

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：96115047

※ 申請日期：96.4.27

※IPC 分類：

C07D 401/04

C07D 413/04

C07D 417/04

A61K 31/4439

A61K 31/427

一、發明名稱：(中文/英文)

新穎化合物I

NOVEL COMPOUNDS I

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

亞斯特拉塞奈卡公司 / ASTRAZENECA AB

代表人：(中文/英文)

羅森達爾 安娜-雷娜 / ROSENDAHL, ANNA-LENA

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞典索德塔吉 SE-151 85

SE-151 85 Sodertalje, Sweden

國 籍：(中文/英文)

瑞典 / SWEDEN

三、發明人：(共 5 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 漢生 彼得 / HANSEN, PETER

2. 勞維茲 卡洛利那 / LAWITZ, KAROLINA

3. 利普斯托 馬帝 / LEPISTO, MATTI

4. 隆恩 漢斯 / LONN, HANS

5. 雷 阿西姆 / RAY, ASIM

國 籍：(中文/英文)

1.-4. 瑞典 / SWEDEN

5. 印度 / INDIA

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：。

☒ 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、 2006/05/08、 60/798,786

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 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】

發明領域

本發明係關於2-吡啶酮衍生物，其之製備方法，包含
5 其之醫藥上的組成物，以及其在治療上的用途。

【先前技術】

發明背景

彈性蛋白酶可能是體內最具催毀性的酵素，其具有降
解幾乎所有結締組織成分的能力。經由彈性蛋白酶所造成
10 的不受控制之蛋白質水解的降解已經被暗示在許多病況
中。人類嗜中性球彈性蛋白酶(hNE)，其係絲胺酸蛋白酶之
胰凝乳蛋白酶超族的一員，為一儲存在嗜中性球之嗜天青
顆粒中的 33-KDa 酵素。在嗜中性球中，NE 的濃度超過 5 mM
且其總細胞量估計到達 3 pg。活化後，NE 係快速地自該等
15 顆粒中釋放到細胞外的空間，且一些部分仍連結至嗜中性
球的細胞膜(參見 Kawabat 等人所著之 2002，Eur. J.
Pharmacol. 451，1-10)。NE 之主要的細胞外生理學功能
係降解嗜中性球所吞噬之外來的有機分子，而細胞外彈性
蛋白酶之主標的係彈力蛋白(Janoff 和 Scherer，1968，J.
20 Exp. Med. 128，1137-1155)。與其他蛋白酶(例如，蛋白
酶 3)相較之下，NE 係獨特的具有降解幾乎所有細胞外基質
和重要細胞質蛋白的能力(參見 Kawabat 等人所著之 2002，
Eur. J. Pharmacol. 451，1-10)。其降解一廣大範圍的
細胞外基質蛋白，例如彈力蛋白，第 3 型與第 4 型膠原蛋

白，層黏連蛋白，纖維網狀蛋白，細胞激素等等 (Ohbayashi, H., 2002, Expert Opin. Investig. Drugs, 11, 965-980)。NE 是慢性肺病(包括表皮損害)中許多病理變化之主要常見的中介物 (Stockley, R.A. 1994, Am. J. Resp. Crit. Care Med. 150, 109-113)。

NE 的摧毀性角色早在 40 年前就已經被定義，當時 Laurell 與 Eriksson 報導慢性氣道阻塞以及肺氣腫與血清 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏的相關性 (Laurell 和 Eriksson, 1963, Scand. J. Clin. Invest. 15, 132-140)。接著

10 測定出 α_1 -抗胰蛋白酶係人類 NE 之最重要的內因性抑制劑。人類 NE 與內因性抗蛋白酶之間的不平衡，相信會在肺組織中產生過多的人類 NE，而這正是被認為造成慢性阻塞性肺病(COPD)的主要致病原因。過多的人類 NE 代表一顯著的摧毀性概況且積極的參與摧毀正常的肺臟結構，隨後造

15 成呼吸空間不可逆的擴大，就如同在肺氣腫中所見一般。

在 α_1 -蛋白酶抑制劑-缺乏小鼠的肺中，其嗜中性球的增加與增加的肺彈性蛋白酶負載以及肺氣腫有關(Cavarra 等人在 1996 年所著之 Lab. Invest. 75, 273-280)。在支氣肺

20 體，顯示出其肺功能與具有較低值的個體相比，顯著地加速衰竭(Betsuyaku 等人在 2000 年所著之 Respiration, 67, 261-267)。透過氣管灌輸人類 NE 到大鼠內會引起肺出血，在急性期引起嗜中性球的堆積以及在慢性期引起肺氣腫(Karaki 等人在 2002 年所著之 Am. J. Resp. Crit.

Care Med. , 166 , 496-500)。研究顯示在倉鼠中因為 NE 所引起之急性期的肺氣腫和肺出血可經由預先以 NE 抑制劑處理來被抑制(Fujie 等人在 1999 年所著之 Inflamm. Res. 48 , 160-167)。

- 5 嗜中性球-優勢的呼吸道發炎與呼吸道的黏液阻塞係 COPD 的主要病理特徵，包括囊腫性纖維化以及慢性支氣管炎。NE 減少黏蛋白的產生，黏蛋白的產生會造成呼吸道的黏液阻塞。報導中指出 NE 被會增加主要呼吸黏蛋白基因，MUC5AC，的表現(Fischer, B.M & Voynow, 2002, Am. J. Respir. Cell Biol. , 26 , 447-452)。將 NE 經噴霧器投藥至天竺鼠，在接觸的 20 分鐘之內產生大量的表皮受損(Suzuki 等人在 1996 年所著之 Am. J. Resp. Crit. Care Med. , 153 , 1405-1411)。再者，NE 減少了試管內人類呼吸表皮的纖毛擺動頻率(Smallman 等人在 1984 所著之 Thorax , 39 , 663-667)，而這正與在 COPD 病患中觀察到之下降的黏膜纖毛排除功能一致(Currie 等人在 1984 年所著之 Thorax , 42 , 126-130)。在倉鼠中，NE 灌注進入呼吸道導致黏液腺的增生(Lucey 等人在 1985 年所著之 Am. Resp. Crit. Care Med. , 132 , 362-366)。NE 也被暗示在氣喘之黏液的過度分泌中扮演一角。在一過敏原致敏化之天竺鼠的急性氣喘模組中，一 NE 的抑制劑預防了杯狀細胞的去顆粒以及黏液的過度分泌(Nadel 等人在 1999 年所著之 Eur. Resp. J. , 13 , 190-196)。

也顯示出 NE 在肺纖維化的致病過程中扮演一角。

NE: α_1 -蛋白酶抑制劑複合物在具有肺纖維化的病患血清中增加，肺纖維化與在這些病患中之臨床參數有關(Yamanouchi 等人在 1998 年所著之 *Eur. Resp. J.* 11, 120-125)。在人類肺纖維化的老鼠模組中，一 NE 抑制劑減少了博來黴素所誘導(bleomycin induced)的肺纖維化(Taooka 等人在 1997 年所著之 *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 156, 260-265)。此外，調查者也顯示 NE 缺陷的老鼠會抵抗博來黴素所誘導的肺纖維化(Dunsmore 等人在 2001 年所著之 *Chest*, 120, 35S-36S)。血漿 NE 值被發現在進展成 ARDS 的病患中上升，這暗示著 NE 在早期 ARDS 疾病致病過程中的重要性(Donnelly 等人在 1995 年所著之 *Am. J. Res. Crit. Care Med.*, 151, 428-1433)。該等抗蛋白酶與 NE 所複合的抗蛋白酶在肺癌區中增加(Marchandise 等人在 1989 年所著之 *Eur. Resp. J.* 2, 623-629)。最近研究顯示 NE 基因啟動子區域的多型性與肺癌的發展有關(Taniguchi 等人在 2002 年所著之 *Clin. Cancer Res.*, 8, 1115-1120)。

在實驗動物中由內毒素所造成之急性肺損傷與上升的 NE 值有關(Kawabata 等人在 1999 年所著之 *Am. J. Resp. Crit. Care*, 161, 2013-2018)。在老鼠中因注射脂多醣類所造成的急性肺發炎已經顯示提升了 NE 在支氣肺泡洗滌液的活動力，而這顯著的可被一 NE 抑制劑所抑制(Fujie 等人在 1999 年所著之 *Eur. J. Pharmacol.*, 374, 117-125; Yasui, et al., 1995, *Eur. Resp. J.*, 8, 1293-1299)。

在一離體灌流兔肺中，由腫瘤壞死因子 α (TNF α)與佛波豆蔻酰乙酸鹽 (PMA)所引起的急性肺損傷模組中，觀察到 NE 也在嗜中性球所誘導之肺微血管通透性增加中扮演一重要角色(Miyazaki 等人在 1998 年所著之 Am. J. Respir. Crit.

5 Care Med. , 157, 89-94)。

NE 也被暗示在野百合鹼所誘導之(monocrotoline-induced)肺血管壁增厚以及心臟肥大中扮演一角 (Molteni 等人在 1989 年所著之 Biochemical Pharmacol. 38, 2411-2419)。絲胺酸彈性蛋白酶抑制劑 逆轉了大鼠
10 肺動脈中野百合鹼所誘導之肺高血壓與再造(Cowan 等人在 2000 年所著之 Nature Medicine, 6, 698-702)。最近研究顯示絲胺酸彈性蛋白酶，也就是 NE 或血管彈性蛋白酶，在天竺鼠中香菸煙霧所誘導之小肺動脈的肌肉化中很重要 (Wright 等人在 2002 年所著之 Am. J. Respir. Crit. Care
15 Med. , 166, 954-960)。

NE 在實驗性腦缺血損害(Shimakura 等人在 2000 年所著之 Brain Research, 858, 55-60)、缺血/再灌注肺損傷(Kishima 等人在 1998 年所著之 Ann. Thorac. Surg. 65, 913-918)以及大鼠心臟之心肌缺血 (Tiefenbacher 等人在
20 1997 年所著之 Eur. J. Physiol. , 433, 563-570)中扮演一重要角色。人類血漿中之 NE 值在發炎性腸道疾病中顯著地上升超過正常值，發炎性腸道疾病例如，克隆氏症以及潰瘍性結腸炎(Adeyemi 等人在 1985 年所著之 Gut, 26, 1306-1311)。除此之外，NE 也被認為涉及風濕性關節炎的

發病(Adeyemi 等人在 1986 年所著之 Rheumatol. Int., 6, 57)。在老鼠中膠原蛋白所誘發的關節炎發展會被一 NE 抑制劑所抑制(Kakimoto 等人在 1995 年所著之 Cellular Immunol. 165, 26-32)。

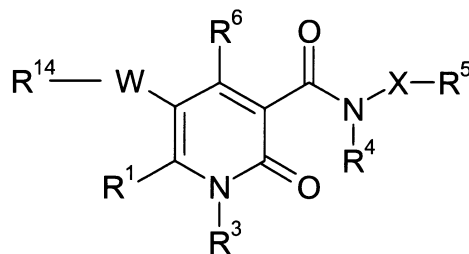
5 因此，人類NE已知為最具摧毀性的絲胺酸蛋白酶之一，且已經暗指在多種發炎疾病中。重要的人類NE內因性抑制劑為 α_1 -抗胰蛋白酶。人類NE與抗蛋白酶之間的不平衡相信會產生過多的人類NE，導致不受控制的組織毀壞。蛋白酶/抗蛋白酶平衡可藉由減少 α_1 -抗胰蛋白酶的獲得來被
10 攪亂，可透過氧化劑例如香菸煙霧去活化或可透過由於基因無法產生足夠的血清值。人類NE已經被暗指促進或造成一些疾病的惡化，這些疾病例如肺氣腫，肺纖維化，人類呼吸窘迫症候群(ARDS)，缺血再灌注損傷，風濕性關節炎以及肺高血壓。

15

【發明內容】

發明概要

根據本發明，其提供一種分子式(I)之化合物



(I)

20

其中

R^1 代表氫或 C_1-C_6 烷基；

W 代表 5-員雜環，包括至少一選自氮、氧、和硫之環雜原子，其中至少一環碳原子可隨意地被一羰基所取代；且

- 5 其中該雜環可隨意地被至少一選自下列之取代基所取代，包括鹵素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 CN 、 OH 、 NO_2 、被一或多個 F 原子取代之 C_1-C_3 烷基、被一或多個 F 原子取代之 C_1-C_3 烷氧基、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $C\equiv CR^{15}$ 、 $CONR^{16}R^{17}$ 、 CHO 、 C_2-C_4 鏈烷酮基、 $S(O)_xR^{18}$ 以及 OSO_2R^{19} ；

- 10 R^{14} 代表苯基或一包括 1 至 3 環氮原子之 6-員芳雜環；該環可隨意地被至少一選自下列之取代基所取代，包括鹵素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 CN 、 OH 、 NO_2 、被一或多個 F 原子取代之 C_1-C_3 烷基、被一或多個 F 原子取代之 C_1-C_3 烷氧基、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $C\equiv CR^{30}$ 、 $CONR^{31}R^{32}$ 、 CHO 、 C_2-C_4 鏈烷酮基、
15 $S(O)R^{33}$ 以及 OSO_2R^{34} ；

R^{10} ， R^{11} ， R^{12} 與 R^{13} 獨立地代表 H 、 C_1-C_6 烷基、甲醯基或 C_2-C_6 鏈烷酮基；或基群 $-NR^{10}R^{11}$ 或 $-NR^{12}R^{13}$ 一起代表一 5 至 7 員氮雜環，可隨意地併入另一選自 O 、 S 和 NR^{26} 之雜原子；

- 20 R^{15} 和 R^{30} 獨立地代表 H ， C_1-C_3 烷基或 $Si(CH_3)_3$ ；

R^{18} ， R^{19} ， R^{33} 與 R^{34} 獨立地代表 H 或 C_1-C_3 烷基；該烷基可隨意地由或多個 F 原子取代；

R^6 代表 H 或 F ；

- R^3 代表苯基或一 5 或 6-員芳雜環，該芳雜環包括 1 到
25 3 個獨立地選自 O 、 S 和 N 之雜原子；該環可隨意地由至少一

選自下列之取代基所取代，取代基包括鹵素、 C_1-C_6 烷基、
 氰基、 C_1-C_6 烷氧基、硝基、甲基羰基、 $NR^{35}R^{36}$ 、被一或多
 個 F 原子取代之 C_1-C_3 烷基、被一或多個 F 原子取代之 C_1-C_3
 烷氧基；

- 5 R^{35} 和 R^{36} 獨立地代表 H 或 C_1-C_3 烷基；該烷基可另隨
 意地由一或多個 F 原子取代；

R^4 代表氫或可隨意地由至少一選自氟、羥基和 C_1-C_6 烷
 氧基之取代基所取代的 C_1-C_6 烷基；

- X 代表一單一鍵、O、 NR^{24} 或一基群- C_1-C_6 亞烴基-Y-，
 10 其中 Y 代表一單一鍵、氧原子、 NR^{24} 或 $S(O)_w$ ；且該亞烴基
 另可隨意地由 OH、鹵素、CN、 $NR^{37}R^{38}$ 、 C_1-C_3 烷氧基、 $CONR^{39}R^{40}$ 、
 CO_2R^{66} 、 SO_2R^{41} 和 $SO_2NR^{42}R^{43}$ 所取代；

- 或 R^4 和 X 係連結在一起，使得基群 - NR^4X 一起代表一
 5 至 7 員之氮雜環，其可隨意地併入另一選自 O、S 和 NR^{44}
 15 之雜原子；該環可隨意地被 C_1-C_6 烷基或 $NR^{45}R^{46}$ 取代；該烷
 基另可隨意地被 OH 取代；

- R^5 代表一單環系統，選自
 i) 苯氧基，
 ii) 苯基，
 20 iii) 一 5-或 6-員芳雜環，包括至少一選自氮、氧、
 硫之環雜原子，
 iv) 一飽和或部分未飽和之 C_3-C_6 環烷基環，或
 v) 一飽和或部分未飽和之 4-至 7-員雜環，包括至少一
 選自氧、 $S(O)_r$ 和 NR^{20} 之環雜原子，其中至少一環碳原
 25 子可隨意地被一羰基取代，

或 R^5 代表一雙環系統，其中該二環係獨立地選自上面在 ii)、iii)、iv)和 v)中所定義之該單環系統，其中該二環可接在一起，直接互相鍵結或透過一連結基而互相分離，該連結基可選自氧、 $S(O)_t$ 或 C_1-C_6 亞烴基，該 C_1-C_6 亞烴基可隨意地包括一或多個選自氧、硫、和 NR^{27} 之內部或末端雜原子且可隨意地由至少一選自羥基、氧代和 C_1-C_6 烷氧基之取代基所取代，

