(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116570594 A
(43)申请公布日 2023.08.11

(21)申请号 202310509095.9
(22)申请日 2017.06.22
(30)优先权数据
62/353,856 2016.06.23 US
62/469,913 2017.03.10 US
(62)分案原申请数据
201780051906.8 2017.06.22
(71)申请人 马里兰大学巴尔的摩分校
地址 美国马里兰州
申请人 美利坚合众国,由退役军人事务部总法律顾问办公室 PSG IV(024)代表的退役军人事务部代表
(72)发明人 保罗·夏皮罗 杰弗里·哈斯戴 亚历山大·麦克莱尔
(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 高瑜 郑霞
(51)Int.Cl.
A61K 31/495(2006.01)
A61K 31/5375(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 19/02(2006.01)
A61P 9/00(2006.01)
A61P 1/00(2006.01)
A61P 11/00(2006.01)
A61P 11/06(2006.01)

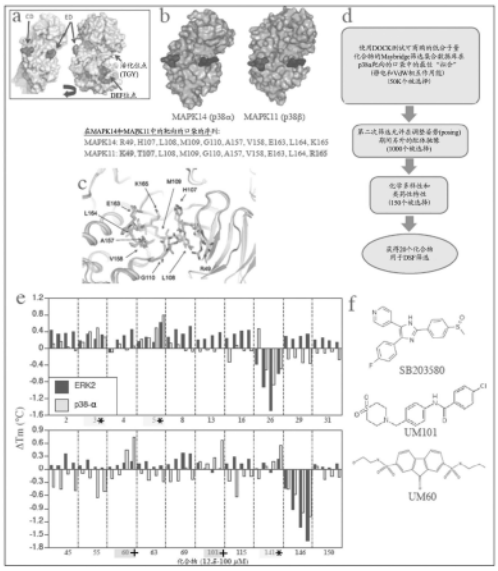
权利要求书2页 说明书119页 附图8页

(54)发明名称

选择性p38α特异性MAPK抑制剂

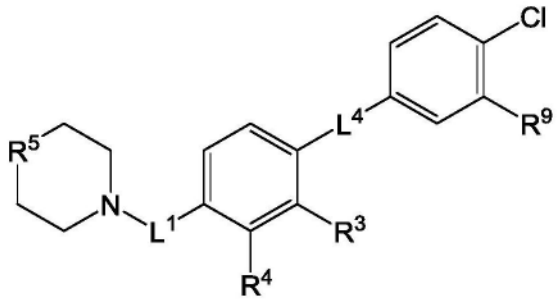
(57)摘要

本申请涉及具有内皮稳定化活性和抗炎活性的非催化底物选择性p38α特异性MAPK抑制剂及其使用方法。本申请提供了抑制p38αMAPK蛋白的化合物及使用其的方法,用于治疗或预防诸如癌症或炎性疾病的疾病。更具体地,但不排他地,涉及通过结合至在p38αMAPK的ED底物对接位点(ED substrate-docking site)附近的口袋(pocket)来抑制p38αMAPK蛋白的化合物,以及使用这样的化合物作为用于疾病的治疗的方法。



CN 116570594 A

1.一种具有下式的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗炎性疾病的药物的用途,其中所述式为:

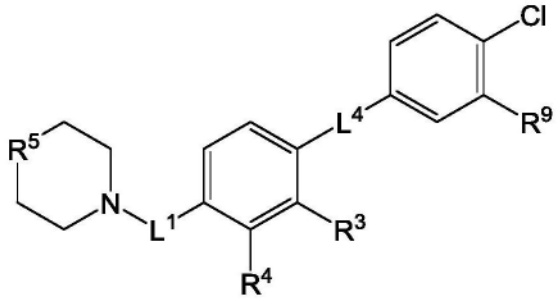


其中,

R^3	R^4	R^5	R^9	L^1	L^4
H	H	-O-	H	$-CH_2-$	-NHCO-
H	H	-O-	H	$-C(CH_2CH_2)-$	-NHCO-
H	H	$-N(CH_3)-$	H	$-CH_2-$	-NHCO-
H	H	$-N(CH_3)-$	H	$-C(CH_2CH_2)-$	-NHCO-

。

2.一种具有下式的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗选自由以下组成的组的疾病的药物的用途:类风湿性关节炎、心血管疾病、多发性硬化症、炎性肠病、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、哮喘、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)和急性肺损伤(ALI),其中所述式为:

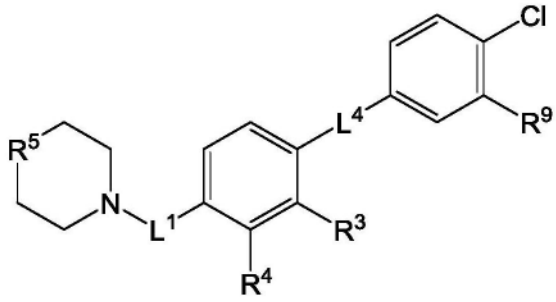


其中,

R^3	R^4	R^5	R^9	L^1	L^4
H	H	-O-	H	$-CH_2-$	-NHCO-
H	H	-O-	H	$-C(CH_2CH_2)-$	-NHCO-
H	H	$-N(CH_3)-$	H	$-CH_2-$	-NHCO-
H	H	$-N(CH_3)-$	H	$-C(CH_2CH_2)-$	-NHCO-

。

3.一种药物组合物在制备用于治疗炎性疾病的药物的用途,所述药物组合物包含具有下式的化合物或其药学上可接受的盐,以及生理学上相容的载体介质,其中所述式为:

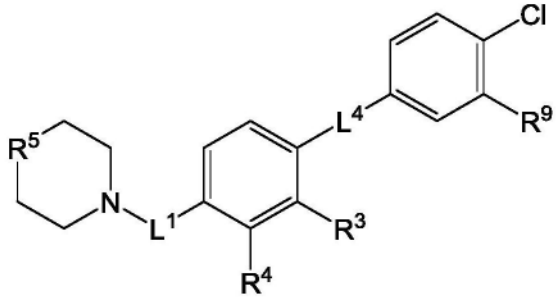


其中，

R^3	R^4	R^5	R^9	L^1	L^4
H	H	-O-	H	$-CH_2-$	-NHCO-
H	H	-O-	H	$-C(CH_2CH_2)-$	-NHCO-
H	H	$-N(CH_3)-$	H	$-CH_2-$	-NHCO-
H	H	$-N(CH_3)-$	H	$-C(CH_2CH_2)-$	-NHCO-

。

4.一种药物组合物在制备用于治疗选自由以下组成的组的疾病的药物的用途：类风湿性关节炎、心血管疾病、多发性硬化症、炎性肠病、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、哮喘、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)和急性肺损伤(ALI)，所述药物组合物包含具有下式的化合物或其药学上可接受的盐，以及生理学上相容的载体介质，其中所述式为：



其中，

R^3	R^4	R^5	R^9	L^1	L^4
H	H	-O-	H	$-CH_2-$	-NHCO-
H	H	-O-	H	$-C(CH_2CH_2)-$	-NHCO-
H	H	$-N(CH_3)-$	H	$-CH_2-$	-NHCO-
H	H	$-N(CH_3)-$	H	$-C(CH_2CH_2)-$	-NHCO-

。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的用途，其中所述药物用于口服施用。

6.根据权利要求1至4中任一项所述的用途，其中所述药物是控制释放的治疗剂型、持续释放的治疗剂型或延长释放的治疗剂型。

7.根据权利要求1至4中任一项所述的用途，其中所述药物包含从0.01mg/kg至200mg/kg的所述化合物。

选择性p38α特异性MAPK抑制剂

[0001] 本申请是申请日为2017年6月22日,申请号为201780051906.8,发明名称为“选择性p38α特异性MAPK抑制剂”的申请的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请要求2016年6月23日提交的美国临时申请第62/353,856号以及2017年3月10日提交的美国临时申请第62/469,913号的优先权和权益。这些申请中的每个的内容通过引用以其整体并入本文。

发明领域

[0004] 本发明大体上涉及作为p38丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)蛋白的抑制剂的化合物,并且更具体地,但不排他地,涉及通过结合至在p38αMAPK的ED底物对接位点(ED substrate-docking site)附近的口袋(pocket)来抑制p38αMAPK蛋白的化合物,以及使用这样的化合物作为用于疾病的治疗的方法。

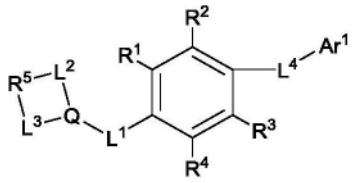
[0005] 发明背景

[0006] p38丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)有助于许多疾病的发病机制,但是目前可获得的p38催化抑制剂(例如,SB203580)有效性差,并且可能由于针对非炎性p38同种型(例如,p38β)的活性和p38α依赖性反调节应答(counterregulatory response)的损失(例如,MSK1/2)而引起毒性。因此,本领域中需要新的治疗剂(therapeutic)和治疗方法,以便既解决p38αMAPK的选择性抑制又选择性地阻断某些p38αMAPK功能,以保持关键的反调节功能和自我平衡功能(homeostatic function),同时应用于炎性疾病和肿瘤疾病的治疗。

[0007] 发明概述

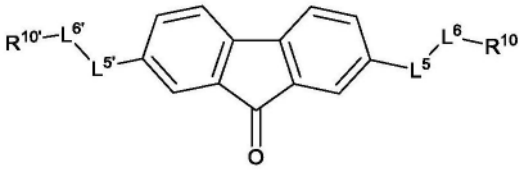
[0008] 在一个实施方案中,本发明涉及药物组合物,所述药物组合物包含用于治疗或预防通过抑制在需要其的患者中的某些p38αMAPK活性被缓解的疾病的治疗有效量的p38αMAPK抑制剂,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药,以及生理学上相容的载体介质(medium),其中p38αMAPK抑制剂是能够结合至在p38αMAPK的ED底物对接位点附近的口袋的化合物。在一个实施方案中,结合口袋(binding pocket)至少由p38αMAPK中的残基R49、H107、L108和K165定义。在一个实施方案中,结合口袋由p38αMAPK中的残基R49、H107、L108、M109、G110、A157、V158、E163、L164和K165定义。

[0009] 在一些实施方案中,p38αMAPK抑制剂是式1或式2的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药:



式1

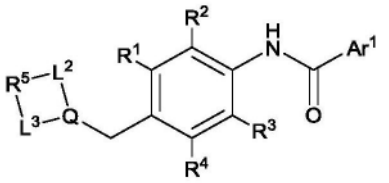
[0010]



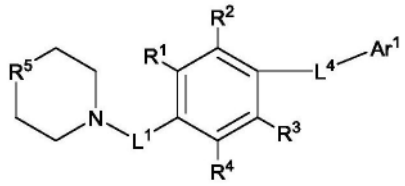
式2

[0011] 其中在式1和式2中，Q是-CH-或N；R^1、R^2、R^3和R^4中的每个独立地是氢或任选地被取代的烷基、烷氧基、芳基或杂芳基；R^5是-SO_2-、-CH(OH)-、-O-或-N(CH_3)-；R^{10}和$R^{10'}$中的每个独立地是-OH、-NH_2或-SH；L^1是-CH_2-、-C(CH_3)$_2$-或-C(CH_2CH_2)-；L^2和L^3中的每个独立地是-CH_2-、-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-；L^4、L^5和$L^{5'}$中的每个独立地是-NHCO-、-CONH-、-SO_2NH-、-$NHSO_2$-或-CH=CH-；L^6和$L^{6'}$中的每个独立地是任选地被取代的C_1-C_6烷基链；并且Ar^1是任选地被取代的芳基环或杂芳基环。在一些实施方案中，Ar^1是六元环。

[0012] 在一些实施方案中，p38αMAPK抑制剂是式11、式12、式13或式14的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药：

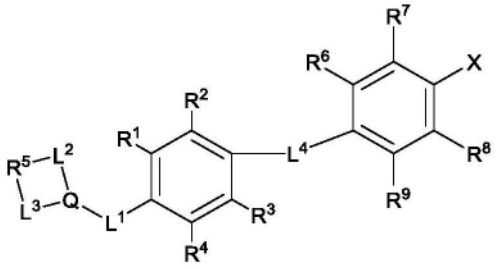


式 11

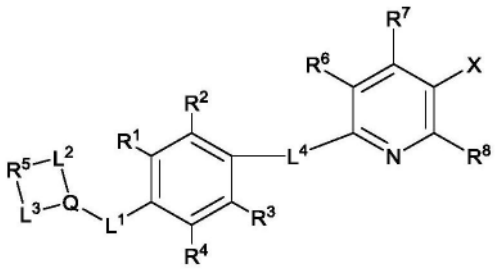


式 12

[0013]



式 13

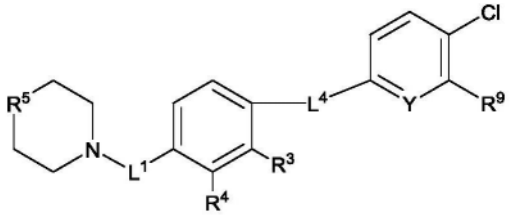


式 14

[0014] 其中在式11、式12、式13和式14中，Q是-CH-或N；R^1、R^2、R^3、R^4、R^6、R^7、R^8和R^9中的每个独立地是氢或任选地被取代的烷基、烷氧基、芳基或杂芳基；R^5是-SO_2-、-CH(OH)-、-O-或-N(CH_3)-；L^1是-CH_2-、-C(CH_3)$_2$-或-C(CH_2CH_2)-；L^2和L^3中的每个独立地是-CH_2-、-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-；L^4是-NHCO-、-CONH-、-SO_2NH-、-NHSO_2-或-CH=CH-；Ar^1是任选地被取代的芳基环或杂芳基环；并且X是卤素。在一些实施方案中，Ar^1是六元环。

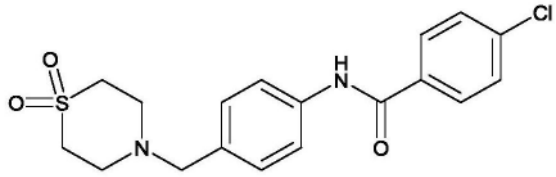
[0015] 在一些实施方案中，p38αMAPK抑制剂是如表1中定义的式1001至式1256中任一种的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药：

[0016]



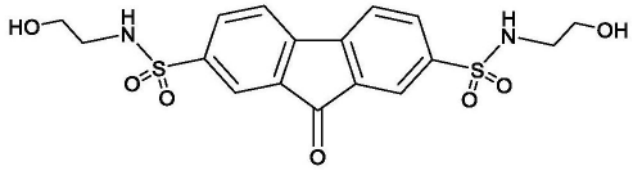
[0017] 式1001至式1256

[0018] 在一些实施方案中，p38αMAPK抑制剂是式UM101的化合物，或式UM60的化合物：



式 UM101

[0019]



式 UM60

[0020] 在一个实施方案中，p38αMAPK抑制剂是p38αMAPK选择性抑制剂。在一些实施方案中，疾病是癌症或炎性疾病。在其他实施方案中，疾病是类风湿性关节炎、心血管疾病、多发性硬化症、炎性肠病、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、哮喘、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)或急性肺损伤(ALI)。在一些实施方案中，癌症可以是听神经瘤、腺癌、血管肉瘤、星形细胞瘤、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、脑癌、乳腺癌、支气管癌、宫颈癌、脊索瘤、绒毛膜癌、结肠癌、结肠直肠癌、颅咽管瘤、囊腺癌、胚胎癌、内皮癌、室管膜瘤、上皮癌、食管癌、尤因氏瘤、纤维肉瘤、胃癌、多形性成胶质细胞瘤、胶质瘤、头颈癌、成血管细胞瘤、肝癌、肾癌、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、肺癌、淋巴管内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、髓样癌、成神经管细胞瘤、黑素瘤、脑膜瘤、间皮瘤、粘液肉瘤、鼻癌、成神经细胞瘤、少突胶质细胞瘤、口腔癌、成骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、乳头状腺癌、乳头状癌、松果体瘤、前列腺癌、横纹肌肉瘤、直肠癌、肾细胞癌、成视网膜细胞瘤、肉瘤、皮脂腺癌、精原细胞瘤、皮肤癌、鳞状细胞癌、胃癌、汗腺癌、滑膜瘤、睾丸癌、小细胞肺癌、喉癌、子宫癌、肾母细胞瘤、血癌、急性红白血病(acute erythroleukemic leukemia)、急性成淋巴细胞性B-细胞白血病、急性成淋巴细胞性T-细胞白血病、急性成淋巴细胞性白血病、急性成巨核细胞性白血病、急性成单核细胞性白血病、急性成髓细胞性白血病、急性髓单核细胞性白血病、急性非淋巴细胞性白血病、急性早幼粒细胞性白血病、急性未分化性白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓细胞性白血病、毛细胞白血病、多发性骨髓瘤、重链病、霍奇金病、多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、真性红细胞增多症或瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症。

[0021] 在一个实施方案中，本发明涉及抑制p38αMAPK的方法，该方法包括使p38αMAPK与能够结合至在P38αMAPK的ED底物对接位点附近的口袋的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药接触。在一个实施方案中，结合口袋至少由p38αMAPK中的残基R49、H107、L108和K165定义。在一个实施方案中，结合口袋由p38αMAPK的残基R49、H107、L108、M109、G110、A157、V158、E163、L164和K165定义。在一些实施方案中，该化合物具有式1或式2，或是其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药，其中在式1和式2中，Q是-CH-或N；R^1、R^2、R^3和R^4中的每个独立地是氢或任选地被取代的烷基、烷氧基、芳基或杂芳基；R^5是-SO_2-、-CH(OH)-、-O-或-N(CH_3)-；R^{10}和$R^{10'}$中的每个独立地是-OH、-NH_2或-SH；L^1是-

CH_2-、-$C(CH_3)_2$-或-$C(CH_2CH_2)$-；L^2和L^3中的每个独立地是-CH_2-、-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-；L^4、L^5和$L^{5'}$中的每个独立地是-NHCO-、-CONH-、-SO_2NH-、-$NHSO_2$-或-CH＝CH-；L^6和$L^{6'}$中的每个独立地是任选地被取代的C_1-C_6烷基链；并且Ar^1是任选地被取代的芳基环或杂芳基环。在一些实施方案中，Ar^1是六元环。

[0022] 在其他实施方案中，该化合物具有式11、式12、式13或式14，或是其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药，其中在式11、式12、式13和式14中，Q是-CH-或N；R^1、R^2、R^3、R^4、R^6、R^7、R^8和R^9中的每个独立地是氢或任选地被取代的烷基、烷氧基、芳基或杂芳基；R^5是-SO_2-、-CH(OH)-、-O-或-$N(CH_3)$-；L^1是-CH_2-、-$C(CH_3)_2$-或-$C(CH_2CH_2)$-；L^2和L^3中的每个独立地是-CH_2-、-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-；L^4是-NHCO-、-CONH-、-SO_2NH-、-$NHSO_2$-或-CH＝CH-；Ar^1是任选地被取代的芳基环或杂芳基环；并且X是卤素。在一些实施方案中，Ar^1是六元环。在一些实施方案中，该化合物具有式1001至式1256，或是其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药。在一个实施方案中，该化合物具有式UM101或是其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药。在另一个实施方案中，该化合物具有式UM60或是其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药。

[0023] 在一个实施方案中，该化合物选择性地抑制p38αMAPK。在一些实施方案中，p38αMAPK的抑制不导致p38α依赖性的反调节应答的损失。在一个实施方案中，p38α依赖性的反调节应答涉及丝裂原和应激激活的蛋白激酶-1(MSK1)或MSK2。在一些实施方案中，抑制p38αMAPK使内皮或上皮的屏障功能稳定化。在其他实施方案中，抑制p38αMAPK减少炎症。在一些实施方案中，抑制p38αMAPK减轻LPS诱导的肺损伤。在其他实施方案中，抑制p38αMAPK调节白细胞运输(leukocyte trafficking)。在一个实施方案中，抑制p38αMAPK调节细胞因子表达。

[0024] 在一个实施方案中，本发明涉及治疗或预防通过抑制在需要其的患者中的p38αMAPK蛋白被缓解的疾病的方法，该方法包括向患者施用治疗有效量的p38αMAPK抑制剂，其中所述p38αMAPK抑制剂是能够结合至在p38αMAPK的ED底物对接位点附近的口袋的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药。在一个实施方案中，结合口袋至少由p38αMAPK中的残基R49、H107、L108和K165定义。在一个实施方案中，结合口袋由p38αMAPK中的残基R49、H107、L108、M109、G110、A157、V158、E163、L164和K165定义。在一些实施方案中，p38αMAPK抑制剂是式1或式2的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药，其中在式1和式2中，Q是-CH-或N；R^1、R^2、R^3和R^4中的每个独立地是氢或任选地被取代的烷基、烷氧基、芳基或杂芳基；R^5是-SO_2-、-CH(OH)-、-O-或-$N(CH_3)$-；R^{10}和$R^{10'}$中的每个独立地是-OH、-NH_2或-SH；L^1是-CH_2-、-$C(CH_3)_2$-或-$C(CH_2CH_2)$-；L^2和L^3中的每个独立地是-CH_2-、-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-；L^4、L^5和$L^{5'}$中的每个独立地是-NHCO-、-CONH-、-SO_2NH-、-$NHSO_2$-或-CH＝CH-；L^6和$L^{6'}$中的每个独立地是任选地被取代的C_1-C_6烷基链；并且Ar^1是任选地被取代的芳基环或杂芳基环。在一个实施方案中，Ar^1是六元环。

[0025] 在一些实施方案中，p38αMAPK抑制剂是式11、式12、式13或式14的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药，其中在式11、式12、式13和式14中，Q是-CH-或N；R^1、R^2、R^3、R^4、R^6、R^7、R^8和R^9中的每个独立地是氢或任选地被取代的烷基、烷氧基、芳基或杂芳基；R^5是-SO_2-、-CH(OH)-、-O-或-$N(CH_3)$-；L^1是-CH_2-、-$C(CH_3)_2$-或-$C(CH_2CH_2)$-；L^2和L^3中的每个独立地是-CH_2-、-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-；L^4是-NHCO-、-CONH-、-SO_2NH-、-

$NHSO_2$-或-CH=CH-；Ar^1是任选地被取代的芳基环或杂芳基环；并且X是卤素。在一个实施方案中，Ar^1是六元环。

[0026] 在其他实施方案中，p38αMAPK抑制剂是式1001至式1256的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药。在一个实施方案中，p38αMAPK抑制剂是式UM101的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药。在另一个实施方案中，p38αMAPK抑制剂是式UM60的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药。在一个实施方案中，p38αMAPK抑制剂是p38αMAPK选择性抑制剂。在一些实施方案中，p38αMAPK抑制剂以剂量单位形式被施用。在一个实施方案中，剂量单位包括生理学上相容的载体介质。在一些实施方案中，疾病是癌症或炎性疾病。在其他实施方案中，疾病选自由以下组成的组：类风湿性关节炎、心血管疾病、多发性硬化症、炎性肠病、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、哮喘、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)和急性肺损伤(ALI)。在一个实施方案中，癌症选自由以下组成的组：听神经瘤、腺癌、血管肉瘤、星形细胞瘤、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、脑癌、乳腺癌、支气管癌、宫颈癌、脊索瘤、绒毛膜癌、结肠癌、结肠直肠癌、颅咽管瘤、囊腺癌、胚胎癌、内皮癌、室管膜瘤、上皮癌、食管癌、尤因氏瘤、纤维肉瘤、胃癌、多形性成胶质细胞瘤、胶质瘤、头颈癌、成血管细胞瘤、肝癌、肾癌、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、肺癌、淋巴管内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、髓样癌、成神经管细胞瘤、黑素瘤、脑膜瘤、间皮瘤、粘液肉瘤、鼻癌、成神经细胞瘤、少突胶质细胞瘤、口腔癌、成骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、乳头状腺癌、乳头状癌、松果体瘤、前列腺癌、横纹肌肉瘤、直肠癌、肾细胞癌、成视网膜细胞瘤、肉瘤、皮脂腺癌、精原细胞瘤、皮肤癌、鳞状细胞癌、胃癌、汗腺癌、滑膜瘤、睾丸癌、小细胞肺癌、喉癌、子宫癌、肾母细胞瘤、血癌、急性红白血病、急性成淋巴细胞性B-细胞白血病、急性成淋巴细胞性T-细胞白血病、急性成淋巴细胞性白血病、急性成巨核细胞性白血病、急性成单核细胞性白血病、急性成髓细胞性白血病、急性髓单核细胞性白血病、急性非淋巴细胞性白血病、急性早幼粒细胞性白血病、急性未分化性白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓细胞性白血病、毛细胞白血病、多发性骨髓瘤、重链病、霍奇金病、多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、真性红细胞增多症和瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症。

[0027] 本申请提供如下内容：

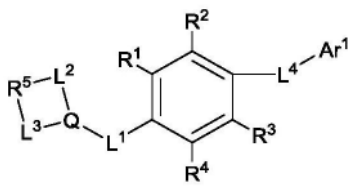
[0028] 1).一种药物组合物，包含：

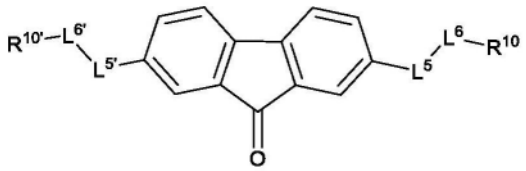
[0029] 治疗有效量的p38αMAPK抑制剂，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药，所述p38αMAPK抑制剂用于治疗或预防通过抑制在需要其的患者中的p38αMAPK活性被缓解的疾病；以及

[0030] 生理学上相容的载体介质；

[0031] 其中所述p38αMAPK抑制剂是能够结合至在p38αMAPK的ED底物对接位点附近并且至少由p38αMAPK中的残基R49、H107、L108和K165定义的口袋的化合物。

[0032] 2).如项目1)所述的药物组合物，其中所述p38αMAPK抑制剂是式1或式2的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药：

[0033] 式1：

[0034] 式2：

[0035] 其中在式1和式2中，

[0036] Q是-CH-或N；

[0037] R^1、R^2、R^3和R^4中的每个独立地是氢或任选地被取代的烷基、烷氧基、芳基或杂芳基；

[0038] R^5是$-SO_2-$、-CH(OH)-、-O-或$-N(CH_3)-$；

[0039] R^{10}和$R^{10'}$中的每个独立地是-OH、$-NH_2$或-SH；

[0040] L^1是$-CH_2-$、$-C(CH_3)_2-$或$-C(CH_2CH_2)-$；

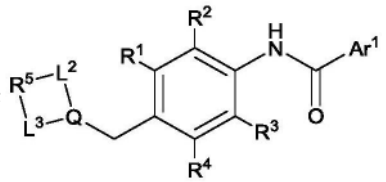
[0041] L^2和L^3中的每个独立地是$-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$或$-CH_2CH_2CH_2-$；

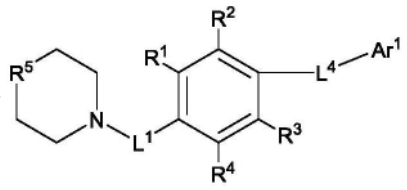
[0042] L^4、L^5和$L^{5'}$中的每个独立地是$-NHCO-$、$-CONH-$、$-SO_2NH-$、$-NHSO_2-$或-CH=CH-；

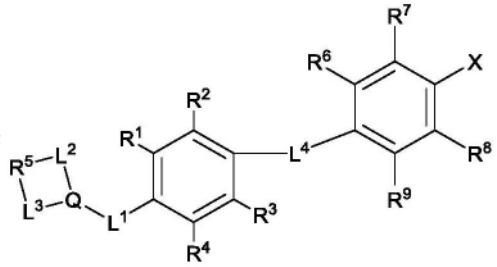
[0043] L^6和$L^{6'}$中的每个独立地是任选地被取代的C_1-C_6烷基链；并且

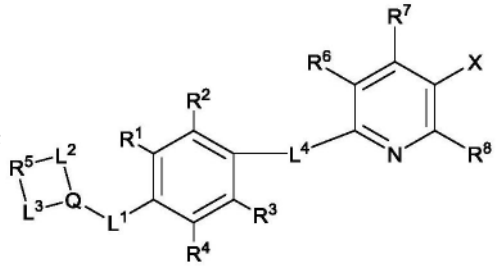
[0044] Ar^1是任选地被取代的芳基环或杂芳基环。

[0045] 3).如项目1)所述的药物组合物，其中所述p38αMAPK抑制剂是式11、式12、式13或式14的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药：

[0046] 式11：

[0047] 式12：

[0048] 式13：

[0049] 式14：

[0050] 其中在式11、式12、式13和式14中，

[0051] Q是-CH-或N；

[0052] R^1、R^2、R^3、R^4、R^6、R^7、R^8和R^9中的每个独立地是氢或任选地被取代的烷基、烷氧基、芳基或杂芳基；

[0053] R^5是-SO_2-、-CH(OH)-、-O-或-N(CH_3)-；

[0054] L^1是-CH_2-、-C(CH_3)$_2$-或-C(CH_2CH_2)-；

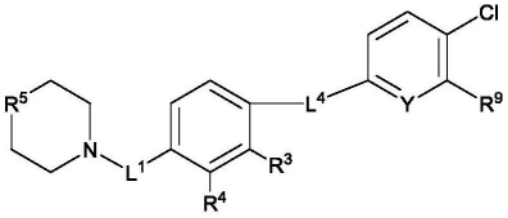
[0055] L^2和L^3中的每个独立地是-CH_2-、-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-；

[0056] L^4是-NHCO-、-CONH-、-SO_2NH-、-NHSO_2-或-CH=CH-；

[0057] Ar^1是任选地被取代的芳基环或杂芳基环；并且

[0058] X是卤素。

[0059] 4).如项目1)所述的药物组合物，其中所述p38αMAPK抑制剂是式1001至式1256中的任一种的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药：

[0060] 式1001至式1256：

[0061] 其中在式1001至式1256中，

[0062]

式	R^3	R^4	R^5	R^9	L^1	L^4	Y
1001	H	H	$-SO_2-$	H	$-CH_2-$	-NHCO-	CH
1002	-OEt	H	$-SO_2-$	H	$-CH_2-$	-NHCO-	CH
1003	H	Ph	$-SO_2-$	H	$-CH_2-$	-NHCO-	CH
1004	-OEt	Ph	$-SO_2-$	H	$-CH_2-$	-NHCO-	CH
1005	H	H	$-SO_2-$	H	$-C(CH_2CH_2)-$	-NHCO-	CH
1006	-OEt	H	$-SO_2-$	H	$-C(CH_2CH_2)-$	-NHCO-	CH
1007	H	Ph	$-SO_2-$	H	$-C(CH_2CH_2)-$	-NHCO-	CH
1008	-OEt	Ph	$-SO_2-$	H	$-C(CH_2CH_2)-$	-NHCO-	CH
1009	H	H	$-SO_2-$	4-噁唑基	$-CH_2-$	-NHCO-	CH
1010	-OEt	H	$-SO_2-$	4-噁唑基	$-CH_2-$	-NHCO-	CH
1011	H	Ph	$-SO_2-$	4-噁唑基	$-CH_2-$	-NHCO-	CH
1012	-OEt	Ph	$-SO_2-$	4-噁唑基	$-CH_2-$	-NHCO-	CH
1013	H	H	$-SO_2-$	4-噁唑基	$-C(CH_2CH_2)-$	-NHCO-	CH
1014	-OEt	H	$-SO_2-$	4-噁唑基	$-C(CH_2CH_2)-$	-NHCO-	CH
1015	H	Ph	$-SO_2-$	4-噁唑基	$-C(CH_2CH_2)-$	-NHCO-	CH
1016	-OEt	Ph	$-SO_2-$	4-噁唑基	$-C(CH_2CH_2)-$	-NHCO-	CH
1017	H	H	-CH(OH)-	H	$-CH_2-$	-NHCO-	CH
1018	-OEt	H	-CH(OH)-	H	$-CH_2-$	-NHCO-	CH
1019	H	Ph	-CH(OH)-	H	$-CH_2-$	-NHCO-	CH
1020	-OEt	Ph	-CH(OH)-	H	$-CH_2-$	-NHCO-	CH
1021	H	H	-CH(OH)-	H	$-C(CH_2CH_2)-$	-NHCO-	CH
1022	-OEt	H	-CH(OH)-	H	$-C(CH_2CH_2)-$	-NHCO-	CH
1023	H	Ph	-CH(OH)-	H	$-C(CH_2CH_2)-$	-NHCO-	CH
1024	-OEt	Ph	-CH(OH)-	H	$-C(CH_2CH_2)-$	-NHCO-	CH
1025	H	H	-CH(OH)-	4-噁唑基	$-CH_2-$	-NHCO-	CH
1026	-OEt	H	-CH(OH)-	4-噁唑基	$-CH_2-$	-NHCO-	CH
1027	H	Ph	-CH(OH)-	4-噁唑基	$-CH_2-$	-NHCO-	CH
1028	-OEt	Ph	-CH(OH)-	4-噁唑基	$-CH_2-$	-NHCO-	CH
1029	H	H	-CH(OH)-	4-噁唑基	$-C(CH_2CH_2)-$	-NHCO-	CH
1030	-OEt	H	-CH(OH)-	4-噁唑基	$-C(CH_2CH_2)-$	-NHCO-	CH
1031	H	Ph	-CH(OH)-	4-噁唑基	$-C(CH_2CH_2)-$	-NHCO-	CH
1032	-OEt	Ph	-CH(OH)-	4-噁唑基	$-C(CH_2CH_2)-$	-NHCO-	CH
1033	H	H	-O-	H	$-CH_2-$	-NHCO-	CH
1034	-OEt	H	-O-	H	$-CH_2-$	-NHCO-	CH
1035	H	Ph	-O-	H	$-CH_2-$	-NHCO-	CH
1036	-OEt	Ph	-O-	H	$-CH_2-$	-NHCO-	CH
1037	H	H	-O-	H	$-C(CH_2CH_2)-$	-NHCO-	CH

[0063]

1038	-OEt	H	-O-	H	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	CH
1039	H	Ph	-O-	H	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	CH
1040	-OEt	Ph	-O-	H	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	CH
1041	H	H	-O-	4-噁唑基	-CH_2-	-NHCO-	CH
1042	-OEt	H	-O-	4-噁唑基	-CH_2-	-NHCO-	CH
1043	H	Ph	-O-	4-噁唑基	-CH_2-	-NHCO-	CH
1044	-OEt	Ph	-O-	4-噁唑基	-CH_2-	-NHCO-	CH
1045	H	H	-O-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	CH
1046	-OEt	H	-O-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	CH
1047	H	Ph	-O-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	CH
1048	-OEt	Ph	-O-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	CH
1049	H	H	-N(CH_3)-	H	-CH_2-	-NHCO-	CH
1050	-OEt	H	-N(CH_3)-	H	-CH_2-	-NHCO-	CH
1051	H	Ph	-N(CH_3)-	H	-CH_2-	-NHCO-	CH
1052	-OEt	Ph	-N(CH_3)-	H	-CH_2-	-NHCO-	CH
1053	H	H	-N(CH_3)-	H	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	CH
1054	-OEt	H	-N(CH_3)-	H	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	CH
1055	H	Ph	-N(CH_3)-	H	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	CH
1056	-OEt	Ph	-N(CH_3)-	H	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	CH
1057	H	H	-N(CH_3)-	4-噁唑基	-CH_2-	-NHCO-	CH
1058	-OEt	H	-N(CH_3)-	4-噁唑基	-CH_2-	-NHCO-	CH
1059	H	Ph	-N(CH_3)-	4-噁唑基	-CH_2-	-NHCO-	CH
1060	-OEt	Ph	-N(CH_3)-	4-噁唑基	-CH_2-	-NHCO-	CH
1061	H	H	-N(CH_3)-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	CH
1062	-OEt	H	-N(CH_3)-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	CH
1063	H	Ph	-N(CH_3)-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	CH
1064	-OEt	Ph	-N(CH_3)-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	CH
1065	H	H	-SO_2-	H	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1066	-OEt	H	-SO_2-	H	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1067	H	Ph	-SO_2-	H	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1068	-OEt	Ph	-SO_2-	H	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1069	H	H	-SO_2-	H	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	CH
1070	-OEt	H	-SO_2-	H	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	CH
1071	H	Ph	-SO_2-	H	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	CH
1072	-OEt	Ph	-SO_2-	H	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	CH
1073	H	H	-SO_2-	4-噁唑基	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1074	-OEt	H	-SO_2-	4-噁唑基	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1075	H	Ph	-SO_2-	4-噁唑基	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1076	-OEt	Ph	-SO_2-	4-噁唑基	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1077	H	H	-SO_2-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	CH
1078	-OEt	H	-SO_2-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	CH
1079	H	Ph	-SO_2-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	CH
1080	-OEt	Ph	-SO_2-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	CH
1081	H	H	-CH(OH)-	H	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1082	-OEt	H	-CH(OH)-	H	-CH_2-	-CH=CH-	CH

[0064]

1083	H	Ph	-CH(OH)-	H	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1084	-OEt	Ph	-CH(OH)-	H	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1085	H	H	-CH(OH)-	H	-$C(CH_2CH_2)$-	-CH=CH-	CH
1086	-OEt	H	-CH(OH)-	H	-$C(CH_2CH_2)$-	-CH=CH-	CH
1087	H	Ph	-CH(OH)-	H	-$C(CH_2CH_2)$-	-CH=CH-	CH
1088	-OEt	Ph	-CH(OH)-	H	-$C(CH_2CH_2)$-	-CH=CH-	CH
1089	H	H	-CH(OH)-	4-噁唑基	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1090	-OEt	H	-CH(OH)-	4-噁唑基	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1091	H	Ph	-CH(OH)-	4-噁唑基	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1092	-OEt	Ph	-CH(OH)-	4-噁唑基	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1093	H	H	-CH(OH)-	4-噁唑基	-$C(CH_2CH_2)$-	-CH=CH-	CH
1094	-OEt	H	-CH(OH)-	4-噁唑基	-$C(CH_2CH_2)$-	-CH=CH-	CH
1095	H	Ph	-CH(OH)-	4-噁唑基	-$C(CH_2CH_2)$-	-CH=CH-	CH
1096	-OEt	Ph	-CH(OH)-	4-噁唑基	-$C(CH_2CH_2)$-	-CH=CH-	CH
1097	H	H	-O-	H	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1098	-OEt	H	-O-	H	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1099	H	Ph	-O-	H	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1100	-OEt	Ph	-O-	H	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1101	H	H	-O-	H	-$C(CH_2CH_2)$-	-CH=CH-	CH
1102	-OEt	H	-O-	H	-$C(CH_2CH_2)$-	-CH=CH-	CH
1103	H	Ph	-O-	H	-$C(CH_2CH_2)$-	-CH=CH-	CH
1104	-OEt	Ph	-O-	H	-$C(CH_2CH_2)$-	-CH=CH-	CH
1105	H	H	-O-	4-噁唑基	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1106	-OEt	H	-O-	4-噁唑基	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1107	H	Ph	-O-	4-噁唑基	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1108	-OEt	Ph	-O-	4-噁唑基	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1109	H	H	-O-	4-噁唑基	-$C(CH_2CH_2)$-	-CH=CH-	CH
1110	-OEt	H	-O-	4-噁唑基	-$C(CH_2CH_2)$-	-CH=CH-	CH
1111	H	Ph	-O-	4-噁唑基	-$C(CH_2CH_2)$-	-CH=CH-	CH
1112	-OEt	Ph	-O-	4-噁唑基	-$C(CH_2CH_2)$-	-CH=CH-	CH
1113	H	H	-$N(CH_3)$-	H	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1114	-OEt	H	-$N(CH_3)$-	H	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1115	H	Ph	-$N(CH_3)$-	H	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1116	-OEt	Ph	-$N(CH_3)$-	H	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1117	H	H	-$N(CH_3)$-	H	-$C(CH_2CH_2)$-	-CH=CH-	CH
1118	-OEt	H	-$N(CH_3)$-	H	-$C(CH_2CH_2)$-	-CH=CH-	CH
1119	H	Ph	-$N(CH_3)$-	H	-$C(CH_2CH_2)$-	-CH=CH-	CH
1120	-OEt	Ph	-$N(CH_3)$-	H	-$C(CH_2CH_2)$-	-CH=CH-	CH
1121	H	H	-$N(CH_3)$-	4-噁唑基	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1122	-OEt	H	-$N(CH_3)$-	4-噁唑基	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1123	H	Ph	-$N(CH_3)$-	4-噁唑基	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1124	-OEt	Ph	-$N(CH_3)$-	4-噁唑基	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1125	H	H	-$N(CH_3)$-	4-噁唑基	-$C(CH_2CH_2)$-	-CH=CH-	CH
1126	-OEt	H	-$N(CH_3)$-	4-噁唑基	-$C(CH_2CH_2)$-	-CH=CH-	CH
1127	H	Ph	-$N(CH_3)$-	4-噁唑基	-$C(CH_2CH_2)$-	-CH=CH-	CH

[0065]

