

發明專利說明書200423937

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：93110547

※ 申請日期：93.4.15

※IPC分類：

A61K 31/95, C07D 239/72

壹、發明名稱：(中文/英文)

喹唑啉化合物

QUINAZOLINE COMPOUNDS

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商赫孚孟拉羅股份公司

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

代表人：(中文/英文)

1. 菲杜林 克勞士納

KLAUSNER, FRIDOLIN

2. 丹尼斯 史崔柏

STREBEL, DENISE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士貝士勞市格蘭山查街124號

124 GRENZACHERSTRASSE CH-4070 BASEL SWITZERLAND

國 籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

參、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 詹姆士 派翠克 當
DUNN, JAMES PATRICK
2. 大衛 麥克 勾思坦
GOLDSTEIN, DAVID MICHAEL
3. 克里斯多夫 馬丁 史塔爾
STAHL, CHRISTOPH MARTIN
4. 泰瑞莎 A 特里喬-馬丁
TREJO-MARTIN, TERESA A.

住居所地址：(中文/英文)

1. 美國加州洛杉磯圖市波特拉巷270號
270 PORTOLA COURT, LOS ALTOS, CA 94022, U.S.A
2. 美國加州聖荷西市洛克斯伯希巷5283號
5283 ROXBURGHE COURT, SAN JOSE, CA 95138, U.S.A.
3. 德國福瑞堡市樂辰街28號
LERCHENSTRASSE 28, D-79104 FREIBURG, GERMANY
4. 美國加州聯邦市南亞堤斯特利環道32772號
32772 SOUTH ARTISTRY LOOP, UNION CITY, CA 94587, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

- 1.-2.均美國 U.S.A.
- 3.德國 GERMANY
- 4.墨西哥 MEXICO

肆、聲明事項：

本案係符合專利法第二十條第一項第一款但書或第二款但書規定之期間，其日期為：年
月日。

☒ 本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1. 美國；2003年04月16日；60/463,467
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

☒ 主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國；2003年04月16日；60/463,467
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.
- 2.
- 3.

主張專利法第二十六條微生物：

國內微生物【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

國外微生物【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明關於可作為p38蛋白激酶抑制劑之特定喹唑啉化合物。特定言之，本發明關於經2-胺基-6-苯氧基取代喹唑啉化合物，含其之醫藥製品，及其使用方法。

【先前技術】

有絲分裂原活化蛋白激酶(MAP)為一類輔胺酸導引絲胺酸/羥丁胺酸激酶，其因雙重磷酸化而活化其基質。此激酶藉許多種信號活化，包括營養與滲透應力、UV光、生長因子、內毒素、及發炎性細胞活素。一族MAP激酶為p38激酶族，其包括各種異形式(例如，p38 α 、p38 β 、p38 γ 、與p38 δ)。p38激酶負責將轉錄因子(及其他激酶)磷酸化及活化，而且本身因物理與化學應力、原發炎性細胞活素、及細菌脂聚糖化物而活化。

更重要地，已證明p38磷酸化之產物導致發炎性細胞活素之產生，其包括TNF、IL-1、IL-6、與環氧化酶-2 (COX-2)。這些細胞活素各已牽連許多疾病狀態及病況。例如，TNF- α 為主要由活化單核細胞與巨噬細胞產生之細胞活素。TNF- α 之過量或未調節產生已牽連在風濕性關節炎之病原中扮演起因之角色。最近已證明，TNF產生之抑制在發炎性病況、發炎性腸病、阿茲海默氏症、克隆氏症、多發性硬化、及氣喘之治療具有廣泛之應用。

此外，TNF已牽連病毒感染，如HIV、流行性感冒病毒、及疱疹病毒(包括疱疹簡單病毒第1型(HSV-1)、疱疹簡單病

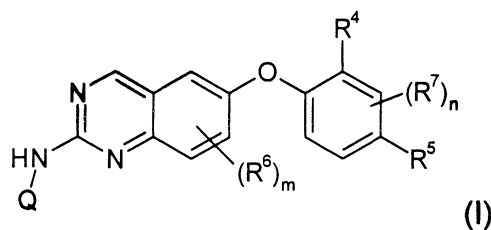
毒第2型(HSV-2)、巨細胞病毒(CMV)、水痘-帶狀疱疹病毒(VZV)、愛潑斯坦-巴爾病毒、人類水痘病毒-6 (HHV-6)、人類水痘病毒-7 (HHV-7)、人類水痘病毒-8 (HHV-8)、假狂犬病、與鼻氣管炎等)。

類似地，IL-1係由活化單核細胞與巨噬細胞產生，而且參與許多病理生理回應，包括風濕性關節炎、發燒、與骨吸收減少。

這些細胞活素之抑制及p38激酶之抑制對於控制、降低及解緩許多這些疾病狀態有益。p38 MAP激酶抑制劑已在許多疾病模型中展現效用，包括關節炎及其他關節疾病、敗血症、中風、心肌損壞、呼吸發炎性疾病(如慢性阻塞性肺病與氣喘)、及廣泛範圍之發炎性病況。本發明提供用於抑制p38激酶之特定經2-胺基-6-苯氧基取代喹啉化合物。連帶提出且讓渡予本受讓人之美國專利序號第60/463467號揭示可作為p38激酶抑制劑之經2-胺基-6-苯氧基取代7-氮-喹啉化合物。

【發明內容】

在第一態樣中，本發明提供一種具有式(I)之化合物：



及其異構物、前藥、及醫藥可接受鹽，其中：

Q為 $-C(R^1R^2R^3)$ ；

R^1 選自氫、烷基、羥烷基、與烷氧基烷基；

R^2 與 R^3 選自：

(i) 獨立地為：

(a) 氫，其條件為如果 R^1 為氫，則 R^2 與 R^3 僅一可選自氫；

(b) 烷基；

(c) 經一、二、或三個鹵素、氰基、 $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(O)_2R^8$ 、 $-C(=O)NR^8R^9$ 、 $-S(O)_pR^{10}$ 、 $-C(O)_2NR^8R^9$ 、 $-S(O)_2NR^8R^9$ 、及/或 $-NR^8R^9$ 取代之烷基；

(d) $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(O)_2R^8$ 、 $-C(=O)NR^8R^9$ 、 $-S(O)_pR^{10}$ 、 $-C(O)_2NR^8R^9$ 、與 $-S(O)_2NR^8R^9$ ；

(e) 環烷基、經取代環烷基、雜環基、經取代雜環基、環烷基烷基、經取代環烷基烷基、雜環烷基、與經取代雜環烷基；

或者

(ii) R^2 與 R^3 一起形成視情況地經取代環烷基或雜環；

R^4 與 R^5 獨立地選自氫、鹵素、氰基、鹵烷基、與鹵烷氧基，其條件為 R^4 與 R^5 不均為氫；

R^6 可連接喹啉環之碳原子C5、C7及/或C8，而且在連接C5時為低碳烷基，及在連接C7及/或C8時獨立地選自烷基、鹵素、氰基、硝基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、胺

基、烷基胺基，及經一至兩個鹵素、氰基、硝基、羥基、
烷氧基、鹵烷氧基、胺基、及/或烷基胺基取代之烷基；

R^7 連接苯環之任何可用碳原子，而且在各場合獨立地選自
烷基、經取代烷基、鹵素、氰基、烷氧基、與鹵烷氧基；

R^8 與 R^9 為 (i) 獨立地選自氫、烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧
基烷基、環烷基、經取代環烷基、雜環基、與經取代雜
環基；或 (ii) 在 R^8 與 R^9 連接相同氮原子 (如 $-C(O)_2NR^8R^9$ 、
 $-S(O)_2NR^8R^9$ 與 $-NR^8R^9$) 時， R^8 與 R^9 可一起形成視情況地
經取代雜環；

R^{10} 為烷基、羥烷基、烷氧基烷基、環烷基、經取代環烷基
、雜環基、或經取代雜環基；

m 為 0、1、2 或 3；

n 為 0、1 或 2； 及

p 為 1 或 2。

亦在以上定義之化合物 [其在以下稱為 (I)] 中，較佳為以
下化合物：

(II) 化合物 (I)，其中：

R^1 選自氫與 C_{1-4} 烷基；

R^2 與 R^3 為 (i) 獨立地選自 C_{1-6} 烷基與經一至兩個羥基、
 $-O(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)_2(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、及/或 $-S(O)_p(C_{1-4} \text{ 烷基})$
取代之 C_{1-6} 烷基；或 (ii) R^2 與 R^3 一起形成 C_{3-7} 環烷基或五
至六員單環雜環，其中各該環視情況地經 0 至 1 個 R^{12} 及/
或 0 至 1 個 R^{14} 取代；

R^4 與 R^5 均為鹵素；

R^{12} 與 R^{14} 獨立地選自 C_{1-4} 烷基、羥基、氧基(=O)、 $-O(C_{1-4}$ 烷基)、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)(C_{1-4}$ 烷基)、 $-C(O)_2H$ 、 $-C(O)_2(C_{1-4}$ 烷基)、與 $-S(O)_2(C_{1-4}$ 烷基)；

m 為 0；及

n 為 0。

(III) 化合物(I)，其中 R^1 選自氫與 C_{1-4} 烷基。

(IV) 化合物(I)，其中 m 與 n 均為 0。

(V) 化合物(I)，其中：

R^2 與 R^3 選自

(i) 獨立地為：

1) 經一或兩個鹵素、氰基、 $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(O)_2R^8$ 、 $-C(=O)NR^8R^9$ 、 $-S(O)_pR^{10}$ 、 $-C(O)_2NR^8R^9$ 、 $-S(O)_2NR^8R^9$ 、及/或 $-NR^8R^9$ 取代之烷基，

2) $-S(O)_pR^{10}$ 、 $-C(O)_2NR^8R^9$ 、或 $-S(O)_2NR^8R^9$ ；及

3) 環烷基、經取代環烷基、雜環基、經取代雜環基、環烷基烷基、經取代環烷基烷基、雜環烷基、與經取代雜環烷基；

或者

(ii) R^2 與 R^3 一起形成視情況地經取代環烷基或雜環。

(VI) 化合物(I)，其中：

R^2 與 R^3 獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、與羥基(C_{1-6} 烷基)。

(VII) 化合物(I)，其中：

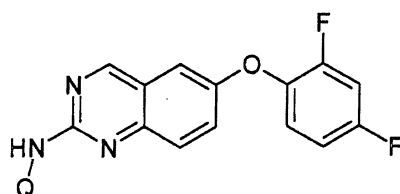
R^2 與 R^3 一起形成視情況地經取代 C_{3-7} 環烷基或視情況地經取代雜環。

(VIII) 化合物(I)，其中：

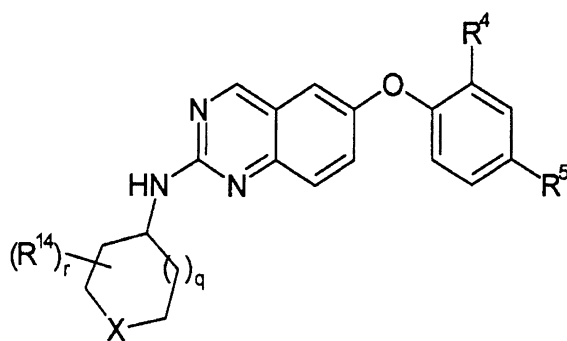
R^2 與 R^3 為(i)獨立地選自氫、 C_{1-4} 烷基、與羥基(C_{1-4} 烷基)，其條件為 R^2 與 R^3 不均為氫；或(ii) R^2 與 R^3 一起形成環己基、六氫吡啶-4-基、或四氫呋喃-4-基，其中由 R^2 與 R^3 一起形成之該環各視情況地經至多兩個低碳烷基、-OH、-C(O)₂(C_{1-4} 烷基)、及/或-S(O)₂(CH₃)取代。

(IX) 化合物(I)，其中 R^4 與 R^5 均為鹵素。

(X) 具有下式之化合物(I)：



(XI) 具有下式之化合物(I)：



其中：

X為-O-、-C(=O)-、-N(R^{12a})-、或-CH(R^{12b})-；

R^{12a}選自氫、 C_{1-4} 烷基、-C(=O)R¹⁵、-C(O)₂R¹⁵、與-S(O)₂(C_{1-4}

烷基)；

R^{12b} 選自氫、 C_{1-4} 烷基、 $-OR^{15}$ 、 $-C(=O)R^{15}$ 、 $-C(O)_2R^{15}$ 、
與 $-S(O)_2(C_{1-4}$ 烷基)；

R^{14} 選自 C_{1-4} 烷基、氧基 ($=O$)、 $-OR^{15}$ 、 $-C(=O)R^{15}$ 、 $-C(O)_2R^{15}$ 、
與 $-S(O)_2(C_{1-4}$ 烷基)；

R^{15} 在各場合獨立地選自氫與 C_{1-4} 烷基；

q 為 0 或 1；及

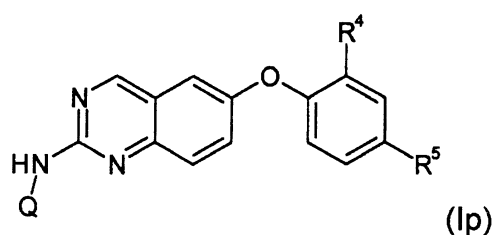
r 為 0、1 或 2。

(XII) 化合物 (XI)，其中：

R^4 與 R^5 均為氟。

(XIII) 化合物 (XI) 或 (XII)，其中 X 為 $-N(R^{12a})-$ 、 R^{12a} 為
 $-S(O)_2(C_{1-4}$ 烷基)，及 q 為 1。

(XIV) 具有式 (Ip) 之化合物，



或其異構物、前藥、或醫藥可接受鹽，其中：

Q 為 $-C(R^1R^2R^3)$ 或視情況地經取代環烷基或雜環基；

R^1 選自氫與烷基；

R^2 與 R^3 獨立地選自 $-Y-R^8$ 、 $-Y-OR^8$ 、 $-Y-SR^8$ 、 $-Y-S(O)_pR^{10}$ 、
 $-Y-C(=O)R^8$ 、與 $-Y-C(O)_2R^8$ ，其中 Y 為 C_{1-6} 伸烷基；

R^4 與 R^5 均為鹵素；

R^8 選自氫、烷基、經取代烷基、環烷基、經取代環烷基、雜環基、與經取代雜環基，其條件為 R^8 不為芳基烷基或雜芳基烷基；

R^{10} 為烷基、經取代烷基、環烷基、經取代環烷基、雜環基、或經取代雜環基，其條件為 R^{10} 不為芳基烷基或雜芳基烷基；及

p 為 1 或 2。

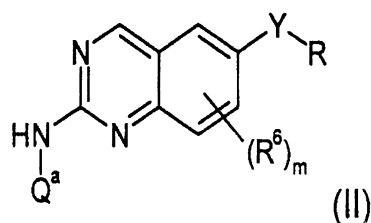
(XV) 化合物 (XIV)，其中 R^4 與 R^5 均為氟。

(XVI) 化合物 (XIV) 或 (XV)，其中 R^2 與 R^3 至少之一選自 $-Y-OR^8$ 、 $-Y-S(O)_pR^{10}$ 、 $-Y-C(=O)R^8$ 、與 $-Y-C(O)_2R^8$ ，其中 Y 為 C_{1-4} 伸烷基。

