200908967

發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：97116885

※ 申請日期：97.5.7　　※IPC 分類：~~C07D~~ A61K 31/437 (2006.01,
C07D 471/04 (2006.01,

一、發明名稱：（中文/英文）

吡唑并吡啶酮化合物及其使用方法

PYRAZOLO-PYRIDINONE COMPOUNDS AND METHODS OF USE THEREOF

二、申 請 人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

美商安美基公司

AMGEN INC.

代表人：（中文/英文）

史都華 L 瓦特

WATT, STUART L.

住居所或營業所地址：（中文/英文）

美國加利福尼亞州91320千橡城安美基第一中央大道

ONE AMGEN CENTER DRIVE, THOUSAND OAKS, CALIFORNIA, 91320, U.S.A.

國 籍：（中文/英文）

美國 U.S.A.

三、發明人：（共 4 人）

1. 林平　H　皮特斯
PETTUS, LIPING H.

2. 安德魯　泰斯克
TASKER, ANDREW

3. 許世民
XU, SHIMIN

4. 萊恩　烏茲
WURZ, RYAN

國　籍：（中文/英文）

1. 美國　U.S.A.
2. 英國　U.K.
3. 中華人民共和國　P.R.C.
4. 加拿大　CANADA

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為：　年　月　日。

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☑ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2007年05月07日；60/928,155
2. 美國；2008年02月19日；61/066,424
3. 美國；2008年04月07日；61/043,089

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.
2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料　【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料　【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明大體上係關於藥劑領域且更特定言之，係關於用以治療各種病症之醫藥學活性化合物、醫藥組合物及其使用方法，該等病症包括TNF-α、IL-1β、IL-6及/或IL-8介導之疾病及其他疾病，諸如發炎及疼痛。本發明亦係關於可用於製備該等化合物之中間物及方法。

【先前技術】

蛋白激酶代表一大家族酶，其催化標靶蛋白受質之磷酸化。磷酸化為磷酸酯基自ATP向蛋白受質之轉移反應。磷酸酯基與蛋白受質之常見連接點包括(例如)酪胺酸、絲胺酸或蘇胺酸殘基。蛋白酪胺酸激酶(PTK)為催化細胞蛋白中特定酪胺酸殘基磷酸化之酶。蛋白激酶家族中激酶之實例包括(但不限於)abl、Akt、bcr-abl、Blk、Brk、Btk、c-kit、c-Met、c-src、c-fms、CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK8、CDK9、CDK10、cRafl、CSF1R、CSK、EGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4、Erk、Fak、fes、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FGFR5、Fgr、flt-1、Fps、Frk、Fyn、Hck、IGF-1R、INS-R、Jak、KDR、Lck、Lyn、MEK、p38、PDGFR、PIK、PKC、PYK2、ros、tie、tie2、TRK、Yes及Zap70。由於蛋白激酶在多個細胞過程中具有活性，所以蛋白激酶顯現為重要治療標靶。

蛋白激酶在調節及維持多種細胞過程及細胞功能上起重

要作用。舉例而言，激酶活性充當經由各種路徑調節發炎細胞激素產生之分子開關。已在許多疾病病況中且尤其在與發炎相關之彼等疾病病況中觀測到不受控制或過量之細胞激素產生。

已報導p38蛋白激酶涉及於發炎細胞激素之調節中。介白素-1(IL-1)及腫瘤壞死因子α(本文中亦稱為TNF-α或TNF)為由多種細胞(包括單核細胞及巨噬細胞)對許多發炎刺激(例如，脂多醣(LPS))或外部細胞應力(例如，滲壓休克及過氧化物)響應而分泌之前發炎性細胞激素。

高於基礎含量之TNF-α含量已牽涉於介導或加重大量疾病病況中，該等疾病病況包括類風濕性關節炎(RA)；骨關節炎；類風濕性脊椎炎；痛風性關節炎；發炎性腸病(IBD)；成人呼吸窘迫症候群(ARDS)；牛皮癬；克羅恩氏病(Crohn's disease)；過敏性鼻炎；潰瘍性結腸炎；過敏症；接觸性皮炎；哮喘；肌肉退化；惡病質；萊特爾氏症候群(Reiter's syndrome)；II型糖尿病；骨骼再吸收疾病；移植物抗宿主反應；缺血性再灌注損傷；動脈粥樣硬化；腦創傷；多發性硬化症；腦型瘧；敗血症；敗血性休克；中毒性休克症候群；發熱及歸因於感染之肌痛。TNF-α亦使HIV-1、HIV-2、HIV-3、細胞巨大病毒(CMV)、流行性感冒、腺病毒、疱疹病毒(包括HSV-1、HSV-2)及帶狀疱疹加重。

已報導TNF-α在頭部創傷、中風及缺血中起作用。舉例而言，在具有頭部創傷之動物模型(大鼠)中，TNF-α含量

在挫傷之半球中增加(Shohami等人，J. Cereb. Blood Flow Metab. 14:615 (1994))。在大腦中動脈閉合之缺血之大鼠模型中，TNF-α之TNF-α mRNA之含量增加(Feurstein等人，Neurosci. Lett., 164:125 (1993))。已報導將TNF-α投與大鼠皮質中導致毛細管中嗜中性白血球顯著積聚及小血管中黏著。TNF-α促進其他細胞激素(IL-1β、IL-6)以及趨化因子(其促進嗜中性白血球浸潤至梗塞區域)之浸潤(Feurstein, Stroke 25:1481 (1994))。

TNF-α似乎在促進某些病毒生命週期及與此相關聯之疾病病況方面起作用。舉例而言，由單核細胞分泌之TNF-α誘發慢性感染之T細胞純系中HIV表現量升高(Clouse等人，J. Immunol. 142:431 (1989))。Lahdevirta等人(Am. J. Med. 85:289 (1988))討論TNF-α在HIV關聯之惡病質及肌肉退化病況中的作用。

TNF-α處於發炎之細胞激素級聯的上游。因此，TNF-α含量升高可能導致其他發炎性及前發炎性細胞激素(諸如，IL-1、IL-6及IL-8)含量升高。高於基礎含量之IL-1含量已牽涉於介導或加重大量疾病病況中，該等疾病病況包括類風濕性關節炎；骨關節炎；類風濕性脊椎炎；痛風性關節炎；發炎性腸病；成人呼吸窘迫症候群(ARDS)；牛皮癬；克羅恩氏病；潰瘍性結腸炎；過敏症；肌肉退化；惡病質；萊特爾氏症候群；II型糖尿病；骨骼再吸收疾病；缺血性再灌注損傷；動脈粥樣硬化；腦創傷；多發性硬化症；敗血症；敗血性休克；及中毒性休克症候群。對

TNF-α抑制敏感之病毒(例如，HIV-1、HIV-2、HIV-3)亦受IL-1影響。

已報導TNF-α之拮抗作用有益於治療葡萄膜炎(Reiff等人，A&R 44:141-145 (2001))；敗血症(Abraham, Lancet, 351:929(1998))；全身性紅斑狼瘡(SLE)(Aringer, A&R, 50:3161 (2004))；移植物抗宿主疾病(Couriel, Curr. Opinion Oncology, 12:582 (2000))；多發性肌炎及皮肌炎(Labiache, Rheumatology, 43:531 (2004))；II型糖尿病(Ruan, Cytokine GF Review, 14:447 (2003))；休格連氏症(Sjogren's disease)(Marriette, A&R, 50:1270 (2004))；肉狀瘤病(Roberts, Chest, 124:2028 (2003))；韋格納肉牙腫病(Wegener's granulomatosis)(WGET, New England J. Med., 352:351 (2005))及MI後心臟功能異常(Sugano等人，Mol. Cell Bioch., 266:127 (2004))。此外，已報導TNF-α在SAPHO、週期性發熱、復發性多軟骨炎、多中心網狀組織細胞增生症、巨噬細胞活化症候群、超量IgD症候群、家族性愛爾蘭熱(familial Hibernian fever)、壞疽性膿皮病、耳蝸前庭病症、疤痕性類天疱瘡、椎間盤突出症、澱粉樣變性病、CINCA症候群、骨髓發育不良症候群、酒精性肝炎及子宮內膜異位中起作用。最後，已批准使用調節血漿中TNF-α含量及/或其他前發炎性細胞激素之治療劑來治療的適應症包括(但不限於)發炎性腸病(IBD)、牛皮癬性關節炎、僵直性脊椎炎及幼年型RA。

TNF-α及IL-1似乎在胰腺β細胞損壞及糖尿病中起作用。

胰腺β細胞產生有助於介導體內血糖平衡之胰島素。胰腺β細胞之惡化通常伴隨I型糖尿病。胰腺β細胞之功能異常可能發生在患有II型糖尿病之患者中。II型糖尿病之特徵為對胰島素之功能抗性。此外，II型糖尿病通常亦伴隨有血漿升糖素含量升高及肝葡萄糖產生速率增加。升糖素為減弱藉由胰島素對肝葡糖新生之抑制的調節性激素。已在肝臟、腎臟及脂肪組織中發現升糖素受體。因此，升糖素拮抗劑可用於減少血漿葡萄糖含量(WO 97/16442，以全文引用的方式併入本文中)。藉由拮抗升糖素受體，認為肝臟中胰島素反應將改良，藉此減少葡糖新生且降低肝葡萄糖產生之速率。葡萄糖含量升高以及IL-1信號轉導之拮抗劑IL-1Ra表現減少導致胰島素分泌受損、細胞增殖減少及細胞凋亡。已顯示IL-1作用之抑制改良血糖症、b細胞分泌功能且減少全身性發炎之標記物(Larsen, New England J. Med., 356:1517 (2007))。

在動物類風濕性關節炎模型中，多次關節內注射IL-1導致急性及破壞形式之關節炎(Chandrasekhar等人，Clinical Immunol Immunopathol., 55:382 (1990))。在使用經培養之類風濕性滑膜細胞之研究中，IL-1為比TNF-α有效之基質溶素誘導劑(Firestein, Am. J. Pathol., 140:1309 (1992))。在局部注射位點處，已觀測到嗜中性白血球、淋巴細胞及單核細胞遊出。該游出係歸結於趨化因子(例如，IL-8)之誘發及黏附分子之上調(Dinarello, Eur. Cytokine Netw., 5:517-531 (1994))。

IL-1似乎在促進某些病毒生命週期方面亦起作用。舉例而言，慢性感染之巨噬細胞株中細胞激素誘發之HIV表現增加與IL-1產生之伴隨及選擇性增加相關聯(Folks等人，J. Immunol., 136:40 (1986))。Beutler等人(J. Immunol., 135:3969 (1985))討論IL-1在惡病質中之作用。Baracos等人(New Eng. J. Med., 308:553 (1983))討論IL-1在肌肉退化中之作用。

在類風濕性關節炎(RA)中，IL-1及TNF-α誘發滑膜細胞及軟骨細胞產生膠原酶及中性蛋白酶，此導致關節炎之關節內組織損壞。在大鼠及小鼠之關節炎(亦即，膠原蛋白誘發之關節炎(CIA))之活體內動物模型中，在誘發CIA之前或之後關節內投與TNF-α導致關節炎加速發作及病程更嚴重(Brahn等人，Lymphokine Cytokine Res. 11:253 (1992)；及Cooper, Clin. Exp. Immunol., 898:244 (1992))。IL-1及TNF-α已牽涉於許多人類疾病中之前發炎機制中，該等疾病包括發炎性關節炎、發炎性腸病、敗血症症候群及許多器官之急性及慢性發炎(Vassali P., The Pathophysiology of Tumor Necrosis Factors, Ann. Rev. Immunology 10: 411-452 (1992)及Dinarello CA, Biologic Basis for Interluekin-1 in disease, Blood, 87:2095-2147 (1996))。

IL-6似乎在前發炎性及其他惡性疾病中亦起作用，且因此應用於該等疾病。特定言之，IL-6之含量失調與各種免疫疾病相關聯，諸如RA、全身性幼年特發性關節炎(sJIA)、多關節型JIA、全身性紅斑狼瘡(SLE)、血管炎症

候群、卡斯托曼病(Castleman Disease)及克羅恩氏病；移植病狀，諸如急性排斥反應及移植物抗宿主疾病(GVHD)；呼吸疾病，諸如間質性肺炎及支氣管病；哮喘；骨疾病，諸如骨質疏鬆症及佩吉特氏病(Paget's disease)以及各種惡性病，包括多發性骨髓瘤、腎癌、前列腺癌、心臟黏液瘤、卡波濟氏肉瘤(Kaposis sarcoma)、間皮瘤、惡性淋巴瘤、肺癌及胃癌。(Nishimoto及Kishimoto, Review, 2: 619-625 (2006))。從而減少及/或調節IL-6含量可用於治療一或多種以上疾病。

IL-8已牽涉於加重及/或引起許多疾病病況，其中大量嗜中性白血球浸潤至發炎或損傷(例如，缺血)位點藉由IL-8之趨化性介導，該等疾病病況包括(但不限於)以下者：哮喘、發炎性腸病、牛皮癬、成人呼吸窘迫症候群、心臟及腎臟再灌注損傷、血栓形成及絲球體腎炎。除對嗜中性白血球之趨化作用外，IL-8亦具有活化嗜中性白血球之能力。因此，IL-8含量減少可導致嗜中性白血球浸潤減少。

p38蛋白在RA及其他前發炎性細胞激素介導之疾病及病狀中的作用及活性變得更為瞭解。舉例而言，Korb等人，Arthritis and Rheumatism, 54: 2745-2756 (2006)描述p38α及p38γ之活化及此兩種同功異型物在RA發展及進展中之作用。Korb進一步描述p38表現與RA中CRP發生之相關性。Korb已發現此等同功異型物之表現在患有慢性發炎之患者中處於支配地位，且因此推斷抑制p38激酶之有效策略應旨在特異性靶向該等同功異型物中之任一者或兩者。

Medicherla 等人，J. Pharmacology and Experimental Therapeutics, 318, 132-141 (2006) 及 Nishikawa 等人，Arthritis & Rheumatism, 48, 2670-2681 (2003)描述大鼠及小鼠活體內膠原蛋白誘發之關節炎(CIA)模型之結果。更特定言之，其報導在兩種動物中，抑制p38α活性及相關信號轉導改良臨床評分且逆轉骨及軟骨損壞。Ferrari, Cardiovascular Research 37:554 (1998)及Jacobsson等人，J Rheum. 32:1213 (2005)描述前發炎性細胞激素(諸如，TNF及IL-1)在心血管疾病中如何起作用。更特定言之，其已發現阻斷或減少TNF-α含量具有保護作用，且降低RA患者心血管疾病之發病率。Behr等人，Circulation, 104, 1292 (2001)描述p38激酶抑制劑在治療高血壓性心臟肥大中之能力及功效。

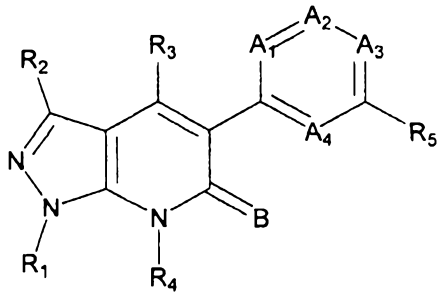
已採用數種方法來阻斷TNF-α之作用。一種方法包含使用TNF-α之可溶性受體(例如，TNFR-55或TNFR-75)，已證明該等受體在患有TNF-α介導之疾病病況之動物模型中的功效。已證明使用對TNF-α具特異性之單株抗體cA2中和TNF-α之第二種方法改良類風濕性關節炎之II期人類試驗中的腫脹關節數(Feldmann等人，*Immunological Reviews*，第195-223頁(1995))。此等方法藉由蛋白隔離或受體拮抗作用來阻斷TNF-α及IL-1之作用。

而另一種阻斷TNF-α及其他前發炎性細胞激素之作用之方法係調節p38激酶之活性。舉例而言，2004年2月5日公開之PCT公開案WO 04/010995描述稠合之雜芳基衍生物用

作治療I.A.及類風濕性關節炎之p38激酶抑制劑；2005年2月3日公開之PCT公開案WO 2005/009937描述基於5員雜環之p38激酶抑制劑；2003年10月21日頒予之美國專利第6,635,644號描述稠合之含氮雙環環系統作為p38抑制劑；且2004年9月21日頒予之美國專利第6,794,380號描述醯胺衍生物作為p38抑制劑。儘管正在努力中，但仍需要調節前發炎性細胞激素(包括TNF-α、IL-1β、IL-6及/或IL-8)產生之有效消炎劑。

【發明內容】

本發明提供一種新穎類別之可用於預防及治療藉由諸如TNF-α、IL-1β、IL-6及/或IL-8之前發炎性細胞激素介導之疾病的化合物。該等化合物(包括其立體異構體、互變異構體、溶劑合物、醫藥學上可接受之鹽、衍生物或前藥)一般由式I定義，



I

其中A^1、A^2、A^3、A^4、B、R^1、R^2、R^3、R^4及R^5如下所述。本發明亦提供用於製備式I化合物、式II化合物之程序及可用於該等程序之中間物。

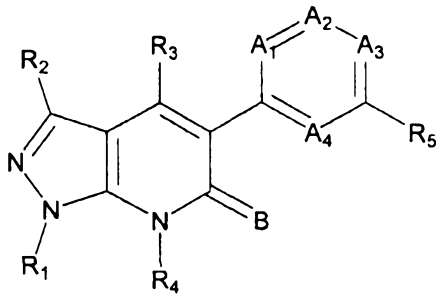
本發明所提供之化合物能夠調節p38激酶蛋白。為此，本發明之化合物可用於調節前發炎性細胞激素之含量及治

療、預防、急性及/或慢性治療TNF-α、IL-1β、IL-6及/或IL-8介導之疾病，諸如本文所述之彼等疾病。舉例而言，該等化合物可用於預防及治療RA、疼痛及其他涉及發炎之病狀。在另一實施例中，本發明提供包含一或多種本發明之化合物以及一或多種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑的醫藥組合物(通常亦稱為"藥劑")。經由抑制p38激酶之活性，該等醫藥組合物可用以減弱、減輕或治療p38激酶介導之病症。

上文僅概述本發明之某些態樣，且不欲亦不應理解為以任一方式限制本發明。本文所述之所有專利及其他公開案均以全文引用的方式併入本文中。

【實施方式】

在本發明之一實施例中，該等化合物(包括其立體異構體、互變異構體、溶劑合物、醫藥學上可接受之鹽、衍生物或前藥)由通式I定義：



I

其中

A^1、A^2、A^3及A^4中之每一者獨立地為CR^6或N，其限制條件為A^1、A^2、A^3及A^4中不超過兩者為N；

B為O、S或N-CN；

R^1為H、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基或C_{3-10}環烷基，該等C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}環烷基及C_{4-10}環烯基中之每一者視情況包含1-4個選自N、O及S之雜原子且視情況經一或多個取代基R^9取代，

或R^1為3-8員單環或6-12員雙環環系統，由碳原子形成之該環系統若為單環，則視情況包括1-3個雜原子，或若為雙環，則視情況包括1-6個雜原子，該等雜原子係選自O、N或S，其中該環系統視情況獨立地經一或多個取代基R^9取代；

R^2及R^3中之每一者獨立地為H、鹵基、鹵烷基、NO_2、CN、OR^7、SR^7、NR^7R^7、NR^7R^8、$C(O)R^7$、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基或C_{3-10}環烷基，該等C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}環烷基及C_{4-10}環烯基中之每一者視情況包含1-4個選自N、O及S之雜原子且視情況經一或多個取代基R^9取代；

R^4為CN、$C(O)R^7$、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基或C_{3-8}環烷基，該等C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基及C_{3-8}環烷基中之每一者視情況包含1-4個選自N、O及S之雜原子且視情況經一或多個取代基R^9取代；

R^5為R^7、NR^7R^7、NR^7R^8、OR^7、SR^7、OR^8、SR^8、$C(O)R^7$、$C(NCN)R^7$、$C(O)R^8$、$C(NCN)R^8$、$C(O)C(O)R^7$、$OC(O)R^7$、$COOR^7$、$C(O)C(O)R^8$、$OC(O)R^8$、$COOR^8$、$C(O)NR^7R^7$、$C(O)NR^7R^8$、$OC(O)NR^7R^8$、$NR^7C(O)R^7$、$NR^7C(O)R^8$、$NR^7C(O)NR^7R^7$、$NR^7C(O)NR^7R^8$、$NR^7(COOR^7)$、

$NR^7(COOR^8)$、$S(O)_2R^7$、$S(O)_2R^8$、$S(O)_2NR^7R^7$、$S(O)_2NR^7R^8$、$NR^7S(O)_2NR^7R^8$、$NR^7S(O)_2R^7$或$NR^7S(O)_2R^8$；

R^6各自獨立地為H、鹵基、鹵烷基、NO_2、CN、OR^7、NR^7R^7或C_{1-10}烷基，該C_{1-10}烷基視情況包含1-4個選自N、O及S之雜原子且視情況經一或多個取代基R^9取代；

R^7各自獨立地為H、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}環烷基或C_{4-10}環烯基，該等C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}環烷基及C_{4-10}環烯基中之每一者視情況包含1-4個選自N、O及S之雜原子且視情況經一或多個以下取代基取代：NR^8R^9、NR^9R^9、OR^8、SR^8、OR^9、SR^9、$C(O)R^8$、$OC(O)R^8$、$COOR^8$、$C(O)R^9$、$OC(O)R^9$、$COOR^9$、$C(O)NR^8R^9$、$C(O)NR^9R^9$、$NR^9C(O)R^8$、$NR^9C(O)R^9$、$NR^9C(O)NR^8R^9$、$NR^9C(O)NR^9R^9$、$NR^9(COOR^8)$、$NR^9(COOR^9)$、$OC(O)NR^8R^9$、$OC(O)NR^9R^9$、$S(O)_2R^8$、$S(O)_2NR^8R^9$、$S(O)_2R^9$、$S(O)_2NR^9R^9$、$NR^9S(O)_2NR^8R^9$、$NR^9S(O)_2NR^9R^9$、$NR^9S(O)_2R^8$、$NR^9S(O)_2R^9$、R^8或R^9；

R^8為部分或完全飽和或完全不飽和之3-8員單環、6-12員雙環或7-14員三環環系統，由碳原子形成之該環系統若為單環，則視情況包括1-3個雜原子，若為雙環，則視情況包括1-6個雜原子，或若為三環，則視情況包括1-9個雜原子，該等雜原子係選自O、N或S，且其中該環系統中之每一環視情況獨立地經1-5個以下取代基取代：R^9、側氧基、NR^9R^9、OR^9、SR^9、$C(O)R^9$、$COOR^9$、$C(O)NR^9R^9$、$NR^9C(O)R^9$、$NR^9C(O)NR^9R^9$、$OC(O)NR^9R^9$、$S(O)_2R^9$、

$S(O)_2NR^9R^9$、$NR^9S(O)_2R^9$或視情況包括1-3個選自O、N或S之雜原子且視情況獨立地經1-3個取代基R^9取代之部分或完全飽和或不飽和之5-6員碳原子環；

或者，R^7與R^8一起形成飽和或部分或完全不飽和之5-6員單環或7-10員碳原子雙環，其視情況包括1-3個選自O、N或S之雜原子，且該環視情況獨立地經1-5個取代基R^9取代；且

R^9為H、鹵基、鹵烷基、CN、OH、NO_2、NH_2、乙醯基、側氧基、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}環烷基、C_{4-10}環烯基、C_{1-10}烷基胺基-、C_{1-10}二烷基胺基-、C_{1-10}烷氧基、C_{1-10}硫烷氧基或飽和或部分或完全不飽和之5-8員單環、6-12員雙環或7-14員三環環系統，由碳原子形成之該環系統若為單環，則視情況包括1-3個雜原子，若為雙環，則視情況包括1-6個雜原子，或若為三環，則視情況包括1-9個雜原子，該等雜原子係選自O、N或S，其中該等C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}環烷基、C_{4-10}環烯基、C_{1-10}烷基胺基-、C_{1-10}二烷基胺基-、C_{1-10}烷氧基、C_{1-10}硫烷氧基中之每一者及該環系統中之每一環視情況獨立地經1-3個以下取代基取代：鹵基、鹵烷基、CN、NO_2、NH_2、OH、側氧基、甲基、甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、第三丁基、甲基胺基、二甲基胺基、乙基胺基、二乙基胺基、丙基胺基、異丙基胺基、二丙基胺基、二異丙基胺基、苯甲基或苯基。

在另一實施例中，式I化合物包括A^1為CR^6之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括A^2為CR^6之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括A^3為CR^6之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括A^4為CR^6之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括A^1為N之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括A^2為N之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括A^3為N之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括A^4為N之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括A^1、A^2、A^3及A^4中之每一者獨立地為CR^6之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括A^1、A^2、A^3及A^4中之三者獨立地為CR^6且A^1、A^2、A^3及A^4中之另一者獨立地為N之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括A^1、A^2、A^3及A^4中之兩者獨立地為CR^6且A^1、A^2、A^3及A^4中之另兩者獨立地為

N之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括A^1、A^2、A^3及A^4中之兩者獨立地為CR^6且A^1、A^2、A^3及A^4中之另兩者獨立地為CH之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括A^1及A^2中之每一者獨立地為CR^6且A^3及A^4中之每一者獨立地為CH之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括A^1及A^2中之每一者獨立地為CR^6(其中R^6各自獨立地為H、F、Cl、Br、CF_3、$-OCF_3$、C_2F_5、$-OC_2F_5$、$-O-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-4}$烷基$-O-C_{1-6}$烷基、$-S-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-4}$烷基$-S-C_{1-6}$烷基、$-NH-C_{1-6}$烷基、$-N(C_{1-6}$烷基$)_2$、$-C_{1-4}$烷基$-NH-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-3}$烷基$-N(C_{1-4}$烷基$)_2$、NO_2、NH_2、CN或C_{1-10}烷基)及A^3及A^4中之每一者獨立地為CH之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括A^1及A^2中之每一者獨立地為CR^6(其中R^6各自獨立地為H、F、Cl、Br、CF_3、$-OCF_3$、C_2F_5、$-OC_2F_5$、$-O-C_{1-4}$烷基、$-S-C_{1-4}$烷基、$-NH-C_{1-4}$烷基、OH、NO_2、NH_2、CN、甲基、乙基或丙基)及A^3及A^4中之每一者獨立地為CH之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括A^1、A^2、A^3及A^4中之每一者獨立地為CR^6且R^6各自獨立地為H、F、Cl、Br、CF_3、$-OCF_3$、C_2F_5、$-OC_2F_5$、$-O-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-4}$烷基$-O-C_{1-6}$烷基、$-S-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-4}-$烷基$-S-C_{1-6}$烷基、$-NH-C_{1-6}$

烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-4}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-3}烷基-N(C_{1-4}烷基)$_2$、NO_2、NH_2、CN或C_{1-10}烷基之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括A^1、A^2、A^3及A^4中之每一者獨立地為CR^6(其中R^6各自獨立地為H、F、Cl、Br、CF_3、-OCF_3、C_2F_5、-OC_2F_5、-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-4}烷基-O-C_{1-6}烷基、-S-C_{1-6}烷基、-C_{1-4}烷基-S-C_{1-6}烷基、-NH-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-4}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-3}烷基-N(C_{1-4}烷基)$_2$、NO_2、NH_2、CN、C_{1-10}烷基，該C_{1-10}烷基視情況經一或多個取代基R^9取代)且R^2及A^3中之每一者獨立地為H或鹵基之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在與即刻前述之實施例相關的另一實施例中，式I化合物包括R^6各自獨立地為H、鹵基、鹵烷基、NO_2、CN、OR^7、NR^7R^7或C_{1-10}烷基(該C_{1-10}烷基視情況包含1-4個選自N、O及S之雜原子且視情況經一或多個取代基R^9取代)之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在與即刻前述之實施例相關的另一實施例中，式I包括R^6各自獨立地為H、F、Cl、Br、CF_3、-OCF_3、C_2F_5、-OC_2F_5、-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-4}烷基-O-C_{1-6}烷基、-S-C_{1-6}烷基、-C_{1-4}烷基-S-C_{1-6}烷基、-NH-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-4}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-3}烷基-N(C_{1-4}烷基)$_2$、NO_2、NH_2、CN、C_{1-10}烷基或視情況經一或多個取代基R^9取代之C_{1-10}烷基之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括A^1、A^2、A^3及A^4中之

一者獨立地為N且A^1、A^2、A^3及A^4中之剩餘者獨立地為CR^6(其中R^6各自獨立地為H、F、Cl、Br、CF_3、$-OCF_3$、C_2F_5、$-OC_2F_5$、$-O-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-4}$烷基$-O-C_{1-6}$烷基、$-S-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-4}$烷基$-S-C_{1-6}$烷基、$-NH-C_{1-6}$烷基、$-N(C_{1-6}$烷基$)_2$、$-C_{1-4}$烷基$-NH-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-3}$烷基$-N(C_{1-4}$烷基$)_2$、NO_2、NH_2、CN、C_{1-10}烷基，該C_{1-10}烷基視情況經一或多個取代基R^9取代)之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括B為O、S或N-CN之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括B為O之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括B為S之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括B為N-CN之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括B為O或S之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括R^1為H、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基或C_{3-10}環烷基(該等C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}環烷基及C_{4-10}環烯基中之每一者視情況包含1-4個選自N、O及S之雜原子且視情況經一或多個取代基R^9取代)之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括R^1為C_{1-10}烷基、C_{2-10}

