



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 114748622 B

(45) 授权公告日 2024. 09. 24

(21) 申请号 202210309230.0

(22) 申请日 2018.10.05

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114748622 A

(43) 申请公布日 2022.07.15

(30) 优先权数据
62/568673 2017.10.05 US
62/568754 2017.10.05 US
62/682565 2018.06.08 US
62/682563 2018.06.08 US

(62) 分案原申请数据
201880078570.9 2018.10.05

(73) 专利权人 弗尔康医疗公司
地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 A.M. 卡卡塞 L.G.A. 罗哈斯索托
L.A. 汤普森三世 O.B. 华莱士

L.V. 龙科 沈宁 A.S. 罗伯森
张洛源

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 初明明

(51) Int.Cl.
A61K 45/00 (2006.01)
A61K 31/4418 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)

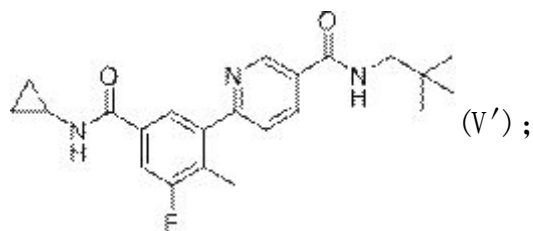
(56) 对比文件
US 2016331736 A1, 2016.11.17
WO 2016114655 A1, 2016.07.21
WO 2016154329 A2, 2016.09.29
审查员 张铮

权利要求书1页 说明书172页
序列表3页 附图25页

(54) 发明名称
P38激酶抑制剂降低DUX4和下游基因表达以
用于治疗FSHD

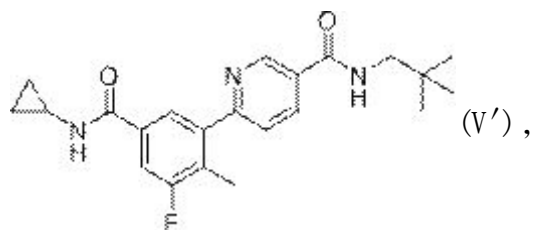
(57) 摘要
本公开涉及方法和包含p38激酶抑制剂和调控DUX4和下游基因的表达的药剂的组合物,所述下游基因包含但不限于ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15或ZNF280A。公开了用于治疗与异常DUX4和下游基因表达相关的疾病(例如,面肩肱型肌营养不良症)的方法。

1.由式(V')表示的化合物在制备用于治疗有需要的受试者的面肩肱型肌营养不良症的药物中的用途:



其中所述药物呈包含一种或多种药学上可接受的赋形剂的片剂形式,其中所述化合物呈微粉化的形式。

2.由式(V')表示的化合物在制备用于治疗有需要的受试者的面肩肱型肌营养不良症的药物中的用途:



所述化合物作为药学上可接受的盐提供;

其中所述药物呈包含一种或多种药学上可接受的赋形剂的片剂形式,其中所述化合物呈微粉化的形式。

P38激酶抑制剂降低DUX4和下游基因表达以用于治疗FSHD

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求以下申请的优先权：于2017年10月5日提交的美国临时申请第62/568,673号；于2017年10月5日提交的美国临时申请第62/568,754号；于2018年6月8日提交的美国临时申请第62/682,563号；以及于2018年6月8日提交的美国临时申请第62/682,565号；所有所述申请以全文引用的方式并入本文中。

[0003] 序列表的并入

[0004] 创建于2018年10月5日的大小为3KB的命名为“FULC-02602W0_SeqList”的文本文件的内容以全文引用的方式特此并入。

技术领域

[0005] 本发明涉及抑制p38激酶以降低DUX4表达水平和/或下游基因和蛋白质表达的方法以及对与DUX4相关的疾病的治疗。

背景技术

[0006] 肌肉营养不良症 (MD) 是一组以控制移动的骨骼肌的进行性无力和退化为特征的多于30种不同的遗传疾病。一些形式的MD发生在婴儿期或儿童期,而其它可能直到中年或年龄更大时才会出现。各种MD疾病在肌无力的分布和程度(一些形式的MD还会影响心肌)、发病年龄、进展速率和遗传模式方面有所不同。

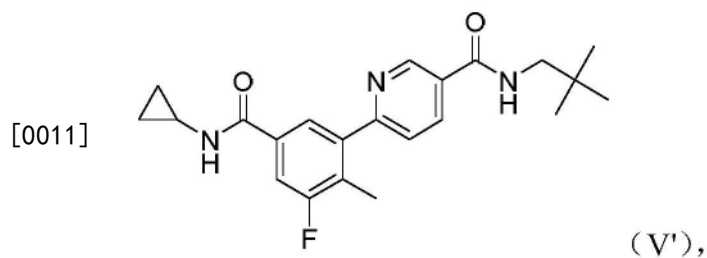
[0007] 面肩肱型肌营养不良症 (FSHD) 是第三种最常见的肌营养不良症,并且困扰着全世界约1/15,000的人。FSHD是由导致DUX4基因的表观遗传去阻遏的基因突变引起的,这使得这种疾病在肌肉营养不良症中是独特的。FSHD的主要表现是面部、肩胛带、上臂和躯干的肌肉无力和消瘦,并且在更严重的情况下会影响下肢。

[0008] 与FSHD相关的基因突变导致D4Z4染色质结构部分分解,并导致阻遏骨骼肌中的DUX4(即由D4Z4单元编码的转录因子)失效。占报告的FSHD病例约95%的FSHD1与染色体4q35的亚端粒区中的大卫星D4Z4重复序列缺失,留下1-10个D4Z4重复序列相关(综述于Tawil等人,2014)。FSHD2是由染色体18上的含柔性铰链域的染色体结构维持1基因(SMCHD1)的突变引起的(综述于van der Maarel等人,2007)。FSHD1和FSHD2突变两者导致4q35 D4Z4重复序列阵列处的阻遏损失,从而使肌肉中的编码双同源盒4(DUX4)转录因子的全长形式的双同源盒4(DUX4)mRNA(DUX4-f1)异常转录(Tawil等人,2014)。所发现的与FSHD相关的DUX4-f1 RNA同种型仅在3'非翻译区有所不同,并且没有鉴定的功能区别。

[0009] 目前还没有可以终止或逆转FSHD效应的经过批准的治疗方法,即使经常开具非甾体类抗炎药来改善舒适度和移动性。因此,本领域显然需要用于降低DUX4(例如,DUX4-f1 mRNA和/或DUX4蛋白)的表达水平以例如治疗FSHD和其它疾病的新方法。本发明满足了此需求。

发明内容

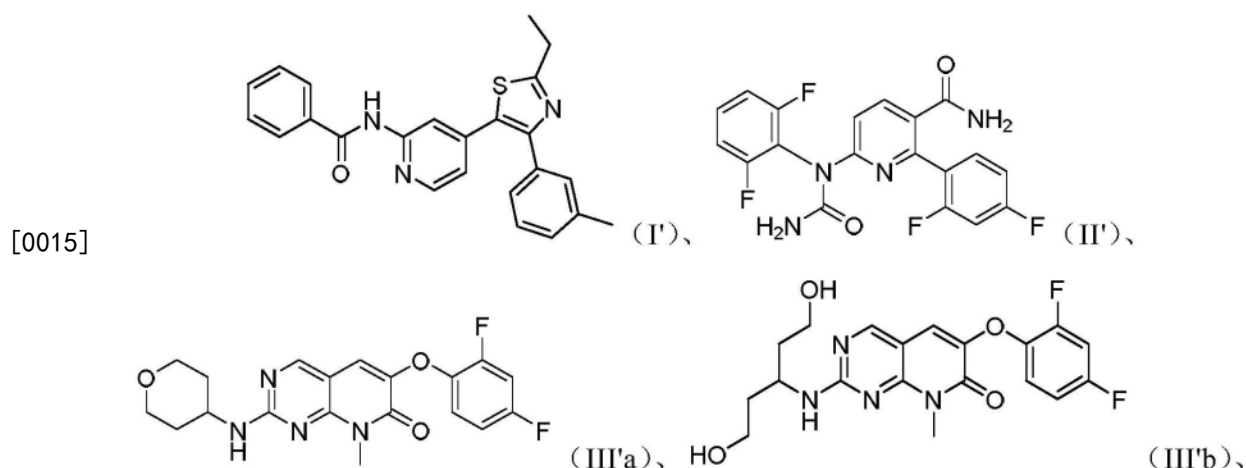
[0010] 一方面,提供了一种用于治疗对p38激酶抑制有响应的病症的方法。所述方法包含向有需要的受试者施用有效量的式V'的p38激酶抑制剂:

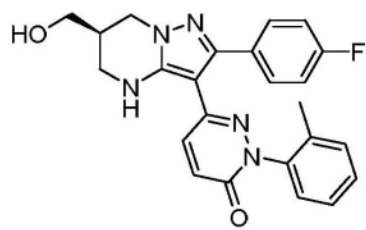


[0012] 或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。所述方法包含治疗与DUX4基因表达相关的病症,其中用p38激酶抑制剂抑制p38激酶可以降低所述受试者的细胞中的DUX4表达水平和/或一个或多个下游基因的表达。

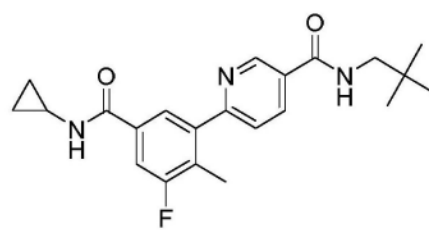
[0013] 另一方面,提供了一种用于治疗面肩肱型肌营养不良症(FSHD)的方法。所述方法包含向有需要的受试者施用有效量的式V'的p38激酶抑制剂,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0014] 一方面,提供了一种用于治疗对p38激酶抑制有响应的病症的方法。所述方法包含向有需要的受试者施用有效量的选自以下式I'-XXIX'中的一个或多个式的p38激酶抑制剂:

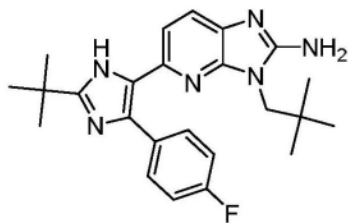




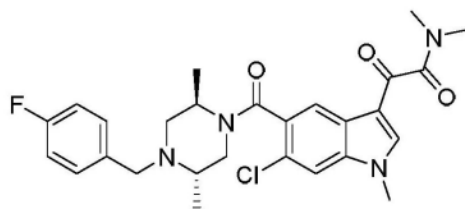
(IV'),



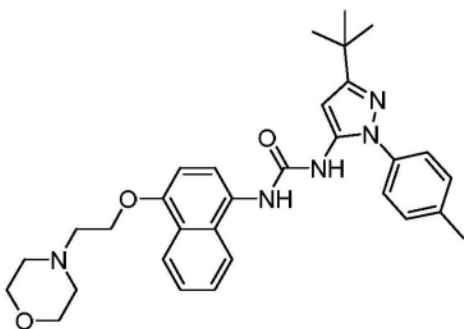
(V'),



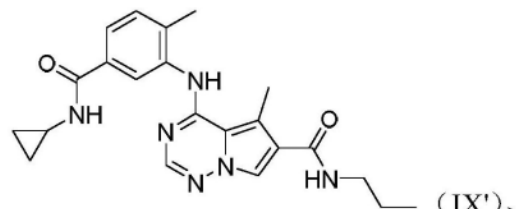
(VI'),



(VII'),



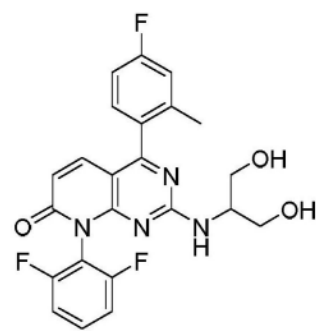
(VIII'),



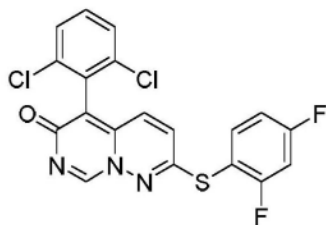
(IX'),



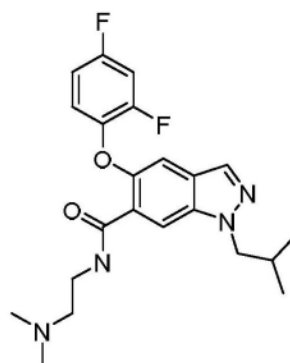
(X'),



(XI'),

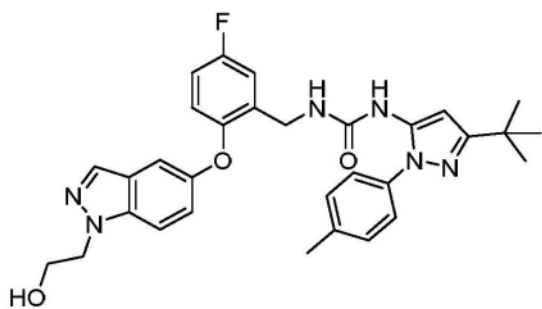


(XII'),

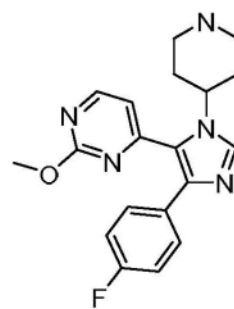


(XIII'),

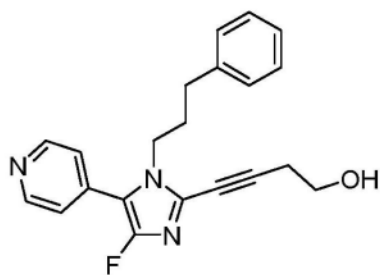
[0016]



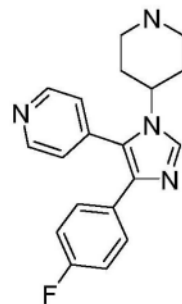
(XIV'),



(XV'),

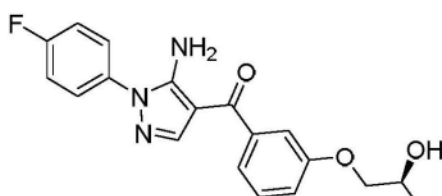


(XVI'),

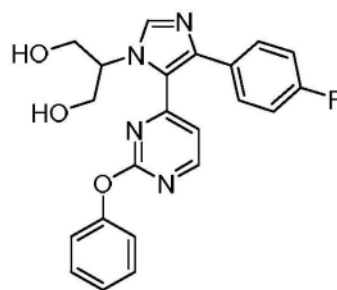


(XVII'),

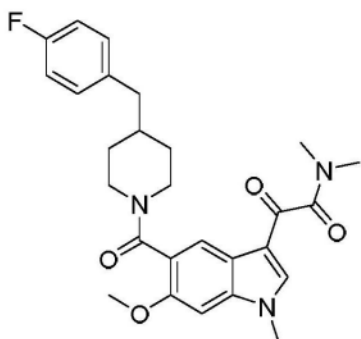
[0017]



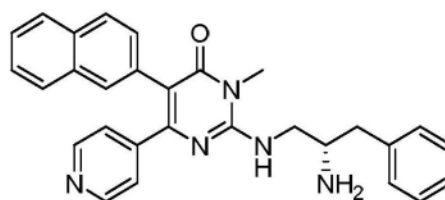
(XVIII'),



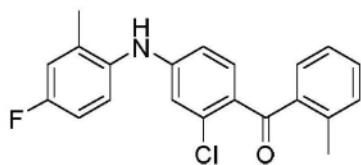
(XIX'),



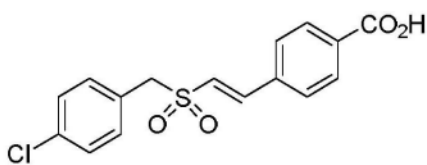
(XX'),



(XXI'),

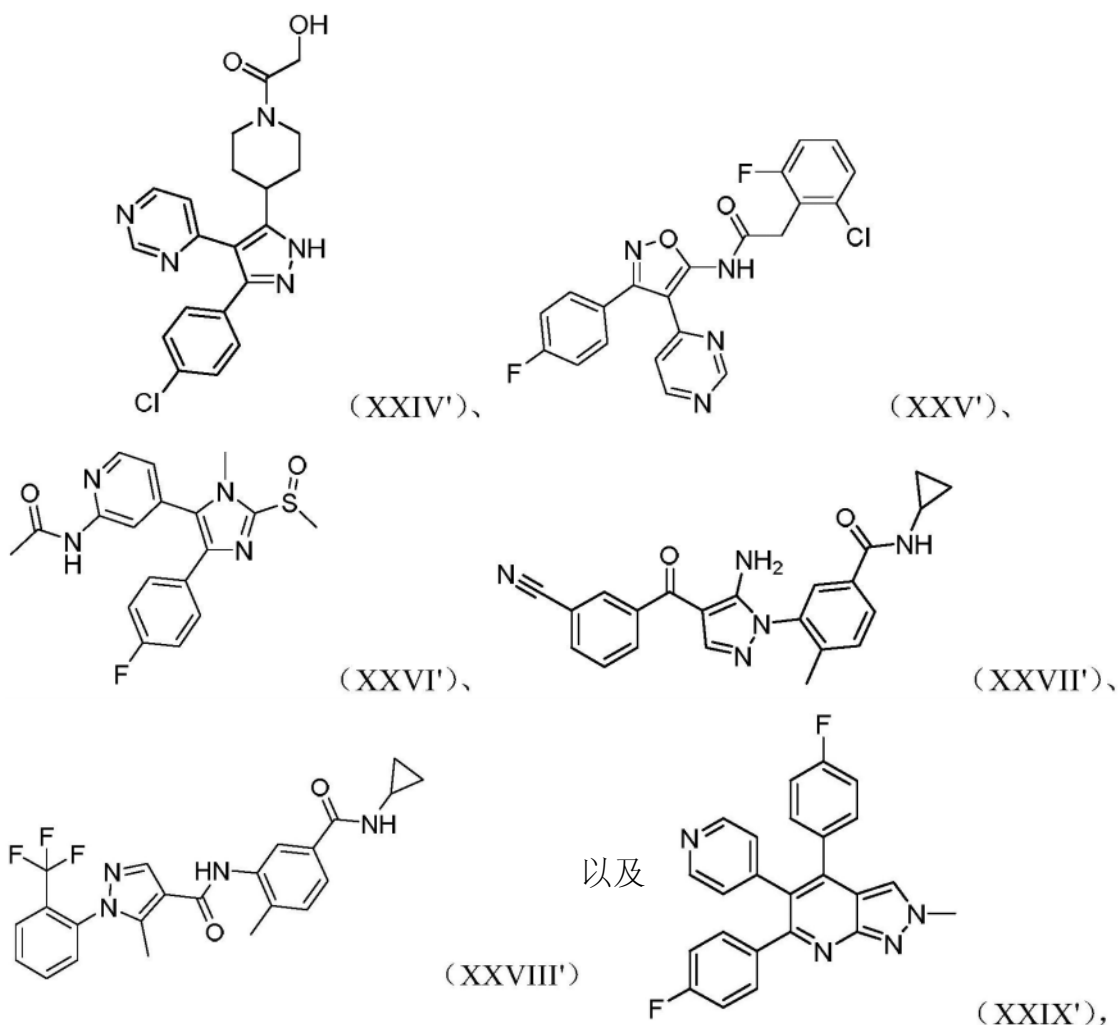


(XXII'),



(XXIII'),

[0018]



[0019] 或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。所述方法包含治疗与DUX4基因表达相关的病症,其中用p38激酶抑制剂抑制p38激酶可以降低所述受试者的细胞中的DUX4表达水平和/或一个或多个下游基因的表达。

[0020] 另一方面,提供了一种用于治疗面肩肱型肌营养不良症(FSHD)的方法。所述方法包含向有需要的受试者施用有效量的选自式I'-XXIX'中的一个或多个式的p38激酶抑制剂,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0021] 一方面,提供了一种用于治疗对p38激酶抑制有响应的病症的方法。所述方法包含向有需要的受试者施用有效量的选自(本文描述的属I-XIII的)式I-XIII中的一个或多个式的p38激酶抑制剂,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。所述方法包含治疗与DUX4基因表达相关的病症,其中用p38激酶抑制剂抑制p38激酶可以降低所述受试者的细胞中的DUX4表达水平和/或一个或多个下游基因的表达。

[0022] 另一方面,提供了一种用于治疗面肩肱型肌营养不良症(FSHD)的方法。所述方法包含向有需要的受试者施用有效量的选自(本文描述的属I-XIII的)式I-XIII中的一个或多个式的p38激酶抑制剂,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0023] 一方面,提供了一种用于治疗对p38激酶抑制有响应的病症的方法。所述方法包含向有需要的受试者施用有效量的p38激酶抑制剂,或其立体异构体、其同位素富集化合物、

其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。所述方法包含治疗与DUX4基因表达相关的病症,其中用p38激酶抑制剂抑制p38激酶可以降低所述受试者的细胞中的DUX4表达水平和/或一个或多个下游基因的表达。

[0024] 在若干个实施例中,提供了一种用于治疗面肩肱型肌营养不良症(FSHD)的方法。所述方法包含向有需要的受试者施用有效量的本文所述的p38激酶抑制剂,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

附图说明

[0025] 图1A和1B示出了FSHD肌管中的DUX4蛋白和RNA的表达。图1A包含使用结合DUX4蛋白和/或DAPI(以检测细胞核)的抗体进行染色的FSHD肌管的显微照片。成熟的FSHD肌管示出培养物中的肌动蛋白条纹(未示出)和分化的肌管内含有的离散细胞核组中的经过表达的DUX4蛋白(图1A)。图1B是示出FSHD肌管和来自同基因野生型(健康)对照的肌管中的DUX4 mRNA的相对表达的图表。

[0026] 图2是示出用DMSO处理的野生型肌管或用FTX-2或DMSO处理的FSHD肌管中所指示的DUX4调控基因的mRNA表达的图表。对于每个所指示的基因,从左到右的条与用DMSO处理的野生型肌管、用DMSO处理的FSHD肌管和用FTX-2(DUX4靶向ASO)处理的FSHD肌管相关。

[0027] 图3A-3C示出了用DUX4靶向ASO处理的FSHD肌管中的MBD3L2 mRNA的减少。如通过qPCR所测量的,相对于POLR2A mRNA对MBD3L2进行归一化。图3A是示出经过分组的板质量对照数据的图表,所述数据将MBD3L2在用DMSO对照或1 μ M DUX4靶向ASO处理的FSHD肌管中与健康的正常同基因野生型肌管(WT)中的表达进行比较。图3B是示出用不同稀释度的DUX4靶向ASO(FTX-2)处理的FSHD肌管中的MBD3L2 mRNA表达的剂量依赖性降低的图表。图3C示出了基于板的分析统计数据,所述分析统计数据将MBD3L2在用DMSO处理的FSHD肌管中与用DMSO处理的DUX4靶向ASO或野生型肌管中的信号进行比较。

[0028] 图4A-4D是示出用所指示p38 α / β 抑制剂处理的FSHD肌管中MBD3L2 mRNA和MYOG mRNA相对于用DMSO对照处理的表达水平的图表。p38 α / β 抑制剂包含SB239063(图4A)、VX-702(图4B)、帕吡莫德(Pamapimod)(图4C)和TAK-715(图4D)。还提供了抑制剂的结构。

[0029] 图5A和5B示出了来自用帕吡莫德处理的FSHD肌管的数据。图5A是示出DUX4-f1 mRNA(填充圆圈)和MBD3L2 mRNA(空心圆圈)的剂量依赖性减少的图表。图5B示出了用DMSO或帕吡莫德处理的FSHD肌管的显微照片。

[0030] 图6A-6C是示出与非靶向对照(NT CTRL)相比,用靶向p38a MAPK14的siRNA(图6A中的siMAPK1485和图6B中的siMAPK1486)处理的或用p38a激酶(MAPK14和DUX4 pLAM)Cas9/sgrNA RNP(图6C)处理的FSHD肌管中的MAPK14(图6A)和MBD3L2(图6B和图6C)的mRNA水平的图表。在图6C中,对于每种处理,从左到右示出的结果分别对应于MBD3L2和MYOG。

[0031] 图7是示出在用增加剂量的FTX-1821(所示结构)处理后FSHD肌管中的DUX4蛋白、MBD3L2 mRNA和p-HSP27蛋白的表达水平占DMSO对照处理水平的百分比的图表。条表示标准偏差。

[0032] 图8A和8B示出了FTX-1821对肌管形成的影响。图8A提供了在用媒介剂(DMSO)或指示浓度的FTX-1821处理并用针对MHC和DAPI(核染色)的抗体染色后获得的永生FSHD肌管的形态学的代表性图像。图8B是示出在用测试浓度的FTX-1821处理后如由MHC染色所定义的

肌管中的细胞核的定量的图表。条表示三个重复的标准偏差。

[0033] 图9A和9B示出了体外FSHD肌管中的细胞凋亡测定的结果。图9A提供了对活性半胱天冬酶-3 (作为细胞凋亡的标志物) 或DAPI染色的FSHD肌管的显微照片。在培养物中的肌管的子集中以散发性方式检测到细胞凋亡, 如左图中的白色圆圈和右侧的放大区所示。图9B是示出用指示浓度的FTX-1821处理的FSHD肌管中的活性半胱天冬酶-3信号的定量的图表。

[0034] 图10A和10B展示了通过FTX-1821对FSHD肌管中下调的基因的鉴定。图10A是展示了通过RNA-seq图谱鉴定的差异表达基因的热图。通过RNA-seq分析每种条件的三个重复, 并按如所指示的变化的方向和强度对基因进行聚类。颜色条指示观察到的归一化变化, 例如在仅用DMSO处理的样品中富集了通过FTX-1821下调的基因。图10A中列出了下调的基因。图10B是示出在用媒介对照DMSO处理的野生型细胞、用DMSO处理的FSHD细胞或用FTX-1821处理的FSHD细胞中, 在用FTX-1821处理时被下调的DUX4靶基因的归一化表达水平读段的图表。

[0035] 图11是示出在用DMSO媒介对照、FTX-1821或FTX-839进行所指示的处理后, 在源自四种不同的FSHD患者成肌细胞系FTCE-016、-020、-197、-196和两种野生型 (WT) 对照系的肌管中通过DUX4靶基因MBD3L2 (相对于POLR2A归一化) 的qRT-PCR进行的mRNA表达水平的图表。

[0036] 图12A和12B提供了关于各种p38激酶抑制剂的信息。图12A是总结所指示p38 α 和 β 抑制剂的药理学的数据表, 包含降低FSHD细胞中的MBD3L2表达的IC₅₀。示出了可比较的MBD3L2 IC₅₀值, 表明跨报道具有类似酶效价的p38 α 和 β 抑制剂的广泛结构图对FSHD肌管中的DUX4下游基因表达的抑制。这些数据表明p38抑制导致DUX4靶基因MBD3L2的IC₅₀值降低范围为约6-68nM。图12B提供了图12A中列出的p38激酶抑制剂的化合物结构。

[0037] 图13是在“培养皿中的临床试验”中利用的各种细胞系的表, 所述表示出了基因型的多样性, 并且包含原代和永生化细胞系以及FSHD1和FSHD2患者细胞系。

[0038] 图14A和14B是示出在用FTX-1821、FTX-839或DMSO媒介对照处理后 (通过qRT-PCR) (图14A) 相对于POLR2A归一化的MBD3L2 mRNA表达和如通过在九个FSHD1和三个FSHD2患者肌管 (列于表2中, 图14B包含仅2个FSHD2细胞系) 中确定的切割半胱天冬酶-3 (图14B) 测量的细胞凋亡的图表。

[0039] 图15是示出在口服施用0.3mg/kg FTX-1821后大鼠的血浆暴露、斜方肌暴露和p38靶参与 (磷酸化p38 α :总p38 α 比率) 的时间过程的图表。

[0040] 图16是示出A4和C6异种移植TA肌肉中的MBD3L2 mRNA水平的图表。

[0041] 图17是示出用媒介对照或p38激酶抑制剂FTX-2865处理后小鼠斜方肌中磷酸/总MC2比率的图表。

[0042] 图18是示出在用媒介对照或p38抑制剂FTX-2865处理后C6异种移植TA肌肉中的MBD3L2 mRNA水平的图表。

具体实施方式

[0043] 本发明部分地基于以下发现: 对p38激酶 (例如, p38- α) 的抑制导致DUX4和由DUX4调控的下游基因的表达降低。因此, 本发明包含例如在治疗或预防与异常DUX4表达相关的疾病如FSHD (一种肌营养不良症) 中与使用p38抑制剂 (例如, p38- α) (单独地或与另一种药

剂组合)来降低DUX4和/或其下游靶基因中的任何一个的表达和/或活性水平有关的方法和组合物。

[0044] 肌营养不良症是导致身体肌肉进行性无力的一组不同的遗传疾病。一些类型的肌营养不良症将在儿童早期呈现症状,而其它类型将在成年期出现。根据肌营养不良症的类型,不同的肌肉群也可能受到影响。参见例如Isin Dalkilic和Louis M Kunkel。已知近30种基因会引起各种形式的肌营养不良症,所述肌营养不良症的发病年龄、严重程度和受影响的肌肉群各不相同。被鉴定的基因数量每年都在增加,这加深了我们的理解,也揭示了这些疾病的发病机制的整体复杂性。

[0045] 例如,两种常见的肌营养不良症——杜氏肌营养不良症(DMD)和面肩肱型营养不良症(FSHD)——被认为是具有某些共有特性的独特疾病。DMD与FSHD之间的相似性包含两者都是遗传性疾病,并且症状包含肌肉减少伴有肌无力,从而导致残疾(因此DMD和FSHD两者被分组为意味着肌肉退化的肌营养不良症的大类)。然而,DMD和FSHD的病因和疾病诊断却大不相同(DMD中肌营养不良蛋白损失与FSHD中DUX4-肌肉毒素的表达)。例如,在DMD中,DMD基因的突变(已知>2000种)产生功能失调肌营养不良蛋白或缺少肌营养不良蛋白。在FSHD中,所述疾病是由于肌肉组织中的DUX4基因的过度表达而造成的;这并不是由于基因中的点突变而造成的(当DUX4基因中的D4Z4重复序列的数量介于1与8之间时,或者当D4Z4处的阻遏因其它沉默机制中的突变而丧失时,DUX4蛋白被表达)。其它差异包含:在FSHD中,只涉及骨骼肌,而在DMD中,骨骼肌和心肌两者都受到影响;DMD中涉及膈肌,但FSHD不涉及;通常,DMD中存在儿童期发病,而FSHD中存在成人/青少年期发病;并且在DMD中,发病时涉及非卧床,而在FSHD中,发病时涉及面部和近侧臂/肩。另一个重要的区别是DMD中对类固醇有应答,而FSHD中没有。另外,经过批准的DMD治疗(美国的Exondys-51;欧洲的Ataluren)将对FSHD没有任何效果。最后,在DMD中,只有男性会受到影响,而在FSHD中,男女都会涉及。

[0046] FSHD还有一种不寻常的病理,并且所述病理在肌肉营养不良症中是独特的,因为其发展需要遗传和表观遗传条件两者。遗传条件是存在完整的DUX4基因。DUX4基因是一种通常在种系和早期胚胎细胞中表达的逆基因,但其在成人组织中被D4Z4重复序列诱导的沉默所阻遏(Ehrlich和Lacey,2012)。每个D4Z4元件含有启动子和DUX4 ORF,但缺少多腺苷酸化信号(PAS),从而导致DUX4 mRNA快速降解。相比之下,在4qA许可等位基因上的远侧D4Z4单位中引发的转录物延伸到重复序列陈列之外,并到达侧接pLAM序列中的PAS(综述于Tawil等人,2014;Himeda等人,2015)。所产生的poly-A尾使DUX4 mRNA稳定,并允许其转化为一种在健康肌肉中通常不表达且对骨骼肌功能有毒的蛋白质。已经描述了两种增强子,即活化骨骼肌细胞中的DUX4-f1表达的DUX4成肌增强子1(DME1)和DME2,以调节FSHD中的DUX4-f1表达(Himeda等人,2014)。

[0047] FSHD1、FSHD2和早期发展阶段以及种系形成阶段似乎为D4Z4染色质赋予了转录许可构象。这可以通过组蛋白修饰的改变、FSHD1中D4Z4的部分但可变的低甲基化以及FSHD2中更广泛的低甲基化来证明(Himeda等人,2015)。然而,D4Z4低甲基化不足以治疗所述疾病,因为患有免疫缺陷、着丝粒区不稳定和面部异常(ICF)的患者没有肌营养不良症状,所述ICF是一种罕见的、不相关的DNA低甲基化相关疾病,其中D4Z4高度低甲基化(OMIM条目-#614069)。

[0048] DUX4是一种同源盒转录因子蛋白,并且DUX4在肌肉中的表达诱导转录程序,从而

导致通常不在骨骼肌中表达的下游基因和蛋白产物的表达。例如,DUX4表达导致对FSHD骨骼肌和转染细胞中若干个种系基因的诱导(Yao等人,2014;Ehrlich和Lacey,2012)。这些新颖转录物中的许多转录物在FSHD肌细胞中表达,但在对照肌细胞中不表达(Yao等人,2014;Homma等人,2015;Shadle等人,2017;Bosnakovski等人,2014)。由于DUX4的下游靶基因中的一些下游靶基因对转录因子进行编码,因此DUX4病理学活化导致肌肉中的大规模基因表达失调级联,从而引起疾病(Yao等人,2014;Homma等人,2015;Shadle等人,2017;Bosnakovski等人,2014)。

[0049] 肌细胞中的内源性(在FSHD肌纤维中)和强制性DUX4表达是有毒的,导致细胞凋亡和氧化应激,并干扰肌生成和肌节功能(Rickard等人,2015;Homma等人,2015;Bosnakovski等人,2014;Tawil等人,2014;Himeda等人,2015)。疾病进展和发病年龄两者的临床异质性可能部分地归因于导致DUX4转录渐进改变的表观遗传不稳定性。DNA低甲基化和许可DUX4转录的作用通过在患有遗传性组合FSHD1和2缺陷的患者中观察到的高临床严重程度来例示(Tawil等人,2014;van der Maarel等人,2007)。临床异质性还通过D4Z4重复序列缩短的严重程度的差异来解释,其中与重复序列(4-7)收缩不太严重的患者相比,具有较短重复序列(1-3)的患者的表型更严重,发病年龄更小。

[0050] DUX4现在被认为是FSHD的病理学病因,因为其靶基因的活化是FSHD肌肉的主要分子特征(综述于Tawil等人,2014;Himeda等人,2015)。主要的下游靶基因是在染色体上空间聚集的高度同源基因家族的成员,包含PRAMEF(优先在黑素瘤中表达)、TRIM(含三重基序)、甲基-CpG结合蛋白样(MBDL)、含锌指和SCAN结构域(ZSCAN)和ret指蛋白样(RFPL)家族(Geng等人,2012;Yao等人,2014;Shadle等人,2017;Ehrlich和Lacey,2012年;Tawil等人,2014;van der Maarel等人,2007)。可以使用ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15、ZNF280A等来区分FSHD与对照骨骼肌(描述于但不限于Yao等人,2014;Shadle等人,2017;Ehrlich和Lacey,2012)。

[0051] 筛选有注释的化学探针,以鉴定降低FSHD肌管中的DUX4表达的疾病修饰小分子药物靶标。这些筛选鉴定抑制p38丝裂原活化蛋白激酶 α (MAPK14或p38- α)的多种化学支架。如所附实例中所述,已经示出,使用小干扰RNA(siRNA)技术或用选择性地靶向p38激酶的 α 异构体的特异性向导RNA(gRNA)编辑的CRISPR介导的基因组敲除MAPK14基因还降低了FSHD肌管中的DUX4和DUX4相关的下游基因表达。还发现,选择性p38 α 和 β 激酶抑制剂特异性地减少了FSHD肌管中的DUX4和其下游基因,由此影响FSHD疾病过程的核心病理生理学(本文中所例示的数据)。相同的实验揭示,p38 α 和 β 激酶抑制剂不影响成肌素或其它成肌因子的表达,也不影响FSHD肌管中成肌融合所展示的成肌细胞的增殖或分化。这些p38激酶抑制剂小分子减少了DUX4和相关下游基因的表达,由此影响FSHD疾病过程的病理生理学,包含减少凋亡细胞死亡。预期p38介导的DUX4减少将影响FSHD中下游炎症、脂肪浸润和纤维化过程。

[0052] 由 α 、 β 、 γ 和 δ 异构体构成的p38 MAPK家族的成员由独立的基因编码,所述基因在适应于应激和生存所需的细胞应答中发挥关键作用(综述于Whitmarsh,2010;Martin等人,2014;Krementsov等人,2013)。在许多炎性疾病(包含心血管疾病和其它慢性疾病)中,这些相同的p38 MAPK应激诱导的信号可能触发加重而非减轻疾病的不适应应答(综述于Whitmarsh,2010;Martin等人,2014)。事实上,在骨骼肌中,包含慢性运动、胰岛素暴露和内

分泌状态改变、成肌细胞分化成肌细胞、活性氧类别以及细胞凋亡的各种细胞应激都已被示出为诱导p38激酶途径(Keren等人,2006;Zarubin等人,2006)。事实上,p38激酶途径可以通过许多外部刺激活化,包含促炎细胞因子和细胞应激,从而使双特异性MAPK激酶MKK3和MKK6活化。进而使其活化环中的p38磷酸化的MKK3和MKK6的活化触发了下游磷酸化事件。这些包含HSP27、MAPKAPK2(MK2)和多种转录因子的磷酸化,最终导致细胞核中的转录改变。已经鉴定出p38激酶的数量适中的p38调节转录物和大量下游效应子(描述于Cuenda等人,2007和Kyriakis等人,2001,Viemann等人,2004)。

[0053] 来自抑制p38 α MAPK信号传导途径的不同化学支架的若干种化合物已进入多种(非神经肌肉)适应症的临床试验,包含类风湿性关节炎、慢性阻塞性肺部疾病、疼痛、心血管疾病和癌症。临床试验中对p38 α 和 β 的抑制被证明是安全的,但对这些适应症中的任一种无效。体外和体内药理学表明,在这些临床研究中,p38 α 靶标参与是稳健的,如通过测量HSP27(间接靶标)和pMK2(直接靶标)磷酸化的减少所证明的。

[0054] 已知p38 α MAPK在骨骼肌生物学中,具体地在消除增殖成肌细胞分化并随后融合以形成多核肌管中起关键作用。用p38 α 抑制剂治疗组成性地经历退变和再生过程的肌营养不良症患者将并不明显。p38 α 的完全敲除(KO)在胚胎期是致命的。胚胎挽救使幼仔存活至出生后几天,并分离出卫星细胞以对缺乏p38 α 的成肌前体进行研究。完全缺少p38 α 的成肌细胞表达显著较少的关键分化基因,并且示出融合严重不足。P2幼仔的组织学表明,循环卫星细胞显著增加并且纤维分布向左移动。(Perdigueró等人,2007)。重要的是,成熟肌肉中p38 α 的KO(由My11启动子驱动的cre)在早期时间点没有示出缺陷,但是与对照相比,缺乏p38 α 的小鼠在6个月大时示出显著更高的再生能力和I型纤维,以及更小的纤维分布(Wissing等人,2014)。这些数据表明,除了FSHD外,p38 α 的抑制将通过独立于调节DUX4表达的机制触发再生缺陷疾病中的骨骼肌再生。

[0055] 在骨骼肌中,p38已被证明在肌生成期间调节基因表达。p38 γ 已被证明是使用特异性基因敲除和条件性敲除方法两者进行肌生成所必需的(Cuenda等人,2007;Kerin等人,2006;Aouadi等人,2006)。在成人中,p38 α 和 β 的选择性抑制剂避免了对肌生成的p38 γ 相关影响。

[0056] 本公开发现p38在肌生成过程中被活化,并且通过本文中所例示的分子(包含FTX-839、FTX-1821等)进行的p38 α 和 β 的抑制显著降低FSHD肌管中DUX4表达和其下游基因程序(在本文中所例示的数据)。不希望受理论的束缚,p38 α 似乎通过在具有较短重复序列(FSHD1)或SMCHD1突变(FSHD2)的突变D4Z4基因座的水平上或当FSHD患者的肌肉中的其它机制失去阻遏作用时影响病理性DUX4表达所需的关键成肌增强子的活性来直接调节DUX4表达。这是与先前临床研究不同的机制,所述先前临床研究以细胞质中的p38的功能为目标并且在许多疾病中未显示疗效,包含类风湿性关节炎、疼痛、抑郁症、慢性阻塞性肺部疾病和心血管疾病。从未在临床上探索p38抑制剂对FSHD的作用。

[0057] 定义

[0058] 如在本说明书和所附权利要求中所使用的,单数形式“一个/一种(a/an)”以及“所述(the)”包含复数指代,除非上下文另有明确指示。

[0059] 如在本说明书中所使用的,除非另有说明,否则在本公开中使用术语“和/或”指代“和”或“或”。

[0060] 贯穿本说明书,除非上下文另外要求,否则词语“包括(comprise)”或如“包括(comprises)”或“包括(comprising)”等变型应当理解为暗示包含所述的要素或整体或要素或整体组,但不排除任何其它要素或整体或要素或整体组。

[0061] 如本申请中使用的,术语“约”和“大约”用作等效物。本申请中使用的有或无约/大约的任何数值意指涵盖相关领域普通技术人员所了解的任何正常波动。在某些实施例中,术语“大约”或“约”是指在规定的参考值的任一方向(大于或小于)的25%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或更小的值的范围,除非另行说明或另外从上下文明显可见(除了这些数量将超过可能值的100%的情况)。

[0062] “施用”在本文中是指将药剂或组合物引入到受试者体内,或使药剂或组合物与细胞和/或组织接触。

[0063] “治疗(treating或treatment)”疾病包括:(1)预防疾病,即使在可能暴露于或易患疾病但还未经历或显示疾病症状的哺乳动物中疾病的临床症状不发展;(2)抑制疾病,即阻止或减少疾病或其临床症状的发展;或(3)缓解疾病,即使疾病或其临床症状消退。

[0064] “治疗有效量”意指当向哺乳动物施用来用于治疗疾病时,足以影响所述疾病的这种治疗的化合物的量。“治疗有效量”将根据化合物、疾病及其严重程度以及待治疗的哺乳动物的年龄、体重等而变化。

[0065] 本发明的某些化合物可以以立体异构形式存在(例如,其可以含有一个或多个不对称碳原子或者可以表现出顺式-反式异构)。一些化合物可能包含多于一个不对称碳原子。“立体异构体”是指关于一个或多个不对称碳原子朝向(R/S)不同或关于双键朝向(顺式:反式)不同的化合物。术语立体异构体还可以涵盖阻转异构体,所述阻转异构体由例如在具有经过取代的联苯部分的化合物中围绕单键的受阻旋转产生。“对映异构体”是一种作为另一种化合物的镜像的化合物,即,对映异构体的所有不对称碳原子相对于另一种化合物以相反的朝向(R/S)存在。“非对映异构体”是一种不是另一种化合物的镜像但包含相对于另一种化合物以相反的朝向(R/S)存在的一个或多个不对称碳原子的化合物。本发明的实施例可以包含立体异构体的混合物,或者可以包含单一立体异构体。单一对映异构体或非对映异构体可以从手性试剂开始,或通过立体选择性或立体特异性合成技术来制备。可替代地,单一对映异构体或非对映异构体可以通过标准手性色谱或结晶技术从混合物中分离。

[0066] “同位素富集”是指其中一个或多个原子富集有超出其天然丰度的同位素的化合物。例如,氘的自然丰度为0.015%。本领域的普通技术人员认识到,在所有具有H原子的化合物中,H原子实际上代表H和D的混合物,其中约0.015%是D。同位素富集化合物可以具有一个或多个特异性化学位点,其中H/D比率大于0.015%。同位素富集化合物可以被称为同位素标记的。

[0067] “溶剂化物”是指化合物与一种或多种溶剂分子的聚集体——由溶质和溶剂形成的可变化学计量的复合物。用于本发明目的的此类溶剂不会干扰溶质的生物活性。合适的溶剂的实例包括水、甲醇、乙醇和乙酸。优选地,所使用的溶剂是药学上可接受的溶剂。合适的药学上可接受的溶剂的实例包含水、乙醇和乙酸。所有此类溶剂化物均包含在本发明的范围内。例如,本文中描述的任何溶剂化物中的溶剂可以包含水。

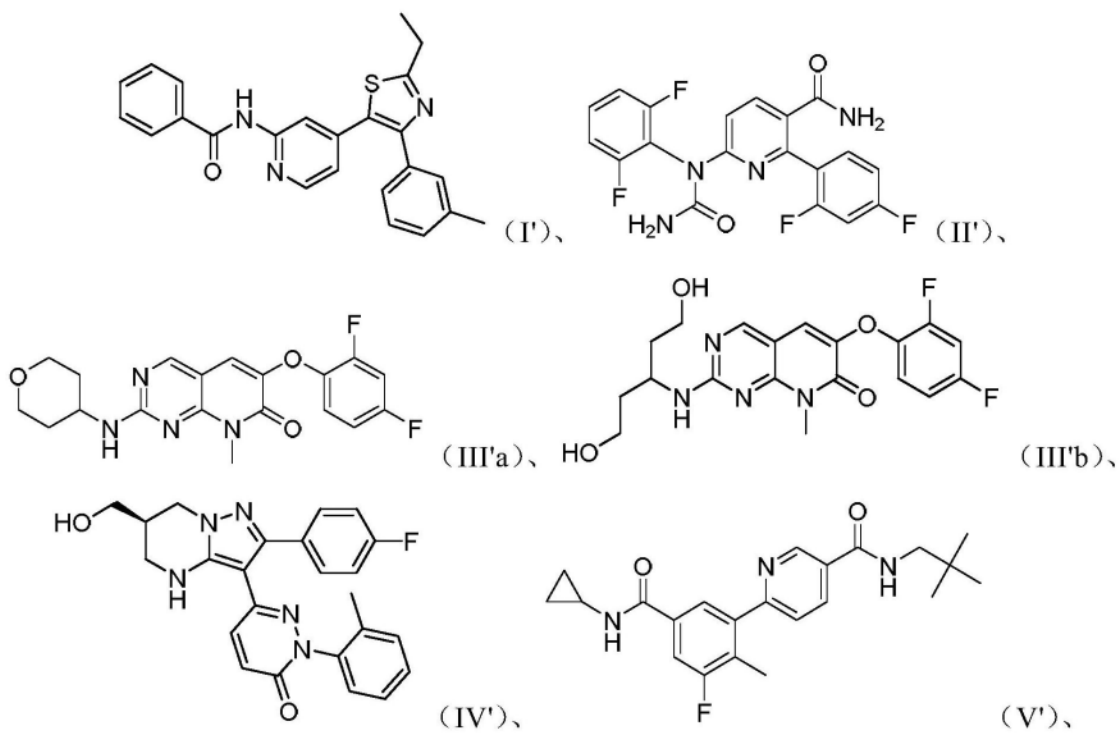
[0068] “前药”是指可以在生理条件下或通过溶剂分解转化为指定化合物或此类化合物的药学上可接受的盐的化合物。

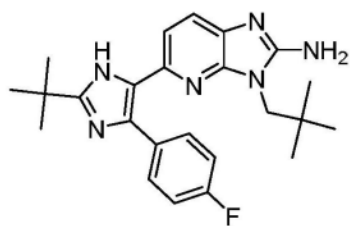
[0069] “药学上可接受的盐”是保留指定化合物的游离酸和碱的生物有效性并且在生物学上或其它方面并非不期望的盐。本发明的化合物可以具有足够酸性的、足够碱性的或这两种官能团,并因此与许多无机或有机碱、无机和有机酸中的任何一种反应,以形成药学上可接受的盐。药学上可接受的盐的实例包含通过使本发明的化合物与无机酸或有机酸或无机碱反应制备的那些盐。例如,本发明的盐包含但不限于:硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基-苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、苯丙酸盐、苯丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 γ -羟基丁酸盐、乙醇酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐和扁桃酸盐。例如,本发明的盐包含但不限于:醋酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、依地酸钙、樟脑磺酸盐(Camsylate)、碳酸盐、氯化物、克拉维酸盐、柠檬酸盐、二盐酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐、丙酸酯月桂硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酰氨基苯砷酸盐(Glycollylarsanilate)、己基间苯二酚酸盐、海巴明盐(Hydrabamine)、氢溴酸盐(Hydrochloride)、盐酸盐、羟萘甲酸盐(Hydroxynaphthoate)、碘化物、羟乙磺酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸氢盐、马来酸单钾、粘液酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、N-甲基葡萄糖胺、草酸盐、双羟萘酸盐(恩波酸盐)、棕榈酸盐、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、钾、水杨酸盐、钠、硬脂酸盐、亚乙酸盐、琥珀酸盐、丹宁酸盐、酒石酸盐、氯茶碱盐、甲苯磺酸酯、三乙基碘、三甲基铵和戊酸盐。例如,本发明的盐包含但不限于:盐酸、硫酸、磷酸、二磷酸、氢溴酸和硝酸或有机酸的盐,所述有机酸如甲酸、柠檬酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、琥珀酸、乙酸、乳酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、2-羟乙基磺酸、水杨酸和硬脂酸。类似地,药学上可接受的阳离子包括但不限于钠、钾、钙、铝、锂以及铵。例如,本发明的盐包含但不限于:碱金属盐:钠盐、钾盐等;碱土金属盐:钙盐、镁盐、钡盐等;铝盐等。作为具有有机碱的盐的合适的实例,例如,存在具有三甲胺、三乙胺、吡啶、皮考啉、2,6-二甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、环己胺、二环己胺、N,N'-二苄基乙二胺等的盐。作为具有无机酸的盐的合适的实例,例如,存在具有盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等的盐。作为具有有机酸的盐的合适的实例,例如,存在具有甲酸、乙酸、三氟乙酸、邻苯二甲酸、富马酸、草酸、酒石酸、马来酸、柠檬酸、琥珀酸、苹果酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸等的盐。作为具有碱性氨基酸的盐的合适的实例,例如,存在具有精氨酸、赖氨酸、鸟氨酸等的盐。作为具有酸性氨基酸的盐的合适的实例,例如,存在具有天冬氨酸、谷氨酸等的盐。

[0070] 使用方法

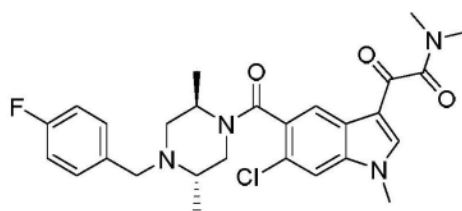
[0071] 在若干个实施例中,提供了一种用于治疗对p38激酶抑制有响应的病症的方法。所述方法可以包含向有需要的受试者施用有效量的选自以下式I'-XXIX'中的一个或多个式的p38激酶抑制剂:

[0072]

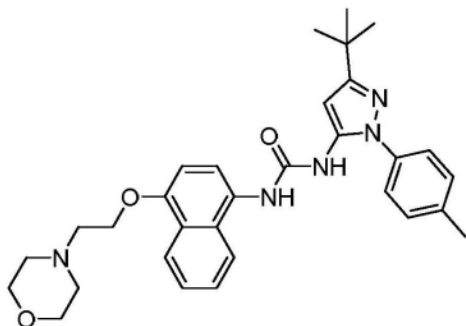




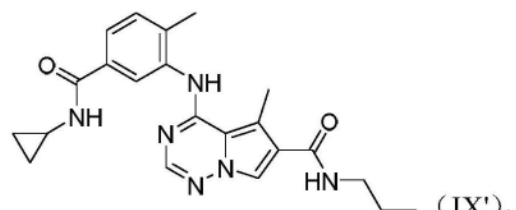
(VI'),



(VII'),

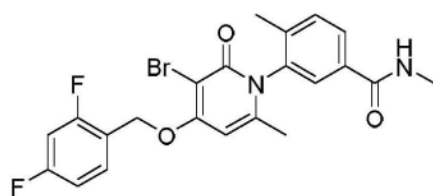


(VIII'),

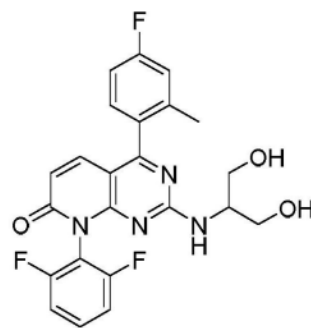


(IX'),

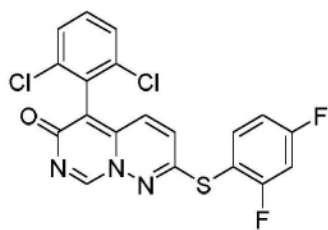
[0073]



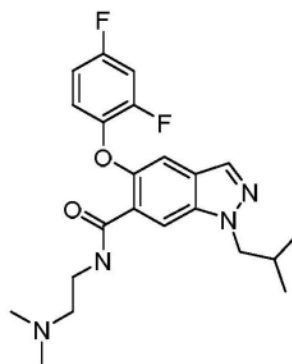
(X'),



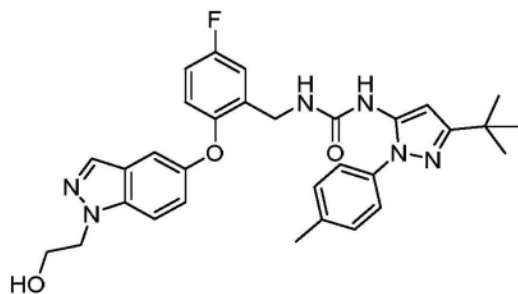
(XI'),



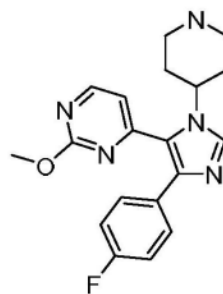
(XII'),



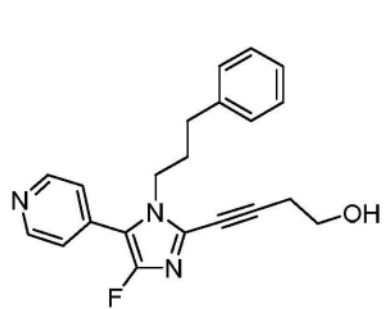
(XIII'),



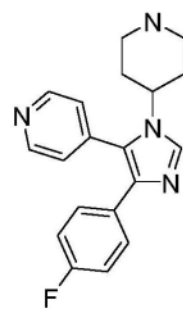
(XIV'),



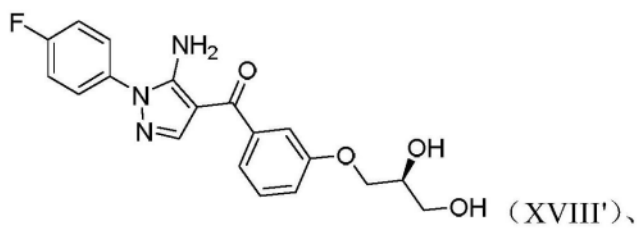
(XV'),



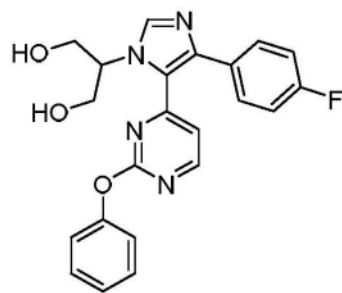
(XVI'),



(XVII'),

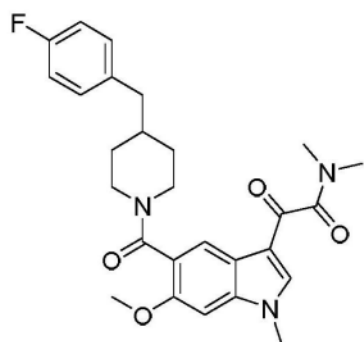


(XVIII'),

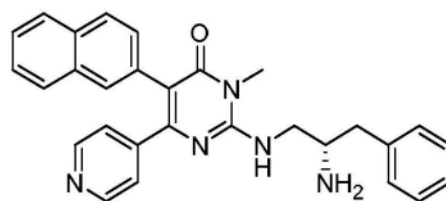


(XIX'),

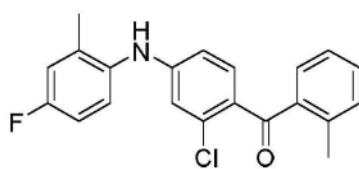
[0074]



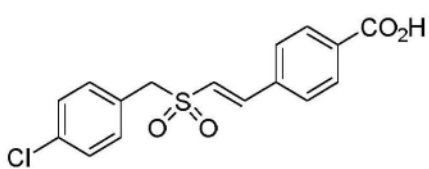
(XX'),



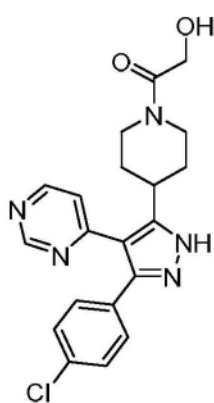
(XXI'),



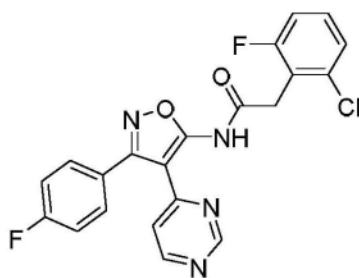
(XXII'),



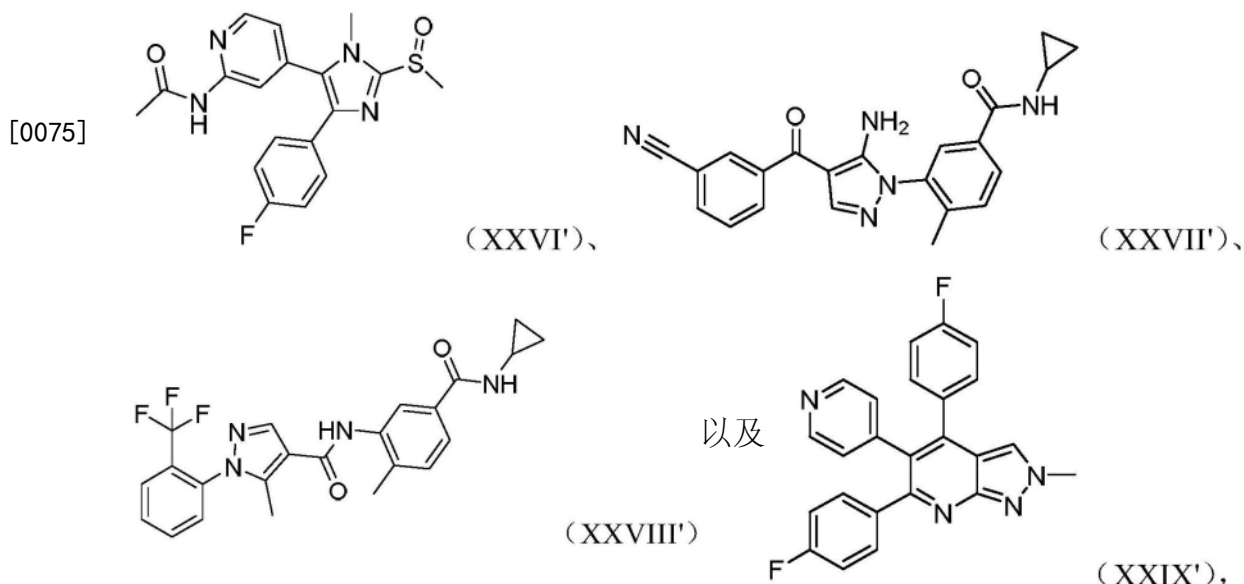
(XXIII'),



(XXIV'),



(XXV'),



[0076] 或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。所述方法包含治疗与DUX4基因表达相关的病症,其中用p38激酶抑制剂抑制p38激酶可以降低所述受试者的细胞中的DUX4表达水平和/或一个或多个下游基因的表达。

[0077] 在一些实施例中,p38激酶抑制剂是选自式I'-XXIX'的化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0078] 在一些实施例中,p38激酶抑制剂选自式I'、II'、III'a、III'b和IV'-XIV',或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0079] 在一些实施例中,p38激酶抑制剂选自式I'、II'、IV'-VIII和X'-XIII',或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0080] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂是式I'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0081] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂是式II'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0082] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂是式IIIa'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0083] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂是式IIIb'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0084] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂是式IV'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0085] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂是式V'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0086] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂是式VI'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0087] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂是式VII'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0088] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂是式VIII'化合物,或其立体异构体、其同位素富

集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0089] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂是式IX'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0090] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂是式X'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0091] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂是式XI'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0092] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂是式XII'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0093] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂是式XIII'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0094] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂是式XIV'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0095] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂是式XV'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0096] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂是式XVI'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0097] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂是式XVII'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0098] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂是式XVIII'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0099] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂是式XIX'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0100] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂是式XX'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0101] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂是式XXI'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0102] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂是式XXII'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0103] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂是式XXIII'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0104] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂是式XXIV'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0105] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂是式XXV'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0106] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂是式XXVI'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0107] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂是式XXVII'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0108] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂是式XXVIII'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0109] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂是式XXIX'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0110] 在许多实施例中,细胞是肌细胞。在一些实施例中,细胞是终末分化的肌细胞。

[0111] 在一些实施例中,细胞包含含柔性铰链域的染色体结构维持1(SMCHD1)基因中的一个或多个突变。在一些实施例中,细胞可以包含至少一个未缺失的4qA等位基因。

[0112] 在许多实施例中,与对照细胞中的DUX4多肽或由一个或多个下游靶基因编码的多肽的表达水平相比,细胞可以包含表达水平增加的DUX4多肽或由所述一个或多个下游靶基因编码的多肽。

[0113] 在许多实施例中,DUX4为全长DUX4(DUX4-f1)。

[0114] 在一些实施例中,细胞可以与FSHD相关。

[0115] 在一些实施例中,病症与DUX4基因表达相关。

[0116] 在一些实施例中,病症与DUX4基因表达相关,并且DUX4基因表达可能由受试者在染色体4q35的亚端粒区中具有少于10个D4Z4重复序列引起。在一些实施例中,细胞可以在染色体4q35的亚端粒区中包含一个或多个大卫星D4Z4重复序列的缺失。在其它实施例中,细胞可以在染色体4q35的亚端粒区中包含少于7个大卫星D4Z4重复序列。

[0117] 在一些实施例中,在施用p38激酶抑制剂之前,细胞可以在染色体4q35处包含失调的D4Z4阵列。在一个实施例中,细胞可以包含包括少于11个重复序列单元的失调的D4Z4阵列。在一些实施例中,失调的D4Z4阵列可以包含少于11个、10个、9个、8个、7个、6个、5个、4个、3个或2个重复序列单元。

[0118] 在一些实施例中,细胞是肌细胞,并且在施用p38激酶抑制剂之前,细胞可以在染色体4q35处包含失调的D4Z4阵列。在一个实施例中,肌细胞可以包含包括少于11个重复序列单元的失调的D4Z4阵列。在一些实施例中,失调的D4Z4阵列可以包含少于11个、10个、9个、8个、7个、6个、5个、4个、3个或2个重复序列单元。

[0119] 在一些实施例中,病症是FSHD。FSHD可以包含FSHD1和FSHD2中的一种或多种。在一个实施例中,病症是FSHD1。在另一个实施例中,病症是FSHD2。在一个实施例中,病症是FSHD1和FSHD2。

[0120] 在一个实施例中,病症是免疫缺陷、着丝粒区不稳定和面部异常(ICF)。

[0121] 在一个实施例中,病症是肌萎缩性侧索硬化症(ALS)。

[0122] 在一个实施例中,病症是包涵体肌病(IBM)。

[0123] 在一个实施例中,病症是癌症。癌症可以选自尤文氏肉瘤、软组织肉瘤、横纹肌肉瘤以及成人和儿童B细胞急性淋巴细胞白血病。

[0124] 在一些实施例中,病症可以选自以下中的一种或多种:FSHD1、FSHD2、ICF、ALS、IBM、尤文氏肉瘤、软组织肉瘤、横纹肌肉瘤以及成人和儿童B细胞急性淋巴细胞白血病。

[0125] 在一个实施例中,基于转录活性DUX4的存在,受试者被鉴定为患有FSHD。在另一个实施例中,基于肌肉中一个或多个下游基因ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15和ZNF280A的存在,受试者被鉴定为患有FSHD。在另一个实施例中,基于相对于健康对照表达

水平增加的一个或多个下游基因ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15和ZNF280A表达水平的存在,受试者被鉴定为患有FSHD。在另一个实施例中,基于转录活性DUX4的存在和下游基因ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15或ZNF280A的存在,受试者被鉴定为患有FSHD。

[0126] 在另一个实施例中,所述方法可以包含测量施用p38激酶抑制剂之前受试者中以下中的一种或多种的表达水平:DUX4、ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15和ZNF280A。所述方法可以进一步包含确定如果以下中的一种或多种的表达水平相对于健康对照升高,则受试者需要治疗:DUX4、ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15和ZNF280A。

[0127] 在另一个实施例中,所述方法可以包含测量施用p38激酶抑制剂之前和之后受试者中以下中的一种或多种的表达水平:DUX4、ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15和ZNF280A。所述方法可以包含将施用p38激酶抑制剂之前和之后受试者中以下中的一种或多种的表达水平进行比较:DUX4、ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15和ZNF280A。所述方法可以包含通过比较施用p38激酶抑制剂之前和之后以下中的一种或多种的表达水平来确定治疗的有效性:DUX4、ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15和ZNF280A,其中一种或多种表达水平的降低指示有效治疗。

[0128] 在一些实施例中,p38激酶抑制剂减少选自以下的一个或多个下游基因:ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15和ZNF280A。

[0129] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂减少MBD3L2。

[0130] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂减少ZSCAN4。

[0131] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂减少LEUTX。

[0132] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂减少PRAMEF2。

[0133] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂减少TRIM43。

[0134] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂减少KHDC1L。

[0135] 在一个实施例中,DUX4和下游基因ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15和ZNF280A的转录调节子被p38激酶抑制。

[0136] 在一些实施例中,施用可以与涉及物理疗法、有氧运动、呼吸功能疗法、骨科介入的临床管理组合。

[0137] 在一些实施例中,施用包含将p38激酶抑制剂与另一种药剂一起施用。

[0138] 在一些实施例中,施用包含将p38激酶抑制剂与另一种用于治疗FSHD的药剂一起施用。

[0139] 在一些实施例中,施用使肌肉退化减少。

[0140] 在一些实施例中,施用使受试者的肌细胞的细胞凋亡减少。在一个实施例中,肌细胞是终末分化的。

[0141] 在若干个实施例中,提供了一种用于治疗面肩肱型肌营养不良症(FSHD)的方法。所述方法可以包含向有需要的受试者施用有效量的选自式I'-XXIX'中的一个或多个式的p38激酶抑制剂,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0142] 在一些实施例中,p38激酶抑制剂选自式I'-XXIX',或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0143] 在一些实施例中,p38激酶抑制剂选自式I'、II'、III'a、III'b和IV'-XIV',或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0144] 在一些实施例中,p38激酶抑制剂选自式I'、II'、IV'-VIII和X'-XIII',或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0145] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂可以包含式I'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0146] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂可以包含式II'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0147] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂可以包含式IIIa'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0148] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂可以包含式IIIb'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0149] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂可以包含式IV'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0150] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂可以包含式V'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0151] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂可以包含式VI'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0152] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂可以包含式VII'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0153] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂可以包含式VIII'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0154] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂可以包含式IX'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0155] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂可以包含式X'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0156] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂可以包含式XI'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0157] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂可以包含式XII'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0158] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂可以包含式XIII'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0159] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂可以包含式XIV'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0160] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂可以包含式XV'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0161] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂可以包含式XVI'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0162] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂可以包含式XVII'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0163] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂可以包含式XVIII'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0164] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂可以包含式XIX'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0165] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂可以包含式XX'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0166] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂可以包含式XXI'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0167] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂可以包含式XXII'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0168] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂可以包含式XXIII'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0169] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂可以包含式XXIV'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0170] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂可以包含式XXV'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0171] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂可以包含式XXVI'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

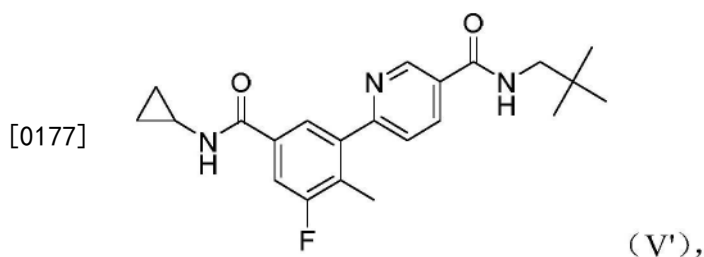
[0172] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂可以包含式XXVII'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0173] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂可以包含式XXVIII'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0174] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂可以包含式XXIX'化合物,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0175] 在一些实施例中,病症是FSHD.FSHD可以包含FSHD1和FSHD2中的一种或多种。在一个实施例中,病症是FSHD1。在另一个实施例中,病症是FSHD2。在一个实施例中,病症是FSHD1和FSHD2。

[0176] 在若干个实施例中,提供了一种用于治疗对p38激酶抑制有响应的病症的方法。所述方法可以包含向有需要的受试者施用有效量的式V' p38激酶抑制剂:



[0178] 或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。所述方法包含治疗与DUX4基因表达相关的病症,其中用p38激酶抑制剂抑制p38激酶可以降低所述受试者的细胞中的DUX4表达水平和/或一个或多个下游基因的表达。

[0179] 在许多实施例中,细胞是肌细胞。在一些实施例中,细胞是终末分化的肌细胞。

[0180] 在一些实施例中,细胞包含含柔性铰链域的染色体结构维持1 (SMCHD1) 基因中的一个或多个突变。在一些实施例中,细胞可以包含至少一个未缺失的4qA等位基因。

[0181] 在许多实施例中,与对照细胞中的DUX4多肽或由一个或多个下游靶基因编码的多肽的表达水平相比,细胞可以包含表达水平增加的DUX4多肽或由所述一个或多个下游靶基因编码的多肽。

[0182] 在许多实施例中,DUX4为全长DUX4 (DUX4-f1)。

[0183] 在一些实施例中,细胞可以与FSHD相关。

[0184] 在一些实施例中,病症与DUX4基因表达相关。

[0185] 在一些实施例中,病症与DUX4基因表达相关,并且DUX4基因表达可能由受试者在染色体4q35的亚端粒区中具有少于10个D4Z4重复序列引起。在一些实施例中,细胞可以在染色体4q35的亚端粒区中包含一个或多个大卫星D4Z4重复序列的缺失。在其它实施例中,细胞可以在染色体4q35的亚端粒区中包含少于7个大卫星D4Z4重复序列。

[0186] 在一些实施例中,在施用p38激酶抑制剂之前,细胞可以在染色体4q35处包含失调的D4Z4阵列。在一个实施例中,细胞可以包含包括少于11个重复序列单元的失调的D4Z4阵列。在一些实施例中,失调的D4Z4阵列可以包含少于11个、10个、9个、8个、7个、6个、5个、4个、3个或2个重复序列单元。

[0187] 在一些实施例中,细胞是肌细胞,并且在施用p38激酶抑制剂之前,细胞可以在染色体4q35处包含失调的D4Z4阵列。在一个实施例中,肌细胞可以包含包括少于11个重复序列单元的失调的D4Z4阵列。在一些实施例中,失调的D4Z4阵列可以包含少于11个、10个、9个、8个、7个、6个、5个、4个、3个或2个重复序列单元。

[0188] 在一些实施例中,病症是FSHD。FSHD可以包含FSHD1和FSHD2中的一种或多种。在一个实施例中,病症是FSHD1。在另一个实施例中,病症是FSHD2。在一个实施例中,病症是FSHD1和FSHD2。

[0189] 在一个实施例中,病症是ICF。

[0190] 在一个实施例中,病症是ALS。

[0191] 在一个实施例中,病症是IBM。

[0192] 在一个实施例中,病症是癌症。癌症可以选自尤文氏肉瘤、软组织肉瘤、横纹肌肉瘤以及成人和儿童B细胞急性淋巴细胞白血病。

[0193] 在一些实施例中,病症可以选自以下中的一种或多种:FSHD1、FSHD2、ICF、ALS、

IBM、尤文氏肉瘤、软组织肉瘤、横纹肌肉瘤以及成人和儿童B细胞急性淋巴细胞白血病。

[0194] 在一个实施例中,基于转录活性DUX4的存在,受试者被鉴定为患有FSHD。在另一个实施例中,基于肌肉中一个或多个下游基因ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15和ZNF280A的存在,受试者被鉴定为患有FSHD。在另一个实施例中,基于相对于健康对照表达水平增加的一个或多个下游基因ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15和ZNF280A表达水平的存在,受试者被鉴定为患有FSHD。在另一个实施例中,基于转录活性DUX4的存在和一个或多个下游基因ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15和ZNF280A的存在,受试者被鉴定为患有FSHD。

[0195] 在另一个实施例中,所述方法可以包含测量施用p38激酶抑制剂之前受试者中以下中的一种或多种的表达水平:DUX4、ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15和ZNF280A。所述方法可以进一步包含确定如果以下中的一种或多种的表达水平相对于健康对照升高,则受试者需要治疗:DUX4、ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15和ZNF280A。

[0196] 在另一个实施例中,所述方法可以包含测量施用p38激酶抑制剂之前和之后受试者中以下中的一种或多种的表达水平:DUX4、ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15和ZNF280A。所述方法可以包含将施用p38激酶抑制剂之前和之后受试者中以下中的一种或多种的表达水平进行比较:DUX4、ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15和ZNF280A。所述方法可以包含通过比较施用p38激酶抑制剂之前和之后以下中的一种或多种的表达水平来确定治疗的有效性:DUX4、ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15和ZNF280A,其中一种或多种表达水平的降低指示有效治疗。

[0197] 在一些实施例中,p38激酶抑制剂减少选自以下的一个或多个下游基因:ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15和ZNF280A。

[0198] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂减少MBD3L2。

[0199] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂减少ZSCAN4。

[0200] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂减少LEUTX。

[0201] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂减少PRAMEF2。

[0202] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂减少TRIM43。

[0203] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂减少KHDC1L。

[0204] 在一个实施例中,DUX4和下游基因ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15和ZNF280A的转录调节子被p38激酶抑制。

[0205] 在一些实施例中,施用可以与涉及物理疗法、有氧运动、呼吸功能疗法、骨科介入的临床管理组合。

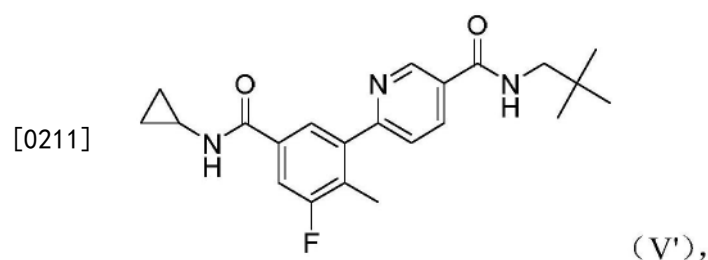
[0206] 在一些实施例中,施用包含将p38激酶抑制剂与另一种药剂一起施用。

[0207] 在一些实施例中,施用包含将p38激酶抑制剂与另一种用于治疗FSHD的药剂一起施用。

[0208] 在一些实施例中,施用使肌肉退化减少。

[0209] 在一些实施例中,施用使受试者的肌细胞的细胞凋亡减少。在一个实施例中,肌细胞是终末分化的。

[0210] 在若干个实施例中,提供了一种用于治疗面肩肱型肌营养不良症 (FSHD) 的方法。所述方法可以包含向有需要的受试者施用有效量的式V' p38激酶抑制剂:



[0212] 或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0213] 在一些实施例中,病症是FSHD。FSHD可以包含FSHD1和FSHD2中的一种或多种。在一个实施例中,病症是FSHD1。在另一个实施例中,病症是FSHD2。在一个实施例中,病症是FSHD1和FSHD2。

[0214] 在若干个实施例中,提供了一种用于治疗对p38激酶抑制有响应的病症的方法。所述方法可以包含向有需要的受试者施用有效量的选自(以下描述的属I-XIII的)式I-XIII中的一个或多个式的p38激酶抑制剂,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。所述方法包含治疗与DUX4基因表达相关的病症,其中用p38激酶抑制剂抑制p38激酶可以降低所述受试者的细胞中的DUX4表达水平和/或一个或多个下游基因的表达。

[0215] 在许多实施例中,细胞是肌细胞。在一些实施例中,细胞是终末分化的肌细胞。

[0216] 在一些实施例中,细胞包含含柔性铰链域的染色体结构维持1 (SMCHD1) 基因中的一个或多个突变。在一些实施例中,细胞可以包含至少一个未缺失的4qA等位基因。

[0217] 在许多实施例中,与对照细胞中的DUX4多肽或由一个或多个下游靶基因编码的多肽的表达水平相比,细胞可以包含表达水平增加的DUX4多肽或由所述一个或多个下游靶基因编码的多肽。