(XVII) 任何一種化合物 (XIV) 至 (XVI)，其中 Q 為視情況地經取代單環環烷基或雜環。

在第二態樣中，本發明提供含治療有效量之依照式 (I) 之化合物或其鹽與賦形劑之醫藥組合物。

在第三態樣中，本發明提供具有下式 (II) 之化合物作為醫藥劑：



或其異構物、前藥、或醫藥可接受鹽，其中：

Q^a 選自烷基、經取代烷基、雜烷基、或視情況地經取代環

烷基或雜環，其條件為Q不為芳基烷基或雜芳基烷基；

Y 為 -O-、-S-、或 -NR'-，其中 R' 為氫、低碳烷基、或經 OH 取代之低碳烷基；

R 為烷基、經取代烷基、或視情況地經取代芳基、雜芳基、環烷基、或雜環基；

R⁶ 連接喹啉環之任何可用碳原子，而且在各場合獨立地選自烷基、經取代烷基、鹵素、氰基、硝基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、環烷基、經取代環烷基、雜環基、經取代雜環基、芳基、經取代芳基、雜芳基、與經取代雜芳基；及

m 為 0、1、2、或 3。

在式(II)化合物中，較佳為

Y 為 -O-；

R 為視情況地經一至兩個選自鹵素、鹵烷基、與鹵烷氧基之基取代之 C₁₋₆ 烷基或苯基；

Q 選自 (i) C₁₋₆ 烷基，(ii) 經一至兩個選自羥基、-O(C₁₋₄ 烷基)、-S(=O)(C₁₋₄ 烷基)、-S(O)₂(C₁₋₄ 烷基)、及 / 或 -C(O)₂(C₁₋₄ 烷基) 之基取代之 C₁₋₆ 烷基；或 (iii) 環己基、六氫吡啶基、或四氫呋喃基，其中各該環視情況地經 OH、-C(O)₂(C₁₋₄ 烷基) 或 -S(O)₂(C₁₋₄ 烷基) 之一取代；及

m 為 0。

在第四態樣中，本發明提供在此揭示用於製備式(I)化合物之方法。

在第五態樣中，本發明提供在此揭示之新穎中間物，其

可用於製備式(I)化合物。

在第六態樣中，本發明提供式(I)化合物或其醫藥可接受鹽，其用於醫學治療或診查，特別是用於p38導致之疾病之治療。

在第七態樣中，本發明提供式(I)化合物或其醫藥可接受鹽用於製造可治療p38導致之疾病之醫藥劑之用途。

【實施方式】

除非另有所述，用於此說明書及申請專利範圍之以下名詞具有下示之意義。

在此使用之名詞「烷基」表示一至八個碳原子(較佳為一至六個碳原子)之線性或分支、飽和單價烴部份，例如，甲基、乙基、正丙基、2-丙基、第三丁基、戊基。「低碳烷基」表示一至四個碳原子之烷基。在此在碳原子後使用下標時，此下標指所述基可含之碳原子數量。因此，例如，C₁₋₄烷基表示一至四個碳原子之烷基(例如，低碳烷基)，包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、與第三丁基。

「伸烷基」表示一至八個(較佳為一至六個)碳原子之線形或分支、飽和二價烴部份，例如，亞甲基、伸乙基、伸丙基。在指稱伸烷基鍵聯基時，如-Y-S(O)₂R、-Y-C(O)₂NRR、-Y-S(O)₂NRR等，其中Y為伸烷基，應了解伸烷基可為直鏈或分支鏈伸烷基，而且所指之取代基可連接伸烷基直鏈或分支鏈之任何碳原子。因此，例如，-Y-S(O)₂R基可包括-CH₂-S(O)₂R、-CH₂-CH[S(O)₂R]-CH₃、-CH₂-CH{CH₂CH[S(O)₂R]CH₃}CH₃而無限制。

在使用「烷基」作為另一個名詞後之字尾時，如「苯基烷基」或「羥烷基」，其意圖指如上定義之烷基經一或多個(較佳為一個)選自其他特定敘述基之取代基取代。因此，「苯基烷基」包括苄基、苯乙基、2-苯丁基。「羥烷基」包括2-羥烷基、1-(羥甲基)-2-甲基丙基、3,4-二羥基丁基。因此，在此使用名詞「羥烷基」定義以下定義之雜烷基次組。在「經取代環烷基烷基」之情形，其意圖指以上定義之烷基經一至兩個以下定義之經取代環烷基取代，同樣地，「經取代雜環烷基烷基」指以上定義之烷基經一至兩個以下定義之經取代雜環基取代。

名詞「經取代烷基」指以上定義之烷基具有一、二、三、或四個(較佳為一至兩個)獨立地選自以下組成之群組之取代基：鹵、鹵烷氧基、三氟甲基、氰基、硝基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^b$ 、 $-C(O)_2R^a$ 、 $-C(O)_2NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 、芳基、經取代芳基、雜芳基、經取代雜芳基、環烷基、經取代環烷基、雜環基、及/或經取代雜環基，其中 R^a 與 R^b 獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、芳基、雜芳基、環烷基、與雜環基，及 R^c 選自 C_{1-6} 烷基、芳基、雜芳基、環烷基、與雜環基，而且各 R^a 、 R^b 與 R^c 依序視情況地經一、二或三個烷基、鹵、鹵烷基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基、胺基、烷胺基、 SO_2 (烷基)、 CO_2H 、 CO_2 (烷基)、 $C(=O)H$ 、及/或 $C(=O)$ 烷基，及/或經一至兩個鹵、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基、胺基、烷胺基、 $-SO_2$ (烷基)、 CO_2H 、 CO_2 (烷基)、 $C(=O)H$ 、及/或 $C(=O)$

烷基取代之 C_{1-4} 烷基取代。

「烷氧基」指 OR' 基，其中 R' 為烷基或經取代烷基。「低碳烷氧基」指其中 R' 為 C_{1-4} 烷基之 $-OR'$ 基。

「烷氧基羰基」指 $COOR'$ 基，其中 R' 為以上定義之烷基或經取代烷基。

「烷基磺醯基」指 $-S(O)_2R'$ 基，其中 R' 為以上定義之烷基或經取代烷基。

在使用名詞「氧基」作為另一個特定敘述基後之字尾時，如「芳氧基」、「雜芳氧基」、或「芳基烷氧基」，其表示存在氧原子作為至另一個特定敘述基之鍵聯基。因此，例如，「芳氧基」指 $-O-R$ 基，其中 R 為芳基；「雜芳氧基」指 $-O-R'$ 基，其中 R' 為雜芳基；及「芳基烷氧基」指 $-O-R''$ 基，其中 R'' 為芳基烷基，如苄基。類似地，「經取代芳氧基」表示 $-O-R$ 基，其中 R 為經取代芳基，及「經取代雜芳氧基」表示 $-O-R'$ 基，其中 R' 為經取代雜芳基。

「胺基」指 NH_2 基。因此，胺基烷基指具有胺基取代基之烷基，例如， $-CH_2-NH_2$ 、 $-CH_2-CH_2-NH_2$ 、 $-CH_2-CH(NH_2)-CH_3$ 。烷胺基指具有式 $-NHR$ 之單烷胺基，及具有式 $-NRR$ 之二烷胺基，其中各 R 獨立地為烷基、雜環基、經取代雜環基、環烷基、經取代環烷基、或經一至兩個選自以下之基取代之烷基：鹵、鹵烷基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基、胺基、 SO_2 (烷基)、 CO_2H 、 CO_2 (烷基)、 $C(=O)H$ 、及/或 $C(=O)$ 烷基。因此，烷胺基烷基指經一至兩個 $-NHR$ 及/或 $-NRR$ 取代之烷基，其中各 R 恰如以上所定義。「低碳胺基烷基」指

-NHR'或-NRR'基，其中各R'為C₁₋₄烷基。

在此指稱羧醯胺基-CO₂NRR(例如，-C(O)₂NR⁸R⁹)時，應了解其意圖指-O-C(=O)-NRR基。

名詞「芳基」指6至10個環原子之單價、單環或雙環部份，其中至少一個環為芳族、碳環部份。因此，名詞「芳基」包括苯基、1-萘基與2-萘基。名詞「芳基」亦包括融合第二非芳族碳環、或雜芳基或雜環之苯環，如苯并噻吩基、苯并吡啶基、苯并六氫吡啶基、苯并環己基，然而應了解，連接點為苯環。較佳為，「芳基」為6至10個環原子之單環或雙環芳族烴基團。

「經取代芳基」為以上定義之芳基具有一或多個(較佳為一、二或三個)獨立地選自以下組成之群組之取代基：鹵、鹵烷基、鹵烷氧基、氰基、硝基、-Y-R^p、-Y-芳基、-Y-雜芳基、-Y-環烷基、-Y-雜環基、-Y-OR^p、-Y-NR^pR^q、-Y-C(=O)R^p、-Y-C(O)₂R^p、-Y-C(=O)NR^pR^q、-Y-C(O)₂NR^pR^q、-Y-S(O)₀₋₂R^p、-Y-NRS(O)₂R^q、-Y-S(O)₂NR^pR^q、及/或-Y-NRC(=O)NR^pR^q，其中Y不存在或為C₁₋₄伸烷基，R為氫、低碳烷基、或羥基C₁₋₄烷基，及R^p與R^q獨立地選自氫、烷基、芳基、雜芳基、環烷基、與雜環基，除了在該取代基為-Y-S(O)₁₋₂R^p或-Y-NRS(O)₂R^p時，在這些情形R^p不為氫。在各情形，各R^p及/或R^q依序視情況地經一至兩個烷基、鹵、氰基、羥基、烷氧基、胺基、烷胺基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷胺基烷基、-SO₂(烷基)、CO₂H、CO₂(烷基)、C(=O)H、及/或C(=O)烷基取代。芳基取代基之

較佳基選自烷基、鹵烷基、鹵、羥基、胺基、烷胺基、鹵烷氧基與烷氧基。在此群組內，特佳之芳基取代基為鹵、烷基與烷氧基。更特別地，名詞「經取代芳基」包括但不限於氟苯基、二氟苯基、氯苯基、甲氧基苯基。

名詞「碳環」表示3至10個環原子之環形部份，其中所有之環原子均為碳原子，其包括飽和、部份不飽和、及不飽和環。

在此使用之名詞「環烷基」指三至七個環碳原子之飽和或部份不飽和、單價、單環碳環部份，而且進一步包括具有一、二或三個橋接碳原子之碳-碳橋基、及/或融合第二環之環，應了解該第二融合環可為非芳族碳環或雜環，在此情形，連接點為非芳族碳環部份。因此，名詞「環烷基」包括如環丙基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基之環。此外，環烷基之一或兩個碳原子可視情況地含羰氧基，例如，環中之一或兩個碳原子可為式-C(=O)-之部份。較佳為，「環烷基」為三至七個環碳之飽和單價環形烴基團，而且環烷基之一或兩個碳原子可視情況地含羰氧基。

「經取代環烷基」為以上定義之環烷基具有一、二或三個獨立地選自以下組成之群組之取代基：鹵、鹵烷基、鹵烷氧基、氰基、硝基、 $-Y-R^s$ 、 $-Y$ -環烷基、 $-Y$ -雜環基、 $-Y-OR^s$ 、 $-Y-NR^sR^t$ 、 $-Y-C(=O)R^s$ 、 $-Y-C(O)_2R^s$ 、 $-Y-C(=O)NR^sR^t$ 、 $-Y-C(O)_2NR^sR^t$ 、 $-Y-S(O)_{0-2}R^s$ 、 $-Y-NRS(O)_2R^s$ 、 $-Y-S(O)_2NR^sR^t$ 、及/或 $-Y-NRC(=O)NR^sR^t$ ，其中Y不存在或為 C_{1-4} 伸烷基，R為氫、低碳烷基、或羥基 C_{1-4} 烷基，及 R^s 與 R^t 獨立地選自

氫、烷基、環烷基、與雜環基，除了在該取代基為 $-\text{YS}(\text{O})_{1-2}\text{R}^s$ 或 $-\text{Y-NRS}(\text{O})_2\text{R}^s$ 時，在這些情形 R^s 不為氫。在各情形，各 R^s 及 / 或 R^t 依序視情況地經一至兩個低碳烷基、鹵、氰基、羥基、烷氧基、胺基、烷胺基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷胺基烷基、 $-\text{SO}_2$ (烷基)、 CO_2H 、 CO_2 (烷基)、 $\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、及 / 或 $\text{C}(=\text{O})$ 烷基取代。經取代環烷基之較佳取代基包括 $-(\text{伸烷基})_n$ -羥基、 $-(\text{伸烷基})_n$ -低碳烷氧基、 $-(\text{伸烷基})_n$ - $\text{S}(\text{O})_2$ (低碳烷基)、與 $-(\text{伸烷基})_n$ - CO_2 (低碳烷基)，其中 n 為 0、1 或 2。

名詞「鹵」、「鹵化物」或「鹵素」在指稱取代基時表示氟、氯、溴、或碘(較佳為氟或氯)。

名詞「鹵烷基」表示經一或多個相同或不同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，而且進一步包括如全氟烷基之烷基，其中所有烷基氫原子均經氟原子取代。

名詞「鹵烷氧基」表示以上定義之鹵烷基經氧原子鍵聯，例如，其包括 $-\text{O-CH}_2\text{Cl}$ -、 $-\text{O-CF}_3$ 、 $-\text{O-CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{O-CH}_2\text{CCl}_3$ 。

在此使用之名詞「雜烷基」表示以上定義之 C_{1-8} 烷基部份，其中一、二或三個氫原子已經獨立地選自以下組成之群組之取代基取代： $-\text{OR}^d$ 、 $-\text{NR}^d\text{R}^e$ 、與 $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^d$ (其中 n 為 0 至 2 之整數)，應了解雜烷基部份之連接點係經碳原子，其中 R^d 與 R^e 選自氫、烷基、經取代烷基(但不包括芳基烷基或雜芳基烷基)、環烷基、經取代環烷基、雜環基、與經取代雜環基，除了在 R^d 連接 $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^d$ 且 n 為 1 或 2 時， R^d 不為氫。此外

，在 R^d 與 R^e 連接相同氮原子時，其可一起形成視情況地經取代雜環基或雜芳環。代表性實例包括但不限於2-羥乙基、3-羥丙基、2-羥甲基乙基、2,3-二羥基丙基、1-羥甲基乙基、3-羥丁基、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、甲胺基磺醯基甲基、甲胺基磺醯基乙基、甲胺基磺醯基丙基、2-羥乙基、3-羥丙基、2-羥甲基乙基、2,3-二羥基丙基。

