

公告本

申請日期	87. 6. 30
案 號	87110504
類 別	

A4
C4

517055

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	新穎經取代之咪唑化合物
	英 文	Novel substituted imidazole compounds
二、發明 人	姓 名	1. 艾傑利 Jerry L Adams 2. 郝賴甫 Ralph F Hall
	國 籍	1. - 2. 均美國籍
住、居所	住、居所	1. 美國賓州威尼城弗倫斯特路611號 611 Forest Road, Wayne, Pennsylvania 19087, U.S.A. 2. 美國賓州維拉諾法城婆羅斯派克山莊1311號 1311 Prospect Hill Road, Villanova, Pennsylvania 19085, U.S.A.
	代 表 人 姓 名	史都爾·蘇特 (Stuart R. Suter)
三、申請人	姓 名 (名稱)	美商史密斯克萊美占公司 SmithKline Beecham Corporation
	國 籍	美國籍
住、居所 (事務所)	住、居所 (事務所)	美國賓州法拉迪菲市法蘭克林廣場1號 One Franklin Plaza, Philadelphia, Pennsylvania 19103, United States of America
	代 表 人 姓 名	史都爾·蘇特 (Stuart R. Suter)

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：	A6
大類：	B6
IPC分類：	

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ， 有 無主張優先權
 美 西元1997年7月2日 60/051,584

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

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

發明範疇

本發明關於一群新穎之咪唑化合物、其製備方法、將其用於治療 CSBP/p38 所介導疾病之用途、以及用於該等治療時之醫藥組合物。

發明背景

細胞內信號轉導係一種細胞藉此回應細胞外刺激的工具。不管細胞表面受體(蛋白質酪胺酸激酶或經七跨膜 G-蛋白質偶合)之本質,蛋白質激酶和磷酸酶以及磷脂酶係基本的機器,藉由彼等可將信號進一步傳遞至細胞內部[馬歇爾, J. C., 細胞, **80**, 179-278 (1995)]。蛋白質激酶可歸為五類,而最主要的兩類酪胺酸激酶和絲胺酸/羥丁胺酸激酶,係視該酵素是否磷酸化其受質於特定之酪胺酸或絲胺酸/羥丁胺酸殘基上而定[杭特, T., 酵素學方法(激酶分類), 第 3 頁, 杭特, T.; 塞夫頓, B.; 編輯, 200 卷, 學院出版; 聖地牙哥, 1991]。

對於大部分的生物回應而言,多重細胞內激酶均有所涉及,並且各激酶可涉及超過一次的信號作用。此等激酶通常為胞質性,並可轉運至細胞核或核糖體中,而於該處可各別影響轉錄和轉譯作用。激酶參與轉錄控制現已較彼等於轉譯作用,如經由生長因子誘發 MAP/ERK 激酶信號轉導研究的說明更為清楚[馬歇爾, C. J., 細胞, **80**, 179 (1995); 赫司高維茲, I., 細胞, **80**, 187 (1995); 杭特, T., 細胞, **80**, 225 (1995); 席格, R. 和克萊柏斯, E. G., FASEBJ, 726-734 (1995)]。

五、發明說明 (2)

雖然許多信號途徑參與細胞穩態，但眾多細胞因子(例如，IL-1 和 TNF)以及特定其他炎症調節因子(例如，COX-2 和 iNOS)僅是因回應於應激信號，例如細菌性脂多醣(LPS)而產生的。認為信號轉導途徑導致 LPS-誘發細胞因子之生合成涉及蛋白質激酶之最初說明係來自於溫斯坦的研究[溫斯坦，等人，免疫學期刊，**151**，3829 (1993)]，但其中所涉及之特定蛋白質激酶則未被確認。來自於類似觀點的工作，漢[漢，等人，科學，**265**，808 (1994)]確認鼠科 p38 係作為回應 LPS 而有酪胺酸磷酸化之一種激酶。提供肯定證明 p38 激酶可於 LPS 刺激信號轉導途徑中，導致促炎細胞因子生合成的起始，係由於李獨自發現 p38 激酶所致[李，等人，自然，**372**，739 (1994)]，其可作為一類新穎抗炎性試劑之分子靶。p38 的發現(李稱作 CSBP1 和 2)提供一類抗炎性化合物的作用機轉，如 SK&F 86002 即為原型實例。此等化合物於低至 μM 範圍濃度下，抑制人類單核細胞中 IL-1 和 TNF 的合成[李，等人，國際免疫藥理學期刊，10(7)，835 (1994)]，且在難控制之環加氧酶抑制劑之動物模式中可產生活性[李，等人，紐約科學年鑑，**696**，149 (1993)]。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (3)

促分裂原和經應激活化蛋白質激酶階式作用

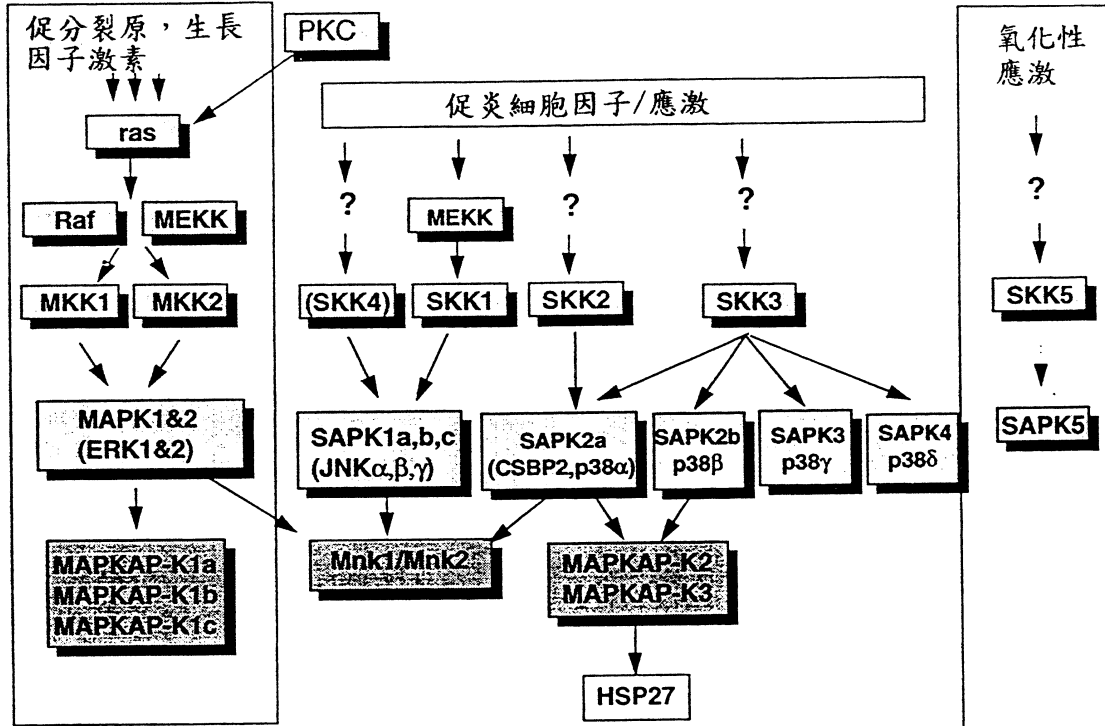


圖 1

現已斷然確立得 CSBP/p38 係涉及應激回應信號轉導途徑中數種激酶之一，該途徑係平行且大部分獨立於類似促分裂原活化蛋白質激酶(MAP)之激酶階式作用(圖 1)。應激信號，包括 LPS、促炎細胞因子、氧化劑、UV 光以及滲透應激，可活化 CSBP/p38 上游之激酶，其再依次磷酸化 CSBP/p38 於羥丁胺酸 180 和酪胺酸 182，導致 CSBP/p38 活化。MAPKAP 激酶-2 和 MAPKAP 激酶-3 現已確認作為 CSBP/p38 之下游受質，其再依次磷酸化熱激蛋白質 Hsp 27(圖 2)。現仍未知 MAPKAP-2、MAPKAP-3、Mnk1 或 Mnk2 是否涉及細胞因子生合成或另類於

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

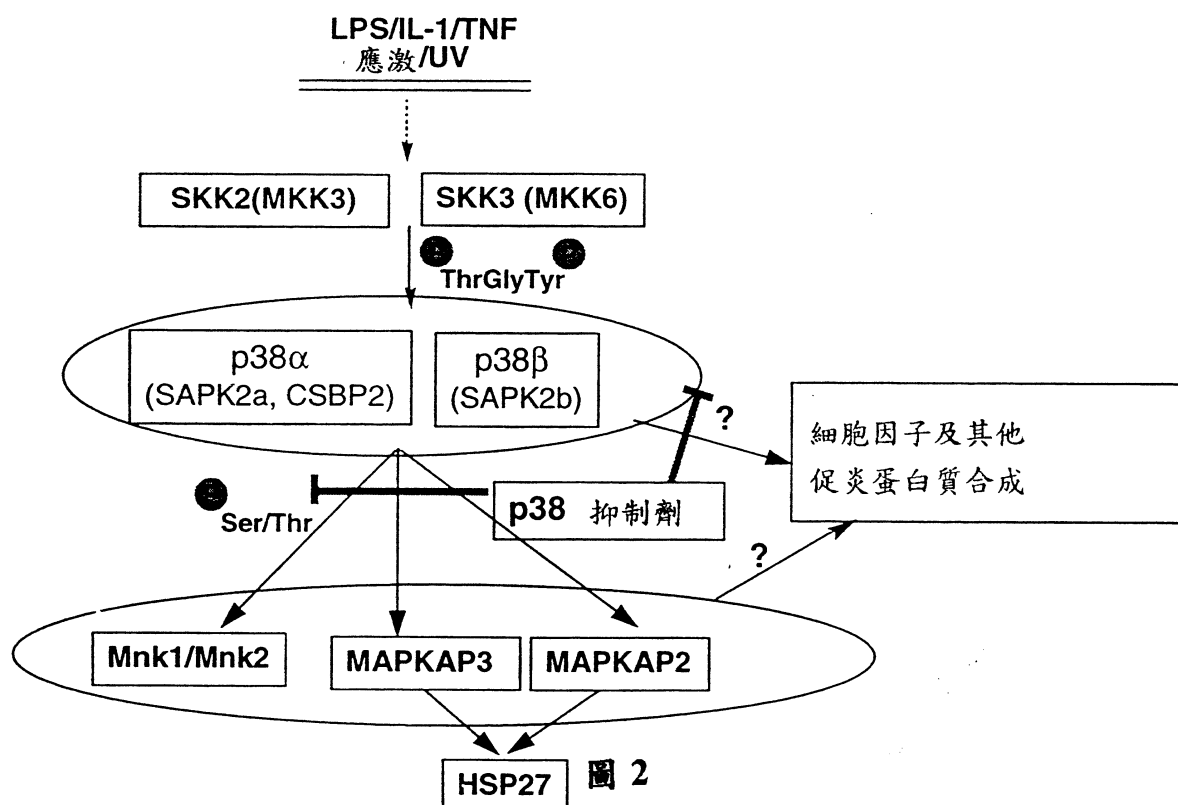
訂

錄

五、發明說明(4)

CSBP/p38 激酶之抑制劑可能因阻斷一種未知之 CSBP/p38 之下游受質而調節細胞因子生合成[科恩, P., 細胞生物學趨向, 353-361 (1997)]。

p38 激酶途徑



然而，今所知者係除了抑制 IL-1 和 TNF 之外，CSBP/p38 激酶抑制劑 (SK&F 86002 和 SB 203580) 還亦降低廣泛種類之促炎蛋白質，包括 IL-6、IL-8、GM-CSF 以及 COX-2 生合成。CSBP/p38 激酶之抑制劑亦已經證實可抑制 TNF-誘發內皮細胞上 VCAM-1 之表現、TNF-誘發胞質性 PLA-2 之磷酸化和活化作用、以及 IL-1 刺激膠原酶和基質溶素之合成。此等以及另外數據證實 CSBP/p38

(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)

不只涉及細胞因子合成，也涉及細胞因子傳信[CSBP/p38 激酶回顧，科恩, P.，細胞生物學趨向，353-361 (1997)]。

白細胞介素-1 (IL-1)與腫瘤壞死因子(TNF)為各種不同的細胞，例如單核細胞或巨噬細胞所製造之生物物質。IL-1 業已證實介導各種生物活性，其在免疫調節作用以及其他生理學狀況，如炎症上被認為是重要的[參見，例如，迪那瑞羅等人，感染性疾病評論，6，51 (1984)]。IL-1 許多已知的生物活性，係包括 T 輔助細胞的活化、熱病的誘發、前列腺素的刺激或膠原酶的製造、嗜中性白血球的趨化性、急性相蛋白質的誘發以及血漿鐵含量的壓制。

現存的許多疾病狀態，其係因 IL-1 之製造過度或未經調節，而使該疾病惡化及/或發生該疾病。此等係包括類風溼性關節炎、骨關節炎、內毒血症及/或毒性休克徵候群、其他急性或慢性炎症病況，例如由內毒素誘發之炎症反應或炎症腸疾病；結核病、動脈粥瘤硬化、肌肉變性、惡質病、牛皮癬性關節炎、賴透氏徵候群、類風溼性關節炎、痛風、外傷性關節炎、風疹性關節炎、以及急性滑膜炎。最近的證據亦將 IL-1 的活性與糖尿病及胰臟之 β 細胞關聯在一起[歸因於 IL-1 生物活性之評論，迪那瑞羅等人，臨床免疫學期刊，5 (5)，287-297 (1985)]。

TNF 製造過度或未經調節，已與許多疾病之導因或惡化有關，包括類風溼性關節炎、類風溼性脊椎炎、骨關節炎、痛風性關節炎、及其他關節炎病況；敗血病、敗血性休克、內毒性休克、革蘭氏陰性敗血病、毒性休克徵候

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (6)

群、成人呼吸窘迫徵候群、腦瘧、慢性肺炎病、矽土沈著病、肺類肉瘤病、骨質吸收疾病、再灌流損傷、移植物與宿主間之反應、同種異體移植排斥、因感染而引起之發熱與肌痛，如流行性感冒、次於感染或惡性之惡質病、次於後天免疫缺陷徵候群(AIDS)之惡質病、AIDS、ARC (AIDS 相關之複徵)、癥瘤形成、疤組織形成、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、或熱病。

白細胞介素-8 (IL-8)為趨化性因子，其係由數類細胞，包括單核細胞、纖維母細胞、內皮細胞、以及角質細胞所製造。由內皮細胞所製造時，其係經由 IL-1、TNF 或脂多醣(LPS)所誘發。IL-8 於活體外可刺激許多的作用。現已證實，其對嗜中性白血球、T-淋巴細胞、以及嗜鹼性白血球具有化學引誘特性。此外，其亦可誘發組織胺從正常及特應性個體之嗜鹼性白血球中釋出，並可誘發溶酶體之酵素釋出以及來自嗜中性白血球之呼吸爆發。亦已證實 IL-8 可增加 Mac-1 (CD11b/CD18)於嗜中性白血球表面上之表現，而無新蛋白質的合成，這可能是由於嗜中性白血球對血管內皮細胞附著增加之故。有許多疾病，其特徵係以大量嗜中性白血球浸潤為特徵。而與 IL-8 產量增加相關之病況（此係回應嗜中性白血球進入發炎部位而有的趨化作用），則可藉由抑制 IL-8 生產化合物的幫助而有所改善。

IL-1 與 TNF 影響許多不同類細胞及組織，且此等細胞因子以及其他由白血球所衍生之細胞因子，是許多不同

(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)

類疾病狀態和病況重要且關鍵之炎症的調節劑。此等細胞因子之抑制作用有助於調控、減少及緩和許多疾病的狀態。

經由 CSBP/p38，和另外如上所述亦需要數種促炎性蛋白質（即 IL-6、GM-CSF、COX-2、膠原酶、基質溶素）合成及/或作用之 IL-1、TNF 及 IL-8，以抑制信號的轉導，預期對於免疫系統的過度和破壞性活化作用係具有高度有效的作用機轉。此項預期可經由 CSBP/p38 激酶抑制劑所述之有效及各種抗炎性活性而獲支持[巴吉爾，等人，藥理學與實驗治療學期刊，279 (3)：1453-1461 (1996)；格理斯沃德，等人，藥理學通訊，7，323-329 (1996)]。

於此領域中，仍然需要細胞因子抑制性抗炎症藥劑之化合物，即，能夠抑制細胞因子 CSBP/p38/RK 激酶之化合物來治療。

發明概要

本發明關於新穎之式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽類、及相關於包含式(I)化合物、以及醫藥上可接受之稀釋劑或載體之醫藥組合物。

本發明亦相關於一種於哺乳動物中有需要治療由 CSBP/RK/p38 激酶所介導疾病之方法，本方法包含對該哺乳動物給予有效量之式(I)化合物。

本發明亦相關於一種於哺乳動物中有需要抑制細胞因子與治療由細胞因子介導疾病之方法，其包含對該哺乳動物給予有效量之式(I)化合物。

(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)

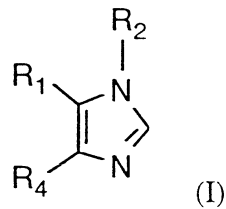
本發明更特別相關於一種於哺乳動物中有需要抑制 IL-1 製造之方法，其包含對該哺乳動物給予有效量之式(I) 化合物。

本發明更特別相關於一種於哺乳動物中有需要抑制 IL-6 製造之方法，其包含對該哺乳動物給予有效量之式(I) 化合物。

本發明更特別相關於一種於哺乳動物中有需要抑制 IL-8 製造之方法，其包含對該哺乳動物給予有效量之式(I) 化合物。

本發明更特別相關於一種於哺乳動物中有需要抑制 TNF 製造之方法，其包含對該哺乳動物給予有效量之式(I) 化合物。

因此，本發明提供一種由下結構所代表之式(I)化合物：



其中

R₁ 為 4-吡啶基、4-嘓啶基、4-嗒吡基、1,2,4-三吡-5-基、
 喹啉基、異喹啉基、或喹啉-4-基環，該環視需要
 可獨立經 C₁₋₄ 烷基、鹵素、羥基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄
 烷硫基、C₁₋₄ 烷亞砷基、CH₂OR₁₂、胺基、經單一和
 二- C₁₋₆ 烷基取代之胺基、N(R₁₀)C(O)R_c 取代、或 N-

五、發明說明(9)

雜環基環，該環具有 5-7 個成員，並視需要包含另外一或二個選自氧、硫或 NR_{15} 之雜原子所取代；

R_4 為苯基、萘-1-基或萘-2-基、或雜芳基環，該環視需要經一或二個獨立選自對 4-苯基、4-萘-1-基、5-萘-2-基或 6-萘-2-基取代基而言為鹵素、氰基、硝基、 $\text{C}(\text{Z})\text{NR}_7\text{R}_{17}$ 、 $\text{C}(\text{Z})\text{OR}_{16}$ 、 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_v\text{COR}_{12}$ 、 SR_5 、 SOR_5 、 OR_{12} 、經鹵基取代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 $\text{ZC}(\text{Z})\text{R}_{12}$ 、 $\text{NR}_{10}\text{C}(\text{Z})\text{R}_{16}$ 、或 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_v\text{NR}_{10}\text{R}_{20}$ 所取代，以及對其他取代位置而言為鹵素、氰基、 $\text{C}(\text{Z})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ 、 $\text{C}(\text{Z})\text{OR}_3$ 、 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_m\text{COR}_3$ 、 $\text{S}(\text{O})_m\text{R}_3$ 、 OR_3 、經鹵基取代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_m\text{NR}_{10}\text{C}(\text{Z})\text{R}_3$ 、 $\text{NR}_{10}\text{S}(\text{O})_m\text{R}_8$ 、 $\text{NR}_{10}\text{S}(\text{O})_m\text{R}_7\text{R}_{17}$ 、 $\text{ZC}(\text{Z})\text{R}_3$ 或 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_m\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ 之取代基所取代；

Z 為氧或硫；

v 為 0，或具有數值為 1 或 2 之整數；

m 為 0，或為 1 或 2 之整數；

m' 為具有數值為 1 或 2 之整數；

m'' 為 0，或具有數值為 1 至 5 之整數；

R_2 為 $-\text{C}(\text{H})(\text{A})(\text{R}_{22})$ 部分；

A 為視需要經取代 C_{3-6} 環烷基、芳基、雜環基、或雜芳基環、或 A 為經取代 C_{1-10} 烷基；

R_{22} 為視需要經取代 C_{1-10} 烷基；

R_c 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、芳基、芳基 C_{1-4} 烷基、雜芳基、雜芳基 C_{1-4} 烷基、雜環基、或雜環基 C_{1-4} 烷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (10)

基 C_{1-4} 烷基；

R_3 為雜環基、雜環基 C_{1-10} 烷基或 R_8 ；

R_5 為氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基或 NR_7R_{17} ，排除 SR_5 部分為 SNR_7R_{17} 以及 SOR_5 部分為 SOH ；

R_7 與 R_{17} 各自獨立選自氫或 C_{1-4} 烷基，或 R_7 與 R_{17} 和其所附著之氮一起形成具 5 至 7 員之雜環，該雜環視需要含有額外選自氧、硫或 NR_{15} 之雜原子；

R_8 為 C_{1-10} 烷基、經鹵基取代 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{5-7} 環烯基、芳基、芳基 C_{1-10} 烷基、雜芳基、雜芳基 C_{1-10} 烷基、 $(CR_{10}R_{20})_nOR_{11}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_{18}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nNHS(O)_2R_{18}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nNR_{13}R_{14}$ ；其中該芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基可視需要經取代；

R_9 為氫、 $C(Z)R_{11}$ 或視需要經取代之 C_{1-10} 烷基、 $S(O)_2R_{18}$ 、視需要經取代之芳基或視需要經取代之芳基- C_{1-4} 烷基；

R_{10} 與 R_{20} 係各自獨立選自氫或 C_{1-4} 烷基；

R_{11} 為氫、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、雜環基、雜環基 C_{1-10} 烷基、芳基、芳基 C_{1-10} 烷基、雜芳基或雜芳基 C_{1-10} 烷基；

R_{12} 為氫或 R_{16} ；

R_{13} 與 R_{14} 係各自獨立選自氫或視需要經取代之 C_{1-4} 烷基，視需要經取代之芳基或視需要經取代之芳基 C_{1-4} 烷基，或和其所接附之氮一起形成具 5 至 7 員之雜環，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (11)

該雜環視需要含有額外選自氧、硫或 NR_9 之雜原子；

R_{15} 為 R_{10} 或 $\text{C}(\text{Z})\text{-C}_{1-4}$ 烷基；

R_{16} 為 C_{1-4} 烷基、經鹵基取代- C_{1-4} 烷基或 C_{3-7} 環烷基；

R_{18} 為 C_{1-10} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、雜環基、芳基、芳基 C_{1-10} 烷基、雜環基、雜環基 C_{1-10} 烷基、雜芳基或雜芳基 C_{1-10} 烷基；

