

(21)申請案號：098115896

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 05 月 13 日

(51)Int. Cl.：

C07D403/14 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P19/02 (2006.01)

A61P11/06 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

A61P9/10 (2006.01)

(30)優先權：2008/05/16

美國

61/053,896

(71)申請人：赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)

瑞士

(72)發明人：亞茲諾 哈柏托 巴托洛 ARZENO, HUMBERTO BARTOLOME (US)；丹恩 詹姆士 派崔 DUNN, JAMES PATRICK (US)；葛登史汀 大衛 麥克 GOLDSTEIN, DAVID MICHAEL (US)；剛力宜 GONG, LEYI (US)；韓曉春 HAN, XIAOCHUN (CN)；霍格 瓊安 席特 HOGG, JOAN HEATHER (CA)；傑漢奇 亞倫 JAHANGIR, ALAM (US)；帕莫 威力 索蘭 PALMER, WYLIE SOLANG (US)；雷特 戴柏拉 卡羅 REUTER, DEBORAH CAROL (US)；席維 坦尼亞 SILVA, TANIA (PT)；堤維特瑪哈森 帕恰瑞 TIVITMAHAISOON, PARCHAREE (US)；崔裘 馬丁 泰瑞莎 亞傑德拉 TREJO-MARTIN, TERESA ALEJANDRA (MX)；吳曉汪 WU, SHAO-YONG (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：28 項 圖式數：0 共 97 頁

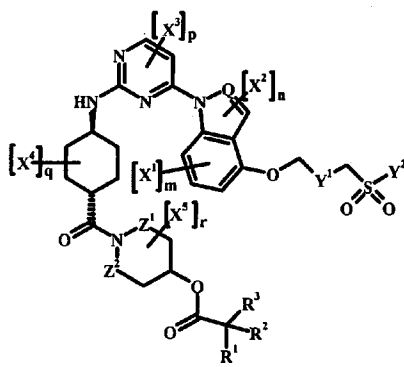
(54)名稱

J N K 抑制劑

INHIBITORS OF JNK

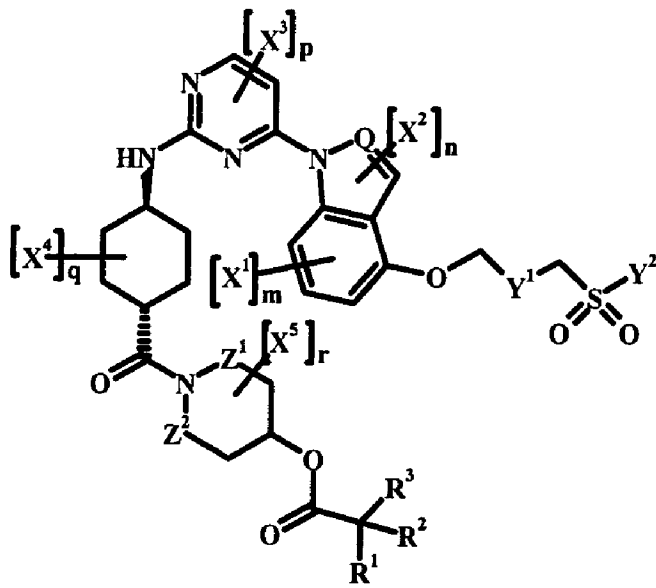
(57)摘要

本發明係關於 JNK 抑制劑之前藥，及用於抑制 JNK 及治療 JNK 介導之病症的相應方法、調配物及組合物。本申請案揭示如下式 I 所述之 JNK 抑制劑之前藥：



其中 m、n、p、q、Q、r、R¹、R²、R³、X、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、Y¹、Y²、Z¹ 及 Z² 係如本文中所述。本文中所揭示之該等化合物及組合物適用於調節 JNK 活性及治療與 JNK 活性相關之

疾病。本文中揭示抑制 JNK 及治療 JNK 介導之病症及其類似病症之方法及調配物，以及化合物及製備該等化合物之方法，及相應組合物。



(21)申請案號：098115896

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 05 月 13 日

(51)Int. Cl.：

C07D403/14 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P19/02 (2006.01)

A61P11/06 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

A61P9/10 (2006.01)

(30)優先權：2008/05/16

美國

61/053,896

(71)申請人：赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)

瑞士

(72)發明人：亞茲諾 哈柏托 巴托洛 ARZENO, HUMBERTO BARTOLOME (US)；丹恩 詹姆士 派崔 DUNN, JAMES PATRICK (US)；葛登史汀 大衛 麥克 GOLDSTEIN, DAVID MICHAEL (US)；剛力宜 GONG, LEYI (US)；韓曉春 HAN, XIAOCHUN (CN)；霍格 瓊安 席特 HOGG, JOAN HEATHER (CA)；傑漢奇 亞倫 JAHANGIR, ALAM (US)；帕莫 威力 索蘭 PALMER, WYLIE SOLANG (US)；雷特 戴柏拉 卡羅 REUTER, DEBORAH CAROL (US)；席維 坦尼亞 SILVA, TANIA (PT)；堤維特瑪哈森 帕恰瑞 TIVITMAHAISOON, PARCHAREE (US)；崔裘 馬丁 泰瑞莎 亞傑德拉 TREJO-MARTIN, TERESA ALEJANDRA (MX)；吳曉汪 WU, SHAO-YONG (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：28 項 圖式數：0 共 97 頁

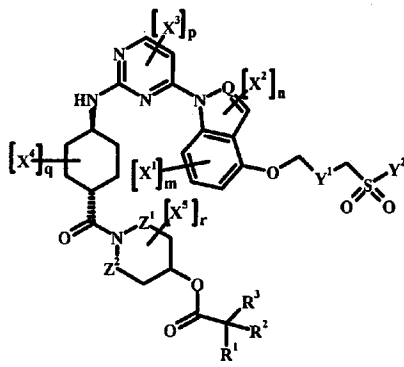
(54)名稱

J N K 抑制劑

INHIBITORS OF JNK

(57)摘要

本發明係關於 JNK 抑制劑之前藥，及用於抑制 JNK 及治療 JNK 介導之病症的相應方法、調配物及組合物。本申請案揭示如下式 I 所述之 JNK 抑制劑之前藥：



其中 m、n、p、q、Q、r、R¹、R²、R³、X、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、Y¹、Y²、Z¹ 及 Z² 係如本文所述。本文中所揭示之該等化合物及組合物適用於調節 JNK 活性及治療與 JNK 活性相關之

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明大體係關於藥物化學及發炎性病徵治療之領域。更特定言之，本發明係關於JNK抑制劑之前藥、製造該等抑制劑之方法及抑制JNK及治療JNK介導之病徵及其類似病徵之相應方法、調配物及組合物。

【先前技術】

JNK(c-Jun N-末端激酶；JNK)與p38及細胞外信號調節激酶(ERK)一起為有絲分裂原活化之蛋白激酶家族之成員。已鑑別編碼10種剪接變異體之三種不同基因(jnk1、jnk2及jnk3)。JNK1及JNK2表現於多種組織中，而JNK3主要表現於神經元中且以較少程度表現於心臟及睪丸中。JNK家族之成員係藉由諸如腫瘤壞死因子 α (TNF- α)及白介素-1 β (IL-1 β)之前發炎性細胞激素以及環境壓力來活化。JNK之活化係藉由其上游激酶MKK4及MKK7、經由Thr-183與Tyr-185之雙磷酸化來介導。業已證明，視外界刺激及細胞環境而定，MKK4及MKK7可藉由包括MEKK1及MEKK4之各種上游激酶活化。JNK信號轉導之特異性係藉由使用稱作JNK相互作用蛋白之支架蛋白形成含有激酶級聯之多個組份的JNK特異性信號轉導複合物來達成。已證明JNK係藉由使特異性受質磷酸化而對炎症、T細胞功能、細胞凋亡及細胞存活發揮重要作用，該等特異性受質包括諸如c-Jun(活化蛋白-1(AP1)家族之組份)及ATF2之轉錄因子以及諸如IRS-1及Bcl-2之非轉錄因子。JNK之過度

活化咸信為自體免疫疾病、發炎性疾病、代謝性疾病、神經疾病以及癌症之重要機制。

類風濕性關節炎(RA)為特徵在於慢性關節炎症之全身性自體免疫性疾病。除發炎過程引起關節腫脹及疼痛以外，大部分RA患者最終發展成衰竭性關節損傷及變形。細胞及動物模型之多個有力的藥理學及遺傳學證據說明活化JNK在RA發病機制中之相關性及重要性。首先，在RA患者之人類關節炎關節與動物關節炎模型之齧齒動物關節炎關節中皆偵測出JNK之異常活化。另外，藉由選擇性JNK抑制劑抑制JNK活化會阻斷人類滑膜細胞、巨噬細胞及淋巴細胞中產生前發炎性細胞激素及MMP。重要的是，向具有佐劑關節炎之大鼠或具有膠原蛋白誘發性關節炎之小鼠投與選擇性JNK抑制劑可藉由抑制細胞激素及膠原酶表現來有效保護關節免遭破壞且顯著減少腳爪腫脹。

哮喘為慢性發炎性氣管疾病，其特徵為存在細胞發炎性過程及與氣管結構變化相關之支氣管高反應性。此病症經證明係受氣管中之多種細胞類型(包括T淋巴細胞、嗜伊紅血球、肥大細胞、嗜中性白血球及上皮細胞)驅動。基於最新的概念驗證(proof-of-concept)研究，JNK已作為有希望之哮喘治療靶出現：已證明JNK抑制劑顯著阻斷RANTES在活化之人類氣管平滑肌細胞中產生。更重要的是，在慢性大鼠及小鼠模型中，JNK抑制劑就其減少細胞浸潤、炎症、過度反應、平滑肌增殖及IgE產生之能力而言展示良好功效。此等觀測說明JNK在過敏性炎症、與高

反應性相關之氣管重塑過程中之重要作用。因此，阻斷 JNK 活性預期有利於治療哮喘。

2 型糖尿病為慢性低水準炎症及與氧化性壓力有關之異常脂質代謝所引起之以胰島素抵抗及胰島素分泌受損為特徵的最嚴重及普遍代謝疾病。已報導在肥胖及糖尿病狀況下各種糖尿病靶組織中之 JNK 活性異常升高。JNK 路徑被前發炎性細胞激素及氧化性壓力活化可經由胰島素受體受質 -1 (IRS-1) 在 Ser³⁰⁷ 之磷酸化不利地調節胰島素信號轉導，從而導致胰島素抵抗及葡萄糖耐受。有力的遺傳學證據來自使用與遺傳性 (*ob/ob*) 肥胖小鼠或膳食性肥胖小鼠雜交之 *jnk*^{-/-} 小鼠的別致動物模型研究。減少 JNK1 (*JNK1*^{-/-}) 而非 JNK2 功能 (*jnk2*^{-/-}) 防止肥胖小鼠體重增加、穩態血糖含量增加及血漿胰島素含量減少。此等研究表明 JNK 抑制劑在治療肥胖症/2 型糖尿病方面之潛在功用。

諸如阿茲海默氏症 (Alzheimer's disease, AD)、帕金森氏症 (Parkinson's disease, PD) 及中風之神經退化性疾病為以突觸損失、神經元萎縮及死亡為特徵之 CNS 疾病。引起 c-Jun 活化之 JNK 路徑經證明對經分離之原生胚神經元及多個神經元細胞株在多種刺激之誘導下之細胞凋亡起因果作用。在 AD 患者之人腦或得自具有神經退化性疾病之動物模型之齧齒動物腦切片中觀測到 JNK 之過度活化。舉例而言，在 AD 患者死後之腦中偵測到磷酸化 JNK (phospho-JNK) 之增加。向藉由投與 β -類澱粉肽所誘發之 AD 之齧齒動物模型投與 JNK 抑制肽 (JIP-1 肽) 可防止突觸可塑性受

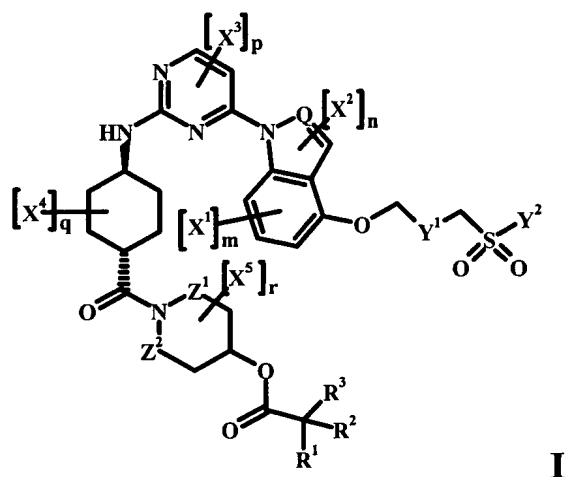
損。在PD動物模型(MPTP模型)中，觀測到磷酸化MKK4及磷酸化JNK升高及同時神經元細胞死亡。將JNK抑制肽(JIP-1肽)經腺病毒基因轉移至小鼠紋狀體中可藉由抑制MPTP-介導之JNK、c-Jun及卡斯蛋白酶(caspase)活化、從而阻止黑質(substantia nigra)中之神經元細胞死亡來減輕行為障礙。另外，在藉由麩胺酸興奮性毒性所誘發之缺血性中風之動物模型中，缺乏JNK3而非JNK1或JNK2之小鼠抵抗紅藻胺酸(麩胺酸受體激動劑)介導之猝發或神經元死亡。此等資料說明JNK3為造成麩胺酸興奮性毒性(缺血性病狀之重要組份)之主要原因。總之，已出現之資料說明JNK可作為與神經元細胞死亡相關之多種CNS疾病之吸引人之標靶。

失控之細胞生長、增殖及遷移連同失調之血管生成一起導致惡性腫瘤形成。JNK信號轉導路徑不完全在細胞凋亡中起作用，最近顯示引起AP1活化之持續JNK活化導致特定癌症類型(諸如神經膠質瘤及經BCL-ABL轉型之B淋巴母細胞)之細胞存活。在神經膠質瘤之狀況下，增強之JNK/AP1活性見於大多數原發性腦腫瘤樣品中。對於經轉型之B淋巴母細胞而言，BCL-ABL經證明可活化JNK路徑，繼而上調抗細胞凋亡bcl-2基因之表現。有趣的是，在難治性AML(急性骨髓性白血病)患者中所見之多藥耐藥性及高增生性與此等AML樣品中所存在之持續JNK活性因果關聯。白血病細胞中之JNK活化引起導致多藥耐受性之流出泵(諸如mdr1及MRP1)之誘導表現。又，作為對氧化性

壓力(包括麩胱甘肽-S-轉移酶 π 及 γ -麩胺醯半胱胺酸合成酶)之反應，受益於存活之基因亦藉由活化之JNK路徑上調。

【發明內容】

在一態樣中，本申請案提供式I之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R^1 與 R^2 中之每一者獨立地為H或低碳烷基；

或 R^1 與 R^2 一起形成視情況經一或多個 $R^{2'}$ 取代之環烷基環；

$R^{2'}$ 為低碳烷基、羥基、鹵素、胺基、低碳烷氧基、低碳羥基烷基或低碳鹵烷基；

R^3 為H或 $N(R^4)(R^5)$ ；

R^4 為H、低碳烷基或 $C(=O)OR^{4'}$ ；

$R^{4'}$ 為H或低碳烷基；

R^5 為H或低碳烷基；

或 R^2 與 R^3 一起形成視情況經一或多個 $R^{2'}$ 取代之雜環或雜芳基環；

Q為CH或N；

Z^1 為 $(CH_2)_u$,

u 為 0 或 1 ;

Z^2 為 $(CH_2)_v$;

v 為 0 或 1 ;

X^1 為低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基或羥基 ;

m 為 0、1 或 2 ;

X^2 為低碳烷基、低碳烷氧基或低碳鹵烷基 ;

n 為 0 或 1 ;

X^3 為低碳烷基、低碳烷氧基或低碳鹵烷基 ;

p 為 0 或 1 ;

X^4 為低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基、羥基、低碳羥基烷基或鹵素 ;

q 為 0、1 或 2 ;

X^5 為低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基、羥基、低碳羥基烷基或鹵素 ;

r 為 0、1 或 2 ;

Y^1 為 $CH(Y^{1'})$;

$Y^{1'}$ 為 H 或低碳烷基 ;

Y^2 為 H 或 $Y^{2'}$;

$Y^{2'}$ 為低碳烷基、 $N(Y^{2''})_2$ 、低碳鹵烷基或低碳雜烷基 ;

或 $Y^{1'}$ 與 $Y^{2'}$ 一起形成雜環 ; 且

各 $Y^{2''}$ 獨立地為 H、低碳烷基、低碳環烷基、苯基或低碳雜環烷基 ;

或兩個 $Y^{2''}$ 一起形成雜環。

在上述化合物之某些實施例中， m 為0， n 為0， p 為0， Q 為CH， q 為0， r 為0， u 為1， v 為1， $Y^{1'}$ 為H， Y^2 為 $Y^{2'}$ 且 $Y^{2'}$ 為甲基。

在上述化合物之某些實施例中， m 為0， n 為0， p 為0， Q 為CH， q 為0， R^1 為H， r 為0， u 為1， v 為1， $Y^{1'}$ 為H， Y^2 為 $Y^{2'}$ ，且 $Y^{2'}$ 為甲基。

在式I化合物之某些實施例中， R^3 為H。

在式I化合物之某些實施例中， R^2 為低碳烷基。

在式I化合物之某些實施例中， R^2 為甲基。

在式I化合物之某些實施例中， R^2 為甲基且 R^4 為低碳烷基。

在式I化合物之某些實施例中， R^2 為甲基且 R^4 為甲基。

在式I化合物之某些實施例中， R^3 為低碳烷基。

在式I化合物之某些實施例中， R^3 為甲基。

在式I化合物之某些實施例中， R^3 為乙基。

在式I化合物之某些實施例中， R^4 為低碳烷基。

在式I化合物之某些實施例中， R^4 為甲基。

在式I化合物之某些實施例中， R^4 為乙基。

在式I化合物之某些實施例中， R^3 為甲基。

在式I化合物之某些實施例中， R^2 為H。

在式I化合物之某些實施例中， R^4 為H。

在式I化合物之某些實施例中， R^2 為低碳烷基。

在式I化合物之某些實施例中， R^2 為甲基。

在式I化合物之某些實施例中， R^2 為異丙基。

在式I化合物之某些實施例中， R^2 為第二丁基。

在式I化合物之某些實施例中， R^2 為異丁基。

在式I化合物之某些實施例中， R^2 與 R^3 一起形成雜環。

在式I化合物之某些實施例中， R^2 與 R^3 一起形成吡咯啉基環。

在式I化合物之某些實施例中， R^4 為H。

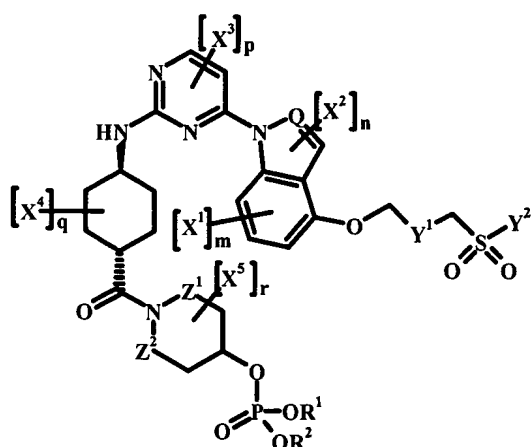
在式I化合物之某些實施例中， R^4 為低碳烷基。

在式I化合物之某些實施例中， R^4 為甲基。

在式I化合物之某些實施例中， m 為0， n 為0， p 為0， Q 為CH， q 為0， R^1 為H， r 為0， u 為1， v 為1， Y^2 為 $Y^{2'}$ ，且 $Y^{1'}$ 與 $Y^{2'}$ 一起形成雜環。

在式I化合物之某些實施例中， m 為0， n 為0， p 為0， Q 為CH， q 為0， R^1 為H， r 為0， u 為1， v 為1， $Y^{1'}$ 為H， Y^2 為 $Y^{2'}$ ， $Y^{2'}$ 為 $N(Y^{2''})_2$ ，且兩個 $Y^{2''}$ 均為H。

在一態樣中，本申請案提供式II之化合物：



II

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R^1 與 R^2 各自獨立地為H或低碳烷基；

Q 為 CH 或 N ；

Z^1 為 $(CH_2)_u$ ；

u 為 0 或 1 ；

Z^2 為 $(CH_2)_v$ ；

v 為 0 或 1 ；

X^1 為 低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基或羥基 ；

m 為 0、1 或 2 ；

X^2 為 低碳烷基、低碳烷氧基或低碳鹵烷基 ；

n 為 0 或 1 ；

X^3 為 低碳烷基、低碳烷氧基或低碳鹵烷基 ；

p 為 0 或 1 ；

X^4 為 低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基、羥基、低碳羥基烷基或鹵素 ；

q 為 0、1 或 2 ；

X^5 為 低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基、羥基、低碳羥基烷基或鹵素 ；

r 為 0、1 或 2 ；

Y^1 為 $CH(Y^{1'})$ ；

$Y^{1'}$ 為 H、低碳烷基，或 $Y^{1'}$ 與 $Y^{2'}$ 一起形成雜環 ；

Y^2 為 H 或 $Y^{2'}$ ；

$Y^{2'}$ 為 低碳烷基、 $N(Y^{2''})_2$ 、低碳鹵烷基或低碳雜烷基 ； 且

各 $Y^{2''}$ 獨立地為 H、低碳烷基、低碳環烷基、苯基、低碳雜環烷基，或兩個 $Y^{2''}$ 一起形成雜環。

在式 II 化合物之某些實施例中，m 為 0，n 為 0，p 為 0，Q

為CH， q 為0， r 為0， u 為1， v 為1， $Y^{1'}$ 為H， Y^2 為 $Y^{2'}$ ，且 $Y^{2'}$ 為甲基。

在式II化合物之某些實施例中， m 為0， n 為0， p 為0， Q 為CH， q 為0， R^1 為H， r 為0， u 為1， v 為1， $Y^{1'}$ 為H， Y^2 為 $Y^{2'}$ ，且 $Y^{2'}$ 為甲基。

在式II化合物之某些實施例中， R^2 為H。

在式II化合物之某些實施例中， R^2 為低碳烷基。

在式II化合物之某些實施例中， R^2 為甲基。

在式II化合物之某些實施例中， m 為0， n 為0， p 為0， Q 為CH， q 為0， R^1 為低碳烷基， r 為0， u 為1， v 為1， $Y^{1'}$ 為H， Y^2 為甲基， Z^1 為 CH_2 ，且 Z^2 為 CH_2 。

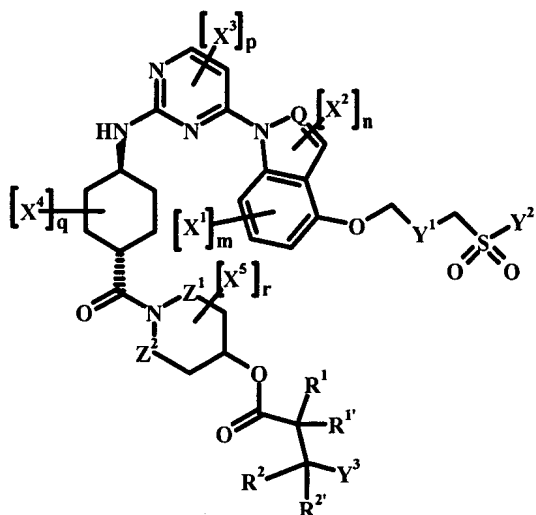
在式II化合物之某些實施例中， R^1 為甲基。

在式II化合物之某些實施例中， R^2 為低碳烷基。

在式II化合物之某些實施例中， R^1 為甲基且 R^2 為低碳烷基。

在式II化合物之某些實施例中， R^1 為甲基且 R^2 為甲基。

在一態樣中，本申請案提供式III之化合物：



III

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R^1 與 $R^{1'}$ 各自獨立地為H或低碳烷基；