烯基、C_{2-10}炔基或C_{3-10}環烷基(該等C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}環烷基及C_{4-10}環烯基中之每一者視情況包含1-4個選自N、O及S之雜原子且視情況經一或多個取代基R^9取代)之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括R^1為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、戊基、新戊基、己基、環丙基、環戊基、環己基或烯丙基(其中每一者視情況包含1-4個選自N、O及S之雜原子且視情況經一或多個取代基R^9取代)之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括R^1為3-8員單環或6-12員雙環環系統(由碳原子形成之該環系統若為單環，則視情況包括1-3個雜原子，或若為雙環，則視情況包括1-6個雜原子，該等雜原子係選自O、N或S，其中該環系統視情況獨立地經一或多個取代基R^9取代)之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括R^1為苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、三嗪基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、異喹唑啉基、噻吩基、呋喃基、四氫呋喃基、吡咯基、四氫吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、噁唑基、噁唑啉基、異噁唑基、異噁唑啉基、噁二唑基、異噻唑基、吲哚基、吲哚啉基、異吲哚基、苯并呋喃基、二氫苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并異噁唑基、苯并吡唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、哌啶基、哌喃基、環丙

基、環丁基或環己基(其中每一者視情況獨立地經一或多個取代基R^9取代)之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括R^1為苯基、吡啶基、嘧啶基、三嗪基、噠嗪基、吡嗪基、噻吩基、呋喃基、四氫呋喃基、吡咯基、四氫吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、噁唑基、噁唑啉基、異噁唑基、異噁唑啉基、噁二唑基、異噻唑基、哌啶基、哌喃基、環丙基、環丁基或環己基(其中每一者視情況獨立地經一或多個取代基R^9取代)之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括R^1為苯基、吡啶基、嘧啶基、噠嗪基、吡嗪基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基或異噻唑基(其中每一者視情況獨立地經一或多個取代基R^9取代)之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括R^1為苯基、吡啶基、嘧啶基、噠嗪基或吡嗪基(其中每一者視情況獨立地經一或多個取代基R^9取代)之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括R^1為哌啶基、哌喃基、環丙基、環丁基或環己基(其中每一者視情況獨立地經一或多個取代基R^9取代)之化合物，以及任何以上或以

下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括R^1為苯基或吡啶基(其中每一者視情況獨立地經一或多個取代基R^9取代)之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括R^1為苯基(其視情況獨立地經一或多個取代基R^9取代)之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括R^1為噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基或異噻唑基(其中每一者視情況獨立地經一或多個取代基R^9取代)之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括R^2為H、鹵基、鹵烷基、NO_2、CN、OR^7、SR^7、NR^7R^7、NR^7R^8、$C(O)R^7$、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基或C_{3-10}環烷基(該等C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}環烷基及C_{4-10}環烯基中之每一者視情況包含1-4個選自N、O及S之雜原子且視情況經一或多個取代基R^9取代)之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括R^2為H、鹵基、鹵烷基、NO_2、CN、OR^7、NR^7R^7或C_{1-10}烷基之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括R^2為H、鹵基、鹵烷基或C_{1-10}烷基之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括R^2為H、鹵基、甲基或乙基之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括R^2為H、F、Cl、甲基或乙基之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括R^2為H之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括R^3為H、鹵基、鹵烷基、NO_2、CN、OR^7、SR^7、NR^7R^7、NR^7R^8、$C(O)R^7$、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基或C_{3-10}環烷基(該等C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}環烷基及C_{4-10}環烯基中之每一者視情況包含1-4個選自N、O及S之雜原子且視情況經一或多個取代基R^9取代)之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括R^3為H、鹵基、鹵烷基、NO_2、CN、OR^7、NR^7R^7或C_{1-10}烷基之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括R^3為H、鹵基、鹵烷基或C_{1-10}烷基之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括R^3為H、鹵基、甲基或乙基之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括R^3為H、F、Cl、甲基或乙基之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括R^3為H之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括R^2及R^3中之每一者獨立地為H或鹵基之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括R^2及R^3中之每一者獨立地為H、F、Cl、甲基或乙基之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括R^2及R^3中之每一者獨立地為H或F之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括R^2及R^3中之每一者獨立地為H之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括R^4為CN、$C(O)R^7$、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基或C_{2-10}炔基(該等C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基及C_{2-10}炔基中之每一者視情況包含1-4個選自N、O及S之雜原子且視情況經一或多個取代基R^9取代)之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括R^4為CN、$C(O)R^7$、C_{1-4}烷基$C(O)R^7$、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基、新戊基或C_{1-4}烷基-胺基-C_{1-4}烷基或C_{1-10}二烷基胺基C_{1-4}烷基-之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括R^4為甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基或新戊基之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括R^5為R^7、NR^7R^7、NR^7R^8、OR^7、SR^7、OR^8、SR^8、$C(O)R^7$、$C(NCN)R^7$、

$C(O)R^8$、$C(NCN)R^8$、$C(O)C(O)R^7$、$OC(O)R^7$、$COOR^7$、$C(O)C(O)R^8$、$OC(O)R^8$、$COOR^8$、$C(O)NR^7R^7$、$C(O)NR^7R^8$、$OC(O)NR^7R^8$、$NR^7C(O)R^7$、$NR^7C(O)R^8$、$NR^7C(O)NR^7R^7$、$NR^7C(O)NR^7R^8$、$NR^7(COOR^7)$、$NR^7(COOR^8)$、$S(O)_2R^7$、$S(O)_2R^8$、$S(O)_2NR^7R^7$、$S(O)_2NR^7R^8$、$NR^7S(O)_2NR^7R^8$、$NR^7S(O)_2R^7$或$NR^7S(O)_2R^8$之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括R^5為NR^7R^7、NR^7R^8、$C(O)R^7$、$C(O)R^8$、$C(O)NR^7R^7$、$C(O)NR^7R^8$、$NR^7C(O)R^7$、$NR^7C(O)R^8$、$NR^7C(O)NR^7R^7$、$NR^7C(O)NR^7R^8$、$NR^7(COOR^7)$、$NR^7(COOR^8)$、$S(O)_2R^7$、$S(O)_2R^8$、$S(O)_2NR^7R^7$、$S(O)_2NR^7R^8$、$NR^7S(O)_2NR^7R^8$、$NR^7S(O)_2R^7$或$NR^7S(O)_2R^8$之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括R^5為$C(O)NR^7R^7$、$C(O)NR^7R^8$、$NR^7C(O)R^7$、$NR^7C(O)R^8$、$NR^7C(O)NR^7R^7$、$NR^7C(O)NR^7R^8$、$S(O)_2NR^7R^7$、$S(O)_2NR^7R^8$、$NR^7S(O)_2NR^7R^8$、$NR^7S(O)_2R^7$或$NR^7S(O)_2R^8$之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括R^5為NR^7R^7、NR^7R^8、$C(O)R^7$、$C(O)R^8$、$C(O)NR^7R^7$、$C(O)NR^7R^8$、$NR^7C(O)R^7$、$NR^7C(O)R^8$、$S(O)_2R^7$、$S(O)_2R^8$、$S(O)_2NR^7R^7$、$S(O)_2NR^7R^8$、$NR^7S(O)_2R^7$或$NR^7S(O)_2R^8$之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括R^5為$C(O)NR^7R^7$、

$C(O)NR^7R^8$、$NR^7C(O)R^7$、$NR^7C(O)R^8$、$S(O)_2NR^7R^7$、$S(O)_2NR^7R^8$、$NR^7S(O)_2R^7$或$NR^7S(O)_2R^8$之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括R^5為$C(O)NR^7R^7$、$C(O)NR^7R^8$、$NR^7C(O)R^7$或$NR^7C(O)R^8$之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括R^5為$C(O)NHC_{1-6}$烷基、$C(O)NHC_{2-6}$烯基、$C(O)NHC_{2-6}$炔基、$C(O)NHC_{3-6}$環烷基、C(O)NH芳基、C(O)NH雜芳基、$NHC(O)C_{1-6}$烷基、$NHC(O)C_{2-6}$烯基、$NHC(O)C_{2-6}$炔基、$NHC(O)C_{3-6}$環烷基、NHC(O)芳基或NHC(O)雜芳基之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括R^5為$C(O)NR^7R^7$或$C(O)NR^7R^8$之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括R^8為選自苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、三嗪基、噠嗪基、吡嗪基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、異喹唑啉基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、異噻唑基、吲哚基、異吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并吡唑基、苯并噻唑基、四氫呋喃基、吡咯啶基、噁唑啉基、異噁唑啉基、噻唑啉基、吡唑啉基、嗎啉基、哌啶基、哌嗪基、哌喃基、二噁嗪基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基之環(其中該環視情況獨立地經1-

3個取代基R^9取代)之化合物，以及任何以上或以下實施例。

在另一實施例中，式I化合物包括如下化合物，其中R^1為苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、三嗪基、噠嗪基、吡嗪基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、異喹唑啉基、噻吩基、呋喃基、四氫呋喃基、吡咯基、四氫吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、噁唑基、噁唑啉基、異噁唑基、異噁唑啉基、噁二唑基、異噻唑基、吲哚基、吲哚啉基、異吲哚基、苯并呋喃基、二氫苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并異噁唑基、苯并吡唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、哌啶基、哌喃基、環丙基、環丁基或環己基，其中每一者視情況獨立地經1-3個取代基R^9取代；

R^2及R^3中之每一者獨立地為H、鹵基、鹵烷基或C_{1-10}烷基；

R^4為CN、$C(O)R^7$、C_{1-4}烷基$C(O)R^7$、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基、新戊基或C_{1-4}烷基-胺基-C_{1-4}烷基或C_{1-10}二烷基胺基C_{1-4}烷基-；

R^5為NR^7R^7、NR^7R^8、$C(O)NR^7R^7$、$C(O)NR^7R^8$、$NR^7C(O)R^7$、$NR^7C(O)R^8$、$NR^7C(O)NR^7R^7$、$NR^7C(O)NR^7R^8$、$NR^7(COOR^7)$、$NR^7(COOR^8)$、$S(O)_2R^7$、$S(O)_2R^8$、$S(O)_2NR^7R^7$、$S(O)_2NR^7R^8$、$NR^7S(O)_2NR^7R^8$、$NR^7S(O)_2R^7$或$NR^7S(O)_2R^8$；

R^6各自獨立地為H、F、Cl、Br、CF_3、$-OCF_3$、C_2F_5、$-OC_2F_5$、$-O-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-4}$烷基$-O-C_{1-6}$烷基、$-S-C_{1-6}$烷

基、-C_{1-4}烷基-S-C_{1-6}烷基、-NH-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-4}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-3}烷基-N(C_{1-4}烷基)$_2$、NO_2、NH_2、CN、C_{1-10}烷基，該C_{1-10}烷基視情況經一或多個取代基R^9取代；

R^7各自獨立地為H、C_{1-10}烷基或C_{3-10}環烷基，其中該等C_{1-10}烷基及C_{3-10}環烷基視情況包含1-4個選自N、O及S之雜原子且視情況經1-3個取代基R^9取代；

R^8為選自以下各環之環：苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、三嗪基、噠嗪基、吡嗪基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、異喹唑啉基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、異噻唑基、吲哚基、異吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并吡唑基、苯并噻唑基、四氫呋喃基、吡咯啶基、噁唑啉基、異噁唑啉基、噻唑啉基、吡唑啉基、嗎啉基、哌啶基、哌嗪基、哌喃基、二噁嗪基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基，其中該環視情況獨立地經1-3個取代基R^9取代；且

R^9為H、鹵基、鹵烷基、CN、OH、NO_2、NH_2、乙醯基、側氧基、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}環烷基、C_{4-10}環烯基、C_{1-10}烷基胺基-、C_{1-10}二烷基胺基-、C_{1-10}烷氧基、C_{1-10}硫烷氧基或飽和或部分或完全不飽和之5-8員單環、6-12員雙環或7-14員三環環系統，由碳原子形成之該環系統若為單環，則視情況包括1-3個雜原子，若為雙環，則視情況包括1-6個雜原子，或若為三環，則視情

況包括1-9個雜原子，該等雜原子係選自O、N或S，其中該等C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}環烷基、C_{4-10}環烯基、C_{1-10}烷基胺基-、C_{1-10}二烷基胺基-、C_{1-10}烷氧基、C_{1-10}硫烷氧基中之每一者及該環系統中之每一環視情況獨立地經1-3個以下取代基取代：鹵基、鹵烷基、CN、NO_2、NH_2、OH、側氧基、甲基、甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、第三丁基、甲基胺基、二甲基胺基、乙基胺基、二乙基胺基、丙基胺基、異丙基胺基、二丙基胺基、二異丙基胺基、苯甲基或苯基。

在另一實施例中，式I化合物包括如下化合物，其中R^1為苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、三嗪基、噠嗪基、吡嗪基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噻唑基、噁唑基、噁唑啉基、異噁唑基、異噁唑啉基、噁二唑基、異噻唑基、哌啶基、哌喃基、環丙基、環丁基或環己基，其中每一者視情況獨立地經1-3個取代基R^9取代；

R^2及R^3中之每一者獨立地為H、F、Cl、CF_3、甲基或乙基；

R^4為CN、$C(O)R^7$、C_{1-4}烷基$C(O)R^7$、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基、新戊基或C_{1-4}烷基-胺基-C_{1-4}烷基或C_{1-10}二烷基胺基C_{1-4}烷基-；

R^5為$C(O)NR^7R^7$、$C(O)NR^7R^8$、$NR^7C(O)R^7$、

$NR^7C(O)R^8$、$NR^7C(O)NR^7R^7$、$NR^7C(O)NR^7R^8$、$S(O)_2NR^7R^7$、$S(O)_2NR^7R^8$、$NR^7S(O)_2NR^7R^8$、$NR^7S(O)_2R^7$或$NR^7S(O)_2R^8$；

R^6各自獨立地為H、F、Cl、Br、CF_3、$-OCF_3$、C_2F_5、$-O-C_{1-3}$烷基、$-S-C_{1-3}$烷基、$-NH-C_{1-3}$烷基、NO_2、NH_2、OH、CN、甲基、乙基、丙基或異丙基；

R^7各自獨立地為H、C_{1-6}烷基或C_{3-6}環烷基，其中該等C_{1-6}烷基及C_{3-6}環烷基視情況包含1-4個選自N、O及S之雜原子且視情況經1-3個取代基R^9取代；

R^8為選自以下各環之環：苯基、吡啶基、嘧啶基、三嗪基、噠嗪基、吡嗪基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、異噻唑基、四氫呋喃基、吡咯啶基、噁唑啉基、異噁唑啉基、噻唑啉基、吡唑啉基、嗎啉基、哌啶基、哌嗪基、哌喃基、二噁嗪基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基，其中該環視情況獨立地經1-3個取代基R^9取代；且

R^9為H、鹵基、鹵烷基、CN、OH、NO_2、NH_2、乙醯基、側氧基、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}環烷基、C_{4-10}環烯基、C_{1-10}烷基胺基-、C_{1-10}二烷基胺基-、C_{1-10}烷氧基、C_{1-10}硫烷氧基或飽和或部分或完全不飽和之5-8員單環、6-12員雙環或7-14員三環環系統，由碳原子形成之該環系統若為單環，則視情況包括1-3個雜原子，若為雙環，則視情況包括1-6個雜原子，或若為三環，則視情況包括1-9個雜原子，該等雜原子係選自O、N或S，其中

該等C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}環烷基、C_{4-10}環烯基、C_{1-10}烷基胺基-、C_{1-10}二烷基胺基-、C_{1-10}烷氧基、C_{1-10}硫烷氧基中之每一者及該環系統中之每一環視情況獨立地經1-3個以下取代基取代：鹵基、鹵烷基、CN、NO_2、NH_2、OH、側氧基、甲基、甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、第三丁基、甲基胺基、二甲基胺基、乙基胺基、二乙基胺基、丙基胺基、異丙基胺基、二丙基胺基、二異丙基胺基、苯甲基或苯基。

在另一實施例中，式I化合物包括如下化合物，其中R^1為苯基、吡啶基、嘧啶基、噠嗪基、吡嗪基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噻唑基、噁唑基、噁唑啉基、異噁唑基、異噁唑啉基、噁二唑基或異噻唑基，其中每一者視情況獨立地經1-3個取代基R^9取代；

R^2及R^3中之每一者獨立地為H、F、Cl、CF_3或甲基；

R^4為C_{1-4}烷基$C(O)R^7$、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基、新戊基或C_{1-4}烷基-胺基-C_{1-4}烷基或C_{1-4}二烷基胺基C_{1-4}烷基-；

R^5為$C(O)NR^7R^7$、$C(O)NR^7R^8$、$NR^7C(O)R^7$、$NR^7C(O)R^8$、$NR^7C(O)NR^7R^7$、$NR^7C(O)NR^7R^8$、$S(O)_2NR^7R^7$、$S(O)_2NR^7R^8$、$NR^7S(O)_2NR^7R^8$、$NR^7S(O)_2R^7$或$NR^7S(O)_2R^8$；

R^6各自獨立地為H、F、Cl、Br、CF_3、$-OCF_3$、C_2F_5、$-O-C_{1-3}$烷基、$-S-C_{1-3}$烷基、$-NH-C_{1-3}$烷基、NO_2、NH_2、OH、CN、甲基、乙基、丙基或異丙基；

R^7各自獨立地為H、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、環丁基、環戊基或環己基，該環丙基、環丁基、環戊基或環己基中之每一者視情況經1-3個取代基R^9取代；

R^8為選自以下各環之環：苯基、吡啶基、嘧啶基、三嗪基、噠嗪基、吡嗪基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、異噻唑基、四氫呋喃基、吡咯啶基、噁唑啉基、異噁唑啉基、噻唑啉基、吡唑啉基、嗎啉基、哌啶基、哌嗪基、哌喃基、二噁嗪基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基，其中該環視情況獨立地經1-3個取代基R^9取代；且

R^9為H、鹵基、鹵烷基、CN、OH、NO_2、NH_2、乙醯基、側氧基、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}環烷基、C_{4-10}環烯基、C_{1-10}烷基胺基-、C_{1-10}二烷基胺基-、C_{1-10}烷氧基、C_{1-10}硫烷氧基或飽和或部分或完全不飽和之5-8員單環、6-12員雙環或7-14員三環環系統，由碳原子形成之該環系統若為單環，則視情況包括1-3個雜原子，若為雙環，則視情況包括1-6個雜原子，或若為三環，則視情況包括1-9個雜原子，該等雜原子係選自O、N或S，其中該等C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}環烷基、C_{4-10}環烯基、C_{1-10}烷基胺基-、C_{1-10}二烷基胺基-、C_{1-10}烷氧基、C_{1-10}硫烷氧基中之每一者及該環系統中之每一環視情況獨立地經1-3個以下取代基取代：鹵基、鹵烷基、CN、NO_2、NH_2、OH、側氧基、甲基、甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、第

三丁基、甲基胺基、二甲基胺基、乙基胺基、二乙基胺基、丙基胺基、異丙基胺基、二丙基胺基、二異丙基胺基、苯甲基或苯基。

在另一實施例中，式I化合物包括選自以下各物之化合物及其醫藥學上可接受之鹽：N-環丙基-3-(7-乙基-1-(2-氟苯基)-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯甲醯胺；

3-(1-(2-氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-環丙基-5-氟-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-3-氟-5-(1-(2-氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯甲醯胺；

3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲醯胺；

N-環丙基-3-(1-(2,4-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-4-甲基苯甲醯胺；

3-(1-(2-氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-環丙基-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-3-(1-(2,4-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-(7-甲基-1-(2-甲基苯基)-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)苯甲醯胺；

N-環丙基-3-氟-4-甲基-5-(7-甲基-1-(2-甲基苯基)-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)苯甲醯胺；

N-(3-(1-(2,4-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯基)環丙烷甲醯胺；

N-環丙基-3-氟-4-甲基-5-(7-甲基-1-(1-甲基乙基)-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)苯甲醯胺；

3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-3-異噁唑基-4-甲基苯甲醯胺；

3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-N-3-異噁唑基-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-4-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-甲基-2-吡啶甲醯胺；

4-氯-N-環丙基-3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)苯甲醯胺；

3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-4-甲基-N-(1-甲基乙基)苯甲醯胺；

3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-N,4-二甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-3-(1-(2,5-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-3-(1-(2,5-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二

氫-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯甲醯胺；

3-(1-(2,5-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基-N-(1-甲基環丙基)苯甲醯胺；

3-(1-(2,5-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-3-異噁唑基-4-甲基苯甲醯胺；

3-(1-(2,4-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-3-異噁唑基-4-甲基苯甲醯胺；

3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基-N-1,3-噻唑-2-基苯甲醯胺；

4-氯-N-環丙基-3-(1-(2,5-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-基)苯甲醯胺；

3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基-N-(1-甲基環丙基)苯甲醯胺；

3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-4-甲基苯甲醯胺；

3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯甲醯胺；

3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基-N-(2-(甲氧基)-5-(三氟甲基)苯基)苯甲醯胺；

N-環丙基-3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-(羥基甲基)苯甲醯胺；

N-環丙基-3-(1-(2,4-二氟苯基)-7-乙基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-硫酮基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-3-(1-(2,4-二氟苯基)-7-(2,3-二羥基丙基)-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-3-(1-(4-氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯甲醯胺；

4-氯-N-環丙基-3-(1-(4-氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)苯甲醯胺；及

1-環丙基-3-(3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯基)脲。

在另一實施例中，式I化合物包括選自以下各物之化合物及其醫藥學上可接受之鹽：N-環丙基-3-(7-乙基-1-(2-氟苯基)-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯甲醯胺；

3-(1-(2-氯苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-環丙基-5-氟-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-3-氟-5-(1-(2-氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯甲醯胺；

3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑

并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲醯胺；

N-環丙基-3-(1-(2,4-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-4-甲基苯甲醯胺；

3-(1-(2-氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-環丙基-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-3-(1-(2,4-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-(7-甲基-1-(2-甲基苯基)-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)苯甲醯胺；

N-環丙基-3-氟-4-甲基-5-(7-甲基-1-(2-甲基苯基)-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)苯甲醯胺；

N-(3-(1-(2,4-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯基)環丙烷甲醯胺；

N-環丙基-3-氟-4-甲基-5-(7-甲基-1-(1-甲基乙基)-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)苯甲醯胺；

N-環丙基-3-(1-(2,5-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-3-(1-(2,5-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯甲醯胺；

3-(1-(2,5-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基-N-(1-甲基環丙基)苯甲醯胺；

3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基-N-(1-甲基環丙基)苯甲醯胺；

N-環丙基-3-(1-(2,4-二氟苯基)-7-乙基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-硫酮基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-3-(1-(2,4-二氟苯基)-7-(2,3-二羥基丙基)-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-3-(1-(4-氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯甲醯胺；

4-氯-N-環丙基-3-(1-(4-氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)苯甲醯胺；及

1-環丙基-3-(3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯基)脲。

在另一實施例中，式I化合物包括選自以下各物之化合物及其醫藥學上可接受之鹽：N-環丙基-3-(7-乙基-1-(2-氟苯基)-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯甲醯胺；

3-(1-(2-氯苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-環丙基-5-氟-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-3-(1-(2,4-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二

氫-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-4-甲基苯甲醯胺；

3-(1-(2-氯苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-環丙基-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-3-(1-(2,4-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-(7-甲基-1-(2-甲基苯基)-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-基)苯甲醯胺；

N-環丙基-3-氟-4-甲基-5-(7-甲基-1-(2-甲基苯基)-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-基)苯甲醯胺；

N-(3-(1-(2,4-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯基)環丙烷甲醯胺；

N-環丙基-3-(1-(2,5-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-3-(1-(2,5-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-3-(1-(2,4-二氟苯基)-7-乙基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-3-(1-(4-氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯甲醯胺；

4-氯-N-環丙基-3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-基)苯甲醯胺；及

4-氯-N-環丙基-3-(1-(4-氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-基)苯甲醯胺。

在另一實施例中，本發明提供化合物N-環丙基-3-(1-

(2,4-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-4-甲基苯甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽形式。

在另一實施例中，本發明提供化合物N-環丙基-3-(1-(2,4-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽形式。

在另一實施例中，本發明提供化合物N-(3-(1-(2,4-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯基)環丙烷甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽形式。

在另一實施例中，本發明提供化合物N-環丙基-3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽形式。

在另一實施例中，本發明提供化合物4-氟-N-環丙基-3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)苯甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽形式。

在另一實施例中，本發明提供化合物3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽形式。

在另一實施例中，式I化合物包括選自以下各物之化合

物及其醫藥學上可接受之鹽：3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-3-異噁唑基-4-甲基苯甲醯胺；

3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-N-3-異噁唑基-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-4-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-甲基-2-吡啶甲醯胺；

4-氯-N-環丙基-3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)苯甲醯胺；

3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-4-甲基-N-(1-甲基乙基)苯甲醯胺；

3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-N,4-二甲基苯甲醯胺；

3-(1-(2,5-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-3-異噁唑基-4-甲基苯甲醯胺；

3-(1-(2,4-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-3-異噁唑基-4-甲基苯甲醯胺；

3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基-N-1,3-噻唑-2-基苯甲醯胺；

4-氯-N-環丙基-3-(1-(2,5-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)苯甲醯胺；

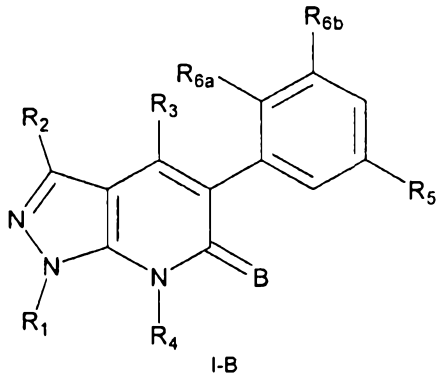
3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-4-甲基苯甲醯胺；

3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯甲醯胺；

3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基-N-(2-(甲氧基)-5-(三氟甲基)苯基)苯甲醯胺；及

N-環丙基-3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-(羥基甲基)苯甲醯胺。

在另一實施例中，本發明提供式I-B化合物及其醫藥學上可接受之鹽，其中



I-B

B為O、S或N-CN；

R^1為H、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基或C_{3-10}環烷基，該等C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}環烷基及C_{4-10}環烯基中之每一者視情況包含1-4個選自N、O及S之雜原子且視情況經一或多個取代基R^9取代，

或R^1為3-8員單環或6-12員雙環環系統，由碳原子形成之該環系統若為單環，則視情況包括1-3個雜原子，或若為雙環，則視情況包括1-6個雜原子，該等雜原子係選自O、N或S，其中該環系統視情況獨立地經一或多個取代基

R^9取代；

R^2及R^3中之每一者獨立地為H或鹵基；

R^4為CN、$C(O)R^7$、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基或C_{3-8}環烷基，該等C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基及C_{3-8}環烷基中之每一者視情況包含1-4個選自N、O及S之雜原子且視情況經一或多個取代基R^9取代；

R^5為$COOR^7$、$COOR^8$、$C(O)NR^7R^7$、$C(O)NR^7R^8$、$NR^7C(O)R^7$、$NR^7C(O)R^8$、$NR^7C(O)NR^7R^7$、$NR^7C(O)NR^7R^8$、$S(O)_2NR^7R^7$、$S(O)_2NR^7R^8$、$NR^7S(O)_2NR^7R^8$、$NR^7S(O)_2R^7$或$NR^7S(O)_2R^8$；

R^{6a}為H、鹵基、鹵烷基、NO_2、CN、OR^7、NR^7R^7或C_{1-6}烷基；

R^{6b}為H、鹵基、鹵烷基、NO_2、CN、OR^7、NR^7R^7或C_{1-6}烷基；

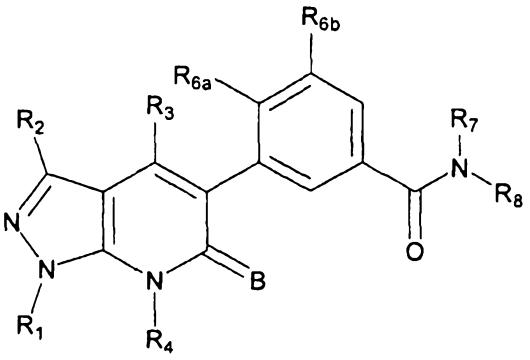
R^7各自獨立地為H、C_{1-6}烷基或C_{3-6}環烷基，該等C_{1-6}烷基及C_{3-6}環烷基中之每一者視情況經一或多個取代基R^9取代；

R^8為選自以下各環之環：苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、三嗪基、噠嗪基、吡嗪基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、異喹唑啉基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、異噻唑基、吲哚基、異吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并吡唑基、苯并噻唑基、四氫呋喃基、吡咯啶基、噁唑啉基、異噁唑啉

基、噻唑啉基、吡唑啉基、嗎啉基、哌啶基、哌嗪基、哌喃基、二噁嗪基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基，其中該環視情況獨立地經1-3個取代基R^9取代；且

R^9為H、鹵基、鹵烷基、CN、OH、NO_2、NH_2、乙醯基、側氧基、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}環烷基、C_{4-10}環烯基、C_{1-10}烷基胺基-、C_{1-10}二烷基胺基-、C_{1-10}烷氧基、C_{1-10}硫烷氧基或飽和或部分或完全不飽和之5-8員單環、6-12員雙環或7-14員三環環系統，由碳原子形成之該環系統若為單環，則視情況包括1-3個雜原子，若為雙環，則視情況包括1-6個雜原子，或若為三環，則視情況包括1-9個雜原子，該等雜原子係選自O、N或S，其中該等C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}環烷基、C_{4-10}環烯基、C_{1-10}烷基胺基-、C_{1-10}-二烷基胺基-、C_{1-10}烷氧基、C_{1-10}硫烷氧基中之每一者及該環系統中之每一環視情況獨立地經1-3個以下取代基取代：鹵基、鹵烷基、CN、NO_2、NH_2、OH、側氧基、甲基、甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、第三丁基、甲基胺基、二甲基胺基、乙基胺基、二乙基胺基、丙基胺基、異丙基胺基、二丙基胺基、二異丙基胺基、苯甲基或苯基。

在另一實施例中，本發明提供式I-C化合物及其醫藥學上可接受之鹽，其中



I-C

B為O、S或N-CN；

R^1為H、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基或C_{3-10}環烷基，該等C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}環烷基及C_{4-10}環烯基中之每一者視情況包含1-4個選自N、O及S之雜原子且視情況經一或多個取代基R^9取代，

