



(21) 申請案號：107135292

(22) 申請日：中華民國 107 (2018) 年 10 月 05 日

(51) Int. Cl. :

*A61K31/416 (2006.01)**A61K31/437 (2006.01)**A61K31/44 (2006.01)**A61K31/4439(2006.01)**A61K31/496 (2006.01)**A61K31/501 (2006.01)**A61K31/519 (2006.01)**A61K31/53 (2006.01)**A61K31/5377(2006.01)**A61K31/713 (2006.01)**A61P21/00 (2006.01)*

(30) 優先權：2017/10/05

美國

62/568,673

2017/10/05

美國

62/568,754

2018/06/08

美國

62/682,563

2018/06/08

美國

62/682,565

(71) 申請人：美商弗爾康醫療公司 (美國) FULCRUM THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

(72) 發明人：卡凱斯 安琪拉 CACACE, ANGELA MARIE (US)；羅佳斯 路易斯 ROJAS SOTO,

LUIS GUSTAVO ALEJANDRO (CL)；湯普森 羅林 THOMPSON, LORIN A.

(US)；瓦勒斯 歐文 WALLACE, OWEN BRENDAN (US)

(74) 代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：120 項 圖式數：18 共 506 頁

(54) 名稱

P 3 8 激酶抑制劑減少 D U X 4 及下游基因表現以供治療 F S H D

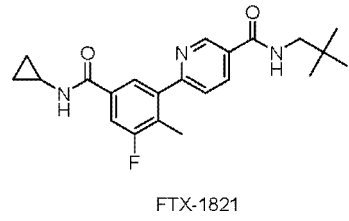
P38 KINASE INHIBITORS REDUCE DUX4 AND DOWNSTREAM GENE EXPRESSION FOR THE TREATMENT OF FSHD

(57) 摘要

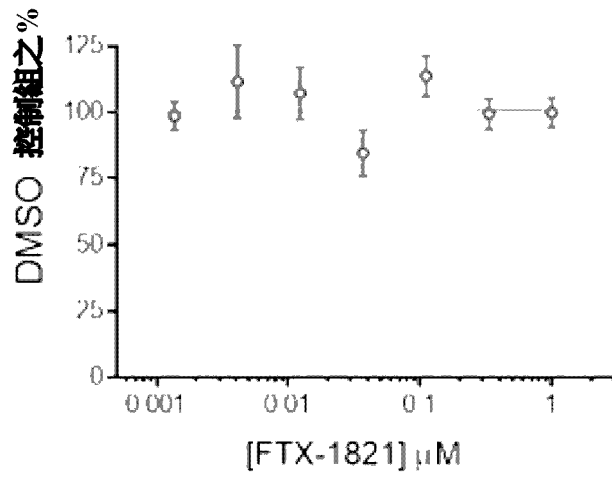
本揭露係關於方法及包括下述之組成物：調節 DUX4 與下游基因(包括，但不限於：ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、或 ZNF280A)表現之 p38 激酶抑制劑及劑。揭露有用於治療與異常 DUX4 及下游基因表現相關之疾病(例如：顏面肩胛肱骨型肌肉失養症)的方法。

The disclosure relates to methods and compositions including p38 kinase inhibitors and agents that regulate expression of DUX4 and downstream genes including but not restricted to ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15, or ZNF280A. Methods useful for treating a disease associated with abnormal DUX4 and downstream gene expression (e.g., Fascioscapulohumeral muscular dystrophy) are disclosed.

指定代表圖：



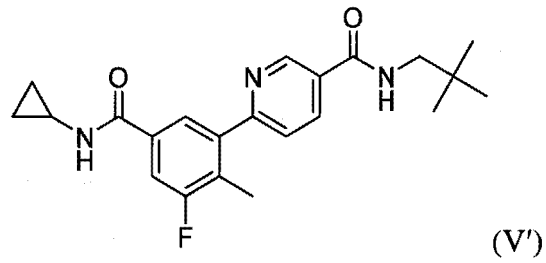
FTX-1821 之後在 MHC+ 肌管中細胞核之量化



【圖8B】

特徵化學式：

式 V'



## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

P 3 8 激酶抑制劑減少 D U X 4 及下游基因表現以供治療 F S H D

### 【英文發明名稱】

P38 KINASE INHIBITORS REDUCE DUX4 AND DOWNSTREAM GENE EXPRESSION FOR THE TREATMENT OF FSHD

### 相關申請案

【0001】此申請案主張2017年10月5日申請的U.S.臨時申請案第62/568,673號；2017年10月5日申請的U.S.臨時申請案第62/568,754號；2018年6月8日申請的U.S.臨時申請案第62/682,563號；以及2018年6月8日申請的U.S.臨時申請案第62/682,565號之優先權；其所有整體以引用方式併入本文。

### 【技術領域】

【0002】本發明係關於抑制p38激酶以減少DUX4及下游基因與蛋白質表現以及治療與DUX4相關之疾病之方法。

### 【先前技術】

【0003】肌肉萎縮症(MD)為一組超過30個不同基因

的疾病，特徵在於控制運動的骨骼肌漸進的虛弱及退化。一些形式的MD發生在嬰兒期或童年，而其他可能不會出現直到中年或更老。各種MD疾病不同之處在於肌肉虛弱的分布及程度(一些形式的MD亦影響心肌)、發病的年紀、進展速度、以及遺傳模式。

【0004】顏面肩胛肱骨型肌肉失養症(FSHD)為第三種最常見形式的肌肉萎縮症且影響全球大約1/15,000人次。FSHD由基因突變造成，導致DUX4基因表觀遺傳去抑制，這使得這種疾病在肌肉萎縮症中獨樹一幟。FSHD的主要表現是臉部、肩帶、上臂、以及軀體肌肉的虛弱及消耗，以及在更嚴重的案例中，影響下肢。

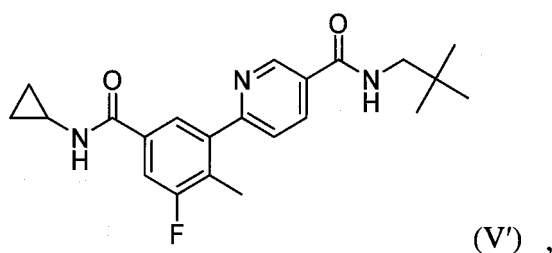
【0005】與FSHD相關之基因突變導致D4Z4染色質結構部分解壓縮且由此導致的壓制骨骼肌中由D4Z4單元編碼的轉錄因子DUX4失敗。FSHD1，代表約95%的FSHD病例報告，為與染色體4q35次端粒(subtelomeric)區域中的大形附隨體(macrosatellite)D4Z4重複缺失相關，留下1-10個D4Z4重複(在Tawil等人，2014評論)。FSHD2為在染色體18上含染色體的結構維持彈性鉸鏈結構域1基因(Structural Maintenance Of Chromosomes Flexible Hinge Domain Containing 1, SMCHD1)之突變造成(van der Maarel等人，2007評論)。FSHD1及FSHD2突變兩者導致在4q35 D4Z4重複陣列喪失抑制，使得在肌肉中雙同源異形匣4(DUX4)之全長形式，mRNA(DUX4-fl)(其編碼雙同源異形匣4(DUX4)轉錄因子)的異常轉錄(Tawil等人，2014)。發現與FSHD相關之DUX4-fl

RNA異型體僅在3'非轉譯區變化且沒有確定的功能區別。

【0006】雖然非類固醇類抗發炎藥物常處方來改善舒適性和活動性，目前還沒有可以停止或逆轉FSHD影響的獲准治療。因此，顯然本領域中需要新方法減少DUX4，例如，DUX4-fl mRNA及/或DUX4蛋白質之表現量，例如，以治療FSHD及其他疾病。本發明符合此需求。

### 【發明內容】

【0007】於一態樣中，提供治療對p38激酶抑制有反應的失調之方法。方法包括投予到有其需要之個體有效量之式V'的p38激酶抑制劑：

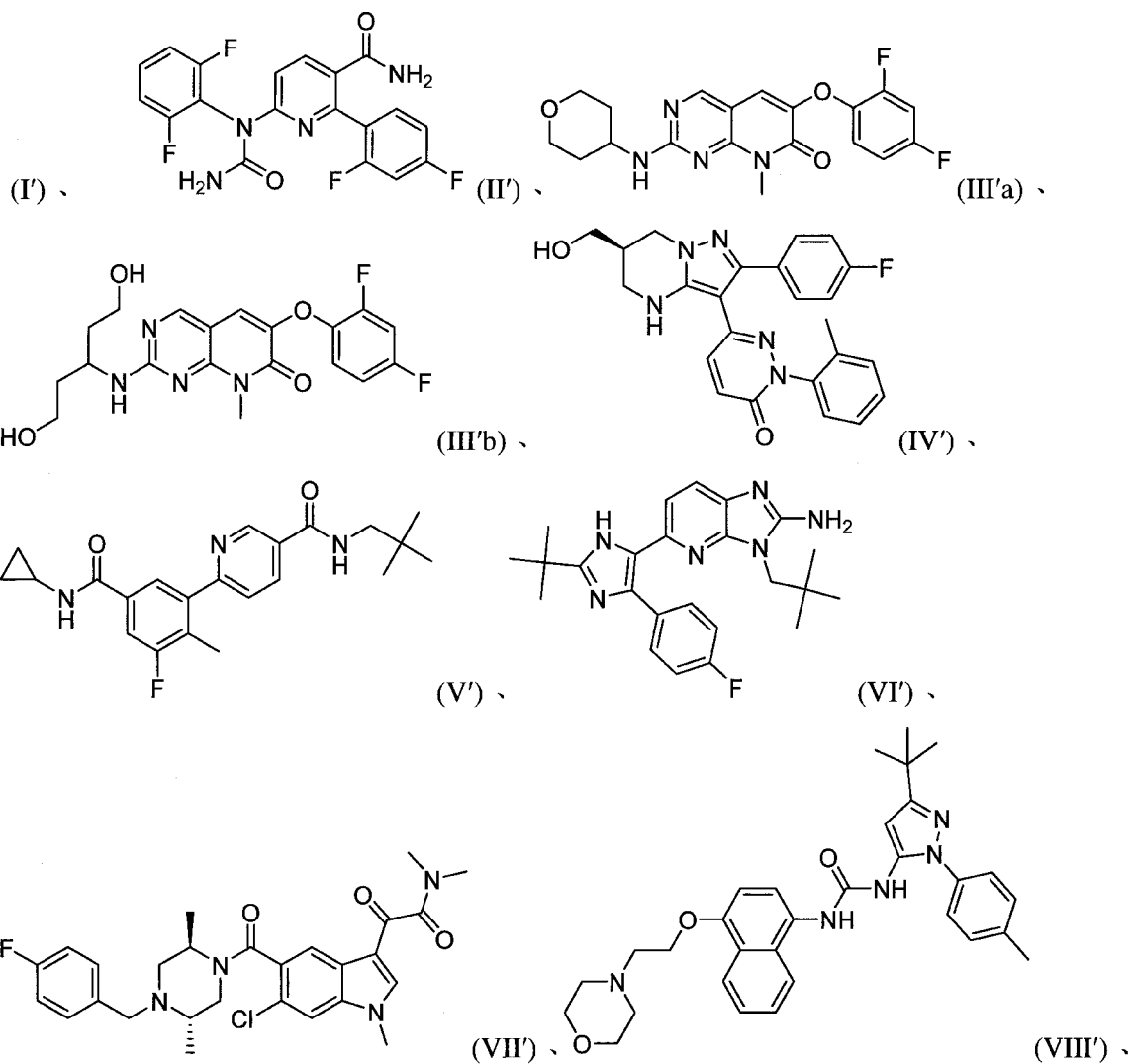


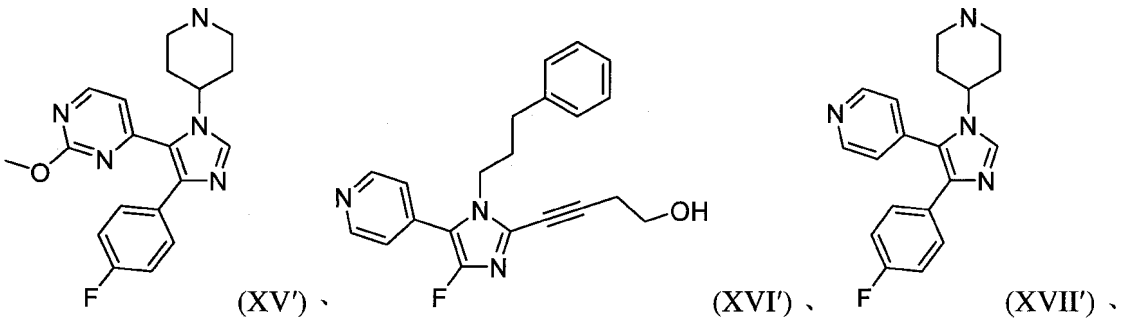
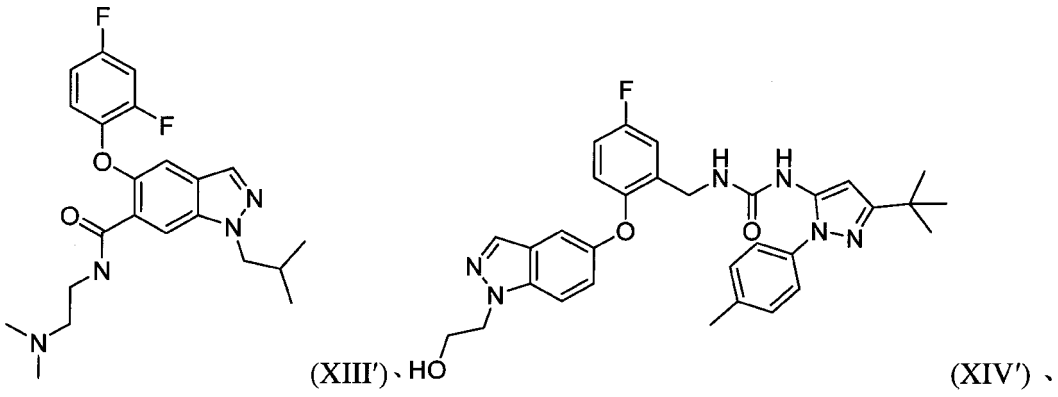
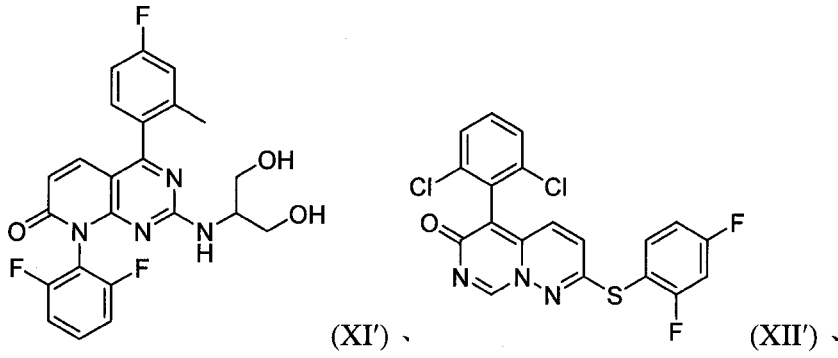
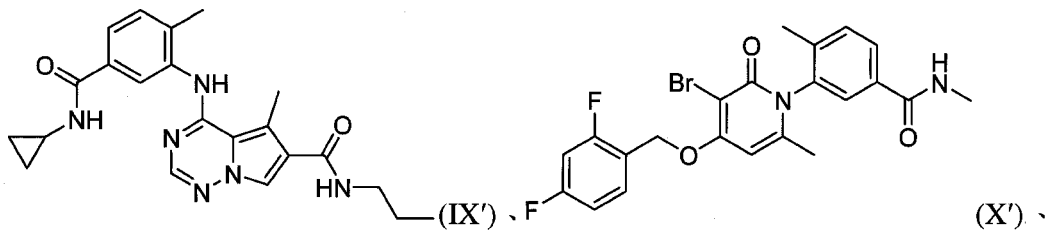
或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。方法包括治療與DUX4基因表現相關的失調，其中，以p38激酶抑制劑抑制p38激酶可減少個體細胞中DUX4表現量及/或一或多個下游基因的表現。

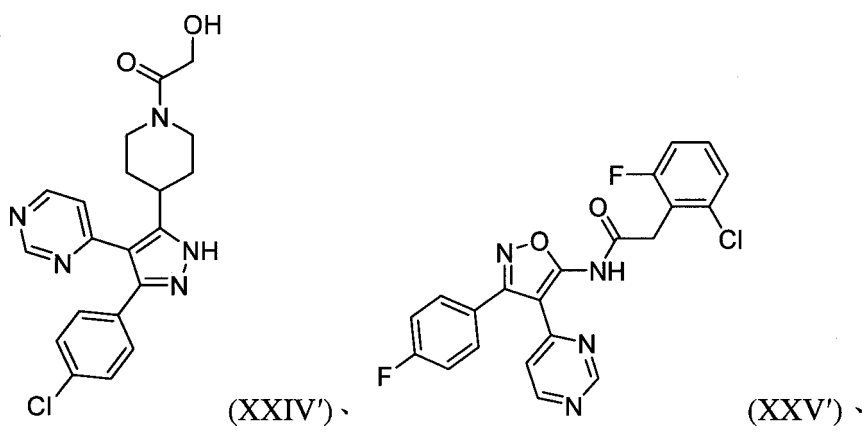
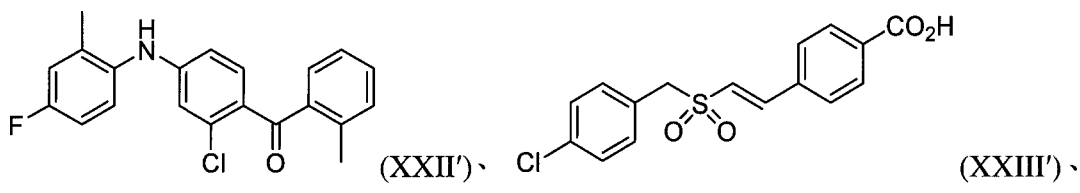
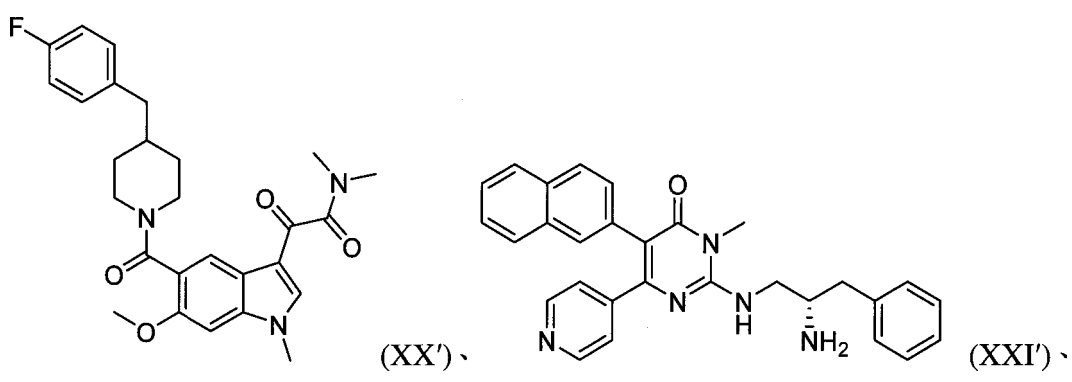
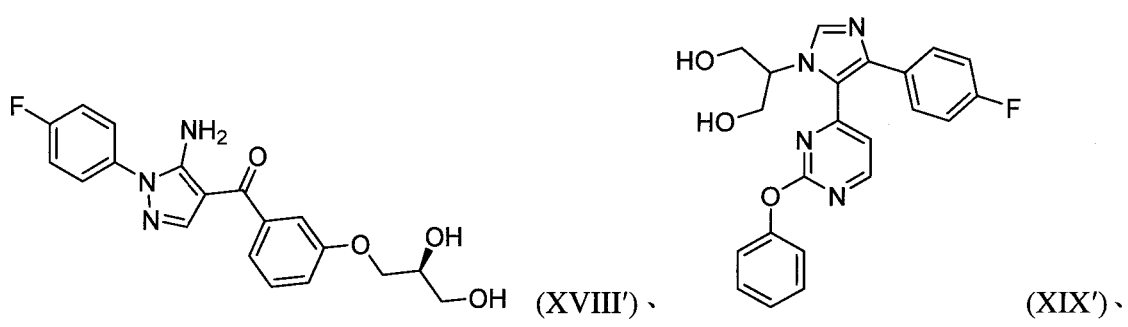
【0008】於另一態樣中，提供治療顏面肩胛肱骨型肌肉失養症(FSHD)之方法。方法包括投予到有其需要之個體有效量之式V'的p38激酶抑制劑、或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可

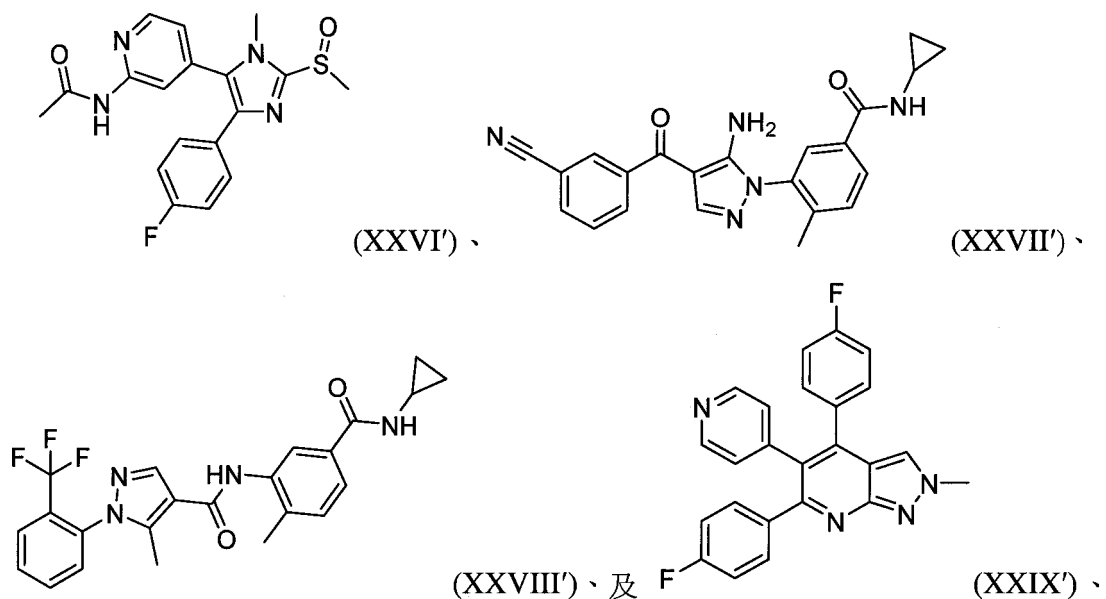
接受之鹽。

【0009】於一態樣中，提供治療對 p38 激酶抑制有反應的失調之方法。方法包括投予到有其需要之個體有效量之選自下述式 I' 至 XXIX' 之一或多個的 p38 激酶抑制劑：









或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。方法包括治療與 DUX4 基因表現相關的失調，其中，以 p38 激酶抑制劑抑制 p38 激酶可減少個體細胞中 DUX4 表現量及 / 或一或多個下游基因之表現。

【0010】於另一態樣中，提供治療顏面肩胛肱骨型肌肉失養症 (FSHD) 之方法。方法包括投予到有其需要之個體有效量之選自式 I' 至 XXIX' 之一或多個的 p38 激酶抑制劑、或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0011】於一態樣中，提供治療對 p38 激酶抑制有反應的失調之方法。方法包括投予到有其需要之個體有效量之選自式 I 至 XIII (本文所述類別 I 至 XIII) 之一或多個的 p38 激酶抑制劑、或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。方法包括

治療與 DUX4 基因表現相關的失調，其中，以 p38 激酶抑制劑抑制 p38 激酶可減少個體細胞中 DUX4 表現量及 / 或一或多個下游基因之表現。

**【0012】** 於另一態樣中，提供治療顏面肩胛肱骨型肌肉失養症 (FSHD) 之方法。方法包括投予到有其需要之個體有效量之選自式 I 至 XIII (本文所述類別 I 至 XIII) 之一或多個的 p38 激酶抑制劑、或其立體異構物、其富合同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

**【0013】** 於一態樣中，提供治療對 p38 激酶抑制有反應的失調之方法。方法包括投予到有其需要之個體有效量之 p38 激酶抑制劑、或其立體異構物、其富合同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。方法包括治療與 DUX4 基因表現相關的失調，其中，以 p38 激酶抑制劑抑制 p38 激酶可減少個體細胞中 DUX4 表現量及 / 或一或多個下游基因之表現。

**【0014】** 在數個具體實施例中，提供治療顏面肩胛肱骨型肌肉失養症 (FSHD) 之方法。方法包括投予到有其需要之個體有效量之本文所述的 p38 激酶抑制劑、或其立體異構物、其富合同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

### **【圖式簡單說明】**

**【0015】** 圖 1A 及 1B 顯示在 FSHD 肌管中 DUX4 蛋白質與 RNA 之表現。圖 1A 包括 FSHD 肌管使用結合 DUX4 蛋白質

及/或 DAPI(偵測細胞核)的抗體染色的顯微圖。成熟 FSHD 肌管在培養中顯示肌動蛋白條紋(未顯示)且在分化之肌管中包含的分離細胞核組表現 DUX4 蛋白質(圖 1A)。圖 1B 為顯示在 FSHD 肌管與來自同源野生型(健康)控制組的肌管中 DUX4 mRNA 相對表現之圖。

【0016】圖 2 為顯示在以 DMSO 處理的野生型肌管、或以 FTX-2 或 DMSO 處理的 FSHD 肌管中所指的 DUX4 調節基因之 mRNA 表現的圖。對於各所指基因，由左至右的條狀物係關於以 DMSO 處理之野生型肌管、以 DMSO 處理之 FSHD 肌管、以及以 FTX-2(DUX4-靶定之 ASO)處理之 FSHD 肌管。

【0017】圖 3A 至 3C 顯示在以 DUX4-靶定之 ASO 處理之 FSHD 肌管中 MBD3L2 mRNA 之減少。如由 qPCR 所測量將 MBD3L2 標準化為 POLR2A mRNA。圖 3A 為顯示分組板(grouped plate)品質管制數據之圖，比較以 DMSO 控制組或 1  $\mu$ M DUX4-靶定之 ASO 處理之 FSHD 肌管的 MBD3L2 表現以及健康正常同源野生型肌管(WT)。圖 3B 為顯示在以不同 DUX4-靶定之 ASO(FTX-2)之稀釋處理的 FSHD 肌管中，MBD3L2 mRNA 表現之劑量依賴性減少的圖。圖 3C 顯示基於板的分析統計，比較在以 DMSO 處理之 FSHD 肌管中與在以 DMSO 處理之 DUX4-靶定之 ASO 或野生型肌管中之 MBD3L2 訊號。

【0018】圖 4A 至 4D 為顯示在以所指 p38 $\alpha$ / $\beta$  抑制劑處理之 FSHD 肌管相對於以 DMSO 控制組處理之 FSHD 肌管的

MBD3L2 mRNA及MYOG mRNA表現量的圖。p38 $\alpha$ / $\beta$ 抑制劑包括SB 239063(圖4A)、VX-702(圖4B)、帕嗎莫德(Pamapimod)(圖4C)、及TAK-715(圖4D)。亦提供抑制劑之結構。

【0019】圖5A及5B顯示來自以帕嗎莫德(Pamapimod)處理之FSHD肌管數據。圖5A為顯示在DUX4-fl mRNA(實心圓圈)及MBD3L2 mRNA(空心圓圈)中劑量依賴性減少之圖。圖5B顯示以DMSO或帕嗎莫德(Pamapimod)處理之FSHD肌管之顯微圖。

【0020】圖6A至6C為顯示在以靶定p38a MAPK14之siRNA(siMAPK14 85與siMAPK14 86；圖6A與圖6B)或以p38a激酶(MAPK14與DUX4 pLAM)Cas9/sgRNA RNP(圖6C)處理之FSHD肌管中相對於非靶定之控制組(NT CTRL)，MAPK14(圖6A)及MBD3L2(圖6B與圖6C)之mRNA量的圖。在圖6C，對於各處理，由左至右顯示的結果分別對應於MBD3L2與MYOG。

【0021】圖7為顯示以增加劑量之FTX-1821(結構顯示)處理之後在FSHD肌管中DUX4蛋白質、MBD3L2 mRNA、以及p-HSP27蛋白質的表現量，作為DMSO控制組治療量的百分比。條狀物代表標準偏差。

【0022】圖8A及8B顯示FTX-1821對肌管形成的影響。圖8A提供以媒劑(DMSO)或所指濃度之FTX-1821處理，以及以抗MHC及DAPI(核染色)的抗體染色之後，獲得的永生FSHD肌管的形態代表性影像。圖8B為顯示在以測試濃度之FTX-1821處理之後，肌管中細胞核的量化的

圖，如MHC染色所定義。條狀物代表三重複的標準偏差。

【0023】圖9A及9B顯示在試管內FSHD肌管中細胞凋亡分析的結果。圖9A提供為活性凋亡蛋白酶-3(作為細胞凋亡之標記)染色或DAPI染色之FSHD肌管顯微圖。細胞凋亡在培養的肌管子集中以零星的方式被檢測到，如左圖中的白色圓圈和右側的放大區域所示。圖9B為顯示以所指濃度之FTX 1821處理的FSHD肌管中活性凋亡蛋白酶-3訊號量化的圖。

【0024】圖10A及10B說明由FTX-1821在FSHD肌管中辨識下調節基因。圖10A為熱圖，其說明藉由RNA-seq譜分析(RNA-seq profiling)鑑定的差異表現的基因。對各條件的三重複經由RNA-seq分析且根據指示的變化方向和強度聚集基因。顏色條狀物表示觀察到的標準化變化，例如，在僅以DMSO處理的樣本中富含由FTX-1821下調節之基因。下調節之基因列於圖10A。圖10B為顯示在以FTX-1821處理、在以媒劑控制組DMSO處理之野生型細胞、以DMSO處理之FSHD細胞、或以FTX-1821處理之FSHD細胞之後經下調節的DUX4目標基因之標準化表現量讀值的圖。

【0025】圖11為在以DMSO媒劑控制組、FTX-1821或FTX-839所指的處理之後，在源自四種不同FSHD患者肌原細胞株(FTCE-016、-020、-197、-196)及二種野生型(WT)控制組株的肌管中，通過qXT-PCR顯示DUX4目標基因的mRNA表現量，MBD3L2(標準化至POLR2A)的圖。

【0026】圖 12A 及 12B 提供各種 p38 激酶抑制劑的資訊。圖 12A 為摘要對所指 p38 $\alpha$  與  $\beta$  抑制劑之藥理學的數據表，包括減少 FSHD 細胞中 MBD3L2 表現的 IC<sub>50</sub>。顯示可比較之 MBD3L2 IC<sub>50</sub> 值，表示在經報導具有類似酵素潛力的廣泛 p38 $\alpha$  與  $\beta$  抑制劑的結構組中，在 FSHD 肌管中 DUX4 下游基因表現的抑制。這些數據表示在 DUX4 目標基因，MBD3L2，p38 抑制結果，減少 IC<sub>50</sub> 值在 ~6 至 68 nM 之範圍。圖 12B 提供列於圖 12A 的 p38 激酶抑制劑之化合物結構。

【0027】圖 13 為應用於「在盤中的臨床試驗」的各種細胞株表格，這顯示基因型的多樣性，且包括初代及永生化株，以及 FSHD1 與 FSHD2 患者株。

【0028】圖 14A 及 14B 為顯示以 FTX-1821、FTX-839、或 DMSO 媒劑控制組處理之後，在 9 位 FSHD1 及 3 位 FSHD2 患者肌管中測定(列於表 2，圖 14B 僅包含 2 個 FSHD2 細胞株)，標準化至 POLR2A 的 MBD3L2 mRNA 表現(藉由 qRT-PCR)(圖 14A)及藉由經切割的凋亡蛋白酶 -3 所測得的細胞凋亡(圖 14B)的圖。

【0029】圖 15 為顯示口服投予 0.3 mg/kg FTX-1821 後，大鼠中血漿暴露、斜方肌肌肉暴露和 p38 目標接合(磷酸化 -p38 $\alpha$ ：總 p38 $\alpha$  比)的時間過程圖。

【0030】圖 16 為顯示在 A4 與 C6 異種移植 TA 肌肉中之 MBD3L2 mRNA 量的圖。

【0031】圖 17 為顯示以媒劑控制組或 p38 激酶抑制

劑，FTX-2865處理之後，小鼠斜方肌肌肉中磷/總MC2比的圖。

【0032】圖18為顯示以媒劑控制組或p38抑制劑，FTX-2865處理之後，在C6異種移植TA肌肉中MBD3L2 mRNA量的圖。

### 【實施方式】

【0033】本發明為部分基於發現抑制p38激酶，例如，p38- $\alpha$ ，導致DUX4及DUX4調節的下游基因的減少表現。因此，本發明包括關於使用p38抑制劑例如，p38- $\alpha$  (單獨或與另一劑組合)之方法與組成物，以例如，在治療或預防與異常DUX4表現相關的疾病，諸如FSHD，一種肌肉萎縮症中減少DUX4及/或其下游目標基因任一之表現及/或活性量。

【0034】肌肉萎縮症是一組多樣的基因疾病，導致身體肌肉的漸進性虛弱。一些類型的肌肉萎縮症會在兒童早期出現症狀，而其他類型將出現在成年期。不同肌肉群組亦可能受到影響，視肌肉萎縮症的類型。見例如，Isin Dalkilic及Louis M Kunkel。已知近30個基因會產生各種形式的肌肉萎縮症，其不同之處在於發病年齡、嚴重程度以及受影響的肌肉群組。每年辨識的基因數量增加，增加了我們的了解，並揭示了這些疾病發病機制的整體複雜性。

【0035】例如，二種常見肌肉萎縮症-Duchenne肌肉萎縮症(DMD)與面肩臂萎縮(FSHD)-被認為是具有一些共

同特徵的獨特疾病。DMD和FSHD之間的相似之處包括兩者都是基因疾病，且症狀包括有肌肉虛弱的肌肉損失，導致殘疾(因此DMD與FSHD兩者被分類為肌肉萎縮症的大類，其意指肌肉退化)。然而，DMD和FSHD具有非常不同的病因和疾病診斷(在DMD之肌肉萎縮蛋白損失vs在FSHD之DUX4-肌毒素(myotoxin)表現)。例如，在DMD中，在DMD基因突變(已知>2000)導致功能失調或缺失肌肉萎縮蛋白。在FSHD中，疾病是因為過度表現DUX4基因在肌肉組織中；不是因為在基因點突變(當在DUX4基因中D4Z4重複數目為介於1至8，或當在其他靜默結構中藉由突變而在D4Z4喪失抑制時，表現DUX4蛋白質)。其他差異包括FSHD中只有牽涉骨骼肌，而骨骼肌和心肌在DMD中都受到影響；在DMD而不是FSHD牽涉橫膈膜；一般而言，在DMD中有兒童期發病，但在FSHD中有成人/青少年發病；並且在DMD中發病伴隨動態涉與，但在FSHD中發病伴隨面部和近端手臂/肩部。另一個重要的區別是，在DMD中對類固醇有反應，但在FSHD沒有。此外，批准的DMD治療(Exondys-51在美國；Ataluren在歐盟)對FSHD沒有任何影響。最後，在DMD中只有男性受到影響，而在FSHD中男女同等牽涉。

**【0036】**FSHD也有一種不尋常的病理，以及它在肌肉萎縮症中的獨特性，因為它的發展需要基因和表觀遺傳條件。基因條件是存在完整的DUX4基因。DUX4基因為正常表現在生殖細胞系及早期胚胎細胞之反轉基因

(retrogene)，但其在成人組織受到D4Z4重複誘導的靜默抑制 (Ehrlich及 Lacey，2012)。各D4Z4元素包含啟動子及DUX4 ORF，但缺乏多腺核苷酸化訊號(PAS)，導致快速的DUX4 mRNA降解。相較之下，在4qA許可對偶基因上遠端D4Z4單元中起始的轉錄本延伸到重複陣列外，且到達毗鄰pLAM序列中的PAS(在Tawil等人，2011；Himeda等人，2015中評論)。所得的多腺核苷酸尾穩定DUX4 mRNA且允許其轉譯為蛋白質(正常不會表現在健康肌肉且對骨骼肌功能有毒)。二種增強子，DUX4肌原性增強子1(DME1)與DME2(其啟動DUX4-f1表現在骨骼肌細胞)已被描述調節FSHD中之DUX4-f1表現(Himeda等人，2014)。

**【0037】**FSHD1、FSHD2及早期發展階段與生殖系列形成階段似乎賦予D4Z4染色質轉錄許可構形。此由組蛋白修飾改變，在FSHD1中部分但可變的D4Z4低甲基化，以及在FSHD2中更廣泛的低甲基化(Himeda等人，2015)而證實。然而，D4Z4低甲基化對這種疾病來說還不夠，因為在患有ICF(免疫缺乏、中節區不穩定及面部異常)之患者(一種罕見、與非相關DNA低甲基化關聯之疾病，其中D4Z4為強烈低甲基化)(OMIM Entry-#614069)中缺乏肌肉萎縮症症狀。

**【0038】**DUX4為同源異形匣轉錄因子蛋白質，且肌肉中表現DUX4誘導轉錄程序，造成下游基因表現及蛋白質產物(正常不在骨骼肌中表現)。例如，DUX4表現導致在FSHD骨骼肌及在轉染細胞中誘導數個生殖系列基因

(Yao等人，2014；Ehrlich與Lacey，2012)。這些新轉錄本中許多表現在FSHD肌肉細胞中，但不在控制組肌肉細胞(Yao等人，2014；Homma等人，2015；Shadle等人，2017；Bosnakovski等人，2014)。由於一些DUX4下游目標基因編碼轉錄因子，所以DUX4病理性活化造成肌肉中大量基因表現去管制級聯反應，其導致疾病(Yao等人，2014；Homma等人，2015；Shadle等人，2017；Bosnakovski等人，2014)。

**【0039】** 肌肉細胞中內源性(FSHD肌纖維中)及強迫的DUX4表現為毒性，造成細胞凋亡及氧化壓力，以及干擾肌肉生成與肌小節功能(Rickard等人，2015；Homma等人，2015；Bosnakovski等人，2014；Tawil等人，2014；Himeda等人，2015)。疾病進展及發病年齡兩者的臨床異質性可部分歸因於導致DUX4轉錄漸進性改變的表觀遺傳不穩定。DNA低甲基化與許可DUX4轉錄之角色的例子在遺傳合併FSHD1和2缺陷的患者中觀察到的高臨床嚴重度(Tawil等人，2014；van der Maarel等人，2007中評論)。異質性亦由D4Z4重複縮短的嚴重性差異來解釋，相較於患有較不嚴重的收縮重複(4-7)的患者，在有較短重複(1-3)的患者中具有更嚴重的表現型且發病在更年輕的年紀。

**【0040】** DUX4現被認為是FSHD的病理學主因，因為此目標基因的活化為FSHD肌肉中的主要分子特徵(Tawil等人，2014；Himeda等人，2015評論)。主要下游目標基因是高度同源的基因家族的成員，其在空間上聚集在染色體上，包括PRAMEF(優先在黑色素瘤表現)、TRIM(含三連模

體)、MBDL(似甲基-CpG鍵結蛋白質)、ZSCAN(含鋅指及SCAN結構域)及RFPL(似ret-指蛋白質)家族(Geng等人, 2012; Yao等人, 2014; Shadle等人, 2017; Ehrlich and Lacey, 2012; Tawil等人, 2014; van der Maarel等人, 2007)。可以使用ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、ZNF280A等做出FSHD和控制組骨骼肌之間的區別(在下列描述, 但不限於Yao等人, 2014; Shadle等人, 2017; Ehrlich與Lacey, 2012)。

**【0041】**篩選帶註釋的化學探針, 以辨識在FSHD肌管中減少DUX4表現的修飾疾病的小分子藥物目標。這些篩選辨識多種抑制p38促分裂原活化的蛋白質激酶 $\alpha$ (MAPK14或p38- $\alpha$ )之化學骨架。如所附實施例中所述, 已顯示使用小干擾RNA(siRNA)技術或用專一性指導RNA(gRNA)(選擇性靶向p38激酶的 $\alpha$ 同功型也減少DUX4和DUX4相關的下游基因在FSHD肌管中的表現)的CRISPR媒介的基因組編輯減弱MAPK14基因。亦發現選擇性p38 $\alpha$ 和 $\beta$ 激酶抑制劑在FSHD肌管中專一性地減少DUX4及其下游基因, 從而影響FSHD疾病過程的核心病理生理學(本文舉例數據)。同樣的實驗表明, p38 $\alpha$ 和 $\beta$ 激酶抑制劑不會影響肌細胞生成素或其他肌原性因子的表現, 也不會影響在FSHD肌管中肌原性融合呈現的肌原細胞的增殖或肌原細胞的分化。這些p38激酶抑制劑小分子減少DUX4及相關下游基因的表現,

從而影響FSHD疾病過程的病理生理學，包括減少凋亡的細胞死亡。預計p38媒介的DUX4減少會影響FSHD中的下游炎症、脂肪浸潤和纖維變性過程。

【0042】由 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 和 $\delta$ 異型體組成的p38 MAPK家族的成員由分離的基因編碼，其在適應壓力和存活所需的細胞反應中起關鍵作用(Whitmarsh 2010；Martin等人，2014；Krementsov等人，2013評論)。在許多炎症疾病中，包括心血管疾病和其他慢性疾病，這些相同的p38 MAPK壓力誘導的訊號可引發適應不良的反應，加劇而不是緩解疾病(Whitmarsh 2010；Martin等人，2014評論W)。確實，在骨骼肌中，各種細胞壓力包括慢性運動、胰島素暴露和內分泌狀態改變、肌原細胞分化成肌細胞、活性氧類以及細胞凋亡都被顯示誘導p38激酶途徑(Keren等人，2006；Zarubin等人，2006)。事實上，p38激酶途徑可以被許多外部刺激活化，包括促炎細胞介質和細胞壓力，導致雙專一性MAPK激酶MKK3和MKK6的活化。MKK3和MKK6的活化，在其活化環中依序磷酸化p38，觸發下游磷酸化事件。這些包括HSP27、MAPKAPK2(MK2)和各種轉錄因子的磷酸化，最終導致細胞核中的轉錄變化。已辨識適量的p38-調節之轉錄本和p38激酶的大量下游效應子(在Cuenda等人，2007與Kyriakis等人2001，Viemann等人2004中所述)。

【0043】來自不同化學骨架的數種抑制p38 $\alpha$  MAPK傳訊途徑的化合物已進入多種(非神經肌肉)適應症的臨床試

驗，包括類風濕性關節炎、慢性阻塞性肺臟疾病、疼痛、心血管疾病、以及癌症。在臨床試驗中抑制 p38 $\alpha$ 和 $\beta$ 已被證明是安全的，但在任何這些適應症中都沒有效果。試管內和活體內藥理學表明 p38 $\alpha$ 靶定接合在這些臨床研究中是穩健的，如藉由 HSP27(間接目標)和 pMK2(直接目標)的磷化的測量減少所證實。

**【0044】** 已知 p38 $\alpha$  MAPK在骨骼肌生物學中起關鍵作用，特別是在消除增殖的肌原細胞分化並隨後融合以形成多核肌管。用 p38 $\alpha$ 抑制劑治療組成性地經歷退化和再生過程的肌肉萎縮症患者不明顯。p38 $\alpha$ 的完全剔除(KO)為胚胎性致命。胚胎拯救允許幼犬在出生後幾天存活並且分離衛星細胞以研究缺乏 p38 $\alpha$ 的肌原性前驅物。完全缺乏 p38 $\alpha$ 的肌原細胞表現顯著較少的關鍵分化基因和顯示嚴重的融合缺陷。P2幼犬的組織學顯示顯著增加循環衛星細胞和左移纖維分佈(Perdiguero等人，2007)。重要的是，成熟肌肉中的 p38 $\alpha$ 的 KO(由 Myl1啟動子驅動的 cre)在早期時間點沒有顯示出缺陷，但是與控制組相比，在6個月大時缺乏 p38 $\alpha$ 的小鼠顯示出顯著更高的再生和第I型纖維，以及更小的纖維分佈(Wissing等人，2014)。這些數據表明 p38 $\alpha$ 的抑制除 FSHD外還會通過獨立於 DUX4表現的機制引發再生中缺乏的疾病中的骨骼肌再生。

**【0045】** 在骨骼肌中，p38在肌肉生成過程中顯示出調節基因表現。已經顯示使用特定的基因敲除和條件敲除方法二者，肌肉生成需要 p38 $\gamma$ (Cuenda等人2007；Kerin等

人 2006；Aouadi 等人 2006)。在成人中，選擇性 p38 抑制劑  $\alpha$  和  $\beta$  避免 p38 $\gamma$  相關的對肌肉生成的影響。

【0046】本揭露發現 p38 在肌肉生成期間被活化，以及通過本文示例的分子(包括 FTX-839、FTX-1821 等)抑制 p38 $\alpha$  和  $\beta$ ，在 FSHD 肌管中極度地減少了 DUX4 表現及其下游基因程序(本文示例的數據)。不欲受理論束縛，p38 $\alpha$  似乎藉由影響對病理 DUX4 表現所需的關鍵肌原性增強子活性，在具有較短重複(FSHD1)或 SMCHD1 突變(FSHD2)的突變 D4Z4 基因座程度或當 FSHD 患者肌肉中藉由其他機制喪失抑制時，直接調節 DUX4 表現。這是一種來自以往臨床研究的分化之機制，其在細胞質中靶定 p38 的功能並且在多種疾病包括類風濕性關節炎、疼痛、抑鬱、慢性阻塞性肺臟疾病、以及心血管疾病中未顯示效力。p38 抑制劑從未在臨床上為 FSHD 進行過探討。

## 定義

【0047】如在此說明書及隨附的申請專利範圍中所用，除非內容另有明確規定，否則單數形式「一(a、an)」和「該」包括複數參考物。

【0048】如在本說明書中所使用的，術語「及/或」在此揭露中用於指「及」或「或」，除非另有所指。

【0049】在整個說明書中，除非上下文另有要求，否則單詞「包含(comprise)」，或變體諸如「包含(comprises)」或「包含(comprising)」將被理解為暗示包含所述元素或

整數或元素或整數組但不排除任何其他元素或整數或元素或整數組。

**【0050】** 如在此申請案中所使用的，術語「約」和「大約」用作等同物。此申請中使用或不使用約/大約的任何數字旨在涵蓋發明所屬技術領域中具有通常知識者所理解的任何正常波動。在某些具體實施例中，術語「大約」或「約」是指落在沿所述參考值的任一方位(大於或小於)之 25%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或更小的值範圍，除非另有說明或從上下文中顯而易見(除了此類數字超過可能值的100%)。

**【0051】** 「投予」本文係指導入劑或組成物到個體或將劑或組成物與細胞及/或組織接觸。

**【0052】** 疾病的「治療」或「治療」包括：(1)預防疾病，即導致疾病的臨床症狀不再發展在可能暴露於或易患疾病但尚未經歷或顯示疾病症狀的哺乳動物中；(2)抑制疾病，即阻止或減少疾病的發展或其臨床症狀；或(3)緩解疾病，即引起疾病或其臨床症狀的消退。

**【0053】** 「治療有效量」是指當投予到哺乳動物治療疾病時足以實現此疾病治療的化合物的量。「治療有效量」將根據待治療的哺乳動物的化合物、疾病及其嚴重程度和年齡、體重等而變化。

**【0054】** 本發明的某些化合物可以以立體異構的形式存在(例如它們可以含有一個或多個不對稱碳原子或可以

呈現出順式-反式異構性)。一些化合物可包括一個以上的不對稱碳原子。「立體異構物」是指不同之處在於關於一個或多個不對稱碳原子的定向(R/S)的化合物，或者不同之處在於關於雙鍵的定向(順式：反式)。術語立體異構物也可以包括構型異構，其在關於單鍵的受阻旋轉中產生，例如，在具有經取代之聯苯部分的化合物中。「鏡像異構物」是指為另一種化合物的鏡像的化合物，即相對於另一種化合物，鏡像異構物的所有不對稱碳原子以相反的定向(R/S)存在。「非鏡像異構物」是指不是另一種化合物的鏡像的化合物，但包括相對於其他化合物以相反定向(R/S)存在的一個或多個不對稱碳原子。本發明的具體實施例可以包括立體異構體的混合物，或者可以包括單一立體異構物。單一鏡像異構物或非鏡像異構物可以從手性試劑或藉由立體選擇性或立體特異性合成技術開始製備。或者，可通過標準手性層析或結晶技術從混合物中單離單一鏡像異構物或非鏡像異構物。

**【0055】**「同位素富含」指的是一種化合物，其中一個或多個原子富含超過其天然豐度的同位素。例如，氘的天然豐度為0.015%。發明所屬技術領域中具有通常知識者認識到，在所有具有H原子的化學化合物中，H原子實際上表示H和D的混合物，有約0.015%為D。同位素富含化合物可具有一種或多種特定化學位置，其中，H/D比率大於0.015%。富合同位素之化合物可稱為同位素標記。

**【0056】**「溶劑合物」是指具有一個或多個溶劑分子

的化合物的聚集體-由溶質和溶劑形成的可變化學計量的錯合物。用於本發明目的的這些溶劑可能不會干擾溶質的生物活性。合適溶劑的例子包括水、甲醇、乙醇和乙酸。較佳使用的溶劑是醫藥上可接受的溶劑。合適的醫藥上可接受的溶劑的例子包括水、乙醇和乙酸。所有這些溶劑化合物都包括在本發明的範圍內。例如，本文所述的任何溶劑化合物中的溶劑可包括水。

**【0057】** 「前藥」是指可以在生理條件下或通過溶劑分解轉化為特定化合物或此化合物的醫藥上可接受鹽的化合物。

**【0058】** 「醫藥上可接受之鹽」指保留指定化合物的游離酸和鹼的生物有效性且不具有生物學或其他方面非所欲的鹽。本發明的化合物可以具有足夠的酸性、足夠的鹼性或兩種功能性基團，以及相應地與許多無機或有機鹼，以及無機和有機酸中的任何一種反應，以形成醫藥上可接受之鹽。醫藥上可接受之鹽的例子包括藉由本發明化合物與礦物或有機酸或無機鹼反應而製備的那些鹽。例如，本發明之鹽包括，但不限於：硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、磷酸鹽、單氫磷酸鹽、二氫磷酸鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸鹽、丙酸鹽、癸酸鹽、辛酸鹽、丙烯酸鹽、甲酸鹽、異丁酸鹽、己酸鹽、庚酸鹽、丙炔酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、丁炔-1,4-二油酸鹽、己炔-1,6-二油酸

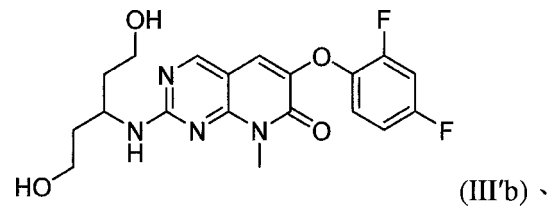
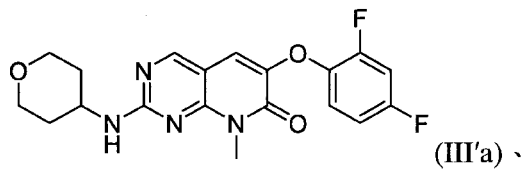
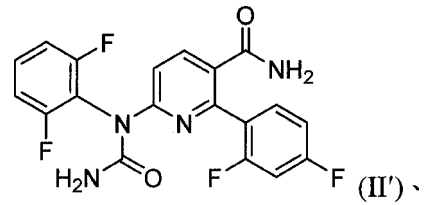
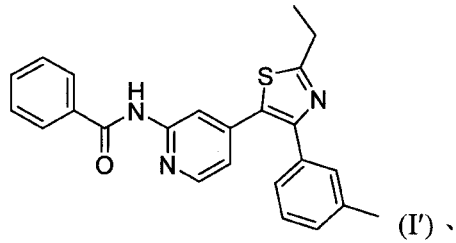
鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、苯甲酸甲酯、二硝基甲酸鹽 (dinitro-menzoate)、羥苯甲酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、磺酸鹽、二甲苯磺酸鹽、苯乙酸鹽、苯基丙酸鹽、苯基丁酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、 $\gamma$ -羥基丁酸鹽、乙醇酸鹽、酒石酸鹽、甲烷磺酸鹽、丙烷磺酸鹽、萘-1-磺酸鹽、萘-2-磺酸鹽、以及苯乙醇酸鹽。例如，本發明之鹽包括，但不限於：乙酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、硫酸氫鹽、酒石酸氫鹽、硼酸鹽、溴化物、依地酸鈣、Camsylate、碳酸鹽、氯化物、克拉維酸鹽 (Clavulanate)、檸檬酸鹽、二氫氯化物、依地酸鹽、乙二磺酸鹽、硫酸月桂酯、乙磺酸鹽 (Esylate)、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽 (Glucaptate)、葡萄糖酸鹽、麩胺酸鹽、乙醇醯基苯砷酸鹽 (Glycollylarsanilate)、己基間苯二酚鹽 (己基 resorcinolate)、海巴明 (Hydrabamine)、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、羥基萘甲酸鹽、碘化物、羥乙磺酸鹽 (isethionate)、乳酸鹽、乳糖酸鹽 (Lactobionate)、月桂酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、苯乙醇酸鹽、甲磺酸鹽、甲基溴、甲基硝酸鹽、甲基硫酸鹽、順丁烯二酸單鉀、黏液酸鹽 (Mucate)、萘磺酸鹽 (Napsylate)、硝酸鹽、N-甲基還原葡萄糖胺、草酸鹽、Parnoate (Embonate)、棕櫚酸鹽、泛酸鹽、磷酸鹽/二磷酸鹽、多半乳糖醛酸鹽 (Poly 半乳糖醛酸鹽 (galacturonate))、鉀、水楊酸鹽、鈉、硬脂酸鹽、亞乙酸鹽、琥珀酸鹽、丹寧酸、酒石酸鹽、綠茶鹼鹽 (Teoclolate)、甲苯磺酸鹽、三乙碘化物 (Triethiodide)、三

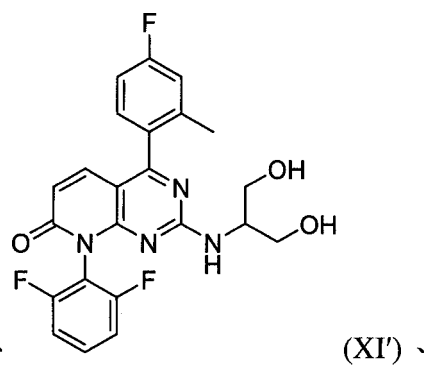
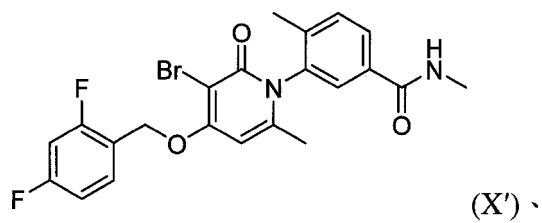
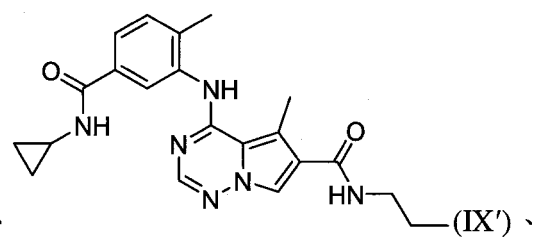
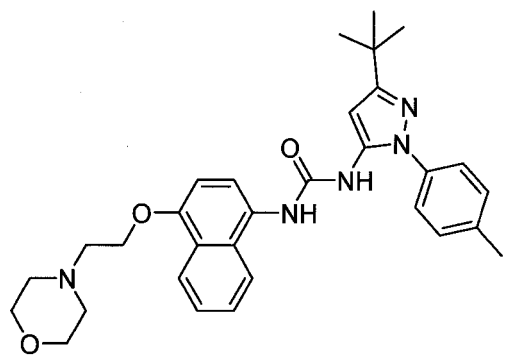
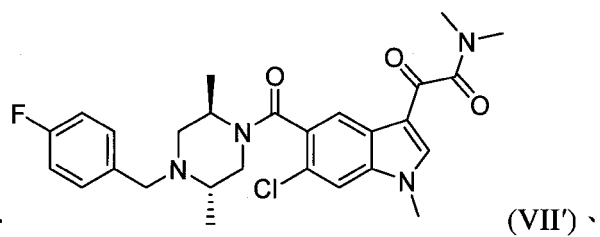
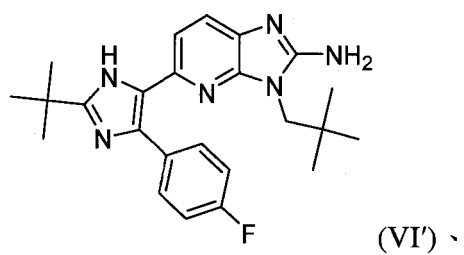
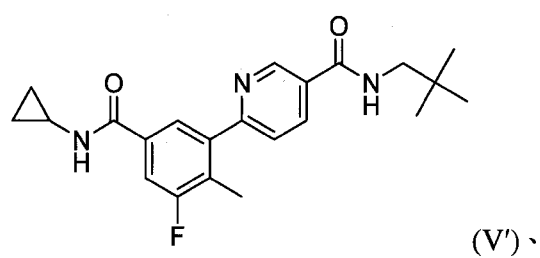
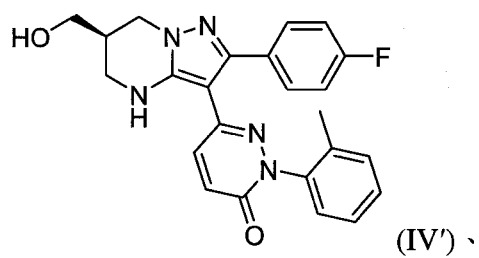
甲基銨和戊酸鹽。例如，本發明之鹽包括、但不限於：鹽酸、硫酸、磷酸、二磷、氫溴酸、以及硝酸或有機酸諸如甲酸、檸檬酸、蘋果酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、琥珀酸、乙酸、乳酸、甲烷磺酸、對甲苯磺酸、2-羥基乙基磺酸、水楊酸和硬脂酸之鹽。同樣地、醫藥上可接受陽離子包括但不限於鈉、鉀、鈣、鋁、鋰和銨。例如，本發明之鹽包括，但不限於：鹼金屬鹽：鈉鹽、鉀鹽等；鹼土金屬鹽：鈣鹽、鎂鹽、鋇鹽等；鋁鹽等。作為具有有機鹼的鹽的合適例子，例如，存在具有三甲基胺、三乙基胺、吡啶、甲基吡啶、2,6-二甲吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、環己胺、二環己胺、N、N'-二苄基乙二胺等的鹽。作為具有無機酸的鹽的合適例子，例如，存在具有鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等的鹽。作為具有有機酸的鹽的合適例子，例如，存在具有甲酸、乙酸、三氟乙酸、鄰苯二甲酸、反丁烯二酸、草酸、酒石酸、順丁烯二酸、檸檬酸、琥珀酸、蘋果酸、甲烷磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸等的鹽。作為具有鹼性胺基酸的鹽的合適例子，例如，存在具有精胺酸、離胺酸、鳥胺酸等的鹽。作為具有酸性胺基酸的鹽的合適例子，例如，存在具有天門冬胺酸、麩胺酸等的鹽。

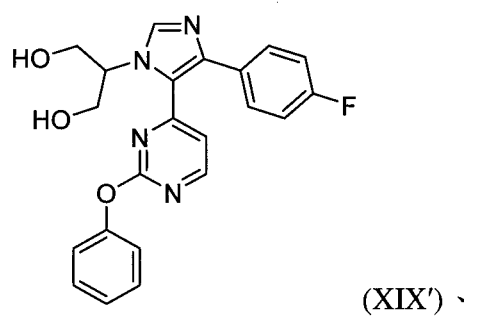
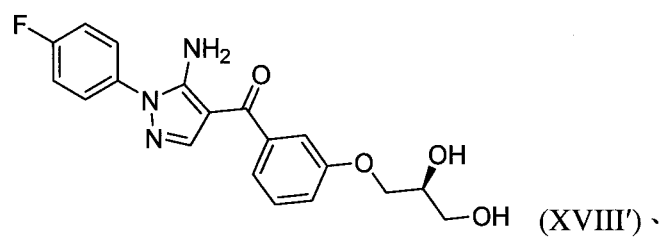
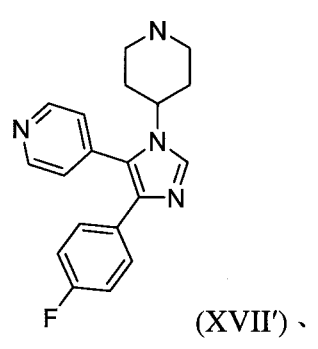
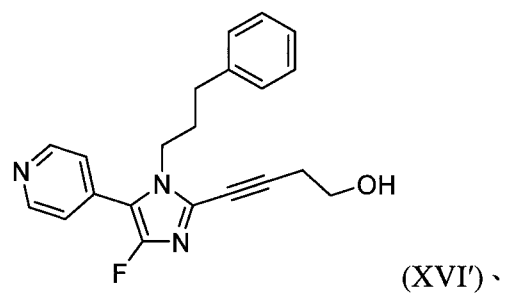
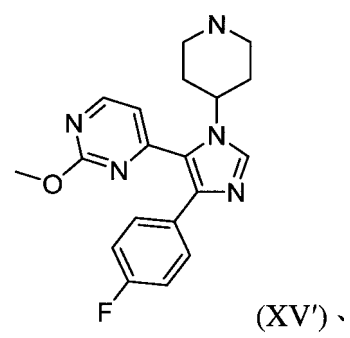
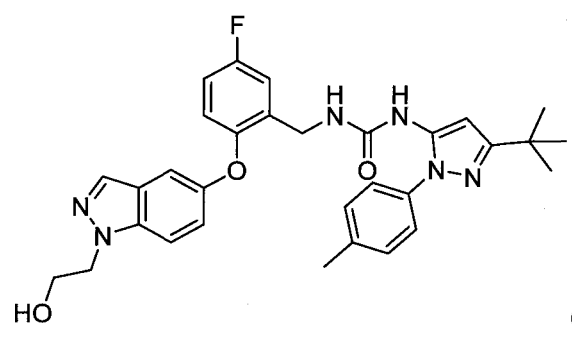
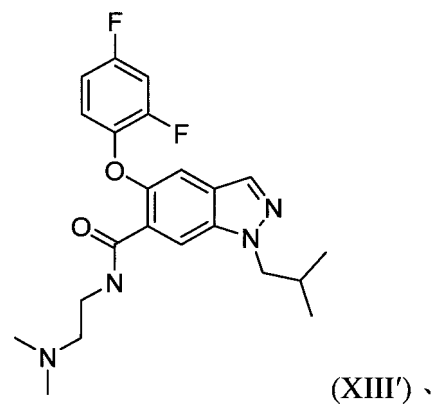
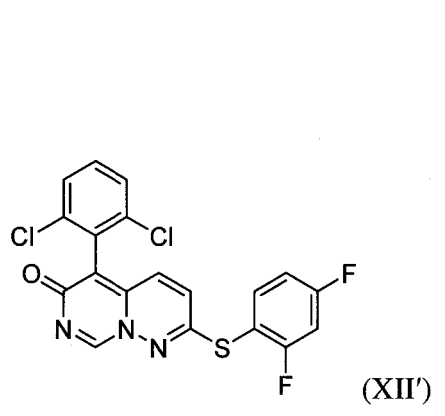
## 使用方法

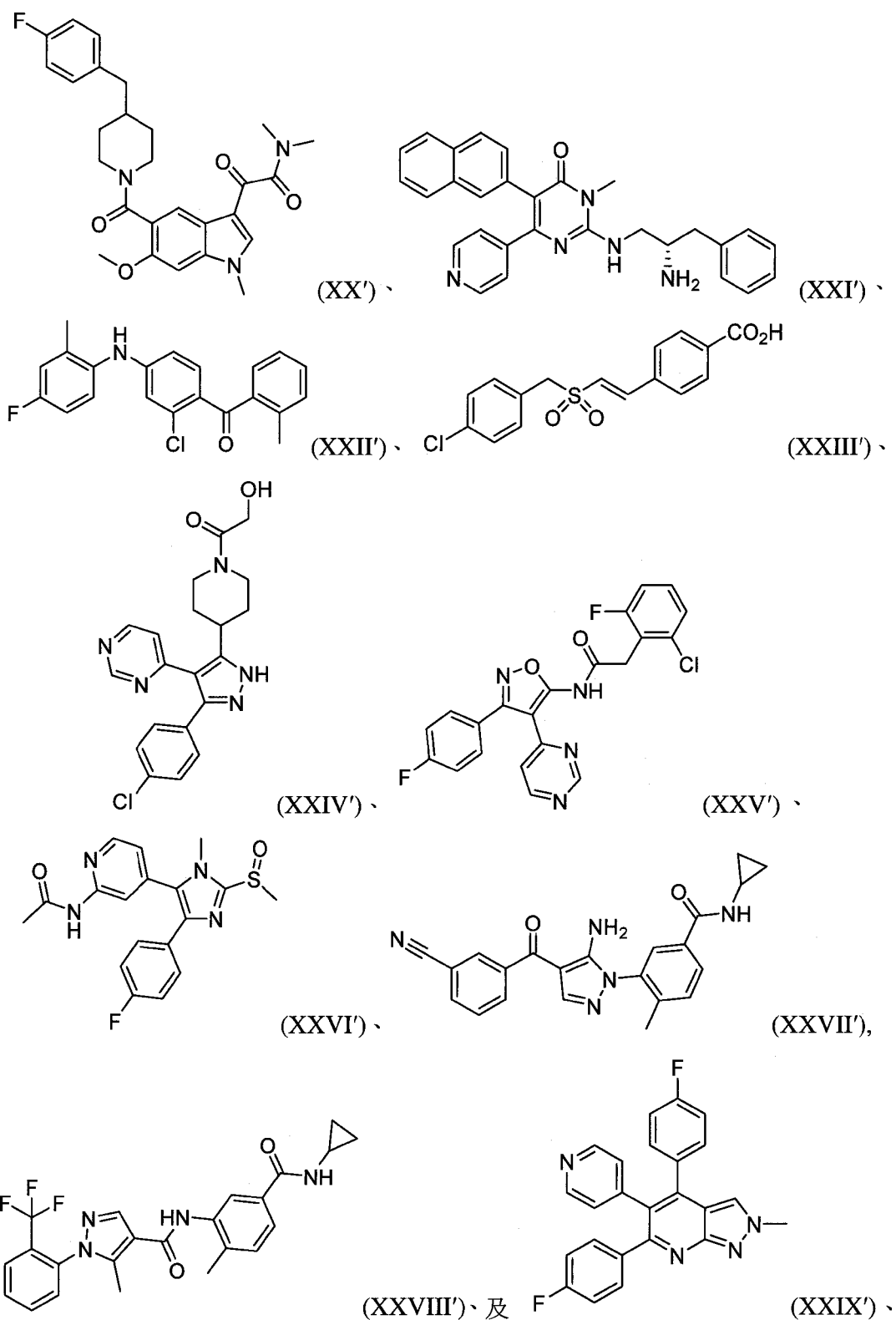
**【0059】** 在數個具體實施例中，提供一種治療對p38激酶抑制有反應的失調之方法。方法可包括投予到有其需

要之個體有效量之選自下列式 I' 至 XXIX' 之一或多個的 p38 激酶抑制劑：









或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。方法包括治療與 DUX4 基因表現相關的失調，其中，以 p38 激酶抑制劑抑制

p38激酶可減少個體細胞中DUX4表現量及/或一或多個下游基因之表現。

【0060】在一些具體實施例中，p38激酶抑制劑為選自式I'至XXIX'之化合物、或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0061】在一些具體實施例中，p38激酶抑制劑為選自式I'、II'、III'a、III'b、以及IV'至XIV'、或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0062】在一些具體實施例中，p38激酶抑制劑為選自式I'、II'、IV'-VIII'、以及X'-XIII'、或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0063】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑為式I'之化合物、或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0064】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑為式II'之化合物、或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0065】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑為式IIIa'之化合物、或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0066】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑為式

IIIb'之化合物、或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0067】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑為式IV'之化合物、或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0068】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑為式V'之化合物、或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0069】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑為式VI'之化合物、或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0070】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑為式VII'之化合物、或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0071】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑為式VIII'之化合物、或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0072】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑為式IX'之化合物、或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0073】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑為式X'之化合物、或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0074】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑為式XI'

之化合物、或其立體異構物、其富合同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0075】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑為式XII'之化合物、或其立體異構物、其富合同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0076】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑為式XIII'之化合物、或其立體異構物、其富合同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0077】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑為式XIV'之化合物、或其立體異構物、其富合同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0078】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑為式XV'之化合物、或其立體異構物、其富合同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0079】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑為式XVI'之化合物、或其立體異構物、其富合同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0080】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑為式XVII'之化合物、或其立體異構物、其富合同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0081】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑為式XVIII'之化合物、或其立體異構物、其富合同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0082】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑為式XIX'

之化合物、或其立體異構物、其富合同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0083】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑為式XX'之化合物、或其立體異構物、其富合同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0084】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑為式XXI'之化合物、或其立體異構物、其富合同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0085】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑為式XXII'之化合物、或其立體異構物、其富合同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0086】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑為式XXIII'之化合物、或其立體異構物、其富合同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0087】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑為式XXIV'之化合物、或其立體異構物、其富合同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0088】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑為式XXV'之化合物、或其立體異構物、其富合同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0089】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑為式XXVI'之化合物、或其立體異構物、其富合同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0090】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑為式

XXVII'之化合物、或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0091】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑為式XXVIII'之化合物、或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0092】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑為式XXIX'之化合物、或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0093】在許多具體實施例中，細胞為肌肉細胞。在一些具體實施例中，細胞為終端分化之肌肉細胞。

【0094】在一些具體實施例中，細胞在含染色體的結構維持彈性鉸鏈結構域1(SMCHD1)基因中包括一或多個突變。在一些具體實施例中，細胞可包括至少一非缺失之4qA對偶基因。

【0095】在許多具體實施例中，與控制組細胞中DUX4多肽、或一或多個下游目標基因所編碼之多肽的表現量相比，細胞可包括DUX4多肽、或一或多個下游目標基因所編碼的多肽增加之表現量。

【0096】在許多具體實施例中，DUX4為DUX4全長(DUX4-fl)。

【0097】在一些具體實施例中，細胞可與FSHD相關。

【0098】在一些具體實施例中，失調與DUX4基因表現相關。

**【0099】** 在一些具體實施例中，失調與DUX4基因表現相關且DUX4基因表現可源自在染色體4q35次端粒(subtelomeric)區域中具有少於10個D4Z4重複之個體。在一些具體實施例中，細胞在染色體4q35次端粒(subtelomeric)區域中可包括一或多個大形附隨體(macrosatellite)D4Z4重複之缺失。在其他具體實施例中，細胞在染色體4q35次端粒(subtelomeric)區域中可包括少於7個大形附隨體(macrosatellite)D4Z4重複。

**【0100】** 在一些具體實施例中，細胞在投予p38激酶抑制劑之前，在染色體4q35可包括失調之D4Z4陣列。在一具體實施例中，細胞可包括包含少於11個重複單元的失調之D4Z4陣列。在一些具體實施例中，失調之D4Z4陣列可包括少於11、10、9、8、7、6、5、4、3、或2個重複單元。

**【0101】** 在一些具體實施例中，細胞為肌肉細胞且細胞在投予p38激酶抑制劑之前，在染色體4q35可包括失調之D4Z4陣列。在一具體實施例中，肌肉細胞可包括包含少於11個重複單元的失調之D4Z4陣列。在一些具體實施例中，失調之D4Z4陣列可包括少於11、10、9、8、7、6、5、4、3、或2個重複單元。

**【0102】** 在一些具體實施例中，失調為FSHD。FSHD可包括FSHD1及FSHD2之一或多個。在一具體實施例中，失調為FSHD1。在另一具體實施例中，失調為FSHD2。在一具體實施例中，失調為FSHD1及FSHD2。

【0103】在一具體實施例中，失調為ICF(免疫缺乏、中節區不穩定及面部異常)。

【0104】在一具體實施例中，失調為肌肉萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)。

【0105】在一具體實施例中，失調為包涵體肌病(inclusion body myopathy)(IBM)。

【0106】在一具體實施例中，失調為癌症。癌症可選自Ewing氏肉瘤、軟組織肉瘤、橫紋肌肉瘤，以及成人和兒科B-細胞急性淋巴母細胞白血病。

【0107】在一些具體實施例中，失調可選自：FSHD1、FSHD2、ICF、ALS、IBM、Ewing氏肉瘤、軟組織肉瘤、橫紋肌肉瘤、以及成人和兒科B-細胞急性淋巴母細胞白血病之一或多個。

【0108】在一具體實施例中，依據轉錄活性DUX4的存在，個體經辨識為具有FSHD。在另一具體實施例中，依據肌肉中一或多個下游基因ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、及ZNF280A的存在，個體經辨識為具有FSHD。在另一具體實施例中，依據相對於健康控制組，一或多個下游基因ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、及ZNF280A之增加表現量的存在，個體經辨

識為具有FSHD。在另一具體實施例中，依據轉錄活性DUX4的存在及下游基因ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、或ZNF280A的存在，個體經辨識為具有FSHD。

【0109】在另一具體實施例中，方法可包括在投予p38激酶抑制劑之前測量個體中下述之一或多個的表現量：DUX4、ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、及ZNF280A。若相對於健康控制組，下述的一或多個的表現量：DUX4、ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、及ZNF280A升高，方法可進一步包括測定個體需要治療。

【0110】在另一具體實施例中，方法可包括在投予p38激酶抑制劑之前及之後，測量在個體細胞中下述之一或多個的表現量：DUX4、ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、及ZNF280A。方法可包括在投予p38激酶抑制劑之前及之後，比較個體中下述之一或多個的表現量：DUX4、ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、

KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、及ZNF280A。方法可包括藉由比較在投予p38激酶抑制劑之前及之後的下述之一或多個的表現量：DUX4、ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、及ZNF280A來測定治療有效性，其中，表現量降低為指示有效治療。

【0111】在一些具體實施例中，p38激酶抑制劑減少選自下述的一或多個下游基因：ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、及ZNF280A。

【0112】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑減少MBD3L2。

【0113】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑減少ZSCAN4。

【0114】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑減少LEUTX。

【0115】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑減少PRAMEF2。

【0116】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑減少TRIM43。

【0117】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑減少

KHDC1L。

【0118】在一具體實施例中，DUX4及下游基因ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、及ZNF280A之轉錄調節子受到p38激酶抑制。

【0119】在一些具體實施例中，投予可與臨床管理，涉及物理治療、有氧運動、呼吸功能治療、骨科介入結合。

【0120】在一些具體實施例中，投予包括投予p38激酶抑制劑與另一醫藥劑。

【0121】在一些具體實施例中，投予包括投予p38激酶抑制劑與另一醫藥劑以供治療FSHD。

【0122】在一些具體實施例中，投予造成降低肌肉退化。

【0123】在一些具體實施例中，投予造成降低個體中肌肉細胞的細胞凋亡。在一具體實施例中，肌肉細胞為終端分化。

【0124】在數個具體實施例中，提供一種治療顏面肩胛肱骨型肌肉失養症(FSHD)之方法。方法可包括投予到有其需要之個體有效量之選自式I'至XXIX'之一或多個的p38激酶抑制劑、或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0125】在一些具體實施例中，p38激酶抑制劑為選

自式 I'-XXIX'、或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0126】在一些具體實施例中，p38激酶抑制劑為選自式 I'、II'、III'a、III'b、以及IV'至XIV'、或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0127】在一些具體實施例中，p38激酶抑制劑為選自式 I'、II'、IV'至VIII'、以及X'至XIII'、或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0128】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑可包括式 I'之化合物、或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0129】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑可包括式 II'之化合物、或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0130】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑可包括式 IIIa'之化合物、或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0131】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑可包括式 IIIb'之化合物、或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0132】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑可包括式 IV'之化合物、或其立體異構物、其富含同位素之化合

物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0133】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑可包括式V'之化合物、或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0134】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑可包括式VI'之化合物、或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0135】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑可包括式VII'之化合物、或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0136】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑可包括式VIII'之化合物、或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0137】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑可包括式IX'之化合物、或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0138】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑可包括式X'之化合物、或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0139】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑可包括式XI'之化合物、或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0140】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑可包括式XII'之化合物、或其立體異構物、其富含同位素之化合

物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0141】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑可包括式XIII'之化合物、或其立體異構物、其富合同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0142】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑可包括式XIV'之化合物、或其立體異構物、其富合同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0143】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑可包括式XV'之化合物、或其立體異構物、其富合同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0144】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑可包括式XVI'之化合物、或其立體異構物、其富合同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0145】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑可包括式XVII'之化合物、或其立體異構物、其富合同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0146】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑可包括式XVIII'之化合物、或其立體異構物、其富合同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0147】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑可包括式XIX'之化合物、或其立體異構物、其富合同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0148】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑可包括式XX'之化合物、或其立體異構物、其富合同位素之化合

物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0149】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑可包括式XXI'之化合物、或其立體異構物、其富合同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0150】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑可包括式XXII'之化合物、或其立體異構物、其富合同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0151】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑可包括式XXIII'之化合物、或其立體異構物、其富合同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0152】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑可包括式XXIV'之化合物、或其立體異構物、其富合同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0153】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑可包括式XXV'之化合物、或其立體異構物、其富合同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0154】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑可包括式XXVI'之化合物、或其立體異構物、其富合同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0155】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑可包括式XXVII'之化合物、或其立體異構物、其富合同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

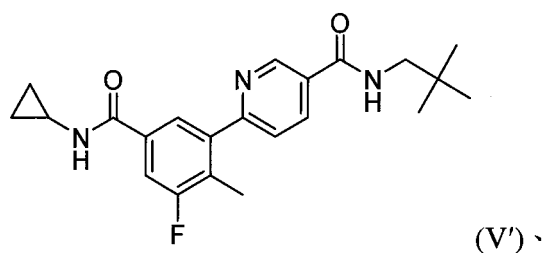
【0156】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑可包括式XXVIII'之化合物、或其立體異構物、其富合同位素之

化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0157】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑可包括式XXIX'之化合物、或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0158】在一些具體實施例中，失調為FSHD。FSHD可包括FSHD1及FSHD2之一或多個。在一具體實施例中，失調為FSHD1。在另一具體實施例中，失調為FSHD2。在一具體實施例中，失調為FSHD1及FSHD2。

【0159】在數個具體實施例中，提供一種治療對p38激酶抑制有反應的失調之方法。方法可包括投予到有其需要之個體有效量之式V'的p38激酶抑制劑：



或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。方法包括治療與DUX4基因表現相關的失調，其中，以p38激酶抑制劑抑制p38激酶可減少個體細胞中DUX4表現量及/或一或多個下游基因之表現。

【0160】在許多具體實施例中，細胞為肌肉細胞。在一些具體實施例中，細胞為終端分化之肌肉細胞。

【0161】在一些具體實施例中，細胞包括在含染色體的結構維持彈性鉸鏈結構域1(SMCHD1)基因中的一或多個

突變。在一些具體實施例中，細胞可包括至少一非缺失之4qA對偶基因。

【0162】在許多具體實施例中，與控制組細胞中DUX4多肽、或一或多個下游目標基因所編碼之多肽的表現量相比，細胞可包括DUX4多肽、或一或多個下游目標基因所編碼的多肽增加之表現量。

【0163】在許多具體實施例中，DUX4為DUX4全長(DUX4-fl)。

【0164】在一些具體實施例中，細胞可與FSHD相關。

【0165】在一些具體實施例中，失調與DUX4基因表現相關。

【0166】在一些具體實施例中，失調與DUX4基因表現相關且DUX4基因表現可源自在染色體4q35次端粒(subtelomeric)區域中具有少於10個D4Z4重複的個體。在一些具體實施例中，細胞在染色體4q35次端粒(subtelomeric)區域中可包括一或多個大形附隨體(macrosatellite)D4Z4重複之缺失。在其他具體實施例中，細胞在染色體4q35次端粒(subtelomeric)區域中可包括少於7個大形附隨體(macrosatellite)D4Z4重複。

【0167】在一些具體實施例中，細胞在投予p38激酶抑制劑之前，在染色體4q35可包括失調之D4Z4陣列。在一具體實施例中，細胞可包括包含少於11個重複單元的失調之D4Z4陣列。在一些具體實施例中，失調之D4Z4陣列

可包括少於 11、10、9、8、7、6、5、4、3、或 2 個重複單元。

**【0168】** 在一些具體實施例中，細胞為肌肉細胞且細胞在投予 p38 激酶抑制劑之前，在染色體 4q35 可包括失調之 D4Z4 陣列。在一具體實施例中，肌肉細胞可包括包含少於 11 個重複單元的失調之 D4Z4 陣列。在一些具體實施例中，失調之 D4Z4 陣列可包括少於 11、10、9、8、7、6、5、4、3、或 2 個重複單元。

**【0169】** 在一些具體實施例中，失調為 FSHD。FSHD 可包括 FSHD1 及 FSHD2 之一或多個。在一具體實施例中，失調為 FSHD1。在另一具體實施例中，失調為 FSHD2。在一具體實施例中，失調為 FSHD1 及 FSHD2。

**【0170】** 在一具體實施例中，失調為 ICF。

**【0171】** 在一具體實施例中，失調為 ALS。

**【0172】** 在一具體實施例中，失調為 IBM。

**【0173】** 在一具體實施例中，失調為癌症。癌症可選自 Ewing 氏肉瘤、軟組織肉瘤、橫紋肌肉瘤、以及成人和兒科 B-細胞急性淋巴母細胞白血病。

**【0174】** 在一些具體實施例中，失調可選自下述之一或多個：FSHD1、FSHD2、ICF、ALS、IBM、Ewing 氏肉瘤、軟組織肉瘤、橫紋肌肉瘤、以及成人和兒科 B-細胞急性淋巴母細胞白血病。

**【0175】** 在一具體實施例中，依據轉錄活性 DUX4 的存在，個體經辨識為具有 FSHD。在另一具體實施例中，

依據肌肉中一或多個下游基因 ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、及 ZNF280A 的存在，個體經辨識為具有 FSHD。在另一具體實施例中，依據相對於健康控制組，一或多個下游基因 ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、及 ZNF280A 之增加表現量的存在，個體經辨識為具有 FSHD。在另一具體實施例中，依據轉錄活性 DUX4 的存在及一或多個下游基因 ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、及 ZNF280A 的存在，個體經辨識為具有 FSHD。

【0176】在另一具體實施例中，方法可包括在投予 p38 激酶抑制劑之前測量個體中下述之一或多個的表現量：DUX4、ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、及 ZNF280A。若相對於健康控制組，下述的一或多個的表現量：DUX4、ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、

及ZNF280A升高，方法可進一步包括測定個體需要治療。

【0177】在另一具體實施例中，方法可包括在投予p38激酶抑制劑之前及之後，測量在個體細胞中下述之一或多個的表現量：DUX4、ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、及ZNF280A。方法可包括在投予p38激酶抑制劑之前及之後，比較個體中下述之一或多個的表現量：DUX4、ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、及ZNF280A。方法可包括藉由比較在投予p38激酶抑制劑之前及之後下述之一或多個的表現量：DUX4、ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、及ZNF280A來測定治療有效性，其中，表現量降低為指示有效治療。

【0178】在一些具體實施例中，p38激酶抑制劑減少選自下述的一或多個下游基因：ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、及ZNF280A。

【0179】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑減少MBD3L2。

【0180】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑減少ZSCAN4。

【0181】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑減少LEUTX。

【0182】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑減少PRAMEF2。

【0183】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑減少TRIM43。

【0184】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑減少KHDC1L。

【0185】在一具體實施例中，DUX4及下游基因ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、及ZNF280A之轉錄調節子受到p38激酶抑制。

【0186】在一些具體實施例中，投予可與臨床管理，涉及物理治療、有氧運動、呼吸功能治療、骨科介入結合。

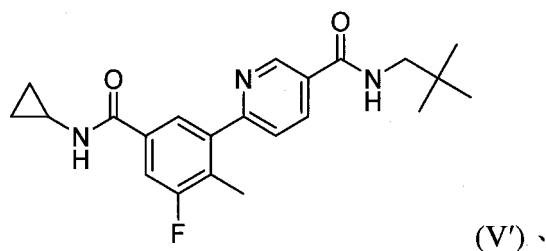
【0187】在一些具體實施例中，投予包括投予p38激酶抑制劑與另一醫藥劑。

【0188】在一些具體實施例中，投予包括投予p38激酶抑制劑與另一醫藥劑以供治療FSHD。

【0189】在一些具體實施例中，投予造成降低肌肉退化。

【0190】在一些具體實施例中，投予造成減少個體中肌肉細胞的細胞凋亡。在一具體實施例中，肌肉細胞為終端分化。

【0191】在數個具體實施例中，提供一種治療顏面肩胛肱骨型肌肉失養症(FSHD)之方法。方法可包括投予到有其需要之個體有效量之式V'的p38激酶抑制劑：



或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0192】在一些具體實施例中，失調為FSHD。FSHD可包括FSHD1及FSHD2之一或多個。在一具體實施例中，失調為FSHD1。在另一具體實施例中，失調為FSHD2。在一具體實施例中，失調為FSHD1及FSHD2。

【0193】在數個具體實施例中，提供一種治療對p38激酶抑制有反應的失調之方法。方法可包括投予到有其需要之個體有效量之選自式I至XIII(下述類別I至XIII)之一或多個的p38激酶抑制劑、或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。方法包括治療與DUX4基因表現相關的失調，其中，以p38激酶抑制劑抑制p38激酶可減少個體細胞中DUX4表現量及/或一或多個下游基因之表現。

【0194】在許多具體實施例中，細胞為肌肉細胞。在一些具體實施例中，細胞為終端分化之肌肉細胞。

【0195】在一些具體實施例中，細胞包括在含染色體的結構維持彈性鉸鏈結構域1(SMCHD1) 基因中之一或多個突變。在一些具體實施例中，細胞可包括至少一非缺失之4qA對偶基因。

【0196】在許多具體實施例中，與控制組細胞中DUX4多肽、或一或多個下游目標基因所編碼之多肽的表現量相比，細胞可包括DUX4多肽、或一或多個下游目標基因所編碼的多肽增加之表現量。

【0197】在許多具體實施例中，DUX4為DUX4全長(DUX4-fl)。

【0198】在一些具體實施例中，細胞可與FSHD相關。

【0199】在一些具體實施例中，失調與DUX4基因表現相關。

【0200】在一些具體實施例中，失調與DUX4基因表現相關且DUX4基因表現可源自染色體4q35次端粒(subtelomeric)區域中具有少於10個D4Z4重複的個體。在一些具體實施例中，細胞在染色體4q35次端粒(subtelomeric)區域中可包括一或多個大形附隨體(macrosatellite) D4Z4重複之缺失。在其他具體實施例中，細胞在染色體4q35次端粒(subtelomeric)區域中可包括少於7個大形附隨體(macrosatellite) D4Z4重複。

**【0201】** 在一些具體實施例中，細胞在投予 p38 激酶抑制劑之前，在染色體 4q35 可包括失調之 D4Z4 陣列。在一具體實施例中，細胞可包括包含少於 11 個重複單元的失調之 D4Z4 陣列。在一些具體實施例中，失調之 D4Z4 陣列可包括少於 11、10、9、8、7、6、5、4、3、或 2 個重複單元。

**【0202】** 在一些具體實施例中，細胞為肌肉細胞且細胞在投予 p38 激酶抑制劑之前，在染色體 4q35 可包括失調之 D4Z4 陣列。在一具體實施例中，肌肉細胞可包括包含少於 11 個重複單元的失調之 D4Z4 陣列。在一些具體實施例中，失調之 D4Z4 陣列可包括少於 11、10、9、8、7、6、5、4、3、或 2 個重複單元。

**【0203】** 在一些具體實施例中，失調為 FSHD。FSHD 可包括 FSHD1 及 FSHD2 之一或多個。在一具體實施例中，失調為 FSHD1。在另一具體實施例中，失調為 FSHD2。在一具體實施例中，失調為 FSHD1 及 FSHD2。

**【0204】** 在一具體實施例中，失調為 ICF。

**【0205】** 在一具體實施例中，失調為 ALS。

**【0206】** 在一具體實施例中，失調為 IBM。

**【0207】** 在一具體實施例中，失調為癌症。癌症可選自 Ewing 氏肉瘤、軟組織肉瘤、橫紋肌肉瘤、以及成人和兒科 B-細胞急性淋巴母細胞白血病。

**【0208】** 在一些具體實施例中，失調可選自下述之一或多個：FSHD1、FSHD2、ICF、ALS、IBM、Ewing 氏肉

瘤、軟組織肉瘤、橫紋肌肉瘤、以及成人和兒科B-細胞急性淋巴母細胞白血病。

【0209】在一具體實施例中，依據轉錄活性DUX4的存在，個體經辨識為具有FSHD。在另一具體實施例中，依據肌肉中一或多個下游基因ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、及ZNF280A的存在，個體經辨識為具有FSHD。在另一具體實施例中，依據相對於健康控制組，一或多個下游基因ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、及ZNF280A之增加表現量的存在，個體經辨識為具有FSHD。在另一具體實施例中，依據轉錄活性DUX4的存在及一或多個下游基因ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、及ZNF280A的存在，個體經辨識為具有FSHD。

【0210】在另一具體實施例中，方法可包括在投予p38激酶抑制劑之前在個體中測量下述之一或多個的表現量：DUX4、ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、

及 ZNF280A。若相對於健康控制組，下述之一或多個的表現量：DUX4、ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、及 ZNF280A 升高，方法可進一步包括測定個體需要治療。

【0211】在另一具體實施例中，方法可包括在投予 p38 激酶抑制劑之前及之後，測量在個體細胞中下述之一或多個的表現量：DUX4、ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、及 ZNF280A。方法可包括在投予 p38 激酶抑制劑之前及之後，比較個體中下述之一或多個的表現量：DUX4、ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、及 ZNF280A。方法可包括藉由比較在投予 p38 激酶抑制劑之前及之後下述之一或多個的表現量：DUX4、ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、及 ZNF280A 來測定治療有效性，其中，表現量降低為指示有效治療。

【0212】在一些具體實施例中，p38 激酶抑制劑減少選自下述之一或多個下游基因：ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、

SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、及ZNF280A。

【0213】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑減少MBD3L2。

【0214】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑減少ZSCAN4。

【0215】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑減少LEUTX。

【0216】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑減少PRAMEF2。

【0217】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑減少TRIM43。

【0218】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑減少KHDC1L。

【0219】在一具體實施例中，DUX4及下游基因ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、及ZNF280A之轉錄調節子受到p38激酶抑制。

【0220】在一些具體實施例中，投予可與臨床管理，涉及物理治療、有氧運動、呼吸功能治療、骨科介入結合。

【0221】在一些具體實施例中，投予包括投予p38激酶抑制劑與另一醫藥劑。

【0222】在一些具體實施例中，投予包括投予 p38 激酶抑制劑與另一醫藥劑以供治療 FSHD。

【0223】在一些具體實施例中，投予造成降低肌肉退化。

【0224】在一些具體實施例中，投予造成減少個體中肌肉細胞的細胞凋亡。在一具體實施例中，肌肉細胞為終端分化。

【0225】在數個具體實施例中，提供一種治療顏面肩胛肱骨型肌肉失養症(FSHD)之方法。方法可包括投予到有其需要之個體有效量之 p38 激酶抑制劑選自式 I 至 XIII(下述類別 I 至 XIII)之一或多個、或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【0226】在一些具體實施例中，p38 激酶抑制劑為選自特徵為式 I 至 XIII 的類別 I 至 XIII 之一或多個。每個化學標識符號，例如， $R^1$ 、 $R^2$ 、X、Z 等，對於描述當下的類別而言是唯一的。同樣，任何此類化學標識符號或化學命名術語的每個定義，例如，芳基、雜芳基、炔基等，對於描述當下的類別而言是唯一的。如果任何這樣的化學命名術語對於特定類別沒有特別定義，則該術語應解釋為涉及發明所屬技術領域中具有通常知識者理解的定義。

【0227】在一具體實施例中，p38 激酶抑制劑為選自類別 I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、以及 XIII、或其任何組合。例如，p38 激酶抑制劑可

選自類別 I、II 及 III。例如，p38 激酶抑制劑可選自類別 III 及 V。

【0228】在一具體實施例中，p38 激酶抑制劑為選自類別 I。

【0229】在一具體實施例中，p38 激酶抑制劑為選自類別 II。

【0230】在一具體實施例中，p38 激酶抑制劑為選自類別 III。

【0231】在一具體實施例中，p38 激酶抑制劑為選自類別 IV。

【0232】在一具體實施例中，p38 激酶抑制劑為選自類別 V。

【0233】在一具體實施例中，p38 激酶抑制劑為選自類別 VI。

【0234】在一具體實施例中，p38 激酶抑制劑為選自類別 VII。

【0235】在一具體實施例中，p38 激酶抑制劑為選自類別 VIII。

【0236】在一具體實施例中，p38 激酶抑制劑為選自類別 IX。

【0237】在一具體實施例中，p38 激酶抑制劑為選自類別 X。

【0238】在一具體實施例中，p38 激酶抑制劑為選自類別 XI。

【0239】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑為選自類別XII。

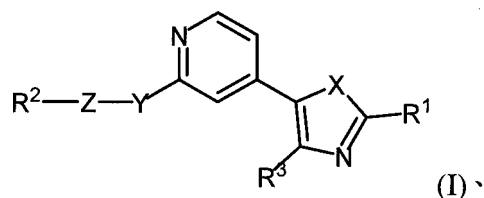
【0240】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑為選自類別XIII。

【0241】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑為選自類別I、II、III、V、VI、VII、VIII、X、XI、XII、以及XIII。

#### 類別I描述

【0242】類別I之化合物可根據US 7,276,527之揭露製備，其整體以引用方式併入本文。

【0243】類別I以式(I)之任選地N-氧化的化合物為特徵：



或其立體異構物、其富合同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽；

其中：

R<sup>1</sup>係選自：

(i) 氫，

(ii) 選自下述之基團：C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-6</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、以及C<sub>7-16</sub>芳烷基，

其中，C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-6</sub>環烷基、

C<sub>6-14</sub>芳基、或C<sub>7-16</sub>芳烷基任選地經選自取代基群組A之一或多個取代基取代，

(iii)-(C=O)-R<sup>5</sup>、-(C=O)-OR<sup>5</sup>、-(C=O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、  
-(C=S)-NHR<sup>5</sup>、或-SO<sup>2</sup>-R<sup>7</sup>，

其中：

R<sup>5</sup>氫、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-6</sub>環烷基、  
C<sub>6-14</sub>芳基、或C<sub>7-16</sub>芳烷基，

其中，C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-6</sub>環烷基、  
C<sub>6-14</sub>芳基、或C<sub>7-16</sub>芳烷基任選地經選自取代基群組A之一或多個取代基取代，

R<sup>6</sup>為氫或C<sub>1-6</sub>烷基，

R<sup>7</sup>為C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-6</sub>環烷基、  
C<sub>6-14</sub>芳基、或C<sub>7-16</sub>芳烷基，

其中，C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-6</sub>環烷基、  
C<sub>6-14</sub>芳基、或C<sub>7-16</sub>芳烷基任選地經選自取代基群組A之一或多個取代基取代，或

(iv)任選地經選自下述的取代基取代之胺基：

(a)C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-6</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>  
芳基、或C<sub>7-16</sub>芳烷基，

其中，C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-6</sub>環烷基、  
C<sub>6-14</sub>芳基、以及C<sub>7-16</sub>芳烷基任選地經選自取代基群組A之一或多個取代基取代，

(b)-(C=O)-R<sup>5</sup>、-(C=O)-OR<sup>5</sup>、-(C=O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、  
-(C=S)-NHR<sup>5</sup>、或-SO<sup>2</sup>-R<sup>7</sup>，以及

(c)  $C_{1-6}$ 亞烷基，任選地經選自取代基群組 A 之一或多個取代基取代

$R^2$  為  $C_{6-14}$ 單環或稠合多環芳基，任選地經選自取代基群組 A 之一或多個取代基取代；

$R^3$  為氫或  $C_{6-14}$ 芳基，其中， $C_{6-14}$ 芳基任選地經選自取代基群組 A 之一或多個取代基取代；

X 為 -S-、S(O)-、或 S(O)<sub>2</sub>-；

Y 為鍵、-O-、-S-、S(O)-、S(O)<sub>2</sub>-、或 NR<sup>4</sup>，

其中，R<sup>4</sup> 為：

(a) 氫，

(b)  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、或  $C_{7-16}$ 芳烷基，

其中， $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、以及  $C_{7-16}$ 芳烷基任選地經選自取代基群組 A 之一或多個取代基取代，或

(c)  $-(C=O)-R^5$ 、 $-(C=O)-OR^5$ 、 $-(C=O)-NR^5R^6$ 、 $-(C=S)-NHR^5$ 、或  $-SO^2-R^7$ ；

Z 為鍵、 $C_{1-15}$ 伸烷基、 $C_{2-16}$ 伸烯基、或  $C_{2-16}$ 伸炔基，

其中， $C_{1-15}$ 伸烷基、 $C_{2-16}$ 伸烯基、或  $C_{2-16}$ 伸炔基任選地經選自取代基群組 A 之一或多個取代基取代；以及

取代基群組 A 之取代基係選自：側氧基、鹵素、 $C_{1-3}$ 伸烷基二氧基、硝基、氰基、任選地經鹵素化之  $C_{1-6}$ 烷基、任選地經鹵素化之  $C_{2-6}$ 烯基、羧基  $C_{2-6}$ 烯基、任選地經鹵素化之  $C_{2-6}$ 炔基、任選地經鹵素化之  $C_{3-6}$ 環烷基  $C_{6-14}$ 芳

基、任選地經鹵素化之 $C_{1-8}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷氧基-羰基- $C_{1-6}$ 烷氧基、羥基、 $C_{6-14}$ 芳基氧基、 $C_{7-16}$ 芳烷基氧基、巰基、任選地經鹵素化之 $C_{1-6}$ 烷基硫基、 $C_{6-14}$ 芳基硫基、 $C_{7-16}$ 芳烷基硫基、胺基、單- $C_{1-6}$ 烷基胺基、單- $C_{6-14}$ 芳基胺基、二- $C_{1-6}$ 烷基胺基、二- $C_{6-14}$ 芳基胺基、甲醯基、羧基、 $C_{1-6}$ 烷基-羰基、 $C_{3-6}$ 環烷基-羰基、 $C_{1-6}$ 烷氧基-羰基、 $C_{6-14}$ 芳基-羰基、 $C_{7-16}$ 芳烷基-羰基、 $C_{6-14}$ 芳基氧基-羰基、 $C_{7-16}$ 芳烷基氧基-羰基、胺甲醯基、硫基胺甲醯基、單- $C_{1-6}$ 烷基-胺甲醯基、二- $C_{1-6}$ 烷基-胺甲醯基、 $C_{6-14}$ 芳基-胺甲醯基、 $C_{1-6}$ 烷基磺醯基、 $C_{6-14}$ 芳基磺醯基、 $C_{1-6}$ 烷基亞磺醯基、 $C_{6-14}$ 芳基亞磺醯基、甲醯基胺基、 $C_{1-6}$ 烷基-羰基胺基、 $C_{6-14}$ 芳基-羰基胺基、 $C_{1-6}$ 烷氧基-羰基胺基、 $C_{1-6}$ 烷基磺醯基胺基、 $C_{6-14}$ 芳基磺醯基胺基、 $C_{1-6}$ 烷基-羰基氧基、 $C_{6-14}$ 芳基-羰基氧基、 $C_{1-6}$ 烷氧基-羰基氧基、單- $C_{1-6}$ 烷基-胺甲醯基氧基、二- $C_{1-6}$ 烷基-胺甲醯基氧基、 $C_{6-14}$ 芳基-胺甲醯基氧基、磺酸基、胺磺醯基、胺亞磺醯基及胺硫基。

