

公告本

申請日期	88. 5. 11
案 號	88107631
類 別	690212

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書
~~新 型~~

一、發明 新 名稱	中 文	p38之抑制劑
	英 文	INHIBITORS OF p38
二、發明 人 創 作	姓 名	1.法蘭西克 塞里特洛 2.文森特 葛魯洛 3.史帝文 貝倫 4.蓋伊 比密斯 5.約翰 卡瑞恩
	國 籍	1-5.均美國
三、申請人	住、居所	1.美國麻薩諸塞州馬堡市巴克路25號 2.美國麻薩諸塞州哈佛市艾耶路18A號 3.美國麻薩諸塞州威爾斯利市杭椎斯路3號 4.美國麻薩諸塞州阿靈頓市亞普頓街256號 5.美國麻薩諸塞州羅厄耳市普林斯敦大道700號
	姓 名 (名稱)	美商維泰克斯製藥公司
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國麻薩諸塞州劍橋市威佛里街130號
	代 表 人 姓 名	喬許伍·斯·伯格

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權

1.美國	1998 年 05 月 11 日	60/085,053	☒ 有	☐ 無主張優先權
2.美國	1999 年 04 月 01 日	60/127,626	☒ 有	☐ 無主張優先權
3.美國	1999 年 04 月 13 日	60/129,099	☒ 有	☐ 無主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

五、發明說明(1)

發明之技術領域

本發明係關於p38抑制劑，p38為一種哺乳類動物涉及細胞增生、細胞死亡及對內外刺激的反應之蛋白質激酶。本發明亦係關於此等抑制劑的製法。本發明也提供包含本發明之抑制劑之醫藥組合物，及利用該等組合物治療及預防多種病症之方法。

發明背景

蛋白質激酶涉及多種細胞對胞外信號的反應。晚近發現一族有絲分裂原活化之蛋白質激酶(MAPK)。此族的成員為可藉磷酸化活化其酶基質之Ser/Thr激酶[B. Stein et al., Ann. Rep. Med. Chem., 31, pp. 289-98 (1996)]。MAPK本身係由多種信號活化包括生長因子，細胞激素，紫外光照射及應力誘導劑。

特別令人感興趣的MAPK為p38。p38也稱作細胞激素抑制性抗炎藥物結合蛋白質(CSBP)及RK，其係分離自鼠前B細胞，該細胞係以脂多醣(LPS)受體，CD14轉移感染，且以LPS誘導。p38已經被分離且決定順序，且得知於人及鼠之編碼cDNA。由應力刺激的細胞例如脂多醣(LPS)，紫外光，安尼索黴素(anisomycin)或滲透壓性休克處理，以及由細胞激素如IL-1及TNF刺激的細胞可觀察得p38活化。

p38激酶抑制結果導致IL-1及TNF生產阻斷。IL-1及TNF刺激其它發炎前細胞激素如IL-6及IL-8的生產，且涉及急性發炎病，以及停經後鬆骨病[R.B. Kimble et al., Endocrinol., 136, pp. 3054-61 (1995)]。

五、發明說明(2)

基於此項發現，相信 p38 連同其它 MAPK 於媒介發炎刺激的細胞反應上扮演某種角色，例如白血球積聚，巨噬細胞/單核細胞活化，組織再吸收，發燒，急性期反應及嗜中性血球增多。此外，MAPK 如 p38 涉及癌症，凝血酶誘發血小板凝集，免疫缺乏病症，自體免疫病，細胞死亡，過敏，鬆骨病及神經退化病症。p38 抑制劑經由抑制前列腺素內過氧化物合成酶-2 之誘生，而可用於止痛管理領域。其它與 IL-1，IL-6，IL-8 或 TNF 過度生產關聯的疾病述於 WO 96/21654。

他人已經開始嘗試開發可特異性抑制 MAPK 之藥物。例如 PCT 公告案 WO 95/31451 敘述吡唑化合物其可抑制 MAPK，特別 p38。但此等抑制劑於活體內的效果仍待研究。

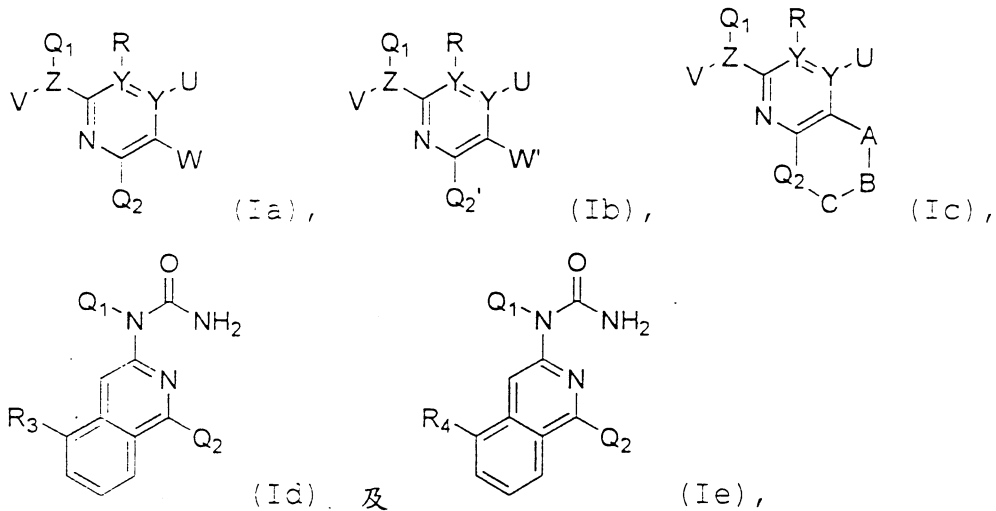
如此，仍然極為需要開發其它強力 p38 抑制劑，包括 p38 特異性抑制劑其可用於治療多種 p38 活化關聯的病情。

發明概述

本發明經由提供具有強力 p38 抑制作用之化合物而解決此項問題。

此等化合物具有通式：

五、發明說明(3)



其中 Q_1 及 Q_2 各自分別選自苯基或 5-6 員芳族雜環系環系，或 8-10 員雙環系包含芳族碳環系環、芳族雜環系環或芳族碳環系環與芳族雜環系環的組合。

雜環系或雜環系環含有 1 至 4 個雜原子，其分別選自 N、O、S、SO 及、SO₂。

組成 Q_1 之環係以 1 至 4 個取代基取代，各個取代基分別選自鹵原子，C₁-C₃ 烷基選擇性以 NR'₂，OR'，CO₂R' 或 CONR'₂ 取代；O-(C₁-C₃)-烷基選擇性以 NR'₂，OR'，CO₂R' 或 CONR'₂ 取代；NR'₂；OCF₃；CF₃；NO₂；CO₂R'；CONR'；SR'；S(O₂)N(R')₂；SCF₃；CN；N(R')C(O)R⁴；N(R')C(O)OR⁴；N(R')C(O)C(O)R⁴；N(R')S(O₂)R⁴；N(R')R⁴；N(R⁴)₂；OR⁴；OC(O)R⁴；OP(O)₃H₂；或 N=C-N(R')₂。

組成 Q_2 之環選擇性以至多 4 個取代基取代，各個取代基分別選自鹵原子；C₁-C₃ 直鏈或分支烷基，其選擇性以 NR'₂，OR'，CO₂R'，S(O₂)N(R')₂，N=C-N(R')₂，R³ 或 CONR'₂ 取代；O-(C₁-C₃)-烷基；O-(C₁-C₃)-烷基選擇性以 NR'₂，

五、發明說明(4)

OR', CO₂R', S(O₂)N(R')₂, N=C-N(R')₂, R³ 或 CONR'₂ 取代; NR'₂; OCF₃; CF₃; NO₂; CO₂R'; CONR'; R³; OR³; NR³; SR³; C(O)R³; C(O)N(R')R³; C(O)OR³; SR'; S(O₂)N(R')₂; SCF₃; N=C-N(R')₂; 或 CN。

Q₂'係選自苯基或5-6員芳族雜環系環選擇性以1-3個取代基取代, 各個取代基分別選自鹵原子; C₁-C₃烷基選擇性以NR'₂, OR', CO₂R', CONR'₂或O-P(O₃)H₂取代; O-(C₂-C₃)-烷基選擇性以NR'₂, OR', CO₂R', CONR'₂或OP(O₃)H₂取代; OCF₃; CF₃; OR⁴; O-CO₂R⁴; O-P(O₃)H₂; CO₂R'; CONR'; SR'; S(O₂)N(R')₂; SCF₃; CN; N(R')C(O)R⁴; N(R')C(O)OR⁴; N(R')C(O)C(O)R⁴; N(R')S(O₂)R⁴; N(R')R⁴; N(R⁴)₂; OR⁴; OC(O)R⁴; OP(O₃)H₂; 或N=C-N(R')₂; 但Q₂'非為苯基其選擇性以1至3個分別選自鹵原子, 甲氧基, 氰基, 硝基, 胺基, 羥基, 甲基或乙基之取代基取代。

R'係選自氫; (C₁-C₃)-烷基; (C₂-C₃)-烯基或炔基; 苯基或苯基以1至3個分別選自鹵原子, 甲氧基, 氰基, 硝基, 胺基, 羥基, 甲基或乙基之取代基取代; 或5-6員雜環系環系選擇性以1至3個分別選自鹵原子, 甲氧基, 氰基, 硝基, 胺基, 羥基, 甲基或乙基之取代基取代。

R³係選自5-8員芳族或非芳族碳環系或雜環系環系, 其各自以R', R⁴, -C(O)R', -C(O)R⁴, -C(O)OR⁴或-J取代; 或8-10員雙環系環系包含芳族碳環系環, 芳族雜環系環或芳族碳環系環與芳族雜環系環之組合, 其各自選擇性以R',

五、發明說明 (6)

$N(R^2)(Q_2)$; $C(O)-Q_2$; CO_2-Q_2 ; $C(O)N(R^2)(Q_2)$; $C(R^2)_2Q_2$ 。

各個 R 係分別選自 $-R^2$, $-N(R^2)_2$, $-OR^2$, SR^2 , $-C(O)-N(R^2)_2$, $-S(O_2)-N(R^2)_2$, $-C(O)-OR^2$ 或 $-C(O)R^2$, 其中兩個毗鄰 R 彼此選擇性結合, 且連同其分別結合的各個 Y 形成一個 4-8 員碳環系或雜環系環。

R^2 係選自氫, (C_1-C_3) -烷基, 或 (C_1-C_3) 烯基; 各自選擇性以 $-N(R')_2$, $-OR'$, SR' , $-C(O)-N(R')_2$, $-S(O_2)-N(R')_2$, $-C(O)-OR'$, $-NSO_2R^4$, $-NSO_2R^3$, $-C(O)N(R')(R^3)$, $-NC(O)R^4$, $-N(R')(R^3)$, $-N(R')(R^4)$, $-C(O)R^3$, $-C(O)N(R')(R^4)$, $-N(R^4)_2$, $-C(O)N=C(NH)_2$ 或 R^3 取代。

Y 為 N 或 C 。

Z 為 CH, N, $C(OCH_3)$, $C(CH_3)$, $C(NH_2)$, $C(OH)$ 或 $C(F)$ 。

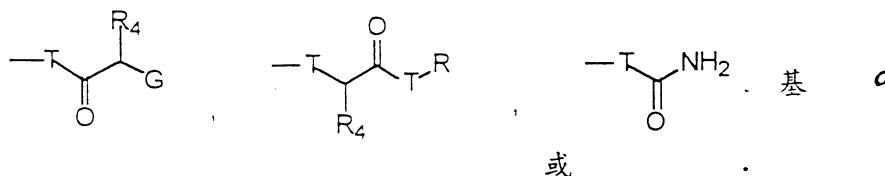
U 係選自 R 或 W 。

V 係選自 $-C(O)NH_2$, $-P(O)(NH_2)_2$ 或 $-SO_2NH_2$ 。

A、B 及 C 係分別選自 $-O-$, $-CHR'-$, $-CHR^4-$, $-NR'-$, $-NR^4-$, 或 $-S-$ 。

J 為 (C_1-C_4) 直鏈或分支烷基衍生物以 1-3 個選自 D , $-T-C(O)R'$ 或 $-OPO_3H_2$ 之取代基取代。

D 係選自



T 為 O 或 NH 。

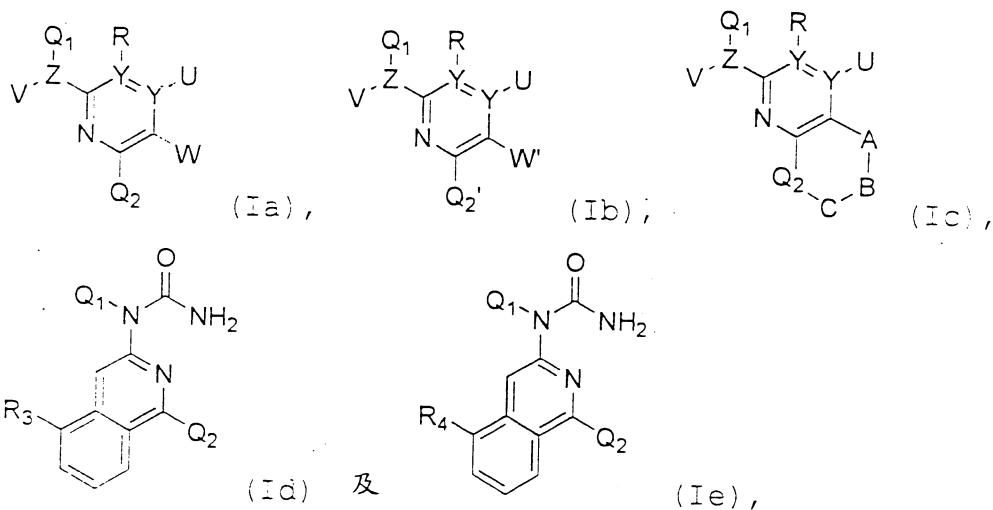
五、發明說明(7)

G 為 NH_2 或 OH 。

另一具體例中，本發明提供包含本發明之 p38 抑制劑之醫藥組合物。此等組合物可用於治療或預防多種病症之方法，例如癌症，發炎病，自體免疫病，破壞性骨病症，增生性病症，傳染病，病毒病及神經退化病。此等組合物也可用於預防細胞死亡及增殖之方法，因此可用於治療或預防中風，心臟病發作以及器官缺氧的再度灌流/缺血。此等組合物也可用於預防凝血酶誘發血小板凝集。前述方法也構成本發明之一部分。

發明之詳細說明

此等化合物具有通式：



其中 Q_1 及 Q_2 各自分別選自苯基或 5-6 員芳族雜環系環系，或 8-10 員雙環系包含芳族碳環系環、芳族雜環系環或芳族碳環系環與芳族雜環系環的組合。

組成 Q_1 之環係以 1 至 4 個取代基取代，各個取代基分別選

五、發明說明(8)

自鹵原子， C_1-C_3 烷基選擇性以 NR'_2 ， OR' ， CO_2R' 或 $CONR'_2$ 取代； $O-(C_1-C_3)$ -烷基選擇性以 NR'_2 ， OR' ， CO_2R' 或 $CONR'_2$ 取代； NR'_2 ； OCF_3 ； CF_3 ； NO_2 ； CO_2R' ； $CONR'$ ； SR' ； $S(O_2)N(R')_2$ ； SCF_3 ； CN ； $N(R')C(O)R^4$ ； $N(R')C(O)OR^4$ ； $N(R')C(O)C(O)R^4$ ； $N(R')S(O_2)R^4$ ； $N(R')R^4$ ； $N(R^4)_2$ ； OR^4 ； $OC(O)R^4$ ； $OP(O)_3H_2$ ；或 $N=C-N(R')_2$ 。

組成 Q_2 之環選擇性以至多4個取代基取代，各個取代基分別選自鹵原子； C_1-C_3 直鏈或分支烷基，其選擇性以 NR'_2 ， OR' ， CO_2R' ， $S(O_2)N(R')_2$ ， $N=C-N(R')_2$ ， R^3 或 $CONR'_2$ 取代； $O-(C_1-C_3)$ -烷基； $O-(C_1-C_3)$ -烷基選擇性以 NR'_2 ， OR' ， CO_2R' ， $S(O_2)N(R')_2$ ， $N=C-N(R')_2$ ， R^3 或 $CONR'_2$ 取代； NR'_2 ； OCF_3 ； CF_3 ； NO_2 ； CO_2R' ； $CONR'$ ； R^3 ； OR^3 ； NR^3 ； SR^3 ； $C(O)R^3$ ； $C(O)N(R')R^3$ ； $C(O)OR^3$ ； SR' ； $S(O_2)N(R')_2$ ； SCF_3 ； $N=C-N(R')_2$ ；或 CN 。

Q_2' 係選自苯基或5-6員芳族雜環系環選擇性以1-3個取代基取代，各個取代基分別選自鹵原子； C_1-C_3 烷基選擇性以 NR'_2 ， OR' ， CO_2R' ， $CONR'_2$ 或 $O-P(O_3)H_2$ 取代； $O-(C_2-C_3)$ -烷基選擇性以 NR'_2 ， OR' ， CO_2R' ， $CONR'_2$ 或 $OP(O_3)H_2$ 取代； OCF_3 ； CF_3 ； OR^4 ； $O-CO_2R^4$ ； $O-P(O_3)H_2$ ； CO_2R' ； $CONR'$ ； SR' ； $S(O_2)N(R')_2$ ； SCF_3 ； CN ； $N(R')C(O)R^4$ ； $N(R')C(O)OR^4$ ； $N(R')C(O)C(O)R^4$ ； $N(R')S(O_2)R^4$ ； $N(R')R^4$ ； $N(R^4)_2$ ； OR^4 ； $OC(O)R^4$ ； $OP(O)_3H_2$ ；或 $N=C-N(R')_2$ ；但 Q_2' 非為苯基其選擇性以1至3個分別選自鹵原子，甲氧基，氰基，硝基，胺基，羥基，甲基或乙基之

五、發明說明 (10)

$C(O)-N(R^2)_2$; $C(O)-OR^2$; J ; 或 (C_1-C_4) 直鏈或分支烷基選擇性以 $N(R')_2$, OR' , CO_2R' , $CON(R')_2$, R^3 , $SO_2N(R^2)_2$, $OC(O)R^2$, $OC(O)R'$, $OC(O)N(R^2)_2$, $-N(R^4)(R^5)$, $-C(O)N(R^5)(R^2)$, $-C(O)R^5$, $-N(R^2)C(O)N(R^2)(R^5)$, $-NC(O)OR^5$, $-OC(O)N(R^2)(R^5)$, 或 -J 取代 ; 5-6 員碳環系或雜環系環系選擇性以 $N(R')_2$, OR' , CO_2R' , $CON(R')_2$ 或 $SO_2N(R^2)_2$ 取代 ; 或 8-10 員碳環系或雜環系環系選擇性以 $N(R')_2$, OR' , CO_2R' , $CON(R')_2$ 或 $SO_2N(R^2)_2$ 取代 ; 但 W 非為 R^3 取代 C_1 烷基。

W' 係選自 $N(R^2)-SO_2-Q_2$; $N(R^2)-CO_2-Q_2$; $N(R^2)-C(O)-Q_2$; $N(R^2)(Q_2)$; $C(O)-Q_2$; CO_2-Q_2 ; $C(O)N(R^2)(Q_2)$; $C(R^2)_2Q_2$ 。

各個 R 係分別選自 $-R^2$, $-N(R^2)_2$, $-OR^2$, SR^2 , $-C(O)-N(R^2)_2$, $-S(O_2)-N(R^2)_2$, $-C(O)-OR^2$ 或 $-C(O)R^2$, 其中兩個毗鄰 R 彼此選擇性結合 , 且連同其分別結合的各個 Y 形成一個 4-8 員碳環系或雜環系環。

當兩個 R 成分與其各自結合的 Y 成分共同組成一個環時 , 業界人士顯然易知各個未稠合 R 成分之末端氫將喪失。例如若一個環結構係經由兩個 R 成分共同結合形成 , 一者為 $-NH-CH_3$ 而另一者為 $-CH_2-CH_3$, 則各個 R 成分將損失一個末端氫 (以粗體字表示) 。因此 , 所得環結構部分具有式 $-NH-CH_2-CH_2-CH_2-$ 。

R^2 係選自 氫 , (C_1-C_3) -烷基 , 或 (C_1-C_3) 烯基 ; 各自選擇性以 $-N(R')_2$, $-OR'$, SR' , $-C(O)-N(R')_2$, $-S(O_2)-N(R')_2$, $-C(O)-OR'$, $-NSO_2R^4$, $-NSO_2R^3$, $-C(O)N(R')(R^3)$,

五、發明說明 (11)

-NC(O)R⁴，-N(R')(R³)，-N(R')(R⁴)，-C(O)R³，
-C(O)N(R')(R⁴)，-N(R⁴)₂，-C(O)N=C(NH)₂或R³取代。

Y 為 N 或 C。

Z 為 CH，N，C(OCH₃)，C(CH₃)，C(NH₂)，C(OH)或C(F)。

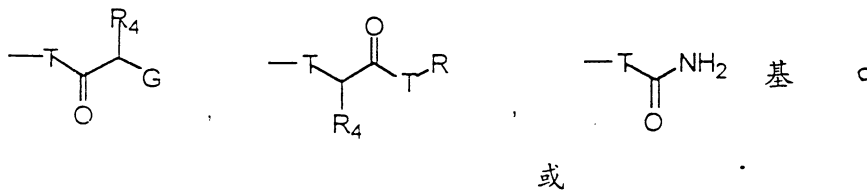
U 係選自 R 或 W。

V 係選自 -C(O)NH₂，-P(O)(NH₂)₂或-SO₂NH₂。

A、B 及 C 係分別選自 -O-，-CHR'-，-CHR⁴-，-NR'-，
-NR⁴-，或-S-。

J 為 (C₁-C₄)直鏈或分支烷基衍生物以 1-3 個選自 D，
-T-C(O)R'或-OPO₃H₂之取代基取代。

D 係選自



T 為 O 或 NH。

G 為 NH₂或 OH。

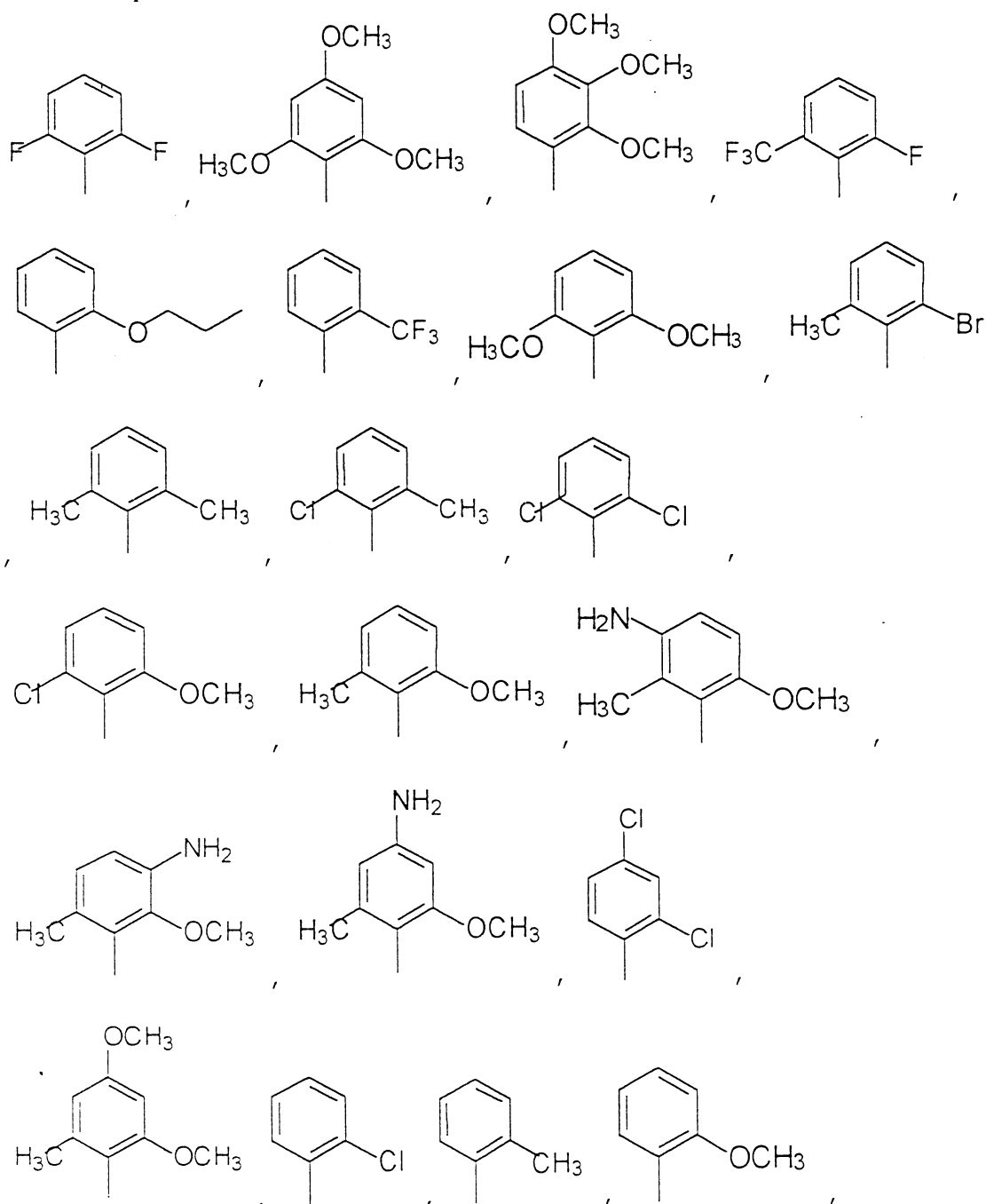
根據較佳具體例，Q₁係選自苯基或吡啶基含有 1 至 3 個取代基，其中至少一個取代基係位於鄰位，該等取代基分別選自氯，氟，溴，-CH₃，-OCH₃，-OH，-CF₃，-OCF₃，-O(CH₂)₂CH₃，NH₂，3,4-亞甲基二氧基，-N(CH₃)₂，-NH-S(O)₂-苯基，-NH-C(O)O-CH₂-4-吡啶，-NH-C(O)CH₂-嗎啉，-NH-C(O)CH₂-N(CH₃)₂，-NH-C(O)CH₂-六氫吡啶，-NH-C(O)CH₂-吡咯啶，-NH-C(O)C(O)-嗎啉，-NH-C(O)C(O)-六