[0218] 在许多实施例中,DUX4为全长DUX4(DUX4-f1)。

[0219] 在一些实施例中,细胞可以与FSHD相关。

[0220] 在一些实施例中,病症与DUX4基因表达相关。

[0221] 在一些实施例中,病症与DUX4基因表达相关,并且DUX4基因表达可能由受试者在染色体4q35的亚端粒区中具有少于10个D4Z4重复序列引起。在一些实施例中,细胞可以在染色体4q35的亚端粒区中包含一个或多个大卫星D4Z4重复序列的缺失。在其它实施例中,

细胞可以在染色体4q35的亚端粒区中包含少于7个大卫星D4Z4重复序列。

[0222] 在一些实施例中,在施用p38激酶抑制剂之前,细胞可以在染色体4q35处包含失调的D4Z4阵列。在一个实施例中,细胞可以包含包括少于11个重复序列单元的失调的D4Z4阵列。在一些实施例中,失调的D4Z4阵列可以包含少于11个、10个、9个、8个、7个、6个、5个、4个、3个或2个重复序列单元。

[0223] 在一些实施例中,细胞是肌细胞,并且在施用p38激酶抑制剂之前,细胞可以在染色体4q35处包含失调的D4Z4阵列。在一个实施例中,肌细胞可以包含包括少于11个重复序列单元的失调的D4Z4阵列。在一些实施例中,失调的D4Z4阵列可以包含少于11个、10个、9个、8个、7个、6个、5个、4个、3个或2个重复序列单元。

[0224] 在一些实施例中,病症是FSHD。FSHD可以包含FSHD1和FSHD2中的一种或多种。在一个实施例中,病症是FSHD1。在另一个实施例中,病症是FSHD2。在一个实施例中,病症是FSHD1和FSHD2。

[0225] 在一个实施例中,病症是ICF。

[0226] 在一个实施例中,病症是ALS。

[0227] 在一个实施例中,病症是IBM。

[0228] 在一个实施例中,病症是癌症。癌症可以选自尤文氏肉瘤、软组织肉瘤、横纹肌肉瘤以及成人和儿童B细胞急性淋巴细胞白血病。

[0229] 在一些实施例中,病症可以选自以下中的一种或多种:FSHD1、FSHD2、ICF、ALS、IBM、尤文氏肉瘤、软组织肉瘤、横纹肌肉瘤以及成人和儿童B细胞急性淋巴细胞白血病。

[0230] 在一个实施例中,基于转录活性DUX4的存在,受试者被鉴定为患有FSHD。在另一个实施例中,基于肌肉中一个或多个下游基因ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15和ZNF280A的存在,受试者被鉴定为患有FSHD。在另一个实施例中,基于相对于健康对照表达水平增加的一个或多个下游基因ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15和ZNF280A表达水平的存在,受试者被鉴定为患有FSHD。在另一个实施例中,基于转录活性DUX4的存在和一个或多个下游基因ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15和ZNF280A的存在,受试者被鉴定为患有FSHD。

[0231] 在另一个实施例中,所述方法可以包含测量施用p38激酶抑制剂之前受试者中以下中的一种或多种的表达水平:DUX4、ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15和ZNF280A。所述方法可以进一步包含确定如果以下中的一种或多种的表达水平相对于健康对照升高,则受试者需要治疗:DUX4、ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15和ZNF280A。

[0232] 在另一个实施例中,所述方法可以包含测量施用p38激酶抑制剂之前和之后受试者中以下中的一种或多种的表达水平:DUX4、ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15和ZNF280A。所述方法可以包含将施用p38激酶抑制剂之前和之后受试者中以下中的一种或多

种的表达水平进行比较:DUX4、ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15和ZNF280A。所述方法可以包含通过比较施用p38激酶抑制剂之前和之后以下中的一种或多种的表达水平来确定治疗的有效性:DUX4、ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15和ZNF280A,其中一种或多种表达水平的降低指示有效治疗。

[0233] 在一些实施例中,p38激酶抑制剂减少选自以下的一个或多个下游基因:ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15和ZNF280A。

[0234] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂减少MBD3L2。

[0235] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂减少ZSCAN4。

[0236] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂减少LEUTX。

[0237] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂减少PRAMEF2。

[0238] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂减少TRIM43。

[0239] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂减少KHDC1L。

[0240] 在一个实施例中,DUX4和下游基因ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15和ZNF280A的转录调节子被p38激酶抑制。

[0241] 在一些实施例中,施用可以与涉及物理疗法、有氧运动、呼吸功能疗法、骨科介入的临床管理组合。

[0242] 在一些实施例中,施用包含将p38激酶抑制剂与另一种药剂一起施用。

[0243] 在一些实施例中,施用包含将p38激酶抑制剂与另一种用于治疗FSHD的药剂一起施用。

[0244] 在一些实施例中,施用使肌肉退化减少。

[0245] 在一些实施例中,施用使受试者的肌细胞的细胞凋亡减少。在一个实施例中,肌细胞是终末分化的。

[0246] 在若干个实施例中,提供了一种用于治疗面肩肱型肌营养不良症(FSHD)的方法。所述方法可以包含向有需要的受试者施用有效量的选自(以下描述的属I-XIII的)式I-XIII中的一个或多个式的p38激酶抑制剂,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0247] 在一些实施例中,p38激酶抑制剂选自由式I-XIII表征的属I-XIII中的一种或多种。每个化学标识符(例如, R^1 、 R^2 、X、Z等)对于对其进行描述的属是唯一的。同样,任何此类化学标识符或化学命名术语的每个定义(例如,芳基、杂芳基、炔基等)对于对其进行描述的属是唯一的。如果任何此类化学命名术语没有对特定的属进行专门定义,则所述术语应被解释为涉及本领域的普通技术人员所理解的定义。

[0248] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂选自属I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII和XIII,或其任意组合。例如,p38激酶抑制剂可以选自属I、II和III。例如,p38激酶抑制剂可以选自属III和IV。

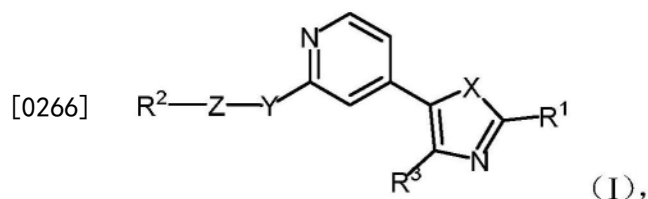
[0249] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂选自属I。

- [0250] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂选自属II。
 [0251] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂选自属III。
 [0252] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂选自属IV。
 [0253] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂选自属V。
 [0254] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂选自属VI。
 [0255] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂选自属VII。
 [0256] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂选自属VIII。
 [0257] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂选自属IX。
 [0258] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂选自属X。
 [0259] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂选自属XI。
 [0260] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂选自属XII。
 [0261] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂选自属XIII。
 [0262] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂选自属I、II、III、V、VI、VII、VIII、X、XI、XII和XIII。

[0263] 属I描述

[0264] 属I化合物可以根据US 7,276,527的公开内容制备,其以全文引用的方式并入本文中。

[0265] 属I由任选地N-氧化的式(I)化合物表征:



[0267] 或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物以及其药学上可接受的盐;

[0268] 其中:

[0269] R^1 选自:

[0270] (i) 氢,

[0271] (ii) 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{6-14} 芳基和 C_{7-16} 芳烷基的基团,

[0272] 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{6-14} 芳基或 C_{7-16} 芳烷基任选地被一个或多个选自取代基组A的取代基取代,

[0273] (iii) $-(C=O)-R^5$ 、 $-(C=O)-OR^5$ 、 $-(C=O)-NR^5R^6$ 、 $-(C=S)-NHR^5$ 或 $-SO^2-R^7$,

[0274] 其中:

[0275] R^5 是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{6-14} 芳基或 C_{7-16} 芳烷基,

[0276] 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{6-14} 芳基或 C_{7-16} 芳烷基任选地被一个或多个选自所述取代基组A的取代基取代,

[0277] R^6 是氢或 C_{1-6} 烷基,

[0278] R^7 是 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{6-14} 芳基或 C_{7-16} 芳烷基,

[0279] 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{6-14} 芳基或

[0280] C_{7-16} 芳烷基任选地被一个或多个选自所述取代基组A的取代基取代,或

[0281] (iv) 任选地被选自以下的取代基取代的氨基：

[0282] (a) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{6-14} 芳基或 C_{7-16} 芳烷基，

[0283] 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{6-14} 芳基和 C_{7-16} 芳烷基任选地被一个或多个选自所述取代基组A的取代基取代，

[0284] (b) $-(C=O)-R^5$ 、 $-(C=O)-OR^5$ 、 $-(C=O)-NR^5R^6$ 、 $-(C=S)-NHR^5$ 或 $-SO^2-R^7$ ，以及

[0285] (c) 任选地被一个或多个选自所述取代基组A的取代基取代的 C_{1-6} 次烷基；

[0286] R^2 是任选地被一个或多个选自所述取代基组A的取代基取代的 C_{6-14} 单环或稠合多环芳基；

[0287] R^3 是氢或 C_{6-14} 芳基，其中所述 C_{6-14} 芳基任选地被一个或多个选自所述取代基组A的取代基取代；

[0288] X是 $-S-$ 、 $S(O)-$ 或 $S(O)_2-$ ；

[0289] Y是键、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或 NR^4 ；

[0290] 其中 R^4 是：

[0291] (a) 氢，

[0292] (b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{6-14} 芳基或 C_{7-16} 芳烷基，

[0293] 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{6-14} 芳基和 C_{7-16} 芳烷基任选地被一个或多个选自所述取代基组A的取代基取代，或

[0294] (c) $-(C=O)-R^5$ 、 $-(C=O)-OR^5$ 、 $-(C=O)-NR^5R^6$ 、 $-(C=S)-NHR^5$ 或 $-SO^2-R^7$ ；

[0295] Z是键、 C_{1-15} 亚烷基、 C_{2-16} 亚烯基或 C_{2-16} 亚炔基，

[0296] 其中所述 C_{1-15} 亚烷基、 C_{2-16} 亚烯基或 C_{2-16} 亚炔基任选地被一个或多个选自所述取代基组A的取代基取代；并且

[0297] 所述取代基组A的取代基选自：氧代、卤素、 C_{1-3} 亚烷基二氧基、硝基、氰基、任选地卤化的 C_{1-6} 烷基、任选地卤化的 C_{2-6} 烯基、羧基 C_{2-6} 烯基、任选地卤化的 C_{2-6} 炔基、任选地卤化的 C_{3-6} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、任选地卤化的 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基-羰基- C_{1-6} 烷氧基、羟基、 C_{6-14} 芳氧基、 C_{7-16} 芳烷氧基、巯基、任选地卤化的 C_{1-6} 烷硫基、 C_{6-14} 芳硫基、 C_{7-16} 芳烷硫基、氨基、单- C_{1-6} 烷基氨基、单- C_{6-14} 芳基氨基、二- C_{1-6} 烷基氨基、二- C_{6-14} 芳基氨基、甲酰基、羧基、 C_{1-6} 烷基-羰基、 C_{3-6} 环烷基-羰基、 C_{1-6} 烷氧基-羰基、 C_{6-14} 芳基-羰基、 C_{7-16} 芳烷基-羰基、 C_{6-14} 芳氧基-羰基、 C_{7-16} 芳烷氧基-羰基、氨基甲酰基、硫代氨基甲酰基、单- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基、二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基、 C_{6-14} 芳基-氨基甲酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{6-14} 芳基磺酰基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{6-14} 芳基亚磺酰基、甲酰基氨基、 C_{1-6} 烷基-羰基氨基、 C_{6-14} 芳基-羰基氨基、 C_{1-6} 烷氧基-羰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰基氨基、 C_{6-14} 芳基磺酰基氨基、 C_{1-6} 烷基-羰氧基、 C_{6-14} 芳基-羰氧基、 C_{1-6} 烷氧基-羰氧基、单- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰氧基、二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰氧基、 C_{6-14} 芳基-氨基甲酰氧基、磺基、氨磺酰基、胺亚磺酰基(sulfinamoyl)和胺硫基(sulfenamoyl)。

[0298] 在一些实施例中，来自属I的p38激酶抑制剂选自以下：

[0299] (F) N-[5-[2-苯甲酰氨基-4-吡啶基]-4-(3,5-二甲基苯基)-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺；

[0300] N-[5-(2-苄基氨基-4-吡啶基)-4-(3,5-二甲基苯基)-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺；

[0301] N-[4-[4-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]苯甲酰胺；

[0302] N-[4-[2-(4-氟苯基)-4-(3-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]苯乙酰胺；

- [0303] N-[4-[2-乙基-4-(3-甲基苯基)-1,3-噁唑-5-基]-2-吡啶基]苯乙酰胺;
- [0304] N-[4-[4-(3-甲基苯基)-2-丙基-1,3-噁唑-5-基]-2-吡啶基]苯乙酰胺;
- [0305] N-[4-[2-丁基-4-(3-甲基苯基)-1,3-噁唑-5-基]-2-吡啶基]苯乙酰胺;
- [0306] N-[4-[4-(3-甲基苯基)-2-(4-甲基苯硫基)-1,3-噁唑-5-基]-2-吡啶基]苯乙酰胺;
- [0307] N-[4-[2-乙基-4-(3-甲基苯基)-1,3-噁唑-5-基]-2-吡啶基]苯甲酰胺;
- [0308] N-[4-[2-乙基-4-(3-甲基苯基)-1,3-噁唑-5-基]-2-吡啶基]-3-苯丙酰胺;
- [0309] N-[4-[2-乙基-4-(3-甲基苯基)-1,3-噁唑-5-基]-2-吡啶基]-3-(4-甲氧基苯基)丙酰胺;
- [0310] N-[4-[2-乙基-4-(3-甲基苯基)-1,3-噁唑-5-基]-2-吡啶基]-4-苯丁酰胺;
- [0311] N-[4-[4-(3-甲基苯基)-2-丙基-1,3-噁唑-5-基]-2-吡啶基]苯甲酰胺;
- [0312] N-[4-[4-(3-甲基苯基)-2-丙基-1,3-噁唑-5-基]-2-吡啶基]-3-苯丙酰胺;
- [0313] N-[4-[2-丁基-4-(3-甲基苯基)-1,3-噁唑-5-基]-2-吡啶基]苯甲酰胺;
- [0314] N-[4-[2-丁基-4-(3-甲基苯基)-1,3-噁唑-5-基]-2-吡啶基]-3-苯丙酰胺;
- [0315] N-[4-[2-(4-氟苯基)-4-(3-甲基苯基)-1,3-噁唑-5-基]-2-吡啶基]苯甲酰胺;
- [0316] N-[4-[2-(4-氟苯基)-4-(3-甲基苯基)-1,3-噁唑-5-基]-2-吡啶基]-3-苯丙酰胺;
- [0317] N-[4-[4-(3-甲基苯基)-2-(4-甲基噻吩基)-1,3-噁唑-5-基]-2-吡啶基]苯甲酰胺;
- [0318] N-[4-[4-(3-甲基苯基)-2-(4-甲基苯硫基)-1,3-噁唑-5-基]-2-吡啶基]-3-苯丙酰胺;
- [0319] N-苄基-N-[4-[2-乙基-4-(3-甲基苯基)-1,3-噁唑-5-基]-2-吡啶基]胺;
- [0320] N-[4-[2-乙基-4-(3-甲基苯基)-1,3-噁唑-5-基]-2-吡啶基]-N-(2-苯基乙基)胺;
- [0321] N-[4-[2-乙基-4-(3-甲基苯基)-1,3-噁唑-5-基]-2-吡啶基]-N-(3-苯基丙基)胺;
- [0322] N-苄基-N-[4-[4-(3-甲基苯基)-2-丙基-1,3-噁唑-5-基]-2-吡啶基]胺;
- [0323] N-[4-[4-(3-甲基苯基)-2-丙基-1,3-噁唑-5-基]-2-吡啶基]-N-(2-苯基乙基)胺;
- [0324] N-[4-[4-(3-甲基苯基)-2-丙基-1,3-噁唑-5-基]-2-吡啶基]-N-(3-苯基丙基)胺;
- [0325] N-苄基-N-[4-[2-丁基-4-(3-甲基苯基)-1,3-噁唑-5-基]-2-吡啶基]胺;
- [0326] N-(4-[2-丁基-4-(3-甲基苯基)-1,3-噁唑-5-基]-2-吡啶基)-N-(2-苯基乙基)胺;
- [0327] N-[4-[2-丁基-4-(3-甲基苯基)-1,3-噁唑-5-基]-2-吡啶基]-N-(3-苯基丙基)胺;
- [0328] N-苄基-N-[4-[4-(3-甲基苯基)-2-(4-甲基噻吩基)-1,3-噁唑-5-基]-2-吡啶基]胺;
- [0329] N-[4-[4-(3-甲基苯基)-2-(4-甲基噻吩基)-1,3-噁唑-5-基]-2-吡啶基]-N-(2-

苯基乙基)胺;

[0330] N-[4-[4-(3-甲基苯基)-2-(4-甲基噻吩基)-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]-N-(3-苯基丙基)胺;

[0331] N-[4-[4-(3-甲基苯基)-2-(4-甲基磺酰基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]苯甲酰胺;

[0332] N-[4-[4-(3-甲基苯基)-2-(4-甲基磺酰基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]苯乙酰胺;

[0333] N-[4-[4-(3-甲基苯基)-2-(4-甲基磺酰基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]3-苯丙酰胺;

[0334] N-苄基-N-[4-[4-(3-甲基苯基)-2-(4-甲基磺酰基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]胺;

[0335] N-[4-[4-(3-甲基苯基)-2-(4-甲基磺酰基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]-N-(3-苯基丙基)胺;

[0336] N-[4-[4-(3-甲基苯基)-2-(4-甲基磺酰基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]-N-(2-苯基乙基)胺;

[0337] N-(4-氟苄基)-N-[4-[4-(3-甲基苯基)-2-(4-甲基磺酰基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]胺;

[0338] (E)[4-(3,5-二甲基苯基)-5-(2-苯基甲氧基-4-吡啶基)-1,3-噻唑-2-基]胺;

[0339] N-[4-[2-苯甲酰氨基-4-(4-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]苯甲酰胺;

[0340] N-[4-(4-甲氧基苯基)-5-[2-[(3-吡啶基羰基氨基)]-4-吡啶基]-1,3-噻唑-2-基]烟酰胺;

[0341] N-[4-[2-氨基-4-(4-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]苯甲酰胺;

[0342] N-[4-[2-氨基-4-(3,5-二甲基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]苯甲酰胺;

[0343] N-[4-[2-氨基-4-(3,5-二甲基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]苄胺;

[0344] N-[4-[2-氨基-4-(3,5-二甲基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]苯甲酰胺;盐酸盐;

[0345] N-[4-[2-氨基-4-(3,5-二甲基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-2-吡啶基]苄胺二盐酸盐;以及

[0346] N-(4-(2-乙基-4-(3-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-基)-2-吡啶基)苯甲酰胺(“TAK-715”),式(I’)。

[0347] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂是N-(4-(2-乙基-4-(3-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-基)-2-吡啶基)苯甲酰胺(“TAK-715”),式(I’)。

[0348] 属I定义

[0349] 在上述式中, R^1 代表氢原子、任选地具有取代基的烃基、任选地具有取代基的杂环基、任选地具有取代基或酰基的氨基。

[0350] 如由 R^1 代表的“酰基”一样,例如,存在由下式代表的酰基: $-(C=O)-R^5$ 、 $-(C=O)-OR^5$ 、 $-(C=O)-NR^5R^6$ 、 $-(C=S)-NHR^5$ 或 $-SO_2-R^7$ (其中 R^5 代表氢原子、任选地具有取代基的烃基或任选地具有取代基的杂环基, R^6 代表氢原子或 C_{1-6} 烷基, R^7 代表任选地具有取代基的烃基或任选地具有取代基的杂环基)等。

[0351] 在上述式中,如“任选地具有取代基的烃基”的“烃基”,例如,存在无环或环状烃基(例如,烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、芳烷基等)等。其中,碳数为1到16的无环或环状烃基是优选的。

[0352] 如“烷基”一样,例如 C_{1-6} 烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等)是优选的,并且具体地, C_{1-3} 烷基(例如,甲基、乙基、丙基和异丙基)等是优选的。

[0353] 如“烯基”一样,例如 C_{2-6} 烯基(例如,乙烯基、烯丙基、异丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基-2-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基等)等是优选的。

[0354] 如“炔基”一样,例如 C_{2-6} 炔基(例如,乙炔基、炔丙基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-己炔基等)等是优选的。

[0355] 如“环烷基”一样,例如 C_{3-6} 环烷基(例如,环丙基、环丁基、环戊基、环己基等)等是优选的。

[0356] 如“芳基”一样,例如 C_{6-14} 芳基(例如,苯基、1-萘基、2-萘基、2-联苯基、3-联苯基、4-联苯基、2-蒎基等)等是优选的。

[0357] 如“芳烷基”一样,例如 C_{7-16} 芳烷基(例如,苄基、苄乙基、二苯基甲基、1-萘基甲基、2-萘基甲基、2,2-二苯基乙基、3-苯基丙基、4-苯基丁基、5-苯基戊基等)等是优选的。

[0358] 如由 R^5 代表的“任选地具有取代基的烃基”的“取代基”一样,例如,存在氧代、卤素原子(例如,氟、氯、溴、碘等)、 C_{1-3} 亚烷基二氧基(例如,亚甲基二氧基、亚乙基二氧基等)、硝基、氰基、任选地卤化的 C_{1-6} 烷基、任选地卤化的 C_{2-6} 烯基、羧基 C_{2-6} 烯基(例如,2-羧基乙烯基、2-羧基-2-甲基乙烯基等)、任选地卤化的 C_{2-6} 炔基、任选地卤化的 C_{3-6} 环烷基、 C_{6-14} 芳基(例如,苯基、1-萘基、2-萘基、2-联苯基、3-联苯基、4-联苯基、2-蒎基等)、任选地卤化的 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基-羰基- C_{1-6} 烷氧基(例如,乙氧基羰基甲氧基等)、羟基、 C_{6-14} 芳氧基(例如,苯氧基、1-萘氧基、2-萘氧基等)、 C_{7-16} 芳烷氧基(例如,苄氧基、苄乙氧基等)、巯基、任选地卤化的 C_{1-6} 烷硫基、 C_{6-14} 芳硫基(例如,苯硫基、1-萘硫基、2-萘硫基等)、 C_{7-16} 芳烷硫基(例如,苄硫基、苄乙硫基等)、氨基、单- C_{1-6} 烷基氨基(例如,甲氨基、乙氨基等)、单- C_{6-14} 芳基氨基(例如,苯基氨基、1-萘基氨基、2-萘基氨基等)、二- C_{1-6} 烷基氨基(例如,二甲基氨基、二乙基氨基、乙基甲基氨基等)、二- C_{6-14} 芳基氨基(例如,二苯基氨基等)、甲酰基、羧基、 C_{1-6} 烷基-羰基(例如,乙酰基、丙酰基等)、 C_{3-6} 环烷基-羰基(例如,环丙基羰基、环戊基羰基、环己基羰基等)、 C_{1-6} 烷氧基-羰基(例如,甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、叔丁氧基羰基等)、 C_{6-14} 芳基-羰基(例如,苯甲酰基、1-萘甲酰基、2-萘甲酰基等)、 C_{7-16} 芳烷基-羰基(例如,苄基乙酰基、3-苯基丙酰基等)、 C_{6-14} 芳氧基-羰基(例如,苯氧基羰基等)、 C_{7-16} 芳烷基氧基-羰基(例如,苄氧基羰基、苄乙氧基羰基等)、5或6元杂环羰基(例如,烟酰基、异烟酰基、噻吩甲酰基、呋喃甲酰基、吗啉代羰基、硫代吗啉代羰基、哌嗪-1-基羰基、吡咯烷-1-基羰基等)、氨基甲酰基、硫代氨基甲酰基、单- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基(例如,甲基氨基甲酰基、乙基氨基甲酰基等)、二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基(例如,二甲基氨基甲酰基、二乙基氨基甲酰基、乙基甲基氨基甲酰基等)、 C_{6-14} 芳基-氨基甲酰基(例如,苯基氨基甲酰基、1-萘基氨基甲酰基、2-萘基氨基甲酰基等)、5或6元杂环基氨基甲酰基(例如,2-吡啶基氨基甲酰基、3-吡啶基氨基甲酰基、4-吡啶基氨基甲酰基、2-噻吩基氨基甲酰基、3-噻吩基氨基甲酰基等)、 C_{1-6} 烷基磺酰基(例如,甲基磺酰基、乙基磺酰基等)、 C_{6-14} 芳基磺酰基(例如,苯基磺酰基、1-萘基磺酰基、2-

萘基磺酰基等)、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基(例如,甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基等)、 C_{6-14} 芳基亚磺酰基(例如,苯基亚磺酰基、1-萘基亚磺酰基、2-萘基亚磺酰基等)、甲酰氨基、 C_{1-6} 烷基-羰基氨基(例如,乙酰氨基等)、 C_{6-14} 芳基-羰基氨基(例如,苯甲酰氨基、萘氨基等)、 C_{1-6} 烷氧基-羰基氨基(例如,甲氧基羰基氨基、乙氧基羰基氨基、丙氧基羰基氨基、丁氧基羰基氨基等)、 C_{1-6} 烷基磺酰基氨基(例如,甲基磺酰基氨基、乙基磺酰基氨基等)、 C_{6-14} 芳基磺酰基氨基(例如,苯基磺酰基氨基、2-萘磺酰基氨基、1-萘磺酰基氨基等)、 C_{1-6} 烷基-羰氧基(例如,乙酰氧基、丙氧基等)、 C_{6-14} 芳基-羰氧基(例如,苯甲酰氧基、萘甲酰氧基等)、 C_{1-6} 烷氧基-羰氧基(例如,甲氧基羰氧基、乙氧基羰氧基、丙氧基羰氧基、丁氧基羰氧基等)、单- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰氧基(例如,甲基氨基甲酰氧基、乙基氨基甲酰氧基等)、二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰氧基(例如,二甲基氨基甲酰氧基、二乙基氨基甲酰氧基等)、 C_{6-14} 芳基-氨基甲酰氧基(例如,苯基氨基甲酰氧基、萘基氨基甲酰氧基等)、烟酰氧基、任选地具有取代基的5到7元饱和环氨基、5到10元芳香族杂环基(例如,2-噁吩基、3-噁吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基、8-喹啉基、1-异喹啉基、3-异喹啉基、4-异喹啉基、5-异喹啉基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、2-苯并噁唑基、2-苯并[b]噁吩基、3-苯并[b]噁吩基、2-苯并[b]呋喃基、3-苯并[b]呋喃基等)、磺基、氨磺酰基、胺亚磺酰基和胺硫基等。

[0359] “烃基”可以在可取代的位置处具有1到5个,优选地1到3个前述取代基,并且当取代基的数量为2或更多个时,相应取代基可以相同或不同。

[0360] 如前述“任选地卤化的 C_{1-6} 烷基”一样,例如,存在任选地具有1到5个、优选地1到3个卤素原子(例如,氟、氯、溴、碘等)的 C_{1-6} 烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等)等。其实例是甲基、氯甲基、二氟甲基、三氯甲基、三氟甲基、乙基、2-溴乙基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、丙基、3,3,3-三氟丙基、异丙基、丁基、4,4,4-三氟丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、5,5,5-三氟戊基、己基、6,6,6-三氟己基等。

[0361] 如前述“任选地卤化的 C_{2-6} 烯基”一样,例如,存在任选地具有1到5个、优选地1到3个卤素原子(例如,氟、氯、溴、碘等)的 C_{2-6} 烯基(例如,乙烯基、丙烯基、异丙烯基、2-丁烯-1-基、4-戊烯-1-基、5-己烯-1-基)等。

[0362] 如前述“任选地卤化的 C_{2-6} 炔基”一样,存在任选地具有1到5个、优选地1到3个卤素原子(例如,氟、氯、溴、碘等)的 C_{2-6} 炔基(例如,2-丁炔-1-基、4-戊炔-1-基、5-己炔-1-基)等。

[0363] 如前述“任选地卤化的 C_{3-6} 环烷基”一样,例如,存在任选地具有1到5个、优选地1到3个卤素原子(例如,氟、氯、溴、碘等)的 C_{3-6} 环烷基(例如,环丙基、环丁基、环戊基、环己基等)等。其实例是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、4,4-二氯环己基、2,2,3,3-四氟环戊基、4-氯环己基等。

[0364] 如前述“任选地卤化的 C_{1-8} 烷氧基”一样,例如,存在任选地具有1到5个、优选地1到3个卤素原子(例如,氟、氯、溴、碘等)的 C_{1-8} 烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、戊氧基、己氧基等)等。其实例是甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、4,4,4-三氟丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、戊氧基、己氧基等。

[0365] 如前述“任选地卤化的 C_{1-6} 烷硫基”一样,例如,存在任选地具有1到5个、优选地1到

3个卤素原子(例如,氟、氯、溴、碘等)的C₁₋₆烷硫基(例如,甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基等)等。其实例是甲硫基、二氟甲硫基、三氟甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、4,4,4-三氟丁硫基、戊硫基、己硫基等。

[0366] 如前述“任选地具有取代基的5到7元饱和环状氨基”的“5到7元饱和环状氨基”一样,存在除一个氮原子和碳原子外任选地含有1到4个选自氮原子、硫原子和氧原子的一种或两种杂原子的5到7元饱和环状氨基,并且其实例是吡咯烷-1-基、哌啶代、哌嗪-1-基、吗啉代、硫代吗啉代、六氢吡庚因-1-基等。

[0367] 如“任选地具有取代基的5到7元饱和环状氨基”的“取代基”一样,例如,存在1到3个C₁₋₆烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等)、C₆₋₁₄芳基(例如,苯基、1-萘基、2-萘基、2-联苯基、3-联苯基、4-联苯基、2-蒎基等)、C₁₋₆烷基-羰基(例如,乙酰基、丙酰基等)、5到10元芳香族杂环基(例如,2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基、8-喹啉基、1-异喹啉基、3-异喹啉基、4-异喹啉基、5-异喹啉基、1-吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、2-苯并噻唑基、2-苯并[b]噻吩基、3-苯并[b]噻吩基、2-苯并[b]呋喃基、3-苯并[b]呋喃基等)、氧代等。

[0368] 如由R⁵代表的“任选地具有取代基的杂环基”的“杂环基”一样,例如,存在单价基团,所述单价基团通过从5到14元(单环、双环或三环)杂环上去除一个任意氢原子而获得,所述杂环除碳原子外含有1到4个选自氮原子、硫原子和氧原子的一种或两种杂原子,优选地(i) 5到14元(优选地5到10元,具体地优选地5到6元)芳香族杂环,(ii) 5到10元(优选地5到6元)非芳香族杂环或(iii) 7到10元桥连杂环。

[0369] 如前述“5到14元(优选地5到10元)芳香族杂环”一样,存在芳香族杂环,如噻吩、苯并[b]噻吩、苯并[b]呋喃、苯并咪唑、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并异噻唑、萘并[2,3-b]噻吩、呋喃、吡咯、咪唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、吡啶、异吡啶、1H-吡啶、嘌呤、4H-噻吩、异噻吩、喹啉、酞嗪、萘啶、喹啉、喹唑啉、噌啉、咪唑、β-咪唑、菲啶、吡啶、吩嗪、噻唑、异噻唑、吩噻唑、异噻唑、呋喃、吩噻唑等,以及通过将这些环(优选地单环)与1个或多个(优选地1到2个)芳环(例如,苯环等)稠合而形成的环。

[0370] 如前述“5到10元非芳香族杂环”一样,例如,存在吡咯烷、咪唑啉、吡唑啉、吡啶、哌啶、哌嗪、吗啉、硫代吗啉、二噁唑、噁二唑啉、噻二唑啉、三唑啉、噻二唑、二噻唑等。

[0371] 如前述“7到10元桥连杂环”一样,例如,存在奎宁环、7-氮杂双环[2.2.1]庚烷等。

[0372] “杂环基”是优选地5到14元(优选地5到10元)(单环或双环)杂环基,所述杂环基除碳原子外含有优选地1到4个选自氮原子、硫原子和氧原子的一种或两种杂原子。更具体地,其实例是芳香族杂环基团,如2-噻吩基、3-噻吩基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基、8-喹啉基、1-异喹啉基、3-异喹啉基、4-异喹啉基、5-异喹啉基、吡嗪基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、3-吡咯基、2-咪唑基、3-哒嗪基、3-异噻唑基、3-异噁唑基、1-吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、2-苯并噻唑基、2-苯并[b]噻吩基、3-苯并[b]噻吩基、2-苯并[b]呋喃基、3-苯并[b]呋喃基等,以及非芳香族杂环基团,如1-吡咯烷基、2-吡咯烷基、3-吡咯烷基、2-咪唑啉基、4-咪唑啉基、2-吡唑基、3-吡唑基、4-吡唑基、哌啶代、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、1-哌嗪基、2-哌嗪基、吗啉代、硫代吗啉代等。

[0373] 其中,例如,除碳原子外含有1到3个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子的5或6元杂环基团是进一步优选的。更具体地,其实例是2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶

基、4-吡啶基、2-呋喃基、3-呋喃基、吡嗪基、2-嘧啶基、3-吡咯基、3-哒嗪基、3-异噻唑基、3-异噻唑基、1-吡咯烷基、2-吡咯烷基、3-吡咯烷基、2-咪唑啉基、4-咪唑啉基、2-吡唑烷基、3-吡唑烷基、4-吡唑烷基、哌啶代、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、1-哌嗪基、2-哌嗪基、吗啉代、硫代吗啉代等。

[0374] 如“任选地具有取代基的杂环基”的“取代基”一样,例如,存在与由 R^5 代表的“任选地具有取代基的烃基”的取代基相同的“取代基”。

[0375] “杂环基”可以在可取代的位置处具有1到5个,优选地1到3个前述取代基,并且当取代基的数量为2或更多个时,相应取代基可以相同或不同。

[0376] 如由 R^6 代表的“ C_{1-6} 烷基”一样,例如,存在甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等。

[0377] 如由 R^7 代表的“任选地具有取代基的烃基”和“任选地具有取代基的杂环基”一样,例如,分别存在由 R^5 代表的前述“任选地具有取代基的烃基”和“任选地具有取代基的杂环基”。

[0378] 如由 R^1 代表的“任选地具有取代基的烃基”和“任选地具有取代基的杂环基”一样,例如,分别存在由 R^5 代表的前述“任选地具有取代基的烃基”和“任选地具有取代基的杂环基”。

[0379] 如由 R^1 代表的“任选地具有取代基的氨基”一样,例如,存在(1) 任选地具有1或2个取代基的氨基和(2) 任选地具有取代基的环状氨基等。

[0380] 如前述(1)的“任选地具有1或2个取代基的氨基”的“取代基”一样,例如,存在任选地具有取代基的烃基、任选地具有取代基的杂环基、酰基、任选地具有取代基的次烷基等。如这些“任选地具有取代基的烃基”和“任选地具有取代基的杂环基”一样,分别存在与如上述由 R^5 代表的那些相同的“任选地具有取代基的烃基”和“任选地具有取代基的杂环基”。如“酰基”一样,存在与如上述由 R^1 代表“酰基”相同的“酰基”。

[0381] 如“任选地具有取代基的次烷基”的“次烷基”一样,例如,存在 C_{1-6} 次烷基(例如,次甲基、次乙基、次丙基等)等。如“任选地具有取代基的次烷基”的“取代基”一样,存在1到5个,优选地1到3个与由 R^5 代表的“任选地具有取代基的烃基”的“取代基”相同的取代基。

[0382] 当前述“任选地具有1或2个取代基的氨基”的“取代基”的数量为2时,相应取代基可以相同或不同。

[0383] 如前述(2)的“任选地具有取代基的环氨基”的“环氨基”一样,存在5到7元非芳香族环氨基,所述非芳香族环氨基除一个氮原子和碳原子外任选地含有1到4个选自氮原子、硫原子和氧原子的一种或两种杂原子。更具体地,其实例是吡咯烷-1-基、哌啶代、哌嗪-1-基、吗啉代、硫代吗啉代、六氢吡啶-1-基、咪唑啉-1-基、2,3-二氢-1H-咪唑-1-基、四氢-1(2H)-嘧啶基、3,6-二氢-1(2H)-嘧啶基、3,4-二氢-1(2H)-嘧啶基等。如“任选地具有取代基的环氨基”的“取代基”一样,存在1到3个与“5到7元饱和环状氨基”的“取代基”相同的取代基,所述取代基详细地描述为由 R^5 代表的“任选地具有取代基的烃基”的“取代基”。

[0384] 具有1个氧代的5到7元非芳香族环状氨基的实例,存在2-氧代咪唑烷-1-基、2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基、2-氧代四氢-1(2H)-嘧啶基、2-氧代-3,6-二氢-1(2H)-嘧啶基、2-氧代-3,4-二氢-1(2H)-嘧啶基、2-氧代吡咯烷-1-基、2-氧代哌啶代、2-氧代哌嗪-1-基、3-氧代哌嗪-1-基、2-氧代-2,3,4,5,6,7-六氢吡啶-1-基等。

[0385] 如 R^1 一样,任选地具有取代基的氨基、任选地具有取代基的芳基和任选地具有取代基的烷基等是优选的。

[0386] 作为“任选地具有取代基的氨基”的进一步优选的实例是由下式表示的任选地具有1或2个酰基的氨基: $-(C=O)-R^5$ 、 $-(C=O)-OR^5$ 、 $-(C=O)-NR^5R^6$ 、 $-(C=S)-NHR^5$ 或 $-SO_2-R^7$ [其中相应符号代表与如上文所述相同的含义]。具体地优选的实例是由下式表示的任选地具有1或2个酰基的氨基: $-C(C=O)-R^5$ 或 $-(C=O)-NR^5R^6$ [其中相应符号代表与如上文所述相同的含义]。

[0387] 如“任选地具有取代基的芳基”一样,例如,优选地存在任选地具有1到5个选自 C_{1-6} 烷硫基、 C_{6-14} 芳硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{6-14} 芳基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{6-14} 芳基磺酰基和羧基的取代基的 C_{6-14} 芳基(优选地苯基等)。

[0388] 如“任选地具有取代基的烷基”一样,例如,任选地被1到3个选自卤素原子、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、羧基和 C_{1-6} 烷氧基-羰基等的取代基取代的 C_{1-6} 烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基等)是优选的,并且具体地 C_{1-3} 烷基(如甲基、乙基等)是优选的。

[0389] 其中,如 R^1 一样,优选的是(i) C_{1-6} 烷基(例如, C_{1-4} 烷基,如甲基、乙基、丙基、丁基), (ii) 任选地被选自 C_{1-6} 烷硫基(例如,甲硫基)、 C_{1-6} 烷基磺酰基(例如,甲基磺酰基)和卤素原子(例如,氯原子、氟原子)的取代基取代的 C_{6-14} 芳基(例如,苯基)或(iii) 任选地具有由下式代表的1或2个酰基的氨基: $-(C=O)-R^{5'}$ (其中 $R^{5'}$ 代表{围绕(1)的环} C_{1-6} 烷基(例如, C_{1-3} 烷基,如甲基)、{围绕(2)的环} C_{6-14} 芳基(例如,苯基)或{围绕(3)的环}除碳原子外含有1到4个选自氮原子、硫原子和氧原子的一种或两种杂原子的5到14元杂环基(例如,除碳原子外含有1到2个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子的5到6元杂环基,如吡啶基)。如 $R^{5'}$ 和 R^5 一样,苯基或吡啶基是合适的。

[0390] 在前述式中, R^2 代表任选地具有取代基的芳香族基团。

[0391] 如由 R^2 代表的“任选地具有取代基的芳香族基团”的“芳香族基团”一样,例如,存在芳香族烃基、芳香族杂环基等。

[0392] 如“芳香族烃基”一样,其实例包含 C_{6-14} 单环或稠合多环(双环或三环)芳香族烃基等。作为实例,存在 C_{6-14} 芳基等,如苯基、1-萘基、2-萘基、2-联苯基、3-联苯基、4-联苯基、2-蒎基等,并且进一步优选地 C_{6-10} 芳基等(例如,苯基、1-萘基、2-萘基等),优选地苯基等。

[0393] 如“芳香族杂环基”一样,存在单价基团,所述单价基团通过从5到14元(优选地5到10元)芳香族杂环去除一个任意氢原子获得,所述芳香族杂环除碳原子外含有1到4个选自氮原子、硫原子和氧原子中的一种或两种杂原子。

[0394] 如前述“5到14元(优选地5到10元)芳香族杂环”一样,例如,存在芳香族杂环,如噻吩、苯并[b]噻吩、苯并[b]呋喃、苯并咪唑、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并异噻唑、萘并[2,3-b]噻吩、呋喃、吡咯、咪唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、吡啶、异吡啶、1H-吡啶、嘌呤、4H-喹啉、异喹啉、喹啉、酞嗪、萘啶、喹喔啉、喹唑啉、噌啉、咔唑、 β -咔啉、菲啶、吡啶、吩嗪、噻唑、异噻唑、吩噻唑、异噻唑、呋喃、吩噻唑等,以及通过将这些环(优选地单环)与1个或多个(优选地1或2个)芳环(例如,苯环等)稠合而形成的环。

[0395] 如“芳香族杂环基”一样,存在除碳原子外含有优选地1到4个选自氮原子、硫原子和氧原子的一种或两种杂原子的优选地5到14元(优选地5到10元)(单环或双环)芳香族杂

环基等,并且更具体地,存在芳香族杂环基,如2-噻吩基、3-噻吩基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基、8-喹啉基、1-异喹啉基、3-异喹啉基、4-异喹啉基、5-异喹啉基、吡嗪基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、3-吡咯基、2-咪唑基、3-哒嗪基、3-异噻唑基、3-异噁唑基、1-吡唑基、2-吡唑基、3-吡唑基、2-苯并噻唑基、2-苯并[b]噻吩基、3-苯并[b]噻吩基、2-苯并[b]呋喃基、3-苯并[b]呋喃基等。

[0396] 如“任选地具有取代基的芳基”的“取代基”一样,存在1到5个,优选地1到3个与由 R^5 代表的“任选地具有取代基的烃基”的“取代基”相同的取代基。当取代基的数量为2或更多个时,相应取代基可以相同或不同。

[0397] 如 R^2 一样,优选的是(1)任选地具有取代基的 C_{6-14} 芳基和(2)除碳原子外含有1到4个选自氮原子、硫原子和氧原子的一种或两种杂原子的5到14元芳香族杂环基,并且其中,优选的是(1)任选地被卤素原子(例如,氯原子、氟原子)或 C_{1-6} 烷氧基(例如,甲氧基)取代的 C_{6-14} 芳基(例如,苯基、萘基), (2)除碳原子外含有1到4个选自氮原子、硫原子和氧原子的一种或两种杂原子的5到14元芳香族杂环基(例如,除碳原子外含有1到2个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子的5到6元芳香族杂环基,如吡啶基、噻吩基)等,并且具体地,苯基、吡啶基等是合适的。

[0398] 在前述式中, R^3 代表氢原子、任选地具有取代基的吡啶基或任选地具有取代基的芳香族烃基。

[0399] 如由 R^3 代表的“任选地具有取代基的吡啶基”的“取代基”一样,存在与由 R^5 代表的“任选地具有取代基的烃基”的“取代基”相同的取代基。

[0400] “吡啶基”可以例如在可取代的位置处具有1到5个,优选地1到3个前述取代基,并且当取代基的数量为2或更多个时,相应取代基可以相同或不同。另外,环内氮原子可以是N氧化的。

[0401] 如由 R^3 代表的“任选地具有取代基的芳香族烃基”的“芳香族烃基”一样,存在与由 R^2 代表的“任选地具有取代基的芳香族烃基”的“芳香族烃基”相同的芳香族烃基,并且优选地,存在 C_{6-14} 芳基等,如苯基、1-萘基、2-萘基、2-联苯基、3-联苯基、4-联苯基、2-蒎基等,并且进一步优选地 C_{6-10} 芳基等(例如,苯基、1-萘基、2-萘基等,优选地苯基等)等。如由 R^3 代表的“任选地具有取代基的芳香族烃基”的“取代基”一样,存在与由 R^2 代表的“任选地具有取代基的芳香族基团”的“取代基”相同的取代基。

[0402] 如 R^3 一样,任选地具有取代基的 C_{6-14} 芳基是优选的,并且其中,任选地被1或2个 C_{1-6} 烷基(例如,甲基、乙基等)或 C_{1-6} 烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基等)取代的 C_{6-14} 芳基是优选的,并且具体地,任选地被1或2个 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基(例如,3-甲氧基苯基、2-甲基苯基、2,4-二甲基苯基等)取代的苯基是合适的。

[0403] 在前述式中,X代表氧原子或任选地氧化的硫原子。

[0404] 如由X代表的“任选地氧化的硫原子”一样,存在S、SO和SO₂。

[0405] 如X一样,优选地存在任选地氧化的硫原子。进一步优选地,其是S。

[0406] 在前述式中,Y代表键、氧原子、任选地氧化的硫原子或式NR⁴(其中R⁴代表氢原子、任选地具有取代基的烃基或酰基)。

[0407] 如由Y代表的“任选地氧化的硫原子”一样,存在S、SO和SO₂。

[0408] 如由R⁴代表的“任选地具有取代基的烃基”一样,例如,存在与由 R^5 代表的“任选地

具有取代基的烃基”相同的基团。其中, C_{1-6} 烷基(如甲基、乙基等), 并且具体地 C_{1-3} 烷基(如甲基等)是优选的。

[0409] 如由 R^4 代表的“酰基”一样, 存在与由 R^1 代表的“酰基”相同的基团。

[0410] 如Y一样, 氧原子、任选地氧化的硫原子、由式 NR^4 代表的基团(其中 R^4 代表与如上文所述相同的含义)等是优选的, 并且其中, 氧原子、任选地氧化的硫原子、由式 NR^4 代表的基团(R^4 代表氢基或 C_{1-6} 烷基)等是优选的, 并且进一步地, 氧原子、S、 SO_2 、NH、 $N(CH_3)$ 等是优选的, 并且具体地, O或NH是合适的。

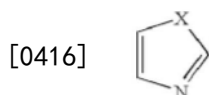
[0411] 在前述式中, Z代表键或任选地具有取代基的二价无环烃基。

[0412] 如“任选地具有取代基的二价无环烃基”的“二价无环烃基”一样, 例如, 存在 C_{1-15} 亚烷基(例如, 亚甲基、乙烯、丙烯、丁烯、环戊烷、环己烷、环庚烷、环辛烷等, 优选地 C_{1-6} 亚烷基等)、 C_{2-16} 亚烯基(例如, 亚乙烯基、丙烯、1-丁烯基、2-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基等)、 C_{2-16} 炔基(乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基等)等, 优选地 C_{1-15} 亚烷基, 具体地优选地 C_{1-6} 亚烷基等。如由Z代表的“任选地具有取代基的二价无环烃基”的“取代基”一样, 例如, 存在与由 R^5 代表的“任选地具有取代基的烃基”的“取代基”相同的取代基。

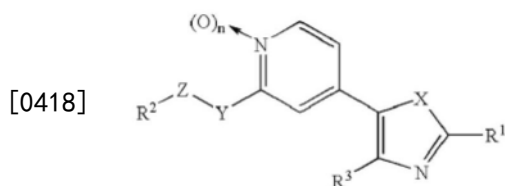
[0413] 如Z一样, 任选地具有 C_{1-3} 烷基(例如, 甲基)、氧代等(例如, C_{1-6} 亚烷基, 如亚甲基、亚乙基、亚丙基等, 具体地 C_{1-3} 亚烷基)的低级亚烷基是优选的, 并且其中, 任选地具有氧代的 C_{1-6} 亚烷基(例如, C_{1-3} 亚烷基, 如亚甲基、亚乙基、亚丙基, 具体地亚甲基)是合适的。

[0414] 更具体地, 如Z一样, 使用 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-CO-$ 、 $-CH_2CO-$ 、 $-(CH_2)_2CO-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 等, 并且具体地, $-CH_2-$ 、 $-CO-$ 等是合适的。

[0415] 式(I)中的氮原子可以是N氧化的。例如, 在由下式代表的环的5位处作为取代基的4-吡啶基的组成原子的氮原子:



[0417] 其中式(I)中的符号代表与如上文所述相同的含义, 可以是N-氧化的。如式(I)一样, 例如, 由下式代表的化合物或其盐是优选的:



[0419] 其中n代表0或1, 并且其它符号代表与如上文所述相同的含义。

[0420] 如式(I)一样, 优选使用由下述(A)到(F)所示的化合物。

[0421] (A) 式(I), 其中 R^1 是任选地具有取代基的氨基, R^2 是任选地具有取代基的 C_{6-14} 芳基, R^3 是任选地具有取代基的 C_{6-14} 芳基, X是硫原子, Y是氧原子或由式 NR^4 代表的基团(其中 R^4 代表与如上文所述相同的含义), 或(和)Z是任选地具有取代基的低级亚烷基。

[0422] (B) 式(I), 其中 R^1 是(i) C_{1-6} 烷基(例如, C_{1-4} 烷基, 如甲基、乙基、丙基、丁基等),

[0423] (ii) 任选地被选自 C_{1-6} 烷基硫基(例如, 甲硫基)、 C_{1-6} 烷基磺酰基(例如, 甲基磺酰基)和卤素原子(例如, 氯原子、氟原子)的取代基取代的 C_{6-14} 芳基(例如, 苯基), 或

[0424] (iii) 任选地具有由下式代表的1或2个酰基的氨基： $-(C=O)-R^{5'}$ [其中 $R^{5'}$ 代表{围绕(1)的环} C_{1-6} 烷基(例如, C_{1-3} 烷基,如甲基等)、{围绕(2)的环} C_{6-14} 芳基(例如,苯基)或{围绕(3)的环}除碳原子外含有1到4个选自氮原子、硫原子和氧原子的一种或两种杂原子的5到14元杂环基(例如,除碳原子外含有1到2个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子的5到6元杂环基,如吡啶基)；

[0425] R^2 是任选地被卤素原子(例如,氯原子、氟原子)取代的 C_{6-14} 芳基(例如,苯基、萘基)、或 C_{1-6} 烷氧基(例如,甲氧基)或除碳原子外含有1到4个选自氮原子、硫原子和氧原子的一种或两种杂原子的5到14元芳香族杂环基(例如,除碳原子外含有1到2个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子的5到6元芳香族杂环基,吡啶基、噻吩基等)；

[0426] R^3 是任选地被1或2个 C_{1-6} 烷基(例如,甲基)或 C_{1-6} 烷氧基(例如,甲氧基)取代的 C_{6-14} 芳基(具体地苯基)；

[0427] X是硫原子；

[0428] Y是氧原子、任选地氧化的硫原子或由式 $NR^{4'}$ 代表的基团($R^{4'}$ 是氢原子或 C_{1-6} 烷基)(具体地氧原子、S、 SO_2 、NH、 $N(CH_3)$ 等)；

[0429] Z是任选地具有氧代或 C_{1-6} 烷基(例如, C_{1-3} 烷基,如甲基)或键的 C_{1-6} 亚烷基(具体地 C_{1-3} 亚烷基)。

[0430] (C) 式(I), 其中R1是任选地具有由下式代表的1或2个酰基的氨基： $-(C=O)-R^{5''}$ (其中 $R^{5''}$ 代表{围绕(1)的环} C_{6-14} 芳基(例如,苯基)或{围绕(2)的环}除碳原子外含有1到4个选自氮原子、硫原子和氧原子的一种或两种杂原子的5到14元杂环基(例如,除碳原子外含有1到2个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子的5到6元杂环基,如吡啶基)；

[0431] R^2 是 C_{6-14} 芳基(例如,苯基)或除碳原子外含有1到4个选自氮原子、硫原子和氧原子的一种或两种杂原子的5到14元芳香族杂环基(例如,除碳原子外含有1到2个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子的5到6元芳香族杂环基,如吡啶基)；

[0432] R^3 是任选地被1或2个 C_{1-6} 烷基(例如,甲基)或 C_{1-6} 烷氧基(例如,甲氧基)取代的 C_{6-14} 芳基(具体地苯基)；

[0433] X是硫原子；

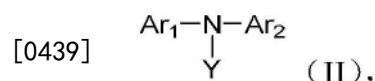
[0434] Y是O、NH或S；

[0435] Z是键或任选地具有氧代的 C_{1-6} 亚烷基(具体地,任选地具有氧代的 C_{1-3} 亚烷基,如亚甲基、亚乙基等)。

[0436] 属II描述

[0437] 属II化合物可以根据US 7,115,746的公开内容制备,其以全文引用的方式并入本文中。

[0438] 属II由式(II)化合物表征：



[0440] 或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物以及其药学上可接受的盐；

[0441] 其中：

[0442] Ar_1 和 Ar_2 各自独立地是芳基或杂芳基,所述芳基或杂芳基任选地与具有0-4个杂原

子的饱和或不饱和5-8元环稠合,条件是 Ar_1 或 Ar_2 是杂芳基;

[0443] 其中所述芳基或杂芳基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤代;任选地被 $-N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-OC(O)N(R')_2$ 、 $-NR'CO_2R'$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-N=CH-N(R')_2$ 或 $-OPO_3H_2$ 取代的 C_1 - C_6 脂肪族;任选地被 $-N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-OC(O)N(R')_2$ 、 $-NR'CO_2R'$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-N=CH-N(R')_2$ 或 $-OPO_3H_2$ 取代的 C_1 - C_6 烷氧基; $-Ar_3$; $-CF_3$; $-OCF_3$; $-OR'$; $-SR'$; $-SO_2N(R')_2$; $-OSO_2R'$; $-SCF_3$; $-NO_2$; $-CN$; $-N(R')_2$; $-CO_2R'$; $-CO_2N(R')_2$; $-C(O)N(R')_2$; $-NR'C(O)R'$; $-NR'CO_2R'$; $-NR'C(O)C(O)R'$; $-NR'SO_2R'$; $-OC(O)R'$; $-NR'C(O)R^2$; $-NR'CO_2R^2$; $-NR'C(O)C(O)R^2$; $-NR'C(O)N(R')_2$; $-OC(O)N(R')_2$; $-NR'SO_2R^2$; $-NR'R^2$; $-N(R^2)_2$; $-OC(O)R^2$; $-OPO_3H_2$; 以及 $-N=CH-N(R')_2$;

[0444] R' 选自氢; C_1 - C_6 脂肪族;或任选地被独立地选自卤代、 C_1 - C_6 烷氧基、氰基、硝基、氨基、羟基和 C_1 - C_6 脂肪族的1到3个取代基取代的5-6元碳环或杂环系;

[0445] R^2 是任选地被 $-N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 或 $-SO_2N(R')_2$ 取代的 C_1 - C_6 脂肪族;或任选地被 $-N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 或 $-SO_2N(R')_2$ 取代的碳环或杂环系;

[0446] Ar_3 是任选地与具有0-4个杂原子的饱和或不饱和5-8元环稠合的芳基或杂芳基环系,

[0447] 其中 Ar_3 在一个或多个环原子处任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤代;任选地被 $-N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-OC(O)N(R')_2$ 、 $-NR'CO_2R'$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-N=C-N(R')_2$ 或 $-OPO_3H_2$ 取代的 C_1 - C_6 脂肪族;任选地被 $-N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-OC(O)N(R')_2$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-NR'CO_2R'$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-N=C-N(R')_2$ 或 $-OPO_3H_2$ 取代的 C_1 - C_6 烷氧基; $-CF_3$; $-OCF_3$; $-OR'$; $-SR'$; $-SO_2N(R')_2$; $-OSO_2R'$; $-SCF_3$; $-NO_2$; $-CN$; $-N(R')_2$; $-CO_2R'$; $-CO_2N(R')_2$; $-C(O)N(R')_2$; $-NR'C(O)R'$; $-NR'CO_2R'$; $-NR'C(O)C(O)R'$; $-NR'SO_2R'$; $-OC(O)R'$; $-NR'C(O)R^2$; $-NR'CO_2R^2$; $-NR'C(O)C(O)R^2$; $-NR'C(O)N(R')_2$; $-OC(O)N(R')_2$; $-NR'SO_2R^2$; $-NR'R^2$; $-N(R^2)_2$; $-OC(O)R^2$; $-OPO_3H_2$; 以及 $-N=C-N(R')_2$; 并且

[0448] Y 是 $-C(O)-NH_2$ 。

[0449] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂是2-(2,4-二氟苯基)-6-(1-(2,6-二氟苯基)脲基)烟酰胺(“VX-702”),式II'。

[0450] 属II定义

[0451] 如本文中使用的,除非另外指明,否则以下定义适用。词组“任选地被取代的”可与词组“经过取代的或未经取代的”互换使用。而且,只有当取代基的组合产生化学稳定的化合物时,才允许此类组合。另外,除非另有说明,否则官能团基团是独立选择的。

[0452] 如本文中所使用的,术语“脂肪族”是指完全饱和或含有一个或多个不饱和单元的直链或支链 C_1 - C_{12} 烃链。术语“脂肪族”还包含完全饱和或含有一个或多个不饱和单元但不是芳香族的单环 C_3 - C_8 烃或双环 C_8 - C_{12} 烃(所述环烃链在本文中也称为“碳环”或“环烷基”),所述烃的单点附接到分子的其余部分,其中所述双环环系中的任何单独环具有3-7个成员。例如,合适的脂肪族基团包含但不限于直链或支链烷基、烯基、炔基以及其杂化物,如(环烷基)烷基、(环烯基)烷基或(环烷基)烯基。

[0453] 单独使用或作为较大部分的一部分使用的术语“烷基”、“烷氧基”、“羟烷基”、“烷氧基烷基”和“烷氧基羰基”包含含有一到十二个碳原子的直链和支链两者。单独使用或作为较大部分的一部分使用的术语“烯基”和“炔基”应包含含有二到十二个碳原子的直链和

支链两者,其中烯基包括至少一个双键,并且炔基包括至少一个三键。

[0454] 如本文中所使用的,术语“化学稳定”或“化学上可行且稳定”是指使化合物足够稳定以允许通过本领域已知的方法制造并施用于哺乳动物的化合物结构。通常,在没有水分或其它化学反应条件的情况下,此类化合物在40℃或更低的温度下稳定至少一周。

[0455] 术语“卤代烷基”、“卤代烯基”和“卤代烷氧基”意指视情况而定被一个或多个卤素原子取代的烷基、烯基或烷氧基。术语“卤素”意指F、Cl、Br或I。

[0456] 术语“杂原子”意指N、O或S,并且应包含氮和硫的任何氧化形式,以及任何碱性氮的季铵化形式。

[0457] 单独使用或作为较大部分的一部分使用的术语“胺”或“氨基”是指三价氮,所述三价氮可以是原代的或可以被1-2个脂肪族基团取代。

[0458] 单独使用或作为如“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”中的较大部分的一部分使用的术语“芳基”是指总共具有五到十四个成员的单环、双环和三环碳环环系,其中所述系统中的至少一个环是芳香族的,并且其中所述系统中的每个环含有3到8个环成员。术语“芳基”可以与术语“芳基环”互换使用。

[0459] 如本文中所使用的,术语“杂环”、“杂环基”或“杂环的”意指具有五到十四个环成员的非芳香族、单环、双环或三环环系,其中环成员中的一个或多个是杂原子,其中系统中的每个环含有3到7个环成员。

[0460] 本领域的普通技术人员将认识到,稳定的、化学上可行的杂环或杂芳香族环中的杂原子的最大数量由环的大小、不饱和度和杂原子的化合价决定。通常,杂环或杂芳香族环可以具有一到四个杂原子,只要所述杂环或杂芳香族环是化学上可行且稳定的。

[0461] 单独使用或作为如“杂芳烷基”或“杂芳基烷氧基”中的较大部分的一部分使用的术语“杂芳基”是指总共具有五到十四个环成员的单环、双环和三环环系,并且其中所述系统中的至少一个环是芳香族的,所述系统中的至少一个环含有一个或多个杂原子,并且所述系统中的每个环含有3到7个环成员。术语“杂芳基”可以与术语“杂芳基环”或术语“杂芳香族”互换使用。

[0462] 芳基(包含芳烷基、芳烷氧基、芳氧基烷基等)或杂芳基(包含杂芳基烷基和杂芳基烷氧基等)可以含有一个或多个取代基。芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基的不饱和碳原子上的合适取代基选自卤素;卤代烷基; $-\text{CF}_3$; $-\text{R}^4$; $-\text{OR}^4$; $-\text{SR}^4$; 1,2-亚甲基二氧基; 1,2-亚乙基二氧基; 受保护的OH(如酰氧基); 苯基(Ph); 被 R^4 取代的Ph; $-\text{OPh}$; 被 R^4 取代的 $-\text{OPh}$; $-\text{CH}_2\text{Ph}$; 被 R^4 取代的 $-\text{CH}_2\text{Ph}$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{Ph})$; 被 R^4 取代的 $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{Ph})$; $-\text{NO}_2$; CN ; $\text{N}(\text{R}')_2$; $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^4$; $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$; $-\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^4$; $-\text{NR}^4\text{NRC}(\text{O})\text{R}^4$; $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$; $-\text{NR}^4\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^4$; $-\text{NR}^4\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$; $-\text{NR}^4\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^4$; $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^4$; $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}'$; $-\text{CO}_2\text{R}'$; $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$; $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$; $-\text{SO}_2\text{R}'$; $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$; $-\text{S}(\text{O})\text{R}^4$; $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$; $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^4$; $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}')_2$; $-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}')_2$; $-(\text{CH}_2)_y\text{NHC}(\text{O})\text{R}^4$; $-(\text{CH}_2)_y\text{R}^4$; $-(\text{CH}_2)_y\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^4$; $-(\text{CH}_2)_y\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^4$; $-(\text{CH}_2)_y\text{NHS}(\text{O})\text{R}^4$; $-(\text{CH}_2)_y\text{NHSO}_2\text{R}^4$; 或 $-(\text{CH}_2)_y\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{V}-\text{R}^4)\text{R}^4$; 其中每个 R^4 独立地选自氢、任选地被取代的 C_{1-6} 脂肪族、未经取代的5-6元杂芳基或杂环、苯基(Ph)、 $-\text{O}-\text{Ph}$ 、 $-\text{CH}_2(\text{Ph})$; 其中y是0-6; 并且V是连接子基团。当 R^4 是 C_{1-6} 脂肪族时,其可以被一个或多个选自以下的取代基取代: $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})$ 、卤素、 $-(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})$ 、 $-\text{O}-(\text{卤代}\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})$

或-卤代(C₁₋₄脂肪族);其中每个C₁₋₄脂肪族是未经取代的。

[0463] 术语“连接子基团”或“连接子”意指连接化合物的两个部分的有机部分。连接子包含-O-、-S-、-NR*-、-C(R*)₂-、-C(O)或亚烷基链。次烷基链是任选地被取代的饱和或不饱和的、直链或支链C₁₋₆碳链,并且其中所述链的至多两个不相邻的饱和碳任选地被以下替代:-C(O)-、-C(O)C(O)-、-C(O)NR*-、-C(O)NR*NR*-、NR*NR*-、-NR*C(O)-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR*-、-SO₂NR*-或-NR*SO₂-;其中R*选自氢或脂肪族。次烷基链上的任选取代基如以下针对脂肪族基团所描述的。

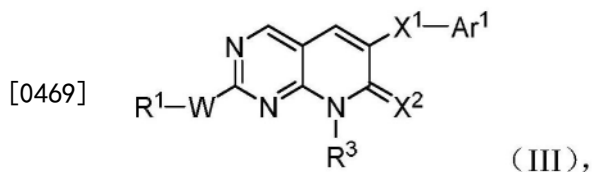
[0464] 脂肪族基团或非芳香族杂环可以含有一个或多个取代基。脂肪族基团或非芳香族杂环的饱和碳上的合适的取代基选自以上针对芳基或杂芳基的不饱和碳列出的取代基和以下取代基: =O、=S、=NNHR⁵、=NN(R⁵)₂、=NR⁵、-OR⁵、=NNHC(O)R⁵、=NNHCO₂R⁵、=NNHSO₂R⁵或NR⁵,其中每个R⁵独立地选自氢或任选地被取代的C₁₋₆脂肪族。当R⁵是C₁₋₆脂肪族时,其可以被一个或多个选自以下的取代基取代:-NH₂、-NH(C₁₋₄脂肪族)、-N(C₁₋₄脂肪族)₂、卤素、-OH、-O-(C₁₋₄脂肪族)、-NO₂、-CN、-CO₂H、-CO₂(C₁₋₄脂肪族)、-O-(卤代C₁₋₄脂肪族)或(卤代C₁₋₄脂肪族);其中每个C₁₋₄脂肪族是未经取代的。

[0465] 非芳香族杂环的氮上的取代基选自-R⁶、-N(R⁶)₂、-C(O)R⁶、-CO₂R⁶、-C(O)C(O)R⁶、-C(O)CH₂C(O)R⁶、-SO₂R⁶、-SO₂N(R⁶)₂、-C(=S)N(R')₂、-C(=NH)-N(R')₂或-NRSO₂R;其中每个R⁶独立地选自氢、任选地被取代的C₁₋₆脂肪族、任选地被取代的苯基(Ph)、任选地被取代的-O-Ph、任选地被取代的-CH₂(Ph)或未经取代的5-6元杂芳基或杂环。当R⁶是C₁₋₆脂肪族基团或苯环时,其可以被一个或多个选自以下的取代基取代:-NH₂、-NH(C₁₋₄脂肪族)、-N(C₁₋₄脂肪族)₂、卤素、-(C₁₋₄脂肪族)、-OH、-O-(C₁₋₄脂肪族)、-NO₂、-CN、-CO₂H、-CO₂(C₁₋₄脂肪族)、-O-卤代(C₁₋₄脂肪族)或(卤代C₁₋₄脂肪族);其中每个C₁₋₄脂肪族是未经取代的。

[0466] 属III描述

[0467] 属III化合物可以根据US 6,696,566的公开内容制备,其以全文引用的方式并入本文中。

[0468] 属III由式III化合物表征:



[0470] 或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物以及其药学上可接受的盐;

[0471] 其中:

[0472] R¹是氢、烷基、卤代烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂烷基取代的环烷基、杂取代的环烷基、杂烷基、氰基烷基、杂环基、杂环基烷基、R¹²-SO₂-杂环氨基、-Y¹-C(O)-Y²-R¹¹、(杂环基)(环烷基)烷基或(杂环基)(杂芳基)烷基;

[0473] 其中:

[0474] R¹²是卤代烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳烷基,

[0475] Y¹和Y²各自独立地不存在或者是亚烷基,并且

[0476] R¹¹是氢、烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基,

- [0477] W是NR²;
- [0478] X¹是O、NR⁴、S、或CR⁵R⁶或C=O,
- [0479] 其中:
- [0480] R⁴是氢或烷基,并且
- [0481] R⁵和R⁶各自独立地是氢或烷基;
- [0482] X²是O或NR⁷,
- [0483] 其中R⁷是氢或烷基;
- [0484] Ar¹是芳基或杂芳基;
- [0485] R²是氢、烷基、酰基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、杂烷基羰基、杂烷氧基羰基或-R²¹-R²²,
- [0486] 其中:
- [0487] R²¹是亚烷基或-C(=O)-,并且
- [0488] R²²是烷基或烷氧基;
- [0489] R³是氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、卤代烷基、杂烷基、氰基烷基、亚烷基-C(O)-R³¹、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基或NR³²-Y³-R³³,
- [0490] 其中:
- [0491] R³¹是氢、烷基、羟基、烷氧基、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基,并且
- [0492] Y³是-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)N(R³⁴)-、-S(O)₂-或-S(O)₂N(R³⁵)-,
- [0493] 其中:
- [0494] R³⁴是氢或烷基,并且
- [0495] R³³是氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、杂烷基或任选地被取代的苯基或酰基。
- [0496] 在一些实施例中,来自属III的p38激酶抑制剂选自以下:
- [0497] 2-氨基-6-(2-氟苯氧基)-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- [0498] 6-(苯氧基)-8-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- [0499] 6-(3-氟苯氧基)-8-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- [0500] 6-(2,4-二氟苯氧基)-8-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- [0501] 6-(2-氟苄基)-8-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- [0502] 6-[(4-氟苯基)硫醇]-2-[(4-羟基环己基)氨基]-8-甲基吡啶-[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- [0503] 6-(4-氟苯氧基)-2-[(4-羟基环己基)氨基]-8-甲基吡啶-[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- [0504] 6-(2-氟苄基)-2-[(4-羟基环己基)氨基]-8-甲基吡啶-[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- [0505] 6-(2-氟苯氧基)-2-[(4-甲氧基环己基)氨基]-8-甲基吡啶-[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- [0506] 6-(2-氟苯氧基)-8-甲基-2-[[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]氨基]吡啶并[2,3-d]

嘧啶-7(8H)-酮;

[0507] 6-(2-氟苯氧基)-8-(4-氟苯基)-2- {[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]氨基}吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;

[0508] 8-环丙基-6-(2-氟苯氧基)-2- {[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]氨基}吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;

[0509] 6-(2-氯苯氧基)-8-甲基-2- {[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]氨基}吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;

[0510] 6-(4-氯苯氧基)-8-甲基-2- {[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]氨基}吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;

[0511] 2-(环丙基氨基)-6-(2-氟苯氧基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;

[0512] 2-(环戊基氨基)-6-(4-氟苯氧基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;

[0513] 2-(环戊基氨基)-6-(3-氟苯氧基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;

[0514] 2-(丁基氨基)-6-(2-氟苯氧基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;

[0515] 6-(2-氟苯氧基)-2-[(2-羟乙基)氨基]-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;

[0516] 6-(2-氟苯氧基)-2-(异丁基氨基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;

[0517] 6-(2-氟苯氧基)-2- {[(1S)-1-(羟基甲基)-2-甲基丙基]氨基}-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;

[0518] 2-[(2,3-二羟基丙基)氨基]-6-(2-氟苯氧基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;

[0519] 6-(2-氟苯氧基)-8-甲基-2-[(2-哌啶-1-基乙基)氨基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;

[0520] 2-[(环己基甲基)氨基]-6-(2-氟苯氧基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;

[0521] 2-[(环丙基甲基)氨基]-6-(2-氟苯氧基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;

[0522] 6-(2-氟苯氧基)-2-[(2-甲氧基乙基)氨基]-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;

[0523] 2- {[3-(二甲基氨基)丙基]氨基}-6-(2-氟苯氧基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;

[0524] 6-(2-氟苯氧基)-8-甲基-2- {[3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基]氨基}吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;

[0525] N-(2- {[6-(2-氟苯氧基)-8-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基]氨基}乙基)乙酰胺;

[0526] 6-(2-氟苯氧基)-8-甲基-2-[(2-吡啶-3-基乙基)氨基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;

[0527] N-[6-(2-氟苯氧基)-8-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基]- β -丙氨酸乙酯;

[0528] 6-(2-氟苯氧基)-2-[(3-甲氧基丙基)氨基]-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;

[0529] 6-(4-氯苯氧基)-2- {[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙基]氨基}-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;

- [0530] 6-(2,4-二氟苯氧基)-2-{[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙基]氨基}-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- [0531] 6-(2-氟苄基)-2-{[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙基]氨基}-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- [0532] 6-(2-氟苯氧基)-8-甲基-2-[(1-氧化四氢-2H-硫代吡喃-4-基)氨基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- [0533] 2-[(1,1-二氧化四氢-2H-硫代吡喃-4-基)氨基]-6-(2-氟苯氧基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- [0534] 6-(2,4-二氟苯氧基)-8-甲基-2-[(1-氧化四氢-2H-硫代吡喃-4-基)氨基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- [0535] 2-[(1,1-二氧化四氢-2H-硫代吡喃-4-基)氨基]-6-(2,4-二氟苯氧基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- [0536] 6-(2,6-二氟苯氧基)-2-{[1-(羟基甲基)丁基]氨基}-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- [0537] 6-(2,6-二氟苯氧基)-2-[(2-羟基-1,1-二甲基乙基)氨基]-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- [0538] 6-(2-氟苯氧基)-2-{[1-(羟基甲基)环戊基]氨基}-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- [0539] 6-(2-氟苯氧基)-2-{[1-(羟基甲基)-3-(甲硫基)丙基]氨基}-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- [0540] 2-(苄基氨基)-6-(4-氟苯氧基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- [0541] 2-(苄基氨基)-6-(4-氟苄基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- [0542] 6-(2-氟苯氧基)-8-甲基-2-[(1-苯基丙基)氨基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- [0543] 6-(2-氟苯氧基)-8-甲基-2-[(吡啶-2-基甲基)氨基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- [0544] 6-(2-氟苯氧基)-2-[(3-呋喃基甲基)氨基]-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- [0545] 8-甲基-6-苯氧基-2-[(2-苯基乙基)氨基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- [0546] 6-(2-氯苯氧基)-8-甲基-2-[(2-苯基乙基)氨基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- [0547] 4-{[6-(2,4-二氟苯氧基)-8-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基]氨基}哌啶-1-甲酸乙酯;
- [0548] 8-甲基-2-[[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]氨基]-6-苯氧基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- [0549] 6-(2-氯苯氧基)-8-甲基-2-[[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]氨基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- [0550] 2-苯胺基-6-(4-氟苄基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- [0551] 6-(4-氟苯氧基)-2-[(4-氟苄基)氨基]-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- [0552] 6-(2,6-二氯苯氧基)-2-[(4-氟苄基)氨基]-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;

- [0553] 6-(4-氟苄基)-2-[(4-氟苯基)氨基]-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- [0554] 2-{[4-(2-羟乙基)苯基]氨基}-8-甲基-6-苯氧基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- [0555] 6-(2-氯苯氧基)-2-({4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}氨基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- [0556] 2-({4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}氨基)-6-(4-氟苯氧基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- [0557] 6-(2-氟苯氧基)-2-[(3-羟基吡啶-2-基)氨基]-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- [0558] 6-(2-氟苯氧基)-8-甲基-2-[(5-甲基吡啶-2-基)氨基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- [0559] 2-(苄硫基)-6-(4-氟苯氧基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-胺;
- [0560] 6-(2,4-二氟苯氧基)-2-(苄硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- [0561] 1-叔丁基-3-[6-(2,4-二氟-苯氧基)-2-(四氢-吡喃-4-基氨基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基]-脲;
- [0562] N-[6-(2,4-二氟-苯氧基)-2-(四氢-吡喃-4-基氨基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基]-甲烷磺酰胺;
- [0563] 6-(2,4-二氟苯氧基)-2-{[(1S)-2-氟-1,2-二甲基丙基]氨基}-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- [0564] 6-(2,4-二氟-苯氧基)-2-{[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙基]氨基}-8-异丙基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- [0565] 6-(2,4-二氟苯氧基)-8-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)吡啶并[2,3-d]吡啶-7(8H)-酮;
- [0566] 8-氨基-6-(2,4-二氟-苯氧基)-2-(四氢-吡喃-4-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮;
- [0567] 6-(2,4-二氟-苯氧基)-8-异丙基氨基-2-(四氢-吡喃-4-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮;
- [0568] 6-(2,4-二氟-苯氧基)-8-[N-甲基-(N-3-甲基-丁基)-氨基]-2-(四氢-吡喃-4-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮;
- [0569] 6-(2,4-二氟-苯氧基)-8-N,N-二甲基氨基-2-(四氢-吡喃-4-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮;
- [0570] 6-(2,4-二氟-苯基氨基)-2-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基)-8-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮;
- [0571] 6-[(2,4-二氟-苯基)-甲基-氨基]-8-甲基-2-(四氢-吡喃-4-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮;
- [0572] 6-(2,4-二氟苯氧基)-8-乙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- [0573] 6-(2,4-二氟苯氧基)-8-乙基-2-(3-羟基-四氢-吡喃-4-基氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- [0574] 6-(2,4-二氟-苯氧基)-2-(3-羟基-1,3-二甲基-丁基氨基)-8-甲基-8H-吡啶并

[2,3-d]嘧啶-7-酮;

[0575] 6-(2,4-二氟-苯氧基)-2-(3-羟基-1(S),3-二甲基-丁基氨基)-8-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮;

[0576] 6-(2,4-二氟-苯氧基)-2-(3-羟基-1(R),3-二甲基-丁基氨基)-8-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮;

[0577] 6-(2,4-二氟苯氧基)-8-甲基-2-(3-羟基-四氢-吡喃-4-基氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;

[0578] 6-(2-氟苯氧基)-2-[(5-羟基吡唑-3-基)氨基]-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;

[0579] 6-(2-氟苯氧基)-2-[(吡啶-2-基-甲基)氨基]-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;

[0580] 2-{[(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]氨基}-6-(2-氟苯氧基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;

[0581] 2-{[(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]氨基}-6-(2-氟苯氧基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;

[0582] 6-(2-氟苯氧基)-2-{[(3-甲基-异噁唑-5-基)甲基]氨基}-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;

[0583] 2-{[1-(羟甲基)环己基]氨基}-6-(2-甲基苄基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;

[0584] 2-{[1-(羟甲基)环戊基]氨基}-6-(2-甲基苄基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;

[0585] 6-苄基-2-{[1-(羟甲基)环戊基]氨基}-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;