1128	-OEt	Ph	-N(CH_3)-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	CH
1129	H	H	-SO_2-	H	-CH_2-	-NHCO-	N
1130	-OEt	H	-SO_2-	H	-CH_2-	-NHCO-	N
1131	H	Ph	-SO_2-	H	-CH_2-	-NHCO-	N
1132	-OEt	Ph	-SO_2-	H	-CH_2-	-NHCO-	N
1133	H	H	-SO_2-	H	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	N
1134	-OEt	H	-SO_2-	H	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	N
1135	H	Ph	-SO_2-	H	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	N
1136	-OEt	Ph	-SO_2-	H	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	N
1137	H	H	-SO_2-	4-噁唑基	-CH_2-	-NHCO-	N
1138	-OEt	H	-SO_2-	4-噁唑基	-CH_2-	-NHCO-	N
1139	H	Ph	-SO_2-	4-噁唑基	-CH_2-	-NHCO-	N
1140	-OEt	Ph	-SO_2-	4-噁唑基	-CH_2-	-NHCO-	N
1141	H	H	-SO_2-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	N
1142	-OEt	H	-SO_2-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	N
1143	H	Ph	-SO_2-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	N
1144	-OEt	Ph	-SO_2-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	N
1145	H	H	-CH(OH)-	H	-CH_2-	-NHCO-	N
1146	-OEt	H	-CH(OH)-	H	-CH_2-	-NHCO-	N
1147	H	Ph	-CH(OH)-	H	-CH_2-	-NHCO-	N
1148	-OEt	Ph	-CH(OH)-	H	-CH_2-	-NHCO-	N
1149	H	H	-CH(OH)-	H	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	N
1150	-OEt	H	-CH(OH)-	H	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	N
1151	H	Ph	-CH(OH)-	H	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	N
1152	-OEt	Ph	-CH(OH)-	H	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	N
1153	H	H	-CH(OH)-	4-噁唑基	-CH_2-	-NHCO-	N
1154	-OEt	H	-CH(OH)-	4-噁唑基	-CH_2-	-NHCO-	N
1155	H	Ph	-CH(OH)-	4-噁唑基	-CH_2-	-NHCO-	N
1156	-OEt	Ph	-CH(OH)-	4-噁唑基	-CH_2-	-NHCO-	N
1157	H	H	-CH(OH)-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	N
1158	-OEt	H	-CH(OH)-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	N
1159	H	Ph	-CH(OH)-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	N
1160	-OEt	Ph	-CH(OH)-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	N
1161	H	H	-O-	H	-CH_2-	-NHCO-	N
1162	-OEt	H	-O-	H	-CH_2-	-NHCO-	N
1163	H	Ph	-O-	H	-CH_2-	-NHCO-	N
1164	-OEt	Ph	-O-	H	-CH_2-	-NHCO-	N
1165	H	H	-O-	H	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	N
1166	-OEt	H	-O-	H	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	N
1167	H	Ph	-O-	H	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	N
1168	-OEt	Ph	-O-	H	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	N
1169	H	H	-O-	4-噁唑基	-CH_2-	-NHCO-	N
1170	-OEt	H	-O-	4-噁唑基	-CH_2-	-NHCO-	N
1171	H	Ph	-O-	4-噁唑基	-CH_2-	-NHCO-	N
1172	-OEt	Ph	-O-	4-噁唑基	-CH_2-	-NHCO-	N
1173	H	H	-O-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	N

[0066]

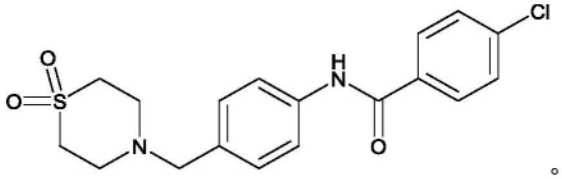
1174	-OEt	H	-O-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	N
1175	H	Ph	-O-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	N
1176	-OEt	Ph	-O-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	N
1177	H	H	-N(CH_3)-	H	-CH_2-	-NHCO-	N
1178	-OEt	H	-N(CH_3)-	H	-CH_2-	-NHCO-	N
1179	H	Ph	-N(CH_3)-	H	-CH_2-	-NHCO-	N
1180	-OEt	Ph	-N(CH_3)-	H	-CH_2-	-NHCO-	N
1181	H	H	-N(CH_3)-	H	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	N
1182	-OEt	H	-N(CH_3)-	H	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	N
1183	H	Ph	-N(CH_3)-	H	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	N
1184	-OEt	Ph	-N(CH_3)-	H	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	N
1185	H	H	-N(CH_3)-	4-噁唑基	-CH_2-	-NHCO-	N
1186	-OEt	H	-N(CH_3)-	4-噁唑基	-CH_2-	-NHCO-	N
1187	H	Ph	-N(CH_3)-	4-噁唑基	-CH_2-	-NHCO-	N
1188	-OEt	Ph	-N(CH_3)-	4-噁唑基	-CH_2-	-NHCO-	N
1189	H	H	-N(CH_3)-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	N
1190	-OEt	H	-N(CH_3)-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	N
1191	H	Ph	-N(CH_3)-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	N
1192	-OEt	Ph	-N(CH_3)-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	N
1193	H	H	-SO_2-	H	-CH_2-	-CH=CH-	N
1194	-OEt	H	-SO_2-	H	-CH_2-	-CH=CH-	N
1195	H	Ph	-SO_2-	H	-CH_2-	-CH=CH-	N
1196	-OEt	Ph	-SO_2-	H	-CH_2-	-CH=CH-	N
1197	H	H	-SO_2-	H	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	N
1198	-OEt	H	-SO_2-	H	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	N
1199	H	Ph	-SO_2-	H	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	N
1200	-OEt	Ph	-SO_2-	H	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	N
1201	H	H	-SO_2-	4-噁唑基	-CH_2-	-CH=CH-	N
1202	-OEt	H	-SO_2-	4-噁唑基	-CH_2-	-CH=CH-	N
1203	H	Ph	-SO_2-	4-噁唑基	-CH_2-	-CH=CH-	N
1204	-OEt	Ph	-SO_2-	4-噁唑基	-CH_2-	-CH=CH-	N
1205	H	H	-SO_2-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	N
1206	-OEt	H	-SO_2-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	N
1207	H	Ph	-SO_2-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	N
1208	-OEt	Ph	-SO_2-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	N
1209	H	H	-CH(OH)-	H	-CH_2-	-CH=CH-	N
1210	-OEt	H	-CH(OH)-	H	-CH_2-	-CH=CH-	N
1211	H	Ph	-CH(OH)-	H	-CH_2-	-CH=CH-	N
1212	-OEt	Ph	-CH(OH)-	H	-CH_2-	-CH=CH-	N
1213	H	H	-CH(OH)-	H	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	N
1214	-OEt	H	-CH(OH)-	H	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	N
1215	H	Ph	-CH(OH)-	H	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	N
1216	-OEt	Ph	-CH(OH)-	H	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	N
1217	H	H	-CH(OH)-	4-噁唑基	-CH_2-	-CH=CH-	N
1218	-OEt	H	-CH(OH)-	4-噁唑基	-CH_2-	-CH=CH-	N
1219	H	Ph	-CH(OH)-	4-噁唑基	-CH_2-	-CH=CH-	N

[0067]

1220	-OEt	Ph	-CH(OH)-	4-噁唑基	-CH_2-	-CH=CH-	N
1221	H	H	-CH(OH)-	4-噁唑基	-$C(CH_2CH_2)$-	-CH=CH-	N
1222	-OEt	H	-CH(OH)-	4-噁唑基	-$C(CH_2CH_2)$-	-CH=CH-	N
1223	H	Ph	-CH(OH)-	4-噁唑基	-$C(CH_2CH_2)$-	-CH=CH-	N
1224	-OEt	Ph	-CH(OH)-	4-噁唑基	-$C(CH_2CH_2)$-	-CH=CH-	N
1225	H	H	-O-	H	-CH_2-	-CH=CH-	N
1226	-OEt	H	-O-	H	-CH_2-	-CH=CH-	N
1227	H	Ph	-O-	H	-CH_2-	-CH=CH-	N
1228	-OEt	Ph	-O-	H	-CH_2-	-CH=CH-	N
1229	H	H	-O-	H	-$C(CH_2CH_2)$-	-CH=CH-	N
1230	-OEt	H	-O-	H	-$C(CH_2CH_2)$-	-CH=CH-	N
1231	H	Ph	-O-	H	-$C(CH_2CH_2)$-	-CH=CH-	N
1232	-OEt	Ph	-O-	H	-$C(CH_2CH_2)$-	-CH=CH-	N
1233	H	H	-O-	4-噁唑基	-CH_2-	-CH=CH-	N
1234	-OEt	H	-O-	4-噁唑基	-CH_2-	-CH=CH-	N
1235	H	Ph	-O-	4-噁唑基	-CH_2-	-CH=CH-	N
1236	-OEt	Ph	-O-	4-噁唑基	-CH_2-	-CH=CH-	N
1237	H	H	-O-	4-噁唑基	-$C(CH_2CH_2)$-	-CH=CH-	N
1238	-OEt	H	-O-	4-噁唑基	-$C(CH_2CH_2)$-	-CH=CH-	N
1239	H	Ph	-O-	4-噁唑基	-$C(CH_2CH_2)$-	-CH=CH-	N
1240	-OEt	Ph	-O-	4-噁唑基	-$C(CH_2CH_2)$-	-CH=CH-	N
1241	H	H	-$N(CH_3)$-	H	-CH_2-	-CH=CH-	N
1242	-OEt	H	-$N(CH_3)$-	H	-CH_2-	-CH=CH-	N
1243	H	Ph	-$N(CH_3)$-	H	-CH_2-	-CH=CH-	N
1244	-OEt	Ph	-$N(CH_3)$-	H	-CH_2-	-CH=CH-	N
1245	H	H	-$N(CH_3)$-	H	-$C(CH_2CH_2)$-	-CH=CH-	N
1246	-OEt	H	-$N(CH_3)$-	H	-$C(CH_2CH_2)$-	-CH=CH-	N
1247	H	Ph	-$N(CH_3)$-	H	-$C(CH_2CH_2)$-	-CH=CH-	N
1248	-OEt	Ph	-$N(CH_3)$-	H	-$C(CH_2CH_2)$-	-CH=CH-	N
1249	H	H	-$N(CH_3)$-	4-噁唑基	-CH_2-	-CH=CH-	N
1250	-OEt	H	-$N(CH_3)$-	4-噁唑基	-CH_2-	-CH=CH-	N
1251	H	Ph	-$N(CH_3)$-	4-噁唑基	-CH_2-	-CH=CH-	N
1252	-OEt	Ph	-$N(CH_3)$-	4-噁唑基	-CH_2-	-CH=CH-	N
1253	H	H	-$N(CH_3)$-	4-噁唑基	-$C(CH_2CH_2)$-	-CH=CH-	N
1254	-OEt	H	-$N(CH_3)$-	4-噁唑基	-$C(CH_2CH_2)$-	-CH=CH-	N
1255	H	Ph	-$N(CH_3)$-	4-噁唑基	-$C(CH_2CH_2)$-	-CH=CH-	N
1256	-OEt	Ph	-$N(CH_3)$-	4-噁唑基	-$C(CH_2CH_2)$-	-CH=CH-	N

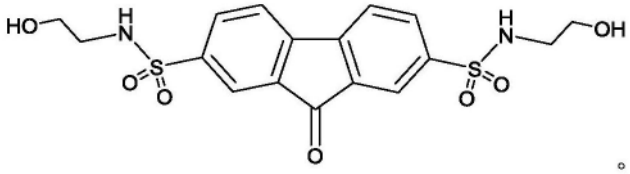
。

[0068] 5).如项目1)所述的药物组合物,其中所述p38αMAPK抑制剂是式UM101的化合物:

[0069] 式UM101:

。

[0070] 6).如项目1)所述的药物组合物,其中所述p38αMAPK抑制剂是式UM60的化合物:

[0071] 式UM60：。

[0072] 7).如项目1)所述的药物组合物,其中所述p38αMAPK抑制剂是p38αMAPK选择性抑制剂。

[0073] 8).如项目1)至7)中任一项所述的药物组合物,其中所述疾病是癌症或炎性疾病。

[0074] 9).如项目1)至7)中任一项所述的药物组合物,其中所述疾病选自由以下组成的组:类风湿性关节炎、心血管疾病、多发性硬化症、炎性肠病、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、哮喘、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)和急性肺损伤(ALI)。

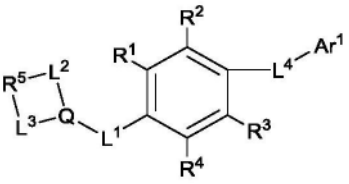
[0075] 10).如项目8)所述的药物组合物,其中所述癌症选自由以下组成的组:听神经瘤、腺癌、血管肉瘤、星形细胞瘤、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、脑癌、乳腺癌、支气管癌、宫颈癌、脊索瘤、绒毛膜癌、结肠癌、结肠直肠癌、颅咽管瘤、囊腺癌、胚胎癌、内皮癌、室管膜瘤、上皮癌、食管癌、尤因氏瘤、纤维肉瘤、胃癌、多形性成胶质细胞瘤、胶质瘤、头颈癌、成血管细胞瘤、肝癌、肾癌、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、肺癌、淋巴管内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、髓样癌、成神经管细胞瘤、黑素瘤、脑膜瘤、间皮瘤、粘液肉瘤、鼻癌、成神经细胞瘤、少突胶质细胞瘤、口腔癌、成骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、乳头状腺癌、乳头状癌、松果体瘤、前列腺癌、横纹肌肉瘤、直肠癌、肾细胞癌、成视网膜细胞瘤、肉瘤、皮脂腺癌、精原细胞瘤、皮肤癌、鳞状细胞癌、胃癌、汗腺癌、滑膜瘤、睾丸癌、小细胞肺癌、喉癌、子宫癌、肾母细胞瘤、血癌、急性红白血病、急性成淋巴细胞性B-细胞白血病、急性成淋巴细胞性T-细胞白血病、急性成淋巴细胞性白血病、急性成巨核细胞性白血病、急性成单核细胞性白血病、急性成髓细胞性白血病、急性髓单核细胞性白血病、急性非淋巴细胞性白血病、急性早幼粒细胞性白血病、急性未分化性白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓细胞性白血病、毛细胞白血病、多发性骨髓瘤、重链病、霍奇金病、多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、真性红细胞增多症和瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症。

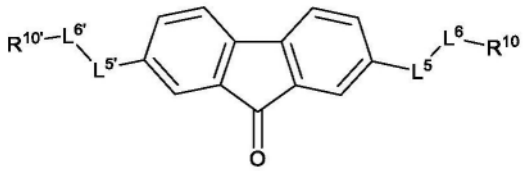
[0076] 11).一种抑制p38αMAPK的方法,包括使所述p38αMAPK与能够结合至在p38αMAPK的ED底物对接位点附近的口袋的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药接触。

[0077] 12).如项目11)所述的方法,其中所述结合口袋至少由p38αMAPK中的残基R49、H107、L108和K165定义。

[0078] 13).如项目11)所述的方法,其中所述结合口袋由p38αMAPK中的残基R49、H107、L108、M109、G110、A157、V158、E163、L164和K165定义。

[0079] 14).如项目11)所述的方法,其中所述化合物具有式1或式2,或是其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药：

[0080] 式1：

[0081] 式2：

[0082] 其中在式1和式2中，

[0083] Q是-CH-或N；

[0084] R^1、R^2、R^3和R^4中的每个独立地是氢或任选地被取代的烷基、烷氧基、芳基或杂芳基；

[0085] R^5是$-SO_2-$、-CH(OH)-、-O-或$-N(CH_3)-$；

[0086] R^{10}和$R^{10'}$中的每个独立地是-OH、$-NH_2$或-SH；

[0087] L^1是$-CH_2-$、$-C(CH_3)_2-$或$-C(CH_2CH_2)-$；

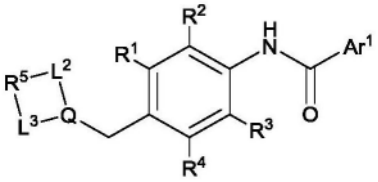
[0088] L^2和L^3中的每个独立地是$-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$或$-CH_2CH_2CH_2-$；

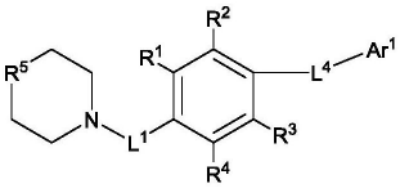
[0089] L^4、L^5和$L^{5'}$中的每个独立地是$-NHCO-$、$-CONH-$、$-SO_2NH-$、$-NHSO_2-$或-CH=CH-；

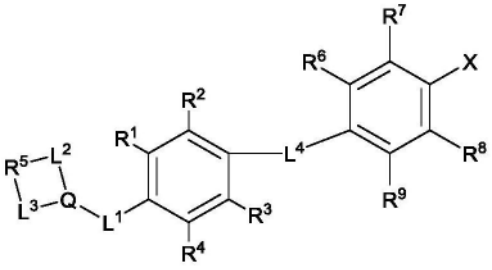
[0090] L^6和$L^{6'}$中的每个独立地是任选地被取代的C_1-C_6烷基链；并且

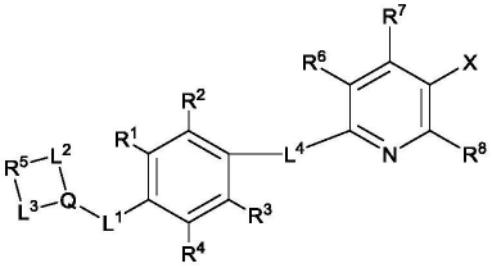
[0091] Ar^1是任选地被取代的芳基环或杂芳基环。

[0092] 15).如项目11)所述的方法，其中所述化合物具有式11、式12、式13或式14，或是其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药：

[0093] 式11：

[0094] 式12：

[0095] 式13：

[0096] 式14：

[0097] 其中在式11、式12、式13和式14中，

[0098] Q是-CH-或N；

[0099] R^1、R^2、R^3、R^4、R^6、R^7、R^8和R^9中的每个独立地是氢或任选地被取代的烷基、烷氧基、芳基或杂芳基；

[0100] R^5是-SO_2-、-CH(OH)-、-O-或-N(CH_3)-；

[0101] L^1是-CH_2-、-C(CH_3)$_2$-或-C(CH_2CH_2)-；

[0102] L^2和L^3中的每个独立地是-CH_2-、-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-；

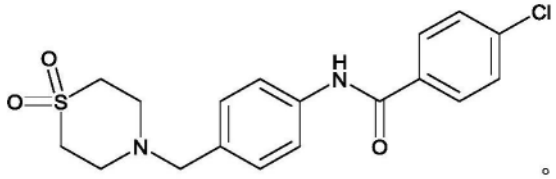
[0103] L^4是-NHCO-、-CONH-、-SO_2NH-、-NHSO_2-或-CH=CH-；

[0104] Ar^1是任选地被取代的芳基环或杂芳基环；并且

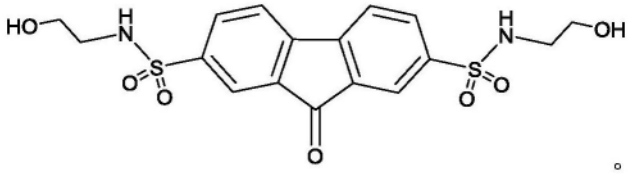
[0105] X是卤素。

[0106] 16).如项目11)所述的方法，其中所述化合物具有式1001至式1256，或是其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药，其中式1001至式1256如项目4中所定义。

[0107] 17).如项目11)所述的方法，其中所述化合物具有式UM101，或是其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药：

[0108] 式UM101：。

[0109] 18).如项目11)所述的方法，其中所述化合物具有式UM60，或是其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药：

[0110] 式UM60：。

[0111] 19).如项目11)所述的方法，其中所述化合物选择性地抑制p38αMAPK。

[0112] 20).如项目11)所述的方法，其中p38αMAPK的抑制不导致p38α依赖性的反调节应答的损失。

[0113] 21).如项目20)所述的方法，其中所述p38α依赖性的反调节应答涉及丝裂原和应激激活的蛋白激酶-1(MSK1)或MSK2。

[0114] 22).如项目11)所述的方法，其中抑制p38αMAPK使内皮屏障功能或上皮屏障功能稳定化。

[0115] 23).如项目11)所述的方法，其中抑制p38αMAPK降低炎症。

[0116] 24).如项目11)所述的方法，其中抑制p38αMAPK减轻LPS诱导的肺损伤。

[0117] 25).如项目11)所述的方法，其中抑制p38αMAPK调节白细胞运输。

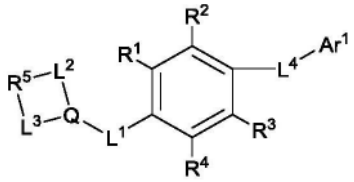
[0118] 26).如项目11)所述的方法，其中抑制p38αMAPK调节细胞因子表达。

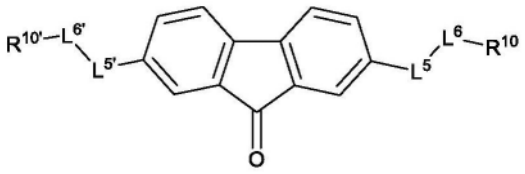
[0119] 27).一种治疗或预防疾病的方法，所述疾病通过抑制在需要其的患者中的p38αMAPK蛋白被缓解，所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的p38αMAPK抑制剂，其中所述p38αMAPK抑制剂是能够结合至在p38αMAPK的ED底物对接位点附近的口袋的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药。

[0120] 28).如项目27)所述的方法，其中所述结合口袋至少由p38αMAPK中的残基R49、H107、L108和K165定义。

[0121] 29).如项目27)所述的方法,其中所述结合口袋由p38αMAPK中的残基R49、H107、L108、M109、G110、A157、V158、E163、L164和K165定义。

[0122] 30).如项目27)所述的方法,其中所述p38αMAPK抑制剂是式1或式2的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药:

[0123] 式1:

[0124] 式2:

[0125] 其中在式1和式2中,

[0126] Q是-CH-或N;

[0127] R^1、R^2、R^3和R^4中的每个独立地是氢或任选地被取代的烷基、烷氧基、芳基或杂芳基;

[0128] R^5是$-SO_2-$、-CH(OH)-、-O-或$-N(CH_3)-$;

[0129] R^{10}和$R^{10'}$中的每个独立地是-OH、$-NH_2$或-SH;

[0130] L^1是$-CH_2-$、$-C(CH_3)_2-$或$-C(CH_2CH_2)-$;

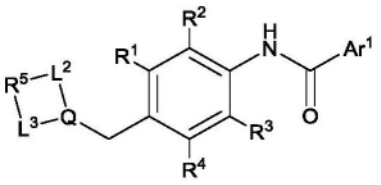
[0131] L^2和L^3中的每个独立地是$-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$或$-CH_2CH_2CH_2-$;

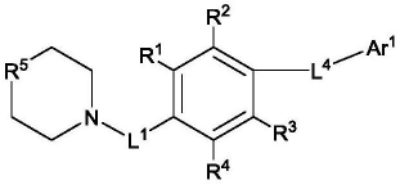
[0132] L^4、L^5和$L^{5'}$中的每个独立地是$-NHCO-$、$-CONH-$、$-SO_2NH-$、$-NHSO_2-$或-CH=CH-;

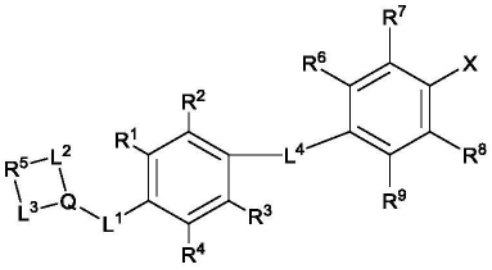
[0133] L^6和$L^{6'}$中的每个独立地是任选地被取代的C_1-C_6烷基链;并且

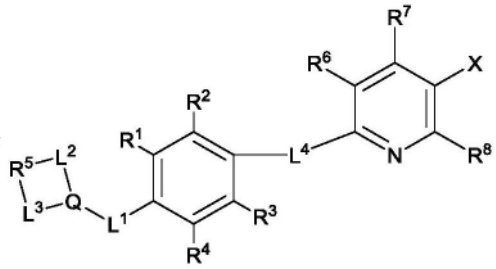
[0134] Ar^1是任选地被取代的芳基环或杂芳基环。

[0135] 31).如项目27)所述的方法,其中所述p38αMAPK抑制剂是式11、式12、式13或式14的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药:

[0136] 式11:

[0137] 式12:

[0138] 式13:

[0139] 式14：

[0140] 其中在式11、式12、式13和式14中，

[0141] Q是-CH-或N；

[0142] R^1、R^2、R^3、R^4、R^6、R^7、R^8和R^9中的每个独立地是氢或任选地被取代的烷基、烷氧基、芳基或杂芳基；

[0143] R^5是$-SO_2-$、-CH(OH)-、-O-或$-N(CH_3)-$；

[0144] L^1是$-CH_2-$、$-C(CH_3)_2-$或$-C(CH_2CH_2)-$；

[0145] L^2和L^3中的每个独立地是$-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$或$-CH_2CH_2CH_2-$；

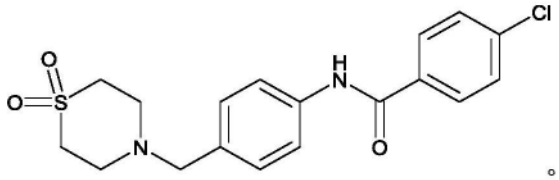
[0146] L^4是-NHCO-、-CONH-、$-SO_2NH-$、$-NHSO_2-$或-CH=CH-；

[0147] Ar^1是任选地被取代的芳基环或杂芳基环；并且

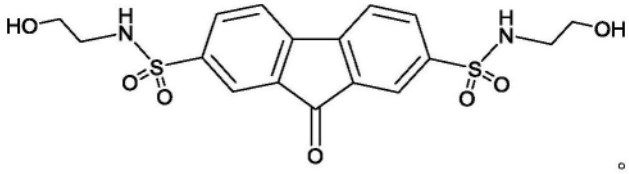
[0148] X是卤素。

[0149] 32).如项目27)所述的方法，其中所述p38αMAPK抑制剂是式1001至式1256的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药，其中式1001至式1256如项目4中所定义。

[0150] 33).如项目27)所述的方法，其中所述p38αMAPK抑制剂是式UM101的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药：

[0151] 式UM101：。

[0152] 34).如项目27)所述的方法，其中所述p38αMAPK抑制剂是式UM60的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药：

[0153] 式UM60：。

[0154] 35).如项目27)所述的方法，其中所述p38αMAPK抑制剂是p38αMAPK选择性抑制剂。

[0155] 36).如项目27)至35)中任一项所述的方法，其中所述p38αMAPK抑制剂以剂量单位形式被施用。

[0156] 37).如项目36)所述的方法，其中所述剂量单位包括生理学上相容的载体介质。

[0157] 38).如项目27)至37)中任一项所述的方法，其中所述疾病是癌症或炎性疾病。

[0158] 39).如项目27)至37)中任一项所述的方法，其中所述疾病选自由以下组成的组：类风湿性关节炎、心血管疾病、多发性硬化症、炎性肠病、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、哮喘、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)和急性肺损伤(ALI)。

[0159] 40).如项目38)所述的方法,其中所述癌症选自由以下组成的组:听神经瘤、腺癌、血管肉瘤、星形细胞瘤、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、脑癌、乳腺癌、支气管癌、宫颈癌、脊索瘤、绒毛膜癌、结肠癌、结肠直肠癌、颅咽管瘤、囊腺癌、胚胎癌、内皮癌、室管膜瘤、上皮癌、食管癌、尤因氏瘤、纤维肉瘤、胃癌、多形性成胶质细胞瘤、胶质瘤、头颈癌、成血管细胞瘤、肝癌、肾癌、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、肺癌、淋巴管内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、髓样癌、成神经管细胞瘤、黑素瘤、脑膜瘤、间皮瘤、粘液肉瘤、鼻癌、成神经细胞瘤、少突胶质细胞瘤、口腔癌、成骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、乳头状腺癌、乳头状癌、松果体瘤、前列腺癌、横纹肌肉瘤、直肠癌、肾细胞癌、成视网膜细胞瘤、肉瘤、皮脂腺癌、精原细胞瘤、皮肤癌、鳞状细胞癌、胃癌、汗腺癌、滑膜瘤、睾丸癌、小细胞肺癌、喉癌、子宫癌、肾母细胞瘤、血癌、急性红白血病、急性成淋巴细胞性B-细胞白血病、急性成淋巴细胞性T-细胞白血病、急性成淋巴细胞性白血病、急性成巨核细胞性白血病、急性成单核细胞性白血病、急性成髓细胞性白血病、急性髓单核细胞性白血病、急性非淋巴细胞性白血病、急性早幼粒细胞性白血病、急性未分化性白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓细胞性白血病、毛细胞白血病、多发性骨髓瘤、重链病、霍奇金病、多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、真性红细胞增多症和瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症。

[0160] 附图简述

[0161] 当结合所附的附图和图表阅读时,将更好地理解前述概述以及以下本发明的实施方案的详细描述。

[0162] 图1图示出了底物选择性p38抑制剂的设计。图1a图示出了p38α的结构,示出了CD、ED、DEF和活化位点。图1b图示出了在p38α和β结构之间的比较;CD和ED位点被着色成红色和蓝色,并且CADD靶为黄色。包含p38α上的CADD靶的序列和p38β上相应的位点在十个氨基酸中只有三个不同(高亮显示为黄色)。图1c图示出了apo-(PDB:1P38;绿色)中CADD靶结构和双磷酸化的(PDB:3PY3;黄色)小鼠p38α的重叠。图1d图示出了CADD筛选策略的概要。图1e图示出了以10μM、25μM、50μM或100μM加入到重组p38α或ERK2中的化合物的DSF筛选,其中结合通过熔化温度的升高来指示。结合ERK2和p38α的化合物突出显示为黄色。那些只与p38α结合的化合物以蓝色突出显示。图1f图示出了UM60、UM101和SB203580的化学结构。

[0163] 图2图示出了p38抑制剂的生物学作用。图2a和图2b图示出了10μMSB203580(SB)或所指示浓度的UM60或UM101对HMVECL渗透率(图2a)和用于IL-8导向的中性粒细胞TEM的能力(图2b)的影响。细胞用DMSO或化合物预处理持续1h,然后在渗透率测定之前用10ng/ml TNFα孵育持续6h(图2a),或者在TEM测定之前在39.5℃在没有另外的刺激的情况下孵育持续6h(图2b)。平均值±SE。*表示$p<0.0001$相对于DMSO,†$p<0.0001$相对于SB,‡$p<0.005$相对于37℃。图2c和图2d。在气管内滴注(i.t.instillation)50μg LPS和高热暴露(hyperthermia exposure)之前,雄性CD1小鼠用1mg SB或0.1mg-1mg UM101预处理。*表示$p<0.05$相对于DMSO。

[0164] 图3图示出了底物选择性p38抑制剂的生化作用。图3a和图3b图示出了来自RNASeq的热图(heat map),其示出了通过单独的SB203580或通过SB203580和UM101(图3a)抑制的IPA通路,以及仅通过UM101(图3b)抑制的IPA通路。图3c图示出了底物选择性p38抑制剂对海拉细胞(HeLa cell)的生化作用,该海拉细胞用50μM UM101或10μM SB203580(SB)预处理持续30min,然后用茴香霉素处理持续10min-60min,并对磷酸-MK2、Stat-1和总p38进行免疫印迹。图3d图示出了结合至重组p38α和p38β的UM101和SB203580(SB)的DSF分析。4个试验

的平均值±SE。*、†和§分别表示p<0.0001相对于p38α与DMSO、p38β与DMSO以及p38β与SB203580。通过MANOVA,对于结合至p38α和p38β的UM101之间的差异p<0.0001。图3e图示出了结合至重组野生型p38α和在CADD靶向的口袋中具有4个突变的p38α突变体的UM101和SB203580(SB)的DSF分析。4个试验的平均值±SE。*和†分别表示p<0.0001相对于野生型与DMSO和突变体与DMSO。通过MANOVA,对于结合至野生型和突变体p38α的UM101之间的差异p<0.0001。图3f-图3k图示出了用UM101和p38α(图3f和图3g)、p38β(图3h和图3i)和p38α突变体(图3j和图3k)进行的STD-NMR。示出了来自相同样品的1D光谱(图3f、图3h和图3j)和STD光谱(图3g、图3i和图3k)。在图3f中指示了推测性的峰归属。在插图中示出了质子被标记的UM101的结构。

[0165] 图4图示出了选自150种CADD选择的化合物的清单并通过DSF从Maybridge目录中筛选的20种化合物的化学结构。

[0166] 图5图示出了在RNASeq之前,通过qRT-PCR的IL-8和IL-1βmRNA的初步分析。HMVECL用0.4% DMSO、10μM SB203580或100μM UM101预孵育持续1h,然后用10ng/ml TNFα刺激持续4h,并且将总RNA收集,逆转录,通过qRT-PCR分析,并且使用δ-δ方法(delta-delta method)和GAPDH作为管家基因计算相对于未刺激的对照细胞的倍数变化。

[0167] 图6是RNASeq分析的象限图。示出了在每组一个样品中具有至少10个读数的基因以及关于TNFα的至少2倍的增加。关键(key)指的是UM101处理的细胞/SB203580处理的细胞相对于DMSO处理的细胞的变化方向。

[0168] 图7是p38α的SILCS片段图(FragMap)。非极性图(绿色)指示推定的结合口袋,其中指示了ED位点的位置。示出了H键供体(蓝色)和受体(红色)的图。

[0169] 图8图示出了覆盖在SILCS片段图上的化合物UM101,其在线框中以-1.0kcal/mol的轮廓示出,在p38α主链上的芳香族(紫色)官能团、脂肪族(绿色)官能团、阳性(青色)官能团、H键受体(红色)官能团和H键供体(蓝色)官能团,并且四个残基的侧链在所指示的我们的CADD位点断裂的突变体(CADD-site-disrupted mutant)中突变。片段图的空间分布指示了在何处相应的官能团对结合做出有利贡献。

[0170] 发明详述

[0171] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术术语和科学术语具有与本发明所属技术领域的技术人员通常理解的相同的含义。本文提及的所有专利和出版物均通过引用以其整体据此并入。

[0172] 定义

[0173] 如本文使用的,术语“施用(administer)”、“施用(administration)”或“施用(administering)”指的是(1)根据本公开内容,由健康护理人员(health practitioner)或其授权的代理人或在他或她的指导下提供、给予、给药和/或开处方;和/或(2)根据本公开内容,放入哺乳动物、由哺乳动物服用或消耗。

[0174] 如本文使用的术语“共施用(co-administration)”、“共施用(co-administering)”、“组合施用(administered in combination with)”、“组合施用(administering in combination with)”、“同时的(simultaneous)”和“同时的(concurrent)”涵盖向受试者施用两种或更多种活性药物成分,使得活性药物成分和/或其代谢物两者都同时存在于受试者中。共施用包括以单独的组合物同时施用,以单独的组合

物在不同时间施用,或以其中存在两种或更多种活性药物成分的组合物施用。以单独的组合物同时施用和以其中两种剂都存在的组合物施用是优选的。

[0175] 术语“活性药物成分(active pharmaceutical ingredient)”和“药物(drug)”包括本文描述的p38αMAPK抑制剂,并且更具体地,包括由式1、式2、式11、式12、式13、式14、式1001至式1256、式UM60和式UM101描述的p38αMAPK抑制剂。术语“活性药物成分”和“药物”还可以包括结合p38αMAPK蛋白并且由此调节p38αMAPK蛋白活性的本文描述的那些化合物。

[0176] 术语“电子等排体”指的是其化学性质和/或物理性质与另一个基团或分子的化学性质和/或物理性质相似的基团或分子。“生物电子等排体”是一种类型的电子等排体并且指的是其生物学性质与另一种基团或分子的生物学性质相似的基团或分子。例如,对于本文描述的p38αMAPK抑制剂,羧酸可以被以下对于羧酸的生物电子等排体之一代替,包括而不限于烷基酯(COOR)、酰基磺酰胺(CONR-SO_2R)、异羟肟酸(CONR-OH)、异羟肟酸酯(CONR-OR)、四唑类、羟基异噁唑类、异噁唑-3-酮类和磺酰胺类(SO_2NR),其中每个R可以独立地表述氢、烷基、氟烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0177] 术语“体内”指的是在受试者的身体中发生的事件。

[0178] 术语“体外”指的是在受试者的身体外发生的事件。体外测定涵盖其中使用活的或死的细胞的、基于细胞的测定,并且还可以涵盖其中不使用完整细胞的、无细胞测定。

[0179] 术语“有效量”或“治疗有效量”指的是如本文描述的化合物或化合物的组合的量,该量足以实现预期应用,包括但不限于疾病治疗。治疗有效量可以取决于预期的应用(体外或体内)、或正被治疗的受试者和疾病状况(例如,受试者的体重、年龄和性别)、疾病状况的严重程度、施用的方式等而变化,治疗有效量可以由本领域普通技术人员容易地确定。该术语还适用于在靶细胞中将诱导特定应答(例如,血小板粘附和/或细胞迁移的减少)的剂量。具体剂量将取决于以下而变化:所选择的特定化合物、待遵循的给药方案、化合物是否与其他化合物组合施用、施用的时间、其所施用于的组织以及其中携带化合物的物理递送体系。

[0180] 如本文使用的术语“治疗效果”涵盖治疗益处和/或预防益处。预防效果包括延迟或消除疾病或状况的出现,延迟或消除疾病或状况的症状的发生,减慢、停止或逆转疾病或状况的进展,或其任何组合。

[0181] 如本文使用的术语“治疗(treat)”、“治疗(treatment)”和/或“治疗(treating)”可以指的是对疾病、障碍或病理状况或其症状的管理,其中意图是治愈、改善、稳定化和/或控制疾病、障碍、病理状况或其症状。更具体地,关于对疾病、障碍或病理状况的控制,“控制”可以包括没有状况进展,如通过对本文所述方法的应答所评估的,其中这样的应答可以是完全的(例如,使疾病缓解)或部分的(例如,减轻或改善与状况相关的任何症状)。如本文使用的,术语“预防(prevent)”、“预防(preventing)”和/或“预防(prevention)”可以指的是降低发展成疾病、障碍或病理状况的风险。

[0182] 如本文使用的,术语“调节(modulate)”和“调节(modulation)”指的是对于生物分子(例如,蛋白、基因、肽、抗体及类似物)的生物活性的改变,其中这样的改变可以涉及对于生物分子的生物活性的增加(例如,增加的活性、激动、活化、表达、上调和/或增加的表达)或生物活性的降低(例如,降低的活性、拮抗、抑制、失活、下调和/或降低的表达)。例如,本文描述的化合物可以调节(即抑制)p38αMAPK蛋白。在一些实施方案中,与其他MAPK或p38

MAPK蛋白相比，本文描述的化合物可以选择性地调节(即选择性地抑制)p38αMAPK蛋白。在一些实施方案中，与其他MAPK或p38 MAPK蛋白相比，本文描述的化合物可以选择性地调节(即选择性地抑制)p38αMAPK蛋白。

[0183] 术语“QD”、“qd”或“q.d.”意指一日一次(quaque die)、一天一次(once aday)或每天一次(once daily)。术语“BID”、“bid”或“b.i.d.”意指一日二次、一天两次或每天两次。术语“TID”、“tid”或“t.i.d.”意指一日三次、一天三次或每天三次。术语“QID”、“qid”或“q.i.d.”意指一日四次、一天四次或每天四次。

[0184] 术语“药学上可接受的盐”指的是衍生自本领域中已知的各种有机抗衡离子和无机抗衡离子的盐。药学上可接受的酸加成盐可以用无机酸和有机酸形成。盐可以衍生自的优选的无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸和磷酸。盐可以衍生自的优选的有机酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸和水杨酸。药学上可接受的碱加成盐可以用无机碱和有机碱形成。盐可以衍生自的无机碱包括例如钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰和铝。盐可以衍生自的有机碱包括例如伯胺、仲胺和叔胺、被取代的胺，包括天然存在的被取代的胺、环胺和碱性离子交换树脂。具体实例包括异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺和乙醇胺。在一些实施方案中，药学上可接受的碱加成盐选自铵盐、钾盐、钠盐、钙盐和镁盐。术语“共晶”指的是衍生自本领域中已知的多种共晶形成物(cocrystal former)的分子络合物。与盐不同，共晶典型地不涉及共晶和药物之间的氢转移，并且代替地涉及晶体结构中的共晶形成物和药物之间的分子间相互作用，例如氢键、芳香族环堆积或色散力(dispersive force)。

[0185] “药学上可接受的载体”或“药学上可接受的赋形剂”或“生理学上相容的”载体或载体介质意图包括任何和所有的溶剂、分散介质、包衣、抗细菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂以及惰性成分。这样的药学上可接受的载体或药学上可接受的赋形剂用于活性药物成分的用途在本领域中是熟知的。除非任何常规的药学上可接受的载体或药学上可接受的赋形剂与活性药物成分不相容，否则考虑其在本发明的治疗性组合物中使用。另外的活性药物成分，例如其他药物，也可以并入到所描述的组合物和方法中。

[0186] “前药”指的是本文描述的化合物的衍生物，其药理作用是通过体内的化学过程或代谢过程转化为活性化合物而产生的。前药包括其中氨基酸残基或两个或更多个(例如两个、三个或四个)氨基酸残基的多肽链通过酰胺键或酯键共价连接至式1、式2、式11、式12、式13、式14、式1001至式1256、式UM60和式UM101的游离的氨基、羟基或羧酸基团的化合物。氨基酸残基包括但不限于通常由一个或三个字母符号表示的20种天然存在的氨基酸，但还包括例如4-羟基脯氨酸、羟基赖氨酸、锁链素、异锁链素、3-甲基组氨酸、β-丙氨酸、γ-氨基丁酸、瓜氨酸、高半胱氨酸、高丝氨酸、鸟氨酸和甲硫氨酸砜。还涵盖另外类型的前药。例如，游离的羧基基团可以被衍生为酰胺或烷基酯(例如甲酯和乙酰氧基甲酯)。如本文所用的前药酯包括通过以下形成的酯和碳酸酯：使用本领域技术人员已知的程序使本发明的方法的化合物的一个或更多个羟基与烷基、烷氧基或芳基取代的酰化剂反应以生成乙酸酯、新戊酸酯、甲基碳酸酯、苯甲酸酯及类似物。作为另外的实例，游离的羟基基团可以使用包括但不限于半琥珀酸酯、磷酸酯、二甲基氨基乙酸酯和磷酰氧基甲氧基羰基的基团来衍生，如在Advanced Drug Delivery Reviews,1996,19,115中概述的。还包括羟基和氨基基团的氨基