該單環或雙環系統可隨意地由至少一取代基所取代，該取代基係選自氧、CN、OH、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、鹵素、 $NR^{47}R^{48}$ 、 NO_2 、 OSO_2R^{49} 、 CO_2R^{50} 、 $C(=NH)NH_2$ 、 $C(O)NR^{51}R^{52}$ 、 $C(S)NR^{53}R^{54}$ 、 $SC(=NH)NH_2$ 、 $NR^{55}C(=NH)NH_2$ 、 $S(O)_vR^{21}$ 、 $SO_2NR^{56}R^{57}$ 、被一或多個 F 原子取代之 C_1-C_3 烷氧基以及被 SO_2R^{58} 或被一或多個 F 原子取代之 C_1-C_3 烷基；該 C_1-C_6 烷基可隨意地另被至少一選自氰基、羥基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷硫基和 $-C(O)NR^{22}R^{23}$ 之取代基所取代；

或 R^5 也可代表 H；

R^{20} 代表 氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基羰基或 C_1-C_6 烷氧基羰基；

R^{21} 代表 氫、 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_8 環烷基；該烷基或環烷基可另隨意地被一或多個獨立地選自 OH、CN、 C_1-C_3 烷氧基和 $CONR^{59}R^{60}$ 之取代基所取代；

R^{37} 和 R^{38} 獨立地代表 H、 C_1-C_6 烷基、甲醯基或 C_2-C_6 鏈烷酮基；

R^{47} 和 R^{48} 獨立地代表 H、 C_1-C_6 烷基、甲醯基、 C_2-C_6 鏈

烷酮基、 $S(O)_q R^{61}$ 或 $SO_2NR^{62}R^{63}$; 該烷基可另隨意地被鹵素、
CN、 C_1-C_4 烷氧基或 $CONR^{64}R^{65}$ 所取代;

R^{41} 和 R^{61} 獨立地代表 H、 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 環烷基;

p 係 0、1 或 2;

5 q 係 0、1 或 2;

r 係 0、1 或 2;

t 係 0、1 或 2;

w 係 0、1 或 2;

x 係 0、1 或 2;

10 v 係 0、1 或 2;

R^{16} 、 R^{17} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{42} 、
 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 、 R^{49} 、 R^{50} 、 R^{51} 、 R^{52} 、 R^{53} 、 R^{54} 、 R^{55} 、 R^{56} 、 R^{57} 、
 R^{58} 、 R^{59} 、 R^{60} 、 R^{62} 、 R^{63} 、 R^{64} 、 R^{65} 與 R^{66} 各獨立地代表氫或
 C_1-C_6 烷基;

15 或其之一醫藥上可接受的鹽類。

在本發明說明書內文中，除非另外指出，否則烷基、
烯烴基或炔烴基取代基或者在一取代基中的烷基部分可能
為直線形或分枝狀。相同地，亞烴基可為直線形或分枝狀。

在 W 的定義中，該 5-員雜環系統可能具有脂環族或芳
20 香族的特性，因此可能為一飽和的環狀系統或一部分非飽
和的環狀系統或一完全非飽和的環狀系統。

R^1 代表氫或 C_1-C_6 烷基(例如甲基，乙基，正丙基，異
丙基，正丁基，異丁基，第三丁基，正戊基或正己基)。

在本發明的一實施例中， R^1 代表一 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷
25 基，特別是一甲基。

W 代表 5-員雜環，包括至少一選自氮、氧、和硫之環雜原子，其中至少一環碳原子可隨意地被一羰基所取代；且其中該雜環可隨意地被至少一選自下列之取代基所取代，包括鹵素(例如氟，氯，溴或碘)、C₁-C₄ 烷基(例如甲基，

5 乙基，正丙基，異丙基，正丁基，異丁基或第三丁基)、C₁-C₄ 烷氧基(例如甲氧基，乙氧基，正丙氧基，異丙氧基，正丁氧基，異丁氧基或第三丁氧基)、氰基、OH、NO₂、被一或多個 F 原子(例如 CH₂F， CHF₂， CF₃， CH₂CH₂F， CH₂CF₃， CF₂CF₃， CH(CF₃)₂ and CH₂CH₂CF₃)取代之 C₁-C₃ 烷基、被一

10 或多個 F 原子(例如 OCH₂F， OCHF₂， OCF₃， OCH₂CH₂F， OCH₂CF₃， OCF₂CF₃， OCH(CF₃)₂ 和 OCH₂CH₂CF₃)取代之 C₁-C₃ 烷氧基、NR¹⁰R¹¹、C≡CR¹⁵、CONR¹⁶R¹⁷、CHO、C₂-C₄ 鏈烷酮基(例如甲基羰基(乙醯基)、乙基羰基、正丙基羰基或異丙基羰基)，S(O)_xR¹⁸ 以及 OSO₂R¹⁹。

15 在一實施例中，該 R¹⁴ 基和 2-吡啶酮環係鍵結至該 5-員環 W 上的 1, 2-相關位置。

在一實施例中，W 代表一 5-員芳雜環，尤其是一未取代的 5-員芳雜環。

可能會用到之 5-員雜環系統(可能飽和或部分未飽和

20 或完全未飽和)的例子包括任一之吡咯烷基，四氫呋喃基，吡咯啉基，咪唑烷基，咪唑啉基，吡唑烷基，吡唑啉基，吡咯烷酮基，咪唑烷酮基，噁唑基，吡唑基，噻唑烷基，噻吩基，異噁唑基，異噻唑基，噻二唑基，吡咯基，呋喃基，噻唑基，咪唑基，呋喃基，三唑基和四唑基。

用於 W 基之較佳的環狀系統包括吡唑基，噻唑基，噁唑基和咪唑基。

在一實施例中，W 代表吡唑基，噻唑基，噁唑基和咪唑基。

- 5 R^{14} 代表苯基或一包括 1 至 3(例如一，二，或三)環氮原子之 6-員芳雜環；該環可隨意地被至少一(例如一，二，三或四)選自下列之取代基所取代，包括鹵素(例如氟，氯，溴或碘)、 C_1-C_4 烷基(例如甲基，乙基，正丙基，異丙基，正丁基，異丁基或第三丁基)、 C_1-C_4 烷氧基(例如甲氧基，乙氧基，正丙氧基，異丙氧基，正丁氧基，異丁氧基或第三丁氧基)、CN、OH、 NO_2 、被一或多個 F 原子(例如 CH_2F ， CHF_2 ， CF_3 ， CH_2CH_2F ， CH_2CF_3 ， CF_2CF_3 ， $CH(CF_3)_2$ and $CH_2CH_2CF_3$)取代之 C_1-C_3 烷基、被一或多個 F 原子(例如 OCH_2F ， $OCHF_2$ ， OCF_3 ， OCH_2CH_2F ， OCH_2CF_3 ， OCF_2CF_3 ， $OCH(CF_3)_2$ 和 $OCH_2CH_2CF_3$)取代之 C_1-C_3 烷氧基、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $C\equiv CR^{30}$ 、 $CONR^{31}R^{32}$ 、CHO、 C_2-C_4 鏈烷酮基(例如甲基羰基(乙醯基)、乙基羰基、正丙基羰基或異丙基羰基)、 $S(O)_pR^{33}$ 以及 OSO_2R^{34} 。
- 10
- 15

- 包括 1 至 3 環氮原子之 6-員芳雜環的例子包括吡啶基，嘧啶基，噻嗪基，吡嗪基和三嗪基。一較佳的環狀系統係吡啶基。
- 20

一實施例中， R^{14} 基之芳香環上的一取代基必須在相對於 W 基為 4-(對位)上。

- 在本發明的一實施例中， R^{14} 代表苯基或一包括 1 至 3 環氮原子之 6-員芳雜環；該環可隨意地被至少一選自 F，
- 25

C1, CN 和 CF_3 之取代基所取代。

在本發明的一實施例中， R^{14} 代表苯基或吡啶基；該環可隨意地被至少一選自 F, C1, CN 和 CF_3 之取代基所取代。

在本發明的一實施例中， R^{14} 代表一可隨意地被一或二
5 個獨立地選自 F, C1, CN 和 CF_3 之取代基所取代的苯基或吡啶基。

在本發明的一實施例中， R^{14} 代表苯基或吡啶基；該環之 4-(對位)被 F, C1 或 CN 取代且更可隨意地被取代。

在本發明的一實施例中， R^{14} 代表苯基或吡啶基；該環
10 之 4-(對位)被 F, C1 或 CN 取代。

在一實施例中， R^6 代表 H。

R^3 代表苯基或一 5 或 6-員芳雜環，該芳雜環包括 1 到 3 個(例如一，二或三)獨立地選自 O、S 和 N 之雜原子；該環可隨意地由至少一(例如一，二，三或四)選自下列之取代
15 基所取代，取代基包括鹵素(例如氟，氯，溴或碘)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(例如甲基，乙基，正丙基，異丙基，正丁基，異丁基，第三丁基，正戊基或正己基)、氰基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基(例如甲氧基，乙氧基，正丙氧基，異丙氧基，正丁氧基，異丁氧基，第三丁氧基，正戊氧基或正己氧基)、硝基、甲基羰基、
20 $\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$ 、被一或多個 F 原子(例如 CH_2F , CHF_2 , CF_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , $\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ 和 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$)取代之 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、被一或多個 F 原子(例如 OCH_2F , OCHF_2 , OCF_3 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$, OCH_2CF_3 , OCF_2CF_3 , $\text{OCH}(\text{CF}_3)_2$ 和 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$)取代之 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基。

在一實施例中， R^3 代表一苯基或吡啶基環，其可被獨立地選自鹵素， 氟基， 硝基， 甲基， 三氟甲基和甲基羰基之至少一取代基(例如一， 二或三取代基)所取代。

在一實施例中， R^3 代表一苯基，其可被獨立地選自氟，
5 氯， 氟基， 硝基和三氟甲基之至少一或二取代基所取代。

在另一實施例中， R^3 代表一苯基，其可被獨立地選自氟， 氯和三氟甲基之至少一或二取代基所取代。

再另外一實施例中， R^3 代表一以一個三氟甲基取代基(較佳的在間位)所取代之苯基。

10 再另外一實施例中， R^3 代表一在間位被 Br， Cl， CF_3 或 CN 所取代之苯基。

R^4 代表氫或 C_1-C_6 烷基(例如甲基， 乙基， 正丙基， 異丙基， 正丁基， 異丁基， 第三丁基， 正戊基或正己基)，其可隨意地以獨立地選自氟， 羥基和 C_1-C_6 烷氧基(例如
15 甲氧基， 乙氧基， 正丙氧基， 異丙氧基， 正丁氧基， 異丁氧基， 第三丁氧基， 正戊氧基或正己氧基)之至少一取代基(例如一或二取代基)所取代。

在一實施例中， R^4 代表氫或 C_1-C_4 烷基，其可隨意地以獨立地選自羥基和 C_1-C_4 烷氧基之一或二取代基所取代。

20 在另一實施例中， R^4 代表氫。

在本發明之一實施例中，X 代表一單一鍵或一基群- C_1-C_6 亞烴基-Y-，其中 Y 代表一單一鍵、氧原子、 NR^{24} 或 $S(O)_w$ ；該亞烴基另可隨意地由 OH、鹵素、CN、 $NR^{37}R^{38}$ 、 C_1-C_3 烷氧基、 $CONR^{39}R^{40}$ 、 CO_2R^{66} 、 SO_2R^{41} 和 $SO_2NR^{42}R^{43}$ 所取代。

在本發明之一實施例中，X 代表一單一鍵或一基群 -C₁-C₆ 亞烴基-Y-，其中 Y 代表一單一鍵、氧原子、NR²⁴ 或 S(O)_w；該亞烴基另可隨意地由 OH、鹵素、CN、NR³⁷R³⁸、C₁-C₃ 烷氧基、CONR³⁹R⁴⁰、SO₂R⁴¹ 和 SO₂NR⁴²R⁴³ 所取代。

- 5 在本發明之一實施例中，X 代表一基群-C₁-C₆ 亞烴基 -Y-且 Y 代表一單一鍵，而且該亞烴基部分係直線的或分枝的 C₁-C₆ 或 C₁-C₄ 或 C₁-C₂ 亞烴基，其可隨意地以 OH，鹵素，CN，CO₂R⁶⁶ 或 C₁-C₃ 烷氧基所取代。

- 10 在本發明之一實施例中，X 代表一基群-C₁-C₆ 亞烴基 -Y-且 Y 代表一單一鍵，而且該亞烴基部分係直線的或分枝的 C₁-C₆ 或 C₁-C₄ 或 C₁-C₂ 亞烴基，其可隨意地以 OH，鹵素，CN 或 C₁-C₃ 烷氧基所取代。

在本發明之一實施例中，X 代表未取代的 C₁-C₂ 亞烴基，尤其是亞甲基。

- 15 在本發明之另一實施例中，X 代表一單一鍵。

在本發明之一實施例中，R⁴ 和 X 係連結在一起，使得基群 -NR⁴X 一起代表一 5 至 7 員之氮雜環，其可隨意地併入另一選自 O、S 和 NR⁴⁴ 之雜原子；該環可隨意地被 C₁-C₆ 烷基或 NR⁴⁵R⁴⁶ 取代；該烷基另可隨意地被 OH 取代。

- 20 可隨意地併入另一選自 O、S 和 NR⁴⁴ 之雜原子的 5 至 7 員氮雜環的例子包括吡咯烷，哌啶，振嗪，嗎啉以及全氫化氮雜卓(perhydroazepine)。

R⁵ 代表一單環系統，係選自

- 25 i) 苯氧基，
 ii) 苯基，

iii) — 5 或 6-員芳雜環，該芳雜環包括至少一個獨立地選自氮、氧和硫之雜原子(例如一，二，三或四環雜原子)，

iv) 一飽和或部分未飽和的 C_3-C_6 環烷基環，或

- 5 v) 一飽和或部分未飽和的 4-至 7-員雜環，包括至少一環雜原子(例如一，二，三或四環雜原子)，係獨立地選自氧， $S(O)_r$ 和 NR^{20} ，其中至少一環碳原子可隨意地被一羰基所取代，

- 或 R^5 代表一雙環系統，其中該二環係獨立地選自上面
 10 在 ii)、iii)、iv)和 v)中所定義之該單環系統，其中該二環可接在一起，直接互相鍵結或透過一連結基而互相分離，該連結基可選自氧、 $S(O)_t$ 或 C_1-C_6 亞烴基，該 C_1-C_6 亞烴基可隨意地包括一或多個(例如一或二)選自氧、硫、和 NR^{27} 之內部或末端雜原子且可隨意地由至少一選自羥基、氧
 15 代和 C_1-C_6 烷氧基(例如甲氧基，乙氧基，正丙氧基，異丙氧基，正丁氧基，異丁氧基，第三丁氧基，正戊氧基或正己氧基)之取代基(例如一或二取代基)所取代，

- 該單環或雙環系統可隨意地由至少一取代基(例如一，二或三取代基)所取代(在一環原子上)，該取代基係獨立地選自氧(例如去形成一 N-氧化物)、CN、OH、 C_1-C_6 烷基(例如甲基，乙基，正丙基，異丙基，正丁基，異丁基，第三丁基，正戊基或正己基)、 C_1-C_6 烷氧基(例如甲氧基，乙氧基，正丙氧基，異丙氧基，正丁氧基，異丁氧基，第三丁氧基，正戊氧基或正己氧基)、鹵素(例如氟，氯，溴
 20

- 或碘)、 $\text{NR}^{47}\text{R}^{48}$ 、 NO_2 、 $\text{OSO}_2\text{R}^{49}$ 、 CO_2R^{50} 、 $\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $\text{SC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $\text{NR}^{55}\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_v\text{R}^{21}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{56}\text{R}^{57}$ 、被一或多個 F 原子(例如 OCH_2F ， OCHF_2 ， OCF_3 ， $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ， OCH_2CF_3 ， OCF_2CF_3 ， $\text{OCH}(\text{CF}_3)_2$ 和 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$)取代之 C_1 - C_3 烷氧基以及被 SO_2R^{58} 或被一或多個 F 原子(例如 $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}^{58}$ ， $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}^{58}$ ， $\text{CH}(\text{SO}_2\text{R}^{58})\text{CH}_3$ ， CH_2F ， CHF_2 ， CF_3 ， $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ， CH_2CF_3 ， CF_2CF_3 ， $\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ 和 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$)取代之 C_1 - C_3 烷基；該 C_1 - C_6 烷基可隨意地另被至少一選自氰基、羥基、 C_1 - C_6 烷氧基(例如甲氧基，乙氧基，正丙氧基，異丙氧基，正丁氧基，異丁氧基，第三丁氧基，正戊氧基或正己氧基)、 C_1 - C_6 烷硫基(例如甲硫基，乙硫基，正丙硫基，異丙硫基，正丁硫基，異丁硫基，第三丁硫基，正戊硫基或正己硫基)和 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$ 之取代基所取代；

