

發明專利說明書

200306841

(填寫本書件時請先行詳閱申請書後之申請須知，作※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92109124

※IPC分類：

A61K 31/53
~~A61K 31/53~~※申請日期：92年04月18日

壹、發明名稱：

(中文)可作為激酶抑制劑之芳基吡咯並-三嗪基甲酮化合物(英文)Aryl ketone pyrrolo-triazine compounds useful as
kinase inhibitors貳、發明人(共3人)

發明人 1

姓名：(中文)亞拉瑞克·戴克曼(英文)Dyckman, Alaric住居所地址：(中文)美國新澤西州勞倫斯維道拉西亞路七號(英文)7 Dorothea Terrace, Lawrenceville, NJ
08648, U. S. A.參、申請人(共1人)

申請人 1

姓名或名稱：(中文)必治妥施貴寶公司(英文)Bristol-Myers Squibb Company住居所地址：(中文)美國新澤西州·普林斯頓·勞倫斯維勒/
普林斯頓路(或營業所) (英文)Lawrenceville-Princeton Road,
Princeton, NJ 08543-4000, U.S.A.國籍：(中文)美國 (英文)U.S.A.代表人：(中文)1. 史蒂芬·戴維斯(英文)1. Davis, Stephen B.

發明人 2

姓 名：(中文) 凱特林納·來塞里斯

(英文) Leftheris, Katerina

住居所地址：(中文) 美國新澤西州史吉耳爾曼李察蒙德路九二號

(英文) 92 Richmond Drive, Skillman, NJ 08588,
U.S.A.發明人 3

姓 名：(中文) 約翰·海尼斯

(英文) Hynes, John

住居所地址：(中文) 美國賓州華盛頓可洛辛迪士沛特大道九十五號

(英文) 95 Dispatch Drive, Washington Crossing,
PA 18977, U.S.A.

捌、聲明事項

■主張專利法第二十四條第一項優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；日期；案號 順序註記】

1.美國 ; 2002/04/23 ; 60/374,907

(1)

玖、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於用於治療與 p38 激酶相關病症之吡咯並三嗪化合物，更具體地，係關於芳基及雜芳基酮吡咯並三嗪化合物。本發明進一步關於用於治療與 p38 激酶相關病症之醫藥組成物，及抑制哺乳動物 p38 激酶活性之方法，該組成物包括至少一種本發明化合物。

【先前技術】

許多種細胞激素參與發炎反應，包含 IL - 1、IL - 6、IL - 8 和 TNF - α 。其中，例如 IL - 1 和 TNF - α 之細胞激素的過度產製與極多數疾病有關連，包含炎性腸症、類風濕性關節炎、牛皮癬、多發性硬化、內毒素休克、骨質疏鬆、阿滋海默症、和充血性心臟衰竭 [Henny et al., Drugs Fut., 24:1345-1354 (1999); Salituro et al., Curr. Med. Chem., 6:807-823 (1999)]。人類患者的證據顯示細胞激素的蛋白質拮抗劑可有效地治療慢性炎症，例如 TNF - α 的單株抗體 (Enbrel) [Rankin et al., Br. J. Rheumatol., 34:334-342 (1995)] 和可溶性 TNF- α 受體-Fc 融合蛋白質 (伊他尼特 (Etanercept)) [Moreland et al., Ann. Intern. Med., 130:478-486 (1999)]。

TNF - α 的生物合成作用發生於許多種細胞內用以反應外在刺激物，例如有絲分裂原、感染的器官、或外傷。TNF - α 產製的重要調節子是經有絲分裂原活化的蛋

(2)

白質 (M A P) 激酶，且特別是 p 3 8 激酶。這些激酶經活化用以反應各種應激刺激物，包含（但不限於）原炎性細胞激素、內毒素、紫外線、和滲透性休克。p 3 8 的活化需要由上游的 M A P 激酶 (M K K 3 和 M K K 6) 在具有 p 3 8 同功酶特徵的 T h r - G l y - T y r 區內同時於蘇胺酸和酪胺酸上進行磷酸化作用。

已知有 4 種 p 3 8 的同功酶，即 p 3 8 - α 、p 3 8 β 、p 3 8 γ 、和 p 3 8 δ 。 α 和 β 同功酶表現於炎性細胞，為 T N F - α 產製的重要調節子。抑制細胞內之 p 3 8 α 和 β 酶會降低 T N F - α 的表現。此外，於具有炎性疾病的動物模式中投服以 p 3 8 α 和 β 抑制劑已證明此抑制劑可有效地治療該疾病。因此，p 3 8 酶於經 I L - 1 和 T N F - α 調節的發炎過程中扮演著重要的角色。經報導可抑制 p 3 8 激酶和細胞激素（例如 I L - 1 和 T N F - α ）而用於治療炎性疾病之化合物揭示於 Scios, Inc 之美國專利案 6, 277, 989 和 6, 130, 235；Vertex Pharmaceuticals Inc 之美國專利案 6, 147, 080 和 5, 945, 418；Smith-Kline Beecham Corp.之美國專利案 6, 251, 914、5, 977, 103 和 5, 658, 903；G. D. Searle & Co.之美國專利案 5, 932, 576 和 6, 087, 496；Astra Zeneca 之 W O 00 / 56738 和 W O 01 / 27089；Johnson & Johnson 之 W O 01 / 34605；W O 00/12497(作為 p38 抑制劑

(3)

的喹啉衍生物)；WO 00/56738 (相同目的用之吡啶和嘧啶衍生物)；WO 00/12497 (討論 p 38 激酶抑制劑間的關係)；和 WO 00/12074 (作為 p 38 抑制劑用之哌嗪和哌啶化合物)。

本發明提供作為激酶抑制劑(特別是激酶 p 38 α 和 β)之特定吡咯並三嗪化合物(特別是芳基及雜芳基酮吡咯並三嗪苯胺化合物)。作為酪胺酸激酶抑制劑之吡咯並三嗪化合物揭示於本案申請人名下之於2000年5月18日申請之美國專利申請案09/573,829。治療與 p38 激酶相關病症之方法及用於該目的之吡咯並三嗪甲醯胺及苯甲醯胺化合物揭示於本案申請人名下且具相同發明人之美國專利申請案10/036,293，其主張2000年11月17日申請之美國臨時申請案60/249,877及2001年8月7日申請之美國臨時申請案的優先權。經報導具有 s P L A₂ - 抑制活性之經酸性基團所取代之吡咯並三嗪化合物揭示於 Shionogi & Co., Ltd 於2001年3月1日公開的 WO 01/14378 A1 (日文)。本文中所述之各個專利申請案、專利和公開案均併入本文以為參考。

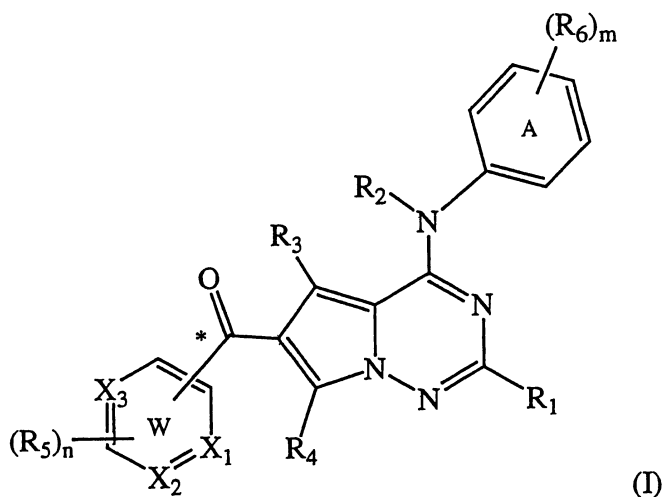
【發明內容】

發明摘述

本發明係關於驚人地有利於作為 p38 激酶抑制劑之式

(4)

(I) 化合物，



及其藥學上可接受的鹽、前驅藥及溶劑化物，其中

X_1 、 X_2 及 X_3 獨立地選自 N 或 CH，其中當 X_1 、 X_2 及 / 或 X_3 為 CH，該 X_1 、 X_2 及 / 或 X_3 的氫原子任意地被取代基 R_5 或連接環 W 至 C^* 之鍵取代；

R_1 及 R_4 獨立地選自氫、烷基、經取代的烷基、

$-OR_8$ 、 $-SR_8$ 、 $-OC(=O)R_8$ 、 $-CO_2R_8$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-S(=O)R_8$ 、 $-SO_2R_8$ 、

$-SO_2NR_8R_9$ 、 $-NR_{10}SO_2NR_8R_9$ 、 $-NR_{10}SO_2R_8$ 、 $-NR_8C(=O)R_9$ 、 $-NR_8CO_2R_9$ 、

$-NR_{10}C(=O)NR_8R_9$ 、鹵素、硝基及氰基；

R_2 為氫或 C_{1-4} 烷基；

R_3 為氫、甲基、全氟甲基、甲氧基、鹵素、氰基、 NH_2 或 $NH(CH_3)$ ；

R_5 被連接至芳基或雜環 W 上任何可用的碳原子，且在每一情況中係獨立地選自烷基、鹵素、三氟甲氧基、三氟甲基、羥基、烷氧基、烷醯基、烷醯氧基、胺基、烷胺

(5)

基、芳烷基基、二烷基基、烷基基、氫硫基、烷基基、
 脲基、硝基、氰基、羧基、羧基烷基、氨基甲酰基、烷氧
 基羰基、烷基硫羰基、芳基硫羰基、芳基磺酰基胺、烷基
 磺酰基胺、磺酸、烷基磺酰基、磺酰胺、苯基、苄基、芳
 氧基及苄氧基，及/或 R_5 基團中的 2 個可一起形成 5 或 6
 員稠合的碳環、雜環或雜芳環，其中每一 R_5 基團及/或藉
 由 2 個 R_5 基團所形成的每一稠合環可依序任意地被至多
 2 個 R_{11} 取代；

R₆ 被連接至苯環 A 上任何可用的碳原子，且在每一情況中係獨立地選自烷基、鹵素、三氟甲氧基、三氟甲基、羥基、烷氧基、烷醯基、烷醯氧基、胺基、烷胺基、芳烷胺基、二烷胺基、烷醯胺基、氫硫基、烷硫基、脲基、硝基、氰基、羧基、羧基烷基、胺基甲醯基、烷氧基羰基、烷基硫羰基、芳基硫羰基、芳基磺醯基胺、烷基磺醯基胺、磺酸、烷磺醯基、磺醯胺撐、苯基、苄基、芳氧基及苄氧基，其中每一 R₆ 基團可依序任意地被至多 2 個 R₁₂ 取代；

R₈、R₉ 及 R₁₀ 獨立地選自氫、烷基、經取代的烷基、芳基、雜芳基、環烷基及雜環基；

R₁₁ 及 R₁₂ 獨立地選自羥基、烷基、經取代的烷基、烷氧基、芳基、芳烷基及經 0 至 3 個取代基取代的芳基，該取代基為 C₁₋₄ 烷基、C₂₋₆ 烯基、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、胺基、C₁₋₄ 烷基胺基、胺基 C₁₋₄ 烷基、羥基、羥基 C₁₋₄ 烷基、烷氧基及 C₁₋₄ 烷基硫基；及

(6)

每一獨立地選自氫、烷基、烯基、經取代的烷基、經取代的烯基、芳基、環烷基、雜芳基及雜環基；及

m 及 n 為 0、1、2 或 3。

【實施方式】

發明詳述

用於描述本發明之各種術語之定義如下所示。這些定義適用於這些術語，當其被應用於整個說明書，除非另有指明否則限於特定情形，不論是各別或是較大基團的部份。

術語“烷基”意指 1 至 20 個碳原子，較佳為 1 至 7 個碳原子，之直鏈或支鏈未經取代的烴基。“低級烷基”表示 1 至 4 個未經取代的烷基。當下標符號被應用至烷基或其它基團時，下標符號表示該基團可包括的碳原子數目。例如，術語“C₁₋₄ 烷基”包括鍵及 1 至 4 個碳原子的烷基。

術語“經取代的烷基”意指烷基被 1 至 4 個取代基取代，該取代基係選自鹵素、羥基、烷氧基、酮基(=O)、烷醯基、芳氧基、烷醯氧基、NR_aR_b、烷醯胺基、芳醯胺基、芳烷醯胺基、經取代的烷醯胺基、經取代的芳胺基、經取代的芳烷醯胺基、氫硫基、烷硫基、芳硫基、芳烷硫基、烷硫羰基、芳硫羰基、芳烷硫羰基、烷磺醯基、芳磺醯基、芳烷磺醯基、-SO₂NR_aR_b、硝基、氰基、-CO₂H、-CONR_aR_b、烷氧基羰基、芳基、胍基及雜芳基或雜環基(例如吡啶基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯啉

(7)

基、吡啶基、嘧啶基及等等)，其中 R_a 及 R_b 係選自氫、烷基、芳基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環基及雜環基烷基。烷基上的取代基可依序任意地被進一步取代，其將被 1 或多個取代基取代，該取代基為 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、鹵素、鹵基烷基、鹵烷氧基、氰基、硝基、胺基、 C_{1-4} 烷基胺基、胺基 C_{1-4} 烷基、羥基、羥基 C_{1-4} 烷基、烷氧基、烷硫基、苯基、苄基、苯氧基及/或苄氧基。

術語“烯基”意指 2 至 20 個碳原子，較佳為 2 至 15 個碳原子，最佳為 2 至 8 個碳原子，之直鏈或支鏈烴基，該烴基具有至少 1 個雙鍵，且依據碳原子之數目予以決定，至多 4 個雙鍵。

術語“經取代的烯基”意指經 1 至 2 個取代基取代的烯基，該取代基選自上面針對經取代的烷基所述者。

術語“炔基”意指 2 至 20 個碳原子，較佳為 2 至 15 個碳原子，最佳為 2 至 8 個碳原子，之直鏈或支鏈烴基，該烴基具有至少 1 個三鍵，且依據碳原子之數目予以決定，至多 4 個三鍵。

術語“經取代的炔基”意指經 1 至 2 個取代基取代的炔基，該取代基選自上面針對經取代的烷基所述者。

當術語烷基與其它基團連接使用，如在雜環基烷基或環烷基烷基中，其表示所指之基團(第一個名字)透過烷基直接被鍵結，該烷基可為直鏈或支鏈(例如，環丙基 C_{1-4} 烷基意指透過具有 1 至 4 個碳原子之直鏈或支鏈烷基而被

(8)

鍵結之環丙基)。至於取代基，如在“經取代的環烷基烷基”中，基團的烷基部份，除了為支鏈或直鏈之外，可被取代，如上面對經取代的烷基所描述，及/或第一名字基團(例如，環烷基)可被取代，如在本文中對該基團的描述。

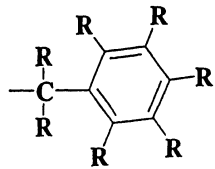
術語“鹵素”或“鹵基”意指氟、氯、溴及碘。

術語“芳基”意指在環部份具有 6 至 12 個碳原子之單環或雙環之芳香族經取代或未經取代的烴基。芳基的每一環可任意地被 1 至 3 個 R_c 基團取代，其中在每一情況中之 R_c 係選自烷基、經取代的烷基、鹵素、三氟甲氧基、三氟甲基、 $-SR$ ， $-OR$ ， $-NRR'$ ， $-NRSO_2R'$ ， $-SO_2R$ ， $-SO_2NRR'$ ， $-CO_2R'$ ， $-C(=O)R'$ ， $-C(=O)NRR'$ ， $-OC(=O)R'$ ， $-OC(=O)NRR'$ ， $-NRC(=O)R'$ ， $-NRCO_2R'$ 、苯基、 C_{3-7} 環烷基及 5 至 6 員雜環基或雜芳基，其中每一 R 及 R' 係選自氫、烷基、經取代的烷基、烯基、經取代的烯基、苯基、 C_{3-7} 環烷基及 5 至 6 員雜環基或雜芳基，除了在磺醯基之情況中， R 不為氫。每一取代基 R_c 可依序任意地進一步被 1 或多個(較佳為 0 至 2) R_d 基團取代，其中 R_d 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、鹵素、鹵基烷基、鹵基烷氧基、氰基、硝基、胺基、 C_{1-4} 烷基胺基、胺基 C_{1-4} 烷基、羥基、 C_{1-4} 烷基、烷氧基、烷硫基、苯基、苄基、苯乙基、苯氧基及苄氧基。

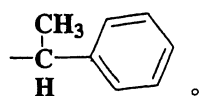
術語“芳烷基”意指透過烷基直接被鍵結的芳基，例如苄基，其中烷基可為支鏈或直鏈。關於“經取代的芳烷基”，基團的烷基部份，除了為支鏈或直鏈之外，可被取代，

(9)

如上面對經取代的烷基所描述，及/或芳基部份可被取代，如在本文中對芳基的描述。因此，術語“任意地經取代



的苺基”意指 基團，其中每一 R 基團可為氫或亦可選自如上所定義之 R_c，依序任意地被 1 或多個 R_d 取代。這些“R”基團中至少 2 個應為氫，及較佳地至少 5 個“R”基團為氫。較佳的苺基包含烷基部份被分枝定義為



術語“雜芳基”意指經取代或未經取代的芳香族基團，例如，其為 4 至 7 員單環、7-11 員雙環或 10 至 15 員三環系統，其具有至少 1 個雜原子及含有至少 1 個碳原子的環。含有雜原子的雜芳基的每一環可包括 1 或 2 個氧或硫原子及/或 1 至 4 個氮原子，但是在每一環上之雜原子的總數目為 4 或更少，及每一環具有至少 1 個碳原子。構成雙環及三環基團的稠合環可包括只有 1 個碳原子，及可為飽和、部份飽和或未飽和的。氮及硫原子可任意地被氧化，及氮原子可任意地四級化。雙環或三環之雜芳基必須包括至少 1 個完全的芳香環，但其它稠合環可為芳香族或非芳香族。雜芳基可在任何環上任何有用的氮或碳原子予以連接。雜芳基可任意地被 1 至 3 個(較佳為 0 至 2 個)R_c 基團取代，如上面對芳基所定義，雜芳基包括吡咯基、吡唑基、吡唑啉基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基(及



)、噻二唑基、異噻唑基、呋喃基、噻吩基、噁二

(10)

唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、三嗪基及等等。

示範的雙環雜芳基包括吲哚基、苯並噻唑基、苯並二噁茂基、苯並噁唑基、苯並噻吩基、喹啉基、四氫異喹啉基、異喹啉基、苯並咪唑基、苯並吡喃基、吲哚基、苯並呋喃基、色酮基、薰草基、苯並吡喃基、呔啉基、喹啉基、吲哚基、吡咯並吡啶基、呋喃並吡啶基、二氫異吲哚基、四氫喹啉基及等等。

示範的三環雜芳基包括胍甲醯基、苯並吲哚基、啡啉基、吡啶基、啡啶基、吡嗪基及等等。

術語“環烷基”意指飽和或部份未飽和之非芳香族環烴環系統，較佳地含有 1 至 3 個環及每環有 3 至 7 個碳原子，其可為經取代的或未經取代的，及/或其可與稠合 C_3-C_7 碳環、雜環稠合，或其可具有 3 至 4 個碳原子的橋。含有在任何稠合或橋環上之任何有用的碳或氮原子之環烷基可任意地具有 0 至 3 個(較佳為 0-2)選自 R_c 基團，如上所述，及/或酮基(若適當)之取代基，其可依序地被 1 至 3 個 R_d 基團取代，亦如上述。因此，當描述碳-碳橋可任意地被取代，表示橋環上的碳原子可任意地被 R_c 基團取代，該 R_c 基團較佳地選自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、鹵素、鹵基烷基、鹵基烷氧基、氰基、胺基、 C_{1-4} 烷基胺基、胺基 C_{1-4} 烷基、羥基、羥基 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基。示範的基團包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、雙環庚烷、環辛基、環癸基、環十二烷基及金剛烷基。

(11)

術語“雜環基”意指完全飽和或部份未飽和的非芳香族環基團，其可為經取代或未經取代的，例如，其為 4 至 7 員單環、7 至 11 員雙環或 10 至 15 員三環系統，其在含有至少 1 個碳原子之環上具有至少 1 個雜原子。含有雜原子之雜環基的每一環可有 1、2 或 3 個選自氮、氧及硫原子之雜原子，其中氮及硫雜原子亦可任意地被氧化，及氮雜原子亦可任意地被四級化。較佳地，2 個相鄰的雜原子不同時選自氧及氮。雜環基團可在任何氮及碳原子上予以連接。雜環基可任意地具有 0 至 3 個(較佳為 0-2)選自酮基(=O)及/或 1 或多個 R_c 基團之取代基，如上所述，其可依序地被 1 至 3 個 R_d 基團取代，亦如上述。

示範的單環雜環基包括吡咯啉基、吡咯基、吡啶基、吡嗪基、氧雜環丁烷基、吡嗪啉基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑啉基、噁唑基、噁唑啉基、異噁唑啉基、異噁唑基、噻唑基、噻二唑基、噻唑啉基、異噻唑基、異噻唑啉基、呋喃基、四氫呋喃基、噻吩基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基、2-酮基哌嗪基、2-酮基哌啶基、2-酮基吡咯啉基、2-氧氮呋、氮呋、4-哌啶酮基、吡啶基、N-酮基-吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、四氫吡喃基、嗎啉基、硫代嗎啉基、硫代嗎啉基亞磺、硫代嗎啉基磺、1,3-二噁茂烷及四氫-1,1-二酮基噻吩基、二噁烷基、異噻唑啉基、硫唑、硫𪔷、三嗪基及三唑基，及等等。

示範的雙環雜環基包括 2,3-二氫-2-酮基-1H-吡啶基、苯並噻唑基、苯並噁唑基、苯並噻吩基、吡啶基、噻啉

(12)

基、喹啉基-N-氧化物、四氫異喹啉基、異喹啉基、苯並咪唑基、苯並吡喃基、吲哚基、苯並呋喃基、色酮基、薰草基、呔喹啉基、喹喹啉基、吲唑基、吡咯並吡啶基、呋喃並吡啶基(如呋喃並[2,3-c]吡啶基、呋喃並[3,1-b]吡啶基或呋喃並[2,3-b]吡啶基)、二氫異吲哚基、二氫喹啉基(如3,4-二氫-4-酮基-喹啉基)、苯並異噻唑基、苯並異噁唑基、苯並二噁基、苯並呋呔基、苯並硫代吡喃基、苯並三唑基、苯並吡唑基、二氫苯並呋喃基、二氫苯並噻吩基、二氫苯並硫代吡喃基、二氫苯並硫代吡喃基砜、二氫苯並吡喃基、吲哚滿基、異吡嗪基、異吲哚滿基、哌啶基、呔吡基、向日葵基、嘌呤基、吡啶並吡啶基、喹啉基、四氫喹啉基、噻吩並呋喃基、噻吩並吡啶基、噻吩並噻吩基及等等。

亦包括較小的雜環，例如環氧化物及仲乙亞胺。

除非另有指明否則所提及之具體名稱的芳基(例如，苯基)、環烷基(例如，環己基)、雜環基(例如，吡咯啶基)或雜芳基(例如，吲哚基)，欲包括具有0至3，較佳為0-2，取代基的環，該取代基係選自上面針對芳基、環烷基、雜環基及/或雜芳基所述者，若適當。此外，當具體的雜芳基或雜環基被提及，其意指包括具有最多個非累積雙鍵或小於該最大值的雙見之系統。因此，例如，術語“異喹啉”意指異喹啉及四氫異喹啉。

此外，須明白的是，熟悉此項技藝者可適當地選擇芳基、環烷基、雜環基及雜芳基之取代基，以提供穩定的化

(13)

合物及充當藥學上可接受的化合物的化合物及/或用於製備藥學上可接受的化合物的中間體化合物。因此，例如，在式(I)化合物中，當取代基為環丙基環時，較佳地，環具有不超過 2 個取代基，及較佳地，該取代基不包括硝基(NO_2)，超過 1 個氰基或 3 個鹵素基團。同樣地，當 m 為 3，較佳地，在苯環 A 上之取代基 R_6 不全為硝基及等等。

術語“雜原子”應包括氧、硫及氮。

術語“鹵基烷基”意指具有 1 或多個鹵基取代基之烷基。

術語“全氟甲基”意指經 1、2 或 3 個氟原子取代的甲基，即 CH_2F 、 CHF_2 及 CF_3 。術語“全氟烷基”意指具有 1 至 5 個氟原子的烷基，例如，五氟乙基。

術語“鹵基烷氧基”意指具有 1 或多個鹵基取代基之烷氧基。例如，“鹵基烷氧基”包括 $-\text{OCF}_3$ 。

術語“碳環”意指飽和或未飽和的單環或雙環，其中所有環的所有原子皆為碳。因此，此術語包括環烷基及芳基環。碳環可被取代，在其情況中，取代基係選自上面針對環烷基及芳基所述者。