甲酸酯前药，以及碳酸酯前药、磺酸酯前药、羟基基团的磺酸酯和硫酸酯。游离的胺也可以衍生化成酰胺、磺酰胺或膦酰胺。所有所述前药部分可以并入包括但不限于醚、胺和羧酸官能团的基团。此外，可以在体内转化以提供生物活性剂(例如式I、式II、式III和式IV的化合物)的任何化合物是本发明的范围内的前药。各种形式的前药是本领域中熟知的。前药和前药衍生物的全面描述在以下中描述：(a)The Practice of Medicinal Chemistry,Camille G.Wermuth等人,(Academic出版社,1996)；(b)Design of Prodrugs,由H.Bundgaard编辑,(Elsevier,1985)；(c)A Textbook of Drug Design and Development,P.Krogsgaard-Larson和H.Bundgaard,编辑,(Harwood Academic出版社,1991)。通常，前药可以被设计成改善药物穿过生物膜的渗透以便获得改善的药物吸收，延长药物的作用持续时间(母体药物从前药中的缓慢释放，降低的药物的首过代谢)，靶向药物作用(例如器官或肿瘤靶向，淋巴细胞靶向)，改变或改善药物的水溶性(例如，静脉注射制品和滴眼液)，改善局部药物递送(例如，皮肤和眼睛药物递送)，改善药物的化学/酶稳定性，或降低脱靶药物作用(off-target drug effect)，并且更通常地，以便改善本发明中使用的化合物的治疗效力。

[0187] 除非另外陈述，否则本文描述的化学结构意图包括仅在一个或更多个同位素富集原子的存在方面不同的化合物。例如，其中一个或更多个氢原子被氘或氚替代，或者其中一个或更多个碳原子被^{13}C-或^{14}C-富集的碳替代的化合物在本发明的范围内。

[0188] 当本文中使用范围以描述例如诸如分子量或化学式的物理性质或化学性质时，范围及其中的特定实施方案的全部组合和子组合意图被包括。当提及数目或数值范围时，术语“约”的使用意指，所提及的数目或数值范围是在实验可变性(experimental variability)内(或在统计学实验误差内)的近似值，并且因此数目或数值范围可以变化。该变化典型地是所陈述的数目或数值范围的从0％至15％，优选地从0％至10％，更优选地从0％至5％。术语“包含(comprising)”(和相关的术语例如“包含(comprise)”或“包含(comprises)”或“具有(having)”或“包括(including)”)包括诸如以下的那些实施方案：例如，“由所描述的特征组成”或“基本上由所描述的特征组成”的任何物质组合物、方法或工艺的实施方案。

[0189] “烷基”指的是仅由碳原子和氢原子组成的、不包含不饱和的、具有从一个至十个碳原子的直链的或支链的烃链基团(例如，(C_{1-10})烷基或C_{1-10}烷基)。每当其在本文中出现，数值范围例如“1至10”指的是在给定范围内的每个整数，例如，“1个至10个碳原子”意指该烷基基团可以由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子等、多达并且包括10个碳原子组成，尽管该定义还意图覆盖在没有具体指定数值范围的情况下术语“烷基”的出现。典型的烷基基团包括但绝不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、庚基、辛基、壬基及癸基。烷基部分可以通过单键被附接至分子的剩余部分，诸如例如甲基(Me)、乙基(Et)、正丙基(Pr)、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(叔丁基)和3-甲基己基。除非说明书中另有特别说明，否则烷基基团任选地被一个或更多个取代基取代，所述取代基独立地是杂烷基、酰基磺酰氨基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、异羟肟酸酯、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、卤代、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基硅烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-S(O)_tR^a$-(其中t是1或2)、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t是1或2)、$-S(O)_tOR^a$(其中t是1或2)、-S

$(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2)或$PO_3(R^a)_2$,其中每个R^a独立地是氢、烷基、氟烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0190] "烷基芳基"指的是-(烷基)芳基基团,其中芳基和烷基是如本文所公开的,并且任选地被关于芳基和烷基分别描述为合适的取代基中的一个或更多个取代基取代。

[0191] "烷基杂芳基"指的是-(烷基)杂芳基基团,其中杂芳基和烷基是如本文所公开的,并且任选地被关于芳基和烷基分别描述为合适的取代基中的一个或更多个取代基取代。

[0192] "烷基杂环烷基"指的是-(烷基)杂环基团,其中烷基和杂环烷基是如本文所公开的,并且任选地被关于杂环烷基和烷基分别描述为合适的取代基中的一个或更多个取代基取代。

[0193] "烯烃"部分指的是由至少两个碳原子和至少一个碳-碳双键组成的基团,并且"炔烃"部分指的是由至少两个碳原子和至少一个碳-碳三键组成的基团。烷基部分,无论是饱和还是不饱和的,可以是支链的、直链的或环状的。

[0194] "烯基"指的是仅由碳原子和氢原子组成的、包含至少一个双键、并且具有从两个至十个碳原子的直链的或支链的烃链基团(即(C_{2-10})烯基或C_{2-10}烯基)。每当其在本文中出现时,数值范围例如"2至10"指的是在给定范围内的每个整数—例如,"2个至10个碳原子"意指该烯基基团可以由2个碳原子、3个碳原子等、多达并且包括10个碳原子组成。烯基部分可以通过单键被附接至分子的剩余部分,诸如例如乙烯基(etheny1)(即,乙烯基(vinyl))、丙-1-烯基(即,烯丙基)、丁-1-烯基、戊-1-烯基和戊-1,4-二烯基。除非说明书中另有特别说明,否则烯基基团任选地被一个或更多个取代基取代,所述取代基独立地是烷基、杂烷基、酰基磺酰氨基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、异羟肟酸酯、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、卤代、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基硅烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-S(O)_tR^a$-(其中t是1或2)、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t是1或2)、$-S(O)_tOR^a$(其中t是1或2)、$-S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2)或$PO_3(R^a)_2$,其中每个R^a独立地是氢、烷基、氟烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0195] "烯基-环烷基"指的是-(烯基)环烷基基团,其中烯基和环烷基是如本文中所公开的,并且任选地被关于烯基和环烷基分别描述为合适的取代基中的一个或更多个取代基取代。

[0196] "炔基"指的是仅由碳原子和氢原子组成的、包含至少一个三键、具有从两个至十个碳原子的直链的或支链的烃链基团(即(C_{2-10})炔基或C_{2-10}炔基)。每当其在本文中出现时,数值范围例如"2至10"指的是在给定范围内的每个整数—例如,"2个至10个碳原子"意指该炔基基团可以由2个碳原子、3个碳原子等、多达并且包括10个碳原子组成。炔基可以通过单键被附接至分子的剩余部分,例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基和己炔基。除非说明书中另有特别说明,否则炔基基团任选地被一个或更多个取代基取代,所述取代基独立地是:烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、异羟肟酸酯、酰基磺酰氨基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、卤代、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基硅烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-S(O)_tR^a$-(其中t是1或2)、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$

(其中t是1或2)、-S(O)$_t$OR^a(其中t是1或2)、-S(O)$_t$N(R^a)$_2$(其中t是1或2)或PO$_3$(R^a)$_2$,其中每个R^{a}独立地是氢、烷基、氟烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0197] "炔基-环烷基"指的是-(炔基)环烷基基团,其中炔基和环烷基是如本文中所公开的,并且任选地被关于炔基和环烷基分别描述为合适的取代基中的一个或更多个取代基取代。

[0198] "酰基磺酰胺"指的是基团-C(=O)NR^a-S(=O)R^a,其中每个R^{a}独立地是氢、烷基、氟烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0199] "醛基(carboxaldehyde)"指的是-(C=O)H基团。

[0200] "羰基"指的是基团-C(=O)-。羰基基团可以被以下示例性的取代基取代:烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、异羟肟酸酯、酰基磺酰氨基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、卤代、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基硅烷基、-OR^a、-SR^a、-S(O)$_t$R^a-(其中t是1或2)、-OC(O)-R^a、-N(R^a)$_2$、-C(O)R^a、-NR^a-OR^a-、-C(O)OR^a、-OC(O)N(R^a)$_2$、-C(O)N(R^a)$_2$、-N(R^a)C(O)OR^a、-N(R^a)C(O)R^a、-N(R^a)C(O)N(R^a)$_2$、N(R^a)C(NR^a)N(R^a)$_2$、-N(R^a)S(O)$_t$R^a(其中t是1或2)、-S(O)$_t$OR^a(其中t是1或2)、-S(O)$_t$N(R^a)$_2$(其中t是1或2)或PO$_3$(R^a)$_2$,其中每个R^{a}独立地是氢、烷基、氟烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0201] "羧基"指的是-(C=O)OH基团。

[0202] "氰基"指的是-CN基团。

[0203] "环烷基"指的是仅包含碳和氢并且可以是饱和的或部分不饱和的单环基团或多环基团。环烷基基团包括具有从3个至10个环原子的基团(即(C$_{3-10}$)环烷基或C$_{3-10}$环烷基)。每当其在本文中出现时,数值范围例如"3至10"指的是在给定范围内的每个整数—例如,"3个至10个碳原子"意指该环烷基基团可以由3个碳原子等、多达并且包括10个碳原子组成。环烷基基团的示例性实例包括但不限于以下部分:环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、降冰片基及类似的基团。除非说明书中另有特别说明,否则环烷基基团任选地被一个或更多个取代基取代,所述取代基独立地是:烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、酰基磺酰氨基、杂环烷基、异羟肟酸酯、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、卤代、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基硅烷基、-OR^a、-SR^a、-S(O)$_t$R^a-(其中t是1或2)、-S(O)$_t$R^a-(其中t是1或2)、-OC(O)-R^a、-N(R^a)^2、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-OC(O)N(R^a)$_2$、-C(O)N(R^a)$_2$、-N(R^a)C(O)OR^a、-N(R^a)C(O)R^a、-N(R^a)C(O)N(R^a)$_2$、N(R^a)C(NR^a)N(R^a)$_2$、-N(R^a)S(O)$_t$R^a(其中t是1或2)、-S(O)$_t$OR^a(其中t是1或2)、-S(O)$_t$N(R^a)$_2$(其中t是1或2)或PO$_3$(R^a)$_2$,其中每个R^{a}独立地是氢、烷基、氟烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0204] "环烷基-烯基"指的是-(环烷基)烯基基团,其中环烷基和烯基是如本文中所公开的,并且任选地被关于环烷基和烯基分别描述为合适的取代基中的一个或更多个取代基取代。

[0205] "环烷基-杂环烷基"指的是-(环烷基)杂环烷基基团,其中环烷基和杂环烷基是如本文中所公开的,并且任选地被关于环烷基和杂环烷基分别描述为合适的取代基中的一个或更多个取代基取代。

[0206] “环烷基-杂芳基”指的是-(环烷基)杂芳基基团,其中环烷基和杂芳基是如本文中所公开的,并且任选地被关于环烷基和杂芳基分别描述为合适的取代基的一个或更多个取代基取代。

[0207] 术语“烷氧基”指的是基团-O-烷基,其包括通过氧附接至母体结构的从1个至8个碳原子的直链、支链、环状构型及其组合。实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙基氧基和环已基氧基。“低级烷氧基”指的是包含1个至6个碳原子的烷氧基基团。

[0208] 术语“被取代的烷氧基”指的是其中烷基成分被取代的烷氧基(即,-O-(被取代的烷基))。除非说明书中另有特别说明,否则烷氧基基团的烷基部分任选地被一个或更多个取代基取代,所述取代基独立地是:烷基、杂烷基、烯基、酰基磺酰氨基、炔基、环烷基、杂环烷基、异羟肟酸酯、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、卤代、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基硅烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-S(O)_tR^a$-(其中t是1或2)、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t是1或2)、$-S(O)_tOR^a$(其中t是1或2)、$-S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2)或$PO_3(R^a)_2$,其中每个R^a独立地是氢、烷基、氟烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0209] 术语“烷氧基羰基”指的是通过羰基碳附接的式(烷氧基)(C=O)-的基团,其中烷氧基基团具有指定数目的碳原子。因此,(C_{1-6})烷氧基羰基基团是通过其氧附接至羰基连接基的、具有从1个至6个碳原子的烷氧基基团。“低级烷氧基羰基”指的是其中烷氧基基团是低级烷氧基的烷氧基羰基基团。

[0210] 术语“被取代的烷氧基羰基”指的是基团(被取代的烷基)-O-C(O)-,其中该基团通过羰基官能团附接至母体结构。除非说明书中另有特别说明,否则烷氧基羰基基团的烷基部分任选地被一个或更多个取代基取代,所述取代基独立地是:烷基、杂烷基、酰基磺酰氨基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、异羟肟酸酯、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、卤代、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基硅烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-S(O)_tR^a$-(其中t是1或2)、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t是1或2)、$-S(O)_tOR^a$(其中t是1或2)、$-S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2)或$PO_3(R^a)_2$,其中每个R^a独立地是氢、烷基、氟烷基、碳环基、碳环烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0211] “酰基”指的是基团(烷基)-C(O)-、(芳基)-C(O)-、(杂芳基)-C(O)-、(杂烷基)-C(O)-和(杂环烷基)-C(O)-,其中该基团通过羰基官能团附接至母体结构。如果R基团是杂芳基或杂环烷基,则杂环或链原子对链或环原子的总数有贡献。除非说明书中另有特别说明,否则酰基基团的烷基部分、芳基部分或杂芳基部分任选地被一个或更多个取代基取代,所述取代基独立地是烷基、杂烷基、酰基磺酰氨基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、异羟肟酸酯、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、卤代、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基硅烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-S(O)_tR^a$-(其中t是1或2)、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t是1或2)、$-S(O)_tOR^a$(其中t是1或2)、$-S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2)或$PO_3(R^a)_2$,其中每个R^a独立地是氢、烷基、氟烷基、碳环基、碳环烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0212] “酰氧基”指的是R(C=O)O-基团,其中R是如本文描述的烷基、芳基、杂芳基、杂烷基或杂环烷基。如果R基团是杂芳基或杂环烷基,则杂环或链原子对链或环原子的总数有贡献。除非说明书中另有特别说明,否则酰氧基基团的R任选地被一个或更多个取代基取代,所述取代基独立地是:烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、异羟肟酸酯、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、卤代、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基硅烷基、-OR^a、-SR^a、-$S(O)_tR^a$-(其中t是1或2)、-OC(O)-R^a、-$N(R^a)_2$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$OC(O)N(R^a)_2$、-$C(O)N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(O)OR^a$、-$N(R^a)C(O)R^a$、-$N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、-$N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t是1或2)、-$S(O)_tOR^a$(其中t是1或2)、-$S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2)或$PO_3(R^a)_2$,其中每个R^a独立地是氢、烷基、氟烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0213] “氨基”或“胺”指的是-$N(R^a)_2$基团,其中每个R^a独立地是氢、烷基、氟烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,除非说明书中另有特别说明。当-$N(R^a)_2$基团具有两个不同于氢的R^a取代基时,它们可以与氮原子组合以形成4元环、5元环、6元环或7元环。例如,-$N(R^a)_2$意图包括,但不限于,1-吡咯烷基和4-吗啉基。除非说明书中另有特别说明,否则氨基基团任选地被一个或更多个取代基取代,所述取代基独立地是:烷基、酰基磺酰氨基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、异羟肟酸酯、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、卤代、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基硅烷基、-OR^a、-SR^a、-$S(O)_tR^a$-(其中t是1或2)、-OC(O)-R^a、-$N(R^a)_2$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$OC(O)N(R^a)_2$、-$C(O)N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(O)OR^a$、-$N(R^a)C(O)R^a$、-$N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、-$N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t是1或2)、-$S(O)_tOR^a$(其中t是1或2)、-$S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2)或$PO_3(R^a)_2$,其中每个R^a独立地是氢、烷基、氟烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0214] 术语“被取代的氨基”还指的是各自如上所述的基团-NHR^d和NR^dR^d的N-氧化物。N-氧化物可以通过用例如过氧化氢或间氯过氧苯甲酸处理相应的氨基基团来制备。

[0215] “酰胺”或“酰氨基”指的是具有式-C(O)N R^aR^b或-N $R^aC(O)R^b$的化学部分,其中R^a和R^b选自由以下组成的组:氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基(通过环碳键合)和杂脂环(通过环碳键合),其中每个部分本身可以任选地被取代。-C(O)N R^aR^b酰胺的R^a和R^b可以任选地与它们被附接至的氮合起来以形成4元环、5元环、6元环或7元环。除非说明书中另有特别说明,否则酰氨基基团独立地被如本文关于烷基、氨基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基所描述的取代基中的一个或更多个任选地取代。酰胺可以是附接至本文描述的化合物的氨基酸或肽分子,从而形成前药。制备这样的酰胺的程序和特定的基团对本领域技术人员是已知的并且可以容易地在原始源(seminal source)例如Greene和Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis,第3版,John Wiley&Sons,New York,N.Y.,1999中找到,该文献通过引用以其整体并入本文。

[0216] “芳香族”或“芳基”或“Ar”指的是具有6个至10个环原子的芳香族基团(例如C_6-C_{10}芳香族或C_6-C_{10}芳基),其具有至少一个环,该至少一个环具有是碳环的共轭π电子体系(例如苯基、茚基和萘基)。由被取代的苯衍生物形成并在环原子处具有自由价的二价基团被称为被取代的亚苯基基团。通过从具有自由价的碳原子中除去一个氢原子而从其名称是以“-基(-yl)”结尾的一价多环烃基团衍生的二价基团通过向相应的一价基团的名称中添加“-

亚基(-idene)”来命名,例如,具有两个附接点的萘基基团被称为亚萘基。每当其在本文中出现时,数值范围例如“6至10”指的是在给定范围内的每个整数;例如,“6个至10个环原子”意指该芳基基团可以由6个环原子、7个环原子等、多达并且包括10个环原子组成。该术语包括单环或稠环的多环(即,共享相邻环原子对的环)基团。除非说明书中另有特别说明,否则芳基部分任选地被一个或更多个取代基取代,所述取代基独立地是:烷基、杂烷基、酰基磺酰氨基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、异羟肟酸酯、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、卤代、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基硅烷基、-OR^a、-SR^a、-$S(O)_tR^a$-(其中t是1或2)、-$OC(O)-R^a$、-$N(R^a)_2$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$OC(O)N(R^a)_2$、-$C(O)N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(O)OR^a$、-$N(R^a)C(O)R^a$、-$N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、-$N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t是1或2)、-$S(O)_tOR^a$(其中t是1或2)、-$S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2)或$PO_3(R^a)_2$,其中每个R^a独立地是氢、烷基、氟烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0217] “芳烷基”或“芳基烷基”指的是(芳基)烷基-基团,其中芳基和烷基是如本文所公开的,并且任选地被关于芳基和烷基分别描述为合适的取代基中的一个或更多个取代基取代。

[0218] “酯”指的是式-COOR的化学基团,其中R选自由以下组成的组:烷基、环烷基、芳基、杂芳基(通过环碳键合)以及杂脂环(通过环碳键合)。制备酯的程序和特定的基团对本领域技术人员是已知的并且可以容易地在原始源例如Greene和Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis,第3版,John Wiley&Sons,New York,N.Y.,1999中找到,该文献通过引用以其整体并入本文。除非说明书中另有特别说明,否则酯基团任选地被一个或更多个取代基取代,所述取代基独立地是:烷基、酰基磺酰氨基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、异羟肟酸酯、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、卤代、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基硅烷基、-OR^a、-SR^a、-$S(O)_tR^a$-(其中t是1或2)、-$OC(O)-R^a$、-$N(R^a)_2$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$OC(O)N(R^a)_2$、-$C(O)N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(O)OR^a$、-$N(R^a)C(O)R^a$、-$N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、-$N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t是1或2)、-$S(O)_tOR^a$(其中t是1或2)、-$S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2)或$PO_3(R^a)_2$,其中每个R^a独立地是氢、烷基、氟烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0219] “氟烷基”指的是被如上文定义的一个或更多个氟基团取代的如上文定义的烷基基团,例如三氟甲基、二氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基、及类似基团。氟烷基基团的烷基部分可以是任选地被取代的,如上文关于烷基基团定义的。

[0220] “卤代(halo)”、“卤化物”或可选择地,“卤素(halogen)”意图意指氟、氯、溴或碘。术语“卤代烷基”、“卤代烯基”、“卤代炔基”和“卤代烷氧基”包括被一个或更多个卤素基团或其组合取代的烷基结构、烯基结构、炔基结构和烷氧基结构。例如,术语“氟烷基”和“氟烷氧基”分别包括其中卤代为氟的卤代烷基和卤代烷氧基基团。

[0221] “杂烷基”、“杂烯基”和“杂炔基”指的是任选地被取代的烷基基团、烯基基团和炔基基团并且具有选自例如氧、氮、硫、磷或其组合的不同于碳的原子的一个或更多个骨架链原子。可以给出数值范围—例如,C_1-C_4杂烷基,其指的是链的总长度,在该实例中是4个原子长度。杂烷基基团可以被一个或更多个取代基取代,所述取代基独立地是:烷基、杂烷基、烯基、炔基、酰基磺酰氨基、环烷基、杂环烷基、异羟肟酸酯、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷

基、羟基、卤代、氰基、硝基、氧代、硫代、三甲基硅烷基、-OR^a、-SR^a、-$S(O)_tR^a$-(其中t是1或2)、-$OC(O)-R^a$、-$N(R^a)_2$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$OC(O)N(R^a)_2$、-$C(O)N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(O)OR^a$、-$N(R^a)C(O)R^a$、-$N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、-$N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t是1或2)、-$S(O)_tOR^a$(其中t是1或2)、-$S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2)或$PO_3(R^a)_2$,其中每个R^a独立地是氢、烷基、氟烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0222] “杂烷基芳基”指的是-(杂烷基)芳基基团,其中杂烷基和芳基是如本文所公开的,并且任选地被关于杂烷基和芳基分别描述为合适的取代基中的一个或更多个取代基取代。

[0223] “杂烷基杂芳基”指的是-(杂烷基)杂芳基基团,其中杂烷基和杂芳基是如本文所公开的,并且任选地被关于杂烷基和杂芳基分别描述为合适的取代基中的一个或更多个取代基取代。

[0224] “杂烷基杂环烷基”指的是-(杂烷基)杂环烷基基团,其中杂烷基和杂环烷基是如本文所公开的,并且任选地被关于杂烷基和杂环烷基分别描述为合适的取代基中的一个或更多个取代基取代。

[0225] “杂烷基环烷基”指的是-(杂烷基)环烷基基团,其中杂烷基和环烷基是如本文所公开的,并且任选地被关于杂烷基和环烷基分别描述为合适的取代基中的一个或更多个取代基取代。

[0226] “杂芳基”或“杂芳香族”或“HetAr”指的是5元至18元的芳香族基团(例如C_5-C_{13}杂芳基),其包括一个或更多个选自氮、氧和硫的环杂原子并且可以是单环、双环、三环或四环的环体系。每当其在本文中出现时,数值范围例如“5至18”指的是在给定范围内的每个整数—例如,“5个至18个环原子”意指该杂芳基基团可以由5个环原子、6个环原子等、多达并且包括18个环原子组成。通过从具有自由价的原子中除去一个氢原子而从其名称是以“-基”结尾的一价杂芳基基团衍生的二价基团通过向相应的一价基团的名称中添加“-亚基”来命名—例如,具有两个附接点的吡啶基基团是亚吡啶基(pyridylidene)。包含N的“杂芳香族”或“杂芳基”部分指的是其中环的骨架原子中的至少一个是氮原子的芳香族基团。多环杂芳基基团可以是稠合的或非稠合的。杂芳基基团中的杂原子任选地被氧化。如果存在,一个或更多个氮原子任选地被季铵化。杂芳基可以通过环中的任何原子被附接至分子的剩余部分。杂芳基的实例包括但不限于吖庚因基、吖啶基、苯并咪唑基、苯并吲哚基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并[d]噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二噁庚英基(benzo[b][1,4]dioxepinyl)、苯并[b][1,4]噁嗪基、1,4-苯并二氧六环基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并二噁英基、苯并噁唑基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并呋咱基、苯并噻唑基、苯并噻吩基(benzothienyl)(苯并噻吩基(benzothiophenyl))、苯并噻吩并[3,2-d]嘧啶基、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、咔唑基、噌啉基、环戊并[d]嘧啶基(cyclopenta[d]pyrimidinyl)、6,7-二氢-5H-环戊并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6-二氢苯并[h]喹唑啉基、5,6-二氢苯并[h]噌啉基、6,7-二氢-5H-苯并[6,7]环庚并[1,2-c]哒嗪基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋咱基、呋喃酮基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛并[d]嘧啶基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛并[d]哒嗪基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛并[d]吡啶基、异噻唑基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、吲唑基、异吲哚基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、异喹啉基、吲嗪基、异噁唑基、异噁唑-3-酮、5,8-桥亚甲基-5,6,7,8-四氢喹唑啉基、萘啶基、

1,6-萘啶酮基、噁二唑基、2-氧代吖庚因基、噁唑基、环氧乙烷基、5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹唑啉基、1-苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡咯基、吡唑基、吡唑并[3,4-d]嘧啶基、吡啶基、吡啶并[3,2-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡咯基、喹唑啉基、喹喔啉基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、5,6,7,8-四氢喹唑啉基、5,6,7,8-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、6,7,8,9-四氢-5H-环庚并[4,5]-噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6,7,8-四氢吡啶并[4,5-c]哒嗪基、噻唑基、噻二唑基、噻喃基、三唑基、四唑基、三嗪基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基、以及噻吩基(thiophenyl)(即,噻吩基(thienyl))。除非说明书中另有特别说明,否则杂芳基部分任选地被一个或更多个取代基取代,所述取代基独立地是:烷基、酰基磺酰氨基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、异羟肟酸酯、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、卤代、氰基、硝基、氧代、硫代、三甲基硅烷基、-OR^a、-SR^a、-$S(O)_tR^a$-(其中t是1或2)、-OC(O)-R^a、-$N(R^a)_2$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$OC(O)N(R^a)_2$、-$C(O)N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(O)OR^a$、-$N(R^a)C(O)R^a$、-$N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、-$N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t是1或2)、-$S(O)_tOR^a$(其中t是1或2)、-$S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2)或$PO_3(R^a)_2$,其中每个R^a独立地是氢、烷基、氟烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0227] 被取代的杂芳基还包括被一个或更多个氧化物(-O-)取代基取代的环体系,诸如例如吡啶基N-氧化物。

[0228] “杂芳基烷基”指的是具有与如本文描述的亚烷基部分连接的、如本文描述的芳基部分的部分,其中与分子的剩余部分的连接是通过亚烷基基团。

[0229] “杂环烷基”指的是包含两个至十二个碳原子和选自氮、氧和硫的从一个至六个杂原子的、稳定的3元至18元的非芳香族环基团。每当其在本文中出现时,数值范围例如“3至18”指的是在给定范围内的每个整数—例如,“3个至18个环原子”意指该杂环烷基基团可以由3个环原子、4个环原子等、多达并且包括18个环原子组成。除非在本说明书中另外明确地陈述,否则杂环烷基基团是可以包括稠合的或桥接的环体系的单环、双环、三环或四环的环体系。在杂环烷基基团中的杂原子可以任选地被氧化。如果存在,一个或更多个氮原子任选地被季铵化。杂环烷基基团是部分地或完全地饱和的。杂环烷基可以通过环中的任何原子被附接至分子的剩余部分。这样的杂环基烷基基团的实例包括但不限于二氧杂环戊基、噻吩并[1,3]二噻烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噻烷基(trithianyl)、四氢吡喃基、硫代吗啉基(thiomorpholinyl)、硫杂吗啉基(thiamorpholinyl)、1-氧代-硫代吗啉基、以及1,1-二氧代-硫代吗啉基。除非说明书中另有特别说明,否则杂环烷基部分任选地被一个或更多个取代基取代,所述取代基独立地是:烷基、酰基磺酰氨基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、异羟肟酸酯、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、卤代、氰基、硝基、氧代、硫代、三甲基硅烷基、-OR^a、-SR^a、-$S(O)_tR^a$-(其中t是1或2)、-OC(O)-R^a、-$N(R^a)_2$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$OC(O)N(R^a)_2$、-$C(O)N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(O)OR^a$、-$N(R^a)C(O)R^a$、-$N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、-$N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t是1或2)、-$S(O)_tOR^a$(其中t是1或2)、-$S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2)或$PO_3(R^a)_2$,其中每个R^a独立地

是氢、烷基、氟烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0230] “杂环烷基”还包括双环环体系，其中通常具有3个至7个环原子的一个非芳香族环除了独立地选自氧、硫和氮的1-3个杂原子以及包括前述杂原子中的至少一个的组合之外还包含至少2个碳原子；并且通常具有3个至7个环原子的另一个环任选地包含独立地选自氧、硫和氮的1-3个杂原子，并且不是芳香族的。

[0231] “异羟肟酸酯”指的是-C(O)NR^{a}OR^{a}部分，其中每个R^{a}独立地是氢、烷基、氟烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0232] “硝基”指的是-NO_2基团。

[0233] “氧杂”指的是-O-基团。

[0234] “氧代”指的是=O基团。

[0235] “异构体”是具有相同分子式的不同化合物。“立体异构体”是仅在原子在空间的排列的方式上不同的异构体—即具有不同的立体化学构型。“对映体”是一对立体异构体，它们是彼此不可叠加的镜像。一对对映体的1:1混合物是“外消旋的”混合物。术语“(±)”在适当的情况下用于表示外消旋的混合物。“非对映体”是具有至少两个不对称原子但不是彼此的镜像的立体异构体。绝对立体化学是根据Cahn-Ingold-Prelog R-S系统来指定的。当化合物是纯对映体时，在每个手性碳处的立体化学可以用(R)或(S)来指定。其绝对构型是未知的拆分的化合物可以取决于它们使钠D线的波长处的平面偏振光旋转的方向(右旋或左旋)而被指定为(+)或(-)。本文描述的化合物中的某些包含一个或更多个不对称中心并且因此可以产生可以在绝对立体化学方面被定义为(R)或(S)的对映体、非对映体、以及其他立体异构形式。本化学实体、药物组合物和方法意图包括所有这样的可能的异构体，包括外消旋混合物、光学纯形式和中间体混合物。光学活性的(R)-和(S)-异构体可以使用手性合成子或手性试剂来制备，或使用常规的技术来拆分。当本文描述的化合物包含烯属双键或其他几何不对称的中心时，并且除非另有指定，否则意图的是化合物包括E几何异构体和Z几何异构体两者。

[0236] 如本文使用的“对映体纯度”指的是特定对映体相对于另一对映体的存在的相对量，以百分比表示。例如，如果可以潜在地具有(R)-或(S)-异构体构型的化合物作为外消旋混合物存在，则相对于(R)-或(S)-异构体，对映体纯度是约50％。如果该化合物具有相对于另一种异构体形式占优势的一种异构体形式，例如80％(S)-异构体和20％(R)-异构体，则相对于(S)-异构体形式的该化合物的对映体纯度是80％。化合物的对映体纯度可以以本领域中已知的多种方法来确定，包括但不限于使用手性支撑体(chiral support)的色谱法、偏振光的旋转的偏振测量、使用包括但不限于含镧系元素的手性络合物或Pirkle试剂的手性位移试剂的核磁共振光谱法，或使用手性化合物例如Mosher酸的化合物的衍生，随后是色谱法或核磁共振光谱法。

[0237] 在一些实施方案中，关于每单位质量的治疗效用，对映体富集的组合物(enantiomerically enriched composition)比该组合物的外消旋混合物具有更高的效力。对映体可以通过本领域技术人员已知的方法从混合物中分离，包括手性高压液相色谱法(HPLC)以及手性盐的形成和结晶；或者优选的对映体可以通过不对称合成来制备。参见，例如，Jacques等人，Enantiomers,Racemates and Resolutions,Wiley Interscience,New

York(1981);E.L.Eliel,Stereochemistry of Carbon Compounds,McGraw-Hill,New York(1962);以及E.L.Eliel和S.H.Wilen,Stereochemistry of Organic Compounds,Wiley-Interscience,New York(1994)。

[0238] 如本文使用的术语“对映体富集的”和“非外消旋的”,指的是其中一种对映体的重量百分比大于在外消旋组合物的对照混合物中该一种对映体的量(例如,大于按重量计1:1)的组合物。例如,(S)-对映体的对映体富集的制品意指相对于(R)-对映体具有大于按重量计50%的(S)-对映体的化合物的制品,例如按重量计至少75%,或例如按重量计至少80%。在一些实施方案中,富集可以是显著大于按重量计80%,这提供了“基本上对映体富集的”或“基本上非外消旋的”制品,其指的是相对于其他对映体具有按重量计至少85%的一种对映体的组合物的制品,例如具有按重量计至少90%,或例如按重量计至少95%。术语“对映体纯的”或“基本上对映体纯的”指的是包含至少98%的单种对映体和小于2%的相对的对映体的组合物。

[0239] “部分(moiety)”指的是分子的特定的片段或官能团。化学部分常常被认为是嵌入在分子中或附加至分子的化学实体。

[0240] “互变异构体”是通过互变异构化相互转化的结构上不同的异构体。“互变异构化”是异构化的一种形式并且包括质子移变互变异构化或质子移动互变异构化,其被认为是酸碱化学的子集。“质子移变互变异构化”或“质子转移互变异构化”涉及伴随有键级的变化的质子迁移,常常是单键与相邻双键的互换。在互变异构化是可能的情况下(例如,在溶液中),可以达到互变异构体的化学平衡。互变异构化的实例是酮-烯醇互变异构化。酮-烯醇互变异构化的具体实例是戊烷-2,4-二酮和4-羟基戊-3-烯-2-酮互变异构体的相互转化。互变异构化的另一个实例是酚-酮互变异构化。酚-酮互变异构化的具体实例是吡啶-4-醇和吡啶-4(1H)-酮互变异构体的相互转化。

[0241] “离去基团或原子”是在选定的反应条件下将从起始材料中裂解、从而促进在特定位点的反应的任何基团或原子。除非另有说明,否则这样的基团的实例包括卤素原子和甲磺酰氧基、对硝基苯磺酰氧基和甲苯磺酰氧基基团。

[0242] “保护基团”意图意指以下的基团:选择性地封闭多官能化合物中的一个或更多个反应位点,使得化学反应可以选择性地在另一个未受保护的反应位点上进行,并且然后在选择性的反应完成后,该基团可以被容易地除去或脱保护。各种保护基团例如被公开在T.H.Greene和P.G.M.Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis,第3版,John Wiley&Sons,New York(1999)中。

[0243] “溶剂化物”指的是与药学上可接受的溶剂的一个或更多个分子物理缔合的化合物。

[0244] “被取代的”意指所提及的基团可以已经附接了单独地并且独立地选自诸如以下的一个或更多个另外的基团(radical)、基团(group)或部分:酰基、烷基、烷芳基、环烷基、芳烷基、芳基、碳水化合物、碳酸酯基、杂芳基、杂环烷基、异羟肟酸酯、羟基、烷氧基、芳氧基、巯基、烷硫基(alkylthio)、芳硫基、氰基、卤代、羰基、酯、硫代羰基、异氰酸酯基、硫氰酸酯基、异硫氰酸酯基、硝基、氧代、全卤代烷基、全氟烷基、磷酸酯基、甲硅烷基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰氨基、磺酸基(sulfoxyl)、磺酸酯基、脲和氨基,包括单取代的和二取代的氨基基团,及其受保护的衍生物。取代基本身可以被取代,例如,环烷基取代基本身可以在其一个

或更多个环碳上具有卤化物取代基。术语“任选地被取代的”意指用指定的基团(group)、基团(radical)或部分的任选的取代。

[0245] “硫烷基”指的是包括-S-(任选地被取代的烷基)、-S-(任选地被取代的芳基)、-S-(任选地被取代的杂芳基)和-S-(任选地被取代的杂环烷基)的基团。

[0246] “亚磺酰基”指的是包括-S(O)-H、-S(O)-(任选地被取代的烷基)、-S(O)-(任选地被取代的氨基)、-S(O)-(任选地被取代的芳基)、-S(O)-(任选地被取代的杂芳基)和-S(O)-(任选地被取代的杂环烷基)的基团。

[0247] “磺酰基”指的是包括-$S(O_2)$-H、-$S(O_2)$-(任选地被取代的烷基)、-$S(O_2)$-(任选地被取代的氨基)、-$S(O_2)$-(任选地被取代的芳基)、-$S(O_2)$-(任选地被取代的杂芳基)和-$S(O_2)$-(任选地被取代的杂环烷基)的基团。

[0248] “磺酰氨基(sulfonamidyl)”或“磺酰氨基(sulfonamido)”指的是-$S(=O)_2$-NRR基团,其中每个R独立地选自由以下组成的组:氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基(通过环碳键合)和杂脂环(通过环碳键合)。在-$S(=O)_2$-NRR基团的-NRR中的R基团可以与其被附接至的氮合起来以形成4元环、5元环、6元环或7元环。磺酰氨基基团任选地被分别关于烷基、环烷基、芳基、杂芳基描述的取代基中的一个或更多个取代。

[0249] “磺酸基”指的是-$S(=O)_2$OH基团。

[0250] “磺酸酯基”指的是-$S(=O)_2$-OR基团,其中R选自由以下组成的组:烷基、环烷基、芳基、杂芳基(通过环碳键合)和杂脂环(通过环碳键合)。磺酸酯基基团在R上任选地被分别关于烷基、环烷基、芳基、杂芳基描述的取代基中的一个或更多个取代。

[0251] 本发明的化合物还包括这些化合物的结晶形式和无定形形式,包括,例如,化合物的多晶型物、假多晶型物、溶剂化物、水合物、未溶剂化的多晶型物(包括脱水物)、构象多晶型物(conformational polymorph)和无定形形式,以及其混合物。“结晶形式”和“多晶型物”意图包括化合物的所有结晶形式和无定形形式,包括,例如,多晶型物、假多晶型物、溶剂化物、水合物、未溶剂化的多晶型物(包括脱水物)、构象多晶型物和无定形形式,以及其混合物,除非提到特定的结晶形式或无定形形式。

[0252] p38丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、其抑制以及p38α选择性抑制

[0253] p38丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)家族的应激活化的和细胞因子活化的激酶有助于许多人类疾病的发病机制,包括癌症、类风湿性关节炎、心血管疾病、多发性硬化症、炎性肠病、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、哮喘、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)和急性肺损伤(ALI)。在由p38 MAPK调节的许多重要的生物过程中,内皮和上皮的屏障功能的调节、白细胞运输和细胞因子表达是急性和慢性炎性障碍的发病机制的核心。尽管临床前研究支持p38的药理学抑制作为用于炎性疾病的有希望的治疗,但p38抑制剂因为剂量限制性毒性和效力的缺乏而在临床测试中具有非常有限的成功。在www.clinicaltrials.gov列出的p38抑制剂的36项II期临床试验中,只有8项研究的结果已经在ClinicalTrials.gov发表或列出并且示出很少的临床益处以及中等的毒性。

[0254] 所有可用的p38抑制剂通过直接竞争ATP结合或通过别构引起阻止ATP进入催化位点的构象变化而阻断催化活性。Davidson等人识别了所谓的p38α底物选择性抑制剂CMPD1,其在体外激酶测定中选择性地抑制MK2磷酸化,但其结合在p38α活性位点附近并且随后示出在细胞中缺乏底物选择性。几乎所有可用的抑制剂针对p38α和p38β两者都是活性的,并

且一些抑制剂针对另外的同种型是活性的。然而，遗传学和药理学研究已经将p38α识别为促炎性同种型(proinflammatory isoform)，而其他研究已经证明p38β信号传导是细胞保护性的。因此，p38β的抑制可能有助于非同种型选择性p38抑制剂的效力缺乏和毒性两者。然而，跨越大多数蛋白激酶的催化模块的广泛结构保守性对开发具有高选择性的、特别是对于单独的p38同种型具有高选择性的催化抑制剂提出了挑战。

[0255] 即使催化抑制剂对p38α是绝对选择性的，通过设计的这些化合物也会阻断所有p38α信号传导事件，该p38α信号传导事件中的许多对于重建和维持体内平衡至关重要。例如，p38α不仅活化促炎细胞因子的表达，其还通过p38α底物MSK1/2活化抗炎细胞因子和反调节双重特异性蛋白磷酸酶-2(DUSP2)。在p38催化抑制剂的临床试验中看到的血清C-反应蛋白(CRP)水平的短暂下降和随后的反弹可能是由MSK1/2依赖性的抗炎信号传导的缺失造成的。

[0256] 作为催化抑制剂的可选择的方案，本发明的化合物和方法靶向p38α的底物结合凹槽(substrate binding groove)，该底物结合凹槽在两个酸性斑块(acidic patch)CD结构域和ED结构域之间延伸，并且不同于DEF底物结合口袋。下游的底物、上游的活化激酶以及可能的支架分子(scaffolding molecule)，全部通过这些位点与p38相互作用。使用计算机辅助药物设计(CADD)以便将低分子量化合物靶向在p38αED底物结合位点附近的口袋，该口袋是MAPK活化蛋白激酶-2(MAPKAPK2;MK2)的磷酸化所必需的，该MAPK活化蛋白激酶-2(MAPKAPK2;MK2)是一种p38α底物，已知其介导在体外的内皮渗透率(endothelial permeability)和中性粒细胞跨内皮迁移(TEM)，以及在小鼠肺损伤模型中的肺水肿；而抗炎MSK1/2结合至CD位点。使用该算法，识别了具有高效能的p38α结合化合物，包括先导化合物UM101，先导化合物UM101选择性地结合p38α而不是p38β，稳定化人肺微血管内皮细胞(HMVECL)中的内皮屏障功能，抑制LPS诱导的THP1细胞中的促炎基因表达，并且在减轻实验性ALI中耐受良好并且比SB203580更有效力。