或 R^5 也可能代表氫。

- 一 5-或 6-員芳雜環的例子包括呋喃基，噻吩基，吡咯基，噁唑基，1, 2, 4-噁二唑基，1, 3, 4-噁二唑基，異噁唑基，咪唑基，吡唑基，噻唑基，三唑基，四唑基，噻二唑基，吡啶基，嘧啶基和吡嗪基。較佳的芳雜環包括異噁唑基，吡啶基，咪唑基和三唑基。

- 除非另外指明，否則一“飽和的或部分未飽和的 C_3 - C_6 環烷基環”代表可隨意地併入一或多個雙鍵之一 3-至 6-員非芳香族的環烷基環，其之例子包括環丙基，環丁基，環戊基，環己基，環戊基和環己基。較佳的環烷基環係環丙基。

除非另外指明，否則一“飽和的或部分未飽和的 4-至 7-員雜環”如上所述指的是可隨意地併入一或多個雙鍵和隨意地併入一羰基之一 4-至 7-員非芳香族的雜環，其之例子包括四氫呋喃基，四亞甲基砜基，四氫哌喃基，4-氧代-4H-哌喃基（4H-喃-4-酮基），吡咯烷基，3-吡咯啉基，咪唑烷基，1, 3-二氧戊環（1, 3-二氧雜環戊基），哌啶基，哌嗪基，嗎啉基，全氫氮雜（六亞甲亞胺基），吡咯烷酮基和哌酮基。一較佳的飽和或部分未飽和的 4-至 7-員雜環係吡咯烷酮基。

10 雙環系統的例子（其中該二環可接在一起、直接互相鍵結或透過一連結基而互相分離）包括聯苯基，噻吩基苯基，吡啶基苯基，苯氧基苯基，苯基環丙基，萘，茛滿基，喹啉氧基，四氫喹啉氧基，苯並呋喃基，吲哚基，異吲哚基，吲哚啉基，苯並呋喃基，苯並噻吩基，吲唑基，
 15 苯并咪唑基，苯並噻唑基，嘌呤基，異喹啉氧基，苯並二氫吡喃基，茛基，喹啉基，喹啉基，苯並二氫吡喃基，異苯並二氫吡喃基，3H-吲哚基，1H-吲唑基，奎寧環基（quinuclidyl），四氫萘，二氫苯並呋喃基，嗎啉-4-基苯基，1, 3-苯並二噁星基（benxodioxolyl），2, 3-二氫-
 20 -1, 4-苯並二噁星基，1, 3-苯並二噁星基和 3, 4-二氫-異色滿酮（3, 4-dihydro-isochromenyl）。

在本發明之一實施例中， R^5 代表一如上述所定義之經取代的單環系統。

在本發明之另一實施例中， R^5 代表一如上述所定義之經取代的雙環系統。

在本發明之另一實施例中， R^5 代表 H。

本發明之再另一實施例中， R^5 代表一單環系統，係選

5 自

i) 苯氧基，

ii) 苯基，

iii) 一 5 或 6-員芳雜環，該芳雜環包括一或二個獨立地選自氮、氧和硫之環雜原子，

10 iv) 一飽和或部分未飽和的 C_3-C_6 環烷基環，或

v) 一飽和或部分未飽和的 4-至 7-員雜環，包括一或二個環雜原子，係獨立地選自氧， $S(O)_r$ 和 NR^{20} ，其中至少一環碳原子可隨意地被一羰基所取代；

或 R^5 代表一雙環系統，其中該二環係獨立地選自上面
15 在 ii)、iii)、iv) 和 v) 中所定義之該單環系統，其中該二環可接在一起，直接互相鍵結或透過一連結基而互相分離，該連結基可選自氧、亞甲基和 $S(O)_t$ ；

該單環或雙環系統可被一或二個獨立地選自 OH， $-S(O)_vR^{21}$ 和 C_1-C_4 烷基之取代基所取代。

20 在本發明之更另一實施例中， R^5 代表一單環系統，係選自苯基或一 5-或 6-員芳雜環，該等芳雜環包括一或二個獨立地選自氮和氧之環雜原子，該單環系統可被一或二個獨立地選自 OH， $-S(O)_vR^{21}$ 和 C_1-C_4 烷基之取代基所取代。

本發明之再另一實施例中， R^5 代表被 $S(O)_vR^{21}$ 取代的
25 苯基或吡啶基，其中 v 代表整數 2。

在本發明之更另一實施例中， R^5 代表被一或多個獨立地選自 OH ， $-S(O)_vR^{21}$ 和 C_1-C_4 烷基之取代基所取代的苯基。

在本發明之另一實施例中， R^5 代表 H 。

在本發明之更另一實施例中， R^5 代表一未經取代的

5 C_3-C_6 環烷基環，特別是環丙基。

在一實施例中， x 係 2。

在一實施例中， p 係 2。

在一實施例中， R^{10} 和 R^{11} 獨立地代表 H ， C_1-C_3 烷基或 C_2-C_3 烷基羰基。

10 在一實施例中， R^{12} 和 R^{13} 獨立地代表 H ， C_1-C_3 烷基或 C_2-C_3 烷基羰基。

在另一實施例中， R^{20} 代表氫，甲基，乙基，甲基羰基（乙醯基），乙基羰基，甲氧基羰基或乙氧基羰基。

在一實施例中， v 係 2。

15 R^{21} 代表氫， C_1-C_6 烷基（例如甲基，乙基，正丙基，異丙基，正丁基，異丁基，第三丁基，正戊基或正己基）或 C_3-C_8 環烷基（環丙基，環丁基，環戊基，環己基，環庚基或環辛基）；該烷基或環烷基係可更進一步隨意地被一或多個獨立地選自 OH ， CN ， C_1-C_3 烷氧基和 $CONR^{59}R^{60}$ 之取代基所取代。

20 根據本發明之一實施例， R^{21} 代表 C_1-C_4 烷基或 C_3-C_6 環烷基。

在另一實施例中， R^{21} 代表 C_1-C_3 烷基（特別是甲基，乙基或異丙基）或環丙基。

25 在另一實施例中， R^{41} 代表 C_1-C_3 烷基（特別是甲基，乙基或異丙基）或環丙基。

在本發明之一實施例中， R^{15} ， R^{16} ， R^{17} ， R^{18} ， R^{19} ，
 R^{30} ， R^{33} ， R^{34} ， R^{35} ， R^{36} ， R^{37} ， R^{38} ， R^{47} ， R^{48} ， R^{61} ， R^{22} ，
 R^{23} ， R^{24} ， R^{26} ， R^{27} ， R^{31} ， R^{32} ， R^{39} ， R^{40} ， R^{42} ， R^{43} ， R^{44} ，
 R^{45} ， R^{46} ， R^{49} ， R^{50} ， R^{51} ， R^{52} ， R^{53} ， R^{54} ， R^{55} ， R^{56} ， R^{57} ，
5 R^{58} ， R^{59} ， R^{60} ， R^{62} ， R^{63} ， R^{64} ， R^{65} 和 R^{66} ，各自獨立地
代表氫或 C_1 - C_3 烷基，特別是甲基，乙基，1-丙基或 2-丙
基。

在本發明之一實施例中， R^{15} ， R^{16} ， R^{17} ， R^{18} ， R^{19} ，
 R^{30} ， R^{33} ， R^{34} ， R^{35} ， R^{36} ， R^{37} ， R^{38} ， R^{47} ， R^{48} ， R^{61} ， R^{22} ，
10 R^{23} ， R^{24} ， R^{26} ， R^{27} ， R^{31} ， R^{32} ， R^{39} ， R^{40} ， R^{42} ， R^{43} ， R^{44} ，
 R^{45} ， R^{46} ， R^{49} ， R^{50} ， R^{51} ， R^{52} ， R^{53} ， R^{54} ， R^{55} ， R^{56} ， R^{57} ，
 R^{58} ， R^{59} ， R^{60} ， R^{62} ， R^{63} ， R^{64} ， R^{65} 和 R^{66} ，各自獨立地
代表氫或甲基。

在本發明之一實施例中， R^{66} 代表氫。

15 在本發明之一實施例中，

R^1 代表甲基；

W 代表一 5-員芳雜環，且該 R^{14} 基和該 2-吡啶酮環係
鍵結至 5-員環 W 上之 1，2-相關位置上；

R^{14} 代表苯基或吡啶基；該環可隨意地以至少一選自
20 F ， Cl ， CN 和 CF_3 之取代基所取代；

R^6 代表 H ；

R^3 代表一以一或二個獨立地選自氟，氯，氰基，硝基
或三氟甲基之取代基所取代的苯基；

R^4 代表氫；

25 X 代表未經取代的 C_1 - C_2 亞烴基，特別是亞甲基；且

R^5 代表以一或二個獨立地選自 OH, $-S(O)_vR^{21}$ 和 C_1-C_4

烷基之取代基所取代的苯基, 其中 v 代表整數 2。

在本發明之一實施例中,

R^1 代表甲基;

- 5 W 代表一 5-員芳雜環, 且該 R^{14} 基和該 2-吡啶酮環係鍵結至 5-員環 W 上之 1, 2-相關位置上;

R^{14} 代表苯基或吡啶基; 該環可隨意地以至少一選自 F, Cl, CN 和 CF_3 之取代基所取代;

R^6 代表 H;

- 10 R^3 代表一以一或二個獨立地選自 氟, 氯, 氰基, 硝基或三氟甲基之取代基所取代的苯基;

R^4 代表氫;

X 代表未經取代的 C_1-C_2 亞烴基, 特別是亞甲基; 且

R^5 代表 H。

- 15 在本發明之一實施例中,

R^1 代表甲基;

W 代表一 5-員芳雜環, 且該 R^{14} 基和該 2-吡啶酮環係鍵結至 5-員環 W 上之 1, 2-相關位置上;

- R^{14} 代表苯基或吡啶基; 該環之 4-(對位) 被 F, Cl 或 CN
20 取代;

R^6 代表 H;

R^3 代表間位被 Br, Cl, CF_3 或 CN 取代之苯基;

R^4 代表氫;

- X 代表一直線或分枝狀的 C_1-C_4 亞烴基, 可隨意地被
25 OH, 鹵素, CN, CO_2R^{66} 或 C_1-C_3 烷氧基取代; 且

R^5 代表 H。

本發明化合物的範例包括：

5-[1-(4-氟基苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-*N*, 6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1, 2-二氫吡啶-3-甲醯胺；

5 5-[1-(4-氟基苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-6-甲基-*N*-[4-(甲基碲基)苯基]-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1, 2-二氫吡啶-3-甲醯胺；

5-[2-胺基-5-(4-氟基苯基)-1, 3-噻唑-4-基]-*N*, 6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1, 2-二氫吡啶-3-甲
10 醯胺；

5-[4-(4-氟基苯基)-1, 3-噁唑-5-基]-*N*, 6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1, 2-二氫吡啶-3-甲醯胺；

5-[2-胺基-5-(4-氟基苯基)-1, 3-噻唑-4-基]-*N*, 6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1, 2-二氫吡啶-3-
15 甲醯胺；

1-(3-氟-4-氟基苯基)-5-[1-(4-氟基苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-*N*, 6-二甲基-2-氧代-1, 2-二氫吡啶-3-甲醯胺；

5-[2-(4-氟基苯基)-2*H*-吡唑-3-基]-6-甲基-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1, 2-二氫-吡啶-3-羧酸甲醯胺；

20 5-[2-(4-氟基苯基)-2*H*-吡唑-3-基]-6-甲基-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1, 2-二氫-吡啶-3-羧酸甲醯胺；

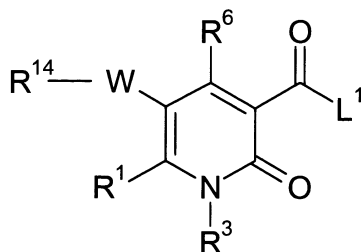
5-[3-(4-氟基-苯基)-3*H*-[1, 2, 3]三唑-4-基]-6-甲基-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1, 2-二氫-吡啶-3-羧酸甲醯胺；和

5-[1-(4-氰基苯基)-1H-1, 2, 4-三唑-5-基]-N, 6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1, 2-二氫吡啶-3-甲醯胺;

以及任一其之醫藥上可接受的鹽類。

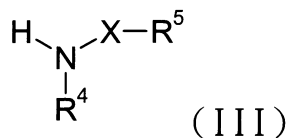
5 本發明更提供一種製備分子式(I)的化合物或其醫藥上可接受鹽類的方法，包括

(a)將分子式(II)之化合物與分子式(III)之化合物反應



(II)

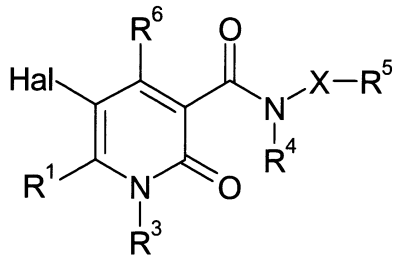
10 其中 L¹ 代表一離基(如鹵素或羥基)且 R¹、R³、R⁶、R¹⁴ 和 W 係如分子式(I)所定義，



(III)

15 其中 X、R⁴ 和 R⁵ 係如分子式(I)中所定義;或

(b) 將分子式(IV)之化合物與一親核體 R¹⁴ - W - M 反應

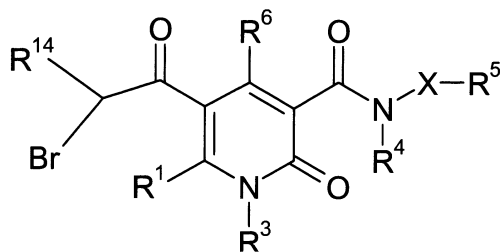


(IV)

其中 Hal 代表一鹵素原子且 X、R¹、R³、R⁴、R⁵和 R⁶ 係如分子式(I)中所定義，其中 R¹⁴和 W 如分子式(I)中所定義且 M 代表一有機錫或有機硼酸基

5 ; 或者

(c) 當 W 代表噻唑基或噁唑基，將分子式(V)之化合物分別地與硫脲或甲醯胺反應



(V)

10

其中 X、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶ 和 R¹⁴ 如分子式(I)中所定義；

並且在(a)、(b)或(c)後隨意地進行下列一或多個：

- 將所獲得的化合物轉換成本發明之另一化合物
 - 形成一該化合物之醫藥上可接受的鹽類。
- 15

在方法(a)中，該反應可便利地在一有機溶劑(諸如二

氣甲烷或 N-甲基吡咯酮)、一溫度(例如從 0 °C 至該溶劑沸
點的範圍內)中進行。假如需要或希望的話,可加入一鹼和
/或一耦合劑諸如 HATU (O-(7-氮雜苯並三唑-1-基)-N, N,
N', N'-四甲基脲六氟磷酸酯), HOAT(1-羥基-7-氮雜苯並
5 三唑), HOBT (1-羥基苯並三唑水合物)或 DIEA (N, N-二異
丙基乙基胺)。

在方法(b)中,該反應可便利地在一有機溶劑(諸如
DMF, NMP 或甲苯或其之混合物)、在一高的溫度(即高於周
遭溫度, 20°C), 例如, 在 50 °C 至 150 °C 的範圍內且存
10 在著一適當的過渡金屬催化劑(諸如雙(三-*t*-丁基膦)鉀)
中進行。假如需要或希望的話,可加入一鹼(例如碳酸鉀)。

在方法(c)中,該反應可便利地透過在一適當的有機溶
劑(諸如乙腈)、在一溫度, 例如, 範圍在 50 °C 至 150 °C
內, 一起加熱該二種起始物質來進行。

15 用於製備分子式(I)化合物的特定方法被揭露於本發
明說明書之範例章節中。這些方法構成本發明之一方面。

必需之起始物質可在市面上購得, 已在文獻中廣為人
知或者可用已知技術製備。用於製備某些重要起始物質的
特定方法係已揭露在本發明說明書之範例章節中且這些方
20 法構成本發明之一方面。

某些分子式(II), (IV)和(V)的中間產物係新穎的。這
些中間產物構成本發明之另一方面。

使用標準流程可將分子式(I)的化合物轉換成另一分
子式(I)的化合物。

熟習此藝者將明瞭，在本發明的方法中，某些官能基（例如羥基或胺基）可能需要被保護基所保護。因此，製備分子式(I)的化合物可能涉及，在適當的階段，添加和/或移除一或多個保護基。

5 官能基的保護和去保護被敘述在'Protective Groups in Organic Chemistry' 書中，由 J.W.F. McOmie 所著，Plenum Press (1973)以及'Protective Groups in Organic Synthesis'，第 3 版，T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts，Wiley-Interscience (1999)中。