R^2 為H或低碳烷基；

$R^{2'}$ 及 R^3 各自獨立地為H或低碳烷基，或 $R^{2'}$ 與 R^3 一起形成視情況經一或多個 $R^{3'}$ 取代之雜環；

$R^{3'}$ 為低碳烷基、羥基、鹵素、低碳雜烷基、低碳烷氧基、低碳羥基烷基或低碳鹵烷基；

R^4 與 R^5 各自獨立地為H或低碳烷基；

Q為CH或N；

Z^1 為 $(CH_2)_u$ ；

u為0或1；

Z^2 為 $(CH_2)_v$ ；

v為0或1；

X^1 為低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基或羥基；

m為0、1或2；

X^2 為低碳烷基、低碳烷氧基或低碳鹵烷基；

n為0或1；

X^3 為低碳烷基、低碳烷氧基或低碳鹵烷基；

p為0或1；

X^4 為低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基、羥基、低碳羥基烷基或鹵素；

q為0、1或2；

X^5 為低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基、羥基、低碳羥

基烷基或鹵素；

r 為 0、1 或 2；

Y^1 為 $CH(Y^{1'})$ ；

$Y^{1'}$ 為 H 或低碳烷基；

Y^2 為 H 或 $Y^{2'}$ ；

$Y^{2'}$ 為低碳烷基、 $N(Y^{2''})_2$ 、低碳鹵烷基、或低碳雜烷基；

或 $Y^{1'}$ 與 $Y^{2'}$ 一起形成雜環；

各 $Y^{2''}$ 獨立地為 H、低碳烷基、低碳環烷基、苯基或低碳雜環烷基；

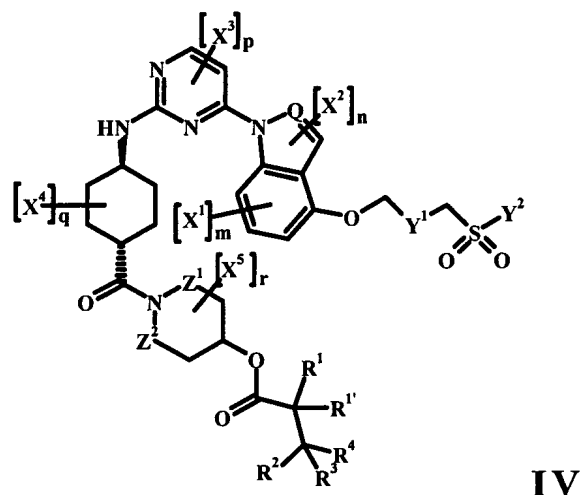
或兩個 $Y^{2''}$ 一起形成雜環；且

Y^3 為 $N(R^3)(R^4)$ 或 $N(R^3)(R^4)(R^5)^+$ 。

在式 III 化合物之某些實施例中， m 為 0， n 為 0， p 為 0， Q 為 CH ， q 為 0， r 為 0， u 為 1， v 為 1， $Y^{1'}$ 為 H， Y^2 為 $Y^{2'}$ ，且 $Y^{2'}$ 為甲基。

在式 III 化合物之某些實施例中， m 為 0， n 為 0， p 為 0， Q 為 CH ， q 為 0， R^1 為 H， r 為 0， u 為 1， v 為 1， $Y^{1'}$ 為 H， Y^2 為 $Y^{2'}$ ，且 $Y^{2'}$ 為甲基。

在一態樣中，本申請案提供式 IV 之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R^1 及 $R^{1'}$ 各自獨立地為H或低碳烷基；

R^2 及 R^3 各自獨立地為H或低碳烷基；

R^4 為H、低碳烷基、低碳烷氧基或 $-C(=O)OR^1$ ；

Q為CH或N；

Z^1 為 $(CH_2)_u$ ；

u為0或1；

Z^2 為 $(CH_2)_v$ ；

v為0或1；

X^1 為低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基或羥基；

m為0、1或2；

X^2 為低碳烷基、低碳烷氧基或低碳鹵烷基；

n為0或1；

X^3 為低碳烷基、低碳烷氧基或低碳鹵烷基；

p為0或1；

X^4 為低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基、羥基、低碳羥

基烷基或鹵素；

q為0、1或2；

X^5 為低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基、羥基、低碳羥基烷基或鹵素；

r為0、1或2；

Y^1 為 $CH(Y^{1'})$ ；

$Y^{1'}$ 為H或低碳烷基；

Y^2 為H或 $Y^{2'}$ ；

$Y^{2'}$ 為低碳烷基、 $N(Y^{2''})_2$ 、低碳鹵烷基或低碳雜烷基；
或 $Y^{1'}$ 與 $Y^{2'}$ 一起形成雜環；且

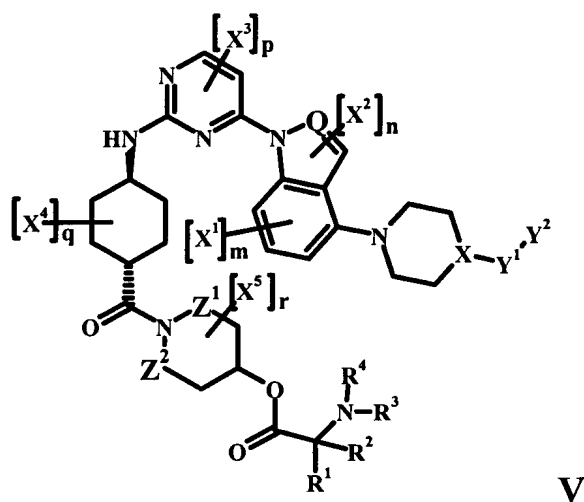
各 $Y^{2''}$ 獨立地為H、低碳烷基、低碳環烷基、苯基或低碳雜環烷基；

或兩個 $Y^{2''}$ 一起形成雜環。

在式IV化合物之某些實施例中，m為0，n為0，p為0，Q為CH，q為0，r為0，u為1，v為1， $Y^{1'}$ 為H， Y^2 為 $Y^{2'}$ ，且 $Y^{2'}$ 為甲基。

在式IV化合物之某些實施例中，m為0，n為0，p為0，Q為CH，q為0， R^1 為H，r為0，u為1，v為1， $Y^{1'}$ 為H， Y^2 為 $Y^{2'}$ ，且 $Y^{2'}$ 為甲基。

在一態樣中，本申請案提供式V之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R^1 為 H 或低碳烷基，或 R^1 與 R^2 一起形成視情況經一或多個 $R^{2'}$ 取代之環烷基環；

$R^{2'}$ 為低碳烷基、羥基、鹵素、低碳雜烷基、低碳烷氧基、低碳羥烷基或低碳鹵烷基；

R^2 及 R^3 各自獨立地為 H 或低碳烷基，或 R^2 與 R^3 一起形成視情況經一或多個 $R^{2'}$ 取代之雜環；

R^4 為 H 或低碳烷基；

Q 為 CH 或 N；

Z^1 為 $(CH_2)_u$ ；

u 為 0 或 1；

Z^2 為 $(CH_2)_v$ ；

v 為 0 或 1；

X 為 N 或 CH；

X^1 為低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基或羥基；

m 為 0、1 或 2；

X^2 為低碳烷基、低碳烷氧基或低碳鹵烷基；

n 為 0 或 1；

X^3 為低碳烷基、低碳烷氧基或低碳鹵烷基；

p 為 0 或 1；

X^4 為低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基、羥基、低碳羥基烷基或鹵素；

q 為 0、1 或 2；

X^5 為低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基、羥基、低碳羥基烷基或鹵素；

r 為 0、1 或 2；

Y^1 為 $C(=O)$ 或 $S(=O)_2$ ；

Y^2 為 H 或 $Y^{2'}$ ；

$Y^{2'}$ 為低碳烷基、 $N(Y^{2''})_2$ 、低碳鹵烷基或低碳雜烷基；且

各 $Y^{2''}$ 獨立地為 H 、低碳烷基、低碳環烷基、苯基、低碳雜環烷基，或兩個 $Y^{2''}$ 一起形成雜環。

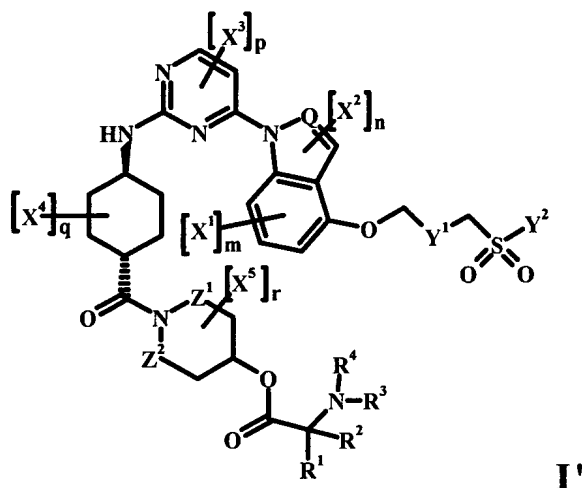
在式 V 化合物之某些實施例中， m 為 0， n 為 0， p 為 0， Q 為 CH ， q 為 0， r 為 0， u 為 1，且 v 為 1。

在式 V 化合物之某些實施例中， m 為 0， n 為 0， p 為 0， Q 為 CH ， q 為 0， R^1 為 H ， r 為 0， u 為 1，且 v 為 1。

在式 V 化合物之某些實施例中， X 為 CH ， Y^1 為 $S(=O)_2$ ， Y^2 為 $Y^{2'}$ ，且 $Y^{2'}$ 為甲基。

在式 V 化合物之某些實施例中， X 為 N ， Y^1 為 $C(=O)$ ， Y^2 為 $Y^{2'}$ ，且 $Y^{2'}$ 為甲基。

在一態樣中，本申請案提供式 I' 之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R^1 為 H 或低碳烷基，或 R^1 與 R^2 一起形成視情況經一或多個 $R^{2'}$ 取代之環烷基環；

$R^{2'}$ 為低碳烷基、羥基、鹵素、低碳雜烷基、低碳烷氧基、低碳羥基烷基或低碳鹵烷基；

R^2 及 R^3 各自獨立地為 H 或低碳烷基，或 R^2 與 R^3 一起形成視情況經一或多個 $R^{2'}$ 取代之雜環；

R^4 為 H 或低碳烷基；

Q 為 CH 或 N；

Z^1 為 $(CH_2)_u$ ；

u 為 0 或 1；

Z^2 為 $(CH_2)_v$ ；

v 為 0 或 1；

X^1 為低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基或羥基；

m 為 0、1 或 2；

X^2 為低碳烷基、低碳烷氧基或低碳鹵烷基；

n 為 0 或 1；

X^3 為 低 碳 烷 基、低 碳 烷 氧 基 或 低 碳 鹵 烷 基；

p 為 0 或 1；

X^4 為 低 碳 烷 基、低 碳 烷 氧 基、低 碳 鹵 烷 基、羥 基、低 碳 羥 基 烷 基 或 鹵 素；

q 為 0、1 或 2；

X^5 為 低 碳 烷 基、低 碳 烷 氧 基、低 碳 鹵 烷 基、羥 基、低 碳 羥 基 烷 基 或 鹵 素；

r 為 0、1 或 2；

Y^1 為 $CH(Y^{1'})$ ；

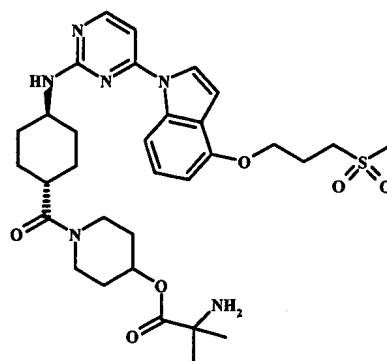
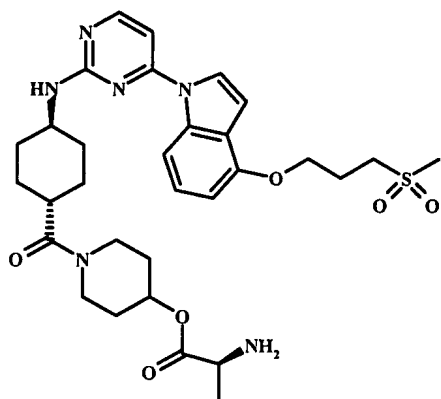
$Y^{1'}$ 為 H、低 碳 烷 基，或 $Y^{1'}$ 與 $Y^{2'}$ 一 起 形 成 雜 環；

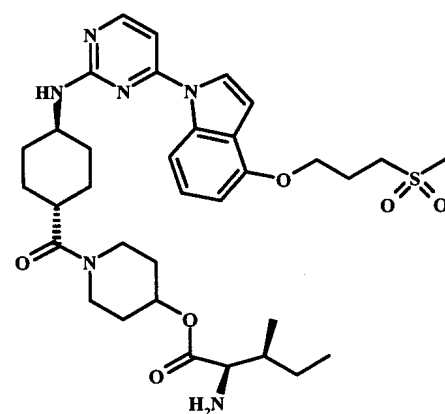
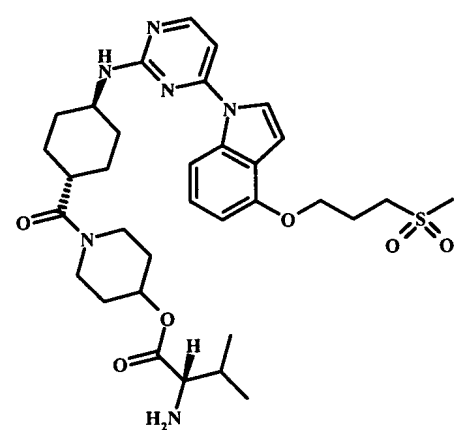
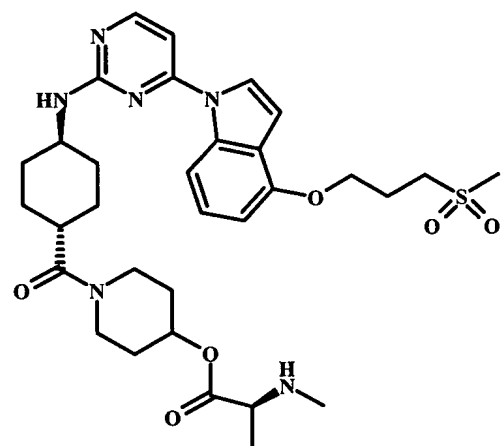
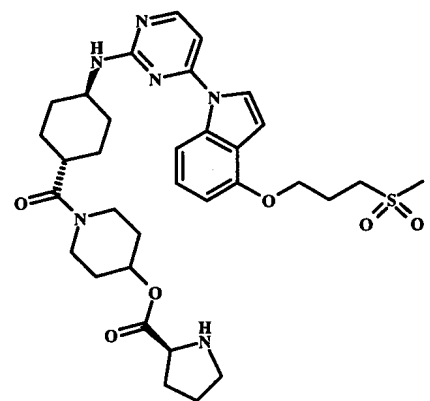
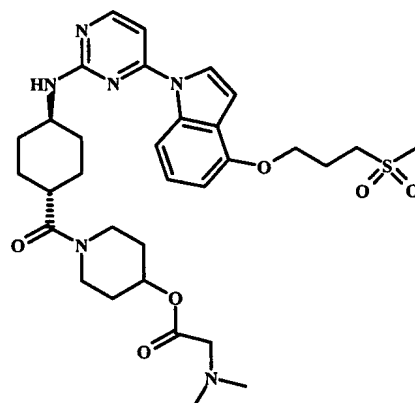
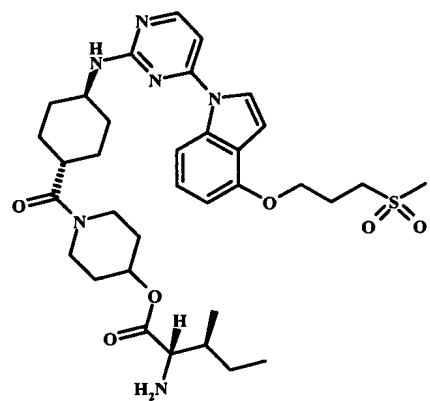
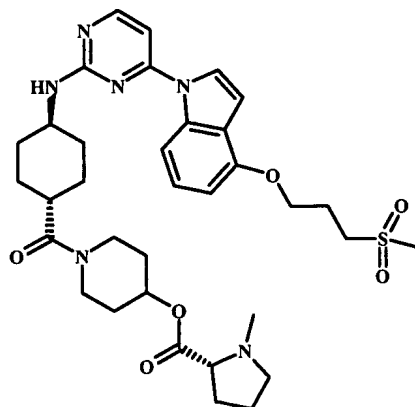
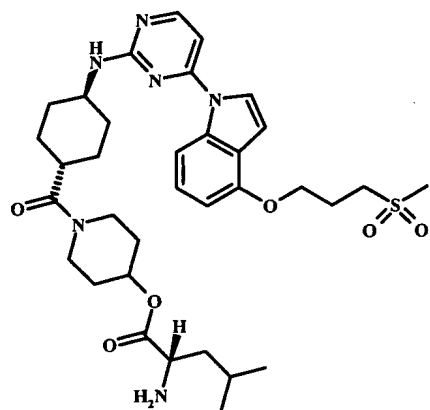
Y^2 為 H 或 $Y^{2'}$ ；

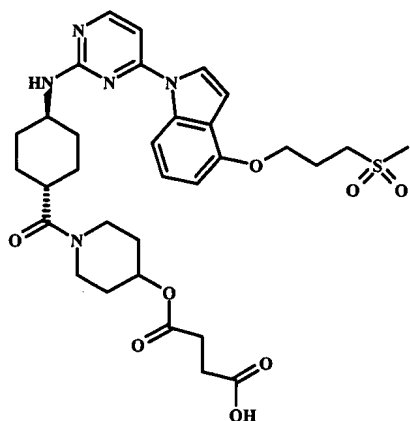
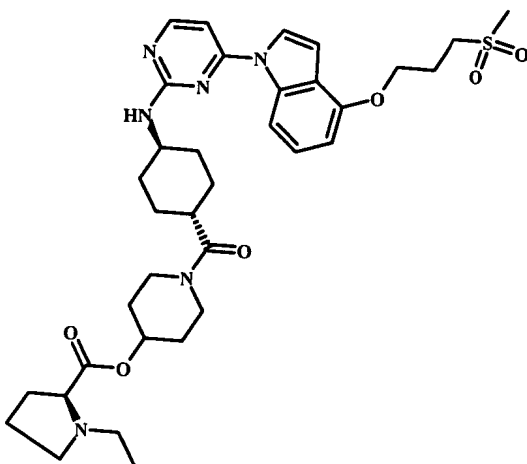
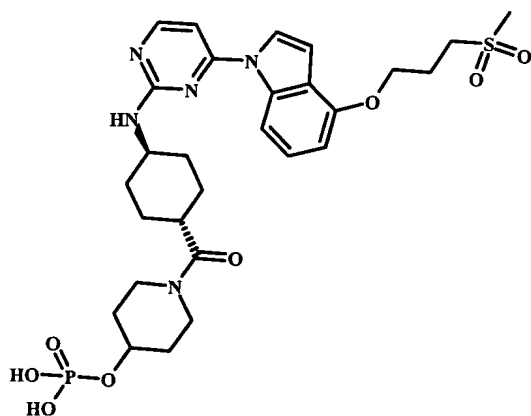
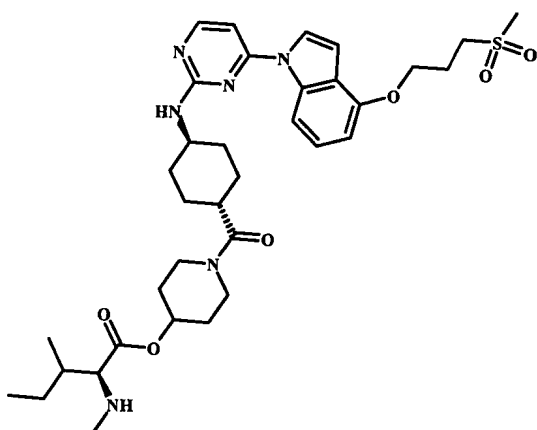
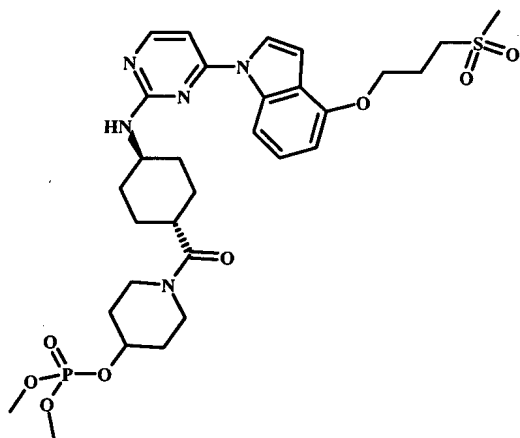
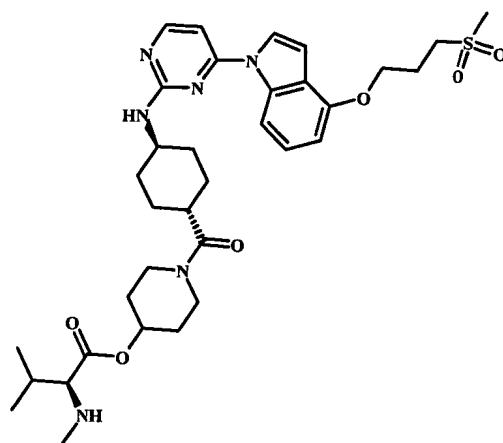
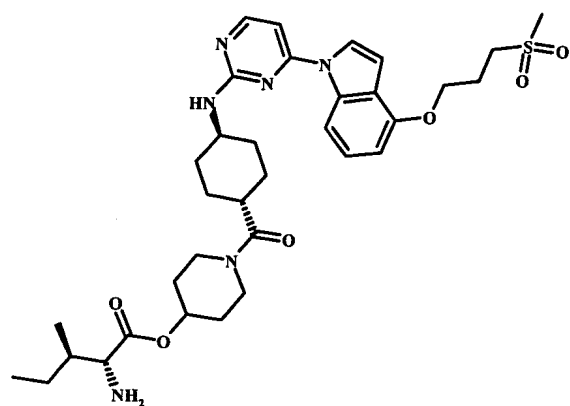
$Y^{2'}$ 為 低 碳 烷 基、 $N(Y^{2''})_2$ 、低 碳 鹵 烷 基 或 低 碳 雜 烷 基；且