當用於本文中之術語“未飽和”意指環或基團，環或基團可為完全未飽和或是部份未飽和。

與經取代的烷基、經取代的烯基、芳基、環烷基等相連接之上面所述之各種其它基團的定義如下：烷氧基為 $-\text{OR}^e$ ，烷醯基為 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^e$ ，芳氧基為 $-\text{OAr}$ ，烷醯氧基為 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^e$ ，胺基為 $-\text{NH}_2$ ，烷胺基為 $-\text{NHR}^e$ 或 $-\text{N}(\text{R}^e)_2$ ，芳

(14)

胺基為 $-\text{NHAr}$ 或 $-\text{NR}^e\text{Ar}$ ，芳烷胺基為 $-\text{NH}-\text{R}^f-\text{Ar}$ ，烷醯胺基為 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{R}^e$ ，芳醯胺基為 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{Ar}$ ，芳烷醯胺基為 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{R}^f-\text{Ar}$ ，氫硫基為 $-\text{SH}$ ，烷硫基為 $-\text{SR}^e$ ，芳硫基為 $-\text{SAr}$ ，芳烷硫基為 $-\text{S}-\text{R}^f-\text{Ar}$ ，烷硫羰基為 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^e$ ，芳硫羰基為 $-\text{S}(=\text{O})\text{Ar}$ ，芳烷硫羰基為 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^f-\text{Ar}$ ，烷磺醯基為 $-\text{SO}_{(q)}\text{R}^e$ ，芳磺醯基為 $-\text{SO}_{(q)}\text{Ar}$ ，芳磺醯基胺為 $-\text{NH}\text{SO}_{(q)}\text{Ar}$ ，烷磺醯基胺為 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^e$ ，芳烷磺醯基為 $-\text{SO}_{(q)}\text{R}^f\text{Ar}$ ，磺醯胺基 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ，經取代的磺醯胺基為 $-\text{SO}_2\text{NHR}^e$ 或 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^e)_2$ ，硝基為 $-\text{NO}_2$ ，羧基為 $-\text{CO}_2\text{H}$ ，胺甲醯基為 $-\text{CONH}_2$ ，經取代的胺甲醯基為 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^g$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$ ，烷氧基羰基為 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^e$ ，羧基烷基為 $-\text{R}^f-\text{CO}_2\text{H}$ ，磺酸為 $-\text{SO}_3\text{H}$ ，芳磺醯基胺為 $-\text{NH}\text{SO}_{(q)}\text{Ar}$ ，胍基為 $\text{—}\overset{\text{NH}}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}\text{—}\overset{\text{NH}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}\text{—}\text{NH}_2$ ，and $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}\text{—}\text{NH}_2$ ，及脲基為 $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}\text{—}\text{NH}_2$ ，其中 R^e 為烷基或經取代的烷基，如上面所定義者， R^f 為伸烷基或經取代的伸烷基，如上面所定義者， R^g 及 R^h 係選自烷基、經取代的烷基、芳基、芳烷基、環烷基、雜環基及雜芳基； Ar 為芳基，如上面所定義者，及 q 為 2 或 3。

整篇說明書中之各個基團及取代基均是可經熟悉此項技藝者所擇之可提供穩定的基團及化合物者。

式(I)化合物可形成鹽類，該鹽類亦在本發明領域內。藥學上可接受的(即無毒性、藥理上可接受的)鹽類為較佳的，雖然其它鹽類亦是有用的，例如可用於分離或純化本發明化合物。

式(I)化合物可與鹼金屬，例如鈉、鉀及鋰，與鹼土

(15)

金屬，例如鈣及鎂，與有機鹼，例如二環己基胺、三丁基胺、吡啶及胺基酸如精胺酸、賴胺酸及等等，形成鹽類。此鹽類可經由熟悉此項技藝者所週知之方法製備。

式(I)化合物可與各種有機及無機酸形成鹽類。此鹽類包括與氫氯酸、氫溴酸、甲磺酸、硫酸、乙酸、三氟乙酸、草酸、馬來酸、苯磺酸、甲苯磺酸及各種其它者(例如，硝酸鹽、磷酸鹽、硼酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、琥珀酸鹽、苯甲酸鹽、抗壞血酸鹽、水楊酸鹽及等等)所形成的鹽類。此鹽類可經由熟悉此項技藝者所週知之方法製備。化合物的鹽形式可有利於改善化合物的溶解速率及口服生物可利用性。

此外，可形成兩性離子(“內鹽”)。

本發明化合物的所有立體異構物均涵蓋在本發明的範圍內，不論是混合物或是純淨或實質上是純淨形式。本發明化合物定義包括所有可能的立體異構物及其混合物。其包括消旋形式及單離出之具有特定光學活性的光學異構物。消旋形式可藉由物理方法，例如非對映衍生物的分步結晶、分離或結晶或藉由掌性管柱層析法，予以解析。個別的光學異構物可用習知方法，例如與光學活性酸形成鹽接著結晶，而從消旋體予以得到。

式(I)化合物亦可有前驅藥形式。會在活體內被轉換以提供生物活性試劑(即式(I)化合物)的任何化合物是在本發明範圍及精神內之前驅藥。

各種形式的前驅藥為此技藝所已知。此前驅藥衍生物

(16)

的範例，參考：

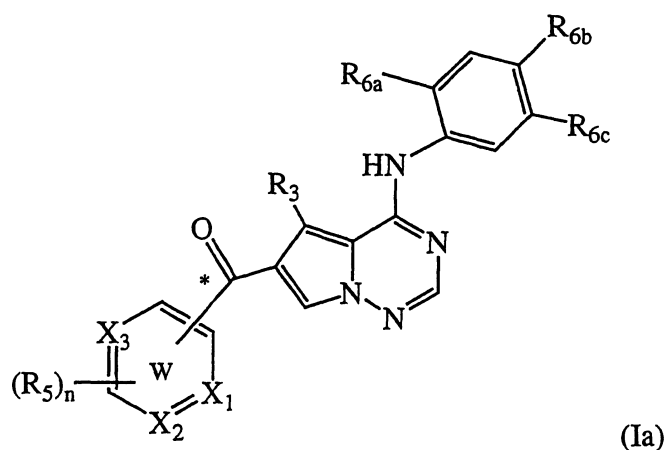
- a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) and Methods in Enzymology, Vol.42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);
- b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs," by H. Bundgaard, p. 113-191 (1991); 及
- c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992), each of which is incorporated herein by reference.

每一篇皆併入本文作為參考。

須明白的是，式(I)化合物的溶劑化物(例如，水合物)亦在本發明範圍內。溶劑化方法通常是此技藝所已知。

較佳化合物

較佳化合物為具有式(Ia)者，



或其藥學上可接受的鹽、前驅藥或溶劑化物，其中

X_1 、 X_2 及 X_3 獨立地選自 N 或 CH，其中當 X_1 、 X_2 及 /或 X_3 為 CH，該 X_1 、 X_2 及 /或 X_3 的氫原子任意地被取代

(17)

基 R_5 或連接環 W 至 C^* 之鍵取代；

R_3 為甲基、 $-CF_3$ 或 $-OCF_3$ ；

R_5 為低級烷基、經取代的 C_{1-4} 烷基、鹵素、三氟甲氧基、三氟甲基、羥基或 $-O(C_{1-4}$ 烷基)；

R_{6a} 及 R_{6b} 獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、經取代的 C_{1-4} 烷基、鹵素、三氟甲氧基、三氟甲基、 $-OR_{13}$ ， $-C(=O)$ 烷基， $-OC(-O)$ 烷基， $-NR_{13}R_{14}$ ， $-SR_{13}$ ， $-NO_2$ ， $-CN$ ， $-CO_2R_{13}$ ， $-CONH_2$ ， $-SO_3H$ ， $-S(=O)$ 烷基， $-S(=O)$ 芳基， $-NHSO_2$ -芳基- R_{13} ， $-SO_2NHR_{13}$ ， $-CONHR_{13}$ ，及 $-NHC(=O)NHR_{13}$ ；

R_{6c} 係選自氫、烷基、羥基烷基、烷氧基烷基、羧基、羧基烷基、烷氧基羧基、胺基甲醯基、脲基、烷醯基胺基、芳醯基胺基及芳烷醯基胺基，其中每一 R_{6c} 依序任意地被 1 至 2 個取代基取代，該取代基係選自烷基、羥基、烷氧基、羥基烷基及烷氧基烷基；及

R_{13} 及 R_{14} 係選自氫、 C_{1-4} 烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基及 5 至 6 員雜環基及雜芳基；及 n 為 1、2、或 3。

更佳地，在上面式 (Ia) 化合物中， R_{6a} 及 R_{6b} 獨立地選自氫、 C_{1-4} 烷基、經取代的 C_{1-4} 烷基、鹵素、三氟甲氧基、三氟甲基、羥基及 $-O(C_{1-4}$ 烷基)；及 R_{6c} 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 $-CO_2CH_3$ 、 $-NHC(=O)R_7$ 及 $-C(=O)NHR_7$ ，其中 R_7 為氫、烷基、烷氧基或羥基烷基。

在式 (I) 化合物中，較佳地， R_1 及 R_4 為氫或 CH_3 。

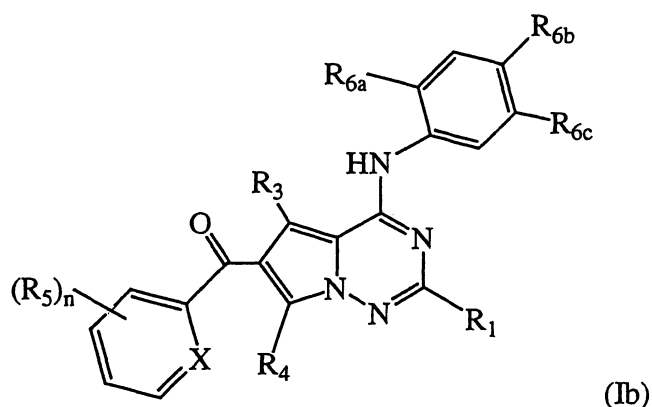
在式 (I) 化合物中，較佳地， R_2 為氫。

在式 (I) 化合物中，較佳地， R_3 為甲基、 $-CF_3$ 或 $-OCF_3$

(18)

在式(I)化合物中，較佳地， R_5 為低級烷基、經取代的 C_{1-4} 烷基、鹵素、三氟甲氧基、三氟甲基、羥基或 $-O(C_{1-4} \text{ 烷基})$ ，及 m 為 1、2 或 3。

同樣地，較佳化合物為具有式(Ib)者，



或其藥學上可接受的鹽、前驅藥或溶劑化物，其中

X 為 N 或 CH ；

R_1 及 R_4 獨立地為氫、鹵素或 CH_3 ；

R_3 為甲基、 $-CF_3$ 或 $-OCF_3$ ；

R_5 為 C_{1-4} 烷基、 C_{2-6} 烯基、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、胺基、 C_{1-4} 烷基胺基、胺基 C_{1-4} 烷基、羥基、羥基 C_{1-4} 烷基、烷氧基、烷氧基 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷基硫基；

R_{6a} 及 R_{6b} 選自氫、 C_{1-4} 烷基、經取代的 C_{1-4} 烷基、鹵素、三氟甲氧基、三氟甲基、羥基及 $-O(C_{1-4} \text{ 烷基})$ ；

R_{6c} 係選自氫、烷基、羥基烷基、烷氧基烷基、羧基、羧基烷基、烷氧基羧基、胺基甲醯基、脲基、烷醯基胺

(19)

基、芳醯基胺基及芳烷醯基胺基，其中每一 R_{6c} 依序任意地被 1 至 2 個取代基取代，該取代基係選自烷基、羥基、烷氧基、羥基烷基及烷氧基烷基；及

m 為 1、2 或 3。

用途

本發明化合物為 p38 激酶活性，特別是 p38 α 及 p38 β 同功酶，的選擇性抑制劑。因此，式(I)化合物具有治療與 p38 激酶活性有關之症狀的效用。此症狀包括經由 p38 之細胞內訊號發送作用而調整激素濃度之疾病，及特別是與細胞激素 IL-1、IL-4、IL-8 及 TNF- α 生產過剩有關的疾病。本文說所使用之術語“治療”包括應答方法或預防方法或兩者，例如設計抑制或延遲疾病或症狀之發生達到完全或部份減輕徵候或疾病狀態之方法，及/或緩和、改善、減輕或治癒疾病或症狀及/或其徵候之方法。當本文中使使用“p-38 α/β 激酶”的抑制作用，其表示不論 p38 α 及/或 p38 β 激酶被抑制。因此，抑制 p-38 α/β 激酶的 IC₅₀ 值表示化合物具有有效抑制至少一種 p38 α 激酶及 p38 β 激酶，或兩者。

就充當 p-38 α/β 激酶抑制劑之活性而言，式(I)化合物用於治療與 p-38 相關之病狀，包括但不受限為炎性疾病、自體免疫性疾病、破壞性骨失調症、增殖性疾病、血管性失調症、感染性疾病、神經變性疾病及病毒性疾病。