「雜環基」、「雜環形基」或「雜環形」指3至10個環原子之飽和或部份不飽和非芳族單環或雙環部份，其中一或兩個環原子為選自N、O或 $S(O)_n$ 之雜原子(其中n為0至2之整數)，其餘環原子為碳原子，此外，一或兩個碳原子可視情況地含羰氧基，例如，環中一或兩個原子可為式 $-C(=O)-$ 之部份。因此，名詞雜環基包括如四氫吡喃基、四氫呋喃基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基、吡咯啶基、吡咯啉基、咪唑啶基、咪唑啉基之環。在雙環雜環基之情形，兩個環之一可為非芳族碳環，然而，連接點為雜環。

「經取代雜環基」或「經取代雜環」指以上定義之雜環基具有一、二或三個選自以下組成之群組之取代基(較佳為一至兩個取代基)：鹵、鹵烷基、鹵烷氧基、氰基、硝基、 $-Y-R^s$ 、 $-Y$ -環烷基、 $-Y$ -雜環基、 $-Y-OR^s$ 、 $-Y-NR^sR^t$ 、 $-Y-C(=O)R^s$ 、 $-Y-C(O)_2R^s$ 、 $-Y-C(=O)NR^sR^t$ 、 $-Y-C(O)_2NR^sR^t$ 、 $-Y-S(O)_{0-2}R^s$ 、 $-Y-NRS(O)_2R^s$ 、 $-Y-S(O)_2NR^sR^t$ 、及/或 $-Y-NRC(=O)NR^sR^t$ ，其中Y、R、 R^s 與 R^t 如以上經取代環烷

基所定義，使得 R^s 與 R^t 在各情形依序獨立地視情況地經一至兩個以上經取代環烷基之定義所列之其他基取代。經取代雜環基之較佳取代基包括 $-(\text{伸烷基})_n\text{-羥基}$ 、 $-(\text{伸烷基})_n\text{-低碳烷氧基}$ 、 $-(\text{伸烷基})_n\text{-S(O)}_2\text{(低碳烷基)}$ 、與 $-(\text{伸烷基})_n\text{-CO}_2$ (低碳烷基)，其中 n 為 0、1 或 2。

「雜芳基」表示 5 至 6 個環原子之單價、單環芳族部份，其含一、二、三、或四個環雜原子(其各獨立地選自 N、O 或 S)，其餘環原子為碳，而且其亦包括融合五至六個環原子之第二環之環，其中第二融合環可為芳族或非芳族且可為碳環、雜環、或雜芳環，然而應了解，在此情形連接點為含至少一個雜原子之芳族環。因此，名詞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、吡唑基、嘧啶基、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、異喹啉基、苯并咪唑基、苯并異噁唑基、苯并噻吩基、二苯并呋喃、與苯并二噻吩-2-酮-5-基、及其衍生物。

「經取代雜芳基」為以上定義之雜芳基具有一、二或三個(較佳為一或兩個)選自以下組成之群組之取代基：鹵、鹵烷基、鹵烷氧基、氰基、硝基、 $-Y-R^p$ 、 $-Y\text{-芳基}$ 、 $-Y\text{-雜芳基}$ 、 $-Y\text{-環烷基}$ 、 $-Y\text{-雜環基}$ 、 $-Y\text{-OR}^p$ 、 $-Y\text{-NR}^pR^q$ 、 $-Y\text{-C(=O)R}^p$ 、 $-Y\text{-C(O)}_2R^p$ 、 $-Y\text{-C(=O)NR}^pR^q$ 、 $-Y\text{-C(O)}_2NR^pR^q$ 、 $-Y\text{-S(O)}_{0-2}R^p$ 、 $-Y\text{-NRS(O)}_2R^q$ 、 $-Y\text{-S(O)}_2NR^pR^q$ 、及 / 或 $-Y\text{-NRC(=O)NR}^pR^q$ ，其中 Y 、 R 、 R^p 、與 R^q 如以上經取代芳基所定義，使得 R^p

與 R^q 在各情形依序獨立地視情況地經一至兩個以上經取代芳基之定義所列之其他取代基取代。經取代雜芳基之較佳取代基包括烷基、鹵烷基、雜環基、鹵、硝基、氰基、與 $-(\text{伸烷基})_n-\text{CO}_2R$ (其中 n 為0或1且 R 為氫或烷基)。

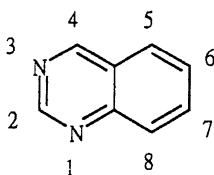
「脫離基」具有其在合成有機化學中有關之習知意義，即，可經親核物置換之原子或基，而且包括鹵(如氯、溴與碘)、烷屬烴磺醯氧基、芳烴磺醯氧基、烷基羧氧基(例如，乙醯氧基)、芳基羧氧基、甲磺醯氧基、甲苯磺醯氧基、三氟甲磺醯氧基、芳氧基(例如，2,4-二硝基苯氧基)、甲氧基、N,O-二甲基羥基胺基。

「視需要」或「視情況地」表示後述事件未必需要發生，而且其包括其中事件發生之情形及其中不發生之情形。例如，「視情況地經取代環烷基」指以上定義之環烷基與經取代環烷基。在名詞「視情況地經取代」用於一系列或一串之許多不同型式之環時，例如，「視情況地經取代環烷基或雜烷基」、或「視情況地經取代碳環或雜環」或「視情況地經取代芳基、雜芳基、環烷基、或雜環基」，名詞「視情況地經取代」意圖修飾此列或串中指示之各環。

在關於特別敘述之環形基使用名詞「視情況地經取代」時，如「視情況地經取代環己基」或「視情況地經取代六氫吡啶基」，應了解此特別敘述環之視需要取代基可選自以上關於此特別敘述基之起源所列之取代基之群組。因此，例如，「視情況地經取代環己基」可為未取代環己基或具有一、二或三個選自以上經取代環烷基所列之取代基之環己

基。

在此指稱喹啉環之C5、C7或C8碳原子時，環原子編號意圖如下：



定義如上之化學基之較佳基團為在實例中指定地例示者。

「醫藥可接受賦形劑」表示通常為安全、非毒性，及在生物上或其他方面均不為不需要的之可用於製備醫藥組合物之賦形劑。此名詞包括獸醫使用及人類醫藥使用可接受之賦形劑。在此說明書及申請專利範圍使用之「醫藥可接受賦形劑」包括一及超過一種此種賦形劑。

化合物之「醫藥可接受鹽」表示通常為安全、非毒性，及在生物上或其他方面均不為不需要的，而且其具有母化合物之所需醫藥活性之鹽。此鹽包括：(1)酸加成鹽，其以無機酸形成，如氫氯酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等；或以有機酸形成，如乙酸、丙酸、己酸、環戊烷丙酸、羥乙酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、羥丁二酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸、桂皮酸、苯乙醇酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羥基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦磺酸、4-甲基雙環[2.2.2]-

辛-2-烯-1-羧酸、葡萄糖庚糖酸、4,4'-亞甲基貳-(3-羥基-2-烯-1-羧酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、第三丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖庚酸、麩胺酸、羥基苯甲酸、柳酸、硬脂酸、黏康酸；或(2)在存在於母化合物中之酸性質子經金屬離子(例如，鹼金屬離子、鹼土離子、或鋁離子)取代時；或以有機鹼(如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基葡萄糖胺)配位時，形成之鹽。

名詞「前藥("pro-drug"與"prodrug")」在此交換地使用，而且指在將前藥對哺乳動物病患投藥時，在活體內釋放依照式I或II之活性母藥之任何化合物。式I或II化合物之前藥係藉由以此修改可在活體內分離而釋放母化合物之方式，修改存在於式I或II化合物中之一或多個官能基而製備。前藥包括其中將式I或II化合物中之羥基、胺基、或硫氫基鍵結至可在活體內分離而各再生自由羥基、胺基、或硫氫基之任何基之式I或II化合物。前藥之實例包括但不限於酯(例如，乙酸酯、甲酸酯、與苯甲酸酯衍生物)、胺甲酸酯(例如，N,N-二甲基胺基羰基)、或式I或II化合物中之羥基官能基。

「保護基」指連接分子中反應性基且阻擋、降低、或防止其所連接之基之反應性之原子或原子基。保護基之實例可發現於Green與Wuts之*Protective Groups in Organic Chemistry*(Wiley, 第2版, 1991), 及Harrison與Harrison等人之*Compendium of Synthetic Organic Methods*, 第1-8卷(John Wiley and Sons, 1971-1996)。代表性胺基保護基包括甲醯基、乙醯基、三氟乙醯基、苄基、苄氧基羰基(CBZ)

、第三丁氧基羰基(Boc)、三甲基矽烷基(TMS)、2-三甲基矽烷基-乙磺醯基(SES)、三苯甲基與經取代三苯甲基、烯丙氧基羰基、9-芴基甲氧基羰基(FMOC)、硝基-羧基羰基(NVOC)。代表性羥基保護基包括其中羥基經醯化或烷化，如使用苄基或低碳烷基與三苯甲醚及烷醚、四氫吡喃醚、三烷基矽烷醚、與烯丙醚。

疾病之「治療(treating)」或「治療(treatment)」包括：(1)預防疾病，即，造成在可能遭受或易患此疾病但未經歷或顯示疾病症狀之哺乳動物不發生疾病之臨床症狀；(2)抑制疾病進展，即，阻止或降低疾病或其症狀之發展；及(3)舒緩疾病，即，造成疾病或其症狀之退化。

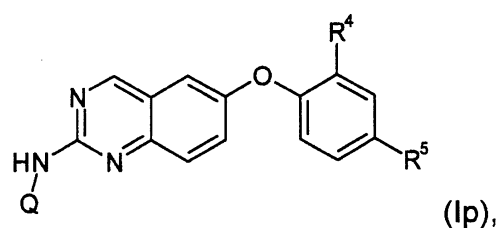
「治療有效量」表示，在對哺乳動物投藥以治療疾病時化合物之量足以發生對疾病之治療。「治療有效量」視如投藥之化合物、所治療疾病之型式、疾病狀態之進展或嚴重性、及所治療哺乳動物之年齡、體重與一般健康狀況之因素而不同。

具有相同分子式但本性或其原子鍵結順序或其原子在空間中之排列不同之化合物稱為「異構物」。其原子在空間中之排列不同之異構物稱為「立體異構物」。非彼此之鏡像之立體異構物稱為「非鏡像異構物」，及為彼此之不可重疊鏡像者稱為「鏡像異構物」。在化合物具有不對稱中心時，例如，如果一個碳原子鍵結四個不同之基，則可能有一對鏡像異構物。鏡像異構物可由其不對稱中心之絕對組態特徵化，而且以Cahn與Prelog之(R)與(S)排序規則稱之，或以其中

分子轉動偏光平面之方式特徵化，而且稱為右旋或左旋(即，各為(+)-或(-)-異構物)。對掌化合物可如個別鏡像異構物或如其混合物而存在。含不同鏡像異構物之混合物稱為「消旋混合物」。

本發明之化合物可具有一或多個不對稱中心；此化合物因此可如個別(R)-或(S)-立體異構物或如其混合物而製造。除非另有指示，在此說明書及申請專利範圍中之特定化合物之敘述或命名意圖包括個別鏡像異構物及其混合物(消旋或否)。測定立體化學及立體異構物分離之方法在此技藝為已知的(參見March之Advanced Organic Chemistry，第4章，第4版，John Wiley and Sons, New York [1992])。

雖然本發明之定義敘述於上，特定之式(I)化合物較佳。依照本發明之較佳化合物為具有式(Ip)者，



及其異構物、前藥、或醫藥可接受鹽，其中：

Q為 $-C(R^1R^2R^3)$;

R^1 選自氫、烷基、羥烷基、與烷氧基烷基；

R^2 與 R^3 為(i)獨立地選自烷基、環烷基、經取代環烷基、雜環基、經取代雜環基、及經一、二或三個 $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(O)_pR^{10}$ 、 $-C(O)_2R^8$ 、環烷基、經取代環烷基、雜環基

、及/或經取代雜環基取代之烷基；或(ii) R^2 與 R^3 一起形成視情況地經取代非芳族碳環或雜環；

R^4 與 R^5 為鹵素、氰基、三氟甲基、或三氟甲氧基；

R^8 與 R^9 獨立地選自氫、烷基、羥烷基、烷氧基烷基、環烷基、經取代環烷基、雜環基、與經取代雜環基；

R^{10} 為烷基、環烷基、經取代環烷基、雜環基、或經取代雜環基；及

p為1或2。

更佳為恰於以上定義之式(Ip)化合物，其中

R^1 選自氫與 C_{1-4} 烷基；

R^2 與 R^3 為(i)獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、及經羥基、 $-O(C_{1-4}$ 烷基)、或 $-S(O)_2(C_{1-4}$ 烷基)取代之烷基；或(ii) R^2 與 R^3 一起形成 C_{3-7} 環烷基或五至六員單環雜環，其中各該環視情況地經至多一個 R^{12} 及/或至多一個 R^{14} 取代；

R^4 與 R^5 均為鹵素；及

R^{12} 與 R^{14} 獨立地選自 C_{1-4} 烷基、羥基、氧基(=O)、 $-O(C_{1-4}$ 烷基)、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)(C_{1-4}$ 烷基)、 $-C(O)_2H$ 、 $-C(O)_2(C_{1-4}$ 烷基)、與 $-S(O)_2(C_{1-4}$ 烷基)。

在式(I)與(Ip)化合物中，較佳化合物為其中 R^1 係選自氫與 C_{1-4} 烷基者。

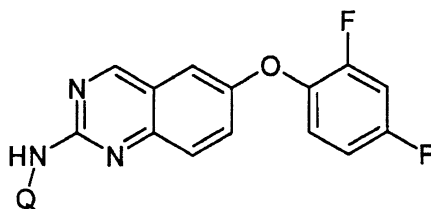
在式(I)與(Ip)化合物中，較佳化合物為其中 R^2 與 R^3 之一係選自經一、二或三個 $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(=O)NR^8R^9$ 、 $-S(O)_pR^{10}$ 、 $-C(O)_2NR^8R^9$ 、 $-S(O)_2NR^8R^9$ 、 $-NR^8R^9$ 、環烷基、經取代環烷基、雜環基、及/或經取代雜

環基取代之烷基者(其中 R^8 與 R^9 獨立地選自烷基、羥烷基、烷氧基烷基、環烷基、經取代環烷基、雜環基、與經取代雜環基)。化合物之更佳群組為其中 R^2 與 R^3 係選自烷基、羥烷基、烷氧基烷基、 $-(C_{1-4}\text{伸烷基})-S(O)_pR^{10}$ 、與 $-(C_{1-4}\text{伸烷基})-C(O)_2R^8$ 者(其中 R^8 與 R^9 為低碳烷基)。亦較佳為其中 R^2 與 R^3 一起形成視情況地經取代 C_{3-7} 環烷基或視情況地經取代雜環者。在此組較佳化合物內，更佳為其中 R^2 與 R^3 一起形成視情況地經取代環己基、六氫吡啶-4-基、或四氫吡喃-4-基者。較佳為， R^2 與 R^3 形成之該環烷基與雜環基為未取代或經OH、 $-O(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-C(O)_2(C_{1-4}\text{烷基})$ 及/或 $-S(O)_2(C_{1-4}\text{烷基})$ 取代，更佳為經 $-C(O)_2(Et)$ 或 $-S(O)_2(CH_3)$ 之一取代者。