[0586] N-[6-(2,4-二氟-苯氧基)-8-甲基-7-氧代-4a,7,8,8a-四氢-吡啶并[2,3d]嘧啶-2-基]-N-(四氢-吡喃-4-基)-乙酰胺;

[0587] 4-{[6-(2-氟苯氧基)-8-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基]氨基}哌啶-1-甲酸乙酯;

[0588] 6-(2-氟苯氧基)-8-甲基-2-{[(1-苄基磺酰基)哌啶-4-基]氨基}吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;

[0589] 6-(2-甲基-4-氟苯氧基)-8-甲基-2-{[(1-苄基磺酰基)哌啶-4-基]氨基}吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;

[0590] 6-(2,4-二氟苯氧基)-8-甲基-2-(N1-甲基磺酰基)-1,3-二氨基戊烷)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;

[0591] 6-(2,4-二氟苯氧基)-8-甲基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(“R1487”),式III'a;以及

[0592] 6-(2,4-二氟苯氧基)-2-((1,5-二羟基戊烷-3-基)氨基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(“帕吡莫德”),式III'b。

[0593] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂是6-(2,4-二氟苯氧基)-8-甲基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(“R1487”),式III'a。

[0594] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂是6-(2,4-二氟苯氧基)-2-((1,5-二羟基戊烷-

3-基)氨基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(“帕毗莫德”),式III'b。

[0595] 属III定义:

[0596] “酰基”意指基团-C(O)R,其中R是氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、苯基或苯基烷基,其中烷基、环烷基、环烷基烷基和苯基烷基如本文所定义。代表性实例包含但不限于甲酰基、乙酰基、环己基羰基、环己基甲基羰基、苯甲酰基、苄基羰基等。

[0597] “酰基氨基”意指基团-NR'C(O)R,其中R'是氢或烷基,并且R是氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、苯基或苯基烷基,其中烷基、环烷基、环烷基烷基和苯基烷基如本文所定义。代表性实例包含但不限于甲酰氨基、乙酰氨基、环己基羰基氨基、环己基甲基羰基氨基、苯甲酰氨基、苄基羰基氨基等。

[0598] “烷氧基”意指基团-OR,其中R是如本文定义的烷基,例如,甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基等。

[0599] “烷基”意指具有一到六个碳原子的直链饱和单价烃基或三到六个碳原子的支链饱和单价烃基,例如,甲基、乙基、丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基等。

[0600] “亚烷基”意指具有一到六个碳原子的直链饱和二价烃基或三到六个碳原子的支链饱和二价烃基,例如,亚甲基、亚乙基、2,2-二甲基亚乙基、亚丙基、2-甲基亚丙基、亚丁基、亚戊基等。

[0601] “烷硫基”意指基团-SR,其中R是如上定义的烷基,例如,甲硫基、乙硫基、丙硫基、丁硫基等。

[0602] “芳基”意指任选地被一个或多个取代基(优选地一个、两个或三个取代基)独立地取代的单价单环或双环芳香族烃基,所述取代基优选地选自以下组成的组:烷基、羟基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、Y-C(O)-R(其中Y不存在或是亚烷基,并且R是氢、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、烷氧基、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基)、杂烷基、杂烷基氧基、杂烷基氨基、卤代、硝基、氰基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基、烷基磺酰基氨基、杂烷基磺酰基氨基、磺酰胺基、亚甲二氧基、亚乙二氧基、杂环基或杂环基烷基。更具体地,术语芳基包含但不限于苯基、氯苯基、甲氧基苯基、2-氟苯基、2,4-二氟苯基、1-萘基、2-萘基以及其衍生物。

[0603] “芳氧基”意指基团-OR,其中R是如本文定义的芳基,例如苯氧基。

[0604] “芳氧羰基”意指基团R-C(=O)-,其中R是芳氧基,例如苯氧羰基。

[0605] “环烷基”是指具有三到七个环碳的饱和单价环状烃基,例如,环丙基、环丁基、环己基、4-甲基-环己基等。

[0606] “环烷基烷基”意指基团-R^aR^b,其中R^a是亚烷基,并且R^b是如本文定义环烷基,例如,环己基甲基等。

[0607] “经过取代的环烷基”意指如本文定义环烷基,所述环烷基具有一个、两个或三个(优选地一个)独立地被氰基或-Y-C(O)R替代的环氢原子(其中Y不存在或是亚烷基,并且R是氢、烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基或任选地被取代的苯基)。

[0608] “二烷基氨基”意指基团-NRR',其中R和R'独立地代表如本文定义的烷基、羟烷基、环烷基或环烷基烷基。代表性实例包含但不限于二甲基氨基、甲基乙基氨基、二(1-甲基乙基)氨基、(甲基)(羟甲基)氨基、(环己基)(甲基)氨基、(环己基)(乙基)氨基、(环己基)(丙

基)氨基、(环己基甲基)(甲基)氨基、(环己基甲基)(乙基)氨基等。

[0609] “卤代”意指氟、氯、溴或碘,优选地氟和氯。

[0610] “卤代烷基”意指被一个或多个相同或不同的卤代原子取代的烷基,例如, $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ 等。

[0611] “杂烷基”意指如本文所定义的烷基,其中一个、两个或三个氢原子已经被取代基替代,所述取代基独立地选自以下组成的组: $-\text{OR}_a$ 、 $-\text{N}(\text{O})_n\text{R}^b\text{R}^c$ (其中如果 R^b 和 R^c 两者独立地是烷基、环烷基或环烷基烷基,则 n 是0或1,如果不是,则 n 是0)和 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^d$ (其中 n 是0到2的整数),应理解的是杂烷基的附接点是通过碳原子,其中 R^a 是氢、酰基、烷氧基羰基、烷基、环烷基或环烷基烷基; R^b 和 R^c 彼此独立地是氢、酰基、烷氧基羰基、烷基、环烷基、环烷基烷基、烷基磺酰基、氨基磺酰基、单或二烷基氨基磺酰基、氨基烷基、单或二烷基氨基烷基、羟烷基、烷氧基烷基、羟烷基磺酰基或烷氧基烷基磺酰基;并且当 n 为0时, R^d 是氢、烷基、环烷基、环烷基烷基或任选地被取代的苯基,而当 n 为1或2时, R^d 是烷基、环烷基、环烷基烷基、任选地被取代的苯基、氨基、酰基氨基、单烷基氨基或二烷基氨基。代表性实例包含但不限于2-羟乙基、3-羟丙基、2-羟基-1-羟甲基乙基、2,3-二羟基丙基、1-羟甲基乙基、3-羟基丁基、2,3-二羟基丁基、2-羟基-1-甲基丙基、2-氨基乙基、3-氨基丙基、2-甲基磺酰基乙基、氨基磺酰基甲基、氨基磺酰基乙基、氨基磺酰基丙基、甲基氨基磺酰基甲基、甲基氨基磺酰基乙基、甲基氨基磺酰基丙基等。

[0612] “杂烷基羰基”意指基团 $\text{R}_a-\text{C}(=\text{O})-$,其中 R_a 是杂烷基。代表性实例包含乙酰氧基甲基羰基、氨基甲基羰基、4-乙酰氧基-2,2-二甲基-丁-2-酰、2-氨基-4-甲基-戊-2-酰等。

[0613] “杂烷氧基”意指基团 $\text{R}_a\text{O}-$,其中 R_a 是杂烷基。代表性实例包含 $(\text{Me}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-)$ 等。

[0614] “杂烷氧基羰基”意指基团 $\text{R}_a-\text{C}(=\text{O})$,其中 R_a 是杂烷氧基。代表性实例包含1-乙酰氧基-甲氧基羰基 $(\text{Me}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-)$ 等。

[0615] “杂芳基”意指具有5到12个环原子的单价单环或双环基团,所述基团具有至少一个含有一个、两个或三个选自N、O或S的环杂原子的芳香族环,其余的环原子是C,应理解的是杂芳基的附接点将处于芳香族环上。杂芳基环任选地独立地被一个或多个取代基取代,优选地一个或两个取代基,所述取代基选自烷基、卤代烷基、杂烷基、羟基、烷氧基、卤代、硝基或氰基。更具体地,术语杂芳基包含但不限于吡啶基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、咪唑基、异噁唑基、吡咯基、吡唑基、嘧啶基、苯并呋喃基、四氢苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并三唑基、吲哚基、异吲哚基、苯并噁唑基、喹啉基、四氢喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并异噁唑基或苯并噻吩基、咪唑并[1,2-a]-吡啶基、咪唑并[2,1-b]噻唑基以及其衍生物。

[0616] “杂芳烷基”意指基团 $-\text{R}^a\text{R}^b$,其中 R^a 是亚烷基,并且 R^b 是如本文定义的杂芳基,例如,吡啶-3-基甲基、咪唑基乙基、吡啶基乙基、3-(苯并呋喃-2-基)丙基等。

[0617] “杂烷基取代的环烷基”意指如本文定义的环烷基,其中环烷基中的一个、两个或三个氢原子被杂烷基替代,应理解的是杂烷基通过碳-碳键附接到环烷基。代表性实例包含但不限于1-羟甲基环戊基、2-羟甲基环己基等。

[0618] “杂取代的环烷基”意指如本文所定义的环烷基,其中所述环烷基中的一个、两个或三个氢原子已被独立地选自以下组成的组的取代基替代:羟基、烷氧基、氨基、酰基氨

基、单烷基氨基、二烷基氨基、氧代 ($C=O$)、亚氨基、羟亚氨基 ($=NOH$)、 $NR'SO_2R^d$ (其中 R' 是氢或烷基, 并且 R^d 是烷基、环烷基、羟烷基、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基)、 $-X-Y-C(O)R$ (其中 X 是 O 或 NR' , Y 是亚烷基或不存在, R 是氢、烷基、卤代烷基、烷氧基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基或任选地被取代的苯基, 并且 R' 是 H 或烷基) 或 $-S(O)_nR$ (其中 n 是 0 到 2 的整数), 使得当 n 为 0 时, R 是氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、任选地被取代的苯基或噻吩基, 并且当 n 为 1 或 2 时, R 是烷基、环烷基、环烷基烷基、任选地被取代的苯基、噻吩基、氨基、酰基氨基、单烷基氨基或二烷基氨基。代表性实例包含但不限于 2 -、 3 -或 4 -羟基环己基、 2 -、 3 -或 4 -氨基环己基、 2 -、 3 -或 4 -甲烷磺酰氨基-环己基等, 优选地 4 -羟基环己基、 2 -氨基环己基或 4 -甲烷磺酰氨基-环己基。

[0619] “杂取代的环烷基-烷基”意指基团 R^aR^b , 其中 R^a 是杂取代的环烷基, 并且 R^b 是亚烷基。

[0620] “杂环氨基”意指具有 4 到 8 个环原子的饱和单价环状基团, 其中一个环原子是 N , 并且其余的环原子是 C 。代表性实例包含哌啶和吡咯烷。

[0621] “杂环基”意指具有 3 到 8 个环原子的饱和或不饱和非芳香族环基, 其中一个或两个环原子是选自 N 、 O 或 $S(O)_n$ (其中 n 是 0 到 2 的整数) 的杂原子, 其余的环原子是 C , 其中一个或两个 C 原子可以任选地被羰基替代。杂环基环可以任选地独立地被一个、两个或三个选自以下的取代基取代: 烷基、卤代烷基、杂烷基、卤代、硝基、氰基、氰基烷基、羟基、烷氧基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基、芳烷基、 $-(X)_n-C(O)R$ (其中 X 是 O 或 NR' , n 是 0 或 1 , R 是氢、烷基、卤代烷基、羟基 (当 n 为 0 时)、烷氧基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基或任选地被取代的苯基, 并且 R' 是 H 或烷基)、 $-亚烷基-C(O)R^a$ (其中 R^a 是烷基、 OR 或 $NR'R$), 并且 R 是氢、烷基或卤代烷基, 并且 R' 和 R 独立地是氢或烷基) 或 $-S(O)_nR$ (其中 n 是 0 到 2 的整数), 使得当 n 为 0 时, R 是氢、烷基、环烷基或环烷基烷基, 并且当 n 为 1 或 2 时, R 是烷基、环烷基、环烷基烷基、氨基、酰基氨基、单烷基氨基、二烷基氨基或杂烷基。更具体地, 术语杂环基包含但不限于四氢吡喃基、哌啶代、 N -甲基哌啶- 3 -基、哌嗪代、 N -甲基吡咯烷- 3 -基、 3 -吡咯烷代、吗啉代、硫代吗啉代、硫代吗啉代- 1 -氧化物、硫代吗啉代- $1,1$ -二氧化物、 4 -($1,1$ -二氧代-四氢- $2H$ -硫代吡喃基)、吡咯啉基、咪唑啉基、 N -甲基磺酰基-哌啶- 4 -基以及其衍生物。

[0622] “杂环基烷基”意指基团 $-R^aR^b$, 其中 R^a 是亚烷基, 并且 R^b 是如上定义的杂环基, 例如, 四氢吡喃- 2 -基甲基、 2 -或 3 -哌啶基甲基、 3 -(4 -甲基-哌嗪- 1 -基) 丙基等。

[0623] “(杂环基) (环烷基) 烷基”意指其中两个氢原子已经被杂环基和环烷基替代的烷基。

[0624] “(杂环基) (杂芳基) 烷基”意指其中两个氢原子已经被杂环基和杂芳基替代的烷基。“杂环基螺环烷基”意指由环烷基环和杂环组成的螺环基, 其中每个环具有 5 到 8 个环原子并且两个环共有仅一个碳原子, 应理解的是杂环基螺环烷基的附接点是通过环烷基环。当来自环烷基的相同碳原子的两个氢原子被如本文定义的杂环基替代, 并且可以任选地被烷基、羟基、羟烷基或氧代取代时, 形成螺环基团。实例包含但不限于例如 $1,4$ -二氧杂螺环[4.5]癸- 8 -基、 $1,3$ -二氮杂螺环[4.5]癸- 8 -基、 $2,4$ -二酮- $1,3$ -二氮杂-螺环[4.5]癸- 8 -基、 $1,5$ -二氧杂-螺环[5.5]十一烷- 9 -基、 $(3$ -羟甲基- 3 -甲基)- $1,5$ -二氧杂-螺环[5.5]十一烷- 9 -基等。

[0625] “羟烷基”意指如本文定义的烷基, 所述烷基被一个或多个, 优选地一个、两个或三

个羟基取代,条件是相同碳原子不带有多个羟基。代表性实例包含但不限于羟甲基、2-羟乙基、2-羟丙基、3-羟丙基、1-(羟甲基)-2-甲基丙基、2-羟丁基、3-羟丁基、4-羟丁基、2,3-二羟基丙基、2-羟基-1-羟甲基乙基、2,3-二羟基丁基、3,4-二羟基丁基和2-(羟甲基)-3-羟丙基,优选地2-羟乙基、2,3-二羟基丙基和1-(羟甲基)-2-羟乙基。因此,如本文所使用的,术语“羟烷基”用于定义杂烷基的子集。

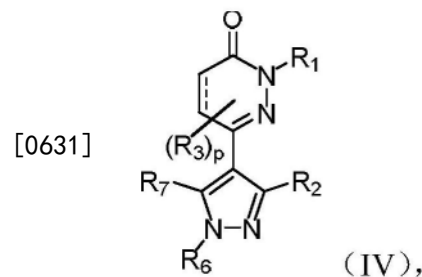
[0626] “单烷基氨基”意指基团-NHR,其中R是如上定义的烷基、羟烷基、环烷基或环烷基烷基,例如,甲氨基、(1-甲基乙基)氨基、羟甲基氨基、环己基氨基、环己基甲氨基、环己基乙基氨基等。

[0627] “任选地被取代的苯基”意指苯环,所述苯环任选地独立地被一个或多个取代基,优选地一个或两个取代基取代,所述取代基选自由以下组成的组:烷基、羟基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、杂烷基、卤代、硝基、氰基、氨基、亚甲基二氧基、亚乙基二氧基和酰基。

[0628] 属IV描述:

[0629] 属IV化合物可以根据US 2009/0042856的公开内容制备,其以全文引用的方式并入本文中。

[0630] 属IV由式IV化合物表征:



[0632] 或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物以及其药学上可接受的盐;

[0633] 其中:

[0634] R¹选自自由氢、经过取代的或未经取代的低级烷基以及经过取代的或未经取代的芳基组成的组;

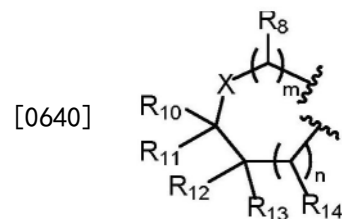
[0635] R²选自自由经过取代的或未经取代的芳基和经过取代的或未经取代的杂芳基组成的组;

[0636] R³是低级烷基;

[0637] p为0、1或2;

[0638] ---是单键或双键;并且

[0639] R⁶和R⁷合在一起以形成下式基团:



[0641] 其中:

[0642] R⁸是氢,并且

[0643] X是氧或N-R⁹,其中R⁹是氢、经过取代的或未经取代的低级烷基或经过取代的或未经取代的低级烷基;或者

[0644] R⁸和R⁹可以合在一起以形成键;并且

[0645] m和n各自独立地为0、1或2;

[0646] R¹⁰和R¹²各自独立地选自由以下组成的组:氢、卤素、羟基、甲酰基、氰基、经过取代的或未经取代的低级烷基、经过取代的或未经取代的氨基、经过取代的或未经取代的低级烷氧基、饱和环状氨基、经过取代的或未经取代的氨基甲酰基、羧基、经过取代的或未经取代的低级烷氧基羰基以及经过取代的或未经取代的酰氧基,或者

[0647] R⁹和R¹⁰可以合在一起以形成低级亚烷基或键;并且

[0648] R¹¹、R¹³和R¹⁴各自独立地选自由以下组成的组:氢、卤素、经过取代的或未经取代的低级烷基、羧基以及经过取代的或未经取代的低级烷氧基羰基,或者

[0649] R¹⁰和R¹¹或R¹²和R¹³合在一起以形成氧代、羟基亚氨基、其中一个或多个碳可以被一个或多个杂原子替代的经过取代的或未经取代的低级亚烷基、或经过取代的或未经取代的低级次烷基,或者

[0650] R¹¹和R¹²或R¹³和R¹⁴可以合在一起以形成键;并且

[0651] 条件是当n=1并且R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³和R¹⁴同时是氢时,则R⁹是经过取代的或未经取代的低级烷基或经过取代的或未经取代的低级烷基。

[0652] 在一个实施例中,来自属IV的p38激酶抑制剂选自以下:

[0653] 6-{2-(2,4-二氟苯基)-6-[(二甲基氨基)甲基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)-3(2H)-吡嗪酮;

[0654] 6-{2-(2,4-二氟苯基)-6-[(二甲基氨基)甲基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)-3(2H)-吡嗪酮;

[0655] 6-[1-乙基-6-(4-氟苯基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[1,2-b]吡唑-7-基]-2-(2-甲基苯基)-3(2H)-吡嗪酮;

[0656] 6-[2-(4-氟苯基)-6,6-双(羟甲基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-2-(2-甲基苯基)吡嗪-3(2H)-酮;

[0657] 6-[2-(2,4-二氟苯基)-6-(羟甲基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-2-(2-甲基苯基)吡嗪-3(2H)-酮;

[0658] 6-{2-(4-氟苯基)-6-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)吡嗪-3(2H)-酮二盐酸盐;

[0659] 6-{2-(2,4-二氟苯基)-6-[(二甲基氨基)甲基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)-4,5-二氢吡嗪-3(2H)-酮;

[0660] N-环丙基-2-(4-氟苯基)-3-[1-(2-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酰胺;

[0661] 6-[6,6-二氟-2-(4-氟苯基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-2-(2-甲基苯基)吡嗪-3(2H)-酮;

[0662] 6-{6-[(叔丁基氨基)甲基]-2-(2,4-二氟苯基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)吡嗪-3(2H)-酮;

[0663] 6-[1-乙酰基-2'-(4-氟苯基)-4',5'-二氢螺环[哌啶-4,6'-吡唑并[1,5-a]嘧

啶]-3'-基]-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;

[0664] 6-[(5S)-2-(4-氟苯基)-5-(羟甲基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;

[0665] 6-[(5S)-2-(4-氟苯基)-5-(羟甲基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;

[0666] 3-(4-氟苯基)-2-[1-(2-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基]-3-氧代丙酸乙酯;

[0667] 6-(5-异丙基-2-苯基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;

[0668] 6-[2-(4-氟苯基)-6-(羟甲基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-2-(2-甲基苯基)-3(2H)-哒嗪酮;

[0669] 6-[2-(4-氟苯基)-6-羟基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-2-(2-甲基苯基)-3(2H)-哒嗪酮;

[0670] 6-[2-(2,4-二氟苯基)-6-(羟甲基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;

[0671] 6-[2'-(4-氟苯基)-2,3,4',5,5',6-六氢螺环[吡喃-4,6'-吡唑并[1,5-a]嘧啶]-3'-基]-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;

[0672] 6-[2'-(4-氟苯基)-4',5'-二氢螺环[1,3-二氧戊环-2,6'-吡唑并[1,5-a]嘧啶]-3'-基]-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;

[0673] 6-[(6R)-2-(4-氟苯基)-6-羟基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;

[0674] 6-[(5S)-2-(4-氟苯基)-5-(羟甲基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;

[0675] 6-[(5S)-2-(4-氟苯基)-5-(羟甲基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;

[0676] 6-[2-(4-氟苯基)-6,6-二甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;

[0677] (+)-6-[2-(4-氟苯基)-6-(羟甲基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;

[0678] (-)-6-[2-(4-氟苯基)-6-(羟甲基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;

[0679] (+)-6-{2-(4-氟苯基)-6-[(二甲基氨基)甲基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;

[0680] (-)-6-{2-(4-氟苯基)-6-[(二甲基氨基)甲基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;

[0681] (+)-6-{2-(3-甲基苯基)-6-[(二甲基氨基)甲基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;

[0682] (-)-6-(2-(3-甲基苯基)-6-[(二甲基氨基)甲基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;

- [0683] (+)-6-{2-(2-氯-4-氟苯基)-6-[(二甲基氨基)甲基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;
- [0684] (-)-6-{2-(2-氯-4-氟苯基)-6-[(二甲基氨基)甲基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;
- [0685] (+)-6-{2,5-二氟苯基}-6-[(二甲基氨基)甲基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;
- [0686] (-)-6-{2-(2,5-二氟苯基)-6-[(二甲基氨基)甲基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;
- [0687] (+)-6-{2-(2,4-二氟苯基)-6-[(二乙基氨基)甲基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;
- [0688] (-)-6-{2-(2,4-二氟苯基)-6-[(二乙基氨基)甲基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;
- [0689] (+)-6-{2-(4-氟苯基)-6-[(二乙基氨基)甲基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;
- [0690] (-)-6-{2-(4-氟苯基)-6-[(二乙基氨基)甲基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;
- [0691] (+)-6-{2-(3-甲基苯基)-6-[(二甲基氨基)甲基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;
- [0692] (-)-6-{2-(3-甲基苯基)-6-[(二乙基氨基)甲基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;
- [0693] (+)-6-{2-(2-氯-4-氟苯基)-6-[(二乙基氨基)甲基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;
- [0694] (-)-6-{2-(2-氯-4-氟苯基)-6-[(二乙基氨基)甲基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;
- [0695] (+)-6-{2,5-二氟苯基}-6-[(二乙基氨基)甲基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;
- [0696] (-)-6-{2-(2,5-二氟苯基)-6-[(二乙基氨基)甲基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;
- [0697] (+)-6-{2-(2,4-二氟苯基)-6-(羟甲基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;
- [0698] (-)-6-{2-(2,4-二氟苯基)-6-(羟甲基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;
- [0699] (+)-6-{2-(3-甲基苯基)-6-(羟甲基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;
- [0700] (-)-6-{2-(3-甲基苯基)-6-(羟甲基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;
- [0701] (+)-6-{2-(2,5-二氟苯基)-6-(羟甲基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;
- [0702] (-)-6-{2-(2,5-二氟苯基)-6-(羟甲基)-4,5,6,7-四氢吡唑醇[1,5-a]嘧啶-3-

基]-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;

[0703] (+)-6-[2-(2-氯-4-氟苯基)-6-(羟甲基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;

[0704] (-)-6-[2-(2-氯-4-氟苯基)-6-(羟甲基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;

[0705] (+)-6-{2-(4-氟苯基)-6-[(甲基氨基)甲基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;

[0706] (-)-6-{2-(4-氟苯基)-6-[(甲基氨基)甲基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;

[0707] (+)-6-{2-(2,4-二氟苯基)-6-[(甲基氨基)甲基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;

[0708] (-)-6-{2-(2,4-二氟苯基)-6-[(甲基氨基)甲基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;

[0709] (+)-6-{2-(2,5-二氟苯基)-6-[(甲基氨基)甲基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;

[0710] (-)-6-{2-(2,5-二氟苯基)-6-[(甲基氨基)甲基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;

[0711] (+)-6-{2-(3-甲基苯基)-6-[(甲基氨基)甲基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;

[0712] (-)-6-{2-(3-甲基苯基)-6-[(甲基氨基)甲基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;

[0713] (+)-6-{2-(2-氯-4-氟苯基)-6-[(甲基氨基)甲基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;

[0714] (-)-6-{2-(2-氯-4-氟苯基)-6-[(甲基氨基)甲基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;

[0715] (+)-6-{6-[(叔丁基氨基)甲基]-2-(4-氟苯基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;

[0716] (-)-6-{6-[(叔丁基氨基)甲基]-2-(4-氟苯基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;

[0717] (+)-6-{6-[(叔丁基氨基)甲基]-2-(2,4-二氟苯基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;

[0718] (-)-6-{6-[(叔丁基氨基)甲基]-2-(2,4-二氟苯基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;

[0719] (+)-6-{6-[(叔丁基氨基)甲基]-2-(2,5-二氟苯基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;

[0720] (-)-6-{6-[(叔丁基氨基)甲基]-2-(2,5-二氟苯基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;

[0721] (+)-6-{6-[(叔丁基氨基)甲基]-2-(3-甲基苯基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;

[0722] (-)-6-{6-[(叔丁基氨基)甲基]-2-(3-甲基苯基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;

[0723] (+)-6-{2-(4-氟苯基)-6-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;

[0724] (-)-6-{2-(4-氟苯基)-6-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;

[0725] (+)-6-{2-(2,4-二氟苯基)-6-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;

[0726] (-)-6-{2-(2,4-二氟苯基)-6-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;

[0727] (+)-6-{2-(2,5-二氟苯基)-6-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;

[0728] (-)-6-{2-(2,5-二氟苯基)-6-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;

[0729] (+)-6-{2-(3-甲基苯基)-6-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;

[0730] (-)-6-{2-(3-甲基苯基)-6-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-2-(2-甲基苯基)哒嗪-3(2H)-酮;

[0731] (+)-2-(4-氟苯基)-3-[1-(2-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲腈;

[0732] (-)-2-(4-氟苯基)-3-[1-(2-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲腈;

[0733] (+)-2-(2,4-二氟苯基)-3-[1-(2-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲腈;

[0734] (-)-2-(2,4-二氟苯基)-3-[1-(2-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲腈;

[0735] (+)-2-(2,5-二氟苯基)-3-[1-(2-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲腈 (-)-2-(2,5-二氟苯基)-3-[1-(2-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲腈;

[0736] (+)-2-(3-甲基苯基)-3-[1-(2-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲腈;

[0737] (-)-2-(3-甲基苯基)-3-[1-(2-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲腈;以及

[0738] (R)-6-(2-(4-氟苯基)-6-(羟甲基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-2-(邻甲苯基)哒嗪-3(2H)-酮(“AS1940477”),式IV’。

[0739] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂是(R)-6-(2-(4-氟苯基)-6-(羟甲基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-2-(邻甲苯基)哒嗪-3(2H)-酮(“AS1940477”),式IV’。

[0740] 属IV定义

[0741] 在下文中详细解释了式(IV)的符号。在整个说明书和权利要求中,除非另有说明,

否则术语“低级”旨在意指1到6个碳原子。

[0742] (R^1 的定义)

[0743] 在式(I)中, R^1 选自由以下组成的组:氢、经过取代的或未经取代的低级烷基和经过取代的或未经取代的芳基。

[0744] R^1 的“经过取代的或未经取代的低级烷基”的“低级烷基”的实例可以包含直链或支链(C_{1-6})烷基,如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基等,其中优选的可以是(C_{1-4})烷基,并且更优选的可以是甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基等。

[0745] R^1 的“经过取代的低级烷基”的取代基的实例可以包含羟基、羟基(C_{5-8})环烷基、(C_{5-8})环烷基、硝基、硝基(C_{5-8})环烷基、酰胺基、酰胺基(C_{5-8})环烷基、磺酰胺基、磺酰胺基(C_{5-8})环烷基、脒基、脒基(C_{5-8})环烷基等。取代基的数量可以是一个;两个或更多个。当取代基的数量为两个或更多个时,取代基可以相同或不同。

[0746] R^1 的“经过取代的或未经取代的芳基”的“芳基”的实例可以包含(C_{6-14})芳基,如苯基、萘基、茚基、蒽基等,其中优选的可以是(C_{6-10})芳基,并且更优选的可以是苯基等。

[0747] R^1 的“经过取代的芳基”的取代基的实例可以包含低级烷基[例如, (C_{1-4})烷基(例如,甲基、乙基、丙基、丁基等)等]、(低级)烷基氨基磺酰基[例如, (C_{1-4})烷基氨基磺酰基(例如,甲基氨基磺酰基、乙基氨基磺酰基、丙基氨基磺酰基、叔丁基氨基磺酰基等)等]、芳氧基(例如, (C_{6-14})芳氧基等)、卤代(低级)烷基(例如,氯甲基、二氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、五氯乙基等)、羟基(低级)烷基(例如,羟基(C_{1-4})烷基等)、低级烷酰基(例如, (C_{1-4})烷基-羰基等)、卤素(例如,氟、氯、溴、碘等)、低级烷氧基(例如, (C_{1-4})烷氧基等)、羧基、低级烷氧基氨基甲酰基、氨基甲酰基、低级烷基氨基甲酰基等。取代基的数量可以是一个、两个或更多个。当取代基的数量为两个或更多个时,取代基可以相同或不同。

[0748] R^1 的合适的实例可以包含氢、甲基苯基、(叔丁基氨基)磺酰基苯基、乙基苯基、甲氧基苯基、氨基磺酰基苯基等。

[0749] (R^2 的定义)

[0750] 在式(I)中, R^2 选自由经过取代的或未经取代的芳基和经过取代的或未经取代的杂芳基组成的组。

[0751] R^2 的“经过取代的或未经取代的芳基”的“芳基”的实例可以包含与以上针对 R^1 例示的那些类似的芳基,其中优选的可以是(C_{6-10})芳基,并且更优选的可以是苯基等。

[0752] R^2 的“经过取代的芳基”的取代基的实例可以包含卤素(例如,氟、氯、溴、碘等)、低级烷基[例如, (C_{1-4})烷基(例如,甲基、乙基、丙基、丁基等)等]、低级烷氧基[例如, (C_{1-4})烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基等)等]、卤代(低级)烷基(例如,氯甲基、二氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、五氯乙基等)、羟基(低级)烷基等。取代基的数量可以是一个、两个或更多个。当取代基的数量为两个或更多个时,取代基可以相同或不同。

[0753] R^2 的“经过取代的或未经取代的杂芳基”的“杂芳基”的实例可以包含5到14元杂芳基,如呋喃基、吡咯基、噻吩基、噁唑基等,其中优选的可以是5或6元杂芳基,并且更优选的可以是噻吩基等。

[0754] R^2 的“经过取代的杂芳基”的取代基的实例可以包含与以上针对 R^2 的“经过取代的芳基”例示的取代基类似的取代基。取代基的数量可以是一个或两个或更多个。当取代基的数量为两个或更多个时,取代基可以相同或不同。

[0755] R^2 的合适实例可以包含苯基、氟苯基、二氟苯基、氯氟苯基、甲基苯基、二甲基苯基、甲氧基苯基、甲基(氟)苯基等。

[0756] (R^3 的定义)

[0757] 在式(I)中, R^3 是低级烷基。

[0758] R^3 的“低级烷基”的实例可以包含与以上针对 R^1 例示的那些类似的低级烷基,其中优选的可以是(C_{1-4})烷基。

[0759] R^3 的合适的实例可以包含甲基、乙基等。

[0760] (p的定义)

[0761] 在式(I)中,p为0、1或2。

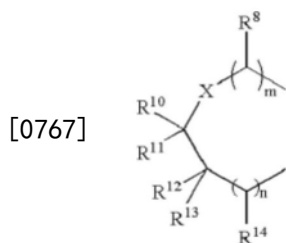
[0762] p的合适的实例是0。

[0763] (R^4 和 R^5 的定义)

[0764] 在式(I)中, R^4 和 R^5 各自是氢或合在一起以形成键。

[0765] (R^6 和 R^7 的定义)

[0766] 在式(I)中, R^6 和 R^7 合在一起以形成下式基团:



[0768] (R^8 的定义)

[0769] R^8 是氢。

[0770] (X的定义)

[0771] X是氧或 $N-R^9$,其中 R^9 是氢、经过取代的或未经取代的低级烷酰基、或经过取代的或未经取代的低级烷基。

[0772] R^9 的“经过取代的或未经取代的低级烷基”的“低级烷基”的实例可以包含与以上针对 R^1 例示的那些类似的低级烷基。

[0773] R^9 的“经过取代的低级烷基”的取代基的实例可以包含如以下提及的针对 R^{18} 和 R^{19} 的“经过取代的低级烷基”的取代基例示的那些取代基,其中优选的是羧基、羟基、(C_{1-6})烷氧基羰基、吗啉代、吗啉代羰基或(C_{1-6})烷基磺酰基氧基。

[0774] R^9 的“经过取代的或未经取代的低级烷酰基”的“低级烷酰基”的实例可以包含(C_{2-7})烷酰基[例如, (C_{1-6})烷基-羰基(例如,乙酰基、乙基羰基、丙基羰基、丁基羰基、戊基羰基、己基羰基等)等]。

[0775] R^9 的“经过取代的低级烷酰基”的取代基的实例可以包含如以下提及的针对 R^{18} 和 R^{19} 的“经过取代的低级烷基”的取代基例示的那些。

[0776] R^9 的优选实例可以包含氢;任选地被羧基、羟基、(C_{1-6})烷氧基羰基、吗啉代、吗啉代羰基或(C_{1-6})烷基磺酰基氧基取代的(C_{1-6})烷基;(C_{2-7})烷酰基等。

[0777] 可替代地, R^6 和 R^9 可以合在一起以形成键。

[0778] (m和n的定义)

[0779] m和n各自是0、1或2。

[0780] (R^{10} 和 R^{11} 的定义)

[0781] 在式(IV)中, R^{10} 选自由以下组成的组:氢、卤素、羟基、甲酰基、氰基、经过取代的或未经取代的低级烷基、经过取代的或未经取代的氨基、经过取代的或未经取代的低级烷氧基、饱和环状氨基、经过取代的或未经取代的氨基甲酰基、羧基以及经过取代的或未经取代的低级烷氧基羰基。

[0782] 具体地, R^{10} 是氢或经过取代的或未经取代的低级烷基。

[0783] R^{10} 的“经过取代的或未经取代的低级烷基”的“低级烷基”的实例可以包含与以上针对 R^1 例示的那些类似的低级烷基,其中优选的可以是(C_{1-6})烷基,并且更优选的可以是甲基、乙基、异丙基等。

[0784] R^{10} 的“经过取代的低级烷基”的取代基的实例可以包含:

[0785] (1) 羟基;

[0786] (2) 芳基烷氧基[例如, (C_{6-14}) 芳基(C_{1-6}) 烷氧基,如苄氧基、苯乙氧基等];

[0787] (3) 二(C_{6-14}) 芳基(C_{1-6}) 烷基甲硅烷氧基(例如,甲基二苯基甲硅烷氧基、叔丁基二苯基甲硅烷氧基等)等。

[0788] R^{10} 的优选的实例可以包含氢、任选地被(C_{6-14}) 芳基(C_{1-6}) 烷氧基取代的(C_{1-6}) 烷基、二(C_{6-14}) 芳基(C_{1-6}) 烷基甲硅烷氧基或羟基等。

[0789] R^{10} 的“经过取代的或未经取代的氨基”、“经过取代的或未经取代的低级烷氧基”、“饱和环状氨基”、“经过取代的或未经取代的氨基甲酰基”和“低级烷氧基羰基”的实例可以类似于如以下提及的针对 R^{12} 的“经过取代的低级烷基”的取代基例示的以上“经过取代的或未经取代的氨基”、“经过取代的或未经取代的低级烷氧基”、“饱和环状氨基”、“经过取代的或未经取代的氨基甲酰基”和“低级烷氧基羰基”。

[0790] 可替代地, R^9 和 R^{10} 可以合在一起以形成低级亚烷基(例如, (C_{2-6}) 亚烷基,如亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基、亚己基等),其中优选的可以是亚丙基等。

[0791] R^{11} 选自由以下组成的组:氢、卤素、经过取代的或未经取代的低级烷基、羧基和经过取代的或未经取代的低级烷氧基羰基。

[0792] R^{11} 的“卤素”的实例可以包含氯、氟、溴、碘等。

[0793] R^{11} 的“经过取代的或未经取代的低级烷基”的“低级烷基”的实例可以包含与以上针对 R^1 例示的那些类似的低级烷基,并且 R^{11} 的“经过取代的或未经取代的低级烷氧基羰基”的“低级烷氧基羰基”的实例可以包含如针对以下提及的 R^{12} 的“经过取代的低级烷基”的取代基(8)在以上例示的那些。 R^{11} 的“经过取代的低级烷基”和“经过取代的低级烷氧基羰基”的取代基的实例可以包含如针对 R^1 的“经过取代的低级烷基”的取代基例示的那些。

[0794] 具体地, R^{11} 是氢或低级烷基。

[0795] R^{11} 的低级烷基的实例可以包含与以上针对 R^1 例示的那些类似的低级烷基,其中优选的可以是(C_{1-4}) 烷基,并且更优选的可以是甲基、乙基、异丙基等。

[0796] 可替代地, R^{10} 和 R^{11} 可以合在一起以形成:

[0797] (1) 经过取代的或未经取代的低级亚烷基[例如, (C_{2-6}) 亚烷基(例如,亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基、亚己基等,其中优选的可以是亚乙基、亚丙基、亚丁基等)];

[0798] (2) 经过取代的或未经取代的低级次烷基[例如, (C_{1-6}) 次烷基,如次甲基、次乙基、次丙基、次丁基、次戊基、亚己基等,其中优选的可以是次甲基、次乙基、丙-2-次基等];

[0799] (3) 氧代,或

[0800] (4) 羟基亚氨基等。

[0801] 如本文所使用的,由 R^{10} 和 R^{11} 形成的词组“经过取代的低级亚烷基”中的术语“低级亚烷基”还可以包含如上定义的亚烷基,其中一个或多个碳原子被一个或多个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子替代,并且由 R^{10} 和 R^{11} 形成的这种低级亚烷基的实例可以包含以下基团,如但不限于 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_2-N-(CH_2)_2-$ 等。

[0802] 由 R^{10} 和 R^{11} 一起形成的上述“经过取代的低级亚烷基”的取代基的实例可以包含:

[0803] (1) 芳基烷氧基羰基[例如, (C_{6-14}) 芳基 (C_{1-6}) 烷氧基羰基,如苄氧基羰基、苯氧基羰基等];

[0804] (2) 酰基[例如, (C_{1-7}) 烷酰基,如甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基等, (C_{6-14}) 酰基,如苯甲酰基等]等。

[0805] 由 R^{10} 和 R^{11} 形成的“经过取代的或未经取代的低级亚烷基”的优选的实例可以包含 (C_{2-6}) 亚烷基,其中一个或多个碳原子可以被选自氧原子和氮原子的一个或多个杂原子替代,所述一个或多个杂原子任选地被 (C_{6-14}) 芳基 (C_{1-6}) 烷氧基羰基或 (C_{1-7}) 烷酰基取代。

[0806] 可替代地, R^9 和 R^{10} 可以合在一起以形成低级亚烷基或键。

[0807] 由 R^9 和 R^n 形成的“低级亚烷基”的实例可以包含 (C_{2-6}) 亚烷基,其中优选的是亚丙基等。

[0808] (R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 的定义)

[0809] 在上述式(I)中, R^{12} 选自由以下组成的组:氢、卤素、羟基、甲酰基、氰基、经过取代的或未经取代的低级烷基、经过取代的或未经取代的氨基、经过取代的或未经取代的低级烷氧基、饱和环状氨基、经过取代的或未经取代的氨基甲酰基、羧基和经过取代的或未经取代的低级烷氧基羰基、经过取代的或未经取代的酰氧基。

[0810] R^{12} 的“卤素”的实例可以包含氯、氟、溴、碘等,其中优选的可以是氟等。

[0811] R^{12} 的“经过取代的或未经取代的低级烷基”的“低级烷基”的实例可以包含与以上针对 R^1 例示的那些类似的低级烷基,其中优选的可以是 (C_{1-4}) 烷基,并且更优选的可以是甲基、乙基、异丙基等。

[0812] R^{12} 的“经过取代的低级烷基”的取代基的实例可以包含:

[0813] (1) 羟基、羟基亚氨基或三(低级)烷基甲硅烷氧基;

[0814] (2) 卤素(例如,氯、氟、溴、碘等);

[0815] (3) 经过取代的或未经取代的氨基[例如,氨基、单-或二-(经过取代的或未经取代的低级烷基)氨基(例如,单- (C_{1-6}) 烷基氨基,其中所述 (C_{1-6}) 烷基可以被 (C_{6-14}) 芳基、 (C_{3-8}) 环烷基羰基或羟基(例如,甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、丁基氨基、叔丁基氨基、新戊基氨基、羟甲基氨基、羟乙基氨基、环丙烷羰基氨基等)取代;二- (C_{1-4}) 烷基氨基,其中所述 (C_{1-4}) 烷基中的一个或两个可以被 (C_{6-14}) 芳基(例如,二甲基氨基、二乙基氨基、乙基甲基氨基等)、2-羟基乙基氨基、2-甲氧基乙基氨基、2-(二甲基氨基)乙基氨基、2-羟基-1,1-二甲基乙基氨基、2-羟基-1-(羟甲基)乙基氨基、(2-羟乙基)甲基氨基、(2-甲氧基乙基)甲基氨基、苄基甲基氨基、叔丁基苄基氨基、二苄基氨基等)取代;单- (C_{2-7}) 烷酰基氨基(例如,乙酰基氨基、乙基羰基氨基、丙基羰基氨基、异丙基羰基氨基、丁基羰基氨基、戊基羰基氨基、己基羰基氨基等); (C_{3-8}) 环烷基氨基(例如,环丙基氨基、环丁基氨基、环戊基氨基、环

己基氨基等)等];

[0816] (4) 经过取代的或未经取代的低级烷氧基(例如, (C_{1-6}) 烷氧基(例如, 甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、新戊氧基等)、 (C_{6-14}) 芳基 (C_{1-6}) 烷氧基(例如, 苄氧基等)、2-羟基乙氧基、2-羟基-1,1-二甲基乙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-(二甲基氨基)乙氧基等);

[0817] (5) 饱和环状氨基[例如, 4-、5-或6-元饱和环状氨基, 所述环状氨基可以进一步具有一个或多个选自氮原子、氧原子和硫原子和/或除氨基氮之外的氧代的杂原子, 并且可以具有一个或多个取代基, 如氮杂环丁烷基(例如, 3-羟基-1-氮杂环丁烷基、3-氨基-1-氮杂环丁烷基、3-甲基氨基-1-氮杂环丁烷基等)、吡咯烷基(例如, 1-吡咯烷基、3-羟基-1-吡咯烷基、3-氨基-1-吡咯烷基、3-甲基氨基-1-吡咯烷基等)、吗啉基(例如, 吗啉代等)、4-(低级)烷基-1-哌嗪基(例如, 4-甲基-1-哌嗪基、4-异丙基-1-哌嗪基等)、4-(单或二-(低级)烷基氨基)-1-哌啶基(例如, 4-(二甲基氨基)-1-哌啶基等)、氧代吡咯烷基(例如, 2-氧代-1-吡咯烷基等)等];

[0818] (6) 经过取代的或未经取代的氨基甲酰基[例如, 氨基甲酰基、(低级)烷基氨基甲酰基(例如, (C_{1-4}) 烷基氨基甲酰基, 如甲基氨基甲酰基、乙基氨基甲酰基、丙基氨基甲酰基、异丙基氨基甲酰基、丁基氨基甲酰基等)、 (C_{3-8}) 环烷基氨基甲酰基(例如, 环丙基氨基甲酰基等)等];

[0819] (7) 羧基;

[0820] (8) 低级烷氧基羰基[例如, (C_{1-6}) 烷氧基羰基(例如, 甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、叔丁氧基羰基、戊氧基氨基甲酰基、己氧基氨基甲酰基等)等];

[0821] (9) 低级烷基脲基[例如, (C_{1-6}) 烷基脲基(例如, 甲基脲基、乙基脲基等)];

[0822] (10) 低级酰氧基[例如, (C_{1-7}) 烷酰氧基(例如, 甲酰氧基、乙酰氧基、乙基羰氧基、丙基羰氧基、丁基羰氧基、戊基羰氧基、己基羰氧基等)]等。

[0823] 取代基的数量可以是一个、两个或更多个。当取代基的数量为两个或更多个时, 取代基可以相同或不同。

[0824] R^{12} 的“经过取代的或未经取代的氨基”、“饱和环状氨基”、“经过取代的或未经取代的低级烷氧基”、“经过取代的或未经取代的氨基甲酰基”和“低级烷氧基羰基”的实例可以类似于如以上针对 R^{12} 的“经过取代的低级烷基”的取代基例示的“经过取代的或未经取代的氨基”、“饱和环状氨基”、“经过取代的或未经取代的低级烷氧基”、“经过取代的或未经取代的氨基甲酰基”和“经过取代的或未经取代的低级烷氧基羰基”。

[0825] R^{12} 的“经过取代的或未经取代的酰氧基”的“酰氧基”的实例可以包含与针对上述 R^{12} 的“经过取代的低级烷基”的取代基(10)例示的那些类似的低级酰氧基。

[0826] R^{12} 的“经过取代的酰氧基”的取代基的实例可以类似于如针对 R^{12} 的“经过取代的低级烷基”的取代基例示的那些。

[0827] R^{12} 的优选实例可以包含氢; 卤素; 羟基; 羧基; 甲酰基; 氰基; 羟基氰基; 任选地被羟基、羟基亚氨基、卤素、 (C_{1-6}) 烷氧基、 (C_{1-7}) 烷酰氧基、氨基、单或二- (C_{1-6}) 烷基氨基取代的 (C_{1-6}) 烷基(其中所述 (C_{1-6}) 烷基中的一个或两个任选地被羟基、 (C_{1-6}) 烷氧基、 (C_{6-14}) 芳基或 (C_{3-6}) 环烷基-羰基取代)、 (C_{1-6}) 烷基脲基、吗啉代、 (C_{1-7}) 烷酰氧基或任选地被羟基、 (C_{1-6}) 烷基或二- (C_{1-6}) 烷基氨基取代的4到6元环氨基; 单或二- (C_{1-7}) 烷基氨基; 4到6元环氨基; 任选地被 (C_{6-14}) 芳基取代的 (C_{1-6}) 烷氧基; 任选地被 (C_{3-6}) 环烷基或羟基 (C_{1-6}) 烷基取代

的氨基甲酰基; (C_{1-6}) 烷氧基羰基; (C_{1-6}) 烷氧基羰氧基等。

[0828] 在上述取代基中, R^{12} 的合适的实例可以包含氢、氟、羟基、甲酰基、氰基、甲基、氨基甲基、叔丁基氨基甲基、二甲基氨基甲基、二乙基氨基甲基、二苄基氨基甲基、苄基甲基氨基甲基、苄基(叔丁基)氨基甲基、甲氧基羰基甲基、3-羟基氮杂环丁烷基甲基、4-甲基哌嗪基甲基、吡咯烷基甲基、羟甲基、羟乙基氨基甲基、甲氧基乙基氨基甲基、碘代甲基、甲基氨基甲基、吗啉代甲基、(2-羟乙基)甲基氨基甲基、乙酰氧基甲基、4-(二甲基氨基)-1-哌啶基甲基、乙氧羰基甲基、环丙基氨基甲酰基甲基、乙基脒基甲基、羟基亚氨基甲基、二甲基氨基、异丙基氨基、3-羟基-1-氮杂环丁烷基、哌啶代、吗啉代、苄氧基、新戊基氧基、羧基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、叔丁氧基羰基、氨基甲酰基、环丙基氨基甲酰基等。

[0829] R^{13} 选自由以下组成的组: 氢、卤素、经过取代的或未经取代的低级烷基、羧基和经过取代的或未经取代的低级烷氧基羰基。

[0830] R^{13} 的“卤素”和“经过取代的或未经取代的低级烷氧基羰基”的实例可以类似于针对 R^{11} 例示的那些。

[0831] R^{13} 的“经过取代的或未经取代的低级烷基”的“低级烷基”的实例可以包含与上述针对 R^1 例示的那些类似的低级烷基, 其中优选的可以是 (C_{1-4}) 烷基, 并且更优选的可以是甲基、乙基、异丙基等。

[0832] R^{13} 的“经过取代的低级烷基”的取代基的实例可以包含:

[0833] (1) 羟基;

[0834] (2) 卤素(例如, 氯、氟、溴、碘等);

[0835] (3) 经过取代的或未经取代的氨基[例如, 氨基、单-或二-(经过取代的或未经取代的低级烷基)氨基(例如, 单- (C_{1-6}) 烷基氨基(例如, 甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、丁基氨基、叔丁基氨基、新戊基氨基等)、二- (C_{1-4}) 烷基氨基(例如, 二甲基氨基、二乙基氨基、乙基甲基氨基等)、2-羟基乙基氨基、2-甲氧基乙基氨基、2-(二甲基氨基)乙基氨基、2-羟基-1,1-二甲基乙基氨基、2-羟基-1-(羟甲基)乙基氨基、(2-羟乙基)甲基氨基、(2-甲氧基乙基)甲基氨基等)、单- (C_{2-7}) 烷酰基氨基(例如, 乙酰基氨基、乙基羰基氨基、丙基羰基氨基、异丙基羰基氨基、丁基羰基氨基、戊基羰基氨基、己基羰基氨基等)、 (C_{3-8}) 环烷基氨基(例如, 环丙基氨基、环丁基氨基、环戊基氨基、环己基氨基等)等];

[0836] (4) 经过取代的或未经取代的低级烷氧基[例如, (C_{1-4}) 烷氧基(例如, 甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基等)、2-羟基乙氧基、2-羟基-1,1-二甲基乙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-(二甲基氨基)乙氧基等];

[0837] (5) 低级烷酰氧基[例如, (C_{1-7}) 烷酰氧基(例如, 甲酰氧基、乙酰氧基、乙基羰氧基、丙基羰氧基、丁基羰氧基、戊基羰氧基、己基羰氧基等)]; 等。

[0838] 取代基的数量可以是一个、两个或更多个。当取代基的数量为两个或更多个时, 取代基可以相同或不同。

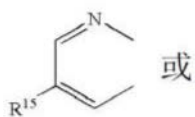
[0839] R^{13} 的合适的实例可以包含氢、卤素(例如, 氟等)、任选地被羟基、氟、卤素、 (C_{1-6}) 烷氧基或 (C_{1-7}) 烷酰基取代的 (C_{1-6}) 烷基(例如, 甲基、羟甲基、氟甲基、甲氧基甲基、乙酰氧基甲基等), 其中优选的是氢、卤素或任选地被羟基或 (C_{1-7}) 烷酰氧基取代的 (C_{1-6}) 烷基(例如, 羟甲基、乙酰氧基甲基等)等。

[0840] R^{14} 选自由以下组成的组: 氢、卤素、经过取代的或未经取代的低级烷基、羧基和经

OH等。

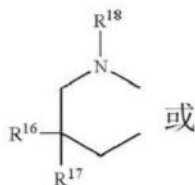
[0858] 可替代地, R^{11} 和 R^{12} 或 R^{13} 和 R^{14} 可以合在一起以形成键。

[0859] 在本发明的实施例中, R^6 和 R^7 合在一起以形成以下结构(A)、(B1)或(B2)。



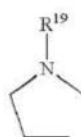
(A)

或



(B1)

或



(B2)

[0861] (R^{15} 的定义)

[0862] 在上述式(A)中, R^{15} 选自由以下组成的组:羟基、经过取代的或未经取代的低级烷基、经过取代的或未经取代的氨基、经过取代的或未经取代的低级烷氧基、饱和环状氨基、低级经过取代的或未经取代的氨基甲酰基、羧基和经过取代的或未经取代的低级烷氧基羰基。

[0863] R^{15} 的“经过取代的或未经取代的低级烷基”的“低级烷基”的实例可以包含与以上针对 R^1 例示的那些类似的低级烷基,其中优选的可以是(C_{1-4})烷基,并且更优选的可以是甲基、乙基、异丙基等。

[0864] R^{15} 的“经过取代的低级烷基”的取代基的实例可以包含:

[0865] (1) 羟基;

[0866] (2) 经过取代的或未经取代的氨基[例如,氨基、单或二-(经过取代的或未经取代的低级烷基)氨基(例如,单-(C_{1-6})烷基氨基,如甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、丁基氨基、叔丁基氨基、新戊基氨基等;二-(C_{1-4})烷基氨基,如二甲基氨基、二乙基氨基、乙基甲基氨基等;2-羟乙基氨基、2-甲氧基乙基氨基、2-(二甲基氨基)乙基氨基、2-羟基-1,1-二甲基乙基氨基、2-羟基-1-(羟甲基)乙基氨基、(2-羟乙基)甲基氨基、(2-甲氧基乙基)甲基氨基等)、单-(C_{2-5})烷酰基氨基(例如,乙酰基氨基、乙基羰基氨基、丙基羰基氨基、异丙基羰基氨基、丁基羰基氨基等)、(C_{3-6})环烷基氨基(例如,环丙基氨基、环丁基氨基、环戊基氨基、环己基氨基等)等];

[0867] (3) 经过取代的或未经取代的低级烷氧基[例如, (C_{1-4})烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基等)、2-羟基乙氧基、2-羟基-1,1-二甲基乙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-(二甲基氨基)乙氧基等];

[0868] (4) 饱和环状氨基[例如,4-、5-或6-元饱和环状氨基,所述环状氨基可以进一步具有一个或多个选自氮原子、氧原子和硫原子和/或除氨基氮之外的氧代的杂原子,并且可以具有一个或多个取代基,如氮杂环丁烷基(例如,3-羟基-1-氮杂环丁烷基、3-氨基-1-氮杂

环丁烷基)、吡咯烷基(例如,1-吡咯烷基等)、吗啉基(例如,吗啉代等)、4-(低级)烷基-1-哌嗪基(例如,4-甲基-1-哌嗪基、4-异丙基-1-哌嗪基等)、氧代吡咯烷基(例如,2-氧代-1-吡咯烷基等)等];

[0869] (5) 经过取代的或未经取代的氨基甲酰基[例如,氨基甲酰基、(低级)烷基氨基甲酰基(例如,(C₁₋₄)烷基氨基甲酰基,如甲基氨基甲酰基、乙基氨基甲酰基、丙基氨基甲酰基、异丙基氨基甲酰基、丁基氨基甲酰基等)等],

[0870] (6) 羧基;

[0871] (7) 低级烷氧基羰基[例如,(C₁₋₆)烷氧基羰基(例如,甲氧基羰基、乙氧基羰基、叔丁氧基羰基、戊氧基羰基、己氧基羰基)等]等。取代基的数量可以是一个、两个或更多个。当取代基的数量为两个或更多个时,取代基可以相同或不同。

[0872] R¹⁵的“经过取代的或未经取代的氨基”、“经过取代的或未经取代的低级烷氧基”、“饱和环状氨基”、“经过取代的或未经取代的氨基甲酰基”和“低级烷氧基羰基”的实例类似于如针对R¹⁵的“经过取代的低级烷基”的取代基例示的以上“经过取代的或未经取代的氨基”、“经过取代的或未经取代的低级烷氧基”、“饱和环状氨基”、“经过取代的或未经取代的氨基甲酰基”和“低级烷氧基羰基”。

[0873] R¹⁵的合适的实例可以包含二甲基氨基甲基、甲基氨基甲基、羟甲基、吗啉代、3-羟基-氮杂环丁烷基等。

[0874] (R¹⁶和R¹⁷的定义)

[0875] 在上述式(B1)中,R¹⁶选自由以下组成的组:氢、卤素、羟基、经过取代的或未经取代的低级烷基、经过取代的或未经取代的氨基、饱和环状氨基、经过取代的或未经取代的低级烷氧基、经过取代的或未经取代的氨基甲酰基、羧基和低级烷氧基羰基。

[0876] R¹⁶的“卤素”的实例可以包含氯、氟、溴、碘等,其中优选的可以是氟等。

[0877] R¹⁶的“经过取代的或未经取代的低级烷基”的“低级烷基”的实例可以包含与以上针对R¹例示的那些类似的低级烷基,其中优选的可以是(C₁₋₄)烷基,并且更优选的可以是甲基、乙基、异丙基等。

[0878] R¹⁶的“经过取代的低级烷基”的取代基的实例可以包含:

[0879] (1) 羟基或三(低级)烷基甲硅烷氧基;

[0880] (2) 卤素(例如,氯、氟、溴、碘等);

[0881] (3) 经过取代的或未经取代的氨基[例如,氨基、单-或二-(经过取代的或未经取代的低级烷基)氨基(例如,单-(C₁₋₆)烷基氨基(例如,甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、丁基氨基、叔丁基氨基、新戊基氨基等)、二-(C₁₋₄)烷基氨基(例如,二甲基氨基、二乙基氨基、乙基甲基氨基等)、2-羟基乙基氨基、2-甲氧基乙基氨基、2-(二甲基氨基)乙基氨基、2-羟基-1,1-二甲基乙基氨基、2-羟基-1-(羟甲基)乙基氨基、(2-羟乙基)甲基氨基、(2-甲氧基乙基)甲基氨基等)、单-(C₂₋₅)烷酰基氨基(例如,乙酰基氨基、乙基羰基氨基、丙基羰基氨基、异丙基羰基氨基、丁基羰基氨基等)、(C₃₋₈)环烷基氨基(例如,环丙基氨基、环丁基氨基、环戊基氨基、环己基氨基等)等];

[0882] (4) 经过取代的或未经取代的低级烷氧基(例如,(C₁₋₄)烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基等)、2-羟基乙氧基、2-羟基-1,1-二甲基乙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-(二甲基氨基)乙氧基等);

[0883] (5) 饱和环状氨基[例如, 4-、5-或6-元饱和环状氨基, 所述环状氨基可以进一步具有一个或多个选自氮原子、氧原子和硫原子和/或除氨基氮之外的氧代的杂原子, 并且可以具有一个或多个取代基, 如氮杂环丁烷基(例如, 3-羟基-1-氮杂环丁烷基、3-氨基-1-氮杂环丁烷基、3-甲基氨基-1-氮杂环丁烷基等)、吡咯烷基(例如, 1-吡咯烷基、3-羟基-1-吡咯烷基、3-氨基-1-吡咯烷基、3-甲基氨基-1-吡咯烷基等)、吗啉基(例如, 吗啉代等)、4-(低级)烷基-1-哌嗪基(例如, 4-甲基-1-哌嗪基、4-异丙基-1-哌嗪基等)、4-(单或二-(低级)烷基氨基)-1-哌啶基(例如, 4-(二甲基氨基)-1-哌啶基等)、氧代吡咯烷基(例如, 2-氧代-1-吡咯烷基等)等];

[0884] (6) 经过取代的或未经取代的氨基甲酰基[例如, 氨基甲酰基、(低级)烷基氨基甲酰基(例如, (C₁₋₄)烷基氨基甲酰基, 如甲基氨基甲酰基、乙基氨基甲酰基、丙基氨基甲酰基、异丙基氨基甲酰基、丁基氨基甲酰基等)等];

[0885] (7) 羧基;

[0886] (8) 低级烷氧基羰基[例如, (C₁₋₄)烷氧基羰基(例如, 甲氧基羰基、乙氧基羰基、叔丁氧基羰基等)等]等。取代基的数量可以是一个、或两个或更多个。当取代基的数量为两个或更多个时, 取代基可以相同或不同。

[0887] R¹⁶的“经过取代的或未经取代的氨基”、“饱和环状氨基”、“经过取代的或未经取代的低级烷氧基”、“经过取代的或未经取代的氨基甲酰基”和“低级烷氧基羰基”的实例可以类似于如针对R⁷的“经过取代的或未经取代的低级烷基”的取代基例示的“经过取代的或未经取代的氨基”、“饱和环状氨基”、“经过取代的或未经取代的低级烷氧基”、“经过取代的或未经取代的氨基甲酰基”和“低级烷氧基羰基”。

[0888] R¹⁶的合适的实例可以包含氢、氟、羟基、二甲基氨基甲基、羟甲基、碘甲基、4-(二甲基氨基)-1-哌啶基甲基、二甲基氨基、哌啶基、异丙基氨基、甲基氨基甲基、吗啉代甲基、(2-羟乙基)甲基氨基甲基、吗啉代、羧基、甲氧基羰基、叔丁氧基羰基、3-羟基-1-氮杂环丁烷基等。

[0889] 在上述式(B1)中, R¹⁷选自由以下组成的组: 氢、卤素、经过取代的或未经取代的低级烷基、羧基和低级烷氧基羰基。

[0890] R¹⁷的“卤素”的实例可以包含氯、氟、溴、碘等, 其中优选的可以是氟等。

[0891] R¹⁷的“经过取代的或未经取代的低级烷基”的“低级烷基”的实例可以包含与以上针对R¹例示的那些类似的低级烷基, 其中优选的可以是(C₁₋₄)烷基, 并且更优选的可以是甲基、乙基、异丙基等。

[0892] R¹⁷的“低级烷基”的取代基的实例可以包含:

[0893] (1) 羟基;

[0894] (2) 卤素(例如, 氯、氟、溴、碘等);

[0895] (3) 经过取代的或未经取代的氨基[例如, 氨基、单-或二-(经过取代的或未经取代的低级烷基)氨基(例如, 单-(C₁₋₆)烷基氨基(例如, 甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、丁基氨基、叔丁基氨基、新戊基氨基等)、二-(C₁₋₄)烷基氨基(例如, 二甲基氨基、二乙基氨基、乙基甲基氨基等)、2-羟基乙基氨基、2-甲氧基乙基氨基、2-(二甲基氨基)乙基氨基、2-羟基-1,1-二甲基乙基氨基、2-羟基-1-(羟甲基)乙基氨基、(2-羟乙基)甲基氨基、(2-甲氧基乙基)甲基氨基等)、单-(C₂₋₉)烷酰基氨基(例如, 乙酰基氨基、乙基羰基氨基、丙基羰基氨基等)]等。

基氨基、异丙基羰基氨基、丁基羰基氨基等)、 (C_{3-8}) 环烷基氨基(例如,环丙基氨基、环丁基氨基、环戊基氨基、环己基氨基等)等];

[0896] (4) 经过取代的或未经取代的低级烷氧基[例如, (C_{1-4}) 烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基等)、2-羟基乙氧基、2-羟基-1,1-二甲基乙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-(二甲基氨基)乙氧基等]等。取代基的数量可以是一个、或两个或更多个。当取代基的数量为两个或更多个时,取代基可以相同或不同。

[0897] R^{17} 的合适的实例可以包含氢、甲基、羟甲基、氟、氟甲基、甲氧基甲基等。

[0898] 可替代地, R^{16} 和 R^{17} 合在一起以形成低级亚烷基或低级次烷基。

[0899] R^{16} 和 R^{17} 的“低级亚烷基”的实例可以包含 (C_{2-6}) 亚烷基,如亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基、亚己基等,其中优选的可以是亚乙基、亚丙基、亚丁基等。

[0900] R^{16} 和 R^{17} 的“低级次烷基”的实例可以包含 (C_{1-6}) 次烷基,如次甲基、次乙基、次丙基、次丁基、次戊基、次己基等,其中优选的可以是次甲基、次乙基、丙-2-次基等。

[0901] (R^{18} 的定义)

[0902] 在上述式(B1)中, R^{18} 是氢或经过取代的或未经取代的低级烷基;条件是当 R^{16} 和 R^{17} 两者同时是氢时,则 R^1 是经过取代的或未经取代的低级烷基。

[0903] R^{18} 的“经过取代的或未经取代的低级烷基”的“低级烷基”的实例可以包含与以上针对 R^1 例示的那些类似的低级烷基,其中优选的可以是 (C_{1-4}) 烷基,并且更优选的可以是乙基、丙基等。

[0904] R^{18} 的“经过取代的低级烷基”的取代基的实例可以包含:

[0905] (1) 羟基;

[0906] (2) 羧基;

[0907] (3) 卤素(氯、氟、溴、碘);

[0908] (4) (低级) 烷氧基羰基[例如, (C_{1-6}) 烷氧基羰基(例如,甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、丁氧基羰基、叔丁氧基羰基、戊氧基羰基、己氧基羰基等)等];

[0909] (5) 经过取代的或未经取代的氨基[例如,氨基、单-或二-(经过取代的或未经取代的低级烷基)氨基(例如,单- (C_{1-6}) 烷基氨基(例如,甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、丁基氨基、叔丁基氨基、新戊基氨基等)、二- (C_{1-4}) 烷基氨基(例如,二甲基氨基、二乙基氨基、乙基甲基氨基等)、2-羟基乙基氨基、2-甲氧基乙基氨基、2-(二甲基氨基)乙基氨基、2-羟基-1,1-二甲基乙基氨基、2-羟基-1-(羟甲基)乙基氨基、(2-羟乙基)甲基氨基、(2-甲氧基乙基)甲基氨基等)、单- (C_{2-5}) 烷酰基氨基(例如,乙酰基氨基、乙基羰基氨基、丙基羰基氨基、异丙基羰基氨基、丁基羰基氨基等)、 (C_{3-9}) 环烷基氨基(例如,环丙基氨基、环丁基氨基、环戊基氨基、环己基氨基等)等];

[0910] (6) 经过取代的或未经取代的低级烷氧基[例如, (C_{1-4}) 烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基等)、2-羟基乙氧基、2-羟基-1,1-二甲基乙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-(二甲基氨基)乙氧基等];

[0911] (7) 饱和环状氨基[例如,4-、5-或6-元饱和环状氨基,所述环状氨基可以进一步具有一个或多个选自氮原子、氧原子和硫原子和/或除氨基氮之外的氧代的杂原子,并且可以具有一个或多个取代基,如氮杂环丁烷基(例如,3-羟基-1-氮杂环丁烷基、3-氨基-1-氮杂环丁烷基、3-甲基氨基-1-氮杂环丁烷基等)、吡咯烷基(例如,1-吡咯烷基、3-羟基-1-吡咯

烷基、3-氨基-1-吡咯烷基、3-甲基氨基-1-吡咯烷基等)、吗啉基(例如,吗啉代等)、4-(低级)烷基-1-哌嗪基(例如,4-甲基-1-哌嗪基、4-异丙基-1-哌嗪基等)、4-(单或二-(低级)烷基氨基)-1-哌啶基(例如,4-(二甲基氨基)-1-哌啶基等)、氧代吡咯烷基(例如,2-氧代-1-吡咯烷基等)等];

[0912] (8) 低级烷基磺酰氧基[例如, (C₁₋₆) 烷基磺酰氧基(例如,甲基磺酰氧基、乙基磺酰氧基、丙基磺酰氧基、丁基磺酰氧基、戊基磺酰氧基、己基磺酰氧基等)等];

[0913] (9) 经过取代的或未经取代的芳基磺酰氧基(例如,对甲苯磺酰氧基、苯磺酰氧基、均三甲苯磺酰氧基等)等。取代基的数量可以是一个、或两个或更多个。当取代基的数量为两个或更多个时,取代基可以相同或不同。

[0914] R¹⁸的合适的实例可以包含氢、甲基、乙基、叔丁氧基羰基乙基、羧乙基、羟丙基、甲氧基乙基、羟乙基、二甲基氨基丙基等。

[0915] (R¹⁹的定义)

[0916] 在上述式(B2)中,R¹⁹是氢或经过取代的或未经取代的低级烷基。

[0917] R¹⁹的“经过取代的或未经取代的低级烷基”的“低级烷基”的实例可以包含与以上针对R¹例示的那些类似的低级烷基,其中优选的可以是(C₁₋₁₄)烷基,并且更优选的可以是乙基、丙基等。

[0918] R¹⁹的“经过取代的低级烷基”的取代基的实例可以包含:

[0919] (1) 羟基;

[0920] (2) 羧基;

[0921] (3) (低级)烷氧基羰基[例如, (C₁₋₆) 烷氧基羰基(例如,甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、丁氧基羰基、戊氧基羰基、己氧基羰基等)等];

[0922] (4) 饱和环状氨基[例如,4-、5-或6-元饱和环状氨基,所述环状氨基可以进一步具有一个或多个选自氮原子、氧原子和硫原子和/或除氨基氮之外的氧代的杂原子,并且可以具有一个或多个取代基,如氮杂环丁烷基(例如,3-羟基-1-氮杂环丁烷基、3-氨基-1-氮杂环丁烷基等)、吗啉基(例如,吗啉代等)等];

[0923] (5) (饱和环状氨基)羰基[例如,其中以上(4)中例示的饱和环状氨基附接到羰基(例如,吗啉代羰基等)的基团等];

[0924] (6) (低级)烷基磺酰氧基[例如, (C₁₋₆) 烷基磺酰氧基(例如,甲基磺酰氧基、乙基磺酰氧基、丙基磺酰氧基、丁基磺酰氧基、戊基磺酰氧基、己基磺酰氧基等)等];

[0925] (7) 经过取代的或未经取代的氨基[例如,氨基、单-或二-(经过取代的或未经取代的低级烷基)氨基(例如,单-(C₁₋₆)烷基氨基(例如,甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、丁基氨基、叔丁基氨基、新戊基氨基等)、二-(C₁₋₄)烷基氨基(例如,二甲基氨基、二乙基氨基、乙基甲基氨基等)、2-羟基乙基氨基、2-甲氧基乙基氨基、2-(二甲基氨基)乙基氨基、2-羟基-1,1-二甲基乙基氨基、2-羟基-1-(羟甲基)乙基氨基、(2-羟乙基)甲基氨基、(2-甲氧基乙基)甲基氨基等)、单-(C₂₋₅)烷酰基氨基(例如,乙酰基氨基、乙基羰基氨基、丙基羰基氨基、异丙基羰基氨基、丁基羰基氨基等)、(C₃₋₈)环烷基氨基(例如,环丙基氨基、环丁基氨基、环戊基氨基、环己基氨基等)等];

[0926] (8) 经过取代的或未经取代的芳基磺酰氧基(例如,对甲苯磺酰氧基、苯磺酰氧基、均三甲苯磺酰氧基等);

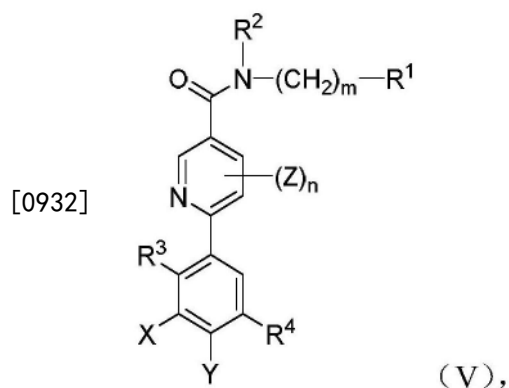
[0927] (9) 卤素(例如,氯、氟、溴、碘等)等。取代基的数量可以是一个、或两个或更多个。当取代基的数量为两个或更多个时,取代基可以相同或不同。

[0928] R^{19} 的合适的实例可以包含甲基、乙基、丙基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、羟乙基、乙氧基羰基乙基、羧乙基、羟丙基、吗啉代羰基乙基、甲基磺酰氧基丙基、吗啉代丙基、甲基氨基丙基、二甲基氨基丙基等。

[0929] 属V描述

[0930] 属V化合物可以根据US 7,125,898的公开内容制备,其以全文引用的方式并入本文中。

[0931] 属V由式V化合物表征:



[0933] 或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物以及其药学上可接受的盐;

[0934] 其中:

[0935] R^1 选自氢、任选地被至多三个选自 C_{1-6} 烷氧基、卤素和羟基的基团取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、任选地被一个或多个 C_{1-6} 烷基取代的 C_{3-7} 环烷基、任选地被至多三个选自 R^5 和 R^6 的基团取代的苯基以及任选地被至多三个选自 R^5 和 R^6 的基团取代的杂芳基,

[0936] R^2 选自氢、 C_{1-6} 烷基和任选地被一个或多个 C_{1-6} 烷基取代的 $-(CH_2)_q-C_{3-7}$ 环烷基,或者

[0937] $-(CH_2)_m R^1$ 和 R^2 与其所结合的氮原子一起形成任选地被至多三个 C_{1-6} 烷基取代的4-6元杂环;

[0938] R^3 是氯或甲基;

[0939] R^4 是 $-NH-CO-R^7$ 或 $-CO-NH-(CH_2)_q-R^8$;

[0940] R^5 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、任选地被一个或多个 C_{1-6} 烷基取代的 $-(CH_2)_q-C_{3-7}$ 环烷基、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-NHCOR^{10}$ 、 $-SO_2NHR^9$ 、 $(CH_2)_5NHSO_2R^{10}$ 、卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_5NR^{11}R^{12}$ 和三氟甲基;

[0941] R^6 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素、三氟甲基和 $-(CH_2)_5NR^{11}R^{12}$;

[0942] R^7 选自氢、 C_{1-6} 烷基、任选地被一个或多个 C_{1-6} 烷基取代的 $-(CH_2)_q-C_{3-7}$ 环烷基、三氟甲基、任选地被 R^{13} 和/或 R^{14} 取代的 $-(CH_2)_r$ -杂芳基以及任选地被 R^{13} 和/或 R^{14} 取代的 $-(CH_2)_r$ -苯基;

[0943] R^8 选自氢、 C_{1-6} 烷基、任选地被一个或多个 C_{1-6} 烷基取代的 C_{3-7} 环烷基、

[0944] $-CONHR^9$ 、任选地被 R^{13} 和/或 R^{14} 取代的苯基以及任选地被 R^{13} 和/或 R^{14} 取代的杂芳基;

- [0945] R^9 和 R^{10} 各自独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基,或者
- [0946] R^9 和 R^{10} 与其所结合的氮原子一起形成任选地含有一个选自氧、硫和 $N-R^{15}$ 的另外的杂原子的5元或6元杂环,其中所述环可以被至多两个 C_{1-6} 烷基取代;
- [0947] R^{11} 选自氢、 C_{1-6} 烷基和任选地被一个或多个 C_{1-6} 烷基取代的 $-(CH_2)_q-C_{3-7}$ 环烷基,
- [0948] R^{12} 选自氢和 C_{1-6} 烷基,或者
- [0949] R^{11} 和 R^{12} 与其所结合的氮原子一起形成任选地含有一个选自氧、硫和 $N-R^{15}$ 的另外的杂原子的5元或6元杂环;
- [0950] R^{13} 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、任选地被一个或多个 C_{1-6} 烷基取代的 $-(CH_2)_q-C_{3-7}$ 环烷基、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-NHCOR^{10}$ 、卤素、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_sNR^{11}R^{12}$ 、三氟甲基、任选地被一个或多个 R^{14} 基团取代的苯基和任选地被一个或多个 R^{14} 基团取代的杂芳基;
- [0951] R^{14} 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素、三氟甲基和 $-NR^{11}R^{12}$;
- [0952] R^{15} 选自氢和甲基;
- [0953] X和Y各自独立地选自氢、甲基和卤素;
- [0954] Z是卤素;
- [0955] m选自0、1、2、3和4,其中所得碳链的每个碳原子可以任选地被至多两个独立地选自 C_{1-6} 烷基和卤素的基团取代;
- [0956] n选自0、1和2;
- [0957] q选自0、1和2;
- [0958] r选自0和1;并且
- [0959] s选自0、1、2和3。
- [0960] 在一个实施例中,来自属V的p38激酶抑制剂选自以下:
- [0961] 6-(5-环丙基氨基甲酰基-3-氟-2-甲基-苯基)-N-环丙基甲基-烟酰胺;
- [0962] 6-(5-环丙基氨基甲酰基-3-氟-2-甲基-苯基)-N-(1-环丙基乙基)烟酰胺;
- [0963] 6-(5-环丙基氨基甲酰基-3-氟-2-甲基-苯基)-N-(2,2-二甲基丙基)烟酰胺;
- [0964] 6-(5-环丙基氨基甲酰基-3-氟-2-甲基-苯基)-N-(2-甲基丙基)烟酰胺;以及
- [0965] 6-(5-环丙基氨基甲酰基-3-氟-2-甲基-苯基)-N-(1-甲基丙基)烟酰胺。
- [0966] 6-(5-环丙基氨基甲酰基-3-氟-2-甲基-苯基)-N-环丁基甲基-烟酰胺;
- [0967] 6-(5-环丙基氨基甲酰基-3-氟-2-甲基-苯基)-N-环丁基-烟酰胺;
- [0968] 6-{5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-N-(2,4,5-三氟苄基)烟酰胺;
- [0969] 6-{5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-N-(2,5-二氟苄基)烟酰胺;
- [0970] 6-{5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-N-(3,4-二氟苄基)烟酰胺;
- [0971] N-(3-氯苄基)-6-{5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}烟酰胺;
- [0972] N-(4-氯苄基)-6-{5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}烟酰胺;
- [0973] N-(3-氯-2-氟苄基)-6-{5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}烟酰胺;
- [0974] N-(2-氯-3,6-二氟苄基)-6-{5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}烟酰胺;
- [0975] 6-{5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-N-(2,3-二氟-4-甲基苄基)烟酰胺;
- [0976] 6-{5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-N-(2,3,5-三氟苄基)烟酰胺;
- [0977] 6-{5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-N-(3-氟-4-甲基苄基)烟酰胺;