或其醫藥上可接受之鹽類。

本發明亦相關於新穎式(Ia)化合物，其係式(I)化合物之子集，以及包含式(Ia)化合物和醫藥上可接受稀釋劑與載體之醫藥組合物。

本發明亦相關於新穎式(II)化合物，及其醫藥上可接受之鹽類，以及其包含式(II)化合物和醫藥上可接受稀釋劑與載體之醫藥組合物。

本發明亦相關於一種於哺乳動物中，有需要治療由 CSBP/RK/p38 激酶所介導疾病之方法，其包含對該哺乳動物給予有效量之式(II)化合物。

本發明亦相關於一種於哺乳動物中，有需要抑制細胞因子與治療由細胞因子介導疾病之方法，其包含對該哺乳動物給予有效量之式(II)化合物。

本發明更特別相關於一種於哺乳動物中，有需要抑制 IL-1、IL-6、TNF 及/或 IL-8 製造之方法，其包含對該哺乳動物給予有效量之式(II)化合物。

發明詳述

新穎式(I)和式(II)化合物亦可用於與獸醫學相關治療

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

款

五、發明說明 (12)

需要抑制細胞因子抑制或製造之除了人類以外者之哺乳動物。尤其是治療或預防處理哺乳動物中，由細胞因子所介導之疾病狀態，例如於本文治療方法章節所註明之疾病。該等病毒之實例包括，但非限定於慢病毒感染，如馬感染性貧血病毒、山羊關節炎病毒、綿羊病毒或羊魅敵病毒，或逆轉錄病毒感染，例如但非限定於，貓免疫缺陷病毒 (FIV)、牛免疫缺陷病毒、或犬免疫缺陷病毒或其他逆轉錄病毒感染。

於式(I)中，適宜之 R_1 部分包括 4-吡啶基或 4-嘧啶基環、4-吡嗪基、1,2,4-三吡-5-基、喹啉基、異喹啉基或喹啶-4-基環。較佳地， R_1 為 4-吡啶基、或 4-嘧啶基。該 R_1 環可視需要經 C_{1-4} 烷基、鹵基、OH、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷亞砷基、 CH_2OR_{12} 、胺基、經單和二- C_{1-6} 烷基取代之胺基、 $N(R_{10})C(O)R_c$ 、或一 N-雜環基環取代，該雜環具有 5 至 7 個成員取代至少一至三次。

較佳地，該環係未經取代，或經 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基部分、或經單 C_{1-6} 烷基取代之胺基部分，如甲胺所取代。更佳地， R_1 部分為未經取代或經 C_{1-4} 烷氧基，如正-丁基、異丙氧基、乙氧基或甲氧基所取代。須注意到，經單和二 C_{1-6} 烷基取代之部分的烷基亦可經鹵基取代，如三氟基-，即三氟甲基或三氟乙基。

於 4-吡啶基上較佳之環置換係於 2-位置上，如 2-甲氧基-4-吡啶基、或 2-(甲胺基)-4-吡啶基。於 4-嘧啶基環上較佳之環置換亦於 2-位置上，如 2-甲氧基-4-嘧啶基、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (13)

或 2-(甲胺基)-嘓啶-4-基。

適宜地， R_c 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、芳基、芳基 C_{1-4} 烷基、雜芳基、雜芳基 C_{1-4} 烷基、雜環基、或雜環基 C_{1-4} 烷基，其中所有此等部分可視需要經取代。較佳之 R_c 基為 C_{1-6} 烷基。較佳地， C_{1-6} 烷基可視需要經鹵素，如氟取代一至三次，或如三氟甲基或三氟乙基。

當 R_1 視需要之取代基為 $N(R_{10})C(O)R_c$ 時， R_c 較佳為 C_{1-6} 烷基， R_{10} 較佳為氫。

適宜地， R_4 為苯基、萘-1-基或萘-2-基、或雜芳基，該環視需要經一或二個如下定義之取代基所取代。更佳地， R_4 為苯基或萘基環。對於當 R_4 為 4-苯基、4-萘-1-基、5-萘-2-基或 6-萘-2-基部分時之適宜取代基，係一或二個各自獨立選自鹵素、 SR_5 、 SOR_5 、 OR_{12} 、 CF_3 、或 $(CR_{10}R_{20})_vNR_{10}R_{20}$ 之取代基，而對於此等環上之其他取代位置而言，較佳之取代基為鹵素、 $S(O)_mR_3$ 、 OR_3 、 CF_3 、 $(CR_{10}R_{20})_mNR_{13}R_{14}$ 、 $NR_{10}C(Z)R_3$ 及 $-NR_{10}S(O)_mR_8$ 。對於位於苯基與萘-1-基中之 4-位置以及萘-2-基中之 5-位置上之較佳取代基係包括鹵素，如氟與氯； SR_5 與 SOR_5 ，其中 R_5 較佳為 C_{1-2} 烷基，更佳為甲基；更佳取代基為氟與氯；並且最佳為氟。

對於苯基和萘-1-基環中 3-位置之較佳取代基包括：鹵素，特別是氟與氯； OR_3 ，特別是 C_{1-4} 烷氧基； CF_3 ， $NR_{10}R_{20}$ ，如胺基； $NR_{10}C(Z)R_3$ ，特別是 $NHCO(C_{1-10}$ 烷基)； $NR_{10}S(O)_mR_8$ ，特別是 $NHSO_2(C_{1-10}$ 烷基)；以及 SR_3 與

五、發明說明 (14)

SOR₃，其中 R₃ 較佳為 C₁₋₂ 烷基，更佳為甲基。當苯基環經二取代時，其較佳為兩個獨立的鹵素部分，如氟與氯，較佳係二-氯基且更佳係位於 3,4-位置上。較佳地，對於 3-位置之 OR₃ 與 ZC(Z)R₃ 部分，R₃ 亦可包括氫。

當 R₄ 為雜芳基環時，該環較佳係經相同於之前所述苯基取代情形一樣經取代。

較佳地，R₄ 部分為未經取代或經取代之苯基部分。更佳地，R₄ 為苯基或於 4-位置上經氟取代及/或於 3-位置上經氟、氯、C₁₋₄ 烷氧基、甲磺醯胺基或乙醯基取代之苯基，或 R₄ 為 3,4-位置上獨立經氯或氟，更佳為氯二-取代之苯基。最佳地，R₄ 為 4-氟苯基。

於式(I)中，Z 為氧或硫，較佳為氧。

適宜地，R₃ 為雜環基、雜環基 C₁₋₁₀ 烷基 R₈。

適宜地，R₅ 為氫、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基或 NR₇R₁₇、排除 SR₅ 部分為 SNR₇R₁₇ 以及 SOR₅ 部分為 SOH。

適宜地，R₆ 為氫、醫藥上可接受陽離子、C₁₋₁₀ 烷基、C₃₋₇ 環烷基、芳基、芳基 C₁₋₄ 烷基、雜芳基、雜芳基 C₁₋₄ 烷基、雜環基、芳醯基、或 C₁₋₁₀ 烷醯基。

適宜地，R₇ 與 R₁₇ 各自獨立選自氫或 C₁₋₄ 烷基，或 R₇ 與 R₁₇ 和其所接附之氮一起形成具 5 至 7 員之雜環，該雜環視需要含有額外選自氧、硫或 NR₁₅ 之雜原子；

適宜地，R₈ 為 C₁₋₁₀ 烷基、經鹵基取代 C₁₋₁₀ 烷基、C₂₋₁₀ 烯基、C₂₋₁₀ 炔基、C₃₋₇ 環烷基、C₅₋₇ 環烯基、芳基、芳基 C₁₋₁₀ 烷基、雜芳基、雜芳基 C₁₋₁₀ 烷基、(CR₁₀R₂₀)_nOR₁₁、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (15)

$(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_{18}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nNHS(O)_2R_{18}$ 、
 $(CR_{10}R_{20})_nNR_{13}R_{14}$; 其中該芳基、芳基烷基、雜芳基、雜
 芳基烷基可視需要經取代。

適宜地， R_9 為氫、 $C(Z)R_{11}$ 或視需要經取代之 C_{1-10} 烷
 基、 $S(O)_2R_{18}$ 、視需要經取代之芳基或視需要經取代之芳
 基- C_{1-4} 烷基。

適宜地， R_{10} 與 R_{20} 係各自獨立選自氫或 C_{1-4} 烷基。

適宜地， R_{11} 為氫、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、雜環基、
 雜環基 C_{1-10} 烷基、芳基、芳基 C_{1-10} 烷基、雜芳基或雜芳
 基 C_{1-10} 烷基；且其中所有此等部分可視需要經取代。

適宜地， R_{12} 為氫或 R_{16} ，且 R_{16} 為 C_{1-4} 烷基、經鹵基
 取代 C_{1-4} 烷基、或 C_{3-7} 環烷基。

適宜地， R_{13} 與 R_{14} 係各自獨立選自氫或視需要經取
 代之 C_{1-4} 烷基，視需要經取代之芳基或視需要經取代之芳
 基 C_{1-4} 烷基，或和其所接附之氮一起形成具 5 至 7 員之雜
 環，該雜環視需要含有額外選自氧、硫或 NR_9 之雜原子。

適宜地， R_{15} 為 R_{10} 或 $C(Z)-C_{1-4}$ 烷基。

適宜地， R_{18} 為 C_{1-10} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、雜環基、芳
 基、芳基 C_{1-10} 烷基、雜環基、雜環基 C_{1-10} 烷基、雜芳基
 或雜芳基 C_{1-10} 烷基。

適宜地， R_{19} 為氫、氟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或芳
 基。

適宜地， R_{23} 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、芳基、芳
 基 C_{1-4} 烷基、雜芳基、雜芳基 C_{1-4} 烷基、雜環基、或雜環

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (16)

基 C_{1-4} 烷基部分，其中所有該等可視需要經取代。

適宜地， v 為 0，或具有數值為 1 或 2 之整數。

適宜地， n 為具有數值為 1 至 10 之整數。

適宜地， m 為 0，或為 1 或 2 之整數。

適宜地， m' 為具有數值為 1 或 2 之整數。

適宜地， m'' 為 0，或具有數值為 1 至 5 之整數。

適宜地， R_2 為經取代烷基衍生物。須瞭解到，於此鏈中，最初之亞甲基碳為四級碳，其可含有一個氫部分。此等亞甲基具有二個額外之取代基， R_{22} 部分和 A 部分， $-C(H)(A)(R_{22})$ 。A 和 R_{22} 二者皆不可為未經取代之 C_{1-10} 烷基部分。

於較佳具體實施例中， R_2 為 $-C(AA_1)(A)$ 部分，其中 AA_1 為 R_{22} 部分，但可特別是胺基酸側鏈殘基(R)，其係進一步如本文所述。

適宜地，A 為視需要經取代之 C_{3-7} 環烷基、芳基、雜芳基、或雜環性環，或 A 為經取代之 C_{1-10} 烷基部分。

當 A 為芳基、雜芳基和雜環性環時，該環可獨立經一或多次，較佳為 1 至 3 次 C_{1-10} 烷基；鹵素；經鹵素取代 C_{1-10} 烷基；如 CF_3 ； $(CR_{10}R_{20})_tOR_{11}$ ； $(CR_{10}R_{20})_tNR_{13}R_{14}$ ，特別是胺基或單或二 C_{1-4} 烷胺基； $(CR_{10}R_{20})_tS(O)_mR_{18}$ ，其中 m 為 0、1 或 2；SH； $NR_{10}C(Z)R_3$ （如 $NHCO(C_{1-10}$ 烷基)）；或 $NR_{10}S(O)_mR_8$ （如 $NHSO_2(C_{1-10}$ 烷基)）所取代。適宜地， t 為 0、或 1 至 4 之整數。

當 A 為視需要經取代之環烷基時，其係如底下所定

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (17)

義具有 R_{22} 取代。

當 A 為視需要經取代之雜環性環時，該環較佳為嗎福啞基、吡咯啞基、六氫吡啞基或六氫吡啞基。

當 A 為視需要經取代之雜芳基環時，其係如底下定義該節中所定義。

當 A 為經取代之 C_{1-10} 烷基部分時，該烷基鏈可為直鏈或支鏈。此鏈可獨立經 1 或多次，較佳為 1 至 3 次由鹵素，如氟、氯、溴或碘；經鹵素取代之 C_{1-10} 烷基，如 CF_3 ； C_{3-7} 環烷基， C_{1-10} 烷氧基，如甲氧基或乙氧基；經羰基取代之 C_{1-10} 烷氧基；經鹵素取代之 C_{1-10} 烷氧基，如 OCF_2CF_2H ； OR_{11} ； $S(O)_mR_{18}$ （其中 m 為 0、1 或 2）； $NR_{13}R_{14}$ ； $C(Z)NR_{13}R_{14}$ ； $S(O)_mNR_{13}R_{14}$ ； $NR_{23}C(Z)R_{11}$ ； $NHS(O)_2R_{18}$ ； $C(Z)R_{11}$ ； $OC(Z)R_{11}$ ； $C(Z)OR_{11}$ ； $C(Z)NR_{11}OR_9$ ； $N(OR_6)C(Z)NR_{13}R_{14}$ ； $N(OR_6)C(Z)R_{11}$ ； $C(=NOR_6)R_{11}$ ； $NR_{23}C(=NR_{19})NR_{13}R_{14}$ ； $OC(Z)NR_{13}R_{14}$ ； $NR_{23}C(Z)NR_{13}R_{14}$ ；或 $NR_{23}C(Z)OR_{10}$ 。

較佳地，A 為 C_{3-7} 環烷基、或 C_{1-6} 烷基，更佳地為 C_{1-2} 烷基，即，亞甲基或亞乙基部分，更佳地，該亞甲基部分係經上所述基團中之一所取代。

較佳地，A 為 C_{1-10} 烷基，其係經 OR_{11} 所取代，其中 R_{11} 較佳為氫、芳基或芳烷基； $NR_{13}R_{14}$ ； $OC(Z)R_{11}$ ；或 $C(Z)OR_{11}$ 。

更佳地，A 係經 OR_{11} 所取代，其中 R_{11} 為氫。

適宜地， R_{22} 為 C_{1-10} 烷基鏈，該鏈可為直鏈或支鏈，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (18)

且其可視需要獨立經一或多次，較佳為 1 至 3 次，由鹵素，如氟、氯、溴或碘；經鹵基取代之 C_{1-10} 烷基； C_{1-10} 烷氧基，如甲氧基或乙氧基；經羥基取代之 C_{1-10} 烷氧基；經鹵素取代之 C_{1-10} 烷氧基，如 OCF_2CF_2H ； OR_{11} ； $S(O)_mR_{18}$ ； $NR_{13}R_{14}$ ； $C(Z)NR_{13}R_{14}$ ； $S(O)_mNR_{13}R_{14}$ ； $NR_{23}C(Z)R_{11}$ ； $NHS(O)_2R_{18}$ ； $C(Z)R_{11}$ ； $OC(Z)R_{11}$ ； $C(Z)OR_{11}$ ； $C(Z)NR_{11}OR_9$ ； $N(OR_6)C(Z)NR_{13}R_{14}$ ； $N(OR_6)C(Z)R_{11}$ ； $C(=NOR_6)R_{11}$ ； $NR_{23}C(=NR_{19})NR_{13}R_{14}$ ； $OC(Z)NR_{13}R_{14}$ ； $NR_{23}C(Z)NR_{13}R_{14}$ ； $NR_{23}C(Z)OR_{10}$ ；視需要經取代之 C_{3-7} 環烷基；視需要經取代之芳基，如苯基；視需要經取代之雜芳基；或視需要經取代之雜環所取代。此等於環烷基、芳基、雜芳基、以及雜環性部分之視需要取代基係如底下所定義。

須注意到，該等 R_{22} 取代基團，其係包含最初作為連接基團之碳，即 $C(Z)OR_{11}$ ； $C(Z)NR_{11}OR_9$ ， $C(Z)R_{11}$ ， $C(Z)NR_{13}R_{14}$ ， $C(=NOR_6)R_{11}$ ，可為烷基鏈中單獨之碳。因此， R_{22} 可為，例如羧基、醛或醯胺，以及亞甲基單元外之取代基，如胺基甲醯基甲基、或乙醯胺基甲基。換句話， R_{22} 可為視需要經取代之烷基，或 R_{22} 可為 $C(Z)OR_{11}$ 、 $C(Z)NR_{11}OR_9$ 、 $C(Z)R_{11}$ 、 $C(Z)NR_{13}R_{14}$ 或 $C(=NOR_6)R_{11}$ 。

較佳地， R_{22} 為 C_{1-6} 未經取代或經取代烷基，如 C_{1-3} 伸烷基，如甲基、乙基或異丙基，或亞甲基或亞乙基部分，其經上述部分中之一所取代，或如之前所註明，該等包含一個碳之取代基可自最初烷基鏈中之亞甲基單元取代，如羧基、 $C(O)OR_{11}$ 、 $C(O)NR_{13}R_{14}$ 、或 R_{22} 為視需要經取代

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (19)

之芳基，如苄基或苯乙基。

較佳地， R_{22} 為 C_{1-6} 未經取代或經取代之烷基，更佳為 C_{1-2} 伸烷基鏈，如亞甲基或亞乙基部分，更佳為亞甲基。

較佳地，該烷基鏈係經 OR_{11} ，其中 OR_{11} 較佳為氫、芳基或芳基烷基； $S(O)_mR_{18}$ ，其中 m 為 0 或 R_{18} 為 C_{1-6} 烷基；或視需要經取代之芳基，即苄基或苯乙基部分所取代。

更佳地， R_{22} 為苯基、苄基、 CH_2OH 、或 CH_2-O -芳基。

較佳地， A 或 R_{22} 之一或二者可含有羥基部分，如於 C_{1-6} 烷基 OR_{11} ，其中 R_{11} 為氫，即 CH_2CH_2OH 。

適宜地，當 AA_1 為胺基酸側鏈(R)殘基時，其為直鏈或支鏈 C_{1-6} 烷基。此係意指 R 基遠離結構 $R-C(H)(COOH)(NH_2)$ 胺基酸核心。R 殘基項為，例如丙胺酸中之 CH_3 、纈胺酸中之 $(CH_3)_2CH-$ 、白胺酸中之 $(CH_3)_2CH-CH_2-$ 、苯丙胺酸中之苯基- CH_2- 、甲硫胺酸中之 $CH_3-S-CH_2-CH_2-$ 等等。所有一般被視為初級之胺基酸係經包含於此組群中，例如，但非限定於丙胺酸、精胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、穀胺醯胺、穀胺酸、甘胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、賴胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、絲胺酸、羥丁胺酸、色胺酸、酪胺酸、纈胺酸、羥基賴胺酸、甲基組胺酸，以及其他自然界所出現而非於蛋白質中之胺基酸，如 β -丙胺酸、 γ -胺基丁酸、高半胱胺酸、高絲胺酸、瓜胺酸、鳥胺酸、刀豆球蛋白、黎豆胺酸、以及 β -氰基丙胺酸，或其他自然界所出現非哺乳動物之胺基酸。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (20)

較佳地， AA_1 為苯丙胺酸之殘基，或丙胺酸。

當 R_{22} 為視需要經取代之雜環性部分時，該環較佳為嗎福啉基、吡咯啉基、六氫吡啶基或六氫吡啶基。當雜環性環為視需要經取代時，該等取代基可直接附於自由氮，如於六氫吡啶基或吡咯環中，或於該環本身上。

R_{22} 雜環性環可視需要獨立經由鹵素； C_{1-4} 烷基；芳基，如苯基；芳基烷基，如苄基，（且其中該芳基或芳基烷基部分本身可視需要經取代如底下定義該節中所述）； $C(O)OR_{11}$ ，如 $C(O)C_{1-4}$ 烷基或 $C(O)OH$ 部分； $C(O)H$ ； $C(O)C_{1-4}$ 烷基；經羥基取代之 C_{1-4} 烷基； C_{1-4} 烷氧基； $S(O)_m C_{1-4}$ 烷基（其中 m 為 0、1 或 2）；或 $NR_{10}R_{20}$ （其中 R_{10} 和 R_{20} 係獨立為氫或 C_{1-4} 烷基）取代一至四次。

較佳地，若該環為六氫吡啶，則取代基係直接接附至可利用之氮上，即，為 1-甲醯基-4-六氫吡啶、1-苄基-4-六氫吡啶、1-甲基-4-六氫吡啶、1-乙氧基羰基-4-六氫吡啶。若該環經烷基取代，且接附於 4-位置上時，其較佳係於 2-或 6-位置或二者上經取代，如為 2,2,6,6-四甲基-4-六氫吡啶。同樣地，若該環為吡咯，則取代基皆係直接位於可利用之氮上。

當 R_{22} 之視需要取代基為視需要經取代之芳基時，其較佳為苯基；或當 R_{22} 為視需要經取代之雜芳基環時（如底下定義該節中所述），該環可視需要獨立經一或更多次，較佳為一至三次由 C_{1-10} 烷基；鹵素，特別是氟或氯； $(CR_{10}R_{20})_t OR_{11}$ ； $(CR_{10}R_{20})_t NR_{13}R_{14}$ ；特別是胺基或單或二

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (21)

C_{1-4} 烷基； $(CR_{10}R_{20})_tS(O)_mR_{18}$ ，其中 m 為 0、1 或 2；SH；
 $NR_{10}C(Z)R_3$ （如 $NHCO(C_{1-10}$ 烷基））；或 $NR_{10}S(O)_mR_8$ （如
 $NHSO_2(C_{1-10}$ 烷基））所取代。

當 A 或 R_{22} 包含或為一種（視需要）經取代之 C_{3-7} 環
 烷基時，其較佳為 C_3 或 C_6 環，最佳為 C_3 環，該環可視
 需要經取代。環烷基環可視需要獨立經一至三次由鹵素，
 如 氟 或 氯； $(CR_{10}R_{20})_tOR_{11}$ ； $S(O)_mR_{18}$ ；氰基，
 $(CR_{10}R_{20})_tNR_{13}R_{14}$ ，特別是胺基或單或二 C_{1-4} 烷基；
 $N(R_{10})C(O)X_1$ 且 X_1 為 C_{1-4} 烷基、芳基或芳基 C_{1-4} 烷基； C_{1-10}
 烷基，如 甲基、乙基、丙基、異丙基、或第三-丁基；視
 需要經取代烷基，其中該取代基為鹵素，（如 CF_3 ）、羥
 基、硝基、氰基、胺基、 $NR_{13}R_{14}$ 、或 $S(O)_mR_{18}$ ；視需要
 經取代伸烷基，如伸乙基或伸丙基；視需要經取代炔基，
 如乙炔； $C(O)OR_{11}$ ； R_e 基團； $C(O)H$ ； $=O$ ； $=N-OR_{11}$ ； $N(H)-OH$
 （或於氮或肟部分上經取代之烷基或其芳基衍生物）；或
 $N(OR_d)-C(O)-R_f$ 。

適宜地， R_d 為 氫、醫藥上可接受之陽離子、芳醯基
 或 C_{1-10} 烷基醯基。

適宜地， R_e 為 具式 $-O-(CH_2)_s-O-$ 之 1,3-二氧伸烷基，
 其中 s 為 1 至 3，較佳 s 為 2，可得 1,3-二氧伸乙基部分，
 或縮酮官能性。

適宜地， R_f 為 $NR_{21}R_{24}$ ；烷基 $_{1-6}$ ；經鹵素取代之烷基
 $_{1-6}$ ；經羥基取代之烷基 $_{1-6}$ ；烯基 $_{2-6}$ ；芳基或雜芳基，其視
 需要經鹵素、烷基 $_{1-6}$ 、經鹵素取代之烷基 $_{1-6}$ 、羥基、或

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (22)

