

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 487/04 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02818228.6

[45] 授权公告日 2006年5月31日

[11] 授权公告号 CN 1257905C

[22] 申请日 2002.9.20 [21] 申请号 02818228.6

[30] 优先权

[32] 2001.9.20 [33] US [31] 60/323,625

[86] 国际申请 PCT/US2002/030134 2002.9.20

[87] 国际公布 WO2003/024970 英 2003.3.27

[85] 进入国家阶段日期 2004.3.18

[71] 专利权人 宝洁公司

地址 美国俄亥俄州

[72] 发明人 M·P·克拉克

M·J·罗弗斯威勒

J·F·-J·杜琼 B·德

审查员 王景华

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 周承泽

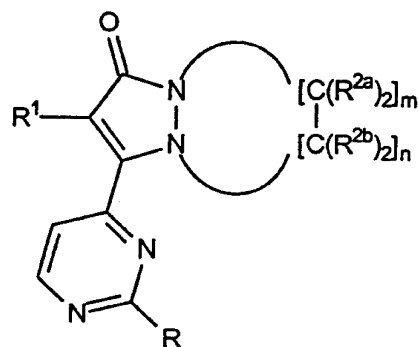
权利要求书7页 说明书61页

[54] 发明名称

抑制炎症细胞因子释放的化合物

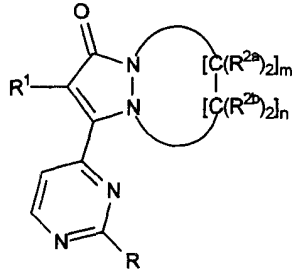
[57] 摘要

本发明涉及能防止炎症细胞因子的细胞外释放的化合物，所述化合物包括所有的对映体和非对映体形及其可药用的盐，并具有下式(I)：其中R包括醚和胺；R'是：a) 取代的或未取代的芳基；或b) 取代的或未取代的杂芳基；R^{2a}和R^{2b}单元各自独立地是氢、醚、胺、酰胺、羧酸盐，或者所述单元能形成双键、羰基，或者R^{2a}和R^{2b}可结合形成包括4至8个原子的取代的或未取代的环，所述环选自：i) 碳环；ii) 杂环；iii) 芳基；iv) 杂芳基；V) 二环；和Vi) 杂二环。



(I)

1. 一种化合物，包括其所有的对映体和非对映体形式及药学上可接受的盐，所述化合物具有下式：



其中 R 是：

- a) $-O[CH_2]_kR^3$ ；或
b) $-NR^{4a}R^{4b}$ ；

R^3 是取代的或未取代的苯基；所述指数k是0；

R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地是：

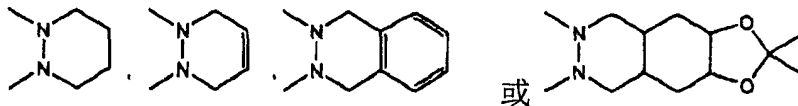
- a) 氢；或
b) $-[C(R^{5a}R^{5b})]_xR^6$ ；

每个 R^{5a} 和 R^{5b} 独立地是氢或 C_1 - C_4 直链的、支链的或环状的烷基； R^6 是 C_1 - C_4 烷基； R^7 是氢或 C_1 - C_4 烷基；所述指数x是1至5；

R^1 是任选地被卤素取代的苯基；

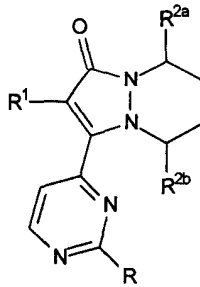
R^{2a} 和 R^{2b} 单元各自独立地选自：

- a) 氢；
b) $-O(CH_2)_jR^8$ ；
c) $-(CH_2)_jCO_2R^{10}$ ；
d) $[C(R^{2a})_2]_m$ 和 $[C(R^{2b})_2]_n$ 和与其相连的氮原子结合在一起形成具有下述骨架中一种的结构：



R^8 和 R^{10} 各自独立地是氢或 C_1 - C_4 烷基；j是0；m是1至3的指数；n是1至3的指数； $m+n=4$ 。

2. 如权利要求1所述的化合物，所述化合物具有下式：



其中R是：

- i) 具有式 $-O[CH_2]_kR^3$ 的醚；或
- ii) 具有式 $-NR^{4a}R^{4b}$ 的胺；

R^3 是取代的或未取代的苯基；所述指数k是0；

R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地是：

- a) 氢；或
- b) $-[C(R^{5a}R^{5b})]_xR^6$ ；

每个 R^{5a} 和 R^{5b} 独立地是氢或 C_1 - C_4 直链的、支链的或环状的烷基； R^6 是 C_1 - C_4 烷基； R^7 是氢或 C_1 - C_4 烷基；所述指数x是1至5；

R^1 选自4-氟代苯基、2,4-二氟代苯基和4-氯苯基；

每个 R^{2a} 或 R^{2b} 单元独立地选自：

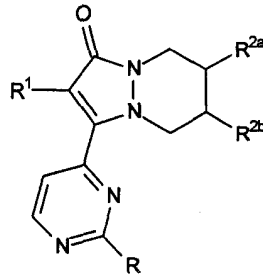
- a) 氢；
- b) $-O(CH_2)_jR^8$ ；和
- c) $-(CH_2)_jCO_2R^{10}$ ；

j是0。

3. 如权利要求2所述的化合物，其中 R^{2a} 或 R^{2b} 是 $-CO_2H$ 或 $-CO_2CH_3$ 。
4. 如权利要求2所述的化合物，其中 R^1 是4-氟代苯基。
5. 如权利要求2所述的化合物，其中R选自苯氧基、2-氟苯氧基、3-氟苯氧基、4-氟苯氧基、2,6-二氟苯氧基、2-氰基苯氧基、3-氰基苯氧基、2-三氟甲基苯氧基、4-三氟甲基苯氧基、2-甲基苯氧基和4-甲基苯氧基。
6. 如权利要求2所述的化合物，其中R选自1-(S)-苯乙基氨基、1-(S)-(4-氟代苯基)乙氨基、1-(S)-(2-氨基苯基)乙氨基、1-(S)-(2-甲基苯基)乙氨基、1-(S)-(4-甲基苯基)乙氨基、1-(S)-(4-丙磺酰基苯基)乙氨基、1-(S)-(3-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)乙氨基、1-(S)-(吡啶-2-

基)乙氨基、1-(S)-(吡啶-3-基)乙氨基、甲氨基、乙氨基、丙氨基、环丙胺、环丙基甲氨基、叔丁氨基、1-(S)-(环丙基)乙氨基、1-(S)-(环丙基甲基)-乙氨基、1-(R)-(α)-(羧基)苄基氨基和1-(S)-(α)-(甲基)苄基氨基。

7. 如权利要求1所述的化合物, 所述化合物具有下式:



其中R是:

i) 具有式 $-O[CH_2]_kR^3$ 的醚; 或

ii) 具有式 $-NR^{4a}R^{4b}$ 的胺;

R^3 是取代的或未取代的苯基; 所述指数k是0;

R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地是:

a) 氢; 或

b) $-[C(R^{5a}R^{5b})]_xR^6$;

每个 R^{5a} 和 R^{5b} 独立地是氢或 C_1 - C_4 直链的、支链的或环状的烷基; R^6 是 C_1 - C_4 烷基; R^7 是氢或 C_1 - C_4 烷基; 所述指数x是1至5;

R^1 选自4-氟代苯基、2,4-二氟代苯基和4-氯苯基;

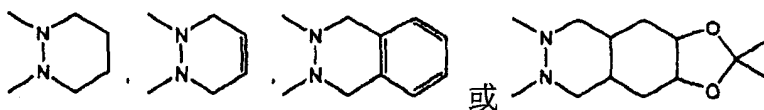
R^{2a} 和 R^{2b} 单元各自独立地选自:

a) 氢;

b) $-O(CH_2)_jR^8$;

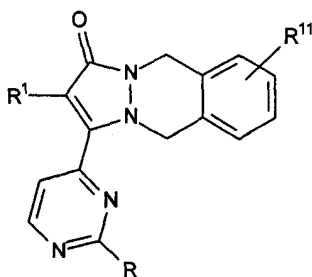
c) $-(CH_2)_jCO_2R^{10}$;

d) $[C(R^{2a})_2]_m$ 和 $[C(R^{2b})_2]_n$ 和与其相连的氮原子结合在一起形成具有下述骨架中一种的结构:



R^8 和 R^{10} 各自独立地是氢或 C_1-C_4 烷基； j 是0； m 是1至3的指数； n 是1至3的指数； $m+n=4$ 。

8. 如权利要求7所述的化合物，其中 R^1 是4-氟代苯基； R 是醚单元，它选自苯氧基、2-氟苯氧基、3-氟苯氧基、4-氟苯氧基、2,6-二氟苯氧基、2-氰基苯氧基、3-氰基苯氧基、2-三氟甲基苯氧基、4-三氟甲基苯氧基、2-甲基苯氧基、4-甲基苯氧基、2,4-二甲基苯氧基、3-*N*-乙酰氨基苯氧基、2-甲氧基苯氧基、4-甲氧基苯氧基和3-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基；或者 R 是氨基单元，它选自1-(*S*)-苄乙基氨基、1-(*S*)-(4-氟代苯基)乙氨基、1-(*S*)-(2-氨基苯基)乙氨基、1-(*S*)-(2-甲基苯基)乙氨基、1-(*S*)-(4-甲基苯基)乙氨基、1-(*S*)-(4-甲基苯基)乙氨基、1-(*S*)-(4-丙磺酰基苯基)乙氨基、1-(*S*)-(3-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)乙氨基、1-(*S*)-(吡啶-2-基)乙氨基、1-(*S*)-(吡啶-3-基)乙氨基、甲氨基、乙氨基、丙氨基、环丙胺、环丙基甲氨基、叔丁氨基、1-(*S*)-(环丙基)乙氨基、1-(*S*)-(环丙基甲基)-乙氨基、1-(*R*)-(α)-(羧基)苄基氨基和1-(*S*)-(α)-(甲基)苄基氨基。
9. 如权利要求1所述的化合物，所述化合物具有下式：



其中 R 是：

i) 具有式 $-O[CH_2]_kR^3$ 的醚；或

ii) 具有式 $-NR^{4a}R^{4b}$ 的胺；

R^3 是取代的或未取代的苯基；所述指数 k 是0；

R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地是：

a) 氢；或

b) $-[C(R^{5a}R^{5b})]_xR^6$ ；

每个 R^{5a} 和 R^{5b} 独立地是氢或 C_1-C_4 直链的、支链的或环状的烷基； R^6 是 C_1-C_4 烷基； R^7 是氢或 C_1-C_4 烷基；所述指数 x 是1至5；

R¹选自4-氟代苯基、2,4-二氟代苯基和4-氯苯基;

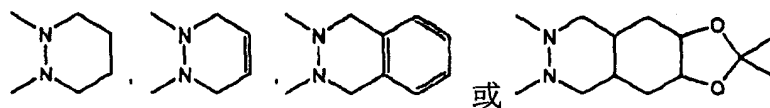
R^{2a}和R^{2b}单元各自独立地选自:

a) 氢;

b) $-O(CH_2)_jR^8$;

c) $-(CH_2)_jCO_2R^{10}$;

d) $[C(R^{2a})_2]_m$ 和 $[C(R^{2b})_2]_n$ 和与其相连的氮原子结合在一起形成具有下述骨架中一种的结构:

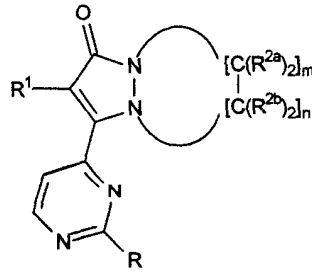


R⁸和R¹⁰各自独立地是氢或C₁-C₄烷基; j是0; m是1至3的指数; n是1至3的指数; m+n=4。

10. 如权利要求9所述的化合物, 其中R¹是4-氟代苯基; R是醚单元, 它选自苯氧基、2-氟苯氧基、3-氟苯氧基、4-氟苯氧基、2,6-二氟苯氧基、2-氰基苯氧基、3-氰基苯氧基、2-三氟甲基苯氧基、4-三氟甲基苯氧基、2-甲基苯氧基、4-甲基苯氧基、2,4-二甲基苯氧基、3-N-乙酰氨基苯氧基、2-甲氧基苯氧基、4-甲氧基苯氧基和3-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基; 或者R是氨基单元, 它选自1-(S)-苄乙基氨基、1-(S)-(4-氟代苯基)乙氨基、1-(S)-(2-氨基苯基)乙氨基、1-(S)-(2-甲基苯基)乙氨基、1-(S)-(4-甲基苯基)乙氨基、1-(S)-(4-甲基苯基)乙氨基、1-(S)-(4-丙磺酰基苯基)乙氨基、1-(S)-(3-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)乙氨基、1-(S)-(吡啶-2-基)乙氨基、1-(S)-(吡啶-3-基)乙氨基、甲氨基、乙氨基、丙氨基、环丙胺、环丙基甲氨基、叔丁氨基、1-(S)-(环丙基)乙氨基、1-(S)-(环丙基甲基)-乙氨基、1-(R)-(α)-(羧基)苄基氨基和1-(S)-(α)-(甲基)苄基氨基。

11. 一种组合物, 所述组合物包括:

a) 有效量的一种或多种化合物, 包括其所有的对映体和非对映体形式及药学上可接受的盐, 所述化合物具有下式:



其中 R 是:

- a) 氢;
- b) $-O[CH_2]_kR^3$; 或
- c) $-NR^{4a}R^{4b}$;

R^3 是取代的或未取代的苯基; 所述指数k是0;

R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地是:

- a) 氢; 或
- b) $-[C(R^{5a}R^{5b})]_xR^6$;

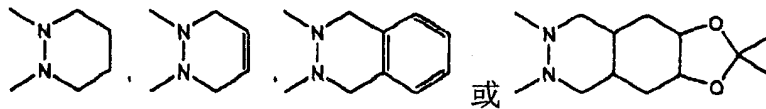
每个 R^{5a} 和 R^{5b} 独立地是氢或 C_1-C_4 直链的、支链的或环状的烷基; R^6 是

C_1-C_4 烷基; R^7 是氢或 C_1-C_4 烷基; 所述指数x是1至5;

R^1 是被卤素取代的苯基;

R^{2a} 和 R^{2b} 单元各自独立地选自:

- a) 氢;
- b) $-O(CH_2)_jR^8$;
- c) $-(CH_2)_jCO_2R^{10}$;
- d) $[C(R^{2a})_2]_m$ 和 $[C(R^{2b})_2]_n$ 和与其相连的氮原子结合在一起形成具有下述骨架中一种的结构:

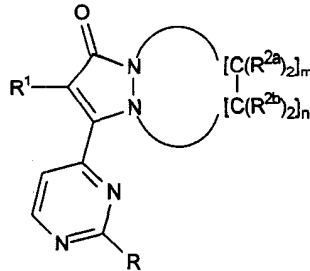


R^8 和 R^{10} 各自独立地是氢或 C_1-C_4 烷基; j是0; m是1至3的指数; n是1至3的指数; $m+n=4$; 和

- b) 一种或多种药学上可接受的赋形剂。

12. 一种用于控制炎性细胞因子的细胞外释放的方法, 所述方法包括将一种组合物施用给人或高级哺乳动物的步骤, 所述组合物包括:

- a) 有效量的一种或多种化合物，包括其所有的对映体和非对映体形式及药学上可接受的盐，所述化合物具有下式：



其中 R 是：

- a) 氢；
b) $-O[CH_2]_kR^3$ ；或
c) $-NR^{4a}R^{4b}$ ；

R^3 是取代的或未取代的苯基；所述指数k是0；

R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地是：

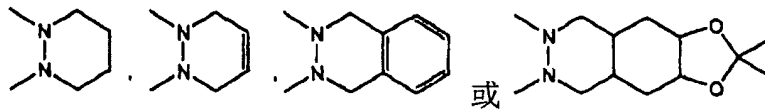
- a) 氢；或
b) $-[C(R^{5a}R^{5b})]_xR^6$ ；

每个 R^{5a} 和 R^{5b} 独立地是氢或 C_1 - C_4 直链的、支链的或环状的烷基； R^6 是 C_1 - C_4 烷基； R^7 是氢或 C_1 - C_4 烷基；指数x是1至5；

R^1 是被卤素取代的苯基；

R^{2a} 和 R^{2b} 单元各自独立地选自：

- a) 氢；
b) $-O(CH_2)_jR^8$ ；
c) $-(CH_2)_jCO_2R^{10}$ ；
d) $[C(R^{2a})_2]_m$ 和 $[C(R^{2b})_2]_n$ 和与其相连的氮原子结合在一起形成具有下述骨架中一种的结构：



R^8 和 R^{10} 各自独立地是氢或 C_1 - C_4 烷基；j是0；m是1至3的指数；n是1至3的指数； $m+n=4$ ；和

- b) 一种或多种药学上可接受的赋形剂。

抑制炎性细胞因子释放的化合物

5 发明领域

本发明涉及抑制炎性细胞因子细胞外释放的化合物，所述细胞因子是造成一种或多种人类或高级哺乳动物疾病状态的原因。本发明还涉及包括所述化合物的组合物和用于预防、缓解或控制酶的方法，所述酶被认为是引起本文所述疾病状态的活性组分。

10

发明背景

白介素-1 (IL-1) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 是已知的重要生物学物质，统称为“细胞因子”。这些分子被认为可介导与感染性试剂的免疫学识别相关的炎症反应。

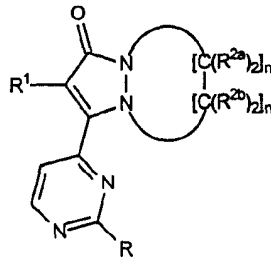
15 这些促进炎性的细胞因子被认为是在许多疾病状态或综合症状中的重要媒介物，因此是造成人类疾病状态的进展和显示的原因，所述疾病包括类风湿性关节炎、骨关节炎、炎性肠疾病 (IBS)、败血性休克、心肺功能紊乱、急性呼吸系统疾病、恶病质。

所以长期迫切需要化合物和包括化合物的药物组合物，其能阻碍、缓和、控制、减轻或防止产生细胞因子的细胞释放细胞因子。

发明概述

25 因为本发明已惊人地发现某些[5, 6]和[5, 6, 6]稠环吡唑啉酮和其衍生物能有效抑制炎性细胞因子尤其是白介素-1 (IL-1) 和瘤坏死因子 (TNF) 从细胞中的释放，并且因此预防、缓解或控制被认为是引起本文所述疾病状态的活性组分的酶，由此本发明满足了上述需求。

本发明的第一方面涉及化合物，包括所有对映体形式和非对映体形式及其可药用的盐，所述化合物具有下式：



其中 R 是：

- a) 氢；
 b) $-O(CH_2)_k R^3$ ；或
 5 c) $-NR^{4a}R^{4b}$ ；

R^3 是取代的或未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代的或未取代的环状烃基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基；指数 k 是 0 至 5；

R^{4a} 和 R^{4b} 每个独立地为：

- 10 a) 氢；或
 b) $-[C(R^{5a}R^{5b})]_x R^6$ ；

每个 R^{5a} 和 R^{5b} 独立地为氢、 $-OR^7$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-CON(R^7)_2$ ； C_1 - C_4 直链的、支链的或环状的烷基，及其混合物； R^6 是氢、 $-OR^7$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-CON(R^7)_2$ ；取代的或未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基； R^7 是氢、水溶性阳离子、 C_1 - C_4 烷基、或取代的或未取代的芳基；指数 x 是 0 至 5；

R^1 是：

- a) 取代的或未取代的芳基；或
 b) 取代的或未取代的杂芳基；
 20 R^{2a} 和 R^{2b} 单元各自独立地选自：

- a) 氢；
 b) $-O(CH_2)_j R^8$ ；
 c) $-(CH_2)_j NR^{9a}R^{9b}$ ；
 d) $-(CH_2)_j CO_2R^{10}$ ；
 25 e) $-(CH_2)_j OCO_2R^{10}$ ；
 f) $-(CH_2)_j CON(R^{10})_2$ ；
 g) 相同碳原子的两个 R^{2a} 或两个 R^{2b} 单元可结合形成羰基单元；

h) 一个 R^{2a} 和一个 R^{2b} 可结合形成双键;

i) 一个 R^{2a} 和一个 R^{2b} 可结合形成包括 4 至 8 个原子的取代的或未取代的环, 所述环选自:

i) 碳环;

5 ii) 杂环;

iii) 芳基;

iv) 杂芳基;

v) 二环; 和

vi) 杂二环;

10 j) 及其混合物;