或R^1為3-8員單環或6-12員雙環環系統，由碳原子形成之該環系統若為單環，則視情況包括1-3個雜原子，或若為雙環，則視情況包括1-6個雜原子，該等雜原子係選自O、N或S，其中該環系統視情況獨立地經一或多個取代基R^9取代；

R^2及R^3中之每一者獨立地為H或F；

R^4為CN、$C(O)R^7$、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基或C_{3-8}環烷基，該等C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基及C_{3-8}環烷基中之每一者視情況包含1-4個選自N、O及S之雜原子且視情況經一或多個取代基R^9取代；

R^{6a}為H、鹵基、鹵烷基、NO_2、CN、OR^7、NR^7R^7或C_{1-6}烷基；

R^{6b}為H、鹵基、鹵烷基、NO_2、CN、OR^7、NR^7R^7或C_{1-6}烷基；

R^7各自獨立地為H、C_{1-6}烷基或C_{3-6}環烷基，該等C_{1-6}烷基及C_{3-6}環烷基中之每一者視情況經一或多個取代基R^9取代；

R^8為選自以下各環之環：苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、三嗪基、噠嗪基、吡嗪基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、異喹唑啉基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、異噻唑基、吲哚基、異吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并吡唑基、苯并噻唑基、四氫呋喃基、吡咯啶基、噁唑啉基、異噁唑啉基、噻唑啉基、吡唑啉基、嗎啉基、哌啶基、哌嗪基、哌喃基、二噁嗪基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基，其中該環視情況獨立地經1-3個取代基R^9取代；且

R^9為H、鹵基、鹵烷基、CN、OH、NO_2、NH_2、乙醯基、側氧基、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}環烷基、C_{4-10}環烯基、C_{1-10}烷基胺基-、C_{1-10}二烷基胺基-、C_{1-10}烷氧基、C_{1-10}硫烷氧基或飽和或部分或完全不飽和之5-8員單環、6-12員雙環或7-14員三環環系統，由碳原子形成之該環系統若為單環，則視情況包括1-3個雜原子，若為雙環，則視情況包括1-6個雜原子，或若為三環，則視情況包括1-9個雜原子，該等雜原子係選自O、N或S，其中該等C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}環烷基、C_{4-10}環烯基、C_{1-10}烷基胺基-、C_{1-10}二烷基胺基-、C_{1-10}烷氧基、C_{1-10}硫烷氧基中之每一者及該環系統中之每一環視情

況獨立地經1-3個以下取代基取代：鹵基、鹵烷基、CN、NO_2、NH_2、OH、側氧基、甲基、甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、第三丁基、甲基胺基、二甲基胺基、乙基胺基、二乙基胺基、丙基胺基、異丙基胺基、二丙基胺基、二異丙基胺基、苯甲基或苯基。

在另一實施例中，式I及I-B之化合物包括下文所述之各自個別實例及其每一醫藥學上可接受之鹽形式。

定義

以下定義將有助於理解本文所述之本發明。

術語"包含"意謂開放的，包括所指示之組份但不排除其他要素。

術語"$C_{\alpha-\beta}$烷基"在單獨使用或在其他術語(諸如，"鹵烷基"及"烷基胺基")內使用時包含具有α至β個碳原子數(諸如，C_{1-10})的直鏈或支鏈基團。該等基團之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、己基及其類似基團。術語"伸烷基"包含橋接二價烷基，諸如亞甲基及伸乙基。

術語"烯基"在單獨使用或組合使用時包含在具有2個與10個之間的碳原子之部分中具有至少一個碳-碳雙鍵的直鏈或支鏈基團。烯基之實例包括(但不限於)乙烯基、丙烯基、烯丙基、丙烯基、丁烯基及4-甲基丁烯基。術語"烯基"及"低碳烯基"包含具有如一般熟習此項技術者所瞭解之"順式"及"反式"定向或者"E"及"Z"定向的基團。

術語"炔基"在單獨使用或組合使用時表示具有至少一個碳-碳參鍵且具有2至10個碳原子之直鏈或支鏈基團。該等基團之實例包括(但不限於)乙炔基、丙炔基(炔丙基)、丁炔基及其類似基團。

術語"烷氧基"在單獨使用或組合使用時包含各自具有一或多個碳原子之烷基部分的直鏈或支鏈含氧基團。該等基團之實例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基及第三丁氧基。烷氧基可進一步經一或多個鹵原子(諸如，氟、氯或溴)取代以提供"鹵烷氧基"。該等基團之實例包括氟甲氧基、氯甲氧基、三氟甲氧基、三氟乙氧基、氟乙氧基及氟丙氧基。

術語"芳基"在單獨使用或組合使用時意謂含有一、二或甚至三個環之碳環芳族部分，其中該等環可以稠合方式連接在一起。"芳基"環系統中之每一環無需均為芳族，且與芳環稠合之環可部分或完全不飽和且包括一或多個選自氮、氧及硫之雜原子。因此，術語"芳基"包含諸如苯基、萘基、茚基、四氫萘基、二氫苯并呋喃基、蒽基、二氫茚基、苯并二噁烯基及其類似基團之芳族基。除非另外說明，否則"芳基"可經(諸如)1至5個包括以下各基之取代基取代：低碳烷基、羥基、鹵基、鹵烷基、硝基、氰基、烷氧基及低碳烷基胺基及其類似基團。經-O-CH_2-O-或-O-CH_2-CH_2-O-取代之苯基形成芳基苯并間二氧雜環戊烯基取代基。

術語"碳環"(本文中亦稱為"環烷基")在單獨使用或組合

使用時意謂含有一個環("單環")、兩個環("雙環")或甚至三個環("三環")之部分或完全飽和環部分，其中該等環可以稠合方式連接在一起且由碳原子形成。飽和碳環基團之實例包括諸如環丙烷基、環丁烷基、環戊烷基及環己烷基之飽和3至6員單環基團，及諸如環戊烯基、環己烯基或環己二烯基之部分飽和單環基團。部分飽和基團亦涵蓋於如下所定義之術語"環烯基"中。

術語"環"及"環系統"係指包含所述數目之原子的環，該等原子為碳或(若指示)雜原子(諸如，氮、氧或硫)。在未描述原子數目之情況下，諸如"單環系統"或"雙環系統"，原子數目對於單環而言為3-8且對於雙環而言為6-12。環自身以及其上之任何取代基可在允許形成穩定化合物之任一原子處予以連接。術語"非芳族"環或環系統係指雙環或三環環系統中至少一個但未必全部為非芳族之事實。

關於各自個別環之術語"部分或完全飽和或不飽和"及"飽和或部分或完全不飽和"係指環為完全芳族(完全不飽和)、部分芳族(或部分飽和)或完全飽和(其中不含雙鍵或參鍵)。若未如此說明，則涵蓋環系統(若雙環或三環)中各環(單環)可為完全芳族、部分芳族或完全飽和且視情況經至多5個取代基取代。

術語"環烯基"在單獨使用或組合使用時意謂在結構中含有一、二或甚至三個環之在該結構中具有至少一個碳-碳雙鍵的部分或完全飽和環烷基。環烯基之實例包括C_3-C_6環，諸如包括(但不限於)環丙烯、環丁烯、環戊烯及環己

烯之化合物。該術語亦包括具有兩個或兩個以上碳-碳雙鍵之碳環基，諸如"環烷二烯基"化合物。環烷二烯基之實例包括(但不限於)環戊二烯基及環庚二烯基。

術語"鹵基"在單獨使用或組合使用時意謂鹵素，諸如氟、氯、溴或碘原子。

術語"鹵烷基"在單獨使用或組合使用時包含其中任何一或多個烷基碳原子經如上定義之鹵基取代的基團。舉例而言，此術語包括單鹵烷基、二鹵烷基及多鹵烷基，諸如全鹵烷基。舉例而言，單鹵烷基在該基團內可具有一個碘、溴、氯或氟原子。二鹵烷基及多鹵烷基可具有兩個或兩個以上相同鹵原子或不同鹵基之組合。鹵烷基之實例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氟乙基、七氟丙基、二氟氯甲基、二氯氟甲基、二氟乙基、二氟丙基、二氯乙基及二氯丙基。如本文所用之"全氟烷基"係指所有氫原子均經氟原子置換之烷基。實例包括三氟甲基及五氟乙基。

如本文單獨或組合使用之術語"雜芳基"意謂由碳原子形成且具有一或多個選自氮、氧及硫之雜原子的完全不飽和(芳族)環部分。該環部分或環系統可含有一個環("單環")、兩個環("雙環")或甚至三個環("三環")，其中該等環以稠合方式連接在一起。"雜芳基"環系統中之每一環無需均為芳族，且與其(與雜芳環)稠合之環可部分或完全飽和且視情況包括一種或多個選自氮、氧及硫之雜原子。術語"雜芳基"不包括具有環成員-O-O-、-O-S-或-S-S-之環。

雜芳基之實例包括：含有1至4個氮原子之不飽和5至6員雜單環基，包括(例如)吡咯基、咪唑基、吡唑基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噠嗪基、三唑基[例如，4H-1,2,4-三唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基]及四唑基；含有1至4個氮原子之不飽和7至10員雜二環基，包括(例如)喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、異喹唑啉基、氮雜喹唑啉基及其類似基團；含有氧原子之不飽和5至6員雜單環基，例如哌喃基、2-呋喃基、3-呋喃基、苯并呋喃基等；含有硫原子之不飽和5至6員雜單環基，例如2-噻吩基、3-噻吩基、苯并噻吩基等；含有1至2個氧原子及1至3個氮原子之不飽和5至6員雜單環基，例如噁唑基、異噁唑基、噁二唑基[例如，1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基]；含有1至2個硫原子及1至3個氮原子之不飽和5至6員雜單環基，例如噻唑基、異噻唑基、噻二唑基[例如，1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基]。

術語"雜芳基"亦包含其中5或6員雜芳基與芳基或含有1至5個氮原子之不飽和縮合雜環基稠合/縮合的雙環基團，，例如吲哚基、異吲哚基、吲嗪基、苯并咪唑基、喹啉基、異喹啉基、吲唑基、苯并三唑基、四唑并噠嗪基[例如，四唑并[1,5-b]噠嗪基]；含有1至2個氧原子及1至3個氮原子之不飽和縮合雜環基[例如，苯并噁唑基、苯并噁二唑基]；含有1至2個硫原子及1至3個氮原子之不飽和縮合雜環基[例如，苯并噻唑基、苯并噻二唑基]；及含有1

至2個氧原子或硫原子之飽和、部分不飽和及不飽和縮合雜環基[例如，苯并呋喃基、苯并噻吩基、2,3-二氫-苯并[1,4]二氧己環基及二氫苯并呋喃基]。雜環基之實例包括5至10員稠合或非稠合之基團。

術語"雜環"在單獨使用或組合使用時意謂含有一、二或甚至三個環之部分或完全飽和環部分，其中該等環可以稠合方式連接在一起，由碳原子形成且包括一或多個選自N、O或S之雜原子。雜環基之實例包括：含有1至4個氮原子之飽和3至6員雜單環基[例如，吡咯啶基、咪唑啶基、哌啶基、吡咯啉基、哌嗪基]；含有1至2個氧原子及1至3個氮原子之飽和3至6員雜單環基[例如，嗎啉基]；含有1至2個硫原子及1至3個氮原子之飽和3至6員雜單環基[例如，噻唑啶基]。部分飽和雜環基之實例包括二氫噻吩基、二氫哌喃基、二氫呋喃基及二氫噻唑基。

部分飽和及飽和雜環基之實例包括(但不限於)吡咯啶基、咪唑啶基、哌啶基、吡咯啉基、吡唑啶基、哌嗪基、嗎啉基、四氫哌喃基、噻唑啶基、二氫噻吩基、2,3-二氫-苯并[1,4]二噁烷基、吲哚啉基、異吲哚啉基、二氫苯并噻吩基、二氫苯并呋喃基、異吃基、吃基、1,2-二氫喹啉基、1,2,3,4-四氫-異喹啉基、1,2,3,4-四氫-喹啉基、2,3,4,4a,9,9a-六氫-1H-3-氮雜-芴基、5,6,7-三氫-1,2,4-三唑并[3,4-a]異喹啉基、3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪基、苯并[1,4]二噁烷基、2,3-二氫-1H-1λ'-苯并[d]異噻唑-6-基、二氫哌喃基、二氫呋喃基及二氫噻唑基及其類似基團。

術語"烷基胺基"包括"N-烷基胺基"，其中胺基獨立地經一個烷基取代。較佳烷基胺基為具有1至6個碳原子之"低碳烷基胺基"。甚至更佳為具有1至3個碳原子之"低碳烷基胺基"。該等低碳烷基胺基之實例包括N-甲基胺基及N-乙基胺基、N-丙基胺基、N-異丙基胺基及其類似基團。

術語"二烷基胺基"包括"N,N-二烷基胺基"，其中胺基獨立地經兩個烷基取代。較佳烷基胺基為具有1至6個碳原子之"低碳烷基胺基"。甚至更佳者為具有1至3個碳原子之"低碳烷基胺基"。此等低碳烷基胺基之實例包括N,N-二甲基胺基、N,N-二乙基胺基及其類似基團。

術語"胺基羰基"表示式-C(=O)NH_2之醯胺基。

術語"烷硫基"及"硫烷氧基"包含附接於二價硫原子之具有1至10個碳原子之直鏈或支鏈烷基的基團。"烷硫基"之實例為甲硫基(CH_3S-)。

術語"式I"包括任何子式，諸如式I-B及式I-C。

術語"醫藥學上可接受的"，當配合式I、式I-B及式I-C化合物使用時，意指對投藥而言安全之化合物形式。舉例而言，經主管團體或管理機構(諸如，美國食品和藥物管理局(Food and Drug Administration of the United States，FDA))批准用於哺乳動物、經口攝入或任何其他投藥途徑的式I、式I-B或式I-C之化合物之游離鹼、鹽形式、溶劑合物、水合物、前藥或衍生物形式為醫藥學上可接受者。

游離鹼化合物之醫藥學上可接受之鹽形式包括在該式I、I-B及I-C之化合物中。術語"醫藥學上可接受之鹽"包含

已經由管理機構批准的通常用以形成鹼金屬鹽及形成游離酸或游離鹼之加成鹽的鹽。如一般熟習此項技術者所瞭解，鹽可由離子締合、電荷-電荷相互作用、共價鍵、錯合、配位等形成。鹽的性質並不重要，限制條件為其係醫藥學上可接受者。

式I及I-B之化合物之合適醫藥學上可接受之酸加成鹽可自無機酸或自有機酸製備。該等無機酸之實例為氫氯酸、氫溴酸、氫碘酸、氫氟酸、硝酸、碳酸、磺酸、硫酸及磷酸。合適之有機酸可選自以下各物：脂族、環脂族、芳族、芳脂族、雜環、羧酸及磺酸類有機酸，其實例包括(但不限於)甲酸、乙酸、己二酸、丁酸、丙酸、丁二酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、葡糖醛酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、丙酮酸、天冬胺酸、麩胺酸、苯甲酸、鄰胺基苯甲酸、甲磺酸、4-羥基苯甲酸、苯基乙酸、扁桃酸、恩波酸(embonic acid)(雙羥酸(pamoic acid))、甲烷磺酸、乙烷磺酸、乙烷二磺酸、苯磺酸、泛酸、2-羥基乙烷磺酸、甲苯磺酸、對胺基苯磺酸、環己胺基磺酸、樟腦酸、樟腦磺酸、雙葡萄糖酸、環戊烷丙酸、十二烷基磺酸、葡糖庚酸(glucoheptanoic acid)、甘油膦酸(glycerophosphonic acid)、庚酸、己酸、2-羥基-乙烷磺酸、菸鹼酸、2-萘磺酸、草酸、棕櫚酸、果膠酯酸、過硫酸、2-苯基丙酸、苦味酸、新戊酸、丙酸、丁二酸、硫氰酸、十一烷酸、硬脂酸、褐藻酸、β-羥基丁酸、水楊酸、半乳糖二酸及半乳糖醛酸。式I及II之化合物

之合適醫藥學上可接受之鹼加成鹽包括金屬鹽，諸如自鋁、鈣、鋰、鎂、鉀、鈉及鋅製備之鹽，或自包括(但不限於)以下各物之有機鹼製備之鹽：第一胺、第二胺及第三胺、包括環胺之經取代之胺，諸如咖啡鹼、精胺酸、二乙胺、N-乙基哌啶、組胺酸、葡萄胺、異丙胺、離胺酸、嗎啉、N-乙基嗎啉、哌嗪、哌啶、三乙胺、二異丙基乙胺及三甲胺。所有此等鹽均可藉由習知方式自本發明之相應化合物藉由使(例如)適當酸或鹼與式I及I-B之化合物反應而製備。

鹼性含氮基團亦可經諸如以下試劑季銨化：低碳烷基鹵化物，諸如甲基、乙基、丙基及丁基氯化物、溴化物及碘化物；硫酸二烷基酯，如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯、硫酸二丁酯及硫酸二戊酯；長鏈鹵化物，諸如癸基、十二烷基、十四烷基及十八烷基氯化物、溴化物及碘化物；芳烷基鹵化物，如苯甲基及苯乙基溴化物；及其他試劑。藉此獲得水溶性或油溶性或可分散之產物。

可用以形成醫藥學上可接受之酸加成鹽的酸之實例包括諸如氫氯酸(HCl)、氫溴酸(HBr)、檸檬酸、硫酸及磷酸之無機酸及諸如以下各物之有機酸：乙二酸、硬脂酸、水楊酸、雙羥酸、葡萄糖酸、乙烷磺酸、甲烷磺酸(MSA)、苯磺酸(BSA)、甲苯磺酸、酒石酸、反丁烯二酸、亞甲磷酸(medronic acid)、萘磺酸(napsylic acid)、順丁烯二酸、丁二酸及檸檬酸。其他實例包括與諸如鈉、鉀、鈣或鎂之鹼金屬或鹼土金屬或與有機鹼形成之鹽。

該等鹽之其他實例可見於Berge等人，J. Pharm. Sci., 66, 1 (1977)中。可使用習知方法來形成該等鹽。舉例而言，本發明化合物之磷酸鹽可藉由將所需溶劑或溶劑組合中之所需化合物游離鹼與所需化學計量之量的磷酸在所需溫度下、通常在加熱下(視溶劑沸點而定)組合來製備。如一般熟習此項技術者所瞭解，在冷卻(緩慢或快速)後鹽可沈澱且可能結晶(亦即，若具有結晶性)。此外，本文亦涵蓋本發明化合物之半、單、二、三及多鹽形式。類似地，本文亦涵蓋化合物、其鹽及衍生物之半、單、二、三及多水合形式。

術語"衍生物"在本文中廣泛解釋且意欲包含本發明化合物之任何鹽、本發明化合物之任何酯或任何其他化合物，其在向患者投與後能夠提供(直接或間接)特徵在於能夠調節激酶之能力的本發明化合物或其代謝物或殘餘物。

如本文所用之術語"醫藥學上可接受之衍生物"表示在醫藥學上可接受之衍生物。

如本文所用之術語"前藥"表示在向受檢者或患者投與後能夠提供(直接或間接)本發明化合物之化合物。前藥之實例將包括酯化或羥基化化合物，其中酯基或羥基將在活體內(諸如，腸管內)分解以產生式I、I-B及I-C之化合物。如本文所用之"醫藥學上可接受之前藥"表示在醫藥學上可接受之前藥。醫藥學上可接受之對式I化合物之改質易於為一般熟習此項技術者所瞭解。

藉由以醫藥組合物形式投與式I、I-B及I-C之化合物，該

等化合物可用以治療受檢者。為此，可將化合物與一或多種載劑、稀釋劑或佐劑組合以形成合適之組合物(下文中對其加以更詳細地描述)。

如本文所用之術語"賦形劑"表示不同於活性醫藥成份(API)之任何醫藥學上可接受之添加劑、載劑、佐劑或其他合適之成份，通常包括其以達成調配及/或投藥之目的。"稀釋劑"及"佐劑"在下文中予以定義。

如本文所用之術語"治療"係指包括(但不限於)治愈治療、預防性治療及預防治療的治療。預防性治療一般由完全預防病症發作或延遲個體中病症之臨床前明顯階段之發作構成。

短語"有效劑量"意欲定量各藥劑之量，經各藥劑單獨治療後其將實現病症嚴重程度及發病頻率改良之目標，同時避免通常與替代性治療有關之不良副作用。

術語"離去基"(亦表示為"LG")一般指可經親核物質置換之基團。該等離去基在此項技術中已知。離去基之實例包括(但不限於)鹵基(例如，I、Br、F、Cl)、磺酸酯基(例如，甲磺酸酯基、甲苯磺酸酯基)、硫基(例如，SCH_3)、N-羥基琥珀醯亞胺基、N-羥基苯并三唑基及其類似基團。親核物質為能夠在離去基連接點處攻擊分子、引起離去基被置換之物質。親核物質在此項技術中已知。親核基團之實例包括(但不限於)胺、硫醇、醇、格林納試劑(Grignard reagent)、陰離子物質(例如，烷醇鹽、醯胺、碳陰離子)及其類似物。

通用合成程序

本發明進一步包含用於製備式I、I-B及I-C之化合物之程序。式I、I-B及I-C之化合物可根據以下流程1-8(分別對應於通用方法A、B、D、E、F、G、H及I)及流程9中所述之程序來合成，其中除非進一步表明，否則取代基如上文針對式I及I-B所定義。下述合成方法僅為例示性的，且如一般熟習此項技術者所瞭解，本發明之化合物亦可藉由替代途徑合成。

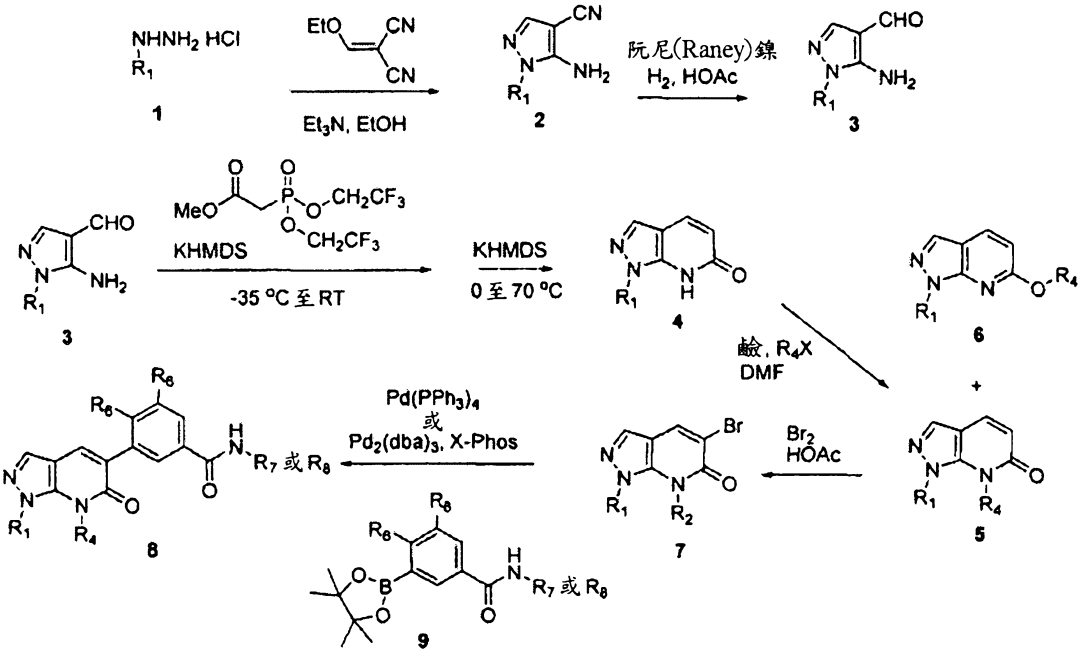
整個本說明書中使用之縮寫之以下清單代表以下各物且將有助於理解本發明：

ACN、MeCN	-	乙腈
BSA	-	牛血清白蛋白
BOP	-	苯并三唑-1-基-氧基六氟磷酸鹽
Br_2	-	溴
CDI	-	羰基二咪唑
Cs_2CO_3	-	碳酸銫
$CHCl_3$	-	氯仿
CH_2Cl_2、DCM	-	二氯甲烷
DCC	-	二環己基碳化二亞胺
DIC	-	1,3-二異丙基碳化二亞胺
DIEA、$(iPr)_2NEt$	-	二異丙基乙胺
DME	-	二甲氧基乙烷
DMF	-	二甲基甲醯胺
DMAP	-	4-二甲基胺基吡啶
DMSO	-	二甲亞碸
EDC	-	1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺

Et_2O	-	乙醚
EtOAc	-	乙酸乙酯
G、g、gm	-	公克
h、hr	-	小時
H_2	-	氫氣
H_2O	-	水
HATU	-	六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎓
HBr	-	氫溴酸
HCl	-	氫氯酸
HOBt	-	1-羥基苯并三唑水合物
HOAc	-	乙酸
HPLC	-	高壓液相層析
IPA、IpOH	-	異丙醇
K_2CO_3	-	碳酸鉀
LG	-	離去基
$MgSO_4$	-	硫酸鎂
MS	-	質譜
MeOH	-	甲醇
N_2	-	氮氣
$NaCNBH_3$	-	氰基硼氫化鈉
Na_2CO_3	-	碳酸鈉
$NaHCO_3$	-	碳酸氫鈉
NaH	-	氫化鈉
$NaOCH_3$	-	甲醇鈉
NaOH	-	氫氧化鈉
Na_2SO_4	-	硫酸鈉
NBS	-	N-溴代丁二醯亞胺
NH_4Cl	-	氯化銨

NH_4OH	-	氫氧化銨
NMP	-	N-甲基吡咯啶酮
P(*t*-bu)$_3$	-	三(第三丁基)膦
PBS	-	磷酸鹽緩衝生理食鹽水
Pd/C	-	鈀/碳
$Pd(PPh_3)_4$	-	肆三苯基膦鈀(0)
$Pd(dppf)Cl_2$	-	(1,1-雙二苯基膦基二茂鐵)氯化鈀II
$Pd(OAc)_2$	-	乙酸鈀
PyBop	-	六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基-三吡咯啶基-鏻
RT、rt	-	室溫
TBTU	-	四氟硼酸O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲銨
TEA、Et_3N	-	三乙胺
TFA	-	三氟乙酸
THF	-	四氫呋喃
UV	-	紫外光

流程1(方法A)



苯基取代之吡唑并吡啶酮**8**(其中式I中A^{1-4}中之每一者為CH或CR^6且如所示之R^5為醯胺鍵聯劑；流程1中顯示為苯環之環在整個本說明書中一般稱為"B"環)可藉由流程1中一般描述之方法(本文中亦稱為方法A)來製備。如所示，胺基吡唑甲醛**3**可由以下製得：使適當經取代之肼**1**(或其鹽酸鹽)與2-(乙氧基亞甲基)丙二腈反應，繼而阮尼(Raney)鎳將4-甲腈-吡唑催化氫化成4-甲醛-吡唑**3**。接著可使吡唑**3**與p,p-雙(2,2,2-三氟乙基)-膦酸基乙酸甲酯在過量KHMDS存在下在合適溫度下反應以產生環化吡唑并吡啶酮中間物**4**。將吡啶酮**4**烷基化一般產生非選擇性區位異構烷基化產物**5**與**6**之混合物，如所示。在純化及分離所需R^4取代之吡唑并吡啶酮**5**後，可使其溴化以產生相應溴加合物**7**，其可經受合適之鈴木偶合(Suzuki Coupling)條件(諸如，流程1中所示之彼等條件)，與所需硼酸酯中間物**9**偶合以產生所需經取代之吡唑并吡啶酮**8**。

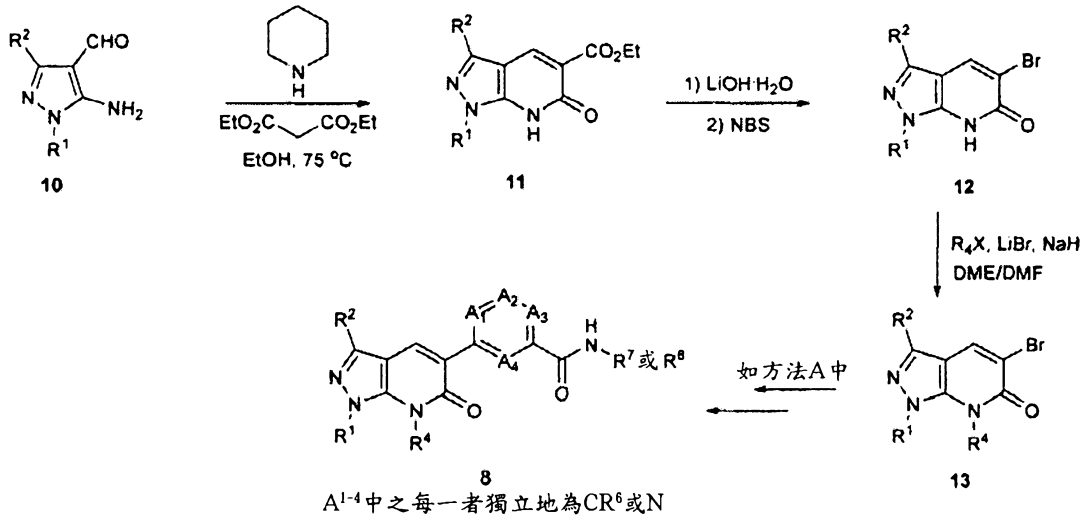
硼酸酯中間物**9**可藉由以下參考文獻中所述之方法製備：(1)PCT國際專利申請案第WO 2005073189號，標題為"Preparation of fused heteroaryl derivatives as p38 kinase inhibitors"或(2)PCT國際專利申請案第WO 2006094187號，標題為"Preparation of phthalazine, aza- and diaza-phthalazine compounds as protein kinase, especially p38 kinase, inhibitors for treating inflammation and related conditions"，該兩個公開案均以全文引用的方式併入本文中。