【0244】在一些具體實施例中，來自類別I之p38激酶抑制劑係選自下述：

【0245】(F)N-[5-[2-苄醯基胺基-4-吡啶基)-4-(3,5-二甲基苯基)-1,3-噻唑-2-基]乙醯胺；

【0246】N-[5-(2-苄基胺基-4-吡啶基)-4-(3,5-二甲基苯基)-1,3-噻唑-2-基]乙醯胺；

【0247】N-[4-[4-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]苄醯胺；

【 0248 】 N-[4-[2-(4-氟苯基)-4-(3-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]苯基乙醯胺；

【 0249 】 N-[4-[2-乙基-4-(3-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]苯基乙醯胺；

【 0250 】 N-[4-[4-(3-甲基苯基)-2-丙基-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]苯基乙醯胺；

【 0251 】 N-[4-[2-丁基-4-(3-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]苯基乙醯胺；

【 0252 】 N-[4-[4-(3-甲基苯基)-2-(4-甲基硫基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]苯基乙醯胺；

【 0253 】 N-[4-[2-乙基-4-(3-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]苄醯胺；

【 0254 】 N-[4-[2-乙基-4-(3-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]-3-苯基丙醯胺；

【 0255 】 N-[4-[2-乙基-4-(3-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]-3-(4-甲氧基苯基)丙醯胺；

【 0256 】 N-[4-[2-乙基-4-(3-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]-4-苯基丁醯胺；

【 0257 】 N-[4-[4-(3-甲基苯基)-2-丙基-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]苄醯胺；

【 0258 】 N-[4-[4-(3-甲基苯基)-2-丙基-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]-3-苯基丙醯胺；

【 0259 】 N-[4-[2-丁基-4-(3-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]苄醯胺；

【 0260 】 N-[4-[2-丁基-4-(3-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]-3-苯基丙醯胺；

【 0261 】 N-[4-[2-(4-氟苯基)-4-(3-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]苄醯胺；

【 0262 】 N-[4-[2-(4-氟苯基)-4-(3-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]-3-苯基丙醯胺；

【 0263 】 N-[4-[4-(3-甲基苯基)-2-(4-甲基硫基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]苄醯胺；

【 0264 】 N-[4-[4-(3-甲基苯基)-2-(4-甲基硫基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]-3-苯基丙醯胺；

【 0265 】 N-苄基-N-[4-[2-乙基-4-(3-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]胺；

【 0266 】 N-[4-[2-乙基-4-(3-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]-N-(2-苯基乙基)胺；

【 0267 】 N-[4-[2-乙基-4-(3-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]-N-(3-苯基丙基)胺；

【 0268 】 N-苄基-N-[4-[4-(3-甲基苯基)-2-丙基-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]胺；

【 0269 】 N-[4-(4-(3-甲基苯基)-2-丙基-1,3-噻唑-5-基)-2-吡啶基]-N-(2-苯基乙基)胺；

【 0270 】 N-[4-[4-(3-甲基苯基)-2-丙基-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]-N-(3-苯基丙基)胺；

【 0271 】 N-苄基-N-[4-[2-丁基-4-(3-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]胺；

【 0272 】 N-(4-[2-丁基-4-(3-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基)-N-(2-苯基乙基)胺；

【 0273 】 N-[4-[2-丁基-4-(3-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]-N-(3-苯基丙基)胺；

【 0274 】 N-苄基-N-[4-[4-(3-甲基苯基)-2-(4-甲基硫基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]胺；

【 0275 】 N-[4-[4-(3-甲基苯基)-2-(4-甲基硫基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]-N-(2-苯基乙基)胺

【 0276 】 N-[4-[4-(3-甲基苯基)-2-(4-甲基硫基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]-N-(3-苯基丙基)胺；

【 0277 】 N-[4-[4-(3-甲基苯基)-2-(4-甲基磺醯基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]苄醯胺

【 0278 】 N-[4-[4-(3-甲基苯基)-2-(4-甲基磺醯基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]苯基乙醯胺

【 0279 】 N-[4-[4-(3-甲基苯基)-2-(4-甲基磺醯基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]-3-苯基丙醯胺

【 0280 】 N-苄基-N-[4-[4-(3-甲基苯基)-2-(4-甲基磺醯基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]胺；

【 0281 】 N-[4-[4-(3-甲基苯基)-2-(4-甲基磺醯基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]-N-(3-苯基丙基)胺；

【 0282 】 N-[4-[4-(3-甲基苯基)-2-(4-甲基磺醯基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]-N-(2-苯基乙基)胺；

【 0283 】 N-(4-氟苄基)-N-[4-[4-(3-甲基苯基)-2-(4-甲基磺醯基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]胺；

【0284】(E)[4-(3,5-二甲基苯基)-5-(2-苯基甲氧基-4-吡啶基)-1,3-噻唑-2-基]胺；

【0285】N-[4-[2-苄醯基胺基-4-(4-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]苄醯胺；

【0286】N-[4-(4-甲氧基苯基)-5-[2-[(3-吡啶基羰基胺基)]-4-吡啶基]-1,3-噻唑-2-基]菸鹼醯胺；

【0287】N-[4-[2-胺基-4-(4-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]苄醯胺；

【0288】N-[4-[2-胺基-4-(3,5-二甲基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]苄醯胺；

【0289】N-[4-[2-胺基-4-(3,5-二甲基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]苄基胺；

【0290】N-[4-[2-胺基-4-(3,5-二甲基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]苄醯胺；鹽酸鹽；

【0291】N-[4-[2-胺基-4-(3,5-二甲基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]苄基胺二鹽酸鹽；以及

【0292】N-(4-(2-乙基-4-(3-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-基)-2-吡啶基]苄醯胺（「TAK-715」），式(I')。

【0293】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑為N-(4-(2-乙基-4-(3-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-基)-2-吡啶基]苄醯胺（「TAK-715」），式(I')。

### 類別I定義

【0294】上述式中，R<sup>1</sup>表示氫原子、任選地具有取代

基之烴基團、任選地具有取代基之雜環基團、任選地具有取代基之胺基或醯基基團。

【0295】作為由 $R^1$ 所示之「醯基基團」，例如，有下式所示之醯基基團  $-(C=O)-R^5$ 、 $-(C=O)-OR^5$ 、 $-(C=O)-NR^5R^6$ 、 $-(C=S)-NHR^5$ 或 $-SO_2-R^7$ (其中， $R^5$ 表示氫原子、任選地具有取代基之烴基團或任選地具有取代基之雜環基團， $R^6$ 表示氫原子或 $C_{1-6}$ 烷基， $R^7$ 表示任選地具有取代基之烴基團或任選地具有取代基之雜環基團)等。

【0296】上述式中，作為「任選地具有取代基之烴基團」的「烴基團」，例如，有無環或環狀烴基團(例如，烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基等)等。其中，具有1至16個碳數的無環或環狀烴基團較佳。

【0297】作為「烷基」，例如， $C_{1-6}$ 烷基(例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基等)為較佳且，特別是， $C_{1-3}$ 烷基(例如，甲基、乙基、丙基及異丙基)等較佳。

【0298】作為「烯基」，例如， $C_{2-6}$ 烯基(例如，乙烯基、烯丙基、異丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基-2-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基等)等為較佳。

【0299】作為「炔基」，例如， $C_{2-6}$ 炔基(例如，乙炔基、炔丙基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-己炔基等)等為較佳。

【0300】作為「環烷基」，例如， $C_{3-6}$ 環烷基(例如，環丙基、環丁基、環戊基、環己基等)等為較佳。

【0301】作為「芳基」，例如， $C_{6-14}$ 芳基(例如，苯基、1-萘基、2-萘基、2-聯苯、3-聯苯、4-聯苯、2-蒎基等)等為較佳。

【0302】作為「芳烷基」，例如， $C_{7-16}$ 芳烷基(例如，苄基、苯乙基、二苯基甲基、1-萘基甲基、2-萘基甲基、2,2-二苯基乙基、3-苯基丙基、4-苯基丁基、5-苯基戊基等)等為較佳。

【0303】作為 $R^5$ 所示之「任選地具有取代基之烴基團」的「取代基」，例如，有側氧基、鹵素原子(例如，氟、氯、溴、碘等)、 $C_{1-3}$ 伸烷基二氧基(例如，亞甲基二氧基、伸乙基二氧基等)、硝基、氰基、任選地經鹵素化之 $C_{1-6}$ 烷基、任選地經鹵素化之 $C_{2-6}$ 烯基、羧基 $C_{2-6}$ 烯基(例如，2-羧基乙烯基、2-羧基-2-甲基乙烯基等)、任選地經鹵素化之 $C_{2-6}$ 炔基、任選地經鹵素化之 $C_{3-6}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基(例如，苯基、1-萘基、2-萘基、2-聯苯、3-聯苯、4-聯苯、2-蒎基等)、任選地經鹵素化之 $C_{1-8}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷氧基-羰基- $C_{1-6}$ 烷氧基(例如，乙氧基羰基甲基氧基等)、羥基、 $C_{6-14}$ 芳基氧基(例如，苯基氧基、1-萘基氧基、2-萘基氧基等)、 $C_{7-16}$ 芳烷基氧基(例如，苄氧基、苯乙基氧基等)、巰基、任選地經鹵素化之 $C_{1-6}$ 烷基硫基、 $C_{6-14}$ 芳基硫基(例如，苯基硫基、1-萘基硫基、2-萘基硫基等)、 $C_{7-16}$ 芳烷基硫基(例如，苄基硫基、苯乙基硫基等)、胺基、單-

C<sub>1-6</sub>烷基胺基(例如, 甲基胺基、乙基胺基等)、單-C<sub>6-14</sub>芳基胺基(例如, 苯基胺基、1-萘基胺基、2-萘基胺基等)、二-C<sub>1-6</sub>烷基胺基(例如, 二甲基胺基、二乙基胺基、乙基甲基胺基等)、二-C<sub>6-14</sub>芳基胺基(例如, 二苯基胺基等)、甲醯基、羧基、C<sub>1-6</sub>烷基-羰基(例如, 乙醯基、丙醯基等)、C<sub>3-6</sub>環烷基-羰基(例如, 環丙基羰基、環戊基羰基、環己基羰基等)、C<sub>1-6</sub>烷氧基-羰基(例如, 甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、第三丁氧基羰基等)、C<sub>6-14</sub>芳基-羰基(例如, 苄醯基、1-萘甲醯基、2-萘甲醯基等)、C<sub>7-16</sub>芳烷基-羰基(例如, 苯基乙醯基、3-苯基丙醯基等)、C<sub>6-14</sub>芳基氧基-羰基(例如, 苯氧基羰基等)、C<sub>7-16</sub>芳烷基氧基-羰基(例如, 苄氧基羰基、苯乙基氧基羰基等)、5或6員雜環羰基(例如, 菸鹼醯基、異菸鹼醯基、噻吩甲醯基、呋喃甲醯基、N-咪啉基羰基、硫代N-咪啉基羰基、哌啶-1-基羰基、吡咯啉-1-基羰基等)、胺甲醯基、硫基胺甲醯基、單-C<sub>1-6</sub>烷基-胺甲醯基(例如, 甲基胺甲醯基、乙基胺甲醯基等)、二-C<sub>1-6</sub>烷基-胺甲醯基(例如, 二甲基胺甲醯基、二乙基胺甲醯基、乙基甲基胺甲醯基等)、C<sub>6-14</sub>芳基-胺甲醯基(例如, 苯基胺甲醯基、1-萘基胺甲醯基、2-萘基胺甲醯基等)、5或6員雜環胺甲醯基(例如, 2-吡啶基胺甲醯基、3-吡啶基胺甲醯基、4-吡啶基胺甲醯基、2-噻吩基胺甲醯基、3-噻吩基胺甲醯基等)、C<sub>1-6</sub>烷基磺醯基(例如, 甲基磺醯基、乙基磺醯基等)、C<sub>6-14</sub>芳基磺醯基(例如, 苯基磺醯基、1-萘基磺醯基、2-萘基磺醯基等)、C<sub>1-6</sub>烷基亞磺醯

基(例如，甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基等)、 $C_{6-14}$ 芳基亞磺醯基(例如，苯基亞磺醯基、1-萘基亞磺醯基、2-萘基亞磺醯基等)、甲醯基胺基、 $C_{1-6}$ 烷基-羰基胺基(例如，乙醯基胺基等)、 $C_{6-14}$ 芳基-羰基胺基(例如，苄醯基胺基、萘甲醯基胺基等)、 $C_{1-6}$ 烷氧基-羰基胺基(例如，甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基、丙氧基羰基胺基、丁氧基羰基胺基等)、 $C_{1-6}$ 烷基磺醯基胺基(例如，甲基磺醯基胺基、乙基磺醯基胺基等)、 $C_{6-14}$ 芳基磺醯基胺基(例如，苯基磺醯基胺基、2-萘基磺醯基胺基、1-萘基磺醯基胺基等)、 $C_{1-6}$ 烷基-羰基氧基(例如，acet氧基、丙醯基氧基等)、 $C_{6-14}$ 芳基-羰基氧基(例如，苄醯基氧基、萘基羰基氧基等)、 $C_{1-6}$ 烷氧基-羰基氧基(例如，甲氧基羰基氧基、乙氧基羰基氧基、丙氧基羰基氧基、丁氧基羰基氧基等)、單- $C_{1-6}$ 烷基-胺甲醯基氧基(例如，甲基胺甲醯基氧基、乙基胺甲醯基氧基等)、二- $C_{1-6}$ 烷基-胺甲醯基氧基(例如，二甲基胺甲醯基氧基、二乙基胺甲醯基氧基等)、 $C_{6-14}$ 芳基-胺甲醯基氧基(例如，苯基胺甲醯基氧基、萘基胺甲醯基氧基等)、菸鹼醯基氧基、任選地具有取代基之5至7員飽和環狀胺基、5至10員芳香族雜環基團(例如，2-噁吩基、3-噁吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基、8-喹啉基、1-異喹啉基、3-異喹啉基、4-異喹啉基、5-異喹啉基、1-吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、2-苯并噁唑基、2-苯并[b]噁吩基、3-苯并[b]噁吩基、2-苯并[b]呋喃基、3-苯并[b]呋喃基等)、磺酸基、胺

磺醯基、胺亞磺醯基、胺硫基等。

【0304】「烴基團」在可取代的位置可具有1至5個，較佳1至3個上述取代基，並且當取代基的數量為2或更多時，各個取代基可以相同或不同。

【0305】作為上述的「任選地經鹵素化之C<sub>1-6</sub>烷基」，例如，有任選地具有1至5個，較佳1至3個鹵素原子(例如，氟、氯、溴、碘等)之C<sub>1-6</sub>烷基(例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基等)等。其例子為甲基、氯甲基、二氟甲基、三氯甲基，三氟甲基、乙基、2-溴乙基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、丙基、3,3,3-三氟丙基、異丙基、丁基、4,4,4-三氟丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、5,5,5-三氟戊基、己基、6,6,6-三氟己基等。

【0306】作為上述的「任選地經鹵素化之C<sub>2-6</sub>烯基」，例如，有任選地具有1至5個，較佳1至3個鹵素原子(例如，氟、氯、溴、碘等)之C<sub>2-6</sub>烯基(例如，乙烯基、丙烯基、異丙烯基、2-丁烯-1-基、4-戊烯-1-基、5-己烯-1-基)等。

【0307】作為上述的「任選地經鹵素化之C<sub>2-6</sub>炔基」，有任選地具有1至5個，較佳1至3個鹵素原子(例如，氟、氯、溴、碘等)之C<sub>2-6</sub>炔基(例如，2-丁炔-1-基、4-戊炔-1-基、5-己炔-1-基等)等。

【0308】作為上述的「任選地經鹵素化之C<sub>3-6</sub>環烷

基」，例如，有任選地具有1至5個，較佳1至3個鹵素原子(例如，氟、氯、溴、碘等)之 $C_{3-6}$ 環烷基(例如，環丙基、環丁基、環戊基、環己基等)等。其例子為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、4,4-二氯環己基、2,2,3,3-四氟環戊基、4-氯環己基等。

【0309】作為上述的「任選地經鹵素化之 $C_{1-8}$ 烷氧基」，例如，有任選地具有1至5個，較佳1至3個鹵素原子(例如，氟、氯、溴、碘等)之 $C_{1-8}$ 烷氧基(例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、戊基氧基、己基氧基等)等。其例子為甲氧基、二氟甲氧基，三氟甲氧基、乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、4,4,4-三氟丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、戊基氧基、己基氧基等。

【0310】作為上述的「任選地經鹵素化之 $C_{1-6}$ 烷基硫基」，例如，有任選地具有1至5個，較佳1至3個鹵素原子(例如，氟、氯、溴、碘等)之 $C_{1-6}$ 烷基硫基(例如，甲基硫基、乙基硫基、丙基硫基、異丙基硫基、丁基硫基、第二丁基硫基、第三丁基硫基等)等。其例子為甲基硫基、二氟甲基硫基，三氟甲基硫基、乙基硫基、丙基硫基、異丙基硫基、丁基硫基、4,4,4-三氟丁基硫基、戊基硫基、己基硫基等。

【0311】作為上述「任選地具有取代基之5至7員飽和環狀胺基」的「5至7員飽和環狀胺基」，有5至7員飽和環狀胺基，其任選地包含除了一個氮原子及碳原子以外的一

或二種選自氮原子、硫原子及氧原子的1至4個雜原子且其例子為吡咯啉-1-基、N-六氫吡啶基、哌啶-1-基、N-咪啉基、硫代N-咪啉基、六氫吡啶-1-基等。

【0312】作為「任選地具有取代基之5至7員飽和環狀胺基」之「取代基」，例如，有1至3個C<sub>1-6</sub>烷基(例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基等)、C<sub>6-14</sub>芳基(例如，苯基、1-萘基、2-萘基、2-聯苯、3-聯苯、4-聯苯、2-蔥基等)、C<sub>1-6</sub>烷基-羰基(例如，乙醯基、丙醯基等)、5至10員芳香族雜環基團(例如，2-噁吩基、3-噁吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基、8-喹啉基、1-異喹啉基、3-異喹啉基、4-異喹啉基、5-異喹啉基、1-吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、2-苯并噁啉基、2-苯并[b]噁吩基、3-苯并[b]噁吩基、2-苯并[b]呋喃基、3-苯并[b]呋喃基等)、側氧基等。

【0313】作為R<sup>5</sup>所示之「任選地具有取代基之雜環基團」之「雜環基團」，例如，有藉由將一個任意氫原子自5至14員(單環、雙環或三環)雜環(包含除了碳原子以外的一或二種選自氮原子、硫原子及氧原子的1至4個雜原子)移除而得的單價基團，較佳地(i)5至14員(較佳地5至10員，特佳地5至6員)芳香族雜環、(ii)5至10員(較佳地5至6員)非芳香族雜環或(iii)7至10員橋聯雜環。

【0314】作為上述的「5至14員(較佳地5至10員)芳香族雜環」，有芳香族雜環，諸如噁吩、苯并[b]噁吩、

苯并[b]呋喃、苯并咪唑、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并異噻唑、萘并[2,3-b]噻吩、呋喃、吡咯、咪唑、吡啶、吡啶、吡啶、嘧啶、嗒吡、吡啶、異吡啶、1H-吡啶、嘧啶、4H-噻吡、異噻吡、噻吡、吡啶、噻吡、噻吡、吡啶、 $\beta$ -吡啶、啡啶、吡啶、啡啶、噻吡、異噻吡、啡噻吡、異噻吡、呋喃、啡噻吡等，以及藉由稠合這些環(較佳地單環)與一或複數個(較佳地1至2)芳香族環(例如，苯環等)所形成之環。

【0315】作為上述的「5至10員非芳香族雜環」，例如，有吡咯啶、咪唑啉、吡啶啶、吡啶啉、哌啶、哌啶、咪啉、硫代咪啉、二噁唑、噁二唑啉、噻二唑啉、三唑啉、噻二唑、二噻唑等。

【0316】作為上述的「7至10員橋聯雜環」，例如，有吡啶、7-氮雜聯環[2.2.1]庚烷等。

【0317】「雜環基團」較佳為5至14員(較佳地5至10員)(單環或雙環)雜環基團，其較佳地包含除了碳原子以外的一或二種選自氮原子、硫原子及氧原子的1至4個雜原子。更特別地，其例子為芳香族雜環基團，諸如2-噻吩基、3-噻吩基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-噻啉基、3-噻啉基、4-噻啉基、5-噻啉基、8-噻啉基、1-異噻啉基、3-異噻啉基、4-異噻啉基、5-異噻啉基、吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、3-吡咯基、2-咪唑基、3-嗒吡基、3-異噻唑基、3-異噁唑基、1-吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、2-苯并噻唑基、2-苯并[b]噻吩

基、3-苯并[b]噻吩基、2-苯并[b]呋喃基、3-苯并[b]呋喃基等，以及非芳香族雜環基團，諸如1-吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、2-咪唑啉基、4-咪唑啉基、2-吡啶啉基、3-吡啶啉基、4-吡啶啉基、N-六氫吡啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、1-哌啶基、2-哌啶基、N-咪啉基、硫代N-咪啉基等。

【0318】其中，例如，5或6員雜環基團(包含除了碳原子以外的選自氮原子、硫原子及氧原子的1至3個雜原子)為更較佳。更特別地，其例子為2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-呋喃基、3-呋喃基、吡啶基、2-嘧啶基、3-吡咯基、3-嗒吡基、3-異噻唑基、3-異噁唑基、1-吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、2-咪唑啉基、4-咪唑啉基、2-吡啶啉基、3-吡啶啉基、4-吡啶啉基、N-六氫吡啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、1-哌啶基、2-哌啶基、N-咪啉基、硫代N-咪啉基等。

【0319】作為「任選地具有取代基之雜環基團」之「取代基」，例如，有與R<sup>5</sup>所示之「任選地具有取代基之烴基團」的取代基相同的「取代基」。

【0320】「雜環基團」在可取代的位置可具有1至5個，較佳1至3個上述取代基，並且當取代基的數量為2或更多時，各個取代基可以相同或不同。

【0321】作為R<sup>6</sup>所示之「C<sub>1-6</sub>烷基」，例如，有甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基等。

【0322】作為 $R^7$ 所示之「任選地具有取代基之烴基團」及「任選地具有取代基之雜環基團」，例如，有分別為上述 $R^5$ 所示之「任選地具有取代基之烴基團」及「任選地具有取代基之雜環基團」。

【0323】作為由 $R^1$ 所示之「任選地具有取代基之烴基團」及「任選地具有取代基之雜環基團」，例如，有分別為上述 $R^5$ 所示之「任選地具有取代基之烴基團」及「任選地具有取代基之雜環基團」。

【0324】作為由 $R^1$ 所示之「任選地具有取代基之胺基」，例如，有(1)任選地具有1或2個取代基之胺基及(2)任選地具有取代基之環狀胺基等。

【0325】作為上述(1)「任選地具有1或2個取代基之胺基」之「取代基」，例如，有任選地具有取代基之烴基團、任選地具有取代基之雜環基團、醯基、任選地具有取代基之亞烷基等。作為這些「任選地具有取代基之烴基團」及「任選地具有取代基之雜環基團」，有與上述 $R^5$ 所示之該等分別相同的「任選地具有取代基之烴基團」及「任選地具有取代基之雜環基團」。作為「醯基」，有與由上述 $R^1$ 所示之該者相同的「醯基」。

【0326】作為「任選地具有取代基之亞烷基」之「亞烷基」，例如，有 $C_{1-6}$ 亞烷基(例如，亞甲基、亞乙基、亞丙基等)等。作為「任選地具有取代基之亞烷基」之「取代基」，有1至5個，較佳地1至3個與 $R^5$ 所示之「任選地具有取代基之烴基團」之「取代基」相同的取代基。

【0327】當上述「任選地具有1或2個取代基之胺基」之「取代基」之數目為2時，個別取代基可為相同或不同。

【0328】作為上述(2)「任選地具有取代基之環胺基」之「環胺基」，有5至7員非芳香族環狀胺基(任選地包含除了一個氮原子及碳原子以外的一或二種選自氮原子、硫原子及氧原子之1至4個雜原子)。更特別地，其例子為吡咯啉-1-基、N-六氫吡啶基、哌啶-1-基、N-咪啉基、硫代N-咪啉基、六氫吡啶-1-基、咪啉啉-1-基、2,3-二氫-1H-咪啉啉-1-基、四氫-1(2H)-嘧啶基、3,6-二氫-1(2H)-嘧啶基、3,4-二氫-1(2H)-嘧啶基等。作為「任選地具有取代基之環胺基」之「取代基」，有1至3個與「5至7員飽和環狀胺基」之「取代基」相同者，其係詳細描述為R<sup>5</sup>所示之「任選地具有取代基之烴基團」之「取代基」。

【0329】具有1個側氧基之5至7員非芳香族環狀胺基之例子，有2-側氧基咪啉啉-1-基、2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪啉啉-1-基、2-側氧基四氫-1(2H)-嘧啶基、2-側氧基-3,6-二氫-1(2H)-嘧啶基、2-側氧基-3,4-二氫-1(2H)-嘧啶基、2-側氧基吡咯啉-1-基、2-側氧基N-六氫吡啶基、2-側氧基哌啶-1-基、3-側氧基哌啶-1-基、2-側氧基-2,3,4,5,6,7-六氫吡啶-1-基等。

【0330】作為R<sup>1</sup>，任選地具有取代基之胺基、任選地具有取代基之芳基及任選地具有取代基之烷基等為較佳。

【0331】作為「任選地具有取代基之胺基」之更較佳

例子為任選地具有1或2個下式所示之醯基的胺基：

$-(C=O)-R^5$ ,  $-(C=O)-OR^5$ ,  $-(C=O)-NR^5R^6$ ,  $-(C=S)-NHR^5$ 或

$-SO_2-R^7$ [其中，個別符號表示與上述相同的意思]。特佳的

例子為任選地具有1或2個下式所示之醯基的胺基：

$-C(C=O)-R^5$ 或  $-(C=O)-NR^5R^6$ [其中，個別符號表示與上述相同的意思]。

**【0332】** 作為「任選地具有取代基之芳基」，例如，較佳地有任選地具有1至5個選自下述的取代基之 $C_{6-14}$ 芳基(較佳地苯基等)： $C_{1-6}$ 烷基硫基、 $C_{6-14}$ 芳基硫基、 $C_{1-6}$ 烷基亞磺醯基、 $C_{6-14}$ 芳基亞磺醯基、 $C_{1-6}$ 烷基磺醯基、 $C_{6-14}$ 芳基磺醯基及羧基。

**【0333】** 作為「任選地具有取代基之烷基」，例如，任選地經選自下述的1至3個取代基取代之 $C_{1-6}$ 烷基(例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基等)：鹵素原子、 $C_{1-6}$ 烷氧基、羥基、羧基及 $C_{1-6}$ 烷氧基-羰基等為較佳，以及特別是 $C_{1-3}$ 烷基，諸如甲基、乙基等為較佳。

**【0334】** 其中，作為 $R^1$ ，(i) $C_{1-6}$ 烷基(例如， $C_{1-4}$ 烷基，諸如甲基、乙基、丙基、丁基)、(ii) $C_{6-14}$ 芳基(例如，苯基)，任選地經選自 $C_{1-6}$ 烷基硫基(例如，甲基硫基)、 $C_{1-6}$ 烷基磺醯基(例如，甲基磺醯基)及鹵素原子(例如，氯原子、氟原子)的取代基取代或(iii)任選地具有1或2個下式所示之醯基的胺基： $-(C=O)-R^{5'}$ (其中， $R^{5'}$ 表示{繞圈(1)} $C_{1-6}$ 烷基(例如， $C_{1-3}$ 烷基，諸如甲基)、{繞圈(2)} $C_{6-14}$

芳基(例如，苯基)或{繞圈(3)}5至14員雜環基團，包含除了碳原子以外的一或二種選自氮原子、硫原子及氧原子的1至4個雜原子(例如，5至6員雜環基團，包含除了碳原子以外的選自氮原子、硫原子及氧原子的1至2個雜原子，諸如吡啶基)較佳。作為 $R^{5'}$ 及 $R^{5''}$ ，苯基或吡啶基為合適。

【0335】上述式中， $R^2$ 表示任選地具有取代基之芳香族基團。

【0336】作為 $R^2$ 所示之「任選地具有取代基之芳香族基團」之「芳香族基團」，例如，有芳香族烴基團、芳香族雜環基團等。

【0337】作為「芳香族烴基團」，其例子包括 $C_{6-14}$ 單環或稠合多環(雙環或三環)芳香族烴基團等。作為例子，有 $C_{6-14}$ 芳基等，諸如苯基、1-萘基、2-萘基、2-聯苯、3-聯苯、4-聯苯、2-蒎基等且又較佳為， $C_{6-10}$ 芳基等(例如，苯基、1-萘基、2-萘基等，較佳為苯基等)。

【0338】作為「芳香族雜環基團」，有自5至14員(較佳地5至10員)芳香族雜環(包含除了碳原子以外的一或二種選自氮原子、硫原子及氧原子的1至4個雜原子)移除一個任意氫原子而得的單價基團。

【0339】作為上述的「5至14員(較佳地5至10員)芳香族雜環」，例如，有芳香族雜環，諸如噻吩、苯并[b]噻吩、苯并[b]呋喃、苯并咪唑、苯并噁唑、苯并異噻唑、萘并[2,3-b]噻吩、呋喃、吡咯、咪唑、吡唑、吡啶、吡啶、嘧啶、嗒吡、吡啶、異吡啶、1H-吡啶、嘧

吟、4H-喹啉、異喹啉、喹啉、吡啶、嘧啶、喹啉、喹啉、嘧啶、嘧啶、呋喃、 $\beta$ -呋喃、吡啶、吡啶、吡啶、嘧啶、異嘧啶、呋喃、異嘧啶、呋喃、吡啶、嘧啶等，以及藉由稠合這些環(較佳為單環)與1或複數個(較佳為1或2)芳香族環(例如，苯環等)所形成的環。

【0340】作為「芳香族雜環基團」，較佳有5至14員(較佳地5至10員)(單環或雙環)芳香族雜環基團，其較佳地包含除了碳原子以外的一或二種選自氮原子、硫原子及氧原子的1至4個雜原子等且更特別地有芳香族雜環基團，諸如2-噻吩基、3-噻吩基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基、8-喹啉基、1-異喹啉基、3-異喹啉基、4-異喹啉基、5-異喹啉基、吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、3-吡咯基、2-咪唑基、3-噁吩基、3-異噻唑基、3-異嘧啶基、1-吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、2-苯并噻吩基、2-苯并[b]噻吩基、3-苯并[b]噻吩基、2-苯并[b]呋喃基、3-苯并[b]呋喃基等。

【0341】作為「任選地具有取代基之芳香族基團」之「取代基」，有1至5個，較佳有1至3個與 $R^5$ 所示之「任選地具有取代基之烴基團」之「取代基」相同的取代基。當取代基之數目為2或更多時，個別取代基可為相同或不同。

【0342】作為 $R^2$ ，(1)任選地具有取代基之 $C_{6-14}$ 芳基及(2)5至14員芳香族雜環基團，包含除了碳原子以外的一

或二種選自氮原子、硫原子及氧原子的1至4個雜原子，為較佳且其中，(1)任選地經鹵素原子(例如，氯原子、氟原子)或C<sub>1-6</sub>烷氧基(例如，甲氧基)取代之C<sub>6-14</sub>芳基(例如，苯基、萘基)、(2)5至14員芳香族雜環基團，包含除了碳原子以外的一或二種選自氮原子、硫原子及氧原子的1至4個雜原子(例如，5至6員芳香族雜環基團，包含除了碳原子以外的選自氮原子、硫原子及氧原子的1至2個雜原子，諸如吡啶基、噻吩基)等為較佳且，特別是，苯基、吡啶基等為合適。

【0343】上述式中，R<sup>3</sup>表示氫原子、任選地具有取代基之吡啶基或任選地具有取代基之芳香族烴基團。

【0344】作為R<sup>3</sup>所示之「任選地具有取代基之吡啶基」之「取代基」，有與R<sup>5</sup>所示之「任選地具有取代基之烴基團」之「取代基」相同的取代基。

【0345】「吡啶基」可例如，在可取代位置具有1至5個，較佳地1至3個上述取代基且當取代基之數目為2或更多時，個別取代基可為相同或不同。此外，環內氮原子可經N-氧化。

【0346】作為R<sup>3</sup>所示之「任選地具有取代基之芳香族烴基團」之「芳香族烴基團」，有與R<sup>2</sup>所示之「任選地具有取代基之芳香族烴基團」之「芳香族烴基團」相同的芳香族烴基團，且，較佳地，有C<sub>6-14</sub>芳基等，諸如苯基、1-萘基、2-萘基、2-聯苯、3-聯苯、4-聯苯、2-蒎基等，且又較佳地，C<sub>6-10</sub>芳基等(例如，苯基、1-萘基、2-萘基

等，較佳地苯基等)等。作為 $R^3$ 所示之「任選地具有取代基之芳香族烴基團」之「取代基」，有與 $R^2$ 所示之「任選地具有取代基之芳香族基團」的取代基相同的取代基。

【0347】作為 $R^3$ ，任選地具有取代基之 $C_{6-14}$ 芳基為較佳且，其中，任選地經1或2個 $C_{1-6}$ 烷基(例如，甲基、乙基等)或 $C_{1-6}$ 烷氧基(例如，甲氧基、乙氧基等)取代之 $C_{6-14}$ 芳基為較佳且，特別是，任選地經1或2個 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基(例如，3-甲氧基苯基、2-甲基苯基、2,4-二甲基苯基等)取代之苯基為合適。

【0348】上述式中，X表示氧原子或任選地經氧化之硫原子。

【0349】作為X所示之「任選地經氧化之硫原子」，有S、SO及 $SO_2$ 。

【0350】作為X，較佳有任選地經氧化之硫原子。又較佳地，其為S。

【0351】上述式中，Y表示鍵、氧原子、任選地經氧化之硫原子或式 $NR^4$ (其中， $R^4$ 表示氫原子、任選地具有取代基之烴基團或醯基)。

【0352】作為Y所示之「任選地經氧化之硫原子」，有S、SO及 $SO_2$ 。

【0353】作為 $R^4$ 所示之「任選地具有取代基之烴基團」，例如，有與 $R^5$ 所示之「任選地具有取代基之烴基團」相同的基團。其中， $C_{1-6}$ 烷基，諸如甲基、乙基等且，特別是， $C_{1-3}$ 烷基，諸如甲基等為較佳。

【0354】作為由 $R^4$ 所示之「醯基」，有與由 $R^1$ 所示之「醯基」相同的基團。

【0355】作為 $Y$ ，氧原子、任選地經氧化之硫原子、由式 $NR^4$  (其中， $R^4$ 表示與上述者相同的意思)所示之基團等為較佳且，其中，氧原子、任選地經氧化之硫原子、由式 $NR^{4'}$ 所示之基團( $R^{4'}$ 表示氫基團或 $C_{1-6}$ 烷基)等為較佳且，又氧原子、 $S$ 、 $SO_2$ 、 $NH$ 、 $N(CH_3)$ 等為較佳且，特別是， $O$ 或 $NH$ 為合適。

【0356】上述式中， $Z$ 表示鍵或任選地具有取代基之二價非環烴基團。

【0357】作為「二價非環任選地具有取代基之烴基團」之「二價非環烴基團」，例如，有 $C_{1-15}$ 伸烷基(例如，亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸丁基、五亞甲基、六亞甲基、七亞甲基、伸辛基等、較佳地 $C_{1-6}$ 伸烷基等)、 $C_{2-16}$ 伸烯基(例如，伸乙烯基、伸丙基、1-伸丁烯基、2-伸丁烯基、1-伸戊烯基、2-伸戊烯基、3-伸戊烯基等)、 $C_{2-16}$ 伸炔基(伸乙炔基、伸丙炔基、1-伸丁炔基、2-伸丁炔基、1-伸戊炔基、2-伸戊炔基、3-伸戊炔基等)等，較佳地， $C_{1-15}$ 伸烷基，特佳地， $C_{1-6}$ 伸烷基等。作為 $Z$ 所示之「二價非環任選地具有取代基之烴基團」之「取代基」，例如，有與 $R^5$ 所示之「任選地具有取代基之烴基團」之「取代基」相同的取代基。

【0358】作為 $Z$ ，任選地具有 $C_{1-3}$ 烷基(例如，甲基)、側氧基等(例如， $C_{1-6}$ 伸烷基，諸如亞甲基、伸乙基、伸丙

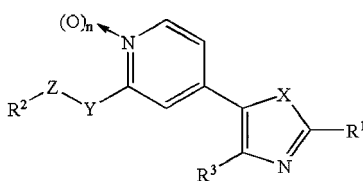
基等，特別是，C<sub>1-3</sub>伸烷基)之低級伸烷基為較佳且，其中，任選地具有側氧基(例如，C<sub>1-3</sub>伸烷基，諸如亞甲基、伸乙基、伸丙基，特別是、亞甲基)之C<sub>1-6</sub>伸烷基為合適。

【0359】更特別地，作為Z，使用-CH<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-、-CO-、-CH<sub>2</sub>CO-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO-、-CH(CH<sub>3</sub>)-等且，特別是，-CH<sub>2</sub>-、-CO-等為合適。

【0360】在式(I)中之氮原子可經N-氧化。例如，為4-吡啶基的構成原子之氮原子作為由式所示之環的5-位置的取代基：



其中，式中符號表示與上述者相同的意思，可經N-氧化。作為式(I)，例如，由下式所示之化合物、或其鹽較佳：



其中，n表示0或1，以及其他符號表示與上述者相同的意思。

【0361】作為式(I)，較佳使用下述(A)至(F)所示之化合物。

【0362】(A)式(I)，其中，R<sup>1</sup>為任選地具有取代基之胺基，R<sup>2</sup>為任選地具有取代基之C<sub>6-14</sub>芳基，R<sup>3</sup>為任選地具

有取代基之 $C_{6-14}$ 芳基， $X$ 為硫原子， $Y$ 為氧原子或由式 $NR^4$ 所示之基團(其中， $R^4$ 表示與上述者相同的意思)或(及) $Z$ 為任選地具有取代基之低級伸烷基。

【0363】(B)式(I)其中， $R^1$ 為(i) $C_{1-6}$ 烷基(例如， $C_{1-4}$ 烷基，諸如甲基、乙基、丙基、丁基等)，

【0364】(ii)任選地經選自 $C_{1-6}$ 烷基硫基(例如，甲基硫基)、 $C_{1-6}$ 烷基磺醯基(例如，甲基磺醯基)及鹵素原子(例如，氯原子、氟原子)的取代基取代之 $C_{6-14}$ 芳基(例如，苯基)、或

【0365】(iii)任選地具有1或2個下式所示之醯基的胺基： $-(C=O)-R^{5'}$ [其中， $R^{5'}$ 表示{繞圈(1)} $C_{1-6}$ 烷基(例如， $C_{1-3}$ 烷基，諸如甲基等)、{繞圈(2)} $C_{6-14}$ 芳基(例如，苯基)或{繞圈(3)}5至14員雜環基團，包含除了碳原子以外的一或二種選自氮原子、硫原子及氧原子的1至4個雜原子(例如，5至6員雜環基團，包含除了碳原子以外的選自氮原子、硫原子及氧原子的1至2個雜原子，諸如吡啶基)；

【0366】 $R^2$ 為任選地經鹵素原子(例如，氯原子、氟原子)或 $C_{1-6}$ 烷氧基(例如，甲氧基)、或5至14員芳香族雜環基團(包含除了碳原子以外的一或二種選自氮原子、硫原子及氧原子的1至4個雜原子(例如，5至6員芳香族雜環基團，包含除了碳原子以外的選自氮原子、硫原子及氧原子的1至2個雜原子，諸如吡啶基、噻吩基等))取代之 $C_{6-14}$ 芳基(例如，苯基、萘基)；

【0367】 $R^3$ 為任選地經1或2個 $C_{1-6}$ 烷基(例如，甲基)

或C<sub>1-6</sub>烷氧基(例如, 甲氧基)取代之C<sub>6-14</sub>芳基(特別是, 苯基);

【0368】X為硫原子;

【0369】Y為氧原子、任選地經氧化之硫原子或由式NR<sup>4'</sup>所示之基團(R<sup>4'</sup>為氫原子或C<sub>1-6</sub>烷基)(特別是, 氧原子、S、SO<sub>2</sub>、NH、N(CH<sub>3</sub>)等);

【0370】Z為任選地具有側氧基或C<sub>1-6</sub>烷基(例如, C<sub>1-3</sub>烷基, 諸如甲基)或鍵之C<sub>1-6</sub>伸烷基(特別是, C<sub>1-3</sub>伸烷基)。

【0371】(C)式(I), 其中, R<sub>1</sub>為任選地具有由式-(C=O)-R<sub>5''</sub>所示之1或2個醯基之胺基(其中, R<sub>5''</sub>表示{繞圈(1)}C<sub>6-14</sub>芳基(例如, 苯基)或{繞圈(2)}5至14員雜環基團, 包含除了碳原子以外的一或二種選自氮原子、硫原子及氧原子的1至4個雜原子(例如, 5至6員雜環基團, 包含除了碳原子以外的選自氮原子、硫原子及氧原子的1至2個雜原子, 諸如吡啶基));

【0372】R<sub>2</sub>為C<sub>6-14</sub>芳基(例如, 苯基)或5至14員芳香族雜環基團(包含除了碳原子以外的一或二種選自氮原子、硫原子及氧原子的1至4個雜原子(例如, 5至6員芳香族雜環基團, 包含除了碳原子以外的選自氮原子、硫原子及氧原子的1至2個雜原子, 諸如吡啶基));

【0373】R<sub>3</sub>為任選地經1或2個C<sub>1-6</sub>烷基(例如, 甲基)或C<sub>1-6</sub>烷氧基(例如, 甲氧基)取代之C<sub>6-14</sub>芳基(特別是, 苯基);

【0374】X為硫原子；

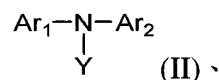
【0375】Y為O、NH或S；

【0376】Z為鍵或任選地具有側氧基之C1-6伸烷基(特別是，任選地具有側氧基之C1-3伸烷基，諸如亞甲基、伸乙基等)。

## 類別II描述

【0377】類別II之化合物可根據US 7,115,746之揭露製備，其整體以引用方式併入本文。

【0378】類別II以式(II)之化合物為特徵：



或其立體異構物、其富合同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

Ar<sub>1</sub>及Ar<sub>2</sub>各獨立地為任選地稠合到具有0至4個雜原子之飽和或不飽和5至8員環之芳基或雜芳基，惟Ar<sub>1</sub>或Ar<sub>2</sub>為雜芳基；

其中，芳基或雜芳基任選地經獨立地選自下述之一或多個取代基取代：鹵；任選地經-N(R')<sub>2</sub>、-OR'、-CO<sub>2</sub>R'、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-OC(O)N(R')<sub>2</sub>、-NR'CO<sub>2</sub>R'、-NR'C(O)R'、-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N=CH-N(R')<sub>2</sub>、或-OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>脂肪族；任選地經-N(R')<sub>2</sub>、-OR'、-CO<sub>2</sub>R'、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-OC(O)N(R')<sub>2</sub>、-NR'CO<sub>2</sub>R'、-NR'C(O)R'、

-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N=CH-N(R')<sub>2</sub>、或-OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基；-Ar<sub>3</sub>；-CF<sub>3</sub>；-OCF<sub>3</sub>；-OR'；-SR'；-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>；-OSO<sub>2</sub>R'；-SCF<sub>3</sub>；-NO<sub>2</sub>；-CN；-N(R')<sub>2</sub>；-CO<sub>2</sub>R'；-CO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>；-C(O)N(R')<sub>2</sub>；-NR'C(O)R'；-NR'CO<sub>2</sub>R'；-NR'C(O)C(O)R'；-NR'SO<sub>2</sub>R'；-OC(O)R'；-NR'C(O)R<sup>2</sup>；-NR'CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>；-NR'C(O)C(O)R<sup>2</sup>；-NR'C(O)N(R')<sub>2</sub>；-OC(O)N(R')<sub>2</sub>；-NR'SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>；-NR'R<sup>2</sup>；-N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>；-OC(O)R<sup>2</sup>；-OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>；以及-N=CH-N(R')<sub>2</sub>；

R'係選自氫；C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>脂肪族；或任選地經獨立選自下述之1至3個取代基取代之5至6員碳環或雜環系統；鹵、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、氰基、硝基、胺基、羥基、以及C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>脂肪族；

R<sup>2</sup>為任選地經-N(R')<sub>2</sub>、-OR'、-CO<sub>2</sub>R'、-C(O)N(R')<sub>2</sub>或-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>脂肪族；或任選地經-N(R')<sub>2</sub>、-OR'、-CO<sub>2</sub>R'、-C(O)N(R')<sub>2</sub>或-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>取代之碳環或雜環系統；

Ar<sub>3</sub>為任選地稠合到具有0至4個雜原子之飽和或不飽和5至8員環的芳基或雜芳基環系統，

其中，Ar<sub>3</sub>在一或多個環原子上任選地經獨立地選自下述之一或多個取代基取代：鹵；任選地經-N(R')<sub>2</sub>、-OR'、-CO<sub>2</sub>R'、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-OC(O)N(R')<sub>2</sub>、-NR'CO<sub>2</sub>R'、-NR'C(O)R'、-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N=C-N(R')<sub>2</sub>、或-OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>脂肪族；任選地經-N(R')<sub>2</sub>、-OR'、-CO<sub>2</sub>R'、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-OC(O)N(R')<sub>2</sub>、

-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-NR'CO<sub>2</sub>R、-NR'C(O)R'、-N=C-N(R')<sub>2</sub>、或  
 -OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基；-CF<sub>3</sub>；-OCF<sub>3</sub>；-OR'；  
 -SR'；-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>；-OSO<sub>2</sub>R'；-SCF<sub>3</sub>；-NO<sub>2</sub>；-CN；  
 -N(R')<sub>2</sub>；-CO<sub>2</sub>R'；-CO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>；-C(O)N(R')<sub>2</sub>；  
 -NR'C(O)R'；-NR'CO<sub>2</sub>R'；-NR'C(O)C(O)R'；  
 -NR'SO<sub>2</sub>R'；-OC(O)R'；-NR'C(O)R<sup>2</sup>；-NR'CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>；  
 -NR'C(O)C(O)R<sup>2</sup>；-NR'C(O)N(R')<sub>2</sub>；-OC(O)N(R')<sub>2</sub>；  
 -NR'SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>；  
 -NR'R<sup>2</sup>；-N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>；-OC(O)R<sup>2</sup>；-OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>；以及  
 -N=C-N(R')<sub>2</sub>；以及

Y為-C(O)-NH<sub>2</sub>。

【0379】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑為  
 2-(2,4-二氟苯基)-6-(1-(2,6-二氟苯基)脲基)菸鹼醯胺  
 (「VX-702」)，式II'。

### 類別II定義

【0380】如本文所使用，除非另有說明，否則下列定義適用。用語「任選地經取代」為與用語「經取代或未經取代」交替使用。同樣，只有當這種組合產生化學穩定的化合物時，才允許取代基的組合。此外，除非另有說明，否則獨立地選擇官能基團。

【0381】如本文所用之術語「脂肪族」意指直鏈或分支C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烴鏈，其為完全飽和或包含一或多個不飽和單元。術語「脂肪族」亦包括單環C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>烴或雙環C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub>烴，

其為完全飽和或包含一或多個不飽和單元，但其不為芳香族(該環狀烴鏈於本文亦指為「碳環」或「環烷基」)，其對分子的其餘部分具有一個單一的接附點，其中，在該雙環系統中任何個別環具有3至7員。例如，合適的脂肪族基團包括，但不限於直鏈或分支烷基、烯基、炔基及其混成物，諸如(環烷基)烷基、(環烯基)烷基)或(環烷基)烯基。

**【0382】** 單獨使用或作為較大部分的一部分使用的術語「烷基」、「烷氧基」、「羥基烷基」、「烷氧基烷基」、以及「烷氧基羰基」包括包含1至12個碳原子之直鏈及分支鏈兩者。單獨使用或作為較大部分的一部分使用的術語「烯基」及「炔基」應包括包含2至12個碳原子之直鏈及分支鏈兩者，其中，烯基包括至少一雙鍵及炔基包括至少一三鍵。

**【0383】** 如本文所使用的術語「化學穩定」或「化學上可行且穩定」係指化合物結構，其使得化合物足夠穩定，以允許通過本領域已知的方法製造和投予到哺乳動物。典型地，此等化合物在無濕度或其他化學反應性條件下，在40°C或更低的溫度為穩定至少一週。

**【0384】** 術語「鹵烷基」、「鹵烯基」、以及「鹵烷氧基」意指視情況而定，可經一或多個鹵素原子取代之烷基、烯基、或烷氧基。術語「鹵素」意指F、Cl、Br、或I。

**【0385】** 術語「雜原子」意指N、O、或S且應包括氮

及硫之任何氧化形式，以及任何基本氮的四級銨化形式 (quaternized form)。

**【0386】** 單獨使用或作為較大部分的一部分使用的術語「胺」或「胺基」係指三價氮，其可為初級或其可經 1 至 2 個脂肪族基團取代。

**【0387】** 單獨使用或作為較大部分的一部分使用於「芳烷基」、「芳烷氧基」、或「芳基氧基烷基」之術語「芳基」係指具有總數 5 至 14 員的單環、雙環、以及三環碳環系統，其中系統中至少一環為芳香族且其中，系統中各環包含 3 至 8 環員。術語「芳基」可與術語「芳基環」交替使用。

**【0388】** 如本文所用術語「雜環」、「雜環基」、或「雜環」意指非具有 5 至 14 環員的芳香族、單環、雙環、或三環系統，其中環員之一或多個為雜原子，其中，系統中各環包含 3 至 7 環員。

**【0389】** 發明所屬技術領域中具有通常知識者將瞭解在穩定、化學上可行的雜環或雜芳香族環中雜原子最大數目是由環的尺寸、不飽和程度以及雜原子原子價決定。一般而言，雜環或雜芳香族環可具有 1 至 4 個雜原子，只要雜環或雜芳香族環為化學上可行且穩定。

**【0390】** 單獨使用或作為較大部分的一部分使用在「雜芳烷基」或「雜芳基烷氧基」之術語「雜芳基」係指具有總數 5 至 14 環員之單環、雙環及三環系統，以及其中，系統中至少一環為芳香族，系統中至少一環包含一或

多個雜原子，以及系統中各環包含3至7環員。術語「雜芳基」可與術語「雜芳基環」或術語「雜芳香族」交替使用。

【0391】芳基(包括芳烷基、芳烷氧基、芳基氧基烷基等)或雜芳基(包括雜芳基烷基及雜芳基烷氧基等)可包含一或多個取代基。芳基、雜芳基、芳烷基、或雜芳烷基之不飽和碳原子上的合適的取代基係選自鹵素；鹵烷基；  
 $-\text{CF}_3$ ； $-\text{R}^4$ ； $-\text{OR}^4$ ； $-\text{SR}^4$ ；1,2-亞甲基二氧基；1,2-伸乙基二氧基；受保護之OH(諸如醯基氧基)；苯基(Ph)；經 $\text{R}^4$ 取代之Ph； $-\text{OPh}$ ；經 $\text{R}^4$ 取代之 $-\text{OPh}$ ； $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ；經 $\text{R}^4$ 取代之 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ； $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{Ph})$ ；經 $\text{R}^4$ 取代之 $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{Ph})$ ； $-\text{NO}_2$ ；CN； $\text{N}(\text{R}')_2$ ； $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ ；  
 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ ； $-\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^4$ ； $-\text{NR}^4\text{NRC}(\text{O})\text{R}^4$ ；  
 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ ； $-\text{NR}^4\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ ；  
 $-\text{NR}^4\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ ； $-\text{NR}^4\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^4$ ；  
 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^4-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}'$ ； $-\text{CO}_2\text{R}'$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ ；  
 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ ； $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ ； $-\text{SO}_2\text{R}'$ ； $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$ ；  
 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^4$ ； $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$ ； $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^4$ ；  
 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}')_2$ ； $-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}')_2$ ；  
 $-(\text{CH}_2)_y\text{NHC}(\text{O})\text{R}^4$ ； $-(\text{CH}_2)_y\text{R}^4$ ； $-(\text{CH}_2)_y\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^4$ ；  
 $-(\text{CH}_2)_y\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^4$ ； $-(\text{CH}_2)_y\text{NHS}(\text{O})\text{R}^4$ ；  
 $-(\text{CH}_2)_y\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^4$ ；或 $-(\text{CH}_2)_y\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{V}-\text{R}^4)\text{R}^4$ ；其中，各 $\text{R}^4$ 獨立地選自氫、任選地經取代之 $\text{C}_{1-6}$ 脂肪族、未經取代之5-6員雜芳基或雜環環、苯基(Ph)、 $-\text{O}-\text{Ph}$ 、

-CH<sub>2</sub>(Ph)；其中，y為0-6；以及V為連接子基團。當R<sup>4</sup>為C<sub>1-6</sub>脂肪族時，其可經選自下述之一或多個取代基取代：

-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-4</sub>脂肪族)、-N(C<sub>1-4</sub>脂肪族)<sub>2</sub>、

-S(O)(C<sub>1-4</sub>脂肪族)、-SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>脂肪族)、鹵素、

-(C<sub>1-4</sub>脂肪族)、-OH、-O-(C<sub>1-4</sub>脂肪族)、-NO<sub>2</sub>、

-CN、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>脂肪族)、

-O-(鹵C<sub>1-4</sub>脂肪族)、或-鹵(C<sub>1-4</sub>脂肪族)；其中，各C<sub>1-4</sub>脂肪族為未經取代。

**【0392】**術語「連接子基團」或「連接子」意指連接化合物二個部分之有機部分。連接子由下述含括：

-O-、-S-、-NR\*-、-C(R\*)<sub>2</sub>-、-C(O)、或亞烷基鏈。亞烷基鏈為任選地經取代之飽和或不飽和、直鏈或分支、C<sub>1-6</sub>碳鏈，以及其中，鏈的達二個非相鄰飽和碳任選地經下述替換：-C(O)-、-C(O)C(O)-、

-C(O)NR\*-、-C(O)NR\*NR\*-、NR\*NR\*-、

-NR\*C(O)-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-NR\*-、

-SO<sub>2</sub>NR\*-、或-NR\*SO<sub>2</sub>-；其中，R\*係選自氫或脂肪族。

亞烷基鏈上視需要之取代基為如下針對脂肪族基團描述者。

**【0393】**脂肪族基團或非芳香族雜環可包含一或多個取代基。脂肪族基團之或非芳香族雜環之飽和碳上合適的取代基係選自針對芳基或雜芳基的不飽和碳上述所列者且為如下：=O、=S、=NNHR<sup>5</sup>、=NN(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、=NR<sup>5</sup>、

-OR<sup>5</sup>、=NNHC(O)R<sup>5</sup>、=NNHCO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、=NNHSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、或

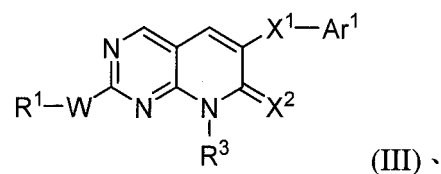
$=NR^5$ ，其中各  $R^5$  獨立地選自氫或任選地經取代之  $C_{1-6}$  脂肪族。當  $R^5$  為  $C_{1-6}$  脂肪族時，其可經選自下述之一或多個取代基取代： $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{脂肪族})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{脂肪族})_2$ 、鹵素、 $-OH$ 、 $-O-(C_{1-4} \text{脂肪族})$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-4} \text{脂肪族})$ 、 $-O-(\text{鹵 } C_{1-4} \text{脂肪族})$ 、或  $(\text{鹵 } C_{1-4} \text{脂肪族})$ ；其中，各  $C_{1-4}$  脂肪族為未經取代。

**【0394】** 非芳香族雜環的氮上取代基為選自  $-R^6$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-C(O)C(O)R^6$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^6)_2$ 、 $-C(=S)N(R')_2$ 、 $-C(=NH)-N(R')_2$ 、或  $-NRSO_2R$ ；其中，各  $R^6$  獨立地選自氫、任選地經取代之  $C_{1-6}$  脂肪族、任選地經取代之苯基 (Ph)、任選地經取代之  $-O-Ph$ 、任選地經取代之  $-CH_2(Ph)$ 、或未經取代之 5 至 6 員雜芳基或雜環環。當  $R^6$  為  $C_{1-6}$  脂肪族基團或苯基環時，其可經選自下述之一或多個取代基取代： $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{脂肪族})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{脂肪族})_2$ 、鹵素、 $-(C_{1-4} \text{脂肪族})$ 、 $-OH$ 、 $-O-(C_{1-4} \text{脂肪族})$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-4} \text{脂肪族})$ 、 $-O-\text{鹵}(C_{1-4} \text{脂肪族})$ 、或  $(\text{鹵 } C_{1-4} \text{脂肪族})$ ；其中，各  $C_{1-4}$  脂肪族為未經取代。

### 類別 III 描述

**【0395】** 類別 III 之化合物可根據 US 6,696,566 之揭露製備，其整體以引用方式併入本文。

**【0396】** 類別 III 以式 III 之化合物為特徵：



或其立體異構物、其富合同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

$R^1$  為氫、烷基、鹵烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基、環烷基烷基、經雜烷基取代之環烷基、經雜取代之環烷基、雜烷基、氰基烷基、雜環基、雜環基烷基、 $R^{12}$ -SO<sub>2</sub>-雜環胺基、-Y<sup>1</sup>-C(O)-Y<sup>2</sup>-R<sup>11</sup>、(雜環基)(環烷基)烷基、或(雜環基)(雜芳基)烷基；

其中：

$R^{12}$  為鹵烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基或雜芳烷基，

Y<sup>1</sup>及Y<sup>2</sup>各獨立地不存在或為伸烷基，以及

$R^{11}$  為氫、烷基、鹵烷基、羥基、烷氧基、胺基、單烷基胺基或二烷基胺基，

W 為 NR<sup>2</sup>；

X<sup>1</sup> 為 O、NR<sup>4</sup>、S、或 CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、或 C=O，

其中：

$R^4$  為氫或烷基、以及

$R^5$ 及 $R^6$  各獨立地為氫或烷基；

X<sup>2</sup> 為 O 或 NR<sup>7</sup>，

其中， $R^7$  為氫或烷基；

$\text{Ar}^1$  為芳基或雜芳基；

$\text{R}^2$  為氫、烷基、醯基、烷氧基羰基、芳基氧基羰基、雜烷基羰基、雜烷基氧基羰基或  $-\text{R}^{21}-\text{R}^{22}$ 、

其中：

$\text{R}^{21}$  為伸烷基或  $-\text{C}(=\text{O})-$ ，以及

$\text{R}^{22}$  為烷基或烷氧基；

$\text{R}^3$  為氫、烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、鹵烷基、雜烷基、氰基烷基、伸烷基  $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{31}$ 、胺基、單烷基胺基、二烷基胺基，或  $\text{NR}^{32}-\text{Y}^3-\text{R}^{33}$ 、

其中：

$\text{R}^{31}$  為氫、烷基、羥基、烷氧基、胺基、單烷基胺基或二烷基胺基，以及

$\text{Y}^3$  為  $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{34})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、或  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{35})-$ 、

其中：

$\text{R}^{34}$  為氫或烷基，以及

$\text{R}^{33}$  為氫、烷基、環烷基、環烷基烷基、雜烷基或任選地經取代之苯基)或醯基。

**【0397】** 在一些具體實施例中，來自類別 III 之 p38 激酶抑制劑係選自下述：

**【0398】** 2-胺基-6-(2-氟苯氧基)-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘓啶-7(8H)-酮；

**【0399】** 6-(苯氧基)-8-甲基-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)吡啶并[2,3-d]嘓啶-7(8H)-酮；

【0400】6-(3-氟苯氧基)-8-甲基-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮

【0401】6-(2,4-二氟苯氧基)-8-甲基-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0402】6-(2-氟苄基)-8-甲基-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0403】6-[(4-氟苯基)硫基1-]-2-[(4-羥基環己基)胺基]-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0404】6-(4-氟苯氧基)-2-[(4-羥基環己基)胺基]-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0405】6-(2-氟苄基)-2-[(4-羥基環己基)胺基]-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0406】6-(2-氟苯氧基)-2-[(4-甲氧基環己基)胺基]-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0407】6-(2-氟苯氧基)-8-甲基-2-[[1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基]胺基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0408】6-(2-氟苯氧基)-8-(4-氟苯基)-2-[[1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基]胺基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0409】8-環丙基-6-(2-氟苯氧基)-2-[[1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基]胺基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0410】6-(2-氯苯氧基)-8-甲基-2-[[1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基]胺基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0411】6-(4-氯苯氧基)-8-甲基-2-[[1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基]胺基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0412】 2-(環丙基胺基)-6-(2-氟苯氧基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0413】 2-(環戊基胺基)-6-(4-氟苯氧基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0414】 2-(環戊基胺基)-6-(3-氟苯氧基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0415】 2-(丁基胺基)-6-(2-氟苯氧基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0416】 6-(2-氟苯氧基)-2-[(2-羥基乙基)胺基]-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0417】 6-(2-氟苯氧基)-2-(異丁基胺基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0418】 6-(2-氟苯氧基)-2-([(1S)-1-(羥基甲基)-2-甲基丙基]胺基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0419】 2-[(2,3-二羥基丙基)胺基]-6-(2-氟苯氧基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0420】 6-(2-氟苯氧基)-8-甲基-2-[(2-哌啶-1-基乙基)胺基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0421】 2-[(環己基甲基)胺基]-6-(2-氟苯氧基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0422】 2-[(環丙基甲基)胺基]-6-(2-氟苯氧基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0423】 6-(2-氟苯氧基)-2-[(2-甲氧基乙基)胺基]-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0424】 2-{{3-(二甲基胺基)丙基}胺基}-6-(2-氟苯氧基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0425】 6-(2-氟苯氧基)-8-甲基-2-{{3-(2-側氧基吡咯啉-1-基)丙基}胺基}吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0426】 N-(2-{{6-(2-氟苯氧基)-8-甲基-7-側氧基-7,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基}胺基}乙基)乙醯胺；

【0427】 6-(2-氟苯氧基)-8-甲基-2-[(2-吡啶-3-基乙基)胺基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0428】 N-[6-(2-氟苯氧基)-8-甲基-7-側氧基-7,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基]-β-丙胺酸乙酯；

【0429】 6-(2-氟苯氧基)-2-[(3-甲氧基丙基)胺基]-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0430】 6-(4-氯苯氧基)-2-{{[(1S)-2-羥基-1,2-二甲基丙基]胺基}-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0431】 6-(2,4-二氟苯氧基)-2-{{[(1S)-2-羥基-1,2-二甲基丙基]胺基}-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0432】 6-(2-氟苄基)-2-{{[(1S)-2-羥基-1,2-二甲基丙基]胺基}-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0433】 6-(2-氟苯氧基)-8-甲基-2-[(1-氧橋(oxido)四氫-2H-噻哌喃-4-基)胺基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0434】 2-[(1,1-二氧橋(oxido)四氫-2H-噻哌喃-4-基)胺基]-6-(2-氟苯氧基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0435】 6-(2,4-二氟苯氧基)-8-甲基-2-[(1-氧橋

(oxido)四氫-2H-噻哌喃-4-基)胺基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0436】2-[(1,1-二氧橋(oxido)四氫-2H-噻哌喃-4-基)胺基]-6-(2,4-二氟苯氧基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0437】6-(2,6-二氟苯氧基)-2-{[1-(羥基甲基)丁基]胺基}-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0438】6-(2,6-二氟苯氧基)-2-[(2-羥基-1,1-二甲基乙基)胺基]-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0439】6-(2-氟苯氧基)-2-{[1-(羥基甲基)環戊基]胺基}-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0440】6-(2-氟苯氧基)-2-{[1-(羥基甲基)-3-(甲基硫基)丙基]胺基}-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0441】2-(苄基胺基)-6-(4-氟苯氧基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0442】2-(苄基胺基)-6-(4-氟苄基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0443】6-(2-氟苯氧基)-8-甲基-2-[(1-苯基丙基)胺基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0444】6-(2-氟苯氧基)-8-甲基-2-[(吡啶-2-基甲基)胺基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0445】6-(2-氟苯氧基)-2-[(3-呋喃基甲基)胺基]-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0446】8-甲基-6-苯氧基-2-[(2-苯基乙基)胺基]吡啶

并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0447】6-(2-氯苯氧基)-8-甲基-2-[(2-苯基乙基)胺基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0448】4-{{[6-(2,4-二氟苯氧基)-8-甲基-7-側氧基-7,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基]胺基}哌啶-1-羧酸乙酯；

【0449】8-甲基-2-{{[3-(4-甲基哌啶-1-基)丙基]胺基}-6-苯氧基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0450】6-(2-氯苯氧基)-8-甲基-2-{{[3-(4-甲基哌啶-1-基)丙基]胺基}吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0451】2-苯胺基-6-(4-氟苄基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0452】6-(4-氟苯氧基)-2-[(4-氟苯基)胺基]-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0453】6-(2,6-二氯苯氧基)-2-[(4-氟苯基)胺基]-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0454】6-(4-氟苄基)-2-[(4-氟苯基)胺基]-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0455】2-{{[4-(2-羥基乙基)苯基]胺基}-8-甲基-6-苯氧基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0456】6-(2-氯苯氧基)-2-({4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}胺基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0457】2-({4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}胺基)-6-(4-氟苯氧基)-8-甲基吡啶并(pyrido)[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0458】 6-(2-氟苯氧基)-2-[(3-羟基吡啶-2-基)胺基]-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0459】 6-(2-氟苯氧基)-8-甲基-2-[(5-甲基吡啶-2-基)胺基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0460】 2-(苄基硫基)-6-(4-氟苯氧基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-胺；

【0461】 6-(2,4-二氟苯氧基)-2-(苄基硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0462】 1-第三丁基-3-[6-(2,4-二氟-苯氧基)-2-(四氢-哌喃-4-基胺基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基]-脲；

【0463】 N-[6-(2,4-二氟-苯氧基)-2-(四氢-哌喃-4-基胺基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基]-甲烷磺酰胺；

【0464】 6-(2,4-二氟苯氧基)-2-([(1S)-2-氟-1,2-二甲基丙基]胺基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0465】 6-(2,4-二氟-苯氧基)-2-([(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙基]胺基)-8-異丙基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0466】 6-(2,4-二氟苯氧基)-8-甲基-2-(四氢-2H-哌喃-4-基胺基)吡啶并[2,3-d]吡啶-7(8H)-酮；

【0467】 8-胺基-6-(2,4-二氟-苯氧基)-2-(四氢-哌喃-4-基胺基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮；

【0468】 6-(2,4-二氟-苯氧基)-8-異丙基胺基-2-(四氢-哌喃-4-基胺基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮；

【0469】 6-(2,4-二氟-苯氧基)-8-[N-甲基-(N-3-甲基-丁基)-胺基]-2-(四氢-哌喃-4-基胺基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧

啶-7-酮；

【0470】6-(2,4-二氟-苯氧基)-8-N,N-二甲基胺基-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮；

【0471】6-(2,4-二氟-苯基胺基)-2-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基胺基)-8-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮；

【0472】6-[(2,4-二氟-苯基)-甲基-胺基]-8-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮；

【0473】6-(2,4-二氟苯氧基)-8-乙基-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0474】6-(2,4-二氟苯氧基)-8-乙基-2-(3-羥基-四氫-哌喃-4-基胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0475】6-(2,4-二氟-苯氧基)-2-(3-羥基-1,3-二甲基-丁基胺基)-8-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮；

【0476】6-(2,4-二氟-苯氧基)-2-(3-羥基-1(S),3-二甲基-丁基胺基)-8-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮；

【0477】6-(2,4-二氟-苯氧基)-2-(3-羥基-1(R),3-二甲基-丁基胺基)-8-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮；

【0478】6-(2,4-二氟苯氧基)-8-甲基-2-(3-羥基-四氫-哌喃-4-基胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0479】6-(2-氟苯氧基)-2-[(5-羥基吡啶-3-基)胺基]-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0480】6-(2-氟苯氧基)-2-[(吡啶-2-基-甲基)胺基]-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0481】2-{[(1,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)甲基]胺基}-

6-(2-氟苯氧基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0482】2-{[(1,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)甲基]胺基}-6-(2-氟苯氧基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0483】6-(2-氟苯氧基)-2-{[(3-甲基-異噁唑-5-基)甲基]胺基}-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0484】2-{[1-(羥基甲基)環己基]胺基}-6-(2-甲基苄基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0485】2-{[1-(羥基甲基)環戊基]胺基}-6-(2-甲基苄基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0486】6-苄基-2-{[1-(羥基甲基)環戊基]胺基}-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0487】N-[6-(2,4-二氟-苯氧基)-8-甲基-7-側氧基-4a,7,8,8a-四氫-吡啶并[2,3d]嘧啶-2-基]-N-(四氫-哌喃-4-基)-乙醯胺；

【0488】4-{[6-(2-氟苯氧基)-8-甲基-7-側氧基-7,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基]胺基}哌啶-1-羧酸乙酯；

【0489】6-(2-氟苯氧基)-8-甲基-2-{[(1-苄基磺醯基)哌啶 $\gamma$ -4-基]胺基}吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0490】6-(2-甲基-4-氟苯氧基)-8-甲基-2-{[(1-苄基磺醯基)哌啶 $\gamma$ -4-基]胺基}吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0491】6-(2,4-二氟苯氧基)-8-甲基-2-(N1-甲基磺醯基)-1,3-二胺基戊烷)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮；

【0492】6-(2,4-二氟苯氧基)-8-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(「R1487」)，

式 III'a ; 以及

【 0493 】 6-(2,4-二氟苯氧基)-2-((1,5-二羥基戊烷-3-基)胺基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(「帕嗎莫德(Pamapimod)」), 式 III'b。

【 0494 】 在一具體實施例中, p38 激酶抑制劑為 6-(2,4-二氟苯氧基)-8-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(「R1487」), 式 III'a。

【 0495 】 在一具體實施例中, p38 激酶抑制劑為 6-(2,4-二氟苯氧基)-2-((1,5-二羥基戊烷-3-基)胺基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(「帕嗎莫德(Pamapimod)」), 式 III'b。

類別 III 定義 :

【 0496 】 「醯基」意指基 -C(O)R, 其中 R 為氫、烷基、環烷基、環烷基烷基、苯基或苯基烷基, 其中、烷基、環烷基、環烷基烷基、以及苯基烷基如本文所定義。代表性例子包括, 但不限於甲醯基、乙醯基、環己基羰基、環己基甲基羰基、苄醯基、苄基羰基等。

【 0497 】 「醯基胺基」意指基 -NR'C(O)R, 其中 R' 為氫或烷基, 以及 R 為氫、烷基、環烷基、環烷基烷基、苯基或苯基烷基, 其中、烷基、環烷基、環烷基烷基、以及苯基烷基如本文所定義。代表性例子包括, 但不限於甲醯基胺基、乙醯基胺基、環己基羰基胺基、環己基甲基羰基胺基、苄醯基胺基、苄基羰基胺基等。

【0498】「烷氧基」意指基-OR，其中R為如本文所定義之烷基，例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基等。

【0499】「烷基」意指1至6個碳原子的直鏈飽和單價烴基或3至6個碳原子之分支飽和單價烴基，例如，甲基、乙基、丙基、2-丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、戊基等。

【0500】「伸烷基」意指1至6個碳原子之直鏈飽和二價烴基或3至6個碳原子之分支飽和二價烴基，例如，亞甲基、伸乙基、2,2-二甲基伸乙基、伸丙基、2-甲基伸丙基、伸丁基、伸戊基等。

【0501】「烷基硫基」意指基-SR，其中R為如上述所定義之烷基，例如，甲基硫基、乙基硫基、丙基硫基、丁基硫基等。

【0502】「芳基」意指單價單環或雙環芳香族烴基，其為任選地獨立地經較佳選自下述所組成之群組的一或多個取代基、較佳地經一、二或三個取代基取代：烷基、羥基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、Y-C(O)-R(其中Y不存在或為伸烷基且R為氫、烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、烷氧基、胺基、單烷基胺基或二烷基胺基)、雜烷基、雜烷基氧基、雜烷基胺基、鹵、硝基、氰基、胺基、單烷基胺基、二烷基胺基、烷基磺醯基胺基、雜烷基磺醯基胺基、磺醯胺基、亞甲基二氧基、伸乙基二氧基、雜環基或雜環基烷基。更特定地，術語芳基包括，但不限於苯基、

氯苯基、甲氧基苯基、2-氟苯基、2,4-二氟苯基、1-萘基、2-萘基、以及其衍生物。

【0503】「芳基氧基」意指基-OR，其中R為如本文所定義之芳基，例如，苯氧基。

【0504】「芳基氧基羰基」意指基R-C(=O)-，其中R為芳基氧基，例如，苯氧基羰基。

【0505】「環烷基」係指3至7個環碳之飽和單價環狀烴基，例如，環丙基、環丁基、環己基、4-甲基-環己基等。

【0506】「環烷基烷基」意指基-R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>，其中R<sup>a</sup>為伸烷基且R<sup>b</sup>為環烷基，如本文所定義，例如，環己基甲基等。

【0507】「經取代之環烷基」意指如本文所定義之一、二或三(較佳地一)個環氫原子之環烷基獨立地經氰基或-Y-C(O)R(其中Y不存在或為伸烷基且R為氫、烷基、鹵烷基、羥基、烷氧基、胺基、單烷基胺基、二烷基胺基、或任選地經取代之苯基)替換。

【0508】「二烷基胺基」意指基-NRR'，其中R與R'獨立地代表烷基、羥基烷基、環烷基、或環烷基烷基，如本文定義。代表性例子包括，但不限於二甲基胺基、甲基乙基胺基、二(1-甲基乙基)胺基、(甲基)(羥基甲基)胺基、(環己基)(甲基)胺基、(環己基)(乙基)胺基、(環己基)(丙基)胺基、(環己基甲基)(甲基)胺基、(環己基甲基)(乙基)胺基等。

【0509】「鹵」意指氟、氯、溴、或碘，較佳地為氟與氯。

【0510】「鹵烷基」意指經一或多個相同或相異之鹵原子取代之烷基，例如， $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ 等。

【0511】「雜烷基」意指如本文所定義之烷基，其中，一、二或三個氫原子已經獨立地選自下述所組成之群組的取代基替換： $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{N}(\text{O})_n\text{R}^b\text{R}^c$ （其中，若 $\text{R}^b$ 及 $\text{R}^c$ 兩者獨立地為烷基、環烷基或環烷基烷基，則 $n$ 為0或1，而非，則為0）及 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^d$ （其中 $n$ 為0至2的整數），了解雜烷基的接附點係通過碳原子，其中， $\text{R}^a$ 為氫、醯基、烷氧基羰基、烷基、環烷基、或環烷基烷基； $\text{R}^b$ 與 $\text{R}^c$ 彼此獨立地為氫、醯基、烷氧基羰基、烷基、環烷基、環烷基烷基、烷基磺醯基、胺基磺醯基、單-或二-烷基胺基磺醯基、胺基烷基、單-或二-烷基胺基烷基、羥基烷基、烷氧基烷基、羥基烷基磺醯基或烷氧基烷基磺醯基；以及當 $n$ 為0時， $\text{R}^d$ 為氫、烷基、環烷基、環烷基烷基或任選地經取代之苯基，以及當 $n$ 為1或2時， $\text{R}^d$ 為烷基、環烷基、環烷基烷基、任選地經取代之苯基、胺基、醯基胺基、單烷基胺基，或二烷基胺基。代表性例子包括，但不限於2-羥基乙基、3-羥基丙基、2-羥基-1-羥基甲基乙基、2,3-二羥基丙基、1-羥基甲基乙基、3-羥基丁基、2,3-二羥基丁基、2-羥基-1-甲基丙基、2-胺基乙基、3-胺基丙基、2-甲基磺醯基乙基、胺基磺醯基甲基、胺基磺醯基乙基、胺基磺醯基

丙基、甲基胺基磺醯基甲基、甲基胺基磺醯基乙基、甲基胺基磺醯基丙基等。

【0512】「雜烷基羰基」意指基團  $R_a-C(=O)-$ ，其中  $R_a$  為雜烷基。代表性例子包括乙醯基氧基甲基羰基、胺基甲基羰基、4-乙醯基氧基-2,2-二甲基-丁-2-醯基、2-胺基-4-甲基-戊-2-醯基等。

【0513】「雜烷基氧基」意指基團  $R_aO-$ ，其中  $R_a$  為雜烷基。代表性例子包括  $(Me-C(=O)-O-CH_2-O-)$  等。

【0514】「雜烷基氧基羰基」意指基團  $R_a-C(=O)$ ，其中  $R_a$  為雜烷基氧基。代表性例子包括 1-乙醯基氧基-甲氧基羰基  $(Me-C(=O)-O-CH_2-O-C(=O)-)$  等。

【0515】「雜芳基」意指具有包含選自 N、O、或 S 之一、二或三個環雜原子，其餘環原子為 C 的至少一芳香族環的 5 至 12 環原子的單價單環或雙環基，了解雜芳基的接附點將在芳香族環。雜芳基環為任選地獨立地經選自下述之一或多個取代基、較佳地一或二個取代基取代：烷基、鹵烷基、雜烷基、羥基、烷氧基、鹵、硝基或氰基。更特定地，術語雜芳基包括，但不限於吡啶基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基、三唑基、咪唑基、異噁唑基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基、苯并呋喃基、四氫苯并呋喃基、異苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并三唑基、吲哚基、異吲哚基、苯并噁唑基、喹啉基、四氫喹啉基、異喹啉基、苯并咪唑基、苯并異噁唑基或苯并噻吩基、咪唑并[1,2-a]-吡啶基、咪唑并[2,1-b]噻唑基，以及其

衍生物。

【0516】「雜芳烷基」意指基  $-R^aR^b$ ，其中  $R^a$  為伸烷基而  $R^b$  為雜芳基，如本文定義，例如，吡啶-3-基甲基、咪唑基乙基、吡啶基乙基、3-(苯并呋喃-2-基)丙基等。

【0517】「經雜烷基取代之環烷基」意指如本文所定義之環烷基，其中，環烷基中一、二或三個氫原子已經雜烷基替換，了解雜烷基經由碳-碳鍵接附至環烷基。代表性例子包括，但不限於1-羥基甲基環戊基、2-羥基甲基環己基等。

【0518】「經雜取代之環烷基」意指如本文所定義之環烷基，其中，環烷基中一、二或三個氫原子已經獨立地選自下述所組成之群組的取代基替換：羥基、烷氧基、胺基、醯基胺基、單烷基胺基、二烷基胺基、側氧基(C=O)、亞胺基、羥亞胺基(=NOH)、 $NR'SO_2R^d$ (其中  $R'$  為氫或烷基而  $R^d$  為烷基、環烷基、羥基烷基、胺基、單烷基胺基或二烷基胺基)、 $-X-Y-C(O)R$ (其中 X 為 O 或  $NR'$ ，Y 為伸烷基或不存在，R 為氫、烷基、鹵烷基、烷氧基、胺基、單烷基胺基、二烷基胺基、或任選地經取代之苯基，以及  $R'$  為 H 或烷基)、或  $-S(O)_nR$ (其中 n 為 0 至 2 的整數)，使得當 n 為 0 時，R 為氫、烷基、環烷基、環烷基烷基、任選地經取代之苯基或噻吩基，以及當 n 為 1 或 2 時，R 為烷基、環烷基、環烷基烷基、任選地經取代之苯基、噻吩基、胺基、醯基胺基、單烷基胺基或二烷基胺基。代表性例子包括，但不限於 2-、3-、或 4-羥基環己基、2-、3-、或 4-胺基環己

基、2-、3-、或4-甲烷磺醯胺基-環己基等，較佳為4-羥基環己基、2-胺基環己基或4-甲烷磺醯胺基-環己基。

【0519】「經雜取代之環烷基-烷基」意指基 $R^aR^b-$ ，其中 $R^a$ 為經雜取代之環烷基而 $R^b$ 為伸烷基。

【0520】「雜環胺基」意指4至8個環原子之飽和單價環狀基團、其中，一環原子為N而其餘環原子為C。代表性例子包括哌啶及吡咯啶。

【0521】「雜環基」意指3至8個環原子之飽和或不飽和非芳香族環狀基，其中一或二個環原子為選自N、O、或 $S(O)_n$ (其中n為0至2的整數)之雜原子，其餘環原子為C，其中一或二個C原子可任選地經羰基替換。雜環基環可任選地獨立地經選自下述的一、二或三個取代基取代：烷基、鹵烷基、雜烷基、鹵、硝基、氰基、氰基烷基、羥基、烷氧基、胺基、單烷基胺基、二烷基胺基、芳烷基、 $-(X)_n-C(O)R$ (其中X為O或 $NR'$ ，n為0或1，R為氫、烷基、鹵烷基、羥基(當n為0時)、烷氧基、胺基、單烷基胺基、二烷基胺基，或任選地經取代之苯基、以及 $R'$ 為H或烷基)、 $-伸烷基-C(O)R^a$ (其中 $R^a$ 為烷基、OR或 $NR'R''$ 及R為氫、烷基或鹵烷基、以及 $R'$ 與 $R''$ 獨立地為氫或烷基)、或 $-S(O)_nR$ (其中n為0至2的整數)，使得當n為0時，R為氫、烷基、環烷基、或環烷基烷基，以及當n為1或2時，R為烷基、環烷基、環烷基烷基、胺基、醯基胺基、單烷基胺基、二烷基胺基或雜烷基。更特定地，術語雜環基包括，但不限於四氫哌喃基、N-六氫吡啶基、N-甲基哌啶-3-

基、哌啶、N-甲基吡咯啉-3-基、3-吡咯啉、N-咪啉基、硫代N-咪啉基、硫代N-咪啉基-1-氧化物、硫代N-咪啉基-1,1-二氧化物、4-(1,1-二側氧基-四氫-2H-噻哌喃基)、吡咯啉基、咪唑啉基、N-甲烷磺醯基-哌啶-4-基、以及其衍生物。

**【0522】** 「雜環基烷基」意指基- $R^aR^b$ ，其中 $R^a$ 為仲烷基且 $R^b$ 為雜環基，如上述所定義，例如，四氫哌喃-2-基甲基、2-或3-哌啶基甲基、3-(4-甲基-哌啶-1-基)丙基等。

**【0523】** 「(雜環基)(環烷基)烷基」意指烷基，其中，二個氫原子已經雜環基及環烷基替換。

**【0524】** 「(雜環基)(雜芳基)烷基」意指烷基，其中，二個氫原子已經雜環基與雜芳基替換。「雜環基螺環烷基」意指由環烷基環與雜環組成之螺基，各環具有5至8個環原子且二個環僅具有一個共有碳原子，了解雜環基螺環烷基之接附點為通過環烷基環。當來自環烷基之相同碳原子的二個氫原子經如本文定義之雜環基替換，則形成螺基，以及可任選地經烷基、羥基、羥基烷基、或側氧基取代。例子包括，但不限於例如，1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-8-基、1,3-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-基、2,4-二酮-1,3-二氮雜-螺[4.5]癸烷-8-基、1,5-二氧雜-螺[5.5]十一烷-9-基、(3-羥基甲基-3-甲基)-1,5-二氧雜-螺[5.5]十一烷-9-基等。

**【0525】** 「羥基烷基」意指經一或多個、較佳地一、二或三個羥基取代之如本文所定義之烷基，惟相同的碳原

子不帶有超過一個羥基。代表性例子包括，但不限於羥基甲基、2-羥基乙基、2-羥基丙基、3-羥基丙基、1-(羥基甲基)-2-甲基丙基、2-羥基丁基、3-羥基丁基、4-羥基丁基、2,3-二羥基丙基、2-羥基-1-羥基甲基乙基、2,3-二羥基丁基、3,4-二羥基丁基及2-(羥基甲基)-3-羥基丙基，較佳為2-羥基乙基、2,3-二羥基丙基及1-(羥基甲基)-2-羥基乙基。因此，如本文所使用，使用術語「羥基烷基」以定義雜烷基之次組。

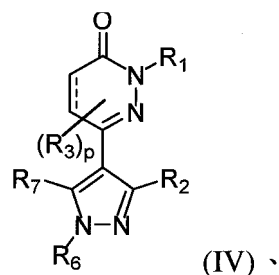
**【0526】**「單烷基胺基」意指基-NHR，其中R為如上述所定義之烷基、羥基烷基、環烷基、或環烷基烷基，例如，甲基胺基、(1-甲基乙基)胺基、羥基甲基胺基、環己基胺基、環己基甲基胺基、環己基乙基胺基等。

**【0527】**「任選地經取代之苯基」意指苯基環，其為任選地獨立地經選自下述所組成之群組之一或多個取代基、較佳地一或二個取代基取代：烷基、羥基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、雜烷基、鹵、硝基、氰基、胺基、亞甲基二氧基、仲乙基二氧基、以及醯基。

類別IV描述：

**【0528】**類別IV之化合物可根據製備US 2009/0042856之揭露，其整體以引用方式併入本文。

**【0529】**類別IV以式IV之化合物為特徵：



或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

$R^1$ 係選自下述所組成之群組：氫、經取代或未經取代之低級烷基與經取代或未經取代之芳基；

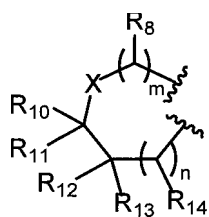
$R^2$ 係選自下述所組成之群組：經取代或未經取代之芳基與經取代或未經取代之雜芳基；

$R^3$ 為低級烷基；

$p$ 為 0、1 或 2；

$\equiv$ 為單鍵或雙鍵；以及

$R^6$ 與  $R^7$ 一起形成下式之基團：



其中：

$R^8$ 為氫，以及

$X$ 為氧或  $N-R^9$ ，其中  $R^9$ 為氫、經取代或未經取代之低級烷醯基或經取代或未經取代之低級烷基；或

$R^8$ 與  $R^9$ 可一起形成鍵；以及

$m$ 與  $n$ 各獨立地為 0、1 或 2；

$R^{10}$ 與 $R^{12}$ 各獨立地選自下述所組成之群組：氫、鹵素、羥基、甲醯基、氰基、經取代或未經取代之低級烷基、經取代或未經取代之胺基、經取代或未經取代之低級烷氧基、飽和環狀胺基、經取代或未經取代之胺甲醯基、羧基、經取代或未經取代之低級烷氧基羰基、以及經取代或未經取代之醯基氧基，或

$R^9$ 與 $R^{10}$ 可一起形成低級伸烷基或鍵；以及

$R^{11}$ 、 $R^{13}$ 與 $R^{14}$ 各獨立地選自下述所組成之群組：氫、鹵素、經取代或未經取代之低級烷基、羧基、以及經取代或未經取代之低級烷氧基羰基，或

$R^{10}$ 與 $R^{11}$ 或 $R^{12}$ 與 $R^{13}$ 一起形成側氧基、羥基亞胺基、經取代或未經取代之低級伸烷基，其中一或多個碳可經雜原子、或經取代或未經取代之低級亞烷基替換，或

$R^{11}$ 與 $R^{12}$ 或 $R^{13}$ 與 $R^{14}$ 可一起形成鍵；以及

惟當 $n=1$ 與 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 與 $R^{14}$ 同時為氫時，則 $R^9$ 為經取代或未經取代之低級烷基或經取代或未經取代之低級烷醯基。

**【0530】** 在一具體實施例中，來自類別IV之p38激酶抑制劑係選自下述：

**【0531】** 6-{2-(2,4-二氟苯基)-6-[(二甲基胺基)甲基]-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)-3(2H)-嗒吡酮(pyridazinone)；

**【0532】** 6-{2-(2,4-二氟苯基)-6-[(二甲基胺基)甲基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)-3(2H)-嗒吡酮

(pyridazinone) ;

【0533】 6-[1-乙基-6-(4-氟苯基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[1,2-b]吡啶-7-基]-2-(2-甲基苯基)-3(2H)-嗒吡啉酮 (pyridazinone) ;

【0534】 6-[2-(4-氟苯基)-6,6-雙(羥基甲基)-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]-2-(2-甲基苯基)嗒吡啉-3(2H)-酮 ;

【0535】 6-[2-(2,4-二氟苯基)-6-(羥基甲基)-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]-2-(2-甲基苯基)嗒吡啉-3(2H)-酮 ;

【0536】 6-{2-(4-氟苯基)-6-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-4,5,6,7-四氫吡啶并[5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)嗒吡啉-3(2H)-酮二鹽酸鹽 ;

【0537】 6-{2-(2,4-二氟苯基)-6-[(二甲基胺基)甲基]-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)-4,5-二氫嗒吡啉-3(2H)-酮 ;

【0538】 N-環丙基-2-(4-氟苯基)-3-[1-(2-甲基苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡啉-3-基]-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-6-甲醯胺 ;

【0539】 6-[6,6-二氟-2-(4-氟苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]-2-(2-甲基苯基)嗒吡啉-3(2H)-酮 ;

【0540】 6-{6-[(第三丁基胺基)甲基]-2-(2,4-二氟苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)嗒吡啉-3(2H)-酮 ;

【0541】 6-[1-乙醯基-2'-(4-氟苯基)-4',5'-二氫螺[哌啶-4,6'-吡啶并[1,5-a]嘧啶]-3'-基]-2-(2-甲基苯基)嗒吡啉-3(2H)-酮；

【0542】 6-[(5S)-2-(4-氟苯基)-5-(羥基甲基)-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]-2-(2-甲基苯基)嗒吡啉-3(2H)-酮；

【0543】 6-[(5S)-2-(4-氟苯基)-5-(羥基甲基)-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]-2-(2-甲基苯基)嗒吡啉-3(2H)-酮；

【0544】 3-(4-氟苯基)-2-[1-(2-甲基苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡啉-3-基]-3-側氧基丙酸乙酯；

【0545】 6-(5-異丙基-2-苯基-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基)-2-(2-甲基苯基)嗒吡啉-3(2H)-酮；

【0546】 6-[2-(4-氟苯基)-6-(羥基甲基)-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]-2-(2-甲基苯基)-3(2H)-嗒吡啉酮(pyridazinone)；

【0547】 6-[2-(4-氟苯基)-6-羥基-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]-2-(2-甲基苯基)-3(2H)-嗒吡啉酮(pyridazinone)；

【0548】 6-[2-(2,4-二氟苯基)-6-(羥基甲基)-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]-2-(2-甲基苯基)嗒吡啉-3(2H)-酮；

【0549】 6-[2'-(4-氟苯基)-2,3,4',5,5',6-六氫螺[哌喃-4,6'-吡啶并[1,5-a]嘧啶]-3'-基]-2-(2-甲基苯基)嗒吡啉-3(2H)-

酮；

【0550】 6-[2'-(4-氟苯基)-4',5'-二氫螺[1,3-二氧雜環戊烷-2,6'-吡啶并[1,5-a]嘧啶]-3'-基]-2-(2-甲基苯基)嗒吡-3(2H)-酮；

【0551】 6-[(6R)-2-(4-氟苯基)-6-羥基-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]-2-(2-甲基苯基)嗒吡-3(2H)-酮；

【0552】 6-[(5S)-2-(4-氟苯基)-5-(羥基甲基)-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]-2-(2-甲基苯基)嗒吡-3(2H)-酮；

【0553】 6-[(5S)-2-(4-氟苯基)-5-(羥基甲基)-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]-2-(2-甲基苯基)嗒吡-3(2H)-酮；

【0554】 6-[2-(4-氟苯基)-6,6-二甲基-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]-2-(2-甲基苯基)嗒吡-3(2H)-酮；

【0555】 (+)-6-[2-(4-氟苯基)-6-(羥基甲基)-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]-2-(2-甲基苯基)嗒吡-3(2H)-酮；

【0556】 (-)-6-[2-(4-氟苯基)-6-(羥基甲基)-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]-2-(2-甲基苯基)嗒吡-3(2H)-酮；

【0557】 (+)-6-{2-(4-氟苯基)-6-[(二甲基胺基)甲基]-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)嗒吡-3(2H)-酮；

【0558】 (-)-6-{2-(4-氟苯基)-6-[(二甲基胺基)甲基]}

-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)嗒吡-3(2H)-酮；

【0559】 (+)-6-{2-(3-甲基苯基)-6-[(二甲基胺基)甲基]-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)嗒吡-3(2H)-酮；

【0560】 (-)-6-(2-(3-甲基苯基)-6-[(二甲基胺基)甲基]-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-2-(2-甲基苯基)嗒吡-3(2H)-酮；

【0561】 (+)-6-{2-(2-氯-4-氟苯基)-6-[(二甲基胺基)甲基]-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)嗒吡-3(2H)-酮；

【0562】 (-)-6-{2-(2-氯-4-氟苯基)-6-[(二甲基胺基)甲基]-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)嗒吡-3(2H)-酮；

【0563】 (+)-6-{2,5-二氟苯基)-6-[(二甲基胺基)甲基]-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)嗒吡-3(2H)-酮；

【0564】 (-)-6-(2-(2,5-二氟苯基)-6-[(二甲基胺基)甲基]-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-2-(2-甲基苯基)嗒吡-3(2H)-酮；

【0565】 (+)-6-{2-(2,4-二氟苯基)-6-[(二乙基胺基)甲基]-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)嗒吡-3(2H)-酮；

【0566】 (-)-6-{2-(2,4-二氟苯基)-6-[(二乙基胺基)甲

基]-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基) 嗒吡-3(2H)-酮；

【0567】 (+)-6-{2-(4-氟苯基)-6-[(二乙基胺基)甲基]-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)嗒吡-3(2H)-酮；

【0568】 (-)-6-{2-(4-氟苯基)-6-[(二乙基胺基)甲基]-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)嗒吡-3(2H)-酮；

【0569】 (+)-6-{2-(3-甲基苯基)-6-[(二甲基胺基)甲基]-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基) 嗒吡-3(2H)-酮；

【0570】 (-)-6-{2-(3-甲基苯基)-6-[(二乙基胺基)甲基]-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基) 嗒吡-3(2H)-酮；

【0571】 (+)-6-{2-(2-氯-4-氟苯基)-6-[(二乙基胺基)甲基]-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基) 嗒吡-3(2H)-酮；

【0572】 (-)-6-{2-(2-氯-4-氟苯基)-6-[(二乙基胺基)甲基]-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基) 嗒吡-3(2H)-酮；

【0573】 (+)-6-{2,5-二氟苯基)-6-[(二乙基胺基)甲基]-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)嗒吡-3(2H)-酮；

【0574】 (-)-6-{2-(2,5-二氟苯基)-6-[(二乙基胺基)甲

基]-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基) 嗒吡-3(2H)-酮；

【0575】 (+)-6-(2-(2,4-二氟苯基)-6-(羥基甲基)-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]-2-(2-甲基苯基)嗒吡-3(2H)-酮；

【0576】 (-)-6-[2-(2,4-二氟苯基)-6-(羥基甲基)-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]-2-(2-甲基苯基)嗒吡-3(2H)-酮；

【0577】 (+)-6-[2-(3-甲基苯基)-6-(羥基甲基)-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]-2-(2-甲基苯基)嗒吡-3(2H)-酮；

【0578】 (-)-6-[2-(3-甲基苯基)-6-(羥基甲基)-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]-2-(2-甲基苯基)嗒吡-3(2H)-酮；

【0579】 (+)-6-[2-(2,5-二氟苯基)-6-(羥基甲基)-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]-2-(2-甲基苯基)嗒吡-3(2H)-酮；

【0580】 (-)-6-[2-(2,5-二氟苯基)-6-(羥基甲基)-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]-2-(2-甲基苯基)嗒吡-3(2H)-酮；

【0581】 (+)-6-[2-(2-氯-4-氟苯基)-6-(羥基甲基)-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]-2-(2-甲基苯基)嗒吡-3(2H)-酮；

【0582】 (-)-6-[2-(2-氯-4-氟苯基)-6-(羥基甲基)-4,5,6,7-

四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]-2-(2-甲基苯基)嗒吡-3(2H)-  
酮；

【0583】 (+)-6-{2-(4-氟苯基)-6-[(甲基胺基)甲基]-  
4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)嗒吡-  
3(2H)-酮；

【0584】 (-)-6-{2-(4-氟苯基)-6-[(甲基胺基)甲基]-  
4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)嗒吡-  
3(2H)-酮；

【0585】 (+)-6-{2-(2,4-二氟苯基)-6-[(甲基胺基)甲  
基]-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)  
嗒吡-3(2H)-酮；

【0586】 (-)-6-{2-(2,4-二氟苯基)-6-[(甲基胺基)甲  
基]-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)  
嗒吡-3(2H)-酮；

【0587】 (+)-6-{2-(2,5-二氟苯基)-6-[(甲基胺基)甲  
基]-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)  
嗒吡-3(2H)-酮；

【0588】 (-)-6-{2-(2,5-二氟苯基)-6-[(甲基胺基)甲  
基]-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)  
嗒吡-3(2H)-酮；

【0589】 (+)-6-{2-(3-甲基苯基)-6-[(甲基胺基)甲基]-  
4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)嗒吡-  
3(2H)-酮；

【0590】 (-)-6-{2-(3-甲基苯基)-6-[(甲基胺基)甲基]-

4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)嗒吡-3(2H)-酮；

【0591】(+)-6-{2-(2-氯-4-氟苯基)-6-[(甲基胺基)甲基]-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)嗒吡-3(2H)-酮；

【0592】(-)-6-{2-(2-氯-4-氟苯基)-6-[(甲基胺基)甲基]-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)嗒吡-3(2H)-酮；

【0593】(+)-6-{6-[(第三丁基胺基)甲基]-2-(4-氟苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)嗒吡-3(2H)-酮；

【0594】(-)-6-{6-[(第三丁基胺基)甲基]-2-(4-氟苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)嗒吡-3(2H)-酮；

【0595】(+)-6-{6-[(第三丁基胺基)甲基]-2-(2,4-二氟苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)嗒吡-3(2H)-酮；

【0596】(-)-6-{6-[(第三丁基胺基)甲基]-2-(2,4-二氟苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)嗒吡-3(2H)-酮；

【0597】(+)-6-{6-[(第三丁基胺基)甲基]-2-(2,5-二氟苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)嗒吡-3(2H)-酮；

【0598】(-)-6-(6-[(第三丁基胺基)甲基]-2-(2,5-二氟

苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)嗒吡-3(2H)-酮；

【0599】(+)-6-{6-[(第三丁基胺基)甲基]-2-(3-甲基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)嗒吡-3(2H)-酮；

【0600】(-)-6-{6-[(第三丁基胺基)甲基]-2-(3-甲基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)嗒吡-3(2H)-酮；

【0601】(+)-6-{2-(4-氟苯基)-6-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)嗒吡-3(2H)-酮；

【0602】(-)-6-{2-(4-氟苯基)-6-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)嗒吡-3(2H)-酮；

【0603】(+)-6-{2-(2,4-二氟苯基)-6-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)嗒吡-3(2H)-酮；

【0604】(-)-6-{2-(2,4-二氟苯基)-6-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)嗒吡-3(2H)-酮；

【0605】(+)-6-{2-(2,5-二氟苯基)-6-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)嗒吡-3(2H)-酮；

【0606】(-)-6-{2-(2,5-二氟苯基)-6-[(4-甲基哌啶-1-

基)甲基]-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)嗒吡-3(2H)-酮；

【0607】 (+)-6-{2-(3-甲基苯基)-6-[(4-甲基哌吡-1-基)甲基]-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)嗒吡-3(2H)-酮；

【0608】 (-)-6-{2-(3-甲基苯基)-6-[(4-甲基哌吡-1-基)甲基]-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)嗒吡-3(2H)-酮；

【0609】 (+)-2-(4-氟苯基)-3-[1-(2-甲基苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-基]-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-6-甲腈；

【0610】 (-)-2-(4-氟苯基)-3-[1-(2-甲基苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-基]-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-6-甲腈；

【0611】 (+)-2-(2,4-二氟苯基)-3-[1-(2-甲基苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-基]-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-6-甲腈；

【0612】 (-)-2-(2,4-二氟苯基)-3-[1-(2-甲基苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-基]-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-6-甲腈；

【0613】 (+)-2-(2,5-二氟苯基)-3-[1-(2-甲基苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-基]-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-6-甲腈(-)-2-(2,5-二氟苯基)-3-[1-(2-甲基苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡-3-基]-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-6-甲