- [0978] N-(5-氯-2-氟苄基)-6-{5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}烟酰胺;
- [0979] N-(2-氯苄基)-6-{5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}烟酰胺;
- [0980] 6-{5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-N-(4-氟苄基)烟酰胺;
- [0981] 6-{5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-N-(2,3,4-三氟苄基)烟酰胺;
- [0982] N-苄基-6-{5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}烟酰胺;
- [0983] 6-{5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-N-[3-(三氟甲基)苄基]烟酰胺;
- [0984] 6-{5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-N-(1,1-二甲基丁基)烟酰胺;
- [0985] N-(4-氯-2-氟苄基)-6-{5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}烟酰胺;
- [0986] 6-{5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-N-[4-(三氟甲基)苄基]烟酰胺;
- [0987] 6-{5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-N-[(5-甲基-2-呋喃基)甲基]烟酰胺;
- [0988] 6-{5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-N-(2,3-二氟苄基)烟酰胺;
- [0989] N-(3-氯-4-氟苄基)-6-{5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}烟酰胺;
- [0990] 6-{5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-N-(4-甲基苄基)烟酰胺;
- [0991] 6-{5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-N-[(3-甲基噻吩-2-基)甲基]烟酰胺;
- [0992] N-(3-氯-2,6-二氟苄基)-6-{5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}烟酰胺;
- [0993] 6-{5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-N-(1-乙基-1-甲基丙基)烟酰胺;
- [0994] 6-{5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-N-(2-氟苄基)烟酰胺;
- [0995] 6-{5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-N-(叔戊基)烟酰胺;
- [0996] 6-{5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-N-(3-甲基苄基)烟酰胺;以及
- [0997] 6-(5-(环丙基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基)-N-新戊基烟酰胺(“洛吡莫德(Losmapimod)”),式V’。

[0998] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂是6-(5-(环丙基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基)-N-新戊基烟酰胺(“洛吡莫德”),式V’。

[0999] 属V定义

[1000] 如本文所使用的,术语“烷基”是指含有特定数量的碳原子的直链或支链烃链。例如,C1-6烷基意指含有至少1个且至多6个碳原子的直链或支链烷基。如本文所使用的,“烷基”的实例包含但不限于甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、异丁基、异丙基和叔丁基。C1-4烷基是优选的,例如甲基、乙基、异丙基或叔丁基。所述烷基可以任选地被一个或多个氟原子取代,例如三氟甲基。

[1001] 如本文所使用的,术语“烯基”是指含有特定数量的碳原子并且含有至少一个双键的直链或支链烃链。例如,C2-6烯基意指含有至少2个且至多6个碳原子并且含有至少一个双键的直链或支链烯基。如本文所使用的,“烯基”的实例包含但不限于乙烯基、丙烯基、3-甲基丁-2-烯基和1,1-二甲基丁-2-烯基。

[1002] 如本文所使用的,术语“烷氧基”是指直链或支链烷氧基,例如,甲氧基、乙氧基、丙氧基、丙-2-氧基、丁氧基、丁-2-氧基、2-甲基丙-1-氧基、2-甲基丙-2-氧基、戊氧基或己氧基。C1-4烷氧基是优选的,例如甲氧基或乙氧基。

[1003] 如本文所使用的,术语“环烷基”是指含有特定数量的碳原子的非芳香族烃环,所

述非芳香族烃环可以任选地含有至多一个双键。例如,C3-7环烷基意指含有至少三个且至多七个环碳原子的非芳香族环。如本文所使用的,“环烷基”的实例包含但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。C3-6环烷基是优选的,例如环丙基、环戊基或环己基。所述环烷基可以任选地被一个或多个C1-6烷基取代,例如一个或两个甲基。在一个实施例中,环烷基可以任选地被至多四个C1-6烷基取代,例如一个或两个C1-6烷基,具体地一个或两个C1-4烷基,如甲基或乙基。

[1004] 如本文所使用的,术语“杂芳基环”和“杂芳基”是指含有至少一个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的单环五到七元不饱和烃环。优选地,杂芳基环具有五个或六个环原子。杂芳基环的实例包含但不限于呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、异噁唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、三唑基、四唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基和三嗪基。所述环可以任选地被一个或多个独立地选自C1-6烷基和氧基的取代基取代。

[1005] 如本文所使用的,术语“杂环”或“杂环基”是指含有至少一个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的单环三到七元饱和烃环。优选地,杂环基环具有五个或六个环原子。杂环基的实例包含但不限于吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉代、四氢吡喃基、四氢呋喃基和硫代吗啉代。所述环可以任选地被一个或多个独立地选自C1-6烷基和氧基的取代基取代。

[1006] 如本文所使用的,术语“卤素”或“卤代”是指元素氟、氯、溴和碘。优选的卤素是氟、氯和溴。具体地优选的卤素是氟或氯。

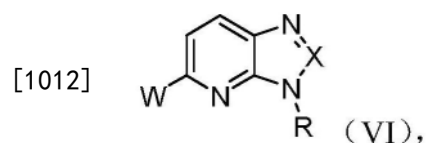
[1007] 如本文所使用的,术语“任选地”意味着随后描述的一个或多个事件可以发生或可以不发生,并且包含发生的一个或多个事件和不发生的事件两者。

[1008] 如本文所使用的,术语“经过取代的”是指用指定的一个或多个取代基进行取代,除非另有说明,否则允许多种程度的取代。

[1009] 属VI描述

[1010] 属VI化合物可以根据US 7,582,652的公开内容制备,其以全文引用的方式并入本文中。

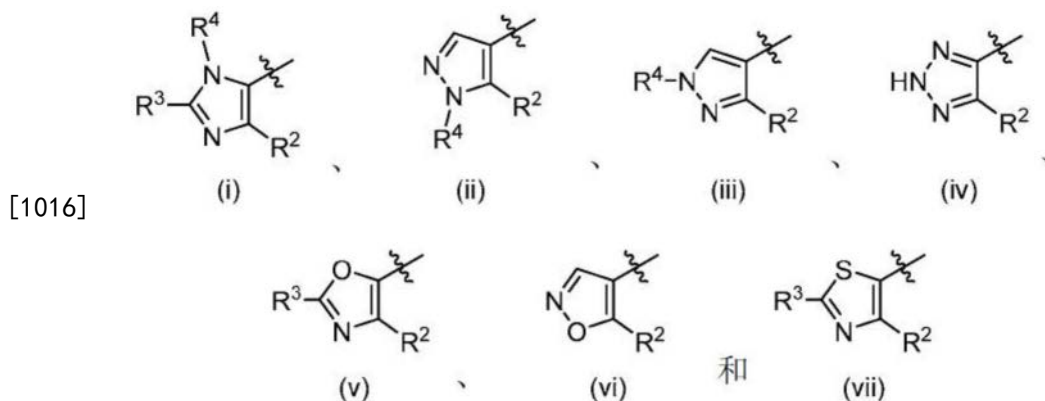
[1011] 属VI由式VI化合物表征:



[1013] 或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物以及其药学上可接受的盐;

[1014] 其中:

[1015] W选自:



[1017] X是N或C-R¹;

[1018] R是C₁-C₇烷基、C₃-C₇环烷基、(C₁-C₇亚烷基)-(C₃-C₇环烷基)、-SO₂-(C₁-C₇烷基)或-SO₂-NR⁵R⁶;

[1019] R¹是氢、氨基、甲基或-N=CH(NMe)₂;

[1020] R²是任选地被一个或两个独立地选自卤代的取代基取代的苯基;

[1021] R³是氢、C₁-C₇烷基、C₃-C₇环烷基或任选地被一个或两个独立地选自卤代和三氟甲基的取代基取代的苯基;

[1022] R⁴是氢或C₁-C₇烷基;并且

[1023] R⁵和R⁶独立地选自由C₁-C₇烷基组成的组。

[1024] 在一个实施例中,来自属VI的p38激酶抑制剂选自以下:

[1025] 5-(2-叔丁基-5-苯基-3H-咪唑-4-基)-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲磺酸酯;

[1026] 5-[2-(2,6-二氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲磺酸酯;

[1027] 5-(2-叔丁基-5-苯基-3H-咪唑-4-基)-3-环丙基甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲磺酸酯;

[1028] 5-(2-环丙基-5-苯基-3H-咪唑-4-基)-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲磺酸酯;

[1029] 3-(2,2-二甲基丙基)-5-[5-(4-氟苯基)-2-(2-氟-6-三氟甲基苯基)-3H-咪唑-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲磺酸酯;

[1030] 3-(2,2-二甲基丙基)-5-[2-(2-氟-6-三氟甲基苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲磺酸酯;

[1031] 5-[2-环丙基-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲磺酸酯;

[1032] 5-[2-(2,6-二氟苯基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲磺酸酯;

[1033] 5-[2-叔丁基-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲磺酸酯;

[1034] 5-[2-叔丁基-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-环丙基甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲磺酸酯;

- [1035] 5-[2-叔丁基-5-(2,4-二氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲磺酸酯;
- [1036] R-5-[2-叔丁基-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-(1,2,2-三甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲磺酸酯;
- [1037] R-5-[2-(2,6-二氟苯基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-(1,2,2-三甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲磺酸酯;
- [1038] R-5-[5-(4-氟苯基)-2-(2-氟-6-三氟甲基-苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-(1,2,2-三甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲磺酸酯;
- [1039] 3-环丙基甲基-5-[2-(2,6-二氯苯基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲磺酸酯;
- [1040] 3-环丙基甲基-5-[2-(2,6-二氟苯基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲磺酸酯;
- [1041] 5-[2-(2,6-二氯苯基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲磺酸酯;
- [1042] 5-[2-(2-氯-6-氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲磺酸酯;
- [1043] 3-环丙基甲基-5-[2-(2,6-二氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲磺酸酯;
- [1044] 3-环丙基甲基-5-[2-(2,6-二氯苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲磺酸酯;
- [1045] 5-[5-(2,4-二氟苯基)-2-(2,6-二氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲磺酸酯;
- [1046] 5-[3-(4-氟苯基)-1-甲基吡唑-4-基]-3H-3-异丁基-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲磺酸酯;
- [1047] 5-[5-(4-氟苯基)-1-甲基吡唑-4-基]-3H-3-异丁基-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲磺酸酯;
- [1048] 5-[3-(4-氟苯基)-1-吗啉代乙基吡唑-4-基]-3H-3-异丁基-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲磺酸酯;
- [1049] 5-[3-(4-氟苯基)-吡唑-4-基]-3H-3-异丁基-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺二甲磺酸酯;
- [1050] 3H-3-异丁基-5-(3-苯基-1-异丙基吡唑-4-基)-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺二甲磺酸酯;
- [1051] 3H-3-异丁基-5-(3-苯基-1-甲基吡唑-4-基)-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺二甲磺酸酯;
- [1052] 3H-3-异丁基-5-(3-苯基-吡唑-4-基)-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺二甲磺酸酯;
- [1053] 5-[3-(2,4-二氟苯基)吡唑-4-基]-3H-3-异丁基-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺二甲磺酸酯;
- [1054] 5-[2-(2,6-二氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-异丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲磺酸酯;

- [1055] 5-[2-(2,6-二氯苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲磺酸酯;
- [1056] 5-[2-(2,6-二氯苯基)-5-苯基-1H-咪唑-4-基]-3-异丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲磺酸酯;
- [1057] 5-[2-(2,6-二氯苯基)-5-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-异丁基-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基胺甲磺酸酯;
- [1058] 5-[2-(2,6-二氯苯基)-5-(2,4-二氟苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-异丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲磺酸酯;
- [1059] R-5-[2-(2-氯-6-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-(1,2,2-三甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲磺酸酯;
- [1060] 5-[2-叔丁基-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-2-甲基-3H-咪唑[4,5-b]吡啶甲磺酸酯;
- [1061] 5-(2-叔丁基-5-苯基-3H-咪唑-4-基)-3-(2,2-二甲基-丙基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶甲磺酸酯;
- [1062] 5-[2-(2-氯-6-氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基-丙基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶甲磺酸酯;
- [1063] 5-[2-(2,6-二氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶甲磺酸酯;
- [1064] 5-[2-(2,6-二氟苯基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶甲磺酸酯;
- [1065] 5-[2-(2,6-二氯苯基)-5-(4-氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶甲磺酸酯;
- [1066] 3-环丙基甲基-5-[2-(2,6-二氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶甲磺酸酯;
- [1067] 3-环丙基甲基-5-[2-(2,6-二氯苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶甲磺酸酯;
- [1068] 5-(2-环丙基-5-苯基-3H-咪唑-4-基)-3-(2,2-二甲基丙基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶甲磺酸酯;
- [1069] 5-[2-(2,6-二氯苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶甲磺酸酯;
- [1070] 5-[2-(2-氯-6-氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶甲磺酸酯;
- [1071] 5-(2-环丙基-5-苯基-3H-咪唑-4-基)-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶甲磺酸酯;
- [1072] 5-[2-(2,6-二氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-异丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶甲磺酸酯;
- [1073] 5-[3-(4-氟苯基)-1-异丙基吡唑-4-基]-3H-3-异丁基咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺二甲磺酸酯;
- [1074] 5-[2-叔丁基-5-苯基-1H-咪唑-4-基]-3-异丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺

二甲磺酸酯;

[1075] 5-[2-(2-氟-6-氯苯基)-5-苯基-1H-咪唑-4-基]-3-异丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲磺酸酯;

[1076] 5-[2-环丙基-5-苯基-1H-咪唑-4-基]-3-异丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲磺酸酯;

[1077] 5-[2-(2-氟-6-三氟甲基苯基)-5-苯基-1H-咪唑-4-基]-3-异丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲磺酸酯;

[1078] 5-[2-(2-氟-6-氯苯基)-5-(4-氟苯基-1H-咪唑-4-基)]-3-异丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲磺酸酯;

[1079] 5-[2-异丙基-5-苯基-1H-咪唑-4-基]-3-异丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺二甲磺酸酯;

[1080] 5-[2-(2-氟-6-三氟甲基苯基)-5-(2,4-二氟苯基-1H-咪唑-4-基)-3-异丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲磺酸酯;

[1081] 5-[2-叔丁基)-5-(2,4-二氟苯基-1H-咪唑-4-基)-3-异丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲磺酸酯;

[1082] 5-[2-异丙基)-5-(2,4-二氟苯基-1H-咪唑-4-基)-3-异丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲磺酸酯;

[1083] 5-[2-(2-氟-6-氯苯基)-5-(2,4-二氟苯基-1H-咪唑-4-基)-3-异丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲磺酸酯;

[1084] 5-[2-环丙基-5-(2,4-二氟苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-异丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲磺酸酯;

[1085] 5-[2-环丙基-5-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-异丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺二甲磺酸酯;

[1086] 5-[2-叔丁基-5-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-异丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺二甲磺酸酯;

[1087] N'-{5-[2-(2,6-二氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-异丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-N,N-二甲基甲脒;

[1088] 5-[2-(2,6-二氟苯基)-3-甲基-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-异丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺;

[1089] 5-[2-(2,6-二氯苯基)-3-甲基-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-异丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺;

[1090] 3-(2,2-二甲基丙基)-5-(5-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲磺酸酯;

[1091] 3-(2,2-二甲基丙基)-5-[5-(4-氟-苯基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲磺酸酯;

[1092] 3-环丙基甲基-5-[5-(4-氟-苯基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲磺酸酯;

[1093] 3-环丙基甲基-5-(5-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲磺酸酯;

- [1094] 5-[2-(2-氯-6-氟苯基)-5-苯基-1H-咪唑-4-基]-3-异丁基-3H-[1,2,3]三唑-[4,5-b]吡啶甲磺酸酯;
- [1095] 5-[2-(2,6-二氯苯基)-5-苯基-1H-咪唑-4-基]-3-异丁基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶甲磺酸酯;
- [1096] 5-[2-(2,6-二氯苯基)-5-(2,4-二氟-苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-异丁基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶甲磺酸酯;
- [1097] 5-[2-叔丁基-5-(4-氟苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-异丁基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶甲磺酸酯;
- [1098] 2-氨基-5-(2-叔丁基-5-苯基-3H-咪唑-4-基)咪唑并[4,5-b]吡啶-3-磺酸二甲基酰胺甲磺酸酯;
- [1099] 2-氨基-5-[(2-氟-6-氯苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]咪唑并[4,5-b]吡啶-3-磺酸二甲基酰胺甲磺酸酯;
- [1100] 2-氨基-5-[(2,6-二氯苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]咪唑并[4,5-b]吡啶-3-磺酸二甲基酰胺甲磺酸酯;
- [1101] 2-氨基-5-(2-叔丁基-5-(2,4-二氟-苯基)-3H-咪唑-4-基)咪唑并[4,5-b]吡啶-3-磺酸二甲基酰胺甲磺酸酯;
- [1102] 5-[2-(2,6-二氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-(丙烷-2-磺酰基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲磺酸酯;
- [1103] 3-丁基-5-[2-(2,6-二氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲磺酸酯;
- [1104] 3-丁基-5-[2-(2-氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺二甲磺酸酯;
- [1105] 3-丁基-5-[2-(2-氯-6-氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲磺酸酯;
- [1106] 3-丁基-5-(2-叔丁基-5-苯基-3H-咪唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲磺酸酯;
- [1107] 3-丁基-5-[2-(2-氟-6-三氟甲基苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲磺酸酯;
- [1108] 2-氨基-5-(5-(苯基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)咪唑并[4,5-b]吡啶-3-磺酸二甲基酰胺);
- [1109] 5-[2-(2-氟-6-三氟甲基苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-(丙烷-2-磺酰基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲磺酸酯;
- [1110] 5-(2-叔丁基-5-苯基-3H-咪唑-4-基)-3-(丙烷-2-磺酰基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲磺酸酯;
- [1111] 5-[2-(2,6-二氯苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-(丙烷-2-磺酰基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲磺酸酯;
- [1112] 5-[2-(2-氯-6-氟苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-(丙烷-2-磺酰基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺甲磺酸酯;
- [1113] 3-丁基-5-[2-叔丁基-5-(2,4-二氟苯基)-3H-咪唑-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡

啉-2-基胺甲磺酸酯;

[1114] 5-[2-叔丁基-4-(4-氟苯基)噁唑-5-基]-3-异丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啉-2-基胺;

[1115] 5-[2-叔丁基-4-(2,4-二氟苯基)噁唑-5-基]-3-异丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啉-2-基胺甲磺酸酯;

[1116] 5-[4-(4-氟苯基)-2-异丙基吡唑-5-基]-3-异丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啉-2-基胺甲磺酸酯;

[1117] 3-异丁基-5-(2-甲基-4-苯基噁唑-5-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啉-2-基胺甲磺酸酯;

[1118] 5-[4-(4-氟苯基)-2-甲基噁唑-5-基]-3-异丁基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啉-2-基胺甲磺酸酯;

[1119] 2-氨基-5-(2-叔丁基-5-(4-氟苯基)噁唑-5-基)咪唑并[4,5-b]吡啉-3-磺酸二甲基酰胺;

[1120] 2-氨基-5-(2-异丙基-5-(4-氟苯基)噁唑-5-基)咪唑并[4,5-b]吡啉-3-磺酸二甲基酰胺甲磺酸酯;

[1121] 5-[2-(2,6-二氯-苯基)-5-(4-氟-苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基-丙基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啉-2-基胺甲磺酸酯;

[1122] 3-(2,2-二甲基-丙基)-5-[5-(4-氟-苯基)-2-(2-氟-6-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啉-2-基胺甲磺酸酯;

[1123] 5-[2-叔丁基-5-(2,4-二氟-苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基-丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啉-2-基胺甲磺酸酯;

[1124] 5-[2-叔丁基-5-(4-氟-苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基-丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啉-2-基胺甲磺酸酯;

[1125] 5-[2-叔丁基-5-(4-氟-苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基-丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啉-2-基胺富马酸酯;

[1126] 5-[2-叔丁基-5-(4-氟-苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基-丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啉-2-基胺二甲磺酸酯;

[1127] 5-[2-叔丁基-5-(4-氟-苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基-丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啉-2-基胺琥珀酸酯;

[1128] 5-[2-叔丁基-5-(4-氟-苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基-丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啉-2-基胺二马来酸酯;

[1129] 5-[2-叔丁基-5-(4-氟-苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基-丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啉-2-基胺二盐酸酯;

[1130] 5-[2-(2-氯-6-氟-苯基)-5-苯基-3H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啉-2-基胺甲磺酸酯;

[1131] 5-[2-叔丁基-5-(4-氟-苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-(1(R),2,2-三甲基-丙基)-3H-咪唑-[4,5-b]吡啉-2-基胺甲磺酸酯;

[1132] 5-[2-(2,6-二氟-苯基)-5-(4-氟-苯基)-3H-咪唑-4-基]-3-(1(R),2,2-三甲基-丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啉-2-基胺甲磺酸酯;

[1133] 5-溴-3-(2,2-二甲基-丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基-溴化铵5-[2-叔丁基-5-(4-氟-苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基-丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺二甲磺酸酯;

[1134] 2-氨基-3-(2,2-二甲基-丙基)-5-[2-(4-氟苯基)-2-氧代-乙酰基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓甲磺酸5-[2-叔丁基-5-(4-氟-苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基-丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺二甲磺酸酯;

[1135] 5-(2-(叔丁基)-4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)-3-新戊基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺甲磺酸酯(“LY2228820”);以及

[1136] 5-(2-(叔丁基)-4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)-3-新戊基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺(“LY2228820”),式VI’。

[1137] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂是5-(2-(叔丁基)-4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)-3-新戊基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺(“LY2228820”),式VI’。

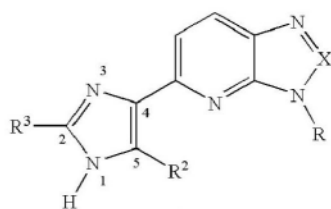
[1138] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂是5-(2-(叔丁基)-4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)-3-新戊基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺甲磺酸酯(“LY2228820盐”)。

[1139] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂是LY2228820的二甲磺酸盐(“ $[\text{CH}_3\text{S}(\text{O})_2\text{OH}]_2$ ”)。

[1140] 属VI定义

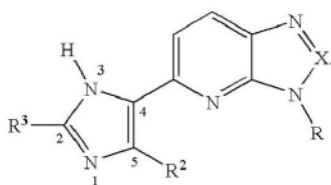
[1141] 上式中使用的一般化学术语具有其通常的含义。例如,术语“C1-C7烷基”包含甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基和庚基部分。术语“C1-C7亚烷基”包含亚甲基、亚乙基、亚丙基、异亚丙基、亚丁基、异亚丁基、仲亚丁基、叔亚丁基、亚戊基、亚己基和亚庚基部分。术语“C3-C7环烷基”包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基部分。术语“(C1-C7亚烷基)-(C3-C7环烷基)”意指通过C1-C7亚烷基连接子附接的C3-C7环烷基。术语“卤代”包含氟、氯、溴和碘。

[1142] 本领域的技术人员还将理解,当变量“W”是咪唑(i),并且R4是氢时,咪唑环以以下两种互变异构形式存在:



1H-咪唑
互变异构体I

[1143]



3H-咪唑
互变异构体II

[1144] 尽管互变异构体I和II在结构上不同,但是本领域的技术人员将理解,它们平衡存在,并且可在普通条件下容易且快速地相互转化。(参见:March,《高级有机化学(Advanced Organic Chemistry)》,第三版,纽约威利国际科学出版社(Wiley Interscience) (1985),

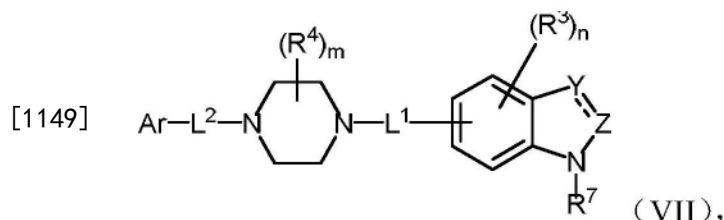
第66-70页;以及Allinger,《有机化学(Organic Chemistry)》,第二版,纽约沃思出版社(Worth Publishers)(1976),第173页)。如此,式I化合物的表示(其中变量“W”是咪唑(i)并且R₄是氢)在一种互变异构形式中考虑了咪唑环的两种互变异构形式。同样地,“W”是咪唑(i)并且R₄是氢的式I化合物的命名1H-咪唑或3H-咪唑考虑了咪唑环的两种互变异构形式。具体地说,名称5-[2-叔丁基-5-(4-氟-苯基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二甲基-丙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基胺考虑了呈1H-咪唑-4-基或3H-咪唑-4-基形式的分子。类似地,当变量“W”是三唑(iv)时,三唑部分以三种互变异构形式存在,并且一种互变异构形式的表示或命名考虑了三唑环的所有三种互变异构形式。

[1145] 特别优选的是式VI化合物的二甲磺酸盐。

[1146] 属VII描述

[1147] 属VII化合物可以根据US 6,867,209的公开内容制备,其以全文引用的方式并入本文中。

[1148] 属VII由式VII化合物表征:



[1150] 或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物以及其药学上可接受的盐;

[1151] 其中:

[1152] ==表示单键或双键;

[1153] Y和Z中的一个为CA或CR⁸A,而另一个是CR¹、CR¹₂、NR⁶或N;

[1154] 其中:

[1155] 每个R¹独立地是氢或者是烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰基、芳酰基、杂芳基、-NH-芳酰基、卤代、-OR、-NR₂、-SR、-S(O)R、-S(O)₂R、-OC(O)R、-NRC(O)R、-NRC(O)NR₂、-NRC(O)OR、-OC(O)NR₂、-C(O)R、-C(O)OR、烷基-OC(O)R、-SO₃R、-C(O)NR₂、-S(O)₂NR₂、-NRS(O)₂NR₂、-CN、-CF₃、-SiR₃和-NO₂,

[1156] 其中:

[1157] 每个R独立地是-H、烷基、烯基或芳基;

[1158] R⁶是H、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰基、芳酰基或杂芳基,或者是-S(O)R、-S(O)₂R、-C(O)R、-C(O)OR、-烷基-C(O)R、-S(O)₂OR、-C(O)NR₂、-S(O)₂NR₂、-CN、-CF₃或-SiR₃,

[1159] 其中:

[1160] 每个R独立地是-H、烷基、烯基或芳基;

[1161] R⁸是H、卤代、烷基或烯基;

[1162] A是-W_i-C(O)X_jY,

[1163] 其中:

[1164] Y是C(O)R²,并且

[1165] 其中:

[1166] R^2 是氢或直链或支链烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,其各自任选地被卤代、烷基、-SR、-OR、-NR₂、-OC(O)R、-NRC(O)R、-NRC(O)NR₂、-NRS(O)₂R、-NRS(O)₂NR₂、-OC(O)NR₂、-CN、-C(O)OR、-C(O)NR₂、-C(O)R或-SiR₃取代,其中每个R独立地是-H、烷基、烯基或芳基,或者

[1167] R^2 是-OR、-NR₂、-NRCONR₂、-OC(O)NR₂、-NRS(O)₂NR₂、杂芳基烷基、-C(O)OR、-NRNR₂、杂芳基、杂芳基氧基、杂芳基-NR或-NROR,

[1168] 其中:

[1169] 每个R独立地是-H、烷基、烯基或芳基,或者

[1170] 附接到同一N原子的两个R可以形成选自以下组成的组的3-8元环:哌嗪环、吗啉环、噻唑烷环、噁唑烷环、吡咯烷环、哌啶环、氮杂环丙烷环、氮杂环丁烷环和氮杂环辛烷环;并且

[1171] 其中所述环任选地被烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基取代,其各自任选地被卤代、-SR、-OR、-NR₂、-OC(O)R、-NRC(O)R、-NRC(O)NR₂、-NRS(O)₂R、-NRS(O)₂NR₂、-OC(O)NR₂或-SiR₃取代,

[1172] 其中:

[1173] 每个R独立地是-H、烷基、烯基或芳基,或者

[1174] 附接到同一N原子的两个R可以形成3-8元环,所述3-8元环如上文所定义的被任选地取代,并且

[1175] W和X中的每一个是经过取代的或未经取代的亚烷基、亚烯基或亚炔基,各自为2-6Å或

[1176] Y是四唑;1,2,3-三唑;1,2,4-三唑;或咪唑,并且

[1177] i和j中的每一个独立地是0或1;

[1178] R^7 是-H或者是烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰基、芳酰基、杂芳基、-S(O)R、-S(O)₂R、-C(O)R、-C(O)OR、-烷基-COR、-S(O)₂OR、-C(O)NR₂、-S(O)₂NR₂、-CN、-CF₃、-NR₂、-OR、-烷基-SR、-烷基-S(O)R、-烷基-S(O)₂R、-烷基-OC(O)R、-烷基-C(O)OR、烷基-CN、-烷基-C(O)NR₂或-SiR₃,

[1179] 其中每个R独立地是-H、烷基、烯基或芳基,或者 R^7 是甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基甲基、苄氧基甲基或2-甲氧基乙氧基甲基;

[1180] 每个 R^3 独立地是卤代、烷基、-OC(O)R、-OR、-NRC(O)R、-SR或-NR₂,其中R是H、烷基或芳基;

[1181] n是0-3;

[1182] L^1 是-C(O)-、-S(O)₂-或亚烷基(1-4C);

[1183] L^2 是亚烷基(1-4C)或亚烯基(2-4C),所述亚烷基(1-4C)或亚烯基(2-4C)任选地被一个或两个选自以下组成的组的部分取代:烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰基、芳酰基、杂芳基、-NH-芳酰基、卤代、-OR、-NR₂、-SR、-S(O)R、-S(O)₂R、-OC(O)R、-NRC(O)R、-NRC(O)NR₂、-NRC(O)OR、-OC(O)NR₂、-C(O)R、-C(O)OR、-烷基-OC(O)R、-S(O)₂OR、-C(O)NR₂、-S(O)₂NR₂、-NRS(O)₂NR₂CN、-CF₃和-SiR₃,

[1184] 其中每个R独立地是H、烷基、烯基或芳基,并且其中 L^2 上的两个取代基可以连接以形成非芳香族饱和或不饱和环,所述非芳香族饱和或不饱和环包含0-3个杂原子,所述杂原

子是O、S和/或N,并且所述非芳香族饱和或不饱和环含有3-8个成员,或者所述两个取代基可以连接以形成羰基部分或所述羰基部分的肟、肟醚、肟酯或缩酮;

[1185] 每个 R^4 独立地选自自由以下组成的组:烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰基、芳酰基、杂芳基、-NH-芳酰基、卤代、-OR、-NR₂、-SR、-SOR、-SO₂R、-OCOR、-NRCOR、-NRCONR₂、-NRCOOR、-OCONR₂、-RCO、-COOR、-烷基-OOCR、-SO₃R、-CONR₂、-SO₂NR₂、-NRSO₂NR₂、-CN、-CF₃、-SiR₃和-NO₂,或者

[1186] 相邻位置上的两个 R^4 可以连接以形成含有3-8个成员的稠合的、任选地被取代的芳香族或非芳香族、饱和或不饱和环,或者 R^4 是=O或其肟、肟醚、肟酯或缩酮,

[1187] 其中每个R独立地是H、烷基、烯基或芳基;

[1188] m是0-4;

[1189] Ar是被0-5个取代基取代的芳基,所述取代基选自自由以下组成的组:烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、酰基、芳酰基、杂芳基、-NH-芳酰基、卤代、-OR、-NR₂、-SR、-S(O)R、-S(O)₂R、-OC(O)R、-NRC(O)R、-NRC(O)NR₂、-NRC(O)OR、-OC(O)NR₂、-C(O)R、-C(O)OR、-烷基-OC(O)R、-S(O)₂OR、-C(O)NR₂、-S(O)₂NR₂、-NRS(O)₂NR₂、-CN、-CF₃、-SiR₃和-NO₂,其中每个R独立地是-H、烷基、烯基或芳基,并且其中相邻位置上的所述任选取代基中的两个可以连接以形成含有3-8个成员的稠合的、任选地被取代的芳香族或非芳香族、饱和或不饱和环。

[1190] 在一个实施例中,来自属VII的p38激酶抑制剂选自以下:

[1191] 1-甲基-6-甲氧基-[4'-氟-(4-苄基-2,5-二甲基哌嗪基)]-吡啶-5-甲酰胺-3-N,N-二甲基乙醛酸酰胺;

[1192] 1-甲基-6-氯-[4'-氟-(4-苄基-2,5-二甲基哌嗪基)]-吡啶-5-甲酰胺-3-N,N-二甲基乙醛酸酰胺;

[1193] 1-甲基-6-氯-[4'-氟-(4-苄基-2R,5S-二甲基哌嗪基)]-吡啶-5-甲酰胺-3-N,N-二甲基乙醛酸酰胺;

[1194] 1-甲基-6-氯-[4'-氟-(4-苄基-2R,5S-二甲基哌嗪基)]-吡啶-5-甲酰胺-3-乙醛酸酰胺;

[1195] 1-甲基-6-氯-[4'-氟-(4-苄基-2R,5S-二甲基哌嗪基)]-吡啶-5-甲酰胺-3-N-甲基-乙醛酸酰胺;

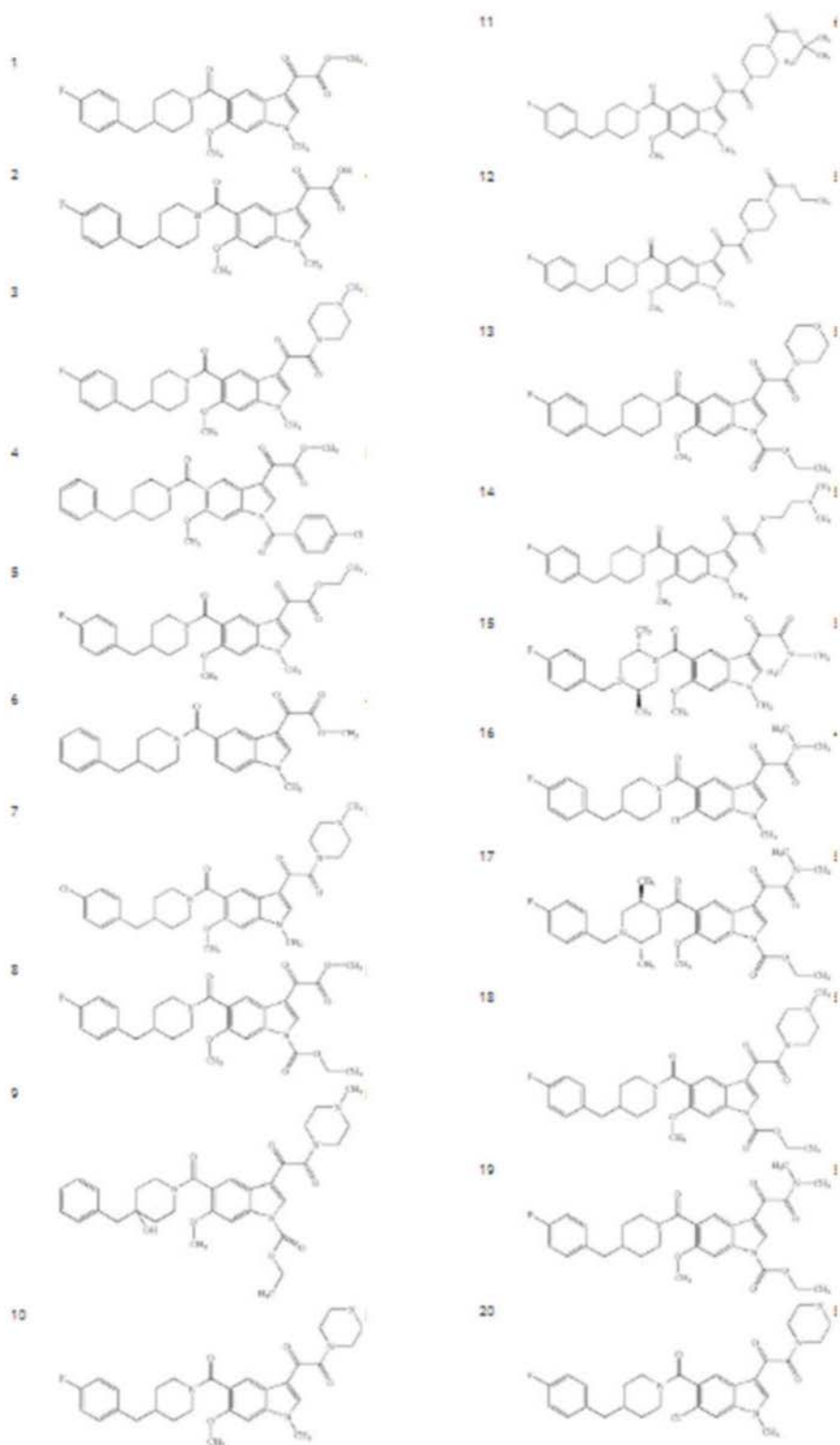
[1196] 1-甲基-6-甲氧基-[4'-氟-(4-苄基-2R,5S-二甲基哌嗪基)]-吡啶-5-甲酰胺-3-N,N-二甲基乙醛酸酰胺;

[1197] 1-甲基-6-氯-[4'-氟-(4-苄基-2R,5S-二甲基哌嗪基)]-吡啶-5-甲酰胺-3-乙醛酸-吗啉酰胺;以及

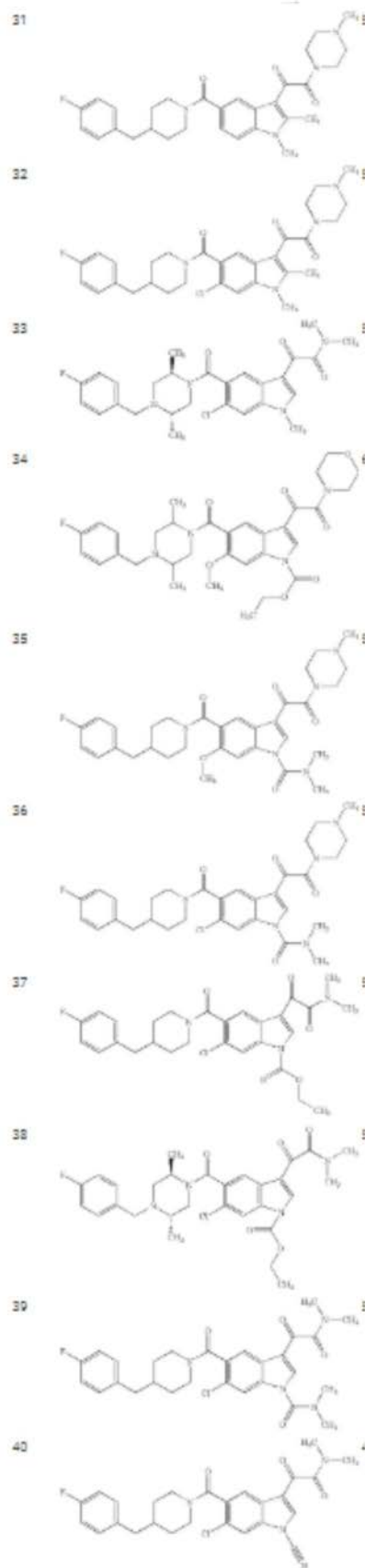
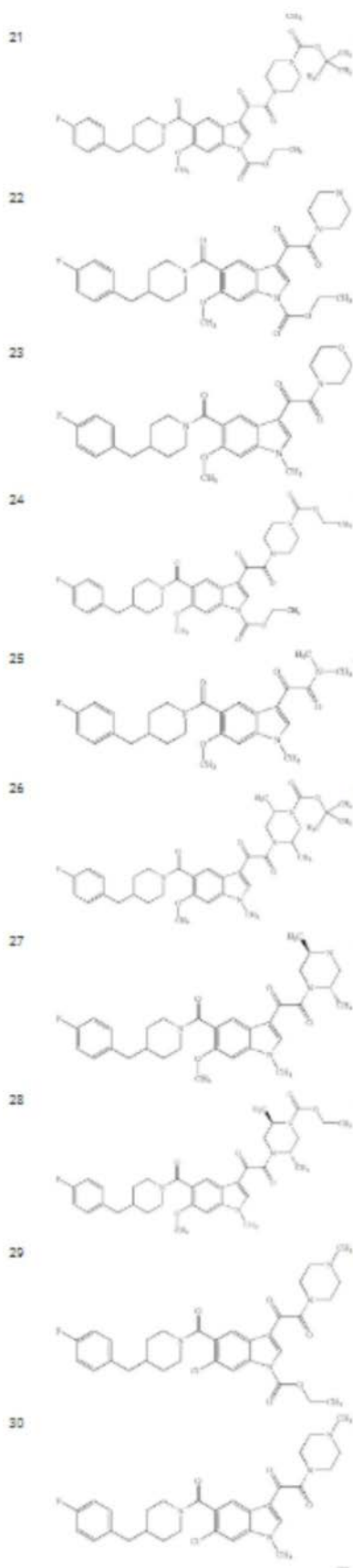
[1198] 1-甲基-6-甲氧基-[4'-氟-(4-苄基-2R,5S-二甲基哌嗪基)]-吡啶-5-甲酰胺-3-乙醛酸-吗啉酰胺。

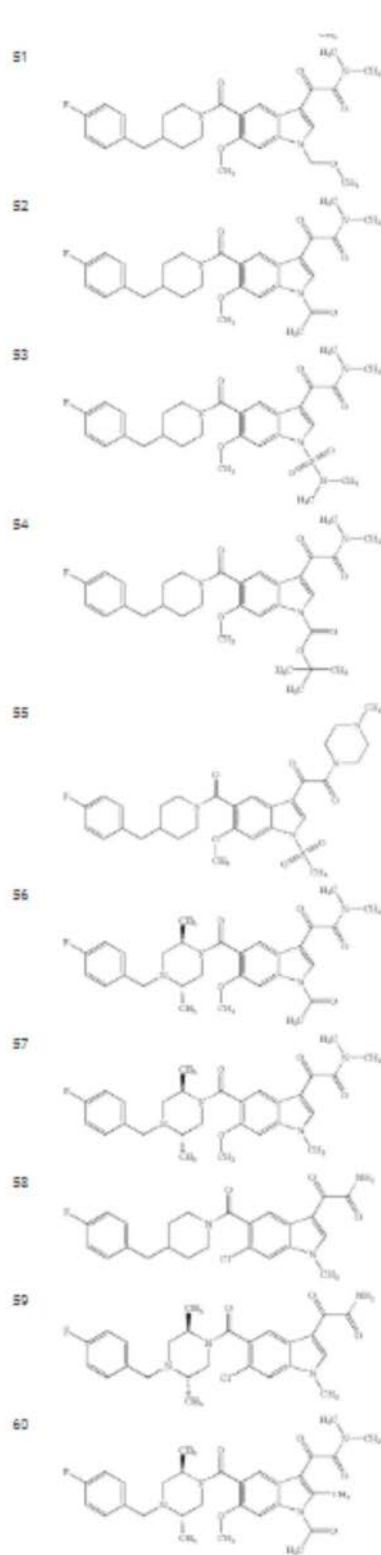
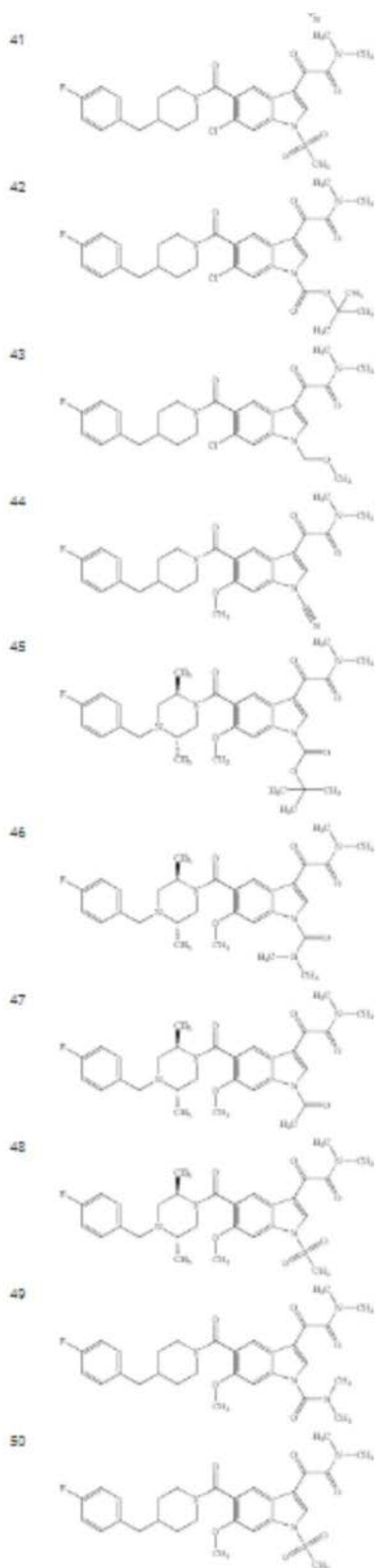
[1199] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂选自以下化合物1-182:

[1200]

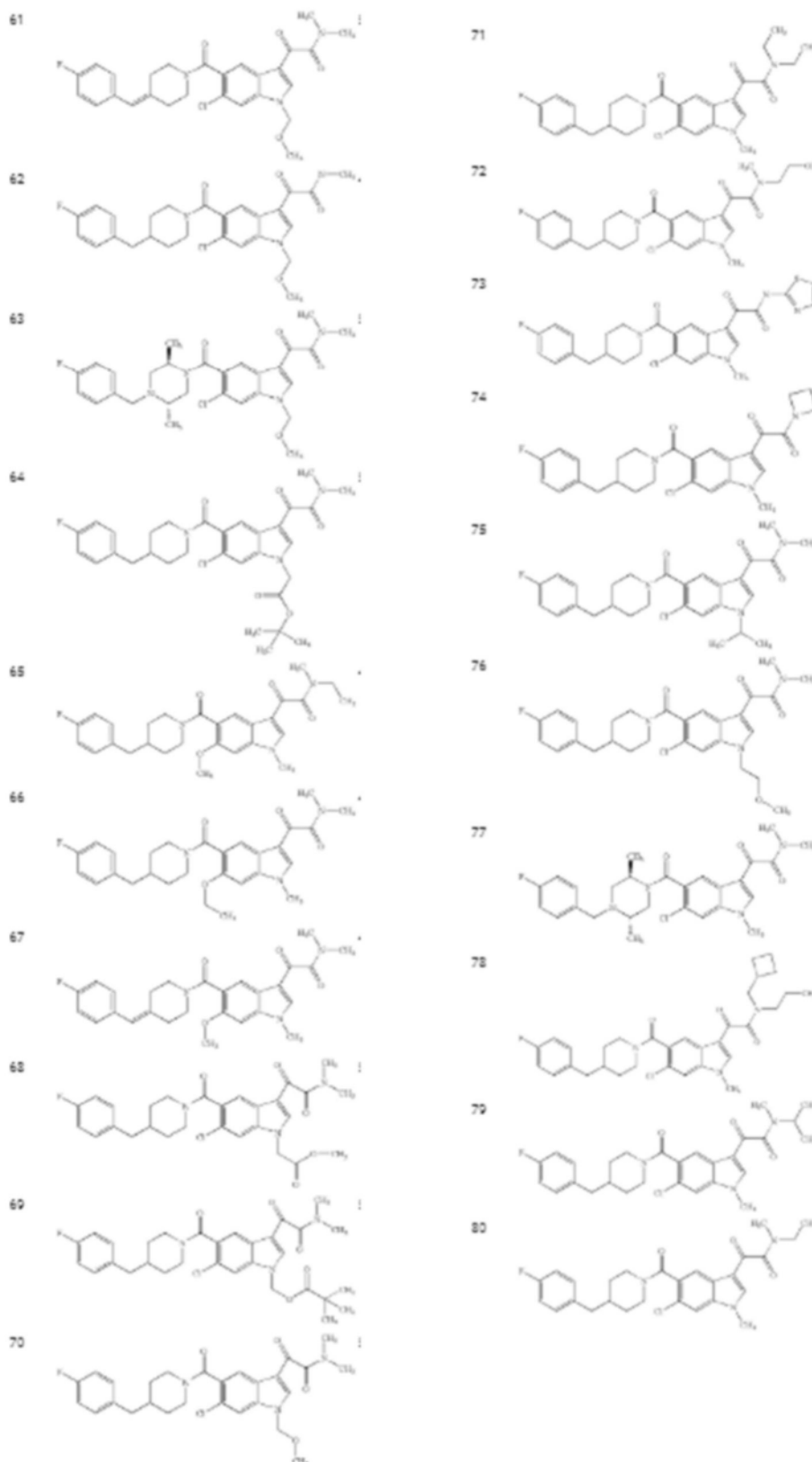


[1201]

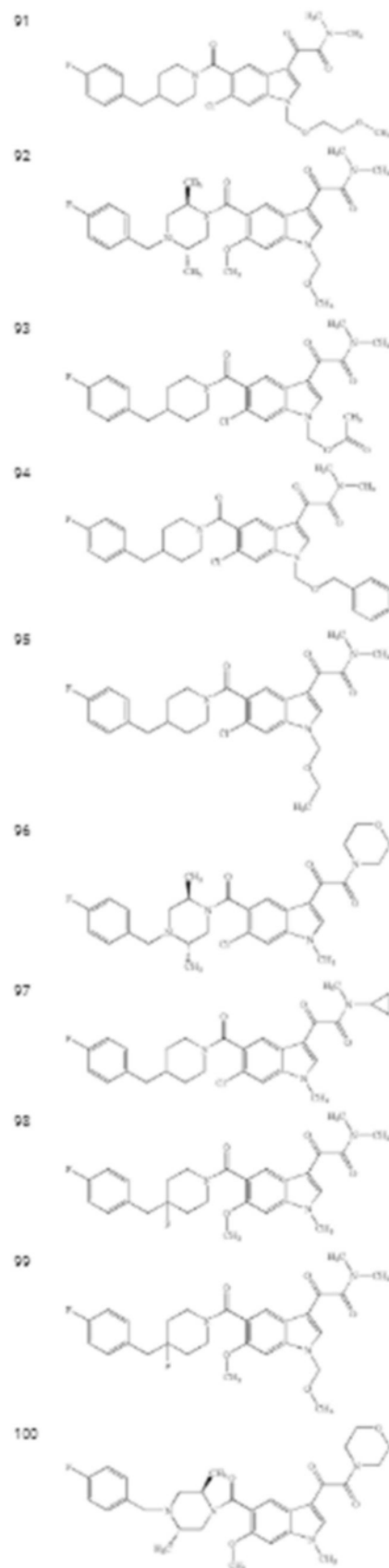
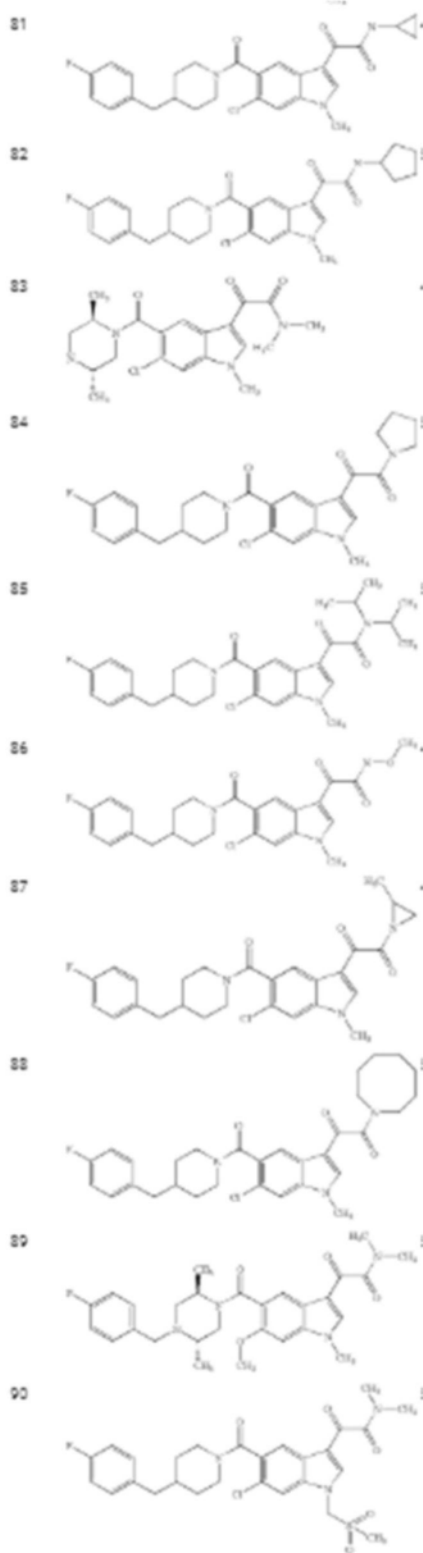




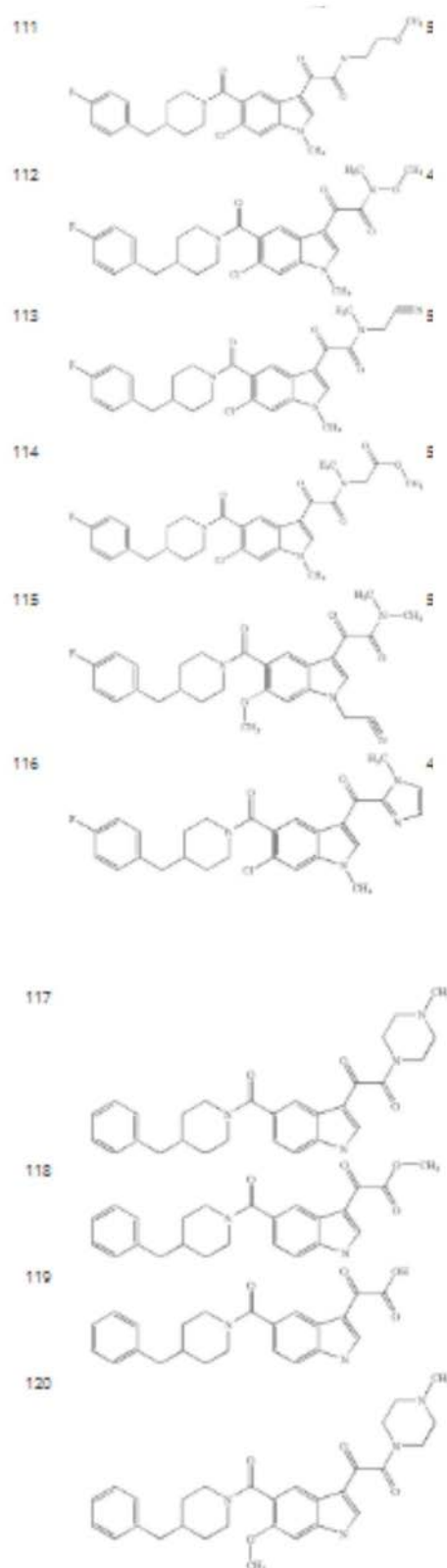
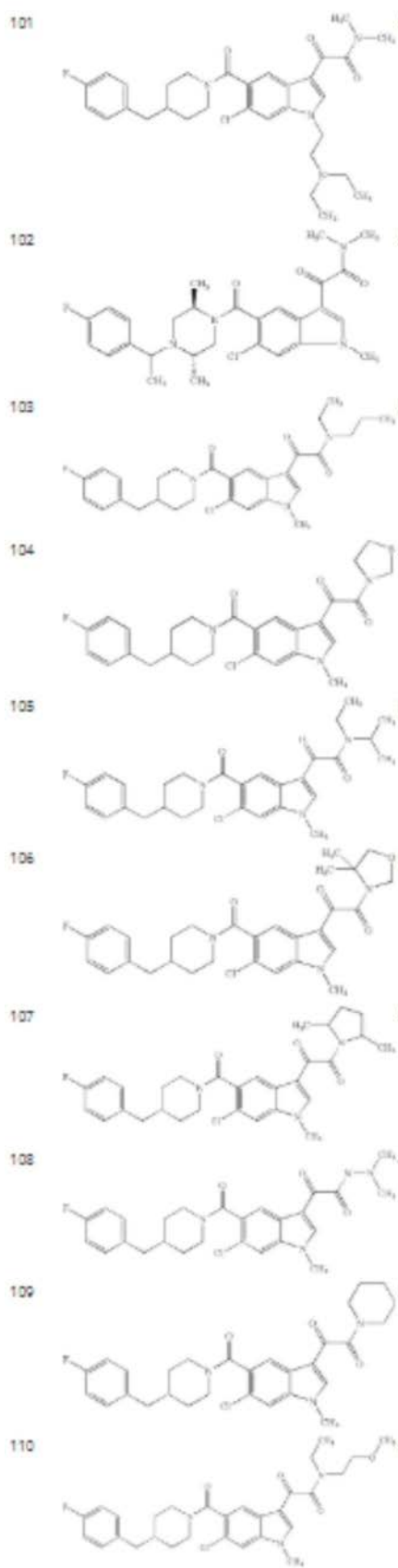
[1203]



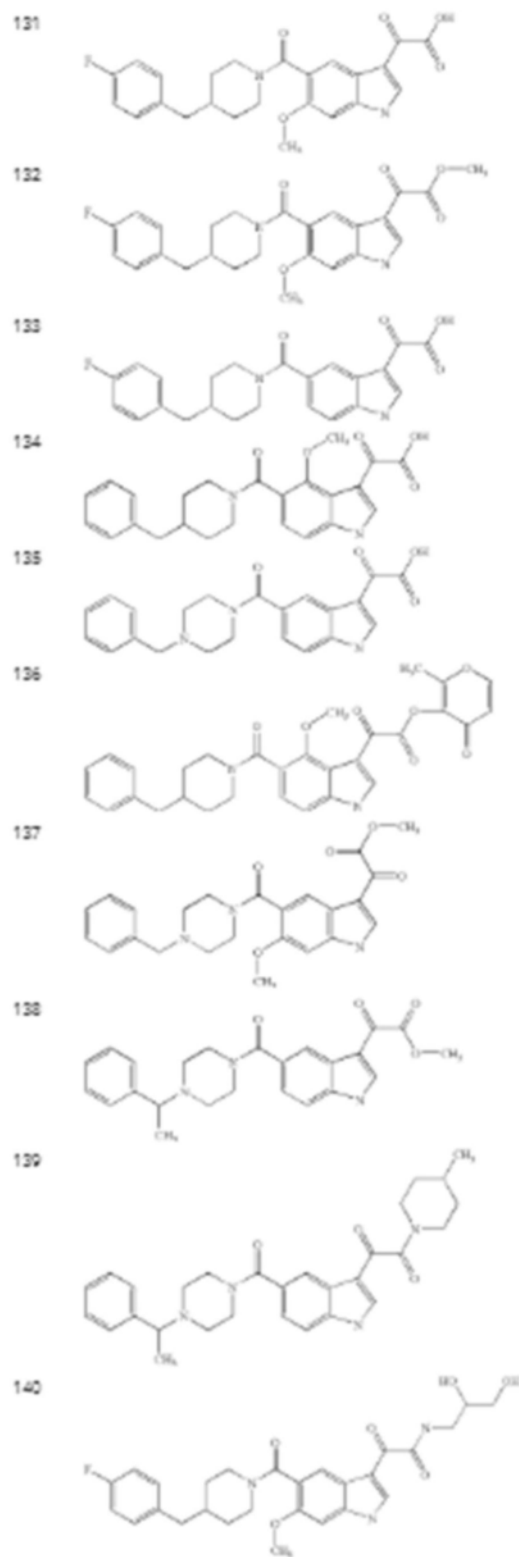
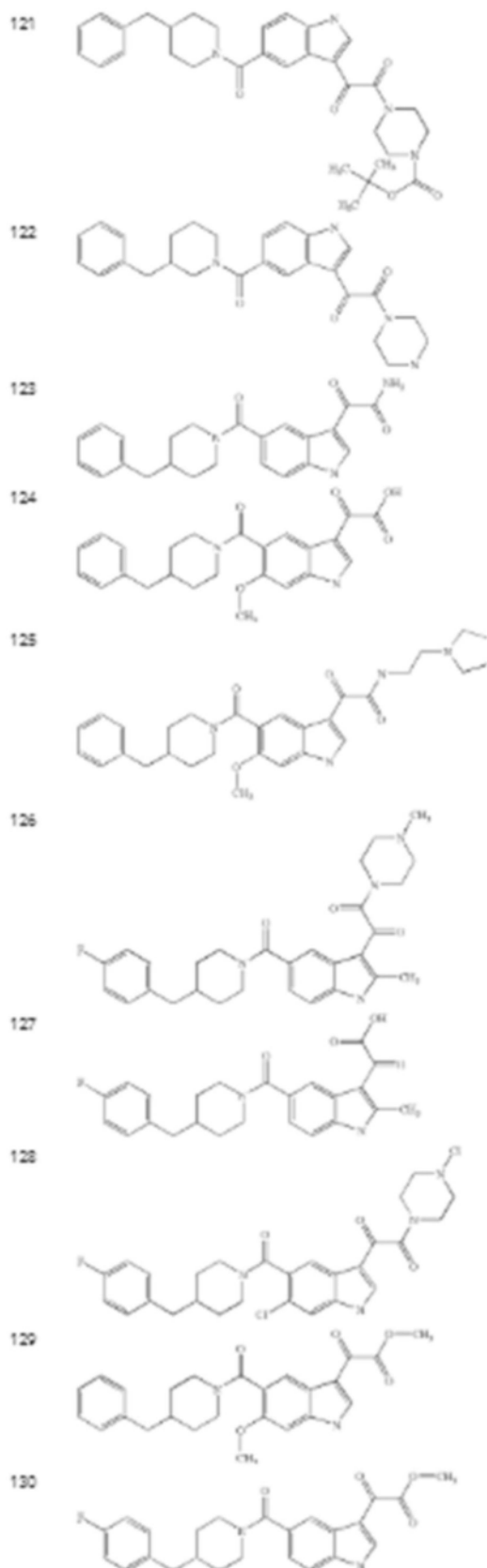
[1204]



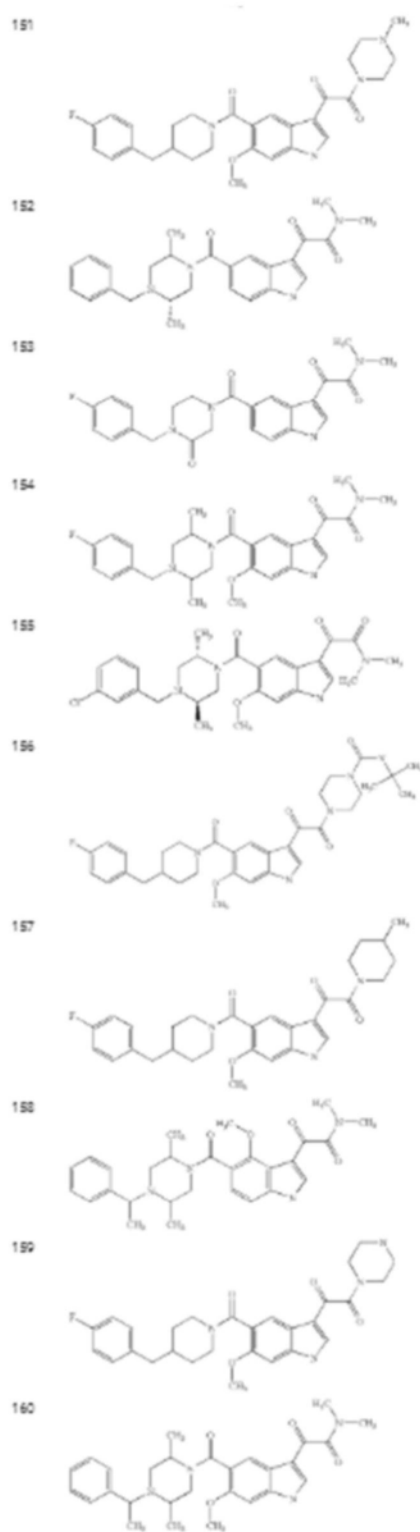
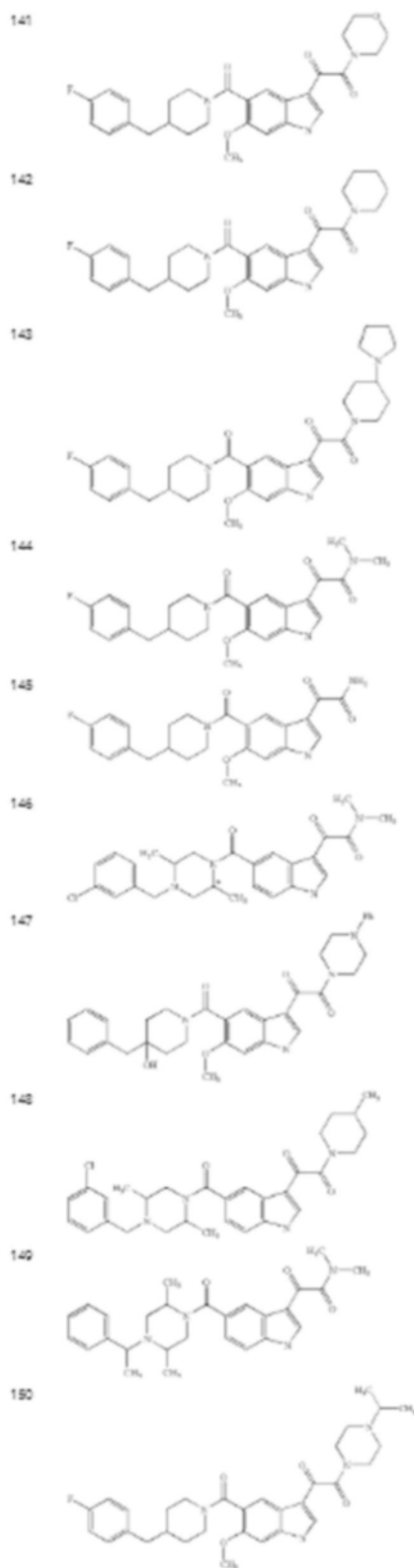
[1205]



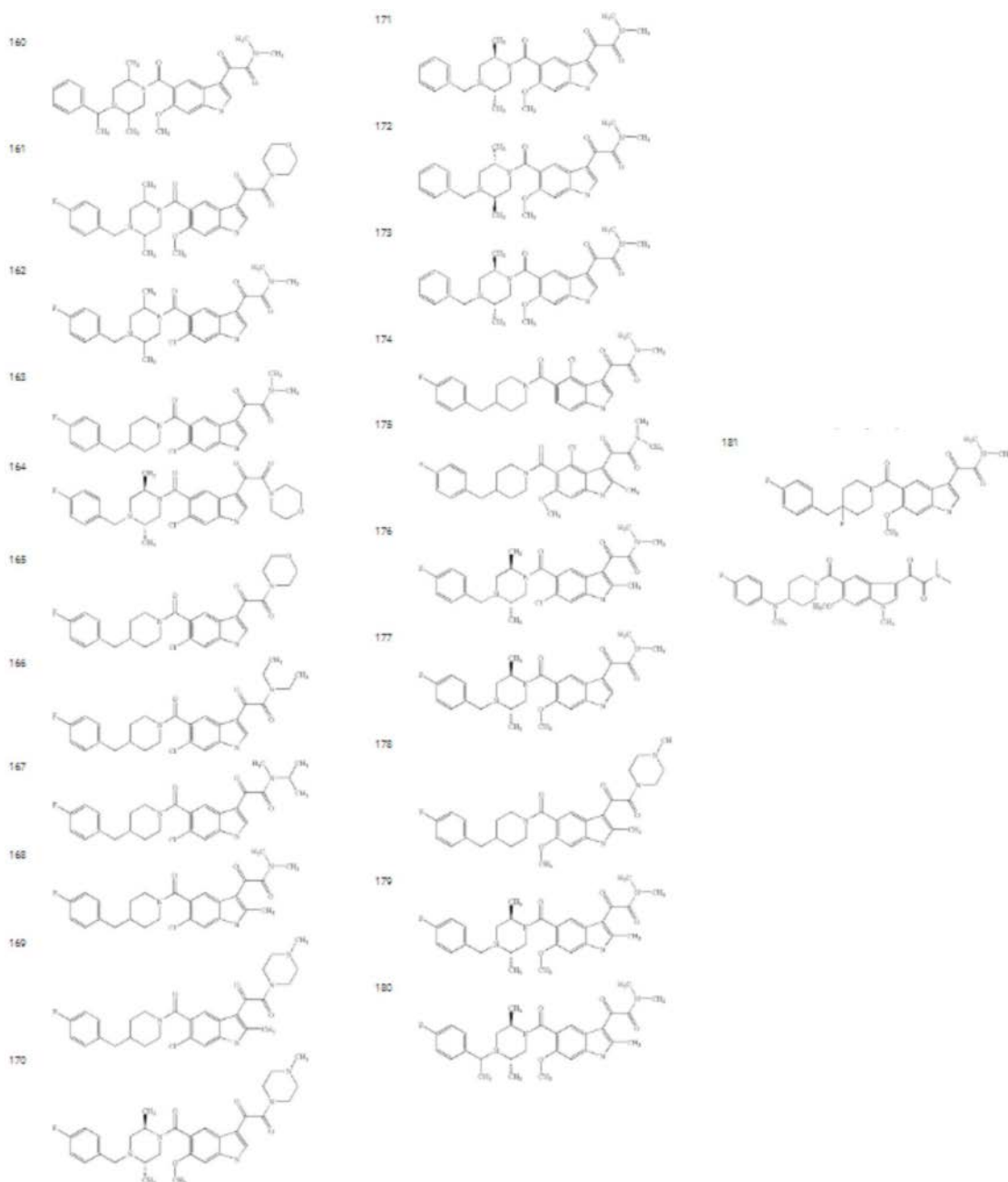
[1206]



[1207]



[1208]



[1209] 在一个实施例中, 2-(6-氯-5-((2R,5S)-4-(4-氟苄基)-2,5-二甲基哌嗪-1-羰基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N,N-二甲基-2-氧代乙酰胺 (“SCI0-469”), 式VI’。

[1210] 属VII定义

[1211] 如本文所使用的, 术语“烷基”、“烯基”和“炔基”包含直链和支链以及环状单价取代基。实例包含甲基、乙基、异丁基、环己基、环戊基乙基、2-丙烯基、3-丁炔基等。通常, 烷基、烯基和炔基取代基含有1-10C(烷基)或2-10C(烯基或炔基)。优选地, 其含有1-6C(烷基)或2-6C(烯基或炔基)。杂烷基、杂烯基和杂炔基的定义类似, 但在主链残基内可以含有1-2个O、S或N个杂原子或其组合。

[1212] 如本文所使用的, “酰基”涵盖烷基、烯基、炔基以及通过羰基与另外的残基偶联的相关杂形式的定义。

[1213] “芳香族”部分是指单环或稠合双环部分, 如苯基或萘基; “杂芳香族”还指含有一

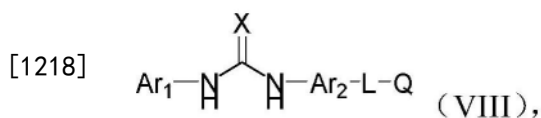
个或多个选自O、S和N的杂原子的单环或稠合双环系。包含杂原子允许包含5元环和6元环。因此,典型的芳香族系统包括吡啶基、嘧啶基、咪唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、异喹啉基、喹啉基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、噁唑基、咪唑基等。在整个环系的电子分布方面具有芳香性特性的任何单环或稠合双环系都包含在此定义中。通常,环系含有5-12个环成员原子。

[1214] 类似地,“芳基烷基”和“杂烷基”是指通过碳链与另一个残基偶联的芳香族和杂芳香族体系,包含经过取代或未经取代的、饱和或不饱和碳链,通常为1-6C。这些碳链还可以包含羰基,从而使其能够提供作为酰基部分的取代基。

[1215] 属VIII描述

[1216] 属VIII化合物可以根据US 6,319,921的公开内容制备,其以全文引用的方式并入本文中。

[1217] 属VIII由式VIII化合物表征:



[1219] 或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐,

[1220] 其中

[1221] Ar₁是任选地被一个或多个R₁、R₂或R₃取代的吡唑基;

[1222] Ar₂是苯基、萘基、喹啉基、异喹啉基、四氢萘基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、茚满基、茚基或呋喃,其各自任选地被一到三个R₂基团取代;

[1223] L是C₁₋₁₀饱和或不饱和支链或非支链碳链;

[1224] 其中一个或多个亚甲基任选地独立地被O、N或S替代;并且

[1225] 其中所述连接基团任选地被0-2个氧代基团和一个或多个C₁₋₄支链或非支链烷基取代,所述一个或多个C₁₋₄支链或非支链烷基可以被一个或多个卤素原子取代;

[1226] Q选自由以下组成的组:

[1227] a) 吡啶、嘧啶、哒嗪、咪唑、苯并咪唑、噁唑[4,5-b]吡啶和咪唑并[4,5-b]吡啶,其任选地被一到三个选自由卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、羟基、单-或二-(C₁₋₃烷基)氨基、C₁₋₆烷基-S(O)_m和苯基氨基组成的组的基团取代,其中苯基环任选地被一到两个选自由卤素、C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷氧基组成的组的基团取代;

[1228] b) 吗啉、硫代吗啉、硫代吗啉亚砷、硫代吗啉砷、哌啶、哌啶酮和四氢嘧啶酮,其任选地被一到三个选自由C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、羟基、单-或二-(C₁₋₃烷基)氨基-C₁₋₃烷基、苯基氨基-C₁₋₃烷基和C₁₋₃烷氧基-C₁₋₃烷基组成的组的基团取代;

[1229] R₁选自由以下组成的组:

[1230] a) C₃₋₁₀支链或非支链烷基,所述C₃₋₁₀支链或非支链烷基可以任选地被部分或完全卤化,并且任选地被一到三个苯基、萘基或杂环基取代,所述杂环基选自由吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异噁唑基和异噻唑基组成的组;每个此类苯基、萘基或选自上文所述的组的杂环被0到5个选自由卤素、任选地被部分或完全卤化的C₁₋₆支链或非支链烷基、C₃₋₈环烷基、C₅₋₈环烯基、羟基、氰基、任选地被部分或完全

卤化的 C_{1-3} 烷氧基、 $NH_2C(O)$ 和二 (C_{1-3}) 烷基氨基羰基组成的组的基团取代；

[1231] b) C_{3-7} 环烷基, 所述 C_{3-7} 环烷基选自由环丙基、环丁基、环戊烷基、环己烷基、环庚烷基、双环戊烷基、双环己烷基和双环庚烷基组成的组, 所述 C_{3-7} 环烷基可以任选地被部分或完全卤化, 并且可以任选地被一到三个 C_{1-3} 烷基取代, 或此类环烷基的类似物, 其中环亚甲基中的一个被独立地选自O、S、CHOH、 $>C=O$ 、 $>C=S$ 和NH的基团替代；

[1232] c) C_{3-10} 支链烯基, 所述 C_{3-10} 支链烯基可以任选地被部分或完全卤化, 并且任选地被一到三个 C_{1-5} 支链或非支链烷基、苯基、萘基或杂环基取代, 其中每个此类杂环基独立地选自由吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异噻唑基和异噻唑基组成的组, 并且每个此类苯基、萘基或杂环基被0到5个选自卤素、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-6} 支链或非支链烷基、环丙基、环丁基、环戊烷基、环己烷基、环庚烷基、双环戊烷基、双环己烷基和双环庚烷基、羟基、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷氧基、 $NH_2C(O)$ 、单-或二 (C_{1-3}) 烷基氨基羰基的基团取代；

[1233] d) C_{5-7} 环烯基, 所述 C_{5-7} 环烯基选自由环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、双环己烯基和双环庚烯基组成的组, 其中此类环烯基可以任选地被一到三个 C_{1-3} 烷基取代；

[1234] e) 氰基；以及

[1235] f) 甲氧基羰基、乙氧基羰基和丙氧基羰基；

[1236] R_2 选自由以下组成的组：

[1237] a) 可以任选地被部分或完全卤化的 C_{1-6} 支链或非支链烷基、乙酰基、芳酰基、可以任选地被部分或完全卤化的 C_{1-4} 支链或非支链烷氧基、卤素、甲氧基羰基和苯基磺酰基；