鈴木方法為使用硼烷試劑(諸如二氧硼戊烷中間物**9**，在以下流程3中亦描述為硼烷B-A中間物**8**)及合適含離去基之試劑(諸如溴吡唑并吡啶酮**7**，溴為合適鹵素離去基"LG")之反應。如一般熟習此項技術者所瞭解，鈴木反應亦利用鈀催化劑。合適之鈀催化劑包括$Pd(PPh_3)_4$、$Pd(OAc)_2$或$Pd(dppf)Cl_2$。在LG為鹵化物之情況下，鹵化物可為碘化物、溴化物或甚至氯化物(氯吡啶基或氯甲基吡啶基B環在$Pd(OAc)_2$存在下經歷鈴木反應)。其他LG亦為合適者。舉例而言，已知鈴木偶合使用磺酸酯(諸如，三氟甲烷磺酸酯)作為離去基而發生。

鈴木反應條件可變化。舉例而言，鈴木反應一般在合適之鹼(諸如，碳酸鹽、碳酸氫鹽或醋酸鹽之鹼)存在下在合適溶劑(諸如，甲苯、乙腈、DMF或水性有機溶劑組合或溶劑兩相系統)中進行。此外，如熟習此項技術者所瞭解，視特定吡唑并吡啶酮**7**及/或硼酸或硼酸酯**9**而定，反應可能需要加熱。此外，在B環為芳族部分(諸如，苯基)之情況下，在加熱下反應可在短時間內完成。

將硼酸酯引入所需芳環上之其他方法為吾人所知。舉例而言，金屬偶合化學(諸如Stille、熊田(Kumada)、根岸(Negishi)偶合方法及其類似方法)可用於吡唑并吡啶酮核心**5**或**7**以製備所需環狀B環取代之中間物。

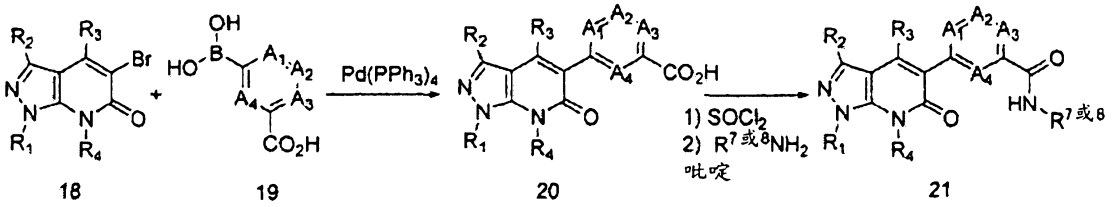
流程2(方法B)



A1-4中之每一者獨立地為CR6或N

或者，經取代之吡唑并吡啶酮**8**(其中A^{1-4}中之每一者獨立地為N或CR^6且如所示之R^5為醯胺鍵聯劑；流程2中顯示為苯環或吡啶環之環在整個本說明中一般稱為"B"環)可藉由流程2中一般描述之方法(本文亦稱為方法B)製得。在方法B中，吡唑**10**可在哌啶存在下經丙二酸二乙酯處理以提供雙環吡唑并吡啶酮中間物**11**。將酯基皂化成中間物**11**之相應酸部分，繼而用合適之溴傳遞劑(諸如，NBS)溴化，產生相應溴中間物**12**。如一般熟習此項技術者所瞭解，可使化合物**12**經受烷基化或其他官能化(諸如，如上所示之甲基化)以提供R^4取代之中間物**13**。可使相應溴加合物**13**經受合適之鈴木偶合條件(諸如，流程2中所示之彼等條件)，與所需硼酸酯中間物**9**偶合以產生所需經取代之吡唑并吡啶酮**8**。

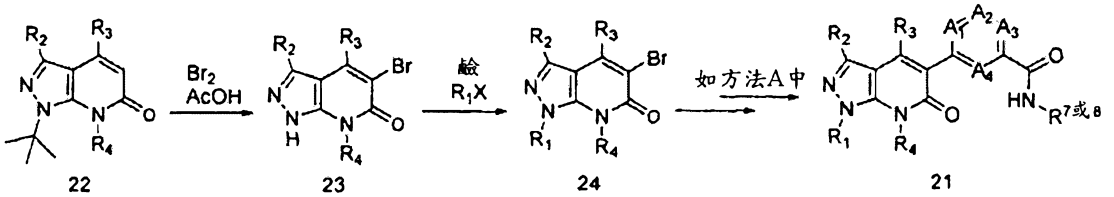
流程3(方法D)



18　19　20　21

或者，經取代之吡唑并吡啶酮**21**(其中B環之A^{1-4}中之每一者獨立地為N或CR^6且如所示之R^5為醯胺鍵聯劑)可藉由流程3中一般描述之方法(本文中亦稱為方法D)製得。在方法D中，可使溴吡唑并吡啶酮**18**與所需B環取代之硼酸**19**在合適鈀催化劑(諸如上文流程2及3中所示或所述之彼等鈀催化劑)存在下反應以提供吡唑并吡啶酮中間物**11**。將酯基皂化成中間物**20**之相應酸部分，其中羧酸可用以改變式I及II之鍵聯區域R^5，亦改變自其連接之所需R^7、R^8及R^9基團。舉例而言且如流程3中所述，化合物**20**之酸可經由各種熟知之酸LG活化而偶合，諸如轉化為如所示之相應醯基氯物質，繼而用合適之第一或第二親核部分(諸如，如所示之適當取代之胺)處理以產生相應所需吡唑并吡啶酮產物**21**。

流程4(方法E)

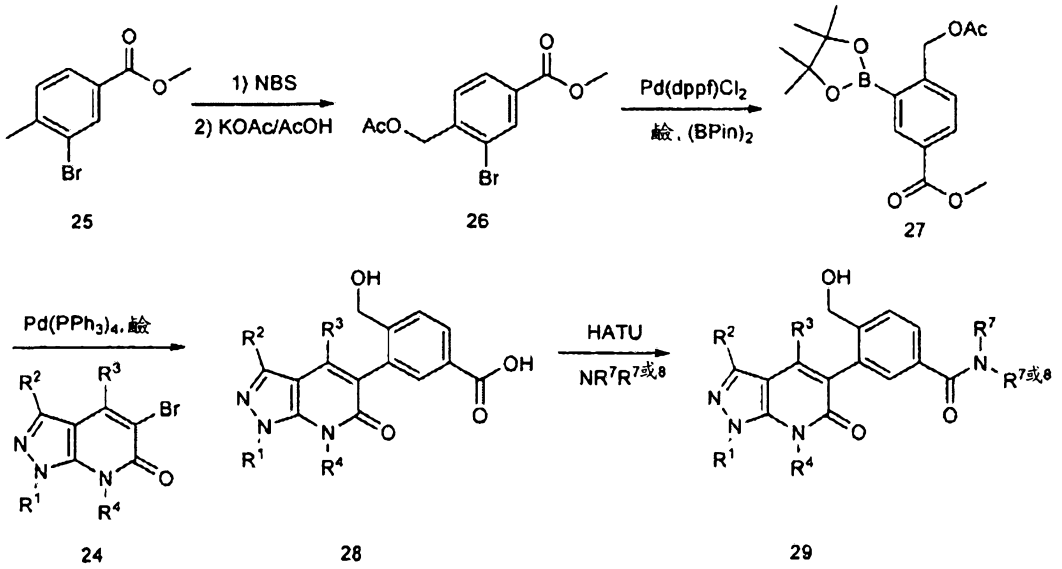


22　23　24　21

或者，經取代之吡唑并吡啶酮**21**(其中B環之A^{1-4}中之每一者獨立地為N或CR^6且如所示之R^5為醯胺鍵聯劑)可藉由

流程4中一般描述之方法(本文中亦稱為方法E)製得。在方法E中，第三丁基保護之吡唑并吡啶酮**22**可藉由與合適溴源在合適之酸(諸如，如所示之冰醋酸)存在下反應來溴化。接著可將溴化物加合物**23**烷基化(所示)或醯基化(未圖示)，或可在鹼性條件(諸如流程1中所述之彼等條件或上文所示之彼等條件)下將所需R^1基團插入可用吡唑氮上。可使相應R^1基團官能化之加合物**24**經受合適之鈴木偶合條件(諸如流程1中所示之彼等條件)，與所需硼酸酯中間物**9**(流程4中未圖示)偶合以產生所需經取代之吡唑并吡啶酮**21**。

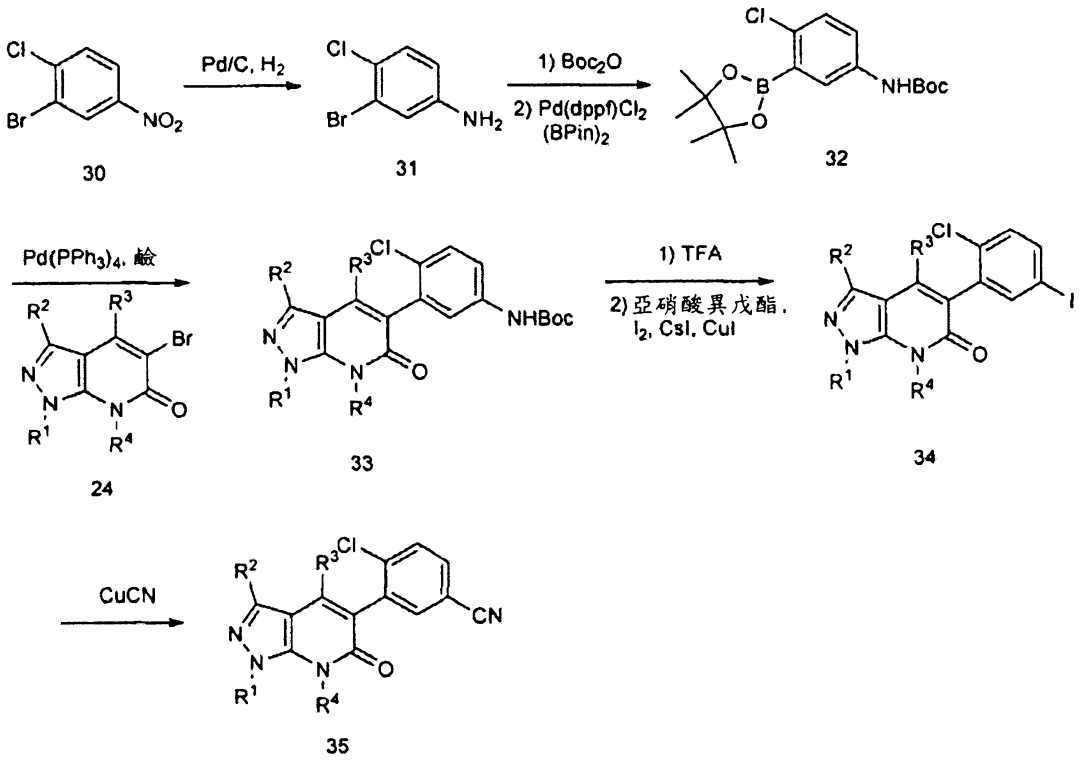
流程5(方法F)



經取代之吡唑并吡啶酮**29**(其中B環之A^{1-4}中之每一者獨立地為CR^6且如所示之R^5為醯胺鍵聯劑)可藉由流程5中一般描述之方法(本文中亦稱為方法F)製得。在方法F中，溴苯甲酸酯**25**之甲基可藉由首先與合適溴源(諸如，NBS)在乙酸鹽及合適之酸(諸如，如所示之乙酸鉀及乙酸)存在下反應而乙醯化。接著可使乙酸酯加合物之溴化物**26**轉化為

相應醚酸酯**27**(如所示；參見流程1及3)；且可使苯甲酸甲酯中間物**27**與吡唑并吡啶酮**24**在合適之鈴木或類鈴木偶合條件(諸如上文及流程1中所示之彼等條件)下反應以產生經偶合之中間物(未圖示)，該酯在鹼性處理期間水解以產生酸**28**。可在習知條件下使用已知之試劑(諸如上文所示之彼等試劑及上文流程3及下文流程9中所述之彼等試劑)使酸**28**轉化為相應醯胺。

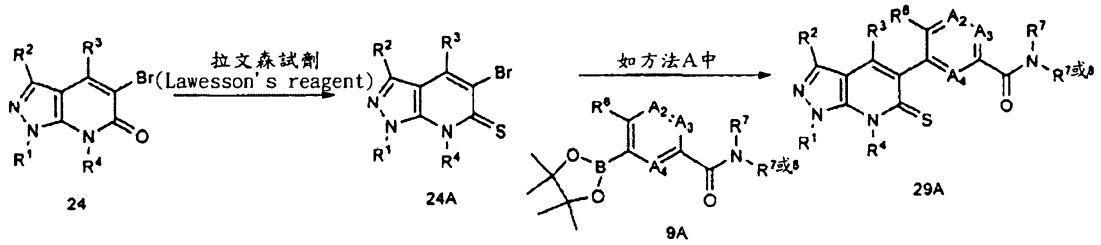
流程6(方法G)



經取代之吡唑并吡啶酮**35**(其中B環之A^{1-4}中之每一者獨立地為CR^6且如所示之R^5為CN)可藉由流程6中一般描述之方法(本文中亦稱為方法G)製得。在方法G中，可使用習知方法(諸如，藉由氫化)將氯-溴-硝基苯**30**之硝基還原以產生游離胺**31**。首先胺**31**可經諸如BOC之合適保護基保護，且接著使其轉化為相應醚酸酯**32**(如所示；參見流程1)。可

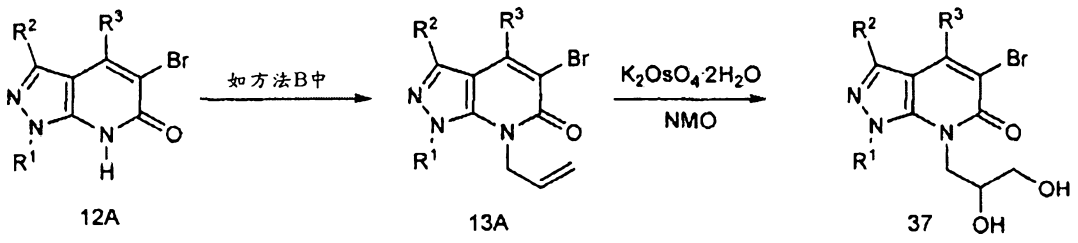
使硼酸酯中間物32與吡唑并吡啶酮24在合適之鈴木或類似偶合條件(諸如上文及流程1中所示之彼等條件)下反應以產生經偶合之中間物33。可在習知條件下使Boc胺33轉化為相應碘化物34，諸如藉由首先移除Boc基團且使用已知之試劑(諸如上文所示之彼等試劑)將所得胺轉化為碘化物。可在習知條件(諸如上述彼等條件)下將碘化物34轉化為相應氰基。

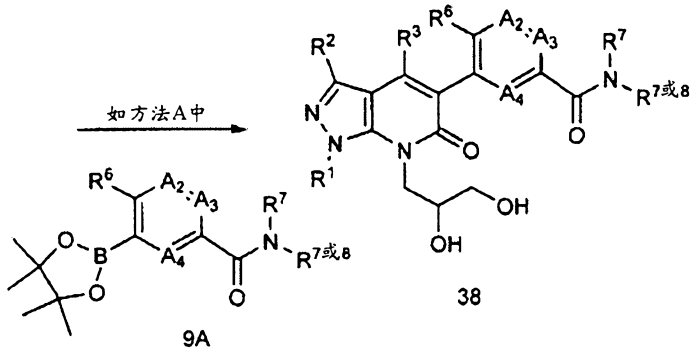
流程7(方法H)



經取代之吡唑并吡啶硫酮29A可藉由流程7中一般描述之方法(本文中亦稱為方法H)製得。在方法H中，可使用習知方法，諸如在合適條件下使用拉文森試劑(Lawessen's Reagent)將溴吡唑并吡啶酮中間物24之酮轉化為相應硫酮24A。可在合適之鈴木或類鈴木偶合條件下使硫酮24A與硼酸酯9A(如流程1方法A中所示)反應以產生經偶合之加合物29A。

流程8(方法I)

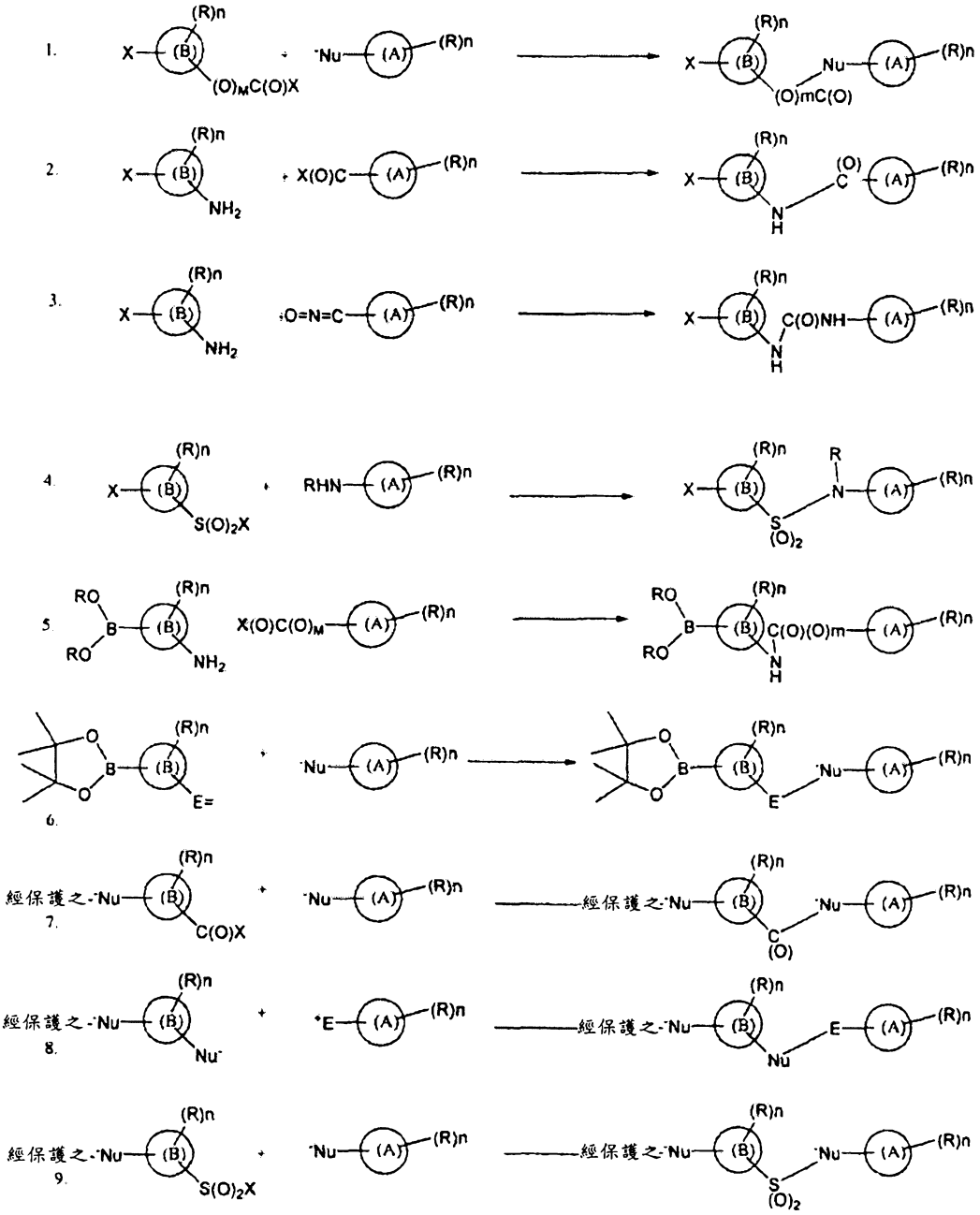




經取代之吡唑并吡啶酮**38**可藉由流程8中一般描述之方法(本文中亦稱為方法I)製得。在方法I中，可使用流程2中所述之方法官能化或取代溴吡唑并吡啶酮中間物**12A**之醯胺氮以引入(例如)烯丙基(如所示)且產生中間物**13A**。使用習知氧化劑(諸如，如所示之銨)可將**13A**之烯丙基進一步官能化(諸如氧化，如所示)成相應二氫氧化物中間物**37**。可在合適之鈴木或類鈴木偶合條件下使中間物**37**與硼酸酯**9A**(如流程1方法A中所示)反應以產生經偶合之加合物**38**。此方法提供一種改變式I、I-B及I-C之化合物中R^4基團的有效方法。

多種其他鍵聯劑R^5基團在本發明之範疇內。該等其他鍵聯劑可使用下文流程9中所述之通用方法製得。如流程9中所說明，合乎需要之R^7及R^8基團顯示為指定為環A之環。然而，本發明並非如此限制，且其意欲流程9中描述為"環A"者應解釋為亦包括與鍵聯劑R^5連接之非環狀部分，如本文式I、I-B及I-C中所述。

流程9



如流程9中所說明，B環經鍵聯基團R^5取代。R^5鍵聯基團(包括胺基、羧基、磺醯基、醯胺基或尿素鍵聯劑，如本文式I、I-B及I-C中定義)將各種取代(包括R^7非環狀部分或R^7及R^8環狀環，在流程9及整個說明書中一般指定為及稱為"A"基團或"A"環)連接於"B"環。此鍵聯劑可藉由如流程9中所述之各種偶合方法來連接。上文編號1-9及下文所述

之9個子流程中的每一者利用以下$(R)_n$、X、Nu^-、E^+及m之含義：$(R)_n$係指n個R^6、R^7及R^8取代，其中n為0-5之整數；X一般係指"離去基"(本文中亦稱為"LG")，諸如鹵基(溴基、氯基、碘基或氟基)、烷基磺酸酯基及其他已知之基團(亦參見本文之定義)；Nu^-一般係指親核物質，諸如第一胺及第二胺、氧、硫或碳陰離子物質，親核物質之實例包括(但不限於)胺、氫氧化物、烷醇鹽及其類似物；E^+一般係指親電物質，諸如羰基之碳原子，其易受到親核攻擊或易於消除，合適之親電羰基物質之實例包括(但不限於)醯基鹵、混合酸酐、醛、胺甲醯基氯、磺醯氯、經活化試劑(諸如TBTU、HBTU、HATU、HOBT、BOP、PyBOP及碳化二亞胺(DCC、EDC、CDI及其類似物))活化之酸及其他親電物質，包括鹵化物、異氰酸酯、重氮離子及其類似物；且m為0或1。

如子流程1-9中產物所示，可使用各種習知方法進行環B與A之偶合以將環B與A連接在一起。舉例而言，如Nu^-為胺之子流程2及4及7及9中分別所示，可利用B或A基團上之胺及B或A基團之另一者上之醯基氯或磺醯氯製備醯胺或磺醯胺鍵。該反應一般在合適溶劑及/或鹼的存在下進行。合適溶劑一般包括(但不限於)非親核無水溶劑，諸如甲苯、CH_2Cl_2、THF、DMF、DMSO、N,N-二甲基乙醯胺及其類似物，包括其溶劑組合。如熟習此項技術者所瞭解，溶劑之極性可變化。合適之鹼包括(例如)第三胺之鹼，諸如DIEA、TEA；碳酸鹽之鹼，諸如Na_2CO_3、

K_2CO_3、Cs_2CO_3；氫化物，諸如NaH、KH、氫硼化物、氰基硼氫化物及其類似物；烷醇鹽，諸如$NaOCH_3$；及其類似物。鹼自身亦可用作溶劑。該反應視情況可以純淨形式進行，亦即在無任何鹼及/或溶劑之情況下進行。此等偶合反應一般迅速且轉化通常在周圍條件下發生。然而，如熟習此項技術者所瞭解，視特定受質而定，該等反應可能需要加熱。

類似地，如Nu^-為胺之子流程5及1中所說明之胺基甲酸酯，如Nu^-為氧之子流程1中所說明之酸酐，如Nu^-為胺及E^+為醯基氯之子流程8中一般說明之反向醯胺，如子流程3中所說明之脲，各別羰基氧為硫之硫代醯胺及硫脲，各別羰基氧及/或胺基甲酸酯氧為硫之硫代胺基甲酸酯，及其類似物。雖然以上方法如此描述，但其並不徹底，且如熟習此項技術者所瞭解，可利用用於將基團A與B鍵聯在一起之其他方法。

雖然說明子流程1-9使親核及親電偶合基團(諸如子流程2中所說明之胺基及醯基氯基團)與所討論之受質(A基團或B環)直接連接，但本發明並不如此限制。本文涵蓋此等親核及/或親電偶合基團可由其各別環束縛。舉例而言，如子流程2中所說明之B環上之胺基及/或A基團或環上之醯基鹵基團可藉由一或多個原子間隔基、諸如藉由亞甲基、伸乙基間隔基或其類似間隔基自與環之直接連接移除。如熟習此項技術者所瞭解，該間隔基可能影響或可能不影響上述偶合反應，且因此，該等反應條件可需要進行改變以實

現所需轉化。

流程9之子流程1-9中所述之偶合方法亦適用於將所需A基團或環與所需吡唑并吡啶酮B環中間物偶合，諸如使經取代之B環羧酸(實例2)合成所需式I、I-B及I-C之化合物。舉例而言，可使需要取代之吡唑并吡啶酮苯甲酸與需要取代之第一胺或第二胺(諸如，NHR^7R^7或NHR^7R^8)在合適之溶劑及已知之偶合試劑(諸如，TBTU、HATU、CDI或其他試劑)存在下反應以製備所需A-B醯胺鍵，且製備最終式I或I-B之化合物。

注意B-A部分係經由鍵聯劑"L"連接。"L"可為式I、I-B及I-C中R^5基團一般定義之任一鍵聯劑，且特定言之，其包括(但不限於)醯胺、脲、硫脲、硫醯胺、胺基甲酸酯、磺醯胺及其類似物，使得間隔基原子處於環B與L之間及/或環或基團A與L之間，如上文流程9中所述。

為增強本發明之理解及瞭解，闡述以下特定實例(起始試劑、中間物及式I、I-B及I-C之化合物)及製備本發明化合物之方法。應瞭解上文通用方法及下文特定實例僅為達成說明之目的且不應理解為以任何方式限制本發明之範疇。以下分析方法用以純化及/或表徵以下實例中所述之化合物及中間物。

分析方法：

除非另外指示，否則所有HPLC分析均在Agilent 1100型系統上運行，其中Agilent Technologies Zorbax SB-C_8(5 μ)逆相管柱(4.6×150 mm；部件號883975-906)在30℃下在約

1.50 mL/min之流動速率下運行。移動相使用溶劑A(H_2O/0.1% TFA)及溶劑B(ACN/0.1% TFA)，其中5%至100% ACN之梯度歷時11 min。接著梯度歷時2 min回至5% ACN及約2.5 min再平衡(沖洗)。

LC-MS方法：

在40℃下在具有Phenomenex Synergi MAX-RP(4.0 μ)逆相管柱(2×50 mm)之Agilent 1100型LC-MSD系統上運行樣品。流動速率恆定且在約0.75 mL/min至約1.0 mL/min之範圍內。

移動相使用溶劑A(H_2O/0.1% TFA)與溶劑B(ACN/0.1% TFA)之混合物，其中10%至100%溶劑B之梯度歷時5 min時間段。接著梯度歷時0.5 min時間回至10%溶劑B，且歷時1.5 min 10%溶劑B使管柱再平衡(沖洗)。

製備型HPLC方法：

在指示下，經由逆相HPLC使用Gilson工作站利用以下兩管柱及方法中之一者純化相關化合物：

(A)使用以50 mL/min之50×100 mm管柱(Waters, Exterra, C18, 5微米)。所用移動相為溶劑A(H_2O/10 mM碳酸銨(在約10之pH值下)，經濃NH_4OH調整)與溶劑B(85:15 ACN/水，10 mM碳酸銨(在約10之pH值下)，經濃NH_4OH調整)之混合物。各純化運行利用10分鐘自40%溶劑B至100%溶劑B梯度，接著5分鐘100%溶劑B流動。接著梯度歷時2 min回至40%溶劑B。

(B)使用以20 mL/min之20×50 mm管柱。所用移動相為溶劑A(H_2O/0.1% TFA)與溶劑B(ACN/0.1% TFA)之混合物，其

中梯度自5%溶劑B至100%溶劑B歷時10 min。接著梯度歷時2 min回至5% ACN。

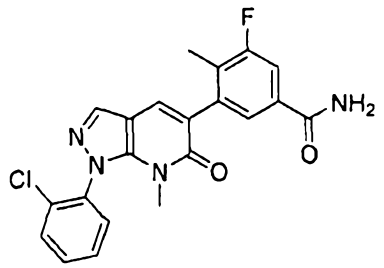
質子核磁共振譜：

除非另外指示，否則所有^{1}H NMR譜均在Varian系列Mercury 300 MHz儀器或Bruker系列400 MHz儀器上運行。在所表徵之情況下，所有觀測到之質子報導為自四甲基矽烷(TMS)或所指示之合適溶劑中之其他內標的低磁場處之百萬分率(ppm)。

質譜(MS)

除非另外指示，否則起始物質、中間物及/或例示性化合物之所有質譜資料均報導為質量/電荷(m/z)，具有$(M+H^+)$分子離子。所報導之分子離子藉由電噴偵測方法來獲得。如熟習此項技術者所瞭解，根據偵測到之同位素類型報導具有同位素原子(諸如，溴及其類似物)之化合物。

實例1(經由方法A)



3-(1-(2-氯苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-4-甲基苯甲醯胺之合成

步驟1A：5-胺基-1-(2-氯苯基)-1H-吡唑-4-甲醛之合成

在RT下，將2-(乙氧基亞甲基)丙二腈(5.77 g, 47.2 mmol)逐份添加至鹽酸1-(2-氯苯基)肼(8.05 g, 45.0 mmol)及

TEA(6.58 ml, 47.2 mmol)於無水EtOH(56 mL)中之攪拌懸浮液中。將混合物加熱至回流，歷時1 h。在減壓下移除揮發性溶劑。將褐色殘餘物溶於EtOAc中，用水洗滌接著用飽和$NaHCO_3$溶液洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮以獲得呈鐵銹色結晶固體狀之5-胺基-1-(2-氯苯基)-1H-吡唑-4-甲腈。MS (ESI，正離子) m/z: 219.0 (M+1)。

