

公告本

申請日期	P1. 1. 31
案 號	P 1101636
類 別	C07D 471/00

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書 I222971		
一、發明 名稱	中 文	MCP-1 功能的拮抗劑及使用其之方法
	英 文	ANTAGONISTS OF MCP-1 FUNCTION AND METHODS OF USE THEREOF
二、發明 人	姓 名	(一)愛德加多·拉伯德 (五)胡果O·維拉 (二)路易斯·羅賓森 (六)史第芬E·安努斯基維奇 (三)孟凡茵 (七)石渡 義郎
	國 籍	(四)布萊恩T·彼得森 (一)美國 (二)英國 (三)中國大陸 (四)美國 (五)阿根廷 (六)美國 (七)日本
三、申請人	住、居所	(一)美國加州 94404 佛斯特市皮特凱爾道 799 號 (二)美國加州 94070 玫瑰森林大道 1349 號 (三)美國加州 94134 舊金山史溫尼街 783 號 (四)美國加州 94131 舊金山黎明景觀路 80 號 (五)美國加州 92037 拉荷拉索勒戴德山路 5549 號 (六)美國加州 94066 三布諾帕洛馬廣場 335 號 (七)日本 480-1131 愛知縣愛知郡長久手町守荒田長久手 1-2
	代 表 人 姓 名	(一)特立克公司 (二)三和化學研究所股份有限公司 (一)美國 (二)日本 (一)美國加州 94080 南舊金山通路大道 750 號 (二)日本名古屋市東區東外堀町 35 號 (一)米歇爾M·維克 (二)寺尾 敏

裝

訂

線

申請日期	
案號	
類別	

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	
	英 文	
二、發明 創作人	姓 名	(八)橫地 祥司 (土)稻垣 英晃 (九)松本 幸治 (土)城壽 孝仁 (十)垣上 卓司 (土)松島 綱治
	國 籍	日 本
	住、居所	(八)日本 511-0231 三重縣員弁郡東員町佐野西 1-31-6 (九)日本 500-8259 岐阜縣岐阜市水主町 2-61-2 (十)日本 511-0428 三重縣員弁郡北勢町阿下喜 2735-1 (土)日本 446-0008 愛知縣安城市今本町 1-4-19 (土)日本 465-0064 名古屋市名東區御針 3-22 (土)日本 271-0092 千葉縣松戶市松戶 159-1
	姓 名 (名稱)	
三、申請人	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

美 國 (地 區) 申請專利，申請日期：2001.1.31. 案號：60/265,841 , ☒有 ☐無主張優先權

有關微生物已寄存於： , 寄存日期： , 寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (/)

發明領域

本發明係關於化學化合物，包括該等化合物之醫藥組成物，該等化合物及組成物之用途，使用該等化合物及組成物之治療方法，及製備該等化合物之方法。精確地說，本發明係關於新穎化合物，其係 MCP-1 功能之拮抗劑且係有用於預防或治療慢性或急性炎症或自體免疫疾病，尤其是那些與異常淋巴細胞或單核白血球蓄積如關節炎，氣喘，動脈粥樣硬化症，糖尿病性腎病，炎症性腸病，Crohn 氏病，多發性硬化，腎炎，胰腺炎，肺纖維變性，牛皮癬，再狹窄，及移植物排斥有關者。更精確地說，本發明係關於包括這些化合物之醫藥組成物及這些化合物與組成物於預防或治療此類疾病之用途。

發明背景

化學激素：結構及功能

白血球自血管進入罹患疾病的組織中之移動係為一種啟動對於特定刺激物或對於免疫系統侵害之正常免疫反應上重要的過程。然而，此過程也涉及威脅生命之發炎及自體免疫疾病之開始及發展；因此，阻斷於這些疾病狀態中之白血球募集(recruitment)可為一種有效之治療策略。

白血球離開血液且聚積於發炎部位所憑藉之機制包括三個有區別的步驟：(1)滾動，(2)吸引及穩固的黏著，及(3)橫跨內皮的移動(transendothelial migration)[Springer, *Nature* 346: 425-433 (1990); Lawrence and Springer, *Cell* 65: 859-873 (1991); Butcher, *Cell* 67: 1033-1036 (1991)]

五、發明說明(✓)

。第二個步驟係在分子層面上藉由化學吸引性受體於白血球表面上所中介，該等受體係結合由前發炎細胞在受損或感染的部位上所分泌之化學吸引性細胞激素。受體結合會活化白血球、增加其等對於內皮之黏著性、且促進其等橫跨移動至受侵襲的組織中，其中該等白血球會分泌發炎性及化學吸引性的細胞激素以及作用於內皮下基質之分解性的蛋白酶，其促進其他白血球移動至受傷部位。

化學吸引性的細胞激素，整體已知為“化學激素(chemokines)”，係為一個共同有刺激引導性細胞移動(“趨化性”)的能力之具有低分子量(8 至 10 kD)蛋白質之大家族 [Schall, *Cytokine* 3 : 165-183 (1991); Murphy, *Rev Immun* 12 : 593-633 (1994)]。

化學激素的特性在於四個保留性半胱氨酸烷基之存在，且被分類為兩個主要的亞科，其基於兩個胺基-端半胱氨酸是否被一個胺基酸所分開(CXC 亞科，亦習知為 α -化學激素)或是否直接彼此相鄰(CC 亞科，亦稱為 β -化學激素)[Baggiolini 等人，*Adv Immunol* 55 : 97-179 (1994)；Baggiolini 等人，*Annu Rev Immunol* 15 : 675-705 (1997)；Deng 等人，*Nature* 381 : 661-666 (1996)；Luster, *New Engl J Med* 338 : 436-445 (1998)；Saunders and Tarby, *Drug Discovery Today* 4 : 80-92 (1999)]。

CXC 亞科之化學激素(以 IL-8 為代表)係由一廣泛範圍的細胞所製造且主要地以急性發炎的中介物(mediators)作用於嗜中性白血球上。CC 化學激素，其包括 MCP-1，

五、發明說明 (7)

RANTES, MIP-1 α , 及 MIP-1 β , 也由許多不同的細胞所製造, 但這些分子主要係作用在慢性發炎上之單核白血球及淋巴細胞。

如同許多細胞激素及生長因子, 化學激素係利用高親和性及低親和性相互作用兩者以引發完全的生物活性。已經標記的配位體所進行之研究已鑑定出於嗜中性白血球, 單核白血球, T 細胞及嗜曙紅細胞的表面上具有 500 pM 至 10 nM 範圍間的親和性之化學激素結合部位(“受體”)[Kelvin 等人, *J Leukoc Biol* 54 : 604-612 (1993); Murphy, *Annu Rev Immunol* 12 : 593-633 (1994); Raport 等人, *J Leukoc Biol* 59 : 18-23 (1996); Premack and Schall, *Nature Med* 2 : 1174-1178 (1996)]。這些受體之選殖已顯示出細胞表面高親和性化學激素受體係屬於七種跨膜("蛇根亭(serpentine)")G-蛋白質偶聯的受體(GPCR)總科。

化學激素受體係表現於不同的細胞類型中, 包括非白血球細胞。一些受體係受限於特定細胞(例如, CXCR1 受體主要地受限於嗜中性白血球), 而其他係更廣泛地被表現(例如, CCR2 受體係表現於單核白血球, T 細胞, 天然殺手細胞, 樹突細胞, 及嗜鹼細胞)。

假使到目前為止化學激素已被報導為受體的至少兩倍數目, 則於受體上具有高程度的重複性, 且不令人驚訝地, 大多數的化學激素受體關於其等結合的參與部分係相當雜亂的。例如, MIP-1 α 及 RANTES 係與 CCR1 及 CCR4 受體結合, 而 MCP-1 係與 CCR2 及 CCR4 受體結合。雖然大

五、發明說明(4)

部份化學激素受體會與超過一個化學激素結合，但是 CC 受體僅與 CC 化學激素結合，且 CXC 受體僅與 CXC 化學激素結合。此配位體-受體之限制可與 CC 及 CXC 化學激素間的結構差異性相關，其等具有類似的一級，二級，及三級結構，但具有不同的四級結構[Lodi 等人，*Science* 263 : 1762-1767 (1994)]。

化學激素對其等蛇根亭受體之結合係轉換成爲多種生物化學及生理變化，包括 cAMP 合成之抑制，細胞溶質(cytosolic)鈣流入之刺激，黏著蛋白質之向上調節或活化，受體失去敏感性及內在化(internalization)，以及造成趨化性之細胞骨架重整(rearrangements)[Vaddi 等人，*J Immunol* 153 : 4721-4732 (1994)；Szabo 等人，*Eur J Immunol* 27 : 1061-1068 (1997)；Campbell 等人，*Science* 279 : 381-384 (1998)；Aragay 等人，*Proc Natl Acad Sci USA* 95 : 2985-2990 (1998)；Franci 等人，*J Immunol* 157 : 5606-5612 (1996)；Aramori 等人，*EMBO J* 16 : 4606-4616 (1997)；Haribabu 等人，*J Biol Chem* 272 : 28726-28731 (1997)；Newton 等人，*Methods Enzymol* 287 : 174-186 (1997)]。就巨噬細胞及嗜中性白血球而言，化學激素的結合也引起細胞活化，導致溶酶體(lysosomal)酵素釋放及由呼吸性突發(respiratory burst)而產生有毒物質[Newton 等人，*Methods Enzymol* 287 : 174-186 (1997)；Zachariae 等人，*J Exp Med* 171 : 2177-2182 (1990)；Vaddi 等人，*J Leukocyte Biol* 55 : 756-762 (1994)]。誘發訊息傳導的原因隻化學激素-受體

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (5)

的相互作用之分子細節，以及將上述生理變化與結合連接之特定的途徑仍需闡明。儘管這些事件的複雜性，茲已顯示出在 MCP-1/CCR2 相互作用之情況時，MCP-1 的特定分子特性可誘發連接至個別的受體後途徑 (post-receptor pathways) 之 CCR2 中不同的形態 [Jarnagin 等人，*Biochemistry* 38：16167-16177 (1999)]。因此，應可能鑑定出抑制趨化性的配位體而不影響其他傳遞訊息之事件。

除了其等高親和性的七種跨膜 GPCRs 以外，兩種亞科的化學激素會與許多不同的細胞外基質蛋白質結合，如聚葡萄糖胺 (GAGs) 肝素，硫酸軟骨素 (chondroitin sulfate)，硫酸肝素，及硫酸軟骨素 B (dermatan sulfate)，其具有中等毫微莫耳至毫莫耳範圍之親和性。這些低親和性的化學激素-GAG 相互作用被認為不僅對於配位體形態活化及對於其等高親和性的蛇根享受體之呈現上具有關鍵性，亦對於可作用以刺激趨觸性 (haptotaxis) 的穩定化學激素梯度之誘發上為不可或缺的 (即，特定細胞亞型對一配位體梯度反應之移動，該配位體梯度係固定於內皮細胞的表面或包埋於細胞外基質中) [Witt and Lander, *Curr Biol* 4：394-400 (1994)；Rot, *Eur J Immunol* 23：303-306 (1993)；Webb 等人，*Proc Natl Acad Sci USA* 90：7158-7162 (1993)；Tanaka 等人，*Nature* 361：79-82 (1993)；Gilat 等人，*J Immunol* 153：4899-4906 (1994)]。對於各種不同的細胞激素及生長因子，包括 FGF 家族的各種成員，肝細胞生長因子，IL-3 及 IL-7，GM-CSF，及 VEGF，類似的配位體-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (6)

GAG 相互作用已被敘述[Roberts 等人, *Nature* 332 : 376-378 (1988); Gilat 等人, *Immunol Today* 17 : 16-20 (1996) ; Clarke 等人, *Cytokine* 7 : 325-330 (1995); Miao 等人, *J Biol Chem* 271 : 4879-4886 (1996); Vlodaysky 等人, *Cancer Metastasis Rev* 15 : 177-186 (1996)]。

MCP-1 及疾病

化學激素已涉及作為過敏性，發炎性及自體免疫病症及疾病，如氣喘，動脈粥樣硬化症，腎絲球腎炎，胰腺炎，再狹窄，風濕性關節炎，糖尿病性腎病，肺纖維變性，及移植物排斥之一個重要中介物。因此，已假設使用具化學激素功能的拮抗劑可幫助這些異常或疾病發展的倒轉或停止。

特別的是，MCP-1 之增加表現已被觀察到一些慢性發炎疾病[Proost 等人, *Int J Clin Lab Res* 26 : 211-223 (1996) ; Taub, D. D. *Cytokine Growth Factor Rev* 7 : 355-376 (1996)]中，包括風濕性關節炎[Robinson 等人, *Clin Exp Immunol* 101 : 398-407 (1995); Hosaka 等人, *ibid.* 97 : 451-457 (1994); Koch 等人, *J Clin Invest* 90 : 772-779 (1992); Villiger 等人, *J Immunol* 149 : 722-727 (1992)]，氣喘[Hsieh 等人, *J Allergy Clin Immunol* 98 : 580-587 (1996); Alam 等人, *Am J Respir Crit Care Med* 153 : 1398-1404 (1996); Kurashima 等人, *J Leukocyte Biol* 59 : 313-316 (1996); Sugiyama 等人, *Eur Respir J* 8 : 1084-1090 (1995)]，及動脈粥樣硬化症[Yla-Herttuala 等人，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (7)

Proc Natl Acad Sci USA 88 : 5252-5256 (1991) ; Nelken 等人 , *J Clin Invest* 88 : 1121-1127 (1991)] 。

MCP-1 似乎在過敏反應的早期期間扮演一個重要的角色 , 此係由於其具有誘發巨細胞活化及 LTC₄ 釋放至氣道中之能力 , 其可直接誘發 AHR(氣道過度反應性(airways hyper-responsiveness))[Campbell 等人 , *J Immunol* 163 : 2160-2167 (1999)] 。

MCP-1 已被發現於患有自發性肺纖維變性之患者的肺部中 , 且被認為是造成單核巨噬細胞的流入及刺激間葉細胞及隨後纖維變性之生長因子的製造之原因[Antoniades 等人 , *Proc Natl Acad Sci USA* 89 : 5371-5375 (1992)] 。

此外 , MCP-1 亦涉及單核白血球於胸膜滲液中之蓄積 , 其係與結核桿菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 感染及惡性有關 [Strieter 等人 , *J Lab Clin Med* 123 : 183-197 (1994)] 。

MCP-1 亦已顯示可基本地以來自風濕性關節炎患者之滑膜纖維組織母細胞表示 , 且其含量與正常關節或那些來自其他關節炎疾病者相比係高於風濕性關節炎關節 [Koch 等人 , *J Clin Invest* 90 : 772-779 (1992)] 。

這些提高量之 MCP-1 係可能負責單核白血球滲入至滑膜組織 。 滑膜 MIP-1 α 及 RANTES 之增加的含量已於患有風濕性關節炎之患者中偵測出 [Kundel 等人 , *J Leukocyte Biol* 59 : 6-12 (1996)] 。

MCP-1 亦在動脈粥樣硬化病灶之起始與發展上扮演著一重要的角色 。 MCP-1 係負責單核白血球募集至動脈粥樣

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (8)

硬化區域，如經由富含巨噬細胞之動脈壁之免疫組織化學所顯示[Yla-Herttuala 等人，*Proc Natl Acad Sci USA* 88：5252-5256 (1991)；Nelken 等人，*J Clin Invest* 88：1121-1127 (1991)]及抗-MCP-1 抗體偵測[Takeya 等人，*Human Pathol* 24：534-539 (1993)]。LDL-受體/MCP-1-缺乏及阿樸B(apoB)-轉殖基因的/MCP-1-缺乏鼠與野生型 MCP-1 株相比顯示顯著地較少脂質沉積及巨噬細胞蓄積遍及它們的主動脈[Alcami 等人，*J Immunol* 160：624-633 (1998)；Gosling 等人，*J Clin Invest* 103：773-778 (1999)；Gu 等人，*Mol. Cell.* 2：275-281 (1998)；Boring 等人，*Nature* 394：894-897 (1998)。

其他經由 MCP-1 之特定部位隆凸所標示之發炎疾病包括多發性硬化(MS)，腎絲球腎炎，及中風。

這些發現建議可阻斷 MCP-1 活性之化合物的發現將有益於治療炎性疾病。

化學激素功能之拮抗劑

到目前為止所報導之大部份化學激素係為中和對特定化學激素之抗體或受體-配位體拮抗劑，也就是說，與特定化學激素競爭結合至它們的同族蛇根亭受體之試劑，但不像化學激素本身，不會活化這些受體傾向引發功能性反應[Howard 等人，*Trend Biotechnol* 14：46-51 (1996)]。

使用特定的抗-化學激素抗體已在一些動物模式中顯示縮減發炎(例如，於經博萊黴素-誘發之肺纖維變性中的抗-MIP-1 α [Smith 等人，*Leukocyte Biol* 57：782-787 (1994)]；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (9)

於再灌流損傷中之抗-IL-8[Sekido 等人, *Nature* 365 : 654-657 (1995)], 及與腎絲球腎炎之鼠模式中之抗-MCP-1[Wada 等人, *FASEB J* 10 : 1418-1425 (1996)]。在 MRL-*lp* 鼠之關節炎模式中, 施予 MCP-1 拮抗劑顯著地減少在疾病之早期開始後之全面的病理組織學分數[Gong 等人, *J Exp Med* 186 : 131-137 (1997)]。

與使用抗體以拮抗化學激素功能有關之主要問題為它們在使用於慢性人類疾病前必須被人化。此外, 多化學激素鍵結及活化單一受體之能力迫使發展多抗體策略或使用交叉反應抗體以完全地阻斷或防止病理病況。

數個化學激素受體功能之小分子拮抗劑已被報導於科學及專利文獻中[White, *J. Biol Chem* 273 : 10095-10098 (1998); Hesselgesser, *J. Biol Chem* 273 : 15687-15692 (1998); Bright 等人, *Bioorg Med Chem Lett* 8 : 771-774 (1998); Lapierre, *26th Natl Med Chem Symposium*, June 14-18, Richmond (VA), USA (1998); Forbes 等人, *Bioorg Med Chem Lett* 10 : 1803-18064 (2000); Kato 等人, WO 專利第 97/24325 號; Shiota 等人, WO 專利第 97/44329 號; Naya 等人, WO 專利第 98/04554 號; Takeda Industries, JP 專利第 0955572 號(1998); Schwender 等人, WO 專利第 98/02151 號; Hagmann 等人, WO 專利第 98/27815 號; Connor 等人, WO 專利第 98/06703 號; Wellington 等人, US 專利第 6,288,103 B1 號(2001)]。

然而, 該化學激素受體拮抗劑之特異性建議特徵為多

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(10)

發或重複細胞激素表現分布之炎症病症經由這些試劑將相對地更難以治療。

一種尋找=化學激素功能之不同的門徑將包含使用分裂化學激素-GAG 相互作用之化合物。一類此種具有潛力之治療應用的試劑將由結合至化學激素低親和性 GAG-結合特殊結構部份之小有機分子所組成。

此類化合物可能不會抑制化學激素結合至其本身之高親和性受體，但將分裂在外細胞基質間之化學激素定位且提供阻斷在組織間之直接的趨白血球性。此策略之一個優點的事實為大部份的 CC 及 CXC 化學激素具有類似的定義 GAG-結合部位之 C-端蛋白質皺襞特殊結構部份，且，因此，此種化合物將更有益於治療由多發，功能性重複化學激素所誘發之炎症病症 [McFadden and Kelvin, *Biochem Pharmacol* 54 : 1271-1280 (1997)]。

使用小分子藥物結合細胞素配位體及分裂與外細胞 GAGs 之交互作用已與 FGF-依賴性血管生成被報導 [Folkman and Shing, *Adv Exp Med Biol* 313 : 355-364 (1992)]。例如，該類肝素蘇拉明(heparinoids suramin)及戊聚糖多硫酸鹽(pentosan polysulphate)二者在其中肝素係無效或甚至刺激之條件下抑制血管生成 [Wellstein and Czubayko, *Breast Cancer Res Treat* 38 : 109-119 (1996)]。在蘇拉明 (suramin)之例子中，該藥物之抗-血管生成能力亦已顯示出可被尋標以對抗 VEGF [Waltenberger 等人, *J Mol Cell Cardiol* 28 : 1523-1529 (1996)]其，像 FGF，具

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

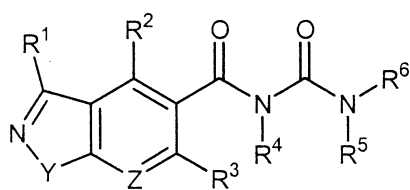
五、發明說明 (11)

有肝素-結合特殊結構部份，其係類似於那些化學激素者。肝素或硫酸肝素亦已顯示出直接競爭對於活體外經由 MIP-1 β 所中介之 T-細胞黏著重要之 GAG 相互作用[Tanaka 等人，*Nature* 361：79-82 (1993)]。

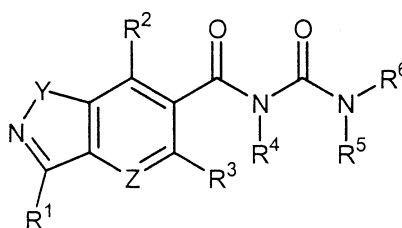
發明摘述

本發明係關於活體外及活體內抑制人類單核血球細胞之經 MCP-1-誘發之趨化性的化合物。這些新穎的 MCP-1 拮抗劑係有用於治療炎症疾病，尤其是那些淋巴細胞及/或單核白血球蓄積有關者，如動脈粥樣硬化症，糖尿病性腎病，炎症性腸病，Crohn 氏病，多發性硬化，腎炎，胰腺炎，肺纖維變性，牛皮癬，再狹窄，風濕性關節炎，及其他慢性或急性自體免疫病症。此外，這些化合物可被使用於治療過敏性超敏病症，如氣喘及過敏性鼻炎，及特徵在於嗜鹼白血球活化及嗜伊紅血球募集。

本發明之第一具體態樣提供式(I)或式(II)化合物：



(I)



(II)

其中

Y 為 O，S 或 N-R⁷，

Z 為 N 或 C-R⁸，

五、發明說明 (12)

R^1 , R^2 , R^3 , 及 R^8 係獨立地為氫, 或可選擇地經取代之低碳數烷基, 烯基, 炔基, 環烷基, 環烷基(低碳數烷基), 可選擇地經取代之雜環烷基, 可選擇地經取代之芳基, 可選擇地經取代之雜芳基, 可選擇地經取代之芳基(低碳數烷基), 鹵(低碳數烷基), $-CF_3$, 鹵素, 硝基, $-CN$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-C(=O)R^9$, $-C(=O)OR^9$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-OC(=O)R^9$, $-SO_2R^9$, $-OSO_2R^9$, $-SO_2NR^9R^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$ 或 $-NR^9C(=O)R^{10}$, 其中 R^9 及 R^{10} 係獨立地為氫, 可選擇地經取代之低碳數烷基, 低碳數烷基- $N(C_{1-2} \text{ 烷基})_2$, 低碳數烷基(可選擇地經取代之雜環烷基), 烯基, 炔基, 可選擇地經取代之環烷基, 環烷基(低碳數烷基), 可選擇地經取代之雜環烷基(低碳數烷基), 芳基(低碳數烷基), 可選擇地經取代之芳基, 可選擇地經取代之芳氧基, 雜芳基, 雜芳基(低碳數烷基), 或 R^9 及 R^{10} 一起為 $-(CH_2)_{4-6}$ -其可選擇地經由一個 O, S, NH, N-(芳基), N-(芳基(低碳數烷基)), N-(羧基(低碳數烷基))或 N-(可選擇地經取代之 C_{1-2} 烷基)基團所間斷,

R^7 為氫, 可選擇地經取代之低碳數烷基, 烯基, 炔基, 環烷基, 環烷基(低碳數烷基), 可選擇地經取代之雜環烷基, 可選擇地經取代之芳基, 可選擇地經取代之雜芳基, 可選擇地經取代之芳基(低碳數烷基), $-C(=O)R^9$, $-C(=O)OR^9$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-SO_2R^9$, 或 $-SO_2NR^9R^{10}$, 其中 R^9 及 R^{10} 係獨立地為氫, 可選擇地經取代之低碳數烷基, 低碳數烷基- $N(C_{1-2} \text{ 烷基})_2$, 低碳數烷基(可選擇地經取代之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (13)

雜環烷基)，烯基，炔基，可選擇地經取代之環烷基，環烷基(低碳數烷基)，可選擇地經取代之雜環烷基(低碳數烷基)，芳基(低碳數烷基)，可選擇地經取代之芳基，可選擇地經取代之芳氧基，雜芳基，雜芳基(低碳數烷基)，或 R^9 及 R^{10} 一起為 $-(CH_2)_{4-6}-$ 其可選擇地經由一個 O，S，NH，N-(芳基)，N-(芳基(低碳數烷基))，N-(羧基(低碳數烷基))或 N-(可選擇地經取代之 C_{1-2} 烷基)基團所間斷，

R^4 及 R^5 係獨立地為氫，低碳數烷基，可選擇地經取代之低碳數烷基，可選擇地經取代之芳基，或可選擇地經取代之芳基(低碳數烷基)，或，一起為 $-(CH_2)_{2-4}-$ ，

R^6 為氫，可選擇地經取代之低碳數烷基，烯基，炔基，環烷基，環烷基(低碳數烷基)，可選擇地經取代之雜環烷基，可選擇地經取代之芳基，可選擇地經取代之芳基(低碳數烷基)，可選擇地經取代之雜芳基，可選擇地經取代之雜芳基(低碳數烷基)， $-C(=O)R^{11}$ ， $-C(=O)OR^{11}$ ， $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ ， $-SO_2R^{11}$ ，或 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ ，其中 R^{11} 及 R^{12} 係獨立地為氫，可選擇地經取代之低碳數烷基，烯基，炔基，環烷基，環烷基(低碳數烷基)，芳基，可選擇地經取代之芳氧基，雜芳基，雜芳基(低碳數烷基)，或 R^{11} 及 R^{12} 一起為 $-(CH_2)_{4-6}-$ ，

或其醫藥上可接受鹽，可選擇地為單一立體異構體或其立體異構體之混合物之形式。

本發明化合物可具有一或多個手性中心，且因此可以個別立體異構體或立體異構體之混合物產生，視是否使用

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

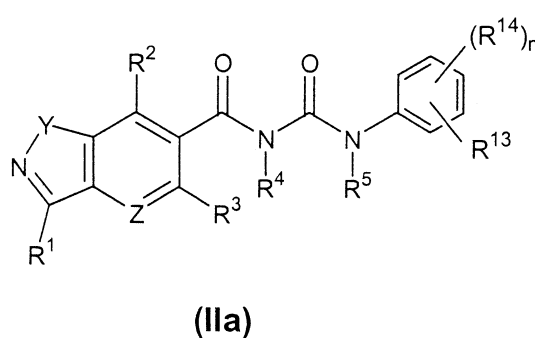
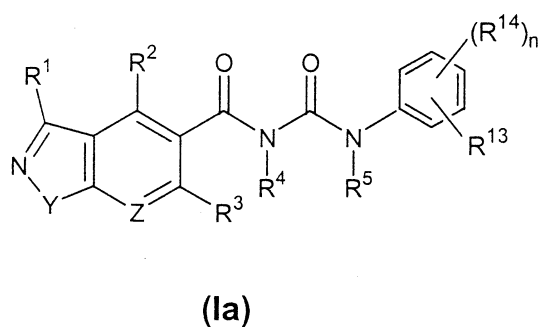
訂

線

五、發明說明 (14)

起始物質之個別立體異構體或立體異構體之混合物而定。此外，一些本發明之化合物可進一步形成醫藥上可接受鹽類及酯類。本發明之化合物可進一步以互變形式存在且因此可產生個別互變形式或互變形式之混合物。除非特別指明，化合物之描述或命名或化合物之基團係意欲包括個別異構物或立體異構體之混合物(消旋或其他)及其互變形式。測定立體化學的方法及立體異構體的分離為一般技藝人士所熟知[參見 March J.: *Advanced Organic Chemistry* 第 4 章中之討論，第 4 版，John Wiley 及 Sons，紐約，紐約州，1992]。所有這些立體異構體及醫藥形式係意欲被包含於本發明之範疇內。

本發明之第二具體態樣提供式(Ia)或式(IIa)化合物：



其中：

Y 為 O，S 或 N-R⁷，

Z 為 N 或 C-R⁸，

R¹，R²，R³，R⁴，R⁵，R⁷ 及 R⁸ 為如於第一具體態樣中所定義，

五、發明說明 (15)

R^{13} 係為氫，可選擇地經取代之低碳數烷基，烯基，炔基，環烷基，環烷基(低碳數烷基)，雜環烷基，可選擇地經取代之芳基，可選擇地經取代之芳基(低碳數烷基)，可選擇地經取代之雜芳基，可選擇地經取代之雜芳基(低碳數烷基)，鹵(低碳數烷基)， $-CF_3$ ，鹵素，硝基，氰基， $-OR^{15}$ ， $-SR^{15}$ ， $-NR^{15}R^{16}$ ， $-C(=O)R^{15}$ ， $-C(=O)OR^{15}$ ， $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ ， $-OC(=O)R^{15}$ ， $-SO_2R^{15}$ ， $-SO_2NR^{15}R^{16}$ ， $-NR^{15}SO_2R^{16}$ 或 $-NR^{15}C(=O)R^{16}$ ，其中 R^{15} 及 R^{16} 係獨立地為氫，可選擇地經取代之低碳數烷基，烯基，炔基， $-CF_3$ ，環烷基，可選擇地經取代之雜環烷基，環烷基(低碳數烷基)，可選擇地經取代之芳基，可選擇地經取代之芳氧基，可選擇地經取代之雜芳基，可選擇地經取代之雜芳基(低碳數烷基)，或，一起為 $-(CH_2)_{4-6}-$ 其可選擇地經由一個 O，S，NH 或 N-(C_{1-2} 烷基)基團所間斷，

每一個 R^{14} 係獨立地選自可選擇地經取代之低碳數烷基，可選擇地經取代之芳基，可選擇地經取代之雜芳基，羥基，鹵素， $-CF_3$ ， $-OR^{17}$ $-NR^{17}R^{18}$ ， $-C(=O)R^{18}$ ， $-C(=O)OR^{18}$ ， $-C(=O)NR^{17}R^{18}$ ，其中 R^{17} 及 R^{18} 係獨立地為氫，低碳數烷基，烯基，炔基， $-CF_3$ ，可選擇地經取代之雜環烷基，環烷基，環烷基(低碳數烷基)，可選擇地經取代之芳基，可選擇地經取代之芳氧基，雜芳基，雜芳基(低碳數烷基)，或，一起為 $-(CH_2)_{4-6}-$ ，其可選擇地經由一個 O，S，NH 或 N-(C_{1-2} 烷基)基團所間斷，且