脞；

【0614】 (+)-2-(3-甲基苯基)-3-[1-(2-甲基苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡啶-3-基]-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-6-甲脞；

【0615】 (-)-2-(3-甲基苯基)-3-[1-(2-甲基苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嗒吡啶-3-基]-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-6-甲脞；以及

【0616】 (R)-6-(2-(4-氟苯基)-6-(羥基甲基)-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-2-(鄰甲苯基)嗒吡啶-3(2H)-酮(「AS1940477」)，式IV'。

【0617】 在一具體實施例中，p38激酶抑制劑為(R)-6-(2-(4-氟苯基)-6-(羥基甲基)-4,5,6,7-四氫吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-2-(鄰甲苯基)嗒吡啶-3(2H)-酮(「AS1940477」)，式IV'。

#### 類別IV定義

【0618】 以下詳細說明式(IV)的符號。除非另有說明，否則整份說明書及申請專利範圍中，術語「低級」意於指1至6個碳原子。

#### (R<sup>1</sup>之定義)

【0619】 在式(I)，R<sup>1</sup>係選自下述所組成之群組：氫、經取代或未經取代之低級烷基及經取代或未經取代之芳基。

【0620】對於R<sup>1</sup>「經取代或未經取代之低級烷基」的「低級烷基」之例子可包括直鏈或分支(C<sub>1-6</sub>)烷基，諸如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基、己基等，其中較佳者可為(C<sub>1-4</sub>)烷基，以及更佳者可為甲基、乙基、丙基、異丙基、異丁基等。

【0621】對於R<sup>1</sup>「經取代之低級烷基」的取代基例子可包括羥基、羥基(C<sub>5-8</sub>)環烷基、(C<sub>5-8</sub>)環烷基、硝基、硝基(C<sub>5-8</sub>)環烷基、醯胺基、醯胺基(C<sub>5-8</sub>)環烷基、磺醯胺基、磺醯胺基(C<sub>5-8</sub>)環烷基、脲基、脲基(C<sub>5-8</sub>)環烷基等。取代基的數目可為一；二或更多。當取代基數目為二或更多時，取代基可為相同或相異。

【0622】對於R<sup>1</sup>「經取代或未經取代之芳基」的「芳基」之例子可包括(C<sub>6-14</sub>)芳基，諸如苯基、萘基、茚基、蒽基等，其中較佳者可為(C<sub>6-10</sub>)芳基、以及更佳者可為苯基等。

【0623】對於R<sup>1</sup>「經取代之芳基」的取代基例子可包括低級烷基[例如，(C<sub>1-4</sub>)烷基(例如，甲基、乙基、丙基、丁基等)等]、(低級)烷基胺基磺醯基[例如，(C<sub>1-4</sub>)烷基胺基磺醯基(例如，甲基胺基磺醯基、乙基胺基磺醯基、丙基胺基磺醯基、第三丁基胺基磺醯基等)等]、芳基氧基(例如，(C<sub>6-14</sub>)芳基氧基等)、鹵(低級)烷基(例如，氯甲基、二氯甲基，氟甲基、二氟甲基，三氟甲基、五氯乙基等)、羥基(低級)烷基(例如，羥基(C<sub>1-4</sub>)烷基等)、低級烷醯基(例如，(C<sub>1-4</sub>)烷基-羰基等)、鹵素(例如，氟、氯、

溴、碘等)，低級烷氧基(例如，(C<sub>1-4</sub>)烷氧基等)、羧基，低級烷氧基胺甲醯基、胺甲醯基，低級烷基胺甲醯基等。取代基的數目可為1或2或更多。當取代基數目為二或更多時，取代基可為相同或相異。

【0624】R<sup>1</sup>的合適例子可包括氫、甲基苯基、(第三丁基胺基)磺醯基苯基、乙基苯基、甲氧基苯基、胺基磺醯基苯基等。

(R<sup>2</sup>之定義)

【0625】在式(I)，R<sup>2</sup>係選自下述所組成之群組：經取代或未經取代之芳基及經取代或未經取代之雜芳基。

【0626】對於R<sup>2</sup>「經取代或未經取代之芳基」的「芳基」之例子可包括與於上面對R<sup>1</sup>所舉例的那些類似的芳基，其中較佳者可為(C<sub>6-10</sub>)芳基、以及更佳者可為苯基等。

【0627】對於R<sup>2</sup>「經取代之芳基」的取代基例子可包括鹵素(例如，氟、氯、溴、碘,等)，低級烷基[例如，(C<sub>1-4</sub>)烷基(例如，甲基、乙基、丙基、丁基等)等]、低級烷氧基[例如，(C<sub>1-4</sub>)烷氧基(例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基等)等]、鹵(低級)烷基(例如，氯甲基、二氯甲基，氟甲基、二氟甲基，三氟甲基、五氯乙基等)、羥基(低級)烷基等。取代基的數目可為一、二或更多。當取代基數目為二或更多時，取代基可為相同或相異。

【0628】對於R<sup>2</sup>「經取代或未經取代之雜芳基」的

「雜芳基」之例子可包括、5至14員雜芳基，諸如呋喃基、吡咯基、噻吩基、嘔唑基等，其中較佳者可為5或6員雜芳基，以及更佳者可為噻吩基等。

【0629】對於R<sup>2</sup>「經取代之雜芳基」的取代基例子可包括與於以上對於R<sup>2</sup>「經取代之芳基」舉例的取代基類似之取代基。取代基的數目可為1或2或更多。當取代基數目為二或更多時，取代基可為相同或相異。

【0630】R<sup>2</sup>的合適例子可包括苯基，氟苯基、二氟苯基、氯氟苯基、甲基苯基、二甲基苯基、甲氧基苯基、甲基(氟)苯基等。

(R<sup>3</sup>之定義)

【0631】在式(I)，R<sup>3</sup>為低級烷基。

【0632】對於R<sup>3</sup>「低級烷基」之例子可包括與於上面對R<sup>1</sup>所舉例的那些類似的低級烷基，其中較佳者可為(C<sub>1-4</sub>)烷基。

【0633】R<sup>3</sup>的合適例子可包括甲基、乙基等。

(p之定義)

【0634】在式(I)，p為0、1或2。

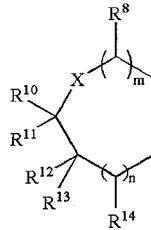
【0635】p的合適例子為0。

(R<sup>4</sup>與R<sup>5</sup>之定義)

【0636】在式(I)，R<sup>4</sup>與R<sup>5</sup>各為氫或一起形成鍵。

( $R^6$ 與 $R^7$ 之定義)

【0637】在式(I)， $R^6$ 與 $R^7$ 一起形成下式之基團：



( $R^8$ 之定義)

【0638】 $R^8$ 為氫。

( $X$ 之定義)

【0639】 $X$ 為氧或 $N-R^9$ ，其中 $R^9$ 為氫、經取代或未經取代之低級烷醯基、或經取代或未經取代之低級烷基。

【0640】對於 $R^9$ 「經取代或未經取代之低級烷基」的「低級烷基」之例子可包括與於上面對 $R^1$ 所舉例的那些類似的低級烷基。

【0641】對於 $R^9$ 「經取代之低級烷基」之取代基例子可包括舉例為下述 $R^{18}$ 與 $R^{19}$ 「經取代之低級烷基」的取代基之彼等，其中較佳者為羧基、羥基、 $(C_{1-6})$ 烷氧基羰基、 $N$ -咪啉基、 $N$ -咪啉基羰基或 $(C_{1-6})$ 烷基磺醯基氧基。

【0642】對於 $R^9$ 「經取代或未經取代之低級烷醯基」的「低級烷醯基」之例子可包括 $(C_{2-7})$ 烷醯基[例如， $(C_{1-6})$ 烷基-羰基(例如，乙醯基、乙基羰基、丙基羰基、丁基羰

基、戊基羰基、己基羰基等)等]。

【0643】對於 $R^9$ 「經取代之低級烷醯基」之取代基例子可包括舉例為下述 $R^{18}$ 與 $R^{19}$ 「經取代之低級烷基」的取代基之彼等。

【0644】 $R^9$ 之較佳例子可包括氫；任選地經羧基、羥基、 $(C_{1-6})$ 烷氧基羰基、N-咪啉基、N-咪啉基羰基或 $(C_{1-6})$ 烷基磺醯基氧基取代之 $(C_{1-6})$ 烷基； $(C_{2-7})$ 烷醯基等。

【0645】或者， $R^6$ 與 $R^9$ 可一起形成鍵。

(m與n之定義)

【0646】m與n各為0、1或2。

( $R^{10}$ 與 $R^{11}$ 之定義)

【0647】在式(IV)， $R^{10}$ 係選自下述所組成之群組：氫、鹵素、羥基、甲醯基、氰基、經取代或未經取代之低級烷基、經取代或未經取代之胺基、經取代或未經取代之低級烷氧基、飽和環狀胺基、經取代或未經取代之胺甲醯基、羧基及經取代或未經取代之低級烷氧基羰基。

【0648】特別是， $R^{10}$ 為氫或經取代或未經取代之低級烷基。

【0649】對於 $R^{10}$ 「經取代或未經取代之低級烷基」的「低級烷基」之例子可包括與於上面對 $R^1$ 所舉例的那些類似的低級烷基，其中較佳者可為 $(C_{1-6})$ 烷基且更佳者可為甲基、乙基、異丙基等。

【0650】對於 $R^{10}$ 「經取代之低級烷基」之取代基例子可包括：

(1) 羥基；

(2) 芳基烷氧基[例如，(C<sub>6-14</sub>)芳基(C<sub>1-6</sub>)烷氧基，諸如苄氧基、苯乙基氧基等]；

(3) 二(C<sub>6-14</sub>)芳基(C<sub>1-6</sub>)烷基矽基氧基(例如，甲基二苯基矽基氧基、第三丁基二苯基矽基氧基等)等。

$R^{10}$ 之較佳例子可包括氫、任選地經(C<sub>6-14</sub>)芳基(C<sub>1-6</sub>)烷氧基取代之(C<sub>1-6</sub>)烷基、二(C<sub>6-14</sub>)芳基(C<sub>1-6</sub>)烷基矽基氧基或羥基等。

【0651】對於 $R^{10}$ 「經取代或未經取代之胺基」、「經取代或未經取代之低級烷氧基」、「飽和環狀胺基」、「經取代或未經取代之胺甲醯基」及「低級烷氧基羰基」之例子可類似於上述舉例為對於下述 $R^{12}$ 「經取代之低級烷基」的取代基之「經取代或未經取代之胺基」、「經取代或未經取代之低級烷氧基」、「飽和環狀胺基」、「經取代或未經取代之胺甲醯基」及「低級烷氧基羰基」。

【0652】或者， $R^9$ 與 $R^{10}$ 可一起形成低級伸烷基(例如，(C<sub>2-6</sub>)伸烷基，諸如伸乙基、伸丙基、伸丁基、伸戊基、伸己基等)，其中較佳者可為伸丙基等。

【0653】 $R^{11}$ 係選自下述所組成之群組：氫、鹵素、經取代或未經取代之低級烷基、羧基及經取代或未經取代之低級烷氧基羰基。

【0654】對於 $R^{11}$ 「鹵素」之例子可包括氯、氟、溴、碘等。

【0655】對於 $R^{11}$ 「經取代或未經取代之低級烷基」的「低級烷基」之例子可包括與於上面對 $R^1$ 所舉例的那些類似的低級烷基，以及對於 $R^{11}$ 「經取代或未經取代之低級烷氧基羰基」的「低級烷氧基羰基」之例子可包括上述舉例為對於下述 $R^{12}$ 「經取代之低級烷基」的取代基(8)者。對於 $R^{11}$ 「經取代之低級烷基」及「經取代之低級烷氧基羰基」的取代基例子可包括舉例為對於 $R^1$ 「經取代之低級烷基」的取代基者。

【0656】特別是， $R^{11}$ 為氫、或低級烷基。

【0657】對於 $R^{11}$ 低級烷基之例子可包括低與於上面對 $R^1$ 所舉例的那些類似的級烷基，其中較佳者可為(C<sub>1-4</sub>)烷基且更佳者可為甲基、乙基、異丙基等。

【0658】或者， $R^{10}$ 與 $R^{11}$ 可一起形成

(1) 經取代或未經取代之低級伸烷基[例如，(C<sub>2-6</sub>)伸烷基(例如，伸乙基、伸丙基、伸丁基、伸戊基、伸己基等。其中較佳者可為伸乙基、伸丙基、伸丁基等)]；

(2) 經取代或未經取代之低級亞烷基[例如，(C<sub>1-6</sub>)亞烷基，諸如亞甲基、亞乙基、亞丙基、亞丁基、亞戊基、伸己基等，其中較佳者可為亞甲基、亞乙基、丙-2-亞基等]；

(3) 側氧基，或

(4) 羥基亞胺基等。

【0659】如本文所使用，在由 $R^{10}$ 與 $R^{11}$ 所形成之用語「經取代之低級伸烷基」的術語「低級伸烷基」亦可包括如上述所定義之伸烷基，其中一或多個碳原子為經選自氮原子、氧原子及硫原子之一或多個雜原子替換，以及由 $R^{10}$ 與 $R^{11}$ 所形成之此等低級伸烷基之例子可包括下述基團，諸如，但不限於 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_2-N-(CH_2)_2-$ 等。

【0660】由 $R^{10}$ 與 $R^{11}$ 一起所形成之上述「經取代之低級伸烷基」的取代基例子可包括：

(1) 芳基烷氧基羰基 [例如， $(C_{6-14})$ 芳基 $(C_{1-6})$ 烷氧基羰基，諸如苄氧基羰基、乙氧苄基氧基羰基等]；

(2) 醯基 [例如， $(C_{1-7})$ 烷醯基，諸如甲醯基、乙醯基、丙醯基、丁醯基等， $(C_{6-14})$ 醯基，諸如苄醯基等]等。

【0661】由 $R^{10}$ 與 $R^{11}$ 所形成之「經取代或未經取代之低級伸烷基」之較佳例子可包括 $(C_{2-6})$ 伸烷基，其中一或多個碳原子可經選自氧原子及氮原子之雜原子替換，其為任選地經 $(C_{6-14})$ 芳基 $(C_{1-6})$ 烷氧基羰基或 $(C_{1-7})$ 烷醯基取代。

【0662】或者， $R^9$ 與 $R^{10}$ 可一起形成低級伸烷基或鍵。

【0663】由 $R^9$ 與 $R^n$ 所形成之「低級伸烷基」之例子可包括 $(C_{2-6})$ 伸烷基，其中較佳為伸丙基等。

( $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 與 $R^{14}$ 之定義)

【0664】在上述式(I)， $R^{12}$ 係選自下述所組成之群組：氫、鹵素，羥基、甲醯基、氰基、經取代或未經取代之低級烷基、經取代或未經取代之胺基、經取代或未經取代之低級烷氧基、飽和環狀胺基、經取代或未經取代之胺甲醯基、羧基及經取代或未經取代之低級烷氧基羰基、經取代或未經取代之醯基氧基。

【0665】對於 $R^{12}$ 「鹵素」之例子可包括氯、氟、溴、碘等，其中較佳者可為氟等。

【0666】對於 $R^{12}$ 「經取代或未經取代之低級烷基」的「低級烷基」之例子可包括與對於 $R^1$ 上述舉例者類似的低級烷基，其中較佳者可為(C<sub>1-4</sub>)烷基且更佳者可為甲基、乙基、異丙基等。

【0667】對於 $R^{12}$ 「經取代之低級烷基」之取代基例子可包括：

- (1) 羥基、羥基亞胺基或三(低級)烷基矽基氧基；
- (2) 鹵素(例如，氯、氟、溴、碘等)；
- (3) 經取代或未經取代之胺基[例如，胺基、單-(或二-(經取代或未經取代之低級烷基)胺基(例如，單-(C<sub>1-6</sub>)烷基胺基，其中該(C<sub>1-6</sub>)烷基可經(C<sub>6-14</sub>)芳基、(C<sub>3-8</sub>)環烷基羰基或羥基取代(例如，甲基胺基、乙基胺基、丙基胺基、異丙基胺基、丁基胺基、第三丁基胺基、新戊基胺基、羥基甲基胺基、羥基乙基胺基、環丙烷羰基胺基等)、二-(C<sub>1-4</sub>)烷基胺基，其中該(C<sub>1-4</sub>)烷基之一或二者可經(C<sub>6-14</sub>)芳基取代(例如，二甲基胺基、二乙基胺基、乙基甲基胺基等)、

2-羥基乙基胺基、2-甲氧基乙基胺基、2-(二甲基胺基)乙基胺基、2-羥基-1,1-二甲基乙基胺基、2-羥基-1-(羥基甲基)乙基胺基、(2-羥基乙基)甲基胺基、(2-甲氧基乙基)甲基胺基、苄基甲基胺基、第三丁基苄基胺基、二苄基胺基等)、單-(C<sub>2-7</sub>)烷醯基胺基(例如，乙醯基胺基、乙基羰基胺基、丙基羰基胺基、異丙基羰基胺基、丁基羰基胺基、戊基羰基胺基、己基羰基胺基等)、(C<sub>3-8</sub>)環烷基胺基(例如，環丙基胺基、環丁基胺基、環戊基胺基、環己基胺基等)等]；

(4) 經取代或未經取代之低級烷氧基(例如，(C<sub>1-6</sub>)烷氧基(例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、新戊基氧基等)、(C<sub>6-14</sub>)芳基(C<sub>1-6</sub>)烷氧基(例如，苄氧基等)、2-羥基乙基氧基、2-羥基-1,1-二甲基乙基氧基、2-甲氧基乙基氧基、2-(二甲基胺基)乙基氧基等)；

(5) 飽和環狀胺基 [例如，4-、5-或6員飽和環狀胺基，除了胺基氮以外可進一步具有選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子及/或側氧基且可具有取代基，諸如吡啶基(例如，3-羥基-1-吡啶基、3-胺基-1-吡啶基、3-甲基胺基-1-吡啶基等)、吡咯啉基(例如，1-吡咯啉基、3-羥基-1-吡咯啉基、3-胺基-1-吡咯啉基、3-甲基胺基-1-吡咯啉基等)、咪啉基(例如，N-咪啉基等)、4-(低級)烷基-1-哌啶基(例如，4-甲基-1-哌啶基、4-異丙基-1-哌啶基等)、4-(單-或二-(低級)烷基胺基)-1-哌啶基(例如，4-(二甲基胺基)-1-哌啶基等)、側氧基吡咯啉基(例如，2-側氧基-1-吡咯啉基

等)等]；

(6) 經取代或未經取代之胺甲醯基 [例如，胺甲醯基、(低級)烷基胺甲醯基(例如，(C<sub>1-4</sub>)烷基胺甲醯基，諸如甲基胺甲醯基、乙基胺甲醯基、丙基胺甲醯基、異丙基胺甲醯基、丁基胺甲醯基等)、(C<sub>3-8</sub>)環烷基胺甲醯基(例如，環丙基胺甲醯基等)等]；

(7) 羧基；

(8) 低級烷氧基羰基 [例如，(C<sub>1-6</sub>)烷氧基羰基(例如，甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙基氧基羰基、第三丁氧基羰基、戊基氧基胺甲醯基、己基氧基胺甲醯基等)等]；

(9) 低級烷基脲基 [例如，(C<sub>1-6</sub>)烷基脲基(例如，甲基脲基、乙基脲基等)]

(10) 低級醯基氧基 [例如，(C<sub>1-7</sub>)烷醯基氧基(例如，甲醯基氧基、乙醯基氧基、乙基羰基氧基、丙基羰基氧基、丁基羰基氧基、戊基羰基氧基、己基羰基氧基等)]等。

**【0668】** 取代基的數目可為一、二或更多。當取代基數目為二或更多時，取代基可為相同或相異。

**【0669】** 對於 R<sup>12</sup> 「經取代或未經取代之胺基」、「飽和環狀胺基」、「經取代或未經取代之低級烷氧基」、「經取代或未經取代之胺甲醯基」及「低級烷氧基羰基」之例子可類似於上述舉例為對於 R<sup>12</sup> 「經取代之低級烷基」的取代基之「經取代或未經取代之胺基」、「飽和環狀胺基」、「經取代或未經取代之低級烷氧基」、

「經取代或未經取代之胺甲醯基」及「經取代或未經取代之低級烷氧基羰基」。

【0670】對於 $R^{12}$ 「經取代或未經取代之醯基氧基」的「醯基氧基」之例子可包括與上述舉例為對於上述 $R^{12}$ 「經取代之低級烷基」的取代基(10)者類似的低級醯基氧基。

【0671】對於 $R^{12}$ 「經取代之醯基氧基」之取代基例子可類似於舉例為對於 $R^{12}$ 「經取代之低級烷基」的取代基者。

【0672】對於 $R^{12}$ 較佳例子可包括氫；鹵素；羥基；羧基；甲醯基；氰基；羥基氰基；任選地經羥基、羥基亞胺基、鹵素、 $(C_{1-6})$ 烷氧基、 $(C_{1-7})$ 烷醯基氧基、胺基、單-或二- $(C_{1-6})$ 烷基胺基(其中該 $(C_{1-6})$ 烷基之一或二者為任選地經羥基、 $(C_{1-6})$ 烷氧基、 $(C_{6-14})$ 芳基或 $(C_{3-6})$ 環烷基-羰基取代)、 $(C_{1-6})$ 烷基脲基、N-咪啉基、 $(C_{1-7})$ 烷醯基氧基、或任選地經羥基取代之4至6員環狀胺基、 $(C_{1-6})$ 烷基或二 $(C_{1-6})$ 烷基胺基取代之 $(C_{1-6})$ 烷基；單-或二- $(C_{1-7})$ 烷基胺基；4至6員員環狀胺基；任選地經 $(C_{6-14})$ 芳基取代之 $(C_{1-6})$ 烷氧基；任選地經 $(C_{3-6})$ 環烷基或羥基 $(C_{1-6})$ 烷基取代之胺甲醯基； $(C_{1-6})$ 烷氧基羰基； $(C_{1-6})$ 烷氧基羰基氧基等。

【0673】上述取代基之中， $R^{12}$ 的合適例子可包括氫、氟、羥基、甲醯基、氰基、甲基、胺基甲基、第三丁基胺基甲基、二甲基胺基甲基、二乙基胺基甲基、二苄基胺基甲基、苄基甲基胺基甲基、苄基(第三丁基)胺基甲

基、甲氧基羰基甲基、3-羥基氮雜環丁烯基甲基、4-甲基哌啶基甲基、吡咯啉基甲基、羥基甲基、羥基乙基胺基甲基、甲氧基乙基胺基甲基、碘甲基、甲基胺基甲基、N-咪啉基甲基、(2-羥基乙基)甲基胺基甲基、乙醯基氧基甲基、4-(二甲基胺基)-1-哌啶基甲基、乙氧基羰基甲基、環丙基胺甲醯基甲基、乙基脲基甲基、羥基亞胺基甲基、二甲基胺基、異丙基胺基、3-羥基-1-吡啶基、N-六氫吡啶基、N-咪啉基、苄氧基、新戊基氧基、羧基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、第三丁氧基羰基、胺甲醯基、環丙基胺甲醯基等。

【0674】 $R^{13}$ 係選自下述所組成之群組：氫、鹵素、經取代或未經取代之低級烷基、羧基及經取代或未經取代之低級烷氧基羰基。

【0675】對於 $R^{13}$ 「鹵素」及「經取代或未經取代之低級烷氧基羰基」之例子可類似於對於 $R^{11}$ 所舉例者。

【0676】對於 $R^{13}$ 「經取代或未經取代之低級烷基」的「低級烷基」之例子可包括與對於 $R^1$ 上述舉例者類似的低級烷基，其中較佳者可為(C<sub>1-4</sub>)烷基，以及更佳者可為甲基、乙基、異丙基等。

【0677】對於 $R^{13}$ 「經取代之低級烷基」之取代基例子可包括

- (1) 羥基；
- (2) 鹵素（例如，氯、氟、溴、碘等）；
- (3) 經取代或未經取代之胺基 [例如，胺基、單-或

二-(經取代或未經取代之低級烷基)胺基(例如，單-(C<sub>1-6</sub>)烷基胺基(例如，甲基胺基、乙基胺基、丙基胺基、異丙基胺基、丁基胺基、第三丁基胺基、新戊基胺基等)、二-(C<sub>1-4</sub>)烷基胺基(例如，二甲基胺基、二乙基胺基、乙基甲基胺基等)、2-羥基乙基胺基、2-甲氧基乙基胺基、2-(二甲基胺基)乙基胺基、2-羥基-1,1-二甲基乙基胺基、2-羥基-1-(羥基甲基)乙基胺基、(2-羥基乙基)甲基胺基、(2-甲氧基乙基)甲基胺基等)、單-(C<sub>2-7</sub>)烷醯基胺基(例如，乙醯基胺基、乙基羰基胺基、丙基羰基胺基、異丙基羰基胺基、丁基羰基胺基、戊基羰基胺基、己基羰基胺基等)、(C<sub>3-8</sub>)環烷基胺基(例如，環丙基胺基、環丁基胺基、環戊基胺基、環己基胺基等)等]；

(4) 經取代或未經取代之低級烷氧基[例如，(C<sub>1-4</sub>)烷氧基(例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基等)、2-羥基乙基氧基、2-羥基-1,1-二甲基乙基氧基、2-甲氧基乙基氧基、2-(二甲基胺基)乙基氧基等]；

(5) 低級烷醯基氧基 [例如，(C<sub>1-7</sub>)烷醯基氧基[例如，甲醯基氧基、乙醯基氧基、乙基羰基氧基、丙基羰基氧基、丁基羰基氧基、戊基羰基氧基、己基羰基氧基等]；等。

取代基的數目可為一、二或更多。當取代基數目為二或更多時，取代基可為相同或相異。

**【0678】** R<sup>13</sup>的合適例子可包括氫、鹵素(例如，氟等)、任選地經羥基、氟、鹵素、(C<sub>1-6</sub>)烷氧基或(C<sub>1-7</sub>)烷醯

基取代之(C<sub>1-6</sub>)烷基(例如，甲基、羥基甲基，氟甲基、甲氧基甲基、乙醯基氧基甲基等)，其中較佳為氫、鹵素或任選地經羥基或(C<sub>1-7</sub>)烷醯基氧基取代之(C<sub>1-6</sub>)烷基(例如，羥基甲基、乙醯基氧基甲基等)等。

【0679】R<sup>14</sup>係選自下述所組成之群組：氫、鹵素、經取代或未經取代之低級烷基、羧基及經取代或未經取代之低級烷氧基羰基。

【0680】對於R<sup>14</sup>「鹵素」、「經取代或未經取代之低級烷基」及「經取代或未經取代之低級烷氧基羰基」可類似於對於R<sup>11</sup>所舉例者。

【0681】較佳地，R<sup>14</sup>為氫。

【0682】或者，R<sup>12</sup>與R<sup>13</sup>可一起形成(1)經取代或未經取代之低級伸烷基[例如，(C<sub>2-6</sub>)伸烷基(例如，伸乙基、伸丙基、伸丁基、伸戊基、伸己基等，其中較佳者可為伸乙基、伸丙基、伸丁基等)]；

(2) 經取代或未經取代之低級亞烷基(例如，(C<sub>1-6</sub>)亞烷基，諸如亞甲基、亞乙基、亞丙基、亞丁基、亞戊基、亞己基等，其中較佳者可為亞甲基、亞乙基、丙-2-亞基等]；

(3) 側氧基，或

(4) 羥基亞胺基。

【0683】在對於R<sup>12</sup>與R<sup>13</sup>用語「經取代或未經取代之低級伸烷基」中的術語「低級伸烷基」係指如上述所定義之伸烷基，其中一或多個碳原子為經一或多個選自氫原

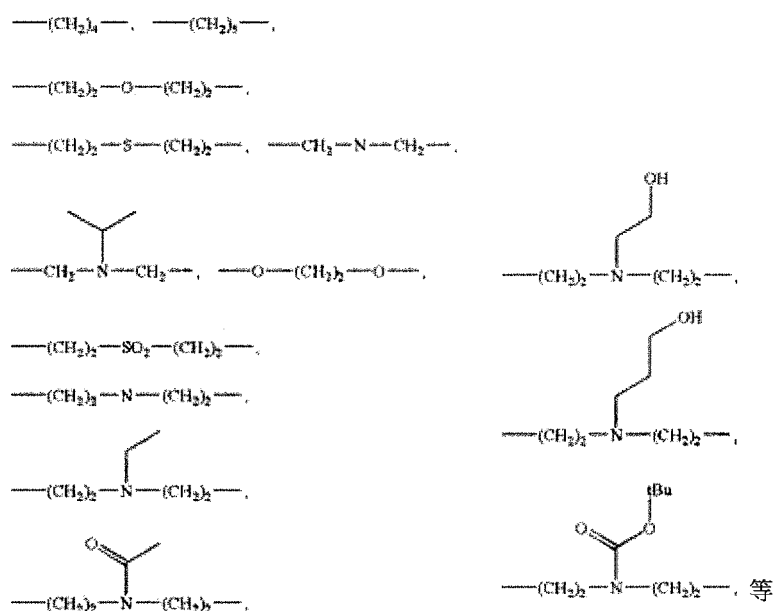
子、氧原子及硫原子之雜原子替換。

【0684】由  $R^{12}$  與  $R^{13}$  所形成之上述「經取代之低級伸烷基」的取代基例子可包括

(1) 對於  $R^{12}$  「經取代或未經取代之低級烷基」的取代基；以及

(2) 經取代或未經取代之低級烷基 [例如，經取代或未經取代之 ( $C_{1-6}$ ) 烷基 (例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、戊基、己基等)，取代基例子可包括對於  $R^{12}$  「經取代或未經取代之低級烷基」的取代基]

【0685】由  $R^{12}$  與  $R^{13}$  所形成之「經取代或未經取代之低級伸烷基」的合適例子可包括下述基團諸如，但不限於：

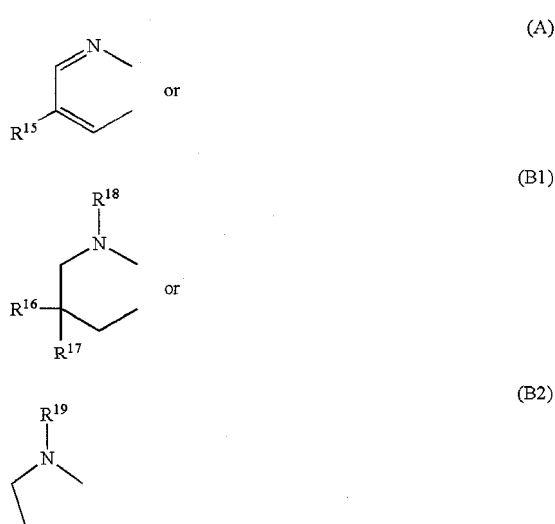


【0686】由  $R^{12}$  與  $R^{13}$  所形成之上述「經取代之低級亞烷基」的取代基例子可類似於對於由  $R^{12}$  與  $R^{13}$  所形成之「經取代或未經取代之伸烷基」所舉例者。

【0687】由 $R^{12}$ 與 $R^{13}$ 所形成之「經取代或未經取代之低級亞烷基」的合適例子可包括任選地經經基取代之( $C_{1-6}$ )亞烷基，諸如下述基團，但不限於 $-CH_2=CH-CH_3=CH-CH_2-OH$ 等。

【0688】或者， $R^{11}$ 與 $R^{12}$ 或 $R^{13}$ 與 $R^{14}$ 可一起形成鍵。

【0689】於本發明之具體實施例中， $R^6$ 與 $R^7$ 一起形成下述結構(A)、(B1)或(B2)。



( $R^{15}$ 之定義)

【0690】在上述式(A)中， $R^{15}$ 係選自下述所組成之群組：經基、經取代或未經取代之低級烷基、經取代或未經取代之胺基、經取代或未經取代之低級烷氧基、飽和環狀胺基、低級經取代或未經取代之胺甲醯基、羧基及經取代或未經取代之低級烷氧基羰基。

【0691】對於 $R^{15}$ 「經取代或未經取代之低級烷基」的「低級烷基」之例子可包括與於上面對 $R^1$ 所舉例的那些

類似的低級烷基，其中較佳者可為(C<sub>1-4</sub>)烷基且更佳者可為甲基、乙基、異丙基等。

【0692】對於R<sup>15</sup>「經取代之低級烷基」之取代基例子可包括：

(1) 羥基；

(2) 經取代或未經取代之胺基[例如，胺基、單或二-(經取代或未經取代之低級烷基)胺基(例如，單-(C<sub>1-6</sub>)烷基胺基，諸如甲基胺基、乙基胺基、丙基胺基、異丙基胺基、丁基胺基、第三丁基胺基、新戊基胺基等；二-(C<sub>1-4</sub>)烷基胺基，諸如二甲基胺基、二乙基胺基、乙基甲基胺基等；2-羥基乙基胺基、2-甲氧基乙基胺基、2-(二甲基胺基)乙基胺基、2-羥基-1,1-二甲基乙基胺基、2-羥基-1-(羥基甲基)乙基胺基、(2-羥基乙基)甲基胺基、(2-甲氧基乙基)甲基胺基等)、單-(C<sub>2-5</sub>)烷醯基胺基(例如，乙醯基胺基、乙基羰基胺基、丙基羰基胺基、異丙基羰基胺基、丁基羰基胺基等)、(C<sub>3-6</sub>)環烷基胺基(例如，環丙基胺基、環丁基胺基、環戊基胺基、環己基胺基等)等)；

(3) 經取代或未經取代之低級烷氧基[例如，(C<sub>1-4</sub>)烷氧基(例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基等)、2-羥基乙基氧基、2-羥基-1,1-二甲基乙基氧基、2-甲氧基乙基氧基、2-(二甲基胺基)乙基氧基等]；

(4) 飽和環狀胺基[例如，4-、5-或6員飽和環狀胺基，其除了胺基氮之外可進一步具有選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子及/或側氧基且可具有取代基，諸如吡

呔基(例如，3-羥基-1-吡呔基、3-胺基-1-吡呔基)、吡咯啉基(例如，1-吡咯啉基等)、咪啉基(例如，N-咪啉基等)、4-(低級)烷基-1-哌啶基(例如，4-甲基-1-哌啶基、4-異丙基-1-哌啶基等)、側氧基吡咯啉基(例如，2-側氧基-1-吡咯啉基等)等]；

(5) 經取代或未經取代之胺甲醯基[例如，胺甲醯基、(低級)烷基胺甲醯基(例如，(C<sub>1-4</sub>)烷基胺甲醯基，諸如甲基胺甲醯基、乙基胺甲醯基、丙基胺甲醯基、異丙基胺甲醯基、丁基胺甲醯基等)等]，

(6) 羧基；

(7) 低級烷氧基羰基[例如，(C<sub>1-6</sub>)烷氧基羰基(例如，甲氧基羰基、乙氧基羰基、第三丁氧基羰基、戊基氧基羰基、己基氧基羰基)等]等。取代基的數目可為一、二或更多。當取代基數目為二或更多時，取代基可為相同或相異。

**【0693】** 對於 R<sup>15</sup> 「經取代或未經取代之胺基」、「經取代或未經取代之低級烷氧基」、「飽和環狀胺基」、「經取代或未經取代之胺甲醯基」及「低級烷氧基羰基」之例子可類似於對於 R<sup>15</sup> 上述舉例為「經取代之低級烷基」的取代基的「經取代或未經取代之胺基」、「經取代或未經取代之低級烷氧基」、「飽和環狀胺基」、「經取代或未經取代之胺甲醯基」及「低級烷氧基羰基」。

**【0694】** R<sup>15</sup> 的合適例子可包括二甲基胺基甲基、甲

基胺基甲基、羥基甲基、N-咪啉基、3-羥基-吡啶基等。

( $R^{16}$ 與 $R^{17}$ 之定義)

【0695】在上述式(B1)中， $R^{16}$ 係選自下述所組成之群組：氫、鹵素、羥基、經取代或未經取代之低級烷基、經取代或未經取代之胺基、飽和環狀胺基、經取代或未經取代之低級烷氧基、經取代或未經取代之胺甲醯基、羧基及低級烷氧基羰基。

【0696】對於 $R^{16}$ 「鹵素」之例子可包括氯、氟、溴、碘等，其中較佳者可為氟等。

【0697】對於 $R^{16}$ 「經取代或未經取代之低級烷基」的「低級烷基」之例子可包括與於上面對 $R^1$ 所舉例的那些類似的低級烷基，其中較佳者可為(C<sub>1-4</sub>)烷基且更佳者可為甲基、乙基、異丙基等。

【0698】對於 $R^{16}$ 「經取代之低級烷基」之取代基例子可包括：

- (1) 羥基或三(低級)烷基矽基氧基；
- (2) 鹵素(例如，氯、氟、溴、碘等)；
- (3) 經取代或未經取代之胺基 [例如，胺基、單-或二-(經取代或未經取代之低級烷基)胺基(例如，單-(C<sub>1-6</sub>)烷基胺基(例如，甲基胺基、乙基胺基、丙基胺基、異丙基胺基、丁基胺基、第三丁基胺基、新戊基胺基等)、二-(C<sub>1-4</sub>)烷基胺基(例如，二甲基胺基、二乙基胺基、乙基甲基胺基等)、2-羥基乙基胺基、2-甲氧基乙基胺基、2-(二

甲基胺基)乙基胺基、2-羥基-1,1-二甲基乙基胺基、2-羥基-1-(羥基甲基)乙基胺基、(2-羥基乙基)甲基胺基、(2-甲氧基乙基)甲基胺基等)、單-(C<sub>2-5</sub>)烷醯基胺基(例如，乙醯基胺基、乙基羰基胺基、丙基羰基胺基、異丙基羰基胺基、丁基羰基胺基等)、(C<sub>3-8</sub>)環烷基胺基(例如，環丙基胺基、環丁基胺基、環戊基胺基、環己基胺基等)等]；

(4) 經取代或未經取代之低級烷氧基(例如，(C<sub>1-4</sub>)烷氧基(例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基等)、2-羥基乙基氧基、2-羥基-1,1-二甲基乙基氧基、2-甲氧基乙基氧基、2-(二甲基胺基)乙基氧基等)；

(5) 飽和環狀胺基 [例如，4-、5-或6員飽和環狀胺基，其除了胺基氮之外可進一步具有選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子及/或側氧基且可具有取代基，諸如吡啶基(例如，3-羥基-1-吡啶基、3-胺基-1-吡啶基、3-甲基胺基-1-吡啶基等)、吡咯啉基(例如，1-吡咯啉基、3-羥基-1-吡咯啉基、3-胺基-1-吡咯啉基、3-甲基胺基-1-吡咯啉基等)、咪啉基(例如，N-咪啉基等)、4-(低級)烷基-1-哌啶基(例如，4-甲基-1-哌啶基、4-異丙基-1-哌啶基等)、4-(單-或二-(低級)烷基胺基)-1-哌啶基(例如，4-(二甲基胺基)-1-哌啶基等)、側氧基吡咯啉基(例如，2-側氧基-1-吡咯啉基等)等]；

(6) 經取代或未經取代之胺甲醯基 [例如，胺甲醯基、(低級)烷基胺甲醯基(例如，(C<sub>1-4</sub>)烷基胺甲醯基，諸如甲基胺甲醯基、乙基胺甲醯基、丙基胺甲醯基、異丙基

胺甲醯基、丁基胺甲醯基等)等]；

(7) 羧基；

(8) 低級烷氧基羰基 [例如，(C<sub>1-4</sub>) 烷氧基羰基 (例如，甲氧基羰基、乙氧基羰基、第三丁氧基羰基等)等]等。取代基的數目可為 1 或 2 或更多。當取代基數目為二或更多時，取代基可為相同或相異。

【0699】對於 R<sup>16</sup> 「經取代或未經取代之胺基」、「飽和環狀胺基」、「經取代或未經取代之低級烷氧基」、「經取代或未經取代之胺甲醯基」及「低級烷氧基羰基」之例子可類似於舉例為對於 R<sup>7</sup> 「經取代或未經取代之低級烷基」的取代基之「經取代或未經取代之胺基」、「飽和環狀胺基」、「經取代或未經取代之低級烷氧基」、「經取代或未經取代之胺甲醯基」及「低級烷氧基羰基」。

【0700】R<sup>16</sup> 的合適例子可包括氫、氟、羥基、二甲基胺基甲基、羥基甲基、碘甲基、4-(二甲基胺基)-1-哌啶基甲基、二甲基胺基、N-六氫吡啶基、異丙基胺基、甲基胺基甲基、N-咪啉基甲基、(2-羥基乙基)甲基胺基甲基、N-咪啉基、羧基、甲氧基羰基、第三丁氧基羰基、3-羥基-1-吡啶基等。

【0701】在上述式 (B1) 中，R<sup>17</sup> 係選自下述所組成之群組：氫、鹵素、經取代或未經取代之低級烷基、羧基及低級烷氧基羰基。

【0702】對於 R<sup>17</sup> 「鹵素」之例子可包括氫、氟、

溴、碘等，其中較佳者可為氟等。

【0703】對於 $R^{17}$ 「經取代或未經取代之低級烷基」的「低級烷基」之例子可包括與於上面對 $R^1$ 所舉例的那些類似的低級烷基，其中較佳者可為(C<sub>1-4</sub>)烷基、以及更佳者可為甲基、乙基、異丙基等。

【0704】對於 $R^{17}$ 「低級烷基」的取代基例子可包括

- (1) 羥基；
- (2) 鹵素(例如，氟、氯、溴、碘等)；
- (3) 經取代或未經取代之胺基[例如，胺基、單-或二-(經取代或未經取代之低級烷基)胺基(例如，單-(C<sub>1-6</sub>)烷基胺基(例如，甲基胺基、乙基胺基、丙基胺基、異丙基胺基、丁基胺基、第三丁基胺基、新戊基胺基等)、二-(C<sub>1-4</sub>)烷基胺基(例如，二甲基胺基、二乙基胺基、乙基甲基胺基等)、2-羥基乙基胺基、2-甲氧基乙基胺基、2-(二甲基胺基)乙基胺基、2-羥基-1,1-二甲基乙基胺基、2-羥基-1-(羥基甲基)乙基胺基、(2-羥基乙基)甲基胺基、(2-甲氧基乙基)甲基胺基等)、單-(C<sub>2-5</sub>)烷醯基胺基(例如，乙醯基胺基、乙基羰基胺基、丙基羰基胺基、異丙基羰基胺基、丁基羰基胺基等)、(C<sub>3-8</sub>)環烷基胺基(例如，環丙基胺基、環丁基胺基、環戊基胺基、環己基胺基等)等]；
- (4) 經取代或未經取代之低級烷氧基[例如，(C<sub>1-4</sub>)烷氧基(例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基等)、2-羥基乙基氧基、2-羥基-1,1-二甲基乙基氧基、2-甲氧基乙基氧基、2-(二甲基胺基)乙基氧基等]等。取代基

的數目可為1或2或更多。當取代基數目為二或更多時，取代基可為相同或相異。

【0705】 $R^{17}$ 的合適例子可包括氫、甲基、羥基甲基、氟、氟甲基、甲氧基甲基等。

【0706】或者， $R^{16}$ 與 $R^{17}$ 一起形成低級伸烷基或低級亞烷基。

【0707】對於 $R^{16}$ 與 $R^{17}$ 「低級伸烷基」之例子可包括(C<sub>2-6</sub>)伸烷基，諸如伸乙基、伸丙基、伸丁基、伸戊基、伸己基等，其中較佳者可為伸乙基、伸丙基、伸丁基等。

【0708】對於 $R^{16}$ 與 $R^{17}$ 「低級亞烷基」之例子可包括(C<sub>1-6</sub>)亞烷基，諸如亞甲基、亞乙基、亞丙基、亞丁基、亞戊基、伸己基等，其中較佳者可為亞甲基、亞乙基、丙-2-亞基等。

( $R^{18}$ 之定義)

【0709】在上述式(B1)， $R^{18}$ 為氫或經取代或未經取代之低級烷基；惟當 $R^{16}$ 與 $R^{17}$ 二者同時為氫時， $R^1$ 為經取代或未經取代之低級烷基。

【0710】對於 $R^{18}$ 「經取代或未經取代之低級烷基」的「低級烷基」之例子可包括與於上面對 $R^1$ 所舉例的那些類似的低級烷基，其中較佳者可為(C<sub>1-4</sub>)烷基且更佳者可為乙基、丙基等。

【0711】對於 $R^{18}$ 「經取代之低級烷基」之取代基例子可包括

(1) 羥基；

(2) 羧基；

(3) 鹵素(氯、氟、溴、碘)；

(4) (低級)烷氧基羰基[例如，(C<sub>1-6</sub>)烷氧基羰基(例如，甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、丁氧基羰基、第三丁氧基羰基、戊基氧基羰基、己基氧基羰基等)等]；

(5) 經取代或未經取代之胺基(例如，胺基、單-或二-(經取代或未經取代之低級烷基)胺基(例如，單-(C<sub>1-6</sub>)烷基胺基(例如，甲基胺基、乙基胺基、丙基胺基、異丙基胺基、丁基胺基、第三丁基胺基、新戊基胺基等)、二-(C<sub>1-4</sub>)烷基胺基(例如，二甲基胺基、二乙基胺基、乙基甲基胺基等)、2-羥基乙基胺基、2-甲氧基乙基胺基、2-(二甲基胺基)乙基胺基、2-羥基-1,1-二甲基乙基胺基、2-羥基-1-(羥基甲基)乙基胺基、(2-羥基乙基)甲基胺基、(2-甲氧基乙基)甲基胺基等)、單-(C<sub>2-5</sub>)烷醯基胺基(例如，乙醯基胺基、乙基羰基胺基、丙基羰基胺基、異丙基羰基胺基、丁基羰基胺基等)、(C<sub>3-9</sub>)環烷基胺基(例如，環丙基胺基、環丁基胺基、環戊基胺基、環己基胺基等)等]；

(6) 經取代或未經取代之低級烷氧基[例如，(C<sub>1-4</sub>)烷氧基(例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基等)、2-羥基乙基氧基、2-羥基-1,1-二甲基乙基氧基、2-甲氧基乙基氧基、2-(二甲基胺基)乙基氧基等]；

(7) 飽和環狀胺基[例如，4、5-或6員飽和環狀胺基，

其除了胺基氮之外可進一步具有選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子及/或側氧基且可具有取代基，諸如吡啶基(例如，3-羥基-1-吡啶基、3-胺基-1-吡啶基、3-甲基胺基-1-吡啶基等)、吡咯啉基(例如，1-吡咯啉基、3-羥基-1-吡咯啉基、3-胺基-1-吡咯啉基、3-甲基胺基-1-吡咯啉基等)、咪啉基(例如，N-咪啉基等)、4-(低級)烷基-1-哌啶基(例如，4-甲基-1-哌啶基、4-異丙基-1-哌啶基等)、4-(單-或二-(低級)烷基胺基)-1-哌啶基(例如，4-(二甲基胺基)-1-哌啶基等)、側氧基吡咯啉基(例如，2-側氧基-1-吡咯啉基等)等]；

(8)低級烷基磺醯基氧基[例如，(C<sub>1-6</sub>)烷基磺醯基氧基(例如，甲基磺醯基氧基、乙基磺醯基氧基、丙基磺醯基氧基、丁基磺醯基氧基、戊基磺醯基氧基、己基磺醯基氧基等)等]；

(9) 經取代或未經取代之芳基磺醯基氧基(例如，對甲苯磺醯基氧基、苯磺醯基氧基、均三甲苯磺醯基氧基等)等。取代基的數目可為1或2或更多。當取代基數目為二或更多時，取代基可為相同或相異。

【0712】R<sup>18</sup>的合適例子可包括氫、甲基、乙基、第三丁氧基羰基乙基、羧基乙基、羥基丙基、甲氧基乙基、羥基乙基、二甲基胺基丙基等。

(R<sup>19</sup>之定義)

【0713】在上述式(B2)，R<sup>19</sup>為氫或經取代或未經取

代之低級烷基。

【0714】對於R<sup>19</sup>「經取代或未經取代之低級烷基」的「低級烷基」之例子可包括與於上面對R<sup>1</sup>所舉例的那些類似的低級烷基，其中較佳者可為(C<sub>1-14</sub>)烷基且更佳者可為乙基、丙基等。

【0715】對於R<sup>19</sup>「經取代之低級烷基」之取代基例子可包括

(1) 羥基；

(2) 羧基；

(3) (低級)烷氧基羰基[例如，(C<sub>1-6</sub>)烷氧基羰基(例如，甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、丁氧基羰基、戊基氧基羰基、己基氧基羰基等)等]；

(4) 飽和環狀胺基[例如，4-、5-或6員飽和環狀胺基，其除了胺基氮之外可進一步具有選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子及/或側氧基且可具有取代基，諸如吡啶基(例如，3-羥基-1-吡啶基、3-胺基-1-吡啶基等)、咪啉基(例如，N-咪啉基等)等]；

(5) (飽和環狀胺基)羰基[例如，其中上述(4)中所舉例的飽和環狀胺基接附至羰基的基團(例如，N-咪啉基羰基等)等]；

(6) (低級)烷基磺醯基氧基[例如，(C<sub>1-6</sub>)烷基磺醯基氧基(例如，甲基磺醯基氧基、乙基磺醯基氧基、丙基磺醯基氧基、丁基磺醯基氧基、戊基羰基氧基、己基羰基氧基等)等]；

(7) 經取代或未經取代之胺基[例如，胺基、單-或二-(經取代或未經取代之低級烷基)胺基(例如，單-(C<sub>1-6</sub>)烷基胺基(例如，甲基胺基、乙基胺基、丙基胺基、異丙基胺基、丁基胺基、第三丁基胺基、新戊基胺基等)、二-(C<sub>1-4</sub>)烷基胺基(例如，二甲基胺基、二乙基胺基、乙基甲基胺基等)、2-羥基乙基胺基、2-甲氧基乙基胺基、2-(二甲基胺基)乙基胺基、2-羥基-1,1-二甲基乙基胺基、2-羥基-1-(羥基甲基)乙基胺基、(2-羥基乙基)甲基胺基、(2-甲氧基乙基)甲基胺基等)、單-(C<sub>2-5</sub>)烷醯基胺基(例如，乙醯基胺基、乙基羰基胺基、丙基羰基胺基、異丙基羰基胺基、丁基羰基胺基等)、(C<sub>3-8</sub>)環烷基胺基(例如，環丙基胺基、環丁基胺基、環戊基胺基、環己基胺基等)等)，

(8) 經取代或未經取代之芳基磺醯基氧基(例如，對甲苯磺醯基氧基、苯磺醯基氧基、均三甲苯磺醯基氧基等)；

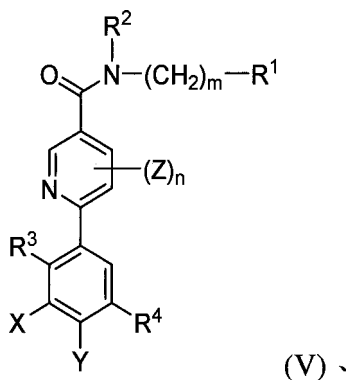
(9) 鹵素(例如，氯、氟、溴、碘等)等。取代基的數目可為1或2或更多。當取代基數目為二或更多時，取代基可為相同或相異。

【0716】R<sup>19</sup>的合適例子可包括甲基、乙基、丙基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、羥基乙基、乙氧基羰基乙基、羧基乙基、羥基丙基、N-咪啉基羰基乙基、甲基磺醯基氧基丙基、N-咪啉基丙基、甲基胺基丙基、二甲基胺基丙基等。

## 類別 V 描述

【0717】類別 V 之化合物可根據 US 7,125,898 的揭露製備，其整體以引用方式併入本文。

【0718】類別 V 以式 V 之化合物為特徵：



或其立體異構物、其富合同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽；

其中：

$R^1$  係選自氫、任選地經最多三個選自下述之基團取代之  $C_{1-6}$  烷基； $C_{1-6}$  烷氧基、鹵素及羥基、 $C_{2-6}$  烯基、任選地經一或多個  $C_{1-6}$  烷基取代之  $C_{3-7}$  環烷基、任選地經最多三個選自下述之基團取代之苯基； $R^5$  與  $R^6$ 、以及任選地經最多三個選自下述之基團取代之雜芳基； $R^5$  與  $R^6$ ，

$R^2$  係選自氫、 $C_{1-6}$  烷基及任選地經一或多個  $C_{1-6}$  烷基取代之  $-(CH_2)_q-C_{3-7}$  環烷基、或

$-(CH_2)_mR^1$  及  $R^2$  與其所鍵結的氮原子一起形成任選地經最多三個  $C_{1-6}$  烷基取代之 4 至 6 員雜環；

$R^3$  為氯或甲基；

$R^4$  為  $-NH-CO-R^7$  或  $-CO-NH-(CH_2)_q-R^8$ ；

$R^5$ 係選自  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、任選地經一或多個  $C_{1-6}$ 烷基取代之  $-(CH_2)_q-C_{3-7}$ 環烷基、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-NHCOR^{10}$ 、 $-SO_2NHR^9$ 、 $(CH_2)_sNHSO_2R^{10}$ 、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_sNR^{11}R^{12}$ 、以及三氟甲基；

$R^6$ 係選自  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、鹵素、三氟甲基、以及  $-(CH_2)_sNR^{11}R^{12}$ ；

$R^7$ 係選自氫、 $C_{1-6}$ 烷基、任選地經一或多個  $C_{1-6}$ 烷基取代之  $-(CH_2)_q-C_{3-7}$ 環烷基、三氟甲基、任選地經  $R^{13}$ 及/或  $R^{14}$ 取代之  $-(CH_2)_r$ -雜芳基，以及任選地經  $R^{13}$ 及/或  $R^{14}$ 取代之  $-(CH_2)_r$ -苯基；

$R^8$ 係選自氫、 $C_{1-6}$ 烷基、任選地經一或多個  $C_{1-6}$ 烷基取代之  $C_{3-7}$ 環烷基、 $-CONHR^9$ 、任選地經  $R^{13}$ 及/或  $R^{14}$ 取代之苯基、以及任選地經  $R^{13}$ 及/或  $R^{14}$ 取代之雜芳基；

$R^9$ 與  $R^{10}$ 各獨立地選自氫及  $C_{1-6}$ 烷基、或

$R^9$ 及  $R^{10}$ 與其所鍵結的氮原子一起形成任選地包含一個額外選自氧、硫及  $N-R^{15}$ 之雜原子的5或6員雜環，其中，環可經最多二個  $C_{1-6}$ 烷基取代；

$R^{11}$ 係選自氫、 $C_{1-6}$ 烷基與任選地經一或多個  $C_{1-6}$ 烷基取代之  $-(CH_2)_q-C_{3-7}$ 環烷基，

$R_{12}$ 係選自氫及  $C_{1-6}$ 烷基，或

$R^{11}$ 及  $R^{12}$ 與其所鍵結的氮原子一起形成任選地包含一個額外選自氧、硫及  $N-R^{15}$ 之雜原子的5或6員雜環；

$R^{13}$ 係選自  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、任選地經一或多個  $C_{1-6}$ 烷基取代之  $-(CH_2)_q-C_{3-7}$ 環烷基、 $-CONR^9R^{10}$ 、

-NHCOR<sup>10</sup>、鹵素、-CN、-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、三氟甲基、任選地經一或多個R<sup>14</sup>基團取代之苯基及任選地經一或多個R<sup>14</sup>基團取代之雜芳基；

R<sup>14</sup>係選自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、鹵素、三氟甲基與-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>；

R<sup>15</sup>係選自氫及甲基；

X與Y各獨立地選自氫、甲基與鹵素；

Z為鹵素；

m係選自0、1、2、3與4，其中，所得碳鏈之各碳原子可任選地經最多二個獨立地選自C<sub>1-6</sub>烷基及鹵素之基團取代；

n係選自0、1及2；

q係選自0、1及2；

r係選自0及1；以及

s係選自0、1、2及3。

**【0719】** 在一具體實施例中，來自類別V之p38激酶抑制劑係選自下述：

**【0720】** 6-(5-環丙基胺甲醯基-3-氟-2-甲基-苯基)-N-環丙基甲基-菸鹼醯胺；

**【0721】** 6-(5-環丙基胺甲醯基-3-氟-2-甲基-苯基)-N-(1-環丙基乙基)菸鹼醯胺；

**【0722】** 6-(5-環丙基胺甲醯基-3-氟-2-甲基-苯基)-N-(2,2-二甲基丙基)菸鹼醯胺；

**【0723】** 6-(5-環丙基胺甲醯基-3-氟-2-甲基-苯基)-N-

(2-甲基丙基)菸鹼醯胺；以及

【0724】6-(5-環丙基胺甲醯基-3-氟-2-甲基-苯基)-N-(1-甲基丙基)菸鹼醯胺。

【0725】6-(5-環丙基胺甲醯基-3-氟-2-甲基-苯基)-N-環丁基甲基-菸鹼醯胺；

【0726】6-(5-環丙基胺甲醯基-3-氟-2-甲基-苯基)-N-環丁基-菸鹼醯胺，

【0727】6-{5-[(環丙基胺基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-N-(2,4,5-三氟苄基)菸鹼醯胺；

【0728】6-{5-[(環丙基胺基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-N-(2,5-二氟苄基)菸鹼醯胺；

【0729】6-{5-[(環丙基胺基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-N-(3,4-二氟苄基)菸鹼醯胺；

【0730】N-(3-氯苄基)-6-{5-[(環丙基胺基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}菸鹼醯胺；

【0731】N-(4-氯苄基)-6-{5-[(環丙基胺基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}菸鹼醯胺；

【0732】N-(3-氯-2-氟苄基)-6-{5-[(環丙基胺基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}菸鹼醯胺；

【0733】N-(2-氯-3,6-二氟苄基)-6-{5-[(環丙基胺基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}菸鹼醯胺；

【0734】6-{5-[(環丙基胺基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-N-(2,3-二氟-4-甲基苄基)菸鹼醯胺；

【0735】6-{5-[(環丙基胺基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-

N-(2,3,5-三氟苄基)菸鹼醯胺；

【0736】 6-{5-[(環丙基胺基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-  
N-(3-氟-4-甲基苄基)菸鹼醯胺；

【0737】 N-(5-氯-2-氟苄基)-6-{5-[(環丙基胺基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}菸鹼醯胺；

【0738】 N-(2-氯苄基)-6-{5-[(環丙基胺基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}菸鹼醯胺；

【0739】 6-{5-[(環丙基胺基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-  
N-(4-氟苄基)菸鹼醯胺；

【0740】 6-{5-[(環丙基胺基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-  
N-(2,3,4-三氟苄基)菸鹼醯胺；

【0741】 N-苄基-6-{5-[(環丙基胺基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}菸鹼醯胺；

【0742】 6-{5-[(環丙基胺基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-  
N-[3-(三氟甲基)苄基]菸鹼醯胺；

【0743】 6-{5-[(環丙基胺基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-  
N-(1,1-二甲基丁基)菸鹼醯胺；

【0744】 N-(4-氯-2-氟苄基)-6-{5-[(環丙基胺基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}菸鹼醯胺；

【0745】 6-{5-[(環丙基胺基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-  
N-[4-(三氟甲基)苄基]菸鹼醯胺；

【0746】 6-{5-[(環丙基胺基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-  
N-[(5-甲基-2-呋喃基)甲基]菸鹼醯胺；

【0747】 6-{5-[(環丙基胺基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-

N-(2,3-二氟苄基)菸鹼醯胺；

【0748】 N-(3-氯-4-氟苄基)-6-{5-[(環丙基胺基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}菸鹼醯胺；

【0749】 6-{5-[(環丙基胺基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-N-(4-甲基苄基)菸鹼醯胺；

【0750】 6-{5-[(環丙基胺基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-N-[(3-甲基thien-2-基)甲基]菸鹼醯胺；

【0751】 N-(3-氯-2,6-二氟苄基)-6-{5-[(環丙基胺基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}菸鹼醯胺；

【0752】 6-{5-[(環丙基胺基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-N-(1-乙基-1-甲基丙基)菸鹼醯胺；

【0753】 6-{5-[(環丙基胺基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-N-(2-氟苄基)菸鹼醯胺；

【0754】 6-{5-[(環丙基胺基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-N-(tert-戊基)菸鹼醯胺；

【0755】 6-{5-[(環丙基胺基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-N-(3-甲基苄基)菸鹼醯胺；以及

【0756】 6-(5-(環丙基胺甲醯基)-3-氟-2-甲基苯基)-N-新戊基菸鹼醯胺(「洛嗎莫德(Losmapimod)」)，式V'。

【0757】 在一具體實施例中，p38激酶抑制劑為6-(5-(環丙基胺甲醯基)-3-氟-2-甲基苯基)-N-新戊基菸鹼醯胺(「洛嗎莫德(Losmapimod)」)，式V'。

類別V定義

**【0758】** 如本文所使用，術語「烷基」係指包含特定數目之碳原子的直鏈或分支烴鏈。例如，C1-6烷基意指包含至少1，以及至多6個碳原子之直鏈或分支烷基。如本文所用「烷基」之例子包括，但不限於甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、異丁基、異丙基及第三丁基。C1-4烷基為較佳，例如，甲基、乙基、異丙基或第三丁基。該烷基可任選地經一或多個氟原子取代，例如，三氟甲基。

**【0759】** 如本文所使用，術語「烯基」係指包含特定數目之碳原子及包含至少一雙鍵之直鏈或分支烴鏈。例如，C2-6烯基意指包含至少2，以及至多6個碳原子且包含至少一雙鍵之直鏈或分支烯基。如本文所用「烯基」之例子包括，但不限於乙烯基、丙烯基、3-甲基丁-2-烯基及1,1-二甲基丁-2-烯基。

**【0760】** 如本文所使用，術語「烷氧基」係指直鏈或支鏈烷氧基，例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、丙-2-氧基、丁氧基、丁-2-氧基、2-甲基丙-1-氧基、2-甲基丙-2-氧基、戊氧基、或己基氧基。C1-4烷氧基為較佳，例如，甲氧基或乙氧基。

**【0761】** 如本文所使用，術語「環烷基」係指包含特定數目之碳原子之非芳香族烴環，其可任選地包含最多一雙鍵。例如，C3-7環烷基意指包含至少三，以及至多七個環碳原子之非芳香族環。如本文所用「環烷基」之例子包括，但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。C3-6環烷基為較佳，例如，環丙基、環戊基或環己

基。該環烷基可任選地經一或多個 C1-6 烷基，例如，一或二個甲基取代。在一具體實施例中，環烷基可任選地經最多 4 個 C1-6 烷基，例如，一或二個 C1-6 烷基，特別是一或二個 C1-4 烷基，諸如甲基或乙基取代。

**【0762】**如本文所使用，術語「雜芳基環」及「雜芳基」係指包含獨立地選自氧、氮及硫之至少一雜原子的單環 5 至 7 員不飽和烴環。較佳地，雜芳基環具有 5 或 6 個環原子。雜芳基環之例子包括，但不限於呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、三唑基、四唑基、噻二唑、吡啶基、嗒吡基、嘧啶基、吡嗪基及三嗪基。該環可任選地經獨立地選自 C1-6 烷基及氧基之一或多個取代基取代。

**【0763】**如本文所使用，術語「雜環環」或「雜環基」係指包含獨立地選自氧、氮及硫之至少一雜原子的單環 3 至 7 員飽和烴環。較佳地，雜環基環具有 5 或 6 個環原子。雜環基之例子包括，但不限於吡咯啶基、咪唑啶基、吡啶啶基、哌啶基、哌嗪基、N-咪啉基、四氫哌喃基、四氫呋喃基、以及硫代 N-咪啉基。該環可任選地經獨立地選自 C1-6 烷基及氧基之一或多個取代基取代。

**【0764】**如本文所使用，術語「鹵素」或「鹵」係指元素氟、氯、溴及碘。較佳鹵素為氟、氯及溴。特佳鹵素為氟或氯。

**【0765】**如本文所使用，術語「任選地」意指後續描述之事件可能或不可能發生，以及包括事件發生及事件不

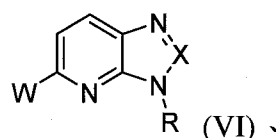
發生二者。

【0766】如本文所使用，術語「經取代」係指用命名取代基取代，除非另有說明，否則允許多個取代程度。

### 類別 VI 描述

【0767】類別 VI 之化合物可根據 US 7,582,652 之揭露製備，其整體以引用方式併入本文。

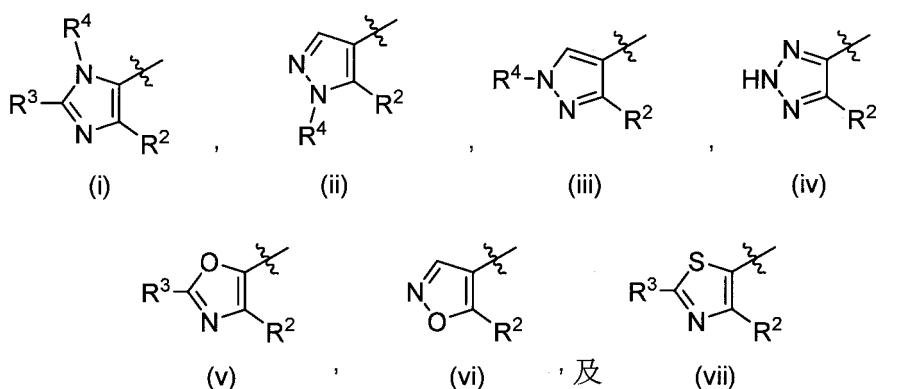
【0768】類別 VI 以式 VI 之化合物為特徵：



或其立體異構物、其富合同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

W 係選自：



X 為 N、或 C-R<sup>1</sup>；

R 為 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 環烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 伸烷基)-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 環烷基)、-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 烷基)、或 -SO<sub>2</sub>-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>；

$R^1$ 為氫、胺基、甲基、或  $-N=CH(NMe)_2$ ；

$R^2$ 為任選地經一或二個獨立地選自鹵之取代基取代之苯基；

$R^3$ 為氫、 $C_1-C_7$ 烷基、 $C_3-C_7$ 環烷基、或任選地經一或二個獨立地選自鹵及三氟甲基之取代基取代之苯基；

$R^4$ 為氫或  $C_1-C_7$ 烷基；以及

$R^5$ 與  $R^6$ 係獨立地選自  $C_1-C_7$  烷基所組成之群組。

【0769】在一具體實施例中，來自類別 VI 之 p38 激酶抑制劑係選自下述：

【0770】5-(2-第三丁基-5-苯基-3H-咪唑-4-基)-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【0771】5-[2-(2,6-二氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【0772】5-(2-第三丁基-5-苯基-3H-咪唑-4-基)-3-環丙基甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【0773】5-(2-環丙基-5-苯基-3H-咪唑-4-基)-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【0774】3-(2,2-二甲基丙基)-5-[5-(4-氟苯基)-2-(2-氟-6-三氟甲基苯基)-3H-咪唑-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【0775】3-(2,2-二甲基丙基)-5-[2-(2-氟-6-三氟甲基苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【0776】5-[2-環丙基-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【0777】5-[2-(2,6-二氟苯基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【0778】5-[2-第三丁基-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【0779】5-[2-第三丁基-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-環丙基甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【0780】5-[2-第三丁基-5-(2,4-二氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【0781】R-5-[2-第三丁基-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-(1,2,2-三甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【0782】R-5-[2-(2,6-二氟苯基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-(1,2,2-三甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【0783】R-5-[5-(4-氟苯基)-2-(2-氟-6-三氟甲基-苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-(1,2,2-三甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【0784】3-環丙基甲基-5-[2-(2,6-二氟苯基)-5-(4-氟

苯基)-3H-咪唑-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【0785】3-環丙基甲基-5-[2-(2,6-二氟苯基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【0786】5-[2-(2,6-二氯苯基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【0787】5-[2-(2-氯-6-氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【0788】3-環丙基甲基-5-[2-(2,6-二氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【0789】3-環丙基甲基-5-[2-(2,6-二氯苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【0790】5-[5-(2,4-二氟苯基)-2-(2,6-二氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【0791】5-[3-(4-氟苯基)-1-甲基吡唑-4-基]-3H-3-異丁基-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【0792】5-[5-(4-氟苯基)-1-甲基吡唑-4-基]-3H-3-異丁基-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【 0793 】 5-[3-(4-氟苯基)-1-N-咪啉基乙基吡啶-4-基]-3H-3-異丁基-咪啉并[4,5-b]吡啶-2-基胺-甲烷磺酸鹽；

【 0794 】 5-[3-(4-氟苯基)-吡啶-4-基]-3H-3-異丁基-咪啉并[4,5-b]吡啶-2-基胺二-甲烷磺酸鹽；

【 0795 】 3H-3-異丁基-5-(3-苯基-1-異丙基吡啶-4-基)-咪啉并[4,5-b]吡啶-2-基胺二-甲烷磺酸鹽；

【 0796 】 3H-3-異丁基-5-(3-苯基-1-甲基吡啶-4-基)-咪啉并[4,5-b]吡啶-2-基胺二-甲烷磺酸鹽；

【 0797 】 3H-3-異丁基-5-(3-苯基-吡啶-4-基)-咪啉并[4,5-b]吡啶-2-基胺二-甲烷磺酸鹽

【 0798 】 5-[3-(2,4-二氟苯基)吡啶-4-基]-3H-3-異丁基-咪啉并[4,5-b]吡啶-2-基胺二-甲烷磺酸鹽；

【 0799 】 5-[2-(2,6-二氟苯基)-5-苯基-3H-咪啉-4-基]-3-異丁基-3H-咪啉并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【 0800 】 5-[2-(2,6-二氯苯基)-5-苯基-3H-咪啉-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪啉并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【 0801 】 5-[2-(2,6-二氯苯基)-5-苯基-1H-咪啉-4-基]-3-異丁基-3H-咪啉并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【 0802 】 5-[2-(2,6-二氯苯基)-5-(4-氟苯基)-1H-咪啉-4-基]-3-異丁基-3H-咪啉并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【 0803 】 5-[2-(2,6-二氯苯基)-5-(2,4-二氟苯基)-1H-咪啉-4-基]-3-異丁基-3H-咪啉并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸

鹽；

【0804】 R-5-[2-(2-氯-6-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-(1,2,2-三甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【0805】 5-[2-第三丁基-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶甲烷磺酸鹽；

【0806】 5-(2-第三丁基-5-苯基-3H-咪唑-4-基)-3-(2,2-二甲基-丙基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶甲烷磺酸鹽；

【0807】 5-[2-(2-氯-6-氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基-丙基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶甲烷磺酸鹽；

【0808】 5-[2-(2,6-二氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶甲烷磺酸鹽；

【0809】 5-[2-(2,6-二氟苯基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶甲烷磺酸鹽；

【0810】 5-[2-(2,6-二氯苯基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶甲烷磺酸鹽；

【0811】 3-環丙基甲基-5-[2-(2,6-二氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶甲烷磺酸鹽；

【0812】 3-環丙基甲基-5-[2-(2,6-二氯苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶甲烷磺酸鹽；

【0813】 5-(2-環丙基-5-苯基-3H-咪唑-4-基)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶甲烷磺酸鹽；

【0814】 5-[2-(2,6-二氯苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶甲烷磺酸鹽；

【0815】 5-[2-(2-氯-6-氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶甲烷磺酸鹽；

【0816】 5-(2-環丙基-5-苯基-3H-咪唑-4-基)-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶甲烷磺酸鹽；

【0817】 5-[2-(2,6-二氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶甲烷磺酸鹽；

【0818】 5-[3-(4-氟苯基)-1-異丙基吡啶-4-基]-3H-3-異丁基咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺二-甲烷磺酸鹽；

【0819】 5-[2-第三丁基-5-苯基-1H-咪唑-4-基]-3-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺二-甲烷磺酸鹽；

【0820】 5-[2-(2-氟-6-氯苯基)-5-苯基-1H-咪唑-4-基]-3-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【0821】 5-[2-環丙基-5-苯基-1H-咪唑-4-基]-3-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【0822】 5-[2-(2-氟-6-三氟甲基苯基)-5-苯基-1H-咪唑-4-基]-3-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸

鹽；

【0823】5-[2-(2-氟-6-氯苯基)-5-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【0824】5-[2-異丙基-5-苯基-1H-咪唑-4-基]-3-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺二-甲烷磺酸鹽；

【0825】5-[2-(2-氟-6-三氟甲基苯基)-5-(2,4-二氟苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【0826】5-[2-第三丁基)-5-(2,4-二氟苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【0827】5-[2-異丙基)-5-(2,4-二氟苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【0828】5-[2-(2-氟-6-氯苯基)-5-(2,4-二氟苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【0829】5-[2-環丙基-5-(2,4-二氟苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【0830】5-[2-環丙基-5-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺二-甲烷磺酸鹽；

【0831】5-[2-第三丁基-5-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺二-甲烷磺酸鹽；

【0832】N'-{5-[2-(2,6-二氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-N,N-二甲基甲

脘；

【0833】5-[2-(2,6-二氟苯基)-3-甲基-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺；

【0834】5-[2-(2,6-二氯苯基)-3-甲基-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺；

【0835】3-(2,2-二甲基丙基)-5-(5-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【0836】3-(2,2-二甲基丙基)-5-[5-(4-氟-苯基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【0837】3-環丙基甲基-5-[5-(4-氟-苯基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【0838】3-環丙基甲基-5-(5-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【0839】5-[2-(2-氯-6-氟苯基)-5-苯基-1H-咪唑-4-基]-3-異丁基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶甲烷磺酸鹽；

【0840】5-[2-(2,6-二氯苯基)-5-苯基-1H-咪唑-4-基]-3-異丁基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶甲烷磺酸鹽；

【0841】5-[2-(2,6-二氯苯基)-5-(2,4-二氟-苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-異丁基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶甲烷磺酸鹽

【0842】5-[2-第三丁基-5-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-異丁基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶甲烷磺酸鹽；

【0843】2-胺基-5-(2-第三丁基-5-苯基-3H-咪唑-4-基)

咪唑并[4,5-b]吡啶-3-磺酸二甲基醯胺甲烷磺酸鹽；

【0844】2-胺基-5-[(2-氟-6-氯苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]咪唑并[4,5-b]吡啶-3-磺酸二甲基-醯胺甲烷磺酸鹽；

【0845】2-胺基-5-[(2,6-二氯苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]咪唑并[4,5-b]吡啶-3-磺酸二甲基-醯胺甲烷磺酸鹽；

【0846】2-胺基-5-(2-第三丁基-5-(2,4-二氟-苯基)-3H-咪唑-4-基)咪唑并[4,5-b]吡啶-3-磺酸二甲基-醯胺甲烷磺酸鹽；

【0847】5-[2-(2,6-二氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-(丙烷-2-磺醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【0848】3-丁基-5-[2-(2,6-二氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【0849】3-丁基-5-[2-(2-氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺，二-甲烷磺酸鹽；

【0850】3-丁基-5-[2-(2-氯-6-氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【0851】3-丁基-5-(2-第三丁基-5-苯基-3H-咪唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【0852】3-丁基-5-[2-(2-氟-6-三氟甲基苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【0853】2-胺基-5-(5-(苯基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)咪唑并[4,5-b]吡啶-3-磺酸二甲基醯胺)；

【0854】5-[2-(2-氟-6-三氟甲基苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-(丙烷-2-磺醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【0855】5-(2-第三丁基-5-苯基-3H-咪唑-4-基)-3-(丙烷-2-磺醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【0856】5-[2-(2,6-二氯苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-(丙烷-2-磺醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【0857】5-[2-(2-氯-6-氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-(丙烷-2-磺醯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【0858】3-丁基-5-[2-第三丁基-5-(2,4-二氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【0859】5-[2-第三丁基-4-(4-氟苯基)噁唑-5-基]-3-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺；

【0860】5-[2-第三丁基-4-(2,4-二氟苯基)噁唑-5-基]-3-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【0861】5-[4-(4-氟苯基)-2-異丙基噁唑-5-基]-3-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【0862】3-異丁基-5-(2-甲基-4-苯基噻唑-5-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【0863】5-[4-(4-氟苯基)-2-甲基噻唑-5-基]-3-異丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【0864】2-胺基-5-(2-第三丁基-5-(4-氟苯基)噁唑-5-

基)咪唑并[4,5-b]吡啶-3-磺酸二甲基醯胺；

【0865】2-胺基-5-(2-is丙基-5-(4-氟苯基)咪唑-5-基)咪唑并[4,5-b]吡啶-3-磺酸二甲基醯胺甲烷-磺酸鹽；

【0866】5-[2-(2,6-二氯-苯基)-5-(4-氟-苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基-丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【0867】3-(2,2-二甲基-丙基)-5-[5-(4-氟-苯基)-2-(2-氟-6-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【0868】5-[2-第三丁基-5-(2,4-二氟-苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基-丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【0869】5-[2-第三丁基-5-(4-氟-苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基-丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【0870】5-[2-第三丁基-5-(4-氟-苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基-丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺反丁烯二酸鹽；

【0871】5-[2-第三丁基-5-(4-氟-苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基-丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺二甲烷磺酸鹽；

【0872】5-[2-第三丁基-5-(4-氟-苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基-丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺琥珀酸鹽；

【 0873 】 5-[2-第三丁基-5-(4-氟-苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基-丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺二順丁烯二酸鹽；

【 0874 】 5-[2-第三丁基-5-(4-氟-苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基-丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺二鹽酸鹽；

【 0875 】 5-[2-(2-氯-6-氟-苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【 0876 】 5-[2-第三丁基-5-(4-氟-苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-(1(R), 2,2-三甲基-丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【 0877 】 5-[2-(2,6-二氟-苯基)-5-(4-氟-苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-(1(R), 2,2-三甲基-丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲烷磺酸鹽；

【 0878 】 5-[2-第三丁基-5-(4-氟-苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基-丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺二甲烷磺酸鹽 5-溴-3-(2,2-二甲基-丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基-銨溴化物；

【 0879 】 5-[2-第三丁基-5-(4-氟-苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基-丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺二甲烷磺酸鹽 2-胺基-3-(2,2-二甲基-丙基)-5-[2-(4-氟苯基)-2-側氧基-乙醯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-鎗甲烷磺酸鹽；

【0880】5-(2-(第三丁基)-4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)-3-新戊基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺甲磺酸鹽(「LY2228820鹽」)；以及

【0881】5-(2-(第三丁基)-4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)-3-新戊基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺(「LY2228820」)，式VI'。

【0882】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑為5-(2-(第三丁基)-4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)-3-新戊基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺(「LY2228820」)，式VI'。

【0883】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑為5-(2-(第三丁基)-4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)-3-新戊基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺甲磺酸鹽(「LY2228820鹽」)。

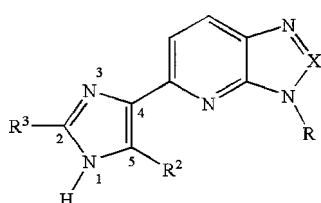
【0884】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑為LY2228820之二甲磺酸鹽(「 $[\text{CH}_3\text{S}(\text{O})_2\text{OH}]_2$ 」)。

### 類別VI定義

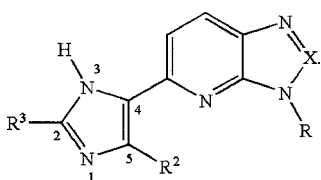
【0885】以上使用的一般化學術語具有其通常的含義。例如，術語「C1-C7烷基」包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基及庚基部分。術語「C1-C7伸烷基」包括亞甲基、伸乙基、伸丙基、異伸丙基、伸丁基、異伸丁基、第二伸丁基、第三伸丁基、伸戊基、伸己基及伸庚基部分。術語「C3-C7環烷基」包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基部分。術語「(C1-C7伸烷基)-(C3-C7環烷基)」是

指通過 C1-C7 伸烷基連接子附加的 C3-C7 環烷基。術語「鹵」包括氟、氯、溴、以及碘。

【0886】具有通常知識者將瞭解當變量「W」為咪唑(i)、且 R4 為氫時，咪唑環以下述二種互變異構體形式存在：



1H-咪唑  
互變異構物 I



3H-咪唑  
互變異構物 II

【0887】雖然互變異構物 I 及 II 在結構上是不同的，具有通常知識者將理解它們在平衡狀態下存在並且在通常條件下容易且快速地可相互轉化。(見：March, *Advanced Organic Chemistry, Third Edition*, Wiley Interscience, New York, N.Y. (1985), 第 66 至 70 頁；以及 Allinger, *Organic Chemistry, Second Edition*, Worth Publishers, New York, N.Y., (1976), 第 173 頁)。據此，呈一互變異構體形式的式 I 之化合物之代表，其中變量「W」為咪唑(i)且 R4 為氫，考量咪唑環之二種互變異構體形式。同樣地，式 I 之化合物的命名，其中「W」為咪唑(i)且 R4 為氫，為 1H-咪唑或 3H-咪唑，考量咪唑環之二種互變異構體形式。特別是，名稱 5-[2-第三丁基-5-(4-氟-苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基-丙基)-3H-咪唑

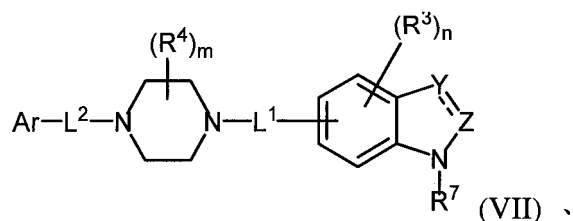
并[4,5-b]吡啶-2-基胺考量在1H-咪唑-4-基或3H-咪唑-4-基形式之分子。同樣的，當變量「W」為三唑(iv)時，三唑部分以三種互變異構體形式存在，以及一互變異構體形式之代表與命名考量三唑環之所有三種互變異構體形式。

【0888】尤其是，較佳為式VI之化合物的二-甲烷磺酸鹽。

#### 類別VII描述

【0889】類別VII之化合物可根據US 6,867,209之揭露製備，其整體以引用方式併入本文。

【0890】類別VII以式VII之化合物為特徵：



或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

==表示單鍵或雙鍵；

Y及Z中之一為CA或CR<sup>8</sup>A而另一為CR<sup>1</sup>、CR<sup>1</sup><sub>2</sub>、NR<sup>6</sup>或N；

其中：

各R<sup>1</sup>獨立地為氫或為烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、醯基、芳醯基、雜芳基、-NH-芳醯基、鹵、

-OR、-NR<sub>2</sub>、-SR、-S(O)R、-S(O)<sub>2</sub>R、-OC(O)R、  
 -NRC(O)R、-NRC(O)NR<sub>2</sub>、-NRC(O)OR、-OC(O)NR<sub>2</sub>、  
 -C(O)R、-C(O)OR、烷基-OC(O)R、-SO<sub>3</sub>R、-C(O)NR<sub>2</sub>、  
 -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、-NRS(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>、-SiR<sub>3</sub>、以及  
 -NO<sub>2</sub>，

其中：

各R獨立地為-H、烷基、烯基或芳基；

R<sup>6</sup>為H、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、醯基、芳醯基，或雜芳基、或為-S(O)R、-S(O)<sub>2</sub>R、-C(O)R、  
 -C(O)OR、-烷基-C(O)R、-S(O)<sub>2</sub>OR、-C(O)NR<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、  
 -CN、-CF<sub>3</sub>、或-SiR<sub>3</sub>、

其中：

各R獨立地為-H、烷基、烯基或芳基；

R<sup>8</sup>為H、鹵、烷基或烯基；

A為-W<sub>i</sub>-C(O)X<sub>j</sub>Y，

其中：

Y為C(O)R<sup>2</sup>，以及

其中：

R<sup>2</sup>為氫或為直鏈或支鏈烷基、烯基、炔基、芳基、  
 芳基烷基、雜芳基、或雜芳基烷基，各任選地經鹵、烷  
 基、-SR、-OR、-NR<sub>2</sub>、-OC(O)R、-NRC(O)R、-NRC(O)NR<sub>2</sub>、  
 -NRS(O)<sub>2</sub>R、-NRS(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、-OC(O)NR<sub>2</sub>、-CN、-C(O)OR、  
 -C(O)NR<sub>2</sub>、-C(O)R、或-SiR<sub>3</sub>取代，其中、各R獨立地為-H、  
 烷基、烯基或芳基，或

$R^2$  為  $-OR$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRCONR_2$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-NRS(O)_2NR_2$ 、雜芳基烷基、 $-C(O)OR$ 、 $-NRNR_2$ 、雜芳基、雜芳基氧基、雜芳基  $-NR$ 、或  $-NROR$ ，

其中：

各  $R$  獨立地為  $-H$ 、烷基、烯基或芳基，或

接附到相同  $N$  原子的二個  $R$  可形成選自下述所組成之群組的 3-8 員環：哌啶環、咪啉環、四氫噻唑環、嘔啞啞環、吡咯啞環、哌啞環、氮環丙烷環、氮環丁烷環及氮環辛烷環；以及

其中，該環任選地經烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基取代，各任選地經鹵、 $-SR$ 、 $-OR$ 、 $-NR_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-NRC(O)NR_2$ 、 $-NRS(O)_2R$ 、 $-NRS(O)_2NR_2$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、或  $-SiR_3$  取代，

其中：

各  $R$  獨立地為  $-H$ 、烷基、烯基、或芳基，或接附到相同  $N$  原子的二個  $R$  可形成 3 至 8 員環，如上述定義任選地經取代，以及

$W$  與  $X$  之各者為經取代或未經取代之伸烷基、伸烯基或伸炔基，2 至 6 之各者或

$Y$  為四唑；1,2,3-三唑；1,2,4-三唑；或咪唑，以及

$i$  與  $j$  之各者獨立地為 0 或 1；

$R^7$  為  $-H$  或為烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、醯基、芳醯基、雜芳基、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-C(O)R$ 、

-C(O)OR、-烷基-COR、-S(O)<sub>2</sub>OR、-C(O)NR<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、  
-CN、-CF<sub>3</sub>、-NR<sub>2</sub>、-OR、-烷基-SR、-烷基-S(O)R、  
-烷基-S(O)<sub>2</sub>R、-烷基-OC(O)R、-烷基-C(O)OR、烷基-CN、  
-烷基-C(O)NR<sub>2</sub>、或-SiR<sub>3</sub>，

其中，各R獨立地為-H、烷基、烯基或芳基或R<sup>7</sup>為甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基甲基、苄氧基甲基、或2-甲氧基乙基氧基甲基；

各R<sup>3</sup>獨立地為鹵、烷基、-OC(O)R、-OR、-NRC(O)R、  
-SR、或-NR<sub>2</sub>，其中，R為H、烷基或芳基；

n為0至3；

L<sup>1</sup>為-C(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、或伸烷基(1-4C)；

L<sup>2</sup>為任選地經一或二個選自下述所組成之群組的部分取代之伸烷基(1-4C)或伸烯基(2-4C)：烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、醯基、芳醯基、雜芳基、-NH-芳醯基、鹵、-OR、-NR<sub>2</sub>、-SR、-S(O)R、-S(O)<sub>2</sub>R、-OC(O)R、  
-NRC(O)R、-NRC(O)NR<sub>2</sub>、-NRC(O)OR、-OC(O)NR<sub>2</sub>、  
-C(O)R、-C(O)OR、-烷基-OC(O)R、-S(O)<sub>2</sub>OR、-C(O)NR<sub>2</sub>、  
-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、-NRS(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>CN、-CF<sub>3</sub>、以及-SiR<sub>3</sub>，

其中，各R獨立地為H、烷基、烯基或芳基，以及其中，L<sup>2</sup>上二個取代基可連結以形成非芳香族飽和或不飽和環，其包括為O、S及/或N之0至3個雜原子且其包括3至8員或該二個取代基可連結以形成羰基部分或該羰基部分之肟、肟醚、肟酯或縮酮；

各R<sup>4</sup>獨立地選自下述所組成之群組：烷基、烯基、炔

基、芳基、芳基烷基、醯基、芳醯基、雜芳基、-NH-芳醯基、鹵、-OR、-NR<sub>2</sub>、-SR、-SOR、-SO<sub>2</sub>R、-OCOR、-NRCOR、-NRCONR<sub>2</sub>、-NRCOOR、-OCONR<sub>2</sub>、-RCO、-COOR、-烷基-OOCR、-SO<sub>3</sub>R、--CONR<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、-NRSO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>、-SiR<sub>3</sub>、以及-NO<sub>2</sub>，或

二個R<sup>4</sup>在相鄰位置的可連結以形成稠合、任選地經取代之包含3至8員的芳香族或非芳香族、飽和或不飽和環，或R<sup>4</sup>為=O或其肟、肟醚、肟酯或縮酮

其中，各R獨立地為H、烷基、烯基或芳基；

m為0至4；

Ar為經選自下述所組成之群組的0至5個取代基取代之芳基：烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、醯基、芳醯基、雜芳基、-NH-芳醯基、鹵、-OR、-NR<sub>2</sub>、-SR、-S(O)R、-S(O)<sub>2</sub>R、-OC(O)R、-NRC(O)R、-NRC(O)NR<sub>2</sub>、-NRC(O)OR、-OC(O)NR<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-烷基-OC(O)R、-S(O)<sub>2</sub>OR、-C(O)NR<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、-NRS(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>、-SiR<sub>3</sub>、以及-NO<sub>2</sub>，其中，各R獨立地為-H、烷基、烯基或芳基，以及其中，在相鄰位置的該任選之取代基之二個可連結以形成稠合、任選地經取代之包含3至8員的芳香族或非芳香族、飽和或不飽和環。

**【0891】** 在一具體實施例中，來自類別VII的p38激酶抑制劑係選自下述：

**【0892】** 1-甲基-6-甲氧基-[4'-氟-(4-苄基-2,5-二甲基哌啶基)]-吡啶-5-甲醯胺-3-N,N-二甲基乙醛醯胺；

【0893】 1-甲基-6-氯-[4'-氟-(4-苄基-2,5-二甲基哌啶基)]-吡啶-5-甲醯胺-3-N,N-二甲基乙醛醯胺；

【0894】 1-甲基-6-氯-[4'-氟-(4-苄基-2R,5S-二甲基哌啶基)]-吡啶-5-甲醯胺-3-N,N-二甲基乙醛醯胺；

【0895】 1-甲基-6-氯-[4'-氟-(4-苄基-2R,5S-二甲基哌啶基)]-吡啶-5-甲醯胺-3-乙醛醯胺；

【0896】 1-甲基-6-氯-[4'-氟-(4-苄基-2R,5S-二甲基哌啶基)]-吡啶-5-甲醯胺-3-N-甲基-乙醛醯胺；

【0897】 1-甲基-6-甲氧基-[4'-氟-(4-苄基-2R,5S-二甲基哌啶基)]-吡啶-5-甲醯胺-3-N,N-二甲基乙醛醯胺；

【0898】 1-甲基-6-氯-[4'-氟-(4-苄基-2R,5S-二甲基哌啶基)]-吡啶-5-甲醯胺-3-乙醛酸-咪啉醯胺；以及

【0899】 1-甲基-6-甲氧基-[4'-氟-(4-苄基-2R,5S-二甲基哌啶基)]-吡啶-5-甲醯胺-3-乙醛酸-咪啉醯胺。

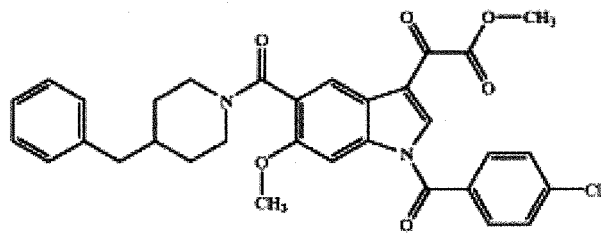
【0900】 在一具體實施例中，p38激酶抑制劑為選自下述化合物1至182：

化合物 #	結構
1	
2	
3	

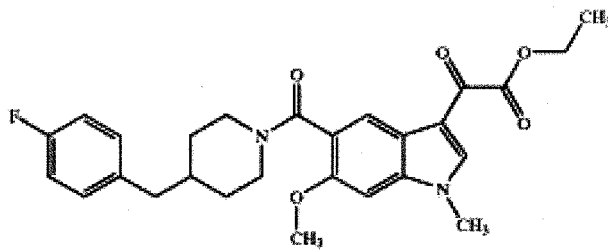
化合物#

結構

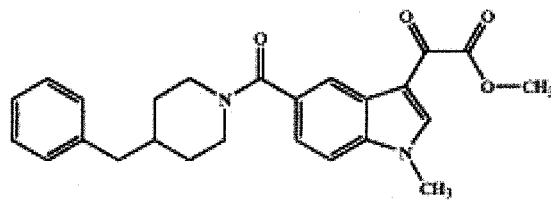
4



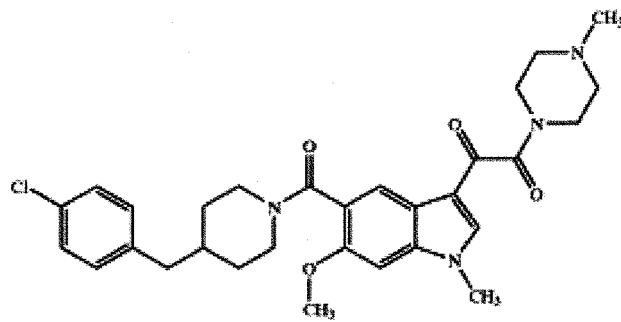
5



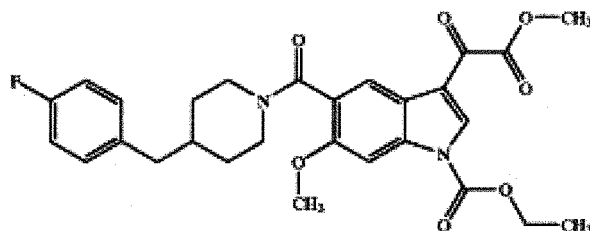
6

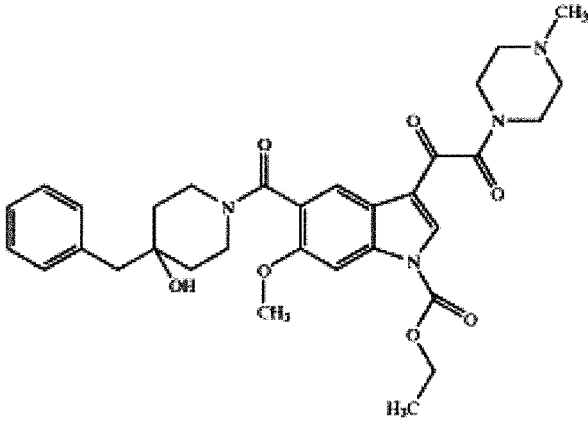
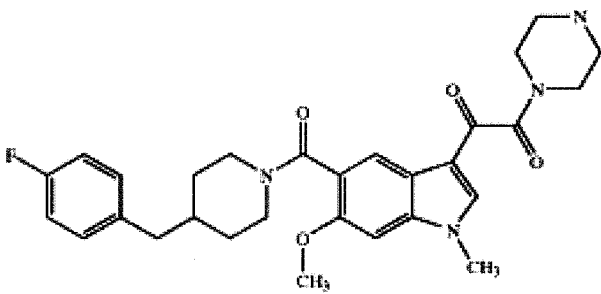
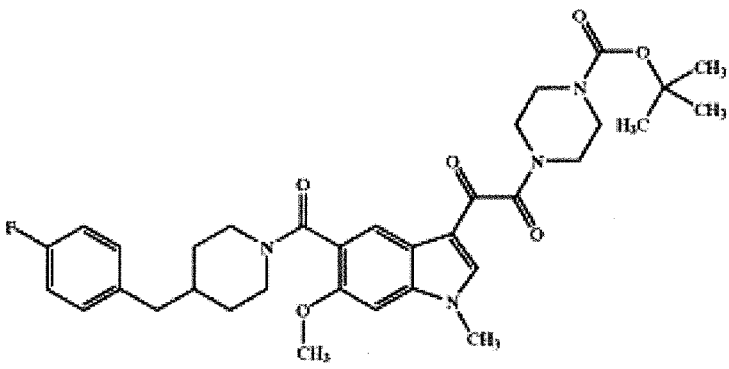
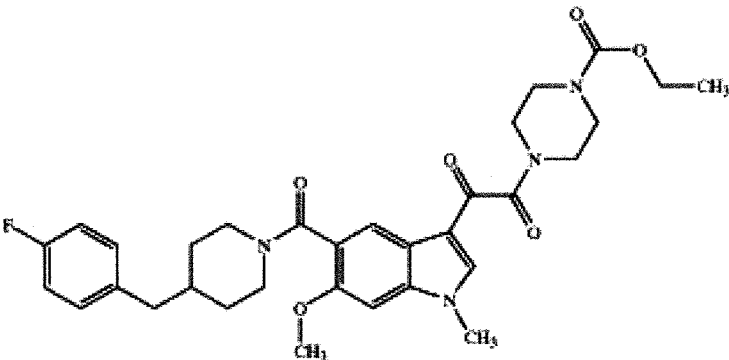


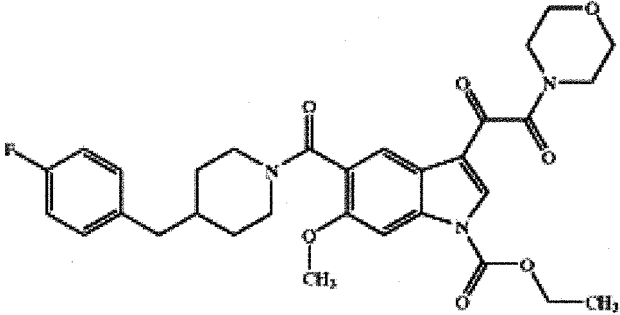
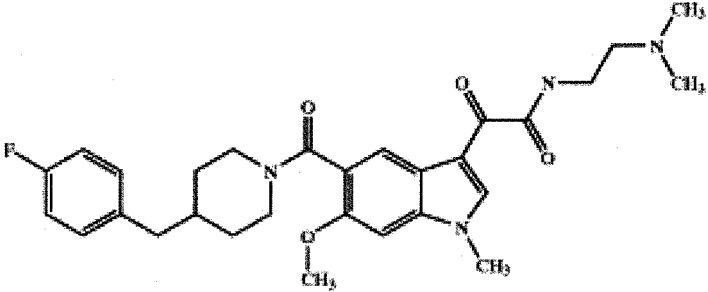
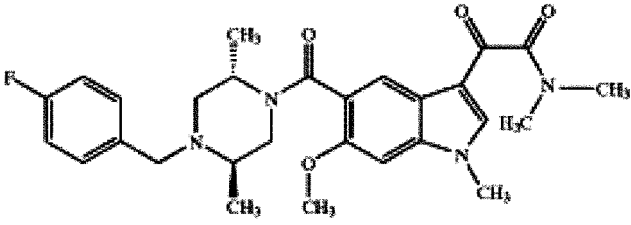
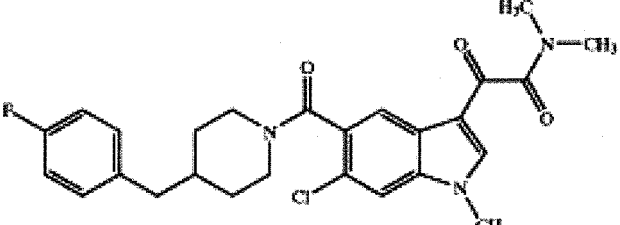
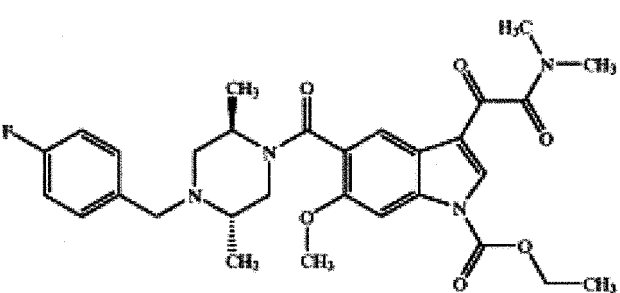
7