步驟1B： 向5-胺基-1-(2-氯苯基)-1H-吡唑-4-甲腈(2.0 g, 9.1 mmol)於冰醋酸(12.0 mL)中之溶液中添加阮尼2400鎳(1.1 g, 18 mmol)。將混合物在RT下用氣球氫化隔夜。將反應混合物經由短的矽藻土塞過濾，用水洗滌接著用濕EtOAc洗滌。將水層分離且用EtOAc萃取。將經合併之EtOAc層用1.0 N NaOH洗滌接著用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。將褐色殘餘物負載於ISCO 40 g管柱(以己烷中之25-65% EtOAc溶離)上以產生呈棕褐色結晶固體狀之標題化合物5-胺基-1-(2-氯苯基)-1H-吡唑-4-甲醛。MS (ESI，正離子) m/z: 220.0 (M+1)。

步驟2：1-(2-氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6(7H)-酮之合成

在-35℃下，將KHMDS(8.03 mL於甲苯中之0.5 M, 4.01 mmol)添加至p,p-雙(2,2,2-三氟乙基)-膦酸基乙酸甲酯(1.21 g, 3.82 mmol)及18-冠-6(506 mg, 1.91 mmol)於3.0 mL THF中之漿狀物中。在所得混合物在-35℃下攪拌10 min後，經由注射器添加5-胺基-1-(2-氯苯基)-1H-吡唑-4-甲醛(424

mg, 1.91 mmol)於THF(1.5 mL+1.5 mL沖洗)中之溶液。將反應混合物緩慢溫至RT隔夜，用飽和NH_4Cl驟冷，且用EtOAc萃取兩次。將經合併之EtOAc層乾燥且濃縮至乾燥。在RT下將THF(3.0 mL)中之所得褐色殘餘物用KHMDS(12 mL於甲苯中之0.5 M，6.0 mmol)處理且在70℃下在油浴中加熱3 h。將反應混合物冷卻至RT後，將其用飽和NH_4Cl處理且用EtOAc萃取兩次。將經合併之EtOAc層乾燥且濃縮。將褐色殘餘物負載於ISCO 12 g管柱(以己烷中之25-65% EtOAc溶離)上以產生呈黃色非晶形固體狀之標題化合物(352 mg)。MS (ESI，正離子) m/z: 246.0 (M+1)。

步驟3：1-(2-氯苯基)-7-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6(7H)-酮之合成

在RT下，將4.0 mL DMF中之1-(2-氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6(7H)-酮(542 mg, 2.20 mmol)用無水碳酸鉀(610 mg, 4.40 mmol)處理，接著用碘甲烷(0.2 mL, 3.21 mol)處理。在RT下將混合物攪拌隔夜後，將其經由燒結漏斗過濾，且用EtOAc沖洗。將濾液濃縮且將殘餘物在ISCO 40 g管柱(以己烷中之25-90% EtOAc溶離)上純化以提供：1)呈黃色稠油狀之1-(2-氯苯基)-6-甲氧基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(150 mg)，MS (ESI，正離子) m/z: 260.1 (M+1)；2)呈淡黃色結晶固體狀之1-(2-氯苯基)-7-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6(7H)-酮(320 mg), MS (ESI，正離子) m/z: 260.1 (M+1)。

步驟4：5-溴-1-(2-氯苯基)-7-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6(7H)-酮之合成

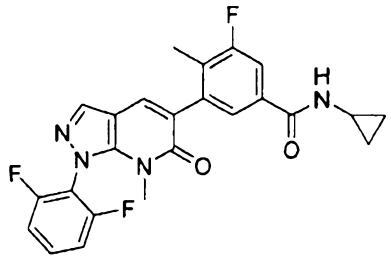
在RT下，將溴(206 mg, 1.29 mmol)添加至1-(2-氯苯基)-7-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6(7H)-酮(319 mg, 1.23 mmol)於1.5 mL冰醋酸中之溶液中。在RT下攪拌30 min後，將其用水稀釋且攪拌5 min。將所沈澱之白色固體濾去且用水沖洗，收集且乾燥以產生5-溴-1-(2-氯苯基)-7-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6(7H)-酮(323 mg)。將濾液用EtOAc萃取三次。將經合併之EtOAc層用2 N NaOH洗滌，接著用鹽水洗滌，乾燥且濃縮以另外產生5-溴-1-(2-氯苯基)-7-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6(7H)-酮(82 mg)。粗製物質未經進一步純化而使用。MS (ESI，正離子) m/z: 338.0/340.0 (M+1)。

步驟5：3-(1-(2-氯苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-4-甲基苯甲醯胺之合成

將密封管中之3-氟-4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)苯甲醯胺(118 mg, 422 μmol)、5-溴-1-(2-氯苯基)-7-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6(7H)-酮(130 mg, 384 μmol)、$Pd(PPh_3)_4$(0.016 mmol, 19 mg)及碳酸鈉(2 M)(0.576 ml, 1.15 μmol)於2.0 mL二噁烷中之混合物在微波中於125℃下加熱25 min。將混合物用2 mL 1 N NaOH溶液處理，用2×5 mL EtOAc萃取。將經合併之有機相用2 mL鹽水洗滌，乾燥且濃縮。將褐色殘餘物負載於ISCO 12 g管柱(以DCM中之1-6% MeOH之梯度溶離)上以提供呈奶白色

結晶固體狀之標題化合物(140 mg)。MS (ESI，正離子) m/z: 411.2 (M+1)。

實例2(經由方法B)



N-環丙基-3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-4-甲基苯甲醯胺之合成

步驟1：1-(2,6-二氟苯基)-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸乙酯之合成

在500 mL圓底燒瓶中，添加5-胺基-1-(2,6-二氟苯基)-1H-吡唑-4-甲醛(7.77 g, 35 mmol；以類似於上文實例1中針對5-胺基-1-(2-氯苯基)-1H-吡唑-4-甲醛所述之方式製備)，接著添加乙醇(100 ml, 35 mmol)。向該溶液中添加丙二酸二乙酯(11 ml, 70 mmol)及哌啶(3.4 ml, 35 mmol)且將混合物加熱至75℃隔夜。將反應混合物在減壓下濃縮且將褐色殘餘物用200 mL EtOAc：己烷之1:1溶液處理。接著將所沈澱之固體經由燒結玻璃料過濾且用己烷沖洗。將其在高真空下乾燥以產生呈米色結晶固體狀之標題化合物(11.13 g, 100%產率)。MS (ESI，正離子) m/z: 306.0 (M+1)。

步驟2：5-溴-1-(2,6-二氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-

6(7H)-酮

將1-(2,6-二氟苯基)-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酸乙酯(9.40 g, 29 mmol)用80 mL CH_3CN及80 mL水及氫氧化鋰單水合物(3.10 g, 74 mmol)處理。接著將所得懸浮液加熱至90℃，歷時1 h。使溶液冷卻至35℃且用N-溴代琥珀醯亞胺(5.20 g, 29 mmol)整份處理。將其在RT下攪拌1 h，接著用另一當量之N-溴代琥珀醯亞胺(5.20 g, 29 mmol)整份處理。在RT下再攪拌1 h後，將其用$NaHCO_3$飽和溶液處理且用2×150 mL EtOAc萃取。將經合併之有機溶液用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮以產生呈橙色發泡體狀之標題化合物(8.31 g)，純度為約90%。在下一步中使用之前不進行進一步純化。MS (ESI，正離子) m/z: 326.0/327.9 (M+1)。相關參考文獻參見Chowdhury, S.；Roy, S. *J. Org. Chem.* 1997, *62,* 199-200。

步驟3：5-溴-1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6(7H)-酮

在氬下將DME(78 mL)及DMF(7.7 mL)中之5-溴-1-(2,6-二氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6(7H)-酮(11.3 g, 34.7 mmol)冷卻至0℃。接著以小份添加NaH(1.24 g之95 wt%, 49 mmol)且將溶液在0℃下攪拌10 min。接著添加細粉狀溴化鋰(8.83 g, 102 mmol)且將溶液在RT下攪拌20 min，此刻添加MeI(4.37 ml, 68.9 mmol)。將懸浮液在40℃下加熱16 h，接著冷卻至RT。將反應混合物用水驟冷且用EtOAc (3×100 ml)萃取。將經合併之有機溶液用2×50 mL鹽水洗

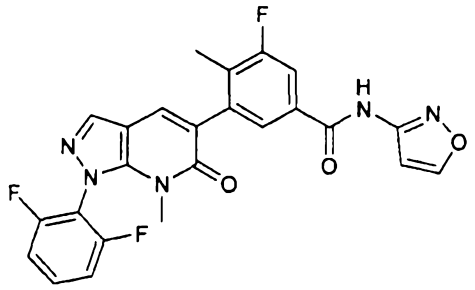
滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。接著在經30 min攪拌下，使所得粗製固體懸浮於300 mL EtOAc：己烷之1:1溶液中。接著使溶液在冷凍機中沈澱，歷時2 h。接著所得固體藉由過濾來收集，用MTBE洗滌，產生呈米色固體狀之5-溴-1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6(7H)-酮(5.27 g)，純度>95%。接著將母液在真空中濃縮至約15 ml(旋轉蒸發器)且用50 mL MTBE處理且再次在冷凍機中冷卻隔夜。所得固體藉由過濾來收集且用MTBE洗滌以產生第二批5-溴-1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6(7H)-酮(1.54 g)，純度為約95%。MS (ESI，正離子) m/z: 340.0/342.0 (M+1)。相關參考文獻參見：Liu, H.；Ko, S.-B.；Josien, H.；Curran, D. P. *Tetrahedron Lett.* 1995, *36,* 8917-8920。

步驟4：N-環丙基-3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-4-甲基苯甲醯胺

將密封玻璃管中之5-溴-1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6(7H)-酮(110 mg, 0.32 mmol)、N-環丙基-3-氟-4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)苯甲醯胺(122 mg, 0.38 mmol)及15 mg $Pd(PPh_3)_4$於2.0 mL二噁烷及0.8 mL 1 M Na_2CO_3中之混合物在130℃下加熱30 min。將反應混合物稀釋於EtOAc中，用1 N NaOH溶液洗滌。將有機相經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。褐色殘餘物在ISCO 12 g管柱(己烷中之40-80% EtOAc)上純化產生呈奶白

色非晶形固體狀之標題化合物(96 mg)。MS (ESI，正離子) m/z: 453.1 (M+1)。

實例3(經由方法D)



3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-N-(異噁唑-3-基)-4-甲基苯甲醯胺之合成

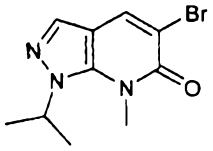
步驟1：3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-4-甲基苯甲酸

在25 mL密封玻璃管中，將肆(三苯基膦)鈀(0)(42 mg, 37 μmol)、3-硼-5-氟-4-甲基苯甲酸(218 mg, 1101 μmol)及5-溴-1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6(7H)-酮(312 mg, 917 μmol)於4.6 mL二噁烷及1.0 M碳酸鈉溶液(2.3 mL, 2.3 mmol)中之混合物在微波中於130℃下加熱30 min。將反應混合物用15 mL乙醚處理且用5 mL 2 N NaOH洗滌。棄去乙醚層。使用5 N HCl將水性萃取物酸化至pH 4且用3×25 mL EtOAc萃取。將經合併之EtOAc層經$MgSO_4$乾燥，過濾且真空濃縮(旋轉蒸發器)，產生呈黏性油狀之標題化合物(296 mg)，將其在真空下固化成奶白色非晶形固體隔夜。MS (ESI，正離子) m/z: 414.0 (M+1)。

步驟2：3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-N-(異噁唑-3-基)-4-甲基苯甲醯胺

在氮下將3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-4-甲基苯甲酸(295 mg, 0.714 mmol)接著$SOCl_2$(5.00 mL, 6.85 mmol)稱至100 mL圓底燒瓶中。將其加熱至95℃，歷時3 h，接著冷卻至RT且在真空中移除過量亞硫醯氯(旋轉蒸發器)。接著在0℃下將殘餘物用吡啶(3.00 mL)處理且添加異噁唑-3-胺(1.00 mL, 1.42 mmol)。將其在45℃下加熱2 h。接著將反應混合物在真空中濃縮(旋轉蒸發器)且將粗製殘餘物溶於DCM中，用水、1 N NaOH及鹽水連續洗滌。將DCM溶液乾燥且濃縮。將褐色殘餘物在ISCO(40 g管柱，以20-80% EtOAc：己烷溶離)上純化，產生呈白色非晶形固體狀之標題化合物(87.9 mg)。MS (ESI，正離子) m/z: 480.0 (M+1)。

實例4(經由方法E)



5-溴-1-異丙基-7-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6(7H)-酮之合成

步驟1：5-溴-7-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6(7H)-酮乙酸加合物

以類似於針對呈淡黃色結晶固體狀之1-(2-氟苯基)-7-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6(7H)-酮(155 mg)(實例1-步驟3)所述之方式製備1-第三丁基-7-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6(7H)-酮。

在RT下將溴(0.060 mL, 1169 μmol)緩慢添加至1-第三丁基-7-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6(7H)-酮(240 mg, 1.17 mmol)於冰醋酸(5.5 mL)中之溶液中。獲得橙色懸浮液且將其在RT下攪拌1 h。添加5.0 mL水且使用5 N NaOH將pH值調至pH 6。將其用2×50 mL EtOAc萃取，經$MgSO_4$乾燥，過濾且在真空中濃縮(旋轉蒸發器)，產生呈米色固體狀之5-溴-7-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6(7H)-酮乙酸加合物(305 mg)。MS (ESI，正離子) m/z: 227.9 (M+1)及229.9 (M+1)。將此粗製產物用於下一步中。

步驟2：5-溴-1-異丙基-7-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6(7H)-酮

在RT下將5-溴-7-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6(7H)-酮乙酸加合物(202 mg, 0.701 mmol)於THF(10 mL)中之溶液用碳酸鉀(290 mg, 2.10 mmol)及2-碘丙烷(0.50 mL, 5.0 mmol)處理。將其加熱至回流，歷時48 h。接著將反應混合物用水處理且用2×20 mL EtOAc萃取，經$MgSO_4$乾燥，過濾且在真空中濃縮(旋轉蒸發器)。將粗製殘餘物在ISCO(12 g管柱，25-90% EtOAc：己烷)上純化，產生呈白色非晶形固體狀之標題化合物(88 mg)，純度>95%。MS (ESI，正離子) m/z: 270.0/272.0 (M+1)。

此等實例之詳細描述處於範疇內且用以例示形成本發明之一部分的上述通用合成程序。此等詳細描述不欲對本發明之範疇進行限制。

表1中之以下實例將進一步幫助理解且瞭解本發明。實例6-34之化合物係根據分別對應於以上實例1-4且更一般而言對應於流程1-4之例示性方法A、B、D及E製備。化合物實例係根據如與ISIS軟體相關之ACD命名規則命名。質譜資料記錄為$M+H^+$，其為如藉由電噴霧電離法量測之正離子。提供表1中彼等例示性化合物之生物檢定資料，該等化合物係在人類全血及細胞檢定中測試且資料由其計算。在申請本申請案時，並非每一化合物實例均在檢定中運行且因此資料未提供在表中。

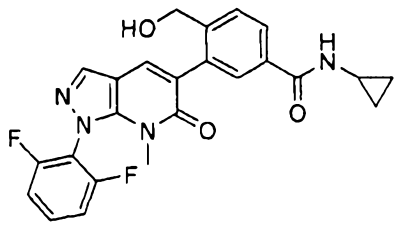
表1

實例號	名稱	MS($M+H^+$)	方法	WB TNF/IL8 IC_{50}(nM)	p38α IC_{50}(nM)
6	N-環丙基-3-(7-乙基-1-(2-氟苯基)-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-4-甲基苯甲醯胺	449.2	A	1.2	2.5
2	N-環丙基-3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-4-甲基苯甲醯胺	453.0	B	1.5	1.8
7	N-環丙基-3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯甲醯胺	435.1	B	1.3	2.5
8	3-(1-(2-氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-環丙基-5-氟-4-甲基苯甲醯胺	451.1	A	2.5	2.3
9	N-環丙基-3-氟-5-(1-(2-氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯甲醯胺	435.1	A	1.7	2.2

10	3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲醯胺	475.1	B	2.2	2.9
11	N-環丙基-3-(1-(2,4-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-4-甲基苯甲醯胺	453.0	B	2.0	2.6
12	3-(1-(2-氯苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-環丙基-4-甲基苯甲醯胺	433.2	A	8.2	1.8
13	N-環丙基-3-(1-(2,4-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯甲醯胺	435.1	B	2.8	5.2
14	N-環丙基-4-甲基-3-(7-甲基-1-(2-甲基苯基)-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)苯甲醯胺	413.1	B	10.3	4.2
1	3-(1-(2-氯苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-4-甲基苯甲醯胺	411.1	A	18.0	2.3
15	N-環丙基-3-氟-4-甲基-5-(7-甲基-1-(2-甲基苯基)-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)苯甲醯胺	431.1	B	1.7	5.2
16	N-(3-(1-(2,4-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯基)環丙烷甲醯胺	435.1	B	73.6	
17	N-環丙基-3-氟-4-甲基-5-(7-甲基-1-(1-甲基乙基)-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)苯甲醯胺	383.1	E	35.3	
18	3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-3-異噁唑基-4-甲基苯甲醯胺	462	D	1.3	3
3	3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-N-3-異噁唑基-4-甲基苯甲醯胺	480.0	D	0.8	2.4
19	N-環丙基-4-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-甲基-2-吡啶甲醯胺	436.1	B	13.3	18
20	4-氯-N-環丙基-3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)苯甲醯胺	455.2	B	4.0	2.5
21	3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-4-甲基-N-(1-甲基乙基)苯甲醯胺	455.1	B	26.3	7

22	3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-N,4-二甲基苯甲醯胺	427	B	9.1	6.2
23	N-環丙基-3-(1-(2,5-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-4-甲基苯甲醯胺	453	B	1.3	3.9
24	N-環丙基-3-(1-(2,5-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯甲醯胺	435.1	B	2.3	6.2
25	3-(1-(2,5-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基-N-(1-甲基環丙基)苯甲醯胺	449	B	24.1	1.1
26	3-(1-(2,5-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-3-異噁唑基-4-甲基苯甲醯胺	462	D	1.4	2.3
27	3-(1-(2,4-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-3-異噁唑基-4-甲基苯甲醯胺	462	D	1.7	2.4
28	3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基-N-1,3-噻唑-2-基苯甲醯胺	478	D	16.7	1.1
29	4-氯-N-環丙基-3-(1-(2,5-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)苯甲醯胺	455.2	B	13.6	
30	3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基-N-(1-甲基環丙基)苯甲醯胺	449	B	6.3	
31	3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-4-甲基苯甲醯胺	413	A	1.6	1

實例32(經由方法F)



***N*-環丙基-3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-5-基)-4-(羥基甲基)苯甲醯胺之合成**

步驟1A：3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯之合成

將3-溴-4-甲基苯甲酸甲酯(6.56 g, 28.64 mmol)、四氯化碳(100 mL)、NBS(6.07 g, 34.10 mmol)及AIBN(150 mg, 0.91 mmol)在回流下加熱18 h。將反應混合物冷卻且用DCM(200 mL)及水(100 ml)稀釋，且用5% $NaHCO_3$飽和溶液(50 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且在減壓下濃縮(旋轉蒸發器)，產生油性殘餘物。

步驟1B：4-(乙醯氧基甲基)-3-溴苯甲酸甲酯之合成

將來自以上之殘餘物用冰醋酸(30 mL)及KOAc(4.00 g, 40.76 mmol)處理且加熱至100℃，歷時18 h。將反應混合物用碎冰、$CHCl_3$(150 mL)處理且用10 N NaOH及$NaHCO_3$飽和溶液中和。將有機層分離且經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。將粗製殘餘物在ISCO 80 g管柱(以己烷中之0-10% EtOAc溶離)上純化，產生呈白色結晶固體狀之標題化合物。MS (ESI，正離子) m/z: 313.1 (M+26)。

步驟2：4-(乙醯氧基甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)苯甲酸甲酯之合成

將4-(乙醯氧基甲基)-3-溴苯甲酸甲酯(215 mg, 749 μmol)、Pd(dppf)Cl_2(55 mg, 75 μmol)、KOAc(169 mg, 1722 μmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)-1,3,2-二氧硼戊烷(285 mg, 1123 μmol)及1,4-二噁烷(2.0 mL)在微波中於130℃下加熱23 min。將粗製反應混合物經由矽藻土塞過濾，用EtOAc洗滌。將殘餘物在ISCO 40 g管柱(己烷中之5-25% EtOAc)上純化，產生呈白色固體狀之標題化合物。MS (ESI，正離子) m/z: 357.1 (M+

Na^+)。

步驟3：3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-5-基)-4-(羥基甲基)苯甲酸之合成

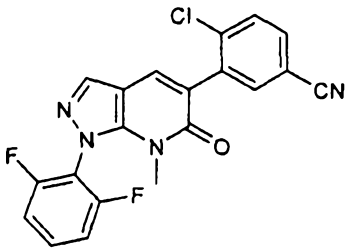
將肆(三苯基膦)鈀(0)(38 mg, 33 μmol)、5-溴-1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6(7*H*)-酮(373 mg, 1096 μmol)、4-(乙醯氧基甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)苯甲酸甲酯(403 mg, 1206 μmol)在氬下用1,4-二噁烷(5.4 mL)及1 M Na_2CO_3水溶液(2.74 mL, 2741 μmol)處理且在微波中於130℃下加熱30 min。將反應混合物用EtOAc(20 mL)處理且用1 N NaOH(2×15 mL)萃取。使用5 N HCl將pH值調至約pH 6，且用DCM(3×20 mL)萃取，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，產生呈黃色焦油狀之標題化合物(186 mg)。粗製殘餘物未經進一步純化而用於下一步中。MS (ESI，正離子) m/z: 412.1 (M+1)。

步驟4：*N*-環丙基-3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-(羥基甲基)苯甲醯胺之合成

在氬下將3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-(羥基甲基)苯甲酸(310 mg, 754 μmol)用THF(5.00 mL)中之環丙胺(0.21 mL, 3014 μmol)及HATU(430 mg, 1130 μmol)處理且在RT下攪拌。2 h後，藉由添加1 N NaOH(10 mL)，使反應中止。將反應混合物用EtOAc(2×25 mL)萃取，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。將粗製殘餘物在ISCO 12 g管柱(己烷中之70-100%

EtOAc)上純化，產生呈白色非晶形固體狀之標題化合物。MS (ESI，正離子) m/z: 451.1 (M+1)。

實例33(經由方法G)



4-氯-3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-5-基)苯甲腈之合成

步驟1：3-溴-4-氯苯胺之合成

將2-溴-1-氯-4-硝基苯(1.57 g, 6.6 mmol)及10%鈀/木炭(297 mg, 2.8 mmol)於EtOAc(50 mL)中之混合物在氫氣氛(氣球)下攪拌4 h。將反應混合物經由矽藻土墊過濾，用EtOAc洗滌。在減壓下移除EtOAc，產生呈棕色油狀之標題化合物，其在靜置後固化。其未經進一步純化而用於下一步中。MS (ESI，正離子) m/z: 206.0/208.0 (M+1)。

步驟2A：3-溴-4-氯苯基胺基甲酸第三丁酯之合成

將於THF(10 mL)中之Boc_2O(852 mg, 3.90 mmol)及3-溴-4-氯苯胺(733 mg, 3.55 mmol)在冰浴中冷卻且用NaH(102 mg, 4.26 mmol)處理。將其在0℃下攪拌30 min，接著在RT下攪拌2 h。燒瓶裝配有冷凝器且將其加熱至75℃，歷時16 h。接著將溶液冷卻至RT，用鹽水(50 mL)處理且用EtOAc(2×25 mL)萃取，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。接著將粗製殘餘物在ISCO 40 g管柱(己烷中之0-25% EtOAc)上

純化，產生呈無色結晶固體狀之標題化合物(813 mg)。MS (ESI，正離子) m/z: 249.9/252.0 (M-*t*-Bu+1)。

步驟2B：4-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)苯基胺基甲酸第三丁酯之合成

將$Pd(dppf)Cl_2$(126 mg, 0.17 mmol)、KOAc(390 mg, 3.97 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)-1,3,2-二氧硼戊烷(658 mg, 2.59 mmol)及3-溴-4-氯苯基胺基甲酸第三丁酯(530 mg, 1.73 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之混合物在微波中於130℃下加熱25 min。將粗製反應混合物經由矽藻土墊過濾，且用EtOAc沖洗。將濾液濃縮且將粗製殘餘物在ISCO 40 g管柱(己烷中之0-30% EtOAc)上純化以產生呈淡黃色油狀之標題化合物，其在靜置後結晶。MS (ESI，正離子) m/z: 376.1 ($M+Na^+$)。

步驟3：4-氯-3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-5-基)苯基胺基甲酸第三丁酯之合成

將肆(三苯基膦)鈀(0)(42 mg, 0.037 mmol)、5-溴-1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6(7*H*)-酮(415 mg, 1.22 mmol)及4-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)苯基胺基甲酸第三丁酯(475 mg, 1.3 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)及1 M Na_2CO_3水溶液(2.44 mL, 2.44 mmol)中之混合物在微波中於130℃下加熱35 min。將反應混合物用鹽水(20 mL)處理且用EtOAc(2×25 mL)萃取。將有機萃取物經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗製殘餘物未經進一步純化而

用於後續步驟中。MS (ESI，正離子) m/z: 487.1 (M+1)。

步驟4A：5-(5-胺基-2-氯苯基)-1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]]吡啶-6(7*H*)-酮之合成

在RT下將於DCM(15 mL)中之來自以上之粗製殘餘物用TFA(0.5 mL)處理。將反應混合物在RT下攪拌1 h，接著在油浴中於45℃下攪拌2 h。在減壓下移除揮發物。將剩餘褐色殘餘物溶於DCM中，且用$NaHCO_3$飽和溶液中和。將DCM溶液經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。將粗製殘餘物在ISCO 40 g管柱(己烷中之30-90% EtOAc)上純化，產生呈奶白色非晶形固體狀之標題化合物。MS (ESI，正離子) m/z: 387.0 (M+1)。

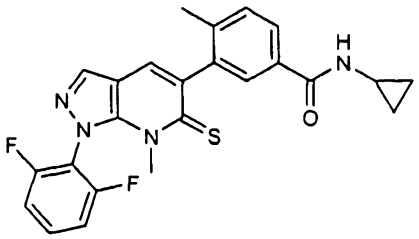
步驟4B：5-(2-氯-5-碘苯基)-1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6(7*H*)-酮之合成

在RT下，經3分鐘將5-(5-胺基-2-氯苯基)-1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6(7*H*)-酮(230 mg, 0.59 mmol)、碘(151 mg, 0.59 mmol)、碘化銅(I)(34 mg, 0.18 mmol)及碘化銫(154 mg, 0.59 mmol)於DME(4.40 mL)中之混合物用亞硝酸異戊酯(0.48 mL, 3.57 mmol)逐滴處理。將反應混合物攪拌4 h，且經由矽藻土墊過濾，用EtOAc(100 mL)洗滌。將有機層用約2% NH_4OH(20 mL)、硫代硫酸鈉溶液(20 mL)及鹽水(20 mL)連續洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。將粗製殘餘物在ISCO 12 g管柱(己烷中之10-60% EtOAc)上純化，產生呈白色結晶固體狀之標題化合物。MS (ESI，正離子) m/z: 497.9 (M+1)。

步驟5：4-氯-3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-5-基)苯甲腈之合成

將5-(2-氯-5-碘苯基)-1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6(7*H*)-酮(60 mg, 0.12 mmol)及氰化銅(I)(54 mg, 0.6 mmol)於DMF(1.5 mL)中之混合物在微波中於140℃下加熱1 h。LC-MS指示約60%轉化成所需產物。另外添加氰化銅(I)(100 mg)且將反應混合物在微波中於140℃下再加熱1 h。將反應混合物在DCM(20 mL)中稀釋，用鹽水(2×15 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。將粗製殘餘物在ISCO 12 g管柱(己烷中之15-50% EtOAc)上純化，產生呈白色非晶固體狀之標題化合物。MS (ESI，正離子) m/z: 397.0 (M+1)。

實例34(經由方法H)



***N*-環丙基-3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-硫酮基-6,7-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-5-基)-4-甲基苯甲醯胺之合成**

步驟1：5-溴-1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6(7*H*)-硫酮之合成

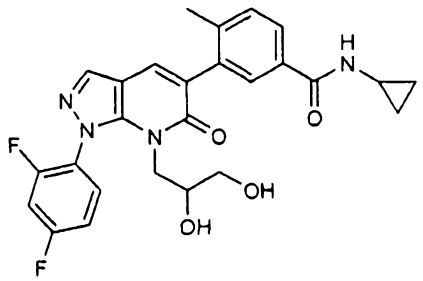
將拉文森試劑(297 mg, 0.73 mmol)及5-溴-1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6(7*H*)-酮(125 mg, 0.68 mmol)於甲苯(8 mL)中之混合物加熱至125℃，歷時15 h。

在減壓下移除溶劑(旋轉蒸發器)且將粗製殘餘物在ISCO 40 g管柱(己烷中之5-40% EtOAc)上純化，產生呈亮黃色結晶固體狀之標題化合物(101.6 mg)。MS (ESI，正離子) m/z: 355.9/357.9 (M+1)。

步驟2：N-環丙基-3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-硫酮基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)4-甲基苯甲醯胺之合成