R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 和 R^{10} 各自独立地是氢、 C_1 - C_4 烷基及其混合物; R^{9a} 和 R^{9b} 可以结合形成包括 3 至 7 个原子的碳环或杂环; 两个 R^{10} 单元可以结合形成包括 3 至 7 个原子的碳环或杂环; j 是 0 至 5 的指数; m 是 1 至 5 的指数; n 是 1 至 5 的指数; $m+n$ 是 2 至 6。

15 本发明的另一方面涉及药物组合物, 其可以将本发明的化合物递送至人类或高等哺乳动物, 所述组合物包括:

a) 一种或多种有效量的依照本发明的化合物; 和

b) 一种或多种可药用的赋形剂。

20 本发明的还一方面涉及控制一种或多种炎性细胞因子介导的或炎性细胞因子调控的哺乳动物疾病或状况的方法, 所述方法包括步骤, 即给人类或高等哺乳动物施用有效量的组合物, 所述组合物包括一种或多种依照本发明的化合物。

25 对于本领域普通技术人员来说, 通过阅读下列详细描述和所附的权利要求书, 本发明的这些和其它一些目的、特征和优点将变得显而易见。除非另外指明, 本文中所述的所有百分比、比率和比例均按重量计。除非另外指明, 本文所述的温度均以摄氏度($^{\circ}C$)计。所有在相关部分被引用的文献均引入本文以供参考; 任何文献的引用不应被解释为是对于其作为本发明的现有技术的认可。

发明详述

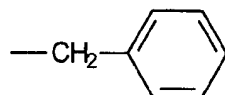
本发明涉及能介导、控制或抑制某些细胞因子尤其是炎性细胞因子的细胞外释放的化合物，所述细胞因子在刺激过程中发挥作用，导致或显现多种疾病、疾病状态或综合病症。

5 为了本发明之目的，本文所用术语“烃基”是指包括碳原子和氢原子的任何有机单元或部分。被包括在术语烃基中的是本发明如下所述的杂环。各种未取代的非杂环烃基单元的实施例包括戊基、3-乙基辛基、1,3-二甲基苯基、环己基、顺式-3-己基、7,7-二甲基双环[2.2.1]-庚烷-1-基和萘-2-基。

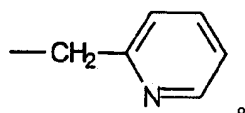
被包括在“烃基”定义中的是芳香的(芳基)和非芳香的碳环，其非限制性实
 10 施例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己烷、环己烯基、环庚烷基、双环-[0.1.1]-丁烷基、双环-[0.1.2]-戊基、双环-[0.1.3]-己烷基(香柏基(thujanyl))、双环-[0.2.2]-己烷基、双环-[0.1.4]-庚烷基(萸烷基)、双环-[2.2.1]-庚烷基(降冰片烷基(norboranyl))、双环-[0.2.4]-辛烷基(石竹烯基)、螺戊烷基、二环戊烷螺基、十氢萘基、苯基、苜基、萘基、茛基、2H-茛基、**莨基**、菲基、蒽基、茛基、茛基、茛基、1,2,3,4-四氢萘基等。

术语“杂环”包括芳香的(杂芳基)和非芳香的杂环，其非限制性实施例包
 括：吡咯基、2H-吡咯基、3H-吡咯基、吡唑基、2H-咪唑基、1,2,3-三唑基、
 1,2,4-三唑基、异噁唑基、噁唑基、1,2,4-噁二唑基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、
 2H-吡喃-2-酮-基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、哌嗪基、顺式-三嗪基、
 20 4H-1,2-噁嗪基、2H-1,3-噁嗪基、1,4-噁嗪基、吗啉基、氮杂蒽基(azepinyl)、
 氧杂蒽基(oxepinyl)、4H-1,2-二氮杂蒽基(diazepinyl)、茛基 2H-茛基、苯并
 咪唑基、异苯并咪唑基、吲哚基、3H-吲哚基、1H-吲哚基、苯并噁唑基、2H-1-
 苯并吡喃基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、2H-1,4-苯并噁嗪基、吡咯烷基、
 吡咯啉基、喹啉基、咪唑基、噻吩基、苯并咪唑基等，其中每个基团都可以是
 25 取代的或未取代的。

被术语“亚烷基芳基”定义的单元的实施例是具有下式的苜基单元：



而被术语“亚烷基杂芳基”定义的单元的实施例是具有下式的 2-吡啶甲基
 单元：



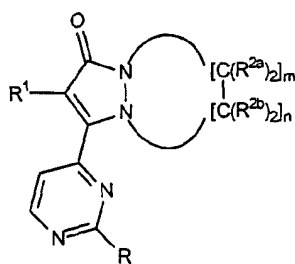
术语“取代的”用于整个说明书。在本文中术语“取代的”是指包括部分或单元，其能置换烃基部分的一个氢原子、两个氢原子或三个氢原子。取代的也可包括置换两相邻碳原子上的氢原子以形成新的部分或单元。例如，需要单个氢原子置换的取代单元包括卤素、羟基等。两个氢原子的置换包括羰基、肟基等。从相邻碳原子的两个氢原子置换包括环氧基等。三个氢原子置换包括氰基等。环氧单元是需要相邻碳上氢原子置换的取代单元的实施例。术语“取代的”被用于本说明书始终，以表明烃基部分特别是芳族环、烷基链可具有一个或多个被取代基置换的氢原子。当部分被描述为“取代的”时，任何数目的氢原子可被置换。例如，4-羟基苯基是“取代的芳族碳环”，(N,N-二甲基-5-氨基)辛基是“取代的C₈烷基单元”，3-胍基丙基是“取代的C₃烷基单元”，2-羧基吡啶基是“取代的杂芳基单元”。如下是当杂芳基单元被描述为“取代的”时可用于置换氢原子的单元的非限制性实施例。

- | | | |
|----|-------|--|
| 15 | i) | $-[C(R^{12})_2]_p(CH=CH)_qR^{12}$; 其中 p 为 0 至 12; q 为 0 至 12; |
| | ii) | $-C(Z)R^{12}$; |
| | iii) | $-C(Z)_2R^{12}$; |
| | iv) | $-C(Z)CH=CH_2$; |
| | v) | $-C(Z)N(R^{12})_2$; |
| 20 | vi) | $-C(Z)NR^{12}N(R^{12})_2$; |
| | vii) | $-CN$; |
| | viii) | $-CNO$; |
| | ix) | $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$; |
| | Z) | $-N(R^{12})_2$; |
| 25 | xi) | $-NR^{12}CN$; |
| | xii) | $-NR^{12}C(Z)R^{12}$; |
| | xiii) | $-NR^{12}C(Z)N(R^{12})_2$; |
| | xiv) | $-NHN(R^{12})_2$; |
| | xv) | $-NHOR^{12}$; |

- xvi) -NCS;
 xvii) -NO₂;
 xviii) -OR¹²;
 xix) -OCN;
 5 xx) -OCF₃、-OCCl₃、-OCBr₃;
 xxi) -F、-Cl、-Br、-I 及其混合物;
 xxii) -SCN;
 xxiii) -SO₃M;
 xxiv) -OSO₃M;
 10 xxv) -SO₂N(R¹²)₂;
 xxvi) -SO₂R¹²;
 xxvii) -P(O)H₂;
 xxviii) -PO₂;
 xxix) -P(O)(OH)₂;
 15 xxx) 及其混合物;

其中 R¹² 是氢、取代的或未取代的 C₁-C₂₀ 直链的、支链的或环状的烷基、C₆-C₂₀ 芳基、C₇-C₂₀ 亚烷基芳基及其混合物; M 是氢或成盐阳离子; Z 是=O、=S、=NR¹² 及其混合物。适合的成盐阳离子包括钠、锂、钾、钙、镁、铵等。

本发明的第一方面总体上涉及适于抑制炎症细胞因子释放的新化合物, 所述
 20 化合物具有下式:



R 是在一般骨架的嘧啶-4-基部分的 2 位的取代基, 所述 R 单元是:

- 25 a) 具有式-O[CH₂]_nR³的醚; 或
 b) 具有下式的伯氨或仲氨单元-NR^{4a}R^{4b};

其中 R^3 是取代的或未取代的 C_1-C_4 烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基；指数 k 是 0 至 5。

5 如下是依照本发明的 R 单元的各方面，其中 R 是具有式 $-O[CH_2]_kR^3$ 的醚。然而，配制人员不被限于本发明示例的迭代和实施例。

A) R 单元包括具有式 $-OR^3$ 的醚(指数 k 等于 0)， R^3 是取代的或未取代的芳基。

10 i) R 的这方面的一个迭代包括具有式 $-OR^3$ 的醚， R^3 是取代的或未取代的芳基。这个迭代包括 R 的下列非限制性实施例：苯氧基、2-氟苯氧基、3-氟苯氧基、4-氟苯氧基、2,4-二氟苯氧基、3-三氟甲基苯氧基、4-三氟甲基苯氧基、2,4-三氟甲基苯氧基等。

15 ii) R 的这方面的另一迭代包括具有式 $-OR^3$ 的醚， R^3 是取代的或未取代的芳基。这一迭代包括下列非限制性实施例：2-甲基苯氧基、3-甲基苯氧基、4-甲基苯氧基、2,4-二甲基苯氧基、2-氰基苯氧基、3-氰基苯氧基、4-氰基苯氧基、4-乙基苯氧基等。

20 iii) R 的这方面的还一个迭代包括具有式 $-OR^3$ 的醚， R^3 是取代的或未取代的芳基。这一迭代包括下列非限制性实施例：(2-甲氧基)苯氧基、(3-甲氧基)苯氧基、(4-甲氧基)苯氧基、3-[(N-乙酰)氨基]苯氧基、3-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基等。

25 B) R 单元包括具有式 $-OR^3$ 的醚(指数 k 等于 0)， R^3 是取代的或未取代的杂芳基。

i) R 这方面的第一迭代包括具有式 $-OR^3$ 的醚， R^3 是未取代的杂芳基。这一迭代包括下列非限制性实施例：嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基等。

25 ii) R 的这方面的第二迭代包括具有式 $-OR^3$ 的醚， R^3 是取代的杂芳基。这一迭代包括下列非限制性实施例：2-氨基嘧啶-4-基等。

C) R 单元包括具有式 $-OCH_2R^3$ 的醚(指数 k 等于 1)， R^3 是取代的或未取代的芳基。

30 i) R 的这方面的第一迭代包括具有式 $-OCH_2R^3$ 的醚， R^3 是取代的或未取代的杂芳基。这一迭代包括下列非限制性实施例：嘧啶-2-基、嘧

啉-4-基、2-氨基啉-4-基、4-氨基啉-6-基、吡啉-2-基、吡啉-3-基、吡啉-4-基等。

ii) R 的这方面的第二重复, 其中 R 是具有式 $-OCH_2R^3$ 的醚, R^3 是取代的或未取代的亚烷基杂芳基。这一迭代包括下列非限制性实施例: 吡啉-3-基乙基、(2-甲基-2-吡啉-3-基)乙基等。

5

D) R 单元包括具有式 $-OR^3$ 的醚的(指数 k 等于 1), R^3 是取代的或未取代的 C_1-C_4 烷基。

i) R 的这方面的第一迭代是具有式 $-OR^3$ 的醚, R^3 是未取代的 C_1-C_4 直链的、支链的或环状的烷基。这一迭代包括下列非限制性实施例: 甲基、乙基、异丙基、(S)-1-甲基丙基等。

10

ii) R 的这方面的第二迭代是具有式 $-OR^3$ 的醚, R^3 是取代的 C_1-C_4 直链的、支链的或环状的烷基。这一迭代包括下列非限制性实施例: 2-甲氧基乙基、(S)-1-甲基-3-甲氧基丙基等。

如下是依照本发明的 R 单元的各个方面, 其中 R 是具有式 $-NR^{4a}R^{4b}$ 的胺, R^{4a} 和 R^{4b} 各自独立地为:

15

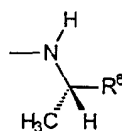
- a) 氢; 或
b) $-[C(R^{5a}R^{5b})]_xR^6$;

每个 R^{5a} 和 R^{5b} 独立地为氢、 $-OR^7$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-CON(R^7)_2$; C_1-C_4 直链的、支链的或环状的烷基, 及其混合物; R^6 是氢、 $-OR^7$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-CON(R^7)_2$; 取代的或未取代的 C_1-C_4 烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基; R^7 是氢、水溶性阳离子、 C_1-C_4 烷基、或取代的或未取代的芳基; 指数 x 是 0 至 5。然而, 配制人员不被限制于本发明示例的迭代和实施例。

20

A) R 单元包括手性的氨基, 其中 R^{4a} 是氢、 R^{5a} 是氢和 R^{5b} 是甲基, 所述单元具有下式:

25



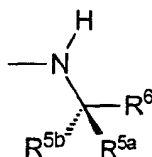
和所显示的立体化学构型。

i) R 的这方面的第一迭代是包括 R^6 的胺, 所述 R^6 是取代的或未取代的苯基。这一迭代包括下列非限制性实施例: (S)-1-甲基-1-苯基甲基氨基、(S)-1-甲基-1-(4-氟代苯基)甲基氨基、(S)-1-甲基-1-(4-甲基苯基)甲基氨基、(S)-1-甲基-1-(4-甲氧基苯基)甲基氨基、(S)-1-甲基-1-(2-氨基苯基)甲基氨基、(S)-1-甲基-1-(4-氨基苯基)甲基氨基等。

ii) R 的这方面的第二迭代是包括 R^6 的胺, 所述 R^6 是取代的或未取代的杂芳基。这一迭代包括下列非限制性实施例: (S)-1-甲基-1-(吡啶-2-基)甲基氨基、(S)-1-甲基-1-(吡啶-3-基)甲基氨基、(S)-1-甲基-1-(吡啶-4-基)甲基氨基、(S)-1-甲基-1-(咪唑-2-基)甲基氨基、(S)-1-甲基-1-(3-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)甲基氨基等。

iii) R 的这方面的第三迭代是包括 R^6 的胺, 所述 R^6 是 C_1 - C_4 取代的或未取代的烷基。这一迭代包括下列非限制性实施例: (S)-1-甲基丙基氨基、(S)-1-甲基-2-(甲氧基)乙基氨基。

B) R 单元包括手性的氨基, 其中 R^{4a} 是氢, R^{5a} 和 R^{5b} 各自是 C_1 - C_4 烷基, 所述单元具有下式:

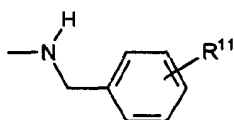


当 R^{5a} 、 R^{5b} 和 R^6 不同时, 所述单元具有所示的立体化学构型。

i) R 的这方面的第一迭代是没有手性中心的胺, 其非限制性实施例包括 1,1-二甲基乙基胺、1,1-二甲基苄胺等。

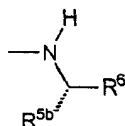
ii) R 的这方面的第二迭代是包括 R^6 的胺, 所述 R^6 为取代的或未取代的 C_1 - C_4 烷基。这一迭代包括下列非限制性实施例: (S)-1-甲基-2-羟基-2-甲基丙基胺、(S)-1-甲基-2-羟基-2-甲基丁基胺等。

C) R 单元包括亚烷基芳基胺, 其中 R^{4a} 是氢, R^{4b} 的 R^{5a} 和 R^{5b} 是氢, R^6 是取代的或未取代的芳基, 所述单元具有下式:

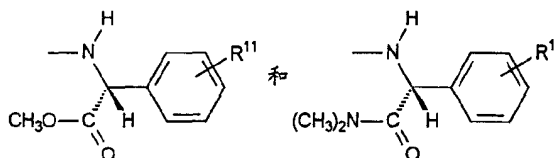


其中 R^{11} 是氢或本发明如上所定义的“取代的单元”。

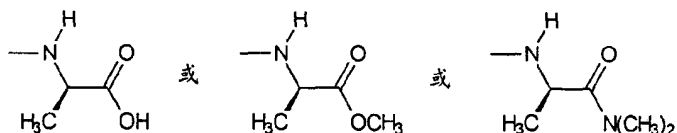
- 5 i) 这方面的第一迭代包括 R 单元的下列非限制性实施例：苄基氨基、(2-氨基苯基)甲基氨基、(4-氟代苯基)甲基氨基、(4-甲氧基苯基)甲基氨基、(4-丙烷磺酰苯基)甲基氨基等。
- ii) 这方面的第二迭代包括 R 单元的如下的非限制性实施例：(2-甲基苯基)甲基氨基、(3-甲基苯基)-甲基氨基、(4-甲基苯基)甲基氨基等。
- 10 D) R 单元包括胺，其中 R^{4a} 是氢， R^{4b} 包括 R^{5a} 氢和 R^{5b} ，其中 R^{5a} 等于氢， R^{5b} 等于 $-CO_2R^7$ 或 $-CON(R^7)_2$ ；所述单元具有下式：



- 15 i) R 的这方面的第一迭代是包括 R^6 的胺，所述 R^6 是取代的或未取代的苯基。这一迭代包括下列非限制性实施例：



- 20 其中 R^{11} 是氢或本发明如上定义的“取代基”。
- ii) R 的这方面的第二迭代是包括 R^6 的胺，所述 R^6 为取代的或未取代的烷基。这一迭代包括下列非限制性实施例：



25

R^1 单元选自：

- a) 取代的或未取代的芳基；或
- b) 取代的或未取代的杂芳基。

R^1 单元的第一方面包括卤素取代的苯基单元，其非限制性实施例包括 4-氟代苯基、2,4-二氟代苯基、4-氯苯基等。

5 R^{2a} 和 R^{2b} 单元各自独立地选自：

- a) 氢；
- b) $-(CH_2)_j R^8$ ；
- c) $-(CH_2)_j NR^{9a} R^{9b}$ ；
- d) $-(CH_2)_j CO_2 R^{10}$ ；
- 10 e) $-(CH_2)_j OCO_2 R^{10}$ ；
- f) $-(CH_2)_j CON(R^{10})_2$ ；
- g) 相同碳原子的两个 R^{2a} 或两个 R^{2b} 单元可结合形成羰基单元；
- h) 一个 R^{2a} 和一个 R^{2b} 可结合形成双键；
- i) 一个 R^{2a} 和一个 R^{2b} 可结合形成包括 4 至 8 个原子的取代的或未取代

15 的环，所述环选自：

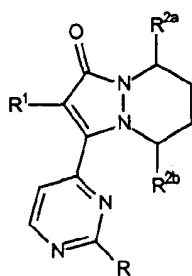
- i) 碳环；
- ii) 杂环；
- iii) 芳基；
- iv) 杂芳基；
- 20 v) 二环；和
- vi) 杂二环；
- j) 及其混合物；

25 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 和 R^{10} 各自独立地是氢、 C_1 - C_4 烷基，及其混合物； R^{9a} 和 R^{9b} 可以结合形成包括 3 至 7 个原子的碳环或杂环；两个 R^{10} 单元可结合形成包括 3 至 7 个原子的碳环或杂环；j 是 0 至 5 的指数。

[5,6]-稠环体系

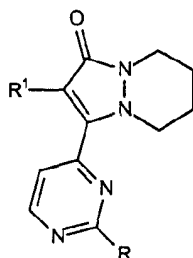
本发明的第一方面涉及环架，其中指数 m 和 n 各自等于 2，从而包括具有下式的 2-(R^1 -取代的)-3-(2-R-取代的-嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-吡唑[1,2-a]哒嗪-1-酮骨架：

30



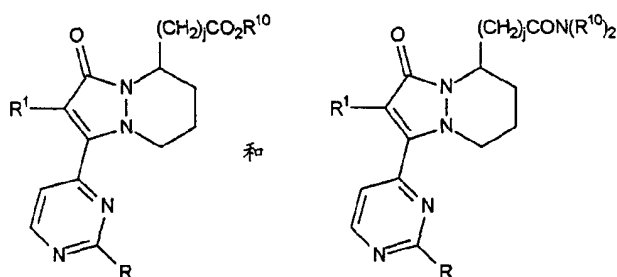
其中 R^{2a} 和 R^{2b} 单元各自独立地是氢、 $-(CH_2)_jCO_2R^{10}$ 、 $-(CH_2)_jCON(R^{10})_2$ ，及其混合物。