五、發明說明 (12)

氮吡啶， $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})-$ 吡咯啉， $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2-$ ，
或 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2-$ 。

又更佳為含有前述取代基中之至少2取代基的苯基或吡啶基，且二基皆位於鄰位。

較佳 Q_1 之若干特例為：

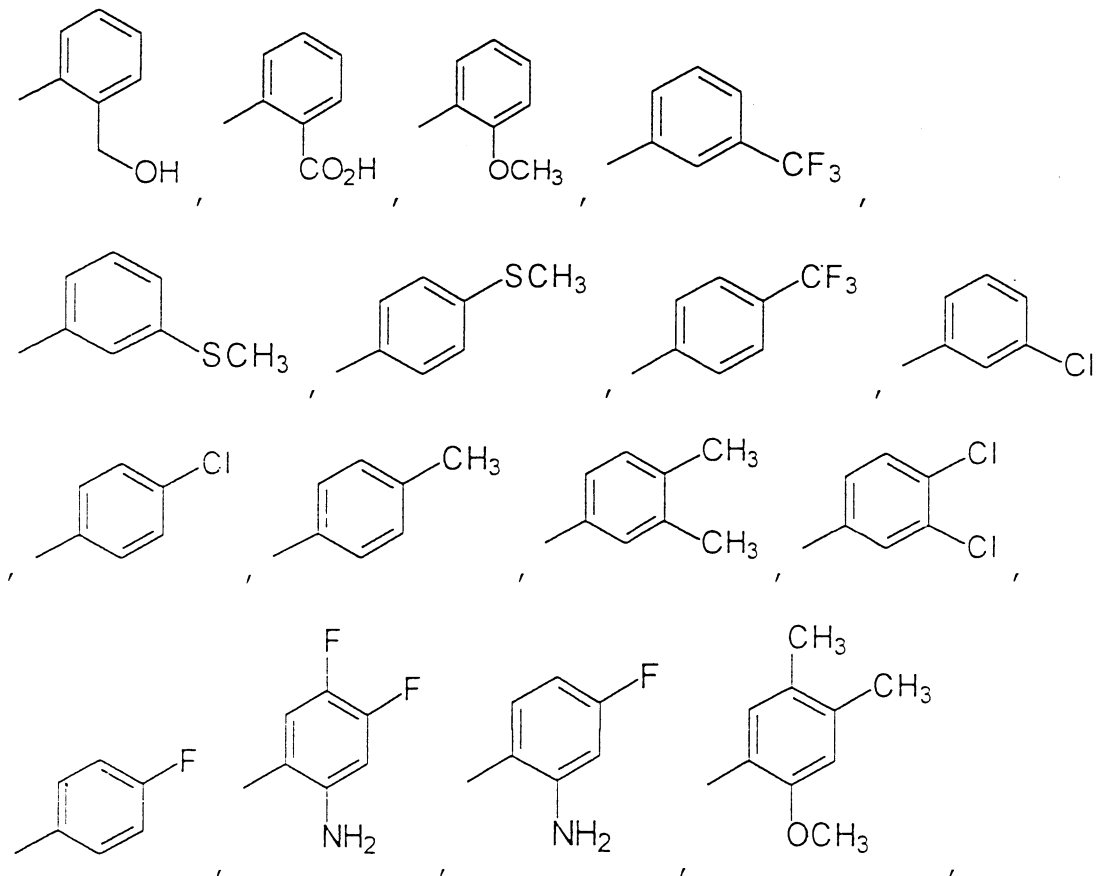


五、發明說明 (15)

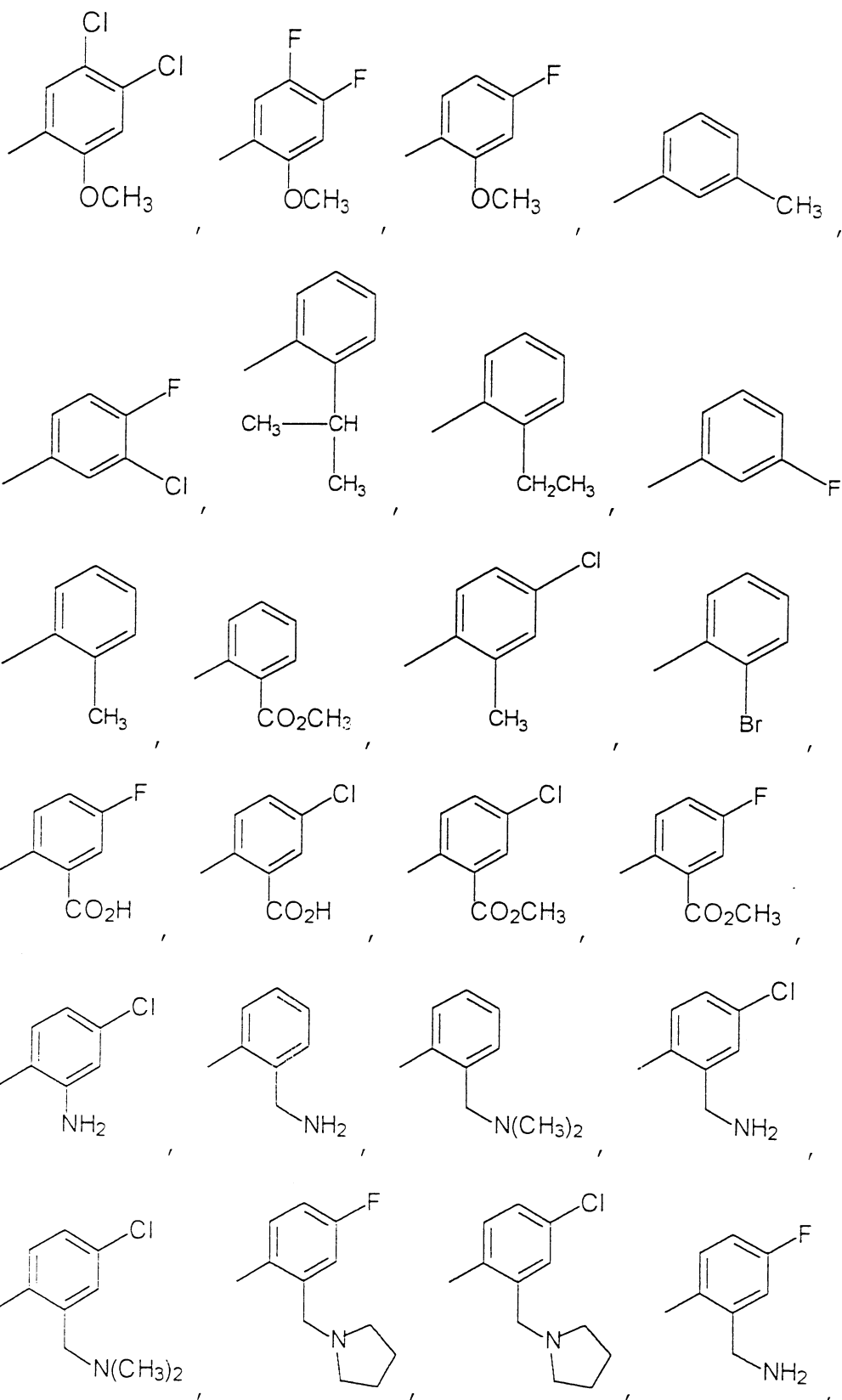
最佳 Q_1 係選自 2-氯-6-三氟甲基苯基，2,6-二氯苯基，2,6-二氯苯基，2-氯-4-羥苯基，2-氯-4-胺基苯基，2,6-二氯-4-胺基苯基，2,6-二氯-3-胺基苯基，2,6-二甲基-4-羥苯基，2-甲氧基-3,5-二氯-4-吡啶基，2-氯-4,5-亞甲基二氧苯基，或 2-氯-4-(N-2-嗎啉基-乙醯胺基)苯基。

根據較佳具體例， Q_2 為苯基，吡啶基或萘基，含有 0 至 3 個取代基，其中各個取代基分別選自氯，氟，溴，甲基，乙基，異丙基， $-OCH_3$ ， $-OH$ ， $-NH_2$ ， $-CF_3$ ， $-OCF_3$ ， $-SCH_3$ ， $-OCH_3$ ， $-C(O)OH$ ， $-C(O)OCH_3$ ， $-CH_2NH_2$ ， $-N(CH_3)_2$ ， $-CH_2$ -吡咯啉及 $-CH_2OH$ 。

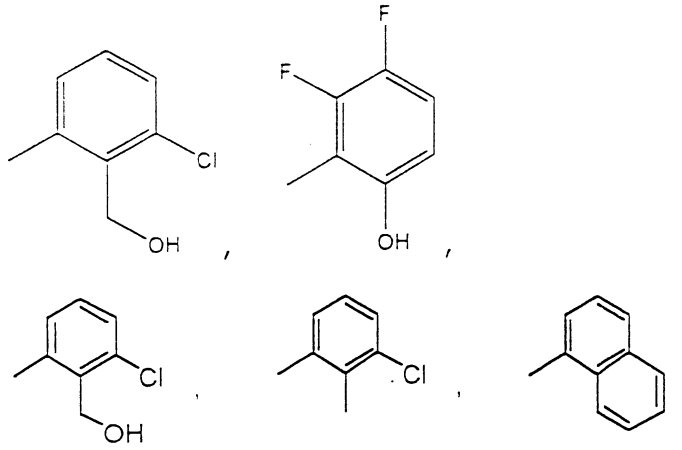
較佳 Q_2 之若干特例為：



五、發明說明 (16)



五、發明說明 (18)



無取代2-吡啶基或無取代苯基。

最佳為化合物其中Q₂係選自苯基，2-異丙基苯基，3,4-二甲基苯基，2-乙基苯基，3-氟苯基，2-甲基苯基，3-氯-4-氟苯基，3-氯苯基，2-甲酯基苯基，2-羧苯基，2-甲基-4-氯苯基，2-溴苯基，2-吡啶基，2-亞甲基羥苯基，4-氟苯基，2-甲基-4-氟苯基，2-氯-4-氟苯基，2,4-二氟苯基，2-羥-4-氟苯基，2-亞甲基羥-4-氟苯基，1-萘基，3-氯-2-亞甲基羥基，3-氯-2-甲基，或4-氟-2-甲基。

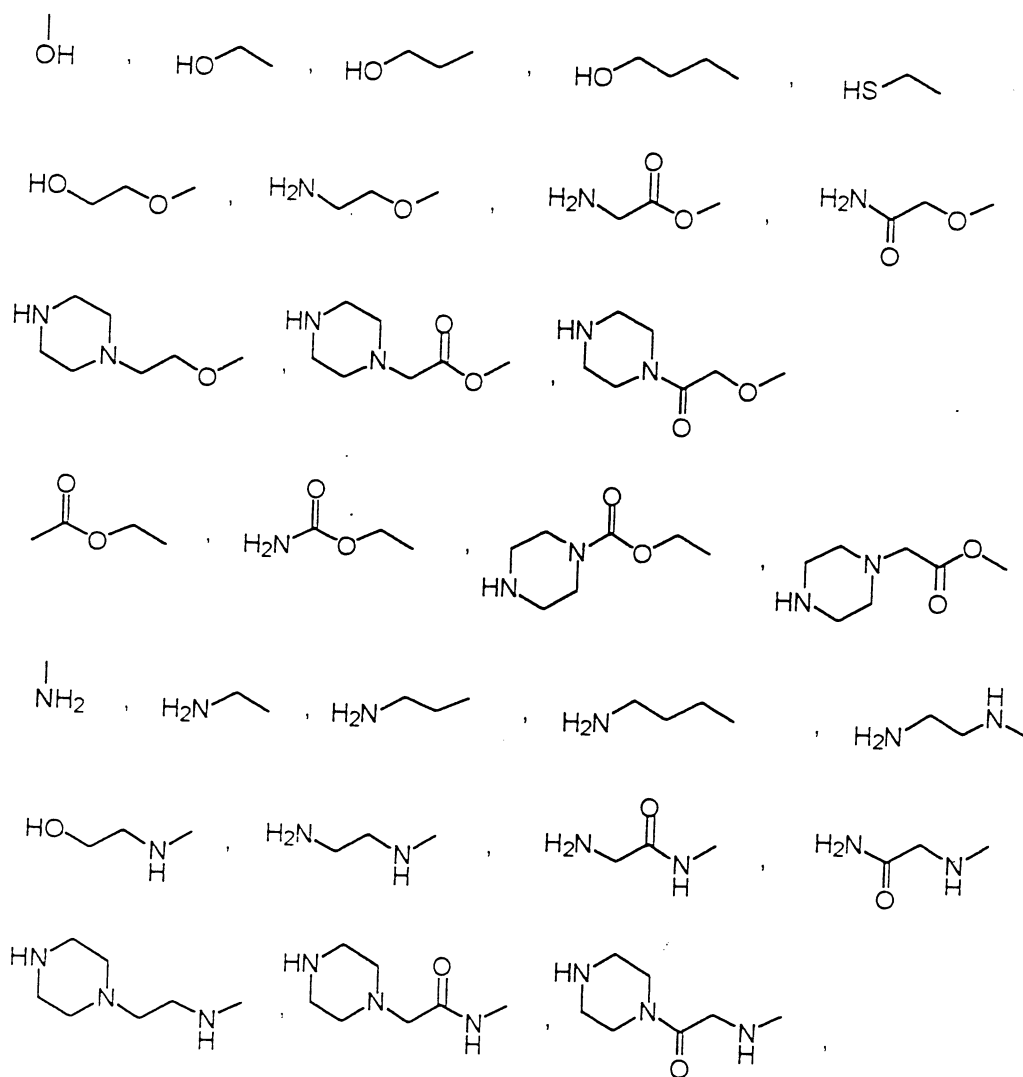
根據另一較佳具體例，各個Y為C。

根據又更佳具體例，各個Y為C，及附接至各個Y成分之R及U係選自氫或甲基。

根據另一較佳具體例，W為0-4原子鏈終止於醇，胺，羧酸，酯，醯胺或雜環。

若干較佳W之特例為：

五、發明說明 (19)

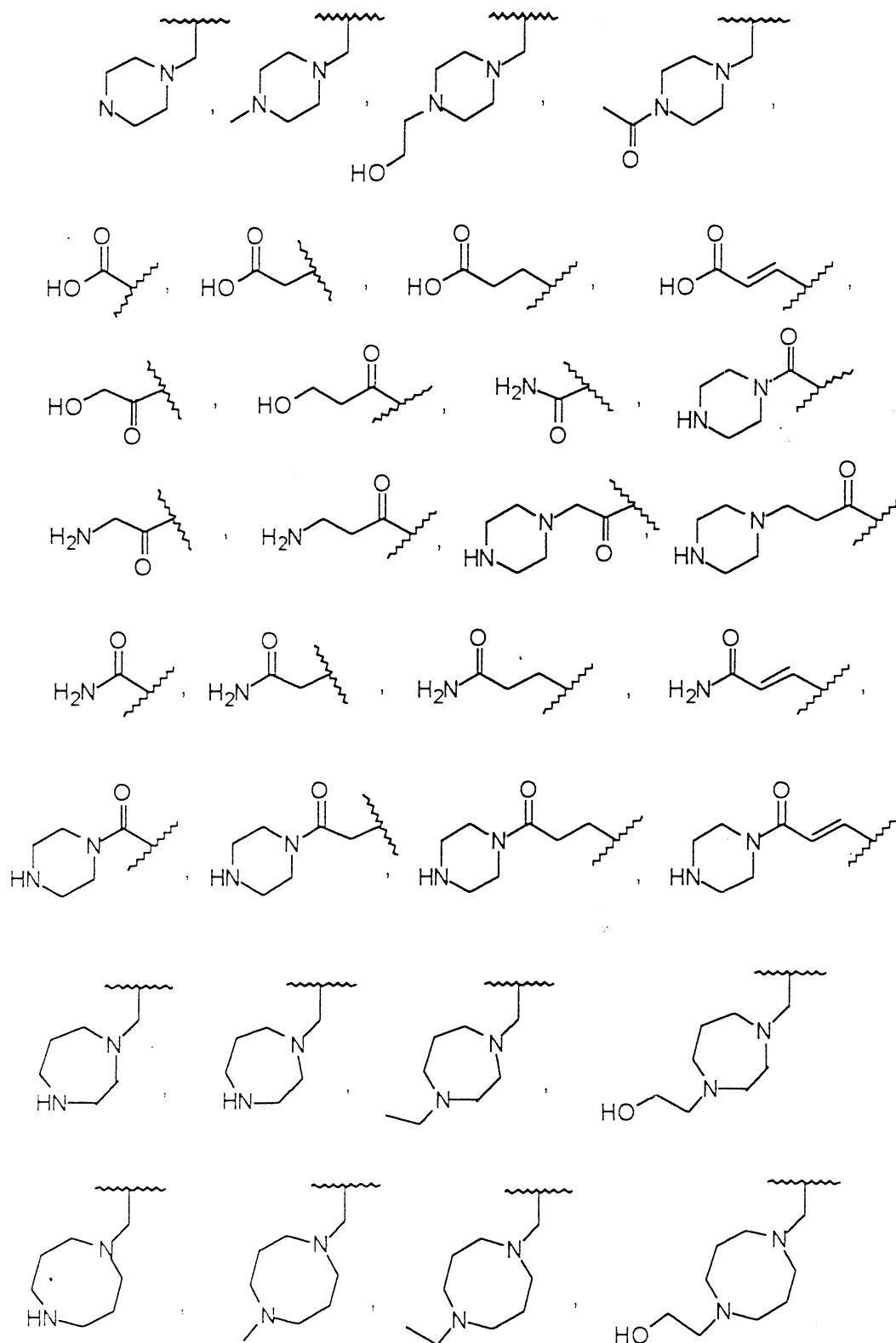
(請先閱讀背面之注意事項再
為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (20)

(請先閱讀背面之注意事項再
● 填本頁)

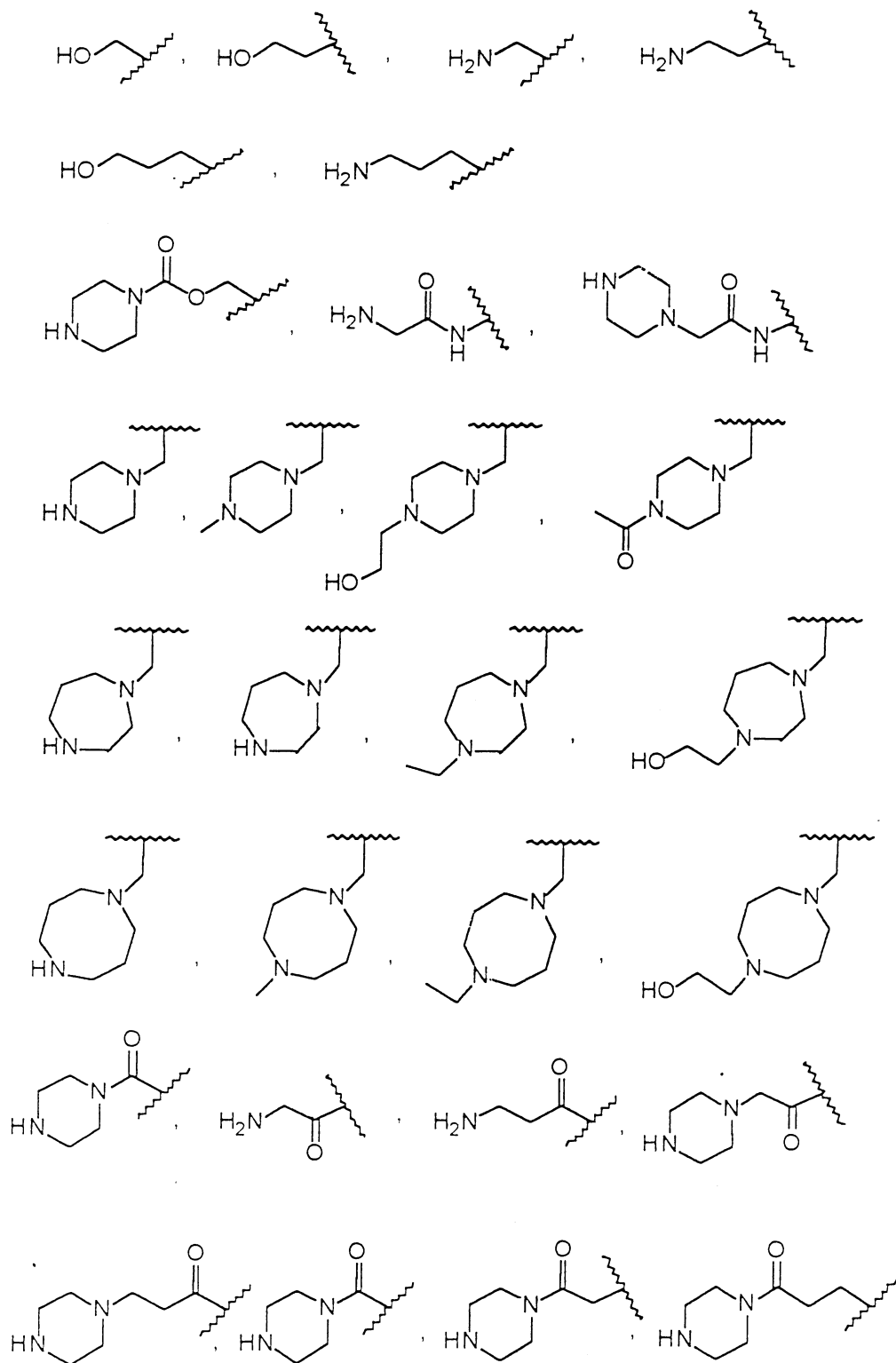
裝

訂

線

五、發明說明 (21)

最佳 W 係選自：



五、發明說明 (22)

U 具有與 W 相同的較佳及最佳具體例。

根據又更佳具體例，各個 Y 為 C，及 W 及 / 或 U 非為氫。

若干較佳具體例示於下表 1 至 6。

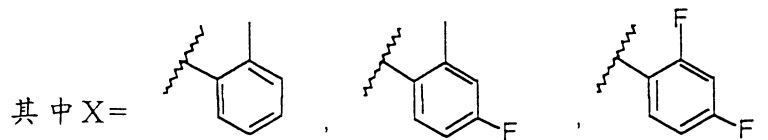
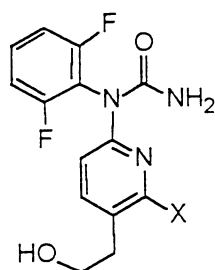
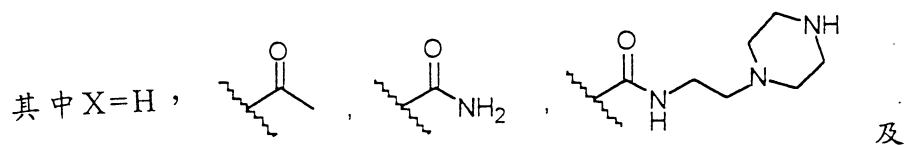
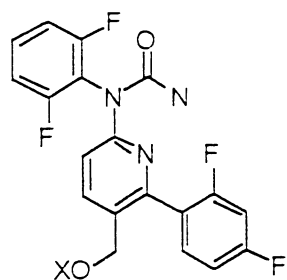
(請先閱讀背面之注意事項再
● 為本頁)

裝

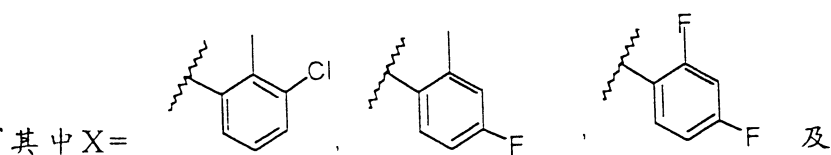
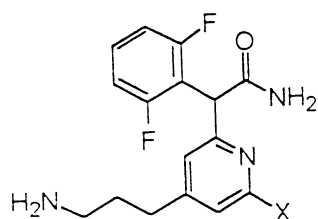
訂

線

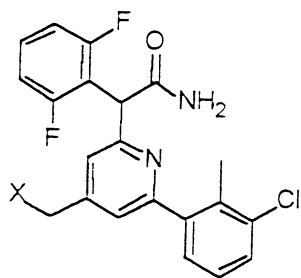
五、發明說明 (31)



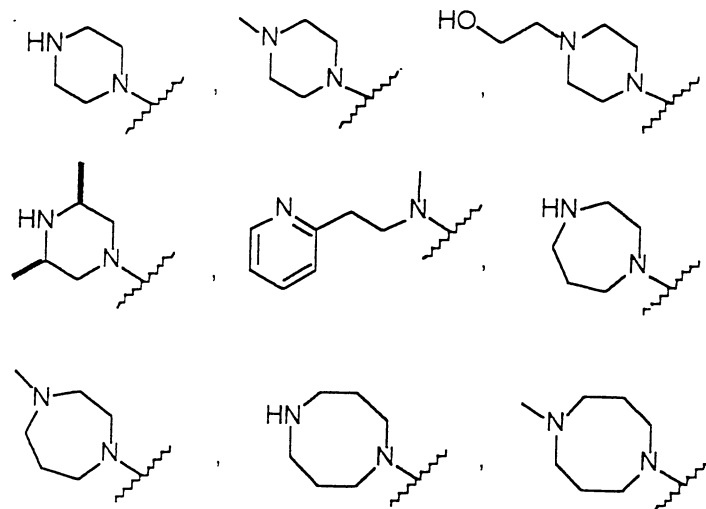
其它特佳具體例包括：



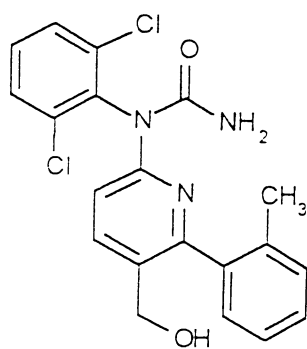
五、發明說明 (32)



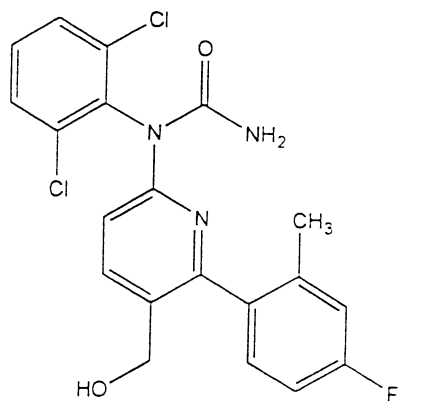
其中X為



最佳具體例包括：



(化合物17)