藉由類似於實例1步驟5(方法A)中所述之方法，自1-環丙基-3-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)苯基)脲及5-溴-1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6(7H)-硫酮開始，製備標題化合物。MS (ESI，正離子) m/z: 451.1 (M+1)。

實例35(經由方法I)



***N*-環丙基-3-(1-(2,4-二氟苯基)-7-(2,3-二羥基丙基)-6-側氧基-6,7-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯甲醯胺之合成**

步驟1：7-烯丙基-5-溴-1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6(7H)-酮之合成

在0℃下將5-溴-1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-

6(7H)-酮(1.05 g, 3.22 mmol)於DME(10 mL)及DMF(0.9 mL)中之溶液用NaH(116 mg, 4.8 mmol)處理。在RT下攪拌20 min後，添加溴化鋰(1.67 g, 19.32 mmol)且在RT下將反應混合物攪拌1 h，接著添加3-溴丙-1-烯(0.28 ml, 3.22 mmol)。在40℃下將混合物攪拌18 h。將混合物用鹽水驟冷，且用2×30 mL EtOAc萃取。將經合併之EtOAc層用鹽水洗滌，乾燥且濃縮。在ISCO(40 g管柱，己烷中之10-80% EtOAc)上純化產生呈棕褐色非晶形固體狀之7-烯丙基-5-溴-1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6(7H)-酮。MS (ESI，正離子) m/z: 365.9/367.9 (M+1)。

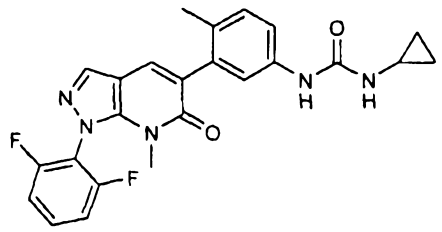
步驟2：5-溴-1-(2,4-二氟苯基)-7-(2,3-二羥基丙基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6(7*H*)-酮之合成

在RT下將7-烯丙基-5-溴-1-(2,4-二氟苯基)-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-6(7*H*)-酮(265 mg, 0.724 mmol)於*t*-BuOH(5 mL)及水(5 mL)中之溶液用4-甲基嗎啉*N*-氧化物(127 mg, 1.09 mmol)及鐵酸鉀二水合物(10 mg, 0.027 mmol)處理。將所得混合物在RT下攪拌16 h，接著用亞硫酸鈉水溶液(10 mL)稀釋且用EtOAc(3×25 mL)萃取。將有機萃取物經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。將粗製殘餘物在ISCO 12 g管柱(0-5% MeOH:DCM)上純化，產生呈白色非晶形固體狀之標題化合物。MS (ESI，正離子) m/z: 399.0/401.0 (M+1)。

步驟3：N-環丙基-3-(1-(2,4-二氟苯基)-7-(2,3-二羥基丙基)-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯甲醯胺之合成

藉由類似於實例1步驟5(方法A)中所述之方法，自1-環丙基-3-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)苯基)脲及5-溴-1-(2,4-二氟苯基)-7-(2,3-二羥基丙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6(7H)-酮開始，製備標題化合物。MS (ESI，正離子) m/z: 495.1(M+1)。

實例36



1-環丙基-3-(3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-5-基)-4-甲基苯基)脲之合成

步驟1：1-環丙基-3-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)苯基)脲之合成

將CDI(254 mg, 1.57 mmol)與4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)苯胺(332 mg, 1.42 mmol)之混合物在氮中用THF(10 mL)處理並且加熱至50℃，歷時45 min。接著將溶液冷卻至RT並且用環丙基胺(113 µl, 1.64 mmol)處理及再次加熱至40℃，歷時11 h。接著在真空(旋轉蒸發器)中移除揮發物並且將粗製固體在ISCO 40 g管柱(己烷中之15-70% EtOAc)上純化，產生呈白色非晶形固體狀之標題化合物。MS (ESI，正離子) m/z: 317.2 (M+1)。

步驟2：1-環丙基-3-(3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯基)脲之

合成

藉由類似於實例1步驟5(方法A)中所述之方法，自1-環丙基-3-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)苯基)脲及5-溴-1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6(7H)-酮開始，製備標題化合物。MS (ESI，正離子) m/z: 317.2 (M+1)。

表2中之以下實例將進一步幫助理解及瞭解本發明。實例37-53之化合物係分別根據對應於上文實例1-4及32-35之例示性方法A、B及D-I製備，並且根據與ISIS軟體有關之ACD命名規則命名。質譜資料記錄為$M+H^+$，其為如藉由電噴霧電離法量測之正離子。提供表2中彼等例示性化合物之生物檢定資料，該等化合物係在人類全血及p38α細胞檢定中測試且資料由其計算。在申請本申請案時，並非每一化合物實例均在此等檢定中運行，且因此資料未提供於表中。

表2

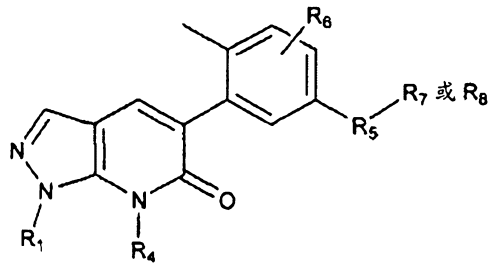
實例號	名稱	MS ($M+H^+$)	方法	WB TNF/IL8 IC_{50}(nM)	p38α IC_{50}(nM)
37	5-(5-胺基-2-甲基苯基)-1-(2,4-二氟苯基)-7-甲基-1,7-二氫-6H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-酮	367	G	326	
38	3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯甲酸	396.1	B	2500	704
39	5-(5-胺基-2-甲基苯基)-1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-1,7-二氫-6H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-酮	367	G	60	

40	1-(2,6-二氟苯基)-5-(5-碘-2-甲基苯基)-7-甲基-1,7-二氫-6H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-酮	478	G	2500	
41	3-(1-(2,4-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯甲酸	396	B	2500	1000
42	4-氯-3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)苯甲酸	416.0	B	2500	
43	1-(2,4-二氟苯基)-5-(5-碘-2-甲基苯基)-7-甲基-1,7-二氫-6H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-酮	478	G	2500	
44	3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯甲醯胺	395	B	5.4	3.4
45	3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基-N-(2-(甲氧基)-5-(三氟甲基)苯基)苯甲醯胺	569.1	D	2500	7.8
32	N-環丙基-3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-(羥基甲基)苯甲醯胺	451.1	F	16	21
46	N-環丙基-3-(1-(2,4-二氟苯基)-7-乙基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯甲醯胺	449.1	B	2.5	4.9
33	3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯甲腈	377.1	G	2500	
34	N-環丙基-3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-硫酮基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯甲醯胺	451.1	H	4.4	2.6
47	N-環丙基-3-(1-(環丙基磺醯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯甲醯胺	427.1	E	662	
48	5-(5-胺基-2-氯苯基)-1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-1,7-二氫-6H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-酮	387	G	327	
49	5-(2-氯-5-碘苯基)-1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-1,7-二氫-6H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-酮	497.9	G		
50	4-氯-3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)苯甲腈	397	G	2500	

51	N-環丙基-3-(1-(2,4-二氟苯基)-7-甲基-6-硫酮基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯硫代甲醯胺	581.3	H	225	
35	N-環丙基-3-(1-(2,4-二氟苯基)-7-(2,3-二羥基丙基)-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯甲醯胺	495.1	I	22	34
52	N-環丙基-3-(1-(4-氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯甲醯胺	417.1	B	7.2	6.1
53	4-氯-N-環丙基-3-(1-(4-氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)苯甲醯胺	437.1	B	27	6
36	1-環丙基-3-(3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯基)脲	450.1	A	261	

表3中之以下化合物為如藉由本發明提供之式I之其他代表性實例。

表3



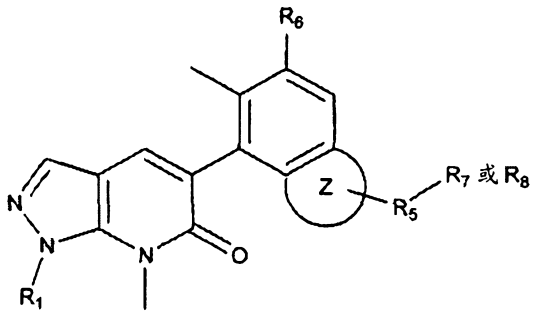
實例號	R^1	R^4	R^6	R^5	R^7或R^8
54	3,5-二氟-Ph	$-CH_2CH_3-$	H	-C(O)NH-	噁唑基
55	嗎啉基	$-CH_3-$	H	-C(O)NH-	甲基或環丙基
56	哌嗪基	$-CH_2CH_3-$	H	-C(O)NH-	甲基或環丙基
57	哌啶基	$-CH_3-$	H	-C(O)NH-	甲基或環丙基
58	苯基	$-CH_3-$	F	-C(O)NH-	甲基或環丙基
59	m-CH_3-苯基-	$-CH_2CH_3-$	Cl	-C(O)NH-	甲基或環丙基
60	m-Cl-苯基-	$-CH_2CH_3-$	OCH_3	-C(O)NH-	甲基或環丙基
61	3,5-二氟-Ph	$-CH_2CH_3-$	H	-C(O)NH-	異噁唑基
62	嗎啉基	$-CH_3-$	H	-C(O)NH-	吡唑基
63	哌嗪基	$-CH_2CH_3-$	H	-C(O)NH-	咪唑基
64	哌啶基	$-CH_3-$	H	-C(O)NH-	三唑基
65	苯基	$-CH_3-$	F	-C(O)NH-	四唑基
66	m-CH_3-苯基-	$-CH_2CH_3-$	Cl	-C(O)NH-	噻唑基
67	2-Cl-苯基	$-CH_2CH_3-$	OCH_3	-C(O)NH-	異噻唑基

實例號	R^1	R^4	R^6	R^5	R^7或R^8
68	2-CH_3-苯基	-CH_2CH_3-	H	-NHC(O)-	苯基
69	4-CH_3-苯基	-CH_3-	H	-NHC(O)-	環丙基
70	4-Cl-苯基	-CH_2CH_3-	二-F	-NHC(O)-	乙基
71	3-Cl-苯基	-CH_3-	二-Cl	-NHC(O)-	丙基
72	3-CH_3-苯基	-CH_3-	OCH_3	-NHC(O)-	丁基
73	2-噻吩基	-CH_2CH_3-	CF_3	-NHC(O)-	異丙基
74	3-噻吩基	-CH_3-	OCF_3	-NHC(O)-	異丁基
75	2-吡啶基	-CH_2CH_3-	OH	-NHC(O)-	環戊基
76	1-嗎啉基	-$(CH_2)_2CH_3$-	F	-C(O)NH-	乙基
77	1-哌嗪基	-CH_3-	Cl	-C(O)NH-	乙基
78	1-哌啶基	-CH_2CH_3-	OCH_3	-C(O)NH-	乙基
79	3,5-二氟-Ph	-CH_3-	F	-C(O)NH-	乙基
80	3-Cl-苯基	-CH_2CH_3-	Cl	-C(O)NH-	乙基
81	3-CH_3-苯基	-CH_3-	OCH_3	-C(O)NH-	乙基
82	2-噻吩基	-CH_2CH_3-	H	-C(O)NH-	乙基
83	苯基	-CH_3-	-$NHCH_3$	-NH-	異噁唑基
84	3-醯胺基-1-吡咯啶基	-CH_3-	H	-NH-	吡唑基
85	3-醯胺基-1-哌啶基	-CH_2CH_3-	H	-NH-	咪唑基
86	4-醯胺基-1-哌啶基	-CH_3-	F	-NH-	三唑基
87	4N-CH_3-1-哌嗪基	-CH_2CH_3-	Cl	-C(O)-	四唑基
88	2-Cl-苯基	-$(CH_2)_2CH_3$-	OCH_3	-C(O)-	噻唑基
89	2-CH_3-苯基	-CH_3-	F	-C(O)-	異噻唑基
90	4-CH_3-苯基	-CH_2CH_3-	Cl	-C(O)-	苯基
91	4-Cl-苯基	-CH_2CH_3-	OCH_3	-C(O)NH-	環丙基
92	3-Cl-苯基	-CH_3-	F	-C(O)NH-	乙基
93	3-CH_3-苯基	-CH_3-	-$NHCH_3$	-C(O)NH-	丙基
94	2-噻吩基	-CH_2CH_3-	H	-C(O)NH-	乙基
95	3-噻吩基	-$(CH_2)_2CH_3$-	H	-C(O)NH-	乙基
96	2-吡啶基	-CH_3-	F	-C(O)NH-	乙基
97	1-嗎啉基	-CH_2CH_3-	Cl	-C(O)NH-	環丙基
98	1-哌嗪基	-CH_2CH_3-	CN	-NHC(O)-	丙基
99	1-哌啶基	-CH_3-	CF_3	-NHC(O)-	環丙基
100	環己基-N-	-CH_3-	OH	-NHC(O)-	環丙基
101	嗎啉-$(CH_2)_2$-N-	-CH_2CH_3-	$NHCH_3$	-NHC(O)-	丙基
102	$(CH_3)_2$N-$(CH_2)_2$-	-$(CH_2)_2CH_3$-	H	-NHC(O)-	丙基
103	$(C_2H_5)_2$N-$(CH_2)_2$-	-CH_3-	乙醯基	-NHC(O)-	環丙基
104	3-OH-1-吡咯啶基	-CH_2CH_3-	H	-NHC(O)-	丙基
105	-CH_2CH_3-	-CH_2CH_3-	H	-NHC(O)-	丙基
106	-$(CH_2)_2CH_3$-	-CH_2CH_3-	乙醯基	-C(O)NH-	異噁唑基
107	-CH_3-	-$(CH_2)_2CH_3$-	H	-C(O)NH-	吡唑基
108	4N-CH_3-1-哌嗪基	-CH_3-	H	-C(O)NH-	咪唑基
109	2-Cl-苯基	-CH_2CH_3-	H	-C(O)NH-	三唑基

實例號	R^1	R^4	R^6	R^5	R^7或R^8
110	2-CH_3-苯基	-CH_2CH_3-	H	-C(O)NH-	四唑基
111	4-CH_3-苯基	-CH_3-	CN	-C(O)NH-	噻唑基
112	4-Cl-苯基	-CH_3-	H	-$S(O)_2$NH-	異噻唑基
113	3-Cl-苯基	-CH_2CH_3-	H	-NH-	苯基
114	3-CH_3-苯基	-$(CH_2)_2CH_3$-	H	-NH-	環丙基
115	2-噻吩基	-CH_3-	H	-NH-	乙基
116	3-噻吩基	-CH_2CH_3-	H	-NH-	丙基
117	2-吡啶基	-CH_2CH_3-	H	-C(O)-	異噁唑基
118	4-F-苯基	-CH_3-	CH_3	-C(O)-	吡唑基

表4中之以下化合物為如藉由本發明提供之式II之其他代表性實例。

表4



實例號	R^1	Z	R^6	R^5	R^7或R^8
119	3-噻吩基	異噁唑基	H	-C(O)NH-	甲基或環丙基
120	2-吡啶基	吡唑基	F	-C(O)NH-	甲基或環丙基
121	1-嗎啉基	咪唑基	Cl	-C(O)NH-	甲基或環丙基
122	1-哌嗪基	三唑基	Br	-NHC(O)-	甲基或環丙基
123	1-哌啶基	四唑基	OH	-NHC(O)-	甲基或環丙基
124	環己基-N-	噻唑基	CN	-NHC(O)-	甲基或環丙基
125	嗎啉-$(CH_2)_2$-N-	異噻唑基	H	-NHC(O)-	甲基或環丙基
126	$(CH_3)_2$N-$(CH_2)_2$-	噁唑基	H	-NHC(O)-	甲基或環丙基
127	$(C_2H_5)_2$N-$(CH_2)_2$-	吡咯基	H	-NHC(O)-	甲基或環丙基
128	3-OH-1-吡咯啶基	吡啶基	H	-NHC(O)-	甲基或環丙基
129	-CH_2CH_3-	嘧啶基	H	-NHC(O)-	甲基或環丙基
130	-$(CH_2)_2CH_3$-	吡啶酮基	H	-C(O)NH-	甲基或環丙基
131	-CH_3-	噁唑基	H	-C(O)NH-	甲基或環丙基
132	4N-CH_3-1-哌嗪基	異噁唑基	H	-C(O)NH-	甲基或環丙基
133	2-Cl-苯基	2-噻吩基	H	-C(O)NH-	甲基或環丙基
134	2-CH_3-苯基	3-噻吩基	H	-C(O)NH-	甲基或環丙基
135	4-CH_3-苯基	2-吡啶基	H	-C(O)NH-	甲基或環丙基
136	4-Cl-苯基	3-吡啶基	H	-$S(O)_2$NH-	甲基或環丙基

實例號	R^1	Z	R^6	R^5	R^7或R^8
137	3-Cl-苯基	吡唑基	H	-NH-	甲基或環丙基
138	3-CH_3-苯基	咪唑基	H	-NH-	甲基或環丙基
139	2-噻吩基	三唑基	H	-NH-	甲基或環丙基
140	3-噻吩基	四唑基	H	-NH-	乙基
141	2-吡啶基	噻唑基	H	-C(O)-	乙基
142	4-F-苯基	異噻唑基	H	-C(O)-	乙基
143	3-噻吩基	噁唑基	H	-C(O)-	乙基
144	嗎啉-$(CH_2)_2$-	異噁唑基	H	-NH-	乙基
145	$(CH_3)_2N$-$(CH_2)_2$-	吡唑基	H	-NH-	乙基
146	$(C_2H_5)_2N$-$(CH_2)_2$-	咪唑基	H	-NH-	環丙基
147	3-OH-1-吡咯啶基	三唑基	H	-NH-	丙基
148	3-醯胺基-1-吡咯啶基	四唑基	H	-NH-	環丙基
149	3-醯胺基-1-哌啶基	噻唑基	H	-NH-	環丙基
150	4-醯胺基-1-哌啶基	異噻唑基	H	-NH-	丙基
151	4N-CH_3-1-哌嗪基	噁唑基	H	-NH-	丙基
152	2-Cl-苯基	吡咯基	H	-NH-	環丙基
153	2-CH_3-苯基	吡啶基	H	-NH-	丙基
154	4-CH_3-苯基	嘧啶基	H	-NH-	丙基
155	4-Cl-苯基	吡啶酮基	H	-NH-	異噁唑基
156	3-Cl-苯基	噁唑基	H	-NH-	吡唑基
157	3-CH_3-苯基	異噁唑基	H	-NH-	咪唑基
158	2-噻吩基	2-噻吩基	H	-NH-	三唑基
159	3-噻吩基	3-噻吩基	H	-NH-	四唑基
160	2-吡啶基	2-吡啶基	H	-NH-	噻唑基
161	1-嗎啉基	3-吡啶基	H	-NH-	異噻唑基
162	1-哌嗪基	吡唑基	H	-NH-	苯基
163	1-哌啶基	咪唑基	H	-NH-	環丙基
164	環己基-	三唑基	H	-NH-	乙基
165	嗎啉-$(CH_2)_2$-	四唑基	H	-NH-	丙基
166	$(CH_3)_2N$-$(CH_2)_2$-	噻唑基	H	-C(O)NH-	異噁唑基
167	$(C_2H_5)_2N$-$(CH_2)_2$-	異噻唑基	H	-C(O)NH-	吡唑基
168	3-OH-1-吡咯啶基	噁唑基	H	-C(O)NH-	乙基
169	3-醯胺基-1-吡咯啶基	異噁唑基	H	-C(O)NH-	乙基
170	3-醯胺基-1-哌啶基	吡唑基	H	-NH-	環丙基
171	4-醯胺基-1-哌啶基	咪唑基	H	-NH-	丙基
172	4N-CH_3-1-哌嗪基	異噁唑基	H	-NH-	丙基
173	2-Cl-苯基	吡唑基	H	-NH-	丙基
174	2-CH_3-苯基	咪唑基	H	-NH-	異丙基
175	4-CH_3-苯基	三唑基	H	-NH-	丙基
176	4-Cl-苯基	四唑基	H	-NH-	丙基
177	3-Cl-苯基	噻唑基	H	-NH-	異丙基
178	3-CH_3-苯基	異噻唑基	H	-NH-	丙基

實例號	R^1	Z	R^6	R^5	R^7或R^8
179	2-噻吩基	噁唑基	H	-NH-	異丙基
180	3-噻吩基	吡咯基	H	-NH-	烯丙基
181	2-吡啶基	吡啶基	H	-NH-	丙基
182	4-F-苯基	嘧啶基	CH_3	-NH-	環丙基

雖然上述實例及流程提供用於合成式I、I-B及I-C之化合物及其中間物的方法，但應瞭解可利用其他方法來製備該等化合物。可使用包含使用保護基之方法。特定言之，若在製備本發明之化合物時一或多種官能基(例如，羧基、羥基、胺基或巯基)有待保護或需要保護(此係因為其不欲參加特定反應或化學轉變)，則可使用各種已知之習知保護基。舉例而言，可使用通常用於合成具有多個反應中心、對掌性中心及潛在易受反應試劑及/或條件影響之其他位點的天然及合成化合物(包括肽、核酸、其衍生物及糖)中之保護基。

保護基可已存在於前驅體中且應保護相關官能基免於不需之第二反應，諸如醯化、醚化、酯化、氧化、溶劑分解及類似反應。保護基之特徵在於其易於使自身(亦即，不進行不需之第二反應)移除，通常藉由溶劑分解、還原、光分解或其他移除方法(諸如，藉由酶活性)在類似於生理條件之條件下實現。亦應瞭解保護基不應存在於最終產物中。一般熟習此項技術者已知或可易於建立何種保護基適合本文所述之反應。

官能基經保護基之保護、保護基自身及其移除反應(通常稱為"去保護")描述於(例如)標準參考資料中，諸如J.F.W. McOmie, Protective Groups in Organic Chemistry,

Plenum Press, London及New York (1973)；T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York (1981)；The Peptides，第3卷，E. Gross及J. Meienhofer編，Academic Press, London及New York (1981)；Methoden der Organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl，第4版，第15/1卷，Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974)；H.-D. Jakubke及H. Jescheit, Aminosäuren, Peptide, Proteine (Amino Acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach，及Basel (1982)；及Jochen Lehmann, Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974)。

具有形鹽基團之本發明化合物之鹽可以習知方式或熟習此項技術者已知之方式製備。舉例而言，本發明化合物之酸加成鹽可藉由用酸或合適之陰離子交換劑處理來獲得。具有兩個酸分子之鹽(例如，二鹵化物)亦可轉化成每一化合物具有一個酸分子之鹽(例如，單鹵化物)；此可藉由加熱成熔體或例如藉由在高溫(例如，50℃至170℃)下在高真空下以固體形式加熱來進行，對於化合物之每一分子而言消除一分子酸中。

酸式鹽通常可(例如)藉由將鹽用合適之鹼性試劑(例如，鹼金屬碳酸鹽、鹼金屬碳酸氫鹽或鹼金屬氫氧化物，通常碳酸鉀或氫氧化鈉)處理來轉化成游離鹼化合物。本文中

例示性鹽形式及其製備描述於本申請案之定義部分中。

本文所述之所有合成程序均可在已知之反應條件下，有利地在本文所述之彼等反應條件下，在存在(通常)或不存在溶劑或稀釋劑之情況下進行。如一般熟習此項技術者所瞭解，溶劑應相對於所用起始物質及其他試劑為惰性，且應能夠溶解所用起始物質及其他試劑。溶劑應能夠在存在或不存在催化劑、縮合劑或中和劑(例如離子交換劑，通常為(例如)呈H^+形式之陽離子交換劑)之情況下部分或完全溶解反應物。溶劑允許及/或影響反應發展或速率之能力一般視溶劑類型及性質、反應條件(包括溫度、壓力、諸如在氬或氮下之惰性氣氛下之大氣條件及濃度)及反應物自身類型及性質而定。

用於使反應進行以合成本發明化合物之合適溶劑包括(但不限於)水；酯，包括低碳烷基-低碳烷羧酸酯，例如乙酸乙酯；醚，包括脂族醚，例如Et_2O及乙二醇二甲基醚，或環醚，例如THF；液體芳族烴，包括苯、甲苯及二甲苯；醇，包括MeOH、EtOH、1-丙醇、IPOH、正丁醇及第三丁醇；腈，包括CH_3CN；鹵代烴，包括CH_2Cl_2、$CHCl_3$及CCl_4；醯胺，包括DMF；亞碸，包括DMSO；鹼，包括氮雜環鹼，例如吡啶；羧酸，包括低碳烷羧酸，例如AcOH；無機酸，包括HCl、HBr、HF、H_2SO_4及其類似物；羧酸酐，包括低碳烷酸酐，例如乙酸酐；環狀、直鏈或支鏈烴，包括環己烷、己烷、戊烷、異戊烷及其類似物；及此等溶劑之混合物，諸如純有機溶劑組合或含水溶

劑組合，例如水溶液。此等溶劑及溶劑混合物亦可用於"處理"反應以及加工反應及/或分離反應產物(諸如在層析法中)。

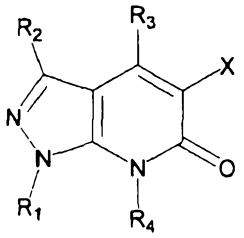
本發明進一步包含"中間"化合物，該等化合物包括在獲得最終所需化合物之前無論分離還是未分離之由所述合成程序產生的結構。由進行自短暫起始物質之步驟所產生之結構、由任何階段與所述方法背離所產生之結構及在反應條件下形成起始物質之結構均為本發明所包括之所有"中間物"。此外，藉由使用呈反應衍生物或鹽形式之起始物質所產生之結構或藉由藉助於本發明之方法可獲得之化合物產生的結構及由原位加工本發明之化合物所產生之結構亦在本發明之範疇內。

新的起始物質及/或中間物以及其製備方法同樣由本發明提供。本發明之起始物質為已知的、市售的或可類似於或根據此項技術中已知之方法合成。許多起始物質可根據已知之方法製備且尤其可使用實例中所述之方法製備。在合成起始物質時，必要時官能基可經合適之保護基保護。保護基、其引入及移除在上文予以描述。

在根據所需程序合成式I、I-B及I-C之化合物時，步驟可以適於製備該化合物之順序執行，包括本文所述之程序或藉由本文所述之步驟的替代順序，且其可如需要在額外保護/去保護步驟之前或之後進行。程序可進一步使用適當反應條件，包括惰性溶劑、其他試劑(諸如鹼，例如LDA、DIEA、吡啶、K_2CO_3及其類似物)、催化劑及以上

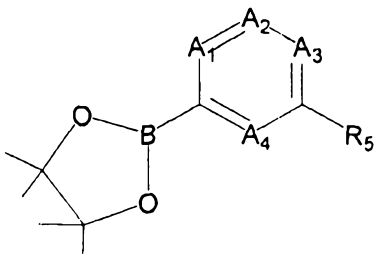
各物之鹽形式。中間物可在純化或未經純化下原位分離或繼續進行。純化方法在此項技術中已知且包括(例如)結晶、層析(液相及氣相及其類似層析)、萃取、蒸餾、濕磨、逆相HPLC及其類似方法。諸如溫度、持續時間、壓力及氣氛(惰性氣體、周圍)之反應條件在此項技術中已知且可據對於反應為適當者來調整。可用於合成本文所述之抑制劑化合物的合成化學轉化及保護基方法(保護及去保護)在此項技術中已知且包括(例如)諸如以下文獻中所述之彼等方法：R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989)；T.W. Greene及P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis，第3版，John Wiley and Sons (1999)；L. Fieser及M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994)；A. Katritzky及A. Pozharski, Handbook of Heterocyclic Chemistry，第2版(2001)；M. Bodanszky, A. Bodanszky, The Practice of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg (1984)；J. Seyden-Penne, Reductions by the Alumino-and Borohydrides in Organic Synthesis，第2版，Wiley-VCH, (1997)；及L. Paquette編，Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995)。

在一實施例中，本發明提供一種製備式I化合物之方法，該方法包含以下步驟：使化合物7



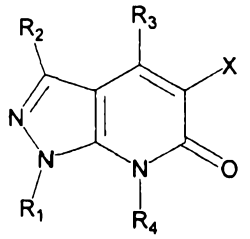
7 、

其中R^1、R^2、R^3及R^4如本文中所定義且X為鹵素，



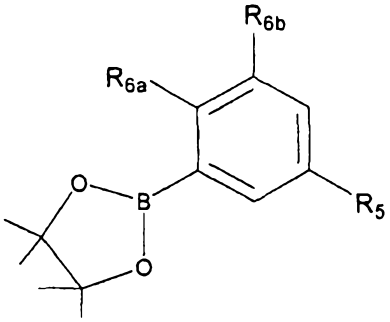
與具有以下通式之硼酸反應， ，其中A^1、A^2、A^3、A^4及R^5如本文中所定義，以製備式I化合物。

在另一實施例中，本發明提供一種製備式I-B化合物之方法，該方法包含以下步驟：使化合物7-B



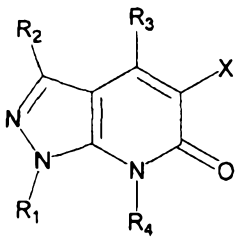
7-B

其中R^1、R^2、R^3及R^4如本文中所定義且X為鹵素，與具有以下通式之硼酸反應， ，其中R^{6a}、R^{6b}及R^5如本文中所定義，以製備式I-B化合物。