[0257] 通过本文描述的p38αMAPK抑制剂和方法治疗的急性肺损伤

[0258] 急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是呼吸衰竭的常见原因，呼吸衰竭具有30％-40％的死亡率，并且没有有效的治疗选择。p38信号传导在ARDS发病机制中很重要，但是p38抑制剂的临床试验由于剂量限制性毒性已经是令人失望的，所有这些p38抑制剂都灭活了p38催化位点并阻断了所有p38底物的磷酸化。

[0259] 急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的特征是非流体静力性肺水肿(non-hydrostatic pulmonary edema)的急性发作，其主要由中性粒细胞介导的对肺泡上皮的损伤和毛细血管内皮细胞屏障功能紊乱而引起。与ARDS相关被活化的促炎和抗炎介体的复杂网络对于急性肺损伤(ALI)以及经常伴随ARDS的多器官衰竭的发病机制至关重要。然而，靶向促炎介体的治疗剂已经被证明在ARDS中是无效的。对肺实质的损伤导致降低的顺应性、肺内分流(intrapulmonary shunting)和通常需要机械通气的不匹配的通气-灌注。然而，肺泡的周期性募集(cyclical recruitment)/去募集(de-recruitment)以及由机械通气引起的过度膨胀(overdistension)本身可以导致中性粒细胞依赖性的炎症和肺损伤，甚至是对先前正常的肺。对这一机制的认识导致了III期随机临床试验，其证明具有低潮气量的机械通气改善患有ARDS的患者的存活率。两个另外的支持性动作已经被示出改善患有严重ARDS、神经肌肉阻滞和俯卧位(prone positioning)的患者的死亡率。第三种干预，保守流体管理

(conservative fluid management),被示出减少机械通气的持续时间和ICU住院时间,但不能减少死亡率。尽管在支持性护理方面有了这些改进,但患有ARDS的患者的死亡率仍保持在30%-40%,其中在美国每年约有74,500人死亡,这凸显了开发靶向相关致病机制的新疗法的重要性。

[0260] p38丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)是应激活化的和细胞因子活化的激酶的家族,其由许多与ARDS相关的致病信号活化,所述致病信号包括炎症介体、热病范围的高热(febrile-range hyperthermia)(FRH)和循环延伸。由于p38 MAPK在处于ARDS风险的患者中被活化并且如下文所述,p38MAPK参与了有助于ARDS的发病机制的多种过程,因此这一家族的MAPK在ARDS中呈现了令人感兴趣的治疗靶。作为这一概念的证明,抑制p38α和p38β的激酶活性但不抑制p38γ或p38δ的激酶活性的原型吡啶基咪唑化合物SB203580已被示出阻断了有助于ARDS的发病机制的多种过程。内皮p38信号传导通过中性粒细胞结合被活化,并且是中性粒细胞跨内皮迁移(TEM)所必需的。在人脐静脉内皮细胞(HUVEC)上的交联ICAM-1刺激p38α活化、HSP27磷酸化、F-肌动蛋白重排、ICAM-1聚集和细胞硬化,并且增加中性粒细胞向HUVEC细胞间连接的迁移,所有这些都被SB203580阻断。在HUVEC上的交联E-选择蛋白活化p38和p38依赖性细胞骨架重排、应力纤维形成和中性粒细胞TEM。类似地,中性粒细胞上β2整联蛋白的ICAM-1结扎活化中性粒细胞p38和p38依赖性化学增活现象和趋化现象。用p38抑制剂的预处理在呼吸机引起的肺损伤、补体引起的肺损伤和与盲肠结扎相关的肺损伤的小鼠模型以及败血症的穿刺模型中是保护性的,但在出血和内毒素血症引起的肺损伤不是保护性的。我们自己的实验室已经表明,在实验性ALI中由FRH(核心温度的2℃-3℃的增加)导致的夸大的内皮屏障功能紊乱与p38活化有关,并且被SB203580阻断。SB203580在减轻有助于急性肺损伤的多种致病过程以及p38α和p38β在人肺中相对高的表达中的有效性支持这两种p38同种型在ARDS的发病机制中的核心作用。

[0261] 尽管有这些有说服力的临床前数据,但仅存在一项开始评估p38抑制作为ARDS的治疗策略的临床试验。SB-681323/度马莫得(dilmapimod)在处于ARDS风险中的患者中的这种早期IIa期试验(clinicaltrials.gov编号NCT00996840)示出度马莫得在施用的剂量是安全的,并且适度地降低了血清C反应蛋白(CRP)水平,但不能分析对ARDS发病率或严重程度的影响。目前,存在在www.clinicaltrials.gov中列出的总共74项p38抑制剂的临床试验,包括26项I期试验、47项II期试验和1项III期试验。II期试验和III期试验测试了10种不同p38催化抑制剂对13种不同疾病/适应症的安全性和效力,包括痛觉丧失(6项试验)、骨关节炎(2项试验)、类风湿性关节炎(13项试验)、阿尔茨海默病(2项试验)、强直性脊柱炎(1项试验)、心肌病(1项试验)、银屑病(2项试验)、动脉粥样硬化(5项试验)、抑郁症(2项试验)、COPD(8项试验)、处于ARDS风险的(1项试验)、癌症(4项试验)和肾小球硬化(1项试验)。虽然仅一部分数据处于公开领域,但大多数这些药物的失败似乎是由于在所用剂量的不良副作用概况或有效性缺乏。在48项二期试验和三期试验中,36项已经完成,并且3项提前终止,但只有8项研究的结果已经在ClinicalTrials.gov发表或列出。VX-702在类风湿性关节炎中的两项试验显示,与安慰剂相比,具有ACR20症状评分的治疗的受试者的比例略有增加。在两项已发表的用于疼痛的p38抑制剂研究中,一项报告疼痛的适度减少,而另一项没有效果。在两项已发表的在COPD中的p38抑制剂研究中,一项显示无效果,而另一项显示治疗组中FEV1的100ml增加和血清CRP水平的降低,但具有相关的毒性(皮疹、咽炎、延长的QTc)。

GW85655(losmapimod)在患有高胆固醇血症的患者中改善血管舒张并且降低血清CRP。在clinicaltrials.gov中未列出的第九次临床试验中,BIRB 796(达马莫德(doramapimod))在患有克罗恩病的患者中没有临床效果,但暂时降低了血清CRP水平。总的来说,这些研究表明p38抑制剂在宽范围的人类疾病中的治疗潜力,但是强调了目前可用的p38抑制剂在可以安全地施用于人类的剂量的有限效力。

[0262] p38 MAPK与大部分蛋白激酶一样,共享保守的双叶片结构(conserved bi-lobed structure)和催化位点,其中其疏水性ATP结合口袋位于N端叶和C端叶之间。大多数可用的蛋白激酶抑制剂与ATP竞争结合至催化位点的ATP结合口袋,但是跨越大部分蛋白激酶的催化模块的广泛结构保守性对开发具有高特异性的催化p38抑制剂提出了挑战。由于吡啶基咪唑抑制剂SB203580结合p38α和p38β的ATP结合位点,但是其进入p38γ和p38δ的ATP结合位点被体积大的甲硫氨酸阻断,因此其被用作p38α和p38β的特异性抑制剂。然而,蛋白质组分析识别了若干个被具有亚微摩尔浓度的(sub-micromolar)IC_{50}的SB203580抑制的另外的激酶,包括Rip样相互作用的半胱天冬酶样凋亡调节蛋白激酶(RICK/Rip2)、酪蛋白激酶(CK)-1δ和细胞周期蛋白G相关的激酶(GAK)。

[0263] 在对于p38抑制剂的高通量生化筛选中发现了新类型的二芳基脲化合物。这些化合物不是直接结合至ATP结合口袋,而是结合至诱导p38中的构象变化的别构位点,这阻止ATP进入其催化位点中的结合口袋。三种别构p38抑制剂BIRB 796/达马莫德、GW856553/losmapimod和SB-681323/度马莫得已进入临床试验,但与ATP竞争性抑制剂一样,除了LATITUDE研究之外,尚未超越II期试验,LATITUDE研究是losmapimod在患有急性冠状动脉综合征的患者中正在进行的III期试验(clinicaltrials.gov编号NCT02145468)。由于别构抑制剂不受门控甲硫氨酸(gatekeeper methionine)的存在的影响,这些化合物抑制所有四种p38同种型,但是BIRB 796还有效地抑制具有0.1μM的IC_{50}的Jnk2α2和具有IC_{50} 1.4μM的c-Raf-1。ATP竞争性的和别构的p38抑制剂的特异性的缺乏可能是脱靶毒性的主要来源。

[0264] p38抑制剂毒性的同样重要的来源可能源自每种p38 MAPK同种型的宽范围的功能。由于这两种类型的抑制剂都阻断p38催化位点,因此ATP竞争性的和别构的抑制剂阻断所有p38磷酸化事件。由于p38磷酸化了至少66种具有重要生物活性的已识别的底物,因此剂量限制性毒性可能关于这些剂是不可避免的。

[0265] MAPK p38和ERK家族成员共享结构特征,一个位于在与催化结构域相对的侧面上的蛋白的C端叶上的底物结合凹槽。结合凹槽在两个酸性斑块CD结构域和ED结构域之间延伸。p38的这个区域不仅结合p38底物,还结合上游的激酶和支架蛋白。我们的小组先前已经通过使用计算机辅助药物设计(CADD)以识别靶向底物结合凹槽而不是ERK2的催化模块的小分子,开发了具有改进的毒性分布的新类型的ERK1/2MAPK抑制剂。如本文中所描述的,可以采用类似的策略来识别靶向p38αED底物结合位点附近的口袋的低分子量化合物,这是MK2的磷酸化所必需的,该MK2是一种已知介导在体外的肺内皮渗透率和在小鼠肺损伤模型中的肺水肿的p38底物。使用CADD来搜索可商购化合物的数据库,已经识别了150种低分子量化合物,这些化合物被预测结合至p38α靶的ED结合位点附近的靶向的口袋。获得来自该清单的20种结构不同的化合物,通过差示扫描荧光测定法(DSF)筛选出选择性结合至p38α而不是ERK2的化合物,然后分析在体外降低人肺微血管内皮细胞(HMVECL)中的致病性内皮屏障变化和在THP1单核细胞中的细胞因子表达的能力以及减轻小鼠中诱导的ALI的能力。

在所测试的20种CADD选择的化合物中，5种结合至p38α，具有足以被DSF检测到的亲和力，2种选择性地结合至p38α而不是ERK2并且在体外稳定化内皮屏障功能方面比SB203580更有效，并且这些化合物中的一种是良好耐受的并在减轻实验性ALI方面比SB203580更有效。

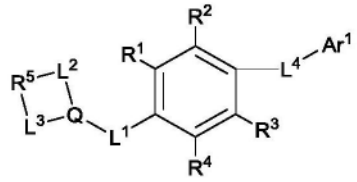
[0266] 在某些实施方案中，本文描述的p38αMAPK抑制剂可以被用于治疗急性呼吸窘迫综合征(ARDS)和/或急性肺损伤(ALI)。

[0267] p38αMAPK抑制剂和抑制p38αMAPK的方法

[0268] 在实施方案中，本发明包括可以是p38αMAPK抑制剂和/或p38αMAPK蛋白活性的调节剂的化合物，例如能够结合至在p38αMAPK的ED底物对接位点附近的口袋的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药。在一个实施方案中，p38αMAPK抑制剂是p38αMAPK选择性抑制剂。在实施方案中，p38αMAPK抑制剂在p38αMAPK的底物结合凹槽附近结合p38αMAPK，该底物结合凹槽在两个酸性斑块CD结构域和ED结构域之间延伸。在其他实施方案中，p38αMAPK抑制剂引起MK2磷酸化的抑制。

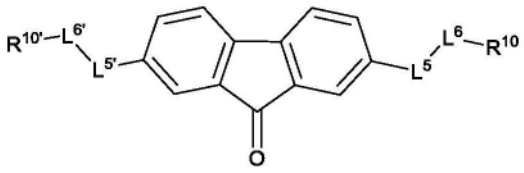
[0269] 在一个实施方案中，已经识别出先导p38αMAPK抑制剂化合物，其在人类细胞培养模型中和在炎性肺损伤的小鼠模型中具有有利的生物学作用。在一个实施方案中，p38αMAPK抑制剂已经借助于CADD策略被识别。在10个氨基酸中的3个中，在p38α中的CADD靶向的口袋与在p38β中对应的口袋不同，这为p38α选择性提供了机会。在一些实施方案中，靶向的口袋的序列至少包括p38αMAPK中的氨基酸R49、H107、L108和K165。在一些实施方案中，靶向的口袋的序列是p38αMAPK中的R49、H107、L108、M109、G110、A157、V158、E163、L164和K165。

[0270] 在一个实施方案中，p38αMAPK抑制剂是式1或式2的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药：



式1

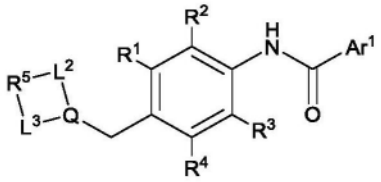
[0271]



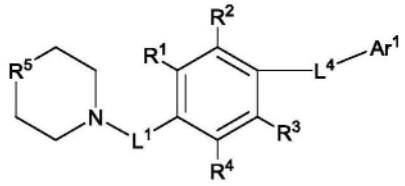
式2

[0272] 其中在式1和式2中，Q是-CH-或N；R^1、R^2、R^3和R^4中的每个独立地是氢或任选地被取代的烷基、烷氧基、芳基或杂芳基；R^5是$-SO_2-$、-CH(OH)-、-O-或$-N(CH_3)-$；R^{10}和$R^{10'}$中的每个独立地是-OH、$-NH_2$或-SH；L^1是$-CH_2-$、$-C(CH_3)_2-$或$-C(CH_2CH_2)-$；L^2和L^3中的每个独立地是$-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$或$-CH_2CH_2CH_2-$；L^4、L^5和$L^{5'}$中的每个独立地是-NHCO-、-CONH-、$-SO_2NH-$、$-NHSO_2-$或-CH=CH-；L^6和$L^{6'}$中的每个独立地是任选地被取代的C_1-C_6烷基链；并且Ar^1是任选地被取代的芳基环或杂芳基环。在一些实施方案中，Ar^1是六元环。

[0273] 在一些实施方案中，p38αMAPK抑制剂是式11、式12、式13或式14的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药：

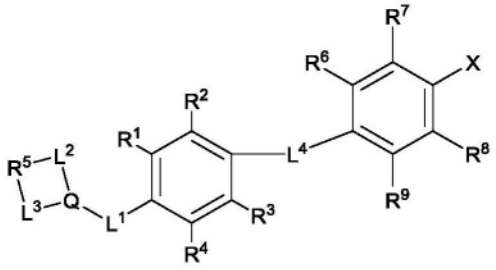


式 11

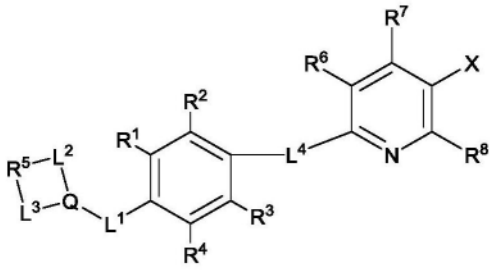


式 12

[0274]



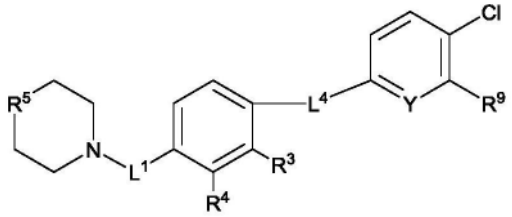
式 13



式 14

[0275] 其中在式11、式12、式13和式14中，Q是-CH-或N；R^1、R^2、R^3、R^4、R^6、R^7、R^8和R^9中的每个独立地是氢或任选地被取代的烷基、烷氧基、芳基或杂芳基；R^5是-SO_2-、-CH(OH)-、-O-或-N(CH_3)-；L^1是-CH_2-、-C(CH_3)$_2$-或-C(CH_2CH_2)-；L^2和L^3中的每个独立地是-CH_2-、-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-；L^4是-NHCO-、-CONH-、-SO_2NH-、-NHSO_2-或-CH＝CH-；Ar^1是任选地被取代的芳基环或杂芳基环；并且X是卤素。在一些实施方案中，Ar^1是六元环。

[0276] 在一些实施方案中，p38αMAPK抑制剂是如表1中定义的式1001至式1256中任一种的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药：

[0277] 

[0278] 式1001至式1256

[0279] 表1

[0280]

式	R^3	R^4	R^5	R^9	L^1	L^4	Y
1001	H	H	$-SO_2-$	H	$-CH_2-$	-NHCO-	CH
1002	-OEt	H	$-SO_2-$	H	$-CH_2-$	-NHCO-	CH
1003	H	Ph	$-SO_2-$	H	$-CH_2-$	-NHCO-	CH
1004	-OEt	Ph	$-SO_2-$	H	$-CH_2-$	-NHCO-	CH
1005	H	H	$-SO_2-$	H	$-C(CH_2CH_2)-$	-NHCO-	CH
1006	-OEt	H	$-SO_2-$	H	$-C(CH_2CH_2)-$	-NHCO-	CH
1007	H	Ph	$-SO_2-$	H	$-C(CH_2CH_2)-$	-NHCO-	CH
1008	-OEt	Ph	$-SO_2-$	H	$-C(CH_2CH_2)-$	-NHCO-	CH
1009	H	H	$-SO_2-$	4-噁唑基	$-CH_2-$	-NHCO-	CH
1010	-OEt	H	$-SO_2-$	4-噁唑基	$-CH_2-$	-NHCO-	CH
1011	H	Ph	$-SO_2-$	4-噁唑基	$-CH_2-$	-NHCO-	CH
1012	-OEt	Ph	$-SO_2-$	4-噁唑基	$-CH_2-$	-NHCO-	CH
1013	H	H	$-SO_2-$	4-噁唑基	$-C(CH_2CH_2)-$	-NHCO-	CH
1014	-OEt	H	$-SO_2-$	4-噁唑基	$-C(CH_2CH_2)-$	-NHCO-	CH
1015	H	Ph	$-SO_2-$	4-噁唑基	$-C(CH_2CH_2)-$	-NHCO-	CH
1016	-OEt	Ph	$-SO_2-$	4-噁唑基	$-C(CH_2CH_2)-$	-NHCO-	CH
1017	H	H	-CH(OH)-	H	$-CH_2-$	-NHCO-	CH
1018	-OEt	H	-CH(OH)-	H	$-CH_2-$	-NHCO-	CH

[0281]

1019	H	Ph	-CH(OH)-	H	-CH_2-	-NHCO-	CH
1020	-OEt	Ph	-CH(OH)-	H	-CH_2-	-NHCO-	CH
1021	H	H	-CH(OH)-	H	-$C(CH_2CH_2)$-	-NHCO-	CH
1022	-OEt	H	-CH(OH)-	H	-$C(CH_2CH_2)$-	-NHCO-	CH
1023	H	Ph	-CH(OH)-	H	-$C(CH_2CH_2)$-	-NHCO-	CH
1024	-OEt	Ph	-CH(OH)-	H	-$C(CH_2CH_2)$-	-NHCO-	CH
1025	H	H	-CH(OH)-	4-噁唑基	-CH_2-	-NHCO-	CH
1026	-OEt	H	-CH(OH)-	4-噁唑基	-CH_2-	-NHCO-	CH
1027	H	Ph	-CH(OH)-	4-噁唑基	-CH_2-	-NHCO-	CH
1028	-OEt	Ph	-CH(OH)-	4-噁唑基	-CH_2-	-NHCO-	CH
1029	H	H	-CH(OH)-	4-噁唑基	-$C(CH_2CH_2)$-	-NHCO-	CH
1030	-OEt	H	-CH(OH)-	4-噁唑基	-$C(CH_2CH_2)$-	-NHCO-	CH
1031	H	Ph	-CH(OH)-	4-噁唑基	-$C(CH_2CH_2)$-	-NHCO-	CH
1032	-OEt	Ph	-CH(OH)-	4-噁唑基	-$C(CH_2CH_2)$-	-NHCO-	CH
1033	H	H	-O-	H	-CH_2-	-NHCO-	CH
1034	-OEt	H	-O-	H	-CH_2-	-NHCO-	CH
1035	H	Ph	-O-	H	-CH_2-	-NHCO-	CH
1036	-OEt	Ph	-O-	H	-CH_2-	-NHCO-	CH
1037	H	H	-O-	H	-$C(CH_2CH_2)$-	-NHCO-	CH
1038	-OEt	H	-O-	H	-$C(CH_2CH_2)$-	-NHCO-	CH
1039	H	Ph	-O-	H	-$C(CH_2CH_2)$-	-NHCO-	CH
1040	-OEt	Ph	-O-	H	-$C(CH_2CH_2)$-	-NHCO-	CH
1041	H	H	-O-	4-噁唑基	-CH_2-	-NHCO-	CH
1042	-OEt	H	-O-	4-噁唑基	-CH_2-	-NHCO-	CH
1043	H	Ph	-O-	4-噁唑基	-CH_2-	-NHCO-	CH
1044	-OEt	Ph	-O-	4-噁唑基	-CH_2-	-NHCO-	CH
1045	H	H	-O-	4-噁唑基	-$C(CH_2CH_2)$-	-NHCO-	CH
1046	-OEt	H	-O-	4-噁唑基	-$C(CH_2CH_2)$-	-NHCO-	CH
1047	H	Ph	-O-	4-噁唑基	-$C(CH_2CH_2)$-	-NHCO-	CH
1048	-OEt	Ph	-O-	4-噁唑基	-$C(CH_2CH_2)$-	-NHCO-	CH
1049	H	H	-$N(CH_3)$-	H	-CH_2-	-NHCO-	CH
1050	-OEt	H	-$N(CH_3)$-	H	-CH_2-	-NHCO-	CH
1051	H	Ph	-$N(CH_3)$-	H	-CH_2-	-NHCO-	CH
1052	-OEt	Ph	-$N(CH_3)$-	H	-CH_2-	-NHCO-	CH
1053	H	H	-$N(CH_3)$-	H	-$C(CH_2CH_2)$-	-NHCO-	CH
1054	-OEt	H	-$N(CH_3)$-	H	-$C(CH_2CH_2)$-	-NHCO-	CH
1055	H	Ph	-$N(CH_3)$-	H	-$C(CH_2CH_2)$-	-NHCO-	CH
1056	-OEt	Ph	-$N(CH_3)$-	H	-$C(CH_2CH_2)$-	-NHCO-	CH
1057	H	H	-$N(CH_3)$-	4-噁唑基	-CH_2-	-NHCO-	CH
1058	-OEt	H	-$N(CH_3)$-	4-噁唑基	-CH_2-	-NHCO-	CH
1059	H	Ph	-$N(CH_3)$-	4-噁唑基	-CH_2-	-NHCO-	CH
1060	-OEt	Ph	-$N(CH_3)$-	4-噁唑基	-CH_2-	-NHCO-	CH
1061	H	H	-$N(CH_3)$-	4-噁唑基	-$C(CH_2CH_2)$-	-NHCO-	CH
1062	-OEt	H	-$N(CH_3)$-	4-噁唑基	-$C(CH_2CH_2)$-	-NHCO-	CH
1063	H	Ph	-$N(CH_3)$-	4-噁唑基	-$C(CH_2CH_2)$-	-NHCO-	CH

[0282]

1064	-OEt	Ph	-N(CH_3)-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	CH
1065	H	H	-SO_2-	H	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1066	-OEt	H	-SO_2-	H	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1067	H	Ph	-SO_2-	H	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1068	-OEt	Ph	-SO_2-	H	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1069	H	H	-SO_2-	H	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	CH
1070	-OEt	H	-SO_2-	H	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	CH
1071	H	Ph	-SO_2-	H	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	CH
1072	-OEt	Ph	-SO_2-	H	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	CH
1073	H	H	-SO_2-	4-噁唑基	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1074	-OEt	H	-SO_2-	4-噁唑基	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1075	H	Ph	-SO_2-	4-噁唑基	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1076	-OEt	Ph	-SO_2-	4-噁唑基	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1077	H	H	-SO_2-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	CH
1078	-OEt	H	-SO_2-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	CH
1079	H	Ph	-SO_2-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	CH
1080	-OEt	Ph	-SO_2-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	CH
1081	H	H	-CH(OH)-	H	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1082	-OEt	H	-CH(OH)-	H	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1083	H	Ph	-CH(OH)-	H	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1084	-OEt	Ph	-CH(OH)-	H	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1085	H	H	-CH(OH)-	H	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	CH
1086	-OEt	H	-CH(OH)-	H	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	CH
1087	H	Ph	-CH(OH)-	H	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	CH
1088	-OEt	Ph	-CH(OH)-	H	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	CH
1089	H	H	-CH(OH)-	4-噁唑基	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1090	-OEt	H	-CH(OH)-	4-噁唑基	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1091	H	Ph	-CH(OH)-	4-噁唑基	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1092	-OEt	Ph	-CH(OH)-	4-噁唑基	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1093	H	H	-CH(OH)-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	CH
1094	-OEt	H	-CH(OH)-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	CH
1095	H	Ph	-CH(OH)-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	CH
1096	-OEt	Ph	-CH(OH)-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	CH
1097	H	H	-O-	H	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1098	-OEt	H	-O-	H	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1099	H	Ph	-O-	H	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1100	-OEt	Ph	-O-	H	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1101	H	H	-O-	H	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	CH
1102	-OEt	H	-O-	H	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	CH
1103	H	Ph	-O-	H	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	CH
1104	-OEt	Ph	-O-	H	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	CH
1105	H	H	-O-	4-噁唑基	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1106	-OEt	H	-O-	4-噁唑基	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1107	H	Ph	-O-	4-噁唑基	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1108	-OEt	Ph	-O-	4-噁唑基	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1109	H	H	-O-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	CH

[0283]

1110	-OEt	H	-O-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	CH
1111	H	Ph	-O-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	CH
1112	-OEt	Ph	-O-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	CH
1113	H	H	-N(CH_3)-	H	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1114	-OEt	H	-N(CH_3)-	H	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1115	H	Ph	-N(CH_3)-	H	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1116	-OEt	Ph	-N(CH_3)-	H	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1117	H	H	-N(CH_3)-	H	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	CH
1118	-OEt	H	-N(CH_3)-	H	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	CH
1119	H	Ph	-N(CH_3)-	H	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	CH
1120	-OEt	Ph	-N(CH_3)-	H	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	CH
1121	H	H	-N(CH_3)-	4-噁唑基	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1122	-OEt	H	-N(CH_3)-	4-噁唑基	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1123	H	Ph	-N(CH_3)-	4-噁唑基	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1124	-OEt	Ph	-N(CH_3)-	4-噁唑基	-CH_2-	-CH=CH-	CH
1125	H	H	-N(CH_3)-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	CH
1126	-OEt	H	-N(CH_3)-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	CH
1127	H	Ph	-N(CH_3)-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	CH
1128	-OEt	Ph	-N(CH_3)-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	CH
1129	H	H	-SO_2-	H	-CH_2-	-NHCO-	N
1130	-OEt	H	-SO_2-	H	-CH_2-	-NHCO-	N
1131	H	Ph	-SO_2-	H	-CH_2-	-NHCO-	N
1132	-OEt	Ph	-SO_2-	H	-CH_2-	-NHCO-	N
1133	H	H	-SO_2-	H	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	N
1134	-OEt	H	-SO_2-	H	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	N
1135	H	Ph	-SO_2-	H	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	N
1136	-OEt	Ph	-SO_2-	H	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	N
1137	H	H	-SO_2-	4-噁唑基	-CH_2-	-NHCO-	N
1138	-OEt	H	-SO_2-	4-噁唑基	-CH_2-	-NHCO-	N
1139	H	Ph	-SO_2-	4-噁唑基	-CH_2-	-NHCO-	N
1140	-OEt	Ph	-SO_2-	4-噁唑基	-CH_2-	-NHCO-	N
1141	H	H	-SO_2-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	N
1142	-OEt	H	-SO_2-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	N
1143	H	Ph	-SO_2-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	N
1144	-OEt	Ph	-SO_2-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	N
1145	H	H	-CH(OH)-	H	-CH_2-	-NHCO-	N
1146	-OEt	H	-CH(OH)-	H	-CH_2-	-NHCO-	N
1147	H	Ph	-CH(OH)-	H	-CH_2-	-NHCO-	N
1148	-OEt	Ph	-CH(OH)-	H	-CH_2-	-NHCO-	N
1149	H	H	-CH(OH)-	H	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	N
1150	-OEt	H	-CH(OH)-	H	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	N
1151	H	Ph	-CH(OH)-	H	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	N
1152	-OEt	Ph	-CH(OH)-	H	-C(CH_2CH_2)-	-NHCO-	N
1153	H	H	-CH(OH)-	4-噁唑基	-CH_2-	-NHCO-	N
1154	-OEt	H	-CH(OH)-	4-噁唑基	-CH_2-	-NHCO-	N
1155	H	Ph	-CH(OH)-	4-噁唑基	-CH_2-	-NHCO-	N

[0284]

1156	-OEt	Ph	-CH(OH)-	4-噁唑基	-CH_2-	-NHCO-	N
1157	H	H	-CH(OH)-	4-噁唑基	-$C(CH_2CH_2)$-	-NHCO-	N
1158	-OEt	H	-CH(OH)-	4-噁唑基	-$C(CH_2CH_2)$-	-NHCO-	N
1159	H	Ph	-CH(OH)-	4-噁唑基	-$C(CH_2CH_2)$-	-NHCO-	N
1160	-OEt	Ph	-CH(OH)-	4-噁唑基	-$C(CH_2CH_2)$-	-NHCO-	N
1161	H	H	-O-	H	-CH_2-	-NHCO-	N
1162	-OEt	H	-O-	H	-CH_2-	-NHCO-	N
1163	H	Ph	-O-	H	-CH_2-	-NHCO-	N
1164	-OEt	Ph	-O-	H	-CH_2-	-NHCO-	N
1165	H	H	-O-	H	-$C(CH_2CH_2)$-	-NHCO-	N
1166	-OEt	H	-O-	H	-$C(CH_2CH_2)$-	-NHCO-	N
1167	H	Ph	-O-	H	-$C(CH_2CH_2)$-	-NHCO-	N
1168	-OEt	Ph	-O-	H	-$C(CH_2CH_2)$-	-NHCO-	N
1169	H	H	-O-	4-噁唑基	-CH_2-	-NHCO-	N
1170	-OEt	H	-O-	4-噁唑基	-CH_2-	-NHCO-	N
1171	H	Ph	-O-	4-噁唑基	-CH_2-	-NHCO-	N
1172	-OEt	Ph	-O-	4-噁唑基	-CH_2-	-NHCO-	N
1173	H	H	-O-	4-噁唑基	-$C(CH_2CH_2)$-	-NHCO-	N
1174	-OEt	H	-O-	4-噁唑基	-$C(CH_2CH_2)$-	-NHCO-	N
1175	H	Ph	-O-	4-噁唑基	-$C(CH_2CH_2)$-	-NHCO-	N
1176	-OEt	Ph	-O-	4-噁唑基	-$C(CH_2CH_2)$-	-NHCO-	N
1177	H	H	-$N(CH_3)$-	H	-CH_2-	-NHCO-	N
1178	-OEt	H	-$N(CH_3)$-	H	-CH_2-	-NHCO-	N
1179	H	Ph	-$N(CH_3)$-	H	-CH_2-	-NHCO-	N
1180	-OEt	Ph	-$N(CH_3)$-	H	-CH_2-	-NHCO-	N
1181	H	H	-$N(CH_3)$-	H	-$C(CH_2CH_2)$-	-NHCO-	N
1182	-OEt	H	-$N(CH_3)$-	H	-$C(CH_2CH_2)$-	-NHCO-	N
1183	H	Ph	-$N(CH_3)$-	H	-$C(CH_2CH_2)$-	-NHCO-	N
1184	-OEt	Ph	-$N(CH_3)$-	H	-$C(CH_2CH_2)$-	-NHCO-	N
1185	H	H	-$N(CH_3)$-	4-噁唑基	-CH_2-	-NHCO-	N
1186	-OEt	H	-$N(CH_3)$-	4-噁唑基	-CH_2-	-NHCO-	N
1187	H	Ph	-$N(CH_3)$-	4-噁唑基	-CH_2-	-NHCO-	N
1188	-OEt	Ph	-$N(CH_3)$-	4-噁唑基	-CH_2-	-NHCO-	N
1189	H	H	-$N(CH_3)$-	4-噁唑基	-$C(CH_2CH_2)$-	-NHCO-	N
1190	-OEt	H	-$N(CH_3)$-	4-噁唑基	-$C(CH_2CH_2)$-	-NHCO-	N
1191	H	Ph	-$N(CH_3)$-	4-噁唑基	-$C(CH_2CH_2)$-	-NHCO-	N
1192	-OEt	Ph	-$N(CH_3)$-	4-噁唑基	-$C(CH_2CH_2)$-	-NHCO-	N
1193	H	H	-SO_2-	H	-CH_2-	-CH=CH-	N
1194	-OEt	H	-SO_2-	H	-CH_2-	-CH=CH-	N
1195	H	Ph	-SO_2-	H	-CH_2-	-CH=CH-	N
1196	-OEt	Ph	-SO_2-	H	-CH_2-	-CH=CH-	N
1197	H	H	-SO_2-	H	-$C(CH_2CH_2)$-	-CH=CH-	N
1198	-OEt	H	-SO_2-	H	-$C(CH_2CH_2)$-	-CH=CH-	N
1199	H	Ph	-SO_2-	H	-$C(CH_2CH_2)$-	-CH=CH-	N
1200	-OEt	Ph	-SO_2-	H	-$C(CH_2CH_2)$-	-CH=CH-	N
1201	H	H	-SO_2-	4-噁唑基	-CH_2-	-CH=CH-	N

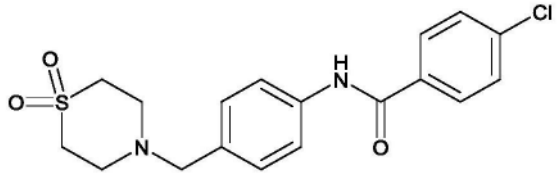
[0285]

1202	-OEt	H	$-SO_2-$	4-噁唑基	$-CH_2-$	-CH=CH-	N
1203	H	Ph	$-SO_2-$	4-噁唑基	$-CH_2-$	-CH=CH-	N
1204	-OEt	Ph	$-SO_2-$	4-噁唑基	$-CH_2-$	-CH=CH-	N
1205	H	H	$-SO_2-$	4-噁唑基	$-C(CH_2CH_2)-$	-CH=CH-	N
1206	-OEt	H	$-SO_2-$	4-噁唑基	$-C(CH_2CH_2)-$	-CH=CH-	N
1207	H	Ph	$-SO_2-$	4-噁唑基	$-C(CH_2CH_2)-$	-CH=CH-	N
1208	-OEt	Ph	$-SO_2-$	4-噁唑基	$-C(CH_2CH_2)-$	-CH=CH-	N
1209	H	H	-CH(OH)-	H	$-CH_2-$	-CH=CH-	N
1210	-OEt	H	-CH(OH)-	H	$-CH_2-$	-CH=CH-	N
1211	H	Ph	-CH(OH)-	H	$-CH_2-$	-CH=CH-	N
1212	-OEt	Ph	-CH(OH)-	H	$-CH_2-$	-CH=CH-	N
1213	H	H	-CH(OH)-	H	$-C(CH_2CH_2)-$	-CH=CH-	N
1214	-OEt	H	-CH(OH)-	H	$-C(CH_2CH_2)-$	-CH=CH-	N
1215	H	Ph	-CH(OH)-	H	$-C(CH_2CH_2)-$	-CH=CH-	N
1216	-OEt	Ph	-CH(OH)-	H	$-C(CH_2CH_2)-$	-CH=CH-	N
1217	H	H	-CH(OH)-	4-噁唑基	$-CH_2-$	-CH=CH-	N
1218	-OEt	H	-CH(OH)-	4-噁唑基	$-CH_2-$	-CH=CH-	N
1219	H	Ph	-CH(OH)-	4-噁唑基	$-CH_2-$	-CH=CH-	N
1220	-OEt	Ph	-CH(OH)-	4-噁唑基	$-CH_2-$	-CH=CH-	N
1221	H	H	-CH(OH)-	4-噁唑基	$-C(CH_2CH_2)-$	-CH=CH-	N
1222	-OEt	H	-CH(OH)-	4-噁唑基	$-C(CH_2CH_2)-$	-CH=CH-	N
1223	H	Ph	-CH(OH)-	4-噁唑基	$-C(CH_2CH_2)-$	-CH=CH-	N
1224	-OEt	Ph	-CH(OH)-	4-噁唑基	$-C(CH_2CH_2)-$	-CH=CH-	N
1225	H	H	-O-	H	$-CH_2-$	-CH=CH-	N
1226	-OEt	H	-O-	H	$-CH_2-$	-CH=CH-	N
1227	H	Ph	-O-	H	$-CH_2-$	-CH=CH-	N
1228	-OEt	Ph	-O-	H	$-CH_2-$	-CH=CH-	N
1229	H	H	-O-	H	$-C(CH_2CH_2)-$	-CH=CH-	N
1230	-OEt	H	-O-	H	$-C(CH_2CH_2)-$	-CH=CH-	N
1231	H	Ph	-O-	H	$-C(CH_2CH_2)-$	-CH=CH-	N
1232	-OEt	Ph	-O-	H	$-C(CH_2CH_2)-$	-CH=CH-	N
1233	H	H	-O-	4-噁唑基	$-CH_2-$	-CH=CH-	N
1234	-OEt	H	-O-	4-噁唑基	$-CH_2-$	-CH=CH-	N
1235	H	Ph	-O-	4-噁唑基	$-CH_2-$	-CH=CH-	N
1236	-OEt	Ph	-O-	4-噁唑基	$-CH_2-$	-CH=CH-	N
1237	H	H	-O-	4-噁唑基	$-C(CH_2CH_2)-$	-CH=CH-	N
1238	-OEt	H	-O-	4-噁唑基	$-C(CH_2CH_2)-$	-CH=CH-	N
1239	H	Ph	-O-	4-噁唑基	$-C(CH_2CH_2)-$	-CH=CH-	N
1240	-OEt	Ph	-O-	4-噁唑基	$-C(CH_2CH_2)-$	-CH=CH-	N
1241	H	H	$-N(CH_3)-$	H	$-CH_2-$	-CH=CH-	N
1242	-OEt	H	$-N(CH_3)-$	H	$-CH_2-$	-CH=CH-	N
1243	H	Ph	$-N(CH_3)-$	H	$-CH_2-$	-CH=CH-	N
1244	-OEt	Ph	$-N(CH_3)-$	H	$-CH_2-$	-CH=CH-	N
1245	H	H	$-N(CH_3)-$	H	$-C(CH_2CH_2)-$	-CH=CH-	N
1246	-OEt	H	$-N(CH_3)-$	H	$-C(CH_2CH_2)-$	-CH=CH-	N

[0286]

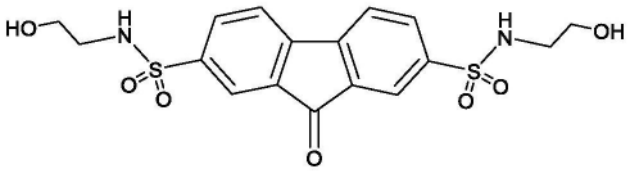
1247	H	Ph	-N(CH_3)-	H	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	N
1248	-OEt	Ph	-N(CH_3)-	H	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	N
1249	H	H	-N(CH_3)-	4-噁唑基	-CH_2-	-CH=CH-	N
1250	-OEt	H	-N(CH_3)-	4-噁唑基	-CH_2-	-CH=CH-	N
1251	H	Ph	-N(CH_3)-	4-噁唑基	-CH_2-	-CH=CH-	N
1252	-OEt	Ph	-N(CH_3)-	4-噁唑基	-CH_2-	-CH=CH-	N
1253	H	H	-N(CH_3)-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	N
1254	-OEt	H	-N(CH_3)-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	N
1255	H	Ph	-N(CH_3)-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	N
1256	-OEt	Ph	-N(CH_3)-	4-噁唑基	-C(CH_2CH_2)-	-CH=CH-	N

[0287] 在一些实施方案中,p38αMAPK抑制剂是式UM101的化合物,或式UM60的化合物:



式 UM101

[0288]



式 UM60

[0289] UM101与p38α的选择性结合使用互补技术来证实。检测配体诱导的蛋白稳定化的DSF示出UM101导致p38α而不是p38β的熔化温度的浓度依赖性增加(图3d)。与SB203580相比,UM101对p38α熔化的较小作用表明底物选择性抑制剂相对于催化抑制剂的较低p38α结合亲和力,所述催化抑制剂是类似的底物选择性ERK抑制剂。SB203580对p38β比对p38α较小的作用与已知SB203580对p38α的～10倍更高的结合亲和力是一致的。STD-NMR,其测量经由从蛋白至配体质子的非标量磁化传递(non-scalar magnetization transfer)的低亲和力蛋白:配体结合,证实了与p38α的特异性UM101结合并将相互作用定位于其芳香族环。UM101与其CADD靶的结合还通过示出以下来证实:使靶向的口袋中10个氨基酸中的4个突变消除了UM101结合,同时保留了SB203580结合。