其中 n 為 0 至 4 之整數，

五、發明說明 (16)

或其醫藥上可接受鹽如單一立體異構體或立體異構體之混合物。

本發明之第三具體態樣提供包括醫藥上可接受之賦形劑及治療有效量之至少一種本發明化合物之醫藥組成物。

本發明之第四具體態樣提供於哺乳動物中需要此種治療之治療慢性或急性炎症或自體免疫疾病如氣喘，動脈粥樣硬化症，糖尿病性腎病，腎絲球腎炎，炎症性腸病，Crohn 氏病，多發性硬化，胰腺炎，肺纖維變性，牛皮癬，再狹窄，風濕性關節炎，或移植物排斥之方法，其包括施予此種哺乳動物治療有效量之至少一種本發明化合物或其醫藥上可接受鹽或包括其之醫藥組成物。

本發明之第五具體態樣提供本發明化合物於製備用於治療慢性或急性炎症或自體免疫疾病如氣喘，動脈粥樣硬化症，糖尿病性腎病，腎絲球腎炎，炎症性腸病，Crohn 氏病，多發性硬化，胰腺炎，肺纖維變性，牛皮癬，再狹窄，風濕性關節炎，或移植物排斥之藥劑的用途。

本發明之第六具體態樣提供一種製備本發明化合物或其醫藥上可接受鹽類之方法。

發明詳述

一般參數之定義

下列定義適用於本發明化合物之描述：

"烷基"係為具有 1 至 20 個碳原子之線型或分支飽和烴基。烷基之實例為：甲基，乙基，正-丙基，異丙基，正-丁基，異丁基，第二丁基，第三丁基，正-戊基，正-己基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (17)

，十二烷基等。

"低碳數烷基"，如同於"低碳數烷基"，"低碳數烷氧基"，"環烷基(低碳數烷基)"，"芳基(低碳數烷基)"或"雜芳基(低碳數烷基)"中，意指 C_{1-10} 烷基。較佳的低碳數烷基為那些具有 1 至 6 個碳原子者。

"烯基"係為具有 2 至 20 個碳原子及至少一個碳-碳雙鍵之線型或分支烴基。烯基之實例為：乙烯基，1-丙烯基，異丁烯基等。

"炔基"係為具有 2 至 20 個碳原子及至少一個碳-碳三鍵之線型或分支烴基。炔基之實例為：炔丙基，1-丁炔基等。

"環烷基"係為具有 3 至 12 個碳原子之單價環型烴基。環烷基之實例為：環丙基，環丁基，環戊基，環己基等。

"經取代之環烷基"係為具有 3 至 12 個碳原子之單價環型烴基，其係經由選自下列每一個獨立地之一個，兩個，或三個取代基所取代：芳基，經取代之芳基，雜芳基，鹵素， $-CF_3$ 硝基，氰基， $-OR$ ， $-SR$ ， $-NRR'$ ， $-C(=O)R$ ， $-OC(=O)R$ ， $-C(=O)OR$ ， $-SO_2OR$ ， $-OSO_2R$ ， $-SO_2NRR'$ ， $-NRSO_2R'$ ， $-C(=O)NRR'$ ， $-NRC(=O)R'$ 或 $-PO_3HR$ ，其中 R 及 R' 獨立地為氫，低碳數烷基，環烷基，芳基，經取代之芳基，芳基(低碳數烷基)，經取代之芳基(低碳數烷基)，雜芳基，或雜芳基(低碳數烷基)，且具有 3 至 12 個環原子，其之 1 至 5 個係為獨立地選自 N ， O ，或 S 之雜原子，且包括單環，縮合雜環，及縮合碳環及雜環形環(例如，六氫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (18)

吡啶基，4-嗎福啉基，4-六氫吡啶基，吡咯啶基，全氫吡咯嗪基 (perhydropyrroliziny) ， 1,4- 全 氫 伊 平 基 (perhydroepiny)等)。

"環烷基(低碳數烷基)"係為如前述所定義以環烷基取代之低碳數烷基。環烷基(低碳數烷基)之實例為環丙基甲基，環丁基乙基，環戊基甲基，環己基甲基等。

"雜環烷基"係為具有 3 至 12 個碳原子之單價環型烴基，其之 1 至 5 個係為獨立地選自 N，O，或 S 之雜原子，且包括單環，縮合雜環，及縮合碳環及雜環形環(例如，六氫吡啶基，4-嗎福啉基，4-六氫吡啶基，吡咯啶基，全氫吡咯嗪基 (perhydropyrroliziny) ， 1,4- 全 氫 伊 平 基 (perhydroepiny)等)。

"經取代之雜環烷基"係為具有 3 至 12 個碳原子之單價環型烴基，其係經由選自下列每一個獨立地之一個，兩個，或三個取代基所取代：芳基，經取代之芳基，雜芳基，鹵素，-CF₃ 硝基，氰基，-OR，-SR，-NRR'，-C(=O)R，-OC(=O)R，-C(=O)OR，-SO₂OR，-OSO₂R，-SO₂NRR'，-NRSO₂R'，-C(=O)NRR'，-NRC(=O)R'或-PO₃HR，其中 R 及 R'係獨立地為氫，低碳數烷基，環烷基，芳基，經取代之芳基，芳基(低碳數烷基)，經取代之芳基(低碳數烷基)，雜芳基，或雜芳基(低碳數烷基)，且具有 3 至 12 個環原子，其之 1 至 5 個係為獨立地選自 N，O，或 S 之雜原子，且包括單環，縮合雜環，及縮合碳環及雜環形環(例如，六氫吡啶基，4-嗎福啉基，4-六氫吡啶基，吡咯啶基，全氫

五、發明說明 (19)

吡咯嗪基(perhydropyrrolizinyI)，1,4-全氫伊平基(perhydroepinyI)等)。

"經取代之雜環烷基(低碳數烷基)"係為經具有 3 至 12 個碳原子之單價環型烴基所取代之低碳數烷基，該單價環型烴基係經由選自下列每一個獨立地之一個，兩個，或三個取代基所取代：芳基，經取代之芳基，雜芳基，鹵素，-CF₃ 硝基，氰基，-OR，-SR，-NRR'，-C(=O)R，-OC(=O)R，-C(=O)OR，-SO₂OR，-OSO₂R，-SO₂NRR'，-NRSO₂R'，-C(=O)NRR'，-NRC(=O)R'或-PO₃HR，其中 R 及 R'係獨立地為氫，低碳數烷基，環烷基，芳基，經取代之芳基，芳基(低碳數烷基)，經取代之芳基(低碳數烷基)，雜芳基，或雜芳基(低碳數烷基)，且具有 3 至 12 個環原子，其之 1 至 5 個係為獨立地選自 N，O，或 S 之雜原子，且包括單環，縮合雜環，及縮合碳環及雜環形環(例如，六氫吡啶基，4-嗎福啉基，4-六氫吡啶基，吡咯啶基，全氫吡咯嗪基(perhydropyrrolizinyI)，1,4-全氫伊平基(perhydroepinyI)等)。

"經取代之烷基"或"經取代之低碳數烷基"係個別地為烷基或低碳數烷基，其係經由選自下列每一個獨立地之一個，兩個，或三個取代基所取代：芳基，經取代之芳基，雜芳基，鹵素，-CF₃ 硝基，-CN，-OR，-SR，-NRR'，-C(=O)R，-OC(=O)R，-C(=O)OR，-SO₂OR，-OSO₂R，-SO₂NRR'，-NRSO₂R'，-C(=O)NRR'，-NRC(=O)R'，或-PO₃HR，其中 R 及 R'係獨立地為氫，低碳數烷基，環烷基

五、發明說明 (20)

，芳基，經取代之芳基，芳基(低碳數烷基)，經取代之芳基(低碳數烷基)，雜芳基，或雜芳基(低碳數烷基)。

"鹵(低碳數烷基)"係為衍生自包含至少一個鹵素取代基之低碳數烷基。鹵(低碳數烷基)之非限制性實例包括： $-\text{CF}_3$ ， C_2F_5 等。

"芳基"，如同於"芳基"，"芳氧基"，及"芳基(低碳數烷基)"中，係為衍生自包含 6 至 16 個碳原子，具有一單一環(例如，苯基)，或二或多個縮合環，較佳地 2 至 3 個縮合環(例如，萘基)，或二或多個芳香族環，較佳地 2 至 3 個芳香族環，其係藉由一單鍵鍵結(例如，聯苯基)之芳香族烴之基。較佳的芳基為那些包含 6 至 14 個碳原子者。

"經取代之芳基"係為芳基，其係經由選自下列每一個獨立地之一個，兩個，或三個取代基所取代：烷基，經取代之烷基，鹵(低碳數烷基)，鹵素，硝基， $-\text{CN}$ ， $-\text{OR}$ ， $-\text{SR}$ ， $-\text{NRR}'$ ， $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ ， $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ ， $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ ， $-\text{SO}_2\text{OR}$ ， $-\text{OSO}_2\text{R}$ ， $-\text{SO}_2\text{NRR}'$ ， $-\text{PO}_3\text{H}_2$ ， $-\text{NRSO}_2\text{R}'$ ， $-\text{C}(=\text{O})\text{NRR}'$ 或 $-\text{NRC}(=\text{O})\text{R}'$ ，其中 R 及 R'係獨立地為氫，低碳數烷基，經取代之低碳數烷基，環烷基，芳基，經取代之芳基，可選擇地經取代之芳基(低碳數烷基)，雜芳基，或雜芳基(低碳數烷基)。較佳的經取代之芳基係為那些經由選自下列所組成之群組中每一個獨立地之一個，兩個，或三個取代基所取代者：低碳數烷基，鹵素， $-\text{CF}_3$ ，硝基， $-\text{CN}$ ， $-\text{OR}$ ， $-\text{NRR}'$ ， $-\text{C}(=\text{O})\text{NRR}'$ ， $-\text{SO}_2\text{OR}$ ， $-\text{SO}_2\text{NRR}'$ ， $-\text{PO}_3\text{H}_2$ ， $-\text{NRSO}_2\text{R}'$ 或 $-\text{NRC}(=\text{O})\text{R}'$ 。

五、發明說明 (21)

"經取代之芳氧基"係為-OR 基，其中 R 係為衍生自包含 6 至 16 個環碳原子之芳香烴之基，具有單環(例如，苯基)，或兩個或多個縮合環，較佳地 2 至 3 個縮合環(例如，萘基)，或兩個或多個芳香環，較佳地 2 至 3 個芳香環，其係藉由單一鍵鍵合(例如，聯苯基)，且其係經由選自下列每一個獨立地之一個，兩個，或三個取代基所取代：芳基，經取代之芳基，雜芳基，鹵素，-CF₃，硝基，-CN，-OR，-SR，-NRR'，-C(=O)R，-OC(=O)R，-C(=O)OR，-SO₂OR，-OSO₂R，-SO₂NRR'，-NRSO₂R'，-C(=O)NRR'，-NRC(=O)R'或-PO₃HR，其中 R 及 R'係獨立地為氫，低碳數烷基，環烷基，芳基，經取代之芳基，芳基(低碳數烷基)，經取代之芳基(低碳數烷基)，雜芳基，或雜芳基(低碳數烷基)。較佳的芳基係為那些包含自 6 至 14 個碳原子者。

"雜芳基"，如同於"雜芳基"及"雜芳基(低碳數烷基)"中，係為衍生自包含 5 至 14 個環原子之芳香烴之基，其之 1 至 5 個係為獨立地選自 N，O，或 S 之雜原子，且包括單環，縮合雜環，及縮合碳環及雜環形環(例如，噻吩基，呋喃基，吡咯基，嘧啶基，異噁唑基，噁唑基，吲哚基，異苯并呋喃基，嘌呤基，異喹啉基，喋啶基，咪唑基，吡啶基，吡嗪基，吡嗪基，喹啉基等)。

"經取代之雜芳基"係為雜芳基其係經由選自下列每一個獨立地之一個，兩個，或三個取代基所取代：烷基，經取代之烷基，鹵素，CF₃，硝基，-CN，-OR，-SR，-NRR'，-C(=O)R，OC(=O)R，-C(=O)OR，-SO₂OR，-OSO₂R，-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (77)

$\text{SO}_2\text{NRR}'$ ， $-\text{NRSO}_2\text{R}'$ ， $-\text{C}(=\text{O})\text{NRR}'$ ，或 $-\text{NRC}(=\text{O})\text{R}'$ ，其中 R 及 R' 係獨立地為氫，低碳數烷基，經取代之低碳數烷基，環烷基，芳基，經取代之芳基，芳基(低碳數烷基)，經取代之芳基(低碳數烷基)，雜芳基，或雜芳基(低碳數烷基)。於經取代之雜芳基部份上之特別較佳的取代基包括低碳數烷基，經取代之低碳數烷基，鹵(低碳數烷基)，鹵素，硝基， $-\text{CN}$ ， $-\text{OR}$ ， $-\text{SR}$ ，及 $-\text{NRR}'$ 。

"芳基(低碳數烷基)"係為低碳數烷基其係經由如前述所定義之芳基取代。

"經取代之芳基(低碳數烷基)"係為芳基(低碳數烷基)，其係在該基之芳基及烷基部分之一或二者上具有一至三個取代基。

"雜芳基(低碳數烷基)"係為低碳數烷基其係以如前述所定義之雜芳基取代。

"經取代之雜芳基(低碳數烷基)"係為雜芳基(低碳數烷基)，其係在該基之雜芳基或烷基部分或二者上具有一至三個取代基。

"低碳數烷氧基"係為 $-\text{OR}$ 基，其中 R 係為低碳數烷基或環烷基。

"鹵素"意指氟基，氯基，溴基，或碘基。

"立體異構體"係為具有相同順序之共價鍵及其原子在空間中之相對排列不同之化合物。

"內鹽"或"兩性離子"可藉由自羧基轉移質子至於胺基中之氮原子的孤對電子而形成。

五、發明說明 (23)

"互變體"係為彼此互相地 σ 及 π 鍵之互換位置不同的異構化合物。該等化合物係彼此互相地平衡。它們亦可彼此互相地在氫原子連接的位置上不同。

"醫藥上可接受之賦形劑"意指可用於製備醫藥組成物之賦形劑，其一般係為安全，無毒的，及合意的，且包括於獸醫用途及人類醫藥用途所接受的賦形劑。此種賦形劑可為固體，液體，半固體，或在氣溶膠組成物之例子中為氣體的。

"醫藥上可接受之鹽類及酯類"意指任何醫藥上可接受且具有所欲藥理性質之鹽及酯。此種鹽類包括可衍生自無機或有機酸，或無機或有機鹼，包括胺基酸之鹽類，其在任何方面係為無毒且非不欲的。合適的無機鹽類包括那些與鹼金屬，例如，鈉及鉀，鎂，鈣，及鋁所形成者。合適的有機鹽類包括那些與有機鹼類如胺鹼，例如，乙醇胺，二乙醇胺，三乙醇胺，胺基丁三醇，N-甲基還原葡萄糖胺及其類似物所形成者。此種鹽類亦包括與無機酸（例如，氫氯酸及氫溴酸）及有機酸（例如，乙酸，檸檬酸，馬來酸，及鏈烷及芳烴-磺酸類如甲磺酸及苯磺酸）所形成之酸加成鹽類。醫藥上可接受之酯類包括自存在於化合物中之羧基，磺醯氧基，及磷酸氧基所形成之酯類，例如，C1-6 烷基酯。當其中有兩個酸性基團存在時，醫藥上可接受之鹽或酯可為單-酸-單-鹽或酯或二鹽或酯；且同樣地，其中有多於兩個酸性基團存在時，一些或全部之此種基團可被鹽化或酯化。

五、發明說明 (24)

"治療有效量"意指當被施用於哺乳動物以治療疾病時，量足以實施此種疾病之治療。

於哺乳動物中之疾病的"處理 (treating)"或"治療 (treatment)"包括：

(1) 防止疾病於可能易患疾病但還沒有經驗或表現出疾病徵狀之哺乳動物中發生；

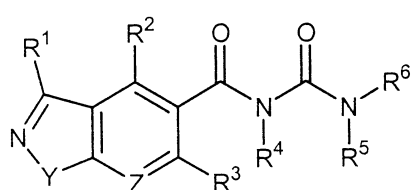
(2) 抑制疾病，即，遏制其發展，或

(3) 緩解疾病，即，致使疾病消退。

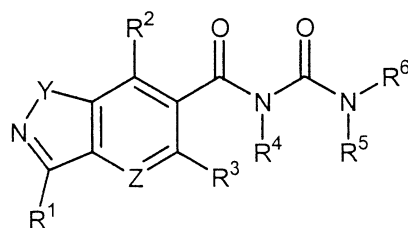
"疾病"包括動物(其包括人類及非人類哺乳動物)之任何不健康病況，特別是包括不同形式之炎症病症或疾病，如氣喘，動脈粥樣硬化症，糖尿病性腎病，腎絲球腎炎，炎症性腸病，Crohn 氏病，多發性硬化，胰腺炎，肺纖維變性，牛皮癬，再狹窄，風濕性關節炎，免疫病症，及移植植物排斥。

化合物及其醫藥上可接受鹽

本發明之第一個具體態樣提供式(I)及式(II)化合物：



(I)



(II)

其中 Y, Z, 及 R^1 至 R^{12} 為如前述所定義。

其中 R^9 及 R^{10} 一起為 $-(CH_2)_{4-6}-$ 其可選擇地經由一個

五、發明說明 (75)

O, S, NH, N-(芳基), N-(芳基(低碳數烷基)), N-(羧基(低碳數烷基))或 N-(可選擇地經取代之 C₁₋₂ 烷基)基團所間斷, 實例包括六氫吡咩基, 4-甲基六氫吡咩基, 4-嗎咩基, 及六氫嘧啶基。

較佳地, Y 為 O 或 N-R⁷。

較佳地, R¹ 為氫, 可選擇地經取代之低碳數烷基, 可選擇地經取代之雜環烷基, 可選擇地經取代之芳基, 可選擇地經取代之雜芳基, 可選擇地經取代之芳基(低碳數烷基), 鹵素, -OR⁹, -NR⁹R¹⁰, -C(=O)OR⁹, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -SO₂NR⁹R¹⁰, 或-NR⁹C(=O)R¹⁰, 其中 R⁹ 及 R¹⁰ 係獨立地為氫, 可選擇地經取代之低碳數烷基, 低碳數烷基-N(C₁₋₂ 烷基)₂, 低碳數烷基(可選擇地經取代之雜環烷基), 芳基(低碳數烷基), 可選擇地經取代之芳基, 雜芳基, 或雜芳基(低碳數烷基)。

更佳地, R¹ 係為可選擇地經取代之低碳數烷基, 可選擇地經取代之雜環烷基, 可選擇地經取代之芳基, 可選擇地經取代之雜芳基, 可選擇地經取代之芳基(低碳數烷基), 鹵素, -OR⁹, -NR⁹R¹⁰, -C(=O)OR⁹, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -SO₂NR⁹R¹⁰, 或-NR⁹C(=O)R¹⁰, 其中 R⁹ 及 R¹⁰ 係獨立地為氫, 可選擇地經取代之低碳數烷基, 低碳數烷基-N(C₁₋₂ 烷基)₂, 低碳數烷基(可選擇地經取代之雜環烷基), 芳基(低碳數烷基), 可選擇地經取代之芳基, 雜芳基, 或雜芳基(低碳數烷基)。

較佳地, R² 係為氫, 可選擇地經取代之低碳數烷基,

五、發明說明 (76)

環烷基，可選擇地經取代之雜環烷基，可選擇地經取代之芳基，可選擇地經取代之雜芳基，可選擇地經取代之芳基(低碳數烷基)，鹵素， $-OR^9$ ， $-NR^9$ (羧基(低碳數烷基))， $-C(=O)OR^9$ ， $-C(=O)NR^9R^{10}$ ， $-SO_2NR^9R^{10}$ ，或 $-NR^9C(=O)R^{10}$ ，其中 R^9 及 R^{10} 係獨立地為氫，可選擇地經取代之低碳數烷基，低碳數烷基- $N(C_{1-2} \text{ 烷基})_2$ ，低碳數烷基(可選擇地經取代之雜環烷基)，可選擇地經取代之環烷基，環烷基(低碳數烷基)，可選擇地經取代之芳基，可選擇地經取代之芳氧基，雜芳基，雜芳基(低碳數烷基)，或 R^9 及 R^{10} 一起為 $-(CH_2)_{4-6}$ -其可選擇地經由一個 O，S，NH，N-(芳基)，N-(芳基(低碳數烷基))，N-(羧基(低碳數烷基))或 N-(可選擇地經取代之 C_{1-2} 烷基)基團所間斷。

更佳地， R^2 係為可選擇地經取代之低碳數烷基，環烷基，可選擇地經取代之雜環烷基，可選擇地經取代之芳基，可選擇地經取代之雜芳基，可選擇地經取代之芳基(低碳數烷基)，鹵素， $-OR^9$ ， $-NR^9$ (羧基(低碳數烷基))， $-C(=O)OR^9$ ， $-C(=O)NR^9R^{10}$ ， $-SO_2NR^9R^{10}$ ，或 $-NR^9C(=O)R^{10}$ ，其中 R^9 及 R^{10} 係獨立地為氫，可選擇地經取代之低碳數烷基，低碳數烷基- $N(C_{1-2} \text{ 烷基})_2$ ，低碳數烷基(可選擇地經取代之雜環烷基)，可選擇地經取代之環烷基，環烷基(低碳數烷基)，可選擇地經取代之芳基，可選擇地經取代之芳氧基，雜芳基，雜芳基(低碳數烷基)，或 R^9 及 R^{10} 一起為 $-(CH_2)_{4-6}$ -其可選擇地經由一個 O，S，NH，N-(芳基)，N-(芳基(低碳數烷基))，N-(羧基(低碳數烷基))或 N-(可選擇地

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (✓)

經取代之 C_{1-2} 烷基)基團所間斷。

較佳地， R^3 係為氫，可選擇地經取代之低碳數烷基，可選擇地經取代之雜環烷基，可選擇地經取代之芳基，可選擇地經取代之雜芳基，可選擇地經取代之芳基(低碳數烷基)，鹵(低碳數烷基)，鹵素， $-OR^9$ ， $-NR^9R^{10}$ ， $-C(=O)OR^9$ ，或 $-C(=O)NR^9R^{10}$ ，其中 R^9 及 R^{10} 係獨立地為氫，可選擇地經取代之低碳數烷基，低碳數烷基- $N(C_{1-2} \text{ 烷基})_2$ ，低碳數烷基(可選擇地經取代之雜環烷基)，可選擇地經取代之環烷基，環烷基(低碳數烷基)，可選擇地經取代之芳基，可選擇地經取代之芳氧基，雜芳基，雜芳基(低碳數烷基)，或 R^9 及 R^{10} 一起為 $-(CH_2)_{4-6}$ -其可選擇地經由一個 O，S，NH，N-(芳基)，N-(芳基(低碳數烷基))，N-COOH，N-(低碳數烷基羧酸酯)或 N-(可選擇地經取代之 C_{1-2} 烷基)基團所間斷。

更佳地， R^3 係為可選擇地經取代之低碳數烷基，可選擇地經取代之雜環烷基，可選擇地經取代之芳基，可選擇地經取代之雜芳基，可選擇地經取代之芳基(低碳數烷基)，鹵(低碳數烷基)，鹵素， $-OR^9$ ， $-NR^9R^{10}$ ， $-C(=O)OR^9$ ，或 $-C(=O)NR^9R^{10}$ ，其中 R^9 及 R^{10} 係獨立地為氫，可選擇地經取代之低碳數烷基，低碳數烷基- $N(C_{1-2} \text{ 烷基})_2$ ，低碳數烷基(可選擇地經取代之雜環烷基)，可選擇地經取代之環烷基，環烷基(低碳數烷基)，可選擇地經取代之芳基，可選擇地經取代之芳氧基，雜芳基，雜芳基(低碳數烷基)，或 R^9 及 R^{10} 一起為 $-(CH_2)_{4-6}$ -其可選擇地經由一個 O，S，

五、發明說明 (28)

NH, N-(芳基), N-(芳基(低碳數烷基)), N-(羧基(低碳數烷基))或 N-(可選擇地經取代之 C_{1-2} 烷基)基團所間斷。

較佳地, R^7 係為氫, 可選擇地經取代之低碳數烷基, 可選擇地經取代之雜環烷基, 可選擇地經取代之芳基, 可選擇地經取代之雜芳基, 可選擇地經取代之芳基(低碳數烷基), $-C(=O)R^9$, $-C(=O)OR^9$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-SO_2R^9$, 或 $-SO_2NR^9R^{10}$, 其中 R^9 及 R^{10} 係獨立地為氫, 可選擇地經取代之低碳數烷基, 低碳數烷基- $N(C_{1-2} \text{ 烷基})_2$, 烯基, 炔基, 可選擇地經取代之環烷基, 環烷基(低碳數烷基), 可選擇地經取代之芳基, 雜芳基, 或雜芳基(低碳數烷基)。

較佳地, R^8 係為氫, 可選擇地經取代之低碳數烷基, 可選擇地經取代之雜環烷基, 可選擇地經取代之芳基, 可選擇地經取代之雜芳基, 可選擇地經取代之芳基(低碳數烷基), 鹵(低碳數烷基), $-CF_3$, 鹵素, $-OR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-C(=O)R^9$, $-C(=O)OR^9$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-OC(=O)R^9$, $-SO_2R^9$, $-SO_2NR^9R^{10}$, $-NR^9SO_2R^{10}$ 或 $-NR^9C(=O)R^{10}$, 其中 R^9 及 R^{10} 係獨立地為氫, 可選擇地經取代之低碳數烷基, 低碳數烷基- $N(C_{1-2} \text{ 烷基})_2$, 可選擇地經取代之環烷基, 環烷基(低碳數烷基), 可選擇地經取代之芳基, 雜芳基, 雜芳基(低碳數烷基), 或 R^9 及 R^{10} 一起為 $-(CH_2)_{4-6}$ -其可選擇地經由一個 O, S, NH, N-(芳基), N-(芳基(低碳數烷基)), N-(羧基(低碳數烷基))或 N-(可選擇地經取代之 C_{1-2} 烷基)基團所間斷。

較佳地, R^4 及 R^5 係獨立地為氫或低碳數烷基, 或一

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (7)

起為 $-(CH_2)_{2-4}-$ 。更佳地， R^4 及 R^5 係獨立地為氫或低碳數烷基。

較佳地， R^6 係為氫，可選擇地經取代之低碳數烷基，烯基，環烷基，環烷基(低碳數烷基)，可選擇地經取代之雜環烷基，可選擇地經取代之芳基，可選擇地經取代之芳基(低碳數烷基)，可選擇地經取代之雜芳基，可選擇地經取代之雜芳基(低碳數烷基)， $-C(=O)R^{11}$ ， $-C(=O)OR^{11}$ ， $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ ， $-SO_2R^{11}$ ，或 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ ，其中 R^{11} 及 R^{12} 係獨立地為氫，可選擇地經取代之低碳數烷基，環烷基，環烷基(低碳數烷基)，芳基，雜芳基，雜芳基(低碳數烷基)，或 R^{11} 及 R^{12} 一起為 $-(CH_2)_{4-6}-$ 。

特別較佳的"經取代之芳基"係為以 R^{13} 及可選擇地經取代之達四個 R^{14} 所取代之苯基，其中 R^{13} 及 R^{14} 係如式 Ia 及 IIa 所定義。

前述列舉之偏好係同樣地適用下列式 Ia 及 IIa 化合物。

在本發明之第一個具體態樣之更佳的說明中，

Y 為 $N-R^7$ 且 Z 為 N，

R^1 為低碳數烷基，

R^4 及 R^5 為氫，且

R^6 係為氫，可選擇地經取代之低碳數烷基，烯基，炔基，環烷基，環烷基(低碳數烷基)，可選擇地經取代之雜環烷基，可選擇地經取代之芳基，芳基(低碳數烷基)，可選擇地經取代之雜芳基，可選擇地經取代之雜芳基(低碳數

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (30)

烷基)，鹵(低碳數烷基)， $-C(=O)R^{11}$ ， $-C(=O)OR^{11}$ ， $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ ， $-SO_2R^{11}$ ，或 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ ，其中 R^{11} 及 R^{12} 係獨立地為氫，可選擇地經取代之低碳數烷基，烯基，炔基，環烷基，環烷基(低碳數烷基)，芳基，可選擇地經取代之芳氧基，雜芳基，雜芳基(低碳數烷基)，或 R^{11} 及 R^{12} 一起為 $-(CH_2)_{4-6}-$ ，

或其醫藥上可接受鹽，可選擇地為單一立體異構體或其立體異構體之混合物之形式。

仍然更佳地， R^2 係為 $-NR^9R^{10}$ ，其中 R^9 及 R^{10} 係獨立地為氫，可選擇地經取代之低碳數烷基，低碳數烷基- $N(C_{1-2} \text{ 烷基})_2$ ，低碳數烷基(可選擇地經取代之雜環烷基)，烯基，炔基，可選擇地經取代之環烷基，環烷基(低碳數烷基)，苄基，可選擇地經取代之芳基，可選擇地經取代之芳氧基，雜芳基，雜芳基(低碳數烷基)，或 R^9 及 R^{10} 一起為 $-(CH_2)_{4-6}-$ 其可選擇地經由一個 O，S，NH，N-(芳基)，N-(芳基(低碳數烷基))，N--(羧基(低碳數烷基))或 N-(可選擇地經取代之 C_{1-2} 烷基)基團所間斷。