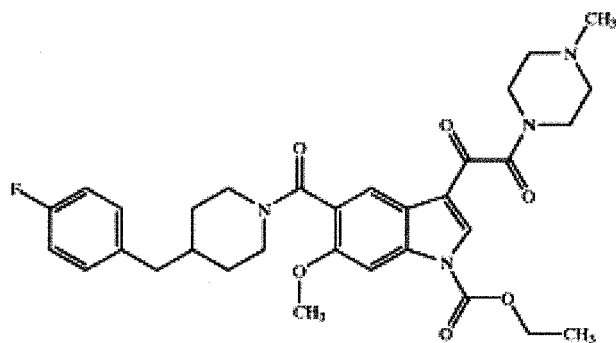
8



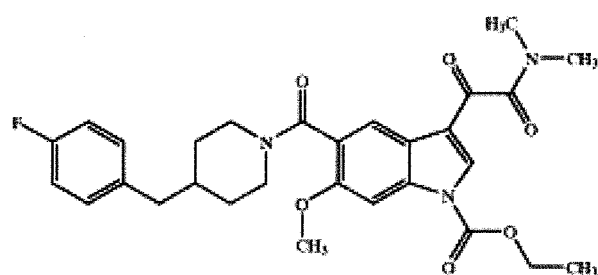
化合物 #	結構
9	
10	
11	
12	

化合物 #	結構
13	
14	
15	
16	
17	

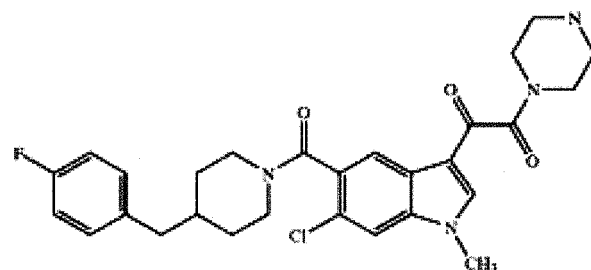
18



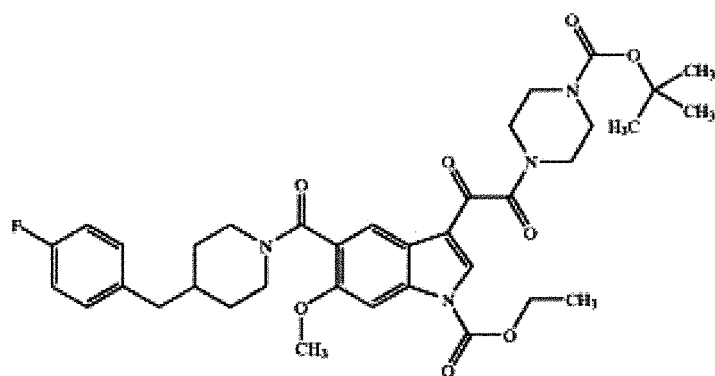
19



20



21

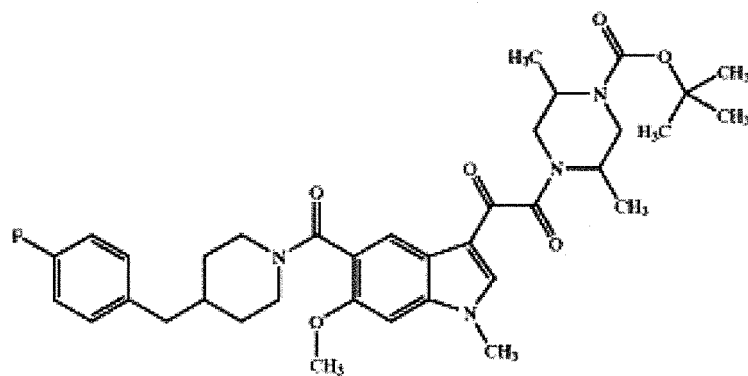


化合物 #	結構
22	
23	
24	
25	

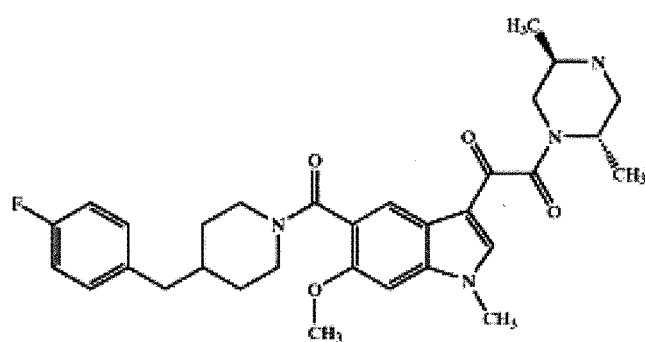
化合物 #

結構

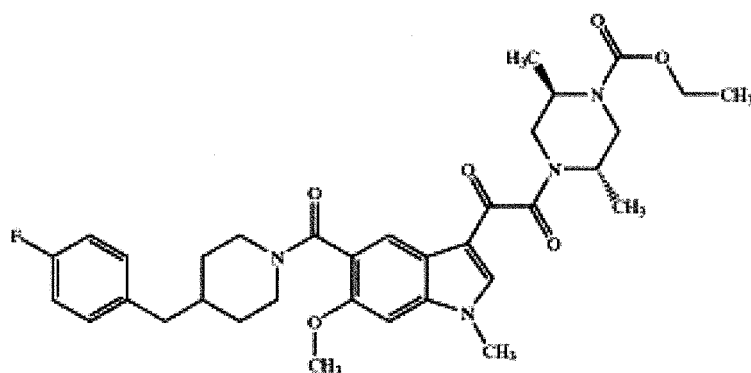
26



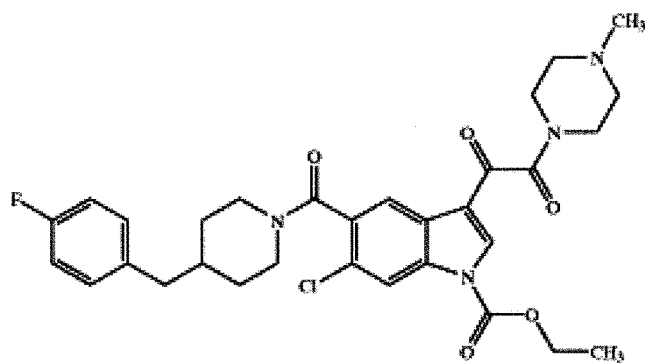
27

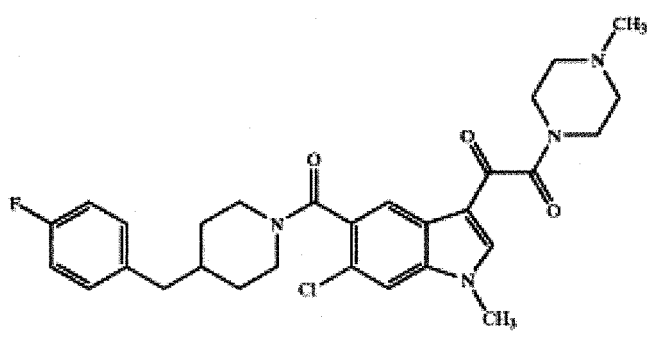
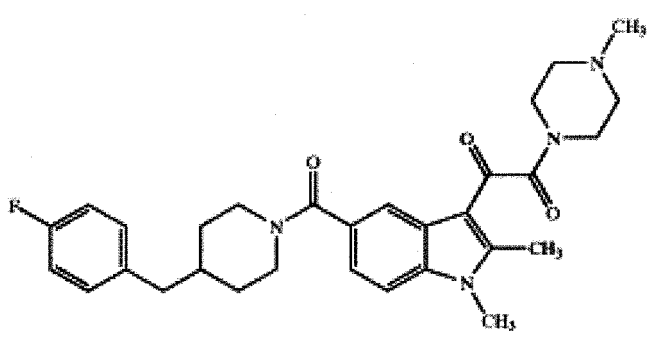
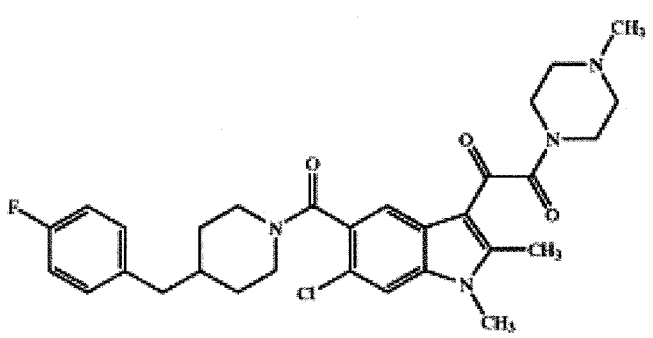
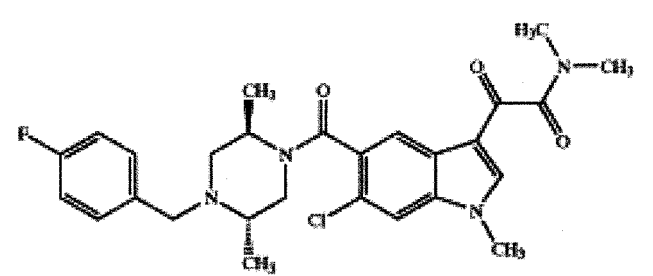


28



29



化合物 #	結構
30	
31	
32	
33	

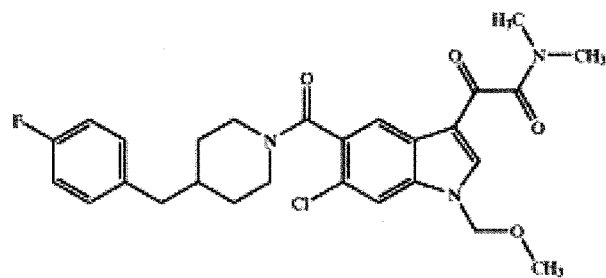
化合物 #	結構
34	
35	
36	
37	

化合物 #	結構
38	
39	
40	
41	
42	

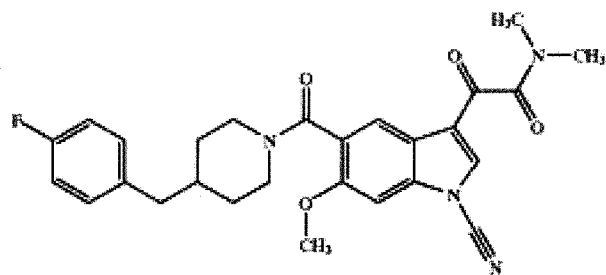
化合物 #

結構

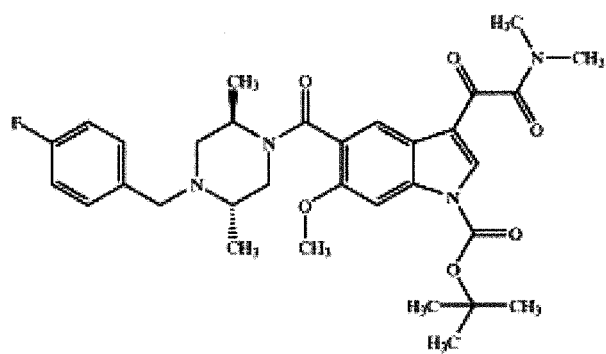
43



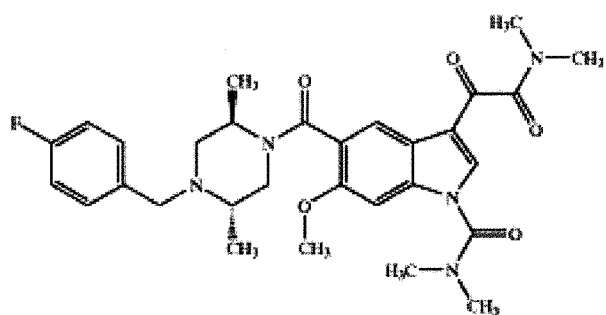
44



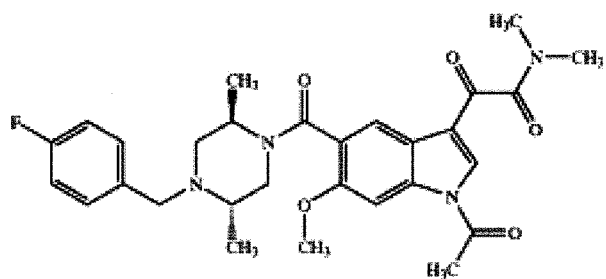
45



46



47

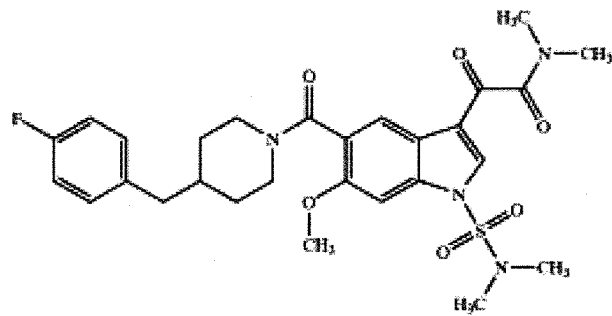


化合物#	結構
48	<chem>CN(C)C(=O)C1=CN(C(=O)N2C(S(=O)(=O)C)C=C2C1=CC=C2OC)C(=O)N3CCN(C)CC3Cc4ccc(F)cc4</chem>
49	<chem>CN(C)C(=O)C1=CN(C(=O)N2C(C(=O)N3CCN(C)CC3Cc4ccc(F)cc4)C=C2C1=CC=C2OC)C(=O)N(C)C</chem>
50	<chem>CN(C)C(=O)C1=CN(C(=O)N2C(S(=O)(=O)C)C=C2C1=CC=C2OC)C(=O)N3CCN(C)CC3Cc4ccc(F)cc4</chem>
51	<chem>CN(C)C(=O)C1=CN(C(=O)N2C(C(=O)N3CCN(C)CC3Cc4ccc(F)cc4)C=C2C1=CC=C2OC)COC</chem>
52	<chem>CN(C)C(=O)C1=CN(C(=O)N2C(C(=O)N3CCN(C)CC3Cc4ccc(F)cc4)C=C2C1=CC=C2OC)C</chem>

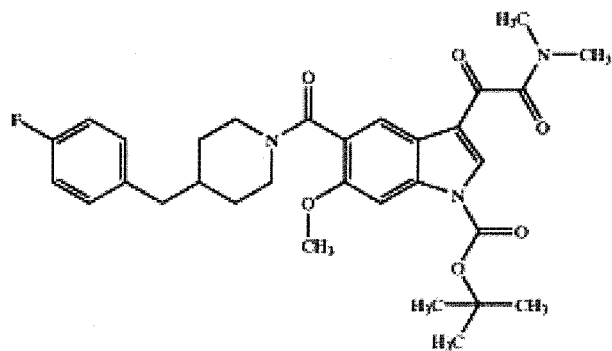
化合物 #

結構

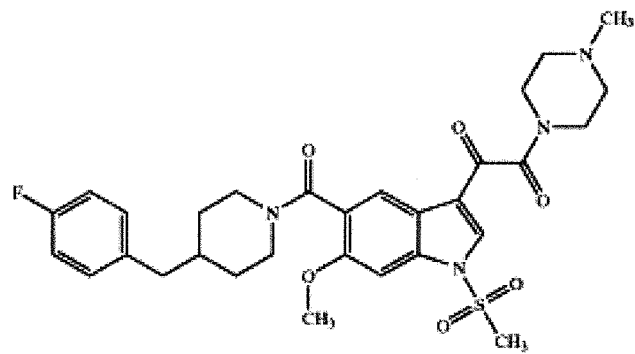
53



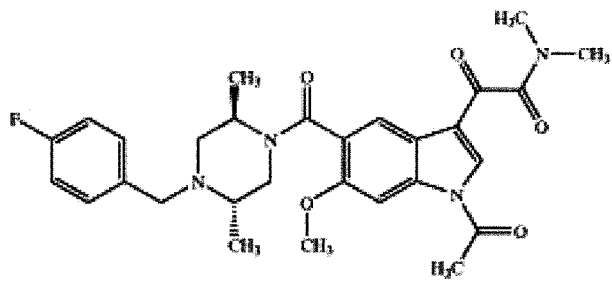
54



55



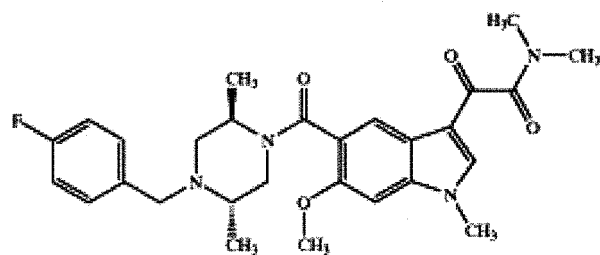
56



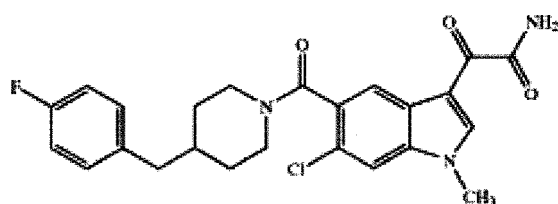
化合物 #

結構

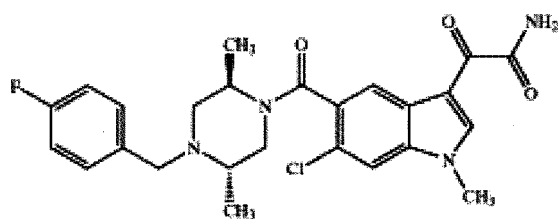
57



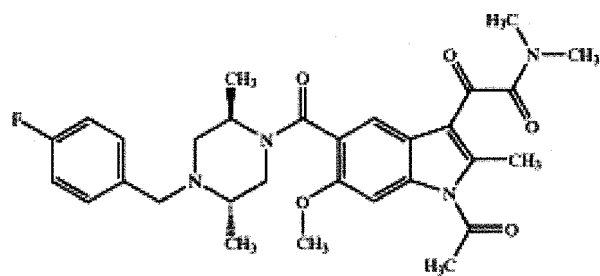
58



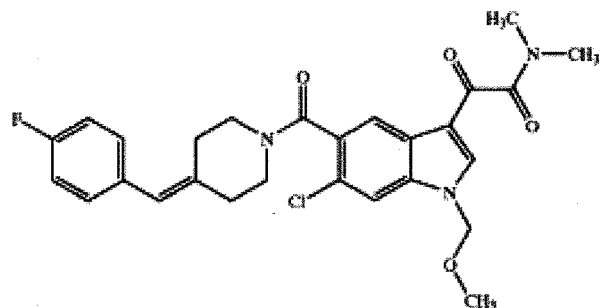
59



60



61

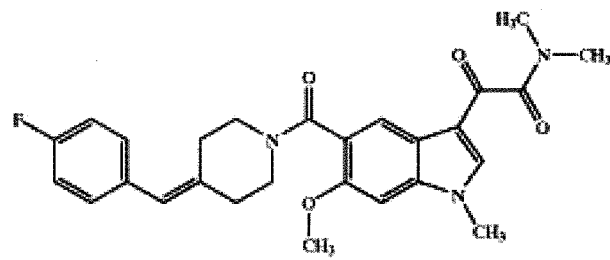


化合物 #	結構
62	
63	
64	
65	
66	

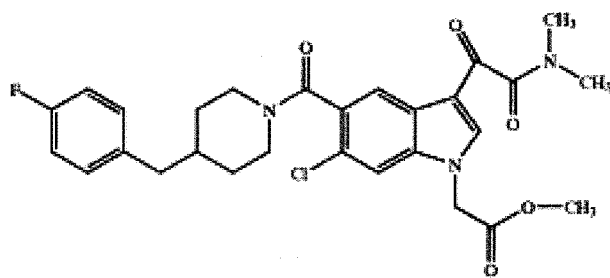
化合物 #

結構

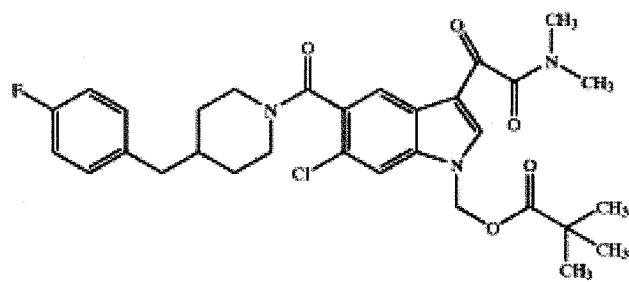
67



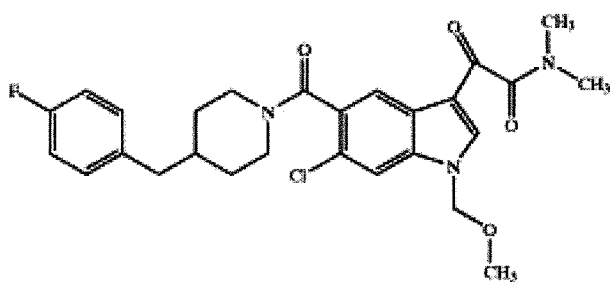
68



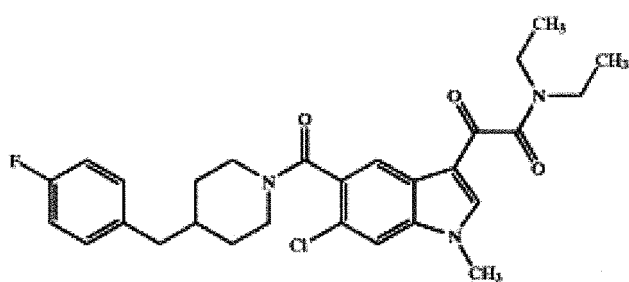
69



70



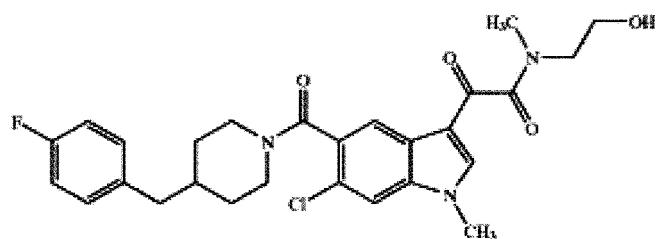
71



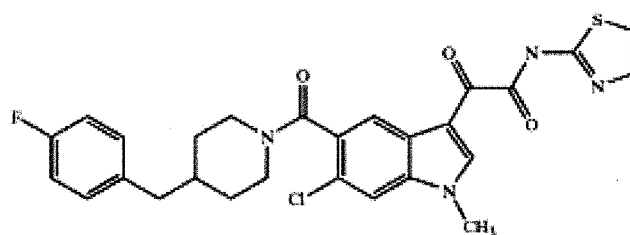
化合物 #

結構

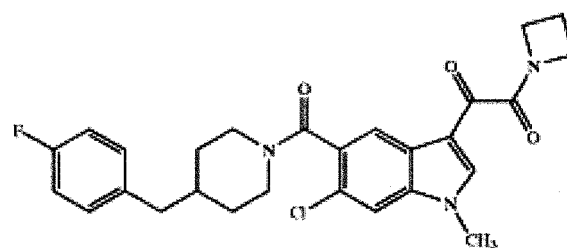
72



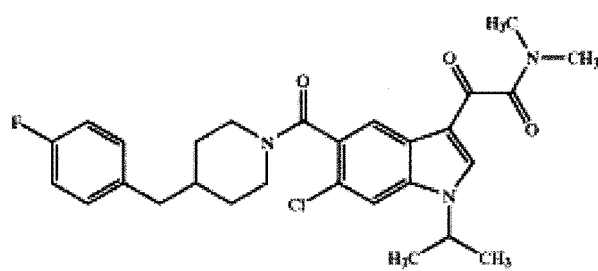
73



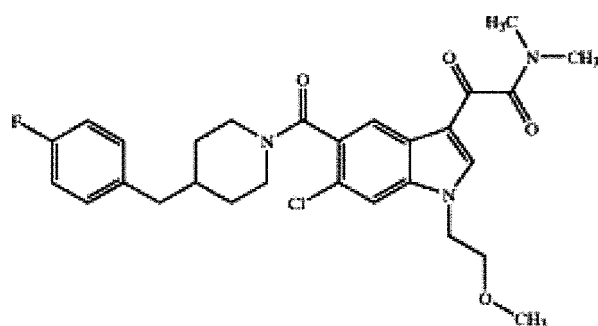
74



75



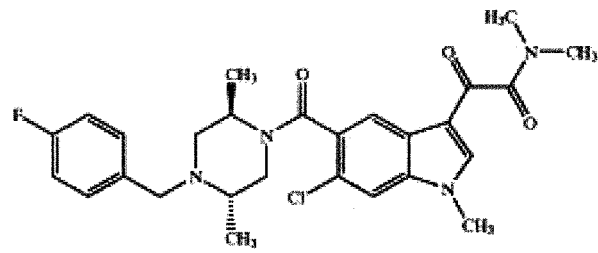
76



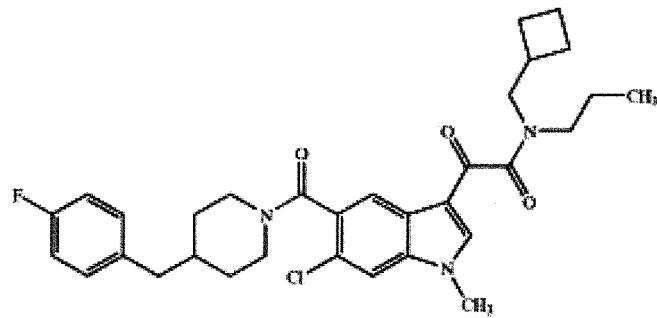
化合物 #

結構

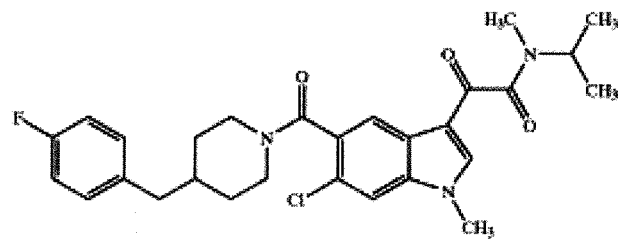
77



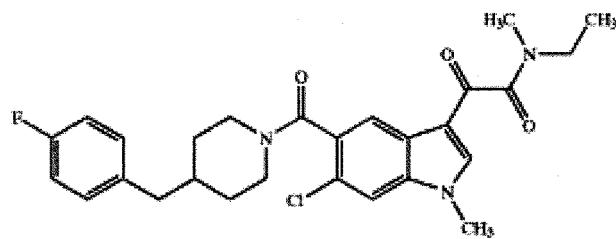
78



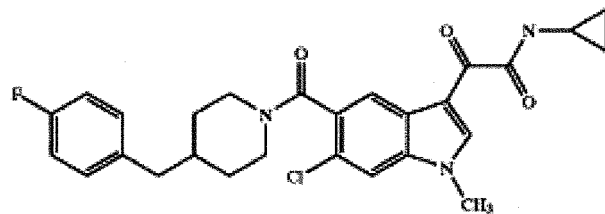
79



80



81

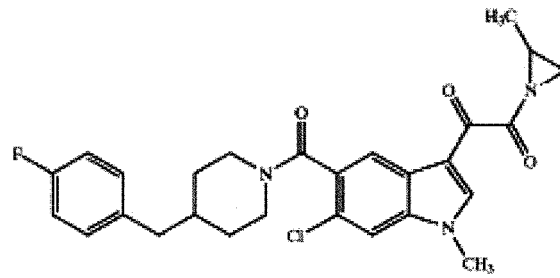


化合物 #	結構
82	 <chem>CN1C=NC2=CC=C(C2=O)N1C3=CC=C(C=C3)C(=O)N4CCCC4</chem>
83	 <chem>CN1C=NC2=CC=C(C2=O)N1C3=CC=C(C=C3)C(=O)N(C)C(=O)N(C)C</chem>
84	 <chem>CN1C=NC2=CC=C(C2=O)N1C3=CC=C(C=C3)C(=O)N4CCCC4</chem>
85	 <chem>CN1C=NC2=CC=C(C2=O)N1C3=CC=C(C=C3)C(=O)N4CCCC4</chem>
86	 <chem>CN1C=NC2=CC=C(C2=O)N1C3=CC=C(C=C3)C(=O)N(C)C(=O)NOC</chem>

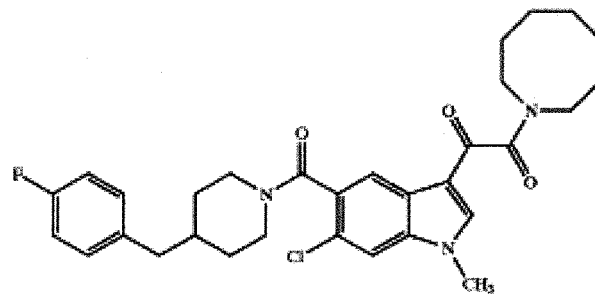
化合物 #

結構

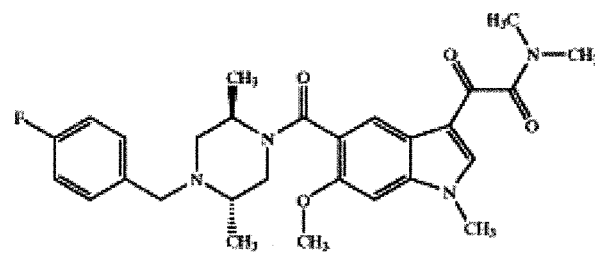
87



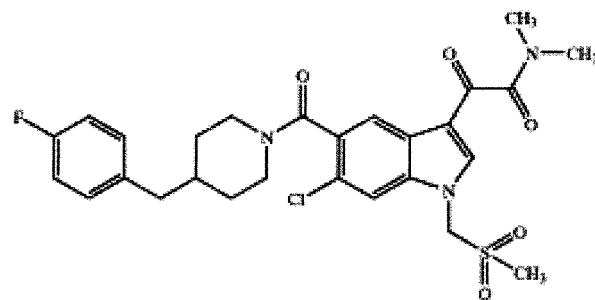
88



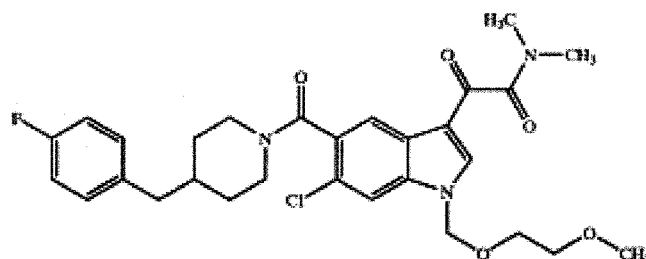
89

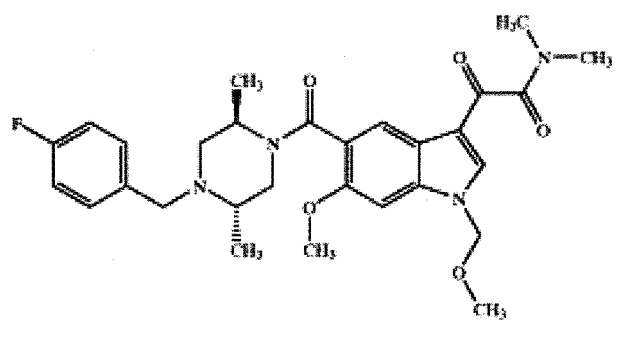
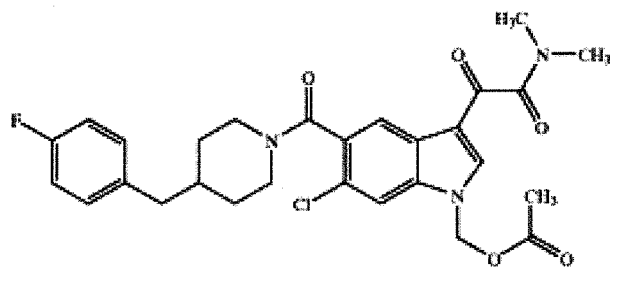
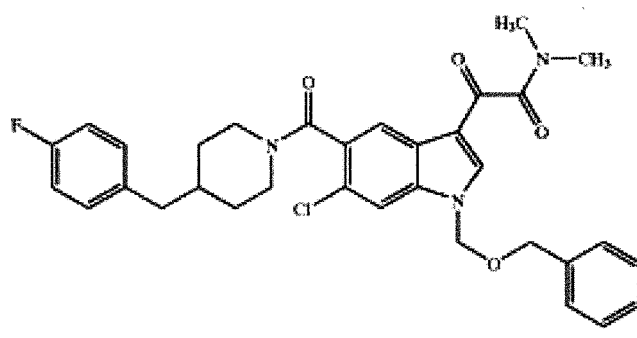
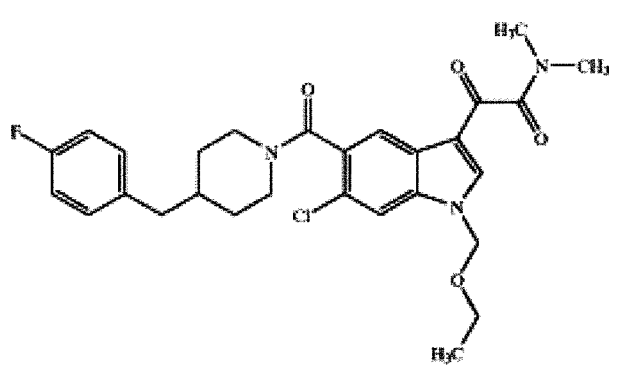


90



91

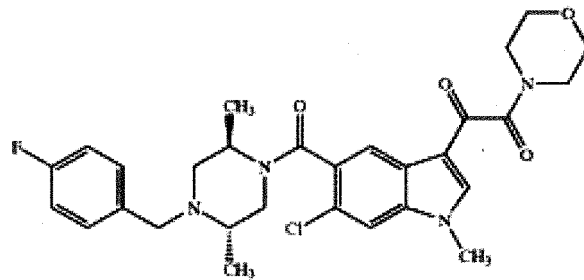


化合物 #	結構
92	
93	
94	
95	

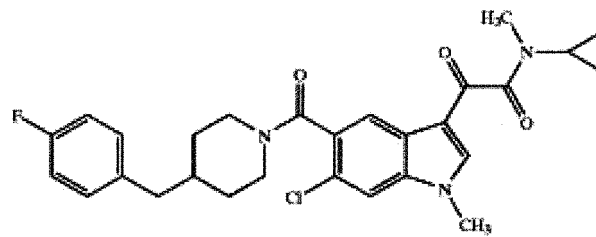
化合物 #

結構

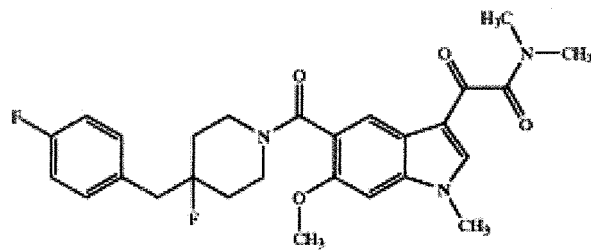
96



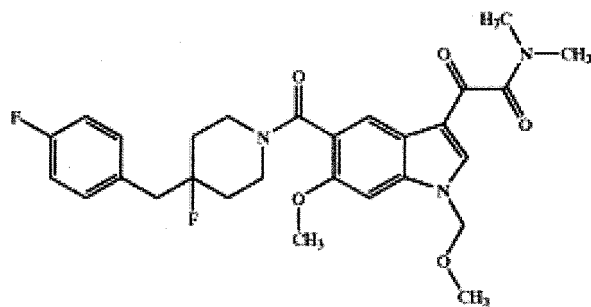
97



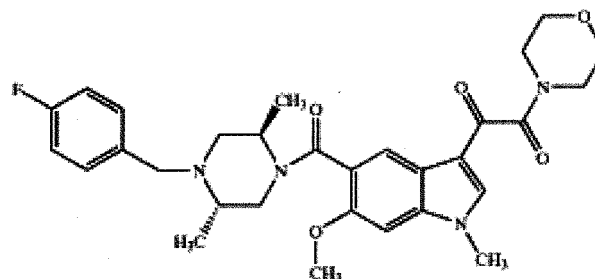
98



99



100

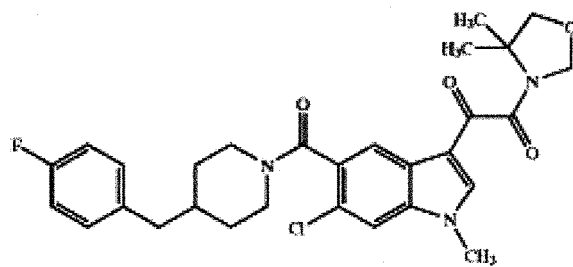


化合物 #	結構
101	
102	
103	
104	
105	

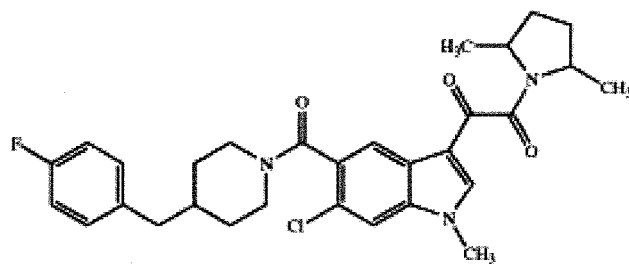
化合物 #

結構

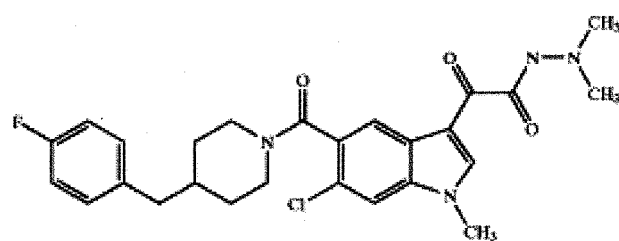
106



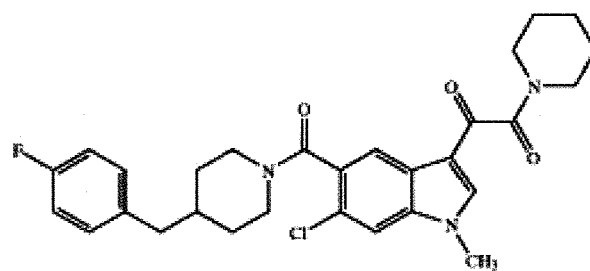
107



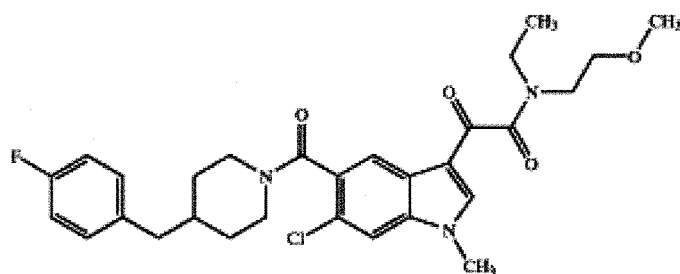
108



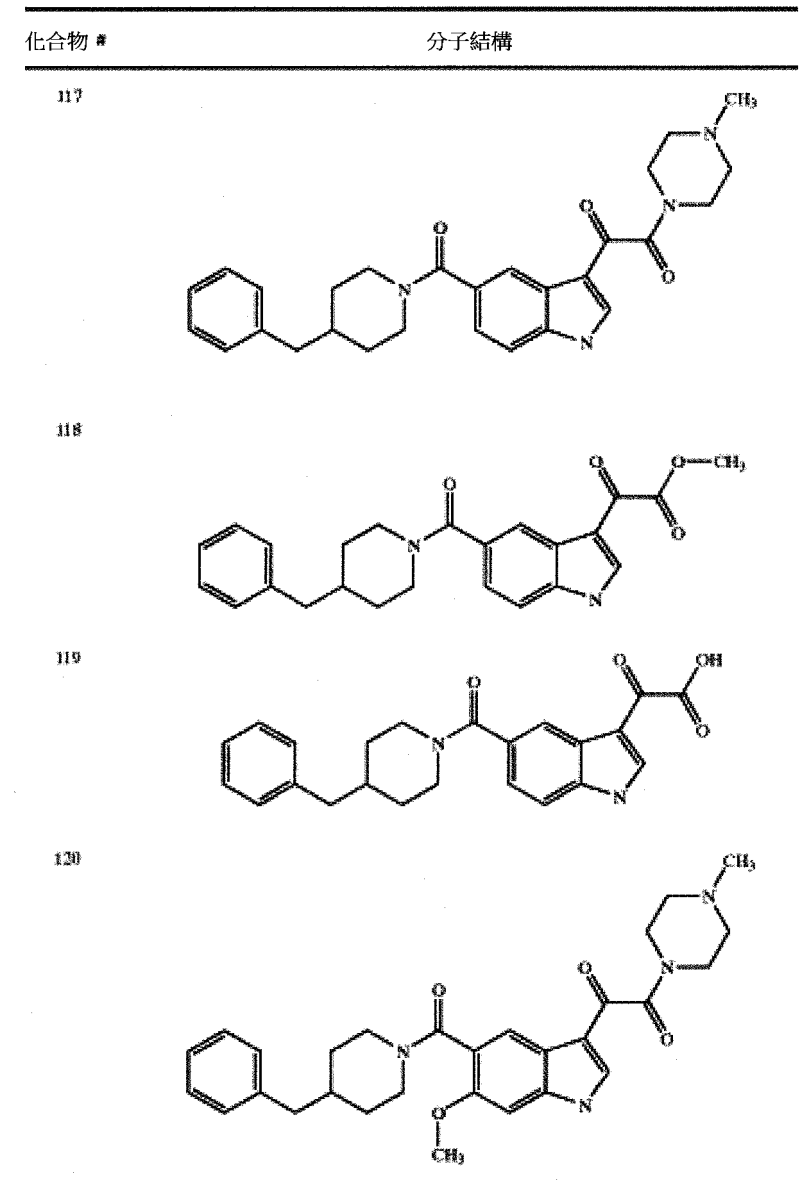
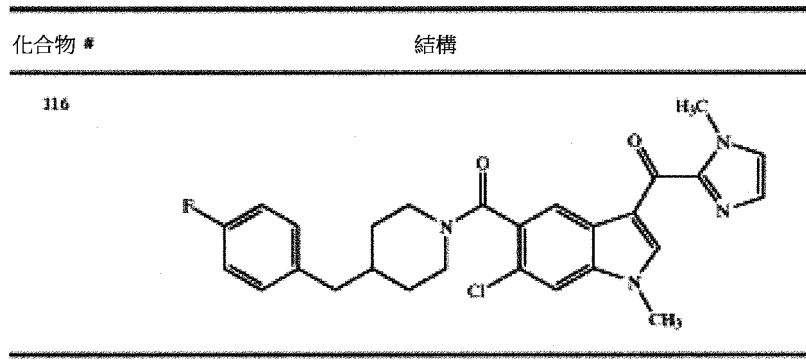
109

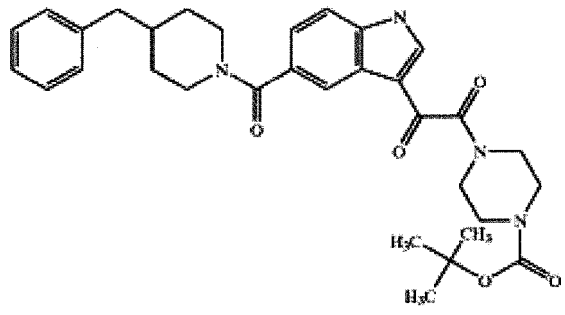
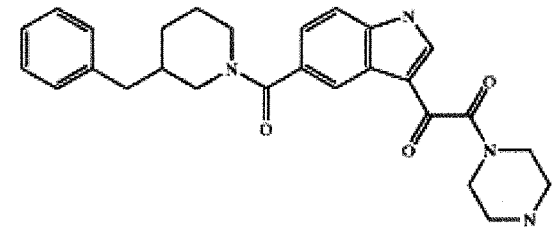
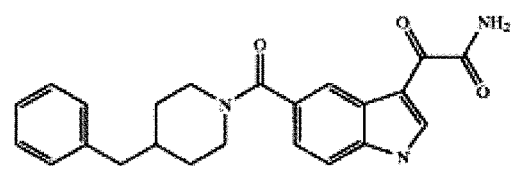
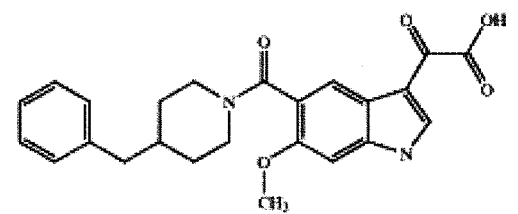
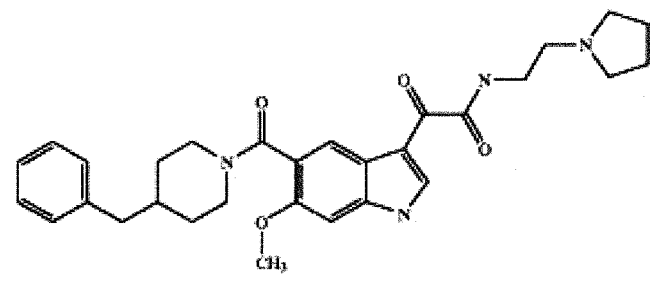


110

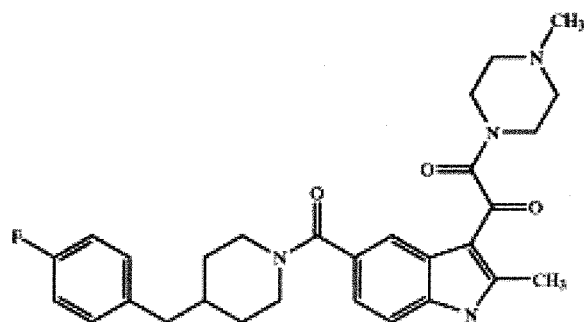


化合物 #	結構
111	<chem>COCCN(C(=O)C(=O)c1c[nH]c2cc(Cl)ccc2c1=O)C3CCN(CC3)Cc4ccc(F)cc4</chem>
112	<chem>COCCN(C)C(=O)C(=O)c1c[nH]c2cc(Cl)ccc2c1=O)C3CCN(CC3)Cc4ccc(F)cc4</chem>
113	<chem>CC#CCN(C)C(=O)C(=O)c1c[nH]c2cc(Cl)ccc2c1=O)C3CCN(CC3)Cc4ccc(F)cc4</chem>
114	<chem>CCOC(=O)CCN(C)C(=O)C(=O)c1c[nH]c2cc(Cl)ccc2c1=O)C3CCN(CC3)Cc4ccc(F)cc4</chem>
115	<chem>CC#CCN(C)C(=O)C(=O)c1c[nH]c2cc(Cl)c(OC)cc2c1=O)C3CCN(CC3)Cc4ccc(F)cc4</chem>

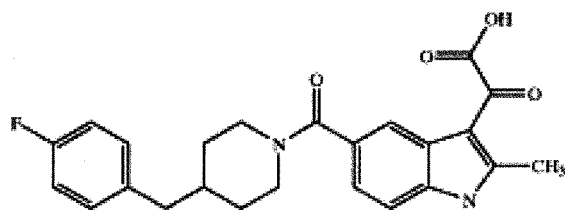


化合物 #	分子結構
121	
122	
123	
124	
125	

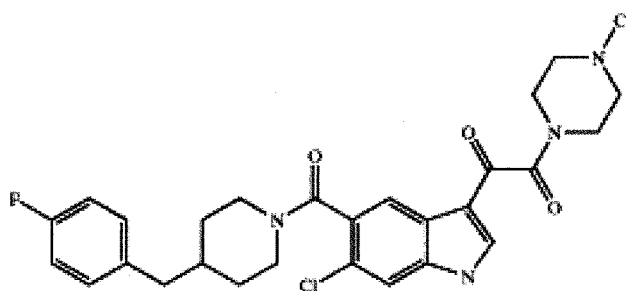
126



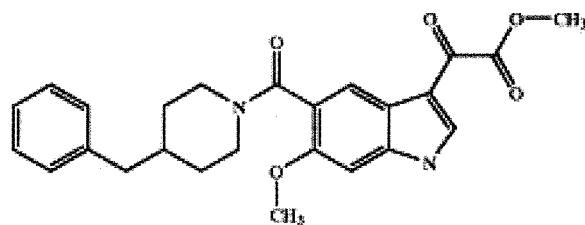
127



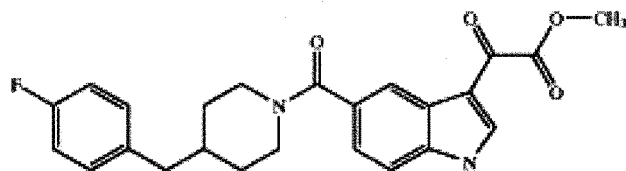
128



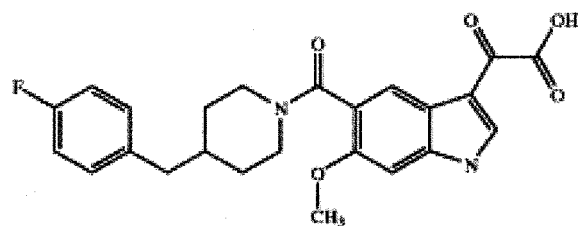
129



130



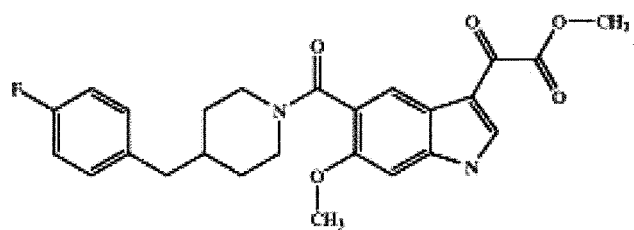
131



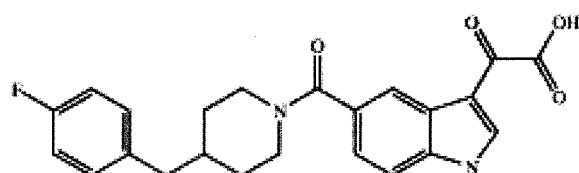
化合物 #

分子結構

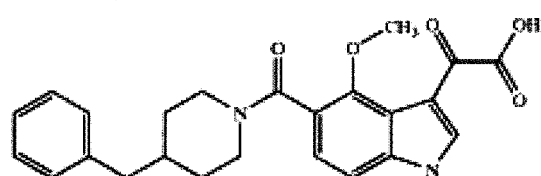
132



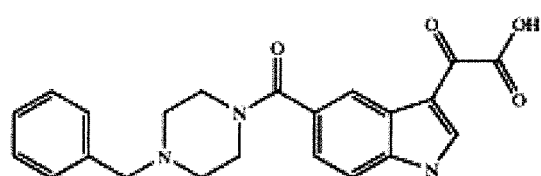
133



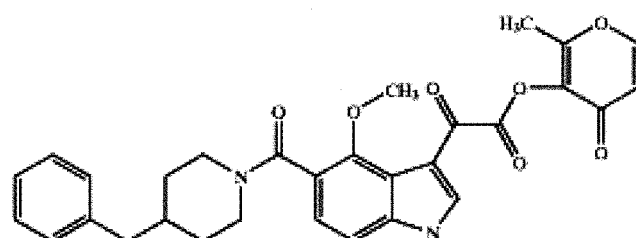
134



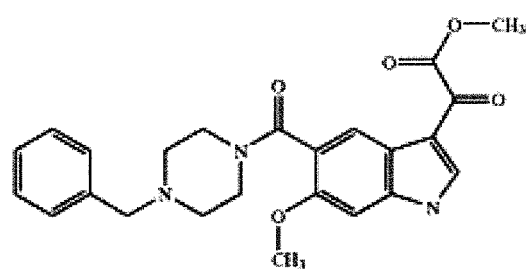
135



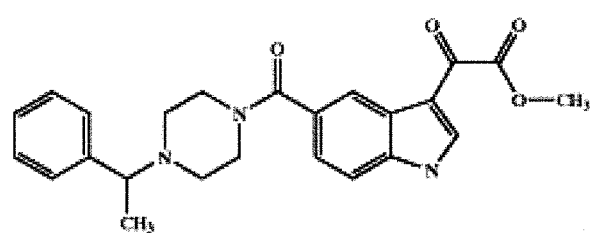
136



137



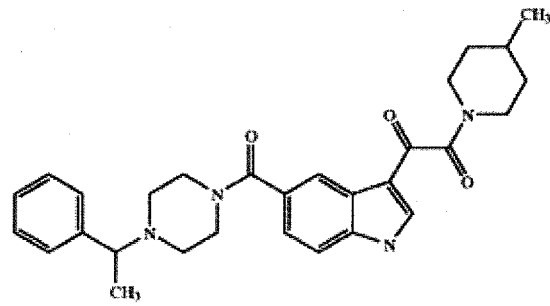
138



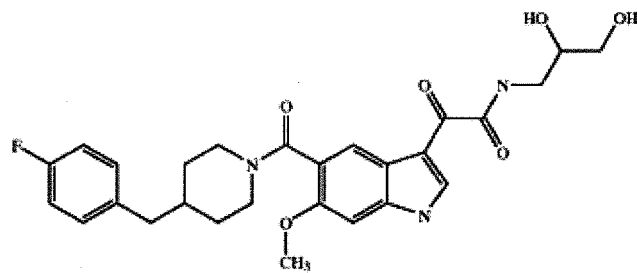
化合物 #

分子結構

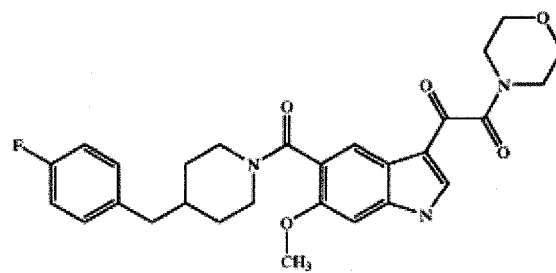
139



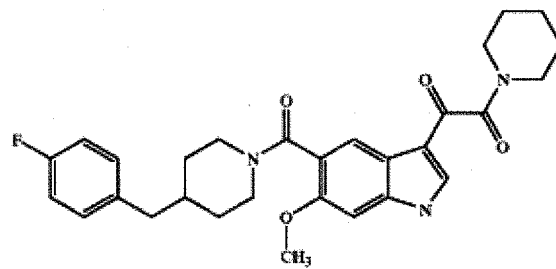
140



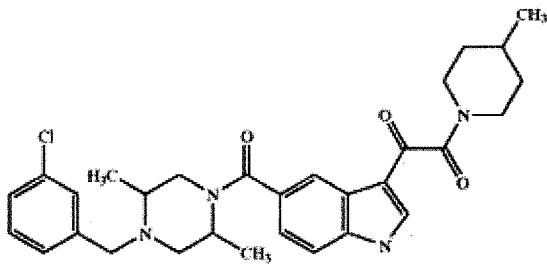
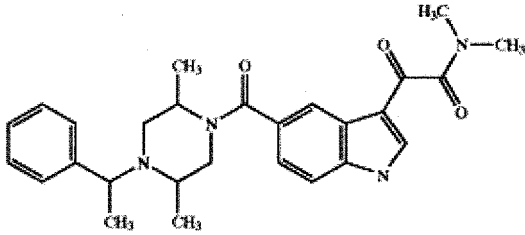
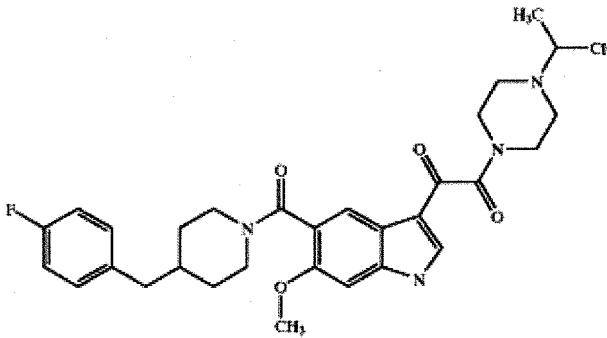
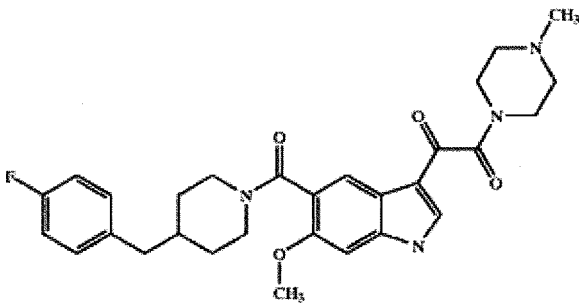
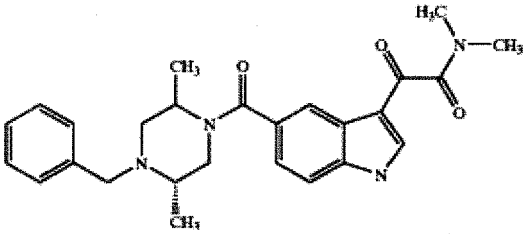
141



142



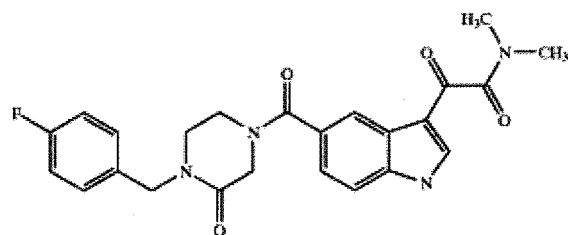
化合物	分子結構
143	
144	
145	
146	
147	

化合物 #	分子結構
148	
149	
150	
151	
152	

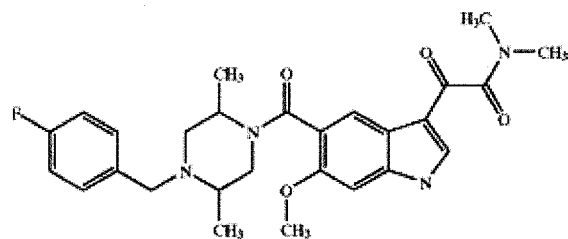
化合物 #

分子結構

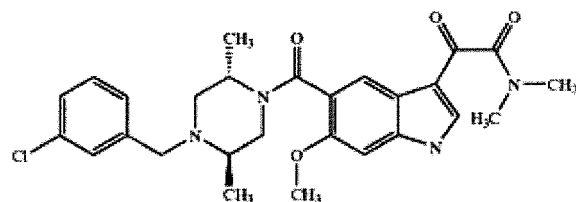
153



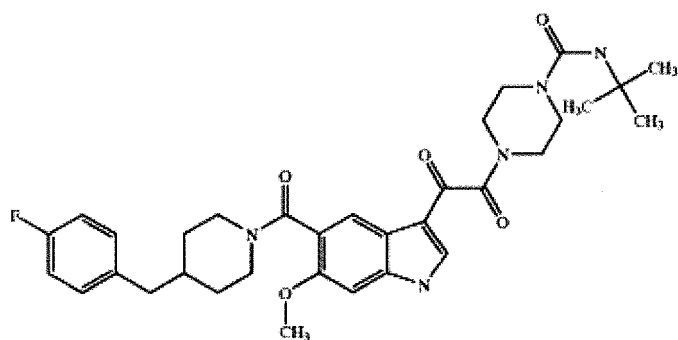
154



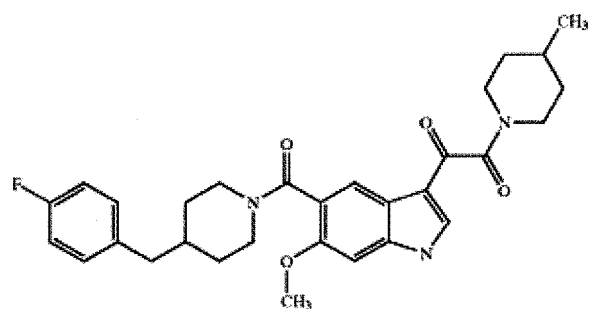
155



156



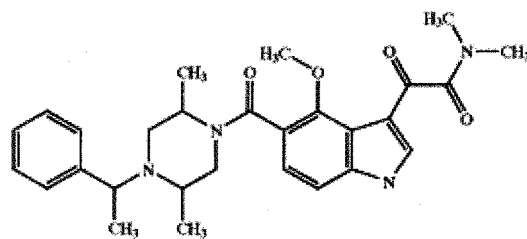
157



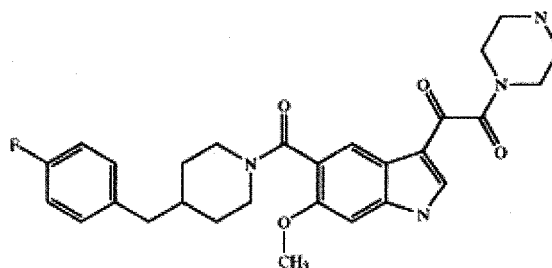
化合物 #

分子結構

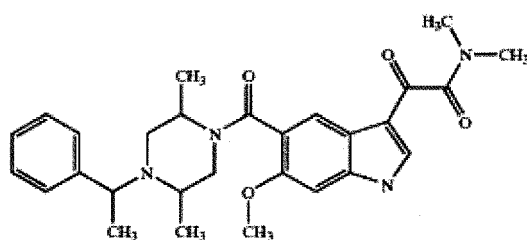
158



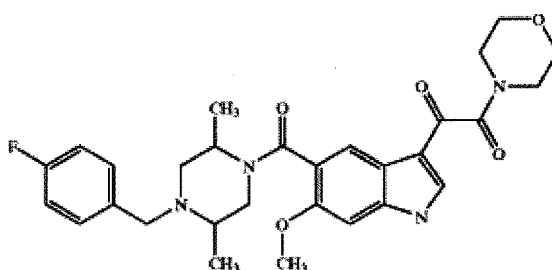
159



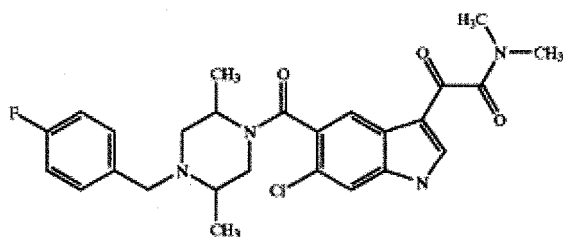
160



161



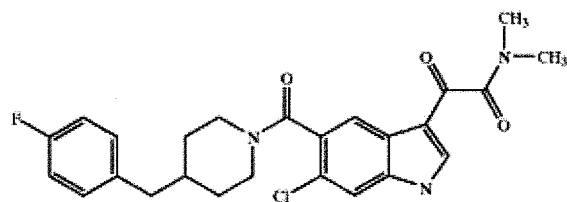
162



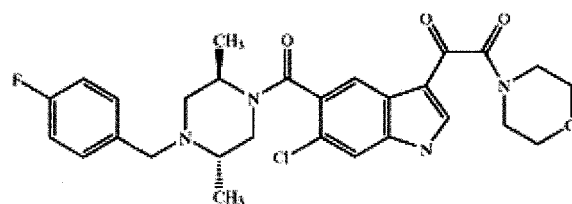
化合物 \*

分子結構

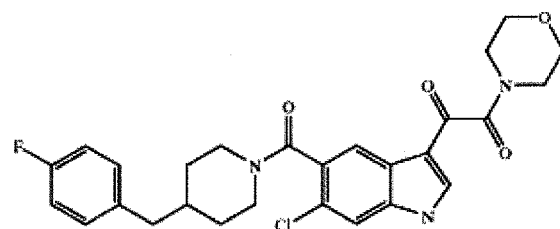
163



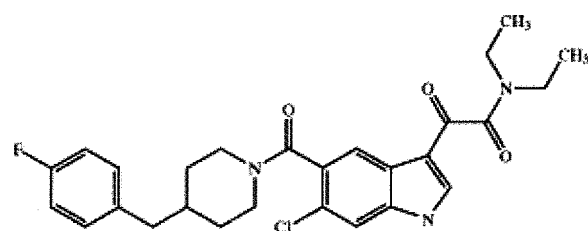
164



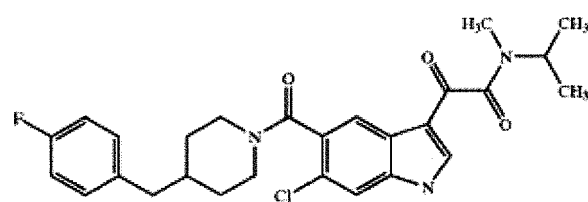
165



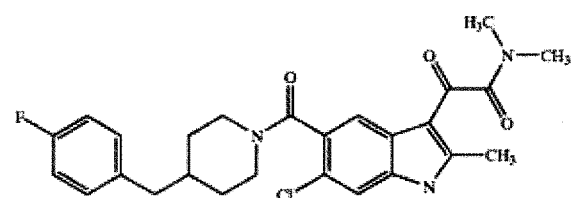
166

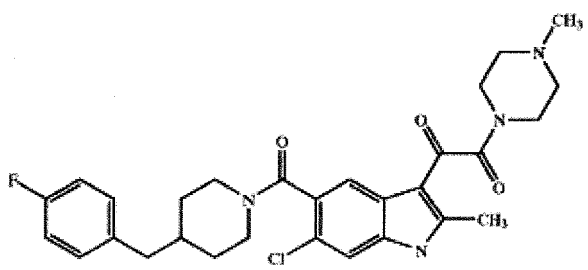
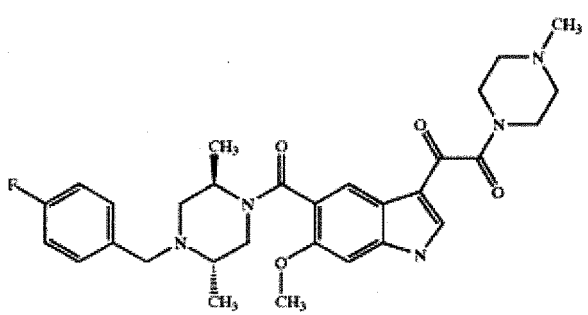
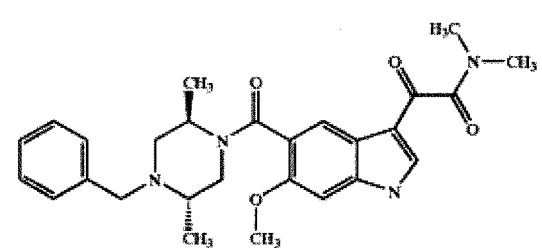
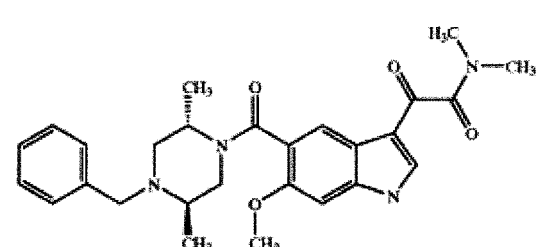
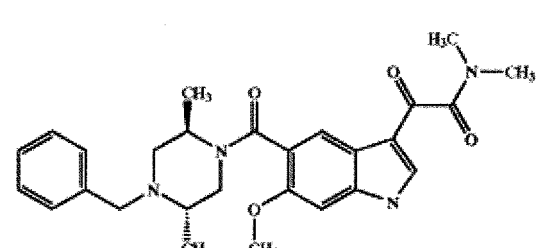


167

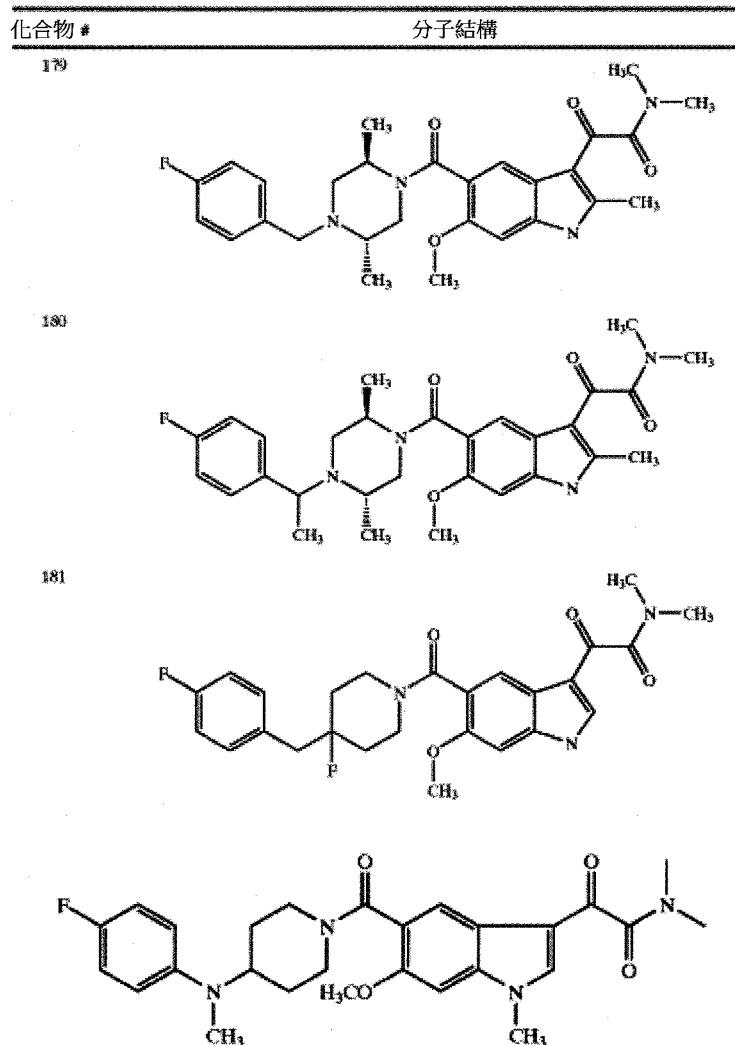


168



化合物 #	分子結構
169	
170	
171	
172	
173	

化合物 #	分子結構
174	<chem>CN(C)C(=O)C1=C(Cl)C=C(C2=CN=C3C=C(C=C2)OC)C1=O</chem>
175	<chem>CN(C)C(=O)C1=C(Cl)C=C(C2=CN=C3C=C(C=C2)OC)C1=O</chem>
176	<chem>CN(C)C(=O)C1=C(Cl)C=C(C2=CN=C3C=C(C=C2)OC)C1=O</chem>
177	<chem>CN(C)C(=O)C1=C(Cl)C=C(C2=CN=C3C=C(C=C2)OC)C1=O</chem>
178	<chem>CN1CCN(C)CC1C(=O)C1=C(Cl)C=C(C2=CN=C3C=C(C=C2)OC)C1=O</chem>



【0901】在一具體實施例中，2-(6-氯-5-((2R,5S)-4-(4-氟苄基)-2,5-二甲基哌啶-1-羰基)-1-甲基-1H-吡啶-3-基)-N,N-二甲基-2-側氧基乙醯胺(「SCIO-469」)，式VI'。

### 類別VII定義

【0902】如本文所使用，術語「烷基」、「烯基」及「炔基」包括直鏈及支鏈與環狀單價取代基。例子包括甲基、乙基、異丁基、環己基、環戊基乙基、2-丙烯基、3-丁炔基等。典型地，烷基、烯基及炔基取代基包含1-10C(烷

基)或2-10C(烯基或炔基)。較佳地其包含1-6C(烷基)或2-6C(烯基或炔基)。雜烷基、雜烯基及雜炔基同樣定義，但在骨架殘基內可包含1至2個O、S或N雜原子或其組合。

**【0903】**如本文所使用，「醯基」涵蓋烷基、烯基、炔基及通過羰基與額外的殘基偶合的相關雜形式之定義。

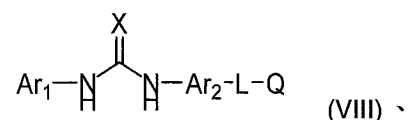
**【0904】**「芳香族」部分係指單環或稠合雙環部分，諸如苯基或萘基；「雜芳香族」亦指包含選自O、S及N之一或多個雜原子的單環或稠合雙環系統。包括雜原子允許包括5員環以及6員環。因此，典型的芳香族系統包括吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、苯并咪唑基、苯并三唑基、異喹啉基、喹啉基、苯并噁唑基、苯并呋喃基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、嘔唑基、咪唑基等。在整個環系統中就電子分佈而論具有芳香族特徵的任何單環或稠合環雙環系統包括在本定義中。典型地，環系統包含5至12環員原子。

**【0905】**同樣地，「芳基烷基」及「雜烷基」係指通過碳鏈與另一個殘基偶合的芳香族及雜芳香族系統，包括經取代或未經取代、飽和或不飽和之碳鏈，典型地為1至6個C。這些碳鏈亦可包括羰基，從而使它們能夠提供取代基作為醯基部分。

## 類別 VIII 描述

**【0906】**類別 VIII 之化合物可根據 US 6,319,921 之揭露製備，其整體以引用方式併入本文。

【0907】類別 VIII 以式 VIII 之化合物為特徵：



或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽，

其中，

$\text{Ar}_1$  為任選地經一或多個  $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$  或  $\text{R}_3$  取代之吡啶；

$\text{Ar}_2$  為苯基、萘基、喹啉、異喹啉、四氫萘基、四氫喹啉、四氫異喹啉、苯并咪唑、苯并呋喃、二氫茛菪基、茛菪基或吲哚，各任選地經 1 至 3 個  $\text{R}_2$  基團取代；

$\text{L}$  為  $\text{C}_{1-10}$  飽和或不飽和分支或未分支碳鏈；

其中，一或多個亞甲基基團任選地獨立地經  $\text{O}$ 、 $\text{N}$  或  $\text{S}$  替換；以及

其中，該連接基團任選地經 0 至 2 個側氧基及可經一或多個鹵素原子取代的一或多個  $\text{C}_{1-4}$  分支或未分支烷基取代；

$\text{Q}$  係選自下述所組成之群組：

a) 吡啶、嘧啶、嗒咩、咪唑、苯并咪唑、嗎啉并 [4,5-b] 吡啶及咪唑并 [4,5-b] 吡啶，其任選地經選自下述所組成之群組的 1 至 3 個基團取代：鹵素、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、羥基、單-或二- $(\text{C}_{1-3}$  烷基) 胺基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基- $\text{S}(\text{O})_m$  及苯基胺基，其中，苯基環任選地經選自下述所組成之群組的 1 至 2 個基團取代：鹵素、 $\text{C}_{1-6}$  烷基及  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基；

b) 咪啉、硫代咪啉、硫代咪啉亞磺、硫代咪啉

碱、哌啶、哌啶酮及四氢嘧啶酮，其任選地經選自下述所組成之群組的1至3個基團取代： $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、羥基、單-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)胺基- $C_{1-3}$ 烷基、苯基胺基- $C_{1-3}$ 烷基及 $C_{1-3}$ 烷氧基- $C_{1-3}$ 烷基；

$R_1$ 係選自下述所組成之群組：

a)  $C_{3-10}$ 分支或未分支烷基，其可任選地經部分或完全鹵化，以及任選地經1至3個苯基、萘基或選自下述所組成之群組的雜環基團：吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、異噁唑基及異噻唑基取代；各此等苯基、萘基或選自本文上述群組的雜環經選自下述所組成之群組的0至5個基團取代：鹵素、任選地經部分或完全鹵化之 $C_{1-6}$ 分支或未分支烷基、 $C_{3-8}$ 環烷基、 $C_{5-8}$ 環烯基、羥基、氰基、任選地經部分或完全鹵化之 $C_{1-3}$ 烷基氧基、 $NH_2C(O)$ 及二 $(C_{1-3})$ 烷基胺基羰基；

b)  $C_{3-7}$ 環烷基，係選自下述所組成之群組環丙基、環丁基、環戊烷基、環己烷基、環庚烷基、聯環戊烷基、聯環己烷基及聯環庚烷基，其可任選地經部分或完全鹵化且可任選地經1至3個 $C_{1-3}$ 烷基取代、或為此等環烷基的類似物，其中，1至環亞甲基經獨立地選自下述的基團替換： $O$ 、 $S$ 、 $CHOH$ 、 $>C=O$ 、 $>C=S$ 及 $NH$ ；

c)  $C_{3-10}$ 分支烯基，其可任選地經部分或完全鹵化，以及其任選地經1至3個 $C_{1-5}$ 分支或未分支烷基、苯基、萘基或雜環基團取代，且各此等雜環基團獨立地選自

下述所組成之群組：吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、嗒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、異噁唑基及異噻唑基，以及各此等苯基萘基或雜環基團經0至5個選自下述的基團取代：鹵素、任選地經部分或完全鹵化之 $C_{1-6}$ 分支或未分支烷基、環丙基、環丁基、環戊烷基、環己烷基、環庚烷基、聯環戊烷基、聯環己烷基及聯環庚烷基、羥基、氰基、任選地經部分或完全鹵化之 $C_{1-3}$ 烷基氧基、 $NH_2C(O)$ 、單-或二( $C_{1-3}$ )烷基胺基羰基；

d)  $C_{5-7}$ 環烯基，係選自下述所組成之群組：環戊烯基、環己烯基、環己二烯基、環庚烯基、環庚二烯基、聯環己烯基及聯環庚烯基，其中，此環烯基可任選地經1至3個 $C_{1-3}$ 烷基取代；

e) 氰基；以及，

f) 甲氧基羰基、乙氧基羰基及丙氧基羰基；

$R_2$ 係選自下述所組成之群組：

a) 可任選地經部分或完全鹵化之 $C_{1-6}$ 分支或未分支之烷基、乙醯基、芳醯基、可任選地經部分或完全鹵化之 $C_{1-4}$ 分支或未分支烷氧基、鹵素、甲氧基羰基及苯基磺醯基；

$R_3$ 係選自下述所組成之群組：

a) 苯基、萘基或選自下述所組成之群組的雜環基團：吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、嗒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、四氫呋喃基、異噁唑基、異噻唑基、喹啉基、異喹啉基、吡啶基、苯并咪唑基、苯

并呋喃基、苯并呋啉基、苯并異呋啉基、苯并吡啉基、苯并噻吩基、噻吩基、嘧啶基(pterindinyl)、吡啶基、萘基吡啶基、喹啉基、喹啉基、嘌呤基及吡啶基；其中，此苯基、萘基或雜環基團任選地經選自下述所組成之群組的1至5個基團取代：C<sub>1-6</sub>分支或未分支烷基、苯基萘基、選自本文上述群組的雜環、任選地經部分或完全鹵化之C<sub>1-6</sub>分支或未分支烷基、環丙基、環丁基、環戊烷基、環己烷基、環庚烷基、聯環戊烷基、聯環己烷基、聯環庚烷基、苯基C<sub>1-5</sub>烷基、萘基C<sub>1-5</sub>烷基、鹵、羥基、氰基、可任選地經部分或完全鹵化之C<sub>1-3</sub>烷基氧基、苯基氧基、萘基氧基、雜芳基，其中，雜環部分係選自本文上述基團、硝基、胺基、單-或二-(C<sub>1-3</sub>)烷基胺基、苯基胺基、萘基胺基、雜環基胺基，

其中，雜環基部分係選自本文上述基團、NH<sub>2</sub>C(O)、單-或二-(C<sub>1-3</sub>)烷基胺基羰基、C<sub>1-5</sub>烷基-C(O)-C<sub>1-4</sub>烷基、胺基-C<sub>1-5</sub>烷基、單-或二-(C<sub>1-3</sub>)烷基胺基-C<sub>1-5</sub>烷基、胺基-S(O)<sub>2</sub>、二-(C<sub>1-3</sub>)烷基胺基-S(O)<sub>2</sub>、R<sub>4</sub>-C<sub>1-5</sub>烷基、R<sub>5</sub>-C<sub>1-5</sub>烷氧基、R<sub>6</sub>-C(O)-C<sub>1-5</sub>烷基及R<sub>7</sub>-C<sub>1-5</sub>烷基(R<sub>8</sub>)N；

b) 選自下述所組成之群組的稠合芳基：苯并環丁烷基、二氫茛基、二氫茛基、二氫萘基、四氫萘基、苯并環庚烷基及苯并環庚烯基，或選自下述所組成之群組的稠合雜環基：環戊烯并吡啶、環己烷并吡啶、環戊烷并嘧啶、環己烷并嘧啶、環戊烷并吡啶、環己烷并吡啶、環戊烷并嗒吡、環己烷并嗒吡、環戊烷并喹啉、環己烷并喹

啉、環戊烷并異喹啉、環己烷并異喹啉、環戊烷并吡啶、環己烷并吡啶、環戊烷并苯并咪唑、環己烷并苯并咪唑、環戊烷并苯并噁唑、環己烷并苯并噁唑、環戊烷并咪唑、環己烷并咪唑、環戊烷并噻吩及環己烷并噻吩，

其中，稠合芳基或稠合雜環基環為經0至3個獨立地選自下述的基團取代：苯基萘基及選自下述所組成之群組的雜環基：吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、異噁唑基、以及異噻唑基、任選地經部分或完全鹵化之 $C_{1-6}$ 分支或未分支烷基、鹵、氰基、任選地經部分或完全鹵化之 $C_{1-3}$ 烷基氧基、苯基氧基、萘基氧基、雜環基氧基，其中，雜環基部分係選自本文上述基團、硝基、胺基、單-或二- $(C_{1-3})$ 烷基胺基、苯基胺基、萘基胺基、雜環基胺基，

其中，雜環基部分係選自本文上述基團、 $NH_2C(O)$ 、單-或二- $(C_{1-3})$ 烷基胺基羰基、 $C_{1-4}$ 烷基- $OC(O)$ 、 $C_{1-5}$ 烷基- $C(O)-C_{1-4}$ 分支或未分支烷基、胺基- $C_{1-5}$ 烷基、單-或二- $(C_{1-3})$ 烷基胺基- $C_{1-5}$ 烷基、 $R_9-C_{1-5}$ 烷基、 $R_{10}-C_{1-5}$ 烷基、 $R_{11}-C(O)-C_{1-5}$ 烷基及 $R_{12}-C_{1-5}$ 烷基( $R_{13})N$ ；

c)選自下述所組成之群組的環烷基：環戊烷基、環己烷基、環庚烷基、聯環戊烷基、聯環己烷基及聯環庚烷基，

其中，環烷基任選地經部分或完全鹵化且可任選地經1至3個 $C_{1-3}$ 烷基取代；

d)選自下述所組成之群組的 $C_{5-7}$ 環烯基：環戊烯

基、環己烯基、環己二烯基、環庚烯基、環庚二烯基、聯環己烯基及聯環庚烯基，

其中，此環烯基任選地經1至3個C<sub>1-3</sub>烷基取代；

e) 乙醯基、芳醯基、烷氧基羰基烷基或苯基磺醯基；以及

f) C<sub>1-6</sub>分支或未分支烷基為任選地經部分或完全鹵化；或R<sub>1</sub>與R<sub>2</sub>一起形成稠合苯基或吡啶基環；

R<sub>8</sub>與R<sub>13</sub>之各者係獨立地選自下述所組成之群組：氫及可任選地經部分或完全鹵化之C<sub>1-4</sub>分支或未分支烷基；

各R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>與R<sub>12</sub>獨立地選自下述所組成之群組：咪啉、哌啶、哌啶、咪唑及四唑；

m = 0、1或2；以及

X = O或S。

**【0908】** 在一具體實施例中，來自類別VIII之p38激酶抑制劑係選自下述：

**【0909】** 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-咪啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

**【0910】** 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-(順-2,6-二甲基咪啉-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲；

**【0911】** 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-(反-2,6-二甲基咪啉-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲；

**【0912】** 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-(2-(甲氧基甲基咪啉-4-基)乙氧基)萘-1-基)-脲；

**【0913】** 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-

[4-(2-(咪啉-4-基)-2-側氧基乙氧基)萘-1-基]-脲；

【0914】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-(咪啉-4-基)-2-甲基乙氧基)萘-1-基]-脲；

【0915】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-(咪啉-4-基)-1-甲基乙氧基)萘-1-基]-脲；

【0916】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-硫基咪啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【0917】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-(1-側氧基硫基咪啉-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲；

【0918】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-咪啉-4-基-乙氧基)-3-甲基萘-1-基]-脲；

【0919】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-哌啶-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【0920】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-(1-乙醯基哌啶-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲；

【0921】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-噻啶啶-3-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【0922】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-(咪啉-4-基-羰基側氧基)乙氧基)萘-1-基]-脲；

【0923】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-(四氫哌喃-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲；

【0924】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-(N-甲基-2-甲氧基乙基胺基)乙氧基)萘-1-基]-脲；

【0925】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-

[4-(2-(1-側氧基-四氫噻吩-3-基)乙氧基)萘-1-基]-脲；

【0926】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(3-咪啉-4-基-丙基)萘-1-基]-脲；

【0927】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(咪啉-4-基-甲基)萘-1-基]-脲；

【0928】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(3-噻唑啉-3-基-丙基)萘-1-基]-脲；

【0929】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(3-(四氫吡喃-2-基-氧基)丙基)萘-1-基]-脲；

【0930】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-吡啶-4-基-乙基)萘-1-基]-脲；

【0931】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-吡啶-4-基-乙烯基)萘-1-基]-脲；

【0932】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(3-(咪啉-4-基)丙炔-1-基)萘-1-基]-脲；

【0933】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(3-(四氫吡喃-2-基-氧基)丙炔-1-基)萘-1-基]-脲；

【0934】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(3-(甲氧基甲基氧基)丙炔-1-基)萘-1-基]-脲；

【0935】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(3-(咪啉-4-基)-3-甲基丙炔-1-基)萘-1-基]-脲；

【0936】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(3-(咪啉-4-基)-3,3-二甲基丙炔-1-基)萘-1-基]-脲；

【0937】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-

[4-(3-(四氫吡喃-2-基-氧基)丁炔-1-基)萘-1-基]-脲；

【0938】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(3-(呋喃-2-基羰基氧基)丙炔-1-基)萘-1-基]-脲；

【0939】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(3-(吡啶-1-基)丙炔-1-基)萘-1-基]-脲；

【0940】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(3-(2-甲氧基甲基咪啉-4-基)丙炔-1-基)萘-1-基]-脲；

【0941】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(吡啶-4-基-甲氧基)萘-1-基]-脲；

【0942】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-吡啶-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【0943】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(3-吡啶-4-基-丙氧基)萘-1-基]-脲；

【0944】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-咪啶-1-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【0945】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-苯并咪啶-1-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【0946】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)乙氧基)萘-1-基]-脲；

【0947】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(吡啶-4-基-甲基胺基)萘-1-基]-脲；

【0948】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(吡啶-4-基-羰基胺基)萘-1-基]-脲；

【0949】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-

[4-(咪啉-4-基-乙醯胺基)萘-1-基]-脲；

【0950】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(吡啶-3-基-甲基胺基)萘-1-基]-脲；

【0951】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(吡啶-3-基-羰基胺基)萘-1-基]-脲；

【0952】 1-[5-異-丙基-2-苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-咪啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【0953】 1-[5-(四氫吡喃-3-基)-2-苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-咪啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【0954】 1-[5-環己基-2-苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-咪啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【0955】 1-[5-(2,2,2-三氟乙基)-2-苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-咪啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【0956】 1-[5-(1-甲基環丙-1-基)-2-苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-咪啉-4-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【0957】 1-[5-乙氧基羰基-2-苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-咪啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【0958】 1-[5-(1-甲基環己-1-基)-2-苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-咪啉-4-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【0959】 1-[5-第三丁基-2-甲基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-咪啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【0960】 1-[5-第三丁基-2-苄基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-咪啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【0961】 1-[5-第三丁基-2-(4-氯苯基)-2H-吡啶-3-基]-

3-[4-(2-咪啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【0962】 1-[5-第三丁基-2-丁基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-咪啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【0963】 1-[5-第三丁基-2-(乙氧基羰基甲基)-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-咪啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【0964】 1-[5-第三丁基-2-(4-甲基-3-胺甲醯基苯基)-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-咪啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【0965】 1-[5-第三丁基-2-(4-甲基-3-(2-乙氧基羰基乙炔基)苯基)-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-咪啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【0966】 1-[5-第三丁基-2-(4-甲基-3-(咪啉-4-基)甲基苯基)-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-咪啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【0967】 1-[5-第三丁基-2-(4-甲基-3-二甲基胺基甲基苯基)-2H-吡啶-3-基]-3-4-(2-咪啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【0968】 1-[5-第三丁基-2-(3-(2-咪啉-4-基-乙基)苯基)-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-咪啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【0969】 1-[5-第三丁基-2-(3-(四氫吡喃-4-基胺基)苯基)-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-咪啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【0970】 1-[5-第三丁基-2-(3-二甲基胺基甲基苯基)-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-咪啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【0971】 1-[5-第三丁基-2-(4-(四氫吡喃-4-基胺基)苯基)-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-咪啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【0972】 1-[5-第三丁基-2-(4-(3-苄基脲基)苯基)-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-咪啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【0973】 1-[5-第三丁基-2-(2-氯吡啶-5-基)-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-咪啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【0974】 1-[5-第三丁基-2-(2-甲基吡啶-5-基)-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-咪啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【0975】 1-[5-第三丁基-2-(2-甲氧基吡啶-5-基)-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-咪啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【0976】 1-[5-第三丁基-2-(吡啶-3-基)-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-咪啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【0977】 1-[5-第三丁基-2-(2-甲基吡啶-5-基)-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-吡啶-4-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【0978】 1-[5-第三丁基-2-(2-甲基吡啶-5-基)-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-(反-2,6-二甲基咪啉-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲；

【0979】 1-[5-第三丁基-2-(2-甲基吡啶-5-基)-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(3-咪啉-4-基-丙炔-1-基)萘-1-基]-脲；

【0980】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-(2-二甲基胺基甲基咪啉-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲；

【0981】 1-[5-第三丁基-2-異-丙基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-咪啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【 0982 】 1-[5-第三丁基-2-環丙基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-咪啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【 0983 】 1-[5-第三丁基-2-(噻吩-3-基)-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-咪啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【 0984 】 1-[5-第三丁基-2-環戊基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-咪啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【 0985 】 1-[5-第三丁基-2-異-丙基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(四氫吡喃-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【 0986 】 1-[5-第三丁基-2-環丙基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(1-側氧基-四氫噻吩-3-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【 0987 】 1-[5-第三丁基-2-(噻吩-3-基)-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-吡啶基-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【 0988 】 1-[5-第三丁基-2-環戊基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(吡啶-4-基-甲氧基)萘-1-基]-脲；

【 0989 】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(3-(吡啶-4-基)丙炔-1-基)萘-1-基]-脲；

【 0990 】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(3-(2-甲基胺基吡啶-4-基)丙炔-1-基)萘-1-基]-脲；

【 0991 】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(3-(1-側氧基-四氫噻吩-3-基)丙炔-1-基)萘-1-基]-脲；

【 0992 】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(3-(噻啶啉-3-基)丙炔-1-基)萘-1-基]-脲；

【 0993 】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(3-(四氫吡喃-4-基)丙炔-1-基)萘-1-基]-脲；

【 0994 】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-甲基胺基嘧啶-4-基-甲氧基)萘-1-基]-脲；

【 0995 】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-(2-甲基胺基嘧啶-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲；

【 0996 】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-(4-甲氧基苯并咪唑-1-基)乙氧基)萘-1-基]-脲；

【 0997 】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-(4-甲基胺基苯并咪唑-1-基)乙氧基)萘-1-基]-脲；

【 0998 】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-(2-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)乙氧基)萘-1-基]-脲；

【 0999 】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-[1,8]啞啶-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲；

【 1000 】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-(3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-5-基)乙氧基)萘-1-基]-脲；

【 1001 】 1-[5-第三丁基-2-吡啶-3-基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-甲基胺基嘧啶-4-甲氧基)萘-1-基]-脲；

【 1002 】 1-[5-第三丁基-2-(2-甲基吡啶-5-基)-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-(2-甲基胺基嘧啶-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲；

【 1003 】 1-[5-第三丁基-2-(2-甲基吡啶-5-基)-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-(4-甲氧基苯并咪唑-1-基)乙氧基)萘-1-基]-脲；

【 1004 】 1-[5-第三丁基-2-(2-甲基吡啶-5-基)-2H-吡啶

-3-基]-3-[4-(2-(4-甲基胺基苯并咪唑-1-基)乙氧基)萘-1-基]-脲；

【1005】 1-[5-第三丁基-2-(2-甲基吡啶-5-基)-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-(2-咪唑并[4,5b]吡啶-1-基)乙氧基)萘-1-基]-脲；

【1006】 1-[5-第三丁基-2-(2-甲基吡啶-5-基)-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-[1,8]喹啉-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲；

【1007】 1-[5-第三丁基-2-(2-甲基吡啶-5-基)-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-(3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-5-基)乙氧基)萘-1-基]-脲；

【1008】 1-[5-第三丁基-2-環丙基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-甲基胺基嘧啶-4-基-甲氧基)萘-1-基]-脲；

【1009】 1-[5-第三丁基-2-環丙基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-(2-甲基胺基嘧啶-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲；

【1010】 1-[5-第三丁基-2-環丙基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-(4-甲氧基苯并咪唑-1-基)乙氧基)萘-1-基]-脲；

【1011】 1-[5-第三丁基-2-環丙基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-(4-甲基胺基苯并咪唑-1-基)乙氧基)萘-1-基]-脲；

【1012】 1-[5-第三丁基-2-甲基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-(2-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)乙氧基)萘-1-基]-脲；

【1013】 1-[5-第三丁基-2-甲基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-[1,8]喹啉-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲；

【1014】 1-[5-第三丁基-2-甲基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-(3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶-5-基)乙氧基)萘-1-基]-

脲

【 1015 】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-咪啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【 1016 】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-(順-2,6-二甲基咪啉-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲；

【 1017 】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-(反-2,6-二甲基咪啉-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲；

【 1018 】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-(2-(甲氧基甲基)咪啉-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲；

【 1019 】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-(咪啉-4-基)-2-側氧基乙氧基)萘-1-基]-脲；

【 1020 】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-(咪啉-4-基)-2-甲基乙氧基)萘-1-基]-脲；

【 1021 】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-(咪啉-4-基)-1-甲基乙氧基)萘-1-基]-脲；

【 1022 】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-硫基咪啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【 1023 】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-(1-側氧基硫基咪啉-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲；

【 1024 】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-咪啉-4-基-乙氧基)-3-甲基萘-1-基]-脲；

【 1025 】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-(咪啉-4-基-羰基側氧基)乙氧基)萘-1-基]-脲；

【 1026 】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-

[4-(2-(四氫吡喃-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲；

【1027】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-(1-側氧基-四氫噁吩-3-基)乙氧基)萘-1-基]-脲；

【1028】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(3-咪啉-4-基-丙基)萘-1-基]-脲；

【1029】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(咪啉-4-基-甲基)萘-1-基]-脲；

【1030】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-吡啶-4-基-乙基)萘-1-基]-脲；

【1031】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(3-(咪啉-4-基)丙炔-1-基)萘-1-基]-脲；

【1032】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(3-(四氫吡喃-2-基-氧基)丙炔-1-基)萘-1-基]-脲；

【1033】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(3-(四氫吡喃-2-基-氧基)丁炔-1-基)萘-1-基]-脲；

【1034】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(3-(哌啶-1-基)丙炔-1-基)萘-1-基]-脲；

【1035】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(3-(2-甲氧基甲基咪啉-4-基)丙炔-1-基)萘-1-基]-脲；

【1036】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(吡啶-4-基-甲氧基)萘-1-基]-脲；

【1037】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-吡啶-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【1038】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-

[4-(3-吡啶-4-基-丙氧基)萘-1-基]-脲；

【1039】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-咪啉-1-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【1040】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)乙氧基)萘-1-基]-脲；

【1041】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(吡啶-4-基-甲基胺基)萘-1-基]-脲；

【1042】 1-[5-異-丙基-2-苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-咪啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【1043】 1-[5-環己基-2-苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-咪啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【1044】 1-[5-(2,2,2-三氟乙基)-2-苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-咪啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【1045】 1-[5-(1-甲基環丙-1-基)-2-苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-咪啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【1046】 1-[5-(1-甲基環己-1-基)-2-苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-咪啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【1047】 1-[5-第三丁基-2-甲基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-咪啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【1048】 1-[5-第三丁基-2-(4-氯苯基)-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-咪啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【1049】 1-[5-第三丁基-2-丁基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-咪啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【1050】 1-[5-第三丁基-2-(4-甲基-3-胺甲醯基苯基)-

2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-咪啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【1051】1-[5-第三丁基-2-(4-甲基-3-(咪啉-4-基)甲基苯基)-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-咪啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【1052】1-[5-第三丁基-2-(4-甲基-3-二甲基胺基甲基苯基)-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-咪啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【1053】1-[5-第三丁基-2-(3-二甲基胺基甲基苯基)-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-咪啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【1054】1-[5-第三丁基-2-(2-氯吡啶-5-基)-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-咪啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【1055】1-[5-第三丁基-2-(2-甲基吡啶-5-基)-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-咪啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【1056】1-[5-第三丁基-2-(2-甲氧基吡啶-5-基)-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-咪啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【1057】1-[5-第三丁基-2-(吡啶-3-基)-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-咪啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【1058】1-[5-第三丁基-2-(2-甲基吡啶-5-基)-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-吡啶-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【1059】1-[5-第三丁基-2-(2-甲基吡啶-5-基)-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-(反-2,6-二甲基咪啉-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲；

【1060】1-[5-第三丁基-2-(2-甲基吡啶-5-基)-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(3-咪啉-4-基-丙炔-1-基)萘-1-基]-脲。

【 1061】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-咪啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【 1062】 1-[5-第三丁基-2-對甲苯基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-(1-側氧基硫基咪啉-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲；

【 1063】 1-[5-第三丁基-2-(2-甲基吡啶-5-基)-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-吡啶-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【 1064】 1-[5-第三丁基-2-(2-甲氧基吡啶-5-基)-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-咪啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

【 1065】 1-[5-第三丁基-2-甲基-2H-吡啶-3-基]-3-[4-(2-咪啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；以及

【 1066】 1-(3-(第三丁基)-1-(對甲苯基)-1H-吡啶-5-基)-3-(4-(2-N-咪啉基乙氧基)萘-1-基)脲(「多拉莫德(Doramapimod)」)，式 VIII'。

【 1067】 在一具體實施例中，p38激酶抑制劑為1-(3-(第三丁基)-1-(對甲苯基)-1H-吡啶-5-基)-3-(4-(2-N-咪啉基乙氧基)萘-1-基)脲(「多拉莫德(Doramapimod)」)，式 VIII'。

### 類別 VIII 定義

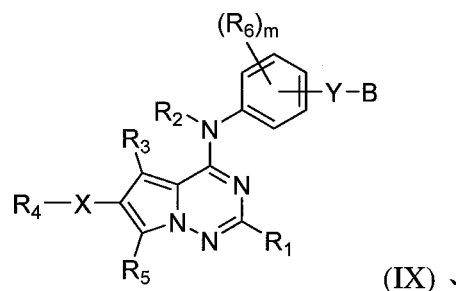
【 1068】 如本說明書所用之術語「芳醯基」應理解為係指「苄醯基」或「萘甲醯基」。

### 類別 IX 描述

【 1069】 類別 IX 之化合物可根據 US 7,160,883、US

7,462,616、以及 US 7,759,343之揭露製備，其整體以引用方式併入本文。

【1070】類別 IX 以式 IX 之化合物為特徵：



或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

X係選自 -O-； -OC(=O)-、-S-、-S(=O)-、-SO<sub>2</sub>-、-C(=O)-、-CO<sub>2</sub>-、-NR<sub>8</sub>-、-NR<sub>8</sub>C(=O)-、-NR<sub>8</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>-、-NR<sub>8</sub>CO<sub>2</sub>-、-NR<sub>8</sub>SO<sub>2</sub>-、-NR<sub>8</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>-、-SO<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>-、-C(=O)NR<sub>8</sub>-、鹵素、硝基、以及氰基，或 X 為不存在；

Y 為 -C(=O)NH-、-NR<sub>10a</sub>CO-B<sup>a</sup>、-NR<sub>10</sub>CO<sub>2</sub>-B<sup>aa</sup>、-NR<sub>10</sub>SO<sub>2</sub>或 -SO<sub>2</sub>NR<sub>10</sub>；

B<sup>a</sup>與 B<sup>aa</sup>各獨立地選自下述所組成之群組：C<sub>3-7</sub>環烷基、a5員雜芳基、以及 5 至 6 員雜環，其中，C<sub>3-7</sub>環烷基、5 員雜芳基、或 5 至 6 員雜環任選地經 1 至 2 個 R<sub>7</sub>取代；

其中：

(a) 當 B<sup>a</sup>或 B<sup>aa</sup>為經取代之環烷基、經取代之雜環或經取代之雜芳基時，R<sub>7</sub>接附至 B<sup>a</sup>或 B<sup>aa</sup>之任一可獲得

