



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201102387 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：099118539 (22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 06 月 08 日
(51)Int. Cl. : C07D471/04 (2006.01) A61K31/437 (2006.01)
A61P25/00 (2006.01) A61P29/00 (2006.01)
(30)優先權：2009/06/08 美國 61/185,074
(71)申請人：梅迪西諾瓦股份有限公司 (美國) MEDICINOVA, INC. (US)
美國
(72)發明人：蓋塔 費德里可 C A GAETA, FEDERICO C. A. (US)；強森 卡克 W JOHNSON,
KIRK W. (US)；葛羅斯 馬修 I GROSS, MATTHEW I. (US)；里德鮑爾 安妮瑪
琳 LEDEBOER, ANNEMARIE (NL)
(74)代理人：惲軼群；陳文郎
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：13 項 圖式數：6 共 120 頁

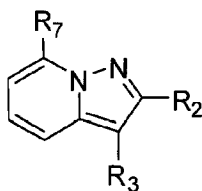
(54)名稱

具有多標的活性之經取代吡唑並〔1,5-a〕吡啶化合物

SUBSTITUTED PYRAZOLO[1,5-A]PYRIDINE COMPOUNDS HAVING MULTI-TARGET
ACTIVITY

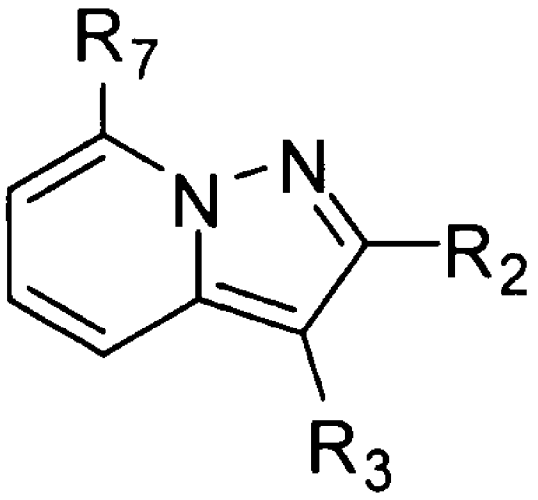
(57)摘要

依據化學式 I 的經取代的吡唑並〔1,5-a〕吡啶化合物是磷酸二酯酶以及 c-Jun N-端激酶活性的強抑制劑。



I

因此，化學式 I 化合物是用於治療疾病狀況[諸如癌症、神經病變性疼痛、發炎以及認知障礙 (諸如帕金森氏症)]的候選治療劑。



I



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201102387 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：099118539 (22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 06 月 08 日
(51)Int. Cl. : C07D471/04 (2006.01) A61K31/437 (2006.01)
A61P25/00 (2006.01) A61P29/00 (2006.01)
(30)優先權：2009/06/08 美國 61/185,074
(71)申請人：梅迪西諾瓦股份有限公司 (美國) MEDICINOVA, INC. (US)
美國
(72)發明人：蓋塔 費德里可 C A GAETA, FEDERICO C. A. (US)；強森 卡克 W JOHNSON,
KIRK W. (US)；葛羅斯 馬修 I GROSS, MATTHEW I. (US)；里德鮑爾 安妮瑪
琳 LEDEBOER, ANNEMARIE (NL)
(74)代理人：惲軼群；陳文郎
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：13 項 圖式數：6 共 120 頁

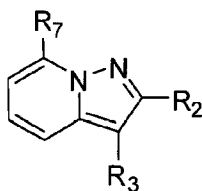
(54)名稱

具有多標的活性之經取代吡唑並〔1,5-a〕吡啶化合物

SUBSTITUTED PYRAZOLO[1,5-A]PYRIDINE COMPOUNDS HAVING MULTI-TARGET
ACTIVITY

(57)摘要

依據化學式 I 的經取代的吡唑並〔1,5-a〕吡啶化合物是磷酸二酯酶以及 c-Jun N-端激酶活性的強抑制劑。



I

因此，化學式 I 化合物是用於治療疾病狀況[諸如癌症、神經病變性疼痛、發炎以及認知障礙 (諸如帕金森氏症)]的候選治療劑。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本件申請案主張於2009年6月8日申請的美國臨時申請案序號61/185,074的優先權之優勢，該申請案的全部揭露內容被併入此處以作為參考資料。

發明領域

一般而言，本揭露內容是有關於具有多-標的活性 (multi-target activity) 的經取代的吡唑並[1,5-*a*]吡啶化合物 (substituted pyrazolo[1,5-*a*]pyridine compounds)。特別地，本揭露內容是針對，在其他特徵中，經取代的吡唑並[1,5-*a*]吡啶化合物展現出磷酸二酯酶 (phosphodiesterase, PDE) 以及 c-Jun N-端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 這兩者的抑制的活性。一般而言，該標的化合物被預期為抗-發炎的 (anti-inflammatory)，以及特別地減少神經膠細胞活化 (glial activation)。亦被提供的是：一有關於藉由投藥一治療有效量 (therapeutically effective amount) 的一吡唑並[1,5-*a*]吡啶化合物而抑制 PDE 以及 JNK 這兩者，以藉此治療任何許多相關的障礙 (disorders) 或病況 (conditions) 的方法。

【先前技術】

發明背景

環狀核苷酸磷酸二酯酶 (cyclic nucleotide phosphodiesterases) (PDE) 包含有一群組的會降解在第二傳訊子分子 (second messenger molecules) cAMP 以及 cGMP 中的磷酸二酯鍵 (phosphodiester bond) 的酵素 (enzymes)。它們

調節環狀核苷酸信號在次細胞的領域(subcellular domains)的定位、期間以及幅度，而因此是重要的信號傳遞(signal transduction)的調節劑(regulators)。PDE超家族(superfamily)目前包括超過20個不同的基因，它們被次群組(subgrouped)為11個PDE家族(families)(Lugnier, C., *Pharmacol Ther.* 2006, 109(3):366-98)。磷酸二酯酶具有不同的受質專一性(substrate specificities)；有些為cAMP選擇性水解酶(cAMP selective hydrolases)(PDE4、7以及8)，而其他(諸如PDE5、6以及9)是cGMP選擇性的，而又其他的磷酸二酯酶(諸如PDE1、2、3、10以及11)可以水解cAMP以及cGMP這兩者。PDE抑制劑(inhibitor)是會阻斷該酵素(PDE)的化合物，藉此阻止細胞內第二傳訊子cAMP以及cAMP的去活化(inactivation)。因此，PDE抑制劑可延長或增強藉由cAMP以及cGMP所調控的生理過程(physiological processes)的效用。事實上，特定的PDE抑制劑在諸如肺動脈高血壓(pulmonary arterial hypertension)、冠狀動脈心臟病(coronary heart disease)、癡呆(dementia)、憂鬱症(depression)以及精神分裂症(schizophrenia)的領域中已經被鑑定為新穎的潛在性治療劑(potential therapeutics)。

PDE4被發現在發炎與免疫細胞中是主要的cAMP-代謝酵素(cAMP-metabolizing enzyme)。PDE4抑制劑具有潛力作為抗-發炎藥，特別地在肺的發炎疾病[諸如氣喘(asthma)、COPD]以及鼻炎(rhinitis)。它們抑制細胞激素(cytokines)與其他發炎信號的釋放以及抑制活性氧族(reactive oxygen

species) 的生成。PDE4 抑制劑可具有抗憂鬱的效用 (antidepressive effects)(Bobon D, et al., *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci.*1988, **238** (1), 2-6)並且最近亦已被建議供用作為抗精神病劑(antipsychotics)(Maxwell CR, et al., 2004, **129** (1): 101-7)。

PDE10含有2個相似於PDE2、PDE5以及PDE6的cGMP-結合領域(cGMP-binding domains)胺基-端領域(amino-terminal domains),該等領域是守恆的而橫跨廣泛多樣的蛋白質的領域。PDE家族的酵素的抑制劑已經被廣泛地試圖用於廣泛的適應症(indications)[包括過敏(allergies)、阻塞性肺病(obtrusive lung disease)、高血壓(hypertension)、腎癌(renal carcinoma)、心絞痛(angina)、鬱血性心臟衰竭(congestive heart failure)、憂鬱症以及類似的疾病]的治療用途。PDE10的抑制劑亦已被描述用於特定神經以及精神的障礙[包括帕金森氏症(Parkinson's disease)、杭丁頓舞蹈症(Huntington's disease)、精神分裂症、妄想症(delusional disorder)、藥物-誘導的精神病(drug-induced psychosis)、恐慌症(panic disorder)以及強迫症(obsessive-compulsive disorder)]的治療(美國專利申請案序號2003/0032579)。PDE10已被顯示是呈高位準而存在於腦的區域中之密切地與許多神經的以及精神的障礙有關聯的神經元(neuron)中。藉由抑制PDE10活性,在神經元中的cAMP以及cGMP的位準被增高,而這些神經元正確地作用的能力因此被改善。因此,抑制PDE10在廣泛多樣的會因

在神經元中的cAMP以及cGMP的位準的增高而受益的病況或障礙的治療上是有用的，包括那些上面所提到的神經障礙、精神障礙、焦慮症(anxiety disorder)和/或運動障礙(movement disorder)。

Jun N-端激酶(JNK)是一種可藉由發炎性細胞激素、細菌內毒素(bacterial endotoxin)、滲透壓休克(osmotic shock)、UV輻射(UV radiation)以及缺氧(hypoxia)而被誘發的壓力-活化的蛋白質激酶(stress-activated protein kinase)。特別地，c-Jun N-端激酶(JNK)是一種會磷酸化c-JUN [轉錄因子活化劑蛋白質-1 (transcription factor activator protein-1)的一組分(component)]的絲胺酸蘇胺酸蛋白質激酶(serine threonine protein kinase)。與其它DNA結合蛋白質(DNA binding proteins)形成複合物，AP-1調節許多基因的轉錄，這些基因包括：細胞激素[例如，IFN- γ 、IL-2以及腫瘤壞死因子(TNF)- α]、生長因子(growth factors)[例如，血管內皮生長因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)]、免疫球蛋白(immunoglobulins)[例如， κ 輕鏈(κ light chain)]、發炎性酵素(例如，COX-2)以及基質金屬蛋白酶(matrix metalloproteinases)(例如，MMP-13)。

JNK是有絲分裂促進劑-活化的蛋白質激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)家族[包括細胞外調節激酶(extracellular regulated kinases, ERKs)以及p38激酶]的一成員。3個JNK基因(JNK1、-2以及-3)已經在人類體內被鑑定出；然而，剪接變異(splice variants)導致一共有10

個異構型(isoforms)。JNK1以及JNK2具有廣泛的組織分佈(tissue distribution)，其中JNK3似乎主要地位於神經元組織(neuronal tissues)以及心肌細胞(cardiac myocyte)。缺少JNK1或者JNK2的小鼠展現出在T-輔助(CD4⁺)細胞[T-helper (CD4⁺) cell]功能上的缺失。雙重剔除(double knockout)的動物是胚胎致死的(embryonic lethal)，雖然來自這些動物的纖維母細胞(fibroblast)在活體外(in vitro)是可存活的並且對於輻射-誘發的細胞凋亡(radiation-induced apoptosis)展現出一顯著的抵抗力。JNK3剔除的小鼠展現出對於在海馬迴(hippocampus)中的海人酸(kainic acid)-誘發的細胞凋亡(kainic acid-induced apoptosis)以及對於隨後的癲癇(seizures)的抵抗力。因此，JNK活性對於免疫反應以及計畫性細胞死亡(programmed cell death)這兩者而言似乎是重要的。JNK的治療性抑制在各種不同的疾病[關節炎(arthritis)、發炎性腸疾(inflammatory bowel disease)、慢性阻塞性肺部疾病(chronic obstructive pulmonary disease)、移植抗宿主病(graft vs. host disease)、中風(stroke)、帕金森氏症、缺血性損傷(ischemic injury)以及心肌梗塞(myocardial infarction)]中可提供臨床益處(Bennett, B., *et al.*, *PNAS*, 2001, vol. 98 no. 24 13681-13686以及其中的參考文獻)。神經性病況(neurological conditions)另外被指出包括神經退化性症候群(neurodegenerative syndromes)[例如阿滋海默症(Alzheimer's)、帕金森氏症]，以及發炎性與慢性神經病變性疼痛(neuropathic pain)這兩者的病況。

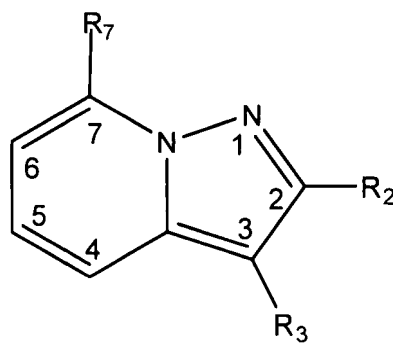
【發明內容】

發明概要

本發明的揭露內容是針對經取代的吡唑並[1,5-*a*]吡啶化合物，該化合物與化學式I一致並且具有多-標的的活性。更特別地，此處所提供的特定的化合物證實針對磷酸二酯酶以及針對c-Jun N-端激酶(JNKs)這兩者的活性。該等多-標的的活性是獨特的，並且暗示：標的化合物在多種適應症中是有用的(在此處會被更詳細地描述)。

各個下列所描述的具體例可被單獨地考量，或者被組合以任何一或多個額外的具體例，只要特定組合不會與被包括在該組合中的特定具體例相互不一致。

在第一個方面，本發明的揭露內容提供經取代的吡唑並[1,5-*a*]吡啶化合物。該化合物在3-環位置具有一取代基(substituent)並且在2-環和/或7-環位置亦可具有一取代基。該等化合物通常可被描述為具有一依據化學式I的結構：



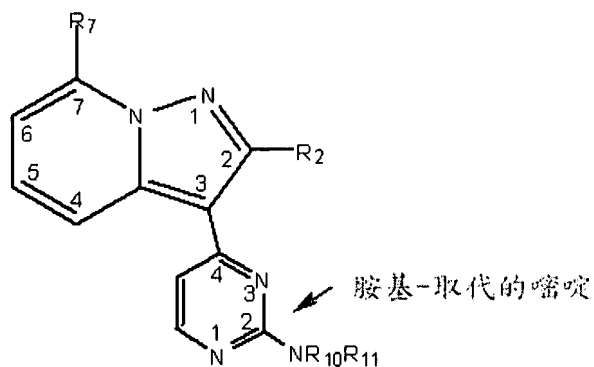
I

其中R₃是一胺基-取代的嘓啶或吡啶；R₂獨立地是H或是一選自於由下列所構成的群組中的有機基團(organic radical)：烷基、環烷基、烷氧基烷基(例如，化合物1117、

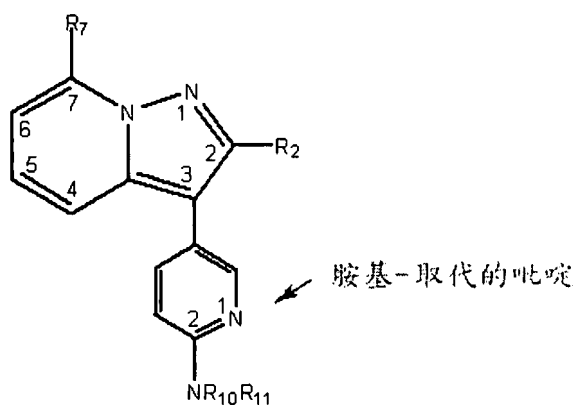
甲氧基甲基)、芳基(例如、苯基)與鹵基芳基；以及
R₇獨立地選自於H或烷基。

在特定的具體例中，如此處所提供的吡啶並[1,5-*a*]吡啶化合物是選自於：一為2,3-取代的吡啶並[1,5-*a*]吡啶化合物、一為3-取代的吡啶並[1,5-*a*]吡啶化合物、一為3,7-取代的吡啶並[1,5-*a*]吡啶化合物以及一為2,3,7-取代的吡啶並[1,5-*a*]吡啶化合物，其中該等在各個環位置的取代基是有如此處所描述的。

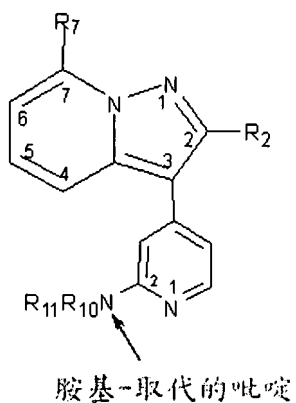
關於一般結構I (general structure I)，現在參見R₃的取代基，在一特定的具體例中，R₃是一嘧啶，在該嘧啶的2-環位置(亦即，在被設置於在嘧啶的2個環氮之間的碳上)具有一胺(amine)取代基，或者R₃是一嘧啶，在該嘧啶的2-環位置具有一胺取代基。在特定的具體例中，當吡啶並[1,5-*a*]吡啶的3-取代基是一經取代的嘧啶-2-胺部分時，該嘧啶是經由該嘧啶的4-位置而被附接至中心系統(core system)[參見下面的示範性結構，其中R₁₀以及R₁₁是各自獨立地選自於：H、烷基、環烷基以及脂族3、4、5與6-員的含氮雜環(aliphatic 3, 4, 5, and 6-membered nitrogen containing heterocycles)]。



在又另一個特定的具體例中， R_3 是一吡啶環，在該吡啶環的2-環位置具有一胺取代基。



在一個具體例中， R_3 是一有如在結構IV中所例示說明的胺基-取代的吡啶。



IV

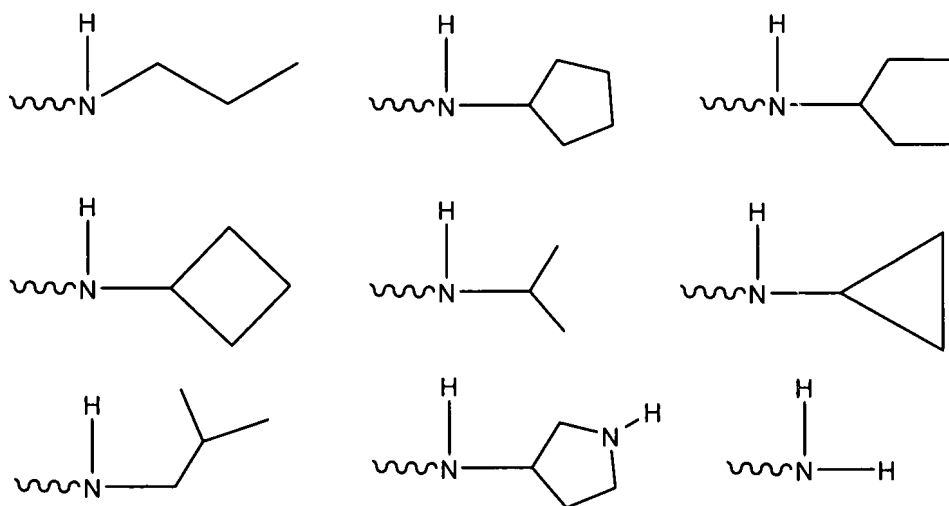
例示說明的經胺基取代的吡啶以及嘧啶是那些化合物，其中 R_{10} 以及 R_{11} 是各自獨立地選自於：H、烷基、經取代的烷基、環烷基、 $S(O)_2R'$ 以及脂族3、4、5與6-員含氮雜環。當 R_{10} 或 R_{11} 是 $S(O)_2R'$ 時， R' 是選自於由下列所構成的群組：烷基、芳基以及雜芳基。例如， R' 可以是甲基、乙基、丙基、苯基、噻吩(thiophene)或者喹啉(quinoline)。

一在結構II、III或者IV中之特定的胺取代基是一其中 R_{10} 是氫者。

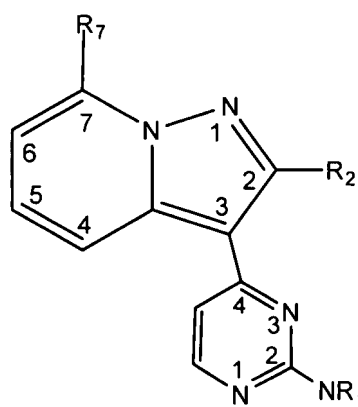
在又另一個針對 R_3 的具體例中，在結構II、III或者IV中之胺取代基是一其中 R_{10} 是氫並且 R_{11} 是低級(lower)烷基或低級環烷基者。示範性 R_{11} 取代基包括：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、2-甲基丙基、戊基、N-3-戊基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、3-甲基戊基、環丙基、環丁基、環戊基以及類似之物。

在又另一個針對 R_3 的具體例中，在結構II、III或者IV中之胺取代基是一其中 R_{11} 是選自於下列的脂族3、4、5與6-員含氮雜環者：氮丙啶(aziridine)、吡咯啶(pyrrolidine)以及哌啶(piperidine)。在一個特定的具體例中， R_{11} 是吡咯啶環，在該吡咯啶環的3-環位置上被連接至胺氮。

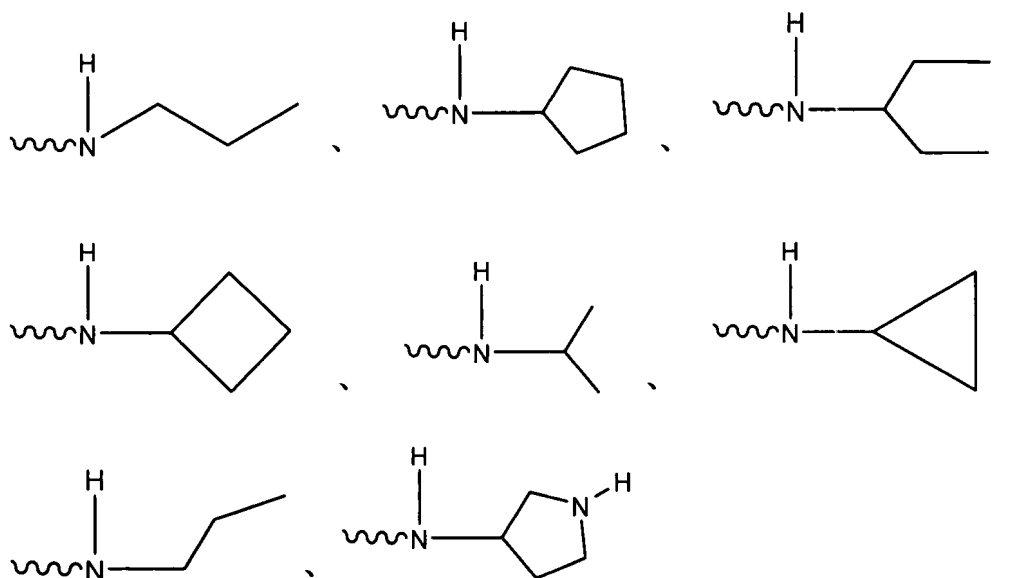
例示說明之對應於結構II、III或者IV的胺取代基包括下列，其中彎曲的線表示附接至對應的嘧啶或者吡啶：



當 R_3 是一經胺基取代的吡啶，



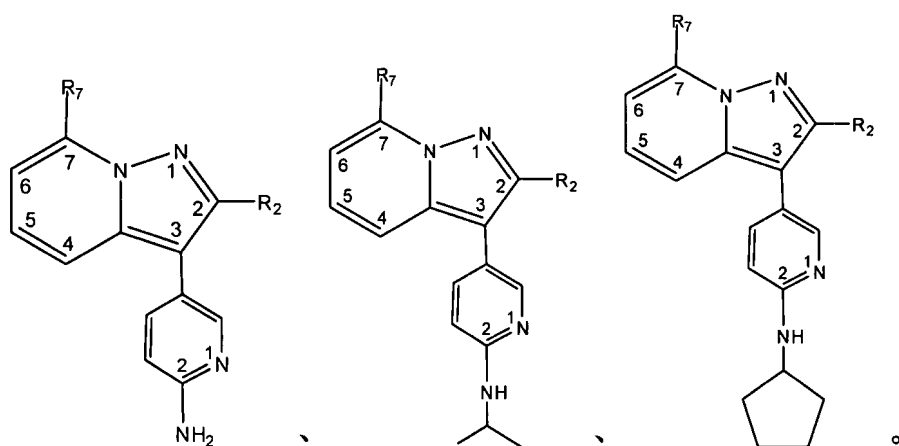
$NR_{10}R_{11}$ 是選自於下列：



以及 R_2 與 R_7 通常有如上面所描述的。

額外的 R_3 取代基被顯示在下列的結構中，其中 R_2 以及

R_7 通常有如上面所描述的：



現在參見取代基 R_7 ，在一個具體例中， R_7 是氫或者低級烷基，例如，是選自於：甲基、乙基、丙基、異丙基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基(1,2-dimethylpropyl)、n-丁基、i-丁基(i-butyl)、二級-丁基(sec-butyl)、t-丁基以及類似之物。在一個特定的具體例中， R_7 是甲基。

現在參見 R_2 ，有如上面所描述的，典型地， R_2 獨立地是H或一選自於由下列所構成的群組中的有機基團：烷基、環烷基、烷氧基烷基(例如，化合物1117、甲氧基甲基)、芳基(例如、苯基)以及鹵基芳基。

在一個具體例中， R_2 是低級烷基或低級環烷基。例示說明的低級烷基 R_2 基團包括：甲基、乙基、丙基、異丙基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、n-丁基、i-丁基、二級-丁基、t-丁基以及類似之物。低級環烷基基團是選自於：環丙基、環丁基以及環戊基。

在又另一個具體例中， R_2 是苯基或者是一鹵基-取代的苯基。該鹵基取代的苯基是選自於：一具有一選自於下列的單一鹵素取代基的苯環(phenyl ring)：氟、氯，或者溴或

碘。在一個具體例中，鹵素是氯或氟。鹵素可以在苯環的任何位置上，例如，相對於母體(parent)吡啶並[1,5-*a*]吡啶中心結構(core structure)而言的 α (alpha)、間位(meta)或對位(para)。在一個特定的具體例中，鹵素是在苯環的3-位置上(假設苯基的1-位置是附接到中心)。

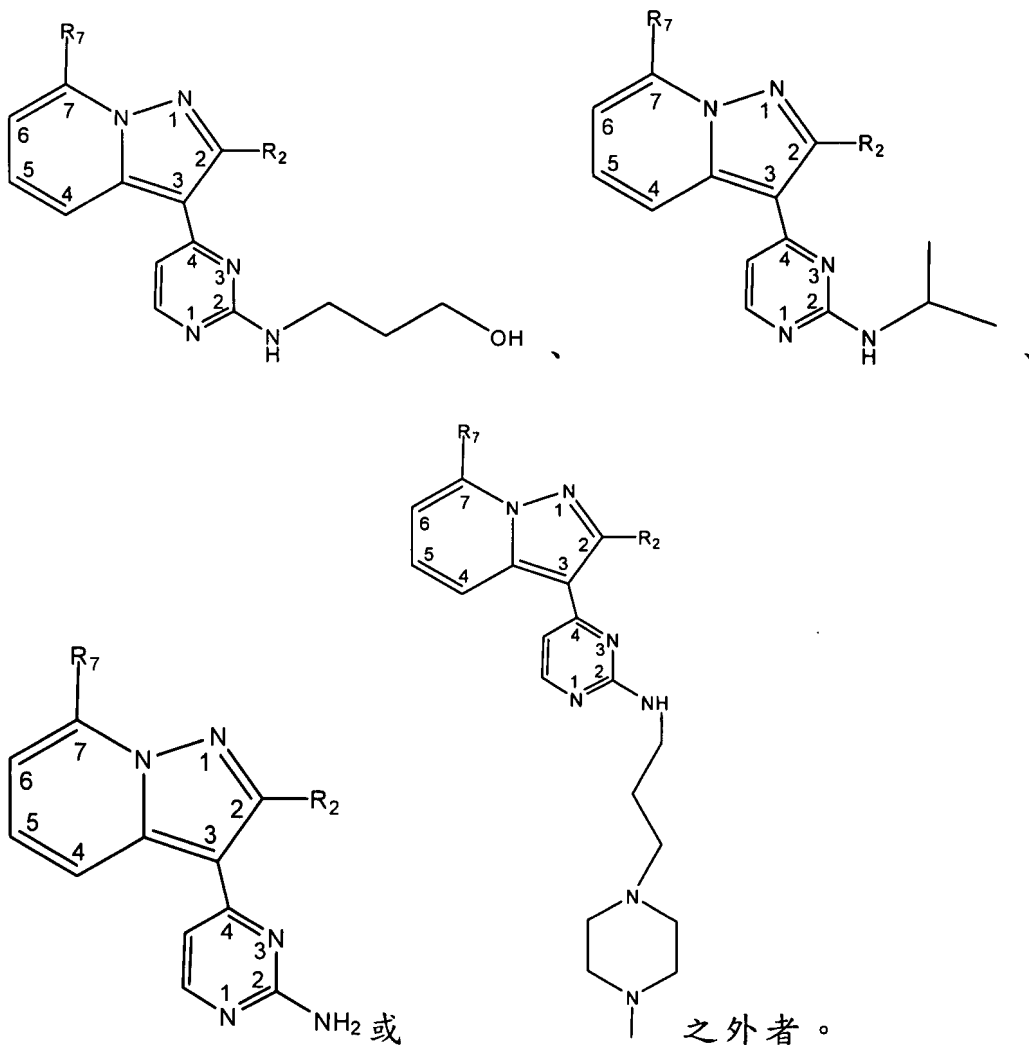
在又另一個具體例中， R_2 是一烷基烷氧基基團，較佳地一低級烷基低級烷氧基團。落在此分類之例示說明的 R_2 取代基包括：甲基甲氧基(-CHOCH₃)、乙基甲氧基(-CH₂CH₂OCH₃)以及類似之物。例如，一低級烷基低級烷氧基取代基可被描述為- R_{12} -O- R_{13} ，其中 R_{12} 以及 R_{13} 是各自選自於低級烷基，並且 R_{12} 被附接至母體吡啶並[1,5-*a*]吡啶中心結構。- R_{12} 基團可以是一線性低級烷基，諸如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基(hexyl)，而 R_{13} 與鄰近的氧一起可以是線性的(linear)或分支的烷氧基(branched alkoxyl)。例示說明的 R_{13} 基團包括：甲基、乙基、丙基、異丙基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、*n*-丁基、*i*-丁基、二級-丁基、*t*-丁基以及類似之物。