5 该骨架的迭代包括具有下式的核心骨架：

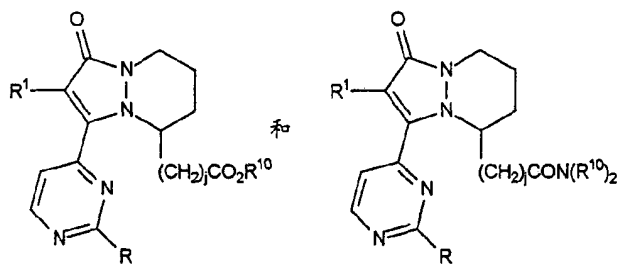


5, 6, 7, 8-四氢-吡唑[1, 2-a]-哒嗪-1-酮 8-位酯和具有下式的酰胺：

10

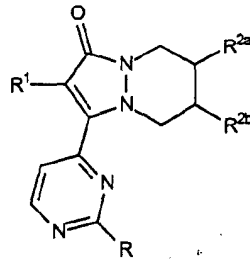


以及 5, 6, 7, 8-四氢-吡唑[1, 2-a]-哒嗪-1-酮 5-位酯和具有下式的酰胺：



15

当涉及 R^{2a} 和 R^{2b} 单元时, 本发明的第二方面包括具有下式的 2-(R^1 -取代的)-3-(2-R-取代的-嘧啶-4-基)-5, 6, 7, 8-四氢-吡唑[1, 2-a]哒嗪-1-酮骨架:



5

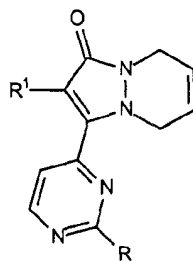
其中各个 R^{2a} 和 R^{2b} 单元独立地选自:

- a) 氢;
- b) $-O(CH_2)_j R^8$; 和
- c) $-(CH_2)_j NR^{9a}R^{9b}$;

10 这方面的迭代包括 6-羟基-2-(R^1 -取代的)-3-(2-R-取代的-嘧啶-4-基)-5, 6, 7, 8-四氢-吡唑[1, 2-a]-哒嗪-1-酮、7-羟基-2-(R^1 -取代的)-3-(2-R-取代的-嘧啶-4-基)-5, 6, 7, 8-四氢-吡唑[1, 2-a]-哒嗪-1-酮、6-(二甲氨基)-2-(R^1 -取代的)-3-(2-R-取代的-嘧啶-4-基)-5, 6, 7, 8-四氢-吡唑[1, 2-a]-哒嗪-1-酮、6-吗啉代-2-(R^1 -取代的)-3-(2-R-取代的-嘧啶-4-基)-5, 6, 7, 8-四氢-吡唑[1, 2-a]-哒嗪-1-酮。

15

本发明的第三方面在涉及 R^{2a} 和 R^{2b} 单元时包括这样的骨架, 其中两个相邻的 R^{2a} 和 R^{2b} 单元结合形成双键, 例如具有下式的 2-(R^1 -取代的)-3-(2-R-取代的-嘧啶-4-基)-5, 8-二氢-吡唑[1, 2-a]-哒嗪-1-酮骨架:



20

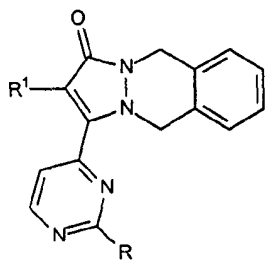
[5, 6, X]-稠环体系

本发明也涉及[5, 6, X]-稠环体系, 其中 X 是当一个 R^{2a} 和一个 R^{2b} 结合形成包括 4 至 8 个原子的取代的或未取代的环时所形成的环。所形成的环选自:

- 5
- i) 碳环;
 - ii) 杂环;
 - iii) 芳基;
 - iv) 杂芳基;
 - v) 二环; 和
 - vi) 杂二环;

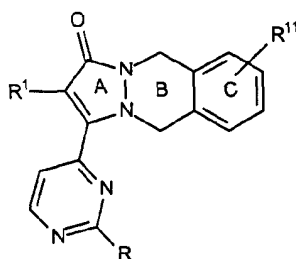
这方面的第一实施方案涉及环系, 其中一个 R^{2a} 和一个 R^{2b} 形成六元芳环尤其是 [5, 6, 6]-稠环体系, 例如具有下式的 2-(R^1 -取代的)-3-(2-R-取代的-嘧啶-4-yl)-5, 10-二氢-吡唑[1, 2-b]-酞嗪-1-酮:

10



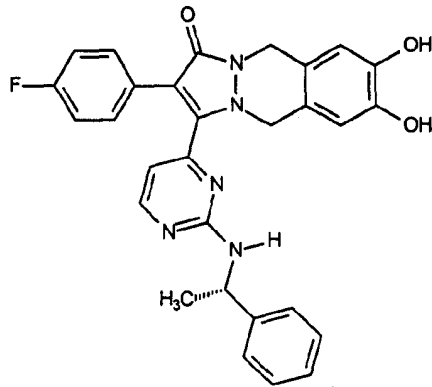
这方面的迭代包括 C-环上有取代的类似物, 例如具有下式的化合物:

15



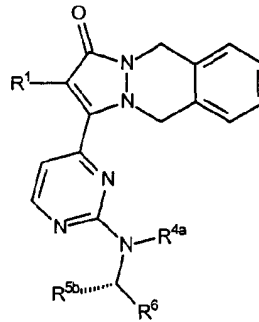
其中 R^{12} 式为上文所述的取代基。本发明的 [5, 6, 6] 环骨架的非限制性实施例是 2-(R^1 -取代的)-3-(2-R-取代的-嘧啶-4-基)-5, 10-二氢-吡唑[1, 2-b]-酞嗪-1-酮骨架, 例如具有下式的化合物:

20



本发明的能抑制炎性细胞因子释放的 I 类类似物的第一方面涉及包括 5, 10-二氢-吡啶[1, 2-b]-酞嗪-1-酮骨架的化合物, 所述骨架具有下式:

5



其中 R 单元是具有式-NH[CHR^{5b}]R⁶的胺, 并且 R¹、R^{4a}、R^{5b}和 R⁶描述于下表 I 中。R^{5b}的立体化学构型就是当 R^{5b}不是氢时所显示的构型。

10

表 1

编号	R ¹	R ^{4a}	R ^{5b}	R ⁶
1	4-氟代苯基	H	H	苯基
2	4-氟代苯基	H	H	4-氟代苯基
3	4-氟代苯基	H	H	2-氨基苯基
4	4-氟代苯基	H	H	2-甲基苯基
5	4-氟代苯基	H	H	4-甲基苯基
6	4-氟代苯基	H	H	4-甲氧基苯基
7	4-氟代苯基	H	H	4-(丙磺酰基)苯基

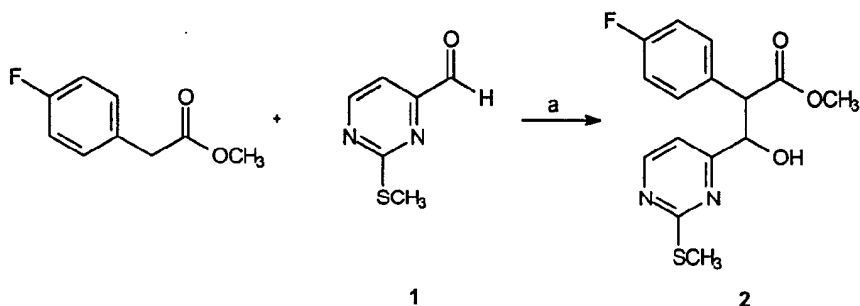
8	4-氟代苯基	H	H	3-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基
9	4-氟代苯基	H	H	吡啶-2-基
10	4-氟代苯基	H	H	吡啶-3-基
11	4-氟代苯基	H	H	H
12	4-氟代苯基	H	H	甲基
13	4-氟代苯基	H	H	乙基
14	4-氟代苯基	H	H	乙烯基
15	4-氟代苯基	H	H	环丙基
16	4-氟代苯基	H	H	环己基
17	4-氟代苯基	H	H	甲氧基甲基
18	4-氟代苯基	H	H	甲氧基乙基
19	4-氟代苯基	H	H	1-羟基-1-甲基乙基
20	4-氟代苯基	H	H	-CO ₂ H
21	4-氟代苯基	H	甲基	苯基
22	4-氟代苯基	H	甲基	4-氟代苯基
23	4-氟代苯基	H	甲基	2-氨基苯基
24	4-氟代苯基	H	甲基	2-甲基苯基
25	4-氟代苯基	H	甲基	4-甲基苯基
26	4-氟代苯基	H	甲基	4-甲氧基苯基
27	4-氟代苯基	H	甲基	4-(丙磺酰基)苯基
28	4-氟代苯基	H	甲基	3-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基
29	4-氟代苯基	H	甲基	吡啶-2-基
30	4-氟代苯基	H	甲基	吡啶-3-基
31	4-氟代苯基	H	甲基	H
32	4-氟代苯基	H	甲基	甲基
33	4-氟代苯基	H	甲基	乙基
34	4-氟代苯基	H	甲基	乙烯基
35	4-氟代苯基	H	甲基	环丙基
36	4-氟代苯基	H	甲基	环己基
37	4-氟代苯基	H	甲基	甲氧基甲基

38	4-氟代苯基	H	甲基	甲氧基乙基
39	4-氟代苯基	H	甲基	1-羟基-1-甲基乙基
40	4-氟代苯基	H	甲基	-CO ₂ H
41	3-三氟甲基苯基	H	甲基	苯基
42	3-三氟甲基苯基	H	甲基	4-氟代苯基
43	3-三氟甲基苯基	H	甲基	2-氨基苯基
44	3-三氟甲基苯基	H	甲基	2-甲基苯基
45	3-三氟甲基苯基	H	甲基	4-甲基苯基
46	3-三氟甲基苯基	H	甲基	4-甲氧基苯基
47	3-三氟甲基苯基	H	甲基	4-(丙磺酰基)苯基
48	3-三氟甲基苯基	H	甲基	3-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基
49	3-三氟甲基苯基	H	甲基	吡啶-2-基
50	3-三氟甲基苯基	H	甲基	吡啶-3-基
51	3-三氟甲基苯基	H	甲基	H
52	3-三氟甲基苯基	H	甲基	甲基
53	3-三氟甲基苯基	H	甲基	乙基
54	3-三氟甲基苯基	H	甲基	乙烯基
55	3-三氟甲基苯基	H	甲基	环丙基
56	3-三氟甲基苯基	H	甲基	环己基
57	3-三氟甲基苯基	H	甲基	甲氧基甲基
58	3-三氟甲基苯基	H	甲基	甲氧基乙基
59	3-三氟甲基苯基	H	甲基	1-羟基-1-甲基乙基
60	3-三氟甲基苯基	H	甲基	-CO ₂ H

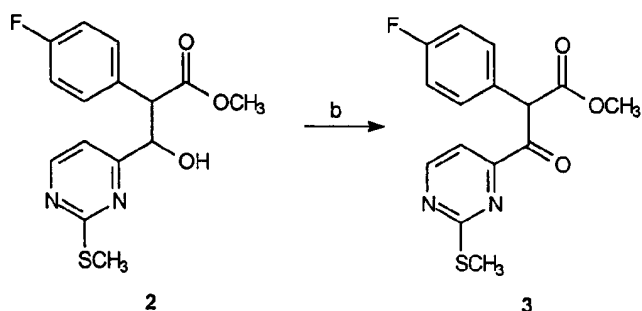
下面是制备属于本发明的 I 类化合物的第一方面的方案。第一步包括使用 I 类中间体如中间体 3 以将在组合骨架引入所选 R¹ 单元。

5

I 类中间体的总方案



试剂和条件: (a) LDA, THF, -78°C , 45 分钟。



5

试剂和条件: (b) CrO_3 , CH_2Cl_2 , 室温, 16 小时。

实施例 1

2-(4-氟代苯基)-3-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-3-氧代-丙酸甲酯(3)

10 如下是用于制备 2-甲硫基-嘧啶-4-碳醛, 1 的方法, 改编自 H. Brederbeck 等人, Chem. Ber., 97, 第 3407 至 3417 页(1964), 该文献引入本发明以供参考。

在惰性气氛下向 12L 三颈烧瓶中加入 N,N-二甲基甲酰胺二甲基乙酰(801g)和丙酮醛二甲基缩醛(779g)。混合物加热至回流 18 小时, 在此过程中温度从约 109°C 下降至约 80°C 。冷却溶液, 加入甲醇(4L)以溶解粗残余物。然后, 将溶液
15 冷却至 20°C 并加入硫脲(892g, 11.7mol)。在将混合物搅拌 15 分钟后, 在保持溶液的温度在 18°C 至 28°C 范围内的同时, 在 1 小时内以 4 等份加入甲醇钠(741g, 13.7mol)。将混合物在室温下搅拌 5 小时, 冷却至 20°C , 然后在保持反应温度在 17°C 至 29°C 范围内的同时, 在 1.25 小时内加入甲基碘(2kg)。在室温下持续搅
20 拌 18 小时。在 $35^{\circ}\text{C}@40\text{torr}$ 下加热去除甲醇和未反应的甲基碘, 得到约 4.46kg 深色残余物, 将其在 14L 水和 5L 乙酸乙酯之间分配。水部分用乙酸乙酯二次萃

取，合并有机层并在真空下浓缩而得 685g 油，其通过二氧化硅纯化得 522g 4-二甲氧基甲基-2-甲硫基-嘧啶。

然后将上边得到的二甲基缩醛通过在 1M HCl 中在 60°C 加热 3 小时而水解为游离醛。处理为中性溶液，使用乙酸乙酯萃取产物，得到 347g 粗产物，该产物
5 通过二氧化硅纯化得到 401g 2-甲硫基-嘧啶-4-碳醛，1。

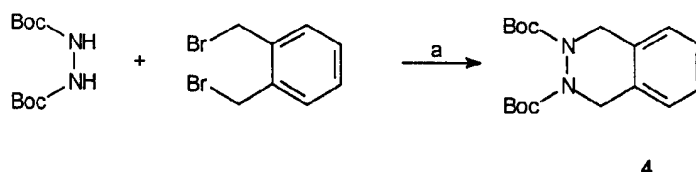
2-(4-氟代苯基)-3-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-3-羟基丙酸甲酯(2)的制备：向冷的(-78°C)二异丙酰氨基锂(21.4mL 的 2M THF 溶液，42.8mmol)的 THF(70mL)溶液中滴加 4-氟代苯基乙酸甲酯(6.0g, 35.7mmol)的 THF(30mL)溶液。将溶液在-78°C 搅拌 1 小时，然后将 2-甲硫基-嘧啶-4-碳醛，1，(6.0g, 39.3mmol)的
10 THF(30mL)溶液滴加到反应混合物中。在-78°C 下继续搅拌 45 分钟，然后通过将反应溶液倾倒入饱和 NH₄Cl 水溶液而停止反应。水相用乙酸乙酯萃取。合并有机相，干燥(MgSO₄)，过滤并在真空下浓缩。粗残余物用二氧化硅(33%EtOAc/己烷)纯化，得到 8.7g(76%)目标产物，其为(1:1)非对映体混合物。

2-(4-氟代苯基)-3-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-3-氧代-丙酸甲酯(3)的制备：向
15 CrO₃的 CH₂Cl₂(300mL)悬浮液中加入吡啶。在室温下，将混合物剧烈搅拌 1 小时。将上边制备的粗 2-(4-氟代苯基)-3-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-3-羟基丙酸甲酯，2 的 CH₂Cl₂(50mL)溶液滴加到铬悬浮液中。反应混合物在室温下搅拌 16 小时，用醚(1L)稀释并通过硅藻土填料过滤。滤液在真空下浓缩，所得残余物用二氧化硅(25%EtOAc/己烷)纯化得到 3.7g(43%收率)黄色固体目标产物。

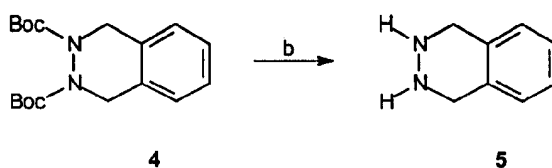
20 如下的实施例涉及使用吡啶烷形成 6,7-二氢-5H-吡啶[1,2-a]吡啶-1-酮环系，然而，配制人员可使用其它取代的环状胍试剂以得到如本发明所述的其它骨架，特别是使用六氢哒嗪制备 5,6,7,8-四氢-吡啶[1,2-a]哒嗪-1-酮。在下面的实施例中，通过上文所述方法制备的中间体 3 可用于引入 4-氟代苯基单元作为 R¹，然而，该单元的取代可在制备β-酮酯中间体的过程中实现。

25 下面的方案举例说明了 II 类中间体如包括骨架环 B 和 C 的中间体 5 的制备。

II 类中间体总方案



试剂和条件: (a) NaH, DMF, 90°C, 3 小时。



试剂和条件: (b) SOCl₂, MeOH, 室温, 72 小时。

5

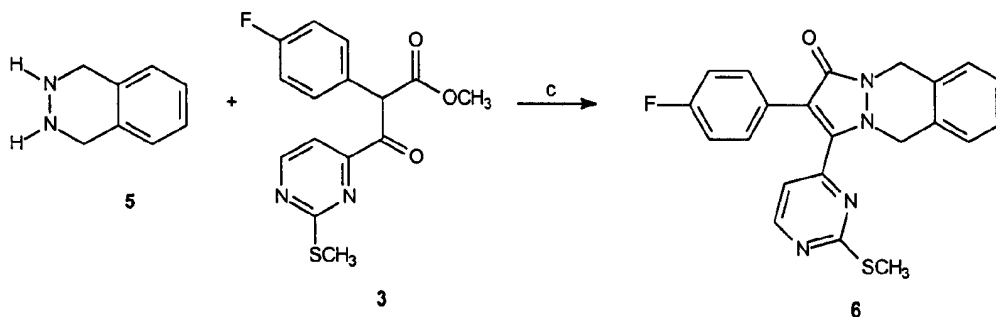
实施例 2

1, 2, 3, 4-四氢酞嗪(5)

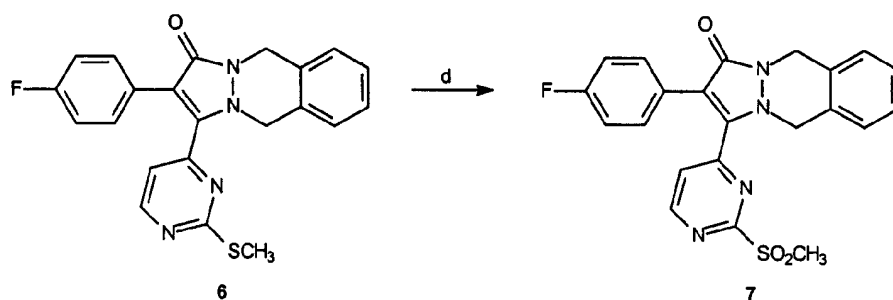
制备 1, 4-二氢酞嗪-2, 3-二羧酸二叔丁基酯(4): 室温下向二叔丁基联亚氨基二甲酸盐(3.0g, 13.0mmol)的 DMF(20mL)溶液中加入 NaH(0.5g, 13.0mmol)。在
10 室温下搅拌 1 小时后, 向反应混合物中加入 1, 2-双溴甲苯(3.4g, 13.0mmol)。室
温下搅拌 1 小时后, 向反应混合物中加入另一份 NaH(0.5g, 13.0mmol)。然后将
混合物在 90°C 加热 3 小时, 冷却至室温, 并继续在室温下搅拌 15 小时。然后可
以通过将反应溶液倒入含水的饱和 NH₄Cl 中来终止反应。水相用醚萃取, 用
(MgSO₄)干燥有机相, 过滤并真空浓缩。粗残余物通过二氧化硅(5%EtOAc/己烷)纯
15 化得到 1.0g(23%收率)澄清油目标产物。

制备 1, 2, 3, 4-四氢酞嗪(5): 将 1, 4-二氢酞嗪-2, 3-二羧酸二叔丁基酯,
4(1.0g, 3mmol)溶解于 MeOH(20mL)中, 并滴加 SOCl₂(0.5mL)。室温下搅拌 72 小
时, 真空除去溶剂得到 0.6g 白色固体目标产物。

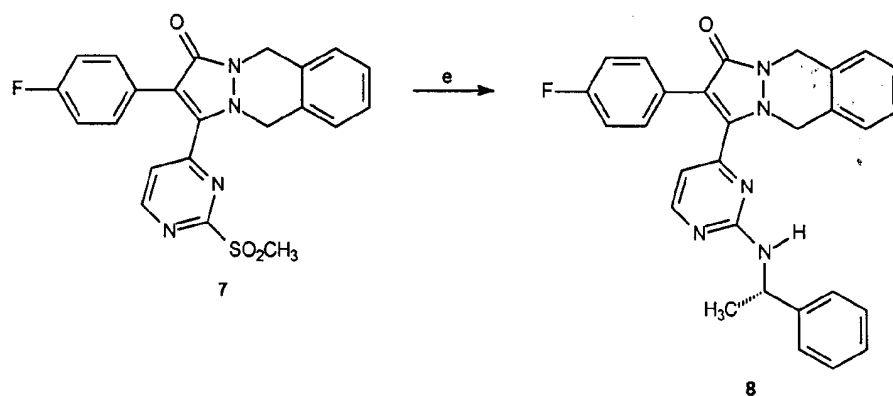
下面的方案举例说明了通过汇集步骤来组装 3-嘧啶-4-基-5, 10-二氢-吡啶
20 [1, 2-b]酞嗪-1-酮骨架, 所述汇集步骤缩合了中间体 3 和 5。然后将所得中间体
转化为具有所选 R 单元的最终化合物。