[1238] R_3 选自由以下组成的组：

[1239] a) 苯基、萘基或杂环基, 所述杂环基选自由吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、四氢呋喃基、异噻唑基、异噻唑基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并吡唑基、苯并硫代呋喃基、噌啉基、蝶啶基、酞嗪基、萘并吡啶基、喹啉基、喹唑啉基、嘌呤基和吡唑基组成的组；其中此类苯基、萘基或杂环基任选地被一到五个选自由以下组成的组的基团取代： C_{1-6} 支链或非支链烷基、苯基、萘基、选自上文所述的组的杂环、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-6} 支链或非支链烷基、环丙基、环丁基、环戊烷基、环己烷基、环庚烷基、双环戊烷基、双环己烷基、双环庚烷基、苯基 C_{1-5} 烷基、萘基 C_{1-5} 烷基、卤代、羟基、氰基、可以任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基、萘氧基、其中杂环部分选自上文所述的组的杂芳基、硝基、氨基、单-或二 (C_{1-3}) 烷基氨基、苯基氨基、萘基氨基、杂环基氨基，

[1240] 其中所述杂环基部分选自上文所述的组、 $NH_2C(O)$ 、单-或二 (C_{1-3}) 烷基氨基羰基、 C_{1-5} 烷基-C(O)- C_{1-4} 烷基、氨基- C_{1-5} 烷基、单-或二 (C_{1-3}) 烷基氨基- C_{1-5} 烷基、氨基-S(O)₂、二 (C_{1-3}) 烷基氨基-S(O)₂、 R_4-C_{1-5} 烷基、 R_5-C_{1-5} 烷氧基、 $R_6-C(O)-C_{1-5}$ 烷基和 R_7-C_{1-5} 烷基(R_8)N；

[1241] b) 稠合芳基, 所述稠合芳基选自由苯并环丁烷基、茛满基、二氢萘基、四氢萘基、苯并环庚烷基和苯并环庚烯基组成的组, 或稠合杂环基, 所述稠合杂环基选自由环戊烯并吡啶、环己烷并吡啶、环戊烷并嘧啶、环己烷并嘧啶、环戊烷并吡嗪、环己烷并吡嗪、环戊烷并哒嗪、环己烷并哒嗪、环戊烷并喹啉、环己烷并喹啉、环戊烷并异喹啉、环己烷并异喹啉、环

戊烷并呋啉、环己烷并呋啉、环戊烷并苯并咪唑、环己烷并苯并咪唑、环戊烷并苯并噁唑、环己烷并苯并噁唑、环戊烷并咪唑、环己烷并咪唑、环戊烷并噻吩和环己烷并噻吩组成的组，

[1242] 其中所述稠合芳基或稠合杂环基环被0到3个独立地选自以下的基团取代：苯基、萘基和杂环基，所述杂环基选自由吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、异噁唑基和异噻唑基组成的组，任选地被部分或完全卤化的 C_{1-6} 支链或非支链烷基、卤代、氰基、任选地被部分或完全卤化的 C_{1-3} 烷氧基、苯氧基、萘氧基、其中杂环基部分选自上文所述的组的杂环基氧基、硝基、氨基、单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基、苯基氨基、萘基氨基、杂环基氨基，

[1243] 其中所述杂环基部分选自上文所述的组、 $NH_2C(0)$ 、单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基羰基、 C_{1-4} 烷基- $OC(0)$ 、 C_{1-5} 烷基- $C(0)$ - C_{1-4} 支链或非支链烷基、氨基- C_{1-5} 烷基、单-或二- (C_{1-3}) 烷基氨基- C_{1-5} 烷基、 R_9 - C_{1-5} 烷基、 R_{10} - C_{1-5} 烷氧基、 R_{11} - $C(0)$ - C_{1-5} 烷基和 R_{12} - C_{1-5} 烷基(R_{13})N；

[1244] c) 环烷基，所述环烷基选自由环戊烷基、环己烷基、环庚烷基、双环戊烷基、双环己烷基和双环庚烷基组成的组，

[1245] 其中所述环烷基任选地被部分或完全卤化，并且可以任选地被一到三个 C_{1-3} 烷基取代；

[1246] d) C_{5-7} 环烯基，所述 C_{5-7} 环烯基选自由环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、双环己烯基和双环庚烯基组成的组，

[1247] 其中此类环烯基任选地被1-3个 C_{1-3} 烷基取代；

[1248] e) 乙酰基、芳酰基、烷氧基羰基烷基或苯基磺酰基；并且

[1249] f) C_{1-6} 支链或非支链烷基任选地被部分或完全卤化；或者 R_1 和 R_2 合在一起以形成稠合苯基或吡啶基环；

[1250] R_8 和 R_{13} 中的每一个独立地选自由氢和可以任选地被部分或完全卤化的 C_{1-4} 支链或非支链烷基组成的组；

[1251] 每个 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 独立地选自由吗啉、哌啶、哌嗪、咪唑和四唑组成的组；

[1252] $m=0,1$ 或2；并且

[1253] $X=0$ 或S。

[1254] 在一个实施例中，来自属VIII的p38激酶抑制剂选自以下：

[1255] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲；

[1256] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(顺式-2,6-二甲基吗啉-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲；

[1257] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(反式-2,6-二甲基吗啉-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲；

[1258] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(2-(甲氧基甲基吗啉-4-基)乙氧基)萘-1-基)-脲；

[1259] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(吗啉-4-基)-2-氧代乙氧基)萘-1-基]-脲；

[1260] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(吗啉-4-基)-2-甲基乙氧基)萘-1-基]-脲；

基) 萘-1-基]-脲;

[1261] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(吗啉-4-基)-1-甲基乙氧基) 萘-1-基]-脲;

[1262] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-硫代吗啉-4-基-乙氧基) 萘-1-基]-脲;

[1263] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(1-氧代硫代吗啉-4-基) 乙氧基) 萘-1-基]-脲;

[1264] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-3-甲基萘-1-基]-脲;

[1265] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-哌啶-4-基-乙氧基) 萘-1-基]-脲;

[1266] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(1-乙酰基哌啶-4-基) 乙氧基) 萘-1-基]-脲;

[1267] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-噻唑烷-3-基-乙氧基) 萘-1-基]-脲;

[1268] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(吗啉-4-基-羰氧基) 乙氧基) 萘-1-基]-脲;

[1269] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(四氢吡喃-4-基) 乙氧基) 萘-1-基]-脲;

[1270] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(N-甲基-2-甲氧基乙基氨基) 乙氧基) 萘-1-基]-脲;

[1271] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(1-氧代-四氢噻吩-3-基) 乙氧基) 萘-1-基]-脲;

[1272] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-吗啉-4-基-丙基) 萘-1-基]-脲;

[1273] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(吗啉-4-基-甲基) 萘-1-基]-脲;

[1274] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-噻唑烷-3-基-丙基) 萘-1-基]-脲;

[1275] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(四氢吡啶-2-基-氧基) 丙基) 萘-1-基]-脲;

[1276] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吡啶-4-基-乙基) 萘-1-基]-脲;

[1277] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吡啶-4-基-乙烯基) 萘-1-基]-脲;

[1278] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(吗啉-4-基) 丙-1-基) 萘-1-基]-脲;

[1279] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(四氢吡喃-2-基-氧基) 丙-1-基) 萘-1-基]-脲;

- [1280] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(甲氧基甲氧基)丙-1-基)萘-1-基]-脲;
- [1281] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(吗啉-4-基)-3-甲基丙-1-基)萘-1-基]-脲;
- [1282] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(吗啉-4-基)-3,3-二甲基丙-1-基)萘-1-基]-脲;
- [1283] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(四氢吡喃-2-基-氧基)丁-1-基)萘-1-基]-脲;
- [1284] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(呋喃-2-基羰氧基)丙-1-基)萘-1-基]-脲;
- [1285] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(哌啶-1-基)丙-1-基)萘-1-基]-脲;
- [1286] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(2-甲氧基甲基吗啉-4-基)丙-1-基)萘-1-基]-脲;
- [1287] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(吡啶-4-基-甲氧基)萘-1-基]-脲;
- [1288] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吡啶-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- [1289] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-吡啶-4-基-丙氧基)萘-1-基]-脲;
- [1290] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-咪唑-1-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- [1291] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-苯并咪唑-1-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- [1292] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)乙氧基)萘-1-基]-脲;
- [1293] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(吡啶-4-基-甲基氨基)萘-1-基]-脲;
- [1294] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(吡啶-4-基-羰基氨基)萘-1-基]-脲;
- [1295] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(吗啉-4-基-乙酰胺基)萘-1-基]-脲;
- [1296] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(吡啶-3-基-甲基氨基)萘-1-基]-脲;
- [1297] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(吡啶-3-基-羰基氨基)萘-1-基]-脲;
- [1298] 1-[5-异丙基-2-苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- [1299] 1-[5-(四氢吡喃-3-基)-2-苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)

萘-1-基]-脲;

[1300] 1-[5-环己基-2-苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1301] 1-[5-(2,2,2-三氟乙基)-2-苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1302] 1-[5-(1-甲基环丙-1-基)-2-苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1303] 1-[5-乙氧基羰基-2-苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1304] 1-[5-(1-甲基环己-1-基)-2-苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1305] 1-[5-叔丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1306] 1-[5-叔丁基-2-苄基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1307] 1-[5-叔丁基-2-(4-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1308] 1-[5-叔丁基-2-丁基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1309] 1-[5-叔丁基-2-(乙氧基羰基甲基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1310] 1-[5-叔丁基-2-(4-甲基-3-氨基甲酰基苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1311] 1-[5-叔丁基-2-(4-甲基-3-(2-乙氧基羰基乙烯基)苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1312] 1-[5-叔丁基-2-(4-甲基-3-(吗啉-4-基)甲基苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1313] 1-[5-叔丁基-2-(4-甲基-3-二甲基氨基甲基苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1314] 1-[5-叔丁基-2-(3-(2-吗啉-4-基-乙基)苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1315] 1-[5-叔丁基-2-(3-(四氢吡喃-4-基氨基)苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1316] 1-[5-叔丁基-2-(3-二甲基氨基甲基苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1317] 1-[5-叔丁基-2-(4-(四氢吡喃-4-基氨基)苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1318] 1-[5-叔丁基-2-(4-(3-苄基脲基)苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;

- [1319] 1-[5-叔丁基-2-(2-氯吡啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- [1320] 1-[5-叔丁基-2-(2-甲基吡啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- [1321] 1-[5-叔丁基-2-(2-甲氧基吡啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- [1322] 1-[5-叔丁基-2-(吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- [1323] 1-[5-叔丁基-2-(2-甲基吡啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吡啶-4-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- [1324] 1-[5-叔丁基-2-(2-甲基吡啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(反式-2,6-二甲基吗啉-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;
- [1325] 1-[5-叔丁基-2-(2-甲基吡啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-吗啉-4-基-丙-1-基)萘-1-基]-脲;
- [1326] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(2-二甲基氨基甲基吗啉-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;
- [1327] 1-[5-叔丁基-2-异丙基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- [1328] 1-[5-叔丁基-2-环丙基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- [1329] 1-[5-叔丁基-2-(噻吩-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- [1330] 1-[5-叔丁基-2-环戊基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- [1331] 1-[5-叔丁基-2-异丙基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(四氢吡啶-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- [1332] 1-[5-叔丁基-2-环丙基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(1-氧代-四氢噻吩-3-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- [1333] 1-[5-叔丁基-2-(噻吩-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吡啶基-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- [1334] 1-[5-叔丁基-2-环戊基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(吡啶-4-基-甲氧基)萘-1-基]-脲;
- [1335] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(吡啶-4-基)丙-1-基)萘-1-基]-脲;
- [1336] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(2-甲基氨基吡啶-4-基)丙-1-基)萘-1-基]-脲;
- [1337] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(1-氧代-四氢噻吩-3-基)丙-1-基)萘-1-基]-脲;
- [1338] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(噻唑烷-3-基)丙-1-基)萘-

1-基]-脲;

[1339] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(四氢吡喃-4-基)丙-1-基)萘-1-基]-脲;

[1340] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-甲基氨基嘧啶-4-基-甲氧基)萘-1-基]-脲;

[1341] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(2-甲基氨基嘧啶-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1342] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(4-甲氧基苯并咪唑-1-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1343] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(4-甲基氨基苯并咪唑-1-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1344] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(2-咪唑[4,5-b]吡啶-1-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1345] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-[1,8]萘啶-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1346] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-5-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1347] 1-[5-叔丁基-2-吡啶-3-基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-甲基氨基嘧啶-4-甲氧基)萘-1-基]-脲;

[1348] 1-[5-叔丁基-2-(2-甲基吡啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(2-甲基氨基嘧啶-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1349] 1-[5-叔丁基-2-(2-甲基吡啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(4-甲氧基苯并咪唑-1-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1350] 1-[5-叔丁基-2-(2-甲基吡啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(4-甲基氨基苯并咪唑-1-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1351] 1-[5-叔丁基-2-(2-甲基吡啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(2-咪唑[4,5b]吡啶-1-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1352] 1-[5-叔丁基-2-(2-甲基吡啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-[1,8]萘啶-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1353] 1-[5-叔丁基-2-(2-甲基吡啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-5-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1354] 1-[5-叔丁基-2-环丙基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-甲基氨基嘧啶-4-基-甲氧基)萘-1-基]-脲;

[1355] 1-[5-叔丁基-2-环丙基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(2-甲基氨基嘧啶-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1356] 1-[5-叔丁基-2-环丙基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(4-甲氧基苯并咪唑-1-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1357] 1-[5-叔丁基-2-环丙基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(4-甲基氨基苯并咪唑-1-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;

- [1358] 1-[5-叔丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(2-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;
- [1359] 1-[5-叔丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-[1,8]萘啶-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;
- [1360] 1-[5-叔丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶-5-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;
- [1361] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- [1362] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(顺式-2,6-二甲基吗啉-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;
- [1363] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(反式-2,6-二甲基吗啉-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;
- [1364] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(2-(甲氧基甲基)吗啉-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;
- [1365] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(吗啉-4-基)-2-氧代乙氧基)萘-1-基]-脲;
- [1366] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(吗啉-4-基)-2-甲基乙氧基)萘-1-基]-脲;
- [1367] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(吗啉-4-基)-1-甲基乙氧基)萘-1-基]-脲;
- [1368] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-硫代吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;
- [1369] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(1-氧代硫代吗啉-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;
- [1370] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-3-甲基萘-1-基]-脲;
- [1371] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(吗啉-4-基-羰氧基)乙氧基)萘-1-基]-脲;
- [1372] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(四氢吡喃-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;
- [1373] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(1-氧代-四氢噻吩-3-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;
- [1374] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-吗啉-4-基-丙基)萘-1-基]-脲;
- [1375] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(吗啉-4-基-甲基)萘-1-基]-脲;
- [1376] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吡啶-4-基-乙基)萘-1-基]-脲;
- [1377] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(吗啉-4-基)丙-1-基)萘-1-

基]-脲;

[1378] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(四氢吡喃-2-基-氧基)丙-1-基)萘-1-基]-脲;

[1379] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(四氢吡喃-2-基-氧基)丁-1-基)萘-1-基]-脲;

[1380] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(哌啶-1-基)丙-1-基)萘-1-基]-脲;

[1381] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-(2-甲氧基甲基吗啉-4-基)丙-1-基)萘-1-基]-脲;

[1382] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(吡啶-4-基-甲氧基)萘-1-基]-脲;

[1383] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吡啶-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1384] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-吡啶-4-基-丙氧基)萘-1-基]-脲;

[1385] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-咪唑-1-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1386] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1387] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(吡啶-4-基-甲基氨基)萘-1-基]-脲;

[1388] 1-[5-异丙基-2-苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1389] 1-[5-环己基-2-苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1390] 1-[5-(2,2,2-三氟乙基)-2-苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1391] 1-[5-(1-甲基环丙-1-基)-2-苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1392] 1-[5-(1-甲基环己-1-基)-2-苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1393] 1-[5-叔丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1394] 1-[5-叔丁基-2-(4-氯苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1395] 1-[5-叔丁基-2-丁基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1396] 1-[5-叔丁基-2-(4-甲基-3-氨基甲酰基苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1397] 1-[5-叔丁基-2-(4-甲基-3-(吗啉-4-基)甲基苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗

啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1398] 1-[5-叔丁基-2-(4-甲基-3-二甲基氨基甲基苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1399] 1-[5-叔丁基-2-(3-二甲基氨基甲基苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1400] 1-[5-叔丁基-2-(2-氯吡啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1401] 1-[5-叔丁基-2-(2-甲基吡啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1402] 1-[5-叔丁基-2-(2-甲氧基吡啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1403] 1-[5-叔丁基-2-(吡啶-3-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1404] 1-[5-叔丁基-2-(2-甲基吡啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吡啶-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1405] 1-[5-叔丁基-2-(2-甲基吡啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(反式-2,6-二甲基吗啉-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1406] 1-[5-叔丁基-2-(2-甲基吡啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(3-吗啉-4-基-丙-1-基)萘-1-基]-脲;

[1407] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1408] 1-[5-叔丁基-2-对甲苯基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-(1-氧代硫代吗啉-4-基)乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1409] 1-[5-叔丁基-2-(2-甲基吡啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吡啶-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1410] 1-[5-叔丁基-2-(2-甲氧基吡啶-5-基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;

[1411] 1-[5-叔丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基]-3-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)萘-1-基]-脲;以及

[1412] 1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-(2-吗啉代乙氧基)萘-1-基)脲(“多玛莫德(Doramapimod)”),式VIII’。

[1413] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂是1-(3-(叔丁基)-1-(对甲苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-(2-吗啉代乙氧基)萘-1-基)脲(“多玛莫德”),式VIII’。

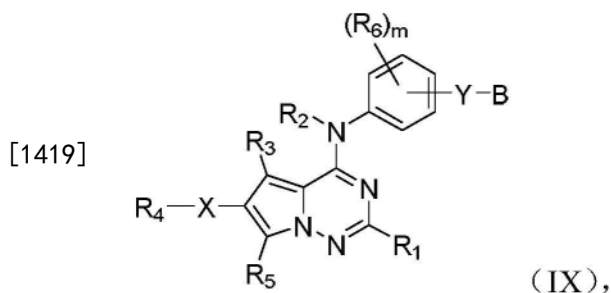
[1414] 属VIII定义

[1415] 如本说明书中所使用的,术语“芳酰基”应理解为意指“苯甲酰基”或“萘甲酰基”。

[1416] 属IX描述

[1417] 属IX化合物可以根据US 7,160,883、US 7,462,616和US 7,759,343的公开内容制备,其以全文引用的方式并入本文中。

[1418] 属IX由式IX化合物表征:



[1420] 或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物以及其药学上可接受的盐;

[1421] 其中:

[1422] X选自 $-O-$; $-OC(=O)-$; $-S-$; $-S(=O)-$; $-SO_2-$; $-C(=O)-$; $-CO_2-$; $-NR_8-$; $-NR_8C(=O)-$; $-NR_8C(=O)NR_9-$; $-NR_8CO_2-$; $-NR_8SO_2-$; $-NR_8SO_2NR_9-$; $-SO_2NR_8-$; $-C(=O)NR_8-$; 卤素、硝基和氰基, 或者X不存在;

[1423] Y是 $-C(=O)NH-$; $-NR_{10a}CO-B^a$; $-NR_{10}CO_2-B^{aa}$; $-NR_{10}SO_2$ 或 $-SO_2NR_{10}$;

[1424] B^a 和 B^{aa} 各自独立地选自由 C_{3-7} 环烷基、5元杂芳基和5-6元杂环组成的组, 其中所述 C_{3-7} 环烷基、5元杂芳基或5-6元杂环任选地被1-2个 R_7 取代;

[1425] 其中:

[1426] (a) 当 B^a 或 B^{aa} 是经过取代的环烷基、经过取代的杂环或经过取代的杂芳基时, R_7 附接到 B^a 或 B^{aa} 的任何可用的碳或氮原子, 并且

[1427] (b) 每次出现时, R_7 独立地选自酮基 $(=O)$ 、烷基、经过取代的烷基、卤素、卤代烷氧基、脲基、氰基、 $-SR_{20}$ 、 $-OR_{20}$ 、 $-NR_{20}R_{21}$ 、 $-NR_{20}SO_2R_{21}$ 、 $-SO_2R_{19}$ 、 $-SO_2NR_{20}R_{21}$ 、 $-CO_2R_{20}$ 、 $-C(=O)R_{20}$ 、 $-C(=O)NR_{20}R_{21}$ 、 $-OC(=O)R_{20}$ 、 $-OC(=O)NR_{20}R_{21}$ 、 $-NR_{20}C(=O)R_{21}$ 、 $-NR_{20}CO_2R_{21}$ 、芳基、环烷基、杂环和杂芳基组成的组; 和/或

[1428] (c) 当 B^a 或 B^{aa} 是环烷基时, 两个 R_7 基团可以连接以形成任选地被取代的具有三到四个碳原子的碳-碳桥, 或者两个 R_7 基团可以连接以形成稠合碳环、杂环或杂芳基环, 所述稠合环进而任选地被一到三个 R_{22} 取代;

[1429] B是任选地被取代的环烷基、任选地被取代的杂环或任选地被取代的杂芳基; 或被一个 R_{11} 和0-2个 R_{12} 取代的芳基, 或者

[1430] B选自 $-C(=O)R_{13}$ 、 $-CO_2R_{13}$ 和 $-C(=O)NR_{13}R_{13a}$;

[1431] R_1 和 R_5 独立地选自氢、烷基、经过取代的烷基、 $-OR_{14}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-OC(=O)R_{14}$ 、 $-CO_2R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{14}R_{14a}$ 、 $-NR_{14}R_{14a}$ 、 $-S(=O)R_{14}$ 、 $-SO_2R_{14}$ 、 $-SO_2NR_{14}R_{14a}$ 、 $-NR_{14}SO_2NR_{14a}R_{14b}$ 、 $-NR_{14a}SO_2R_{14}$ 、 $-NR_{14}C(=O)R_{14a}$ 、 $-NR_{14}CO_2R_{14a}$ 、 $-NR_{14}C(=O)NR_{14a}R_{14b}$ 、卤素、硝基和氰基;

[1432] R_2 是氢或 C_{1-4} 烷基;

[1433] R_3 是氢、甲基、全氟甲基、甲氧基、卤素、氰基、 $-NH_2$ 或 $-NH(CH_3)$;

[1434] R_4 选自:

[1435] a) 氢, 条件是如果X是 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR_8CO_2-$ 或 $-NR_8SO_2-$, 则 R_4 不是氢;

[1436] b) 烷基、烯基和炔基, 所述烷基、烯基和炔基中的任何一个可以任选地被酮基和/或一到四个 R_{17} 取代;

[1437] c) 芳基和杂芳基, 所述芳基和杂芳基中的任一个可以任选地被一到三个 R_{16} 取代; 以及

[1438] d) 杂环和环烷基, 所述杂环和环烷基中的任一个可以任选地被酮基和/或一到三个 R_{16} 取代; 或者

[1439] 如果X是卤素、硝基或氰基, 则 R_4 不存在;

[1440] R_6 附接到苯环的任何可用碳原子, 并且每次出现时独立地选自烷基、卤素、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OR^e$ 、 $-C(=O)R^e$ 、 $-OC(=O)R^e$ 、 $-SH$ 、 $-SR^e$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-R^fCO_2H$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)OR^e$ 、 $-S(=O)R^e$ 、 $-S(=O)(芳基)$ 、 $-NHSO_2(芳基)$ 、 $-NHSO_3(芳基)$ 、 $-NHSO_2R^e$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2(R^e)$ 、 $-SO_3(R^e)$ 、 $-SO_2NH_2$ 、苯基、苄基、 $-O(芳基)$ 和 $-O(苄基)$,

[1441] 其中:

[1442] R^e 是烷基, 并且

[1443] R^f 是亚烷基, 并且 R_6 的每个烷基、亚烷基、芳基或苄基进而可以进一步被一到两个 R_{18} 取代;

[1444] R_8 和 R_9 独立地选自氢、烷基、经过取代的烷基、芳基、环烷基、杂环和杂芳基;

[1445] R_{10} 和 R_{10a} 各自独立地选自由氢、烷基、经过取代的烷基、烷氧基和芳基组成的组;

[1446] R_{11} 选自任选地被取代的环烷基、任选地被取代的杂环和任选地被取代的杂芳基;

[1447] R_{12} 选自烷基、 R_{17} 和被酮基 $(=O)$ 和/或一到三个 R_{17} 取代的 C_{1-4} 烷基;

[1448] R_{13} 和 R_{13a} 独立地选自氢、烷基和经过取代的烷基;

[1449] R_{14} 、 R_{14a} 和 R_{14b} 独立地选自氢、烷基、经过取代的烷基、芳基、环烷基、杂环和杂芳基, 除了当 R_{14} 与如 $-S(=O)R_{14}$ 、 $-SO_2R_{14}$ 和 $-NR_{14a}SO_2R_{14}$ 中的磺酰基连接时, 则 R_{14} 不是氢;

[1450] R_{16} 选自烷基、 R_{17} 和被酮基 $(=O)$ 和/或一到三个 R_{17} 取代的 C_{1-4} 烷基;

[1451] R_{17} 选自: (a) 卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、硝基、氰基、 $-SR_{23}$ 、 $-OR_{23}$ 、 $-NR_{23}R_{24}$ 、 $-NR_{23}SO_2R_{25}$ 、 $-SO_2R_{25}$ 、 $-SO_2NR_{23}R_{24}$ 、 $-CO_2R_{23}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-C(=O)NR_{23}R_{24}$ 、 $-OC(=O)R_{23}$ 、 $-OC(=O)NR_{23}R_{24}$ 、 $-NR_{23}C(=O)R_{24}$ 、 $-NR_{23}CO_2R_{24}$; (b) 芳基或杂芳基, 所述芳基或杂芳基中的任一个可以任选地被一到三个 R_{26} 取代; 或 (c) 环烷基或杂环, 所述环烷基或杂环中的任一个可以任选地被酮基 $(=O)$ 和1-3个 R_{26} 中的一个或多个取代;

[1452] R_{18} 和 R_{26} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、硝基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、氨基 C_{1-4} 烷基、羟基、羟基 C_{1-4} 烷基、烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、苯基、苄基、苯氧基和苄氧基;

[1453] R_{19} 是 C_{1-4} 烷基、苯基、 C_{3-7} 环烷基或5-6元杂环或杂芳基;

[1454] R_{20} 和 R_{21} 各自独立地选自由氢、烷基、烯基、经过取代的烷基、经过取代的烯基、苯基、芳基、 C_{3-7} 环烷基和五到六元杂环和杂芳基组成的组;

[1455] R_{22} 选自由 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、硝基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、氨基 C_{1-4} 烷基、羟基、羟基 C_{1-4} 烷基、烷氧基、烷硫基、苯基、苄基、苯氧基和苄氧基组成的组;

[1456] R_{23} 和 R_{24} 各自独立地选自氢、烷基、烯基、经过取代的烷基、经过取代的烯基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环;

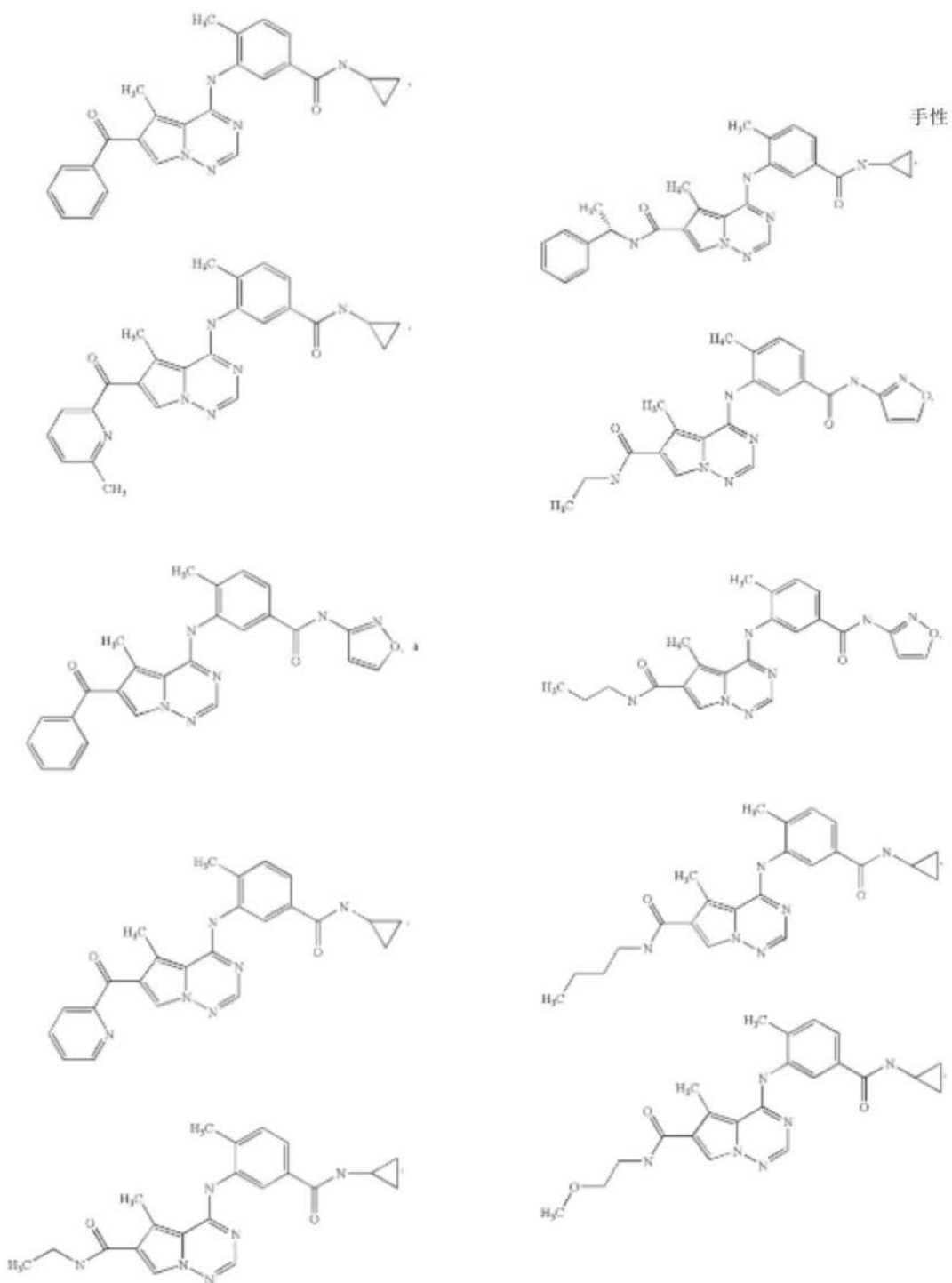
[1457] R_{25} 选自烷基、经过取代的烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环; 并且

[1458] m 是0、1、2或3。

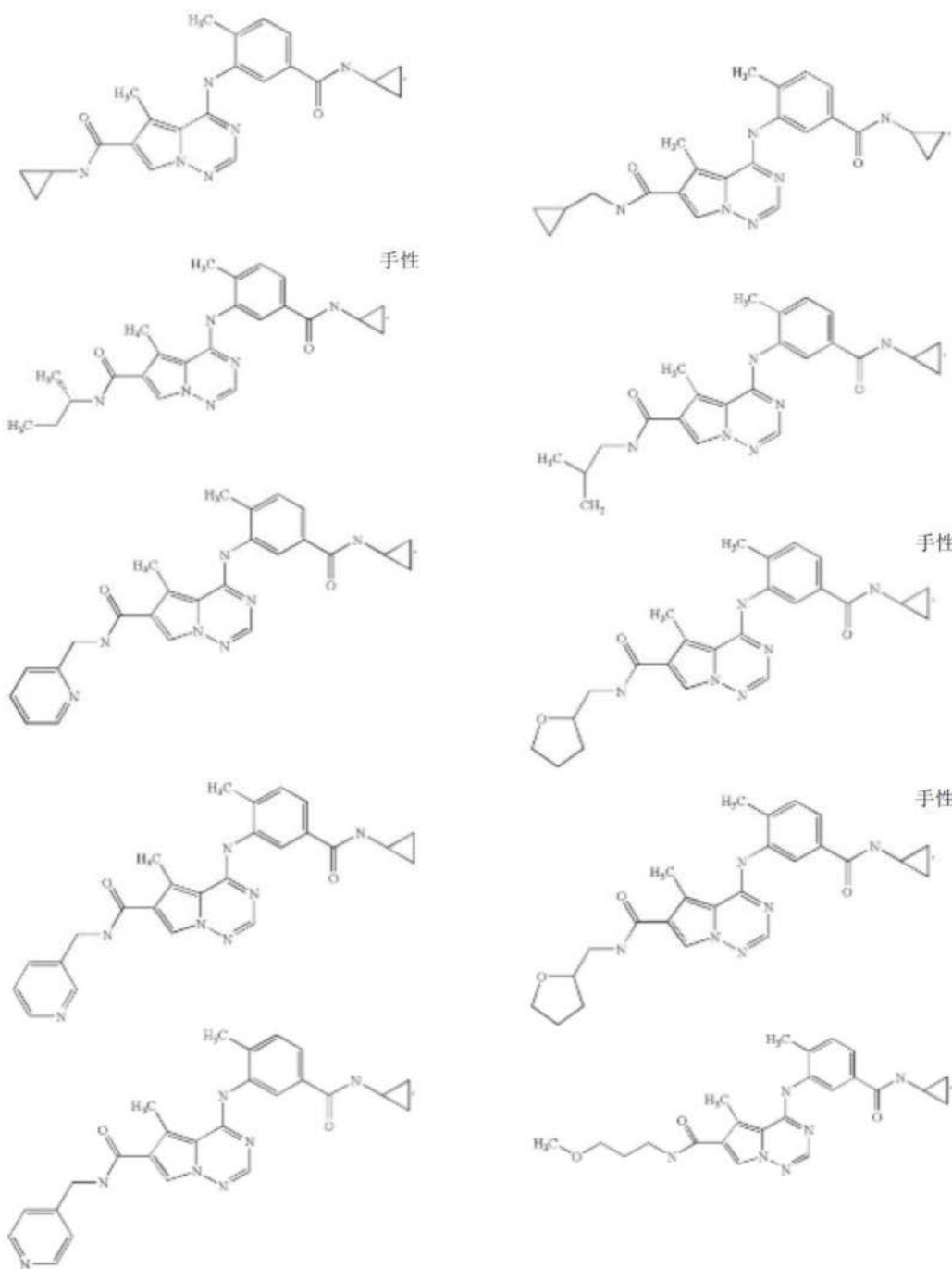
[1459] 在一个实施例中, 来自属IX的p38激酶抑制剂选自US 7,160,883的化合物1-131。

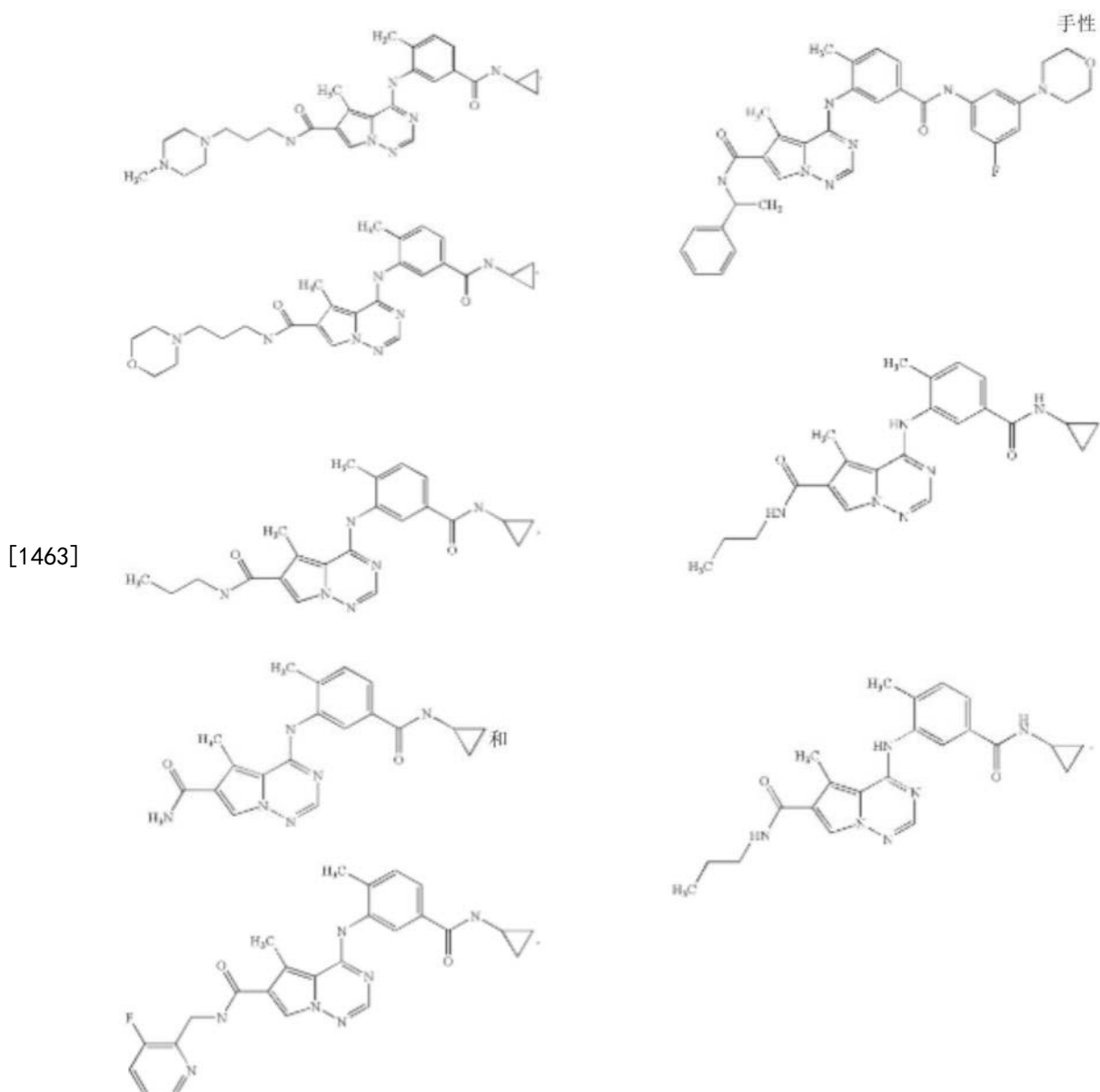
[1460] 在一个实施例中, 来自属IX的p38激酶抑制剂选自以下:

[1461]



[1462]





[1464] 在一个实施例中, p38抑制剂是4-((5-(环丙基氨基甲酰基)-2-甲基苯基)氨基)-5-甲基-N-丙基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-甲酰胺(“MBS-582949”), 式IX’。

[1465] 属IX定义

[1466] 术语“烷基”是指1到20个碳原子, 优选地1到7个碳原子的直链或支链未经取代的烃基。表达“低级烷基”是指1到4个碳原子的未经取代的烷基。当下标用于指代烷基或其它基团时, 下标是指基团可能含有的碳原子的数量。例如, 术语“C₀₋₄烷基”包含1到4个碳原子的键和烷基。

[1467] 术语“经过取代的烷基”是指被一到四个取代基取代的烷基, 所述取代基选自卤素、羟基、烷氧基、酮基(=O)、烷酰基、芳氧基、烷酰氧基、NR_aR_b、烷酰氨基、芳烷酰氨基、经过取代的烷酰氨基、经过取代的芳基氨基、经过取代的芳烷酰氨基、硫醇、烷硫基、芳硫基、芳烷硫基、烷基硫羰基、芳基硫羰基、芳烷基硫羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、芳烷基磺酰基、-SO₂NR_aR_b、硝基、氰基、-CO₂H、-CONR_aR_b、烷氧基羰基、芳基、胍基和杂芳基或杂环(如吡啶基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯烷基、吡啶基、嘧啶基等), 其中R_a和R_b选自氢、烷

基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环和杂环烷基。烷基上的取代基任选地进而可以进一步被取代,在这种情况下,其将被以下中的一种或多种取代: C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、硝基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、氨基 C_{1-4} 烷基、羟基、羟基 C_{1-4} 烷基、烷氧基、烷硫基、苯基、苄基、苯氧基和/或苄氧基。

[1468] 术语“烯基”是指2到20个碳原子(优选地2到15个碳原子并且最优选地2到8个碳原子)的直链或支链烃基,所述直链或支链烃基具有至少一个双键,并且根据碳原子的数量,具有至多四个双键。

[1469] 术语“经过取代的烯基”是指被一到两个选自上述经过取代的烷基的取代基取代的烯基。

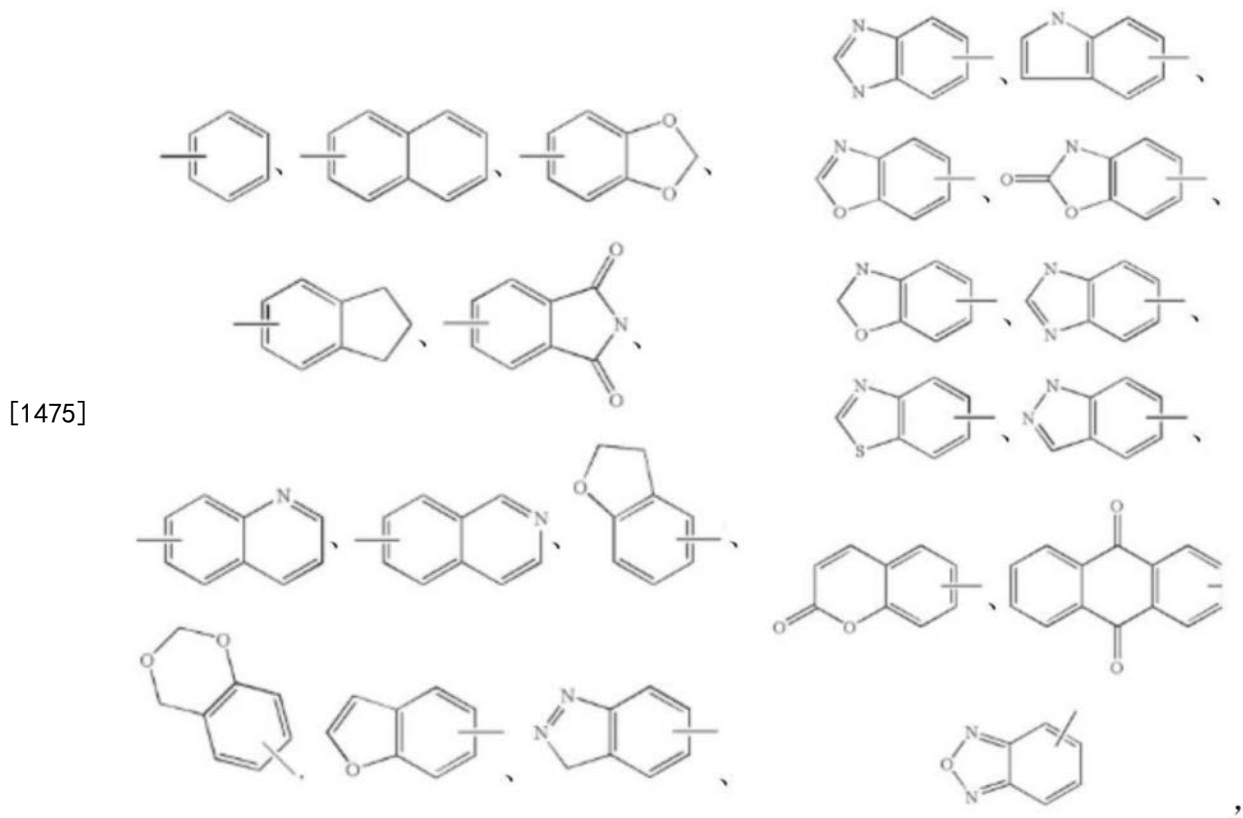
[1470] 术语“炔基”是指2到20个碳原子(优选地2到15个碳原子并且最优选地2到8个碳原子)的直链或支链烃基,所述直链或支链烃基具有至少一个三键,并且根据碳原子的数量,具有至多四个三键。

[1471] 术语“经过取代的炔基”是指被一到两个选自上述烷基的取代基取代的炔基。

[1472] 当术语烷基与另一个基团结合使用时,如在杂环烷基或环烷基烷基中的一样,这意味着所鉴定的(第一个命名的)基团通过可以是支链或直链的烷基直接键合(例如,环丙基 C_{1-4} 烷基意指通过具有一到四个碳原子的直链或支链烷基键合的环丙基)。在取代基的情况下,如在“经过取代的环烷基烷基”中的一样,基团的烷基部分(除了支链或直链之外)还可以如上所述被经过取代的烷基取代和/或第一个命名的基团(例如,环烷基)可以如本文所述被所述基团取代。

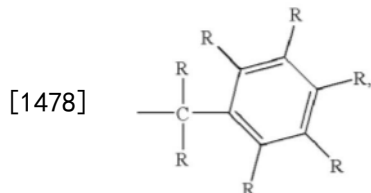
[1473] 术语“卤素”或“卤代”是指氟、氯、溴和碘。

[1474] 术语“芳基”是指在环部分中具有6到12个碳原子的单环或双环芳香族经过取代的或未经取代的烃基,如苯基、萘基和联苯基。芳基可以任选地包含一到三个与其耦合的另外的环(环烷基、杂环或杂芳基)。实例包含:

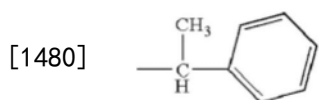


[1476] 等等。芳基的每个环可以任选地被一到三个Rc基团取代,其中Rc在每次出现时选自烷基、经过取代的烷基、卤素、三氟甲氧基、三氟甲基、-SR、-OR、-NRR'、-NRSO2R'、-SO2R、SO2NRR'、-CO2R'、-C(=O)R'、-C(=O)NRR'、-OC(=O)R'、-OC(=O)NRR'、-NRC(=O)R'、-NRCO2R'、苯基、C3-7环烷基和五到六元杂环或杂芳基,其中每个R和R'选自氢、烷基、经过取代的烷基、烯基、经过取代的烯基、苯基、C3-7环烷基和五到六元杂环或杂芳基,除了在磺酰基的情况下,则R不是氢。每个取代基Rc任选地进而可以进一步被一个或多个(优选地0到2个)Rd基团取代,其中Rd选自C1-6烷基、C2-6烯基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、硝基、氨基、C1-4烷基氨基、氨基C1-4烷基、羟基、羟基C1-4烷基、烷氧基、烷硫基、苯基、苄基、苯乙基、苯氧基和苄氧基。

[1477] 术语“芳烷基”是指通过烷基直接键合的芳基,如苄基,其中烷基可以是支链或直链的。在“经过取代的芳烷基”的情况下,基团的烷基部分(除了支链或直链之外)还可以如上所述被经过取代的烷基取代和/或芳基部分可以如本文所述被芳基取代。因此,术语“任选地被取代的苄基”是指以下基团:

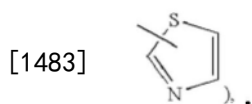


[1479] 其中每个R基团可以是氢或者还可以选自如上定义的Rc,进而任选地被一个或多个Rd取代。这些“R”基团中的至少两个应该是氢,并且优选地“R”基团中的至少五个是氢。优选的苺基涉及支链的烷基部分以定义:



[1481] 术语“杂芳基”是指例如经过取代或未经取代的芳香族基团,所述芳香族基团是4到7元单环、7到11元双环或10到15元三环环系,所述三环环系具有至少一个杂原子和至少一个含碳原子的环。含有杂原子的杂芳基的每个环可以含有一个或两个氧或硫原子和/或一个到四个氮原子,条件是每个环中杂原子的总数为四个或更少,并且每个环具有至少一个碳原子。形成双环和三环基团的稠合环可以仅含有碳原子,并且可以是饱和的、部分饱和的或不饱和的。氮和硫原子可以任选地被氧化,并且氮原子可以任选地被季铵化。双环或三环杂芳基必须包含至少一个全芳香族环,但另一个或多个稠合环可以是芳香族的或非芳香族的。杂芳基可以附接在任何环的任何可用的氮或碳原子处。其可以任选地被一到三个(优选地0到2个)Rc基团取代,如上文定义的芳基,所述Rc基团进而可以被一个或多个(优选地0到2个)也如上文所述的Rd基团取代。

[1482] 示例性单环杂芳基包含吡咯基、吡唑基、吡唑啉基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基(即,



[1484] 噻二唑基、异噻唑基、呋喃基、噻吩基、噁二唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基等。

[1485] 示例性双环杂芳基包含吲哚基、苯并噻唑基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、喹啉基、四氢异喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、吲哚基、苯并呋喃基、色满基、香豆素基、苯并吡喃基、噌啉基、喹喔啉基、吲唑基、吡咯并吡啶基、呋喃吡啶基、二氢异吲哚基、四氢喹啉基等。

[1486] 示例性三环杂芳基包含呋唑基、苯并吲哚基、菲咯啉基、吡啶基、菲啶基、咕吨基等。

[1487] 术语“环烷基”是指饱和或部分不饱和的非芳香族环状烃环系,优选地每环含有1到3个环和3到7个碳原子,所述环状烃环系可以是经过取代的或未经取代的和/或可以与C3-C7碳环、杂环稠合,或者可以具有3到4个碳原子的桥。在任何稠合或桥连的环上包含任何可用的碳或氮原子的环烷基可以任选地具有0到3个(优选地0-2个)选自如上所述的Rc基团和/或酮基(在适当时)的取代基,所述酮基进而可以被一到三个也如上所述的Rd基团取代。因此,当指出碳-碳桥可以任选地被取代时,这意味着桥连环中的碳原子可以任选地被Rc基团取代,所述基团优选地选自C1-4烷基、C2-4烯基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、C1-4烷基氨基、氨基C1-4烷基、羟基、羟基C1-4烷基和C1-4烷氧基。示例性环烷基包含环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、双环庚烷、环辛基、环癸基、环十二烷基和金刚烷基。

[1488] 术语“杂环”、“杂环的”和“杂环基”各自指完全饱和或部分不饱和的非芳香族环状基团,所述环状基团可以是经过取代的或未经取代的,例如,其是4到7元单环、7到11元双环或10到15元三环环系,所述三环环系在至少一个含碳原子的环中具有至少一个杂原子。含有杂原子的杂环基团的每个环可以具有1个、2个或3个选自氮、氧和硫原子的杂原子,其中

氮和硫杂原子还可以任选地被氧化,并且氮杂原子还可以任选地被季铵化。优选地,两个相邻的杂原子不同时选自氧和氮。杂环基团可以附接在任何氮原子或碳原子处。杂环基可以任选地具有0到3个(优选地0-2个)选自酮基(=O)和/或一个或多个如上所述的Rc基团的取代基,所述取代基进而可以被一到三个也如上所述的Rd基团取代。

[1489] 示例性单环杂环基包含吡咯烷基、吡咯基、吡啶基、吡唑基、氧杂环丁烷基、吡唑啉基、咪唑基、咪唑烷基、噁唑基、噁唑烷基、异噁唑啉基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、噻唑基、噻唑烷基、异噻唑基、异噻唑烷基、呋喃基、四氢呋喃基、噻吩基、噻二唑基、哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧氮杂基、氮杂基、4-哌啶基、吡啶基、N-氧代-吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉基亚砷、硫代吗啉基砷、1,3-二氧戊环和四氢-1,1-二氧噻吩基、二噁烷基、异噻唑烷基、硫杂环丁基、硫杂环丙基、三嗪基和三唑基等。

[1490] 示例性双环杂环基包含2,3-二氢-2-氧代-1H-吡啶基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、奎宁环基、喹啉基、喹啉基-N-氧化物、四氢异喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、吡嗪基、苯并呋喃基、色酮基、香豆素基、噌啉基、喹啉基、吡咯并吡啶基、呋喃吡啶基(如呋喃[2,3-c]吡啶基、呋喃[3,1-b]吡啶基)或呋喃[2,3-b]吡啶基)、二氢异吡啶基、二氢喹啉基(如3,4-二氢-4-氧代-喹啉基)、苯并异噻唑基、苯并异噁唑基、苯并二嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吡喃基、苯并三唑基、苯并吡唑基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并噻喃基、二氢苯并硫代吡喃基砷、二氢苯并吡喃基、吡啶基、异色满基、异吡啶基、萘啶基、酞嗪基、胡椒基、嘌呤基、吡啶并吡啶基、喹啉基、四氢喹啉基、噻吩并呋喃基、噻吩并吡啶基、噻吩并噻吩基等。

[1491] 还包含较小的杂环,如环氧化物和氮丙啶。

[1492] 除非另有说明,否则当提及具体命名的芳基(例如,苯基)、环烷基(例如,环己基)、杂环(例如,吡咯烷基)或杂芳基(例如,吡啶基)时,所述提及旨在包含具有0到3个、优选地0-2个取代基的环,所述取代基选自上述芳基、环烷基、杂环和/或杂芳基,视情况而定。此外,当提及特定的杂芳基或杂环基时,所述提及旨在包含具有最大数量的非累积双键或小于最大数量的双键的那些系统。因此,例如,术语“异喹啉”是指异喹啉和四氢异喹啉。

[1493] 此外,应当理解,本领域的技术人员可以对芳基、环烷基、杂环和杂芳基的取代基进行适当选择,以提供稳定的化合物和可用作药理学上可接受的化合物的化合物和/或可用于制备药理学上可接受的化合物的中间化合物。因此,例如,在式(IX)化合物中,当B是环丙基环时,优选地,所述环具有不超过两个取代基,并且优选地所述取代基不包括硝基(NO₂)、多于一个氰基或三个卤素基团。类似地,当m是3,优选地R6时,苯环A上的取代基不全是硝基等等。

[1494] 术语“杂原子”应包含氧、硫和氮。

[1495] 术语“卤代烷基”意指具有一个或多个卤代取代基的烷基。

[1496] 术语“全氟甲基”意指被一个、两个或三个氟原子(即,CH₂F、CHF₂和CF₃)取代的甲基。术语“全氟烷基”意指具有一到五个氟原子的烷基,如五氟乙基。

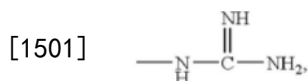
[1497] 术语“卤代烷氧基”意指具有一个或多个卤代取代基的烷氧基。例如,“卤代烷氧基”包含-OCF₃。

[1498] 术语“碳环”意指饱和或不饱和的单环或双环,其中所有环的所有原子都是碳。因

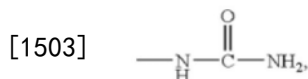
此,术语包含环烷基和芳基环。碳环可以被取代,在这种情况下,取代基选自上述环烷基和芳基。

[1499] 当术语“不饱和”在本文中用于指环或基团时,所述环或基团可以是完全不饱和的或部分不饱和的。

[1500] 以上结合经过取代的烷基、经过取代的烯基、芳基、环烷基等列举的各种其它基团的定义如下:烷氧基是 $-OR_e$,烷酰基是 $-C(=O)R_e$,芳氧基是 $-OAr$,烷酰氧基是 $-OC(=O)R_e$,氨基是 $-NH_2$,烷基氨基是 $-NHR_e$ 或 $-N(R_e)_2$,芳基氨基是 $-NHAr$ 或 $-NR_eAr$,芳烷基氨基是 $-NH-R_f-Ar$,烷酰氨基是 $-NH-C(=O)R_e$,芳酰基氨基是 $-NH-C(=O)Ar$,芳烷酰氨基是 $-NH-C(=O)R_f-Ar$,硫醇是 $-SH$,烷硫基是 $-SR_e$,芳硫基是 $-SAr$,芳烷硫基是 $-S-R_f-Ar$,烷基硫羰基是 $-S(=O)R_e$,芳基硫羰基是 $-S(=O)Ar$,芳烷基硫羰基是 $-S(=O)R_f-Ar$,烷基磺酰基是 $-SO(q)R_e$,芳基磺酰基是 $-SO(q)Ar$,芳基磺酰胺是 $-NHSO(q)Ar$,烷基磺酰胺是 $-NHSO_2R_e$,芳烷基磺酰基是 $-SO(q)R_fAr$,磺酰胺基是 $-SO_2NH_2$,经过取代的磺酰胺是 $-SO_2NHR_e$ 或 $-SO_2N(R_e)_2$,硝基是 $-NO_2$,羧基是 $-CO_2H$,氨基甲酰基是 $-CONH_2$,经过取代的氨基甲酰基是 $-C(=O)NHR_e$ 或 $-C(=O)NR_gR_h$,烷氧基羰基是 $-C(=O)OR_e$,羧基烷基是 $-R_f-CO_2H$,磺酸是 SO_3H ,胍基是



[1502] 并且脲基是

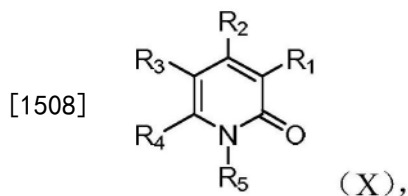


[1504] 其中 R_e 是如上定义的烷基或经过取代的烷基, R_f 是如上定义的亚烷基或经过取代的亚烷基, R_g 和 R_h 选自烷基、经过取代的烷基、芳基、芳烷基、环烷基、杂环和杂芳基; Ar 是如上定义的芳基, q 是2或3。

[1505] 属X描述

[1506] 属X化合物可以根据US 2005-0176775的公开内容制备,其以全文引用的方式并入本文中。

[1507] 属X由式X化合物表征:



[1509] 或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物以及其药学上可接受的盐;

[1510] 其中:

[1511] R_1 是被1个、2个、3个、4个或5个基团取代的卤素,所述基团独立地是卤素、

[1512] $-(C_1-C_6)$ 烷基- $N(R)-CO_2R_{30}$ 、卤代烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-NR_6R_7$ 、

[1513] $R_6R_7N-(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-(C_1-C_4)$ 烷基- $C(O)NR_6R_7$ 、

[1514] $-(C_1-C_4)$ 烷基- $NRC(O)NR_{16}R_{17}$ 、卤代烷氧基、烷基、 $-CN$ 、羟基烷基、二羟基烷基、烷氧基、烷氧基羰基、苯基、 $-SO_2$ -苯基,其中所述苯基和 $-SO_2$ -苯基任选地被1个、2个或3个独立地

是卤素或-NO₂的基团取代,或

[1515] -OC(O)NR₆R₇,

[1516] 其中:

[1517] R₁₆和R₁₇独立地是-H或C₁-C₆烷基,或者

[1518] R₁₆、R₁₇和与其所附接的氮一起形成吗啉基环;

[1519] R₆和R₇在每次出现时独立地是-H、烷基、羟基烷基、二羟基烷基、烷氧基、烷酰基、芳基烷基、芳基烷氧基、烷氧基羰基、-SO₂-烷基、-OH、烷氧基、烷氧基烷基、芳基烷氧基羰基、-(C₁-C₄) 烷基-CO₂-烷基、杂芳基烷基或芳基烷酰基,

[1520] 其中每个是未经取代的或被1个、2个或3个基团取代,所述基团独立地是卤素、-OH、-SH、杂环烷基、杂环烷基烷基、C₃-C₇环烷基、烷氧基、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)(烷基)、-O-烷酰基、烷基、卤代烷基、羧醛或卤代烷氧基,或者

[1521] R₆、R₇和其所附接的氮一起形成吗啉基、吡咯烷基、硫代吗啉基、硫代吗啉基-S-氧化物、硫代吗啉基S,S-二氧化物、哌啶基、吡咯烷基或哌嗪基环,其任选地被1或2个独立地是C₁-C₄烷基、烷氧基羰基、C₁-C₄烷氧基、羟基、羟基烷基、二羟基烷基或卤素的基团取代;

[1522] R₃₀是任选地被1或2个独立地是-OH、

[1523] -SH、卤素、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基或C₃-C₆环烷基的基团取代的C₁-C₆烷基;

[1524] R₃是-H、卤素、烷氧基羰基、芳基烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳基烷基、-OC(O)NH(CH₂)_n芳基、芳基烷氧基、-OC(O)N(烷基)(CH₂)_n芳基、芳氧基、芳硫基、硫代烷氧基、芳硫基烷氧基、烯基、-NR₆R₇、NR₆R₇-(C₁-C₆) 烷基或烷基,

[1525] 其中:

[1526] 所述芳基烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳基烷基、-OC(O)NH(CH₂)_n芳基、芳基烷氧基、-OC(O)N(烷基)(CH₂)_n芳基和芳硫基烷氧基的芳基部分是未经取代的或被1个、2个、3个、4个或5个基团取代,所述基团独立地是卤素、烷氧基、烷基、卤代烷基或卤代烷氧基,

[1527] 其中:

[1528] n是0、1、2、3、4、5或6;

[1529] R₄是未经取代的或被一个或两个基团取代的烷基,所述基团独立地是-CO₂R、

[1530] -CO₂-(C₁-C₆) 烷基、-C(O)NR₆R₇、-C(O)R₆、-N(R₃₀)C(O)NR₁₆R₁₇、

[1531] -N(R₃₀)C(O)-(C₁-C₆) 烷氧基或-NR₆R₇、芳基烷氧基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基烷基、二羟基烷基、卤代烷基、R₆R₇N-(C₁-C₆) 烷基、-NR₆R₇、烷氧基、羧醛、-C(O)NR₆R₇、CO₂R、烷氧基烷基或烷氧基烷氧基,其中上述中的杂芳基或芳基部分是未经取代的或被1个、2个、3个、4个或5个基团取代,所述基团独立地是卤素、羟基、烷氧基、烷基、-CO₂-(C₁-C₆) 烷基、-CONR₆R₇、-NR₆R₇、R₆R₇N-(C₁-C₆) 烷基、硝基、卤代烷基或卤代烷氧基;并且

[1532] R₅是H、芳基、芳基烷基、芳硫基烷基、任选地被1个、2个或3个独立地是芳基烷氧基羰基、-NR₈R₉、卤素、-C(O)NR₈R₉、烷氧基羰基、C₃-C₇环烷基或烷酰基的基团取代的烷基、烷氧基、任选地被一个三甲基甲硅烷基取代的烷氧基烷基、氨基、烷氧基羰基、羟基烷基、二羟基烷基、炔基、-SO₂-烷基、任选地被一个三甲基甲硅烷基取代的烷氧基、杂环烷基烷基、环烷基、环烷基烷基、-烷基-S-芳基、-烷基-SO₂-芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂芳基或任选地被烷氧基羰基取代的烯基,

[1533] 其中:

[1534] 上述中的每一个是未经取代的或被1个、2个、3个、4个或5个基团取代,所述基团独立地是烷基、卤素、烷氧基、羟基烷基、二羟基烷基、芳基烷氧基、硫代烷氧基、烷氧基羰基、芳基烷氧基羰基、 CO_2R 、 CN 、 OH 、羟基烷基、二羟基烷基、脒基、 $-\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $\text{R}_6\text{R}_7\text{N}$ -(C_1 - C_6 烷基)-、羧醛、 SO_2 烷基、 $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_6\text{R}_7$ 、其中烷基部分任选地被 OH 、卤素或烷氧基取代的烷酰基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-(\text{C}_1$ - C_4 烷基)- $\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、脒基、卤代烷基、 $-(\text{C}_1$ - C_4 烷基)- $\text{NR}_{15}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{16}\text{R}_{17}$ 、 $-(\text{C}_1$ - C_4 烷基)- $\text{NR}_{15}\text{C}(\text{O})\text{R}_{18}$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}$ -或卤代烷氧基;其中:

[1535] R_{15} 是 H 或 C_1 - C_6 烷基;并且

[1536] R_{18} 是任选地被以下取代的 C_1 - C_6 烷基: $-\text{O}$ -(C_2 - C_6)烷酰基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 二羟基烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基;氨基 C_1 - C_6 烷基、单或二烷基氨基 C_1 - C_6 烷基。

[1537] 在一个实施例中,来自属X的p38激酶抑制剂选自以下:

[1538] 3-氯-4-(2,4-二氟苄氧基)-6-甲基-1-(1H-吡唑-4-基甲基)-1H-吡啶-2-酮;

[1539] 2-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-甲基}苄甲腈;

[1540] 3-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-甲基}苄甲腈;

[1541] 4-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-甲基}苄甲腈;

[1542] 4-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-甲基}苄甲酰胺;

[1543] 4-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-甲基}苄甲酸酯;

[1544] 3-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-甲基}苄甲酸酯;

[1545] 3-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-甲基}苄甲酰胺;

[1546] 2-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-甲基}苄甲酰胺;

[1547] 1-[2-(氨基甲基)苄基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-1(2H)-基-酮;

[1548] 3-溴-1-[3-(溴甲基)苄基]-4[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;

[1549] 3-溴-1-[4-(溴甲基)苄基]-4[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;

[1550] 1-[4-(氨基甲基)苄基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;

[1551] 1-[3-(氨基甲基)苄基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;

[1552] 1-[3-((吗啉-4-基)甲基)苄基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;

[1553] 1-[3-((二甲基氨基)甲基)苄基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;

[1554] 1-[3-((异丙基氨基)甲基)苄基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;

- [1555] 1-[3-((哌啶-1-基)甲基)苄基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1556] 1-[3-((2-羟基乙基)氨基)甲基)苄基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1557] 1-[3-((双(2-羟基乙基)氨基)甲基)苄基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1558] 1-[3-((哌嗪-1-基)甲基)苄基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1559] 3-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]甲基}苯甲酸;
- [1560] 1-[3-((1-氧代乙基)氨基甲基)苄基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1561] 1-[3-(甲酯基氨基甲基)苄基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1562] 1-[3-(甲基磺酰基氨基甲基)苄基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1563] 1-[3-(羟乙酰基氨基甲基)苄基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1564] 1-[3-(氨基羰基氨基甲基)苄基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1565] 1-[4-(异丙基氨基甲基)苄基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1566] 1-[4-(吗啉-4-基甲基)苄基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1567] 1-[4-(二甲基氨基甲基)苄基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1568] 1-[4-(哌啶-1-基甲基)苄基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1569] 1-[4-([双(2-羟基乙基)氨基)甲基)苄基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1570] 1-[4-((2-乙氧基)氨基甲基)苄基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1571] 1-[4-哌嗪-1-基甲基)苄基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1572] 1-[4-(甲氧基羰基氨基甲基)苄基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1573] 1-[4-(乙酰基氨基甲基)苄基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1574] 1-[4-(甲基磺酰基氨基甲基)苄基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡

啉-2(1H)-酮;

[1575] 1-[4-(氨甲酰基氨基甲基)苄基]-3-溴-4-[(2,4-二氯苄基)氧基]-6-甲基吡啉-2(1H)-酮;

[1576] 4-(4-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啉-1(2H)-基]甲基}苯甲酰基)哌嗪-1-甲酰胺;

[1577] N-(4-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啉-1(2H)-基]甲基}苄基)-2-甲氧基乙酰胺;

[1578] 2-(4-((4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啉-1(2H)-基)甲基)苄基氨基甲酰基)乙酸甲酯;

[1579] N-(4-((4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啉-1(2H)-基)甲基)苄基)-2-羟基-2-甲基丙酰胺;

[1580] N-(4-((4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啉-1(2H)-基)甲基)苄基)-1-羟基环丙烷甲酰胺;

[1581] N-(4-((4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啉-1(2H)-基)甲基)苄基)-2-氨基乙酰胺;

[1582] N-(4-((4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啉-1(2H)-基)甲基)苄基)-2-羟基乙酰胺;

[1583] N-(4-((4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啉-1(2H)-基)甲基)苄基)-2-(1-氧代乙基氨基)乙酰胺;

[1584] 1-{4-[4-(乙酰哌嗪-1-基)羰基]苄基}-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啉-2(1H)-酮;

[1585] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-1-(4-{[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]羰基}苄基)吡啉-2(1H)-酮;

[1586] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[3-(羟甲基)苯基]-6-甲基吡啉-2(1H)-酮;

[1587] 甲基-4-[3-溴-4-[(二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啉-1-(2H)-基]苯甲酸酯;

[1588] 4-[3-溴-4-[(二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啉-1(2H)-基]苯甲酸;

[1589] 4-(苄氧基)-1-(3-氟苄基)-3-(三氟甲基)吡啉-2(1H)-酮;

[1590] 4-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄氧基)-6-甲基-2-氧代吡啉-1(2H)-基]甲基}苯甲酸;

[1591] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[4-(羟甲基)苄基]-6-甲基吡啉-2(1H)-酮;

[1592] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[4-(1-羟基-1-甲基乙基)苄基]-6-甲基吡啉-2(1H)-酮;

[1593] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-1-{4-[(甲基氨基)甲基]苄基}吡啉-2(1H)-酮;

[1594] 4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(4-甲氧基苄基)-6-甲基吡啉-2(1H)-酮;

[1595] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(4-甲氧基苄基)-6-甲基吡啉-2(1H)-酮;

[1596] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(4-羟基苄基)-6-甲基吡啉-2(1H)-酮;

[1597] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1{4-[4-(羟基-4-甲基哌啶-1-基)羰基]苄基}-6-甲基吡啉-2(1H)-酮;

[1598] 4-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄氧基)-6-甲基-2-氧基吡啉-1(2H)-基]甲基}-N-(2-羟

基-2-甲基丙基) 苯甲酰胺;

[1599] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[4-[(4-羟基哌啶-1-基)羰基]苄基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;

[1600] 4-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]甲基}-N-(2-羟乙基)苯甲酰胺;

[1601] 3-溴-4-(2,4-二氟苄氧基)-6-甲基-1-[4-((氨基乙基)氨基羰基)苄基]吡啶-2(1H)-酮;

[1602] 3-溴-4-(2,4-二氟苄氧基)-6-甲基-1-[4-((氨基丙基)氨基羰基)苄基]吡啶-2(1H)-酮;

[1603] 3-溴-4-(2,4-二氟苄氧基)-6-甲基-1-[4-(羟基氨基羰基)苄基]吡啶-2(1H)-酮;

[1604] 3-溴-4-(2,4-二氟苄氧基)-6-甲基-1-[4-((氨基甲基)氨基羰基)苄基]吡啶-2(1H)-酮;

[1605] 3-溴-4-(2,4-二氟苄氧基)-6-甲基-1-[4-(二甲基氨基羰基)苄基]吡啶-2(1H)-酮;

[1606] 3-溴-4-(2,4-二氟苄氧基)-6-甲基-1-[4-(二乙醇-2-基氨基羰基)苄基]吡啶-2(1H)-酮;

[1607] 3-溴-4-(2,4-二氟苄氧基)-6-甲基-1-[4-(异丙基氨基羰基)苄基]吡啶-2(1H)-酮;

[1608] 3-溴-4-(2,4-二氟苄氧基)-6-甲基-1-[4-((二甲基氨基乙基)氨基羰基)苄基]吡啶-2(1H)-酮;

[1609] 3-溴-4-(2,4-二氟苄氧基)-6-甲基-1-[4-((甲氧基乙基)氨基羰基)苄基]吡啶-2(1H)-酮;

[1610] 3-溴-4-(2,4-二氟苄氧基)-6-甲基-1-[4-((乙醇-2-基)甲基氨基羰基)苄基]吡啶-2(1H)-酮;

[1611] 3-溴-4-(2,4-二氟苄氧基)-6-甲基-1-[4-((甲氧基乙基)甲基氨基羰基)苄基]吡啶-2(1H)-酮;

[1612] 4-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-(2-羟乙基)苯甲酰胺};

[1613] 4-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-N-(2-氨基乙基)苯甲酰胺;

[1614] 4-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-N-(3-氨基丙基)苯甲酰胺;

[1615] 4-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-N-羟基苯甲酰胺;

[1616] 4-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-N-甲基苯甲酰胺;

[1617] 4-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[1618] 4-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-N,N-双(2-羟乙

基) 苯甲酰胺;

[1619] 4-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-N-异丙基苯甲酰胺;

[1620] 4-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]苯甲酰胺;

[1621] 甲基-4-[[3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]甲基]苯甲酸酯;

[1622] 3-[[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]甲基]-N-甲基苯甲酰胺;

[1623] 3-((4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)-N-(2-氨基乙基)苯甲酰胺;

[1624] 3-((4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)-N-(3-氨基丙基)苯甲酰胺;

[1625] 3-((4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺;

[1626] 3-((4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[1627] 3-((4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)-N-(2-羟乙基)苯甲酰胺;

[1628] 3-((4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)-N,N-双(2-羟乙基)苯甲酰胺;

[1629] 3-((4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)-N-异丙基苯甲酰胺;

[1630] N-(3-[[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]甲基]苄基)-2-甲氧基乙酰胺;

[1631] N-(3-((4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)-2-氨基乙酰胺;

[1632] N-(3-((4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)-2-(1-氧代乙基氨基)乙酰胺;

[1633] N-(3-((4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)-3-氧代丁酰胺;

[1634] N-(3-[[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]甲基]苄基)-2-羟基-2-甲基丙酰胺;

[1635] N-(3-[[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]甲基]苄基)-1-羟基环丙烷甲酰胺;

[1636] N'-(3-[[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]甲基]苄基)-N,N-二甲基脲;

[1637] 1-(3-((4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)-3-甲基脲;

[1638] 3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]苯甲酸;

- [1639] 3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]苯甲酸乙酯;
- [1640] 3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-甲基苯甲酰胺;
- [1641] 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-N-(2-氨基乙基)苯甲酰胺;
- [1642] 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-N-(3-氨基丙基)苯甲酰胺;
- [1643] 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-N-羟基苯甲酰胺;
- [1644] 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺;
- [1645] 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-N-(2-羟乙基)苯甲酰胺;
- [1646] 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-N-异丙基苯甲酰胺;
- [1647] 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-苯甲酰胺;
- [1648] 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-N-(2-甲氧基乙基)苯甲酰胺;
- [1649] 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-N-甲基苯甲酰胺;
- [1650] 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-N-(2-羟乙基)-N-甲基苯甲酰胺;
- [1651] 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基苯甲酰胺;3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]苯甲酰胺;
- [1652] 3-[3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]苯甲酸;
- [1653] 3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[3-(羟甲基)苯基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1654] 1-[3-(氨基甲基)苯基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1655] N-{3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]苄基}甲烷磺酰胺;
- [1656] N-(3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)苄基)乙酰胺;
- [1657] 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)苄基氨基甲酸甲酯;
- [1658] N-{3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]苄基}-2-甲氧基乙酰胺;
- [1659] N-(3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)苄基)-2-氨基乙酰胺;
- [1660] N-(3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)苄基)-2-羟基

乙酰胺;

[1661] N'-{3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]苄基}-N,N-二甲基脲;

[1662] 1-(3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)苄基)-3-甲基脲;

[1663] N-{3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]苄基}脲;

[1664] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;

[1665] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄氧基)-6-甲基-1-(2-吗啉-4-基乙基)吡啶-2(1H)-酮;

[1666] 3-溴-1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;

[1667] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-1-(2,4,6-三氟苯基)吡啶-2(1H)-酮;

[1668] 3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-1-(2,4,6-三氟苯基)吡啶-2(1H)-酮;

[1669] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-(羟甲基)-1-(2,4,6-三氟苯基)吡啶-2(1H)-酮;

[1670] 3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-(羟甲基)-1-(2,4,6-三氟苯基)吡啶-2(1H)-酮;

[1671] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(2,6-二氟-4-吗啉-4-基苯基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;

[1672] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[2,6-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;

[1673] 3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[2,6-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;

[1674] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[4-(二甲基氨基)-2,6-二氟苯基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;

[1675] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-{2,6-二氟-4-[(2-羟乙基)(甲基)氨基]苯基}-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;

[1676] 3-溴-1-(3,5-二溴-2,6-二氟-4-羟基苄基)-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;

[1677] 2-{4-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-3,5-二氟苯氧基}乙酰胺;

[1678] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[2,6-二氟-4-(2-羟基乙氧基)苯基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;

[1679] 3-溴-1-(2,6-二氟苯基)-4-[[4-氟-2-(羟甲基)苄基]氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;

[1680] 3-氯-1-(2,6-二氟苯基)-4-[[4-氟-2-(羟甲基)苄基]氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;

[1681] 3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基-N-(2-吗啉-4-基乙基)苯甲酰胺;

- [1682] 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-N-(2-甲氧基乙基)-2-甲基苄基酰胺;
- [1683] 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-N,N,2-三甲基苄基酰胺;
- [1684] 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-N-(2-羟乙基)-2-甲基苄基酰胺;
- [1685] 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-N,2-二甲基苄基酰胺;
- [1686] 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-N-(2-羟乙基)-N,2-二甲基苄基酰胺;
- [1687] 4-(2,4-二氟苄氧基)-1-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基-2-甲基苯基)-3-溴-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1688] 4-(2,4-二氟苄氧基)-1-(3-(吗啉-4-基)羰基-2-甲基苯基)-3-溴-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1689] 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-N-(2-甲氧基乙基)-N,2-二甲基苄基酰胺;
- [1690] 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-甲基苄基酰胺;
- [1691] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[3-(羟甲基)-2-甲基苯基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1692] 3-[3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-(2-甲氧基乙基)-2-甲基苄基酰胺;
- [1693] 3-[3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N,2-二甲基苄基酰胺;
- [1694] 3-[3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-(2-羟乙基)-2-甲基苄基酰胺;
- [1695] 3-[3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-甲基苄基酰胺;
- [1696] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(2,6-二甲基苯基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1697] 3-溴-1-(2,6-二甲基苯基)-4-[(4-氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1698] 3-溴-1-(2,6-二甲基苯基)-6-甲基-4-[(2,4,6-三氟苄基)氧基]吡啶-2(1H)-酮;
- [1699] 3-溴-4-[(2,6-二氟苄基)氧基]-1-(2,6-二甲基苯基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1700] 3-溴-1-(2,6-二氯苯基)-4-[(4-氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1701] 3-溴-1-(2,6-二氯苯基)-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1702] 3-溴-1-(2,6-二氯苯基)-4-[(2,6-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1703] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1704] 4-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-3,5-二氯苯磺酰胺;