在一個具體例中， R_2 是選自於：氫、甲基、異丙基、三級-丁基、環丙基、丁基、甲基甲氧基、苯基、二級-丁基、3-氟苯基以及3-氯苯基。

此處所提供的化合物是要涵括母體吡啶並[1,5-*a*]吡啶中心結構被取代以如此處所提供的 R_2 、 R_3 以及 R_7 部分的任何組合，以致於與所提供的一般特徵一致。

在一個特定的具體例中，關於結構I，若化合物是2,3-

取代的吡啶並[1,5-*a*]吡啶以及R₂是異丙基時，那麼當R₃是一個相對於該吡啶並[1,5-*a*]吡啶在嘧啶環的4-位置處被取代之經取代的或未經取代的(意指胺部份)嘧啶-2-胺(pyrimidin-2-amine)部份，R₃是除了異丙基嘧啶-2-胺(1137)、嘧啶-2-胺(1139)、(嘧啶-2-基胺)丙-1-醇(1134)以及3-(六氫吡啶-1-基)丙基嘧啶-2-胺(1135)之外者。例如，在這個具體例中，R₃是除了



具有如上面所描述的關於R₂、R₃以及R₇的數值的例示說明的化合物被提供在表1。

在一個具體例中，有如此處所提供的一經取代的吡啶

並[1,5-*a*]吡啶化合物能抑制JNK-2或者JNK-3酵素。特別較佳的是經取代的吡啶並[1,5-*a*]吡啶化合物具有一低於大約5.00 μ M的IC₅₀數值(根據有如此處所描述的一JNK抑制分析)。

在一個特定的具體例中，化合物將具有一範圍落在大約0.01至5.00 μ M內的IC₅₀數值(根據有如此處所描述的一JNK 3抑制分析)，較佳地落在0.01至4.0 μ M或更佳地落在大約0.01至大約3.00 μ M內。特別較佳的是具有一範圍落在0.01至2.00 μ M內的IC₅₀數值(根據一JNK 3抑制分析)的化合物。在JNK-3抑制上特別有效的例示說明的化合物包括：1136、1158、1164、1165、1166、1167、1173、1174、1175、1176、1177、1179、1180、1182、1183、1184、1194、1195、1198以及1200。

在又另一個具體例中，化合物將具有一範圍落在大約0.01至5.00 μ M內的IC₅₀數值(根據有如此處所描述的一JNK 2抑制分析)，較佳地落在0.01至3.00 μ M內或更佳地落在大約0.01至大約2.00 μ M內。特別較佳的是具有一範圍落在0.01至2.00 μ M內的IC₅₀數值(根據一JNK 2抑制分析)的化合物。在JNK-2抑制上特別有效的並且落在此分類抑制之中的例示說明的化合物包括：1153、1156、1164、1165、1166、1167、1173、1174、1176、1194、1195、1198以及1200。

在又另一個具體例中，該經取代的吡啶並[1,5-*a*]吡啶化合物將具有範圍落在0.01至2.00 μ M的IC₅₀數值(在有如此處所描述的JNK 2以及JNK 3這兩者的抑制分析中)。展現出

上述特徵之示範性化合物包括：1137、1164、1165、1166、1167、1173、1174、1176、1177、1194、1195、1198以及1200。

在又另一個具體例中，該經取代的吡唑並[1,5-*a*]吡啶化合物是一磷酸二酯酶抑制劑。

在一個特定的具體例中，化合物具有一低於大約20.00 μM 的 IC_{50} 數值(根據有如此處所描述的一PDE 10抑制分析)。在一個具體例中，化合物具有一範圍落在大約1.0至20.0 μM 內的 IC_{50} 數值(根據有如此處所描述的一PDE 10抑制分析)，較佳地落在1.0至10.0 μM 內。在PDE-10抑制上特別有效的例示說明的化合物包括：1137、1134、1136、1153、1154、1158、1164、1165、1166、1173、1196、1198、1199以及1200。

在又另一個具體例中，化合物具有一低於大約30.00 μM 的 IC_{50} 數值(根據有如此處所描述的一PDE 4抑制分析)。在一個具體例中，化合物具有一範圍落在大約1.0至20.0 μM 內的 IC_{50} 數值(根據有如此處所描述的一PDE 10抑制分析)，較佳地落在1.0至10.0 μM 內。在PDE-4抑制上特別有效的例示說明的化合物包括：1137、1134、1136、1153、1154、1155、1156、1158、1164、1168、1173、1174、1175、1176、1177、1178、1182、1183、1194、1195、1196、1198以及1200。

在又一進一步的具體例中，一經取代的吡唑並[1,5-*a*]吡啶化合物能夠抑制磷酸二酯酶以及JNK這兩者-亦即，能夠雙重抑制。

在一個與上述有關的特定的具體例中，一經取代的吡啶並[1,5-*a*]吡啶化合物能夠抑制至少JNK 3或JNK 2中之一者以及能夠抑制至少PDE 10或PDE 4中之一者。在一個特定的具體例中，化合物將具有(i)一低於大約5.00 μM 的 IC_{50} 數值(在有如此處所描述的至少JNK 3或JNK 2抑制分析中之一者)，以及(ii)一根據有如此處所描述分別地具有低於大約20.0或低於大約30.0 μM 的一PDE 10或PDE 4抑制分析的至少一者的 IC_{50} 數值。具有上面特徵之特別較佳的化合物包括：1137、1134、1136、1153、1154、1156、1158、1164、1165、1166、1167、1168、1173、1174、1175、1176、1177、1178、1180、1182、1183、1184、1194、1195、1198以及1200。在又一額外的具體例中，能夠雙重抑制(亦即，磷酸二酯酶以及JNK)之一經取代的吡啶並[1,5-*a*]吡啶化合物具有一是氫或低級環烷基 R_2 部分、一是嘧啶基-2-低級環烷基胺(pyrimidiny-2-lowercycloalkylamine)的 R_3 部分以及一是氫或甲基的 R_7 部分。在一相關的具體例中，關於上面的結構III， R_2 是環丙基， R_{10} 是氫與 R_{11} 是異丙基或環丙基(亦即，一C3線性或環部分)，以及 R_7 是氫。在又另一個具體例中， R_2 是氫、 R_{10} 是氫與 R_{11} 是環戊基，以及 R_7 是甲基。

在又另一個具體例中，除了抑制磷酸二酯酶以及JNK酵素這兩者之外，一有如此處所提供之經取代的吡啶並[1,5-*a*]吡啶化合物在治療神經病變性疼痛是有效的，有如藉由在如此處所描述的大鼠慢性壓迫模型(rat chronic constriction model)中之表現所表示的。在一大鼠慢性壓迫

模型中有益表現的實例包括大於1.0公克的數值(參見，例如，表4)

在又另一個具體例中，如此處所提供的一經取代的吡啶並[1,5-*a*]吡啶化合物能夠抑制神經膠細胞活化。有如藉由在如此處所描述的一BV-2小神經膠細胞分析(microglial cell assay)的結果所表示的，能夠抑制神經膠細胞活化之特別有效的示範性化合物包括：1137、1158、1164、1165、1166、1173、1180、1183、1184、1194、1195、1198、以及1200。在所檢驗的分析中，化合物能夠抑制在以脂多醣(lipopolysaccharide, LPS)以及IFN- γ 予以活化的小鼠BV-2小神經膠細胞中的細胞激素TNF- α 和/或MCP-1(參見，例如，表3)。

在一個特定具體例中，在如此處所描述的一BV-2神經膠細胞分析中，該化合物對於MCP-1和/或TNF- α 展現出一低於大約6.0 μ M的EC₅₀數值，例如，落在大約0.01至6.0 μ M內。在一個較佳的具體例中，在如此處所描述的BV-2神經膠細胞分析中，該化合物對於MCP-1和/或TNF- α 展現出在一範圍落在大約0.01至5.0 μ M內的EC₅₀數值。在又另一個具體例中，在BV-2神經膠細胞分析中，該化合物對於MCP-1和/或TNF- α 展現出一落在大約0.01至1.5 μ M內的EC₅₀數值。

有如在活體外分析中所證實的，此處所提供的化合物在額外的細胞類型[諸如在人類SH-SY5Y神經胚細胞瘤細胞(neuroblastoma cells)中以及在E18大鼠神經元細胞中]於抑制JNK上亦是有效的。簡言之，在各種不同類型的細胞中

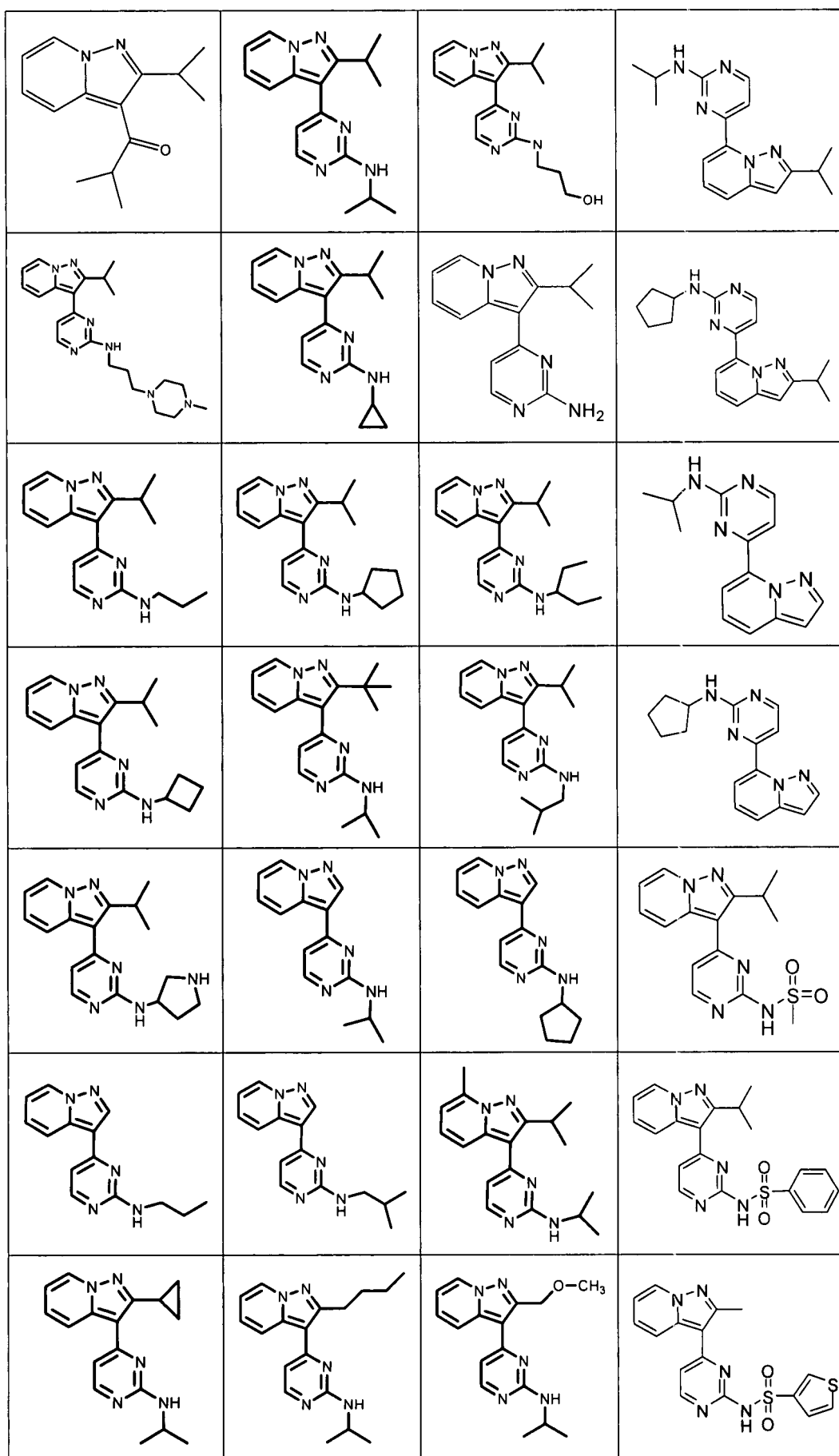
經磷酸化的c-JUN的生成是藉由刺激劑(stimulant)[諸如6-羥基多巴胺(6-hydroxydopamine, 6-OHDA)或者類澱粉 β 肽(amyloid beta peptide)]的添加而被刺激；測試化合物被添加並且有如藉由ELISA所測量的在抑制經磷酸化的c-JUN的生成的能力上的EC₅₀數值被決定。在一個具體例中，如此處所提供的經取代的吡唑並[1,5-*a*]吡啶化合物能夠在細胞中抑制經磷酸化的c-JUN的生成，有如藉由一低於10 μ M的EC₅₀數值[有如使用如此處所描述的一經磷酸化的c-JUN分析(phosphorylated c-JUN assay)所決定的]所表示的。在又另一個具體例中，一經取代的吡唑並[1,5-*a*]吡啶化合物具有一範圍落在大約0.05至大約10 μ M內的EC₅₀數值，以及較佳地範圍落在大約0.05至大約8 μ M內。代表性數值被顯示在表3。

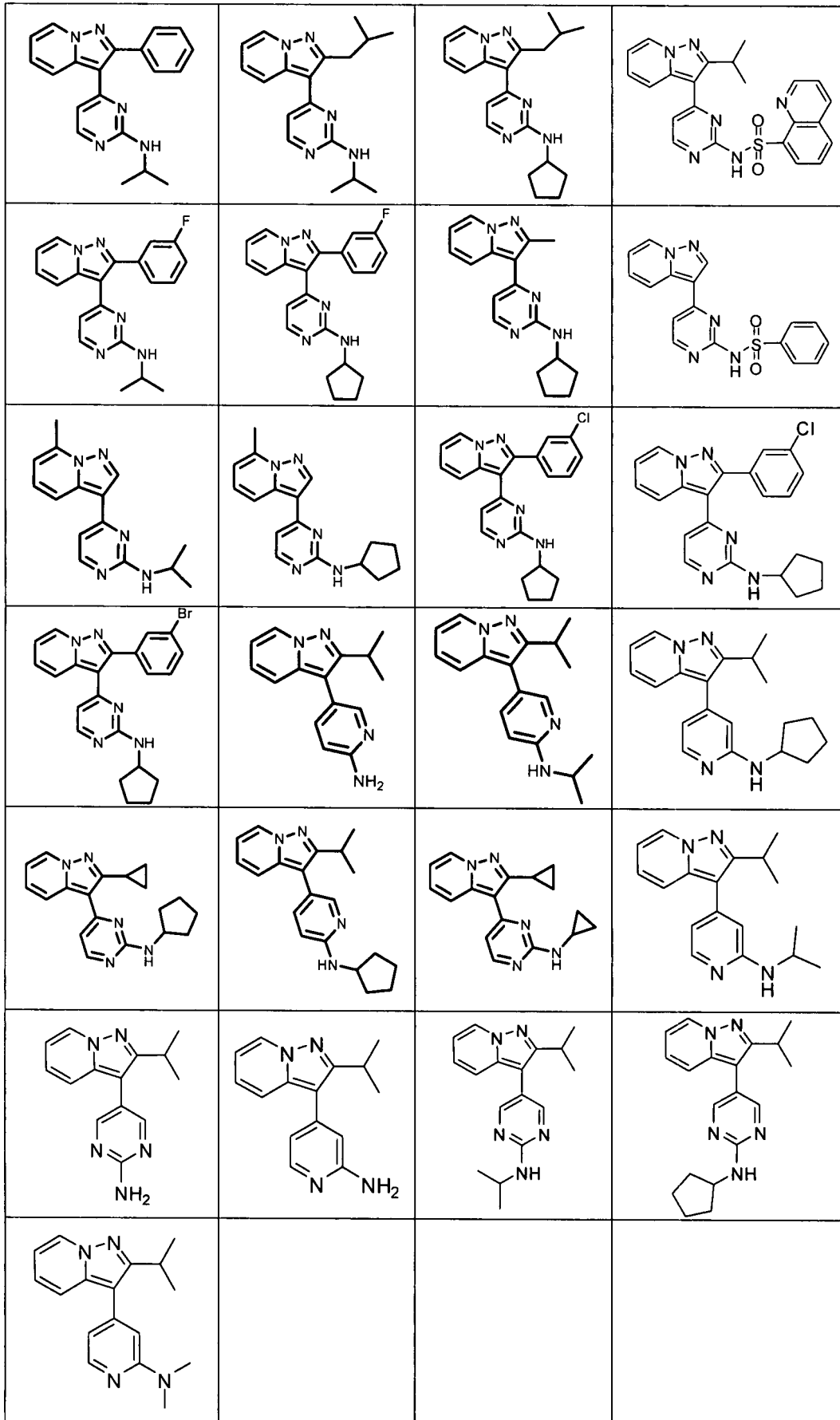
在又另一個具體例中，如此處所描述的一經取代的吡唑並[1,5-*a*]吡啶化合物是水溶性的(water soluble)。

在一個進一步的具體例中，有如在Sprague-Dawley大鼠中所測量的，如此處所提供的一經取代的吡唑並[1,5-*a*]吡啶化合物在口服給藥(oral dosing)之後具有一長於1小時的半衰期(half life)。甚至更佳地，一經取代的吡唑並[1,5-*a*]吡啶化合物具有一長於2小時的半衰期(有如上面所描述的而被測量)。具有特別長的半衰期之例示說明的化合物包括：1173、1180、1195、1198以及1200。化合物1173與1198以及1200各自具有長於3小時的半衰期，並且亦能夠雙重抑制(亦即，針對磷酸二酯酶4、10以及JNK激酶2 & 3的多-標

的活性)。特別較佳的是：水溶性的化合物能夠雙重抑制磷酸二酯酶以及c-JUN N-端激酶這兩者。一個諸如此類的化合物的一個實例是1200。

此處亦提供的是：一藥學組成物包含有一經取代的吡啶並[1,5-*a*]吡啶化合物與它的藥學上可接受的鹽類(如此處所描述的)，以及一藥學上可接受的載劑。例示說明的本發明的配方(formulation)是那些包含有選自於下列表中的一化合物或它的藥學上可接受的鹽類，以及一藥學上可接受的載劑。





在又另一個方面，此處所提供的是：一種藉由投藥一

或多個的此處所描述的經取代的吡唑並[1,5-*a*]吡啶化合物來治療一神經退化性疾病(neurodegenerative disease)的方法。適合以一或多個的此處所提供的經取代的吡唑並[1,5-*a*]吡啶化合物來治療的神經退化性疾病包括：阿滋海默症、帕金森氏症、杭丁頓舞蹈症、路葛雷克氏症(Lou Gehrig's)、腦性麻痺(cerebral palsy)、多發性硬化症(multiple sclerosis)、嗜睡症(narcolepsy)以及各種不同的癡呆(dementias)。

在又另一個但相關的方面，此處所提供的是：任何一或多個的現有的經取代的吡唑並[1,5-*a*]吡啶化合物用於治療一經歷神經病變性疼痛的哺乳動物個體的用途。

在一個特定的具體例中，個體蒙受於與一選自於由下列所構成的群組的病況有關聯的神經病變性疼痛：帶狀疱疹後神經痛(postherpetic neuralgia)、三叉神經痛(trigeminal neuralgia)、糖尿病神經病變(diabetic neuropathy)、偏頭痛(migraine)、疱疹(herpes)、HIV、外傷性神經損傷(traumatic nerve injury)、中風(stroke)、缺血後(post-ischemia)、纖維肌痛(fibromyalgia)、反射性交感神經營養不良(reflex sympathetic dystrophy)、複雜性區域疼痛症候群(complex regional pain syndrome)、脊髓損傷(spinal cord injury)以及癌症 - 化學治療 - 誘發的神經病變性疼痛(cancer-chemotherapeutic-induced neuropathic pain)。

在一個進一步的方面，此處所提供的是：一種藉由以如此處所提供的一經取代的吡唑並[1,5-*a*]吡啶化合物來治

療而調控神經膠細胞活化的方法。在如此處所描述的BV-2神經膠細胞分析中，於調控神經膠細胞活化上特別有效的化合物對於MCP-1和/或TNF- α 具有一落在大約0.01至1.5 μ M內的EC₅₀數值。較佳的用來調控神經膠細胞活性的化合物包括：1137、1158、1164、1165、1166、1173、1180、1183、1184、1194、1195、1198以及1200。

在又另一個方面，此處所提供的是：一種藉由對一蒙受於一發炎病況的個體投藥一治療有效量的如此處所描述的一經取代的吡唑並[1,5-*a*]吡啶化合物來治療發炎的方法。在一相關的具體例中，此處所提供的是：一經取代的吡唑並[1,5-*a*]吡啶化合物用於治療發炎的用途。適合於使用一或多個的如此處所提供的化合物來治療的發炎性疾病或障礙包括：類風濕性關節炎(rheumatoid arthritis)、骨關節炎(osteoarthritis)、全身性紅斑狼瘡(systemic lupus erythematosus)、休格倫氏症候群(Sjogren's syndrome)、克隆氏症(Crohn's disease)、發炎性腸疾、骨盆腔發炎症(pelvic inflammatory disease)以及類似之疾病。

在又另一個方面，此處所提供的是：一種藉由投藥一如此處所描述的經取代的吡唑並[1,5-*a*]吡啶化合物來治療腫瘤(tumor)的方法。例示說明的腫瘤類型包括：膠質瘤(gliomas)、單核球性白血病(monocytic leukemias)/淋巴瘤(lymphomas)，以及潛在地特定的其他肉瘤(sarcomas)與癌症(carcinomas)。

本發明的方法、組成物以及類似之物的額外的具體例

將由下列的說明、圖式、實施例以及申請專利範圍而變得明顯。如從上面與下面的說明可被體認到的，此處所描述各個與每一個特徵，以及由兩或多個的該等特徵所構成的各個與每一個組合是被包括在本揭露內容的範疇內，假若被包括在該一組合之內的特徵沒有相互不一致。此外，任一特徵或特徵的組合可特別地被排除在本發明的任一具體例之外。本發明的額外的方面以及優點被描述於下列說明以及申請專利範圍中，特別地當連同隨文檢附的的實施例與圖示來考量時。

本發明的這些以及其他目的以及特徵，當連同下列的詳細說明來閱讀時，將變得非常地明顯。

圖式簡單說明

第1A-1D圖顯示各種不同具有多-標的活性(亦即，磷酸二酯酶與JNK激酶活性以及神經膠細胞減少)之示範性經取代的吡唑並[1,5-*a*]吡啶化合物的化學結構。

第2圖證明藉由示範性化合物AV1184之JNK激酶的類澱粉 β -誘發的磷酸化之劑量-依賴性抑制(dose-dependent inhibition)，有如在實施例2中所詳細地描述的。

第3圖例示說明在一帕金森氏症的模型中於OHDA-損傷的大鼠體內以示範性化合物(AV1173)處理相對於對照組(control)的結果，有如在實施例3中所詳細地描述的。

第4圖例示說明在莫氏迷宮試驗(Morris Maze Test)中相較於一失憶對照組(amnesic control)，在具有莨菪鹼-誘發的缺失(scopolamine-induced deficit)的一大鼠中之AV1137

的認知增強性質(cognitive enhancing properties)，有如在實施例4中所描述的。

第5圖例示說明在被處理以AV1137的正常大鼠(沒有莨菪鹼處理)中相對於鹽水對照組(saline control)之被減少的逃脫趨勢(escape tendencies)，有如在實施例4中所描述的。

第6圖證明AV1173在神經病變性疼痛的大鼠慢性壓迫損傷(CCI)模型[rat chronic constriction injury (CCI) model]中的效力(efficacy)，有如在實施例5中所描述的。

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

本發明之各種不同的方面現將在下文中被更完整地描述。然而，該等方面可以呈許多不同的形式而被具體表現並且應不被解讀為限制於此處所述的具體例；反之，對於那些熟習此技藝者而言，這些具體例被提供而使得本揭露內容將是完全且完整的，並且將完全地表達出本發明的範疇。

本揭露內容的實施將採用(除非另外有所表示)在此技藝中所熟習的化學(chemistry)、生物化學(biochemistry)以及藥理學(pharmacology)的習知方法。該等技術在文獻中被完全地說明。參見，例如，A.L. Lehninger, *Biochemistry* (Worth Publishers, Inc., current addition)；Morrison and Boyd, *Organic Chemistry* (Allyn and Bacon, Inc., current addition)；J. March, *Advanced Organic Chemistry* (McGraw Hill, current addition)；*Remington: The Science and Practice*

of Pharmacy, A. Gennaro, Ed., 20th Ed. ; *Goodman & Gilman The Pharmacological Basis of Therapeutics*, J. Griffith Hardman, L. L. Limbird, A. Gilman, 10th Ed.