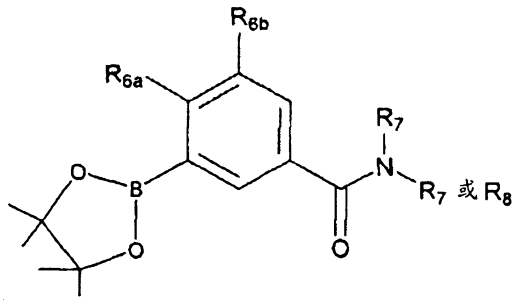
在另一實施例中，本發明提供一種製備式I-C化合物之

方法，該方法包含以下步驟：使化合物7-C



7-C

其中R^1、R^2、R^3及R^4如本文所定義且X為鹵素，與具有



以下通式之硼酸反應，

，其中R^{6a}、R^{6b}、R^7及R^8如本文中所定義，以製備式I-C化合物。

本發明之化合物一般可具有一或多個不對稱碳原子且因此能夠以光學異構體形式存在，包括(但不限於)外消旋體及外消旋混合物、不規則體(scalemic)混合物、單一對映異構體、個別非對映異構體及非對映異構體混合物。此等化合物之所有該等異構形式明確包括在本發明內。

光學異構體可藉由根據習知方法(例如)藉由形成非對映異構體鹽、藉由用光學活性酸或鹼處理來解析外消旋混合物而獲得。適當酸的實例為酒石酸、二乙醯基酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、二甲苯醯基酒石酸及樟腦磺酸，且接著藉由結晶分離非對映異構體之混合物，接著自此等鹽釋放出光學活性鹼。一種用於分離光學異構體之不同方法包括

使用對掌性層析管柱，其經最佳選擇以使對映異構體之分離程度最大。另一可用之方法包含藉由使本發明之化合物與活化形式之光學純酸或光學純異氰酸酯反應來合成共價非對映異構體分子。所合成之非對映異構體可藉由習知方式(諸如，層析、蒸餾、結晶或昇華)來分離且接著進行水解以釋放對映異構純之化合物。本發明之光學活性化合物可同樣藉由使用光學活性起始物質來獲得。此等異構體可呈游離酸、游離鹼、酯或鹽之形式。

本發明之化合物亦可以多種互變異構形式表示。本發明明確包括本文所述化合物之所有互變異構形式。

該等化合物亦可以順式-或反式-或E-或Z-雙鍵異構形式存在。該等化合物之所有該等異構形式明確包括在本發明內。本文所述化合物之所有晶體形式均明確包括在本發明內。

環部分(例如，苯基、噻吩基等)上之取代基可與特定原子連接，藉此其意欲固定於該原子，或其可經牽引而未與特定原子連接，藉此其意欲在已經除H(氫)外之原子取代的任何可用原子上連接。

生物學評估

本發明之化合物可藉由附加適當官能基以增強選擇性生物性質來改質。該等改質在此項技術中已知且包括以下改質：增加生物穿透給定生物代謝區(biological compartment)(例如，血液、淋巴系統、中樞神經系統)、增加經口生物可用性、增加溶解性以允許藉由注射投藥、改變代謝及改

變排泄速率。以實例說明之，本發明之化合物可經改質以併入疏水性基團或"油性"部分以求增強化合物經由疏水性膜(諸如，細胞壁)通過。

雖然本發明之化合物(式I、I-B及I-C)之藥理學性質隨結構變化而變，但一般式I及II之化合物所具有之活性可在活體外以及活體內予以證明。特定言之，本發明之化合物之藥理學性質可藉由大量藥理學活體外檢定以及活體內動物模型來證實。

以下檢定用以表徵本發明之化合物調節人類p38酶活性、抑制TNF-α及介白素細胞激素(包括IL-1、IL-1β、IL-6及IL-8)產生及/或評估化合物在活體內動物模型中之功效的能力。另一檢定環加氧酶(COX-1及COX-2)抑制活性活體外檢定可用於表徵本發明之化合物抑制COX-1及/或COX-2之能力。

純化及活化之重組人類p38α檢定

激酶反應緩衝液：用於p38α HTRF檢定之激酶反應緩衝液由50 mM Tris-pH 7.5、5 mM $MgCl_2$、0.1 mg/mL BSA、100 μM Na_3VO_4及0.5 mM DTT組成。

HTRF偵測緩衝液：HTRF偵測緩衝液含有100 mM HEPES-pH 7.5、100 mM NaCl、0.1% BSA、0.05% Tween-20及10 mM EDTA。

化合物之連續稀釋：將化合物溶於100% DMSO中且在聚丙烯96孔微量滴定盤(藥物盤)中連續稀釋(3倍，10點)。在p38α酶檢定中化合物之最終起始濃度為1 μM。藥物盤中

管柱6及12(分別為HI對照及LO對照)儲備為對照且僅含有DMSO。

激酶反應：p38α激酶反應在聚丙烯96孔黑色圓底檢定盤中在總體積為30 μL之激酶反應緩衝液中進行。在存在或不存在(HI對照)化合物之情況下將適當濃度之純化及活化之酶(重組人類)與指示濃度之ATP及100 nM GST-ATF2-Avitag混合。實際濃度參見下表。在不存在受質之情況下，背景量測為LO對照。將反應物在RT下培育1小時。

檢定試劑濃度：最終試劑濃度為1 nM p38α及50 μM ATP。假定ATP濃度與Km之比率為0.49，酶之ATP的Km為103 μM。

HTRF偵測：使激酶反應終止且藉由添加30 μL補充有0.1 nM Eu-抗-pTP及4 nM SA-APC之HTRF偵測緩衝液來展現磷酸基-ATF2。在室溫下培育60分鐘後，在發現盤讀數器(Discovery Plate Reader)中讀取檢定盤。該等孔在相干320 nm光下激發且測定620 nM(天然銪螢光)及665 nm(銪螢光轉移至別藻藍蛋白-受質磷酸化之指數)下延遲(激發後50 ms)發射之比率(Park等人，1999)。

資料分析：使用下式計算與在單獨DMSO媒劑(HI對照)存在下激酶反應中磷酸化受質比例相比在化合物存在下激酶反應中磷酸化受質比例：%對照(POC)=(化合物-平均LO)/(平均HI-平均LO)*100。使用Levenburg-Marquardt非線性回歸演算法，將資料(由POC及抑制劑濃度(μM)組成)擬合成4參數方程式(y=A+((B-A)/(1+((x/C)^D)))，其中A為

最小y(POC)值，B為最大y(POC)，C為在拐點處之x(化合物濃度)且D為斜率。

使用Cheng-Prussof方程式自IC_{50}(在拐點處之化合物濃度C)估計抑制劑之抑制常數(Ki)：$Ki=IC_{50}/(1+S/Km)$，其中S為ATP受質濃度，且Km為如實驗上測定之ATP之米氏常數(Michaelis constant)。所有結果均表示為平均值±平均值之標準誤差。分別使用Activity Base v5.2及XL-fit軟體v4.1執行資料獲取及非線性回歸演算法。使用Activity Base v5.2軟體保存所有資料。例示性化合物在人類p38α酶檢定中之資料提供於表1及2中。實例1-3、6-15、18-28、31-32、34-35、37、44-46及51-53展示小於或等於100 nM之IC_{50}值。

脂多醣活化之PBMC細胞激素產生檢定

PBMC之分離

活體外評估測試化合物抑制經細菌脂多醣(LPS)活化之PBMC產生IL-1β、IL-6及TNF-α的能力。新鮮白血球自地方血庫獲得，且藉由在Ficol-Paque Plus(Pharmacia)上密度梯度離心來分離外周血單核細胞(PBMC)。

測試化合物儲備溶液之製備

所有試劑均在RPMI 1640+10% v/v人類AB血清+1x Pens/Strep/Glu(檢定培養基)中製備。將測試化合物溶於100% DMSO中且在96孔聚丙烯圓底微量滴定盤(藥物盤)中連續稀釋。接著將連續稀釋液在檢定培養基中以1:250稀釋至4X工作濃度。化合物連續稀釋液為半對數10點滴定，

最終起始濃度為1 μM。

用測試化合物處理細胞及用脂多醣活化

在檢定培養基中製備4X濃度之LPS。將100 μl PBMC(1×10^6細胞/毫升)塗在96孔聚苯乙烯平底微量滴定組織培養盤中且在37℃、5% CO_2下在組織培養培育器中用50 μl 4X化合物連續稀釋液培育1小時。添加50 μl 4X LPS或對照且在37℃、5% CO_2下在組織培養培育器中將培養盤培育18小時。最終DMSO濃度為0.1%。總體積為200 μL。最終LPS濃度為100 ng/mL。18小時後，移除培養物上清液且使用基於MSD ECL之技術定量上清液中IL-1β、IL-6及TNF-α之存在量。

細胞激素量測

將20 μL培養物上清液添加至MSD盤中，且在室溫下培育1小時。添加20 μL在抗體稀釋劑中稀釋之偵測抗體(1 μg/mL)及110 μL 2X讀數緩衝液P，且在RT下培育1小時。使用SECTOR HTS成像器(MSD, Gaithersburg, MD)量測電致化學發光。

資料分析

化合物IC_{50}值計算如下：使用下式計算與在單獨DMSO媒劑(HI對照)存在下細胞激素產生比例相比在化合物存在下細胞激素產生比例：%對照(POC)=(化合物-平均Lo)/(平均Hi-平均Lo)*100。為得出IC_{50}值，將POC針對化合物濃度(μM)之Log作圖且使用Levenburg-Marquardt非線性回歸演算法擬合成4參數方程式(y=A+((B-A)/(1+((x/C)^D)))，

其中A為最小y(POC)值，B為最大y(POC)，C為拐點處化合物濃度，且D為斜率。分別使用Activity Base及XL-fit執行資料獲取及非線性回歸演算法。實例2、3、7、8、12、13、20、27、31及44之化合物在全血PMBC檢定中展示活性，其中IC_{50}值等於125 nM或低於125 nM。

本發明之化合物亦可顯示抑制LPS誘發之自PBMC釋放IL-1β、IL-6及/或IL-8，此係藉由熟習此項技術者熟知之方法量測IL-1β、IL-6及/或IL-8之濃度證實。以類似於涉及LPS誘發之自PBMC釋放TNF-α之上述檢定的方式，本發明之化合物亦可顯示抑制LPS誘發之自PBMC釋放IL-1β、IL-6及/或IL-8，此係藉由熟習此項技術者熟知之方法量測IL-1β、IL-6及/或IL-8之濃度證實。因此，本發明之化合物可降低TNF-α、IL-1、IL-6及IL-8含量之高含量。將此等發炎細胞激素之高含量減少至基礎含量或以下有利於控制、減緩進展且減輕許多疾病病況。所有該等化合物均可用於在本文所述TNF-α介導之疾病定義的最大程度上治療TNF-α、IL-1β、IL-6及IL-8起作用之疾病病況的方法中。

脂多醣活化之THP1細胞TNF產生檢定

將THP1細胞以1.5×10^6細胞/毫升之濃度再懸浮於新鮮THP1培養基(RPMI 1640、10%加熱失活之FBS、1X PGS、1X NEAA加上30 μM βME)中。將每孔100微升之細胞塗在聚苯乙烯96孔組織培養盤中。將1.5微克/毫升之細菌LPS在THP1培養基中製備且轉移至96孔聚丙烯盤之最初11個管柱中。管柱12僅含有用於LO對照之THP1培養基。將化

合物溶於100% DMSO中且在聚丙烯96孔微量滴定盤(藥物盤)中連續稀釋3倍。管柱6及12儲備為對照(分別為HI對照及LO對照)且僅含有DMSO。將10 μL LPS接著1微升抑制劑化合物自藥物盤轉移至細胞培養盤中。在37℃濕潤培育器中在5% CO_2下誘發經處理之細胞合成且分泌TNF-α，歷時3小時。將50微升改良性培養基轉移至96孔MULTI-ARRAY™ 96孔小點盤-通常塗有含有100 μL 2X讀數緩衝液P(補充有0.34 nM經釕標記之AF210NA多株Ab)之MAB610(MSD-Sulfo-TAG™-NHS酯)。在室溫下在振盪下培育隔夜後，在Sector Imager™ 6000上讀取反應。將低壓施加至釕化TNF-α免疫錯合物，此在TPA(ECL反應緩衝液、讀數緩衝液P中之活性組份)存在下產生循環氧化還原反應，產生620 nm下之光。使用下式計算與在單獨DMSO媒劑(HI對照)存在下分泌之TNF-α之量相比在AMG化合物存在下分泌之TNF-α之量：%對照(POC)=(化合物-平均LO)/(平均HI-平均LO)*100。使用Levenburg-Marquardt非線性回歸演算法，將資料(由POC及抑制劑濃度(μM)組成)擬合成4參數方程式(y=A+((B-A)/(1+((x/C)^D)))，其中A為最小y(POC)值，B為最大y(POC)，C為拐點處之x(化合物濃度)且D為斜率。實例1-3、6-32、34-37、39、41-42、44-46、48及51-53之化合物在THP-1細胞TNF產生檢定中展示活性，其中IC_{50}值為175 nM或低於175 nM。大部分此等例示性化合物均展示50 nM或低於50 nM之IC_{50}值。

50%人類全血中TNF-α誘發之IL-8的抑制

活體外評估測試化合物抑制藉由經TNF-α活化之全血分泌之IL-8產生的能力。新鮮人類全血自健康、未經藥物治療之志願者在肝素鈉管中獲得。

化合物稀釋-檢定程序

將測試化合物以1:3連續稀釋於DMSO中且接著以1:250在R10(RPMI 1640、10%人類血清AB、1x pen/strep/麩醯胺酸)中稀釋至待在檢定中使用之4x工作濃度。將100 µl肝素化全血塗至96孔平底盤之孔中。將50 µl 4x化合物或DMSO對照(最終DMSO濃度為0.1%)添加至適當孔中。將培養盤在37℃下培育1小時。將50 µl 4x TNF-α(4 nM TNF-α，最終濃度為1 nM)或對照物(僅培養基)添加至適當孔(總體積=200 µl)中。將培養盤培育隔夜(16-18小時)。收集100 µl上清液且將其儲存在-80℃下之96孔圓底聚丙烯盤中或立即針對IL-8進行檢定。

細胞激素量測

在基於抗體(Ab)夾心式ECL之96孔偵測盤上量測細胞激素。將20 µl上清液添加至培養盤中且將培養盤密封且在RT下振盪1小時。添加130 µl偵測Ab混合液且將培養盤密封且在黑暗中在RT下振盪1小時。在MSD Sector HTS儀器上讀取培養盤。分析資料且使用Activity Base及Xl-fit程式產生IC_{50}值。例示性化合物在人類p38-α酶檢定中之資料提供於表1及2中。實例1-3、6-32、34-35、39、44、46及52-53展示小於或等於100 nM之IC_{50}值。

LPS誘發TNF-α產生之大鼠的抑制

將LPS在PBS中稀釋(每隻大鼠100 μg)。在注射LPS(靜脈內每隻大鼠100 μg，尾靜脈)之前60分鐘，將大鼠(n=6)用媒劑或化合物(0.03、0.1、0.3及1.0 mg/kg，PO)預處理。在投與LPS後90分鐘，經由斷頭獲得血液。將血液以12,000 rpm離心12分鐘以獲得血漿。將血漿樣品儲存在-80℃下。對於接收LPS之處理組而言，藉由ELISA測定TNF-α含量。使用來自Biosource International之大鼠TNF-α CytoSet套組分析大鼠TNF-α含量。根據廠商之指示完成ELISA。使用所產生之標準曲線，自吸光度內插TNF-α之濃度。對於每一個別樣品而言，自稀釋系列選擇在標準曲線之最線性部分內的TNF值且其用於資料分析。ELISA之定量限度為1,000 pg/mL。

本發明之化合物在發炎之動物模型中可顯示具有消炎性，發炎包括角叉菜膠爪水腫、膠原誘發之關節炎及佐劑性關節炎，諸如角叉菜膠爪水腫模型(C. A. Winter等人，Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111:544 (1962)；K. F. Swingle, R. A. Scherrer及M. W. Whitehouse編，Anti-inflammatory Agents, Chemistry and Pharmacology, 13(II):33, Academic, New York (1974)及膠原誘發之關節炎(D. E. Trentham等人，J. Exp. Med., 146:857 (1977)；J. S. Courtenay, Nature (New Biol.), 283:666 (1980))。

大鼠中膠原誘發之關節炎(CIA)模型

將豬II型膠原(10 mg)溶於0.1 N乙酸(5 mL)中，兩天後在冷凍機中旋轉盤上使用。隨後，使用乳化針及玻璃注射器

以1:1將膠原用弗氏不完全佐劑(Freund's incomplete adjuvant)乳化，產生1 mg/mL之最終濃度。

藉由在背部上10不同位點處皮內注射IFA中乳化膠原(每一位點100 μL)，誘發各動物中之疾病。如藉由後部爪腫脹及走動困難所指示，關節炎臨床發作在10至12天之間變化。發作時(定義為第0天)，將大鼠隨機化至處理組且如上表中所示使用藥物或媒劑對照開始治療。將大鼠治療7天且在第8天處死。Schett等人描述爪腫脹及其他功效量測(Schett等人，Arthritis and Rheum. 52:1604 (2005))。在大鼠CIA模型中，化合物實例7、13、20及44分別展示0.01、0.02、0.1及0.07 mg/kg之ED_{50}。

環加氧酶酶活性檢定

藉由暴露於佛波醇(phorbol)酯而分化之人類單核細胞性白血病細胞株THP-1僅表現COX-1；人類骨肉瘤細胞株143B主要表現COX-2。THP-1細胞通常在補充有10% FBS之RPMI完全培養基中培養且人類骨肉瘤細胞(HOSC)在補充有10%胎牛血清之最低必需培養基(MEM-10% FBS)中培養；所有細胞培育均在37℃下在含有5% CO_2之濕潤環境中進行。

COX-1檢定

為COX-1檢定作準備，將THP-1細胞生長至匯合，以1:3分裂至含有2% FBS及10 mM佛波醇12-十四酸酯13-乙酸酯(TPA)之RPMI中，且在振盪器上培育48 h以預防附著。將細胞粒化且以2.5×10^6細胞/毫升之濃度再懸浮於Hank氏緩

衝鹽水(HBS)中且以5×10^5細胞/毫升之密度塗在96孔培養盤中。將測試化合物稀釋於HBS中且添加至所需最終濃度且將細胞再培育4小時。添加花生四烯酸至30 mM之最終濃度，將細胞在37℃下培育20分鐘，且如下所述測定酶活性。

COX-2檢定

對於COX-2檢定而言，將半匯合之HOSC胰蛋白酶化且以3×10^6細胞/毫升再懸浮於含有1 ng人類IL-lb/mL之MEM-FBS中，以3×10^4細胞/孔之密度塗在96孔組織培養盤中，在振盪器上培育1小時以均勻分布細胞，接著再靜止培育2小時以允許附著。接著用含有2% FBS(MEM-2%FBS)及1 ng人類IL-1b/mL之MEM置換培養基，且將細胞培育18-22 h。在用190 mL MEM置換培養基後，添加10 mL在HBS中稀釋之測試化合物以獲得所需濃度且將細胞培育4 h。將上清液移除且用含有30 mM花生四烯酸之MEM置換，將細胞在37℃下培育20分鐘，且如下所述測定酶活性。

所測定之COX活性

用花生四烯酸培育後，藉由添加1 N HCl中止反應，接著用1 N NaOH中和且離心成粒狀細胞碎片。藉由使用市售ELISA(Neogen # 404110)量測PGE_2之濃度來測定HOSC與THP-1細胞上清液中之環加氧酶酶活性。使用PGE_2之標準曲線進行校準且包括市售COX-1及COX-2抑制劑作為標準對照物。本發明之各種化合物可顯示抑制COX-1及/或COX-2之活性。

適應症

因此，本發明之化合物可用於(但不限於)預防或治療發炎、前發炎性細胞激素(包括(但不限於)TNF、IL-1、IL-2、IL-6及/或IL-8)含量及與其相關聯之疾病。本發明之化合物具有p38激酶調節活性。在本發明之一實施例中，提供一種治療受檢者中與p38酶活性相關之病症的方法，該方法包含向受檢者投與有效劑量之式I、I-B或I-C之化合物。

因此，本發明之化合物將作為消炎劑用於治療發炎或將p38之有害作用減至最小。基於調節前發炎性細胞激素產生之能力，本發明之化合物亦可用於治療細胞激素介導之疾病。特定言之，此等化合物可用於治療受檢者中類風濕性關節炎、佩吉特氏病、骨質疏鬆症、多發性骨髓瘤、葡萄膜炎、急性或慢性骨髓性白血病、胰腺β細胞損壞、骨關節炎、類風濕性脊椎炎、痛風性關節炎、發炎性腸病、成人呼吸窘迫症候群(ARDS)、牛皮癬、克羅恩氏病、過敏性鼻炎、潰瘍性結腸炎、過敏症、接觸性皮炎、哮喘、肌肉退化、惡病質、萊特爾氏症候群、I型糖尿病、II型糖尿病、骨骼再吸收疾病、移植物抗宿主反應、阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、中風、心肌梗塞、缺血性再灌注損傷、動脈粥樣硬化、腦創傷、多發性硬化症、腦型瘧、敗血症、敗血性休克、中毒性休克症候群、發熱、歸因於HIV-1、HIV-2、HIV-3、細胞巨化病毒(CMV)、流行性感冒、腺病毒、疱疹病毒或帶狀疱疹感染之肌痛或其任何組

合。

發炎相關病症之一實例為滑液發炎，例如滑膜炎，包括任何特定形式之滑膜炎，尤其滑囊炎及膿性滑膜炎，只要其並非晶體誘發即可。該滑液發炎可(例如)為(例如)關節炎(例如，骨關節炎、類風濕性關節炎或關節炎變形)之疾病的結果或與其有關。本發明進一步適用於全身性治療腱止點及腱鞘區域之關節或運動器官的發炎，例如發炎性疾病或病狀。該發炎可為(例如)尤其包括諸如腱末端病(insertion tendopathy)、肌筋膜症候群(myofasciale syndrome)及腱炎(tendomyosis)之病狀之疾病的結果或與其有關或進一步(在本發明之廣義上)與外科手術有關。本發明進一步適用於治療結締組織之發炎(例如發炎性疾病或病狀)，包括皮肌炎及肌炎。

本發明之化合物亦可用作針對諸如以下疾病病況之活性劑：關節炎、動脈粥樣硬化、牛皮癬、血管瘤、心肌血管生成、冠狀及大腦側突、缺血性肢體血管生成、創傷癒合、消化性潰瘍、幽門螺旋桿菌相關疾病(Helicobacter related disease)、骨折、貓抓熱、潮紅、新生血管性青光眼及視網膜病(諸如，與糖尿病性視網膜病或黃斑變性有關之彼等視網膜病)。

本發明之化合物亦可用於治療糖尿病性病狀，諸如糖尿病性視網膜病及微血管病。

本發明之化合物亦可用於治療僵直性脊椎炎、發炎性腸病、發炎疼痛、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、哮喘、慢性

阻塞性肺病、骨髓發育不良症候群、內毒素性休克、慢性肝炎C或其組合。

因此，本發明提供用於治療p38蛋白激酶相關之病症的方法，其包含向受檢者(包括人類受檢者)投與預防或治療有效量之至少一種式I或式II化合物之步驟。在本發明之方法中，諸如下述治療劑之其他治療劑可與本發明之化合物一起採用。在本發明之方法中，該等其他治療劑可在投與本發明化合物之前，與其同時或在其後投與。本發明亦提供一種治療異位性皮炎之方法，其係藉由向患者(無論需要還是不需要該治療)投與治療有效量之本發明化合物。

在另一實施例中，化合物可用於降低受檢者(包括人類受檢者，一般為哺乳動物且通常為人類)中之TNF-α、IL-1β、IL-6及IL-8中之一或多者之含量或減小其血漿濃度。

在另一實施例中，化合物可用於治療受檢者(包括人類受檢者)中之疼痛病症，其係藉由向該受檢者投與有效劑量之式I、I-B或I-C之化合物進行。

在另一實施例中，化合物可用於治療受檢者(包括人類受檢者)中之糖尿病，其係藉由向該受檢者投與有效劑量之式I、I-B或I-C之化合物以產生升糖素拮抗劑效應。

在另一實施例中，化合物可用於降低受檢者(包括人類受檢者)中之前列腺素產生，其係藉由向該受檢者投與有效劑量之式I、I-B或I-C之化合物進行。

在另一實施例中，化合物可用於降低受檢者(包括人類受檢者)中之環加氧酶之酶活性，其係藉由向該受檢者投

與有效量之式I、I-B或I-C之化合物進行。

在另一實施例中，環加氧酶為COX-2。

除可用於人類治療以外，此等化合物亦可用於包括哺乳動物、齧齒動物及其類似動物之伴侶動物、外來動物及農場動物的獸醫性治療。舉例而言，包括馬、犬及貓之動物可經本發明所提供之化合物治療。

調配物及使用方法

本文中疾病及病症之治療意欲亦包括向可能需要預防性治療(諸如)疼痛、發炎及其類似病狀之受檢者(亦即動物，較佳哺乳動物，最佳人類)治療性投與本發明之化合物、其醫藥之鹽或每一者之醫藥組合物。治療亦包含向受檢者(亦即動物，較佳哺乳動物，最佳人類)預防性投與本發明之化合物、其醫藥之鹽或每一者之醫藥組合物。一般而言，最初藉由執業醫師及/或經授權之開業醫生診斷受檢者，且提出、推薦或囑咐經由投與本發明之化合物或組合物來預防性及/或治療性治療之方案。

所投與化合物之量及使用本發明之化合物及/或組合物治療TNF-α、IL-1、IL-6及IL-8介導之疾病、癌症及/或高血糖症的給藥方案視多個因素而定，該等因素包括受檢者之年齡、體重、性別及醫學病況、疾病類型、疾病嚴重程度、投藥途徑及頻率及所用特定化合物。因此，給藥方案可廣泛改變，但通常可使用標準方法來確定。日劑量為約0.001 mg/kg至500 mg/kg，有利地在約0.005 mg/kg與約50 mg/kg之間，更有利地在約0.005 mg/kg與約30 mg/kg之

間，甚至更有利地在約0.005 mg/kg與約10 mg/kg之間，且甚至更有利地在約0.01 mg/kg與約5 mg/kg之間，且應可用於本文所揭示之所有使用方法中。日劑量可以每天一至四次劑量投與。

雖然單獨投與化合物為可能的，但通常作為包含其他合適且醫藥學上可接受之賦形劑之組合物中的活性醫藥成份(API)投與式I、I-B或I-C之化合物。此混合物通常稱為醫藥組合物。此組合物應在醫藥學上可接受。在另一實施例中，本發明提供一種包含本發明之化合物以及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。醫藥賦形劑一般包括如本文所述之稀釋劑、載劑、佐劑及其類似物(本文中共同稱為"賦形劑"物質)且需要時包括其他活性成份。本發明之醫藥組合物可包含有效量之本發明化合物或有效劑量之本發明化合物。化合物之有效量通常為能夠在受檢者中引起所需生理效應之量。本發明化合物之有效劑量可構成向受檢者投與包含該化合物之醫藥學上可接受之組合物的一或多個個別劑量單位。舉例而言，在可能需要醫藥組合物之兩個或兩個以上單位劑量(諸如，錠劑、丸劑、膠囊、液體、懸浮液及其類似物)以投與有效量之化合物之情況下，有效劑量之API少於有效量之API。因此，有效劑量可包括少於、等於或大於化合物有效量之量。可存在諸如散劑、液體及其類似物的合適醫藥學上可接受之組合物，其中藉由投與一部分組合物且需要受檢者在指定時間期間服用多次劑量來投與有效量之化合物。

本發明之化合物可藉由任何合適途徑投與，較佳以適於該途徑之醫藥組合物的形式且以對於所欲治療有效之劑量投藥。本發明之化合物及組合物可(例如)經口、經黏膜、局部、經直腸、經肺(諸如藉由吸入噴霧)或非經腸(包括血管內、靜脈內、腹膜內、皮下、肌肉內、胸骨內及輸液技術)以含有習知醫藥學上可接受之載劑、佐劑及媒劑之劑量單位調配物形式投與。

對於經口投與而言，醫藥組合物可為例如錠劑、膠囊、懸浮液或液體之形式。醫藥組合物較佳係以含有特定量之活性成份之劑量單位形式製造。該等劑量單位之實例為錠劑或膠囊。舉例而言，此等劑量單位可含有約1 mg至2000 mg、有利地約1 mg至500 mg且通常約5 mg至150 mg之API之量。人類或其他哺乳動物之合適日劑量可廣泛改變，此視患者之病狀及其他因素而定，但可再次使用常規方法及實務來確定。

為達成治療之目的，通常將本發明之化合物與適於指定投藥途徑之一或多種佐劑或"賦形劑"組合。若基於每一劑量經口投與，則化合物可與乳糖、蔗糖、澱粉、烷酸之纖維素酯、纖維素烷基酯、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂、氧化鎂、磷酸及硫酸之鈉及鈣鹽、明膠、阿拉伯膠、褐藻酸鈉、聚乙烯吡咯啶酮及/或聚乙烯醇混合以形成最終調配物。舉例而言，化合物及賦形劑可藉由已知及公認之方法製錠或囊封以便於投藥。合適調配物之實例包括(但不限於)丸劑、錠劑、軟殼凝膠及硬殼凝膠膠囊、片劑、經口

可溶解之形式及其延遲或控制釋放調配物。特定言之，膠囊或錠劑調配物可含有一或多種控制釋放劑，諸如羥丙基甲基纖維素，其呈與活性化合物之分散液形式。

在牛皮癬及其他皮膚病狀之狀況下，可較佳將本發明化合物之製劑一天2至4次局部塗覆於受感染區域。適於局部投藥之調配物包括適於穿透皮膚之液體或半液體製劑(例如，搽劑、洗劑、軟膏、乳膏、糊劑、懸浮液及其類似物)及適於向眼睛、耳朵或鼻投與之滴液。本發明化合物之活性成份之合適局部劑量為0.1 mg至150 mg，每天投與1至4次，較佳1或2次。對於局部投藥而言，活性成份可構成調配物重量之0.001%至10% w/w，例如1%至2%，儘管其可構成調配物之多達10% w/w，但較佳不超過調配物之5% w/w，且更佳為調配物之0.1%至1%。