10 上述分子式(I)之化合物可轉換成其之醫藥上可接受的鹽類，較佳的酸添加鹽類諸如氫氯酸鹽，氫溴酸鹽，磷酸鹽，乙酸鹽，富馬酸鹽，馬來酸鹽，酒石酸鹽，乳酸鹽，檸檬酸鹽，丙酮酸鹽，琥珀酸鹽，草酸鹽，甲烷磺胺鹽或 *p*-甲苯磺胺鹽。

15 分子式(I)之化合物可存在立體同分異構物的形式。需知道的是本發明涵蓋了所有分子式(I)化合物之幾何學和光學的同分異構物，以及其包含外消旋體之混合體。其之互變體與混合體的使用亦形成了本發明的一方面。特別希望得到對掌性純的形式。

20 分子式(I)的化合物以及其之醫藥上可接受的鹽類具有可當成藥物的能力，尤其可當成絲胺酸蛋白酶(例如蛋白酶 3 和胰彈性蛋白酶，特別是人類嗜中性球彈性蛋白酶)的調節者，也因此可能在治療或預防發炎疾病與病況中有幫助。

分子式(I)的化合物以及其之醫藥上可接受的鹽類可被

- 用來治療呼吸道的疾病，諸如呼吸道的阻塞性疾病，包括氣喘和引起呼吸道高度反應的其他原因，其中氣喘包括支氣管的、過敏的、內生性的、外生性的、運動引起的、藥物引起的(包含阿斯匹靈和 NSAID-誘發的)和塵引起的氣喘，
- 5 皆可為漸歇性和持續性且都具有嚴重的症狀；慢性阻塞性肺病(COPD)；支氣管炎，包含感染性和嗜酸性支氣管炎；肺氣腫；支氣管擴張；囊腫性纖維化；類肉瘤病；農民肺和相關疾病；過敏性肺炎；肺纖維化，包含隱性纖維性肺泡炎，特發性間質肺炎，纖維化併發抗腫瘤治療和慢性感染，包含
- 10 肺結核和黃麴病和其他真菌感染；肺移植的併發症；肺部血管之血管性和血栓性異常，以及肺性高血壓；止咳行為包含與呼吸道發炎和分泌狀況，以及肇醫源性咳嗽相關之慢性咳嗽的治療；急性和慢性鼻炎包含藥物性鼻炎，和血管運動性鼻炎；常年性和季節性過敏性鼻炎包含神經性鼻炎(花粉熱)；鼻瘻肉；急性病毒感染包含感冒，和因呼吸道融合病毒、感冒病毒、冠狀病毒(包含 SARS)和腺病毒所得的感染。
- 15

- 分子式(I)的化合物以及其之醫藥上可接受的鹽類也可被用來治療骨頭與關節的疾病，諸如與關節炎相關或包含骨關節炎/骨關節病之關節疾病，兩者皆原發和次發於，例如，
- 20 如，先天性髖關節再生不良；頸和腰脊椎炎，以及低處背和頸疼痛；風濕性關節炎和斯帝爾病；血清陰性脊柱關節病變包含僵直性脊椎炎，牛皮癬關節炎，活動性關節炎和未分化脊關節病變；敗血性關節炎和其他與感染相關的關節病變，以及骨異常如肺結核，包含卜德氏病和旁塞特

- (Poncet' s)症候群;急性和慢性結晶引起的滑膜炎，包含尿酸痛風，焦磷酸鈣沉積之疾病，以及鈣磷灰石相關跟腱，滑液囊和關節囊之發炎;貝西氏病;原發和次發史格蘭氏症候群;系統性硬化症和限制性硬皮病;系統性紅斑性狼瘡，
- 5 混合型結締組織病，和未分化結締組織病;發炎肌肉病變包含
- 含皮炎和多肌炎;風濕性多肌痛;幼年類關節炎包含不管關節分佈之特發性發炎關節病和相關症候群，以及風濕熱和它的全面性併發症;血管炎包含巨大細胞動脈炎，高安氏動脈炎，闕-史症候群，結節性多動脈炎，顯微多動脈炎，
- 10 以及與病毒感染、過敏反應、冷球蛋白和異常蛋白相關之血管炎;低處背疼痛;家族性地中海熱，馬郭-偉爾斯(Muckle-Wells)症候群，和家族性西伯安尼熱，菊地病;藥物引起之關節痛，肌腱炎，和肌肉病變。

- 分子式(I)的化合物以及其之醫藥上可接受的鹽類也可
- 15 被用來治療由於受傷[例如運動受傷]或疾病所造成肌肉骨骼失調的疼痛與結締組織重塑:關節病(例如風濕性關節炎，骨關節炎，痛風性或結晶性關節病變),其他關節疾病(如椎間盤退化或顳顎關節退化),骨頭重塑病(如骨質疏鬆症，柏哲德氏症或骨壞死),多軟骨炎，硬皮症，混合型結
- 20 締組織異常，脊柱關節病或牙周疾病(如牙周病)。

分子式(I)的化合物以及其之醫藥上可接受的鹽類也可被用來治療皮膚疾病，諸如牛皮癬，異位性皮膚炎，接觸性皮膚炎或其他濕疹型皮膚病，和延緩型過敏反應;植物性和光敏感性皮膚炎;脂漏性皮膚炎，疹樣皮膚炎，扁平苔

癬，硬化性苔癬，壞疽性膿皮症，皮膚類肉瘤，平圓狀紅斑性狼瘡，天疱瘡，類天疱瘡，表皮分解性水皰症，蕁麻疹，血管性水腫，血管炎，毒性紅腫，表皮嗜酸性粒細胞增多症，頭皮圓禿型，雄性禿，史維特症候群，偉柯二氏症候群，多形性紅斑；蜂窩性組織炎，有感染和非感染性兩種；脂層炎；表皮淋巴瘤，非黑色素皮膚癌和其他再生不良型潰瘍；藥物引起疾病包含固定型藥疹。

分子式(I)的化合物以及其之醫藥上可接受的鹽類也可被用來治療眼睛疾病，諸如眼瞼炎；結膜炎，包含常年性和春季型過敏性結膜炎；紅膜炎；前段和後段葡萄膜炎；脈絡膜炎；自體免疫；影響視網膜之退化性或發炎性疾病；包含交感性眼炎；類肉瘤病；包含病毒，黴菌，和細菌感染。

分子式(I)的化合物以及其之醫藥上可接受的鹽類也可被用來治療胃腸道的疾病，諸如舌炎，牙齦炎，牙周炎；食道炎，包含迴流；嗜酸性胃腸炎，肥大細胞增生病，克隆氏症，包含潰瘍性結腸炎、直腸炎、肛門搔癢之結腸炎；腹腔疾病，腸激躁症候群，和可在遠離內臟處造成影響，之食物相關的過敏(如偏頭痛，鼻炎或濕疹)。

分子式(I)的化合物以及其之醫藥上可接受的鹽類也可被用來治療心血管系統的疾病，諸如影響冠狀和周邊循環的動脈硬化；包心炎；心肌炎，包含心肌肉瘤之發炎和自體免疫心肌病變；缺氧再灌注傷害；包含感染(如梅毒)之心內膜炎，心臟瓣膜炎，和主動脈炎；血管炎；遠端和周邊靜脈之異常，包含靜脈炎和血栓，包含深處靜脈血栓和靜脈瘤

之併發症。

分子式(I)的化合物以及其之醫藥上可接受的鹽類可被在腫瘤學，諸如一般癌症的治療，包括攝護腺的，乳房的，肺的，卵巢的，胰臟的，腸和結腸的，胃的，皮膚的和腦的腫瘤，以及影響骨髓(包含白血病)和淋巴增生系統的惡性腫瘤，如霍奇金氏和非霍奇金氏淋巴瘤；亦包括轉移性疾病和腫瘤的復發，以及旁腫瘤症候群的預防和治療。

尤其，分子式(I)的化合物或其醫藥上可接受的鹽類可用於治療疾病，包括成人呼吸窘迫症候群(ARDS)、囊腫性纖維化、肺氣腫、包括慢性支氣管炎的支氣管炎、支氣管擴張症、慢性阻塞性肺部疾病(COPD)、肺高壓、包括屈光氣喘(refractive 氣喘)之氣喘、鼻炎、乾癬、缺血-再灌注傷害、風濕性關節炎、骨關節炎、全身性發炎反應症候群(SIRS)、慢性傷口、癌症、動脈粥狀硬化、消化性潰瘍、克隆氏疾病、潰瘍性大腸炎或胃黏膜損傷。

更特別的，分子式(I)的化合物或其醫藥上可接受的鹽類可用於治療慢性阻塞性肺病(COPD)，氣喘和鼻炎。

甚至更特別的，分子式(I)的化合物或其醫藥上可接受的鹽類可用於治療慢性阻塞性肺病(COPD)。

因此，本發明提供用於治療之如在此之前所定義之分子式(I)的化合物或其醫藥上可接受的鹽類。

另一方面，本發明提供使用如在此之前所定義之分子式(I)的化合物或其醫藥上可接受的鹽類來製備一用於治療的藥劑。

更另一方面，本發明提供使用如在此之前所定義之分

子式(I)的化合物或其醫藥上可接受的鹽類來製備一用於治療人類疾病或病況的藥劑，其中可有效的調控嗜中性球彈性蛋白酶的活動力。

再另一方面，本發明提供使用如在此之前所定義之分子式(I)的化合物或其醫藥上可接受的鹽類來製備一用於治療發炎疾病或病況的藥劑。

再另一方面，本發明提供使用如在此之前所定義之分子式(I)的化合物或其醫藥上可接受的鹽類來製備一用於治療疾病的藥劑，該疾病包括成人呼吸窘迫症候群(ARDS)、囊腫性纖維化、肺氣腫、包括慢性支氣管炎的支氣管炎、支氣管擴張症、慢性阻塞性肺部疾病(COPD)、肺高壓、包括屈光氣喘(refractive asthma)之氣喘、鼻炎、乾癬、缺血-再灌注傷害、風濕性關節炎、骨關節炎、全身性發炎反應症候群(SIRS)、慢性傷口、癌症、動脈粥狀硬化、消化性潰瘍、克隆氏疾病、潰瘍性大腸炎或胃黏膜損傷。

更另一方面，本發明提供使用如在此之前所定義之分子式(I)的化合物或其醫藥上可接受的鹽類來製備一用於治療慢性阻塞性肺病(COPD)的藥劑。

本發明之說明書內文中，該專有名詞"治療"亦包括"預防"，除非有特別的相反教示。該專有名詞"治療的"和"治療上"應該被比照解釋。

預防被想成特別相關於人類的治療，而這些人可能有討論中疾病或病況的前兆或其他被認為有較高的機率。有

機會發展出一特定疾病或病況的人通常包括那些有該疾病或病況家族史的人，或那些藉由基因檢查或篩檢鑑定出對特定疾病或病況的發展具感受性的人。

本發明也提供治療或減少一疾病或病況機率的方法，
5 其中可有效的抑制嗜中性球彈性蛋白酶的活動力，該方法包括投藥至一病患其所需之治療上有效量之如在此之前所定義之分子式(I)化合物或其之醫藥上可接受的鹽類。

本發明更可提供治療或減少一發炎疾病或病況機率的方法，包括投藥至一病患其所需之治療上有效量之如在此
10 之前所定義之分子式(I)化合物或其之醫藥上可接受的鹽類。

本發明更可提供治療或減少一疾病或病況機率的方法，該疾病或病況包括成人呼吸窘迫症候群(ARDS)、囊腫性纖維化、肺氣腫、包括慢性支氣管炎的支氣管炎、支氣
15 管擴張症、慢性阻塞性肺部疾病(COPD)、肺高壓、包括屈光氣喘(refractive asthma)之氣喘、鼻炎、乾癬、缺血-再灌注傷害、風濕性關節炎、骨關節炎、全身性發炎反應症候群(SIRS)、慢性傷口、癌症、動脈粥狀硬化、消化性潰瘍、克隆氏疾病、潰瘍性大腸炎或胃黏膜損傷，該方法
20 包括投藥至一病患其所需之治療上有效量之如在此之前所定義之分子式(I)化合物或其之醫藥上可接受的鹽類。

本發明更可提供治療或減少慢性阻塞性肺病(COPD)機率的方法，包括投藥至一病患其所需之治療上有效量之如在此之前所定義之分子式(I)化合物或其之醫藥上可接受

的鹽類。

為了上述治療用途，所投藥的劑量當然將會根據所施用的化合物、投藥模式、想要的治療方法和必須治療之失調而改變。每天本發明之該化合物的劑量可能在 0.05
5 mg/kg 到 100 mg/kg 的範圍內。

化學式(I)之化合物及其醫藥上可接受之鹽可以其本身使用，但一般係以其間化學式(I)之化合物/鹽(活性成份)係與藥學可接受之佐劑、稀釋劑或媒劑締結之醫藥組成物之型式投藥。用於選擇及製備適合之醫藥組成物之傳統程
10 序係描述於，例如，"Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988。

依投藥模式而定，醫藥組成物較佳會包含 0.05 至 99 %w(重量百分率)，更佳係 0.05 至 80 %w，更佳係 0.10 至
15 70 %w，且更佳係 0.10 至 50 %w，之活性成份，所有重量百分率係以總組成物為基準計。

本發明亦提供一種醫藥組成物，其包含與醫藥上可接受之佐劑、稀釋劑或媒劑締結之如前所定義之化學式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

20 本發明進一步提供一種製造本發明之醫藥組成物之方法，包含使如前所定義之化學式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽與醫藥上可接受之佐劑、稀釋劑或媒劑混合。

醫藥上組成物可以，例如，乳霜、溶液、懸浮液、七氟烷(HFA)噴霧及乾燥粉末組成物(例如，於稱為

Turbuhaler[®]之吸入器裝置內之組成物)之型式局部地(例如，至皮膚或肺部及/或氣道)，或系統地，例如，藉由錠劑、膠囊、糖漿、粉末或顆粒型式之口服投藥；或藉由溶液或懸浮液型式之非經腸道而投藥，或藉由皮下投藥，或藉由塞劑型式之直腸投藥，或穿皮式而投藥。

本發明化合物之乾燥粉末組成物及加壓式 HFA 噴霧可藉由口服或鼻部吸入而投藥。對於吸入，化合物可被合意地細微切割。經數次切割之化合物較佳係具有少於 10 μm 之直徑中位直徑，且可藉由分散劑(諸如， C_8 - C_{20} 脂肪酸或其鹽(例如，油酸)、膽汁鹽、磷脂質、烷基糖、全氟化或聚乙氧基化之表面活性劑，或其它醫藥上可接受之分散劑)之助分散於推進混合物內。

本發明之化合物亦可藉由乾燥粉末吸入器投藥。吸入器可為單一或多劑量之吸入器，且可為呼吸引動式乾燥粉末吸入器。

一可能性係使細微分割之本發明化合物與媒劑物質(例如，單、二，或多糖、糖醇，或另外之多元醇)混合。適合之媒劑係糖，例如，乳糖、葡萄糖、棉實糖、松三糖、乳糖醇、麥芽糖醇、海藻糖、蔗糖、甘露蜜醇；及澱粉。另外，細微分割之化合物可以另外物質塗覆。粉末混合物亦可分配於硬明膠之膠囊內，每一者含有所欲劑量之活性化合物。

另一可能係使細微分割之粉末加工處理成球體，其於吸入程序期間破裂。此球體化粉末可被填充於多劑量吸入

器(例如，稱為 Turbuhaler[®]者)內之藥物貯存器內，其間，調劑單元計量所欲劑量，然後，由患者吸入。藉由此系統，具有或不具有媒劑物質之活性成份被遞送至患者。

對於口服投藥，本發明之化合物可與佐劑或載體，例如，乳糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇；澱粉，例如，馬鈴薯澱粉、玉米澱粉，或側鏈澱粉；纖維素衍生物；結合劑，例如，明膠，或聚乙烷基吡咯烷酮；及/或潤滑劑，例如，硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、聚乙二醇、蠟、石蠟等混合，然後，壓成錠劑。若經塗覆之錠劑係必要時，如上所述般製得之核心材可以濃縮之糖溶液(其可含有，例如，阿拉伯膠、明膠、滑石粉，及二氧化鈦)塗覆。另外，錠劑可以溶於輕易揮發之有機溶劑內之適合聚合物塗覆。

對於軟性明膠膠囊製備物，本發明之化合物可與，例如，蔬菜油或聚乙二醇混合。硬明膠膠囊可使用上述之用於錠劑之賦形劑而含有此化合物之顆粒。再者，本發明化合物之固體或半固體之組成物可填充於硬明膠膠囊內。

用於口服應用之液體製備物可呈糖漿或懸浮液之型式，例如，含有本發明化合物之溶液，其餘者係糖及乙醇、水、甘油，及丙二醇之混合物。選擇性地，此等液體製備物可含有著色劑、加味劑、糖精及/或羧基甲基纖維素(作為增稠劑)，或此項技藝所知之其它賦形劑。