烷氧基₁₋₆所取代。

適宜地， R_{21} 為氫、或烷基₁₋₆。

適宜地， R_{24} 為氫、烷基₁₋₆、芳基、苄基、雜芳基、經鹵素或羥基取代之烷基、或經選自鹵基、氰基、烷基₁₋₆、烷氧基₁₋₆、經鹵素取代之烷基₁₋₆、 $-S(O)_m$ 烷基₁₋₆ 組群之成員所取代；或 R_{21} 和 R_{24} 與接附至彼等之氮一起形成具有 5 至 7 員環，而該成員可視需要經選自氧、硫或氮組群中之一雜原子所置換。此環可為飽和或包含超過一個未飽和鍵。較佳地， R_f 為 $NR_{21}R_{24}$ 。且更佳是 R_{21} 和 R_{24} 皆為氫。

當 A 或 R_{22} 視需要之取代基為 $NR_{13}R_{14}$ 時，須注意到，於特定例子中，此等可產生相同部分，如上所註明之雜環部分，其亦為合適的變數。較佳地， R_{13} 和 R_{14} 係獨立為氫、 C_{1-4} 烷基，較佳為甲基、或苄基。

當 A 或 R_{22} 視需要之取代基為 $C(Z)OR_{11}$ 基團時， R_{11} 適合為氫、 C_{1-4} 烷基，特別是甲基。

當 A 或 R_{22} 視需要之取代基為 $S(O)_mR_{18}$ 基團時， R_{18} 較佳為芳基，特別是苄基、或 C_{1-10} 烷基，特別是甲基或乙基。

當 A 或 R_{22} 視需要之取代基為 $NHS(O)_2R_{18}$ 基團時， R_{18} 適合為烷基，特別是甲基。

用於本文中，“視需要經取代”除非於特別指定，應意指諸如鹵素，如氟、氯、溴或碘；羥基；經羥基取代之 C_{1-10} 烷基； C_{1-10} 烷氧基，如甲氧基或乙氧基； $S(O)_m$ 烷基，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (23)

其中 m 為 0、1 或 2，如甲硫基、甲亞磺醯基或甲磺醯基； NR_7R_{17} ； C_{1-10} 烷基，如甲基、乙基、丙基、異丙基、第三-丁基等等； C_{3-7} 環烷基，或 C_{3-7} 環烷基烷基，如環丙基甲基；經鹵素取代之 C_{1-10} 烷基，如 CF_2CF_2H ，或 CF_3 ；經鹵素取代之 C_{1-10} 烷氧基，如 OCF_2CF_2H ；視需要經取代之芳基，如苯基，或視需要經取代之芳基烷基，如苄基或苯乙基，其中此等芳基部分亦可經鹵素、羥基、經羥基取代之烷基、 C_{1-10} 烷氧基、經羥基取代之 C_{1-10} 烷氧基、 $S(O)_mC_{1-10}$ 烷基、 NR_7R_{17} 、 C_{1-10} 烷基、或經鹵素取代之 C_{1-10} 烷基取代一至二次。

於較佳式(I)化合物之次組中， R_1 為 2-烷氧基-4-吡啶基或 2-烷氧基-4-嘧啶基，且 R_4 為苯基或視需要經氟、氯、 C_{1-4} 烷氧基、 $S(O)_m$ 烷基、甲磺醯胺基或乙醯基一或二次取代之苯基； A 為 CH_2OH 、苯基、 C_{3-6} 環烷基、 CH_2NH (甲基)或 CH_2N (二甲基)；且 R_{22} 為甲基、乙基、 C_{3-6} 環烷基、苄基、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 、或 CH_2-O -苯基；可替代之 R_2 基團為 1-羥基-3-苯基丙-2-基、1-羥基丙-2-基、1-羥基丁-2-基、1,3-二羥基丙-2-基、或 1-羥基-2-苯乙-2-基。

適宜之醫藥上可接受鹽類為習於該項技藝人士所熟知，且包括無機酸與有機酸，例如氫氯酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、醋酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、乳酸、草酸、琥珀酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、苯甲酸、水楊酸、苯乙酸與苯乙醇酸之鹼性鹽類。此外，例如，若取代基包含羧基部分時，式(I)化合物之醫藥上可接受鹽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (24)

類亦可由醫藥上可接受陽離子所形成。適宜之醫藥上可接受陽離子為習於該項技藝人士所熟知，且包括鹼金屬、鹼土金屬、銨與四級銨陽離子。

以下用於本文中之措詞意指：

- “鹵基”或“鹵素”，包括鹵素：氟、氯、溴及碘。
- “C₁₋₁₀ 烷基”或“烷基”—皆具有 1 至 10 個碳原子，除非鏈長另行限定，之直鏈與支鏈自由基，包括但非限定於甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、第二-丁基、異-丁基、第三-丁基、正-戊基等等。

- 用於本文中措詞“環烷基”意指較佳具有 3 至 7 個碳之環狀自由基，包括但非限定於環丙基、環戊基、環己基等等。

- 用於本文中措詞“環烯基”意指較佳具有 5 至 8 個碳，其具有至少一個雙鍵之環狀自由基，包括但非限定於環戊烯基、環己烯基等等。

- 用於本文中措詞“烯基”於所有情形下，意指具有 2 至 10 個碳原子，除非對其鏈長另行限定，之直鏈與支鏈自由基，包括但非限定於乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基等等。

- “芳基”—苯基與萘基。

- “雜芳基”（本身或於任何組合如“雜芳氧基”或“雜芳基烷基”中）—5-10 員芳香環系，其中一或多個環含有一或多個選自 N、O 或 S 之雜原子，例如但非限定於吡咯、吡唑、咪唑、噁吩、噻啉、異噻啉、噻唑啉基、

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (25)

吡啶、嘧啶、嘮唑、噻唑、噻二唑、三唑、咪唑或苯并咪唑。

- “雜環” (本身或於任何組合如“雜環烷基”中) 一飽和或部分未飽和之 4-10 員環系，其中一或多個環含有一或多個選自 N、O 或 S 之雜原子；例如但非限定於吡咯啶基、六氫吡啶、六氫吡咩、嗎福啉、四氫吡喃或咪唑啶。

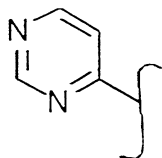
- 用於本文措詞“芳烷基”或“雜芳烷基”或“雜環性烷基”，除非另行指定，其意指如上所附於芳基、雜芳基或雜環基部分的 C_{1-4} 烷基之定義。

- “亞磺醯基” — 相對應硫化物之氧化物 $S(O)$ ，措詞“硫基”意指硫化物，而措詞“磺醯基”則意指完全經氧化之 $S(O)_2$ 部分。

- “芳醯基” — $C(O)Ar$ ，其中 Ar 為苯基、萘基、或如上所定義之芳烷基衍生物，此類基團包括但非限定於苄基與苯乙基。

- “烷醯基” — $C(O)C_{1-10}$ 烷基，其中該烷基係如上所定義。

為達本文所述之目的，“核心”4-嘧啶基部分，係指具下列式子者：



五、發明說明 (26)

須注意到本發明之化合物可為立體異構物、區域異構物、或非鏡像異構物。此等化合物可含有一或多個不對稱碳原子，且可能以消旋物及具光學活性之形式存在。所有此等化合物皆包括於本發明之範圍內。

式(I)之例舉化合物包括：

1-(1-羥基-2-苯乙-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-[2-(1-丙基硫基)嘧啶-4-基]咪唑

1-(1-羥基-2-苯乙-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-甲氧基嘧啶-4-基)咪唑

1-(1-羥基丙-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-[2-(1-丙基硫基)嘧啶-4-基]咪唑

1-(1-羥基丁-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-[2-(1-丙基硫基)嘧啶-4-基]咪唑

1-(1-羥基丁-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-甲氧基嘧啶-4-基)咪唑

1-(1,3-二羥基丙-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-[2-(1-丙基硫基)嘧啶-4-基]咪唑

1-(1-(1,3-二羥基丙-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-甲氧基嘧啶-4-基)咪唑

1-(1-二甲胺基-丙-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-[2-(1-丙基硫基)嘧啶-4-基]咪唑

1-(1-二甲胺基-丙-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-甲氧基嘧啶-4-基)咪唑

1-(1-(甲酯基)丙-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-[2-(1-丙基硫基)嘧啶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (27)

-4-基]咪唑

1-(1-酚基丙-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-甲氧基嘧啶-4-基)咪
唑

1-(1-羥基丙-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-甲氧基嘧啶-4-基)咪
唑

1-(1-羥基-3-苯基丙-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-甲氧基嘧啶-4-
基)咪唑

1-(1-羥基-2-苯基乙-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-[(2-[N-(甲基)-胺
基]嘧啶-4-基)咪唑

1-(1-羥基丁-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-[(2-[N-(甲基)胺基]嘧啶-
4-基)咪唑

1-(1-羥基丙-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-[2-(N-甲基)胺基]嘧啶-4-
基]咪唑

1-(1-羥基丙-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-(嘧啶-4-基)咪唑；

或其醫藥上可接受之鹽類。

本發明之另一方面係新穎之式(Ia)化合物，其係式(I)
化合物之子集，其中 R_1 特別為 4-吡啶基或 1,2,4-三吡-5-
基，其可視需要經如同式(I)者所取代。

本發明亦相關於包含式(Ia)化合物和醫藥上可接受稀
釋劑與載體之醫藥組合物。

本發明亦相關於一種於哺乳動物中，有需要治療由
CSBP/RK/p38 激酶所介導疾病之方法，其包含對該哺乳
動物給予有效量之式(Ia)化合物。

本發明亦相關於一種於哺乳動物中，有需要抑制細胞

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

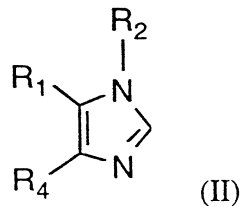
訂

五、發明說明 (28)

因子與治療由細胞因子介導疾病之方法，其包含對該哺乳動物給予有效量之式(Ia)化合物。

本發明更特別相關於一種於哺乳動物中，有需要抑制 IL-1、TNF 及 IL-8 製造之方法，其包含對該哺乳動物給予有效量之式(Ia)化合物。

本發明之又另一方面係具有由下結構所代表之式(II)化合物：



R_1 為 4-吡啶基、4-嘧啶基、4-噻啉基、6-異噻啉基、或 4-噻唑啉基環，該環可經 NHR_a 所取代，且該環可額外經 C_{1-4} 烷基、鹵素、羥基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷亞砷基、 CH_2OR_{12} 、胺基、經單一和二- C_{1-6} 烷基取代之胺基、 $N(R_{10})C(O)R_b$ 、或 N-雜環基環，該環具有 5 至 7 個成員，並視需要包含另外一或二個選自氧、硫或 NR_{15} 之雜原子所取代；

R_4 為苯基、萘-1-基或萘-2-基、或雜芳基，其視需要經一或二個獨立選自對 4-苯基、4-萘-1-基、5-萘-2-基或 6-萘-2-基取代基而言為鹵素、氰基、硝基、 $C(Z)NR_7R_{17}$ 、 $C(Z)OR_{16}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_vCOR_{12}$ 、 SR_5 、 SOR_5 、 OR_{12} 、經鹵基取代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 $ZC(Z)R_{12}$ 、 $NR_{10}C(Z)R_{16}$ 、或 $(CR_{10}R_{20})_vNR_{10}R_{20}$ 所取代，以及對其

五、發明說明 (29)

他取代位置而言為鹵素、氰基、 $C(Z)NR_{13}R_{14}$ 、 $-C(Z)OR_3$ 、 $(CR_{10}R_{20})_mCOR_3$ 、 $S(O)_mR_3$ 、 OR_3 、經鹵基取代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 $(CR_{10}R_{20})_mNR_{10}C(Z)R_3$ 、 $NR_{10}S(O)_mR_8$ 、 $NR_{10}S(O)_mR_7R_{17}$ 、 $ZC(Z)R_3$ 或 $(CR_{10}R_{20})_mNR_{13}R_{14}$ 之取代基所取代；

Z 為氧或硫；

n 為具有 1 至 10 數值之整數；

m 為 0，或為 1 或 2 之整數；

m' 為具有數值為 1 或 2 之整數；

m'' 為 0，或具有數值為 1 至 5 之整數；

v 為 0，或具有數值為 1 或 2 之整數；

R_2 為 $-C(H)(A)(R_{22})$ 部分；

A 為視需要經取代芳基、雜環基、雜環基、雜芳基，或 A 為經取代之 C_{1-10} 烷基；

R_{22} 為視需要經取代 C_{1-10} 烷基；

R_a 為芳基、芳基 C_{1-6} 烷基、雜環基、雜環基 C_{1-6} 烷基、雜芳基、雜芳基 C_{1-6} 烷基，其中各此等部分可視需要經取代；

R_b 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、芳基、芳基 C_{1-4} 烷基、雜芳基、雜芳基 C_{1-4} 烷基、雜環基、或雜環基 C_{1-4} 烷基，其中各此等部分可視需要經取代；

R_3 為雜環基、雜環基 C_{1-10} 烷基或 R_8 ；

R_5 為氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基或 NR_7R_{17} ，排除 SR_5 部分為 SNR_7R_{17} 以及 SOR_5 部分為 SOH ；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (30)

R_7 與 R_{17} 各自獨立選自氫或 C_{1-4} 烷基，或 R_7 與 R_{17} 和其所
 附著之氮一起形成具 5 至 7 員之雜環，該雜環視需要
 含有額外選自氧、硫或 NR_{15} 之雜原子；

R_8 為 C_{1-10} 烷基、經鹵基取代 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10}
 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{5-7} 環烯基、芳基、芳基 C_{1-10} 烷
 基、雜芳基、雜芳基 C_{1-10} 烷基、 $(CR_{10}R_{20})_nOR_{11}$ 、
 $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_{18}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nNHS(O)_2R_{18}$ 、
 $(CR_{10}R_{20})_nNR_{13}R_{14}$ ；其中該芳基、芳基烷基、雜芳基、
 雜芳基烷基可視需要經取代；

R_9 為氫、 $-C(Z)R_{11}$ 或視需要經取代之 C_{1-10} 烷基、
 $S(O)_2R_{18}$ 、視需要經取代之芳基或視需要經取代之芳
 基- C_{1-4} 烷基；

R_{10} 與 R_{20} 係各自獨立選自氫或 C_{1-4} 烷基；

R_{11} 為氫、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、雜環基、雜環基 C_{1-10}
 烷基、芳基、芳基 C_{1-10} 烷基、雜芳基或雜芳基 C_{1-10}
 烷基；

R_{12} 為氫或 R_{16} ；

R_{13} 與 R_{14} 係各自獨立選自氫或視需要經取代之 C_{1-4} 烷基，
 視需要經取代之芳基或視需要經取代之芳基 C_{1-4} 烷
 基，或和其所接附之氮一起形成具 5 至 7 員之雜環，
 該雜環視需要含有額外選自氧、硫或 NR_9 之雜原子；

R_{15} 為 R_{10} 或 $C(Z)-C_{1-4}$ 烷基；

R_{16} 為 C_{1-4} 烷基、經鹵基取代- C_{1-4} 烷基或 C_{3-7} 環烷基；

R_{18} 為 C_{1-10} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、雜環基、芳基、芳基 C_{1-10}

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (31)

烷基、雜環基、雜環基 C_{1-10} 烷基、雜芳基或雜芳基 C_{1-10} 烷基；

或其醫藥上可接受之鹽類。

式(II)化合物中，適當之 R_1 部分係包含 4-吡啶基、4-嘧啶基、4-噻啉基、6-異噻啉基、4-噻唑啉基、1-咪唑基、以及 1-苯并咪唑基，較佳為 4-吡啶基、4-嘧啶基、以及 4-噻啉基。更佳者係經取代之 4-嘧啶基或視需要經取代之 4-吡啶基部分，且最佳為視需要經取代之 4-嘧啶基環。

R_1 部分係經 NHR_a 所取代，且 R_1 亦可額外經 C_{1-4} 烷基、鹵素、羥基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷亞砷基、 CH_2OR_{12} 、胺基、經單和二 C_{1-6} 烷基取代之胺基、 $N(R_{10})C(O)R_b$ 或一 N-雜環基環取代，該環有 5 至 7 員且視需要可包含額外選自氧、硫或 NR_{15} 組成之雜原子所取代。

適宜地， R_a 為芳基、芳基 C_{1-6} 烷基、雜環基、雜環基 C_{1-6} 烷基、雜芳基、或雜芳基 C_{1-6} 烷基，其中各個此等 R_a 部分可視需要經取代，如底下所定義。

當 R_a 為芳基時，其較佳為苯基或萘基。當 R_a 為芳烷基時，其較佳為苄基或萘甲基。當 R_a 為雜環基或雜環基烷基部分時，該雜環部分較佳為吡咯啶基、六氫吡啶基、六氫吡啶基、嗎福啉基、四氫哌喃、四氫硫哌喃基、四氫硫哌喃亞砷基、四氫硫哌喃磺醯基、吡咯啶基、吡啶、或胡椒基環。須注意，本文中之雜環基環可為未飽和，如於色胺環。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (32)

當 R_a 為如下定義該節中所定義之雜芳基環時，其較佳為吡啶或四唑環。

R_a 之芳基、雜環基和雜芳基環可視需要獨立經鹵素； C_{1-4} 烷基，如甲基、乙基、丙基、異丙基、或第三-丁基；經鹵素取代之烷基，如 CF_3 ；羥基；經羥基取代之 C_{1-4} 烷基； $(CR_{10}R_{20})_q C_{1-4}$ 烷氧基，如甲氧基或乙氧基； $(CR_{10}R_{20})_q S(O)_m$ 烷基以及； $(CR_{10}R_{20})_q S(O)_m$ 芳基（其中 m 為 0、1 或 2）； $(CR_{10}R_{20})_q C(O)OR_{11}$ ，如 COC_{1-4} 烷基或 $C(O)OH$ 部分； $(CR_{10}R_{20})_q C(O)R_{11}$ ； $(CR_{10}R_{20})_q OC(O)R_c$ ； $-O-(CH_2)_s-O-$ ，如於縮酮或二氧基亞烷基架橋； $(CR_{10}R_{20})_q NR_{13}R_{14}$ ； $(CR_{10}R_{20})_q N(R_{10})C(O)R_b$ ； $(CR_{10}R_{20})_q C(O)NR_{13}R_{14}$ ； $(CR_{10}R_{20})_q C(O)NR_{10}R_c$ ； $(CR_{10}R_{20})_q S(O)_2 NR_{13}R_{14}$ ； $(CR_{10}R_{20})_q S(O)_2 NR_{10}R_c$ ； $(CR_{10}R_{20})_q N(R_{10})S(O)_2 R_c$ ；氰基、硝基、或 N -雜環基環，該環具 5 至 7 員，且視需要包含額外選自氧、硫或 NR_{15} 組群中之一個雜原子；芳基，如苯基；視需要經取代芳烷基，如苄基或苯乙基；芳氧基，如苯氧基；芳烷氧基，如苄氧基取代一至多次，較佳為一至三次；且其中該芳基、芳烷基、芳氧基和芳烷氧基部分可視需要對其本身由鹵素、羥基、經羥基取代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 $S(O)_m$ 烷基、 NR_7R_{17} 、 C_{1-4} 烷基、或經鹵素取代之 C_{1-4} 烷基取代一至二次。

適宜地， q 為 0 或具有數值 1 至 4 之整數。

R_b 適宜為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、芳基、芳基 C_{1-4} 烷基、雜芳基、雜芳基 C_{1-4} 烷基、雜環基、或雜環基 C_{1-4} 烷基。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (33)

4 烷基部分；其中所有此等部分可視需要經取代。較佳之 R_b 基為 C_{1-6} 烷基。較佳地， C_{1-6} 烷基可視需要經鹵素，如氟取代一至三次，即三氟甲基或三氟乙基。

適宜地， R_a 基團係包括，但非限定於苄基、經鹵素取代之苄基、萘甲基、苯基、經鹵素取代之苯基、胺基羰基苯基、烷基苯基、氰基苯基、烷硫基苯基、羥基苯基、烷氧基苯基、苯氧基苯基、苄氧基苯基、苯基苯基、亞甲二氧基苯基、三氟甲基苯基、甲磺醯基苯基、四唑、甲基四唑基、嗎福啉基丙基、胡椒基、六氫吡啶-4-基、經烷基取代六氫吡啶基，如 1-甲基六氫吡啶、或 2,2,6,6-四甲基六氫吡啶-4-基。

當 R_1 之視需要取代基為 $N(R_{10})C(O)R_b$ 時， R_b 較佳為 C_{1-6} 烷基；且 R_{10} 較佳為氫。

於 R_1 上較佳之環取代係 NHR_a ，於 4-吡啶基衍生物上則係於 2-位置上，且於 4-嘧啶基環較佳之環取代亦於 2-位置上。

所有式(II)其餘之取代基，則係如上式(I)化合物中所定義。該等基團包括 R_4 、 v 、 n 、 m 、 m' 、 m'' 、 s 、 t 、 R_c 、 R_d 、 R_e 、 R_f 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_{17} 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 A 以及 Z 等項。

本發明亦相關於一種包含式(II)化合物和醫藥上可接受稀釋劑與載體之醫藥組合物。

本發明相關於一種於哺乳動物中，有需要治療由

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (34)

CSBP/RK/p38 激酶所介導疾病之方法，其包含對該哺乳動物給予有效量之式(II)化合物。

本發明亦相關於一種於哺乳動物中，有需要抑制細胞因子與治療由細胞因子介導疾病之方法，其包含對該哺乳動物給予有效量之式(II)化合物。

本發明更特別相關於一種於哺乳動物中，有需要抑制 IL-1、IL-6、TNF 以及 IL-8 製造之方法，其包含對該哺乳動物給予有效量之式(II)化合物。

式(II)之例舉化合物為：

1-(1-羥基丙-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-[(2-[(N-苯基)胺基]嘓啶-4-基]咪唑

或其醫藥上可接受之鹽。

合成方法

式(I)、(Ia)、及(II)化合物可藉由應用合成程序獲得，其中有些經說明於下文之流程圖 I 至 XII 中。為達本文之目的，術語式(I)化合物亦分別指包括式(Ia)及(II)化合物。因此，於此等流程圖中所提供之合成作用，可應用於利用經適當保護，以達到適於本文概述之反應之視需要取代基，製造具有各種不同被反應的 R_1 、 R_2 與 R_4 之式(I)及(II)化合物。於該等情況下，然後經後續之去保護作用，而提供具有一般所揭示之化合物。一旦已建立得該咪唑核心，其他式(I)化合物可藉由應用該項技藝所熟知用於官能基相互轉換之標準技術製備得。

舉例而言： $C(O)NR_{13}R_{14}$ 係藉由含或不含催化性氟化

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (35)