[0290] 在一些实施方案中,p38αMAPK抑制剂导致p38αMAPK的熔化温度的浓度依赖性增加。在1nM和1000μm之间的p38αMAPK抑制剂浓度时测量熔化温度的差ΔTm(℃)。在一个实施方案中,在100μm的p38αMAPK抑制剂浓度时测量熔化温度的差ΔTm(℃)。在一个实施方案中,ΔTm在约0.1℃和约2℃之间。在一个实施方案中,ΔTm在约0.01℃和约0.05℃之间。在一个实施方案中,ΔTm在约0.01℃和约0.1℃之间。在一个实施方案中,ΔTm在约0.03℃和约0.7℃之间。在一个实施方案中,ΔTm在约0.06℃和约1.5℃之间。在一个实施方案中,ΔTm在约1℃和约2℃之间。在一个实施方案中,ΔTm在约1.5℃和约2℃之间。在一个实施方案中,ΔTm是约0.1℃。在一个实施方案中,ΔTm是约0.2℃。在一个实施方案中,ΔTm是约0.3℃。在一个实施方案中,ΔTm是约0.4℃。在一个实施方案中,ΔTm是约0.5℃。在一个实施方

案中，ΔTm是约0.6℃。在一个实施方案中，ΔTm是约0.7℃。在一个实施方案中，ΔTm是约0.8℃。在一个实施方案中，ΔTm是约0.9℃。在一个实施方案中，ΔTm是约1℃。在一个实施方案中，ΔTm是约1.1℃。在一个实施方案中，ΔTm是约1.2℃。在一个实施方案中，ΔTm是约1.3℃。在一个实施方案中，ΔTm是约1.4℃。在一个实施方案中，ΔTm是约1.5℃。在一个实施方案中，ΔTm是约1.6℃。在一个实施方案中，ΔTm是约1.7℃。在一个实施方案中，ΔTm是约1.8℃。在一个实施方案中，ΔTm是约1.9℃。在一个实施方案中，ΔTm是约2℃。在一个实施方案中，ΔTm是约0.735℃。在一个实施方案中，ΔTm是约0.667℃。

[0291] 在一些实施方案中，p38αMAPK抑制剂具有在约200Da和约2000Da之间的分子量(MW)。在一些实施方案中，p38αMAPK抑制剂具有在约200Da和约500Da之间的分子量(MW)。在一个实施方案中，p38αMAPK抑制剂具有在约250Da和约450Da之间的MW。在一个实施方案中，p38αMAPK抑制剂具有在约300Da和约435Da之间的MW。在一个实施方案中，p38αMAPK抑制剂具有约300Da的MW。在一个实施方案中，p38αMAPK抑制剂具有约310Da的MW。在一个实施方案中，p38αMAPK抑制剂具有约320Da的MW。在一个实施方案中，p38αMAPK抑制剂具有约330Da的MW。在一个实施方案中，p38αMAPK抑制剂具有约340Da的MW。在一个实施方案中，p38αMAPK抑制剂具有约350Da的MW。在一个实施方案中，p38αMAPK抑制剂具有约360Da的MW。在一个实施方案中，p38αMAPK抑制剂具有约370Da的MW。在一个实施方案中，p38αMAPK抑制剂具有约380Da的MW。在一个实施方案中，p38αMAPK抑制剂具有约390Da的MW。在一个实施方案中，p38αMAPK抑制剂具有约400Da的MW。在一个实施方案中，p38αMAPK抑制剂具有约410Da的MW。在一个实施方案中，p38αMAPK抑制剂具有约420Da的MW。在一个实施方案中，p38αMAPK抑制剂具有约430Da的MW。在一个实施方案中，p38αMAPK抑制剂具有约378Da的MW。在一个实施方案中，p38αMAPK抑制剂具有约426Da的MW。

[0292] 在一些实施方案中，p38αMAPK抑制剂具有在约-5和约10之间的logP。在一些实施方案中，p38αMAPK抑制剂具有在约-3和约8之间的logP。在一些实施方案中，p38αMAPK抑制剂具有在约0和约5之间的logP。在一些实施方案中，p38αMAPK抑制剂具有在约0.1和约3之间的logP。logP是药物溶解度的量度并且被定义为药物的辛醇/水分配系数的对数。在一个实施方案中，p38αMAPK抑制剂具有在约0.1和约1之间的logP。在一个实施方案中，p38αMAPK抑制剂具有在约0.5和约1.5之间的logP。在一个实施方案中，p38αMAPK抑制剂具有在约0.75和约2之间的logP。在一个实施方案中，p38αMAPK抑制剂具有在约1和约2.5之间的logP。在一个实施方案中，p38αMAPK抑制剂具有在约1.75和约3之间的logP。在一个实施方案中，p38αMAPK抑制剂具有约0.1的logP。在一个实施方案中，p38αMAPK抑制剂具有约0.25的logP。在一个实施方案中，p38αMAPK抑制剂具有约0.5的logP。在一个实施方案中，p38αMAPK抑制剂具有约0.75的logP。在一个实施方案中，p38αMAPK抑制剂具有约1的logP。在一个实施方案中，p38αMAPK抑制剂具有约1.25的logP。在一个实施方案中，p38αMAPK抑制剂具有约1.5的logP。在一个实施方案中，p38αMAPK抑制剂具有约1.75的logP。在一个实施方案中，p38αMAPK抑制剂具有约2的logP。在一个实施方案中，p38αMAPK抑制剂具有约2.25的logP。在一个实施方案中，p38αMAPK抑制剂具有约2.5的logP。在一个实施方案中，p38αMAPK抑制剂具有约2.75的logP。在一个实施方案中，p38αMAPK抑制剂具有约3的logP。在一个实施方案中，p38αMAPK抑制剂具有约0.28的logP。在一个实施方案中，p38αMAPK抑制剂具有约2.31的logP。

[0293] MK2的磷酸化需要与邻近p38αMAPK中CADD靶口袋的ED位点结合。在一些实施方案中，靶口袋至少由p38αMAPK中的氨基酸R49、H107、L108和K165来定义。在一些实施方案中，靶口袋由选自由以下组成的组的氨基酸及其组合来定义：p38αMAPK中的R49、H107、L108、M109、G110、A157、V158、E163、L164和K165。在一些实施方案中，靶口袋由p38αMAPK中的氨基酸R49、H107、L108、M109、G110、A157、V158、E163、L164和K165来定义。蛋白印迹证实了通过UM101对茴香霉素刺激的HeLa细胞中MK2磷酸化的部分抑制，但与10μM SB203580相比较少。以分别200倍和20倍高于p38α和p38β的IC_{50}的浓度的SB203580未能完全阻断MK2磷酸化，MK2磷酸化可以反映当在HeLa细胞中表达这两种同种型时来自p38γ或p38δ的贡献。

[0294] 在一个实施方案中，本发明涉及抑制p38αMAPK的方法，其中抑制p38αMAPK稳定化内皮或上皮的屏障功能。选择性p38α结合化合物UM60和UM101两者都发挥了类似SB203580的内皮屏障稳定化作用和巨噬细胞细胞因子改性作用，从而验证了ED靶向策略。UM101比SB203580更有效地稳定化内皮屏障(图2a和图2b)，尽管对MK2磷酸化具有较小的作用。在一个实施方案中，内皮屏障渗透率可以通过以下来测量：单独或组合地暴露于TNFα和高热，随后测量对10kDa右旋糖酐的渗透率。在一个实施方案中，通过用本发明的化合物预处理并且在其之前和之后进行渗透率测量，来评估内皮屏障的稳定化，其中稳定化表示为预处理之前和之后渗透率增加的％降低。用p38αMAPK抑制剂的预处理可以以不同浓度进行，例如以10μM、25μM、50μM或100μM。在一个实施方案中，对于10kDa右旋糖酐的渗透率增加可以被降低5％至大于100％之间。在一个实施方案中，渗透率增加被降低约5％。在一个实施方案中，渗透率增加被降低约10％。在一个实施方案中，渗透率增加被降低约20％。在一个实施方案中，渗透率增加被降低约30％。在一个实施方案中，渗透率增加被降低约40％。在一个实施方案中，渗透率增加被降低约50％。在一个实施方案中，渗透率增加被降低约60％。在一个实施方案中，渗透率增加被降低约70％。在一个实施方案中，渗透率增加被降低约80％。在一个实施方案中，渗透率增加被降低约90％。在一个实施方案中，渗透率增加被降低约100％。在一个实施方案中，渗透率增加被降低约大于100％。在一个实施方案中，渗透率增加被降低约71％。在一个实施方案中，渗透率增加被降低约74％。在一个实施方案中，渗透率增加被降低约89％。在一个实施方案中，渗透率增加被降低约100％。

[0295] 由于UM101比SB203580更有效地稳定化内皮屏障(图2a和图2b)，尽管对MK2磷酸化具有较小的作用(图3c)，因此通过在TNFα处理的HMVECL中使用RNASeq来比较UM101和SB203580对全基因表达的效果来评估另外的分子作用。TNFα使511个基因的表达增加了≥2倍，通过用10μM SB203580预处理，其中的61个基因降低并且38个基因增加。尽管使用高于稳定化HMVECL屏障功能所需的浓度>10倍的UM101的浓度(图2a和图2b)，但UM101仅改性了99个SB203580改性的基因中的38个的表达。PathwayNet分析示出UM101仅阻断了15种SB203580阻断的转录因子中的7种。MSK1/2是由UM101保留的那些，其与针对ED位点的UM101的靶向策略一致，并且以有利的方式，给出了MSK1/2的抗炎作用。

[0296] 由RNASeq揭示的UM101和SB203580的部分功能重叠与作为非催化底物选择性抑制剂的UM101的设计一致，但也可能是SB203580的脱靶效应的结果，其包括受体相互作用蛋白激酶-2、细胞周期蛋白G相关的激酶和酪蛋白激酶-1δ。然而，通过PathwayNet分析识别的SB203580抑制的转录因子中没有一种是这些激酶的已知的底物，如使用PhosphoNetworks分析的。

[0297] 虽然在此最初分析中使用的高浓度UM101可能已经引起了一些p38非依赖性作用，但是本文描述的数据支持以下的结论:UM101主要通过改性p38α发挥其生物学作用:(1)DSF和STD-NMR示出UM101的p38α特异性结合;(2)通过使10个靶口袋氨基酸中的4个突变,UM101的p38α结合被消除;(3)UM60和101两者都结合p38α,并且对内皮功能发挥类似于SB203580的作用;(4)UM101部分地阻断了在TNFα刺激的HeLa细胞中p38底物MK2和Stat-1的磷酸化;以及(5)UM101抑制了被SB203580抑制的基因的约一半的表达。UM101在稳定内皮屏障方面可以比SB203580更有效,因为其选择性地保留了潜在的反调节基因,例如GM-CSF、MSK1/2依赖性抗炎基因和p38β依赖性促存活基因。

[0298] 在一个实施方案中,本发明涉及抑制p38αMAPK的方法,包括使p38αMAPK与能够结合至在P38αMAPK的ED底物对接位点附近的口袋的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药接触。在一个实施方案中,该化合物选择性地抑制p38αMAPK。在实施方案中,p38αMAPK抑制剂在p38αMAPK的底物结合凹槽附近结合p38αMAPK,该底物结合凹槽在两个酸性斑块CD结构域和ED结构域之间延伸。在一个实施方案中,结合口袋至少由p38αMAPK中的残基R49、H107、L108和K165来定义。在一个实施方案中,结合口袋由p38αMAPK中的残基R49、H107、L108、M109、G110、A157、V158、E163、L164和K165来定义。在一些实施方案中,p38αMAPK抑制剂导致p38αMAPK的熔化温度的浓度依赖性增加。在其他实施方案中,p38αMAPK抑制剂引起MK2磷酸化的抑制。在一个实施方案中,该化合物具有式1或式2,或是其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药,其中在式1和式2中,Q是-CH-或N;R^1、R^2、R^3和R^4中的每个独立地是氢或任选地被取代的烷基、烷氧基、芳基或杂芳基;R^5是-SO_2-、-CH(OH)-、-O-或-N(CH_3)-;R^{10}和$R^{10'}$中的每个独立地是-OH、-NH_2或-SH;L^1是-CH_2-、-C(CH_3)$_2$-或-C(CH_2CH_2)-;L^2和L^3中的每个独立地是-CH_2-、-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-;L^4、L^5和$L^{5'}$中的每个独立地是-NHCO-、-CONH-、-SO_2NH-、-NHSO_2-或-CH=CH-;L^6和$L^{6'}$中的每个独立地是任选地被取代的C_1-C_6烷基链;并且Ar^1是任选地被取代的芳基环或杂芳基环。在一个实施方案中,Ar^1是六元环。在一些实施方案中,该化合物具有式11、式12、式13或式14,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药,其中在式11、式12、式13和式14中,Q是-CH-或N;R^1、R^2、R^3、R^4、R^6、R^7、R^8和R^9中的每个独立地是氢或任选地被取代的烷基、烷氧基、芳基或杂芳基;R^5是-SO_2-、-CH(OH)-、-O-或-N(CH_3)-;L^1是-CH_2-、-C(CH_3)$_2$-或-C(CH_2CH_2)-;L^2和L^3中的每个独立地是-CH_2-、-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-;L^4是-NHCO-、-CONH-、-SO_2NH-、-NHSO_2-或-CH=CH-;Ar^1是任选地被取代的芳基环或杂芳基环;并且X是卤素。在一些实施方案中,该化合物具有式1001至式1256,或是其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药,其中式1001至式1256如表1中所定义。在一个实施方案中,该化合物具有式UM101,或是其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药;或式UM60,或是其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药。

[0299] 在一个实施方案中,本发明涉及抑制p38αMAPK的方法,其中p38αMAPK的抑制不导致p38α依赖性反调节应答的缺失。在一些实施方案中,p38α依赖性的反调节应答涉及丝裂原和应激激活的蛋白激酶-1(MSK1)或MSK2。在靶向p38α的ED底物对接位点附近的口袋时,本文描述的抑制剂避免干扰CD特异性底物,包括MSK1/2,从而通过IL-10和DUSP2的表达限制炎症。MSK1/2缺失在小鼠中的作用之一是增加和延长LPS诱导的CRP调节器IL-6的表达,这表明在催化p38抑制剂的一些临床试验中观察到的血清CRP反弹的可能机制。

[0300] 在一个实施方案中，本发明涉及抑制p38αMAPK的方法，其中抑制p38αMAPK减少炎症。在一个实施方案中，p38αMAPK抑制剂对炎性细胞因子表达的作用通过以下来比较：用p38αMAPK抑制剂预处理PMA分化的THP1细胞，然后用LPS刺激，并在一段时间后收获RNA用于通过基于PCR的细胞因子阵列的分析。在一些实施方案中，p38αMAPK抑制剂抑制诸如以下的各种基因的表达：IL-1A、IL-8、TNFSF8、CXCL5、CCL7、CCL17、TNFSF9、IL-1B、CXCL1、TNFSF15、CCL5、CCL4、CCL20、CXCL2、TNF或BMP6。在一些实施方案中，p38αMAPK抑制剂抑制Smad3的表达，Smad3驱动Foxp3 T调节细胞的分化并抑制干扰素-γ。p38αMAPK抑制剂可以以任何合适的浓度被使用，例如10μM、25μM、50μM或100μM。在一个实施方案中，炎症减少通过在p38αMAPK抑制剂的不同浓度比较倍数变化mRNA水平相对于未刺激的PMA分化的THP1细胞来测量。

[0301] 在一些实施方案中，p38αMAPK抑制剂调节在HMVECL中的TNFα诱导的基因表达，如使用RNASeq所证明的。在一个实施方案中，HMVECL用适当浓度例如10μM或100μM的p38αMAPK抑制剂预处理持续一段时间，并且然后用TNFα刺激持续一段时间。本发明的p38αMAPK抑制剂抑制诸如以下的基因：PRRG4、TSLP、CCL17、EXOC3L4、MMP9、IDO1、CXCL10、CD200、SLC15A3、VDR、IL1B、GPR88、CD207、TCHH、HAS3、GBP1P1、MUC4、ELOVL7、CXCL11、GBP4、PLA1A或CXCL5。

[0302] 在一个实施方案中，本发明涉及抑制p38αMAPK的方法，其中抑制p38αMAPK减轻了受试者中LPS诱导的肺损伤。在一个实施方案中，比较了p38αMAPK抑制剂在LPS/高热诱导的ALI的小鼠模型中减轻经跨肺泡的(transalveolar)蛋白和中性粒细胞外渗的有效性(图2c和图2d)。在一个实施方案中，在气管内滴注LPS和/或转移至高热室之前的一段时间内，受试者接收在合适的载体例如DMSO中的、以例如100μg、250μg、300μg、400μg、500μg、750μg、1000μg或类似的浓度的p38αMAPK抑制剂的腹膜内注入。测量来自受试者的肺灌洗(lung lavage)的蛋白和/或中性粒细胞。与对照受试者相比，用p38αMAPK抑制剂预处理的受试者中的灌洗蛋白浓度和中性粒细胞含量被降低。在一些实施方案中，该降低在约5％和约100％之间。在一个实施方案中，该降低大于约5％。在一个实施方案中，该降低大于约10％。在一个实施方案中，该降低大于约20％。在一个实施方案中，该降低大于约30％。在一个实施方案中，该降低大于约40％。在一个实施方案中，该降低大于约50％。在一个实施方案中，该降低大于约60％。在一个实施方案中，该降低大于约70％。在一个实施方案中，该降低大于约80％。在一个实施方案中，该降低大于约90％。在一个实施方案中，将降低是约100％。在一个实施方案中，该降低小于约10％。在一个实施方案中，该降低小于约20％。在一个实施方案中，该降低小于约30％。在一个实施方案中，该降低小于约40％。在一个实施方案中，该降低小于约50％。在一个实施方案中，该降低小于约60％。在一个实施方案中，该降低小于约70％。在一个实施方案中，该降低小于约80％。在一个实施方案中，该降低小于约90％。在一个实施方案中，将降低是约100％。在一个实施方案中，将降低是约44.1％。在一个实施方案中，将降低是约43.9％。在一个实施方案中，将降低是约92.9％。在一个实施方案中，将降低是约44.4％。在一个实施方案中，将降低是约49.5％。在一个实施方案中，将降低是约55.3％。在一个实施方案中，将降低是约54％。

[0303] 在一个实施方案中，本发明涉及抑制p38αMAPK的方法，其中抑制p38αMAPK调节白细胞运输。

[0304] 在一个实施方案中，本发明涉及抑制p38αMAPK的方法，其中抑制p38αMAPK调节细

胞因子表达。

[0305] 治疗的方法

[0306] 本文描述的化合物和组合物可以在用于治疗疾病的方法中使用。在一些实施方案中，本文描述的化合物和组合物可以在用于治疗与p38αMAPK蛋白的上调和/或下调相关的疾病的方法中使用。

[0307] 在一个实施方案中，本发明涉及治疗通过抑制在需要其的患者中的p38αMAPK蛋白被缓解的疾病的方法，其包括向患者施用治疗有效量的p38αMAPK抑制剂，其中所述p38αMAPK抑制剂是能够结合至在p38αMAPK的ED底物对接位点附近的口袋的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药。在一个实施方案中，结合口袋至少由p38αMAPK中的残基R49、H107、L108和K165来定义。在一个实施方案中，结合口袋由p38αMAPK中的残基R49、H107、L108、M109、G110、A157、V158、E163、L164和K165来定义。在一个实施方案中，p38αMAPK抑制剂是式1或式2的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药，其中在式1和式2中，Q是-CH-或N；R^1、R^2、R^3和R^4中的每个独立地是氢或任选地被取代的烷基、烷氧基、芳基或杂芳基；R^5是-SO_2-、-CH(OH)-、-O-或-N(CH_3)-；R^{10}和$R^{10'}$中的每个独立地是-OH、-NH_2或-SH；L^1是-CH_2-、-C(CH_3)$_2$-或-C(CH_2CH_2)-；L^2和L^3中的每个独立地是-CH_2-、-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-；L^4、L^5和$L^{5'}$中的每个独立地是-NHCO-、-CONH-、-SO_2NH-、-$NHSO_2$-或-CH＝CH-；L^6和$L^{6'}$中的每个独立地是任选地被取代的C_1-C_6烷基链；并且Ar^1是任选地被取代的芳基环或杂芳基环。在一个实施方案中，Ar^1是六元环。在一个实施方案中，p38αMAPK抑制剂是式11、式12、式13或式14的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药，其中在式11、式12、式13和式14中，Q是-CH-或N；R^1、R^2、R^3、R^4、R^6、R^7、R^8和R^9中的每个独立地是氢或任选地被取代的烷基、烷氧基、芳基或杂芳基；R^5是-SO_2-、-CH(OH)-、-O-或-N(CH_3)-；L^1是-CH_2-、-C(CH_3)$_2$-或-C(CH_2CH_2)-；L^2和L^3中的每个独立地是-CH_2-、-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-；L^4是-NHCO-、-CONH-、-SO_2NH-、-$NHSO_2$-或-CH＝CH-；Ar^1是任选地被取代的芳基环或杂芳基环；并且X是卤素。在一些实施方案中，p38αMAPK抑制剂是式1001至式1256的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药，其中式1001至式1256如表1中所定义。在一个实施方案中，p38αMAPK抑制剂是式UM101的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药；或式UM60的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药。在一个实施方案中，p38αMAPK抑制剂是p38αMAPK选择性抑制剂。

[0308] 在一个实施方案中，本发明涉及治疗通过抑制在需要其的患者中的p38αMAPK蛋白被缓解的疾病的方法，其包括向患者施用治疗有效量的呈剂量单位形式的p38αMAPK抑制剂。在一个实施方案中，剂量单位包括生理学上相容的载体介质。

[0309] 在一个实施方案中，本发明涉及治疗通过抑制在需要其的患者中的p38αMAPK蛋白被缓解的疾病的方法，其包括向患者施用治疗有效量的p38αMAPK抑制剂，其中所述疾病是癌症或炎性疾病。在一些实施方案中，疾病是类风湿性关节炎、心血管疾病、多发性硬化症、炎性肠病、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、哮喘、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)或急性肺损伤(ALI)。在一个实施方案中，该疾病是增生过多疾病(hyperproliferative disease)。在一些实施方案中，该增生过多紊乱是癌症。在一些实施方案中，癌症是胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、淋巴瘤、皮肤癌、结肠癌、黑素瘤、恶性黑素瘤、卵巢癌、脑癌、原发性脑癌、头颈癌(head-neck cancer)、胶质瘤、胶质母细胞瘤、肝癌、膀胱癌、非小细胞肺癌、头颈癌(head or neck

carcinoma)、乳腺癌、卵巢癌、肺癌、小细胞肺癌、维尔姆斯瘤、宫颈癌、睾丸癌、膀胱癌、胰腺癌、胃癌、结肠癌、前列腺癌、泌尿生殖系统癌、甲状腺癌、食道癌、骨髓瘤、多发性骨髓瘤、肾上腺癌、肾细胞癌、子宫内膜癌、肾上腺皮质癌、恶性胰腺胰岛素瘤、恶性类癌(malignant carcinoid carcinoma)、绒毛膜癌、蕈样真菌病(mycosis fungoides)、恶性高钙血症、宫颈增生、白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、急性髓细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病、慢性粒细胞性白血病、急性粒细胞性白血病、毛细胞白血病、成神经细胞瘤、横纹肌肉瘤、卡波西氏肉瘤、真性红细胞增多症、特发性血小板增多症(essential thrombocytosis)、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、软组织肉瘤、成骨肉瘤、原发性巨球蛋白血症或视网膜母细胞瘤,及类似癌症。在其他实施方案中,癌症是听神经瘤、腺癌、血管肉瘤、星形细胞瘤、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、脑癌、乳腺癌、支气管癌、宫颈癌、脊索瘤、绒毛膜癌、结肠癌、结肠直肠癌、颅咽管瘤、囊腺癌、胚胎癌、内皮癌、室管膜瘤、上皮癌、食管癌、尤因氏瘤、纤维肉瘤、胃癌、多形性成胶质细胞瘤、胶质瘤、头颈癌、成血管细胞瘤、肝癌、肾癌、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、肺癌、淋巴管内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、髓样癌、成神经管细胞瘤、黑素瘤、脑膜瘤、间皮瘤、粘液肉瘤、鼻癌、成神经细胞瘤、少突胶质细胞瘤、口腔癌、成骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、乳头状腺癌、乳头状癌、松果体瘤、前列腺癌、横纹肌肉瘤、直肠癌、肾细胞癌、成视网膜细胞瘤、肉瘤、皮脂腺癌、精原细胞瘤、皮肤癌、鳞状细胞癌、胃癌、汗腺癌、滑膜瘤、睾丸癌、小细胞肺癌、喉癌、子宫癌、肾母细胞瘤、血癌、急性红白血病、急性成淋巴细胞性B-细胞白血病、急性成淋巴细胞性T-细胞白血病、急性成淋巴细胞性白血病、急性成巨核细胞性白血病、急性成单核细胞性白血病、急性成髓细胞性白血病、急性髓单核细胞性白血病、急性非淋巴细胞性白血病、急性早幼粒细胞性白血病、急性未分化性白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓细胞性白血病、毛细胞白血病、多发性骨髓瘤、重链病、霍奇金病、多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、真性红细胞增多症或瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症。

[0310] 在一些实施方案中,由本文描述的化合物和组合物治疗的增生过多紊乱(例如,癌症)包括具有p38αMAPK蛋白和/或p38αMAPK相关蛋白表达的细胞。

[0311] 在一个实施方案中,本发明涉及治疗通过抑制在需要其的患者中的p38αMAPK蛋白被缓解的疾病的方法,该方法包括向患者施用治疗有效量的p38αMAPK抑制剂,其中所述p38αMAPK抑制剂是能够结合至在P38αMAPK的ED底物对接位点附近的口袋的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药,以及包括化疗剂和/或免疫治疗剂的一种或更多种另外的治疗剂。

[0312] 本文描述的化合物和化合物组合在治疗所指示的疾病或障碍中的效力可以使用本领域中已知的和本文描述的各种模型来测试,这些模型为人类疾病的治疗提供了指导。任何和所有所描述的治疗的方法可以包括医疗随访,以确定在用本文描述的化合物和/或组合物治疗的受试者中产生的治疗效果或预防效果。

[0313] 药物组合物

[0314] 在实施方案中,活性药物成分或活性药物成分的组合,例如本发明的任何p38αMAPK抑制剂,作为药学上可接受的组合物被提供。

[0315] 在一个实施方案中,本发明涉及药物组合物,其包含用于治疗通过抑制在需要其的患者中的p38αMAPK活性被缓解的疾病的、治疗有效量的p38αMAPK抑制剂,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药;以及生理学上相容的载体介质;其中p38αMAPK抑

制剂是能够结合至p38αMAPK的ED底物对接位点附近的口袋的化合物。在一个实施方案中，结合口袋至少由p38αMAPK中的残基R49、H107、L108和K165来定义。在一个实施方案中，结合口袋由p38αMAPK中的残基R49、H107、L108、M109、G110、A157、V158、E163、L164和K165来定义。在一个实施方案中，p38αMAPK抑制剂是式1或式2的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药，其中在式1和式2中，Q是-CH-或N；R^1、R^2、R^3和R^4中的每个独立地是氢或任选地被取代的烷基、烷氧基、芳基或杂芳基；R^5是$-SO_2-$、-CH(OH)-、-O-或$-N(CH_3)-$；R^{10}和$R^{10'}$中的每个独立地是-OH、$-NH_2$或-SH；L^1是$-CH_2-$、$-C(CH_3)_2-$或$-C(CH_2CH_2)-$；L^2和L^3中的每个独立地是$-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$或$-CH_2CH_2CH_2-$；L^4、L^5和$L^{5'}$中的每个独立地是-NHCO-、-CONH-、$-SO_2NH-$、$-NHSO_2-$或-CH＝CH-；L^6和$L^{6'}$中的每个独立地是任选地被取代的C_1-C_6烷基链；并且Ar^1是任选地被取代的芳基环或杂芳基环。在一个实施方案中，Ar^1是六元环。在一个实施方案中，p38αMAPK抑制剂是式11、式12、式13或式14的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药，其中在式11、式12、式13和式14中，Q是-CH-或N；R^1、R^2、R^3、R^4、R^6、R^7、R^8和R^9中的每个独立地是氢或任选地被取代的烷基、烷氧基、芳基或杂芳基；R^5是$-SO_2-$、-CH(OH)-、-O-或$-N(CH_3)-$；L^1是$-CH_2-$、$-C(CH_3)_2-$或$-C(CH_2CH_2)-$；L^2和L^3中的每个独立地是$-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$或$-CH_2CH_2CH_2-$；L^4是-NHCO-、-CONH-、$-SO_2NH-$、$-NHSO_2-$或-CH＝CH-；Ar^1是任选地被取代的芳基环或杂芳基环；并且X是卤素。在一个实施方案中，p38αMAPK抑制剂是式1001至式1256中的任一个的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药，其中式1001至式1256如表1中所定义。在一个实施方案中，p38αMAPK抑制剂是式UM101的化合物，或式UM60的化合物。在一个实施方案中，p38αMAPK抑制剂是p38αMAPK选择性抑制剂。

[0316] 在一个实施方案中，本发明涉及药物组合物，其包含用于治疗通过抑制在需要其的患者中的p38αMAPK活性被缓解的疾病的、治疗有效量的p38αMAPK抑制剂，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药；以及生理学上相容的载体介质，其中该疾病是癌症或炎性疾病。在一个实施方案中，疾病是类风湿性关节炎、心血管疾病、多发性硬化症、炎性肠病、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、哮喘、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)或急性肺损伤(ALI)。在一个实施方案中，疾病是癌症，例如听神经瘤、腺癌、血管肉瘤、星形细胞瘤、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、脑癌、乳腺癌、支气管癌、宫颈癌、脊索瘤、绒毛膜癌、结肠癌、结肠直肠癌、颅咽管瘤、囊腺癌、胚胎癌、内皮癌、室管膜瘤、上皮癌、食管癌、尤因氏瘤、纤维肉瘤、胃癌、多形性成胶质细胞瘤、胶质瘤、头颈癌、成血管细胞瘤、肝癌、肾癌、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、肺癌、淋巴管内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、髓样癌、成神经管细胞瘤、黑素瘤、脑膜瘤、间皮瘤、粘液肉瘤、鼻癌、成神经细胞瘤、少突胶质细胞瘤、口腔癌、成骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、乳头状腺癌、乳头状癌、松果体瘤、前列腺癌、横纹肌肉瘤、直肠癌、肾细胞癌、成视网膜细胞瘤、肉瘤、皮脂腺癌、精原细胞瘤、皮肤癌、鳞状细胞癌、胃癌、汗腺癌、滑膜瘤、睾丸癌、小细胞肺癌、喉癌、子宫癌、肾母细胞瘤、血癌、急性红白血病、急性成淋巴细胞性B-细胞白血病、急性成淋巴细胞性T-细胞白血病、急性成淋巴细胞性白血病、急性成巨核细胞性白血病、急性成单核细胞性白血病、急性成髓细胞性白血病、急性髓单核细胞性白血病、急性非淋巴细胞性白血病、急性早幼粒细胞性白血病、急性未分化性白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓细胞性白血病、毛细胞白血病、多发性骨髓瘤、重链病、霍奇金病、多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、真性红细胞增多症或瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症。

[0317] 在一些实施方案中，在本发明的药物组合物中提供的每种活性药物成分的浓度，例如本发明的任何p38αMAPK抑制剂的浓度，小于例如药物组合物的100％、90％、80％、70％、60％、50％、40％、30％、20％、19％、18％、17％、16％、15％、14％、13％、12％、11％、10％、9％、8％、7％、6％、5％、4％、3％、2％、1％、0.5％、0.4％、0.3％、0.2％、0.1％、0.09％、0.08％、0.07％、0.06％、0.05％、0.04％、0.03％、0.02％、0.01％、0.009％、0.008％、0.007％、0.006％、0.005％、0.004％、0.003％、0.002％、0.001％、0.0009％、0.0008％、0.0007％、0.0006％、0.0005％、0.0004％、0.0003％、0.0002％或0.0001％w/w、w/v或v/v。

[0318] 在一些实施方案中，在本发明的药物组合物中提供的每种活性药物成分的浓度，例如本发明的任何p38αMAPK抑制剂的浓度，大于药物组合物的90％、80％、70％、60％、50％、40％、30％、20％、19.75％、19.50％、19.25％19％、18.75％、18.50％、18.25％18％、17.75％、17.50％、17.25％、17％、16.75％、16.50％、16.25％、16％、15.75％、15.50％、15.25％、15％、14.75％、14.50％、14.25％、14％、13.75％、13.50％、13.25％、13％、12.75％、12.50％、12.25％、12％、11.75％、11.50％、11.25％、11％、10.75％、10.50％、10.25％、10％、9.75％、9.50％、9.25％、9％、8.75％、8.50％、8.25％、8％、7.75％、7.50％、7.25％、7％、6.75％、6.50％、6.25％、6％、5.75％、5.50％、5.25％、5％、4.75％、4.50％、4.25％、4％、3.75％、3.50％、3.25％、3％、2.75％、2.50％、2.25％、2％、1.75％、1.50％、125％、1％、0.5％、0.4％、0.3％、0.2％、0.1％、0.09％、0.08％、0.07％、0.06％、0.05％、0.04％、0.03％、0.02％、0.01％、0.009％、0.008％、0.007％、0.006％、0.005％、0.004％、0.003％、0.002％、0.001％、0.0009％、0.0008％、0.0007％、0.0006％、0.0005％、0.0004％、0.0003％、0.0002％或0.0001％w/w、w/v或v/v。

[0319] 在一些实施方案中，在本发明的药物组合物中提供的每种活性药物成分的浓度，例如本发明的任何p38αMAPK抑制剂的浓度，是在以下的范围内：药物组合物的从约0.0001％至约50％、约0.001％至约40％、约0.01％至约30％、约0.02％至约29％、约0.03％至约28％、约0.04％至约27％、约0.05％至约26％、约0.06％至约25％、约0.07％至约24％、约0.08％至约23％、约0.09％至约22％、约0.1％至约21％、约0.2％至约20％、约0.3％至约19％、约0.4％至约18％、约0.5％至约17％、约0.6％至约16％、约0.7％至约15％、约0.8％至约14％、约0.9％至约12％或约1％至约10％w/w、w/v或v/v。

[0320] 在一些实施方案中，在本发明的药物组合物中提供的每种活性药物成分的浓度，例如本发明的任何p38αMAPK抑制剂的浓度，是在以下的范围内：药物组合物的从约0.001％至约10％、约0.01％至约5％、约0.02％至约4.5％、约0.03％至约4％、约0.04％至约3.5％、约0.05％至约3％、约0.06％至约2.5％、约0.07％至约2％、约0.08％至约1.5％、约0.09％至约1％、约0.1％至约0.9％w/w、w/v或v/v。

[0321] 在一些实施方案中，在本发明的药物组合物中提供的每种活性药物成分的量，例如本发明的任何前述p38αMAPK抑制剂的量，等于或小于10g、9.5g、9.0g、8.5g、8.0g、7.5g、7.0g、6.5g、6.0g、5.5g、5.0g、4.5g、4.0g、3.5g、3.0g、2.5g、2.0g、1.5g、1.0g、0.95g、0.9g、0.85g、0.8g、0.75g、0.7g、0.65g、0.6g、0.55g、0.5g、0.45g、0.4g、0.35g、0.3g、0.25g、0.2g、0.15g、0.1g、0.09g、0.08g、0.07g、0.06g、0.05g、0.04g、0.03g、0.02g、0.01g、0.009g、0.008g、0.007g、0.006g、0.005g、0.004g、0.003g、0.002g、0.001g、0.0009g、0.0008g、

0.0007g、0.0006g、0.0005g、0.0004g、0.0003g、0.0002g或0.0001g。

[0322] 在一些实施方案中，在本发明的药物组合物中提供的每种活性药物成分的量，例如本发明的任何p38αMAPK抑制剂的量，大于0.0001g、0.0002g、0.0003g、0.0004g、0.0005g、0.0006g、0.0007g、0.0008g、0.0009g、0.001g、0.0015g、0.002g、0.0025g、0.003g、0.0035g、0.004g、0.0045g、0.005g、0.0055g、0.006g、0.0065g、0.007g、0.0075g、0.008g、0.0085g、0.009g、0.0095g、0.01g、0.015g、0.02g、0.025g、0.03g、0.035g、0.04g、0.045g、0.05g、0.055g、0.06g、0.065g、0.07g、0.075g、0.08g、0.085g、0.09g、0.095g、0.1g、0.15g、0.2g、0.25g、0.3g、0.35g、0.4g、0.45g、0.5g、0.55g、0.6g、0.65g、0.7g、0.75g、0.8g、0.85g、0.9g、0.95g、1g、1.5g、2g、2.5、3g、3.5、4g、4.5g、5g、5.5g、6g、6.5g、7g、7.5g、8g、8.5g、9g、9.5g或10g。

[0323] 根据本发明的活性药物成分中的每种在宽的剂量范围内是有效的。例如，在治疗成年人中，每天从0.01mg至1000mg、从0.5mg至100mg、从1mg至50mg和每天从5mg至40mg的独立的范围内的剂量是可以使用的剂量的实例。确切的剂量将取决于施用的途径、其中化合物被施用的形式、待治疗的受试者的性别和年龄、待治疗的受试者的体重以及主治医师的偏好和经验。如果合适，还可以使用本发明p38αMAPK抑制剂的临床确定的剂量。

[0324] 在实施方案中，药物组合物中两种活性药物成分的摩尔比是在从10:1至1:10的范围内，优选地从2.5:1至1:2.5的范围内，并且更优选地约1:1。在实施方案中，药物组合物中两种活性药物成分的重量比或摩尔比选自由以下组成的组：20:1、19:1、18:1、17:1、16:1、15:1、14:1、13:1、12:1、11:1、10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1、2:1、1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:11、1:12、1:13、1:14、1:15、1:16、1:17、1:18、1:19和1:20。在实施方案中，药物组合物中两种活性药物成分的重量比或摩尔比选自由以下组成的组：20:1、19:1、18:1、17:1、16:1、15:1、14:1、13:1、12:1、11:1、10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1、2:1、1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:11、1:12、1:13、1:14、1:15、1:16、1:17、1:18、1:19和1:20。

[0325] 在实施方案中，本文描述的药物组合物，例如本发明的任何p38αMAPK抑制剂，用于在治疗炎性疾病中使用。在实施方案中，本文描述的药物组合物，例如本发明的任何p38αMAPK抑制剂，用于在治疗以下中使用：类风湿性关节炎、心血管疾病、多发性硬化症、炎性肠病、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、哮喘、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)或急性肺损伤(ALI)。

[0326] 在实施方案中，本文描述的药物组合物，例如本发明的任何p38αMAPK抑制剂，用于在治疗与p38αMAPK蛋白的过度表达或上调和/或下调相关的增生过多紊乱中使用。在一些实施方案中，本文描述的药物组合物用于在治疗与p38αMAPK蛋白的过度表达或上调和/或下调相关的癌症中使用，所述癌症例如胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、淋巴瘤、皮肤癌、结肠癌、黑素瘤、恶性黑素瘤、卵巢癌、脑癌、原发性脑癌、头颈癌、胶质瘤、胶质母细胞瘤、肝癌、膀胱癌、非小细胞肺癌、头颈癌、乳腺癌、卵巢癌、肺癌、小细胞肺癌、维尔姆斯瘤、宫颈癌、睾丸癌、膀胱癌、胰腺癌、胃癌、结肠癌、前列腺癌、泌尿生殖系统癌、甲状腺癌、食道癌、骨髓瘤、多发性骨髓瘤、肾上腺癌、肾细胞癌、子宫内膜癌、肾上腺皮质癌、恶性胰腺胰岛素瘤、恶性类癌、绒毛膜癌、蕈样真菌病、恶性高钙血症、宫颈增生、白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、急性髓细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病、慢性粒细胞性白血病、急性粒细胞性白血病、毛细胞白血病、成神经细胞瘤、横纹肌肉瘤、卡波西氏肉瘤、真性红细

胞增多症、特发性血小板增多症、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、软组织肉瘤、成骨肉瘤、原发性巨球蛋白血症或视网膜母细胞瘤。

[0327] 下文描述了非限制性的药物组合物及用于制备其的方法。

[0328] 用于口服施用的药物组合物

[0329] 在实施方案中，本发明提供了用于口服施用的药物组合物，其包含活性药物成分或活性药物成分的组合，例如本文描述的p38αMAPK抑制剂，以及适合于口服施用的药物赋形剂。

[0330] 在一些实施方案中，本发明提供了用于口服施用的固体药物组合物，其包含：(i)有效量的活性药物成分或活性药物成分的组合，和(ii)适合于口服施用的药物赋形剂。在选定的实施方案中，该组合物还包含(iii)有效量的第三活性药物成分，以及任选地(iv)有效量的第四活性药物成分。

[0331] 在一些实施方案中，药物组合物可以是适合于口服消耗的液体药物组合物。适合于口服施用的本发明的药物组合物可以呈现为离散剂型，例如胶囊、小口袋或片剂，或液体或气溶胶喷雾剂，每种都含有预定量的活性成分，该活性成分作为粉末或呈颗粒、在水性液体或非水液体中的溶液或悬浮液、水包油乳液、油包水液体乳液、用于重构的粉末(powder for reconstitution)、用于口服消耗的粉末、瓶(包括瓶中的粉末或液体)、口腔溶解膜(orally dissolving film)、锭剂、糊剂、管、树胶和盒(pack)。这样的剂型可以通过药学中的任何方法制备，但是所有方法都包括将活性成分与载体结合的步骤，所述载体构成一种或更多种必要成分。通常，组合物通过以下来制备：将活性成分与液体载体或细碎地分开的固体载体或两者均一地和紧密地掺合，并且然后如果有必要的话，使产品成形为期望的外观(presentation)。例如，片剂可以通过任选地与一种或更多种辅助成分一起压制或模制来制备。压制的片剂可以通过在合适的机器中压制活性成分来制备，所述活性成分呈自由流动形式诸如粉末或颗粒，任选地与赋形剂例如但不限于粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、和/或表面活性剂或分散剂混合。模制的片剂可以通过在合适的机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物来制成。