- [1705] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(2,6-二氟苯基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1706] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(2,6-二氟苯基)-5-碘-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1707] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[2-(二甲基氨基)-4,6-二氟苯基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1708] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-{2,4-二氟-6-[(2-羟乙基)(甲基)氨基]苯基}-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1709] 2-([3-溴-1-(2,6-二氟苯基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]氧基)甲基)-5-氟苯甲腈;
- [1710] 4-{[2-(氨基甲基)-4-氟苄基]氧基}-3-溴-1-(2,6-二氟苯基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮三氟乙酸酯;
- [1711] N-[2-([3-溴-1-(2,6-二氟苯基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]氧基)甲基)-5-氟苄基]脲;
- [1712] 2-([3-溴-1-(2,6-二氟苯基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]氧基)甲基)-5-氟苄基氨基甲酸甲酯;
- [1713] N-[2-([3-溴-1-(2,6-二氟苯基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]氧基)甲基)-5-氟苄基]-2-羟基乙酰胺;
- [1714] 2-([3-氯-1-(2,6-二氟苯基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]氧基)甲基)-5-氟苄基氨基甲酸乙酯;
- [1715] 2-([3-氯-1-(2,6-二氟苯基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]氧基)甲基)-5-氟苄基氨基甲酸异丁酯;
- [1716] 2-([3-氯-1-(2,6-二氟苯基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]氧基)甲基)-5-氟苄基氨基甲酸环丙基甲酯;
- [1717] 1-[(4-氨基-2-甲基嘧啶-5-基)甲基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮三氟乙酸酯;
- [1718] 1-[(4-氨基-2-甲基嘧啶-5-基)甲基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮盐酸盐;
- [1719] 1-[(4-氨基-2-甲基嘧啶-5-基)甲基]-3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮三氟乙酸酯;
- [1720] 1-[(4-氨基-2-甲基嘧啶-5-基)甲基]-3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮盐酸盐;
- [1721] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(1H-吡唑-5-基甲基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮三氟乙酸酯;
- [1722] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-1-{[2-(甲硫基)嘧啶-4-基]甲基}吡啶-2(1H)-酮;
- [1723] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-1-{[2-(甲基磺酰基)嘧啶-4-基]甲基}吡啶-2(1H)-酮;
- [1724] 4-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]甲基}嘧啶-2-甲腈三氟乙酸酯;

- [1725] 4- {[2- (氨基甲基) -4-氟苄基] 氧基} -3-溴-1- (2,6-二氟苯基) -6-甲基吡啶-2 (1H) -酮三氟乙酸酯;
- [1726] 3-溴-4- [(2,4-二氟苄基) 氧基] -1- [(2-甲氧基嘧啶-4-基) 甲基] -6-甲基吡啶-2 (1H) -酮三氟乙酸酯;
- [1727] 4- {[3-溴-4- [(2,4-二氟苄基) 氧基] -6-甲基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基] 甲基} 嘧啶-2-甲酸三氟乙酸甲酯;
- [1728] 3-溴-4- [(2,4-二氟苄基) 氧基] -1- [(2-羟基嘧啶-4-基) 甲基] -6-甲基吡啶-2 (1H) -酮三氟乙酸酯;
- [1729] 4- {[3-溴-4- [(2,4-二氟苄基) 氧基] -6-甲基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基] 甲基} 嘧啶-2-甲酰胺三氟乙酸酯;
- [1730] (4- {[3-溴-4- [(2,4-二氟苄基) 氧基] -6-甲基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基] 甲基} 嘧啶-2-基) 甲基氨基甲酸甲酯;
- [1731] 3-溴-4- [(2,4-二氟苄基) 氧基] -6-甲基-1- [(5-甲基吡嗪-2-基) 甲基] 吡啶-2 (1H) -酮;
- [1732] 3-溴-4- [(2,4-二氟苄基) 氧基] -6-甲基-1- (吡嗪-2-基甲基) 吡啶-2 (1H) -酮;
- [1733] 3-溴-4- [(2,4-二氟苄基) 氧基] -1- {[5- (羟甲基) 吡嗪-2-基] 甲基} -6-甲基吡啶-2 (1H) -酮;
- [1734] 3-溴-4- [(2,4-二氟苄基) 氧基] -1- {5- [(二甲基氨基) 甲基] 吡嗪-2-基} 甲基} -6-甲基吡啶-2 (1H) -酮三氟乙酸酯;
- [1735] 3-溴-4- [(2,4-二氟苄基) 氧基] -1- [(5- {(2-羟乙基) - (甲基) 氨基} 甲基) 吡嗪-2-基) 甲基] -6-甲基吡啶-2 (1H) -酮三氟乙酸酯;
- [1736] 3-溴-4- [(2,4-二氟苄基) 氧基] -6-甲基-1- ({5- [(4-甲基哌嗪-1-基) 羰基] 吡嗪-2-基} 甲基) 吡啶-2 (1H) -酮三氟乙酸酯;
- [1737] 3-溴-4- [(2,4-二氟苄基) 氧基] -6-甲基-1- ({5- [(4-甲基哌嗪-1-基) 羰基] 吡嗪-2-基} 甲基) 吡啶-2 (1H) -酮;
- [1738] 5- {[3-溴-4- [(2,4-二氟苄基) 氧基] -6-甲基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基] 甲基} -N- (2-羟乙基) -N-甲基吡嗪-2-甲酰胺;
- [1739] 5- {[3-溴-4- [(2,4-二氟苄基) 氧基] -6-甲基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基] 甲基} -N- (2,3-二羟基丙基) 吡嗪-2-甲酰胺;
- [1740] 5- {[3-溴-4- [(2,4-二氟苄基) 氧基] -6-甲基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基] 甲基} -N- (2-羟乙基) 吡嗪-2-甲酰胺;
- [1741] 3-溴-4- [(2,4-二氟苄基) 氧基] -1- {[5- (甲氧基甲基) 吡嗪-2-基] 甲基} -6-甲基吡啶-2 (1H) -酮;
- [1742] 3-溴-4- [(2,4-二氟苄基) 氧基] -1- ({5- [(2-甲氧基乙氧基) 甲基] 吡嗪-2-基} 甲基) -6-甲基吡啶-2 (1H) -酮;
- [1743] (5- {[3-溴-4- [(2,4-二氟苄基) 氧基] -6-甲基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基] 甲基} 吡嗪-2-基) 氨基甲酸甲酯;
- [1744] 1-苄基-3-溴-4- [(2,4-二氟苄基) 氧基] -6-甲基吡啶-2 (1H) -酮;
- [1745] 3-氯-4- [(2,4-二氟苄基) 氧基] -1- (2,6-二氟苯基) -6-甲基吡啶-2 (1H) -酮;

- [1746] 3-溴-1-(4-氟苄基)-4-[(4-氟苄基)氨基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1747] 3-溴-1-(环丙基甲基)-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1748] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-1-(吡啶-4-基甲基)吡啶-2(1H)-酮;
- [1749] 4-(4-氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-1-((吡啶-4-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮;
- [1750] 4-(2,4,6-三氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-1-((吡啶-4-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮;
- [1751] 4-(2,6-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-1-((吡啶-4-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮;
- [1752] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-1-(吡啶-3-基甲基)吡啶-2(1H)-酮;
- [1753] 4-(4-氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-1-((吡啶-3-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮;
- [1754] 4-(2,4,6-三氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-1-(吡啶-3-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮;
- [1755] 4-(2-氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-1-((吡啶-3-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮;
- [1756] 4-(2,4,5-三氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-1-((吡啶-3-基甲基)吡啶-2(1H)-酮;
- [1757] 4-(4-氯-2-氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-1-((吡啶-3-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮;
- [1758] 4-(2-氯-4-氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-1-((吡啶-3-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮;
- [1759] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-1-(吡啶-2-基甲基)吡啶-2(1H)-酮;
- [1760] 4-(2,6-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-1-((吡啶-3-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮;
- [1761] 4-(4-氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-1-((吡啶-2-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮;
- [1762] 4-(2,4,6-三氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-1-((吡啶-2-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮;
- [1763] 4-(2,4,5-三氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-1-((吡啶-2-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮;
- [1764] 3-溴-4-[2-(4-氟苄基)乙基]-6-甲基-1-(吡啶-3-基甲基)吡啶-2(1H)-酮;
- [1765] 3-溴-4-[2-(4-氟苄基)乙基]-6-甲基-1-(吡啶-4-基甲基)吡啶-2(1H)-酮;
- [1766] 3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-1-(吡啶-3-基甲基)吡啶-2(1H)-酮;
- [1767] 1-[(4-氨基-2-甲基嘧啶-5-基甲基)-3-溴-6-甲基-4-[(2,4,6-三氟苄基)氧基]吡啶-2(1H)-酮三氟乙酸酯;
- [1768] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-1-{[2-甲基-4-(甲基氨基)嘧啶-5-基]甲基}吡啶-2(1H)-酮三氟乙酸酯;
- [1769] N-(5-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]甲基}-2-甲基嘧啶-4-基)甘氨酸三氟乙酸酯;
- [1770] N-(5-{[3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]甲基}-2-甲基嘧啶-4-基)-2-羟基乙酰胺三氟乙酸酯;
- [1771] 3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-({5-[(4-羟基哌啶-1-基)羰基]吡嗪-2-基}甲基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1772] 5-{[3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]甲基}-N-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)吡嗪-2-甲酰胺;
- [1773] 5-{[3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]甲基}-N-(2,2,2-三氟乙基-吡嗪-2-甲酰胺);
- [1774] 1-烯丙基-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1775] 1-烯丙基-3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1776] (2E)-4-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁-2-烯酸甲酯;

- [1777] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-1-丙-2-炔基吡啶-2(1H)-酮;
- [1778] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-(羟甲基)-1-(吡啶-3-基甲基)吡啶-2(1H)-酮;
- [1779] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-[(二甲基氨基)甲基]-1-(吡啶-3-基甲基)吡啶-2(1H)-酮;
- [1780] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(2,6-二氟苄基)-6-(羟甲基)吡啶-2(1H)-酮;
- [1781] 3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(2,6-二氟苄基)-6-(羟甲基)吡啶-2(1H)-酮;
- [1782] 5-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(2,6-二氟苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲醛;
- [1783] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(2,6-二氟苄基)-6-[(二甲基氨基)甲基]吡啶-2(1H)-酮;
- [1784] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(2,6-二氟苄基)-6-(吗啉-4-基甲基)吡啶-2(1H)-酮;
- [1785] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(2,6-二氟苄基)-6-[(2-甲氧基乙基)氨基]甲基}吡啶-2(1H)-酮;
- [1786] 5-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(2,6-二氟苄基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-甲酸;
- [1787] 4-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-3-甲基苯甲酸甲酯;
- [1788] 4-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-甲基苯甲酸;
- [1789] 4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-1-(4-(羟甲基)-2-甲基苯基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1790] 4-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-N-(2-甲氧基乙基)-3-甲基苯甲酰胺;
- [1791] 4-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-N,3-二甲基苯甲酰胺;
- [1792] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-1-(2-甲基-4-乙烯基苯基)吡啶-2(1H)-酮;
- [1793] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[4-(1,2-二羟基乙基)-2-甲基苯基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1794] 3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-氯苯甲酸甲酯;
- [1795] 3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-氯苯甲酸;
- [1796] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[5-(羟甲基)-2-甲基苯基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1797] 3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[5-(羟甲基)-2-甲基苯基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1798] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-{5-[(二甲基氨基)甲基]-2-甲基苯基}-6-甲

基吡啶-2(1H)-酮盐酸盐;

[1799] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[5-[(异丙基氨基)甲基]-2-甲基苯基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮盐酸盐;

[1800] 3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-(2-羟乙基)-4-甲基苯甲酰胺;

[1801] 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-N-(2-甲氧基乙基)-4-甲基苯甲酰胺;

[1802] 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-N,4-二甲基苯甲酰胺;

[1803] 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-N,N,4-三甲基苯甲酰胺;

[1804] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[5-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-甲基苯基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;

[1805] 3-[3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-苯甲酸甲酯;

[1806] 4-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-3-氯苯甲酸甲酯;

[1807] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氨基]-6-甲基-1-(吡啶-4-基甲基)吡啶-2(1H)-酮;

[1808] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氨基]-6-甲基-1-(吡啶-3-基甲基)吡啶-2(1H)-酮;

[1809] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氨基]-1-(2,6-二氟苯基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;

[1810] 3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氨基]-1-(2,6-二氟苯基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;

[1811] 3-{[3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氨基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]甲基}苄甲腈;

[1812] 4-{[3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氨基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]甲基}苄甲腈;

[1813] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[2-氟-5-(羟甲基)苯基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;

[1814] 3-[3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-氟苯甲酸;

[1815] 3-[3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-氟-N-甲基苯甲酰胺;

[1816] 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-氯-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[1817] 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-氯-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-氟-N-(2-羟乙基)苯甲酰胺;

[1818] 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-氯-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-氟-N-(2-甲氧基乙基)苯甲酰胺;

[1819] 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-氯-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-氟-N-(2-羟乙基)-N-甲基苯甲酰胺;

- [1820] 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-氯-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-氟-N-(3-羟基丙基)苯甲酰胺;
- [1821] 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-氯-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-氟-N-(2,3-二羟基丙基)苯甲酰胺;
- [1822] 3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-氟苯甲酸;
- [1823] 3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基苯甲酸;
- [1824] 3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺;
- [1825] 3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基-N,N-二甲基苯甲酰胺;
- [1826] 1-[(5-氨基甲基)-2-氟苄基]-3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮盐酸盐;
- [1827] 3-[3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-氟-N-[2-羟基-1-(羟甲基)乙基]苯甲酰胺;
- [1828] N-(3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-氯-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-氟苄基)乙酰胺;
- [1829] N-(3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-氯-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-氟苄基)-2-甲氧基乙酰胺;
- [1830] N-(3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-氯-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-氟苄基)-甲基磺酰胺;
- [1831] 1-(3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-氯-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-氟苄基)脲;
- [1832] 2-({[3-氯-1-(2,6-二氟苄基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]氧基}甲基)-5-氟苯甲腈;
- [1833] 4-{[2-(氨基甲基)-4-氟苄基]氧基}-3-氯-1-(2,6-二氟苄基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮三氟乙酸酯;
- [1834] 2-((3-氯-1-(2,6-二氟苄基)-1,2-二氢-6-甲基-2-氧代吡啶-4-基氧基)甲基)-5-氟苄基氨基甲酸甲酯;
- [1835] N-(2-((3-氯-1-(2,6-二氟苄基)-1,2-二氢-6-甲基-2-氧代吡啶-4-基氧基)甲基)-5-氟苄基)-2,2,2-三氟乙酰胺;
- [1836] 2-((3-氯-1-(2,6-二氟苄基)-1,2-二氢-6-甲基-2-氧代吡啶-4-基氧基)甲基)-5-氟苄基氨基甲酸异丙酯;
- [1837] 1-(2-((3-氯-1-(2,6-二氟苄基)-1,2-二氢-6-甲基-2-氧代吡啶-4-基氧基)甲基)-5-氟苄基)-3-乙基脲;
- [1838] 2-((3-氯-1-(2,6-二氟苄基)-1,2-二氢-6-甲基-2-氧代吡啶-4-基氧基)甲基)-5-氟苄基氨基甲酸四氢呋喃-3-基酯;
- [1839] 2-((3-氯-1-(2,6-二氟苄基)-1,2-二氢-6-甲基-2-氧代吡啶-4-基氧基)甲基)-

5-氟苄基氨基甲酸丙酯;

[1840] 2-((3-氯-1-(2,6-二氟苯基)-1,2-二氢-6-甲基-2-氧代吡啶-4-基氧基)甲基)-5-氟苄基氨基甲酸烯丙酯;

[1841] 2-((3-氯-1-(2,6-二氟苯基)-1,2-二氢-6-甲基-2-氧代吡啶-4-基氧基)甲基)-5-氟苄基氨基甲酸丙-2-炔基酯;

[1842] 或其药学上可接受的盐。

[1843] 40. 根据权利要求1所述的化合物, 其是

[1844] 2-((3-氯-1-(2,6-二氟苯基)-1,2-二氢-6-甲基-2-氧代吡啶-4-基氧基)甲基)-5-氟苄基氨基甲酸叔丁酯;

[1845] 1-(2-((3-氯-1-(2,6-二氟苯基)-1,2-二氢-6-甲基-2-氧代吡啶-4-基氧基)甲基)-5-氟苄基)-3-叔丁基脲;

[1846] N-(2-((3-氯-1-(2,6-二氟苯基)-1,2-二氢-6-甲基-2-氧代吡啶-4-基氧基)甲基)-5-氟苄基)-2-(丙基磺酰基)乙酰胺;

[1847] N-(2-((3-氯-1-(2,6-二氟苯基)-1,2-二氢-6-甲基-2-氧代吡啶-4-基氧基)甲基)-5-氟苄基)-2-(乙基磺酰基)乙酰胺;

[1848] 1-(2-((3-氯-1-(2,6-二氟苯基)-1,2-二氢-6-甲基-2-氧代吡啶-4-基氧基)甲基)-5-氟苄基)-3-异丙基脲;

[1849] 1-(2-((3-氯-1-(2,6-二氟苯基)-1,2-二氢-6-甲基-2-氧代吡啶-4-基氧基)甲基)-5-氟苄基)-3-甲基脲;

[1850] 3-(2-((3-氯-1-(2,6-二氟苯基)-1,2-二氢-6-甲基-2-氧代吡啶-4-基氧基)甲基)-5-氟苄基)-1-叔丁基-1-甲基脲;

[1851] 1-(2-((3-氯-1-(2,6-二氟苯基)-1,2-二氢-6-甲基-2-氧代吡啶-4-基氧基)甲基)-5-氟苄基)-3-环丙基脲;

[1852] 1-(2-((3-氯-1-(2,6-二氟苯基)-1,2-二氢-6-甲基-2-氧代吡啶-4-基氧基)甲基)-5-氟苄基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲;

[1853] 1-(2-((3-氯-1-(2,6-二氟苯基)-1,2-二氢-6-甲基-2-氧代吡啶-4-基氧基)甲基)-5-氟苄基)-3-(环丙基甲基)脲;

[1854] 1-(2-((3-氯-1-(2,6-二氟苯基)-1,2-二氢-6-甲基-2-氧代吡啶-4-基氧基)甲基)-5-氟苄基)-3-新戊基脲;

[1855] 3-(2-((3-氯-1-(2,6-二氟苯基)-1,2-二氢-6-甲基-2-氧代吡啶-4-基氧基)甲基)-5-氟苄基)-1,1-二甲基脲;

[1856] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[[5-(1-羟基-1-甲基乙基)吡啶-2-基]甲基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;

[1857] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[[5-(羟甲基)吡啶-2-基]甲基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;

[1858] 6-[[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]甲基]-N-(2-羟乙基)-N-甲基烟酰胺;

[1859] 6-[[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]甲基]-N-(2-羟乙基)烟酰胺;

- [1860] 6- {[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]甲基}-N,N-二甲基烟酰胺;
- [1861] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-1-[2-(三氟甲基)苯基]吡啶-2(1H)-酮;
- [1862] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(2,6-二氟苯基)-6-甲基-5-乙烯基吡啶-2(1H)-酮;
- [1863] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(2,6-二氟苯基)-5-(1,2-二羟基乙基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1864] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(2,6-二氟苯基)-5-(羟甲基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1865] 4-(苄氧基)-3-溴-1-(2,6-二氟苯基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1866] 5-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(2,6-二氟苯基)-2-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基]氨基甲酸甲酯;
- [1867] 5-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(2,6-二氟苯基)-2-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲醛;
- [1868] 5-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(2,6-二氟苯基)-2-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲醛肟;
- [1869] 5-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(2,6-二氟苯基)-2-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲腈;
- [1870] 4-(苄氧基)-3-溴-1-(2,6-二氟苯基)-5-碘-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1871] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(2,6-二氟苯基)-6-甲基-5-环氧乙烷-2-基吡啶-2(1H)-酮;
- [1872] 4-(苄基氨基)-3-溴-1-(2,6-二氟苯基)-5-碘-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1873] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(2,6-二氟苯基)-6-甲基-5-[(E)-2-苯基乙基]吡啶-2(1H)-酮;
- [1874] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代-2H-1,2'-联吡啶-5'-甲酸乙酯;
- [1875] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-5'-(1-羟基-1-甲基乙基)-6-甲基-2H-1,2-联吡啶-2-酮;
- [1876] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(2-呋喃基甲基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1877] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-1-(噻吩-2-基甲基)吡啶-2(1H)-酮;
- [1878] 3-溴-1-(2,6-二氟苯基)-4-(2-呋喃基甲氧基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1879] 3-溴-1-[2-氟-6-(3-呋喃基甲氧基)苯基]-4-(3-呋喃基甲氧基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1880] 3-溴-1-[2-氟-6-(噻吩-3-基甲氧基)苯基]-6-甲基-4-(噻吩-3-基甲氧基)吡啶-2(1H)-酮;
- [1881] 2-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-[(甲基氨基)羰基]苯甲酸甲酯;
- [1882] 3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-(1-羟基-1-甲基乙基)-N-甲基苯甲酰胺;
- [1883] 4-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-3-氯苯甲酰

胺;

[1884] 3-[3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

[1885] 3-[3-氯-4-[(2,4-二氟苄氧基)-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N,4-二甲基苯甲酰胺;

[1886] N-{3-[3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-氟苄基}丙酰胺;

[1887] N-{3-[3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-氟苄基}二甲基脲;

[1888] N-{3-[3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-氟苄基}-2-羟基乙酰胺;

[1889] N-{3-[3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-氟苄基}-2-羟基-2-甲基丙酰胺;

[1890] N-{3-[3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-氟苄基}甘氨酸盐酸盐;

[1891] 3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-氟苯甲酰胺;

[1892] 3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-氟-N-甲基苯甲酰胺;

[1893] 3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[1894] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-{2-氟-5-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;

[1895] 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-氟-N-(2-羟乙基)-N-甲基苯甲酰胺;

[1896] 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-氟-N-(2-羟基-2-甲基丙基)苯甲酰胺;

[1897] 4-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-3-氟苯甲酸甲酯;

[1898] 4-{[3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]甲基}苯甲酸;

[1899] 4-{[3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]甲基}苯甲酰胺;

[1900] 4-{[3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]甲基}-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[1901] 4-{[3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]甲基}-N-(2-羟基-2-甲基丙基)苯甲酰胺;

[1902] N-{4-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]苄基}-2-羟基乙酰胺;

- [1903] 3-[3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]苯甲酰胺;
- [1904] 1-(4-氨基苄基)-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1905] 1-(3-氨基苄基)-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1906] N-(4-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]甲基}苄基)乙酰胺;
- [1907] N-(4-((4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)-2-羟基乙酰胺;
- [1908] N-(4-((4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)-(二甲基氨基磺酰基羰基)胺;
- [1909] N-(3-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]甲基}苄基)乙酰胺;
- [1910] N-(3-((4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)-(二甲基氨基磺酰基羰基)胺;
- [1911] N-(3-((4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)-2-羟基乙酰胺;
- [1912] N-(4-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]甲基}苄基)-N'-甲基脲;
- [1913] N-(4-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]甲基}苄基)-N'-(2-羟基-2-甲基丙基)脲;
- [1914] N-(4-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]甲基}苄基)哌啶-1-甲酰胺;
- [1915] N-(4-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]甲基}苄基)吗啉-4-甲酰胺;
- [1916] N-(4-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]甲基}苄基)哌嗪-1-甲酰胺盐酸盐;
- [1917] N-(4-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]甲基}苄基)-N'-(2-羟乙基)脲;
- [1918] N'-(4-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]甲基}苄基)-N,N-二甲基脲;
- [1919] N-(4-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]甲基}苄基)-4-羟基哌啶-1-甲酰胺;
- [1920] 4-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]甲基}-N,N-二甲基苯磺酰胺;
- [1921] 4-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]甲基}-N-(2-羟乙基)苯磺酰胺;
- [1922] 4-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]甲基}-N-(2-羟基-2-甲基丙基)苯磺酰胺;
- [1923] 3-氯-4-(2,4-二氟苄氧基)-6-甲基-1-(1H-吡唑-3-基甲基)-1H-吡啶-2-酮;
- [1924] 3-氯-4-(2,4-二氟苄氧基)-6-甲基-1-(2,3-二氢-1H-吡啶-5-基甲基)-1H-吡啶-

2-酮;

[1925] 5-[3-氯-4-(2,4-二氟苄氧基)-6-甲基-2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基]-1,3-二氢-吡啶-2-酮;

[1926] N-[(5-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]甲基}吡啶-2-基)甲基]-N-甲基甲磺酰胺;

[1927] (5-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]甲基}吡啶-2-基)甲基(甲基)氨基甲酸甲酯;

[1928] N-[(5-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]甲基}吡啶-2-基)甲基]-2-羟基-N,2-二甲基丙酰胺;

[1929] 5-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄氧基)-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]甲基}-N-(2-羟基-2-甲基丙基)吡啶-2-甲酰胺;

[1930] 1-[(5-氨基吡啶-2-基)甲基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮三氟乙酸酯;

[1931] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-1-[(3-甲基-1,2,4-三嗪-6-基)甲基]吡啶-2(1H)-酮三氟乙酸酯;

[1932] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(1H-吡唑-5-基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;

[1933] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(1H-吡唑-6-基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;

[1934] 2-[(3-溴-6-甲基-1-{2-甲基-5-[(甲基氨基)羰基]苯基}-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)氧基]甲基]-5-氟苄基氨基甲酸甲酯;

[1935] 2-[(3-溴-1-(5-{[(2-羟乙基)氨基]羰基}-2-甲基苯基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)氧基]甲基]-5-氟苄基氨基甲酸甲酯;

[1936] 2-[(3-溴-1-(5-{[(2-羟基-2-甲基丙基)氨基]羰基}-2-甲基苯基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)氧基]甲基]-5-氟苄基氨基甲酸甲酯;

[1937] 2-[(3-溴-1-(5-{[(2-甲氧基乙基)氨基]羰基}-2-甲基苯基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)氧基]甲基]-5-氟苄基氨基甲酸甲酯;

[1938] 2-[(1-[5-(氨基羰基)-2-甲基苯基]-3-溴-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)氧基]甲基]-5-氟苄基氨基甲酸甲酯;

[1939] N-[2-[(3-氯-1-(2,6-二氟苄基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)氧基]甲基]-5-氟苄基]-N'-苯基脒;

[1940] 2-[(3-氯-1-(2,6-二氟苄基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)氧基]甲基]-5-氟苄基氨基甲酸噻吩-3-基甲基酯;

[1941] 2-[(3-溴-6-甲基-1-{2-甲基-5-[(甲基氨基)羰基]苯基}-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)氧基]甲基]-5-氟苄基氨基甲酸乙酯;

[1942] 3-[3-溴-4-{2-[(环丙基氨基)羰基]氨基}甲基]-4-氟苄基]氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N,4-二甲基苯甲酰胺;

[1943] 3-[3-溴-4-{2-[(环丙基氨基)羰基]氨基}甲基]-4-氟苄基]氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酸;

[1944] 3-[6-[(乙酰氧基)甲基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-苯甲酸甲酯;

- [1945] 3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-(羟甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酸;
- [1946] 3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-(羟甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酸;
- [1947] 3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-(羟甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-(2-羟乙基)-4-甲基苯甲酰胺;
- [1948] 3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-(羟甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N,4-二甲基苯甲酰胺;
- [1949] 3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-(羟甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;
- [1950] (5-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-{2-甲基-5-[(甲基氨基)羰基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)乙酸甲酯;
- [1951] (2E)-4-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-甲基丁-2-烯酰胺;
- [1952] 5-{[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]甲基}-2-糠酸甲酯;
- [1953] 3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-(羟甲基)-N-甲基苯甲酰胺;
- [1954] 2-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N,N'-二甲基对苯二甲酰胺;
- [1955] 2-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-(4-甲基对苯二甲酰胺);
- [1956] 4-(氨基羰基)-2-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]苯甲酸甲酯;
- [1957] 2-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N1,N1,N4-三甲基对苯二甲酰胺;
- [1958] 2-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-[(甲基氨基)羰基]苄基氨基甲酸酯;
- [1959] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(2,6-二氟-4-乙烯基苯基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1960] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[4-(1,2-二羟基乙基)-2,6-二氟苯基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1961] 4-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-3,5-二氟苯甲醛;
- [1962] 4-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-3,5-二氟苄基氨基甲酸酯;
- [1963] 4-(2,4-二氟苄氧基)-3-氯-6-甲基-1-((5-甲基吡嗪-2-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮;
- [1964] 4-(2,4-二氟苄氧基)-3-氯-1-((5-(羟甲基)吡嗪-2-基)甲基)-6-甲基吡啶-2

(1H)-酮;

[1965] 4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-1-((1-(2-羟基乙酰基)吡啶-5-基)甲基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;

[1966] 1-((1H-吡唑-3-基)甲基)-4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;

[1967] 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-氯-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-N,4-二甲基苯甲酰胺;

[1968] 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-氯-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酰胺;

[1969] 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-氯-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-氟-N-甲基苯甲酰胺;

[1970] 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-氯-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-氯-N-甲基苯甲酰胺;

[1971] 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-氯-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-氟苯甲酰胺;

[1972] 4-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-氯-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-N,3-二甲基苯甲酰胺;

[1973] 4-(2,4-二氟苄氧基)-3-氯-1-(4-(1,2-二羟基乙基)-2-甲基苯基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;

[1974] N-(4-((4-(2,4-二氟苄氧基)-3-氯-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苯基)-2-羟基乙酰胺;

[1975] N-(4-((4-(2,4-二氟苄氧基)-3-氯-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)-1-羟基环丙烷甲酰胺;

[1976] N-(4-((4-(2,4-二氟苄氧基)-3-氯-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)-2-羟基乙酰胺;

[1977] N-(4-((4-(2,4-二氟苄氧基)-3-氯-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H))-基)甲基)苯基)乙酰胺;

[1978] 2-((3-溴-1-(2,6-二氟苯基-1,2-二氢-6-甲基-2-氧代吡啶-4-基氧基)甲基)-5-氟苄基氨基甲酸乙酯;

[1979] 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-(2-羟乙基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-N,4-二甲基苯甲酰胺;

[1980] 4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-1-(5-(2-羟乙基)-2-甲基苯基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;

[1981] 5-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-2-(2-羟乙基)-N,4-二甲基苯甲酰胺;

[1982] 4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-1-(4-甲基-2-(甲基磺酰基)嘧啶-5-基)-吡啶-2(1H)-酮;

[1983] 5-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基嘧啶-2-甲腈;

[1984] 4-(2,4-二氟苄氧基)-1-(2-(氨基甲基)-4-甲基嘧啶-5-基)-3-溴-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;

- [1985] 4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-1-(2-((二甲基氨基)甲基)-4-甲基嘧啶-5-基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [1986] N-((5-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基嘧啶-2-基)甲基)-2-羟基乙酰胺;
- [1987] 5-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基嘧啶-2-甲酸;
- [1988] 5-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲基嘧啶-2-甲酰胺;
- [1989] 5-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-N,4-二甲基嘧啶-2-甲酰胺;
- [1990] N-(4-([3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]甲基)苄基)-2-羟基乙酰胺;
- [1991] N-(4-([3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]甲基)苄基)-1-羟基环丙烷甲酰胺;
- [1992] 4-([3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]甲基)苄基氨基甲酸酯;
- [1993] 2-[4-([3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]甲基)苄基)氨基]-1-甲基-2-氧代乙酸乙酯;
- [1994] 2-[4-([3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]甲基)苄基)氨基]-1,1-二甲基-2-氧代乙酸乙酯;
- [1995] {1-[3-(氨基羰基)苄基]-5-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基}乙酸甲酯;
- [1996] 或其药学上可接受的盐。
- [1997] 43. 根据权利要求1所述的化合物, 其是
- [1998] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-1-([2-(甲硫基)嘧啶-5-基]甲基)吡啶-2(1H)-酮;
- [1999] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-1-([2-(甲基磺酰基)嘧啶-5-基]甲基)吡啶-2(1H)-酮;
- [2000] 2-([3-溴-1-(5-([2-羟基乙基)氨基]羰基)-2-甲基苄基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]氧基]甲基)-5-氟苄基氨基甲酸乙酯;
- [2001] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[5-(1H-咪唑-2-基)-2-甲基苄基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮三氟乙酸酯;
- [2002] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[5-(5-羟基-1H-吡唑-3-基)-2-甲基苄基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [2003] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[5-(5-羟基异噁唑-3-基)-2-甲基苄基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [2004] 5-([3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]甲基)-2-呋喃酰胺;
- [2005] 5-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-2-呋喃酰

胺;

[2006] 1-[3,5-双(羟甲基)苯基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;

[2007] 5-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]异酞酰胺;

[2008] 1-[3,5-双(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;

[2009] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[4-(羟甲基)苯基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;

[2010] 3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[4-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;

[2011] 1-(5-氨基-2-氟苯基)-3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮盐酸盐;

[2012] N-{3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-氟苯基}-2-羟基乙酰胺;

[2013] N-{3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-氟苯基}-2-羟基-2-甲基丙酰胺;

[2014] 4-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-3-氟-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[2015] 3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[(1-乙醇酰基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基)甲基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;

[2016] 3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[[1-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]甲基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;

[2017] 3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-[[1-(甲氧基乙酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]甲基]-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;

[2018] 5-[[3-氯-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]甲基]-N,N-二甲基吡啶-1-甲酰胺;以及

[2019] 3-(3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-N,4-二甲基苯甲酰胺(“PH-797804”),式X’。

[2020] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂是3-(3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-N,4-二甲基苯甲酰胺(“PH-797804”),式X’。

[2021] 属X定义

[2022] 如本文所使用的,术语“烯基”是指含有至少一个碳-碳双键的设计数量的直链或支链烃。“烯基”的实例包含乙烯基、烯丙基和2-甲基-3-庚烯。

[2023] 术语“烷氧基”代表通过氧桥与母体分子部分附接的烷基。烷氧基的实例包含例如甲氧基、乙氧基、丙氧基和异丙氧基。

[2024] 术语“硫代烷氧基”代表通过硫原子附接到母体分子部分的烷基。硫代烷氧基的实例包含例如硫代甲氧基、硫代乙氧基、硫代丙氧基和硫代异丙氧基。

[2025] 如本文所使用的,术语“烷基”包含具有设计数量的碳原子的那些烷基。烷基可以是直链或支链的。“烷基”的实例包含甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基、戊基、己基、庚基、3-乙基丁基等。“Cx-Cy烷基”代表具有指定数量的碳的烷基。例如,C1-C4烷基包括包含至少一个且不超过四个碳原子的所有烷基。其还含有子组,如C2-C3烷基或

C1-C3烷基。

[2026] 术语“芳基”是指含有至少一个芳香族环的芳香族烃环系。芳香族环可以任选地稠合或以其它方式附接到其它芳香族烃环或非芳香族烃环。芳基的实例包含例如苯基、萘基、1,2,3,4-四氢萘基、茛满基和联苯基。芳基的优选的实例包含苯基和萘基。最优选的芳基是苯基。本文中的芳基是未经取代的,或者按照规定,在一个或多个可取代的位置被各种基团取代。因此,此类芳基可以任选地被例如C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、单-或二-(C1-C6)烷基氨基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、C1-C6卤代烷基、C1-C6卤代烷氧基、氨基(C1-C6)烷基、单-或二(C1-C6)烷基氨基(C1-C6)烷基等基团取代。

[2027] 术语“芳基烷基”是指通过如上定义的烷基附接到母体分子部分的如上定义的芳基。优选的芳基烷基包含苄基、苯乙基、苯丙基和苯丁基。更优选的芳基烷基包含苄基和苯乙基。最优选的芳基烷基是苄基。这些基团的芳基部分是未经取代的,或者按照规定,在一个或多个可取代的位置被各种基团取代。因此,此类芳基可以任选地被例如C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、单-或二-(C1-C6)烷基氨基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、C1-C6卤代烷基、C1-C6卤代烷氧基、氨基(C1-C6)烷基、单-或二(C1-C6)烷基氨基(C1-C6)烷基等基团取代。

[2028] 术语“芳基烷氧基”是指通过如上定义的烷氧基附接到母体分子部分的如上定义的芳基。优选的芳基烷氧基包含苄氧基、苯乙氧基、苯丙氧基和苯丁氧基。最优选的芳基烷氧基是苄氧基。

[2029] 术语“环烷基”是指C3-C8环状烃。环烷基的实例包含环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。更优选的环烷基包含环丙基。

[2030] 如本文所使用的,术语“环烷基烷基”是指通过如上定义的烷基附接到母体分子部分的C3-C8环烷基。环烷基烷基的实例包含环丙基甲基和环戊基乙基。

[2031] 术语“卤素”或“卤代”指示氟、氯、溴或碘。

[2032] 术语“杂环烷基”是指含有至少一个选自氮、氧和硫的杂原子的非芳香环系,其中非芳香杂环附接到核。杂环烷基环可以任选地稠合或以其它方式附接到其它杂环烷基环、芳香族杂环、芳香族烃和/或非芳香族烃环。优选的杂环烷基具有3到7个成员。杂环烷基的实例包含例如哌嗪、1,2,3,4-四氢异喹啉、吗啉、哌啶、四氢呋喃、吡咯烷和吡唑。优选的杂环烷基包含哌啶基、哌嗪基、吗啉基和吡咯烷基。本文中的杂环烷基是未经取代的,或者按照规定,在一个或多个可取代的位置被各种基团取代。因此,这种杂环烷基可以任选地被例如C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、单-或二-(C1-C6)烷基氨基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、C1-C6卤代烷基、C1-C6卤代烷氧基、氨基(C1-C6)烷基、单-或二(C1-C6)烷基氨基(C1-C6)烷基等基团取代。

[2033] 术语“杂芳基”是指含有至少一个选自氮、氧和硫的杂原子的芳香族环系。杂芳基环可以稠合或以其它方式附接到一个或多个杂芳基环、芳香族烃环或非芳香族烃环或杂环烷基环。杂芳基的实例包含例如吡啶、呋喃、噻吩、5,6,7,8-四氢异喹啉和嘧啶。杂芳基的优选的实例包含噻吩基、苯并噻吩基、吡啶基、喹啉基、吡嗪基、嘧啶基、咪唑基、苯并咪唑基、呋喃基、苯并呋喃基、噻唑基、苯并噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、异噻唑基、苯并异噻唑基、三唑基、四唑基、吡咯基、吡唑基、吡啶基和苯并吡啶基。优选的杂芳基包含吡啶基。本文中的杂芳基是未经取代的,或者按照规定,在一个或多个可取代的位置被各种基团取代。因

此,此类杂芳基可以任选地被例如C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、单-或二-(C1-C6)烷基氨基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、C1-C6卤代烷基、C1-C6卤代烷氧基、氨基(C1-C6)烷基、单-或二-(C1-C6)烷基氨基(C1-C6)烷基等基团取代。

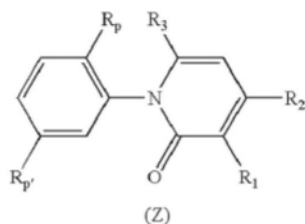
[2034] 术语“杂芳基烷基”是指通过如上定义的烷基附接到母体分子部分的如上定义的杂芳基。优选的杂芳基烷基包含吡唑甲基、吡唑乙基、吡啶甲基、吡啶乙基、噻唑甲基、噻唑乙基、咪唑甲基、咪唑乙基、噻吩甲基、噻吩乙基、呋喃甲基、呋喃乙基、异噻唑甲基、异噻唑乙基、吡嗪甲基和吡嗪乙基。更优选的杂芳基烷基包含吡啶基甲基和吡啶基乙基。这些基团的杂芳基部分是未经取代的,或者按照规定,在一个或多个可取代的位置被各种基团取代。因此,此类杂芳基可以任选地被例如C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、单-或二-(C1-C6)烷基氨基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、C1-C6卤代烷基、C1-C6卤代烷氧基、氨基(C1-C6)烷基、单-或二-(C1-C6)烷基氨基(C1-C6)烷基等基团取代。

[2035] 如果相同取代基中的两个或更多个在共同的原子上,例如二(C1-C6)烷基氨基,则应理解的是,每个基团的性质是彼此独立的。

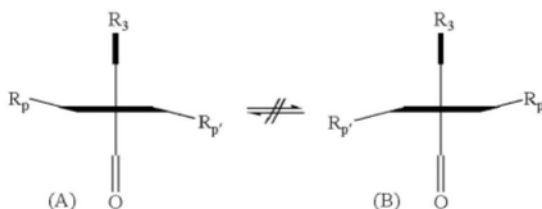
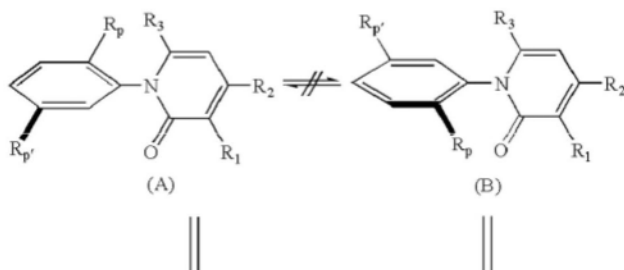
[2036] 如本文所使用的,术语“p38介导的病症”是指p38通过控制p38本身或通过p38引起另一种因子释放而发挥作用的任何和所有病症和疾病状态,如但不限于IL-1、IL-6或IL-8。例如以IL-1为主要成分并且其产生或作用响应于p38而加剧或分泌的疾病状态将因此被认为是由p38介导的病症。

[2037] 由于TNF- β 与TNF- α (也称为恶病质素)具有紧密的结构同源性,并且由于各自诱导类似的生物学应答并与同一细胞受体结合,因此TNF- α 和TNF- β 两者的合成通过本发明的化合物抑制,并且因此在本文中被统称为“TNF”,除非另有具体描述。

[2038] 本发明的化合物可以作为阻转异构体存在,即,手性旋转异构体。本发明涵盖外消旋和分解的阻转异构体。以下图示一般性地示出了可以作为阻转异构体存在的化合物(Z)以及其两种可能的阻转异构体(A)和(B)。此图示还示出了费歇尔(Fischer)投影中的阻转异构体(A)和(B)中的每一个。在此图示中,R1、R2和R4具有与式I所示相同的定义,Rp'是R5定义内的取代基,并且Rp是R5定义内的非氢取代基。



[2039]



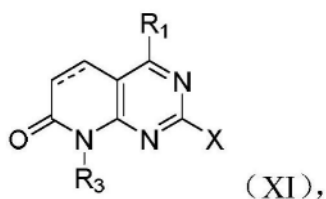
[2040] 当本文所述的化合物含有烯双键或其它几何不对称中心时,并且除非另有指示,否则所述化合物旨在包含顺式、反式、Z-和E-构型。同样,所有的互变异构形式也旨在包括在内。

[2041] 属XI描述

[2042] 属XI化合物可以根据US 7,314,881、US 7,323,472和US 8,058,282的公开内容制备,其以全文引用的方式并入本文中。

[2043] 属XI由式XI化合物表征:

[2044]



[2045] 或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物以及其药学上可接受的盐;

[2046] 其中:

[2047] ---- 是单键或双键;

[2048] R₁是任选地被取代的芳基或任选地被取代的杂芳基环;

[2049] R₂是选自氢、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₇环烷基、C₃₋₇环烷基C₁₋₁₀烷基、芳基、芳基C₁₋₁₀烷基、杂芳基、杂芳基C₁₋₁₀烷基、杂环和杂环基C₁₋₁₀烷基的部分,其中除氢之外的每个部分任选地被取代,或者

[2050] R₂是X₁(CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃)或C(A₁)(A₂)(A₃);

- [2051] A_1 是任选地被取代的 C_{1-10} 烷基；
- [2052] A_2 是任选地被取代的 C_{1-10} 烷基；
- [2053] A_3 是氢或者是任选地被取代的 C_{1-10} 烷基；并且其中除氢之外的 A_1 、 A_2 和 A_3 任选地被 $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$ 取代1到4次；
- [2054] R_3 是 C_{1-10} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烷基 C_{1-4} 烷基、芳基、芳基 C_{1-10} 烷基、杂芳基、杂芳基 C_{1-10} 烷基、杂环或杂环基 C_{1-10} 烷基部分，所述部分任选地被取代；
- [2055] R_6 是氢或 C_{1-10} 烷基；
- [2056] R_{10} 和 R_{20} 独立地选自氢或 C_{1-4} 烷基；
- [2057] X 是 R_2 、 OR_2 、 $S(O)_mR_2$ 、 $(CH_2)_nN(R_{10})S(O)_mR_2$ 、 $(CH_2)_nN(R_{10})C(O)R_2$ 、 $(CH_2)_nNR_4R_{14}$ 或 $(CH_2)_nN(R_2)_2$ ；
- [2058] X_1 是 $N(R_{10})$ 、 O 、 $S(O)_m$ 或 $CR_{10}R_{20}$ ；
- [2059] n 是0或值为1到10的整数；
- [2060] m 是0或值为1或2的整数；并且
- [2061] q 是0或值为1到10的整数。
- [2062] 在一个实施例中，来自属XI的p38激酶抑制剂选自以下：
- [2063] 4-氯-2-甲基磺酰基-6-苯基氨基-嘧啶-5-甲醛；
- [2064] 4-氯-6-(2,6-二氟-苯基氨基)-2-甲基磺酰基-嘧啶-5-甲醛；
- [2065] 4-氯-6-(2-氯-苯基氨基)-2-甲基磺酰基-嘧啶-5-甲醛；
- [2066] 4-氯-6-(2-氟-苯基氨基)-2-甲基磺酰基-嘧啶-5-甲醛；
- [2067] 4-氯-6-(1-乙基-丙基氨基)-2-甲基磺酰基-嘧啶-5-甲醛；
- [2068] 4-氯-6-异丙基氨基-2-甲基磺酰基-嘧啶-5-甲醛；
- [2069] 4-氯-6-环丙基氨基-2-甲基磺酰基-嘧啶-5-甲醛；
- [2070] 4-氯-6-(环丙基甲基-氨基)-2-甲基磺酰基-嘧啶-5-甲醛；
- [2071] 2-甲基磺酰基-4-苯基-6-苯基氨基-嘧啶-5-甲醛；
- [2072] 4-(2-氯苯基)-6-(1-乙基-丙基氨基)-2-甲基磺酰基-嘧啶-5-甲醛；
- [2073] 4-(2-氯苯基)-6-(2-氯-苯基氨基)-2-甲基磺酰基-嘧啶-5-甲醛；
- [2074] 4-(2-氟苯基)-6-(2-氯-苯基氨基)-2-甲基磺酰基-嘧啶-5-甲醛；
- [2075] 4-(2-氟-苯基)-6-异丙基氨基-2-甲基磺酰基-嘧啶-5-甲醛；
- [2076] 4-氯-2-甲基磺酰基-6-环己基氨基嘧啶-5-甲醛；
- [2077] 2-甲基磺酰基-4-(2-甲基-4-氟苯基)-6-环己基氨基嘧啶-5-甲醛；
- [2078] 4-氨基-6-(2-氟-苯基)-2-甲基磺酰基-嘧啶-5-甲醛；
- [2079] 4-环丙基氨基-6-(2-氟-苯基)-2-甲基磺酰基-嘧啶-5-甲醛；
- [2080] 4-(环丙基甲基-氨基)-6-(2-氟-苯基)-2-甲基磺酰基-嘧啶-5-甲醛；
- [2081] 4-(2,6-二氟-苯基氨基)-6-(2-氟-苯基)-2-甲基磺酰基-嘧啶-5-甲醛；
- [2082] 4-(2-氟苯基)-6-(2-氟-苯基氨基)-2-甲基磺酰基-嘧啶-5-甲醛；
- [2083] 4-仲丁基氨基-6-(2-氟-苯基)-2-甲基磺酰基-嘧啶-5-甲醛；
- [2084] 4-(4-氟-2-甲基-苯基)-6-异丙基氨基-2-甲基磺酰基-嘧啶-5-甲醛；
- [2085] 4-环丙基氨基-6-(4-氟-2-甲基-苯基)-2-甲基磺酰基-嘧啶-5-甲醛；
- [2086] 4-(环丙基甲基-氨基)-6-(4-氟-2-甲基-苯基)-2-甲基磺酰基-嘧啶-5-甲醛；

- [2087] 4-(4-氟-2-甲基-苯基)-6-(2-氟-苯基氨基)-2-甲基磺酰基-嘧啶-5-甲醛;
- [2088] 4-仲丁基氨基-6-(4-氟-2-甲基-苯基)-2-甲基磺酰基-嘧啶-5-甲醛;
- [2089] 4-氨基-6-(2-氟-苯基)-2-甲基磺酰基-嘧啶-5-甲醛;
- [2090] 4-氨基-6-氯-2-甲基磺酰基-嘧啶-5-甲醛;
- [2091] 4-仲丁基氨基-6-氯-2-甲基磺酰基-嘧啶-5-甲醛;
- [2092] 4-(2,6-二氟-苯基氨基)-6-(4-氟-2-甲基-苯基)-2-甲基磺酰基-嘧啶-5-甲醛;
- [2093] 4-(1-乙基丙基氨基)-6-(4-氟-2-甲基-苯基)-2-甲基磺酰基-嘧啶-5-甲醛;
- [2094] 2-甲基磺酰基-4-(2-甲基-4-氟苯基)-6-环己基氨基嘧啶-5-甲醛;
- [2095] 4-氯-2-甲基磺酰基-6-环己基氨基嘧啶-5-甲醛;以及
- [2096] 8-(2,6-二氟苯基)-2-((1,3-二羟基丙-2-基)氨基)-4-(4-氟-2-甲基苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(“多玛莫德(Dilmapi-mod)”),式XI’。
- [2097] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂是8-(2,6-二氟苯基)-2-((1,3-二羟基丙-2-基)氨基)-4-(4-氟-2-甲基苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(“多玛莫德”),式XI’。
- [2098] 属XI定义
- [2099] 如本文所使用的,除非特别定义,否则“任选地被取代的”应指如卤素等基团,如氟、氯、溴或碘;羟基;羟基取代的C₁₋₁₀烷基;C₁₋₁₀烷氧基,如甲氧基或乙氧基;卤代取代的C₁₋₁₀烷氧基;S(O)_m烷基,如甲硫基、甲基亚磺酰基或甲基磺酰基;-C(O);NR₄·R₁₄,其中R₄和R₁₄各自独立地是氢或C₁₋₄烷基,如氨基或单或双-经过取代的C₁₋₄烷基,或者其中R₄·R₁₄可以与其所附接的氮一起环化以形成5到7元环,所述环任选地含有选自以下的另外的杂原子:O/N/S;C₁₋₁₀烷基、C₃₋₇环烷基或C₃₋₇环烷基C₁₋₁₀烷基,如甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基等,或环丙基甲基;卤代取代的C₁₋₁₀烷基,如CF₂CF₂H或CF₃;任选地被取代的芳基,如苯基,或任选地被取代的芳基烷基,如苄基或苯乙基,其中这些含芳基的部分也可以被卤素取代一到两次;羟基;羟基取代的烷基;C₁₋₁₀烷氧基;S(O)_m烷基;如在NR₄·R₁₄基团中的氨基、单和双取代的C₁₋₄烷基氨基;C₁₋₄烷基或CF₃。
- [2100] 合适的药学上可接受的盐是本领域的技术人员所公知的,包含无机酸和有机酸的碱性盐,如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、乙酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、乳酸、草酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、苯甲酸、水杨酸、苯乙酸和扁桃酸。
- [2101] 另外,例如,如果取代基包括羧基部分,则式(XI)化合物的药学上可接受的盐还可以用药学上可接受的阳离子形成。合适的药学上可接受的阳离子是本领域的技术人员所公知的,并且包含碱、碱土、铵和季铵阳离子。
- [2102] 术语“卤代”或“卤素”在本文中意指卤素、氯、氟、溴和碘。
- [2103] 术语“C1-10烷基”或“烷基”或“烷基1-10”在本文中用于意指具有1到10个碳原子的直链和支链基团两者,除非链长以其它方式被限制,否则包含但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基等。
- [2104] 术语“环烷基”在本文中用于意指优选地具有3到8个碳原子的环状基团,包含但不限于环丙基、环戊基、环己基等。
- [2105] 术语“环烯基”在本文中用于意指优选地具有5到8个碳的环状基团,其具有至少一个键,包含但不限于环戊烯基、环己烯基等。
- [2106] 术语“烯基”在本文中始终用于意指具有2-10个碳原子的直链或支链基团,除非链

长受其限制,否则包含但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基等。

[2107] 术语“芳基”在本文中用于意指苯基和萘基。

[2108] 术语“杂芳基”(单独地或以任何组合,如“杂芳氧基”或“杂芳基烷基”)在本文中用于意指5-10元芳香族环系,其中一个或多个环含有一个或多个选自由N、O或S组成的组的杂原子,如但不限于吡咯、吡唑、呋喃、吡喃、噻吩、噻啉、异噻啉、噻唑啉基、吡啶、嘧啶、哒嗪、吡嗪、尿嘧啶、噁二唑、噁唑、异噁唑、噁二唑、噻唑、异噻唑、噻二唑、四唑、三唑、吡唑、咪唑或苯并咪唑。

[2109] 术语“杂环”(单独地或以任何组合,如“杂环烷基”)在本文中用于意指饱和或部分不饱和的4-10元环系,其中一个或多个环含有一个或多个选自由N、O、S或S(O)_m组成的组的杂原子,并且m是0或值为1或2的整数;如但不限于如上定义的饱和或部分饱和形式的杂芳基部分,如四氢吡咯、四氢吡喃、四氢呋喃、四氢噻吩(包含氧化形式的硫部分)、吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉、硫代吗啉(包含氧化形式的硫部分)或咪唑烷。

[2110] 除非另有说明,否则术语“芳烷基”或“杂芳基烷基”或“杂环烷基”在本文中用于意指附接到也如本文定义的芳基、杂芳基或杂环部分的如上定义的C₁-4烷基。

[2111] 术语“亚磺酰基”在本文中用于意指对应硫化物的氧化物S(O),术语“硫代”是指硫化物,并且术语“磺酰基”是指完全氧化的S(O)₂部分。

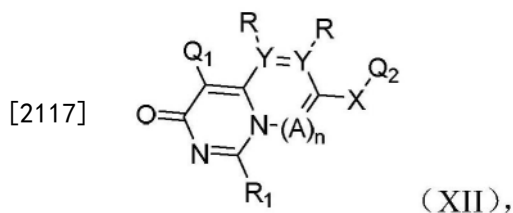
[2112] 术语“芳酰基”在本文中用于意指C(O)Ar,其中Ar是如上文所定义的苯基、萘基或芳基烷基衍生物,此类基团包含但不限于苄基和苯乙基。

[2113] 术语“烷酰基”在本文中用于意指C(O)C₁-10烷基,其中烷基如上文所定义。

[2114] 属XII描述

[2115] 属XII化合物可以根据US 6,147,080的公开内容制备,其以全文引用的方式并入本文中。

[2116] 属XII由式XII化合物表征:



[2118] 或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物以及其药学上可接受的盐;

[2119] 其中:

[2120] Q₁和Q₂中的每一个独立地选自苯基和具有一个氮杂原子的5-6元杂芳基环系;

[2121] Q₁被1到4个独立地选自以下的取代基取代:卤代;C₁-C₃烷基;

[2122] 被-NR'₂、-OR'、-CO₂R'或-CONR'₂取代的C₁-C₃烷基;-O-(C₁-C₃)-烷基;

[2123] 被-NR'₂、-OR'、-CO₂R'或-CONR'₂取代的-O-(C₁-C₃)-烷基;-NR'₂;-OCF₃;-CF₃;-NO₂;-CO₂R';-CONR';-SR';-S(O₂)N(R')₂;-SCF₃;或-CN;并且

[2124] Q₂任选地被至多4个独立地选自以下的取代基取代:卤代;C₁-C₃直链或支链烷基;被-NR'、-NR'₂、-OR'、-CO₂R'或-CONR'₂取代的C₁-C₃直链或支链烷基;-O-(C₁-C₃)-烷基;被-

NR'、-NR'₂、-OR'、-CO₂R'或-CONR'₂取代的-O-(C₁-C₃)-烷基；-NR'₂；-OCF₃；-CF₃；-NO₂；-CO₂R'；-CONR'；-SR'；-S(O₂)N(R')₂；-SCF₃；或-CN；

[2125] 其中R'选自氢、(C₁-C₃)-烷基或(C₂-C₃)-烯基或炔基；并且

[2126] X选自-S-、-O-、-S(O)₂-、-S(O)-、-C(O)-、-N(R)-或-C(R)₂-；

[2127] 每个R独立地选自氢或(C₁-C₃)-烷基；

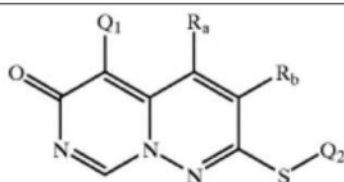
[2128] Y是C；

[2129] A是CR'；

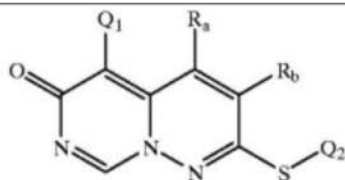
[2130] n是1；并且

[2131] R₁选自氢、(C₁-C₃)-烷基、-OH或-O-(C₁-C₃)-烷基。

[2132] 在一个实施例中，来自属XIII的p38激酶抑制剂选自以下：

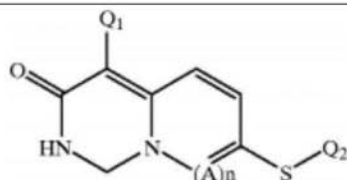


化合物#	Q ₁	Q ₂	R _a	R _b
2	4-氟苯基	苯基	氢	氢
3	2,4-二氯苯基	苯基	氢	氢
5	2,4-二氯苯基	4-甲基苯基	氢	氢
6	2,6-二氯苯基	苯基	氢	氢
7	2-氯苯基	苯基	氢	氢
8	2-甲基苯基	苯基	氢	氢
9	3,4-二氯苯基	苯基	氢	氢
[2133] 10	4-甲氧基苯基	苯基	氢	氢
11	2-甲氧基苯基	苯基	氢	氢
12	2,6-二氯苯基	4-氟苯基	氢	氢
13	2,6-二氯苯基	苯基	甲基	甲基
14	2,6-二氯苯基	4-甲基苯基	氢	氢
15	2,6-二氯苯基	3-甲基苯基	氢	氢
16	2,6-二氯苯基	3,4-二氯苯基	氢	氢
17	2,6-二氯苯基	苯基	氢	氢
18	2,6-二氯苯基	2-异丙基苯基	氢	氢
19	2,6-二氯苯基	3,4-二甲基苯基	氢	氢
20	2,6-二氯苯基	2-乙基苯基	氢	氢
21	2,6-二氯苯基	3-氟苯基	氢	氢
22	2-氟-6-三氟甲基苯基	苯基	氢	氢



化合物#	Q ₁	Q ₂	R _a	R _b
23	2,6-二氯苯基	2-甲基苯基	氢	氢
24	2,6-二氯苯基	3-氯-4-氟苯基	氢	氢
25	2,6-二氯苯基	3-氯苯基	氢	氢
26	2,6-二氯苯基	2-甲酯基苯基	氢	氢
27	2,6-二氯苯基	2-羧基苯基	氢	氢
28	2,6-二氯苯基	2-甲基-4-氯苯基	氢	氢
29	2,6-二氯苯基	2-溴苯基	氢	氢
30	2,6-二氯苯基	2-吡啶基	氢	氢
31	2,6-二氯苯基	2-亚甲基羟基-苯基	氢	氢

[2134]



化合物#	Q ₁	Q ₂	A	n
101	2,6-二氯苯基	2-甲酯基苯基	氮	1
102	2,6-二氯苯基	2-甲基苯基	氮	1
103	2,6-二氯苯基	4-氟苯基	氮	1
104	2,6-二氯苯基	2-羧基苯基	氮	1
105	2,6-二氯苯基	2-甲酰胺基苯基	氮	1
106	2,6-二氯苯基	2-甲基-4-氯苯基	氮	1
107	2,6-二氯苯基	2-吡啶基	氮	1
108	2,6-二氯苯基	2-亚甲基羟基苯基	氮	1
109	2,6-二氯苯基	2-溴苯基	氮	1
120	2,6-二氯苯基	苯基	碳;	1

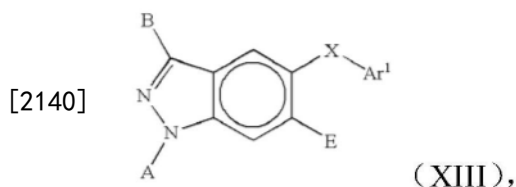
[2135] 以及5-(2,6-二氯苯基)-2-((2,4-二氟苯基)硫代)-6H-嘧啶并[1,6-b]哒嗪-6-酮 (“奈玛莫德(Neflamapimod)”), 式XII’。

[2136] 在一个实施例中, p38激酶抑制剂是5-(2,6-二氯苯基)-2-((2,4-二氟苯基)硫代)-6H-嘧啶并[1,6-b]哒嗪-6-酮 (“奈玛莫德”), 式XII’。

[2137] 属XIII描述

[2138] 属XIII化合物可以US 7,521,447的公开内容制备, 其以全文引用的方式并入本文中。

[2139] 属XIII由式XIII化合物表征:



[2141] 或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物以及其药学上可接受的盐；

[2142] 其中：

[2143] Ar^1 是芳基或杂芳基，所述芳基或杂芳基中的每一个可以是经过取代的或未经取代的；

[2144] A 是 -H、-OH、胺保护基团、 $-\text{Z}_n-\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{Z}_n-\text{NR}^2(\text{C}=\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{Z}_n-\text{SO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{Z}_n-\text{SOR}^2$ 、 $-\text{Z}_n-\text{SR}^2$ 、 $-\text{Z}_n-\text{OR}^2$ 、 $-\text{Z}_n-(\text{C}=\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{Z}_n-(\text{C}=\text{O})\text{OR}^2$ 、 $-\text{Z}_n-\text{O}-(\text{C}=\text{O})\text{R}^2$ 、烷基、烯丙基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯丙基、杂烯基、杂炔基、烷氧基、杂烷氧基、 $-\text{Z}_n$ -环烷基、 $-\text{Z}_n$ -杂环烷基或 $-\text{Z}_n-\text{Ar}^1$ ，其中所述烷基、烯丙基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯丙基、杂烯基、杂炔基、烷氧基、杂烷氧基、 $-\text{Z}_n$ -环烷基、 $-\text{Z}_n$ -杂环烷基或 $-\text{Z}_n-\text{Ar}^1$ 可以是经过取代的或未经取代的；

[2145] Z 是具有 1 到 4 个碳的亚烷基或各自具有 2 到 4 个碳的亚烯基或亚炔基，其中所述亚烷基、亚烯基或亚炔基可以是经过取代的或未经取代的；

[2146] R^2 和 R^3 独立地是 -H、-OH、胺保护基团、醇保护基团、酸保护基团、硫保护基团、烷基、烯丙基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯丙基、杂烯基、杂炔基、烷氧基、杂烷氧基、 $-\text{Z}_n$ -环烷基、 $-\text{Z}_n$ -杂环烷基或 $-\text{Z}_n-\text{Ar}^1$ ，

[2147] 其中所述烷基、烯丙基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯丙基、杂烯基、杂炔基、烷氧基、杂烷氧基、 $-\text{Z}_n$ -环烷基、 $-\text{Z}_n$ -杂环烷基或 $-\text{Z}_n-\text{Ar}^1$ 可以是经过取代的或未经取代的，或者

[2148] R^2 与 R^3 一起和 N 形成在所述环中具有 1 个或多个杂原子的饱和或部分不饱和的杂环，其中所述杂环可以是经过取代的或未经取代的，并且其中所述杂环可以与芳环稠合；

[2149] B 是 -H、 $-\text{NH}_2$ 或经过取代的或未经取代的甲基；

[2150] E 是 $-\text{Z}_n-\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{Z}_n-(\text{C}=\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{Z}_n-(\text{C}=\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{Z}_n-\text{NR}^5(\text{C}=\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{Z}_n-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{Z}_n-\text{OR}^5$ 、 $-\text{Z}_n-\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{Z}_n-\text{SOR}^5$ 、 $-\text{Z}_n-\text{SR}^5$ 或 $-\text{Z}_n-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{NHR}^5$ ；

[2151] R^4 是 $-\text{NH}(\text{CHR}^6)(\text{CH}_2)_m\text{OR}^5$ ，其中 m 是 1 到 4 的整数，或 $-\text{NR}^2\text{R}^3$ ；

[2152] R^5 是 -H、-OH、胺保护基团、醇保护基团、酸保护基团、硫保护基团、烷基、烯丙基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯丙基、杂烯基、杂炔基、烷氧基、杂烷氧基、 $-\text{Z}_n$ -环烷基、 $-\text{Z}_n$ -杂环烷基或 $-\text{Z}_n-\text{Ar}^1$ ，

[2153] 其中所述烷基、烯丙基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯丙基、杂烯基、杂炔基、烷氧基、杂烷氧基、 $-\text{Z}_n$ -环烷基、 $-\text{Z}_n$ -杂环烷基或 $-\text{Z}_n-\text{Ar}^1$ 可以是经过取代的或未经取代的；

[2154] R^6 是天然氨基酸侧链、 $-\text{Z}_n-\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{Z}_n-\text{OR}^5$ 、 $-\text{Z}_n-\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{Z}_n-\text{SOR}^5$ 或 $-\text{Z}_n-\text{SR}^5$ ；并且

[2155] n 是 0 或 1。

[2156] 在一个实施例中，来自属 XIII 的 p38 激酶抑制剂选自以下：

[2157] 5-(4-氟苯氧基)-1-异丁基-1H-吡唑-6-甲酸(2-二甲基氨基乙基)胺；

[2158] N-(2-(二甲基氨基)乙基)-N-((5-(4-氟苯氧基)-1-异丁基-1H-吡唑-6-基)甲基)甲烷磺酰胺；

[2159] N-(2-(二甲基氨基)乙基)-N-((5-(4-氟苯氧基)-1-异丁基-1H-吡唑-6-基)甲基)

乙酰胺;

[2160] [5-(4-氟苯氧基)-1-异丁基-1H-吡啶-6-基]吗啉-4-基-甲酮;

[2161] [5-(4-氟苯氧基)-1-异丁基-1H-吡啶-6-基]-(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮;

[2162] 5-(4-氟苯氧基)-1-异丁基-1H-吡啶-6-甲酸(1-苄基哌啶-4-基)酰胺;

[2163] 5-(4-氟苯氧基)-1-异丁基-1H-吡啶-6-甲酸甲基-(1-甲基哌啶-4-基)酰胺;

[2164] 3-{[5-(4-氟苯氧基)-1-异丁基-1H-吡啶-6-羰基]-氨基}-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯;

[2165] (S)-5-(2,4-二氟苯氧基)-1-异丁基-1H-吡啶-6-甲酸(1-氨基甲酰基-3-二甲基氨基丙基)酰胺;

[2166] (S)-2-(5-(2,4-二氟苯氧基)-1-异丁基-1H-吡啶-6-甲酰胺基)-4-(二甲基氨基)丁酸甲酯;

[2167] (S)-5-(2,4-二氟苯氧基)-N-(4-(二甲基氨基)-1-羟基丁-2-基)-1-异丁基-1H-吡啶-6-甲酰胺;

[2168] (S)-5-(2,4-二氟苯氧基)-1-异丁基-1H-吡啶-6-甲酸(1-羟甲基-3-异丙基氨基丙基)酰胺;

[2169] (S)-5-(2,4-二氟苯氧基)-1-异丁基-1H-吡啶-6-甲酸(3-二甲基氨基-1-二甲基氨基甲酰基丙基)酰胺;

[2170] (S)-5-(2,4-二氟苯氧基)-1-异丁基-1H-吡啶-6-甲酸(3-二甲基氨基-1-甲基氨基甲酰基丙基)酰胺;

[2171] 5-(2,4-二氟苯氧基)-1-异丁基-1H-吡啶-6-甲酸;

[2172] {3-[5-(2,4-二氟苯氧基)-1-异丁基-1H-吡啶-6-基氧基]-丙基}二甲胺;

[2173] 5-(2,4-二氟苯氧基)-1-异丁基-6-(哌啶-4-基甲氧基)-1H-吡啶;

[2174] 5-(2,4-二氟苯氧基)-1-异丁基-6-(3-哌嗪-1-基-丙氧基)-1H-吡啶;

[2175] 5-(2,4-二氟苯氧基)-1-异丁基-6-(吗啉-2-基甲氧基)-1H-吡啶;

[2176] 1-[5-(2,4-二氟苯氧基)-1-异丁基-1H-吡啶-6-基氧基]-3-吡咯烷-1-基-丙-2-醇;

[2177] {3-[5-(2,4-二氟苯氧基)-1-异丁基-1H-吡啶-6-基氧基]-丙基}二甲胺;

[2178] 5-(2,4-二氟苯氧基)-1-异丁基-6-(哌啶-4-基甲氧基)-1H-吡啶;

[2179] 5-(2,4-二氟苯氧基)-1-异丁基-6-(吗啉-2-基甲氧基)-1H-吡啶;N'-[5-(2,4-二氟苯氧基)-1-异丁基-1H-吡啶-6-基]-N,N-二甲基丙烷-1,3-二胺;

[2180] [5-(2,4-二氟苯氧基)-1-异丁基-1H-吡啶-6-基]-哌啶-4-基-胺;

[2181] [5-(2,4-二氟苯氧基)-1-异丁基-1H-吡啶-6-基]-哌啶-3-基甲胺;

[2182] (S)-2-{[5-(2,4-二氟苯氧基)-1-异丁基-1H-吡啶-6-羰基]-氨基}-4-二甲基氨基丁酸;

[2183] (S)-5-(2,4-二氟苯氧基)-1-异丁基-1H-吡啶-6-甲酸(1-羟甲基-3-哌啶-1-基丙基)酰胺;

[2184] (S)-5-(2,4-二氟苯氧基)-1-异丁基-1H-吡啶-6-甲酸[1-(2-二甲基氨基乙基)-2-羟基-2-甲基丙基]酰胺;

[2185] (S)-5-(2,4-二氟苯氧基)-1-异丁基-1H-吡啶-6-甲酸{1-羟甲基-3-[(2-甲氧基

乙基) 甲基氨基] 丙基} 酰胺;

[2186] (S) -5-(2,4-二氟苯氧基)-1-异丁基-1H-吡唑-6-甲酸[3-二甲基氨基-1-(2-羟乙基氨基甲酰基) 丙基] 酰胺; 以及

[2187] (5-(2,4-二氟苯氧基)-1-异丁基-1H-吡唑-6-基) ((2-(二甲基氨基) 乙基)-12-氮烷二基) 甲酮 (“ARRY-797”), 式XIII’。

[2188] 在一个实施例中, p38激酶抑制剂是(5-(2,4-二氟苯氧基)-1-异丁基-1H-吡唑-6-基) ((2-(二甲基氨基) 乙基)-12-氮烷二基) 甲酮 (“ARRY-797”), 式XIII’。

[2189] 属XIII定义

[2190] 如本文所使用的, 术语“烷基”是指具有一到十二个碳原子的饱和直链或支链单价烃基, 其中烷基可以任选地独立地被一个或多个下述取代基取代。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、叔戊基、己基、异己基等。

[2191] “亚烷基”意指具有一到十二个碳原子的直链或支链饱和二价烃基, 例如, 亚甲基、亚乙基、亚丙基、2-甲基亚丙基、亚戊基等。

[2192] 术语“烯基”是指含有至少一个双键的具有二到十二个碳原子的直链或支链单价烃基(例如, 乙烯基、丙烯基等), 其中烯基可以任选地独立地被一个或多个本文所述的取代基取代, 并且包含具有“顺式”和“反式”朝向或可替代地“E”和“Z”朝向的基团。

[2193] 术语“亚烯基”是指含有至少一个双键的具有二到十二个碳的直链或支链二价烃基, 其中亚烯基可以任选地独立地被一个或多个本文所述的取代基取代。实例包括但不限于亚乙烯基、丙烯基等。

[2194] 术语“炔基”是指含有至少一个三键的具有二到十二个碳原子的直链或支链单价烃基。实例包括但不限于乙炔基、丙炔基等, 其中炔基可以任选地独立地被本文所述的一个或多个取代基取代。

[2195] 术语“亚炔基”是指含有至少一个三键的具有二到十二个碳的直链或支链二价烃基, 其中亚炔基可以任选地独立地被一个或多个本文所述的取代基取代。

[2196] 术语“烯丙基”是指具有式 $RC=CHCH_2R$ 的基团, 其中R是烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基或如本文定义的任何取代基, 其中烯丙基可以任选地独立地被本文描述的一个或多个取代基取代。

[2197] 术语“环烷基”是指具有三到十二个碳原子的饱和或部分不饱和的环状烃基, 其中环烷基可以任选地独立地被一个或多个本文所述的取代基取代。术语“环烷基”进一步包含双环和三环环烷基结构, 其中双环和三环结构可以包含与饱和或部分不饱和的环烷基或杂环烷基环或芳基或杂芳基环稠合的饱和或部分不饱和的环烷基。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等。

[2198] 术语“杂烷基”是指具有一到十二个碳原子的饱和直链或支链单价烃基, 其中碳原子中的至少一个碳原子被选自N、O或S的杂原子替代, 并且其中所述基团可以是碳基团或杂原子基团(即, 杂原子可以出现在基团的中间或末端)。杂烷基可以任选地独立地被本文所述的一个或多个取代基取代。术语“杂烷基”涵盖烷氧基和杂烷氧基。

[2199] 术语“杂环烷基”是指具有3到8个环原子的饱和或部分不饱和的环状基团, 其中至少一个环原子是选自氮、氧和硫的杂原子, 剩余的环原子是C, 其中一个或多个环原子可以

任选地独立地被一个或多个下述取代基取代,并且其中杂环烷基环可以是饱和或部分不饱和的。基团可以是碳基团或杂原子基团。“杂环烷基”还包含杂环基与芳香族环或杂芳香族环稠合的基团。杂环烷基环的实例包含但不限于吡咯烷、哌啶、哌嗪、四氢吡喃基、吗啉、硫代吗啉、高哌嗪、邻苯二甲酰亚胺以及其衍生物。

[2200] 术语“杂烯基”是指含有至少一个双键的具有二到十二个碳原子的直链或支链单价烃基(例如,乙烯基、丙烯基等),其中碳原子中的至少一个碳原子被选自N、O或S的杂原子替代,并且其中所述基团可以是碳基团或杂原子基团(即,杂原子可以出现在基团的中间或末端)。杂烯基可以任选地独立地被一个或多个本文所述的取代基取代,并且包含具有“顺式”和“反式”朝向或可替代地“E”和“Z”朝向的基团。

[2201] 术语“杂炔基”是指含有至少一个三键的具有二到十二个碳原子的直链或支链单价烃基。实例包含但不限于乙炔基、丙炔基等,其中碳原子中的至少一个碳原子被选自N、O或S的杂原子替代,并且其中所述基团可以是碳基团或杂原子基团(即,杂原子可以出现在基团的中间或末端)。杂炔基可以任选地独立地被本文所述的一个或多个取代基取代。

[2202] 术语“杂烯丙基”是指具有式 $RC=CHCH_2R$ 的基团,其中R是烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基或如本文定义的任何取代基,其中碳原子中的至少一个碳原子被选自N、O或S的杂原子替代,并且其中所述基团可以是碳基团或杂原子基团(即,杂原子可以出现在基团的中间或末端)。杂烯丙基可以任选地独立地被一个或多个本文所述的取代基取代。

[2203] “芳基”意指具有6到10个环原子的单价芳香族烃单环基团或任选地被一个或多个本文所述的取代基独立地取代的多环芳香族烃。更具体地,术语芳基包含但不限于苯基、1-萘基、2-萘基以及其衍生物。

[2204] “杂芳基”意指具有5到10个环原子的单价单环芳香族基团或含有一个或多个选自N、O或S的环杂原子的多环芳香族基团,剩余环原子是C。芳香族基团任选地独立地被本文所述的一个或多个取代基取代。实例包含但不限于呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、吡嗪基、咪唑基、吡嗪基、吡啶基、吡嗪基、吡啶基、吡嗪基、吡啶基、吡嗪基、吡啶基、吡嗪基、吡啶基、吡嗪基以及其衍生物。