在式(I)與(Ip)化合物中，較佳為 R^4 與 R^5 均為鹵素。更佳化合物為其中 R^4 與 R^5 均為氟者。

此外，在此所述之較佳群組形成其他較佳具體實施例。以此方式，各種較佳化合物在本發明內具體化。

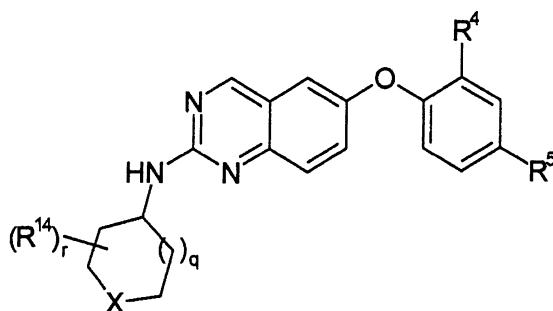
另一組較佳化合物為具有下式者，



其中Q為 $-C(R^1R^2R^3)$ ； R^1 選自氫、烷基、羥烷基、與烷氧基烷基；及 R^2 與 R^3 為(i)獨立地選自氫、烷基、環烷基、經取代環烷基、雜環基、經取代雜環基、及經一或兩個 $-OR^8$ 、

$-\text{SR}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、環烷基、經取代環烷基、雜環基及/或經取代雜環基取代之 C_{1-6} 烷基；或(ii) R^2 與 R^3 一起形成視情況地經取代非芳族碳環或雜環。

另一組較佳化合物為具有下式者：



其中：

R^4 與 R^5 均為鹵素(更佳為氟)；

X 為 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12a})-$ 、或 $-\text{CH}(\text{R}^{12b})-$ ；

R^{12a} 選自氫、 C_{1-4} 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{15}$ 、與 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}$ 烷基)；

R^{12b} 選自氫、 C_{1-4} 烷基、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{15}$ 、與 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}$ 烷基)；

R^{14} 選自 C_{1-4} 烷基、羥基、氧基($=\text{O}$)、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{15}$ 、與 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}$ 烷基)；

R^{15} 選自氫與 C_{1-4} 烷基；

q 為0或1；及

r 為0或1。

甚至更佳為恰於以上定義之化合物，其中 X 為 $-\text{NR}^{12a}-$ ，

R^{12a} 為 $S(O)_2(C_{1-4}\text{烷基})$ ， q 為 1，及 r 為 0。

式 I 及 II 化合物可用於治療人類或其他哺乳動物因此哺乳動物之過量或未調節原發炎性細胞活素(即，TNF、IL-1 等)、或 p38 激酶活化而惡化或造成之任何病況或疾病狀態。式 I 及 II 化合物在活體外檢驗中抑制 p38 激酶，而且在細胞為主檢驗中抑制 TNF- α 或 IL-1B 釋放。

關於其作為 p38 激酶抑制劑之活性，本發明可用於治療發炎性疾病、自動免疫疾病、破壞性骨疾、增生疾病、血管生成疾病、感染性疾病、神經退化疾病、及病毒性疾病。本發明之化合物可用於治療關節炎、包括但不限於風溼性關節炎、脊椎炎、痛風性關節炎、骨關節炎、系統性紅斑狼瘡(SLE)、幼年性關節炎、及其他關節炎病況。此外，本發明之化合物可用於治療肺病或肺部發炎，包括成人呼吸窘迫症候群、肺結節病、氣喘、矽肺及慢性梗塞肺病。此外，本發明之化合物可用於治療病毒及細菌感染，包括敗血症、敗血性中風、格藍氏陰性敗血症、瘧疾、腦膜炎、感染或惡性次發惡病質、後天免疫缺乏症候群(AIDS)次發惡病質、AIDS、ARC(AIDS 相關綜合症)、肺炎、及疱疹病毒。此外，本發明之化合物可用於治療骨吸收疾病，如骨質疏鬆症、內毒素中風、外毒素中風、毒性中風症候群、再灌注傷害、自動免疫疾病(包括移植 vs. 宿主反應與同種異體移植排斥)、心血管疾病(包括心肌梗塞)、動脈粥樣硬化、血栓形成、充血性心臟衰竭、心臟再灌注傷害、腎臟再灌注傷害、肝病與腎炎、及感染造成之肌痛。

本發明之化合物亦可用於治療流行性感冒、糖尿病、系統性紅斑狼瘡(SLE)、皮膚相關病況(如牛皮癬、濕疹、燒傷、皮炎、癰疽形成、與癰疽組織形成)。本發明之化合物亦可用於治療胃腸病況，如發炎性腸病、克隆氏症、胃炎、刺激性腸症候群、與潰瘍性結腸炎。本發明之化合物亦可用於治療眼疾，如視網膜炎、視網膜病變、葡萄膜炎、眼睛畏光、及眼睛組織急性傷害。本發明之化合物亦可用於治療癌症與血管生成，包括瘤形成與轉移；眼科病況，如角膜移植排斥、眼睛新血管形成、視網膜新血管形成(包括傷害或感染後之新血管形成、糖尿病視網膜病變、晶狀體纖維形成、與新生血管性青光眼)；潰瘍性疾病，如胃潰瘍；病理性但非惡性病況，如血管瘤，包括嬰兒血管瘤、鼻咽之血管纖維瘤與骨頭之缺血性壞死；糖尿病腎病與心病；及女性生殖系統疾病，如子宮內膜異位症。

本發明之化合物亦可用於治療中樞神經系統疾病，如阿茲海默爾氏症、多發性硬化、及憂鬱症。

此外，本發明之化合物亦可用於預防環氧化酶-2之產生，因此可用於治療回應COX-2抑制之疾病，如發燒、水腫、及疼痛(包括頭痛、神經肌肉痛、牙痛、關節痛、與癌症造成之疼痛)。

除了用於人類治療，本發明之化合物亦可用於動物之獸醫治療，如寵物、外來、與農場動物，包括哺乳動物、齧齒類。更佳之動物包括馬、狗與貓。

此外，本發明之化合物亦可用於部份地或完全地取代其

他習知消炎藥劑之共同治療，如與類固醇、環氧化酶-2抑制劑、NSAIDs、阿斯匹靈、DMARDS、免疫抑制藥劑、5-脂氧化酶抑制劑、LTB₄拮抗劑與LTA₄水解酶抑制劑一起。

在此使用之名詞「TNF導致之疾病」指其中TNF參與之任何及所有疾病與疾病狀態，不論是因控制TNF本身或因TNF造成其他之單核因子釋放，例如但不限於IL-1、IL-6或IL-8。因此，例如，其中IL-1為主要成分及其產生或作用因回應TNF而舒緩或消失之疾病狀態視為TNF導致之疾病。

在此使用之名詞「p38導致之疾病」指其中p38參與之任何及所有疾病與疾病狀態，不論是因控制p38本身或因p38造成其他之因子釋放，例如但不限於IL-1、IL-6或IL-8。因此，例如，其中IL-1為主要成分及其產生或作用因回應p38而舒緩或消失之疾病狀態視為p38導致之疾病。

因為TNF- β 具有如TNF- α 之相近結構性同源性，及由於其各誘發類似之生物回應且結合相同之細胞受體，TNF- α 與TNF- β 之合成均受本發明之化合物抑制。通常在此指稱"TNF"抑制時，其意圖均包含TNF- α 與TNF- β 抑制，除非另有指定之陳述。

為了易於參考，以下之簡寫用於以下之一般合成略示圖及實例：

EtOH=乙醇

MeOH=甲醇

EtOAc=乙酸乙酯

DCE=1,2-二氯乙烷

DCM=二氯甲烷

DMF=二甲基甲醯胺

NaOH=氫氧化鈉

NMP=1-甲基-2-吡咯啉酮

TEA或Et₃N=三乙胺

TFA=三氟乙酸

THF=四氫呋喃

Mp=熔點

MW=分子量

h=小時

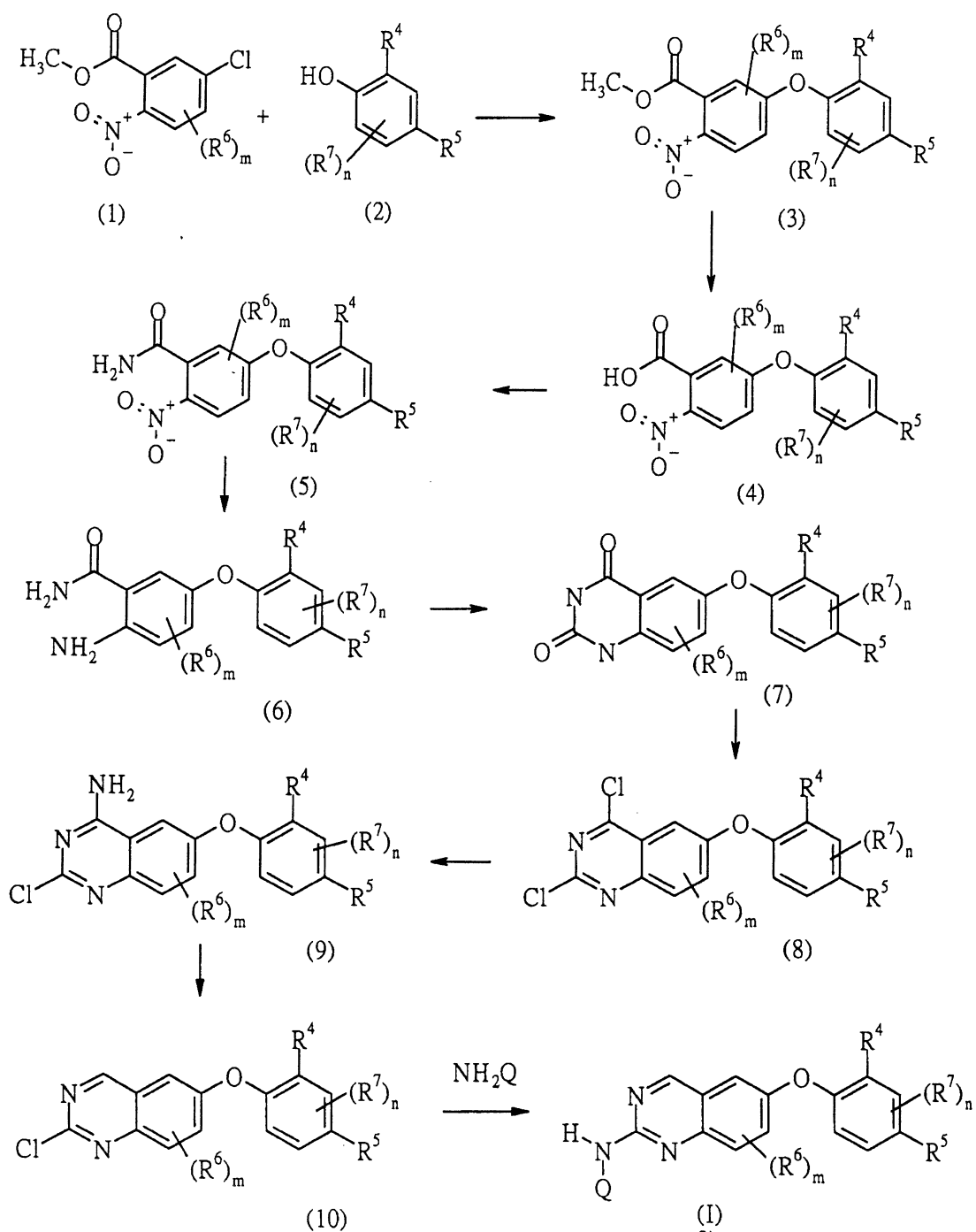
rt.=室溫

本發明之化合物可以熟悉此技藝者已知之許多種方式製備。較佳方法包括但不限於下述之一般合成步驟。這些略示圖僅為描述性。這些略示圖可進行各種修改且其對熟悉此技藝者為顯而易知的。

使用之原料及試劑為得自商業供應者，如 Aldrich Chemical Co.(美國威斯康辛州 Milwaukee)、Bachem(美國加州 Torrance)、Enika Chemie 或 Sigma(美國密蘇里州 St. Louis)、Maybridge(經銷商：Ryan Scientific, P.O. Box 6496, Columbia, S.C. 92960)；或其可依照文獻所述之步驟藉熟悉此技藝者已知之方法製備。如果需要，可使用習知技術將反應之原料及中間物隔離及純化，其包括但不限於過濾、蒸餾、結晶、層析。此材料可使用習知方法特徵化，包括物理常數及光譜資料。在略示圖中，變數 Q、R¹、R²、R³、R⁴

、 R^5 、 R^6 等如以上此說明書及申請專利範圍所定義。

一般略示圖 1:

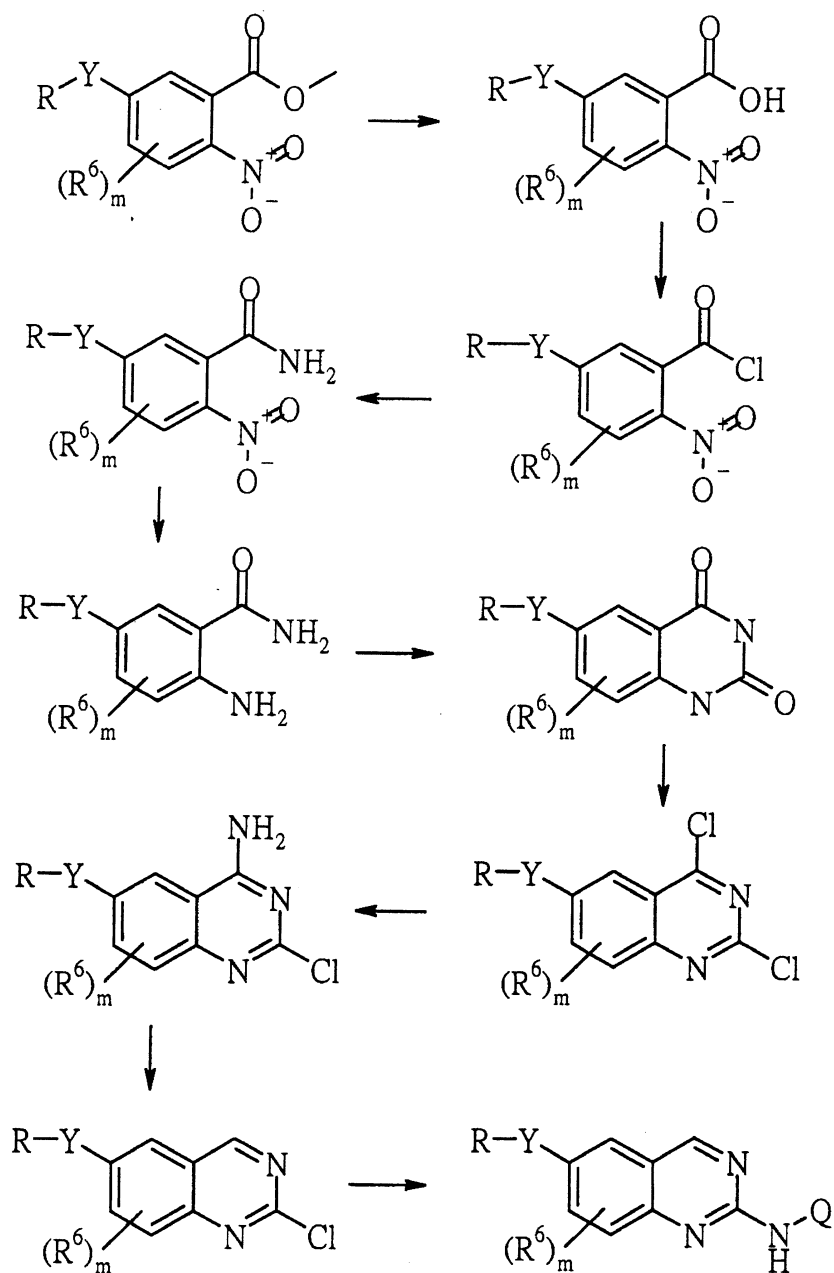


在溶劑(如 NMP)中使 5-氯-2-硝基苯甲酸甲酯(1)與經適當取

代之酚(2)及鹼(如碳酸鉀)反應而形成對應之苯氧基-2-硝基苯甲酸甲酯(3)。化合物(3)在以鹼溶液(如NaOH於水/MeOH)處理時水解而提供苯甲酸(4)。在溶劑(如DMF)中將苯甲酸(4)以氯化硫醯基處理而提供中間物酸氯，其在溶劑(如THF)中以NH₄OH處理時提供苯甲醯胺(5)。硝基-苯甲醯胺(5)可在溶劑(如EtOH)中水解而提供胺基-苯甲醯胺(6)。