[0332] 本发明还涵盖无水的药物组合物和剂型，因为水可以有助于一些化合物的降解。例如，在药学领域中可以添加水(例如5％)作为模拟长期储存的手段，以便确定诸如保存期限(shelf-life)或制剂随时间的稳定性的特性。本发明的无水药物组合物和剂型可以使用无水成分或含低水分的成分以及低水分条件或低湿度条件来制备。如果预期在制造、包装和/或储存期间与水分和/或湿气大量接触，则包含乳糖的本发明的药物组合物和剂型可以被制成无水的。无水药物组合物可以被制备和储存，使得其无水性质被保持。因此，可以使用已知防止暴露于水的材料来包装无水组合物，使得它们可以被包括在合适的制剂药盒(formulary kit)中。合适的包装的实例包括但不限于气密密封箔、塑料或类似物、单位剂量容器、泡罩包装和条带包装(strip pack)。

[0333] 根据常规药物配制技术，活性药物成分中的每种可以与药物载体以紧密混合物的形式组合。载体可以采取多种形式，这取决于期望用于施用的制品的形式。在制备用于口服剂型的组合物中，可以采用任何常规药学介质作为载体，诸如在口服液体制品(例如悬浮液、溶液和酏剂)的情况下，例如，水、二醇、油、醇、调味剂、防腐剂、着色剂及类似物；或诸如淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、造粒剂、润滑剂、粘合剂和崩解剂的载体可以在口服固体制

品的情况下，在不采用乳糖的一些实施方案中被使用。例如，在固体口服制品的情况下，合适的载体包括粉末、胶囊和片剂。如果需要，片剂可以通过标准含水技术或非含水技术来包衣。

[0334] 适合用于在药物组合物和剂型中使用的粘合剂包括但不限于玉米淀粉、马铃薯淀粉或其他淀粉、明胶、天然树胶和合成树胶诸如阿拉伯树胶、海藻酸钠、海藻酸、其他海藻酸盐、粉末状黄蓍胶、瓜尔胶、纤维素及其衍生物(例如乙基纤维素、乙酸纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠)、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、预胶化淀粉、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素及其混合物。

[0335] 用于在本文公开的药物组合物和剂型中使用的合适的填充剂的实例包括但不限于滑石、碳酸钙(例如颗粒或粉末)、微晶纤维素、粉末状纤维素、葡萄糖结合剂(dextrates)、高岭土、甘露醇、硅酸、山梨醇、淀粉、预胶化淀粉及其混合物。

[0336] 在本发明的组合物中可以使用崩解剂以提供当被暴露于含水环境时崩解的片剂。过多的崩解剂可能产生在瓶中崩解的片剂。太少可能不足以发生崩解，从而改变了活性成分从剂型中释放的速率和程度。因此，既不太少也不太多以致有害地改变活性成分的释放的崩解剂的足够的量可以被用于形成本文公开的化合物的剂型。使用的崩解剂的量可以基于制剂的类型和施用模式而变化，并且对于本领域普通技术人员可以是容易地可识别的。约0.5至约15重量百分比的崩解剂，或约1至约5重量百分比的崩解剂可以用于药物组合物中。可以用于形成本发明的药物组合物和剂型的崩解剂包括但不限于琼脂-琼脂、海藻酸、碳酸钙、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮、波拉克林钾(polacrilin potassium)、淀粉乙醇酸钠、马铃薯淀粉或木薯淀粉、其他淀粉、预胶化淀粉、其他淀粉、黏土、其他藻胶、其他纤维素、树胶或其混合物。

[0337] 可以用于形成本发明的药物组合物和剂型的润滑剂包括但不限于硬脂酸钙、硬脂酸镁、硬脂酰富马酸钠、矿物油、轻矿物油、甘油、山梨醇、甘露醇、聚乙二醇、其他二醇、硬脂酸、月桂基硫酸钠、滑石、氢化植物油(例如花生油、棉籽油、葵花籽油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油)、硬脂酸锌、油酸乙酯、月桂酸乙酯、琼脂或其混合物。另外的润滑剂包括例如syloid硅胶(syloid silica gel)、合成二氧化硅的凝聚型气溶胶、硅化微晶纤维素或其混合物。润滑剂可以任选地以药物组合物的小于约0.5％或小于约1％(按重量计)的量加入。

[0338] 当含水悬浮液和/或酏剂被期望用于口服施用时，活性药物成分可以与以下组合：各种甜味剂或调味剂、着色剂或染料，并且如果需要这样的话，乳化剂和/或悬浮剂，连同诸如水、乙醇、丙二醇、甘油的稀释剂及其各种组合。

[0339] 片剂可以是未包衣的或通过已知技术被包衣以延迟在胃肠道中的崩解和吸收，并且从而提供在较长时间的持续作用。例如，可以采用时间延迟材料，例如单硬脂酸甘油脂或二硬脂酸甘油酯。用于口服使用的制剂也可以作为硬明胶胶囊或作为软明胶胶囊来呈现，在硬明胶胶囊中活性成分与惰性固体稀释剂，例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合，在软明胶胶囊中活性成分与水或油介质，诸如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

[0340] 可以被用于形成本发明的药物组合物和剂型的表面活性剂包括，但不限于，亲水性表面活性剂、亲脂性表面活性剂及其混合物。也就是说，可以使用亲水性表面活性剂的混合物，可以使用亲脂性表面活性剂的混合物，或者可以使用至少一种亲水性表面活性剂和至少一种亲脂性表面活性剂的混合物。

[0341] 合适的亲水性表面活性剂通常可以具有至少10的HLB值，而合适的亲脂性表面活性剂通常可以具有约10或小于约10的HLB值。用于表征非离子型两亲化合物的相对亲水性和疏水性的经验参数是亲水-亲脂平衡(“HLB”值)。具有较低HLB值的表面活性剂是较亲脂性的或较疏水性的，并且在油中具有较大的溶解度，而具有较高HLB值的表面活性剂是较亲水性的，并且在水溶液中具有较大的溶解度。亲水性表面活性剂通常被认为是具有大于约10的HLB值的那些化合物，以及HLB等级通常不适用于的阴离子型、阳离子型或两性离子化合物。类似地，亲脂性(即疏水性)表面活性剂是具有等于或小于约10的HLB值的化合物。然而，表面活性剂的HLB值仅仅是通常用于使得能够配制工业乳液、医药乳液和化妆品乳液的粗略的指导。

[0342] 亲水性表面活性剂可以是离子型或非离子型的。合适的离子型表面活性剂包括但不限于烷基铵盐;夫西地酸盐(fusidic acid salt);氨基酸、寡肽和多肽的脂肪酸衍生物;氨基酸、寡肽和多肽的甘油酯衍生物;卵磷脂和氢化卵磷脂;溶血卵磷脂和氢化溶血卵磷脂;磷脂及其衍生物;溶血磷脂及其衍生物;肉碱脂肪酸酯盐;烷基硫酸酯的盐(salts of alkylsulfates);脂肪酸盐;多库酯钠(sodium docusate);酰基乳酸化物;甘油单酯和甘油二酯的单乙酰化的和二乙酰化的酒石酸酯;琥珀酰化的甘油单酯和甘油二酯;甘油单酯和甘油二酯的柠檬酸酯;及其混合物。

[0343] 在上述组中，离子型表面活性剂包括，例如:卵磷脂、溶血卵磷脂、磷脂、溶血磷脂及其衍生物;肉碱脂肪酸酯盐;烷基硫酸酯的盐;脂肪酸盐;多库酯钠;酰基乳酸化物;甘油单酯和甘油二酯的单乙酰化的和二乙酰化的酒石酸酯;琥珀酰化的甘油单酯和甘油二酯;甘油单酯和甘油二酯的柠檬酸酯;及其混合物。

[0344] 离子型表面活性剂可以是以下的离子化形式:卵磷脂、溶血卵磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰甘油、磷脂酸、磷脂酰丝氨酸、溶血磷脂酰胆碱、溶血磷脂酰乙醇胺、溶血磷脂酰甘油、溶血磷脂酸、溶血磷脂酰丝氨酸、PEG-磷脂酰乙醇胺、PVP-磷脂酰乙醇胺、脂肪酸的乳酸酯、硬脂酰-2-乳酸酯、硬脂酰乳酸酯、琥珀酰化甘油单酯、甘油单酯/甘油二酯的单乙酸化/二乙酸化的酒石酸酯、甘油单酯/甘油二酯的柠檬酸酯、胆酰肌氨酸(cholylsarcosine)、己酸盐、辛酸盐、癸酸盐、月桂酸盐、肉豆蔻酸盐、棕榈酸盐、油酸盐、蓖麻油酸盐、亚油酸盐、亚麻酸盐、硬脂酸盐、月桂基硫酸盐、十四烷基硫酸盐、多库酯酸盐、月桂酰肉碱、棕榈酰肉碱、肉豆蔻酰肉碱及其盐和混合物。

[0345] 亲水性非离子型表面活性剂可以包括但不限于烷基葡糖苷;烷基麦芽糖苷;烷基硫代葡糖苷;月桂基聚乙二醇甘油酯(lauryl macrogolglycerides);聚氧化烯烷基醚，例如聚乙二醇烷基醚;聚氧化烯烷基酚，例如聚乙二醇烷基酚;聚氧化烯烷基酚脂肪酸酯，例如聚乙二醇脂肪酸单酯和聚乙二醇脂肪酸二酯;聚乙二醇甘油脂肪酸酯;聚甘油脂肪酸酯;聚氧化烯脱水山梨醇脂肪酸酯，例如聚乙二醇脱水山梨醇脂肪酸酯;多元醇与由甘油酯、植物油、氢化植物油、脂肪酸和甾醇组成的组中的至少一种成员的亲水性酯交换产物;聚氧乙烯甾醇、其衍生物和类似物;聚氧乙烯化的维生素及其衍生物;聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物;及其混合物;聚乙二醇脱水山梨醇脂肪酸酯以及多元醇与由甘油三酯、植物油和氢化植物油组成的组中的至少一种成员的亲水性酯交换产物。多元醇可以是甘油、乙二醇、聚乙二醇、山梨醇、丙二醇、季戊四醇或糖类。

[0346] 其他亲水性非离子型表面活性剂包括但不限于PEG-10月桂酸酯(PEG-

10laurate)、PEG-12月桂酸酯、PEG-20月桂酸酯、PEG-32月桂酸酯、PEG-32二月桂酸酯、PEG-12油酸酯、PEG-15油酸酯、PEG-20油酸酯、PEG-20二油酸酯、PEG-32油酸酯、PEG-200油酸酯、PEG-400油酸酯、PEG-15硬脂酸酯、PEG-32二硬脂酸酯、PEG-40硬脂酸酯、PEG-100硬脂酸酯、PEG-20二月桂酸酯、PEG-25甘油基三油酸酯、PEG-32二油酸酯、PEG-20甘油基月桂酸酯、PEG-30甘油基月桂酸酯、PEG-20甘油基硬脂酸酯、PEG-20甘油基油酸酯、PEG-30甘油基油酸酯、PEG-30甘油基月桂酸酯、PEG-40甘油基月桂酸酯、PEG-40棕榈仁油、PEG-50氢化蓖麻油、PEG-40蓖麻油、PEG-35蓖麻油、PEG-60蓖麻油、PEG-40氢化蓖麻油,PEG-60氢化蓖麻油、PEG-60玉米油、PEG-6癸酸/辛酸甘油酯、PEG-8癸酸/辛酸甘油酯、聚甘油基-10月桂酸酯、PEG-30胆固醇、PEG-25植物甾醇、PEG-30大豆甾醇、PEG-20三油酸酯、PEG-40脱水山梨醇油酸酯、PEG-80脱水山梨醇月桂酸酯、聚山梨酯20、聚山梨酯80、POE-9月桂基醚、POE-23月桂基醚、POE-10油基醚、POE-20油基醚、POE-20硬脂基醚、生育酚基PEG-100琥珀酸酯、PEG-24胆固醇、聚甘油基-10油酸酯、吐温40(Tween 40)、吐温60、蔗糖单硬脂酸酯、蔗糖单月桂酸酯、蔗糖单棕榈酸酯、PEG 10-100壬基酚系列、PEG 15-100辛基酚系列和泊洛沙姆。

[0347] 仅作为实例,合适的亲脂性表面活性剂包括:脂肪醇;甘油脂肪酸酯;乙酰化的甘油脂肪酸酯;低级醇脂肪酸酯;丙二醇脂肪酸酯;脱水山梨醇脂肪酸酯;聚乙二醇脱水山梨醇脂肪酸酯;甾醇和甾醇衍生物;聚氧乙烯化的甾醇和甾醇衍生物;聚乙二醇烷基醚;糖酯;糖醚;甘油单酯和甘油二酯的乳酸衍生物;多元醇与由甘油酯、植物油、氢化植物油、脂肪酸和甾醇组成的组中的至少一种成员的疏水性酯交换产物;油溶性维生素/维生素衍生物;及其混合物。在该组内,优选的亲脂性表面活性剂包括甘油脂肪酸酯、丙二醇脂肪酸酯及其混合物,或者是多元醇与由植物油、氢化植物油和甘油三酯组成的组中的至少一种成员的疏水性酯交换产物。

[0348] 在实施方案中,组合物可以包含增溶剂,以确保本发明的化合物的良好的增溶和/或溶解并使本发明的化合物的沉积最小化。这对于用于非口服用途的组合物(例如用于注射的组合物)可以是特别重要的。还可以加入增溶剂以增加亲水性药物和/或其他组分例如表面活性剂的溶解度,或保持组合物为稳定的或均匀的溶液或分散体。

[0349] 合适的增溶剂的实例包括但不限于以下:醇和多元醇,例如乙醇、异丙醇、丁醇、苯甲醇、乙二醇、丙二醇、丁二醇及其异构体、甘油、季戊四醇、山梨醇、甘露醇、卡必醇(transcutol)、二甲基异山梨醇(dimethyl isosorbide)、聚乙二醇、聚丙二醇、聚乙烯醇、羟丙基甲基纤维素和其他纤维素衍生物、环糊精和环糊精衍生物;具有约200至约6000的平均分子量的聚乙二醇的醚,例如四氢糠醇PEG醚(三缩四乙二醇(glycofurol))或甲氧基PEG;酰胺和其他含氮化合物,例如2-吡咯烷酮、2-哌啶酮、ε-己内酰胺、N-烷基吡咯烷酮、N-羟基烷基吡咯烷酮、N-烷基哌啶酮、N-烷基己内酰胺、二甲基乙酰胺和聚乙烯吡咯烷酮;酯,例如丙酸乙酯、柠檬酸三丁酯、乙酰基柠檬酸三乙酯(acetyl triethylcitrate)、乙酰基柠檬酸三丁酯、柠檬酸三乙酯、油酸乙酯、辛酸乙酯、丁酸乙酯、三醋精、丙二醇单乙酸酯、丙二醇二乙酸酯、ε-己内酯及其异构体、δ-戊内酯及其异构体、β-丁内酯及其异构体;以及本领域中已知的其他增溶剂,例如二甲基乙酰胺、二甲基异山梨醇、N-甲基吡咯烷酮类、单辛精(monooctanoin)、二乙二醇单乙醚和水。

[0350] 还可以使用增溶剂的混合物。实例包括但不限于三醋精、柠檬酸三乙酯、油酸乙酯、辛酸乙酯、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、N-羟乙基吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙

基甲基纤维素、羟丙基环糊精、乙醇、聚乙二醇200-100、三缩四乙二醇、卡必醇、丙二醇和二甲基异山梨醇。特别优选的增溶剂包括山梨醇、甘油、三醋精、乙醇、PEG-400、三缩四乙二醇和丙二醇。

[0351] 可以包括的增溶剂的量没有特别限制。给定增溶剂的量可以被限制至生物可接受的量，这可以由本领域技术人员容易地确定。在一些情况下，包括远远超过生物可接受量的增溶剂的量可能是有利的，例如，以最大化药物的浓度，其中在使用诸如蒸馏或蒸发的常规技术将组合物提供给患者之前除去过量的增溶剂。因此，如果存在的话，增溶剂可以是以基于药物和其他赋形剂的组合重量的按重量计10％、按重量计25％、按重量计50％、按重量计100％或按重量计高达约200％的重量比。如果需要，还可以使用非常少量的增溶剂，例如5％、2％、1％或甚至更少。典型地，增溶剂可以以按重量计约1％至约100％，更典型地约5％至约25％的量存在。

[0352] 该组合物还可以包含一种或更多种药学上可接受的添加剂和赋形剂。这样的添加剂和赋形剂包括而不限于防粘剂、消泡剂、缓冲剂、聚合物、抗氧化剂、防腐剂、螯合剂、粘度调节剂(viscomodulator)、张力调节剂(tonicifier)、调味剂、着色剂、增味剂、遮光剂、悬浮剂、粘合剂、填充剂、增塑剂、润滑剂及其混合物。

[0353] 此外，可以将酸或碱并入到组合物中以促进加工、以增强稳定性或出于其他原因。药学上可接受的碱的实例包括氨基酸、氨基酸酯、氢氧化铵、氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸氢钠、氢氧化铝、碳酸钙、氢氧化镁、硅酸铝镁、合成硅酸铝、合成二水方解石、氢氧化铝镁、二异丙基乙胺、乙醇胺、乙二胺、三乙醇胺、三乙胺、三异丙醇胺、三甲胺、三(羟甲基)氨基甲烷(TRIS)及类似的碱。另外合适的碱是诸如以下的药学上可接受的酸的盐：乙酸、丙烯酸、己二酸、藻酸、烷基磺酸、氨基酸、抗坏血酸、苯甲酸、硼酸、丁酸、碳酸、柠檬酸、脂肪酸、甲酸、富马酸、葡萄糖酸、氢醌磺酸(hydroquinosulfonic acid)、异抗坏血酸、乳酸、马来酸、草酸、对溴苯磺酸、丙酸、对甲苯磺酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、单宁酸、酒石酸、巯基乙酸、甲苯磺酸、尿酸及类似的酸。还可以使用多元酸的盐，例如磷酸钠、磷酸氢二钠和磷酸二氢钠。当碱是盐时，阳离子可以是任何方便的且药学上可接受的阳离子，例如铵、碱金属和碱土金属。实例可以包括但不限于钠、钾、锂、镁、钙和铵。

[0354] 合适的酸是药学上可接受的有机酸或无机酸。合适的无机酸的实例包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、硼酸、磷酸及类似的无机酸。合适的有机酸的实例包括乙酸、丙烯酸、己二酸、藻酸、烷基磺酸、氨基酸、抗坏血酸、苯甲酸、硼酸、丁酸、碳酸、柠檬酸、脂肪酸、甲酸、富马酸、葡萄糖酸、氢醌磺酸(hydroquinosulfonic acid)、异抗坏血酸、乳酸、马来酸、甲磺酸、草酸、对溴苯磺酸、丙酸、对甲苯磺酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、单宁酸、酒石酸、巯基乙酸、甲苯磺酸和尿酸。

[0355] 用于注入的药物组合物

[0356] 在一些实施方案中，提供了用于注入的药物组合物，其包含活性药物成分或活性药物成分的组合，例如p38αMAPK抑制剂，以及适合于注入的药物赋形剂。

[0357] 本发明的组合物可以被并入其中用于通过注入施用的形式包括具有芝麻油、玉米油、棉籽油或花生油的水性或油性悬浮液或乳液，以及酏剂、甘露醇、右旋糖或无菌水溶液，以及类似的药用媒介物。

[0358] 盐水中的水溶液也常规地用于注入。还可以使用乙醇、甘油、丙二醇和液体聚乙二

醇(及其合适的混合物)、环糊精衍生物和植物油。适当的流动性可以例如通过使用包衣诸如卵磷脂、在分散剂的情况下用于维持要求的粒径并且通过使用表面活性剂来维持。微生物的作用的阻止可以通过多种抗细菌剂和抗真菌剂来引起,所述多种抗细菌剂或抗真菌剂例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸和硫柳汞。

[0359] 无菌可注射溶液通过以下来制备:将所需量的活性药物成分或活性药物成分的组合与根据需要的、如上所列举的各种其他成分并入到适当的溶剂中,随后过滤灭菌。通常,分散体通过将各种灭菌的活性成分并入到无菌媒介物中来制备,所述无菌媒介物包含碱性分散介质和来自上文列举的那些的所需其他成分。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末的情况下,某些合意的制备方法是真空干燥技术和冷冻干燥技术,其产生活性成分加上来自其先前无菌过滤的溶液的任何另外的所需成分的粉末。

[0360] 用于局部递送的药物组合物

[0361] 在一些实施方案中,提供了用于经皮递送的药物组合物,其包含活性药物成分或活性药物成分的组合,例如本文描述的p38αMAPK抑制剂,以及适合于经皮递送的药物赋形剂。

[0362] 本发明的组合物可以被配制成适合于局部施用(local administration)或局部施用(topical administration)的、呈固体、半固体或液体形式的制剂,例如凝胶、水溶性胶状物(water soluble jelly)、乳膏、洗剂、悬浮液、泡沫、粉末、浆料、软膏、溶液、油、糊剂、栓剂、喷雾剂、乳液、盐水溶液、二甲亚砜(DMSO)基溶液。通常,具有较高密度的载体能够提供长期暴露于活性成分的区域。相反,溶液制剂可以提供活性成分对所选区域更短时的暴露。

[0363] 药物组合物还可以包含合适的固相或凝胶相载体或赋形剂,该载体或赋形剂是允许治疗分子跨过皮肤的角质层渗透屏障的增加的穿透或有助于治疗分子跨过皮肤的角质层渗透屏障的递送的化合物。存在许多对于那些在局部制剂领域经过训练的人员已知的这些穿透增强分子。这样的载体和赋形剂的实例包括但不限于湿润剂(例如尿素)、二醇类(例如丙二醇)、醇类(例如乙醇)、脂肪酸类(例如油酸)、表面活性剂(例如肉豆蔻酸异丙酯和月桂基硫酸钠)、吡咯烷酮类、甘油单月桂酸酯、亚砜类、萜烯类(例如薄荷醇)、胺类、酰胺类、烷烃类、烷醇类、水、碳酸钙、磷酸钙、各种糖、淀粉类、纤维素衍生物、明胶和聚合物,例如聚乙二醇类。

[0364] 用于在本发明的方法中使用的另一种示例性制剂使用经皮递送装置(“贴片(patch)”)。这样的经皮贴片可以被用于提供以受控量的活性药物成分或活性药物成分的组合在有或没有另一种活性药物成分的情况下的连续或不连续的输注。

[0365] 用于递送药剂的经皮贴片的构建和使用是本领域中熟知的。参见,例如,美国专利号5,023,252;4,992,445;和5,001,139,其全部内容通过引用并入本文。这样的贴片可以被构建用于药剂的连续的、脉冲的、或按需的递送。

[0366] 用于吸入的药物组合物

[0367] 用于吸入或吹入的组合物包括在药学上可接受的水性溶剂或有机溶剂或其混合物中的溶液和悬浮液以及粉末。液体组合物或固体组合物可以包含如上所述的合适的药学上可接受的赋形剂和本文描述的p38αMAPK抑制剂。优选地,组合物通过用于局部作用或全身作用的口腔或鼻腔呼吸途径被施用。在优选地药学上可接受的溶剂中的组合物可以通过

使用惰性气体被雾化。雾化的溶液可以直接从雾化装置被吸入或雾化装置可以被附接至面罩吸入器(face mask tent)、或间歇性正压呼吸机。溶液、悬浮液或粉末组合物可以从以合适的方式递送制剂的装置,优选地被口服或鼻腔施用。干粉吸入器也可以被用于提供组合物的吸入递送。

[0368] 其他药物组合物

[0369] 本文描述的p38αMAPK抑制剂的药物组合物还可以由本文描述的组合物和适合于舌下施用、口腔施用、直肠施用、骨内施用、眼内施用、鼻内施用、硬膜外施用或脊柱内施用的一种或更多种药学上可接受的赋形剂来制备。用于这样的药物组合物的制剂是本领域熟知的。参见,例如,Anderson,Philip O.;Knoben,James E.;Troutman,William G,编辑,Handbook of Clinical Drug Data,第十版,McGraw-Hill,2002;以及Pratt和Taylor,编辑,Principles of Drug Action,第三版,Churchill Livingston,N.Y.,1990,其中每一篇都以其整体通过引用并入本文。

[0370] 活性药物成分或活性药物成分的组合或其药物组合物的施用可以通过使得能够将化合物递送至作用位点的任何方法来实现。这些方法包括口服途径、十二指肠内途径、胃肠外注入(包括静脉内、动脉内、皮下、肌内、血管内、腹膜内或输注)、局部施用(例如,经皮施用)、直肠施用、经由通过导管或支架的局部递送或通过吸入。活性药物成分或活性药物成分的组合还可以在脂肪内(intraadiposally)或鞘内施用。

[0371] 示例性的肠胃外施用形式包括活性化合物在无菌水溶液,例如含水丙二醇或右旋糖溶液中的溶液或悬浮液。如果需要,这样的剂量形式可以被合适地缓冲。

[0372] 药盒

[0373] 本发明还提供了药盒。药盒包括在合适的包装中的单独的或组合的活性药物成分或活性药物成分的组合以及书面材料,该书面材料可以包括使用说明、临床研究的讨论和副作用的清单。这样的药盒还可以包括信息,例如科学参考文献、包装说明书材料(package insert material)、临床试验结果和/或这些的概述及类似的,这些信息指示或确立了组合物的活性和/或优点,和/或描述了给药、施用、副作用、药物相互作用或对健康护理提供者有用的其他信息。这样的信息可以基于各种研究的结果,例如,使用涉及体内模型的实验动物的研究和基于人类临床试验的研究。药盒还可以包含另一种活性药物成分。在选定的实施方案中,活性药物成分或活性药物成分的组合作为在药盒内的单独的容器中的单独的组合物被提供。在选定的实施方案中,活性药物成分或活性药物成分的组合作为在药盒中的容器内的单一组合物被提供。合适的包装和供使用的另外的物品(例如,用于液体制剂的量杯、最小化对空气的暴露的箔包装及类似物)在本领域中是已知的,并且可以被包括在药盒中。本文描述的药盒可以被提供、销售和/或推广给健康提供者,包括医师、护士、药剂师、药典官员(formulary official)及类似健康提供者。在选定的实施方案中,药盒还可以直接销售给消费者。

[0374] 在一些实施方案中,本发明提供了包含组合物的药盒,所述组合物包含治疗有效量的活性药物成分(例如p38αMAPK抑制剂)或活性药物成分的组合或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药。这些组合物典型地是药物组合物。该药盒用于同时或单独地共施用活性药物成分或活性药物成分的组合。

[0375] 在一些实施方案中,本发明提供了包含以下的药盒:(1)组合物,所述组合物包含

治疗有效量的活性药物成分(例如p38αMAPK抑制剂)或活性药物成分的组合或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药,以及(2)诊断测试,其用于确定患者的癌症是否是癌症的特定亚型。任何前述诊断方法可以用于药盒中。

[0376] 上文描述的药盒优选地用于在治疗本文描述的疾病和状况中使用。在一些实施方案中,该药盒用于在治疗炎性疾病中使用。在一些实施方案中,该药盒用于在治疗以下中使用:类风湿性关节炎、心血管疾病、多发性硬化症、炎性肠病、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、哮喘、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)或急性肺损伤(ALI)。在特定的实施方案中,该药盒用于在治疗增生过多紊乱例如癌症中使用。

[0377] 在特定的实施方案中,本文描述的药盒用于在治疗癌症中使用。在一些实施方案中,本文描述的药盒用于在治疗癌症中使用,所述癌症选自由以下组成的组:胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、淋巴瘤、皮肤癌、结肠癌、黑素瘤、恶性黑素瘤、卵巢癌、脑癌、原发性脑癌、头颈癌、胶质瘤、胶质母细胞瘤、肝癌、膀胱癌、非小细胞肺癌、头颈癌、乳腺癌、卵巢癌、肺癌、小细胞肺癌、维尔姆斯瘤、宫颈癌、睾丸癌、膀胱癌、胰腺癌、胃癌、结肠癌、前列腺癌、泌尿生殖系统癌、甲状腺癌、食道癌、骨髓瘤、多发性骨髓瘤、肾上腺癌、肾细胞癌、子宫内膜癌、肾上腺皮质癌、恶性胰腺胰岛素瘤、恶性类癌、绒毛膜癌、蕈样真菌病、恶性高钙血症、宫颈增生、白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、急性髓细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病、慢性粒细胞性白血病、急性粒细胞性白血病、毛细胞白血病、成神经细胞瘤、横纹肌肉瘤、卡波西氏肉瘤、真性红细胞增多症、特发性血小板增多症、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、软组织肉瘤、成骨肉瘤、原发性巨球蛋白血症和视网膜母细胞瘤。在特定的实施方案中,本文描述的药盒用于在治疗恶性黑素瘤中使用。

[0378] 剂量和给药方案

[0379] 使用本文的方法施用的药物组合物的量,例如p38αMAPK抑制剂的剂量,将取决于正被治疗的人或哺乳动物、疾病或状况的严重程度、施用的速率、活性药物成分的布置(disposition)以及处方医师的判断。然而,有效剂量在以单个剂量或分开的剂量的约0.001mg每kg体重每天至约100mg每kg体重每天的范围内,例如约1mg/kg/天至约35mg/kg/天。对于70kg的人,这将达到约0.05g/天至7g/天,例如约0.05g/天至约2.5g/天。在一些情况下,低于上述范围的下限的剂量水平可能是足够的,而在其他情况下,可以使用还更大的剂量而不引起任何有害的副作用—例如,通过将这样的更大的剂量分成若干个小剂量用于在一整天中施用。药物组合物和活性药物成分的剂量可以以mg/kg的体重或以mg/m^2的身体表面积的单位来提供。

[0380] 在一些实施方案中,本发明包括治疗患有癌症的人类受试者的癌症的方法,其中癌细胞过表达p38αMAPK,该方法包括向人类受试者施用治疗有效剂量的活性药物成分的步骤,该活性药物成分是p38αMAPK抑制剂。

[0381] 在一些实施方案中,本发明包括治疗患有癌症的人类受试者的癌症的方法,其中癌细胞过表达p38αMAPK,该方法包括向人类受试者施用治疗有效剂量的活性药物成分以抑制或降低p38αMAPK蛋白的活性的步骤,该活性药物成分是p38αMAPK抑制剂。

[0382] 在一些实施方案中,药物组合物或活性药物成分以单个剂量施用。这样的施用可以是通过注入,例如静脉内注入,以便快速地引入活性药物成分。然而,其他途径,包括优选的口服途径,也可以酌情使用。单个剂量的药物组合物也可以被用于治疗急性状况。

[0383] 在一些实施方案中，药物组合物或活性药物成分以多剂量施用。在实施方案中，药物组合物以多剂量施用。给药可以是每天一次、两次、三次、四次、五次、六次或大于六次。给药可以是每月一次、每两周一次、每周一次，或者每隔一天一次。在其他实施方案中，药物组合物约每天一次至约每天6次被施用。在一些实施方案中，药物组合物每天施用一次，而在其他实施方案中，药物组合物每天施用两次，并且在其他实施方案中，药物组合物每天施用三次。

[0384] 只要有必要，活性药物成分的施用就可以继续。在选定的实施方案中，药物组合物被施用持续超过1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、14天或28天。在一些实施方案中，药物组合物被施用持续少于28天、14天、7天、6天、5天、4天、3天、2天或1天。在一些实施方案中，药物组合物在持续的基础上(on an ongoing basis)长期施用—例如用于治疗慢性效应。在一些实施方案中，药物组合物的施用持续少于约7天。在又一个实施方案中，施用持续超过约6天、10天、14天、28天、2个月、6个月或1年。在一些情况下，只要有必要，就可以实现并维持连续给药。

[0385] 在一些实施方案中，本文公开的活性药物成分的有效剂量在以下范围内：约1mg至约500mg、约10mg至约300mg、约20mg至约250mg、约25mg至约200mg、约10mg至约200mg、约20mg至约150mg、约30mg至约120mg、约10mg至约90mg、约20mg至约80mg、约30mg至约70mg、约40mg至约60mg、约45mg至约55mg、约48mg至约52mg、约50mg至约150mg、约60mg至约140mg、约70mg至约130mg、约80mg至约120mg、约90mg至约110mg、约95mg至约105mg、约150mg至约250mg、约160mg至约240mg、约170mg至约230mg、约180mg至约220mg、约190mg至约210mg、约195mg至约205mg或约198至约202mg。在一些实施方案中，本文公开的活性药物成分的有效剂量小于约25mg、小于约50mg、小于约75mg、小于约100mg、小于约125mg、小于约150mg、小于约175mg、小于约200mg、小于约225mg或小于约250mg。在一些实施方案中，本文公开的活性药物成分的有效剂量大于约25mg、大于约50mg、大于约75mg、大于约100mg、大于约125mg、大于约150mg、大于约175mg、大于约200mg、大于约225mg或大于约250mg。

[0386] 在一些实施方案中，本文公开的活性药物成分的有效剂量在以下范围内：约0.01mg/kg至约200mg/kg，或约0.1mg/kg至100mg/kg，或约1mg/kg至50mg/kg。

[0387] 在一些实施方案中，活性药物成分以10mg BID至200mg BID的剂量被施用，包括50mg BID、60mg BID、70mg BID、80mg BID、90mg BID、100mg BID、150mg BID或200mg BID的剂量。在一些实施方案中，活性药物成分以10mg BID至500mg BID的剂量被施用，包括1mg BID、5mg BID、10mg BID、15mg BID、25mg BID、50mg BID、75mg BID、100mg BID、150mg BID、200mg BID、300mg BID、400mg BID或500mg BID的剂量。

[0388] 在一些情况下，低于上述范围的下限的剂量水平可以是足够的，而在其他情况下，可以使用还更大的剂量而不引起任何有害的副作用，例如，通过将这样的更大的剂量分成若干个小剂量用于在一整天中施用。当然，如本领域技术人员将理解的，实际施用的剂量将取决于正在治疗的状况、接受者的年龄、健康和体重、并行治疗(如果有的话)的类型以及治疗的频率。此外，有效剂量可以由本领域技术人员基于常规的经验活性测试来确定，以在生物测定中测量化合物的生物活性，并且从而确立待施用的适当剂量。

[0389] 有效量的活性药物成分的组合可以以单剂量或多剂量、通过具有类似用途的剂的任何可接受的施用模式来施用，包括直肠、口腔、鼻内和经皮途径，通过动脉内注入、静脉内

施用、腹膜内施用、胃肠外施用、肌肉内施用、皮下施用、口服施用、局部施用或作为吸入剂。

[0390] 在一些实施方案中，本文描述的组合物还包括用于施用本文描述的化合物的控制释放、持续释放或延长释放的治疗剂型，其涉及在某些组合物的形成中将该化合物并入到合适的递送体系中。这种剂型以这样的方式控制化合物的释放，所述方式使得血流中化合物的有效浓度可以在延长的时间段内被维持，其中血液中的该浓度保持相对恒定，以改进治疗结果和/或最小化副作用。此外，控制释放体系将提供该化合物的血浆水平的最小峰谷波动(peak to trough fluctuation)。

[0391] 以下实施例更详细地描述了本发明。这些实施例被提供仅用于说明的目的，并且决不应当被视为限制本发明。

实施例

[0392] 材料和方法

[0393] 化学品、重组蛋白和抗体：小鼠抗-人p38α和兔抗-磷酸化-MK2(T222)和磷酸-Stat-1(S727)购自Cell Signaling Technology(Danvers，MA)。用于人类p38α变体2和p38β(带有N端HA标签)的编码序列通过PCR被扩增，并且被克隆到pRSetA(Thermo Fisher)中。使用QuikChange(Stratagene)将突变引入到p38α中，并且通过双向测序证实。将质粒在大肠杆菌BL21中转化，并且将蛋白使用钴柱(TALON™;Clontech Laboratories;Mountain View，CA)纯化，并且通过SDS-PAGE和蛋白印迹法证实。在CADD筛选中识别的化合物购自Maybridge Chemical Co.(比利时)。

[0394] 先导化合物的CADD识别(图1d)：基于小鼠p38α/MAPK14(PDB ID:1P38)的X射线晶体结构，使用分步迭代CADD过程来筛选可从Maybridge化学筛选集合(Maybridge Chemical Screening Collection)中获得的小分子化合物的电脑模拟数据库(in silico database)，用于在ED底物结合位点附近的口袋中结合的可能性(图1a和图1b)。p38α构象的电脑模拟制备是使用CHARMM36和通用(CGenFF)力场、利用纳米分子动力学(Nanoscale Molecular Dynamics，NAMD)程序进行的，以识别局部潜在的配体结合口袋。使蛋白结构经历聚类(clustering)，以识别20种代表性的蛋白构象以说明蛋白柔性(protein flexibility)。筛选在以下阶段中进行：(1)识别潜在的抑制剂结合位点；(2)使用程序DOCK、采用基于尺寸的分数归一化，基于化合物与蛋白结合口袋的范德华(VDW)相互作用能量和静电相互作用能量对化合物进行排名；(3)使前50,000个化合物经历第二次电脑模拟筛选，其中在模拟结合期间配体有另外的松弛(relaxation)，并且基于总相互作用能，包括基于配体大小的分数归一化，来选择前1,000个化合物；(4)使用程序MOE(Chemical Computing Group)对得分靠前的化合物(top scoring compounds)进行基于化学指纹的聚类分析以识别化学上不同的化合物，并且基于标量生物利用度度量(scalar bioavailability metric)4DBA选择潜在的p38α相互作用化合物的最终清单，所述标量生物利用度度量解释了Lipinski五倍率法则(Lipinski's Rule of Five)中的生理化学描述符。

[0395] 小鼠未磷酸化的p38α/MAPK14变体-1与其人类变体-2的区别仅在于两个氨基酸H48L和A263T，并且与小鼠变体-2和人类变体-1的区别仅在于残基230和254之间的14个氨基酸。这些氨基酸差异和p38α的磷酸化状态(图1c)都不被预计显著改变CD位点或ED位点或

我们的CADD靶向的结构,从而验证了小鼠未磷酸化的p38α变体-1用于CADD搜索的用途和未磷酸化的重组人p38α变体-2蛋白用于DSF筛选的用途。

[0396] 通过配体竞争饱和的位点识别(Site Identification by Ligand Competitive Saturation,SILCS):p38α中所有潜在的配体结合口袋的电脑模拟图已经使用通过配体竞争饱和的位点识别(SILCS)方法被完成,包括ED位点靶(图7,潜在结合位点呈绿色)。SILCS方法创建p38α的官能团相互作用模式的自由能图(网格(grid)自由能;GFE片段图),这允许推定的结合位点的识别和结合至各种p38α位点的配体(配体GFE或LGFE)的快速自由能估算。SILCS GFE片段图说明了蛋白柔性、蛋白去溶剂化、官能团去溶剂化以及官能团-蛋白相互作用,从而产生了用于在数据库筛选和先导化合物优化中使用的蛋白的高度精确的图谱(mapping)。任何化合物数据库的每个逐步的电脑模拟CADD筛选都从SILCS药效团方法(pharmacophore approach)开始,该药效团方法考虑了蛋白柔性。第二种筛选是基于MC SILCS方法,从该方法计算出结合的相对自由能。基于化学多样性、最大化吸收、分布、代谢和排泄(ADME)特性的生理化学性质以及用于化学优化的潜力的最终筛选,产生了用于测试选择性p38α结合和生物活性的化合物的清单。使用基于先导化合物的蛋白组学分析和结构分析而修改的CADD策略进行另外轮次的筛选。使用程序MOE(Chemical Computing Group)进行对来自先前轮次的先导化合物的结构类似物的数据库搜索。

[0397] 可选择的CADD方法:程序Dock可以被用于基于对分子量(MW)归一化的Dock范德华(vdW)相互作用能的评分。该方法识别空间上适合结合位点的化合物,同时偏向低MW化合物。化合物的另外的排名使用广义线性应答方法(generalized linear response method),并且包括基于隐式溶剂广义Born(GB)模型的溶剂化的自由能。

[0398] 可选择的p38α靶:搜索策略可以改变,以靶向CD位点或DEF位点。由于DEF口袋的形成需要p38α的活化,因此双磷酸化的p38α被用于其DSF筛选。

[0399] 差示扫描荧光测定法(DSF):使用DSF实验上测试CADD选择的化合物与p38α和p38β同种型的结合,所述DSF评估了由于与测试化合物的相互作用导致的靶蛋白熔化温度的变化(ΔTm)。将SYPRO橙(Invitrogen;在10mM HEPES中稀释1:1000,150mM NaCl,pH 7.5)和1μM未磷酸化的重组人p38α加入到96孔PCR板中,然后加入在100% DMSO(2%最终DMSO浓度)中的50nM至200μM测试化合物,将板混合、密封、以1000rpm离心持续1min,并且使用Applied Biosystems实时PCR仪器进行熔化曲线。熔点由一阶导数曲线确定。此外,也使用p38β或靶破坏的p38α突变体。

[0400] 尽管DSF比配体:蛋白结合的其他测定较不灵敏,但其成本低并且具有相对高的生产能力。DSF检测到CADD识别的筛选的化合物中的25%的p38α结合以及10%的选择性p38α结合,这表明CADD和DSF筛选策略两者的良好的效率。CADD搜索底物选择性p38α抑制剂的10%命中率类似于搜索底物选择性ERK抑制剂,并且远远大于仅使用实验筛选的通常0.1%-0.01%命中率。