此處所引用的所有的公開案、專利以及專利申請案(無論是上文或下文)在此處以其整體被併入本案以作為參考資料。

定義

必須被注意到的是：在本案說明書中所使用的，單數形式“一(a)”、“一(an)”以及“該(the)”包括複數的指示對象，除非內文另外地清楚地敘述。因此，例如，關於一“化合物(compound)”包括一單一化合物以及二或多個相同的或化合物(compounds)，關於一“賦形劑(excipient)”包括一單一賦形劑以及二或多個相同或不同的賦形劑(excipients)，以及類似之物。

在描述或主張本發明時，下列術語將依據下面所描述的定義而被使用。

“烷基”意指一羥鏈(hydrocarbon chain)，典型地範圍落在大約1至20個原子(以長度計)。該等羥鏈較佳但非必要地是飽和的(saturated)並且可以是分支的(branched)或直的(straight)，雖然典型地直鏈是較佳的。示範性烷基基團包括：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、戊基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、3-甲基戊基以及類似之物。如此處所使用的，當三或多個碳原子被提及時，“烷基”包括環烷基。

有關於一特定官能基基團，“低級”意指一基團具有由1

至6個碳原子。

例如，“低級烷基”意指一含有從1至6個碳原子的烷基基團，並且可以是直鏈或者分支的，以下列來例示：甲基、乙基、丙基、異丙基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、n-丁基、i-丁基、二級-丁基、t-丁基以及類似之物。“環烷基”意指一飽和的環羧鏈，包括橋聯的(bridged)、融合的(fused)或螺旋的(spiro)環化合物，較佳地被作成具有3至大約12個碳原子，更佳地3至大約8個碳原子。

術語“烷撐(alkylene)”包括直的或分支的烷撐鏈，諸如甲撐(methylene)、乙撐(ethylene)、三甲撐(trimethylene)、四甲撐(tetramethylene)、五甲撐(pentamethylene)、六甲撐(hexamethylene)以及類似之物。

“無-干擾的取代基(non-interfering substituents)”當存在於一個分子內時典型地是那些不會與在該分子之內所含有的其他官能基基團反應的基團。

如術語“經取代的”中，例如，“經取代的烷基”或“經取代的芳基”意指一部分(例如，一烷基或芳基基團)被取代以一或多個無-干擾的取代基，諸如，但不限於： C_3 - C_8 環烷基(例如，環丙基、環丁基以及類似之物)、鹵素(例如，氟基(fluoro)、氯基(chloro)、溴基(bromo)以及碘基(iodo)、氰基(cyano)、側氧基(oxo)、醯基(acyl)、酯(ester)、巯基(sulfhydryl)、胺基、硫烷基(thioalkyl)、羰基(carbonyl)、羧基(carboxyl)、羧基醯胺基(carboxyamido)、烷氧基、低級烷基、芳基、經取代的芳基、苯基、經取代的苯基、環醯胺

(cyclic amides)，例如環戊醯胺(cyclopentamide)、環己醯胺(cyclohexamide)等等、嗎福啉醯胺(morpholinamide)、四氫喹啉醯胺(tetrahydroquinolineamide)、四氫異喹啉醯胺(tetrahydroisoquinolineamide)、薰草醯胺(coumarinamides)以及類似之物]。就在苯環上的取代(substitution)而言，該等取代基可呈任一方位[亦即，鄰位(ortho)、間位(meta)或對位(para)]

“烷氧基”意指一-O-R基團，其中R是烷基或經取代的烷基，較佳地C₁-C₂₀烷基(例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基等等)，較佳地C₁-C₇。

“芳基”意指一或多個芳族環(aromatic rings)，各個具有5或6個中心碳原子。芳基包括多個可以被融合的芳基環，如呈萘基(naphthyl)或未被融合的，如呈聯苯基(biphenyl)。芳基環亦可被融合或者未被融合以一或多個環羧、環芳基(hetroaryl)，或者雜環的環(heterocyclic rings)。如此處所使用的，“芳基”包括雜芳基。較佳的芳基基團含有1或2個芳族環。

“雜芳基”是一含有從1至4個雜原子的芳基基團，較佳地N、O或S，或者一由它們所構成的組合。雜芳基環亦可被融合以一或多個環羧、雜環、芳基或雜芳基環。示範性雜芳基環包括：吡啶、嗒吡(pyridazine)、吡咯(pyrrole)、吡唑(pyrazole)、三唑(triazole)、咪唑(imidazole)、噁唑(oxazole)、異噁唑(isoxazole)、噻唑(thiazole)、異噻唑(isothiazole)、四氫喹啉(tetrahydroquinoline)、四氫喹啉醯胺

(tetrahyquinolineamide) 、 四 氫 異 喹 啉
(tetrahydroisoquinoline) 、 四 氫 異 喹 啉 醯 胺 、 薰 草 素
(coumarin) 、 薰 草 醯 胺 以 及 類 似 之 物 。

“雜環(heterocycle)”或“雜環的(heterocyclic)”意指一或多個具有5至12個原子的環，較佳地5至7個原子，具有或沒有不飽和或芳族的特性以及具有至少一個環原子(ring atom)，該雜環包括1至4個雜原子獨立地選自於：硫、氧以及氮，其中氮以及硫雜原子是選擇性地被氧化而氮雜原子選擇性地被四級化(quaternized)，包括雙環的(bicyclic)以及三環的(tricyclic)環系統(ring systems)。

如此處所使用的，“胺基(amino)”或“胺(amine)”，涵括未經取代的(-NH₂)、單-經取代的胺基以及雙-經取代的胺基化合物[相對於一在一中心分子(諸如吡啶並[1,5-*a*]吡啶)上作為一取代基之未經取代的胺基基團]。例如，胺基意指部份(-NR_aR_b)，其中R_a以及R_b各自獨立地是-H、-OH、-OC(O)NH₂、烷基、環烷基、芳基或者烷基芳基(alkylaryl)。

如此處所使用的，術語“官能基基團(functional group)”或它的任何同義字是意指要涵括它的被保護的形式。

“藥學上可接受的賦形劑或載劑”意指一可選擇性地被包括在本發明的組成物中並且其對病患造成無顯著的相反的毒理效應(toxicological effect)的賦形劑。

“藥學上可接受的鹽類”包括，但不限於：無-毒性鹽類[諸如胺基酸鹽(amino acid salts)]、由無機酸(inorganic acid)所製備的鹽類[諸如氯化物(chloride)、硫酸鹽(sulphate)、磷

酸鹽(phosphate)、二磷酸鹽(diphosphate)、溴化物(bromide)以及硝酸鹽(nitrate)的鹽類],或者由前面任一者之對應的無機酸形式所製備的鹽類[例如,氯化氫(hydrochloride)等等],或者由一有機的羧酸或磺酸所製備的鹽類[諸如蘋果酸鹽(malate)、馬來酸鹽(maleate)、延胡索酸鹽(fumarate)、酒石酸鹽(tartrate)、琥珀酸鹽(succinate)、乙基琥珀酸鹽(ethylsuccinate)、檸檬酸鹽(citrate)、醋酸鹽(acetate)、乳酸鹽(lactate)、甲磺酸鹽(methanesulfonate)、苯甲酸鹽(benzoate)、抗壞血酸鹽(ascorbate)、對-甲苯磺酸鹽(para-toluenesulfonate)、棕櫚酸鹽(palmoate)、水楊酸鹽(salicylate)與硬脂酸鹽(stearate)、以及丙酯月桂硫酸鹽(estolate)、葡庚糖酸鹽(glucaptate)以及乳糖酸鹽(lactobionate)的鹽類]。類似地,含有藥學上可接受的陽離子的鹽類包括,但不限於:鈉、鉀、鈣、鋁、鋰以及銨(包括經取代的銨)。

“實質上(substantially)”或“實質上(essentially)”意指近乎全部地或完全地,例如,95%或更高於某些特定的數量。

“選擇性的(optional)”或“選擇性地(optionally)”意指:隨後所描述的情況可以或可以不發生,以使得詳細說明包括情況發生的例子以及情況不發生的例子。

就“病理性疼痛(pathological pain)”而言是意指任何由一病理學(pathology)[諸如由官能障礙(functional disturbances)和/或病理性變化(pathological changes)、損傷(lesions)、灼傷(burns)、受傷(injuries)以及類似之物]所造成

的疼痛。一種病理性疼痛的形式是“神經病變性疼痛”，神經病性疼痛被認為起初由神經傷害所造成，但是藉由其他機制(包括神經膠細胞活化)而被擴大(extended)或被惡化(exacerbated)的疼痛。病理性疼痛的實例包括，但不限於：溫度性或機械性痛覺過敏(hyperalgesia)、溫度性或機械性觸摸痛(allodynia)、糖尿病痛(diabetic pain)、由大腸激躁(irritable bowel)或其他內臟障礙(internal organ disorders)所引起的疼痛、子宮內膜異位症疼痛(endometriosis pain)、擬肢疼痛(phantom limb pain)、複雜性區域疼痛症候群、纖維肌痛、下背疼痛(low back pain)、癌症疼痛(cancer pain)、由周圍神經或中樞神經系統感染、發炎或創傷(trauma)所引起的疼痛、多發性硬化症疼痛、嵌制疼痛(entrapment pain)以及類似之物。

“痛覺過敏”意指一不正常地被增高的疼痛感覺(pain sense)，諸如由過度的敏感(sensitiveness)或敏感性(sensitivity)所造成的疼痛。痛覺過敏的實例包括，但不限於：冷或熱痛覺過敏。

“痛覺遲鈍(hypalgesia)”[或“痛覺遲鈍(hypoalgesia)”]意指被減低的疼痛感覺。

“觸摸痛(allodynia)”意指由對於皮膚或者身體表面正常無-害的刺激(nomally non-noxious stimulus)所造成的疼痛感覺。觸摸痛的實例包括，但不限於：冷或熱觸摸痛、觸覺或機械的觸摸痛以及類似之物。

“痛覺(nociception)”在此被定義為疼痛感覺。“痛覺受

體(nociceptor)”在此意指一種會調控痛覺的結構。痛覺可以是一物理刺激(諸如機械性的、電的、熱的)或一化學刺激的結果。痛覺受體實際上是存在於身體的所有組織。

“止痛(analgesia)”在此被定義為疼痛的減輕(relief)而沒有失去意識。一“止痛劑(analgesic)”是一種對於減輕疼痛且沒有失去意識的試劑或藥物。

術語“中樞神經系統(central nervous system)”或“CNS”包括一脊椎動物(veterbrate)的腦以及脊髓的所有細胞以及組織。因此，該術語包括，但不限於：神經元細胞、神經膠細胞、星狀細胞(astrocyte)、腦脊髓液(cerebrospinal fluid, CSF)、間隙空間(interstitial spaces)以及類似之物。

“神經膠細胞”意指CNS的各種不同的細胞，亦被知曉為小神經膠細胞(microglia)、星狀細胞(astrocytes)以及寡樹突細胞(oligodendrocytes)。

術語“個體(subject)”、“個體(individual)”或“病患(patient)”在此是可替換地被使用並且意指一脊椎動物，較佳地一哺乳動物。哺乳動物包括，但不限於：鼠類(murines)、嚙齒目(rodents)、類人猿(simians)、人類、家畜(farm animals)、競賽動物(sport animals)以及寵物(pets)。該等個體典型地蒙受於或傾向於一病況，該病況可藉由投藥本發明的化合物而被防止或被治療。

術語“大約”，特別地關於一特定的數量，是意指要涵括正(plus)或負(minus)百分之五的偏差(deviation)。

一特定病況的“治療(treatment)”或“治療(treating)”包

括：(1)防止該一病況，亦即，造成該病況不去發展，或者在一可被暴露於或被傾向於該病況但尚未遭受或表現該病況的個體體內以較低的強度或者以更低的程度而發生，(2)抑制該病況，亦即，阻止該病況的發展或反轉(reversing)。

術語“成癮(addiction)”在此被定義為強制地使用一藥物或重覆地執行一會增高在阿肯伯氏核(nucleus accumbens)中的細胞外多巴胺(dopamine)濃度的行為。一成癮可以是對於一藥物，該藥物包括，但不限於：精神刺激劑(psychostimulants)、麻醉藥品止痛劑(narcotic analgesics)、酒精以及成癮性生物鹼(addictive alkaloids)[諸如尼古丁(nicotine)、大麻鹼(cannabinoids)]，或它們的組合。

一蒙受於一成癮的個體經歷與成癮-相關的行為：在一藥物成癮(drug addiction)的例子中渴想去使用一物質或在一行為成癮(behavior addiction)的例子中無法抵抗的衝動(urges)去重覆一行為、儘管非所欲的後果(例如，在健康、人際關係以及經濟上的負面影響、失業或監禁)而不能去停止藥物使用或強制行為、與多巴胺釋放有關聯的酬賞/誘因效用(reward/incentive effects)，以及依賴(dependency)，或者任何它們的組合。

與一藥物成癮有關的成癮-相關的行為包括：由強迫使用一藥物所造成的行為，該行為的特徵是對於物質的依賴。該行為的症狀是(i)無法抵抗涉及該藥物的使用、(ii)確保它的供給以及(iii)在戒斷(withdrawal)後之一高機率(probability)的復發(relapse)。

“選擇性的(optional)”或“選擇性地(optionally)”意指：隨後所描述的情況可以或可以不發生，以使得詳細說明包括情況發生的例子以及情況不發生的例子。

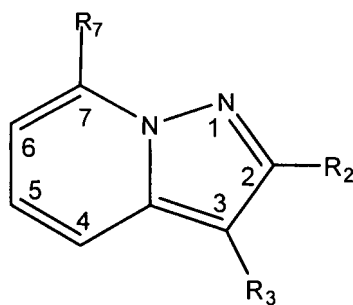
就“水溶性的(water soluble)”而言是意指一會溶解於水中的化合物在25°C以及pH 7.0下達至一在每毫升的水中至少10毫克的程度。

經取代的吡唑並[1,5-*a*]吡啶

本揭露內容是針對具有一獨特的多-標的活性的經取代的吡唑並[1,5-*a*]吡啶 (substituted pyrazolo[1,5-*a*]pyridine)。根據在活體外以及在活體內 (*in-vivo*)分析這兩者，這些化合物已經被發現具有針對磷酸二酯酶(PDE)以及c-Jun激酶(JNK)這兩者的活性(亦即，此處的化合物是“雙重”抑制劑)。更特別地，該等標的化合物具有針對PDE 4和/或PDE 10以及JNK激酶2和/或3的活性。此獨特的雙重活性使得該等化合物有效地治療多種適應症包括：神經退化性/認知障礙、神經病變性疼痛以及治療尤其是涉及神經膠細胞活化的調控的病況。

該等化合物的這些以及其他特徵現將在下面的段落中被描述。

此處所提供的經取代之吡唑並[1,5-*a*]吡啶化合物通常可以被描述為具有下列的結構。這些化合物通常意指吡唑並[1,5-*a*]吡啶化合物，其中非-橋頭環原子(non-bridgehead ring atoms)被顯示於結構I。

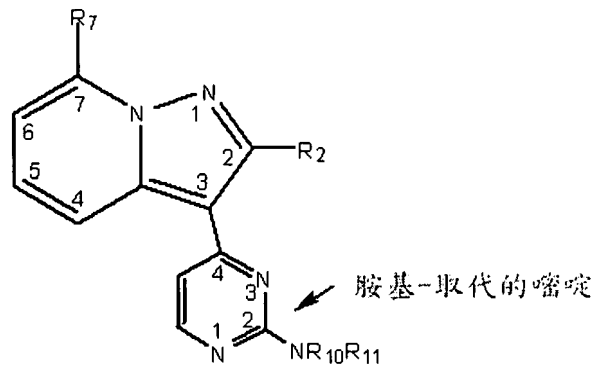


I

該等化合物典型地在3-環位置具有一取代基，並且亦可在2-環和/或在7-環位置具有一的取代基。一化合物在 R_3 可具有一單一取代基(亦即，是單-經取代的)，或在 R_2 以及 R_3 可具有取代基，或在 R_3 以及 R_7 可具有取代基(亦即，是雙-經取代的)，或者在各個 R_2 、 R_3 以及 R_7 可具有取代基(亦即，是三-經取代的)。那就是說，此處所提供的化合物包括2,3-經取代的吡啶並[1,5-*a*]吡啶、3-經取代的吡啶並[1,5-*a*]吡啶、3,7-經取代的吡啶並[1,5-*a*]吡啶以及2,3,7-經取代的吡啶並[1,5-*a*]吡啶。一般而言，關於結構I， R_3 是一胺基-取代的嘧啶或者吡啶； R_2 獨立地是H或一選自於由下列所構成的群組中的有機基團：烷基、環烷基、烷氧基烷基(例如，化合物1117、甲氧基甲基)、芳基(例如，苯基)與鹵基芳基(haloaryl)；以及 R_7 是獨立地選自於H或烷基。就特定的示範性化合物而言，在這個位置存在有一環烷基(例如，一環丙基)基團會造成在口服生物可利用性(oral bioavailability)上一不可預期的增高以及被增高的血液位準，有如在支持的實例中所顯示的。

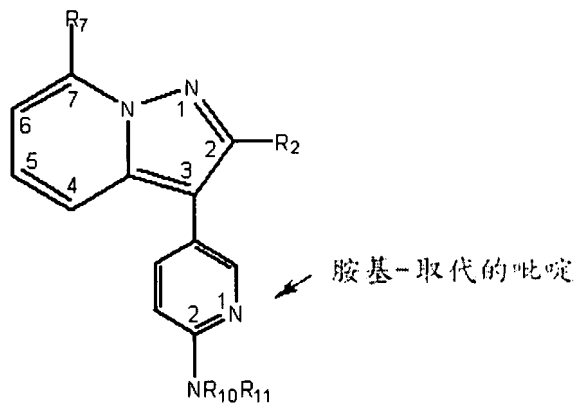
當 R_3 是一胺基-取代的嘧啶時，該胺取代基被設置於嘧啶的2-環位置(亦即，在被插入在嘧啶環的2個環氮之間的

碳)。那就是說，該胺基基團被定位於嘓啶環的2-位置，並且該嘓啶環在它的4-位置被附接至吡啶並[1,5-*a*]吡啶中心。更特別地，當該吡啶並[1,5-*a*]吡啶的3-取代基是一經取代的嘓啶-2-胺部分時，該嘓啶是經由該嘓啶的4-位置而被附接至該核心系統。(參見下面的示範性結構，其中R₁₀以及R₁₁是各自獨立地選自於：H、烷基、經取代的烷基、環烷基以及脂族3、4、5與6-員的含氮雜環)。



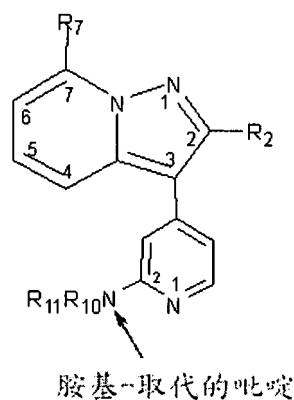
II

另擇地，當R₃是一胺基-取代的吡啶時，R₃是一在它的2-環位置(有如在結構III中所例示說明的)具有一胺取代基的吡啶環，而該吡啶環在它的5-環位置被連接至該吡啶並[1,5-*a*]吡啶的核心。



III

在一個具體例中， R_3 是一胺基-取代的吡啶，有如在結構VI中所例示說明的。



VI

關於結構II、III以及IV，例示說明的胺取代基具有結構(-NR₁₀R₁₁)，其中R₁₀以及R₁₁是各自獨立地選自於H、烷基、經取代的烷基、S(O)₂R'、環烷基以及脂肪族3,4,5與6-員含氮雜環。當R₁₀或R₁₁是S(O)₂R'時，R'是選自於由下列所構成的群組：烷基、芳基以及雜芳基。例如，R'可以是甲基、乙基、丙基、苯基、噻吩或喹啉。

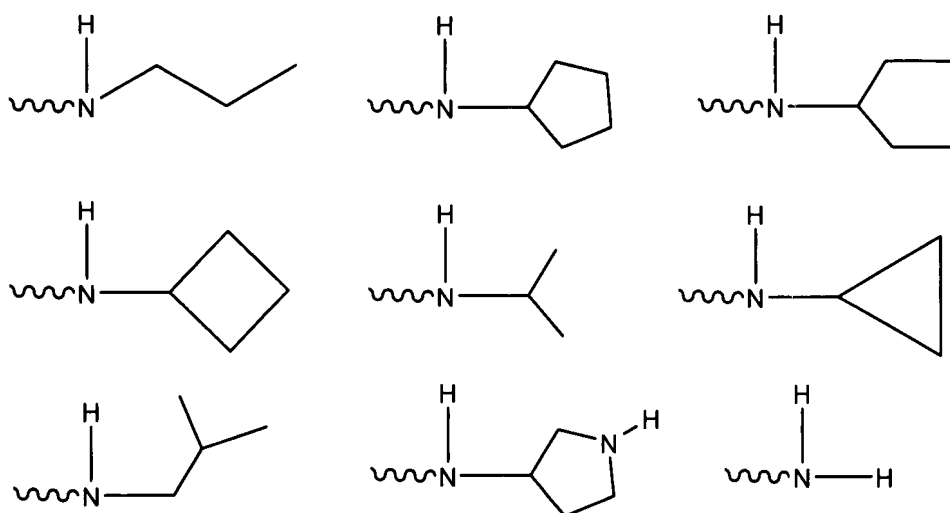
在本發明的一個方面，在嘧啶環或者吡啶環上的胺取代基是一單-經取代的胺，其中R₁₀或R₁₁之一者是氫。例如，在結構II、III或者IV中的胺取代基是一者，其中R₁₀是氫以及R₁₁是低級烷基、經取代的低級烷基或低級環烷基。R₁₁取代基的實例包括：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、2-甲基丙基、3-羥基丙基、戊基、N-3-戊基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、3-甲基戊基、環丙基、環丁基、環戊基以及類似之物。參見，例如，化合物1137、1134、1136、1153、

1154、1155、1156、1157、1158、1159、1164、1165、1166、1167、1168、1173、1174、1175、1176、1177、1178、1179、1180、1182、1183、1184、1194、1195、1197、1198、1199以及1200。

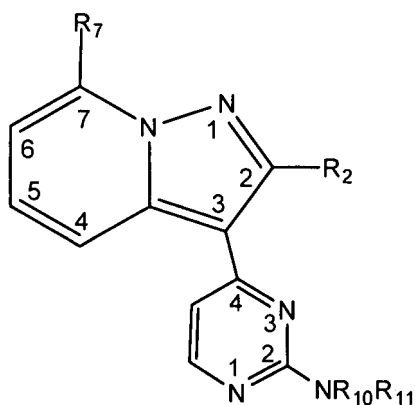
另擇地，在嘧啶環或者吡啶環上的胺取代基是一未經取代的胺，其中 R_{10} 或者 R_{11} 這兩者是氫。參見，例如，化合物1139以及1196。

仍關於 R_3 ，在結構II、III或者IV中的胺取代基可具有 R_{10} 為氫，其中 R_{11} 是一選自於下列的脂族3、4、5與6-員的含氮雜環：氮丙啶、吡咯啶以及哌啶。一個實例是依據結構II或III的一化合物，其中 R_{11} 是吡咯啶環，該吡咯啶環在吡咯啶的3-環位置被連接至胺氮。參見，例如，化合物1159。

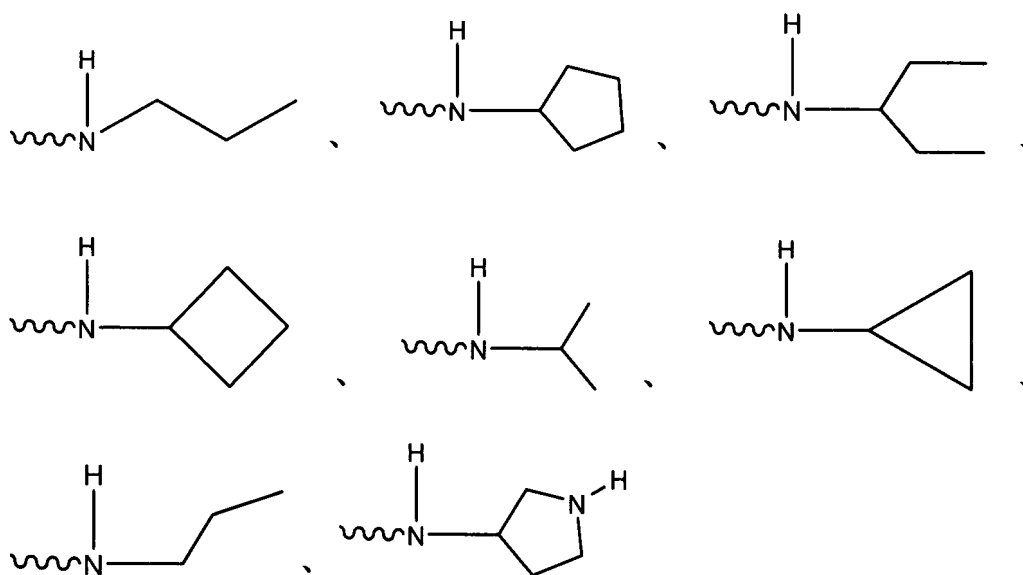
對應於結構II、III或者IV之例示說明的胺取代基包括下列，其中彎曲的線表示附接至對應的嘧啶或吡啶：



代表性的 R_3 取代基包括：

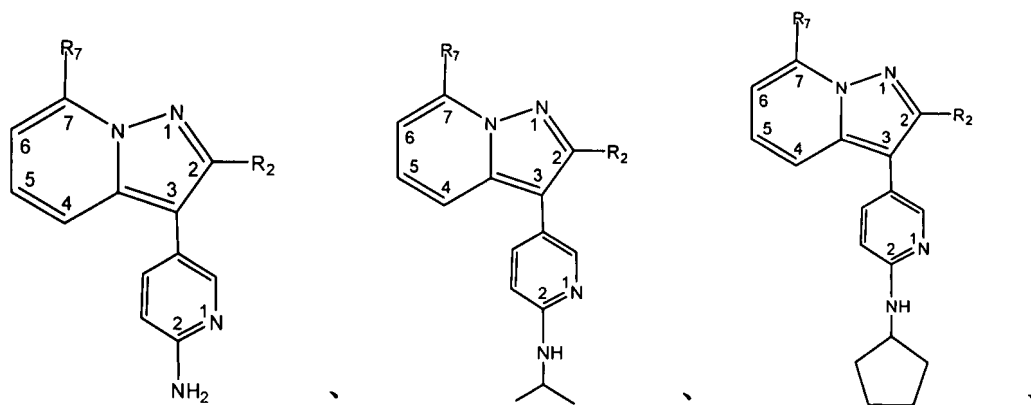


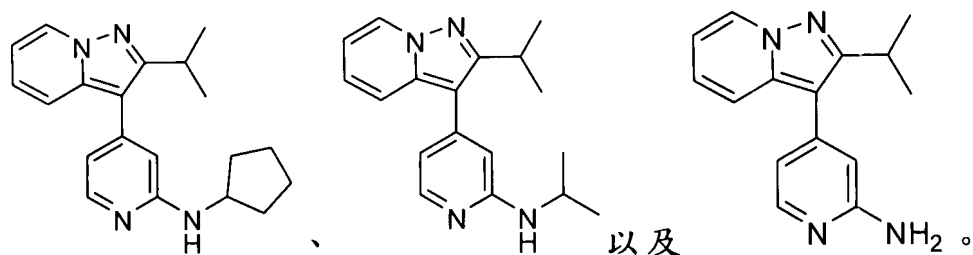
其中胺取代基(-NR₁₀R₁₁)是選自於：



以及R₂與R₇通常有如上面所描述的。參見表1。

額外的R₃取代基被顯示於下列的結構中，其中R₂以及R₇有如別處所描述的：





關於標的化合物，現在參見取代基 R_7 ，典型地， R_7 是氫或者低級烷基(例如，是選自於：甲基、乙基、丙基、異丙基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、n-丁基、i-丁基、二級丁基、t-丁基以及類似之物)。典型地，當 R_7 是低級烷基時， R_7 是甲基。參見，例如，1168、1183以及1184。

現在參見取代基 R_2 ，有如上面所描述的，典型地， R_2 獨立地是H或一選自於由下列所構成的群組中的有機基團：烷基、環烷基、烷氧基烷基(例如，化合物1117、甲氧基甲基)、芳基(例如，苯基)以及鹵基芳基。在許多代表性的化合物中， R_2 是低級烷基或低級環烷基。例示說明的低級烷基 R_2 基團包括：甲基、乙基、丙基、異丙基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、n-丁基、i-丁基、二級丁基、t-丁基以及類似之物。低級環烷基基團是選自於：環丙基、環丁基以及環戊基。參見，例如，化合物1137、1134、1135、1136、1139、1153、1154、1155、1156、1157、1158、1159、1168、1173、1174、1177、1178、1182、1196、1197、1198、1199以及1200。2個較佳地 R_2 基團包括：異丙基以及環丙基。

另擇地， R_2 可以是苯基或者是鹵基-取代的苯基。一鹵基-取代的苯基通常對應於一具有一選自於下列的單一鹵素取代基的苯基環：氟、氯或溴，或者碘，較佳地氯或氟。

鹵素可以在苯環的任何位置上，例如，對於母體吡啶並[1,5-*a*]吡啶中心結構的 α 、間位或對位。在一個特定的具體例中，鹵素是在苯環(假設苯基的1-位置是附接到中心)的3-位置上。諸如此類的化合物包括：1176、1179、1180、1194以及1195。