更詳而言之，可被本發明化合物治療的特定症狀及疾

(20)

病包括但不受限為胰腺炎(急性或慢性)、氣喘、過敏症、成人呼吸窘迫徵候群、慢性阻塞性肺病、腎小球性腎炎、風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡、硬皮症、慢性甲狀腺炎、Grave's 疾病、自體免疫胃炎、糖尿病、自體免疫溶血性貧血、自體免疫嗜中性白血球減少症、血小板減少症、異位性皮膚炎、慢性活動性肝炎、重症肌無力、多發性硬化、腸炎、潰瘍性結腸炎、Crohn's 疾病、牛皮癬、移殖物抗宿主排斥、肉毒素誘發的發炎反應、結核病、動脈粥樣硬化、肌肉退化、惡病質、牛皮癬性關節炎、Reiter's 徵候群、痛風創傷性關節炎、風疹性關節炎、急性滑膜炎、胰β細胞疾病、大塊性嗜中性白血球浸潤為特徵的疾病、風濕性脊椎炎、痛風性關節炎及其它關節症狀、腦型瘡、慢性肺發炎、矽土沉著病、肺類肉瘤病、骨耗損疾病、同種移殖排斥、感染所引起的熱病和肌痛、感染後之惡病質、meloid 生成、傷疤組織生成、潰瘍性結腸炎、pyresis、流行性感冒、骨質疏鬆、骨關節炎和多發性骨髓瘤相關性骨病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、轉移性黑瘤、Kaposi 氏肉瘤、多發性骨髓瘤、敗血病、敗血病性休克、和志賀桿菌性痢疾；阿滋海默症、巴金森氏症、大腦絕血或創傷傷害所造成的神經變性疾病；血管性疾病包含實體腫瘤、眼新血管生成、和幼兒血管瘤；病毒性疾病包含急性肝炎感染（包含A型肝炎、B型肝炎和C型肝炎）、HIV感染和CMV視網膜炎、AIDS、ARC或惡性腫瘤、和疱疹；中風、心肌絕血、中風心臟

(21)

病發作的絕血、器官發育不全、血管增殖、心和腎再灌注傷害、栓塞、心臟肥大、凝血酵素引發的血小板集聚、內毒素血症及／或毒性休克徵候群、和與前列腺素內過氧化酶合成酶－2相關的病狀。

此外，本發明之 p 3 8 抑制劑抑制可誘導性原炎性蛋白質（例如前列腺素內過氧化酶合成酶－2（PGHS－2），亦稱為環氧合酶－2（COX－2））之表現。因此，其他之與 p 3 8 相關的病狀包含水腫、痛覺缺失、熱病、和疼痛，例如神經肌肉痛、頭痛、癌症所引起的疼痛、牙痛和關節痛。本發明之化合物亦可用於治療獸類病毒感染、例如腺病毒感染，包含（但不限於）馬傳染性貧血病毒；或逆轉錄病毒感染，包含貓免疫缺乏病毒、牛免疫缺乏病毒、和犬免疫缺乏病毒。

當文中提及“p 3 8 相關的病狀”或“p 3 8 相關的疾病或失調症”時，其分別涵蓋所有上述的病狀，以及其他為 p 3 8 激酶活性所影響的病狀。

因此，本發明提供治療上述病狀的方法，其包含予需要治療的患者投服以有效量之至少一種式（I）所示之化合物或其鹽。治療 p 3 8 激酶相關的病狀之方法可包含單獨投服式（I）所示之化合物或彼此相混合併用及／或與其他可用於治療上述病狀之適合的治療劑混合併用。上述其他之適合的治療劑的例子包含腎上腺皮質類固醇、rolipram、calphostin、CSAIDs、4－經取代的咪唑並〔1，2－A〕喹噁啉（揭示於美國專利案 4，200，7

(22)

50 ; 間白素 - 10 、糖皮質激素、水楊酸鹽、一氧化氮、和其他免疫抑制劑；核移位抑制劑，例如 deoxyspergualin (DSG); 非類固醇消炎藥 (NSAIDs) 例如依普芬 (ibuprofen)、西樂克斯 (celecoxib) 和羅弗克斯 (rofecoxib); 類固醇例如潑尼松 (prednisone) 或地塞米松 (dexamethasone); 抗病毒劑例如 abacavir; 抗增殖劑例如米崔斯 (methotrexate)、列弗尼耐德 (leflunomide)、FK506 (他克羅林 (tacrolimus), Prograf); 胞毒性藥物例如硫唑嘌呤 (azathioprine) 和環磷醯胺; TNF- α 抑制劑例如替尼達普 (tenidap)、抗-TNF 抗生素或可溶性 TNF 受體、及雷帕黴素 (sirolimus 或 Rapamune) 或其衍生物。

當上述治療劑與本發明之化合物混合併用時，其用量可參照 Physicians' Desk Reference (PDR) 所指示的劑量或者由熟悉此項技術人士所決定。本發明之方法中，上述之其他的治療劑可在本發明之化合物投服之前、同時、或之後投服。

本發明亦提供可用於治療與 p38 激酶相關的病狀之藥學組成物，該病狀包含如上所述之經 TNF- α 、IL-1、及／或 IL-8 調節的病狀。本發明之組成物可含有上述之其他的治療劑，且可經由，例如，利用習用的固體或液體載體或稀釋劑以及適合於所欲之投服模式之藥學添加劑（例如賦形劑、結合劑、防腐劑、安定劑、調味劑等）根據習知之藥學調合物的製備技術而加以調製。

式 (I) 所示之化合物可藉由任何適合於待治療的病

(23)

狀之方法投服，而投服的方法決定於對位置專一性治療的需求程度或待輸送的藥物的量。雖然其他送藥模式是可預期的，但是通常，局部投服較適合於與皮膚相關的疾病，而全身性治療較適合於癌症或癌症前的病狀。例如，化合物可經口投服，例如以錠劑、膠囊、粒劑、粉末、或液體調合物（包含糖漿）的形式；局部投服，例如以溶液、懸浮液、凝膠或軟膏的形式；經舌下投服；經頰投服；非經腸投服，利用例如皮下、靜脈內、肌內或胸骨內注射或灌注技術（例如無菌注射用水性或非水性溶液或懸浮液）；經鼻投服，例如利用吸入性噴霧劑；局部投服，例如以乳霜或軟膏的形式；經直腸投服，例如以栓劑的形式；或經微脂粒投服。可以投服含有無毒性藥學上可接受之載體或稀釋劑之單位劑型調合物。化合物可以適合於立即釋出或持續釋出的形式投服。立即釋出型或持續釋出型可利用適合的藥學組成物，或特別是在持續釋出型的情況，可利用皮下植入物或滲透唧筒，而達成所欲之結果。

適合於局部投服的組成物之例子包含局部投服用載體，例如 PLASTIBASE®（經聚乙烯凝膠化的礦油）。

適合於經口投服的組成物之例子包含懸浮液，而其可含有，例如，賦予鬆密度之微晶纖維素、作為懸浮劑之藻酸或藻酸鈉、作為黏度增進劑之甲基纖維素、及增甜劑或調味劑（例如先前技藝中習知者）；及立即釋出型錠劑，而其可含有，例如，微晶纖維素、磷酸二鈣、澱粉、硬脂酸鎂及／或乳糖及／或其他賦形劑，結合劑、膨脹劑、崩

(24)

散劑、稀釋劑和潤滑劑（例如先前技藝中習知者）。本發明之化合物亦可經口投服，其方法是經由將例如模製、壓製、或凍乾的錠劑經舌下及／或頰投服。例示的組成物可含有快速溶解的稀釋劑，例如甘露糖醇、乳糖、蔗糖及／或環糊精。此組成物亦可含有高分子量賦形劑，例如纖維素（A V I C E L[®]）或聚乙二醇（P E G）；用以幫助黏膜附著性之賦形劑，例如羥丙基纖維素（H P C）、羥丙基甲基纖維素（H P M C）、羧甲基纖維素鈉（S C M C）、及／或順丁烯二酸酐共聚物（例如 G A N T R E Z[®]）；及用以控制藥物釋出的試劑，例如聚丙烯共聚物（例如 C A R B O P O L 9 3 4[®]）。為了容易製造和使用的目的，組成物中亦可加入潤滑劑、助滑劑、調味劑、色料和安定劑。

經鼻氣溶膠或吸入投服用組成物之例子包含溶液，而其可含有，例如，苧醇或其他適合的防腐劑、用以增進吸收及／或生物可吸收率之吸收促進劑、及／或其他增溶劑或分散劑（例如先前技藝中習知者）。

非經腸投服用組成物的例子包含注射溶液或懸浮液，而其可含有，例如，適合之無毒性胃腸外可接受的稀釋劑或溶劑，例如甘露糖醇、1，3－丁二醇、水、Ringer 氏溶液、等滲氯化鈉溶液、或其他適合的分散劑或濕潤劑，包含合成的單一或二－甘油酯，及脂肪酸，包含油酸。

經直腸投服用的組成物之例子包含栓劑，而其可含有，例如，適合的無刺激性賦形劑，例如椰子油、合成甘油

(25)

酯或聚乙二醇，其在平常溫度下為固體，但在直腸腔中液化及／或溶化而出藥物。

本發明之化合物的有效劑量可由熟悉此項技術人士所決定，哺乳動物的劑量可為每天約 0 . 0 5 至 1 0 0 m g / k g 體重之活性化合物，而其可以單劑形式或多重劑形式投服，例如每天 1 至 4 次。須明白的是，任何特定患者的特定劑量和投服頻率均可加以變化，且決定於多種因素，包含所用之特定化合物的活性、化合物的代謝安定性和作用時間、患者之物種、年齡、體重、一般健康狀態、性別和飲食、投服模式和時間、排泄速率、藥物的組合、和特定病狀之嚴重程度。較佳的治療對象包含動物，宜為哺乳動物例如人類、和家畜例如狗、貓、馬等。因此，當本文中提及“患者”時，其包含因 p 3 8 酶含量的調節而被影響之所有的患者，更宜是哺乳動物。

式 (I) 所示之化合物 (包含實施例中所述之化合物) 經下文所述之一或多種分析中進行試驗，且顯示具有作為 p 3 8 α/β 酶和 T N F - α 之抑制劑的驚人地有利的活性。特別是，本文所例示之式 (I) 化合物已用低於 500 nM 之 IC₅₀ 值 (要求抑制 50% 特定結合的濃度) 證明其抑制 p 3 8 α/β 酶的活性。

生物分析

p 3 8 激酶之製備

利用 P C R 選殖人類 p 3 8 α 、 β 和 γ 同功酶之

(26)

c D N A 。上述 c D N A 於 p G E X 表現載體 (Pharmacia) 中繼選殖。G S T - p 3 8 融合蛋白質於 E . C o l i 中表現並利用穀胱甘肽瓊脂糖之親和性層析法自細菌團塊中純化出。P 3 8 融合蛋白質經由與組成活性 M K K 6 共培育而被活化。組成活性 M K K 6 係根據 Raingeaud et al. [Mol. Cell. Biol., 1247-1255 (1996)] 所揭示之方法製備。

由經 L P S 刺激的 P B M C s 產製 T N F - α 的方法

自健康的志願者取得經肝素化的人類全血。利用 Ficoll-Hypaque 密度梯度離心法，在於分析介質（含 10 % 牛胎血清之 R P M I 介質）中的濃度為 5×10^6 / m l 之條件下，而自人類全血純化出末稍血液單層細胞（P B M C s）。將 50 μ l 細胞懸浮液與 50 μ l 測試化合物（於含有 0.2 % D M S O 之分析介質中為 4 倍濃度）在室溫下於 96 - 孔組織培養盤中培育 5 分鐘。接著將 100 μ l L P S (200 n g / m l 母液) 加至細胞懸浮液中，將組織培養盤在 37 ° C 下培育 6 小時。培育之後收集培養基並貯存於 -20 ° C 下。利用標準 E L I S A 套組 (Pharminger-San Diego, CA) 定量介質中之 T N F - α 的濃度。利用線性迴歸分析法計算 T N F - α 濃度和測試化合物之 I C ₅₀ 值（經 L P S 刺激的 T N F - α 生產量被抑制 50 % 時之化合物的濃度）。