本發明之化合物亦可與用於治療上述病況之其它化合物結合投藥。

因此，本發明更關於結合性療法，其中本發明之一化

合物，或其藥學上可接受的鹽類，或含有本發明化合物之藥學組成物或配方，係與其他藥劑被同時地或接續地或當成一結合備製物被投藥，來治療所列出之一或多個病症。

特別地，為了治療發炎疾病如(但不限於)風濕性關節炎，骨關節炎，氣喘，過敏性鼻炎，慢性阻塞性肺病(COPD)，牛皮癬，和發炎腸疾病，本發明之化合物可與以下所列藥劑結合使用。

非類固醇抗發炎劑(之後簡稱 NSAIDs), 包含無論局部性或全面性使用之非選擇性環氧化酵素 COX-1/COX-2 抑制劑(例如皮若希肯(piroxicam), 戴克洛福納克(diclofenac), 丙酸類如拿破振(naproxen), 福洛拜朴分(flurbiprofen), 芬弄朴分(fenoprofen), 凱透朴分(ketoprofen)和伊部朴分(ibuprofen), 芬那酸類如美芬納泌酸(mefenamic acid), 茵舵美薩星(indomethacin), 蘇林大克(sulindac), 阿乍朴杷從(azapropazone), 唑酮類如苯丁唑, 水楊酸類如阿斯匹靈); 選擇性 COX-2 抑制劑(如美洛習康(meloxicam), 希樂保(celecoxib), 偉克適(rofecoxib), 伐地考昔(valdecoxib), 魯馬考昔(lumarocoxib), 帕瑞昔布(parecoxib)和依托考昔(etoricoxib)); 環氧化酵素抑制性一氧化氮供體(CINODs); 糖皮類固醇(無論經由局部, 口服, 肌內, 靜脈內, 或動脈內途徑投藥); 甲氨喋呤(methotrexate); 來氟米特(leflunomide); 奎寧(hydroxychloroquine); 青黴胺(d-penicillamine); 金諾芬(auranofin)或其他非口服的

或口服的金製劑；止痛劑；雙醋瑞因(diacerein)；動脈內療劑如醛酸衍生物；和營養補給品如葡萄糖胺(glucosamine)。

本發明更包含本發明之一化合物或其藥學上可接受之鹽類與一細胞激素或細胞激素功能相關之促效藥或拮抗劑相結合，(包含作用在細胞激素 訊息傳遞路徑之藥劑如 SOCS 系統調節器)包含 α -， β -，和 γ -干擾素；第一型類胰島素生長因子(IGF-1)；介白質(IL)，包含 IL1 到 17，和介白質拮抗劑或抑制劑如阿那白滯素(anakinra)； α 腫瘤壞死因子(TNF- α)抑制劑如抗-TNF 單株抗體(例如因福利美(infliximab)；阿達木單抗(adalimumab)，和 CDP-870)，和 TNF 受器拮抗劑，包含免疫球蛋白分子(如依那西普(etanercept))和低分子量藥劑如配妥西菲林(pentoxifylline)。

15 除此之外，本發明關於結合本發明之一化合物或其藥學上可接受之鹽類，與一標的為 B 淋巴球(如 CD20(莫須瘤(rituximab))，MRA-aIL16R 和 T 淋巴球，CTLA4-Ig，HuMax Il-15)之單株抗體。

本發明仍另關於結合本發明之一化合物或其藥學上可接受之鹽類，與一趨化素受器功能調節器，該調節器如同 CCR1，CCR2，CCR2A，CCR2B，CCR3，CCR4，CCR5，CCR6，CCR7，CCR8，CCR9，CCR10 和 CCR11 (為 C-C 族群)之一拮抗劑；CXCR1，CXCR2，CXCR3，CXCR4 和 CXCR5(為 C-X-C 族群)和為 C-X₃-C 族群之 CX₃CR1。

本發明更關於將本發明之一化合物或其藥學上可接受之鹽類，與一間質金屬蛋白酶(MMPs)抑制劑結合應用，間質金屬蛋白酶抑制劑即為基質溶素，膠原蛋白酶，和明膠酶，以及聚蛋白多醣酶；特別是膠原蛋白酶-1(MMP-1)，膠原蛋白酶-2(MMP-8)，膠原蛋白酶-3(MMP-13)，基質溶素-1(MMP-3)，基質溶素-2(MMP-10)，和基質溶素-3(MMP-11)以及 MMP-9 和 MMP-12，包含藥劑如四環黴素。

本發明仍另關於將本發明之一化合物或其藥學上可接受之鹽類，與白三烯素生物合成抑制劑，5-脂氧化酵素(5-L0)抑制劑或 5-脂氧化酵素活化蛋白(FLAP)拮抗劑相結合，該等藥劑如(齊留通(zileuton)), ABT-761，芬留頓(fenleuton)，替泊沙林(tepoxalin), Abbott-79175，Abbott-85761；一種 N-(5-取代基)-噻吩-2-烷基磺醯胺；2,6-二-第三丁基酚脞；一種甲氧基四氫喃如 Zeneca ZD-2138；化合物 SB-210661；一種吡啶-取代基-2-氰基萘化合物如 L-739,010；一種 2-氰基喹啉化合物如 L-746,530；或一種吲哚或喹啉化合物如 MK-591，MK-886，和 BAY x 1005。

本發明更關於將本發明之一化合物或其藥學上可接受之鹽類，與專對白三烯素(LT)B₄，LTC₄，LTD₄，和 LTE₄ 之受器拮抗劑相結合，該受器拮抗劑係選自由下列所組成之群組中：吩噻嗪-3-Is 如 L-651,392；脘基化合物如 CGS-25019c；苯並草胺如昂唑司特；苯羰基並氨基醯胺(benzenecarboximidamides)如 BIIL 284/260；和化合物如

扎魯司特(zafirlukast)，阿魯司特(ablukast)，孟魯司特(montelukast)，普侖司特(pranlukast)，微魯司特(verlukast)(MK-679)，RG-12525，Ro-245913，伊拉司特(iralukast)(CGP 45715A)，以及 BAY x 7195。

5 本發明另更關於將本發明之一化合物或其藥學上可接受之鹽類，與磷酸二酯酵素(PDE)抑制劑相結合，該磷酸二酯酵素(PDE)抑制劑如包含茶鹼和胺茶鹼之甲基黃原膠(methylxanthanine);包含一 PDE4 抑制劑，一 PDE4D 同質體抑制劑，或一 PDE5 抑制劑之選擇性 PDE 異脢抑制劑。

10 本發明更關於將本發明之一化合物或其藥學上可接受之鹽類，與一第一型組織胺受器拮抗劑相結合，該拮抗劑如西替立嗪(cetirizine)，氯雷他定(loratadine)，地氯雷他定(desloratadine)，非索那定(fexofenadine)，阿伐司汀(acrivastine)，特非那定(terfenadine)，阿司咪唑
15 (astemizole)，氮卓斯汀(azelastine)，左卡巴斯汀(levocabastine)，氯苯那敏(chlorpheniramine)，普魯米近(promethazine)，賽克力(cyclizine)，或咪唑斯汀(mizolastine);皆經口、局部的或經腸道供應。

 本發明另關於將本發明之一化合物或其藥學上可接受
20 之鹽類，與一質子幫浦抑制劑(如奧美拉唑(omeprazole))或一胃保護組織胺第二型受器拮抗劑相結合。

 本發明更關於將本發明之一化合物或其藥學上可接受之鹽類，與一組織胺第四型受器拮抗劑相結合。

 本發明仍更關於將本發明之一化合物或其藥學上可接

受之鹽類，與一 α -1/ α -2 腎上腺受體促效血管收縮的交感神經作用劑相結合，該作用劑如丙己君(propylhexedrine)，苯腎上腺素(phenylephrine)，苯丙醇胺(phenylpropanolamine)，麻黃素(ephedrine)，偽麻黃素(pseudoephedrine)，鹽酸萘甲嘧啶唑啉(naphazoline hydrochloride)，鹽酸氧甲唑(oxymetazoline hydrochloride)，鹽酸四氫咪唑(tetrahydrozoline hydrochloride)，鹽酸塞洛唑啉(xylometazoline hydrochloride)，鹽酸曲馬唑啉(tramazoline hydrochloride)或鹽酸乙諾那林(ethylnorepinephrine hydrochloride)。

本發明另關於將本發明之一化合物或其藥學上可接受之鹽類，與一包含膽鹼受器(M1，M2，和 M3)拮抗劑之抗膽鹼藥劑相結合，該藥劑如阿托平(atropine)，東莨菪鹼(hyoscine)，葡萄糖吡咯糖(glycopyrrrolate)，異丙托溴銨(ipratropium bromide)，噻托溴銨(tiotropium bromide)，氧托溴銨(oxitropium bromide)，匹雷辛平(pirenzepine)或替侖西平(telenzepine)。

本發明仍另關將本發明之一化合物或其藥學上可接受之鹽類，與一 β -腎上腺受體促效藥(包含 β 受器亞型 1-4)或其之對掌光學特性鏡像異構物相結合，該促效藥如異丙腎上腺素(isoprenaline)，沙丁胺醇(salbutamol)，福莫特羅(formoterol)，沙美特羅(salmeterol)，特布他林(terbutaline)，歐西林(orciprenaline)，比托特羅

(bitolterol mesylate)，或吡布特羅(pirbuterol)。

本發明更關於將本發明之一化合物或其藥學上可接受之鹽類，與一色酮相結合，該色酮如色甘酸鈉或奈多羅米鈉(nedocromil sodium)。

5 本發明仍另關將本發明之一化合物或其藥學上可接受之鹽類，與一葡萄糖皮質素相結合，該葡萄糖皮質素如氟尼縮松(flunisolide)，曲安奈德(triamcinolone acetone)，二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate)，布地奈德(budesonide)，氟替卡松丙酸酯
10 (fluticasone propionate)，環索奈德(ciclesonide)或糖酸莫美他松(mometasone furoate)。

本發明更關於將本發明之一化合物或其藥學上可接受之鹽類，與一調節核賀爾蒙受器如PPARs之藥劑相結合。

本發明仍另關於將本發明之一化合物或其藥學上可接
15 受之鹽類，與一免疫球蛋白(Ig)或Ig製備或一拮抗劑或抗體調節Ig功能如抗-IgE(例如奧馬佐單抗(omalizumab))相結合。

本發明更關於將本發明之一化合物或其藥學上可接受之鹽類，與其他全身性或局部性供應之抗發炎劑相結合，
20 抗發炎劑如沙利竇邁(thalidomide)或一其之衍生物，一類視色素(retinoid)，思林(dithranol)或鈣泊三醇(calcipotriol)。

本發明仍另關於將本發明之一化合物或其藥學上可接受之鹽類，與胺基水楊酸類和磺胺吡啶如磺胺塞拉金

(sulfasalazine)，美沙拉秦(mesalazine)，巴柳氮(balsalazide)，和奧沙拉秦(olsalazine)之組合物相結合；與免疫調節劑如硫嘌呤，與皮質類固醇如布地奈德(budesonide)相結合。

5 本發明更關於將本發明之一化合物或其藥學上可接受之鹽類，與一抗菌劑相結合，該抗菌劑如盤尼西林衍生物，四環素，大環內酯(macrolide)，青黴素(beta-lactam)，氟喹諾酮，美邊達錯(metronidazole)，一吸入性的胺基配醣體；與一抗病毒劑相結合，抗病毒劑包含阿昔洛韋
10 (acyclovir)，泛昔洛韋(famciclovir)，伐昔洛韋(valaciclovir)，甘昔維爾(ganciclovir)，西多福韋(cidofovir)，金剛胺(amantadine)，金剛乙胺(rimantadine)，雷巴威林(ribavirin)，扎那米韋(zanamavir)和奧斯他偉(oseltamavir)；與一蛋白酶抑制
15 劑相結合，蛋白酶抑制劑如克瀉滿(indinavir)，維拉賽特(nelfinavir)，諾億亞(ritonavir)，和服妥美(saquinavir)；與一核苷酸反轉錄酶抑制劑相結合，核苷酸反轉錄酶抑制劑如惠妥滋(didanosine)，拉脈優錠(lamivudine)，司他夫定(stavudine)，扎西他濱
20 (zalcitabine)或齊多夫定(zidovudine)；或與一非核苷酸反轉錄酶抑制劑相結合，非核苷酸反轉錄酶抑制劑如奈韋拉平(nevirapine)或希寧(efavirenz)。

本發明仍另關於將本發明之一化合物或其藥學上可接受之鹽類，與一心血管劑相結合，心血管劑如鈣離子通道

阻斷劑， β -腎上腺受體阻斷劑，血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑，血管收縮素-2 受器拮抗劑；與一降脂劑相結合，降脂劑如士他汀(statin)或法貝特(fibrate)；與一血球細胞型態調節劑相結合，血球細胞型態調節劑如己酮可可鹼(pentoxifylline)；與血栓溶解劑，或抗凝固劑如血小板聚集抑制劑相結合。

本發明更關於將本發明之一化合物或其藥學上可接受之鹽類，與一 CNS 藥劑相結合，CNS 藥劑如抗憂鬱劑(如舍曲林(sertraline))，抗帕金森氏症藥(如迪普寧(deprenyl)，左多巴(L-dopa)，羅匹尼羅(ropinirole)，普拉克索(pramipexole)，一 MAOB 抑制劑如舍利均(selegine)和雷沙吉蘭(rasagiline)，一 comP 抑制劑如答是美(tasmar)，一 A-2 抑制劑，一多巴胺再吸收抑制劑，一 NMDA 拮抗劑，一尼古丁促效藥，一多巴胺促效藥或一神經元一氧化氮合成酶抑制劑)，或抗阿茲罕默症藥如愛憶欣(donepezil)，憶思能(rivastigmine)，塔克寧(tacrine)，一 COX-2 抑制劑，丙戊茶鹼(propentofylline)或美曲磷酯(metrifonate)。

本發明仍另關於將本發明之一化合物或其藥學上可接受之鹽類，與一治療急性或慢性疼痛的藥劑相結合，該藥劑如作用在中樞或周邊之止痛藥(例如類嗎啡類或其之衍生物)，卡巴氮平(carbamazepine)，二苯妥因(phenytoin)，丙戊酸鈉(sodium valproate)，阿米替林(amitryptiline)或其他抗憂鬱劑，撲熱息痛

(paracetamol)，或非類固醇抗發炎藥劑。

本發明更關於將本發明之一化合物或其藥學上可接受之鹽類，與一腸道或局部應用(包含吸入性)之局部麻醉劑相結合，該局部麻醉劑如利多卡因(lignocaine)或其衍生物。

本發明之一化合物或其藥學上可接受的鹽類，亦可被用在與一抗骨質疏鬆劑相結合，抗骨質疏鬆劑包含荷爾蒙藥劑如密斯他(raloxifene)，或雙磷酸鹽類如阿倫磷酸(alendronate)。

本發明仍另關於將本發明之一化合物或其藥學上可接受之鹽類，與下列藥劑相結合使用：(i)胰蛋白酶抑制劑；(ii)血小板活化因子(PAF)拮抗劑；(iii)介白質轉化酶(ICE)抑制劑；(iv)IMPDH 抑制劑；(v)粘合分子抑制劑包含VLA-4 拮抗劑；(vi)組織蛋白酶；(vii)激酶抑制劑如酪氨酸激酶抑制劑(如 Btk, Itk, Jak3 或 MAP, 例如吉非替尼(Gefitinib)或甲磺醯伊麻替尼普(Imatinib mesylate))，絲氨酸/蘇氨酸激酶(如 MAP 激酶抑制劑如 p38, JNK, 蛋白激酶 A, B 或 C, 或 IKK)，或涉及細胞週期調節之激酶(如週期素依賴性激酶)；(viii)葡萄糖六磷酸鹽脫氫酶抑制劑；(ix)激肽-B₁-或 B₂-受器拮抗劑；(x)抗痛風劑，如秋水仙素(colchicine)；(xi)黃嘌呤氧化酶抑制劑，例如安樂普諾(allopurinol)；(xii)尿酸劑，例如丙磺舒(probenecid)，苯磺唑酮(sulfinpyrazone)或本補麻隆(benzbromarone)；(xiii)生長激素促分泌物；(xiv)轉化生