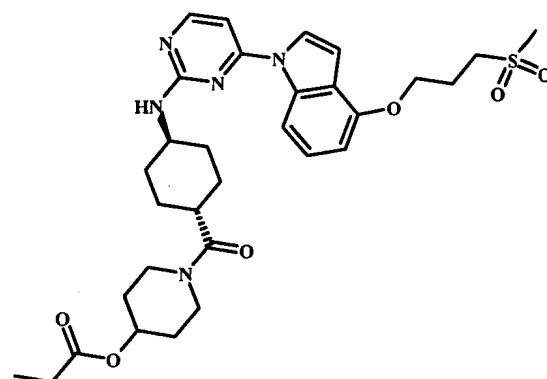
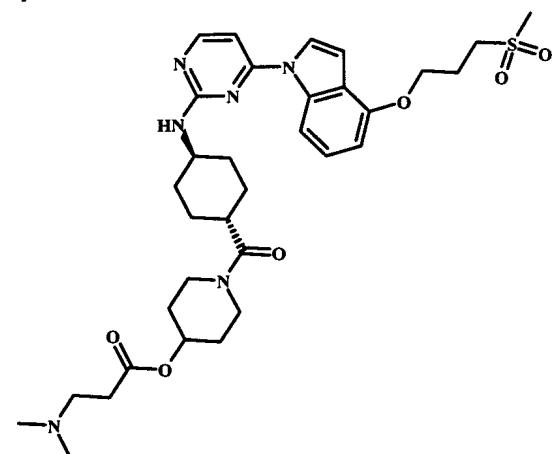
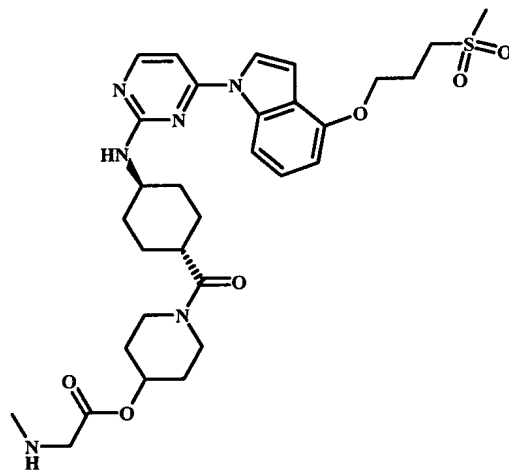
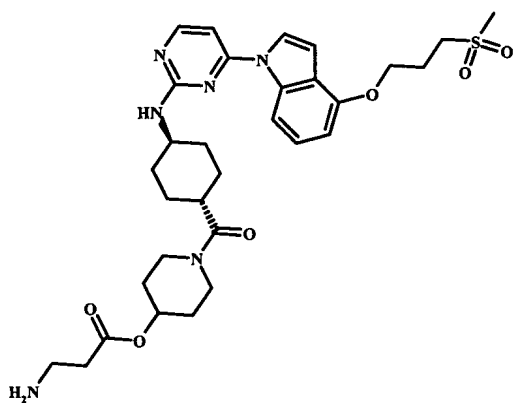
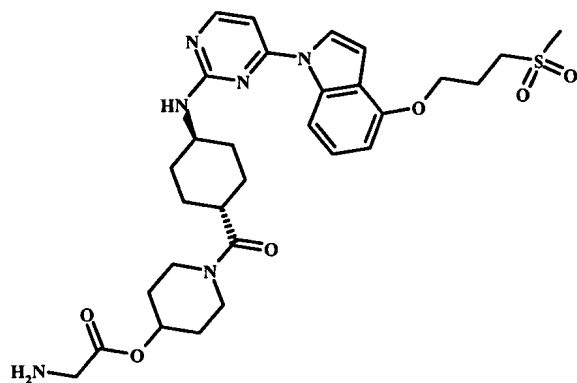
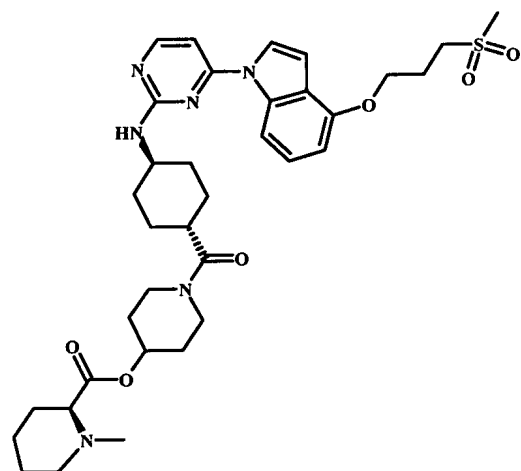
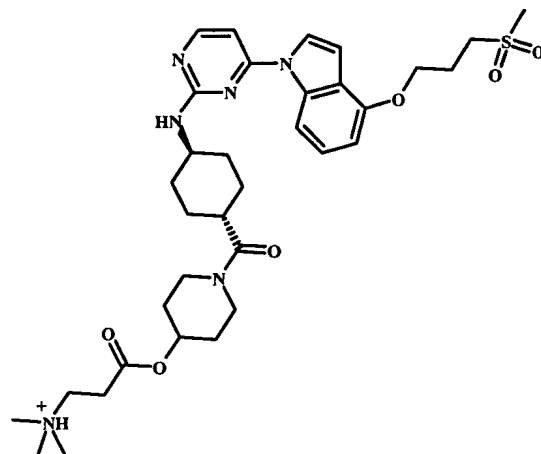
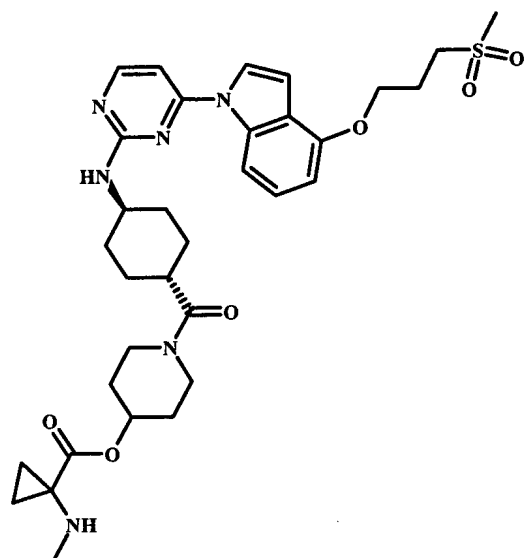
各 $Y^{2''}$ 獨 立 地 為 H、低 碳 烷 基、低 碳 環 烷 基、苯 基、低 碳 雜 環 烷 基，或 兩 個 $Y^{2''}$ 一 起 形 成 雜 環。

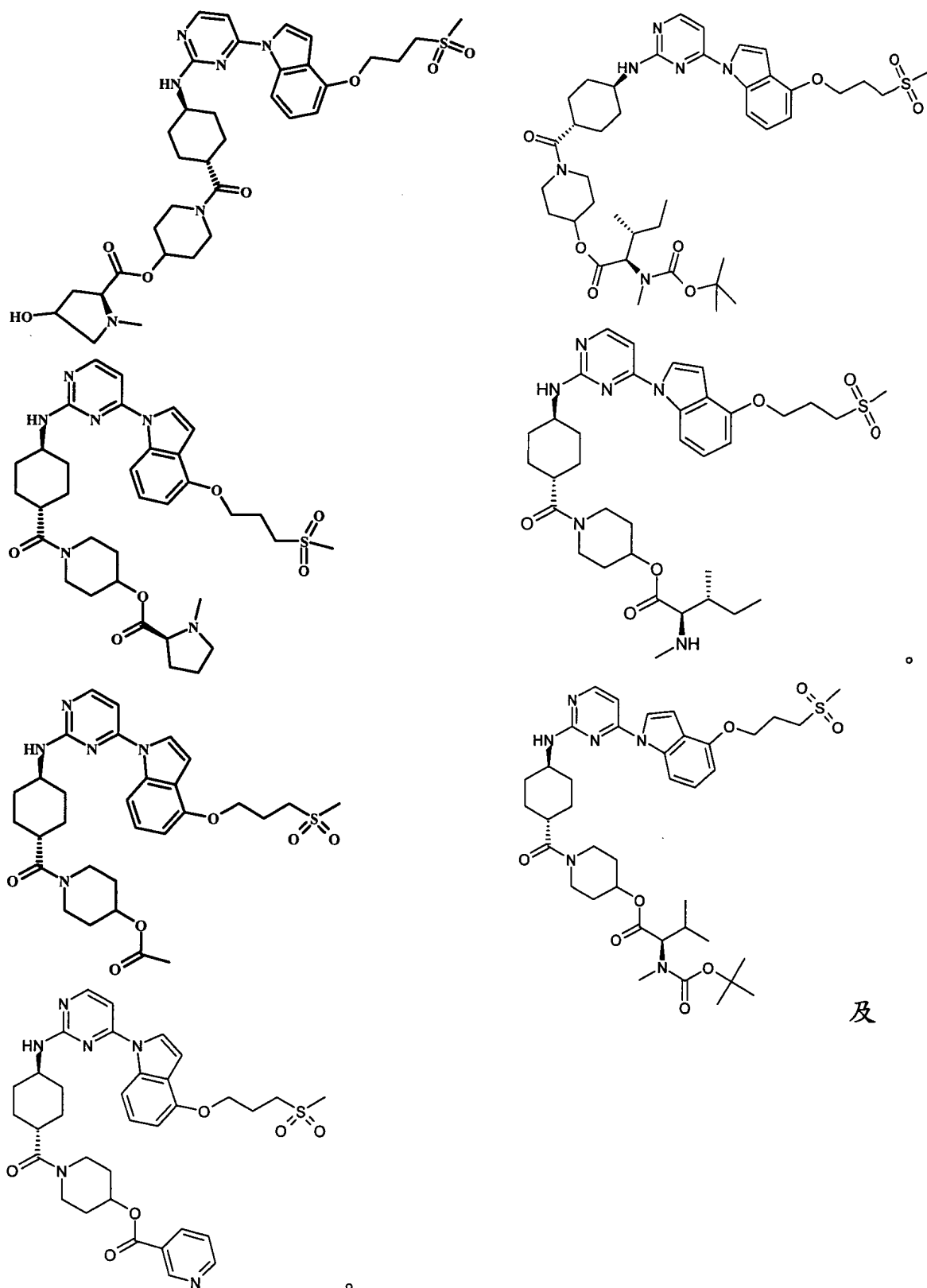
在 一 態 樣 中，本 申 請 案 提 供 選 自 由 以 下 各 者 組 成 之 群 的 化 合 物：











本申請案提供選自由以下各者組成之群的化合物：

(S)-2-胺基-丙酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘓啶-2-基胺基}-環己羧基)-哌啶-4-基酯；

2-氨基-2-甲基-丙酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羰基)-哌啶-4-基酯；

(S)-2-氨基-4-甲基-戊酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羰基)-哌啶-4-基酯；

(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-戊酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羰基)-哌啶-4-基酯；

(S)-吡咯啶-2-甲酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羰基)-哌啶-4-基酯；

(S)-2-氨基-3-甲基-丁酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羰基)-哌啶-4-基酯；

(R)-1-甲基-吡咯啶-2-甲酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羰基)-哌啶-4-基酯；

二甲基胺基-乙酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羰基)-哌啶-4-基酯；

(S)-2-甲基胺基-丙酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羰基)-哌啶-4-基酯；

(2R,3S)-2-氨基-3-甲基-戊酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羰基)-哌啶-4-基酯；

(2R,3R)-2-氨基-3-甲基-戊酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羰基)-哌啶-4-基酯；

磷酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羰基)-哌啶-4-基酯二甲酯；

磷酸單-[1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羰基)-哌啶-4-基]酯；

琥珀酸單-[1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羧基)-哌啶-4-基]酯；

(R)-3-甲基-2-甲胺基-丁酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羧基)-哌啶-4-基酯；

(2R,3R)-3-甲基-2-甲胺基-戊酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羧基)-哌啶-4-基酯；

(S)-1-乙基-吡咯啶-2-甲酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羧基)-哌啶-4-基酯；

1-甲胺基-環丙烷甲酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羧基)-哌啶-4-基酯；

(S)-1-甲基-哌啶-2-甲酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羧基)-哌啶-4-基酯；

3-胺基-丙酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羧基)-哌啶-4-基酯；

3-二甲基胺基-丙酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羧基)-哌啶-4-基酯；

三甲基胺基-丙酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羧基)-哌啶-4-基酯；

胺基乙酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羧基)-哌啶-4-基酯；

甲基胺基-乙酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羧基)-哌啶-4-基酯；

丙酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基

胺基}-環己烷羧基)-哌啶-4-基酯；

(S)-4-羥基-1-甲基-吡咯啶-2-甲酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羧基)-哌啶-4-基酯；

(S)-1-甲基-吡咯啶-2-甲酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羧基)-哌啶-4-基酯；

乙酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羧基)-哌啶-4-基酯；

菸鹼酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羧基)-哌啶-4-基酯；

(2R,3R)-2-(第三丁氧基羧基-甲基-胺基)-3-甲基-戊酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羧基)-哌啶-4-基酯；及

(R)-2-(第三丁氧基羧基-甲基-胺基)-3-甲基-丁酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羧基)-哌啶-4-基酯。

在一態樣中，本申請案提供一種治療患有 JNK 介導之病症之個體之 JNK 介導之病症的方法，該方法包含向需要其之個體投與治療有效量之上述任一種化合物。

在治療 JNK 介導之病症之方法的某些實施例中，該 JNK 介導之病症特徵在於細胞增殖。

在治療 JNK 介導之病症之方法的某些實施例中，該 JNK 介導之病症為關節炎。

在治療 JNK 介導病症之方法的某些實施例中，該關節炎

為類風濕性關節炎。

在治療JNK介導病症之方法的某些實施例中，該JNK介導之病症為哮喘。

在治療JNK介導病症之方法的某些實施例中，該JNK介導之病症為糖尿病。

在治療JNK介導病症之方法的某些實施例中，該JNK介導之病症為阿茲海默氏症。

在治療JNK介導病症之方法的某些實施例中，該JNK介導之病症為帕金森氏症。

在治療JNK介導病症之方法的某些實施例中，該JNK介導之病症為缺血性中風。

在治療JNK介導病症之方法的某些實施例中，該JNK介導之病症為癌症。

在治療JNK介導病症之方法的某些實施例中，其中該JNK介導之病症為癌症，該癌症為腦癌。

在治療JNK介導病症之方法的某些實施例中，其中該JNK介導之病症為癌症，該癌症為白血病。

在一態樣中，本申請案提供一種治療患有JNK介導病症之個體之JNK介導病症的方法，該JNK介導之病症諸如細胞增殖、關節炎、哮喘、糖尿病、阿茲海默氏症、帕金森氏症、缺血性中風或癌症，該方法包含向需要之個體投與治療有效量之上述任一種化合物。

在一態樣中，本申請案提供一種醫藥組合物，其包含與至少一種醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑混合的

上述任一實施例之化合物。

在一態樣中，本申請案提供一種製備式I化合物之方法，其包含下列步驟：

- a) 使4-(3-甲基硫基-丙氧基)-1H-吡啶與4-氯-2-甲基硫基-嘧啶反應；
- b) 使步驟a)之產物與氧化劑反應；
- c) 使步驟b)之產物與4-胺基-環己烷甲酸乙酯或其醫藥學上可接受之鹽反應；
- d) 使步驟c)之產物與鹼反應；
- e) 使步驟d)之產物與哌啶-4-醇及HBTU反應；及
- f) 使步驟e)之產物與經取代或未經取代之胺基酸及HBTU反應。

在上述方法之某些實施例中，該胺基酸為脯胺酸。

在上述方法之某些實施例中，該胺基酸為N-甲基脯胺酸。

在上述方法之某些實施例中，該胺基酸為丙胺酸。

在上述方法之某些實施例中，該胺基酸為N-甲基丙胺酸。

在上述方法之某些實施例中，該胺基酸為異白胺酸。

在上述方法之某些實施例中，該胺基酸為N-甲基異白胺酸。

在上述方法之某些實施例中，該胺基酸為甘胺酸。

在上述方法之某些實施例中，該胺基酸為N-甲基甘胺酸。

在上述方法之某些實施例中，該胺基酸為纈胺酸。

在上述方法之某些實施例中，該胺基酸為N-甲基纈胺酸。

在上述方法之某些實施例中，該胺基酸為白胺酸。

在上述方法之某些實施例中，該胺基酸為N-甲基白胺酸。

在一態樣中，本申請案提供一種製備式I化合物之方法，其包含下列步驟：

a) 使4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-1H-吡啶與2,4-二氯-嘓啶在HOBt存在下反應；

b) 使步驟a)之產物與4-胺基-環己烷甲酸乙酯或其醫藥學上可接受之鹽反應；

c) 使步驟b)之產物與鹼反應；

d) 使步驟c)之產物與哌啶-4-醇及HBTU反應；及

e) 使步驟d)之產物與經取代或未經取代之胺基酸及HBTU反應。

在上述方法之某些實施例中，該胺基酸為脯胺酸。

在上述方法之某些實施例中，該胺基酸為N-甲基脯胺酸。

在上述方法之某些實施例中，該胺基酸為丙胺酸。

在上述方法之某些實施例中，該胺基酸為N-甲基丙胺酸。

在上述方法之某些實施例中，該胺基酸為異白胺酸。

在上述方法之某些實施例中，該胺基酸為N-甲基異白胺

酸。

在上述方法之某些實施例中，該胺基酸為甘胺酸。

在上述方法之某些實施例中，該胺基酸為N-甲基甘胺酸。

在上述方法之某些實施例中，該胺基酸為纈胺酸。

在上述方法之某些實施例中，該胺基酸為N-甲基纈胺酸。

在上述方法之某些實施例中，該胺基酸為白胺酸。

在上述方法之某些實施例中，該胺基酸為N-甲基白胺酸。

此揭示案中所引用之所有公開案全文以引用之方式併入本文中。

【實施方式】

定義

除非另外說明，否則本申請案(包括本說明書及申請專利範圍)中所用之下列術語具有下文所給出之定義。須注意，除非上下文另外明確指示，否則如本說明書及隨附之申請專利範圍中所用，單數形式「一」及「該」包括複數個指示物。因此，如本文中所用之短語「一」實體係指一或多個彼實體；例如，一種化合物係指一或多種化合物或至少一種化合物。因而，術語「一」、「一或多」及「至少一」在本文中可互換使用。

如本說明書中所用，無論在請求項之連接短語中或主體中，術語「包含」均依具有開放式含義解釋。亦即，該等

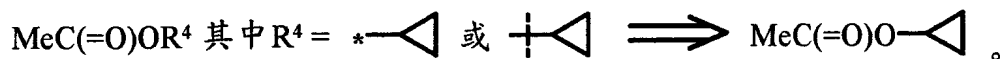
術語應與短語「至少具有」或「至少包括」同義解釋。當在方法之上下文中使用時，術語「包含」意謂該方法不僅至少包括所述之步驟，而且可包括其他步驟。當在化合物或組合物之上下文中使用時，術語「包含」意謂該化合物或組合物不僅至少包括所述之特徵或組份，而且亦可包括其他特徵或組份。

除非另外明確指示，否則如本文中所用，詞語「或」以「及/或」之「包容性」涵義而非以「或/或」之「排他性」涵義使用。

術語「獨立地」在本文中用於指示一變數可在任一情況下使用，不論相同化合物內存在或不存在具有相同或不同定義之變數。因此，在其中R"出現兩次且定義為「獨立地為碳或氮」之化合物中，兩個R"均可為碳，兩個R"均可為氮，或一個R"可為碳且另一個R"可為氮。

當任何變數(例如m、n、p、q、Q、r、R¹、R²、R³、R⁴、X、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、Y¹、Y²、Z¹及Z²)在描繪及描述本發明中所用或所主張之化合物之任何部分或式中出現一次以上時，其在每次出現時之定義獨立於其在其他各次出現時之定義。又，僅當該等化合物產生穩定化合物時，才允許取代基及/或變數之組合。

鍵末端處之符號「*」或經由鍵所繪之「-----」各自指官能基或其他化學部分與分子(該官能基或其他化學部分為該分子之一部分)之其餘部分的連接點。因此，舉例而言：



繪入環系統內之鍵(與連接於獨立頂點相反)指示該鍵可連接至任何合適的環原子。

如本文中所用之術語「任選」或「視情況」意謂隨後描述之事件或情形可發生，但不一定發生且該描述包括該事件或情形發生之情況及該事件或情形不發生之情況。舉例而言，「視情況經取代」意謂視情況經取代之部分可併有氫或取代基。

術語「約」在本文中用於意謂近似、大約、大致或大概。當術語「約」結合數值範圍一起使用時，其藉由擴大界限高於及低於所列數值來修改彼範圍。一般而言，術語「約」在本文中用於將數值修改成比規定值高及低20%之偏差。

本發明之某些化合物可呈現互變異構現象。互變異構化合物可以兩種或兩種以上可互相轉化之物質形式存在。質子轉移互變異構體經由共價鍵結之氫原子在兩個原子之間遷移所產生。互變異構體一般以平衡形式存在且分離個別互變異構體之企圖通常產生混合物，該混合物之化學及物理特性與化合物之混合物一致。平衡位置視分子中之化學特徵而定。舉例而言，在許多脂族醛及酮(例如乙醛)中，以酮形式為主，而在酚中，以烯醇形式為主。常見質子轉移互變異構體包括酮/烯醇($-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\rightleftharpoons-\text{C}(\text{OH})=\text{CH}-$)、醯胺/亞胺酸($-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\rightleftharpoons-\text{C}(\text{OH})=\text{N}-$)及脒($-\text{C}(=\text{NR})-\text{NH}-\rightleftharpoons-\text{C}(\text{NHR})=\text{N}-$)互變異構體。後兩者在雜芳基環及雜環中

尤其常見且本發明涵蓋化合物之所有互變異構形式。

除非另外定義，否則本文中所用之技術及科學術語具有熟習本發明所屬技術者通常所瞭解之含義。本文中提及熟習此項技術者已知之多種方法及物質。闡明藥理學一般原則之標準參考著作包括 Goodman 及 Gilman 之 *The Pharmacological Basis of Therapeutics*，第10版，McGraw Hill Companies Inc.，New York (2001)。可使用熟習此項技術者所知之任何合適物質及/或方法實施本發明。然而，所述物質及方法較佳。除非另外說明，否則以下描述及實例中提及之物質、試劑及其類似者可自商業來源獲得。

本文所述之定義可增補以形成化學相關性組合，諸如「雜烷基芳基」、「鹵烷基雜芳基」、「芳基烷基雜環基」、「烷基羰基」、「烷氧基烷基」及其類似者。術語「烷基」作為繼另一術語後之字尾使用時(如在「苯基烷基」或「羥基烷基」中)，此意欲指經1至2個選自其他具體命名之基團之取代基取代之如上文所定義之烷基。因此，舉例而言，「苯基烷基」係指具有1至2個苯基取代基之烷基，且因此包括苯甲基、苯基乙基及聯苯。「烷基胺基烷基」為具有1至2個烷基胺基取代基之烷基。「羥基烷基」包括2-羥基乙基、2-羥基丙基、1-(羥甲基)-2-甲基丙基、2-羥基丁基、2,3-二羥基丁基、2-(羥甲基)、3-羥基丙基等。因此，如本文中所用，術語「羥基烷基」係用於定義下文所定義之雜烷基子集。術語-(芳基)烷基係指未經取

代之烷基或芳烷基。術語(雜)芳基係指芳基或雜芳基。

術語「鹵基」、「鹵素」或「鹵化物」在本文中可互換使用且係指氟、氯、溴及碘。

「鹵烷基」意謂其中一或多個氫已經相同或不同之鹵素置換之如本文中所定義之烷基。術語「低碳鹵烷基」表示經一或多個鹵素原子取代之含有1至6個碳原子之直鏈或支鏈烴殘基。例示性鹵烷基包括 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 及其類似者。

如本文中所用之術語「醯基」表示式 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 之基團，其中R為氫或如本文中所定義之低碳烷基。如本文中所用之術語「烷基羰基」表示式 $\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 之基團，其中R為如本文中所定義之烷基。術語 C_{1-6} 醯基係指含有6個碳原子之基團 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 。如本文中所用之術語「芳基羰基」意謂式 $\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 之基團，其中R為芳基；如本文中所用之術語「苯甲醯基」為其中R為苯基之「芳基羰基」。

如本文中所用之術語「烷基」表示含有1至10個碳原子之非支鏈或支鏈、飽和、單價烴殘基。術語「低碳烷基」表示含有1至6個碳原子之直鏈或支鏈烴殘基。如本文中所用之「 C_{1-10} 烷基」係指由1至10個碳組成之烷基。烷基之實例包括(但不限於)低碳烷基，包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基或戊基、異戊基、新戊基、己基、庚基及辛基。