的碳或氮原子，以及

(b) 於每次出現時， $R_7$ 獨立地選自下述所組成之群組：酮基(=O)、烷基、經取代之烷基、鹵素、鹵烷氧基、脲基、氰基、 $-SR_{20}$ 、 $-OR_{20}$ 、 $-NR_{20}R_{21}$ 、 $-NR_{20}SO_2R_{21}$ 、 $-SO_2R_{19}$ 、 $-SO_2NR_{20}R_{21}$ 、 $-CO_2R_{20}$ 、 $-C(=O)R_{20}$ 、 $-C(=O)NR_{20}R_{21}$ 、 $-OC(=O)R_{20}$ 、 $-OC(=O)NR_{20}R_{21}$ 、 $-NR_{20}C(=O)R_{21}$ 、 $-NR_{20}CO_2R_{21}$ 、芳基、環烷基、雜環、以及雜芳基；及/或

(c) 當 $B^a$ 或 $B^{aa}$ 為環烷基時，二個 $R_7$ 基團可結合以形成3至4個碳原子的任選地經取代之碳-碳橋，或二個 $R_7$ 基團可結合以形成稠合碳環、雜環或雜芳基環，該稠合環接著任選地經 $R_{22}$ 之1至3個取代；

$B$ 為任選地經取代之環烷基、任選地經取代之雜環、或任選地經取代之雜芳基；或經一個 $R_{11}$ 及0至2個 $R_{12}$ 取代之芳基，或

$B$ 係選自 $-C(=O)R_{13}$ 、 $-CO_2R_{13}$ 、以及 $-C(=O)NR_{13}R_{13a}$ ；

$R_1$ 與 $R_5$ 係獨立地選自氫、烷基、經取代之烷基、 $-OR_{14}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-OC(=O)R_{14}$ 、 $-CO_2R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}R_{14a}$ 、 $-NR_{14}R_{14a}$ 、 $-S(=O)R_{14}$ 、 $-SO_2R_{14}$ 、 $-SO_2NR_{14}R_{14a}$ 、 $-NR_{14}SO_2NR_{14a}R_{14b}$ 、 $-NR_{14a}SO_2R_{14}$ 、 $-NR_{14}C(=O)R_{14a}$ 、 $-NR_{14}CO_2R_{14a}$ 、 $-NR_{14}C(=O)NR_{14a}R_{14b}$ 、鹵素、硝基、以及氰基；

$R_2$ 為氫或 $C_{1-4}$ 烷基；

$R_3$ 為氫、甲基、全氟甲基、甲氧基、鹵素、氰基、

-NH<sub>2</sub>、或 -NH(CH<sub>3</sub>)；

R<sub>4</sub>係選自：

a) 氫，惟若 X 為 -S(=O)-、-SO<sub>2</sub>-、-NR<sub>8</sub>CO<sub>2</sub>-、或 -NR<sub>8</sub>SO<sub>2</sub>-，則 R<sub>4</sub>不為氫；

b) 烷基、烯基、以及炔基，其中任一可任選地經酮基及/或 1 至 4 個 R<sub>17</sub>取代；

c) 芳基及雜芳基，其中任一個可任選地經 1 至 3 個 R<sub>16</sub>取代；以及

d) 雜環及環烷基，其中任一個可任選地經酮基及/或 1 至 3 個 R<sub>16</sub>取代；或

若 X 為鹵素、硝基、或氰基，則 R<sub>4</sub>不存在；

R<sub>6</sub>接附至苯基環之任一可獲得之碳原子且於每次出現時獨立地選自烷基、鹵素、-OCF<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OH、-OR<sup>e</sup>、-C(=O)R<sup>e</sup>、-OC(=O)R<sup>e</sup>、-SH、-SR<sup>e</sup>、-NHC(=O)NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-CO<sub>2</sub>H、-R<sup>f</sup>CO<sub>2</sub>H、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)OR<sup>e</sup>、-S(=O)R<sup>e</sup>、-S(=O)(芳基)、-NHSO<sub>2</sub>(芳基)、-NHSO<sub>3</sub>(芳基)、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>2</sub>(R<sup>e</sup>)、-SO<sub>3</sub>(R<sup>e</sup>)、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、苯基、苄基、-O(芳基)、及 -O(苄基)，

其中：

R<sup>e</sup>為烷基，以及

R<sup>f</sup>為伸烷基，以及 R<sub>6</sub>的各烷基、伸烷基、芳基或苄基接著可進一步經 1 至 2 個 R<sub>18</sub>取代；

R<sub>8</sub>與 R<sub>9</sub>係獨立地選自氫、烷基、經取代之烷基、芳基、環烷基、雜環、以及雜芳基；

$R_{10}$ 與 $R_{10a}$ 各獨立地選自下述所組成之群組：氫、烷基、經取代之烷基、烷氧基、以及芳基；

$R_{11}$ 係選自任選地經取代之環烷基、任選地經取代之雜環、以及任選地經取代之雜芳基；

$R_{12}$ 係選自烷基、 $R_{17}$ 、以及經酮基(=O)及/或1至3個 $R_{17}$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基；

$R_{13}$ 與 $R_{13a}$ 係獨立地選自氫、烷基、以及經取代之烷基；

$R_{14}$ 、 $R_{14a}$ 與 $R_{14b}$ 係獨立地選自氫、烷基、經取代之烷基、芳基、環烷基、雜環、以及雜芳基，除了當 $R_{14}$ 結合到磺醯基基團作為在 $-S(=O)R_{14}$ 、 $-SO_2R_{14}$ 、以及 $-NR_{14a}SO_2R_{14}$ 時，則 $R_{14}$ 不為氫；

$R_{16}$ 係選自烷基、 $R_{17}$ 、以及經酮基(=O)及/或1至3個 $R_{17}$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基；

$R_{17}$ 係選自(a) 鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、硝基、氰基、 $-SR_{23}$ 、 $-OR_{23}$ 、 $-NR_{23}R_{24}$ 、 $-NR_{23}SO_2R_{25}$ 、 $-SO_2R_{25}$ 、 $-SO_2NR_{23}R_{24}$ 、 $-CO_2R_{23}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-C(=O)NR_{23}R_{24}$ 、 $-OC(=O)R_{23}$ 、 $-OC(=O)NR_{23}R_{24}$ 、 $-NR_{23}C(=O)R_{24}$ 、 $-NR_{23}CO_2R_{24}$ ；(b) 芳基或雜芳基，其中任一個可任選地經1至3個 $R_{26}$ 取代；或(c) 環烷基或雜環，其中任一個可任選地經酮基(=O)與1至3個 $R_{26}$ 之一或多個取代；

$R_{18}$ 與 $R_{26}$ 係獨立地選自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、氰基、硝基、胺基、 $C_{1-4}$ 烷基胺基、胺基 $C_{1-4}$ 烷基、羥基、羥基 $C_{1-4}$ 烷基、烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷基硫

基、苯基、苄基、苯基氧基、以及苄氧基；

$R_{19}$  為  $C_{1-4}$  烷基、苯基、 $C_{3-7}$  環烷基、或 5 至 6 員雜環或雜芳基；

$R_{20}$  與  $R_{21}$  各獨立地選自下述所組成之群組：氫、烷基、烯基、經取代之烷基、經取代之烯基、苯基、芳基、 $C_{3-7}$  環烷基、以及 5 至 6 員雜環與雜芳基；

$R_{22}$  係選自下述所組成之群組： $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、鹵素鹵烷基、鹵烷氧基、氰基、硝基、胺基、 $C_{1-4}$  烷基胺基、胺基  $C_{1-4}$  烷基、羥基、羥基  $C_{1-4}$  烷基、烷氧基、烷基硫基、苯基、苄基、苯基氧基、以及苄氧基；

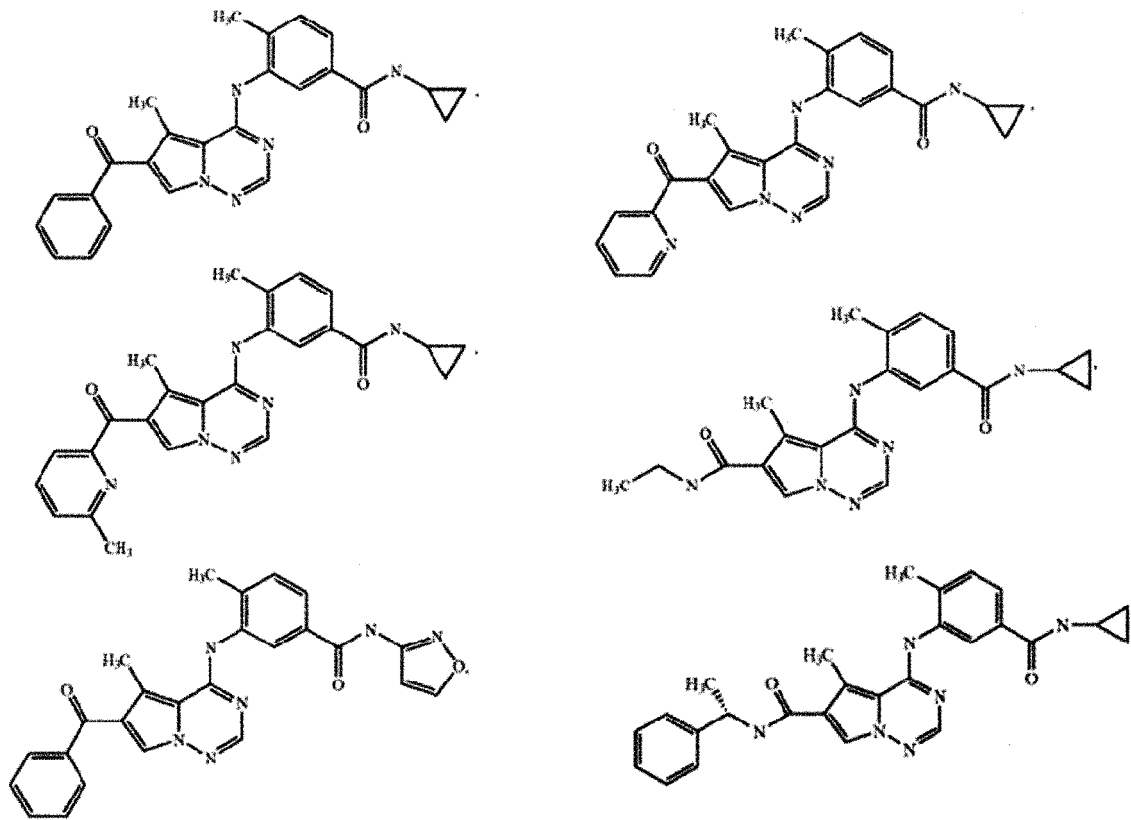
$R_{23}$  與  $R_{24}$  各獨立地選自氫、烷基、烯基、經取代之烷基、經取代之烯基、芳基、環烷基、雜芳基、以及雜環；

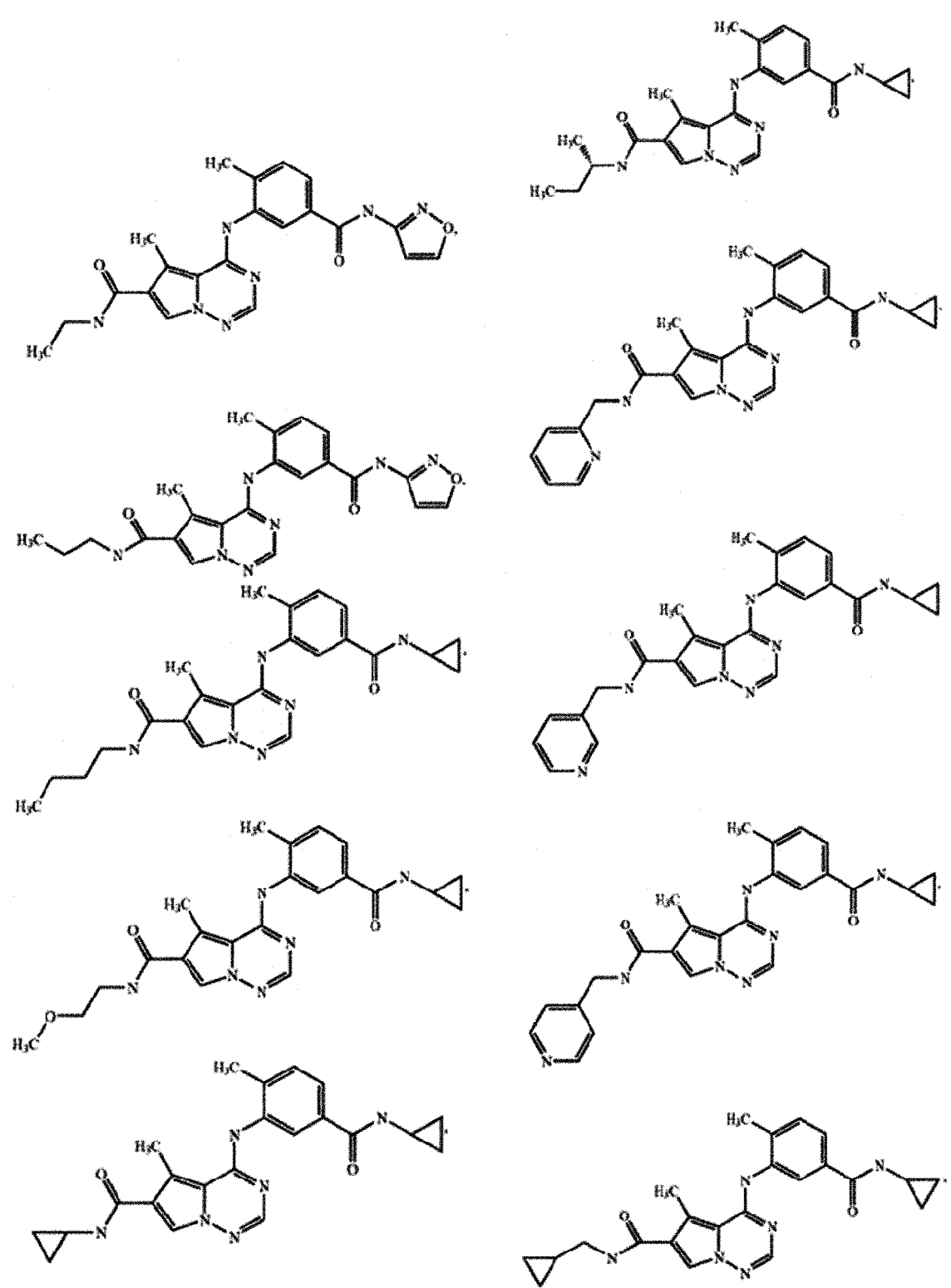
$R_{25}$  係選自烷基、經取代之烷基、芳基、雜芳基、環烷基與雜環；以及

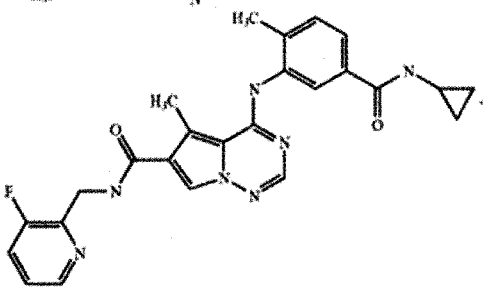
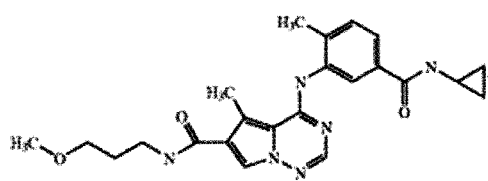
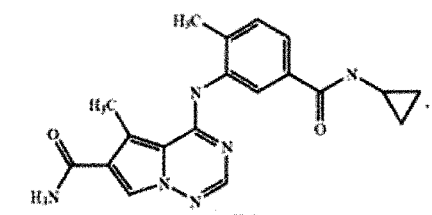
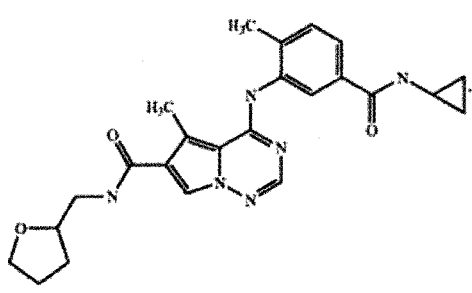
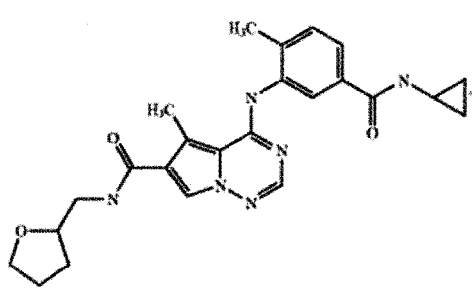
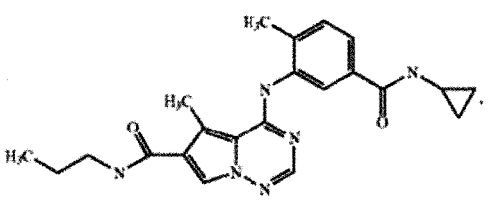
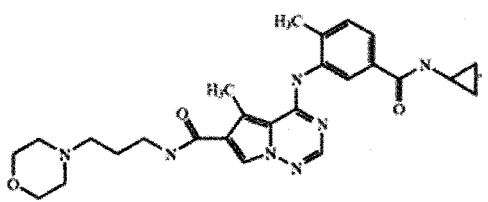
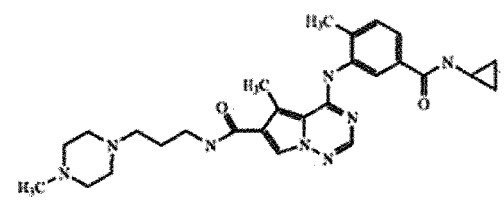
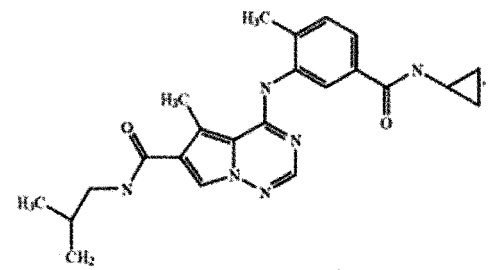
$m$  為 0、1、2 或 3。

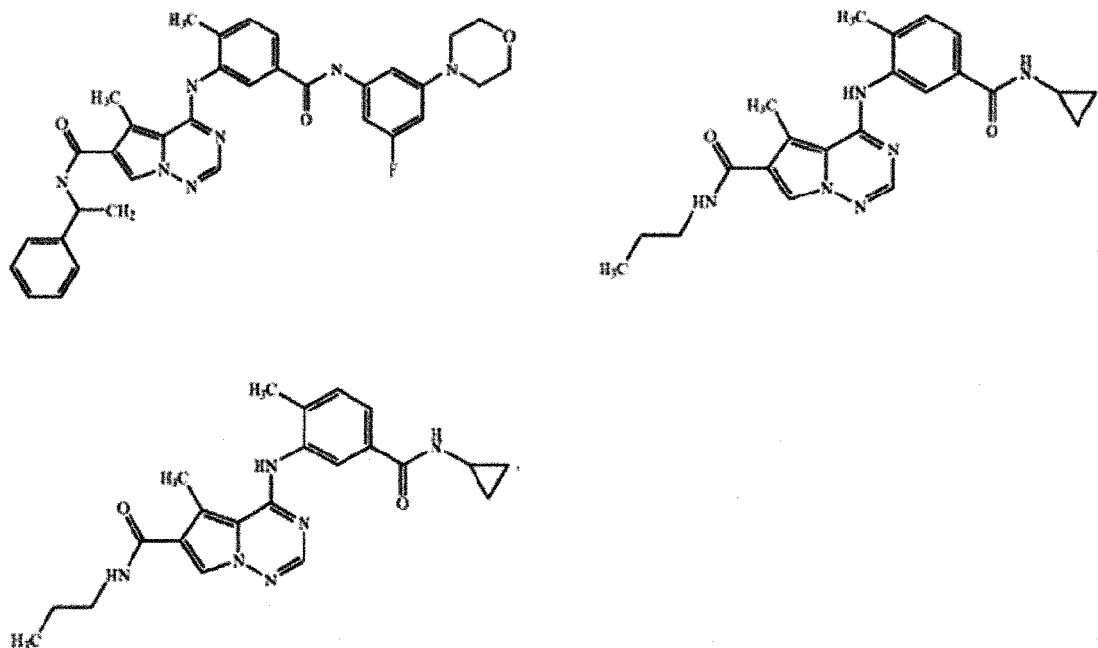
【1071】在一具體實施例中，來自類別 IX 之 p38 激酶抑制劑係選自 US 7,160,883 的化合物 1 至 131。

【1072】在一具體實施例中，來自類別 IX 之 p38 激酶抑制劑係選自下述：









【1073】在一具體實施例中，p38抑制劑為4-((5-(環丙基胺甲醯基)-2-甲基苯基)胺基)-5-甲基-N-丙基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡啶-6-甲醯胺(「MBS-582949」)，式IX'。

#### 類別IX定義

【1074】術語「烷基」係指1至20個碳原子，較佳地1至7個碳原子之直鏈或支鏈未經取代之烴基團。措辭「低級烷基」係指1至4個碳原子的未經取代之烷基。當一個下標用於關於烷基或其他基團時，下標係指基團可以包含的碳原子數目。例如，術語「C<sub>0-4</sub>烷基」包括鏈及1至4個碳原子之烷基。

【1075】術語「經取代之烷基」係指經選自下述的1至4個取代基取代之烷基：鹵素、羥基、烷氧基、酮基(=O)、烷醯基、芳基氧基、烷醯基氧基、NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、烷醯基胺基、

芳醯基胺基、芳烷醯基胺基、經取代之烷醯基胺基、經取代之芳基胺基、經取代之芳烷醯基胺基、硫醇、烷基硫基、芳基硫基、芳烷基硫基、烷基硫羰基、芳基硫羰基、芳烷基硫羰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、芳烷基磺醯基、 $-\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$ 、硝基、氰基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CONR}_a\text{R}_b$ 、烷氧基羰基、芳基、胍基及雜芳基或雜環（諸如吡啶基、咪唑基、呋喃基、噁吩基、噁唑基、吡咯啉基(pyrrolidyl)、吡啶基、嘧啶基等)，其中， $\text{R}_a$ 與 $\text{R}_b$ 係選自氫、烷基、芳基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環、以及雜環烷基。烷基上之取代基任選地依序可經進一步經取代，於此例中經 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}_{2-4}$ 烯基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、氰基、硝基、胺基、 $\text{C}_{1-4}$ 烷基胺基、胺基 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、羥基、羥基 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、烷氧基、烷基硫基、苯基、苄基、苯基氧基、及/或苄氧基之一或多個取代。

**【1076】**術語「烯基」係指2至20個碳原子、較佳地2至15個碳原子，以及最佳地2至8個碳原子、具有至少一雙鍵，以及視碳原子數目，最多四個雙鍵白之直鏈或支鏈烴基團。

**【1077】**術語「經取代之烯基」係指經選自上述針對經取代之烷基者的1至2個取代基取代之烯基。

**【1078】**術語「炔基」係指2至20個碳原子、較佳地2至15個碳原子、以及最佳地2至8個碳原子、具有至少一三鍵，以及視碳原子數目，最多4個三鍵之直鏈或支鏈烴基

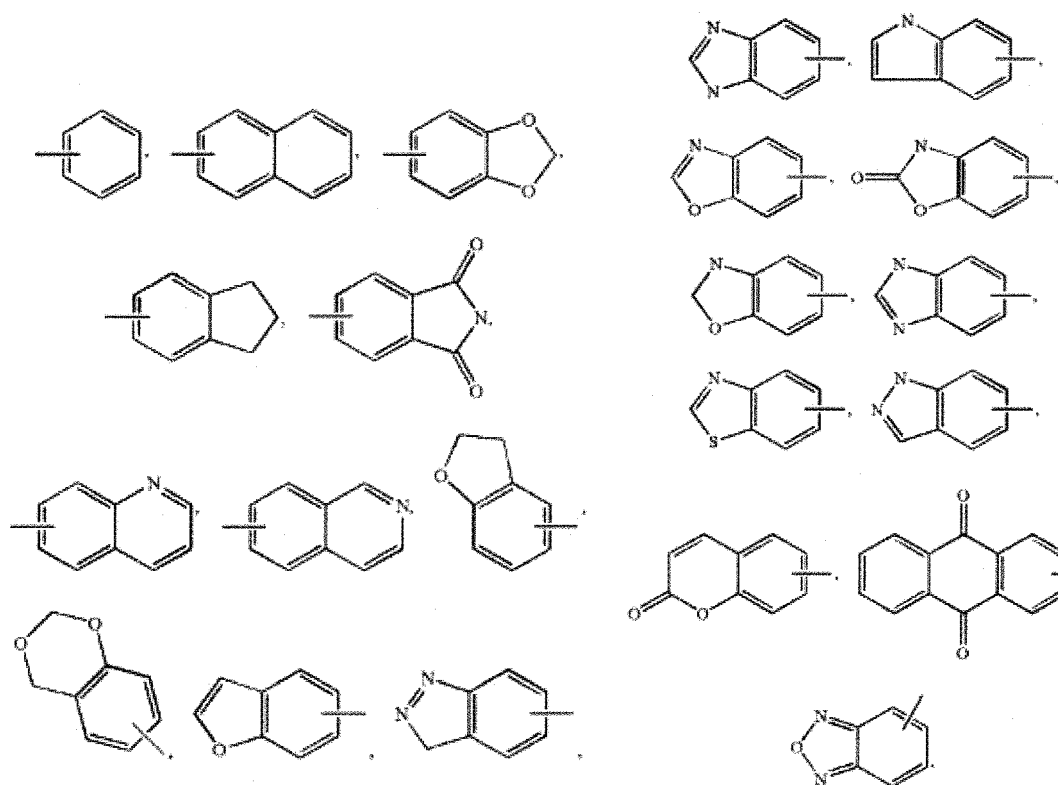
團。

【1079】術語「經取代之炔基」係指經選自上述針對烷基者的1至2個取代基取代之炔基。

【1080】當術語烷基用於與另一g基團連接，如同在雜環烷基或環烷基烷基時，此意指所辨識之(第一命名)基團通過支鏈或直鏈的烷基可直接鍵結(例如，環丙基C1-4烷基意指通過具有1至4個碳原子之直鏈或支鏈烷基鍵結之環丙基。)。在取代基的例子，如同在「經取代之環烷基烷基」，除了支鏈或直鏈以外，基團的烷基部分如同上述針對經取代之烷基一般可經取代，及/或第一命名基團(例如，環烷基)如同本文所述針對該基團一般可經取代。

【1081】術語「鹵素」或「鹵」係指氟、氯、溴及碘。

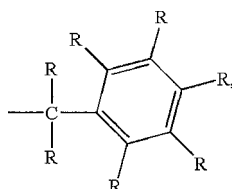
【1082】術語「芳基」係指在環部分中具有6至12個碳原子的單環或雙環芳香族經取代或未經取代之烴基團，諸如苯基、萘基、以及聯苯基團。芳基可任選地包括1至3個與之稠合的額外的環(環烷基、雜環或雜芳基)。例子包括：



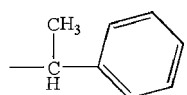
等。芳基之各環可任選地經 1 至 3 個  $R_c$  基團取代，其中， $R_c$  於每次出現係選自烷基、經取代之烷基、鹵素、三氟甲氧基，三氟甲基、 $-SR$ 、 $-OR$ 、 $-NRR'$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2NRR'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=O)NRR'$ 、 $-OC(=O)R'$ 、 $-OC(=O)NRR'$ 、 $-NRC(=O)R'$ 、 $-NRCO_2R'$ 、苯基、 $C_3$ - $7$ 環烷基、以及 5 至 6 員雜環或雜芳基，其中，各  $R$  與  $R'$  係選自氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、苯基、 $C_3$ - $7$ 環烷基、以及 5 至 6 員雜環或雜芳基，除了在磺醯基的例子，則  $R$  不為氫。各取代基  $R_c$  任選地接著可進一步經一或多個(較佳地 0 至 2 個)  $R_d$  基團取代，其中， $R_d$  係選自  $C_1$ - $6$  烷基、 $C_2$ - $6$  烯基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、氰基、硝基、胺基、 $C_1$ - $4$  烷基胺基、胺基  $C_1$ - $4$  烷基、羥基、羥基  $C_1$ - $4$  烷基、烷氧基、烷基硫基、苯基、苄基、

苯基乙基、苯基氧基、以及苄氧基。

【1083】術語「芳烷基」係指通過烷基直接鍵結的芳基，諸如苄基，其中，烷基可為分支或直鏈。在「經取代之芳烷基」的例子，除了為分支或直鏈，基團之烷基部分如同上述針對經取代之烷基一般可經取代及/或芳基部分如同本文所述針對芳基一般可經取代。因此，術語「任選地經取代之苄基」係指下述基團：



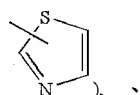
其中，各 R 基團可為氫或亦可選自如上述所定義之 R<sub>c</sub>，接著任選地經取代 R<sub>d</sub> 之一或多個。這些「R」基團的至少二個應為氫及較佳地「R」基團的至少 5 個為氫。較佳之苄基涉及分支烷基部分以定義：



【1084】術語「雜芳基」係指經取代或未經取代之芳香族基團，例如，其為 4 至 7 員單環、7 至 11 員雙環、或 10 至 15 員三環環系統，其具有至少一雜原子及含至少一碳原子之環。包含雜原子的雜芳基之各環可包含一或二個氧或硫原子及/或來自 1 至 4 個氮原子，惟各環中雜原子之總數為 4 或更少且各環具有至少一碳原子。完成雙環及三環基團之稠合環可僅包含碳原子且可為飽和、部分飽和、或不飽和。氮及硫原子可任選地經氧化且氮原子可任選地經四

級銨化。為雙環或三環之雜芳基必須包括至少一全芳香族環，但其他稠合環或環群可為芳香族或非芳香族。雜芳基可在任何環之任何可獲得之氮或碳原子接附。其可任選地經1至3個(較佳地0至2個)Rc基團取代，如上述針對芳基所定義，其接著可經一或多個(較佳地0至2個)Rd基團取代，亦如同上述所述。

【1085】例示之單環雜芳基包括吡咯基、吡啶基、吡啶啞基、咪啶基、嘔啶基、異嘔啶基、噻啶基(即，



噻二啶、異噻啶基、呋喃基、噻吩基、嘔二啶基、吡啶基、吡啶基、嘧啶基、嗒啶基、三吡啶基等。

【1086】例示之雙環雜芳基包括吲哚基、苯并噻啶基、苯并二氧雜環戊烯基、苯并嘔啶基、苯并噻吩基、喹啶基、四氫異喹啶基、異喹啶基、苯并咪啶基、苯并嘔喃基、吲哚基、苯并呋喃基、色酮基、香豆素基、苯并嘔喃基、噌啶基、喹啶基、吲啶基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基(furopyridinyl)、二氫異吲哚基、四氫喹啶基等。

【1087】例示之三環雜芳基包括呋啶基、苯并吲哚基(benzidolyl)、啡啶基(phenanthroline)、吡啶基、啡啶基、吡啶基等。

【1088】術語「環烷基」係指飽和或部分不飽和非芳香族環狀烴環系統，較佳地包含1至3個環且每環3至7個碳原子，其可經取代或未經取代及/或其可與C3-C7碳環、雜

環稠合、或其可具有3至4個碳原子之橋。在任何稠合或橋聯環上包括任何可獲得之碳或氮原子的環烷基可任選地具有0至3個(較佳地0至2個)選自R<sub>c</sub>基團之取代基,如上所述,及/或選自酮基(在適當情況下),其接著可經1至3個R<sub>d</sub>基團取代,亦如同上述所述。因此,當記載碳-碳橋可任選地經取代,其指橋聯環中的碳原子可任選地經R<sub>c</sub>基團取代,其較佳選自C1-4烷基、C2-4烯基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、氰基、胺基、C1-4烷基胺基、胺基C1-4烷基、羥基、羥基C1-4烷基、以及C1-4烷氧基。例示之環烷基包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、聯環庚烷、環辛基、環癸基、環十二基、以及金剛烷基。

**【1089】**術語「雜環」、「雜環」及「雜環」各係指完全飽和或部分不飽和非芳香族環狀基團,其可經取代或未經取代,例如,其為4至7員單環、7至11員雙環、或10至15員三環環系統,其具有至少一雜原子在含至少一碳原子之環中。包含雜原子的雜環基團之各環可具有1、2或3個選自氮、氧、以及硫原子的雜原子,其中氮與硫雜原子亦任選地可經氧化且氮雜原子亦任選地可經四級鉸化。較佳地二個相鄰的雜原子不同時選自氧及氮。雜環基團可在任何氮或碳原子接附。雜環基團任選地可具有選自酮基(=O)、及/或一或多個R<sub>c</sub>基團之0至3個(較佳地0至2個)取代基,如上所述,其接著可經1至3個R<sub>d</sub>基團取代,亦如同上述所述。

**【1090】**例示之單環雜環基團包括吡咯啉基、吡咯



基、啞啞基、吡啶基、向日葵基、嘌呤基、吡啶并吡啶基、喹啉基、四氫喹啉基、噻吩并吡啶基、噻吩并吡啶基、噻吩并噻吩基等。

【1092】亦包括的是較小雜環，諸如環氧化物及氮環丙烷。

【1093】除非另有說明，否則當參考具體命名之芳基(例如，苯基)、環烷基(例如，環己基)、雜環(例如，吡啶基)或雜芳基(例如，吡啶基)時，參考意於包括具有0至3個，較佳地0至2個之環，取代基選自上述針對芳基、環烷基、雜環及/或雜芳基者，如適當。此外，當參考具體雜芳基或雜環基團時，參考意於包括具有最多數目的非累積雙鍵或少於最多數目的雙鍵的該些系統。因此，例如，術語「異喹啉」係指異喹啉及四氫異喹啉。

【1094】此外，應瞭解發明所屬技術領域中具有通常知識者對於芳基、環烷基、雜環、以及雜芳基之取代基可做出適當的選擇以提供穩定化合物及用作為醫藥上可接受之化合物之化合物及/或用於製造醫藥上可接受之化合物的中間化合物。因此，例如，在式(IX)之化合物中，當B為環丙基環時，較佳地環具有不超過二個取代基，以及較佳地該取代基不包括硝基( $\text{NO}_2$ )，超過一個氰基，或三個鹵素基團。同樣地，當m為3時，較佳地R6，苯基環A上的取代基並非全為硝基等等。

【1095】術語「雜原子」應包括氧、硫及氮。

【1096】術語「鹵烷基」意指具有一或多個鹵取代基

的烷基。

【1097】術語「全氟甲基」意指經一、二、或三氟原子取代之甲基，即， $\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{CHF}_2$ 及 $\text{CF}_3$ 。術語「全氟烷基」意指具有1至5個氟原子之烷基，諸如五氟乙基。

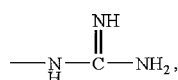
【1098】術語「鹵烷氧基」意指具有一或多個鹵取代基之烷氧基。例如，「鹵烷氧基」包括 $-\text{OCF}_3$ 。

【1099】術語「碳環」意指飽和或不飽和單環或雙環環，其中所有環的所有原子為碳。因此，術語包括環烷基及芳基環。碳環可經取代，於此例，取代基係選自上述針對環烷基及芳基基團者。

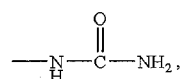
【1100】當術語「不飽和」於本文用於指環或基團，則環或基團可為全不飽和或部分不飽和。

【1101】上述關於經取代之烷基、經取代之烯基、芳基、環烷基等等對各種其他基團的定義如下：烷氧基為 $-\text{OR}_e$ ，烷醯基為 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_e$ ，芳基氧基為 $-\text{OAr}$ ，烷醯基氧基為 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_e$ ，胺基為 $-\text{NH}_2$ ，烷基胺基為 $-\text{NHR}_e$ 或 $-\text{N}(\text{R}_e)_2$ ，芳基胺基為 $-\text{NHAr}$ 或 $-\text{NR}_e\text{Ar}$ ，芳烷基胺基為 $-\text{NH-R}_f\text{-Ar}$ ，烷醯基胺基為 $-\text{NH-C}(=\text{O})\text{R}_e$ ，芳醯基胺基為 $-\text{NH-C}(=\text{O})\text{Ar}$ ，芳烷醯基胺基為 $-\text{NH-C}(=\text{O})\text{R}_f\text{-Ar}$ ，硫醇為 $-\text{SH}$ ，烷基硫基為 $-\text{SR}_e$ ，芳基硫基為 $-\text{SAr}$ ，芳烷基硫基為 $-\text{S-R}_f\text{-Ar}$ ，烷基硫羰基為 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_e$ ，芳基硫羰基為 $-\text{S}(=\text{O})\text{Ar}$ ，芳烷基硫羰基為 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_f\text{-Ar}$ ，烷基磺醯基為 $-\text{SO}(\text{q})\text{R}_e$ ，芳基磺醯基為 $-\text{SO}(\text{q})\text{Ar}$ ，芳基磺醯基胺為 $-\text{NH}\text{SO}(\text{q})\text{Ar}$ ，烷基磺醯基胺為 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}_e$ ，芳烷基磺醯基為 $-\text{SO}(\text{q})\text{R}_f\text{Ar}$ ，磺醯胺基為

-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>，經取代之磺醯胺為 -SO<sub>2</sub>NHR<sub>e</sub> 或 -SO<sub>2</sub>N(R<sub>e</sub>)<sub>2</sub>，硝基為 -NO<sub>2</sub>，羧基為 -CO<sub>2</sub>H，胺甲醯基為 -CONH<sub>2</sub>，經取代之胺甲醯基為 -C(=O)NHR<sub>g</sub> 或 -C(=O)NR<sub>g</sub>R<sub>h</sub>，烷氧基羰基為 -C(=O)OR<sub>e</sub>，羧基烷基為 -R<sub>f</sub>-CO<sub>2</sub>H，磺酸為 SO<sub>3</sub>H，胍基為



及脲基為

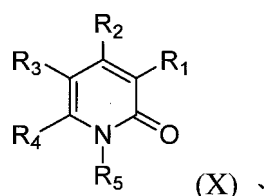


其中，R<sub>e</sub>為如上述所定義之烷基或經取代之烷基，R<sub>f</sub>為如上述所定義之伸烷基或經取代之伸烷基，R<sub>g</sub>與R<sub>h</sub>為選自烷基、經取代之烷基、芳基、芳烷基、環烷基、雜環、以及雜芳基；Ar為如上述所定義之芳基，以及q為2或3。

### 類別 X 描述

【1102】類別 X 之化合物可根據 US 2005-0176775 之揭露製備，其整體以引用方式併入本文。

【1103】類別 X 以式 X 之化合物為特徵：



或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

$R_1$ 為經1、2、3、4、或5個基團取代之鹵素，該基團獨立地為鹵素、

$-(C_1-C_6)$ 烷基  $-N(R)-CO_2R_{30}$ 、鹵烷基、雜芳基、雜芳基烷基、 $-NR_6R_7$ 、

$R_6R_7N-(C_1-C_6)$  烷基)-、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-(C_1-C_4)$  烷基- $C(O)NR_6R_7$ 、

$-(C_1-C_4)$  烷基)- $NRC(O)NR_{16}R_{17}$ 、鹵烷氧基、烷基、 $-CN$ 、羥基烷基、二羥基烷基、烷氧基、烷氧基羰基、苯基、 $-SO_2$ -苯基，其中，苯基及 $-SO_2$ -苯基任選地經1、2、或3個基團取代，該基團獨立地為鹵素或 $-NO_2$ 、或

$-OC(O)NR_6R_7$ 、

其中：

$R^{16}$ 與 $R^{17}$ 獨立地為 $-H$ 或 $C_1-C_6$ 烷基，或

$R_{16}$ 、 $R_{17}$ 與其所接附的氮形成咪啉基環；

$R_6$ 與 $R_7$ 於每次出現時獨立地為 $-H$ 、烷基、羥基烷基、二羥基烷基、烷氧基、烷醯基、芳基烷基、芳基烷氧基、烷氧基羰基、 $-SO_2$ -烷基、 $-OH$ 、烷氧基、烷氧基烷基、芳基烷氧基羰基、 $-(C_1-C_4)$  烷基- $CO_2$ -烷基、雜芳基烷基、或芳基烷醯基，

其中，各為未經取代或經1、2、或3個基團取代，該基團獨立地為鹵素、 $-OH$ 、 $-SH$ 、雜環烷基、雜環烷基烷基、 $C_3-C_7$ 環烷基、烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-N$ (烷基)(烷基)、 $-O$ -烷醯基、烷基、鹵烷基、甲醛、或鹵烷氧基，或

$R_6$ 、 $R_7$ 、以及其所接附的氮形成咪啉基、吡咯啉基、硫代咪啉基、硫代咪啉基-S-氧化物、硫代咪啉基S,S-二氧化物、哌啉基、吡咯啉基，或哌啉基環，其任選地經1或2個基團取代，該基團獨立地為C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、烷氧基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、羥基、羥基烷基、二羥基烷基、或鹵素；

$R_{30}$ 為任選地經1或2個基團取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基，該基團獨立地為-OH、

-SH、鹵素、胺基、單烷基胺基、二烷基胺基或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基；

$R_3$ 為-H、鹵素、烷氧基羰基、芳基烷氧基羰基、芳基氧基羰基、芳基烷基、

-OC(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>芳基、芳基烷氧基、-OC(O)N(烷基)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>芳基、芳基氧基、芳基硫基、硫代烷氧基、芳基硫代烷氧基、烯基、-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、或烷基，

其中：

芳基烷氧基羰基、芳基氧基羰基、芳基烷基、

-OC(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>芳基、芳基烷氧基、-OC(O)N(烷基)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>芳基、以及芳基硫代烷氧基之芳基部分為未經取代或經1、2、3、4、或5個基團取代，該基團獨立地為鹵素、烷氧基、烷基、鹵烷基、或鹵烷氧基，

其中：

n為0、1、2、3、4、5、或6；

$R_4$ 為未經取代或經1或2個基團取代之烷基，該基團獨立地為 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、

$-\text{CO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_6$ 、  
 $-\text{N}(\text{R}_{30})\text{C}(\text{O})\text{NR}_{16}\text{R}_{17}$ 、

$-\text{N}(\text{R}_{30})\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷氧基，或 $-\text{NR}_6\text{R}_7$ 、芳基烷氧基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、羥基烷基、二羥基烷基、鹵烷基、 $\text{R}_6\text{R}_7\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基)-、 $-\text{NR}_6\text{R}_7$ 、烷氧基、甲醛、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $\text{CO}_2\text{R}$ 、烷氧基烷基、或烷氧基烷氧基，其中，上述之雜芳基或芳基部分係未經取代或經1、2、3、4、或5個基團取代，該基團獨立地為鹵素、羥基、烷氧基、烷基、 $-\text{CO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{CONR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $\text{R}_6\text{R}_7\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基-、硝基、鹵烷基、或鹵烷氧基；以及

$R_5$ 為H、芳基、芳基烷基、芳基硫基烷基、任選地經1、2、或3個基團取代之烷基(該基團獨立地為芳基烷氧基羰基、 $-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、鹵素、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ 、烷氧基羰基、 $\text{C}_3-\text{C}_7$ 環烷基、或烷醯基)、烷氧基、任選地經一個三甲基矽基基團取代之烷氧基烷基、胺基、烷氧基羰基、羥基烷基、二羥基烷基、炔基、 $-\text{SO}_2$ -烷基、任選地經一個三甲基矽基基團取代之烷氧基、雜環烷基烷基、環烷基、環烷基烷基、-烷基-S-芳基、-烷基- $\text{SO}_2$ -芳基、雜芳基烷基、雜環烷基、雜芳基、或任選地經烷氧基羰基取代之烯基，

其中：

上述之各者為未經取代或經1、2、3、4、或5個基團取代，該基團獨立地為烷基、鹵素、烷氧基、羥基烷

基、二羥基烷基、芳基烷氧基、硫代烷氧基、烷氧基羰基、芳基烷氧基羰基、 $\text{CO}_2\text{R}$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{OH}$ 、羥基烷基、二羥基烷基、甲脒基脞、 $-\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $\text{R}_6\text{R}_7\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})-$ 、甲醛、 $\text{SO}_2$ 烷基、 $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_6\text{R}_7$ 、烷醯基(其中，烷基部分任選地經 $\text{OH}$ 、鹵素或烷氧基取代)、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、甲脒基、鹵烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})-\text{NR}_{15}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{16}\text{R}_{17}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})-\text{NR}_{15}\text{C}(\text{O})\text{R}_{18}$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$ 、或鹵烷氧基；其中：

$\text{R}_{15}$ 為 $\text{H}$ 或 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基；以及

$\text{R}_{18}$ 為任選地經 $-\text{O}-(\text{C}_2-\text{C}_6\text{烷醯基}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 羥基烷基、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 二羥基烷基、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷氧基 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基取代之 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基；胺基 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、單或二烷基胺基 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基。

【1104】在一具體實施例中，來自類別X之p38激酶抑制劑係選自下述：

【1105】3-氯-4-(2,4-二氟苄氧基)-6-甲基-1-(1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-2-酮；

【1106】2-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-甲基}苄腈；

【1107】3-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-甲基}苄腈；

【1108】4-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-甲基}苄腈；

【 1109 】 4- {[3-溴 -4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基 -2-側氧基吡啶 -1(2H)-基]-甲基}苄醯胺；

【 1110 】 4- {[3-溴 -4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基 -2-側氧基吡啶 -1(2H)-基]-甲基}苯甲酸甲酯；

【 1111 】 3- {[3-溴 -4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基 -2-側氧基吡啶 -1(2H)-基]-甲基}苯甲酸甲酯；

【 1112 】 3- {[3-溴 -4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基 -2-側氧基吡啶 -1(2H)-基]-甲基}苄醯胺；

【 1113 】 2- {[3-溴 -4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基 -2-側氧基吡啶 -1(2H)-基]-甲基}苄醯胺；

【 1114 】 1-[2-(胺基甲基)苄基]-3-溴 -4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶 -1(2H)-基-酮；

【 1115 】 3-溴 -1-[3-(溴甲基)苄基]-4[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶 -2(1H)-酮；

【 1116 】 3-溴 -1-[4-(溴甲基)苄基]-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶 -2(1H)-酮；

【 1117 】 1-[4-(胺基甲基)苄基]-3-溴 -4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶 -2(1H)-酮；

【 1118 】 1-[3-(胺基甲基)苄基]-3-溴 -4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶 -2(1H)-酮；

【 1119 】 1-[3-((咪啉 -4-基)甲基)苄基]-3-溴 -4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶 -2(1H)-酮；

【 1120 】 1-[3-((二甲基胺基)甲基)苄基]-3-溴 -4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶 -2(1H)-酮；

【 1121 】 1-[3-((異丙基胺基)甲基)苄基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【 1122 】 1-[3-((哌啶-1-基)甲基)苄基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【 1123 】 1-[3-((2-羥基乙基)胺基)甲基)苄基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【 1124 】 1-[3-((雙(2-羥基乙基)胺基)甲基)苄基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【 1125 】 1-[3-((哌啶-1-基)甲基)苄基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【 1126 】 3-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]甲基}苯甲酸；

【 1127 】 1-[3-((1-側氧基乙基)胺基)甲基)苄基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【 1128 】 1-[3-(甲氧甲醯基胺基)甲基)苄基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【 1129 】 1-[3-(甲基磺醯基胺基)甲基)苄基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【 1130 】 1-[3-(羥乙醯基胺基)甲基)苄基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【 1131 】 1-[3-(胺基羧基胺基)甲基)苄基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【 1132 】 1-[4-(異丙基胺基)甲基)苄基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【 1133 】 1-[4-(咪啉-4-基甲基)苄基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【 1134 】 1-[4-(二甲基胺基甲基)苄基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【 1135 】 1-[4-(哌啶-1-基甲基)苄基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【 1136 】 1-[4-([雙(2-羥基乙基)胺基]甲基)苄基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【 1137 】 1-[4-((2-ethoxy)胺基甲基)苄基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【 1138 】 1-[4-哌啶-1-基甲基)苄基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【 1139 】 1-[4-(甲氧基羰基胺基甲基)苄基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【 1140 】 1-[4-(乙醯基胺基甲基)苄基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【 1141 】 1-[4-(甲基磺醯基胺基甲基)苄基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【 1142 】 1-[4-(胺甲醯基胺基甲基)苄基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【 1143 】 4-(4-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]甲基}苄基)哌啶-1-甲醯胺；

【 1144 】 N-(4-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]甲基}苄基)-2-甲氧基乙醯胺；

【 1145 】 2-(4-((4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基胺甲醯基)乙酸甲酯；

【 1146 】 N-(4-((4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)-2-羥基-2-甲基丙醯胺；

【 1147 】 N-(4-((4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)-1-羥基環丙烷甲醯胺；

【 1148 】 N-(4-((4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)-2-胺基乙醯胺；

【 1149 】 N-(4-((4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)-2-羥基乙醯胺；

【 1150 】 N-(4-((4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)-2-(1-側氧基乙基胺基)乙醯胺；

【 1151 】 1-{4-[(4-乙醯基哌啶-1-基)羰基]苄基}-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【 1152 】 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-1-(4-{[4-(甲基磺醯基)哌啶-1-基]羰基}苄基)吡啶-2(1H)-酮；

【 1153 】 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[3-(羥基甲基)苄基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【 1154 】 甲基-4-[3-溴-4-[(二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1-(2H)-基]苯甲酸酯；

【 1155 】 4-[3-溴-4-[(二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]苯甲酸；

【 1156 】 4-(苄氧基)-1-(3-氟苄基)-3-(三氟甲基)吡啶-

2(1H)-酮；

【1157】 4-{{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄氧基)-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]甲基]苄基}苯甲酸；

【1158】 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[4-(羥基甲基)苄基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1159】 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[4-(1-羥基-1-甲基乙基)苄基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1160】 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-1-[4-[(甲基胺基)甲基]苄基]吡啶-2(1H)-酮；

【1161】 4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(4-甲氧基苄基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1162】 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(4-甲氧基苄基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1163】 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(4-羥基苄基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1164】 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1{4-[(4-羥基-4-甲基哌啶-1-基)羰基]苄基}-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1165】 4-{{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄氧基)-6-甲基-2-氧基吡啶-1(2H)-基]甲基}-N-(2-羥基-2-甲基丙基)苄醯胺；

【1166】 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1{4-[(4-羥基哌啶-1-基)羰基]苄基}-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1167】 4-{{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]甲基}-N-(2-羥基乙基)苄醯胺；

【1168】 3-溴-4-(2,4-二氟苄氧基)-6-甲基-1-[4-((胺基

乙基)胺基羰基)苄基]吡啶-2(1H)-酮；

【1169】3-溴-4-(2,4-二氟苯氧基)-6-甲基-1-[4-((胺基丙基)胺基羰基)苄基]吡啶-2(1H)-酮；

【1170】3-溴-4-(2,4-二氟苯氧基)-6-甲基-1-[4-(羥基胺基羰基)苄基]吡啶-2(1H)-酮；

【1171】3-溴-4-(2,4-二氟苯氧基)-6-甲基-1-[4-((胺基甲基)胺基羰基)苄基]吡啶-2(1H)-酮；

【1172】3-溴-4-(2,4-二氟苯氧基)-6-甲基-1-[4-(二甲基胺基羰基)苄基]吡啶-2(1H)-酮；

【1173】3-溴-4-(2,4-二氟苯氧基)-6-甲基-1-[4-(二乙醇-2-基胺基羰基)苄基]吡啶-2(1H)-酮；

【1174】3-溴-4-(2,4-二氟苯氧基)-6-甲基-1-[4-(異丙基胺基羰基)苄基]吡啶-2(1H)-酮；

【1175】3-溴-4-(2,4-二氟苯氧基)-6-甲基-1-[4-((二甲基胺基乙基)胺基羰基)苄基]吡啶-2(1H)-酮；

【1176】3-溴-4-(2,4-二氟苯氧基)-6-甲基-1-[4-((甲氧基乙基)胺基羰基)苄基]吡啶-2(1H)-酮；

【1177】3-溴-4-(2,4-二氟苯氧基)-6-甲基-1-[4-((乙醇-2-基)甲基胺基羰基)苄基]吡啶-2(1H)-酮；

【1178】3-溴-4-(2,4-二氟苯氧基)-6-甲基-1-[4-((甲氧基乙基)甲基胺基羰基)苄基]吡啶-2(1H)-酮；

【1179】4-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-N-(2-羥基乙基)苄醯胺；

【1180】4-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧

基吡啶-1(2H)-基)-N-(2-胺基乙基)苄醯胺；

【 1181 】 4-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-N-(3-胺基丙基)苄醯胺；

【 1182 】 4-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-N-羥基苄醯胺；

【 1183 】 4-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-N-甲基苄醯胺；

【 1184 】 4-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-N,N-二甲基苄醯胺；

【 1185 】 4-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-N,N-雙(2-羥基乙基)苄醯胺；

【 1186 】 4-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-N-異丙基苄醯胺；

【 1187 】 4-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]苄醯胺；

【 1188 】 甲基-4-{[3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]甲基}苯甲酸酯；

【 1189 】 3-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]甲基}-N-甲基苄醯胺；

【 1190 】 3-((4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)-N-(2-胺基乙基)苄醯胺；

【 1191 】 3-((4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)-N-(3-胺基丙基)苄醯胺；

【 1192 】 3-((4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧

基吡啶-1(2H)-基)甲基)-N-羥基苄醯胺；

【1193】 3-((4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)-N,N-二甲基苄醯胺；

【1194】 3-((4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)-N-(2-羥基乙基)苄醯胺；

【1195】 3-((4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)-N,N-雙(2-羥基乙基)苄醯胺；

【1196】 3-((4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)-N-異丙基苄醯胺；

【1197】 N-(3-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]甲基}苄基)-2-甲氧基乙醯胺；

【1198】 N-(3-((4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苄基)-2-胺基乙醯胺；

【1199】 N-(3-((4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苄基)-2-(1-側氧基乙基胺基)乙醯胺；

【1200】 N-(3-((4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苄基)-3-側氧基丁醯胺；

【1201】 N-(3-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]甲基}苄基)-2-羥基-2-甲基丙醯胺；

【1202】 N-(3-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]甲基}苄基)-1-羥基環丙烷甲醯胺；

【 1203 】 N'-(3-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]甲基}苄基)-N,N-二甲基脲；

【 1204 】 1-(3-((4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)-3-甲基脲；

【 1205 】 3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]苯甲酸；

【 1206 】 3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]苯甲酸乙酯；

【 1207 】 3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-N-甲基苄醯胺；

【 1208 】 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-N-(2-胺基乙基)苄醯胺；

【 1209 】 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-N-(3-胺基丙基)苄醯胺；

【 1210 】 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-N-羥基苄醯胺；

【 1211 】 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-N,N-二甲基苄醯胺；

【 1212 】 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-N-(2-羥基乙基)苄醯胺；

【 1213 】 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-N-異丙基苄醯胺；

【 1214 】 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-N-(2-(二甲基胺基)乙基)-苄醯胺；

【 1215 】 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-N-(2-甲氧基乙基)苄醯胺；

【 1216 】 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-N-(2-(二甲基胺基)乙基)-N-甲基苄醯胺；

【 1217 】 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-N-(2-羥基乙基)-N-甲基苄醯胺；

【 1218 】 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基苄醯胺；3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]苄醯胺；

【 1219 】 3-[3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]苯甲酸；

【 1220 】 3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[3-(羥基甲基)苯基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【 1221 】 1-[3-(胺基甲基)苯基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【 1222 】 N-{3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]苄基}甲烷磺醯胺；

【 1223 】 N-(3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苄基)乙醯胺；

【 1224 】 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苄基胺甲酸甲酯；

【 1225 】 N-{3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-

2-側氧基吡啶-1(2H)-基]苄基}-2-甲氧基乙醯胺；

【1226】 N-(3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苄基)-2-胺基乙醯胺；

【1227】 N-(3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苄基)-2-羥基乙醯胺；

【1228】 N'-{3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]苄基}-N,N-二甲基脲；

【1229】 1-(3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苄基)-3-甲基脲；

【1230】 N-{3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]苄基}脲；

【1231】 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-{3-[(二甲基胺基)甲基]苄基}-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1232】 3-溴-4-[(2,4-二氟苄氧基)-6-甲基-1-(2-咪啉-4-基乙基)吡啶-2(1H)-酮；

【1233】 3-溴-1-(4-溴-2,6-二氟苄基)-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1234】 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-1-(2,4,6-三氟苄基)吡啶-2(1H)-酮；

【1235】 3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-1-(2,4,6-三氟苄基)吡啶-2(1H)-酮；

【1236】 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-(羥基甲基)-1-(2,4,6-三氟苄基)吡啶-2(1H)-酮；

【1237】 3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-(羥基甲基)-

1-(2,4,6-三氟苄基)吡啶-2(1H)-酮；

【1238】3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(2,6-二氟-4-咪啉-4-基苄基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1239】3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[2,6-二氟-4-(4-甲基哌啶-1-基)苄基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1240】3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[2,6-二氟-4-(4-甲基哌啶-1-基)苄基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1241】3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[4-(二甲基胺基)-2,6-二氟苄基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1242】3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-{2,6-二氟-4-[(2-羥基乙基)(甲基)胺基]苄基}-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1243】3-溴-1-(3,5-二溴-2,6-二氟-4-羥基苄基)-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1244】2-{4-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-3,5-二氟苯氧基}乙醯胺；

【1245】3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[2,6-二氟-4-(2-羥基乙氧基)苄基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1246】3-溴-1-(2,6-二氟苄基)-4-{[4-氟-2-(羥基甲基)苄基]氧基}-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1247】3-氯-1-(2,6-二氟苄基)-4-{[4-氟-2-(羥基甲基)苄基]氧基}-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1248】3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-2-甲基)-N-(2-咪啉-4-基乙基)苄醯胺；

【 1249 】 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-N-(2-甲氧基乙基)-2-甲基苄醯胺；

【 1250 】 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-N,N,2-三甲基苄醯胺；

【 1251 】 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-N-(2-羥基乙基)-2-甲基苄醯胺；

【 1252 】 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-N,2-二甲基苄醯胺；

【 1253 】 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-N-(2-羥基乙基)-N,2-二甲基苄醯胺；

【 1254 】 4-(2,4-二氟苄氧基)-1-(3-(4-甲基哌啶-1-基)羰基-2-甲基苯基)-3-溴-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【 1255 】 4-(2,4-二氟苄氧基)-1-(3-(咪啉-4-基)羰基-2-甲基苯基)-3-溴-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【 1256 】 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-N-(2-甲氧基乙基)-N,2-二甲基苄醯胺；

【 1257 】 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-2-甲基苄醯胺；

【 1258 】 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[3-(羥基甲基)-2-甲基苯基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【 1259 】 3-[3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-N-(2-甲氧基乙基)-2-甲基苄醯胺；

【 1260 】 3-[3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-N,2-二甲基苄醯胺；

【 1261 】 3-[3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-N-(2-羥基乙基)-2-甲基苄醯胺；

【 1262 】 3-[3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-2-甲基苄醯胺；

【 1263 】 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(2,6-二甲基苯基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【 1264 】 3-溴-1-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【 1265 】 3-溴-1-(2,6-二甲基苯基)-6-甲基-4-[(2,4,6-三氟苄基)氧基]吡啶-2(1H)-酮；

【 1266 】 3-溴-4-[(2,6-二氟苄基)氧基]-1-(2,6-二甲基苯基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【 1267 】 3-溴-1-(2,6-二氯苯基)-4-[(4-氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【 1268 】 3-溴-1-(2,6-二氯苯基)-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【 1269 】 3-溴-1-(2,6-二氯phenyl)-4-[(2,6-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【 1270 】 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【 1271 】 4-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-3,5-二氯苯磺醯胺；

【 1272 】 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(2,6-二氟苯基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【 1273 】 3-溴 -4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(2,6-二氟苯基)-5-碘 -6-甲基吡啶 -2(1H)-酮 ；

【 1274 】 3-溴 -4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[2-(二甲基胺基)-4,6-二氟苯基]-6-甲基吡啶 -2(1H)-酮 ；

【 1275 】 3-溴 -4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-{2,4-二氟 -6-[(2-羥基乙基)(甲基)胺基]苯基}-6-甲基吡啶 -2(1H)-酮 ；

【 1276 】 2-({[3-溴 -1-(2,6-二氟苯基)-6-甲基 -2-側氧基 -1,2-二氫吡啶 -4-基]氧基}甲基)-5-氟苄腈 ；

【 1277 】 4-{{[2-(胺基甲基)-4-氟苄基]氧基}-3-溴 -1-(2,6-二氟苯基)-6-甲基吡啶 -2(1H)-酮三氟乙酸酯 ；

【 1278 】 N-[2-({[3-溴 -1-(2,6-二氟苯基)-6-甲基 -2-側氧基 -1,2-二氫吡啶 -4-基]氧基}甲基)-5-氟苄基]脲 ；

【 1279 】 甲基 2-({[3-溴 -1-(2,6-二氟苯基)-6-甲基 -2-側氧基 -1,2-二氫吡啶 -4-基]氧基}甲基)-5-氟苄基胺甲酸酯 ；

【 1280 】 N-[2-({[3-溴 -1-(2,6-二氟苯基)-6-甲基 -2-側氧基 -1,2-二氫吡啶 -4-基]氧基}甲基)-5-氟苄基]-2-羥基乙醯胺 ；

【 1281 】 2-({[3-氯 -1-(2,6-二氟苯基)-6-甲基 -2-側氧基 -1,2-二氫吡啶 -4-基]氧基}甲基)-5-氟苄基胺甲酸乙酯 ；

【 1282 】 2-({[3-氯 -1-(2,6-二氟苯基)-6-甲基 -2-側氧基 -1,2-二氫吡啶 -4-基]氧基}甲基)-5-氟苄基胺甲酸異丁酯 ；

【 1283 】 2-({[3-氯 -1-(2,6-二氟苯基)-6-甲基 -2-側氧基 -1,2-二氫吡啶 -4-基]氧基}甲基)-5-氟苄基胺甲酸環 yronyl

甲酯；

【1284】 1-[(4-胺基-2-甲基嘧啶-5-基)甲基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮三氟乙酸酯；

【1285】 1-[(4-胺基-2-甲基嘧啶-5-基)甲基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮鹽酸鹽；

【1286】 1-[(4-胺基-2-甲基嘧啶-5-基)甲基]-3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮三氟乙酸酯；

【1287】 1-[(4-胺基-2-甲基嘧啶-5-基)甲基]-3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮鹽酸鹽；

【1288】 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(1H-吡啶-5-基甲基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮三氟乙酸酯；

【1289】 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-1-[[2-(甲基硫基)嘧啶-4-基]甲基]吡啶-2(1H)-酮；

【1290】 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-1-[[2-(甲基磺醯基)嘧啶-4-基]甲基]吡啶-2(1H)-酮；

【1291】 4-[[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]甲基]嘧啶-2-甲脞三氟乙酸酯；

【1292】 4-[[2-(胺基甲基)-4-氟苄基]氧基]-3-溴-1-(2,6-二氟苄基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮三氟乙酸酯；

【1293】 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[(2-甲氧基嘧啶-4-基)甲基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮三氟乙酸酯；

【1294】 甲基 4-[[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]甲基]嘧啶-2-羧酸酯三氟乙酸酯；

【 1295 】 3-溴 -4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[(2-羥基嘧啶-4-基)甲基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮三氟乙酸酯；

【 1296 】 4-{[3-溴 -4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]甲基}嘧啶-2-甲醯胺三氟乙酸酯；

【 1297 】 (4-{[3-溴 -4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]甲基}嘧啶-2-基)甲基胺甲酸甲酯；

【 1298 】 3-溴 -4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-1-[(5-甲基吡啶-2-基)甲基]吡啶-2(1H)-酮；

【 1299 】 3-溴 -4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-1-(吡啶-2-基甲基)吡啶-2(1H)-酮；

【 1300 】 3-溴 -4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-{[5-(羥基甲基)吡啶-2-基]甲基}-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【 1301 】 3-溴 -4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-{5-[(二甲基胺基)甲基]吡啶-2-基}甲基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮三氟乙酸酯；

【 1302 】 3-溴 -4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[(5-{[(2-羥基乙基)-(甲基)胺基]甲基}吡啶-2-基)甲基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮三氟乙酸酯；

【 1303 】 3-溴 -4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-1-({5-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]吡啶-2-基}甲基)吡啶-2(1H)-酮三氟乙酸酯；

【 1304 】 3-溴 -4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-1-({5-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]吡啶-2-基}甲基)吡啶-2(1H)-酮；

【 1305 】 5-{[3-溴 -4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-

側氧基吡啶-1(2H)-基]甲基}-N-(2-羥基乙基)-N-甲基吡啶-2-甲醯胺；

【1306】 5- {[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]甲基}-N-(2,3-二羥基丙基)吡啶-2-甲醯胺；

【1307】 5- {[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]甲基}-N-(2-羥基乙基)吡啶-2-甲醯胺；

【1308】 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1- {[5-(甲氧基甲基)吡啶-2-基]甲基}-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1309】 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1- ({5-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]吡啶-2-基}甲基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1310】 (5- {[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]甲基}吡啶-2-基)甲基胺甲酸酯；

【1311】 1-苄基-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1312】 3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(2,6-二氟苯基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1313】 3-溴-1-(4-氟苄基)-4-[(4-氟苄基)胺基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1314】 3-溴-1-(環丙基(cyclopropyl)甲基)-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1315】 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-1-(吡啶-4-基甲基)吡啶-2(1H)-酮；

【 1316 】 4-(4-氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-1-((吡啶-4-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮；

【 1317 】 4-(2,4,6-三氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-1-((吡啶-4-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮；

【 1318 】 4-(2,6-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-1-((吡啶-4-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮；

【 1319 】 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-1-(吡啶-3-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮；

【 1320 】 4-(4-氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-1-((吡啶-3-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮；

【 1321 】 4-(2,4,6-三氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-1-(吡啶-3-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮；

【 1322 】 4-(2-氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-1-((吡啶-3-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮；

【 1323 】 4-(2,4,5-三氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-1-((吡啶-3-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮；

【 1324 】 4-(4-氯-2-氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-1-((吡啶-3-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮；

【 1325 】 4-(2-氯-4-氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-1-((吡啶-3-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮；

【 1326 】 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-1-(吡啶-2-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮；

【 1327 】 4-(2,6-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-1-((吡啶-3-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮；

【 1328 】 4-(4-氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-1-((吡啶-2-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮；

【 1329 】 4-(2,4,6-三氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-1-((吡啶-2-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮；

【 1330 】 4-(2,4,5-三氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-1-((吡啶-2-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮；

【 1331 】 3-溴-4-[2-(4-氟苄基)乙基]-6-甲基-1-(吡啶-3-基甲基)吡啶-2(1H)-酮；

【 1332 】 3-溴-4-[2-(4-氟苄基)乙基]-6-甲基-1-(吡啶-4-基甲基)吡啶-2(1H)-酮；

【 1333 】 3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-1-(吡啶-3-基甲基)吡啶-2(1H)-酮；

【 1334 】 1-[(4-胺基-2-甲基嘧啶-5-基甲基)-3-溴-6-甲基-4-[(2,4,6-三氟苄基)氧基]吡啶-2(1H)-酮三氟乙酸酯；

【 1335 】 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-1-[[2-甲基-4-(甲基胺基)嘧啶-5-基]甲基]吡啶-2(1H)-酮三氟乙酸酯；

【 1336 】 乙基 N-(5-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]甲基}-2-甲基嘧啶-4-基)甘胺酸酯三氟乙酸酯；

【 1337 】 N-(5-{[3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]甲基}-2-甲基嘧啶-4-基)-2-羥基乙醯胺三氟乙酸酯；

【 1338 】 3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-({5-[(4-羥基

哌啶-1-基)羰基]吡啶-2-基}甲基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1339】5-{[3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]甲基}-N-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)吡啶-2-甲醯胺；

【1340】5-{[3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]甲基}-N-(2,2,2-三氟乙基-吡啶-2-甲醯胺)；

【1341】1-烯丙基-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1342】1-烯丙基-3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1343】甲基(2E)-4-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]丁-2-烯酸；

【1344】3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-1-丙-2-炔基吡啶-2(1H)-酮；

【1345】3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-(羥基甲基)-1-(吡啶-3-基甲基)吡啶-2(1H)-酮；

【1346】3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-[(二甲基胺基)甲基]-1-(吡啶-3-基甲基)吡啶-2(1H)-酮；

【1347】3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(2,6-二氟苯基)-6-(羥基甲基)吡啶-2(1H)-酮；

【1348】3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(2,6-二氟苯基)-6-(羥基甲基)吡啶-2(1H)-酮；

【1349】5-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(2,6-二氟苯

基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-2-甲醛；

【1350】3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(2,6-二氟苯基)-6-[(二甲基胺基)甲基]吡啶-2(1H)-酮；

【1351】3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(2,6-二氟苯基)-6-(咪啉-4-基甲基)吡啶-2(1H)-酮；

【1352】3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(2,6-二氟苯基)-6-{[(2-甲氧基乙基)胺基]甲基}吡啶-2(1H)-酮；

【1353】5-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(2,6-二氟苯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-2-羧酸；

【1354】4-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-3-甲基苯甲酸甲酯；

【1355】4-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-3-甲基苯甲酸；

【1356】4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-1-(4-(羥基甲基)-2-甲基苯基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1357】4-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-N-(2-甲氧基乙基)-3-甲基苄醯胺；

【1358】4-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-N,3-二甲基苄醯胺；

【1359】3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-1-(2-甲基-4-乙烯基苯基)吡啶-2(1H)-酮；

【1360】3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[4-(1,2-二羥基乙基)-2-甲基苯基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1361】3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側

氧基吡啶-1(2H)-基]-4-氯苯甲酸甲酯；

【1362】 3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-4-氯苯甲酸；

【1363】 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[5-(羥基甲基)-2-甲基苯基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1364】 3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[5-(羥基甲基)-2-甲基苯基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1365】 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-{5-[(二甲基胺基)甲基]-2-甲基苯基}-6-甲基吡啶-2(1H)-酮鹽酸鹽；

【1366】 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-{5-[(is丙基胺基)甲基]-2-甲基苯基}-6-甲基吡啶-2(1H)-酮鹽酸鹽；

【1367】 3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-N-(2-羥基乙基)-4-甲基苄醯胺；

【1368】 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-N-(2-甲氧基乙基)-4-甲基苄醯胺；

【1369】 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-N,4-二甲基苄醯胺；

【1370】 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-N,N,4-三甲基苄醯胺；

【1371】 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[5-(1-羥基-1-甲基乙基)-2-甲基苯基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1372】 3-[3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酸甲酯；

【1373】 4-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側

氧基吡啶-1(2H)-基]-3-氯苯甲酸甲酯；

【1374】3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)胺基]-6-甲基-1-(吡啶-4-基甲基)吡啶-2(1H)-酮；

【1375】3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)胺基]-6-甲基-1-(吡啶-3-基甲基)吡啶-2(1H)-酮；

【1376】3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)胺基]-1-(2,6-二氟苯基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1377】3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)胺基]-1-(2,6-二氟苯基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1378】3-{[3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)胺基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]甲基}苄腈；

【1379】4-{[3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)胺基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]甲基}苄腈；

【1380】3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[2-氟-5-(羥基甲基)苯基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1381】3-[3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-4-氟苯甲酸；

【1382】3-[3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-4-氟-N-甲基苄醯胺；

【1383】3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-氯-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-氟-N,N-二甲基苄醯胺；

【1384】3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-氯-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-氟-N-(2-羥基乙基)苄醯胺；

【1385】3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-氯-6-甲基-2-側氧

基吡啶-1(2H)-基)-4-氟-N-(2-甲氧基乙基)苄醯胺；

【1386】3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-氯-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-氟-N-(2-羥基乙基)-N-甲基苄醯胺；

【1387】3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-氯-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-氟-N-(3-羥基丙基)苄醯胺；

【1388】3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-氯-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-氟-N-(2,3-二羥基丙基)苄醯胺；

【1389】3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-4-氟苯甲酸；

【1390】3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基苯甲酸；

【1391】3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基-N-甲基苄醯胺；

【1392】3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基-N,N-二甲基苄醯胺；

【1393】1-[(5-胺基甲基)-2-氟苄基]-3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮鹽酸鹽；

【1394】3-[3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-4-氟-N-[2-羥基-1-(羥基甲基)乙基]苄醯胺；

【1395】N-(3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-氯-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-氟苄基)乙醯胺；

【1396】N-(3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-氯-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-氟苄基)-2-甲氧基乙醯胺；

【 1397 】 N-(3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-氯-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-氟苄基)-甲基磺胺；

【 1398 】 1-(3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-氯-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-氟苄基)脲；

【 1399 】 2-([3-氯-1-(2,6-二氟苄基)-6-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基]氧基)甲基)-5-氟苄腈；

【 1400 】 4-{[2-(胺基甲基)-4-氟苄基]氧基}-3-氯-1-(2,6-二氟苄基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮三氟乙酸酯；

【 1401 】 甲基 2-((3-氯-1-(2,6-二氟苄基)-1,2-二氫-6-甲基-2-側氧基吡啶-4-基氧基)甲基)-5-氟苄基胺甲酸酯；

【 1402 】 N-(2-((3-氯-1-(2,6-二氟苄基)-1,2-二氫-6-甲基-2-側氧基吡啶-4-基氧基)甲基)-5-氟苄基)-2,2,2-三氟乙醯胺；

【 1403 】 異丙基 2-((3-氯-1-(2,6-二氟苄基)-1,2-二氫-6-甲基-2-側氧基吡啶-4-基氧基)甲基)-5-氟苄基胺甲酸酯；

【 1404 】 1-(2-((3-氯-1-(2,6-二氟苄基)-1,2-二氫-6-甲基-2-側氧基吡啶-4-基氧基)甲基)-5-氟苄基)-3-乙基脲；

【 1405 】 四氫呋喃-3-基 2-((3-氯-1-(2,6-二氟苄基)-1,2-二氫-6-甲基-2-側氧基吡啶-4-基氧基)甲基)-5-氟苄基胺甲酸酯；

【 1406 】 2-((3-氯-1-(2,6-二氟苄基)-1,2-二氫-6-甲基-2-側氧基吡啶-4-基氧基)甲基)-5-氟苄基胺甲酸丙酯；

【 1407 】 2-((3-氯-1-(2,6-二氟苄基)-1,2-二氫-6-甲基-

2-側氧基吡啶-4-基氧基)甲基)-5-氟苄基胺甲酸烯丙酯；

【1408】 2-((3-氯-1-(2,6-二氟苯基)-1,2-二氫-6-甲基-2-側氧基吡啶-4-基氧基)甲基)-5-氟苄基胺甲酸丙-2-炔酯；

【1409】 或其醫藥上可接受鹽。

【1410】 40.申請專利範圍第1項之之化合物，其為

【1411】 2-((3-氯-1-(2,6-二氟苯基)-1,2-二氫-6-甲基-2-側氧基吡啶-4-基氧基)甲基)-5-氟苄基胺甲酸第三丁酯；

【1412】 1-(2-((3-氯-1-(2,6-二氟苯基)-1,2-二氫-6-甲基-2-側氧基吡啶-4-基氧基)甲基)-5-氟苄基)-3-第三丁基脲；

【1413】 N-(2-((3-氯-1-(2,6-二氟苯基)-1,2-二氫-6-甲基-2-側氧基吡啶-4-基氧基)甲基)-5-氟苄基)-2-(丙基磺醯基)乙醯胺；

【1414】 N-(2-((3-氯-1-(2,6-二氟苯基)-1,2-二氫-6-甲基-2-側氧基吡啶-4-基氧基)甲基)-5-氟苄基)-2-(乙基磺醯基)乙醯胺；

【1415】 1-(2-((3-氯-1-(2,6-二氟苯基)-1,2-二氫-6-甲基-2-側氧基吡啶-4-基氧基)甲基)-5-氟苄基)-3-異丙基脲

【1416】 1-(2-((3-氯-1-(2,6-二氟苯基)-1,2-二氫-6-甲基-2-側氧基吡啶-4-基氧基)甲基)-5-氟苄基)-3-甲基脲；

【1417】 3-(2-((3-氯-1-(2,6-二氟苯基)-1,2-二氫-6-甲基-2-側氧基吡啶-4-基氧基)甲基)-5-氟苄基)-1-第三丁基-1-甲基脲；

【 1418 】 1-(2-((3-氯-1-(2,6-二氟苯基)-1,2-二氫-6-甲基-2-側氧基吡啶-4-基氧基)甲基)-5-氟苄基)-3-環丙基(cyclpropyl)脲；

【 1419 】 1-(2-((3-氯-1-(2,6-二氟苯基)-1,2-二氫-6-甲基-2-側氧基吡啶-4-基氧基)甲基)-5-氟苄基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲；

【 1420 】 1-(2-((3-氯-1-(2,6-二氟苯基)-1,2-二氫-6-甲基-2-側氧基吡啶-4-基氧基)甲基)-5-氟苄基)-3-(環丙基甲基)脲；

【 1421 】 1-(2-((3-氯-1-(2,6-二氟苯基)-1,2-二氫-6-甲基-2-側氧基吡啶-4-基氧基)甲基)-5-氟苄基)-3-新戊基脲；

【 1422 】 3-(2-((3-氯-1-(2,6-二氟苯基)-1,2-二氫-6-甲基-2-側氧基吡啶-4-基氧基)甲基)-5-氟苄基)-1,1-二甲基脲；

【 1423 】 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[[5-(1-羥基-1-甲基乙基)吡啶-2-基]甲基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【 1424 】 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[[5-(羥基甲基)吡啶-2-基]甲基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【 1425 】 6-[[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]甲基]-N-(2-羥基乙基)-N-甲基菸鹼醯胺；

【 1426 】 6-[[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]甲基]-N-(2-羥基乙基)菸鹼醯胺；

【 1427 】 6-[[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-

側氧基吡啶-1(2H)-基]甲基}-N,N-二甲基菸鹼醯胺；

【1428】3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-1-[2-(三氟甲基)苯基]吡啶-2(1H)-酮；

【1429】3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(2,6-二氟苯基)-6-甲基-5-乙炔基吡啶-2(1H)-酮；

【1430】3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(2,6-二氟苯基)-5-(1,2-二羥基乙基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1431】3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(2,6-二氟苯基)-5-(羥基甲基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1432】4-(苄氧基)-3-溴-1-(2,6-二氟苯基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1433】5-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(2,6-二氟苯基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]甲基 胺甲酸酯；

【1434】5-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(2,6-二氟苯基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醛；

【1435】5-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(2,6-二氟苯基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醛 肟；

【1436】5-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(2,6-二氟苯基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲腈；

【1437】4-(苄氧基)-3-溴-1-(2,6-二氟苯基)-5-碘-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1438】3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(2,6-二氟苯基)-6-甲基-5-氧雜環丙烷基-2-基吡啶-2(1H)-酮；

【1439】4-(苄基胺基)-3-溴-1-(2,6-二氟苯基)-5-碘-6-

甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1440】3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(2,6-二氟苯基)-6-甲基-5-[(E)-2-苯基乙烯基]吡啶-2(1H)-酮；

【1441】3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基-2H-1,2'-聯吡啶-5'-羧酸乙酯；

【1442】3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-5'-(1-羥基-1-甲基乙基)-6-甲基-2H-1,2-聯吡啶-2-酮；

【1443】3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(2-呋喃基甲基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1444】3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-1-(噻吩-2-基甲基)吡啶-2(1H)-酮；

【1445】3-溴-1-(2,6-二氟苯基)-4-(2-呋喃基甲氧基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1446】3-溴-1-[2-氟-6-(3-呋喃基甲氧基)苯基]-4-(3-呋喃基甲氧基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1447】3-溴-1-[2-氟-6-(噻吩-3-基甲氧基)苯基]-6-甲基-4-(噻吩-3-基甲氧基)吡啶-2(1H)-酮；

【1448】2-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-4-[(甲基胺基)羰基]苯甲酸甲酯；

【1449】3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-4-(1-羥基-1-甲基乙基)-N-甲基苄醯胺；

【1450】4-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-3-氯苄醯胺；

【 1451 】 3-[3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-4-甲基苄醯胺；

【 1452 】 3-[3-氯-4-[(2,4-二氟苄氧基)-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-N,4-二甲基苄醯胺；

【 1453 】 N-{3-[3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-4-氟苄基}丙醯胺；

【 1454 】 N-{3-[3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-4-氟苄基}二甲基脲；

【 1455 】 N-{3-[3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-4-氟苄基}-2-羥基乙醯胺；

【 1456 】 N-{3-[3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-4-氟苄基}-2-羥基-2-甲基丙醯胺；

【 1457 】 N-{3-[3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-4-氟苄基}甘胺醯胺鹽酸鹽；

【 1458 】 3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-4-氟苄醯胺；

【 1459 】 3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-4-氟-N-甲基苄醯胺；

【 1460 】 3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-4-氟-N,N-二甲基苄醯胺；

【 1461 】 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-{2-氟-5-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]苯基}-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【 1462 】 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧

基吡啶-1(2H)-基)-4-氟-N-(2-羥基乙基)-N-甲基苄醯胺；

【1463】3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-氟-N-(2-羥基-2-甲基丙基)苄醯胺；

【1464】4-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-3-氟苯甲酸甲酯；

【1465】4-{{3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基}甲基}苯甲酸；

【1466】4-{{3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基}甲基}苄醯胺；

【1467】4-{{3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基}甲基}-N,N-二甲基苄醯胺；

【1468】4-{{3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基}甲基}-N-(2-羥基-2-甲基丙基)苄醯胺；

【1469】N-{{4-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]苄基}-2-羥基乙醯胺；

【1470】3-[3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]苄醯胺；

【1471】1-(4-胺基苄基)-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1472】1-(3-胺基苄基)-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1473】N-(4-{{3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基}甲基}苯基)乙醯胺；

【1474】 N-(4-((4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)苯基)-2-羥基乙醯胺；

【1475】 N-(4-((4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)苯基)-(二甲基胺基磺醯基羰基)胺；

【1476】 N-(3-{{3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基}甲基}苯基)乙醯胺；

【1477】 N-(3-((4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)苯基)-(二甲基胺基磺醯基羰基)胺；

【1478】 N-(3-((4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)苯基)-2-羥基乙醯胺；

【1479】 N-(4-{{3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基}甲基}苄基)-N'-甲基脲；

【1480】 N-(4-{{3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基}甲基}苄基)-N'-(2-羥基-2-甲基丙基)脲；

【1481】 N-(4-{{3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基}甲基}苄基)哌啶-1-甲醯胺；

【1482】 N-(4-{{3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基}甲基}苄基)咪啉-4-甲醯胺；

【1483】 N-(4-{{3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基}甲基}苄基)哌啶-1-甲醯胺 鹽酸鹽；

【 1484 】 N-(4-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]甲基}苄基)-N'-(2-羥基乙基)脲；

【 1485 】 N'-(4-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]甲基}苄基)-N,N-二甲基脲；

【 1486 】 N-(4-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]甲基}苄基)-4-羥基哌啶-1-甲醯胺；

【 1487 】 4-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]甲基}-N,N-二甲基苯磺醯胺；

【 1488 】 4-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]甲基}-N-(2-羥基乙基)苯磺醯胺；

【 1489 】 4-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]甲基}-N-(2-羥基-2-甲基丙基)苯磺醯胺；

【 1490 】 3-氯-4-(2,4-二氟苄氧基)-6-甲基-1-(1H-吡啶-3-基甲基)-1H-吡啶-2-酮；

【 1491 】 3-氯-4-(2,4-二氟苄氧基)-6-甲基-1-(2,3-二氫-1H-吡啶-5-基甲基)-1H-吡啶-2-酮；

【 1492 】 5-[3-氯-4-(2,4-二氟苄氧基)-6-甲基-2-側氧基-2H-吡啶-1-基甲基]-1,3-二氫-吡啶-2-酮；

【 1493 】 N-[(5-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]甲基}吡啶-2-基)甲基]-N-甲基甲磺醯胺；

【 1494 】 (5-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-

側氧基吡啶-1(2H)-基]甲基}吡啶-2-基)甲基(甲基)胺甲酸甲酯；

【1495】 N-[(5-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]甲基}吡啶-2-基)甲基]-2-羥基-N,2-二甲基丙醯胺；

【1496】 5-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]甲基}-N-(2-羥基-2-甲基丙基)吡啶-2-甲醯胺；

【1497】 1-[(5-胺基吡啶-2-基)甲基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮三氟乙酸酯；

【1498】 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-1-[(3-甲基-1,2,4-三吡啶-6-基)甲基]吡啶-2(1H)-酮三氟乙酸酯；

【1499】 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(1H-吡啶-5-基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1500】 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(1H-吡啶-6-基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1501】 2-{[(3-溴-6-甲基-1-{2-甲基-5-[(甲基胺基)羰基]苯基}-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)氧基]甲基}-5-氟苄基胺甲酸甲酯；

【1502】 2-({[3-溴-1-(5-{[(2-羥基乙基)胺基]羰基}-2-甲基苯基)-6-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基]氧基}甲基)-5-氟苄基胺甲酸甲酯；

【1503】 2-({[3-溴-1-(5-{[(2-羥基-2-甲基丙基)胺基]羰基}-2-甲基苯基)-6-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基]

氧基}甲基)-5-氟苄基胺甲酸甲酯；

【1504】 2-({[3-溴-1-(5-{{(2-甲氧基乙基)胺基}羰基)-2-甲基苯基]-6-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基]氧基}甲基)-5-氟苄基胺甲酸甲酯；

【1505】 2-([1-[5-(胺基羰基)-2-甲基苯基]-3-溴-6-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基]氧基)甲基]-5-氟苄基胺甲酸甲酯；

【1506】 N-[2-({[3-氯-1-(2,6-二氟苯基)-6-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基]氧基}甲基)-5-氟苄基]-N'-苯基脲；

【1507】 噻吩-3-基甲基 2-({[3-氯-1-(2,6-二氟苯基)-6-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基]氧基}甲基)-5-氟苄基胺甲酸酯；

【1508】 2-{{[3-溴-6-甲基-1-{{2-甲基-5-[(甲基胺基)羰基]苯基}-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基}氧基]甲基}-5-氟苄基胺甲酸乙酯；

【1509】 3-[3-溴-4-{{2-({[(環丙基胺基)羰基]胺基}甲基)-4-氟苄基]氧基}-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-N,4-二甲基苄醯胺；

【1510】 3-[3-溴-4-{{2-({[(環丙基胺基)羰基]胺基}甲基)-4-氟苄基]氧基}-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酸；

【1511】 3-[6-[(乙醯基氧基)甲基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酸甲酯；

【 1512 】 3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-(羥基甲基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酸；

【 1513 】 3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-(羥基甲基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酸；

【 1514 】 3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-(羥基甲基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-N-(2-羥基乙基)-4-甲基苄醯胺；

【 1515 】 3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-(羥基甲基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-N,4-二甲基苄醯胺；

【 1516 】 3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-(羥基甲基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-4-甲基苄醯胺；

【 1517 】 (5-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-{2-甲基-5-[(甲基胺基)羰基]苯基}-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-2-基)甲基乙酸酯；

【 1518 】 (2E)-4-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-N-甲基丁-2-烯醯胺；

【 1519 】 5-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]甲基}-2-呋喃甲酸甲酯；

【 1520 】 3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-4-(羥基甲基)-N-甲基苄醯胺；

【 1521 】 2-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-N,N'-二甲基對苯二甲醯；

【 1522 】 2-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-N-(4-甲基對苯二甲醯)；

【 1523 】 4-(胺基羰基)-2-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]苯甲酸甲酯；

【 1524 】 2-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-N1,N1,N4-三甲基對苯二甲醯；

【 1525 】 2-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-4-[(甲基胺基)羰基]苄基胺甲酸酯；

【 1526 】 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(2,6-二氟-4-乙炔基苯基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【 1527 】 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[4-(1,2-二羥基乙基)-2,6-二氟苯基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【 1528 】 4-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-3,5-二氟苯甲醛；

【 1529 】 4-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-3,5-二氟苄基 胺甲酸酯；

【 1530 】 4-(2,4-二氟苄氧基)-3-氯-6-甲基-1-((5-甲基吡啶-2-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮；

【 1531 】 4-(2,4-二氟苄氧基)-3-氯-1-((5-(羥基甲基)吡啶-2-基)甲基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【 1532 】 4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-1-((1-(2-羥基乙醯基)吡啶-5-基)甲基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【 1533 】 1-((1H-吡啶-3-基)甲基)-4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【 1534 】 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-氯-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-N,4-二甲基苄醯胺；

【 1535 】 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-氯-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基苄醯胺；

【 1536 】 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-氯-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-氟-N-甲基苄醯胺；

【 1537 】 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-氯-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-氯-N-甲基苄醯胺；

【 1538 】 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-氯-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-氟苄醯胺；

【 1539 】 4-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-氯-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-N,3-二甲基苄醯胺；

【 1540 】 4-(2,4-二氟苄氧基)-3-氯-1-(4-(1,2-二羥基乙基)-2-甲基苯基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【 1541 】 N-(4-((4-(2,4-二氟苄氧基)-3-氯-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)苯基)-2-羥基乙醯胺；

【 1542 】 N-(4-((4-(2,4-二氟苄氧基)-3-氯-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)-1-羥基環丙烷甲醯胺；

【 1543 】 N-(4-((4-(2,4-二氟苄氧基)-3-氯-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)-2-羥基乙醯胺；

【 1544 】 N-(4-((4-(2,4-二氟苄氧基)-3-氯-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H))-基甲基)苯基)乙醯胺；

【 1545 】 2-((3-溴-1-(2,6-二氟苯基-1,2-二氫-6-甲基-2-側氧基吡啶-4-基氧基)甲基)-5-氟苄基胺甲酸乙酯；

【 1546 】 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-(2-羥基乙基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-N,4-二甲基苄醯胺；

【 1547 】 4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-1-(5-(2-羥基乙基)-2-甲基苯基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【 1548 】 5-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-2-(2-羥基乙基)-N,4-二甲基苄醯胺；

【 1549 】 4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-1-(4-甲基-2-(甲基磺醯基)嘧啶-5-基)-吡啶-2(1H)-酮；

【 1550 】 5-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基嘧啶-2-甲脞；

【 1551 】 4-(2,4-二氟苄氧基)-1-(2-(胺基甲基)-4-甲基嘧啶-5-基)-3-溴-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【 1552 】 4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-1-(2-((二甲基胺基)甲基)-4-甲基嘧啶-5-基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【 1553 】 N-((5-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基嘧啶-2-基)甲基)-2-羥基乙醯胺；

【 1554 】 5-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基嘧啶-2-羧酸；

【 1555 】 5-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基嘧啶-2-甲醯胺；

【 1556 】 5-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-N,4-二甲基嘧啶-2-甲醯胺；

【 1557 】 N-(4-{[3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]甲基}苄基)-2-羥基乙醯胺；

【 1558 】 N-(4-{[3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-

2-側氧基吡啶-1(2H)-基]甲基}苄基)-1-羥基環丙烷甲醯胺；

【1559】4-{{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]甲基}苄基}胺甲酸酯；

【1560】2-[4-{{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]甲基}苯基)胺基]-1-甲基-2-側氧基乙基 乙酸酯；

【1561】2-[4-{{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]甲基}苯基)胺基]-1,1-二甲基-2-側氧基乙基乙酸酯；

【1562】{1-[3-(胺基羰基)苯基]-5-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-2-基}甲基 乙酸酯；

【1563】或其醫藥上可接受鹽。

【1564】43.如申請專利範圍第1項之化合物，其為

【1565】3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-1-{{[2-(甲基硫基)嘧啶-5-基]甲基}吡啶-2(1H)-酮；

【1566】3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-1-{{[2-(甲基磺醯基)嘧啶-5-基]甲基}吡啶-2(1H)-酮；

【1567】2-({[3-溴-1-(5-{{[(2-羥基乙基)胺基]羰基}-2-甲基苯基)-6-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基]氧基}甲基)-5-氟苄基胺甲酸乙酯；

【1568】3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[5-(1H-咪唑-2-基)-2-甲基苯基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮三氟乙酸酯；

【1569】3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[5-(5-羥基-

1H-吡啶-3-基)-2-甲基苯基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1570】3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[5-(5-羥基s噁啶-3-基)-2-甲基苯基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1571】5-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]甲基}-2-三糠醛縮二胺；

【1572】5-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-2-三糠醛縮二胺；

【1573】1-[3,5-雙(羥基甲基)苯基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1574】5-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]異酞醯胺；

【1575】1-[3,5-雙(1-羥基-1-甲基乙基)苯基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1576】3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[4-(羥基甲基)苯基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1577】3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[4-(1-羥基-1-甲基乙基)苯基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1578】1-(5-胺基-2-氟苯基)-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮鹽酸鹽；

【1579】N-{3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-4-氟苯基}-2-羥基乙醯胺；

【1580】N-{3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-4-氟苯基}-2-羥基-2-甲基丙醯胺；

【1581】 4-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-3-氟-N,N-二甲基苄醯胺；

【1582】 3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[(1-羥乙醯基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)甲基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1583】 3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[[1-(2-羥基-2-甲基丙醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]甲基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1584】 3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[[1-(甲氧基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]甲基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

【1585】 5-[[3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]甲基]-N,N-二甲基吡啶-1-甲醯胺；以及

【1586】 3-(3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-N,4-二甲基苄醯胺(「PH-797804」)，式X'。

【1587】 在一具體實施例中，p38激酶抑制劑為3-(3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-N,4-二甲基苄醯胺(「PH-797804」)，式X'。

### 類別X定義

【1588】 如本文所使用，術語「烯基」係指包含至少一碳-碳雙鍵的設定數目的碳原子之直鏈或分支烴。「烯基」之例子包括乙烯基、烯丙基、以及2-甲基-3-庚烯。

【1589】術語「烷氧基」表示通過氧橋接附到母分子部分的烷基。烷氧基之例子包括，例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基及異丙氧基。

【1590】術語「硫代烷氧基」表示通過硫原子接附到母分子部分之烷基。硫代烷氧基之例子包括，例如，硫代甲氧基、硫代乙氧基、硫代丙氧基及硫代異丙氧基。

【1591】如本文所使用，術語「烷基」包括設定數目之碳原的該些烷基。烷基可為直鏈或分支。「烷基」之例子包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異-、第二-及第三丁基、戊基、己基、庚基、3-乙基丁基等。「C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>烷基」表示特定數目之碳的烷基。例如，C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基包括包括至少一且不超過四個碳原子之全部烷基。其亦包含次群組，諸如，例如，C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基。

【1592】術語「芳基」係指包含至少一芳香族環之芳香族烴環系統。芳香族環可任選地經稠合或者接附到其他芳香族烴環或非芳香族烴環。芳基之例子包括，例如，苯基、萘基、1,2,3,4-四氫萘、二氫茛基、以及聯苯。芳基之較佳例子包括苯基及萘基。最佳芳基為苯基。本文之芳基為未經取代，或者，如指定地，在一或多個可經取代之位置經各種基團取代。因此，此等芳基可任選地經基團諸如，例如，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、鹵素、羥基、氰基、硝基、胺基、單-或二-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基胺基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷氧基、胺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、單-或二(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基胺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基取

代。

**【1593】**術語「芳基烷基」係指通過如上述所定義之烷基接附到母分子部分的如上述所定義之芳基。較佳芳基烷基包括苄基、苯乙基、苯丙基、以及苯丁基。最佳芳基烷基包括苄基與苯乙基。最佳芳基烷基為苄基。這些基團的芳基部分未經取代或者，如指定地，在一或多個可經取代之位置經各種基團取代。因此，這些芳基可任選地經基團諸如，例如，C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、鹵素、羥基、氰基、硝基、胺基、單-或二-(C1-C6)烷基胺基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、C1-C6鹵烷基、C1-C6鹵烷氧基、胺基(C1-C6)烷基、單-或二(C1-C6)烷基胺基(C1-C6)烷基取代。

**【1594】**術語「芳基烷氧基」係指通過如上述所定義之烷氧基接附到母分子部分之如上述所定義之芳基。較佳芳基烷氧基包括，苄氧基、苯乙基氧基、苯丙基氧基、以及苯丁基氧基。最佳芳基烷氧基為苄氧基。

**【1595】**術語「環烷基」係指C3-C8環狀烴。環烷基之例子包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。最佳環烷基包括環丙基。

**【1596】**如本文所使用術語「環烷基烷基」係指通過如上述所定義之烷基接附到母分子部分之C3-C8環烷基。環烷基烷基之例子包括環丙基甲基及環戊基乙基。

**【1597】**術語「鹵素」或「鹵」指為氟、氯、溴、或碘。

【1598】術語「雜環烷基」係指包含選自氮、氧、以及硫的至少一雜原子的非芳香族環系統，其中，非芳香族雜環為接附至核心。雜環烷基環可任選地稠合到或者接附到其他雜環烷基環、芳香族雜環、芳香族 烴及/或非芳香族烴環。較佳雜環烷基具有3至7員。雜環烷基之例子包括例如，哌啶、1,2,3,4-四氫異喹啉、咪啉、哌啶、四氫呋喃、吡咯啶，以及吡啶。較佳雜環烷基包括哌啶基、哌啶基、咪啉基，以及吡咯啶基。本文之雜環烷基為未經取代或者，如指定地，在一或多個可經取代之位置經各種基團取代。因此，此雜環烷基可任選地經基團諸如，例如，C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、鹵素、羥基、氰基、硝基、胺基、單-或二-(C1-C6)烷基胺基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、C1-C6鹵烷基、C1-C6鹵烷氧基、胺基(C1-C6)烷基、單-或二(C1-C6)烷基胺基(C1-C6)烷基取代。

【1599】術語「雜芳基」係指包含選自氮、氧、以及硫的至少一雜原子之芳香族環系統。雜芳基環可稠合或者接附到一或多個雜芳基環、芳香族或非芳香族烴環或雜環烷基環。雜芳基之例子包括，例如，吡啶、呋喃、噻吩、5,6,7,8-四氫異喹啉及嘧啶。雜芳基之較佳例子包括噻吩基、苯并噻吩基、吡啶基、喹啉基、吡啶基、嘧啶基、咪啉基、苯并咪啉基、呋喃基、苯并呋喃基、噻啉基、苯并噻啉基、異噻啉基、噻二啉基、異噻啉基、苯并異噻啉基、三啉基、四啉基、吡咯基、吡啶基、吡啶基、以及苯并吡啶基。較佳雜芳基包括吡啶基。本文之雜芳基為未經

取代或者，如指定地，在一或多個可經取代之位置經各種基團取代。因此，此雜芳基可任選地經基團諸如，例如，C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、鹵素、羥基、氰基、硝基、胺基、單-或二-(C1-C6)烷基胺基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、C1-C6鹵烷基、C1-C6鹵烷氧基、胺基(C1-C6)烷基、單-或二(C1-C6)烷基胺基(C1-C6)烷基取代。

**【1600】** 術語「雜芳基烷基」係指通過如上述所定義之烷基接附到母分子部分的如上述所定義之雜芳基。較佳雜芳基烷基包括吡啶甲基、吡啶乙基、吡啶基甲基、吡啶基乙基、噻啶甲基、噻啶乙基、咪啶甲基、咪啶乙基、噻吩基甲基、噻吩基乙基、呋喃基甲基、呋喃基乙基、異噁啶甲基、異噁啶乙基、吡嗪甲基及吡嗪乙基。最佳雜芳基烷基包括吡啶基甲基及吡啶基乙基。這些基團之雜芳基部分為未經取代或者，如指定地，在一或多個可經取代之位置經各種基團取代。因此，此雜芳基可任選地經基團諸如，例如，C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、鹵素、羥基、氰基、硝基、胺基、單-或二-(C1-C6)烷基胺基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、C1-C6鹵烷基、C1-C6鹵烷氧基、胺基(C1-C6)烷基、單-或二(C1-C6)烷基胺基(C1-C6)烷基取代。