在本發明之第一個具體態樣之另一更佳的說明中，

Y 為 $N-R^7$ 且 Z 為 N，

R^1 及 R^8 為低碳數烷基，

R^2 為 $-NR^9R^{10}$ ，

R^4 及 R^5 為氫，且

R^6 為氫，可選擇地經取代之低碳數烷基，烯基，炔基，環烷基，環烷基(低碳數烷基)，可選擇地經取代之雜環

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

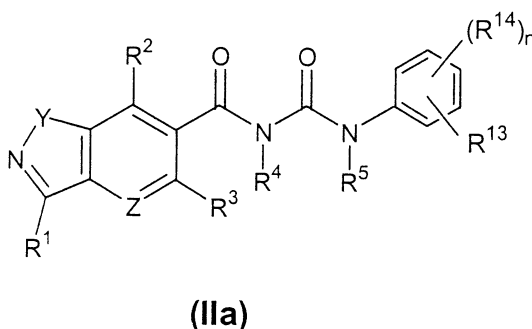
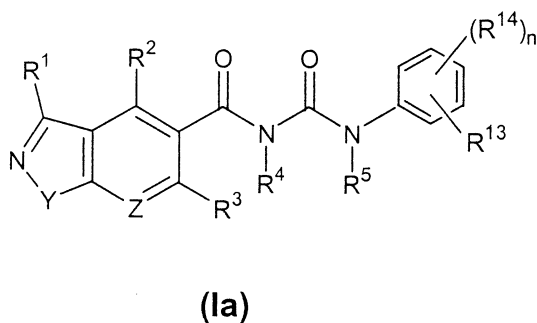
線

五、發明說明 (21)

烷基，可選擇地經取代之芳基，芳基(低碳數烷基)，可選擇地經取代之雜芳基，可選擇地經取代之雜芳基(低碳數烷基)，鹵(低碳數烷基)， $-C(=O)R^{11}$ ， $-C(=O)OR^{11}$ ， $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ ， $-SO_2R^{11}$ ，或 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ ，其中 R^{11} 及 R^{12} 係獨立地為氫，可選擇地經取代之低碳數烷基，烯基，炔基，環烷基，環烷基(低碳數烷基)，芳基，可選擇地經取代之芳氧基，雜芳基，雜芳基(低碳數烷基)，或 R^{11} 及 R^{12} 一起為 $-(CH_2)_{4-6}-$ ，

或其醫藥上可接受鹽，可選擇地為單一立體異構體或其立體異構體之混合物之形式。

本發明之第二具體態樣提供式(Ia)或式(IIa)化合物：



其中：

Y 為 O，S 或 $N-R^7$ ，

Z 為 N 或 $C-R^8$ ，

R^1 ， R^2 ， R^3 ， R^4 ， R^5 ， R^7 及 R^8 係為如第一具體態樣中所定義，

R^{13} 係為氫，可選擇地經取代之低碳數烷基，烯基，

五、發明說明 (32)

炔基，環烷基，環烷基(低碳數烷基)，雜環烷基，可選擇地經取代之芳基，可選擇地經取代之芳基(低碳數烷基)，可選擇地經取代之雜芳基，可選擇地經取代之雜芳基(低碳數烷基)，鹵(低碳數烷基)， $-\text{CF}_3$ ，鹵素，硝基， $-\text{CN}$ ， $-\text{OR}^{15}$ ， $-\text{SR}^{15}$ ， $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ， $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{15}$ ， $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{15}$ ， $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ， $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{15}$ ， $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ ， $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ， $-\text{NR}^{15}\text{SO}_2\text{R}^{16}$ 或 $-\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{16}$ ，其中 R^{15} 及 R^{16} 係獨立地為氫，可選擇地經取代之低碳數烷基，烯基，炔基， $-\text{CF}_3$ ，環烷基，可選擇地經取代之雜環烷基，環烷基(低碳數烷基)，可選擇地經取代之芳基，可選擇地經取代之芳氧基，可選擇地經取代之雜芳基，可選擇地經取代之雜芳基(低碳數烷基)，或，一起為 $-(\text{CH}_2)_{4-6}-$ 其可選擇地經由一個 O，S，NH 或 N-(C_{1-2} 烷基)基團所間斷，

每一個 R^{14} 係獨立地選自可選擇地經取代之低碳數烷基，可選擇地經取代之芳基，可選擇地經取代之雜芳基，羥基，鹵素， $-\text{CF}_3$ ， $-\text{OR}^{17}$ ， $-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ ， $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{18}$ ， $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{18}$ ， $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ ，其中 R^{17} 及 R^{18} 係獨立地為氫，低碳數烷基，烯基，炔基， $-\text{CF}_3$ ，可選擇地經取代之雜環烷基，環烷基，環烷基(低碳數烷基)，可選擇地經取代之芳基，可選擇地經取代之芳氧基，雜芳基，雜芳基(低碳數烷基)，或，一起為 $-(\text{CH}_2)_{4-6}-$ ，其可選擇地經由一個 O，S，NH 或 N-(C_{1-2} 烷基)基團所間斷，且

其中 n 為 0 至 4 的整數，

或其醫藥上可接受鹽，為單一立體異構體或立體異構

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (33)

體之混合物。

其中 R^{13} 為 $-OR^{15}$ ，且 R^{15} 為可選擇地經取代之低碳數烷基，其可以，例如，為可選擇地以 $-C(=O)OR^{19}$ 取代，其中 R^{19} 為氫或低碳數烷基。

其中 R^9 及 R^{10} 一起為 $-(CH_2)_{4-6}$ -其可選擇地經由一個 O，S，NH 或 $N-(C_{1-2} \text{ 烷基})$ 基團所間斷，實例包括六氫吡啶基，4-甲基六氫吡啶基，嗎啉基，及六氫嘧啶基。

n 為 0 至 4 之立體可相容整數。"立體可相容"一詞限定其中依照取代基之空間需求經由可獲得價所可允許的取代基數。

較佳地， R^{13} 係為氫，可選擇地經取代之低碳數烷基，烯基，雜環烷基，可選擇地經取代之芳基，可選擇地經取代之芳基(低碳數烷基)，可選擇地經取代之雜芳基，可選擇地經取代之雜芳基(低碳數烷基)，鹵(低碳數烷基)， $-CF_3$ ，鹵素，硝基， $-CN$ ， $-OR^{15}$ ， $-SR^{15}$ ， $-NR^{15}R^{16}$ ， $-C(=O)R^{15}$ ， $-C(=O)OR^{15}$ ， $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ ， $-OC(=O)R^{15}$ ， $-SO_2R^{15}$ ， $-SO_2NR^{15}R^{16}$ ，或 $-NR^{15}C(=O)R^{16}$ ，其中 R^{15} 及 R^{16} 係獨立地為氫，可選擇地經取代之低碳數烷基，烯基，環烷基，可選擇地經取代之雜環烷基，環烷基(低碳數烷基)，可選擇地經取代之芳基，可選擇地經取代之雜芳基，可選擇地經取代之雜芳基(低碳數烷基)或，一起為 $-(CH_2)_{4-6}$ -其可選擇地經由一個 O，S，NH 或 $N-(C_{1-2} \text{ 烷基})$ 基團所間斷。

更佳地， R^{13} 係為可選擇地經取代之低碳數烷基，烯

五、發明說明 (34)

基，雜環烷基，可選擇地經取代之芳基，可選擇地經取代之芳基(低碳數烷基)，可選擇地經取代之雜芳基，可選擇地經取代之雜芳基(低碳數烷基)，鹵(低碳數烷基)， $-\text{CF}_3$ ，鹵素，硝基，氰基， $-\text{OR}^{15}$ ， $-\text{SR}^{15}$ ， $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ， $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{15}$ ， $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{15}$ ， $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ， $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{15}$ ， $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ ， $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ，或 $-\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{16}$ ，其中 R^{15} 及 R^{16} 係獨立地為氫，可選擇地經取代之低碳數烷基，烯基，環烷基，可選擇地經取代之雜環烷基，環烷基(低碳數烷基)，可選擇地經取代之芳基，可選擇地經取代之雜芳基，可選擇地經取代之雜芳基(低碳數烷基)或，一起為 $-(\text{CH}_2)_{4-6}$ -其可選擇地經由一個 O，S，NH 或 N-(C_{1-2} 烷基)基團所間斷。

較佳地， R^{14} 係獨立地選自可選擇地經取代之低碳數烷基，可選擇地經取代之芳基，可選擇地經取代之雜芳基，羥基，鹵素， $-\text{CF}_3$ ， $-\text{OR}^{17}$ ， $-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ ， $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{18}$ ， $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{18}$ ， $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ ，其中 R^{17} 及 R^{18} 係彼此獨立地為氫，低碳數烷基，烯基，或可選擇地經取代之芳基。

較佳地，其中 R^{13} 不為氫，n 為 1 至 2 之整數。更佳地，其中 R^{13} 不為氫，n 為 1。

在本發明之第二具體態樣之另一較佳的說明中，

Y 為 $\text{N}-\text{R}^7$ 且 Z 為 N，

R^1 為低碳數烷基，

R^2 係為 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ，其中 R^9 及 R^{10} 係獨立地為氫，可選擇地經取代之低碳數烷基，低碳數烷基- $\text{N}(\text{C}_{1-2} \text{ 烷基})_2$ ，低碳數烷基(可選擇地經取代之雜環烷基)，烯基，炔基，可

五、發明說明 (35)

選擇地經取代之環烷基，環烷基(低碳數烷基)，苄基，可選擇地經取代之芳基，可選擇地經取代之芳氧基，雜芳基，雜芳基(低碳數烷基)，或 R^9 及 R^{10} 一起為 $-(CH_2)_{4-6}$ -其可選擇地經由一個 O，S，NH，N-(芳基)，N-(芳基(低碳數烷基))，N-(羧基(低碳數烷基))或 N-(可選擇地經取代之 C_{1-2} 烷基)基團所間斷如六氫吡咩基，4-甲基六氫吡咩基，4-嗎咩基，六氫嘧啶基，且

R^{13} 係為氫，可選擇地經取代之低碳數烷基，烯基，炔基，環烷基，環烷基(低碳數烷基)，雜環烷基，可選擇地經取代之芳基，芳基(低碳數烷基)，可選擇地經取代之雜芳基，可選擇地經取代之雜芳基(低碳數烷基)，鹵(低碳數烷基)， $-CF_3$ ，鹵素，硝基，氰基， $-OR^{15}$ ， $-SR^{15}$ ， $-NR^{15}R^{16}$ ， $-C(=O)R^{15}$ ， $-C(=O)OR^{15}$ ， $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ ， $-OC(=O)R^{15}$ ， $-SO_2R^{15}$ ， $-SO_2NR^{15}R^{16}$ ， $-NR^{15}SO_2R^{16}$ 或 $-NR^{15}C(=O)R^{16}$ ，其中 R^{15} 及 R^{16} 係獨立地為氫，低碳數烷基，烯基，炔基， $-CF_3$ ，環烷基，可選擇地經取代之雜環烷基，環烷基(低碳數烷基)，可選擇地經取代之芳基，可選擇地經取代之芳氧基，可選擇地經取代之雜芳基，可選擇地經取代之雜芳基(低碳數烷基)或 R^{15} 及 R^{16} 一起為 $-(CH_2)_{4-6}$ -其可選擇地經由一個 O，S，NH 或 N-(C_{1-2} 烷基)基團所間斷。

仍然更佳地， R^4 及 R^5 為氫。

最佳地，彼此獨立地，

1、Y 為 O，且 R^1 為低碳數烷基。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (36)

2、Y 爲 $N-R^7$ ， R^7 爲氫或低碳數烷基，且 R^1 爲低碳數烷基。

3、Y 爲 $N-R^7$ ，且 R^7 爲甲基。

4、Z 爲 N。

5、Z 爲 $C-R^8$ ，且 R^8 爲氫。

6、 R^2 及 R^3 係獨立地爲選自氫，低碳數烷基，鹵素， OR^9 ， $-NR^9R^{10}$ ，其中 R^9 及 R^{10} 係獨立地爲低碳數烷基，經取代之低碳數烷基，或經取代之芳基，或 R^9 及 R^{10} 一起爲 $-(CH_2)_{4-6}$ -其可選擇地經由一個 O，S，NH，N-(芳基)，N-(芳基(低碳數烷基))，N-(羧基(低碳數烷基))或 N-(可選擇地經取代之 C_{1-2} 烷基)基團所間斷。

7、 R^{13} 係獨立地選自鹵素，可選擇地經取代之芳基， $-CF_3$ ， $-CH_3$ ， $-CN$ ， $-OR^{15}$ ， $-C(=O)R^{15}$ ， $-C(=O)OR^{15}$ ， $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ ，或 $-CO_2H$ 。

8、 R^{14} 係獨立地選自鹵素，可選擇地經取代之低碳數烷基， $-CF_3$ ， $-OR^{17}$ ，芳基，雜芳基， $-NR^{17}R^{18}$ ， $-C(=O)R^{17}$ ， $-C(=O)OR^{17}$ ， $-C(=O)NR^{17}R^{18}$ ，或 $-CO_2H$ ，其中 R^{17} 及 R^{18} 係獨立地爲低碳數烷基，經取代之低碳數烷基，或經取代之芳基，或，一起爲 $-(CH_2)_{4-6}$ -其可選擇地經由一個 O，S，NH 或 N-(C_{1-2} 烷基)基團所間斷。

9、Z 爲 N， R^2 爲 4-甲基六氫吡咩基， R^{13} 爲 $3-CF_3$ ，且 R^{14} 爲 4-F。

本發明之較佳化合物列於下列表 1-4 中。

本發明之化合物可具有一或多個手性中心，且因此可

五、發明說明 (37)

以個別立體異構體或立體異構體之混合物存在。在此種例子中，所有的立體異構體亦落於本發明之範疇內。本發明之化合物亦可以不同的互變形式存在，且在一些例子中，所有互變體亦落於本發明之範疇內。本發明化合物包括個別分離的立體異構體及互變體與此種立體異構體及其互變體之混合物。

一些式(I)及式(II)化合物能進一步形成醫藥上可接受鹽類及酯類。所有這些形式係被包含於本發明之範疇內。

式(I)及式(II)化合物之醫藥上可接受鹼加成鹽類包括可於當存在於母體化合物中之酸性質子能與無機或有機鹼類反應時所形成之鹽類。典型地，該母體化合物係以過量之包含合適的陽離子之鹼性試劑如氫氧化物，碳酸鹽，或醇鹽處理。陽離子如 Na^+ ， K^+ ， Ca^{2+} ，及 NH_4^+ 係為存在於醫藥上可接受鹽類中之實例。 Na^+ 鹽為尤其有用。因此，可接受之無機鹼類包括氫氧化鋁，氫氧化鈣，氫氧化鉀，碳酸鈉及氫氧化鈉。鹽類亦可經由使用有機鹼類，如膽鹼，二環己胺，乙二胺，乙醇胺，二乙醇胺，三乙醇胺，普魯卡因(procaine)，*N*-甲基葡萄糖胺，及其類似物製備[作為非專有的列表可參見，例如，Berge 等人，“醫藥鹽類 (Pharmaceutical Salts)，” *J. Pharma. Sci.* 66: 1 (1977)]。該游離酸形式可藉由將鹼加成鹽與酸接觸及以傳統方式分離游離酸而再生。該游離酸形式在特定物理性質如於極性溶劑中之溶解度上可稍微與它們之個別鹽形式不同。

式(I)及式(II)化合物之醫藥上可接受酸加成鹽類包括可

五、發明說明 (38)

於當母體化合物包含鹼性基團時所形成之鹽類。該等化合物之酸加成鹽類係於合適的溶劑中自母體化合物與過量之無毒性無機酸，如氫氯酸，氫溴酸，硫酸(給予硫酸鹽及硫酸氫鹽)，硝酸，磷酸及其類似物，或無毒性有機酸如乙酸，丙酸，乙醇酸，丙酮酸，草酸，蘋果酸，丙二酸，琥珀酸，順丁烯二酸，反式丁烯二酸，酒石酸，檸檬酸，苯甲酸，肉桂酸，扁桃酸，甲磺酸，乙磺酸，水楊酸，對-甲苯磺酸，己酸，庚酸，環戊烷丙酸，乳酸，鄰-(4-羥基-苯甲醯基)苯甲酸，1,2-乙烷二磺酸，2-羥基乙磺酸，苯磺酸，對-氨基苯磺酸，2-萘磺酸，樟腦磺酸，4-甲基-雙環[2.2.2.]辛-2-烯-1-羧酸，葡庚糖酸，葡萄糖酸，4,4'-亞甲基雙(3-羥基-2-萘)酸，3-苯基丙酸，三甲基乙酸，第三丁基乙酸，月桂基磺酸，葡萄糖醛酸，穀胺酸，3-羥基-2-萘酸，硬脂酸，黏康酸，及其類似物中製備。該游離鹼形式可藉由將酸加成鹽與鹼接觸及以傳統方式分離游離鹼而再生。該游離鹼形式在特定物理性質如於極性溶劑中之溶解度上可稍微與它們之個別鹽形式不同。

亦包括於本發明之具體態樣中者為胺基酸之鹽類如精胺酸鹽(arginate)及其類似物，葡萄糖酸鹽，及半乳糖醛酸鹽[參見 Berge，在前(1977)]。

一些本發明化合物可形成內鹽或兩性離子。

一些本發明化合物可以未溶劑化形式及經溶劑化形式，包括水合形式存在，且意欲被包含於本發明之範疇內。

特定之本發明化合物亦可以一或多種固體或結晶相或

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (39)

多晶型物存在，此種多晶型物或此種多晶型物之混合物之可變的生物活性亦被包含於本發明之範疇內。

醫藥組成物

本發明之第三具體態樣提供包括醫藥上可接受之賦形劑及治療有效量之至少一種本發明化合物之醫藥組成物。

本發明化合物之醫藥組成物，或其衍生物，可被製配成溶液或昇華乾燥粉末以用於非經腸道施用。粉末可在使用前藉由添加合適的稀釋劑或其他醫藥上可接受載劑而再組成。該液體調配物一般為經緩衝，等滲，水性溶液。合適的稀釋劑之實例為標準等滲鹽溶液，5%葡萄糖於水中或經緩衝乙酸鈉或乙酸銨溶液。此種調配物係尤其適合非經腸道施用，但亦可使用於口服。茲所欲可添加賦形劑如聚乙烯吡咯烷酮，明膠，羥基纖維素，金合歡，聚乙二醇，甘露糖醇，氯化鈉，或檸檬酸鈉。

另一選擇，這些化合物可被包膠，製錠，或製備成乳劑或糖漿以用於口服。醫藥上可接受固體或液體載劑可被添加以增加或穩定組成物，或促進組成物之製備。液體載劑包括糖漿，花生油，橄欖油，甘油，鹽溶液，醇類，或水。固體載劑包括澱粉，乳糖，硫酸鈣，二水合物，石膏粉，硬脂酸鎂或硬脂酸，滑石，果膠，金合歡，瓊脂，或明膠。該載劑亦可包括持續釋放物質如甘油基單硬脂酸酯或甘油基二硬脂酸酯，單獨或與蠟一起使用。該固體載劑的含量可不同，但較佳地，將在每劑量單位約 20 毫克至約 1 克間。

五、發明說明 (40)

該醫藥組成物係依照包含碾磨，混合，製粒，及壓縮，當需要時，壓縮成錠片形式；或碾磨，混合，及填充成硬明膠膠囊形式之製藥的傳統技術而製備。當使用液體載劑時，該製劑可為糖漿，甘香酒劑，乳劑，或水性或非水性溶液之形式。此種液體調配物可被直接地口服施用或填充入軟明膠膠囊中。

一些合適的醫藥組成物之特定的實例係被描述於實施例 27-29 中。

典型地，本發明之醫藥組成物係被包裝於一具有指示使用該醫藥組成物於治療疾病如氣喘，動脈粥樣硬化症，糖尿病性腎病，腎絲球腎炎，炎症性腸病，Crohn 氏病，多發性硬化，胰腺炎，肺纖維變性，牛皮癬，再狹窄，風濕性關節炎，及移植物排斥，或慢性或急性免疫病症，或這些疾病病況之任何組合之標籤的容器內。

使用方法：

本發明之第四具體態樣提供一種治療需要此種治療之哺乳動物中的慢性或急性發炎疾病如氣喘，動脈粥樣硬化症，糖尿病性腎病，腎絲球腎炎，炎症性腸病，Crohn 氏病，多發性硬化，胰腺炎，肺纖維變性，牛皮癬，再狹窄，風濕性關節炎，或慢性或急性免疫病症，或移植物排斥之方法，其包括施予此種哺乳動物治療有效量之至少一種通式(I)及通式(II)化合物或其醫藥上可接受鹽類及酯類。

本發明化合物抑制經由活體外人類 MCP-1 誘發之人類單核血球細胞系(THP-1 細胞)的趨化性。此種抑制效果亦

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (41)

可於活體內觀察到。的確，該等化合物已顯示在鼠中之經巯基乙酸鹽-誘發之炎症模式中可減少單核白血球浸潤。

本發明化合物已於數個炎症之動物模式中被發現可防止開始或改善徵狀。例如，該等化合物在腎炎之經抗-Thy-1 抗體-誘發模式中抑制單核白血球募集至腎小球；在佐劑誘發性關節炎之鼠模式中減少腳爪腫脹；在再狹窄之鼠模式中抑制在氣球損傷後之新血管內膜增殖，及在動脈粥樣硬化症之阿樸 E(apoE)-缺乏之鼠模式中降低主動脈竇之損害程度。

本發明化合物之阻斷單核白血球移動及防止或改善炎症之能力，其係於特定實施例中被證實，顯示它們有用於治療及處理與異常白血球募集有關之疾病狀態。

藉由組合療法使用本發明化合物於治療炎性及自體免疫疾病亦可包括施用發明化合物與一般抗發炎藥物，細胞素，或免疫調節劑之組合至哺乳動物。

因此本發明化合物被使用於抑制於需要此種治療之患者中之白血球移動。該治療方法包括口服施用或非經腸道施用有效量之所選擇之本發明化合物，較佳地係分散於一醫藥載劑中。該活性成分之劑量單位通常係選自 0.01 至 1000 毫克/公斤，較佳地為 0.01 至 100 毫克/公斤，且更佳地為 0.1 至 50 毫克/公斤之範圍中，但該範圍係將容易地由熟習該項技術者視施藥途徑，患者之年齡，及患者之病況而定來測定。對於急性或慢性疾病而言，這些劑量單位可每天施用一至十次。當本發明化合物被依照本發明使用

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (42)

時，沒有不可接受之毒物學的效果可預期。

本發明化合物可經由任何適合被治療患者及患者病況之本質的途徑施用。施用途徑包括，但不限定於經由注射，包括靜脈內，腹膜內，肌肉內，及皮下注射，經由經黏膜或經皮輸送，透過局部應用，鼻噴霧，栓劑及其類似物施用，或可為口服施用。調配物可選擇地為脂質體調配物，乳劑，被設計成穿過黏膜施藥之調配物或經皮調配物。對於每一種這些施用方法之合適的調配物可於，例如，"Remington: The Science and Practice of Pharmacy", A. Gennaro, 編輯，第 20 版，Lippincott, Williams & Wilkins, 費城，PA. 中發現。

實施例：

下列實施例提供列舉說明本發明化合物之製備，性質，及治療應用。這些實施例並不意欲限制本發明之範疇，而是顯示如何製備及使用本發明化合物。

本發明化合物之製備：一般程序

下列一般程序可被使用來製備本發明化合物。

該等被使用於製備這些化合物之起始物質及試劑係可獲自商業供應商如 the Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI), Bachem (Torrance, CA), Sigma (St. Louis, MO), 或經由對一般技藝人士所熟知之方法製備，下列程序被描述於參考文獻如 Fieser and Fieser's *Reagents for Organic Synthesis*, 第 1-17 卷, John Wiley and Sons, 紐約，紐約州，1991；*Rodd's Chemistry of Carbon*

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

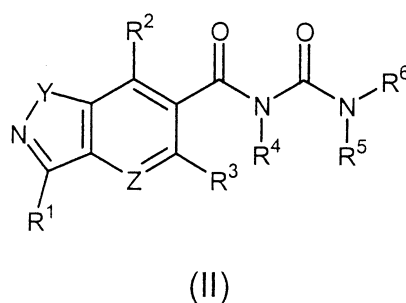
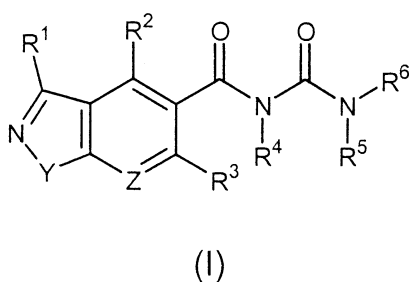
五、發明說明 (43)

Compounds，第 1-5 卷及附錄，Elsevier Science Publishers，1989；*Organic Reactions*，第 1-40 卷，John Wiley and Sons，紐約，紐約州，1991；March J.：*Advanced Organic Chemistry*，第 4 版，John Wiley and Sons，紐約，紐約州；及 Larock：*Comprehensive Organic Transformations*，VCH Publishers，紐約，1989。

在一些例子中，保護性基團可被導入及於最後移去。例如，對於胺基，羥基，及羧基之合適的保護性基團係被描述於 Greene 等人，*Protective Groups in Organic Synthesis*，第二版，John Wiley and Sons，紐約，1991。羧酸之活化基可藉由使用一些不同的試劑如描述於 Larock：*Comprehensive Organic Transformations*，VCH Publishers，紐約，1989 中者而達成。

該等起始物質，中間物，及本發明化合物可使用傳統技術分離及純化，包括沉澱，過濾，蒸餾，結晶，層析，及其類似者。該等化合物可使用傳統方法，包括物理常數及分光鏡方法來定性。

一般而言，式 I 或式 II 化合物可藉由如下製備：

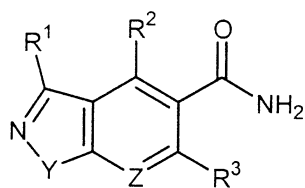


五、發明說明(44)

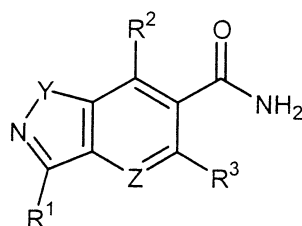
其中 Y, Z, 及 $R^1 - R^6$ 係如於第一具體態樣中所定義

該方法包括：

(a) 將式 Ib 或 IIb 化合物在足以產生式 I 或式 II 化合物之條件下

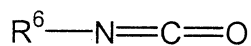


(Ib)



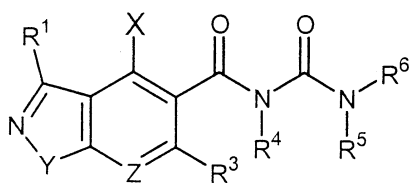
(IIb)

與下式之化合物接觸，

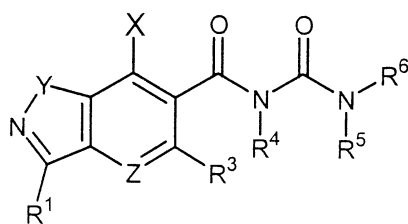


其中 R^4 及 R^5 皆為 H；或

(b) 將式 Ic 或式 IIc 化合物在足以產生式 I 或式 II 化合物之條件下



(Ic)



(IIc)

其中 X 為鹵素，硝基，氰基，或 $-OR^9$ ，

與下式之化合物接觸

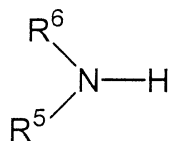
$R^2 - H$ ，

五、發明說明 (45)

；或

(c)將式 Ib 或式 IIb 化合物在足以產生式 I 或式 II 化合物之條件下

與鹵甲醯化劑及下式之化合物接觸，



其中 R^4 為 H；或

(d)以其本質已知之方法精製式 I 或式 II 化合物之取代基；或

(e)將式 I 或式 II 化合物之游離鹼與酸反應以產生醫藥上可接受之加成鹽；或

(f)將式 I 或式 II 化合物之酸加成鹽與鹼反應以形成相對應游離鹼；或

(g)將式 I 或式 II 化合物之鹽轉化成式 I 或式 II 化合物之另外的醫藥上可接受之鹽；或

(h)將式 I 或式 II 化合物之任何比例之消旋混合物解析以產生其立體異構體。

前述步驟(a)可於有機溶劑或溶劑之混合物之存在下於提高的溫度下進行。該有機溶劑可為甲苯，且該反應可在回流條件下進行。

前述步驟(b)可於使用於有機溶劑中之式 $\text{R}^2\text{-H}$ 化合物之鹽類下進行。該鹽可為鋰鹽，鈉鹽，或鉀鹽。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

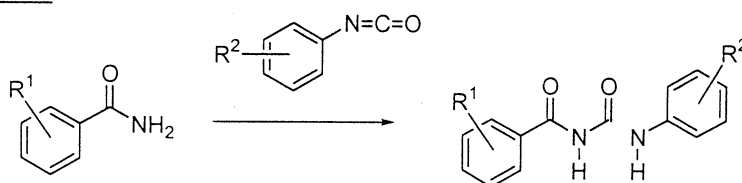
訂

線

五、發明說明 (46)

前述步驟(c)可於有機溶劑或溶劑之混合物中於提高的溫度下進行。該鹵甲醯化劑可為式 A-(CO)-B 化合物，其中 A 及 B 獨立地為合適的離去基如鹵素，-COCl，-COBr 及其類似物。該使用於步驟(c)中之鹵甲醯化劑及有機溶劑可個別地為草醯氯及 THF，且該接著的反應可被加熱至 50°C 以上。

本發明化合物可被進一步以如顯示於下列實施例合成。這些實施例僅為列舉說明本發明化合物可被合成之一些方法，且對這些實施例之不同的修飾可被一般技藝人士基於此揭示而實施及建議。

程序 A：

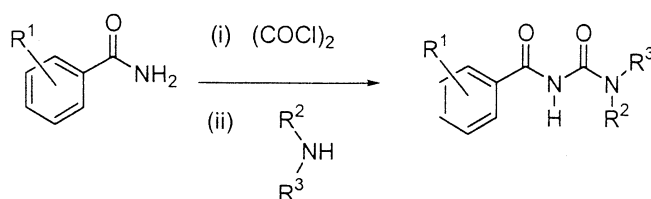
本發明之醯基脲化合物可起始於芳基羧醯胺及異氰酸酯而製備。羧醯胺及異氰酸酯起始物質可購自不同的商業來源，如，例如，the Aldrich Chemical Company，參照前文，或它們可自此技藝中所習知用於製備這些化合物之標準程序製備，如描述於前面引用之參考文獻之程序。該異氰酸酯亦可根據描述於以下實施例之程序製備。典型地，芳基羧醯胺係以異氰酸芳基酯於有機溶劑或合適的有機溶劑之混合物中處理。較佳地，該有機溶劑為甲苯。該羧醯胺及異氰酸酯可被組合成溶液或懸浮液，視化合物於所選

五、發明說明 (47)