術語「烷基」作為繼另一術語之字尾使用時(如在「苯基烷基」或「羥基烷基」中)，此意欲指經1至2個選自其

他具體命名之基團之取代基取代之如上文所定義之烷基。因此，舉例而言，「苯基烷基」表示基團 $R'R''-$ ，其中 R' 為苯基，且 R'' 為如本文中所述定義之伸烷基，其限制條件為苯基烷基部分之連接點位於伸烷基上。芳基烷基之實例包括(但不限於)苯甲基、苯基乙基、3-苯基丙基。術語「芳基烷基」或「芳烷基」可作類似解釋，例外之處為 R' 為芳基。術語「(雜)芳基烷基」或「(雜)芳烷基」可類似解釋，例外之處為 R' 視情況為芳基或雜芳基。

除非另外指示，否則如本文中所用之術語「伸烷基」表示具有1至10個碳原子之二價飽和直鏈烴基(例如 $(CH_2)_n$)或具有2至10個碳原子之支鏈飽和二價烴基(例如 $-CHMe-$ 或 $-CH_2CH(i-Pr)CH_2-$)。除亞甲基之狀況以外，伸烷基之開放價不連接至同一原子。伸烷基之實例包括(但不限於)亞甲基、伸乙基、伸丙基、2-甲基-伸丙基、1,1-二甲基-伸乙基、伸丁基、2-乙基伸丁基。

如本文中所用之術語「烷氧基」意謂 $-O-$ 烷基(其中烷基如上文所定義)，諸如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、己氧基(包括其異構體)。如本文中所用之「低碳烷氧基」表示其中「低碳烷基」如以上所定義之烷氧基。如本文中所用之「 C_{1-10} 烷氧基」係指 $-O-$ 烷基，其中烷基為 C_{1-10} 。

如本文中所用，「胺基酸」係指由 $R'-NH-CH(R)-C(O)-R'$ 、 $R'-NR''-CH(R)-C(O)-R'$ 或 $[R'-N(R'')_2-CH(R)-C(O)-R']^+$ 所表示之群，包括其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R'' 獨立

地為低碳烷基，諸如甲基或乙基，各R'獨立地為氫、鹵素、脂族基團、經取代之脂族基團、芳族基團、另一胺基酸、肽或經取代之芳族基團。各R獨立地為氫或天然存在之胺基酸之經保護或未經保護之側鏈。該等胺基酸之實例包括(但不限於)丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、天冬胺酸、麩胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、麩胺醯胺、天冬醯胺、精胺酸、離胺酸、鳥胺酸、脯胺酸、羥脯胺酸、苯丙胺酸、酪胺酸、色胺酸、半胱胺酸、甲硫胺酸及組胺酸。

如本文中所用，天然存在之「胺基酸側鏈」包括甲基(丙胺酸)、異丙基(纈胺酸)、第二丁基(異白胺酸)、 $-\text{CH}_2\text{CH}(-\text{CH}_3)_2$ (白胺酸)、苯甲基(苯丙胺酸)、對羥基苯甲基(酪胺酸)、 $-\text{CH}_2-\text{OH}$ (絲胺酸)、 $-\text{CHOHCH}_3$ (蘇胺酸)、 $-\text{CH}_2-3\text{-吡啶基}$ (色胺酸)、 $-\text{CH}_2\text{COOH}$ (天冬胺酸)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ (麩胺酸)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ (天冬醯胺)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ (麩胺醯胺)、 $-\text{CH}_2\text{SH}$ (半胱胺酸)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ (甲硫胺酸)、 $-\text{[(CH}_2\text{)]}_4\text{NH}_2$ (離胺酸)、 $-\text{[(CH}_2\text{)]}_3\text{NH}_2$ (鳥胺酸)、 $-\text{[(CH}_2\text{)]}_4\text{NHC(=NH)NH}_2$ (精胺酸)及 $-\text{CH}_2-3\text{-咪唑基}$ (組胺酸)。

「芳基」意謂由單環、二環或三環芳環組成之單價環狀芳族烴部分。芳基可視情況如本文中定義經取代。芳基部分之實例包括(但不限於)視情況經取代之苯基、萘基、菲基、芴基、茚基、并環戊二烯基、萘基、氧基二苯基、聯苯、亞甲基二苯基、胺基二苯基、二苯基硫醚基、二苯基磺醯基、二苯基亞異丙基、苯并二噁烷基、苯并呋喃基、

苯并間二氧雜環戊烯基、苯并哌喃基、苯并噁嗪基、苯并噁嗪酮基、苯并哌啶基、苯并哌嗪基、苯并吡咯啶基、苯并嗎啉基、亞甲基二氧基苯基、伸乙基二氧基苯基及其類似基團，包括其經部分氫化之衍生物。

術語「鹼」包括(但不限於)NaOH、KOH、LiOH及鹼金屬碳酸鹽，諸如碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸鋰、重碳酸鈉、碳酸鉍及其類似物。

「環烷基」意謂由單環或二環組成之單價飽和碳環部分。除非另外特定指示，否則環烷基可視情況經一或多個取代基取代，其中各取代基獨立地為羥基、烷基、烷氧基、鹵基、鹵烷基、胺基、單烷基胺基或二烷基胺基。環烷基部分之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及其類似基團，包括其部分不飽和衍生物。

「環烷基烷基」意謂式 $-R^a-R^b$ 之部分，其中 R^a 為伸烷基且 R^b 為如本文中所定義之環烷基。

如本文中所用之術語「雜烷基」係指其中1個、2個或3個氫原子已置換為獨立選自由 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 及 $-S(O)_nR^d$ (其中 n 為0至2之整數)組成之群之取代基之如本文中所定義之烷基，其限制條件為雜烷基之連接點係經由碳原子，其中 R^a 為氫、鹼基、烷基、環烷基或環烷基烷基； R^b 及 R^c 彼此獨立地為氫、鹼基、烷基、環烷基或環烷基烷基；且當 n 為0時， R^d 為氫、烷基、環烷基或環烷基烷基，且當 n 為1或2時， R^d 為烷基、環烷基、環烷基烷基、胺基、鹼胺基

或烷基胺基。代表性實例包括(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及其類似基。

如本文中所用之術語「雜芳基」或「雜芳族」意謂具有5至12個環原子之單環或二環基團，其具有至少一個每環含有4至8個原子、併有一或多個N、O或S雜原子、剩餘環原子為碳之芳環，其限制條件為雜芳基之連接點係位於芳環上。如熟習此項技術者所熟知，雜芳基環之芳族特性小於其全碳對應物之芳族特性。因此，出於本發明之目的，雜芳基僅需要具有部分程度之芳族特性。雜芳基部分之實例包括具有5至6個環原子及1至3個雜原子之單環芳族雜環，包括(但不限於)吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、三唑啉、噻二唑及噁二唑啉，此等單環芳族雜環可視情況經一或多個、較佳一或兩個選自以下基團之取代基取代：羥基、氰基、烷基、烷氧基、硫基、低碳鹵烷氧基、烷硫基、鹵基、鹵烷基、烷基亞磺醯基、烷基磺醯基、鹵素、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、胺基烷基、烷基胺基烷基及二烷基胺基烷基、硝基、烷氧羰基及胺甲醯基、烷基胺甲醯基、二烷基胺甲醯基、芳基胺甲醯基、烷基羰基胺基

及芳基羰基胺基。二環部分之實例包括(但不限於)喹啉基、異喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑、苯并異噁唑、苯并噻唑及苯并異噻唑。二環部分可視情況在任一環上經取代；然而，連接點係位於含有雜原子之環上。

除非另外指示，否則如本文中所用之術語「雜環基」、「雜環」或「雜環烷基」表示由一或多個、較佳一至兩個每環具有3至8個原子、併有一或多個選自N、O或S(O)₀₋₂之環雜原子之環組成之單價飽和環狀基團，且其可視情況獨立地經一或多個、較佳一或兩個選自以下基團之取代基取代：羥基、側氧基、氰基、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷氧基、烷硫基、鹵基、鹵烷基、羥基烷基、硝基、烷氧羰基、胺基、烷基胺基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、烷基胺基磺醯基、芳基胺基磺醯基、烷基磺醯基胺基、芳基磺醯基胺基、烷基胺基羰基、芳基胺基羰基、烷基羰基胺基、芳基羰基胺基。雜環基團之實例包括(但不限於)氮雜環丁基、吡咯啉基、六氫氮呋基、氧雜環丁基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、噁唑啉基、噻唑啉基、異噁唑啉基、嗎啉基、哌嗪基、哌啉基、四氫哌喃基、硫嗎啉基、吡啶基及咪唑啉基。

如本文中所用之術語「羥基烷基」或「低碳羥基烷基」分別表示其中1至3個位於不同碳原子上之氫原子經羥基置換之如本文中所定義之烷基及低碳烷基。

常用縮寫包括：乙酰基(Ac)、偶氮-雙-異丁醯基脒

(AIBN)、大氣壓 (Atm)、9-硼雙環 [3.3.1] 壬烷 (9-BBN 或 BBN)、第三丁氧基羰基 (Boc)、焦碳酸二-第三丁酯或 boc 酸酐 (BOC₂O)、苯甲基 (Bn)、丁基 (Bu)、化學文摘登記號 (CASRN)、苯甲氧基羰基 (CBZ 或 Z)、羰基二咪唑 (CDI)、1,4-二氮雜雙環 [2.2.2] 辛烷 (DABCO)、三氟化二乙基胺基硫 (DAST)、二亞苄基丙酮 (dba)、1,5-二氮雜雙環 [4.3.0] 壬-5-烯 (DBN)、1,8-二氮雜雙環 [5.4.0] 十一-7-烯 (DBU)、N,N'-二環己基碳化二亞胺 (DCC)、1,2-二氯乙烷 (DCE)、二氯甲烷 (DCM)、偶氮二甲酸二乙酯 (DEAD)、偶氮二甲酸二異丙酯 (DIAD)、氫化二異丁基鋁 (DIBAL 或 DIBAL-H)、二異丙基乙基胺 (DIPEA)、N,N-二甲基乙醯胺 (DMA)、4-N,N-二甲基胺基吡啶 (DMAP)、N,N-二甲基甲醯胺 (DMF)、二甲亞砜 (DMSO)、1,1'-雙-(二苯基膦基)乙烷 (dppe)、1,1'-雙-(二苯基膦基)二茂鐵 (dppf)、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (EDCI)、乙基 (Et)、乙酸乙酯 (EtOAc)、乙醇 (EtOH)、2-乙氧基-2H-喹啉-1-甲酸乙酯 (EEDQ)、二乙醚 (Et₂O)、六氟磷酸 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎂 (HATU)、乙酸 (HOAc)、1-N-羥基苯并三唑 (HOBT)、高壓液相層析 (HPLC)、異丙醇 (IPA)、六甲基二矽氮烷鋰 (LiHMDS)、甲醇 (MeOH)、熔點 (mp)、MeSO₂-(甲磺醯基或 Ms)、甲基 (Me)、乙腈 (MeCN)、間氯過苯甲酸 (MCPBA)、質譜 (ms)、甲基第三丁基醚 (MTBE)、N-溴代丁二醯亞胺 (NBS)、N-羧酸酐 (NCA)、N-氯代丁二醯亞胺 (NCS)、N-甲基嗎啉 (NMM)、

N-甲基吡咯啉酮(NMP)、氯鉻酸吡錠(PCC)、重鉻酸吡錠(PDC)、苯基(Ph)、丙基(Pr)、異丙基(i-Pr)、磅/平方吋(psi)、吡啶(pyr)、室溫(rt或RT)、第三丁基二甲基矽烷基或 *t*-BuMe₂Si(TBDMS)、三乙胺(TEA或Et₃N)、2,2,6,6-四甲基哌啶1-煙氧基(TEMPO)、三氟甲磺酸鹽(酯)或CF₃SO₂-(Tf)、三氟乙酸(TFA)、1,1'-雙-2,2,6,6-四甲基庚烷-2,6-二酮(TMHD)、四氟硼酸O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基錄(TBTU)、薄層層析(TLC)、四氫呋喃(THF)、三甲基矽烷基或Me₃Si(TMS)、單水合對甲苯磺酸(TsOH或pTsOH)、4-Me-C₆H₄SO₂-或甲苯磺醯基(Ts)、N-胺基甲酸酯-N-羧酸酐(UNCA)。當與烷基部分一起使用時，包括字首正(*n*)、異(*i*-)、第二(*sec*-)、第三(*tert*-)及新(*neo*)之習知命名具有其常見含義(J. Rigaudy及D. P. Klesney, *Nomenclature in Organic Chemistry*, IUPAC 1979 Pergamon Press, Oxford)。

較佳「氧化劑」包括諸如間氯過苯甲酸(MCPBA)及過氧乙酸之過酸，但可使用諸如過氧化氫、過錳酸鹽或過硫酸鹽之其他氧化劑將硫醚氧化成砜。

「離去基」意謂具有通常與其在合成有機化學中相關之含義的基團，意即在取代反應條件下可置換之原子或基團。離去基之實例包括(但不限於)鹵素；烷磺醯基氧基或伸芳基磺醯基氧基，諸如甲烷磺醯基氧基、乙烷磺醯基氧基、硫基甲基、苯磺醯基氧基、甲苯磺醯基氧基及噻吩基氧基；二鹵基磷醯基氧基；視情況經取代之苯甲氧基；異丙基氧基；醯基；及其類似基團。

「促效劑」係指增強另一種化合物或受體部位之活性的化合物。

「拮抗劑」係指減少或防止另一種化合物或受體部位之作用的化合物。

術語「藥物候選者」係指針對治療動物之疾病病況之可能效果待測試之化合物或製劑，不論該藥物候選者是否具有任何已知生物活性。

如本文中所用之術語「同源」係指其他個體物種中執行大體相同功能且共有相當大之序列一致性的蛋白質，以致此項技術中認可其為相同蛋白質之不同形式，區別主要在於其所存在之物種。因此，例如，人類ERG、小鼠ERG及大鼠ERG皆視為彼此同源。

「調節劑」意謂與標靶相互作用之分子。該等相互作用包括(但不限於)如本文中所定義之促效劑、拮抗劑及其類似者。

「疾病」或「疾病病況」意謂任何疾病、病狀、症狀、病症或適應症。

術語「細胞株」係指永生化哺乳動物細胞之純系。「穩定」細胞株為隨時間(例如，在每次倍增之情況下)展呈現大體一致特性的細胞株。本發明範疇內之穩定細胞株提供能夠提供大於約50 MOhm之緊密電阻(seal resistance)、大於約200 pA之電流幅值之相對大比例之細胞且提供在控制條件下、在1小時期間變化不超過約20%之電流幅值。

化合物之「醫藥學上可接受之鹽」意謂如本文中所定

義、在醫藥學上可接受且具有母體化合物之所要藥理活性之鹽。該等鹽包括：

(1)與諸如以下各酸之無機酸所形成之酸加成鹽：氫氯酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似酸；或與諸如以下各酸之有機酸所形成之酸加成鹽：乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙烷磺酸、反丁烯二酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、麩胺酸、乙醇酸、羥基苯酸、2-羥基乙烷磺酸、乳酸、順丁烯二酸、蘋果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、黏康酸、2-萘磺酸、丙酸、水楊酸、琥珀酸、酒石酸、對甲苯磺酸、三甲基乙酸及其類似酸；或

(2)當母體化合物中所存在之酸性質子經金屬離子(例如鹼金屬離子、鹼土金屬離子或鋁離子)置換或與有機或無機鹼配位時所形成之鹽。可接受之有機鹼包括二乙醇胺、乙醇胺、N-甲基還原葡糖胺、三乙醇胺、緩血酸胺及其類似鹼。可接受之無機鹼包括氫氧化鋁、氫氧化鈣、氫氧化鉀、碳酸鈉及氫氧化鈉。

應瞭解提及醫藥學上可接受之鹽皆包括相同酸加成鹽之如本文中所定義之溶劑加合形式(溶劑合物)或結晶形式(多晶型物)。

較佳醫藥學上可接受之鹽為由乙酸、氫氯酸、硫酸、甲磺酸、順丁烯二酸、磷酸、酒石酸、檸檬酸、鈉、鉀、鈣、鋅及鎂所形成之鹽。

「溶劑合物」意謂含有化學計量或非化學計量量之溶劑的溶劑加合形式。一些化合物具有將固定莫耳濃度比之溶

劑分子以結晶固體狀態截留、從而形成溶劑合物的趨勢。若溶劑為水，則所形成之溶劑合物為水合物，當溶劑為醇時，所形成之溶劑合物為醇化物。水合物係藉由一或多個水分子與其中水保持其作為 H_2O 之分子狀態之物質中之一者組合而形成，該組合能夠形成一或多種水合物。

「個體」包括哺乳動物及鳥。「哺乳動物」意謂哺乳綱之任何成員，包括(但不限於)人類；非人類之靈長類動物，諸如黑猩猩及其他猿及猴物種；農耕動物，諸如牛、馬、綿羊、山羊及豬；馴養動物，諸如兔、狗及貓；實驗室動物，包括諸如大鼠、小鼠及豚鼠之齧齒動物；及其類似動物。術語「個體」不表示特定年齡或性別。

「治療有效量」意謂當投與個體以治療疾病病況時、足以達成該疾病病況之該治療之化合物之量。「治療有效量」視化合物、所治療之疾病病況、所治療之疾病之嚴重度、個體年齡及相對健康、投藥途徑及形式、巡診醫師或獸醫執業者之判斷及其他因素而定。

如本文中所用之「藥理作用」涵蓋個體中所產生之達成預期治療目的之作用。例如，藥理作用為可預防、緩解或減輕所治療之個體之尿失禁之作用。

「疾病病況」意謂任何疾病、病狀、症狀或適應症。

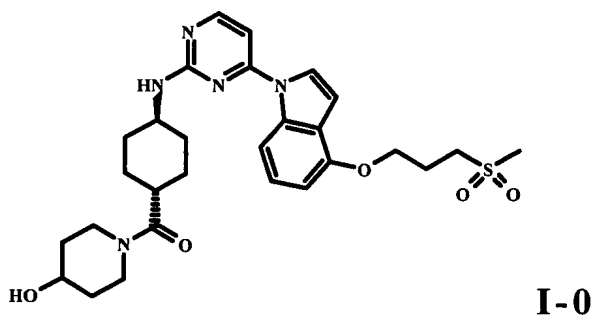
「治療」疾病病況包括：(i)預防疾病病況，亦即使疾病病況之臨床症狀不在可能暴露於或易感染該疾病病況、但尚未經歷或顯示該疾病病況之症狀的個體中發展；(ii)抑制疾病病況，亦即阻止疾病病況或其臨床症狀發展；或

(iii)減輕疾病病況，亦即使得疾病病況或其臨床症狀暫時或持久消退。

本文中所標明之所有專利及公開案係以引用之方式全部併入本文中。

化合物及製備

下述化合物為JNK抑制劑(4-羥基-哌啶-1-基)-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己基)-甲酮(I-0)之前藥，且適用於抑制JNK及治療JNK介導之病症及其類似病症。本發明所涵蓋且屬於本發明之範疇內之代表性化合物之實例係以化合物I-1至I-31提供於表X中且為母體藥物化合物I-0之前藥：

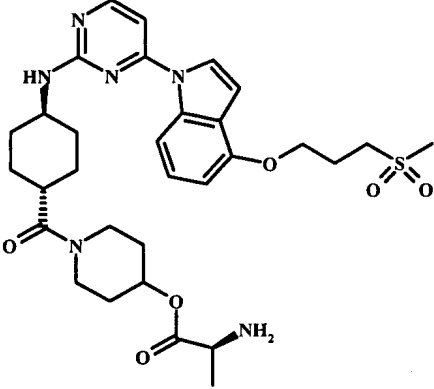
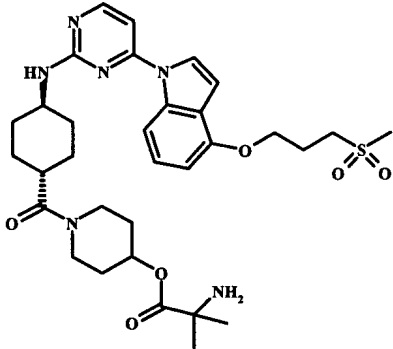
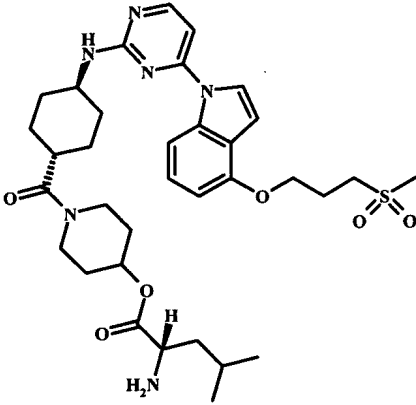
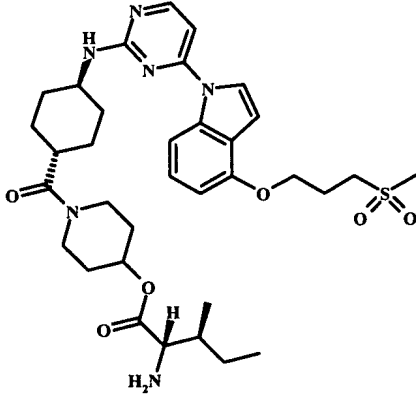


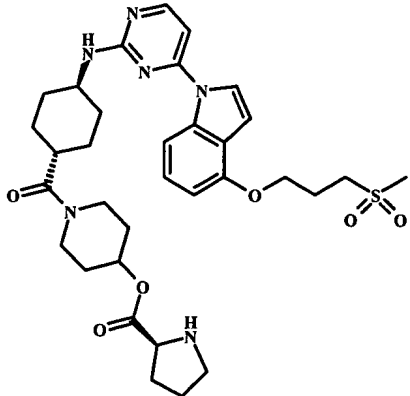
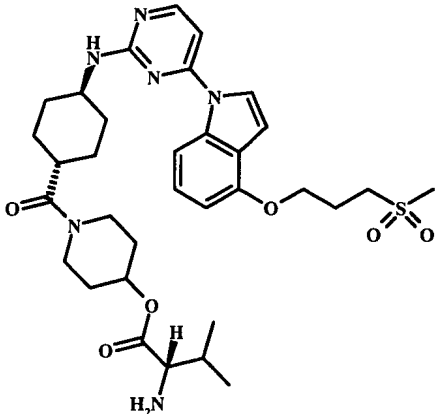
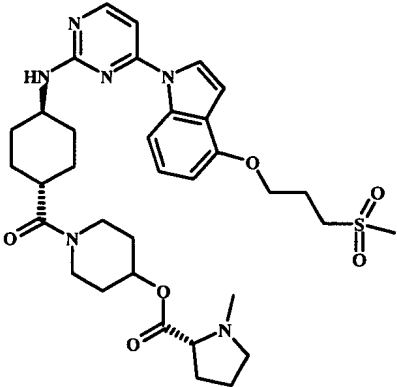
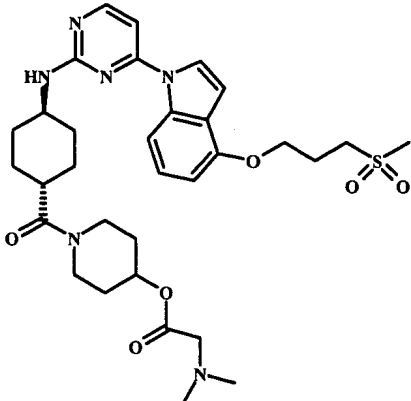
提供以下此等實例及製備以使熟習此項技術者能夠更清楚地瞭解及實施本發明。其不應視作限制本發明之範疇，而僅視其具有說明性及代表性。