(27)

p 3 8 分析

於 V 形底的 9 6 孔盤中進行分析。最後分析濃度為 6 0 μ l，分別經由於分析緩衝液中添加 2 0 μ l 之酶、受質 (M B P 和 A T P) 及測試化合物而獲致，其中分析緩衝液含有 5 0 m M T r i s p H 7 . 5、1 0 m M M g C l₂、5 0 m M N a C l 和 1 m M D T T。將經細菌表現之活化的 p 3 8 與測試化合物一起預培育 1 0 分鐘，接著以受質引發反應，反應混合物在 2 5 ° C 下培育 4 5 分鐘，接著於每個樣品中添加 5 μ l 0 . 5 M E D T A 以終止反應。利用 Skatron Micro 96 Cell Harvester (Skatron, Inc.) 將反應混合物吸取至一預潤濕的濾墊上，接著以 P B S 沖洗。而後濾墊於微波烤箱中乾燥 1 分鐘，以供 Melti Lex A 閃爍計數用的蠟 (Wallac) 處理，於 Microbeta 閃爍計數器 1450 型 (Wallac) 中計數。利用 Prism (Graph Pad Software) 以非線性最小平方迴歸法分析抑制數據。分析中之試劑的最終濃度是 A T P 為 1 μ M；[γ -³³P] A T P 為 3 n M；M B P (Sigma, # M 1 8 9 1) 為 2 μ g / 孔；p 3 8 為 1 0 n M；和 D M S O 為 0 . 3 %。

由經 L P S 刺激的小鼠產製 T N F - α 的方法

將由 5 0 μ g / k g 脂多糖 (L P S；E. coli 菌株 0 1 1 1 : B 4, Sigma) 懸浮於無菌鹽水內所形成的懸浮液經腹膜內注射於小鼠 (B a l b / c 雌性，6 - 8 週大，Harlan 實驗室；n = 8 / 治療組)。9 0 分鐘後，經

(28)

由吸入 $C O_2 : O_2$ 而使小鼠鎮靜及取得血液樣品，分離血清及利用市售的 E L I S A 分析器根據製造商的指示 (R & D Systems, Minneapolis, MN) 分析 T N F - α 濃度。在 L P S 注射之前，在不同的時間點經口投服測試化合物。化合物係利用含有不同的載體或助溶劑之懸浮液或溶液的形式投服。

縮寫

爲了便於參考，以下列示本文 (包括製備方法及實施例) 中所用之縮寫名稱：

Ph = 苯基

Bz = 苄基

t-Bu = 特丁基

Me = 甲基

Et = 乙基

Pr = 丙基

Iso-P = 異丙基

MeOH = 甲醇

EtOH = 乙醇

EtoAc = 乙酸乙酯

Boc = 特丁氧基羰基

DCM = 二氯甲烷

DCE = 1,2-二氯乙烷

DMF = 二甲基甲醯胺

(29)

DMSO = 二甲基亞砜

TFA = 三氟乙酸

THF = 四氫呋喃

HATU = O-(7-吡啶基三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基六氟磷酸酯

KOH = 氫氧化鉀

 K_2CO_3 = 碳酸鉀 $POCl_3$ = 磷酰氯

EDC 或 EDCI = 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基羰二亞胺氫氯酸鹽

DIPEA = 二異丙基乙基胺

HOBT = 1-羥基苯並三唑水合物

間-CPBA = 間-氯過苯甲酸

NaH = 氫化鈉

NaOH = 氫氧化鈉

Pd = 鈀

Pd/C = 碳上的鈀

min = 分鐘

L = 升

mL = 毫升

 μ L = 微升

g = 克

mg = 毫克

mol = 莫耳

(30)

mmol = 毫莫耳

meq = 毫當量

RT 或 rt = 室溫

ret. t. = HPLC 滯留時間(分鐘)

sat 或 sat'd = 飽和

aq. = 水性

TLC = 薄膜層析法

HPLC = 高效能液相層析法

RP HPLC = 逆相 HPLC

LC/MS = 高效能液相層析法/質譜法

MS = 質譜法

NMR = 核磁共振

mp = 熔點

HPLC 條件：YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm Ballistic 管柱，4 mL/min 流速，4 min. 線性梯度沖提液(起始溶劑 %B = 0；最終溶劑 %B = 100)，溶劑 A = 10%

MeOH/90% H_2O /0.2% H_3PO_4)，溶劑 B = 90%

MeOH/10% H_2O /0.2% H_3PO_4)。

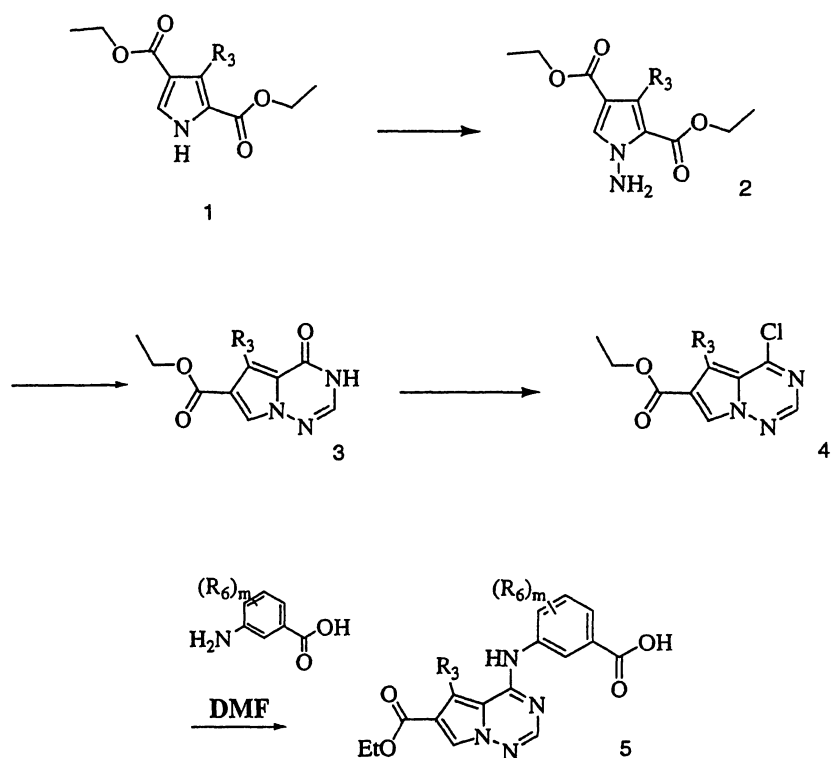
製備例方法

式 I 化合物一般可依據下面流程圖及熟悉此項技藝者之智識，及 / 或美國申請案序號 10/036,293 及 / 或 09/573,829 所述之方法，予以製備，該美國申請案皆併入本文作為參考。在流程圖中，基團 R_1 - R_6 、X、m 及 n 為

(31)

本文中對式 (I) 化合物所描述者，及 Ar 表示芳基或雜芳環 W。

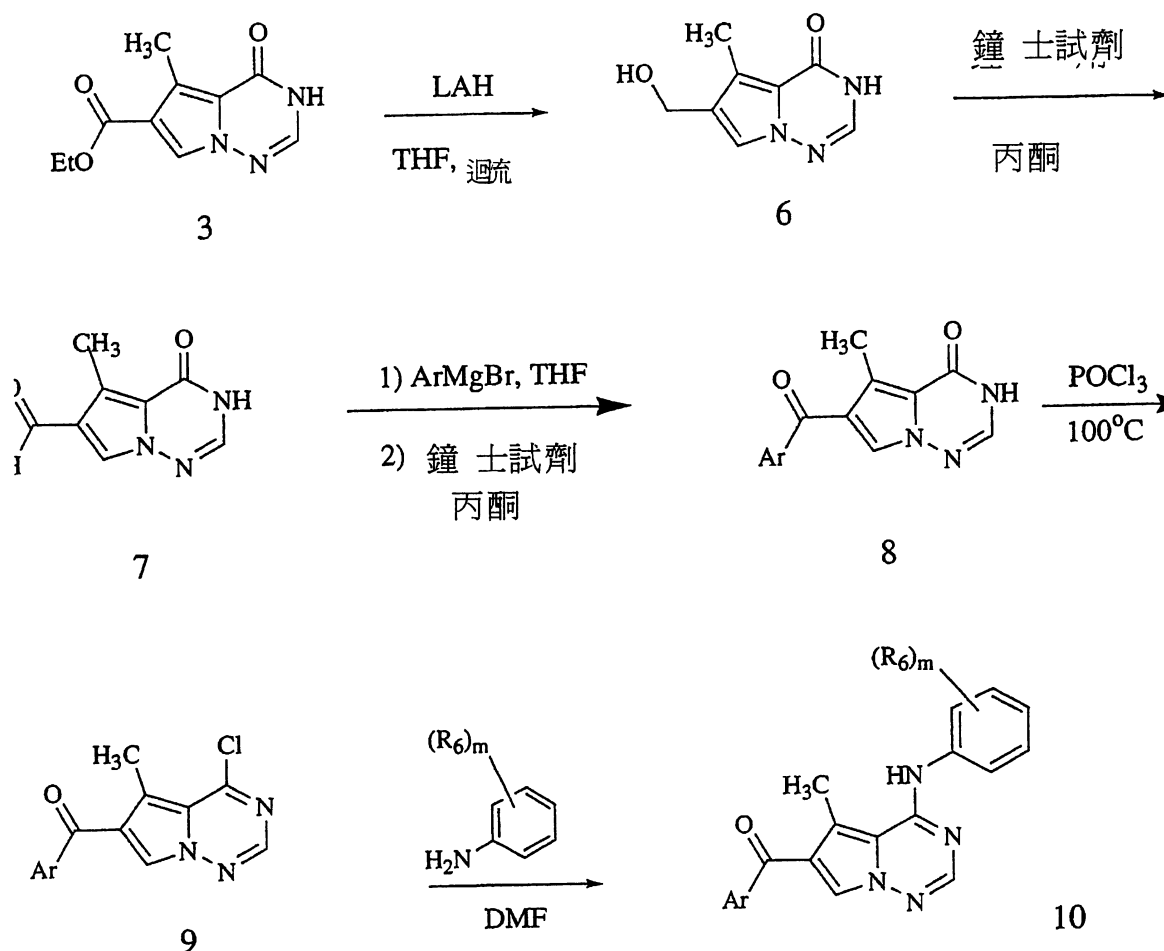
流程圖 1



3-甲基-1-吡咯-2,4-二乙基酯可在醚中與氯胺反應，產生化合物(2)。化合物(2)在甲醯胺中與乙酸反應產生化合物(3)。化合物(3)可在甲苯中與 DIPEA 及 POCl_3 反應產生化合物(4)。化合物(4)可在 DMF 中與適當的胺基苯甲酸反應提供化合物(5)。

(32)

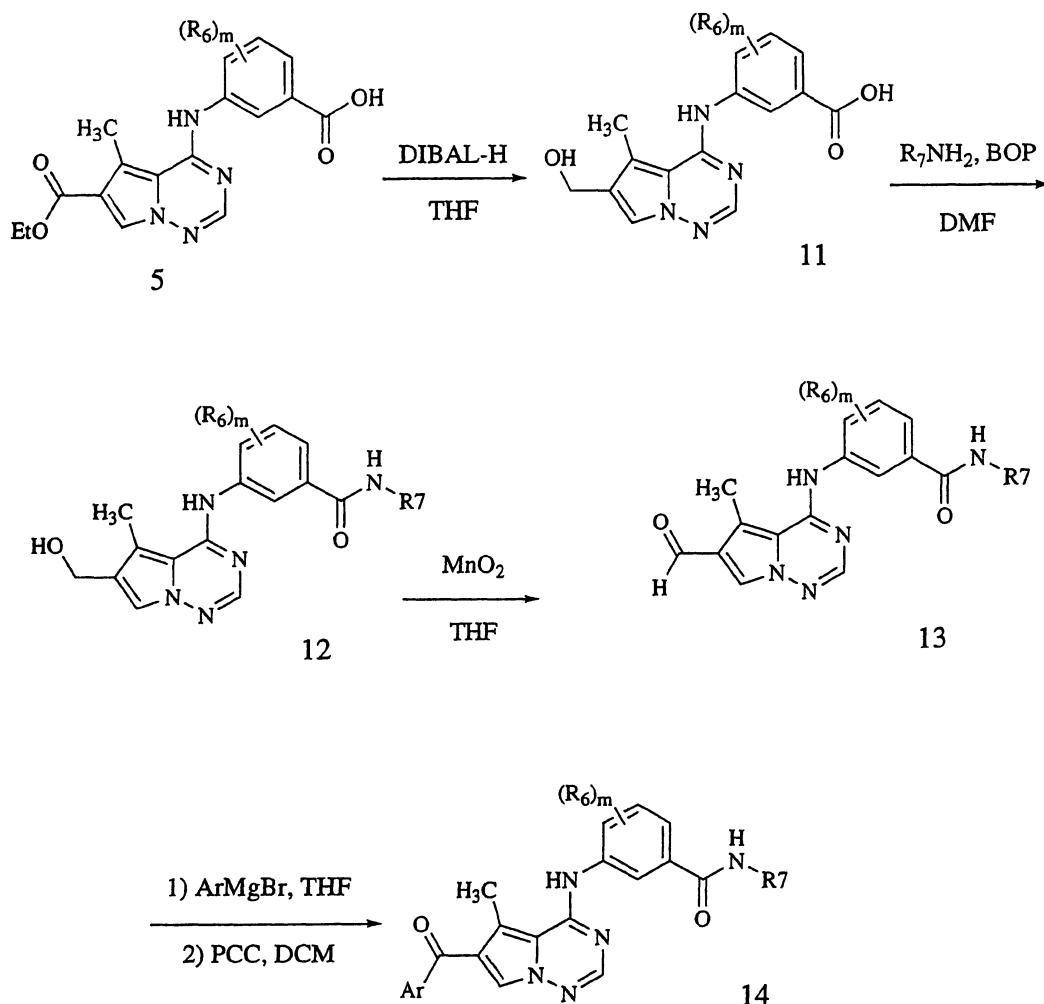
流程圖 2



吡咯並三嗪 3(參考流程圖 1)的酯基在非質子有機溶劑，例如 THF，中以適當的還原劑，例如 LAH，還原產生醇(6)。醇(6)以適當的氧化劑，例如鍾士(Jones)試劑，氧化成醛(7)。醛(7)與適當的有機金屬試劑(例如溴化苯基鎂)反應，提供中間體第二級醇產物，該產物隨後以適當氧化劑，例如鍾士試劑，氧化成酮(8)。氧化劑，例如 POCl₃，被用於使(8)轉換成氯化物(9)。氯化物(9)在適當溶劑，例如 DMF，中及在室溫或高溫，與苯胺反應，提供產物(10)，其為式(I)化合物。