擇之溶劑中的溶解度而定。該羧醯胺及異氰酸酯可以化學計算比例(1:1)添加，或可使用輕微過量的異氰酸酯，例如，在 1.01 倍及 2 倍間過量，但典型地為約 1.01 至約 1.2 倍過量。典型地，該異氰酸酯係被添加至於甲苯中之羧醯胺的懸浮液，且該生成混合物係被加熱直到反應被測定為完成為止。該反應混合物可在惰性氣圍如氮氣中於約 10°C 至約 150°C，較佳地於約 40°C 至約 120°C 下加熱，或該反應混合物可被維持在該混合物之回流溫度下。該反應可被允許在約 10 分鐘至 24 小時內進行至完成。較佳地，該反應被加熱至回流直到反應完成，達約 6 至 24 小時。

緊接著冷卻反應混合物，該生成沉澱之醯基脲可藉由傳統技術分離。典型地，該產物藉由過濾分離。該沉澱之固體可被過濾，以溶劑或一系列溶劑洗滌，及分離而不需要進一步純化。較佳地，該沉澱的醯基脲可以甲苯，甲醇及然後以乙醇之組合洗滌，且該產物可在真空下乾燥。若需要，該醯基脲可使用傳統技術，如藉由使用此技藝中所習知之傳統方法的結晶作進一步純化。可選擇地，根據此程序製備的醯基脲可在分離及/或純化前，或結晶後被轉化成相對應鹽類。

程序 B:

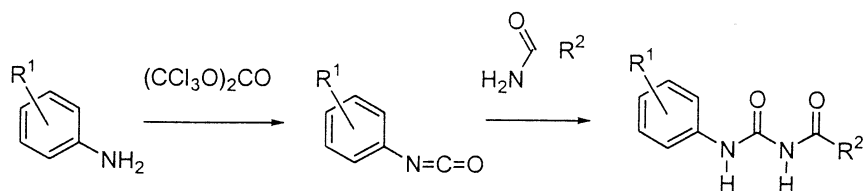


五、發明說明 (48)

醯基脲亦可自芳基羧醯胺與胺之縮合而製備。該羧醯胺可自相對應羧酸中製備或可獲自商業來源。視胺之所欲取代而定，可選擇地，該胺可被取代，其中一經取代之基團係為胺保護基，使得若需要，該保護基可於隨後的步驟中去除。在該方法之第一步驟中，於合適的質子惰性溶劑中之羧醯胺混合物係以鹵甲醯化劑處理以形成相對應羧醯胺羧醯氯衍生物。典型地，該質子惰性溶劑係為二氯甲烷，甲苯，2-甲基四氫呋喃或 THF，且該鹵甲醯化劑為草醯氯。較佳地，該質子惰性溶劑為 THF。草醯氯較佳地以過量存在，例如，在 1.1 至 3.0 當量間，典型地約 1.5 當量多於羧醯胺。該反應一般係於惰性氣圍中進行，其中該混合物被加熱至 50°C 至 175°C 中 15 分鐘至 24 小時直到反應被認為完成為止。典型地，該反應係在氮氣下被加熱至回流達 2 至 16 小時，且然後被冷卻至室溫。該溶劑藉由旋轉蒸發(rotovaporation)或蒸餾在真空下被去除，且該生成羧醯胺羧醯氯然後被以初級或二級胺縮合。以胺縮合可藉由添加於質子惰性溶劑，如 THF 中之胺溶液，在惰性氣圍中，於 0°C 及 20°C 間之溫度，較佳地在 0°C 及 5°C 間進行。若氯甲醯化及隨後的縮合反應係在相同溶劑中進行，則該溶劑去除步驟可被排除。較佳地，該反應係於 0°C 至 5°C 下進行 1 至 24 小時，直到反應完成。該溶劑在減壓下藉由濃縮去除，且該醯基脲可藉由傳統的技術如過濾及以溶劑洗滌粗產物，接著藉由在真空下乾燥而被分離。

五、發明說明 (49)

程序 C：



該醯基脲之製備亦可起始於胺或苯胺衍生物透過與碳醯氯等量之縮合反應，接著與羧醯胺之縮合反應而進行。典型地，於四氯乙烷或其他合適的有機溶劑中之苯胺或苯胺衍生物之溶液及三光氣係於 25°C 至 80°C 中，在惰性氣圍下組合及攪拌 2 至 12 小時直到反應完成。在減壓下去除溶劑且該殘餘物係被溶解於一質子惰性溶劑，如甲苯，且該生成混合物係以羧醯胺處理。該混合物被加熱至約 50°C 至 150°C，較佳地為自約 75°C 至 115°C。較佳地，該反應混合物係被加熱至回流 2 至 24 小時直到該反應完成，且允許被冷卻至室溫。該沉澱之固體系藉由傳統技術如過濾而分離。該經過濾之固體然後被以合適的溶劑或溶劑之混合物洗滌。典型地，該固體以甲苯，甲醇及然後以乙醚洗滌，且該經洗滌之產物係於真空下乾燥以產生相對應醯基脲。

程序 D：

本發明之經胺取代之芳基醯基脲可起始自相對應芳基鹵醯基脲藉由芳基鹵與胺之反應而被製備。較佳地，該芳基鹵係為芳基氯，其可製備自一或多種前述程序或製備自此技藝中所習知用於製備這些化合物之標準程序。典型地，該醯基脲係被溶解於有機溶劑或合適的有機溶劑之混合

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (50)

物中。較佳地，該有機溶劑為四氫呋喃。該鹽基脲及胺可被組合成溶液或懸浮液，視該等化合物於所選擇之溶劑或溶劑混合物中的溶解度而定。該鹽基脲及胺可被以化學計算比例(1：1)加入，或可使用稍微過量之胺，例如，在1.01倍及20倍過量間，但典型地為約1.01至約10倍過量。典型地，該胺係被加入於四氫呋喃中之鹽基脲且該生成混合物係於約0°C下攪拌至溶劑之回流溫度，較佳地在約10°C至約50°C下，最佳地在室溫於惰性氣圍如氮氣下。該反應混合物係被維持在反應溫度下直到反應進行完成。該反應可被允許在約10分鐘至48小時內進行至完成。較佳地，該反應係在室溫下攪拌約5小時。當反應被認為完成時，該生成產物可藉由傳統技術分離。典型地，該溶劑及過量胺可藉由在減壓下蒸發移除，且該殘餘物係被懸浮於一溶劑中。較佳地，該溶劑為水。該懸浮液或固體可被過濾及以水或合適的溶劑洗滌，且然後使用傳統的方法分離及乾燥。

程序 E：

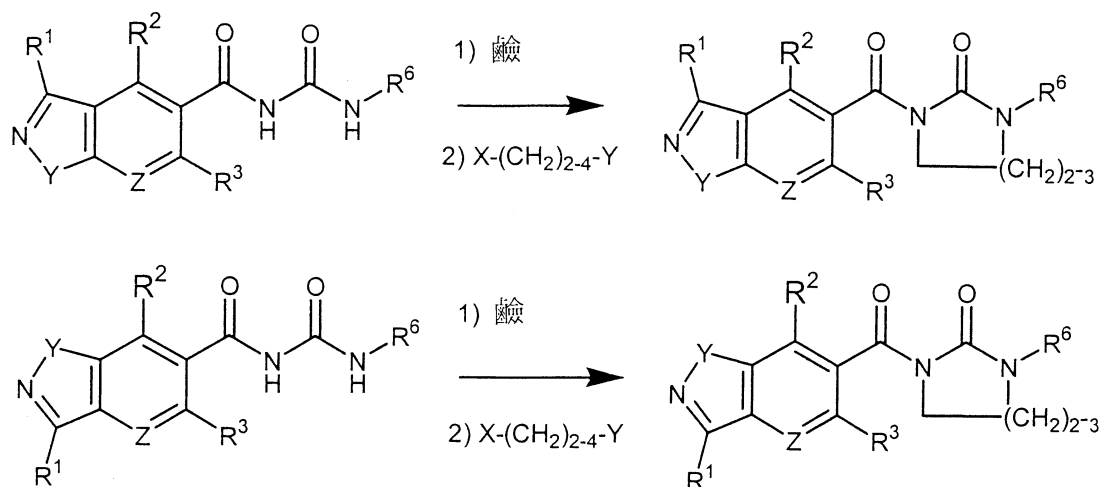
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (51)

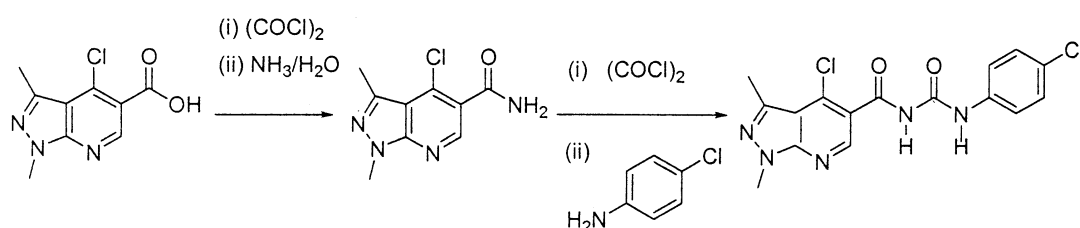


本發明之環醯基脲可根據此技藝所習知之方法製備。一種方法包括醯基脲氮(acyl urea nitrogens)與一般如上表示為 $X-(CH_2)_{2-4}-Y$ 之烷化劑，其中 X 及 Y 係為離去基，且可為相同或不同之烷化。此技藝中所習知之離去基包括鹵化物，甲磺酸酯類，三氟甲磺酸酯類，對-甲苯磺酸酯類，對-溴甲苯磺酸酯類，對-硝基苯磺酸酯類及其類似物。代表性烷化劑包括 1,2-二溴乙烷，1,3-二溴乙烷，1,3-二溴丙烷，及相對應磺酸酯類及經混合之鹵磺酸酯類。典型地，該醯基脲係以於有機溶劑或溶劑之混合物中之鹼處理。較佳地，該鹼為無機鹼如氫化鈉，或有機鹼如二甲亞砜及氫化鈉。較佳地，該溶劑為極性，質子惰性溶劑如四氫呋喃，二甲基甲醯胺，二甲亞砜，乙二醇類，或此種溶劑之混合物。典型地，該醯基脲之溶液或懸浮液係在約 0°C 至約 25°C 下被緩慢地加入至於有機溶劑中之鹼，且該生成混合物係被攪拌約 10 分鐘至約 5 小時，較佳地為約 30 分鐘。該烷化劑被加入且該混合物被攪拌直到反應被認為完成為

五、發明說明 (52)

止。該脲氮二者之烷化可於單一步驟中完成，或可連續地於以相同或不同的鹼曝露部分烷化產物之兩步驟程序中完成。然後將該反應以一溶劑，較佳地為水驟冷，且該混合物以有機溶劑萃取多次。較佳地，該萃取溶劑為二氯甲烷。該組合之有基萃取物以水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥及在減壓下濃縮以產生產物，其可使用此技藝中所習知之標準條件純化。純化可藉由矽膠層析於有機溶劑如乙酸乙酯及石油醚之混合物中進行。

實施例 1： *N*-(4-氯基-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-*b*]吡啶-5-基)-*N*-{[(4-氯苯基)胺基]羰基}羧醯胺 (39)之合成。



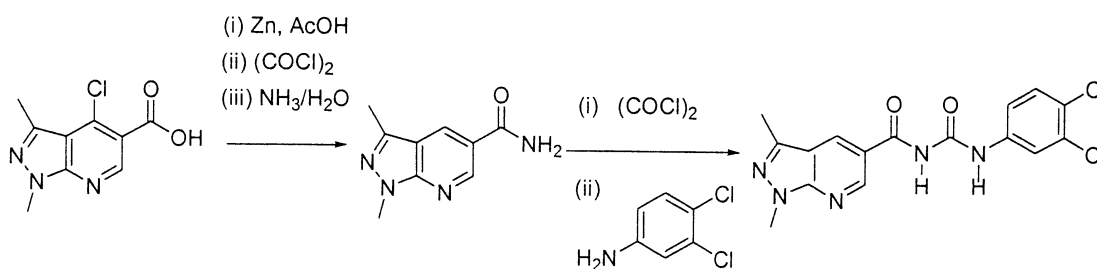
草醯氯(4.5 毫升於二氯甲烷中之 2M 溶液)被逐滴加入至經攪拌之於無水二氯甲烷(14 毫升)中之 4-氯基-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-*b*]吡啶-5-羧酸(0.98 克)的溶液中，接著加入 4 滴 *N,N*-二甲基甲醯胺(DMF)。在氣體蒸發退去後，加入另 4 滴 DMF，且此操作係再重複三次。該混合物在室溫下攪拌 45 分鐘，過濾以去除微量之不溶物質，且在減壓下蒸發溶劑。該殘餘物在高度真空下乾燥 1 小時，於冰浴中冷卻，及以氫氧化銨(28% NH_3 於水中，20 毫升)處理(警告!放熱反應)。該混合物係於 0°C 下攪拌 30 分鐘，且在室溫下攪拌另一額外的 1 小時。該固體係藉由過濾收集

五、發明說明 (53)

，以水洗滌，及在真空下乾燥以產生白色粉末之羧醯胺。

草醯氯(1.4 毫升於二氯甲烷中之 2M 溶液)被逐滴加入至於無水二氯甲烷(5 毫升)中之 4-氯基-1,3-二甲基吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-羧醯胺(0.41 克)的懸浮液中。該混合物在回流下加熱 15 小時，且被冷卻至室溫。該溶劑在減壓下蒸發且該殘餘物係被溶解於無水 THF(6 毫升)中。一整份此溶液(1.5 毫升)被逐滴加入至經冰冷卻於無水 THF(2 毫升)中之 4-氯基苯胺(57 毫克)之溶液中。移除冰浴且該混合物係在室溫下攪拌 1.5 小時。該沉澱固體藉由過濾收集，以二氯甲烷及甲醇洗滌，及在高度真空下乾燥以產生白色粉末之 *N*-(4-氯基-1,3-二甲基-吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-*N*-{[(4-氯苯基)胺基]羰基}羧醯胺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.68 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 7.42 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.64 (d, 2H, J=8.7 Hz), 8.69 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 11.37 (s, 1H)。MS (API-Cl) m/z 340, 342, 344。

實施例 2：*N*-{[(3,4-二氯苯基)胺基]羰基}(1,3-二甲基吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)羧醯胺 (2)之製備。



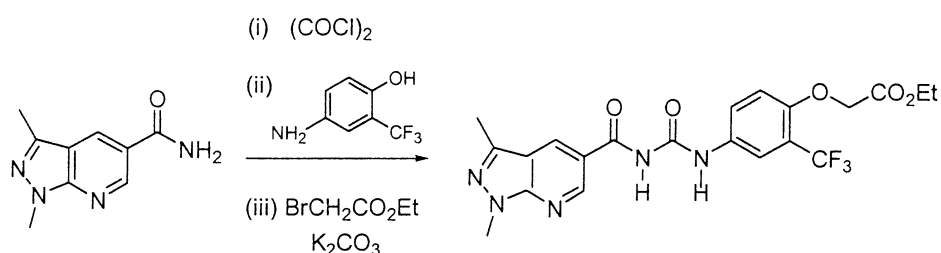
五、發明說明 (54)

於乙酸(40 毫升)中之 4-氨基-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-羧酸(2.00 克)及鋅粉(1.74 克)之溶液在 80°C 下加熱 1.5 小時。該混合物被冷卻至室溫，緩慢地倒入經冰冷卻之 5N 氫氧化鈉(160 毫升)溶液中及過濾。該濾液於冰浴中冷卻及以濃氫氯酸酸化至 pH4。過濾該沉澱物，以水洗滌，及在高度真空下乾燥。該固體於無水二氯甲烷(20 毫升)中再懸浮且以於二氯甲烷(3.6 毫升)中之 2M 草醯氯溶液處理，接著以無水 DMF(0.1 毫升)處理。該混合物在室溫下攪拌 1 小時，過濾，且該濾液在減壓下濃縮。該殘餘物在冰浴中冷卻及緩慢地以 28%氫氧化銨溶液處理。將該懸浮液自冰浴中移除，在室溫下攪拌 1 小時，及過濾。該固體係以水洗滌及在高度真空下乾燥以產生非純白固體之 1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-羧醯胺。此於無水二氯甲烷(5 毫升)中之羧醯胺(0.13 克)之懸浮液係以亦於二氯甲烷(0.5 毫升)中之 2M 草醯氯溶液處理且該混合物在溫和的回流下加熱 15 小時。在減壓下去除溶劑且該殘餘物被溶解於無水 THF(1.2 毫升)中。一整份此溶液(0.4 毫升)被加至經冰冷卻之於無水 THF(0.7 毫升)中之 3,4-二氨基苯胺(36 毫克)中。移除冰浴且該混合物在室溫下攪拌 1 小時。該沉澱的固體藉由過濾收集，以二氯甲烷及 MeOH 洗滌，且在高度真空下乾燥以產生白色固體之標題化合物。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.56 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 7.56-7.63 (m, 2H), 8.03 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.99 (d, J=2.0 Hz, 1H), 9.08 (d, J=2.0 Hz, 1H), 10.92 (s, 1H),

五、發明說明 (15)

11.28 (s, 1H)。MS (ESI) m/z 376, 378, 380。

實施例 3：乙基 2-[4-({[(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)羰基胺基]羰基}胺基)-2-(三氟甲基)苯氧基]乙酸酯 (34)。

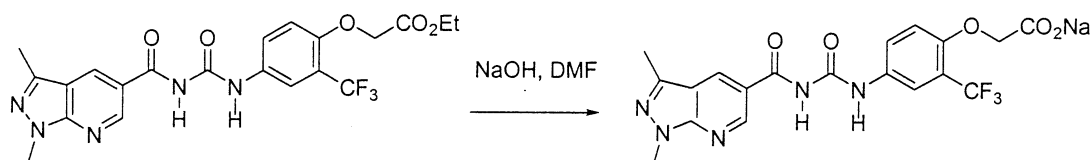


1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-羧醯胺(0.35 克)係被懸浮於無水二氯甲烷(10 毫升)且以於二氯甲烷(1.8 毫升)中之 2M 草醯氯溶液處理。該懸浮液在溫和的回流下加熱 15 小時，冷卻至室溫，及在減壓下去除溶劑。該殘餘物係被溶解於無水 THF(7 毫升)中。一整份此溶液(2 毫升)被加至經冰冷卻之於 THF(0.5 毫升)中之 4-胺基-2-(三氟甲基)酚(93 毫克)溶液中。移除冰浴且該反應混合物在 25°C 下攪拌 1 小時。該沉澱的固體藉由過濾收集，以二氯甲烷洗滌及在高度真空下乾燥。該固體係於丙酮-DMF(8 毫升：0.8 毫升)中再懸浮且以碳酸鉀(0.18 克)及乙基 溴乙酸酯(0.15 毫升)處理。該懸浮液在回流下加熱 2 小時，冷卻至室溫，且在減壓下濃縮。該殘餘物以水(3 毫升)處理，且該生成固體被過濾，以水及丙酮洗滌，及在高度真空下乾燥以產生白色固體之標題化合物。¹H NMR (DMSO- d_6) δ 1.19-1.24 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.99 (s, 3H)

五、發明說明 (16)

， 4.14-4.21 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.86 (s, 2H), 7.03 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 7.52-7.60 (dd, $J=2.4, 8.8$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.75 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 9.22 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 12.12 (s, 1H)。MS (ESI) m/z 480。

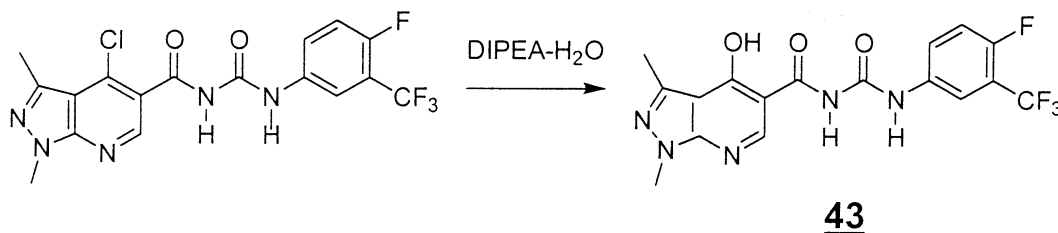
實施例 4：2-[4-({[(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)羰基-胺基]羰基}胺基)-2-(三氟甲基)苯氧基]乙酸鈉 (35)。



於 DMF(3 毫升)中之乙基 2-[4-({[(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)羰基-胺基]羰基}胺基)-2-(三氟甲基)苯氧基]乙酸酯(0.11 克)之溶液被以 5N 氫氧化鈉溶液(1.6 毫升)處理。該混合物在室溫下攪拌 1.25 小時，且然後在減壓下濃縮。該殘餘物被溶解於水(4 毫升)中，過濾，且該濾液在冰浴中冷卻及以濃氫氯酸酸化至 pH4。該沉澱的固體藉由過濾收集，以水洗滌，及在高度真空下乾燥。一份此物質被懸浮於水(5 毫升)中及以 5N 氫氧化鈉溶液(27 微升)處理。該混合物被以超音波處理，過濾，且昇華乾燥該濾液以產生標離化合物。 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.53 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.17 (s, 2H), 6.85 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.44-7.47 (br d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.79 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 9.23 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 11.50 (br s, 1H)。MS (ESI) m/z 450。

五、發明說明 (11)

實施例 5：N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)(4-羥基-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)羧醯胺 (43)。



於 THF(5 毫升)中之(4-氯基-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺(0.050 克)之溶液係被溶解於 *N,N*-二異丙基乙基胺(DIPEA)及水(4 毫升)之 1 : 3 的混合物中。該溶液在室溫下攪拌 24 小時，濃縮，且該殘餘物藉由於矽膠上以 3 : 1 EtOAc-MeOH 洗提之管柱層析純化以產生白色粉末之標題化合物。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ2.46 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 7.45 (dd, *J*=9.9, 9.9 Hz, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.11 (dd, *J*=6.6, 2.6 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 11.51 (br s, 1H)。MS (ESI) *m/z* 410。

實施例 6：(1,3-二甲基-4-嗎福啉-4-基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺 (65)。

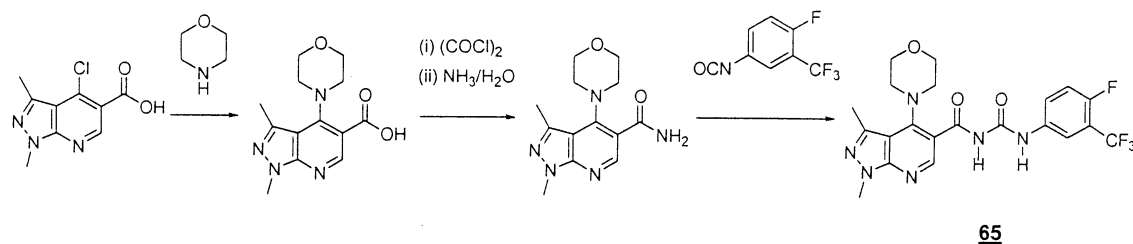
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (48)



於 DMF(15 毫升)中之 4-氯基-1,3-二甲基吡啶并 (pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-羧酸(450 毫克)及嗎啉(870 毫克)之溶液係在室溫下攪拌 5 小時，且然後在減壓下濃縮。殘餘物以水(10 毫升)處理，且該生成固體被過濾，以水洗滌，及在高度真空下乾燥。該固體於無水二氯甲烷(20 毫升)中懸浮且以草酰氯(1.0 毫升)及無水 DMF(0.1 毫升)處理。將該混合物在室溫下攪拌 1 小時，過濾，且該濾液在減壓下濃縮。該殘餘物於冰浴中冷卻且緩慢地以於 THF(20 毫升)中之氨飽和溶液處理。將該懸浮液自冰浴中移除，在室溫下攪拌 1 小時，及過濾。該固體以水洗滌及在高度真空下乾燥以產生白色粉末之 1,3-二甲基-4-嗎福啉-4-基吡啶并 (pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-羧酰胺。一份此物質(0.33 克)被溶解於熱甲苯(30 毫升)中且共沸 1 小時。將該溶液冷卻至室溫及以 4-氟基-3-(三氟甲基)苯基異氰酸酯(0.27 克)處理。將該混合物回流 16 小時且然後冷卻至室溫。將該沉澱的固體過濾，以甲苯洗滌，及在高度真空下乾燥以產生白色粉末之標題化合物。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.62 (s, 3H), 3.27 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 7.50 (dd, J=9.9, 9.9 Hz, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.13 (dd, J=6.6, 2.6

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

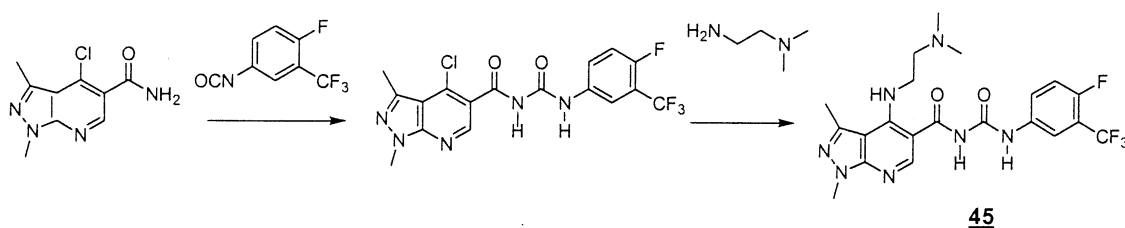
線

五、發明說明 (9)

Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 11.34 (s, 1H)。

MS (ESI) m/z 479。

實施例 7：(4-{{2-(二甲基氨基)乙基}胺基}-1,3-二甲基吡唑并(pirazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-({[4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基}羰基)羧醯胺 (45)。



將 4-氯基-1,3-二甲基吡唑并(pirazolo)[5,4-b]吡啶-5-羧醯胺(0.10 克)溶解於熱甲苯(30 毫升)中及共沸 1 小時。將該溶液冷卻至室溫及與 4-氟基-3-(三氟甲基)苯基異氰酸酯(0.10 克)反應。將該混合物回流 16 小時且然後冷卻至室溫。將該沉澱的固體過濾，以甲醇洗滌，及在高度真空下乾燥以產生白色粉末之(4-氯基-1,3-二甲基吡唑并(pirazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-({[4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基}羰基)羧醯胺。將一份此物質(0.050 克)溶解於 THF(10 毫升)中及與(2-胺基乙基)二甲基胺(0.10 克)反應。將該混合物在室溫下攪拌 5 小時，且然後在減壓下濃縮。將該殘餘物以水(10 毫升)處理，且過濾該生成固體，以水洗滌，及在高度真空下乾燥。將一份此物質懸浮於水(5 毫升)中及以 1N 氫氨酸溶液(100 微升)處理。將該混合物以超音波處理，過濾，及昇華乾燥濾液以產生白色粉末之氫氯化(4-

五、發明說明 (60)

{[2-(二甲基胺基)乙基]胺基}-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.22 (s, 6H), 2.53 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 3.62 (t, J=5.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 7.50 (dd, J=10.3, 9.5 Hz, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.86 (m, 1H), 8.09 (dd, J=6.6, 2.6 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 10.97 (br s, 1H)。MS (ESI) *m/z* 480。

下列額外的化合物係藉由前述程序製備：

[4-(二甲基胺基)-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺(44)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.59 (s, 3H), 3.04 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 7.50 (dd, J=9.9, 9.9 Hz, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.11 (dd, J=3.6, 2.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 11.18 (s, 1H)。MS (ESI) *m/z* 437。

氫氟化(4-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺基}-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺(46)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.69 (s, 3H), 2.79 (d, J=4.4 Hz, 6H), 3.40 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 7.52 (dd, J=9.9, 9.9 Hz, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.08 (dd, J=6.6, 2.6 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 10.67 (br s, 1H), 10.73 (s, 1H), 11.13 (s, 1H)。

五、發明說明 (61)

(4-{{2-(二甲基胺基)乙基}甲基胺基}-1,3-二甲基吡唑并(pirazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-({[4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基}羰基)羧醯胺 (47)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.01 (s, 6H), 2.53 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.63 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 7.50 (dd, $J=9.9, 9.5$ Hz, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.14 (dd, $J=3.6, 2.6$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 11.99 (s, 1H)。MS (ESI) m/z 494。

(4-{{3-(二甲基胺基)丙基}胺基}-1,3-二甲基吡唑并(pirazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-({[4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基}羰基)羧醯胺 (49)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.77 (m, 2H), 2.14 (s, 6H), 2.36 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 3.45 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 7.50 (dd, $J=9.9, 9.5$ Hz, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 10.78 (br s, 1H)。MS (ESI) m/z 494。

{4-[雙(2-羥基乙基)胺基]-1,3-二甲基吡唑并(pirazolo)[5,4-b]吡啶-5-基}-N-({[4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基}羰基)羧醯胺 (51)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.59 (s, 3H), 3.52 (m, 4H), 3.62 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 5.12 (br s, 2H), 7.53 (dd, $J=9.9, 8.9$ Hz, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.20 (dd, $J=6.6, 2.6$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 11.31 (br s, 1H)。MS (ESI) m/z 497。

五、發明說明 (62)

{1,3-二甲基-4-[甲基(1-甲基吡咯啉-3-基)胺基]吡唑并(pirazolo)[5,4-b]吡啶-5-基}-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺 (53)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.97 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.28 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.60-2.80 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.24 (m, 1H), 7.50 (dd, $J=10.3, 9.5$ Hz, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.12 (dd, $J=6.6, 2.6$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 10.7 (br s, 1H), 11.4 (br s, 1H)。MS (ESI) m/z 506。

{4-[(4-胺基環己基)胺基]-1,3-二甲基吡唑并(pirazolo)[5,4-b]吡啶-5-基}-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺 (55)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.64-1.83 (m, 8H), 2.63 (s, 3H), 3.18 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.08 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 10.6 (br s, 1H), 10.9 (br s, 1H)。MS (ESI) m/z 506。

{1,3-二甲基-4-[(全氫吡咯嗪(perhydropyrrolizin)-7a-基甲基)胺基]吡唑并(pirazolo)[5,4-b]吡啶-5-基}-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺 (57)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.59-1.81 (m, 8H), 2.59 (s, 3H), 2.85-3.03 (m, 2H), 2.93 (d, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 7.48 (dd, $J=9.9, 9.5$ Hz, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.10 (dd, $J=6.2, 2.6$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 10.9 (br s, 1H)。MS (ESI) m/z 532。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (63)