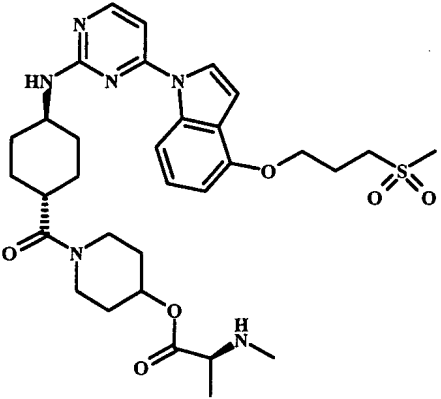
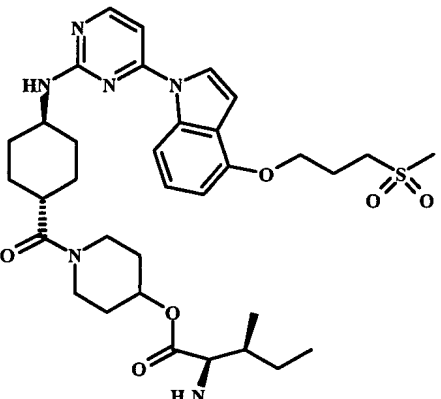
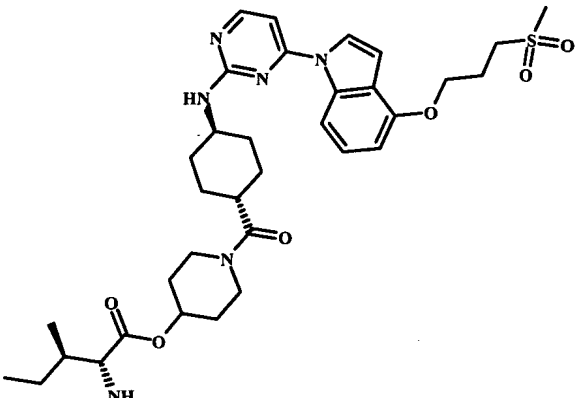
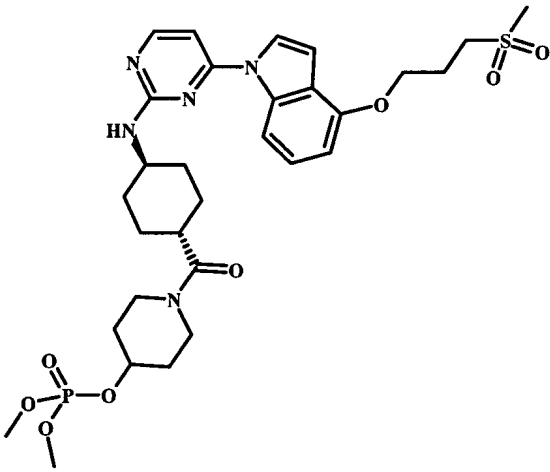
一般而言，本申請案中所用之命名係基於AUTONOMTM v.4.0(一種產生IUPAC系統命名之貝爾斯坦學會電腦化系統(Beilstein Institute computerized system))。若所述結構與彼結構所得之名稱之間存在差異，則以所述結構為準。另外，若結構或結構之一部分的立體化學構型未用(例如)粗線或虛線指示，則結構或結構之部分應理解為涵蓋其所

有立體異構體。

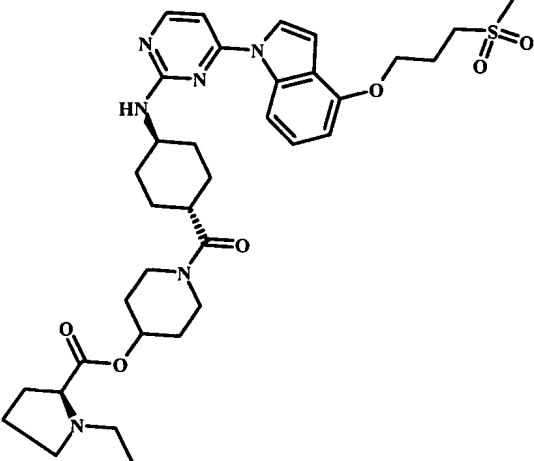
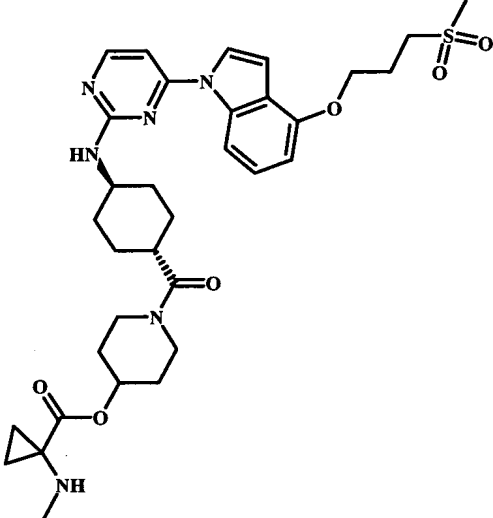
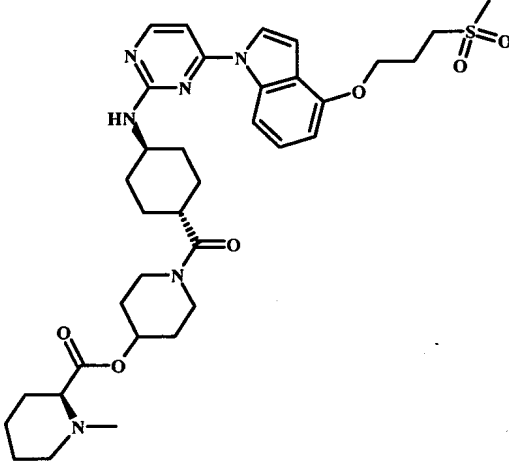
表 X.

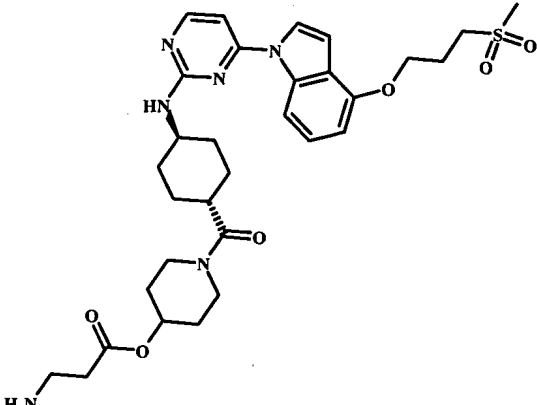
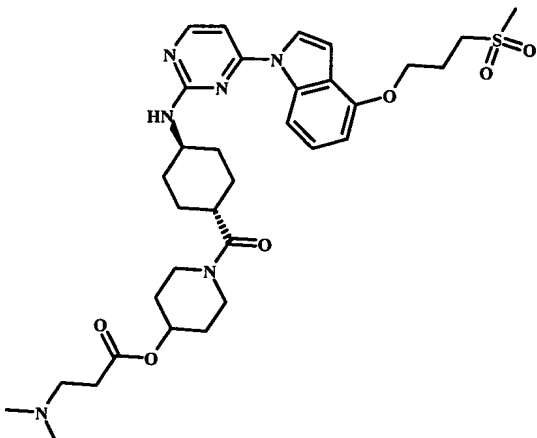
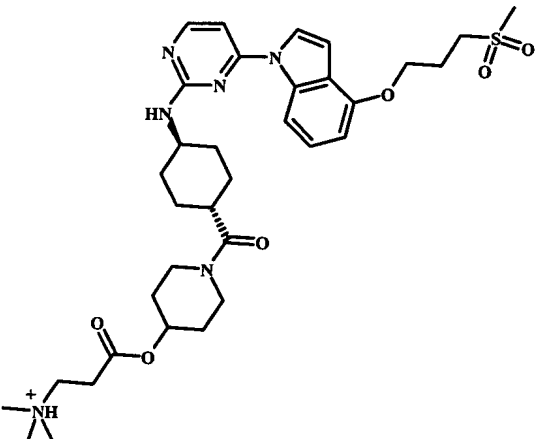
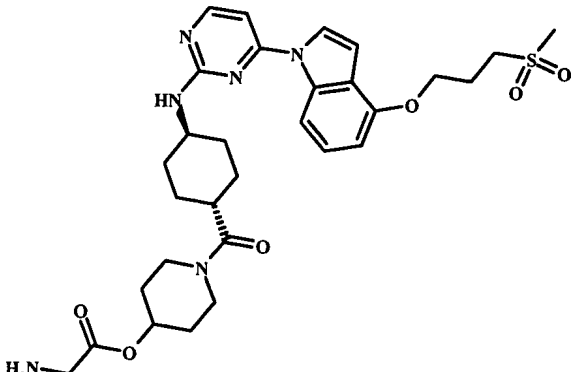
化合物	命名	結構	熔點
I-1	(S)-2-氨基-丙酸1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基氨基}-環己羰基)-哌啶-4-基酯		202.2- 203.2
I-2	2-氨基-2-甲基-丙酸1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基氨基}-環己羰基)-哌啶-4-基酯		219.0- 220.0
I-3	(S)-2-氨基-4-甲基-戊酸1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基氨基}-環己羰基)-哌啶-4-基酯		153.0- 154.0
I-4	(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-戊酸1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基氨基}-環己羰基)-哌啶-4-基酯		137.0- 138.0

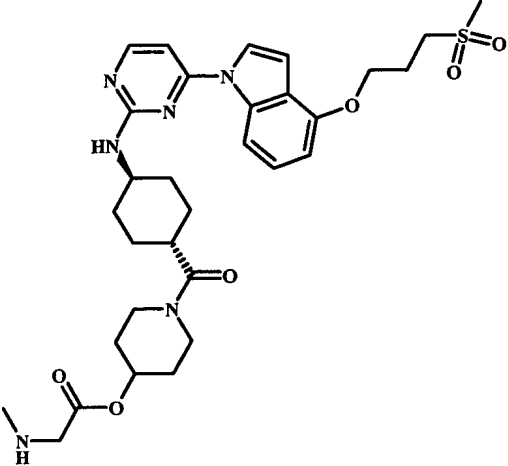
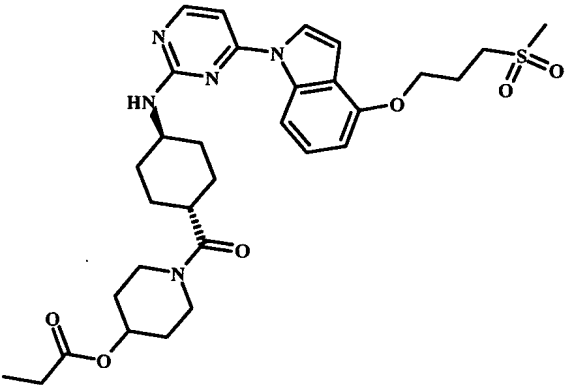
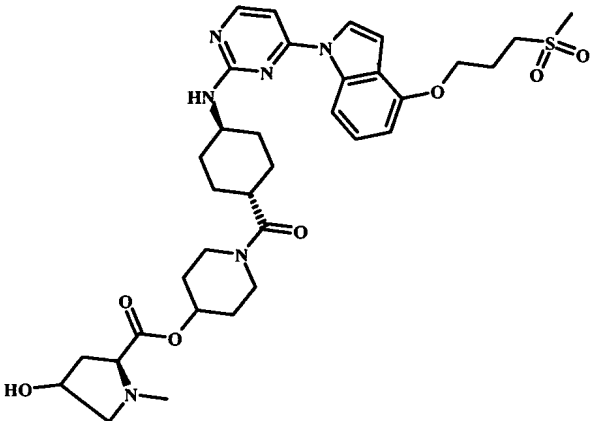
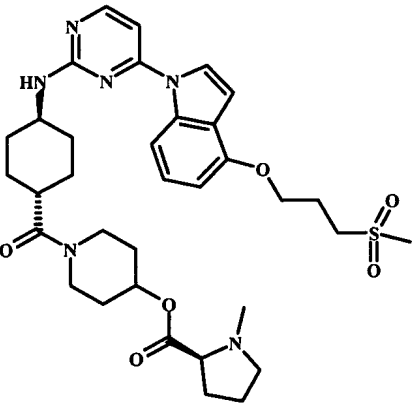
I-5	(S)-吡咯啉-2-甲酸1-(4-{4-[4-(3-甲磺酰基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基氨基}-环己羰基)-哌啶-4-基酯		147.0- 148.0
I-6	(S)-2-氨基-3-甲基-丁酸1-(4-{4-[4-(3-甲磺酰基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基氨基}-环己羰基)-哌啶-4-基酯		163.0- 164.0
I-7	(R)-1-甲基-吡咯啉-2-甲酸1-(4-{4-[4-(3-甲磺酰基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基氨基}-环己羰基)-哌啶-4-基酯		127.0- 128.0
I-8	二甲基氨基-乙酸1-(4-{4-[4-(3-甲磺酰基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基氨基}-环己羰基)-哌啶-4-基酯		177.0- 178.0

I-9	(S)-2-甲基氨基-丙酸1-(4-{4-[4-(3-甲磺酰基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基氨基}-环己羰基)-哌啶-4-基酯		182.0-183.0
I-10	(2R,3S)-2-氨基-3-甲基-戊酸1-(4-{4-[4-(3-甲磺酰基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基氨基}-环己羰基)-哌啶-4-基酯		150.0-200.0
I-11	(2R,3R)-2-氨基-3-甲基-戊酸1-(4-{4-[4-(3-甲磺酰基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基氨基}-环己羰基)-哌啶-4-基酯		147.0-148.0
I-12	磷酸1-(4-{4-[4-(3-甲磺酰基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基氨基}-环己羰基)-哌啶-4-基酯二甲酯		135.0-136.0

I-13	磷酸單-[1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基氨基}-環己羧基)-哌啶-4-基]酯		201.3-208.8
I-14	琥珀酸單-[1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基氨基}-環己羧基)-哌啶-4-基]酯		214.2-217.7
I-15	(R)-3-甲基-2-甲基氨基-丁酸1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基氨基}-環己羧基)-哌啶-4-基酯		105.0-107.0
I-16	(2R,3R)-3-甲基-2-甲基氨基-戊酸1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基氨基}-環己羧基)-哌啶-4-基酯		

I-17	(S)-1-乙基-吡咯啉-2-甲酸1-(4-{4-[4-(3-甲磺酰基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基氨基}-环己羰基)-哌啶-4-基酯		
I-18	1-甲基氨基-环丙烷甲酸1-(4-{4-[4-(3-甲磺酰基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基氨基}-环己羰基)-哌啶-4-基酯		
I-19	(S)-1-甲基-哌啶-2-甲酸1-(4-{4-[4-(3-甲磺酰基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基氨基}-环己羰基)-哌啶-4-基酯		

I-20	3-氨基-丙酸1-(4-{4-[4-(3-甲磺酰基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羰基)-哌啶-4-基酯		
I-21	3-二甲基胺基-丙酸1-(4-{4-[4-(3-甲磺酰基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羰基)-哌啶-4-基酯		
I-22	三甲基銨-丙酸1-(4-{4-[4-(3-甲磺酰基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羰基)-哌啶-4-基酯		
I-23	胺基乙酸1-(4-{4-[4-(3-甲磺酰基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羰基)-哌啶-4-基酯		

I-24	甲胺基-乙酸1-(4-{4-[4-(3-甲磺酰基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羰基)-哌啶-4-基酯		
I-25	丙酸1-(4-{4-[4-(3-甲磺酰基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羰基)-哌啶-4-基酯		
I-26	(S)-4-羥基-1-甲基-吡咯啉-2-甲酸1-(4-{4-[4-(3-甲磺酰基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羰基)-哌啶-4-基酯		
I-27	(S)-1-甲基-吡咯啉-2-甲酸1-(4-{4-[4-(3-甲磺酰基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羰基)-哌啶-4-基酯		127.0-128.0

I-28	乙酸1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羰基)-哌啶-4-基酯		
I-29	菸鹼酸1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羰基)-哌啶-4-基酯		
I-30	(2R,3R)-2-(第三丁氧基羰基-甲基-胺基)-3-甲基-戊酸1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羰基)-哌啶-4-基酯		
I-31	(R)-2-(第三丁氧基羰基-甲基-胺基)-3-甲基-丁酸1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羰基)-哌啶-4-基酯		

利用性

本發明之化合物為JNK調節劑，因而預期可有效治療廣泛範圍之JNK介導之病症。例示性JNK介導之病症包括(但

不限於)自體免疫病症、發炎病症、代謝病症、神經疾病及癌症。因此，本發明之化合物可用於治療一或多種該等病症。在一些實施例中，本發明之化合物可用於治療JNK介導之病症，諸如類風濕性關節炎、哮喘、II型糖尿病、阿茲海默氏症、帕金森氏症或中風。

投藥及醫藥組合物

本發明包括醫藥組合物，其包含至少一種本發明之化合物或其個別異構體、異構體之外消旋或非外消旋混合物或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，以及至少一種醫藥學上可接受之載劑，及視情況其他治療性及/或預防性成份。

一般而言，本發明之化合物以治療有效量藉由用於類似利用性之藥劑之任何已接受之投藥方式投與。適合劑量範圍通常為每日1 mg-500 mg，較佳每日1 mg-100 mg，最佳每日1 mg-30 mg，視以下多種因素而定：諸如欲治療之疾病之嚴重度、個體之年齡及相對健康、所用化合物之效能、投藥途徑及形式、投藥所針對之適應症、及所涉及之醫生之偏好及經驗。治療該等疾病之一般技術者能夠不經不當實驗及依靠個人知識及本申請案之揭示內容確定本發明之化合物針對既定疾病之治療有效量。

本發明之化合物可以醫藥調配物(包括適於經口(包括頰內及舌下)、直腸、鼻、局部、肺部、陰道或非經腸(包括肌肉內、動脈內、鞘內、皮下及靜脈內)投藥之彼等醫藥調配物)或適於藉由吸入或吹入投與之形式投與。較佳之投藥方式一般為使用可根據罹患度調整之適宜每日給藥方

案之經口投與。

可將本發明之化合物連同一或多種習知佐劑、載劑或稀釋劑一起置放於醫藥組合物及單位劑量之形式內。醫藥組合物及單位劑型可在其他活性化合物或成分存在或不存在之情況下包含習知比例之習知成分，且單位劑型可含有與待使用之預定每日劑量範圍相對應之任何合適有效量之活性成分。醫藥組合物可以下列形式使用：固體（諸如錠劑或充填式膠囊）、半固體、散劑、持續釋放型調配物或液體（諸如溶液、懸浮液、乳液、酏劑或充填式膠囊）供經口使用；或用於直腸或陰道投藥之栓劑形式；或供非經腸使用之無菌可注射溶液形式。

因此，每錠劑含有約一(1)毫克活性成份或更廣泛約0.01毫克至約一百(100)毫克活性成份之調配物為合適代表性單位劑型。

本發明之化合物可調配成多種經口投與之劑型。醫藥組合物及劑型可包含本發明之一或多種化合物或其醫藥學上可接受之鹽作為活性組份。醫藥學上可接受之載劑可為固體或液體。固體形式製劑包括散劑、錠劑、丸劑、膠囊、扁膠劑、栓劑及可分散性顆粒劑。固體載劑可為一種或多種亦可充當稀釋劑、調味劑、增溶劑、潤滑劑、懸浮劑、黏合劑、防腐劑、錠劑崩解劑或囊封材料之物質。在散劑中，載劑一般為經精細分開之固體，其為與經精細分開之活性組分之混合物。在錠劑中，活性組分一般與具有必要黏合能力之載劑以合適比例混合且壓縮成所要形狀及尺

寸。散劑及錠劑較佳含有約百分之一(1)至約百分之七十(70)之活性化合物。合適載劑包括(但不限於)碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石、糖、乳糖、果膠、糊精、澱粉、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、低熔點蠟、可可脂及其類似物。術語「製劑」意欲包括活性化合物之調配物，其中以囊封材料作為載劑，從而得到其中活性組份(在其他載劑存在或不存在之情況下)被與其結合之該載劑所圍繞之膠囊。類似地，包括扁膠劑及口含劑。錠劑、散劑、膠囊、丸劑、扁膠劑及口含劑可為適於經口投藥之固體形式。

適於經口投藥之其他形式包括包括乳液、糖漿、酏劑、水溶液、水性懸浮液之液體形式製劑或意欲在臨用前轉化成液體形式製劑之固體形式製劑。乳液可在溶液中(例如，在丙二醇水溶液中)製備或可含有乳化劑，例如卵磷脂、去水山梨糖醇單油酸酯或阿拉伯膠(acacia)。水溶液可藉由將活性組份溶解於水中且添加合適著色劑、香料、穩定劑及增稠劑來製備。水性懸浮液可藉由將經精細分開之活性組分與黏性物質(諸如天然或合成膠、樹脂、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及其他熟知懸浮劑)一起分散於水中來製備。固體形式製劑包括溶液、懸浮液及乳液且除活性組份外亦可含有著色劑、香料、穩定劑、緩衝劑、人造及天然甜味劑、分散劑、增稠劑、增溶劑及其類似物。

本發明之化合物可經調配以用於非經腸投藥(例如注射，例如快速注射或連續輸注)且可以單位劑型提供於安

甌、預填充之注射器、添有防腐劑之小容量輸注或多劑量容器中。該等組合物可採用以下形式：諸如油性或水性媒劑中之懸浮液、溶液或乳液，例如於水性聚乙二醇中之溶液。油性或非水性載劑、稀釋劑、溶劑或媒劑之實例包括丙二醇、聚乙二醇、植物油(例如橄欖油)及可注射有機酯(例如油酸乙酯)，且可含有調配劑，諸如防腐劑、濕潤劑、乳化劑或懸浮劑、穩定劑及/或分散劑。或者，活性成份可呈藉由無菌固體之無菌分離或藉由自溶液冷凍乾燥所獲得之粉末形式，以在使用前用合適媒劑(例如，無菌、無熱原質之水)復水。

本發明之化合物可調配成軟膏、乳膏或洗劑或經皮貼片以局部投與表皮。軟膏及乳膏例如可在添加合適增稠劑及/或膠凝劑之情況下用水性基質或油性基質調配。洗劑可以水性基質或油性基質調配且一般亦含有一或多種乳化劑、穩定劑、分散劑、懸浮劑、增稠劑或著色劑。適於在口中局部投藥之調配物包括：於經調味之基質(通常為蔗糖與阿拉伯膠或黃蓍膠)中包含活性劑之口含劑；於惰性基質(諸如明膠及甘油或蔗糖及阿拉伯膠)中包含活性成分之片劑；及於合適液體載劑中包含活性成分之漱口劑。

本發明之化合物亦可調配成栓劑投藥。首先將低熔點蠟(諸如脂肪酸甘油酯或可可脂之混合物)熔融，且(例如)藉由攪拌使活性組分均勻分散。接著將熔融之均勻混合物注入適當尺寸之模中，使其冷卻，且固化。

本發明之化合物可經調配以用於經陰道投藥。除活性成

分外亦含有該等載劑的子宮托、棉塞、乳膏、凝膠劑、糊劑、發泡體或噴霧劑在此項技術中已知為合適的。

本發明之化合物可經調配以用於經鼻投藥。該等溶液或懸浮液可藉由習知方式(例如經由滴管、吸管或噴霧器)直接施加至鼻腔。該等調配物可以單劑量或多劑量形式提供。在滴管或吸管之後者狀況下，此可藉由患者投與預定適當體積之溶液或懸浮液來達成。在噴霧器之狀況下，此可(例如)藉由計量式霧化噴霧泵來達成。