试剂和条件: (c) 吡啶, 回流 16 小时



试剂和条件: (d) OXONE[®], THF/MeOH, 室温, 2 小时。



5

试剂和条件: (e) 甲苯, 140°C, 12 小时。

实施例 3

10 2-(4-氟代苯基)-3-[2-(S)-(1-苯基乙氨基)咪啶-4-基]-5,10-二氢吡唑[1,2-b]酞嗪-1-酮(8)

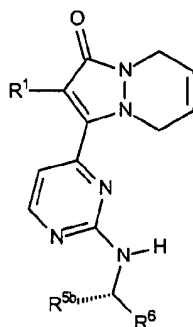
15 制备 1-(4-氟代苯基)-3-(2-甲硫基-咪啶-4-基)-5,10-二氢吡唑[1,2-b]酞嗪-1-酮(6): 向 1,2,3,4-四氢-酞嗪, 5 (0.3g, 1.4mmol) 的吡啶 (5mL) 溶液中加入 2-(4-氟代苯基)-3-(2-甲硫基-咪啶-4-基)-3-氧代-丙酸甲基酯, 3 (0.4g, 1.4mmol)。然后将反应混合物加热回流 16 小时。真空下除去溶剂, 所得残余物用制备性 HPLC 纯化得到 0.2g (45%收率) 褐色固体目标产物。

制备 2-(4-氟代苯基)-3-(2-甲磺酰基-咪啶-4-基)-5,10-二氢吡唑[1,2-b]酞嗪-1-酮(7): 向 1-(4-氟代苯基)-3-(2-甲硫基-咪啶-4-基)-5,10-二氢吡唑[1,2-b]酞嗪-1-酮, 6 (2.4g, 6.8mmol) 的 THF:MeOH (80mL 1:1 的混合物) 溶液中滴加 OXONE[®] (16.8g, 27.2mmol) 的 H₂O (80mL) 溶液。在室温下搅拌 2 小时后, 将反

应混合物用饱和 NaHCO_3 水溶液稀释，并用乙酸乙酯萃取三次。干燥合并的有机相 (Na_2SO_4)，过滤，真空浓缩得到 1.5g (58%收率) 黄色固体目标产物。

5 制备 2-(4-氟代苯基)-3-[2-(S)-(1-苯基乙氨基)咪唑-4-基]-5,10-二氢吡唑[1,2-b]啶-1-酮(8)：将 2-(4-氟代苯基)-3-(2-甲磺酰基-咪唑-4-基)-5,10-二氢吡唑[1,2-b]啶-1-酮，7(0.9g, 2.3mmol) 溶解于甲苯(18mL)和(S)-(-)- α -甲基苄胺(10.5mL, 81.6mmol)中。将所得混合物在 140°C 加热 12 小时，冷却至室温，并在真空下除去溶剂。所得残余物通过二氧化硅(1:1EtOAc/己烷)纯化得到 0.8g (80%收率) 红色发粘固体目标产物。

10 如本发明所述，能抑制炎性细胞因子释放的 II 类类似物的第一方面涉及包括 5,8-二氢-四氢吡唑[1,2-a]-哒嗪-1-酮骨架的化合物，其中 R^{2a} 和 R^{2b} 可以结合形成双键，所述骨架具有下式：



15 其中 R^1 、 R^{5b} 和 R^6 描述于表 II 中。 R^{5b} 的立体化学构型就是当 R^{5b} 或 R^6 不是氢时所显示的构型。

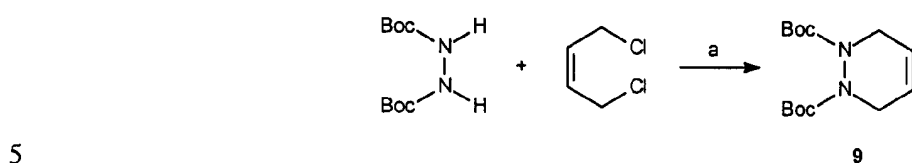
表 II

编号	R^1	R^{5b}	R^6
61	4-氟代苯基	H	苯基
62	4-氟代苯基	H	4-氟代苯基
63	4-氟代苯基	H	2-氨基苯基
64	4-氟代苯基	H	2-甲基苯基
65	4-氟代苯基	H	4-甲基苯基
66	4-氟代苯基	H	4-甲氧基苯基
67	4-氟代苯基	H	4-(丙磺酰基)苯基

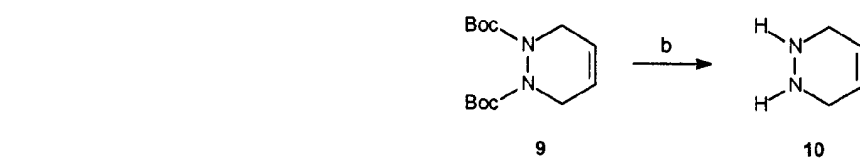
68	4-氟代苯基	H	3-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基
69	4-氟代苯基	H	吡啶-2-基
70	4-氟代苯基	H	吡啶-3-基
71	4-氟代苯基	H	H
72	4-氟代苯基	H	甲基
73	4-氟代苯基	H	乙基
74	4-氟代苯基	H	乙烯基
75	4-氟代苯基	H	环丙基
76	4-氟代苯基	H	环己基
77	4-氟代苯基	H	甲氧基甲基
78	4-氟代苯基	H	甲氧基乙基
79	4-氟代苯基	H	1-羟基-1-甲基乙基
80	4-氟代苯基	H	-CO ₂ H
81	4-氟代苯基	甲基	苯基
82	4-氟代苯基	甲基	4-氟代苯基
83	4-氟代苯基	甲基	2-氨基苯基
84	4-氟代苯基	甲基	2-甲基苯基
85	4-氟代苯基	甲基	4-甲基苯基
86	4-氟代苯基	甲基	4-甲氧基苯基
87	4-氟代苯基	甲基	4-(丙磺酰基)苯基
88	4-氟代苯基	甲基	3-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基
89	4-氟代苯基	甲基	吡啶-2-基
90	4-氟代苯基	甲基	吡啶-3-基
91	4-氟代苯基	甲基	H
92	4-氟代苯基	甲基	甲基
93	4-氟代苯基	甲基	乙基
94	4-氟代苯基	甲基	乙烯基
95	4-氟代苯基	甲基	环丙基
96	4-氟代苯基	甲基	环己基
97	4-氟代苯基	甲基	甲氧基甲基

98	4-氟代苯基	甲基	甲氧基乙基
99	4-氟代苯基	甲基	1-羟基-1-甲基乙基
100	4-氟代苯基	甲基	-CO ₂ H

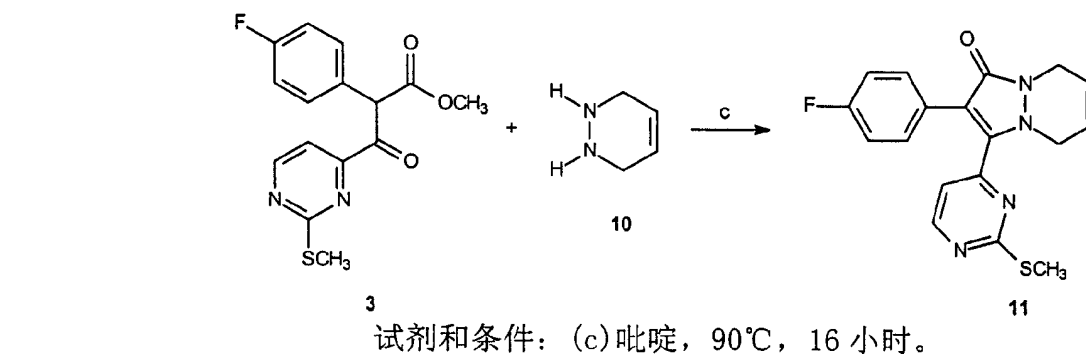
包括 II 类类似物的第一方面的化合物可通过本发明如下概述的合成方案制备。



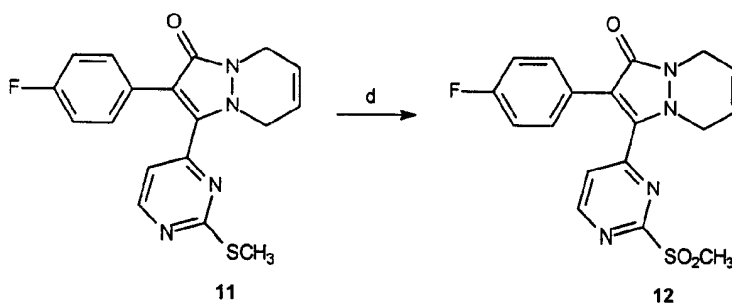
试剂和条件: (a) NaH, DMF; 0°C 至 90°C, 4 小时。



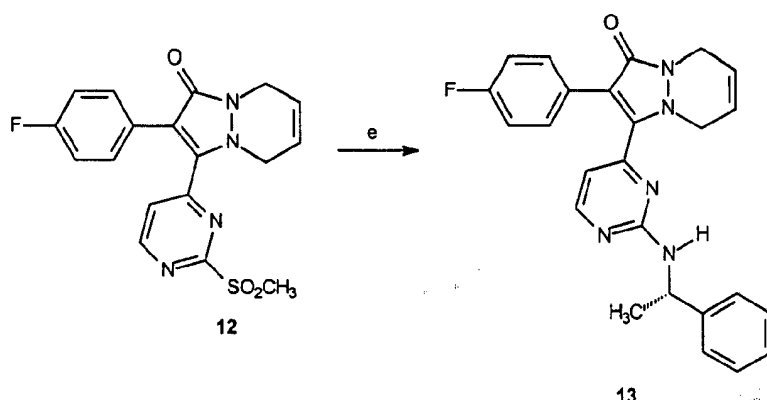
试剂和条件: (b) SOCl₂, MeOH; 0°C, 17 小时。



试剂和条件: (c) 吡啶, 90°C, 16 小时。



试剂和条件: (d) OXONE[®], THF/MeOH/水; 室温, 2 小时。



5 试剂和条件: (e) (S)-(-)- α -甲基苄基胺, 甲苯; 140[°]C, 12 小时。

实施例 4

2-(4-氟代苯基)-3-[2-(1-苯基乙氨基)咪唑-4-基]-5,8-二氢-吡唑[1,2-a]哒嗪-1-酮(13)

10 制备 3,6-二氢-哒嗪-1,2-二羧酸二叔丁基酯(9): 将二叔丁基联亚氨基二甲酸盐(18.6g, 80.0mmol)的 DMF(220mL)溶液冷至 0[°]C, 按份加入 NaH(8.0g 60%的矿物油悬浮液, 200.0mmol)。将溶液温热至室温并搅拌 45 分钟后, 向反应混合物中滴加顺式-1,4-二氯-2-丁烯(8.4mL, 80.0mmol)。然后将混合物在 90[°]C 加热 4 小时, 冷却至室温并再搅拌 15 小时。通过将反应器内物质倾倒入冰水中来终止反应。所得水相用醚萃取, 合并的有机相用饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤, 干燥并真空浓缩。将合并的粗产物溶解于己烷中, 所得固体通过过滤回收, 得到 24g 白色粉末目标产物。

20 制备 1,2,3,4-四氢-哒嗪(10): 在 0[°]C 下, 向 3,6-二氢-哒嗪-1,2-二羧酸二叔丁基酯, 9(10.0g, 35.2mmol)的 MeOH(140mL)溶液中滴加 SOCl₂(22.0mL)。逐渐温热至室温并搅拌 17 小时后, 真空下除去溶剂, 得到褐色固体。将分离出的固体溶解在 MeOH(10mL)中并用醚(250mL)稀释。过滤收集所得白色固体, 得到 4.3g(79%收率)双 HCl 盐目标产物。

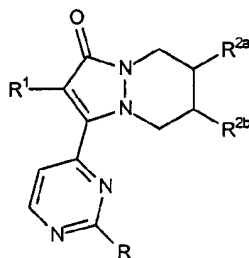
25 制备 2-(4-氟代苯基)-3-(2-甲硫基-咪唑-4-基)-2,3,5,8-四氢-吡唑[1,2-a]哒嗪-1-酮(11): 向 1,2,3,4-四氢-哒嗪, 5(5.4g, 34.2mmol)的吡啶(100mL)溶液中加入 2-(4-氟代苯基)-3-(2-甲硫基-咪唑-4-基)-3-氧代-丙酸甲酯,

3(7.3g, 22.8mmol)。将反应混合物在 90℃加热 16 小时。然后真空下除去溶剂，并将所得残余物通过二氧化硅(100%EtOAc)纯化，得到 3.5g(43% 收率)黄色固体目标产物。

5 制备 2-(4-氟代苯基)-3-(2-甲磺酰基-咪啉-4-基)-2,3,5,8-四氢-吡啶
[1,2-a] 哒嗪-1-酮(12)： 向 2-(4-氟代苯基)-3-(2-甲磺基-咪啉-4-基)-
 2,3,5,8-四氢-吡啶[1,2-a]哒嗪-1-酮, 11(2.4g, 6.8mmol)的 THF:MeOH(80mL,
 1:1 的混合物)的溶液中滴加 OXONE®(16.8g 27.2mmol)的 H₂O(80mL)溶液。室温下
 搅拌 2 小时，反应混合物用饱和 NaHCO₃水溶液稀释，并用 EtOAc 萃取(3x)。干燥
 10 合并的有机层，过滤，并在真空下浓缩，得到 1.5g(60% 收率)黄色固体目标产
 物。

制备 2-(4-氟代苯基)-3-[2-(1-(S)-苯基乙氨基)咪啉-4-基]-5,8-二氢吡啶
[1,2-a] 哒嗪-1-酮(13)： 将 2-(4-氟代苯基)-3-(2-甲磺酰基-咪啉-4-基)-
 2,3,5,8-四氢-吡啶[1,2-a]哒嗪-1-酮, 12(0.9g, 2.3mmol)溶解于甲苯(18mL)
 中，并加入(S)-(-)- α -甲基苄胺(10.5mL, 81.6mmol)。将所得混合物在至 140℃
 15 加热 12 小时，冷却，并在真空下除去溶剂。所得粗产物通过二氧化硅
 (1:1EtOAc/己烷)纯化得到 0.8g(80%收率)红色发粘固体目标产物。

能抑制炎性细胞因子的释放的 II 类类似物的第二方面涉及包括 5,6,7,8-四
 氢吡啶[1,2-a]-哒嗪-1-酮骨架的化合物，所述骨架具有下式：



20

其中 R、R¹、R^{2a} 和 R^{2b} 描述于本文表 III 中。

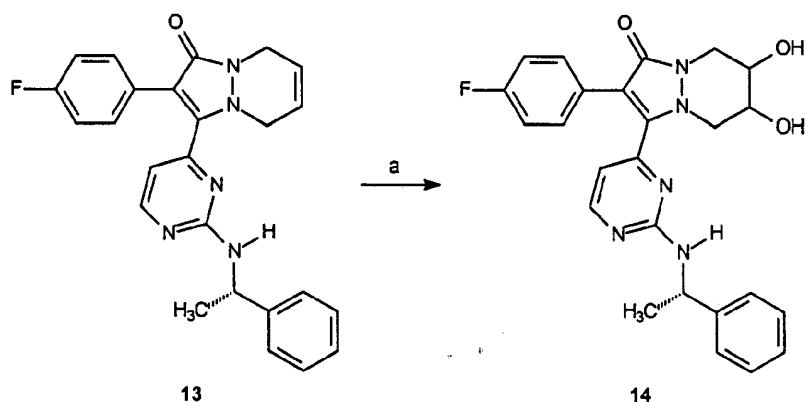
表 III

编号	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R
101	4-氟代苯基	H	-OH	1-(S)-苯基乙氨基
102	4-氟代苯基	H	-OH	1-(S)-(4-氟代苯基)乙氨基
103	4-氟代苯基	H	-OH	1-(S)-(2-氨基苯基)乙氨基

104	4-氟代苯基	H	-OH	1-(S)-(2-甲基苯基)乙氨基
105	4-氟代苯基	H	-OH	1-(S)-(4-甲基苯基)乙氨基
106	4-氟代苯基	H	-OH	1-(S)-(4-甲氧苯基)乙氨基
107	4-氟代苯基	H	-OH	1-(S)-(4-丙磺酰基苯基)乙氨基
108	4-氟代苯基	H	-OH	1-(S)-(3-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)乙氨基
109	4-氟代苯基	H	-OH	1-(S)-(吡啶-2-基)乙氨基
110	4-氟代苯基	H	-OH	1-(S)-(吡啶-3-基)乙氨基
111	4-氟代苯基	H	-OH	甲氨基
112	4-氟代苯基	H	-OH	乙氨基
113	4-氟代苯基	H	-OH	丙氨基
114	4-氟代苯基	H	-OH	环丙基氨基
115	4-氟代苯基	H	-OH	环丙基甲氨基
116	4-氟代苯基	H	-OH	叔丁基氨基
117	4-氟代苯基	H	-OH	1-(S)-(环丙基)乙氨基
118	4-氟代苯基	H	-OH	1-(S)-(环丙基甲基)乙氨基
119	4-氟代苯基	H	-OH	1-(R)-(α)-(羧基)苄基氨基
120	4-氟代苯基	H	-OH	1-(S)-(α)-(甲基)苄基氨基
121	4-氟代苯基	-OH	-OH	1-(S)-苯基乙氨基
122	4-氟代苯基	-OH	-OH	1-(S)-(4-氟代苯基)乙氨基
123	4-氟代苯基	-OH	-OH	1-(S)-(2-氨基苯基)乙氨基
124	4-氟代苯基	-OH	-OH	1-(S)-(2-甲基苯基)乙氨基
125	4-氟代苯基	-OH	-OH	1-(S)-(4-甲基苯基)乙氨基
126	4-氟代苯基	-OH	-OH	1-(S)-(4-甲氧苯基)乙氨基
127	4-氟代苯基	-OH	-OH	1-(S)-(4-丙磺酰基苯基)乙氨基
128	4-氟代苯基	-OH	-OH	1-(S)-(3-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)乙氨基
129	4-氟代苯基	-OH	-OH	1-(S)-(吡啶-2-基)乙氨基
130	4-氟代苯基	-OH	-OH	1-(S)-(吡啶-3-基)乙氨基
131	4-氟代苯基	-OH	-OH	甲氨基
132	4-氟代苯基	-OH	-OH	乙氨基
133	4-氟代苯基	-OH	-OH	丙氨基

134	4-氟代苯基	-OH	-OH	环丙基氨基
135	4-氟代苯基	-OH	-OH	环丙基甲氨基
136	4-氟代苯基	-OH	-OH	叔丁基氨基
137	4-氟代苯基	-OH	-OH	1-(S)-(环丙基)乙氨基
138	4-氟代苯基	-OH	-OH	1-(S)-(环丙基甲基)乙氨基
139	4-氟代苯基	-OH	-OH	1-(R)-(α)-(羧基)苄基氨基
140	4-氟代苯基	-OH	-OH	1-(S)-(α)-(甲基)苄基氨基
141	4-氟代苯基	-OCH ₃	-OCH ₃	1-(S)-苯基乙氨基
142	4-氟代苯基	-OCH ₃	-OCH ₃	1-(S)-(4-氟代苯基)乙氨基
143	4-氟代苯基	-OCH ₃	-OCH ₃	1-(S)-(2-氨基苯基)乙氨基
144	4-氟代苯基	-OCH ₃	-OCH ₃	1-(S)-(2-甲基苯基)乙氨基
145	4-氟代苯基	-OCH ₃	-OCH ₃	1-(S)-(4-甲基苯基)乙氨基
146	4-氟代苯基	-OCH ₃	-OCH ₃	1-(S)-(4-甲氧苯基)乙氨基
147	4-氟代苯基	-OCH ₃	-OCH ₃	1-(S)-(4-丙磺酰基苯基)乙氨基
148	4-氟代苯基	-OCH ₃	-OCH ₃	1-(S)-(3-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)乙氨基
149	4-氟代苯基	-OCH ₃	-OCH ₃	1-(S)-(吡啶-2-基)乙氨基
150	4-氟代苯基	-OCH ₃	-OCH ₃	1-(S)-(吡啶-3-基)乙氨基
151	4-氟代苯基	-OCH ₃	-OCH ₃	甲氨基
152	4-氟代苯基	-OCH ₃	-OCH ₃	乙氨基
153	4-氟代苯基	-OCH ₃	-OCH ₃	丙氨基
154	4-氟代苯基	-OCH ₃	-OCH ₃	环丙基氨基
155	4-氟代苯基	-OCH ₃	-OCH ₃	环丙基甲氨基
156	4-氟代苯基	-OCH ₃	-OCH ₃	叔丁氨基
157	4-氟代苯基	-OCH ₃	-OCH ₃	1-(S)-(环丙基)乙氨基
158	4-氟代苯基	-OCH ₃	-OCH ₃	1-(S)-(环丙基甲基)乙氨基
159	4-氟代苯基	-OCH ₃	-OCH ₃	1-(R)-(α)-(羧基)苄基氨基
160	4-氟代苯基	-OCH ₃	-OCH ₃	1-(S)-(α)-(甲基)苄基氨基