[0401] 细胞培养:HMVECL购自Promocell(Heidelberg,DE),其被保持在内皮细胞生长介质MV2中,用于第3至10代,并且根据供应商的方案在汇合后(postconfluence)研究。THP1人单核细胞系(美国模式培养物保藏所(American Type Culture Collection)/ATCC编号TIB202)被保持在RPMI 1640中,其补充有2mM L-谷氨酰胺、1mM丙酮酸钠、10mM HEPES缓冲液pH 7.3、青霉素、链霉素、0.05mMβ-巯基乙醇和10%确定的胎牛血清(FBS;Gibco,Life

Technologies,Grand Island,NY)。HeLa细胞(ATCC编号CCL-2)在DMEM中用4.5g/L葡萄糖、1mM丙酮酸钠、2mM L-谷氨酰胺、青霉素、链霉素和10％ FBS来培养。在实验暴露之前,THP1细胞通过以下来分化:用5ng/ml佛波醇12-肉豆蔻酸酯13-乙酸酯(PMA,Sigma-Aldrich)处理持续24h,用PBS洗涤,并在37℃在无PMA的介质中培养持续另外的24h。

[0402] 内皮渗透率测定:HMVECL单层的渗透率通过测量在37℃在涂覆有基质胶(Matrigel)的3μm孔径Transwell板中与Cascade蓝荧光染料缀合的10kDa右旋糖酐的跨内皮通量持续30min来评估。

[0403] 细胞用1μM-100μM的测试化合物、10μM SB203580或DMSO处理持续1h,然后用10ng/ml rhTNFα在39.5℃处理持续6h,并且渗透率通过在37℃将100μg/ml Cascade-蓝缀合的10kDa右旋糖酐加入到底部孔中持续30min并分析上部孔中的荧光(400nm/420nm)来评估。

[0404] 中性粒细胞跨内皮迁移(TEM)测定:使用由Maryland大学机构审查委员会(University of Maryland Institutional Review Board)批准的方案,从由健康志愿者收集的肝素化静脉血中分离出中性粒细胞,并且测量通过HMVECL的钙黄绿素标记的中性粒细胞的TEM。

[0405] 通过MTS测定(Promega)、LDH释放(Promega)和用于活化的半胱天冬酶-3的免疫印迹(细胞信号传导)分析暴露于10μM-100μM的每种化合物的HMVECL的细胞毒性。

[0406] 巨噬细胞细胞因子表达:使用qRT-PCR和基于Luminex的免疫测定(UMB Cytokine Core Lab)在PMA分化的THP1细胞中评估测试化合物阻断LPS诱导的细胞因子表达的能力。用5ng/ml PMA分化持续24h的THP1细胞用1μM-100μM测试化合物、10μM SB203580或DMSO处理持续1h,然后用100ng/ml超纯大肠杆菌0111:B4 LPS(InvivoGen)处理持续3h(qRT-PCR;实时引物)或24h(用于免疫测定的上清液)。

[0407] 小鼠急性肺损伤模型:重25g-30g的雄性CD-1小鼠购自Charles River,并在AALAC批准的条件下被安置在Baltimore退伍军人管理局医疗中心动物护理设施(Baltimore Veterans Administration Medical Center Animal Care Facility)中。所有方案都得到Maryland大学Baltimore IACUC的批准。在小鼠气管内LPS/FRH诱导的ALI模型中测试了抑制剂。在气管内滴注50μg LPS前1h,用SB203580或推定的p38抑制剂在≤2％ DMSO中经由0.5ml腹膜内注入(i.p.injection)对小鼠进行预处理,并且切换至37℃培养箱,该培养箱将核心温度提高至～39.5℃。在24h后使小鼠安乐死,用总计2mL PBS灌洗肺,将细胞计数,并且使用Bradford法(Biorad)分析无细胞灌洗液的蛋白含量。

[0408] 动物在植入腹膜内热敏电阻器(intraperitoneal thermistor)的手术期间用吸入的异氟醚麻醉。小鼠接受0.05mg/kg-0.1mg/kg丁丙诺啡镇痛s.c.Q12h持续术后2天。如果在ALI模型中发生明显的痛苦,则施用丁丙诺啡镇痛。在用异氟醚麻醉期间,LPS在50μL PBS中经由在后口咽(posterior oropharynx)中的滴注被施用。用25g针经由腹膜内注入在小鼠有意识并轻度受限的情况下施用p38抑制剂。

[0409] FRH和气管内LPS的组合在12h-24h诱导了强有力的肺中性粒细胞通量、细胞因子表达和蛋白泄漏以及在48h开始时50％的死亡率。在此模型中,UM101比SB203580在减少BAL中的中性粒细胞和蛋白积聚方面更有效。因此,为了最小化此筛选所需的小鼠的数目,在单个24h的时间点测量肺损伤、肺和肺外炎症以及药物毒性,包括BAL蛋白、中性粒细胞和促炎细胞因子含量、IL-6、肌酐和AST(Abkam)的血清水平以及心肌肌钙蛋白I(MyBiosource)。以

4mg/kg、12mg/kg和40mg/kg的剂量测试新颖的化合物，并与媒介物(DMSO)处理的和SB203580(40mg/kg)处理的对照进行比较。所有媒介物处理的和药物处理的小鼠都暴露于气管内LPS/FRH，并且与未作过实验对象的小鼠进行比较。可以使用每组4只小鼠。

[0410] 通常，筛选是在预防模型中完成的，并且最终候选者还在治疗模型中评估。

[0411] 底物磷酸化的抑制：在HeLa细胞中进行UM101阻断MK2和Stat-1的p38依赖性磷酸化的功能分析。细胞用SB203580或UM101预处理持续30min，并且然后用10μM茴香霉素活化持续30min。在含有蛋白酶和磷酸酶抑制剂的RIPA缓冲液中制备的细胞提取物通过SDS-PAGE解析，转移至PVDF膜，用5％脱脂奶粉阻断，用针对磷酸化的MK2和Stat-1的第一抗体探测，并且p38α总量作为加载对照。使用与红外荧光团缀合的第二抗体和红外荧光成像(Odyssey;LICOR)来检测带。

[0412] 细胞毒性测定：细胞毒性在96孔培养板中建立的平行HMVEC-L单层中使用比色测定并通过测量490nm处的吸收定量产物形成来监测，所述比色测定根据制造商的方案测量3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-5-(3-羧基甲氧基苯基)-2-(4-磺基苯基)-2H-四唑鎓(MTS)至甲膪染料(CellTiter 96™;Promega;Madison,WI)的还原。

[0413] 基因表达：在进一步分析之前，通过Agilent Bioanalyzer 2100确认RNA完整性并且所有样品被确认为具有10的RNA完整性分数(RIN)。使用Illumina HiSeq平台对富含聚(A)的样品进行逆转录和测序，以产生每个样品至少9000万个读数。基因间序列占所有读数的不到0.7％，这表明最小的基因组DNA污染。使用TopHat读取比对工具和智人基因组参考序列(Ensembl版本GRCh38.78)分析原始数据。使用DESeq R包(Bioconductor)和阴性二项模型来分析差异基因表达。用于基因表达的显著差异的标准是(1)错误发现率(FDR)<0.05，(2)表达水平>第10百分位(10^{th} percentile)，以及(3)≥2倍的变化。使用PathwayNet(Troyanskaya Lab,Princeton)和Ingenuity™通路分析(Ingenuity™Pathway Analysis)(Qiagen)工具进一步分析差异基因表达模式。使用在可商购的PCR阵列中的引物(HCA-II阵列;实时引物;Elkins Park,PA)和SYBR-绿色反应混合物(Biorad)以及根据供应商的方案的BioRad iCycler IQ光学模块，通过定量RT-PCR分析THP1细胞中的细胞因子基因表达。数据使用基因表达Ct差法(Gene Expression Ct Difference method)定量，并且使用通过热循环仪自动确定的Ct值标准化为管家基因GAPDH的水平。

[0414] 饱和转移差异核磁共振(Saturation Transfer Difference Nuclear Magnetic Resonance)(STD-NMR)：在D6-DMSO中制备UM101的40mM储备溶液。STD-NMR样品包含在D_2O中的150mM NaCl、50mM磷酸盐pH 7、200μM UM101和5μM p38蛋白。光谱在300K被记录在配备有5-mm反HFCN探头的Agilent DD2 500-MHz光谱仪上。在每次瞬变期间，使用供应商提供的STD-ES脉冲序列，用58个高斯形脉冲(GAUSSIAN-shaped pulse)的系列(50ms，脉冲之间的1ms延迟)饱和蛋白，持续3秒的总饱和时间。蛋白的共振辐照(on-resonance irradiation)以0.5ppm进行，并且偏共振辐照(off-resonance irradiation)以30ppm进行。供应商提供的WATERGATE脉冲序列被用于抑制STD光谱中的水信号。在内部减去共振和偏共振的脉冲序列。对于每次STD实验，在采集之间的1秒的延迟、6000Hz的谱宽度以及1.3秒的采集时间的情况下，收集了总共16,384次瞬变。

[0415] 通过质谱法(MS)的比较蛋白组和磷酸肽表达谱(phosphopeptide expression profiling)：使用基于质谱法的技术，以无标记的方式定量蛋白表达和特定蛋白的磷酸化

的百分比。具体地，使用LC-MS/MS，将本发明的化合物与SB203580对在TNFα刺激的HMVECL和LPS刺激的THP1细胞中蛋白磷酸化模式和蛋白组表达的作用进行比较。细胞用10μM SB203580或测试化合物在EC_{50}和EC_{90}预处理持续30min(基于HMVECL渗透率和THP1 IL-8表达测定)。对于磷酸肽分析，将细胞刺激持续0.5h、1.5h和4h。胰蛋白酶磷酸肽使用可商购的TiO_2富集方案(Pierce)富集，然后在nanoUPLC耦合的热Orbitrap Fusion Tribrid质谱仪(nanoUPLC coupled Thermo Orbitrap Fusion Tribrid Mass Spectrometer)上使用以下三种策略进行分析：(1)混合电子转移(ETD)/较高能量碰撞(HCD)解离(EThcD)；(2)数据依赖性决策树(DDDT)逻辑；(3)HCD产品依赖性ETD(HCD-pd-ETD)；和/或(4)nanoUPLC耦合的Waters Synapt G2S质谱仪，使用离子迁移率连接的平行MS($UDMS^e$)。对于比较蛋白组表达分析，将细胞刺激持续4h和12h，并且裂解物分别使用$UDMS^E$和ADAPT-DDA在NanoUPLC耦合的Waters Synapt G2S和/或NanoUPLC耦合的热Orbitrap Fusion Tribrid上进行分析。相对肽丰度通过比较肽离子的MS1峰面积来测量，所述肽离子的同一性和磷酸化事件使用上文描述的不同的片段化策略(EThcD、DDDT、HCD-pd-ETD和$UDMS^e$)通过MS2测序来证实。如所描述的比对的AMRT(精确质量和保留时间)聚类定量算法被用于无标记定量。

[0416] 免疫印迹分析：总的体内蛋白组和磷酸化蛋白组(phosphoproteome)的变化通过使用商业抗体和红外荧光成像(Odyssey;LICOR)的免疫印迹来证实。体外激酶测定在包含重组活性p38α和一种或更多种重组底物蛋白的反应中进行，并且通过用磷酸特异性抗体(phosphospecific antibody)的免疫印迹进行分析。

[0417] X射线晶体照相术：通过x射线晶体照相术提供了结合至p38α的化合物的更高分辨率分析。生长p38α的主要方法包括以2:1化合物:p38α摩尔比的化合物晶体的共结晶。可选择地，将化合物浸泡在预先形成的p38α晶体中。衍射质量的蛋白晶体(diffraction quality protein crystal)使用自动化系统进行生长和筛选，该自动化系统包括Alchemist DT筛网制作机、带LCP模块的Griphon下降调节器(drop setter)和Minstrel DT UV/Vis自动化可视化系统(Rigaku)。利用已知的p38α结构和标准晶体学分析软件(SBGrid)，通过分子置换法解决了这些结构。

[0418] p38结合动力学的分析：通过DSF估计本发明的化合物的KD。执行ITC以改进化合物的KD计算并产生热力学信息以促进配体优化。数据被收集在自动ITC HT微量热计(MicroCal)上。重组p38α(10μM)和测试化合物的储备浓度(200μM)在含有低电离能的相同缓冲液(例如，具有50mM NaCl的50mM磷酸盐或柠檬酸盐)中制备并且脱气。用MicroCal软件测量和分析在化合物的滴定期间的热发生/吸收。

[0419] 先导化合物的药代动力学/药效学(PK/PD)分析：在气管内LPS+FRH诱导的小鼠ALI模型中，综合分析化合物作为预防和治疗两者的体内毒性和有效性。该模型是人类ARDS的短期模型，适合于治疗剂的胃肠外给药，其特征是广泛的内皮渗透率、中性粒细胞积聚、促炎细胞因子和趋化因子表达、上皮损伤以及在48h后开始的～50％死亡率。该结果可推广至其他炎性疾病。化合物以≤1％ DMSO的最终浓度被增溶，并以单次腹膜内注入被施用。最大耐受剂量(MTD)通过监测小鼠的痛苦迹象(包括运动活动的变化、体重减轻、减少的理毛行为和褶皱的毛皮)、肌酐、BUN、天冬氨酸转氨酶(AST)和心肌肌钙蛋白持续24h来确定。抑制剂分别在LPS+FRH之前30min或之后8h作为预防或治疗的模型被施用。

[0420] 动物数量和性别：所有测试都在CD1小鼠中进行，所述CD1小鼠是其中已经验证了

ALI和肺炎模型的强有力的品种。根据公布的指南，剂量递增使用2只小鼠每剂量以及24h观察。在20只小鼠的组中测试存活率差异(以检测75％相对于25％的存活率差异;α＝0.05;β＝0.2)。使用了用于损伤/炎症的BAL和血浆分析以及用于分析凋亡信号传导的肺匀浆的6只小鼠的组大小和用于组织学的4只小鼠的组。存活率实验在同等数目的雄性小鼠和雌性小鼠中进行，并且通过双向ANOVA来比较差异。增加了另外的试验以分析在药物作用中发现的任何意想不到的性别差异。在一些实施方案中，试验将使用雄性小鼠。

[0421] 最有效的、结构上不同的化合物的最大耐受剂量通过测量2只小鼠每剂量的20mg/kg、40mg/kg和80mg/kg i.p.的毒性来确定，所述2只小鼠被监测持续24h并安乐死。分析血清的肝脏毒性、肾脏毒性和心脏毒性的标记物。将肾脏、心脏、肝脏和肺(充气的)固定，石蜡包埋，H&E染色，并且检查炎症和损伤。对照小鼠接受媒介物(1％ DMSO)。有毒化合物被候选者清单上的下一个结构上不同的化合物替代。

[0422] 抑制剂在阻断FRH增强的LPS诱导的ALI中的活性:在LPS+FRH诱导的ALI模型中，以MTD测试化合物。

[0423] 预处理对存活率的作用:在20只小鼠的组中，将用MTD的测试化合物的预处理对LPS/FRH攻击的小鼠的存活率的有效性与40mg/kg SB203580和媒介物(1％ DMSO)进行比较。小鼠接受作为单次0.5ml注入的预处理并且30min后经由气管内滴注接受50μg LPS，并且被放置在37℃的环境温度。这种暴露将核心温度从36.5℃增加到39.5℃，但在一些小鼠中使用遥测温度监测(Data Sciences International;St.Paul,MN)被证实。使用濒死(moribundity)作为死亡的替代物来监测小鼠的存活率。当LPS后24h给予时，进一步分析示出了相对于DMSO的存活率优势的那些化合物的效力。无效的化合物被来自候选者清单中的下一个化合物替代。以MTD的10％和30％进一步测试有效的化合物。

[0424] LPS后给药对存活率的作用:除了将剂量延迟直至在LPS滴注和FRH启动后8小时之外，使用相同的方案分析作为预处理有效的化合物在相同剂量的有效性。分析赋予相对于SB203580的生存率优势的化合物的生物学作用和PK。无效的化合物被清单上的下一个化合物替代。

[0425] 化合物对炎症、肺损伤和渗透率的作用:存活率实验中最有效的化合物在LPS+FRH ALI模型中被进一步分析对肺损伤和炎症的作用。基于存活率试验，在LPS/FRH攻击之前30min或之后8h，用每种化合物以其ED50对小鼠预处理，40mg/kg SB203580或DMSO，并且在LPS后24h安乐死。在6只小鼠每组中，收集BALF，并且通过计数改良的Giemsa染色的cytoprep分析中性粒细胞含量、通过Bradford方法分析总蛋白以及通过基于Luminex的免疫测定法(UMB Cytokine Core Lab)分析细胞因子的水平。在灌洗之后，将肺切除，在液氮中速冻，并且制备匀浆用于候选者p38α底物的免疫印迹，以证实在体外发现的底物抑制剂作用。来自4只小鼠每组的肺被充气/固定在20cm H_2O，用Prefer™、石蜡包埋、H&E染色或GR-1免疫染色以分析肺损伤和中性粒细胞浸润，并且对于活性半胱天冬酶-3进行TUNEL染色和免疫染色以评估凋亡。测量血清IL-6作为全身炎症的指标。

[0426] 新颖的p38改性剂的药代动力学:表征小鼠中有效化合物的PK。首先，根据FDA指南，开发并验证了用于每种化合物的生物分析方法。然后进行PK研究，以确定肺摄取和表征每种化合物的关键PK参数(即清除率(CL)、分布体积(Vd)、最大血浆浓度(C_{max})、达到C_{max}的时间(T_{max})、血浆浓度曲线下的面积(AUC)和半衰期($t_{1/2}$))。PK参数被用于估计达到稳态血

浆浓度(相当于五个半衰期)所需的时间,并且被用于指导剂量选择用于进一步PD研究。此外,这些研究有助于根据其肺/血浆浓度比对测试的p38改性剂进行排名。对于每一项研究,CD1小鼠(n=30)用单次腹膜内剂量(10mg/kg-50mg/kg)的所选p38改性剂来处理(用于每种p38改性剂的剂量范围取决于上述研究的结果)。在一些实施方案中,小鼠(n=3/时间点)在给药前和给药后5min、15min、30min、60min、120min、240min、360min、600min、720min被安乐死。血液和肺样品使用验证的HPLC方法来分析。

[0427] 数据分析:如与SB203580相比,由本发明的化合物改性的通路通过以下被推导出来:(1)类似于来自UM101的RNASeq数据,使用Ingenuity通路分析和PathWayNet来分析比较蛋白组表达;以及(2)通过定量方法和生物信息学来分析比较磷酸化蛋白组。质谱法结果通过分析细胞中候选底物的磷酸化和通过免疫印迹的体外激酶测定被证实。由蛋白组数据表明的脱靶结合通过DSF和STD-NMR以及通过针对特定底物的磷免疫印迹(phosphoimmunoblotting)而在广泛的测试化合物的浓度范围内被评估,并且在体外激酶反应中被证实。通过识别由多种先导化合物改性的共同通路及其与p38α的相互作用,对于它们有利的生物活性所需的共同p38α作用被推导出来并且被并入到CADD算法中用于后续的搜索和先导化合物优化。

[0428] 由于在一个实施方案中,本发明的目的是识别和表征新颖的抗炎化合物的PD/PK性质,因此在一个实施方案中,这些化合物以基于官能筛选的活性的顺序来测试,并且在存活研究中毒性或效力失败的化合物用下一种最有效的且结构上不相似的化合物替代。使用单向ANOVA/Fisher PLSD将化合物与单独的媒介物和SB203580进行比较。PK数据通过朴素平均法(naive averaging method)来分析。分段法建模(compartmental modeling)被用于使用Phoenix平台(版本1.3,Pharsight,Sunnyvale,CA)来估计各种药代动力学参数。评估了若干分段法模型以确定最佳拟合模型。使用了多种加权方案,包括等权,1/y、1/y^、$1/y^2$和$1/y^{\wedge 2}$,其中y是观察到的药物浓度,并且y^是模型预测的药物浓度。在一些实施方案中,基于拟合优度图、加权残差平方和、残差随机分布、参数估计精度、Akaike的信息准则和Schwarz准则来选择最终模型。在开发了最终模型之后,PK参数的估计值被报告,包括血浆CL、Vd、C_{max}、T_{max}、AUC和$t_{1/2}$。肺摄取被表示为肺/血浆(L/P)浓度比。

[0429] 可选择的方法:如果磷酸特异性抗体不可用,并且磷酸化对免疫印迹没有引起可检测到的移动,则在免疫印迹之前,可以使用TiO_2来富集细胞裂解物。孵育时间可以根据需要、基于体外和体内蛋白组学和免疫印迹结果来调整。尽管有最大的起始原料或使用分离的细胞级分,但低蛋白丰度可能阻碍细胞裂解物中磷蛋白的检测。在这种情况下,体内细胞磷酸化蛋白组分析可以通过使用LC-MS-MS来增强,以在用5'-4-氟磺酰基苯甲酰基腺苷(FSBA)灭活内源激酶之后,使用细胞裂解物作为底物来综合地分析在p38α体外激酶测定中抑制剂对磷酸肽模式的作用。稳定的同位素二甲基标记可以被用于无多义标记的结果(ambiguous label-free result)的情况中。其他备用技术包括氘-氢交换质谱法(deuterium-hydrogen exchange mass spectroscopy)和NMR以及DSF/STD-NMR评估的与野生型p38α和CADD-靶突变体的结合。表面等离子体共振(SPR)(Biacore T200 Core)可以作为ITC的替代方案来评估,以降低蛋白/化合物的需求。

[0430] 统计学方法:数据作为平均值±SE来呈现。通过将Tukey Honestly显著差异测试应用于单向方差分析(ANOVA),分析了>2组之间的差异。通过多变量ANOVA(MANOVA)分析剂

量-应答曲线之间的差异。具有p<0.05的差异被认为是显著的。

[0431] 实施例1:p38 MAPK底物-对接位点的CADD建模、化合物识别和对于与p38α直接、选择性的相互作用筛选化合物

[0432] 本发明的抑制剂和方法涉及基于CADD的策略,以识别被预测在小鼠未磷酸化的p38α(MAPK14变体-1;PDB:1P38)的ED底物对接位点附近结合的低分子量化合物,所述小鼠未磷酸化的p38α与人p38α(变体-2)>99%相同(图1a)。p38α中的ED位点和CD位点位于底物结合裂缝的任一端,该裂缝位于蛋白的与催化位点相反的一侧(图1a)。识别了ED结合位点附近的、包含10个氨基酸的口袋,其中仅7个在p38α和p38β中是相同的(图1b)。小鼠未磷酸化的(PDB:1P38)和双磷酸化的p38α(PDB:3PY3)的结构的重叠揭示了两种形式中的靶向的口袋的近似重叠(图1c)。

[0433] CADD筛选和化合物测试方案的概要在图1d中示出。基于范德华(VDW)和静电相互作用能、通过基于化学指纹的聚类分析的化学多样性、溶解度、分子量和最大化生物利用度的氢键官能团的数目,分析了Maybridge筛选集合中的化合物与靶向p38α口袋的结合。从被选择用于潜在的生物测试的一组150种不同的化合物(表3)中选择20种结构上不同的化合物用于官能分析(表2,图4)。

[0434] 表2:对于p38α结合所筛选的、CADD识别的p38αED位点结合候选物

[0435]

CADD 编号	化合物 ID[1]	MW	logP[2]	p38α ΔTm (℃) @100μM[3]	ERK2 ΔTm (℃) @100μM[3]
2	SEW 06373	417	3.19	-0.05	0.412
3	HTS 02798	415	0.67	0.282	0.337
4	HTS 13333	312	-1.10	0.065	0.452
5	SCR 00846	418	2.22	0.808	0.628
8	AW 00509	317	1.13	-0.07	0.531
13	SEW 06264	309	0.28	0.005	0.390
16	SCR 00610	339	1.69	-0.052	0.444
23	SCR 01200	378	2.79	-0.488	-0.598
29	BTB 05645	350	3.07	-0.353	0.342
31	KM 04113	304	1.83	-0.278	0.153
43	CD 11992	300	1.16	-0.485	0.151
55	SP 01164	2.11	1.92	-0.506	0.022
60	BTB 13869	426	0.28	0.735	0.195
63	PD 00612	294	0.61	-0.287	0.075
69	KM 00081	345	1.68	-0.233	0.361
101	HTS 05732	378	2.31	0.667	0.0175
115	NRB 03986	278	3.88	-0.156	0.246
141	SEW 02182	318	2.46	0.554	0.238
146	KM 10445	313	2.55	-1.084	-1.632
150	HTS 03239	341	1.68	-0.171	0.133

[0436] [1]来自Maybridge文件夹(Maybridge portfolio)的化合物ID。

[0437] [2]logP是估计的辛醇/水分配系数(一种化合物溶解度的量度)的对数

[0438] [3]在DSF测定中熔化温度相对于DMSO对照的变化

[0439] 表3:前150种CADD识别的p38αED位点结合的候选物

[0440]

CADD 编号	化合物 ID[1]	MW	logP[2]
1	AW 1221	442	3.84
2	SEW 06373	417	3.19
3	HTS 02798	415	0.67
4	HTS 13333	312	-1.10
5	SCR 00846	418	2.22
6	HTS 01830	400	4.15
7	KM11105	409	1.27
8	AW 00509	317	1.13
9	SCR 01457	401	2.12
10	KM 09878	362	2.45
11	BTB 10384	434	2.32
12	HTS 03243	419	3.46

[0441]

13	SEW 06264	309	0.28
14	CD 06142	382	3.29
15	KM 08516	382	2.03
16	SCR 00610	339	1.69
17	KM 09250	364	0.87
18	SCR 01462	344	-0.25
19	KM 08262	375	1.34
20	SCR 01164	430	3.44
21	HTS 05992	360	2.65
22	CD 00735	390	1.72
23	SCR 01200	378	2.79
24	SCR 01160	390	0.69
25	SCR 00883	398	2.09
26	AW 01002	331	1.49
27	KM 10346	339	1.52
28	KM 09924	374	2.25
29	BTB 05645	350	3.07
30	HTS 01722	401	3.5
31	KM 04113	304	1.83
32	SCR 00662	338	2.62
33	RJC 02765	348	1.21
34	HTS 08093	330	0.50
35	KM 09335	352	1.08
36	HTS 06913	355	1.52
37	KM 07646	296	0.23
38	KM 06447	355	2.44
39	HTS 01903	444	2.51
40	KM 06789	333	1.38
41	EN 00285	380	2.34
42	JFD 01748	321	2.74
43	CD 11992	300	1.16
44	KM 03098	455	2.56
45	RJF 01988	450	3.99
46	RH 00635	402	4.14
47	GK 02919	363	1.17
48	KM 02331	451	3.96
49	GK 01789	360	2.91
50	GK 03735	376	1.38
51	HTS 05862	364	1.97
52	KM 07197	337	0.40
53	BTB 02067	305	1.94
54	JFD 01679	357	3.55
55	SP 01164	2.11	1.92
56	KM 00730	450	1.92
57	HTS 03184	407	3.33
58	HTS 01701	397	4.06
59	HTS 11459	409	-1.37
60	BTB 13869	426	0.28

[0442]

61	RJC 00192	360	3.85
62	HTS 06577	367	3.73
63	PD 00612	294	0.61
64	HTS 09813	453	2.98
65	RJC 02517	404	1.93
66	DP 01615	356	4.00
67	DP 01320	385	3.74
68	JFD 01765	352	3.24
69	KM 00081	345	1.68
70	RDR 03171	419	2.14
71	HTS 04127	398	2.82
72	AW 00409	403	2.36
73	BTB 06009	413	2.14
74	KM 10383	443	2.81
75	HTS 05233	369	0.82
76	KM 05297	428	0.00
77	CD 11533	373	3.22
78	KM 04839	441	3.01
79	CD 09639	460	3.00
80	HTS 04160	414	2.73
81	KM 07794	358	3.70
82	CD 04864	420	3.51
83	RDR 02594	397	3.10
84	DP 01806	435	3.43
85	HTS 03190	388	3.29
86	KM 09808	405	3.70
87	CD 09308	396	2.27
88	SPB 01817	416	3.99
89	KM 07150	411	2.05
90	KM 09339	381	0.91
91	RDR 01132	415	3.32
92	SS 00046	322	3.63
93	HTS 02914	351	1.98
94	KM 02270	381	4.08
95	CD 09636	366	1.15
96	KBK 00012	364	3.69
97	HTS 13527	337	0.78
98	BB 06821	389	3.99
99	AW 01218	343	2.37
100	PD 00703	303	0.33
101	HTS 05732	378	2.31
102	HTS 03187	357	0.79
103	HTS 05493	427	1.73
104	RJF 01945	356	3.81
105	CD 05416	378	3.30
106	CD 08365	285	1.37
107	SPB 02947	372	3.15
108	SCR 01004	357	0.95

[0443]

109	HTS 05491	429	3.03
110	HTS 02224	372	0.33
111	KM 05869	421	1.45
112	KM 02112	388	3.19
113	KM 07452	347	0.49
114	RJC 02844	302	2.65
115	NRB 03986	278	3.88
116	SEW 06625	373	3.05
117	SCR 0170	320	-0.70
118	SPB 06098	373	4.07
119	FM 00079	382	3.19
120	BTB 03095	350	1.91
121	KM 08272	382	1.99
122	BTB 07326	458	3.97
123	HTS 10719	386	3.71
124	JFD 01751	375	1.21
125	HTS 05737	366	0.34
126	BTB 02557	300	-0.17
127	KM 01947	386	3.26
128	KM 04674	340	2.99
129	BTB 14836	358	1.88
130	KM 07275	346	3.43
131	RH 02254	321	1.27
132	S 07734	274	2.06
133	KM 03963	308	2.90
134	KM 01163	377	2.95
135	SEW 05535	324	-1.08
136	RDR 02622	321	2.97
137	AW 00695	338	-0.37
138	RJC 03556	323	1.30
139	SP 00787	415	2.74
140	JFD 02020	322	0.84
141	SEW 02182	318	2.46
142	SEW 00427	350	1.64
143	HTS 00966	311	3.43
144	HTS 02841	339	-0.16
145	KM 06585	371	2.32
146	KM 10445	313	2.55
147	KM 03965	356	3.97
148	AW 00554	345	0.36
149	HTS 01470	371	2.01
150	HTS 03239	341	1.68

[0444] [1]来自Maybridge文件夹的化合物ID。

[0445] [2]logP是辛醇/水分配系数(一种药物溶解度的量度)的对数。

[0446] 使用DSF筛选10μM-100μM的测试化合物与重组p38α和ERK2的结合(图1e,表1)。五种化合物导致p38α的浓度依赖性的稳定化,这表明结合。这些中的三种还稳定化ERK2(3、5和141高亮显示的黄色(带“*”))并且两种(高亮显示的蓝色(带“+”)),UM60(N2,N7-二(2-羟基乙基)-9-氧代-9H-2,7-芴二磺酰胺)和UM101(4-氯-N-{4-[(1,1-二氧代-1λ～6～,4-噻嗪-4-基)甲基)苯基}苯甲酰胺)稳定化p38α,但没有稳定化ERK2。与在SB203580的情况下6℃增加相比较,以100μM加入的这两种结构上不同的化合物(图1f)将p38α的溶解温度增加

了～0.7℃。

[0447] UM101与ED位点的MC SILCS对接和GFE片段图分析已经识别了可以被修改以改进选择性和效力的若干结构特征(图8)。UM101上的可改性位点对应于NMR STD分析中被识别为与p38α相互作用的位点(图3f-图3k)。

[0448] 实施例2:化合物对内皮屏障功能的作用

[0449] 测试了UM60和UM101稳定化在TNFα和高热应激的HMVECL单层中对大分子和中性粒细胞的内皮屏障的能力(图2)。与未处理的37℃细胞相比,联合暴露于1ng/ml TNFα和高热(39.5℃)持续6h,使对于10kDa右旋糖酐的渗透率提高了2.8倍。用10μM SB203580预处理持续30min使TNFα/高热诱导的渗透率降低了50％(图2a)。用10μM和25μM的UM60的预处理对渗透率没有影响,但是100μM UM60使TNFα/高热诱导的渗透率增加降低了71％,而10μM、25μM和100μM的UM101使TNFα/高热诱导的渗透率增加分别降低了74％、89％和>100％。

[0450] 在39.5℃预孵育HMVECL持续6h,使随后的IL-8导向的中性粒细胞TEM从22.8±0.45x10^3中性粒细胞增加至31.8±0.54x10^3中性粒细胞(图2b)。用10μM SB203580的预处理使高热增强的中性粒细胞TEM降低了84％。10μM和25μM的UM60和10μM的UM101使TEM中高热增强的增加降低了18％、89％和95％。50μM的UM60以及25μM和50μM的UM101使TEM降低至低于基线水平。当以100μM加入至HMVECL持续48h时,两种化合物在LDH释放和MTS分析中都没有毒性。

[0451] 实施例3:比较SB203580和UM101在小鼠ALI中的有效性

[0452] 比较了UM60、UM101和SB203580在LPS/高热诱导的ALI的小鼠模型中减轻经跨肺泡的蛋白和中性粒细胞外渗的有效性(图2c和图2d)。在气管内滴注50μg LPS并转移至高热室之前,小鼠接受在0.5ml 2％ DMSO中的100μg、300μg、500μg或1000μg UM101、1000μg UM60或1000μgSB203580的单次腹膜内注入。对照组小鼠接受DMSO。六只UM60处理的小鼠中的四只、六只SB203580处理的小鼠中的一只以及十一只DMSO处理的对照小鼠中的一只在24h内死亡。所有十六只UM101预处理的小鼠都存活。来自DMSO预处理的、LPS/高热攻击的小鼠的肺灌洗包含1.09±0.19mg/ml蛋白和3.97±1.07×10^6中性粒细胞。与DMSO处理的对照相比,用1000μg SB203580预处理的小鼠中的灌洗蛋白浓度和中性粒细胞含量分别降低了42％和46.8％。用100μg、300μg、500μg和1000μg UM101预处理的小鼠中的灌洗蛋白浓度分别降低了0％、44.1％、43.9％和92.9％,并且灌洗中性粒细胞含量分别降低了44.4％、49.5％、55.3％和54％。

[0453] 实施例4:SB203580和UM101对人THP1前单核细胞中LPS诱导的基因表达的作用

[0454] 通过以下比较UM101和SB203580对炎性细胞因子表达的作用:用25μM SB203580或10μM、25μM或100μM UM101预处理PMA分化的THP1细胞持续30min,然后用100ng/ml LPS刺激,并且在4h后收获RNA,用于通过基于PCR的细胞因子阵列的分析。在阵列中的16个LPS刺激的基因中,SB203580抑制了7个基因IL-1α、IL-8、TNFSF8(CD30配体)、TNFSF9(CD137配体)、CXCL5、CCL7和CCL17的表达(表4)。UM101抑制除了TNFSF9以外的所有SB203580抑制的基因的表达,并且抑制4个SB203580不敏感的基因,IL-1β、CXCL1、TNFSF15和CCL5。

[0455] 表4.SB203580和UM101对在THP1细胞中的LPS诱导的细胞因子表达的作用[1]

[0456]

基因	DMSO[2]	ANOVA[3]	SB203580	P 相对	UM101	P相对	UM101	P 相对	UM101	P 相对

[0457]

			25 μM	于 LPS[4]	10 μM	于 LPS[4]	25 μM	于 LPS	100 μM	于 LPS[4]
IL-1A	453±24	<0.0001	141±9.2	<0.0001	424±22.6	0.74	339±13.5	0.041	88±3.33	<0.0001
IL-8	56.5±3.3	0.0026	9.6±0.1	0.002	35.6±0.7	0.40	26.7±4.1	0.564	19.7±1.8	0.015
TNFSF8	60.5±5.5	0.0073	20.6±8.8	0.024	23.5±8.3	0.37	10.5±3.9	0.006	20.7±9.5	0.025
CXCL5	49.7±2.9	<0.0001	3.2±1.0	<0.0001	23.2±3.7	0.0002	8.7±2.9	<0.0001	3.1±0.2	<0.0001
CCL7	12.8±1.2	<0.0001	4.2±0.3	<0.0001	7.7±0.3	0.0036	6.2±0.9	0.0036	4±0.4	<0.0001
CCL17	56.9±6.1	<0.0001	21.5±3.7	0.001	30.4±4.7	0.008	11±1.0	0.0004	2.5±0.33	<0.0001
TNFSF9	50.8±6.1	0.0046	20.7±3.1	0.0054	48±2.1	0.99	38.2±6.9	0.334	32±1.12	0.086
IL-1B	171±9.0	0.0089	187±7.4	0.988	104±21	0.382	88±9.0	0.204	51.6±5.2	0.033
CXCL1	24.5±0.5	<0.0001	28.2±1.9	0.577	19.8±1.8	0.36	12.8±2.5	0.005	5.2±1.0	<0.0001
TNFSF15	9.6±1.1	0.0012	10±1.1	0.998	7.6±0.9	0.544	5.4±0.8	0.053	2.9±0.6	0.003
CCL5	7.6±0.9	0.0045	3.6±0.8	0.26	3±0.5	0.018	2.7±0.2	0.008	2.6±1.2	0.006
CCL4	188±12	0.9519	188±16	ns	174±41	ns	191±57	ns	217±51	ns
CCL20	82.5±27.8	0.1189	106±15.1	ns	63±3.1	ns	63.4±1.0	ns	42.7±12.7	ns
CXCL2	122±11.0	0.9887	125±4.6	ns	128±20.0	ns	132±22.9	ns	130±6.4	ns
TNF	115±13/1	0.6112	66.4±9.6	ns	87±12.4	ns	95.9±21.2	ns	80±14.5	ns
BMP6	8.1±1.8	0.1195	4.1±1.1	ns	8.9±1.7	ns	7.8±1.1	ns	3.9±0.5	ns

[0458] [1]所有值都是相对于未刺激的PMA分化的THP1细胞的倍数变化的mRNA水平

[0459] [2]细胞用0.4% DMSO或抑制剂预孵育持续1h,然后用100ng/ml LPS刺激持续2h。

[0460] [3]P值来自单向ANOVA。

[0461] [4]P值来自Tukey Honestly显著差异事后检验(Tukey Honestly Significant Difference post hoc test)。

[0462] 实施例5:比较SB203580和UM101对在HMVECL中的TNFα诱导的基因表达的作用

[0463] 比较了UM101和SB203580对在HMVECL中使用RNASeq的TNFα诱导的基因表达的作用。HMVECL用10μM SB203580或100μM UM101预处理持续1h,并且然后用10ng/ml TNFα刺激持续3h。使用比其在HMVECL屏障测定中的生物有效剂量高10倍的UM101浓度,以确保识别与SB203580的任何部分重叠。所使用的TNFα浓度和刺激的持续时间是基于先前发表的研究,并且通过IL-8和IL-1βmRNA表达的初步qRT-PCR分析被证实(图5)。在过滤了对于在每个实验至少一个样品中具有≥10个读数的基因的RNASeq结果后,发现了通过TNFα治疗,511个基因被上调并且520个基因被下调≥2倍(表5)。

[0464] 表5:对于在每组一个样品中具有至少有10个读数的基因被过滤的RNASeq结果

[0465]

由SB203580或UM101改性的基因的清单(还参见图6); Bin数指的是基因表达应答模式:
1 =在两种抑制剂的情况下表达都增加
5 =在UM101的情况下增加，在SB203580的情况下不变
2 =在UM101的情况下减少，在SB203580的情况下增加
6 = 在UM101的情况下不变，在SB203580的情况下增加
3 =在两种抑制剂的情况下表达都减少
7 =在UM101的情况下减少，在SB203580的情况下不变
4 =在UM101的情况下增加，在SB203580的情况下减少
8 = 在UM101的情况下不变，在SB203580的情况下减少

	Log (底数2)倍数变化				
基因	**UM101相对于对照**	**SB203580相对于对照**	**bin**	**基因符号**	**基因名称**
ENSG00000006468	1.14697638	1.42107626	1	ETV1	ets变体1 [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:3490]
ENSG00000128917	1.25167179	1.33201352	1	DLL4	δ-样4 (Drosophila) [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:2910]
ENSG00000196872	1.10366409	1.62514778	1	KIAA1211L	KIAA1211-样[来源: HGNC符号; Acc:HGNC:33454]
ENSG00000108984	1.34524718	1.27752638	1	MAP2K6	丝裂原活化蛋白激酶6 [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:6846]
ENSG00000229953	1.63323083	1.70115175	1	RP11-284F21.7	
ENSG00000255690	1.81451563	1.5932836	1	TRIL	具有富含亮氨酸的重复基因(leucine-rich repeat)的TLR4相互作用体(TLR4 interactor) [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:22200]
ENSG00000095739	1.11321658	1.12281058	1	BAMBI	BMP和活化素膜结合的抑制剂[来源: HGNC符号; Acc:HGNC:30251]

[0466]

ENSG00000137872	2.48510888	1.90449301	1	SEMA6D	sema结构域、跨膜结构域(TM)和胞浆结构域(脑信号蛋白(semaphorin)) 6D [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:16770]
ENSG00000184185	1.18112212	1.55055314	1	KCNJ12	钾通道，内向整流亚家族J，成员12 [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:6258]
ENSG00000125848	1.25784422	1.46432561	1	FLRT3	富含纤连蛋白亮氨酸的跨膜蛋白3 [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:3762]
ENSG00000196664	-1.5535936	1.21794414	2	TLR7	toll-样受体7 [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:15631]
ENSG00000119714	-1.3040616	1.22615088	2	GPR68	G蛋白偶联受体68 [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:4519]
ENSG00000165379	-1.4439353	2.06145291	2	LRFN5	富含亮氨酸的重复基因和包含纤连蛋白III型结构域的5 [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:20360]
ENSG00000135378	-1.1984882	-1.78258053	3	PRRG4	富含脯氨酸的Gla (G-羧谷氨酸) 4 (跨膜) [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:30799]
ENSG00000145777	-1.3366525	-1.65143959	3	TSLP	胸腺基质淋巴生成素 [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:30743]
ENSG00000102970	-2.7303098	-1.83414345	3	CCL17	趋化因子(C-C基序)配体17 [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:10615]
ENSG00000259717	-1.4952254	-1.6963101	3	LINC00677	长基因间非蛋白编码RNA 677 [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:20121]
ENSG00000205436	-1.160471	-1.47916318	3	EXOC3L4	泡外复合体组件3-样4 [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:20120]