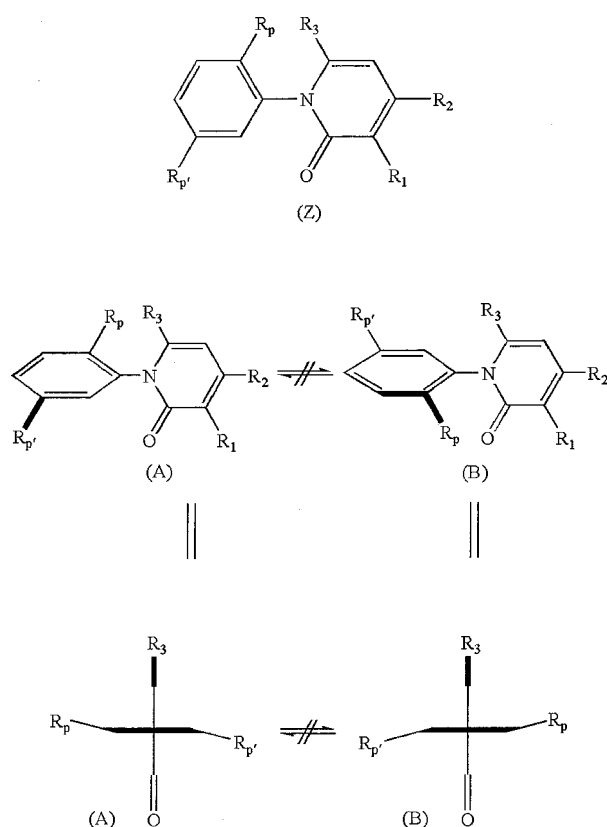
**【1601】** 如果二或更多相同取代基在共同的原子上，例如二(C1-C6)烷基胺基，則理解各基團的本質與另一者彼此獨立。

**【1602】** 如本文所使用，術語「p38媒介之失調」係

指任何和所有失調和疾病狀態，其中 p38 藉由 p38 本身的控制或藉由 p38 引起另一個因子(諸如但不限於 IL-1、IL-6 或 IL-8)被釋放來作用。例如，其中 IL-1 為主要成分，以及其產生或作用，為了響應 p38 而惡化或分泌的疾病狀態因此將被認為是 p38 媒介的失調。

【1603】由於 TNF- $\beta$  與 TNF- $\alpha$ (也稱為惡病質素(cachectin))具有緊密的結構同源性，並且由於各自誘導相似的生物反應並結合相同細胞受體，因此 TNF- $\alpha$  和 TNF- $\beta$  二者的合成受到本發明化合物抑制，因此，除非另有說明，否則本文統稱為「TNF」。

【1604】本發明化合物可存在為構型異構，即，掌性旋轉異構體。本發明涵蓋外消旋及解析(resolved)構型異構。下述說明一般顯示可以作為構型異構以及它的兩個可能的構型異構(A)和(B)存在之化合物(Z)。此說明亦顯示在費雪投影中構型異構(A)及(B)之各者。在此說明中，R1、R2、以及R4如針對式I所列帶有相同定義，Rp'為在R5定義中之取代基，以及Rp為在R5定義中之非氫取代基。

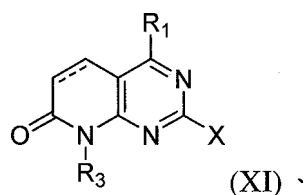


【1605】當本文所述的化合物包含烯烴雙鍵或其它幾何不對稱中心時，除非另有說明，否則其意是化合物包括順式、反式、Z-和E-構型。同樣地，所有互變異構體形式也意於被包括在內。

#### 類別 XI 描述

【1606】類別 XI 之化合物可根據 US 7,314,881、US 7,323,472、以及 US 8,058,282 之揭露製備，其整體以引用方式併入本文。

【1607】類別 XI 以式 XI 之化合物為特徵：



或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

—為單鍵或雙鍵；

$R_1$ 為任選地經取代之芳基或任選地經取代之雜芳基環；

$R_2$ 為選自之部分氫、 $C_{1-10}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{3-7}$ 環烷基  $C_{1-10}$ 烷基、芳基、芳基  $C_{1-10}$ 烷基、雜芳基、雜芳基  $C_{1-10}$ 烷基、雜環、以及雜環基  $C_{1-10}$ 烷基，其中，各部分，排除氫，為任選地經取代，或

$R_2$ 為  $X_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$ 或  $C(A_1)(A_2)(A_3)$ ；

$A_1$ 為任選地經取代之  $C_{1-10}$ 烷基；

$A_2$ 為任選地經取代之  $C_{1-10}$ 烷基；

$A_3$ 為氫或為任選地經取代之  $C_{1-10}$ 烷基；以及其中， $A_1$ 、 $A_2$ 、以及  $A_3$ ，排除氫，為任選地經  $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$  取代 1 至 4 次；

$R_3$ 為  $C_{1-10}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{3-7}$ 環烷基  $C_{1-4}$ 烷基、芳基、芳基  $C_{1-10}$ 烷基、雜芳基、雜芳基  $C_{1-10}$ 烷基、雜環、或雜環基  $C_{1-10}$ 烷基部分，其部分為任選地經取代；

$R_6$ 為氫，或  $C_{1-10}$ 烷基；

$R_{10}$ 與  $R_{20}$ 係獨立地選自氫或  $C_{1-4}$ 烷基；

X 為  $R_2$ 、 $OR_2$ 、 $S(O)_mR_2$ 、 $(CH_2)_nN(R_{10})S(O)_mR_2$ 、  
 $(CH_2)_nN(R_{10})C(O)R_2$ 、 $(CH_2)_nNR_4R_{14}$ 、或  $(CH_2)_nN(R_2)_2$ ；

$X_1$  為  $N(R_{10})$ 、 $O$ 、 $S(O)_m$ 、或  $CR_{10}R_{20}$ ；

n 為 0 或具有 1 至 10 之值的整數；

m 為 0 或具有 1 或 2 之值的整數；以及

q 為 0 或具有 1 至 10 之值的整數。

【1608】在一具體實施例中，來自類別 XI 之 p38 激酶抑制劑係選自下述：

【1609】4-氯-2-甲基氫硫基-6-苯基胺基-嘧啶-5-甲醛；

【1610】4-氯-6-(2,6-二氟-苯基胺基)-2-甲基氫硫基-嘧啶-5-甲醛；

【1611】4-氯-6-(2-氯-苯基胺基)-2-甲基氫硫基-嘧啶-5-甲醛；

【1612】4-氯-6-(2-氟-苯基胺基)-2-甲基氫硫基-嘧啶-5-甲醛；

【1613】4-氯-6-(1-乙基-丙基胺基)-2-甲基氫硫基-嘧啶-5-甲醛；

【1614】4-氯-6-異丙基胺基-2-甲基氫硫基-嘧啶-5-甲醛；

【1615】4-氯-6-環丙基胺基-2-甲基氫硫基-嘧啶-5-甲醛；

【1616】4-氯-6-(環丙基甲基-胺基)-2-甲基氫硫基-嘧啶-5-甲醛；

【1617】 2-甲基氫硫基-4-苯基-6-苯基胺基-嘧啶-5-甲  
醛；

【1618】 4-(2-氯苯基)-6-(1-乙基-丙基胺基)-2-甲基氫  
硫基-嘧啶-5-甲醛；

【1619】 4-(2-氯苯基)-6-(2-氯-苯基胺基)-2-甲基氫硫  
基-嘧啶-5-甲醛；

【1620】 4-(2-氟苯基)-6-(2-氯-苯基胺基)-2-甲基氫硫  
基-嘧啶-5-甲醛；

【1621】 4-(2-氟-苯基)-6-異丙基胺基-2-甲基氫硫基-  
嘧啶-5-甲醛；

【1622】 4-氯-2-甲基氫硫基-6-環己基胺基嘧啶-5-甲  
醛；

【1623】 2-甲基氫硫基-4-(2-甲基-4-氟苯基)-6-環己  
基胺基嘧啶-5-甲醛；

【1624】 4-胺基-6-(2-氟-苯基)-2-甲基氫硫基-嘧啶-5-  
甲醛；

【1625】 4-環丙基胺基-6-(2-氟-苯基)-2-甲基氫硫基-  
嘧啶-5-甲醛；

【1626】 4-(環丙基甲基-胺基)-6-(2-氟-苯基)-2-甲基  
氫硫基-嘧啶-5-甲醛；

【1627】 4-(2,6-二氟-苯基胺基)-6-(2-氟-苯基)-2-甲基  
氫硫基-嘧啶-5-甲醛；

【1628】 4-(2-氟苯基)-6-(2-氟-苯基胺基)-2-甲基氫硫  
基-嘧啶-5-甲醛；

【 1629 】 4-第二丁基胺基-6-(2-氟-苯基)-2-甲基氫硫基-嘧啶-5-甲醛；

【 1630 】 4-(4-氟-2-甲基-苯基)-6-異丙基胺基-2-甲基氫硫基-嘧啶-5-甲醛；

【 1631 】 4-環丙基胺基-6-(4-氟-2-甲基-苯基)-2-甲基氫硫基-嘧啶-5-甲醛；

【 1632 】 4-(環丙基甲基-胺基)-6-(4-氟-2-甲基-苯基)-2-甲基氫硫基-嘧啶-5-甲醛；

【 1633 】 4-(4-氟-2-甲基-苯基)-6-(2-氟-苯基胺基)-2-甲基氫硫基-嘧啶-5-甲醛；

【 1634 】 4-第二丁基胺基-6-(4-氟-2-甲基-苯基)-2-甲基氫硫基-嘧啶-5-甲醛；

【 1635 】 4-胺基-6-(2-氟-苯基)-2-甲基氫硫基-嘧啶-5-甲醛；

【 1636 】 4-胺基-6-氯-2-甲基氫硫基-嘧啶-5-甲醛；

【 1637 】 4-第二丁基胺基-6-氯-2-甲基氫硫基-嘧啶-5-甲醛；

【 1638 】 4-(2,6-二氟-苯基胺基)-6-(4-氟-2-甲基-苯基)-2-甲基氫硫基-嘧啶-5-甲醛；

【 1639 】 4-(1-乙基丙基胺基)-6-(4-氟-2-甲基-苯基)-2-甲基氫硫基-嘧啶-5-甲醛；

【 1640 】 2-甲基氫硫基-4-(2-甲基-4-氟苯基)-6-環己基胺基嘧啶-5-甲醛；

【 1641 】 4-氯-2-甲基氫硫基-6-環己基胺基嘧啶-5-甲

醛；以及

【1642】8-(2,6-二氟苯基)-2-((1,3-二羥基丙烷-2-基)胺基)-4-(4-氟-2-甲基苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(「Dilmapimod」)，式XI'。

【1643】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑為8-(2,6-二氟苯基)-2-((1,3-二羥基丙烷-2-基)胺基)-4-(4-氟-2-甲基苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(「Dilmapimod」)，式XI'。

#### 類別XI定義

【1644】如本文所使用，「任選地經取代」除非特別定義，否則應指此基團為鹵素，諸如氟、氯、溴或碘；羥基；經羥基取代之 $C_{1-10}$ 烷基； $C_{1-10}$ 烷氧基，諸如甲氧基或乙氧基；鹵經取代之 $C_{1-10}$ 烷氧基； $S(O)_m$ 烷基，諸如甲基硫基、甲基亞磺醯基或甲基磺醯基； $-C(O)$ ； $NR_4'R_{14}'$ ，其中， $R_4'$ 與 $R_{14}'$ 各獨立地為氫或 $C_{1-4}$ 烷基，諸如胺基或單或二經取代之 $C_{1-4}$ 烷基或其中， $R_4'R_{14}'$ 可以與其所接附到的氮一起環化形成5至7員環，其任選地包含選自O/N/S之額外雜原子； $C_{1-10}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 環烷基、或 $C_{3-7}$ 環烷基 $C_{1-10}$ 烷基，諸如甲基、乙基、丙基、異丙基、第三丁基等、或環丙基甲基；鹵經取代之 $C_{1-10}$ 烷基，諸如 $CF_2CF_2H$ 、或 $CF_3$ ；任選地經取代之芳基，諸如苯基、或任選地經取代之芳基烷基，諸如苄基或苯乙基，其中，包含部分之這些芳基亦可經鹵素；羥基；羥基經取代之烷基； $C_{1-10}$ 烷氧

基； $S(O)_m$ 烷基；胺基、單&二-經取代之 $C_{1-4}$ 烷基胺基，諸如在 $NR_4R_{14}$ 基團； $C_{1-4}$ 烷基、或 $CF_3$ 取代1至2次。

【1645】合適的醫藥上可接受鹽為發明所屬技術領域中具有通常知識者熟知並且包括無機酸和有機酸，如鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、乙酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、乳酸、草酸、琥珀酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、苯甲酸、水楊酸、苯基乙酸和苦杏仁酸的鹼性鹽。

【1646】另外，式(XI)之化合物之醫藥上可接受鹽也可以用醫藥上可接受的陽離子形成，例如，如果取代基基團包括羧基部分。合適的醫藥上可接受的陽離子是發明所屬技術領域中具有通常知識者熟知的並且包括鹼性，鹼土金屬，銨和四級銨陽離子。

【1647】術語「鹵」或「鹵素」本文用於指鹵素，氯、氟、溴及碘。

【1648】術語「 $C_{1-10}$ 烷基」或「烷基」或「烷基1-10」本文用於指1至10個碳原子之直鏈與支鏈基二者，除非鍊長有限制，否則包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基等。

【1649】術語「環烷基」本文用於指環狀基，較佳地為3至8個碳，包括但不限於環丙基、環戊基、環己基等。

【1650】術語「環烯基」本文用於指環狀基，較佳地為5至8個碳，其具有至少一鍵，包括但不限於環戊烯基、

環己烯基等。

【1651】術語「烯基」於所有出現本文用於指2至10個碳原子之直鏈或支鏈基，除非鍊長限於此，包括，但不限於乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基等。

【1652】術語「芳基」本文用於指苯基及萘基。

【1653】術語「雜芳基」(獨立或任意組合，諸如「雜芳基氧基」、或「雜芳基烷基」)本文用於指5至10員芳香族環系統，其中一或多個環包含選自下述所組成之群組之一或多個雜原子：N、O或S，諸如，但不限於吡咯、吡啶、咪唑、呋喃、哌喃、噻吩、喹啉、異喹啉、喹啉基、吡啶、嘧啶、嗒吡、吡吡、尿嘧啶、嘔二啶、嘔啶、異嘔啶、嘔噻二啶、噻啶、異噻啶、噻二啶、四啶、三啶、吡啶、咪啶、或苯并咪啶。

【1654】術語「雜環」(獨立或任意組合，諸如「雜環基烷基」)本文用於指飽和或部分不飽和之4至10員環系統，其中一或多個環包含選自下述所組成之群組之一或多個雜原子：N、O、S、或 $S(O)_m$ ，以及 $m$ 為0或具有1或2之值的整數；諸如，但不限於如上述所定義之雜芳基部分的飽和或部分飽和變體，諸如四氫吡咯、四氫哌喃、四氫咪唑、四氫噻吩(包括硫部分之氧化變體)、吡咯啶、哌啶、哌吡、咪啶、硫代咪啶(包括硫部分之氧化變體)、或咪啶啶。

【1655】術語「芳烷基」或「雜芳基烷基」或「雜環

烷基」本文用於指接附到除非另有說明，否則如本文所定義之芳基、雜芳基或雜環部分的如上述所定義之C1-4烷基。

【1656】術語「亞磺醯基」本文用於指對應硫化物之氧化物S(O)，術語「硫基」係指硫化物，以及術語「磺醯基」係指完全氧化之S(O)<sub>2</sub>部分。

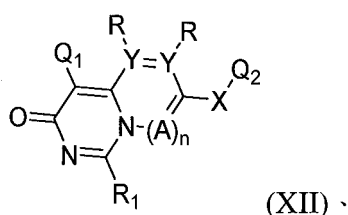
【1657】術語「芳醯基」本文用於指C(O)Ar，其中，Ar為苯基、萘基、或芳基烷基衍生物，諸如上述定義者，此基團包括但不限於苄基及苯乙基。

【1658】術語「烷醯基」本文用於指C(O)C<sub>1-10</sub>烷基，其中，烷基為如上述定義。

#### 類別XII描述

【1659】類別XII之化合物可根據US 6,147,080之揭露製備，其整體以引用方式併入本文。

【1660】類別XII以式XII之化合物為特徵：



或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽，  
其中：

Q<sub>1</sub>與Q<sub>2</sub>之各者係獨立地選自苯基及具有1個氮雜原子的5至6員雜芳基環系統；

$Q_1$  為經獨立地選自下述的 1 至 4 個取代基取代：鹵；  
 $C_1-C_3$  烷基；

經  $-NR'_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CO_2R'$ 、或  $-CONR'_2$  取代之  $C_1-C_3$  烷基；  
 $-O-(C_1-C_3)$ -烷基；

經  $-NR'_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CO_2R'$ 、或  $-CONR'_2$  取代之  $-O-(C_1-C_3)$ -烷基；  
 $-NR'_2$ ； $-OCF_3$ ； $-CF_3$ ； $-NO_2$ ； $-CO_2R'$ ； $-CONR'$ ；  
 $-SR'$ ； $-S(O_2)N(R')_2$ ； $-SCF_3$ ；或  $-CN$ ；以及

$Q_2$  任選地經獨立地選自下述的最多 4 個取代基取代：  
 鹵； $C_1-C_3$  直鏈或分支烷基；經  $-NR'$ 、 $-NR'_2$ 、 $-OR'$ 、  
 $-CO_2R'$ 、或  $-CONR'_2$  取代之  $C_1-C_3$  直鏈或分支烷基；  
 $-O-(C_1-C_3)$ -烷基；經  $-NR'$ 、 $-NR'_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CO_2R'$ 、或  
 $-CONR'_2$  取代之  $-O-(C_1-C_3)$ -烷基； $-NR'_2$ ； $-OCF_3$ ； $-CF_3$ ；  
 $-NO_2$ ； $-CO_2R'$ ； $-CONR'$ ； $-SR'$ ； $-S(O_2)N(R')_2$ ； $-SCF_3$ ；或  
 $-CN$ ；

其中， $R'$  係選自氫、 $(C_1-C_3)$ -烷基或  $(C_2-C_3)$ -烯基或炔基；以及

$X$  係選自  $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、  
 $-N(R)-$ 、或  $-C(R)_2-$ ；

各  $R$  獨立地選自氫或  $(C_1-C_3)$  烷基；

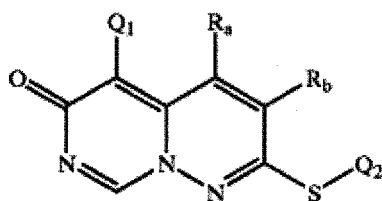
$Y$  為  $C$ ；

$A$  為  $CR'$ ；

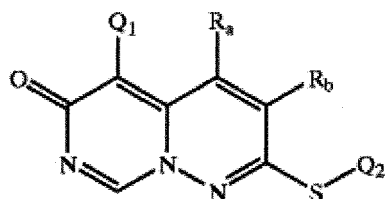
$n$  為 1；以及

$R_1$  係選自氫、 $(C_1-C_3)$ -烷基、 $-OH$ 、或  $-O-(C_1-C_3)$ -烷基。

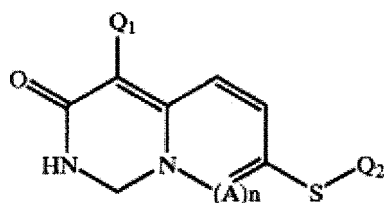
【1661】於一具體實施例中，來自類別 XII 之 p38 激酶抑制劑係選自下述：



化合物 #	Q <sub>1</sub>	Q <sub>2</sub>	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>
2	4- 氟苯基	苯基	氫	氫
3	2,4- 二氯苯基	苯基	氫	氫
5	2,4- 二氯苯基	4- 甲基苯基	氫	氫
6	2,6- 二氯苯基	苯基	氫	氫
7	2- 氯苯基	苯基	氫	氫
8	2- 甲基苯基	苯基	氫	氫
9	3,4- 二氯苯基	苯基	氫	氫
10	4- 甲氧基苯基	苯基	氫	氫
11	2- 甲氧基苯基	苯基	氫	氫
12	2,6- 二氯苯基	4- 氟苯基	氫	氫
13	2,6- 二氯苯基	苯基	甲基	甲基
14	2,6- 二氯苯基	4- 甲基苯基	氫	氫
15	2,6- 二氯苯基	3- 甲基苯基	氫	氫
16	2,6- 二氯苯基	3,4- 二氯苯基	氫	氫
17	2,6- 二氯苯基	苯基	氫	氫
18	2,6- 二氯苯基	2- 異丙基苯基	氫	氫
19	2,6- 二氯苯基	3,4- 二甲基苯基	氫	氫
20	2,6- 二氯苯基	2- 乙基苯基	氫	氫
21	2,6- 二氯苯基	3- 氟苯基	氫	氫
22	2- 氟 -6- 三氟甲基苯基	苯基	氫	氫



化合物 #	Q <sub>1</sub>	Q <sub>2</sub>	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>
23	2,6-二氯苯基	2-甲基苯基	氫	氫
24	2,6-二氯苯基	3-氯-4-氟苯基	氫	氫
25	2,6-二氯苯基	3-氯苯基	氫	氫
26	2,6-二氯苯基	2-甲氧甲醯基苯基	氫	氫
27	2,6-二氯苯基	2-羧基苯基	氫	氫
28	2,6-二氯苯基	2-甲基-4-氯苯基	氫	氫
29	2,6-二氯苯基	2-溴苯基	氫	氫
30	2,6-二氯苯基	2-吡啶基	氫	氫
31	2,6-二氯苯基	2-亞甲基羥基苯基	氫	氫



化合物 #	Q <sub>1</sub>	Q <sub>2</sub>	A	n
101	2,6-二氯苯基	2-甲氧甲醯基苯基	氫	1
102	2,6-二氯苯基	2-甲基苯基	氫	1
103	2,6-二氯苯基	4-氟苯基	氫	1
104	2,6-二氯苯基	2-羧基苯基	氫	1
105	2,6-二氯苯基	2-羧醯胺基苯基	氫	1
106	2,6-二氯苯基	2-甲基-4-二氯苯基	氫	1
107	2,6-二氯苯基	2-吡啶基	氫	1
108	2,6-二氯苯基	2-亞甲基羥基苯基	氫	1
109	2,6-二氯苯基	2-溴苯基	氫	1
110	2,6-二氯苯基	苯基	碳	1

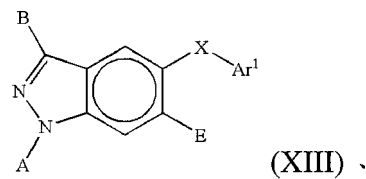
及 5-(2,6-二氯苯基)-2-((2,4-二氟苯基)硫基)-6H-嘓啶并 [1,6-b] 嗒吡-6-酮 (「納非嗎莫德 (Neflamapimod)」), 式 XII'。

【1662】在一具體實施例中，p38 激酶抑制劑為 5-(2,6-二氯苯基)-2-((2,4-二氟苯基)硫基)-6H-嘓啶并 [1,6-b] 嗒吡-6-酮 (「納非嗎莫德 (Neflamapimod)」), 式 XII'。

## 類別 XIII 描述

【1663】類別 XIII 之化合物可根據之 US 7,521,447 揭露製備，其整體以引用方式併入本文。

【1664】類別 XIII 以式 XIII 之化合物為特徵：



或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

$Ar^1$  為芳基或雜芳基，其各者可經取代或未經取代；

A 為 -H、-OH、胺保護基團、 $-Z_n-NR^2R^3$ 、

$-Z_n-NR^2(C=O)R^2$ 、 $-Z_n-SO_2R^2$ 、 $-Z_n-SOR^2$ 、 $-Z_n-SR^2$ 、

$-Z_n-OR^2$ 、 $-Z_n-(C=O)R^2$ 、 $-Z_n-(C=O)OR^2$ 、

$-Z_n-O-(C=O)R^2$ 、烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、

$-Z_n$ -環烷基、 $-Z_n$ -雜環烷基、或  $-Z_n-Ar^1$ ，其中，該烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、 $-Z_n$ -環烷基、 $-Z_n$ -雜環烷基、或

$-Z_n-Ar^1$  可經取代或未經取代；

Z 為 1 至 4 個碳的伸烷基，或各為 2 至 4 個碳的伸烯基或伸炔基，其中、該伸烷基、伸烯基、或伸炔基可經取代或未經取代；

$R^2$ 與 $R^3$ 獨立地為-H、-OH、胺保護基團、醇保護基、酸保護基、硫保護基、烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、 $-Z_n$ -環烷基、 $-Z_n$ -雜環烷基、或 $-Z_n$ -Ar<sup>1</sup>，

其中，該烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、 $-Z_n$ -環烷基、 $-Z_n$ -雜環烷基、或 $Z_n$ -Ar<sup>1</sup>可經取代或未經取代、或

$R^2$ 及 $R^3$ 與N一起形成在該環中1或多個雜原子之飽和或部分不飽和雜環，其中，該雜環可經取代或未經取代且其中，該雜環可稠合成芳香族環；

B為-H、-NH<sub>2</sub>、或經取代或未經取代之甲基；

E為 $-Z_n$ -NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、 $-Z_n$ -(C=O)R<sup>4</sup>、 $-Z_n$ -(C=O)R<sup>5</sup>、 $-Z_n$ -NR<sup>5</sup>(C=O)R<sup>5</sup>、 $-Z_n$ -O(C=O)R<sup>5</sup>、 $-Z_n$ -OR<sup>5</sup>、 $-Z_n$ -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、 $-Z_n$ -SOR<sup>5</sup>、 $-Z_n$ -SR<sup>5</sup>、或 $-Z_n$ -NH(C=O)NHR<sup>5</sup>；

$R^4$ 為-NH(CHR<sup>6</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sup>5</sup>，其中，m為1至4的整數，或-NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>；

$R^5$ 為-H、-OH、胺保護基團、醇保護基、酸保護基、硫保護基、烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、 $-Z_n$ -環烷基、 $-Z_n$ -雜環烷基、或 $-Z_n$ -Ar<sup>1</sup>、

其中，該烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、 $-Z_n$ -環烷基、 $-Z_n$ -雜環烷基、或 $-Z_n$ -Ar<sup>1</sup>可經取代或未經取代；

$R^6$ 為天然胺基酸側鏈、 $-Z_n$ -NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、 $Z_n$ -OR<sup>5</sup>、

$Z_n-SO_2R^5$ 、 $Z_n-SOR^5$ 、或  $Z_n-SR^5$ ；以及

n 為 0 或 1。

【1665】在一具體實施例中，來自類別 XIII 之 p38 激酶抑制劑係選自下述：

【1666】5-(4-氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧酸(2-二甲基胺基乙基)胺；

【1667】N-(2-(二甲基胺基)乙基)-N-((5-(4-氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-基)甲基)甲烷磺醯胺；

【1668】N-(2-(二甲基胺基)乙基)-N-((5-(4-氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-基)甲基)乙醯胺

【1669】[5-(4-氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-基]咪啉-4-基-甲酮；

【1670】[5-(4-氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-基]-(4-甲基哌啶-1-基)甲酮；

【1671】5-(4-氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧酸(1-苄基哌啶-4-基)醯胺；

【1672】5-(4-氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧酸甲基-(1-甲基哌啶-4-基)醯胺；

【1673】3-{[5-(4-氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧基]-胺基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁基酯

【1674】(S)-5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧酸(1-胺甲醯基-3-二甲基胺基丙基)醯胺

【1675】(S)-甲基 2-(5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧醯胺基)-4-(二甲基胺基)丁酸酯；

【 1676 】 (S)-5-(2,4-二氟苯氧基)-N-(4-(二甲基胺基)-1-羥基丁-2-基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-甲醯胺；

【 1677 】 (S)-5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧酸(1-羥基甲基-3-異丙基胺基丙基)醯胺；

【 1678 】 (S)-5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧酸 (3-二甲基胺基-1-二甲基胺甲醯基丙基)醯胺；

【 1679 】 (S)-5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧酸(3-二甲基胺基-1-甲基胺甲醯基丙基)醯胺；

【 1680 】 5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧酸；

【 1681 】 {3-[5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-基氧基]-丙基}二甲基胺；

【 1682 】 5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-6-(哌啶-4-基甲氧基)-1H-吡啶；

【 1683 】 5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-6-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-1H-吡啶；

【 1684 】 5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-6-(咪啉-2-基甲氧基)-1H-吡啶；

【 1685 】 1-[5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-基氧基]-3-吡咯啶-1-基-丙-2-醇；

【 1686 】 {3-[5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-基氧基]-丙基}二甲基胺；

【 1687 】 5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-6-(哌啶-4-基甲氧基)-1H-吡啶；

【 1688 】 5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-6-(咪啉-2-基甲氧基)-1H-吡啶； N'-[5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-基]-N,N-二甲基丙烷-1,3-二胺；

【 1689 】 [5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-基]-哌啶-4-基-胺；

【 1690 】 [5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-基]-哌啶-3-基甲基胺；

【 1691 】 (S)-2- {[5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羰基]-胺基}-4-二甲基胺基丁酸；

【 1692 】 (S)-5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧酸(1-羥基甲基-3-哌啶-1-基丙基)醯胺；

【 1693 】 (S)-5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧酸[1-(2-二甲基胺基乙基)-2-羥基-2-甲基丙基]醯胺；

【 1694 】 (S)-5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧酸{1-羥基甲基-3-[(2-甲氧基乙基)甲基胺基]丙基}醯胺；

【 1695 】 (S)-5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-羧酸[3-二甲基胺基-1-(2-羥基乙基胺甲醯基)丙基]醯胺；以及

【 1696 】 (5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-基)((2-(二甲基胺基)乙基)-12-氮雜 neyl)甲酮(「ARRY-797」)，式 XIII'。

【 1697 】 在一具體實施例中， p38 激酶抑制劑為 (5-(2,4-二氟苯氧基)-1-異丁基-1H-吡啶-6-基)((2-(二甲基胺

基)乙基)-12-氮雜環己烷基(azaneyl)甲酮(「ARRY-797」)，式XIII'。

### 類別XIII定義

【1698】術語「烷基」如本文所用係指1至12個碳原子之飽和直鏈或支鏈單價烴基，其中，烷基可任選地獨立地經下述一或多個取代基取代。烷基之例子包括，但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、第三戊基、己基、異己基等。

【1699】「伸烷基」意指1至12個碳原子之直鏈或分支飽和二價烴基，例如，亞甲基、伸乙基、伸丙基、2-甲基伸丙基、伸戊基等。

【1700】術語「烯基」係指包含至少一雙鍵的2至12個碳原子之直鏈或支鏈單價烴基，例如，乙烯基、丙烯基等，其中，烯基可任選地獨立地經本文所述之一或多個取代基取代，以及包括具有「順式」及「反式」定向、或者，「E」及「Z」定向之基。

【1701】術語「伸烯基」係指包含至少一雙鍵的2至12個碳之直鏈或分支二價烴基，其中，伸烯基可任選地獨立地經本文所述之一或多個取代基取代。例子包括，但不限於伸乙烯基、伸丙烯基等。

【1702】術語「炔基」係指包含至少一三鍵的2至12個碳原子之直鏈或分支單價烴基。例子包括，但不限於乙

炔基、丙炔基等，其中，炔基可任選地獨立地經本文所述之一或多個取代基取代。

【1703】術語「伸炔基」係指包含至少一三鍵的2至12個碳之直鏈或分支二價烴基，其中，伸炔基可任選地獨立地經本文所述之一或多個取代基取代。

【1704】術語「烯丙基」係指具有式  $RC=CHCHR$  之基，其中，R為烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、或任何如本文定義之取代基，其中，烯丙基可任選地獨立地經本文所述之一或多個取代基取代。

【1705】術語「環烷基」係指具有3至12個碳原子之飽和或部分不飽和環狀烴基，其中，環烷基可任選地獨立地經本文所述之一或多個取代基取代。術語「環烷基」進一步包括雙環及三環環烷基結構，其中，雙環及三環結構可包括稠合到飽和或部分不飽和環烷基或雜環烷基環或芳基或雜芳基環之飽和或部分不飽和環烷基。環烷基之例子包括，但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基等。

【1706】術語「雜烷基」係指1至12個碳原子的飽和直鏈或支鏈單價烴基，其中，碳原子至少一者經選自N、O、或S之雜原子替換，以及其中，基可為碳基或雜原子基(即，雜原子可在基中間或尾端出現)。雜烷基可任選地獨立地經本文所述之一或多個取代基取代。術語「雜烷基」涵蓋烷氧基及雜烷氧基。

【1707】術語「雜環烷基」係指3至8個環原子的飽和

或部分不飽和環狀基，其中至少一環原子為選自氮、氧及硫之雜原子，其餘環原子為C，其中一或多個環原子可任選地獨立地經下述一或多個取代基取代且其中，雜環烷基環可為飽和或部分不飽和。基可為碳基或雜原子基。「雜環烷基」亦包括其中雜環基與芳香族或雜芳香族環稠合的基。雜環烷基環之例子包括，但不限於吡咯啉、哌啉，哌啶、四氫哌喃基、咪啉、硫代咪啉、高哌啶、酞醯亞胺、以及其衍生物。

**【1708】**術語「雜烯基」係指包含至少一雙鍵的2至12個碳原子之直鏈或支鏈單價烴基，例如，乙烯基、丙烯基等，其中，碳原子至少一者經選自N、O、或S之雜原子替換，以及其中，基可為碳基或雜原子基(即，雜原子可在基中間或尾端出現)。雜烯基可任選地獨立地經本文所述之一或多個取代基取代，以及包括具有「順式」及「反式」定向，或者，「E」及「Z」定向之基。

**【1709】**術語「雜炔基」係指包含至少一三鍵的2至12個碳原子之直鏈或分支單價烴基。例子包括，但不限於，乙炔基、丙炔基等，其中，碳原子至少一者經選自N、O、或S之雜原子替換，以及其中，基可為碳基或雜原子基(即，雜原子可在基中間或尾端出現)。雜炔基可任選地獨立地經本文所述之一或多個取代基取代。

**【1710】**術語「雜烯丙基」係指具有式 $RC=CHCHR$ 之基，其中，R為烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、或如本文定義之任何取代基，其中，碳原

子之至少一者經選自 N、O、或 S 之雜原子替換，以及其中，基可為碳基或雜原子基(即，雜原子可在基中間或尾端出現)。雜烯丙基可任選地獨立地經本文所述之一或多個取代基取代。

**【1711】**「芳基」意指 6 至 10 個環原子之單價芳香族烴單環基或多環芳香族烴，任選地獨立地經本文所述之一或多個取代基取代。更特定地，術語芳基包括，但不限於苯基、1-萘基、2-萘基、以及其衍生物。

**【1712】**「雜芳基」意指 5 至 10 個環原子之單價單環芳香族基或多環芳香族基，包含一或多個選自 N、O、或 S 之環雜原子，其餘環原子為 C。芳香族基為任選地獨立地經本文所述之一或多個取代基取代。例子包括，但不限於呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、吡唑基、嘧啶基、咪唑基、吡嗪基、吡啶基、吡啶基、噻吩-2-基、喹啉基、苯并呋喃基、噻唑基、以及其衍生物。

**【1713】**術語「鹵」表示氟、氯、溴或碘。

**【1714】**「胺基保護基團」係指在合成程序中意於保護氮原子免於非所欲反應之該些有機基團且包括，但不限於苄基、苄氧基羰基(CBZ)、第三丁氧基羰基(Boc)、三氟乙醯基等。

**【1715】**「醇保護基團」係指在合成程序中意於保護醇基團或取代基免於非所欲反應之該些有機基團且包括，但不限於(三甲基矽基)乙氧基甲基(SEM)、第三丁基、甲氧基甲基(MOM)、等。

【1716】「硫保護基團」係指在合成程序中意於保護硫基團或取代基免於非所欲反應之該些有機基團且包括，但不限於苄基、(三甲基矽基)乙氧基甲基(SEM)、第三丁基、三苯甲基等。

【1717】「酸保護基團」係指在合成程序中意於保護酸基團或取代基免於非所欲反應之該些有機基團且包括，但不限於苄基、(三甲基矽基)乙氧基甲基(SEM)、甲基乙基及第三丁基酯等。

【1718】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑可選自下述：2-(4-氯苯基)-4-(氟苯基)-5-吡啶-4-基-1,2-二氫吡唑-3-酮、RWJ-67657、RDP-58、Scios-469(talmapimod)、SB-210313、SB-220025、SB-238039、HEP-689、SB-203580、SB-239063、SB-239065、SB-242235、VX-702 and VX-745、AMG-548、BIRB-796(多拉莫德(Doramapimod))、RO 4402257(帕嗎莫德(Pamapimod))、FR-167653、SB-681323(Dilmapimod)、SB-281832、SC-040、SC-XX906、CP-64131、CNI-1493、RPR-200765A、Ro-320-1195、AIK-3、AKP-001、LL Z1640-2、ARRY-614、ARRY-797、AS-1940477、AVE-9940、AZD-7624、BCT-197、BIRB-1017BS、BMS-582949、CAY10571、CBS-3595、CCT-196969、CCT-241161、CDP-146、CGH 2466、CHR-3620、乙二磺酸氯美噻唑(Chlormethiazole edisylate)、以及CM PD-1。

【1719】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑為選自下述：多拉莫德(Doramapimod)、EO 1428、FY-101C、FX-

005、GSK-610677 HE-3286、HSB-13、JX 401、KC-706、KC-706(ITX-5061)、LEO-15520、LEO-1606、洛嗎莫德(Losmapimod)、LP-590、LY-30007113、LY2228820、M L 3403、OX-27-NO、NP-202、皮美替尼(pexmetinib)、PF-03715455、PH-797804、PS-540446、那力替尼(ralimetinib)、瑞格非尼(regorafenib)、RO-3201195、RWJ 67657、RWJ-67657、SB 202190、SB 203580、SB 203580 鹽酸鹽、SB202190、SB202190 鹽酸鹽、SB-681323、SB-856553、SC-80036、SCD-282、SCIO-323、SCIO-469、SD-06、塞嗎莫德(semapimod)、SKF 86002、SX Oil、SYD-003、TA-5493、TAK 715、TOP-1210、TOP-1630、UR-13870、UR-13870、VGX-1027.27、8-(2,6-二氟苯基)-2-(1,3-二羥基丙烷-2-基胺基)-4-(4-氟-2-甲基苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(迪嗎莫德(Dilmapimod))、及GSK-610677。

【1720】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑為選自下述：6-[5-(環丙基胺甲醯基)-3-氟-2-甲基苯基]-N-(2,2-二甲基丙基)吡啶-3-甲醯胺(洛嗎莫德(Losmapimod))、5-[(2-氯-6-氟苯基)乙醯基胺基]-3-(4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)異喹啉(AKP-001)、KC-706、(1-[5-第三丁基-2-(3-氯-4-羥基苯基)吡啶-3-yl]-3-[[2-[[3-[2-(2-羥基乙基氫硫基)苯基]-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-yl]氫硫基]苯基]甲基]脲)(PF-03715455)、(3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苯基)甲氧基]-6-甲基-2-側氧基吡啶-1-基]-N,4-二甲基苄醯胺)(PH-797804)、RV-7031.29、2-甲氧基-1-{4-[(4-{3-[5-(第三丁

基)-2-(對甲苯基)-2H-吡啶-3-基脲基}-1、AMG-548、BIRB-796(多拉莫德(Doramapimod))、RO 4402257(帕嗎莫德(Pamapimod))、FR-167653 SB-681323(迪嗎莫德(Dilmapimod))、SB-281832、SC-040，以及SC-XX906、CP-64131、CNI-1493、RPR-200765A、Ro-320-1195、AIK-3、AKP-001、LL Z1640-2、ARRY-614、ARRY-797、AS-1940477、AVE-9940、AZD-7624、BCT-197、BIRB-1017BS、BMS-582949、CAY10571、CBS-3595、CCT-196969、CCT-241161、CDP-146、CGH 2466、CHR-3620、乙二磺酸氯美噻啉(Chlormethiazole edisylate)、以及CM PD-1。

【1721】在一具體實施例中，p38激酶抑制劑為選自下述：多拉莫德(Doramapimod)、EO 1428、FY-101C、FX-005、GSK-610677 HE-3286、HSB-13、JX 401、KC-706、KC-706(ITX-5061)、LEO-15520、LEO-1606、洛嗎莫德(Losmapimod)、LP-590、LY-30007113、LY2228820、M L 3403、OX-27-NO、NP-202、皮美替尼(pexmetinib)、PF-03715455、PH-797804、PS-540446、那力替尼(ralimetinib)、瑞格非尼(regorafenib)、RO-3201195、RWJ 67657、RWJ-67657,SB 202190、SB 203580、SB 203580 鹽酸鹽、SB202190、SB202190 鹽酸鹽、SB-681323、SB-856553、SC-80036、SCD-282、SCIO-323、SCIO-469、SD-06、塞嗎莫德(semapimod)、SKF 86002、SX Oil、SYD-003、TA-5493、TAK 715、TOP-1210、TOP-1630、UR-13870、UR-13870，以

及 VGX-1027、SB 203580、SB 203580 鹽酸鹽、SB681323 (迪嗎莫德(Dilmapimod))、及 LY2228820 二甲磺酸。

【1722】在一具體實施例中，p38 激酶抑制劑為選自下述：BIRB 796(多拉莫德(Doramapimod))、BMS-582949、帕嗎莫德(Pamapimod)、GW856553、ARRY-797AL 8697、AMG 548、CMPD-1、EO 1428、JX 401、RWJ 67657、TA 01、TA 02、VX 745、DBM 1285 二鹽酸鹽、ML 3403、SB 202190、SB 239063、SB 706504、SCIO 469 鹽酸鹽、SKF 86002 二鹽酸鹽、SX Oil、TAK 715、VX 702、以及 PH797804。

【1723】在數個具體實施例中，提供一種治療對 p38 激酶抑制有反應的失調之方法。方法可包括投予到有其需要之個體有效量之 p38 劑、或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。方法包括治療與 DUX4 基因表現相關的失調，其中，以 p38 劑抑制 p38 激酶可減少個體細胞中 DUX4 表現量及/或一或多個下游基因之表現。

【1724】在一些具體實施例中，p38 劑可選自本文所述之 p38 激酶抑制劑任一，及/或選自於優先權申請案申請之時(即 2017 年 10 月 5 日)可獲得的下述專利案及公開案、或對應美國專利案及公開案之任一中所述之化合物：

WO 2016066687	WO 2007147103	WO 2005073232	WO 2004010995
WO 2015004089	WO 2007144390	WO 2005073219	WO 2003093248
WO 2014014706	WO 2007147109	WO 2005073217	WO 2003088972
WO 2013106643	WO 2007059500	WO 2005073189	WO 2003087394
AR 59008	WO 2006134382	WO 2005014550	WO 2003068747
WO 2009074518	WO 2006127678	WO 2004089876	WO 2003057197
WO 2009074519	WO 2006110173	WO 2004089875	WO 2003033483
WO 2008071665	WO 2006104889	WO 2004089874	WO 2003033482
WO 2008071664	WO 2006104915	WO 2004073628	WO 2003033482
WO 2007147104	US 20060217401	WO 2004021979	WO 2003032987

WO 2003032986	WO 2002076396	WO 2001037837	WO 9857966
WO 2003032980	WO 2002060869	US 6218537	WO 9856377
WO 2003032972	WO 2002059083	WO 2001019322	WO 9828292
WO 2003032971	WO 2002032862	WO 2000025791	WO 9807425
WO 2003032970	US 6369068 B1	WO 2000019824	US 5716955
WO 2002090360	WO 2002016359	WO 2000010563	WO 9735856
WO 2002076985	WO 2001064679	WO 9961437 A1	WO 9735855

WO 2002076984	WO 2001038314	WO 9921859 A1	WO 9734137
WO 2002076954	WO 2001038313	WO 9901136 A1	WO 9733883
WO 2002076463	WO 2001038312	WO 9901130 A1	WO 9732583

WO 9725048	WO 2000017175	WO 2008049842	US 20040033222
WO 9725047	WO 9964400	WO 2006067165	WO 2004004725
WO 9725046	WO 9958502	WO 2006067175	WO 2003087096
WO 9640143	WO 9942592	WO 2006067168	WO 2003084539
WO 9621452	WO 9900357	WO 2006015775	WO 2003084503
WO 2004029040	WO 9900357	WO 2005018624	WO 2003064419
WO 2003048340	WO 9900357	DE 10255040	WO 2003064418
WO 2002100405	WO 2010089391	WO 2004024699	WO 2003064417
WO 2002092087	WO 2009103336	WO 2004014870	WO 2003049742
US 6147080	WO 2008098096	WO 2004014387	WO 2016142310

WO 2015191996	WO 2007023114	US 20040209904	WO 2001029042
WO 2015191986	WO 2007023115	US 20040209903	WO 2001029041
WO 2015091889	WO 2007023110	US 20040097493	WO 2001021591
WO 2014083026	WO 2007023105	WO 2004014907	WO 9957101
WO 2013174780	WO 2006063856	WO 2003082871	WO 9920624
WO 2012074933	WO 2006048266	WO 2003074530	WO 2008024391
WO 2011050192	WO 2005085248	WO 2003020715	WO 2006055302
US 20080207684	WO 2005085206	WO 2002064594	US 20060079461
US 20080146590	EP 1538201	WO 2002018380	US 20060058296
WO 2007023111	US 20050107408	WO 2002018379	US 20060052390

US 20050288299	WO 2004019873	US 6340685	US 8497269
WO 2005065691	WO 2004010929	WO 2001064676	WO 2010083246

WO 2005033072	WO 2003097615	WO 2000071535	US 7759337
WO 2005032481	US 6589954	WO 2000059904	WO 2010042649
WO 2005032551	US 6476031	WO 2000012497	WO 2010042646
US 6867209	US 6448257	WO 9961426	WO 2010025202
WO 2004053107	US 20020115671	US 8772481	WO 2010025201
WO 2004032874	WO 2002046158	US 8420649	WO 2009117156
WO 2004022712	WO 2002044168	US 8367671	WO 2009078992
WO 2004022712	WO 2002042292	US 8314131	WO 2009038784

WO 2009011871	WO 2006044860	WO 2009034432	US 20060111416
WO 2009011880	WO 2006039718	WO 2008135819	WO 2006051373
WO 2008136948	US 20030236193	WO 2008041095	WO 2006051375
WO 2008137176	US 20170073343	WO 2007107828	US 20060035922
WO 2008045393	WO 2014181213	WO 2007091176	WO 2005090288
WO 2008011032	WO 2011083387	WO 2007091152	EP 1577292
WO 2007124181	WO 2010007552	WO 2007072163	EP 1577291
WO 2007084391	WO 2010007561	WO 2007052124	EP 1574501
WO 2007024754	WO 2010004517	WO 2007045989	WO 2005060967
WO 2006094187	WO 2009069032	WO 2007034325	WO 2005009966

WO 2005009965	WO 2004020440	WO 2007075896	WO 2004014900
US 20050026952	WO 2004020438	WO 2007056016	WO 2002094833
US 20050020626	WO 2003032894	WO 2012074761	WO 2008001929
US 20050020587	EP 1247810	WO 2007053394	WO 2008001930
WO 2004108675	WO 2002072579	WO 2007053346	WO 2006070927
WO 2004072072	WO 2002072576	WO 2006009741	US 8202899
US 20040157877	WO 2004100946	EP 1609789	US 8044083
US 20040092547	WO 2008089034	WO 2005080380	WO 2009015000
US 20040087615	WO 2008021388	WO 2005075478	WO 2007126871

US 20040077682	WO 2007146712	WO 2004026871	WO 2007089646
----------------	---------------	---------------	---------------

WO 2006122230	WO 2009015169	US 20050176965	US 20040157846
US 20040192653	US 7473784	WO 2005042537	US 20040067996
US 20040176325	US 20080275052	US 20050043306	US 20030229081
US 20110166154	WO 2008079857	WO 2005012875	WO 2003099820
WO 2012031057	WO 2007103839	US 20040242602	WO 2003099206
WO 2010120963	WO 2007016392	WO 2004099156	WO 2003091229
WO 2009155389	US 20060235020	WO 2004098528	WO 2003090912
WO 2009155388	WO 2006084017	WO 2004098518	WO 2003082208
WO 2009094556	US 20060019928	US 20040209886	WO 2003002544
US 20090041722	WO 2005077945	WO 2004069793	US 20020137747

WO 2002040486	WO 2010129208	WO 2006055404	WO 2005005380
WO 2001047897	WO 2009152072	WO 2006040056	WO 2004100874
US 8846931	WO 2008103276	WO 2006026196	WO 2004041277
US 20120157500	WO 2008048540	US 20050277681	WO 2003103590
US 9051318	WO 2007115670	WO 2005105091	WO 2003092588
US 8003657	WO 2007038444	WO 2005082862	WO 2003077919
US 8513289	WO 2007021710	WO 2005075425	WO 2003059293
WO 2012119690	WO 2007016358	WO 2005058308	WO 2003039534
WO 2012003912	WO 2006060108	WO 2005025572	WO 2003026568
WO 2012000595	WO 2006058023	WO 2005005606	WO 2003000682

WO 2002085405	US 20140296208	WO 2017093208	WO 2013083604
WO 2002058695	WO 2014140582	US 8916708	WO 2013083206
US 20160016934	WO 2014076484	US 8450314	WO 2013083606
US 20150225373	WO 2014033449	US 8557797	WO 2012168359

WO 2016051188	WO 2014033447	WO 2016166239	WO 2011154738
WO 2016051187	WO 2014033448	WO 2016128456	WO 1997025046
WO 2016051186	WO 2014033446	WO 2014195402	WO 1998047892
WO 2015121660	WO 2014027209	WO 2014195400	JP 2009263234
WO 2015121444	WO 2017134053	WO 2014194956	US 2011250197
WO 2015092423	WO 2017108736	US 20140069419	US 2015232449

US 9427439	WO 2000043384	WO 2005058308	WO 2016198698
WO 1998027098	WO 2001004115	WO 2005063715	WO 2004072038
WO 2005091891	WO 2002007772	WO 2005091891	WO 2007103468
WO 2010038428	WO 2003005999	WO 2005110455	WO 2010038428
WO 2012154814	WO 2003015828	WO 2006127678	WO 2010093889
WO 2016007616	WO 2003049742	WO 2013007708	WO 2010093890
WO 2017075013	WO 2003068223	WO 2014155135	WO 2016159301
US 5670527	WO 2003084503	WO 2015006752	WO 2017110093
WO 1996021452	WO 2005009367	WO 2015006753	WO 1999057101
WO 1997035856	WO 2005018624	WO 2016159301	WO 2001021591
WO 2005091891	WO 2007147104	WO 2011119863	WO 2003041644
WO 2006127678	WO 2013086002	WO 2000031063	WO 2004019873
WO 1999001130	US 6096753	WO 2003068747	WO 2004021988
WO 2002064594	WO 2001042189	WO 2006127678	WO 2005032551
WO 2005023201	WO 2002045752	WO 2007144390	WO 2006055302
WO 2000071535	WO 2001026645	WO 2014014706	WO 2007005863
US 2016166587	WO 2002069892	WO 2015004089	WO 2008013823
WO 2002059083	WO 2007016201	WO 2016066687	WO 2008024391
WO 2006127678	WO 2008105808	US 6867209	WO 2016049677
WO 2007059500	WO 2011119848	WO 2000071535	WO 2005018557

WO 2008072079	US 20040192653	WO 2013130573	WO 2005023761
---------------	----------------	---------------	---------------

WO 2014181213	WO 2006122230	WO 2014134313	WO 2007103839
WO 2017110093	WO 2007126871	WO 2005009973	WO 2009158446
WO 2005075478	WO 2008076265	WO 2007096151	WO 2009158450
WO 2013070460	US 2009312331	WO 2013139809	WO 2018148797
WO 2016049677	US 2012108594	WO 2004099156	WO 201800778
WO 2016159301	WO 2003090912	WO 2008079857	WO 2017117182
WO 2006070927	WO 2006020904	WO 2004076450	WO 2010/040843
WO 2008099615	WO 2012031057	US 2010093734	
WO 2006089798	WO 2007089646	US 2011117055	

【1725】以上列出的專利案和公開案整體以引用方式併入本文。

【1726】本揭露提供減少細胞中表現 DUX4-fl mRNA、DUX4多肽、或 DUX4之下游目標基因所編碼之多肽之方法，包括將細胞接觸 p38 劑，導致減少細胞中活性 p38 蛋白質，因而減少表現 DUX4 多肽或 DUX4 之下游目標基因所編碼之多肽。這些方法可使用各種不同類型之 p38 劑實行，以及用於調節細胞中各種不同生物過程，諸如抑制細胞凋亡，以及治療個體與異常 DUX4 表現相關之疾病，諸如 FSHD。於特定具體實施例中，p38 蛋白質為 p38- $\alpha$  及 / 或 p38- $\beta$ 。於特定具體實施例中，p38 蛋白質不為 p38- $\gamma$ 。於某些具體實施例中，p38 劑結合 p38 蛋白質，例如，p38- $\alpha$  或 p38- $\beta$ ，或結合編碼 p38 蛋白質，例如，p38- $\alpha$  或 p38- $\beta$  之多核苷酸、或其反義多核苷酸。

【1727】於本文所揭露之方法任一的某些具體實施例中，細胞為肌肉細胞，任選地為終端分化的肌肉細胞。在一些具體實施例中，與控制組細胞(例如，得自健康個體

的細胞)中 DUX4-fl mRNA、DUX4多肽、或下游目標基因所編碼之多肽的表現量相比，細胞具有 DUX4-fl mRNA、DUX4多肽、或下游目標基因所編碼的多肽增加之表現量。在一些具體實施例中，DUX4-fl mRNA、DUX4多肽、或下游目標基因所編碼的多肽增加之表現量是因為減少抑制細胞中 D4Z4 基因座。於某些具體實施例中，細胞係關於顏面肩胛肱骨型肌肉失養症(FSHD)，例如，其係得自診斷有FSHD之個體或存在於診斷有FSHD之個體。在一些具體實施例中，細胞在染色體4q35之次端粒(subtelomeric)區域中包括一或多個大形附隨體(macrosatellite)D4Z4重複的缺失，任選地其中，細胞在染色體4q35之次端粒(subtelomeric)區域中包括<7個大形附隨體(macrosatellite)D4Z4重複。在一些具體實施例中，細胞包括在含染色體的結構維持彈性鉸鏈結構域1(SMCHD1)基因中之一或多個突變。在一些具體實施例中，細胞包括至少一非缺失之4qA對偶基因。於本文所揭露之方法某些具體實施例中，p38劑抑制p38蛋白質表現或活性、或減少量，其中，活性為任選地激酶活性。

【1728】 在一些具體實施例中，p38劑抑制p38蛋白質表現。於特定具體實施例中，p38劑結合編碼p38蛋白質之多核苷酸、或結合其反義多核苷酸。於特定具體實施例中，p38劑包括或由下述組成：核酸，任選地為DNA、RNA、嚮導RNA(guide RNA)(gRNA)、短髮夾RNA(shRNA)、小干擾RNA(siRNA)、或反義寡核苷酸。

【1729】 在一些具體實施例中，p38劑抑制p38蛋白質

活性。於特定具體實施例中，p38劑結合p38蛋白質。於特定具體實施例中，p38劑包括或由下述組成：多肽，任選地為蛋白質、胜肽、蛋白質擬似物、擬肽物、或其抗體或功能性片段。在一些具體實施例中，p38劑包括小分子，任選地為小有機分子或小無機分子。

【1730】於本文所揭露之方法任一的某些具體實施例中，下游目標基因為RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、KHDC1L、ZSCAN4、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15或ZNF280A。

【1731】在本文所揭露之方法任一的特定具體實施例中，p38蛋白質的表現或活性、或p38蛋白質之量減少至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%、或100%。

【1732】在相關具體實施例中，本揭露提供在有其需要的個體中治療或預防與DUX4-fl mRNA、DUX4蛋白質、或DUX4之下游目標基因所編碼之多肽增加表現相關的疾病或失調之方法，包括提供個體包括p38劑的醫藥組成物，導致個體一或多種組織中活性p38蛋白質量減少，因而減少個體一或多種組織中DUX4-fl mRNA、DUX4蛋白質、或下游目標基因編碼之多肽表現。

【1733】在許多具體實施例中，細胞為肌肉細胞。在一些具體實施例中，細胞為終端分化之肌肉細胞。

【1734】在一些具體實施例中，細胞在含染色體的結

構維持彈性鉸鏈結構域1(SMCHD1)基因中包括一或多個突變。在一些具體實施例中，細胞可包括至少一非缺失之4qA對偶基因。

【1735】在許多具體實施例中，與控制組細胞中DUX4多肽、或一或多個下游目標基因所編碼之多肽的表現量相比，細胞可包括DUX4多肽、或一或多個下游目標基因所編碼的多肽增加之表現量。

【1736】在許多具體實施例中，DUX4為DUX4全長(DUX4-fl)。

【1737】在一些具體實施例中，細胞可與FSHD相關。

【1738】在一些具體實施例中，失調與DUX4基因表現相關。

【1739】在一些具體實施例中，失調與DUX4基因表現相關且DUX4基因表現可源自染色體4q35次端粒(subtelomeric)區域中具有少於10個D4Z4重複之個體。在一些具體實施例中，細胞在染色體4q35之次端粒(subtelomeric)區域中可包括一或多個大形附隨體(macrosatellite)D4Z4重複的缺失。在其他具體實施例中，細胞在染色體4q35次端粒(subtelomeric)區域中可包括少於7個大形附隨體(macrosatellite)D4Z4重複。

【1740】在一些具體實施例中，在投予p38劑之前細胞在染色體4q35可包括失調之D4Z4陣列。在一具體實施例中，細胞可包括包含少於11個重複單元的失調之D4Z4

陣列。在一些具體實施例中，失調之D4Z4陣列可包括少於11、10、9、8、7、6、5、4、3、或2個重複單元。

【1741】在一些具體實施例中，細胞為肌肉細胞且細胞在投予p38劑之前在染色體4q35中可包括失調之D4Z4陣列。在一具體實施例中，肌肉細胞可包括包含少於11個重複單元的失調之D4Z4陣列。在一些具體實施例中，失調之D4Z4陣列可包括少於11、10、9、8、7、6、5、4、3、或2個重複單元。

【1742】在一些具體實施例中，失調為FSHD。FSHD可包括FSHD1及FSHD2之一或多個。在一具體實施例中，失調為FSHD1。在另一具體實施例中，失調為FSHD2。在一具體實施例中，失調為FSHD1及FSHD2。

【1743】在一具體實施例中，失調為ICF。

【1744】在一具體實施例中，失調為ALS。

【1745】在一具體實施例中，失調為IBM。

【1746】在一具體實施例中，失調為癌症。癌症可選自Ewing氏肉瘤、軟組織肉瘤、橫紋肌肉瘤、以及成人和兒科B-細胞急性淋巴母細胞白血病。

【1747】在一些具體實施例中，失調可選自下述之一或多個：FSHD1、FSHD2、ICF、ALS、IBM、Ewing氏肉瘤、軟組織肉瘤、橫紋肌肉瘤、以及成人和兒科B-細胞急性淋巴母細胞白血病。

【1748】在一具體實施例中，依據轉錄活性DUX4的存在，個體經辨識為具有FSHD。在另一具體實施例中，

依據肌肉中一或多個下游基因 ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、及 ZNF280A 的存在，個體經辨識為具有 FSHD。在另一具體實施例中，依據相對於健康控制組，一或多個下游基因 ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、及 ZNF280A 之增加表現量的存在，個體經辨識為具有 FSHD。在另一具體實施例中，依據轉錄活性 DUX4 的存在及下游基因 ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、及 ZNF280A 的存在，個體經辨識為具有 FSHD。

【1749】在另一具體實施例中，方法可包括在投予 p38 劑之前測量個體中下述之一或多個的表現量：DUX4、ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、及 ZNF280A。若相對於健康控制組，下述的一或多個的表現量升高：DUX4、ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、

及ZNF280A，則方法可進一步包括測定個體需要治療。

【1750】在另一具體實施例中，方法可包括在投予p38劑之前及之後測量在個體細胞中下述之一或多個的表現量：DUX4、ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、及ZNF280A。方法可包括比較在投予p38劑之前及之後個體中下述之一或多個的表現量：DUX4、ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、及ZNF280A。方法可包括藉由比較在投予p38劑之前及之後下述之一或多個的表現量：DUX4、ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、及ZNF280A而測定治療有效性，其，表現量降低為指示有效治療。

【1751】在一些具體實施例中，p38劑減少選自下述的一或多個下游基因：ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、及ZNF280A。

【1752】在一具體實施例中，p38劑減少MBD3L2。

【1753】在一具體實施例中，p38劑減少ZSCAN4。

【1754】在一具體實施例中，p38劑減少LEUTX。

【1755】在一具體實施例中，p38劑減少PRAMEF2。

【1756】在一具體實施例中，p38劑減少TRIM43。

【1757】在一具體實施例中，p38劑減少KHDC1L。

【1758】在一具體實施例中，DUX4及下游基因ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、及ZNF280A之轉錄調節子受到p38激酶抑制。

【1759】在一些具體實施例中，投予可與臨床管理，涉及物理治療、有氧運動、呼吸功能治療、骨科介入結合。

【1760】在一些具體實施例中，投予包括投予p38劑與另一醫藥劑。

【1761】在一些具體實施例中，投予包括投予p38劑與另一醫藥劑以供治療FSHD。

【1762】在一些具體實施例中，投予造成降低肌肉退化。

【1763】在一些具體實施例中，投予造成減少個體中肌肉細胞的細胞凋亡。在一具體實施例中，肌肉細胞為終端分化。

【1764】在數個具體實施例中，提供一種治療顏面肩胛肱骨型肌肉失養症(FSHD)之方法。方法可包括投予到有其需要之個體有效量之本文所述之p38劑、或其立體異構

物、其富合同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【1765】在一些具體實施例中，失調為FSHD。FSHD可包括FSHD1及FSHD2之一或多個。在一具體實施例中，失調為FSHD1。在另一具體實施例中，失調為FSHD2。在一具體實施例中，失調為FSHD1及FSHD2。

本發明之經修飾的化合物

【1766】相較於未經修飾之化合物，亦考量包括具有改良之例如，增強、更大、醫藥溶解度、穩定度、生物有效性及/或治療指數的修飾之此等化合物任一的經修飾的化合物。修飾之例子包括不限於前藥衍生物、以及同位素標記之化合物，例如，富含氘之化合物。

【1767】前藥衍生物：在投予個體後，前藥將在體內轉化為本發明之活性化合物(Nature Reviews of Drug Discovery, 2008, 7:255)。值得注意的是，在許多情況下，前藥本身也落入根據本發明化合物的範圍。本發明化合物的前藥可以通過標準有機反應製備，例如，通過與胺甲基化劑(例如，1,1-醯基氧基烷基氯甲酸酯、對硝基苯基碳酸酯等)或醯基化劑反應。製造前藥之方法與策略的進一步例子述於Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 1994, 4: 1985。

【1768】各種式之某些同位素標記之化合物(例如，以 $^3\text{H}$ 及 $^{14}\text{C}$ 標記者)有用於化合物及/或基質組織分佈分析。

氘(即,  $^3\text{H}$ )及碳-14(即,  $^{14}\text{C}$ )同位素因其易於製備和可檢測性而特佳。此外, 用較重的同位素, 即如氘(即,  $^2\text{H}$ )取代可以提供某些治療優勢, 這是由於更高的代謝穩定性(例如, 體內半衰期增加或劑量需求減少)且因此在某些情況下較佳。同位素標記之各種式化合物通過用適當的同位素標記試劑代替非同位素標記試劑, 一般可以通過下述類似於下文中的反應圖及/或實施例中揭露者之程序製備。

**【1769】** 富含氘之化合物: 氘(D或 $2\text{H}$ )為氫的穩定、非放射性同位素及具有原子量為2.0144。氫天然發生呈同位素 $x\text{H}$ (氫或氘)、D( $2\text{H}$ 或氘)、及T( $3\text{H}$ 或氘)之混合物。氘天然豐度為0.015%。發明所屬技術領域中具有通常知識者瞭解在有H原子的所有化學化合物中, H原子實際上表示H與D之混合物, 有約0.015%為D。因此, 比其天然豐度0.015%還要大的具有富含氘量之化合物應被視為非天然且, 因此, 比其非富含的對應物新穎。

**【1770】** 本揭露為意於包括本發明化合物中發生的所有原子的同位素。同位素包括具有相同原子序, 但不同質量數的該些原子。特別是, 一、一些或所有氫可為氘。可使用放射性同位素於例如結構分析或協助追蹤投予後化合物的命運或其代謝產物。藉由一般例子且無限制, 氫之同位素包括氘與氘且碳之同位素包括C-13與C-14。

**【1771】** 應該了解本發明化合物可以鹽、以及溶劑化合物形式存在與任選地投予。例如, 其在本發明之範疇, 依據本領域廣知的程序, 將本發明化合物轉換成且以其醫藥

上可接受之鹽(衍生自各種有機及無機酸與鹼)形式使用之。

【1772】當本發明化合物具有游離鹼形式時，可製備化合物為醫藥上可接受之酸加成鹽，其係藉由反應化合物游離鹼形式與醫藥上可接受之無機或有機酸，例如，氫鹵化物，諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽；其他礦物酸、如硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽等；以及烷基和單芳基磺酸鹽、諸如乙烷磺酸鹽、甲苯磺酸鹽和苯磺酸酸鹽；以及其他有機酸及其相應的鹽、諸如乙酸鹽、酒石酸鹽、順丁烯二酸鹽、琥珀酸鹽、檸檬酸鹽、苯甲酸鹽、水楊酸鹽和抗壞血酸鹽。本發明之進一步酸加成鹽包括，但不限於：己二酸、海藻酸鹽、精胺酸、天冬胺酸、硫酸氫鹽、亞硫酸氫鹽、溴化物、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、辛酸鹽、氯化物、氯苯甲酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、二氫磷酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、十二基硫酸鹽、反丁烯二酸鹽、半乳糖二酸鹽(galacterate)(來自黏液酸)、半乳糖醛酸鹽(galacturonate)、葡庚糖酸鹽(glucoheptaate)、葡萄糖酸鹽、麩胺酸鹽、甘油磷酸鹽、半琥珀酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、馬尿酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽、碘化物、羥乙磺酸鹽(isethionate)、異丁酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽(Lactobionate)、丙二酸鹽、苯乙醇酸鹽、偏磷酸鹽、甲烷磺酸鹽、甲基苯甲酸酯、一氫磷酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、草酸鹽、油酸鹽、雙羥萘酸鹽(pamoate)、果膠鹽(pectinate)、過硫酸鹽、苯基乙酸鹽、3-苯基丙酸

鹽、磷酸鹽和酞酸鹽。應認識到，游離鹼形式將通常在諸如在極性溶劑中的溶解度的物理性質上稍微不同於它們個別的鹽形式，但是對於本發明目的來說，所述鹽等同於它們個別的游離鹼形式。

【1773】當本發明的化合物具有游離酸形式時，醫藥上可接受的鹼加成鹽可藉由使化合物的游離酸形式與醫藥上可接受無機或有機鹼反應來製備。這此等鹼的例子是：鹼金屬氫氧化物，其包括氫氧化鉀、氫氧化鈉和氫氧化鋰；鹼土金屬氫氧化物，諸如氫氧化鋇和氫氧化鈣；鹼金屬烷氧化物，例如乙醇鉀和丙醇鈉；以及各種有機鹼，諸如氫氧化銨、哌啶、二乙醇胺和N-甲基穀胺醯胺。還包括的是本發明的化合物的鋁鹽。本發明的更多的鹼鹽包括但不限於：銅鹽、鐵鹽、亞鐵鹽、鋰鹽、鎂鹽、錳鹽、亞錳鹽、鉀鹽、鈉鹽和鋅鹽。有機鹼鹽包括但不限於以下物質的鹽：一級胺、二級胺和三級胺，包括天然存在的經取代的胺的經取代之胺、環狀胺和鹼性離子交換樹脂，例如精胺酸、甜菜鹼、咖啡因、氯普魯卡因、膽鹼、N,N'-二苳基乙二胺(苳星(benzathine))、二環己基胺、二乙醇胺、2-二乙基胺基乙醇、2-二甲基胺基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基末啉、N-乙基哌啶、還原葡萄糖胺、葡萄糖胺糖、組胺酸、海巴明(hydrabamine)、異丙基胺、利多卡因、離胺酸、甲基葡萄糖胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、味啉、哌啶、哌啶、聚胺樹脂、普魯卡因、嘌呤、可哥鹼、三乙醇胺、三乙基胺、三甲基胺、三丙基胺和參(羥基甲基)-甲基胺

(緩血酸胺(tromethamine))。應認識到，游離酸形式將通常在諸如在極性溶劑中的溶解度的物理性質上稍微不同於它們個別的鹽形式，但是對於本發明目的來說，所述鹽等同於它們個別的游離酸形式。

【1774】於一態樣中，醫藥上可接受之鹽為鹽酸鹽、氫溴酸鹽、甲烷磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、乙酸鹽、反丁烯二酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、琥珀酸鹽、檸檬酸鹽、磷酸鹽、順丁烯二酸鹽、硝酸鹽、酒石酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、碳酸鹽、氫氧化鈉鹽、氫氧化鈣鹽、氫氧化鉀鹽、緩血酸胺(tromethamine)鹽、或其混合物。

【1775】包括含三級氮之基團的本發明化合物可以以此等劑如(C<sub>1-4</sub>)烷基鹵化物，例如，甲基、乙基、異丙基與第三丁基鹵化物、溴化物與碘化物；二-(C<sub>1-4</sub>)烷基硫酸酯，例如，二甲基、二乙基與二戊基硫酸酯；烷基鹵化物，例如，癸基、十二基、十二烷基、肉荳蔻基和硬脂醯基鹵化物、溴化物與碘化物；以及芳基(C<sub>1-4</sub>)烷基鹵化物、例如，苄基鹵化物與苯乙基溴化物經四級銨化。這種鹽允許製備本發明的水溶性和油溶性化合物二者。

【1776】有三級氮原子之抗癌劑的胺氧化物，亦知為胺-N-氧化物與N-氧化物已發展為前藥(Mal. Cancer Therapy, 2004 Mar; 3(3): 233-244)。包括三級氮原子之本發明化合物可藉由此等劑如過氧化氫(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)、Caro's酸或過酸等像間氯過氧基苯甲酸(mCPBA)氧化以形成胺氧化物。

## 醫藥組成物

【1777】發明涵蓋包括本發明化合物與醫藥賦形劑，以及其他習知醫藥無活性劑的醫藥組成物。通常用作載劑或稀釋劑的任何惰性賦形劑均可用於本發明的組成物，諸如糖、多元醇、可溶性聚合物、鹽和脂質。可以使用的糖和多元醇包括但不限於乳糖、蔗糖、甘露醇、以及山梨糖醇。可以使用的可溶性聚合物的說明是聚氧基伸乙基、泊洛沙姆(poloxamer)、聚乙烯基吡咯啉酮、以及聚葡萄糖。有用的鹽包括但不限於氯化鈉、氯化鎂、以及氯化鈣。可以使用的脂質包括但不限於脂肪酸、甘油脂肪酸酯、醯脂、以及磷脂。

【1778】此外，醫藥組成物可以進行一步包括黏合劑(例如，阿拉伯樹膠、玉米澱粉、明膠、卡波姆、乙基纖維素、瓜爾膠、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、聚維酮)、崩解劑(例如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、海藻酸、二氧化矽、交聯羧甲基纖維素鈉、交聚維酮、瓜爾膠、羥基乙酸澱粉鈉、Primogel)、各種pH和離子強度的緩衝劑(例如參-HCL、乙酸鹽、磷酸鹽)、添加劑，諸如白蛋白或明膠，以防止吸收到表面、清潔劑(例如Tween 20、Tween 80、Pluronic F68、膽汁酸鹽)、蛋白酶抑制劑、表面活性劑(例如十二烷基硫酸鈉)、滲透增強子、助溶劑(例如甘油、聚乙二醇甘油、環糊精)、助滑劑(例如膠體二氧化矽)、抗氧化劑(例如抗壞血酸、偏二亞硫酸鈉、丁基化羥

基苯甲醚)、安定劑(例如羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素)、黏度增加劑(例如卡波姆、膠體二氧化矽、乙基纖維素、瓜爾膠)、甜味劑(例如蔗糖、阿斯巴甜、檸檬酸)、調味劑(例如薄荷、水楊酸甲酯或橙味)、防腐劑(例如硫柳汞、苧醇、對羥基苯甲酸酯)、潤滑劑(例如硬脂酸、硬脂酸鎂、聚乙二醇、十二烷基硫酸鈉)、流動助劑(例如膠體二氧化矽)、增塑劑(例如二乙基鄰苯二甲酸酯、三乙基檸檬酸酯)、乳化劑(例如卡波姆、羥基丙基纖維素、十二烷基硫酸鈉、甲基纖維素、羥基乙基纖維素、羧基甲基纖維素鈉)、聚合物塗層(例如泊洛沙姆或泊洛沙明)、塗層和成膜劑(例如乙基纖維素、丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯)及/或佐劑。

**【1779】** 在一具體實施例中，醫藥組成物與將保護化合物免於快速自身體排除的載劑製備，諸如控制釋放調配物，包括植入物與微囊化遞送系統。可使用可生物降解、生物相容性聚合物，諸如伸乙基乙烯基乙酸酯、聚酸酐、聚乙醇酸、膠原蛋白、聚原酸酯、以及聚乳酸。製備此等調配物之方法對發明所屬技術領域中具有通常知識者而言為顯而易知。材料亦可商業上得自 Alz Corporation 及 Nova Pharmaceuticals, Inc.。脂質體懸浮液(包括以單株抗體對病毒抗原靶定受感染細胞的脂質體)亦可用作為醫藥上可接受載劑。這些可根據對發明所屬技術領域中具有通常知識者已知的方法，例如，如 U.S. Pat. No. 4,522,811 所述來製備。

【1780】另外，本發明涵蓋包括本發明化合物的任何固體或液體物理形式的醫藥組成物。例如，化合物可以呈結晶形式、呈非晶形形式、以及具有任何粒度。粒子可以是微粉化，或者可以是附聚、微粒狀顆粒、粉劑、油劑、油性懸浮液或任何其他形式的固體或液體物理形式。

【1781】當根據本發明之化合物呈現不足的溶解度，可使用溶解化合物的方法。此方法為發明所屬技術領域中具有通常知識者已知，且包括，但不限於pH調整及鹽形成，使用共溶劑，諸如乙醇、丙二醇、聚乙二醇(PEG) 300、PEG 400、DMA (10至30%)、DMSO (10-20%)、NMP (10-20%)，使用介面活性劑，諸如聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯20 (1-10%)、cremophor EL、Cremophor RH40、Cremophor RH60 (5-10%)、Pluronic F68/Poloxamer 188 (20-50%)、Solutol HS15 (20-50%)、維他命E TPGS，以及d-a-生育酚基PEG 1000琥珀酸酯(20-50%)，以及使用先進的方法，諸如微胞、添加聚合物、奈米粒子懸浮液、以及脂質體形成。

【1782】可使用多種投予方法與本發明化合物結合。本發明化合物可以局部、口服、腹膜內、靜脈內、動脈內、經皮、舌下、肌肉內、直腸、經頰、鼻內、脂質體、經由吸入、陰道、眼內、經由局部遞送(例如、通過導管或支架)、皮下、脂肪內、關節內、鞘內、經黏膜、肺部或腸胃外，例如，通過注射、包括皮下、皮內、肌肉內、靜脈內、動脈內、心內、鞘內、脊柱內、囊內、包膜下、

眶內、腹腔內、氣管內、表皮下、關節內、蛛膜下、以及胸骨內；經由例如、皮下或肌肉內植入儲庫或存庫，而投予或共投予。例如，投予可與肌肉生長抑制素(myostatin)抑制劑、抗發炎劑、以及基因療法組合藉由控制D4Z4甲基化、抑制DUX4 mRNA、以及抑制DUX4途徑以減少致病DUX4蛋白質產生在FSHD。例如，投予可與小干擾RNA(siRNA)、短髮夾RNA(shRNA)、microRNA(miRNA)、CRISPR基因編輯、以及針對DUX4及下游轉錄本之反義寡核苷酸組合。

【1783】根據本發明的化合物也可以緩釋劑型投予或共投予。化合物可以是氣態、液態、半液態或固態形式，以適合於所使用的投予途徑的方式配置。用於口服投予，合適的固體口服調配物包括片劑、囊劑、丸劑、粒劑、丸劑、小袋劑和發泡散等。合適的液體口服調配物包括溶液、懸浮液、分散液、糖漿、乳液、油劑等。對於腸胃外投予，典型地使用凍乾粉劑復原。

【1784】用於治療本文所述之疾病或失調之化合物合適的劑量可由發明所屬技術領域中具有通常知識者決定。治療劑量一般根據動物研究得出的初步證據，通過人體劑量範圍研究確定。劑量必須足以產生所需的治療益處而不會引起不希望的副作用。投予模式、劑型和合適的醫藥賦形劑也可以由發明所屬技術領域中具有通常知識者很好地使用和調整。所有改變和修飾都在本專利申請案的範圍內設想。

【1785】在一些具體實施例中，本文所述之化合物可

以約1 mg/kg至約300 mg/kg之劑量投予。在另一具體實施例中，可以約1 mg/kg至約20 mg/kg劑量投予本文所述之化合物。例如，化合物可以劑量為1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20 mg/kg，或在前述值任一之間的範圍內，例如，約10 mg/kg與約15 mg/kg之間、約6 mg/kg與約12 mg/kg之間等投予到個體。在另一具體實施例中，本文所述之化合物以劑量 $\leq 15$  mg/kg投予。例如，化合物可以每天15 mg/kg/達7天，總共每週105 mg/kg投予。例如，化合物可以每天10 mg/kg二次達7天，總共每週140 mg/kg投予。

**【1786】** 在許多具體實施例中，本文所述之劑量可指單一劑量、每天劑量、或每週劑量。

**【1787】** 在一具體實施例中，可每天一次投予化合物。在另一具體實施例中，可每天二次投予化合物。在一些具體實施例中，可每天三次投予化合物。在一些具體實施例中，可每天四次投予化合物。

**【1788】** 在一些具體實施例中，可每週1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、或24次投予本文所述之化合物。在其他具體實施例中，可每兩週一次投予化合物。

**【1789】** 在一些具體實施例中、本文所述之化合物可口服投予。

**【1790】** 在一些具體實施例中，本文所述之化合物可每天一次以劑量為 $\leq 15$  mg/kg口服投予。

【1791】在一些具體實施例中，式(V')之化合物可每天一次以劑量為 $\leq 15$  mg/kg口服投予。

【1792】在一些具體實施例中，本文所述之化合物口服每天二次以 $\leq 15$  mg/kg投予。

【1793】在一些具體實施例中，式(V')之化合物可每天二次以劑量為 $\leq 15$  mg/kg口服投予。

【1794】所使用的實際劑量可以根據患者的需求和所治療的病症的嚴重度而變化。針對特定情況確定適當的劑量方案為本領域之技能內。為方便起見，可根據日間需要分割和分批投予每日總劑量。

【1795】根據多種因素包括患者的類型、種族、年齡、體重、性別和醫療條件；待治療的病症的嚴重度；投予的途徑；患者的腎或肝功能；以及特別公開所用的化合物，選擇使用所揭露之化合物的劑量方案。發明所屬技術領域中具有通常知識的醫生或獸醫可以容易地確定和處方預防、對抗或阻止病症進展所需的有效量的藥物。

【1796】考慮到患者的年齡、病症和大小以及治療的症狀嚴重度等因素，根據參與的臨床醫師的判斷，調整本發明化合物及/或其醫藥上可接受之鹽的投予量和頻率。

ASO	反義寡核苷酸
DAPI	4',6-二甲脒基-2-苯基吲哚(二鹽酸鹽)
DMSO	二甲基亞砷
DUX4	雙同源異形匣4

DUX4-f1	雙同源異形匣4全長
FSHD	顏面肩胛肱骨型肌肉失養症
gRNA	嚮導RNA(guide RNA)
MBD3L2	甲基CpG結合功能域蛋白質3類2
MHC	肌凝蛋白重鏈
MPAK14	促分裂原-活化之蛋白質激酶14
mRNA	傳訊 RNA
MYOG	肌細胞生成素(肌原性因子4)
P HSP27	磷酸化熱休克蛋白質27
PCR	聚合酶鏈反應
pLAM	多腺核苷酸化訊號序列
POLR2A	RNA聚合酶II次單位A
qPCR	定量聚合酶鏈反應
RNA	核糖核酸
sgRNA	單嚮導RNA(single guide RNA)
siRNA	小干擾RNA

## 材料與方法

材料：

人骨骼肌肌原細胞：

【1797】將 FTCE-00016-01(永生化 FSDH 肌原細胞株，6.3重複)及同源系 A4 控制組健康正常與 C12 FSHD 肌原細胞用於所有研究(如 Mamchaoui 等人，2011；Thorley 等

人，2016所述)。R. Tawil提供4種不同患者肌原細胞株 FTCE-016、-020、-197、-196。FSHD肌原細胞經由在染色體上4q35D4Z4之去甲基化顯示表現異常DUX4。

包括的培養基成份與組織培養材料包括：

【1798】對骨骼肌生長培養基(PromoCell，C-23160)供應15% FBS(Hyclone，SH30071)與Pen/Strep(Gibco，15140148)。對骨骼肌細胞分化培養基(PromoCell，C-23061)供應20%剔除血清替換物(Gibco，10828010)與Pen/Strep(分化培養基)。EmbryoMax 0.1%明膠溶液(EMDmillipore ES-006-B)。PBS(Gibco，10010023)，組織培養處理之96孔微盤(Corning，CLS3595)，TC-處理之多孔細胞培養盤(Falcon，353046)。

即時PCR試劑及套組：

【1799】裂解緩衝液-Roche即時就緒裂解緩衝液19.5  $\mu$ L(達20  $\mu$ L)(Roche，07248431001)、DNase I(Ambion，AM2222)0.25  $\mu$ L，保護者RNase抑制劑(Roche，3335402001)0.25  $\mu$ L，RNeasy Micro套組(Qiagen，74004)，Taqman Preamp Master Mix(ThermoFisher Scientific，4391128)，Taqman Multiplex Master Mix(ThermoFisher Scientific，4484262)、ZSCAN4 Taqman分析(ThermoFisher Scientific，Hs00537549\_m1，FAM-MGB)、MYOG Taqman分析(ThermoFisher Scientific，Hs01072232\_m1，JUN-QSY)，RPLP0 Taqman分析(ThermoFisher Scientific，

Hs99999902\_m1) , LEUTX Taqman 分析(ThermoFisher Scientific , Hs00418470\_m1) 。

反義寡核苷酸(ASO)

【1800】 ASO係購自Exiqon : FTSE-000001 (DUX4 ASO 來自 Exiqon , CAGCGTCGGAAGGTGG(SEQ ID NO. : 1) , 300610)) , 非靶定 ASO(Exiqon , AACACGTCTATACGC (SEQ ID NO. : 2) , 300610)

組織培養皿之明膠塗層 :

【1801】 在治療前三天進行 , 藉由將 1 g 明膠(例如 , Sigma G9391)與 1L 組織培養等級水組合製造 0.1% 明膠溶液 ; 高壓滅菌 30 分鐘溶解並滅菌。使用無菌移液器將充分 0.1% 明膠塗佈 , 吸取溶液 , 直到所有的皿都被塗佈。空氣乾燥並室溫儲存在原套中。

【1802】 種細胞 : 在治療前三天進行 , 在明膠化 96 孔盤上每孔種 10000 顆細胞、或在明膠化 6 孔盤上 100000 顆細胞。

反義寡核苷酸與化合物治療 :

【1803】 對於 ASO 或化合物治療 , 將細胞種到 100  $\mu$ L 之包含所述濃度之 ASO 或化合物的 Promo 細胞生長培養基。

骨骼肌肌管分化：

【1804】在第0天，更換為分化培養基。從培養箱中移出培養盤並吸出生長培養基，用PBS洗滌一次，用100  $\mu$ L洗滌96孔，且用1 mL洗滌6孔盤，分別針對96孔或6孔每孔加入100  $\mu$ L或2 mL之分化培養基。添加所欲濃度之反義寡核苷酸或藥物並放回培養箱。融合應該在第1至2天開始。培養3至4天。

RNA製備：

【1805】從培養箱中取出細胞並吸出培養基。按照以下方案之一快速裂解：對於96孔盤直裂解和一步驟RT-Preamp qPCR方案中的裂解描述如下。對於每96孔，製備含有以下物質的混合物：19.5  $\mu$ L Roche即時就緒裂解緩衝液、0.25  $\mu$ L RNase抑制劑、0.25  $\mu$ L DNaseI(來自Thermo，不包括在套組中)。向每個孔中加入20  $\mu$ L混合物，混合5次且在室溫下培養5分鐘或者劇烈搖動15分鐘。在顯微鏡下觀察裂解。樣本在-80°C下冷凍至少15分鐘。

qPCR一步驟：

【1806】對於qPCR，稀釋1：10並使用2  $\mu$ L於10  $\mu$ L一步驟RT-qPCR反應。用於GAPDH、RPLP0、TBP、MYOG、FRG1、MYH3、ACTN2等之偵測)。每10  $\mu$ L反應：RNA(1：10稀釋裂解物)2 $\mu$ L，Fast Advanced Taqman Master Mix(2X)5  $\mu$ L，RT酶混合物(40X)0.25 $\mu$ L，Taqman

探針組 (20X)0.5  $\mu\text{L}$  ,  $\text{H}_2\text{O}$  2.25  $\mu\text{L}$  。下述反應方案在 QuantStudio 7 : 48 $^\circ\text{C}$  下運行 15分鐘 , 50 $^\circ\text{C}$  下 2分鐘 , 95 $^\circ\text{C}$  下 30秒 , 40x , 95 $^\circ\text{C}$  下 5秒 , 60 $^\circ\text{C}$  下 30秒 , 然後讀取盤如製造商 (Thermo) 指定 。用於偵測 DUX4 下游基因 (即 MBD3L2 , ZSCAN4 , LEUTX , TRIM43 , KHDC1L) 的 1 步驟 RT-Preamplification , POL2RA-VIC 用作為內源性控制組 ) 。每 10  $\mu\text{L}$  反應 : RNA (1 : 10 稀釋裂解物 ) 2.25  $\mu\text{L}$  , Taqman Pre-Amp Master Mix (2X) 5  $\mu\text{L}$  , RT 酶混合物 (40X) 0.25  $\mu\text{L}$  , Taqman 探針組 (0.2X) \* 2.5  $\mu\text{L}$  , \* Pooling TaqMan 分析 : 等體積的各 20x TaqMan<sup>®</sup> 基因表現分析 , 合併最多 100 個分析 。例如 , 匯集 50 個 TaqMan 分析 , 10  $\mu\text{L}$  的各分析合併在一微量離心管 。使用 1x TE 緩衝液稀釋所匯集的 TaqMan 分析 , 使得各分析為在最終濃度為 0.2x 。對於上述例子 , 添加 500  $\mu\text{L}$  的 1x TE 緩衝液到所匯集之 TaqMan 分析到總最終體積為 1 mL 。在 48 $^\circ\text{C}$  使用 QuantStudio 7 方案 15 min , 95 $^\circ\text{C}$  10 min , 10 循環 : 95 $^\circ\text{C}$  15 sec , 60 $^\circ\text{C}$  4 min , 4 $^\circ\text{C}$  無限 。之後稀釋樣本到 50  $\mu\text{L}$  且以 qPCR 步驟繼續 。每 10  $\mu\text{L}$  反應 : Preamp 稀釋 2  $\mu\text{L}$  , Fast Advanced Taqman Master Mix (2X) 5  $\mu\text{L}$  , Taqman 探針組 (20X) 0.5  $\mu\text{L}$  ,  $\text{H}_2\text{O}$  2.5  $\mu\text{L}$  。當調整多路體積到 10  $\mu\text{L}$  總量時 ) 。下述程序在 QuantStudio 7 進行 : 50 $^\circ\text{C}$  2 min , 95 $^\circ\text{C}$  30 sec , 40x , 95 $^\circ\text{C}$  5 sec , 60 $^\circ\text{C}$  30 sec , 依照製造商規格 (Thermo) 讀取盤 。

使用 RNeasy Micro Plus 套組從肌管對總 RNA 萃取方法：

【1807】在 6 孔盤，加入 450  $\mu\text{L}$  緩衝液 RLT Plus。藉由將裂解物轉移至置於 2 mL 收集管 (供應) 中的 gDNA Eliminator 旋轉管柱來將裂解物勻漿化，以  $\geq 8000 \times g$  ( $\geq 10,000$  rpm) 離心 30 秒並丟棄柱，同時保留流出物。然後將 250  $\mu\text{L}$  的乙醇 (35% 最終) 加到流出物，以及通過移液非離心來混合均勻。之後將樣本轉移 (包括任何以形成的沈澱物) 到置於 2 mL 收集管 (供應) 中的 RNeasy MinElute 旋轉管柱。然後以  $\geq 8000 \times g$  離心 15 s。丟棄流出物或收集供蛋白質沈澱。到 RNeasy MinElute 旋轉管柱之 700  $\mu\text{L}$  緩衝液 RW1 加入之後在  $\geq 8000 \times g$  離心 15 s 並丟棄流出物。藉由溫和混合 10  $\mu\text{L}$  DNase I 與 70  $\mu\text{L}$  的緩衝液 RDD 且直接加到管柱，在室溫培養 20 min，進行 DNase 處理。之後，700  $\mu\text{L}$  緩衝液 RW1 (依照製造商規格) 到 RNeasy MinElute 旋轉管柱，在  $\geq 8000 \times g$  離心 15 s 且丟棄流出物。將 500  $\mu\text{L}$  緩衝液 RPE 加到 RNeasy MinElute 旋轉管柱，在  $\geq 8000 \times g$  離心 15 s 且丟棄流出物。將 500  $\mu\text{L}$  之 80% 乙醇加到 RNeasy MinElute 旋轉管柱，在  $\geq 8000 \times g$  離心 2 min 以洗滌旋轉管柱膜，且收集管與流出物丟棄。將 RNeasy MinElute 旋轉管柱置於新的 2 mL 收集管 (供應) 全速離心 5 分鐘以乾燥膜且收集管與流出物丟棄。將 RNeasy MinElute 旋轉管柱置於新的 1.5 mL 收集管 (供應)。將 14  $\mu\text{L}$  無 RNase 水直接加到旋轉管柱膜的中央，以及全速離心 1 min 以洗提 RNA。應結束在約 12  $\mu\text{L}$  之洗滌的 RNA。

使用 Himeda 等人 2015 所述的方法偵測 DUX4-fl :

【 1808 】 cDNA 製備。每 10  $\mu$ L 反應：RNA (1  $\mu$ g) 1  $\mu$ L，Oligo dT 0.5  $\mu$ L，10 mM dNTP 0.5  $\mu$ L，H<sub>2</sub>O 4.5  $\mu$ L，樣本在 65°C 培養 2 min 且快速移到冰並在加入酶混合物之前維持至少 1 min，5x First strand 緩衝液 2  $\mu$ L，0.1M DTT 0.5  $\mu$ L，RNase 抑制劑 0.5  $\mu$ L，SSIV RT 0.5  $\mu$ L，將樣本在 55°C 培養 20 min 且在 80°C 10 min，冷卻到 4°C。進行 DUX4 預擴增：每 10  $\mu$ L 反應，RT 反應 1  $\mu$ L，5X GC 緩衝液 2  $\mu$ L，DMSO 0.8  $\mu$ L，10 mM dNTP 0.2  $\mu$ L，10  $\mu$ M TJ38F 0.2  $\mu$ L，10  $\mu$ M TJ40R 0.2  $\mu$ L，Phusion II DNA pol 0.1  $\mu$ L，H<sub>2</sub>O 5.5  $\mu$ L。在 QuantStudio 7 進行下述方案：98°C 2 min，98°C 之 10 循環，15 秒，64°C，20 秒，72°C，15 秒，4°C 無限。以巢式引子之 DUX4 qPCR：每 10  $\mu$ L 反應，DUX4 預擴增 DNA 1  $\mu$ L，2X IQ SYBR Mix 5  $\mu$ L，10  $\mu$ M TJ38F 0.4  $\mu$ L，10  $\mu$ M TJ41R 0.4  $\mu$ L，H<sub>2</sub>O 3.2  $\mu$ L。在 QuantStudio7 進行下述方案 95°C 3 min，40 循環，95°C 10 秒，64°C 15 秒，72°C 20 秒，86°C 10 秒，之後依照製造商指示(Thermo)在 QuantStudio7 讀取盤。從 QuantStudio 即時 PCR 軟體提取 Ct 值及使用 POLR2A 作為持家基因，使用基因數據計算相對表現量。

#### FSHD 肌管免疫細胞化學法

【 1809 】簡而言之，將細胞在 4% 聚甲醛中固定，並在室溫下在 4% 聚甲醛(PFA)中滲透 10 分鐘。在用 PBST 中的

10%正常驢血清或3% BSA(NDS)阻隔之前，用PBST(含有0.1% Triton X-100的1 x PBS溶液)滲透細胞。然後將細胞與含有5% NDS的PBST中適當稀釋的一次抗體在室溫下培養1小時或在4°C下培養12小時，在室溫下用PBST洗滌3次，然後與含有5% NDS的TBST中的所需二次抗體和DAPI一起培養來反染色細胞核。藉由免疫細胞化學法使用E5-5抗體在分化之FSHD肌管中檢測到DUX4。使用針對ICC之細胞傳訊抗體，Asp175(<https://www.cellsignal.com/products/primary-antibodies/cleaved-caspase-3-asp175-antibody/9661>)檢測活化之凋亡蛋白酶-3。

## RNAseq方法

【 1810 】 藉由以FastQC(<http://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/>)檢查，來自Illumina的40 bp單端讀值具有良好的品質。使用TopHat v2.1.1將讀值對照到hg19。TopHat的基因模式是通過將gtf格式的已知基因與kgXref表合併而創建。已知的基因和kgXref都是從hg19彙編中的UCSC表瀏覽器下載。使用來自有strandness選項為-r 2之Subread封包的特徵計數函數獲得讀值計數。讀值以DESeq2標準化。在不同時間段處理的神經元樣本中的生物複製具有批次效應，如主要成分分析所示。因此，Combat用於減少此批次效果。計算標準RPKM表現值。總基因印記非常小且在標準統計截止值處定義：86/19,799 mRNA基因。DUX4-調節之基因印記為總印記的多數：

77/86 mRNA基因=90%。非-DUX4調節之基因為有適度倍數變化的總印記的少數：9/86 mRNA基因=10%；2-2.7X logFC。

FSHD肌管之 siRNA 及 Cas9/sgRNA RNP 轉導之方法：

【1811】合成的 crRNA 購自 Thermo Fisher Scientific，並根據規格進行與 tracrRNA 的黏著。簡言之，將 crRNA 和 tracrRNA 以 100  $\mu$ M 再懸浮於 TE 緩衝液中，混合，以及在黏著緩衝液中稀釋 5 倍。依照製造商建議，黏著係在 ProFlex PCR 系統中進行。在與 Neon 轉染系統套組提供的再懸浮緩衝液 (ThermoFisher, #MPK10096) 中 100 ng 之組合之 crRNA：tracrRNA 與 500 ng 之 TrueCut Cas9 (ThermoFisher, #A36497) 一起培養。培養 15 分鐘後，根據所述的方法，使用反應來轉染 50,000 顆肌原細胞。用於靶向 MAPK14 (3 sgRNA) 和 pLAM 區域 (DUX4 的多腺核苷酸化序列，4 gRNA) 的序列為：

NT-CTRL, GTATTACTGATATTGGTGGG (SEQ ID NO: 3)；

MAPK14, GCTGAACAAGACAATCTGGG (SEQ ID NO: 4)、

CTGCTTTTGACACAAAACG (SEQ ID NO: )，

CTTATCTACCAAATTCTCCG (SEQ ID NO: 5)；pLAM，

AGAATTTACGGAAGAACA (SEQ ID NO: 6)，

CAGGTTTGCCTAGACAGCGT (SEQ ID NO: )，

ATTAAAATGCCCCCTCCCTG (SEQ ID NO: 7)，

AATCTTCTATAGGATCCACA (SEQ ID NO: 8)。

siRNA MAPK14，反義：UAGAUUACUAGGUUUUAGGTC，

CCUAAAACCUAGUAAUCUATT (SEQ ID NO : 9)

## 實驗

### 實施例 1

使用序列導向之反義寡核苷酸來抑制 DUX4 以減少下游目標基因

**【 1812 】** 以 DMSO 控制組媒劑處理野生型肌管，以及表現 DUX4 蛋白質的成熟患者衍生之 FSHD 肌管以 DMSO 媒劑控制組處理或以購自 Exiqon 的 1  $\mu$ M 的 DUX4 序列-導向之反義寡核苷酸 (ASO ; FTX-2) 處理。處理之後，肌管在 19.5  $\mu$ L 的 Roche 即時就緒裂解緩衝液、0.25  $\mu$ L 之 DNase I (Ambion , AM2222)、0.25  $\mu$ L 之保護者 RNase 抑制劑 (Roche , 3335402001) 裂解，且在 RNeasy Micro Kit Master Mix 收集 RNA。DUX4-調節之下游基因 (ZSCAN4、TRIM43、MBD3L2、LEUTX、以及 KHDC1L) 表現量藉由即時 PCR (ThermoFisher Scientific , 4484262)、ZSCAN4 Taqman 分析 (ThermoFisher Scientific , Hs00537549\_m1 , FAM-MGB)、MYOG Taqman 分析 (ThermoFisher Scientific , Hs01072232\_m1 , JUN-QSY)、RPLP0 Taqman 分析 (ThermoFisher Scientific , Hs99999902\_m1)、及 / 或 LEUTX Taqman 分析 (ThermoFisher Scientific , Hs00418470\_m1) 測定。從 QuantStudio 即時 PCR 軟體提取 Ct 值，以及使用 POLR2A 作為持家基因，使用基因數據計算相對表現量。

**【 1813 】** 結果顯示相較於以 DMSO 媒劑控制組處理之

FSHD肌管，以DUX4序列導向之ASO處理之FSHD肌管表現減少量之DUX4及DUX4下游轉錄因子目標基因ZSCAN4、TRIM43、MBD3L2、LEUTX、以及KHDC1L(圖2)。

【1814】圖3A的數據為分組板品質管制數據，比較以DMSO控制組或1  $\mu$ M DUX4 ASO處理之FSHD肌管與健康正常同源控制組肌管中的MBD3L2 mRNA表現。圖3B顯示使用不同稀釋度的DUX4 ASO，DUX4與下游基因，MBD3L2的藥理品質管制數據及劑量依賴性減少。圖3C顯示比較以DMSO處理之FSHD肌管與WT的基於板的分析統計：Z'為0.512且訊號對噪音(S/N)為5.1，以及以DMSO或DUX4 ASO處理之FSHD肌管：Z'為0.319且訊號對噪音(S/N)為4.6。

## 實施例2

### p38小分子抑制劑減少MBD3L2 mRNA表現

【1815】野生型肌管及表現DUX4蛋白質的成熟患者衍生之FSHD肌管以DMSO媒劑控制組或多重濃度的各種p38 $\alpha$ / $\beta$ 抑制劑(有不同範圍的同功型及激酶組選擇性(kinome selectivity))，包括SB239063(圖4A)、VX-702(圖4B)、帕嗎莫德(Pamapimod)(圖4C)、及TAK-715(圖4D)處理。處理之後，控制組與經處理之細胞被處理用於MBD3L2 mRNA(DUX4下游基因)與肌細胞生成素(MYOG)mRNA(控制組)表現之即時PCR量化。這些p38 $\alpha$ / $\beta$ 抑

制劑顯示MBD3L2 mRNA表現之有效力(IC50大約<10 nM，圖4A至D)減少，而對FSHD肌管中MYOG mRNA表現無影響。

【1816】在FSHD肌管，p38激酶抑制劑(例如，帕嗎莫德(Pamapimod))劑量依賴性減少DUX4 mRNA與DUX4下游基因MBD3L2 mRNA表現，而不會影響肌管形成。當與DMSO處理比較，10、100、以及1000 nM FTX000839(帕嗎莫德(Pamapimod))劑量依賴性減少DUX4-f1與MBD3L2下游基因mRNA量二者(標準化至POLR2A mRNA)，如qPCR與Taqman在FSHD肌管(圖5A)中測量，而不會影響分化成肌管(圖5B)。數據顯示p38激酶抑制劑劑量依賴性減少MBD3L2 mRNA表現，而不會影響肌細胞生成素mRNA表現。

### 實施例3

經由siRNA減弱而p38 MAPK14 mRNA與MBD3L2 mRNA減少

【1817】將p38 $\alpha$  MAPK14 85與p38 $\alpha$  MAPK14 86 siRNA轉染到患者FSHD肌管，如材料與方法中所述。相較於非目標控制組siRNA(NT CTRL 1與NT CTRL 2)，p38 $\alpha$  MAPK14 85 siRNA與p38 $\alpha$  MAPK14 86 siRNA(較小的範圍)之各者減少p38 MAPK14表現，如圖6A所示，以及MBD3L2 mRNA(DUX4目標基因)表現，如所示圖6B。數據顯示p38 $\alpha$  MAPK14基因組減少>50%，尤其是減少DUX4及下游目標

基因，如 MBD3L2 所例示。

#### 實施例 4

經由 p38 $\alpha$  激酶 Cas9/sgRNA RNP 而 MBD3L2 mRNA 減少

【1818】如材料與方法中所述進行 MAPK14 或 pLAM (針對 DUX4 之多腺核苷酸化訊號序列) 之 CRISPR gRNA 靶定。MAPK14 或 pLAM (針對 DUX4 之多腺核苷酸化訊號序列) 之 CRISPR gRNA 靶定導致 MBD3L2 表現減少，但非 MYOG。數據表示 p38 $\alpha$  MAPK14 之基因組減少專一性地減少 DUX4 及下游目標基因，如 MBD3L2 所例示。

#### 實施例 5

FTX-1821 下調節 DUX4 蛋白質與 MBD3L2 mRNA

【1819】以 DMSO 媒劑控制組及不同 FTX-1821 濃度處理患者衍生之 FSHD 肌管 (有 D4Z4 陣列之 6 重複)，且如材料與方法中所述測定 DUX4 蛋白質與 MBD3L2 mRNA 量。對於 DUX4 與 MBD3L2，分析了四個生物重複。此外，測定 pHSP27 量。對於 pHSP27 量化，在兩次獨立實驗中獲得三重重複。

【1820】以 FTX 1821 處理 FSHD 患者衍生之肌管導致 DUX4 蛋白質 (IC<sub>50</sub>=25 nM) 與 MBD3L2 mRNA (IC<sub>50</sub>=25 nM) 濃度依賴性減少，與磷酸化 HSP27 量 (IC<sub>50</sub>=10 nM) 中觀察到的改變相關，如目標接合所證實 (圖 7)。結果表明 DUX4 蛋白質 (IC<sub>50</sub>=25 nM) 和 MBD3L2 mRNA (IC<sub>50</sub>=10 nM) 的濃度依賴性

降低。DUX4蛋白質與MBD3L2 mRNA之減少與在p-HSP27量( $IC_{50}=10$  nM)觀察到的改變相關，如目標接合所證實。這些結果指出由FTX-1821造成的p38 $\alpha$ 途徑抑制導致有效力的DUX4蛋白質與MBD3L2 mRNA下調節。

#### 實施例6

##### FTX-1821不影響肌管形成

【1821】永生化FHS D肌管分化且以DMSO媒劑控制組或濃度為1  $\mu$ M、0.33  $\mu$ M、0.11  $\mu$ M、或0.037  $\mu$ M之FTX-1821處理。4天之後，固定細胞且以導向對抗MHC之抗體或DAPI染色。見圖8A。依據MHC染色將肌管中之細胞核量化(圖8B)。結果顯示在以所測試濃度的FTX-1821處理之後，在肌管形成或融合中無改變。

#### 實施例7

##### FTX-1821在FHS D肌管中減少細胞凋亡

【1822】如材料與方法中所述，藉由試管內FHS D肌管中活性凋亡蛋白酶-3量來測量細胞凋亡。如圖9A中的白圈和放大區域所示，在培養的肌管之次組中以分散的方式檢測細胞凋亡。在以不同濃度的FTX-1821處理之FHS D肌管中定量活性凋亡蛋白酶-3訊號(圖9B)。結果顯示凋亡訊號劑量依賴性減少，如偵測活性凋亡蛋白酶3減少所指出( $IC_{50}=45$  nM)，且相較於控制組肌管，此效果對FHS D肌管為專一性。DMSO處理之後未觀察到活性凋亡蛋白酶-3訊

號改變。

## 實施例 8

### FTX-1821減少病理性DUX4轉錄程序表現

【1823】如材料與方法中所述進行研究以辨識DUX4途徑中的基因(相較於以DMSO媒劑控制組處理之FSHD肌管，其在以FTX-1821處理之FSHD肌管中表現經下調節)。此外，在以DMSO處理之野生型肌管中也確定了基因表現。通過RNA-seq分析每種條件的三重複，並且通過改變的方向和強度對基因進行聚類。

【1824】如圖10A的熱圖所示，通過RNA-seq剖析辨識許多差異表現基因。條狀物表示觀察到的標準化改變，例如，在以僅DMSO處理之樣本中富含由FTX-1821下調節的基因。在以FTX-1821(1  $\mu$ M)處理時標準化這些基因的表現且更接近於在野生型細胞的觀察結果。使用標準RPKM表現值計算，總基因印記非常小且在標準統計截止值處定義：86/19,799 mRNA 基因。DUX4-調節之基因印記為總印記的多數，且這些基因列於圖10A。非-DUX4-調節之基因為有適度倍數變化的總印記的少數：9/86 mRNA 基因=10%；2-2.7X logFC。如材料與方法中所述，圖10B顯示在以FTX-1821處理時經下調節的DUX4目標基因之標準化讀值。分析每組三個獨立的重複。

## 實施例 9

在各種FSHD1基因型與表現型中MBD3L2 mRNA之減少

【1825】如材料與方法中所述進行p38激酶抑制劑減少得自具有各種不同FSHD1基因型之患者的細胞中DUX4目標基因表現的能力。4種不同FSHD患者肌原細胞株，即，FTCE-016、-020、-197、以及-196(Rabi Tawil親切地提供)以FTX-1821(1  $\mu$ M)或FTX-839(1  $\mu$ M)處理，而處理之後測定DUX4目標基因，MBD3L2之mRNA量。

【1826】在所有FSHD株MBD3L2表現量減少，導致與健康控制組，FTCE-396與FTCE-014所測量者類似的量(圖11)。這是橫跨衍生自不同FSHD1基因型與表現型之肌管，由p38激酶抑制劑造成DUX4目標基因減少之證據(對FSHD2觀察到類似的結果，數據未顯示)。

#### 實施例10

來自FSHD1及FSHD2基因型與表現型之MBD3L2 mRNA減少

【1827】為了評估使用FTX-1821在FSHD1及FSHD2細胞中p38選擇性抑制的處理效果，Rabi Tawil(在University of Rochester)親切地提供初代肌原細胞株。圖13摘要研究中使用的13個FSHD1與3個FSHD2患者肌原細胞的基因型與表現型。各種FSHD1及FSHD2肌原細胞以DMSO、FTX-1821或FTX-839(1  $\mu$ M)處理，且處理之後，測定DUX4目標基因，MBD3L2之mRNA表現量。此外，藉由測量在FSHD1及FSHD2株中活性凋亡蛋白酶-3來測定細胞凋亡。

【 1828 】 各種 FSHD1 及 FSHD2 肌原細胞之各者顯示 MBD3L2 減少(圖 14A, 前 11 行)。減少導致與健康控制組株 (CTRL-FTCE-014) 中者類似的表現量(圖 14A, 底部 2 行)。此外, 以 FTX-839 處理顯示橫跨 FSHD1 及 FSHD2 株兩者的細胞凋亡減少至與健康控制組株 (CTRL-FTCE-014) 測定的量類似的水平(圖 14B)。這些結果指出橫跨 FSHD1 及 FSHD2 基因型與表現型二者, 臨床 FSHD 生檢肌原細胞當分化成肌管時顯示減少病理性 DUX4 下游基因表現及減少所得之細胞死亡兩者。

#### 實施例 11

以有效力且選擇性 p38 激酶抑制劑處理之後野生型大鼠肌肉中的目標接合

【 1829 】 在動物模式中研究 FTX-1821 的藥物動力學特性。將 FTX-1821 口服給藥予禁食或未禁食的雄性 Sprague-Dawley 大鼠(每個時間點及處理組 N=6 隻動物)且測定二氧磷基(phospho)p38 $\alpha$ : 總 p38 $\alpha$  量。測量藥物處理之前和之後磷 MAP 激酶-活化之蛋白質激酶 2(MK2)對總 MK2 比的變化來進行肌肉組織中 p38 系統目標接合之藥效學分析。所用的所有方法描述於材料與方法章節。

【 1830 】 FTX-1821 呈現類似於先前描述者(Aston 等人, 2009; 數據未顯示)的血漿藥物動力學特性。這些研究還證實 FTX-1821 在多種肌肉和血漿中的快速分佈。當達到臨床相關的血漿暴露時, 在大鼠中肌肉對血漿暴露比等

於或大於1。

【1831】藥效學分析證實單一口服劑量的FTX-1821 (0.3mg/kg)導致臨床相關血漿濃度(Barbour等人，2012)且在1小時的藥物處理內顯著降低大鼠斜方肌肌肉中二氧磷基MK2對總MK2比(圖15)。單劑量的FTX-1821之後，P38系統目標接合持續至少12小時(圖15)。當FTX-1821的血漿和肌肉濃度大於20 ng/mL或ng/g且當暴露降低時的時間點下降時，斜方肌肌肉中的P38系統目標接合最大。依據FSHD肌管的試管內數據(上述)，大鼠研究中達到的FTX-1821的肌肉濃度預計導致在FSHD患者肌肉生檢中DUX4依賴性目標基因Cmax的>70%減少。

【1832】此藥物動力學及藥效學分析指出當血漿FTX-1821濃度大於20 ng/mL時，達到肌肉中p38系統的最大抑制且在人肌肉中，以臨床劑量為7.5或15 mg BID，預期顯著p38途徑抑制(Barbour等人，2012)。

## 實施例12

以有效力且選擇性P38激酶抑制劑處理之後在FSHD異種移植小鼠中DUX4 基因組程序抑制

【1833】藉由異種移植C6(FSHD)及A4(控制組)IPSC-衍生之人永生化同基因肌原細胞細胞株到大約8週大雄性Nod-Rag小鼠的雙側脛骨前肌(TA)肌肉來產生FSHD及控制組肌肉異種移植小鼠，如Sakellariou等人，2016描述。4週長的植入及INMES程序之後，FSHD異種移植動物以媒

劑或FTX-2865(10 mg/kg)的BID注射處理達8天(總共14次注射)且在大約最大血漿濃度的時間( $T_{max}$ )第8天最後早晨注射之後1小時犧牲。犧牲時，收集血漿、斜方肌肌肉及雙側脛骨前肌肌肉且快速冷凍供藥物動力學終點、目標接合及DUX4依賴性mRNA分析。藉由使用人專一性探針之qPCR評估MBD3L2且標準化至持家基因CDKN1B。藉由定量MSD分析評估pMK2及MK2蛋白質濃度。

【1834】從以A4或C6肌原細胞組織植入4至6週之動物的qPCR之TA組織分析證實在FSHD(C6)對比控制組(A4)異種移植TA肌肉，在MBD3L2及其他Dux4依賴性基因(未顯示)中有顯著( $p < 0.05$ )且 $>10$ 倍增加，(圖16)。每組N=8個TA樣本。

【1835】以有效力且選擇性p38激酶抑制劑，FTX-2865處理FSHD異種移植動物產生p38系統目標接合，如在重複BID投予10mg/kg劑量(經由腹膜內(IP)注射給予)之後，在野生型小鼠之TA及斜方肌肌肉中二氧磷基MAP激酶-活化之蛋白質激酶2(MK2)對總MK2的比變化為 $>50\%$ 所測量(數據未顯示)。FTX-2865處理顯著( $p < 0.05$ )降低小鼠斜方肌肌肉中二氧磷基對總MK2的比，指出顯著的p38系統接合且亦指出在動物骨骼肌中充分的藥物濃度以抑制p38系統 $>80\%$ (圖17；每組N=8斜方肌樣本)。此外，相較於媒劑處理之動物，FTX-286處理在FSHD異種移植TA肌肉中顯著( $p < 0.05$ )降低MBD3L2表現，指出藉由p38抑制所致的病理性DUX4基因程序抑制(圖18；每組N=5至7個TA

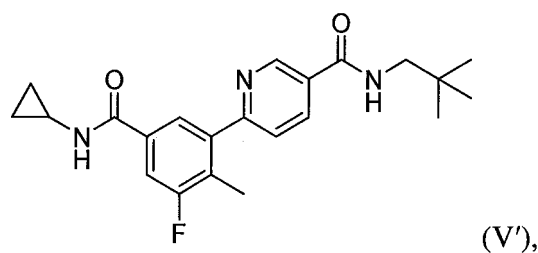
樣本)。

均等物

【1836】雖然已經結合上述特定具體實施例描述本發明，但其許多替代方案、修飾及其它變體對於發明所屬技術領域中具有通常知識者來說是顯而易見的。所有這些替代方案，修飾和變體都意圖落入本發明的精神和範疇。

【1837】再者，意圖使本文所述之任何方法可改寫成瑞士型形式，用於本文所述之任何 p38 激酶抑制劑或劑於製造治療本文所述之失調任一之藥劑之用途。同樣地，意圖使本文所述之任何方法改寫成用於用途的化合物之請求項。

【1838】例如，p38 激酶抑制劑於製造治療對 p38 激酶抑制有反應的失調之藥劑之用途，其中，p38 激酶抑制劑以式 (V') 為特徵：



或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽；其中，失調與 DUX4 基因表現相關，以及 p38 激酶抑制劑減少個體細胞中 DUX4 表現量及 / 或一或多個下游基因之表現。



201924676

## 【發明摘要】

### 【中文發明名稱】

P 3 8 激酶抑制劑減少 D U X 4 及下游基因表現以供治療 F S H D

### 【英文發明名稱】

P38 KINASE INHIBITORS REDUCE DUX4 AND DOWNSTREAM GENE EXPRESSION FOR THE TREATMENT OF FSHD

### 【中文】

本揭露係關於方法及包括下述之組成物：調節DUX4與下游基因(包括，但不限於：ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、或ZNF280A)表現之p38激酶抑制劑及劑。揭露有用於治療與異常DUX4及下游基因表現相關之疾病(例如：顏面肩胛肱骨型肌肉失養症)的方法。

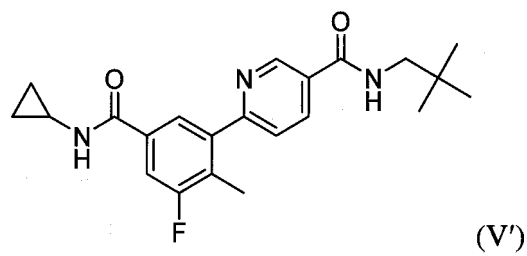
### 【英文】

The disclosure relates to methods and compositions including p38 kinase inhibitors and agents that regulate expression of DUX4 and downstream genes including but not restricted to ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15, or ZNF280A. Methods useful for treating a disease associated with abnormal DUX4 and downstream gene expression (e.g., Fascioscapulohumeral muscular dystrophy) are disclosed.