胺基-苯甲醯胺(6)可在溶劑(如NMP)中以尿素處理時環化而提供喹唑啉-2,4-二酮(7)。化合物(7)可以N,N-二乙基苯胺與POCl₃處理而產生2,4-二氯喹唑啉(8)，其在溶劑(如MeOH)中以NH₃處理時提供化合物(9)。化合物(9)可在THF中與亞硝酸第三丁酯反應而提供化合物(10)，其在偶合適當之胺NH₂Q(例如，在NMP中)時提供式(I)化合物。化合物(8)至(9)中之Cl為脫離基，而且其可為其他之脫離基。

一般略示圖2：

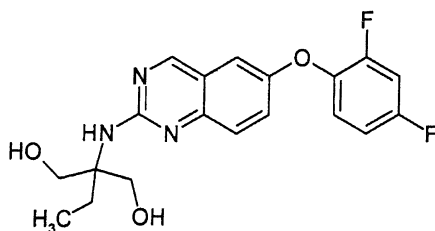


依照如以上略示圖1所述之相同一般方法，如略示圖2所示而製備具有式(II)之化合物。

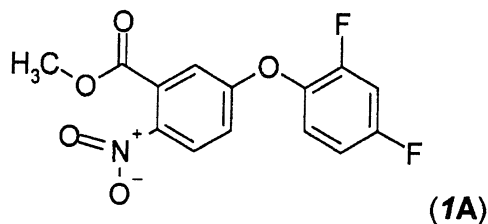
實例

實例1

2-[6-(2,4-二氯-苯氧基)-喹唑啉-2-基胺基]-2-乙基-丙-1,3-二醇

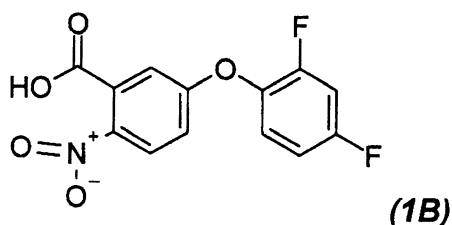


1A. 5-(2,4-二氟-苯氧基)-2-硝基-苯甲酸甲酯



將於 NMP(200 毫升)中之 5-氯-2-硝基苯甲酸甲酯(73 克，0.34 莫耳)、2,4-二氟酚(51.1 克，0.39 莫耳)與碳酸鉀(73 克，0.53 莫耳)在 160°C 攪拌 2 小時。使反應混合物冷卻至室溫且倒入水(250 毫升)中及萃取至 EtOAc(2x100 毫升)中。將有機層以水清洗數次，以硫酸鈉乾燥，真空濃縮，及將殘渣藉急驟層析術純化，其係以己烷：EtOAc (95:5)溶離而產生 66.8 克之 5-(2,4-二氟苯氧基)-2-硝基苯甲酸甲酯(1A)。

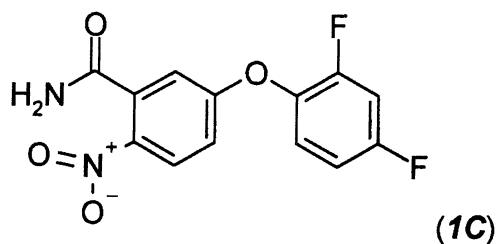
1B. 5-(2,4-二氟-苯氧基)-2-硝基-苯甲酸



將 NaOH(27 克，0.68 莫耳)加入化合物(1A)(66 克，0.21 莫耳)於水/MeOH(180/180 毫升)中之溶液，及將混合物加熱至回流 2 小時。在冷卻至室溫後，將反應以 10% HCl 酸化且萃

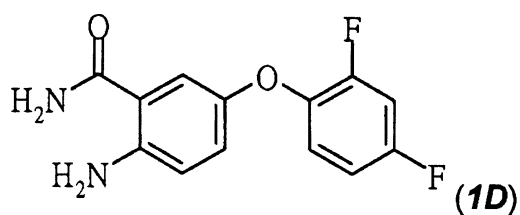
取至 EtOAc 中。將有機層以鹽水清洗數次，以硫酸鈉乾燥，真空濃縮，及由醚/己烷結晶而提供 53 克之 5-(2,4-二氟-苯氧基)-2-硝基-苯甲酸 (**1B**)。

1C. 5-(2,4-二氟-苯氧基)-2-硝基-苯甲醯胺



將化合物 (**1B**) (53 克，0.18 莫耳)、氯化硫醯基 (51.3 毫升) 與 DMF (1 毫升) 之混合物在室溫攪拌 18 小時，然後真空濃縮至乾。將此酸氯 (60.7 克) 溶於 THF (400 毫升)，及加入 NH_4OH (235 毫升)。然後將混合物攪拌 18 小時及真空濃縮。殘渣藉急驟層析術純化，其係以己烷：EtOAc (4:1) 溶離而提供 27.7 克之 5-(2,4-二氟-苯氧基)-2-硝基-苯甲醯胺 (**1C**)。

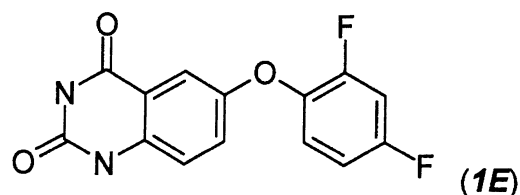
1D. 2-胺基-5-(2,4-二氟-苯氧基)-苯甲醯胺



將鈀於活性碳上 (2.7 克) 加入於 EtOH 中之化合物 (**1C**) (27 克，0.09 莫耳)，及在氫下將混合物攪拌 18 小時。使懸浮液經矽澡土過濾且將濾液濃縮及乾燥而產生 23 克之 2-胺基-5-(2,4-

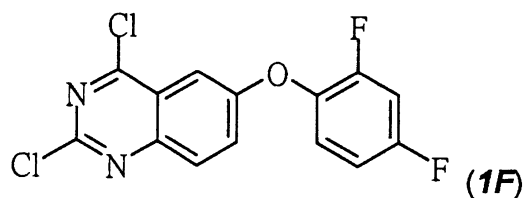
二氟-苯氧基)-苯甲醯胺(1D)。

1E. 6-(2,4-二氟-苯氧基)-1H-喹唑啉-2,4-二酮



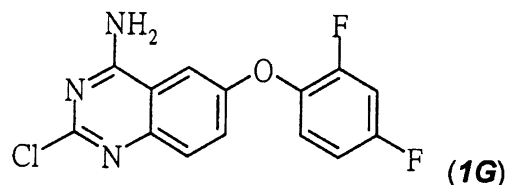
將於NMP(150毫升)中之化合物(1D)(23克, 0.09莫耳)與尿素(25.42克, 0.41莫耳)加熱至170°C 18小時。在冷卻至室溫後, 將反應混合物倒入水(200毫升)中且攪拌1小時。將沈澱過濾, 以水清洗, 及乾燥而提供22.7克之6-(2,4-二氟-苯氧基)-1H-喹唑啉-2,4-二酮(1E)。

1F. 2,4-二氯-6-(2,4-二氟-苯氧基)-喹唑啉



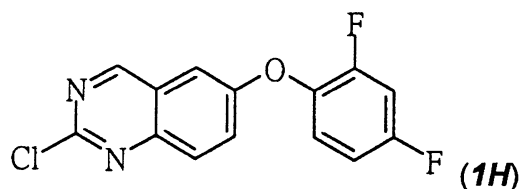
將化合物(1E)(22.6克, 0.08莫耳)、N,N-二乙基苯胺(7.2毫升)與POCl₃(248毫升)在120°C加熱4小時。在冷卻至室溫後, 將過量POCl₃蒸發, 及以10% NaHCO₃使殘渣變成鹼性且萃取至EtOAc(2x100毫升)中。將組合有機層以硫酸鈉乾燥且真空蒸發。將粗產物藉層析術(矽膠, 己烷: EtOAc, 4:1)純化而產生21.1克之2,4-二氯-6-(2,4-二氟-苯氧基)-喹唑啉(1F)。

1G. 2,4-二氯-6-(2,4-二氟-苯氧基)-喹唑啉-4-基胺



將化合物(1F)(21克，0.06莫耳)懸浮於氨(100毫升之於MeOH之2.0 M溶液)中，而且在30分鐘後將形成之溶液在室溫攪拌18小時。將沈澱過濾，將濃縮濾液與EtOAc粉碎，及將有機層組合而產生21.5克之2-二氯-6-(2,4-二氟-苯氧基)-喹唑啉-4-基胺(1G)。

1H. 2-氯-6-(2,4-二氟-苯氧基)-喹唑啉



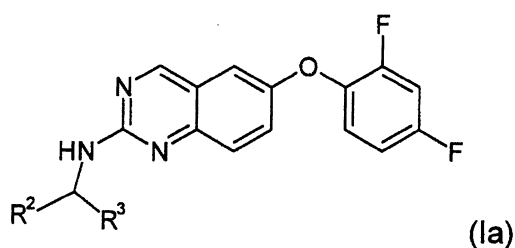
將化合物(1G)(21克，0.07莫耳)溶於THF(200毫升)且將此溶液逐滴加入亞硝酸第三丁酯(16.5毫升，0.14莫耳)於THF(100毫升)中之溶液。將混合物加熱至回流4小時，及在冷卻至室溫後，將反應混合物倒入水中且以EtOAc(2x100毫升)萃取。將組合有機層以硫酸鈉乾燥且真空蒸發。將粗產物藉層析術(矽膠，己烷：EtOAc，4:1)純化而產生9.05克之2-氯-6-(2,4-二氟-苯氧基)-喹唑啉(1H)。

1I. 2-[6-(2,4-二氟-苯氧基)-喹唑啉-2-基胺基]-2-乙基-丙-1,3-

二醇(實例1)

將於NMP(0.25毫升)中之化合物(1G)(250毫克, 0.85毫莫耳)與2-胺基-2-乙基-1,3-丙二醇(298毫克, 2.5毫莫耳)在120°C攪拌4小時。在冷卻至室溫後, 將反應混合物倒入水中且以EtOAc(2x25毫升)萃取。將組合有機層以硫酸鈉乾燥且真空蒸發。將粗產物藉層析術(矽膠, CH₂Cl₂:MeOH, 95:5)純化而提供150毫克之以上標題化合物(實例1)。Mp=110-112.9°C。MW (M+H)⁺=376。

實例2-5

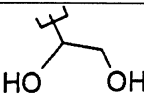
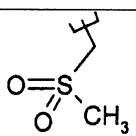


依照以上實例1所述之相同或類似方法, 除了在步驟1I使用適當之胺取代2-胺基-2-乙基-1,3-丙二醇, 製備以上具有式I(a)之化合物, 其中R²與R³具有表1與2所述之值。

表 1

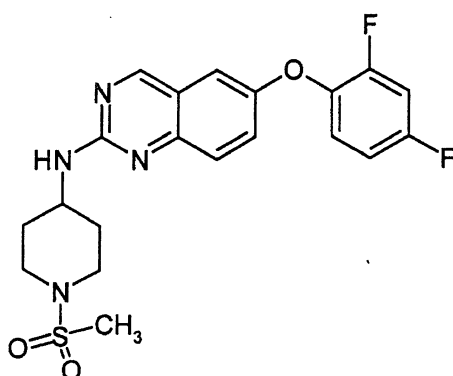
實例號碼	R ²	R ³	化合物名稱	Mp (°C)	MW
2	-CH ₃	-CH ₃	6-(2,4-二氟-苯氧基)-喹唑啉-2-基-(異丙基)-胺	160-162.6	315.32
3	-CH ₂ CH ₂ OH	-CH ₂ CH ₂ OH	3-[6-(2,4-二氟-苯氧基)-喹唑啉-2-基胺基]-戊-1,5-二醇	112.9-113.6	375.37

表 2

實例 號碼	R ²	R ³	化合物名稱	Mp (°C)	MW
4	-H		3-[6-(2,4-二氟-苯氧基)-喹唑 啉-2-基胺基]-丙-1,2-二醇	161.5- 162.7	347.32
5	-H		6-(2,4-二氟-苯氧基)-喹唑啉- 2-基]-(2-甲磺醯基-乙基)-胺	160.1- 161.5	379.39

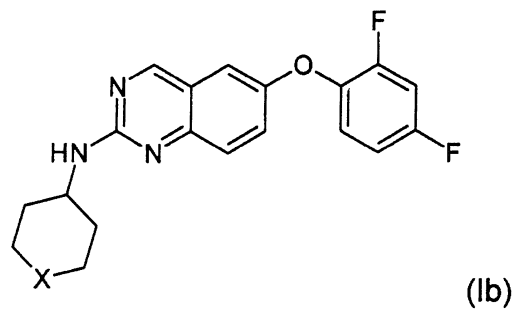
實例 6

6-(2,4-二氟-苯氧基)-喹唑啉-2-基]-(1-甲磺醯基-六氫吡啶-4-基)-胺



將於 NMP(0.25 毫升)中之 2-氯-6-(2,4-二氟-苯氧基)-喹唑啉(250 毫克, 0.85 毫莫耳)(化合物 1I, 如實例 1, 步驟 A-H 所述而製備)與 1-(甲磺醯基)六氫吡啶-4-胺(228 毫克, 1.25 毫莫耳)在 120°C 攪拌 18 小時。在冷卻至室溫後, 將反應混合物倒入水中且以 EtOAc(2x25 毫升)萃取。將組合有機層以硫酸鈉乾燥且真空蒸發。將粗產物藉層析術(矽膠, 己烷: EtOAc, 1:1)純化而提供 105 毫克之以上實例 6 標題化合物。Mp=173.9-177.1°C, MW (M+H)⁺=435。