本發明之化合物可經調配以用於氣霧劑投藥，尤其針對呼吸道之氣霧劑投藥且包括鼻內投藥。該化合物一般具有例如約五(5)微米或5微米以下之小粒徑。該粒徑可藉由此項技術中已知之方式(例如藉由微米尺寸化)來獲得。活性成分係提供於具有諸如氟氯化碳(CFC)(例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷或二氯四氟乙烷)或二氧化碳或其他合適氣體之合適推進劑的加壓包中。氣霧劑亦可適宜地含有諸如卵磷脂之界面活性劑。藥物劑量可藉由計量閥來控制。或者，活性成分可以乾燥粉末形式提供，例如化合物於合適粉末基質(諸如乳糖、澱粉、諸如羥丙基甲基纖維素之澱粉衍生物，及聚乙烯吡咯啉(PVP))中之粉末混合物。粉末載劑可在鼻腔中形成凝膠。粉末組合物可以例如單位劑量形式提供於例如明膠之膠囊或藥筒或發泡包裝(其中之粉末可藉由吸入器投與)中。

必要時，調配物可用適於活性成分之持續或控制釋放投藥的腸溶衣來製備。舉例而言，本發明之化合物可調配於

經皮或皮下藥物傳遞裝置中。當需要持續釋放化合物時且當患者對於治療方案之順應性至關重要時，此等傳遞系統為有利的。經皮傳遞系統中之化合物通常附著於皮膚黏著性固體支撐物。所關注之化合物亦可與例如氮酮(Azone)(1-十二烷基氮雜環庚-2-酮)之穿透增強劑組合。持續釋放傳遞系統係藉由手術或注射而皮下插入皮下層內。皮下植入物係將化合物囊封於脂質可溶性膜(例如聚矽氧橡膠)或生物可降解聚合物(例如聚乳酸)中。

醫藥製劑較佳為單位劑型。在該劑型中，製劑再分成含有適量活性組分之單位劑量。單位劑型可為包裝製劑，該包裝含有離散量之製劑，諸如封包錠劑、膠囊及小瓶或安瓿中之散劑。又，單位劑型可為膠囊、錠劑、扁膠劑或口含劑本身，或其可為適當數目之呈包裝形式之此等任何劑型。

其他合適醫藥載劑及其調配物描述於 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* 1995, E. W. Martin編，Mack Publishing Company，第19版，Easton, Pennsylvania 中。下文描述含有本發明化合物之代表性醫藥調配物。

在審查本發明之以下實例後，本發明之其他目的、優勢及新穎特徵將顯而易見於熟習此項技術者，該等實例不意欲具有限制性。

縮寫清單

Ac₂O 乙酸酐

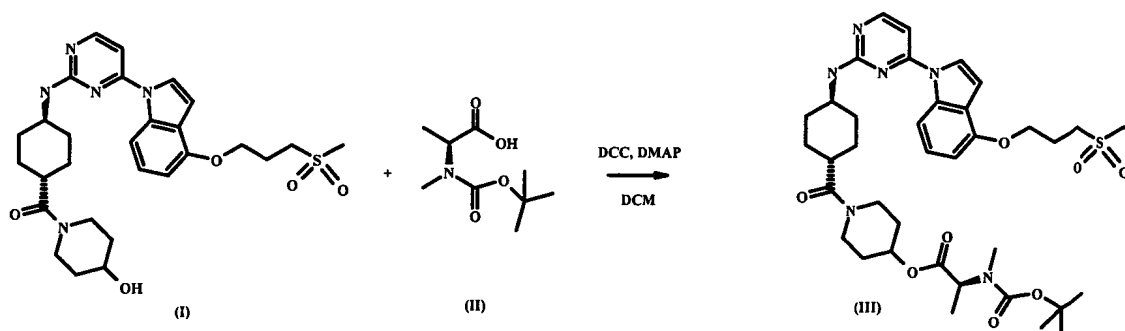
AcOH 乙酸

DBU	1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯
DCE	1,2-二氯乙烷
✓DCM	二氯甲烷
DIPEA	二異丙基乙胺
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
EDCI	1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽
Et ₂ O	二乙醚
EtOH	乙醇
EtOAc	乙酸乙酯
HOBt	1-羥基苯并三唑
LDA	二異丙基醯胺鋰
LiHMDS	雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰
m-CPBA	3-氯過氧苯甲酸
MeOH	甲醇
MW	微波
NMP	1-甲基-2-吡咯啉酮
PMB	4-甲氧基苯甲基
RT	室溫
TBME	第三丁基甲醚
TFA	三氟乙酸
Tf ₂ O	三氟甲磺酸酐
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析

實例

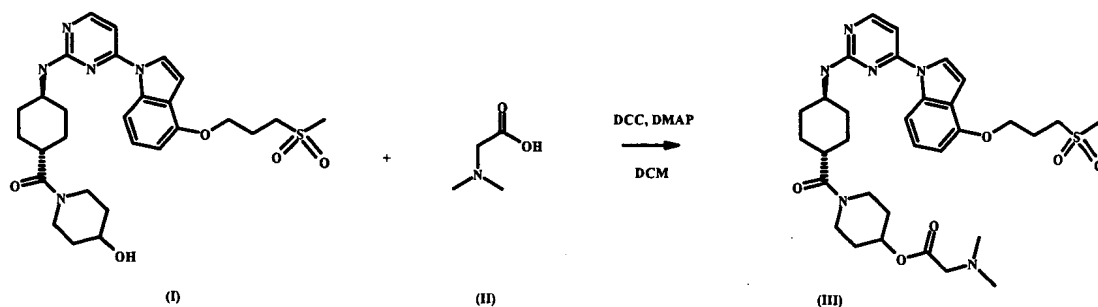
提供以下製備及實例以使熟習此項技術者能夠更清楚地瞭解並實施本發明。其不應視作限制本發明之範疇，而僅視其具有說明性及代表性。

實例 1



向 1.0 mMol(0.556 g)I 於 20 mL DCM 中之懸浮液中添加 5.0 mMol(1.032 g)DCC 及 3.0 mMol(0.367 g)DMAP，且在 N_2 下、在室溫下攪拌 5 分鐘。接著添加 2.0 mMol(0.406 g)II 且在室溫下攪拌 1 h。接著將反應混合物用 DCM 稀釋，用 H_2O ($\times 4$)及鹽水洗滌。接著將有機層用 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中移除溶劑。在矽膠管柱(1.5%-5%，MeOH-DCM)上使殘餘物純化，且移除溶劑以得到 0.656 g 呈游離鹼形式之 III([M+1] 741)。

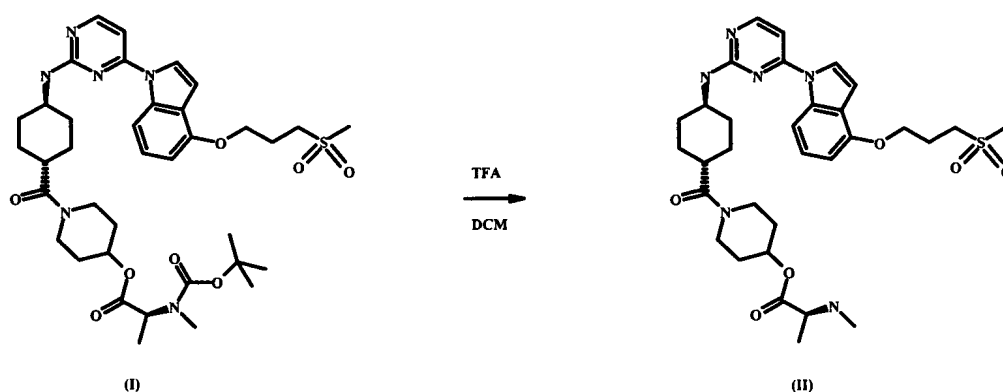
實例 2



向 1.0 mMol(0.556 g)I 於 20 mL DCM 中之懸浮液中添加

5.0 mMol(1.032 g)DCC及3.0 mMol(0.367 g)DMAP，且在 N_2 下、在室溫下攪拌5分鐘。接著添加2.0 mMol(0.206 g)II且在室溫下攪拌隔夜。接著將反應混合物用DCM稀釋，用 $H_2O(\times 4)$ 及鹽水洗滌。接著將有機層用 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中移除溶劑。在矽膠管柱(2.0%-6.5%，MeOH-DCM+0.1% NH_4OH)上使殘餘物純化，且移除溶劑以得到0.398 g呈游離鹼形式之III。接著在蒸汽浴上將157 mg III溶解於具有幾滴EtOH之EtOAc中，且使其冷卻至室溫，且添加10%乙醇HCl。濃縮後，將溶液於 Et_2O 中攪拌，以得到呈HCl鹽形式之淡黃色沈澱物III。

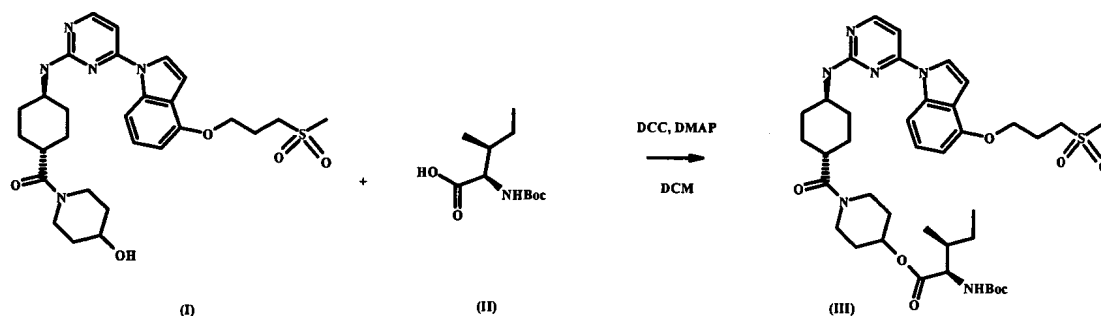
實例 3



在冰浴上向0.656 g I於1 mL DCM中之溶液中添加1 mL TFA且在冰上攪拌1小時且隨後在室溫下攪拌數小時。在矽膠管柱(2.5%-10% MeOH-DCM+0.1% NH_4OH)上使混合物純化，在EtOAc-己烷中攪拌，將所得固體濾出且在真空中、於 $50^\circ C$ 下乾燥，得到0.265 g II(MP: $182^\circ C$ - $183^\circ C$ ，M+1: 641)。將148 mg II溶解於加熱之EtOH中且接著添加10%乙醇HCl。添加 Et_2O 後，形成淡黃色沈澱物，將其攪

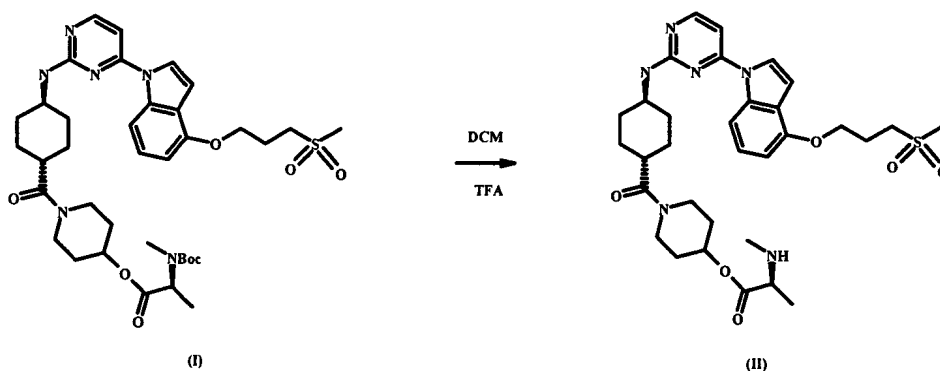
拌隔夜且在 N_2 下過濾固體，且在真空中、於 50°C 下乾燥(II 之 158 mg HCl 鹽)。

實例 4



在 N_2 下、於室溫下，將 9.105 mMol I (5.06 g)、13.66 mMol II (3.16 g)、18.21 mMol DCC (3.76 g) 及 13.66 mMol DMAP (1.67 g) 之混合物在 100 mL DCM 中攪拌隔夜。在矽膠管柱 (2%-5% MeOH-DCM) 上使混合物純化，以得到呈白色精細粉末狀之 III (84%)。

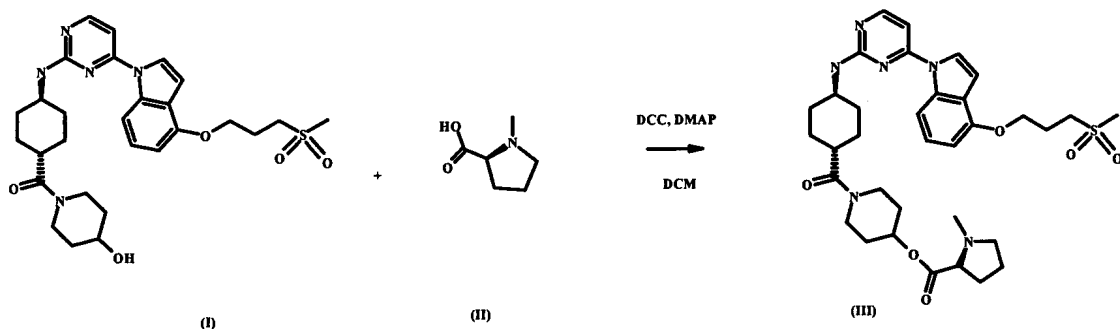
實例 5



在冰浴上將 25 mL DCM 中之 17.06 mMol I (12.64 g) 用 12.5 mL TFA 處理 2 h 且接著在室溫下處理 5 h。接著將反應混合物在真空中濃縮，用 DCM 及冷水稀釋且接著用飽和 NaHCO_3 溶液稀釋。隨後分離有機物且用 DCM ($\times 4$) 萃取水性層。將組合有機層用 H_2O 及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，

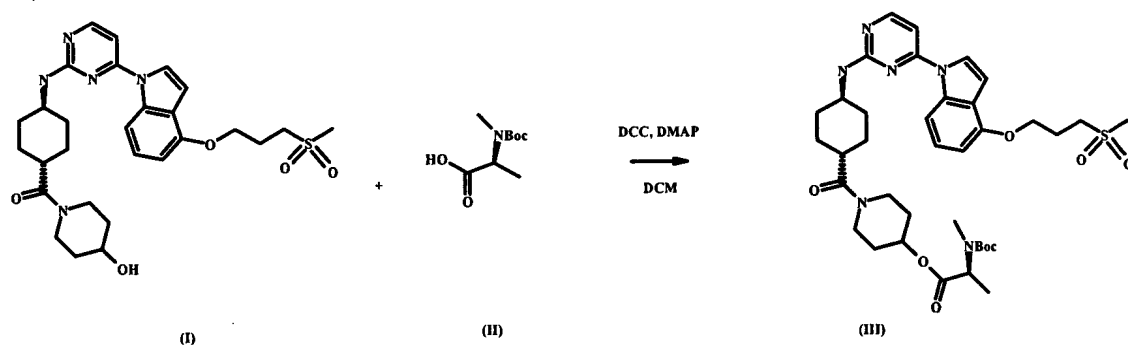
過濾且在真空中移除溶劑。接著在矽膠管柱(3%-10% MeOH-DCM)上使產物純化，且在EtOAc中攪拌產物且在70℃下乾燥以得到II(MP：184.1℃-185.8℃)。

實例 6



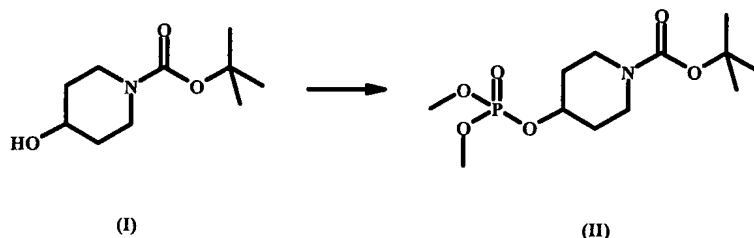
在N₂下、於室溫下，將18.6 mMol I(10.33 g)、38.7 mMol II(5.0 g)、37.2 mMol DCC(7.67 g)及27.9 mMol DMAP(3.41 g)之混合物在150 mL無水DCM中攪拌隔夜。接著添加Et₃N(5.4 mL)以及7.5 g DCC及3.4 g DMAP且在室溫下攪拌隔夜。接著添加1 g DCC及1.5 g DMAP且在室溫下攪拌2天。將混合物過濾且將濾液用H₂O(×4)及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在真空中移除溶劑。在矽膠管柱(2%-8% MeOH-DCM)上使產物純化。接著在煮沸之EtOAc中加熱所得白色固體，且熱過濾，得到10.769 g III (86.8%) (MP：128℃-130℃)。

實例 7



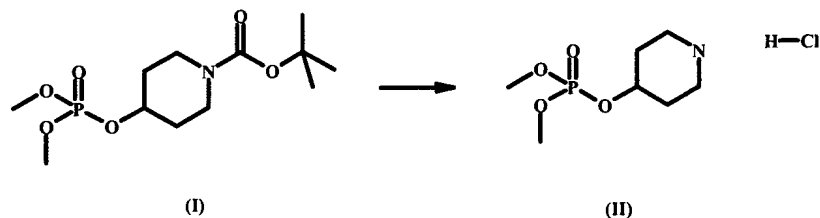
在 N_2 下、於室溫下，將 18 mMol **I** (10 g)、27 mMol **II** (5.49 g)、36 mMol DCC (7.42 g) 及 27 mMol DMAP (3.3 g) 於 150 mL DCM 中之混合物攪拌隔夜。接著將反應混合物過濾且將殘餘物用 DCM 洗滌且過濾。接著用 H_2O ($\times 3$) 及鹽水洗滌組合 DCM 濾液。接著將有機層用 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中移除溶劑。在矽膠管柱 (2%-8% MeOH-DCM) 上使殘餘物純化，得到 **III** (95%) ($M+1$: 741)。

實例 8



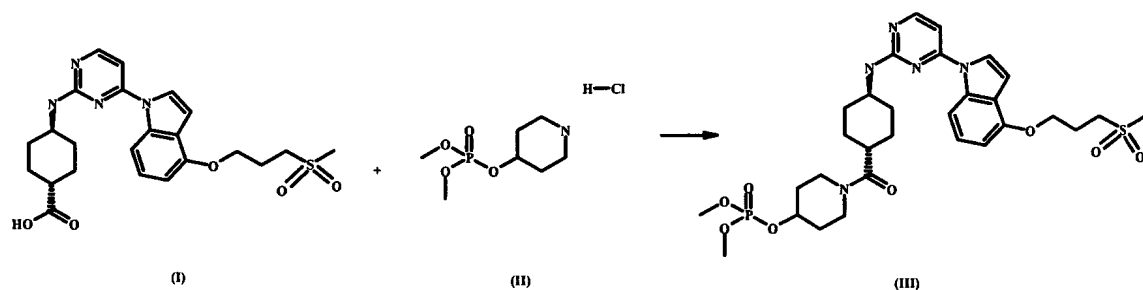
經由注射器、藉由氮氣鼓泡將第三丁基-4-羥基-1-哌啶甲酸酯 **I** (2.00 g, 10 mmol) 及四溴甲烷 (6.60 g, 20 mmol) 於 12 mL 吡啶中之溶液脫氣 10 min.，在冰浴中冷卻且緩慢添加亞磷酸三甲酯 (2.50 mL, 21 mmol)，立即形成沈澱物，接著緩慢形成黃色，在 $0^\circ C$ 下繼續攪拌 30 min.，接著在室溫下攪拌 1.5 小時，將暗黃色/橙色反應混合物在 HCl 與 EtOAc 水溶液之間分溶，將有機層用 1 N HCl 洗滌兩次以上，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，負載於矽膠上且藉由急驟層析 (1:1 EtOAc/己烷，接著 100% EtOAc) 純化且乾燥，得到淡黃色液體，靜置結晶以得到呈灰白色固體狀之產物 **II** (2.01 g, 65%, $mp=80^\circ C - 82^\circ C$)。

實例 9



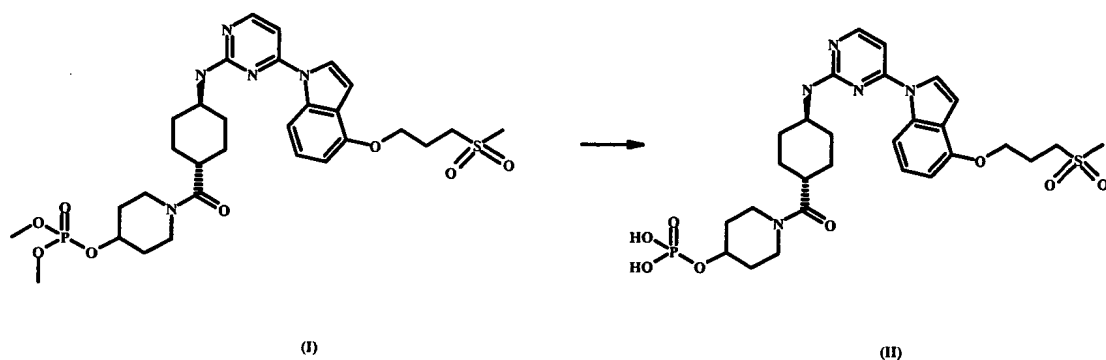
向BOC-哌啶I(2.01 g, 6.5 mmol)於20 mL甲醇中之溶液中，添加HCl(24 mmol)於二噁烷中之6 mL 4 M溶液且在室溫下攪拌16小時，濃縮，得到棕色液體，經靜置緩慢凝固，得到作為糊狀淺棕色物質之產物II(1.64 g, 約100%)。

實例 10



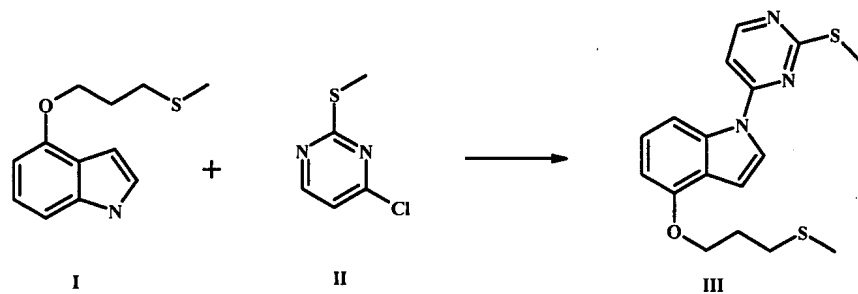
在氮氣下、在室溫下將酸I(2.59 g, 5 mmol)、II(1.64 g, 7 mmol)、六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參(二甲基胺基)磷BOP(3.60 g, 8 mmol)、*N,N*-二異丙基乙胺(4 mL, 23 mmol)於75 mL THF(低溶解度)及50 mL NMP中之混合物攪拌23小時，濃縮，接著在水與EtOAc之間分溶(油狀產物自EtOAc溶液中析出)，用水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾，濃縮，負載於矽膠上且設法藉由急驟層析(3:97 MeOH/CH₂Cl₂)純化，但雜質共同溶離，因此藉由用NaOH水溶液洗滌(形成乳液)、接著用稀HCl溶液洗滌來移除起始物質，藉由急驟層析(3:97-5:95 MeOH/CH₂Cl₂)再純化，接著乾燥，得到呈白色發泡體狀之產物III(645 mg, 18%, mp=125°C - 126°C)。