物(例如 NaCN)下之加熱作用,自 CO_2CH_3 與存在 CH_3OH 中之 $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ 獲得; OC(O)R_3 係自 OH 與例如,存在吡啶中之 ClC(O)R_3 獲得; $\text{NR}_{10}\text{C(S)NR}_{13}\text{R}_{14}$ 係自 NHR_{10} 與烷基異硫氰酸酯或硫氰酸獲得; $\text{NR}_6\text{C(O)OR}_6$ 係自 NHR_6 與烷基氯甲酸酯獲得; $\text{NR}_{10}\text{C(O)NR}_{13}\text{R}_{14}$ 係自 NHR_{10} 藉由以異氰酸酯,例如 $\text{HN}=\text{C}=\text{O}$ 或 $\text{R}_{10}\text{N}=\text{C}=\text{O}$ 處理獲得; $\text{NR}_{10}\text{C(O)R}_8$ 係自 NHR_{10} 藉由以存在吡啶中之 Cl-C(O)R_3 處理獲得; $\text{C(=NR}_{10})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ 係自 $\text{C(NR}_{13}\text{R}_{14})\text{SR}_3$ 與 $\text{H}_3\text{NR}_3^+\text{OAc}^-$ 藉由於醇中加熱獲得; $\text{C(NR}_{13}\text{R}_{14})\text{SR}_3$ 係自 $\text{C(S)NR}_{13}\text{R}_{14}$ 與 $\text{R}_6\text{-I}$ 於惰性溶劑,例如丙酮中獲得; $\text{C(S)NR}_{13}\text{R}_{14}$ (其中 R_{13} 或 R_{14} 不為氫)係自 C(S)NH_2 與 $\text{HNR}_{13}\text{R}_{14}$ 獲得; $\text{C(=NCN)-NR}_{13}\text{R}_{14}$ 係自 $\text{C(=NR}_{13}\text{R}_{14})\text{SR}_3$ 與 NH_2CN 藉由於無水醇中加熱,另供選擇地,係自 $\text{C(=NH)-R}_{13}\text{R}_{14}$ 藉由以 BrCN 與存在 EtOH 之 NaOEt 處理獲得; $\text{NR}_{10}\text{C(=NCN)SR}_8$ 係自 NHR_{10} 藉由以 $(\text{R}_8\text{S})_2\text{C}=\text{NCN}$ 處理獲得; $\text{NR}_{10}\text{SO}_2\text{R}_3$ 係自 NHR_{10} 藉由以 ClSO_2R_3 於吡啶中加熱處理獲得; $\text{NR}_{10}\text{C(S)R}_3$ 係自 $\text{NR}_{10}\text{C(O)R}_8$ 藉由以拉威森氏試劑[2,4-雙(4-甲氧苯基)-1,3,2,4-二硫二磷烷-2,4-二硫化物]處理獲得; $\text{NR}_{10}\text{SO}_2\text{CF}_3$ 係自 NHR_6 與三氟甲磺酸酐及鹼獲得,其中上述之 R_3 、 R_6 、 R_{10} 、 R_{13} 與 R_{14} 係如本文式(I)中所定義。

基團 R_1 、 R_2 與 R_4 之前驅物可為其他可藉由應用對於官能基相互轉換之標準技術而相互轉換之 R_1 、 R_2 與 R_4 。例如,其中 R_2 含有經鹵素取代 C_{1-10} 烷基之式(I)化合物可藉由將其與適宜之疊氮化物鹽類反應,而轉化成相對應之

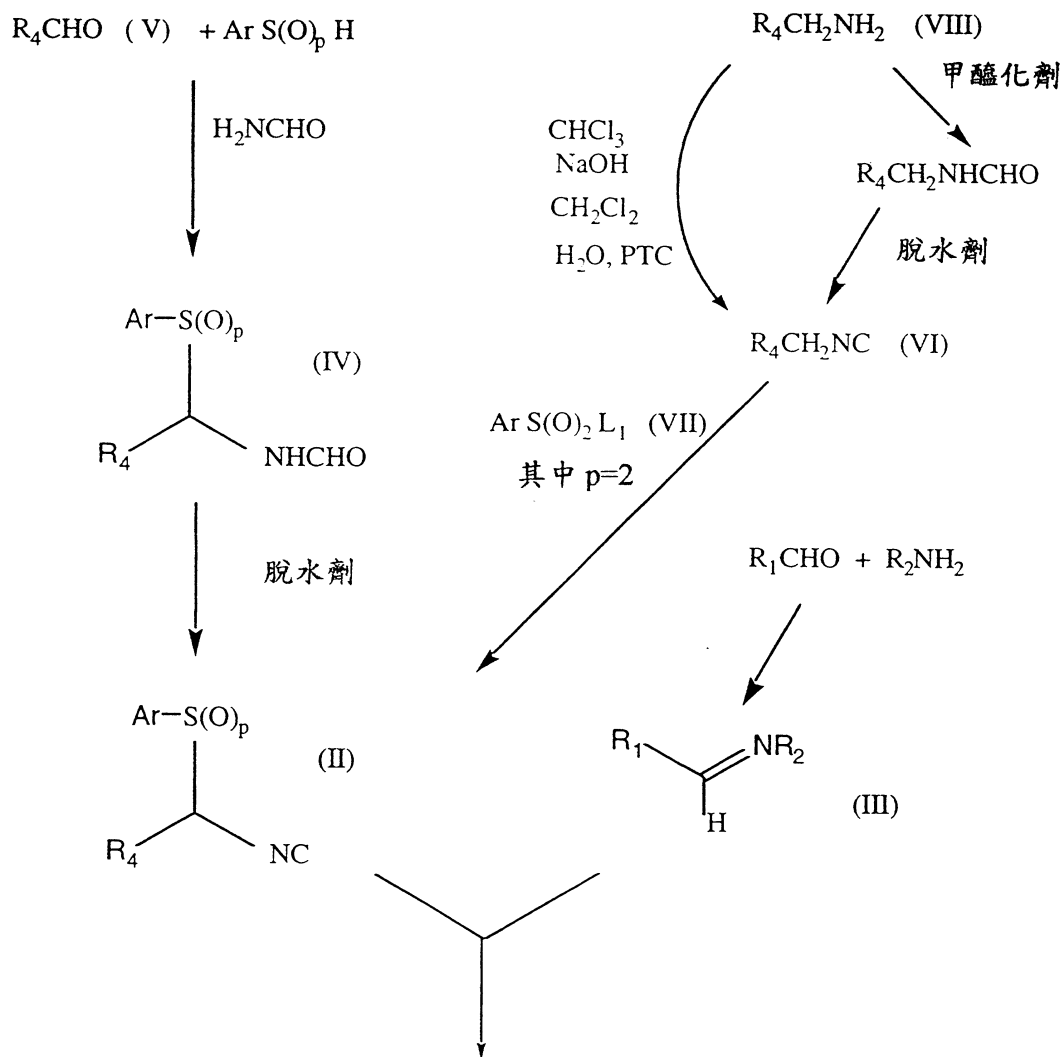
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

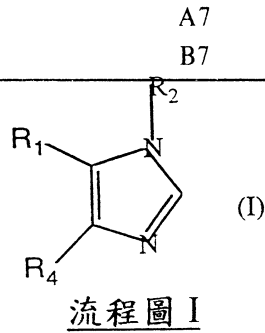
五、發明說明 (36)

C_{1-10} 烷基 N_3 ，且若希望可於其後經還原成相對應之 C_{1-10} 烷基 NH_2 化合物，其依次可與 $R_{18}S(O)_2X$ ，其中 X 為鹵基（如氯基）反應而產生相對應之 C_{1-10} 烷基 $NHS(O)_2R_{18}$ 化合物。

可供選擇地，其中 R_2 為經鹵素取代之 C_{1-10} 烷基之式(I) 化合物可與胺 $R_{13}R_{14}NH$ 反應，而產生相對應之 C_{1-10} 烷基 $-NHR_{13}R_{14}$ 化合物，或可與 $R_{18}SH$ 反應，而產生相對應之 C_{1-10} 烷基 SR_{18} 化合物。



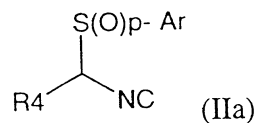
五、發明說明 (37)



關於流程圖 I，式(I)化合物可適宜地藉由將式(IIa)化合物（其亦引述為 II-流程圖 I）與式(III)化合物，其中 p 為 0 或 2，R₁、R₂ 與 R₄ 係如本文對於式(I)所定義，或為基團 R₁、R₂ 與 R₄ 之前驅物，且 Ar 為視需要經取代之苯基反應，並若需要於其後將 R₁、R₂ 與 R₄ 之前驅物轉換成基團 R₁、R₂ 與 R₄。

適宜地，該反應係於包圍溫度下或伴隨冷卻（例如 50° 至 10°）或加熱，於惰性溶劑如二氯甲烷、DMF、四氫喃、甲苯、乙腈、或二甲氧乙烷中，於適當鹼如 1,8-偶氮雙環[5.4.0]十一-7-烯(DBU)或胍鹼類如 1,5,7-三氮-雙環[4.4.0]癸-5-烯(TBD)存在下完成。業經發現式(II)中間物為非常穩定，且能夠儲存一段長時間。較佳地，p 為 2。PTC 係定義為相轉移觸媒。

於製造式(I)化合物之方法中，(II)為具有下列結構之式(IIa)化合物：



其中 p 為 0 或 2；R₄ 係如式(I)及(II)所定義；且 Ar 係如本文所定義之視需要經取代芳基。適宜地，Ar 為視需要經 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基或鹵素取代之苯基。較佳地，Ar 為苯基或 4-甲基苯基，亦即甲苯磺醯基衍生物。

五、發明說明 (38)

其中 $p=2$ 之式(II)化合物與流程圖 I 之式(III)化合物的反應，一貫地提供較 $p=0$ 時為更高產量之式(I)化合物。此外，其中 $p=2$ 之式(IIa)化合物的反應，於環境及經濟上更為引人注意。於與使用如本文另述之經濟上引人注意的合成作用($p=2$)相較，當 $p=0$ 時，所使用之較佳溶劑為二氯甲烷，其對於大規模方法在環境上較為不利，而較佳之鹼(TBD)亦昂貴，且產生某些副產物與雜質。

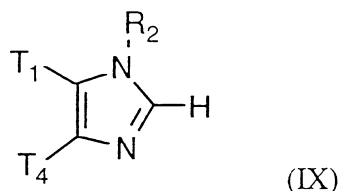
如所附註，流程圖 I 利用 1,3-二極性環加成作用，將經取代芳基硫甲氧基異氰酸酯(當 $p=0$ 時)之陰離子加至亞胺。更特別地，此反應需要用於去質子步驟之強鹼，例如胺鹼。以市售可得之 TBD 為較佳，然亦可使用第三-丁氧化物、 Li^+ 或 Na^+ 或 K^+ 六甲基二矽疊氮化物。而二氯甲烷亦為較佳之溶劑，其他亦可使用經鹵化之溶劑，如氯仿或四氯化碳；醚類，如 THF、DME、DMF、二乙醚、第三-丁基甲基醚；以及乙腈、甲苯或其混合物。該反應可發生於約 -20°C 至約 40°C ，較佳地約 0°C 至約 23°C ，更佳地約 0°C 至約 10°C ，且最佳地對於涉及 R_1 基為嘧啶之反應為 4°C 。對於其中 R_1 為吡啶之化合物，經瞭解可能需要改變溫度與溶劑之反應條件，例如降低溫度至約 -50°C 或將溶劑改為 THF。

於另外方法中，式(I)化合物可藉由將式(IX)化合物之適宜衍生物：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(39)



其中 T_1 為氫且 T_4 為 R_4 ，或可供選擇地 T_1 為 R_1 且 T_4 為 H
 其中 R_1 、 R_2 與 R_4 係如前文所定義；(i)當 T_1 為氫時，與雜芳環 R_1H 之適宜衍生物，於環偶合條件下偶合，而完成雜芳環 R_1 接至咪唑核心位置 5 上之偶合作用；(ii)當 T_4 為氫時，與芳環 R_4H 之適宜衍生物，於環偶合條件下偶合，而完成芳環 R_4 接至咪唑核心位置 4 上之偶合作用。

此類芳基/雜芳基偶合作用為習於該項技藝人士所熟知。一般，係將一種組成物之陰離子的有機金屬合成等價物與第二種組成物之反應性衍生物，於適宜觸媒存在下偶合。該陰離子等價物可自式(IX)咪唑形成，於該個案中芳基/雜芳基化合物係提供具反應性之衍生物，或自芳基/雜芳基化合物形成，而於該個案中咪唑係提供具反應性之衍生物。據此，式(IX)化合物或芳基/雜芳基環之適宜衍生物包括有機金屬衍生物，如有機鎂、有機鋅、有機錫與硼酸衍生物，而適宜之具反應性衍生物包括溴、碘、氟磺酸鹽及三氟甲磺酸鹽衍生物。適合之程序經敘述於 WO 91/19497 中，其揭示內容併入本文做為參考文獻。

可將式(IX)化合物之有機鎂與有機鋅衍生物與雜芳基或芳基之鹵素、氟磺酸鹽或三氟甲磺酸鹽衍生物，於環偶合作用觸媒，如鈮(O)或鈮(II)觸媒存在下，依照熊田等人，

五、發明說明 (40)

四面體書信，22，5319 (1981)所述之程序反應。適宜之此類觸媒包括肆-(三苯基膦)鈀與 $\text{PdCl}_2[1,4\text{-雙}-(\text{二苯基膦基})\text{-丁烷}]$ ，視需要有氯化鋰及鹼如三乙胺存在。此外，對於將芳基環依照普利根等人，有機化學期刊，1982，47，4319所述之程序進行之環化作用，亦可使用鎳(II)觸媒，例如 $\text{Ni(II)Cl}_2(1,2\text{-二苯基膦基})\text{乙烷}$ 。適宜之反應溶劑包括六甲基磷醯胺。當雜芳基環為4-吡啶基時，適宜衍生物包括4-溴與4-碘-吡啶，以及4-羥基吡啶之氟磺酸酯及三氟甲磺酸酯。同樣地，對於當芳基環為苯基時之適宜衍生物包括，溴、氟磺酸酯、三氟甲磺酸酯以及較佳地碘衍生物。適宜之有機鎂與有機鋅衍生物可藉由將式(IX)化合物或其溴衍生物與烷基鋰化合物反應，而分別經由去質子化作用或轉金屬化作用產生相對應之鋰試劑而獲得。然後可將此鋰中間物以過量鹵化鎂或鹵化鋅處理，而產生相對應之有機金屬試劑。

可將式(IX)化合物之三烷基錫衍生物，以芳基或雜芳基環化合物之溴化物、氟磺酸酯、三氟甲磺酸酯或(較佳地)碘化物衍生物，於適宜之環偶合作用觸媒，如鈀(O)觸媒例如肆-(三苯基膦)鈀存在下，經由史迪耳，美國化學學會期刊，1987，109，5478，美國專利案 4,719,218 與 5,002,942 中所述之方法，或藉由使用鈀(II)觸媒於氯化鋰，視需要具有所添加之鹼如三乙胺存在下，於惰性溶劑如二甲基甲醯胺中進行處理。三烷基錫衍生物可方便地藉由將相對應式(IX)化合物，與鋰氧化試劑如第二-丁基鋰

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明（41）

或正丁基鋰，於醚性溶劑如四氫呋喃中進行金屬化反應，或藉由將相對應式(IX)化合物之溴衍生物以烷基鋰處理，並隨後（於各情形下）以鹵化三烷基錫處理而獲得。可供選擇地，可將式(IX)化合物之溴衍生物以適宜之雜芳基或芳基三烷基錫化合物，於觸媒如 $\text{Pt}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ （三苯基膦）鈀存在下，於類似上述之條件下處理。

亦可使用硼酸衍生物。因此，可將式(IX)化合物之適宜衍生物，如溴、碘、氟磺酸酯或三氟甲磺酸酯衍生物與雜芳基或芳基硼酸，於鈀觸媒如 $\text{Pt}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ （三苯基膦）鈀或 $\text{PdCl}_2[1,4\text{-雙}-(\text{二苯基膦基})\text{-丁烷}]$ 存在下，於鹼如碳酸氫鈉存在下，於迴流條件下於溶劑如二甲氧乙烷中反應（參見費許與哈維尼佳，荷蘭化學論文集，84，439，1965，史尼克魯斯，V.等人，四面體書信，29，2135，1988，及特拉許米亞，M.，化學製藥通報，11，4755，1985）。亦可使用非水性條件，例如，諸如DMF之溶劑，於約 100°C 之溫度下，於Pd(II)觸媒存在下（參見湯普森，WJ等人，有機化學期刊，49，5379，1984）。適宜之硼酸衍生物可藉由將鎂或鋰衍生物以三烷基硼酸酯如三乙基、三異丙基或三丁基硼酸酯，根據標準程序製備得。

於此等偶合反應中，據瞭解必須審慎注意到存在式(IX)化合物中之官能基。因此，一般而言，胺基與硫取代基應為未經氧化或受到保護。

式(IX)化合物為咪唑類，且可藉由任何一種本文前述用於製備式(I)化合物之程序獲得。特別地，可將 α -鹵基-

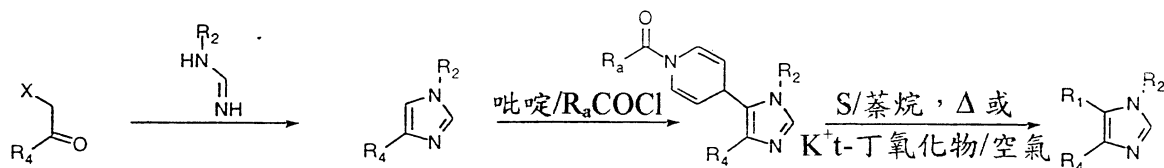
五、發明說明 (42)

酮類或其他經適當活化之酮類 R_4COCH_2Hal (對於其中 T_1 為氫之式(IX)化合物) 或 R_1COCH_2Hal (對於其中 T_4 為氫之式(IX)化合物), 與具分子式 $R_2NH-C=NH$ 之脘類 (其中 R_2 係如式(I)中所定義) 或其鹽類, 於惰性溶劑如經鹵化之烴類溶劑 (例如氯仿), 於適度上升之溫度下, 及 (若需要) 於適宜縮合試劑如鹼存在下反應。適宜 α -鹵基-酮類之製備經敘述於 WO 91/19497 中。適宜具反應性之酯類包括強有機酸如低碳數烷磺酸或芳磺酸, 例如甲磺酸或對-甲苯磺酸之酯類。該脘類較佳係呈鹽類 (適宜地為鹽酸鹽) 使用, 然後其可藉由使用雙相系統, 其中具反應性酯類存於惰性溶劑如氯仿中, 而鹽類存於水相中, 將水性鹼以二倍莫耳量緩慢地加入該系統並劇烈攪拌, 而於原位經轉換成自由態之脘。適宜之脘類可藉由標準方法獲得, 參見例如, 蓋瑞吉普迪 R, 四面體書信, 31, 190, 1989。

式(I)化合物亦可藉由一種包含將其中 T_1 為氫之式(IX)化合物與 N-乙醯基雜芳基鹽類, 根據美國專利案 4,803,279、美國專利案 4,719,218 與美國專利案 5,002,942 中所揭示之方法反應, 而得其中該雜芳環係接附於咪唑核心, 且以其 1,4-二氫衍生物存在之中間物, 然後將該中間物進行氧化-脫乙醯基作用 (流程圖 II) 之方法製備得。該雜芳基鹽類如吡啶陽離子鹽類可預先形成, 或 (更佳地) 於原位藉由將經取代之羰基鹵化物 (例如醯基鹵化物、芳醯基鹵化物、芳烷基鹵甲酸酯或 (較佳地) 烷基鹵甲酸酯, 如溴化乙醯基、苄醯氯、氯甲酸苯甲酯或 (較佳地) 氯甲

五、發明說明 (43)

酸乙酯) 加至式(IX)化合物溶於雜芳基化合物 R_1H ，或溶於已添加入雜芳基化合物之惰性溶劑，如二氯甲烷之溶液中而製備得。適合之脫乙醯基與氧化作用條件經描述於美國專利案 4,803,279、4,719,218 與 5,002,942 中，其以完整內容併入本文做為參考文獻。適宜之氧化系統包括存於惰性溶劑或溶劑混合物，例如十氫萘、十氫萘與雙(2-甲氧乙)醚、對-異丙基甲苯、二甲苯或三甲苯之硫，於迴流條件下，或較佳地，存於第三-丁醇中之第三-丁醇化鉀以及乾燥空氣或氧氣。

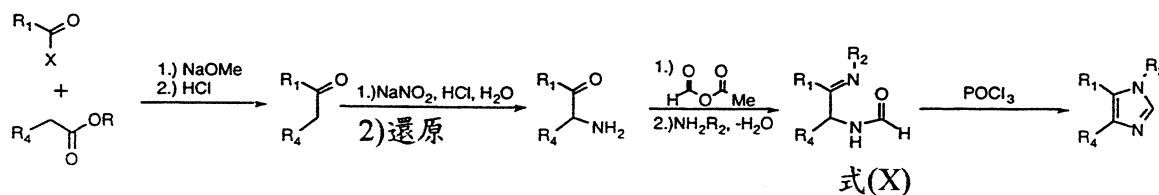


流程圖 II

於另一種方法 (以下示流程圖 III 說明) 中，式(I)化合物可藉由將式(X)化合物以加熱方式，或借助於環化劑如氧氯化磷或五氯化磷處理而製備得 (參見英格與史提里奇，李必希化學紀事，1978，1916 以及齊柏尼等人，有機化學期刊，1963，28，3381)。式(X)化合物可藉由，例如，將相對應之 α -酮基胺類與經活化之甲酸酯衍生物，如相對應之酐，於標準醯化條件下進行醯化作用，隨後與 R_2NH_2 形成亞胺而獲得。該胺基酮類可藉由草胺化與還原作用而衍生自母體酮類，且該必要之酮類可依序藉由將得

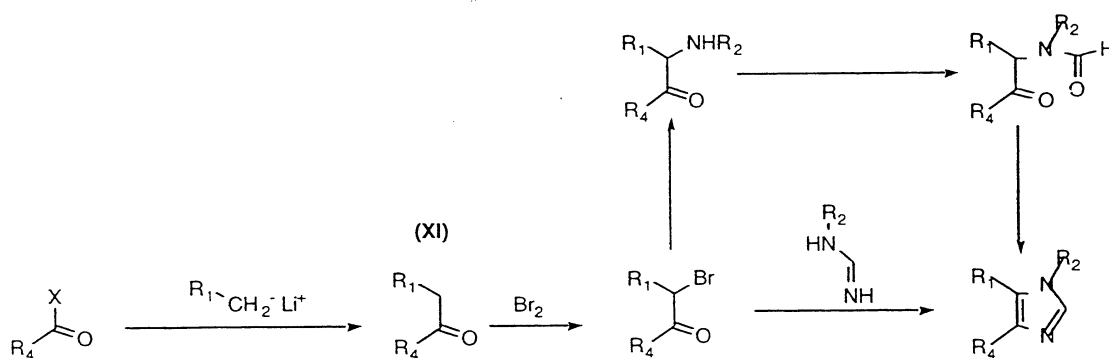
五、發明說明 (44)

自芳基 (雜芳基) 醋酸酯與 R_1COX 組成物之縮合作用的
貝他-酮基酯進行去羧基化作用而製備得。



流程圖 III

於下示流程圖 IV 中，說明兩(2)種使用酮類 (式 XI)
製備式(I)化合物之途徑。雜環酮類(IX)係藉由將烷基雜環
如 4-甲基-喹啉之陰離子 (藉由將其以烷基鋰如正丁基鋰
處理而製備得)，添加至 N-烷基-O-烷氧基苯甲醯胺、酯、
或其他具有相同氧化態之經適度活化衍生物而製備得。另
供選擇地，可將該陰離子與苯甲醛縮合，而得一種醇類，
然後將其氧化成酮類(IX)。