(化合物18)

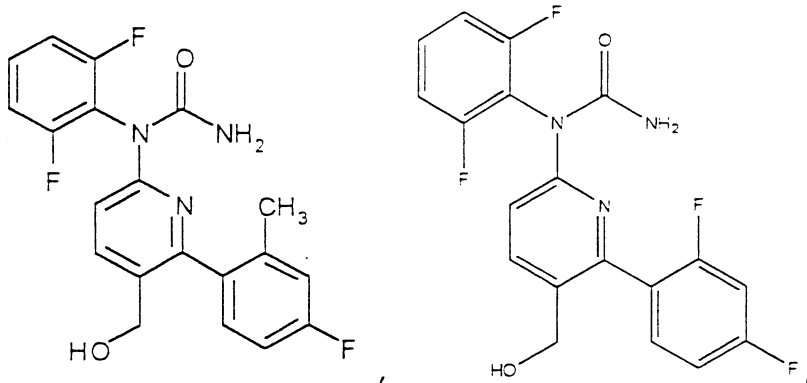
(請先閱讀背面之注意事項再
● 本頁)

裝

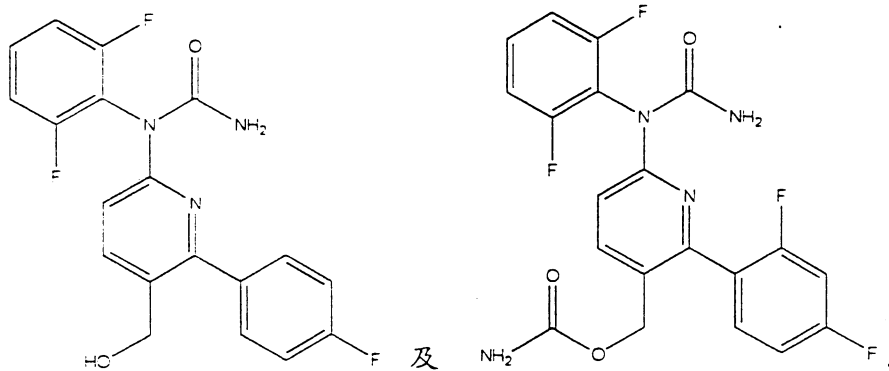
訂

線

五、發明說明 (33)



(化合物19)

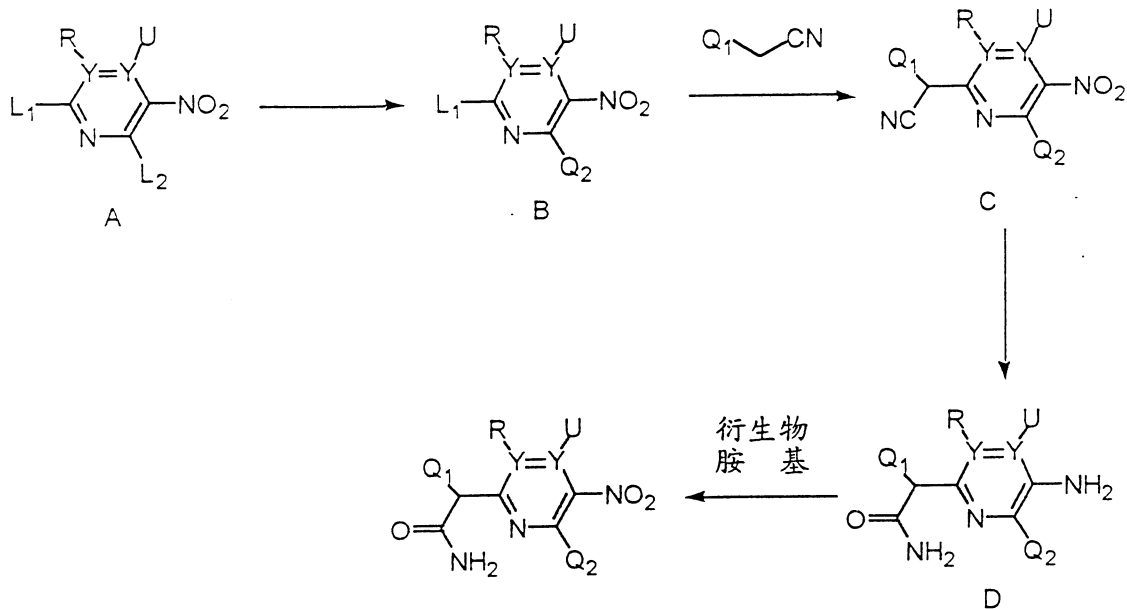


根據另一具體例，本發明提供前述式(Ia)，(Ib)，(Ic)，(Id)及(Ie)之p38抑制劑之製法。式(Ia)之代表性合成方案說明如後。

方案1-3舉例說明化合物之製備，其中W為胺基，羧基或醛官能基。各例中，特定部分可經由參考文獻眾所周知之化學修改。例如最終胺基化合物D及N(反應圖1及4)可經鹽化，磺化或烷化而製備屬於W範圍之化合物。全部方案中，原料之L1及L2基表示雜環系環中位於氮原子鄰位的離去基。例如化合物A可為2,6-二氯-3-硝基吡啶。

五、發明說明 (34)

方案 1



方案 1 中，W 係選自胺基衍生化合物如 $N(R^2)SO_2-N(R^2)_2$ ； $N(R^2)SO_2-N(R^2)(R^3)$ ； $N(R^2)C(O)-OR^2$ ； $N(R^2)C(O)-N(R^2)_2$ ； $N(R^2)C(O)-N(R^2)(R^3)$ ； $N(R^2)C(O)-R^2$ 或 $N(R^2)_2$ 。

方案 1 中， Q_2 環係利用業界已知之多種反應之一引進，其結果導致生產雙芳基化合物。其中一例為芳基鋰化合物與吡啶中間物 A 反應。另外芳基金屬化合物如芳基錫酸鹽或芳基二羧硼酸可與芳基鹵陰離子部分(中間物 A)於 Pd^0 催化劑存在下反應形成產物 B。次一步驟中， Q_1 取代衍生物如苯基乙腈衍生物可以鹼如氫化鈉，鹽胺鈉，LDA，六甲基二胺基矽烷化鋰或任何多種非親核鹼處理，而脫去氰基之 α 位置，其表示經過遮蔽的鹽胺部分。然後此種陰離子與中間物 B 反應形成 C。中間物 C 之腈或相當基隨後被水解而形成鹽胺，硝基接受還原條件形成胺中間物 D。然後中

(請先閱讀背面之注意事項再
本頁)

裝

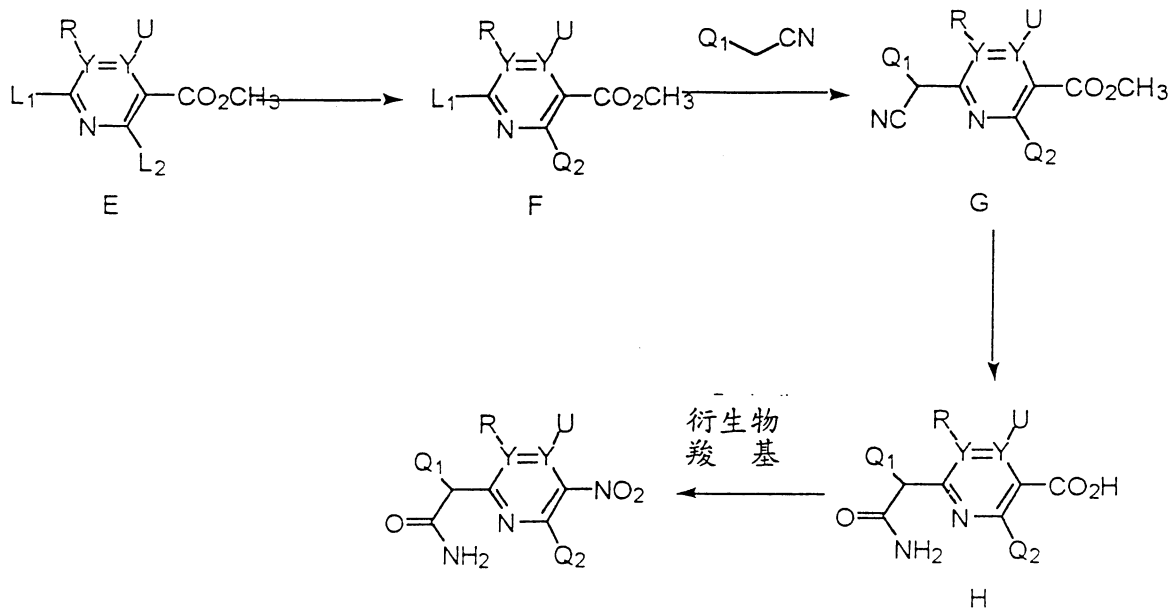
訂

線

五、發明說明 (35)

間物 D 用於經由參考文獻眾所周知之化學例如鹽化、磺化或烷化反應而引進多種 W 定義之官能基。依據此種程序之前二步驟之區域化學而定，前二步驟可能需要顛倒。

方案 2

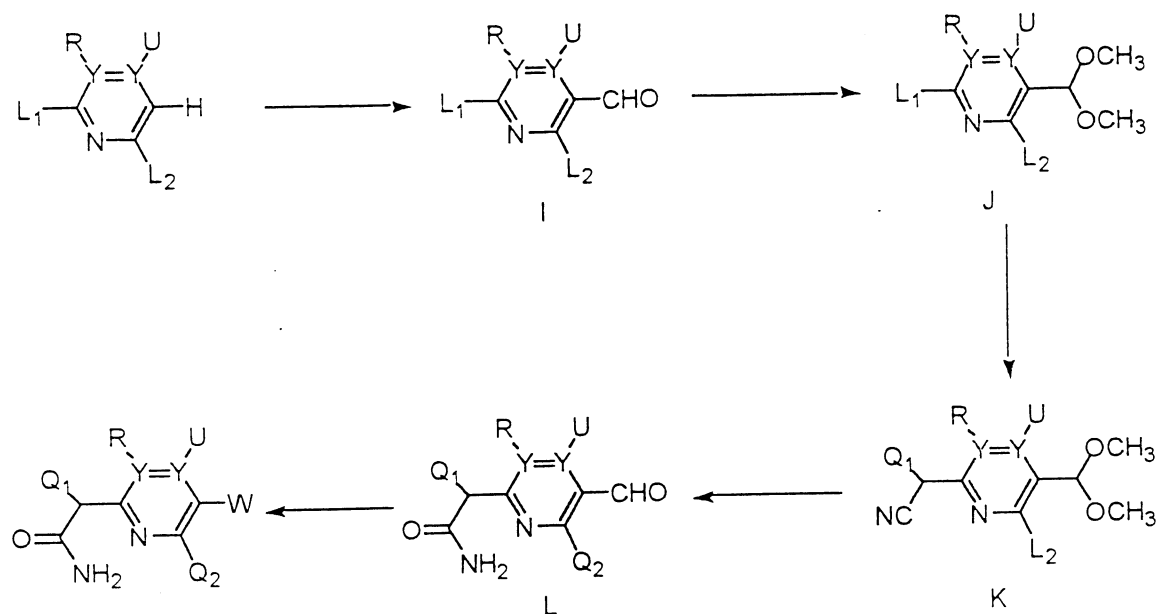


方案 2 中，W 係選自羧基 - 衍生化合物如 $C(O)-R^2$ ； $CH(OH)-R^2$ ； $C(O)-N(R^2)_2$ 或 $C(O)-OR^2$ 。

方案 2 通常係遵照方案 1 所述程序，但羧基中間物如 E 為起始物料。前二步驟對應於方案 1，且如方案 1 所述可顛倒，取決於特定範例之區域化學。中間物 G 係由首二步驟形成，此種材料可如對羧基中間物 H 所述水解，然後羧基可根據參考文獻眾所周知的程序修改而製備具有定義 W 取代基之類似物，此等修改例如鹽化、鹽胺化及酯化反應。

五、發明說明 (36)

方案 3



方案 3 中， W 係選自 (C_1-C_4) 直鏈或分支烷基，選擇性以 $N(R')_2$ ， OR' ， CO_2R' ， $CON(R')_2$ ， R^3 或 $SO_2N(R^2)_2$ 取代；或 5-6 員碳環系或雜環系環選擇性以 $N(R')_2$ ， OR' ， CO_2R' ， $CON(R')_2$ ，或 $SO_2N(R^2)_2$ 取代；但 W 非為 R^3 取代之 C_1 烷基。

方案 3 中，吡啶衍生物經金屬化，且以多種已知可產生醛之親電子基團之一淬熄而形成中間物 I。然後醛可被遮蔽而形成二甲基縮醛 J。然後此種中間物繼續進行方案 1 及 2 而引進 Q_1 及 Q_2 取代基而生產中間物 L。如前述，此二步驟依據特定區域化學而定可互換。然後 L 之經過遮蔽的醛可被脫去保護並用於使用眾所周知的化學，例如烷化反應及還原胺化反應用以形成具有所定義之 W 取代之化合物。

方案 4-6 類似方案 1-3，但目標化合物為其中 $Z=N$ 之化合物。此等方案步驟平行方案 1-3 之步驟，但利用苯基乙腈

(請先閱讀背面之注意事項再
● 本頁)

裝

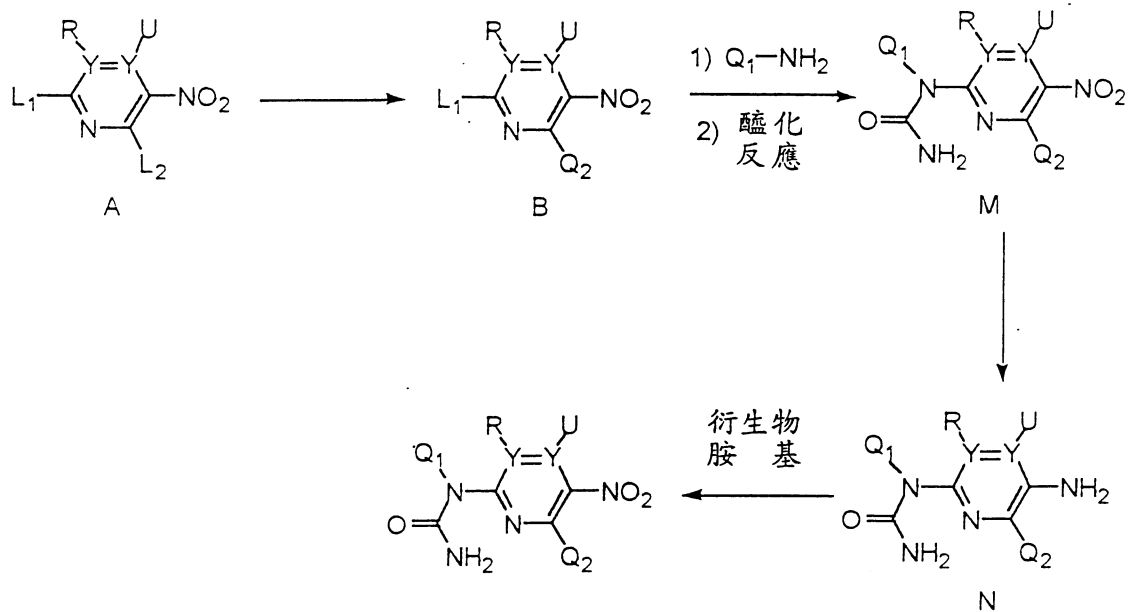
訂

線

五、發明說明 (37)

之烷化反應係以與 Q_1 胺衍生物如取代苯胺衍生物反應置換。然後分子之醯胺部分使用例如異氰酸氯磺醯引進醯化反應。

方案 4

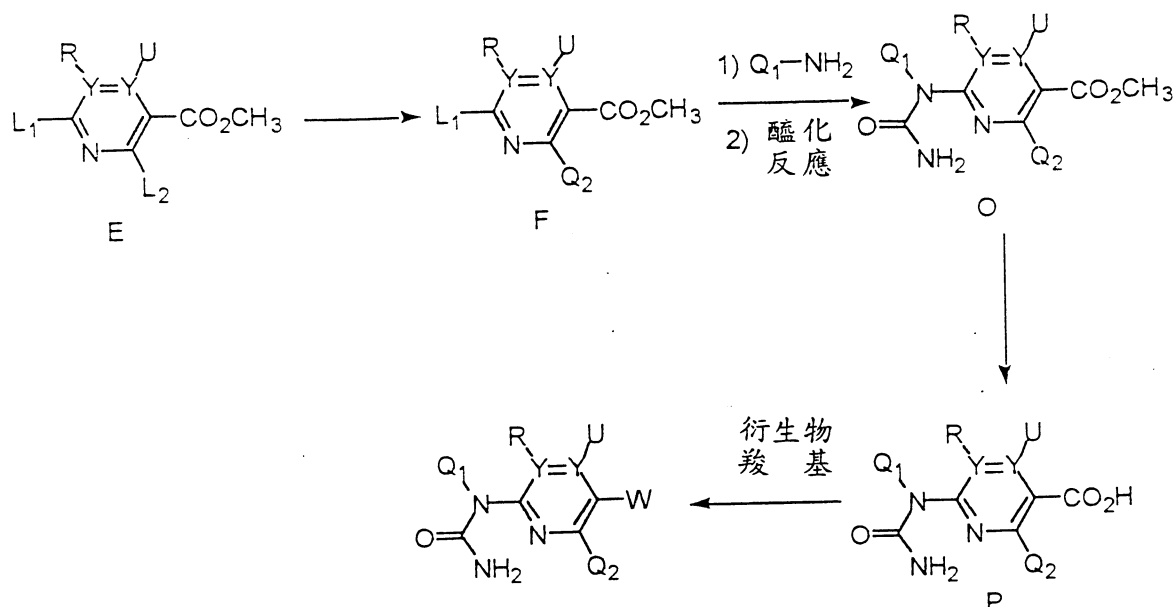


方案 4 中，W 係選自胺基衍生基如 $N(R^2)SO_2-N(R^2)_2$ ， $N(R^2)SO_2-N(R^2)(R^3)$ ； $N(R^2)C(O)-OR^2$ ； $N(R^2)C(O)-N(R^2)_2$ ； $N(R^2)C(O)-N(R^2)(R^3)$ ； $N(R^2)C(O)-R^2$ ；或 $N(R^2)_2$ 。

方案 4 中，中間物 B (得自方案 1) 使用例如苯胺衍生物於鹼如碳酸鉀存在下處理。此外，若有所需，鈀催化劑可用於增進此種概略類型反應之反應性。然後所得胺衍生物經醯化形成中間物 M。然後 M 之硝基被還原形成 N，然後胺基如方案 1 所述衍生。如方案 1-3 所述，引進 Q_1 及 Q_2 取代基之步驟依據特定化合物之特定區域化學而定可交換。

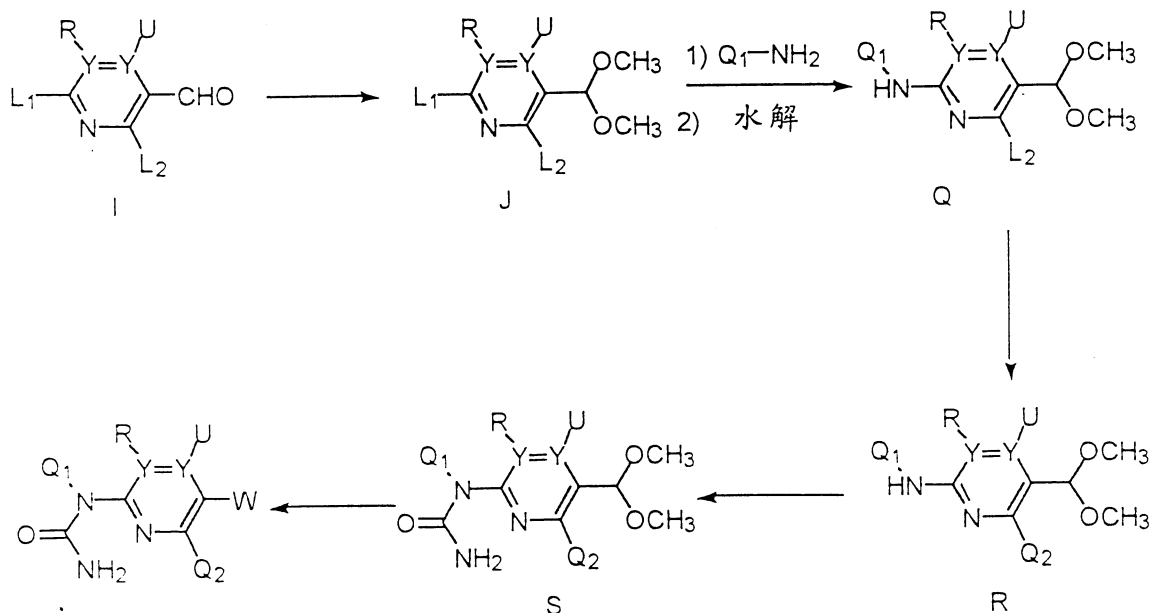
五、發明說明 (38)

方案 5



方案 5 中，W 係選自羧基 - 衍生基如 $C(O)-R^2$ ； $CH(OH)-R^2$ ； $C(O)-N(R^2)_2$ 或 $C(O)-OR^2$ 。

方案 6



五、發明說明 (39)

方案6中，W係選自(C₁-C₄)直鏈或分支烷基選擇性以N(R')₂，OR'，CO₂R'，CON(R')₂，R³或SO₂N(R²)₂取代；或5-6員碳環系或雜環系環系選擇性以N(R')₂，OR'，CO₂R'，CON(R')₂，或SO₂N(R²)₂取代；但W非為R³取代C₁烷基。

方案5及6概略遵照前述程序。

業界人士了解方案1-6可用於合成具有通式(Ib)，(Ic)，(Id)及(Ie)之化合物。

根據本發明另一具體例，本發明之p38抑制劑活性可於試管試驗、活體試驗或細胞種系檢定分析。試管試驗檢定分析包括測定活化p38之激酶活性或ATPase活性之抑制作用。另外試管試驗檢定分析定量抑制劑結合p38的能力，該能力之測量方式可經由結合前放射性標記抑制劑，分離抑制劑/p38複合及測定放射性標記結含量；或者經由進行競爭實驗，其中新穎抑制劑與結合已知之放射性配合基的p38共同培育。

本發明化合物之抑制效果之細胞培養檢定分析可測定於使用抑制劑處理的細胞內部之全血或血球部分之TNF，IL-1，IL-6或IL-8含量，且與使用陰性對照處理的細胞比較。細胞激酶之含量透過使用市售ELISA測定。

可用於測定本發明之p38抑制劑之抑制活性之活體試驗檢定分析係用於使用丁酸分枝桿菌(Mycobacterium butyricum)-誘發佐藥關節炎之大鼠壓制右足掌水腫。述於J. C. Boehm et al., J. Med. Chem., 39, pp. 3929-37 (1996)，其揭示併述於此以供參考。本發明之p38抑制劑也可於關節

(請先閱讀背面之注意事項再
為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (40)

炎、骨質吸收、內毒性休克及免疫功能之動物模式檢定分析，如 A. M. Badger et al.，藥理實驗治療學期刊，279，pp. 1453-61 (1996)，其揭示內容併述於此以供參考。

p38抑制劑或其醫藥鹽可調配成醫藥組合物投予動物或人體。此等醫藥組合物包含可有效治療或預防p38-媒介病情之定量p38抑制劑及醫藥可接受性載劑，且屬於本發明之另一具體例。

“p38-媒介病情”用於此處表示已知p38扮演某種角色之任何病情或其它不利情況。包括已知經由IL-1，TNF，IL-6或IL-8過度生產引發的病情。此等病情包括但非限於發炎症，自體免疫病，破壞性骨病症，增生病症，傳染病，神經退化病，過敏，中風之再度灌流/缺血，心臟病發作，血管原性病變，器官缺氧，血管增殖，心臟肥大，凝血酶誘發血小板凝集，及前列腺素內過氧化酶合成酶-2關聯的病情。

可藉本發明化合物治療或預防之發炎症包括但非限於急性胰炎，慢性胰炎，氣喘，過敏，及成人呼吸窘迫症候群。

可藉本發明化合物治療或預防之自體免疫病包括但非限於腎小球腎炎，類風濕性關節炎，系統性紅斑性狼瘡，硬皮病，慢性甲狀腺炎，格雷夫氏病(Graves' disease)，自體免疫性胃炎，糖尿病，自體免疫性溶血性貧血，自體免疫性嗜中性血球減少，血小板減少，異位性皮膚炎，慢性活動性肝炎，重症肌無力，多發性硬化，發炎症腸病，潰瘍

五、發明說明 (41)

性結腸炎，柯恩氏病(Crohn's disease)，乾癬，或移植物對寄主病。

可藉本發明化合物治療或預防之破壞性骨病症包括但非限於鬆骨病，骨關節炎及多發性骨髓瘤關聯的骨病。

可藉本發明化合物治療或預防之增生病包括但非限於急性骨髓原性白血病，慢性骨髓原性白血病，轉移性黑素瘤，卡波西氏肉瘤及多發性骨髓瘤。

可藉本發明化合物治療或預防之血管原性病包括實體腫瘤，眼部新生血管床，血管瘤。

可藉本發明化合物治療或預防之傳染病包括但非限於敗血病，敗血性休克，及志賀氏桿菌病。

可藉本發明化合物治療或預防之病毒性疾病包括但非限於急性肝炎感染(包括A型肝炎，B型肝炎及C型肝炎)，HIV感染及CMV網膜炎。

可藉本發明化合物治療或預防之神經退化病包括但非限於阿茲海默氏病，巴金森氏病，腦缺血及創傷性傷害引起的神經退化病。

“p38-媒介病情”也包括中風之缺血/再度灌流，心臟病發作，心肌缺血，器官缺氧，血管增殖，心臟肥大，及凝血酶誘發血小板凝集。

此外，本發明之p38抑制劑也可抑制可誘發發炎前蛋白質表現例如前列腺素內過氧化物合成酶-2 (PGHS-2)，也稱作環氧基酶-2(COX-2)。因此，其它可藉本發明化合物治療之“p38-媒介病情”包括水腫，痛覺缺失，發燒及疼痛，

五、發明說明 (42)