【指定代表圖】第(8B)圖。

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】式 v'

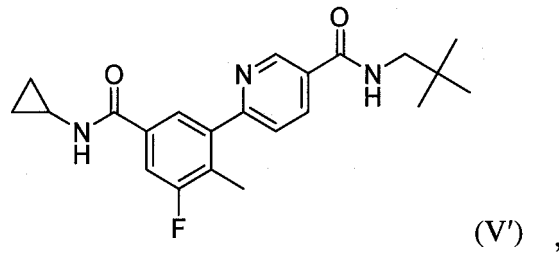


## 【發明申請專利範圍】

### 【第1項】

一種 p38 激酶抑制劑之用途，其係用於製造供治療對 p38 激酶抑制有反應的失調的藥物，

其中，該 p38 激酶抑制劑以式 (V') 為特徵：



或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽；

其中，該失調與 DUX4 基因表現相關，以及

該 p38 激酶抑制劑減少 DUX4 表現量及 / 或該個體細胞中一或多個下游基因之表現。

### 【第2項】

如申請專利範圍第 1 項之用途，其中，該失調與 DUX4 基因表現相關。

### 【第3項】

如申請專利範圍第 2 項之用途，其中，DUX4 基因表現是該個體在染色體 4q35 之次端粒 (subtelomeric) 區域中具有少於 10 個 D4Z4 重複的結果。

### 【第4項】

如申請專利範圍第 2 項之用途，其中，該 p38 激酶抑制劑減少選自下述的一或多個下游基因：ZSCAN4、LEUTX、

PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、及ZNF280A。

**【第5項】**

如申請專利範圍第1項之用途，其中，DUX4及下游基因ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、或ZNF280A的轉錄調節子受p38激酶抑制。

**【第6項】**

如申請專利範圍第1項之用途，其中，該細胞為肌肉細胞。

**【第7項】**

如申請專利範圍第6項之用途，其中，該肌肉細胞為終端分化的(terminally differentiated)肌肉細胞。

**【第8項】**

如申請專利範圍第1項之用途，其中，與控制組細胞中DUX4多肽、或一或多個下游目標基因所編碼之多肽的表現量相比，該細胞具有DUX4多肽、或該一或多個下游目標基因所編碼的多肽增加之表現量。

**【第9項】**

如申請專利範圍第1項之用途，其中，該細胞與顏面肩胛肱骨型肌肉失養症(FSHD)相關。

**【第10項】**

如申請專利範圍第1項之用途，其中，該細胞在染色體4q35之該次端粒(subtelomeric)區域中包括一或多個大形附隨體(macrosatellite)D4Z4重複的缺失。

**【第11項】**

如申請專利範圍第10項之用途，其中，該細胞在染色體4q35之該次端粒(subtelomeric)區域中包括<7個大形附隨體(macrosatellite)D4Z4重複。

**【第12項】**

如申請專利範圍第1項之用途，其中，該細胞包括在含染色體的結構維持彈性鉸鏈結構域1(Structural Maintenance Of Chromosomes Flexible Hinge Domain Containing 1, SMCHD1)基因中之一或多個突變。

**【第13項】**

如申請專利範圍第12項之用途，其中，該細胞包括至少一非缺失之4qA對偶基因。

**【第14項】**

如申請專利範圍第1項之用途，其中，該用途減少p38蛋白質之表現或活性至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%、或100%。

**【第15項】**

如申請專利範圍第1項之用途，其中，該個體經辨識為具有FSHD，係依據轉錄活性DUX4之存在或下游基因ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、

KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、或 ZNF280A 之存在。

**【第16項】**

如申請專利範圍第1項之用途，其中，在投予該 p38 激酶抑制劑之前，該肌肉細胞在染色體 4q35 包括失調之 D4Z4 陣列。

**【第17項】**

如申請專利範圍第16項之用途，其中，該失調之 D4Z4 陣列包括少於 11 個重複單元。

**【第18項】**

如申請專利範圍第1項之用途，其中該個體的該失調係以一或多個下述的表現量提高為指示：DUX4 及選自下述的一或多個下游基因：ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、及 ZNF280A。

**【第19項】**

如申請專利範圍第1項之用途，其中該用途造成一或多個下述的表現量的改變：DUX4 及選自下述的一或多個下游基因：ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、及 ZNF280A。

**【第20項】**

如申請專利範圍第1項之用途，其中，該DUX4為DUX4全長(DUX4-fl)。

**【第21項】**

如申請專利範圍第1項之用途，其中，該細胞在染色體4q35包括失調之D4Z4陣列。

**【第22項】**

如申請專利範圍第21項之用途，其中，該D4Z4陣列包括少於11個重複單元。

**【第23項】**

如申請專利範圍第1項之用途，其中，該p38激酶抑制劑與另一醫藥劑組合，以供治療FSHD。

**【第24項】**

如申請專利範圍第1項之用途，其中，該用途造成該個體中肌肉退化降低。

**【第25項】**

如申請專利範圍第1項之用途，其中，該用途造成該個體中肌肉細胞的細胞凋亡減少。

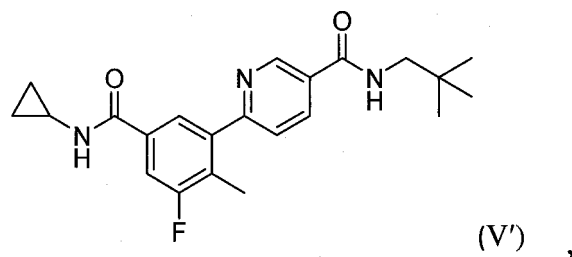
**【第26項】**

如申請專利範圍第25項之用途，其中，該肌肉細胞為終端分化。

**【第27項】**

一種p38激酶抑制劑之用途，其係用於製造供治療顏面肩胛肱骨型肌肉失養症(FSHD)的藥物，

其中，該 p38 激酶抑制劑以式 (V') 為特徵：



或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

**【第 28 項】**

如申請專利範圍第 27 項之用途，其中，該顏面肩胛肱骨型肌肉失養症為 FSHD 第 1 型 (FSHD1) 或 FSHD 第 2 型 (FSHD2)。

**【第 29 項】**

如申請專利範圍第 28 項之用途，其中，該顏面肩胛肱骨型肌肉失養症為 FSHD1。

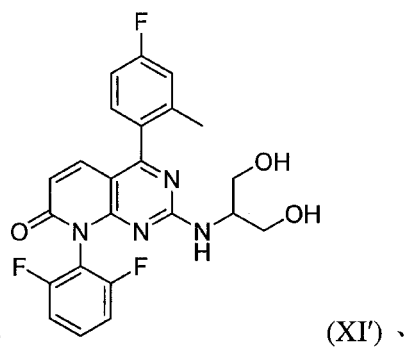
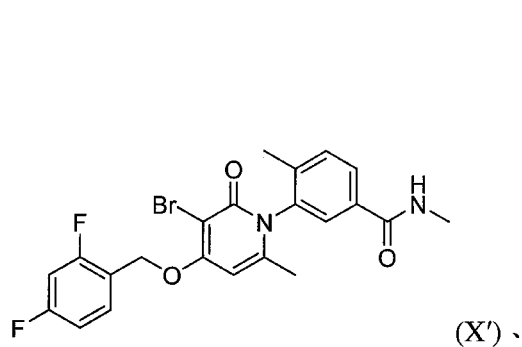
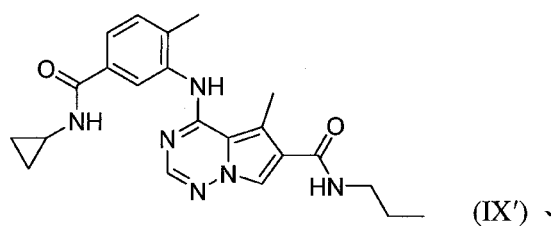
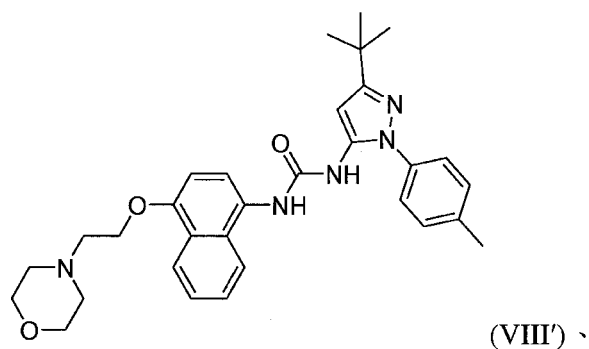
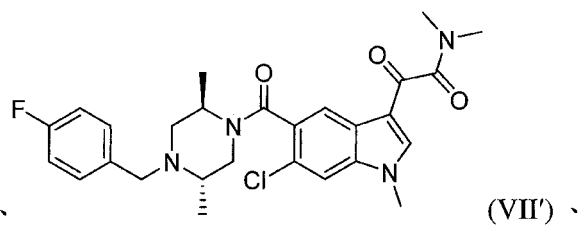
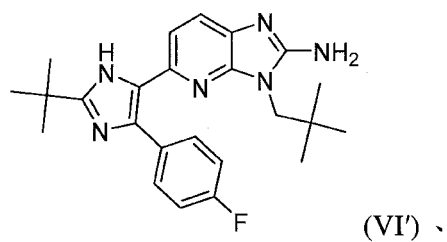
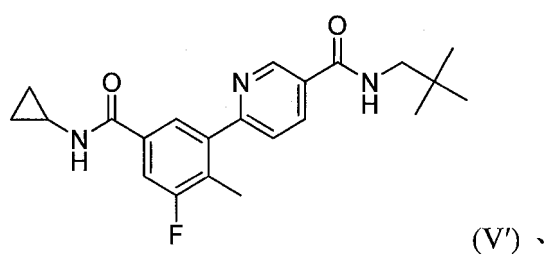
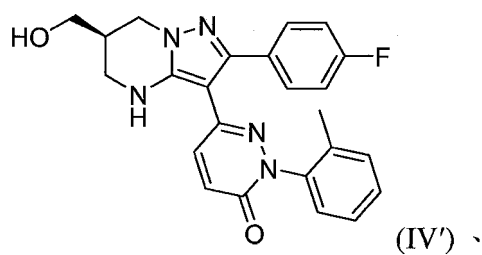
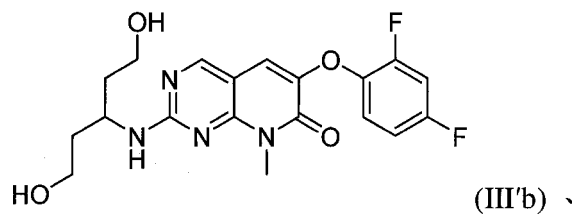
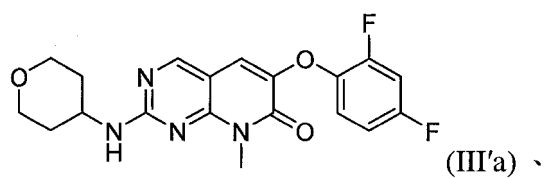
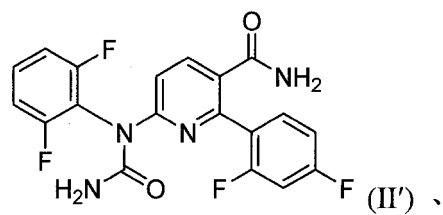
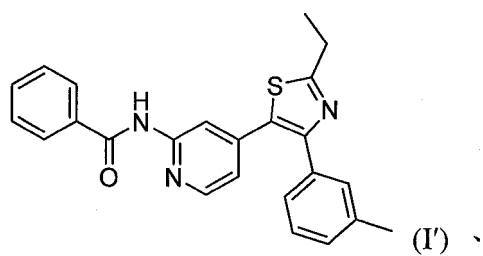
**【第 30 項】**

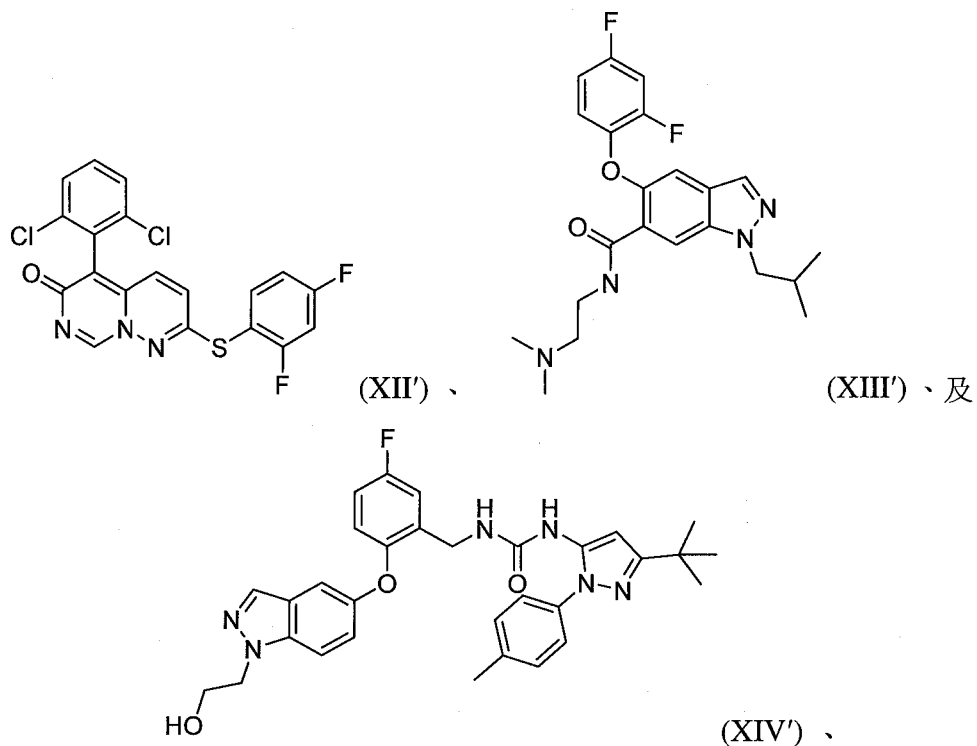
如申請專利範圍第 28 項之用途，其中，該顏面肩胛肱骨型肌肉失養症為 FSHD2。

**【第 31 項】**

一種 p38 激酶抑制劑之用途，其係用於製造供治療對 p38 激酶抑制有反應的失調的藥物，

其中，該 p38 激酶抑制劑以式 I'、II'、III'a、III'b、或 IV'-XIV' 為特徵





或其立體異構物、其富合同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽；

其中，該失調與DUX4基因表現相關，以及

該p38激酶抑制劑減少該個體細胞中DUX4表現量及/或一或多個下游基因之表現。

**【第32項】**

如申請專利範圍第31項之用途，其中，該失調與DUX4基因表現相關。

**【第33項】**

如申請專利範圍第32項之用途，其中，DUX4基因表現是該個體在染色體4q35之該次端粒(subtelomeric)區域中具有少於10個D4Z4重複的結果。

**【第34項】**

如申請專利範圍第32項之用途，其中，該 p38 激酶抑制劑減少選自下述的一或多個下游基因：ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、或 ZNF280A。

**【第35項】**

如申請專利範圍第31項之用途，其中，DUX4及下游基因 ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、或 ZNF280A 之轉錄調節子受 p38 激酶抑制。

**【第36項】**

如申請專利範圍第31項之用途，其中，該細胞為肌肉細胞。

**【第37項】**

如申請專利範圍第36項之用途，其中，該肌肉細胞為終端分化的肌肉細胞。

**【第38項】**

如申請專利範圍第31項之用途，其中，與控制組細胞中 DUX4 多肽、或一或多個下游目標基因所編碼之多肽的表現量相比，該細胞具有 DUX4 多肽、或該一或多個下游目標基因所編碼的多肽增加之表現量。

**【第39項】**

如申請專利範圍第31項之用途，其中，該細胞與顏面

肩胛肱骨型肌肉失養症(FSHD)相關。

**【第40項】**

如申請專利範圍第31項之用途，其中，該細胞在染色體4q35之該次端粒(subtelomeric)區域中包括一或多個大形附隨體(macrosatellite)D4Z4重複的缺失。

**【第41項】**

如申請專利範圍第40項之用途，其中，該細胞在染色體4q35之該次端粒(subtelomeric)區域中包括<7個大形附隨體(macrosatellite)D4Z4重複。

**【第42項】**

如申請專利範圍第31項之用途，其中，該細胞在含染色體的結構維持彈性鉸鏈結構域1(SMCHD1)基因中包括一或多個突變。

**【第43項】**

如申請專利範圍第42項之用途，其中，該細胞包括至少一非缺失之4qA對偶基因。

**【第44項】**

如申請專利範圍第31項之用途，其中，該用途減少p38蛋白質之表現或活性至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%、或100%。

**【第45項】**

如申請專利範圍第31項之用途，其中，該個體經辨識為具有FSHD，係依據轉錄活性DUX4之存在或下游基因

ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、或 ZNF280A 之存在。

**【第46項】**

如申請專利範圍第31項之用途，其中，在該 p38 激酶抑制劑的使用之前，該肌肉細胞在染色體 4q35 中包括失調之 D4Z4 陣列。

**【第47項】**

如申請專利範圍第46項之用途，其中，該失調之 D4Z4 陣列包括少於 11 個重複單元。

**【第48項】**

該如申請專利範圍第31項之用途，其中該個體的該失調以一或多個下述的表現量提高為指示：DUX4 及選自下述的一或多個下游基因：ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、及 ZNF280A。

**【第49項】**

該如申請專利範圍第31項之用途，其中該用途造成一或多個下述的表現量改變：DUX4 及選自下述的一或多個下游基因：ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、

及 ZNF280A。

**【第50項】**

如申請專利範圍第31項之用途，其中，該 DUX4 為 DUX4 全長 (DUX4-fl)。

**【第51項】**

如申請專利範圍第31項之用途，其中，該細胞在染色體 4q35 中包括失調之 D4Z4 陣列。

**【第52項】**

如申請專利範圍第51項之用途，其中，該 D4Z4 陣列包括少於 11 個重複單元。

**【第53項】**

如申請專利範圍第31項之用途，其中，該 p38 激酶抑制劑與另一醫藥劑組合以供治療 FSHD。

**【第54項】**

如申請專利範圍第31項之用途，其中，該用途造成該個體中肌肉退化降低。

**【第55項】**

如申請專利範圍第31項之用途，其中，該用途造成該個體中肌肉細胞的細胞凋亡減少。

**【第56項】**

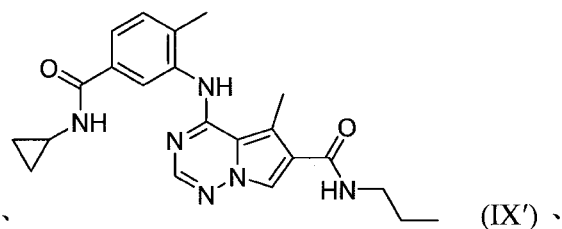
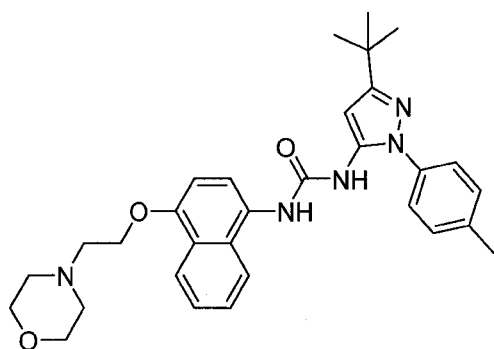
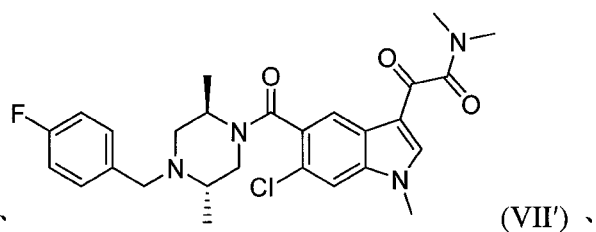
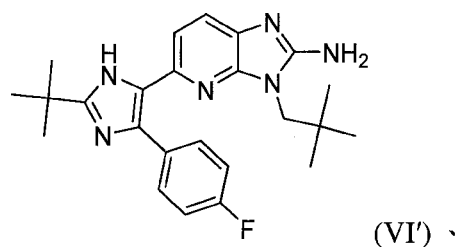
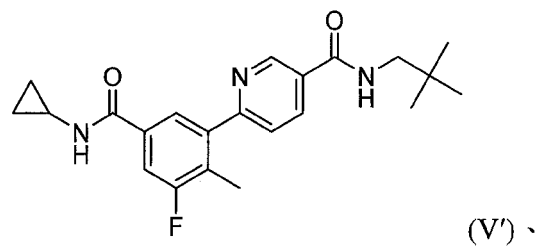
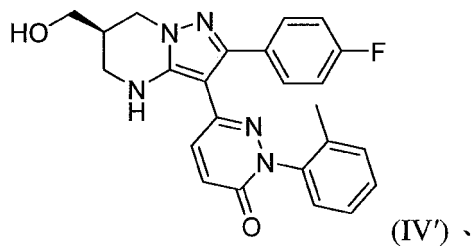
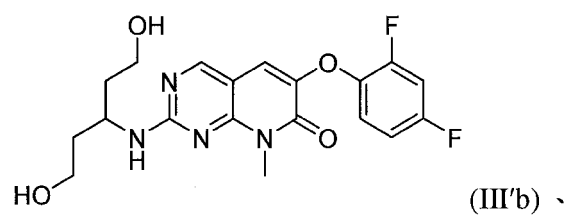
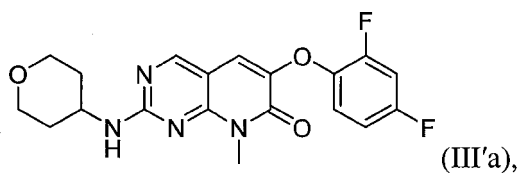
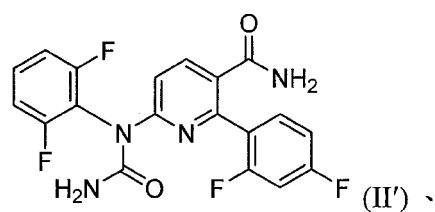
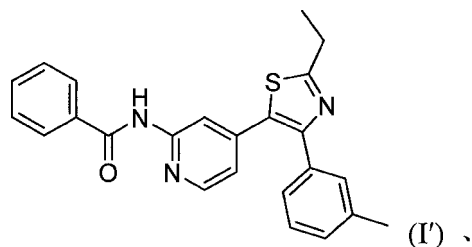
如申請專利範圍第55項之用途，其中，該肌肉細胞為終端分化。

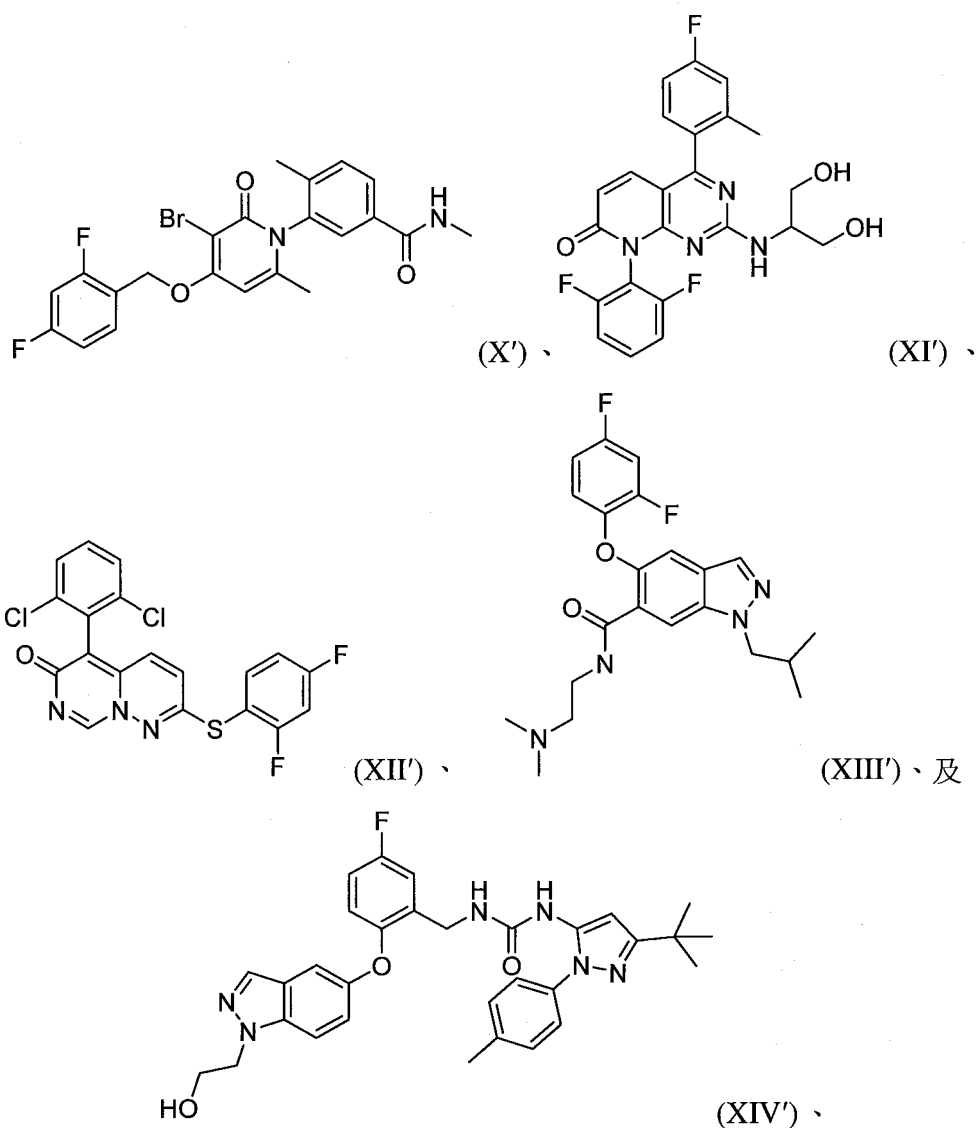
**【第57項】**

一種 p38 激酶抑制劑之用途，其係用於製造供治療顏

面肩胛肱骨型肌肉失養症(FSHD)的藥物，

其中，該 p38 激酶抑制劑以為式 I'、II'、III'a、III'b、  
或 IV'-XIV' 特徵





或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽。

**【第58項】**

如申請專利範圍第57項之用途，其中，該顏面肩胛肱骨型肌肉失養症為FSHD第1型(FSHD1)或FSHD第2型(FSHD2)。

**【第59項】**

如申請專利範圍第58項之用途，其中，該顏面肩胛肱

骨型肌肉失養症為FSHD1。

【第60項】

如申請專利範圍第58項之用途，其中，該顏面肩胛肱骨型肌肉失養症為FSHD2。

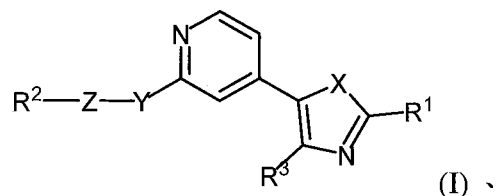
【第61項】

一種p38激酶抑制劑之用途，其係用於製造供治療對p38激酶抑制有反應的失調的藥物，

其中，該p38激酶抑制劑以類別I、類別II、類別III、類別IV、類別V、類別VI、類別VII、類別VIII、類別IX、類別X、類別XI、類別XII、或類別XIII為特徵：

**類別I：**

式(I)之任選地經N-氧化之化合物：



或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽；

其中：

R<sup>1</sup>係選自：

(i) 氫，

(ii) 選自下述之基團：C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-6</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、及C<sub>7-16</sub>芳烷基、

其中，該C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-6</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、或C<sub>7-16</sub>芳烷基任選地經選自取代基群組

A之一或多個取代基取代，

(iii)  $-(C=O)-R^5$ 、 $-(C=O)-OR^5$ 、 $-(C=O)-NR^5R^6$ 、  
 $-(C=S)-NHR^5$ 、或  $-SO^2-R^7$ ，

其中：

$R^5$  氫、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-6}$  環烷基、 $C_{6-14}$  芳基、或  
 $C_{7-16}$  芳烷基，

其中，該  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-6}$  環烷基、 $C_{6-14}$  芳基、或  
 $C_{7-16}$  芳烷基任選地經選自該取代基群組 A 之一或多個取代基取代，

$R^6$  為氫或  $C_{1-6}$  烷基，

$R^7$  為  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-6}$  環烷基、  
 $C_{6-14}$  芳基、或  $C_{7-16}$  芳烷基，

其中，該  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、  
 $C_{3-6}$  環烷基、 $C_{6-14}$  芳基、或  
 $C_{7-16}$  芳烷基任選地經選自該取代基群組 A 之一或多個取代基取代，或

(iv) 任選地經選自下述的取代基取代之胺基：

(a)  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-6}$  環烷基、  
 $C_{6-14}$  芳基、或  $C_{7-16}$  芳烷基，

其中，該  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、  
 $C_{3-6}$  環烷基、 $C_{6-14}$  芳基、及  $C_{7-16}$  芳烷基任選地經選自該取代基群組 A 之一或多個取代基取代、

(b)  $-(C=O)-R^5$ 、 $-(C=O)-OR^5$ 、 $-(C=O)-NR^5R^6$ 、  
 $-(C=S)-NHR^5$ 、或  $-SO^2-R^7$ 、以及

(c)  $C_{1-6}$ 亞烷基，任選地經選自該取代基群組 A 之一或多個取代基取代

$R^2$  為  $C_{6-14}$ 單環或稠合多環芳基，任選地經選自該取代基群組 A 之一或多個取代基取代；

$R^3$  為氫或  $C_{6-14}$ 芳基，其中，該  $C_{6-14}$ 芳基任選地經選自該取代基群組 A 之一或多個取代基取代；

X 為  $-S-$ 、 $S(O)-$ 、或  $S(O)_2-$ ；

Y 為 鍵、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $S(O)-$ 、 $S(O)_2-$ 、或  $NR^4$ ，

其中， $R^4$  為：

(a) 氫，

(b)  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 環烷基、  
 $C_{6-14}$ 芳基、或  $C_{7-16}$ 芳烷基，

其中，該  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、  
 $C_{3-6}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、及  $C_{7-16}$ 芳烷基任選地經選自該取代基群組 A 之一或多個取代基取代，或

(c)  $-(C=O)-R^5$ 、 $-(C=O)-OR^5$ 、 $-(C=O)-NR^5R^6$ 、  
 $-(C=S)-NHR^5$ 、或  $-SO^2-R^7$ ；

Z 為 鍵、 $C_{1-15}$ 伸烷基、 $C_{2-16}$ 伸烯基、或  $C_{2-16}$ 伸炔基，

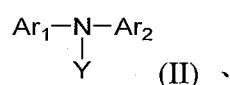
其中，該  $C_{1-15}$ 伸烷基、 $C_{2-16}$ 伸烯基、或  $C_{2-16}$ 伸炔基任選地經選自該取代基群組 A 之一或多個取代基取代；  
 以及

該取代基群組 A 之取代基係選自：側氧基、鹵素、

C<sub>1-3</sub>伸烷基二氧基、硝基、氰基、任選地經鹵素化之C<sub>1-6</sub>烷基、任選地經鹵素化之C<sub>2-6</sub>烯基、羧基C<sub>2-6</sub>烯基、任選地經鹵素化之C<sub>2-6</sub>炔基、任選地經鹵素化之C<sub>3-6</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、任選地經鹵素化之C<sub>1-8</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷氧基-羰基-C<sub>1-6</sub>烷氧基、羥基、C<sub>6-14</sub>芳基氧基、C<sub>7-16</sub>芳烷基氧基、巯基、任選地經鹵素化之C<sub>1-6</sub>烷基硫基、C<sub>6-14</sub>芳基硫基、C<sub>7-16</sub>芳烷基硫基、胺基、單-C<sub>1-6</sub>烷基胺基、單-C<sub>6-14</sub>芳基胺基、二-C<sub>1-6</sub>烷基胺基、二-C<sub>6-14</sub>芳基胺基、甲醯基、羧基、C<sub>1-6</sub>烷基-羰基、C<sub>3-6</sub>環烷基-羰基、C<sub>1-6</sub>烷氧基-羰基、C<sub>6-14</sub>芳基-羰基、C<sub>7-16</sub>芳烷基-羰基、C<sub>6-14</sub>芳基氧基-羰基、C<sub>7-16</sub>芳烷基氧基-羰基、胺甲醯基、硫基胺甲醯基、單-C<sub>1-6</sub>烷基-胺甲醯基、二-C<sub>1-6</sub>烷基-胺甲醯基、C<sub>6-14</sub>芳基-胺甲醯基、C<sub>1-6</sub>烷基磺醯基、C<sub>6-14</sub>芳基磺醯基、C<sub>1-6</sub>烷基亞磺醯基、C<sub>6-14</sub>芳基亞磺醯基、甲醯基胺基、C<sub>1-6</sub>烷基-羰基胺基、C<sub>6-14</sub>芳基-羰基胺基、C<sub>1-6</sub>烷氧基-羰基胺基、C<sub>1-6</sub>烷基磺醯基胺基、C<sub>6-14</sub>芳基磺醯基胺基、C<sub>1-6</sub>烷基-羰基氧基、C<sub>6-14</sub>芳基-羰基氧基、C<sub>1-6</sub>烷氧基-羰基氧基、單-C<sub>1-6</sub>烷基-胺甲醯基氧基、二-C<sub>1-6</sub>烷基-胺甲醯基氧基、C<sub>6-14</sub>芳基-胺甲醯基氧基、磺酸基、胺磺醯基、胺亞磺醯基及胺硫基；

### 類別II：

式(II)之化合物：



或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、

其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

$Ar_1$ 及 $Ar_2$ 各獨立地為芳基或雜芳基，任選地稠合到具有0至4個雜原子之飽和或不飽和5至8員環，惟當 $Ar_1$ 或 $Ar_2$ 為雜芳基時；

其中，該芳基或雜芳基任選地經獨立地選自下述之一或多個取代基取代：鹵；任選地經 $-N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-OC(O)N(R')_2$ 、 $-NR'CO_2R'$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-N=CH-N(R')_2$ 、或 $-OPO_3H_2$ 取代之 $C_1-C_6$ 脂肪族；任選地經 $-N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-OC(O)N(R')_2$ 、 $-NR'CO_2R'$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-N=CH-N(R')_2$ 、或 $-OPO_3H_2$ 取代之 $C_1-C_6$ 烷氧基； $-Ar_3$ ； $-CF_3$ ； $-OCF_3$ ； $-OR'$ ； $-SR'$ ； $-SO_2N(R')_2$ ； $-OSO_2R'$ ； $-SCF_3$ ； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-N(R')_2$ ； $-CO_2R'$ ； $-CO_2N(R')_2$ ； $-C(O)N(R')_2$ ； $-NR'C(O)R'$ ； $-NR'CO_2R'$ ； $-NR'C(O)C(O)R'$ ； $-NR'SO_2R'$ ； $-OC(O)R'$ ； $-NR'C(O)R^2$ ； $-NR'CO_2R^2$ ； $-NR'C(O)C(O)R^2$ ； $-NR'C(O)N(R')_2$ ； $-OC(O)N(R')_2$ ； $-NR'SO_2R^2$ ； $-NR'R^2$ ； $-N(R^2)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ ； $-OPO_3H_2$ ；以及 $-N=CH-N(R')_2$ ；

$R'$ 係選自氫； $C_1-C_6$ 脂肪族；或任選地經獨立選自下述之1至3個取代基取代之5至6員碳環或雜環系統：鹵、 $C_1-C_6$ 烷氧基、氰基、硝基、胺基、羥基、及 $C_1-C_6$ 脂肪族；

$R^2$ 為任選地經 $-N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(O)N(R')_2$

或  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$  取代之  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  脂肪族；或任選地經  $-\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$  或  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$  取代之碳環或雜環系統；

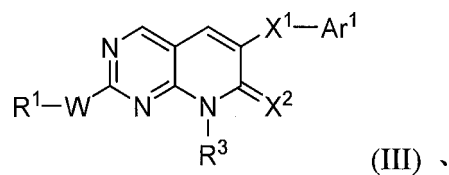
$\text{Ar}_3$  為芳基或雜芳基環系統，任選地稠合到具有 0 至 4 個雜原子之飽和或不飽和 5 至 8 員環，

其中， $\text{Ar}_3$  在一或多個環原子上任選地經獨立地選自下述之一或多個取代基取代：鹵；任選地經  $-\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{NR}'\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{N}=\text{C}-\text{N}(\text{R}')_2$ 、或  $-\text{OPO}_3\text{H}_2$  取代之  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  脂肪族；任選地經  $-\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{NR}'\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{N}=\text{C}-\text{N}(\text{R}')_2$ 、或  $-\text{OPO}_3\text{H}_2$  取代之  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷氧基； $-\text{CF}_3$ ； $-\text{OCF}_3$ ； $-\text{OR}'$ ； $-\text{SR}'$ ； $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$ ； $-\text{OSO}_2\text{R}'$ ； $-\text{SCF}_3$ ； $-\text{NO}_2$ ； $-\text{CN}$ ； $-\text{N}(\text{R}')_2$ ； $-\text{CO}_2\text{R}'$ ； $-\text{CO}_2\text{N}(\text{R}')_2$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ ； $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}'$ ； $-\text{NR}'\text{CO}_2\text{R}'$ ； $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}'$ ； $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$ ； $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ ； $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ ； $-\text{NR}'\text{CO}_2\text{R}^2$ ； $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ ； $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ ； $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ ； $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}^2$ ； $-\text{NR}'\text{R}^2$ ； $-\text{N}(\text{R}^2)_2$ ； $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^2$ ； $-\text{OPO}_3\text{H}_2$ ；及  $-\text{N}=\text{C}-\text{N}(\text{R}')_2$ ；以及

Y 為  $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ ；

### 類別 III：

式 III 之化合物：



或其立體異構物、其富合同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

$R^1$  為氫、烷基、鹵烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基、環烷基烷基、經雜烷基取代之環烷基、經雜取代之環烷基、雜烷基、氰基烷基、雜環基、雜環基烷基、 $R^{12}$ -SO<sub>2</sub>-雜環胺基、-Y<sup>1</sup>-C(O)-Y<sup>2</sup>-R<sup>11</sup>、(雜環基)(環烷基)烷基、或(雜環基)(雜芳基)烷基；

其中：

$R^{12}$  為鹵烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基或雜芳烷基，

Y<sup>1</sup>及Y<sup>2</sup>各獨立地不存在或為伸烷基，以及

$R^{11}$  為氫、烷基、鹵烷基、羥基、烷氧基、胺基、單烷基胺基或二烷基胺基，

W 為 NR<sup>2</sup>；

X<sup>1</sup> 為 O、NR<sup>4</sup>、S、或 CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、或 C=O，

其中：

R<sup>4</sup> 為氫或烷基，及

R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>各獨立地為氫或烷基；

X<sup>2</sup> 為 O 或 NR<sup>7</sup>，

其中， $R^7$ 為氫或烷基；

$Ar^1$ 為芳基或雜芳基；

$R^2$ 為氫、烷基、醯基、烷氧基羰基、芳基氧基羰基、雜烷基羰基、雜烷基氧基羰基或 $-R^{21}-R^{22}$ ，

其中：

$R^{21}$ 為伸烷基或 $-C(=O)-$ ，以及

$R^{22}$ 為烷基或烷氧基；

$R^3$ 為氫、烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、鹵烷基、雜烷基、氰基烷基、伸烷基 $-C(O)-R^{31}$ 、胺基、單烷基胺基、二烷基胺基、或 $NR^{32}-Y^3-R^{33}$ ，

其中：

$R^{31}$ 為氫、烷基、羥基、烷氧基、胺基、單烷基胺基或二烷基胺基、以及

$Y^3$ 為 $-C(O)$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{34})-$ 、 $-S(O)_2-$ 、或 $-S(O)_2N(R^{35})-$ ，

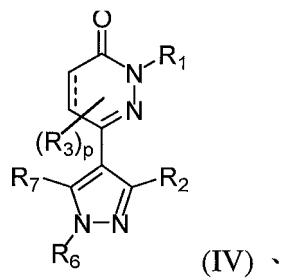
其中：

$R^{34}$ 為氫或烷基、以及

$R^{33}$ 為氫、烷基、環烷基、環烷基烷基、雜烷基或任選地經取代之苯基)或醯基；

#### **類別IV：**

式(IV)之化合物：



或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

$R^1$ 係選自下列所組成之群組：氫、經取代或未經取代之低級烷基及經取代或未經取代之芳基；

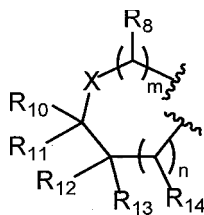
$R^2$ 係選自下列所組成之群組：經取代或未經取代之芳基及經取代或未經取代之雜芳基；

$R^3$ 為低級烷基；

$p$ 為0、1或2；

$\equiv$ 為單鍵或雙鍵；以及

$R^6$ 及 $R^7$ 一起形成式之基團：



其中：

$R^8$ 為氫，以及

$X$ 為氧或 $N-R^9$ ，其中 $R^9$ 為氫、經取代或未經取代之低級烷醯基或經取代或未經取代之低級烷基；或

$R^8$ 及 $R^9$ 可一起形成鍵；以及

$m$ 及 $n$ 各獨立地為0、1或2；

$R^{10}$ 及 $R^{12}$ 各獨立地係選自下列所組成之群組：氫、鹵素、羥基、甲醯基、氰基、經取代或未經取代之低級烷基、經取代或未經取代之胺基、經取代或未經取代之低級烷氧基、飽和環狀胺基、經取代或未經取代之胺甲醯基、羧基、經取代或未經取代之低級烷氧基羰基、以及經取代或未經取代之醯基氧基、或

$R^9$ 及 $R^{10}$ 可一起形成低級伸烷基或鍵；以及

$R^{11}$ 、 $R^{13}$ 及 $R^{14}$ 各獨立地係選自下列所組成之群組：氫、鹵素、經取代或未經取代之低級烷基、羧基、以及經取代或未經取代之低級烷氧基羰基，或

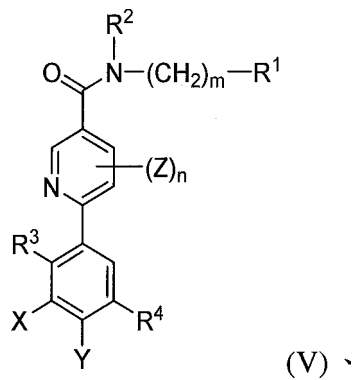
$R^{10}$ 及 $R^{11}$ 或 $R^{12}$ 及 $R^{13}$ 一起形成側氧基、羥基亞胺基、經取代或未經取代之低級伸烷基，其中一或多個碳可經雜原子、或經取代或未經取代之低級亞烷基替換，或

$R^{11}$ 及 $R^{12}$ 或 $R^{13}$ 及 $R^{14}$ 可一起形成鍵；以及

惟當 $n=1$ 且 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 與 $R^{14}$ 同時為氫，則 $R^9$ 為經取代或未經取代之低級烷基或經取代或未經取代之低級烷醯基；

**類別V：**

式(V)之化合物：



或其立體異構物、其富合同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽；

其中：

$R^1$ 係選自氫、任選地經最多三個選自下述之基團取代之 $C_{1-6}$ 烷基； $C_{1-6}$ 烷氧基、鹵素及羥基、 $C_{2-6}$ 烯基、任選地經一或多個 $C_{1-6}$ 烷基取代之 $C_{3-7}$ 環烷基、任選地經最多三個選自下述之基團取代之苯基； $R^5$ 與 $R^6$ 、以及任選地經最多三個選自下述之基團取代之雜芳基； $R^5$ 與 $R^6$ ，

$R^2$ 係選自氫、 $C_{1-6}$ 烷基及任選地經一或多個 $C_{1-6}$ 烷基取代之 $-(CH_2)_q-C_{3-7}$ 環烷基、或

$-(CH_2)_mR^1$ 及 $R^2$ 與其所鍵結的氮原子一起，形成任選地經最多三個 $C_{1-6}$ 烷基取代之4至6員雜環；

$R^3$ 為氯或甲基；

$R^4$ 為 $-NH-CO-R^7$ 或 $-CO-NH-(CH_2)_q-R^8$ ；

$R^5$ 係選自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、任選地經一或多個 $C_{1-6}$ 烷基取代之 $-(CH_2)_q-C_{3-7}$ 環烷基、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-NHCOR^{10}$ 、 $-SO_2NHR^9$ 、 $(CH_2)_sNHSO_2R^{10}$ 、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_sNR^{11}R^{12}$ 、以及三氟甲基；

$R^6$ 係選自  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、鹵素、三氟甲基、以及  $-(CH_2)_sNR^{11}R^{12}$ ；

$R^7$ 係選自氫、 $C_{1-6}$ 烷基、任選地經一或多個  $C_{1-6}$ 烷基取代之  $-(CH_2)_q-C_{3-7}$ 環烷基、三氟甲基、任選地經  $R^{13}$ 及/或  $R^{14}$ 取代之  $-(CH_2)_r$ -雜芳基、以及任選地經  $R^{13}$ 及/或  $R^{14}$ 取代之  $-(CH_2)_r$ -苯基；

$R^8$ 係選自氫、 $C_{1-6}$ 烷基、任選地經一或多個  $C_{1-6}$ 烷基取代之  $C_{3-7}$ 環烷基、 $-CONHR^9$ 、任選地經  $R^{13}$ 及/或  $R^{14}$ 取代之苯基、以及任選地經  $R^{13}$ 及/或  $R^{14}$ 取代之雜芳基；

$R^9$ 及  $R^{10}$ 各獨立地選自氫及  $C_{1-6}$ 烷基，或

$R^9$ 及  $R^{10}$ 與其所鍵結的氮原子一起，形成任選地包含一個選自氧、硫及  $N-R^{15}$ 之額外雜原子的5或6員雜環，其中，該環可經最多二個  $C_{1-6}$ 烷基取代；

$R^{11}$ 係選自氫、 $C_{1-6}$ 烷基及任選地經一或多個  $C_{1-6}$ 烷基取代之  $-(CH_2)_q-C_{3-7}$ 環烷基，

$R_{12}$ 係選自氫及  $C_{1-6}$ 烷基，或

$R^{11}$ 及  $R^{12}$ 與其所鍵結的氮原子一起，形成任選地包含一個選自氧、硫及  $N-R^{15}$ 之額外雜原子的5或6員雜環；

$R^{13}$ 係選自  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、任選地經一或多個  $C_{1-6}$ 烷基取代之  $-(CH_2)_q-C_{3-7}$ 環烷基、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-NHCOR^{10}$ 、鹵素、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_sNR^{11}R^{12}$ 、三氟甲基、任選地經一或多個  $R^{14}$ 基團取代之苯基及任選地經一或多個  $R^{14}$ 基團取代之雜芳基；

$R^{14}$ 係選自  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、鹵素、三氟甲基及

$-NR^{11}R^{12}$  ;

$R^{15}$ 係選自氫及甲基 ;

X與Y各獨立地選自氫、甲基及鹵素 ;

Z為鹵素 ;

m係選自0、1、2、3與4，其中，所得碳鏈之各碳原子可任選地經最多二個獨立地選自C<sub>1-6</sub>烷基及鹵素之基團取代 ;

n係選自0、1及2 ;

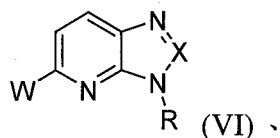
q係選自0、1及2 ;

r係選自0及1 ; 以及

s係選自0、1、2及3 ;

### 類別VI :

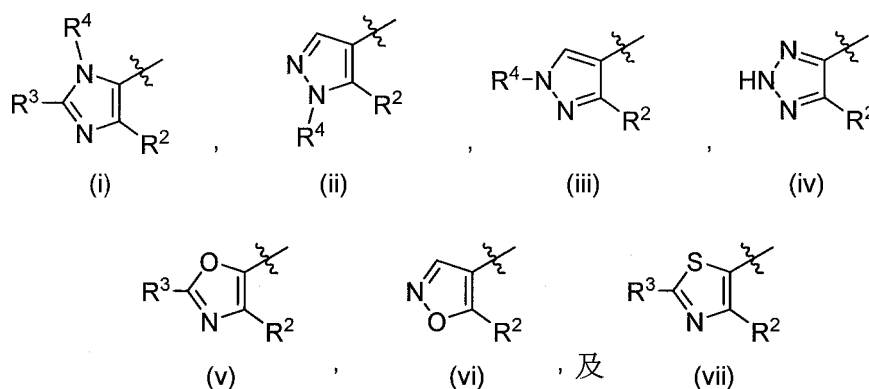
式VI之化合物 :



或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽，

其中 :

W係選自 :



X 為 N、或 C-R<sup>1</sup>；

R 為 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 環烷基、  
(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 伸烷基)-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 環烷基)、-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 烷基)、或  
-SO<sub>2</sub>-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>；

R<sup>1</sup> 為 氫、胺基、甲基、或 -N=CH(NMe)<sub>2</sub>；

R<sup>2</sup> 為 任選地經一或二個獨立地選自鹵之取代基取代之  
苯基；

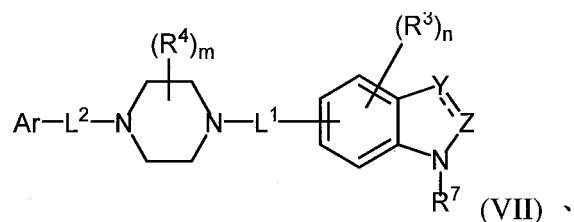
R<sup>3</sup> 為 氫、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 環烷基、或任選地經一或  
二個獨立地選自鹵及三氟甲基之取代基取代之苯基；

R<sup>4</sup> 為 氫或 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 烷基；以及

R<sup>5</sup> 及 R<sup>6</sup> 係獨立地選自下列所組成之群組：C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 烷  
基；

### 類別 VII：

式 (VII) 之化合物：



或其立體異構物、其富合同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

≡表示單鍵或雙鍵；

Y及Z中之一為CA或CR<sup>8</sup>A而另一個為CR<sup>1</sup>、CR<sup>1</sup><sub>2</sub>、NR<sup>6</sup>或N；

其中：

各R<sup>1</sup>獨立地為氫或為烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、醯基、芳醯基、雜芳基、-NH-芳醯基、鹵、-OR、-NR<sub>2</sub>、-SR、-S(O)R、-S(O)<sub>2</sub>R、-OC(O)R、-NRC(O)R、-NRC(O)NR<sub>2</sub>、-NRC(O)OR、-OC(O)NR<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、烷基-OC(O)R、-SO<sub>3</sub>R、-C(O)NR<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、-NRS(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>、-SiR<sub>3</sub>、以及-NO<sub>2</sub>，

其中：

各R獨立地為-H、烷基、烯基或芳基；

R<sup>6</sup>為H、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、醯基、芳醯基、或雜芳基、或為-S(O)R、-S(O)<sub>2</sub>R、-C(O)R、-C(O)OR、-烷基-C(O)R、-S(O)<sub>2</sub>OR、-C(O)NR<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>、或-SiR<sub>3</sub>，

其中：

各R獨立地為-H、烷基、烯基或芳基；

R<sup>8</sup>為H、鹵、烷基或烯基；

A為-W<sub>i</sub>-C(O)X<sub>j</sub>Y，

其中：

Y為C(O)R<sup>2</sup>，以及

其中：

R<sup>2</sup>為氫或為直鏈或支鏈烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、雜芳基、或雜芳基烷基，各任選地經鹵、烷基、-SR、-OR、-NR<sub>2</sub>、-OC(O)R、-NRC(O)R、-NRC(O)NR<sub>2</sub>、-NRS(O)<sub>2</sub>R、-NRS(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、-OC(O)NR<sub>2</sub>、-CN、-C(O)OR、-C(O)NR<sub>2</sub>、-C(O)R、或-SiR<sub>3</sub>取代，其中，各R獨立地為-H、烷基、烯基或芳基，或

R<sup>2</sup>為-OR、-NR<sub>2</sub>、-NRCONR<sub>2</sub>、-OC(O)NR<sub>2</sub>、-NRS(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、雜芳基烷基、-C(O)OR、-NRNR<sub>2</sub>、雜芳基、雜芳基氧基、雜芳基-NR、或-NROR，

其中：

各R獨立地為-H、烷基、烯基或芳基、或

接附到相同N原子的二個R可形成選自下列所組成之群組的3至8員環：哌啶環、咪啉環、四氫噻啞環、嗎啉啞環、吡咯啞環、哌啞環、氮環丙烷環、氮環丁烷環與氮環辛烷環；以及

其中，該環任選地經烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基取代，各任選地經鹵、-SR、-OR、-NR<sub>2</sub>、-OC(O)R、-NRC(O)R、-NRC(O)NR<sub>2</sub>、-NRS(O)<sub>2</sub>R、-NRS(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、-OC(O)NR<sub>2</sub>、或-SiR<sub>3</sub>取代，

其中：

各 R 獨立地為 -H、烷基、烯基、或芳基、或

接附到相同 N 原子之二個 R 可形成 3 至 8 員環，如上述定義任選地經取代，以及

W 與 X 之各者為經取代或未經取代之伸烷基、伸烯基或伸炔基，2 至 6 之各者 Å 或

Y 為四唑；1,2,3-三唑；1,2,4-三唑；或咪唑，以及

i 與 j 之各者獨立地為 0 或 1；

R<sup>7</sup> 為 -H 或為烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、醯基、芳醯基、雜芳基、-S(O)R、-S(O)<sub>2</sub>R、-C(O)R、-C(O)OR、-烷基-COR、-S(O)<sub>2</sub>OR、-C(O)NR<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>、-NR<sub>2</sub>、-OR、-烷基-SR、-烷基-S(O)R、-烷基-S(O)<sub>2</sub>R、-烷基-OC(O)R、-烷基-C(O)OR、烷基-CN、-烷基-C(O)NR<sub>2</sub>、或 -SiR<sub>3</sub>，

其中，各 R 獨立地為 -H、烷基、烯基或芳基或 R<sup>7</sup> 為甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基甲基、苄氧基甲基、或 2-甲氧基乙基氧基甲基；

各 R<sup>3</sup> 獨立地為鹵、烷基、-OC(O)R、-OR、-NRC(O)R、-SR、或 -NR<sub>2</sub>，其中，R 為 H、烷基或芳基；

n 為 0 至 3；

L<sup>1</sup> 為 -C(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、或伸烷基 (1-4C)；

L<sup>2</sup> 為任選地經選自下列所組成之群組之一或二個部分取代之伸烷基 (1-4C) 或伸烯基 (2-4C)：烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、醯基、芳醯基、雜芳基、-NH-芳醯

基、鹵、 $-OR$ 、 $-NR_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、  
 $-OC(O)R$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-NRC(O)NR_2$ 、 $-NRC(O)OR$ 、  
 $-OC(O)NR_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、-烷基- $-OC(O)R$ 、  
 $-S(O)_2OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-NRS(O)_2NR_2CN$ 、  
 $-CF_3$ 、以及 $-SiR_3$ ，

其中，各R獨立地為H、烷基、烯基或芳基、以及其中，在 $L^2$ 上的二個取代基可連結以形成非芳香族飽和或不飽和環，其包括為O、S及/或N之0至3個雜原子且其包括3至8員或該二個取代基可連結以形成羰基部分或該羰基部分之肟、肟醚、肟酯或縮酮；

各 $R^4$ 獨立地為選自下列所組成之群組：烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、醯基、芳醯基、雜芳基、-NH-芳醯基、鹵、 $-OR$ 、 $-NR_2$ 、 $-SR$ 、 $-SOR$ 、 $-SO_2R$ 、 $-OCOR$ 、  
 $-NRCOR$ 、 $-NRCONR_2$ 、 $-NRCOOR$ 、 $-OCONR_2$ 、 $-RCO$ 、  
 $-COOR$ 、-烷基- $-OOCR$ 、 $-SO_3R$ 、 $-CONR_2$ 、 $-SO_2NR_2$ 、  
 $-NRSO_2NR_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-SiR_3$ 、以及 $-NO_2$ ，或

在相鄰位置的二個 $R^4$ 可連結以形成稠合、任選地經取代之芳香族或非芳香族、飽和或不飽和環，其包含3至8員，或 $R^4$ 為 $=O$ 或其肟、肟醚、肟酯或縮酮

其中，各R獨立地為H、烷基、烯基或芳基；

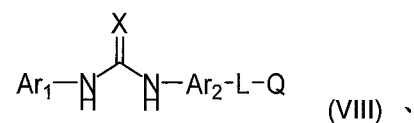
m為0至4；

Ar為經選自下列所組成之群組的0至5個取代基取代的芳基：烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、醯基、芳醯基、雜芳基、-NH-芳醯基、鹵、 $-OR$ 、 $-NR_2$ 、 $-SR$ 、

-S(O)R、-S(O)<sub>2</sub>R、-OC(O)R、-NRC(O)R、-NRC(O)NR<sub>2</sub>、  
 -NRC(O)OR、-OC(O)NR<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、  
 -烷基-OC(O)R、-S(O)<sub>2</sub>OR、-C(O)NR<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、  
 -NRS(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>、-SiR<sub>3</sub>、以及-NO<sub>2</sub>，其中，各R  
 獨立地為-H、烷基、烯基或芳基、以及其中，在相鄰位置的  
 該任選地之取代基之二者可連結以形成包含3至8員的稠  
 合、任選地經取代之芳香族或非芳香族、飽和或不飽和  
 環；

### 類別VIII:

式(VIII)之化合物：



或其立體異構物、其富合同位素之化合物、其前藥、  
 其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽，

其中，

Ar<sub>1</sub>為任選地經一或多個R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>或R<sub>3</sub>取代之吡啶；

Ar<sub>2</sub>為苯基、萘基、喹啉、異喹啉、四氫萘基、四氫  
 喹啉、四氫異喹啉、苯并咪唑、苯并呋喃、二氫茛菪基、茛  
 菪基或吲哚，各任選地經1至3個R<sub>2</sub>基團取代；

L為C<sub>1-10</sub>飽和或不飽和分支或未分支碳鏈；

其中、一或多個亞甲基任選地獨立地經O、N或S替  
 換；以及

其中，該連接基團任選地經0至2個側氧基及可經一

或多個鹵素原子取代之或一個或多個C<sub>1-4</sub>分支或未分支烷基取代；

Q係選自下列所組成之群組：

a) 吡啶、嘧啶、嗒吡、咪唑、苯并咪唑、噁唑并[4,5-b]吡啶及咪唑并[4,5-b]吡啶，其任選地經選自下列所組成之群組的1至3個基團取代：鹵素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、羥基、單-或二-(C<sub>1-3</sub>烷基)胺基、C<sub>1-6</sub>烷基-S(O)<sub>m</sub>及苯基胺基，其中，該苯基環任選地經選自下列所組成之群組的1至2個基團取代：鹵素、C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>1-6</sub>烷氧基；

b) 咪啉、硫代咪啉、硫代咪啉亞磺、硫代咪啉磺、哌啶、哌啶酮及四氫嘧啶酮，其任選地經選自下列所組成之群組的1至3個基團取代：C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、羥基、單-或二-(C<sub>1-3</sub>烷基)胺基-C<sub>1-3</sub>烷基、苯基胺基-C<sub>1-3</sub>烷基及C<sub>1-3</sub>烷氧基-C<sub>1-3</sub>烷基；

R<sub>1</sub>係選自下列所組成之群組：

a) C<sub>3-10</sub>分支或未分支烷基，其可任選地經部分或完全鹵化，以及任選地經1至3個苯基、萘基或選自下列所組成之群組的雜環基團取代：吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、嗒吡基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、異噁唑基及異噻唑基；各此等苯基、萘基或選自上述群組的雜環經選自下列所組成之群組的0至5個基團取代：鹵素、任選地經部分或完全鹵化之C<sub>1-6</sub>分支或未分支烷基、C<sub>3-8</sub>環烷基、C<sub>5-8</sub>環烯基、羥基、氰基、任選地經部分或完全鹵化之C<sub>1-3</sub>烷基氧基、NH<sub>2</sub>C(O)及二(C<sub>1-3</sub>)烷基胺基羰基；

b)  $C_{3-7}$ 環烷基，係選自下列所組成之群組：環丙基、環丁基、環戊烷基、環己烷基、環庚烷基、聯環戊烷基、聯環己烷基及聯環庚烷基，其可任選地經部分或完全鹵化且可任選地經1至3個 $C_{1-3}$ 烷基取代，或為此等環烷基的類似物，其中，1至該環亞甲基經獨立地選自下述的基團替換： $O$ 、 $S$ 、 $CHOH$ 、 $>C=O$ 、 $>C=S$ 及 $NH$ ；

c)  $C_{3-10}$ 分支烯基，其可任選地經部分或完全鹵化，以及其任選地經1至3個 $C_{1-5}$ 分支或未分支烷基、苯基、萘基或雜環基團取代，且各此等雜環基團獨立地為選自下列所組成之群組：吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、異噁唑基及異噻唑基、以及各此等苯基、萘基或雜環基團經0至5個選自下述的基團取代：鹵素、任選地經部分或完全鹵化之 $C_{1-6}$ 分支或未分支烷基、環丙基、環丁基、環戊烷基、環己烷基、環庚烷基、聯環戊烷基、聯環己烷基及聯環庚烷基、羥基、氰基、任選地經部分或完全鹵化之 $C_{1-3}$ 烷基氧基、 $NH_2C(O)$ 、單-或二( $C_{1-3}$ )烷基胺基羰基；

d)  $C_{5-7}$ 環烯基，係選自下列所組成之群組：環戊烯基、環己烯基、環己二烯基、環庚烯基、環庚二烯基、聯環己烯基及聯環庚烯基，其中，此環烯基可任選地經1至3個 $C_{1-3}$ 烷基取代；

e) 氰基；以及，

f) 甲氧基羰基、乙氧基羰基及丙氧基羰基；

$R_2$ 係選自下列所組成之群組：

a) 可任選地經部分或完全鹵化之 $C_{1-6}$ 分支或未分支之烷基、乙醯基、芳醯基、可任選地經部分或完全鹵化之 $C_{1-4}$ 分支或未分支烷氧基、鹵素、甲氧基羰基及苯基磺醯基；

$R_3$ 係選自下列所組成之群組：

a) a 苯基、萘基或選自下列所組成之群組的雜環基團：吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、四氫呋喃基、異噁唑基、異噻唑基、喹啉基、異喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并吡唑基、苯并噻吩基、噻吩基、喋啶基(pterindinyl)、吡嗪基、萘基吡啶基、喹啉基、喹唑啉基、嘌呤基及吲哚基；其中，此苯基、萘基或雜環基團任選地經選自下列所組成之群組的1至5個基團取代： $C_{1-6}$ 分支或未分支烷基、苯基萘基、選自上述群組的雜環、任選地經部分或完全鹵化之 $C_{1-6}$ 分支或未分支烷基、環丙基、環丁基、環戊烷基、環己烷基、環庚烷基、聯環戊烷基、聯環己烷基、聯環庚烷基、苯基 $C_{1-5}$ 烷基、萘基 $C_{1-5}$ 烷基、鹵、羥基、氰基、可任選地經部分或完全鹵化之 $C_{1-3}$ 烷基氧基、苯基氧基、萘基氧基、雜芳基，其中，該雜環部分為選自上述群組、硝基、胺基、單-或二- $(C_{1-3})$ 烷基胺基、苯基胺基、萘基胺基、雜環基胺基、

其中，該雜環基部分為選自上述群組、 $NH_2C(O)$ 、單-或二- $(C_{1-3})$ 烷基胺基羰基、

$C_{1-5}$ 烷基- $C(O)-C_{1-4}$ 烷基、胺基- $C_{1-5}$ 烷基、  
 單-或二- $(C_{1-3})$ 烷基胺基- $C_{1-5}$ 烷基、胺基- $S(O)_2$ 、  
 二- $(C_{1-3})$ 烷基胺基- $S(O)_2$ 、 $R_4-C_{1-5}$ 烷基、  
 $R_5-C_{1-5}$ 烷氧基、 $R_6-C(O)-C_{1-5}$ 烷基及 $R_7-C_{1-5}$ 烷基( $R_8$ )N；

b) 稠合芳基，選自下列所組成之群組：苯并環丁烷基、二氫茛基、二氫茛基、二氫萘基、四氫萘基、苯并環庚烷基及苯并環庚烯基；或稠合雜環基，選自下列所組成之群組：環戊烯并吡啶、環己烷并吡啶、環戊烷并嘧啶、環己烷并嘧啶、環戊烷并吡嗪、環己烷并吡嗪、環戊烷并噁啉、環己烷并噁啉、環戊烷并異噁啉、環己烷并異噁啉、環戊烷并吡啶、環己烷并吡啶、環戊烷并咪唑、環己烷并咪唑、環戊烷并苯并咪唑、環己烷并苯并咪唑、環戊烷并苯并噁唑、環己烷并苯并噁唑、環戊烷并咪唑、環己烷并咪唑、環戊烷并噻吩及環己烷并噻吩，

其中，該稠合芳基或稠合雜環基環為經0至3個獨立地選自下述的基團取代：苯基萘基及選自下列所組成之群組的雜環基：吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噁啉基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、異噁唑基、以及異噻唑基、任選地經部分或完全鹵化之 $C_{1-6}$ 分支或未分支烷基、鹵、氰基、任選地經部分或完全鹵化之 $C_{1-3}$ 烷基氧基、苯基氧基、萘基氧基、雜環基氧基，其中，該雜環基部分為選自上述群組、硝基、胺基、單-或二- $(C_{1-3})$ 烷基胺基、苯基胺基、萘基胺基、雜環基胺基，

其中，該雜環基部分為選自上述群組、

$\text{NH}_2\text{C}(\text{O})$ 、單-或二- $(\text{C}_{1-3})$ 烷基胺基羰基、  
 $\text{C}_{1-4}$ 烷基- $\text{OC}(\text{O})$ 、 $\text{C}_{1-5}$ 烷基- $\text{C}(\text{O})$ - $\text{C}_{1-4}$ 分支或未分支烷基、  
 胺基- $\text{C}_{1-5}$ 烷基、單-或二- $(\text{C}_{1-3})$ 烷基胺基- $\text{C}_{1-5}$ 烷基、 $\text{R}_9$ - $\text{C}_{1-5}$   
 烷基、 $\text{R}_{10}$ - $\text{C}_{1-5}$ 烷氧基、 $\text{R}_{11}$ - $\text{C}(\text{O})$ - $\text{C}_{1-5}$ 烷基及 $\text{R}_{12}$ - $\text{C}_{1-5}$ 烷基  
 $(\text{R}_{13})\text{N}$ ；

c) 環烷基，選自下列所組成之群組：環戊烷基、環己烷基、環庚烷基、聯環戊烷基、聯環己烷基及聯環庚烷基，

其中，該環烷基任選地經部分或完全鹵化且可任選地經1至3個 $\text{C}_{1-3}$ 烷基取代；

d)  $\text{C}_{5-7}$ 環烯基，選自下列所組成之群組：環戊烯基、環己烯基、環己二烯基、環庚烯基、環庚二烯基、聯環己烯基及聯環庚烯基，

其中，此環烯基任選地經1至3個 $\text{C}_{1-3}$ 烷基取代；

e) 乙醯基、芳醯基、烷氧基羰基烷基或苯基磺醯基；以及

f)  $\text{C}_{1-6}$ 分支或未分支烷基為任選地經部分或完全鹵化；或 $\text{R}_1$ 及 $\text{R}_2$ 一起形成稠合苯基或吡啶基環；

$\text{R}_8$ 及 $\text{R}_{13}$ 之各者係獨立地選自下列所組成之群組：氫及可任選地經部分或完全鹵化之 $\text{C}_{1-4}$ 分支或未分支烷基；

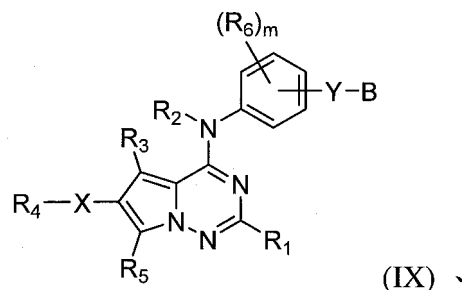
各 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_6$ 、 $\text{R}_7$ 、 $\text{R}_9$ 、 $\text{R}_{10}$ 、 $\text{R}_{11}$ 及 $\text{R}_{12}$ 獨立地為選自下列所組成之群組：咪啉、哌啶、哌啶、咪唑及四唑；

$m=0$ 、1或2；以及

$\text{X}=\text{O}$ 或 $\text{S}$ ；

## 類別IX：

式(IX)之化合物：



或其立體異構物、其富合同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

X係選自 -O-； -OC(=O)-、-S-、-S(=O)-、-SO<sub>2</sub>-、-C(=O)-、-CO<sub>2</sub>-、-NR<sub>8</sub>-、-NR<sub>8</sub>C(=O)-、-NR<sub>8</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>-、-NR<sub>8</sub>CO<sub>2</sub>-、-NR<sub>8</sub>SO<sub>2</sub>-、-NR<sub>8</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>-、-SO<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>-、-C(=O)NR<sub>8</sub>-、鹵素、硝基、以及氰基，或X為不存在；

Y為 -C(=O)NH-、-NR<sub>10a</sub>CO-B<sup>a</sup>、-NR<sub>10</sub>CO<sub>2</sub>-B<sup>aa</sup>、-NR<sub>10</sub>SO<sub>2</sub>或-SO<sub>2</sub>NR<sub>10</sub>；

B<sup>a</sup>及B<sup>aa</sup>各獨立地係選自下列所組成之群組：C<sub>3-7</sub>環烷基、5員雜芳基、以及5至6員雜環，其中，該C<sub>3-7</sub>環烷基、5員雜芳基、或5至6員雜環任選地經1至2個R<sub>7</sub>取代；

其中：

(a) 當B<sup>a</sup>或B<sup>aa</sup>為經取代之環烷基、經取代之雜環或經取代之雜芳基時，R<sub>7</sub>接附至B<sup>a</sup>或B<sup>aa</sup>之任一可獲得的碳或氮原子，以及

(b) 於每次出現時，R<sub>7</sub>獨立地為選自下列所

組成之群組：酮基(=O)、烷基、經取代之烷基、鹵素、鹵烷氧基、脲基、氰基、 $-\text{SR}_{20}$ 、 $-\text{OR}_{20}$ 、 $-\text{NR}_{20}\text{R}_{21}$ 、 $-\text{NR}_{20}\text{SO}_2\text{R}_{21}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_{19}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_{20}\text{R}_{21}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{20}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{20}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{20}\text{R}_{21}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{20}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_{20}\text{R}_{21}$ 、 $-\text{NR}_{20}\text{C}(=\text{O})\text{R}_{21}$ 、 $-\text{NR}_{20}\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、芳基、環烷基、雜環、以及雜芳基；及/或

(c) 當  $\text{B}^a$  或  $\text{B}^{aa}$  為環烷基時，二個  $\text{R}_7$  基團可結合以形成 3 至 4 個碳原子的任選地經取代之碳-碳橋、或二個  $\text{R}_7$  基團可結合以形成稠合碳環、雜環或雜芳基環，該稠合環接著任選地經  $\text{R}_{22}$  之 1 至 3 個取代；

$\text{B}$  為任選地經取代之環烷基、任選地經取代之雜環、或任選地經取代之雜芳基；或經 1 個  $\text{R}_{11}$  及 0 至 2 個  $\text{R}_{12}$  取代之芳基，或

$\text{B}$  係選自  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{13}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{13}$ 、以及  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{13}\text{R}_{13a}$ ；

$\text{R}_1$  及  $\text{R}_5$  係獨立地選自氫、烷基、經取代之烷基、 $-\text{OR}_{14}$ 、 $-\text{SR}_{14}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{14}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14a}$ 、 $-\text{NR}_{14}\text{R}_{14a}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_{14}\text{R}_{14a}$ 、 $-\text{NR}_{14}\text{SO}_2\text{NR}_{14a}\text{R}_{14b}$ 、 $-\text{NR}_{14a}\text{SO}_2\text{R}_{14}$ 、 $-\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{R}_{14a}$ 、 $-\text{NR}_{14}\text{CO}_2\text{R}_{14a}$ 、 $-\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14a}\text{R}_{14b}$ 、鹵素、硝基、以及氰基；

$\text{R}_2$  為氫或  $\text{C}_{1-4}$  烷基；

$\text{R}_3$  為氫、甲基、全氟甲基、甲氧基、鹵素、氰基、 $-\text{NH}_2$ 、或  $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ ；

$\text{R}_4$  係選自：

a) 氫，惟若 X 為  $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR_8CO_2-$ 、或  $-NR_8SO_2-$ ，則  $R_4$  不為氫；

b) 烷基、烯基、以及炔基，其中任一可任選地經酮基及/或 1 至 4 個  $R_{17}$  取代；

c) 芳基及雜芳基，其中任一個可任選地經 1 至 3 個  $R_{16}$  取代；以及

d) 雜環及環烷基，其中任一個可任選地經酮基及/或 1 至 3 個  $R_{16}$  取代；或

若 X 為鹵素、硝基、或氰基，則  $R_4$  不存在；

$R_6$  為接附至苯基環之任一可獲得之碳原子且於每次出現時獨立地選自烷基、鹵素、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OR^e$ 、 $-C(=O)R^e$ 、 $-OC(=O)R^e$ 、 $-SH$ 、 $-SR^e$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-R^fCO_2H$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)OR^e$ 、 $-S(=O)R^e$ 、 $-S(=O)$ (芳基)、 $-NHSO_2$ (芳基)、 $-NHSO_3$ (芳基)、 $-NHSO_2R^e$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2(R^e)$ 、 $-SO_3(R^e)$ 、 $-SO_2NH_2$ 、苯基、苄基、 $-O$ (芳基)、及  $-O$ (苄基)、

其中：

$R^e$  為烷基、以及

$R^f$  為伸烷基、以及  $R_6$  之各烷基、伸烷基、芳基或苄基接著可進一步經 1 至 2 個  $R_{18}$  取代；

$R_8$  及  $R_9$  係獨立地選自氫、烷基、經取代之烷基、芳基、環烷基、雜環、以及雜芳基；

$R_{10}$  及  $R_{10a}$  各獨立地係選自下列所組成之群組：氫、烷

基、經取代之烷基、烷氧基、以及芳基；

$R_{11}$ 係選自任選地經取代之環烷基、任選地經取代之雜環、以及任選地經取代之雜芳基；

$R_{12}$ 係選自烷基、 $R_{17}$ 、以及經酮基(=O)及/或1至3個 $R_{17}$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基；

$R_{13}$ 及 $R_{13a}$ 係獨立地選自氫、烷基、以及經取代之烷基；

$R_{14}$ 、 $R_{14a}$ 及 $R_{14b}$ 係獨立地選自氫、烷基、經取代之烷基、芳基、環烷基、雜環、以及雜芳基，除了當 $R_{14}$ 結合到磺醯基作為在 $-S(=O)R_{14}$ 、 $-SO_2R_{14}$ 、以及 $-NR_{14a}SO_2R_{14}$ 中時，則 $R_{14}$ 不為氫；

$R_{16}$ 係選自烷基、 $R_{17}$ 、以及經酮基(=O)及/或1至3個 $R_{17}$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基；

$R_{17}$ 係選自(a) 鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、硝基、氰基、 $-SR_{23}$ 、 $-OR_{23}$ 、 $-NR_{23}R_{24}$ 、 $-NR_{23}SO_2R_{25}$ 、 $-SO_2R_{25}$ 、 $-SO_2NR_{23}R_{24}$ 、 $-CO_2R_{23}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-C(=O)NR_{23}R_{24}$ 、 $-OC(=O)R_{23}$ 、 $-OC(=O)NR_{23}R_{24}$ 、 $-NR_{23}C(=O)R_{24}$ 、 $-NR_{23}CO_2R_{24}$ ；(b)芳基或雜芳基，其中任一個可任選地經1至3個 $R_{26}$ 取代；或(c)環烷基或雜環，其中任一個可任選地經酮基(=O)及1至3個 $R_{26}$ 之一或多個取代；

$R_{18}$ 及 $R_{26}$ 係獨立地選自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、氰基、硝基、胺基、 $C_{1-4}$ 烷基胺基、胺基 $C_{1-4}$ 烷基、羥基、羥基 $C_{1-4}$ 烷基、烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷基硫基、苯基、苄基、苯基氧基、以及苄氧基；

$R_{19}$  為  $C_{1-4}$  烷基、苯基、 $C_{3-7}$  環烷基、或 5 至 6 員雜環或雜芳基；

$R_{20}$  及  $R_{21}$  各獨立地係選自下列所組成之群組：氫、烷基、烯基、經取代之烷基、經取代之烯基、苯基、芳基、 $C_{3-7}$  環烷基、以及 5 至 6 員雜環及雜芳基；

$R_{22}$  係選自下列所組成之群組： $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、鹵素 鹵烷基、鹵烷氧基、氰基、硝基、胺基、 $C_{1-4}$  烷基胺基、胺基  $C_{1-4}$  烷基、羥基、羥基  $C_{1-4}$  烷基、烷氧基、烷基硫基、苯基、苄基、苯基氧基、以及苄氧基；

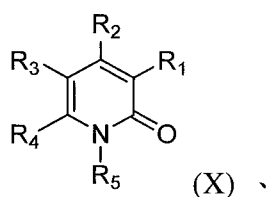
$R_{23}$  及  $R_{24}$  各獨立地選自氫、烷基、烯基、經取代之烷基、經取代之烯基、芳基、環烷基、雜芳基、以及雜環；

$R_{25}$  係選自烷基、經取代之烷基、芳基、雜芳基、環烷基及雜環；以及

$m$  為 0、1、2 或 3；

### 類別 X：

式 (X) 之化合物：



或其立體異構物、其富合同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

$R_1$  為經 1、2、3、4、或 5 個基團取代之鹵素，該基團獨立地為鹵素、

-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-N(R)-CO<sub>2</sub>R<sub>30</sub>、鹵烷基、雜芳基、雜芳基烷基、-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、

R<sub>6</sub>R<sub>7</sub>N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)-、-C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基-C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、

-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基)-NRC(O)NR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>、鹵烷氧基、烷基、-CN、羥基烷基、二羥基烷基、烷氧基、烷氧基羰基、苯基、-SO<sub>2</sub>-苯基，其中，該苯基及-SO<sub>2</sub>-苯基係任選地經1、2、或3個基團取代，該基團獨立地為鹵素或-NO<sub>2</sub>、或

-OC(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、

其中：

R<sub>16</sub>及R<sub>17</sub>獨立地為-H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、或

R<sub>16</sub>、R<sub>17</sub>及其所接附的氮形成咪啉基環；

R<sub>6</sub>及R<sub>7</sub>於每次出現時獨立地為-H、烷基、羥基烷基、二羥基烷基、烷氧基、烷醯基、芳基烷基、芳基烷氧基、烷氧基羰基、-SO<sub>2</sub>-烷基、-OH、烷氧基、烷氧基烷基、芳基烷氧基羰基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基-CO<sub>2</sub>-烷基、雜芳基烷基、或芳基烷醯基，

其中，各為未經取代或經1、2、或3個基團取代，該基團獨立地為鹵素、-OH、-SH、雜環烷基、雜環烷基烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 環烷基、烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NH(烷基)、-N(烷基)(烷基)、-O-烷醯基、烷基、鹵烷基、甲醛、或鹵烷氧基，或

R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>，以及其所接附的氮形成咪啉基、吡咯啉基、硫代咪啉基、硫代咪啉基-S-氧化物、硫代咪啉基

S,S-二氧化物、哌啶基、吡咯啶基、或哌啶基環，其係任選地經1或2個基團取代，該基團獨立地為C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、烷氧基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、羥基、羥基烷基、二羥基烷基、或鹵素；

R<sub>30</sub>為任選地經1或2個基團取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基，該基團獨立地為-OH、

-SH、鹵素、胺基、單烷基胺基、二烷基胺基或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基；

R<sub>3</sub>為-H、鹵素、烷氧基羰基、芳基烷氧基羰基、芳基氧基羰基、芳基烷基、

-OC(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>芳基、芳基烷氧基、-OC(O)N(烷基)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>芳基、芳基氧基、芳基硫基、硫代烷氧基、芳基硫代烷氧基、烯基、-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、或烷基，

其中：

芳基烷氧基羰基、芳基氧基羰基、芳基烷基、

-OC(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>芳基、芳基烷氧基、

-OC(O)N(烷基)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>芳基、以及芳基硫代烷氧基之該芳基部分為未經取代或經1、2、3、4、或5個基團取代，該基團獨立地為鹵素、烷氧基、烷基、鹵烷基、或鹵烷氧基，

其中：

n為0、1、2、3、4、5、或6；

R<sub>4</sub>為未經取代或經1或2個基團取代之烷基，該基團獨

立地為  $-\text{CO}_2\text{R}$ 、

$-\text{CO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_6$ 、

$-\text{N}(\text{R}_{30})\text{C}(\text{O})\text{NR}_{16}\text{R}_{17}$ 、

$-\text{N}(\text{R}_{30})\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷氧基、或  $-\text{NR}_6\text{R}_7$ 、芳基烷氧基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、羥基烷基、二羥基烷基、鹵烷基、 $\text{R}_6\text{R}_7\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基)-、 $-\text{NR}_6\text{R}_7$ 、烷氧基、甲醛、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $\text{CO}_2\text{R}$ 、烷氧基烷基、或烷氧基烷氧基，其中，上述之該雜芳基或芳基部分為未經取代或經 1、2、3、4、或 5 個基團取代，該基團獨立地為鹵素、羥基、烷氧基、烷基、 $-\text{CO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、 $-\text{CONR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $\text{R}_6\text{R}_7\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基-、硝基、鹵烷基、或鹵烷氧基；以及

$\text{R}_5$  為 H、芳基、芳基烷基、芳基硫基烷基、任選地經 1、2、或 3 個基團取代之烷基，該基團獨立地為芳基烷氧基羰基、 $-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、鹵素、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ 、烷氧基羰基、 $\text{C}_3-\text{C}_7$  環烷基、或烷醯基、烷氧基、任選地經一個三甲基矽基取代之烷氧基烷基、胺基、烷氧基羰基、羥基烷基、二羥基烷基、炔基、 $-\text{SO}_2$ -烷基、任選地經一個三甲基矽基取代之烷氧基、雜環烷基烷基、環烷基、環烷基烷基、-烷基-S-芳基、-烷基-SO<sub>2</sub>-芳基、雜芳基烷基、雜環烷基、雜芳基、或任選地經烷氧基羰基取代之烯基、

其中：

上述各者為未經取代或經 1、2、3、4、或 5 個基團取代，該基團獨立地為烷基、鹵素、烷氧基、羥基烷

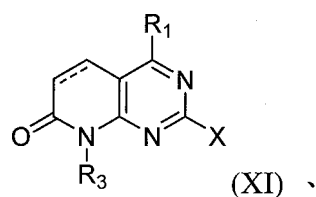
基、二羥基烷基、芳基烷氧基、硫代烷氧基、烷氧基羰基、芳基烷氧基羰基、 $\text{CO}_2\text{R}$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{OH}$ 、羥基烷基、二羥基烷基、甲脒基肼、 $-\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $\text{R}_6\text{R}_7\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})-$ 、甲醛、 $\text{SO}_2$  烷基、 $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_6\text{R}_7$ 、烷醯基，其中，該烷基部分任選地經  $\text{OH}$ 、鹵素或烷氧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、甲脒基、鹵烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})-\text{NR}_{15}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{16}\text{R}_{17}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})-\text{NR}_{15}\text{C}(\text{O})\text{R}_{18}$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$ 、或鹵烷氧基取代；其中：

$\text{R}_{15}$  為  $\text{H}$  或  $\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基；以及

$\text{R}_{18}$  為任選地經  $-\text{O}-(\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ 烷醯基、C}_1-\text{C}_6 \text{ 羥基烷基、C}_1-\text{C}_6 \text{ 二羥基烷基、C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷氧基、C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷氧基 C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基；胺基 C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基、單或二烷基胺基 C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基取代之 C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基；$

### 類別 XI：

式 (XI) 之化合物：



或其立體異構物、其富合同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

$\equiv$  為單鍵或雙鍵；

$\text{R}_1$  為任選地經取代之芳基或任選地經取代之雜芳基

環；

$R_2$ 為選自氫、 $C_{1-10}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{3-7}$ 環烷基  $C_{1-10}$ 烷基、芳基、芳基  $C_{1-10}$ 烷基、雜芳基、雜芳基  $C_{1-10}$ 烷基、雜環、以及雜環基  $C_{1-10}$ 烷基之部分，其中，各部分，排除氫，為任選地經取代，或

$R_2$ 為  $X_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$ 或  $C(A_1)(A_2)(A_3)$ ；

$A_1$ 為任選地經取代之  $C_{1-10}$ 烷基；

$A_2$ 為任選地經取代之  $C_{1-10}$  烷基；

$A_3$ 為氫或為任選地經取代之  $C_{1-10}$  烷基；且其中， $A_1$ 、 $A_2$ ，以及  $A_3$ ，排除氫，為任選地經  $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$  取代 1 至 4 次；

$R_3$ 為  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{3-7}$  環烷基、 $C_{3-7}$  環烷基  $C_{1-4}$ 烷基、芳基、芳基  $C_{1-10}$ 烷基、雜芳基、雜芳基  $C_{1-10}$  烷基、雜環、或雜環基  $C_{1-10}$ 烷基部分，其部分為任選地經取代；