对于 II 类中间体如化合物 13 的第二方面, 可用于制备表 IV 中所列出的类似物, 例如, 化合物 14。



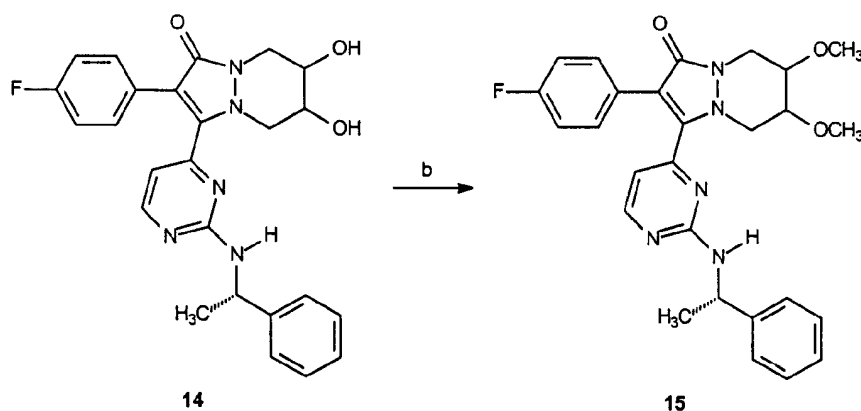
试剂和条件: (a) OsO_4 , $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$; $t\text{-BuOH}:\text{H}_2\text{O}$, 室温, 12 小时。

5 实施例 5

2-(4-氟代苯基)-6,7-二羟基-3-[2-(1-苯基乙氨基)咪唑-4-基]-5,6,7,8-四氢吡唑[1,2-a]哒嗪-1-酮(14)

制备 2-(4-氟代苯基)-6,7-二羟基-3-[2-(1-苯基乙氨基)-咪唑-4-基]-5,6,7,8-四氢吡唑[1,2-a]哒嗪-1-酮(14): 向 2-(4-氟代苯基)-3-[2-(1-苯基乙氨基)咪唑-4-基]-5,8-二氢-吡唑[1,2-a]哒嗪-1-酮, 13(0.8g, 1.88mmol) 的 $t\text{-BuOH}:\text{H}_2\text{O}$ (24mL 1:1 的混合物) 溶液中加入 $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ (1.9g, 5.64mmol)、 K_2CO_3 (0.8g, 5.6mmol) 和 NaHCO_3 (0.5g, 5.6mmol), 然后加入四氧化锇(0.1g, 0.3mmol)。所得混合物在室温下搅拌 12 小时。通过加入饱和 KHSO_4 水溶液(10mL) 终止反应。水相用 EtOAc (3x) 萃取, 干燥合并的有机层, 过滤并真空浓缩。所得粗产物通过二氧化硅(100% EtOAc) 纯化, 得到 0.4g(48%收率) 目标产物。

另外, 化合物如 14 本身可用作其它类似物如化合物 15 的中间体。



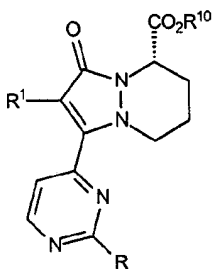
试剂和条件: (b)NaH, CH₃I, 甲苯, 室温, 62 小时。

实施例 6

5 2-(4-氟代苯基)-6,7-二甲氧基-3-[2-(1-(S)-苯基乙氨基)咪啉-4-基]-5,6,7,8-四氢吡啶[1,2-a]哒嗪-1-酮(15)

10 制备 2-(4-氟代苯基)-6,7-二甲氧基-3-[2-(1-(S)-苯基乙氨基)-咪啉-4-基]-5,6,7,8-四氢吡啶[1,2-a]哒嗪-1-酮(15): 向 2-(4-氟代苯基)-6,7-二羟基-3-[2-(1-苯基乙氨基)咪啉-4-基]-5,6,7,8-四氢吡啶[1,2-a]哒嗪-1-酮, 14(0.42g, 0.91mmol)的 THF(2mL)的溶液中加入 NaH(0.09g, 2.30mmol)。室温下搅拌 1 小时, 向反应混合物中滴加甲基碘(0.14g, 2.30mmol)。室温下搅拌 62 小时后, 将混合物真空浓缩, 溶解在 EtOAc 中, 并用饱和 NaHCO₃水溶液洗涤。干燥有机相, 过滤, 真空浓缩。所得残余物通过二氧化硅(100% EtOAc)纯化得到 0.07g(16%收率)黄色固体目标产物。

15 本发明的能抑制炎性细胞因子释放的 III 类类似物的第一方面涉及包括下式 5,6,7,8-四氢吡啶[1,2-a]-哒嗪-1-酮架的化合物:



其中 R 包括醚。R、R¹ 和 R¹⁰ 描述于下表 IV 中, 类似物具有所示的立体化学构型。

20

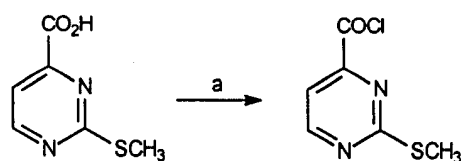
表 IV

编号	R ¹⁰	R ¹	R
61	H	4-氟代苯基	苯氧基
62	H	4-氟代苯基	2-氟代苯氧基
63	H	4-氟代苯基	3-氟代苯氧基
64	H	4-氟代苯基	4-氟代苯氧基

65	H	4-氟代苯基	2,6-二氟代苯氧基
66	H	4-氟代苯基	2-氰基苯氧基
67	H	4-氟代苯基	3-氰基苯氧基
68	H	4-氟代苯基	2-三氟甲基苯氧基
69	H	4-氟代苯基	4-三氟甲基苯氧基
70	H	4-氟代苯基	2-甲基苯氧基
71	H	4-氟代苯基	4-甲基苯氧基
72	H	4-氟代苯基	2,4-二甲基苯氧基
73	H	4-氟代苯基	3-N-乙酰氨基苯氧基
74	H	4-氟代苯基	2-甲氧基苯氧基
75	H	4-氟代苯基	4-甲氧基苯氧基
76	H	4-氟代苯基	3-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基
77	甲基	4-氟代苯基	苯氧基
78	甲基	4-氟代苯基	2-氟代苯氧基
79	甲基	4-氟代苯基	3-氟代苯氧基
80	甲基	4-氟代苯基	4-氟代苯氧基
81	甲基	4-氟代苯基	2,6-二氟代苯氧基
82	甲基	4-氟代苯基	2-氰基苯氧基
83	甲基	4-氟代苯基	3-氰基苯氧基
84	甲基	4-氟代苯基	2-三氟甲基苯氧基
85	甲基	4-氟代苯基	4-三氟甲基苯氧基
86	甲基	4-氟代苯基	2-甲基苯氧基
87	甲基	4-氟代苯基	4-甲基苯氧基
88	甲基	4-氟代苯基	2,4-二甲基苯氧基
89	甲基	4-氟代苯基	3-N-乙酰氨基苯氧基
90	甲基	4-氟代苯基	2-甲氧基苯氧基
91	甲基	4-氟代苯基	4-甲氧基苯氧基
92	甲基	4-氟代苯基	3-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基
93	H	4-氯苯基	苯氧基
94	H	4-氯苯基	2-氟代苯氧基

95	H	4-氯苯基	3-氟代苯氧基
96	H	4-氯苯基	4-氟代苯氧基
97	H	4-氯苯基	2,6-二氟代苯氧基
98	H	4-氯苯基	2-氰基苯氧基
99	H	4-氯苯基	3-氰基苯氧基
100	H	4-氯苯基	2-三氟甲基苯氧基
101	H	4-氯苯基	4-三氟甲基苯氧基
102	H	4-氯苯基	2-甲基苯氧基
103	H	4-氯苯基	4-甲基苯氧基
104	H	4-氯苯基	2,4-二甲基苯氧基
105	H	4-氯苯基	3-N-乙酰氨基苯氧基
106	H	4-氯苯基	2-甲氧基苯氧基
107	H	4-氯苯基	4-甲氧基苯氧基
108	H	4-氯苯基	3-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基
109	甲基	4-氯苯基	苯氧基
110	甲基	4-氯苯基	2-氟代苯氧基
111	甲基	4-氯苯基	3-氟代苯氧基
112	甲基	4-氯苯基	4-氟代苯氧基
113	甲基	4-氯苯基	2,6-二氟代苯氧基
114	甲基	4-氯苯基	2-氰基苯氧基
115	甲基	4-氯苯基	3-氰基苯氧基
116	甲基	4-氯苯基	2-三氟甲基苯氧基
117	甲基	4-氯苯基	4-三氟甲基苯氧基
118	甲基	4-氯苯基	2-甲基苯氧基
119	甲基	4-氯苯基	4-甲基苯氧基
120	甲基	4-氯苯基	2,4-二甲基苯氧基
121	甲基	4-氯苯基	3-N-乙酰氨基苯氧基
122	甲基	4-氯苯基	2-甲氧基苯氧基
123	甲基	4-氯苯基	4-甲氧基苯氧基
124	甲基	4-氯苯基	3-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基

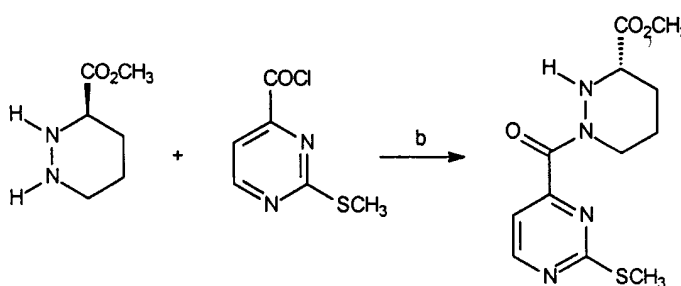
包括 III 类类似物的第三方面的化合物可通过本发明如下概述的合成方案来制备。



16

5

试剂和条件: (a) $C_2O_2Cl_2$, CH_2Cl_2 ; 室温, 18 小时。

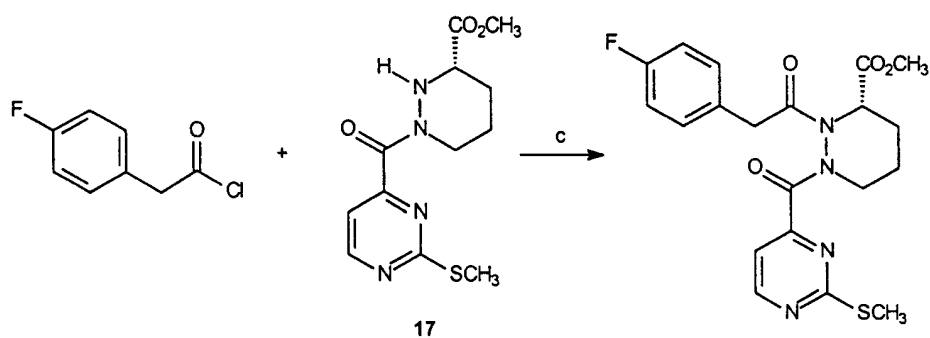


16

17

试剂和条件: (b) CH_2Cl_2 , 室温, 3 小时。

10

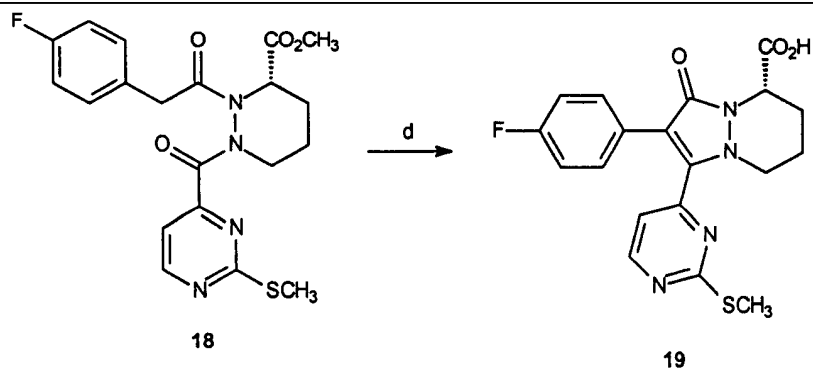


17

18

试剂和条件: (c) TEA, CH_2Cl_2 ; 室温, 18 小时。

15

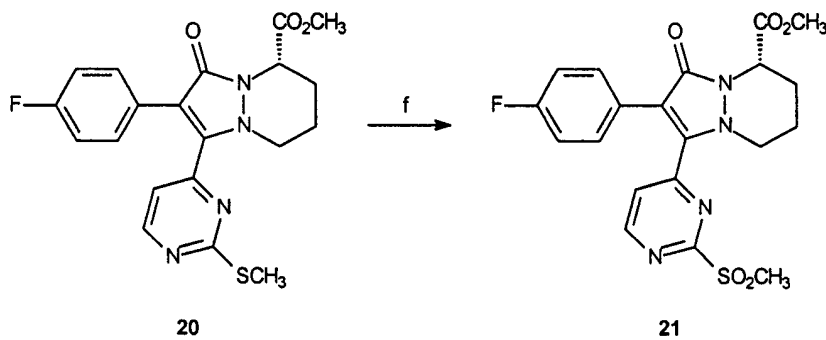


试剂和条件: (d) NaOH, MeOH, 室温, 20 分钟。



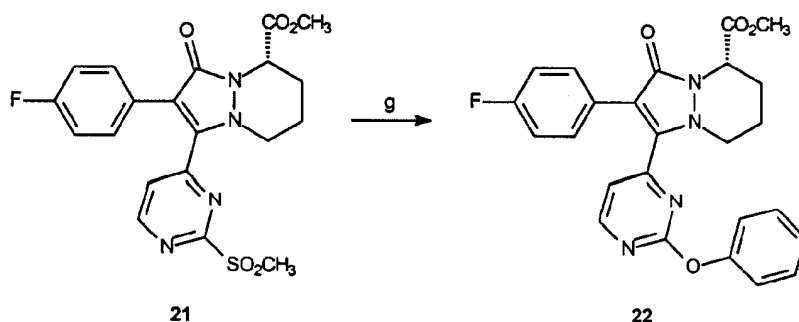
5

试剂和条件: (e) TMS-CHN₂, CH₂Cl₂/MeOH; 室温, 20 分钟。



10

试剂和条件: (f) OXONE[®], THF/MeOH, 室温, 4 小时。



试剂和条件: (g) 苯酚, NaH, THF; 室温, 1 小时。

5 实施例 7

2-(4-氟代苯基)-3-氧代-1-(3-苯氧基苯基)-5,6,7,8-四氢-3H-吡唑[1,2-a]哒嗪-5-羧酸甲基酯(22)

制备 2-甲硫基-咪唑-4-羧基氯化物(16): 向 2-甲硫基-咪唑-4-羧酸(20g, 117.7mmol) 的 CH_2Cl_2 (100mL) 溶液中加入 乙二酰氯(17.2g, 197mmol) 和 DMF(20 滴)。室温下将反应溶液搅拌 18 小时, 然后真空除去溶剂, 得到 21.2g(95%收率) 深绿色固体目标产物。

制备 1-(甲硫基-咪唑-4-羧基)六氢-哒嗪-3-羧酸甲酯(17): 向六氢-哒嗪-3-羧酸甲基酯(1.5g, 8.3mmol) 的 CH_2Cl_2 (80mL) 溶液中加入 2-甲硫基-咪唑-4-羧基氯化物, 16(1.41g, 7.5mmol) 和三乙胺(1.2mL, 8.3mmol)。将混合物在室温下 15 搅拌 3 小时。然后将反应溶液用 1N HCl(100mL) 稀释并离心析出有机相。水相用另外的溶剂萃取, 合并有机层, 干燥并在真空下浓缩。粗产物通过二氧化硅(乙酸乙酯/己烷 1:1) 纯化得到 0.9g(36%收率) 黄色固体目标产物。

制备 2-(4-氟代苯甲酰)-1-(2-甲硫基-咪唑-4-羧基)-六氢-哒嗪-3-羧酸甲酯(18): 向 1-(甲硫基-咪唑-4-羧基)六氢-哒嗪-3-羧酸甲酯, 17(0.9g, 3mmol) 的 CH_2Cl_2 (80mL) 溶液中加入 4-氟代苯基乙酰基氯(0.63mL, 4.6mmol) 和三乙胺(0.55mL, 3.6mmol)。室温下将反应溶液搅拌 18 小时, 然后用 1NHCl(50mL) 稀释, 离心析出有机层。有机相用其它溶剂萃取, 合并有机层, 干燥, 并在真空中浓缩得到粗产物。粗产物通过二氧化硅(乙酸乙酯/己烷 1:1) 纯化得到 1.15g(89%收率) 黄色固体目标产物。

25 制备 2-(4-氟代苯基)-1-(3-甲硫基-咪唑-4-基)-3-氧代-5,6,7,8-四氢-3H-吡唑[1,2-a]哒嗪-5-羧酸(19): 向 2-(4-氟代苯甲酰基)-1-(2-甲硫基-咪唑-4-羧

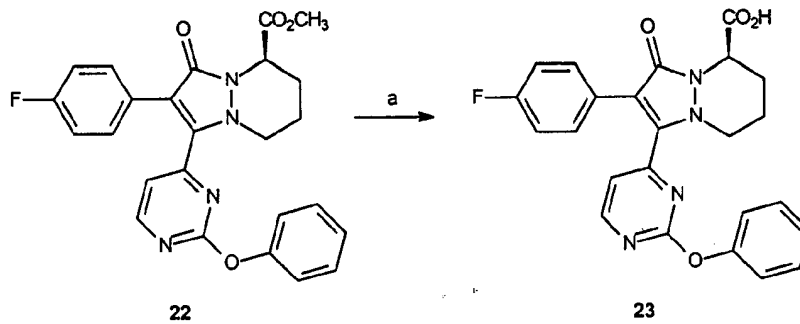
基)-六氢-哒嗪-3-羧酸甲酯, 18(1.13g, 2.62mmol)的甲醇(40mL)溶液中加入 NaOH(1.26g, 31.4mmol)。反应物在室温下搅拌 20 分钟, 然后用 1N HCl(50mL)稀释。溶液用乙酸乙酯萃取(3x250mL), 合并有机层, 干燥, 并真空浓缩得到 0.83g(79%收率)油, 其无需进一步纯化即可使用。

5 制备 2-(4-氟代苯基)-1-(3-甲硫基-咪啉-4-基)-3-氧代-5,6,7,8-四氢-3H-吡唑[1,2-a]哒嗪-5-羧酸甲酯(20): 向 2-(4-氟代苯基)-1-(3-甲硫基苯基)-3-氧代-5,6,7,8-四氢-3H-吡唑[1,2-a]哒嗪-5-羧酸, 19(0.83g, 2.1mmol)的二氯甲烷(50mL)溶液中加入三甲基甲硅烷基-重氮甲烷(1.5mL 的 2M 溶液是己烷, 3mmol)。在室温下将反应物搅拌 20 分钟, 然后真空浓缩得到油粗产物, 油粗产
10 物通过二氧化硅(己烷/乙酸乙酯 1:4)纯化得到 0.51g(59% 收率)黄色泡沫目标产物。