如神經肌肉痛，頭痛，癌症痛，牙痛及關節炎痛。

可藉本發明之p38抑制劑治療或預防之疾病也可方便地藉細胞激素分組(IL-1，TNF，IL-6，IL-8)，相信細胞激素導致該等疾病。

如此，IL-1-媒介病或病情包括類風濕性關節炎，骨關節炎，中風，內毒素血症及/或毒性休克症候群，內毒素誘發發炎反應，發炎性腸病，結核病，動脈粥瘤硬化，肌肉退化，惡病質，乾癬性關節炎，雷氏症候群，痛風，創傷性關節炎，風疹性關節炎，急性滑膜炎，糖尿病，胰臟 β -細胞病及阿茲海默氏病。

TNF-媒介病或病情包括類風濕性關節炎，類風濕性脊椎炎，骨關節炎，痛風性關節炎及其它關節病情，敗血病，敗血性休克，內毒性休克，革蘭氏陰性菌性敗血病，中毒性休克症候群，成人呼吸窘迫症候群，腦軟化，慢性肺發炎病，矽肺症，肺肉瘤病，骨質吸收病，再灌流傷害，移植對寄主反應，同種異體移植排斥，感染引起的發燒及肌痛，感染繼發惡病質，AIDS，ARC或惡性病，癥瘤形成，疤痕組織形成，柯恩氏病，潰瘍性結腸炎或發燒。TNF-媒介病也包括病毒感染如HIV，CMV，流行性感冒及疱疹；及動物病毒感染例如豆狀病毒感染包括但非限於馬傳染性貧血病毒，山羊關節炎病毒，威斯納(visna)病毒或梅第(maedi)病毒；或反錄病毒感染，包括貓免疫缺乏病毒，牛免疫缺乏病毒，或犬免疫缺乏病毒。

IL-8媒介病或病情包括以大量嗜中性血球浸潤為特徵的

五、發明說明 (43)

疾病，例如乾癬，發炎性腸病，氣喘，心及肺再灌流傷害，成人呼吸窘迫症候群，血栓及腎小球腎炎。

此外，本發明化合物可用於局部治療或預防因IL-1或TNF引發或惡化的病情。此等病情包括關節發炎，濕疹，乾癬，發炎性皮膚病情如曬傷，發炎性眼病情如結膜炎，發燒，疼痛及其它與發炎有關的病情。

除了本發明化合物外，本發明化合物之醫藥可接受性鹽也可用於組合物治療或預防前述病症。

本發明化合物之醫藥可接受性鹽包括衍生自醫藥可接受性無機及有機酸及鹼之鹽。適當酸鹽範例包括乙酸鹽，己二酸鹽，褐藻酸鹽，天冬酸鹽，苯甲酸鹽，苯磺酸鹽，硫酸氫鹽，丁酸鹽，檸檬酸鹽，樟腦酸鹽，樟腦磺酸鹽，環戊烷丙酸鹽，二葡萄糖酸鹽，十二基硫酸鹽，乙烷磺酸鹽，甲酸鹽，反丁烯二酸鹽，葡萄糖庚酸鹽，甘油基磷酸鹽，乙醇酸鹽，半硫酸鹽，庚酸鹽，己酸鹽，氫氯酸鹽，氫溴酸鹽，氫碘酸鹽，2-羥乙烷磺酸鹽，乳酸鹽，馬來酸鹽，丙二酸鹽，甲烷磺酸鹽，2-萘磺酸鹽，菸鹼酸鹽，硝酸鹽，草酸鹽，棕櫚酸鹽，果膠酸鹽，過硫酸鹽，3-苯基丙酸鹽，磷酸鹽，苦味酸鹽，特戊酸鹽，丙酸鹽，水楊酸鹽，丁二酸鹽，硫酸鹽，酒石酸鹽，硫氰酸鹽，甲苯磺酸鹽及十一烷酸鹽。其它酸例如草酸雖然本身並非醫藥可接受性，但也可用於製備作為獲得本發明化合物及其醫藥可接受性酸加成鹽之中間物的鹽類。衍生自適當鹼之鹽包括鹼金屬(例如鈉及鉀)，鹼土金屬(例如鎂)，銨及N-(C₁₋₄烷

(請先閱讀背面之注意事項再
為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (44)

基)₄⁺鹽。本發明也包括此處揭示化合物之含鹼性氮基之第四化反應。水或油溶性或分散性產物可藉由此種第四化獲得。

可用於醫藥組合物之醫藥可接受性載劑包括但非限於離子交換劑，鋁氧，硬脂酸鋁，卵磷脂，血清蛋白如人血清白蛋白，緩衝物質如磷酸鹽，甘胺酸，山梨酸，山梨酸鉀，部分甘油酸酯飽和植物脂肪酸混合物，水，鹽或電解質如脯胺硫酸鹽，磷酸氫二鈉，磷酸氫鉀，氯化鈉，鋅鹽，膠體矽氧，三矽酸鎂，聚乙烯基吡咯啉酮，基於纖維素之物質，聚乙二醇，羧甲基纖維素鈉，聚丙烯酸酯，蠟，聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物，聚乙二醇及羊毛脂。

本發明組合物可經口、腸外、吸入噴霧、局部、直腸、經鼻、頰用，經陰道或植入貯器投藥。此處使用「腸外」一詞包括皮下，靜脈，肌肉，關節內，滑膜內，胸骨內，鞘內，肝臟內，病灶內及顱內注射或輸注技術。較佳組合物係經口、腹內或靜脈投藥。

本發明組合物之無菌注射劑型可為水性或油性懸浮液劑。懸浮液劑可根據業界已知技術使用適當分散或濕潤劑及懸浮劑製備。無菌注射劑亦可為無菌注射溶液或懸浮液於無毒腸外可接受性稀釋劑或溶劑，例如於1,3-丁二醇之溶液。有用之可接受性媒劑及溶劑包括水，林格氏溶液及等張氯化鈉溶液。此外，無菌固定油習用作為溶劑或懸浮媒介。供此項目的使用，任何品牌的固定油皆可使用包括合成一酸或二酸甘油酯。脂肪酸如油酸及其甘油酯可用於

五、發明說明 (45)

製備注射劑，天然醫藥可接受性油亦然，例如橄欖油或蓖麻油，特別其聚氧乙基化版本。此等油溶液或懸浮液也可含有長鏈醇稀釋劑或分散劑，例如羧甲基纖維素或常用於醫藥可接受性劑型配方包括乳液劑及懸浮液劑之類似分散劑。其它常用界面活性劑包括吐恩(Tween)，史邦(Spans)及其它常用於製造醫藥可接受性固體、液體或其它劑型，而可供配方用途之乳化劑或生體利用率促進劑。

本發明之醫藥組合物可以任何口服可接受性劑型經口投藥，包括但非限於膠囊劑，錠劑，水性懸浮液劑或溶液劑。於口服錠劑之例，常用載劑包括乳糖及玉米澱粉。也典型添加潤滑劑如硬脂酸鎂。用於膠囊劑型經口投藥，適當稀釋劑包括乳糖及乾燥玉米澱粉。當需要水性懸浮液劑供口服時，活性成分組合乳化及懸浮劑。若有所需，也可添加某些甜味劑、矯味劑或著色劑。

另外，本發明之醫藥組合物可以栓劑劑型供直腸投藥。可經由混合藥劑與適當非刺激性賦形劑，其於室溫為固體，但於直腸溫度為液體，因此可於直腸融化而釋放出藥物製備。此等物質包括可可脂，蜂蠟及聚乙二醇類。

本發明之醫藥組合物也可局部投藥，特別當治療目標包括易由局部用藥接近的區域或器官包括眼、皮膚或下腸道疾病。適當局部配方易製備用於各該區域或器官。

下腸道的局部用藥可以直腸栓劑配方執行(參見上文)或適當浣腸配方。也可使用局部經皮貼片。

用於局部用藥，醫藥組合物可配方成適當軟膏劑含有活

五、發明說明 (46)

性成分懸浮或溶解於一種或多種載劑。本發明化合物之局部投藥用載劑包括但非限於礦油，液體石蠟，白軟石蠟，丙二醇，聚氧乙烯，聚氧丙烯化合物，乳化蠟及水。另外，醫藥組合物可配方成適當洗劑或乳膏劑含有活性成分懸浮或溶解於一或多種醫藥可接受性載劑。適當載劑包括但非限於礦油，一硬脂酸聚山梨糖醇酯，玻利索貝(polysorbate) 60，鯨蠟酯蠟，鯨蠟醇，2-辛基十二碳醇，苯甲醇及水。

供眼用，醫藥組合物可配方成於等張pH經過調節之無菌鹽水之微粉化懸浮液，或較佳於等張pH經過調節之無菌鹽水之溶液可含有或未含保藏劑如氯化苄烷鎗。另外，供眼用，醫藥組合物可配方成軟膏劑如石蠟。

本發明之醫藥組合物也可經鼻噴霧劑或吸入投藥。此等組合物可根據醫藥配方業界已知技術製備，且可製備成鹽水溶液，使用苯甲醇或其它適當保藏劑，吸收促進劑來提升生體利用率，氟碳化合物，及/或其它習知增溶或分散劑。

可合併載劑材料生產單一劑型之p38用量可隨接受治療的寄主，特定投藥模式改變。較佳組合物係配方成可投予0.01-100毫克/千克體重/日抑制劑劑量給接受此等組合物的病人。

亦須了解任何特定病人之特定劑量及治療計劃將依多種因素決定，包括使用的特定化合物活性，年齡、體重、一般健康狀況、性別、飲食，投藥時間，排泄速率，藥物組

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明（47）

合物以及臨床醫師的判斷，以及接受治療的特定疾病嚴重程度。抑制劑用量也取決於組合物之特定化合物。

根據另一具體例，本發明提供p38-媒介病情之治療或預防方法包含對病人投予前述任一種醫藥組合物之步驟。此處使用“病人”一詞表示動物，較佳為人類。

該方法較佳用於治療或預防選自下列之病情：發炎病，自體免疫病，破壞性骨質病症，增生病症，傳染病，退化病，過敏，中風之再灌注/缺血，心臟病發作，血管原性病症，器官缺氧，血管增殖，心臟肥大及凝血酶誘發血小板凝集。

根據另一具體例，本發明之抑制劑可用於治療或預防IL-1，IL-6，IL-8或TNF-媒介病或病情。此等病情說明如前。

依據待治療或預防的特定p38-媒介病情而定，其它通常用於治療或預防該病的藥物也可與本發明之抑制劑合併投藥。例如化學治療劑或其它抗增生劑可合併本發明之p38抑制劑用於治療增生病。

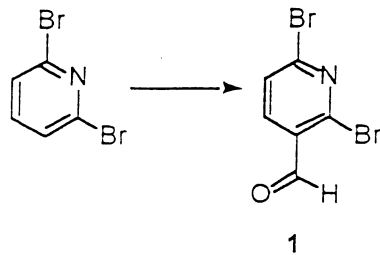
額外藥劑可與含p38抑制劑之組合物分開或作為多劑量治療計劃的一部分投藥。另外，該等藥劑可作為單一劑型的一部分，連同p38抑制劑合併於單一組合物。

為了更完整了解此處敘述之本發明，陳述下列實例。須了解該等實例僅供舉例說明之用，而絕非意圖限制本發明。

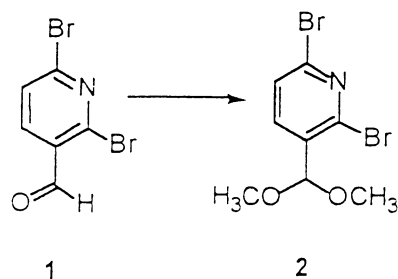
實例 1

p38 抑制劑化合物 6 之合成

五、發明說明 (48)

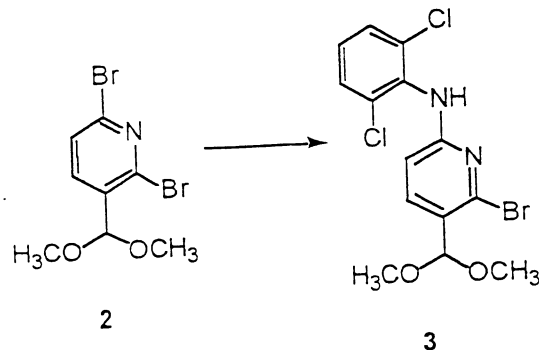


於 -78°C 於 LDA (60 毫莫耳，40 毫升) 逐滴加入 2,6-二溴吡啶 (40 毫莫耳，9.48 克) 於 THF (30 毫升無水) 之溶液。混合物於 -78°C 攪拌 20 分鐘。加入甲酸乙酯 (400 毫莫耳，32.3 毫升) 及於 -78°C 持續攪拌 2 小時。加入飽和氯化銨 (200 毫升)，及混合物溫熱至室溫。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，及有機層以酸及鹼水溶液洗滌。有機層經脫水及真空蒸發。所得物質於矽膠藉急速層析術純化，接著以 10% 乙酸乙酯於正己烷溶離獲得 1 (32 毫莫耳，8.41 克) 呈白色固體。

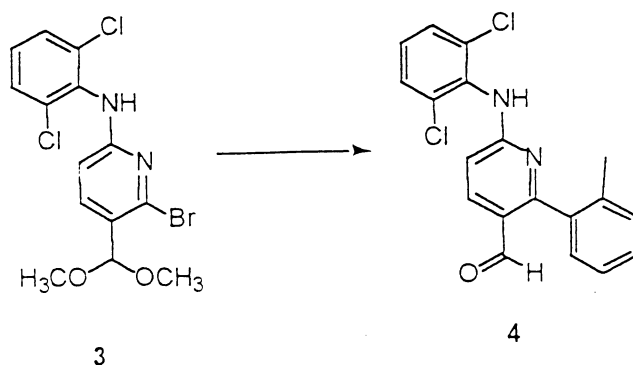


1 (13.08 毫莫耳，3.1 克) 及濃硫酸 (1 毫升) 於甲醇 (50 毫升) 之溶液回流隔夜。反應混合物經冷卻，以鹼水溶液中中和及萃取入乙酸乙酯。脫水及蒸發有機層獲得 2 (11.77 毫莫耳，3.63 克) 呈油。

五、發明說明 (49)



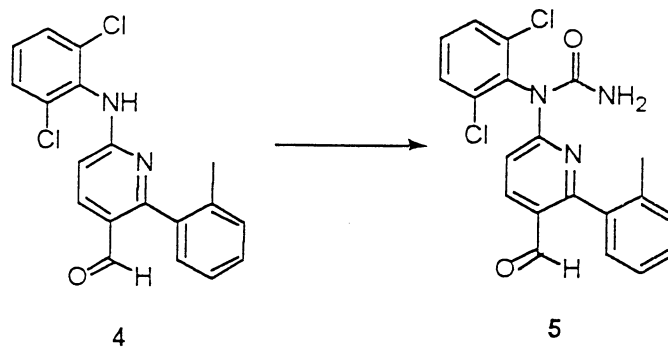
於第三丁氧化物(2.2毫莫耳，2毫升)之溶液內逐滴加入2,6-二氯苯胺(1.0毫莫耳，162毫克)於THF(2毫升脫水)之溶液。混合物於室溫攪拌20分鐘。加入2(1.0毫莫耳，309毫克)於THF(5毫升)之溶液，及持續攪拌3小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，及有機層以酸及鹼水溶液洗滌。有機層經脫水及真空蒸發。所得物質於矽膠藉急速層析術純化，接著以5%丙酮於正己烷溶離獲得3(0.33毫莫耳，128毫克)呈橙色固體。



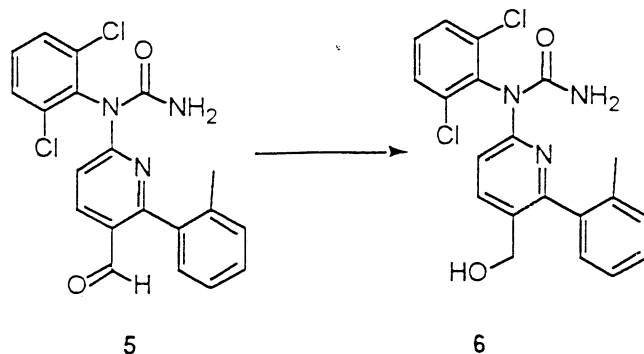
鄰-甲苯基二羥硼酸(0.34毫莫耳，46毫克)及3(0.20毫莫耳，80毫克)溶解於甲苯/乙醇(5/1)混合物。碳酸鉍(0.5毫

五、發明說明 (50)

莫耳，235毫克)及肆(三苯基膦)鉀(0)(10毫克)加至溶液，及任漿液回流30分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，及有機層以酸及鹼水溶液洗滌。有機層經脫水及真空蒸發。所得物質於矽膠藉急速層析術純化，接著以5%甲醇於二氯甲烷溶離獲得4(0.17毫莫耳，61毫克)呈白色固體。



4(0.17毫莫耳，61毫克)及異氰酸氯磺醯(1毫莫耳，141.5毫克)於二氯甲烷(5毫升)之溶液於室溫攪拌隔夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，有機層以酸及鹼水溶液洗滌。有機層經脫水及真空蒸發。所得物質於矽膠藉急速層析術純化，接著以5%丙酮於正己烷溶離獲得5(0.12毫莫耳，46毫克)呈白色固體。

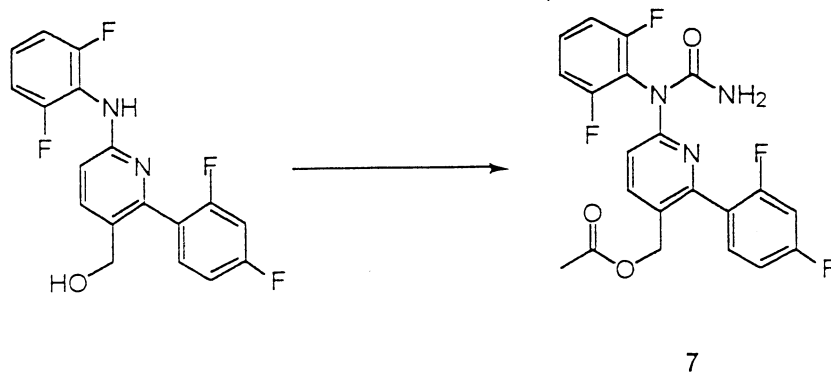


五、發明說明 (51)

硼氫化鈉(1.0毫莫耳，39.8毫克)加至5(0.12毫莫耳，46毫克)於甲醇(10毫升)之溶液，及溶液攪拌15分鐘。反應以水淬熄。然後反應混合物以乙酸乙酯稀釋，及有機層以酸及鹼水溶液洗滌。有機層經脫水及真空蒸發。所得物質於藉急速層析術純化獲得6(0.08毫莫耳，36毫克)呈白色固體。

化合物6之光譜資料為：

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.5-7.3 (m, 5H), 6.30 (d, 2H), 4.5 (s, 2H), 2.3 (s, 2H)。

p38 抑制劑化合物 7 之合成

以4之相同方式製備之胺基醇(500毫克，1.43毫莫耳)溶解於二氯甲烷。加入三乙基胺(433毫克，4.29毫莫耳)，接著加入乙醯氯(168毫克，2.15毫莫耳)。混合物於室溫攪拌1小時，倒入水中及以二氯甲烷萃取。有機萃出物經真空蒸發，及殘餘物溶解於10.0毫升甲苯。加入20%光氣於甲苯溶液(5.0毫升)，及溶液回流2小時。溶液經冷卻及加入5.0毫升濃氫氧化銨，沉澱白色固體。混合物倒入水中及

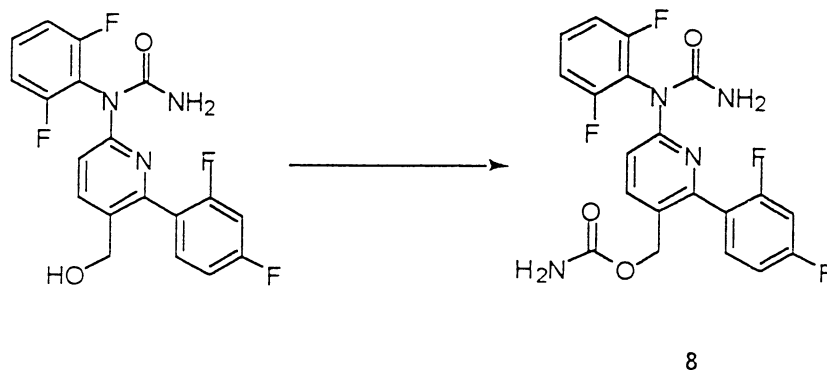
五、發明說明 (52)

以甲苯萃取。有機萃取物經脫水(硫酸鎂)及真空蒸發獲得205毫克脲-乙酸鹽7呈白色固體。

化合物7之光譜資料為：

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, 1H), 7.62-7.50 (m, 2H), 7.25-7.0 (m, 5H), 6.59 (d, 1H), 5.1 (s, 2H), 2.12 (s, 3H)。HRMS顯示 MH^+ 434.2為主峰。

p38 抑制劑化合物 8 之合成



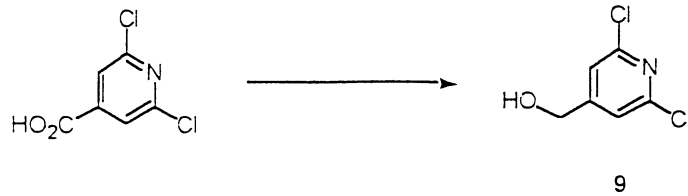
以6之相同方式製備之脲-醇(548毫克, 1.4毫莫耳)溶解於5.0毫升甲苯。加入20%光氣於甲苯之溶液(5.0毫升)及溶液回流2小時。溶液經冷卻及加入5.0毫升濃氫氧化銨, 沉澱白色固體。混合物倒入水中及以甲苯萃取。有機萃取物經脫水(硫酸鎂)及真空蒸發獲得284毫克胺基甲酸鹽8呈白色固體。

化合物8之光譜資料為：

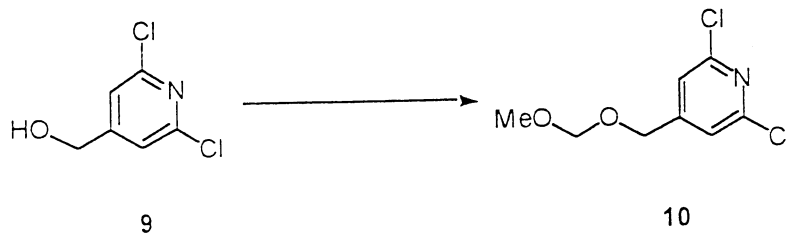
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (d, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.15-6.95 (m, 5H), 6.50 (d, 1H), 5.40 (br s, 2H), 5.00 (s, 2H)。HRMS顯示 MH^+ 435.1為主峰。

五、發明說明 (53)

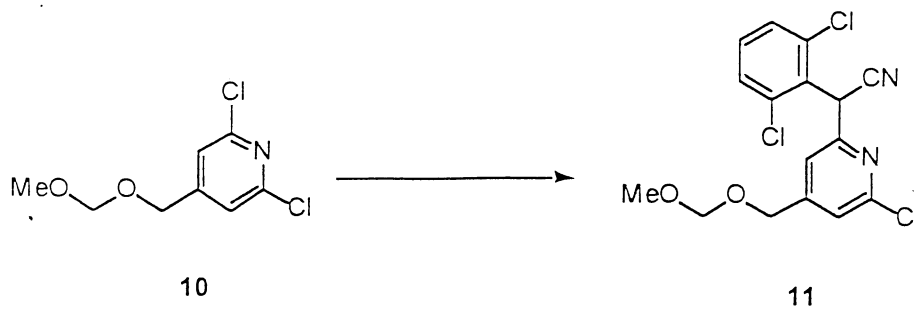
實例 2

p38 抑制劑化合物 16 之合成

一當量 2,6-二氯吡啶-4-羧酸溶解於 THF。溶液冷卻至 0 °C，及加入一當量硼烷二甲基硫醚複合體。溶液於室溫攪拌 12 小時。混合物倒入水中，及以乙醚萃取。乙醚萃取物經脫水及真空蒸發獲得 9，93% 產率。

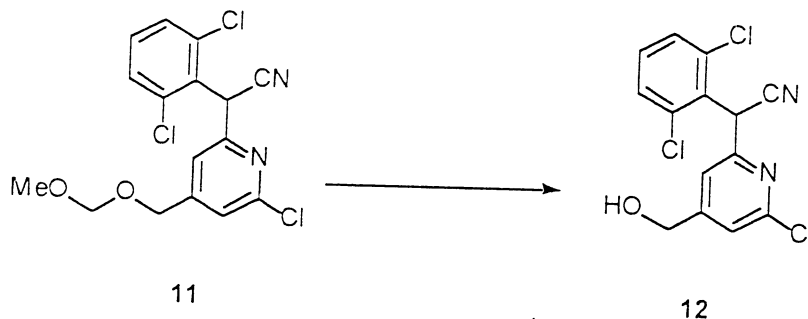


一當量 9 溶解於二氯甲烷。加入一當量甲基氯甲基醚。接著加入一當量乙基二異丙基胺。反應於室溫攪拌數小時，倒入水中及以水不溶混溶劑萃取。萃取物經脫水及真空蒸發獲得 10，86% 產率。

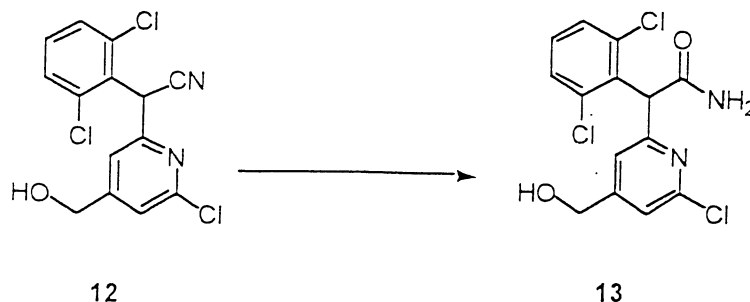


五、發明說明 (54)

一當量第三丁氧化鉀於室溫加至一當量2,6-二氯苯基乙腈於THF之溶液。混合物於室溫攪拌30分鐘，及加入二氯吡啶10於THF之溶液。攪拌1.5小時後，混合物倒入氯化銨水溶液，及以乙酸乙酯萃取。萃取物經脫水及真空蒸發。殘餘物藉急速層析術純化獲得11，79%產率呈白色粉末。