$R_6$ 為氫、或  $C_{1-10}$  烷基；

$R_{10}$ 及  $R_{20}$ 係獨立地選自氫或  $C_{1-4}$ 烷基；

$X$ 為  $R_2$ 、 $OR_2$ 、 $S(O)_mR_2$ 、 $(CH_2)_nN(R_{10})S(O)_mR_2$ 、 $(CH_2)_nN(R_{10})C(O)R_2$ 、 $(CH_2)_nNR_4R_{14}$ 、或  $(CH_2)_nN(R_2)_2$ ；

$X_1$ 為  $N(R_{10})$ 、 $O$ 、 $S(O)_m$ 、或  $CR_{10}R_{20}$ ；

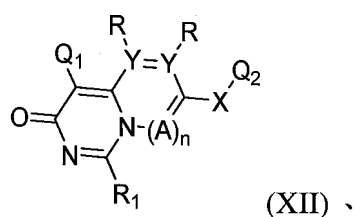
$n$ 為 0 或具有 1 至 10 之值的整數；

$m$ 為 0 或具有 1 或 2 之值的整數；以及

$q$ 為 0 或具有 1 至 10 之值的整數；

### 類別 XII：

式 (XII) 之化合物：



或其立體異構物、其富合同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

$Q_1$ 及 $Q_2$ 之各者係獨立地選自苯基及具有1個氮雜原子的5至6員雜芳基環系統；

$Q_1$ 為經獨立地選自下述的1至4個取代基取代：鹵； $C_1$ - $C_3$ 烷基；

經 $-NR'_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CO_2R'$ 、或 $-CONR'_2$ 取代之 $C_1$ - $C_3$ 烷基； $-O-(C_1-C_3)$ -烷基；

經 $-NR'_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CO_2R'$ 、或 $-CONR'_2$ 取代之 $-O-(C_1-C_3)$ -烷基； $-NR'_2$ ； $-OCF_3$ ； $-CF_3$ ； $-NO_2$ ； $-CO_2R'$ ； $-CONR'$ ； $-SR'$ ； $-S(O_2)N(R')_2$ ； $-SCF_3$ ；或 $-CN$ ；以及

$Q_2$ 為任選地經獨立地選自下述的至多4個取代基取代：鹵； $C_1$ - $C_3$ 直鏈或分支烷基；經 $-NR'$ 、 $-NR'_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CO_2R'$ 、或 $-CONR'_2$ 取代之 $C_1$ - $C_3$ 直鏈或分支烷基； $-O-(C_1-C_3)$ -烷基；經 $-NR'$ 、 $-NR'_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CO_2R'$ 、或 $-CONR'_2$ 取代之 $-O-(C_1-C_3)$ -烷基； $-NR'_2$ ； $-OCF_3$ ； $-CF_3$ ； $-NO_2$ ； $-CO_2R'$ ； $-CONR'$ ； $-SR'$ ； $-S(O_2)N(R')_2$ ； $-SCF_3$ ；或 $-CN$ ；

其中， $R'$ 係選自氫、 $(C_1-C_3)$ -烷基或 $(C_2-C_3)$ -烯基或炔基；以及

X係選自 -S-、-O-、-S(O)<sub>2</sub>-、-S(O)-、-C(O)-、  
-N(R)-、或 -C(R)<sub>2</sub>-；

各 R 獨立地選自氫或 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基；

Y 為 C；

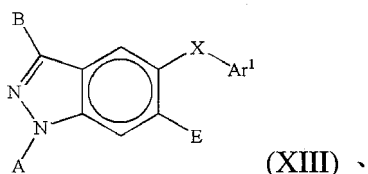
A 為 CR'；

n 為 1；以及

R<sub>1</sub> 係選自氫、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-烷基、-OH、或 -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-烷基；以及

### 類別 XIII：

式 (XIII) 之化合物：



或其立體異構物、其富合同位素之化合物、其前藥、  
其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

Ar<sup>1</sup> 為芳基或雜芳基，其各者可經取代或未經取代；

A 為 -H、-OH、胺保護基團、-Z<sub>n</sub>-NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、

-Z<sub>n</sub>-NR<sup>2</sup>(C=O)R<sup>2</sup>、-Z<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>、-Z<sub>n</sub>-SOR<sup>2</sup>、-Z<sub>n</sub>-SR<sup>2</sup>、

-Z<sub>n</sub>-OR<sup>2</sup>、-Z<sub>n</sub>-(C=O)R<sup>2</sup>、-Z<sub>n</sub>-(C=O)OR<sup>2</sup>、

-Z<sub>n</sub>-O-(C=O)R<sup>2</sup>、烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、

雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、-Z<sub>n</sub>-環

烷基、-Z<sub>n</sub>-雜環烷基、或 -Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup>、其中，該烷基、烯丙

基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、

烷氧基、雜烷氧基、 $-Z_n$ -環烷基、 $-Z_n$ -雜環烷基、或  
 $-Z_n$ -Ar<sup>1</sup>可經取代或未經取代；

Z為1至4個碳的伸烷基、或各為2至4個碳的伸烯基或  
伸炔基，其中，該伸烷基、伸烯基、或伸炔基可經取代或  
未經取代；

R<sup>2</sup>及R<sup>3</sup>獨立地為-H、-OH、胺保護基團、醇保護基、  
酸保護基、硫保護基、烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷  
基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、  
 $-Z_n$ -環烷基、 $-Z_n$ -雜環烷基、或 $-Z_n$ -Ar<sup>1</sup>，

其中，該烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯  
丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、 $-Z_n$ -環烷  
基、 $-Z_n$ -雜環烷基、或 $Z_n$ -Ar<sup>1</sup>可經取代或未經取代，或

R<sup>2</sup>與R<sup>3</sup>及N一起形成在該環中1或多個雜原子之飽和或  
部分不飽和雜環環、其中，該雜環可經取代或未經取代且  
其中，該雜環可稠合到芳香族環；

B為-H、-NH<sub>2</sub>、或經取代或未經取代之甲基；

E為 $-Z_n$ -NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、 $-Z_n$ -(C=O)R<sup>4</sup>、 $-Z_n$ -(C=O)R<sup>5</sup>、  
 $-Z_n$ -NR<sup>5</sup>(C=O)R<sup>5</sup>、 $-Z_n$ -O(C=O)R<sup>5</sup>、 $-Z_n$ -OR<sup>5</sup>、 $-Z_n$ -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、  
 $-Z_n$ -SOR<sup>5</sup>、 $-Z_n$ -SR<sup>5</sup>、或 $-Z_n$ -NH(C=O)NHR<sup>5</sup>；

R<sup>4</sup>為-NH(CHR<sup>6</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sup>5</sup>，其中，m為1至4的整數，  
或-NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>；

R<sup>5</sup>為-H、-OH、胺保護基團、醇保護基、酸保護基、  
硫保護基、烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙  
基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、 $-Z_n$ -環烷基、

$-Z_n$ -雜環烷基、或  $-Z_n-Ar^1$ 、

其中，該烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、 $-Z_n$ -環烷基、 $-Z_n$ -雜環烷基、或  $-Z_n-Ar^1$  可經取代或未經取代；

$R^6$  為天然胺基酸側鏈、 $-Z_n-NR^2R^3$ 、 $Z_n-OR^5$ 、 $Z_n-SO_2R^5$ 、 $Z_n-SOR^5$ 、或  $Z_n-SR^5$ ；以及

$n$  為 0 或 1，

其中，該失調與 DUX4 基因表現相關，以及

該 p38 激酶抑制劑減少該個體細胞中 DUX4 表現量及/或一或多個下游基因的表現。

**【第 62 項】**

如申請專利範圍第 61 項之用途，其中，該失調與 DUX4 基因表現相關。

**【第 63 項】**

如申請專利範圍第 62 項之用途，其中，DUX4 基因表現是該個體在染色體 4q35 之次端粒 (subtelomeric) 區域中具有少於 10 個 D4Z4 重複的結果。

**【第 64 項】**

如申請專利範圍第 62 項之用途，其中，該 p38 激酶抑制劑減少選自下述的一或多個下游基因：MBD3L2、ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、以及 KHDC1L。

**【第 65 項】**

如申請專利範圍第 61 項之用途，其中，DUX4 及下游基因 ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、

KHDC1L 、 RFPL2 、 CCNA1 、 SLC34A2 、 TPRX1 、 PRAMEF20 、 TRIM49 、 PRAMEF4 、 PRAME6 、 PRAMEF15 、 或 ZNF280A 之轉錄調節子受抑制 p38 激酶。

**【第 66 項】**

如申請專利範圍第 61 項之用途，其中，該細胞為肌肉細胞。

**【第 67 項】**

如申請專利範圍第 66 項之用途，其中，該肌肉細胞為終端分化的肌肉細胞。

**【第 68 項】**

如申請專利範圍第 61 項之用途，其中，與控制組細胞中 DUX4 多肽、或一或多個下游目標基因所編碼之多肽的表現量相比，該細胞具有 DUX4 多肽、或該一或多個下游目標基因所編碼的多肽增加之表現量。

**【第 69 項】**

如申請專利範圍第 61 項之用途，其中，該細胞與顏面肩胛肱骨型肌肉失養症 (FSHD) 相關。

**【第 70 項】**

如申請專利範圍第 61 項之用途，其中，該細胞在染色體 4q35 之該次端粒 (subtelomeric) 區域中包括一或多個大形附隨體 (macrosatellite) D4Z4 重複的缺失。

**【第 71 項】**

如申請專利範圍第 70 項之用途，其中，其中，該細胞在染色體 4q35 之該次端粒 (subtelomeric) 區域中包括  $\leq 7$  個大

形附隨體 (macrosatellite) D4Z4 重複。

**【第72項】**

如申請專利範圍第61項之用途，其中，該細胞在含染色體的結構維持彈性鉸鏈結構域1 (SMCHD1) 基因中包括一或多個突變。

**【第73項】**

如申請專利範圍第72項之用途，其中，該細胞包括至少一非缺失之4qA對偶基因。

**【第74項】**

如申請專利範圍第61項之用途，其中，該用途減少 p38 蛋白質之表現或活性至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 98%、至少 99%、或 100%。

**【第75項】**

如申請專利範圍第61項之用途，其中，依據轉錄活性 DUX4 之存在或下游基因 ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、或 KHDC1L 之存在，該個體經辨識為具有 FSHD。

**【第76項】**

如申請專利範圍第61項之用途，其中，該肌肉細胞在使用該 p38 激酶抑制劑之前，在染色體 4q35 包括失調之 D4Z4 陣列。

**【第77項】**

如申請專利範圍第76項之用途，其中，該失調之

D4Z4陣列包括少於11個重複單元。

**【第78項】**

如申請專利範圍第61項之用途，其中該個體的該失調係以下述的一或多個表現量提高為指示：DUX4及選自下述的一或多個下游基因：ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2，以及KHDC1L。

**【第79項】**

如申請專利範圍第61項之用途，其中該用途造成下述的一或多個表現量改變：DUX4及選自下述的一或多個下游基因：ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2，以及KHDC1L。

**【第80項】**

如申請專利範圍第61項之用途，其中，該DUX4為DUX4全長(DUX4-fl)。

**【第81項】**

如申請專利範圍第61項之用途，其中，該細胞在染色體4q35包括失調之D4Z4陣列。

**【第82項】**

如申請專利範圍第81項之用途，其中，該D4Z4陣列包括少於11個重複單元。

**【第83項】**

如申請專利範圍第61項之用途，其中，該p38激酶抑制劑與另一醫藥劑組合以供治療FSHD。

**【第84項】**

如申請專利範圍第61項之用途，其中，該用途造成該個體中肌肉退化降低。

**【第85項】**

如申請專利範圍第61項之用途，其中，該投予造成該個體中肌肉細胞的細胞凋亡減少。

**【第86項】**

如申請專利範圍第85項之用途，其中，該肌肉細胞為終端分化。

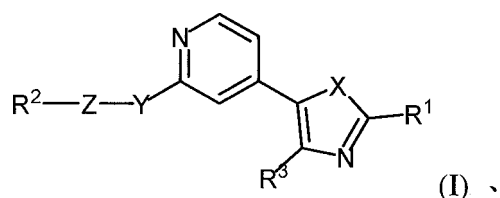
**【第87項】**

一種 p38 激酶抑制劑之用途，其係用於製造供治療顏面肩胛肱骨型肌肉失養症 (FSHD) 的藥物，

其中，該 p38 激酶抑制劑以類別 I、類別 II、類別 III、類別 IV、類別 V、類別 VI、類別 VII、類別 VIII、類別 IX、類別 X、類別 XI、類別 XII、或類別 XIII 為特徵：

**類別 I：**

式 (I) 之任選地經 N-氧化之化合物：



或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽；

其中：

R<sup>1</sup>係選自：

(i) 氫，

(ii) 選自下述之基團：C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-6</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、以及C<sub>7-16</sub>芳烷基、

其中，該C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-6</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、或C<sub>7-16</sub>芳烷基任選地經選自該取代基群組A之一或多個取代基取代，

(iii) -(C=O)-R<sup>5</sup>、-(C=O)-OR<sup>5</sup>、-(C=O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、  
-(C=S)-NHR<sup>5</sup>、或-SO<sup>2</sup>-R<sup>7</sup>，

其中：

R<sup>5</sup>氫、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-6</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、或

C<sub>7-16</sub>芳烷基，

其中，該C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、  
C<sub>3-6</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、或

C<sub>7-16</sub>芳烷基任選地經選自該取代基群組A之一或多個取代基取代，

R<sup>6</sup>為氫或C<sub>1-6</sub>烷基，

R<sup>7</sup>為C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-6</sub>環烷基、  
C<sub>6-14</sub>芳基、或C<sub>7-16</sub>芳烷基，

其中，該C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-6</sub>環烷基、C<sub>6-14</sub>芳基，或

C<sub>7-16</sub>芳烷基任選地經選自該取代基群組A之一或多個取代基取代，或

(iv) 任選地經選自下述的取代基取代之胺基：

(a)  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、或 $C_{7-16}$ 芳烷基，

其中，該 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、以及 $C_{7-16}$ 芳烷基任選地經選自該取代基群組A之一或多個取代基取代，

(b)  $-(C=O)-R^5$ 、 $-(C=O)-OR^5$ 、 $-(C=O)-NR^5R^6$ 、 $-(C=S)-NHR^5$ 、或 $-SO^2-R^7$ ，以及

(c)  $C_{1-6}$ 亞烷基，任選地經選自該取代基群組A之一或多個取代基取代

$R^2$ 為 $C_{6-14}$ 單環或稠合多環芳基，任選地經選自該取代基群組A之一或多個取代基取代；

$R^3$ 為氫或 $C_{6-14}$ 芳基，其中，該 $C_{6-14}$ 芳基任選地經選自該取代基群組A之一或多個取代基取代；

X為-S-、S(O)-、或S(O)<sub>2</sub>-；

Y為鍵、-O-、-S-、S(O)-、S(O)<sub>2</sub>-、或NR<sup>4</sup>，

其中， $R^4$ 為：

(a) 氫，

(b)  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、或 $C_{7-16}$ 芳烷基，

其中，該 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 環烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、以及 $C_{7-16}$ 芳烷基任選地經選自該取代基群組A之一或多個取代基取代，或

(c)  $-(C=O)-R^5$ 、 $-(C=O)-OR^5$ 、 $-(C=O)-NR^5R^6$ 、

$-(C=S)-NHR^5$ 、或  $-SO^2-R^7$ ；

Z 為 鍵、 $C_{1-15}$  伸烷基、 $C_{2-16}$  伸烯基、或  $C_{2-16}$  伸炔基，

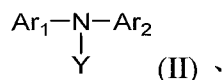
其中，該  $C_{1-15}$  伸烷基、 $C_{2-16}$  伸烯基、或  $C_{2-16}$  伸炔基任選地經選自該取代基群組 A 之一或多個取代基取代；以及

該取代基群組 A 之取代基係選自：側氧基、鹵素、 $C_{1-3}$  伸烷基二氧基、硝基、氰基、任選地經鹵素化之  $C_{1-6}$  烷基、任選地經鹵素化之  $C_{2-6}$  烯基、羧基  $C_{2-6}$  烯基、任選地經鹵素化之  $C_{2-6}$  炔基、任選地經鹵素化之  $C_{3-6}$  環烷基、 $C_{6-14}$  芳基、任選地經鹵素化之  $C_{1-8}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氧基-羰基- $C_{1-6}$  烷氧基、羥基、 $C_{6-14}$  芳基氧基、 $C_{7-16}$  芳烷基氧基、巰基、任選地經鹵素化之  $C_{1-6}$  烷基硫基、 $C_{6-14}$  芳基硫基、 $C_{7-16}$  芳烷基硫基、胺基、單- $C_{1-6}$  烷基胺基、單- $C_{6-14}$  芳基胺基、二- $C_{1-6}$  烷基胺基、二- $C_{6-14}$  芳基胺基、甲醯基、羧基、 $C_{1-6}$  烷基-羰基、 $C_{3-6}$  環烷基-羰基、 $C_{1-6}$  烷氧基-羰基、 $C_{6-14}$  芳基-羰基、 $C_{7-16}$  芳烷基-羰基、 $C_{6-14}$  芳基氧基-羰基、 $C_{7-16}$  芳烷基氧基-羰基、胺甲醯基、硫基胺甲醯基、單- $C_{1-6}$  烷基-胺甲醯基、二- $C_{1-6}$  烷基-胺甲醯基、 $C_{6-14}$  芳基-胺甲醯基、 $C_{1-6}$  烷基磺醯基、 $C_{6-14}$  芳基磺醯基、 $C_{1-6}$  烷基亞磺醯基、 $C_{6-14}$  芳基亞磺醯基、甲醯基胺基、 $C_{1-6}$  烷基-羰基胺基、 $C_{6-14}$  芳基-羰基胺基、 $C_{1-6}$  烷氧基-羰基胺基、 $C_{1-6}$  烷基磺醯基胺基、 $C_{6-14}$  芳基磺醯基胺基、 $C_{1-6}$  烷基-羰基氧基、 $C_{6-14}$  芳基-羰基氧基、 $C_{1-6}$  烷氧基-羰基氧基、單- $C_{1-6}$  烷基-胺甲醯基氧基、二- $C_{1-6}$  烷基-胺甲醯

基氧基、C<sub>6-14</sub>芳基-胺甲醯基氧基、磺酸基、胺磺醯基、胺亞磺醯基及胺硫基；

**類別II：**

式(II)之化合物：



或其立體異構物、其富合同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

Ar<sub>1</sub>及Ar<sub>2</sub>各獨立地為芳基或雜芳基，任選地稠合到具有0至4個雜原子之飽和或不飽和5至8員環，惟當Ar<sub>1</sub>或Ar<sub>2</sub>為雜芳基時；

其中，該芳基或雜芳基任選地經獨立地選自下述之一或多個取代基取代：鹵；任選地經-N(R')<sub>2</sub>、-OR'、-CO<sub>2</sub>R'、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-OC(O)N(R')<sub>2</sub>、-NR'CO<sub>2</sub>R'、-NR'C(O)R'、-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N=CH-N(R')<sub>2</sub>、或-OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>脂肪族；任選地經-N(R')<sub>2</sub>、-OR'、-CO<sub>2</sub>R'、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-OC(O)N(R')<sub>2</sub>、-NR'CO<sub>2</sub>R'、-NR'C(O)R'、-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N=CH-N(R')<sub>2</sub>、或-OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基；-Ar<sub>3</sub>；-CF<sub>3</sub>；-OCF<sub>3</sub>；-OR'；-SR'；-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>；-OSO<sub>2</sub>R'；-SCF<sub>3</sub>；-NO<sub>2</sub>；-CN；-N(R')<sub>2</sub>；-CO<sub>2</sub>R'；-CO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>；-C(O)N(R')<sub>2</sub>；-NR'C(O)R'；-NR'CO<sub>2</sub>R'；-NR'C(O)C(O)R'；-NR'SO<sub>2</sub>R'；-OC(O)R'；-NR'C(O)R<sup>2</sup>；-NR'CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>；

-NR'C(O)C(O)R<sup>2</sup> ; -NR'C(O)N(R')<sub>2</sub> ; -OC(O)N(R')<sub>2</sub> ;  
 -NR'SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup> ; -NR'R<sup>2</sup> ; -N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub> 、  
 -OC(O)R<sup>2</sup> ; -OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> ; 以及 -N=CH-N(R')<sub>2</sub> ;

R'係選自氫 ; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 脂肪族 ; 或任選地經獨立選自下述之1至3個取代基取代之5至6員碳環或雜環系統 ; 鹵、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、氰基、硝基、胺基、羥基、以及C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>脂肪族 ;

R<sup>2</sup>為任選地經 -N(R')<sub>2</sub>、-OR'、-CO<sub>2</sub>R'、-C(O)N(R')<sub>2</sub>或-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>脂肪族 ; 或任選地經 -N(R')<sub>2</sub>、-OR'、-CO<sub>2</sub>R'、-C(O)N(R')<sub>2</sub>或-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>取代之碳環或雜環系統 ;

Ar<sub>3</sub>為任選地稠合到具有0至4個雜原子之飽和或不飽和5至8員環的芳基或雜芳基環系統 ,

其中 , Ar<sub>3</sub>在一或多個環原子上任選地經獨立地選自下述之一或多個取代基取代 : 鹵 ; 任選地經 -N(R')<sub>2</sub>、-OR'、-CO<sub>2</sub>R'、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-OC(O)N(R')<sub>2</sub>、-NR'CO<sub>2</sub>R'、-NR'C(O)R'、-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-N=C-N(R')<sub>2</sub>、或-OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>脂肪族 ; 任選地經 -N(R')<sub>2</sub>、-OR'、-CO<sub>2</sub>R'、-C(O)N(R')<sub>2</sub>、-OC(O)N(R')<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、-NR'CO<sub>2</sub>R、-NR'C(O)R'、-N=C-N(R')<sub>2</sub>、或-OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基 ; -CF<sub>3</sub> ; -OCF<sub>3</sub> ; -OR' ; -SR' ; -SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub> ; -OSO<sub>2</sub>R' ; -SCF<sub>3</sub> ; -NO<sub>2</sub> ; -CN ; -N(R')<sub>2</sub> ; -CO<sub>2</sub>R' ; -CO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub> ; -C(O)N(R')<sub>2</sub> ; -NR'C(O)R' ; -NR'CO<sub>2</sub>R' ; -NR'C(O)C(O)R' ; -NR'SO<sub>2</sub>R' ; -OC(O)R' ;

-NR'C(O)R<sup>2</sup> ;

-NR'CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup> ; -NR'C(O)C(O)R<sup>2</sup> ; -NR'C(O)N(R')<sub>2</sub> ;

-OC(O)N(R')<sub>2</sub> ; -NR'SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup> ;

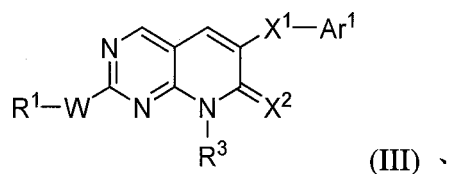
-NR'R<sup>2</sup> ; -N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub> ; -OC(O)R<sup>2</sup> ; -OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> ; 以及

-N=C-N(R')<sub>2</sub> ; 以及

Y 為 -C(O)-NH<sub>2</sub> ;

### 類別III :

式III之化合物 :



或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

R<sup>1</sup> 為氫、烷基、鹵烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基、環烷基烷基、經雜烷基取代之環烷基、經雜取代之環烷基、雜烷基、氰基烷基、雜環基、雜環基烷基、R<sup>12</sup>-SO<sub>2</sub>-雜環胺基、-Y<sup>1</sup>-C(O)-Y<sup>2</sup>-R<sup>11</sup>、(雜環基)(環烷基)烷基、或(雜環基)(雜芳基)烷基；

其中：

R<sup>12</sup> 為鹵烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基或雜芳烷基，

Y<sup>1</sup> 及 Y<sup>2</sup> 各獨立地不存在或為伸烷基，以及

R<sup>11</sup> 為氫、烷基、鹵烷基、羥基、烷氧基、胺基、

單烷基胺基或二烷基胺基，

W 為  $\text{NR}^2$ ；

$\text{X}^1$  為 O、 $\text{NR}^4$ 、S、或  $\text{CR}^5\text{R}^6$ 、或  $\text{C}=\text{O}$ ，

其中：

$\text{R}^4$  為氫或烷基，以及

$\text{R}^5$  及  $\text{R}^6$  各獨立地為氫或烷基；

$\text{X}^2$  為 O 或  $\text{NR}^7$ ，

其中， $\text{R}^7$  為氫或烷基；

$\text{Ar}^1$  為芳基或雜芳基；

$\text{R}^2$  為氫、烷基、醯基、烷氧基羰基、芳基氧基羰基、雜烷基羰基、雜烷基氧基羰基或  $-\text{R}^{21}-\text{R}^{22}$ ，

其中：

$\text{R}^{21}$  為伸烷基或  $-\text{C}(=\text{O})-$ ，以及

$\text{R}^{22}$  為烷基或烷氧基；

$\text{R}^3$  為氫、烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、鹵烷基、雜烷基、氰基烷基、伸烷基  $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{31}$ 、胺基、單烷基胺基、二烷基胺基、或  $\text{NR}^{32}-\text{Y}^3-\text{R}^{33}$ ，

其中：

$\text{R}^{31}$  為氫、烷基、羥基、烷氧基、胺基、單烷基胺基或二烷基胺基，以及

$\text{Y}^3$  為  $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{34})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、或  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{35})-$ ，

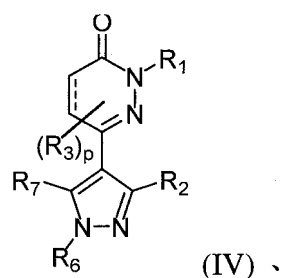
其中：

$\text{R}^{34}$  為氫或烷基，以及

$R^{33}$  為氫、烷基、環烷基、環烷基烷基、雜烷基或任選地經取代之苯基)或醯基；

**類別IV：**

式(IV)之化合物：



或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

$R^1$  係選自下列所組成之群組：氫、經取代或未經取代之低級烷基及經取代或未經取代之芳基；

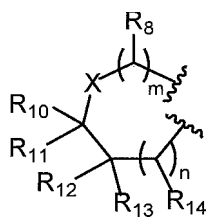
$R^2$  係選自下列所組成之群組：經取代或未經取代之芳基及經取代或未經取代之雜芳基；

$R^3$  為低級烷基；

$p$  為 0、1 或 2；

$\equiv$  為單鍵或雙鍵；以及

$R^6$  及  $R^7$  一起形成式之基團：



其中：

$R^8$ 為氫，以及

$X$ 為氧或 $N-R^9$ ，其中 $R^9$ 為氫、經取代或未經取代之低級烷醯基或經取代或未經取代之低級烷基；或

$R^8$ 及 $R^9$ 可一起形成鍵；以及

$m$ 及 $n$ 各獨立地為0、1或2；

$R^{10}$ 及 $R^{12}$ 各獨立地係選自下列所組成之群組：氫、鹵素、羥基、甲醯基、氰基、經取代或未經取代之低級烷基、經取代或未經取代之胺基、經取代或未經取代之低級烷氧基、飽和環狀胺基、經取代或未經取代之胺甲醯基、羧基、經取代或未經取代之低級烷氧基羰基、以及經取代或未經取代之醯基氧基、或

$R^9$ 及 $R^{10}$ 可一起形成低級伸烷基或鍵；以及

$R^{11}$ 、 $R^{13}$ 及 $R^{14}$ 各獨立地係選自下列所組成之群組：氫、鹵素、經取代或未經取代之低級烷基、羧基、以及經取代或未經取代之低級烷氧基羰基，或

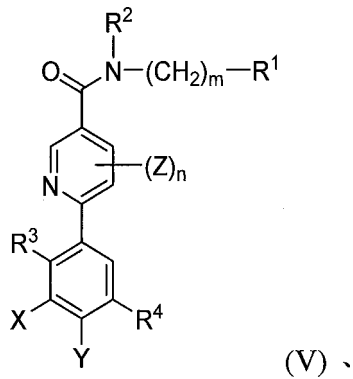
$R^{10}$ 及 $R^{11}$ 或 $R^{12}$ 及 $R^{13}$ 一起形成側氧基、羥基亞胺基、經取代或未經取代之低級伸烷基，其中一或多個碳可經雜原子、或經取代或未經取代之低級亞烷基替換，或

$R^{11}$ 及 $R^{12}$ 或 $R^{13}$ 及 $R^{14}$ 可一起形成鍵；以及

惟當 $n=1$ 及 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 及 $R^{14}$ 同時為氫時，則 $R^9$ 為經取代或未經取代之低級烷基或經取代或未經取代之低級烷醯基；

#### **類別V：**

式(V)之化合物：



或其立體異構物、其富合同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽；

其中：

$R^1$ 係選自氫、任選地經最多三個選自下述之基團取代之 $C_{1-6}$ 烷基： $C_{1-6}$ 烷氧基、鹵素及羥基、 $C_{2-6}$ 烯基、任選地經一或多個 $C_{1-6}$ 烷基取代之 $C_{3-7}$ 環烷基、任選地經最多三個選自下述之基團取代之苯基： $R^5$ 及 $R^6$ ，以及任選地經最多三個選自下述之基團取代之雜芳基： $R^5$ 及 $R^6$ ，

$R^2$ 係選自氫、 $C_{1-6}$ 烷基及任選地經一或多個 $C_{1-6}$ 烷基取代之 $-(CH_2)_q-C_{3-7}$ 環烷基、或

$-(CH_2)_mR^1$ 及 $R^2$ 與其所鍵結的氮原子一起形成任選地經最多三個 $C_{1-6}$ 烷基取代之4至6員雜環；

$R^3$ 為氯或甲基；

$R^4$ 為 $-NH-CO-R^7$ 或 $-CO-NH-(CH_2)_q-R^8$ ；

$R^5$ 係選自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、任選地經一或多個 $C_{1-6}$ 烷基取代之 $-(CH_2)_q-C_{3-7}$ 環烷基、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-NHCOR^{10}$ 、 $-SO_2NHR^9$ 、 $(CH_2)_sNHSO_2R^{10}$ 、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_sNR^{11}R^{12}$ 、以及三氟甲基；

$R^6$ 係選自  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、鹵素、三氟甲基、以及  $-(CH_2)_sNR^{11}R^{12}$ ；

$R^7$ 係選自氫、 $C_{1-6}$ 烷基、任選地經一或多個  $C_{1-6}$ 烷基取代之  $-(CH_2)_q-C_{3-7}$ 環烷基、三氟甲基、任選地經  $R^{13}$ 及/或  $R^{14}$ 取代之  $-(CH_2)_r$ -雜芳基，以及任選地經  $R^{13}$ 及/或  $R^{14}$ 取代之  $-(CH_2)_r$ -苯基；

$R^8$ 係選自氫、 $C_{1-6}$ 烷基、任選地經一或多個  $C_{1-6}$ 烷基取代之  $C_{3-7}$ 環烷基、 $-CONHR^9$ 、任選地經  $R^{13}$ 及/或  $R^{14}$ 取代之苯基，以及任選地經  $R^{13}$ 及/或  $R^{14}$ 取代之雜芳基；

$R^9$ 及  $R^{10}$ 各獨立地選自氫及  $C_{1-6}$ 烷基，或

$R^9$ 及  $R^{10}$ 與其所鍵結的氮原子一起形成任選地包含一個額外選自氧、硫及  $N-R^{15}$ 之雜原子的5或6員雜環，其中，該環可經最多二個  $C_{1-6}$ 烷基取代；

$R^{11}$ 係選自氫、 $C_{1-6}$ 烷基及任選地經一或多個  $C_{1-6}$ 烷基取代之  $-(CH_2)_q-C_{3-7}$ 環烷基，

$R_{12}$ 係選自氫及  $C_{1-6}$ 烷基，或

$R^{11}$ 及  $R^{12}$ 與其所鍵結的氮原子一起形成任選地包含一個額外選自氧、硫及  $N-R^{15}$ 之雜原子的5或6員雜環；

$R^{13}$ 係選自  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、任選地經一或多個  $C_{1-6}$ 烷基取代之  $-(CH_2)_q-C_{3-7}$ 環烷基、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-NHCOR^{10}$ 、鹵素、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_sNR^{11}R^{12}$ 、三氟甲基、任選地經一或多個  $R^{14}$ 基團取代之苯基及任選地經一或多個  $R^{14}$ 基團取代之雜芳基；

$R^{14}$ 係選自  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、鹵素、三氟甲基及

$-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$  ;

$\text{R}^{15}$  係選自氫及甲基 ;

$\text{X}$  與  $\text{Y}$  各獨立地選自氫、甲基及鹵素 ;

$\text{Z}$  為鹵素 ;

$m$  係選自 0、1、2、3 與 4，其中，所得碳鏈之各碳原子可任選地經最多二個獨立地選自  $\text{C}_{1-6}$  烷基及鹵素之基團取代 ;

$n$  係選自 0、1 及 2 ;

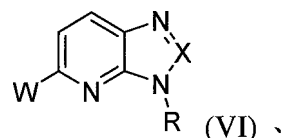
$q$  係選自 0、1 及 2 ;

$r$  係選自 0 及 1 ; 以及

$s$  係選自 0、1、2 及 3 ;

### 類別 VI :

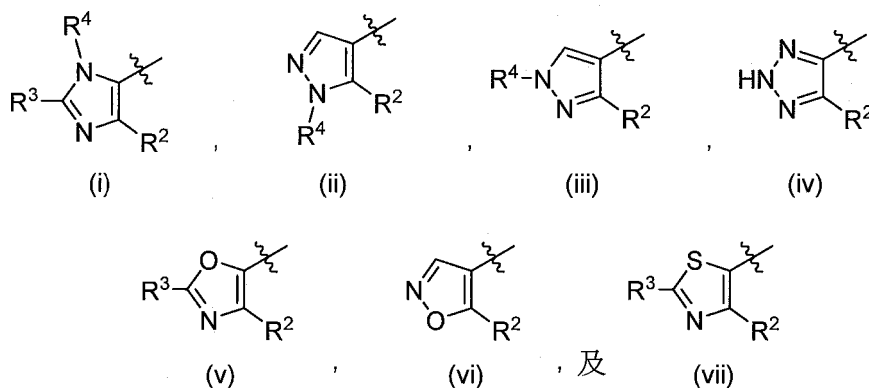
式 VI 之化合物 :



或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽 ;

其中 :

$\text{W}$  係選自 :



X為N、或C-R<sup>1</sup>；

R為C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>環烷基、

(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>伸烷基)-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>環烷基)、-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>烷基)、或  
-SO<sub>2</sub>-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>；

R<sup>1</sup>為氫、胺基、甲基、或-N=CH(NMe)<sub>2</sub>；

R<sup>2</sup>為任選地經一或二個獨立地選自鹵之取代基取代之  
苯基；

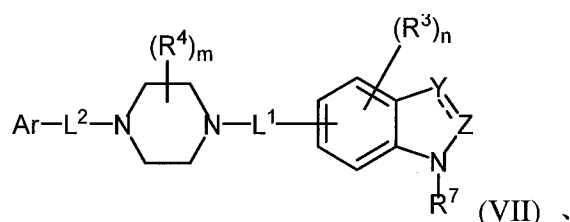
R<sup>3</sup>為氫、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>環烷基、或任選地經一或  
二個獨立地選自鹵及三氟甲基之取代基取代之苯基；

R<sup>4</sup>為氫或C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>烷基；以及

R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>係獨立地選自下列所組成之群組：C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>烷  
基；

**類別VII：**

式(VII)之化合物：



或其立體異構物、其富合同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

≡表示單鍵或雙鍵；

Y及Z中之一為CA或CR<sup>8</sup>A而另一個為CR<sup>1</sup>、CR<sup>1</sup><sub>2</sub>、NR<sup>6</sup>或N；

其中：

各R<sup>1</sup>獨立地為氫或為烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、醯基、芳醯基、雜芳基、-NH-芳醯基、鹵、-OR、-NR<sub>2</sub>、-SR、-S(O)R、-S(O)<sub>2</sub>R、-OC(O)R、-NRC(O)R、-NRC(O)NR<sub>2</sub>、-NRC(O)OR、-OC(O)NR<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、烷基-OC(O)R、-SO<sub>3</sub>R、-C(O)NR<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、-NRS(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>、-SiR<sub>3</sub>、以及-NO<sub>2</sub>，

其中：

各R獨立地為-H、烷基、烯基或芳基；

R<sup>6</sup>為H、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、醯基、芳醯基、或雜芳基、或為-S(O)R、-S(O)<sub>2</sub>R、-C(O)R、-C(O)OR、-烷基-C(O)R、-S(O)<sub>2</sub>OR、-C(O)NR<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>、或-SiR<sub>3</sub>，

其中：

各R獨立地為-H、烷基、烯基或芳基；

R<sup>8</sup>為H、鹵、烷基或烯基；

A為-W<sub>i</sub>-C(O)X<sub>j</sub>Y，

其中：

Y為C(O)R<sup>2</sup>，以及

其中：

R<sup>2</sup>為氫或為直鏈或支鏈烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、雜芳基、或雜芳基烷基，各任選地經鹵、烷基、-SR、-OR、-NR<sub>2</sub>、-OC(O)R、-NRC(O)R、-NRC(O)NR<sub>2</sub>、-NRS(O)<sub>2</sub>R、-NRS(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、-OC(O)NR<sub>2</sub>、-CN、-C(O)OR、-C(O)NR<sub>2</sub>、-C(O)R、或-SiR<sub>3</sub>取代，其中，各R獨立地為-H、烷基、烯基或芳基，或

R<sup>2</sup>為-OR、-NR<sub>2</sub>、-NRCONR<sub>2</sub>、-OC(O)NR<sub>2</sub>、-NRS(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、雜芳基烷基、-C(O)OR、-NRNR<sub>2</sub>、雜芳基、雜芳基氧基、雜芳基-NR、或-NROR，

其中：

各R獨立地為-H、烷基、烯基或芳基，或

接附到相同N原子之二個R可形成選自下列所組成之群組的3至8員環：哌啶環、咪啉環、四氫噻唑環、嘔啞啞環、吡咯啞環、哌啞環、氮環丙烷環、氮環丁烷環及氮環辛烷環；以及

其中，該環任選地經烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基(各任選地經鹵取代)、-SR、-OR、-NR<sub>2</sub>、-OC(O)R、-NRC(O)R、-NRC(O)NR<sub>2</sub>、-NRS(O)<sub>2</sub>R、-NRS(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、-OC(O)NR<sub>2</sub>、或-SiR<sub>3</sub>取代，

其中：

各 R 獨立地為 -H、烷基、烯基、或芳基，或

接附到相同 N 原子之二個 R 可形成 3 至 8 員環、如上述定義任選地經取代，以及

W 與 X 之各者為經取代或未經取代之伸烷基、伸烯基或伸炔基，2 至 6Å 之各者或

Y 為四唑；1,2,3-三唑；1,2,4-三唑；或咪唑，以及

i 與 j 之各者獨立地為 0 或 1；

R<sup>7</sup> 為 -H 或為烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、醯基、芳醯基、雜芳基、-S(O)R、-S(O)<sub>2</sub>R、-C(O)R、-C(O)OR、-烷基-COR、-S(O)<sub>2</sub>OR、-C(O)NR<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>、-NR<sub>2</sub>、-OR、-烷基-SR、-烷基-S(O)R、-烷基-S(O)<sub>2</sub>R、-烷基-OC(O)R、-烷基-C(O)OR、烷基-CN、-烷基-C(O)NR<sub>2</sub>、或 -SiR<sub>3</sub>，

其中，各 R 獨立地為 -H、烷基、烯基或芳基或 R<sup>7</sup> 為甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基甲基、苄氧基甲基、或 2-甲氧基乙基氧基甲基；

各 R<sup>3</sup> 獨立地為鹵、烷基、-OC(O)R、-OR、-NRC(O)R、-SR、或 -NR<sub>2</sub>，其中，R 為 H、烷基或芳基；

n 為 0 至 3；

L<sup>1</sup> 為 -C(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、或伸烷基(1-4C)；

L<sup>2</sup> 為任選地經選自下列所組成之群組之一或二個部分取代之伸烷基(1-4C)或伸烯基(2-4C)：烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、醯基、芳醯基、雜芳基、-NH-芳醯

基、鹵、 $-OR$ 、 $-NR_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、  
 $-OC(O)R$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-NRC(O)NR_2$ 、 $-NRC(O)OR$ 、  
 $-OC(O)NR_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、-烷基- $OC(O)R$ 、  
 $-S(O)_2OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-NRS(O)_2NR_2CN$ 、  
 $-CF_3$ 、以及 $-SiR_3$ 、

其中，各R獨立地為H、烷基、烯基或芳基，以及  
 其中， $L^2$ 上之二個取代基可連結以形成非芳香族飽和或不飽和環，其包括0至3個為O、S及/或N之雜原子及其包括3至8員或該二個取代基可連結以形成羰基部分或該羰基部分之肟、肟醚、肟酯或縮酮；

各 $R^4$ 獨立地為選自下列所組成之群組：烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、醯基、芳醯基、雜芳基、-NH-芳醯基、鹵、 $-OR$ 、 $-NR_2$ 、 $-SR$ 、 $-SOR$ 、 $-SO_2R$ 、 $-OCOR$ 、  
 $-NRCOR$ 、 $-NRCONR_2$ 、 $-NRCOOR$ 、 $-OCONR_2$ 、 $-RCO$ 、  
 $-COOR$ 、-烷基- $OOCR$ 、 $-SO_3R$ 、 $-CONR_2$ 、 $-SO_2NR_2$ 、  
 $-NRSO_2NR_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-SiR_3$ 、以及 $-NO_2$ ，或

在相鄰位置的二個 $R^4$ 可連結以形成稠合、任選地經取代之芳香族或非芳香族、飽和或不飽和環，其包含3至8員，或 $R^4$ 為 $=O$ 或其肟、肟醚、肟酯或縮酮

其中，各R獨立地為H、烷基、烯基或芳基；

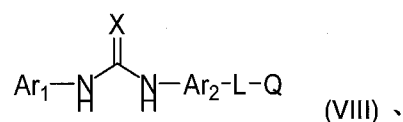
m為0至4；

Ar為經選自下列所組成之群組的0至5個取代基取代的芳基：烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、醯基、芳醯基、雜芳基、-NH-芳醯基、鹵、 $-OR$ 、 $-NR_2$ 、 $-SR$ 、

-S(O)R、-S(O)<sub>2</sub>R、-OC(O)R、-NRC(O)R、-NRC(O)NR<sub>2</sub>、  
 -NRC(O)OR、-OC(O)NR<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、  
 -烷基-OC(O)R、-S(O)<sub>2</sub>OR、-C(O)NR<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、  
 -NRS(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>、-SiR<sub>3</sub>、以及-NO<sub>2</sub>，其中，各R  
 獨立地為-H、烷基、烯基或芳基，以及其中，在相鄰位置  
 的該任選之取代基的二個可連結以形成稠合、任選地經取  
 代之包含3至8員的芳香族或非芳香族、飽和或不飽和環；

### 類別VIII：

式(VIII)之化合物：



或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、  
 其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽，

其中，

Ar<sub>1</sub>為任選地經一或多個R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>或R<sub>3</sub>取代之吡啶；

Ar<sub>2</sub>為苯基、萘基喹啉、異喹啉、四氫萘基、四氫喹  
 啉、四氫異喹啉、苯并咪唑、苯并呋喃、二氫莖基、莖基  
 或吲哚，各任選地經1至3個R<sub>2</sub>基團取代；

L為C<sub>1-10</sub>飽和或不飽和分支或未分支碳鏈；

其中，一或多個亞甲基任選地獨立地經O、N或S替  
 換；以及

其中，該連接基團任選地經0-2個側氧基及可經一  
 或多個鹵素原子取代之1或多個C<sub>1-4</sub>分支或未分支烷基取  
 代；

Q係選自下列所組成之群組：

a) 吡啶、嘧啶、嗒咩、咪唑、苯并咪唑、噁唑并[4,5-b]吡啶及咪唑并[4,5-b]吡啶，其任選地經選自下列所組成之群組的1至3個基團取代：鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、羥基、單-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)胺基、 $C_{1-6}$ 烷基-S(O)<sub>m</sub>及苯基胺基，其中，該苯基環任選地經選自下列所組成之群組的1至2個基團取代：鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基及 $C_{1-6}$ 烷氧基；

b) 味啉、硫代味啉、硫代味啉亞磺、硫代味啉磺、哌啶、哌啶酮及四氫嘧啶酮，其任選地經選自下列所組成之群組的1至3個基團取代： $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、羥基、單-或二- $(C_{1-3}$ 烷基)胺基- $C_{1-3}$ 烷基、苯基胺基- $C_{1-3}$ 烷基及 $C_{1-3}$ 烷氧基- $C_{1-3}$ 烷基；

R<sub>1</sub>係選自下列所組成之群組：

a)  $C_{3-10}$ 分支或未分支烷基，其可任選地經部分或完全鹵化，以及任選地經1至3個苯基、萘基或選自下列所組成之群組的雜環基團取代：吡啶基、嘧啶基、吡咩基、嗒咩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、異噁唑基及異噻唑基；各此等苯基、萘基或選自上述群組的雜環經選自下列所組成之群組的0至5個基團取代：鹵素、任選地經部分或完全鹵化之 $C_{1-6}$ 分支或未分支烷基、 $C_{3-8}$ 環烷基、 $C_{5-8}$ 環烯基、羥基、氰基、任選地經部分或完全鹵化之 $C_{1-3}$ 烷基氧基、 $NH_2C(O)$ 及二 $(C_{1-3})$ 烷基胺基羰基；

b)  $C_{3-7}$ 環烷基，係選自下列所組成之群組的：環丙基、環丁基、環戊烷基、環己烷基、環庚烷基、聯環戊烷

基、聯環己烷基及聯環庚烷基，其可任選地經部分或完全鹵化且可任選地經1至3個C<sub>1-3</sub>烷基取代，或為此等環烷基的類似物，其中，一至該環的亞甲基經獨立地選自下述的基團替換：O、S、CHOH、>C=O、>C=S及NH；

c) C<sub>3-10</sub>分支烯基，其可任選地經部分或完全鹵化，以及其任選地經1至3個C<sub>1-5</sub>分支或未分支烷基、苯基、萘基或雜環基團取代，且各此等雜環基團獨立地為選自下列所組成之群組：吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁吩基、呋喃基、異噁唑基及異噻唑基，以及各此等苯基萘基或雜環基團經0至5個選自下述的基團取代：鹵素、任選地經部分或完全鹵化之C<sub>1-6</sub>分支或未分支烷基、環丙基、環丁基、環戊烷基、環己烷基、環庚烷基、聯環戊烷基、聯環己烷基及聯環庚烷基、羥基、氰基、任選地經部分或完全鹵化之C<sub>1-3</sub>烷基氧基、NH<sub>2</sub>C(O)、單-或二(C<sub>1-3</sub>)烷基胺基羰基；

d) 選自下列所組成之群組的C<sub>5-7</sub>環烯基：環戊烯基、環己烯基、環己二烯基、環庚烯基、環庚二烯基、聯環己烯基及聯環庚烯基，其中，此等環烯基可任選地經1至3個C<sub>1-3</sub>烷基取代；

e) 氰基；以及，

f) 甲氧基羰基、乙氧基羰基及丙氧基羰基；

R<sub>2</sub>係選自下列所組成之群組：

a) 可任選地經部分或完全鹵化之C<sub>1-6</sub>分支或未分支之烷基、乙醯基、芳醯基、可任選地經部分或完全鹵化之

C<sub>1-4</sub>分支或未分支烷氧基、鹵素、甲氧基羰基及苯基磺醯基；

R<sub>3</sub>係選自下列所組成之群組：

a) 苯基、萘基或選自下列所組成之群組的雜環基團：吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁吩基、呋喃基、四氫呋喃基、異噁唑基、異噻唑基、喹啉基、異喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并吡唑基、苯并噻吩基、噁嗪基、喋啶基(pterindinyl)、吡嗪基、萘基吡啶基、喹啉基、喹唑啉基、嘌呤基及吲唑基；其中，此等苯基、萘基或雜環基團任選地經選自下列所組成之群組的1至5個基團取代：C<sub>1-6</sub>分支或未分支烷基、苯基萘基、選自上述群組的雜環、任選地經部分或完全鹵化之C<sub>1-6</sub>分支或未分支烷基、環丙基、環丁基、環戊烷基、環己烷基、環庚烷基、聯環戊烷基、聯環己烷基、聯環庚烷基、苯基C<sub>1-5</sub>烷基、萘基C<sub>1-5</sub>烷基、鹵、羥基、氰基、可任選地經部分或完全鹵化之C<sub>1-3</sub>烷基氧基、苯基氧基、萘基氧基、雜芳基，其中，該雜環部分為選自上述群組、硝基、胺基、單-或二-(C<sub>1-3</sub>)烷基胺基、苯基胺基、萘基胺基、雜環基胺基、

其中，該雜環基部分為選自上述群組、NH<sub>2</sub>C(O)、單-或二-(C<sub>1-3</sub>)烷基胺基羰基、C<sub>1-5</sub>烷基-C(O)-C<sub>1-4</sub>烷基、胺基-C<sub>1-5</sub>烷基、單-或二-(C<sub>1-3</sub>)烷基胺基-C<sub>1-5</sub>烷基、胺基-S(O)<sub>2</sub>、二-(C<sub>1-3</sub>)烷基胺基-S(O)<sub>2</sub>、R<sub>4</sub>-C<sub>1-5</sub>烷基、

$R_5$ - $C_{1-5}$ 烷氧基、 $R_6$ - $C(O)$ - $C_{1-5}$ 烷基及

$R_7$ - $C_{1-5}$ 烷基( $R_8$ )N；

b)選自下列所組成之群組的稠合芳基：苯并環丁烷基、二氫茛基、二氫茛基、二氫萘基、四氫萘基、苯并環庚烷基及苯并環庚烯基，或選自下列所組成之群組的稠合雜環基：環戊烯并吡啶、環己烷并吡啶、環戊烷并嘓啶、環己烷并嘓啶、環戊烷并吡吡、環己烷并吡吡、環戊烷并嗒吡、環己烷并嗒吡、環戊烷并喹啉、環己烷并喹啉、環戊烷并異喹啉、環己烷并異喹啉、環戊烷并吡啶、環己烷并吡啶、環戊烷并咪啶、環己烷并咪啶、環戊烷并咪啶、環己烷并咪啶、環戊烷并噻吩及環己烷并噻吩，

其中，該稠合芳基或稠合雜環基環為經0至3個獨立地選自下述的基團取代：苯基萘基及選自下列所組成之群組的雜環基：吡啶基、嘓啶基、吡吡基、嗒吡基、吡咯基、咪啶基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、異噻啶基、以及異噻啶基、任選地經部分或完全鹵化之 $C_{1-6}$ 分支或未分支烷基、鹵、氰基、任選地經部分或完全鹵化之 $C_{1-3}$ 烷基氧基、苯基氧基、萘基氧基、雜環基氧基，其中，該雜環基部分為選自上述群組、硝基、胺基、單-或二- $(C_{1-3})$ 烷基胺基、苯基胺基、萘基胺基、雜環基胺基，

其中，該雜環基部分為選自上述群組、 $NH_2C(O)$ 、單-或二- $(C_{1-3})$ 烷基胺基羰基、 $C_{1-4}$ 烷基- $OC(O)$ 、 $C_{1-5}$ 烷基- $C(O)$ - $C_{1-4}$ 分支或未分支烷基、胺基- $C_{1-5}$ 烷基、

單-或二-(C<sub>1-3</sub>)烷基胺基-C<sub>1-5</sub>烷基、R<sub>9</sub>-C<sub>1-5</sub>烷基、  
R<sub>10</sub>-C<sub>1-5</sub>烷氧基、R<sub>11</sub>-C(O)-C<sub>1-5</sub>烷基及  
R<sub>12</sub>-C<sub>1-5</sub>烷基(R<sub>13</sub>)N；

c)選自下列所組成之群組的環烷基：環戊烷基、環己烷基、環庚烷基、聯環戊烷基、聯環己烷基及聯環庚烷基、

其中，該環烷基任選地經部分或完全鹵化且可任選地經1至3個C<sub>1-3</sub>烷基取代；

d)選自下列所組成之群組的C<sub>5-7</sub>環烯基：環戊烯基、環己烯基、環己二烯基、環庚烯基、環庚二烯基、聯環己烯基及聯環庚烯基、

其中，此等環烯基任選地經1-3個C<sub>1-3</sub>烷基取代；

e) 乙醯基、芳醯基、烷氧基羰基烷基或苯基磺醯基；以及

f) C<sub>1-6</sub>分支或未分支烷基為任選地經部分或完全鹵化；或R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>一起形成稠合苯基或吡啶基環；

R<sub>8</sub>及R<sub>13</sub>之各者係獨立地選自下列所組成之群組：氫及可任選地經部分或完全鹵化之C<sub>1-4</sub>分支或未分支烷基；

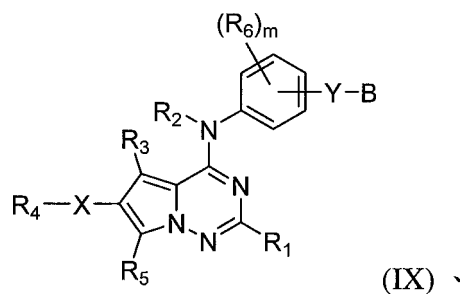
各R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>及R<sub>12</sub>獨立地為選自下列所組成之群組：咪啉、哌啶、哌啶、咪唑及四唑；

m=0、1或2；以及

X=O或S；

### **類別IX：**

式(IX)之化合物：



或其立體異構物、其富合同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

X係選自 -O-； -OC(=O)-、-S-、-S(=O)-、-SO<sub>2</sub>-、-C(=O)-、-CO<sub>2</sub>-、-NR<sub>8</sub>-、-NR<sub>8</sub>C(=O)-、-NR<sub>8</sub>C(=O)NR<sub>9</sub>-、-NR<sub>8</sub>CO<sub>2</sub>-、-NR<sub>8</sub>SO<sub>2</sub>-、-NR<sub>8</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>-、-SO<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>-、-C(=O)NR<sub>8</sub>-、鹵素、硝基、以及氰基，或X為不存在；

Y為 -C(=O)NH-、-NR<sub>10a</sub>CO-B<sup>a</sup>、-NR<sub>10</sub>CO<sub>2</sub>-B<sup>aa</sup>、-NR<sub>10</sub>SO<sub>2</sub>或-SO<sub>2</sub>NR<sub>10</sub>；

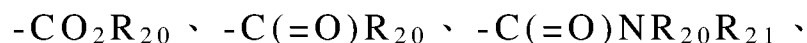
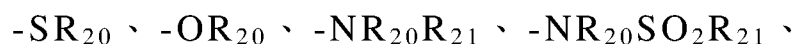
B<sup>a</sup>及B<sup>aa</sup>各獨立地係選自下列所組成之群組：  
C<sub>3-7</sub>環烷基、5員雜芳基、以及5至6員雜環，其中，該C<sub>3-7</sub>環烷基、5員雜芳基、或5至6員雜環任選地經1至2個R<sub>7</sub>取代；

其中：

(a) 當B<sup>a</sup>或B<sup>aa</sup>為經取代之環烷基、經取代之雜環或經取代之雜芳基時，則R<sub>7</sub>為接附至B<sup>a</sup>或B<sup>aa</sup>之任一可獲得的碳或氮原子，以及

(b) 於每次出現時，R<sub>7</sub>獨立地為選自下列所組成之群組：酮基(=O)、烷基、經取代之烷基、鹵素、鹵烷

氧基、脲基、氰基、



$-NR_{20}CO_2R_{21}$ 、芳基、環烷基、雜環、以及雜芳基；及/或

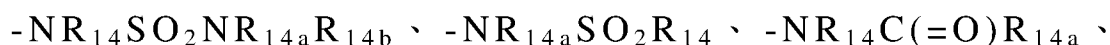
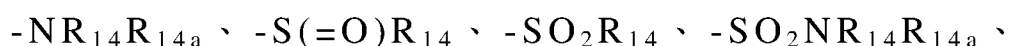
(c) 當  $B^a$  或  $B^{aa}$  為環烷基時，二個  $R_7$  基團可結合以形成 3 至 4 個碳原子的任選地經取代之碳-碳橋、或二個  $R_7$  基團可結合以形成稠合碳環、雜環或雜芳基環，該稠合環接著任選地經  $R_{22}$  之 1 至 3 個取代；

$B$  為任選地經取代之環烷基、任選地經取代之雜環、或任選地經取代之雜芳基；或經一個  $R_{11}$  及 0 至 2 個  $R_{12}$  取代之芳基、或

$B$  係選自  $-C(=O)R_{13}$ 、 $-CO_2R_{13}$ ，以及



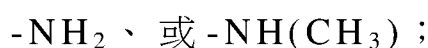
$R_1$  及  $R_5$  係獨立地選自氫、烷基、經取代之烷基、



$-NR_{14}CO_2R_{14a}$ 、 $-NR_{14}C(=O)NR_{14a}R_{14b}$ 、鹵素、硝基、以及  
氰基；

$R_2$  為氫或  $C_{1-4}$  烷基；

$R_3$  為氫、甲基、全氟甲基、甲氧基、鹵素、氰基、



$R_4$ 係選自：

- a) 氫，惟若  $X$  為  $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR_8CO_2-$ 、或  $-NR_8SO_2-$ ，則  $R_4$  不為氫；
- b) 烷基、烯基、以及炔基，其中任一可任選地經酮基及/或 1 至 4 個  $R_{17}$  取代；
- c) 芳基及雜芳基，其中任一個可任選地經 1 至 3 個  $R_{16}$  取代；以及
- d) 雜環及環烷基，其中任一個可任選地經酮基及/或 1 至 3 個  $R_{16}$  取代；或

若  $X$  為鹵素、硝基、或氰基，則  $R_4$  不存在；

$R_6$  為接附至苯基環之任一可獲得之碳原子且於每次出現時獨立地選自烷基、鹵素、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OR^e$ 、 $-C(=O)R^e$ 、 $-OC(=O)R^e$ 、 $-SH$ 、 $-SR^e$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-R^fCO_2H$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)OR^e$ 、 $-S(=O)R^e$ 、 $-S(=O)$ (芳基)、 $-NHSO_2$ (芳基)、 $-NHSO_3$ (芳基)、 $-NHSO_2R^e$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2(R^e)$ 、 $-SO_3(R^e)$ 、 $-SO_2NH_2$ 、苯基、苄基、 $-O$ (芳基)、及  $-O$ (苄基)，

其中：

$R^e$  為烷基，以及

$R^f$  為伸烷基、以及  $R_6$  之各烷基、伸烷基、芳基或苄基接著可進一步經 1 至 2 個  $R_{18}$  取代；

$R_8$  及  $R_9$  係獨立地選自氫、烷基、經取代之烷基、芳基、環烷基、雜環、以及雜芳基；

$R_{10}$ 及 $R_{10a}$ 各獨立地係選自下列所組成之群組：氫、烷基、經取代之烷基、烷氧基、以及芳基；

$R_{11}$ 係選自任選地經取代之環烷基、任選地經取代之雜環、以及任選地經取代之雜芳基；

$R_{12}$ 係選自烷基、 $R_{17}$ 、以及經酮基(=O)及/或1至3個 $R_{17}$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基；

$R_{13}$ 及 $R_{13a}$ 係獨立地選自氫、烷基、以及經取代之烷基；

$R_{14}$ 、 $R_{14a}$ 及 $R_{14b}$ 係獨立地選自氫、烷基、經取代之烷基、芳基、環烷基、雜環、以及雜芳基，除了當 $R_{14}$ 結合到磺醯基作為在 $-S(=O)R_{14}$ 、 $-SO_2R_{14}$ 、以及 $-NR_{14a}SO_2R_{14}$ 中時，則 $R_{14}$ 不為氫；

$R_{16}$ 係選自烷基、 $R_{17}$ 、以及經酮基(=O)及/或1至3個 $R_{17}$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基；

$R_{17}$ 係選自(a) 鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、硝基、氰基、 $-SR_{23}$ 、 $-OR_{23}$ 、 $-NR_{23}R_{24}$ 、 $-NR_{23}SO_2R_{25}$ 、 $-SO_2R_{25}$ 、 $-SO_2NR_{23}R_{24}$ 、 $-CO_2R_{23}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-C(=O)NR_{23}R_{24}$ 、 $-OC(=O)R_{23}$ 、 $-OC(=O)NR_{23}R_{24}$ 、 $-NR_{23}C(=O)R_{24}$ 、 $-NR_{23}CO_2R_{24}$ ；(b) 芳基或雜芳基，其中任一個可任選地經1至3個 $R_{26}$ 取代；或(c) 環烷基或雜環，其中任一個可任選地經酮基(=O)及1至3個 $R_{26}$ 之一或多個取代；

$R_{18}$ 及 $R_{26}$ 係獨立地選自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、氰基、硝基、胺基、 $C_{1-4}$ 烷基胺基、胺基 $C_{1-4}$ 烷基、羥基、羥基 $C_{1-4}$ 烷基、烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷基硫

基、苯基、苄基、苯基氧基、以及苄氧基；

$R_{19}$  為  $C_{1-4}$  烷基、苯基、 $C_{3-7}$  環烷基、或 5 至 6 員雜環或雜芳基；

$R_{20}$  及  $R_{21}$  各獨立地係選自下列所組成之群組：氫、烷基、烯基、經取代之烷基、經取代之烯基、苯基、芳基、 $C_{3-7}$  環烷基、以及 5 至 6 員雜環及雜芳基；

$R_{22}$  係選自下列所組成之群組： $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、鹵素 鹵烷基、鹵烷氧基、氰基、硝基、胺基、 $C_{1-4}$  烷基胺基、胺基  $C_{1-4}$  烷基、羥基、羥基  $C_{1-4}$  烷基、烷氧基、烷基硫基、苯基、苄基、苯基氧基、以及苄氧基；

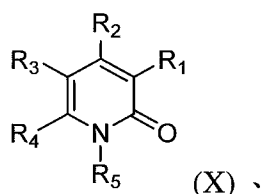
$R_{23}$  及  $R_{24}$  各獨立地選自氫、烷基、烯基、經取代之烷基、經取代之烯基、芳基、環烷基、雜芳基、以及雜環；

$R_{25}$  係選自烷基、經取代之烷基、芳基、雜芳基、環烷基及雜環；以及

$m$  為 0、1、2 或 3；

### 類別 X：

式 (X) 之化合物：



或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

$R_1$  為經 1、2、3、4、或 5 個基團取代之鹵素，該基團

獨立地為鹵素、

$-(C_1-C_6)$  烷基  $-N(R)-CO_2R_{30}$ 、鹵烷基、雜芳基、雜芳基烷基、 $-NR_6R_7$ 、

$R_6R_7N-(C_1-C_6)$  烷基)-、 $-C(O)NR_6R_7$ 、  
 $-(C_1-C_4)$  烷基  $-C(O)NR_6R_7$ 、

$-(C_1-C_4)$  烷基)- $NRC(O)NR_{16}R_{17}$ 、鹵烷氧基、烷基、  
 $-CN$ 、羥基烷基、二羥基烷基、烷氧基、烷氧基羰基、苯基、 $-SO_2$ -苯基，其中，該苯基及  $-SO_2$ -苯基任選地經 1、2、或 3 個基團取代，該基團獨立地為鹵素或  $-NO_2$ 、或

$-OC(O)NR_6R_7$ 、

其中：

$R_{16}$  及  $R_{17}$  獨立地為  $-H$  或  $C_1-C_6$  烷基，或

$R_{16}$ 、 $R_{17}$  及其所接附的氮形成咪啉基環；

$R_6$  及  $R_7$  於每次出現時獨立地為  $-H$ 、烷基、羥基烷基、二羥基烷基、烷氧基、烷醯基、芳基烷基、芳基烷氧基、烷氧基羰基、 $-SO_2$ -烷基、 $-OH$ 、烷氧基、烷氧基烷基、芳基烷氧基羰基、 $-(C_1-C_4)$  烷基  $-CO_2$ -烷基、雜芳基烷基、或芳基烷醯基、

其中，各為未經取代或經 1、2、或 3 個基團取代，該基團獨立地為鹵素、 $-OH$ 、 $-SH$ 、雜環烷基、雜環烷基烷基、 $C_3-C_7$  環烷基、烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-N$ (烷基)(烷基)、 $-O$ -烷醯基、烷基、鹵烷基、甲醛、或鹵烷氧基，或

$R_6$ 、 $R_7$ 、以及其所接附的氮形成咪啉基、吡咯啉

基、硫代咪啉基、硫代咪啉基-S-氧化物、硫代咪啉基S,S-  
 二氧化物、哌啶基、吡咯啶基、或哌啶基環，其任選地經  
 1或2個基團取代，該基團獨立地為C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、烷氧基羰  
 基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基、羥基、羥基烷基、二羥基烷基、或鹵  
 素；

R<sub>30</sub>為任選地經1或2個基團取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基，該  
 基團獨立地為-OH、

-SH、鹵素、胺基、單烷基胺基、二烷基胺基或  
 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 環烷基；

R<sub>3</sub>為-H、鹵素、烷氧基羰基、芳基烷氧基羰基、芳基  
 氧基羰基、芳基烷基、

-OC(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>芳基、芳基烷氧基、-OC(O)N(烷  
 基)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>芳基、芳基氧基、芳基硫基、硫代烷氧基、芳基  
 硫代烷氧基、烯基、-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、或烷  
 基、

其中：

芳基烷氧基羰基、芳基氧基羰基、芳基烷基、  
 -OC(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>芳基、芳基烷氧基、  
 -OC(O)N(烷基)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>芳基、以及芳基硫代烷氧基之該芳  
 基部分為未經取代或經1、2、3、4、或5基團取代，該基  
 團獨立地為鹵素、烷氧基、烷基、鹵烷基、或鹵烷氧基，

其中：

n為0、1、2、3、4、5、或6；

R<sub>4</sub>為未經取代或經1或2個基團取代之烷基，該基團獨

立地為  $-\text{CO}_2\text{R}$ 、

$-\text{CO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_6$ 、

$-\text{N}(\text{R}_{30})\text{C}(\text{O})\text{NR}_{16}\text{R}_{17}$ 、

$-\text{N}(\text{R}_{30})\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷氧基、或  $-\text{NR}_6\text{R}_7$ 、芳基烷氧基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、羥基烷基、二羥基烷基、鹵烷基、 $\text{R}_6\text{R}_7\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基)-、 $-\text{NR}_6\text{R}_7$ 、烷氧基、甲醛、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $\text{CO}_2\text{R}$ 、烷氧基烷基、或烷氧基烷氧基，其中，上述之該雜芳基或芳基部分為未經取代或經 1、2、3、4、或 5 個基團取代，該基團獨立地為鹵素、羥基、烷氧基、烷基、 $-\text{CO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、 $-\text{CONR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $\text{R}_6\text{R}_7\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基-、硝基、鹵烷基、或鹵烷氧基；以及

$\text{R}_5$  為 H、芳基、芳基烷基、芳基硫基烷基、任選地經 1、2、或 3 個基團取代之烷基，該基團獨立地為芳基烷氧基羰基、 $-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、鹵素、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ 、烷氧基羰基、 $\text{C}_3-\text{C}_7$  環烷基、或烷醯基、烷氧基、任選地經一個三甲基矽基取代之烷氧基烷基、胺基、烷氧基羰基、羥基烷基、二羥基烷基、炔基、 $-\text{SO}_2$ -烷基、任選地經一個三甲基矽基取代之烷氧基、雜環烷基烷基、環烷基、環烷基烷基、-烷基-S-芳基、-烷基- $\text{SO}_2$ -芳基、雜芳基烷基、雜環烷基、雜芳基、或任選地經烷氧基羰基取代之烯基，

其中：

上述各者為未經取代或經 1、2、3、4、或 5 個基團取代，該基團獨立地為烷基、鹵素、烷氧基、羥基烷

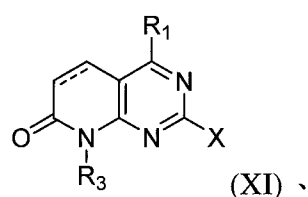
基、二羥基烷基、芳基烷氧基、硫代烷氧基、烷氧基羰基、芳基烷氧基羰基、 $\text{CO}_2\text{R}$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{OH}$ 、羥基烷基、二羥基烷基、甲脒基肟、 $-\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $\text{R}_6\text{R}_7\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})-$ 、甲醛、 $\text{SO}_2$ 烷基、 $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_6\text{R}_7$ 、烷醯基，其中，該烷基部分任選地經 $\text{OH}$ 、鹵素或烷氧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、甲脒基、鹵烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})-\text{NR}_{15}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{16}\text{R}_{17}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})-\text{NR}_{15}\text{C}(\text{O})\text{R}_{18}$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$ 、或鹵烷氧基取代；其中：

$\text{R}_{15}$ 為 $\text{H}$ 或 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基；以及

$\text{R}_{18}$ 為任選地經 $-\text{O}-(\text{C}_2-\text{C}_6\text{烷醯基}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 羥基烷基、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 二羥基烷基、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷氧基 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基；胺基 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、單或二烷基胺基 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基取代之 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基；

### 類別 XI：

式(XI)之化合物：



或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

$\equiv$ 為單鍵或雙鍵；

$\text{R}_1$ 為任選地經取代之芳基或任選地經取代之雜芳基

環；

$R_2$ 為選自氫、 $C_{1-10}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{3-7}$ 環烷基  $C_{1-10}$ 烷基、芳基、芳基  $C_{1-10}$ 烷基、雜芳基、雜芳基  $C_{1-10}$ 烷基、雜環、以及雜環基  $C_{1-10}$ 烷基之部分，其中，各部分，排除氫，為任選地經取代，或

$R_2$ 為  $X_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$ 或  $C(A_1)(A_2)(A_3)$ ；

$A_1$ 為任選地經取代之  $C_{1-10}$ 烷基；

$A_2$ 為任選地經取代之  $C_{1-10}$ 烷基；

$A_3$ 為氫或為任選地經取代之  $C_{1-10}$ 烷基；以及其中， $A_1$ 、 $A_2$ 、以及  $A_3$ ，排除氫，為任選地經  $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$  取代 1 至 4 次；

$R_3$ 為  $C_{1-10}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 環烷基、 $C_{3-7}$ 環烷基  $C_{1-4}$ 烷基、芳基、芳基  $C_{1-10}$ 烷基、雜芳基、雜芳基  $C_{1-10}$ 烷基、雜環、或雜環基  $C_{1-10}$ 烷基部分，其部分為任選地經取代；

$R_6$ 為氫、或  $C_{1-10}$ 烷基；

$R_{10}$ 及  $R_{20}$ 係獨立地選自氫或  $C_{1-4}$ 烷基；

$X$ 為  $R_2$ 、或  $O_2$ 、 $S(O)_mR_2$ 、 $(CH_2)_nN(R_{10})S(O)_mR_2$ 、 $(CH_2)_nN(R_{10})C(O)R_2$ 、 $(CH_2)_nNR_4R_{14}$ 、或  $(CH_2)_nN(R_2)_2$ ；

$X_1$ 為  $N(R_{10})$ 、 $O$ 、 $S(O)_m$ 、或  $CR_{10}R_{20}$ ；

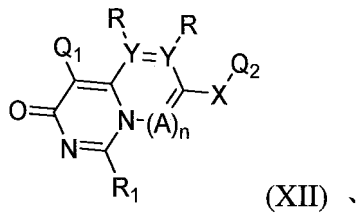
$n$ 為 0 或具有 1 至 10 之值的整數；

$m$ 為 0 或具有 1 或 2 之值的整數；以及

$q$ 為 0 或具有 1 至 10 之值的整數；

### 類別 XII：

式 (XII) 之化合物：



或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

Q<sub>1</sub>及Q<sub>2</sub>之各者係獨立地選自苯基及具有1個氮雜原子的5至6員雜芳基環系統；

Q<sub>1</sub>為經獨立地選自下述的1至4個取代基取代：鹵；C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基；

經 -NR'<sub>2</sub>、-OR'、-CO<sub>2</sub>R'、或 -CONR'<sub>2</sub>取代之 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基；-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-烷基；

經 -NR'<sub>2</sub>、-OR'、-CO<sub>2</sub>R'、或 -CONR'<sub>2</sub>取代之 -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-烷基；-NR'<sub>2</sub>；-OCF<sub>3</sub>；-CF<sub>3</sub>；-NO<sub>2</sub>；-CO<sub>2</sub>R'；-CONR'；-SR'；-S(O<sub>2</sub>)N(R')<sub>2</sub>；-SCF<sub>3</sub>；或 -CN；以及

Q<sub>2</sub>任選地經獨立地選自下述之最多4個取代基取代：鹵；C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>直鏈或分支烷基；經 -NR'、-NR'<sub>2</sub>、-OR'、-CO<sub>2</sub>R'、或 -CONR'<sub>2</sub>取代之 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>直鏈或分支烷基；-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-烷基；經 -NR'、-NR'<sub>2</sub>、-OR'、-CO<sub>2</sub>R'、或 -CONR'<sub>2</sub>取代之 -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-烷基；-NR'<sub>2</sub>；-OCF<sub>3</sub>；-CF<sub>3</sub>；-NO<sub>2</sub>；-CO<sub>2</sub>R'；-CONR'；-SR'；-S(O<sub>2</sub>)N(R')<sub>2</sub>；-SCF<sub>3</sub>；或 -CN；

其中，R'係選自氫、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-烷基或(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-烯基或炔

基；以及

X係選自 -S-、-O-、-S(O)<sub>2</sub>-、-S(O)-、-C(O)-、  
-N(R)-、或 -C(R)<sub>2</sub>-；

各R獨立地選自氫或(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基；

Y為C；

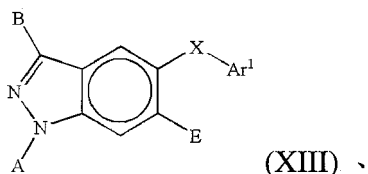
A為CR'；

n為1；以及

R<sub>1</sub>係選自氫、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-烷基、-OH、或 -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-烷  
基；以及

### 類別 XIII：

式(XIII)之化合物：



或其立體異構物、其富含同位素之化合物、其前藥、  
其溶劑合物、或其醫藥上可接受之鹽，

其中：

Ar<sup>1</sup>為芳基或雜芳基，其各者可經取代或未經取代；

A為 -H、-OH、胺保護基團、-Z<sub>n</sub>-NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、  
-Z<sub>n</sub>-NR<sup>2</sup>(C=O)R<sup>2</sup>、-Z<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>、-Z<sub>n</sub>-SOR<sup>2</sup>、-Z<sub>n</sub>-SR<sup>2</sup>、  
-Z<sub>n</sub>-OR<sup>2</sup>、-Z<sub>n</sub>-(C=O)R<sup>2</sup>、-Z<sub>n</sub>-(C=O)OR<sup>2</sup>、  
-Z<sub>n</sub>-O-(C=O)R<sup>2</sup>、烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、  
雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、-Z<sub>n</sub>-環  
烷基、-Z<sub>n</sub>-雜環烷基、或 -Z<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup>，其中，該烷基、烯丙

基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、  
 烷氧基、雜烷氧基、 $-Z_n$ -環烷基、 $-Z_n$ -雜環烷基、或  
 $-Z_n-Ar^1$ 可經取代或未經取代；

Z為1至4個碳的伸烷基、或各為2至4個碳的伸烯基或  
 伸炔基，其中，該伸烷基、伸烯基、或伸炔基可經取代或  
 未經取代；

$R^2$ 及 $R^3$ 獨立地為-H、-OH、胺保護基團、醇保護基、  
 酸保護基、硫保護基、烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷  
 基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、  
 $-Z_n$ -環烷基、 $-Z_n$ -雜環烷基、或 $-Z_n-Ar^1$ 、

其中，該烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯  
 丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、 $-Z_n$ -環烷  
 基、 $-Z_n$ -雜環烷基、或 $Z_n-Ar^1$ 可經取代或未經取代、或

$R^2$ 與 $R^3$ 及N一起形成在該環中1或多個雜原子之飽和  
 或部分不飽和雜環環，其中，該雜環可經取代或未經取代  
 且其中，該雜環可稠合成芳香族環；

B為-H、-NH<sub>2</sub>、或經取代或未經取代之甲基；

E為 $-Z_n-NR^2R^3$ 、 $-Z_n-(C=O)R^4$ 、 $-Z_n-(C=O)R^5$ 、  
 $-Z_n-NR^5(C=O)R^5$ 、 $-Z_n-O(C=O)R^5$ 、 $-Z_n-OR^5$ 、  
 $-Z_n-SO_2R^5$ 、 $-Z_n-SOR^5$ 、 $-Z_n-SR^5$ 、或 $-Z_n-NH(C=O)NHR^5$ ；

$R^4$ 為 $-NH(CHR^6)(CH_2)_mOR^5$ ，其中，m為1至4的整數、  
 或 $-NR^2R^3$ ；

$R^5$ 為-H、-OH、胺保護基團、醇保護基、酸保護基、  
 硫保護基、烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙

基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、 $-Z_n$ -環烷基、 $-Z_n$ -雜環烷基、或 $-Z_n-Ar^1$ ，

其中，該烷基、烯丙基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯丙基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、雜烷氧基、 $-Z_n$ -環烷基、 $-Z_n$ -雜環烷基、或 $-Z_n-Ar^1$ 可經取代或未經取代；

$R^6$ 為天然胺基酸側鏈、 $-Z_n-NR^2R^3$ 、 $Z_n-OR^5$ 、 $Z_n-SO_2R^5$ 、 $Z_n-SOR^5$ 、或 $Z_n-SR^5$ ；以及

$n$ 為0或1。

#### 【第88項】

如申請專利範圍第87項之用途，其中，該顏面肩胛肱骨型肌肉失養症為FSHD第1型(FSHD1)或FSHD第2型(FSHD2)。

#### 【第89項】

如申請專利範圍第88項之用途，其中，該顏面肩胛肱骨型肌肉失養症為FSHD1。

#### 【第90項】

如申請專利範圍第88項之用途，其中，該顏面肩胛肱骨型肌肉失養症為FSHD2。

#### 【第91項】

一種p38激酶抑制劑之用途，其係用於製造供治療顏面肩胛肱骨型肌肉失養症的藥物其中，該p38激酶抑制劑減少該個體肌肉細胞中DUX4表現量及/或一或多個下游目標基因的表現量。

#### 【第92項】

一種 p38 激酶抑制劑之用途，其係用於製造供治療顏面肩胛肱骨型肌肉失養症之方法其中，該 p38 激酶抑制劑減少 DUX4 及下游目標基因 ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、或 ZNF280A，其中，該 p38 劑減少該個體肌肉細胞中 DUX4 表現量及/或該一或多個下游基因的表現量。

**【第 93 項】**

如申請專利範圍第 91 項之用途，其中，DUX4 及下游基因 ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、或 ZNF280A 之轉錄調節子受抑制 p38 激酶。

**【第 94 項】**

如申請專利範圍第 91 項之用途，其中，該肌肉細胞為終端分化的肌肉細胞。

**【第 95 項】**

如申請專利範圍第 91 項之用途，其中，依據轉錄活性 DUX4 之存在或下游基因 ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、或 ZNF280A 之存在，該個體經辨識為具有 FSHD。

**【第96項】**

如申請專利範圍第91項之用途，其中，該肌肉細胞在使用該p38激酶抑制劑之前，在染色體4q35包括失調之D4Z4陣列。

**【第97項】**

如申請專利範圍第96項之用途，其中，該表觀遺傳失調之D4Z4陣列包括少於11個重複單元。

**【第98項】**

如申請專利範圍第91項之用途，其中該用途造成下列者之表現量改變：DUX4及下游基因ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、或ZNF280A。

**【第99項】**

如申請專利範圍第91項之用途，其中，與控制組細胞中DUX4多肽、或一或多個下游目標基因所編碼之多肽的表現量相比，該細胞具有DUX4多肽、或該一或多個下游目標基因所編碼的多肽增加之表現量。

**【第100項】**

如申請專利範圍第91項之用途，其中，該細胞在染色體4q35之該次端粒(subtelomeric)區域中包括一或多個大形附隨體(macrosatellite)D4Z4重複的缺失。

**【第101項】**

如申請專利範圍第100項之用途，其中，該細胞在染

色體 4q35 之該次端粒 (subtelomeric) 區域中包括 ≤7 個大形附隨體 (macrosatellite) D4Z4 重複。

**【第 102 項】**

如申請專利範圍第 91 項之用途，其中，該細胞在含染色體的結構維持彈性鉸鏈結構域 1 (SMCHD1) 基因包括一或多個突變。

**【第 103 項】**

如申請專利範圍第 102 項之用途，其中，該細胞包括至少一非缺失之 4qA 對偶基因。

**【第 104 項】**

如申請專利範圍第 91 項之用途，其中，該用途減少 p38 蛋白質之表現或活性至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 98%、至少 99%、或 100%。

**【第 105 項】**

如申請專利範圍第 91 項之用途，其中，該用途造成該個體中肌肉退化降低。

**【第 106 項】**

如申請專利範圍第 91 項之用途，其中，該用途造成該個體中肌肉細胞的細胞凋亡減少。

**【第 107 項】**

如申請專利範圍第 106 項之用途，其中，該肌肉細胞為終端分化。

**【第 108 項】**

一種辨識DUX4基因表現的調節子之方法，該方法包括：

以抑制調節DUX4及下游基因的表現之p38激酶的候選劑影響特徵為表現DUX4及包括ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、或ZNF280A之下游基因的細胞；以及

以候選p38劑治療之後，使用MBD3L3表現測量相對於控制組細胞，辨識DUX4降低。

**【第109項】**

如申請專利範圍第108項之方法，其中，該DUX4為DUX4全長(DUX4-fl)。

**【第110項】**

如申請專利範圍第108項之方法，其中，MBD3L2為DUX4基因表現之代理物。

**【第111項】**

如申請專利範圍第108項之方法，其中，該細胞為肌肉細胞，任選地，為終端分化的肌肉細胞。

**【第112項】**

如申請專利範圍第108項之方法，其中，該細胞係得自患有FSHD之患者。

**【第113項】**

如申請專利範圍第108項之方法，其中，該細胞失調

之 D4Z4 陣列在染色體 4q35。

**【第 114 項】**

如申請專利範圍第 113 項之方法，其中，該 D4Z4 陣列包括少於 11 個重複單元。

**【第 115 項】**

如申請專利範圍第 108 項之方法，其中，該候選 p38 劑係選自化合物庫。

**【第 116 項】**

如申請專利範圍第 108 項之方法，而該候選 p38 劑為小分子。

**【第 117 項】**

如申請專利範圍第 108 項之方法，其中，該候選 p38 劑係選自反義寡核苷酸、短髮夾 RNA、短干擾 RNA、CRISPR 靶定 gRNA 或直接調節該 p38 轉錄本之其他分子。

**【第 118 項】**

如申請專利範圍第 108 項之方法，其中，該候選 p38 劑與另一醫藥劑組合以供治療 FSHD。

**【第 119 項】**

一種 p38 激酶抑制劑之用途，其係用於製造供治療對 p38 激酶抑制有反應的失調的藥物，其中，該 p38 激酶抑制劑減少該個體肌肉細胞中 DUX4 表現量及 / 或一或多個下游目標基因的表現量。

**【第 120 項】**

一種 p38 激酶抑制劑之用途，其係用於製造供治療對

p38激酶抑制有反應的失調的藥物其中，該 p38激酶抑制劑減少 DUX4及下游目標基因 ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、或 ZNF280A，其中，該 p38劑減少該個體肌肉細胞中 DUX4表現量及/或該一或多個下游基因的表現量。





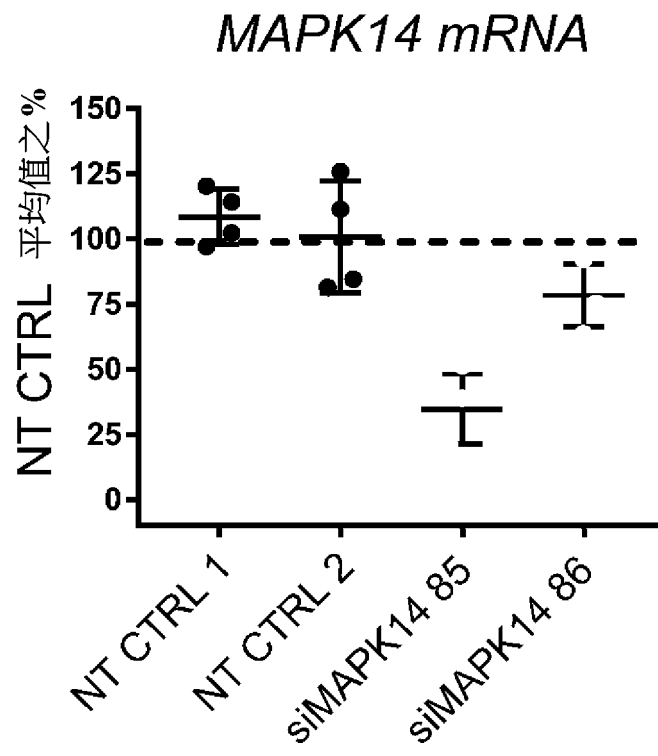




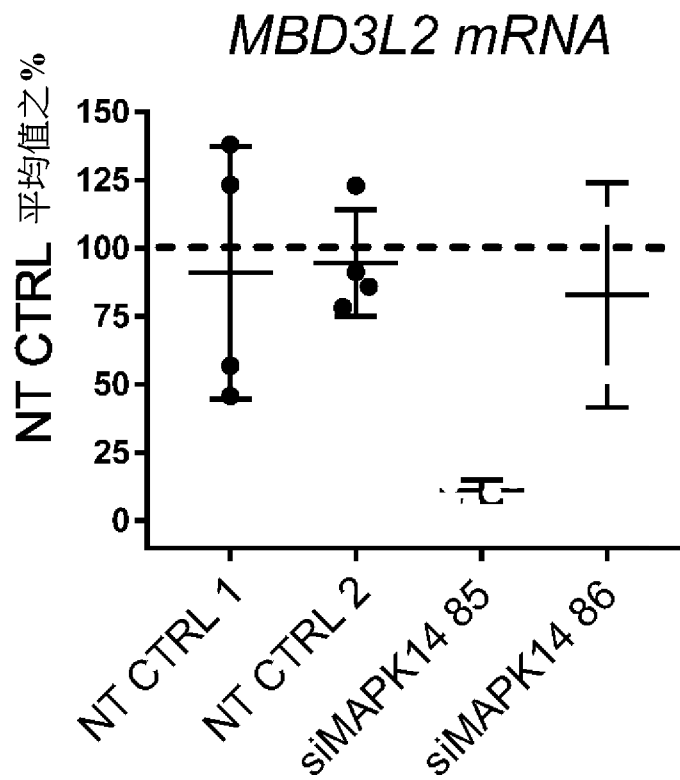




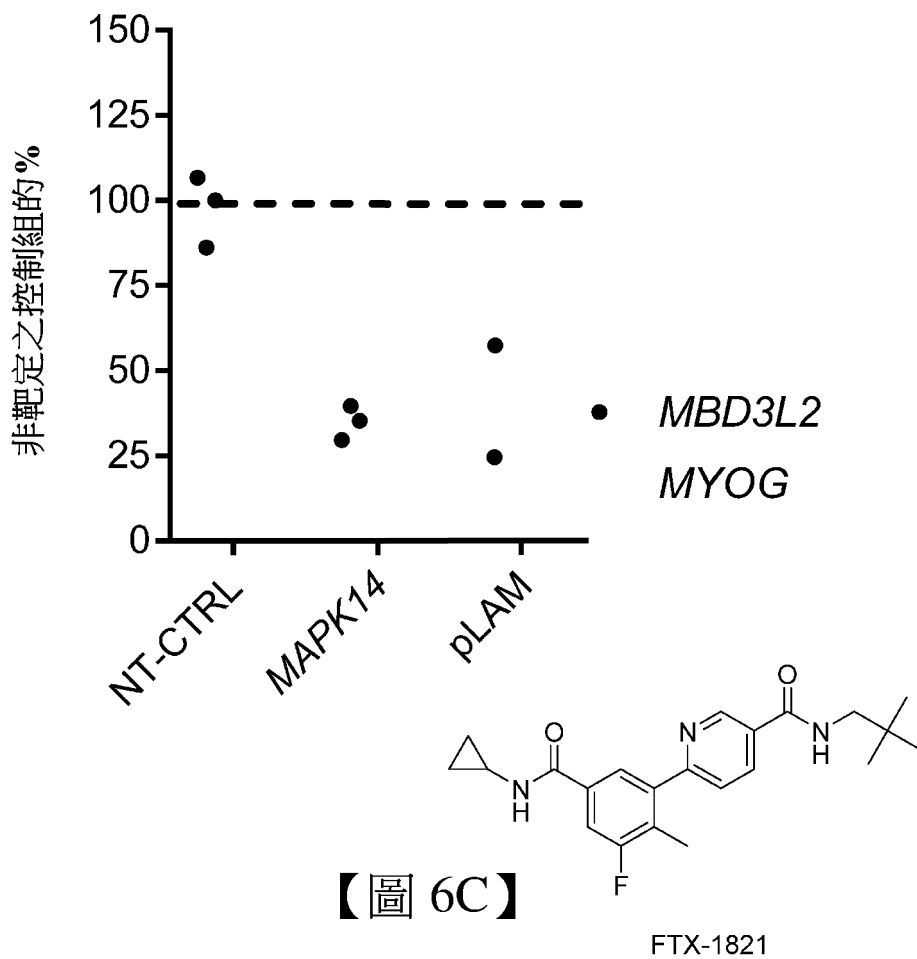




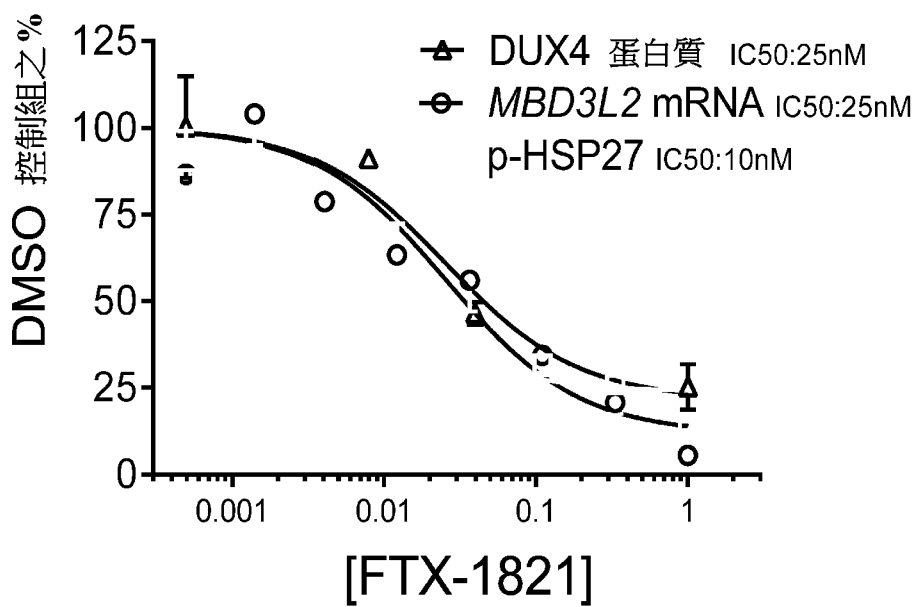
【圖 6A】



【圖 6B】



【圖 6C】



【圖 7】











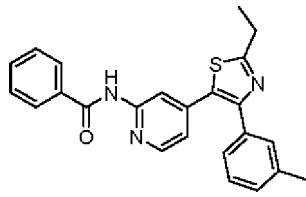




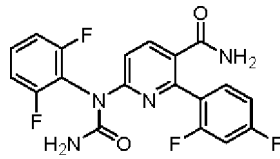
表 1.

藥物名稱	格式化 ID	IC50 <i>MBD3L2</i> (nM)
TAK-715	FTX000500	48
VX-702	FTX000638	41
R1487	FTX000830	6
帕嗎莫德	FTX000839	10
AS1940477	FTX001341	20
洛嗎莫德	FTX001821	30
LY2228820	FTX002865	10
SCIO-469	FTX004078	25
多拉莫德	FTX004385	42
BMS-582949	FTX005041	68
PH-797804	FTX005042	10
皮美替尼	FTX005043	5

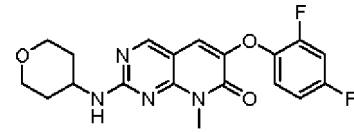
【圖 12A】



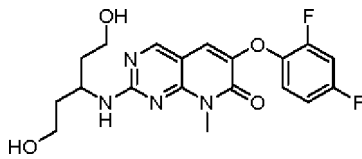
FTX-500  
"TAK-715"



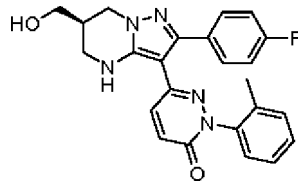
FTX-638  
"VX-702"



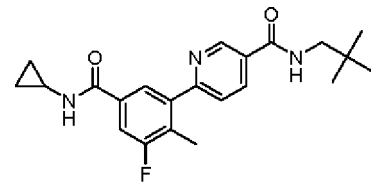
FTX-830  
"R1487"



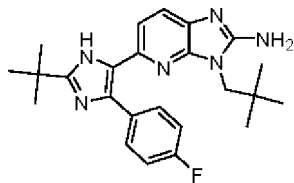
FTX-839  
"帕嗎莫德"



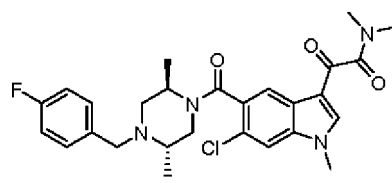
FTX-1341  
"AS1940477"



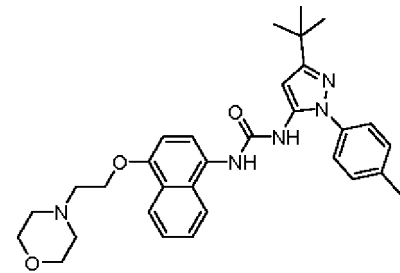
FTX-1821  
"洛嗎莫德"



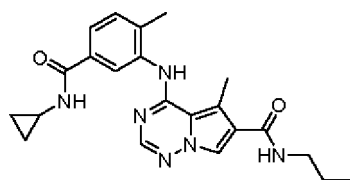
FTX-2865  
"LY2228820"



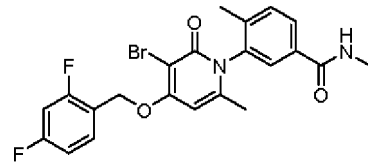
FTX-4078  
"SCIO-469"



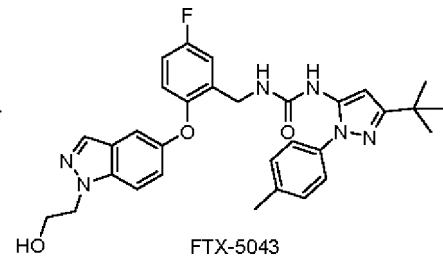
FTX-4385  
"多拉莫德"



FTX-5041  
"BMS-582949"



FTX-5042  
"PH-797804"



FTX-5043  
"皮美替尼"

【圖 12B】

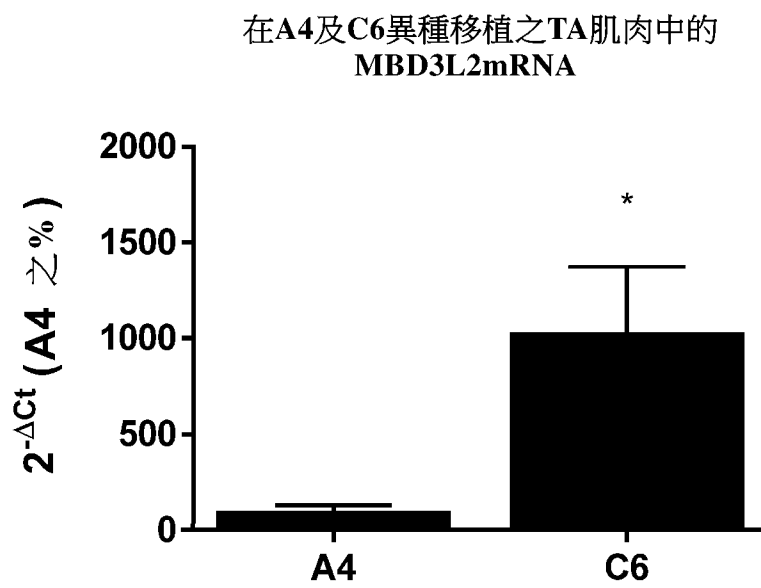








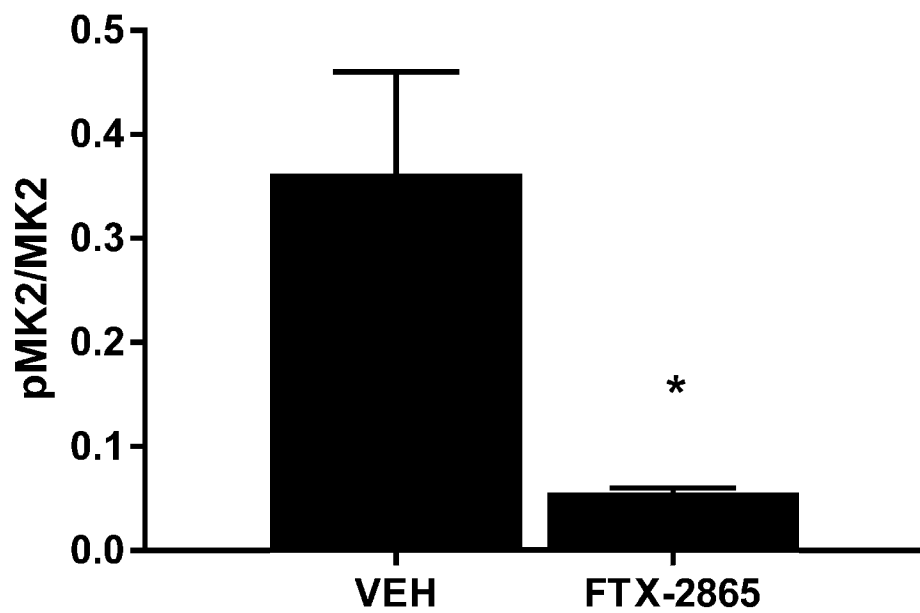
對比控制組異種移植小鼠，FSHD之肌肉中Dux4依賴性mRNA程序升高



【圖 16】

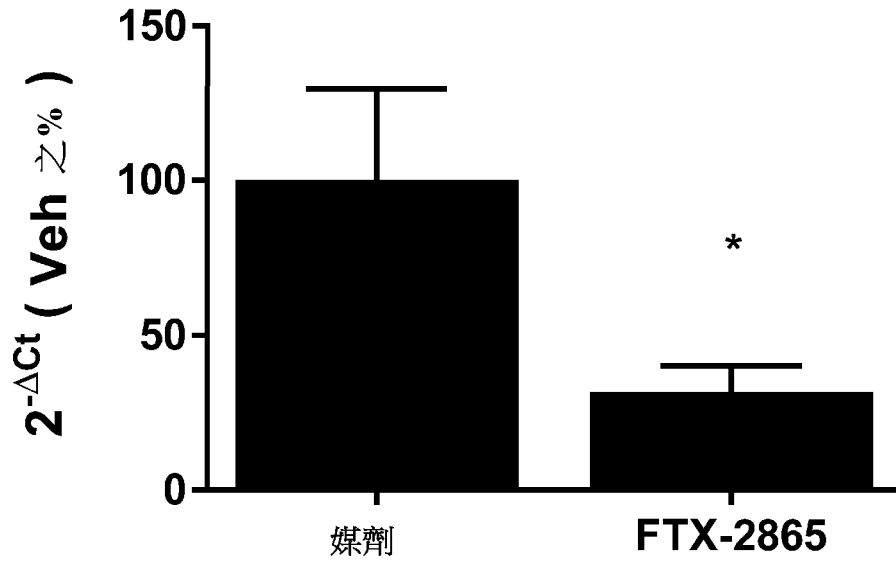
以有效力及選擇性P38抑制劑，FTX-2865處理FSDH  
小鼠在斜方肌肌肉中產生p38目標接合

在小鼠斜方肌肌肉中二氧磷基/總MK2比



【圖 17】

在C6異種移植TA肌肉中MBD3L2mRNA



【圖 18】