實例 11



經由注射器向磷酸酯 I (871 mg, 1.3 mmol) 於 50 mL CH_2Cl_2 中之 0°C 溶液中添加溴化三甲基矽烷 (0.70 mL, 5.2 mmol), 立即形成沈澱物, 但攪拌後變得均勻。將反應混合物攪拌 5 小時, 將其緩慢溫熱至室溫, 仍含有痕量 SM, 所以添加額外 0.2 mL TMSBr 且攪拌 1 小時, 冷卻至 0°C , 且用 MeOH 中止反應, 攪拌 20 min., 接著濃縮得到黃色粗固體。將粗固體溶解於 1 M NaOH 溶液中且用 3 份 EtOAc 洗滌, 用 1 N HCl 溶液中和且使 pH 值達到約 3, 過濾黃色黏性懸浮液, 用水洗滌固體, 接著溶解於 CH_2Cl_2 / 甲醇中, 濃縮且用 EtOAc 濕磨, 將懸浮液過濾且用 EtOAc 洗滌, 且在 50°C 真空烘箱中乾燥隔夜, 得到呈淺黃色粉末狀之產物 II (667 mg, 80 %, $\text{mp}=201.3^\circ\text{C}-208.8^\circ\text{C}$)。

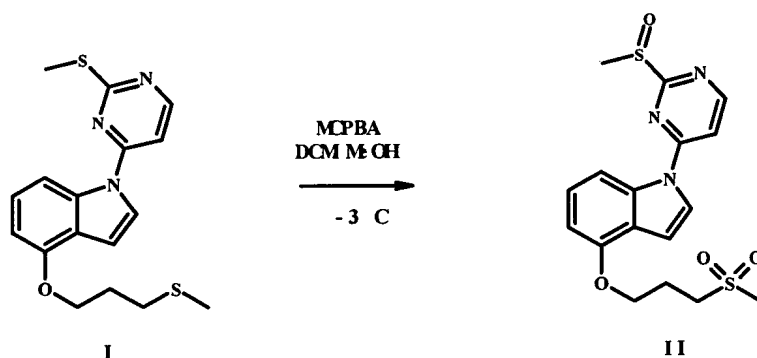
實例 12



在冷卻 (以維持低於 40°C) 下, 將 250 mL THF 中之吲哚

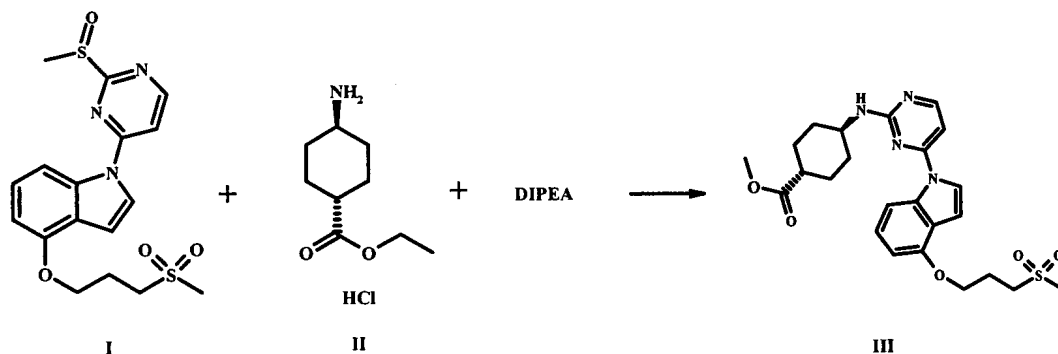
I(400.88 g)、2 L之1 N K^tBuO 及350 mL THF中之381 g嘓啖 II組合，且在室溫下攪拌1小時。接著在真空中移除溶劑且將固體懸浮於MeOH中，過濾，用MeOH、水洗滌且再用MeOH洗滌，得到87.56% III。

實例 13



在 -5°C 下歷經1.5 h將DCM(310 mL)及MeOH(155 mL)中之MCPBA(204.3 g, 77%)逐滴添加至DCM(590 mL)及甲醇(145 mL)中之100.0 g I中。在 2°C 下添加額外MCPBA(12.0 g)且在20分鐘後用在 12°C 下歷經20 min緩慢添加之900 mL MTBE稀釋反應混合物且在 20°C - 22°C 下攪拌1.5 h。接著添加MTBE(300 mL)且在20 min後過濾混合物，用MTBE(2×200 mL)沖洗固體，且在真空中移除溶劑，得到II(90.2%)。

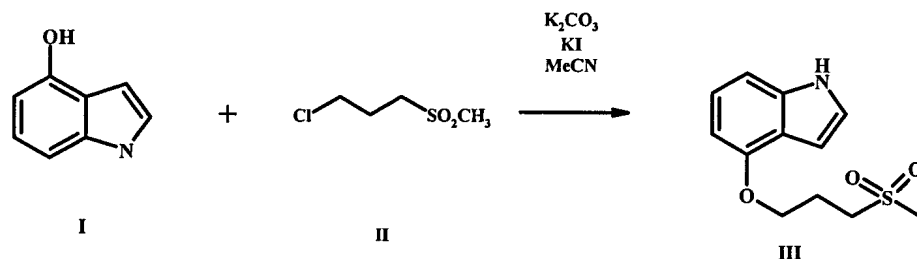
實例 14



將550 g II及815 mL DIPEA添加至2.5 L DMA中之746.7

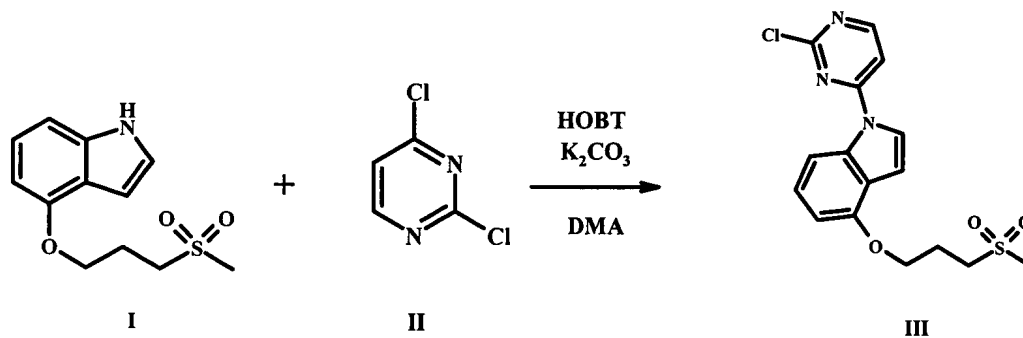
g I中，且將混合物加熱至120℃歷時4 h，且使其冷卻至室溫。逐滴添加3 L H₂O且過濾固體，用H₂O及MeOH洗滌。接著將固體在真空中於48℃下乾燥隔夜，得到III(90%)。

實例 15



將160 g II添加至1 L MeCN中之108.77 g I中，且添加338 g K₂CO₃及13.36 g KI，且在80℃下將反應混合物攪拌隔夜。冷卻後，將混合物經由矽藻土過濾以移除鹽，用MeCN沖洗且將濾液真空蒸餾，且用DCM(700 mL)置換溶劑，過濾，且在真空中移除溶劑且用MeOH(600 mL)置換。在40℃下在真空中部分移除溶劑且出現結晶。冷卻後，添加額外MeOH且過濾漿料，用冷MeOH沖洗固體，且將產物III(82%)在N₂下、在真空中、在35℃下乾燥隔夜。

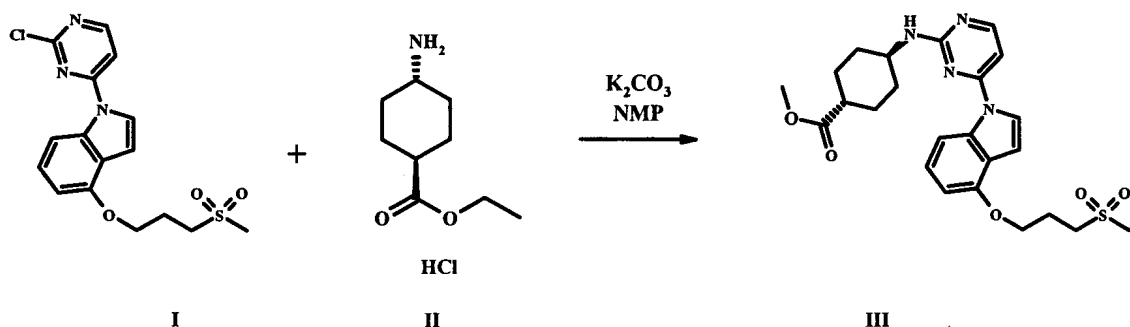
實例 16



將188.1 g I、221.25 g II、20.08 g HOBT、143.68 g K₂CO₃及DMA(1.6 L)加熱至85℃歷時20 h。接著添加5 L

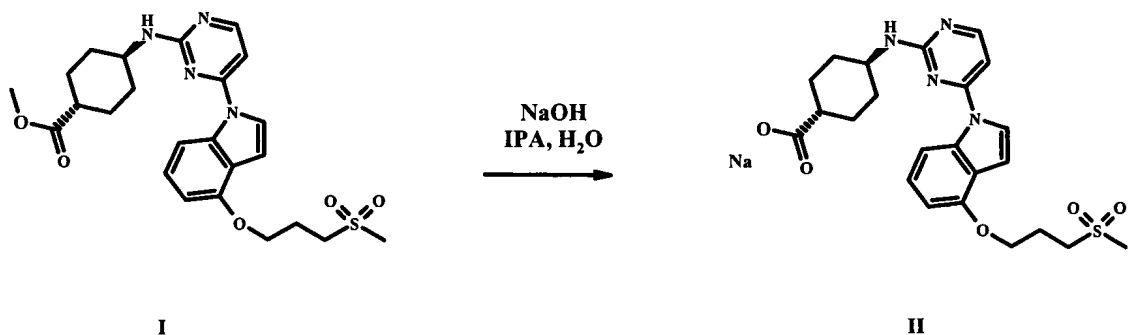
IPA且攪拌20 min.，且冷卻至0℃歷時3 h，且過濾溶液，用IPA(2×300 mL)及去離子H₂O(2×1 L)沖洗固體，且在真空中、於55℃下、歷時4天將固體中之溶劑移除，得到III(94%)。

實例 17



將NMP(2.35 L)中之300 g I、155 g II、170 g K₂CO₃在80℃下攪拌5 h且在室溫下攪拌隔夜。在冰浴上攪拌反應混合物，在攪拌同時緩慢添加2.5 L水，且繼續冷卻直至放熱反應完成。在將反應混合物冷卻至室溫後，過濾混合物，用H₂O(2×500 mL)沖洗固體，且在真空中使固體乾燥隔夜，得到III(97%)。

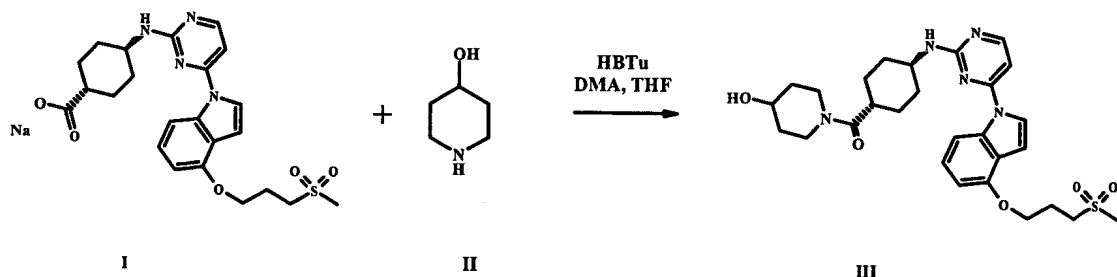
實例 18



將NaOH於1660 mL H₂O中之198.95 g之50%(w/w)水溶液添加至於7470 mL IPA中之830.0 g I中，且在82℃下將混

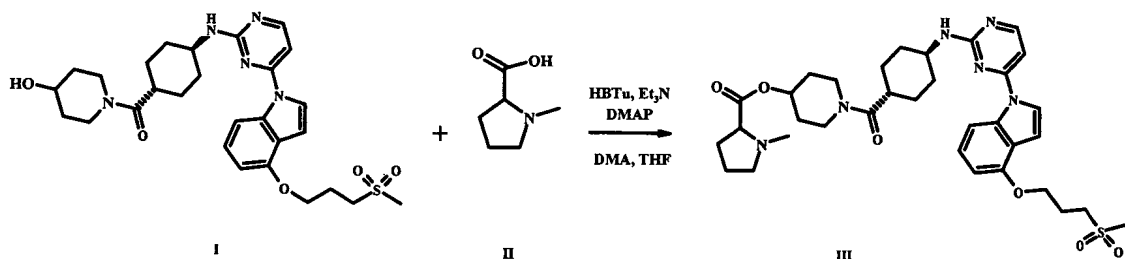
合物攪拌 1 h 且在室溫下將其攪拌隔夜。接著過濾混合物，用 1 L IPA 沖洗固體，且在真空中、於 60°C 下乾燥 3 天，得到 **II**(96.9%)。

實例 19



將 550 mL DMA 及 3600 mL THF 中之 1000 g **I** 及 960 g HBTU 及 255 g **II** 攪拌 0.5 h 且添加 140 mL TEA 且在室溫下繼續攪拌 3 h。添加 10 L NaHCO₃ 溶液且添加 13 L H₂O 且在 20°C 下將混合物攪拌隔夜。接著將固體濾出，用 H₂O(4×4 L) 洗滌，且在真空中乾燥，得到 **III**(98.8%)。

實例 20



將 25 mL Et₃N 及 33 g HBTU 添加至 25 mL DMA 中之 11 g **II** 中。在室溫下攪拌 5 分鐘後，添加 25 g **I**，隨後添加 1.5 g DMAP，且將反應物攪拌 6 h。在真空中濃縮溶劑，用 DCM 稀釋，添加水且分離有機相，用碳酸鈉溶液、H₂O 洗滌，乾燥且在真空中移除溶劑。將殘餘物懸浮於 EtOAc 中且使其結晶 2 天，接著過濾固體，溶解於熱 THF(300 mL) 中，過

濾且在真空中移除溶劑。接著使殘餘物自 300 mL 2-丁酮及 100 mL THF 中再結晶。將產物濾出，用 EtOAc 洗滌，在真空中、於 50°C -60°C 下乾燥隔夜，得到 18 g III。

生物檢定

實例 21：活體外 JNK 檢定

藉由用 $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$ 使 GST-ATF2 (19-96) 磷酸化來量測 JNK 活性。在含有 25 mM HEPES (pH 7.5)、2 mM 二硫蘇糖醇、150 mM NaCl、20 mM MgCl_2 、0.001% Tween® 20、0.1% BSA 及 10% DMSO 之緩衝液中、以 40 μl 之最終體積、以 ATP 及受質之 K_m 濃度進行酶反應。人類 JNK2 α 2 檢定含有 1 nM 酶、1 μM ATF2、具有 1 μCi $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$ 之 8 μM ATP。人類 JNK1 α 1 檢定含有 2 nM 酶、1 μM ATF2、具有 1 μCi $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$ 之 6 μM ATP。人類 JNK3 (Upstate Biotech #14-501M) 檢定含有 2 nM 酶、1 μM ATF2、具有 1 μCi $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$ 之 4 μM ATP。在若干化合物濃度之存在或不存在下進行酶檢定。將 JNK 與化合物預培養 10 min.，隨後藉由添加 ATP 及受質開始酶反應。將反應混合物在 30°C 下培養 30 min.。在培養結束時，藉由將 25 μl 反應混合物轉移至 150 μl 含有 135 mM EDTA 之 10% 麩胱甘肽 Sepharose® 漿液 (Amersham # 27-4574-01) 中來終止反應。將反應產物截留於親和性樹脂上，且在過濾板 (Millipore, MABVNOB50) 上用磷酸鹽緩衝鹽水洗滌 6 次以移除游離放射性核苷酸 (radionucleotide)。在微定量盤式閃爍計數器 (Packard Topcount) 上量化併入 ATF2 內之 ^{33}P 。藉由 IC_{50} 值度量化合物

對 JNK 之抑制效能， IC_{50} 值係經由擬合成 3 參數模型之 10 個濃度抑制曲線產生：抑制% = 最大值 / (1 + (IC_{50} / [抑制劑])^{斜率})。資料經 Microsoft Excel 分析以供參數評估。代表性結果展示於下表 1 中：

表 1：對於 JNK1 及 JNK2 之代表性化合物 IC_{50}

化合物	JNK1(μ M)	JNK2(μ M)
I-1	0.0094	0.0408
I-2	0.0068	0.0347
I-3	0.0075	0.035
I-4	0.0116	0.0519
I-5	0.0074	0.0274
I-6	0.0105	0.0402
I-7	0.015	0.055
I-8	0.0238	0.0676
I-9	0.0153	0.0509
I-11	0.0347	0.115
I-12	0.0481	0.1617
I-13	0.0108	0.0568
I-14	0.0279	0.0679
I-15	0.01	0.0405
I-27	0.0176	0.0572

實例 22：大鼠活體內 TNF α -誘導之 IL-6 產生檢定

在使用前將自 Charles River 實驗室獲得之雌性 Wistar-Han 大鼠馴養 1 週，且達到 101 g-130 g 之近似體重。在 0.5 μ g 重組大鼠 TNF- α (Biosource) 之腹膜內激發前 30 min 經由經口管飼將測試化合物投與大鼠 (每種化合物 N=8)。TNF- α 激發後 90 min 經由心臟穿刺術採集血液。使用肝素鋰分離管 (BD microtainer) 製備血漿且冷凍於 -80°C 下直至分析。使用大鼠特異性 IL-6 ELISA 套組 (Biosource) 來測定 IL-6 含

量。測定抑制百分比及ED₅₀值(以TNF- α 產生為控制值之50%時之化合物劑量計算)。結果展示於下表2中：

表2：對IL-6產生之抑制

化合物	劑量(mg/Kg)	IL-6抑制(%)
I-8	10	28.9
I-8	30	40.2
I-9	10	28.1
I-9	30	49.1
I-27	10	35.8
I-27	30	50.7

實例23：大鼠活體內TNF α -誘導之IL-6產生檢定

在使用前將自Charles River實驗室獲得之雌性Wistar-Han大鼠馴養1週，且達到114 g-132 g之近似體重。在0.5 μ g重組大鼠TNF- α (Biosource)之腹膜內激發前30 min將化合物18皮下投與大鼠(每種劑量N=8)。TNF- α 激發後90 min經由心臟穿刺術採集血液。使用肝素鋰分離管(BD microtainer)製備血漿且冷凍於-80°C下直至分析。使用大鼠特異性IL-6 ELISA套組(Biosource)測定IL-6含量。測定抑制百分比及ED₅₀值(以TNF- α 產生為控制值之50%時之化合物劑量計算)。

實例24：齧齒動物膠原蛋白誘發之關節炎

在使用前將自Harlan實驗室獲得之7-8週齡之雌性路易斯(Lewis)大鼠馴養1週，且達到120 g-140 g之近似體重。在研究第0日，在背部上之若干部位處用100 μ g牛II型膠原蛋白(Chondrex)於不完全弗氏佐劑(Incomplete Freund's adjuvant)(IFA；2-3個部位總共0.1 ml)中之乳液使將大鼠皮

內(i.d.)預致敏。預致敏後，對關節炎誘發一般觀測12-14天；然而，在約第7天-第10天在尾根部或背部上之替代部位處給與100 μg 膠原蛋白/IFA之加強注射(皮內，共達0.1 ml)以使疾病誘發同步。化合物給藥可為預防性(在加強注射時或之前1-2天開始)或治療性的(在加強注射且符合1-2之初始疾病評分(參見下文臨床評分)之後開始)。對動物在隨後21天期間之疾病發展及進程進行評價。

使用評分系統(下文所述)評價動物，使用器官充滿度量測器量測各爪之爪體積，或使用測徑規量測爪或關節厚度。在第0日進行基線量測且在首次出現腫脹時再開始量測，每週至多3次直至實驗結束。各腳爪如下評分：

1=爪或一個趾腫脹及/或發紅。

2=兩個或兩個以上關節腫脹。

3=涉及2個以上關節之爪肥大腫脹。

4=整爪及趾之嚴重關節炎。

藉由將個別爪之4種評分相加(得到16之最大得分)來評價各大鼠之關節炎指數。為連續量測疾病發作及進程，亦經由使用器官充滿度量測器來測定後爪之爪體積。

在研究結束時，收穫後爪(及其他組織)以用於重量測定、組織學、細胞及/或分子分析。另外，經由心臟穿刺術採集血液，使用肝素鋰分離管(BD microtainer)製備血漿且冷凍於 -70°C 下直至分析。使用大鼠特異性ELISA套組(R&D)測定血漿或均質化關節組織中之發炎性細胞激素(例如， $\text{TNF-}\alpha$ 、IL-1及IL-6)之含量。疾病預防或抑制之水準

以在臨床評分、爪體積及組織病理學方面與對照動物相比之綜合變化測定。

實例 25：大鼠藥物動力學研究

使用體重介於 180 g 與 220 g 之間的雌性 Wistar/Han(CRL: WI)大鼠(Charles River, Hollister, CA)。允許動物自由攝取標準實驗室食物及自來水且飼養於恆定溫度-濕度環境中。向每個給藥方案 3 隻大鼠投與單 10 mg/kg IV 單次劑量 (50% 環狀葡聚糖 (cyclodextran)/水) 或製備於含有 0.9% NaCl、0.5% 羧甲基纖維素鈉、0.4% 聚山梨醇酯 80 及 0.9% 苯甲醇之水性媒劑中之單 10 mg/kg 經口懸浮液劑量。在給藥後第 1、3、6、8 及 24 h、經由眼眶竇或心臟穿刺術採集經 CO₂:O₂(60:40) 麻醉之各大鼠之血液。藉由 LC/MS 法檢定測試化合物之血漿含量。在此方法中，將血漿之等分試樣藉由與乙腈混合來處理以使蛋白質沈澱，離心以使上清液澄清，接著用甲酸鹽緩衝液 (50 mM) 進一步稀釋且注射至 HPLC 上。將測試化合物與內源性干擾物質分離且隨後經由 HPLC 管柱溶離以用於質譜量化。

結果展示於下表 4 中：

表 4：大鼠之 PK 資料

化合物	途徑/劑量	Cmax*(ng/ml)	Tmax*(h)	AUC*(ng/ml-h)
I-0	po/100 mpk	13500	0.67	36500
I-4	po/100 mpk	7140	2.7	54500
I-8	po/100 mpk	21500	0.6	47700
I-9	po/75 mpk	13300	0.67	49400
I-27	po/98 mpk	16900	0.67	53700

*I-0 之濃度係相對於 I-4、I-8、I-9、I-27 加以量測。

雖然本發明已參考其特定實施例加以描述，但熟習此項技術者應瞭解可在不背離本發明之真實精神及範疇之情況下進行各種變化且取代等效物。此外，可進行諸多修改以使特定情況、物質、組合物、方法、方法步驟或步驟適於本發明之客觀精神及範疇。希望所有此等修改屬於隨附申請專利範圍之範疇內。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，)

※申請案號：98115896

※申請日：98.5.13

※IPC 分類

C07D	403/14	2006.01
A61K	31/506	2006.01
A61P	19/02.	2006.01
A61P	11/06.	2006.01
A61P	3/10.	2006.01
A61P	25/28	2006.01
A61P	9/10.	2006.01

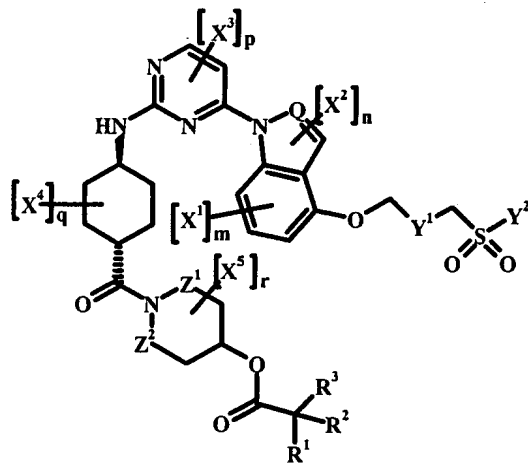
一、發明名稱：(中文/英文)

JNK抑制劑

INHIBITORS OF JNK

二、中文發明摘要：

本發明係關於JNK抑制劑之前藥，及用於抑制JNK及治療JNK介導之病症的相應方法、調配物及組合物。本申請案揭示如下式I所述之JNK抑制劑之前藥：

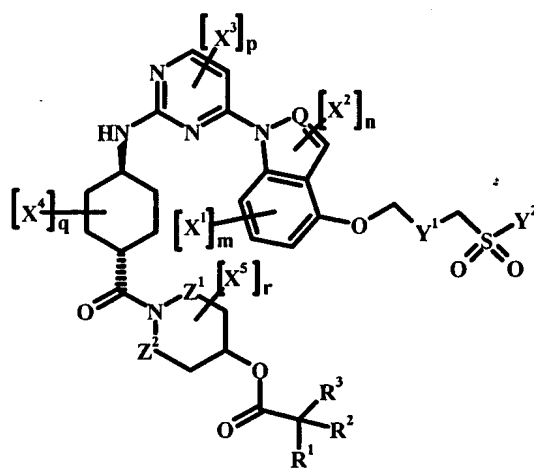


I

其中 m 、 n 、 p 、 q 、 r 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 Y^1 、 Y^2 、 Z^1 及 Z^2 係如本文所述。本文中所揭示之該等化合物及組合物適用於調節JNK活性及治療與JNK活性相關之疾病。本文中揭示抑制JNK及治療JNK介導之病症及其類似病症之方法及調配物，以及化合物及製備該等化合物之方法，及相應組合物。

三、英文發明摘要：

The invention relates to prodrugs of JNK inhibitors and corresponding methods, formulations, and compositions for inhibiting JNK and treating JNK-mediated disorders. The application discloses prodrugs of JNK inhibitors, as described below in formula I:

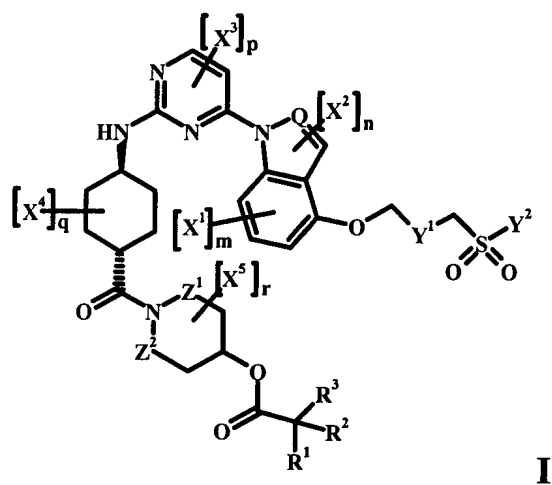


I

wherein m, n, p, q, r, R¹, R², R³, X, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, Y¹, Y², Z¹, and Z² are as defined herein. The compounds and compositions disclosed herein are useful to modulate the activity of JNK and treat diseases associated with JNK activity. Disclosed are methods and formulations for inhibiting JNK and treating JNK-mediated disorders, and the like, with the compounds, and processes for making said compounds, and corresponding compositions, disclosed herein.