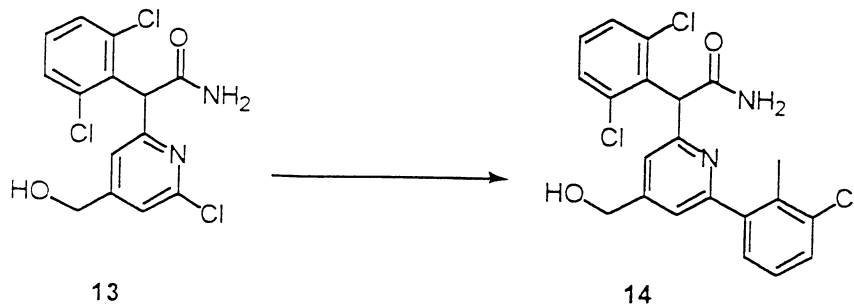


縮醛11混合濃鹽酸及攪拌數小時。混合物以水不混有機溶劑萃取。萃取物以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，脫水及真空蒸發獲得12。

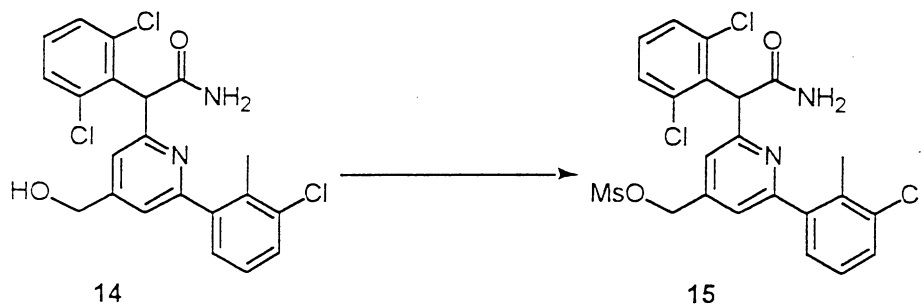


腈12混合濃硫酸及加熱至100°C歷數分鐘。混合物經冷卻，倒至冰上及過濾獲得13。

五、發明說明 (55)

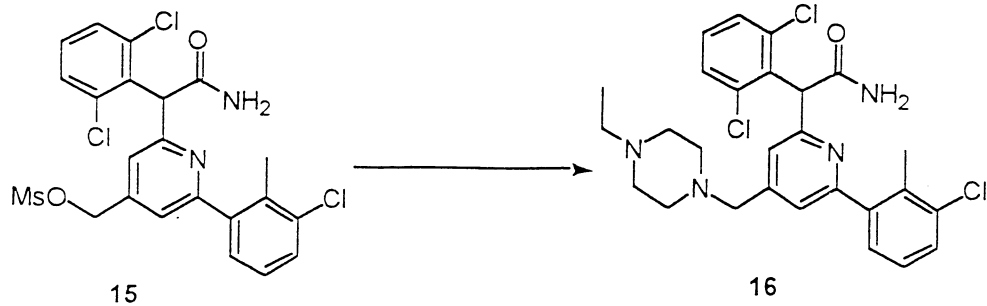


一當量氯吡啶13溶解於1,2-二甲氧乙烷。加入一當量3-氯-2-甲基苯基二羥硼酸。加入一當量碳酸鈉於水之溶液連同催化量之肆(三苯基膦)鈀(0)。混合物加熱至80℃歷數小時。混合物倒入水中，及以水不溶混有機溶劑萃取。萃取物經脫水，真空蒸發及藉急速層析術純化獲得14。



一當量醇14溶解於THF。溶液冷卻至0℃及加入一當量甲磺酰氯，接著加入一當量三乙基胺。溶液攪拌數小時，倒入水中及以水不溶混溶劑萃取。萃取物經脫水及真空蒸發獲得粗製甲磺酸酯15。

五、發明說明 (56)



一當量甲烷磺酸酯 15 溶解於 THF。溶液冷卻至 0℃ 及加入一當量 N-乙基六氫吡啶，接著加入一當量三乙基胺。溶液攪拌數小時，倒入水中，及以水不溶混溶劑萃取。萃取物經脫水，蒸發及藉急速層析術純化獲得純胺 16。

化合物 16 之光譜資料為：

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.85 (br s, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.27 (m, 5H), 6.75 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.7 (br s, 1H), 3.5 (ABq, 2H), 2.5-2.3 (m, 10H), 2.3 (s, 3H), 1.2 (t, 3H)。

實例 2

p38 激酶於昆蟲細胞之選殖

識別兩種人類 p38 激酶剪接變異株 CSBP1 及 CSBP2。特異性寡核苷酸引子用於使用 HeLa 細胞存庫 (Stratagene) 作為模版擴增 CSBP2 cDNA 之編碼區。聚合酶連鎖反應產物選殖入 pET-15b 載體 (Novagen)。桿病毒移轉載體 pVL-(His) 6-p38 係經由將 pET15b-(His) 6-p38 之 XbaI-BamHI 片段次選殖入質體 pVL1392 (Pharminogen) 之互補位置構成。

五、發明說明 (57)

質體 pVL-(His) 6-p38 指導重組蛋白質的合成，該蛋白質係由 23-殘基肽 (MGSSHHHHHHSSGLVPRGSHMLE，此處 LVPRGS 表示凝血酶切割位置) 之架構稠合至 p-38 之 N-端組成，如由 DNA 決定順序及表現蛋白質之 N-端定順序證實。草地黏蟲 (*Spodoptera frugiperda*) (Sf9) 昆蟲細胞 (ATCC) 之單層培養維持於 TNM-FH 培養基 (Gibco BRL) 其中補充 10% 胎牛血清，且置於 T 形瓶內於 27°C。於對數生長期的 Sf9 細胞使用里波費汀 (Lipofectin) (Invitrogen) 共同轉移感染苜蓿銀紋夜蛾 (*Autographa californica*) 核多面體病毒之線性病毒 DNA (Pharming) 及移轉載體 pVL-(His) 6-p38。重組桿病毒純株係使用 1% 低熔點瓊脂藉溶菌斑檢定分析純化。

實例 3

重組 p-38 激酶之表現及純化

粉紋夜蛾 (*Trichoplusia ni*) (Tn-368) 高五 (High-Five™) 細胞 (Invitrogen) 生長於 27°C 振搖器燒瓶之於艾克索 (Excel)-405 不含蛋白質之培養基 (JRH 生物科學公司) 之懸浮液。密度 1.5×10^6 細胞/毫升之細胞以感染倍數為 5 感染前述重組桿病毒。重組 p38 之表現程度係使用兔抗 p-38 抗體 (Santa Cruz 生物技術公司) 藉免疫墨點法監測。當 p38 的表現程度達最大時，於感染後 72 小時收穫細胞物質。

得自表現 (His)₆-加標籤 p38 細胞之冷凍細胞糊於 5 倍容積緩衝液 A (50 mM NaH₂PO₄ pH 8.0, 200 mM NaCl, 2mM β-巰乙醇, 10% 甘油及 0.2 mM PMSF) 解凍。於微流化器內以機械方式破壞細胞後，分解產物於 30,000 × g 離心 30 分

五、發明說明 (58)

鐘。上清液於4℃使用塔隆(Talon™)(Clontech)金屬親和樹脂以每2-4毫克預期的p38為1毫升樹脂之比例分批培育3-5小時。樹脂於500×g離心5分鐘沉降，以緩衝液A溫和分批洗滌。樹脂調成漿液並倒入管柱(約2.6×5.0厘米)，及以緩衝液A+5 mM咪唑洗滌。

(His)₆-p38以緩衝液A+100 mM咪唑溶離，及隨後於4℃對2升緩衝液B (50 mM HEPES, pH 7.5, 25 mM β-甘油基磷酸酯, 5%甘油, 2 mM DTT)透析隔夜。His₆標籤係經由於20℃加入1.5單位凝血酶(Calbiochem)/毫克p38經歷2-3小時去除。凝血酶藉加入0.2 mM PMSF淬熄，然後整個樣本裝載至2毫升苯甲脒瓊脂(美國國際化學公司)管柱。

流過之溶離分直接載至先前於緩衝液B+ 0.2 mM PMSF平衡的2.6×5.0厘米Q-西法羅斯(Q-Sepharose)(Pharmacia)管柱。p38以20倍管柱容積線性梯度至0.6 M NaCl於緩衝液B溶離。溶離出之蛋白質峰經匯集，及於4℃對緩衝液C(50 mM HEPES pH 7.5, 5%甘油, 50 mM NaCl, 2 mM DTT, 0.2 mM PMSF)透析隔夜。

透析後之蛋白質於仙第普波(Centriprep)(Amicon)濃縮至3-4毫升，並施加至2.6×100厘米西法克(Sephacryl) S-100HR (Pharmacia)管柱。蛋白質以35毫升/小時流速溶離。匯集主峰，調整至20 mM DTT，濃縮至10-80毫克/毫升，及於-70℃整份冷凍或即刻使用。

實例 4

p38 之活化

五、發明說明 (59)

p38係經由合併0.5毫克/毫升p38與0.005毫克/毫升DD-雙重突變株MKK6於緩衝液B + 10 mM MgCl₂，2mM ATP，0.2 mM Na₂VO₄於20°C經歷30分鐘活化。然後活化混合物裝載至1.0×10厘米莫諾Q(MonoQ)管柱(Pharmacia)，及以20倍管柱容積線性梯度至1.0 M NaCl於緩衝液B溶離。活化p38係於ADP及ATP後方溶離。活化p38峰經匯集及對緩衝液B + 0.2mM Na₂VO₄透析去除氯化鈉。透析後之蛋白質藉加入4.0M備用溶液調整至1.1 M磷酸鉀，並載至1.0×10厘米HIC (Rainin Hydropore)管柱，管柱事先於緩衝液D(10%甘油，20 mM β-甘油基磷酸酯，2.0 mM DTT)+1.1 M K₂HPO₄平衡。蛋白質以20倍管柱容積線性梯度至緩衝液D+50 mM K₂HPO₄溶離。雙重磷酸化p38溶離為主峰，及匯集用於對緩衝液B+0.2 mM Na₂VO₄透析。活化p38儲存於-70°C。

實例 5

p38抑制檢定分析

A. EGF 受體肽磷酸化之抑制作用

本檢定分析係於10 mM MgCl₂，25 mM β-甘油基磷酸酯，10%甘油及100 mM HEPES緩衝液存在下於pH 7.6進行。用於典型測定IC₅₀，製備備用溶液含有前述全部成分及活化p38 (5 nM)。備用溶液滴量入小瓶內。固定容積DMSO或抑制劑於DMSO(反應之DMSO終濃度為5%)引進各小瓶內，混合及於室溫培育15分鐘。EGF受體體肽，KRELVEPLTPSGEAPNQALLR，p38催化激酶反應(1)之磷酸基接受體加至各小瓶至終濃度200 μM。激酶反應係以

五、發明說明 (60)

ATP(100 μ M)引發，小瓶於30°C培育。30分鐘後，反應以等量10%三氟乙酸(TFA)淬熄。

磷酸化肽藉HPLC分析定量。由未磷酸化肽分離磷酸化肽係於反相柱(得他派克(Deltapak)，5微米，C18 100D，部件編號011795)使用水及乙腈之二元梯度各自含0.1% TFA達成。IC₅₀(獲得50%抑制之抑制劑濃度)係將剩餘百分(%)活性對抑制劑濃度作圖決定。

B. ATPase 活性之抑制

本檢定分析係於10 mM MgCl₂，25 mM β -甘油基磷酸酯，10%甘油及100 mM HEPES緩衝液存在下於pH 7.6進行。用於典型K_i測定，ATP於活化p38反應之ATPase活性之k_m係於無抑制劑，以及於兩種濃度抑制劑存在下測定。製備備用溶液含有前述全部成分及活化p38(60 nM)。備用溶液滴量入小瓶。固定容積DMSO或抑制劑於DMSO(DMSO於反應之終濃度為2.5%)引進各小瓶，混合及於室溫培育15分鐘。反應藉加入不等濃度ATP引發，然後於30°C培育。30分鐘後，反應以50微升EDTA (0.1 M終濃度)pH 8.0淬熄。產物p38 ATPase活性，ADP係藉HPLC分析定量。

由ATP分離ADP係於反相柱(速沛克西(Supelcosil)，LC-18，3微米，部件編號5-8985)使用二元溶劑梯度達成，溶劑梯度之組成如後：溶劑A-0.1 M磷酸鹽緩衝液含8 mM硫酸氫四丁基銨(Sigma化學公司，目錄編號T-7158)，溶劑B-溶劑A含30%甲醇。

五、發明說明 (61)

Ki係由速率資料呈抑制劑及ATP濃度之函數測定。

本發明之p38抑制劑可抑制p38之ATPase活性。

C. 於LPS-刺激PBMCs之產生IL-1, TNF, IL-6及IL-8之抑制

抑制劑係由20 mM備用溶液由DMSO進行一系列稀釋。製備至少6個系列稀釋液。然後4x抑制劑備用溶液之製備方式係將4微升抑制劑稀釋液加至1毫升RPMI 1640培養基/10%胎牛血清製備。4x抑制劑備用溶液含抑制劑濃度為80 μ M, 32 μ M, 12.8 μ M, 5.12 μ M, 2.048 μ M, 0.819 μ M, 0.328 μ M, 0.131 μ M, 0.052 μ M, 0.021 μ M等。4x抑制劑備用溶液於37°C預先溫熱至使用時為止。

新鮮人血黃層細胞係經由於1500 $\times$ g離心15分鐘，於得自Becton & Dickinson公司之真空容器(Vacutainer) CPT(含4毫升血液及足量DPBS不含 Mg^{2+}/Ca^{2+} 而填滿試管)與其它細胞分離。置於真空容器之梯度頂端之周邊血液單核細胞(PBMC)經去除及以RPMI 1640培養基/10%胎牛血清洗兩次。PBMC於500 $\times$ g藉離心10分鐘收集。總細胞數係使用諾波爾(Neubauer)細胞腔室測定，細胞於細胞培養基(RPMI 1640補充10%胎牛血清)調整至濃度 4.8×10^6 細胞/毫升。

另外，含抗凝血劑的全血直接用於檢定分析。

100微升細胞懸浮液或全血置於96孔細胞培養平板之各孔。然後50微升4x抑制劑備用溶液加至細胞。最後50微升脂多醣(LPS)工作備用溶液(16毫微米/毫升於細胞培養

(請先閱讀背面之注意事項再
為本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (62)

基)加入其中，獲得檢定分析之終濃度為4毫微克/毫升LPS。媒劑對照組之總檢定分析容積藉加入50微升細胞培養基調整至200微升。然後PBMC細胞或全血於37℃/5%二氧化碳於濕氣氛下培育隔夜(12-15小時)。

次日細胞於振搖機混合3-5分鐘，隨後於500×g離心5分鐘。細胞培養上清液經收穫，及藉ELISA根據製造商的指示分析IL-1b(R&D系統公司，昆第坎(Quantikine)套件組，#DBL50)，TNF-α(BioSource公司，#KHC3012)，IL-6(Endogen公司，#EH2-IL6)及IL-8(Endogen公司，#EH2-IL8)之濃度。ELISA資料用於產生劑量-反應曲線，由該曲線導出IC₅₀值。

本發明之多種p38抑制劑之激酶檢定分析(“激酶”如上小段A)，IL-1及TNF於LPS-刺激PBMC(“細胞”)及IL-1，TNF及IL-6於全血(“WB”)結果示於下表7：

表 7

化合物	分子量	激酶 IC ₅₀ (μM)	細胞 IL-1 IC ₅₀ (μM)	細胞 TNF IC ₅₀ (μM)	WB IL-1 IC ₅₀ (μM)	WB TNF IC ₅₀ (μM)	WB IL-6 IC ₅₀ (μM)
17	402.28	0.056	0.021	0.14	0.42	0.064	0.25
18	436.32	0.002	0.02	0.05	0.118	0.055	0.18
19	387.36	0.027	0.027	0.01	0.057	0.09	0.075

其它本發明之p38抑制劑也可抑制EGF受體肽之磷酸化作用，抑制於LPS-刺激PBMC或全血產生IL-1，TNF及IL-6及IL-8。

D. 抑制於IL-1-刺激PBMC產生IL-6及IL-8

五、發明說明 (63)

本檢定分析係恰如前述於PBMC進行，但50微升IL-1b工作備用溶液(2毫微克/毫升於細胞培養基)加至檢定分析替代(LPS)工作備用溶液。

細胞培養上清液如前述收穫，及根據製造商的指示藉ELISA分析IL-6 (Endogen公司，#EH2-IL6)及IL-8 (Endogen公司，#EH2-IL8)之濃度。ELISA資料用於產生劑量-反應曲線，而由其中導出IC₅₀值。

E. 抑制於PBMC由LPS-誘發前列腺素內過氧化物合成酶-2(PGHS-2或COX-2)誘導作用

人類周邊單核血球(PBMC)係於真空容器CPT(Becton & Dickinson)離心，而由新鮮人血黃層細胞分離。15×10⁶細胞播種於6孔組織培養皿，培養皿含有RPMI 1640補充10%胎牛血清，50單位/毫升青黴素，50微克/毫升鏈黴素，及2 mM L-麩胺。化合物於0.2，2.0及20 μM終濃度於DMSO添加。然後LPS以終濃度4毫微克/毫克添加而誘發酶的表現。終培養容積為10毫升/孔。

於37℃，5%二氧化碳培育隔夜後，細胞藉刮取收穫，及隨後離心，去除上清液，及細胞於冰冷DPBS(杜別克磷酸鹽緩衝鹽水，BioWhittaker)洗兩次。細胞於冰上於含1微升賓佐內斯(Benzonase)(得自Merck之DNase)之50微升冷溶解緩衝液(20 mM Tris-HCl，pH 7.2，150 mM NaCl，1%崔頓(Triton)-X-100，1%去氧膽酸，0.1% SDS，1 mM EDTA，2%艾波提尼(aprotinin)(Sigma)，10微克/毫升派斯塔汀(pepstatin)，10微克/毫升里派普汀(leupeptin)，2 mM

五、發明說明 (64)

PMSF, 1 mM 苯甲脒, 1 mM DTT) 溶解 10 分鐘。樣本之蛋白質濃度係使用 BCA 檢定分析 (Pierce) 及牛血清白蛋白作為標準品測定。然後各樣本之蛋白質濃度使用冷溶解緩衝液調整至 1 毫克/毫升。於 100 微升溶解產物內加入等容積 2 × SDS PAGE 裝載緩衝液, 及樣本沸騰 5 分鐘。蛋白質 (30 微克/線道) 於 4-20% SDS PAGE 梯度凝膠 (Novex) 作大小分選, 及隨後利用電泳裝置移轉至硝基纖維膜上歷 2 小時, 於 100 mA 於陶賓 (Towbin) 移轉緩衝液 (25 mM Tris, 192 mM 甘胺酸) 含 20% 甲醇移轉。移轉後, 膜於室溫使用封阻緩衝液 (5% 無脂乾乳於 DPBS 補充 0.1% 吐恩-20 之 DPBS 前處理 1 小時), 及於 DPBS/0.1% 吐恩-20 洗 3 次。膜於 4°C 使用單株抗-COX-2 抗體 (轉導實驗室) 於封阻緩衝液之 1:250 稀釋液培育隔夜。於 DPBS/0.1% 吐恩-20 洗 3 次後, 膜與辣根過氧化酶接合山羊抗血清對小鼠 Ig (Amersham) 於封阻緩衝液之 1:1000 稀釋液於室溫培育 1 小時。然後膜再度於 DPBS/0.1% 吐恩-20 洗 3 次。使用 ECL 檢測系統 (超級信號 (SuperSignal) CL-HRP 酶基質系統, Pierce) 測定 COX-2 表現程度。

雖然前文已經呈示多種本發明之具體例, 但顯然可改變發明人之基本組成來獲得利用本發明方法之其它具體例。

四、中文發明摘要 (發明之名稱: p38之抑制劑)

本發明係關於p38抑制劑，p38為一種哺乳類動物涉及細胞增生、細胞死亡及對內外刺激的反應之蛋白質激酶。本發明亦係關於此等抑制劑的製法。本發明也提供包含本發明之抑制劑之醫藥組合物，及利用該等組合物治療及預防多種病症之方法。

英文發明摘要 (發明之名稱: INHIBITORS OF p38)

The present invention relates to inhibitors of p38, a mammalian protein kinase involved cell proliferation, cell death and response to extracellular stimuli. The invention also relates to methods for producing these inhibitors. The invention also provides pharmaceutical compositions comprising the inhibitors of the invention and methods of utilizing those compositions in the treatment and prevention of various disorders.

五、發明說明 ()

5

R^4 ， $-C(O)R'$ ， $-C(O)R^4$ ， $-C(O)OR^4$ 或 $-J$ 取代。

R^4 為 (C_1-C_4) -直鏈或分支烷基，選擇性以 $N(R')_2$ ， OR' ， CO_2R' ， $CON(R')_2$ ，或 $SO_2N(R^2)_2$ 取代；或5-6員碳環系或雜環系環系選擇性以 $N(R')_2$ ， OR' ， CO_2R' ， $CON(R')_2$ 或 $SO_2N(R^2)_2$ 取代。

R^5 係選自氫； (C_1-C_3) -烷基選擇性以 R^3 取代； (C_2-C_3) -烯基或炔基各自選擇性以 R^3 取代；苯基或苯基以1至3個分別選自鹵原子，甲氧基，氰基，硝基，胺基，羥基，甲基或乙基之取代基取代；或5-6員雜環系環系其選擇性以1至3個分別選自鹵原子，甲氧基，氰基，硝基，胺基，羥基，甲基或乙基之取代基取代。

W 係選自 $N(R^2)SO_2-N(R^2)_2$ ； $N(R^2)SO_2-N(R^2)(R^3)$ ； $N(R^2)C(O)-OR^2$ ； $N(R^2)C(O)-N(R^2)_2$ ； $N(R^2)C(O)-N(R^2)(R^3)$ ； $N(R^2)C(O)-R^2$ ； $N(R^2)_2$ ； $C(O)-R^2$ ； $CH(OH)-R^2$ ； $C(O)-N(R^2)_2$ ； $C(O)-OR^2$ ； J ；或 (C_1-C_4) 直鏈或分支烷基選擇性以 $N(R')_2$ ， OR' ， CO_2R' ， $CON(R')_2$ ， R^3 ， $SO_2N(R^2)_2$ ， $OC(O)R^2$ ， $OC(O)R'$ ， $OC(O)N(R^2)_2$ ， $-N(R^4)(R^5)$ ， $-C(O)N(R^5)(R^2)$ ， $-C(O)R^5$ ， $-N(R^2)C(O)N(R^2)(R^5)$ ， $-NC(O)OR^5$ ， $-OC(O)N(R^2)(R^5)$ ，或 $-J$ 取代；5-6員碳環系或雜環系環系選擇性以 $N(R')_2$ ， OR' ， CO_2R' ， $CON(R')_2$ 或 $SO_2N(R^2)_2$ 取代；或8-10員碳環系或雜環系環系選擇性以 $N(R')_2$ ， OR' ， CO_2R' ， $CON(R')_2$ 或 $SO_2N(R^2)_2$ 取代；但 W 非為 R^3 取代 C_1 烷基。

W' 係選自 H ； $N(R^2)-SO_2-Q_2$ ； $N(R^2)-CO_2-Q_2$ ； $N(R^2)-C(O)-Q_2$ ；

五、發明說明 (9)

取代基取代。

R^1 係選自氫； (C_1-C_3) -烷基； (C_2-C_3) -烯基或炔基；苯基或苯基以1至3個分別選自鹵原子，甲氧基，氰基，硝基，胺基，羥基，甲基或乙基之取代基取代；或5-6員雜環系環系選擇性以1至3個分別選自鹵原子，甲氧基，氰基，硝基，胺基，羥基，甲基或乙基之取代基取代。

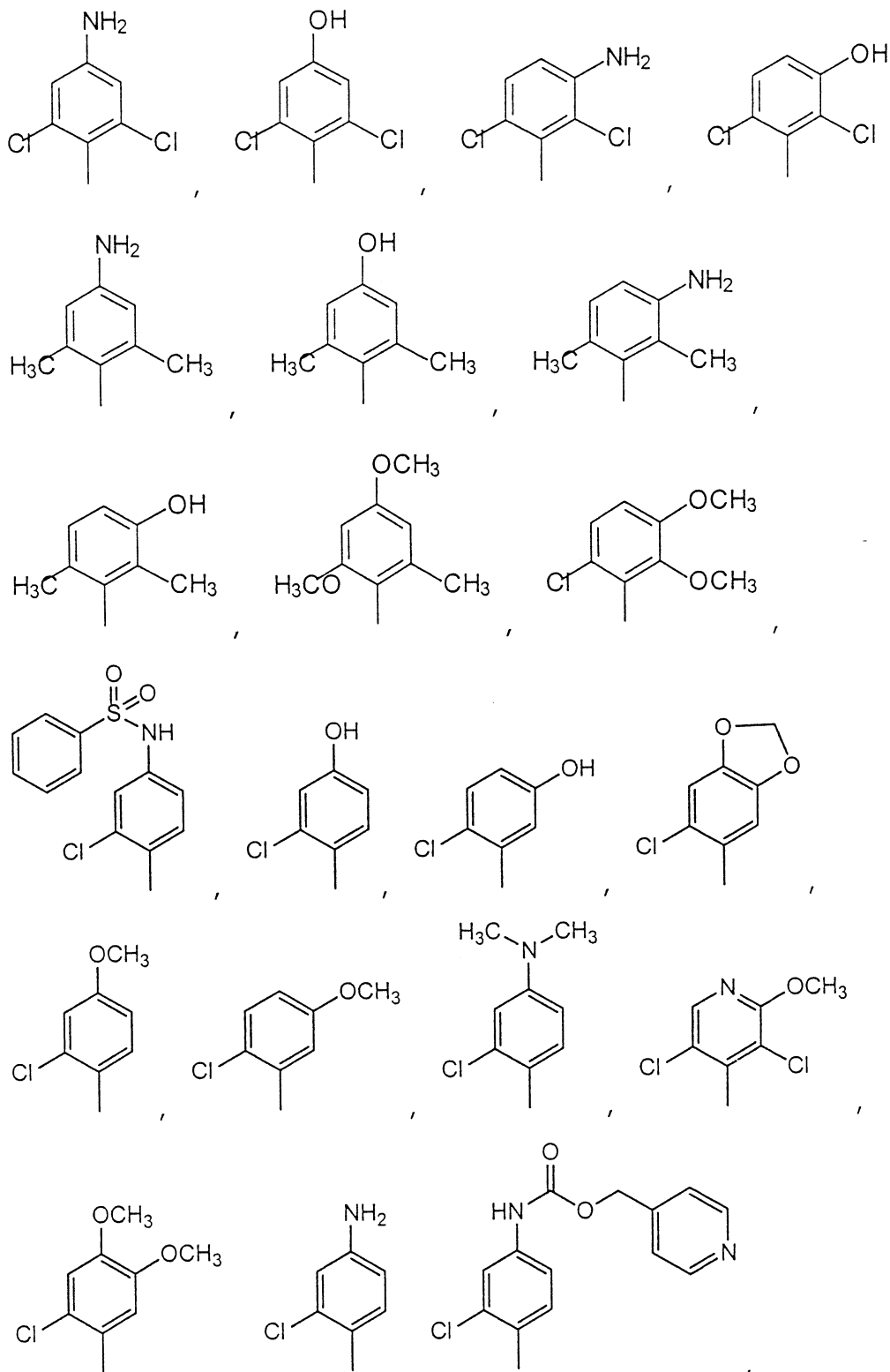
R^3 係選自5-8員芳族或非芳族碳環系或雜環系環系，其各自以 R^1 ， R^4 ， $-C(O)R^1$ ， $-C(O)R^4$ ， $-C(O)OR^4$ 或 $-J$ 取代；或8-10員雙環系環系包含芳族碳環系環，芳族雜環系環或芳族碳環系環與芳族雜環系環之組合，其各自選擇性以 R^1 ， R^4 ， $-C(O)R^1$ ， $-C(O)R^4$ ， $-C(O)OR^4$ 或 $-J$ 取代。