(33)

流程圖 3



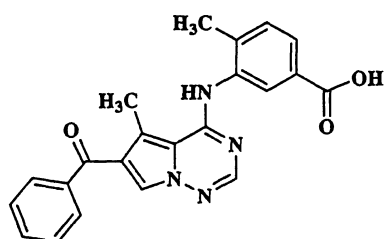
化合物(5)(參考流程圖 1)的酯基在非質子有機溶劑，例如 THF，中以適當的還原試劑，例如 DIBAL-H，還原產生醇(11)。醇(11)可在偶合劑，例如 BOP，存在下及有機溶劑，例如 DMF，中與胺 RNH_2 反應，提供產物(12)。產物(12)在有機溶劑，例如 THF，以適當的氧化劑，例如 MnO_2 ，氧化成醛(13)。醛(13)與適當的有機金屬試劑(例如溴化苯基鎂)反應，提供中間體第二級醇產物，該產物隨後以適當氧化劑，例如 PCC，氧化成酮(14)。

(34)

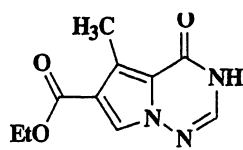
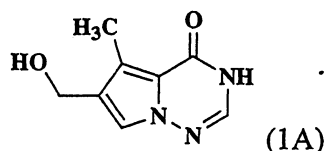
此外，式 I 其它化合物可使用熟悉此項技藝者所周知的一般步驟予以製備。特別是，下面實施例提供製備本發明化合物的額外方法。

本發明將藉由下面實施例予以進一步描述，該實施例為本發明的較佳具體例。HPLC 純化係在 C18 逆相 (RP) 管柱，使用水 MeOH 混合物及 TFA 充當緩衝溶液，予以實施。這些實施例係用於說明而非限制。其它具體例可落在本發明精神及範圍內，如申請專利範圍所定義。

實施例 1



步驟 A:

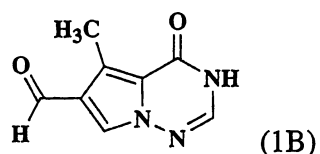


在室溫將具有式 之酯 (8 g, 36.2 mmol) 分數次加至 LAH (13.7 g, 362 mmol) 的 THF (800 mL) 溶液中。反應混合物受熱迴流 3 分鐘，之後被冷卻至室溫，藉由

(35)

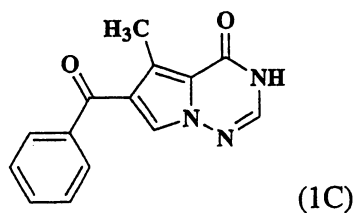
倒入冰水(1L)小心地驟冷，及快速攪拌 1 小時。混合物用 EtOAc 萃取，結合的萃取液用鹽水清洗，用 MgSO_4 乾燥，及濃縮提供化合物 1A(5.60g，86%)。

步驟 B:



在 0°C ，鍾士試劑(1.9mL)逐滴加至化合物 1A(1.0g，5.58mmol)的丙酮(80mL)懸浮液。反應在 0°C 攪拌 1 小時，之後用 2-丙醇小心地驟冷。加入飽和的碳酸氫鈉(100mL)，混合物用 EtOAc(5 x 100 mL)萃取。結合的萃取液用飽和的碳酸氫鈉(1 x 100 mL)、水(1 x 100 mL)及鹽水(1 x 100mL)清洗，之後用 MgSO_4 乾燥，過濾及濃縮，提供化合物 1B(647mg，65%)。HPLC ret. t. (min): 1.50，MW: 177.16，LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 178$ 。

步驟 C:

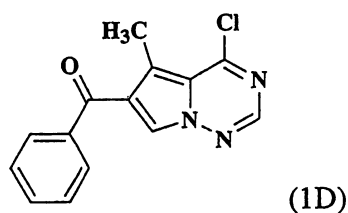


在 0°C ，溴化苯基鎂(3M，2.94mL，8.8mL)於 5 分鐘

(36)

內逐滴加至化合物 1B(600mg, 3.39mmol)的 THF(80mL)溶液。在 0°C 攪拌 30 分鐘之後，反應在 1 小時內受熱至室溫，用飽和的氯化銨水溶液驟冷。混合物用 EtOAc 萃取，萃取液被乾燥、過濾及濃縮，提供苯甲醇中間體。粗產品苯甲醇中間體被溶解於丙酮(50mL)中及被冷卻至 0°C。逐滴加入鍾士試劑(1mL)，反應在 0°C 攪拌 1 小時，用 2-丙醇小心地驟冷。加入飽和的碳酸氫鈉水溶液(50mL)，混合物用 EtOAc(4 x 50 mL)萃取。結合的萃取液用飽和的碳酸氫鈉水溶液(1 x 50 mL)、水(1 x 50 mL)及鹽水(1 x 50 mL)清洗，之後用 MgSO₄ 乾燥，過濾及濃縮，提供化合物 1C(563mg, 66% 歷經 2 步驟)。HPLC r.t. (min): 2.82, MW: 253.26, LCMS[M+H]⁺ = 254。

步驟 D:



酮 1C(152mg, 0.6mmol)加入 POCl₃(5mL)及受熱至 100°C 持續 1.75 小時。反應被冷卻至室溫，且在真空下蒸發過量的 POCl₃。殘留物被溶解於無水 DCM(10mL)，及在 0°C 時，逐滴加至快速攪拌中的飽和碳酸氫鈉水溶液(50mL)及 DCM(50mL)。混合物被攪拌 1 小時，之後水層用 DCM(3 x 50 mL)萃取。有機層用飽和的碳酸氫鈉水溶

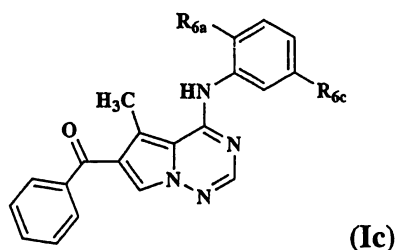
(37)

液 (1 x 50 mL)、水 (1 x 50 mL) 及鹽水 (1 x 50 mL) 清洗，之後用 MgSO_4 乾燥，過濾及濃縮，提供氯化物 1D (163 mg, 100%)。

步驟 E：

3-胺基-4-甲基-苯甲酸 (66.8 mg, 0.442 mmol) 加至氯化物 1D (60 mg, 0.221 mmol) 的 DMF (1 mL) 溶液中，且溶液受熱至 60°C 持續 3 小時。加入水 (5 mL) 沉澱產物，產物被過濾收集、用水清洗，及容許空氣乾燥，得到實施例 1 (75 mg, 88%) HPLC ret. t. (min): 3.38, MW: 386.41, LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 387$ 。

實施例 2-3



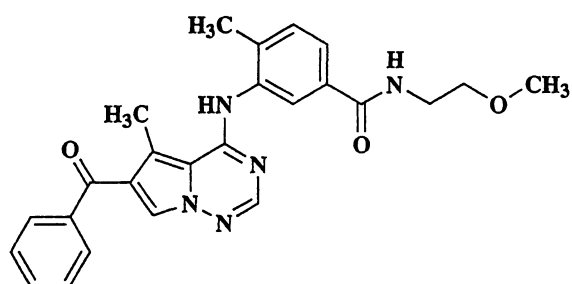
具有式 (Ic) 之化合物，其中 R_{6a} 及 R_{6c} 具有表 1 所例示之基團，依據上面針對實施例 1 所述之相同或相似方法，在最後步驟使用不同的胺取代 3-胺基-4-甲基-苯甲酸，予以製備。

(38)

表 1

實施例	R _{6a}	R _{6c}	MW	HPLC ret. t (min.)	MS (MH ⁺)
2	Me	C(=O)NH Me	399.46	3.18	400
3	H	H	328.38	3.20	329
4	Me	NHCO ₂ Et	429.48	3.70	430

實施例 5

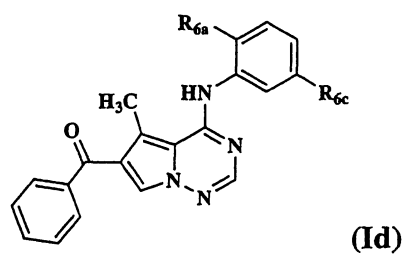


2-甲氧基乙基胺 (0.017 mL, 0.194) 在室溫加至實施例 1 (30 mg, 0.078 mmol) 及 BOP (40 mg, 0.089 mmol) 的 DMF (0.5 mL) 溶液中。反應在室溫攪拌 1 小時，加入水 (5 mL) 沉澱產物，該產物被過濾收集，用水清洗，及空氣乾燥，提供實施例 5 (31 mg, 90%)。HPLC ret. t. (min):

(39)

3.68, MW: 443.51, LCMS[M+H]⁺ = 444.

實施例 6-10



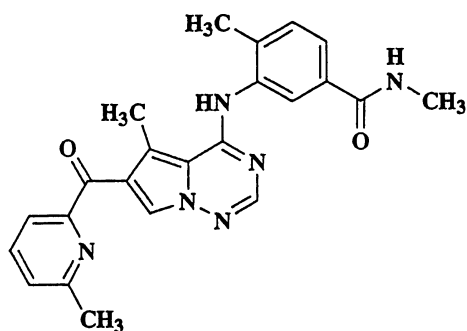
具有式 (Id) 之化合物，其中 R₇ 具有表 2 所例示之基團，依據上面針對實施例 5 所述之相同或相似方法，使用不同的胺取代 2-甲氧基乙基胺，予以製備。

表 2

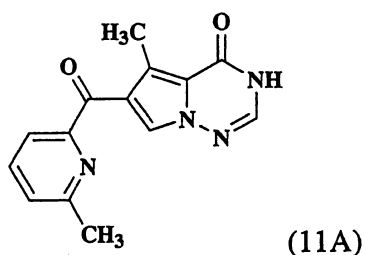
實施例	R ₇	MW	HPLC ret.t (min.)	MS(MH ⁺)
6	-CH ₂ CH ₂ OH	429.48	3.14	430
7	H	385.43	3.28	386
8	Et	413.47	3.43	414
9	Pr	427.51	2.94	428
10	Iso-Pr	427.51	3.41	428

(40)

實施例 11



步驟 A:

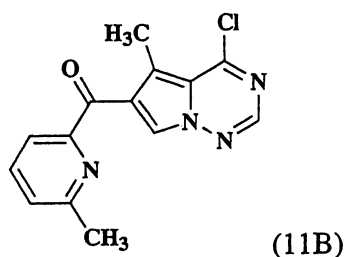


在 0°C ，溴化 6-甲基-2-吡啶基鎂 (0.25 M，14.4 mL，3.6 mL) 於 5 分鐘內逐滴加至化合物 11B (160 mg，0.90 mmol) 的 THF (10 mL) 溶液。在 0°C 攪拌 30 分鐘之後，反應受熱至室溫及攪拌 16 小時。加入額外數份的溴化 6-甲基-2-吡啶基鎂以完成起始物質的轉換，反應用飽和的氯化銨水溶液驟冷。混合物用 EtOAc 萃取，萃取液被乾燥、過濾及濃縮，提供紅棕色半固體物質。該物質被溶解於丙酮 (10 mL) 及被冷卻至 0°C 。逐滴加入鍾士試劑 (0.4 mL)，反應在 0°C 攪拌 1 小時，之後用 2-丙醇小心地驟冷。加入飽和的碳酸氫鈉水溶液 (15 mL)，混合物用 EtOAc (4 x 20 mL) 萃取。結合的萃取液用飽和的碳酸氫鈉