長因子(TGF β);(xv)血小板衍生生長因子(PDGF);(xvi)纖維母細胞生長因子例如基纖維母細胞生長因子(bFGF);(xvii)顆粒球巨噬細胞群落刺激因子(GM-CSF);(xviii)辣椒素軟膏;(xix)快肽 NK.sub1. 或
 5 NK.sub3. 受器拮抗劑如 NKP-608C, SB-233412(他內騰(talnetant))或 D-4418;(xx)彈性蛋白酶抑制劑如 UT-77或 ZD-0892;(xxi)TNF- α 轉化酶抑制劑(TACE);(xxii)誘導的一氧化氮合成酶(iNOS)抑制劑;(xxiii)表現在 TH2 細胞上之化學引誘劑受器同源分子, (如 CRTH2 拮抗
 10 劑);(xxiv)P38 抑制劑;(xxv)調節類鐸(Toll-like)受器(TLR)功能之藥劑, (xxvi)調節嘌呤能受器能力之藥劑如 P2X7;或(xxvii)轉錄因子活化抑制劑如 NFkB, API, 或 STATS。

本發明之一化合物或其藥學上可接受的鹽類, 亦可被
 15 用在與治療癌症的現存治療藥劑相結合應用, 該適當的藥劑範例包括:

(i)一用在內科腫瘤科之抗增生/抗腫瘤藥物或其之結合, 如一烷基化藥劑(例如鉑帝爾(cis-platin), 卡鉑(carboplatin), 環磷醯胺, 氮芥子氣, 美法侖
 20 (melphalan), 苯丁酸氮芥(chlorambucil), 白消安(busulphan)或一亞硝基尿素);一抗代謝物(例如抗葉酸如類氟嘧啶 5-氟尿嘧啶或替加氟(tegafur), 雷替曲(raltitrexed), 甲氨喋呤(methotrexate), 阿糖胞苷(cytosine arabinoside), 羥基尿(hydroxyurea), 吉西他

濱(gemcitabine)或太平洋紫杉醇(paclitaxel));一抗腫瘤
 抗生素(例如蒽環類化療藥物(anthracycline)如阿度黴
 素(Adriamycin)，博來黴素(bleomycin)，杜薩魯比辛
 (doxorubicin)，道諾黴素(daunomycin)，表柔比星
 5 (epirubicin)，艾達黴素(idarubicin)，絲裂黴素 C
 (mitomycin-C)，放線菌素(dactinomycin)或普卡黴素
 (mithramycin));一抗有絲分裂藥劑(例如一長春花屬生物
 鹼藥物(vinca alkaloid)如維克思丁(vincristine)，敏伯
 斯登(vinblastine)，長春地辛 vindesine)或長春瑞濱
 10 (vinorelbine)，或一紫杉醇類藥物(taxoid)如太平洋泰克
 索(taxol)或泰索帝(taxotere));或一拓撲異構酵素
 (topoisomerase)抑制劑(例如一表鬼白毒素
 (epipodophyllotoxin)如滅必治(etoposide)，替尼泊甙
 (teniposide)，安莎克林(amsacrine)，托泊替康
 15 (topotecan)或一坎普特賽辛(camptothecin));

(ii)一細胞穩定劑，如一抗雌激素(例如三苯氧胺
 (tamoxifen)，托瑞米芬(toremifene)，密斯他
 (raloxifene)，屈洛昔芬(droloxifene)或艾朵昔芬
 (iodoxyfene))，一雌激素受器向下調節劑(例如法洛德
 20 (fulvestrant))，一抗雄激素(例如白卡羅他邁
 (bicalutamide)，氟他胺(flutamide)，里奴內胺
 (nilutamide)或醋酸環丙氯地孕酮(cyproterone
 acetate))，一LHRH拮抗劑或LHRH促效藥(例如戈舍瑞林
 (goserelin)，亮丙瑞林(leuprorelin)或布舍瑞林

(buserelin))，一黃體酮類藥物(例如醋酸甲地孕酮(megestrol acetate))，一芳香環轉化酶抑制劑(例如阿納托唑(anastrozole)，來曲唑(letrozole)，渥拉唑(vorazole)或依西美坦(exemestane))或一 5α -還原酶抑制

5 劑如非那甯胺(finasteride);

(iii)一抑制癌細胞侵入之藥劑(例如金屬蛋白酶抑制劑，像是馬立馬司他(marimastat)或是一尿激酶血纖維蛋白溶原活化劑受器功能抑制劑);

(iv)一生長因子功能抑制劑，例如：一生長因子抗體
10 (例如抗 erbb2 抗體曲妥珠單抗(trastuzumab)，或抗 erbb1 抗體西妥昔單抗(cetuximab)[C225])，一法呢基轉移酶(farnesyl transferase)抑制劑，一酪氨酸激酶抑制劑或一絲氨酸/噁嗪胺酸激酶抑制劑，一表皮細胞生長因子族群抑制劑(例如 EGFR 族群酪氨酸激酶抑制劑如 N-(3-氯-4-氯
15 苯基)-7-甲氧基-6-(3-嗎啉代丙氧基)喹唑啉-4-胺(吉非替尼(gefitinib)，AZD1839)，N-(3-乙炔基苯基)-6,7-雙(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺(埃羅替尼(erlotinib)，OSI-774)或 6-丙烯胺基-N-(3-氯-4-氯苯基)-7-(3-嗎啉代丙氧基)喹唑啉-4-胺(CI 1033))，一血小板源生長因子族
20 群抑制劑，或一肝細胞生長因子族群抑制劑;

(v)一抗血管新生藥劑，如一種抑制血管表皮生長因子作用藥劑(例如抗血管表皮細胞生長因子抗體如貝伐珠單抗(bevacizumab)，一揭露在 WO 97/22596，WO 97/30035，WO 97/32856 或 WO 98/13354 之化合物)，或一由其他機構

起作用之化合物(例如力諾麥德(linomide)，一整合素 $\alpha v\beta 3$ 功能抑制劑或一血管阻斷素)；

(vi) 一血管損壞劑如康貝他使代定 A4 (combretastatin A4)，或一揭露於 WO 99/02166，WO 00/40529，WO 00/41669，WO 01/92224，WO 02/0443 4 或 WO 02/08213 之化合物；

(vii) 一藥劑用於反向治療(antisense therapy)，例如一直接作用在上列其中之一標的，如 ISIS 2503，一抗-ras 反向核酸；

10 (viii) 一藥劑用於基因療法，例如置換不正常基因如異常 p53 或異常 BRCA1 或 BRCA2 的方法，GDEPT(基因導向性酶前體藥物治療)方法如那些使用胞核嘧啶去胺酵素，胸腺嘧啶激酶或一細菌氮還原酶的方法，和去增加病患對化療或放射性療法耐受性，如抗多種藥物基因治療，的方法；
15 或

(ix) 一用在免疫治療方法之藥劑，該方法例如活體外和活體內方法以增加病患腫瘤細胞免疫生成性，像是以細胞激素如介白質 2，介白質 4 或顆粒性白血球及巨噬細胞株系刺激因子將細胞進行轉染的方法，降低 T 細胞能量的方法，
20 法，使用轉染過之免疫細胞如細胞激素轉染過之樹突細胞的方法，使用細胞激素轉染過之腫瘤細胞株的方法，以及使用抗遺傳型抗體之方法。

尤其本發明之化合物可以與一第二活性成分合併投藥，該第二活性成分係選自：

- a) PDE4 抑制劑，包含同質體 PDE4D 之抑制劑；
- b) 一 β -腎上腺素受體促效劑，諸如奧西那林 (metaproterenol 或 orciprenaline)，異丙腎上腺素 (isoproterenol 或 isoprenaline)，沙丁胺醇 (albuterol 或 salbutamol)，福莫特羅 (formoterol)，沙美物羅 (salmeterol)，特布他林 (terbutaline)，比托特羅 (bitolterol mesylate)，吡布特羅 (pirbuterol) 或茆達特羅 (indacaterol)；
- c) 一膽鹼受體拮抗劑 (例如，M1、M2 或 M3 拮抗劑，諸如，選擇性 M3 拮抗劑)，諸如，異丙托溴銨、塞托溴銨、氧托溴銨、哌崙西平、替崙西平；
- d) 一趨化素受體功能之調節劑 (諸如，CCR1 或 CCR8 受體拮抗劑)；
- e) 一激酶功能之抑制劑；
- f) 一非類固醇葡萄糖皮質素受體促效劑；
- g) 一類固醇葡萄糖皮質素受體促效劑；和
- h) 一蛋白酶抑制劑 (諸如一 MMP12 或 MMP9 抑制劑)；

現在參考下列示範性範例來進一步解釋本發明。

20 【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

一般方法

^1H NMR 與 ^{13}C NMR 光譜係於 Varian Inova 400 MHz 或

Varian Mercury-VX 300 MHz 儀器上記錄。氯仿-d (δ_{H} 7.27 ppm)、二甲基亞砷-d₆ (δ_{H} 2.50 ppm)、乙腈-d₃ (δ_{H} 1.95 ppm) 或甲醇-d₄ (δ_{H} 3.31 ppm) 之中央波峰被作為內部參考。管柱色譜分析術係使用矽石凝膠(0.040-0.063 mm, Merck)完成。除非其它指示外，起始材料係可購得。所有之溶劑之商業用試劑係實驗室等級，且係以收到般使用。

下列方法被用於LC/MS分析：

儀器 Agilent 1100；Column Waters Symmetry，2.1 x 30 mm；Mass APCI；流速 0.7 ml/min；波長 254 nm；溶劑 A：水+0.1% TFA；溶劑 B：乙腈+0.1% TFA；梯度 15-95%/B 於 8 分鐘，95% B 於 1 分鐘。

在一具有 3.5 μm 顆粒大小之 Symmetry C₁₈-column(2.1 x 30 mm)中進行色層分析，梯度從 5%至 95%乙腈，以乙腈/水/0.1% 三氟醋酸當成移動相，流速 0.7 ml/min，超過 8 分鐘。

用於範例中之縮寫或專有名詞具有下列定義：

HATU: 0-(7--氮雜苯並三唑-1-基)-N, N, N', N'-

四甲基脲六氟磷酸酯

HOAT: 1-羥基-7--氮雜苯並三唑

20 NMP: 1-N-甲基-2-吡咯酮

THF: 四氫呋喃

DCM: 二氯甲烷

DIEA: N, N-二異丙基乙基胺

DME: 1, 2-二甲氧基乙烷

EtOAc: 乙酸乙酯

DMSO: 二甲基亞砜

SM: 起始物質

Ex: 範例

5 Aq: 水溶液

RT: 室溫

範例 1

10 5-[1-(4-氟基苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-*N*, 6-二甲基-2-
氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1, 2-二氫吡啶-3-甲醯胺

將氫氣通過5-碘-*N*, 6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲
基)苯基]-1, 2-二氫吡啶-3-甲醯胺(SM2, 200 mg, 0.46
mmol)和[1-(4-氟基苯基)-1*H*-吡唑-5-基]硼酸(SM3, 150
15 mg, 0.70 mmol)於DME(10 ml)和2M Na₂CO₃ (5 ml)中10
分鐘。加入鈀-三-第三-丁基膦(25 mg, 0.049 mmol)並在
氫氣下、82 °C攪拌該混合物達2小時。加入更多的SM3(150
mg, 0.70 mmol)和鈀-三-第三-丁基膦(10 mg, 0.019
mmol), 並在相同條件下另外攪拌該混合物2小時。然後將
20 該反應混合物冷卻至室溫, 以乙酸乙酯 (150 ml)稀釋並以
濃鹽水(3 x 100 ml)沖洗。乾燥、過濾並揮發該有機相
(Na₂SO₄)。透過HPLC, 使用乙腈/水的梯度在一Kromasil
C-18 管柱上純化該殘餘物。冷凍-乾燥該混合物以提供該
標題化合物(80 mg)。

¹H NMR (399.99 MHz, DMSO-D₆) δ 9.18 (q, *J* = 4.78 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96 – 7.64 (mm, 9H), 6.72 (d, *J* = 1.76 Hz, 1H), 2.76 (d, *J* = 4.77 Hz, 3H), 1.76 (s, 3H);

5 APCI-MS ^{m/z}: 478.3 [MH⁺].

範例 2

下列化合物係以類似於範例 1 的方法合成。

10

Ex	化合物	¹ H NMR	m/z	SM
2	5-[1-(4-氰基苯基)-1H-吡唑-5-基]-6-甲基-N-[4-(甲基碲基)苄基]-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1, 2-二氫吡啶-3-甲醯胺	9.81 (t, <i>J</i> = 6.01 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.96 – 7.70 (mm, 9H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.67 Hz, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.31 Hz, 2H), 6.73 (d, <i>J</i> = 2.77 Hz, 1H), 4.55 (d, <i>J</i> = 6.01 Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 1.76 (s, 3H).	632.2	SM1 SM3

範例 3

5-[2-胺基-5-(4-氯苯基)-1, 3-噻唑-4-基]-N, 6-二
甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1, 2-二氫吡啶-3-甲

5 醯胺

將硫脲(8.5 mg, 0.11 mmol)加入 5-[溴(4-氯苯基)
乙醯基]-N, 6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,
2-二氫吡啶-3-甲醯胺(SM4, 30 mg, 55 mmol)於乙腈(1 ml)
中並將該混合物在一微波爐中加熱至 120 °C 達 10 分鐘。

10 使用乙腈/水的梯度將該粗產物在一 Xterra C8 管柱上純
化。冷凍乾燥該混合物以提供該標題化合物(10 mg, 35%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 計 9.27 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.81 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 7.67 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H),
15 7.37 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H), 7.32 (s, 3H), 7.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 2.77 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 1.67 (s, 3H);

APCI-MS ^{m/z}: 519.0 [MH⁺].

20

範例 4 和 5

下列化合物係以類似於範例 3 的方法合成。

Ex	化合物	¹ H NMR	m/z	SM
4	5-[4-(4-氯苯基)-1, 3-噁唑-5-基]-N, 6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1, 2-二氢吡啶-3-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) 计 9.32 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.76 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 3H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 2.94 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 3H), 1.99 (s, 3H).	488.0	SM4
5	5-[2-胺基-5-(4-氟基苯基)-1, 3-噁唑-4-基]-N, 6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1, 2-二氢吡啶-3-甲酰胺	¹ H NMR (399.99 MHz, DMSO-D ₆) δ 9.26 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.75 (d, 2H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (s, 2H), 2.78 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 3H), 1.69 (s, 3H).	510.0	

範例 6

下列化合物係以類似於範例 1 的方法合成。

- 5 1-(3-氯-4-氟苯基)-5-[1-(4-氰基苯基)-1H-吡唑-5-基]-N, 6-二甲基-2-氧代-1, 2-二氫吡啶-3-甲醯胺
- ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.18 (q, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.96-7.90 (m, 3H), 7.78 (dd, 1H), 7.71-7.60 (m, 3H), 7.43 (m, 1H), 6.70 (d, 1H),
 10 2.76 (d, 3H), 1.81 (s, 3H);
- APCI-MS m/z : 462 $[\text{MH}^+]$.

範例 7

- 15 5-[2-(4-氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-6-甲基-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1, 2-二氫-吡啶-3-羧酸 甲醯胺

a) 1-(4-氯-苯基)-5-三丁基錫烷基-1H-吡唑

- 在一燒瓶中將 2, 2, 6, 6-四甲基哌啶(TMP, 0.25 g, 1.78 mmol)溶於無水的 THF (10 ml)中，並存在一磁攪拌子。將該燒瓶充滿氬氣並維持在一惰性大氣中。冷卻該混合物至 -78°C ，並在 1 分鐘期間內逐滴加入 $n\text{-BuLi}$ (1.1 ml, 1.6M, 1.78 mmol)。在加入 1-(4-氯-苯基)-1H-吡唑 (0.21 g, 1.1 mmol)於無水的 THF(2 ml)的一溶液中之前，於此

溫度下攪拌該混合物達 5 分鐘。逐滴加入該溶液超過 2 分鐘，且在加入 Bu_3SnCl (0.36 g, 1.1 mmol) 超過 1 分鐘之前，將所獲得的溶液在此溫度下攪拌 20 分鐘。允許該溶液緩慢加溫至室溫並且隨後以 MeOH (1 ml) 終止。將該殘餘混合物在 EtOAc 與水之間分成數部分，並且乾燥和濃縮該有機相。在矽膠上純化以提供 0.2 g (40%) 之油狀物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.77 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.54 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 1.50–0.67 (m, 27H).

APCI-MS m/z : 468 $[\text{MH}^+]$.

b) 5-[2-(4-氯-苯基)-2*H*-吡唑-3-基]-6-甲基-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1, 2-二氫-吡啶-3-羧酸甲醯胺

將 1-(4-氯-苯基)-5-三丁基錫烷基-1*H*-吡唑 (0.107 g, 0.22 mmol), 5-碘-6-甲基-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1, 2-二氫-吡啶-3-羧酸甲醯胺 (0.05 g, 0.11 mmol), $\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2$ (10 mg) 和 DME (2 ml) 置入一試管中，用以微波合成。除去混合物中的氫氣並在一合成微波加熱器 (CEM)、100 °C (max 150W) 中加熱 10 分鐘。在真空中移除該溶劑以產生一粗產物，該粗產物在矽膠上純化後更進一步在製備型 HPLC 中純化。該純化部分被冷凍乾燥以產生 10 mg (17%) 之該標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.23–9.12 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.91 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.87–7.80

(m, 3H), 7.69 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.66 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 2.75 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 1.77 (s, 3H).