流程圖 IV

於另一種方法中，N-取代之式(I)化合物可藉由將式

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (45)

(XII) 醯胺之陰離子：

其中 R_1 與 R_2 係如前文所定義，以：

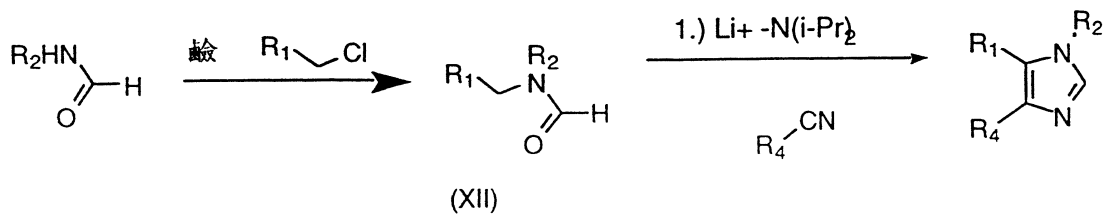
(a) 具式(XIII)之腈類：

其中 R_4 係如前文所定義，或

(b) 過量之式(XIV)醯基鹵化物，如醯基氯化物：



其中 R_4 係如前文所定義且 Hal 為鹵素，或相對應之酞處理，而得經雙-醯化之中間物，然後將其以氮源如醋酸銨處理而製備得。



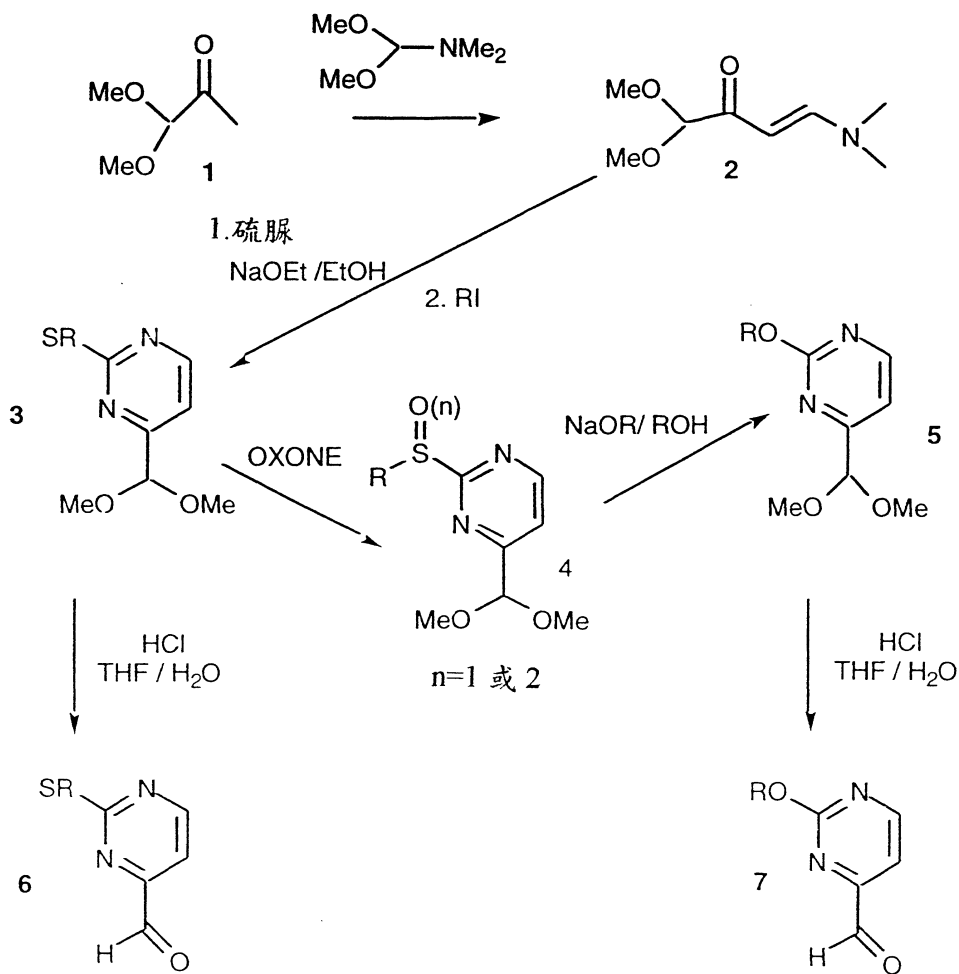
流程圖 V

此途徑之一種變異方法係說明於上述流程圖 V 中。將第一級胺(R_2NH_2)以式 R_1CH_2X 之鹵甲基雜環處理，而得第二級胺，然後將其經由標準技術轉換成醯胺。可供選擇地，該醯胺可如流程圖 V 所說明，將甲醯胺與 R_1CH_2X 進行烷化作用而製備得。將此醯胺以強醯胺鹼，如二-異丙醯胺鋰或雙-(三甲矽烷基)醯胺鈉去質子化，隨後添加過量之芳醯氯化物而產生經雙-醯化之化合物，然後將其藉由於含有醋酸銨之醋酸中加熱而閉合成式(I)咪唑化合

五、發明說明 (46)

物。可供選擇地，可將該醯胺之陰離子與經取代之芳基腈反應，而直接產生式(I)咪唑化合物。

以下敘述與流程圖，進一步例舉說明先前敘述於流程圖 I 之方法。各種如下示流程圖 VI 所述之嘓啶醛衍生物 6 與 7，可藉由雷得瑞克等人所述程序（化學報告 1964，97，3407），其揭示內容併入本文做為參考文獻，之修飾方法製備得。然後將此等嘓啶醛用於本文進一步所述之合成作用中，做為中間物。



流程圖 VI

五、發明說明 (47)

亞胺類與甲苯磺醯基甲基異脞類之反應首先由凡路森 (凡路森等人, 有機化學期刊 1977, 42, 1153) 報導。所報導之條件如下: 第三丁胺(*t*BuNH₂)於二甲氧乙烷(DME)中, K₂CO₃於 MeOH 中, 以及 NaH 於 DME 中。於再次檢測此等條件時, 發現製造產量低。第二種涉及胺類交換產生第三丁亞胺, 隨後將其與異氰酸酯反應而產生 1-*t*Bu 咪唑之途徑亦為可行。此將同樣地使用任何做為鹼的第一級胺而發生。雖然可非較佳地使用第二級胺, 但亦可能使異脞類緩慢分解。反應將同樣地需要約 3 當量之胺以達完全, 產生約 50% 分離產率。雖可使用經阻斷之第二級胺類 (二異丙胺), 但反應非常緩慢且通常不太有效率。於某些測試條件下, 使用第三級與芳香性胺類如吡啶與三乙胺, 不發生反應, 但是其更鹼之種類如 DBU 與 4-甲胺基吡啶(DMAP)雖然進行緩慢, 但的確產生些許產量, 而因此可適用於本發明。

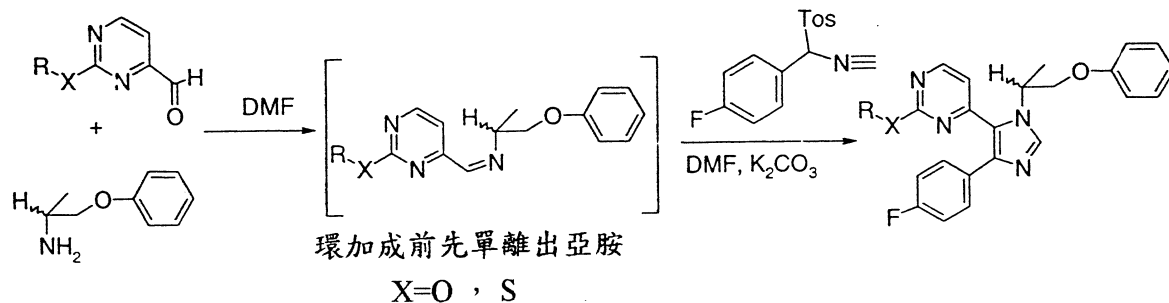
如下示流程圖 VII 與 VIII 所述, 可將流程圖 VI 之嘧啶醛與第一級胺縮合而產生亞胺, 可適宜地將其分離或於原位與所希望之異脞類, 於各種適宜鹼類以及本文所述溶劑存在下反應, 而得 5-(4-嘧啶基)-咪唑, 其中 R₁ 與 R₂ 係如本文對於式(I)化合物所定義。

一種用於製備式(I)化合物之較佳方法, 係列示於下示流程圖 VII 中。亞胺類可於分開的步驟中所製備及分離得。對於製造經分離亞胺類之產率往往多變, 且環境上較不可接受之溶劑如 CH₂Cl₂, 亦常用於其製備方法中。

五、發明說明 (48)

此項反應，其中 $p=2$ ，需要適合之鹼用於反應之進行。該反應需要強度足以使異腓類去質子之鹼。適宜之鹼包括胺、碳酸鹽、氫化物、或烷基或芳基鋰試劑；或其混合物。鹼類包括，但非限定於碳酸鉀、碳酸鈉、第一級與第二級胺如嗎福啉、六氫吡啶、吡咯啶、及其他非親核性鹼類。

用於本文之適宜溶劑包括，但非限定於 N,N -二甲基甲醯胺(DMF)、MeCN、經鹵化之溶劑如二氯甲烷、四氫呋喃(THF)、二甲亞砜(DMSO)、醇類如甲醇或乙醇、苯、甲苯、DME 或 EtOAc。較佳地，該溶劑為 DMF、DME、THF、或 MeCN，更佳地為 DMF。產物之分離通常可藉由添加水並將產物過濾呈純淨之化合物而完成。



流程圖 VII

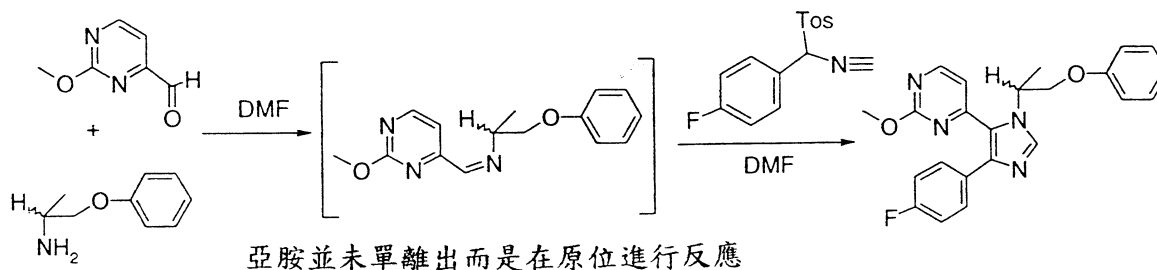
雖然不方便用於大規模製程，同樣仍需要將 NaH 添加至該異腓類中，其溫度大約為低於 25°C (於 THF 中)。此外，BuLi 亦經報導係一種用於將甲苯磺醯基 基異類於 -50°C 下去質子之有效鹼。(迪聖多等人，合成通報 1995, 25, 833)。

可視較佳之鹼而決定使用不同的溫度條件。例如，第

五、發明說明 (49)

三-BuNH₂/DME, K₂CO₃/MeOH, K₂CO₃於DMF中, 於高於40°C之溫度下, 其產率可能降至約20%, 但預期介於0°C至25°C之間差異甚小。因此, 考慮低於0°C, 以及高於80°C之溫度範圍且亦包含於本發明之範圍內。較佳地, 該溫度範圍為約0°C至約25°C。

如下示流程圖 VIII 中所述, 該亞胺較佳係於原位於溶劑中形成。此較佳之合成作用為一種呈一容器合成作用之方法。適宜地, 當第一級胺呈鹽類形式使用時, 則該反應可於添加該異腈類之前, 進一步包括一種鹼如碳酸鉀。可供選擇地, 該六氫吡啶氮可能需要以如下所述保護。反應條件, 例如溶劑、鹼類、溫度等係與如上對於列示於流程圖 VII 中之經分離胺類所說明及敘述者相似。習於該項技藝人士應瞭解, 於某些情況下, 亞胺類之原位形成作用可能需要脫水條件, 或可能需要酸催化作用。

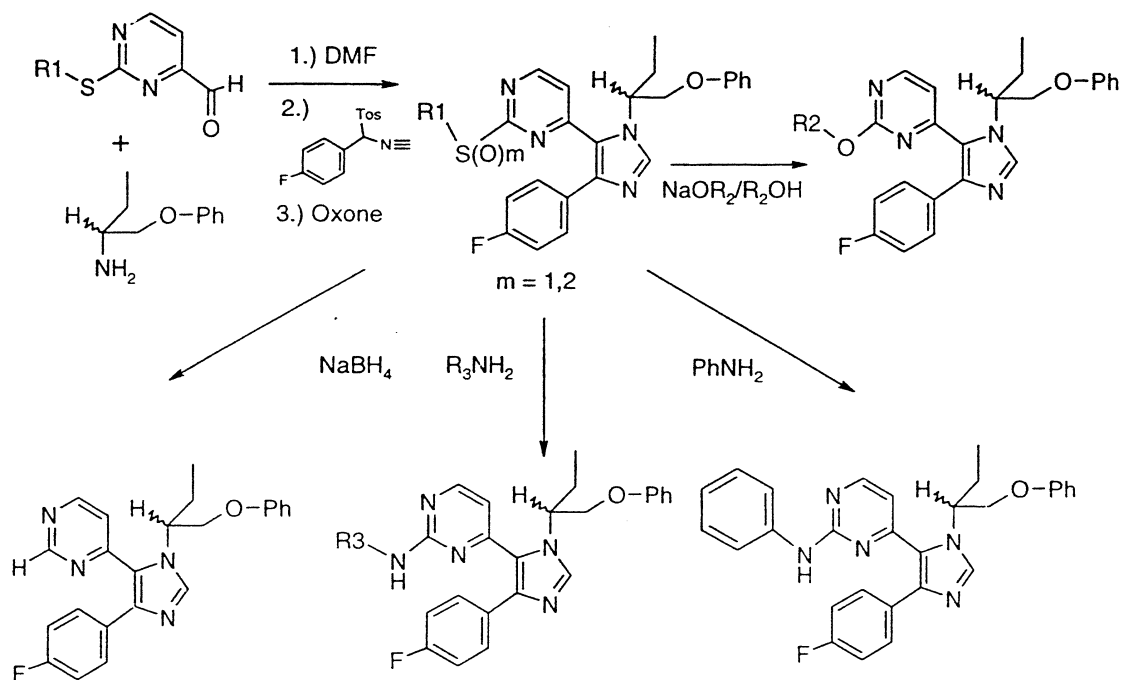


流程圖 VIII

於流程圖 IX 中, 敘述另一種用於製備式(I)化合物之方法。於此特例中, 係將烷硫基部分氧化成烷亞砷基或砷基部分, 將其與適宜之氧或氮親核劑, 例如苯胺或烷基胺

五、發明說明 (50)

類反應，而產生相對應之經 2-烷氧基、苯胺基或烷胺基取代嘧啶，或將其以硼氫化鈉或雷尼鎳還原，而得未經取代之嘧啶。

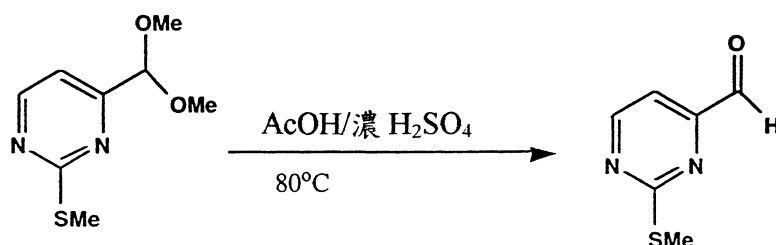


流程圖 IX

本發明另一具體實施例為將 2-硫烷基或烷氧基嘧啶縮醛，成為 2-硫烷基或烷氧基嘧啶醛類之新穎水解作用，其係如下之流程圖 X 中所示。使用各種已知反應條件，例如甲酸之使縮醛成為醛類的水解作用，無法製造出令人滿意之醛類產量（獲得 < 13%）。較佳的合成作用包含使用 AcOH(新鮮)做為溶劑，以及瑜珈熱條件下之濃 H₂SO₄，

五、發明說明 (51)

較佳係催化量之硫酸。加熱條件包括約 60 至 85°C，較佳地約 70 至約 80°C 之溫度，當使用更高溫度時呈現使反應混合物變暗之現象。待反應達完全後，將混合物冷卻至約室溫，並將醋酸去除。對此方法之另可供選擇程序涉及將縮醛於 3N HCl 中於 40°C 下加熱約 18 小時，冷卻並將該經碳酸氫鹽中和之溶液萃取至 EtOAc 中。

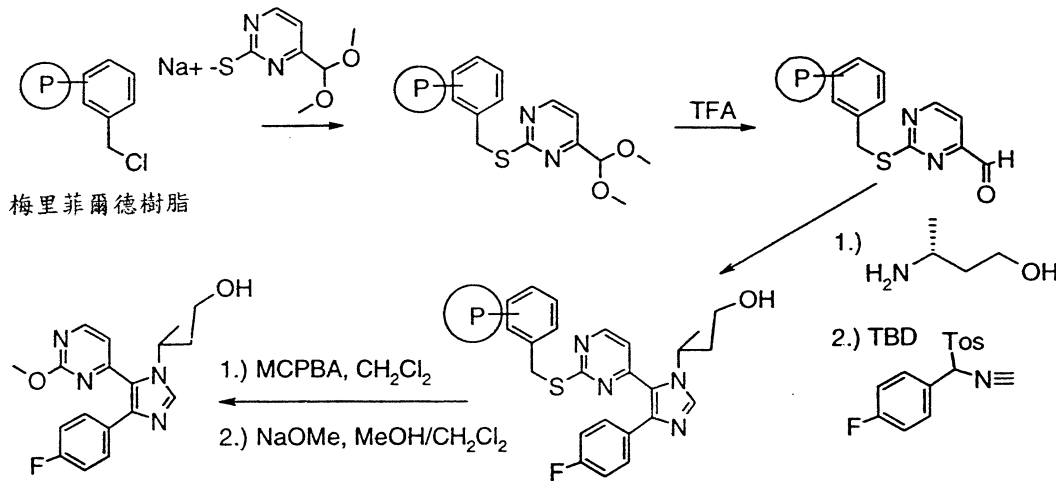


流程圖 X

雖然此等流程圖係以（例如）視需要經取代之六氫吡啶部分代表所形成之 R_2 位置，或以 4-氟苯基代表 R_4 ，然而任何若可製備於第一級胺上之適宜 R_2 部分或 R_4 部分，亦可以此方式進行加成。同樣地，任何適宜之 R_4 亦可經由異腈類途徑進行加成。

如流程圖 XI 所說明，此等化合物可於固相上製備得。尤其經由式 I 之 R_1 接附至樹脂上，是一種可使該 R_1 基團在最後合成步驟中進行變異的有用方法。硫化物之活化作用在於使樹脂活化，以於使用氧（如所說明者）或氮親核劑，例如苯胺或烷基胺類之基本條件下裂解，產生相對應之經 2-烷氧基、苯胺基或烷基胺基的嘧啶類。

五、發明說明 (52)



流程圖 XI

流程圖 I 中之式(IIa)化合物，可藉由上述凡路森等人之方法製備得。例如式(IIa)化合物可藉由將式(IV)化合物-流程圖 I，其中 Ar、R₄ 與 p 係如本文所定義，進行脫水而製備得。

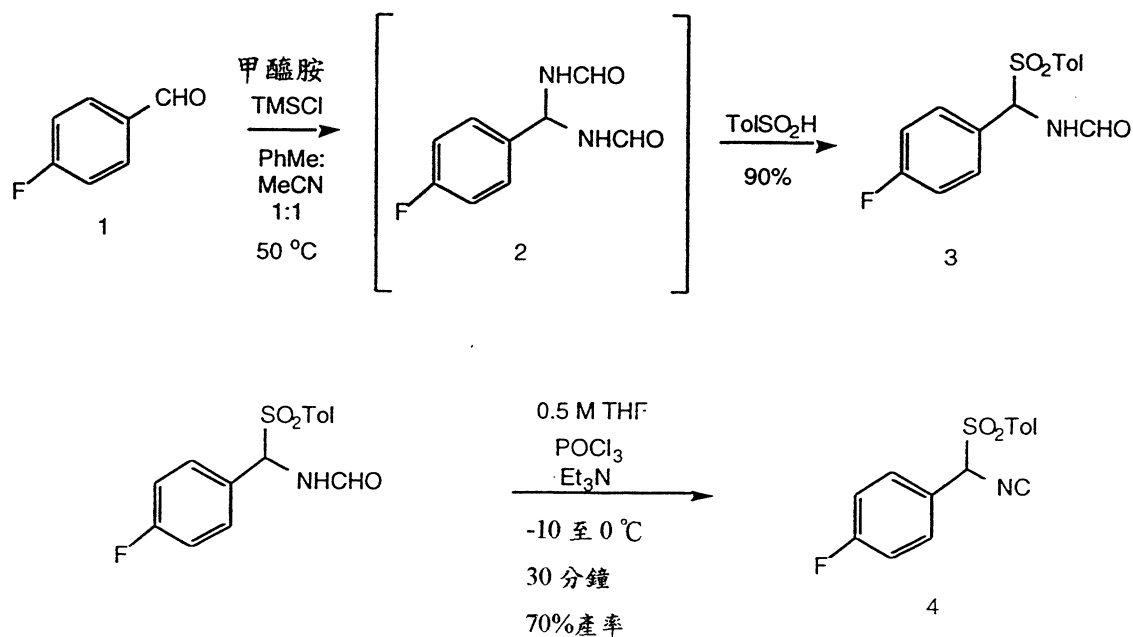
適宜之脫水劑包括氧氯化磷、草醯氯、硫醯氯、光氣、或甲苯磺醯氯，於適宜鹼如三乙胺或二異丙基乙胺、或類似之鹼類等如吡啶存在下。適宜之溶劑為二甲氧基醚、四氫喃、或經鹵化之溶劑，較佳為 THF。當反應溫度保持於-10°C 至 0°C 之間時，該反應最有效率。於較低溫度下，將發生不完全之反應，而於較高溫度下，溶液轉變為暗色且產物產率下降。

式(IV)化合物-流程圖 I 可藉由將式(V)化合物-流程圖 I，R₄CHO 其中 R₄ 係如本文所定義，與 ArS(O)_pH 及甲醯

五、發明說明 (53)

胺，包含或不包含水之去除，較佳地脫水條件下，於包圍或上升之溫度如 30°C 至 150°C 下（方便地於迴流下），視需要於酸觸媒存在下反應而製備得。可供選擇地，可使用氯化三甲矽烷基替代酸觸媒。酸觸媒之實例包括樟腦-10-磺酸、甲酸、對-甲苯磺酸、氯化氫或硫酸。

一種適合用於製造式(IIa)異腈類之方法，係例舉說明於下示流程圖 XII 中。



流程圖 XII

經取代醛類轉化成甲苯磺醯苄基甲醯胺之作用，可藉由將該醛（1-流程圖 XII）與酸類如對-甲苯磺酸、甲酸、或樟腦磺酸；與甲醯胺及對-甲苯磺酸 [於反應條件為約 60 °C 下約 24 小時之下] 加熱而完成。較佳地，不使用溶劑。