實例 7-10



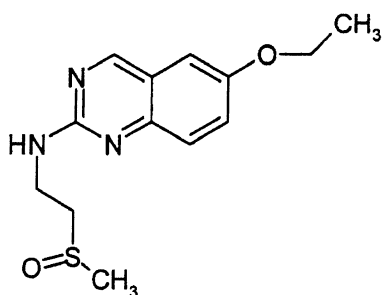
依照以上實例 6 所述之相同或類似方法，除了使用經適當取代之胺取代 1-(甲磺醯基)六氫吡啶-4-胺，製備以上具有式 I(b) 之化合物，其中 X 具有表 3 所述之值。

表 3

實例 號碼	X	化合物名稱	Mp (°C)	MW
7	-O-	[6-(2,4-二氟-苯氧基)-喹唑啉-2-基]-(四氫吡喃-4-基)-胺	179- 180.9	357.36
8		4-[6-(2,4-二氟-苯氧基)-喹唑啉-2-基胺基]-環己醇	176.2- 176.8	371.39
9		4-[6-(2,4-二氟-苯氧基)-喹唑啉-2-基胺基]-六氫吡啶-1-羧酸乙酯	154.1- 155.0	428.44
10	-N(H)-	6-(2,4-二氟-苯氧基)-喹唑啉-2-基-六氫吡啶-4-基胺	163.0- 165.3	356.37

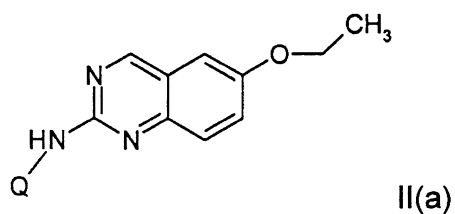
實例 11

(6-乙氧基-喹啉-2-基)-(2-甲亞磺基-乙基)-胺



將於 NMP(0.5 毫升)中之 2-氯-6-乙氧基-喹啉(500 毫克，2.4 毫莫耳)與 2-甲硫磺基-乙胺(0.67 毫升，7.25 毫莫耳)在 80°C 攪拌 18 小時。在冷卻至室溫後，將反應混合物倒入水中且以 EtOAc(2x25 毫升)萃取。將組合有機層以硫酸鈉乾燥且真空蒸發。將粗產物溶於 DCM(5 毫升)且在冰浴中冷卻。然後加入 3-氯過氧基苯甲酸(911 毫克，5.2 毫莫耳)，及將反應混合物攪拌 5 小時，以 EtOAc(15 毫升)稀釋，以 5% NaHCO₃(10 毫升)清洗，以硫酸鈉乾燥，及真空蒸發。將粗產物藉層析術(矽膠，首先為 EtOAc 100%，然後 CH₂Cl₂:MeOH [95:5])純化而提供 250 毫克之以上實例 11 標題化合物。Mp=152.7-154.6°C，MW (M+H)⁺=280。

實例 12-15



依照以上實例11所述之相同或類似方法，除了使用適當之胺取代2-甲磺磺醯基-乙胺，製備以上具有式II(a)之化合物，其中Q具有表4所述之值。

表 4

實例 號碼	X	化合物名稱	Mp (°C)	MW
12		3-(6-乙氧基-喹唑啉-2-基胺基)- 戊-1,5-二醇		291
13		(6-乙氧基-喹唑啉-2-基)-(1-甲磺 醯基-六氫吡啶-4-基)-胺	168.0- 173	350.44
14		4-(6-乙氧基-喹唑啉-2-基胺基)- 六氫吡啶-1-羧酸乙酯	164.4- 165.0	345
15		(6-乙氧基-喹唑啉-2-基)-(2-甲磺 醯基-乙基)-胺		296

實例 16

以下為含式(I)或(II)化合物之代表性醫藥調配物。

藥錠調配物

將以下成分緊密地混合及壓成單片藥錠。

藥錠成分，毫克	每份之量
本發明之化合物	400
玉米澱粉	50
Croscarmellose sodium	25
乳糖	120
硬脂酸鎂	5

膠囊調配物

將以下成分緊密地混合及裝入硬殼明膠膠囊中。

膠囊成分，毫克	每份之量
本發明之化合物	200
噴灑乾燥乳糖	148
硬脂酸鎂	2

懸浮液調配物

將以下成分混合而形成口服投藥用懸浮液。

成分	量
本發明之化合物	1.0克
反丁烯二酸	0.5克
氯化鈉	2.0克
對羥苯甲酸甲酯	0.15克
對羥苯甲酸丙酯	0.05克
糖粒	25.5克
葡萄糖醇(70%溶液)	12.85克
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1.0克
調味料	0.035毫升

色料	0.5 毫克
蒸餾水	加至100毫升

可注射調配物

將以下成分混合而形成可注射調配物。

成分	量
本發明之化合物	0.2 克
乙酸鈉緩衝溶液，0.4 M	2.0 毫升
HCl (1N)或NaOH (1N)	加至適當pH
水(蒸餾，無菌)	加至20毫升

組合所有以上成分，除了水，及攪拌加熱至60-70℃。然後以劇烈攪拌加入足以將成分乳化之60℃水，然後將水加至100克。

栓劑調配物

藉由混合本發明之化合物與Witepsol® H-15(飽和蔬菜脂肪酸之三甘油酯；Riches-Nelson, Inc.，紐約)而製備總重2.5克之栓劑，而且其具有以下之組合物：

本發明之化合物	500 毫克
Witepsol® H-15	其餘

實例17

p-38 (MAP)激酶之抑制-活體外檢驗

本發明化合物之p-38 MAP激酶抑制活性係使用Ahn等人於*J. of Biol. Chem.*，第266(7)卷，4220-4227 (1991)所述方法之小幅修改，藉由測量 γ -磷酸酯因p-38激酶而由 γ -³³P-ATP轉移至髓磷脂鹼性蛋白(MBP)而測定。

將重組p38 MAP激酶之磷酸化形式在大腸桿菌中以

SEK-1 與 MEKK 表現 (參見 Khokhlatchev 等人之 *J. of Biol. Chem.*, 第 272(17) 卷, 第 11057-11062 頁 (1997)), 然後藉親和力層析術使用鎳管柱純化。

將磷酸化 p38 MAP 激酶在激酶緩衝液 (20 mM 3-(N-嗎啉基)丙磺酸, pH 7.2, 25 mM β -甘油磷酸酯, 5 mM 乙二醇貳 (β -氨基乙基醚)-N,N,N',N'-四乙酸, 1 mM 鈣酸鈉, 1 mM 二硫蘇糖醇、40 mM 氯化鎂) 中稀釋。加入溶於 DMSO 之測試化合物或僅 DMSO (對照), 及將樣品在 30°C 培養 10 分鐘。藉由加入含 MBP 與 γ -³³P-ATP 之基材雞尾酒而刺激激酶。在 30°C 培養又 20 分鐘後, 藉由加入 0.75% 磷酸而將反應終止。然後使用磷纖維素薄膜 (麻州 Bedford 之 Millipore) 自殘餘 γ -³³P-ATP 分離磷酸化 MBP, 而且使用閃爍計數器 (康乃迪克州 Meriden 之 Packard) 定量。

在以上檢驗中測試在此敘述於實例之化合物, 而且發現具有可測度程度之 p-38 抑制活性。至於描述, 以下表 5 列出依照本發明之特定化合物之約略 p-38 抑制活性 (以 IC₅₀ 表示, 其為造成所分析 p-38 酶之 50% 抑制之濃度)。

表 5

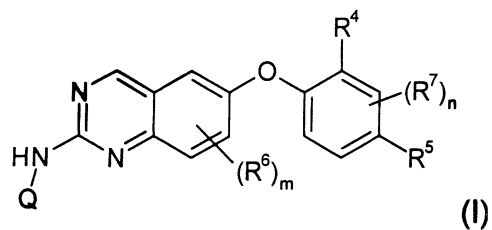
實例號碼	IC ₅₀	實例號碼	IC ₅₀
1	<.10	6	<.001
2	<.03	8	<.03
4	<2	12	>10
5	≅ 2		

為了描述及敘述之目的, 已提出以上本發明之討論。以

上不意圖將本發明限於在此揭示之形式。雖然本發明之敘述包括一或多個具體實施例及特定變化與修改，其他之變化與修改仍在本發明之範圍內，例如，其可在如熟悉此技藝者所之知識內。意圖得到以許可之程度包括替代性具體實施例之權益，其包括申請之替代、可交換及/或等致結構、功能、範圍或步驟，不論在此是否揭示此種替代、可交換及/或等致結構、功能、範圍或步驟。在此所列之所有刊物、專利、及專利申請案在此全部併入作為參考。

伍、中文發明摘要：

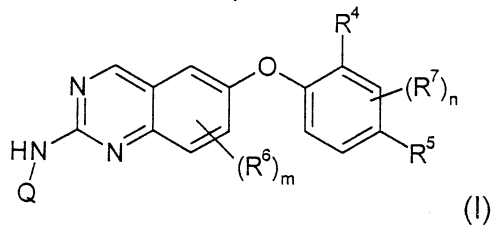
本發明關於式(I)化合物，



其中 R4、R5、R6、R7、Q、m、與 n 定義於說明書中。此化合物可作為 p38 激酶抑制劑，因此，可用於治療 p38 調節之疾病。

陸、英文發明摘要：

The present invention relates to compounds of Formula (I),

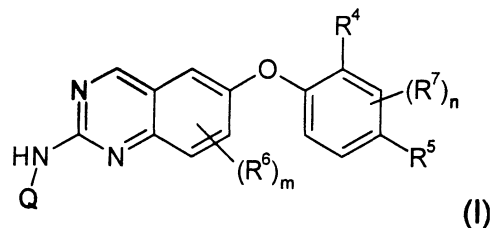


wherein R4, R5, R6, R7, Q, m and n are as defined in the specification.

The compounds are useful as p38 kinase inhibitors, and therefore, may be used for treatment of p38-mediated disorder.

拾、申請專利範圍：

1. 一種具有式(I)之化合物：



或其異構物、前藥、或醫藥可接受鹽，其中：

Q為 $-C(R^1R^2R^3)$ ；

R^1 選自氫、 C_{1-8} 烷基、羥基 C_{1-8} 烷基、與 C_{1-8} 烷氧基 C_{1-8} 烷基；

R^2 與 R^3 選自：

(i) 獨立地為：

(a) 氫，其條件為如果 R^1 為氫，則 R^2 與 R^3 僅一可選自氫；

(b) C_{1-8} 烷基；

(c) 經一、二、或三個鹵素、氰基、 $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(O)_2R^8$ 、 $-C(=O)NR^8R^9$ 、 $-S(O)_pR^{10}$ 、 $-C(O)_2NR^8R^9$ 、 $-S(O)_2NR^8R^9$ 、及/或 $-NR^8R^9$ 取代之 C_{1-8} 烷基；

(d) $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(O)_2R^8$ 、 $-C(=O)NR^8R^9$ 、 $-S(O)_pR^{10}$ 、 $-C(O)_2NR^8R^9$ 、與 $-S(O)_2NR^8R^9$ ；

(e) C_{3-7} 環烷基、經取代 C_{3-7} 環烷基、雜環基、經取代雜環基、 C_{3-7} 環烷基 C_{1-8} 烷基、經取代 C_{3-7} 環烷基 C_{1-8} 烷基、雜環 C_{1-8} 烷基、與經取代雜環 C_{1-8} 烷基；

或者

(ii) R^2 與 R^3 一起形成視情況地經取代 C_{3-7} 環烷基或雜環；

R^4 與 R^5 獨立地選自氫、鹵素、氰基、鹵 C_{1-8} 烷基、與鹵 C_{1-8} 烷氧基，其條件為 R^4 與 R^5 不均為氫；

R^6 可連接喹啉環之碳原子C5、C7及/或C8，而且在連接C5時為 C_{1-4} 烷基，及在連接C7及/或C8時獨立地選自 C_{1-8} 烷基、鹵素、氰基、硝基、羥基、 C_{1-8} 烷氧基、鹵 C_{1-8} 烷氧基、胺基、 C_{1-8} 烷胺基，及經一至兩個鹵素、氰基、硝基、羥基、 C_{1-8} 烷氧基、鹵 C_{1-8} 烷氧基、胺基、及/或 C_{1-8} 烷胺基取代之 C_{1-8} 烷基；

R^7 連接苯環之任何可用碳原子，而且在各場合獨立地選自 C_{1-8} 烷基、經取代 C_{1-8} 烷基、鹵素、氰基、硝基、羥基、 C_{1-8} 烷氧基、鹵 C_{1-8} 烷氧基、胺基、與 C_{1-8} 烷胺基；

R^8 與 R^9 為(i)獨立地選自氫、 C_{1-8} 烷基、鹵 C_{1-8} 烷基、羥基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、經取代 C_{3-7} 環烷基、雜環基、與經取代雜環基；或(ii)在 R^8 與 R^9 連接相同氮原子(如 $-C(O)_2NR^8R^9$ 、 $-S(O)_2NR^8R^9$ 與 $-NR^8R^9$)時， R^8 與 R^9 可一起形成視情況地經取代雜環；

R^{10} 為 C_{1-8} 烷基、羥基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、經取代 C_{3-7} 環烷基、雜環基、或經取代雜環基；

m為0、1、2、或3；

n為0、1或2；及

p為1或2；

其中

名詞「經取代環烷基」為環烷基具有一、二、或三個獨立地選自以下組成之群組之取代基：鹵、鹵C₁₋₈烷基、鹵C₁₋₈烷氧基、氰基、硝基、-Y-R^s、-Y-C₃₋₇環烷基、-Y-雜環基、-Y-OR^s、-Y-NR^sR^t、-Y-C(=O)R^s、-Y-C(O)₂R^s、-Y-C(=O)NR^sR^t、-Y-C(O)₂NR^sR^t、-Y-S(O)₀₋₂R^s、-Y-NRS(O)₂R^s、-Y-S(O)₂NR^sR^t、及/或-Y-NRC(=O)NR^sR^t，其中Y不存在或為C₁₋₄伸烷基，R為氫、C₁₋₄烷基、或羥基C₁₋₄烷基，及R^s與R^t獨立地選自氫、C₁₋₈烷基、C₃₋₇環烷基、與雜環基，除了在該取代基為-Y-S(O)₁₋₂R^s或-Y-NRS(O)₂R^s時，在這些情形R^s不為氫，及在各情形，各R^s及/或R^t依序視情況地經一至兩個C₁₋₄烷基、鹵、氰基、羥基、C₁₋₈烷氧基、胺基、C₁₋₈烷胺基、鹵C₁₋₈烷基、鹵C₁₋₈烷氧基、羥基C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基C₁₋₈烷基、胺基C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷胺基C₁₋₈烷基、-SO₂(C₁₋₈烷基)、CO₂H、CO₂(C₁₋₈烷基)、C(=O)H、及/或C(=O)C₁₋₈烷基取代；