R^4 為 (C_1-C_4) -直鏈或分支烷基，選擇性以 $N(R^1)_2$ ， OR^1 ， CO_2R^1 ， $CON(R^1)_2$ ，或 $SO_2N(R^2)_2$ 取代；或5-6員碳環系或雜環系環系選擇性以 $N(R^1)_2$ ， OR^1 ， CO_2R^1 ， $CON(R^1)_2$ 或 $SO_2N(R^2)_2$ 取代。

R^5 係選自氫； (C_1-C_3) -烷基選擇性以 R^3 取代； (C_2-C_3) -烯基或炔基各自選擇性以 R^3 取代；苯基或苯基以1至3個分別選自鹵原子，甲氧基，氰基，硝基，胺基，羥基，甲基或乙基之取代基取代；或5-6員雜環系環系其選擇性以1至3個分別選自鹵原子，甲氧基，氰基，硝基，胺基，羥基，甲基或乙基之取代基取代。

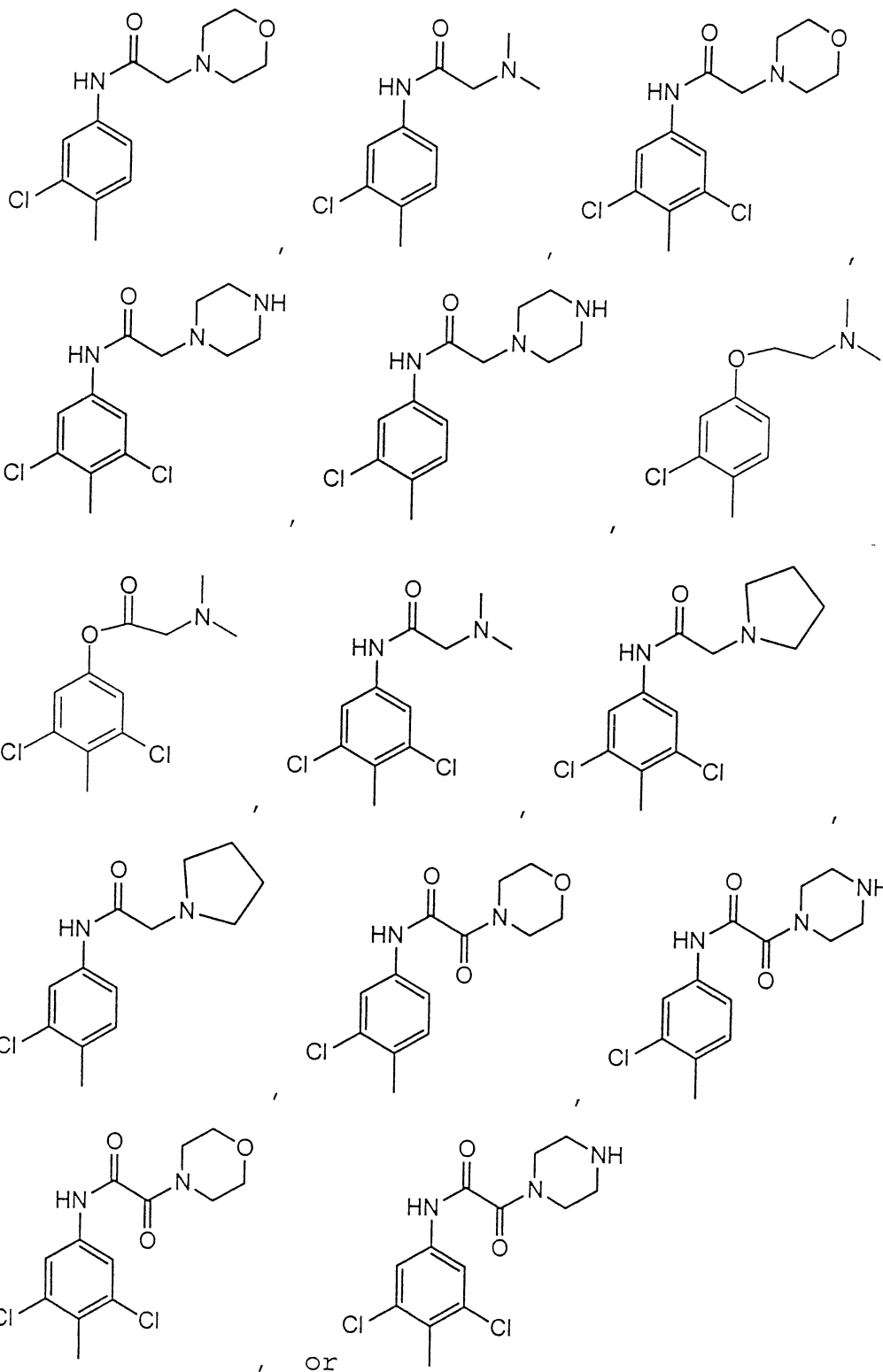
W 係選自 H ； $N(R^2)SO_2-N(R^2)_2$ ； $N(R^2)SO_2-N(R^2)(R^3)$ ； $N(R^2)C(O)-OR^2$ ； $N(R^2)C(O)-N(R^2)_2$ ； $N(R^2)C(O)-N(R^2)(R^3)$ ； $N(R^2)C(O)-R^2$ ； $N(R^2)_2$ ； $C(O)-R^2$ ； $CH(OH)-R^2$ ；

五、發明說明 (13)

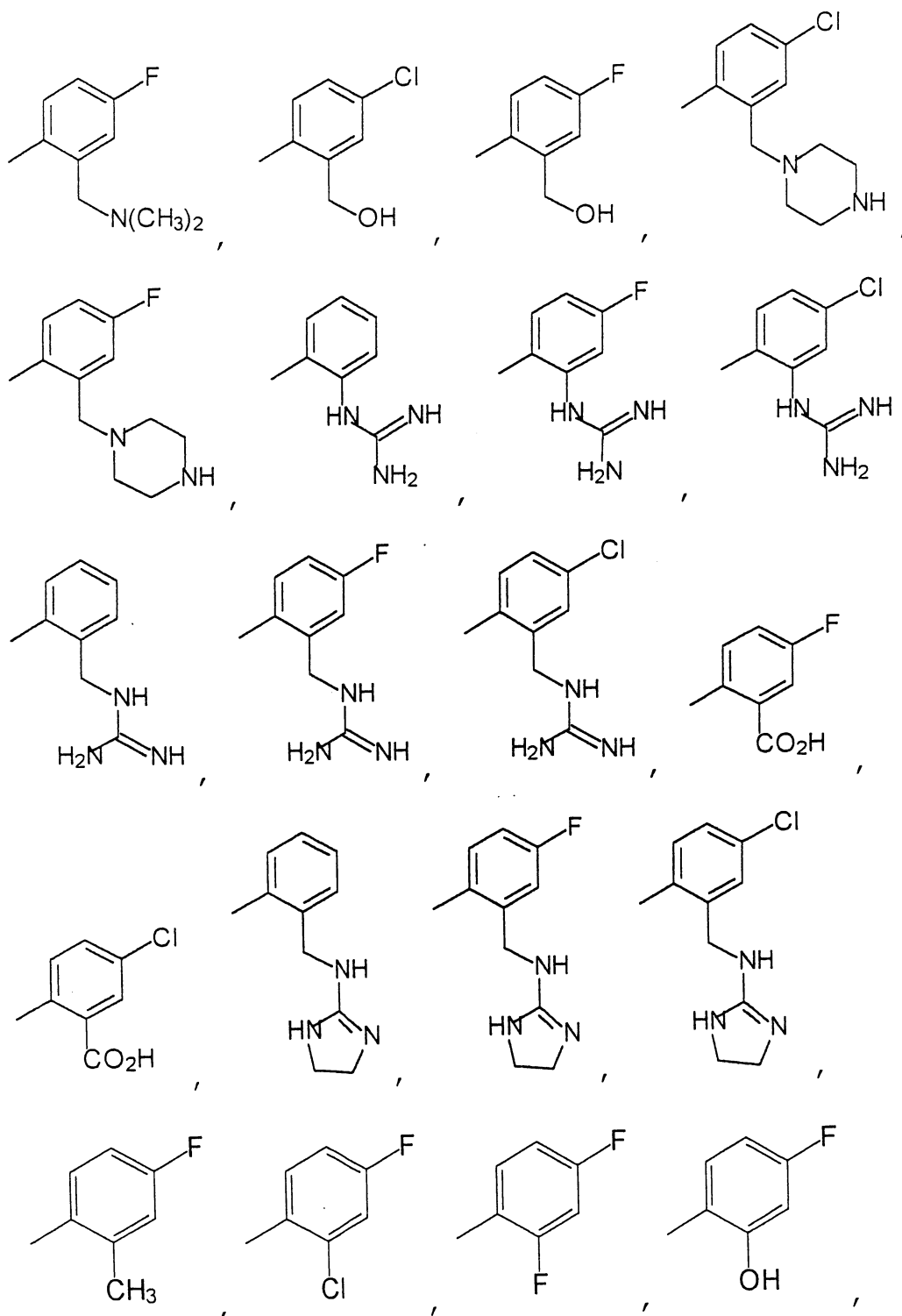


五、發明說明 ()

14



五、發明說明 (17)



煩請委員明示
年 月 日所提之

五、發明說明 (23)

表 1.

化合物 編號	結構式	化合物 編號	結構式
101		107	
102		108	
103		109	
104		110	
105		111	
106		112	

五、發明說明 ()

24

表 2.

化合物 編號	結構式	化合物 編號	結構式
113		119	
114		120	
115		121	
116		122	
117		123	
118		124	

五、發明說明 (25)

表 3.

化合物 編號	結構式	化合物 編號	結構式
125		131	
126		132	
127		133	
128		134	
129		135	
130		136	

92 9 29 修正
年 月 日 補充

五、發明說明 (26)

表 4.

化合物 編號	結構式	化合物 編號	結構式
137		142	
138		143	
139		144	
140		145	
141		146	

五、發明說明 (27)

表 5.

化合物編號	結構式	化合物編號	結構式
147		153	
148		154	
149		155	
150		156	
151		157	
152		158	

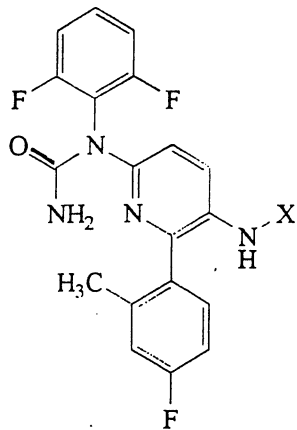
五、發明說明 (28)

表 6.

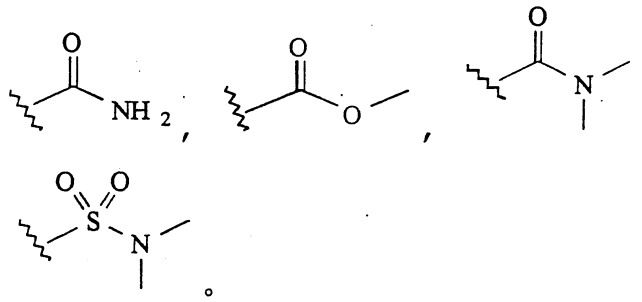
化合物 編號	結構式	化合物 編號	結構式
159		164	
160		165	
161		166	
162		167	
163			

五、發明說明 (29)

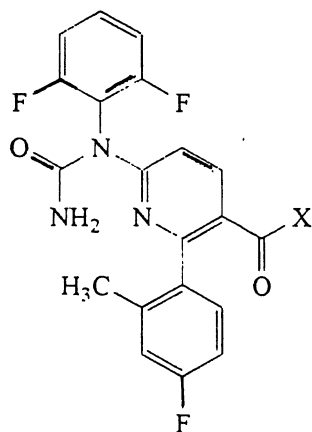
特佳具體例包括：

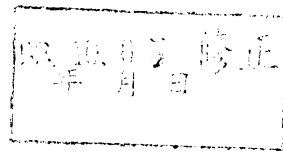


其中 X 為 H，

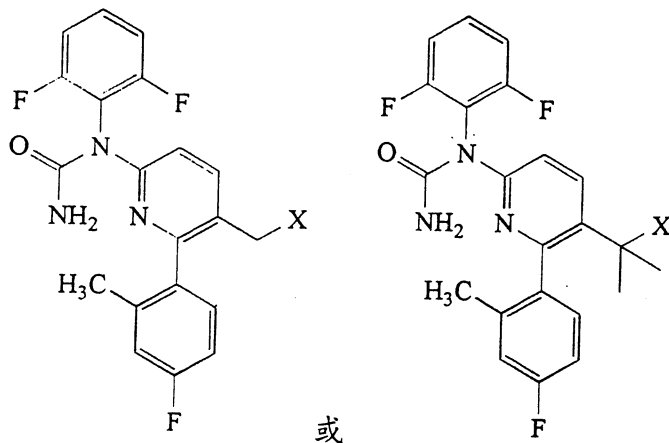


特佳具體例也包括：

其中 X 為 NH_2 或 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；

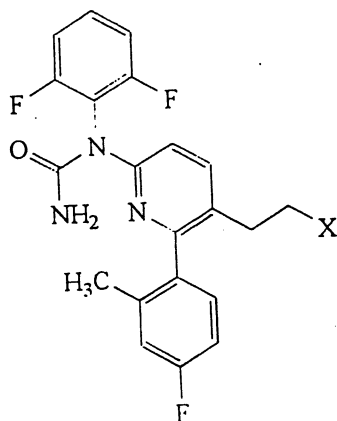


五、發明說明 (30)

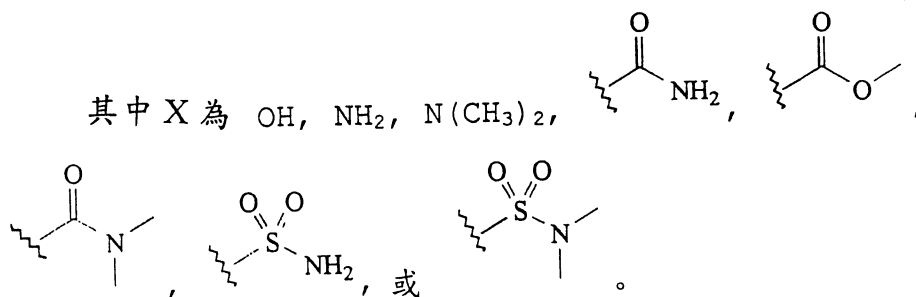


其中 X 為 OH, NH_2 或 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

其它特佳具體例包括：



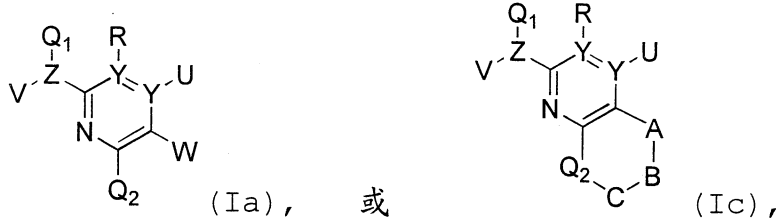
其中 X 為 OH, NH_2 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$,



其它特佳具體例包括：

六、申請專利範圍

1. 一種下式化合物：



其中 Q_1 為苯基及 Q_2 分別選自苯基及萘基；

Q_1 係視需要地經 1 或 2 個取代基取代，各取代基分別選自鹵原子， (C_1-C_3) 烷基，及 $O-(C_1-C_3)$ -烷基；

Q_2 ，當為苯基時，係視需要地經至多 3 個取代基取代，各取代基分別選自鹵原子，OH， (C_1-C_3) 烷基，及 (C_1-C_3) 烷基-OH；

W 係選自 H， (C_1-C_4) 烷基， (C_1-C_4) 烷基六氫吡啶基， (C_1-C_4) 烷基-C(O)O- (C_1-C_3) 烷基， (C_1-C_4) 烷基-C(O)OH， (C_1-C_4) 烷基-C(O)NH₂，-C(O) (C_1-C_3) 烷基， (C_1-C_4) 烷基六氫吡啶基- (C_1-C_4) 烷基， (C_1-C_4) 烷基六氫吡啶基- (C_1-C_4) 烷基-OH， (C_1-C_4) 烷基-嗎啉基， (C_1-C_4) 烷基吡咯啉基- (C_1-C_4) 烷基-OH， (C_2-C_4) 烷基-咪唑基，-C(O)OH，-C(O)O- (C_1-C_3) 烷基，-C(O)NH₂， (C_1-C_4) 烷基-C(O)NH- (C_1-C_3) 烷基-OH， (C_1-C_4) 烷基-C(O)NH- (C_1-C_3) 烷基，C(O)NH- (C_1-C_3) 烷基， (C_1-C_4) 烷基-OH， (C_1-C_4) 烷基-O- (C_1-C_3) 烷基， (C_1-C_4) 烷基-O-C(O) (C_1-C_3) 烷基， (C_1-C_4) 烷基-O-C(O) (C_1-C_3) 烷基六氫吡啶基， (C_1-C_4) 烷基-O-C(O)NH₂， (C_1-C_4) 烷基-O-C(O)六氫吡啶基， (C_1-C_4) 烷基-O-C(O)NH-吡啶基， (C_1-C_4) 烷基-O-C(O)-六氫吡啶基- (C_1-C_2) 烷基， (C_1-C_4) 烷基-O-C(O)NH-嗎啉基， (C_1-C_4) 烷基-O-C(O)NH- (C_1-C_3) 烷基-C(O)NH₂，

六、申請專利範圍

(C₁-C₄)烷基-O-C(O)NH-(C₁-C₃)烷基-OH，(C₁-C₄)烷基-O-C(O)NH-(C₁-C₃)烷基-NH₂，(C₁-C₄)烷基-O-C(O)NH-(C₁-C₃)烷基-C(O)OH，(C₁-C₄)烷基-O-C(O)NH-吡啶基-O-C₁烷基，(C₁-C₄)烷基-O-C(O)NH-吡啶基，(C₁-C₄)烷基-O-偶磷基，(C₁-C₄)烷基-O-C(O)-(C₁-C₃)烷基-NH₂，(C₁-C₄)烷基-O-C(O)NH-(C₁-C₃)烷基-N((C₁-C₃)烷基)₂，(C₁-C₄)烷基-O-C(O)CH(NH₂)-(C₁-C₄)直鏈或分支烷基，其係視需要地經-OH所取代，(C₁-C₄)烷基-O-C(O)-吡咯啶基，(C₁-C₄)烷基-O-C(O)-(C₁-C₃)烷基-C(O)OH，(C₁-C₄)烷基-O-C(O)-吡啶基，(C₁-C₄)烷基-NH₂，(C₁-C₄)烷基-NH-(C₁-C₄)烷基，(C₁-C₄)烷基-NH-(C₁-C₄)烷基嗎啉基，(C₁-C₄)烷基-N((C₁-C₃)烷基)₂，其係視需要地經1個嗎啉基所取代，(C₁-C₄)烷基-NH-噻唑基，(C₁-C₄)烷基-NH-(C₁-C₄)烷基-O-(C₁-C₃)烷基，(C₁-C₄)烷基-NH-C(O)NH₂，(C₁-C₄)烷基-NH-C(O)O-(C₁-C₃)烷基，(C₁-C₄)烷基-NH-C(O)-(C₁-C₄)烷基，(C₁-C₄)烷基-NH-C(O)NH-(C₁-C₃)烷基-O-(C₁-C₃)烷基，(C₁-C₄)烷基-N((C₁-C₃)烷基)-C(O)NH₂，(C₁-C₄)烷基-N((C₁-C₃)烷基)-C(O)N((C₁-C₃)烷基)₂，(C₁-C₄)烷基-NH-C(O)NH-(C₁-C₃)烷基-N((C₁-C₃)烷基)₂，(C₁-C₄)烷基-NH-C(O)NH-(C₁-C₃)烷基-OH，(C₁-C₄)烷基-NH-C(O)NH-(C₁-C₃)烷基-C(O)NH₂，(C₁-C₄)烷基-NH-C(O)NH(C₁-C₄)直鏈或分支烷基，其係視需要地經-OH、COOH或-C(O)NH₂所取代，(C₁-C₄)烷基-NH-C(O)-吡咯啶基，(C₁-C₄)烷基-NH-C(O)-CH₂-NH₂，-NH₂，NH-(C₁-C₃)烷基，NH-(C₁-C₃)烷基-C(O)OH，NH-(C₁-C₃)

六、申請專利範圍

烷基-C(O)NH₂，NH-C(O)-(C₁-C₃)烷基，NH-C(O)NH₂，NH-(C₁-C₃)烷基嗎啉基，NH-(C₁-C₃)烷基-C(O)O-(C₁-C₃)烷基，NH-C(O)NH-環己基，NH-C(O)NH-(C₁-C₃)烷基-C(O)O-(C₁-C₃)烷基，NH-C(O)-(C₁-C₃)烷基-C(O)O-(C₁-C₃)烷基，NH-C(O)NH-(C₁-C₃)烷基-C(O)OH，及脲乙醯基；

Y 為 C；

Z 為 CH 或 N；

R 係 H；

U 係選自 H，(C₁-C₄)烷基-六氫吡啶基-C(O)-(C₁-C₃)烷基，(C₁-C₃)烷基-C(O)-六氫吡啶基-C(O)-(C₁-C₃)烷基，(C₁-C₄)烷基-六氫吡啶基-(C₁-C₄)烷基-OH，(C₁-C₄)烷基-二氫雜環辛基，(C₁-C₄)烷基-六氫吡啶基，(C₁-C₄)烷基-六氫吡啶基-(C₁-C₄)烷基，(C₁-C₄)烷基-吡咯啉基，(C₁-C₄)烷基-吡咯啉基-OH，(C₁-C₄)烷基-六氫吡啶基，(C₁-C₄)烷基六氫吡啶基-OH，(C₁-C₄)烷基-高六氫吡啶基-(C₁-C₄)烷基，(C₁-C₄)烷基-高六氫吡啶基，(C₁-C₄)烷基-C(O)-六氫吡啶基-(C₁-C₄)烷基-OH，(C₁-C₄)烷基-C(O)NH-(C₁-C₄)烷基-咪唑基，(C₁-C₄)烷基-C(O)NH-(C₁-C₃)烷基吡啶基，(C₁-C₄)烷基-六氫吡啶基-(C₁-C₄)烷基-OH，-(C₁-C₄)烷基-C(O)NH-(C₁-C₃)烷基-嗎啉基，(C₁-C₄)烷基-六氫吡啶基-C(O)NH₂，(C₁-C₄)烷基-六氫吡啶基-C(O)O-(C₁-C₃)烷基，(C₁-C₄)烷基-六氫吡啶基-C(O)NH₂，(C₁-C₄)烷基-六氫吡啶基((C₁-C₄)烷基)₂，C(O)OH，CHO，(C₁-C₄)烷基嗎啉基，(C₁-C₄)烷基-C(O)-嗎啉基，(C₁-C₄)烷基-C(O)NH-(C₁-C₃)烷基-OH，(C₁-C₄)烷

六、申請專利範圍

基-C(O)NH-環戊基，(C₁-C₃)烷基-C(O)N=C(NH₂)₂，(C₁-C₄)
 烷基-三唑基，(C₁-C₄)烷基-C(O)-六氫吡啶基-OH，(C₁-C₄)
 烷基-C(O)-吡咯啶基-OH，(C₁-C₄)烷基-C(O)NH-吡啶基，
 (C₁-C₄)烷基-C(O)NH-四唑基，(C₁-C₄)烷基六氫吡嗪基-
 C(O)O-(C₁-C₄)烷基，(C₁-C₄)烷基-六氫吡嗪基-嘧啶基，(C₁-
 C₄)烷基-高六氫吡嗪基-(C₁-C₄)烷基，C(O)NH-六氫吡啶基，
 (C₁-C₄)烷基-咪唑基，C(O)NH-(C₁-C₃)烷基-N((C₁-C₃)烷
 基)₂，(C₁-C₄)烷基-OH，(C₁-C₄)烷基-O-C(O)NH₂，(C₁-C₄)
 烷基-O-C(O)NH-(C₁-C₄)烷基-C(O)NH₂，(C₁-C₄)烷基-O-
 C(O)NH-(C₁-C₄)烷基-OH，(C₁-C₄)烷基-O-C(O)NH-吡啶
 基，(C₁-C₄)烷基-O-C(O)NH-(C₁-C₃)烷基-C(O)NH₂，(C₁-
 C₄)烷基-O-C(O)NH-(C₁-C₃)烷基-(OH)₂，(C₁-C₄)烷基-O-
 C(O)NH-(C₁-C₃)烷基-N((C₁-C₄)烷基)₂，(C₁-C₄)烷基-O-
 C(O)NH-四唑基，(C₁-C₄)烷基-O-C(O)NH-嗎啉基，(C₁-C₃)
 烷基-NH-C(O)-(C₁-C₄)烷基，(C₁-C₃)烷基-NH-S(O)₂-(C₁-
 C₄)烷基-C(O)NH₂，(C₁-C₃)烷基-NH-S(O)₂-(C₁-C₄)烷基，
 (C₁-C₃)烷基-NH-S(O)₂-苯基-(C₁-C₄)烷基，(C₁-C₃)烷基-
 NH-S(O)₂-(C₁-C₄)烷基-C(O)O-(C₁-C₃)烷基，(C₁-C₃)烷基-
 N(CH₃)-環己基，(C₁-C₄)烷基-NH₂，(C₁-C₃)烷基-N(CH₃)-
 (C₁-C₃)烷基-吡啶基，(C₁-C₄)烷基-NH-吡啶基，(C₁-C₃)烷
 基-NH-S(O)₂-(C₁-C₄)烷基-C(O)OH，(C₁-C₃)烷基-N(CH₃)-
 (C₁-C₄)烷基-OH，(C₁-C₄)烷基-N(CH₃)-環己基，(C₁-C₃)烷
 基-N((C₁-C₄)烷基-C(O)O-(C₁-C₃)烷基)₂，(C₁-C₃)烷基-
 N((C₁-C₄)烷基-C(O)OH)₂，-NH₂，NHC(O)NH-(C₁-C₃)烷