APCI-MS m/z : 487.0 $[MH^+]$.

5

範例 8

5-[2-(4-氟-苯基)-2*H*-吡唑-3-基]-6-甲基-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1, 2-二氫-吡啶-3-羧酸甲醯胺

10

a) 1-(4-氟-苯基)-5-三丁基錫烷基-1*H*-吡唑

該化合物係以類似於範例 7(a)中所敘述的流程製備。

APCI-MS m/z : 452 $[MH^+]$.

15

b) 5-[2-(4-氟-苯基)-2*H*-吡唑-3-基]-6-甲基-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1, 2-二氫-吡啶-3-羧酸甲醯胺

將 1-(4-氟-苯基)-5-三丁基錫烷基-1*H*-吡唑 (0.107 g, 0.22 mmol), 5-碘-6-甲基-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1, 2-二氫-吡啶-3-羧酸甲醯胺 (0.05 g, 0.11 mmol), $Pd(PBu^t_3)_2$ (10 mg) 和 DME (2 ml) 置入一試管中, 用以微波合成。除去混合物中的氫氣並在一合成微波加熱器 (CEM)、100 °C (max 150W) 中加熱 10 分鐘。在真空中移除該溶劑以產生一粗產物, 該粗產物在矽膠上純化後更進一步在製備型 HPLC 中純化。該純化部分被冷凍乾燥以產生

10 mg(17%)之該標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 9.22-9.13 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.86-7.80 (m, 3H), 7.67 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.30 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.65 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 2.75 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 1.76 (s, 3H).

APCI-MS m/z : 471.0 [MH^+].

範例 9

10 5-[3-(4-氟基-苯基)-3*H*-[1, 2, 3]三唑-4-基]-6-甲基-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1, 2-二氫-吡啶-3-羧酸甲鹽胺

a) 4-[1, 2, 3]三唑-1-基-苯並腈

15 將 4-氟苯並腈(0.847 g, 7 mmol), 1*H*-[1, 2, 3]三唑(0.483 g, 7 mmol), Cs_2CO_3 (2.27 g, 7 mmol)和 DMF(8 ml)以及一磁攪拌子置入一小玻璃瓶。將該混合物在 80 °C 攪拌並加熱 3 小時。提煉萃取物 (EtOAc/ H_2O)並隨後乾燥 (Na_2SO_4)以產生一粗產物, 在矽膠上純化後產生 0.55 g(46%)之該標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 9.00 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.11 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.05 (d, $J=1.2$ Hz, 1H).

25 b) 4-(5-三丁基錫烷基-[1, 2, 3]三唑-1-基)-苯並腈

將 4-[1, 2, 3]三唑-1-基-苯並腈(0.105 g, 0.6 mmol)和無水的 THF (6 ml)以及一磁攪拌子置入一燒瓶中。將該燒瓶充滿氬氣、維持在一惰性大氣中，並冷卻至 - 78 °C。在此溫度時，1 至 2 分鐘的期間內逐滴加入第三-BuLi(0.36 ml, 1.7M, 0.6 mmol)。在此溫度將該混合物攪拌 15 分鐘並在 1 分鐘期間內加入 Bu₃SnCl (0.19 g, 0.6 mmol)，然後使該混合物緩慢地到達室溫。直接將該粗混合物在矽膠上純化(庚烷:EtOAc 4:1)以產生 0.12 g(43%)之該標題錫烷。

APCI-MS m/z : 460 [MH⁺].

c) 5-[3-(4-氟基-苯基)-3*H*-[1, 2, 3]三唑-4-基]-6-甲基-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1, 2-二氫-吡啶-3-羧酸甲醯胺

將 4-(5-三丁基錫烷基-[1, 2, 3]三唑-1-基)-苯並腈(0.107 g, 0.22 mmol)，5-碘-6-甲基-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1, 2-二氫-吡啶-3-羧酸甲醯胺 (0.05 g, 0.11 mmol)，Pd(PBu^t₃)₂ (10 mg)和 DME (2 ml) 置入一試管中，用以微波合成。除去混合物中的氬氣並在一合成微波加熱器(CEM)、100 °C (max 150W)中加熱 10 分鐘。在真空中移除該溶劑以產生一粗產物，該粗產物在矽膠上純化後更進一步在製備型 HPLC 中純化。該純化部分被冷凍乾燥以產生 20 mg(40%)之該標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 9.17-9.09 (m, 1H),

8.12 (s, 1H), 8.09–8.02 (m, 3H), 7.92 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.88–7.82 (m, 2H), 7.80 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.74 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 1.80 (s, 3H).

5 APCI-MS m/z : 479.0 $[MH^+]$.

範例 10

10 5-[1-(4-氟基苯基)-1H-1, 2, 4-三唑-5-基]-N, 6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1, 2-二氫吡啶-3-甲醯胺

將 5-碘-N, 6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1, 2-二氫吡啶-3-甲醯胺 (SM2, 0.051 g, 0.117 mmol), 4-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)苯並腈(0.020 g, 0.117 mmol), 碘化亞銅(0.044 g, 0.234 mmol), 氟化鉍(0.036 g, 0.234 mmol)和 NMP (0.5 ml)置入一小瓶中。將氬氣通過該攪拌的混合物達 10 分鐘。加入乙酸鉍(II)(0.002 g, 0.0089 mmol)、將該小瓶密封並在 140 °C 攪拌 6 小時。相同的方式再進行兩次實驗並且將該三次反應的混合物合併, 然後藉由製備型 HPLC 純化以產生 0.003 g(2%)之該標題化合物。

1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 9.16 – 9.09 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01 (d, $J=8.7$ Hz,

2H), 7.92 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.84 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.80 – 7.74 (m, 3H), 2.75 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 1.85 (s, 3H).

APCI-MS m/z : 479.0 $[MH^+]$.

5

起始物質的製備

用於上述範例之起始物質可市面上購得或從已知物質透過標準方法來完全製備。下面的反應係用以示範一些用於範例之起始物質的製備，而非限制用。

10

起始物質 SM1

5-碘-6-甲基-*N*-[4-(甲基碲基)苄基]-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1, 2-二氫吡啶-3-甲醯胺

15 將 3-氯-3-羧基丙酸乙酯(63.6 g, 0.42 mol)於丙酮(50 ml)中逐滴加入於 3-(三氟甲基)苯胺(64.5 g, 0.40 mol)和三乙基胺(60 ml)於丙酮(700 ml)中之一冰冷溶液中。在添加完成後(大約 30 分鐘),持續在室溫攪拌一整夜。移除該溶劑並加入水(1200 ml)。將所產生的沉澱物過濾

20 掉,以水完全地沖洗兩次然後乾燥以提供如一黃色粉末之 3-氧代-3-{[3-(三氟甲基)苯基]胺基}丙酸乙酯(109 g, 99%)。

1H NMR (399.99 MHz, $CDCl_3$): δ 9.52 (1H, s); 7.87 (1H, s); 7.78 (1H, d); 7.46 (1H, t); 7.39 (1H, d);

4.29 (2H, q); 3.50 (2H, s); 1.35 (3H, t).

APCI-MS m/z : 276.1 $[MH^+]$.

在 3-氧代-3-{[3-(三氟甲基)苯基]胺基}丙酸乙酯

5 (19.2 g, 70 mmol)和 甲醇鈉(7.6 g, 140 mmol)於 EtOH
(250 ml)中之一溶液中加入 4-甲氧基-3 烯-2-丁酮(90%)
(7.72 g, 77 mmol)。添加後，將該反應混合物迴流 2 小
時，然後冷卻。加入水(50 ml)和 2M NaOH，並將該混合物
在室溫攪拌一整夜。移除該有機溶劑並以 EtOAc 萃取(沖洗)
10 該反應混合物。以鹽酸酸化該水相至 pH 3 到 4，出現一橙
色沉澱物然後過濾掉，以水沖洗並乾燥。自庚烷/EtOAc(4:1)
再結晶兩次以提供如一白色粉末之 6-甲基-2-氧代
-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1, 2-二氫吡啶-3-羧酸 (12 g,
58%)。

15 1H NMR (399.99 MHz, $CDCl_3$): δ 13.68 (1H, s); 8.54
(1H, d); 7.86 (1H, d); 7.79 (1H, t); 7.55 (1H, brs);
7.48 (1H, d); 6.58 (1H, d); 2.16 (3H, s);

APCI-MS m/z : 298.1 $[MH^+]$.

20 將 6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1, 2-二氫
吡啶-3-羧酸(7.43 g, 25 mmol)，HATU(10.5 g, 27.5
mmol)，HOAT (3.75 g, 27.5 mmol)和 DIEA (14.2 ml, 82.5
mmol)於 NMP(65 ml)中之一混合物反應 1 小時，然後加入
4-甲基磺醯基苄胺氫氯酸鹽(5.8 g, 26 mmol)。1 小時之

後，將該反應混合物緩慢地倒進攪拌的冰水(1 L)中。粉末形成並將該水混合物以 0.5M 檸檬酸酸化至 pH 3，然後持續攪拌 1 小時。過濾掉該沉澱物，以水沖洗並在真空中乾燥一整夜。自 EtOAc 再結晶以產生 6-甲基-N-[4-(甲基硯基)苄基]-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1, 2-二氫吡啶-3-甲醯胺 (8.1 g, 70%)。

^1H NMR (399.99 MHz, CDCl_3): δ 10.00 (1H, brt); 8.60 (1H, d); 7.88 (2H, d); 7.83 (1H, d); 7.76 (1H, t); 7.53 (3H, m); 7.46 (1H, d); 6.49 (1H, d); 4.68 (2H, m); 3.03 (3H, s); 2.10 (3H, s);

APCI-MS m/z : 465.1 $[\text{MH}^+]$.

室溫氬氣下，在 6-甲基-N-[4-(甲基硯基)苄基]-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1, 2-二氫吡啶-3-甲醯胺(200 mg, 0.43 mmol)於 MeCN(1.5 ml)中之一溶液中加入三氟甲基磺酸(1 ml)，隨後加入 N-碘代丁二醯亞胺(97 mg, 0.43 mmol)。45 分鐘之後，以 DCM 稀釋該反應混合物，以 NaHCO_3 水溶液、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 水溶液和水沖洗，乾燥(Na_2SO_4)，並揮發以產生該標題化合物 SM1(200 mg)。

^1H NMR (399.99 MHz, CDCl_3): δ 9.85 (1H, brt); 8.90 (1H, d); 7.88 (2H, d); 7.76 (2H, m); 7.50 (2H, d); 7.48 (1H, s); 7.40 (1H, d); 4.65 (2H, m); 3.03 (3H, s); 2.32 (3H, s);

APCI-MS m/z : 591.0 $[\text{MH}^+]$.

起始物質 SM2

SM2, 5-碘-N, 6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1, 2-二氫吡啶-3-甲醯胺, 係以類似於 SM1 的方法合成。

起始物質 SM3[1-(4-氟基苯基)-1*H*-吡唑-5-基]硼酸

10 在氬氣 - 78 °C 下, 攪拌 4-(1*H*-吡唑-1-基)苯並腈 (Eur. J. Org. Chem. 2004, 695-709) (1.5 g, 8.87 mmol) 於無水的 THF (50 ml) 中, 同時在 20 分鐘期間內逐滴加入二異丙胺基鋰 (1.8M 溶液於 THF/己烷/乙苯; 5.2 ml, 9.32 mmol)。持續攪拌和冷卻達 1 小時, 30 分鐘期間內逐滴加入
15 硼酸異丙酯 (8 ml, 34.5 mmol), 然後使溫度提升整夜至室溫。以 1M HCl 將反應混合物之 pH 值調整到 5, 然後濃縮至一最小體積, 並以乙酸乙酯 (200 ml) 和濃鹽水 (3 x 100 ml) 萃取。收集該有機相, 乾燥 (Na₂SO₄), 過濾並揮發以產生一棕色固狀物 (1.32 g), 可用於下一步驟而無須進一步純化。
20 APCI-MS ^{m/z}: 214.1 [MH⁺].

起始物質 SM4

5-[溴(4-氟基)乙醯基]-N, 6-二甲基-2-氧代

-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1, 2-二氫吡啶-3-甲醯胺

將 5-碘-*N*, 6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1, 2-二氫吡啶-3-甲醯胺(139 mg, 0.32 mmol), 四(三苯基磷)鈾(0)(1.8 mg, 1.6 μ mol), 碘化亞銅(0.6 mg 3.2 μ mol), 1-氯-4-乙炔苯(87 mg, 0.638 mmol)和 DIEA (64 mg, 0.5 mmol)於乙腈(1.5 ml)中之一混合物在微波爐中加熱 0.5 小時至 70 °C。冷卻後, 藉由急驟層析法純化該反應混合物以產生 5-[(4-氯苯基)乙炔基]-*N*, 6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1, 2-二氫吡啶-3-甲醯胺 (111 mg, 78%)。

APCI-MS m/z : 445.3 [MH⁺].

將 5-[(4-氯苯基)乙炔基]-*N*, 6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1, 2-二氫吡啶-3-甲醯胺(111 mg, 0.25 mmol)與甲酸(1 ml)混合並在微波爐中加熱 1 小時至 120 °C。將甲酸揮發掉, 然後使用乙腈/水梯度在 Xterra C8 管柱上將該殘餘物純化。將該混合物冷凍乾燥以提供 5-[(4-氯苯基)乙炔基]-*N*, 6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1, 2-二氫吡啶-3-甲醯胺(77 mg, 66%)。

¹H NMR (399.99 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.08 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.92 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.83 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 2.81 (d, J = 4.8 Hz, 3H),

2.22 (s, 3H);

APCI-MS m/z : 463.0 $[MH^+]$.

將溴(30 mg, 19 mmol)於醋酸 - THF 中之一溶液逐滴加入至 5-[(4-氯苯基)乙醯基]-*N*, 6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1, 2-二氫吡啶-3-甲醯胺(75 mg, 0.162 mmol)之一溶液中。加入後，持續在室溫攪拌一整夜。移除該溶劑並且使用乙腈/水梯度在一 Xterra C8 管柱上將該殘餘物純化。冷凍乾燥該混合物以提供該標題化合物(86 mg, 95%)。

1H NMR (399.988 MHz, $CDCl_3$) δ 9.06 (m, 2H), 7.84 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.77 (q, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 1.5$ Hz, 2H), 7.47 - 7.35 (m, 4H), 6.27 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 2.96 (d, $J = 5.0$ Hz, 3H), 2.35 (s, 3H);

APCI-MS m/z : 540.9 $[MH^+]$.