(41)

水溶液 (1 x 20 mL)、水 (1 x 20 mL) 及鹽水 (1 x 20 mL) 清洗，之後用 MgSO_4 乾燥，過濾及濃縮，提供化合物 11A (145 mg, 60% 歷經 2 步驟)。

步驟 B:



酮 11A (75 mg, 0.28 mmol) 加入 POCl_3 及受熱至 100°C 隔夜。反應被冷卻至室溫，及在真空下蒸發過量的 POCl_3 。殘留物被溶解於無水 DCM (10 mL)，及在 0°C 時，逐滴加至快速攪拌中的飽和碳酸氫鈉水溶液 (50 mL) 及 DCM (50 mL)。混合物被攪拌 1 小時，之後水層用 DCM (3 x 50 mL) 萃取。有機層用飽和的碳酸氫鈉水溶液 (1 x 50 mL)、水 (1 x 50 mL) 及鹽水 (1 x 50 mL) 清洗，之後用 MgSO_4 乾燥，過濾及濃縮，提供氯化物 11B (64 mg, 79%)。

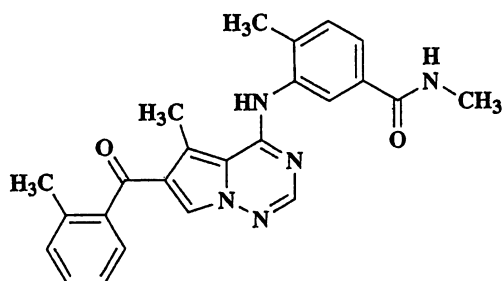
步驟 C: 實施例 11

N-甲基-3-胺基-4-甲基-苯甲醯胺氫氯酸鹽 (17 mg, 0.084 mmol) 及 DIPEA (0.013 mL, 0.077 mmol) 加至化合物 11B (11 mg, 0.038 mmol) 的 DMF (0.5 mL) 溶液，溶液受熱至

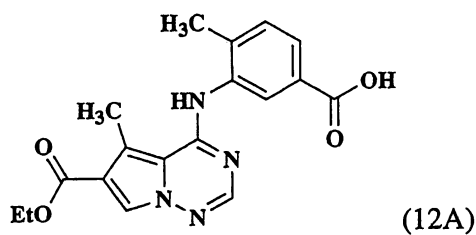
(42)

60°C 持續 2 小時。加入水 (5mL) 沉澱產物，該產物被過濾收集，用水清洗，及容許空氣乾燥，提供實施例 11 (7.2mg, 45%)。HPLC ret. t. (min): 2.80, MW: 414.47, LCMS $[M+H]^+ = 415$ 。

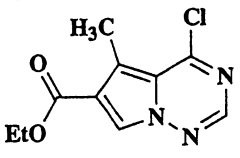
實施例 12



步驟 A:



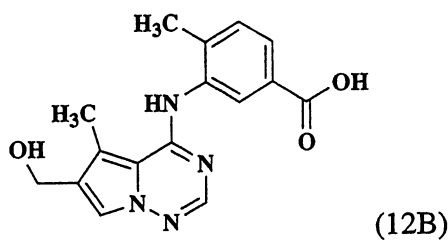
在室溫時，3-胺基-4-甲基苯甲酸 (6.3 g, 41.8 mmol) 加

至具有式  之氯化物 (10 g, 41.8 mmol) 的 DMF (60 mL) 溶液。反應混合物被攪拌 16 小時，被倒入水 (500 mL)，且被快速攪拌 1 小時。固體被過濾，用水

(43)

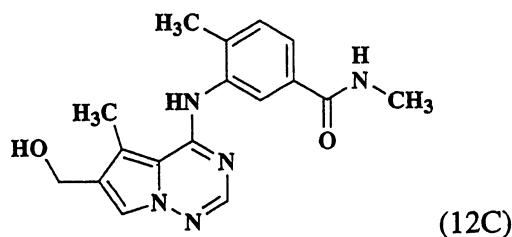
(500mL) 清洗，及空氣乾燥，得到淺粉紅固體的化合物 12A(13.6g，92%)。MS[M+H]⁺ = 355。

步驟 B：



在 -78°C，DIBAL-H(1M，8.5mL，8.5mmol)逐滴加至化合物 12A(1g，2.8mmol)的 DCM(6mL)溶液中。反應在 -78°C 攪拌 2 小時，1.5 小時內受熱至室溫，用飽和的 NH₄Cl 水溶液驟冷，之後加入 HCl(1N)調整 pH 至 4，溶液用 EtOAc 萃取。乾燥有機層級濃縮之後，得到粉紅色固體的化合物 12B(874mg，100%)。HPLC ret. t. (min)：1.74，MW：312.33 及 LCMS[M+H]⁺ = 313。

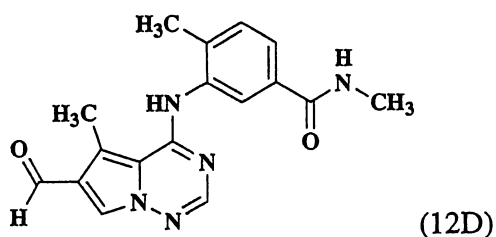
步驟 C：



(44)

BOP(1.5 g, 3.5 mmol)、甲基胺氫氯酸鹽(1.07 g, 16 mmol)及三乙基胺(2.3 mL, 16 mmol)加至化合物 12B(1 g, 3.2 mmol)的 DMF(10 mL)溶液中。反應在室溫攪拌隔夜，之後被倒入水(60 mL)沉澱產物。固體被過濾收集及容許空氣乾燥，得到化合物 12C(1.1 g, 100%)。HPLC ret. t. (min): 1.43, MW: 325.37, LCMS[M+H]⁺ = 326。

步驟 D:



在室溫，MnO₂(104.4 mg, 1.2 mmol)加至化合物 12C(25 mg, 0.08 mmol)的 THF(1.5 mL)溶液中。攪拌 40 分鐘之後，完成反應。產物被過濾收集，且沉澱物用乙腈清洗。乾燥沉澱物及濃縮之後，得到黃色油狀之醛 12D(22 mg)。HPLC ret. t. (min): 2.28, MW: 323.36, LCMS[M+H]⁺ = 324。

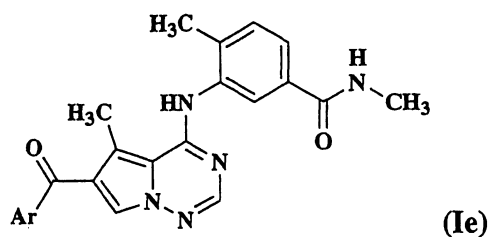
步驟 E: 實施例 12

在 0°C，溴化 2-甲基-苯基鎂(2M, 0.280 mL, 0.56 mmol)逐滴加至化合物 12D(50 mg, 0.16 mmol)的 THF(2 mL)溶液中。反應在 0°C 攪拌 30 分鐘，之後溫度被

(45)

上升至室溫。攪拌 2 小時之後，反應用飽和的 NH_4Cl 水溶液 (2 mL) 驟冷。欲得之產物用乙酸乙酯萃取及被乾燥，提供黃色固體之中間體醇 (78.7 mg，粗產品，定量) $\text{LCMS}[\text{M}+\text{H}]^+ = 416$ 。在室溫，氯鉻酸吡啶鹽 (86 mg，0.4 mmol) 加至粗產品醇 (66 mg，0.16 mmol) 的 DCE (5 mL) 溶液中。攪拌 1 小時之後，反應用水 (2 mL) 驟冷。欲得之產物用乙酸乙酯萃取及被乾燥 (87.7 mg)。用製備的 HPLC 純化之後，得到黃色固體的實施例 12 (6.2 mg，10%)。HPLC ret. t. (min) : 3.33，MW : 413.48， $\text{LCMS}[\text{M}+\text{H}]^+ = 414$ 。

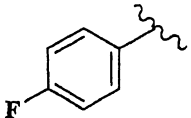
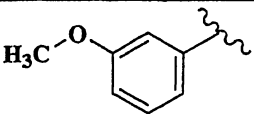
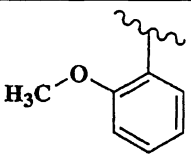
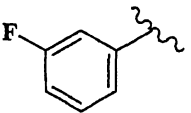
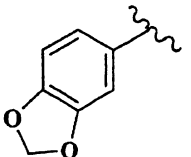
實施例 13-17



具有式 (Ie) 之化合物，其中 Ar 具有表 3 所例示之基團，依據上面針對實施例 12 所述之相同或相似方法，在最終步驟使用不同的溴化苯基鎂，予以製備。

(46)

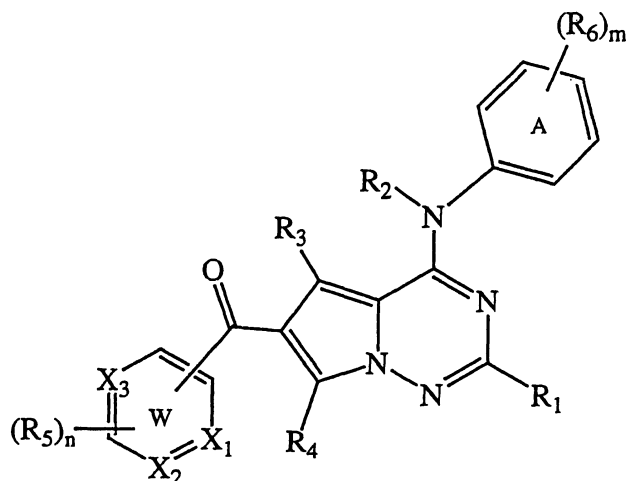
表 3

實施例	Ar	MW	HPLC ret. t. (min.)	MS (MH ⁺)
13		417.45	3.27	418
14		429.48	3.29	430
15		429.48	2.98	430
16		417.45	2.98	418
17		443.47	3.30	444

肆、中文發明摘要

發明之名稱：可作為激酶抑制劑之芳基吡咯並-三嗪
基甲酮化合物

具有式(I)之化合物，



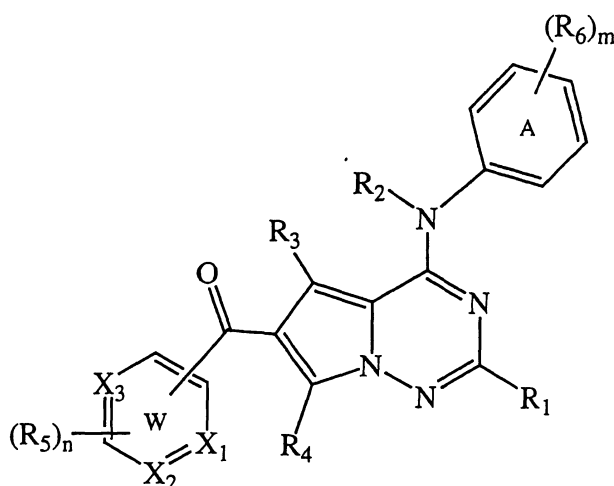
及其藥學上可接受的鹽、前驅藥及溶劑化物，驚人地有利於作為 p38 激酶抑制劑，其中 R₃ 為氫、甲基、全氟甲基、甲氧基、鹵素、氰基、NH₂ 或 NH(CH₃)，較佳為甲基；X 為 N 或 CH；及 R₁ 至 R₆ 為說明書中所定義者。

伍、英文發明摘要

ARYL KETONE PYRROLO-TRIAZINE COMPOUNDS

發明之名稱：USEFUL AS KINASE INHIBITORS

Compounds having the formula (I),

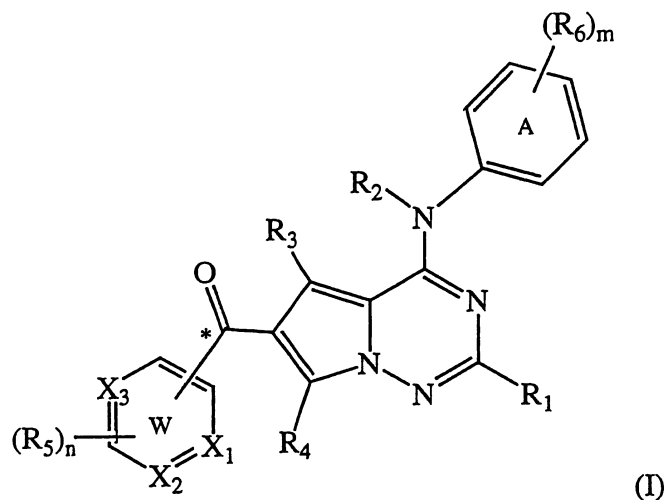


and pharmaceutically acceptable salts, prodrugs, and solvates thereof, are surprisingly advantageous as p38 kinase inhibitors, wherein R₃ is hydrogen, methyl, perfluoromethyl, methoxy, halogen, cyano, NH₂, or NH(CH₃), preferably methyl; X is N or CH; and R₁ through R₆ are as described in the specification.