六、申請專利範圍

基-嗎啉基， $\text{NHC(O)O-(C}_1\text{-C}_3\text{)烷基苯基}$ ， $\text{NHC(O)O-(C}_1\text{-C}_3\text{)烷基}$ ， NH-C(O)NH_2 ， $\text{NH-C(O)NH-(C}_1\text{-C}_3\text{)烷基-OH}$ ；

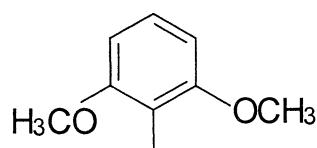
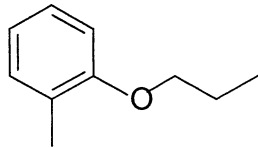
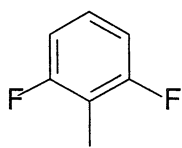
V 係選自 $-\text{C(O)NH}_2$ ；

A 及 C 係 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基；

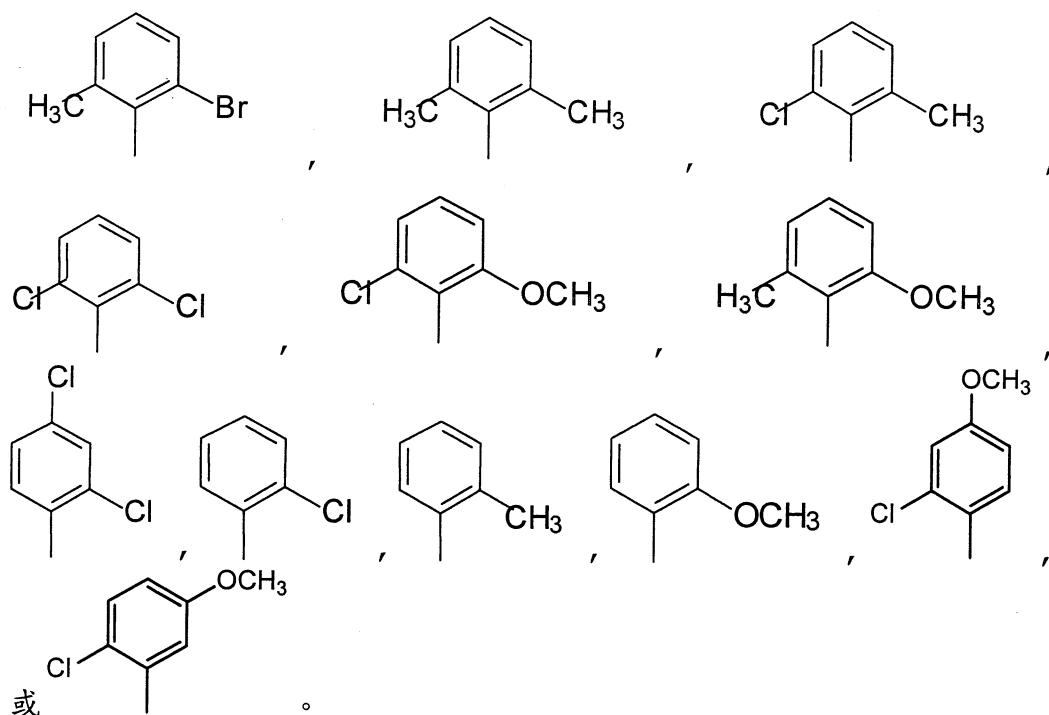
B 係 $-\text{O-}$ 或 $-\text{NH-}$ ；

其限制條件為，於式 (Ia) 化合物中，當 W 為氫，則 U 不能為 $-\text{R}^2$ ， $-\text{N(R}^2\text{)}_2$ ， $-\text{OR}^2$ ， $-\text{SR}^2$ ， $-\text{C(O)-N(R}^2\text{)}_2$ ， $-\text{S(O}_2\text{)-N(R}^2\text{)}_2$ ，或 $-\text{C(O)-OR}^2$ ，其中 R^2 為選自 H 或 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷基，各視需要地經 $-\text{N(R}^2\text{)}_2$ ， $-\text{OR}^2$ ， $-\text{SR}^2$ ， $-\text{C(O)-N(R}^2\text{)}_2$ ， $-\text{S(O}_2\text{)-N(R}^2\text{)}_2$ ， $-\text{C(O)-OR}^2$ ，或未經取代之 5-6 員芳族碳環或雜環系統取代，及 R^2 係選自 H， $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷基， $(\text{C}_2\text{-C}_3)$ 烯基或 $(\text{C}_2\text{-C}_3)$ 炔基，苯基或經 1 至 3 個分別選自鹵基、甲氧基、氰基、硝基、胺基、羥基、甲基或乙基之取代基所取代之苯基。

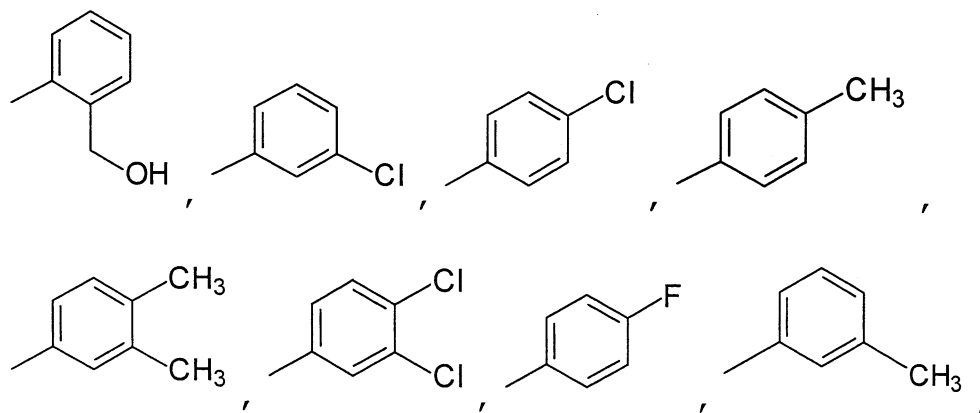
2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 Q_1 係選自含有 1 至 2 個取代基之苯基，該等取代基分別選自氯，氟，溴， $-\text{CH}_3$ ， $-\text{OCH}_3$ ，及 $-\text{O(CH}_2\text{)}_2\text{CH}_3$ ，且其中至少一個取代基係位於鄰位。
3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 Q_1 含有至少兩個取代基，二者皆位於鄰位。
4. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 Q_1 係選自：



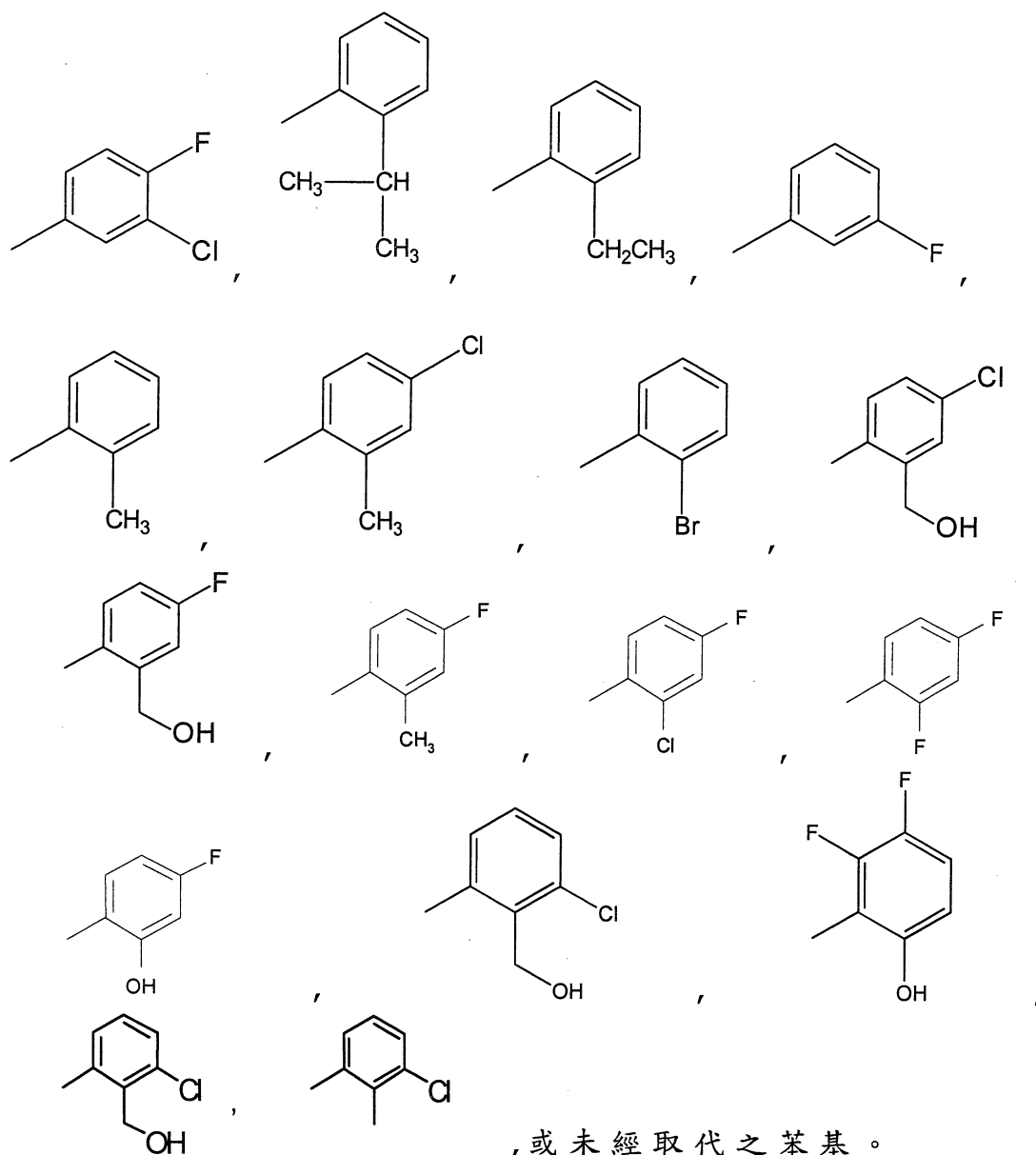
六、申請專利範圍



5. 如申請專利範圍第4項之化合物，其中 Q_1 係選自2,6-二氯苯基或2,6-二氯苯基。
6. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中當 Q_2 係苯基時，係視需要地含有至多3個取代基，各取代基分別選自氯，氟，溴，甲基，乙基，異丙基，-OH，及-CH₂OH。
7. 如申請專利範圍第6項之化合物，其中 Q_2 係選自：



六、申請專利範圍



8. 如申請專利範圍第7項之化合物，其中Q₂係選自苯基，2-異丙基苯基，3,4-二甲基苯基，2-乙基苯基，3-氟苯基，2-甲基苯基，3-氯-4-氟苯基，3-氯苯基，2-甲基-4-氯苯基，2-溴苯基，2-亞甲基羥苯基，4-氟苯基，2-甲基-4-氟苯基，2-氯-4-氟苯基，2,4-二氟苯基，2-羥-4-氟苯基或2-亞甲基羥-4-氟苯基，3-氯-

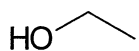
六、申請專利範圍

2-亞甲基羥基，3-氯-2-甲基，或4-氯-2-甲基。

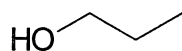
9. 如申請專利範圍第8項之化合物，其中各個附接至Y的U係分別選自氫或甲基。

10. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中U、W或U及W二者皆為以醇、胺、羧酸、酯、鹽胺或雜環終端之0-4原子鏈。

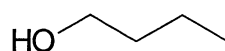
11. 如申請專利範圍第10項之化合物，其中U、W或U及W二者係選自：



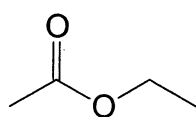
,



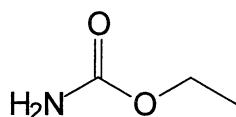
,



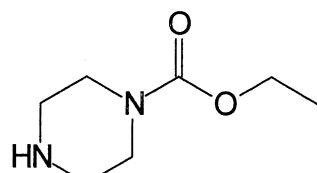
,



,



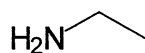
,



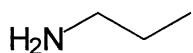
,



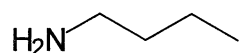
,



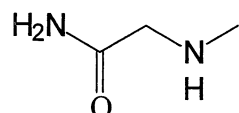
,



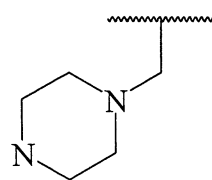
,



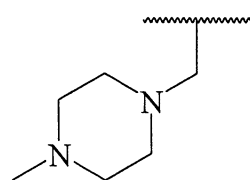
,



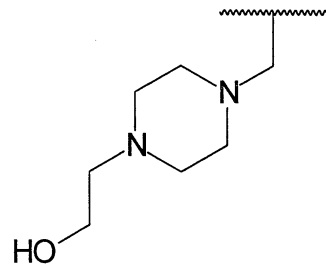
,



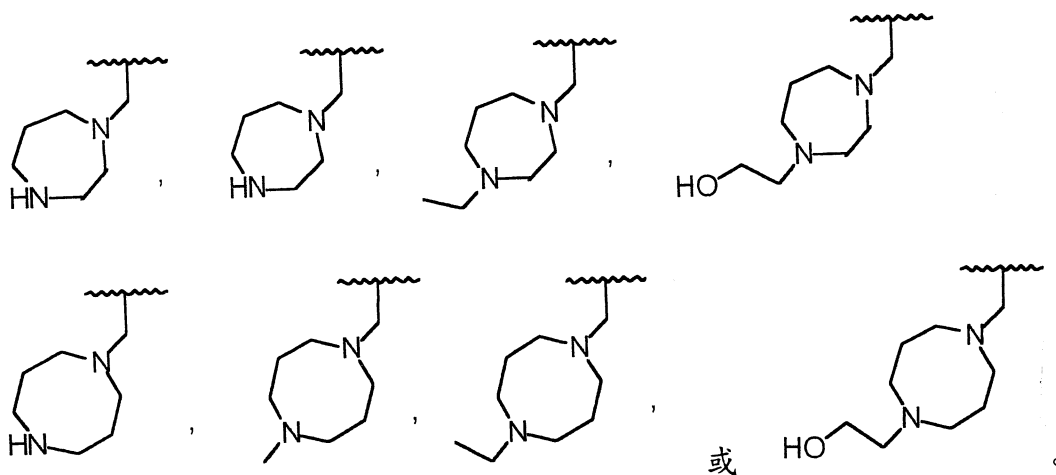
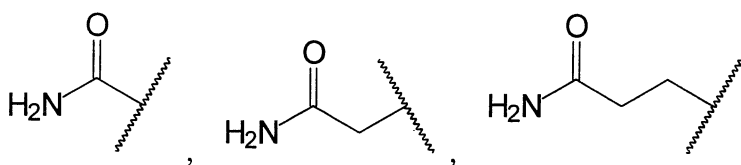
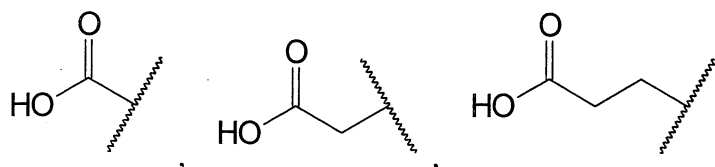
,



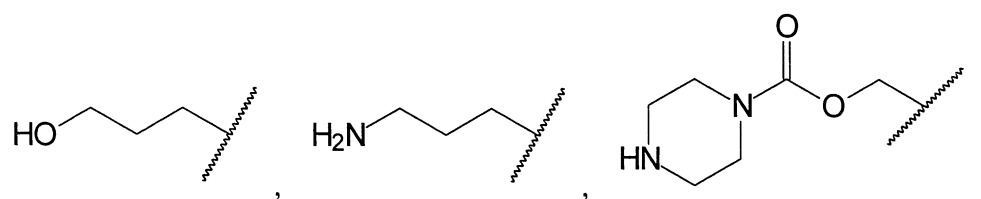
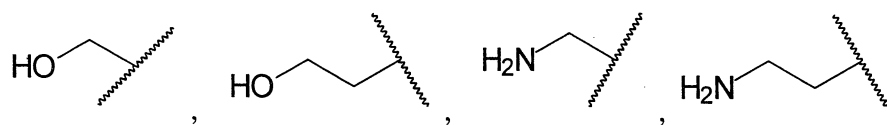
,



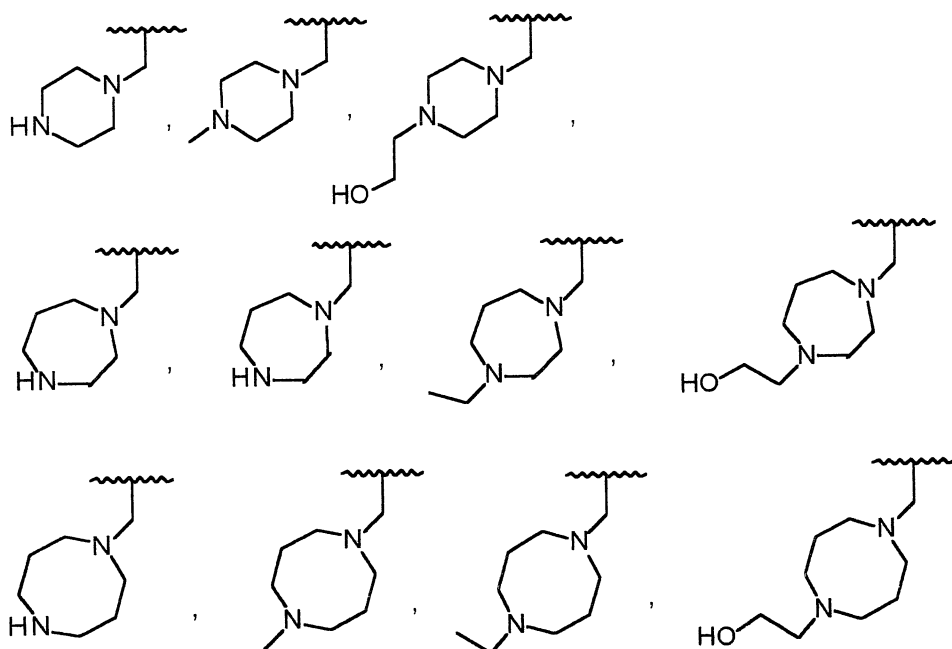
六、申請專利範圍



12. 如申請專利範圍第11項之化合物，其中U、W或U及W二者係選自：



六、申請專利範圍



或

13. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中該化合物係選自下列化合物之任一者：

化合物 編號	結構式	化合物 編號	結構式
101		102	
103		104	

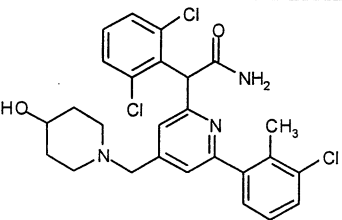
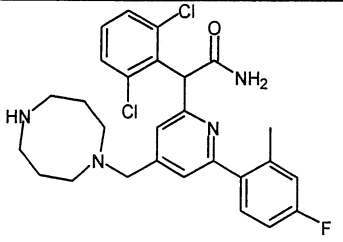
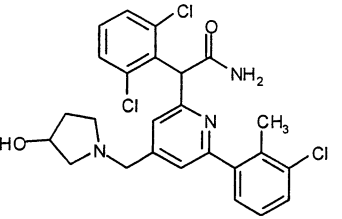
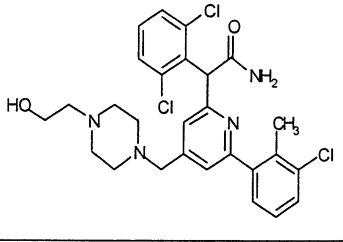
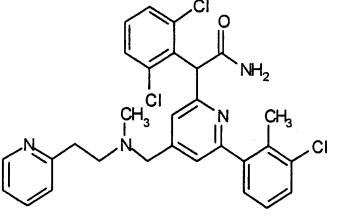
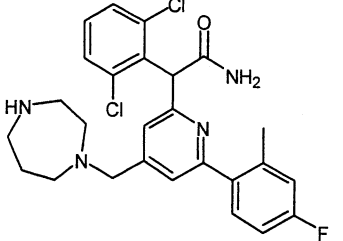
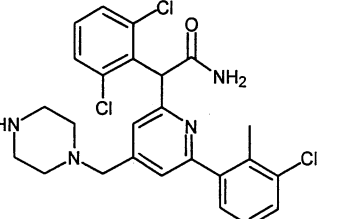
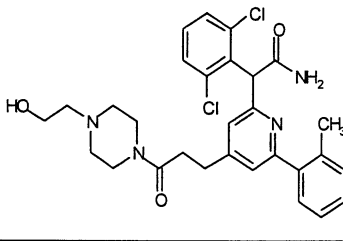
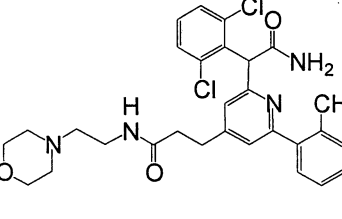
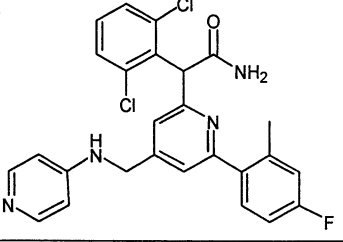
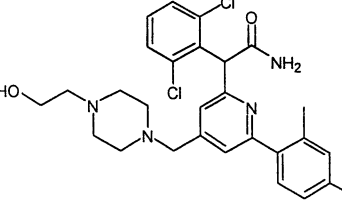
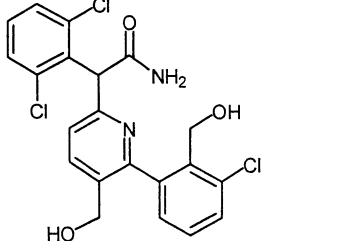
六、申請專利範圍

105		106	
107		108	
109		110	
111		112	
113		114	
115		116	

六、申請專利範圍

117		118	
119		120	
121		122	
123		124	
126		127	
128		129	

六、申請專利範圍

130		132	
133		134	
135		136	
137		140	
141		142	
143		144	

六、申請專利範圍

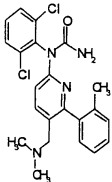
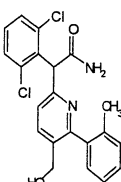
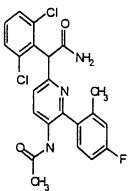
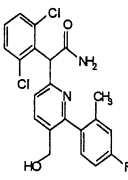
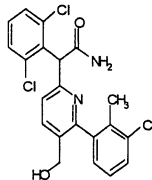
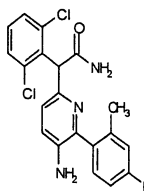
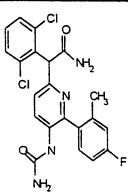
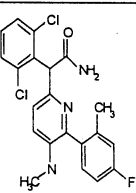
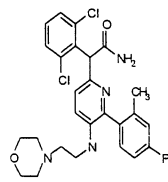
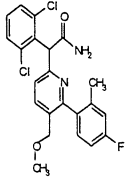
146		147	
148		149	
150		151	
152		153	
154		155	
156		157	

六、申請專利範圍

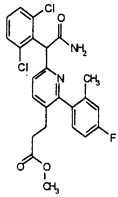
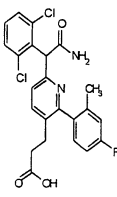
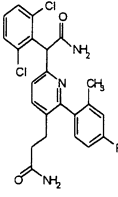
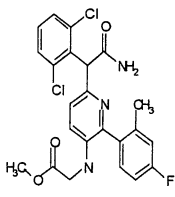
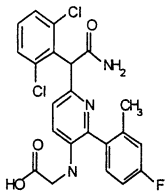
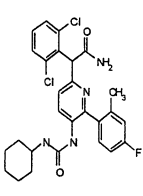
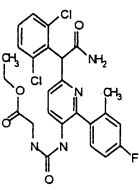
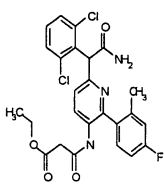
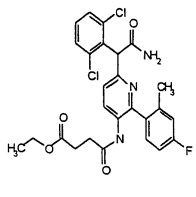
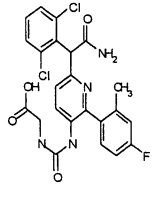
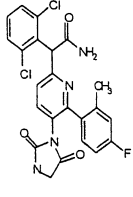
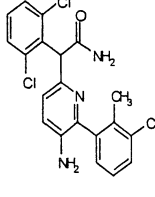
158		160	
161		162	
163		164	
165		166	
167			