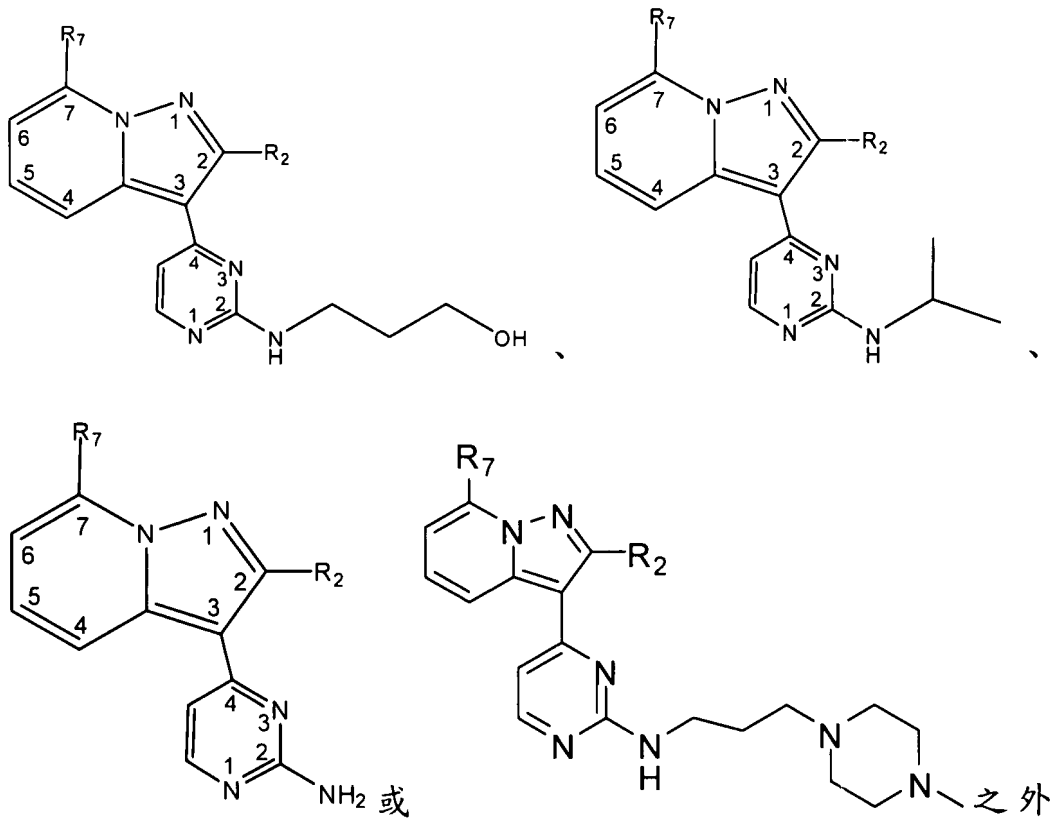
在又另一個具體例中， R_2 是一烷基烷氧基基團，較佳地一低級烷基低級烷氧基基團。落在此分類之例示說明的 R_2 取代基包括：甲基甲氧基(-CHOCH₃)、乙基甲氧基(-CH₂CH₂OCH₃)以及類似之物。例如，一低級烷基低級烷氧基取代基可被描述為- R_{12} -O- R_{13} ，其中 R_{12} 以及 R_{13} 可是各自選自低級烷基，並且 R_{12} 被附接至母體吡啶並[1,5-*a*]吡啶中心結構。一 R_{12} 基團可以是一線性低級烷基，諸如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基，而 R_{13} 與鄰近的氧一起可以是線性的或分支的烷氧基。例示說明的 R_{13} 基團包括：甲基、乙基、丙基、異丙基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、*n*-丁基、*i*-丁基、二級丁基、*t*-丁基以及類似之物。參見，例如，化合物1175。

示範性 R_2 基團包括：氫、甲基、異丙基、三級-丁基、環丙基、丁基、甲基甲氧基、苯基、二級-丁基、3-氟苯基以及3-氯苯基。

此處所提供的化合物是要涵括母體吡啶並[1,5-*a*]吡啶中心結構被取代以如此處所提供的 R_2 、 R_3 以及 R_7 部分的任何組合，以致於與所提供的一般特徵一致。

在特定的實例中，關於結構I，若化合物I是2,3-取代的

吡啶並[1,5-*a*]吡啶以及R₂是異丙基，那麼當R₃是一個相對於該吡啶並[1,5-*a*]吡啶在嘧啶環的4-位置處被取代之經取代的或未取代的(意指胺部份)嘧啶-2-胺部份，R₃是除了異丙基嘧啶-2-胺(1137)、嘧啶-2-胺(1139)、(嘧啶-2-基胺)丙-1-醇(1134)以及3-(六氫吡啶-1-基)丙基嘧啶-2-胺(1135)之外者。例如，在該特定的具體例中，R₃是除了



具有如上面所描述的關於R₂、R₃以及R₇的數值的例示說明的化合物被提供在表1。

如前面所敘述的，關於任何一或多個此處所描述的經取代的吡啶並[1,5-*a*]吡啶是要涵括(其中可應用的)任一以及所有的鏡像異構物(enantiomers)、鏡像異構物的混合物，包括：消旋性混合物(racemic mixtures)、前驅藥(prodrug)、

藥學上可接受的鹽形式、水合物(hydrate)(例如，單水合物、二水合物等等)、溶劑合物(solvate)、不同的物理形式[例如，結晶(crystalline)、固體(solids)以及非晶型固體(amorphous solids)]以及代謝物(metabolites)。

所提供的經取代的吡唑並[1,5-*a*]吡啶化合物是使用熟習有機合成化學以及方法學的技藝者所熟知的習知合成有機化學技術而被製備。

特徵

如上面所描述的，除了具有許多的特徵之外，已被發現的是：此處所提供的該化合物具有一獨特的多-標的活性，該活性沒有在已知的選擇性Jun N-端激酶抑制劑(諸如SP600125)(Bennet, B., *et al*, *PNAS*, Nov. 20, 2001, **98** (24), p. 13681)中、亦沒有在類鴉片生物鹼(opioid alkaloids)、罌粟鹼(papavarine)、一主要被發現於腦的紋狀體(striatum)中的PDE10A亞型(subtype)的選擇性磷酸二酯酶抑制劑(Boswell-Smith, V., *et al.*, *Br J Pharmacol.* 2006 January; **147**(S1): S252–S257)中，亦沒有在選擇性的PDE IV抑制劑[洛利普南(rolipram)] (Liang, L., *et al.*, *Diabetes*, Vol 47, Issue 4 570-575)中被觀察到。參見表2。因此，相較於上述的已知化合物，已經被發現的是：本發明的化合物是雙重抑制劑，亦即，它們抑制磷酸二酯酶(諸如PDE 10以及PDE 4)以及Jun N-端激酶(例如，JNK 3以及JNK 2)這兩者。這些標的是相當地不同的—PDE抑制劑作用去阻斷一或多個酵素磷酸二酯酶的亞型，藉此防止藉由PDE亞型的cAMP以及

cGMP的去活化(inactivation)，而JNK抑制劑防止c-Jun在它的轉錄領域(transcriptional domain)之中的Ser63以及Ser73上的結合以及磷酸化，藉此影響對於壓力刺激(stress stimuli)、T-細胞分化(T-cell differentiation)、細胞凋亡以及類似之物的反應。該等化合物的這個特徵(亦即，它們的多-標的PDE以及JNK活性)使得該等化合物有用於用來治療多種以及各種不同的適應症，包括：神經退化性疾病、發炎性障礙、特定的腫瘤，此外，神經病變性疼痛、鴉片劑(opiate)戒斷與成癮、神經膠細胞活化的調控等等。

JNK抑制

如上面所敘述的，本發明的化合物是JNK-抑制劑，亦即，能抑制JNK-2或者JNK-3酵素。參見表2。典型地，經取代的吡啶並[1,5-*a*]吡啶化合物將具有一低於大約5.00 μM 的 IC_{50} 數值(根據有如此處所描述的一JNK抑制分析)。

關於JNK-3抑制，化合物較佳地將具有一範圍落在大約0.01至5.00 μM 內的 IC_{50} 數值(根據有如此處所描述的一JNK 3抑制分析)，較佳地落在0.01至4.0 μM 或更佳地落在大約0.01至大約3.00 μM 內。特別較佳的是具有一範圍落在0.01至2.00 μM 內的 IC_{50} 數值(根據一JNK 3抑制分析)的化合物。在JNK-3抑制上特別有效的例示說明的化合物包括：1136、1158、1164、1165、1166、1167、1173、1174、1175、1176、1177、1179、1180、1182、1183、1184、1194、1195、1198以及1200。

關於JNK-2抑制，一化合物典型地將具有一範圍落在大

約0.01至5.00 μM 內的 IC_{50} 數值(根據有如此處所描述的一JNK 2抑制分析), 較佳地落在0.01至3.00 μM 內或更佳地落在大約0.01至大約2.00 μM 內。特別較佳的是具有一範圍落在0.01至2.00 μM 內的 IC_{50} 數值(根據一JNK 2抑制分析)的化合物。在JNK-2抑制上特別有效的並且落在此分類抑制之中的例示說明的化合物包括: 1153、1156、1164、1165、1166、1167、1173、1174、1176、1194、1195、1198以及1200。

關於JNK 2以及JNK 3這兩者的抑制, 數個經測試的化合物被發現是JNK 2以及JNK 3這兩者的抑制劑。在特定的實例中, 一經取代的吡唑並[1,5-*a*]吡啶化合物將具有範圍落在0.01至2.00 μM 的 IC_{50} 數值(在有如此處所描述的JNK 2以及JNK 3這兩者的抑制分析中)。展現出上述特徵之示範性化合物包括: 1137、1164、1165、1166、1167、1173、1174、1176、1177、1194、1195、1198以及1200。

有如在活體外分析中所證實的, 此處所提供的特定的化合物在額外的細胞類型中(諸如在人類SH-SY5Y神經胚細胞瘤細胞中以及在E18大鼠神經元細胞中)於抑制JNK上亦是有效的。在所進行的實驗中, 在各種不同的細胞類型中經磷酸化的c-Jun的生成是藉由刺激劑[諸如6-羥基多巴胺(6-OHDA)或類澱粉 β 胜肽]的添加而被刺激; 測試化合物被添加並且 EC_{50} 數值被決定。參見, 例如, 實施例2。例如, 在一個具體例中, 如此處所提供的一較佳的經取代的吡唑並[1,5-*a*]吡啶化合物能夠在細胞中抑制經磷酸化的c-Jun的生成, 有如藉由一低於10 μM 的 EC_{50} 數值[有如使用如此處

所描述的一經磷酸化的c-JUN分析所決定的]所表示的。甚至更佳地，一經取代的吡唑並[1,5-*a*]吡啶化合物具有一範圍落在大約0.05至大約10 μM 內 EC_{50} 的數值，以及最佳地範圍落在大約0.05至大約8.0 μM 內。

PDE抑制

本發明的經取代的經取代的吡唑並[1,5-*a*]吡啶化合物亦作用有如磷酸二酯酶(例如，PDE 10以及PDE 4)的抑制劑。參照表2，一般而言，關於PDE 10，一化合物具有一低於大約20.00 μM 的 IC_{50} 數值(根據有如此處所描述的一PDE 10抑制分析)。在一個具體例中，該化合物具有一範圍落在大約1.0至20.0 μM 內的 IC_{50} 數值(根據有如此處所描述的一PDE 10抑制分析)，較佳地落在1.0至10.0 μM 內。在PDE-10抑制上特別有效的例示說明的化合物包括：1137、1134、1136、1153、1154、1158、1164、1165、1166、1173、1196、1198、1199以及1200。

關於PDE 4，一化合物通常將具有一低於大約30.00 μM 的 IC_{50} 數值(根據有如此處所描述的一PDE 4抑制分析)。較佳地，該化合物具有一範圍落在大約1.0至20.0 μM 內的 IC_{50} 數值(根據有如此處所描述的一PDE 10抑制分析)，以及甚至更佳地落在1.0至10.0 μM 內。作為PDE-4抑制劑特別地有效的例示說明的化合物包括：1137、1134、1136、1153、1154、1155、1156、1158、1164、1168、1173、1174、1175、1176、1177、1178、1182、1183、1194、1195、1196、1198以及1200。

在又一進一步的具體例中，一經取代的吡啶並[1,5-*a*]吡啶化合物能夠抑制磷酸二酯酶以及JNK這兩者-亦即，能夠雙重抑制。

一較佳的經取代的吡啶並[1,5-*a*]吡啶化合物的一個特徵是它作用有如至少JNK 3或JNK 2中一者的抑制劑，以及抑制至少PDE 10或PDE 4中一者的能力。就該等化合物而言，典型地，該化合物將具有(i)一低於大約5.00 μM 的 IC_{50} 數值(在有如此處所描述的至少JNK 3或JNK 2抑制分析中之一者)，以及(ii)一根據有如此處所描述分別地具有低於大約20.0或低於大約30.0 μM 的一PDE 10或PDE 4抑制分析的至少一者的 IC_{50} 數值。特別較佳的以及有效的雙重抑制劑包括：1137、1134、1136、1153、1154、1156、1158、1164、1165、1166、1167、1168、1173、1174、1175、1176、1177、1178、1180、1182、1183、1184、1194、1195、1198以及1200。就上述化合物而言，在一個特定具體例中可以被見到的是：能夠雙重抑制(亦即，磷酸二酯酶以及JNK)之一經取代的吡啶並[1,5-*a*]吡啶化合物具有一是氫或低級環烷基的 R_2 部分它、一是嘧啶基-2-低級環烷基胺的 R_3 部分以及一是氫或甲基的 R_7 部分。在一個特定實例中，關於上面的結構III，能夠雙重抑制的一經取代的吡啶並[1,5-*a*]吡啶化合物具有會是環丙基的 R_2 (其為)、會是氫的 R_{10} 、會是異丙基或環丙基的 R_{11} (亦即，一C3線性或環部分)以及會是氫的 R_7 。在又一進一步的一雙重抑制劑的實例中， R_2 是氫、 R_{10} 是氫與 R_{11} 是環戊基，以及 R_7 是甲基。

神經膠細胞調節

此外，特定的本發明的化合物能夠抑制神經膠細胞活化。有如藉由在如此處所描述的一BV-2小神經膠細胞分析的結果所表示的，能夠抑制神經膠細胞活化之特別有效的示範性化合物包括：1137、1158、1164、1165、1166、1173、1180、1183、1184、1194、1195、1198、以及1200。在所檢驗的分析中，化合物能夠抑制在以脂多醣(LPS)以及IFN- γ 所活化的小鼠BV-2小神經膠細胞中的細胞激素TNF- α 和/或MCP-1 (參見，例如，表3)。因此，該等化合物在抑制刺激劑-誘發的細胞激素的生成是特別有效的，因此提供一個它們在治療發炎性病況的效力的指徵(indication)。

通常就在表3中的數據而言，在如此處所描述的一BV-2神經膠細胞分析中，能夠調控神經細胞的較佳的化合物對於MCP-1和/或TNF- α 展現出一低於大約6.0 μM 的EC₅₀數值，例如，落在大約0.01至6.0 μM 內。在一個較佳的具體例中，在如此處所描述的一BV-2神經膠細胞分析中，一化合物對於MCP-1和/或TNF- α 展現出在一範圍落在大約0.01至5.0 μM 內的EC₅₀數值。甚至更佳地，就能夠調控神經膠細胞的一化合物而言，在BV-2神經膠細胞分析中，該化合物對於MCP-1和/或TNF- α 展現出一範圍落在大約0.01至1.5 μM 的EC₅₀數值。

神經病變性疼痛

本發明的化合物令人驚訝地在嚴重的神經病變性疼痛上提供一可測量的減低，以及特別地，在嚴重的神經病變

性疼痛(諸如機械性觸摸痛)的表現(manifestation)上提供一可測量的減低。參見，例如，實施例5，其中代表性化合物能夠反轉觸摸痛以及過夜的持續效力。亦參見表3以及第6圖。此神經病變(neuropathy)的該減輕是以良好的耐受劑量(tolerated dose)而被達成，其中全身麻醉(general anesthesia)沒有被觀察到並且因此是專一性的以及臨床相關的。

藥物動力學(pharmacokinetic)

理想地，有如在一適合的活體內模型(諸如在Sprague-Dawley大鼠中)所測量的，如此處所提供的一較佳的經取代的吡唑並[1,5-*a*]吡啶化合物在口服給藥之後具有一長於1小時的半衰期。甚至更佳地，一經取代的吡唑並[1,5-*a*]吡啶化合物具有一長於2小時的半衰期(有如上面所描述的而測量的)。的具有特別被延長的半衰期之例示說明的化合物包括：1173、1180、1195、1198以及1200。化合物1173與1198以及1200各自具有長於3小時的半衰期，並且亦能夠雙重抑制(亦即，針對磷酸二酯酶4、10以及JNK激酶2 & 3的多-標的活性)。特別較佳的是能夠雙重抑制磷酸二酯酶以及c-JUN N-端激酶這兩者的水溶性化合物。一個諸如此類的化合物的一實例是1200。

用途

根據前述，該經取代的吡唑並[1,5-*a*]吡啶化合物用於治療各種不同的適應症、疾病以及障礙是有用的。根據此處所提供的藥物動力學以及其他的數據，吾人相信：本發明的化合物在治療一或多個下列的病況上是特別有效的。

根據神經病變性疼痛指標數據，可以見到的是：該等化合物在治療神經病變性疼痛上是有用的。例如，該等標的化合物可被用於治療與特定症候群(syndromes)[諸如尤其是病毒性神經痛(viral neuralgias)(例如，疱疹、AIDS)、糖尿病神經病變、擬肢疼痛、殘肢(stump)/神經瘤(neuroma)疼痛、缺血後疼痛(中風)、纖維肌痛、反射性交感神經營養不良(RSD)、複雜性區域疼痛症候群(CPRS)、癌症疼痛、椎間盤斷裂(vertebral disk rupture)、脊髓損傷與三叉神經痛、癌症-化學治療-誘發的神經痛以及偏頭痛]有關的神經病變性疼痛。有關於較廣泛的抗-發炎活性、其他發炎性病況[諸如風濕性關節炎、骨關節炎、自體免疫疾病(autoimmune illnesses)以及甚至敗血症(sepsis)]的特定的潛力可能是因為該等化合物的臨床介入(clinical intervention)而被指出。

此外，根據它們作用有如神經膠細胞調控劑(modulator)和/或有如抗病毒試劑(antiviral agents)的能力，該等標的化合物可以被用於治療鴉片劑耐受性(opiate tolerance)以及戒斷、。該等化合物亦可被用於治療憂鬱。類鴉片-驅動的進行性神經膠細胞活化(opioid-driven progressive glial activation)造成神經膠細胞釋放神經興奮性物質(neuroexcitatory substances)，包括前-發炎性細胞激素介白素-1 (proinflammatory cytokines interleukin-1)(IL-1)、腫瘤壞子因子(TNF)以及介白素-6 (IL-6)。這些神經興奮性物質抵消類鴉片[諸如嗎啡(morphine)]的疼痛-減輕作用，以及驅動戒斷症候學(withdrawal symptomology)，有如藉由涉及共

-投藥或者伴隨嗎啡的前-或抗-發炎物質的實驗而被證明的。確實，若嗎啡止痛被建立並且接而被允許去耗散(dissipate)，強力的止痛可以藉由注射IL-1受體拮抗劑(IL-1 receptor antagonist)而被快速地恢復，這暗示：止痛的耗散是由疼痛-增強的前-發炎性細胞激素(pain-enhancing proinflammatory cytokines)的活化所造成，而不是嗎啡的止痛效用的耗散。

其他類鴉片的活性亦可藉由神經膠細胞的活化而被抵抗。研究顯示：神經膠細胞以及前-發炎性細胞激素是經由非-典型的類嗎啡受體(non-classical opioid receptors)而解決美沙酮(methadone)的止痛效用(至少一部分)((i) Hutchinson, M. et al., and K. Johnson. Reduction of opioid withdrawal and potentiation of acute opioid analgesia by AV411 (ibudilast). *Brain Behav. Immunity Jan 09* ; (ii) Hutchinson, M, Bland S, Johnson K, Rice K, Maier S, and Watkins L. Opioid-induced glial activation: Mechanisms of activation and implications for opioid analgesia, dependence and reward. NIDA-requested review in *The Scientific World Journal 7:2007* ; (iii) Hutchinson, M., Johnson, K., and Watkins, L. Glial Dysregulation of Pain and Opioid Actions. in “Pain 2008 – An updated review”, J.M. Castro-Lopes, S. Raja, and M. Schmelz (eds). IASP Press, Seattle, 2008)。

這些結果暗示：神經膠細胞以及前-發炎性細胞激素將涉及於美沙酮戒斷，以及可能也涉及其他類鴉片的戒斷。

這些數據亦擴大神經膠細胞活化的臨床意義 (clinical implication)，因為在類鴉片之間的交叉耐受性 (cross-tolerance) 可以被解釋為藉由神經膠細胞疼痛易化系統 (glial pain facilitatory system) 的活化，這會損害以類鴉片來治療慢性疼痛的所有企圖。當類鴉片使神經膠細胞興奮時，該神經膠細胞轉而釋放會抵消類鴉片的效用並且在停止類鴉片治療時產生戒斷症候群的神經興奮性物質 (諸如前-發炎性細胞激素)，而化合物 (諸如那些此處所提供者) 會抑制該神經膠細胞活化，而且亦是有益的新穎的用於治療類鴉片戒斷的治療劑 (therapeutics)。

再者，該等化合物可被用於抑制在一個體的阿肯伯氏核中的多巴胺的釋放。在阿肯伯氏核中的多巴胺釋放被認為會調控經由“酬賞”刺激藥物 (“reward” motivating drug) 的使用以及與成癮有關聯的強迫行為。因此，本發明的化合物可被用於減輕或消除與成癮有關聯的多巴胺所調控的“酬賞”，而減少或去除與成癮有關的渴想，以及伴隨成癮-相關的行為與一個體的戒斷症候群 (Bland, ST, et al., and Johnson, K. The glial activation inhibitor AV411 reduces morphine-induced nucleus accumbens dopamine release. BBI, Mar 2009)。

例如，一治療有效量的一經取代的吡唑並[1,5-*a*]吡啶化合物可被投藥至一個體以治療一藥物成癮。該個體可以是對於一或多種藥物成癮，包括，但不限於：精神刺激劑、麻醉藥品止痛劑、酒精以及成癮性生物鹼 (諸如尼古丁、大

麻鹼)，或者它們的組合。示範性精神刺激劑包括，但不限於：安非他命 (amphetamine)、右旋安非他命 (dextroamphetamine)、甲基安非他命 (methamphetamine)、苯甲嗎啉 (phenmetrazine)、安非拉酮 (diethylpropion)、甲基芬他命 (methylphenidate)、古柯鹼 (cocaine)、芬他命 (phencyclidine)、亞甲二氧甲基苯丙胺 (methylenedioxymethamphetamine) 以及它們的藥學上可接受的鹽類。示範性麻醉藥品止痛劑包括，但不限於：阿華吩坦尼 (alfentanil)、阿法普魯汀 (alphaprodine)、安尼勒立汀 (anileridine)、培集屈密特 (bezitramide)、可待因 (codeine)、二氫可待因 (dihydrocodeine)、狄芬諾西萊 (diphenoxylate)、乙基嗎啡 (ethylmorphine)、吩坦尼 (fentanyl)、海洛因 (heroin)、氫可待因酮 (hydrocodone)、氫嗎啡酮 (hydromorphone)、異美沙朶 (isomethadone)、左旋甲基嗎啡 (levomethorphan)、左旋嗎啡 (levorphanol)、美他唑新 (metazocine)、美沙朶、美托邦 (metopon)、嗎啡、鴉片萃取物 (opium extracts)、鴉片汁液萃取物 (opium fluid extracts)、粉末狀鴉片 (powdered opium)、顆粒狀鴉片 (granulated opium)、生鴉片 (raw opium)、鴉片的酏劑 (tincture of opium)、氧可待因酮 (oxycodone)、氧嗎啡酮 (oxymorphone)、配西汀 (pethidine)、吩那唑新 (phenazocine)、匹密諾汀 (piminodine)、外消旋甲基嗎啡 (racemethorphan)、外消旋嗎啡 (racemorphan)、蒂巴因 (thebaine) 以及它們的藥學上可接受的鹽類。成癮的藥物亦包括中樞神經系統抗憂鬱劑

(central nervous system depressant)，包括，但不限於：巴比妥鹽 (barbiturates)、氯普賽 (chlordiazepoxide) 以及酒精 (諸如乙醇、甲醇以及異丙基醇)。

該等化合物亦可藉由投藥一治療有效量的一或多個標的化合物而被用於治療一行為成癮。一行為成癮可包括，但不限於：強迫的吃、喝、抽煙、購物、賭博、性以及電腦使用。與一藥物成癮有關的成癮-相關的行為包括由強迫使用一藥物所造成的行為，該行為的特徵是對物質的依賴。該行為的症狀是 (i) 無法抵抗的涉及該藥物的使用、(ii) 確保它的供給以及 (iii) 在戒斷之後一高機率的復發。因此，此處所提供的化合物對於治療如上面所描述的成癮-相關的行為是有用的。

特定的化合物亦是有效的細胞激素生成的抑制劑。根據它們抑制刺激劑-誘發生成的 TNF- α 以及 MCP-1 的生成的能力，該等化合物亦可被使用於治療任何各種不同的發炎性病況。可藉由投藥一如此處所描述的化合物而被治療的代表性發炎性障礙包括：類風濕性關節炎、支氣管炎 (bronchitis)、結核病 (tuberculosis)、慢性膽囊炎 (chronic cholecystitis)、發炎性腸疾、急性胰臟炎 (acute pancreatitis)、敗血症、氣喘、慢性阻塞性肺部疾病、皮膚發炎性疾病 (dermal inflammatory disorders) [諸如牛皮癬 (psoriasis) 以及異位性皮膚炎 (atopic dermatitis)]、全身性發炎反應症候群 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS)、急性呼吸窘迫症候群 (acute respiratory distress

syndrome, ARDS)、與癌症-有關聯的發炎(cancer-associated inflammation)、與腫瘤-有關聯的血管新生的減低(reduction of tumor-associated angiogenesis)、骨關節炎、糖尿病(diabetes)、移植物抗宿主病以及有關聯的組織排斥(tissue rejection)的治療、克隆氏症、遲發-型過敏(delayed-type hypersensitivity)、免疫-調控的以及發炎性要素的CNS疾病(immune-mediated and inflammatory element of CNS disease)(例如,阿滋海默症、帕金森氏症、多發性硬化症等等)。參見,例如,實施例3,其描述一示範性經取代的吡唑並[1,5-*a*]吡啶化合物在一帕金森氏症的標準老鼠模型中的效力。

如上面所詳細地描述的,本發明的化合物作用有如磷酸二酯酶抑制劑。磷酸二酯酶調節會影響細胞信號的第二傳訊子(cAMP以及cGMP)的細胞內位準。有關於PDE抑制劑(諸如那些此處所提供者)的治療適應症包括:高血壓、鬱血性心臟衰竭(congestive heart failure)、青光眼(glaucoma)、氣喘、自體免疫疾病以及發炎。因此,任何一或多種上述的病況可以藉由投藥一此處所提供的吡唑並[1,5-*a*]吡啶化合物而被治療。

根據它們防止JNKs活化的能力,此處所提供的化合物作為神經保護性試劑(neuroprotective agents)是有用的。例示說明的化合物的神經保護性特徵是藉由實施例3以及4而被支持。實施例3描述一代表性的化合物在一帕金森氏症的標準大鼠模型中的效用(utility),其中相對於那些被給藥以

一載劑對照組(vehicle control)者，投藥該化合物在減少大鼠的旋轉行為(rotational behavior)上是有效的。再者，該等標的化合物在治療認知障礙上的效用被例示在實施例4中。實施例4提供一莫氏迷宮試驗(water maze test)的結果，在其中一代表性的化合物的認知增強效用被描述。

此處所提供的化合物亦可被用於治療或防止急性或緩慢性的(subchronic)疼痛，藉由投藥一有效量的一磷酸二酯酶抑制劑或神經膠細胞減弱劑(glial attenuator)(諸如此處所提供的例示說明的化合物)組合以一類鴉片止痛劑。被投藥的經取代的吡唑並[1,5-*a*]吡啶化合物對於在個體中加強類鴉片-誘發的止痛而言是有效的。

投藥

該等化合物可以全身性地(systemically)或局部性地(locally)被投藥。該等投藥的途徑包括，但不限於：口服的、動脈-內的(intra-arterial)、椎管內的(intrathecal)、脊椎內的(intraspinal)、肌肉內的(intramuscular)、腹膜內的(intraperitoneal)、靜脈內的(intravenous)、鼻內的(intranasal)、皮下的(subcutaneous)以及吸入(inhalation)的途徑。

更特別地，此處所提供的該化合物可以為了治療用途而藉由任何適合的途徑被投藥，包括，但不限於：口服的、直腸的(rectal)、經鼻的(nasal)、局部的(topical)[包括穿皮的(transdermal)、氣溶膠(aerosol)、口腔內的(buccal)以及舌下的(sublingual)]、陰道的(vaginal)、非經腸道的(parenteral)[包

括皮下的、肌肉內的、靜脈內的以及皮內的(intradermal)]、椎管內的以及肺的(pulmonary)。當然，較佳的途徑將隨著接受者(recipient)的病況與年齡、被治療的特定病況，以及若所採用的藥物有特定組合而變化。

一較佳的投藥的模式(端視被治療的特定病況而定)是直接達至神經組織[諸如周邊神經、視網膜(retina)、背根神經節(dorsal root ganglia)、神經肌肉接合點(neuromuscular junction)，以及CNS]，例如，以一針、導管(catheter)或相關的裝置，使用在此技藝中所熟知的神經外科技術(neurosurgical techniques)[諸如藉由立體定位注射(stereotactic injection)](參見，例如，Stein *et al.*, *J Virol* 73:3424-3429, 1999; Davidson *et al.*, *PNAS* 97:3428-3432, 2000; Davidson *et al.*, *Nat.Genet.* 3:219-223, 1993; and Alisky and Davidson, *Hum. Gene Ther.* 11:2315-2329, 2000)，藉由注射進入而達至標的脊髓神經膠細胞(target spinal cord glial cells)[例如，腦室區(ventricular region)]以及達至紋狀體[例如，紋狀體的尾狀核(caudate nucleus)或殼(putamen)]、脊髓以及神經肌肉接合點。有關於標靶脊髓神經膠細胞的一特別較佳的方法是藉由椎管內的投遞(intrahecal delivery)，而不是化合物自己進入髓組織。