七、申請專利範圍：

1. 一種式I化合物



或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R^1 與 R^2 各獨立地為H或低碳烷基；

或 R^1 與 R^2 一起形成環烷基環，視情況經一或多個 $R^{2'}$ 取代；

$R^{2'}$ 為低碳烷基、羥基、鹵素、胺基、低碳烷氧基、低碳羥基烷基或低碳鹵烷基；

R^3 為H或 $N(R^4)(R^5)$ ；

R^4 為H、低碳烷基或 $C(=O)OR^{4'}$ ；

$R^{4'}$ 為H或低碳烷基；

R^5 為H或低碳烷基；

或 R^2 與 R^3 一起形成雜環或雜芳基環，視情況經一或多個 $R^{2'}$ 取代；

Q為CH或N；

Z^1 為 $(CH_2)_u$ ；

u為0或1；

Z^2 為 $(CH_2)_v$;

v 為 0 或 1 ;

X^1 為低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基或羥基 ;

m 為 0、1 或 2 ;

X^2 為低碳烷基、低碳烷氧基或低碳鹵烷基 ;

n 為 0 或 1 ;

X^3 為低碳烷基、低碳烷氧基或低碳鹵烷基 ;

p 為 0 或 1 ;

X^4 為低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基、羥基、低碳羥基烷基或鹵素 ;

q 為 0、1 或 2 ;

X^5 為低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基、羥基、低碳羥基烷基或鹵素 ;

r 為 0、1 或 2 ;

Y^1 為 $CH(Y^{1'})$;

$Y^{1'}$ 為 H 或低碳烷基 ;

Y^2 為 H 或 $Y^{2'}$;

$Y^{2'}$ 為低碳烷基、 $N(Y^{2''})_2$ 、低碳鹵烷基或低碳雜烷基 ;
或 $Y^{1'}$ 與 $Y^{2'}$ 一起形成雜環 ; 及

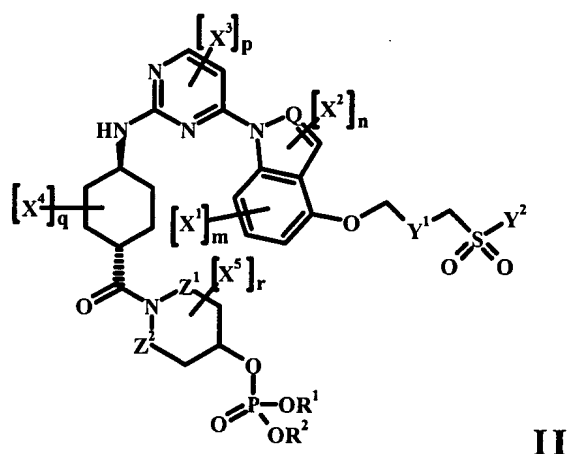
各 $Y^{2''}$ 獨立地為 H、低碳烷基、低碳環烷基、苯基或
低碳雜環烷基 ;

或兩個 $Y^{2''}$ 一起形成雜環。

2. 如請求項 1 之化合物，其中 m 為 0， n 為 0， p 為 0， Q 為 CH ， q 為 0， R^1 為 H， r 為 0， u 為 1， v 為 1， $Y^{1'}$ 為 H， Y^2 為

$Y^{2'}$ ，及 $Y^{2'}$ 為甲基。

3. 如請求項 1 之化合物，其中 m 為 0， n 為 0， p 為 0， Q 為 CH， q 為 0， R^1 為 H， r 為 0， u 為 1， v 為 1， Y^2 為 $Y^{2'}$ ，及 $Y^{1'}$ 與 $Y^{2'}$ 一起形成雜環。
4. 如請求項 1 之化合物，其中 m 為 0， n 為 0， p 為 0， Q 為 CH， q 為 0， R^1 為 H， r 為 0， u 為 1， v 為 1， $Y^{1'}$ 為 H， Y^2 為 $Y^{2'}$ ， $Y^{2'}$ 為 $N(Y^{2''})_2$ ，及兩個 $Y^{2''}$ 為 H。
5. 一種式 II 化合物



II

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R^1 及 R^2 各自獨立地為 H 或低碳烷基；

Q 為 CH 或 N；

Z^1 為 $(CH_2)_u$ ；

u 為 0 或 1；

Z^2 為 $(CH_2)_v$ ；

v 為 0 或 1；

X^1 為低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基或羥基；

m 為 0、1 或 2；

X^2 為低碳烷基、低碳烷氧基或低碳鹵烷基；

n 為 0 或 1；

X^3 為低碳烷基、低碳烷氧基或低碳鹵烷基；

p 為 0 或 1；

X^4 為低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基、羥基、低碳羥基烷基或鹵素；

q 為 0、1 或 2；

X^5 為低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基、羥基、低碳羥基烷基或鹵素；

r 為 0、1 或 2；

Y^1 為 $CH(Y^{1'})$ ；

$Y^{1'}$ 為 H、低碳烷基，或 $Y^{1'}$ 與 $Y^{2'}$ 一起形成雜環；

Y^2 為 H 或 $Y^{2'}$ ；

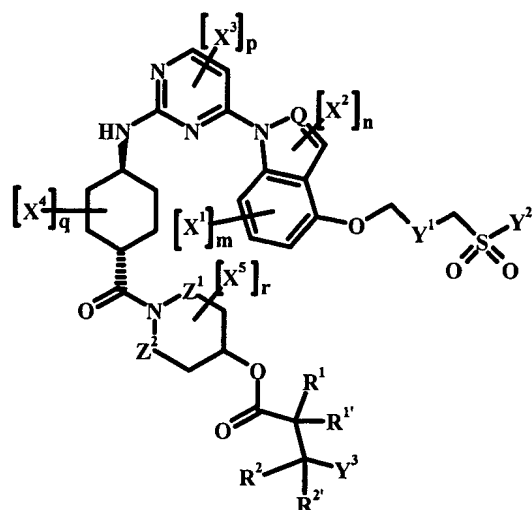
$Y^{2'}$ 為低碳烷基、 $N(Y^{2''})_2$ 、低碳鹵烷基或低碳雜烷基；及

各 $Y^{2''}$ 獨立地為 H、低碳烷基、低碳環烷基、苯基、

低碳雜環烷基，或兩個 $Y^{2''}$ 一起形成雜環。

6. 如請求項 5 之化合物，其中 m 為 0， n 為 0， p 為 0， Q 為 CH ， q 為 0， R^1 為 H， r 為 0， u 為 1， v 為 1， $Y^{1'}$ 為 H， Y^2 為 $Y^{2'}$ ，及 $Y^{2'}$ 為甲基。

7. 一種式 III 化合物



III

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R^1 與 $R^{1'}$ 各自獨立地為H或低碳烷基；

R^2 為H或低碳烷基；

$R^{2'}$ 與 R^3 各自獨立地為H或低碳烷基，或 $R^{2'}$ 與 R^3 一起形成雜環，視情況經一或多個 $R^{3'}$ 取代；

$R^{3'}$ 為低碳烷基、羥基、鹵素、低碳雜烷基、低碳烷氧基、低碳羥基烷基或低碳鹵烷基；

R^4 與 R^5 各自獨立地為H或低碳烷基；

Q為CH或N；

Z^1 為 $(CH_2)_u$ ；

u為0或1；

Z^2 為 $(CH_2)_v$ ；

v為0或1；

X^1 為低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基或羥基；

m為0、1或2；

X^2 為低碳烷基、低碳烷氧基或低碳鹵烷基；

n 為 0 或 1 ；

X^3 為 低 碳 烷 基 、 低 碳 烷 氧 基 或 低 碳 鹵 烷 基 ；

p 為 0 或 1 ；

X^4 為 低 碳 烷 基 、 低 碳 烷 氧 基 、 低 碳 鹵 烷 基 、 羥 基 、 低 碳
羥 基 烷 基 或 鹵 素 ；

q 為 0 、 1 或 2 ；

X^5 為 低 碳 烷 基 、 低 碳 烷 氧 基 、 低 碳 鹵 烷 基 、 羥 基 、 低 碳
羥 基 烷 基 或 鹵 素 ；

r 為 0 、 1 或 2 ；

Y^1 為 $CH(Y^{1'})$ ；

$Y^{1'}$ 為 H 或 低 碳 烷 基 ；

Y^2 為 H 或 $Y^{2'}$ ；

$Y^{2'}$ 為 低 碳 烷 基 、 $N(Y^{2''})_2$ 、 低 碳 鹵 烷 基 或 低 碳 雜 烷 基 ；
或 $Y^{1'}$ 與 $Y^{2'}$ 一 起 形 成 雜 環 ；

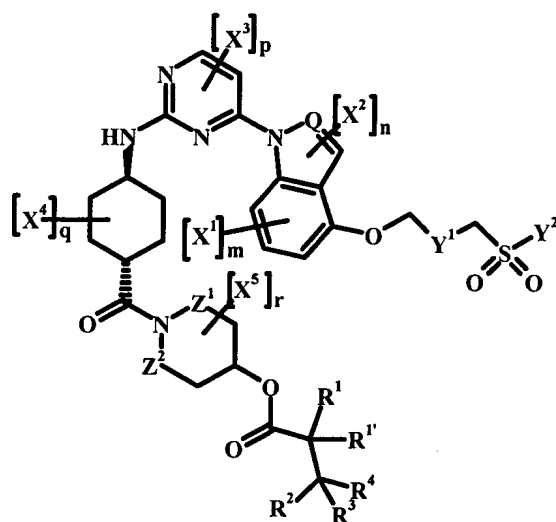
各 $Y^{2''}$ 獨 立 地 為 H 、 低 碳 烷 基 、 低 碳 環 烷 基 、 苯 基 或
低 碳 雜 環 烷 基 ；

或 兩 個 $Y^{2''}$ 一 起 形 成 雜 環 ； 及

Y^3 為 $N(R^3)(R^4)$ 或 $N(R^3)(R^4)(R^5)^+$ 。

8. 如 請 求 項 7 之 化 合 物 ， 其 中 m 為 0 ， n 為 0 ， p 為 0 ， Q 為
 CH ， q 為 0 ， R^1 為 H ， r 為 0 ， u 為 1 ， v 為 1 ， $Y^{1'}$ 為 H ， Y^2 為
 $Y^{2'}$ ， 及 $Y^{2'}$ 為 甲 基 。

9. 一 種 式 IV 化 合 物



IV

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R^1 與 $R^{1'}$ 各自獨立地為H或低碳烷基；

R^2 與 R^3 各自獨立地為H或低碳烷基；

R^4 為H、低碳烷基、低碳烷氧基或 $-C(=O)OR^1$ ；

Q為CH或N；

Z^1 為 $(CH_2)_u$ ；

u為0或1；

Z^2 為 $(CH_2)_v$ ；

v為0或1；

X^1 為低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基或羥基；

m為0、1或2；

X^2 為低碳烷基、低碳烷氧基或低碳鹵烷基；

n為0或1；

X^3 為低碳烷基、低碳烷氧基或低碳鹵烷基；

p為0或1；

X^4 為低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基、羥基、低碳

經基烷基或鹵素；

q 為 0、1 或 2；

X^5 為低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基、經基、低碳經基烷基或鹵素；

r 為 0、1 或 2；

Y^1 為 $CH(Y^{1'})$ ；

$Y^{1'}$ 為 H 或低碳烷基；

Y^2 為 H 或 $Y^{2'}$ ；

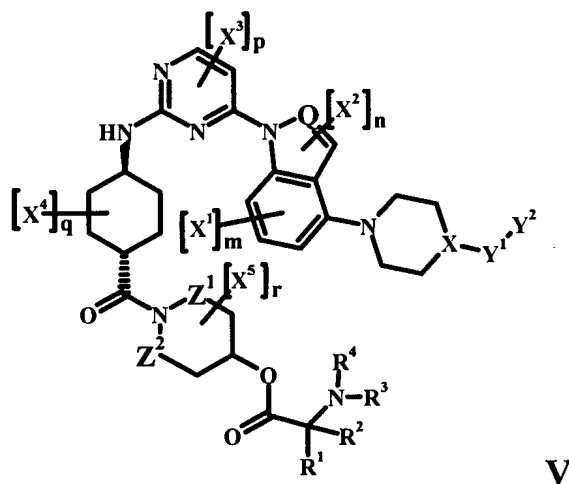
$Y^{2'}$ 為低碳烷基、 $N(Y^{2''})_2$ 、低碳鹵烷基或低碳雜烷基；
或 $Y^{1'}$ 與 $Y^{2'}$ 一起形成雜環；及

各 $Y^{2''}$ 獨立地為 H、低碳烷基、低碳環烷基、苯基或
低碳雜環烷基；

或兩個 $Y^{2''}$ 一起形成雜環。

10. 如請求項 9 之化合物，其中 m 為 0，n 為 0，p 為 0，Q 為 CH，q 為 0， R^1 為 H，r 為 0，u 為 1，v 為 1， $Y^{1'}$ 為 H， Y^2 為 $Y^{2'}$ ，及 $Y^{2'}$ 為甲基。

11. 一種式 V 化合物



或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R^1 為 H 或低碳烷基，或 R^1 與 R^2 一起形成環烷基環，視情況經一或多個 $R^{2'}$ 取代；

$R^{2'}$ 為低碳烷基、羥基、鹵素、低碳雜烷基、低碳烷氧基、低碳羥基烷基或低碳鹵烷基；

R^2 與 R^3 各自獨立地為 H 或低碳烷基，或 R^2 與 R^3 一起形成雜環，視情況經一或多個 $R^{2'}$ 取代；

R^4 為 H 或低碳烷基；

Q 為 CH 或 N；

Z^1 為 $(CH_2)_u$ ；

u 為 0 或 1；

Z^2 為 $(CH_2)_v$ ；

v 為 0 或 1；

X 為 N 或 CH；

X^1 為低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基或羥基；

m 為 0、1 或 2；

X^2 為低碳烷基、低碳烷氧基或低碳鹵烷基；

n 為 0 或 1；

X^3 為低碳烷基、低碳烷氧基或低碳鹵烷基；

p 為 0 或 1；

X^4 為低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基、羥基、低碳羥基烷基或鹵素；

q 為 0、1 或 2；

X^5 為低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基、羥基、低碳羥基烷基或鹵素；

r 為 0、1 或 2；

Y^1 為 $C(=O)$ 或 $S(=O)_2$ ；

Y^2 為 H 或 $Y^{2'}$ ；

$Y^{2'}$ 為低碳烷基、 $N(Y^{2''})_2$ 、低碳鹵烷基或低碳雜烷基；及

各 $Y^{2''}$ 獨立地為 H、低碳烷基、低碳環烷基、苯基、低碳雜環烷基，或兩個 $Y^{2''}$ 一起形成雜環。

12. 如請求項 11 之化合物，其中 m 為 0， n 為 0， p 為 0， Q 為 CH， q 為 0， R^1 為 H， r 為 0， u 為 1，及 v 為 1。

13. 一種選自由以下組成之群之化合物：

(S)-2-胺基-丙酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羧基)-哌啶-4-基酯；

2-胺基-2-甲基-丙酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羧基)-哌啶-4-基酯；

(S)-2-胺基-4-甲基-戊酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羧基)-哌啶-4-基酯；

(2S,3S)-2-胺基-3-甲基-戊酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羧基)-哌啶-4-基酯；

(S)-吡咯啶-2-甲酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羧基)-哌啶-4-基酯；

(S)-2-胺基-3-甲基-丁酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羧基)-哌啶-4-基酯；

基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羧基)-哌啶-4-基酯；

(R)-1-甲基-吡咯啶-2-甲酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羧基)-哌啶-4-基酯；

二甲基胺基-乙酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羧基)-哌啶-4-基酯；

(S)-2-甲基胺基-丙酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羧基)-哌啶-4-基酯；

(2R,3S)-2-胺基-3-甲基-戊酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羧基)-哌啶-4-基酯；

(2R,3R)-2-胺基-3-甲基-戊酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羧基)-哌啶-4-基酯；

磷酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羧基)-哌啶-4-基酯二甲酯；

磷酸單-[1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羧基)-哌啶-4-基]酯；

琥珀酸單-[1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羧基)-哌啶-4-基]酯；

(R)-3-甲基-2-甲基胺基-丁酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羧基)-哌啶-4-基酯；

(2R,3R)-3-甲基-2-甲基氨基-戊酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺酰基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基氨基}-環己羰基)-哌啶-4-基酯；

(S)-1-乙基-吡咯啶-2-甲酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺酰基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基氨基}-環己羰基)-哌啶-4-基酯；

1-甲基氨基-環丙烷甲酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺酰基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基氨基}-環己羰基)-哌啶-4-基酯；

(S)-1-甲基-哌啶-2-甲酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺酰基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基氨基}-環己羰基)-哌啶-4-基酯；

3-氨基-丙酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺酰基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基氨基}-環己羰基)-哌啶-4-基酯；

3-二甲基氨基-丙酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺酰基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基氨基}-環己羰基)-哌啶-4-基酯；

三甲基胺-丙酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺酰基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基氨基}-環己羰基)-哌啶-4-基酯；

氨基乙酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺酰基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基氨基}-環己羰基)-哌啶-4-基酯；

甲基氨基-乙酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺酰基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基氨基}-環己羰基)-哌啶-4-基酯；

丙酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺酰基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基氨基}-環己羰基)-哌啶-4-基酯；

(S)-4-羥基-1-甲基-吡咯啉-2-甲酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羰基)-哌啶-4-基酯；

(S)-1-甲基-吡咯啉-2-甲酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羰基)-哌啶-4-基酯；

乙酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羰基)-哌啶-4-基酯；

菸鹼酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羰基)-哌啶-4-基酯；

(2R,3R)-2-(第三丁氧基羰基-甲基-胺基)-3-甲基-戊酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羰基)-哌啶-4-基酯；及

(R)-2-(第三丁氧基羰基-甲基-胺基)-3-甲基-丁酸 1-(4-{4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-吡啶-1-基]-嘧啶-2-基胺基}-環己羰基)-哌啶-4-基酯。

14. 一種如請求項 1 至 13 中任一項之化合物之用途，係用於製備供治療性及/或預防性治療 JNK 介導之病症之藥物。
15. 如請求項 14 之用途，其中該 JNK 介導之病症為自體免疫病症、發炎病症、代謝病症、神經疾病或癌症。
16. 如請求項 14 之用途，其中該 JNK 介導之病症為類風濕性關節炎、哮喘、II 型糖尿病、阿茲海默氏症 (Alzheimer's disease)、帕金森氏症 (Parkinson's disease) 或中風。
17. 如請求項 14 之用途，其中該 JNK 介導之病症特徵為細胞

增殖。

18. 如請求項14之用途，其中該JNK介導之病症為關節炎。
19. 如請求項18之用途，其中該關節炎為類風濕性關節炎。
20. 如請求項16之用途，其中該JNK介導之病症為哮喘。
21. 如請求項14之用途，其中該JNK介導之病症為糖尿病。
22. 如請求項16之用途，其中該JNK介導之病症為阿茲海默氏症或帕金森氏症。
23. 如請求項14之用途，其中該JNK介導之病症為缺血性中風。
24. 一種如請求項13之化合物之用途，係用於製備供治療患有JNK介導病症之個體之JNK介導病症的藥物。
25. 如請求項1至13中任一項之化合物，其用於治療JNK介導之病症。
26. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至13中任一項之化合物與至少一種醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑混合。
27. 一種製備如請求項1之化合物之方法，其包含以下步驟：
 - a) 使4-(3-甲基硫基-丙氧基)-1H-吡啶與4-氯-2-甲基硫基-嘧啶反應；
 - b) 使步驟a)之產物與氧化劑反應；
 - c) 使步驟b)之產物與4-胺基-環己烷甲酸乙酯或其醫藥學上可接受之鹽反應；
 - d) 使步驟c)之產物與鹼反應；

e) 使步驟d)之產物與哌啶-4-醇及HBTU反應；及

f) 使步驟e)之產物與經取代或未經取代之胺基酸及HBTU反應。

28. 一種製備如請求項1之化合物之方法，其包含以下步驟：

a) 使4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-1H-吡啶與2,4-二氯-嘓啶在HOBt存在下反應；

b) 使步驟a)之產物與4-胺基-環己烷甲酸乙酯或其醫藥學上可接受之鹽反應；

c) 使步驟b)之產物與鹼反應；

d) 使步驟c)之產物與哌啶-4-醇及HBTU反應；及

e) 使步驟d)之產物與經取代或未經取代之胺基酸及HBTU反應。

—
—
—



2