六、申請專利範圍

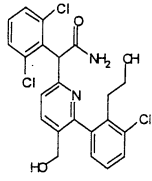
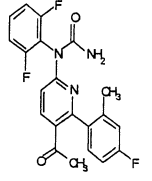
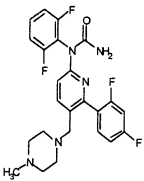
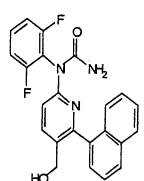
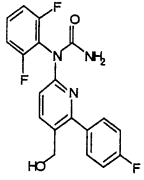
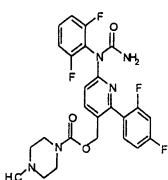
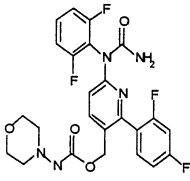
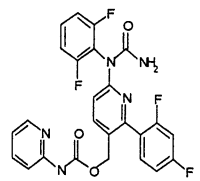
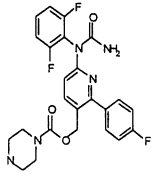
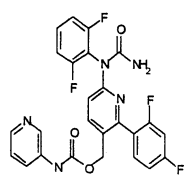
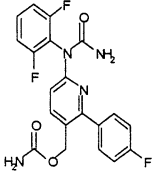
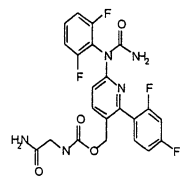
14. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中該化合物係選自下列化合物之任一者：

化合物 編號	結構式	化合物 編號	結構式
177		178	
195		199	
200		203	
205		206	
208		209	

六、申請專利範圍

210		211	
212		213	
214		224	
225		226	
227		231	
232		233	

六、申請專利範圍

235		281	
282		294	
295		302	
303		304	
309		310	
311		320	

六、申請專利範圍

321		322	
328		330	
331		334	
336		337	
338		340	
341		342	

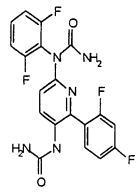
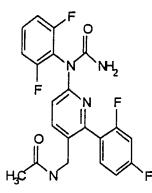
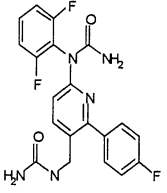
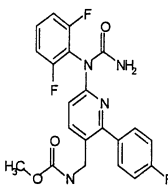
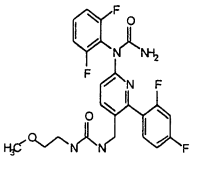
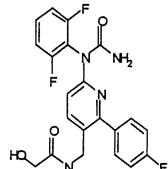
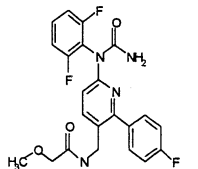
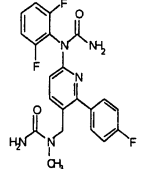
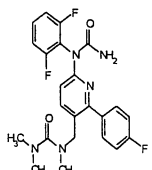
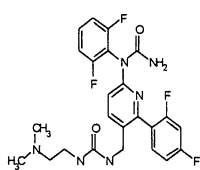
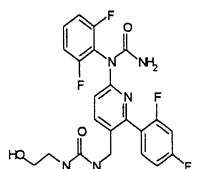
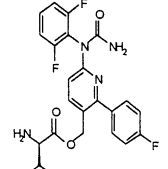
六、申請專利範圍

344		345	
346		348	
350		351	
354		356	
363		365	
366		375	

六、申請專利範圍

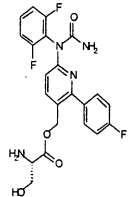
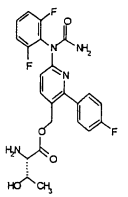
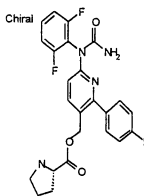
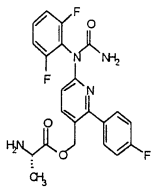
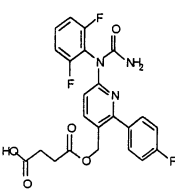
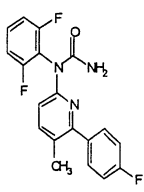
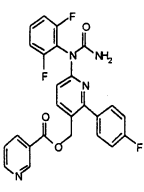
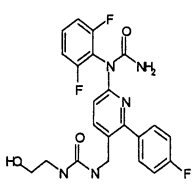
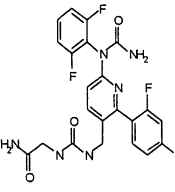
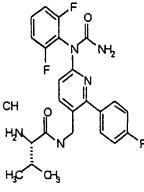
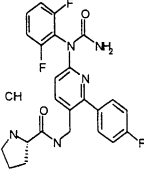
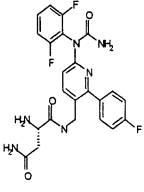
376		415	
422		423	
424		433	
437		438	
439		440	
441		442	

六、申請專利範圍

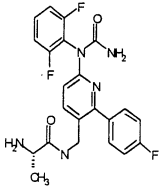
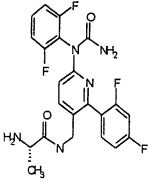
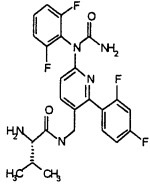
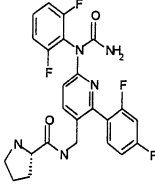
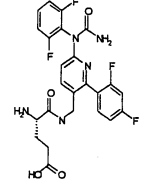
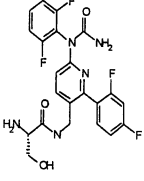
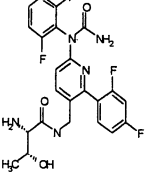
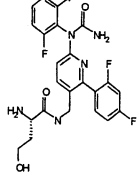
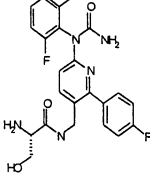
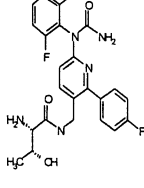
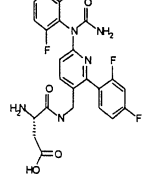
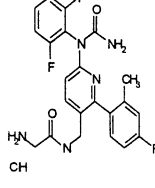
443		444	
449		450	
452		453	
454		459	
460		462	
463		464	

裝
訂

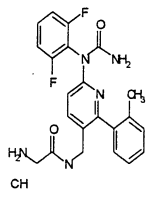
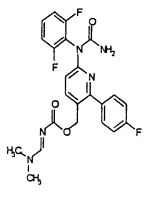
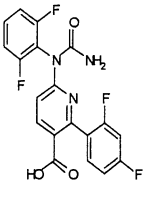
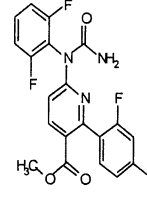
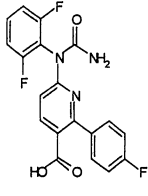
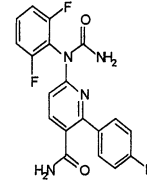
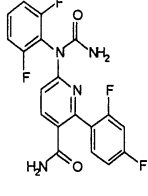
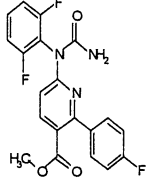
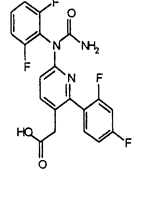
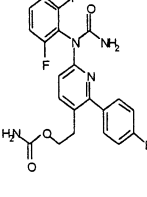
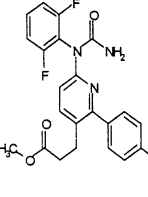
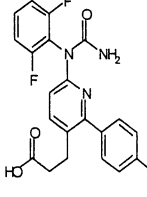
六、申請專利範圍

472		473	
474		475	
477		479	
486		494	
495		497	
499		500	

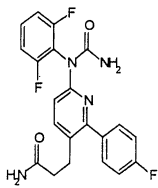
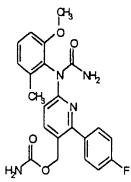
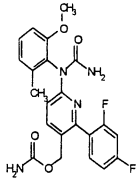
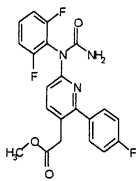
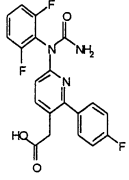
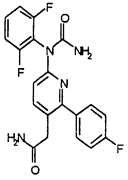
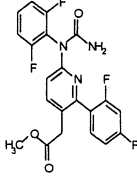
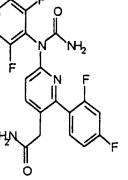
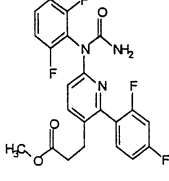
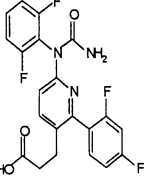
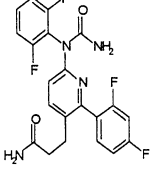
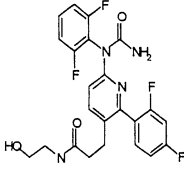
六、申請專利範圍

501		503	
504		505	
506		510	
511		513	
514		515	
516		518	

六、申請專利範圍

519		521	
523		524	
525		526	
527		528	
529		531	
532		533	

六、申請專利範圍

534		535	
536		537	
538		539	
540		541	
544		545	
546		547	

六、申請專利範圍

548		549	
550			

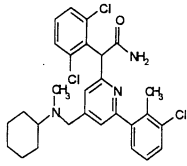
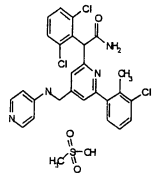
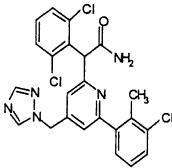
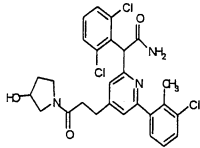
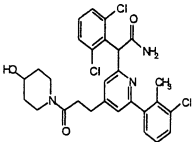
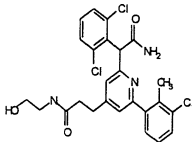
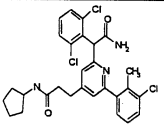
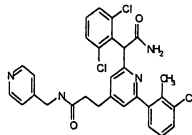
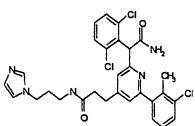
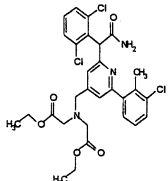
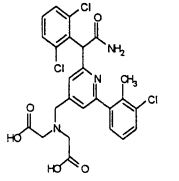
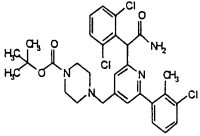
15. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中該化合物係選自下列化合物之任一者：

化合物 編號	結構式	化合物 編號	結構式
184		197	
217		218	
238		243	

六、申請專利範圍

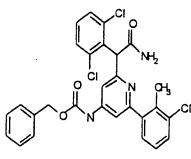
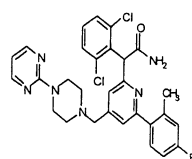
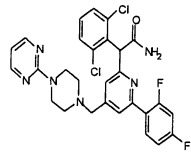
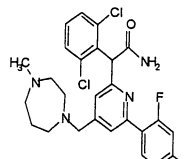
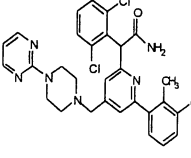
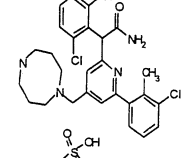
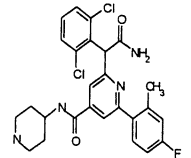
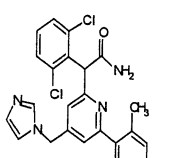
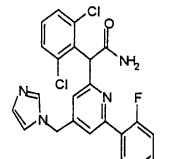
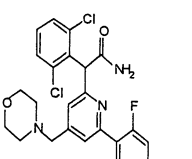
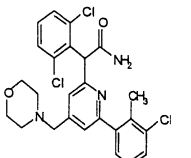
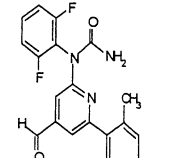
244		248	
250		251	
252		253	
254		255	
256		257	
258		259	

六、申請專利範圍

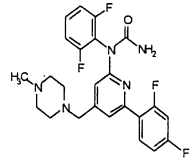
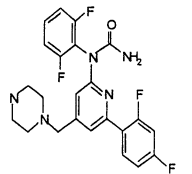
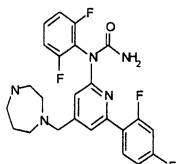
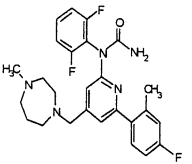
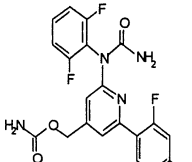
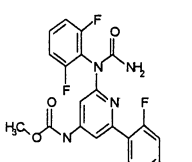
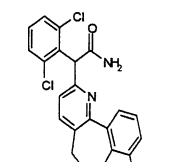
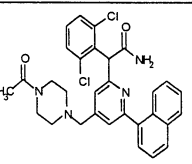
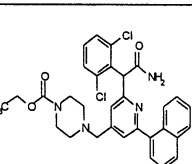
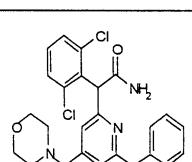
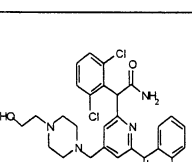
260		261	
262		263	
264		265	
266		267	
268		269	
270		271	

裝
訂

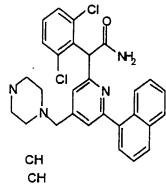
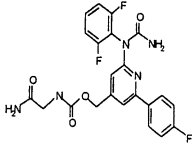
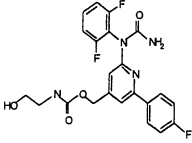
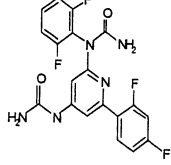
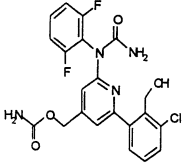
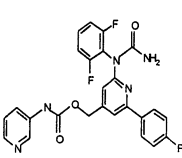
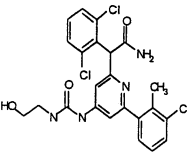
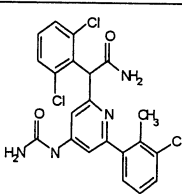
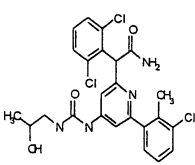
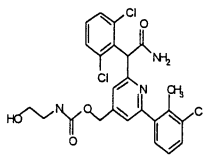
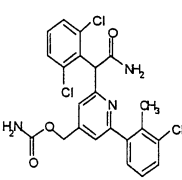
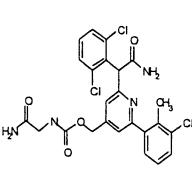
六、申請專利範圍

274		283	
284		285	
286		287	
288		289	
290		291	
292		296	

六、申請專利範圍

298		299	
300		301	
314			
325		333	
358		359	
360		362	

六、申請專利範圍

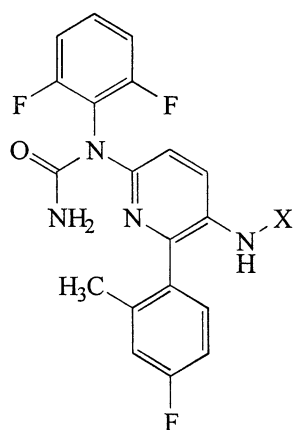
364		367	
368		372	
373		374	
408		411	
412		414	
416		417	

裝
訂

六、申請專利範圍

418		420	
430		431	
432		435	

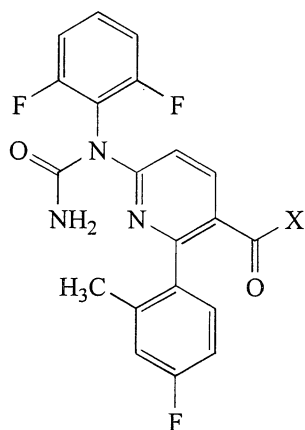
16. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中該化合物為



及 X 選係自 H， 或 。

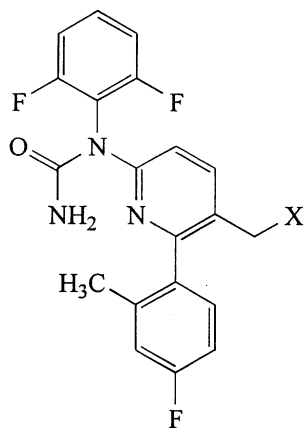
17. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中該化合物為

六、申請專利範圍



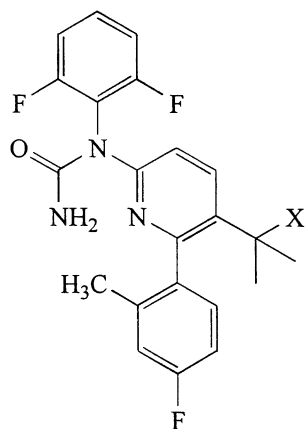
及 X 係選自 NH_2 。

18. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物為



及 X 係選自 OH ， NH_2 或 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

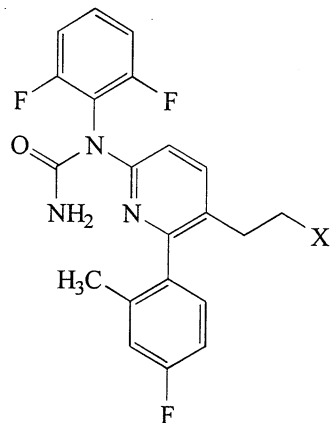
19. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物為



及 X 係選自 OH ， NH_2 或 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

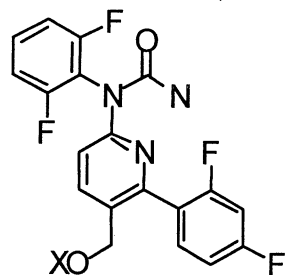
六、申請專利範圍

20. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中該化合物為



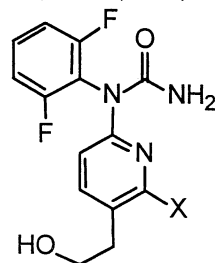
及X係選自OH，NH₂或N(CH₃)₂，C(=O)NH₂或C(=O)OCH₃。

21. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中該化合物為

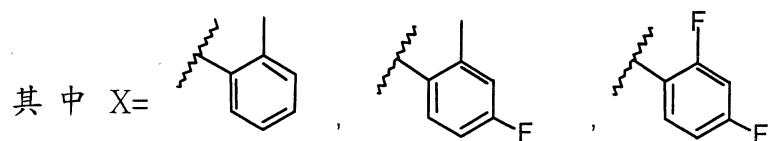


其中 X = C(=O)CH₃ 或 C(=O)NH₂。

22. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中該化合物為

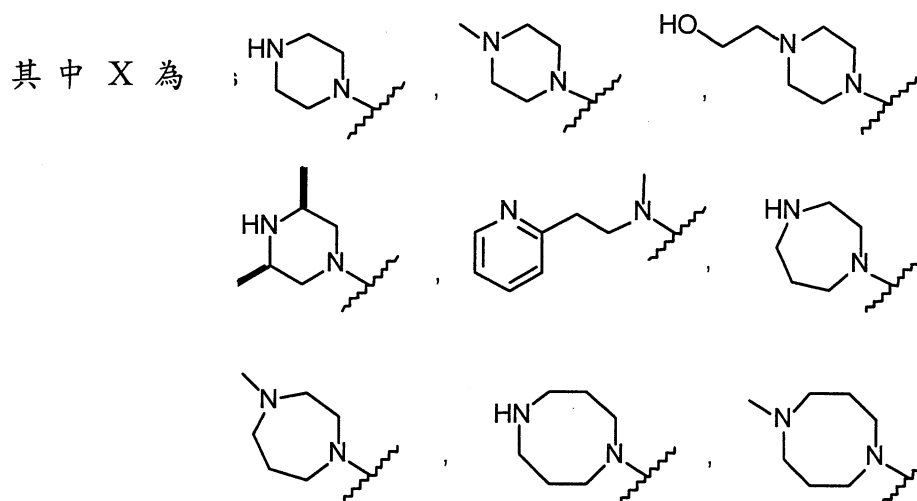
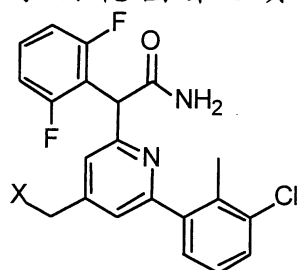


六、申請專利範圍



或

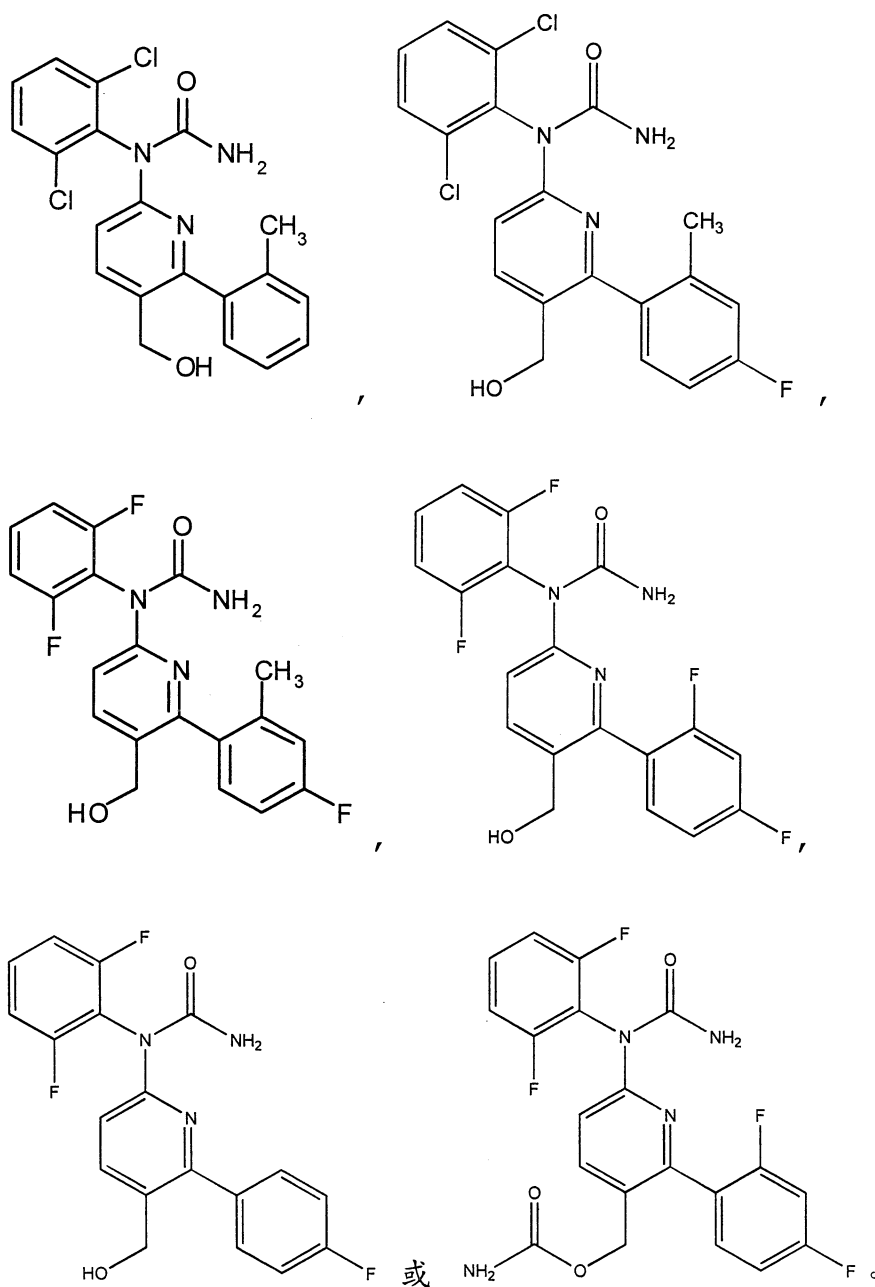
23. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中該化合物為



或

24. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中該化合物係選自
下列任一者

六、申請專利範圍



25. 一種用以抑制 p38 之醫藥組合物，其包含有效量之如申請專利範圍第 1 至 24 項中任一項之化合物作為活性成份，及一種醫藥可接受性載劑。

26. 如申請專利範圍第 25 項之醫藥組合物，其係用於病人

六、申請專利範圍

治療或預防發炎病，自體免疫病，破壞性骨病症，增生病症，傳染病，病毒病神經退化病，過敏，中風之再度灌流/缺血或心肌缺血，或腎缺血，心臟病發作，血管原性病症，器官缺氧，血管增殖，心臟肥大，凝血酶誘發血小板凝集，或前列腺素內過氧化酶合成酶-2 關聯的病情。

27. 如申請專利範圍第26項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係用於治療或預防發炎病選自急性胰炎，慢性胰炎，氣喘，過敏，或成人呼吸窘迫症候群。
28. 如申請專利範圍第26項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係用於治療或預防自體免疫病選自腎小球腎炎，類風濕性關節炎，系統性紅斑性狼瘡，硬皮病，慢性甲狀腺炎，格雷夫氏病(Graves' disease)，自體免疫性胃炎，糖尿病，自體免疫性溶血性貧血，自體免疫性嗜中性血球減少，血小板減少，異位性皮膚炎，慢性活動性肝炎，重症肌無力，多發性硬化，發炎性腸病，潰瘍性結腸炎，柯恩氏病，乾癬，或移植物對寄主病。
29. 如申請專利範圍第26項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係用於治療或預防破壞性骨質病症選自骨關節炎，鬆骨病或多發性骨髓瘤相關骨病症。
30. 如申請專利範圍第26項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係用於治療或預防增生病選自急性骨髓原性白血病，慢性骨髓原性白血病，轉移性黑素瘤，卡波西氏

六、申請專利範圍

肉瘤或多發性骨髓瘤。

31. 如申請專利範圍第26項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係用於治療或預防傳染病選自敗血病，敗血性休克或志賀氏桿菌病。
32. 如申請專利範圍第26項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係用於治療或預防病毒病選自急性肝炎感染，HIV感染或CMV視網膜炎。
33. 如申請專利範圍第26項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係用於治療或預防神經退化病選自阿茲海默氏病，巴金森氏病，腦缺血或創傷性傷害引起的神經退化病。
34. 如申請專利範圍第26項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係用於治療或預防中風之缺血/再度灌流或心肌缺血，腎缺血，心臟病發作，器官缺氧，或凝血酶誘發血小板凝集。
35. 如申請專利範圍第26項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係用於治療或預防前列腺素內過氧化物合成酶-2相關病情選自水腫，發燒，痛覺缺失或疼痛。
36. 如申請專利範圍第35項之醫藥組合物，其中該疼痛係選自神經肌肉痛，頭痛，癌症痛，牙痛或關節炎痛。
37. 如申請專利範圍第26項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係用於治療或預防血管原性病選自實體腫瘤，眼部新生血管床或嬰兒血管瘤。