五、發明說明 (54)

當使用溶劑如 DMF、DMSO、甲苯、乙腈、或過量之甲醯胺時，反應可能得到差的產率(<30%)。低於 60°C 之溫度在製造所希望產物之方面一般較差，而高於 60°C 之溫度可能產生已分解之產物，或得到含苄基之雙-甲醯胺，2-流程圖 XII。

本發明另一具體實施例係甲苯磺醯基苄基甲醯胺化合物之合成作用，其係藉由將雙甲醯胺中間物(2-流程圖 XII)與對-甲苯亞磺酸反應。於此較佳途徑中，該雙甲醯胺從醛類之製備方法，係藉由將醛類與甲醯胺，於適宜含酸觸媒之溶劑中加熱而完成。適宜之溶劑為甲苯、乙腈、DMF 與 DMSO 或其混合物。酸觸媒係該項技藝所熟知者，且包括，但非限定於鹽酸、對-甲苯磺酸、樟腦磺酸及其他無水酸類。該反應可於約 25°C 至 110°C 間，較佳地約 50°C 之溫度範圍下，適宜地進行約 4 至約 5 小時，亦可接受較長之反應時間。於更高溫度(>70°C)下於延長之反應時間，可觀察到產物分解及較低產量。完整之產物轉化作用，通常需要將水從反應混合物中去除。

對於將雙甲醯胺衍生物轉化成甲苯磺醯基苄基甲醯胺之較佳條件，係藉由將該雙甲醯胺於適宜溶劑中與酸觸媒及對-甲苯亞磺酸加熱而完成。用於此反應之溶劑包括(但非限定於)甲苯、與乙腈或其混合物。另外亦可使用此等溶劑與 DMF 或 DMSO 之混合物，但可能導致較低的產量。溫度可於約 30°C 至約 100°C 間之範圍內變化。低於 40°C 以及高於 60°C 之溫度較為不佳，因使產量與速率減低。

五、發明說明 (55)

較佳地，該範圍係從約 40°C 至 60°C，最佳地係約 50°C。最適之時間為約 4 至 5 小時，然而其亦可能更長。較佳地，所使用之酸包括，但非限定於甲苯磺酸、樟腦磺酸與、鹽酸及其他無水酸類。最佳地係將該雙甲醯胺於以 1:1 比例之甲苯：乙腈中，與樟腦磺酸及鹽酸加熱。

本發明另一具體實施例係用於合成甲苯磺醯基苄基甲醯胺化合物之較佳合成作用，其係使用一容器程序完成。此方法首先將醛類轉化成雙甲醯胺衍生物，並接著將該雙甲醯胺衍生物與甲苯亞磺酸反應。此程序將最適之條件組合於簡單、有效率之方法中。以此類方法可獲得高產率(>90%)之芳基苄基甲醯胺。

較佳之反應條件係使用觸媒，例如氯化三甲矽烷基 (TMSCl)，於較佳溶劑，甲苯：乙腈 (較佳係以 1:1 比例) 中。以可與於其中所產生之水反應，且同時製造出用以催化該反應之氯化氫的試劑如 TMSCl 為較佳。亦較佳者係使用氯化氫與對-甲苯磺酸。於是，三種適合用於本發明之反應條件包括 1) 使用亦可提供氯化氫之脫水劑，例如 TMSCl；或藉由 2) 使用適宜之脫水劑與適宜之酸來源，例如，但非限定於樟腦磺酸、鹽酸或甲苯磺酸；以及 3) 另可供選擇之脫水條件，例如水之共沸去除，以及使用酸觸媒與對-甲苯亞磺酸。

其中 p 為 2 之式(IIa)化合物，亦可藉由於強鹼存在下將式(VI)化合物-流程圖 I， R_4CH_2NC 與式(VII)化合物-流程圖 I， $ArSO_2L_1$ 反應而製備得，其中 R_4 與 Ar 係如本文

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (56)

所定義，且 L_1 為脫離基如鹵基，例如氟基。適宜之強鹼包括(但非限定於)烷基鋰如丁基鋰或二異丙基醯胺鋰(凡路森等人，四面體書信，No. 23，2367-68 (1972))。

式(VI)化合物-流程圖 I 可藉由將式(VIII)化合物-流程圖 I， $R_4CH_2NH_2$ 與烷基甲酸酯(例如甲酸乙酯)反應，而產生一種能藉由與熟知之脫水劑，例如，但非限定於草醯氯、氧氯化磷或甲苯磺醯氯，於適宜鹼如三乙胺存在下反應，而轉化成所希望異腈類之中間物醯胺。

另供選擇地，可藉由將式(VIII)化合物-流程圖 I 與氯仿及氫氧化鈉於水性二氯甲烷中，於相轉移觸媒存在下反應，而轉化成式(VI)化合物-流程圖 I。

式(III)化合物-流程圖 I 可藉由將式 R_1CHO 化合物，與第一級胺 R_2NH_2 反應而製備得。

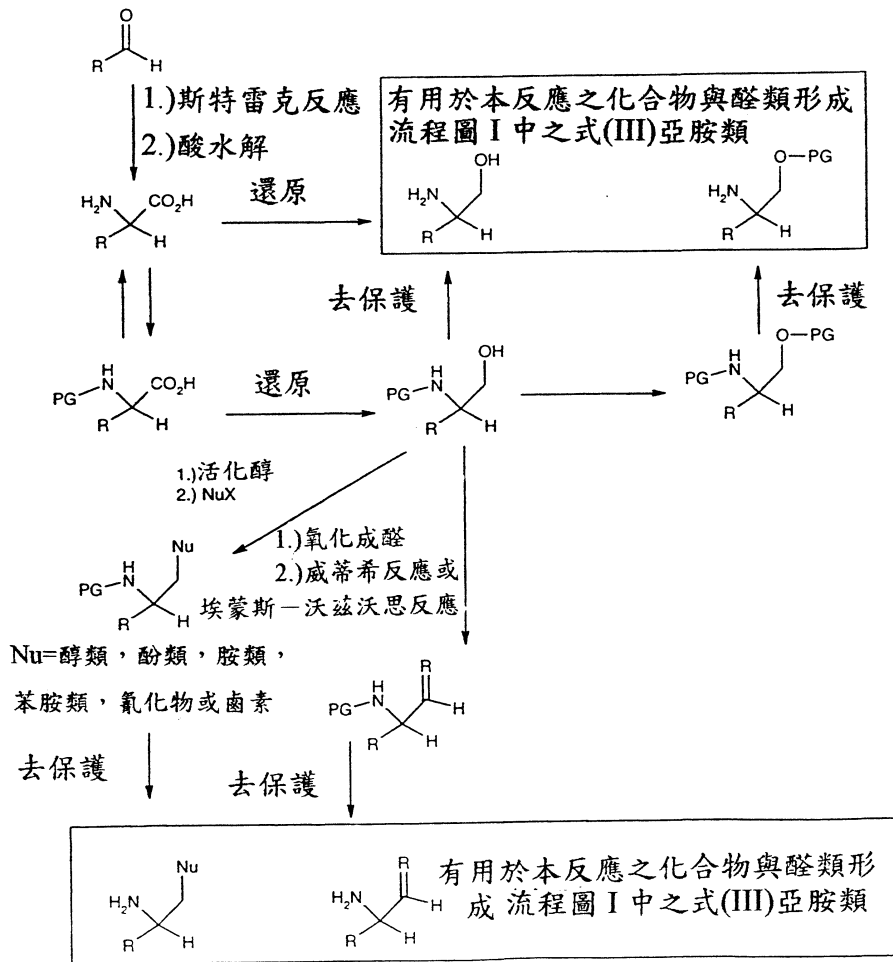
式(VIII)胺基化合物-流程圖 I 為已知，或可從相對應之醇類、肟類或醯胺類，使用標準之官能基相互轉換作用製備得。

用於製備式(III)-流程圖 I 之胺基化合物為已知，或可使用標準之官能基相互轉換作用製備得(流程圖 XIV)。用於製備此等胺類之特別有用且一般的方法，係從可立即供使用，或不然，可使用標準胺基合成作用，例如史崔克合成作用而從相對應之醛類製備得之 α 胺基酸製得。有許多市售可得之自由態胺基酸，或相對應胺基受保護之化合物(CBZ、fMOC、或 t-BOC)，可於標準條件下經還原成甲醇。例如，可於還原作用中使用存於羧酸之硼烷，

五、發明說明 (57)

或若酯類可使用氫化物試劑。可將經保護之胺基醇類用作為進一步完成側鏈之中間物。而且，保護基可用於遮蓋具反應性之官能基，而藉此有助於形成該亞胺，以及後續形成咪唑之環加成反應。此之一項實例係使用位於醇上之矽烷基保護基。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)



流程圖 XIII

五、發明說明 (58)

對於與羥基及咪唑氮共同使用之適宜保護基團，為該項技藝所熟知，且述於許多參考文獻中，如“有機合成中之保護基”，格林 T W，威利—國際科學，紐約，1981。羥基保護基之適宜實例包括矽烷基醚類，如第三-丁基二甲基或第三-丁基二苯基，與烷基醚類，如藉由可變數量之烷基鏈鍵聯而相連之烷基， $(CR_{10}R_{20})_n$ 。咪唑氮保護基之適宜實例包括四氫吡喃基。

式(I)和(II)化合物之醫藥上酸加成鹽類可以已知方法，如藉由將其以適量酸，於適宜溶劑存在下處理而獲得。

治療方法

式(I)、(Ia)或(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽類，可用於製造一種預防或治療人類，或其他哺乳動物中任何由於此類哺乳動物細胞，例如，但非限定於單核細胞及/或巨噬細胞之過度或未經調節製造細胞因子時，而使疾病惡化或發生之疾病狀況。

對於本文用途而言“式(I)化合物類”係意指代表各別式(I)、(Ia)或(II)，並可互換使用。

式(I)化合物類能夠抑制前炎性之細胞因子，如 IL-1、IL-6、IL-8 與 TNF，並因而可用於治療。IL-1、IL-6、IL-8 與 TNF 作用於許多各種細胞與組織，且此等細胞因子及其他由白血球細胞衍生之細胞因子為許多各種疾病狀態與病況之重要及關鍵性炎症之介體。此等前炎性細胞因子之抑制作用有助於調控、減少及緩和許多此等疾病狀態。

於是，本發明提供一種治療由細胞因子所介導疾病之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (59)

方法，其包含投藥有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽類。

式(I)化合物類能夠抑制可誘發性前炎性之蛋白質，例如 COX-2，亦如許多其他名稱所指，如前列腺素內過氧化物合成酶-2 (PGHS-2)，並因此可用於治療。此等環氧化酶(CO)途徑之前炎性脂質介體，係由可誘發性 COX-2 酵素所製造。因此，負責自花生油酸衍生產物，如前列腺素之 COX-2 之調節作用，係可影響許多各種細胞與組織，且為許多各種疾病狀態與病況之重要及關鍵性炎症介體。COX-1 之表現不受式(I)化合物類之影響。此等對 COX-2 選擇性抑制作用，可減輕或免除與抑制 COX-1，並因而抑制對細胞保護作用為必需之前列腺素有關之潰瘍生成傾向。於是，此等前炎性介體之抑制作用有助於調控、減少及緩和許多此等疾病狀態。最引人注意是此等前炎性介體，特別是前列腺素，業經發現係涉及疼痛，如為疼痛受體之敏化作用，或水腫之成因。因此，疼痛處理方面，係包括治療神經肌肉之疼痛、頭疼、癌症疼痛、以及關節炎疼痛。式(I)化合物類或其醫藥上可接受之鹽類，係藉由抑制 COX-2 酵素之合成，而用於預防或治療人類（或其他哺乳動物）之療法中。

於是，本發明提供一種抑制 COX-2 合成之方法，其包含投藥有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽類。本發明亦提供一種藉由抑制 COX-2 酵素之合成，而用於人類或其他哺乳動物之預防性治療方法。

五、發明說明 (60)

尤其，式(I)化合物類或其醫藥上可接受之鹽類，係用於預防或治療人類或其他哺乳動物中，任何由於此類哺乳動物細胞，例如，但非限定於單核細胞及/或巨噬細胞之過度或未經調節製造 IL-1、IL-8 或 TNF，而使疾病惡化或發生之疾病狀況。

因此，於另一方面，本發明係關於一種於有需要受治療哺乳動物中，抑制 IL-1 製造之方法，其包含對該哺乳動物投藥有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽類。

許多疾病是因過度或未經調節 IL-1 之製造，而使疾病惡化及/或發生疾病之狀況。此等係包括類風溼性關節炎、骨關節炎、內毒血症及/或毒性休克徵候群、其他急性或慢性發炎病況，如由內毒素誘發之發炎反應、或發炎性腸疾病；結核病、動脈粥瘤硬化、肌肉變性、惡質病、牛皮癬性關節炎、賴透氏病、類風溼性關節炎、痛風、外傷性關節炎、風疹性關節炎、與滑膜炎。最近亦證實 IL-1 活性與糖尿病、胰臟之 β 細胞及阿茲海默氏病具有關聯性。

於再一方面，本發明係關於一種於有需要受治療哺乳動物中，抑制 TNF 製造之方法，其包含對該哺乳動物投藥有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

過度或未經調節 TNF 之製造，已與許多疾病之惡化或導因有關，其包括類風溼性關節炎、類風溼性脊椎炎、骨關節炎、痛風性關節炎及其他關節炎病況、敗血病、敗

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (61)

血性休克、內毒性休克、革蘭氏陰性敗血病、性休克徵候群、成人呼吸窘迫徵候群、休克、腦瘧、慢性肺炎性病、矽土沈著病、肺類肉瘤病、骨質重吸收病、再灌流損傷、移植物與宿主間之反應、同種異體移植排斥、因感染引起之發熱與肌痛，如流行性感冒，次於感染或惡性之惡質病、次級後天免疫缺陷徵候群(AIDS)之惡質病、AIDS、ARC (AIDS 相關之複徵)、癥瘕形成、疤組織形成、發炎性腸疾病、克隆恩氏病、潰瘍性結腸炎及熱病。

式(I)化合物類亦有用於治療病毒性感染，而此類病毒於活體內會對由 TNF 引起之增量調節敏感，或其會誘導 TNF 製造。本發明欲治療之病毒係該等由於感染而製造 TNF 之病毒，或該等藉由抑制 TNF 之式(I)化合物類之作用而直接或間接對抑制作用敏感，如減低複製者。此類病毒包括，但非限定於 HIV-1、HIV-2 與 HIV-3、巨細胞病毒(CMV)、流感病毒、腺病毒及泡疹族病毒，例如但非限定於帶狀泡疹與單純泡疹病毒。因此，於再一方面，本發明係關於一種治療受人類免疫缺陷病毒(HIV)病痛之哺乳動物之方法，其包含對該哺乳動物投藥有效抑制 TNF 量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽類。

式(I)化合物類亦有用於與獸醫學相聯，治療需要抑制 TNF 製造之哺乳動物，除了人類以外者。動物中欲治療或預防處理由 TNF 所介導的疾病，係包括該等於前文所註明者，但特別係指病毒性感染。此類病毒之實例包括，但非限定於慢病毒感染如馬感染型貧血病毒、山羊關節炎

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (62)

病毒、綿羊病毒或羊魅敵病毒，或逆轉錄病毒感染，例如，但非限定於貓免疫缺陷病毒(FIV)、牛免疫缺陷病毒、或犬免疫缺陷病毒或其他逆轉錄病毒之感染。

式(I)化合物類亦可局部用於治療或預防例如分別由 IL-1 或 TNF 所介導或因過量細胞因子而惡化之局部病狀，如已發炎之關節、溼疹、接觸性皮膚炎、牛皮癬與其他發炎性皮膚病況，如曬傷；發炎性眼病，包括結膜炎；熱病、痛病及其他與發炎有關之病況。

式(I)化合物類亦業經證實可抑制 IL-8 (白細胞介素-8, NAP) 製造。因此，於再一方面，本發明係關於一種於有需要受治療哺乳動物中，抑制 IL-8 製造之方法，其包含對該哺乳動物投藥有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

許多疾病係因過度或未經調節 IL-1 之製造，而使疾病惡化及/或發生之疾病狀況。此等疾病特徵在於大量嗜中性白血球浸入，例如牛皮癬、發炎性腸疾病、氣喘、心與腎之再灌流損傷、成人呼吸窘迫徵候群、血栓形成及絲球體性腎炎。所有此等疾病皆與 IL-8 產量增加相關，其係嗜中性白血球進入發炎部位之趨化性的主因。相反於其他發炎性細胞因子 (IL-1、TNF、及 IL-6)，IL-8 具有促進嗜中性白血球趨化性與活化之特有性質。因此，藉由抑制 IL-8 之生產將可直接使嗜中性白血球浸入減少。

投予足量式(I)化合物類以抑制細胞因子 (特別是 IL-1、IL-6、IL-8 或 TNF) 製造，使其能減量調節至正常濃

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (63)

度，或於某些情況下調整至次正常濃度，因而減輕或預防疾病狀況。IL-1、IL-6、IL-8 或 TNF 之異常濃度，如本發明內文中，構成：i)大於或等於 1 微微克每升之自由態（非與細胞結合者）IL-1、IL-6、IL-8 或 TNF 的濃度；ii)任何與細胞相連之 IL-1、IL-6、IL-8 或 TNF；iii)高出存在分別製造 IL-1、IL-6、IL-8 或 TNF 之細胞中基本量之 IL-1、IL-6、IL-8 或 TNF mRNA。

發現到式(I)化合物類為細胞因子，特別是 IL-1、IL-6、IL-8 或 TNF 之抑制劑，係基於本文所述，於活體外分析中，式(I)化合物類可影響 IL-1、IL-6、IL-8 或 TNF 之製造。

用於本文中措詞“抑制 IL-1（IL-6、IL-8 或 TNF）之製造”意指：

a) 藉由抑制活體內由所有細胞，包括，但非限定於單核細胞或巨噬細胞之釋放，而於活體內降低人體內過量細胞因子（IL-1、IL-6、IL-8 或 TNF）至正常或次正常濃度；

b) 於基因階層活體內減量調節人體內過量之細胞因子（IL-1、IL-6、IL-8 或 TNF）濃度至正常或次正常濃度；

c) 藉由於轉譯後階段直接抑制細胞因子（IL-1、IL-6、IL-8 或 TNF）之合成，而達減量調節；或

d) 於轉譯作用階層活體內減量調節人體內過量之細胞因子（IL-1、IL-6、IL-8 或 TNF）濃度至正常或次正常濃度。

五、發明說明 (64)

用於本文中措詞“由 TNF 所介導之疾病或疾病狀況”意指，任何或所有其中以 TNF 扮演要角，或是藉由製造 TNF 本身，或是藉由導致另一種單核因子，例如，但非限定於 IL-1、IL-6 或 IL-8 釋出之疾病狀況。其中，例如以 TNF 為主要成因，且其產生或作用係因 TNF 而惡化或隱匿之疾病狀況，將被視為一種由 TNF 所介導的疾病狀況。

用於本文中措詞“細胞因子”意指，任何影響細胞功能且為在免疫、發炎或血壓反應上，調節細胞間交互作用之分子的分泌性肽類。細胞因子，包括但非限定於單核因子與淋巴因子，不論其係由何種細胞製造。例如，單核因子一般意指由單核細胞，例如巨噬細胞及/或單核細胞製造及分泌者。然而，許多其他細胞亦製造單核因子，例如天然殺手細胞、纖維母細胞、嗜鹼性白血球、嗜中性白血球、內皮細胞、腦星形細胞、骨髓基質細胞、表皮角質細胞與 B-淋巴細胞。淋巴因子一般意指由淋巴細胞製造者。淋巴因子之實例包括，但非限定於白細胞介素-1 (IL-1)、白細胞介素-6 (IL-6)、白細胞介素-8 (IL-8)、腫瘤壞死因子-阿伐(TNF- α)及腫瘤壞死因子貝他(TNF- β)。

用於本文中措詞“細胞因子干擾”或“細胞因子抑制量”意指，式(I)化合物當為預防或治療由於過度或未經調節之細胞因子製造，而使疾病惡化或發生的疾病狀況之目的給予病患時，將使細胞因子之活體內濃度降低至正常或次正常濃度之有效量。

五、發明說明 (65)

用於本文中片語“用於治療受感染人類之細胞因子抑制作用”中所引述之細胞因子，係指造成(a)引發且/或維持 T 細胞活化，及/或由經活化 T 細胞所介導之 HIV 基因表現，及/或(b)任何與由細胞因子所介導相關問題之疾病，例如惡質病或肌肉退化。

因為 TNF- β (亦已知為淋巴毒素) 具有與 TNF- α (亦已知為惡液質素) 相當接近之結構相似性，且由於其各誘發相似之生物反應及結合至相同的受體，故 TNF- α 與 TNF- β 皆受本發明之化合物抑制，且因此於本文中除非另行指定，皆以集合名詞“TNF”表示。

最近已由數實驗室獨立鑑定得一種 MAP 激酶家族新成員，其另類命名為 CSBP、p38、或 RK [參見李等人，自然，卷 300 n(72)，739-746 (1994)]。此蛋白質激酶經由重複磷酸化之活化作用，已於不同細胞系統中，於藉由廣譜刺激，例如生理化學壓迫及以脂多醣類或前炎性細胞因子如白細胞介素-1 與腫瘤壞死因子處理之作用時觀察到。本發明之細胞因子生物合成抑制劑 (式(I)、(Ia)和(II)化合物)，業經測定為 CSBP/p38/RK 激酶活性之有效且具選擇性之抑制劑。此等抑制劑有助於測定涉及發炎反應之傳訊途徑。尤其，第一次可將決定性之訊號傳導途徑，描述為脂多醣類作用於巨噬細胞中之細胞因子製造。除了該等已註明之疾病外，尚包括猝發、神經外傷、心與腎之再灌流損傷、血栓形成、絲球體性腎炎、糖尿病及胰臟之 β 細胞、複發性硬化、肌肉變性、溼疹、牛皮癬、曬傷與結膜

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (66)

炎。

隨後將細胞因子抑制劑於許多動物模式中，測試其消炎活性。所選擇之模式系統為對環氧化酶相對上較不敏感者，以顯現出細胞因子抑制劑之獨特活性。該等抑制劑於許多此類活體研究中展現有意義的活性。最顯著者為其在經膠原蛋白誘發之關節炎模式中的功效，以及其抑制在內毒性休克模式中的 TNF 製造。於後者研究中，TNF 血漿濃度之減少，與得自內毒性休克相關死亡率之存活與保護作用相關。葛利斯伍得等人，(1988)類風溼性關節炎 31:1406-1412；貝格等人，(1989)循環休克 27, 51-61；渥塔等人，(1994)於活體外骨骼 15, 533-538；李等人，(1993)，B 紐約大學科學年鑑 696, 149-170。

現已發現，相對於未具支鏈之 R_{22} ， R_2 部分之支鏈，如於 R_{22} 項中，其係可提供改良活性以對抗 CSBP 酶，並於活體內用於改善活性，如美國專利 5,593,992 中所揭示。

為使式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽類用於治療，可將其正常地根據標準醫藥措施，調配成醫藥組合物。因此，本發明亦關於一種醫藥組合物，其包含有效、無毒性量之式(I)化合物及醫藥上可接受之載體或稀釋劑。