終止人類嗜中性球彈性蛋白酶的 FRET 分析

該分析使用自血清中純化的人類嗜中性球彈性蛋白酶(HNE) (Calbiochem art. 324681; Ref. Baugh, R.J. et al., 1976, Biochemistry. 15, 836-841)。將 HNE 在 -20 °C 儲存於 50 mM 醋酸鈉(NaOAc), 200 mM 氯化鈉(NaCl), pH 5.5 具有添加的 30%甘油。使用的蛋白酶基質係 Elastase Substrate V Fluorogenic, MeOSuc-AAPV-AMC (Calbiochem art. 324740; Ref. Castillo, M.J. et al.,

1979, Anal. Biochem. 99, 53-64)。將該基質在 -20°C 儲存於二甲基亞砷(DMSO)中。該試驗之添加物係如下列:將 1 μL 於 100% DMSO 中之試驗化合物與控制組係加入黑色 96-位孔平底盤中(Greiner 655076),隨後加入 30 μL HNE 於具有 0.01% Triton (商標) X-100 清潔劑 之分析緩衝液。該分析緩衝液之組成係:100 mM Tris(羥基甲基)胺基甲烷 (TRIS)(pH 7.5)和 500 mM NaCl。酵素和該化合物在室溫孵育 15 分鐘。然後加入 30 μL 之在分析緩衝液中的基質。該分析在室溫孵育 30 分鐘。在孵育期間, HNE 酵素和基質的濃度係個別為 1.7 nM 和 100 μM 。然後藉由加入 60 μL 終止溶液(140 mM 醋酸, 200 mM 一氯醋酸鈉, 60 mM 醋酸鈉, pH 4.3)來終止該分析。在一 Wallac 1420 Victor 2 儀器上測量螢光, 儀器之設定為: 激發光 380 nm, 發射光 460 nm。使用 Xlfit 曲線擬合模組 205 來測量 IC_{50} 值。

15 當以上述篩檢法測試, 範例化合物在抑制人類嗜中性球彈性蛋白酶活動力的 IC_{50} 數值小於 30 μM (微莫耳), 這代表本發明之化合物具有有效的治療特性。檢體結果如下表格中所示:

化合物	人類嗜中性球彈性蛋白酶的抑制 IC ₅₀ (微莫耳, μ M)
範例 1	0.00021
範例 3	0.00026
範例 4	0.0016
範例 5	0.00026
範例 6	0.00093

【圖式簡單說明】

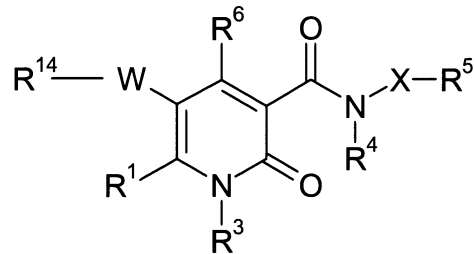
(無)

【主要元件符號說明】

(無)

五、中文發明摘要：

本發明提供分子式(I)之化合物

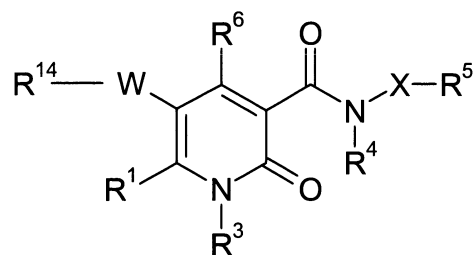


(I)

其中R¹，R³，R⁴，R⁵，R⁶，R¹⁴，X與W如說明書中所定義，亦提供其之光學異構物、消旋混合物與互變異構物，以及其之醫藥上可接受的鹽類；連同包括他們製備的方法，包含他們之醫藥上的組成物與他們在治療上的用途。本化合物係人類嗜中性彈性蛋白酶之抑制劑。

六、英文發明摘要：

The invention provides compounds of formula

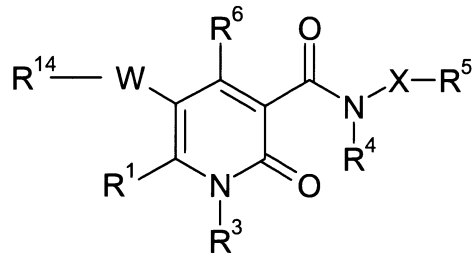


(I)

wherein R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹⁴, X and W are as defined in the specification and optical isomers, racemates and tautomers thereof, and pharmaceutically acceptable salts thereof; together with processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use in therapy. The compounds are inhibitors of human neutrophil elastase.

十、申請專利範圍：

1. 一種分子式(I)的化合物



(I)

其中

5 R^1 代表氫或 C_1-C_6 烷基；

W 代表 5-員雜環，包括至少一選自氮、氧、和硫之環雜原子，其中至少一環碳原子可隨意地被一羰基所取代；且其中該雜環可隨意地被至少一選自下列之取代基所取代，包括鹵素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、CN、OH、NO₂、被一或多個 F 原子取代之 C_1-C_3 烷基、被一或多個 F 原子取代之 C_1-C_3 烷氧基、NR¹⁰R¹¹、C≡CR¹⁵、CONR¹⁶R¹⁷、CHO、 C_2-C_4 鏈烷酮基、S(O)_xR¹⁸ 以及 OSO₂R¹⁹；

15 R^{14} 代表苯基或一包括 1 至 3 環氮原子之 6-員芳雜環；該環可隨意地被至少一選自下列之取代基所取代，包括鹵素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、CN、OH、NO₂、被一或多個 F 原子取代之 C_1-C_3 烷基、被一或多個 F 原子取代之 C_1-C_3 烷氧基、NR¹²R¹³、C≡CR³⁰、CONR³¹R³²、CHO、 C_2-C_4 鏈烷酮基、S(O)_pR³³ 以及 OSO₂R³⁴；

20 R^{10} ， R^{11} ， R^{12} 與 R^{13} 獨立地代表 H、 C_1-C_6 烷基、甲醯基或 C_2-C_6 鏈烷酮基；或基群 - NR¹⁰R¹¹ 或 - NR¹²R¹³ 一起代

表一 5 至 7 員氮雜環，可隨意地併入另一選自 O、S 和 NR^{26} 之雜原子；

R^{15} 和 R^{30} 獨立地代表 H， $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基或 $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ；

R^{18} ， R^{19} ， R^{33} 與 R^{34} 獨立地代表 H 或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基；該烷基可隨意地由或多個 F 原子取代；

R^6 代表 H 或 F；

R^3 代表苯基或一 5 或 6-員芳雜環，該芳雜環包括 1 到 3 個獨立地選自 O、S 和 N 之雜原子；該環可隨意地由至少一選自下列之取代基所取代，取代基包括鹵素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、
10 氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、硝基、甲基羰基、 $\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$ 、被一或多個 F 原子取代之 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、被一或多個 F 原子取代之 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基；

R^{35} 和 R^{36} 獨立地代表 H 或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基；該烷基可另隨意地由一或多個 F 原子取代；

15 R^4 代表氫或可隨意地由至少一選自氟、羥基和 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基之取代基所取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；

X 代表一單一鍵、O、 NR^{24} 或一基群- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 亞烴基-Y-，其中 Y 代表一單一鍵、氧原子、 NR^{24} 或 $\text{S}(\text{O})_w$ ；且該亞烴基
20 另可隨意地由 OH、鹵素、CN、 $\text{NR}^{37}\text{R}^{38}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基、 $\text{CONR}^{39}\text{R}^{40}$ 、 CO_2R^{66} 、 SO_2R^{41} 和 $\text{SO}_2\text{NR}^{42}\text{R}^{43}$ 所取代；

或 R^4 和 X 係連結在一起，使得基群 - NR^4X 一起代表一 5 至 7 員之氮雜環，其可隨意地併入另一選自 O、S 和 NR^{44} 之雜原子；該環可隨意地被 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{NR}^{45}\text{R}^{46}$ 取代；該烷基另可隨意地被 OH 取代；

R^5 代表一單環系統，選自

i) 苯氧基，

ii) 苯基，

iii) 一 5-或 6-員芳雜環，包括至少一選自氮、氧、硫

5 之環雜原子，

iv) 一飽和或部分未飽和之 C_3-C_6 環烷基環，或

v) 一飽和或部分未飽和之 4-至 7-員雜環，包括至少一選自氧、 $S(O)_r$ 和 NR^{20} 之環雜原子，其中至少一環碳原子可隨意地被一羰基取代，

10 或 R^5 代表一雙環系統，其中該二環係獨立地選自上面在 ii)、iii)、iv) 和 v) 中所定義之該單環系統，其中該二環可接在一起，直接互相鍵結或透過一連結基而互相分離，該連結基可選自氧、 $S(O)_t$ 或 C_1-C_6 亞烴基，該 C_1-C_6 亞烴基可隨意地包括一或多個選自氧、硫、和 NR^{27} 之內部或
15 末端雜原子且可隨意地由至少一選自烴基、氧代和 C_1-C_6 烷氧基之取代基所取代，

該單環或雙環系統可隨意地由至少一取代基所取代，該取代基係選自氧、CN、OH、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、鹵素、 $NR^{47}R^{48}$ 、 NO_2 、 OSO_2R^{49} 、 CO_2R^{50} 、 $C(=NH)NH_2$ 、 $C(O)NR^{51}R^{52}$ 、
20 $C(S)NR^{53}R^{54}$ 、 $SC(=NH)NH_2$ 、 $NR^{55}C(=NH)NH_2$ 、 $S(O)_vR^{21}$ 、 $SO_2NR^{56}R^{57}$ 、被一或多個 F 原子取代之 C_1-C_3 烷氧基以及被 SO_2R^{58} 或被一或多個 F 原子取代之 C_1-C_3 烷基；該 C_1-C_6 烷基可隨意地另被至少一選自氰基、烴基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷硫基和 $-C(O)NR^{22}R^{23}$ 之取代基所取代；

25

或 R^5 也可代表 H;

R^{20} 代表 氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基羰基或 C_1-C_6 烷氧基羰基;

R^{21} 代表 氫、 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_8 環烷基; 該烷基或環
5 烷基可另隨意地被一或多個獨立地選自 OH、CN、 C_1-C_3 烷
氧基和 $CONR^{59}R^{60}$ 之取代基所取代;

R^{37} 和 R^{38} 獨立地代表 H、 C_1-C_6 烷基、甲醯基或 C_2-C_6 鏈
烷酮基;

R^{47} 和 R^{48} 獨立地代表 H、 C_1-C_6 烷基、甲醯基、 C_2-C_6 鏈
10 烷酮基、 $S(O)_qR^{61}$ 或 $SO_2NR^{62}R^{63}$; 該烷基可另隨意地被鹵素、
CN、 C_1-C_4 烷氧基或 $CONR^{64}R^{65}$ 所取代;

R^{41} 和 R^{61} 獨立地代表 H、 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 環烷基;
p 係 0、1 或 2;

q 係 0、1 或 2;

15 r 係 0、1 或 2;

t 係 0、1 或 2;

w 係 0、1 或 2;

x 係 0、1 或 2;

v 係 0、1 或 2;

20 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{42} 、
 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 、 R^{49} 、 R^{50} 、 R^{51} 、 R^{52} 、 R^{53} 、 R^{54} 、 R^{55} 、 R^{56} 、 R^{57} 、
 R^{58} 、 R^{59} 、 R^{60} 、 R^{62} 、 R^{63} 、 R^{64} 、 R^{65} 與 R^{66} 各獨立地代表 氫或
 C_1-C_6 烷基;

或其之一醫藥上可接受的鹽類。

25 2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物, 其中 R^{14} 和 2-吡啶酮環

係鍵結上該 5-員環 W 之 1, 2-相關位置。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 R^3 代表一苯基，可以一或二個獨立地選自 F、Cl、CN、NO₂ 和 CF₃ 之取代基所取代。

5 4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^{14} 代表一苯基或一吡啶基，可隨意地由一或二個獨立地選自 F、Cl、CN 和 CF₃ 之取代基所取代。

5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^5 代表苯基或吡啶基，可被 $-S(O)_vR^{21}$ 取代，其中 v 代表整數 2。

10 6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 X 代表未經取代的 C₁-C₂ 亞烴基。

7. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^5 代表 H。

8. 一種如申請專利第 1 項所定義之分子式(I)的化合物，係選自：

15 5-[1-(4-氟基苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-*N*, 6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1, 2-二氫吡啶-3-甲醯胺;
5-[1-(4-氟基苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-6-甲基-*N*-[4-(甲基碲基)苄基]-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1, 2-二氫吡啶-3-甲醯胺;

20 5-[2-胺基-5-(4-氟基)-1, 3-噻唑-4-基]-*N*, 6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1, 2-二氫吡啶-3-甲醯胺;

5-[4-(4-氟基)-1, 3-噁唑-5-基]-*N*, 6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1, 2-二氫吡啶-3-甲醯胺;

5-[2-胺基-5-(4-氟基苯基)-1, 3-噻唑-4-基]-N, 6-二
 甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1, 2-二氫吡啶
 -3-甲醯胺;

1-(3-氯-4-氟苯基)-5-[1-(4-氟基苯基)-1H-吡唑-5-
 基]-N, 6-二甲基-2-氧代-1, 2-二氫吡啶-3-甲醯胺;

5-[2-(4-氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-6-甲基-2-氧代
 -1-(3-三氟甲基-苯基)-1, 2-二氫-吡啶-3-羧酸甲醯
 胺;

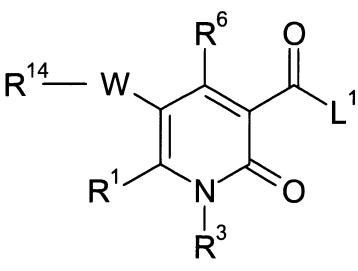
5-[2-(4-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-6-甲基-2-氧代
 -1-(3-三氟甲基-苯基)-1, 2-二氫-吡啶-3-羧酸甲醯
 胺;

5-[3-(4-氟基-苯基)-3H-[1, 2, 3]三唑-4-基]-6-甲基
 -2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1, 2-二氫-吡啶-3-羧
 酸甲醯胺;和

5-[1-(4-氟基苯基)-1H-1, 2, 4-三唑-5-基]-N, 6-二甲
 基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1, 2-二氫吡啶-3-
 甲醯胺;

以及其之任一醫藥上可接受的鹽類。

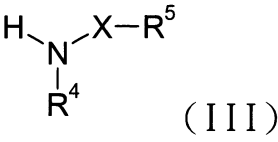
9. 一種製備如申請專利範圍第1項所定義之分子式(I)的化
 合物或其醫藥上可接受鹽類的方法，包括
 (a)將分子式(II)之化合物與分子式(III)之化合物反應



(II)

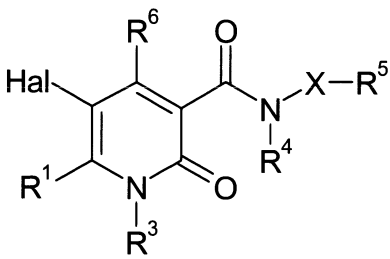
其中 L¹ 代表一離基(如鹵素或羥基)且 R¹、R³、R⁶、R¹⁴ 和 W 係如分子式(I)所定義，

5



(III)

其中 X、R⁴ 和 R⁵ 係如分子式(I)中所定義；或
(b) 將分子式(IV)之化合物與一親核體 R¹⁴ - W - M 反應



(IV)

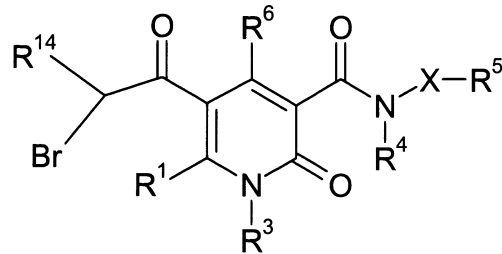
10

其中 Hal 代表一鹵素原子且 X、R¹、R³、R⁴、R⁵ 和 R⁶ 係如分子式(I)中所定義，其中 R¹⁴ 和 W 如分子式(I)中所定義且 M 代表一有機錫或有機硼酸基
；或者

15

(c) 當 W 代表噻唑基或噁唑基，將分子式(V)之化合物分

別地與硫脲或甲醯胺反應



(V)

5 其中 X、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶ 和 R¹⁴ 如分子式(I)中所定義；

並且在(a)、(b)或(c)後隨意地進行下列一或多個：

- 將所獲得的化合物轉換成本發明之更進一步的化合物

10 •形成一該化合物之醫藥上可接受的鹽類。

10. 一種醫藥組成物，其包括如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項所定義之分子式(I)的化合物或其醫藥上可接受的鹽類，並包括一醫藥上可接受的佐劑、稀釋劑或媒劑。

11. 一種製備如申請專利範圍第 10 項之醫藥組成物的方法，其包括將如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之分子式(I)的化合物或其醫藥上可接受的鹽類，與一醫藥上可接受的佐劑、稀釋劑或媒劑混合。

12. 一種用於治療之如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之分子式(I)的化合物或其醫藥上可接受的鹽類。

20 13. 一種使用一如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之分子

式(I)的化合物或其醫藥上可接受鹽類的用途，在於製造一用於治療人類疾病或病況的藥劑，其可有效地調節嗜中性彈性蛋白酶的活性。

14. 一種使用一如申請專利範圍第1至8項中任一項之分子

5

式(I)的化合物或其醫藥上可接受鹽類的用途，在於製造一用於治療疾病的藥劑，該疾病包括成人呼吸窘迫症候群(ARDS)、囊腫性纖維化、肺氣腫、包括慢性支氣管炎的支氣管炎、支氣管擴張症、慢性阻塞性肺部疾病(COPD)、肺高壓、包括屈光氣喘(refractive asthma)之氣喘、鼻炎、乾癬、缺血-再灌注傷害、風濕性關節炎、骨關節炎、全身性發炎反應症候群(SIRS)、慢性傷口、癌症、動脈粥狀硬化、消化性潰瘍、克隆氏疾病、潰瘍性大腸炎或胃黏膜損傷。

10

15. 一種使用一如申請專利範圍第1至8項中任一項之分子

15

式(I)的化合物或其醫藥上可接受鹽類的用途，在於製造一用於治療發炎疾病或病況的藥劑。

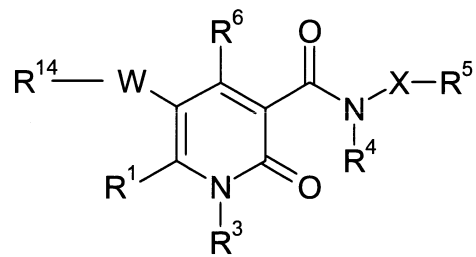
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

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)