{1,3-二甲基-4-[(2-全氫吡咯嗪(perhydropyrrolizin)-7a-基乙基)胺基]吡唑并(pirazolo)[5,4-b]吡啶-5-基}-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺 (59)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.57-1.78 (m, 10H), 2.57 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.90 (m, 2H), 3.33 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 7.50 (dd, $J=9.9, 9.5$ Hz, 1H), 7.87 (m, 1H), 8.12 (dd, $J=6.2, 2.6$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 10.82 (br s, 1H), 11.52 (s, 1H)。MS (ESI) m/z 546。

{1,3-二甲基-4-[(2-全氫吡咯嗪(perhydropyrrolizin)-7a-基乙基)胺基]吡唑并(pirazolo)[5,4-b]吡啶-5-基}-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺 hydrochloride (60)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.89-2.18 (m, 10H), 2.65 (s, 3H), 3.08 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 7.51 (dd, $J=9.9, 9.5$ Hz, 1H), 7.87 (m, 1H), 8.01 (br s, 1H), 8.07 (dd, $J=6.6, 2.6$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 10.58 (br s, 1H), 11.71 (s, 1H), 11.11 (s, 1H)。

(1,3-二甲基-4-六氫吡啶基吡唑并(pirazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺 (64)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.62 (m, 2H), 1.71 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 3.24 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 7.50 (dd, $J=9.9, 9.5$ Hz, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.12 (dd, $J=6.2, 2.6$ Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 11.31 (s, 1H)。

五、發明說明 (64)

MS (ESI) m/z 477。

(1,3-二甲基-4-六氫吡嗪基吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺 (66)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.62 (s, 3H), 2.93 (m, 4H), 3.23 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 7.51 (dd, $J=9.5$, 9.5 Hz, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.12 (dd, $J=6.2$, 2.6 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 10.7 (br s, 1H), 11.3 (br s, 1H)。MS (ESI) m/z 478。

[1,3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡嗪基)吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺 (84)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.32 (s, 3H), 2.55 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 3.29 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 7.51 (dd, $J=9.9$, 9.9 Hz, 1H), 7.91 (m, 1H), 8.12 (dd, $J=6.2$, 2.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 11.32 (s, 1H)。MS (ESI) m/z 492。

氫氯化[1,3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡嗪基)吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺(85)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.65 (s, 3H), 2.86 (d, $J=4.4$ Hz, 3H), 3.31 (m, 2H), 3.51 (m, 6H), 3.95 (s, 3H), 7.52 (dd, $J=9.9$, 9.9 Hz, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 10.48 (br s, 1H), 10.74 (s, 1H),

五、發明說明 (65)

11.38 (s, 1H)。

[4-(4-乙基六氫吡嗪基)-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺 (99)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.03 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 2.41 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.57 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 3.31 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 7.50 (dd, $J=9.9, 9.9$ Hz, 1H), 7.91 (m, 1H), 8.13 (dd, $J=6.2, 2.6$ Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 11.31 (s, 1H)。MS (ESI) m/z 506。

氫氯化[4-(4-乙基六氫吡嗪基)-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺 (100)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.28 (d, $J=7.3$ Hz, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.17-3.35 (m, 4H), 3.45-3.61 (m, 6H), 3.95 (s, 3H), 7.52 (dd, $J=9.9, 9.5$ Hz, 1H), 7.89 (m, 1H), 8.11 (dd, $J=6.2, 2.6$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 10.29 (br s, 1H), 10.74 (s, 1H), 11.39 (s, 1H)。

N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基){4-[4-(2-羥基乙基)六氫吡嗪基]-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]羧醯胺 (101)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.47 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.63 (m, 4H), 3.28 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.38 (br s, 1H), 7.51 (dd, $J=9.9, 9.5$ Hz, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.13 (dd, $J=6.2, 2.6$ Hz, 1H), 8.35 (s,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (66)

1H), 10.7 (br s, 1H), 11.3 (br s, 1H)。MS (ESI) m/z 522。

[1,3-二甲基-4-(4-苯基六氫吡啶基)吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺 (103)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.66 (s, 3H), 3.36 (m, 4H), 3.43 (m, 4H), 3.94 (s, 3H), 6.81 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J=8.1, 7.3$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J=9.9, 9.5$ Hz, 1H), 7.91 (m, 1H), 8.12 (dd, $J=6.3, 2.6$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 11.38 (br s, 1H)。MS (ESI) m/z 554。

{1,3-二甲基-4-[4-苄基六氫吡啶基]吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺 (104)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.59 (m, 3H), 2.61 (s, 4H), 3.29 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 7.24-7.33 (m, 5H), 7.50 (dd, $J=9.9, 9.5$ Hz, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.13 (dd, $J=6.2, 2.6$ Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 11.29 (s, 1H)。MS (ESI) m/z 568。

4-胺基-1-{5-[N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)胺甲醯基]-1,3-二甲基吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-4-基]氯化吡啶(pyridinium chloride) (106)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.17 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 7.04 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.48 (dd, $J=9.9, 9.5$ Hz, 1H),

五、發明說明 (67)

7.82 (m, 1H), 8.01 (dd, J=6.6, 2.6 Hz, 1H), 8.36 (d, J=7.3 Hz, 2H), 8.80 (br s, 2H), 9.06 (s, 1H), 10.4 (br s, 1H), 11.4 (br s, 1H)。MS (ESI) m/z 486。

[1,3-二甲基-4-(4-甲基(1,4-二吡全氫伊平基(diazaperhydroepinyl)))吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺 (107)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.92 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.70 (m, 4H), 3.54 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 7.50 (dd, J=9.9, 9.5 Hz, 1H), 7.91 (m, 1H), 8.12 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 11.22 (s, 1H)。MS (ESI) m/z 506。

氫氯化[1,3-二甲基-4-(4-甲基(1,4-二吡全氫伊平基(diazaperhydroepinyl)))吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺 (108)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.15-2.32 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.83 (d, J=4.8Hz, 3H), 3.22-3.30(m, 1H), 3.52-3.69 (m, 3H), 3.91-3.97 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 7.52 (dd, J=9.9, 9.5 Hz, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.13 (dd, J=6.2, 2.6 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 10.74 (br s, 1H), 10.76 (s, 1H), 11.30 (s, 1H)。

實施例 8：氫氯化(6-{[2-(二甲基胺基)乙基]甲基胺基}-1,3-二甲基吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺(116)。

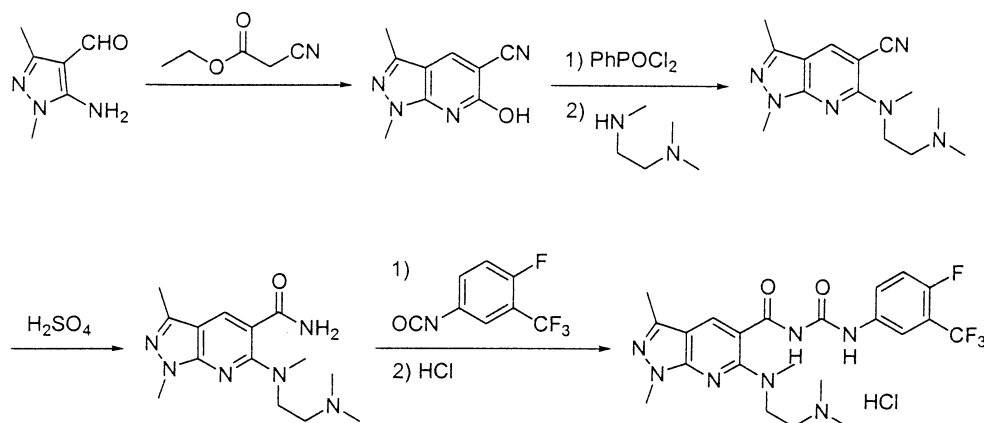
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (68)



將於乙基氰基乙酸酯(10 毫升)中之 5-氨基-1,3-二甲基吡唑-4-碳醛(carbaldehyde)(6.15 克)溶液在 185°C 下攪拌 3 小時。將該反應混合物允許冷卻至室溫。將該沉澱的固體過濾，以乙酸乙基酯洗滌，及在高度真空下乾燥以產生白色粉末之 6-羥基-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-碳腈(carbonitrile)。

將一份此物質(2.18 克)溶解於苯基膦二醯氯(10 毫升)中且在 150°C 下攪拌 17 小時。將該溶液冷卻至室溫及倒入水中，以乙酸乙酯萃取，以飽和 NaHCO₃ 溶液洗滌，及以 Na₂SO₄ 乾燥。在減壓下蒸發溶劑以產生白色固體。將此物質(2.16 克)溶解於四氫呋喃(50 毫升)中，在室溫下加入二甲基氨基乙基甲基胺(10.6 毫升)，且該混合物在回流下加熱 20 小時。將該反應混合物冷卻至室溫，以乙酸乙酯萃取。該萃取物以 Na₂SO₄ 乾燥，及在減壓下蒸發以產生褐色油之 6-[[2-(二甲基氨基)乙基]甲基氨基]-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-碳腈(carbonitrile)。將該物質(2.96 克)溶解於濃 H₂SO₄(10 毫升)中。將該混合物於 60°C 下攪

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

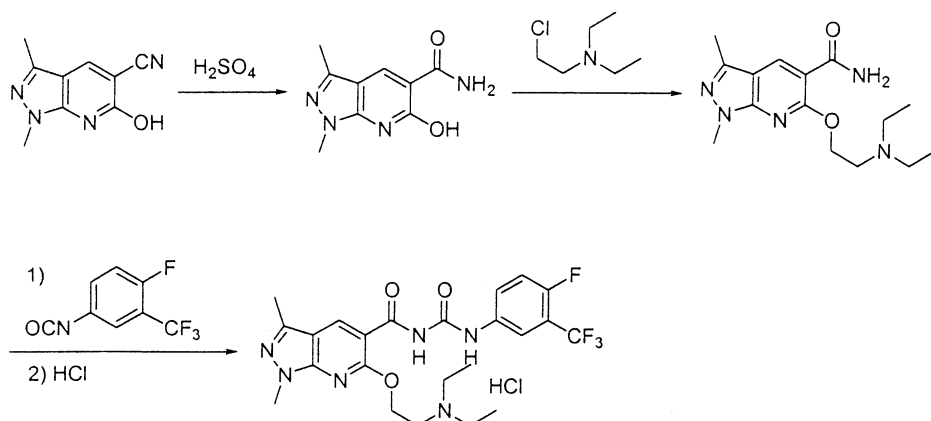
線

五、發明說明 (69)

拌 15 小時。將該反應混合物以飽和 NaHCO_3 溶液中中和及以二氯甲烷萃取。將該萃取物以 NaCl 溶液洗滌，以 Na_2SO_4 乾燥，及在減壓下蒸發。該殘餘物藉由自乙酸乙酯及己烷之混合物中再結晶而純化且產生白色固體之 6-{[2-(二甲基胺基)乙基]甲基胺基}-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-羧醯胺。將一份此物質(0.150 克)溶解於熱甲苯(20 毫升)中且共沸 2 小時。將該溶液冷卻至室溫及與 4-氟基-3-(三氟甲基)苯基異氰酸酯(0.180 克)反應。將該混合物回流 2 天且然後冷卻至室溫。將該溶劑在減壓下蒸發。將該殘餘物以管柱層析(乙酸乙酯)純化以產生白色固體之醯基脲。將一份此物質(52 毫克)溶解於四氫呋喃(1.0 毫升)中且以 1N 氫氯酸溶液(1.0 毫升)處理。將此混合物昇華乾燥以產生白色固體之氫氯化(6-{[2-(二甲基胺基)乙基]甲基胺基}-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.17 (s, 6H), 2.41 (s, 3H), 2.53 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 3.64 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 7.49 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 10.82 (br s, 1H)。

實施例 9：氫氯化{6-[2-(二乙基胺基)乙氧基]-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺 (120)。

五、發明說明 (170)



將 6-羥基-1,3-二甲基吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-碳腈(carbonitrile)(0.911 克)溶解於濃 H_2SO_4 (3.0 毫升)中且在 40°C 下攪拌 24 小時。將該溶液倒入冰水中及將沉澱的固體過濾，以水洗滌，及在高度真空下乾燥以產生白色固體之 6-羥基-1,3-二甲基吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-羧醯胺。將一份此物質(0.122 克)溶解於 DMF(2.0 毫升)中。將氫氯化 2-氨基三乙基胺(0.192 克)及碳酸鉀(0.304 克)加至該溶液中。將該反應混合物在 60°C 下攪拌 18 小時。將該反應混合物倒入水中，以乙酸乙酯萃取。該萃取物以飽和 NaHCO_3 溶液及鹽水洗滌，且以 Na_2SO_4 乾燥。將該萃取物在減壓下蒸發以產生白色固體之 6-[2-(二乙基胺基)乙氧基]-1,3-二甲基吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-羧醯胺。將一份此物質(0.059 克)溶解於熱甲苯(10 毫升)中及共沸 2 小時。將該溶液冷卻至室溫。4-氟基-3-(三氟甲基)苯基異氰酸酯(0.098 克)被加至該溶液中。將該混合物在回流下加熱 23 小時，且然後，冷卻至室溫。將該溶劑在減壓下蒸發，及該殘餘物以管柱層析(乙酸乙酯)純化。將一份此物質(20 毫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (11)

克)溶解於四氫呋喃(1.0 毫升)中且以 1N 氫氯酸溶液(1.0 毫升)處理。將該混合物昇華乾燥以產生白色固體之氫氯化{6-[2-(二乙基胺基)乙氧基]-1,3-二甲基吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.25 (m, 8H), 2.49 (s, 3H), 3.61 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.85 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 10.24 (br s, 1H), 10.80 (d, J=4.0 Hz, 2H)。MS (ESI) *m/z* 511 (M+H), 509 (M-H)。

N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)(6-羥基-1,3-二甲基吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)羧醯胺 (109)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.33 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 7.69 (t, J=10.0 Hz, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 11.27 (s, 1H), 14.60 (br s, 1H)。MS (ESI) *m/z* 412 (M+H), 410 (M-H)。

[1,3-二甲基-6-(甲基乙氧基)吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺 (110)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.45 (d, J=6.0 Hz, 6H), 2.48 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 5.53 (m, 1H), 7.50 (t, J=9.6 Hz, 1H), 7.87 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.48 (br s, 1H), 10.75 (br s, 1H)。MS (ESI) *m/z* 454 (M+H), 452 (M-H)。

[1,3-二甲基-6-(苯基甲氧基)吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (12)

啖-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺 (111)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.48 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 5.60 (s, 2H), 7.31-7.41 (m, 3H), 7.49 (t, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 7.85 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 10.63 (br s, 1H), 10.71 (br s, 1H)。MS (ESI) m/z 502 (M+H), 500 (M-H)。

N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)(6-甲氧基-1,3-二甲基吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)羧醯胺 (112)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.48 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 7.50 (t, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 10.62 (br s, 1H), 10.75 (br s, 1H)。MS (ESI) m/z 426 (M+H), 424 (M-H)。

(1,3-二甲基-6-嗎福啉-4-基吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺 (113)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.45 (s, 3H), 3.34 (m, 4H), 3.75 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 7.50 (t, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.87 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 10.69 (br s, 1H), 11.14 (br s, 1H)。MS (ESI) m/z 481 (M+H), 479 (M-H)。

[6-(二甲基胺基)-1,3-二甲基吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺

五、發明說明 (73)

(114)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.40 (s, 3H), 3.03 (s, 6H), 3.82 (m, 4H), 2.98 (s, 3H), 3.64 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 7.49 (t, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.87 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 10.76 (br s, 1H), 11.05 (br s, 1H)。MS (ESI) m/z 439 (M+H), 437 (M-H)。

氫氯化 [1,3-二甲基-6-(4-甲基六氫吡啶基)吡唑并 (pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺 (115)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.45 (s, 3H), 2.80 (m, 3H), 3.12 (m, 2H), 3.48 (t, $J=11.2$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 7.51 (t, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.87 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 10.74 (br s, 1H), 11.00 (br s, 1H)。

氫氯化 {6-[2-(二甲基胺基)乙氧基]-1,3-二甲基吡唑并 (pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺 (117)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.49 (s, 3H), 2.88 (s, 6H), 3.60 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.86 (m, 2H), 7.51 (t, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.87 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 10.42 (br s, 1H), 10.70 (br s, 1H), 10.78 (br s, 1H)。MS (ESI) m/z 483 (M+H), 481 (M-H)。

氫氯化 {6-[2-(二甲基胺基)-異丙氧基]-1,3-二甲基吡唑并 (pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺 (118)。

五、發明說明 (74)

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.44 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.90 (s, 6H), 3.48-3.59 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 5.84 (m, 2H), 7.51 (t, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.86 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 10.02 (br s, 1H), 10.65 (s, 1H), 10.73 (s, 1H)。MS (ESI) m/z 497 (M+H), 495 (M-H)。

氫氯化{6-[3-(二甲基胺基)丙氧基]-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺 (119)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.24 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.73 (s, 1H), 2.78 (s, 5H), 3.48-3.59 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.58 (t, $J=5.0$ Hz, 2H), 7.51 (t, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.89 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 10.11 (br s, 1H), 10.62 (s, 1H), 10.79 (s, 1H)。MS (ESI) m/z 497 (M+H), 495 (M-H)。

氫氯化[1,3-二甲基-6-(2-吡咯啶基乙氧基)吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺 (121)。

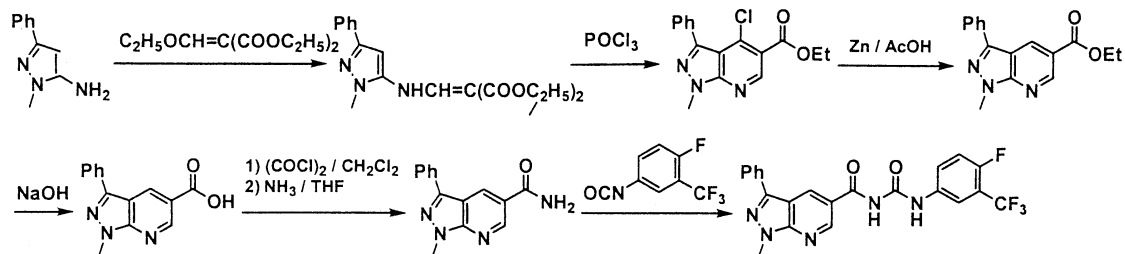
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.88-2.05 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 3.12-3.18 (m, 2H), 3.68 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 4.85 (t, $J=4.8$ Hz, 2H), 7.51 (t, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.86 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.63 (br s, 1H), 10.62 (d, $J=3.6$ Hz, 2H)。MS (ESI) m/z 509 (M+H), 507 (M-H)。

五、發明說明 (75)

氫氯化[1,3-二甲基-6-(2-六氫吡啶基乙氧基)吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺 (122)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.38 (br s, 1H), 1.67-1.78 (m, 5H), 2.49 (s, 3H), 3.04 (br s, 2H), 3.57 (br s, 4H), 3.93 (s, 3H), 4.87 (br s, 2H), 7.53 (t, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 10.17 (br s, 1H), 10.78 (s, 1H), 10.82 (s, 1H)。MS (ESI) m/z 523 (M+H), 521 (M-H)。

實施例 10：N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)(1-甲基-3-苯基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)羧醯胺 (123)。



將 1-甲基-3-苯基吡唑-5-基胺(3.46 克)及二乙基 2-(乙氧基亞甲基)丙烷-1,3-二酸酯(4.33 克)之混合物在 120°C 下攪拌加熱 3 小時，且然後在減壓下蒸發於反應中所形成之乙醇。將該殘餘物以己烷(50 毫升)處理，且該沉澱的固體被過濾，以己烷洗滌，及在高度真空下乾燥。將該固體溶解於磷醯氯(20 毫升)中，在回流下加熱 14 小時，且將該反

五、發明說明 (76)

應混合物在減壓下濃縮。將該殘餘物以水(50 毫升)處理，且將該生成固體過濾，以水洗滌，及在高度真空下乾燥以產生乙基 1-甲基-3-苯基-4-氨基-吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-羧酸酯。

將該固體溶解於乙酸(20 毫升)中，及與鋅(2.00 克)在 80°C 下反應 60 分鐘。將鋅藉由過濾去除，且將該濾液在減壓下濃縮。將該殘餘物溶解於乙醇(30 毫升)中，且以 5N 氫氧化鈉溶液(30 毫升)處理。將該混合物在回流下加熱 6 小時，且然後在減壓下蒸發溶劑。將該殘餘物倒入水(40 毫升)中，過濾，且將該濾液於冰浴中冷卻及以濃氫氯酸酸化至 pH4。將該沉澱的固體藉由過濾收集，以水洗滌，及在高度真空下乾燥以產生白色粉末之 1-甲基-3-苯基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-羧酸。將酸在氫氣中於無水二氯甲烷(50 毫升)中懸浮及加入草鹽氯(5.0 毫升)，接著加入無水 DMF(0.5 毫升)。將該混合物在室溫下攪拌 6 小時，且然後在減壓下濃縮。將該殘餘物冷卻至冰浴溫度及緩慢地將於四氫呋喃中之飽和氨溶液(50 毫升)加入至該殘餘物中。移除該冰浴，將該反應混合物在室溫下攪拌 6 小時，且過濾出該沉澱的固體。將該固體以水洗滌及在高度真空下乾燥以產生白色粉末之 1-甲基-3-苯基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-羧醯胺。

將一份此物質(50 毫克)溶解於熱甲苯(5.0 毫升)中且共沸 6 小時。將該溶液冷卻至室溫，加入 4-氟基-3-(三氟甲基)苯基異氰酸酯(45 毫克)，及回流 16 小時。將該反應混

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (77)

合物冷卻至室溫且將該沉澱的固體藉由過濾收集，以甲醇洗滌，及在高度真空下乾燥以產生白色粉末之 N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)(1-甲基-3-苯基吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)羧醯胺(45mg)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 4.17 (s, 3H), 7.49-7.62 (m, 4H), 7.93 (m, 1H), 8.12-8.15 (m, 3H), 9.15 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 9.27 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 10.98 (s, 1H), 11.49 (s, 1H)。MS (ESI) m/z 456 (M-H), 458 (M+H)。

N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)(1-甲基吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)羧醯胺 (124)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 4.11 (s, 3H), 7.51 (dd, $J=9.9$, 9.9 Hz, 1H), 7.91 (m, 1H), 8.12 (dd, $J=6.6$, 2.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.93 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 9.12 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 10.90 (s, 1H), 11.30 (s, 1H)。MS (ESI) m/z 380 (M-H), 382 (M+H)。

N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)(3-甲基-1-苯基吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)羧醯胺 (125)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.68 (s, 3H), 7.37 (m, 1H), 7.50-7.60 (m, 3H), 7.92 (m, 1H), 8.13 (dd, $J=6.6$, 2.6 Hz, 1H), 8.25 (dd, $J=8.8$, 1.1 Hz, 2H), 9.11 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 9.19 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 10.91 (s, 1H), 11.32 (s, 1H)。MS (ESI) m/z 456 (M-H), 458 (M+H)。

實施例 11：N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)[4-(4-甲基六氫吡啶基)-1,3-二苯基吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

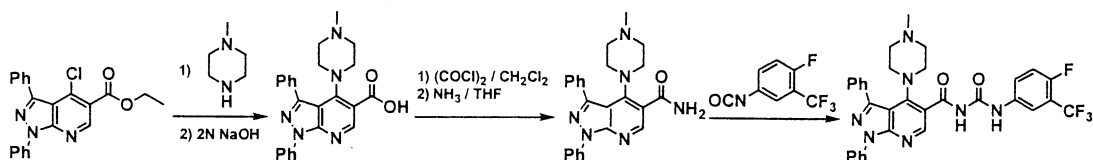
裝

訂

線

五、發明說明 (78)

啖-5-基]羧醯胺 (126)。



將乙基 4-氯基-1,3-二苯基吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啖-5-羧酸酯(900 毫克)及甲基哌嗪(4.50 克)溶解於四氫呋喃(90 毫升)中且在室溫下攪拌 6 小時。在減壓下去除試劑，將該殘餘物溶解於乙醇(27 毫升)與 5N 氫氧化鈉溶液(27 毫升)之混合物中，且在回流下加熱 6 小時。將該溶劑在減壓下蒸發，該殘餘物被溶解於水(36 毫升)中，藉由過濾去除不溶的固體。將該濾液於冰浴中冷卻且以濃氫氯酸酸化至 pH4。將該沉澱的固體藉由過濾收集，以水洗滌，及在高度真空下乾燥。

將固體在氫氣中懸浮於無水二氯甲烷(50 毫升)中。草醯氯(5.0 毫升)及無水 DMF(0.5 毫升)被加至該懸浮液中，且該反應混合物在室溫下攪拌 6 小時。在減壓下蒸發草醯氯，將該殘餘物於冰浴中冷卻，且緩慢地加入於四氫呋喃中之飽和氨溶液(50 毫升)。移除該冰浴，將該懸浮液在室溫下攪拌 6 小時。將該沉澱的固體藉由過濾收集，以水洗滌，及在高度真空下乾燥以產生白色粉末之 1,3-二苯基吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啖-5-羧醯胺。

將一份此物質(82 毫克)溶解於熱甲苯(8.0 毫升)中且共沸 6 小時。將該溶液冷卻至室溫，添加 4-氟基-3-(三氟甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (79)

基)苯基異氰酸酯(49 毫克)，及在回流下加熱 16 小時。將該反應混合物冷卻至室溫，該沉澱的固體被過濾，以甲醇洗滌，及在高度真空下乾燥以產生白色粉末之 N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基[4-(4-甲基六氫吡啶基)-1,3-二苯基吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]羧醯胺。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.91 (m, 4H), 2.01 (s, 3H), 3.10 (m, 4H), 7.37 (m, 1H), 7.48-7.60 (m, 6H), 7.68 (m, 2H), 7.91 (m, 1H), 8.12 (m, 1H), 8.18 (dd, $J=8.8$, 1.1 Hz, 2H), 8.50 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 11.38 (s, 1H)。
MS (ESI) m/z 616 (M-H), 618 (M+H)。

氫氯化 N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基[4-(4-甲基六氫吡啶基)-1,3-二苯基吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]羧醯胺 (127)

MS (ESI) m/z 616 (M-H), 618 (M+H)。

N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基[1-甲基-4-(4-甲基六氫吡啶基)-3-苯基吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]羧醯胺 (128)

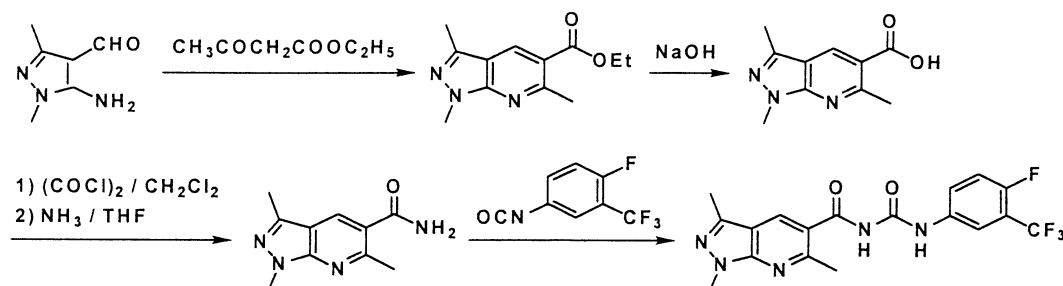
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.92 (m, 4H), 2.00 (s, 3H), 3.06 (m, 4H), 4.06 (s, 3H), 7.48-7.59 (m, 6H), 7.91 (m, 1H), 8.12 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 11.31 (s, 1H)。MS (ESI) m/z 554 (M-H), 556 (M+H)。

氫氯化 N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基[1-甲基-4-(4-甲基六氫吡啶基)-3-苯基吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]羧醯胺 (129)

五、發明說明 (80)

MS (ESI) m/z 554 (M-H), 556 (M+H)。

實施例 12：N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)(1,3,6-三甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)羧醯胺 (130)。



將於吡啶(5 毫升)中之 5-胺基-1,3-二甲基吡唑-4-碳醛(carbaldehyde)(400 毫克)及乙基 3-氧代丁酸酯(600 毫克)之溶液回流 3 小時，在減壓下蒸發試劑，且將該殘餘物以乙醚(5.0 毫升)洗滌以產生白色粉末之乙基 1,3,6-三甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)羰基。

將該固體溶解於乙醇(5.0 毫升)及 5N 氫氧化鈉溶液(5.0 毫升)之混合物中，該溶液在回流下加熱 6 小時，且然後在減壓下濃縮。將該殘餘物倒入水(4 毫升)中，藉由過濾去除不溶的固體，將該濾液於冰浴中冷卻，及以濃氫氯酸酸化至 pH4。將該沉澱的固體藉由過濾收集，以水洗滌，及在高度真空下乾燥。

將該固體在氬氣中懸浮於無水二氯甲烷(5 毫升)中。草醯氯(0.5 毫升)及無水 DMF(0.05 毫升)被加至該懸浮液中，且將該混合物在室溫下攪拌 6 小時。將該反應混合物在減

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

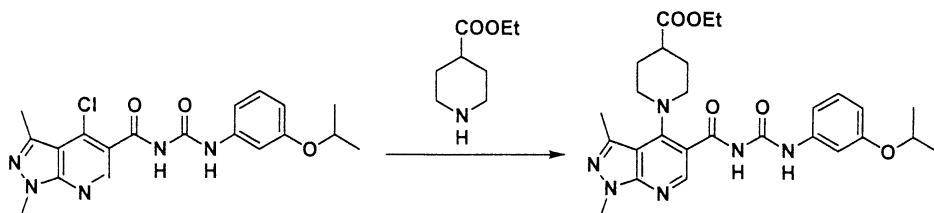
線

五、發明說明 (8/)

壓下濃縮，將該殘餘物於冰浴中冷卻，且將於四氫呋喃中之飽和氨溶液(5 毫升)緩慢地加至該殘餘物中。移除該冰浴且將該懸浮液在室溫下攪拌 1 小時。將該沉澱的固體過濾，以水洗滌，及在高度真空下乾燥以產生白色粉末之 1,3,6-三甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-羧醯胺。將一份此物質(50 毫克)溶解於熱甲苯(5.0 毫升)中及共沸 6 小時。將該溶液冷卻至室溫，加入 4-氟基-3-(三氟甲基)苯基異氰酸酯(55 毫克)，及回流 16 小時。將該反應混合物冷卻至室溫，該沉澱的固體被過濾，以甲醇洗滌，及在高度真空下乾燥以產生白色粉末之 N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基(1,3,6-三甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)羧醯胺。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.51 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.51 (dd, $J=9.9$, 9.9 Hz, 1H), 7.91 (m, 1H), 8.12 (dd, $J=6.2$, 2.6 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 11.16 (s, 1H)。MS (ESI) m/z 408 (M-H), 410 (M+H)。