名詞「芳基」表示6至10個環原子之單價、單環或雙環部份，其中至少一個環為芳族、碳環部份，然而應了解，連接點為苯環；

名詞「經取代芳基」為以上定義之芳基具有一或多個獨立地選自以下組成之群組之取代基：鹵、鹵C₁₋₈烷基、鹵C₁₋₈烷氧基、氰基、硝基、-Y-R^p、-Y-芳基、-Y-雜芳基、-Y-C₃₋₇環烷基、-Y-雜環基、-Y-OR^p、-Y-NR^pR^q、-Y-C(=O)R^p、-Y-C(O)₂R^p、-Y-C(=O)NR^pR^q、-Y-C(O)₂NR^pR^q、-Y-S

$(O)_{0-2}R^p$ 、 $-Y-NRS(O)_2R^q$ 、 $-Y-S(O)_2NR^pR^q$ 、及 / 或 $-Y-NRC(=O)NR^pR^q$ ，其中 Y 不存在或為 C_{1-4} 伸烷基，R 為氫、 C_{1-4} 烷基、或羥基 C_{1-4} 烷基，及 R^p 與 R^q 獨立地選自氫、 C_{1-8} 烷基、芳基、雜芳基、 C_{3-7} 環烷基、與雜環基，除了在該取代基為 $-YS(O)_{1-2}R^p$ 或 $-Y-NRS(O)_2R^p$ 時，在這些情形 R^p 不為氫，及在各情形，各 R^p 及 / 或 R^q 依序視情況地經一至兩個 C_{1-8} 烷基、鹵、氰基、羥基、 C_{1-8} 烷氧基、胺基、 C_{1-8} 烷胺基、鹵 C_{1-8} 烷基、鹵 C_{1-8} 烷氧基、羥基 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基 C_{1-8} 烷基、胺基 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷胺基 C_{1-8} 烷基、 $-SO_2(C_{1-8} \text{ 烷基})$ 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-8} \text{ 烷基})$ 、 $C(=O)H$ 、及 / 或 $C(=O)C_{1-8}$ 烷基取代；

名詞「雜環基」、「雜環形基」或「雜環形」表示 3 至 10 個環原子之飽和或部份不飽和非芳族單環或雙環部份，其中一或兩個環原子為選自 N、O 或 $S(O)_n$ 之雜原子 (其中 n 為 0 至 2 之整數)，其餘環原子為碳原子，此外，一或兩個碳原子可經羰基取代，及在雙環雜環基之情形，兩個環之一可為非芳族碳環，其連接點為雜環；

「經取代雜環基」或「經取代雜環」表示以上定義之雜環基具有一、二或三個選自以下組成之群組之取代基：鹵、鹵 C_{1-8} 烷基、鹵 C_{1-8} 烷氧基、氰基、硝基、 $-Y-R^s$ 、 $-Y-C_{3-7}$ 環烷基、 $-Y$ -雜環基、 $-Y-OR^s$ 、 $-Y-NR^sR^t$ 、 $-Y-C(=O)R^s$ 、 $-Y-C(O)_2R^s$ 、 $-Y-C(=O)NR^sR^t$ 、 $-Y-C(O)_2NR^sR^t$ 、 $-Y-S(O)_{0-2}R^s$ 、 $-Y-NRS(O)_2R^s$ 、 $-Y-S(O)_2NR^sR^t$ 、及 / 或 $-Y-NRC(=O)NR^sR^t$ ，其中 Y、R、 R^s 、與 R^t 如以上經取代環烷基所定義，使

得 R^s 與 R^t 在各情形依序獨立地視情況地經一至兩個以上經取代環烷基之定義所列之其他基取代；

名詞「雜芳基」表示5至10個環原子之單價、單環芳族部份，其含一、二、三、或四個環雜原子(其各獨立地選自 N、O 或 S)，其餘環原子為碳，而且其亦包括具有融合五至六個環原子之第二環之環，其中第二融合環可為芳族或非芳族且可為碳環、雜環、或雜芳環，然而應了解，在此情形連接點為含至少一個雜原子之芳族環；

名詞「經取代雜芳基」為以上定義之雜芳基具有一、二或三個選自以下組成之群組之取代基：鹵、鹵 C_{1-8} 烷基、鹵 C_{1-8} 烷氧基、氰基、硝基、 $-Y-R^p$ 、 $-Y$ -芳基、 $-Y$ -雜芳基、 $-Y-C_{3-7}$ 環烷基、 $-Y$ -雜環基、 $-Y-OR^p$ 、 $-Y-NR^pR^q$ 、 $-Y-C(=O)R^p$ 、 $-Y-C(O)_2R^p$ 、 $-Y-C(=O)NR^pR^q$ 、 $-Y-C(O)_2NR^pR^q$ 、 $-Y-S(O)_{0-2}R^p$ 、 $-Y-NRS(O)_2R^q$ 、 $-Y-S(O)_2NR^pR^q$ 、及 / 或 $-Y-NRC(=O)NR^pR^q$ ，其中 Y、R、 R^p 、與 R^q 如以上經取代芳基所定義，使得 R^p 與 R^q 在各情形依序獨立地視情況地經一至兩個以上經取代芳基之定義所列之其他取代基取代；

名詞「經取代烷基」表示以上定義之 C_{1-8} 烷基具有一、二、三、或四個獨立地選自以下組成之群組之取代基：鹵、鹵 C_{1-8} 烷氧基、三氟甲基、氰基、硝基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^b$ 、 $-C(O)_2R^a$ 、 $-C(O)_2NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 、芳基、經取代芳基、雜芳基、經取代雜芳基、 C_{3-7} 環烷基、經取代 C_{3-7} 環

烷基、雜環基、及/或經取代雜環基，其中 R^a 與 R^b 獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、芳基、雜芳基、 C_{3-7} 環烷基、與雜環基，及 R^c 選自 C_{1-6} 烷基、芳基、雜芳基、 C_{3-7} 環烷基、與雜環基，而且各 R^a 、 R^b 與 R^c 依序視情況地經一、二或三個 C_{1-8} 烷基、鹵、鹵 C_{1-8} 烷基、羥基、 C_{1-8} 烷氧基、鹵 C_{1-8} 烷氧基、氰基、胺基、 C_{1-8} 烷胺基、 $SO_2(C_{1-8}$ 烷基)、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-8}$ 烷基)、 $C(=O)H$ 、及/或 $C(=O)C_{1-8}$ 烷基，及/或經一至兩個鹵、羥基、 C_{1-8} 烷氧基、鹵 C_{1-8} 烷氧基、氰基、胺基、 C_{1-8} 烷胺基、 $-SO_2(C_{1-8}$ 烷基)、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-8}$ 烷基)、 $C(=O)H$ 、及/或 $C(=O)C_{1-8}$ 烷基取代之 C_{1-4} 烷基取代；

名詞「雜烷基」表示 C_{1-8} 烷基部份，其中一、二或三個氮原子已經獨立地選自以下組成之群組之取代基取代： $-OR^d$ 、 $-NR^dR^e$ 、與 $S(O)_nR^d$ （其中 n 為0至2之整數），應了解雜烷基部份之連接點係經碳原子，其中 R^d 與 R^e 選自氫、 C_{1-8} 烷基、經取代 C_{1-8} 烷基（但不包括芳基烷基或雜芳基烷基）、 C_{3-7} 環烷基、經取代 C_{3-7} 環烷基、雜環基、與經取代雜環基，除了在 R^d 連接 $S(O)_nR^d$ 且 n 為1或2時， R^d 不為氫，而且在 R^d 與 R^e 連接相同氮原子時，其可一起形成視情況地經取代雜環基或雜芳環。

2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中

R^1 選自氫與 C_{1-4} 烷基；

R^2 與 R^3 為 (i) 獨立地選自 C_{1-6} 烷基與經一至兩個羥基、 $-O(C_{1-4}$ 烷基)、 $-C(O)_2(C_{1-4}$ 烷基)、及/或 $-S(O)_p(C_{1-4}$ 烷基)取代之 C_{1-6} 烷基；或 (ii) R^2 與 R^3 一起形成 C_{3-7} 環烷基或

五至六員單環雜環，其中各該環視情況地經0至1個 R^{12} 及/或0至1個 R^{14} 取代；

R^4 與 R^5 均為鹵素；

R^{12} 與 R^{14} 獨立地選自 C_{1-4} 烷基、羥基、氧基(=O)、 $-O(C_{1-4}$ 烷基)、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)(C_{1-4}$ 烷基)、 $-C(O)_2H$ 、 $-C(O)_2(C_{1-4}$ 烷基)、與 $-S(O)_2(C_{1-4}$ 烷基)；

m為0；及

n為0。

3. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^1 選自 C_{1-4} 烷基。
4. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中m與n均為0。
5. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中

R^2 與 R^3 選自

(i) 獨立地為：

- 1) 經一或兩個鹵素、氰基、 $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(O)_2R^8$ 、 $-C(=O)NR^8R^9$ 、 $-S(O)_pR^{10}$ 、 $-C(O)_2NR^8R^9$ 、 $-S(O)_2NR^8R^9$ 、及/或 $-NR^8R^9$ 取代之 C_{1-8} 烷基，
- 2) $-S(O)_pR^{10}$ 、 $-C(O)_2NR^8R^9$ 、或 $-S(O)_2NR^8R^9$ ；及
- 3) C_{3-7} 環烷基、經取代 C_{3-7} 環烷基、雜環基、經取代雜環基、 C_{3-7} 環烷基 C_{1-8} 烷基、經取代 C_{3-7} 環烷基 C_{1-8} 烷基、雜環 C_{1-8} 烷基、與經取代雜環 C_{1-8} 烷基；

或者

- (ii) R^2 與 R^3 一起形成視情況地經取代 C_{3-7} 環烷基或雜環。

6. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中：

R^2 與 R^3 獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、與羥基(C_{1-6} 烷基)。

7. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中：

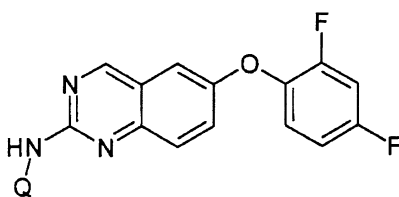
R^2 與 R^3 一起形成視情況地經取代 C_{3-7} 環烷基或視情況地經取代雜環。

8. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中

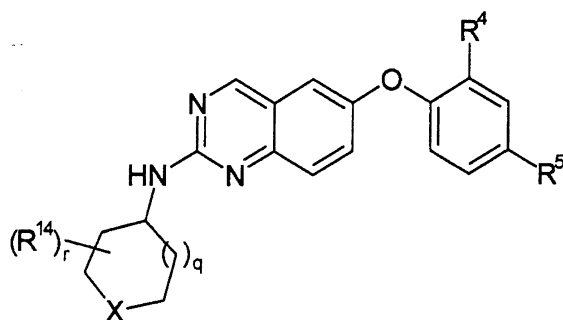
R^2 與 R^3 為(i)獨立地選自氫、 C_{1-4} 烷基、與羥基(C_{1-4} 烷基)，其條件為 R^2 與 R^3 不均為氫；或(ii) R^2 與 R^3 一起形成環己基、六氫吡啶-4-基、或四氫呋喃-4-基，其中由 R^2 與 R^3 一起形成之該環各視情況地經至多兩個 C_{1-4} 烷基、-OH、-C(O)₂(C_{1-4} 烷基)、及/或-S(O)₂(CH₃)取代。

9. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^4 與 R^5 均為鹵素。

10. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其具有下式：



11. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其具有下式：



其中：

X 為 -O-、-C(=O)-、-N(R^{12a})-、或 -CH(R^{12b})-；

R^{12a} 選自 氫、C₁₋₄ 烷基、-C(=O)R¹⁵、-C(O)₂R¹⁵、與 -S(O)₂(C₁₋₄ 烷基)；

R^{12b} 選自 氫、C₁₋₄ 烷基、-OR¹⁵、-C(=O)R¹⁵、-C(O)₂R¹⁵、與 -S(O)₂(C₁₋₄ 烷基)；

R¹⁴ 選自 C₁₋₄ 烷基、氧基 (=O)、-OR¹⁵、-C(=O)R¹⁵、-C(O)₂R¹⁵、與 -S(O)₂(C₁₋₄ 烷基)；

R¹⁵ 在各場合獨立地選自 氫與 C₁₋₄ 烷基；

q 為 0 或 1；及

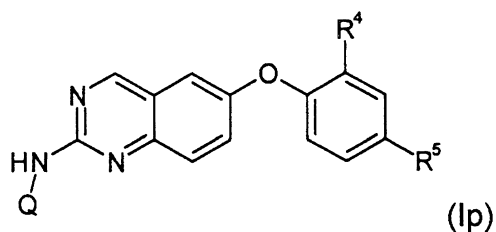
r 為 0、1 或 2。

12. 根據申請專利範圍第 11 項之化合物，其中：

R⁴ 與 R⁵ 均為 氟。

13. 根據申請專利範圍第 11 或 12 項之化合物，其中 X 為 -N(R^{12a})-，R^{12a} 為 -S(O)₂(C₁₋₄ 烷基)，及 q 為 1。

14. 一種式 (Ip) 化合物，



或其異構物、前藥、或醫藥可接受鹽，其中：

Q為 $-C(R^1R^2R^3)$ 或視情況地經取代 C_{3-7} 環烷基或雜環基；

R^1 選自氫與 C_{1-8} 烷基；

R^2 與 R^3 獨立地選自 $-Y-R^8$ 、 $-Y-OR^8$ 、 $-Y-SR^8$ 、 $-Y-S(O)_pR^{10}$ 、 $-Y-C(=O)R^8$ 、與 $-Y-C(O)_2R^8$ ，其中Y為 C_{1-6} 伸烷基；

R^4 與 R^5 均為鹵素；

R^8 選自氫、 C_{1-8} 烷基、經取代 C_{1-8} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、經取代 C_{3-7} 環烷基、雜環基、與經取代雜環基，其條件為 R^8 不為芳基烷基或雜芳基烷基；

R^{10} 為 C_{1-8} 烷基、經取代 C_{1-8} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、經取代 C_{3-7} 環烷基、雜環基、或經取代雜環基，其條件為 R^{10} 不為芳基烷基或雜芳基烷基；及

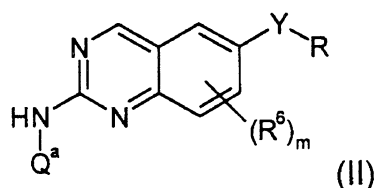
p為1或2。

15. 根據申請專利範圍第14項之化合物，其中 R^4 與 R^5 均為氟。

16. 根據申請專利範圍第14或15項之化合物，其中 R^2 與 R^3 至少之一選自 $-Y-OR^8$ 、 $-Y-S(O)_pR^{10}$ 、 $-Y-C(=O)R^8$ 、與 $-Y-C(O)_2R^8$ ，其中Y為 C_{1-4} 伸烷基。