式(I)化合物類、其醫藥上可接受之鹽類與併入彼等之醫藥組合物，可方便地藉由任何習知用於藥物投藥之途徑，例如，經口服、局部、非經腸道或藉由吸入投藥。式(I)化合物可以習知藉由將式(I)化合物類，根據習知程序與標準醫藥載體組合，而製備得之劑量形式投藥。式(I)

五、發明說明 (67)

化合物類可以習知與第二種已知具治療活性化合物組合之劑型投藥。此等程序可包括依對所希望製備方法為適當者，將各成份混合、粒化與壓縮。應瞭解，醫藥上可接受賦形劑或稀釋劑之形式及特質，係由與其組合之活性成份量、投藥途徑及其他熟知之變數導引。該載體在與配方中其他成份可相容，以及對其接受者為無毒害之意義上，必需為“可接受的”。

所使用之醫藥載體可為，例如，固體或液體。固體載體之實例為乳糖、黏土、蔗糖、滑石、明膠、瓊脂、果膠、阿拉伯膠、硬脂酸鎂、硬脂酸等。液體載體之實例為糖漿、花生油、橄欖油、水等。同樣地，載體或稀釋劑可包括該技藝所熟知之時間延遲物質，例如甘油單硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯，單獨或與蠟質混合。

可使用許多各種醫藥形式。因此，若使用固體載體時，製劑可為經片劑化，以粉末或丸粒形式放置於硬明膠膠囊中，或呈錠劑或糖錠形式。固體載體之含量將廣泛地變化，但較佳地為約 25 毫克至約 1 克。若使用固體載體時，製劑可呈糖漿、乳液、軟明膠膠囊、滅菌可注射液體如安瓿或非水性液體懸浮液之形式。

式(I)化合物類可於局部投藥，亦即，藉由非全身性投藥施用。此包括將式(I)化合物塗覆於表皮或口腔，與將此類化合物滴入耳朵、眼睛及鼻子中，以使該化合物不會明顯地進入血流中。相反地，全身性投藥係指口服、靜脈內、腹膜內及肌肉內投藥。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (68)

適用於局部投藥之調合物包括適於經由皮膚穿透至發炎部位之液體或半液體製劑，例如擦劑、洗劑、面霜、軟膏或膏劑，以及適用於投藥至眼睛、耳朵或鼻子之滴劑。對於局部投藥，活性成份可包含該製劑之 0.001% 至 10% w/w，例如 1% 至 2% (以重量計)。然而，其可包含該製劑之多於 10% w/w，但較佳地包含少於 5% w/w，更佳地為 0.1% 至 1%。

根據本發明之洗劑包括該等適合施用於皮膚或眼睛者。眼部洗劑可包含視需要含有殺菌劑之滅菌水溶液，且其可藉由類似於製備滴劑之方法製備得。施用於皮膚之洗劑或擦劑，亦可包括促進皮膚乾燥及使皮膚冷卻之試劑，例如乙醇或丙酮，及/或溼潤劑如甘油或油類，例如蓖麻油或花生油。

根據本發明之面霜、軟膏或膏劑，為用於外用之半固體活性成份製劑。彼等可藉由將呈細緻分化或經粉末化之形式的活性成份 (單獨或存於水性或非水性液體之溶液或懸浮液中)，借助於適宜之機械幫助，與油膩或不油膩基質混合而製得。該基質可包含烴類如硬、軟或液態石蠟、甘油、封蠟、金屬皂；黏液；來自天然之油類如杏仁、玉米、花生或橄欖油；羊毛脂或其衍生物，或脂肪酸如硬脂酸或油酸，與醇類如丙二醇或巨凝膠。該調合物可併入任何適宜之界面活性劑，例如陰離子、陽離子或非離子性界面活性劑，如山梨醇酯或其聚氧乙醯衍生物。懸浮劑，如天然膠質、纖維素衍生物，或無機物質，如矽質氧化矽，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (69)

以及其他成份，如羊毛脂亦可包括。

根據本發明之滴劑可包含滅菌之水性或油性溶液懸浮液，且可藉由將活性成份溶於適合之殺菌劑及/或殺真菌劑及/或任何其他適宜之防腐劑（且較佳地包括界面活性劑）的水溶液中而製備得。然後可將所成之溶液經由過濾澄清，轉移至適宜容器中，然後將其密封並以高壓滅菌或維持於 98-100°C 下半小時進行滅菌。可供選擇地，該溶液可經由過濾滅菌，並以無菌技術轉移至容器中。適合包含於滴劑中之殺菌劑及殺真菌劑實例為硝酸或乙酸苯基汞 (0.002%)，潔爾滅 (0.01%) 與醋酸洗必太 (0.01%)。用於製備油性溶液之溶劑包括甘油、經稀釋之醇與丙二醇。

式(I)化合物類可以非經腸道投藥，亦即，藉由靜脈內、肌肉內、皮下、鼻內、直腸內、陰道內或腹膜內投藥。通常以非經腸道投藥之皮下與肌肉內形式為較佳。用於此類投藥之適當劑型，可藉由習知技術製備得。式(I)化合物類亦可藉由吸入投藥，亦即，藉由鼻內與口部吸入投藥。用於此類投藥之適當劑型，例如氣溶膠調合物或計量吸入器形式，可藉由習知技術製備得。

對於所有本文所揭示式(I)化合物類用途之方法，每日口服療程劑量將較佳為約 0.1 至約 80 毫克/公斤總體重，較佳地約 0.2 至 30 毫克公斤，且更佳地約 0.5 毫克至 15 毫克。每日局部療程劑量將較佳為約 0.1 毫克至 150 毫克，每日施用一至四次，較佳地二至三次。每日吸入療程劑量將較佳為約 0.01 毫克/公斤至約 1 毫克/公斤每天。習於該

五、發明說明 (70)

項技藝人士亦瞭解，各別式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽類之劑型的最適量與取用間隔，將由受治療病況之本質與程度，投藥形式、途徑與部位，以及受治療之特別病患而定，且應瞭解此等最適宜條件可由習知技術決定。習於該項技藝人士亦瞭解，最適之治療程序，亦即，於確定天數中，每日所給予式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽類劑量之數目，可由習於該項技藝人士使用習知療程決定試驗確定。

新穎之式(I)化合物類亦可用於與獸醫學相聯，治療需要抑制細胞因子活性或 CBSP/p38 之抑制和製造之哺乳動物，除了人類以外者。尤其，治療性或預防性處理哺乳動物中，由 CSBP/p38 或細胞因子所介導之疾病，係包括於本文治療方法章節所註明之疾病，但特別係指病毒性感染。此類病毒之實例包括，但非限定於慢病毒感染，如馬感染型貧血病毒、山羊關節炎病毒、綿羊病毒或羊魅敵病毒，或逆轉錄病毒感染，例如，但非限定於貓免疫缺陷病毒(FIV)、牛免疫缺陷病毒、或犬免疫缺陷病毒或其他逆轉錄病毒之感染症。

現在本發明將引述以下生物學實施例進一步敘述，其僅作說明用，而非用以限制本發明之範圍。

生物學實施例

本發明化合物抑制細胞因子之功效，係藉由下列活體外分析決定：

白細胞介素-1 (IL-1)、白細胞介素-8 (IL-8)、以及腫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (71)

瘤壞死因子(TNF)之分析可於許多公開案中發現得，特別是用於本文中之適宜分析係如亞當斯等人，美國 5,593,992 中所述，其係併入本文作為參考文獻。

活體內 TNF 分析：

雖然其已於上述活體外分析中受試，式(I)化合物類亦可於下列文獻中所述之活體內系統中進行測試：

(1) 葛利斯伍德等人，於實驗與臨床研究下之藥劑，XIX (6)，243-248 (1993)；或

(2) 包姆等人，醫藥化學期刊 39，3929-3937 (1996)，其揭示內容以全文併入本文做為參考文獻。

於老鼠及大鼠中由 LPS-誘發之 TNF α 製造

為於活體內評估鼠類中對 LPS-所誘發 TNF α 製造之抑制作用，將老鼠及大鼠注射以 LPS。

老鼠方法

將得自查理斯河實驗室之雄性 Balb/c 老鼠，以化合物或賦形劑進行前處理（30 分鐘）。經 30 分鐘前處理時間後，將老鼠以腹腔內注射給予 LPS（得自大腸桿菌血清型 055-85 之脂多糖，西格馬化學公司，聖路易市，MO）25 微克/老鼠，存於 25 微升磷酸鹽緩充食鹽水(pH 7.0)中。經兩小時後，將老鼠以 CO₂ 吸入殺死，並藉由放血而將血液樣本收集入，經肝素處理之血液收集管中，並儲存於冰上。將血液樣本離心，並收集血漿儲存於-20°C 下，直到藉由 ELISA 進行分析 TNF α 為止。

大鼠方法

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (72)

將得自查理斯河實驗室之雄性路易士大鼠，於不同時間以化合物或賦形劑進行前處理。經所決定之前處理時間後，將大鼠以腹腔內注射給予 LPS (得自大腸桿菌血清型 055-85 之脂多糖，西格馬化學公司，聖路易市，MO) 3.0 毫克/公斤。於 LPS 注射後 90 分鐘，將大鼠以 CO₂ 吸入殺死，並從各大鼠藉由心臟穿孔收集得經肝素處理之全血。將血液樣本離心，並收集血漿供藉由 ELISA 所進行之 TNF α 濃度分析。

ELISA 方法

TNF α 濃度係使用夾心型 ELISA (如奧力維拉等人，循環休克，37，301-306 (1992) 中所述，其完整揭示內容併入本文作為參考文獻)，使用倉鼠單株抗鼠類 TNF α 抗體 (基因酵素公司，波士頓，MA) 作為捕捉抗體，以及使用多株兔子抗鼠類 TNF α 抗體 (基因酵素公司) 作為第二抗體而測量得。為進行偵測，遂添加經過氧化酶共軛之山羊抗兔子抗體 (皮爾斯，洛克福，IL)，隨後將過氧化酶之受質 (1 毫克/毫升鄰伸苯基二胺含 1% 過氧化尿素) 加入。從以重組型鼠類 TNF α (基因酵素公司) 所產生之標準曲線，計算出得自各動物之血漿樣本中的 TNF α 濃度。

人類全血中受 LPS-刺激之細胞活素製造

分析：以 10 \times 濃度製備得測試化合物濃縮液，並以 1 微克/毫升製備得 LPS (最終濃度為 50 毫微克/毫升 LPS)，並以 50 微升之體積加至 1.5 毫升微量離心管中。將體積

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (73)

為 0.4 毫升之從健康自願者取得經肝素處理之人類全血，並將其懸浮至含有化合物與 LPS 的微量離心管中，並將離心管置於 37°C 下培育。經 4 小時培育後，將各管於 5000 rpm 下，於湯米微量離心機中離心 5 分鐘，將血漿吸出並冷凍於 -80°C 下。

細胞活素測量：將 IL-1 及/或 TNF 使用標準化之 ELISA 技術定量。使用市售之 ELISA 組套偵測人類 IL-1 與 TNF。IL-1 或 TNF 之濃度係從適當細胞活素之標準曲線決定得，且測試化合物之 IC50 值（抑制 50% 受 LPS-所刺激細胞活素製造之作用的濃度）係藉由線性回歸分析計算得。

CSBP/p38 激酶分析：

本分析係在測量具有下列序列：KRELVEPLTPSGEAPNQALLR（殘基 661-681）之表皮生長因子受體(EGFR)-衍生肽類(T669)中，³²P 從 [α-³²P]ATP 經 CSBP/p38 催化轉移至蘇胺酸殘基之作用。（參見葛列格等人，“藉由吡啶基咪唑類調節由細胞因子製造所誘發之壓迫：CSBP 激酶之抑制作用”，生物有機與醫藥化學，1997，5，49-64）。

反應係於 30 微升體積之圓底 96 槽平板（獲自康寧）中進行。反應（最終濃度）包含：25 mM HEPES，pH 7.5；8 mM MgCl₂；0.17 mM ATP（p38 之 Km_[ATP]（參見李等人，自然 300，n72，頁數 739-746（1994 年 12 月）））；2.5 μCi 之 [γ-³²P]ATP；0.2 mM 鄰釩酸鈉；1 mM DTT；0.1% BSA；10% 甘油；0.67 mM T669 肽類；以及 2-4 毫微 M

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

表

訂

五、發明說明 (74)

由酵母菌表現、活化並純化得之 p38。反應係始於將[加馬-32P]Mg/ATP 添加時，並於 37°C 下溫育 25 分鐘。在添加 32P-ATP 之前，將抑制劑（已溶解於 DMSO 中）與反應混合物於冰上培育 30 分鐘。最終 DMSO 之濃度為 0.16%。藉由添加 10 微升 0.3 M 磷酸而停止反應，並將磷酸化之肽類，經由將其捕捉至 p81 磷酸纖維素濾紙上，而自該反應中單離出。將該濾紙以 75 mM 磷酸洗滌，並使用貝他閃爍計數器定量併入之 32P。於此條件下，p38 之特定活性為 400-450 微微莫耳/微微莫耳酵素，且該活性於培育達 2 小時時呈線性。待經扣除無受質存在下所產生數值，其占總數值 10-15% 後，獲得激酶活性數值。

於此結合分析或類似分析中，式(I)之代表性最終化合物，實施例 1 至 26 已證實 IC₅₀ 陽性抑制活性 < 50 μM。

前列腺素內過氧化物合成酶-2 (PGHS-2) 分析：

本分析係描述用於測定式(I)化合物類對於經 LPS 刺激之人類單核細胞中，表現人類 PGHS-2 抑制功效的方法。適宜之 PGHS-2 蛋白質表現分析可於許多公開案中發現得，包括美國專利 5,593,992，其係併入本文作為參考文獻。

TNF-α 於外創性腦損傷分析

本分析提供於大鼠中依循實驗上誘發外側液體叩診外創性腦損傷(TBI)之特殊大腦區域中，檢測腫瘤壞死因子 mRNA 之表現。因為 TNF-α 能夠誘生神經生長因子(NGF) 及刺激其他細胞因子從經活化之星形細胞中釋放出，故此

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (75)

於外傷後之 TNF- α 基因表現改變，在對 CNS 外傷之急性和再生性反應上，扮演著重要角色。適宜分析可於 WO 97/35856 中發現得，其係併入本文作為參考文獻。

對於 IL- β mRNA 之 CNS 損傷模式

此分析係於大鼠中依循實驗上之外側液體叩診外創性腦損傷(TBI)之特殊大腦區域中，特徵化白細胞介素-1 β (IL-1 β) mRNA 之表現。此等結果顯示，在 TBI 後，暫時性 IL-1 β mRNA 表現係於特定腦區域中區域性地受刺激。此等細胞因子，如 IL-1 β 之區域性改變，在外傷後病理學或腦損傷之再生性續發症上，扮演著重要角色。適宜分析可於 WO 97/35856 中發現得，其係併入本文作為參考文獻。

合成實施例

本發明現將引述以下實施例以作進一步敘述，其係僅作說明用，而非用以限制本發明之範圍。所有溫度皆以攝氏度數表示，所有溶劑皆為最高可得純度，且除非另行指定，所有反應皆於無水條件下於氫大氣下進行。除非另行指定，質譜分析係於 VG Zab 質譜儀上，使用快速原子轟擊完成。¹H-NMR(以下稱“NMR”)光譜係於 250 MHz 下，使用布魯克 AM 250 或 Am 400 光譜儀記錄。多重性係指：s=單峰，d=雙峰，t=三峰，q=四峰，m=多峰以及 br 意指為寬訊號。Sat.意指飽和溶液，eq 意指試劑相對於理論反應物之莫耳當量比例。

急驟層析術係通過默克矽石凝膠 60 (230-400 篩目)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (76)

下進行。

所使用之合成方法係述於本文之方法該節中，底下之化合物係已製備得。

實施例 1

(S)-1-(1-羥基-2-苯乙-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-[2-(1-丙硫基)噻啶-4-基]咪唑

a) 4-氟苯基-甲苯磺酸根甲基甲醯胺

於對-甲苯亞磺酸鈉鹽 (30 克) 存於 H₂O (100 毫升) 之懸浮液中，將甲基第三-丁基醚 (50 毫升) 加入，隨後逐滴將濃 HCl (15 毫升) 加入。經攪拌 5 分鐘後，將有機相去除，並將水相以甲基第三-丁基醚萃取。將有機相乾燥 (Na₂SO₄) 並濃縮至幾乎乾。將己烷加入並將自由態酸過濾。將對-甲苯亞磺酸 (22 克，140.6 毫莫耳)、對-氟苯甲醛 (22 毫升，206 毫莫耳)、甲醯胺 (20 毫升，503 毫莫耳) 與樟腦磺酸 (4 克，17.3 毫莫耳) 組合，並於 60°C 下攪拌 18 小時。將所成之固體敲碎，並與 MeOH (35 毫升) 與己烷 (82 毫升) 之混合物攪拌並過濾。將固體再懸浮於 MeOH/己烷 (1:3, 200 毫升) 中，並劇烈攪拌以使殘餘之厚塊碎裂。經過濾後得標題化合物 (27 克，產率 62%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.13 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.43 (dd, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.08 (t, 2H), 6.34 (d, 1H), 2.45 (s, 3H)。

b) 異氰化 4-氟苯基-甲苯磺酸根甲基

將存於乙二醇二甲基醚(DME) (32 毫升) 之前一步

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (77)

驟所得化合物 (2.01 克, 6.25 毫莫耳), 冷卻至 -10°C 。將 POCl_3 (1.52 毫升, 16.3 毫莫耳) 加入, 隨後逐滴將存於 DME (3 毫升) 之三乙胺 (4.6 毫升, 32.6 毫莫耳) 加入, 內部溫度維持於 -5°C 。將混合物經過 1 小時逐漸加溫至周圍溫度, 於 H_2O 中猝冷, 並以 EtOAc 萃取。將有機相以 NaHCO_3 飽和水溶液萃洗, 乾燥 (Na_2SO_4) 並濃縮。將所成之殘餘物以石油醚倍散並過濾, 而得標題化合物 (1.7 克, 產率 90%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.63 (d, 2H), 7.33 (m, 4H), 7.10 (t, 2H), 5.60 (s, 1H), 2.50 (s, 3H)。

c) 二甲醇縮 2-丙硫基嘧啶-4-羰基醛

將裝置有攪拌棒、溫度計、100 毫升加料漏斗及迴流冷凝管之 1 升 3-頸燒瓶近料以, N,N-二甲基甲醯胺二甲醇縮醛 (88.7 克, 98.9 毫升, 700 毫莫耳) 與二甲醇縮丙酮醛 (85.3 克, 86.8 毫升, 700 毫莫耳), 並於油浴中於 110°C 下加熱 3-4 小時。將溶液冷卻至 85°C , 並將硫脲 (48.9 克, 636.4 毫莫耳) 與 NaOMe (25 wt % 存於 MeOH, 151.2 克, 160 毫升, 700 毫莫耳), 並於 85°C 下攪拌 3-4 小時。將溶液冷卻至 65°C , 並將 1-溴丙甲烷 (86.9 克, 64.4 毫升, 700 毫莫耳) 充入進料漏斗中, 並緩慢地歷時 10-15 分鐘加入反應中, 將溶液帶至溫和迴流狀態。經 1 小時後, 將 100 毫升 EtOAc 加入反應中, 並將油浴溫度帶至 95°C 。將迴流冷凝管替換以蒸餾接頭, 並自反應蒸餾出 150-200 毫升溶劑。將另外 400 毫升 EtOAc 與 120 毫升 H_2O 加入, 並於 50°C 下攪拌 5 分鐘。轉移至分液漏斗中, 並將水相

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (78)

分離。將 60 毫升 H_2O 加入，攪動，並將水相分離。將樣本濃縮，而得黃色油： 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 8.53 (1H, d, J 5.0 Hz), 7.16 (1H, d, J=5.0 Hz), 5.17 (1H, s), 3.42 (3H, s), 3.14 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.76 (2H, m), 1.05 (3H, t, J=7.3 Hz)。

d) 2-丙硫基嘧啶-4-羧基醛

將前一步驟之產物 (24 克, 105 毫莫耳) 溶解於 THF (75 毫升) 中，並將 3N HCl (150 毫升) 加入。將結果混合物於氫氣下攪拌並加熱至 $75^\circ C$ 達 4 小時。脫去 THF 並將此混合物於冰浴中冷卻。將 EtOAc (300 毫升) 加入，隨後加入固體 $NaHCO_3$ 。加入額外之 H_2O 以便溶解所有的固體，並以 EtOAc (3×150 毫升) 萃取水相。組合有機相、乾燥 (Na_2SO_4)、並濃縮至獲得棕色油。經由急驟層析術 (矽石凝膠, 0-1% MeOH/ CH_2Cl_2) 純化粗產物，獲得呈黃色油之標題化合物。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 9.95 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 3.21 (t, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.1 (t, 3H)。

e) 2-丙硫基嘧啶-4-羧基醛[(S)-2-胺基-2-苯乙醇]亞胺

將(S)-2-胺基-2-苯乙醇 (1.96 克, 14.3 毫莫耳) 加至存於 CH_2Cl_2 (30 毫升) 之 2-丙硫基嘧啶-4-羧基醛 (2.0 克, 11 毫莫耳) 溶液中。將此溶液於氫氣下室溫中攪拌 16 小時。濃縮此溶液以獲得標題化合物。ES (+) MS m/e = 302 (MH^+)。

f) (S)-1-(1-羥基-2-苯乙-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-[2-(丙硫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (79)

基)-嘓啶-4-基]咪唑

將前一步驟之產物(3.4克, ~11毫莫耳)溶解於DMF(10毫升)中, 並於氫氣下攪拌。加入碳酸鉀(1.22克, 8.8毫莫耳), 隨後將實施例1(b)之產物(2.23克, 7.7毫莫耳)加入。將此混合物於室溫(此後以“rt”表示)下攪拌16小時。泵去DMF, 並將殘餘物於EtOAc和水之間進行分配。分離有機相, 以鹽水洗滌, 乾燥(Na_2SO_4), 並濃縮。以急驟層析術(矽石凝膠, 0-4% MeOH/ CH_2Cl_2)純化粗產物, 獲得呈黃色油之標題化合物。ES (+) MS m/e = 435 (MH^+)。

實施例 2(S)-1-(1-羥基-2-苯乙-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-[2-甲氧基-嘓啶-4-基]咪唑a) (S)-1-(1-羥基-2-苯乙-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-[2-(丙磺醯基)嘓啶-4-基]咪唑

將實施例1(f)之產物(1.5克, 3.45毫莫耳)溶解於甲醇(25毫升)中, 並於氫氣下攪拌。將存於 H_2O (15毫升)中之OXONE(2.7克, 4.4毫莫耳)加入, 並將此混合物於室溫下攪拌12小時。脫去MeOH, 並將殘餘物於EtOAc和10% NaOH之間進行分配。以EtOAc萃取水相。將經組合之有機萃取物以鹽水洗滌、乾燥(Na_2SO_4)、並濃縮, 獲得呈淡黃色固體之標題化合物。ES (+) MS m/e = 467 (MH^+)。

b) (S)-1-(1-羥基-2-苯乙-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-甲氧基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (80)