實施例 13：乙基 1-{1,3-二甲基-5-[N-([3-(甲基乙氧基)苯基]胺基)羰基]胺甲醯基]吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-4-基}哌啶-4-羧酸酯 (131)。



五、發明說明 (82)

將(4-氯基-1,3-二甲基吡唑并(pirazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([3-(甲基乙氧基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺(40 毫克)溶解於四氫呋喃(5.0 毫升)中，加入乙基 哌啶-4-羧酸酯(160 毫克)，且將該混合物在室溫下攪拌 5 小時。在減壓下蒸發溶劑，將該殘餘物懸浮於水(10 毫升)中，該生成固體被過濾，以水洗滌，及在高度真空下乾燥以產生白色粉末之乙基 1-{1,3-二甲基-5-[N-([3-(甲基乙氧基)苯基]胺基)羰基]胺甲醯基]吡唑并(pirazolo)[5,4-b]吡啶-4-基}哌啶-4-羧酸酯。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.19 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.27 (d, $J=5.9$ Hz, 6H), 1.79 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 3.14 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.09 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 4.59 (m, 1H), 6.67 (dd, $J=8.1, 1.1$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J=8.1, 2.6$ Hz, 1H), 7.25 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 11.18 (s, 1H)。MS (ESI) m/z 521 (M-H), 523 (M+H)。

乙酸 2-({1,3-二甲基-5-[N-([3-(甲基乙氧基)苯基]胺基)羰基]胺甲醯基]吡唑并(pirazolo)[5,4-b]吡啶-4-基}胺基)第三丁基酯 羧醯胺 (132)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.28 (d, $J=6.2$ Hz, 3H), 1.42 (s, 9H), 2.63 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.21 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 4.59 (m, 1H), 6.67 (dd, $J=7.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J=7.7, 2.6$ Hz, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.99 (br, 1H), 8.44 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 10.91 (s, 1H)。MS

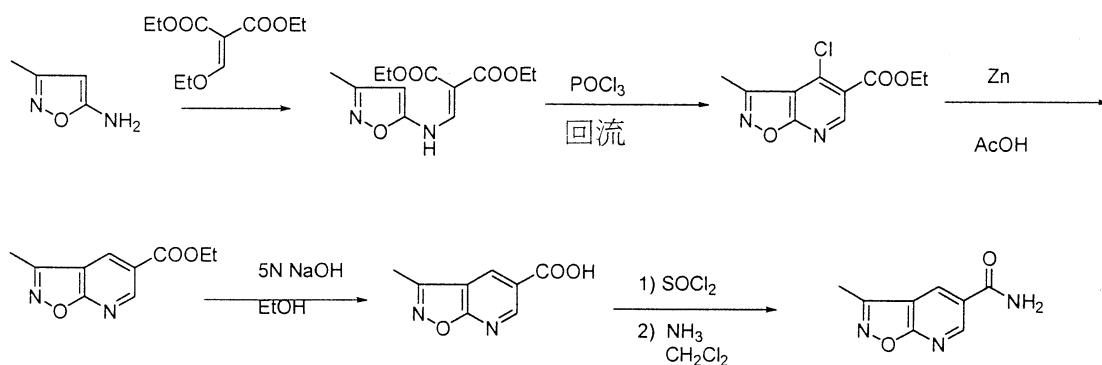
五、發明說明 (87)

(ESI) m/z 495 (M-H), 497 (M+H)。

乙酸 2-({1,3-二甲基-5-[N-({[3-(甲基乙氧基)苯基]胺基}羰基)胺甲酯基]吡唑并(pirazolo)[5,4-b]吡啶-4-基}甲基胺基)第三丁基酯 (133)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.27 (d, $J=5.9$ Hz, 3H), 1.42 (s, 9H), 2.64 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.60 (m, 1H), 6.67 (dd, $J=8.0, 1.8$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J=8.1, 1.1$ Hz, 1H), 7.25 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 11.02 (s, 1H)。MS (ESI) m/z 509 (M-H), 511 (M+H)。

實施例 14：3-甲基異噁唑并(isoxazolo)[5,4-b]吡啶-5-羧醯胺。



5-胺基-3-甲基-異噁唑(5.26 克)及二乙基 乙氧基亞甲基丙二酸酯(10.9 毫升)之混合物在 120°C 下加熱 3 小時。將該混合物冷卻至室溫。將該沉澱的固體收集，以正-己烷洗滌及在高度真空下乾燥。將一份此固體(11.37 克)溶解於

五、發明說明 (84)

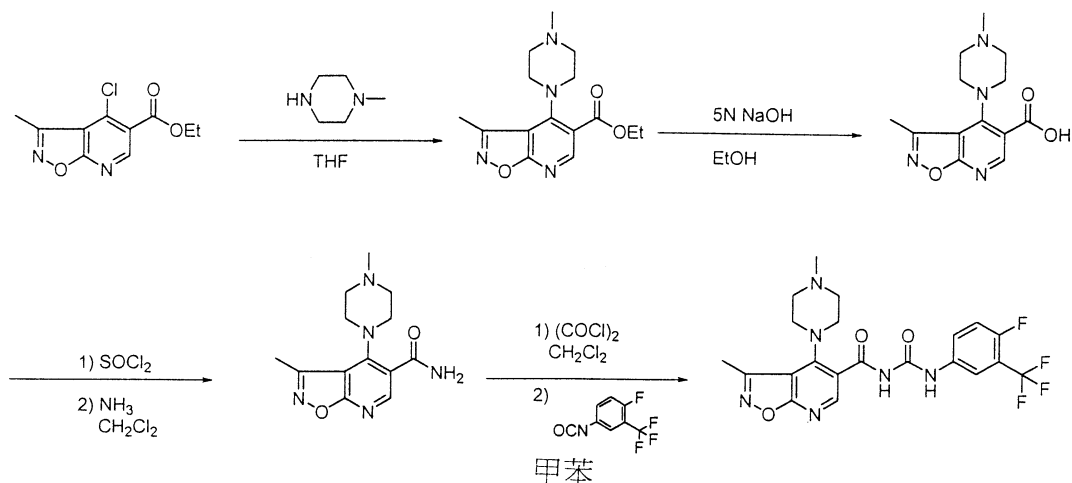
磷醯氯(55 毫升)中，在回流下加熱 11 小時，且然後冷卻至室溫。將該混合物在減壓下濃縮及以管柱層析(乙酸乙酯：正-己烷 = 1：9)純化該殘餘物以產生白色固體之乙基 3-甲基異噁唑并(isoxazolo)[5,4-b]吡啶-5-羧酸酯。將鋅粉(2.75 克)加至於乙酸(24 毫升)中之一份固體(2.43 克)之溶液中，將該混合物於 80°C 下攪拌 1.5 小時，且然後過濾。將該濾液在減壓下濃縮。將該殘餘物溶解於 5N NaOH(10 毫升)及乙醇(10 毫升)之混合物中，該溶液被回流 1.5 小時，冷卻至室溫，及以濃 HCl 酸化。將該沉澱的固體藉由過濾收集，以水洗滌，及在高度真空下乾燥。

將該固體懸浮於亞硫醯氯(50 毫升)中及在 50°C 下加熱 5 小時。在減壓下蒸發亞硫醯氯，將該殘餘物溶解於二氯甲烷(5 毫升)中，及與氨氣在室溫下反應 1 天。將該反應混合物在減壓下濃縮，且該殘餘物以水處理。將該沉澱的固體過濾，以水洗滌，及在高度真空下乾燥以產生 3-甲基異噁唑并(isoxazolo)[5,4-b]吡啶-5-羧醯胺。此種羧醯胺可與異氰酸酯或胺反應以個別產生前述根據程序 A 或 B 之本發明醯基脲化合物。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.62 (s, 3H), 7.72 (br.s, 1H), 8.27 (br.s, 1H), 8.87 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 9.11 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H)。MS (ESI) m/z 176 (M-H)。

實施例 15：N-({[4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基}羰基)[3-甲基-4-(4-甲基六氫吡啶基)異噁唑并(isoxazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]羧醯胺 (134)。

五、發明說明 (85)



將於四氫呋喃(10 毫升)中之乙基 4-氯基-3-甲基異噁唑并(isoxazolo)[5,4-b]吡啶-5-羧酸酯(1.02 克)及 1-甲基哌嗪(1.12 毫升)之溶液在室溫下攪拌 1 小時且然後在減壓下濃縮。將該殘餘物以水處理，該沉澱的固體被過濾，以水洗滌，及在高度真空下乾燥。將此固體懸浮於乙醇(11 毫升)中，加入 5N NaOH(11 毫升)，且將該混合物在 60°C 下攪拌 1 小時。將該反應混合物以 5N HCl 處理及藉由 ODS 管柱(VARIAN MEGABOND ELUT C18)純化以產生無定形固體之 3-甲基-4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)異噁唑并(isoxazolo)[5,4-b]吡啶-5-羧酸。將一份此無定形固體(417 毫克)溶解於亞硫醯氯(40 毫升)中及在 50°C 下加熱 3.5 小時。將該混合物在減壓下濃縮，該殘餘物被溶解於 THF(20 毫升)中，且與氨氣在室溫下反應 3 小時。將該反應混合物在減壓下濃縮，將該殘餘物以水處理，該生成固體被過濾，以水洗滌，及在高度真空下乾燥以產生 3-甲基-4-(4-甲基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (86)

-六氫吡啶-1-基)-異噁唑并(isoxazolo)[5,4-b]吡啶-5-羧酸醯胺。

將一份此物質(50 毫克)溶解於甲苯(5 毫升)中及共沸 3 小時。將該溶液冷卻至室溫且然後與 4-氟基-3-(三氟甲基)苯基異氰酸酯(0.031 毫升)反應。將該混合物回流 3 小時且然後冷卻至室溫。將該反應混合物在減壓下濃縮且將該殘餘物以 p-TLC(甲醇)純化以產生 N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)[3-甲基-4-(4-甲基六氫吡啶基)異噁唑并[5,4-b]吡啶-5-基]羧醯胺 (134)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 2.23 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 3.16-3.51(m, 8H), 7.45 (t, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.39 (s, 1H)。MS (ESI) m/z 481 (M+H), 479 (M-H)。

氫氯化 N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)[3-甲基-4-(4-甲基六氫吡啶基)異噁唑并[5,4-b]吡啶-5-基]羧醯胺 (135)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.50 (m, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.25-3.42 (m, 8H), 7.53 (t, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 7.89 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.56 (br.s, 1H), 10.61 (br.s, 1H), 11.48 (br.s, 1H)。MS (ESI) m/z 481 (M+H), 479 (M-H)。

[4-(二甲基胺基)-3-甲基異噁唑并[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺 (136)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.64 (s, 3H), 3.10 (s, 6H), 7.53 (t, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 7.91 (m, 1H), 8.11 (m, 1H),

五、發明說明 (87)

8.36 (s, 1H), 10.68 (br.s, 1H), 11.32 (br.s, 1H)。MS (ESI) m/z 426 (M+H), 424 (M-H)。

(4-{[2-(二甲基胺基)乙基]甲基胺基}-3-甲基異噁唑并[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺 (137)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.50 (s, 6H), 2.65 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 7.52 (t, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 7.91 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 10.80 (br.s 1H)。MS (ESI) m/z 483 (M+H), 481 (M-H)。

氫氯化(4-{[2-(二甲基胺基)乙基]甲基胺基}-3-甲基異噁唑并[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺 (138)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.69 (s, 3H), 2.75 (br.d, $J=4\text{Hz}$, 6H), 3.17 (br.s, 3H), 3.37 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 7.53 (t, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 10.44 (br.s, 1H), 10.67 (br.s, 1H), 11.39 (br.s, 1H)。MS (ESI) m/z 483 (M+H), 481 (M-H)。

N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)(3-甲基-4-嗎福啉-4-基異噁唑并[5,4-b]吡啶-5-yl)羧醯胺 (139)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.66 (s, 3H), 3.79 (m, 4H), 7.52 (t, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 7.91 (1Hrs), 8.12 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 10.63 (br.s, 1H), 11.48 (br.s, 1H)。MS (ESI) m/z 468 (M+H), 466 (M-H)。

五、發明說明 (88)

通式 III 至 VI 之化合物：

顯示於表 1 至 4 之化合物係藉由前述之程序製備或藉由熟習該項技術者所熟悉之那些程序的修飾所製備。

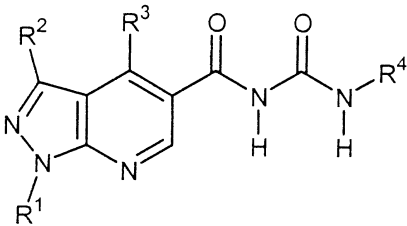
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (89)



III

表 1

化合物	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	MW	MS (m/z)
1	Me	Me	H	4-氟苯基	327.32	326
2	Me	Me	H	3,4-二氯苯基	378.22	376, 378, 380
3	Me	Me	H	3-氯苯基	343.77	342, 344
4	Me	Me	H	2,4-二氯苯基	378.22	376, 378, 380
5	Me	Me	H	4-氯苯基	343.77	342, 344
6	Me	Me	H	4-碘苯基	435.22	434
7	Me	Me	H	3-氰基苯基	334.34	333
8	Me	Me	H	3-溴苯基	388.23	388, 390
9	Me	Me	H	3-氯基-4-羥苯基	359.77	358, 360
10	Me	Me	H	3,5-雙(三氟甲基)苯基	445.32	444
11	Me	Me	H	4-氟基-3-(三氟甲基)苯基	395.32	394
12	Me	Me	H	3-氟基-4-(三氟甲基)苯基	395.32	394
13	Me	Me	H	4-硝基-3-(三氟甲基)苯基	422.32	421
14	Me	Me	H	2,3-二氯苯基	378.22	376, 378, 380
15	Me	Me	H	2,6-二氯苯基	378.22	376, 378, 380
16	Me	Me	H	2,5-二氯苯基	378.22	376, 378, 380
17	Me	Me	H	3,5-二氯苯基	378.22	376, 378, 380
18	Me	Me	H	2-氯基-5-(三氟甲基)苯基	411.77	410, 412
19	Me	Me	H	4-氯基-2-(三氟甲基)苯基	411.77	410, 412
20	Me	Me	H	2-氯基-4-(三氟甲基)苯基	411.77	410, 412

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (90)

化合物	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	MW	MS (m/z)
21	Me	Me	H	4-氯基-3-(三氟甲基)苯基	411.77	410, 412
22	Me	Me	H	2,5-雙(三氟甲基)苯基	445.32	444
23	Me	Me	H	3,4-雙(三氟甲基)苯基	445.32	444
24	Me	Me	H	3-碘苯基	435.22	434
25	Me	Me	H	3-氯基-4-(羧基亞甲基氧基)苯基	417.81	416
26	Me	Me	H	3-(三氟甲基)苯基	377.33	376
27	Me	Me	H	4-羥基-3-(三氟甲基)苯基	393.32	392
28	Me	Me	H	5-羥基-3-(三氟甲基)苯基	393.32	392
29	Me	Me	H	5-羧基-3-(三氟甲基)苯基	421.33	420
30	Me	Me	H	3-異丙氧基苯基	367.41	366
31	Me	Me	H	3-苯氧基苯基	401.43	400
32	Me	Me	H	3-苯基苯基	385.43	384
33	Me	Me	H	4-羧基-3-異丙氧基苯基	411.42	410
34	Me	Me	H	3-三氟甲基-4-(乙氧基羰基亞甲基氧基)苯基	479.41	480
35	Me	Me	H	3-三氟甲基-4-(羧基亞甲基氧基)苯基	451.36	450
36	Me	Me	Cl	3-氯苯基	378.22	376, 378, 380
37	Me	Me	Cl	3,4-二氯苯基	412.66	374, 376, 378
38	Me	Me	Cl	4-(三氟甲基)苯基	411.77	374
39	Me	Me	Cl	4-氯苯基	378.22	340, 342
40	Me	Me	H	3-氯基-4-(羧基亞甲基氧基)苯基鈉鹽	439.82	416
41	Me	Me	H	4-羧基苯基	353.34	352
42	Me	Me	H	3-(三氟甲基)苯基	377.32	376

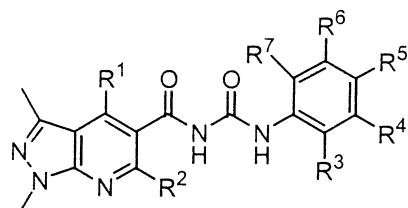
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (91)



IV

表 2

化合物	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	鹽	MW	MS (m/z)
43	OH	H	H	CF ₃	F	H	H	---	411.31	410
44	Me ₂ N-	H	H	CF ₃	F	H	H	---	438.38	437
45	Me ₂ NCH ₂ CH ₂ NH-	H	H	CF ₃	F	H	H	---	481.45	480
46	Me ₂ NCH ₂ CH ₂ NH-	H	H	CF ₃	F	H	H	HCl	517.91	ND
47	Me ₂ NCH ₂ CH ₂ N(Me)-	H	H	CF ₃	F	H	H	---	495.48	494
48	Me ₂ NCH ₂ CH ₂ N(Me)-	H	H	CF ₃	F	H	H	HCl	531.94	ND
49	Me ₂ N(CH ₂) ₃ NH-	H	H	CF ₃	F	H	H	---	495.48	494
50	Me ₂ N(CH ₂) ₃ NH-	H	H	CF ₃	F	H	H	HCl	531.94	ND
51	-N(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	H	H	CF ₃	F	H	H	---	498.44	497
52	2-(4-嗎福啉基)乙基 胺基	H	H	CF ₃	F	H	H	---	523.49	522
53	甲基 (1-甲基吡咯啉-3-基) 胺基	H	H	CF ₃	F	H	H	---	507.49	506
54	甲基 (1-甲基吡咯啉-3-基) 胺基	H	H	CF ₃	F	H	H	HCl	543.95	ND
55	(4-胺基環己基)胺基	H	H	CF ₃	F	H	H	---	507.49	506
56	(4-胺基環己基)胺基	H	H	CF ₃	F	H	H	HCl	543.95	ND

五、發明說明 (92)

57	2- 全 氫 吡 咯 嗪 (perhydropyrrolizin)- 7a-基甲基胺基	H	H	CF ₃	F	H	H	---	533.53	532
58	2- 全 氫 吡 咯 嗪 (perhydropyrrolizin)- 7a-基甲基胺基	H	H	CF ₃	F	H	H	HCl	569.99	ND
59	2- 全 氫 吡 咯 嗪 (perhydropyrrolizin)- 7a-基乙基胺基	H	H	CF ₃	F	H	H	---	547.56	546
60	2- 全 氫 吡 咯 嗪 (perhydropyrrolizin)- 7a-基乙基胺基	H	H	CF ₃	F	H	H	HCl	584.02	ND
61	苄基胺基	H	H	CF ₃	F	H	H	---	500.46	499
62	3-(二甲基胺基)吡咯 啉基	H	H	CF ₃	F	H	H	---	507.49	506
63	3-(二甲基胺基)吡咯 啉基	H	H	CF ₃	F	H	H	HCl	543.95	ND
64	六氫吡啶基	H	H	CF ₃	F	H	H	---	478.45	477
65	4-嗎啉基	H	H	CF ₃	F	H	H	---	480.43	479
66	4-六氫吡啶基	H	H	CF ₃	F	H	H	---	479.44	478
67	4-六氫吡啶基	H	H	CF ₃	F	H	H	HCl	515.90	ND
68	4-甲基六氫吡啶基	H	H	Cl	H	H	H	HCl	478.38	440, 442
69	4-甲基六氫吡啶基	H	H	Br	H	H	H	HCl	522.84	486
70	4-甲基六氫吡啶基	H	H	H	Cl	H	H	---	441.92	440
71	4-甲基六氫吡啶基	H	H	Cl	Cl	H	H	---	476.37	474, 476
72	4-甲基六氫吡啶基	H	H	CF ₃	H	H	H	---	475.47	474
73	4-甲基六氫吡啶基	H	H	CF ₃	H	H	H	HCl	511.94	474
74	4-甲基六氫吡啶基	H	H	異-Pr	H	H	H	HCl	486.02	448

五、發明說明 (93)

75	4-甲基六氫吡啶基	H	H	O-異-Pr	H	H	H	HCl	502.02	464
76	4-甲基六氫吡啶基	H	H	O-異-Pr	CO ₂ H	H	H	---	509.57	508
77	4-甲基六氫吡啶基	H	H	OCF ₃	H	H	H	HCl	527.93	490
78	4-甲基六氫吡啶基	H	H	1,3-噻唑-2-基	H	H	H	---	490.59	489
79	4-甲基六氫吡啶基	H	H	1,3-噻唑-2-基	H	H	H	HCl	527.05	ND
80	4-甲基六氫吡啶基	H	H	Ph	H	H	H	---	483.58	482
81	4-甲基六氫吡啶基	H	H	Ph	H	H	H	HCl	520.04	482
82	4-甲基六氫吡啶基	H	H	OPh	H	H	H	---	499.57	498
83	4-甲基六氫吡啶基	H	H	CF ₃	Me	H	H	HCl	525.96	488
84	4-甲基六氫吡啶基	H	H	CF ₃	F	H	H	---	493.46	492
85	4-甲基六氫吡啶基	H	H	CF ₃	F	H	H	HCl	529.93	ND
86	4-甲基六氫吡啶基	H	H	F	CF ₃	H	H	---	493.46	492
87	4-甲基六氫吡啶基	H	H	CF ₃	OH	H	H	---	491.47	490
88	4-甲基六氫吡啶基	H	H	CF ₃	OH	H	H	HCl	527.93	ND
89	4-甲基六氫吡啶基	H	H	CF ₃	H	OH	H	---	491.47	490
90	4-甲基六氫吡啶基	H	H	CF ₃	H	OH	H	HCl	527.93	ND
91	4-甲基六氫吡啶基	H	H	CF ₃	H	CF ₃	H	HCl	579.93	542
92	4-甲基六氫吡啶基	H	H	CO ₂ 異-Pr	Cl	H	H	HCl	564.47	526
93	4-甲基六氫吡啶基	H	H	PhC(=O)-	H	H	H	HCl	548.05	510
94	4-苯基六氫吡啶基	H	H	Cl	4-嗎福啉基 羰基	H	H	---	555.04	553
95	4-甲基六氫吡啶基	H	H	4-嗎福啉基 羰基	Cl	H	H	HCl	592.51	555 · 557

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (94)

96	4-甲基六氫吡啶基	H	H	4-甲基六氫 吡啶基羰基	Cl	H	H	---	568.08	566
97	4-甲基六氫吡啶基	H	H	Cl	4-甲基六氫 吡啶基羰基	H	H	---	568.08	566
98	4-甲基六氫吡啶基	H	H	CF ₃	F	H	H	Me-I	635.40	508
99	4-乙基六氫吡啶基	H	H	CF ₃	F	H	H	---	507.49	506
100	4-乙基六氫吡啶基	H	H	CF ₃	F	H	H	HCl	543.95	ND
101	4-(2-羥基乙基)六氫 吡啶基	H	H	CF ₃	F	H	H	---	523.49	522
102	4-(2-羥基乙基)六氫 吡啶基	H	H	CF ₃	F	H	H	HCl	559.95	ND
103	4-苯基六氫吡啶基	H	H	CF ₃	F	H	H	---	555.54	554
104	4-苄基六氫吡啶基	H	H	CF ₃	F	H	H	---	569.56	568
105	4-苄基六氫吡啶基	H	H	CF ₃	F	H	H	HCl	606.02	ND
106	4-胺基吡啶基	H	H	CF ₃	F	H	H	HCl	523.88	486
107	4-甲基-1,4- diazaperhydroepinyl	H	H	CF ₃	F	H	H	---	507.49	506
108	4-甲基-1,4- diazaperhydroepinyl	H	H	CF ₃	F	H	H	HCl	543.95	ND
140	H	Me ₂ NC H ₂ CH ₂ N (Me)	H	O-異 Pr	H	H	H	HCl		
141	H	H	H	Cl	4-嗎福啉基 羰基	H	H	---		
142	H	H	H	Cl	4-甲基六氫 吡啶基羰基	H	H	---		

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (95)

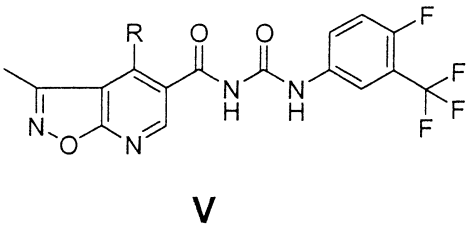


表 3

化合物	R	MW	MS(M+H) (m/z)	MS(M+H) (m/z)
<u>134</u>	4-甲基哌嗪	480.42	481	479
<u>135</u>	4-甲基哌嗪氫氯化物	516.88	481	479
<u>136</u>	二甲基胺	425.34	426	424
<u>137</u>	[2-(二甲基胺基)乙基]甲基胺	482.43	483	481
<u>138</u>	[2-(二甲基胺基)乙基]甲基胺 氫氯化物	518.89	481	481
<u>139</u>	嗎啉	467.37	468	466

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (96)

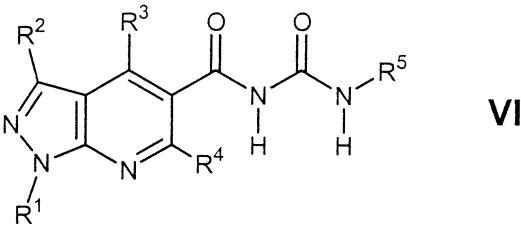


表 4

化合物	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	MW	MS (m/z) (M-H)	MS (m/z) (M+H)
109	Me	Me	H	OH	4-氟基-3-(三氟甲基) 苯基	411.32	410	412
110	Me	Me	H	甲基乙氧基	4-氟基-3-(三氟甲基) 苯基	453.40	452	454
111	Me	Me	H	苯基甲氧基	4-氟基-3-(三氟甲基) 苯基	501.44	500	502
112	Me	Me	H	甲氧基	4-氟基-3-(三氟甲基) 苯基	425.35	424	426
113	Me	Me	H	嗎啉	4-氟基-3-(三氟甲基) 苯基	480.43	479	481
114	Me	Me	H	二甲基胺	4-氟基-3-(三氟甲基) 苯基	438.39	437	439
115	Me	Me	H	4-甲基哌嗪 氫 氧化物	4-氟基-3-(三氟甲基) 苯基	529.93	492	494
116	Me	Me	H	[2-(二甲基 胺基)乙基]甲基 胺 氫氧化物	4-氟基-3-(三氟甲基) 苯基	531.94	494	496
117	Me	Me	H	2-(二甲基 胺基) 乙氧基 氫氧化 物	4-氟基-3-(三氟甲基) 苯基	518.90	481	483
118	Me	Me	H	2-(二甲基 胺基)異丙氧基 氫氧化物	4-氟基-3-(三氟甲基) 苯基	532.93	495	497
119	Me	Me	H	3-(二甲基 胺基)丙氧基 氫 氧化物	4-氟基-3-(三氟甲基) 苯基	532.93	495	497

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (97)

化合物	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	MW	MS (m/z) (M-H)	MS (m/z) (M+H)
120	Me	Me	H	2-(二乙基 胺基)乙氧基 氫 氧化物	4-氟基-3-(三氟甲基) 苯基	546.96	509	511
121	Me	Me	H	2-吡咯啉基乙氧 基	4-氟基-3-(三氟甲基) 苯基	544.94	507	509
122	Me	Me	H	2-六氫吡啶基乙 氧基	4-氟基-3-(三氟甲基) 苯基	558.97	521	523
123	Me	Ph	H	H	4-氟基-3-(三氟甲基) 苯基	457.39	456	458
124	Me	H	H	H	4-氟基-3-(三氟甲基) 苯基	381.29	380	382
125	Ph	Me	H	H	4-氟基-3-(三氟甲基) 苯基	457.39	456	458
126	Ph	Ph	4-甲基哌嗪	H	4-氟基-3-(三氟甲基) 苯基	617.61	616	618
127	Ph	Ph	4-甲基哌嗪 氫氧化物	H	4-氟基-3-(三氟甲基) 苯基	654.07	616	618
127	Me	Ph	4-甲基哌嗪	H	4-氟基-3-(三氟甲基) 苯基	555.54	554	556
129	Me	Ph	4-甲基哌嗪 氫氧化物	H	4-氟基-3-(三氟甲基) 苯基	592.00	554	556
130	Me	Me	H	Me	4-氟基-3-(三氟甲基) 苯基	409.35	408	410
131	Me	Me	乙基 哌啶- 4-羧酸酯	H	4-氟基-3-(三氟甲基) 苯基	522.61	521	523
132	Me	Me	第三丁基 2-胺基乙酸 酯	H	4-氟基-3-(三氟甲基) 苯基	496.57	495	497
133	Me	Me	第三丁基 2-(甲基胺 基)乙酸酯	H	4-氟基-3-(三氟甲基) 苯基	510.60	509	511

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (98)

顯示於表 1 至 4 之化合物的名稱係列於表 5 及 6。這些名稱係以來自 ChemInnovation Software, Inc. (聖地牙哥, CA)之 Chemistry 4-D DrawTM 軟體產生。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (99)

表 5

化合物	名稱
1	(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-{{(4-氟苯基)胺基}羰基}羧醯胺
2	N-{{(3,4-二氯苯基)胺基}羰基}(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)羧醯胺
3	(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-{{(3-氯苯基)胺基}羰基}羧醯胺
4	N-{{(2,4-二氯苯基)胺基}羰基}(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)羧醯胺
5	(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-{{(4-氯苯基)胺基}羰基}羧醯胺
6	(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-{{(4-碘苯基)胺基}羰基}羧醯胺
7	(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-{{(3-氰基苯基)胺基}羰基}羧醯胺
8	(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-{{(3-溴苯基)胺基}羰基}羧醯胺
9	(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-{{(3-氨基-4-羥苯基)胺基}羰基}羧醯胺
10	(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-({[3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺基}羰基)羧醯胺
11	(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-({[4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基}羰基)羧醯胺
12	(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-({[3-氟基-4-(三氟甲基)苯基]胺基}羰基)羧醯胺
13	(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-({[4-硝基-3-(三氟甲基)苯基]胺基}羰基)羧醯胺
14	N-{{(2,3-二氯苯基)胺基}羰基}(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)羧醯胺
15	N-{{(2,6-二氯苯基)胺基}羰基}(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)羧醯胺
16	N-{{(2,5-二氯苯基)胺基}羰基}(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)羧醯胺
17	N-{{(3,5-二氯苯基)胺基}羰基}(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-