(1)

拾、申請專利範圍

1. 一種式 (I) 化合物，



或其藥學上可接受的鹽、前驅藥或溶劑化物，其中

X_1 、 X_2 及 X_3 獨立地選自 N 或 CH，其中當 X_1 、 X_2 及 / 或 X_3 為 CH，該 X_1 、 X_2 及 / 或 X_3 的氫原子任意地被取代基 R_5 或連接環 W 至 C^* 之鍵取代；

R_1 及 R_4 獨立地選自氫、烷基、經取代的烷基、
 $-OR_8$ 、 $-SR_8$ 、 $-OC(=O)R_8$ 、 $-CO_2R_8$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-S(=O)R_8$ 、 $-SO_2R_8$ 、
 $-SO_2NR_8R_9$ 、 $-NR_{10}SO_2NR_8R_9$ 、 $-NR_{10}SO_2R_8$ 、 $-NR_8C(=O)R_9$ 、 $-NR_8CO_2R_9$ 、
 $-NR_{10}C(=O)NR_8R_9$ 、鹵素、硝基及氰基；

R_2 為氫或 C_{1-4} 烷基；

R_3 為氫、甲基、全氟甲基、甲氧基、鹵素、氰基、
 NH_2 或 $NH(CH_3)$ ；

R_5 被連接至芳基或雜芳基環 W 上任何可用的碳原子，且在每一情況中，係獨立地選自烷基、鹵素、三氟甲氧

(2)

基、三氟甲基、羥基、烷氧基、烷醯基、烷醯氧基、胺基、烷胺基、芳烷胺基、二烷胺基、烷醯胺基、氫硫基、烷硫基、脲基、硝基、氰基、羧基、羧基烷基、胺基甲醯基、烷氧基羰基、烷基硫羰基、芳基硫羰基、芳基磺醯基胺、烷基磺醯基胺、磺酸、烷磺醯基、磺醯胺撐、苯基、苄基、芳氧基及苄氧基，及/或 R_5 基團中的 2 個可一起形成 5 或 6 員稠合的碳環、雜環或雜芳環，其中每一 R_5 基團及/或藉由 2 個 R_5 基團所形成的每一稠合環可依序任意地被至多 2 個 R_{11} 取代；

R_6 被連接至苯環 A 上任何可用的碳原子，且在每一情況中，係獨立地選自烷基、鹵素、三氟甲氧基、三氟甲基、羥基、烷氧基、烷醯基、烷醯氧基、胺基、烷胺基、芳烷胺基、二烷胺基、烷醯胺基、氫硫基、烷硫基、脲基、硝基、氰基、羧基、羧基烷基、胺基甲醯基、烷氧基羰基、烷基硫羰基、芳基硫羰基、芳基磺醯基胺、烷基磺醯基胺、磺酸、烷磺醯基、磺醯胺撐、苯基、苄基、芳氧基及苄氧基，其中每一 R_6 基團可依序任意地被至多 2 個 R_{12} 取代；

R_8 、 R_9 及 R_{10} 獨立地選自氫、烷基、經取代的烷基、芳基、雜芳基、環烷基及雜環基；

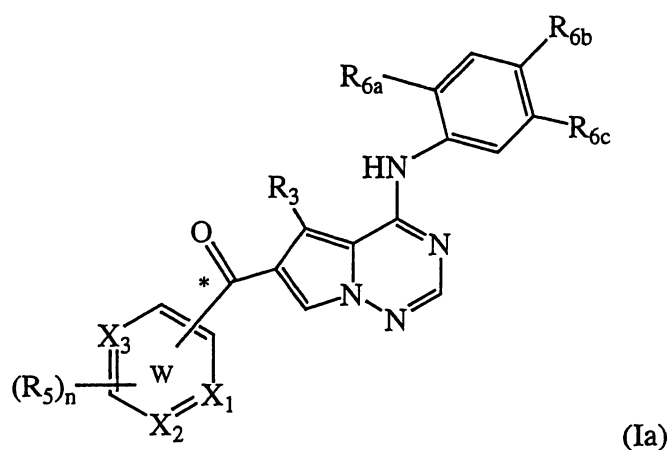
R_{11} 及 R_{12} 獨立地選自羥基、烷基、經取代的烷基、烷氧基、芳基、芳烷基及經 0 至 3 個取代基取代的芳基，該取代基為 C_{1-4} 烷基、 C_{2-6} 烯基、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、胺基、 C_{1-4} 烷基胺基、胺基 C_{1-4} 烷

(3)

基、羥基、羥基 C_{1-4} 烷基、烷氧基及 C_{1-4} 烷基硫基；及

m 及 n 為 0、1、2 或 3。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其具有式 (Ia)，



或其藥學上可接受的鹽、前驅藥或溶劑化物，其中

R_3 為甲基、 $-CF_3$ 或 $-OCF_3$ ；

R_{6a} 及 R_{6b} 獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、經取代的 C_{1-4} 烷基、鹵素、三氟甲氧基、三氟甲基、 $-OR_{13}$ ， $-C(=O)$ 烷基， $-OC(-O)$ 烷基， $-NR_{13}R_{14}$ ， $-SR_{13}$ ， $-NO_2$ ， $-CN$ ， $-CO_2R_{13}$ ， $-CONH_2$ ， $-SO_3H$ ， $-S(=O)$ 烷基， $-S(=O)$ 芳基， $-NH-SO_2-$ 芳基 $-R_{13}$ ， $-SO_2NHR_{13}$ ， $-CONHR_{13}$ ，及 $-NHC(=O)NHR_{13}$ ；

R_{6c} 係選自氫、烷基、羥基烷基、烷氧基烷基、羧基、羧基烷基、烷氧基羰基、胺基甲醯基、脲基、烷醯基胺基、芳醯基胺基及芳烷醯基胺基，其中每一 R_{6c} 依序任意地被 1 至 2 個取代基取代，該取代基係選自烷基、羥基、烷氧基、羥基烷基及烷氧基烷基；及

(4)

R_{13} 及 R_{14} 係選自氫、 C_{1-4} 烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基及 5 至 6 員雜環基及雜芳基。

3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，或其藥學上可接受的鹽、前驅藥或溶劑化物，其中

R_{6a} 及 R_{6b} 獨立地選自氫、 C_{1-4} 烷基、經取代的 C_{1-4} 烷基、鹵素、三氟甲氧基、三氟甲基、羥基及 $-O(C_{1-4}$ 烷基)；及

R_{6c} 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 $-CO_2CH_3$ 、 $-NHC(=O)R_7$ 及 $-C(=O)NHR_7$ ，

其中 R_7 為氫、烷基、烷氧基或羥基烷基。

4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，或其藥學上可接受的鹽、前驅藥或溶劑化物，其中 R_1 及 R_4 獨立地為氫或 CH_3 。

5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，或其藥學上可接受的鹽、前驅藥或溶劑化物，其中 R_2 為氫。

6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，或其藥學上可接受的鹽、前驅藥或溶劑化物，其中 R_3 為甲基、 $-CF_3$ 或 OCF_3 。

7. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，或其藥學上可接受的鹽、前驅藥或溶劑化物，其中 X_1 為 N，及 X_2 及 X_3 為 CH 致使環 W 為任意經取代的吡啶基。

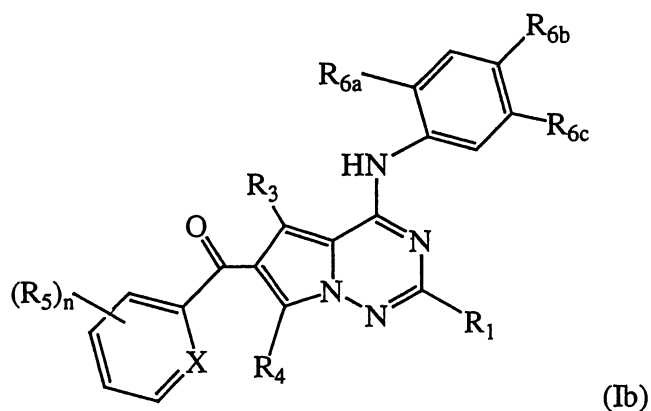
8. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，或其藥學上可接受的鹽、前驅藥或溶劑化物，其中 X_1 、 X_2 及 X_3 為 CH 致使環 W 為任意經取代的苯基。

(5)

9.如申請專利範圍第 1 項之化合物，或其藥學上可接受的鹽、前驅藥或溶劑化物，其中 R_5 為低級烷基、經取代的 C_{1-4} 烷基、鹵素、三氟甲氧基、三氟甲基、羥基或 $-O(C_{1-4} \text{ 烷基})$ ，及 n 為 1、2 或 3。

10.如申請專利範圍第 1 項之化合物，或其藥學上可接受的鹽、前驅藥或溶劑化物，其中當其被投予哺乳動物時，其有效抑制 p38 酶， IC_{50} 低於 500nM。

11.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其具有式 (Ib)，



或其藥學上可接受的鹽、前驅藥或溶劑化物，其中

X 為 N 或 CH ；

R_1 及 R_4 獨立地為氫、鹵素或 CH_3 ；

R_3 為甲基、 $-CF_3$ 或 $-OCF_3$ ；

R_5 為 C_{1-4} 烷基、 C_{2-6} 烯基、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、胺基、 C_{1-4} 烷基胺基、胺基 C_{1-4} 烷基、羥基、羥基 C_{1-4} 烷基、烷氧基、烷氧基 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷基硫基；

(6)

R_{6a} 及 R_{6b} 獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、經取代的 C_{1-4} 烷基、鹵素、三氟甲氧基、三氟甲基、 $-OR_{13}$ ， $-C(=O)$ 烷基， $-OC(-O)$ 烷基， $-NR_{13}R_{14}$ ， $-SR_{13}$ ， $-NO_2$ ， $-CN$ ， $-CO_2R_{13}$ ， $-CONH_2$ ， $-SO_3H$ ， $-S(=O)$ 烷基， $-S(=O)$ 芳基， $-NHSO_2$ - 芳基 $-R_{13}$ ， $-SO_2NHR_{13}$ ， $-CONHR_{13}$ ，及 $-NHC(=O)NHR_{13}$ ；

R_{6c} 係選自氫、烷基、羥基烷基、烷氧基烷基、羧基、羧基烷基、烷氧基羰基、胺基甲醯基、脲基、烷醯基胺基、芳醯基胺基及芳烷醯基胺基，其中每一 R_{6c} 依序任意地被 1 至 2 個取代基取代，該取代基係選自烷基、羥基、烷氧基、羥基烷基及烷氧基烷基；及

R_{13} 及 R_{14} 係選自氫、 C_{1-4} 烷基、苯基、 C_{3-7} 環烷基及 5 至 6 員雜環基及雜芳基； m 為 1、2 或 3。

12. 如申請專利範圍第 11 項之化合物，或其藥學上可接受的鹽、前驅藥或溶劑化物，其中當其被投予哺乳動物時，其有效抑制 p38 酶， IC_{50} 低於 500 nM。

13. 一種醫藥組成物，包括至少一種如申請專利範圍第 1 項之化合物及藥學上接受的載劑或稀釋劑。

14. 一種醫藥組成物，包括至少一種如申請專利範圍第 11 項之化合物及藥學上接受的載劑或稀釋劑。

15. 一種用於治療發炎疾病之醫藥組成物，包括至少一種如申請專利範圍第 1 項之化合物及藥學上接受的載劑或稀釋劑。

16. 如申請專利範圍第 15 項之醫藥組成物，其中發炎

(7)

疾病係選自氣喘、成人呼吸窘迫徵候群、慢性阻塞性疾病、慢性肺炎疾病、糖尿病、腸炎、骨質疏鬆、牛皮癬、移植物抗宿主病、動脈硬化症及包括類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、創傷性關節炎、風疹性關節炎、痛風性關節炎及骨關節炎之關節炎。

陸、(一)、本案指定代表圖為：第_____圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

柒、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

本案指定代表化學式為：第式一化學式