制备 2-(4-氟代苯基)-1-(3-甲磺酰基-咪啉-4-基)-3-氧代-5,6,7,8-四氢-3H-吡唑[1,2-a]哒嗪-5-羧酸甲基酯(21): 在搅拌中, 将 2-(4-氟代苯基)-1-(3-甲硫基苯基)-3-氧代-5,6,7,8-四氢-3H-吡唑[1,2-a]哒嗪-5-羧酸甲酯,
15 20(0.51, 1.23mmol)的甲醇(30mL)的制备溶液冷却至 0°C。将 Oxone®(2.27g, 3.7mmol)溶解在水(30mL)中, 并将其在 1 小时内滴加至反应溶液中。将溶液温热至室温并继续搅拌 3 小时。加入 NaHCO₃(饱和溶液), 直至溶液 pH 为约 7。然后将反应溶液用乙酸乙酯萃取数次, 合并有机层, 干燥, 并真空浓缩得到 0.5g(91%收率)黄色泡沫目标产物。

20 制备 2-(4-氟代苯基)-1-(2-苯氧基-咪啉-4-基)-3-氧代-5,6,7,8-四氢-3H-吡唑[1,2-a]哒嗪-5-羧酸甲酯(22): 向 2-(4-氟代苯基)-1-(3-甲磺酰基-咪啉-4-基)-3-氧代-5,6,7,8-四氢-3H-吡唑[1,2-a]哒嗪-5-羧酸甲酯, 21(0.033g, 0.074mmol)的 THF(3mL)溶液中加入苯酚和 NaH(0.009g, 0.22mmol)。室温下将反应混合物搅拌 1 小时。添加 1N HCl(20mL)终止反应, 用乙酸乙酯(3x25mL)萃取该
25 溶液。合并有机层, 用盐水洗涤, 干燥, 并真空浓缩得到粗产物, 粗产物用二氧化硅(己烷/乙酸乙酯 1:3)纯化得到 0.012g(35%收率)白色固体目标产物。
¹HNMR(300MHz, CDCl₃)δ 8.64(d, J=4.6Hz, 1H), 7.59-7.63(m, 2H), 7.40-7.45(m, 3H), 7.28-7.30(m, 1H), 7.18(d, J=8.4Hz, 2H), 7.03-7.08(m, 2H), 4.50-4.56(m, 1H), 3.99-4.04(m, 1H), 3.86(s, 1H), 3.01-3.10(m,
30 1H), 2.33-2.41(m, 1H), 1.86(brs, 2H), 1.64(brs, 3H);ESI/MS:461(M+H)。

III 类类似物的这方面的其它化合物可通过下列步骤形成。



试剂和条件: (a) LiOH, MeOH/水, 室温, 3 小时

5

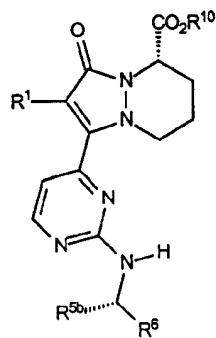
实施例 8

制备 2-(4-氟代苯基)-1-(2-苯氧基-嘧啶-4-基)-3-氧代-5,6,7,8-四氢-3H-吡唑[1,2-a]哒嗪-5-羧酸(23): 向 2-(4-氟代苯基)-1-(2-苯氧基-嘧啶-4-基)-3-氧代-5,6,7,8-四氢-3H-吡唑[1,2-a]哒嗪-5-羧酸甲酯, 22(0.02g, 0.0143mmol) 10 的甲醇(1mL)和水(1mL)的溶液中加入 LiOH(0.016g, 0.65mmol)。室温下将反应溶液搅拌 3 小时, 然后通过添加 1N HCl(20mL)终止反应。反应溶液用乙酸乙酯萃取 (3x50mL), 合并有机层, 用盐水洗涤, 干燥, 并真空浓缩得到 0.012g(63%收率) 黄色固体目标产物。¹HNMR(300MHz, CDCl₃)δ 8.45(dd, J=4.6, 2.1Hz, 1H), 7.14-7.44(m, 7H), 6.84-6.95(m, 3H), 4.93(dd, J=11.7, 9.3Hz, 1H), 15 4.23(brd, J=12.9Hz, 1H), 3.04-3.11(m, 1H), 2.46-2.52(m, 2H), 1.71-1.93(m, 2H), APCI/MS:447(M+H)。

2-(4-氟代苯基)-1-[2-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-基]-3-氧代-5,6,7,8-四氢-3H-吡唑[1,2-a]哒嗪-5-羧酸: ¹HNMR(300MHz, CDCl₃)δ 8.50(d, J=5.1Hz, 1H), 7.36(dd, J=8.7, 5.4Hz, 2H), 7.20-7.31(m, 4H), 7.02(t, J=8.7Hz, 2H), 20 6.97(d, J=5.1Hz, 1H), 5.23-5.25(m, 1H), 4.24(d, J=11.4Hz, 1H), 3.74(s, 3H), 2.94-2.99(m, 1H), 2.54-2.59(m, 1H), 1.82-2.00(m, 3H);ESI/MS:479(M+H)。

本发明的能抑制炎性细胞因子释放的 III 类类似物的第二方面涉及包括 5,6,7,8-四氢吡唑[1,2-a]-哒嗪-1-酮骨架的化合物, 所述骨架具有下式:

25



其中 R 单元是具有式-NH[CHR^{5b}]_nR⁶的胺，R¹、R^{5b}、R⁶和 R¹⁰描述于表 V 中。R^{5b}的立体化学构型是当 R^{5b}不是氢时所显示的构型。

表 V

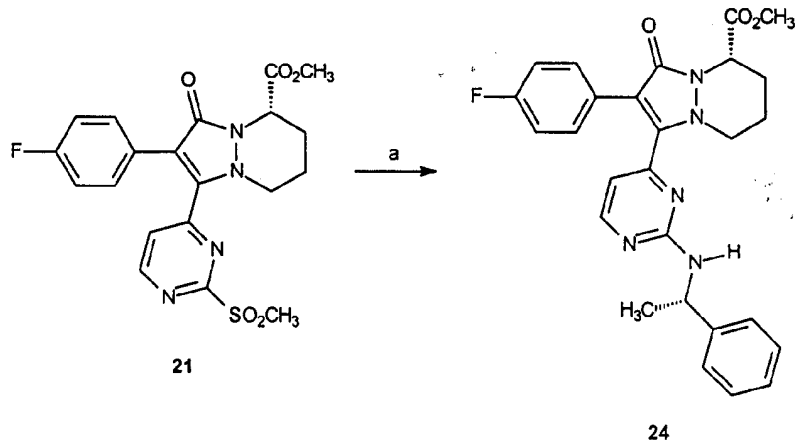
编号	R ¹	R ^{5b}	R ⁶	R ¹⁰
125	4-氟代苯基	H	H	H
126	4-氟代苯基	H	甲基	H
127	4-氟代苯基	H	乙基	H
128	4-氟代苯基	H	乙烯基	H
129	4-氟代苯基	H	环丙基	H
130	4-氟代苯基	H	环己基	H
131	4-氟代苯基	H	甲氧基甲基	H
132	4-氟代苯基	H	甲氧基乙基	H
133	4-氟代苯基	H	1-羟基-1-甲基乙基	H
134	4-氟代苯基	H	-CO ₂ H	H
135	4-氟代苯基	H	苯基	H
136	4-氟代苯基	H	4-氟代苯基	H
137	4-氟代苯基	H	2-氨基苯基	H
138	4-氟代苯基	H	2-甲基苯基	H
139	4-氟代苯基	H	4-甲基苯基	H
140	4-氟代苯基	H	4-甲氧基苯基	H
141	4-氟代苯基	H	4-(丙磺酰基)苯基	H
142	4-氟代苯基	H	3-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基	H

143	4-氟代苯基	H	吡啶-2-基	H
144	4-氟代苯基	H	吡啶-3-基	H
145	4-氟代苯基	甲基	H	H
146	4-氟代苯基	甲基	甲基	H
147	4-氟代苯基	甲基	乙基	H
148	4-氟代苯基	甲基	乙烯基	H
149	4-氟代苯基	甲基	环丙基	H
150	4-氟代苯基	甲基	环己基	H
151	4-氟代苯基	甲基	甲氧基甲基	H
152	4-氟代苯基	甲基	甲氧基乙基	H
153	4-氟代苯基	甲基	1-羟基-1-甲基乙基	H
154	4-氟代苯基	甲基	-CO ₂ H	H
155	4-氟代苯基	甲基	苯基	H
156	4-氟代苯基	甲基	4-氟代苯基	H
157	4-氟代苯基	甲基	2-氨基苯基	H
158	4-氟代苯基	甲基	2-甲基苯基	H
159	4-氟代苯基	甲基	4-甲基苯基	H
160	4-氟代苯基	甲基	4-甲氧基苯基	H
161	4-氟代苯基	甲基	4-(丙磺酰基)苯基	H
162	4-氟代苯基	甲基	3-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基	H
163	4-氟代苯基	甲基	吡啶-2-基	H
164	4-氟代苯基	甲基	吡啶-3-基	H
165	4-氟代苯基	H	H	甲基
166	4-氟代苯基	H	甲基	甲基
167	4-氟代苯基	H	乙基	甲基
168	4-氟代苯基	H	乙烯基	甲基
169	4-氟代苯基	H	环丙基	甲基
170	4-氟代苯基	H	环己基	甲基
171	4-氟代苯基	H	甲氧基甲基	甲基
172	4-氟代苯基	H	甲氧基乙基	甲基

173	4-氟代苯基	H	1-羟基-1-甲基乙基	甲基
174	4-氟代苯基	H	-CO ₂ H	甲基
175	4-氟代苯基	H	苯基	甲基
176	4-氟代苯基	H	4-氟代苯基	甲基
177	4-氟代苯基	H	2-氨基苯基	甲基
178	4-氟代苯基	H	2-甲基苯基	甲基
179	4-氟代苯基	H	4-甲基苯基	甲基
180	4-氟代苯基	H	4-甲氧基苯基	甲基
181	4-氟代苯基	H	4-(丙磺酰基)苯基	甲基
182	4-氟代苯基	H	3-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基	甲基
183	4-氟代苯基	H	吡啶-2-基	甲基
184	4-氟代苯基	H	吡啶-3-基	甲基
185	4-氟代苯基	甲基	H	甲基
186	4-氟代苯基	甲基	甲基	甲基
187	4-氟代苯基	甲基	乙基	甲基
188	4-氟代苯基	甲基	乙烯基	甲基
189	4-氟代苯基	甲基	环丙基	甲基
190	4-氟代苯基	甲基	环己基	甲基
191	4-氟代苯基	甲基	甲氧基甲基	甲基
192	4-氟代苯基	甲基	甲氧基乙基	甲基
193	4-氟代苯基	甲基	1-羟基-1-甲基乙基	甲基
194	4-氟代苯基	甲基	-CO ₂ H	甲基
195	4-氟代苯基	甲基	苯基	甲基
196	4-氟代苯基	甲基	4-氟代苯基	甲基
197	4-氟代苯基	甲基	2-氨基苯基	甲基
198	4-氟代苯基	甲基	2-甲基苯基	甲基
199	4-氟代苯基	甲基	4-甲基苯基	甲基
200	4-氟代苯基	甲基	4-甲氧基苯基	甲基
201	4-氟代苯基	甲基	4-(丙磺酰基)苯基	甲基
202	4-氟代苯基	甲基	3-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基	甲基

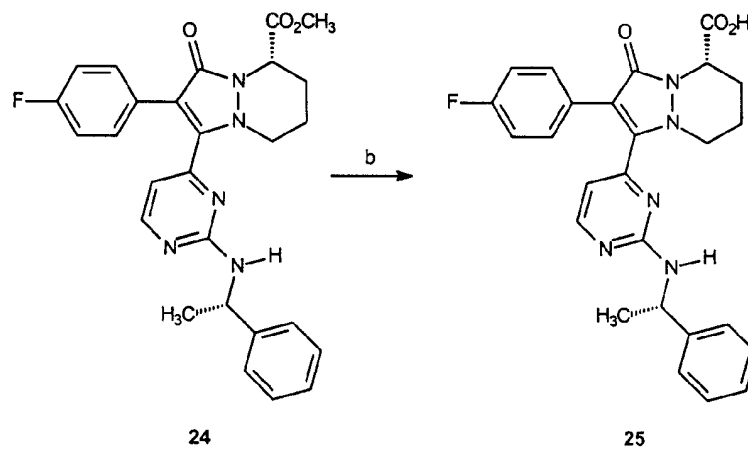
203	4-氟代苯基	甲基	吡啶-2-基	甲基
204	4-氟代苯基	甲基	吡啶-3-基	甲基

包括 III 类第二方面的类似物的化合物可通过本发明如下概述的合成方案来制备。



5

试剂和条件：(a) (S)-(-)- α -甲基苄基胺，甲苯；100°C，4 小时。



试剂和条件：(b) LiOH, MeOH/水；室温，3 小时。

10

实施例 9

2-(4-氟代苯基)-3-氧代-1-[2-(1-(S)-(苯基乙氨基)吡啶-4-基)]-5,6,7,8-四氢-3H-吡唑[1,2-a]哒嗪-5-羧酸甲基酯(24)

制备 2-(4-氟代苯基)-3-氧代-1-[2-(1-(S)-苯基乙氨基)咪啉-4-基]-5,6,7,8-四氢-3H-吡啶[1,2-a]哒嗪-5-羧酸甲基酯(24): 向 2-(4-氟代苯基)-1-(3-甲磺酰基-咪啉-4-基)-3-氧代-5,6,7,8-四氢-3H-吡啶[1,2-a]哒嗪-5-羧酸甲酯, 21(0.10g, 0.22mmol) 的甲苯(1.4mL) 溶液中加入(S)-(-)- α -甲基苄胺(1.4mL, 1.12mmol)。将反应溶液在 100℃加热 4 小时, 然后冷却反应物, 并用 1N HCl 稀释。所得溶液用乙酸乙酯萃取(3x25mL), 合并有机层, 干燥, 并真空浓缩得到 0.071g(66%收率)黄色固体目标产物。¹HNMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.22(ddd, J=11.4, 5.1, 2.1Hz, 1H), 7.22-7.37(m, 7H), 6.97(dt, J=8.7, 2.1Hz, 2H), 6.41(ddd, J=15.6, 5.1, 2.1Hz, 1H), 5.72-5.83(m, 1H), 5.2(brs, 2H), 5.52-5.62(m, 1H), 3.77(s, 3H), 3.47(d, J=2.7Hz, 1H), 2.47-2.51(m, 2H), 2.00(brs, 1H), 1.41(d, J=6.6Hz, 3H);APCI/MS:487(M+H)。

实施例 10

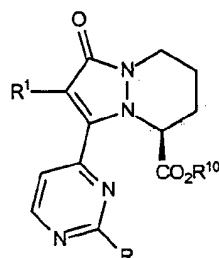
2-(4-氟代苯基)-3-氧代-1-[2-(1-(S)-苯基乙氨基)咪啉-4-基]-5,6,7,8-四氢-3H-吡啶[1,2-a]哒嗪-5-羧酸(25)

制备 2-(4-氟代苯基)-3-氧代-1-[2-(1-(S)-苯基乙氨基)咪啉-4-基]-5,6,7,8-四氢-3H-吡啶[1,2-a]哒嗪-5-羧酸(25): 向 2-(4-氟代苯基)-3-氧代-1-[2-(S)-(1-苯基乙氨基)咪啉-4-基]-5,6,7,8-四氢-3H-吡啶[1,2-a]哒嗪-5-羧酸甲酯, 24(0.066g, 0.14mmol) 的甲醇(2mL) 和水(2mL) 的制备溶液中加入 LiOH(0.033g, 1.36mmol)。在室温下将混合物搅拌 3 小时, 然后用 1N HCl(25mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯(3x50mL) 萃取溶液。将合并的有机层用盐水洗涤, 干燥, 并真空浓缩得到 0.043g(65%收率)黄色固体目标产物。¹HNMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.13-8.19(m, 1H), 7.22-7.34(m, 7H), 6.97(t, J=8.7Hz, 2H), 6.34(dd, J=15.3, 5.1Hz, 1H), 5.11-5.24(m, 2H), 3.56(brs, 1H), 2.96(brs, 1H), 2.52-2.64(m, 2H), 1.79-1.96(m, 2H), 1.57(d, J=6.9Hz, 3H);ESI/MS:474(M+H)。

2-(4-氟代苯基)-3-氧代-1-[2-(1-(S)-甲基-甲氧基乙氨基)咪啉-4-基]-5,6,7,8-四氢-3H-吡啶[1,2-a]哒嗪-5-羧酸甲基酯: ¹HNMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.25(d, J=5.1Hz, 1H), 7.43(dd, J=9.0, .7Hz, 2H), 6.99(t, J=9.0Hz, 2H), 6.44(d, J=5.1Hz, 1H), 5.50-5.54(m, 1H), 5.26(d, J=3.6Hz, 1H),

4.15-4.25(m, 2H), 3.76(s, 3H), 3.37-3.47(m, 4H), 2.95-3.06(m, 1H), 2.51-2.62(m, 1H), 1.92-2.02(m, 3H), 1.23-1.30(m, 3H);ESI/MS:456(M+H)。

本发明的能抑制炎性细胞因子释放的 III 类类似物的第三方面涉及包括 5,6,7,8-四氢吡唑[1,2-a]-哒嗪-1-酮骨架的化合物,该骨架具有下式:



5

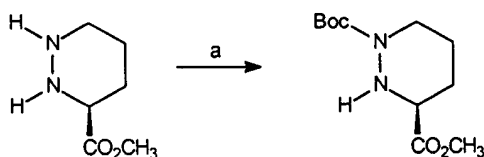
其中 R 是式-OR³的醚部分。表 VI 描述了 R、R¹和 R¹⁰的各种值

表 VI

编号	R ¹⁰	R ¹	R
205	H	4-氟代苯基	苯氧基
206	H	4-氟代苯基	2-氟代苯氧基
207	H	4-氟代苯基	3-氟代苯氧基
208	H	4-氟代苯基	4-氟代苯氧基
209	H	4-氟代苯基	2,6-二氟代苯氧基
210	H	4-氟代苯基	2-氟基苯氧基
211	H	4-氟代苯基	3-氟基苯氧基
212	H	4-氟代苯基	2-三氟甲基苯氧基
213	H	4-氟代苯基	4-三氟甲基苯氧基
214	H	4-氟代苯基	2-甲基苯氧基
215	H	4-氟代苯基	4-甲基苯氧基
216	H	4-氟代苯基	2,4-二甲基苯氧基
217	H	4-氟代苯基	3-N-乙酰氨基苯氧基
218	H	4-氟代苯基	2-甲氧基苯氧基
219	H	4-氟代苯基	4-甲氧基苯氧基
220	H	4-氟代苯基	3-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基

221	甲基	4-氟代苯基	苯氧基
222	甲基	4-氟代苯基	2-氟代苯氧基
223	甲基	4-氟代苯基	3-氟代苯氧基
224	甲基	4-氟代苯基	4-氟代苯氧基
225	甲基	4-氟代苯基	2,6-二氟代苯氧基
226	甲基	4-氟代苯基	2-氰基苯氧基
227	甲基	4-氟代苯基	3-氰基苯氧基
228	甲基	4-氟代苯基	2-三氟甲基苯氧基
229	甲基	4-氟代苯基	4-三氟甲基苯氧基
230	甲基	4-氟代苯基	2-甲基苯氧基
231	甲基	4-氟代苯基	4-甲基苯氧基
232	甲基	4-氟代苯基	2,4-二甲基苯氧基
233	甲基	4-氟代苯基	3-N-乙酰氨基苯氧基
234	甲基	4-氟代苯基	2-甲氧基苯氧基
235	甲基	4-氟代苯基	4-甲氧基苯氧基
236	甲基	4-氟代苯基	3-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基