當調配成軟膏時，活性成份可與石蠟或水可混溶之軟膏基質一起採用。或者，API可與水包油之乳膏基質一起調配成乳膏。需要時，乳膏基質之水相可包括(例如)至少30% w/w之多元醇，諸如丙二醇、丁-1,3-二醇、甘露糖醇、山梨糖醇、甘油、聚乙二醇及其混合物。局部調配物可合乎需要地包括增強活性成份經由皮膚或其他受感染區域吸收或穿透的化合物。該等皮膚穿透增強劑之實例包括DMSO及相關類似物。

本發明之化合物亦可藉由經皮裝置投與。較佳地，經皮投藥將使用儲集器及多孔膜型或固體基質類之貼片來實現。在每一狀況下，活性劑不斷地自儲集器或微膠囊經由

膜傳遞至活性劑可滲透之黏著劑，該黏著劑與接受者之皮膚或黏膜接觸。若活性劑經由皮膚吸收，則向接受者投與受控及預定流量之活性劑。在微膠囊之狀況下，密封劑亦可充當膜。

本發明乳液之油相可由已知之成份以已知之方式構成。雖然該相可僅包含一種乳化劑，但其可包含至少一種乳化劑與脂肪或油或與脂肪及油兩者的混合物。較佳地，親水性乳化劑與親脂性乳化劑(其用作穩定劑)一起包括在內。亦較佳包括油與脂肪。具有或不具有穩定劑之乳化劑一起組成所謂乳化蠟，且蠟與油及脂肪一起組成所謂乳化軟膏基質，該乳化軟膏基質形成乳膏調配物之油性分散相。適用於本發明之調配物中的乳化劑及乳液穩定劑包括(例如)吐溫(Tween)60、斯盤(Span)80、十六醇十八醇混合物、十四烷醇、單硬脂酸甘油酯、十二烷基硫酸鈉、單獨或與蠟一起之二硬脂酸甘油酯、或此項技術中熟知之其他物質。

適於調配物之油或脂肪之選擇係基於達成所需之化妝品性質，此係因為活性化合物在醫藥乳液調配物中有可能使用之大部分油中的溶解度非常低。因此，乳膏較佳應為非油脂、不染色且可洗之產物，具有合適之稠度以避免自管或其他容器洩漏。可使用直鏈或支鏈單或二元烷基酯，諸如二異己二酸酯、硬脂酸異十六烷酯、可可脂肪酸之丙二醇二酯、十四烷酸異丙酯、油酸癸酯、棕櫚酸異丙酯、硬脂酸丁酯、棕櫚酸2-乙基己酯或支鏈酯之摻合物。此等酯可視所需性質而單獨或組合使用。或者，可使用高熔點脂

質，諸如白軟石蠟(white soft paraffin)及/或液體石蠟或其他礦物油。

用於非經腸投與之調配物可為水性或非水性等張無菌注射溶液或懸浮液的形式。此等溶液及懸浮液可使用所提及之用於經口投與調配物之一或多種載劑或稀釋劑或藉由使用其他合適之分散劑或濕潤劑及懸浮劑由無菌粉末或顆粒製備。該等化合物可溶於水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、苄醇、氯化鈉、黃蓍膠及/或各種緩衝劑中。其他佐劑及投藥模式在醫藥技術中完全且廣泛已知。活性成份亦可以與合適載劑(包括鹽水、右旋糖或水)或與環糊精(亦即，Captisol)、共溶劑增溶劑(亦即，丙二醇)或膠束增溶劑(亦即，吐溫80)之組合物形式藉由注射來投與。

無菌可注射製劑亦可為於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如呈於1,3-丁二醇中之溶液形式。可採用之可接受媒劑及溶劑為水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等張氯化鈉溶液。此外，習知採用無菌、不揮發性油作為溶劑或懸浮介質。為達成此目的，可採用任何溫和之不揮發性油，包括合成單甘油酯或二甘油酯。此外，諸如油酸之脂肪酸用於製備注射劑。

API亦可以與合適載劑(包括鹽水、右旋糖或水)之組合物形式藉由注射來投與。每天非經腸給藥方案將為每公斤總體重約0.1 mg至約30 mg，較佳每公斤總體重約0.1 mg至約10 mg且更佳每公斤總體重約0.25 mg至約1 mg。

對於肺部投與而言，可以氣霧劑形式或使用包括乾粉氣霧劑之吸入器投與醫藥組合物。

用於直腸投與藥物之栓劑可藉由將藥物與合適之非刺激性賦形劑(諸如可可油及聚乙二醇，其在常溫下為固體但在直腸溫度下為液體且因此將融於直腸中且釋放藥物)混合來製備。

醫藥組合物可經受習知醫藥操作(諸如滅菌)及/或可含有習知佐劑，諸如防腐劑、穩定劑、濕潤劑、乳化劑、緩衝劑等。此外，錠劑及丸劑可用腸溶衣來製備。該等組合物亦可包含佐劑，諸如濕潤劑、甜味劑、調味劑及芳香劑。

因此，在另一實施例中，本發明提供藥劑用於治療包括以下各病之發炎病狀之用途：RA、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、疼痛、COPD、克羅恩氏病及本文所述之其他適應症。

在另一實施例中，提供一種製造用於治療發炎之藥劑的方法，該方法包含將一定量之式I、I-B或I-C化合物與醫藥學上可接受之載劑組合以製造藥劑。

組合

雖然本發明之化合物可作為唯一活性藥劑給與或投與，但其亦可與一或多種本發明之化合物組合或與其他藥劑一起使用。當以組合形式投與時，治療劑可調配為同時投與或在不同時間連續投與之單獨組合物，或治療劑可以單一組合物形式給與。

在定義本發明之化合物及另一藥劑之用途時短語"共治

療"(或"組合治療")意欲包含在將提供藥物組合之有益效應之方案中以連續方式投與各藥劑且亦意欲包含以實質上同時之方式共投與此等藥劑，諸如以具有固定比率之此等活性劑之單一膠囊或以各藥劑之多個單獨膠囊形式投與。

特定而言，本發明化合物之投藥可與熟習此項技術者已知之預防或治療TNF-α、IL-1、IL-6及IL-8介導之疾病、癌症及/或高血糖症的其他治療一起進行。

若調配為固定劑量，則該等組合產物採用在可接受之劑量範圍內的本發明化合物。在組合調配物不適當時，式I、I-B或I-C之化合物亦可與已知之消炎劑連續投與。本發明不限制該投藥次序；本發明之化合物可在投與已知之消炎劑之前投與、與其同時投與或在其之後投與。

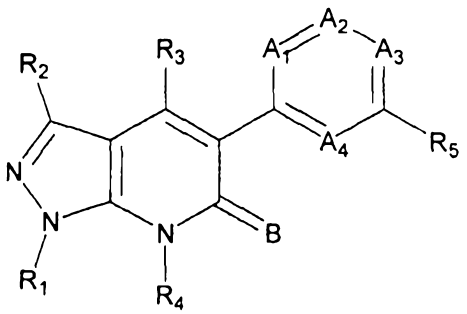
本發明之化合物亦可用於與抗贅生性藥劑之共治療中，該等抗贅生性藥劑諸如其他激酶抑制劑，包括CDK抑制劑、TNF抑制劑、金屬基質蛋白酶抑制劑(MMP)、COX-2抑制劑(包括塞內昔布(celecoxib)、羅非昔布(rofecoxib)、帕瑞昔布(parecoxib)、伐地昔布(valdecoxib)及依託昔布(etoricoxib))、NSAID、SOD模擬劑或$\alpha_v\beta_3$抑制劑。

上文描述僅用於說明本發明，且並不欲將本發明限於所揭示之化合物、組合物及方法。熟習此項技術者顯而易見之變化及改變意欲在如隨附申請專利範圍中限定之本發明之範疇及性質內。自上文描述，熟習此項技術者可容易地確定本發明之基本特徵，且在不偏離本發明之精神及範疇的情況下，可對本發明進行各種改變及修改以使其適於各

種用途及情況。本文所述之所有專利及其他公開案均以全文引用的方式併入本文中。

五、中文發明摘要：

本發明包含一種新穎類別之可用於預防及治療包括發炎及相關病狀之蛋白激酶介導之疾病的化合物。該等化合物具有通式I，

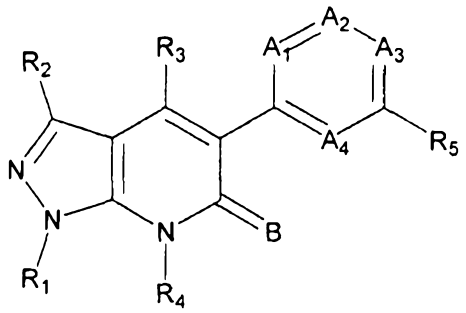


I

其中A^1、A^2、A^3、A^4、B、R^1、R^2、R^3、R^4及R^5係如本文中定義。本發明亦包含包括一或多種式I化合物之醫藥組合物，該等化合物及組合物用於治療包括類風濕性關節炎、牛皮癬、慢性阻塞性肺病、疼痛及其他發炎病症之P38 map激酶介導之疾病的用途，以及可用於製備式I化合物之中間物及方法。

六、英文發明摘要：

The present invention comprises a new class of compounds useful for the prophylaxis and treatment of protein kinase mediated diseases, including inflammation and related conditions. The compounds have a general Formula I

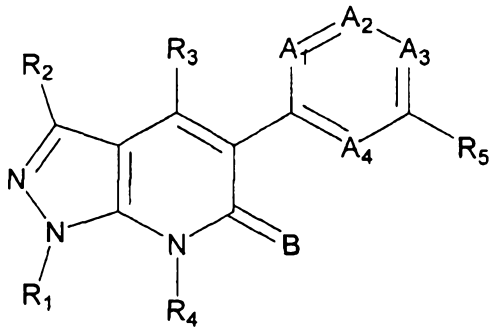


I

wherein A^1, A^2, A^3, A^4, B, R^1, R^2, R^3, R^4 and R^5 are defined herein. The invention also comprises pharmaceutical compositions including one or more compounds of Formula I, uses of such compounds and compositions for treatment of P38 map kinase mediated diseases including rheumatoid arthritis, psoriasis, chronic obstructive pulmonary disease, pain and other inflammatory disorders, as well as intermediates and processes useful for the preparation of compounds of Formula I.

十、申請專利範圍：

1. 一種式I化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

A^1、A^2、A^3及A^4中之每一者獨立地為CR^6或N，其限制條件為A^1、A^2、A^3及A^4中不超過兩者為N；

B為O、S或N-CN；

R^1為H、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基或C_{3-10}環烷基，該等C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}環烷基及C_{4-10}環烯基中之每一者視情況包含1-4個選自N、O及S之雜原子且視情況經一或多個R^9取代基取代，

或R^1為3-8員單環或6-12員雙環環系統，由碳原子形成之該環系統若為單環，則視情況包括1-3個雜原子，或若為雙環，則視情況包括1-6個雜原子，該等雜原子係選自O、N或S，其中該環系統視情況獨立地經一或多個R^9取代基取代；

R^2及R^3中之每一者獨立地為H、鹵基、鹵烷基、NO_2、CN、OR^7、SR^7、NR^7R^7、NR^7R^8、$C(O)R^7$、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基或C_{3-10}環烷基，該等C_{1-10}烷基、C_{2-10}

烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}環烷基及C_{4-10}環烯基中之每一者視情況包含1-4個選自N、O及S之雜原子且視情況經一或多個R^9取代基取代；

R^4為CN、$C(O)R^7$、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基或C_{3-8}環烷基，該等C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基及C_{3-8}環烷基中之每一者視情況包含1-4個選自N、O及S之雜原子且視情況經一或多個R^9取代基取代；

R^5為R^7、NR^7R^7、NR^7R^8、OR^7、SR^7、OR^8、SR^8、$C(O)R^7$、$C(NCN)R^7$、$C(O)R^8$、$C(NCN)R^8$、$C(O)C(O)R^7$、$OC(O)R^7$、$COOR^7$、$C(O)C(O)R^8$、$OC(O)R^8$、$COOR^8$、$C(O)NR^7R^7$、$C(O)NR^7R^8$、$OC(O)NR^7R^8$、$NR^7C(O)R^7$、$NR^7C(O)R^8$、$NR^7C(O)NR^7R^7$、$NR^7C(O)NR^7R^8$、$NR^7(COOR^7)$、$NR^7(COOR^8)$、$S(O)_2R^7$、$S(O)_2R^8$、$S(O)_2NR^7R^7$、$S(O)_2NR^7R^8$、$NR^7S(O)_2NR^7R^8$、$NR^7S(O)_2R^7$或$NR^7S(O)_2R^8$；

R^6各自獨立地為H、鹵基、鹵烷基、NO_2、CN、OR^7、NR^7R^7或C_{1-10}烷基，該C_{1-10}烷基視情況包含1-4個選自N、O及S之雜原子且視情況經一或多個R^9取代基取代；

R^7各自獨立地為H、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}環烷基或C_{4-10}環烯基，該等C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}環烷基及C_{4-10}環烯基中之每一者視情況包含1-4個選自N、O及S之雜原子且視情況經一或多個以下取代基取代：NR^8R^9、NR^9R^9、OR^8、SR^8、OR^9、SR^9、$C(O)R^8$、$OC(O)R^8$、$COOR^8$、$C(O)R^9$、$OC(O)R^9$、

$COOR^9$、$C(O)NR^8R^9$、$C(O)NR^9R^9$、$NR^9C(O)R^8$、$NR^9C(O)R^9$、$NR^9C(O)NR^8R^9$、$NR^9C(O)NR^9R^9$、$NR^9(COOR^8)$、$NR^9(COOR^9)$、$OC(O)NR^8R^9$、$OC(O)NR^9R^9$、$S(O)_2R^8$、$S(O)_2NR^8R^9$、$S(O)_2R^9$、$S(O)_2NR^9R^9$、$NR^9S(O)_2NR^8R^9$、$NR^9S(O)_2NR^9R^9$、$NR^9S(O)_2R^8$、$NR^9S(O)_2R^9$、R^8或R^9；

R^8為部分或完全飽和或完全不飽和之3-8員單環、6-12員雙環或7-14員三環環系統，由碳原子形成之該環系統若為單環，則視情況包括1-3個雜原子，若為雙環，則視情況包括1-6個雜原子，或若為三環，則視情況包括1-9個雜原子，該等雜原子係選自O、N或S，且其中該環系統中之每一環視情況獨立地經1-5個以下取代基取代：R^9、側氧基、NR^9R^9、OR^9、SR^9、$C(O)R^9$、$COOR^9$、$C(O)NR^9R^9$、$NR^9C(O)R^9$、$NR^9C(O)NR^9R^9$、$OC(O)NR^9R^9$、$S(O)_2R^9$、$S(O)_2NR^9R^9$、$NR^9S(O)_2R^9$或視情況包括1-3個選自O、N或S之雜原子且視情況獨立地經1-3個R^9取代基取代之部分或完全飽和或不飽和之5-6員碳原子環；

或者，R^7與R^8一起形成飽和或部分或完全不飽和之5-6員單環或7-10員碳原子雙環，其視情況包括1-3個選自O、N或S之雜原子，且該環視情況獨立地經1-5個R^9取代基取代；且

R^9為H、鹵基、鹵烷基、CN、OH、NO_2、NH_2、乙醯基、側氧基、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}環烷基、C_{4-10}環烯基、C_{1-10}烷基胺基-、C_{1-10}二烷基胺基-

、C_{1-10}烷氧基、C_{1-10}硫烷氧基或飽和或部分或完全不飽和之5-8員單環、6-12員雙環或7-14員三環環系統，由碳原子形成之該環系統若為單環，則視情況包括1-3個雜原子，若為雙環，則視情況包括1-6個雜原子，或若為三環，則視情況包括1-9個雜原子，該等雜原子係選自O、N或S，其中該等C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}環烷基、C_{4-10}環烯基、C_{1-10}烷基胺基-、C_{1-10}二烷基胺基-、C_{1-10}烷氧基、C_{1-10}硫烷氧基中之每一者及該環系統中之每一環視情況獨立地經1-3個以下取代基取代：鹵基、鹵烷基、CN、NO_2、NH_2、OH、側氧基、甲基、甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、第三丁基、甲基胺基、二甲基胺基、乙基胺基、二乙基胺基、丙基胺基、異丙基胺基、二丙基胺基、二異丙基胺基、苯甲基或苯基。

2. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

A^1、A^2、A^3及A^4中之一者獨立地為N且A^1、A^2、A^3及A^4中之剩餘者獨立地為CR^6，其中R^6各自獨立地為H、F、Cl、Br、CF_3、$-OCF_3$、C_2F_5、$-OC_2F_5$、$-O-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-4}$烷基$-O-C_{1-6}$烷基、$-S-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-4}$烷基$-S-C_{1-6}$烷基、$-NH-C_{1-6}$烷基、$-N(C_{1-6}$烷基$)_2$、$-C_{1-4}$烷基$-NH-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-3}$烷基$-N(C_{1-4}$烷基$)_2$、NO_2、NH_2、CN、C_{1-10}烷基，該C_{1-10}烷基視情況經一或多個R^9取代基取代。

3. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

A^1、A^2、A^3及A^4中之每一者獨立地為CR^6，其中R^6各

自獨立地為H、F、Cl、Br、CF_3、$-OCF_3$、C_2F_5、$-OC_2F_5$、$-O-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-4}$烷基$-O-C_{1-6}$烷基、$-S-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-4}$烷基$-S-C_{1-6}$烷基、$-NH-C_{1-6}$烷基、$-N(C_{1-6}$烷基$)_2$、$-C_{1-4}$烷基$-NH-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-3}$烷基$-N(C_{1-4}$烷基$)_2$、NO_2、NH_2、CN、C_{1-10}烷基，該C_{1-10}烷基視情況經一或多個R^9取代基取代；且

R^2及A^3中之每一者獨立地為H或鹵基。

4. 如請求項3之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^1為C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基或C_{3-10}環烷基，該等C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}環烷基及C_{4-10}環烯基中之每一者視情況包含1-4個選自N、O及S之雜原子且視情況經一或多個R^9取代基取代。

5. 如請求項3之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1為苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、三嗪基、噠嗪基、吡嗪基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、異喹唑啉基、噻吩基、呋喃基、四氫呋喃基、吡咯基、四氫吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、噁唑基、噁唑啉基、異噁唑基、異噁唑啉基、噁二唑基、異噻唑基、吲哚基、吲哚啉基、異吲哚基、苯并呋喃基、二氫苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并異噁唑基、苯并吡唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、哌啶基、哌喃基、環丙基、環丁基或環己基，其中每一者可視情況如請求項1中所定義之方式經取代。

6. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2

及R^3中之每一者獨立地為H、鹵基、鹵烷基、NO_2、CN、OR^7、NR^7R^7或C_{1-10}烷基。

7. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^4為CN、$C(O)R^7$、C_{1-4}烷基$C(O)R^7$、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基、新戊基或C_{1-4}烷基-胺基-C_{1-4}烷基或C_{1-10}二烷基胺基C_{1-4}烷基-。

8. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^5為NR^7R^7、NR^7R^8、$C(O)R^7$、$C(O)R^8$、$C(O)NR^7R^7$、$C(O)NR^7R^8$、$NR^7C(O)R^7$、$NR^7C(O)R^8$、$NR^7C(O)NR^7R^7$、$NR^7C(O)NR^7R^8$、$NR^7(COOR^7)$、$NR^7(COOR^8)$、$S(O)_2R^7$、$S(O)_2R^8$、$S(O)_2NR^7R^7$、$S(O)_2NR^7R^8$、$NR^7S(O)_2NR^7R^8$、$NR^7S(O)_2R^7$或$NR^7S(O)_2R^8$。

9. 如請求項8之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^8為選自以下各環之環：苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、三嗪基、噠嗪基、吡嗪基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、異喹唑啉基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、異噻唑基、吲哚基、異吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并吡唑基、苯并噻唑基、四氫呋喃基、吡咯啶基、噁唑啉基、異噁唑啉基、噻唑啉基、吡唑啉基、嗎啉基、哌啶基、哌嗪基、哌喃基、二噁嗪基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基，其中該環視情況獨立地經1-3個R^9取代基

取代。

10. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

B為O；

R^1為苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、三嗪基、噠嗪基、吡嗪基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、異喹唑啉基、噻吩基、呋喃基、四氫呋喃基、吡咯基、四氫吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、噁唑基、噁唑啉基、異噁唑基、異噁唑啉基、噁二唑基、異噻唑基、吲哚基、吲哚啉基、異吲哚基、苯并呋喃基、二氫苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并異噁唑基、苯并吡唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、哌啶基、哌嗪基、環丙基、環丁基或環己基，其中每一者視情況獨立地經1-3個R^9取代基取代；

R^2及R^3中之每一者獨立地為H、鹵基、鹵烷基或C_{1-10}烷基；

R^4為CN、$C(O)R^7$、C_{1-4}烷基$C(O)R^7$、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基、新戊基或C_{1-4}烷基-胺基-C_{1-4}烷基或C_{1-10}二烷基胺基C_{1-4}烷基-；

R^5為NR^7R^7、NR^7R^8、$C(O)NR^7R^7$、$C(O)NR^7R^8$、$NR^7C(O)R^7$、$NR^7C(O)R^8$、$NR^7C(O)NR^7R^7$、$NR^7C(O)NR^7R^8$、$NR^7(COOR^7)$、$NR^7(COOR^8)$、$S(O)_2R^7$、$S(O)_2R^8$、$S(O)_2NR^7R^7$、$S(O)_2NR^7R^8$、$NR^7S(O)_2NR^7R^8$、$NR^7S(O)_2R^7$或$NR^7S(O)_2R^8$；

R^6各自獨立地為H、F、Cl、Br、CF_3、$-OCF_3$、C_2F_5、$-OC_2F_5$、$-O-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-4}$烷基$-O-C_{1-6}$烷基、$-S-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-4}$烷基$-S-C_{1-6}$烷基、$-NH-C_{1-6}$烷基、$-N(C_{1-6}$烷基$)_2$、$-C_{1-4}$烷基$-NH-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-3}$烷基$-N(C_{1-4}$烷基$)_2$、NO_2、NH_2、CN或C_{1-10}烷基，該C_{1-10}烷基視情況經一或多個R^9取代基取代；

R^7各自獨立地為H、C_{1-10}烷基或C_{3-10}環烷基，其中該等C_{1-10}烷基及C_{3-10}環烷基視情況包含1-4個選自N、O及S之雜原子且視情況經1-3個R^9取代基取代；

R^8為選自以下各環之環：苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、三嗪基、噠嗪基、吡嗪基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、異喹唑啉基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、異噻唑基、吲哚基、異吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并吡唑基、苯并噻唑基、四氫呋喃基、吡咯啶基、噁唑啉基、異噁唑啉基、噻唑啉基、吡唑啉基、嗎啉基、哌啶基、哌嗪基、噠嗪基、二噁嗪基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基，其中該環視情況獨立地經1-3個R^9取代基取代；且

R^9為H、鹵基、鹵烷基、CN、OH、NO_2、NH_2、乙醯基、側氧基、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}環烷基、C_{4-10}環烯基、C_{1-10}烷基胺基-、C_{1-10}二烷基胺基-、C_{1-10}烷氧基、C_{1-10}硫烷氧基或飽和或部分或完全不飽

和之5-8員單環、6-12員雙環或7-14員三環環系統，由碳原子形成之該環系統若為單環，則視情況包括1-3個雜原子，若為雙環，則視情況包括1-6個雜原子，或若為三環，則視情況包括1-9個雜原子，該等雜原子係選自O、N或S，其中該等C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}環烷基、C_{4-10}環烯基、C_{1-10}烷基胺基-、C_{1-10}二烷基胺基-、C_{1-10}烷氧基、C_{1-10}硫烷氧基中之每一者及該環系統中之每一環視情況獨立地經1-3個以下取代基取代：鹵基、鹵烷基、CN、NO_2、NH_2、OH、側氧基、甲基、甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、第三丁基、甲基胺基、二甲基胺基、乙基胺基、二乙基胺基、丙基胺基、異丙基胺基、二丙基胺基、二異丙基胺基、苯甲基或苯基。

11. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係選自：

N-環丙基-3-(7-乙基-1-(2-氟苯基)-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯甲醯胺；

3-(1-(2-氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-環丙基-5-氟-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-3-氟-5-(1-(2-氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-

二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯甲醯胺；

3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲醯胺；

N-環丙基-3-(1-(2,4-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-4-甲基苯甲醯胺；

3-(1-(2-氯苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-環丙基-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-3-(1-(2,4-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-(7-甲基-1-(2-甲基苯基)-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)苯甲醯胺；

N-環丙基-3-氟-4-甲基-5-(7-甲基-1-(2-甲基苯基)-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)苯甲醯胺；

N-(3-(1-(2,4-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯基)環丙烷甲醯胺；

N-環丙基-3-氟-4-甲基-5-(7-甲基-1-(1-甲基乙基)-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)苯甲醯胺；

3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-3-異噁唑基-4-甲基苯甲醯胺；

3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-N-3-異噁唑基-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-4-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二

氫-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-甲基-2-吡啶甲醯胺；

4-氯-N-環丙基-3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-基)苯甲醯胺；

3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-4-甲基-N-(1-甲基乙基)苯甲醯胺；

3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-N,4-二甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-3-(1-(2,5-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-3-(1-(2,5-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯甲醯胺；

3-(1-(2,5-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基-N-(1-甲基環丙基)苯甲醯胺；

3-(1-(2,5-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-3-異噁唑基-4-甲基苯甲醯胺；

3-(1-(2,4-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-3-異噁唑基-4-甲基苯甲醯胺；

3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基-N-1,3-噻唑-2-基苯甲醯胺；

4-氯-N-環丙基-3-(1-(2,5-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-基)苯甲醯胺；

3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基-N-(1-甲基環丙基)苯甲醯胺；

3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-4-甲基苯甲醯胺；

3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯甲醯胺；

3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基-N-(2-(甲氧基)-5-(三氟甲基)苯基)苯甲醯胺；

N-環丙基-3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-(羥基甲基)苯甲醯胺；

N-環丙基-3-(1-(2,4-二氟苯基)-7-乙基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-硫酮基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-3-(1-(2,4-二氟苯基)-7-(2,3-二羥基丙基)-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-3-(1-(4-氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯甲醯胺；

4-氯-N-環丙基-3-(1-(4-氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)苯甲醯胺；及

1-環丙基-3-(3-(1-(2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-側氧基-

6,7-二氫-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-4-甲基苯基)脲。

12. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1之化合物及醫藥學上可接受之賦形劑。

13. 一種醫藥組合物，其包含如請求項11之化合物及醫藥學上可接受之賦形劑。

14. 一種如請求項11之化合物之用途，其係用於製造用於治療發炎之藥劑。

15. 一種如請求項11之化合物之用途，其係用於製造用於治療類風濕性關節炎之藥劑。

16. 一種如請求項13之醫藥組合物之用途，其係用於製造用於治療類風濕性關節炎之藥劑。

17. 一種如請求項11之化合物之用途，其係用於製造用於治療以下各病之藥劑：佩吉特氏病(Pagets disease)、骨質疏鬆症、多發性骨髓瘤、葡萄膜炎、急性或慢性骨髓性白血病、胰腺β細胞損壞、骨關節炎、類風濕性脊椎炎、痛風性關節炎、成人呼吸窘迫症候群(ARDS)、克羅恩氏病(Crohn's disease)、過敏性鼻炎、過敏症、接觸性皮炎、哮喘、肌肉退化、惡病質、萊特爾氏症候群(Reiter's syndrome)、I型糖尿病、II型糖尿病、骨骼再吸收疾病、移植物抗宿主反應、阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、中風、心肌梗塞、缺血性再灌注損傷、動脈粥樣硬化、腦創傷、多發性硬化症、腦型瘧、敗血症、敗血性休克、中毒性休克症候群、發熱、歸因於HIV-1、HIV-2、HIV-3、細胞巨化病毒(CMV)、流行性感冒、腺

病毒、疱疹病毒或帶狀疱疹感染或其組合之肌痛。

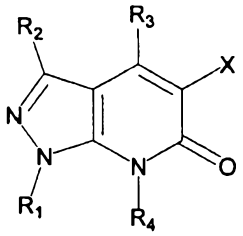
18. 一種如請求項11之化合物之用途，其係用於製造用於降低TNF-α、IL-1、IL-6、IL-8或其組合之血漿濃度之藥劑。

19. 一種如請求項11之化合物之用途，其係用於製造用於治療牛皮癬、牛皮癬性關節炎或其組合之藥劑。

20. 一種如請求項11之化合物之用途，其係用於製造用於治療僵直性脊椎炎、發炎性腸病(IBD)、發炎疼痛、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、骨髓發育不良症候群、內毒素性休克或其組合之藥劑。

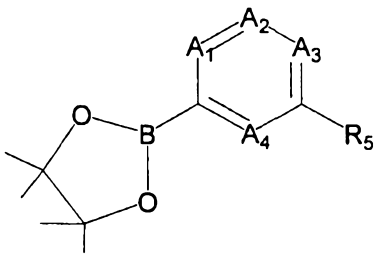
21. 一種製備如請求項1之化合物之方法，該方法包含以下步驟：

使化合物7



7

其中R^1、R^2、R^3及R^4係如請求項1中所定義且X為鹵素，與具有以下通式之硼酸反應



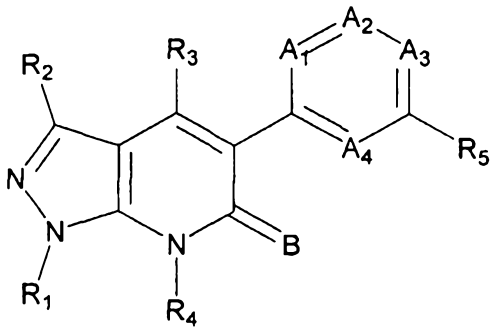
，其中A^1、A^2、A^3、A^4及R^5係如請求項1中所定義，以製備如請求項1之化合物。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I