另一個較佳的有關於投藥一以經取代的吡唑並[1,5-*a*]吡啶為主的組成物的方法是藉由投遞至背根神經節(DRG)神經元，例如，藉由注射進入韌膜上隙(epidural space)以及隨後擴散至DRG。例如，該等化合物可以在有效的擴散該

組成物至 DRG 的情況下經由椎管內的套管插入法 (cannulation) 而被投遞。參見，例如，Chiang *et al.*, *Acta Anaesthesiol. Sin.* (2000) 38:31-36; Jain, K.K., *Expert Opin. Investig. Drugs* (2000) 9:2403-2410。

投藥至 CNS 的又另一個模式是使用一對流-增強的投遞 (CED) 系統 [convection-enhanced delivery (CED) system]。在這個方式中，本發明的該組成物可以被投遞至涵蓋大區域的 CNS 的許多細胞。任何對流-增強投遞裝置可適當的投遞一經取代的吡唑並[1,5-a]吡啶。

劑量

治療有效量可以被憑經驗地而被決定並且將隨著被治療的特定病況、個體、在組成物中所含有的各個活性劑 (active agents) 的效力以及毒性而變化。要被投藥的實際劑量將視個體的年齡、體重，以及個體的一般病況與被治療的病況的嚴重性、專業的健康照顧的判斷以及被投藥的特定的經取代的吡唑並[1,5-a]吡啶而變化。

治療有效量可藉由那些熟習此技藝者而被決定，以及針對各個特定例子的需求而被調整。一般而言，本發明的一經取代的吡唑並[1,5-a]吡啶的治療有效量範圍將落在一大約 0.1 以及 1000 mg/天的一總每天劑量，更佳地，落在 1 至 200 mg/天、30 至 200 mg/天、1 至 100 mg/天、30 至 100 mg/天、30 至 300 mg/天、1 至 60 mg/天、1 至 40 mg/天或 1 至 10 mg/天之間的數量，以一單一劑量或者以多重劑量而被投藥。

較佳的劑量數量包括大於或等於大約 10 mg BID、或者

大於或等於大約10 mg TID、或者大於或等於大約10 mg QID的劑量。那就是說，一較佳的劑量數量是大於大約20 mg/天或大於30 mg/天。劑量數量可以是選自於：30 mg/天、40 mg/天、50 mg/天、60 mg/天、70 mg/天、80 mg/天、90 mg/天或100 mg/天，或者更多。端視劑量數量以及要被治療的確切病況而定，投藥可以是每天1、2或3次，歷時一段一天至數天、週、月，以及甚至年的時程(time course)，並且可能甚至是歷時病患的壽命。例示說明的投藥的攝生法(regimes)將持續至少大約一週、由大約1至4週、由1至3個月、由1至6個月、由1至50週、由1至12個月，或更長的期間。

實際地說，一單位劑量(unit dose)的本發明的任何特定的組成物可以各種不同的給藥時程(dosing schedules)而被投藥，端視臨床醫師(clinician)的判斷、病患的需要等等而定。特定的給藥時程將是那些具有本技藝中的通常技術者所熟知的或可以使用例行的方法而被實驗地決定。示範性給藥時程包括，但不限於：投藥一天5次、一天4次、一天3次、每天2次、一天1次、隔天1次、每週3次、每週2次、每週1次、每月2次、每月1次等等。

配方

除了包含有本發明的一經取代的吡唑並[1,5-*a*]吡啶之外，本發明的一治療劑配方可以選擇性地含有一或多個如下面所描述的額外的組分。

例如，一治療劑組成物除了一經取代的吡唑並[1,5-*a*]

吡啶之外可以包含有一或多個藥學上可接受的賦形劑或載劑。示範性賦形劑包括，但不限於：聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)、氫化蓖麻油(hydrogenated castor oil, HCO)、聚乙烯蓖麻油(cremophors)、碳水化合物(carbohydrates)、澱粉(starches)(例如玉米澱粉)、無機鹽(inorganic salts)、抗微生物試劑(antimicrobial agents)、抗氧化劑(antioxidants)、黏合劑(binders)/充填劑(fillers)、介面活性劑(surfactants)、潤滑劑(lubricants)(例如硬脂酸鈣或鎂)、助動劑(glidants)[諸如滑石(talc)]、崩解劑(disintegrants)、稀釋劑(diluents)、緩衝液(buffers)、酸(acids)、鹼(bases)、膜衣(film coats)、它們的組合，以及類似之物。

在組成物中任一個別的賦形劑的數量可將視賦形劑的角色、活性劑組分的劑量需求以及該組成物的特別需要而變化。典型地，任一個別的賦形劑的最佳劑量是經由例行的實驗[亦即，藉由製備含有各種不同數量的賦形劑的各種不同數量(範圍由低至高)、檢測穩定性其他參數以及接而決定範圍]而被決定，其中最佳性能被達到而沒有顯著的不利效用。

然而，賦形劑通常將呈一由大約1%至大約99%(以重量計)的數量而存在於組成物中，較佳地由大約5%至大約98%(以重量計)，更佳地由大約15%至大約98%(以賦形劑的重量計)。一般而言，存在於包含有一經取代的吡啶並[1,5-a]吡啶的一組成物中的賦形劑的數量是選自於：至少大約2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、

50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或甚至95% (以重量計)。

這些上述的藥學賦形劑與其它賦形劑一起被描述在 "Remington: The Science & Practice of Pharmacy", 19th ed., Williams & Williams, (1995), the "Physician's Desk Reference", 52nd ed., Medical Economics, Montvale, NJ (1998), and Kibbe, A.H., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd Edition, American Pharmaceutical Association, Washington, D.C., 2000。

一配方[或套組(kit)] 除了一經取代的吡唑並[1,5-*a*]吡啶之外可含有一或多個額外的活性劑，例如，一有效的用於治療神經病變性疼痛的藥物。該等活性劑包括：加巴噴丁 (gabapentin)、美金剛 (memantine)、普瑞巴林 (pregabalin)、嗎啡以及相關的鴉片劑、大麻鹼、曲馬朵 (tramadol)、拉莫三嗪 (lamotrigine)、卡巴氮平 (carbamazepine)、度洛西汀 (duloxetine)、米那普侖 (milnacipran)、以及三環類抗憂鬱劑 (tricyclic antidepressants)。

較佳地，組成物為了增進活性劑的穩定性以及延長活性劑的半衰期而被配製。例如，經取代的吡唑並[1,5-*a*]吡啶可呈一持續-釋放的配方 (sustained-release formulation) 而被投遞。控制 (controlled) 或持續-釋放的配方可以藉由將活性劑併入一載劑 (carrier) 或載劑 (vehicle) { 諸如脂質體 (liposomes)、不可再吸收之不可穿透的聚合物

(nonresorbable imperable polymers)[諸如 乙烯醋酸乙酯共聚物(ethylenevinyl acetate copolymers)以及 Hytrel® 共聚物]、可膨脹的聚合物 (swellable polymers)[諸如水凝膠 (hydrogels)]、或者可再吸收的聚合物 (resorbable polymers)[諸如 膠原蛋白 (collagen) 以及 特定的聚合酸 (polyacids) 或 聚酯 (polyesters)(諸如 那些可被用於作成可再吸收的縫合 (resorbable sutures))] 者而被製備。此外，本發明的一經取代的吡唑並 [1,5-*a*] 吡啶可被囊封 (encapsulated)、被吸附 (adsorbed) 至或被結合至特定的載劑。特定的載劑的實例包括：那些衍生自聚甲基丙烯酸甲酯聚合物 (polymethyl methacrylate polymers) 者以及衍生自聚 (乳酸) [poly(lactides)] 與 聚 (乳酸 - 共 - 甘醇酸) [poly(lactide-co-glycolides)] (已知為 PLG) 的微粒 (microparticles)。參見，例如，Jeffery *et al.*, *Pharm. Res.* (1993) 10:362-368; and McGee *et al.*, *J. Microencap.* (1996)。

投遞形式

此處所描述的組成物涵括所有類型的配方，以及特別地，那些適合於全身性或椎管內投藥者。口服的劑量形式包括：錠劑 (tablets)、口含錠 (lozenges)、膠囊 (capsules)、糖漿 (syrups)、口服的懸浮液 (oral suspensions)、乳劑 (emulsions)、細顆粒 (granules) 以及丸劑 (pellets)。另擇的配方包括：氣溶膠 (aerosols)、穿皮的貼片 (transdermal patches)、凝膠 (gels)、乳膏 (creams)、油膏 (ointments)、栓

劑(suppositories)、粉末(powders)或親液性體(lyophilates)[可以被重組的(reconstituted)]，以及液體。就重組固體組成物(例如，在注射之前)而言適合的稀釋劑的實例包括：供注射的抑菌水(bacteriostatic water)、配於水中的5%右旋糖(dextrose)、磷酸鹽緩衝生理鹽水(phosphate-buffered saline)、林格氏液(Ringer's solutions)、生理鹽水、無菌水(sterile water)、去離子水(deionized water)，以及它們的組合。關於液體藥學組成物，溶液以及懸浮液是被預期的。較佳地，本發明的一組成物是一適合於口服投藥者。

適合於非經腸道的投藥的配方包括適合於注射的水性與非-水性等張無菌溶液，以及水性與非水性無菌懸浮液。非經腸道的配方選擇性地被包含在單位-劑量或多重-劑量(multi-dose)密封的容器[例如，安瓿(ampoules)以及小瓶(vials)]中，並且可以在一冷凍-乾燥[凍乾(lyophilized)]條件下被儲存，只需要在使用前立即添加無菌液體載劑(例如，供注射的水)。臨時的注射溶液以及懸浮液可以由前面所描述的類型的無菌粉末、細顆粒以及錠劑而被製備。

一配方亦可是一持續釋放配方，以使得各個藥物組分隨著時間緩慢地被釋放以及被吸收，當與一非-持續釋放配方相比較時。持續釋放配方可採用前驅-藥形式(pro-drug forms)的活性劑、延遲-釋放藥物投遞系統(delayed-release drug delivery system)(諸如脂質體、聚合物基質、水凝膠)，或共價附接至活性劑的一聚合物(諸如聚乙二醇)。

除了上面提到的特定的成分之外外，本發明的配方可

選擇性地包括其他在藥學技藝中的習知試劑以及被採用的特定的類型的配方，例如，就口服投藥形式而言，供口服投藥的組成物亦可包括額外的試劑作為增甜劑 (sweeteners)、增稠劑 (thickeners) 以及調味劑 (flavoring agents)。

本發明的組成物亦可呈一適合於獸醫學 (veterinary) 應用的形式而被製備。

要被瞭解的是：雖然本發明已連同它的較佳的特定具體例被描述，上述的說明以及下列的實施例是為了例示說明之用而不應被解釋為本發明的範疇之限制。在本發明的範疇內的其他方面、優點以及修飾對於熟習本發明所屬技藝者而言將是明顯的。

實施例

除非另有指明，本發明的實施將採用本技藝中的有機合成、酵素分析、活體外以及活體內模型、與藥理評估 (pharmacological evaluations)，以及類似者的習知方法。該等技術完全地被描述在文獻中。試劑以及材料是商業上可獲得的，除非有相反的情況特別被敘明。參見，例如，M. B. Smith and J. March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions Mechanisms and Structure, 6th Ed.* (New York: Wiley-Interscience, 2007)，如上述，以及 *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II, Volumes 1-7, Second Ed.: A Comprehensive Review of the Synthetic Literature 1995-2003* (Organic Chemistry Series), Eds.

Katritsky, A.R., et al., Elsevier Science, 以及此處所提供的技術參考文獻。

在下列的實施例中，已經盡力確保關於所使用的數字(例如數量、溫度等等)的準確性，但一些實驗誤差以及偏差應被解釋。除非另有指明，溫度是呈度C而壓力是在或接近在海平面處的大氣壓力。

下列的實施例例示說明本發明的特定方面以及優點，然而，本發明決不會被認為是被限制於下面所描述的特定具體例。

實施例1：經取代的吡唑並[1,5-*a*]吡啶化合物的合成

化合物AV1153-1159、AV1164-1168、AV1173-1184以及AV1194-1200是使用有機合成、純化以及特徵鑑定的習知技術(例如，IR、¹H、¹³C NMR、MS、元素分析)(諸如在申請人的美國專利申請案公開序號2008/0070912中所描述)而被合成。產率典型地範圍落在從大約10%至大約90%，雖然重點不在於產率的最佳化。所製備的特定化合物(各個單-、雙-或者三-經取代的吡唑並[1,5-*a*]吡啶化合物)的結構被提供在表1A-1D中。

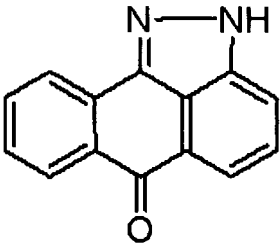
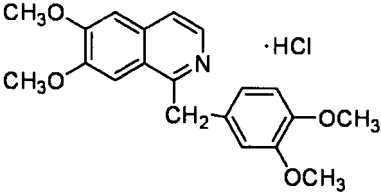
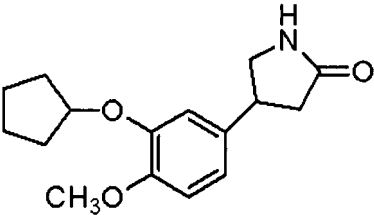
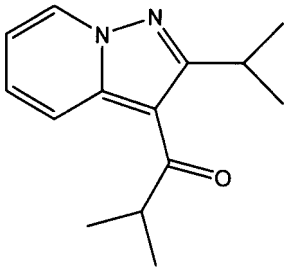
例示說明的化合物AV411、1137、1134、1135、1136以及1138的合成被描述在美國專利申請案公開序號2008/0070912中。

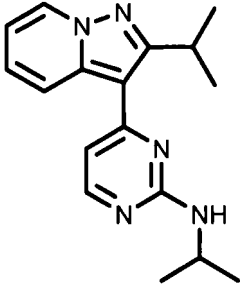
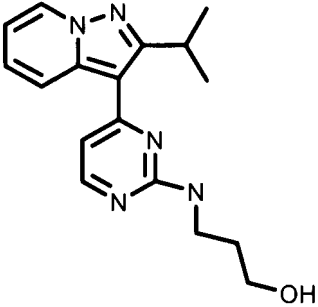
SP600125(一種參考JNK抑制劑)是得自於Sigma (Bennett, B.L., et al, SP600125, an anthrapyrazolone inhibitor of Jun N-terminal kinase. *Proc. Natl. Acad. Sci.*

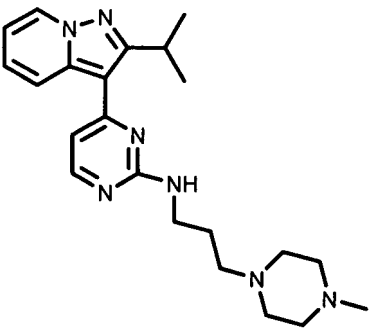
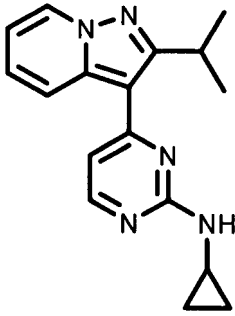
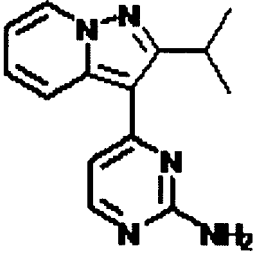
201102387

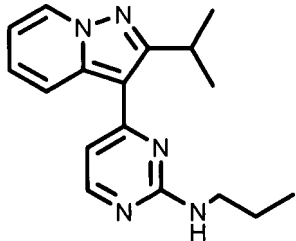
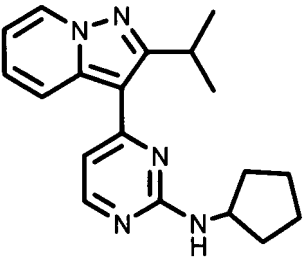
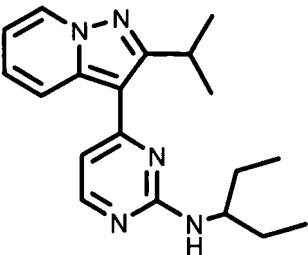
USA 98, 13681-13686, (2001) ◦

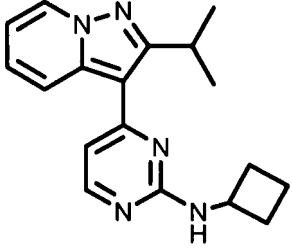
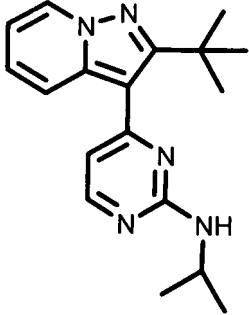
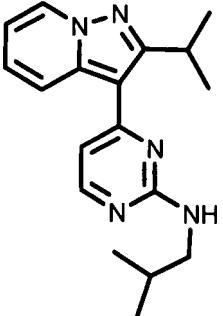
表1：化合物

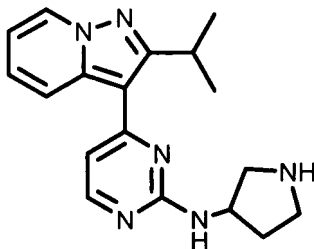
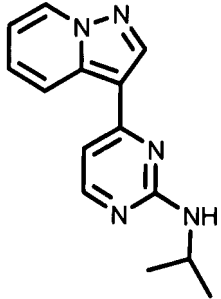
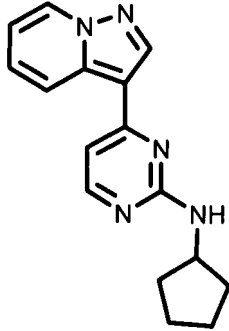
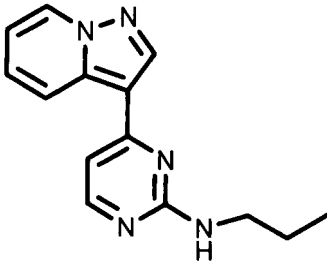
化合物	結構	M+H (m/z) 被選擇的 ¹ H NMR數據 [D ₆ -DMSO或 CDCl ₃ , δ (ppm)]
SP600125		
罌粟鹼		
洛利普南		
AV411 1-(2-異丙基吡唑並[1,5-a]吡啶-3-基)-2-甲基丙-1-醇 {1-(2-isopropylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-2-methylpropan-1-one}		M+H 231

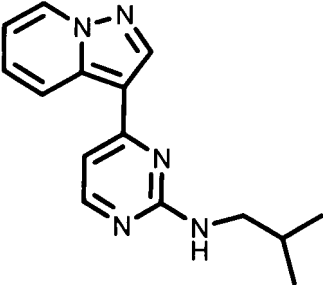
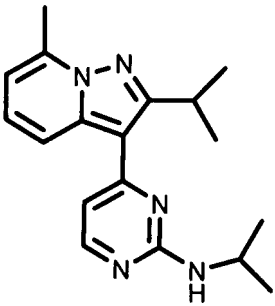
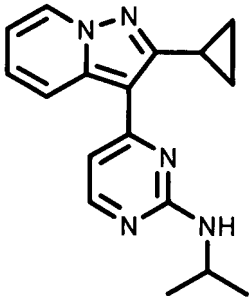
化合物	結構	M+H (m/z) 被選擇的 ¹ H NMR數據 [D ₆ -DMSO或 CDCl ₃ , δ (ppm)]
<p>AV1137</p> <p>N-異丙基-4-(-2-異丙基吡唑並[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-胺</p> <p>{N-isopropyl-4-(2-isopropylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-amine}</p>		<p>M+H 296;</p> <p>8.56 (d,1), 8.42 (d,1), 8.31 (d,1), 7.85 (t,1), 7.52 (t,1), 7.05 (t,1), 6.93 (d,1), 4.3 (m,1), 3.7 (m,1), 1.46 (d,6), 1.41 (d,6)</p>
<p>AV1134</p> <p>3-(4-(2-異丙基吡唑並[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺丙-1-醇</p> <p>{3-(4-(2-isopropylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-1-ol}</p>		<p>M+H 312;</p> <p>8.9 (d,1), 8.3 (d,1), 7.6 (t,1), 7.2 (t,1), 7.1 (m,1), 3.53 (m,2), 1.77 (m,1), 1.37 (d,6)</p>

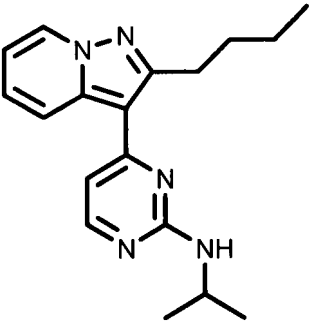
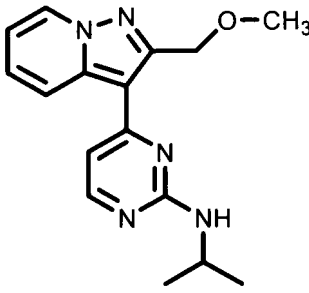
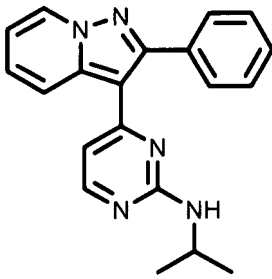
化合物	結構	M+H (m/z) 被選擇的 ¹ H NMR數據 [D ₆ -DMSO或 CDCl ₃ , δ (ppm)]
3 AV1135 4-(2-異丙基吡唑並[1,5- <i>a</i>]吡啶-3-基)-N-(3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)丙基)嘧啶-2-胺 {4-(2-isopropylpyrazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-3-yl)-N-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl)pyrimidin-2-amine}		M+H 394; 8.71 (d,1), 8.25 (d,1), 7.37 (t,1), 7.11 (t,1), 6.97 (t,1), 6.79 (d,1), 3.78 (m,1), 2.22 (m,3), 1.72 (m,2), 1.35 (d,6)
4 AV1136 N-環丙基-4-(2-異丙基吡唑並[1,5- <i>a</i>]吡啶-3-基)-嘧啶-2-胺 {N-cyclopropyl-4-(2-isopropylpyrazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-amine}		M+H 294; 8.63 (d,1), 8.56 (d,1), 7.87 (m,1), 7.52 (t,1), 7.06 (t,1), 7.01 (d,1), 3.69 (m,1), 2.93 (m,1), 1.47 (d,6), 0.96 (m,2), 0.85 m(2)
5 AV1139 4-(2-異丙基吡唑並[1,5- <i>a</i>]吡啶-3-基)-嘧啶-2-胺 {4-(2-isopropylpyrazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-amine}		M+H 254; 8.71 (d,1), 8.33 (d,1), 8.22 (d,1), 7.36 (m,1), 6.96 (m,1), 6.79 (d,1), 6.55 (s,2), 3.71 (m,1), 1.34 (d,6)

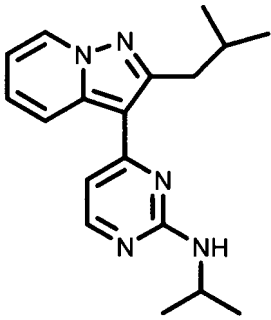
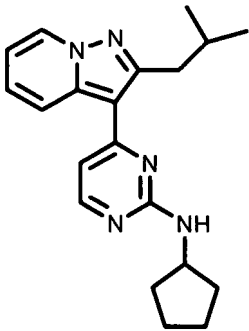
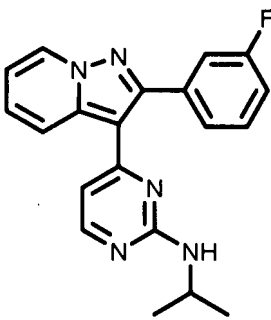
化合物	結構	M+H (m/z) 被選擇的 ¹ H NMR數據 [D ₆ -DMSO或 CDCl ₃ , δ (ppm)]
6 AV1153 4-(2-異丙基吡唑並[1,5- <i>a</i>]吡啶-3-基)-N-丙基嘧啶-2-胺 {4-(2-isopropylpyrazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-3-yl)-N-propylpyrimidin-2-amine}		M+H 296; 8.88 (d,1), 7.64 (t,1), 7.19 (t,1), 1.64 (m,2), 1.37 (d,6), 0.96 (t,3)
7 AV1154 N-環戊基-4-(2-異丙基吡唑並[1,5- <i>a</i>]吡啶-3-基)嘧啶-2-胺 {N-cyclopentyl-4-(2-isopropylpyrazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-amine}		M+H 322; 8.88 (d,1), 8.79 (m,1), 8.30 (m,1), 7.64 (t,1), 7.18 (t,1), 4.35 (m,1), 1.99 (m,2), 1.72 (m,2), 1.63 (m,4), 1.37 (d,6)
8 AV1155 4-(2-異丙基吡唑並[1,5- <i>a</i>]吡啶-3-基)-N-(戊-3-基)嘧啶-2-胺 {4-(2-isopropylpyrazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-3-yl)-N-(pentan-3-yl)pyrimidin-2-amine}		M+H 324; 8.42 (d,1), 8.22 (d,1), 7.22 (m,1), 6.78 (m,1), 6.74 (m,1), 4.96 (m,1), 3.94 (m,1), 3.71 (m,1), 1.58 (m,4), 1.41 (d,6), 0.94 (t,6)

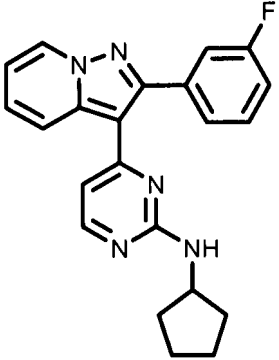
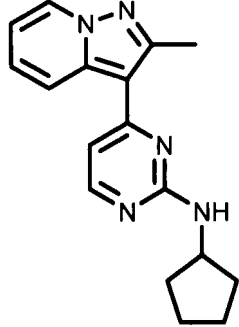
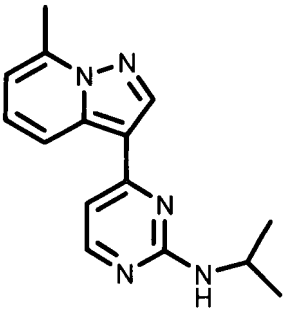
化合物	結構	M+H (m/z) 被選擇的 ¹ H NMR數據 [D ₆ -DMSO或 CDCl ₃ , δ (ppm)]
9 AV1156 N-環丁基-4-(2-異 丙基吡唑並 [1,5- <i>a</i>]吡啶-3-基) 嘧啶-2-胺 {N-cyclobutyl-4-(2-isopropylpyrazo lo[1,5- <i>a</i>]pyridin-3 -yl)pyrimidin-2-a mine}		M+H 308; 8.87 (d,1), 8.25 (m,1), 7.645 (t,1), 7.16 (m,1), 4.45 (m,1), 2.40 (m,2), 2.09 (m,2), 1.77 (m,2), 1.37 (d,6)
10 AV1157 4-(2-三級-丁基吡 唑並[1,5- <i>a</i>]吡啶 -3-基)-N-異丙基 嘧啶-2-胺 {4-(2-tert-butylpy razolo[1,5- <i>a</i>]pyrid in-3-yl)-N-isoprop ylpyrimidin-2-ami ne}		M+H 310; 8.68 (d,1), 8.28 (d,1), 7.51 (d,1), 7.25 (t,1), 6.88 (t,1), 6.64 (d,1), 4.10 (m,1), 1.42 (s,9), 1.16 (d,6)
11 AV1158 N-異丁基-4-(2-異 丙基吡唑並 [1,5- <i>a</i>]吡啶-3-基) 嘧啶-2-胺 {N-isobutyl-4-(2-i sopropylpyrazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-amin e}		M+H 310; 8.71 (d,1), 8.23 (d,1), 7.37 (t,1), 7.15 (t,1), 6.97 (t,1), 6.78 (d,1), 3.79 (m,1), 3.15 (t,2), 1.90 (m,1), 1.34 (d,6), 0.91 (d,6)