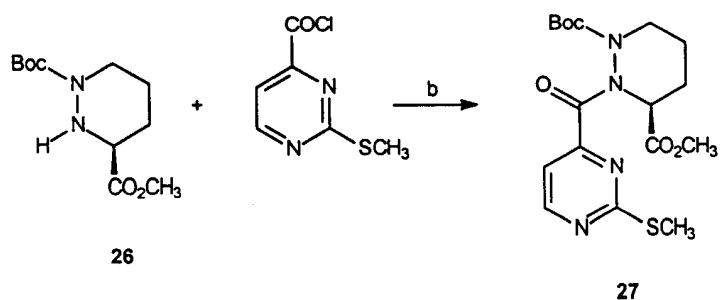
包括 III 类类似物的第三方面的化合物，可通过如下方案中概述的步骤制备。



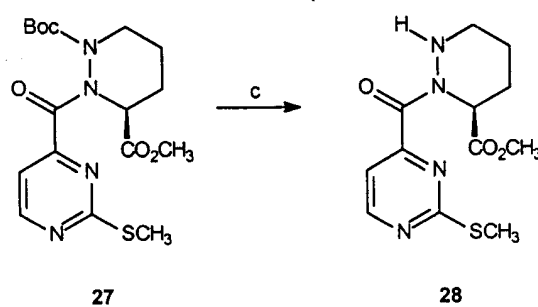
5

26

试剂和条件：(a) $(\text{Boc})_2\text{O}$, TEA, CH_2Cl_2 ; 室温, 12 小时。

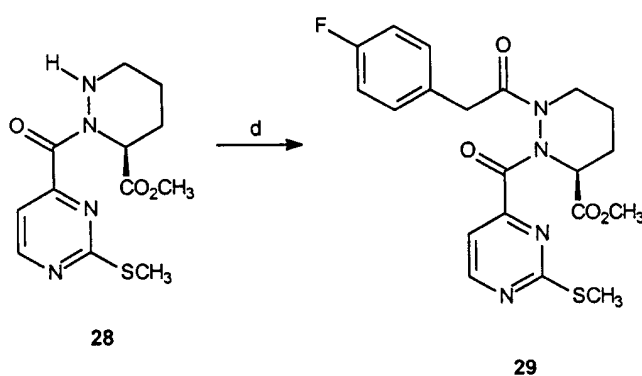


试剂和条件: (b) CH_2Cl_2 , TEA, 室温, 10 小时。



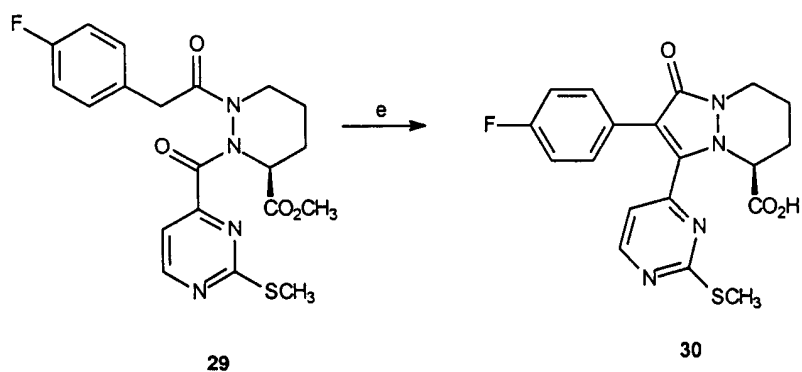
5

试剂和条件: (c) TFA, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{水}$; 0°C , 2 小时到室温, 1 小时。

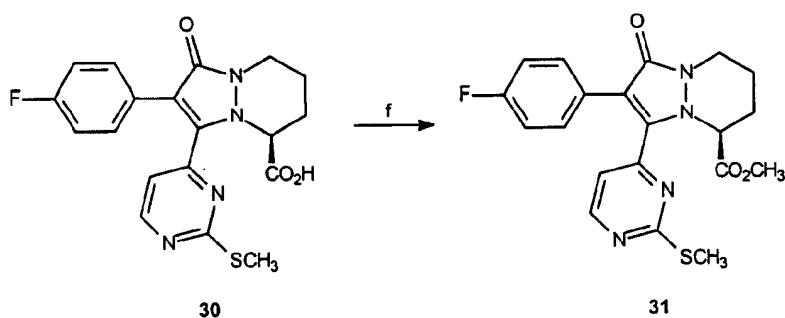


10

试剂和条件: (d) TEA, CH_2Cl_2 ; 室温, 12 小时。

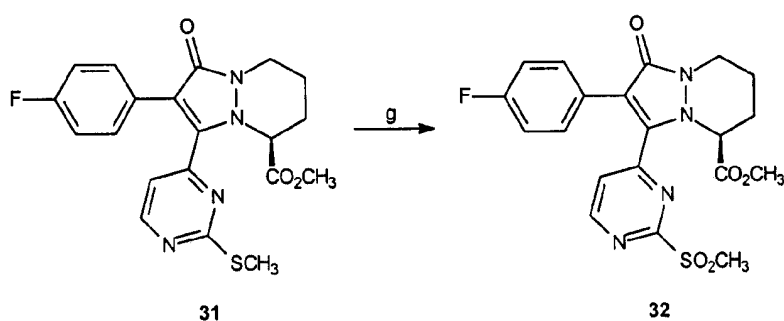


试剂和条件: (e) NaOH, MeOH; 室温, 15 小时。



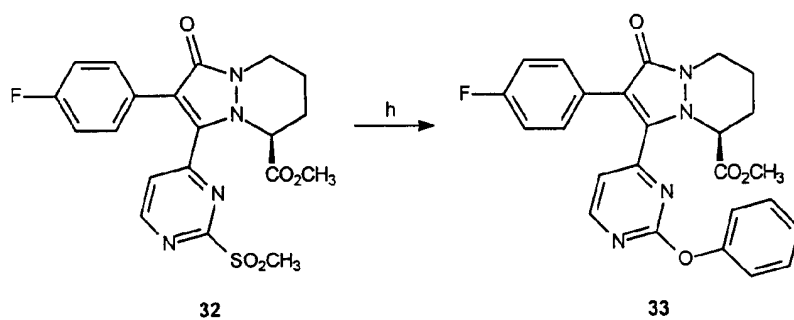
试剂和条件: (f) CH_2N_2 , $\text{Et}_2\text{O}/\text{EtOAc}$; 室温, 5 分钟。

5



试剂和条件: (g) Oxone[®], $\text{THF}/\text{MeOH}/\text{水}$; 室温, 5 小时。

10



试剂和条件: (h) 苯酚, NaOH , THF : 室温, 8 小时。

实施例 11

15 2-(4-氟代苯基)-1-氧代-3-(2-苯氧基嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-1H-吡唑[1,2-a]哒嗪-5-(S)-羧酸甲基酯(33)

制备四氢-哒嗪-1,3-二羧酸 1-叔丁基酯 3-(S)-甲基酯(26): 向哌嗪酸甲基酯(3.44g, 19mmol)的二氯甲烷(150mL)溶液中加入 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (4.2g, 19mmol) 和三乙

基胺(2.65mL, 19mmol)。将反应混合物搅拌 12 小时, 真空浓缩得到黄色油, 所述油通过二氧化硅(乙酸乙酯/己烷 1:1)得到 4.5g(98%收率)浅黄色油目标产物。

5 制备 2-(2-甲硫基嘧啶-4-羰基)-四氢吡嗪-1,3-二羧酸 1-叔丁基 3-(S)-甲基酯(27): 向四氢-吡嗪-1,3-二羧酸 1-叔丁基酯 3-(S)-甲基酯, 26(3.91g, 15.9mmol)的二氯甲烷(200mL)溶液中加入 2-甲硫基嘧啶-4-碳酰氯, 16(3.32g, 17.6mmol)和三乙胺(3.5mL, 25.3mmol)使得 pH 大约为中性。将所得混合物在室温下搅拌 10 小时, 并用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤混合物, 干燥并在真空下浓缩得到油, 该油通过二氧化硅(乙酸乙酯/己烷 1:1)纯化得到 5.22g(83% 收率)黄色油目标产物。

10 制备 2-(2-甲硫基嘧啶-4-羰基)-四氢吡嗪-1,3-二羧酸 3-(S)-甲基酯(28): 在 $^{\circ}\text{C}$ 时, 向 2-(2-甲硫基嘧啶-4-羰基)-四氢吡嗪-1,3-二羧酸 1-叔丁基 3-(S)-甲基酯, 27(7g, 17.6mmol)的二氯甲烷溶液中加入(50mL)三氟乙酸(50mL)。将反应物在零度以下搅拌 2 小时, 在室温下搅拌 1 小时, 真空下浓缩得到残余物, 该残余物可溶解于甲苯中, 并再次浓缩得到 7.2g(100%收率)黄色油状三氟醋酸盐目标产物, 该产物无需纯化即可使用。

15 制备 1-[2-(4-氟代苯基)-2-氧代-乙基]-2-(2-甲硫基嘧啶-4-羰基)-四氢吡嗪-3-(S)-羧酸(29): 向 2-(2-甲硫基-嘧啶-4-羰基)-四氢吡嗪-1,3-二羧酸 3-(S)-甲基酯, 28(7.2g, 17.6mmol)的二氯甲烷(150mL)溶液中加入 4-氟苯基乙酰基氯(3g, 17.6mmol)和三乙基胺(3.65mL, 26.4mmol)。将所得混合物搅拌 12 小时, 然后真空浓缩得到棕色油。粗残余物用制备性 HPLC 纯化得到 5.33g(70%收率)黄色油状目标产物。

20 制备 2-(4-氟代苯基)-3-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-1-氧代-5,6,7,8-四氢-1H-吡唑[1,2-a]吡嗪-5-(S)-羧酸(30): 向 1-[2-(4-氟代苯基)-2-氧代-乙基]-2-(2-甲硫基嘧啶-4-羰基)-四氢吡嗪-3-(S)-羧酸, 29(1g)的甲醇(170mL)溶液中加入 NaOH(0.23g, 5.8mmol)。将所得混合物搅拌 15 小时, 并将混合物在真空下浓缩得到残余物, 该残余物可溶于水中(150mL)。溶液用 3N HCl 酸化为 pH1, 并用乙酸乙酯(300mL)萃取。将有机层真空浓缩, 所得粗物质用制备性 HPLC 纯化得到 7.0g(76%收率)有色霜膏固体目标产物。

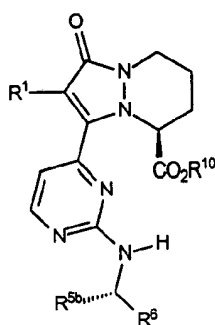
25 制备 2-(4-氟代苯基)-3-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-1-氧代-5,6,7,8-四氢-1H-吡唑[1,2-a]吡嗪-5-(S)-羧酸甲基酯(31): 向 2-(4-氟代苯基)-3-(2-甲硫基嘧啶

-4-基)-1-氧代-5,6,7,8-四氢-1H-吡唑[1,2-a]哒嗪-5-(S)-羧酸, 30 的二乙基醚/乙酸乙酯(2.5:1, 70mL)溶液中加入新生成的重氮甲烷的二乙基醚溶液(5mL)。将反应物搅拌 5 分钟, 然后加入 HOAc(0.5mL)终止反应。所得溶液用 NaHCO₃、盐水洗涤, 干燥, 并在真空下浓缩得到 1g(98%收率)浅黄色固体目标产物。

5 制备 2-(4-氟代苯基)-3-(2-甲磺酰基嘧啶-4-基)-1-氧代-5,6,7,8-四氢-1H-吡唑[1,2-a]哒嗪-5-(S)-羧酸甲基酯(32): 向 2-(4-氟代苯基)-3-(2-甲磺酰基嘧啶-4-基)-1-氧代-5,6,7,8-四氢-1H-吡唑[1,2-a]哒嗪-5-羧酸甲基酯, 31(0.48g, 1.16mmol)的 1:1 THF/甲醇(50mL)溶液中加入 Oxone[®](2.14g, 3.5mmol)的水(50mL)溶液。将反应混合物在室温下搅拌 5 小时, 真空浓缩至约
10 25mL, 并加入乙酸乙酯(200mL)。有机相用 NaHCO₃、盐水处理, 干燥, 真空浓缩得到 0.5g 黄色固体目标产物。

制备 2-(4-氟代苯基)-3-(2-苯氧基嘧啶-4-基)-1-氧代-5,6,7,8-四氢-1H-吡唑[1,2-a]哒嗪-5-(S)-羧酸甲基酯(33): 将 NaOH(0.112g, 2.8mmol)加入苯酚(0.316g, 3.36mmol)的 THF(100mL)溶液中。将 2-(4-氟代苯基)-3-(2-甲磺酰基嘧啶-4-基)-1-氧代-5,6,7,8-四氢-1H-吡唑[1,2-a]哒嗪-5-羧酸甲基酯,
15 32(0.5g)溶于 THF(50mL)中, 并在 5 分钟内滴加到溶液中。将所得混合物在室温下搅拌 8 小时, 然后加热水(20mL)。溶液用乙酸乙酯(100mL)萃取, 有机层用盐水(50mL)洗涤, 并真空浓缩得到 0.278g(54%收率)黄色固体目标产物。
20 ¹HNMR(300MHz, CDCl₃) δ 1.75(m, 2H), 1.97(m1H), 2.42(d, J=12.8Hz, 1H), 3.27(m, 1H), 3.27(m, 1H), 3.6(s, 3H), 4.5(brd, J=12.8Hz, 1H), 5.25(m, 1H), 6.87(d, J=5.7Hz, 1H), 7.05(m, 2H), 7.23(m, 2H), 7.35(m, 3H), 7.52(m, 2H), 8.42(d, J=5.7Hz, 1H):C₂₅H₂₁FN₄O₄ 分子量的准确计算值: 460.46, MS-ESI(M+1)检测值: 461。

本发能的能抑制炎性细胞因子释放的 III 类类似物的第四方面涉及包括
25 5,6,7,8-四氢吡唑[1,2-a]-哒嗪-1-酮骨架的化合物, 所述骨架具有下式:



其中 R 单元是具有式-NH[CHR^{5b}]R⁶的胺，R¹、R^{5b}、R⁶和 R¹⁰描述于本发明如下的表 VII。R^{5b}的立体化学构型就是当 R^{5b}不是氢时所显示的构型。

5

表 VII

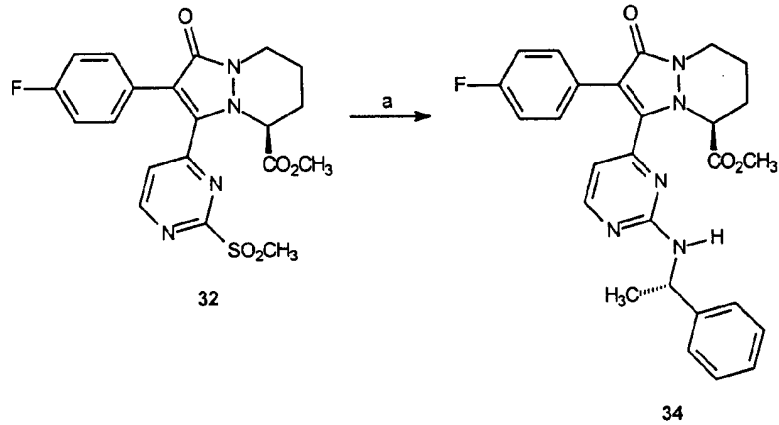
编号	R ¹	R ^{5b}	R ⁶	R ¹⁰
237	4-氟代苯基	H	H	H
238	4-氟代苯基	H	甲基	H
239	4-氟代苯基	H	乙基	H
240	4-氟代苯基	H	乙烯基	H
241	4-氟代苯基	H	环丙基	H
242	4-氟代苯基	H	环己基	H
243	4-氟代苯基	H	甲氧基甲基	H
244	4-氟代苯基	H	甲氧基乙基	H
245	4-氟代苯基	H	1-羟基-1-甲基乙基	H
246	4-氟代苯基	H	-CO ₂ H	H
247	4-氟代苯基	H	苯基	H
248	4-氟代苯基	H	4-氟代苯基	H
249	4-氟代苯基	H	2-氨基苯基	H
250	4-氟代苯基	H	2-甲基苯基	H
251	4-氟代苯基	H	4-甲基苯基	H
252	4-氟代苯基	H	4-甲氧基苯基	H
253	4-氟代苯基	H	4-(丙磺酰基)苯基	H
254	4-氟代苯基	H	3-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基	H

255	4-氟代苯基	H	吡啶-2-基	H
256	4-氟代苯基	H	吡啶-3-基	H
257	4-氟代苯基	甲基	H	H
258	4-氟代苯基	甲基	甲基	H
259	4-氟代苯基	甲基	乙基	H
260	4-氟代苯基	甲基	乙烯基	H
261	4-氟代苯基	甲基	环丙基	H
262	4-氟代苯基	甲基	环己基	H
263	4-氟代苯基	甲基	甲氧基甲基	H
264	4-氟代苯基	甲基	甲氧基乙基	H
265	4-氟代苯基	甲基	1-羟基-1-甲基乙基	H
266	4-氟代苯基	甲基	-CO ₂ H	H
267	4-氟代苯基	甲基	苯基	H
268	4-氟代苯基	甲基	4-氟代苯基	H
269	4-氟代苯基	甲基	2-氨基苯基	H
270	4-氟代苯基	甲基	2-甲基苯基	H
271	4-氟代苯基	甲基	4-甲基苯基	H
272	4-氟代苯基	甲基	4-甲氧基苯基	H
273	4-氟代苯基	甲基	4-(丙磺酰基)苯基	H
274	4-氟代苯基	甲基	3-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基	H
275	4-氟代苯基	甲基	吡啶-2-基	H
276	4-氟代苯基	甲基	吡啶-3-基	H
277	4-氟代苯基	H	H	甲基
278	4-氟代苯基	H	甲基	甲基
279	4-氟代苯基	H	乙基	甲基
280	4-氟代苯基	H	乙烯基	甲基
281	4-氟代苯基	H	环丙基	甲基
282	4-氟代苯基	H	环己基	甲基
283	4-氟代苯基	H	甲氧基甲基	甲基
284	4-氟代苯基	H	甲氧基乙基	甲基

285	4-氟代苯基	H	1-羟基-1-甲基乙基	甲基
286	4-氟代苯基	H	-CO ₂ H	甲基
287	4-氟代苯基	H	苯基	甲基
288	4-氟代苯基	H	4-氟代苯基	甲基
289	4-氟代苯基	H	2-氨基苯基	甲基
290	4-氟代苯基	H	2-甲基苯基	甲基
291	4-氟代苯基	H	4-甲基苯基	甲基
292	4-氟代苯基	H	4-甲氧基苯基	甲基
293	4-氟代苯基	H	4-(丙磺酰基)苯基	甲基
294	4-氟代苯基	H	3-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基	甲基
295	4-氟代苯基	H	吡啶-2-基	甲基
296	4-氟代苯基	H	吡啶-3-基	甲基
297	4-氟代苯基	甲基	H	甲基
298	4-氟代苯基	甲基	甲基	甲基
299	4-氟代苯基	甲基	乙基	甲基
300	4-氟代苯基	甲基	乙烯基	甲基
301	4-氟代苯基	甲基	环丙基	甲基
302	4-氟代苯基	甲基	环己基	甲基
303	4-氟代苯基	甲基	甲氧基甲基	甲基
304	4-氟代苯基	甲基	甲氧基乙基	甲基
305	4-氟代苯基	甲基	1-羟基-1-甲基乙基	甲基
306	4-氟代苯基	甲基	-CO ₂ H	甲基
307	4-氟代苯基	甲基	苯基	甲基
308	4-氟代苯基	甲基	4-氟代苯基	甲基
309	4-氟代苯基	甲基	2-氨基苯基	甲基
310	4-氟代苯基	甲基	2-甲基苯基	甲基
311	4-氟代苯基	甲基	4-甲基苯基	甲基
312	4-氟代苯基	甲基	4-甲氧基苯基	甲基
313	4-氟代苯基	甲基	4-(丙磺酰基)苯基	甲基
314	4-氟代苯基	甲基	3-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基	甲基

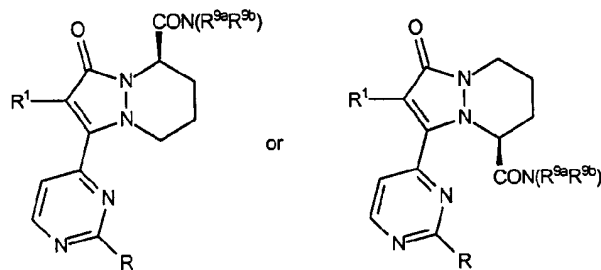
315	4-氟代苯基	甲基	吡啶-2-基	甲基
316	4-氟代苯基	甲基	吡啶-3-基	甲基

包括 III 类第四方面的类似物的化合物可通过本发明如下概述的合成方案来制备，其起始于中间体 32。



5

本发明的能抑制炎症细胞因子的释放的 I 类类似物的第五方面涉及包括 5, 6, 7, 8-四氢吡啶[1, 2-a]-哒嗪-1-酮骨架的化合物，该骨架具有下式：



10

其中 R、R¹、R^{9a}和 R^{9b}定义于下表 VIII 中。

表 VIII

编号	R ¹	R	R ^{9a}	R ^{9b}
317	4-氟代苯基	苯氧基	H	H
318	4-氟代苯基	2-氟代苯氧基	H	H
319	4-氟代苯基	3-氟代苯氧基	H	H
320	4-氟代苯基	4-氟代苯氧基	H	H