嘧啶-4-基)咪唑

將實施例 2(a)之產物 (0.15 克, 0.32 毫莫耳) 溶解於 MeOH (2 毫升) 中, 並於氬氣下室溫中攪拌。將存於甲醇 (1.33 毫升, 0.66 毫莫耳) 之 NaOMe 溶液 0.5 莫耳加入, 並將此混合物攪拌直到 tlc 顯示完成反應。濃縮反應混合物, 並將殘餘物於 EtOAc 和 H₂O 之間進行分配。將有機相以鹽水洗滌、乾燥 (Na₂SO₄)、並濃縮。粗產物以急驟層析術 (矽石凝膠, 0-4% MeOH/CH₂Cl₂) 純化, 獲得呈白色固體之標題化合物。ES (+) MS m/e = 391 (MH⁺)。

實施例 3(R)-1-(1-羥基-2-苯乙-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-[2-(1-丙硫基)嘧啶-4-基]咪唑

除使用(R)-2-胺基-2-苯乙醇置換步驟 1(e)中之(S)-2-胺基-2-苯乙醇外, 根據實施例 1(e)和 1(f)之方法, 獲得呈黃色固體之標題化合物。ES (+) MS m/e = 435 (MH⁺)。

實施例 4(R)-1-(1-羥基-2-苯乙-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-甲氧基)嘧啶-4-基)咪唑

除使用實施例 3(f)之產物置換步驟 2(a)中實施例 1(f)之產物外, 根據實施例 2(a)和 2(b)之方法, 獲得呈白色固體之標題化合物。ES (+) MS m/e = 391 (MH⁺)。

實施例 5(R)-1-(1-羥基丙-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-[2-(1-丙硫基)嘧啶-4-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (81)

基]咪唑

除使用(R)-2-胺基-1-丙醇置換步驟1(e)中(S)-2-胺基-2-苯乙醇外，根據實施例1(e)和1(f)之方法，獲得呈黃色固體之標題化合物。ES (+) MS m/e = 373 (MH⁺)。

實施例 6

(S)-1-(1-羥基丙-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-[2-(1-丙硫基)嘓啶-4-

基]咪唑

除使用實施例(S)-2-胺基-1-丙醇置換步驟1(e)中(S)-2-胺基-2-苯乙醇外，根據實施例1(e)和1(f)之方法，獲得呈黃色固體之標題化合物。ES (+) MS m/e = 373 (MH⁺)。

實施例 7

(R)-1-(1-羥基丁-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-[2-(1-丙硫基)嘓啶-4-

基]咪唑

除使用(R)-2-胺基-1-丁醇置換步驟1(e)中(S)-2-胺基-2-苯乙醇外，根據實施例1(e)和1(f)之方法，獲得呈黃色固體之標題化合物。ES (+) MS m/e = 387 (MH⁺)。

實施例 8

(S)-1-(1-羥基丁-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-[2-(1-丙硫基)嘓啶-4-

基]咪唑

除使用(S)-2-胺基-1-丁醇置換步驟1(e)中(S)-2-胺基-2-苯乙醇外，根據實施例1(e)和1(f)之方法，獲得呈黃色固體之標題化合物。ES (+) MS m/e = 387 (MH⁺)。

實施例 9

(R)-1-(1-羥基丁-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-甲氧基嘓啶-4-基)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (82)

咪唑

除使用實施例 7(f)之產物置換步驟 2(a)中實施例 1(f)之產物外，根據實施例 2(a)和 2(b)之方法，獲得呈白色固體之標題化合物。ES (+) MS m/e = 343 (MH⁺)。

實施例 10

(S)-1-(1-羥基丁-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-甲氧基嘓啶-4-基)

咪唑

除使用實施例 8(f)之產物置換步驟 2(a)中實施例 1(f)之產物外，根據實施例 2(a)和 2(b)之方法，獲得呈白色固體之標題化合物。ES (+) MS m/e = 343 (MH⁺)。

實施例 11

1-(1,3-二羥基丙-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-[2-(1-丙硫基)嘓啶-4-基]咪唑

除使用(R)-2-胺基-1,3-丙二醇置換步驟 1(e)中之(S)-2-胺基-2-苯乙醇外，根據實施例 1(e)和 1(f)之方法，獲得呈黃色固體之標題化合物。ES (+) MS m/e = 389 (MH⁺)。

實施例 12

1-(1-(1,3-二羥基丙-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-甲氧基嘓啶-4-基)咪唑

除使用實施例 11(f)之產物置換步驟 2(a)中實施例 1(f)之產物外，根據實施例 2(a)和 2(b)之方法，獲得呈白色固體之標題化合物。ES (+) MS m/e = 345 (MH⁺)。

實施例 13

(+/-)-1-(1-二甲基胺基-丙-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-[2-(1-丙硫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (83)

基)嘧啶-4-基]咪唑

除使用 1-二甲基胺基-2-丙胺置換步驟 1(e)中之(S)-2-胺基-2-苯乙醇外，根據實施例 1(e)和 1(f)之方法，獲得呈黃色固體之標題化合物。ES (+) MS m/e = 400 (MH⁺)。

實施例 14(+/-)-1-(1-二甲基胺基-丙-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-甲氧基嘧啶-4-基)咪唑

除使用實施例 13(f)之產物置換步驟 2(a)中實施例 1(f)之產物外，根據實施例 2(a)和 2(b)之方法，獲得呈淡黃色固體之標題化合物。ES (+) MS m/e = 356 (MH⁺)。

實施例 15(+/-)-1-(1-(甲酯基)丙-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-[2-(1-丙硫基)嘧啶-4-基]咪唑

除使用 3-胺基丁酸甲酯置換步驟 1(e)中之(S)-2-胺基-2-苯乙醇外，根據實施例 1(e)和 1(f)之方法，獲得呈黃色固體之標題化合物。ES (+) MS m/e = 415 (MH⁺)。

實施例 16(+/-)-1-(1-苯氧基丙-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-甲氧基嘧啶-4-基)咪唑

除使用(+/-)-1-苯氧基-2-丙胺置換步驟 1(e)中之(S)-2-胺基-2-苯乙醇外，根據實施例 1(e)、1(f)、2(a)、和 2(b)之方法，獲得呈黃色固體之標題化合物。ES (+) MS m/e = 405 (MH⁺)。

實施例 17

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (84)

(+/-)-1-(1-羥基丙-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-甲氧基嘧啶-4-基)咪唑

除使用(+/-)-2-胺基-1-丙醇置換步驟 1(e)中之(S)-2-胺基-2-苯乙醇外，根據實施例 1(e)、1(f)、2(a)、和 2(b)之方法，獲得呈黃色固體之標題化合物。ES (+) MS m/e = 329 (MH⁺)。

實施例 18(R)-1-(1-羥基-3-苯丙-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-甲氧基嘧啶-4-基)咪唑

除使用(R)-2-胺基-3-苯基-1-丙醇置換步驟 1(e)中之(S)-2-胺基-2-苯乙醇外，根據實施例 1(e)、1(f)、2(a)、和 2(b)之方法，獲得呈淡黃色固體之標題化合物。ES (+) MS m/e = 405 (MH⁺)。

實施例 19(S)-1-(1-羥基-3-苯基丙-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-甲氧基嘧啶-4-基)咪唑

除使用(S)-2-胺基-3-苯基-1-丙醇置換步驟 1(e)中之(S)-2-胺基-2-苯乙醇外，根據實施例 1(e)、1(f)、2(a)、和 2(b)之方法，獲得呈淡黃色固體之標題化合物。ES (+) MS m/e = 405 (MH⁺)。

實施例 20(S)-1-(1-羥基-2-苯基乙-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-[2-[N-(甲基)胺基]嘧啶-4-基]咪唑

將實施例 2(a)之產物 (0.1 克，0.23 毫莫耳) 溶解於

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (85)

存於 THF (2 毫升) 中之甲胺溶液 2.0 莫耳，並於氫氣下室溫中攪拌直到顯示完成反應。濃縮反應混合物，並將粗產物以急驟層析術 (矽石凝膠，0-5% MeOH/CH₂Cl₂) 純化，獲得呈純白色固體之標題化合物。ES (+) MS m/e = 390 (MH⁺)。

實施例 21

(R)-1-(1-羥基-2-苯乙-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-[(2-[N-(甲基)胺基]嘓啶-4-基]咪唑

除使用實施例 4(a)之產物置換實施例 2(a)中之產物外，根據實施例 20 之方法，獲得呈純白色固體之標題化合物。ES (+) MS m/e = 390 (MH⁺)。

實施例 22

(R)-1-(1-羥基丁-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-[(2-[N-(甲基)胺基]嘓啶-4-基]咪唑

除使用實施例 9(a)之產物置換實施例 2(a)中之產物外，根據實施例 20 之方法，獲得呈白色固體之標題化合物。ES (+) MS m/e = 342 (MH⁺)。

實施例 23

(S)-1-(1-羥基丁-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-[(2-[N-(甲基)胺基]嘓啶-4-基]咪唑

除使用實施例 10(a)之產物置換實施例 2(a)中之產物外，根據實施例 20 之方法，獲得呈白色固體之標題化合物。ES (+) MS m/e = 342 (MH⁺)。

實施例 24

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (87)

(MH⁺)。

c) (S)-1-(1-羥基丙-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-[2-(丙磺醯基)嘧啶-4-基]咪唑

將前一步驟之產物 (4 克, 10.75 毫莫耳) 溶解於甲醇 (100 毫升) 中, 並於氬氣下邊攪拌邊於冰浴中冷卻。將存於 H₂O (60 毫升) 中之 OXONE (8.26 克, 13.44 毫莫耳) 加入, 並將此混合物於室溫下攪拌 12 小時。脫去 MeOH, 並將殘餘物於 EtOAc 和 H₂O 間進行分配。經由添加固體 K₂CO₃ 而將此混合物變鹼性, 並以 EtOAc 萃取。將經組合之有機萃取物以鹽水洗滌、乾燥 (Na₂SO₄)、並濃縮, 獲得呈黃色固體之標題化合物。ES (+) MS m/e = 405 (MH⁺)。

d) (S)-1-(1-羥基丙-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-[(2-[(N-苯基)胺基]嘧啶-4-基)咪唑

將前一步驟之產物 (0.2 克, 0.5 毫莫耳) 溶解於苯胺 (5 毫升) 中, 並於氬氣下邊攪拌邊加熱至 165°C 10 小時。將丙胺泵去, 並將粗產物以急驟層析術 (矽石凝膠, 1-3% MeOH/CH₂Cl₂) 純化, 獲得呈純白色固體之標題化合物。ES (+) MS m/e = 390 (MH⁺)。

實施例 26

(S)-1-(1-羥基丙-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-(嘧啶-4-基)咪唑

將實施例 25(c)之產物 (0.2 克, 0.5 毫莫耳) 溶解於 CHCl₃ (2 毫升) 和 EtOH (5 毫升) 中, 並於氬氣下室溫中攪拌。將硼氫化鈉 (0.38 克, 1 毫莫耳) 加入, 並攪拌

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (88)

此混合物直到 tlc 顯示完成反應。將溶劑蒸發，並將殘餘物以急驟層析術 (矽石凝膠，0-5% MeOH/CH₂Cl₂) 純化，獲得呈白色固體之標題化合物。ES (+) MS m/e = 299 (MH⁺)。

所有於本說明書中所引述之公開文件，包括，但非限定於專利與專利申請案皆併入本文做為參考文獻。正如同其各別公開文件係特別且獨立，顯示其完整揭示內容並併入於本文中。

以上之敘述已完整揭示包括其較佳具體實施例之本發明。特別於本文所揭示之具體實施例的修飾與改良，皆包含於下列申請範圍之範圍內。未經進一步推敲，據信習於該項技藝人士可使用以上敘述，而將本發明利用至極致。因此本文之實施例僅作說明用，而非用以限制本發明之範圍。本發明其中具有所申請專利之排他性質或獨占權的具體實施例，係如下所定義。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 新穎經取代之咪唑化合物)

新穎 1,4,5 經取代之咪唑化合物及該等用於作為
CSBP/p38 激酶抑制劑治療之組成物。

英文發明摘要 (發明之名稱：)

Novel substituted imidazole compounds

Novel 1,4,5 substituted imidazole compounds and compositions
for use in therapy as CSBP/p38 kinase inhibitors.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

五、發明說明 (86)

專利申請案第 87110504 號
 ROC Patent Appln. No. 87110504
 中文說明書修正頁 - 附件(二)
 Amended Pages of the Chinese Specification - Encl. (II)
 (民國 91 年 10 月 22 日修正並送呈)
 (Amended & Submitted on October 22, 2002)

(+/-)-1-(1-羥基丁-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-[2-[N-(苯基)胺基]嘓啶-4-基]咪唑

除使用實施例 17(a)之產物置換實施例 2(a)中之產物外，根據實施例 20 之方法，獲得呈白色固體之標題化合物。ES (+) MS m/e = 328 (MH⁺)。

實施例 25

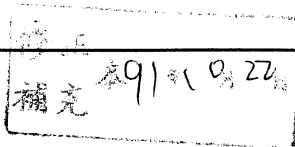
(S)-1-(1-羥基丙-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-[2-[N-(苯基)胺基]嘓啶-4-基]咪唑

a) 2-丙硫基嘓啶-4-羰基醛[(S)-2-胺基-1-丙醇]亞胺

將(S)-2-胺基-2-丙醇 (5.85 克，78 毫莫耳) 加至存於 CH₂Cl₂ (200 毫升) 之 2-丙硫基嘓啶-4-羰基醛 (實施例 1(d) 之產物) (10.9 克，60 毫莫耳) 溶液中。將此溶液於氫氣下室溫中攪拌 16 小時。濃縮此溶液以獲得標題化合物。ES (+) MS m/e = 240 (MH⁺)。

b) (S)-1-(1-羥基丙-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-[2-(丙硫基)嘓啶-4-基]咪唑

將前一步驟之產物(14.7 克，~60 毫莫耳)溶解於 DMF (200 毫升) 中，並於氫氣下攪拌。加入碳酸鉀 (6.6 克，48 毫莫耳)，隨後將實施例 1(b)之產物 (12.14 克，42 毫莫耳) 加入。將此混合物於室溫下攪拌 72 小時。泵去 DMF，並將殘餘物於 EtOAc 和水之間進行分配。分離有機相，以鹽水洗滌，乾燥 (Na₂SO₄)，並濃縮。以急驟層析術 (矽石凝膠，0-4% MeOH/CH₂Cl₂) 純化粗產物，獲得呈黃色油之標題化合物。ES (+) MS m/e = 373



六 申請專利範圍

公告本

專利申請案第 87110504 號

ROC Patent Appln. No. 87110504

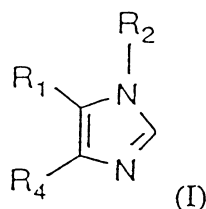
修正之申請專利範圍中文本 - 附件(一)

Amended Claims in Chinese - Encl. (I)

(民國 91 年 10 月 22 日送呈)

(Submitted on October 22, 2002)

1. 一種以下式代表之化合物：



其中

R_1 為嘧啶基，其視需要經 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、或 C_{1-6} 烷基或苯基取代之胺基所取代；

R_4 為選擇性經鹵素所取代之苯基；

R_2 為 $-C(H)(A)(R_{22})$ ，其中

A 為苯基或 C_{1-6} 烷基，其經羥基、苯氧基、苯基、二- $(C_{1-4}$ 烷基)胺基或 C_{1-4} 烷氧羰基所取代；

R_{22} 為羥基、苯氧基、苯基、二- $(C_{1-4}$ 烷基)胺基或 C_{1-4} 烷氧羰基所取代之 C_{1-6} 烷基；

或其醫藥上可接受之鹽類。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_1 為經異丙氧基、乙氧基、甲氧基或甲硫基所取代之 4-嘧啶

六、申請專利範圍

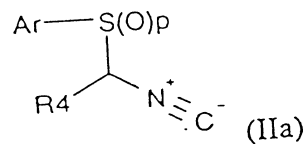
基。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_4 為第 4 位置經取代之苯基。
4. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_{22} 為經羥基取代之 C_{1-6} 烷基。
5. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 A 為經羥基或 C_{1-4} 烷氧羰基所取代之 C_{1-6} 烷基。
6. 根據申請專利範圍第 5 項之化合物，其中 A 為任經取代之苯基。
7. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其為：
 - 1-(1,3-二羥基丙-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-[2-(1-丙基硫基)嘓啶-4-基]咪唑；
 - 1-(1-(1,3-二羥基丙-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-甲氧基嘓啶-4-基)咪唑；
 或其醫藥上可接受之鹽類。
8. 一種供治療哺乳動物中由 CSBP/RK/p38 激酶所介導之疾病的醫藥組合物，其包含根據申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之化合物做為活性成份，以及醫藥上可接受之載體或稀釋劑。
9. 根據申請專利範圍第 8 項之醫藥組合物，其係用於治療哺乳動物之發炎症狀。
10. 根據申請專利範圍第 8 項之醫藥組合物，其中該哺乳動物罹患由 CSBP/RK/p38 激酶所介導之疾病，其為牛皮癬性關節炎、賴透氏病、類風溼性關節炎、痛風、

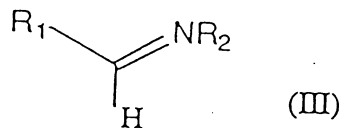
六、申請專利範圍

外傷性關節炎、風疹性關節炎、與急性滑膜炎、類風溼性關節炎、類風溼性脊椎炎、關節炎、痛風性關節炎及其他關節炎病況、敗血病、敗血性休克、內毒性休克、革蘭氏陰性敗血病、毒性休克徵候群、阿耳滋海默氏病、猝發、神經外傷、成人呼吸窘迫徵候群、腦瘡、慢性肺炎病、矽土沈著病、肺類肉瘤病、骨質重吸收病、骨質疏鬆症、再狹窄、心與腎之再灌注損傷、血栓形成、絲球體性腎炎、糖尿病、移植物與宿主間之反應、同種異體移植排斥、發炎性腸疾病、克隆氏病、潰瘍性結腸炎、複發性硬化、肌肉變性、溼疹、牛皮癬、曬傷與結膜炎。

11. 一種製造根據申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物的方法，其包含將式(IIa)化合物：



與式(III)化合物：



其中 p 為 0 或 2；及一種足夠強以將式(II)之異腈部分去質子之鹼反應；而 R₁、R₂ 與 R₄ 係如申請專利範圍

六、申請專利範圍

第 1 項所定義，或為基團 R_1 、 R_2 與 R_4 之前驅物，且 Ar 為視需要經取代之苯基，並若需要於其後將 R_1 、 R_2 與 R_4 之前驅物轉換成基團 R_1 、 R_2 與 R_4 。

12. 根據申請專利範圍第 11 項之方法，其中 $p=2$ 。
13. 根據申請專利範圍第 12 項之方法，其中將式(III)亞胺於與式(IIa)進行反應之前分離出。
14. 根據申請專利範圍第 11 項之方法，其中將式(III)亞胺於與式(IIa)進行反應之前於原位形成。
15. 根據申請專利範圍第 14 項之方法，其中該亞胺係藉由將式 R_1CHO 之醛類，其中 R_1 係如式(I)定義，與式 R_2NH_2 第一級胺，其中 R_2 係如式(I)定義反應，而於原位置形成。
16. 根據申請專利範圍第 14 或 15 項之方法，其中該亞胺於原位置之形成作用係使用脫水條件。
17. 根據申請專利範圍第 11 項之方法，其中該溶劑為 N,N -二甲基甲醯胺(DMF)、經鹵化之溶劑、四氫呋喃(THF)、二甲亞砜(DMSO)、醇類、苯、甲苯、MeCN 或 DME。
18. 根據申請專利範圍第 11 項之方法，其中該鹼為胺、碳酸鹽、氫化物、或烷基或芳基鋰試劑，或其混合物。
19. 根據申請專利範圍第 11 項之方法，其中 R_4 為苯基或經鹵素取代一次或多次之苯基。
20. 根據申請專利範圍第 11 或第 19 項之方法，其中 R_1

六、申請專利範圍

- 為嘧啶-4-基。
21. 根據申請專利範圍第 11 或第 19 項之方法，其中 R₄ 為第 4 位置經取代之苯基。
22. 根據申請專利範圍第 11 或第 20 項之方法，其中 R₁ 為經異丙氧基、乙氧基、甲氧基或甲硫基所取代之 4-嘧啶基。
23. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其係為
- 1-(1-羥基-2-苯乙-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-[2-(1-丙基硫基)嘧啶-4-基]咪唑；
- 1-(1-羥基-2-苯乙-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-甲氧基嘧啶-4-基)咪唑；
- 1-(1-羥基丙-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-[2-(1-丙基硫基)嘧啶-4-基]咪唑；
- 1-(1-羥基丁-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-[2-(1-丙基硫基)嘧啶-4-基]咪唑；
- 1-(1-羥基丁-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-甲氧基嘧啶-4-基)咪唑；
- 1-(1-二甲胺基-丙-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-[2-(1-丙基硫基)嘧啶-4-基]咪唑；
- 1-(1-二甲胺基-丙-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-甲氧基嘧啶-4-基)咪唑；
- 1-(1-(甲酯基)丙-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-[2-(1-丙基硫基)嘧啶-4-基]咪唑；
- 1-(1-酚基丙-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-甲氧基嘧啶-4-基)

六、申請專利範圍

咪唑；

1-(1-羥基丙-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-甲氧基嘧啶-4-基)

咪唑；

1-(1-羥基-3-苯基丙-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-甲氧基嘧

啶-4-基)咪唑；

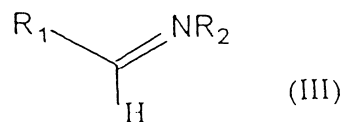
1-(1-羥基-2-苯基乙-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-[(2-[N-(甲
基)-胺基]嘧啶-4-基)咪唑；

1-(1-羥基丁-2-基)-4-(4-氟苯基)-5-[(2-[N-(甲基)胺基]
嘧啶-4-基)咪唑；

4-(4-氟苯基)-1-(1-羥基丙-2-基)-5-[(2-[(N-苯基)胺基]
嘧啶-4-基)咪唑；

或其醫藥上可接受之鹽類。

24. 一種式(III)化合物



其中

R₁ 為 4-嘧啶基環，該環視需要可獨立經 C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、C₁₋₄ 烷亞砷基、胺基、經單一和二-C₁₋₆ 烷基取代之胺基、或 NH-芳基；

R₂ 為 -C(H)(A)(R₂₂)；

A 為視需要經取代之苯基，或為經羥基、芳氧基、芳基、胺基、單或二-C₁₋₄ 烷基胺基或 C₁₋₄ 烷氧羰基所取代之 C₁₋₁₀ 烷基；

六、申請專利範圍

R_{22} 為經羥基、苯氧基、苯基、胺基、單或二- C_{1-4} 烷基胺基或 C_{1-4} 烷氧羰基所取代之 C_{1-10} 烷基。

25. 根據申請專利範圍第 24 項之化合物，其中 R_1 為經異丙氧基、乙氧基、甲氧基或甲硫基所取代之 4-嘓啶基。
26. 根據申請專利範圍第 24 項之化合物，其中 R_{22} 為經羥基取代之 C_{1-6} 烷基。
27. 根據申請專利範圍第 24 或 26 項之化合物，其中 A 為經羥基、胺基或 C_{1-4} 烷氧羰基所取代之 C_{1-6} 烷基。
28. 根據申請專利範圍第 24 項之化合物，其中 A 為選擇性經取代之苯基。