化合物	結構	M+H (m/z) 被選擇的 ¹ H NMR數據 [D ₆ -DMSO或 CDCl ₃ , δ (ppm)]
12 AV1159 4-(2-異丙基吡唑 並[1,5- <i>a</i>]吡啶-3- 基)-N-(吡咯啉-3- 基)嘧啶-2-胺 {4-(2-isopropylpy razolo[1,5- <i>a</i>]pyrid in-3-yl)-N-(pyrrol idin-3-yl)pyrimidi n-2-amine}		M+H 323; 8.78 (d,1), 8.31 (m,1), 8.22 (m,1), 7.65 (t,1), 7.21 (m,2), 4.68 (m,1), 3.76 (m,1), 3.58 (m,1), 3.37 (m,4), 2.36 (m,1), 2.11 (m,1), 1.34 (d,6)
13 AV1164 N-異丁基-4-(吡唑 並[1,5- <i>a</i>]吡啶-3- 基)嘧啶-2-胺 {N-isopropyl-4-(p yrazolo[1,5- <i>a</i>]pyri din-3-yl)pyrimidin -2-amine}		M+H 254; 8.99 (s,1), 8.93 (d,1), 8.52 (m,1), 8.24 (m,1), 7.69 (t,1), 7.33 (d,1), 7.24 (t,1), 1.29 (d,6)
14 AV1165 N-環戊基-4-(吡唑 並[1,5- <i>a</i>]吡啶-3- 基)嘧啶-2-胺 {N-cyclopentyl-4- (pyrazolo[1,5- <i>a</i>]p yridin-3-yl)pyrimi din-2-amine}		M+H 280; 8.99 (s,1), 8.94 (d,2), 8.80 (m,1), 8.56 (m,1), 8.24 (d,1), 7.68 (t,1), 7.34 (d,1), 7.21 (t,1), 2.04 (m,2), 1.71 (m,7)
15 AV1166 N-丙基-4-(吡唑並 [1,5- <i>a</i>]吡啶-3-基) 嘧啶-2-胺 {N-propyl-4-(pyra zolo[1,5- <i>a</i>]pyridin -3-yl)pyrimidin-2- amine}		M+H 254; 8.99 (s,1), 8.94 (d,1), 8.56 (m,1), 8.24 (d,1), 7.69 (m,1), 7.33 (d,1), 7.24 (t,1), 3.47 (m,2), 1.65 (m,2), 0.98 (t,3)

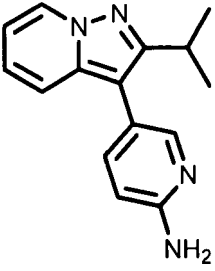
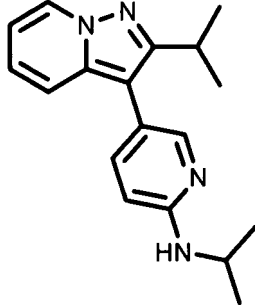
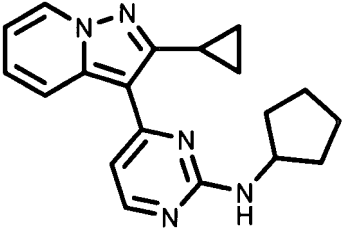
化合物	結構	M+H (m/z) 被選擇的 ¹ H NMR數據 [D ₆ -DMSO或 CDCl ₃ , δ (ppm)]
16 AV1167 N-異丁基-4-(吡唑 並[1,5- <i>a</i>]吡啶-3- 基)嘧啶-2-胺 {N-isobutyl-4-(py razolo[1,5- <i>a</i>]pyrid in-3-yl)pyrimidin- 2-amine}		M+H 268; 9.00 (s,1), 8.94 (d,1), 8.77 (m,1), 8.49 (m,1), 8.24 (m,1), 7.69 (m,1), 7.34 (d,1), 7.24 (t,1), 3.35 (m,1), 3.16 (m,1), 1.96 (m,1), 0.97 (d,3)
17 AV1168 N-異丙基-4-(2-異 丙基-7-甲基吡唑 並[1,5- <i>a</i>]吡啶-3- 基)嘧啶-2-胺 {N-isopropyl-4-(2- isopropyl-7-meth ylpyrazolo[1,5- <i>a</i>] pyridin-3-yl)pyri midin-2-amine}		M+H 310; 8.67 (m,1), 8.26 (m,2), 7.61 (t,1), 7.16 (m,2), 4.25 (m,1), 3.82 (m,1), 2.75 (s,3), 1.40 (d,6), 1.30 (2,6)
18 AV1173 4-(2-環丙基-7-甲 基吡唑並[1,5- <i>a</i>] 吡啶-3-基)-N-異 丙基嘧啶-2-胺 {4-(2-cyclopropyl pyrazolo[1,5- <i>a</i>]py ridin-3-yl)-N-isop ropylpyrimidin-2- amine}		M+H 294; 14.6 (s,1), 8.48 (d,1), 8.44 (d,1), 7.84 (t,1), 7.53 (t,1), 7.40 (d,2), 7.05 (t,1), 4.35 (m,1), 2.24 (m,1), 1.73 (m,2), 1.43 (d,6), 1.97 (m,4)

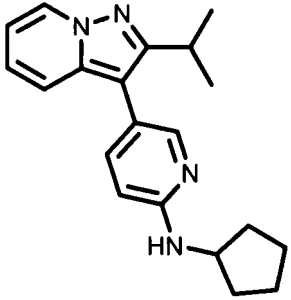
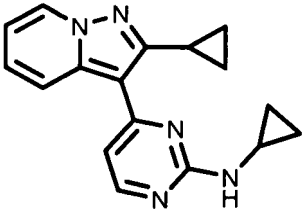
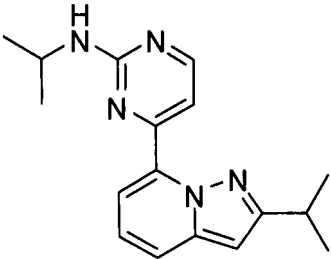
化合物	結構	M+H (m/z) 被選擇的 ¹ H NMR數據 [D ₆ -DMSO或 CDCl ₃ , δ (ppm)]
19 AV1174 4-(2-丁基吡唑並 [1,5- <i>a</i>]吡啶-3- 基)-N-異丙基嘧 啶-2-胺 {4-(2-butylpyrazo lo[1,5- <i>a</i>]pyridin-3 -yl)-N-isopropylp yrimidin-2-amine}		M+H 310; 8.69 (d,1), 8.24 (d,1), 7.39 (t,1), 6.96 (m,2), 6.77 (d,1), 4.12 (m,1), 3.06 (m,2), 1.70 (m,2), 1.37 (m,2), 1.19 (d,6), 0.91 (t,3)
20 AV1175 N-異丙基 -4-(2-(甲氧基甲 基)吡唑並[1,5- <i>a</i>] 吡啶-3-基)嘧啶 -2-胺 {N-isopropyl-4-(2 -(methoxymethyl) pyrazolo[1,5- <i>a</i>]py ridin-3-yl)pyrimid in-2-amine}		M+H 298; 8.77 (d,1), 8.6 (m,1), 8.24 (d,1), 7.45 (t,1), 7.06 (t,1), 6.93 (m,2), 4.76 (s,2), 4.10 (m,1), 3.34 (s,3), 1.20 (d,6)
21 AV1176 N-異丙基-4-(2-苯 基吡唑並[1,5- <i>a</i>] 吡啶-3-基)嘧啶 -2-胺 {N-isopropyl-4-(2 -phenylpyrazolo[1 ,5- <i>a</i>]pyridin-3-yl) pyrimidin-2-amine }		M+H 330; 8.80 (d,1), 8.6 (m,1), 8.01 (d,1), 7.5 (m,6), 7.06 (m,2), 6.15 (d,1), 4.07 (m,1), 1.18 (d,6)

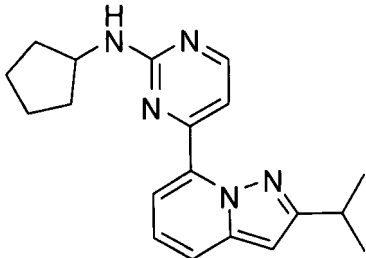
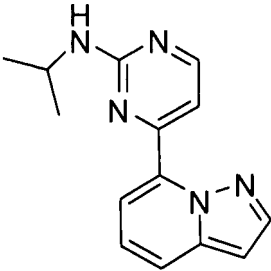
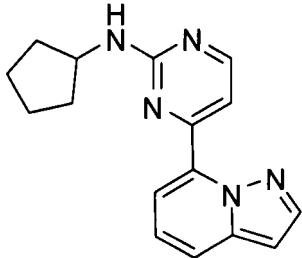
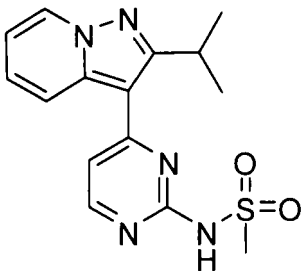
化合物	結構	M+H (m/z) 被選擇的 ¹ H NMR數據 [D ₆ -DMSO或 CDCl ₃ , δ (ppm)]
22 AV1177 4-(2-異丁基吡唑 並[1,5- <i>a</i>]吡啶-3- 基)-N-異丙基嘧 啶-2-胺 {4-(2-isobutylpyra- zolo[1,5- <i>a</i>]pyridin- 3-yl)-N-isopropyl pyrimidin-2-amine }		M+H 310; 8.89 (d,1), 8.67 (m,1), 8.28 (m,1), 7.66 (m,1), 7.20 (t,1), 7.13 (m,1), 4.3 (m,1), 3.01 (d,2), 2.13 (m,1), 1.30 (d, 6), 0.95 (d,6)
23 AV1178 N-環戊基-4-(2-異 丁基吡唑並 [1,5- <i>a</i>]吡啶-3-基) 嘧啶-2-胺 {N-cyclopentyl-4- (2-isobutylpyrazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-3- yl)pyrimidin-2-amine}		M+H 336; 8.89 (d,1), 8.42 (m,1), 8.31 (m,1), 7.65 (m,1), 7.20 (t,1), 7.11 (m,1), 4.2 (m,1), 3.01 (d,2), 2.03 (m,3), 1.7 (m,6), 0.95 (d,6)
24 AV1179 4-(2-(3-氟苯基)吡 唑並[1,5- <i>a</i>]吡啶 -3-基)-N-異丙基 嘧啶-2-胺 {4-(2-(3-fluoroph- enyl)pyrazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-3-yl)-N- isopropylpyrimidin-2-amine}		M+H 348; 9.1 (m,1), 8.97 (d,1), 8.7 (m,1), 8.5 (m,1), 8.1 (m,2), 7.7-7.2 (m,6), 6.5-6.3 (m,1), 4.16 (m,1), 1.26 (d,6)

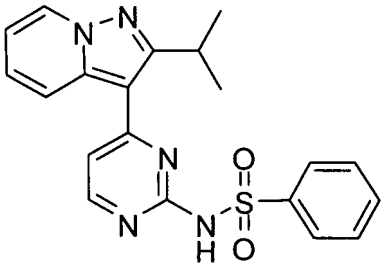
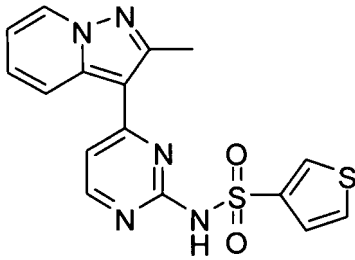
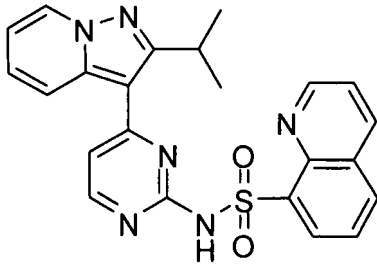
化合物	結構	M+H (m/z) 被選擇的 ¹ H NMR數據 [D ₆ -DMSO或 CDCl ₃ , δ (ppm)]
25 AV1180 N-環戊基-4-(2-(3- 氟苯基)吡唑並 [1,5- <i>a</i>]吡啶-3-基) 嘧啶-2-胺 {N-cyclopentyl-4- (2-(3-fluorophenyl))pyrazolo[1,5- <i>a</i>]p yridin-3-yl)pyrimi din-2-amine}		M+H 374; 9.1 (m,1), 8.97 (d,1), 8.82 (m,1), 8.5 (m,1), 8.1 (m,1), 7.8 (m,1), 7.6-7.4 (m,4), 7.31 (t,1), 6.5-6.3 (m,1), 4.2 (m,1), 1.9 (m,2), 1.75-1.5 (m,6)
26 AV1182 N-環戊基-4-(2-甲 基吡唑並[1,5- <i>a</i>] 吡啶-3-基)嘧啶 -2-胺 {N-cyclopentyl-4- (2-methylpyrazolo [1,5- <i>a</i>]pyridin-3-y l)pyrimidin-2-ami ne}		M+H 294; 8.87 (m,2), 8.5 (m,1), 8.3 (m,1). 7.68 (m,1), 7.2 (d,1), 7.17 (m,1), 4.4-4.2 (m,1), 2.71 (s,3), 2.03 (m,2), 1.8-1.6 (m,6)
27 AV1183 N-異丙基-4-(7-甲 基吡唑並[1,5- <i>a</i>] 吡啶-3-基)嘧啶 -2-胺 {N-isopropyl-4-(7- methylpyrazolo[1 ,5- <i>a</i>]pyridin-3-yl) pyrimidin-2-amine }		M+H 268; 9.09 (s,1), 8.8 (m,1), 8.4-8.2 (m,2), 7.7 (m,1), 7.4 (d,1), 7.2 (d,1), 4.3 (m,1), 2.77 (s,3), 1.27 (d,6)

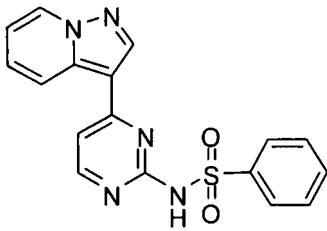
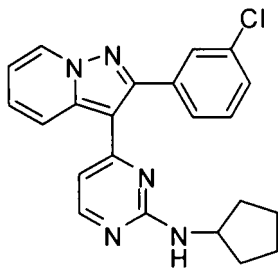
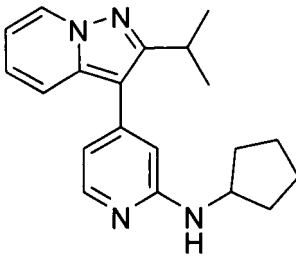
化合物	結構	M+H (m/z) 被選擇的 ¹ H NMR 數據 [D ₆ -DMSO 或 CDCl ₃ , δ (ppm)]
28 AV1184 N-環戊基-4-(7-甲 基吡唑並[1,5- <i>a</i>] 吡啶-3-基)嘧啶 -2-胺 {N-cyclopentyl-4- (7-methylpyrazolo [1,5- <i>a</i>]pyridin-3-yl) pyrimidin-2-ami ne}		M+H 294; 9.09 (s,1), 8.85 (m,1), 8.5-8.2 (m,2), 7.7 (m,1), 7.42 (d,1), 7.21 (d,1), 4.5-4.1 (m,1), 2.7(m,1), 2.78 (s,3), 2.0 (m,2), 1.6 (m,6)
38 AV1194 4-(2-(3-氯苯基)吡 唑並[1,5- <i>a</i>]吡啶 -3-基)-N-環戊基 嘧啶-2-胺 {4-(2-(3-chloroph enyl)pyrazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-3-yl)-N- cyclopentylpyrimi din-2-amine}		M+H 390; 8.99 (m,3), 8.2 (m,2), 7.8-7.5 (m,5), 7.32 (t,1), 6.6-6.4 (m,1), 4.2-4.1 (m,1), 3.76 (m,1), 1.9-1.5 (m,8)
39 AV1195 4-(2-(3-溴苯基)吡 唑並[1,5- <i>a</i>]吡啶 -3-基)-N-環戊基 嘧啶-2-胺 {4-(2-(3-bromoph enyl)pyrazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-3-yl)-N- cyclopentylpyrimi din-2-amine}		M+H 434; 8.96 (2,1), 8.8 (m,1), 8.1 (m,1), 7.8 (m,1), 7.7 (m,2), 7.6 (m,1), 7.5 (m,1), 7.3 (t,1), 6.5-6.3 (m,1), 4.1 (m,1), 1.97 (m,2), 1.8-1.5 (m,6)

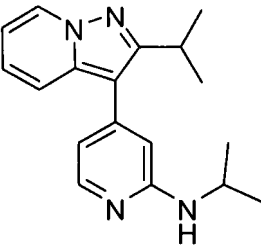
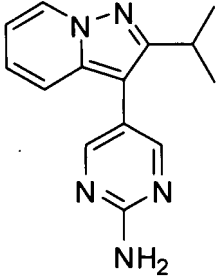

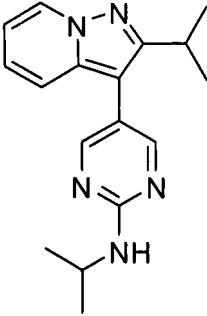
化合物	結構	M+H (m/z) 被選擇的 ¹ H NMR數據 [D ₆ -DMSO 或 CDCl ₃ , δ (ppm)]
40 AV1196 5-(2-異丙基吡唑 並[1,5- <i>a</i>]吡啶-3- 基)嘧啶-2-胺 {5-(2-isopropylpy razolo[1,5- <i>a</i>]pyrid in-3-yl)pyridin-2- amine}		M+H 253
41 AV1197 N-異丙基-5-(2-異 丙基吡唑並 [1,5- <i>a</i>]吡啶-3-基) 嘧啶-2-胺 {N-isopropyl-5-(2- isopropylpyrazol o[1,5- <i>a</i>]pyridin-3- yl)pyridin-2-amin e}		M+H 295;
42 AV1198 N-環丁基-4-(2-環 丙基吡唑並 [1,5- <i>a</i>]吡啶-3-基) 嘧啶-2-胺 {N-cyclopentyl-4- (2-cyclopropylpyr azolo[1,5- <i>a</i>]pyridi n-3-yl)pyrimidin- 2-amine}		M+H 320; 9.0 (m,1), 8.82 (d,1), 8.3 (m,2), 7.8 (m,1), 7.47 (d,1), 7.18 (t,1), 4.3 (m,1), 2.1 (m,2), 1.7 (m,6), 1.1 (m,4)

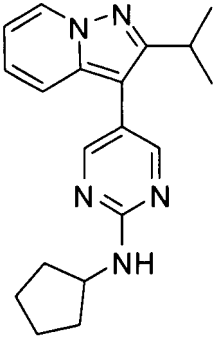
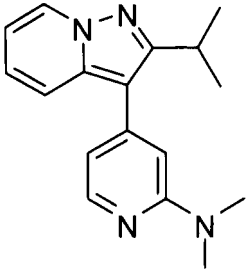
化合物	結構	M+H (m/z) 被選擇的 ¹ H NMR數據 [D ₆ -DMSO或 CDCl ₃ , δ (ppm)]
43 AV1199 N-環丁基-5-(2-環 丙基吡唑並 [1,5- <i>a</i>]吡啶-3-基) 嘧啶-2-胺 {N-cyclopentyl-5- (2-isopropylpyrazol olo[1,5- <i>a</i>]pyridin- 3-yl)pyridin-2-ami ne}		M+H 321; 8.8(m,1), 8.69 (d,1), 7.93 (d,2), 7.53 (d,1), 7.25 (t,1), 7.11 (d,1), 6.91 (t,1), 4.1 (m,1), 3.16 (m,1), 2.0 (m,2), 1.8-1.6 (m,6), 1.29 (d,6)
44 AV1200 N-環丙基-4-(2-環 丙基吡唑並 [1,5- <i>a</i>]吡啶-3-基) 嘧啶-2-胺 {N-cyclopropyl-4- (2-cyclopropylpyraz azolo[1,5- <i>a</i>]pyridi n-3-yl)pyrimidin- 2-amine}		M+H 292; 14.7 (s,1), 8.79 (d,1), 8.63 (s,1), 8.48 (d,1), 7.86 (m,1), 7.52 (t,1), 7.48 (d,1), 7.06 (t,1), 2.95 (m,1), 2.25 (m,1), 1.21 (m,4), 0.97 (m,2), 0.85 (m,2)
AV1185 N-異丙基-4-(2-異 丙基吡唑並 [1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基) 嘧啶-2-胺 {N-isopropyl-4-(2- isopropylpyrazol o[1,5- <i>a</i>]pyridin-7- yl)pyrimidin-2-am ine}		

化合物	結構	M+H (m/z) 被選擇的 ¹ H NMR數據 [D ₆ -DMSO 或 CDCl ₃ , δ (ppm)]
AV1186 N-環丁基-4-(2-異 丙基吡唑並 [1,5- <i>a</i>]吡啶-7-基) 嘧啶-2-胺 {N-cyclopentyl-4- (2-isopropylpyrazo lo[1,5- <i>a</i>]pyridin- 7-yl)pyrimidin-2-a mine}		
AV1187 N-異丙基-4-(吡唑 並[1,5- <i>a</i>]吡啶-7- 基)嘧啶-2-胺 {N-isopropyl-4-(p yrazolo[1,5- <i>a</i>]pyri din-7-yl)pyrimidin -2-amine}		
AV1188 N-環丁基-4-(吡唑 並[1,5- <i>a</i>]吡啶-7- 基)嘧啶-2-胺 {N-cyclopentyl-4- (pyrazolo[1,5- <i>a</i>]p yridin-7-yl)pyrimi din-2-amine}		
AV1189 N-4-(2-異丙基吡 唑並[1,5- <i>a</i>]吡啶 -3-基)嘧啶-2-基) 甲磺醯胺 {N-4-(2-isopropyl pyrazolo[1,5- <i>a</i>]py ridin-3-yl)pyrimid in-2-yl)methanesu lfonamide}		

化合物	結構	M+H (m/z) 被選擇的 ¹ H NMR數據 [D ₆ -DMSO或 CDCl ₃ , δ (ppm)]
AV1190 N-4-(2-異丙基吡 啶並[1,5- <i>a</i>]吡啶 -3-基)嘧啶-2-基) 苯磺醯胺 {N-4-(2-isopropyl pyrazolo[1,5- <i>a</i>]py ridin-3-yl)pyrimid in-2-yl)benzenesul fonamide}		
AV1191 N-4-(2-甲基吡啶 並[1,5- <i>a</i>]吡啶-3- 基)嘧啶-2-基)噻 吩-3-磺醯胺 {N-4-(2-methylpy razolo[1,5- <i>a</i>]pyrid in-3-yl)pyrimidin- 2-yl)thiophene-3-su lfonamide}		
AV1192 N-4-(2-異丙基吡 啶並[1,5- <i>a</i>]吡啶 -3-基)嘧啶-2-基) 喹啉-8-磺醯胺 {N-4-(2-isopropyl pyrazolo[1,5- <i>a</i>]py ridin-3-yl)pyrimid in-2-yl)quinoline- 8-sulfonamide}		

化合物	結構	M+H (m/z) 被選擇的 ¹ H NMR數據 [D ₆ -DMSO 或 CDCl ₃ , δ (ppm)]
AV1193 N-4-(吡唑並 [1,5- <i>a</i>]吡啶-3-基) 嘧啶-2-基)苯磺醯 胺 {N-4-(pyrazolo[1, 5- <i>a</i>]pyridin-3-yl)p yrimidin-2-yl)ben zenesulfonamide}		
AV1194 4-(2-(3-氯苯基)吡 唑並[1,5- <i>a</i>]吡啶 -3-基)-N-環戊基 嘧啶-2-胺 {4-(2-(3-chloroph enyl)pyrazolo[1,5- <i>a</i>]pyridin-3-yl)-N- cyclopentylpyrimi din-2-amine}		
AV1201 N-環戊基-4-(2- 異丙基吡唑並 [1,5- <i>a</i>]吡啶-3-基) 嘧啶-2-胺 {N-cyclopentyl-4- (-2-isopropylpyraz olo[1,5- <i>a</i>]pyridin- 3-yl)pyridin-2-ami ne}		

化合物	結構	M+H (m/z) 被選擇的 ¹ H NMR數據 [D ₆ -DMSO或 CDCl ₃ , δ (ppm)]
AV1202 N-異丙基-4-(-2-異丙基吡唑並[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-胺 {N-isopropyl-4-(-2-isopropylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)pyridin-2-amine}		
AV1203 5-(-2-異丙基吡唑並[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-胺 {5-(-2-isopropylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-amine}		
AV1205 4-(-2-異丙基吡唑並[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-胺 {4-(-2-isopropylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)pyridin-2-amine}		
AV1206 N-異丙基-5-(-2-異丙基吡唑並[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-胺 {N-isopropyl-5-(-2-isopropylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-amine}		

化合物	結構	M+H (m/z) 被選擇的 ¹ H NMR數據 [D ₆ -DMSO或 CDCl ₃ , δ (ppm)]
AV1207 N-環戊基-5-(2-異丙基吡唑並[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-胺 {N-cyclopentyl-5-(2-isopropylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-amine}		
AV1208 4-(2-異丙基吡唑並[1,5-a]吡啶-3-基)-N,N-二甲基嘧啶-2-胺 {4-(2-isopropylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-N,N-dimethylpyrimidin-2-amine}		

實施例2：在活體外的酵素分析

標的化合物的生物活性是使用下面所描述的酵素以及以細胞為基礎的分析而被評估。所描述的分析利用與帕金森氏症以及阿滋海默症相關的毒素來模擬疾病狀態。

BV-2神經膠細胞分析

小鼠BV-2小神經膠細胞以一為 3×10^4 細胞/井的濃度被加種在96-井盤上。在測試化合物(0至30 μ M)存在或不存在下，細胞是以100 ng/mL LPS以及IFN- γ (100 ng/mL)而被活化。在培育歷時20小時之後，細胞被短暫離心(spun down)

而上清液(supernatant)被收集。上清液經由Luminex針對TNF- α 以及MCP-1的存在而被分析。

經磷酸化的c-JUN (6-OHDA)

人類SH-SY5Y神經胚細胞瘤細胞是以 2.5×10^4 細胞/井被培養在96-井盤上並且被培育歷時48小時。在測試化合物(0至30 μ M)的存在或不存在下，6-羥基多巴胺是以一為50 μ M的濃度被添加並且被培育歷時1.5小時。上清液被丟棄而細胞是以4%三聚甲醛(paraformaldehyde)(100 μ l/井)被固定歷時20分鐘。以FACE細胞為基礎的ELISA分析(Active Motif)是專一性針對定量經磷酸化的c-Jun (絲胺酸73)而被執行。

經磷酸化的c-JUN (A- β)

人類SH-SY5Y神經胚細胞瘤細胞以 2.5×10^4 細胞/井或E18大鼠神經元細胞以 1.5×10^4 細胞/井被加種在96-井盤上。下列被添加至各個井：呈一為30 μ M的濃度的類澱粉 β 胜肽1-25(來源)，視網酸(retinoic acid)(10 μ M)以及測試化合物(0至30 μ M)，並且培育歷時3小時。上清液被丟棄而細胞是以4%三聚甲醛(100 μ l/井)被固定歷時20分鐘。以FACE細胞為基礎的ELISA分析(Active Motif)是專一性針對定量經磷酸化的c-Jun (絲胺酸73)而被執行。

JNK抑制分析：

在一個96-井盤上，被表現在Sf21細胞(Upstste)中的重組型全長人類JNK2或JNK3酵素(40 ng)是在10 μ M ATP的存在下被培育以受質ATF2 (3 μ M)歷時1小時。在測試化合物(0

至30 μM)的存在或不存在下，藉由JNK酵素的ATP消耗(depletion)的數量被測量。ATP位準是使用螢光素酶(luciferases)以在一Victor Light 1420光度計(luminometer)上所讀取的螢光(luminescence)而被定量。IC₅₀計算值是使用一符合的非線性迴歸曲線(nonlinear regression curve)而被繪圖。

PDE4抑制分析：

在一個96-井盤上，被選殖自人類腦(Scottish Biomedical)的磷酸二酯酶4B酵素(40 mU/井)的催化領域(catalytic domain)被組合以5 μM cAMP受質(Sigma)。測試化合物(0至30 μM)或載劑(0.5% DMSO)被添加至該酵素/受質並且予以培育歷時1小時。使用一PDELIGHT®套組(Cambrex)，在來自cAMP水解(hydrolysis)的反應中所生成的AMP的數量是使用PDELIGHT AMP Detection Reagent (其直接將AMP轉換成ATP)而被定量。該分析是使用螢光素酶，該螢光素酶催化來自新形成的ATP以及蟲螢光素(luciferin)的光的形成。螢光在一Victor Light 1420光度計(luminometer)上被讀取。IC₅₀計算值是使用一符合的非線性迴歸曲線而被繪圖。

PDE10抑制分析

在一個96-井盤上，在經桿狀病毒感染的Sf9細胞(Baculovirus infected Sf9 cell)(BPS Bioscience)中所表現的重組型人類磷酸二酯酶10A1酵素(10 mU/井)被組合以1 μM cAMP受質(Sigma)。測試化合物(0至30 μM)或者載劑(0.5%