17. 根據申請專利範圍第14或15項之化合物，其中Q為視情況地經取代單環 C_{3-7} 環烷基或雜環。

18. 一種具有下式(II)之化合物作為醫藥劑：



或其異構物、前藥、或醫藥可接受鹽，其中：

Q^a 選自 C_{1-8} 烷基、經取代 C_{1-8} 烷基、雜烷基、或視情況地經取代 C_{3-7} 環烷基或雜環，其條件為 Q 不為芳基烷基或雜芳基烷基；

Y 為 $-O-$ 、 $-S-$ 、或 $-NR'-$ ，其中 R' 為氫、 C_{1-4} 烷基、或經 OH 取代之 C_{1-4} 烷基；

R 為 C_{1-8} 烷基、經取代 C_{1-8} 烷基、或視情況地經取代芳基、雜芳基、 C_{3-7} 環烷基、或雜環基；

R^6 連接喹啉環之任何可用碳原子，而且在各場合獨立地選自 C_{1-8} 烷基、經取代 C_{1-8} 烷基、鹵素、氰基、硝基、羥基、 C_{1-8} 烷氧基、鹵 C_{1-8} 烷氧基、 C_{3-7} 環烷基、經取代 C_{3-7} 環烷基、雜環基、經取代雜環基、芳基、經取代芳基、雜芳基、與經取代雜芳基；及

m 為 0、1、2 或 3；

其中

名詞「環烷基」指三至七個環碳原子之飽和或部份不飽和、單價、單環碳環部份，而且進一步包括具有一、二或三個橋接碳原子之碳-碳橋基、及/或融合第二環之環，應了解該第二融合環可為非芳族碳環或雜環，在此情形，連接點為非芳族碳環部份，此外，環烷基之一或兩個碳原子可視情況地含羰氧基；

名詞「經取代環烷基」為環烷基具有一、二或三個獨立地選自以下組成之群組之取代基：鹵、鹵 C_{1-8} 烷基、鹵 C_{1-8}

烷氧基、氰基、硝基、 $-Y-R^s$ 、 $-Y-C_{3-7}$ 環烷基、 $-Y$ -雜環基、 $-Y-OR^s$ 、 $-Y-NR^sR^t$ 、 $-Y-C(=O)R^s$ 、 $-Y-C(O)_2R^s$ 、 $-Y-C(=O)NR^sR^t$ 、 $-Y-C(O)_2NR^sR^t$ 、 $-Y-S(O)_{0-2}R^s$ 、 $-Y-NRS(O)_2R^s$ 、 $-Y-S(O)_2NR^sR^t$ 、及/或 $-Y-NRC(=O)NR^sR^t$ ，其中Y不存在或為 C_{1-4} 伸烷基，R為氫、 C_{1-4} 烷基、或羥基 C_{1-4} 烷基，及 R^s 與 R^t 獨立地選自氫、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、與雜環基，除了在該取代基為 $-YS(O)_{1-2}R^s$ 或 $-Y-NRS(O)_2R^s$ 時，在這些情形 R^s 不為氫，及在各情形，各 R^s 及/或 R^t 依序視情況地經一至兩個 C_{1-4} 烷基、鹵、氰基、羥基、 C_{1-8} 烷氧基、胺基、 C_{1-8} 烷胺基、鹵 C_{1-8} 烷基、鹵 C_{1-8} 烷氧基、羥基 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基 C_{1-8} 烷基、胺基 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷胺基 C_{1-8} 烷基、 $-SO_2(C_{1-8} \text{ 烷基})$ 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-8} \text{ 烷基})$ 、 $C(=O)H$ 、及/或 $C(=O)C_{1-8}$ 烷基取代；

名詞「芳基」表示6至10個環原子之單價、單環或雙環部份，其中至少一個環為芳族、碳環部份，然而應了解，連接點為苯環；

名詞「經取代芳基」為以上定義之芳基具有一或多個獨立地選自以下組成之群組之取代基：鹵、鹵 C_{1-8} 烷基、鹵 C_{1-8} 烷氧基、氰基、硝基、 $-Y-R^p$ 、 $-Y$ -芳基、 $-Y$ -雜芳基、 $-Y-C_{3-7}$ 環烷基、 $-Y$ -雜環基、 $-Y-OR^p$ 、 $-Y-NR^pR^q$ 、 $-Y-C(=O)R^p$ 、 $-Y-C(O)_2R^p$ 、 $-Y-C(=O)NR^pR^q$ 、 $-Y-C(O)_2NR^pR^q$ 、 $-Y-S(O)_{0-2}R^p$ 、 $-Y-NRS(O)_2R^q$ 、 $-Y-S(O)_2NR^pR^q$ 、及/或 $-Y-NRC(=O)NR^pR^q$ ，其中Y不存在或為 C_{1-4} 伸烷基，R為氫、 C_{1-4} 烷基、或羥基 C_{1-4} 烷基，及 R^p 與 R^q 獨立地選自氫、

C_{1-8} 烷基、芳基、雜芳基、 C_{3-7} 環烷基、與雜環基，除了在該取代基為 $-YS(O)_{1-2}R^p$ 或 $-Y-NRS(O)_2R^p$ 時，在這些情形 R^p 不為氫，及在各情形，各 R^p 及/或 R^q 依序視情況地經一至兩個 C_{1-8} 烷基、鹵、氰基、羥基、 C_{1-8} 烷氧基、胺基、 C_{1-8} 烷胺基、鹵 C_{1-8} 烷基、鹵 C_{1-8} 烷氧基、羥基 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基 C_{1-8} 烷基、胺基 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷胺基 C_{1-8} 烷基、 $-SO_2(C_{1-8}烷基)$ 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-8}烷基)$ 、 $C(=O)H$ 、及/或 $C(=O)C_{1-8}烷基$ 取代；

名詞「雜環基」、「雜環形基」或「雜環形」表示3至10個環原子之飽和或部份不飽和非芳族單環或雙環部份，其中一或兩個環原子為選自N、O或 $S(O)_n$ 之雜原子(其中n為0至2之整數)，其餘環原子為碳原子，此外，一或兩個碳原子可經羰基取代，及在雙環雜環基之情形，兩個環之一可為非芳族碳環，其連接點為雜環；

「經取代雜環基」或「經取代雜環」表示以上定義之雜環基具有一、二或三個選自以下組成之群組之取代基：鹵、鹵 C_{1-8} 烷基、鹵 C_{1-8} 烷氧基、氰基、硝基、 $-Y-R^s$ 、 $-Y-C_{3-7}$ 環烷基、 $-Y$ -雜環基、 $-Y-OR^s$ 、 $-Y-NR^sR^t$ 、 $-Y-C(=O)R^s$ 、 $-Y-C(O)_2R^s$ 、 $-Y-C(=O)NR^sR^t$ 、 $-Y-C(O)_2NR^sR^t$ 、 $-Y-S(O)_{0-2}R^s$ 、 $-Y-NRS(O)_2R^s$ 、 $-Y-S(O)_2NR^sR^t$ 、及/或 $-Y-NRC(=O)NR^sR^t$ ，其中Y、R、 R^s 、與 R^t 如以上經取代環烷基所定義，使得 R^s 與 R^t 在各情形依序獨立地視情況地經一至兩個以上經取代環烷基之定義所列之其他基取代；

名詞「雜芳基」表示5至6個環原子之單價、單環芳族部

份，其含一、二、三、或四個環雜原子(其各獨立地選自N、O或S)，其餘環原子為碳，而且其亦包括具有融合五至六個環原子之第二環之環，其中第二融合環可為芳族或非芳族且可為碳環、雜環、或雜芳環，然而應了解，在此情形連接點為含至少一個雜原子之芳族環；

名詞「經取代雜芳基」為以上定義之雜芳基具有一、二或三個選自以下組成之群組之取代基：鹵、鹵C₁₋₈烷基、鹵C₁₋₈烷氧基、氰基、硝基、-Y-R^p、-Y-芳基、-Y-雜芳基、-Y-C₃₋₇環烷基、-Y-雜環基、-Y-OR^p、-Y-NR^pR^q、-Y-C(=O)R^p、-Y-C(O)₂R^p、-Y-C(=O)NR^pR^q、-Y-C(O)₂NR^pR^q、-Y-S(O)₀₋₂R^p、-Y-NRS(O)₂R^q、-Y-S(O)₂NR^pR^q、及/或-Y-NRC(=O)NR^pR^q，其中Y、R、R^p與R^q如以上經取代芳基所定義，使得R^p與R^q在各情形依序獨立地視情況地經一至兩個以上經取代芳基之定義所列之其他取代基取代；

名詞「經取代烷基」表示以上定義之C₁₋₈烷基具有一、二、三、或四個獨立地選自以下組成之群組之取代基：鹵、鹵C₁₋₈烷氧基、三氟甲基、氰基、硝基、-OR^a、-SR^a、-S(O)R^c、-S(O)₂R^c、-C(=O)R^a、-C(=O)NR^aR^b、-C(O)₂R^a、-C(O)₂NR^aR^b、-S(O)₂NR^aR^b、-NR^aR^b、芳基、經取代芳基、雜芳基、經取代雜芳基、C₃₋₇環烷基、經取代C₃₋₇環烷基、雜環基、及/或經取代雜環基，其中R^a與R^b獨立地選自氫、C₁₋₆烷基、芳基、雜芳基、C₃₋₇環烷基、與雜環基，及R^c選自C₁₋₆烷基、芳基、雜芳基、C₃₋₇環烷基、與雜環基，而且各R^a、R^b與R^c依序視情況地經一、二或三個

C_{1-8} 烷基、鹵、鹵 C_{1-8} 烷基、羥基、 C_{1-8} 烷氧基、鹵 C_{1-8} 烷氧基、氰基、胺基、 C_{1-8} 烷胺基、 $SO_2(C_{1-8} \text{烷基})$ 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-8} \text{烷基})$ 、 $C(=O)H$ 、及/或 $C(=O)C_{1-8} \text{烷基}$ ，及/或經一至兩個鹵、羥基、 C_{1-8} 烷氧基、鹵 C_{1-8} 烷氧基、氰基、胺基、 C_{1-8} 烷胺基、 $-SO_2(C_{1-8} \text{烷基})$ 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-8} \text{烷基})$ 、 $C(=O)H$ 、及/或 $C(=O)C_{1-8} \text{烷基}$ 取代之 C_{1-4} 烷基取代；

名詞「雜烷基」表示 C_{1-8} 烷基部份，其中一、二或三個氮原子已經獨立地選自以下組成之群組之取代基取代：
 $-OR^d$ 、 $-NR^dR^e$ 、與 $S(O)_nR^d$ （其中 n 為0至2之整數），應了解雜烷基部份之連接點係經碳原子，其中 R^d 與 R^e 選自氫、 C_{1-8} 烷基、經取代 C_{1-8} 烷基（但不包括芳基烷基或雜芳基烷基）、 C_{3-7} 環烷基、經取代 C_{3-7} 環烷基、雜環基、與經取代雜環基，除了在 R^d 連接 $S(O)_nR^d$ 且 n 為1或2時， R^d 不為氫，而且在 R^d 與 R^e 連接相同氮原子時，其可一起形成視情況地經取代雜環基或雜芳環。

19. 根據申請專利範圍第18項之化合物，其中：

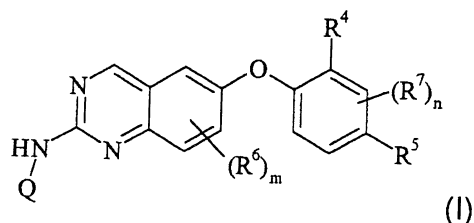
Y 為 $-O-$ ；

R 為視情況地經一至兩個選自鹵素、鹵 C_{1-8} 烷基、與鹵 C_{1-8} 烷氧基之基取代之 C_{1-6} 烷基或苯基；

Q 選自 (i) C_{1-6} 烷基，(ii) 經一至兩個選自羥基、 $-O(C_{1-4} \text{烷基})$ 、 $-S(=O)(C_{1-4} \text{烷基})$ 、 $-S(O)_2(C_{1-4} \text{烷基})$ 、及/或 $-C(O)_2(C_{1-4} \text{烷基})$ 之基取代之 C_{1-6} 烷基；或 (iii) 環己基、六氫吡啶基、或四氫吡喃基，其中各該環視情況地經 OH 、 $-C(O)_2(C_{1-4} \text{烷基})$ 或 $-S(O)_2(C_{1-4} \text{烷基})$ 之一取代；及

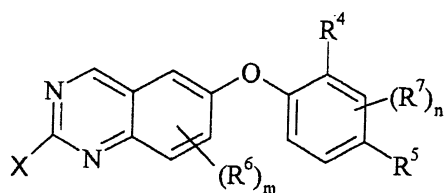
m 為 0。

20. 一種製造式(I)化合物之方法，



其中 R4、R5、R6、R7、Q、m、與 n 如申請專利範圍第 1 項所定義，其包含

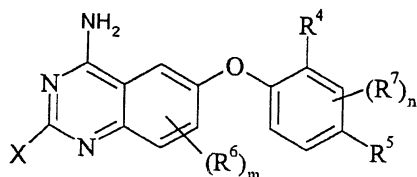
(i) 提供式(10)化合物



其中 X 為脫離基；及

(ii) 使該式(10)化合物接觸式 Q-NH₂ 化合物。

21. 根據申請專利範圍第 20 項之方法，其中該式(10)化合物係藉由使式(9)化合物接觸亞硝酸第三丁酯而提供：



22. 根據申請專利範圍第 1 至 12 項中任一項之化合物或其鹽，其係用以作為醫藥劑。

23. 一種根據申請專利範圍第1至12項中任一項之式(I)化合物或其鹽用於製造包含一或多種根據申請專利範圍第1至17項中任一項之化合物或其鹽且用於治療p-38調節之疾病之醫藥劑之用途。
24. 根據申請專利範圍第23項之用途，其中p-38調節之疾病係選自以下組成之群組：關節炎、克隆氏症、阿茲海默氏症、成人呼吸窘迫症候群、慢性梗塞肺病、氣喘、中風、敗血症、心肌梗塞、與脊椎炎。
25. 一種根據申請專利範圍第18或19項之式(II)化合物或其鹽於製造包含一或多種根據申請專利範圍第18或19項之式(II)化合物或其鹽且用於治療p-38調節之疾病之醫藥劑之用途。
26. 根據申請專利範圍第25項之用途，其中p-38調節之疾病係選自以下組成之群組：關節炎、克隆氏症、阿茲海默氏症、成人呼吸窘迫症候群、慢性梗塞肺病、氣喘、中風、敗血症、心肌梗塞、與脊椎炎。
27. 一種醫藥組合物，其包含治療有效量之根據申請專利範圍第1至12項中任一項之化合物或其鹽及賦形劑。

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