五、發明說明 (10)

化合物	名稱
	基)羧醯胺
18	(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([2-氯基-5-(三氟甲基)苯基]胺基)羧醯胺
19	(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([4-氯基-2-(三氟甲基)苯基]胺基)羧醯胺
20	(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([2-氯基-4-(三氟甲基)苯基]胺基)羧醯胺
21	(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([4-氯基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羧醯胺
22	(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([2,5-雙(三氟甲基)苯基]胺基)羧醯胺
23	(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([3,4-雙(三氟甲基)苯基]胺基)羧醯胺
24	(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([3-碘苯基]胺基)羧醯胺
25	2-[4-([(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)羧基胺基]羧基)胺基]-2-氯基苯氧基]乙酸
26	(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([3-(三氟甲基)苯基]胺基)羧醯胺
27	(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([4-羥基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羧醯胺
28	(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([5-羥基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羧醯胺
29	3-([(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)羧基胺基]羧基)胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸
30	(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([3-(甲基乙氧基)苯基]胺基)羧醯胺
31	(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([3-苯氧基苯基]胺基)羧醯胺
32	(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([3-苯基苯基]胺基)羧醯胺
33	4-([(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)羧基胺基]羧基)胺基)-2-(甲基乙氧基)苯甲酸
34	乙酸 2-[4-([(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)羧基胺基]羧基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (10/)

化合物	名稱
	}胺基)-2-(三氟甲基)苯氧基]乙基酯
35	2-[4-({[(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)羰基胺基]羰基}胺基)-2-(三氟甲基)苯氧基]乙酸
36	(4-氯基-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-{{[(3-氯苯基)胺基]羰基}羧醯胺
37	N-{{[(3,4-二氯苯基)胺基]羰基}(4-氯基-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)羧醯胺
38	(4-氯基-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-({[4-(三氟甲基)苯基]胺基}羰基)羧醯胺
39	(4-氯基-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-{{[(4-氯苯基)胺基]羰基}羧醯胺
40	乙酸 2-[4-({[(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)羰基胺基]羰基}胺基)-2-氯基苯氧基]鈉
41	4-({[(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)羰基胺基]羰基}胺基)苯甲酸
42	(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-({[3-(三氟甲基)苯基]胺基}羰基)羧醯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (102)

表 6

化合物	名稱
43	N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基(4-羥基-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)羧醯胺
44	[4-(二甲基胺基)-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基羧醯胺
45	(4-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺基}-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基羧醯胺
46	氫氯化(4-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺基}-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基羧醯胺
47	(4-{[2-(二甲基胺基)乙基]甲基胺基}-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基羧醯胺
48	氫氯化(4-{[2-(二甲基胺基)乙基]甲基胺基}-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基羧醯胺
49	(4-{[3-(二甲基胺基)丙基]胺基}-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基羧醯胺
50	氫氯化(4-{[3-(二甲基胺基)丙基]胺基}-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基羧醯胺
51	{4-[雙(2-羥基乙基)胺基]-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基羧醯胺
52	{1,3-二甲基-4-[(2-嗎福啉-4-基乙基)胺基]吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基}-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基羧醯胺
53	{1,3-二甲基-4-[甲基(1-甲基吡咯啶-3-基)胺基]吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基}-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基羧醯胺
54	氫氯化{1,3-二甲基-4-[甲基(1-甲基吡咯啶-3-基)胺基]吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基}-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基羧醯胺
55	{4-[(4-胺基環己基)胺基]-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基}-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基羧醯胺
56	氫氯化{4-[(4-胺基環己基)胺基]-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基}-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基羧醯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (10)

57	{1,3-二甲基-4-[(全氫吡咯嗪(perhydropyrrolizin)-7a-基甲基)胺基]吡唑并(pirazolo)[5,4-b]吡啶-5-基}-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺
58	氫氯化{1,3-二甲基-4-[(全氫吡咯嗪(perhydropyrrolizin)-7a-基甲基)胺基]吡唑并(pirazolo)[5,4-b]吡啶-5-基}-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺
59	{1,3-二甲基-4-[(2-全氫吡咯嗪(perhydropyrrolizin)-7a-基乙基)胺基]吡唑并(pirazolo)[5,4-b]吡啶-5-基}-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺
60	氫氯化{1,3-二甲基-4-[(2-全氫吡咯嗪(perhydropyrrolizin)-7a-基乙基)胺基]吡唑并(pirazolo)[5,4-b]吡啶-5-基}-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺
61	{1,3-二甲基-4-[苄基胺基]吡唑并(pirazolo)[5,4-b]吡啶-5-基}-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺
62	{4-[3-(二甲基胺基)吡咯啉基]-1,3-二甲基吡唑并(pirazolo)[5,4-b]吡啶-5-基}-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺
63	氫氯化{4-[3-(二甲基胺基)吡咯啉基]-1,3-二甲基吡唑并(pirazolo)[5,4-b]吡啶-5-基}-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺，
64	(1,3-二甲基-4-六氫吡啶基吡唑并(pirazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺
65	(1,3-二甲基-4-嗎福啉-4-基吡唑并(pirazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺
66	(1,3-二甲基-4-六氫吡嗪基吡唑并(pirazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺
67	氫氯化(1,3-二甲基-4-六氫吡嗪基吡唑并(pirazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺
68	氫氯化[1,3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡嗪基)吡唑并(pirazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-[(3-氯苯基)胺基]羰基)羧醯胺
69	氫氯化[1,3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡嗪基)吡唑并(pirazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-[(3-溴苯基)胺基]羰基)羧醯胺
70	[1,3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡嗪基)吡唑并(pirazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-[(4-氯苯基)胺基]羰基)羧醯胺
71	N-[(3,4-二氯苯基)胺基]羰基)[1,3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡嗪基)吡唑并(pirazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]羧醯胺
72	[1,3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡嗪基)吡唑并(pirazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (104)

	N-([3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺
73	氫氯化 3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡嗪基)吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺
74	氫氯化[1,3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡嗪基)吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([3-(甲基乙基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺
75	氫氯化[1,3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡嗪基)吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([3-(甲基乙氧基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺
76	4-([1,3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡嗪基)吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]羰基胺基)羰基)胺基]-2-(甲基乙氧基)苯甲酸
77	氫氯化[1,3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡嗪基)吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([3-(三氟甲氧基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺，
78	[1,3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡嗪基)吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([3-(1,3-噁唑-2-基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺
79	氫氯化[1,3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡嗪基)吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([3-(1,3-噁唑-2-基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺
80	[1,3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡嗪基)吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([3-苯基苯基]胺基)羰基)羧醯胺
81	氫氯化[1,3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡嗪基)吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([3-苯基苯基]胺基)羰基)羧醯胺
82	[1,3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡嗪基)吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([3-苯氧基苯基]胺基)羰基)羧醯胺
83	氫氯化[1,3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡嗪基)吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺
84	[1,3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡嗪基)吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺
85	氫氯化[1,3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡嗪基)吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺
86	[1,3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡嗪基)吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([3-氟基-4-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺
87	[1,3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡嗪基)吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-羥基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺
88	氫氯化[1,3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡嗪基)吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-羥基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺
89	[1,3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡嗪基)吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([3-羥基-5-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (15)

90	氫氯化[1,3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡嗪基)吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([3-羥基-5-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺
91	氫氯化[1,3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡嗪基)吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺
92	氫氯化甲基乙基 5-([1,3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡嗪基)吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]羰基胺基)羰基)胺基]-2-氯基苯甲酸酯
93	氫氯化[1,3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡嗪基)吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([3-(苯基羰基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺
94	[1,3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡嗪基)吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([3-氯基-4-(嗎福林-4-基羰基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺
95	氫氯化[1,3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡嗪基)吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氯基-3-(嗎福林-4-基羰基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺
96	[1,3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡嗪基)吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氯基-3-[(4-甲基六氫吡嗪基)羰基]苯基]胺基)羰基)羧醯胺
97	[1,3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡嗪基)吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([3-氯基-4-[(4-甲基六氫吡嗪基)羰基]苯基]胺基)羰基)羧醯胺
98	[4-(4,4-二甲基六氫吡嗪基)-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺，碘化物
99	[4-(4-乙基六氫吡嗪基)-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺
100	氫氯化[4-(4-乙基六氫吡嗪基)-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺
101	N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基){4-[4-(2-羥基乙基)六氫吡嗪基]-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]羧醯胺
102	氫氯化 N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基){4-[4-(2-羥基乙基)六氫吡嗪基]-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]羧醯胺
103	[1,3-二甲基-4-(4-苯基六氫吡嗪基)吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺
104	{1,3-二甲基-4-[4-苄基六氫吡嗪基]吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺
105	氫氯化{1,3-二甲基-4-[4-苄基六氫吡嗪基]吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺
106	4-胺基-1-{5-[N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)胺甲醯基]-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基}氯化吡啶(pyridinium chloride)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (16)

107	[1,3-二甲基-4-(4-甲基(1,4-二吡全氫伊平基(diazaperhydroepinyl)))吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺
108	氫氯化[1,3-二甲基-4-(4-甲基(1,4-二吡全氫伊平基(diazaperhydroepinyl)))吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺
109	N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)-(6-羥基-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)羧醯胺
110	[1,3-二甲基-6-(甲基乙氧基)吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺
111	[1,3-二甲基-6-(苯基甲氧基)吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺
112	N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)-(6-甲氧基-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)羧醯胺
113	(1,3-二甲基-6-嗎福啉-4-基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺
114	[6-(二甲基胺基)-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺
115	氫氯化[1,3-二甲基-6-(4-甲基六氫吡嗪基)吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺
116	氫氯化(6-[2-(二甲基胺基)乙基]甲基胺基)-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺
117	氫氯化{6-[2-(二甲基胺基)乙氧基]-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺
118	氫氯化{6-[2-(二甲基胺基)-異丙氧基]-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺
119	氫氯化{6-[3-(二甲基胺基)丙氧基]-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺
120	氫氯化{6-[2-(二乙基胺基)乙氧基]-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺
121	氫氯化[1,3-二甲基-6-(2-吡咯啉基乙氧基)吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺
122	氫氯化[1,3-二甲基-6-(2-六氫吡啶基乙氧基)吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (10)

	啉-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺
123	N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)-(1-甲基-3-苯基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啉-5-基)羧醯胺
124	N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)-(1-甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啉-5-基)羧醯胺
125	N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)-(3-甲基-1-苯基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啉-5-基)羧醯胺
126	N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)-[4-(4-甲基六氫吡嗪基)-1,3-二苯基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啉-5-基]羧醯胺
127	氫氯化 N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)-[4-(4-甲基六氫吡嗪基)-1,3-二苯基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啉-5-基]羧醯胺
128	N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)-[1-甲基-4-(4-甲基六氫吡嗪基)-3-苯基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啉-5-基]羧醯胺
129	氫氯化 N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)-[1-甲基-4-(4-甲基六氫吡嗪基)-3-苯基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啉-5-基]羧醯胺
130	N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)-(1,3,6-三甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啉-5-基)羧醯胺
131	乙基 1-{1,3-二甲基-5-[N-([3-(甲基乙氧基)苯基]胺基)羰基]胺甲醯基]-吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啉-4-基}吡啉-4-羧酸酯
132	乙酸 2-([1,3-二甲基-5-[N-([3-(甲基乙氧基)苯基]胺基)羰基]胺甲醯基]吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啉-4-基)胺基)第三丁基酯 羧醯胺
133	乙酸 2-([1,3-二甲基-5-[N-([3-(甲基乙氧基)苯基]胺基)羰基]胺甲醯基]吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啉-4-基)甲基胺基)第三丁基酯
134	N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)-[3-甲基-4-(4-甲基六氫吡嗪基)異噁唑并[5,4-b]吡啉-5-基]羧醯胺
135	氫氯化 N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)-[3-甲基-4-(4-甲基六氫吡嗪基)異噁唑并[5,4-b]吡啉-5-基]羧醯胺
136	[4-(二甲基胺基)-3-甲基異噁唑并[5,4-b]吡啉-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺
137	(4-{2-(二甲基胺基)乙基}甲基胺基)-3-甲基異噁唑并[5,4-b]吡啉-5-基)-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺
138	氫氯化(4-{2-(二甲基胺基)乙基}甲基胺基)-3-甲基異噁唑并[5,4-b]吡啉-5-基)-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺
139	N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)-(3-甲基-4-嗎福啉-4-基異噁唑并[5,4-b]吡啉-5-基)羧醯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (18)

140	(6-{[2-(二甲基胺基)乙基]甲基胺基}-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([3-(甲基乙氧基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺
141	(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([3-氨基-4-(嗎福啉-4-基羰基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺
142	(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([3-氨基-4-[(4-甲基六氫吡啶基)羰基]苯基]胺基)羰基)羧醯胺

實施例 16：經 MCP-1-誘發之趨化性的抑制

一具有 5 μ m-孔徑，經 PVP-塗覆之聚碳酸酯濾膜 (Neuro Probe Inc., Cabin John, MD)之一 96-井微趨化性室 (microchemotaxis chamber)被使用於測試。化合物係被製備成 10mM 於 DMSO 之母液。THP-1 細胞(2×10^6 細胞/毫升)係在 37°C 下以包含 0.1% F127(Molecular Probe, Eugene, OR)之 5 μ M Calcein AM 標記 30 分鐘，且然後在室溫下以化合物預處理另外之 30 分鐘。下室被裝入包含 12.5nM hMCP-1 之培養基。該濾膜被置於下室上，接著是矽墊片及上室。該經預處理之 THP-1 細胞(每井 4×10^5 細胞/50 μ L 之 RPMI1640 培養基)被加至上層且於 5%CO₂，37°C 下培養 2 小時。以螢光板讀出器(fluorescent plate reader)(LJL BioSystems, Sunnyvale, CA)測定移動的細胞。表 7 顯示數個本發明化合物之 IC₅₀ 值(相對於控制組，抑制 50%細胞移動之化合物濃度)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (109)

表 7：經選擇之化合物於經 MCP-1 誘發之趨化性效果

化合物	IC ₅₀ (μM)
2	0.8
8	8.1
10	2.0
11	12.5
16	10.1
37	12.7
39	3.0

實施例 17：經巰基乙酸鹽-誘發之炎症模式

3%Brewer 氏巰基乙酸鹽肉湯(Difco，Detroit，MI)被注射至 ICR 雄鼠之腹膜腔內，接著皮下施予測試化合物。該相同劑量之化合物在該肉湯注射後立即及 3 小時後再施予一次。在 72 小時後，於腹膜腔內之總誘出細胞數及 MOMA2-陽性細胞數係使用 EPICS XL Beckman Coulter 分析。該結果係顯示於表 8 中。

表 8.^a：化合物 11 於經巰基乙酸鹽-誘發之炎症模式中之效果

化合物	劑量 (毫克/公斤)	總細胞(x10 ⁶)	MOMA2-陽性細胞 (x10 ⁶)
未治療	-	2.1 ± 0.3**	1.2 ± 0.2**
控制組	-	24.4 ± 1.1	18.5 ± 0.9
11	5	19.7 ± 1.6	14.3 ± 1.2*
抗-MCP-1 抗體	1	12.3 ± 1.8**	8.8 ± 1.2**

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (110)

^{ad} 抗-MCP-1 抗體係被腹膜內注射。來自控制組之顯著差異：

*P<0.05，**P<0.01 (ANOVA)。

實施例 18：經巯基乙酸鹽-誘發之炎症模式

3%Brewer 氏巯基乙酸鹽肉湯(Difco，Detroit，MI)被注射至 ICR 雄鼠之腹膜腔內，接著皮下施予測試化合物。該相同劑量之化合物在該肉湯注射後立即及 3 小時後再施予一次。在 72 小時後，於腹膜腔內之總誘出細胞數及 MOMA2-陽性細胞數係使用 EPICS XL Beckman Coulter 分析。該結果係顯示於表 9 中。

表 9.^a 化合物於經巯基乙酸鹽-誘發之炎症模式中之效果

化合物	劑量 (毫克/公斤)	總細胞(x10 ⁶)	MOMA2-陽性細胞 (x10 ⁶)
未治療	-	1.9±0.2**	0.9±0.1**
控制組	-	9.6±0.7	7.8±0.6
142	10	7.5±1.2	5.5±0.4
140	10	7.3±1.1	5.2±0.6*
116	10	4.2±1.1*	3.0±0.8**
97	2	6.4±0.6	4.1±0.3**

^a 來自控制組之顯著差異：*P<0.05，**P<0.01(最小顯著差異方法)。

實施例 19：經抗-Thy-1 抗體-誘發之腎炎模式

本發明化合物之功效亦於腎炎之動物模式中評估。此模式非常接近地類似於人類血管系膜增生腎絲球腎炎中所

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (11)

發現之情況。

抗-Thy-1 腎炎係經由靜脈內注射抗-Thy-1-抗體至雄 Wistar 鼠中而誘發。測試化合物係於抗-Thy-1 抗體治療前 2 小時，治療後立即，及治療後 5 小時皮下施用，且然後接著 2 天每天兩次施予。抗-MCP-1 抗體系每天一次腹膜內注射進行 3 天。在抗-Thy-1 抗體治療七天後，將鼠殺死。將腎臟以於 PBS 中之 10%甲醛灌流，手術移除，及浸於 10%甲醛中。該腎臟然後於液態氮中，在於 30%蔗糖浸漬過夜後被包埋於石蠟中以用於小球組織病理學或被包埋於 OCT 化合物中(Miles Inc., Elkhart, IN)。以鼠之抗-鼠 ED-1 單株抗體進行免疫組織化學染色。簡言之，5 μ m 腎切片被製備且以 0.3%過氧化氫阻斷內生性過氧化物酶。該等切片然後以 Protein Block(DAKO, 日本)阻斷及以抗-ED-1 抗體染色 45 分鐘。該 ED-1 抗原可經由經過氧化氫酶-標記之抗-鼠 IgG 及二胺基聯苯胺使其可見。尿蛋白的含量係以 DC 蛋白質分析套組(Bio-Rad, Hercules, CA)測定。代表性測試化合物於尿蛋白排泄量及 ED-1 陽性細胞浸潤至腎小球上之效果係顯示於表 10 中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (12)

表 10^a：化合物 11 於經抗-Thy-1 抗體誘發之腎炎上之效果

化合物	劑量 (毫克/公斤)	尿蛋白(毫克/天)	ED-1 陽性細胞/ 腎小球(平均值±SE)
未治療	-	20.5 ± 3.4**	0.2 ± 0.1
控制組	-	277.8 ± 24.2	7.8 ± 1.1
11	0.1	182.2 ± 28.0	5.3 ± 0.7
11	2	117.4 ± 26.3	2.3 ± 0.6**
抗-MCP-1 抗體	1	137.2 ± 57.4**	6.2 ± 0.9

^a 來自控制組之顯著差異：**P<0.01 (ANOVA)。

實施例 20：阿樸脂蛋白 E-缺乏之鼠模式

阿樸脂蛋白 E (阿樸 E(apoE))係為數種血漿脂蛋白之成分，包括乳糜微粒，VLDL，及 HDL。這些脂蛋白粒子之經受體-調解之分解代謝係透過阿樸 E 與 LDL 受體 (LDLR)或與 LDLR-相關蛋白質(LRP)之交互作用而被調解。阿樸 E-缺乏鼠顯示血膽固醇過多及發展類似於那些於人類中所見者之複雜的粥瘤性病灶。本發明化合物之功效亦使用此動物模式評估。

雄性，4 週大之阿樸 E-缺乏鼠被飼養高脂肪飲食(15% 脂肪，1.25%膽固醇)。該測試化合物被作為食物混合物施予 8 週。在 12 週大時，該鼠被禁食 4 小時且然後在乙醚麻醉下被殺死。在肝素之存在下收集血液，且該心臟在原地以 PBS(pH 7.4)，接著以 4%三聚甲醛灌流 5 分鐘。

為測定橫切面病灶面積，該心臟係被包埋於 OCT 化合物中及使用冷凍切片機以 10 μm 切片。該等切片係以油溶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 · 線

五、發明說明 (113)

紅 O 染色。該主動脈瓣膜之每一切片係藉由直接自連接於光學顯微鏡上之 RGB 攝影機捕捉影像以評估油溶紅 O 染色；影像分析係以 IPAP-WIN 軟體(Sumika Tekuno，日本)進行。每一隻動物檢測五片切片，且計算病灶面積之總和及以總橫切面壁面積之百分比表示。總膽固醇係以初漿分析套組(Determiner assay kit)(Kyowa medex，日本)測定。

代表性測試化合物於此動脈粥樣硬化症之動物模式之效果係顯示於表 11 中。

表 11^a：化合物 11 於動脈粥樣硬化症之阿樸 E-缺乏鼠模式中的效果

化合物	劑量 (毫克/公斤)	%動脈粥樣硬化病灶 (平均值±SD)
控制組	-	25.08 ± 6.93
11	10	18.72 ± 5.27*

^a 來自控制組之顯著差異：*P<0.05 (t-試驗)。

化合物 11 減少動脈粥樣硬化病灶面積之百分比且此減少係為統計學上顯著。在控制組與經測試化合物處理組間之血漿之總膽固醇含量及體重並無顯著差異（數據未顯示）。

實施例 21：經 MCP-1-誘發之趨化性的抑制

一具有 5µm-孔徑，經 PVP-塗覆之聚碳酸酯濾膜之 48-井微趨化性室(Neuro Probe Inc.，Cabin John，MD)被使用於測試。化合物係被製備成於 DMSO 中之 10 mM 母液。該 THP-1 細胞係以補充 0.5%BSA 及 25 mM HEPES，pH7.4

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (114)

之 RPMI 1640 培養基洗滌，且以於相同培養基中 4×10^6 細胞/毫升之密度懸浮。將 150 μL 之整份此懸浮液以相等體積之測試化合物溶液處理且該混合物在 37°C 下培養 15 分鐘。該下室係裝入於培養基中之 26 微升 2.5 nM 之 hMCP-1(PeproTech)溶液。該濾膜係被置於下室上，接著是矽橡膠墊片及上室。50 微升整份之包含測試化合物之 THP-1 細胞懸浮液被加至上層且該組合於 $5\%\text{CO}_2$ ， 37°C 下培養 2 小時。該室然後被拆開且仍然在濾紙之表層上的細胞係以橡膠刮刀刮去。該濾紙以甲醇固定，以 Diff-Quik 溶液染色，及放置於載玻片上。該等已移動穿過濾紙至下層的細胞係然後藉由光學顯微觀察計算。表 12 顯示數個本發明化合物之 IC_{50} 值(相對於控制組，抑制 50%細胞移動之化合物濃度)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (115)

表 12：經選擇之化合物於經 MCP-1-誘發之趨化性的功效

化合物	IC ₅₀ (μM)	化合物	IC ₅₀ (μM)	化合物	IC ₅₀ (μM)	化合物	IC ₅₀ (μM)
43	7.7	64	2	77	0.7	92	2.1
44	8.2	65	10	78	0.9	94	1.2
46	2	67	1.8	79	3	95	1.9
48	2	68	4	80	4	97	1.1
50	10	69	4	81	4	100	0.38
51	1.6	70	4	83	4	102	2
54	0.4	71	4	85	0.09	103	2
56	0.4	72	3.6	87	4	105	2
58	10	73	1.7	88	4	106	0.4
60	1.2	74	4	89	4	108	2
61	20	75	0.7	90	4		
63	1.2	76	4	91	3		

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (116)

實施例 22：於鼠中之佐劑誘發性關節炎模式

佐劑誘發性關節炎係如下於雄性 Lewis 鼠中誘發。完整佛洛德氏佐劑(CFA)係與 PBS 混合且將 0.1 毫升之生成乳劑皮下注射至右後掌之足墊(天數=0)。在 0 天口服該測試化合物且然後一天一次進行 26 天。掌腫脹係藉由足墊增加的厚度來測量。表 13 顯示相對於第 0 天之掌厚度，以腫脹百分比表示之於足墊水腫中之變化。

表 13.化合物 85 於佐劑誘發性關節炎模式中之效果

化合物	劑量 (毫克/公斤)	腫脹百分比					
		在免疫作用後之天數					
		11	14	17	21	22	26
未治療	-	8	12	9	12	10	8
控制組	-	38	46	45	48	42	40
85	10	39	40	34	30	26	27

實施例 23：於鼠中經膠原-誘發之關節炎

經膠原-誘發之關節炎係以如下於雌性 Lewis 鼠中誘發。該鼠係以牛膠原第 II 型(在第 0 天 3.3 毫克/公斤及在第 7 天 1.67 毫克/公斤)及完整佛洛德氏佐劑(CFA)之乳劑在第 0 天於尾巴之基部皮下注射及額外地在第 7 天使其免疫。該測試化合物係在第 0 天腹膜內注射且然後一天一次進行 18 天或是在第 0 天口服(胺基甲基葉酸)且然後一週三次直到第 18 天。使用血管充盈度計藉由腿部之增加體積測量掌腫脹。表 14 顯示相對於第 0 天之腿部體積，以腫脹百分比表示之於腫脹中之變化。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (117)

表 14. 化合物於經膠原-誘發之關節炎模式中之效果

化合物	劑量 (毫克/公斤)	第 18 天之腫脹百分比
未治療	-	16.2±2.8
控制組	-	39.4±11.7
141	10	12.3±1.5*
胺基甲基葉酸	1	8.9±1.2*

^a 來自控制組之顯著差異：*P<0.05，**P<0.01(最小顯著差異方法)。

實施例 24：於鼠中經膠原-誘發之關節炎

經膠原-誘發之關節炎係以如下於雌性 Lewis 鼠中誘發。該鼠係以牛膠原第 II 型(在第 0 天 3.3 毫克/公斤及在第 7 天 1.67 毫克/公斤)及完整佛洛德氏佐劑(CFA)之乳劑在第 0 天於尾巴之基部皮下注射及額外地在第 7 天使其免疫。該測試化合物係在第 0 天口服且然後一天兩次進行 21 天或一週三次直到 21 天為止，在另一組中自第 13 天至 21 天口服施予。使用血管充盈度計藉由腿部之增加體積測量掌腫脹。表 15 顯示相對於第 0 天之腿部體積，以腫脹百分比表示之於腫脹中之變化。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (118)

表 15. 化合物於經膠原-誘發之關節炎模式中之效果

化合物	劑量 (毫克/公斤)	第 14 天之腫脹百分比	第 21 天之腫脹百分比
未治療	---	$8.1 \pm 1.0^{**}$	$6.7 \pm 1.2^{**}$
控制組	---	28.8 ± 6.1	77.7 ± 4.8
142	10	$12.8 \pm 3.6^*$	$61.2 \pm 9.1^*$
140	2	$14.2 \pm 3.3^*$	$49.2 \pm 14.1^*$
140	10	$7.5 \pm 1.0^{**}$	$28.0 \pm 6.4^{**}$
胺基甲基葉酸	1	$-0.4 \pm 1.1^{**}$	$-0.7 \pm 1.0^{**}$
140 (第 13-天)	10	$10.1 \pm 1.6^{**}$	73.5 ± 6.3

^a 來自控制組之顯著差異： $*P < 0.05$ ， $**P < 0.01$ (最小顯著差異方法)。

胺基甲基葉酸係被使用作為正控制組。

實施例 25：於鼠中之再狹窄模式

MCP-1 拮抗劑於鼠頸動脈對氣球導管損傷反應之效果

雄性，8 週大之 Sprague-Dawley 鼠以戊基巴比妥鈉(50 毫克/公斤，腹膜內注射)麻醉。該左一般頸動脈之內皮藉由 3 次插入氣脹的 2F Fogarty 栓子切除術導管剝露。測試化合物在氣球損傷前被以食物混合物施予 7 天及在損傷後持續 14 天。在損傷兩星期後，在乙醚麻醉下殺死鼠。該頸動脈被移除且以 10%中性緩衝福馬林固定 24 小時。為測定橫切面病灶面積，該頸動脈係被包埋於石蠟中且切片為

五、發明說明 (119)

4~6 μ m。每一個動脈之四個橫切片係以 elastic van Gieson 染色。血管內膜及內側面積係藉由電腦為基礎之影像分析系統(IPAP-WIN, Sumica techos)測量。血清 MCP-1 體積係以鼠 MCP-1 ELISA 套組測定(Cosmo bio)。

表 16 在氣球損傷 14 天後鼠頸動脈之血管內膜及內側面積

	劑量(毫克/公斤)	n	血管內膜/內側比(%)
控制組	---	10	1.096 $\pm$ 0.067
11	6	7	0.830 $\pm$ 0.072*

數據顯示為平均值 $\pm$ SE。*，***：個別地來自控制組之顯著差異 $p < 0.05$ 及 $p < 0.001$ 。

實施例 26：經抗-Thy-1 抗體誘發之腎炎模式

抗-Thy-1 腎炎係藉由靜脈內注射抗-Thy-1-抗體至雄性 Wistar 鼠而誘發。測試化合物係於抗-Thy-1 抗體治療前 2 小時，治療後立即，及治療後 5 小時經口施用，且然後接著 2 天每天兩次施予。在抗-Thy-1 抗體治療七天後，將鼠殺死。尿蛋白的含量係以 DC 蛋白質分析套組(Bio-Rad, Hercules, CA)測定。代表性測試化合物於尿蛋白排泄量之效果係顯示於表 17 中。

表 17.^a 化合物於經抗-Thy-1 抗體誘發之腎炎中之效果

化合物	劑量(毫克/公斤)	尿蛋白(毫克/毫克脫水肌胺酸)
未治療	---	4.6 $\pm$ 1.1**
控制組	---	36.0 $\pm$ 9.2
85	0.1	33.4 $\pm$ 5.1
85	1	32.4 $\pm$ 5.9
85	10	23.5 $\pm$ 7.2

五、發明說明 (120)

實施例 27：口服醫藥組成物 - 固體劑量調配物

用於口服施用之醫藥組成物可藉由混合下列而製備：

	<u>%w/w</u>
本發明化合物	10.0
硬脂酸鎂	0.5
澱粉	2.0
HPM 纖維素	1.0
微晶纖維素	86.5

該混合物可被壓縮成錠劑，或填充入硬明膠膠囊。該錠劑可藉由施用薄膜形成劑(例如，HPM 纖維素)，顏料(例如，二氧化鈦)及增塑劑(例如，酞酸二乙基酯)之懸浮液而被塗覆及藉由蒸發溶劑而乾燥薄膜。該薄膜塗層可包括 2.0%至 6.0%之錠劑重量，較佳地約 3.0%。

實施例 28：口服醫藥組成物製劑-膠囊

適合用於口服施用之本發明化合物之醫藥組成物亦可藉由混合下列而製備：

	<u>%w/w</u>
本發明化合物	20
聚乙二醇 400	80

該醫藥化合物係分散或溶解於液體載劑中，若需要，添加增稠劑。該調配物然後藉由合適的技術被封於軟明膠膠囊中。

實施例 29：用於非經腸道施用之醫藥組成物

用於非經腸道施用之醫藥組成物可藉由混合下列而製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (125)

備：

	<u>較佳含量(%)</u>
本發明化合物	1.0
鹽溶液	99.0

該溶液係經殺菌及密封於無菌容器內。

所有前面所引用的文獻完全納入此處作為參考。本發明之不同的修飾及變化對熟習該項技術者而言將顯然地不會悖離本發明之範疇及精神。雖然本發明已以特定較佳的具體態樣描述，應瞭解的是本發明所揭示者不應被不當地限制於此種特定的具體態樣。對於熟習該項技術者而言顯而易知之所描述實施本發明之模式之不同的變化係意欲落於本發明之範疇內。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

四、中文發明摘要（發明之名稱：

)

MCP-1 功能的拮抗劑及使用其之方法

本發明係關於化學化合物，包括該等化合物之醫藥組成物，該等化合物及組成物之用途，使用該等化合物及組成物之治療方法，及製備該等化合物之方法。精確地說，本發明係關於新穎化合物，其係 MCP-1 功能之拮抗劑且係有用於預防或治療慢性或急性炎症或自體免疫疾病，尤其是那些與異常淋巴細胞或單核白血球蓄積如關節炎，氣喘，動脈粥樣硬化症，糖尿病性腎病，炎症性腸病，Crohn 氏病，多發性硬化，腎炎，胰腺炎，肺纖維變性，牛皮癬，再狹窄，及移植物排斥有關者。更精確地說，本發明係關於包括這些化合物之醫藥組成物及這些化合物與組成物

英文發明摘要（發明之名稱：

)

**ANTAGONISTS OF MCP-1 FUNCTION AND METHODS
OF USE THEREOF**

The present invention relates to chemical compounds, pharmaceutical compositions comprising said compounds, uses of said compounds and compositions, methods of treatment employing said compounds and compositions, and processes for preparing said compounds. Specifically, this invention relates to novel compounds which are antagonists of MCP-1 function and are useful in the prevention or treatment of chronic or acute inflammatory or autoimmune diseases, especially those associated with aberrant lymphocyte or monocyte accumulation such as arthritis, asthma, atherosclerosis, diabetic nephropathy, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, multiple sclerosis, nephritis, pancreatitis, pulmonary fibrosis, psoriasis, restenosis, and transplant rejection. More specifically, the invention is related to pharmaceutical compositions comprising these compounds and the use of these compounds and compositions in the prevention or treatment of such diseases.