DMSO)被添加至該酵素/受質並且予以培養歷時1小時。使用一 PDELIGHT® 套組 (Cambrex)，在來自 cAMP 水解 (hydrolysis) 的反應中所生成的 AMP 的數量是使用 PDELIGHT AMP Detection Reagent (其直接將 AMP 轉換成 ATP) 而被定量。該分析是使用螢光素酶，該螢光素酶催化來自新形成的 ATP 以及蟲螢光素 (luciferin) 的光的形成。螢光在一 Victor Light 1420 光度計 (luminometer) 上被讀取。IC₅₀ 計算值是使用一符合的非線性迴歸曲線而被繪圖。

分析結果被彙整在表 2 以及 3 中。罌粟鹼是一非-選擇性 PDE 抑制劑 (non-selective PDE inhibitor)，而洛利普南是一種已知的專一性 PDE-4 抑制劑；IC₅₀ 數值被提供作為一比較的基礎。

表2

化合物	JNK 3抑制(呈 μM 計的 IC_{50})	JNK 2抑制(呈 μM 計的 IC_{50})	PDE 10抑制(呈 μM 計的 IC_{50})	PDE 4抑制(呈 μM 計的 IC_{50})
SP600125	0.2	0.2	N/A	N/A
罌粟鹼	N/A	N/A	0.3-3.7	N/A
洛利普南	N/A	N/A	N/A	3.4
AV411	>100	>100	6.3	7.3
1 AV1137	2.6	1.6	9.9	4.3
2 AV1134	8.2		9.3	6.2
3 AV1135	83		19	>100
4 AV1136	1.5		16.8	4.5
5 AV1139	18		>100	>100
6 AV1153	4.1		8.9	11.5
7 AV1154	6.0		3.0	7.1
8 AV1155	27		42	5.9
9 AV1156	3.0		20	8.6
10 AV1157	>100		>100	>100
11 AV1158	1.2		8.4	3.4
13 AV1164	0.3	0.5	5.8	5.9
14 AV1165	0.2	0.4	7.5	14
15 AV1166	0.4	1.3	38.2	16.5
16 AV1167	0.7	1.5	37	13
17 AV1168	2.2	8.1	59	2.9
18 AV1173	1.2	0.3	7.4	1.1
19 AV1174	1.1	1.2	31	7.9
20 AV1175	1.2	4.5	>100	8.6
21 AV1176	0.1	0.1	>100	3.8
22 AV1177	1.8	3.0	>100	6.4
23 AV1178	3.6	2.8	>100	5.4
24 AV1179	0.2		>100	>100

	化合物	JNK 3抑制(呈 μM 計的 IC_{50})	JNK 2抑制(呈 μM 計的 IC_{50})	PDE 10抑制(呈 μM 計的 IC_{50})	PDE 4抑制(呈 μM 計的 IC_{50})
25	AV1180	0.3		53.5	16.4
26	AV1182	0.9		>100	5.7
27	AV1183	0.2		35	6.2
28	AV1184	0.4		32.0	15.5
38	AV1194	0.08	0.1	>100	5.2
39	AV1195	0.05	0.09	>100	4.9
40	AV1196	68		8.3	20.8
41	AV1197	>100		17	50.5
42	AV1198	2.8	1.4	6.8	3.4
43	AV1199	>100		7.1	43
44	AV1200	1.9	1.6	7.7	2.7
45	AV1185	>100		>100	57
46	AV1186	>100		>100	nd
47	AV1187	>100		>100	nd
48	AV1188	>100		>100	nd
49	AV1189	>100		>100	nd
50	AV1190	>100		nd	40
51	AV1191	>100		>100	6.8
52	AV1192	nd		nd	nd
53	AV1193	53		>100	9.4
54	AV1194	0.08	0.1	>100	5.1
55	AV1021	>100		12	>100
56	AV1202	>100		13	>100
57	AV1203	>10	>100	3.8	9.9
58	Av1204	>100		65	61
59	AV105	>100		>100	22
60	AV1206	>100		7.4	43
61	AV1207	>100		3.2	24
62	AV1208	>100		5.4	3.9

表3

化合物	MCP-1 BV-2 (呈 μM 計的 EC_{50})	TNF- α BV-2 (呈 μM 計的 EC_{50})	p-cJun 6-OHDA SH-SY5Y (呈 μM 計 的 EC_{50})	p-cJun A β SH-SY5Y (呈 μM 計 的 EC_{50})	p-cJun A β E18 (呈 μM 計的 EC_{50})
SP600125			0.6		7.6
AV411	42	2.7	>30	3.8	>30
1 AV1137	1.1	1.2	6.1	>30	3.0
6 AV1153			>30	>30	3.6
7 AV1154			3.4	>10	13
11 AV1158	1.2	1.0	>30	>30	
13 AV1164	4.9	0.4	3.1	2.9 (無A β 1.1)	1.4
14 AV1165	0.6	0.2	1.1	2.4 (無A β 7.6)	15
15 AV1166	1.1	0.9	1.4	11	37
18 AV1173	0.7	1.4	7.7		
23 AV1178				>30	
25 AV1180	1.6	0.04	>30	4.1	
27 AV1183	1.2	1.1	0.3	5.4	
28 AV1184	0.9	0.3	0.7	8.3	
38 AV1194	1.2	0.03			
39 AV1195	0.7	0.03			
42 AV1198	0.3	3.3			
44 AV1200	0.3	1.0			
45 AV1203	0.3	0.8			

上面酵素分析的結果表示：標的化合物展現出針對PDE4、PDE10以及JNK激酶(2&3)的活性。此獨特的多-標的活性暗示：這些化合物除了治療神經病變性疼痛之外，

還在多種適應症[包括神經退化性疾病(例如帕金森氏症以及阿滋海默症)]上具有效用。此外，標的化合物能夠調節神經膠細胞活化，有如藉由它們抑制在神經膠細胞株(參見，例如，在表3中的MCP-1 BV-2 EC₅₀以及TNF- α BV-2 EC₅₀數據)中的細胞激素的能力而被證明的。

一關於AD (阿滋海默症)的代表性實施例被顯示在第2圖。神經元細胞是以類澱粉 β (阿滋海默症相關的胜肽)而被刺激，造成JNK的磷酸化(有如藉由ELISA所測量的)。有如可從圖式的結果所見到的，AV1184能夠呈劑量依賴的方式來抑制JNK的磷酸化，這表示它除了其他特徵之外治療AD的潛在效力。

實施例3：藥理學評估-在帕金森氏症模型中的神經退化性適應症

6-OHDA (帕金森氏症)模型

AV1173是在一經6-OHDA損傷的大鼠(帕金森氏症的一標準大鼠模型)中被評估。(參見，列如，Ungerstedt, U. "6-hydroxydopamine induced degeneration of monoamine neurons." *Eur. J. Pharm.* **5**: 107-110, 1968; Carvey PM, *et al.*, "Injection of biologically relevant active substances into the brain." *Methods in Neurosciences.* **21**: 214-234, 1994)。

預-損傷的大鼠(Pre-lesioned rats)是購自於一供應商(Taconic)，之後將神經毒素(neurotoxin) 6-羥基多巴胺(6-OHDA)立體定位注射至腦，這致使在那些在PD中受到影響的腦區(brain regions)[特別地黑質(sustantia nigra)]損失

神經元細胞。簡言之，被麻醉的大鼠是使用立體定位座標 (stereotaxic coordinates) 來將針定位在黑質紋狀體路徑 (nigrostriatal pathway) 中而被注射以 5mg 的 6-OHDA。一為 2 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ 的 6-OHDA 溶液以一為 1 $\mu\text{l}/\text{min}$ 的速度被注入歷時 4 分鐘。這些經 6-OHDA-處理的大鼠當被處理以一多巴胺-類似的化合物 [阿朴嗎啡 (apomorphine), 0.5 mg/kg SC] 時展現出一特有的旋轉行為 (rotational behavior)。在手術後第 10 天，一基準旋轉行為是在一為 0.5 mg/kg SC 阿朴嗎啡 (Sigma) 的注射之後使用一旋轉流量劑 (rotometer) (RotoMax 分析儀) 而被評估歷時超過 45 分鐘。在注射後第 11 天，大鼠開始 AV1173 (50 mg/kg PO) 的每天一次口服攝生法 (once-daily oral regimen)。自開始給藥的一週 (在 6-OHDA 注射後第 17 天)，大鼠在 0.5 mg/kg 阿朴嗎啡攻毒 (challenge) 之後針對旋轉行為而被評估。

相對於被給藥以載劑對照組的大鼠，歷時一週的 AV1173 處理 (50 mg/kg PO) 減低該旋轉行為。參見第 3 圖。在 7 天後，在對照組中於 30 分鐘內阿朴嗎啡誘發的旋轉的平均次數已經從 315 (基準) 增加至 444，而相較於被處理以 AV1173 的群組，所觀察到的旋轉次數僅有 354。因此，可以見到的是：相對於被給藥以載劑對照組的大鼠，化合物 AV1173 在大鼠中減少阿朴嗎啡誘發的旋轉行為上是有效的 - 這表示：標的化合物在帕金森氏症的治療上的潛在可用性。

實施例 4：藥理學評估-認知適應症

示範性化合物AV1137的潛在認知增強的性質是以大鼠而在莫氏迷宮試驗中被檢測。莫氏水迷宮試驗是有如在Morris R.G.M., "*Spatial localization does not require the presence of local cues.*", *Learning and Motivation*, **12**, 239-260, 1981當中所描述的而被進行。

雄性Wister大鼠被給予4個訓練場次歷時超過4個連續天。訓練場次由4個在該莫氏水迷宮中的連續的試驗所構成，各個試驗間隔達60秒。關於各個試驗，動物被放置在迷宮中的2個與逃脫平台等距的起始點中之一者上並且被允許去尋找逃脫平台。在開始一新的試驗之前，動物被留置在逃脫平台上歷時60秒。若動物在120秒內沒有找到平台，實驗者從水中將它移出並且將它放置在平台上歷時60秒。在4個試驗的期間，動物是以一每隻動物隨機地決定的次序從各個起始點開始迷宮2次。。

試驗是以視訊紀錄的並且動物的行為是使用一視訊-追蹤系統(video-tracking system)(Panlab: SMART)而被分析。所取得的量數(measures)是在各個試驗中的逃脫潛伏期(escape latency)、路徑長度以及游泳速度。莨菪鹼[0.5 mg/kg 腹膜內的(i.p.)]是在各個場次之前30分鐘被投藥而誘發失憶症(amnesia)，有如藉由莨菪鹼-處理的大鼠不會從試驗與試驗之間來減低它們的逃脫潛伏期而被表示的。每組12隻大鼠被研究。試驗被盲目執行(performed blind)。

AV1137是呈2以5 mg/kg而被評估，每天被投藥2次。化合物在各個場次之前60分鐘被腹膜內(i.p.)投藥。那就是

說，化合物在莨菪鹼之前30分鐘被投藥或單獨呈5 mg/kg在各個場次之前60分鐘被腹膜內(i.p.)投藥(亦即，在注射生理鹽水之前30分鐘)。

AV1137亦在各個收集日(acquisition day)的末了(亦即在第一次投藥之後6-8小時)被投藥。實驗包括一正常對照組(載劑/鹽水)以及一失憶對照組(載劑/莨菪鹼)(接受相同次數的載劑的投藥)。因此，各個實驗包括5組。數據是藉由令經處理的組與適當的對照組相比較而使用不成對的史徒登氏試驗(unpaired Student's test)來予以分析。

相對於經莨菪鹼處理的對照組，在經AV1137處理的大鼠中一關於被減低的逃脫潛伏期以及所游的距離的趨勢被看見，這表示在AV1137處理之後在認知功能上潛在性增進。參見第4圖。

此外，相對於鹽水控制組，在正常老鼠(沒有莨菪鹼處理)中處理AV1137會產生一關於被減低的逃脫潛伏期的趨勢。參見第5圖。這些合併的結果表示：AV1137可具有認知增強的效用。每天4次試驗被進行，各個數據-點被呈現在x-軸，* = $p < 0.05$ ；** = $p < 0.01$ ；*** = $p < 0.001$ 。

實施例5：藥理學評估-神經病變性疼痛

此處所描述的化合物在一神經病變性疼痛的標準大鼠慢性壓迫損傷(CCI)模型中被評估。

為了誘發觸摸痛，雄性Sprague-Dawley大鼠接受有如由Bennett and Xie, *Pain* 1988; **33(1)**:87-107所描述的坐骨神經(sciatic nerve)的慢性壓迫損傷(CCI)。後掌的腳底表面是由

盲目的人員 (blind personnel) 以 von frey 纖維絲 (filament)(Stoelting) 予以刺激而誘發一退縮反應 (withdrawal response)。在 CCI 手術之後需要誘發一為 50% 的退縮反應 (給藥-前的基準) 的纖維的彎曲力 (bending force) 被計算。N=5-6 的觸摸痛的大鼠接受一單一 IP 或口服投藥的測試化合物或載劑。投藥後 2 小時，50% 掌退縮閾值 (paw withdrawal threshold) 是由盲目的測試者再此使用 von frey 纖維絲而被測定。在 CCI 手術前、給藥前 (手術後第 10 天) 以及給藥後 2 小時的 50% 退縮閾值被繪圖。

關於所選擇的化合物的多-天研究是依照預先決定的給藥以及退縮閾值評估的時程而被執行。結果被顯示在下面的表 4。結果表示：多數的被評估的化合物能夠減輕機械性觸摸痛，並且因此在神經病變性疼痛的治療是有用的。

第 6 圖證明 AV1173 在上面所描述的 CCI 模型中的效力。如所見到的，在口服給藥上，AV1173 能夠反轉觸摸痛以及過夜的持續效力 (24 hr 時間-點)。

實施例 6：藥物動力學評估

許多此處所提供的化合物的藥物動力學參數被測定。

三隻雄性 Sprague-Dawley 大鼠是經由胃管灌食法 (gavage) 而被口服地給藥以 15 mg/kg 的測試化合物。系列的血液樣品是在給藥後 5、15 以及 30 分鐘、1、3 以及 6 小時被收集自頸靜脈 (jugular vein)。為了血漿 (plasma)，樣品經由離心 (centrifugation) 被處理，而血漿樣品在經由靈敏的以及專一性 HPLC/MS/MS 方法分析之前被冷凍儲存。PK 參數是

使用 WinNonLin(Pharsight)而被計算。

口服藥物動力學數值(C_{max} 、 AUC_{last} 以及 $T_{1/2}$)被提供在下面表4。3個例示說明的化合物(AV1173、AV1195以及AV1120)相較於其他被評估的化合物(仍然保持它們的多標的活性)被發現具有被增強的血漿曝露(plasma exposure)。這些化合物的口服曝露被增強數倍，亦即，無論何處超過其他被評估的化合物(例如，AV1137、1153、1164、1165、1180、1183、1184以及1198)由5-倍至40-倍。顯著地，關於化合物AV1200的 C_{max} 以及AUC這兩者的數值顯著地被增進超過那些其他化合物(包括化合物AV1173)所具有者，亦被認為具有一有益的口服生物可利用性。

表4

化合物	口服的PK (C_{max} , AUC_{last} , $T_{1/2}$)	IP CCI 效力 (呈克計的變化)	PO CCI 效力 (呈克計的變化)
SP600125		0.5	
罌粟鹼		1.35	
1 AV1137	26 / 52 / 1.2h	3.26	0.94 (75 mg/kg)
2 AV1134		0	
3 AV1135		0	
4 AV1136		0	
5 AV1139		0.21	
6 AV1153	13 / 32 / N/A	1.85	
7 AV1154		0	
8 AV1155		0.67	
9 AV1156		0.33	
11 AV1158		0.93	
12 AV1159		0	
13 AV1164	17 / 12 / N/A	1.56	
14 AV1165	<5 / <5 / N/A	0.44	
17 AV1168		0	
18 AV1173	122 / 462 / 9.4h	2.5	1.6 (30 mg/kg)
25 AV1180	58 / 160 / 1.8h	0	
27 AV1183	56 / 35 / 1.1h	0.3	
28 AV1184	<5 / <10 / N/A		
39 AV1195	211 / 581 / 1.2h	[0]	
42 AV1198	[30 / 79 / 3.6h]	[0]	
44 AV1200	420 / 1702 / 4.7h	0 (10 mg/kg); 1.8 (20 mg/kg)	0 (30 mg/kg); 1.25 (60 mg/kg)

關於實施例化合物1173以及1200的被增強的口服曝露可允許最終地在人類每天1次或2次口服投藥。

如從上述例示說明的實施例所見到的，具有針對磷酸二酯酶(PDE 4與10)以及JNK激酶這兩者的活性的化合物已被製備。所發現到的多-標的活性(磷酸二酯酶以及JNK激酶抑制)是獨特的，並且暗示：這些化合物除了在治療神經病變性疼痛之外，在治療多種適應症(例如，神經退化性疾病，諸如帕金森氏症以及阿滋海默症)上是有用的。

再者，所描述的化合物能夠調節神經膠細胞活化。神經膠細胞活化的病理學角色不僅在神經退化性疾病以及慢性疼痛狀態，亦在物質濫用以及依賴(substance abuse and dependence)(Hutchinson, M. R., *Brain Behav Immun* 2009 Feb; 23(2): 240-50)、創傷性以及缺血性損傷(Hailer NP, *Prog Neurobiol* 84(3): 211-33, 2008)、感染(Rock RB *Clin Microbiol Rev* 17(4): 942-64, 2004)以及腫瘤形成(neoplasia)(Krumbholz M, *J Exp Med* 201(2): 195-200, 2005; Sierra A, *Lab Invest* 77(4): 357-68 1997)上已變得明顯。因此，此處所描述的化合物可在一廣泛範圍的適應症中具有治療益處。

此處所描述的本發明(等)已連同特定所例示的具體例而被說明。然而，上述的詳細說明不應被解釋為將本發明限制於所例示的具體例，並且熟習此技藝者應瞭解到：有如上述說明書中所描述的，落在本發明的精神以及範疇之內的變化可以被作成。

【圖式簡單說明】

第1A-1D圖顯示各種不同具有多-標的活性(亦即，磷酸二酯酶與JNK激酶活性以及神經膠細胞減少)之示範性經取

代的吡啶並[1,5-*a*]吡啶化合物的化學結構。

第2圖證明藉由示範性化合物AV1184之JNK激酶的類澱粉 β -誘發的磷酸化之劑量-依賴性抑制(dose-dependent inhibition)，有如在實施例2中所詳細地描述的。

第3圖例示說明在一帕金森氏症的模型中於OHDA-損傷的大鼠體內以示範性化合物(AV1173)處理相對於對照組(control)的結果，有如在實施例3中所詳細地描述的。

第4圖例示說明在莫氏迷宮試驗(Morris Maze Test)中相較於一失憶對照組(amnesic control)，在具有莨菪鹼-誘發的缺失(scopolamine-induced deficit)的一大鼠中之AV1137的認知增強性質(cognitive enhancing properties)，有如在實施例4中所描述的。

第5圖例示說明在被處理以AV1137的正常大鼠(沒有莨菪鹼處理)中相對於鹽水對照組(saline control)之被減少的逃脫趨勢(escape tendencies)，有如在實施例4中所描述的。

第6圖證明AV1173在神經病變性疼痛的大鼠慢性壓迫損傷(CCI)模型[rat chronic constriction injury (CCI) model]中的效力(efficacy)，有如在實施例5中所描述的。

【主要元件符號說明】

(無)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：

99118539

07D 471/04 (2006.01)

※ 申請日：

99.6.8

※IPC 分類：

A61K 31/437 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P 25/00 (2006.01)

具有多標的活性之經取代吡唑並[1,5-a]吡啶化合物

A61P 29/00

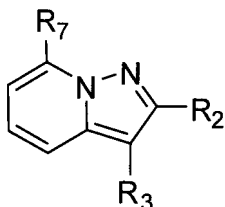
SUBSTITUTED PYRAZOLO[1,5-a] PYRIDINE COMPOUNDS

(2006.01)

HAVING MULTI-TARGET ACTIVITY

二、中文發明摘要：

依據化學式I的經取代的吡唑並[1,5-a]吡啶化合物是磷酸二酯酶以及c-Jun N-端激酶活性的強抑制劑。

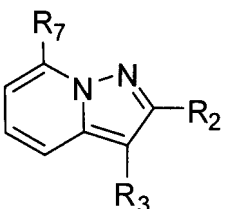


I

因此，化學式I化合物是用於治療疾病狀況[諸如癌症、神經病變性疼痛、發炎以及認知障礙(諸如帕金森氏症)]的候選治療劑。

三、英文發明摘要：

The substituted pyrazolo[1,5-a]pyridine compounds in accordance with Formula I are strong inhibitors of phosphodiesterase and c-Jun N-terminal kinase activity.

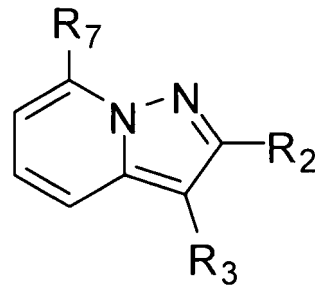


I

Accordingly, Formula I compounds are candidate therapeutics for treating disease states such as cancer, neuropathic pain, inflammation as well as cognitive disorders such as Parkinson's Disease.

七、申請專利範圍：

1. 一種具有下列化學式I的化合物：

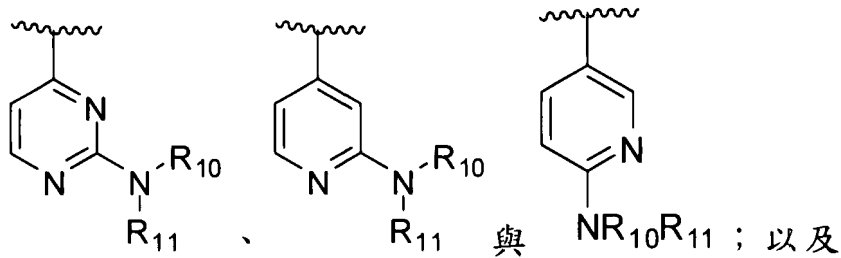


I

其中：

R_2 是選自於由下列所構成的群組：H、烷基、烷氧基烷撐、環烷基、苯基以及鹵基苯基；

R_3 是選自於由下列所構成的群組：



R_7 是選自於由下列所構成的群組：H以及甲基；

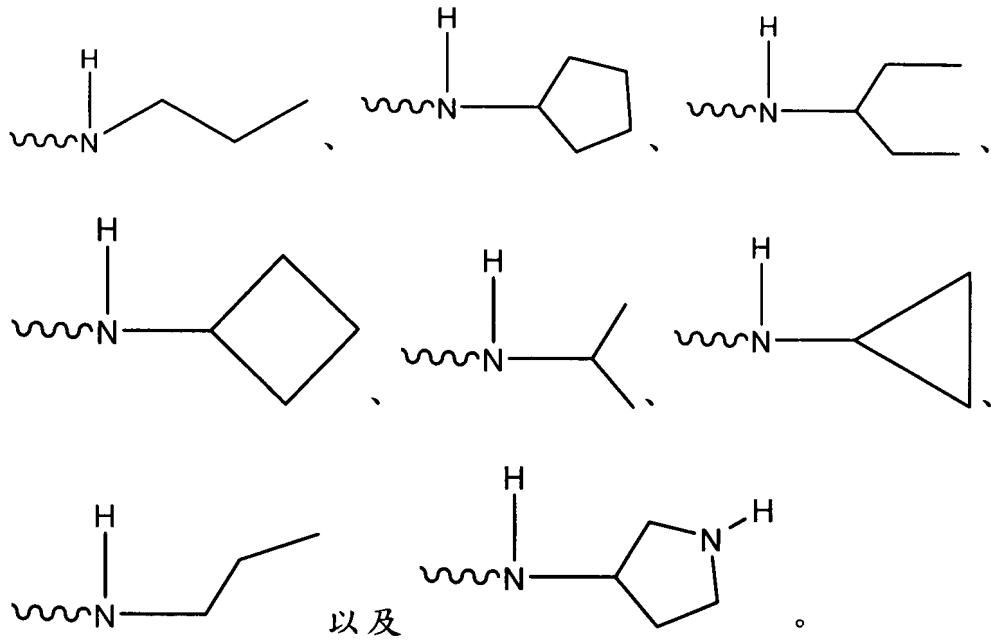
各個 R_{10} 以及 R_{11} 是獨立地選自於由下列所構成的群組：

H、經取代的烷基、環烷基、 $S(O)_2R'$ 與脂肪族氮雜環；

以及

其中 R' 是選自於由下列所構成的群組：烷基、芳基以及雜芳基。

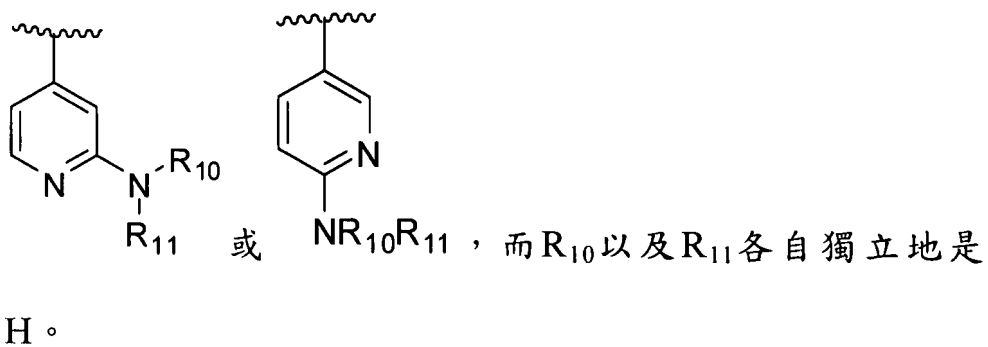
2. 如申請專利範圍第1項的化合物，其中 $-NR_{10}R_{11}$ 是選自於由下列所構成的群組：