[2205] 术语“卤代”代表氟、氯、溴或碘。

[2206] “氨基保护基团”是指那些旨在保护氮原子在合成程序期间免于不期望的反应的有机基团,并且包含但不限于苄基、苄氧基羰基(CBZ)、叔丁氧羰基(Boc)、三氟乙酰基等。

[2207] “醇保护基团”是指那些旨在保护醇基或取代基在合成程序期间免于不期望的反应的有机基团,并且包含但不限于(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEM)、叔丁基、甲氧基甲基(MOM)等。

[2208] “硫保护基团”是指那些旨在保护硫基团或取代基在合成程序期间免于不期望的反应的有机基团,并且包含但不限于苄基、(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEM)、叔丁基、三苯甲基等。

[2209] “酸保护基团”是指那些旨在保护酸基团或取代基在合成程序期间免于不期望的反应的有机基团,并且包含但不限于苄基、(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEM)、甲基乙基和叔丁基酯等。

[2210] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂可以选自以下:2-(4-氯苯基)-4-(氟苯基)-5-吡啶-4-基-1,2-二氢吡唑-3-酮、RWJ-67657、RDP-58、Scios-469(他匹莫德(talmapimod))、

SB-210313、SB-220025、SB-238039、HEP-689、SB-203580、SB-239063、SB-239065、SB-242235、VX-702和VX-745、AMG-548、BIRB-796(多玛莫德)、RO 4402257(帕吡莫德(Pamapimod))、FR-167653、SB-681323(地玛莫德(Dilmapimod))、SB-281832、SC-040、SC-XX906、CP-64131、CNI-1493、RPR-200765A、Ro-320-1195、AIK-3、AKP-001、LL Z1640-2、ARRY-614、ARRY-797、AS-1940477、AVE-9940、AZD-7624、BCT-197、BIRB-1017BS、BMS-582949、CAY10571、CBS-3595、CCT-196969、CCT-241161、CDP-146、CGH 2466、CHR-3620、氯美噻唑乙二磺酸盐以及CM PD-1。

[2211] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂选自以下:多玛莫德、EO 1428、FY-101C、FX-005、GSK-610677HE-3286、HSB-13、JX 401、KC-706、KC-706(ITX-5061)、LEO-15520、LEO-1606、洛吡莫德、LP-590、LY-30007113、LY2228820、M L 3403、OX-27-NO、NP-202、培美替尼(pexmetinib)、PF-03715455、PH-797804、PS-540446、雷利米替尼(ralimetinib)、瑞格非尼(regorafenib)、RO-3201195、RWJ 67657、RWJ-67657、SB 202190、SB 203580、SB 203580盐酸盐、SB202190、SB202190盐酸盐、SB-681323、SB-856553、SC-80036、SCD-282、SCIO-323、SCIO-469、SD-06、塞马莫德、SKF 86002、SX油、SYD-003、TA-5493、TAK 715、TOP-1210、TOP-1630、UR-13870、UR-13870、VGX-1027.27、8-(2,6-二氟苯基)-2-(1,3-二羟基丙-2-基氨基)-4-(4-氟-2-甲基苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(地玛莫德)以及GSK-610677。

[2212] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂选自以下:6-[5-(环丙基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基]-N-(2,2-二甲基丙基)吡啶-3-羧酰胺(洛吡莫德)、5-[(2-氯-6-氟苯基)乙酰基氨基]-3-(4-氟苯基)-4-(4-嘧啶基)异噻唑(AKP-001)、KC-706、(1-[5-叔丁基-2-(3-氯-4-羟基苯基)吡啶-3-基]-3-[[2-[[3-[2-(2-羟乙基磺酰基)苯基]-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-6-基]磺酰基]苯基]甲基)脲)(PF-03715455)、(3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苯基)甲氧基]-6-甲基-2-氧代吡啶-1-基]-N,4-二甲基苯甲酰胺)(PH-797804)、RV-7031.29、2-甲氧基-1-{4-[(4-{3-[5-(叔丁基)-2-(对甲苯基)-2H-吡啶-3-基脲基]-1、AMG-548、BIRB-796(多玛莫德)、RO 4402257(帕吡莫德)、FR-167653SB-681323(地玛莫德)、SB-281832、SC-040和SC-XX906、CP-64131、CNI-1493、RPR-200765A、Ro-320-1195、AIK-3、AKP-001、LL Z1640-2、ARRY-614、ARRY-797、AS-1940477、AVE-9940、AZD-7624、BCT-197、BIRB-1017BS、BMS-582949、CAY10571、CBS-3595、CCT-196969、CCT-241161、CDP-146、CGH 2466、CHR-3620、氯美噻唑乙二磺酸盐以及CM PD-1。

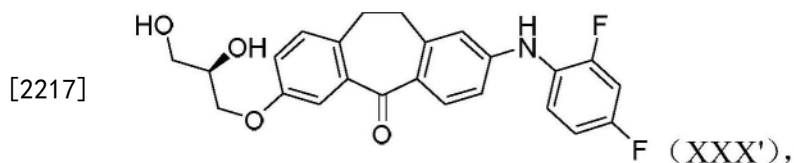
[2213] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂选自以下:多玛莫德、EO 1428、FY-101C、FX-005、GSK-610677HE-3286、HSB-13、JX 401、KC-706、KC-706(ITX-5061)、LEO-15520、LEO-1606、洛吡莫德、LP-590、LY-30007113、LY2228820、M L 3403、OX-27-NO、NP-202、培美替尼、PF-03715455、PH-797804、PS-540446、雷利米替尼、瑞格非尼、RO-3201195、RWJ 67657、RWJ-67657、SB 202190、SB 203580、SB 203580盐酸盐、SB202190、SB202190盐酸盐、SB-681323、SB-856553、SC-80036、SCD-282、SCIO-323、SCIO-469、SD-06、塞马莫德、SKF 86002、SX油、SYD-003、TA-5493、TAK 715、TOP-1210、TOP-1630、UR-13870、UR-13870和VGX-1027、SB 203580、SB 203580盐酸盐、SB681323(地玛莫德)以及LY2228820二甲磺酸盐。

[2214] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂选自以下:BIRB 796(多玛莫德)、BMS-582949、帕吡莫德、GW856553、ARRY-797AL 8697、AMG 548、CMPD-1、EO 1428、JX 401、RWJ 67657、TA 01、TA 02、VX 745、DBM 1285二盐酸盐、ML 3403、SB 202190、SB 239063、SB 706504、SCIO

469盐酸盐、SKF 86002二盐酸盐、SX油、TAK 715、VX 702以及PH797804。

[2215] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂由属XXX化合物表征。

[2216] 在一个实施例中,p38激酶抑制剂由式(XXX')化合物表征:

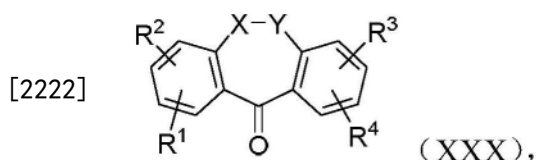


[2218] 或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物以及其药学上可接受的盐。

[2219] 属XXX描述

[2220] 属XXX化合物可以根据US 8,633,312的公开内容制备,其以全文引用的方式并入本文中。

[2221] 属XXX由式(XXX')化合物表征:



[2223] 或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物以及其药学上可接受的盐;

[2224] 其中:

[2225] 环原子X和Y中的一个代表CH₂,而另一个代表O、S、SO、SO₂或NR₅,或者-X-Y-是-CH₂-CH₂-或-CH=CH-;

[2226] R¹选自:

[2227] A) RO-,其中R选自:

[2228] a) 被1个、2个或3个羟基或C₁-C₆-烷氧基取代的C₁-C₆-烷基;

[2229] b) 被具有5或6个环原子的饱和或不饱和非芳香族杂环基取代的C₁-C₆-烷基,所述C₁-C₆-烷基含有1个、2个或3个彼此独立地选自O、N和S的杂原子,其中杂环基可以任选地含有1或2个羟基、C₁-C₆烷氧基或C₁-C₆烷基取代基,并且可以与苯环或具有5或6个环原子的饱和或不饱和碳环基缩合;

[2230] c) 具有5或6个环原子的非芳香族杂环基,所述非芳香族杂环基含有1或2个彼此独立地选自O和N的杂原子;

[2231] d) C₁-C₆-烷基;

[2232] e) H;

[2233] f) 被NR₆R₇取代的C₁-C₆-烷基;

[2234] g) CF₃SO₂-;

[2235] h) C₁-C₆-烷基羰氧基-C₁-C₆-烷基;以及

[2236] i) 可以在环烷基上任选地含有1或2个羟基、C₁-C₆-烷氧基或C₁-C₆-烷基取代基的(C₃-C₇-环烷基)-C₁-C₆-烷基;

[2237] B) NR₆R₇;

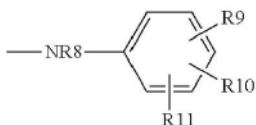
[2238] C) 四唑;以及

[2239] D) $\text{NR}_8\text{CONR}_{13}\text{R}_{14}$;

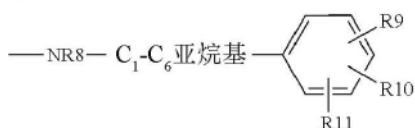
[2240] R_2 是H或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基;

[2241] R_3 选自:

a)



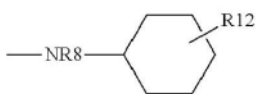
b)



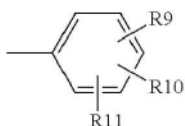
[2242]

和

c)



d)



[2243] e) $-\text{NH}-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-亚烷基}-\text{NR}_6\text{R}_7$;

[2244] R_4 是H、卤素或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基;

[2245] R_5 是H或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基,

[2246] 其中 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基被1个、2个或3个羟基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷氧基取代;

[2247] R_6 和 R_7 各自独立地是H或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基,所述 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基被1个、2个或3个羟基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷氧基取代;

[2248] R_8 是H或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基;

[2249] R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 各自独立地选自H、 NH_2 、单- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基氨基、二- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基氨基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷氧基、羟基、卤素、被1个、2个或3个卤素原子取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基; CONR_6R_7 ; 以及 NO_2 ;

[2250] R_{12} 代表H或 NH_2 ;

[2251] R_{13} 和 R_{14} 独立地选自H或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基,或者

[2252] R_{13} 和 R_{14} 与其所键合的氮原子合在一起以形成具有5或6个环原子的非芳香族杂环基,所述杂环基含有1或2个彼此独立地选自O和N的杂原子。

[2253] 在一个实施例中,来自属XXX的p38激酶抑制剂选自以下:

[2254] (1) 2-(2-氨基苯胺基)-7-甲氧基二苯并环庚酮;

[2255] (2) 2-(2-氨基-4-氟苯胺基)-7-甲氧基二苯并环庚酮;

[2256] (3) 2-(2,4-二氟苯胺基)-7-甲氧基二苯并环庚酮;

[2257] (4) 2-(2-氯-4-氟苯胺基)-7-甲氧基二苯并环庚酮;

[2258] (5) 2-(2,4,5-三氟苯胺基)-7-甲氧基二苯并环庚酮;

[2259] (6) 2-(2-三氟甲基苯胺基)-7-甲氧基二苯并环庚酮;

- [2260] (7) 2- (苯胺基) -7-甲氧基二苯并环庚酮;
- [2261] (8) 2- (2-甲氧基苯胺基) -7-甲氧基二苯并环庚酮;
- [2262] (9) 2- (3-甲基-4-氟苯胺基) -7-甲氧基二苯并环庚酮;
- [2263] (10) 2- (2-氨基-4-三氟甲基苯胺基) -7-甲氧基二苯并环庚酮;
- [2264] (11) 2- (苯基) -7-甲氧基二苯并环庚酮;
- [2265] (12) 2- (2,4-二氟苯胺基) -7-甲氧基二苯并环庚酮;
- [2266] (13) 2- (2,4-二氟苯胺基) -7- (S-1,2-异次丙基甘油-3-基) -10,11-二氢二苯并[a,d]-环庚-5-酮;
- [2267] (14) 2- (2,4-二氟苯胺基) -7- (R-1,2-异次丙基甘油-3-基) -10,11-二氢二苯并[a,d]-环庚-5-酮;
- [2268] (15) 2- (2-氨基苯胺基) -7- (S-1,2-异次丙基甘油-3-基) -10,11-二氢二苯并[a,d]-环庚-5-酮;
- [2269] (16) 2- (2-氨基苯胺基) -7- (R-1,2-异次丙基甘油-3-基) -10,11-二氢二苯并[a,d]-环庚-5-酮;
- [2270] (17) 2- (2,4-二氟苯胺基) -7- [2R-,3-二羟基丙氧基] -10,11-二氢二苯并[a,d]-环庚-5-酮;
- [2271] (18) 2- (2,4-二氟苯胺基) -7- [2S-,3-二羟基丙氧基] -10,11-二氢二苯并[a,d]-环庚-5-酮;
- [2272] (19) 2- (2-氨基苯胺基-7- [2R-,3-二羟基丙氧基] -10,11-二氢二苯并[a,d]-环庚-5-酮;
- [2273] (20) 2- (2-氨基苯胺基-7- [2S-,3-二羟基丙氧基] -10,11-二氢二苯并[a,d]-环庚-5-酮;
- [2274] (21) 2- (2,4-二氟苯胺基) -7- (2-羟基-乙氧基) -10,11-二氢二苯并[a,d]-环庚-5-酮;
- [2275] (22) 2- (2,4-二氟苯胺基) -7- (3-羟基-丙氧基) -10,11-二氢二苯并[a,d]-环庚-5-酮;
- [2276] (23) 2- (2,4-二氟苯胺基) -7- (2-吗啉-4-基-乙氧基) -10,11-二氢二苯并[a,d]-环庚-5-酮;
- [2277] (24) 2- (2-氨基苯胺基) -7- (2-吗啉-4-基-乙氧基) -10,11-二氢二苯并[a,d]-环庚-5-酮;
- [2278] (25) 2- (2,4-二氟苯胺基) -7- (2-四氢吡喃-4-基-氧基) -10,11-二氢二苯并[a,d]-环庚-5-酮;
- [2279] (26) (S) -2- (2,4-二氟苯氨基) -8- (2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基) -10,11-二氢二苯并[a,d]环庚-5-酮;
- [2280] (27) (R) -2- (2,4-二氟苯氨基) -8- (2,3-二羟基丙氧基) -10,11-二氢二苯并[a,d]环庚-5-酮;
- [2281] (28) (S) -2- (2-氨基苯基氨基) -8- (2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基) -10,11-二氢二苯并[a,d]环庚-5-酮;
- [2282] (29) (R) -2- (2-氨基苯基氨基) -8- (2,3-二羟基丙氧基) -10,11-二氢二苯并[a,d]

环庚-5-酮;

[2283] (30) 2- (2,4-二氟苯基氨基) -8- (2-吗啉-4-基-乙氧基) -10,11-二氢二苯并[a,d]

环庚-5-酮;

[2284] (31) 8- (2,4-二氟苯基氨基) -1-羟基-10,11-二氢二苯并[a,d]环庚-5-酮;

[2285] (32) 8- (2,4-二氟苯基氨基) -1-甲氧基-10,11-二氢二苯并[a,d]环庚-5-酮;

[2286] (33) 8- (2-氨基苯基氨基) -1-甲氧基-10,11-二氢二苯并[a,d]环庚-5-酮;

[2287] (34) (S) -8- (2,4-二氟苯基氨基) -1- (2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基) -10,11-二氢二苯并[a,d]环庚-5-酮;

[2288] (35) (R) -8- (2,4-二氟苯基氨基) -1- (2,3-二羟基丙氧基) -10,11-二氢二苯并[a,d]环庚-5-酮;

[2289] (36) (S) -8- (2-氨基苯基氨基) -1- (2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基) -10,11-二氢二苯并[a,d]环庚-5-酮;

[2290] (37) (R) -8- (2-氨基苯基氨基) -1- (2,3-二羟基丙氧基) -10,11-二氢二苯并[a,d]环庚-5-酮;

[2291] (38) 8- (2,4-二氟苯基氨基) -1- (四氢吡喃-4-基氧基) -10,11-二氢二苯并[a,d]环庚-5-酮;

[2292] (39) 8- (2,4-二氟苯基氨基) -1- (2-吗啉-4-基-乙氧基) -10,11-二氢二苯并[a,d]环庚-5-酮;

[2293] (40) 3- (2,4-二氟苯基氨基) -8-氨基-6H-二苯并[b,e]氧呼-11-酮;

[2294] (41) 3- (2-氨基苯基氨基) -8-氨基-6H-二苯并[b,e]氧呼-11-酮;

[2295] (42) 8-氨基-3- (2-甲氧基苯基氨基) -6H-二苯并[b,e]氧呼-11-酮;

[2296] (43) 8-氨基-3- (4-氟-2-甲氧基苯基氨基) -6H-二苯并[b,e]氧呼-11-酮;

[2297] (44) 8-氨基-3- (2-氨基-4-三氟甲基苯基氨基) -6H-二苯并[b,e]氧呼-11-酮;

[2298] (45) 8-氨基-3- (四唑-1-基) -6H-二苯并[b,e]氧呼-11-酮;

[2299] (46) 3- (2,4-二氟苯基氨基) -8-四唑-1-基-6H-二苯并[b,e]氧呼-11-酮;

[2300] (47) 2- (2-甲基-4-氟苯胺基) -7-甲氧基二苯并环庚酮;

[2301] (48) 2- (2-氯苯胺基) -7-甲氧基二苯并环庚酮;

[2302] (49) 2- (2-氨基-4-氟苯胺基) -7-羟基-10,11-二氢二苯并[a,d]环庚-5-酮;

[2303] (50) 2- (2,4-二氟苯胺基) -7-羟基-10,11-二氢二苯并[a,d]环庚-5-酮;

[2304] (51) 2- (2-氯-4-氟苯胺基) -7-羟基-10,11-二氢二苯并[a,d]环庚-5-酮;

[2305] (52) 2- (2-氯苯胺基) -7-羟基-10,11-二氢二苯并[a,d]环庚-5-酮;

[2306] (53) 2- (苯胺基) -7-羟基-10,11-二氢二苯并[a,d]环庚-5-酮;

[2307] (54) 2- (2,4-二氟苯胺基) -7-羟基-二苯并[a,d]环庚-5-酮;

[2308] (55) 2- (2,4-二氟苯胺基) -7- [3- (4-羟基哌啶-4-基-丙氧基)] -10,11-二氢二苯并[a,d]环庚-5-酮;

[2309] (56) 3- (2-氨基-4-氟苯基氨基) -8-硝基-6H-二苯并[b,e]氧呼-11-酮;

[2310] (57) 吗啉-4-甲酸[3- (2,4-二氟苯基氨基) -1-氧代-6,11-二氢二苯并[b,e]氧呼-8-基]酰胺;以及

[2311] (R) -2- ((2,4-二氟苯基) 氨基) -7- (2,3-二羟基丙氧基) -10,11-二氢-5H-二苯并

[a,d][7]轮烯-5-酮(“skepinone-L”),式XXX’。

[2312] 在一个实施例中,p38抑制剂是(R)-2-((2,4-二氟苯基)氨基)-7-(2,3-二羟基丙氧基)-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d][7]轮烯-5-酮(“skepinone-L”),式XXX’。

[2313] 属V定义

[2314] 表达“烷基”(也与其它基团如烷氧基、卤代烷基等组合)包含具有优选地1到6个或1到4个碳原子的直链和支链烷基,如甲基、乙基、正丙基和异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基、仲丁基、正戊基和正己基。

[2315] 术语“卤素”代表氟、氯、溴或碘原子,具体地氟或氯原子。

[2316] 被1个、2个或3个羟基或C₁-C₆-烷氧基取代的C₁-C₆-烷氧基优选地是C₂-C₆-烷氧基,具体地2-羟基乙氧基、3-羟基丙氧基、2-羟基丙氧基、1,2-二羟基乙氧基、2,3-二羟基丙氧基或2,3-二甲氧基丙氧基。

[2317] 饱和非芳香族杂环基具体地是吡咯烷基、哌啶基、羟基哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、二氧戊环基、2,2-二甲基二氧戊环基、二氧戊环基、吗啉基或硫代吗啉基。哌啶基可以被1个、2个、3个或4个C₁-C₄烷基,具体地甲基取代。优选的哌啶基是2,2,6,6-四甲基哌啶基。含氮杂环基可以通过氮原子或碳原子键合。

[2318] 不饱和非芳香族杂环基具体地是吡咯烷基、二-或四氢吡啶基。

[2319] 芳香族杂环基具体地是吡啶基,优选地3-或4-吡啶基、嘧啶基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噻二唑基、异噻唑基或其对应的苯并衍生物。

[2320] 在若干个实施例中,提供了一种用于治疗对p38激酶抑制有响应的病症的方法。所述方法可以包含向有需要的受试者施用有效量的p38药剂,或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。所述方法包含治疗与DUX4基因表达相关的病症,其中用p38药剂抑制p38激酶可以降低受试者细胞中的DUX4表达水平和/或一个或多个下游基因的表达。

[2321] 在一些实施例中,p38药剂可以选自本文所述的p38激酶抑制剂中的任何一种和/或选自在提交优先权申请时(即2017年10月5日)可获得的以下专利和出版物或对应的美国专利和出版物中的任何一个中所述的化合物:

[2322]

WO 2016066687	WO 2007147103	WO 2005073232	WO 2004010995
WO 2015004089	WO 2007144390	WO 2005073219	WO 2003093248
WO 2014014706	WO 2007147109	WO 2005073217	WO 2003088972
WO 2013106643	WO 2007059500	WO 2005073189	WO 2003087394
AR 59008	WO 2006134382	WO 2005014550	WO 2003068747
WO 2009074518	WO 2006127678	WO 2004089876	WO 2003057197
WO 2009074519	WO 2006110173	WO 2004089875	WO 2003033483
WO 2008071665	WO 2006104889	WO 2004089874	WO 2003033482
WO 2008071664	WO 2006104915	WO 2004073628	WO 2003033482
WO 2007147104	US 20060217401	WO 2004021979	WO 2003032987

[2323]

WO 2003032986	WO 2002076396	WO 2001037837	WO 9857966
WO 2003032980	WO 2002060869	US 6218537	WO 9856377

	WO 2003032972	WO 2002059083	WO 2001019322	WO 9828292
	WO 2003032971	WO 2002032862	WO 2000025791	WO 9807425
	WO 2003032970	US 6369068B1	WO 2000019824	US 5716955
	WO 2002090360	WO 2002016359	WO 2000010563	WO 9735856
	WO 2002076985	WO 2001064679	WO 9961437A1	WO 9735855
	WO 2002076984	WO 2001038314	WO 9921859A1	WO 9734137
	WO 2002076954	WO 2001038313	WO 9901136A1	WO 9733883
	WO 2002076463	WO 2001038312	WO 9901130A1	WO 9732583
[2324]	WO 9725048	WO 2000017175	WO 2008049842	US 20040033222
	WO 9725047	WO 9964400	WO 2006067165	WO 2004004725
	WO 9725046	WO 9958502	WO 2006067175	WO 2003087096
	WO 9640143	WO 9942592	WO 2006067168	WO 2003084539
	WO 9621452	WO 9900357	WO 2006015775	WO 2003084503
	WO 2004029040	WO 9900357	WO 2005018624	WO 2003064419
	WO 2003048340	WO 9900357	DE 10255040	WO 2003064418
	WO 2002100405	WO 2010089391	WO 2004024699	WO 2003064417
	WO 2002092087	WO 2009103336	WO 2004014870	WO 2003049742
	US 6147080	WO 2008098096	WO 2004014387	WO 2016142310
[2325]	WO 2015191996	WO 2007023114	US 20040209904	WO 2001029042
	WO 2015191986	WO 2007023115	US 20040209903	WO 2001029041
	WO 2015091889	WO 2007023110	US 20040097493	WO 2001021591
	WO 2014083026	WO 2007023105	WO 2004014907	WO 9957101
	WO 2013174780	WO 2006063856	WO 2003082871	WO 9920624
	WO 2012074933	WO 2006048266	WO 2003074530	WO 2008024391
	WO 2011050192	WO 2005085248	WO 2003020715	WO 2006055302
	US 20080207684	WO 2005085206	WO 2002064594	US 20060079461
	US 20080146590	EP 1538201	WO 2002018380	US 20060058296
	WO 2007023111	US 20050107408	WO 2002018379	US 20060052390
[2326]	US 20050288299	WO 2004019873	US 6340685	US 8497269
	WO 2005065691	WO 2004010929	WO 2001064676	WO 2010083246
	WO 2005033072	WO 2003097615	WO 2000071535	US 7759337
	WO 2005032481	US 6589954	WO 2000059904	WO 2010042649
	WO 2005032551	US 6476031	WO 2000012497	WO 2010042646
[2327]	US 6867209	US 6448257	WO 9961426	WO 2010025202
	WO 2004053107	US 20020115671	US 8772481	WO 2010025201
	WO 2004032874	WO 2002046158	US 8420649	WO 2009117156
	WO 2004022712	WO 2002044168	US 8367671	WO 2009078992
	WO 2004022712	WO 2002042292	US 8314131	WO 2009038784
[2328]	WO 2009011871	WO 2006044860	WO 2009034432	US 20060111416
	WO 2009011880	WO 2006039718	WO 2008135819	WO 2006051373

	WO 2008136948	US 20030236193	WO 2008041095	WO 2006051375
	WO 2008137176	US 20170073343	WO 2007107828	US 20060035922
	WO 2008045393	WO 2014181213	WO 2007091176	WO 2005090288
	WO 2008011032	WO 2011083387	WO 2007091152	EP 1577292
	WO 2007124181	WO 2010007552	WO 2007072163	EP 1577291
	WO 2007084391	WO 2010007561	WO 2007052124	EP 1574501
	WO 2007024754	WO 2010004517	WO 2007045989	WO 2005060967
	WO 2006094187	WO 2009069032	WO 2007034325	WO 2005009966
[2329]	WO 2005009965	WO 2004020440	WO 2007075896	WO 2004014900
	US 20050026952	WO 2004020438	WO 2007056016	WO 2002094833
	US 20050020626	WO 2003032894	WO 2012074761	WO 2008001929
	US 20050020587	EP 1247810	WO 2007053394	WO 2008001930
	WO 2004108675	WO 2002072579	WO 2007053346	WO 2006070927
	WO 2004072072	WO 2002072576	WO 2006009741	US 8202899
	US 20040157877	WO 2004100946	EP 1609789	US 8044083
	US 20040092547	WO 2008089034	WO 2005080380	WO 2009015000
	US 20040087615	WO 2008021388	WO 2005075478	WO 2007126871
	US 20040077682	WO 2007146712	WO 2004026871	WO 2007089646
[2330]	WO 2006122230	WO 2009015169	US 20050176965	US 20040157846
	US 20040192653	US 7473784	WO 2005042537	US 20040067996
	US 20040176325	US 20080275052	US 20050043306	US 20030229081
	US 20110166154	WO 2008079857	WO 2005012875	WO 2003099820
	WO 2012031057	WO 2007103839	US 20040242602	WO 2003099206
	WO 2010120963	WO 2007016392	WO 2004099156	WO 2003091229
	WO 2009155389	US 20060235020	WO 2004098528	WO 2003090912
	WO 2009155388	WO 2006084017	WO 2004098518	WO 2003082208
	WO 2009094556	US 20060019928	US 20040209886	WO 2003002544
	US 20090041722	WO 2005077945	WO 2004069793	US 20020137747
	WO 2002040486	WO 2010129208	WO 2006055404	WO 2005005380
[2331]	WO 2001047897	WO 2009152072	WO 2006040056	WO 2004100874
	US 8846931	WO 2008103276	WO 2006026196	WO 2004041277
	US 20120157500	WO 2008048540	US 20050277681	WO 2003103590
	US 9051318	WO 2007115670	WO 2005105091	WO 2003092588
	US 8003657	WO 2007038444	WO 2005082862	WO 2003077919
[2332]	US 8513289	WO 2007021710	WO 2005075425	WO 2003059293
	WO 2012119690	WO 2007016358	WO 2005058308	WO 2003039534
	WO 2012003912	WO 2006060108	WO 2005025572	WO 2003026568
	WO 2012000595	WO 2006058023	WO 2005005606	WO 2003000682
[2333]	WO 2002085405	US 20140296208	WO 2017093208	WO 2013083604
	WO 2002058695	WO 2014140582	US 8916708	WO 2013083206

[2334]

US 20160016934	WO 2014076484	US 8450314	WO 2013083606
US 20150225373	WO 2014033449	US 8557797	WO 2012168359
WO 2016051188	WO 2014033447	WO 2016166239	WO 2011154738
WO 2016051187	WO 2014033448	WO 2016128456	WO 1997025046
WO 2016051186	WO 2014033446	WO 2014195402	WO 1998047892
WO 2015121660	WO 2014027209	WO 2014195400	JP 2009263234
WO 2015121444	WO 2017134053	WO 2014194956	US 2011250197
WO 2015092423	WO 2017108736	US 20140069419	US 2015232449

US 9427439	WO 2000043384	WO 2005058308	WO 2016198698
WO 1998027098	WO 2001004115	WO 2005063715	WO 2004072038
WO 2005091891	WO 2002007772	WO 2005091891	WO 2007103468
WO 2010038428	WO 2003005999	WO 2005110455	WO 2010038428
WO 2012154814	WO 2003015828	WO 2006127678	WO 2010093889
WO 2016007616	WO 2003049742	WO 2013007708	WO 2010093890
WO 2017075013	WO 2003068223	WO 2014155135	WO 2016159301
US 5670527	WO 2003084503	WO 2015006752	WO 2017110093
WO 1996021452	WO 2005009367	WO 2015006753	WO 1999057101
WO 1997035856	WO 2005018624	WO 2016159301	WO 2001021591
WO 2005091891	WO 2007147104	WO 2011119863	WO 2003041644
WO 2006127678	WO 2013086002	WO 2000031063	WO 2004019873
WO 1999001130	US 6096753	WO 2003068747	WO 2004021988
WO 2002064594	WO 2001042189	WO 2006127678	WO 2005032551
WO 2005023201	WO 2002045752	WO 2007144390	WO 2006055302
WO 2000071535	WO 2001026645	WO 2014014706	WO 2007005863
US 2016166587	WO 2002069892	WO 2015004089	WO 2008013823
WO 2002059083	WO 2007016201	WO 2016066687	WO 2008024391
WO 2006127678	WO 2008105808	US 6867209	WO 2016049677
WO 2007059500	WO 2011119848	WO 2000071535	WO 2005018557

[2335]

WO 2008072079	US 20040192653	WO 2013130573	WO 2005023761
WO 2014181213	WO 2006122230	WO 2014134313	WO 2007103839
WO 2017110093	WO 2007126871	WO 2005009973	WO 2009158446
WO 2005075478	WO 2008076265	WO 2007096151	WO 2009158450
WO 2013070460	US 2009312331	WO 2013139809	WO 2018148797
WO 2016049677	US 2012108594	WO 2004099156	WO 201800778
WO 2016159301	WO 2003090912	WO 2008079857	WO 2017117182
WO 2006070927	WO 2006020904	WO 2004076450	WO 2010/040843
WO 2008099615	WO 2012031057	US 2010093734	
WO 2006089798	WO 2007089646	US 2011117055	

[2336]

以上列出的专利和出版物以全文引用的方式并入本文中。

[2337] 本公开提供了降低细胞中DUX4-f1 mRNA、DUX4多肽或由DUX4的下游靶基因编码的多肽的表达的方法,所述方法包括使细胞与导致细胞中活性p38蛋白减少的p38药剂接触,由此降低DUX4多肽或由DUX4的下游靶基因编码的多肽的表达。这些方法可以使用多种不同类型的p38药剂来实践,并且用于调节细胞中多种不同的生物过程,如抑制细胞凋亡,并且用于治疗受试者的与异常DUX4表达相关的疾病(如FSHD)。在特定实施例中,p38蛋白是p38- α 和/或p38- β 。在特定实施例中,p38蛋白不是p38- γ 。在某些实施例中,p38药剂结合p38蛋白,例如p38- α 或p38- β ,或结合对p38蛋白进行编码的多核苷酸,例如p38- α 或p38- β ,或其反义多核苷酸。

[2338] 在本文公开的方法中的任何一种方法的某些实施例中,细胞是肌细胞,任选地终末分化的肌细胞。在一些实施例中,与对照细胞(例如,从健康受试者获得的细胞)中DUX4-f1 mRNA、DUX4多肽或由下游靶基因编码的多肽的表达水平相比,所述细胞中的DUX4-f1 mRNA、DUX4多肽或由下游靶基因编码的多肽的表达水平增加。在一些实施例中,DUX4-f1 mRNA、DUX4多肽或由下游靶基因编码的多肽的表达水平增加是由于细胞中D4Z4基因座的阻遏减少引起的。在某些实施例中,细胞与面肩肱型肌营养不良症(FSHD)相关,例如,其是从诊断患有FSHD的受试者获得的,或者存在于诊断患有FSHD的受试者中。在一些实施例中,细胞在染色体4q35的亚端粒区中包括一个或多个大卫星D4Z4重复序列的缺失,任选地其中所述细胞在染色体4q35的亚端粒区中包括<7个大卫星D4Z4重复序列。在一些实施例中,细胞在含柔性铰链域的染色体结构维持1(SMCHD1)基因中包括一个或多个突变。在一些实施例中,细胞包括至少一个未缺失的4qA等位基因。在本文公开的方法的某些实施例中,p38药剂抑制p38蛋白的表达或活性或减少其数量,其中活性任选地是激酶活性。

[2339] 在一些实施例中,p38药剂抑制p38蛋白的表达。在特定实施例中,p38药剂结合对p38蛋白进行编码的多核苷酸,或结合其反义多核苷酸。在特定实施例中,p38药剂包括核酸或由其组成,任选地DNA、RNA、向导RNA(gRNA)、短发夹RNA(shRNA)、小干扰RNA(siRNA)或反义寡核苷酸。

[2340] 在一些实施例中,p38药剂抑制p38蛋白的活性。在特定实施例中,p38药剂结合p38蛋白。在特定实施例中,p38药剂包括多肽或由其组成,任选地蛋白质、肽、蛋白质模拟物、肽模拟物或其抗体或功能片段。在一些实施例中,p38药剂包括小分子,任选地小有机分子或小无机分子。

[2341] 在本文公开的方法中的任何一种方法的某些实施例中,下游靶基因是RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、KHDC1L、ZSCAN4、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15或ZNF280A。

[2342] 在本文公开的方法中的任何一种方法的特定实施例中,p38蛋白的表达或活性或p38蛋白的量降低了至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%。

[2343] 在相关实施例中,本公开提供了一种治疗或预防有需要的受试者中与DUX4-f1 mRNA、DUX4蛋白或由DUX4的下游靶基因编码的多肽的增加的表达相关的疾病或病症的方法,所述方法包括向受试者提供包括导致受试者的一个或多个组织中的活性p38蛋白的量减少的p38药剂的药物组合物,由此降低受试者的一个或多个组织中DUX4-f1 mRNA、DUX4蛋白或对下游靶基因进行编码的多肽的表达。

[2344] 在许多实施例中,细胞是肌细胞。在一些实施例中,细胞是终末分化的肌细胞。

[2345] 在一些实施例中,细胞包含含柔性铰链域的染色体结构维持1 (SMCHD1) 基因中的一个或多个突变。在一些实施例中,细胞可以包含至少一个未缺失的4qA等位基因。

[2346] 在许多实施例中,与对照细胞中的DUX4多肽或由一个或多个下游靶基因编码的多肽的表达水平相比,细胞可以包含表达水平增加的DUX4多肽或由所述一个或多个下游靶基因编码的多肽。

[2347] 在许多实施例中,DUX4为全长DUX4 (DUX4-f1)。

[2348] 在一些实施例中,细胞可以与FSHD相关。

[2349] 在一些实施例中,病症与DUX4基因表达相关。

[2350] 在一些实施例中,病症与DUX4基因表达相关,并且DUX4基因表达可能由受试者在染色体4q35的亚端粒区中具有少于10个D4Z4重复序列引起。在一些实施例中,细胞可以在染色体4q35的亚端粒区中包含一个或多个大卫星D4Z4重复序列的缺失。在其它实施例中,细胞可以在染色体4q35的亚端粒区中包含少于7个大卫星D4Z4重复序列。

[2351] 在一些实施例中,在施用p38药剂之前,细胞可以在染色体4q35处包含失调的D4Z4阵列。在一个实施例中,细胞可以包含包括少于11个重复序列单元的失调的D4Z4阵列。在一些实施例中,失调的D4Z4阵列可以包含少于11个、10个、9个、8个、7个、6个、5个、4个、3个或2个重复序列单元。

[2352] 在一些实施例中,细胞是肌细胞,并且在施用p38药剂之前,细胞可以在染色体4q35处包含失调的D4Z4阵列。在一个实施例中,肌细胞可以包含包括少于11个重复序列单元的失调的D4Z4阵列。在一些实施例中,失调的D4Z4阵列可以包含少于11个、10个、9个、8个、7个、6个、5个、4个、3个或2个重复序列单元。

[2353] 在一些实施例中,病症是FSHD。FSHD可以包含FSHD1和FSHD2中的一种或多种。在一个实施例中,病症是FSHD1。在另一个实施例中,病症是FSHD2。在一个实施例中,病症是FSHD1和FSHD2。

[2354] 在一个实施例中,病症是ICF。

[2355] 在一个实施例中,病症是ALS。

[2356] 在一个实施例中,病症是IBM。

[2357] 在一个实施例中,病症是癌症。癌症可以选自尤文氏肉瘤、软组织肉瘤、横纹肌肉瘤以及成人和儿童B细胞急性淋巴细胞白血病。

[2358] 在一些实施例中,病症可以选自以下中的一种或多种:FSHD1、FSHD2、ICF、ALS、IBM、尤文氏肉瘤、软组织肉瘤、横纹肌肉瘤以及成人和儿童B细胞急性淋巴细胞白血病。

[2359] 在一个实施例中,基于转录活性DUX4的存在,受试者被鉴定为患有FSHD。在另一个实施例中,基于肌肉中一个或多个下游基因ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15和ZNF280A的存在,受试者被鉴定为患有FSHD。在另一个实施例中,基于相对于健康对照表达水平增加的一个或多个下游基因ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15和ZNF280A表达水平的存在,受试者被鉴定为患有FSHD。在另一个实施例中,基于转录活性DUX4的存在和下游基因ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、

PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15和ZNF280A的存在,受试者被鉴定为患有FSHD。

[2360] 在另一个实施例中,所述方法可以包含测量施用p38药剂之前受试者中以下中的一种或多种的表达水平:DUX4、ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15和ZNF280A。所述方法可以进一步包含确定如果以下中的一种或多种的表达水平相对于健康对照升高,则受试者需要治疗:DUX4、ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15和ZNF280A。

[2361] 在另一个实施例中,所述方法可以包含测量施用p38药剂之前和之后受试者中以下中的一种或多种的表达水平:DUX4、ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15和ZNF280A。所述方法可以包含将施用p38药剂之前和之后受试者中以下中的一种或多种的表达水平进行比较:DUX4、ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15和ZNF280A。所述方法可以包含通过比较施用p38药剂之前和之后以下中的一种或多种的表达水平来确定治疗的有效性:DUX4、ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15和ZNF280A,其中一种或多种表达水平的降低指示有效治疗。

[2362] 在一些实施例中,p38药剂减少选自以下的一个或多个下游基因:ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15和ZNF280A。

[2363] 在一个实施例中,p38药剂减少MBD3L2。

[2364] 在一个实施例中,p38药剂减少ZSCAN4。

[2365] 在一个实施例中,p38药剂减少LEUTX。

[2366] 在一个实施例中,p38药剂减少PRAMEF2。

[2367] 在一个实施例中,p38药剂减少TRIM43。

[2368] 在一个实施例中,p38药剂减少KHDC1L。

[2369] 在一个实施例中,DUX4和下游基因ZSCAN4、LEUTX、PRAMEF2、TRIM43、MBD3L2、KHDC1L、RFPL2、CCNA1、SLC34A2、TPRX1、PRAMEF20、TRIM49、PRAMEF4、PRAME6、PRAMEF15和ZNF280A的转录调节子被p38激酶抑制。

[2370] 在一些实施例中,施用可以与涉及物理疗法、有氧运动、呼吸功能疗法、骨科介入的临床管理组合。

[2371] 在一些实施例中,施用包含将p38药剂与另一种药剂一起施用。

[2372] 在一些实施例中,施用包含将p38药剂与另一种药剂一起施用以治疗FSHD。

[2373] 在一些实施例中,施用使肌肉退化减少。

[2374] 在一些实施例中,施用使受试者的肌细胞的细胞凋亡减少。在一个实施例中,肌细胞是终末分化的。

[2375] 在若干个实施例中,提供了一种用于治疗面肩肱型肌营养不良症(FSHD)的方法。所述方法可以包含向有需要的受试者施用有效量的本文所述的p38药剂,或其立体异构体、

其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[2376] 在一些实施例中,病症是FSDH。FSDH可以包含FSDH1和FSDH2中的一种或多种。在一个实施例中,病症是FSDH1。在另一个实施例中,病症是FSDH2。在一个实施例中,病症是FSDH1和FSDH2。

[2377] 本发明的改性化合物

[2378] 还考虑了此类化合物中的任何一种的改性化合物,所述化合物包含与未改性化合物相比具有改善的(例如,增强的)更大药物溶解度、稳定性、生物利用度和/或治疗指数的改性。改性的实例包含但不限于前药衍生物和同位素标记的化合物,例如富氘化合物。

[2379] 前药衍生物:在向受试者施用之后,前药将在体内转化成本发明的活性化合物(《药物发现自然综述(Nature Reviews of Drug Discovery)》,2008,7:255)。注意,在许多情况下,前药本身也将落入根据本发明的化合物的范围内。本发明化合物的前药可以通过标准的有机反应制备,例如通过与氨基甲酰化剂(例如,1,1-酰氧基烷基氯甲酸酯、对硝基苯基碳酸酯等)或酰化剂反应。《生物有机和药物化学快报(Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters)》,1994,4:1985中描述了制备前药的方法和策略的另外的实例。

[2380] 不同式的某些同位素标记的化合物(例如,用³H和¹⁴C标记的那些化合物)可用于化合物和/或底物组织分布测定中。氚化的(即,³H)和碳-14(即,¹⁴C)同位素因其易于制备和可检测性而特别优选。进一步地,用较重的同位素如氘(即,²H)进行取代可以提供由更好的代谢稳定性引起的某些治疗优势(例如,增加的体内半衰期或降低的剂量需求),并且因此在某些情况下可能是优选的。不同式的同位素标记的化合物通常可以通过以下与下文的方案和/或实例中公开的那些程序类似的程序、通过用适当的同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂来制备。

[2381] 富氘化合物:氘(D或²H)是氢的稳定的非放射性同位素,并且其原子量为2.0144。氢以同位素xH(氢或氘)、D(²H或氘)和T(³H或氚)的混合物形式天然地存在。氘的自然丰度是0.015%。本领域的普通技术人员认识到,在所有具有H原子的化合物中,H原子实际上代表H和D的混合物,其中约0.015%为D。因此,氘水平已经富集到大于其自然丰度0.015%的化合物应被认为是非天然的,并且因此与未富集的对应用相比,其是新颖的。

[2382] 本公开旨在包含在本发明化合物中存在的原子的所有同位素。同位素包含具有相同原子序数但具有不同质量数的那些原子。具体地,一个、一些或全部氢可以是氘。可以使用放射性同位素以进行例如结构分析或促进在施用后追踪化合物或其代谢产物的归宿。通过一般实例而非限制,氢的同位素包含氘和氚,并且碳的同位素包含C-13和C-14。

[2383] 应当认识到,本发明的化合物可以以盐和溶剂化物的形式存在和任选地施用。例如,根据本领域公知的程序,将本发明的化合物转化成源自各种有机和无机酸和碱的其药学上可接受的盐并以这种形式使用在本发明的范围内。

[2384] 当本发明的化合物具有游离碱形式时,可以通过使化合物的游离碱形式与药学上可接受的无机酸或有机酸反应来将化合物制备为药学上可接受的酸加成盐,所述药学上可接受的无机酸或有机酸是例如氢卤化物,如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘化物;其它无机酸,如硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐等;和烷基和单芳基磺酸盐,如乙磺酸盐、甲苯磺酸盐和苯磺酸盐;以及其它有机酸及其对应的盐,如乙酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐和抗坏血酸盐。本发明的另外的酸加成盐包含但不限于:己二酸盐、藻酸盐、精

氨酸盐、天冬氨酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸氢盐、溴化物、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、辛酸盐、氯化物、氯苯甲酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、磷酸二氢盐、二硝基苯甲酸盐、十二烷基硫酸盐、富马酸盐、半乳糖酸盐(来自粘酸)、半乳糖醛酸盐、葡萄糖庚酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、甘油磷酸盐、半琥珀酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、马尿酸盐、2-羟基乙磺酸盐、碘化物、羟乙磺酸盐、异丁酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、偏磷酸盐、甲磺酸盐、甲基苯甲酸盐、磷酸一氢盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、草酸盐、油酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、苯乙酸盐、3-苯基丙酸盐、膦酸盐和邻苯二甲酸盐。应当认识到,游离碱形式通常在物理性质(如在极性溶剂中的溶解度)上与其相应的盐形式有所不同,但是出于本发明的目的,这些盐在其它方面相当于其相应的游离碱形式。

[2385] 当本发明的化合物具有游离酸形式时,可以通过使化合物的游离酸形式与药学上可接受的无机或有机碱反应来制备药学上可接受的碱加成盐。此类碱的实例是碱金属氢氧化物,包含氢氧化钾、氢氧化钠和氢氧化锂;碱土金属氢氧化物,如氢氧化钡和氢氧化钙;碱金属醇盐,例如乙醇钾和丙醇钠;以及各种有机碱,如氢氧化铵、哌啶、二乙醇胺和N-甲基谷氨酰胺。还包含本发明的化合物的铝盐。本发明的另外的碱盐包含但不限于:铜、铁、亚铁、锂、镁、锰、亚锰、钾、钠和锌盐。有机碱盐包含但不限于伯胺、仲胺和叔胺的盐、经过取代的胺(包含天然存在的经过取代的胺)、环胺和碱性离子交换树脂,例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、氯普鲁卡因、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺(苄星青霉素)、二环己胺、二乙醇胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡糖胺、氨基葡萄糖、组氨酸、海巴明、异丙胺、利多卡因、赖氨酸、葡甲胺、N-甲基-D-葡糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、多胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙醇胺、三乙胺、三甲胺、三丙胺和三-(羟甲基)甲胺(氨丁三醇)。应当认识到,游离酸形式通常在物理性质(如在极性溶剂中的溶解度)上与其相应的盐形式有所不同,但是出于本发明的目的,这些盐在其它方面相当于其相应的游离酸形式。

[2386] 一方面,药学上可接受的盐是盐酸盐、氢溴酸盐、甲磺酸盐、甲苯磺酸盐、乙酸盐、富马酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、磷酸盐、马来酸盐、硝酸盐、酒石酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、碳酸盐、氢氧化钠盐、氢氧化钙盐、氢氧化钾盐、氨丁三醇盐或其混合物。

[2387] 包括含叔氮基团的本发明的化合物可以用此类药剂进行季铵化,如(Ci-4)烷基卤化物,例如甲基、乙基、异丙基和叔丁基氯化物、溴化物和碘化物;二-(C1_4)烷基硫酸盐,例如二甲基、二乙基和二烷基硫酸盐;烷基卤化物,例如癸基、十二烷基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂基氯化物、溴化物和碘化物;以及芳基(Ci-4)烷基卤化物,例如苄基氯和苄基溴。此类盐允许制备本发明的水溶性和油溶性化合物。

[2388] 具有叔氮原子的抗癌剂的氧化胺(也称为胺-N-氧化物和N-氧化物)已被开发为前药(Ma1.《癌症疗法(Cancer Therapy),2004年3月;3(3):233-244)。包括叔氮原子的本发明的化合物可以被如过氧化氢(H₂O₂)、卡罗酸或过酸(如间氯过氧苯甲酸(mCPBA))等此类药剂氧化以形成氧化胺。

[2389] 药物组合物

[2390] 本发明涵盖包括本发明的化合物和药物赋形剂以及其它常规药物非活性药剂的药物组合物。通常用作载剂或稀释剂的任何惰性赋形剂可以用于本发明的组合物中,如糖、多元醇、可溶性聚合物、盐和脂质。可以采用的糖和多元醇包含但不限于乳糖、蔗糖、甘露醇

和山梨醇。可以采用的可溶性聚合物的实例是聚氧乙烯、泊洛沙姆、聚乙烯吡咯烷酮和葡聚糖。有用的盐包含但不限于氯化钠、氯化镁和氯化钙。可以采用的脂质包含但不限于脂肪酸、甘油脂肪酸酯、糖脂和磷脂。

[2391] 另外,药物组合物可以进一步包括粘合剂(例如,阿拉伯胶、玉米淀粉、明胶、卡波姆胶、乙基纤维素、瓜尔胶、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚维酮)、崩解剂(例如,玉米淀粉、马铃薯淀粉、藻酸、二氧化硅、交联羧甲基纤维素钠、交联维酮、瓜尔胶、羧基乙酸淀粉钠、初凝胶(Primogel))、不同pH和离子强度的缓冲液(例如,tris-HCL、乙酸盐、磷酸盐)、防止吸附到表面的添加剂(如白蛋白或明胶)、洗涤剂(例如,Tween 20、Tween 80、Pluronic F68、胆汁酸盐)、蛋白酶抑制剂、表面活性剂(例如,十二烷基硫酸钠)、渗透促进剂、增溶剂(例如,甘油、聚乙烯甘油、环糊精)、助流剂(例如,二氧化硅胶体)、抗氧化剂(例如,抗坏血酸、焦亚硫酸钠、丁基羟基茴香醚)、稳定剂(例如,羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素)、增粘剂(例如,卡波姆胶、二氧化硅胶体、乙基纤维素、瓜尔胶)、甜味剂(例如,蔗糖、阿斯巴甜、柠檬酸)、调味剂(例如,薄荷、水杨酸甲酯或橙色调味剂)、防腐剂(例如,硫柳汞、苯甲醇、对羟基苯甲酸酯)、润滑剂(例如,硬脂酸、硬脂酸镁、聚乙二醇、十二烷基硫酸钠)、流动性助剂(例如,二氧化硅胶体)、增塑剂(例如,邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸三乙酯)、乳化剂(例如,卡波姆胶、羟丙基纤维素、十二烷基硫酸钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠)、聚合物涂层(例如,泊洛沙姆或泊洛沙明)、涂层和成膜剂(例如,乙基纤维素、丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯)和/或助剂。

[2392] 在一个实施例中,将药物组合物与将保护这些化合物免于从体内快速消除的载剂一起制备,如控释调配物,包含植入物和微囊化的递送系统。可以使用可生物降解的、生物相容的聚合物,如乙烯乙酸乙烯酯、聚酞、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯和聚乳酸。用于制备此类调配物的方法对本领域技术人员而言将是显而易见的。这些材料还可以从Alza公司(Alza Corporation)和Nova制药公司(Nova Pharmaceuticals, Inc)商购获得。脂质体悬浮液(包含靶向受感染细胞的具有针对病毒抗原的单克隆抗体的脂质体)也可以用作药学上可接受的载剂。这些可以根据本领域技术人员已知的方法来制备,例如如美国专利第4,522,811号中所描述的。

[2393] 此外,本发明涵盖包括本发明的化合物的任何固体或液体物理形式的药物组合物。例如,化合物可以呈结晶形式、无定形形式,并且具有任何粒径。颗粒可以是微粉化的,或者可以是附聚的颗粒、粉末、油、油性悬浮液或任何其它形式的固体或液体物理形式。

[2394] 当根据本发明的化合物表现出溶解度不足时,可以使用用于使化合物溶解的方法。此类方法对于本领域的技术人员是已知的,并且包含但不限于:pH调节和盐形成;使用共溶剂,如乙醇、丙二醇、聚乙二醇(PEG) 300、PEG 400、DMA(10-30%)、DMSO(10-20%)、NMP(10-20%);使用表面活性剂,如聚山梨酯80、聚山梨酯20(1-10%)、cremophor EL、Cremophor RH40、Cremophor RH60(5-10%)、Pluronic F68/泊洛沙姆188(20-50%)、Solutol HS15(20-50%)、维生素E TPGS和d-α-生育酚PEG 1000琥珀酸盐(20-50%);以及使用先进的方法,如胶束、添加聚合物、纳米颗粒悬浮液和脂质体形成。

[2395] 多种施用方法可以与本发明的化合物结合使用。本发明的化合物可以通过局部、口服、腹腔内、静脉内、动脉内、经皮、舌下、肌肉、直肠、经颊、鼻内、脂质体、经吸入、阴道、眼球内、经局部递送(例如通过导管或支架)、皮下、脂肪内、关节内、鞘内、经粘膜、肺部或肠胃

外施用或联合施用,例如通过注射,包含皮下、皮内、肌肉、静脉内、动脉内、心内、鞘内、脊柱内、囊内、包膜下、眶内、腹膜内、气管内、表皮下、关节内、蛛网膜下和胸骨内;通过植入贮库或储库,例如皮下或肌肉。例如,施用可以与肌生长抑制素抑制剂、抗炎剂和基因疗法组合,以通过控制D4Z4甲基化、抑制DUX4 mRNA和抑制DUX4途径来减少FSHD中致病性DUX4蛋白的产生。例如,施用可以与小干扰RNA(siRNA)、小发夹RNA(shRNA)、微RNA(miRNA)、CRISPR基因编辑和针对DUX4和下游转录物的反义寡核苷酸组合。

[2396] 根据本发明的化合物还可以以缓释剂型施用或联合施用。化合物可以呈以适合所用施用途径的方式调配的气体、液体、半液体或固体形式。对于口服施用,合适的固体口服调配物包含片剂、胶囊、丸剂、颗粒剂、团粒、小袋和泡腾剂、粉剂等。合适的液体口服调配物包含溶液、悬浮液、分散体、糖浆剂、乳剂、油等。对于肠胃外施用,通常使用冻干粉的复原。

[2397] 用于治疗本文所述疾病或病症的化合物的合适剂量可以由相关领域的技术人员确定。通常基于从动物研究得出的初步证据通过人类剂量范围研究来确定治疗剂量。剂量必须足以产生预期的治疗效果,而不会造成不必要的副作用。本领域的技术人员还可以很好地使用和调整施用方式、剂型和合适的药物赋形剂。在本专利申请的范围内设想了所有变化和修改。

[2398] 在一些实施例中,本文所述的化合物可以以约1mg/kg到约60mg/kg或更高的剂量施用。例如,可以以5、10、15、20、25、40、35、40、45、50、55或60mg/kg或在前述值的任何值之间的范围内(例如,介于约30mg/kg与约40mg/kg之间,介于约5mg/kg与约20mg/kg之间等)的剂量将化合物施用于受试者。在另一个实施例中,本文所述的化合物可以以约1mg/kg到约20mg/kg的剂量施用。例如,可以以1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20mg/kg或在前述值的任何值之间的范围内(例如,介于约10mg/kg与约15mg/kg之间,介于约6mg/kg与约12mg/kg之间等)的剂量将化合物施用于受试者。在另一个实施例中,本文所述的化合物可以以 ≤ 15 mg/kg的剂量施用。例如,化合物可以以每天15mg/kg的剂量施用7天,每周共计105mg/kg。例如,化合物可以以每天两次,每次10mg/kg的剂量施用7天,每周共计140mg/kg。

[2399] 在许多实施例中,本文所述的剂量可以指单一剂量、每日剂量或每周剂量。

[2400] 在一个实施例中,化合物可以每天施用高达120mg/kg。

[2401] 在一个实施例中,化合物可以每周施用高达840mg/kg。

[2402] 在一个实施例中,化合物可以每天施用一次。在另一个实施例中,化合物可以每天施用两次。在一些实施例中,化合物可以每天施用三次。在一些实施例中,化合物可以每天施用四次。

[2403] 在一些实施例中,本文所述的化合物可以每周施用1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24次。在其它实施例中,化合物每两周施用一次。

[2404] 在一些实施例中,本文所述的化合物可以口服施用。

[2405] 在一些实施例中,本文所述的化合物可以以每天一次 ≤ 15 mg/kg的剂量口服施用。

[2406] 在一些实施例中,式(V')化合物可以以每天一次 ≤ 15 mg/kg的剂量口服施用。

[2407] 在一些实施例中,本文所述的化合物以每天两次 ≤ 15 mg/kg的剂量口服施用。

[2408] 在一些实施例中,式(V')化合物可以以每天两次 ≤ 15 mg/kg的剂量口服施用。

[2409] 所采用的实际剂量可以根据患者的需求和所治疗病状的严重程度而变化。确定用于特定情况的合适的剂量方案在本领域技术范围内。为了方便起见,可以将每日总剂量分成几份,并根据需要在一天中分批施用。

[2410] 利用所公开化合物的剂量方案是根据多种因素选择的,包含患者的类型、种类、年龄、体重、性别和医疗状况;待治疗病状的严重程度;施用途径;患者的肾或肝功能;以及所采用的具体公开的化合物。具备本领域的普通技术的医师或兽医可以容易地确定并开出有效量的预防、对抗、或阻止病状进展所需的药物。

[2411] 本发明的化合物和/或其药学上可接受的盐的施用量和施用频率将根据主治医师对考虑如患者的年龄、病状和大小以及所治疗症状的严重程度等因素的判断进行调控。

	ASO	反义寡核苷酸
	DAPI	4',6-二氨基-2-苯基吲哚(二盐酸盐)
	DMSO	二甲亚砜
	DUX4	双同源盒 4
	DUX4-fl	双同源盒 4 全长
	FSHD	面肩肱型肌营养不良症
	gRNA	向导 RNA
[2412]	<i>MBD3L2</i>	甲基 CpG 结合域蛋白 3 样 2
	MHC	肌球蛋白重链
	MPAK14	丝裂原活化蛋白激酶 14
	mRNA	信使 RNA
	<i>MYOG</i>	成肌素 (成肌因子 4)
	p HSP27	磷酸化热休克蛋白 27
	PCR	聚合酶链反应
	pLAM	聚腺苷酸化信号序列
	POLR2A	RNA 聚合酶 II 亚单元 A
	qPCR	定量聚合酶链反应
[2413]	RNA	核糖核酸
	sgRNA	单向导 RNA
	siRNA	小干扰 RNA

[2414] 实例

[2415] 本公开通过以下实例进一步说明,所述实例不应被解释为将本公开限制于本文中描述的具体程序的范围或精神内。应理解的是,所述实例是提供来说明某些实施例的并且由此并不旨在限制本公开的范围。应进一步理解的是,在不脱离本公开的精神的情况下,可

以诉诸所属领域的技术人员可以想到的各种其它实施例、修改以及其等效方案。

[2416] 材料和方法

[2417] 材料:

[2418] 人骨骼肌成肌细胞:

[2419] FTCE-00016-01 (永生化的FSDH成肌细胞系,6.3个重复序列) 以及等基因系A4对照健康正常成肌细胞和C12 FSHD成肌细胞用于所有研究(如Mamchaoui等人,2011;Thorley等人,2016所描述的)。R.Tawil提供了四个不同的患者成肌细胞系,即FTCE-016、FTCE-020、FTCE-197、FTCE-196。示出FSHD成肌细胞通过使染色体4q35上的D4Z4去甲基化来表达异常DUX4。

[2420] 包含的培养基组分和组织培养材料:

[2421] 补充有15%FBS(海克隆公司(Hyclone),SH30071)和Pen/Strep(吉博科公司(Gibco),15140148)的骨骼肌生长培养基(普乐思尔公司(PromoCell),C-23160)。补充有20%敲除血清替代物(吉博科公司,10828010)和Pen/Strep(分化培养基)的骨骼肌细胞分化培养基(普乐思尔公司,C-23061)。EmbryoMax 0.1%明胶溶液(默克密理博公司(EMDmillipore)ES-006-B)。PBS(吉博科公司,10010023)、组织培养物处理的96孔微板(康宁公司(Corning),CLS3595)、TC处理的多孔细胞培养板(福尔肯公司(Falcon),353046)。

[2422] 实时PCR试剂和试剂盒:

[2423] 裂解缓冲液-罗氏实时准备裂解缓冲液19.5 μ L(20 μ L)(罗氏公司(Roche),07248431001)、DNase I(艾莫宾公司(Ambion),AM2222)0.25 μ L、保护RNase抑制剂(罗氏公司,3335402001)0.25 μ L、RNeasy微试剂盒(凯杰公司(Qiagen),74004)、Taqman Preamp预混合液(赛默飞世尔科技公司(ThermoFisher Scientific),4391128)、Taqman复用预混合液(赛默飞世尔科技公司,4484262)、ZSCAN4 Taqman测定(赛默飞世尔科技公司,Hs00537549_m1,FAM-MGB)、MYOG Taqman测定(赛默飞世尔科技公司,Hs01072232_m1,JUN-QSY)、RPLP0 Taqman测定(赛默飞世尔科技公司,Hs99999902_m1)、LEUTX Taqman测定(赛默飞世尔科技公司,Hs00418470_m1)。

[2424] 反义寡核苷酸(ASO)

[2425] ASO购自Exiqon:FTSE-000001(来自Exiqon的DUX4 ASO,CAGCGTCGGAAGGTGG(SEQ ID NO:1),300610)、非靶向ASO(Exiqon,AACACGTCTATACGC(SEQ ID NO:2),300610)。

[2426] 组织培养皿的明胶涂层:

[2427] 在处理前三天进行,通过将1g明胶(例如,西格玛(Sigma)G9391)和1L组织培养级水组合来制备0.1%明胶溶液;高压灭菌持续30分钟以溶解并灭菌。使用无菌移液器用足够0.1%明胶包被,将溶液吸出,直到所有皿都已包被为止。风干并在室温下储存在原装套筒中。

[2428] 细胞平板接种:在处理前三天进行,将每孔10000个细胞平板接种于明胶化的96孔板上,或将100000个细胞平板接种于明胶化的6孔板上。

[2429] 反义寡核苷酸和化合物处理:

[2430] 对于ASO或化合物处理,将细胞平板接种到含有在所描述的浓度下的ASO或化合物的100 μ L普乐思尔公司的生长培养基中。

[2431] 骨骼肌肌管分化:

[2432] 在第0天,更改为分化培养基。从温育箱中移除板并吸出生长培养基,用PBS洗涤一次,对于96孔板用100 μ L,对于6孔板用1mL,分别向96孔或6孔板每孔添加100 μ L或2mL分化培养基。添加所期望浓度下的反义寡核苷酸或药物,并且将其放回温育箱中。融合应在第1天到第2天内开始。温育3天到4天。

[2433] RNA制备:

[2434] 从培养箱中移除细胞并吸出培养基。遵循以下方案之一快速裂解:对于96孔板中的裂解,直接裂解和如下所描述的一步式RT-Preamp qPCR方案。对于每个96孔,制备含有以下的混合液:19.5 μ L罗氏实时准备裂解缓冲液、0.25 μ L RNase抑制剂、0.25 μ L DNase I (来自赛默,不是试剂盒中所包含的)。向每个孔添加20 μ L的混合液,混合5次并且在室温下温育5分钟,或者可替代地剧烈摇动持续15分钟。在显微镜下观察到裂解。将样品在-80 $^{\circ}$ C下冷冻至少15分钟。

[2435] qPCR一步式:

[2436] 对于qPCR,以1:10稀释,并使用2 μ L进行10 μ L 1步RT-qPCR反应。对于GAPDH、RPLP0、TBP、MYOG、FRG1、MYH3、ACTN2等的检测,每10 μ L反应:RNA (1:10稀释裂解液) 2 μ L、快速高级Taqman预混合液 (2X) 5 μ L、RT酶混合液 (40X) 0.25 μ L、Taqman探针组 (20X) 0.5 μ L、H₂O 2.25 μ L。在QuantStudio 7上运行以下反应方案:在48 $^{\circ}$ C下持续15分钟,在50 $^{\circ}$ C下持续2分钟,在95 $^{\circ}$ C下持续30秒,40x,在95 $^{\circ}$ C下持续5秒,在60 $^{\circ}$ C下持续30秒,然后如由制造商(赛默)所指定的读取板。对于用于检测DUX4下游基因(即MBD3L2、ZSCAN4、LEUTX、TRIM43、KHDC1L)的1步RT预扩增,POL2RA-VIC被用作内源性对照。每10 μ L反应:RNA (1:10稀释裂解液) 2.25 μ L、Taqman Pre-Amp预混合液 (2X) 5 μ L、RT酶混合液 (40X) 0.25 μ L、Taqman探针组 (0.2X) *2.5 μ L,*汇集TaqMan测定:组合等体积的每种20 $\times$ TaqMan[®]基因表达测定,多达100种测定。例如,为了汇集50种TaqMan测定,将每种测定的10 μ L组合在微量离心管中。使用1 $\times$ TE缓冲液稀释汇集的TaqMan测定,使得每种测定的最终浓度为0.2 $\times$ 。对于上述实例,将500 μ L的1 $\times$ TE缓冲液添加到汇集的TaqMan测定中,最终总体积为1mL。QuantStudio7方案在48 $^{\circ}$ C下使用15分钟、在95 $^{\circ}$ C下使用10分钟,10个循环:在95 $^{\circ}$ C下使用15秒、在60 $^{\circ}$ C下使用4分钟、在4 $^{\circ}$ C下不限时间。然后将样品稀释到50 μ L,并且继续qPCR步骤。每10 μ L反应:预扩增稀释2 μ L,快速高级Taqman预混合液 (2X) 5 μ L, Taqman探针组 (20X) 0.5 μ L, H₂O 2.5 μ L。复用时,将体积调整到总计10 μ L。在QuantStudio7上运行了以下程序:在50 $^{\circ}$ C下持续2分钟,在95 $^{\circ}$ C下持续30秒,40x,在95 $^{\circ}$ C下持续5秒,在60 $^{\circ}$ C下持续30秒,按照制造商的说明书(赛默)读取板。

[2437] 用于使用RNeasy微加试剂盒从肌管中提取总RNA的方法:

[2438] 在6孔板中,添加450 μ L缓冲液RLT Plus。通过将裂解液转移到置于2mL收集管(已供应)中的gDNA消除器旋转柱上将裂解液匀浆,以 $\geq 8000 \times g$ ($\geq 10,000$ rpm) 离心30秒并丢弃柱,同时保留流通液。然后,将250 μ L乙醇(最终为35%)添加到流通液中,并通过移液(未离心)充分混合。然后将样品(包含可能已形成的任何沉淀物)转移到置于2mL收集管(已供应)中的RNeasy MinElute旋转柱中。然后以 $\geq 8000 \times g$ 离心15秒。丢弃或收集流通液以进行蛋白质沉淀。将700 μ L缓冲液RW1添加到RNeasy MinElute旋转柱中,然后以 $\geq 8000 \times g$ 离心15秒,并且丢弃流通液。通过将10 μ L DNase I与70 μ L的缓冲液RDD轻轻混合来进行DNase处理,并且将其直接添加到柱中,在室温下温育20分钟。然后,将700 μ L缓冲液RW1(按照制造商的说明书)添加到RNeasy MinElute旋转柱,并以 $\geq 8000 \times g$ 离心15秒,并且丢弃流通液。将

500 μ L缓冲液RPE添加到RNeasy MinElute旋转柱中,以 $\geq 8000\times g$ 离心15秒,并且丢弃流通液。将500 μ L的80%乙醇添加到RNeasy MinElute旋转柱中,以 $\geq 8000\times g$ 离心2分钟以便洗涤旋转柱膜,并将收集管随流通液丢弃。将RNeasy MinElute旋转柱置于新的2mL收集管(已供应)中,全速离心5分钟以干燥膜,并且将收集管随流通液丢弃。将RNeasy MinElute旋转柱置于新的1.5mL收集管(已供应)中。将14 μ L不含RNase的水直接添加到旋转柱膜的中心,并全速离心1分钟以洗脱RNA。应以约12 μ L的经过洗脱的RNA结束。

[2439] 使用由Himeda等人,2015描述的方法检测DUX4-f1:

[2440] cDNA制备.每10 μ L反应:RNA(1 μ g)1 μ L、Oligo dT 0.5 μ L、10mM dNTP 0.5 μ L、H₂O 4.5 μ L,在添加酶混合液、5x第一链缓冲液2 μ L、0.1M DTT 0.5 μ L、RNase抑制剂0.5 μ L、SSIV RT 0.5 μ L之前,将样品在65 $^{\circ}$ C下温育2分钟,并迅速移至冰中并保持至少1分钟,将样品在55 $^{\circ}$ C下温育20分钟,并且在80 $^{\circ}$ C下温育10分钟,冷却至4 $^{\circ}$ C。进行DUX4预扩增:每10 μ L反应,RT反应1 μ L,5X GC缓冲液2 μ L,DMSO 0.8 μ L,10mM dNTP 0.2 μ L,10 μ M TJ38F 0.2 μ L,10 μ M TJ40R 0.2 μ L,Phusion II DNAPol 0.1 μ L,H₂O 5.5 μ L。在QuantStudio 7上运行以下方案:在98 $^{\circ}$ C下持续2分钟,在98 $^{\circ}$ C下持续15秒,在64 $^{\circ}$ C下持续20秒,在72 $^{\circ}$ C下持续15秒,在4 $^{\circ}$ C下不限时间的10个循环。用嵌套引物进行DUX4 qPCR:每10 μ L反应,DUX4预扩增DNA 1 μ L,2X IQ SYBR混合液5 μ L,10 μ M TJ38F 0.4 μ L,10 μ M TJ41R 0.4 μ L,H₂O 3.2 μ L。以下方案在QuantStudio7上运行:在95 $^{\circ}$ C下持续3分钟,在95 $^{\circ}$ C下持续10秒,在64 $^{\circ}$ C下持续15秒,在72 $^{\circ}$ C下持续20秒,在86 $^{\circ}$ C下持续10秒的40个循环,然后按照制造商的指示(赛默)在QuantStudio 7上读取板。从QuantStudio实时PCR软件提取Ct值,并且使用POLR2A作为管家基因,使用Genedata来计算相对表达水平。

[2441] FSHD肌管免疫细胞化学

[2442] 简而言之,将细胞固定于4%多聚甲醛中,并在室温下使其在4%低聚甲醛(PFA)中透化10分钟。在用含10%正常驴血清或3%BSA(NDS)的PBST封闭之前,将细胞用PBST(具有0.1%Triton X-100的1 $\times$ PBS溶液)透化。然后在具有5%NDS的PBST中将细胞与适当稀释的一抗在室温下一起温育1小时或在4 $^{\circ}$ C下一起温育12小时,在室温下用PBST洗涤3次,并且然后在具有5%NDS和DAPI的TBST中将其与所期望的二抗一起温育,以对细胞核进行复染。在分化的FSHD肌管中使用E5-5抗体通过免疫细胞化学检测DUX4。通过用于ICC的细胞信号传导抗体来检测经过活化的半胱天冬酶-3,即Asp175(<https://www.cellsignal.com/products/primary-antibodies/cleaved-caspase-3-aspl75-antibody/9661>)。

[2443] RNAseq方法

[2444] 通过用FastQC(<http://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/>)检查,来自Illumina的40bp单端读段具有良好的质量。使用TopHat v2.1.1将读段映射到hg19。通过将呈gtf格式的已知基因与kgXref表合并来创建TopHat的基因模型。从hg19组装中的UCSC表浏览器下载已知基因和kgXref两者。读段计数使用来自Subread包的特征计数功能获得,其中链选项为-r 2。读段用DESeq2归一化。如在主成分分析中所建议的,在不同时间段处理的神经元样品中的生物学重复具有批效应。因此,使用Combat来减少这种批效应。计算标准RPKM表达值。总基因签名非常小,并以标准的统计临界值定义:86/19,799mRNA基因。DUX4调节的基因签名占总签名的大部分:77/86mRNA基因=90%。非DUX4调节的基因占总签名的少部分,所述总签名具有中等倍数变化:9/86mRNA基因=10%;2-

2.7X logFC。

[2445] 用于siRNA和Cas9/sgRNA RNP转导FSHD肌管的方法:

[2446] 合成crRNA购自赛默飞世尔科技公司,并且退火到tracrRNA根据说明书执行。简而言之,将crRNA和tracrRNA以100 μ M重悬于TE缓冲液中、混合,并且在退火缓冲液中稀释5倍。按照制造商的建议,在ProFlex PCR系统中进行退火。100ng的经过组装的crRNA:将tracrRNA与500ng TrueCut Cas9(赛默飞世尔科技公司,#A36497)在设置有Neon转染系统试剂盒(赛默飞世尔科技公司,#MPK10096)的重悬缓冲液中温育。温育15分钟后,根据所描述的方法,将反应用于转染50,000个成肌细胞。用于靶向MAPK14 (3sgRNA) 和pLAM区的序列(DUX4的多聚腺苷酸化序列,4gRNA)为:NT-CTRL,GTATTACTGATATTGGTGGG (SEQ ID NO:3); MAPK14,GCTGAACAAGACAATCTGGG (SEQ ID NO:4),CTGCTTTTGACACAAAAACG (SEQ ID NO:5),CTTATCTACCAAATTCTCCG (SEQ ID NO:6);pLAM,AGAATTTTCACGGAAGAACAA (SEQ ID NO:7),CAGGTTTGCTAGACAGCGT (SEQ ID NO:12),ATTAAATGCCCCCTCCCTG (SEQ ID NO:8),AATCTTCTATAGGATCCACA (SEQ ID NO:9)。siRNA MAPK14,反义:UAGAUUACUAGGUUUUAGGTC (SEQ ID NO:10),CCUAAAACCUAGUAAUCUATT (SEQ ID NO:11)。

[2447] 实验

[2448] 实例1

[2449] 使用序列定向反义寡核苷酸阻遏DUX4来减少下游靶基因

[2450] 用DMSO对照媒剂处理野生型肌管,并且用DMSO媒剂对照或1 μ M购自Exiqon的DUX4序列定向反义寡核苷酸(ASO;FTX-2)处理表达DUX4蛋白的成熟患者源性FSHD肌管。处理后,将肌管裂解于19.5 μ L的罗氏实时准备裂解缓冲液、0.25 μ L的DNase1(艾莫宾公司,AM2222)、0.25 μ L的保护RNase抑制剂(罗氏公司,3335402001)中,并且将RNA收集在RNeasy微试剂盒预混合液中。通过实时PCR(赛默飞世尔科技公司,4484262)、ZSCAN4 Taqman测定(赛默飞世尔科技公司,Hs00537549_m1,FAM-MGB)、MYOG Taqman测定(赛默飞世尔科技公司,Hs01072232_m1,JUN-QSY)、RPLP0 Taqman测定(赛默飞世尔科技公司,Hs99999902_m1)和/或LEUTX Taqman测定(赛默飞世尔科技公司,Hs00418470_m1)确定DUX4调节的下游基因(ZSCAN4、TRIM43、MBD3L2、LEUTX和KHDC1L)的表达水平。从QuantStudio实时PCR软件中提取Ct值,并且使用POLR2A作为管家基因,使用Genedata来计算相对表达水平。

[2451] 结果显示,与用DMSO媒剂对照处理的FSHD肌管相比,用DUX4序列定向ASO处理的FSHD肌管表达DUX4和DUX4下游转录因子靶基因ZSCAN4、TRIM43、MBD3L2、LEUTX和KHDC1L的量减少(图2)。

[2452] 图3A中的数据是将MBD3L2 mRNA在用DMSO对照或1 μ M DUX4 ASO处理的FSHD肌管中与健康的正常等基因对照肌管中的表达进行比较的经过分组的板质量控制数据。图3B示出了使用不同稀释度的DUX4 ASO的DUX4和下游基因MBD3L2的药理学质量控制数据和剂量依赖性降低。图3C示出了将以DMSO:WT:Z'为0.512并且信噪比(S/N)为5.1处理的FSHD肌管与以DMSO或DUX4 ASO:Z'为0.319并且信噪比(S/N)为4.6处理的FSHD肌管进行比较的基于板的测定统计数据。

[2453] 实例2

[2454] P38小分子抑制剂降低MBD3L2 MRNA表达

[2455] 用DMSO媒剂对照或多种浓度的各种p38 α / β 抑制剂处理野生型肌管和表达DUX4蛋

白的成熟患者源性FSHD肌管,所述抑制剂具有不同的同种型和激酶组选择性范围,包含SB239063(图4A; $IC_{50}=15nM$)、VX-702(图4B)、帕吡莫德(图4C)和TAK-715(图4D)。处理后,处理对照细胞和经过处理的细胞,以进行MBD3L2 mRNA(DUX4下游基因)和肌生成素(MYOG) mRNA(对照)表达的实时PCR定量。这些p38 α/β 抑制剂显示MBD3L2 mRNA表达的有效(IC_{50} 大约 $<10nM$,图4A-D)降低对FSHD肌管中的MYOG mRNA表达没有影响。