四、中文發明摘要（發明之名稱：_____）

於預防或治療此類疾病之用途。

英文發明摘要（發明之名稱：_____）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

訂

線

公告本

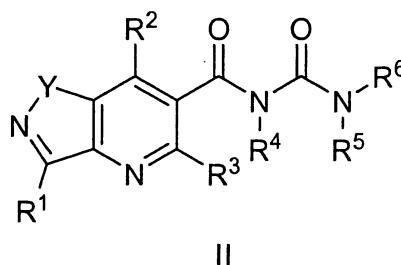
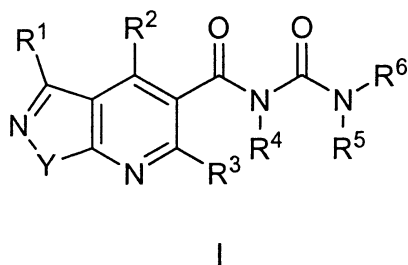
修正替換本

93年5月21日

修正
補充
93年5月21日

六、申請專利範圍

1、一種式 I 或式 II 之化合物，



其中

Y 為 O 或 N-R⁷，R¹ 為氫，C₁₋₆ 烷基或 C₆₋₁₄ 芳基，

R² 為氫，鹵素，羥基 或 -NR⁹R¹⁰，其中 R⁹ 及 R¹⁰ 係獨立地為氫，C₁₋₆ 烷基，C₁₋₆ 烷基-N(C₁₋₂ 烷基)₂，可選擇地經胺基取代之 C₃₋₁₂ 環烷基，C₆₋₁₄ 芳基(C₁₋₆ 烷基)，或 R⁹ 及 R¹⁰ 一起為 -(CH₂)₄₋₆-其可選擇地經由一個 O，NH，N-(C₆₋₁₄ 芳基)，N-(C₆₋₁₄ 芳基(C₁₋₆ 烷基))，N-COOH，N-COO-(C₁₋₆ 烷基)或 N-(C₁₋₂ 烷基)基團所間斷，

R³ 為氫，羥基，C₁₋₆ 烷基，-OR⁹ 或 -NR⁹R¹⁰，其中 R⁹ 及 R¹⁰ 係獨立地為氫，C₁₋₆ 烷基，C₆₋₁₄ 芳基(C₁₋₆ 烷基)，C₁₋₆ 烷基-N(C₁₋₂ 烷基)₂，C₃₋₁₂ 雜環烷基(C₁₋₆ 烷基)，或 R⁹ 及 R¹⁰ 一起為 -(CH₂)₄₋₆-其可選擇地經由一個 O，NH 或 N-(C₁₋₂ 烷基)基團所間斷，

R⁴ 及 R⁵ 係獨立地為氫或 C₁₋₆ 烷基，或一起為 -(CH₂)₂₋₄₋，

R⁶ 為 C₆₋₁₄ 芳基或 C₅₋₁₄ 雜芳基，其每一個可選擇地經一至三個選自下列之取代基所取代：鹵素，氰基，C₁₋₆ 烷

六、申請專利範圍

基，鹵(C₁₋₆ 烷基)，-CF₃，C₆₋₁₄ 芳基，C₆₋₁₄ 芳基(C₁₋₆ 烷基)，C₅₋₁₄ 雜芳基 或 -OR¹⁵，-C(=O)R¹⁵，-C(=O)OR¹⁵ 或 -NR¹⁵R¹⁶，其中 R¹⁵ 及 R¹⁶ 係獨立地為氫，可選擇地經 -C(=O)OH 或 -C(=O)O(C₁₋₆ 烷基)取代之 C₁₋₆ 烷基，C₆₋₁₄ 芳基，或 R¹⁵ 及 R¹⁶ 一起為 -(CH₂)₄₋₆-其可選擇地經由一個 O，S，NH 或 N-(C₁₋₂ 烷基)基團所間斷，且

R⁷ 為氫或 C₁₋₆ 烷基，

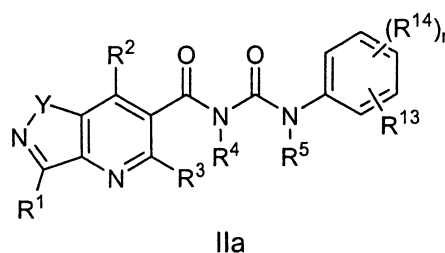
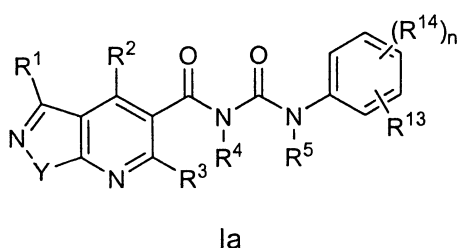
或其醫藥上可接受鹽，可為單一立體異構體或其立體異構體之混合物。

2、根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物係為式 I 化合物或其醫藥上可接受鹽，可為單一立體異構體或其立體異構體之混合物。

3、根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物係為式 II 之化合物或其醫藥上可接受鹽，可為單一立體異構體或其立體異構體之混合物。

4、根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R⁶ 為可選擇地經取代之 C₆₋₁₄ 芳基。

5、根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其係為式 Ia 或式 IIa 之化合物：



六、申請專利範圍

其中：

Y, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 及 R^7 為如於申請專利範圍第 1 項中所定義，

R^{13} 為氫，鹵素，氰基， C_{1-6} 烷基，鹵(C_{1-6} 烷基)， $-CF_3$ ， C_{6-14} 芳基， C_{6-14} 芳基(C_{1-6} 烷基)， C_{5-14} 雜芳基，或 $-OR^{15}$ ， $-C(=O)R^{15}$ ， $-C(=O)OR^{15}$ 或 $-NR^{15}R^{16}$ ，其中 R^{15} 及 R^{16} 係獨立地為氫，可選擇地經 $-C(=O)OH$ 或 $-C(=O)O(C_{1-6}$ 烷基)取代之 C_{1-6} 烷基， C_{6-14} 芳基，或 R^{15} 及 R^{16} 一起為 $-(CH_2)_{4-6}$ -其可選擇地經由一個 O, S, NH 或 N- $(C_{1-2}$ 烷基)基團所間斷，

每一個 R^{14} 係獨立地為鹵素，氰基， C_{1-6} 烷基，鹵(C_{1-6} 烷基)， $-CF_3$ ， C_{6-14} 芳基， C_{6-14} 芳基(C_{1-6} 烷基)， C_{5-14} 雜芳基，或 $-OR^{17}$ ， $-C(=O)R^{17}$ ， $-C(=O)OR^{17}$ 或 $-NR^{17}R^{18}$ ，其中 R^{17} 及 R^{18} 係獨立地為氫，可選擇地經 $-C(=O)OH$ 或 $-C(=O)O(C_{1-6}$ 烷基)取代之 C_{1-6} 烷基， C_{6-14} 芳基，或 R^{17} 及 R^{18} 一起為 $-(CH_2)_{4-6}$ -其可選擇地經由一個 O, S, NH 或 N- $(C_{1-2}$ 烷基)基團所間斷，

n 為 0 至 2 之整數，

或其醫藥上可接受鹽，可為單一立體異構體或立體異構體之混合物。

6、根據申請專利範圍第 5 項之化合物，其中該化合物為式 Ia 化合物或其醫藥上可接受鹽，可為單一立體異構體或立體異構體之混合物。

7、根據申請專利範圍第 6 項之化合物，其中該化合物

六、申請專利範圍

係為式 IIa 之化合物或其醫藥上可接受鹽，可為單一立體異構體或立體異構體之混合物。

8、根據申請專利範圍第 5 項之化合物，其中 Y 為 NR^7 。

9、根據申請專利範圍第 5 項之化合物，其中 R^1 為氫或 C_{1-6} 烷基。

10、根據申請專利範圍第 9 項之化合物，其中 R^1 為 C_{1-6} 烷基。

11、根據申請專利範圍第 5 項之化合物，其中 Y 為 O 且 R^1 為 C_{1-6} 烷基。

12、根據申請專利範圍第 5 項之化合物，其中 Y 為 N-R^7 且 R^1 為 C_{1-6} 烷基。

13、根據申請專利範圍第 12 項之化合物，其中 R^1 及 R^7 為甲基。

14、根據申請專利範圍第 5 項之化合物，其中 R^2 為氫，鹵素或羥基。

15、根據申請專利範圍第 5 項之化合物，其中 R^2 為氫。

16、根據申請專利範圍第 5 項之化合物，其中 R^3 為 -OR^9 ，其中 R^9 為氫， C_{1-6} 烷基， C_{6-14} 芳基(C_{1-6} 烷基)， C_{1-6} 烷基- $\text{N}(\text{C}_{1-2}$ 烷基)₂ 或 C_{3-12} 雜環烷基(C_{1-6} 烷基)。

17、根據申請專利範圍第 5 項之化合物，其中 R^3 為 $\text{-NR}^9\text{R}^{10}$ 。

18、根據申請專利範圍第 5 項之化合物，其中 R^3 為氫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

六、申請專利範圍

19、根據申請專利範圍第 5 項之化合物，其中 R^4 及 R^5 係獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基。

20、根據申請專利範圍第 19 項之化合物，其中 R^4 及 R^5 為氫。

21、根據申請專利範圍第 5 項之化合物，其中 Y 為 N- R^7 ， R^1 為 C_{1-6} 烷基且 R^4 及 R^5 為氫。

22、根據申請專利範圍第 21 項之化合物，其中 R^2 為 - NR^9R^{10} 。

23、根據申請專利範圍第 5 項之化合物，其中 R^{13} 為鹵素，氰基， C_{1-6} 烷基，鹵(C_{1-6} 烷基)， $-CF_3$ ， C_{6-14} 芳基， C_{6-14} 芳基(C_{1-6} 烷基)， C_{5-14} 雜芳基，或 $-OR^{15}$ ， $-C(=O)R^{15}$ ， $-C(=O)OR^{15}$ 或 $-NR^{15}R^{16}$ ，其中 R^{15} 及 R^{16} 係獨立地為氫，可選擇地經 $-C(=O)OH$ 或 $-C(=O)O(C_{1-6}$ 烷基)取代之 C_{1-6} 烷基， C_{6-14} 芳基，或 R^{15} 及 R^{16} 一起為 $-(CH_2)_{4-6}$ -其可選擇地經由一個 O，S，NH 或 N- $(C_{1-2}$ 烷基)基團所間斷。

24、根據申請專利範圍第 23 項之化合物，其中 R^{13} 為鹵素，氰基， $-CF_3$ ，或 $-OR^{15}$ ， $-C(=O)R^{15}$ ， $-C(=O)OR^{15}$ 或 $-NR^{15}R^{16}$ 。

25、根據申請專利範圍第 24 項之化合物，其中 R^{13} 為 $-OR^{15}$ 。

26、根據申請專利範圍第 5 項之化合物，其中 n 為 1 至 2 之整數。

27、根據申請專利範圍第 26 項之化合物，其中 n 為 1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

六、申請專利範圍

28、根據申請專利範圍第 5 項之化合物，其中每一個 R^{14} 係獨立地為鹵素或鹵(C_{1-6} 烷基)。

29、根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其為：

(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-*N*-{[(4-氟苯基)胺基]羰基}-羧醯胺；

N-{[(3,4-二氯苯基)胺基]羰基}(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)羧醯胺；

(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-*N*-{[(3-氯苯基)胺基]羰基}-羧醯胺；

N-{[(2,4-二氯苯基)胺基]羰基}(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)羧醯胺；

(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-*N*-{[(4-氯苯基)胺基]羰基}-羧醯胺；

(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-*N*-{[(4-碘苯基)胺基]羰基}-羧醯胺；

(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-*N*-{[(3-氰基苯基)胺基]羰基}-羧醯胺；

(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-*N*-{[(3-溴苯基)胺基]羰基}-羧醯胺；

(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-*N*-{[(3-氨基-4-羥苯基)胺基]羰基}-羧醯胺；

(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-*N*-{[(3,5-雙(三氟甲基)苯基)胺基]羰基}-羧醯胺；

六、申請專利範圍

(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]-胺基)羰基)羧醯胺；

(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([3-氟基-4-(三氟甲基)苯基]-胺基)羰基)羧醯胺；

(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([4-硝基-3-(三氟甲基)苯基]-胺基)羰基)羧醯胺；

N-[(2,3-二氯苯基)胺基]羰基)(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-羧醯胺；

N-[(2,6-二氯苯基)胺基]羰基)(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-羧醯胺；

N-[(2,5-二氯苯基)胺基]羰基)(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-羧醯胺；

N-[(3,5-二氯苯基)胺基]羰基)(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-羧醯胺；

(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([2-氯基-5-(三氟甲基)苯基]-胺基)羰基)羧醯胺；

(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([4-氯基-2-(三氟甲基)苯基]-胺基)羰基)羧醯胺；

(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([2-氯基-4-(三氟甲基)苯基]-胺基)羰基)羧醯胺；

(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([4-氯基-3-(三氟甲基)苯基]-胺基)羰基)羧醯胺；

(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([2,5-雙(三氟甲基)苯基]-胺基)羰基)羧醯胺；

六、申請專利範圍

(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([3,4-雙(三氟甲基)苯基]-胺基)羰基)羧醯胺；

(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-{[3-碘苯基]胺基}羰基)-羧醯胺；

2-[4-({[(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)羰基胺基]羰基}-胺基)-2-氯基苯氧基]乙酸；

(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([3-(三氟甲基)苯基]胺基)-羰基)羧醯胺；

(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([4-羥基-3-(三氟甲基)-苯基]胺基)羰基)羧醯胺；

(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([5-羥基-3-(三氟甲基)-苯基]胺基)羰基)羧醯胺；

3-({[(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)羰基胺基]羰基}胺基)-5-(三氟甲基)苯甲酸；

(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([3-(甲基乙氧基)苯基]胺基)-羰基)羧醯胺；

(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([3-苯氧基苯基]胺基)-羰基)羧醯胺；

(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([3-苯基苯基]胺基)羰基)-羧醯胺；

4-({[(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)羰基胺基]羰基}胺基)-2-(甲基乙氧基)苯甲酸；

乙酸 2-[4-({[(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)羰基胺基]羰基}-胺基)-2-(三氟甲基)苯氧基]乙基酯；

六、申請專利範圍

2-[4-({[(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)羰基胺基]羰基}胺基)-2-(三氟甲基)苯氧基]乙酸；

(4-氯基-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-{{[(3-氯苯基)胺基]-羰基}羧醯胺；

N-{{[(3,4-二氯苯基)胺基]羰基}(4-氯基-1,3-二甲基-吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)羧醯胺；

(4-氯基-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-({[4-(三氟甲基)-苯基]胺基}羰基)羧醯胺；

(4-氯基-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-{{[(4-氯苯基)胺基]-羰基}羧醯胺；

2-[4-({[(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)羰基胺基]-羰基}胺基)-2-氯基苯氧基]乙酸鈉；

4-({[(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)羰基胺基]羰基}胺基)-苯甲酸；

(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-({[3-(三氟甲基)苯基]胺基}-羰基)羧醯胺；

N-({[4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基}羰基)(4-羥基-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)羧醯胺；

[4-(二甲基胺基)-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-({[4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基}羰基)羧醯胺；

(4-{{[2-(二甲基胺基)乙基]胺基}-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-({[4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基}羰基)羧醯胺；

六、申請專利範圍

(4-{[2-(二甲基胺基)乙基]甲基胺基}-1,3-二甲基吡唑并(pirazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺；

(4-{[3-(二甲基胺基)丙基]胺基}-1,3-二甲基吡唑并(pirazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺；

{4-[雙(2-羥基乙基)胺基]-1,3-二甲基吡唑并(pirazolo)[5,4-b]吡啶-5-基}-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺；

{1,3-二甲基-4-[(2-嗎福啉-4-基乙基)胺基]吡唑并(pirazolo)[5,4-b]吡啶-5-基}-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺；

{1,3-二甲基-4-[甲基(1-甲基吡咯啶-3-基)胺基]吡唑并(pirazolo)[5,4-b]吡啶-5-基}-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺；

{4-[(4-胺基環己基)胺基]-1,3-二甲基吡唑并(pirazolo)[5,4-b]吡啶-5-基}-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺；

{1,3-二甲基-4-[(全氫吡咯嗪(perhydropyrrolizin)-7a-基甲基)胺基]吡唑并(pirazolo)[5,4-b]吡啶-5-基}-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺；

{1,3-二甲基-4-[(2-全氫吡咯嗪(perhydropyrrolizin)-7a-基乙基)胺基]吡唑并(pirazolo)[5,4-b]吡啶-5-基}-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

六、申請專利範圍

{1,3-二甲基-4-[苄基胺基]吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基}-N-({[4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基}羰基)羧醯胺；

{4-[3-(二甲基胺基)吡咯啶基]-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基}-N-({[4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基}羰基)羧醯胺；

(1,3-二甲基-4-六氫吡啶基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-({[4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基}羰基)羧醯胺；

(1,3-二甲基-4-嗎福啉-4-基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-({[4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基}羰基)羧醯胺；

(1,3-二甲基-4-六氫吡啶基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-({[4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基}羰基)羧醯胺；

[1,3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡啶基)吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-{{[(3-氯苯基)胺基]羰基}羧醯胺；

[1,3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡啶基)吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-{{[(3-溴苯基)胺基]羰基}羧醯胺；

[1,3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡啶基)吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-{{[(4-氯苯基)胺基]羰基}羧醯胺；

N-{{[(3,4-二氯苯基)胺基]羰基}[1,3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡啶基)吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]羧醯胺；

[1,3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡啶基)吡唑并

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

六、申請專利範圍

(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-({[3-(三氟甲基)苯基]胺基}羰基)羧醯胺；

[1,3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡啶基)吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-({[3-(甲基乙基)苯基]胺基}羰基)羧醯胺；

[1,3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡啶基)吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-({[3-(甲基乙氧基)苯基]胺基}羰基)羧醯胺；

4-([1,3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡啶基)吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]羰基胺基)羰基)胺基]-2-(甲基乙氧基)苯甲酸；

[1,3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡啶基)吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-({[3-(三氟甲氧基)苯基]胺基}羰基)羧醯胺；

[1,3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡啶基)吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-{[(3-(1,3-噁唑-2-基)苯基)胺基]羰基}羧醯胺；

[1,3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡啶基)吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-{[(3-苯基苯基)胺基]羰基}羧醯胺；

[1,3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡啶基)吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-{[(3-苯氧基苯基)胺基]羰基}羧醯胺；

[1,3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡啶基)吡啶并

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

六、申請專利範圍

(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺；

[1,3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡嗪基)吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺；

[1,3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡嗪基)吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([3-氟基-4-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺；

[1,3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡嗪基)吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-羥基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺；

[1,3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡嗪基)吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([3-羥基-5-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺；

[1,3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡嗪基)吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([3,5-雙(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺；

甲基乙基 5-([1,3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡嗪基)吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]羰基胺基)羰基)胺基]-2-氯基苯甲酸酯；

[1,3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡嗪基)吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([3-(苯基羰基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺；

[1,3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡嗪基)吡啶并

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

六、申請專利範圍

(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([3-氯基-4-(嗎福啉-4-基羰基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺；

[1,3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡啶基)吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氯基-3-(嗎福啉-4-基羰基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺；

[1,3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡啶基)吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氯基-3-[(4-甲基六氫吡啶基)羰基]苯基]胺基)羰基)羧醯胺；

[1,3-二甲基-4-(4-甲基六氫吡啶基)吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([3-氯基-4-[(4-甲基六氫吡啶基)羰基]苯基]胺基)羰基)羧醯胺；

[4-(4-甲基六氫吡啶基)-1,3-二甲基吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺；

[4-(4,4-二甲基六氫吡啶基)-1,3-二甲基吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺；

[4-(4-乙基六氫吡啶基)-1,3-二甲基吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基)羧醯胺；

N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羰基){4-[4-(2-羥基乙基)六氫吡啶基]-1,3-二甲基吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基}羧醯胺；

[1,3-二甲基-4-(4-苯基六氫吡啶基)吡啶并

六、申請專利範圍

(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基}羰基)羧醯胺；

{1,3-二甲基-4-[4-苄基六氫吡啶基]吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基}-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基}羰基)羧醯胺；

4-胺基-1-{5-[N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基}羰基)胺甲醯基]-1,3-二甲基吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-4-基}吡啶；

[1,3-二甲基-4-(4-甲基(1,4-二吡全氫伊平基(diazaperhydroepinyl)))吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基}羰基)羧醯胺；

N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基}羰基)-(6-羥基-1,3-二甲基吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)羧醯胺；

[1,3-二甲基-6-(甲基乙氧基)吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基}羰基)羧醯胺；

[1,3-二甲基-6-(苯基甲氧基)吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基}羰基)羧醯胺；

N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基}羰基)-(6-甲氧基-1,3-二甲基吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)羧醯胺；

(1,3-二甲基-6-嗎福啉-4-基吡啶并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基}羰基)羧醯胺；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

六、申請專利範圍

[6-(二甲基胺基)-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羧醯胺；

[1,3-二甲基-6-(4-甲基六氫吡啶基)吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羧醯胺；

(6-{[2-(二甲基胺基)乙基]甲基胺基}-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羧醯胺；

{6-[2-(二甲基胺基)乙氧基]-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羧醯胺；

{6-[2-(二甲基胺基)-異丙氧基]-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羧醯胺；

{6-[3-(二甲基胺基)丙氧基]-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羧醯胺；

{6-[2-(二乙基胺基)乙氧基]-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羧醯胺；

[1,3-二甲基-6-(2-吡咯啶基乙氧基)吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基)羧醯胺；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

六、申請專利範圍

[1,3-二甲基-6-(2-六氫吡啶基乙氧基)吡唑并
(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]
胺基}羰基)羧醯胺；

N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基}羰基)-(1-甲基-3-
苯基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)羧醯胺；

N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基}羰基)-(1-甲基吡
唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)羧醯胺；

N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基}羰基)-(3-甲基-1-
苯基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)羧醯胺；

N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基}羰基)-[4-(4-甲基
六氫吡啶基)-1,3-二苯基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]
羧醯胺；

N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基}羰基)-[1-甲基-4-
(4-甲基六氫吡啶基)-3-苯基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-
基]羧醯胺；

N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基}羰基)-(1,3,6-三甲
基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)羧醯胺；

乙基 1-{1,3-二甲基-5-[N-([3-(甲基乙氧基)苯基]胺基
}羰基)胺甲醯基]-吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-4-基}哌啶-
4-羧酸酯；

第三丁基 2-([1,3-二甲基-5-[N-([3-(甲基乙氧基)苯基]
]胺基}羰基)-胺甲醯基]吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-4-基}
胺基)乙酸酯 羧醯胺；

第三丁基 2-([1,3-二甲基-5-[N-([3-(甲基乙氧基)苯基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

六、申請專利範圍

]胺基}羰基)-胺甲醯基]吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-4-基}甲基胺基)乙酸酯；

N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基}羰基)-[3-甲基-4-(4-甲基六氫吡咩基)異噁唑并(isoxazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]羧醯胺；

[4-(二甲基胺基)-3-甲基異噁唑并(isoxazolo)[5,4-b]吡啶-5-基]-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基}羰基)羧醯胺；

(4-{[2-(二甲基胺基)乙基]甲基胺基}-3-甲基異噁唑并(isoxazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基}羰基)羧醯胺；

N-([4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基}羰基)-(3-甲基-4-嗎福啉-4-基異噁唑并(isoxazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)羧醯胺；

(6-{[2-(二甲基胺基)乙基]甲基胺基}-1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([3-(甲基乙氧基)苯基]胺基}羰基)羧醯胺；

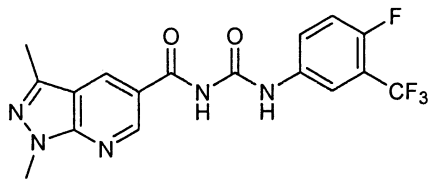
(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-([3-氯基-4-(嗎福啉-4-基羰基)苯基]胺基}羰基)羧醯胺；及

(1,3-二甲基吡唑并(pyrazolo)[5,4-b]吡啶-5-基)-N-[(3-氯基-4-[(4-甲基六氫吡咩基)羰基]苯基}胺基)羰基]羧醯胺；

或其醫藥上可接受鹽。

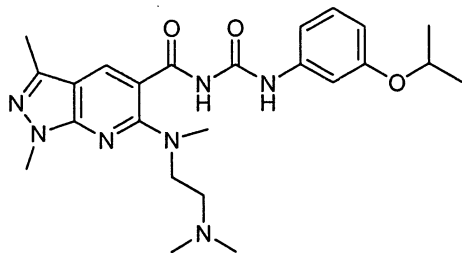
30、根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物為下式化合物：

六、申請專利範圍



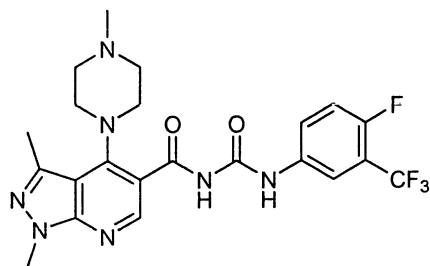
或其醫藥上可接受鹽。

31、根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物為下式化合物：



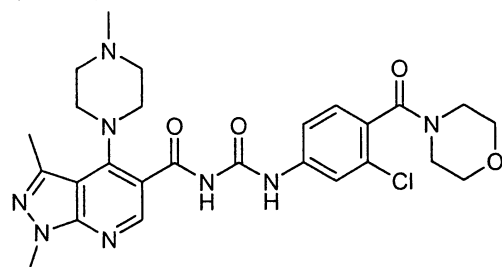
或其醫藥上可接受鹽。

32、根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物為下式化合物：



或其醫藥上可接受鹽。

33、根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物為下式化合物：



或其醫藥上可接受鹽。

六、申請專利範圍

34、一種用於治療過敏性、炎性或自體免疫病症或疾病或抑制白血球移動之醫藥組成物，其包括一治療有效量之根據申請專利範圍第 1 至 33 項中任一項之化合物，或其醫藥上可接受鹽，可為單一立體異構體或立體異構體之混合物；及一醫藥上可接受之賦形劑。

35、根據申請專利範圍第 34 項之醫藥組成物，其中該過敏性、炎性或自體免疫病症或疾病係為氣喘，動脈粥樣硬化症，腎絲球腎炎，胰腺炎，再狹窄，風濕性關節炎，糖尿病性腎病，肺纖維變性，炎症性腸病，Crohn 氏病，移植物排斥或多發性硬化。

36、根據申請專利範圍第 34 項之醫藥組成物，其中該過敏性、炎性或自體免疫病症或疾病係與淋巴細胞及/或單核白血球蓄積有關。

37、根據申請專利範圍第 34 項之醫藥組成物，其係用於抑制白血球移動。

38、根據申請專利範圍第 1 至 33 項中任一項之化合物，或其醫藥上可接受鹽，可為單一立體異構體或立體異構體之混合物，其係用於製備用來治療過敏性、炎性或自體免疫病症或疾病或用來抑制白血球移動之藥劑。

39、根據申請專利範圍第 38 項之化合物，其中該過敏性、炎性或自體免疫病症或疾病係為氣喘，動脈粥樣硬化症，腎絲球腎炎，胰腺炎，再狹窄，風濕性關節炎，糖尿病性腎病，肺纖維變性，炎症性腸病，Crohn 氏病，移植物排斥或多發性硬化。

六、申請專利範圍

40、根據申請專利範圍第 38 項之化合物，其中 該過敏性、炎性或自體免疫病症或疾病係與淋巴細胞及/或單核白血球蓄積有關。

41、根據申請專利範圍第 38 項之化合物，其係用來抑制白血球移動。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線