3. 如申請專利範圍第1項的化合物，其中 R_3 是

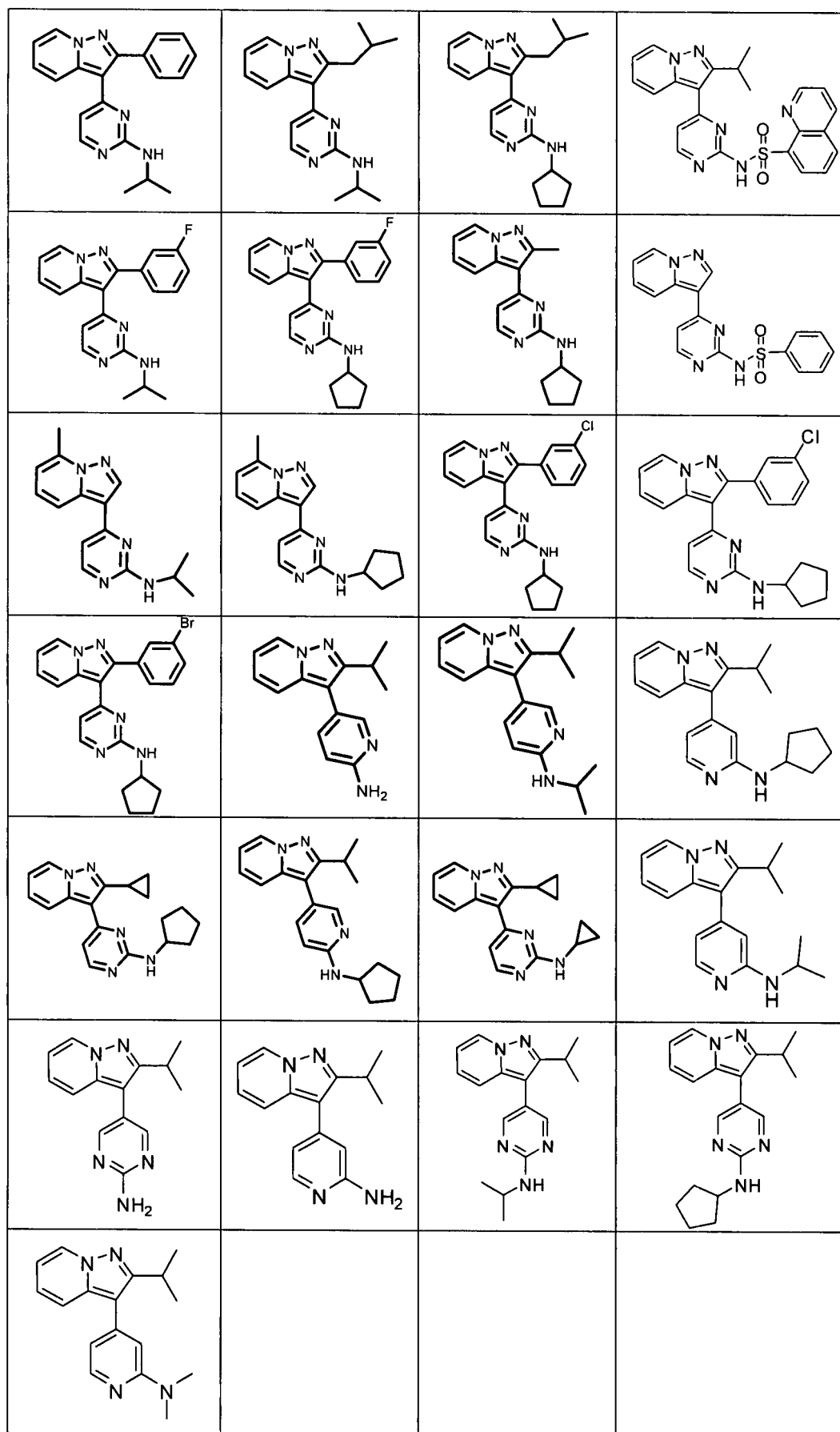


4. 如申請專利範圍第1項的化合物，其中 R_3 是



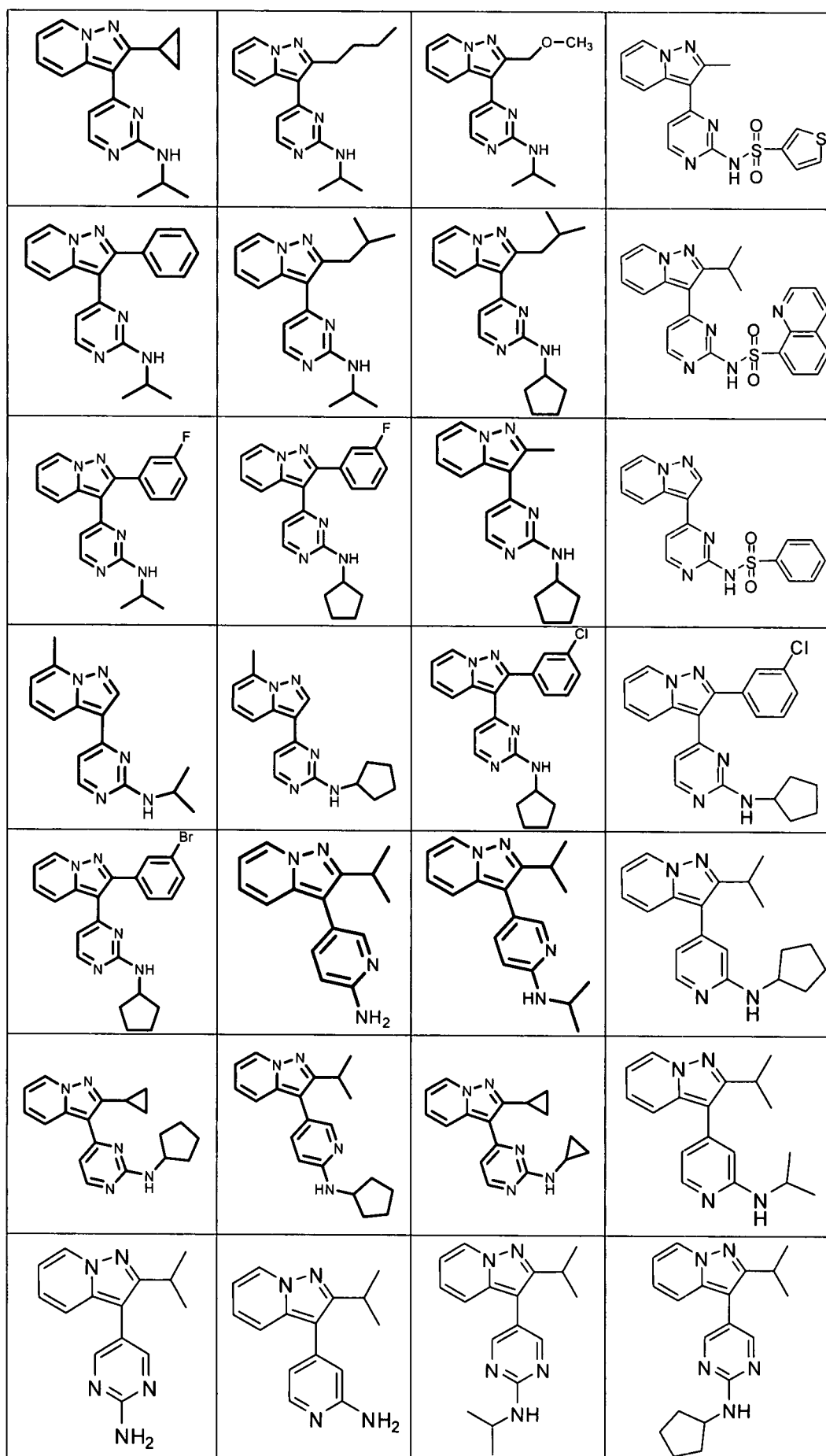
5. 如申請專利範圍第1項的化合物，其中當 R' 是雜芳基時， R' 是一噻吩或一喹啉。
6. 如申請專利範圍第1項的化合物，其中 R' 是一苯基或一甲基。

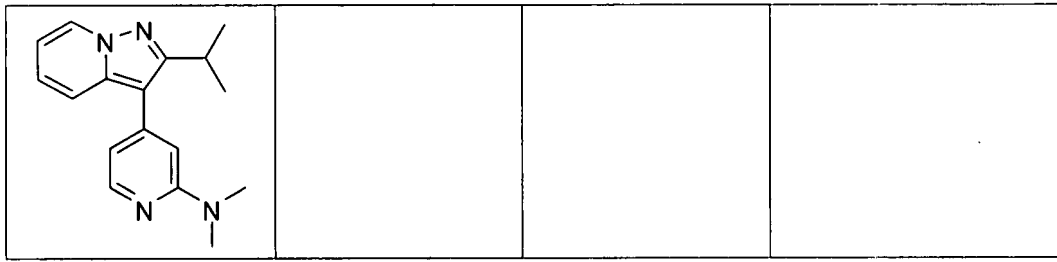
7. 一種由下列表中所選出的化合物：



8. 一種藥學組成物，其包含有：

(i) 一由下列表中所選出的化合物：

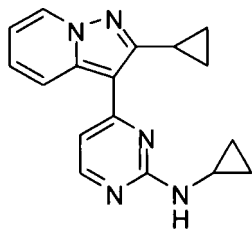




與它們的藥學上可接受的鹽類；以及

(ii)一藥學上可接受的載劑。

9. 如申請專利範圍第8項的藥學組成物，其中該化合物是



以及它的藥學上可接受的鹽類。

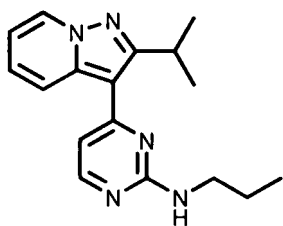
10. 如申請專利範圍第1項的化合物，其中該化合物抑制選自於由下列所構成的群組中的酵素：磷酸二酯酶(PDE)以及c-Jun-N-端激酶(JNK)。

11. 如申請專利範圍第7項的化合物，其中該化合物抑制至少PDE4或PDE10之一者。

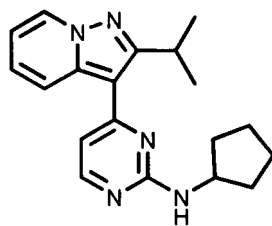
12. 如申請專利範圍第11項的化合物，其中該化合物抑制至少JNK2或JNK3之一者。

13. 一種用於治療神經病變性疼痛的方法，該方法包含有投藥一治療有效量的如申請專利範圍第1項的化合物，其中該化合物抑制磷酸二酯酶(PDE)活性、c-Jun-N-端激酶(JNK)活性，或者PDE以及JNK的活性，以治療或者減低神經病變性疼痛。

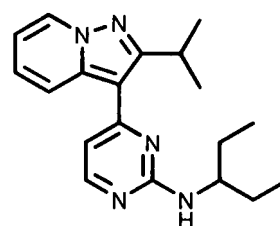
1/9



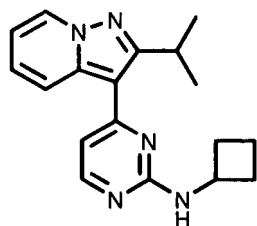
AV1153



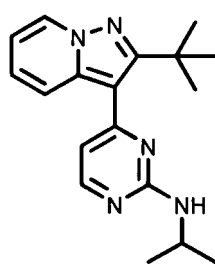
AV1154



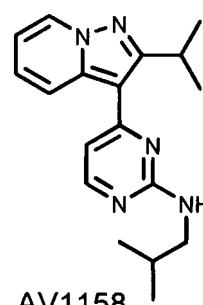
AV1155



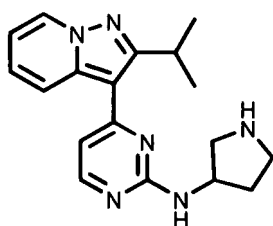
AV1156



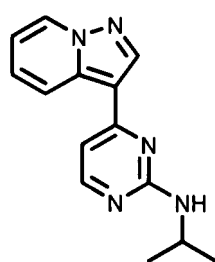
AV1157



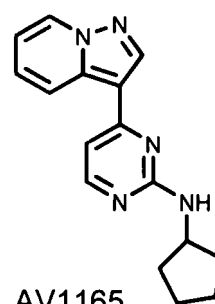
AV1158



AV1159

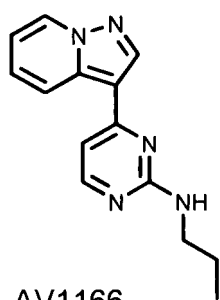


AV1164

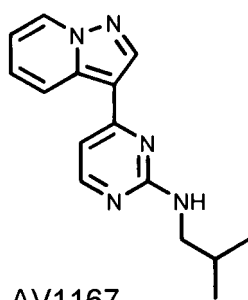


AV1165

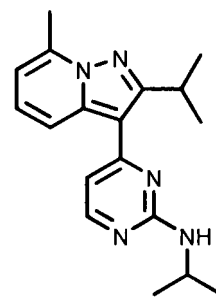
第 1A 圖



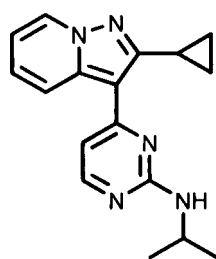
AV1166



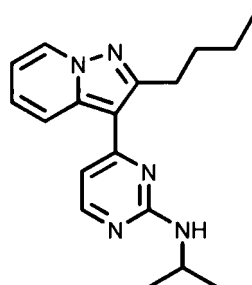
AV1167



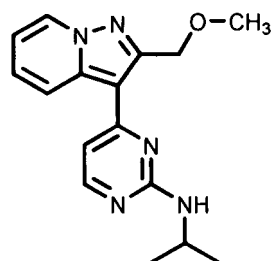
AV1168



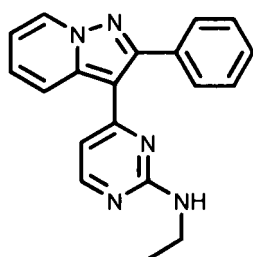
AV1173



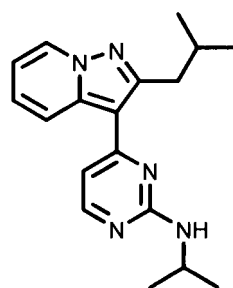
AV1174



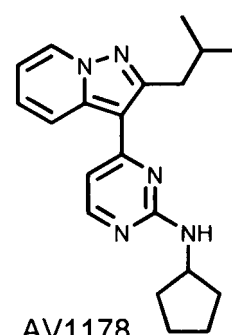
AV1175



AV1176

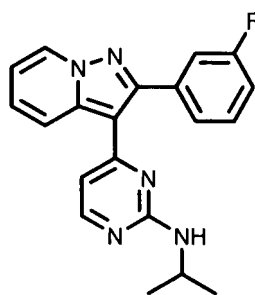


AV1177

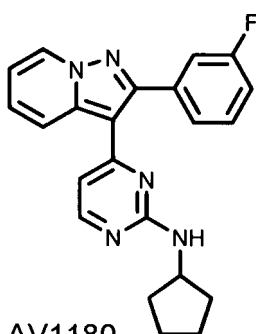


AV1178

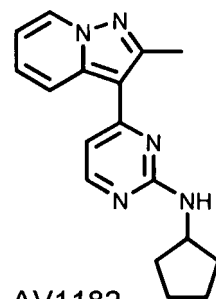
第1B圖



AV1179



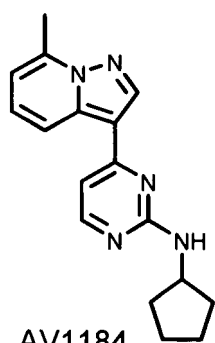
AV1180



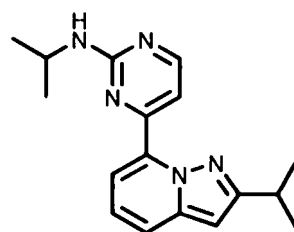
AV1182



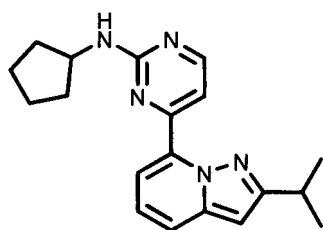
AV1183



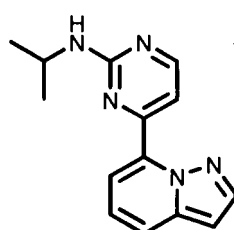
AV1184



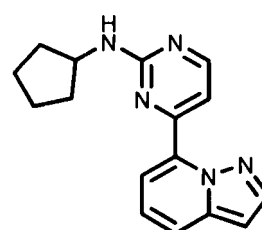
AV1185



AV1186

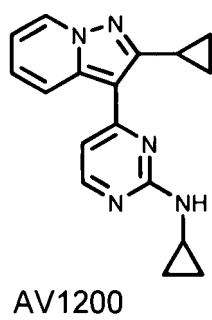
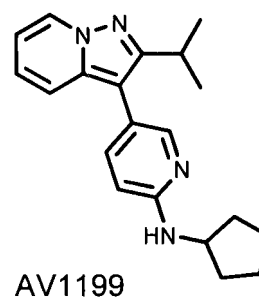
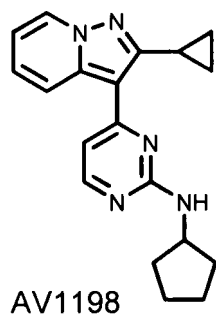
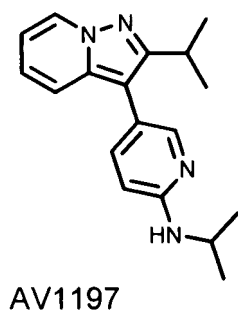
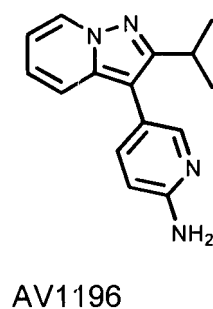
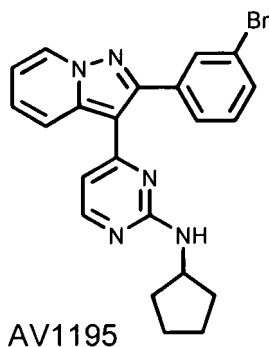
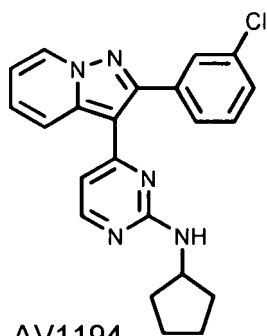


AV1187



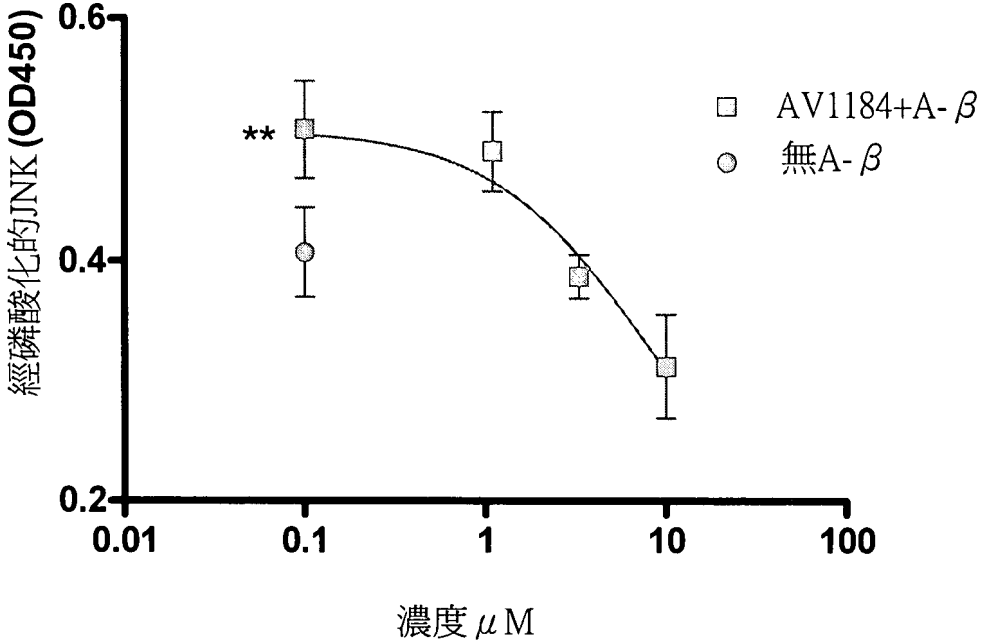
AV1188

第 1C 圖

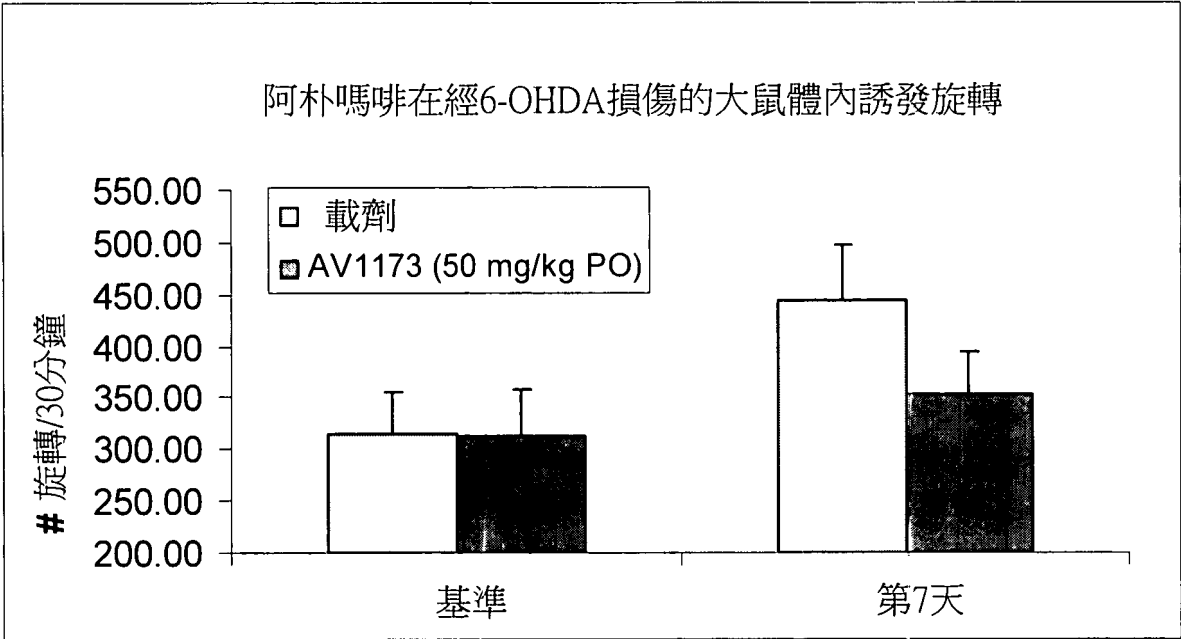


第 1D 圖

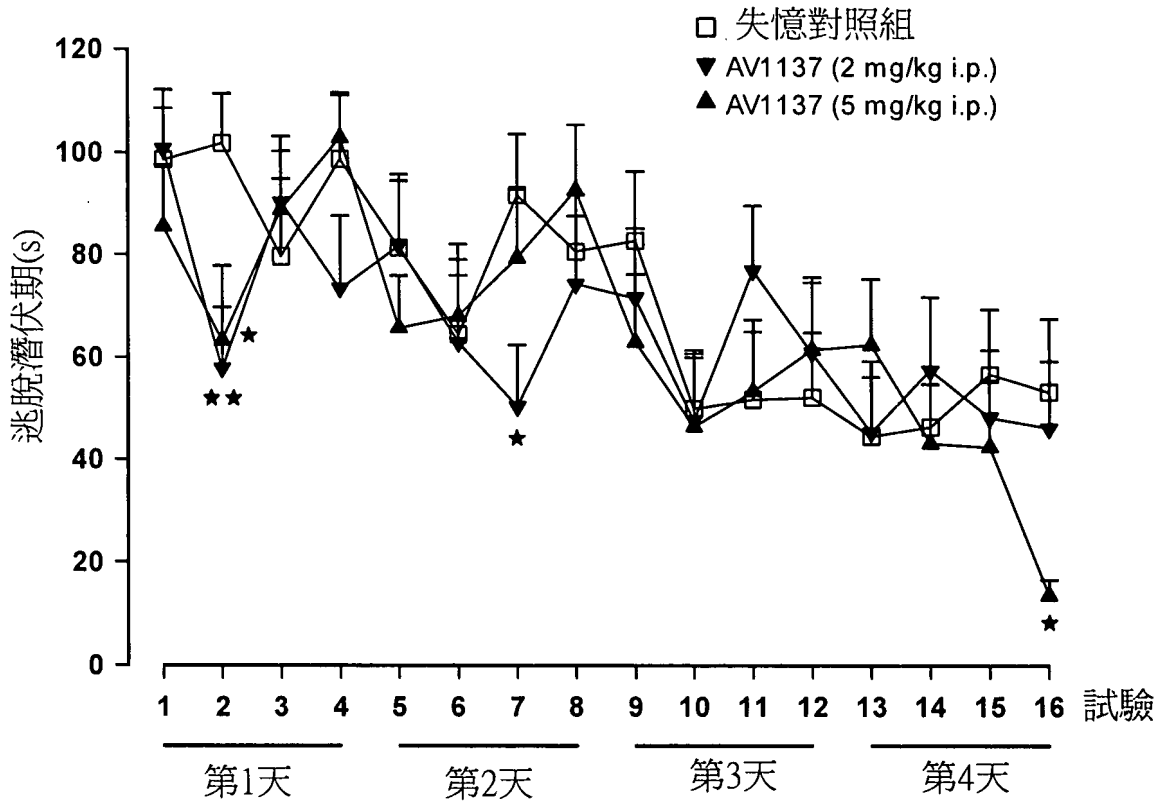
抑制類澱粉 β -誘發的JNK激酶的磷酸化



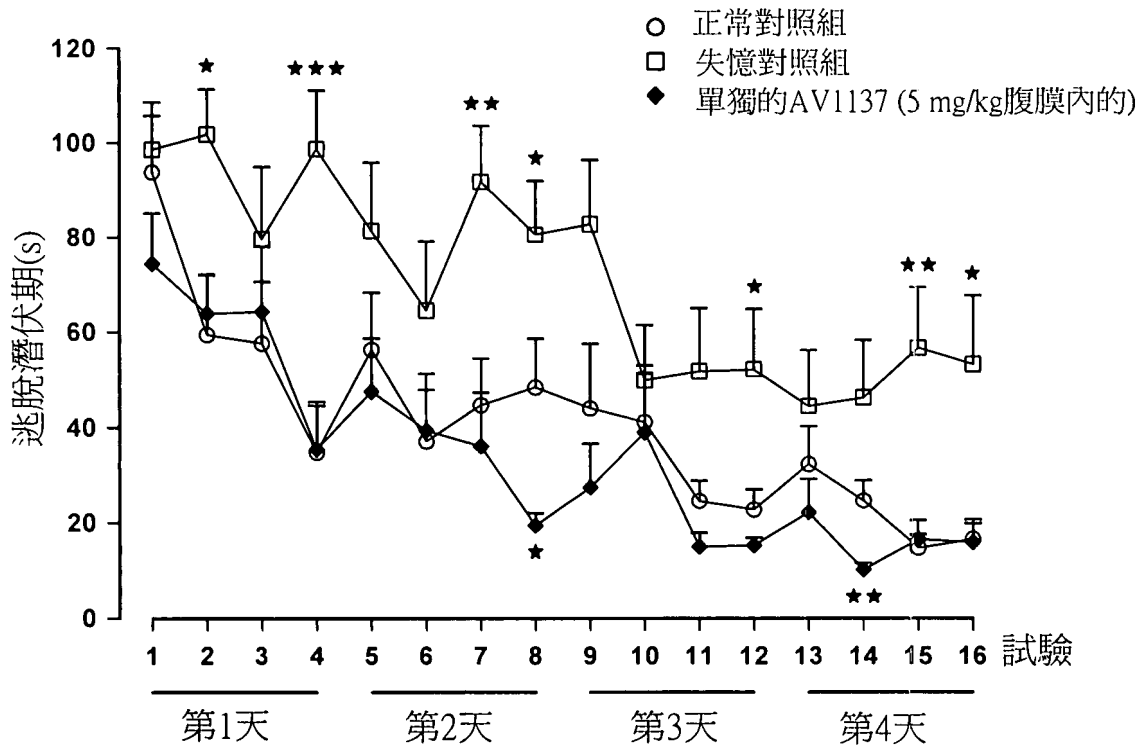
第 2 圖



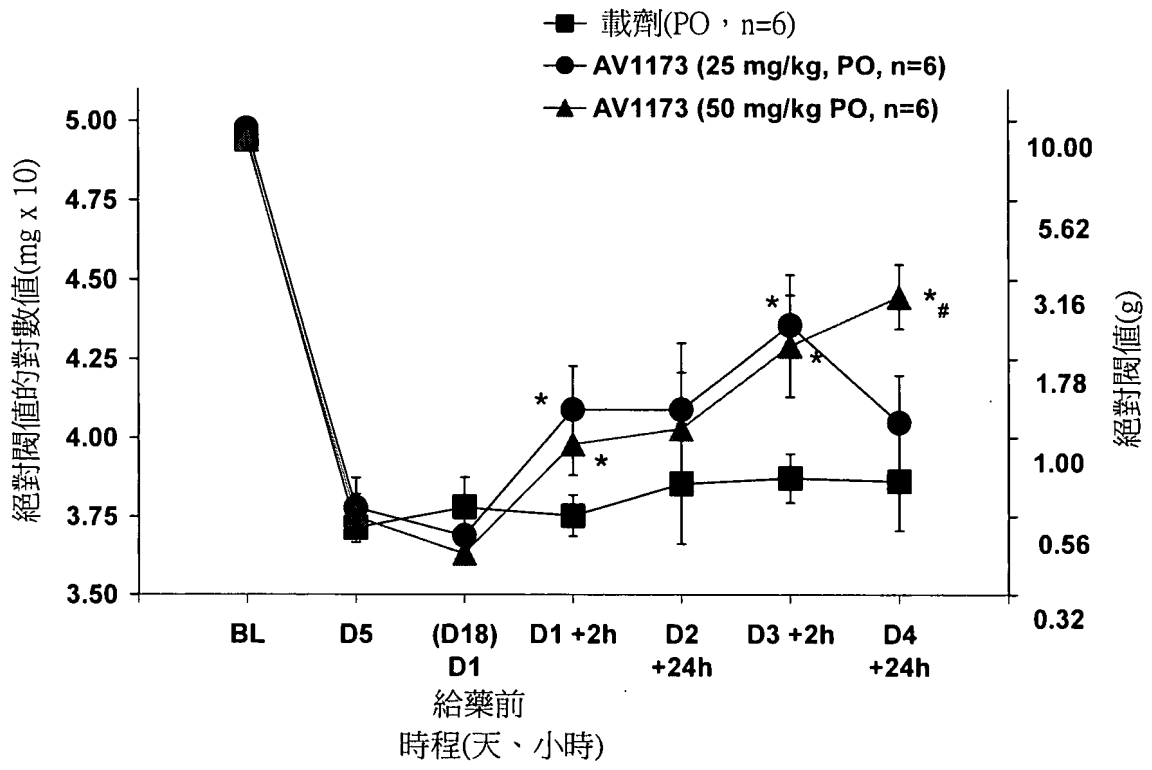
第 3 圖



第 4 圖



第 5 圖



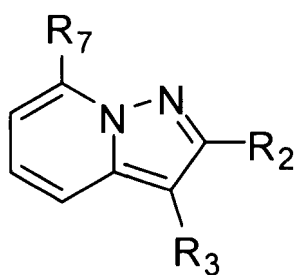
第 6 圖

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I