[2456] 在FSHD肌管中,p38激酶抑制剂(例如,帕吡莫德)剂量依赖性地降低了DUX4 mRNA和DUX4下游基因MBD3L2 mRNA的表达,而不影响肌管的形成。当与DMSO处理相比时,如通过FSHD肌管中的qPCR和Taqman测量的(图5A),10、100和1000nM FTX000839(帕吡莫德)剂量依赖性地降低了相对于POLR2A mRNA归一化的DUX4-f1下游基因mRNA水平和MBD3L2下游基因mRNA水平两者,而不影响分化为肌管(图5B)。数据显示p38激酶抑制剂剂量依赖性地降低MBD3L2 mRNA表达,而不影响肌生成素mRNA表达。

[2457] 实例3

[2458] 通过SIRNA敲低减少P38 MAPK14 MRNA和MBD3L2 MRNA

[2459] 如材料和方法中所描述的,将p38 α MAPK14 85 siRNA和p38 α MAPK14 86 siRNA转染到患者FSHD肌管中。与非靶对照siRNA(NT CTRL 1和NT CTRL 2)相比,p38 α MAPK14 85 siRNA和p38 α MAPK14 86 siRNA中的每个(在较小程度上)都降低了p38 MAPK14的表达(如图6A所示)和MBD3L2 mRNA(DUX4靶基因)的表达(如图6B所示)。数据显示,p38 α MAPK14的基因组减少 $>50\%$ 特异性地减少了DUX4和下游靶基因,如MBD3L2所例示的。

[2460] 实例4

[2461] 通过P38 α 激酶Cas9/sgRNA RNP减少MBD3L2 mRNA

[2462] 如材料和方法中所描述的,进行MAPK14或pLAM(DUX4的聚腺苷酸信号序列)的CRISPR gRNA靶向。靶向MAPK14或pLAM(DUX4的聚腺苷酸信号序列)的CRISPR gRNA导致MBD3L2表达降低,但MYOG表达没有降低。数据表明,p38 α MAPK14的基因组减少特异性地减少了DUX4和下游靶基因,如MBD3L2所例示的。

[2463] 实例5

[2464] FTX-1821下调DUX4蛋白和MBD3L2 MRNA

[2465] 用DMSO媒剂对照和不同的FTX-1821浓度处理患者源性FSHD肌管(具有D4Z4阵列的6个重复序列),并且如方法和材料中所描述的,确定DUX4蛋白和MBD3L2 mRNA水平。对于DUX4和MBD3L2,分析了四个生物学重复。另外,确定了pHSP27水平。对于pHSP27定量,在两个独立的实验中获得了三个重复。

[2466] 用FTX 1821处理FSHD患者源性肌管导致DUX4蛋白($IC_{50}=25nM$)和MBD3L2 mRNA($IC_{50}=25nM$)浓度依赖性降低,所述浓度依赖性降低与观察到的作为靶参与的证据的磷酸HSP27水平($IC_{50}=10nM$)的变化相关(图7)。结果表明DUX4蛋白($IC_{50}=25nM$)和MBD3L2 mRNA($IC_{50}=10nM$)浓度依赖性降低。DUX4蛋白和MBD3L2mRNA的减少与观察到的作为靶参与的证据的p-HSP27水平($IC_{50}=10nM$)的变化相关。这些结果表明,FTX-1821对p38 α 途径的抑制导致有效的DUX4蛋白和MBD3L2 mRNA下调。

[2467] 实例6

[2468] FTX-1821不影响肌管形成

[2469] 分化永生化的FHSD肌管,并且用DMSO媒剂对照或FTX-1821以 $1\mu M$ 、 $0.33\mu M$ 、 $0.11\mu M$

或 $0.037\mu\text{M}$ 的浓度对其进行处理。4天后,将细胞固定并用针对MHC或DAPI的抗体染色。参见图8A。根据MHC染色对肌管中的细胞核进行定量(图8B)。结果显示,在测试浓度下用FTX-1821处理后,肌管的形成或融合没有发生变化。

[2470] 实例7

[2471] FTX-1821减少FSHD肌管中的凋亡

[2472] 如材料和方法中所描述的,通过体外FSHD肌管中的活性半胱天冬酶-3水平来测量凋亡。如图9A中的白色圆圈和放大区所示,在培养基中的肌管子集中以散发性方式检测到凋亡。在已经用不同浓度的FTX-1821处理的FSHD肌管中对活性半胱天冬酶-3信号进行了定量(图9B)。结果示出如由活性半胱天冬酶3的检测降低($\text{IC}_{50}=45\text{nM}$)所表明的凋亡信号的剂量依赖性降低,与对照肌管相比,此效应对FSHD肌管具有特异性。DMSO处理后未观察到活性半胱天冬酶-3信号的变化。

[2473] 实例8

[2474] FTX-1821减少病理学DUX4转录程序表达

[2475] 如方法和材料中所描述的进行研究,以鉴定与用DMSO媒剂对照处理的FSHD肌管相比,表达在用FTX-1821处理的FSHD肌管中下调的DUX4通路中的基因。另外,也在用DMSO处理的野生型肌管中确定了基因表达。通过RNA-seq分析每种条件的三个重复,并根据变化的方向和强度对基因进行聚类。

[2476] 如图10A的热图所示,通过RNA-seq图谱鉴定了许多差异表达的基因。条指示观察到的归一化变化,例如在仅用DMSO处理的样品中富集了通过FTX-1821下调的基因。在用FTX-1821($1\mu\text{M}$)处理后,这些基因的表达归一化,并且与野生型细胞中的观察结果更相似。使用标准的RPKM表达值计算,总基因签名非常小并且以标准的统计临界值定义:86/19,799mRNA基因。DUX4调节的基因签名占总签名的大部分,并且这些基因列在图10A中。非DUX4调节的基因占总签名的少部分,所述总签名具有中等倍数变化:9/86mRNA基因=10%; $2-2.7\text{X logFC}$ 。图10B示出了如材料和方法中所描述的DUX4靶基因的归一化读段,所述DUX4靶基因在用FTX-1821处理后下调。分析每组三个独立的重复。

[2477] 实例9

[2478] 各种FSHD1基因型和表型的MBD3L2 mRNA减少

[2479] 如方法和材料中所描述的,执行了p38激酶抑制剂减少从具有各种不同FSHD1基因型的患者获得的细胞中的DUX4靶基因表达的能力。用FTX-1821($1\mu\text{M}$)或FTX-839($1\mu\text{M}$)处理四种不同的FSHD患者成肌细胞系,即FTCE-016、FTCE-020、FTCE-197和FTCE-196(由Rabi Tawil友情提供),并且处理后确定DUX4靶基因MBD3L2的mRNA水平。

[2480] 所有FSHD系中MBD3L2表达水平降低,从而导致水平类似于在健康对照FTCE-396和FTCE-014中测量的水平(图11)。这是通过p38激酶抑制剂跨源自不同FSHD1基因型和表型的肌管减少DUX4靶基因的证据(对于FSHD2观察到类似的结果,数据未示出)。

[2481] 实例10

[2482] 从FSHD1和FSHD2基因型和表型减少MBD3L2 mRNA

[2483] 为了评估使用FTX-1821在FSHD1和FSHD2细胞中对p38选择性抑制的治疗效果,罗切斯特大学(University of Rochester)的Rabi Tawil友情提供了原代成肌细胞系。图13总结了研究中使用的13个FSHD1患者成肌细胞和3个FSHD2患者成肌细胞的基因型和表型。

用DMSO、FTX-1821或FTX-839 (1 μ M) 处理各种FSD1成肌细胞和FSD2成肌细胞,并且在处理后,确定DUX4靶基因MBD3L2的mRNA表达水平。另外,通过测量FSD1系和FSD2系中的活性半胱天冬酶-3来确定凋亡。

[2484] 各种FSD1成肌细胞和FSD2成肌细胞中的每个成肌细胞均显示MBD3L2的减少(图14A,顶部11行)。减少导致表达水平类似于健康对照品系(CTRL-FTCE-014)中的表达水平(图14A,底部2行)。另外,用FTX-839处理显示跨FSD1和FSD2系两者的凋亡降低到类似于健康对照系(CTRL-FTCE-014)中所确定的量的水平(图14B)。这些结果表明,临床FSD活检成肌细胞在分化为肌管时不仅显示出病理学DUX4下游基因表达的减少,而且导致跨FSD1和FSD2基因型和表型两者的细胞死亡。

[2485] 实例11

[2486] 在用有效且具选择性的P38激酶抑制剂处理后野生型大鼠肌肉中的靶参与

[2487] 在动物模型中研究了FTX-1821的药代动力学特性。向禁食或未禁食的雄性斯普拉-道来(Sprague-Dawley)大鼠(每个时间点和治疗组N=6只动物)口服给药FTX-1821,并确定磷酸p38 α 水平:总p38 α 水平。通过测量药物治疗前后磷酸MAP激酶活化的蛋白激酶2(MK2)与总MK2的比率的变化来对肌肉组织中的p38系统靶参与进行药效学分析。材料和方法部分中描述了所使用的所有方法。

[2488] FTX-1821表现出的血浆药代动力学特性类似于先前描述的血浆药代动力学特性(Aston等人,2009;数据未示出)。这些研究另外证明了FTX-1821快速分布到多块肌肉和血浆中。当达到临床相关的血浆暴露时,大鼠的肌肉与血浆暴露比率等于或大于1。

[2489] 药效学分析证明,单次口服给药FTX-1821 (0.3mg/kg)会产生临床上相关的血浆浓度(Barbour等人,2012),并且显著降低1小时的药物治疗范围内的大鼠斜方肌中磷酸MK2与总MK2的比率(图15)。单次给药FTX-1821后,P38系统靶参与持续至少12小时(图15)。当FTX-1821的血浆浓度和肌肉浓度大于20ng/mL或ng/g时,斜方肌中的P38系统靶参与最大,而当暴露减少时,P38系统靶参与则下降。基于FSD肌管中的体外数据(上文),预测在大鼠研究中实现的FTX-1821肌肉浓度将导致FSD患者肌肉活检中的DUX4依赖性靶基因的C_{max}降低>70%。

[2490] 此药代动力学和药效学分析表明,当血浆FTX-1821浓度大于20ng/mL时,对肌肉中的p38系统的最大抑制得以实现,并且在人肌肉中,在临床剂量为7.5或15mg BID的情况下,将期望产生显著p38通路抑制(Barbour等人,2012)。

[2491] 实例12

[2492] 在用有效且具选择性的P38激酶抑制剂处理后FSD异种移植小鼠中的DUX4基因组程序的抑制

[2493] 通过将C6 (FSD) 和A4 (对照) IPSC源性人永生化同基因成肌细胞系异种移植到大约8周龄雄性Nod-Rag小鼠的双侧胫前肌(TA)肌肉中来生成FSD和对照肌肉异种移植小鼠,如Sakellariou等人,2016所描述的。在长达4周的移植和INMES程序之后,用BID注射媒剂或FTX-2865 (10mg/kg) 处理FSD异种移植的动物持续8天(总共14次注射),并且在第8天最后一次早晨注射后1小时,大约在最大血浆浓度(T_{max})时将其处死。处死时,收集血浆、斜方肌和双侧胫前肌并且速冻以分析药代动力学终点、靶参与和DUX4依赖性mRNA。使用人特异性探针通过qPCR评估MBD3L2,并且相对于管家基因CDKN1B对其进行归一化。通过定量MSD测定

评估pMK2和MK2蛋白浓度。

[2494] 通过qPCR对移植有A4或C6成肌细胞组织4-6周的动物的TA组织进行的分析证明FSHD (C6) 中的MBD3L2和其它Dux4依赖性基因(未示出)相对于对照(A4)异种移植的TA肌肉显著($p < 0.05$)和>10倍增加(图16)。每组N=8个TA样品。

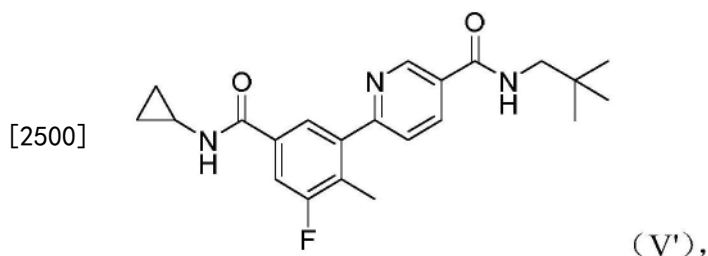
[2495] 用有效且具选择性的p38激酶抑制剂FTX-2865处理FSHD异种移植动物产生了p38系统靶参与,如在通过腹膜内(IP)注射给予的重复BID施用10mg/kg剂量后,野生型小鼠的TA和斜方肌中磷酸MAP激酶活化的蛋白激酶2(MK2)与总MK2的比率变化>50%所测量的(数据未示出)。FTX-2865处理显著($p < 0.05$)降低了小鼠斜方肌中磷酸与总MK2的比率,表明显著p38系统参与,并且还表明动物骨骼肌中的药物浓度足以抑制p38系统>80%(图17;每组N=8个斜方肌样品)。另外,与媒剂处理的动物相比,FTX-286处理显著($p < 0.05$)降低了FSHD异种移植的TA肌肉中的MBD3L2表达,表明通过p38抑制遏制了病理学DUX4基因程序(图18;每组N=5-7个TA样品)。

[2496] 等效方案

[2497] 尽管已经结合上文陈述的具体实施例描述了本发明,但许多替代方案、修改和其它变化对于本领域的普通技术人员而言将是显而易见的。所有这种替代方案、修改和变化都旨在落入本发明的精神和范围内。

[2498] 此外,旨在可以将本文所描述的任何方法改写为瑞士型格式,以用于本文所描述的任何p38激酶抑制剂或药剂,以便制备治疗本文所描述的任何病症的药物。同样,旨在将本文所描述的任何方法改写为用于用途权利要求的化合物。

[2499] 例如,p38激酶抑制剂用于制备用于治疗对p38激酶抑制有响应的病症的药物中的用途,其中所述p38激酶抑制剂由以下表征:式(V'):



[2501] 或其立体异构体、其同位素富集化合物、其前药、其溶剂化物或其药学上可接受的盐;其中所述病症与DUX4基因表达相关,并且所述p38激酶抑制剂降低了受试者的细胞中的DUX4表达水平和/或一种或多种下游基因的表达。

[0001]	<110>	弗尔康医疗公司	
[0002]	<120>	P38激酶抑制剂降低DUX4和下游基因表达以用于治疗FSHD	
[0003]	<130>	FULC-026/02W0	
[0004]	<150>	62/568,673	
[0005]	<151>	2017-10-05	
[0006]	<150>	62/568,754	
[0007]	<151>	2017-10-05	
[0008]	<150>	62/682,563	
[0009]	<151>	2018-06-08	
[0010]	<150>	62/682,565	
[0011]	<151>	2018-06-08	
[0012]	<160>	12	
[0013]	<170>	PatentIn版本3.5	
[0014]	<210>	1	
[0015]	<211>	16	
[0016]	<212>	DNA	
[0017]	<213>	人工序列	
[0018]	<220>		
[0019]	<223>	DUX4反义寡核苷酸	
[0020]	<400>	1	
[0021]		cagcgtcgga aggtgg	16
[0022]	<210>	2	
[0023]	<211>	15	
[0024]	<212>	DNA	
[0025]	<213>	人工序列	
[0026]	<220>		
[0027]	<223>	非靶向反义寡核苷酸	
[0028]	<400>	2	
[0029]		aacacgtcta tacgc	15
[0030]	<210>	3	
[0031]	<211>	20	
[0032]	<212>	DNA	
[0033]	<213>	人工序列	
[0034]	<220>		
[0035]	<223>	NT-CRL	
[0036]	<400>	3	
[0037]		gtattactga tattggtggg	20
[0038]	<210>	4	

[0039]	<211>	20	
[0040]	<212>	DNA	
[0041]	<213>	人工序列	
[0042]	<220>		
[0043]	<223>	MAPK14 sgRNA靶向序列	
[0044]	<400>	4	
[0045]		gctgaacaag acaatctggg	20
[0046]	<210>	5	
[0047]	<211>	20	
[0048]	<212>	DNA	
[0049]	<213>	人工序列	
[0050]	<220>		
[0051]	<223>	MAPK14 sgRNA靶向序列	
[0052]	<400>	5	
[0053]		ctgcttttga cacaaaaacg	20
[0054]	<210>	6	
[0055]	<211>	20	
[0056]	<212>	DNA	
[0057]	<213>	人工序列	
[0058]	<220>		
[0059]	<223>	MAPK14 sgRNA靶向序列	
[0060]	<400>	6	
[0061]		cttatctacc aaattctccg	20
[0062]	<210>	7	
[0063]	<211>	20	
[0064]	<212>	DNA	
[0065]	<213>	人工序列	
[0066]	<220>		
[0067]	<223>	pLAM sgRNA靶向序列	
[0068]	<400>	7	
[0069]		agaatttcac ggaagaacaa	20
[0070]	<210>	8	
[0071]	<211>	20	
[0072]	<212>	DNA	
[0073]	<213>	人工序列	
[0074]	<220>		
[0075]	<223>	pLAM sgRNA靶向序列	
[0076]	<400>	8	
[0077]		attaaaatgc cccctccctg	20

[0078]	<210>	9	
[0079]	<211>	20	
[0080]	<212>	DNA	
[0081]	<213>	人工序列	
[0082]	<220>		
[0083]	<223>	pLAM sgRNA靶向序列	
[0084]	<400>	9	
[0085]		aatcttctat aggatccaca	20
[0086]	<210>	10	
[0087]	<211>	21	
[0088]	<212>	DNA	
[0089]	<213>	人工序列	
[0090]	<220>		
[0091]	<223>	MAPK14 siRNA	
[0092]	<400>	10	
[0093]		uagauuacua gguuuuaggt c	21
[0094]	<210>	11	
[0095]	<211>	21	
[0096]	<212>	DNA	
[0097]	<213>	人工序列	
[0098]	<220>		
[0099]	<223>	MAPK14 siRNA	
[0100]	<400>	11	
[0101]		ccuaaaaccu aguaaucuat t	21
[0102]	<210>	12	
[0103]	<211>	20	
[0104]	<212>	DNA	
[0105]	<213>	人工序列	
[0106]	<220>		
[0107]	<223>	pLAM sgRNA靶向序列	
[0108]	<400>	12	
[0109]		caggtttgcc tagacagcgt	20

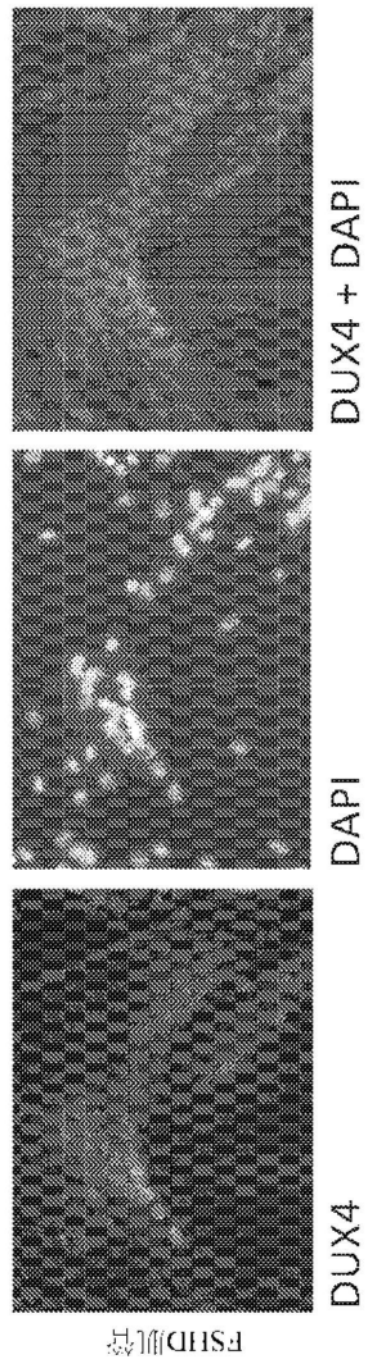


图1A

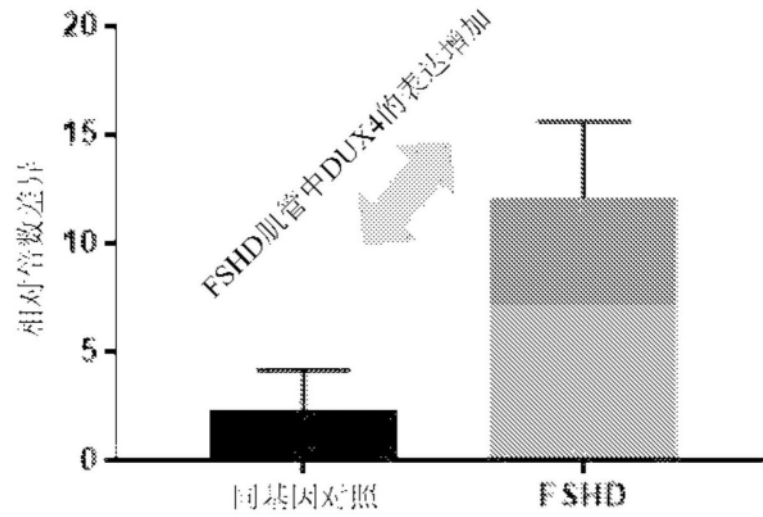


图1B

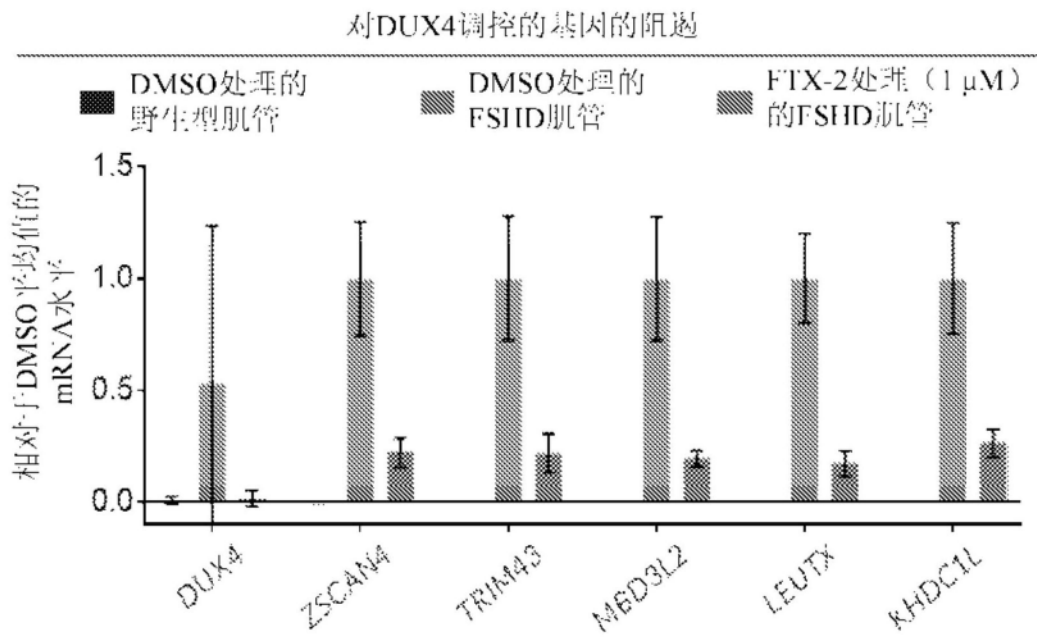


图2

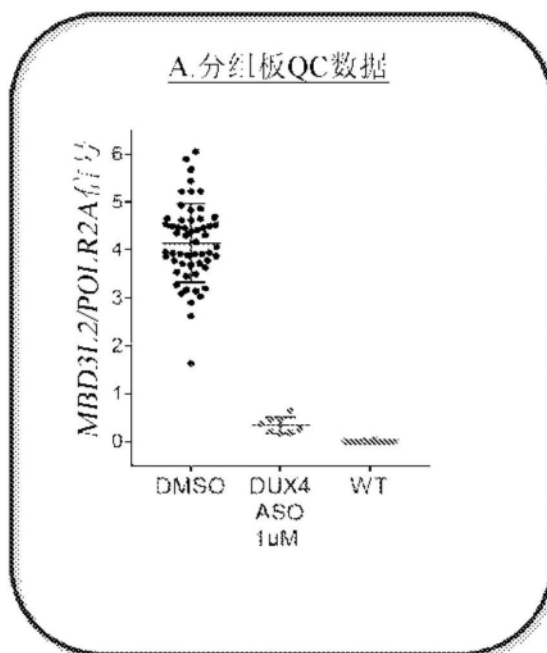


图3A

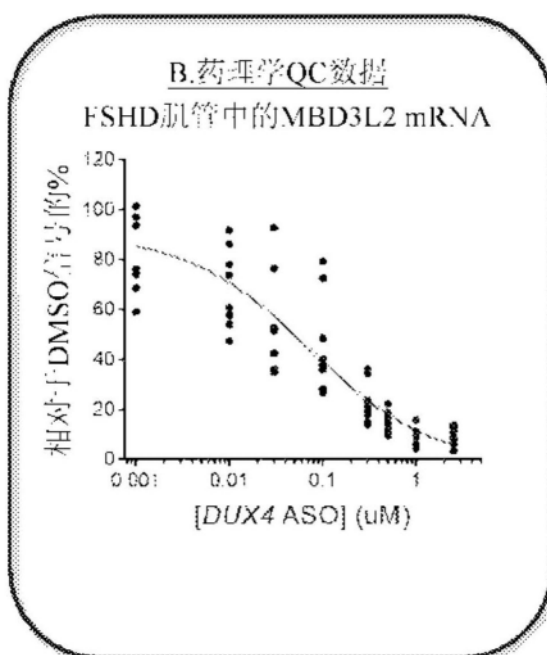


图3B



图3C

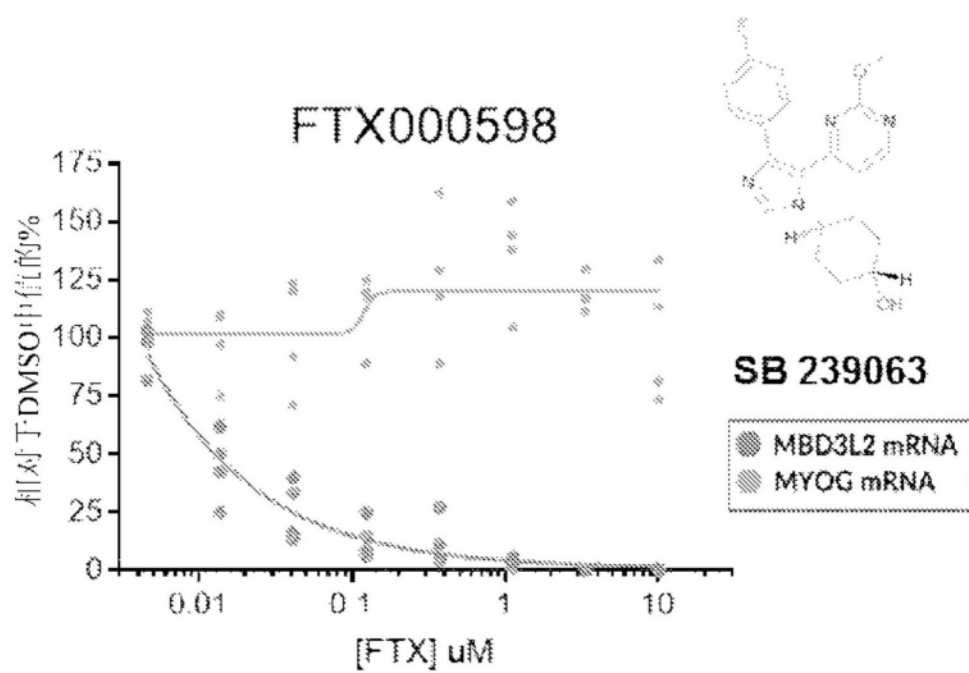


图4A

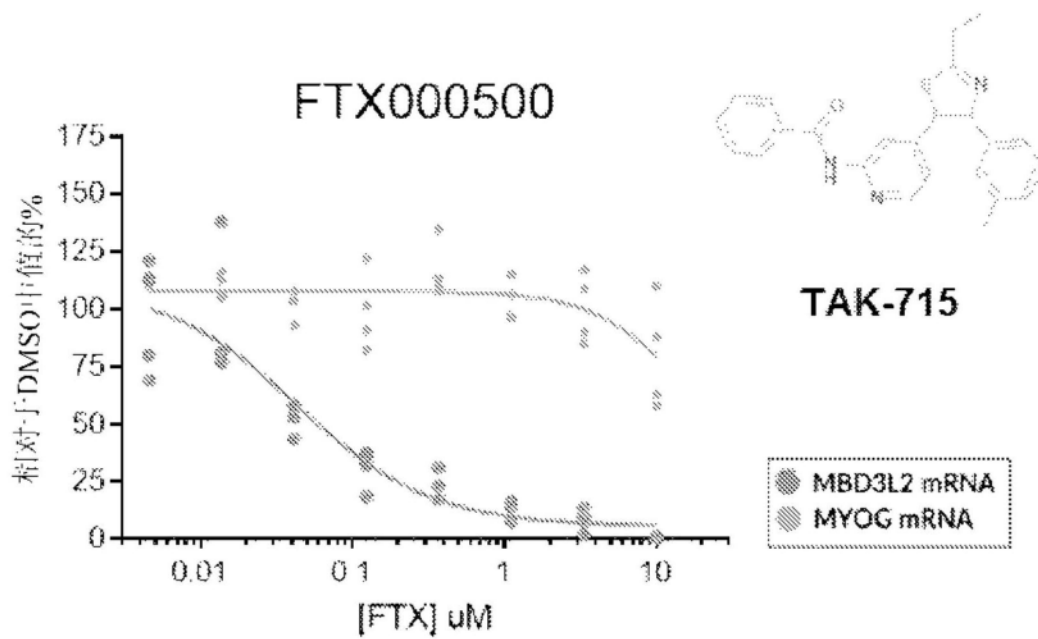


图4D

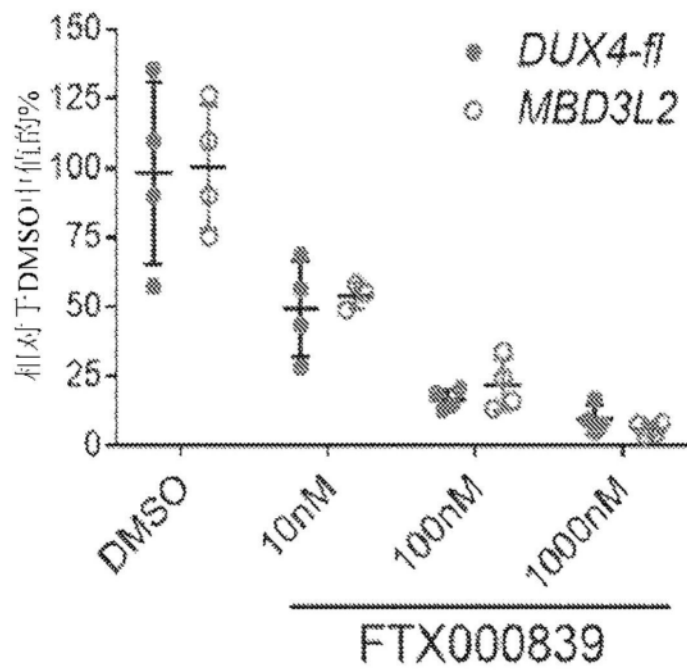


图5A

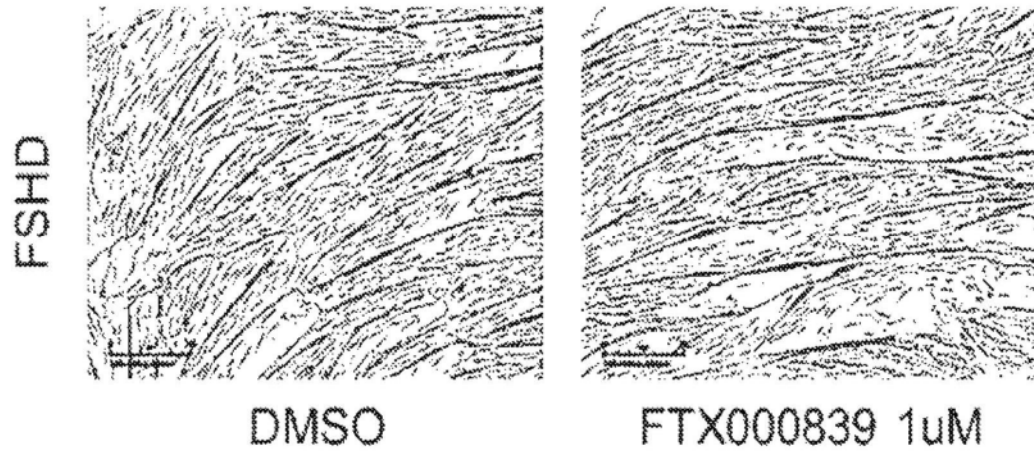


图5B

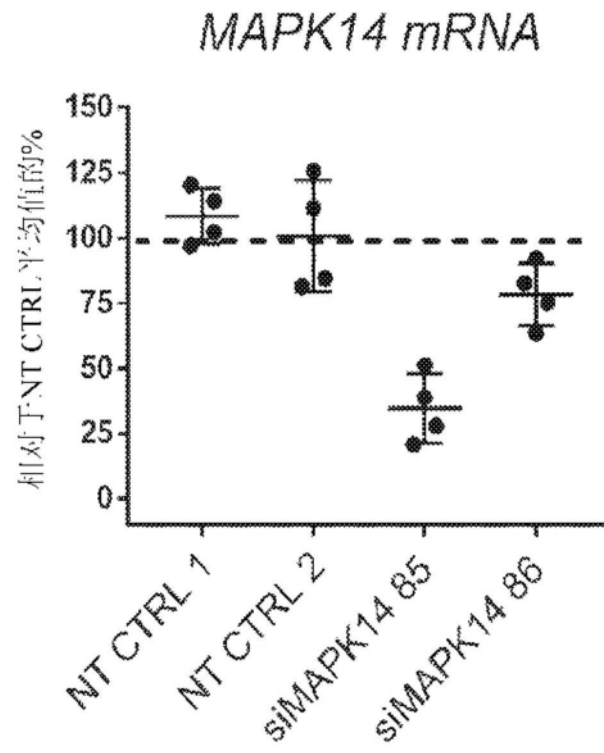


图6A

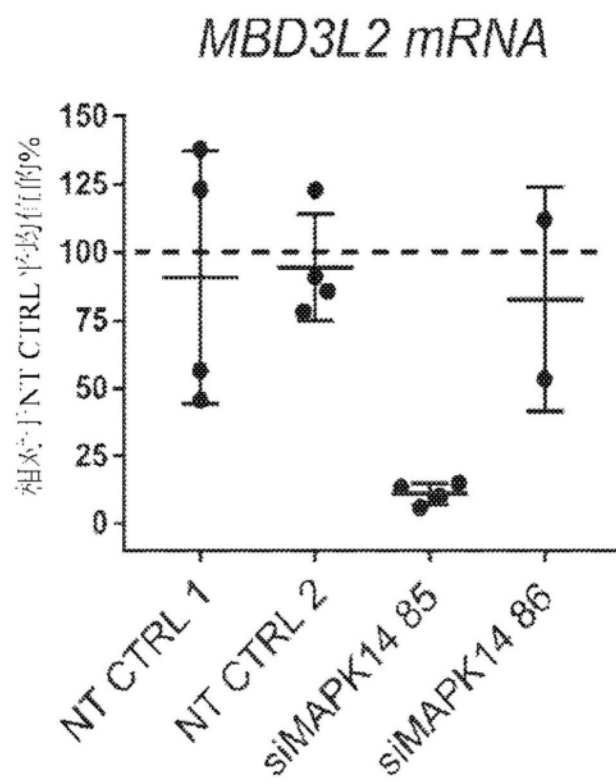
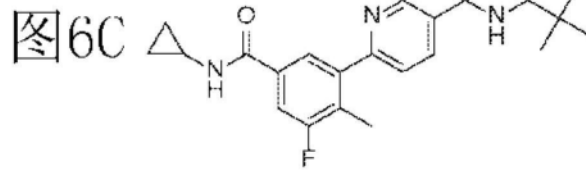
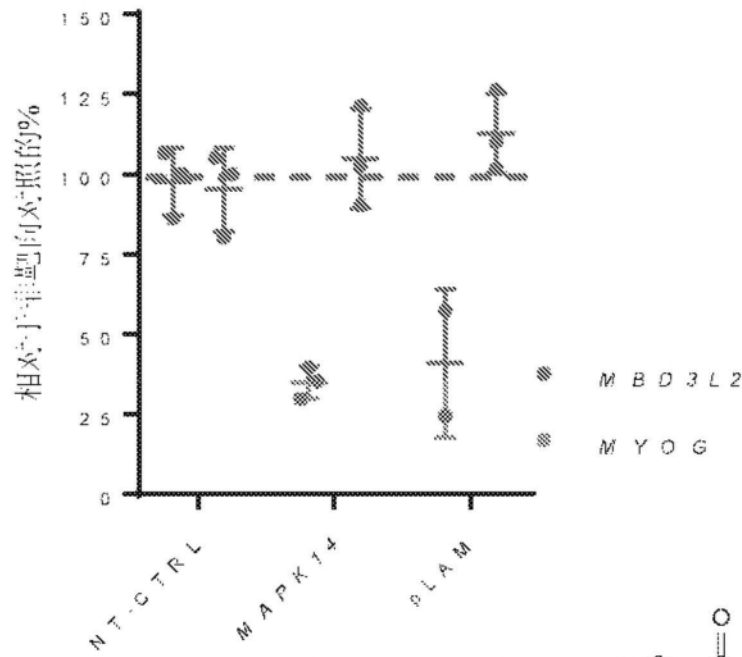


图6B



FTX-1821

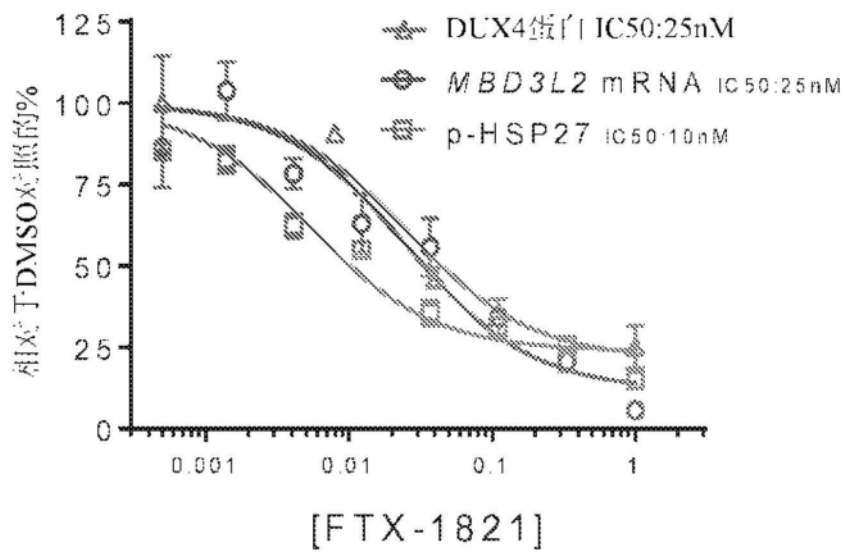


图7

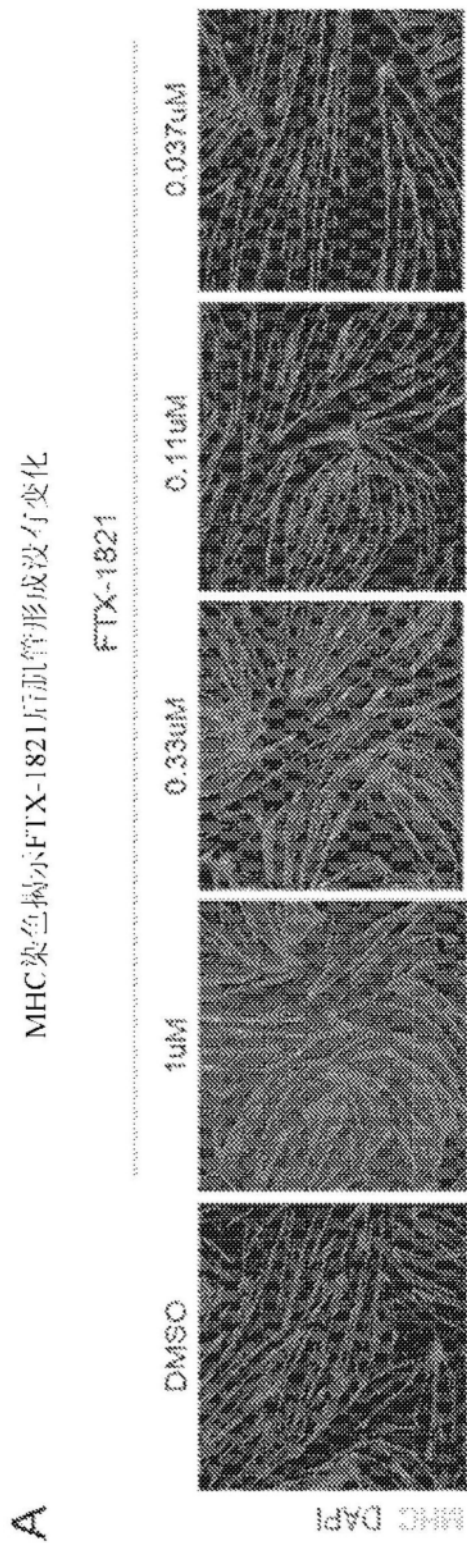
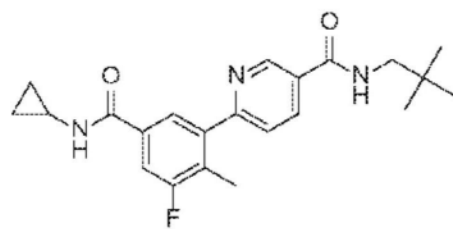


图8A



FTX-1821

在FTX-1821后对MHC-肌管中的细胞核进行的定量

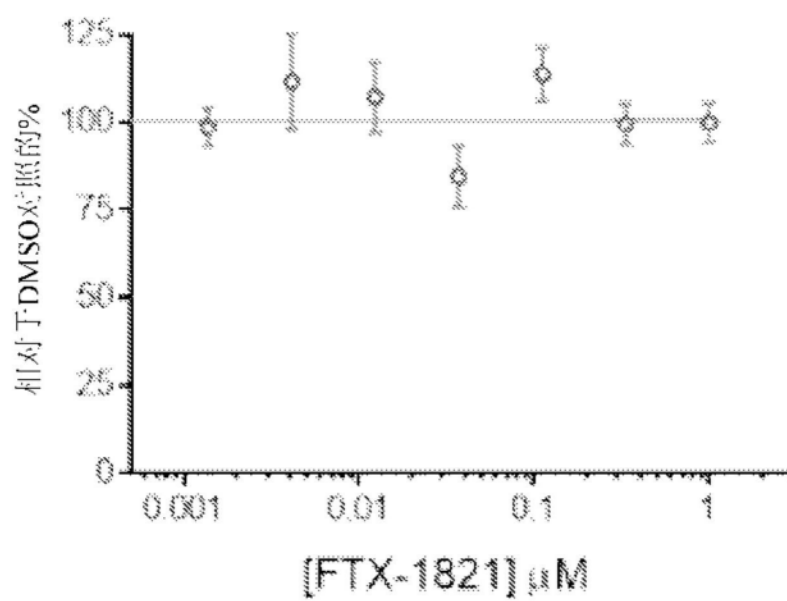


图8B

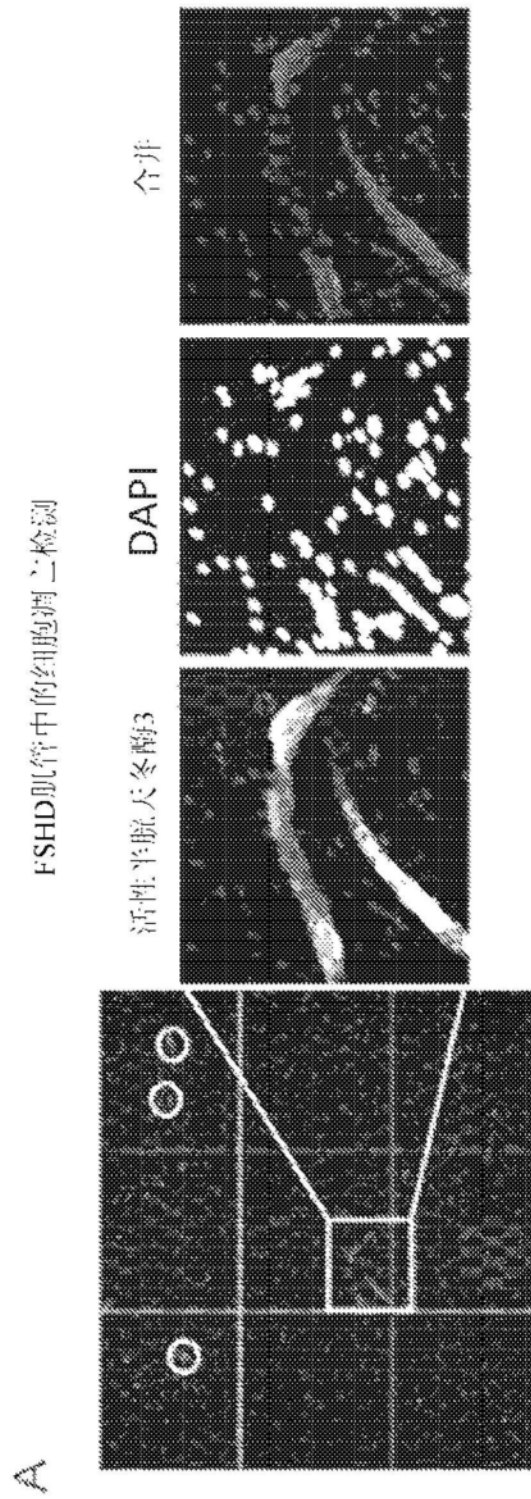


图9A

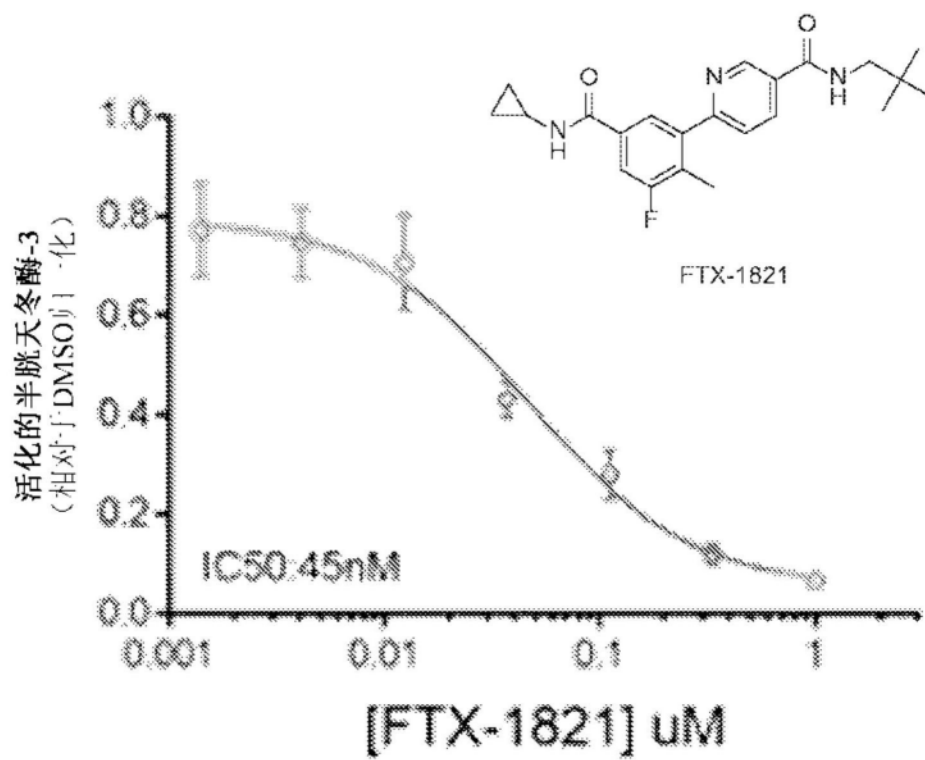
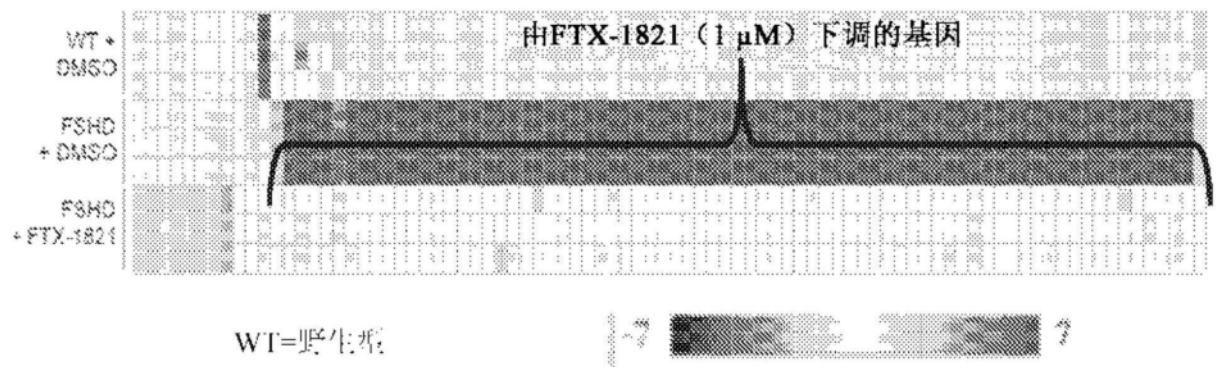


图9B

A

FTX-1821处理导致FISHD基因表达签名下调



由FTX-1821下调的基因:

ZSCAN4	TRIM51BP	MBD3L3	UBTFL5	AP001043.1	ABRA
PRAMEF20	KHDC1P1	KDM4F	HNRNPCL3	MBD3L5	WIPF3
PRAMEF6	RFPL4A	DUXA	ZIM3	TRIM51CP	UBTFL1
PRAMEF17	ZSCAN5DP	TPRX1	TRIM53BP	TRIM53CP	POU5F1B
PRAMEF1	PRAMEF9	PRAMEF13	TRIM53AP	CILP	UBTFL2
ZNF705E	KLF17	TRIM43	DPPA3	SLC2A3	FAM151A
LEUTX	RFPL2	MBD3L2	MBD3L2B	TRIM49	TRIM60
PRAMEF15	CCNA1	PRAMEF11	USP29	ZNF705G	PRAMEF28P
ZNF705A	PRAMEF2	PRAMEF14	ZNF296	TRIM43CP	KLF18
PRAMEF12	HNRNPCL1	KHDC1L	F2RL1	TRIM48	SNAI1P1
SLC34A2	DUXB	PRAMEF19	FREM2	UBTFL6	HUNK
HNRNPCL2	HSPA6	PRAMEF4	PRAMEF8	PRAMEF33	P2RX1
PRAMEF18	TRIM43B	KDM4E	TRIM51	C1DP2	TPRX2P
TRIM49C	TC2N	TRIM49B	IGFN1	DPYSL5	FAM9C
					GJA5
					IMPG2

图10A

FTX-1821下调的基因是FSHD特异性的

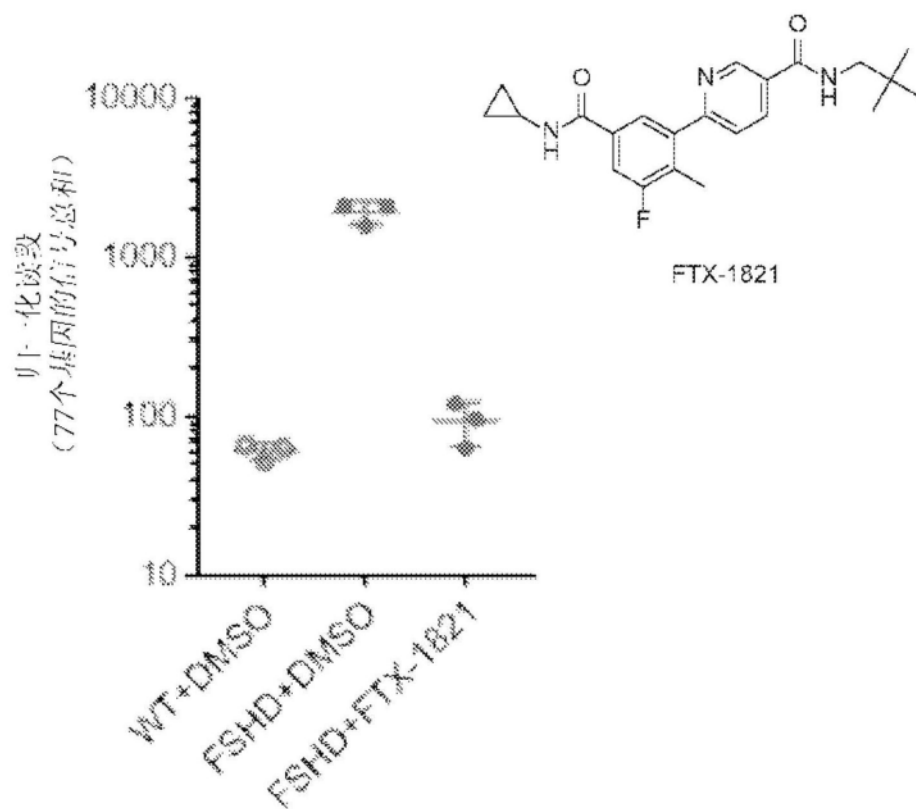


图10B

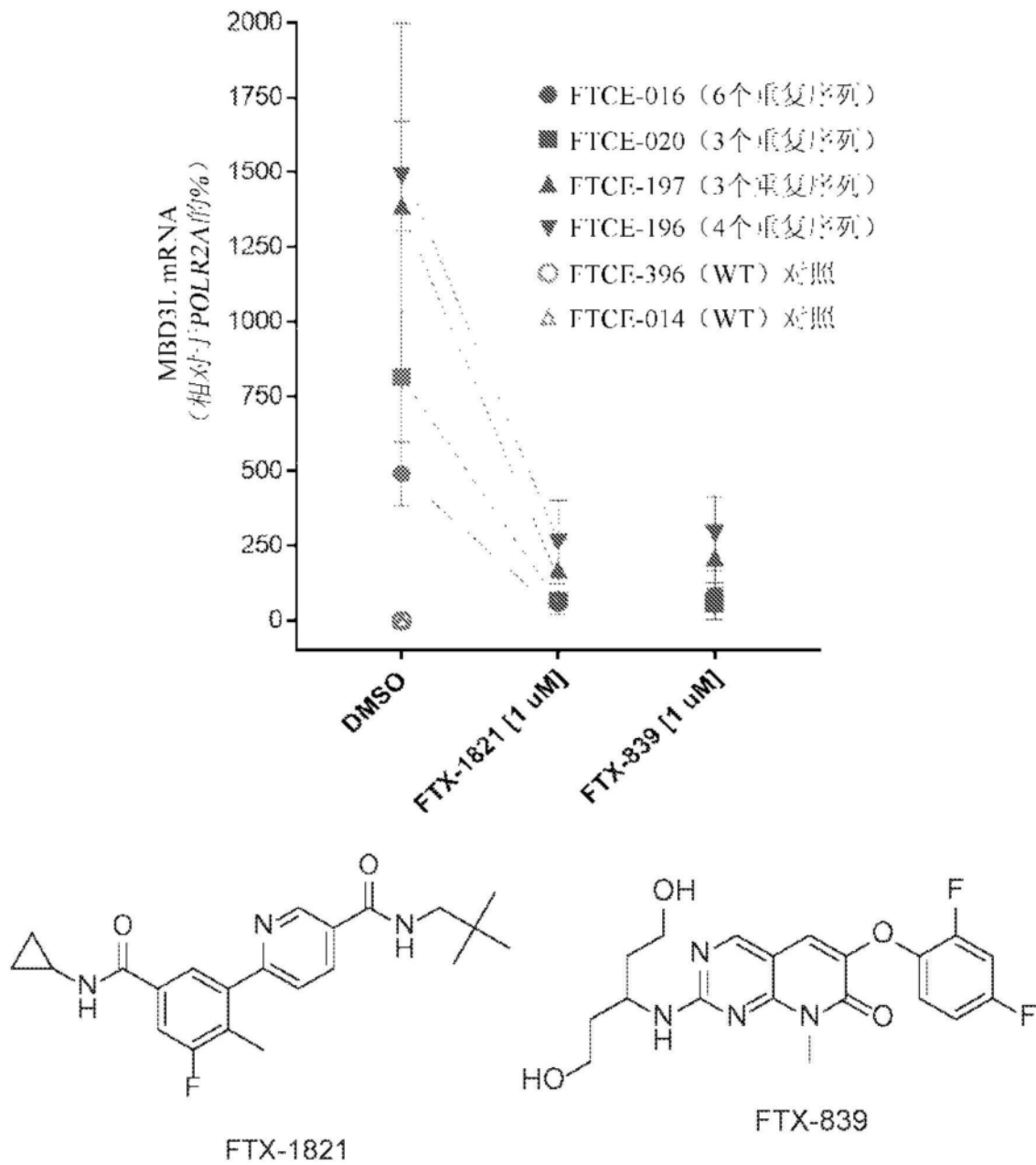
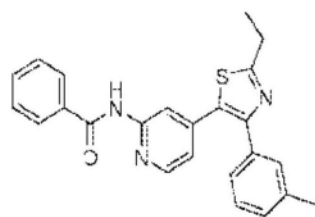


图11

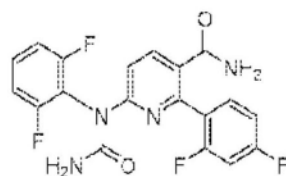
表1

药物_名称	格式化的ID	IC50 <i>MBD3L2</i> (nM)
TAK-715	FTX000500	48
VX-702	FTX000638	41
R1487	FTX000830	6
帕吡莫德	FTX000839	10
AS1940477	FTX001341	20
洛吡莫德	FTX001821	30
LY2228820	FTX002865	10
SCIO-469	FTX004078	25
多玛莫德	FTX004385	42
BMS-582949	FTX005041	68
PH-797804	FTX005042	10
培美替尼	FTX005043	5

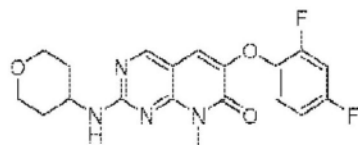
图12A



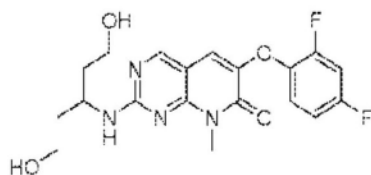
FTX-500
"TAK-715"



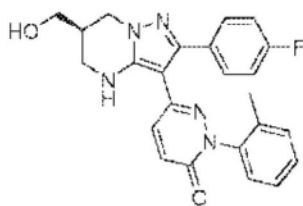
FTX-638
"VX-702"



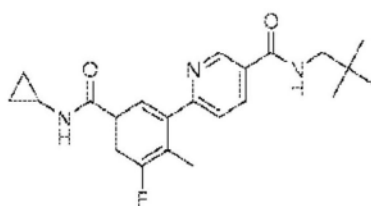
FTX-830
"R1487"



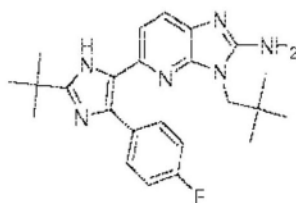
FTX-839
"帕吡莫德"



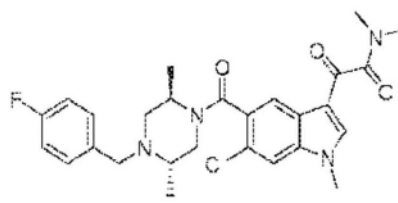
FTX-1341
"AS1940477"



FTX-1821
"洛吡莫德"

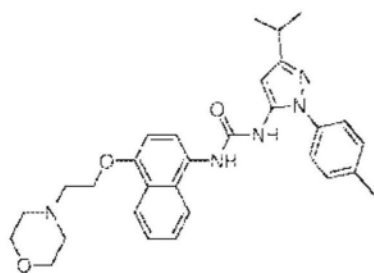


FTX-2865
"LY2228820"

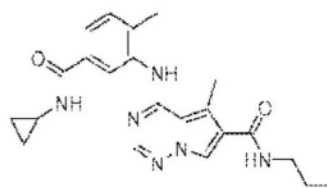


FTX-4078
"SCIO-469"

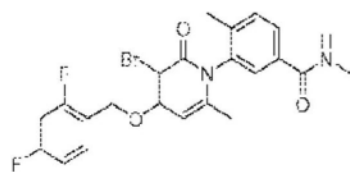
图12B



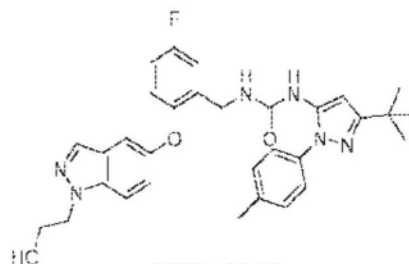
FTX-4385
“多玛莫德”



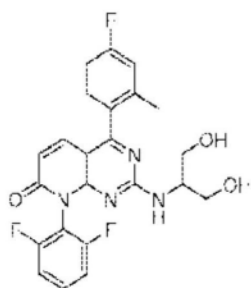
FTX-5041
“BMS-582949”



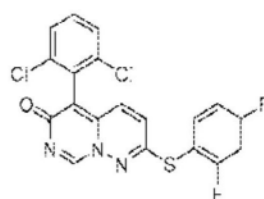
FTX-5042
“PH-797804”



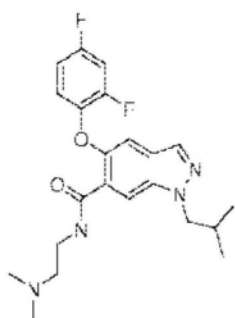
FTX-5043
“培美替尼”



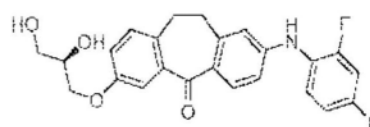
“比玛莫德”



FTX-4384
“奈玛莫德”
“VX-745”



“ARRY-797”



“Skepinone-L”

图12B(续)

表2

CTID #	ID	p/i	细胞类型	重复序列数	对照/FSHD
CTID-001	FTCE-204	原代	成纤维细胞	39	对照
CTID-002	FTCE-425	原代	成肌细胞	5.5	FSHD
CTID-003	FTCE-423	原代	成肌细胞	3	FSHD
CTID-004	FTCE-396	原代	成肌细胞	n/a	对照
CTID-005	FTCE-422	原代	成肌细胞	2	FSHD
CTID-006	FTCE-424	原代	成肌细胞	4.5	FSHD
CTID-007	FTCE-426	原代	成肌细胞	4.5	FSHD
CTID-008	FTCE-428	原代	成肌细胞	SMCHD1	FSHD2
CTID-009	FTCE-197	原代	成肌细胞	2	FSHD
CTID-010	FTCE-196	原代	成肌细胞	3	FSHD
CTID-011	FTCE-429	原代	成肌细胞	SMCHD1	FSHD2
CTID-012	FTCE-421	原代	成肌细胞	7	FSHD
CTID-013	FTCE-205	原代	成肌细胞	12	对照
CTID-014	FTCE-427	原代	成肌细胞	SMCHD1	FSHD2
CTID-015	FTCE-16	永生化	成肌细胞	6.5	FSHD
C6对照	FTCE-20	永生化	成肌细胞	3	FSHD
WT对照	FTCE-14	永生化	成肌细胞	n/a	对照
Δ4对照	FTCE-18	永生化	成肌细胞	n/a	对照

图13

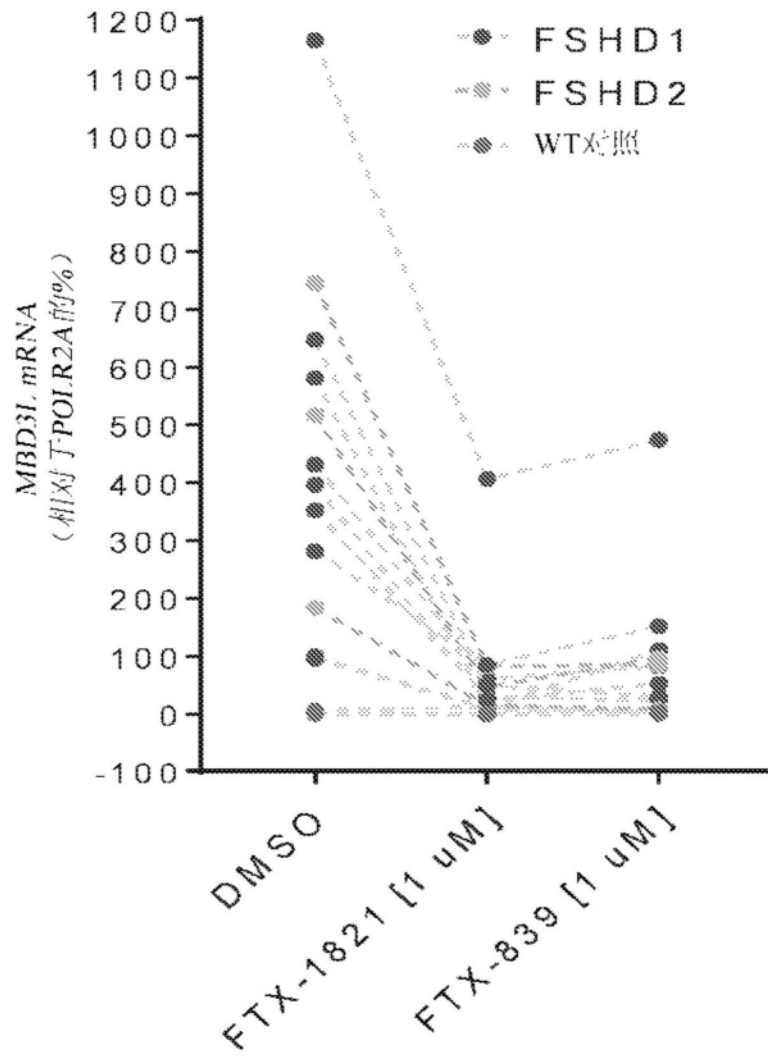


图14A

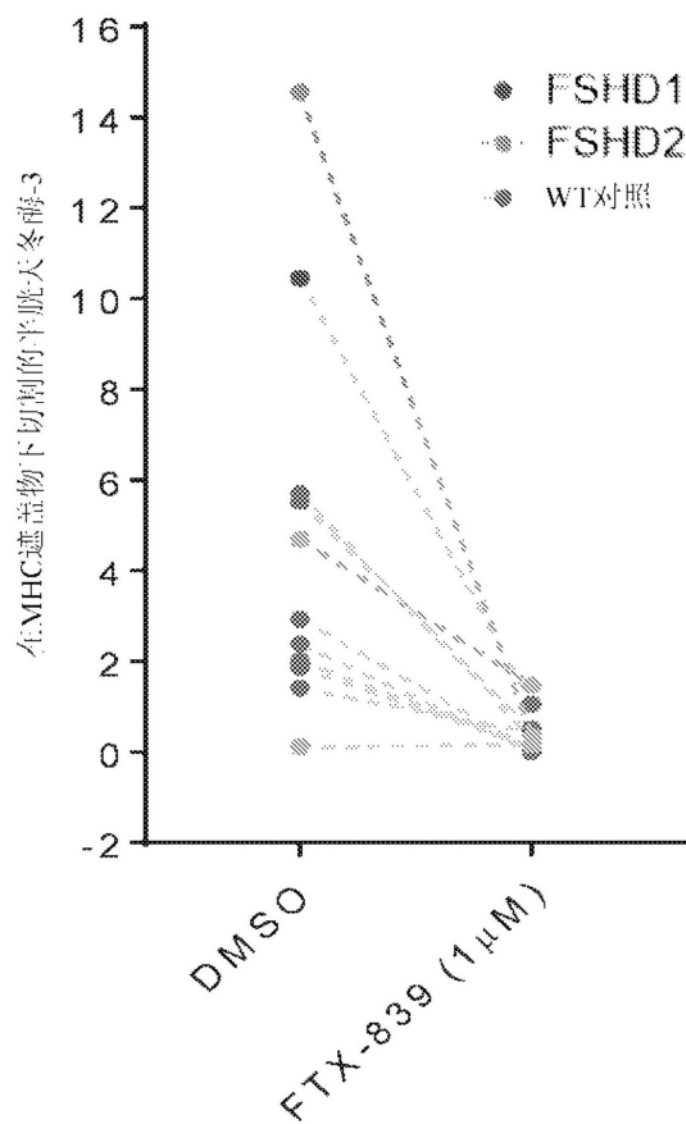


图14B

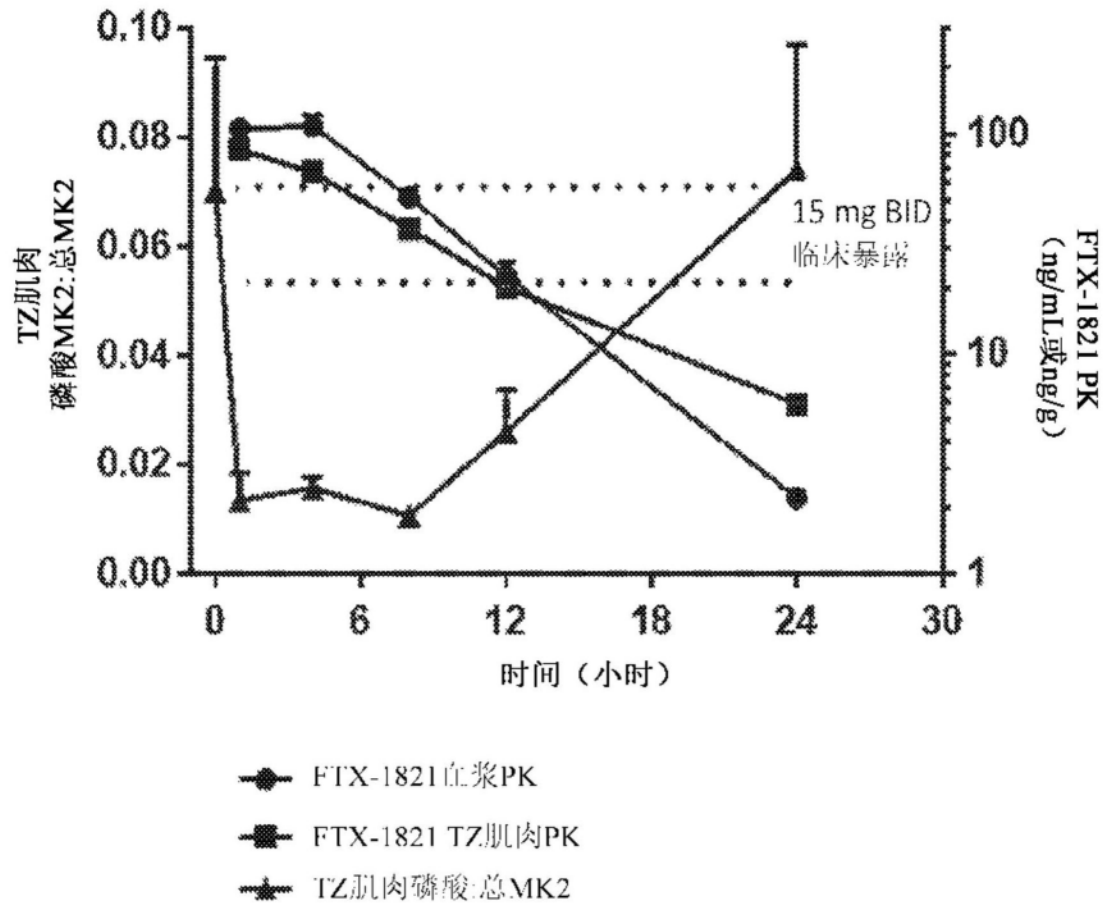


图15

与对照异种移植小鼠相比，FSHD肌肉中DUX4A
依赖性mRNA程序升高

A4和C6异种移植TA肌肉中的MBD3L2 mRNA

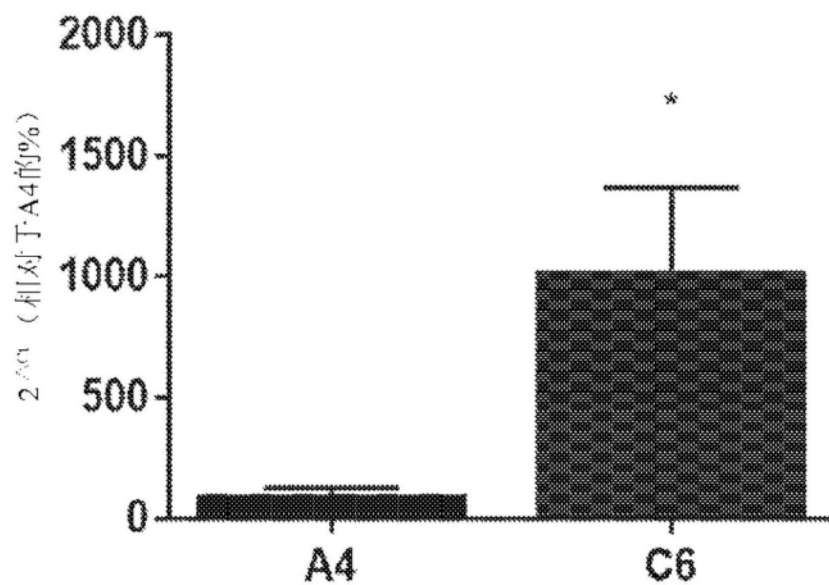


图16

用有效且具选择性的p38抑制剂FTX-2865处理FSHD
小鼠会在斜方肌中产生p38靶参与
小鼠斜方肌中的磷酸/总MK2比率

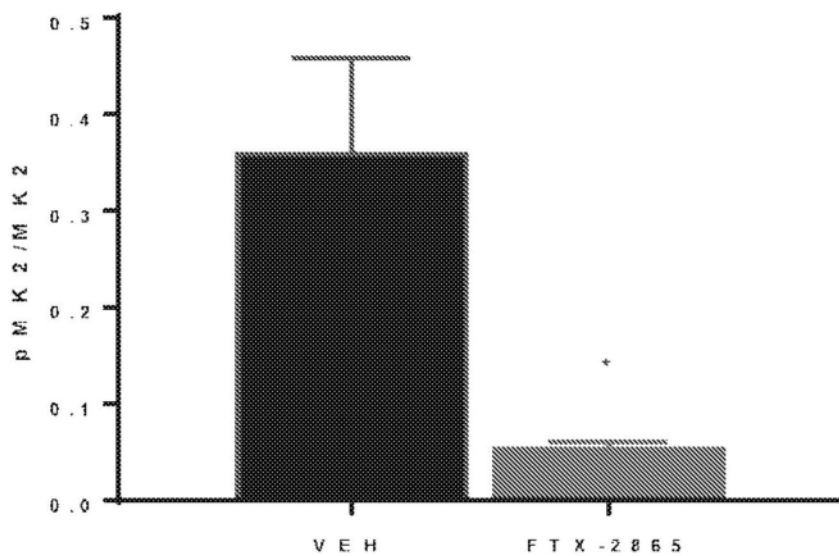


图17

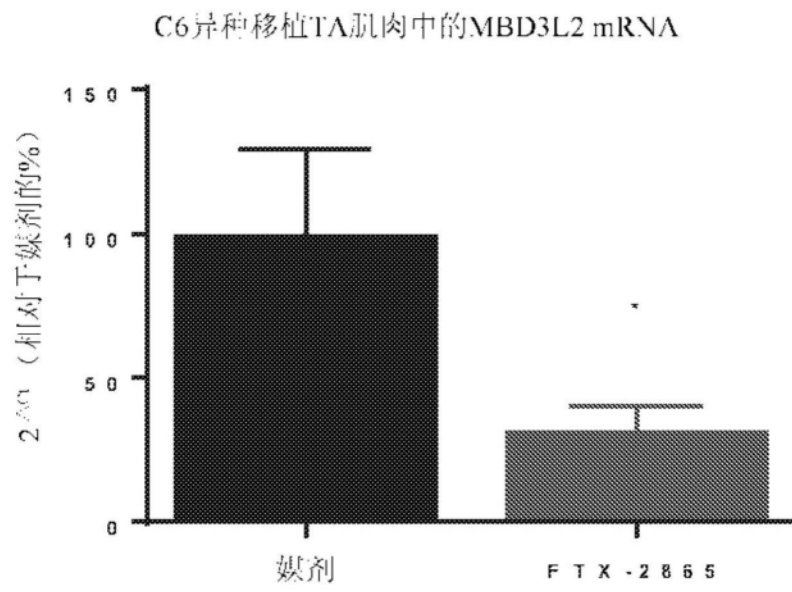


图18