321	4-氟代苯基	2,6-二氟代苯氧基	H	H
322	4-氟代苯基	2-氟基苯氧基	H	H
323	4-氟代苯基	3-氟基苯氧基	H	H
324	4-氟代苯基	2-三氟甲基苯氧基	H	H
325	4-氟代苯基	4-三氟甲基苯氧基	H	H
326	4-氟代苯基	2-甲基苯氧基	H	H
327	4-氟代苯基	4-甲基苯氧基	H	H
328	4-氟代苯基	2,4-二甲基苯氧基	H	H
329	4-氟代苯基	3-N-乙酰氨基苯氧基	H	H
330	4-氟代苯基	2-甲氧基苯氧基	H	H
331	4-氟代苯基	4-甲氧基苯氧基	H	H
332	4-氟代苯基	3-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基	H	H
333	4-氟代苯基	苯氧基	甲基	甲基
334	4-氟代苯基	2-氟代苯氧基	甲基	甲基
335	4-氟代苯基	3-氟代苯氧基	甲基	甲基
336	4-氟代苯基	4-氟代苯氧基	甲基	甲基
337	4-氟代苯基	2,6-二氟代苯氧基	甲基	甲基
338	4-氟代苯基	2-氟基苯氧基	甲基	甲基
339	4-氟代苯基	3-氟基苯氧基	甲基	甲基
340	4-氟代苯基	2-三氟甲基苯氧基	甲基	甲基
341	4-氟代苯基	4-三氟甲基苯氧基	甲基	甲基
342	4-氟代苯基	2-甲基苯氧基	甲基	甲基
343	4-氟代苯基	4-甲基苯氧基	甲基	甲基
344	4-氟代苯基	2,4-二甲基苯氧基	甲基	甲基
345	4-氟代苯基	3-N-乙酰氨基苯氧基	甲基	甲基
346	4-氟代苯基	2-甲氧基苯氧基	甲基	甲基
347	4-氟代苯基	4-甲氧基苯氧基	甲基	甲基
348	4-氟代苯基	3-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基	甲基	甲基
349	4-氟代苯基	1-(S)-苯基乙氨基	H	H
350	4-氟代苯基	1-(S)-(4-氟代苯基)乙氨基	H	H

351	4-氟代苯基	1-(S)-(2-氨基苯基)乙氨基	H	H
352	4-氟代苯基	1-(S)-(2-甲基苯基)乙氨基	H	H
353	4-氟代苯基	1-(S)-(4-甲基苯基)乙氨基	H	H
354	4-氟代苯基	1-(S)-(4-甲氧苯基)乙氨基	H	H
355	4-氟代苯基	1-(S)-(4-丙磺酰基苯基)乙氨基	H	H
356	4-氟代苯基	1-(S)-(3-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)乙氨基	H	H
357	4-氟代苯基	1-(S)-(吡啶-2-基)乙氨基	H	H
358	4-氟代苯基	1-(S)-(吡啶-3-基)乙氨基	H	H
359	4-氟代苯基	甲氨基	H	H
360	4-氟代苯基	乙氨基	H	H
361	4-氟代苯基	丙氨基	H	H
362	4-氟代苯基	环丙基氨基	H	H
363	4-氟代苯基	环丙基甲氨基	H	H
364	4-氟代苯基	叔丁基氨基	H	H
365	4-氟代苯基	1-(S)-(环丙基)乙氨基	H	H
366	4-氟代苯基	1-(S)-(环丙基甲基)乙氨基	H	H
367	4-氟代苯基	1-(R)-(α)-(羧基)苄基氨基	H	H
368	4-氟代苯基	1-(S)-(α)-(甲基)苄基氨基	H	H
369	4-氟代苯基	1-(S)-苯基乙氨基	甲基	甲基
370	4-氟代苯基	1-(S)-(4-氟代苯基)乙氨基	甲基	甲基
371	4-氟代苯基	1-(S)-(2-氨基苯基)乙氨基	甲基	甲基
372	4-氟代苯基	1-(S)-(2-甲基苯基)乙氨基	甲基	甲基
373	4-氟代苯基	1-(S)-(4-甲基苯基)乙氨基	甲基	甲基
374	4-氟代苯基	1-(S)-(4-甲氧苯基)乙氨基	甲基	甲基
375	4-氟代苯基	1-(S)-(4-丙磺酰基苯基)乙氨基	甲基	甲基
376	4-氟代苯基	1-(S)-(3-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)乙氨基	甲基	甲基
377	4-氟代苯基	1-(S)-(吡啶-2-基)乙氨基	甲基	甲基
378	4-氟代苯基	1-(S)-(吡啶-3-基)乙氨基	甲基	甲基

379	4-氟代苯基	甲氨基	甲基	甲基
380	4-氟代苯基	乙氨基	甲基	甲基
381	4-氟代苯基	丙氨基	甲基	甲基
382	4-氟代苯基	环丙基氨基	甲基	甲基
383	4-氟代苯基	环丙基甲氨基	甲基	甲基
384	4-氟代苯基	叔丁基氨基	甲基	甲基
385	4-氟代苯基	1-(S)-(环丙基)乙氨基	甲基	甲基
386	4-氟代苯基	1-(S)-(环丙基甲基)乙氨基	甲基	甲基
387	4-氟代苯基	1-(R)-(α)-(羧基)苄基氨基	甲基	甲基
388	4-氟代苯基	1-(S)-(α)-(甲基)苄基氨基	甲基	甲基

该方面的另一迭代涉及化合物，其中 R^{9a} 和 R^{9b} 可结合形成包括 3 至 7 个原子的碳环或杂环。表 IX 描述了被 III 类类似物的第五方面的迭代所包括的化合物。

5

表 IX

编号	R ¹	R	R ^{9a} -R ^{9b} 环
389	4-氟代苯基	苯氧基	吗啉-4-基
390	4-氟代苯基	2-氟代苯氧基	吗啉-4-基
391	4-氟代苯基	3-氟代苯氧基	吗啉-4-基
392	4-氟代苯基	4-氟代苯氧基	吗啉-4-基
393	4-氟代苯基	3-氰基苯氧基	吗啉-4-基
394	4-氟代苯基	4-甲基苯氧基	吗啉-4-基
395	4-氟代苯基	3-N-乙酰氨基苯氧基	吗啉-4-基
396	4-氟代苯基	4-甲氧基苯氧基	吗啉-4-基
397	4-氟代苯基	苯氧基	哌啶-1-基
398	4-氟代苯基	2-氟代苯氧基	哌啶-1-基
399	4-氟代苯基	3-氟代苯氧基	哌啶-1-基
400	4-氟代苯基	4-氟代苯氧基	哌啶-1-基
401	4-氟代苯基	3-氰基苯氧基	哌啶-1-基
402	4-氟代苯基	4-甲基苯氧基	哌啶-1-基

403	4-氟代苯基	3-N-乙酰氨基苯氧基	哌啶-1-基
404	4-氟代苯基	4-甲氧基苯氧基	哌啶-1-基
405	4-氟代苯基	苯氧基	哌嗪-1-基
406	4-氟代苯基	2-氟代苯氧基	哌嗪-1-基
407	4-氟代苯基	3-氟代苯氧基	哌嗪-1-基
408	4-氟代苯基	4-氟代苯氧基	哌嗪-1-基
409	4-氟代苯基	3-氰基苯氧基	哌嗪-1-基
410	4-氟代苯基	4-甲基苯氧基	哌嗪-1-基
411	4-氟代苯基	3-N-乙酰氨基苯氧基	哌嗪-1-基
412	4-氟代苯基	4-甲氧基苯氧基	哌嗪-1-基
413	4-氟代苯基	苯氧基	环己基
414	4-氟代苯基	2-氟代苯氧基	环己基
415	4-氟代苯基	3-氟代苯氧基	环己基
416	4-氟代苯基	4-氟代苯氧基	环己基
417	4-氟代苯基	3-氰基苯氧基	环己基
418	4-氟代苯基	4-甲基苯氧基	环己基
419	4-氟代苯基	3-N-乙酰氨基苯氧基	环己基
420	4-氟代苯基	4-甲氧基苯氧基	环己基
421	4-氟代苯基	1-(S)-苯基乙氨基	吗啉-4-基
422	4-氟代苯基	1-(S)-(4-氟代苯基)乙氨基	吗啉-4-基
423	4-氟代苯基	1-(S)-(吡啶-2-基)乙氨基	吗啉-4-基
424	4-氟代苯基	1-(S)-(吡啶-3-基)乙氨基	吗啉-4-基
425	4-氟代苯基	乙氨基	吗啉-4-基
426	4-氟代苯基	丙氨基	吗啉-4-基
427	4-氟代苯基	环丙基氨基	吗啉-4-基
428	4-氟代苯基	环丙基甲氨基	吗啉-4-基
429	4-氟代苯基	叔丁基氨基	吗啉-4-基
430	4-氟代苯基	1-(S)-(α)-(甲基)苄基氨基	吗啉-4-基
431	4-氟代苯基	1-(S)-苯基乙氨基	哌啶-1-基
432	4-氟代苯基	1-(S)-(4-氟代苯基)乙氨基	哌啶-1-基

433	4-氟代苯基	1-(S)-(吡啶-2-基)乙氨基	哌啶-1-基
434	4-氟代苯基	1-(S)-(吡啶-3-基)乙氨基	哌啶-1-基
435	4-氟代苯基	乙氨基	哌啶-1-基
436	4-氟代苯基	丙氨基	哌啶-1-基
437	4-氟代苯基	环丙基氨基	哌啶-1-基
438	4-氟代苯基	环丙基甲氨基	哌啶-1-基
439	4-氟代苯基	叔丁基氨基	哌啶-1-基
4402441	4-氟代苯基	1-(S)-(α)-(甲基)苄基氨基	哌啶-1-基
442	4-氟代苯基	1-(S)-苄基乙氨基	哌嗪-1-基
443	4-氟代苯基	1-(S)-(4-氟代苯基)乙氨基	哌嗪-1-基
444	4-氟代苯基	1-(S)-(吡啶-2-基)乙氨基	哌嗪-1-基
445	4-氟代苯基	1-(S)-(吡啶-3-基)乙氨基	哌嗪-1-基
446	4-氟代苯基	乙氨基	哌嗪-1-基
447	4-氟代苯基	丙氨基	哌嗪-1-基
448	4-氟代苯基	环丙基氨基	哌嗪-1-基
449	4-氟代苯基	环丙基甲氨基	哌嗪-1-基
450	4-氟代苯基	叔丁基氨基	哌嗪-1-基
451	4-氟代苯基	1-(S)-(α)-(甲基)苄基氨基	哌嗪-1-基
452	4-氟代苯基	1-(S)-苄基乙氨基	环己基
453	4-氟代苯基	1-(S)-(4-氟代苯基)乙氨基	环己基
454	4-氟代苯基	1-(S)-(吡啶-2-基)乙氨基	环己基
455	4-氟代苯基	1-(S)-(吡啶-3-基)乙氨基	环己基
456	4-氟代苯基	乙氨基	环己基
457	4-氟代苯基	丙氨基	环己基
458	4-氟代苯基	环丙基氨基	环己基
459	4-氟代苯基	环丙基甲氨基	环己基
460	4-氟代苯基	叔丁基氨基	环己基
461	4-氟代苯基	1-(S)-(α)-(甲基)苄基氨基	环己基

本发明的其它化合物包括：

- 2-(4-氟代苯基)-5-(哌嗪-1-羰基)-3-(2-苯氧基嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-3H-吡唑[1,2-a]哒嗪-1-酮;
- 2-(4-氟代苯基)-8-(哌嗪-1-羰基)-3-(2-苯氧基嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢吡唑[1,2-a]哒嗪-1-酮;
- 5 2-(4-氟代苯基)-8-(吗啉-4-羰基)-3-(2-苯氧基嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢吡唑[1,2-a]哒嗪-1-酮;
- 2-(4-氟代苯基)-5-(吗啉-4-羰基)-3-{2-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-基}-5,6,7,8-四氢吡唑[1,2-a]哒嗪-1-酮;
- 2-(4-氟代苯基)-8-(吗啉-4-羰基)-3-{2-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-基}-5,6,7,8-四氢吡唑[1,2-a]哒嗪-1-酮;
- 10 2-(4-氟代苯基)-5-(吗啉-4-羰基)-3-[2-[1-(S)-(α)-(甲基)苄基氨基]-嘧啶-4-基]-5,6,7,8-四氢吡唑[1,2-a]哒嗪-1-酮;
- 2-(4-氟代苯基)-8-(吗啉-4-羰基)-3-[2-[1-(S)-(α)-(甲基)苄基氨基]-嘧啶-4-基]-5,6,7,8-四氢吡唑[1,2-a]哒嗪-1-酮。

15

本发明的类似物(化合物)被排列为几个类别,以辅助配制人员使用合理的合成策略来制备本发明未清楚示例的类似物。类别排列并非暗示本发明所述的任何组合物或物质的功效的提高或降低。

20 已发现,本发明上面所列出和描述的化合物在许多情况下在低于1微摩尔(μM)的量上具有活性(在本发明如下描述的基于细胞的检测中的 IC_{50} ,或本发明所引用的其它指标)。

25 本发明的化合物能有效地阻止从细胞中产生炎性细胞因子,从而缓和、减轻、控制、减少、延缓或防止一种或多种疾病状态或综合症状,所述病状与一种或多种细胞因子的细胞外释放相关。炎性疾病状态包括那些与如下的非限制性实施例相关的病状:

i) 白介素-1(IL-1):被暗示是造成多种疾病状态的分子,所述疾病状态包括类风湿性关节炎、骨关节炎以及与结缔组织退化相关的其它疾病状态。

30 ii) 环氧合酶-2(COX-2):细胞因子释放抑制剂被认为是可诱导的COX-2表达的抑制剂,其已被发现由于细胞因子而增加。M. K. O'Banion 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 89, 4888(1998)。

iii) 肿瘤坏死因子- α (TNF- α): 这一促进炎性的细胞因子被认为是在许多疾病状态或综合症状中的重要介质, 所述病状包括类风湿性关节炎、骨关节炎、炎性肠疾病(IBS)、败血性休克、心肺功能紊乱、急性呼吸系统疾病和恶病质。

5 配制人员欲治疗的各种疾病状态或状况需要不同水平或量的本发明化合物以达到治疗水平。配制人员可通过本领域技术人员已知的任何测试方法来确定这个量。

本发明还涉及化合物的形式, 其在正常人类或高等哺乳动物的生理学条件下可释放本发明所述的化合物。这方面的一个迭代包括本发明所述类似物的可药用的盐。配制人员, 为了与递送模式、赋形剂等相容的目的, 可选择本类似物的一
10 种盐形式而不选另一种, 因为该化合物自身是能缓和本发明所述的疾病过程的活性物质种类。

与这个方面相关的是本发明类似物的“前药”形式的多种前体。希望能配制本发明的这样的化合物, 其自身的活性与本发明所述的细胞因子活性不发生冲突, 相反, 它是本类似物的形式, 当其被递送至人类或高等哺乳动物的体内时,
15 将发生由身体正常功能催化的化学反应, 所述正常功能包括存在于胃、血浆中的酶, 所述化学反应可释放出母体类似物。术语“前药”涉及这些物质种类, 其在体内被转化为活性药物。

制剂

本发明也涉及包括本发明的炎性细胞因子释放抑制化合物的组合物或制剂。
20 一般地, 本发明的组合物包括:

a) 有效量的一种或多种依照本发明的双环吡唑啉酮衍生物及其衍生物; 其能有效地抑制炎性细胞因子的释放; 和

b) 一种或多种可药用的赋形剂。

对于本发明的目的, 术语“赋形剂”和“载体”遍及本发明的描述中可互换
25 使用, 所述术语在本文中是指“能用于实施配制安全有效的药物组合物的成分”。

配制人员将会理解, 赋形剂主要用于递送安全、稳定和官能化的药物, 它们不仅作为总递送赋形剂的一部分, 也是用于使受体有效吸收活性成分的工具。赋形剂可以作为惰性填充剂而简单地发挥作用, 或者如本发明使用的, 赋形剂
30 可以是部分的 pH 稳定系统或包衣, 以保证成分安全地递送至胃。配制人员也可

利用如下事实，即本发明的化合物具有改进的细胞效力、药动学性质以及改进的口服生物利用度。

本发明还涉及包括本发明的炎性细胞因子释放抑制化合物的前体或“前药”形式的组合物或配剂。通常，本发明的这些包括前体的组合物包括：

- 5 a) 有效量的一种或多种依照本发明的双环吡唑啉酮衍生物，其在体内用于释放相应的类似物，该类似物可有效抑制炎性细胞因子的释放；和
- b) 一种或多种可药用的赋形剂。

使用方法

10 本发明还涉及用于控制一种或多种诱导炎症的细胞因子的量以及因此控制、介导或缓和被细胞外炎性细胞因子的量影响的疾病状态的方法，所述细胞因子包括白介素-1 (IL-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6 (IL-6) 和白介素-8 (IL-8)。本方法包括给人类或高等哺乳动物施用有效量的包括一种或多种依照本发明的炎性细胞因子抑制剂。

15 因为本发明的炎性细胞因子抑制剂能以一定的方式递送以到达多于一个的控制位点，所以它们可以同时调节多于一种的疾病状态。通过控制或抑制炎性细胞因子抑制剂，从而调节过度的细胞因子活性而被影响的疾病的非限制性实施例包括骨关节炎、类风湿性关节炎、糖尿病、人类免疫缺陷病毒(HIV)感染。

方法

20 可对本发明的化合物进行功效评估，例如细胞因子抑制常数 K_i 的测量，可通过任何配制人员选用的方法获得 IC_{50} 值。

合适的检测方法的非限制性实施例包括：

- 25 i) 紫外-可见光基质酶检测，L. AlReiter，描述于 *Int. J. Peptide Protein Res.*, 43, 87-96(1994).
- ii) 荧光基质酶检测，Thornberry 等人描述于 *Nature*, 356, 768-774(1992)。
- iii) PBMC 细胞检测，描述于 2001 年 3 月 20 日公布的 Batchelor 等人的美国专利 6,204,261 B1。

上述所有文献均引入本文以供参考。

30 此外，肿瘤坏死因子、TNF- α 的抑制可通过使用脂多糖 (LPS) 模拟人单核细胞来测量，其描述于：

i) K. M. Mohler 等人, "Protection Against a Lethal Dose of Endotoxin by an Inhibitor of Tumour Necrosis Factor Processing", *Nature*, 370, 第 218 至第 220 页(1994)。

ii) 公布于 2001 年 10 月 2 日的 Cirillo 等人的美国专利 6,297,381 B1,

5 该文献引入本发明以供参考, 并在本发明如下的相关部分复述。

细胞因子产量的抑制可通过测量在脂多糖模拟 THP 细胞中的 TNF- α 的抑制而观察到。所有的细胞和试剂在 RPMI 1640 中用苯酚红和 L-谷氨酰胺稀释, 补充以附加的 L-谷氨酰胺(总量: 4mM)、青霉素和链霉素(各 50 单位/mL)和胎牛血清(FBS3%) (GIBCO, 最终的所有浓度)。检测在无菌条件下进行, 只有测试化合物制
10 剂是非无菌的。最初的原料溶液制备于 DMSO, 随后被稀释为 RPMI 1640, 其浓度比期望的最终检测浓度高 2 倍。将融合的 THP.1 细胞(2×10^6 细胞/mL, 最终浓度; American Type Culture Company, Rockville, Md.) 加入到包含 125 μ L 测试化合物(2 倍浓度)的 96 孔聚丙烯圆底培养基板(Costar 3790; 无菌)或 DMSO 赋形剂(对照物, 空白物)。DMSO 浓度最终不应超过 0.2%。细胞混合物在 37 $^{\circ}$ C, 5%
15 CO₂ 中预培养 30 分钟, 然后用脂多糖(LPS, 最终浓度为 1 μ g/mL; Sigma L-2630, 得到自大肠杆菌血清型 0111:B4; 在-80 $^{\circ}$ C, 以 1mg/mL 原料在内毒素筛选的稀释的 H₂O 赋形剂中储存)刺激。空白物(未刺激的)接受 H₂O 赋形剂; 最终培养体积是 250 μ L。如上所述, 继续培养(4 小时)。通过将板在室温下, 离心 5 分钟而结束检测, 其中离心转速为 1600rpm(4033g); 将上清液转移至干净的 96 孔板
20 并在-80 $^{\circ}$ C 储存, 直至用市售的 ELISA 套盒(Biosource #KHC3015, Camarillo, Ca.) 分析人的 TNF- α 。IC₅₀ 的计算值就是导致最大 TNF- α 产量下降 50% 的测试化合物的浓度。

尽管已用具体实施方案来说明和描述了本发明, 但显而易见的是, 本领域的技术人员可在不背离本发明的精神和保护范围的情况下作出许多其它的变化和修
25 改。因此有意识地在附加的权利要求书中指出在本发明范围内的所有这些变化和修改。