[0467]

ENSG00000100985	-1.0911796	-1.15709135	3	MMP9	基质金属肽酶9 (明胶酶B，92kDa明胶酶，92kDa IV型胶原酶) [来源： HGNC 符 号 ；Acc:HGNC:7176]
ENSG00000131203	-3.5679874	-3.51063293	3	IDO1	吲哚胺2,3-双加氧酶1 [来源： HGNC符号；Acc:HGNC:6059]
ENSG00000276408	-3.0213604	-2.36477309	3	RP11-490B18.5	
ENSG00000169245	-4.3698367	-3.10091556	3	CXCL10	趋化因子(C-X-C基序)配体10 [来源： HGNC 符 号 ；Acc:HGNC:10637]
ENSG00000091972	-1.5381554	-1.72928565	3	CD200	CD200 分 子 [来 源 ： HGNC 符 号 ；Acc:HGNC:7203]
ENSG00000110446	-1.7310589	-1.00338842	3	SLC15A3	溶质载体家族15 (寡肽转运体)，成员3 [来源: HGNC 符 号 ；Acc:HGNC:18068]
ENSG00000111424	-1.1973169	-1.16718631	3	VDR	维生素D (1,25-二羟基维生素D3)受体[来源: HGNC 符 号 ；Acc:HGNC:12679]
ENSG00000125538	-1.1725305	-1.40158693	3	IL1B	白细胞介素1，β[来源: HGNC 符 号 ；Acc:HGNC:5992]
ENSG00000279805	-1.4538855	-1.28507313	3	CTA-212A2.1	
ENSG00000202533	-2.8157077	-1.96733528	3	Y_RNA	Y RNA [来源： RFAM; Acc:RF00019]
ENSG00000181656	-2.1505992	-1.39708375	3	GPR88	G蛋白偶联受体88 [来源： HGNC 符 号 ；Acc:HGNC:4539]
ENSG00000116031	-3.3824373	-1.54775729	3	CD207	CD207分子，胰岛蛋白 [来源： HGNC符号；Acc:HGNC:17935]
ENSG00000159450	-1.5476653	-1.50495809	3	TCHH	毛透明蛋白 [来源: HGNC 符 号 ；Acc:HGNC:11791]
ENSG00000103044	-1.1243396	-1.43377734	3	HAS3	透明质酸合酶3 [来源: HGNC 符 号 ；Acc:HGNC:4820]

[0468]

ENSG00000225492	-1.7557061	-1.3632872	3	GBP1P1	鸟苷酸结合蛋白1，干扰素诱导的假基因1[来源：HGNC符号；Acc:HGNC:39561]
ENSG00000145113	-1.0573157	-2.8594918	3	MUC4	粘蛋白4，细胞表面相关的[来源：HGNC符号；Acc:HGNC:7514]
ENSG00000164181	-1.3810632	-1.34093337	3	ELOVL7	ELOVL脂肪酸延长酶7[来源：HGNC符号；Acc:HGNC:26292]
ENSG00000169248	-4.1363549	-1.37790594	3	CXCL11	趋化因子(C-X-C基序)配体11 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:10638]
ENSG00000162654	-2.8359479	-1.25928308	3	GBP4	鸟苷酸结合蛋白4 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:20480]
ENSG00000144837	-1.5006334	-1.27452433	3	PLA1A	磷脂酶A1成员A [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:17661]
ENSG00000222365	-1.7462552	-2.69898993	3	SNORD12B	小核仁RNA，C/D盒12B [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:33573]
ENSG00000237988	-3.7376706	-1.08751395	3	OR2I1P	嗅觉受体，家族2，亚家族I，成员1假基因[来源：HGNC符号；Acc:HGNC:8258]
ENSG00000163735	-1.4683077	-1.01742785	3	CXCL5	趋化因子(C-X-C基序)配体5 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:10642]
ENSG00000277105	1.8720451	-1.66179692	4	FP236383.10	
ENSG00000259498	1.5173008	0	5	RP11-244F12.3	
ENSG00000079841	1.1627696	0	5	RIMS1	调节突触膜胞吐1 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:17282]
ENSG00000104081	1.8783994	0	5	BMF	Bcl2改性因子[来源：HGNC符号；Acc:HGNC:24132]

[0469]

ENSG00000128011	1.21234677	0	5	LRFN1	富含亮氨酸的重复基因和包含纤连蛋白III型结构域的1 [来源:HGNC符号;Acc:HGNC:29290]
ENSG00000102760	2.39873086	0	5	RGCC	细胞周期的调节器[来源:HGNC符号;Acc:HGNC:20369]
ENSG00000272918	2.02570082	0	5	CTB-152G17.6	
ENSG00000158715	1.09721113	0	5	SLC45A3	溶质载体家族45，成员3 [来源:HGNC符号;Acc:HGNC:8642]
ENSG00000169247	1.22087519	0	5	SH3TC2	SH3结构域和三角形四肽重复基因2 [来源:HGNC符号;Acc:HGNC:29427]
ENSG00000163235	1.00798575	0	5	TGFA	转化生长因子，α [来源:HGNC符号;Acc:HGNC:11765]
ENSG00000138311	1.68539518	0	5	ZNF365	锌指形蛋白365 [来源:HGNC符号;Acc:HGNC:18194]
ENSG00000263426	1.90751532	0	5	RN7SL471P	RNA，7SL，细胞质471，假基因[来源:HGNC符号;Acc:HGNC:46487]
ENSG00000203883	3.1401464	0	5	SOX18	SRY (性别决定区域Y)-盒18 [来源:HGNC符号;Acc:HGNC:11194]
ENSG00000152213	2.11880858	0	5	ARL11	ADP-核糖基化因子-样11 [来源:HGNC符号;Acc:HGNC:24046]
ENSG00000115641	1.20543525	0	5	FHL2	四个半LIM结构域2 [来源:HGNC符号;Acc:HGNC:3703]
ENSG00000163884	1.31377126	0	5	KLF15	Kruppel-样因子15 [来源:HGNC符号;Acc:HGNC:14536]
ENSG00000171223	1.07792014	0	5	JUNB	jun B原癌基因[来源:HGNC符号;Acc:HGNC:6205]
ENSG00000137875	1.24981	0	5	BCL2L10	BCL2-样10 (凋亡易化子) [来源:HGNC符号;Acc:HGNC:993]

[0470]

ENSG00000119630	1.02473901	0	5	PGF	胎盘生长因子[来源:HGNC符号;Acc:HGNC:8893]
ENSG00000157404	1.98981566	0	5	KIT	v-kit Hardy-Zuckerman 4猫科肉瘤病毒致癌基因同源物[来源:HGNC符号;Acc:HGNC:6342]
ENSG00000004799	2.74875752	0	5	PDK4	丙酮酸脱氢酶激酶，同工酶4 [来源:HGNC符号;Acc:HGNC:8812]
ENSG00000104903	1.17436711	0	5	LYL1	淋巴性白血病相关的造血调节因子1 [来源:HGNC符号;Acc:HGNC:6734]
ENSG00000164683	2.56462289	0	5	HEY1	具有YRPW基序1的hes相关家族bHLH转录因子[来源:HGNC符号;Acc:HGNC:4880]
ENSG00000229436	2.97587733	0	5	AC073850.6	
ENSG00000074590	1.86606392	0	5	NUAK1	NUAK家族，SNF1-样激酶，1 [来源:HGNC符号;Acc:HGNC:14311]
ENSG00000163121	1.17777496	0	5	NEURL3	被中和的E3泛素蛋白连接酶3 [来源:HGNC符号;Acc:HGNC:25162]
ENSG00000171435	2.0275154	0	5	KSR2	ras 2的激酶抑制因子[来源:HGNC符号;Acc:HGNC:18610]
ENSG00000225213	2.78814593	0	5	RP11-197M22.2	
ENSG00000175556	2.1400816	0	5	LONRF3	LON肽酶N末端结构域和环指3 (ring finger 3) [来源:HGNC符号;Acc:HGNC:21152]
ENSG00000172031	1.46275504	0	5	EPHX4	环氧化物水解酶4 [来源:HGNC符号;Acc:HGNC:23758]

[0471]

ENSG00000164284	1.60799521	0	5	GRPEL2	GrpE-样2,线粒体(大肠杆菌) [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:21060]
ENSG00000198774	1.92290695	0	5	RASSF9	Ras相关(RalGDS/AF-6)结构域家族(N端)成员9 [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:15739]
ENSG00000109452	1.25820227	0	5	INPP4B	肌醇多磷酸盐-4-磷酸酶, II型, 105 kDa [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:6075]
ENSG00000071282	1.2458539	0	5	LMCD1	LIM和富含半胱氨酸的结构域1 [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:6633]
ENSG00000163545	1.15652631	0	5	NUAK2	NUAK家族, SNF1-样激酶, 2 [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:29558]
ENSG00000125968	2.63377664	0	5	ID1	DNA结合的抑制剂1, 显性负螺旋-环-螺旋蛋白[来源: HGNC符号; Acc:HGNC:5360]
ENSG00000099260	1.50498454	0	5	PALMD	palmdelphin[来源: HGNC符号; Acc:HGNC:15846]
ENSG00000176641	1.2877484	0	5	RNF152	环指蛋白152 [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:26811]
ENSG00000139874	1.37617951	0	5	SSTR1	生长抑素受体1 [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:11330]
ENSG00000137834	2.51438228	0	5	SMAD6	SMAD家族成员6 [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:6772]
ENSG00000259721	1.0709029	0	5	RP11-758N13.1	
ENSG00000181800	2.42803687	0	5	CELF2-AS1	CELF2反义RNA 1[来源: HGNC符号; Acc:HGNC:23515]

[0472]

ENSG00000184523	2.14599043	0	5	PTGER4P2	前列腺素E受体4 (EP4亚型)假基因2 [来源:HGNC符号;Acc:HGNC:9598]
ENSG00000101187	1.12788457	0	5	SLCO4A1	溶质载体有机阴离子转运体家族，成员4A1 [来源：HGNC符号;Acc:HGNC:10953]
ENSG00000237512	1.72226772	0	5	UNC5B-AS1	UNC5B反义RNA 1 [来源：HGNC符号;Acc:HGNC:45096]
ENSG00000156463	1.43711148	0	5	SH3RF2	包含SH3结构域的环指蛋白的2 [来源：HGNC符号;Acc:HGNC:26299]
ENSG00000137672	1.41739616	0	5	TRPC6	瞬时受体电位阳离子通道，亚家族C，成员6 [来源：HGNC符号;Acc:HGNC:12338]
ENSG00000138135	2.4356406	0	5	CH25H	胆固醇25-羟化酶[来源：HGNC符号;Acc:HGNC:1907]
ENSG00000183691	1.18113108	0	5	NOG	头蛋白(noggin) [来源:HGNC符号;Acc:HGNC:7866]
ENSG00000139174	2.23155754	0	5	PRICKLE1	皮刺同源物1 (果蝇) [来源：HGNC符号;Acc:HGNC:17019]
ENSG00000188305	1.46592995	0	5	C19orf35	第19号染色体开放阅读框35 [来源：HGNC符号;Acc:HGNC:24793]
ENSG00000082497	3.01359039	0	5	SERTAD4	包含SERTA结构域的4[来源：HGNC符号;Acc:HGNC:25236]
ENSG00000134215	1.69084	0	5	VAV3	vav 3鸟嘌呤核苷酸交换因子[来源:HGNC符号;Acc:HGNC:12659]

[0473]

ENSG00000242902	1.87508823	0	5	RP11-309L24.2	
ENSG00000027075	1.03323842	0	5	PRKCH	蛋白激酶C，η [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:9403]
ENSG00000203280	1.22563855	0	5	CTA-221G9.12	
ENSG00000006459	1.00029861	0	5	KDM7A	赖氨酸(K)特异性去甲基化酶7A [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:22224]
ENSG00000171408	3.15161753	0	5	PDE7B	磷酸二酯酶7B [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:8792]
ENSG00000162981	1.53241836	0	5	FAM84A	具有序列相似性84的家族，成员A [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:20743]
ENSG00000118946	1.93243268	0	5	PCDH17	原钙粘蛋白17 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:14267]
ENSG00000146376	1.27126839	0	5	ARHGAP18	Rho GTP酶活化蛋白18 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:21035]
ENSG00000204086	2.05144911	0	5	RPA4	复制蛋白A4，30kDa [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:30305]
ENSG00000221887	1.05893107	0	5	HMSD	包含组织相容性(次要)丝氨酸蛋白酶抑制剂结构域，[来源：HGNC符号；Acc:HGNC:23037]
ENSG00000196196	1.26354255	0	5	HRCT1	富含组氨酸的羧基末端1 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:33872]
ENSG00000172548	2.84971177	0	5	NIPAL4	包含NIPA-样的结构域的4[来源：HGNC符号；Acc:HGNC:28018]
ENSG00000156804	2.04515428	0	5	FBXO32	F-盒蛋白32 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:16731]

[0474]

ENSG00000203684	1.5984677	0	5	IBA57-AS1	IBA57反义RNA 1 (头对头) [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:32062]
ENSG00000205502	1.6375071	0	5	C2CD4B	包含C2钙依赖性结构域的4B [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:33628]
ENSG00000163734	1.2614119	0	5	CXCL3	趋化因子(C-X-C基序)配体3 [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:4604]
ENSG00000181444	1.4871394	0	5	ZNF467	锌指形蛋白467 [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:23154]
ENSG00000275342	1.4519228	0	5	SGK223	酪氨酸蛋白激酶SgK223 [来源: UniProtKB/Swiss-Prot; Acc:Q86YV5]
ENSG00000214944	1.4311676	0	5	ARHGEF28	Rho鸟嘌呤核苷酸交换因子(GEF) 28 [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:30322]
ENSG00000198795	1.3766430	0	5	ZNF521	锌指形蛋白521 [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:24605]
ENSG00000108932	1.9515603	0	5	SLC16A6	溶质载体家族16，成员6 [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:10927]
ENSG00000145990	1.1876408	0	5	GFOD1	包含葡萄糖-果糖氧化还原酶结构域的1 [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:21096]
ENSG00000179546	1.7287987	0	5	HTR1D	5-羟色胺(血清素)受体1D，G蛋白偶联[来源: HGNC符号; Acc:HGNC:5289]
ENSG00000186472	1.7333106	0	5	PCLO	短笛形突触前细胞基质蛋白 (piccolo presynaptic cytomatrix protein) [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:13406]

[0475]

ENSG00000138678	1.55650245	0	5	AGPAT9	1-酰基甘油-3-磷酸O-酰基转移酶9 [来源:HGNC符号;Acc:HGNC:28157]
ENSG00000225814	1.57236046	0	5	GRPEL2P2	GrpE-样2,线粒体(大肠杆菌)假基因2 [来源:HGNC符号;Acc:HGNC:41970]
ENSG00000172572	1.01708765	0	5	PDE3A	磷酸二酯酶3A，cGMP抑制的[来源:HGNC符号;Acc:HGNC:8778]
ENSG00000107282	1.0986938	0	5	APBA1	淀粉样β(A4)前体蛋白结合,家族A,成员1 [来源:HGNC符号;Acc:HGNC:578]
ENSG00000171877	1.0590391	0	5	FRMD5	包含FERM结构域的5 [来源:HGNC符号;Acc:HGNC:28214]
ENSG00000151623	1.83557493	0	5	NR3C2	核受体亚家族3，组C,成员2 [来源:HGNC符号;Acc:HGNC:7979]
ENSG00000189184	1.39874706	0	5	PCDH18	原钙粘蛋白18 [来源:HGNC符号;Acc:HGNC:14268]
ENSG00000187479	1.56424224	0	5	C11orf96	第11号染色体开放阅读框96 [来源:HGNC符号;Acc:HGNC:38675]
ENSG00000178726	1.31386114	0	5	THBD	血栓调节蛋白[来源:HGNC符号;Acc:HGNC:11784]
ENSG00000137193	2.05607477	0	5	PIM1	Pim-1原癌基因，丝氨酸/苏氨酸激酶[来源:HGNC符号;Acc:HGNC:8986]
ENSG00000154734	1.08386589	0	5	ADAMTS1	具有血小板反应蛋白1型基序的ADAM金属肽酶，1 [来源:HGNC符号;Acc:HGNC:217]

[0476]

ENSG00000143772	1.05692317	0	5	ITPKB	肌醇-三磷酸3-激酶B [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:6179]
ENSG00000140022	1.42852098	0	5	STON2	石蛋白2 (stonin 2) [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:30652]
ENSG00000181722	1.75771309	0	5	ZBTB20	包含锌指和BTB结构域域的20 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:13503]
ENSG00000184058	2.32518737	0	5	TBX1	T-盒1 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:11592]
ENSG00000043591	1.38727807	0	5	ADRB1	肾上腺素受体β1 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:285]
ENSG00000126550	2.94676056	0	5	HTN1	组胺素1 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:5283]
ENSG00000143867	1.2361215	0	5	OSR1	奇数跳过相关的转录因子1 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:8111]
ENSG00000116833	1.34604824	0	5	NR5A2	核受体亚家族5，组A，成员2 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:7984]
ENSG00000166292	2.00173044	0	5	TMEM100	跨膜蛋白100 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:25607]
ENSG00000188487	1.04413181	0	5	INSC	inscuteable同源物(果蝇) [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:33116]
ENSG00000176697	1.76616859	0	5	BDNF	脑源性神经营养因子 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:1033]
ENSG00000079102	1.5770273	0	5	RUNX1T1	runt相关转录因子1；易位到，1 (细胞周期蛋白D相关的) [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:1535]
ENSG00000162599	1.02633907	0	5	NFIA	核因子I/A [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:7784]

[0477]

ENSG00000188763	1.52543754	0	5	FZD9	卷曲类受体9 [来源: HGNC 符 号 ; Acc:HGNC:4047]
ENSG00000154639	1.36734426	0	5	CXADR	柯萨奇病毒和腺病毒受体[来源: HGNC符号; Acc:HGNC:2559]
ENSG00000227946	1.24976159	0	5	AC007383.3	
ENSG00000143341	1.16130281	0	5	HMCN1	半椎蛋白1 (hemicentin 1) [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:19194]
ENSG00000237892	1.07996952	0	5	KLF7-IT1	KLF7内含子转录本1 (非蛋白编码) [来源: HGNC 符 号 ; Acc:HGNC:41355]
ENSG00000103522	1.30364536	0	5	IL21R	白细胞介素21受体[来源: HGNC 符 号 ; Acc:HGNC:6006]
ENSG00000162630	1.457488	0	5	B3GALT2	UDP-Gal: betaGlcNAc β 1,3-半乳糖基转移酶, 多肽2 [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:917]
ENSG00000106069	1.15244395	0	5	CHN2	嵌合蛋白2 [来源: HGNC 符 号 ; Acc:HGNC:1944]
ENSG00000169047	1.03338349	0	5	IRS1	胰岛素受体底物1 [来源: HGNC 符 号 ; Acc:HGNC:6125]
ENSG00000226476	1.25685284	0	5	RP11-776H12.1	
ENSG00000181016	1.30372056	0	5	LSMEM1	富含亮氨酸的单次跨膜蛋白1 [来源: HGNC 符 号 ; Acc:HGNC:22036]
ENSG00000121966	3.89708969	0	5	CXCR4	趋化因子(C-X-C基序)受体4 [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:2561]
ENSG00000189143	1.4778446	0	5	CLDN4	密封蛋白4 (claudin 4) [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:2046]
ENSG00000257642	2.54048396	0	5	RP11-474B16.1	
ENSG00000250	2.382730	0	5	RP11-64D22	

[0478]

271	6			.5	
ENSG00000188483	1.76997593	0	5	IER5L	即刻早期应答5-样[来源：HGNC符号；Acc:HGNC:23679]
ENSG00000183775	1.04020782	0	5	KCTD16	包含钾通道四聚体化结构域的16 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:29244]
ENSG00000107984	1.55122779	0	5	DKK1	dickkopf WNT信号传导通路抑制剂1 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:2891]
ENSG00000174514	0	1.18746783	6	MFSD4	包含主要易化子超家族结构域的4 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:25433]
ENSG00000270379	0	1.09045988	6	HEATR9	包含HEAT重复基因的9 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:26548]
ENSG00000240859	0	1.36188025	6	AC093627.10	
ENSG00000236671	0	1.65509644	6	PRKG1-AS1	PRKG1反义RNA 1 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:45029]
ENSG00000261707	0	1.15736629	6	RP11-264M12.2	
ENSG00000273669	0	3.69876021	6	RP11-405M12.4	
ENSG00000231345	0	1.35868618	6	BEND3P1	包含BEN结构域的3假基因1 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:45014]
ENSG00000134253	0	1.10224143	6	TRIM45	包含三基序的45 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:19018]
ENSG00000138336	0	1.76426632	6	TET1	tet甲基胞嘧啶双加氧酶1 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:29484]
ENSG00000120162	0	1.23378866	6	MOB3B	MOB激酶活化剂3B [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:23825]

[0479]

ENSG00000171860	0	1.01814888	6	C3AR1	补体成分3a受体1 [来源： HGNC 符号；Acc:HGNC:1319]
ENSG00000167676	0	1.03160807	6	PLIN4	脂滴包被蛋白(perilipin) 4[来源：HGNC 符号；Acc:HGNC:29393]
ENSG00000237234	0	1.66084244	6	RP1-142L7.5	
ENSG00000164124	0	1.05381028	6	TMEM144	跨膜蛋白144 [来源：HGNC 符号；Acc:HGNC:25633]
ENSG00000118513	0	1.12982301	6	MYB	v-myb禽骨髓母细胞病病毒癌基因同源物[来源： HGNC 符号；Acc:HGNC:7545]
ENSG00000091137	0	1.16699806	6	SLC26A4	溶质载体家族26 (阴离子交换器)，成员4 [来源： HGNC 符号；Acc:HGNC:8818]
ENSG00000198483	0	1.43532228	6	ANKRD35	锚蛋白重复基因结构域35 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:26323]
ENSG00000237886	0	1.57281997	6	LINC01573	长基因间非蛋白编码RNA 1573 [来源：HGNC 符号；Acc:HGNC:51192]
ENSG00000174004	0	2.27602232	6	NRROS	活性氧物质的负调节器[来源：HGNC符号；Acc:HGNC:24613]
ENSG00000185634	0	1.66433678	6	SHC4	SHC (包含Src同源2结构域)家族，成员4 [来源： HGNC 符号；Acc:HGNC:16743]
ENSG00000259886	0	1.17666464	6		
ENSG00000145358	0	1.32550219	6	DDIT4L	DNA损伤可诱导的转录本4-样[来源：HGNC 符号；Acc:HGNC:30555]

[0480]

ENSG00000269896	0	1.28838255	6	RP4-740C4.5	
ENSG00000135828	0	1.0837094	6	RNASEL	核糖核酸酶L (2',5'-寡异腺苷酸合成酶依赖性) [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:10050]
ENSG00000259162	0	1.52667158	6	RP11-203M5.6	
ENSG00000279109	-3.3403535	0	7	AC008641.1	未表征的蛋白{ECO:0000313|Ensembl:ENSP00000485568} [来源: UniProtKB/TrEMBL;Acc:A0A096LPF4]
ENSG00000152778	-1.0972226	0	7	IFIT5	具有三角形四肽重复基因5的干扰素诱导的蛋白 [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:13328]
ENSG00000128284	-1.3050716	0	7	APOL3	载脂蛋白L，3 [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:14868]
ENSG00000213886	-4.0396114	0	7	UBD	泛素D [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:18795]
ENSG00000164116	-1.5223055	0	7	GUCY1A3	鸟苷酸环化酶1，可溶的，α3 [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:4685]
ENSG00000137462	-1.0020489	0	7	TLR2	toll-样受体2 [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:11848]
ENSG00000049249	-2.1008906	0	7	TNFRSF9	肿瘤坏死因子受体超家族，成员9 [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:11924]
ENSG00000169181	-2.095598	0	7	GSG1L	GSG1-样[来源: HGNC符号; Acc:HGNC:28283]
ENSG00000162888	-1.7912286	0	7	C1orf147	第1号染色体开放阅读框147 [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:32061]

[0481]

ENSG00000107201	-1.2413536	0	7	DDX58	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) 盒多肽58 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:19102]
ENSG00000179826	-2.5133806	0	7	MRGPRX3	MAS相关的GPR，成员X3 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:17980]
ENSG00000132109	-1.2867007	0	7	TRIM21	包含三重基序的21 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:11312]
ENSG00000215007	-1.0078729	0	7	DNAJA1P3	DnaJ (Hsp40)同源物，亚家族A，成员1假基因3 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:39339]
ENSG00000204682	-1.1628447	0	7	CASC10	癌症易感性候选物10 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:31448]
ENSG00000108688	-1.8703428	0	7	CCL7	趋化因子(C-C基序)配体7 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:10634]
ENSG00000112096	-1.0730214	0	7	SOD2	超氧化物歧化酶2，线粒体的[来源：HGNC符号；Acc:HGNC:11180]
ENSG00000010379	-2.697306	0	7	SLC6A13	溶质载体家族6 (神经递质转运体)，成员13 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:11046]
ENSG00000169403	-1.579388	0	7	PTAFR	血小板活化因子受体 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:9582]
ENSG00000115604	-3.2590591	0	7	IL18R1	白细胞介素18受体1 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:5988]
ENSG00000133401	-1.024655	0	7	PDZD2	包含PDZ结构域的2 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:18486]
ENSG00000095587	-2.2510173	0	7	TLL2	tolloid-样2[来源：HGNC符号；Acc:HGNC:11844]

[0482]

ENSG00000134256	-1.3577477	0	7	CD101	CD101 分子 [来源：HGNC 符号；Acc:HGNC:5949]
ENSG00000272463	-1.1413394	0	7	RP11-532F6.3	
ENSG00000102794	-1.5942464	0	7	IRG1	免疫应答性1同源物(小鼠) [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:33904]
ENSG00000223799	-1.6341444	0	7	IL10RB-AS1	IL10RB反义RNA 1 (头对头) [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:44303]
ENSG00000019582	-1.1055825	0	7	CD74	CD74分子，主要组织相容性复合体，II类不变链[来源：HGNC符号；Acc:HGNC:1697]
ENSG00000121577	-1.2357302	0	7	POPDC2	包含popeye结构域的2 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:17648]
ENSG00000215268	-1.7373145	0	7	LA16c-60G3.8	
ENSG00000119121	-1.4785767	0	7	TRPM6	瞬时受体电位阳离子通道，亚家族M，成员6 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:17995]
ENSG00000108576	-1.2299055	0	7	SLC6A4	溶质载体家族6 (神经递质转运体)，成员4 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:11050]
ENSG00000274818	-1.8854991	0	7	RP1-292L20.3	
ENSG00000198133	-1.9389698	0	7	TMEM229B	跨膜蛋白229B [来源：HGNC 符号；Acc:HGNC:20130]
ENSG00000130477	-1.2541053	0	7	UNC13A	unc-13同源物A (秀丽隐杆线虫(C. elegans)) [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:23150]

[0483]

ENSG00000266094	-1.0579637	0	7	RASSF5	Ras 相关(RalGDS/AF-6)结构域家族成员5 [来源:HGNC符号;Acc:HGNC:17609]
ENSG00000137571	-1.0904993	0	7	SLCO5A1	溶质载体有机阴离子转运体家族，成员5A1 [来源：HGNC符号;Acc:HGNC:19046]
ENSG00000272512	-1.5915514	0	7	RP11-54O7.17	
ENSG00000124391	-1.7278326	0	7	IL17C	白细胞介素17C [来源:HGNC符号;Acc:HGNC:5983]
ENSG00000136052	-1.3272223	0	7	SLC41A2	溶质载体家族41 (镁转运体)，成员2 [来源:HGNC符号;Acc:HGNC:31045]
ENSG00000185245	-1.9464332	0	7	GP1BA	糖蛋白Ib (血小板)，α多肽[来源：HGNC符号；Acc:HGNC:4439]
ENSG00000203685	-1.8061183	0	7	C1orf95	第1号染色体开放阅读框95 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:30491]
ENSG00000149654	-1.331613	0	7	CDH22	钙黏素22，类型2 [来源：HGNC符号;Acc:HGNC:13251]
ENSG00000230943	-1.574129	0	7	RP11-367G18.1	
ENSG00000215277	-3.2333936	0	7	RNF212B	环指蛋白212B [来源:HGNC符号;Acc:HGNC:20438]
ENSG00000112139	-1.2861961	0	7	MDGA1	包含糖基磷脂酰肌醇锚1的MAM结构域[来源：HGNC符号;Acc:HGNC:19267]
ENSG00000143494	-1.5135205	0	7	VASH2	血管抑制素2 [来源:HGNC符号;Acc:HGNC:25723]

[0484]

ENSG00000151883	-1.1760751	0	7	PARP8	聚(ADP-核糖)聚合酶家族，成员8 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:26124]
ENSG00000136514	-1.9750242	0	7	RTP4	受体(化学感应)转运蛋白4 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:23992]
ENSG00000106258	-1.012592	0	7	CYP3A5	细胞色素P450，家族3，亚家族A，多肽5 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:2638]
ENSG00000243649	-2.5551714	0	7	CFB	补体因子B [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:1037]
ENSG00000164342	-1.0290951	0	7	TLR3	toll-样受体3 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:11849]
ENSG00000115956	-2.3479537	0	7	PLEK	普列克底物蛋白(pleckstrin) [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:9070]
ENSG00000144476	-1.7184658	0	7	ACKR3	非典型趋化因子受体3 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:23692]
ENSG00000157601	-1.4173764	0	7	MX1	MX发动蛋白-样GTP酶1 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:7532]
ENSG00000177409	-1.1465499	0	7	SAMD9L	包含无菌α基序结构域的9-样[来源：HGNC符号；Acc:HGNC:1349]
ENSG00000119917	-1.8565474	0	7	IFIT3	具有三角形四肽重复基因3的干扰素诱导的蛋白 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:5411]
ENSG00000271503	-1.7683442	0	7	CCL5	趋化因子(C-C基序)配体5 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:10632]
ENSG00000117226	-1.1447048	0	7	GBP3	鸟苷酸结合蛋白3 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:4184]

[0485]

ENSG00000163840	-1.3311379	0	7	DTX3L	deltex 3样，E3泛素连接酶[来源：HGNC符号；Acc:HGNC:30323]
ENSG00000010030	-1.2207673	0	7	ETV7	ets变体7 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:18160]
ENSG00000261884	-1.3310986	0	7	CTC-479C5.12	未表征的蛋白{ECO:0000313|Ensembl:ENSP00000463376}[来源：UniProtKB/TrEMBL;Acc:J3QL48]
ENSG00000152229	-1.0179291	0	7	PSTPIP2	脯氨酸-丝氨酸-苏氨酸磷酸酶相互作用蛋白2 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:9581]
ENSG00000100678	-2.0514071	0	7	SLC8A3	溶质载体家族8 (钠/钙交换器)，成员3 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:11070]
ENSG00000225194	-2.4201688	0	7	LINC00092	长基因间非蛋白编码RNA 92 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:31408]
ENSG00000140968	-1.1898419	0	7	IRF8	干扰素调节因子8 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:5358]
ENSG00000006210	-1.2182721	0	7	CX3CL1	趋化因子(C-X3-C基序)配体1 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:10647]
ENSG00000221963	-1.1392138	0	7	APOL6	载脂蛋白L，6 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:14870]
ENSG00000130589	-1.0673283	0	7	HELZ2	具有锌指形蛋白2的解旋酶，转录辅激活子[来源：HGNC符号；Acc:HGNC:30021]
ENSG00000239713	-1.6622438	0	7	APOBEC3G	载脂蛋白B mRNA编辑酶，催化多肽-样3G [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:17357]

[0486]

ENSG00000151023	-1.0139189	0	7	ENKUR	enkurin, TRPC通道相互作用蛋白[来源: HGNC符号; Acc:HGNC:28388]
ENSG00000187123	-1.3193979	0	7	LYPD6	包含LY6/PLAUR结构域的6 [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:28751]
ENSG00000253831	-3.0507137	0	7	ETV3L	ets变体3-样[来源: HGNC符号; Acc:HGNC:33834]
ENSG00000246130	-3.0351799	0	7	RP11-875O11.2	
ENSG00000128335	-1.8122079	0	7	APOL2	载脂蛋白L, 2 [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:619]
ENSG00000108702	-4.9466198	0	7	CCL1	趋化因子(C-C基序)配体1 [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:10609]
ENSG00000105963	-1.2049889	0	7	ADAP1	具有双PH结构域1的ArfGAP [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:16486]
ENSG00000170075	-1.4491156	0	7	GPR37L1	G蛋白偶联受体37样1 [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:14923]
ENSG00000267607	-1.2021234	0	7	CTD-2369P2.8	
ENSG00000142961	-1.1266143	0	7	MOB3C	MOB激酶活化剂3C [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:29800]
ENSG00000159200	-1.1629133	0	7	RCAN1	钙调磷酸酶1的调节器 [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:3040]
ENSG00000185291	-1.5031919	0	7	IL3RA	白细胞介素3受体, α(低亲和力) [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:6012]
ENSG00000135917	-1.3131434	0	7	SLC19A3	溶质载体家族19 (硫胺素转运体), 成员3 [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:16266]

[0487]

ENSG00000179817	-1.7239398	0	7	MRGPRX4	MAS相关的GPR，成员X4 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:17617]
ENSG00000173918	-1.1809051	0	7	C1QTNF1	C1q和肿瘤坏死因子相关蛋白1 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:14324]
ENSG00000198879	-1.3578392	0	7	SFMBT2	具有四个mbt结构域2的Scm样[来源：HGNC符号；Acc:HGNC:20256]
ENSG00000272078	-1.1495108	0	7	RP4-734G22.3	
ENSG00000269794	-1.7476941	0	7	AC010642.2	
ENSG00000115919	-1.2162129	0	7	KYNU	犬尿氨酸酶[来源：HGNC符号；Acc:HGNC:6469]
ENSG00000255521	-1.8970116	0	7	RP4-607I7.1	
ENSG00000173193	-1.3401257	0	7	PARP14	聚(ADP-核糖)聚合酶家族，成员14 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:29232]
ENSG00000183644	-1.6099016	0	7	C11orf88	第11号染色体开放阅读框88 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:25061]
ENSG00000253522	-1.2658724	0	7	CTC-231O11.1	
ENSG00000236453	-1.8969845	0	7	AC003092.1	
ENSG00000131979	-1.5762138	0	7	GCH1	GTP环化水解酶1 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:4193]
ENSG00000069493	-2.1742062	0	7	CLEC2D	C-型凝集素结构域家族2，成员D [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:14351]
ENSG00000069696	-1.1323561	0	7	DRD4	多巴胺受体D4 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:3025]

[0488]

ENSG00000175356	-1.3984803	0	7	SCUBE2	信号肽，CUB结构域，EGF-样2 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:30425]
ENSG00000128165	-1.1779326	0	7	ADM2	肾上腺髓质素2 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:28898]
ENSG00000166856	-1.1992337	0	7	GPR182	G蛋白偶联受体182 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:13708]
ENSG00000199161	-1.616849	0	7	MIR126	微RNA 126 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:31508]
ENSG00000050730	-1.9873165	0	7	TNIP3	TNFAIP3相互作用蛋白3 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:19315]
ENSG00000255750	-1.8909724	0	7	RP11-283G6.5	
ENSG00000184530	-2.3505853	0	7	C6orf58	第6号染色体开放阅读框58 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:20960]
ENSG00000104883	-1.3860147	0	7	PEX11G	过氧化物酶体生物发生因子11γ [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:20208]
ENSG00000129521	-2.7016498	0	7	EGLN3	egl-9家族缺氧可诱导因子3 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:14661]
ENSG00000204482	-1.2475769	0	7	LST1	白细胞特异性转录本1 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:14189]
ENSG00000115267	-1.3445539	0	7	IFIH1	用解旋酶C结构域1诱导的干扰素 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:18873]
ENSG00000162692	-2.1801821	0	7	VCAM1	血管细胞粘附分子1 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:12663]
ENSG00000261618	-1.2864344	0	7	RP11-79H23.3	

[0489]

ENSG00000101276	-1.1705916	0	7	SLC52A3	溶质载体家族52 (核黄素转运体)，成员3 [来源： HGNC 符号；Acc:HGNC:16187]
ENSG00000064309	-1.4651234	0	7	CDON	细胞粘附相关的，癌基因调节的[来源: HGNC符号；Acc:HGNC:17104]
ENSG00000167371	-1.4282411	0	7	PRRT2	富含脯氨酸的跨膜蛋白2 [来源： HGNC符号；Acc:HGNC:30500]
ENSG00000101017	-1.5583663	0	7	CD40	CD40分子，TNF受体超家族成员5 [来源：HGNC 符号；Acc:HGNC:11919]
ENSG00000164400	0	-1.63408281	8	CSF2	集落刺激因子2 (粒细胞-巨噬细胞) [来源：HGNC 符号；Acc:HGNC:2434]
ENSG00000172602	0	-1.15027449	8	RND1	Rho家族GTP酶1 [来源： HGNC 符号；Acc:HGNC:18314]
ENSG00000174502	0	-2.09273487	8	SLC26A9	溶质载体家族26 (阴离子交换器)，成员9 [来源： HGNC 符号；Acc:HGNC:14469]
ENSG00000234290	0	-1.0006783 2	8	AC116366.6	
ENSG00000170961	0	-2.64619793	8	HAS2	透明质酸合酶2 [来源：HGNC 符号；Acc:HGNC:4819]
ENSG00000110848	0	-1.46706866	8	CD69	CD69 分子 [来源：HGNC 符号；Acc:HGNC:1694]
ENSG00000164512	0	-1.20441285	8	ANKRD55	锚蛋白重复基因结构域55 [来源: HGNC符号；Acc:HGNC:25681]
ENSG00000167034	0	-1.10541745	8	NKX3-1	NK3同源盒1 [来源：HGNC 符号；Acc:HGNC:7838]

[0490]

ENSG00000105246	0	-1.39394774	8	EBI3	EB病毒诱导的3 [来源: HGNC 符 号 ; Acc:HGNC:3129]
ENSG00000145506	0	-1.41815829	8	NKD2	裸露角质蛋白同源物2 (果蝇) [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:17046]
ENSG00000127533	0	-2.64266235	8	F2RL3	凝血因子II (凝血酶)受体-样3 [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:3540]
ENSG00000115008	0	-2.15272028	8	IL1A	白细胞介素1, α [来源: HGNC 符 号 ; Acc:HGNC:5991]
ENSG00000073282	0	-1.31215479	8	TP63	肿瘤蛋白p63 [来源: HGNC 符 号 ; Acc:HGNC:15979]
ENSG00000113196	0	-1.61798433	8	HAND1	心脏和神经嵴衍生物表达的1 [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:4807]
ENSG00000096996	0	-1.40936482	8	IL12RB1	白细胞介素12受体, β1 [来源: HGNC符号; Acc:HGNC:5971]
ENSG00000275582	0	-1.05575947	8	RP4-681N20.5	
ENSG00000244476	0	-1.23492596	8	ERVFRD-1	内源性逆转录病毒组FRD, 成员1 [来源: HGNC 符 号 ; Acc:HGNC:33823]
ENSG00000165685	0	-1.10987961	8	TMEM52B	跨膜蛋白52B [来源: HGNC 符 号 ; Acc:HGNC:26438]
ENSG00000172331	0	-1.20450079	8	BPGM	2,3-二磷酸甘油酸变位酶[来源: HGNC符号; Acc:HGNC:1093]
ENSG00000198846	0	-1.42254609	8	TOX	胸腺细胞选择相关的高迁移率组盒[来源: HGNC 符 号 ; Acc:HGNC:18988]
ENSG00000258521	0	-1.0229865	8	RP11-638I2.9	
ENSG00000279133	0	-1.46999903	8	RP11-342K2.1	

[0491]

ENSG00000121905	0	-2.21994573	8	HPCA	海马钙结合蛋白(hippocalcin) [来源:HGNC符号;Acc:HGNC:5144]
ENSG00000232810	0	-1.4782116	8	TNF	肿瘤坏死因子[来源:HGNC符号;Acc:HGNC:11892]
ENSG00000178882	0	-1.71201963	8	FAM101A	具有序列相似性101的家族，成员A [来源:HGNC符号;Acc:HGNC:27051]
ENSG00000173391	0	-1.01327133	8	OLR1	氧化的低密度脂蛋白(凝集素-样)受体1 [来源：HGNC符号;Acc:HGNC:8133]
ENSG00000257671	0	-1.03664909	8	RP3-416H24.1	
ENSG00000269826	0	-1.64046441	8	RP11-158I3.3	
ENSG00000176907	0	-1.2182476	8	C8orf4	第8号染色体开放阅读框4 [来源：HGNC符号；Acc:HGNC:1357]
ENSG00000165478	0	-1.21164831	8	HEPACAM	肝细胞和胶质细胞粘附分子[来源:HGNC符号；Acc:HGNC:26361]
ENSG00000175746	0	-1.57742953	8	C15orf54	第15号染色体开放阅读框54 [来源：HGNC符号;Acc:HGNC:33797]
ENSG00000187848	0	-2.24446361	8	P2RX2	嘌呤能受体P2X，配体门控离子通道，2 [来源：HGNC符号;Acc:HGNC:15459]

[0492] SB203580抑制61个TNFα诱导的基因的表达，其中28个也被UM101抑制(表6、表5、图6)。SB203580增加了38个基因的表达，其中10个也被UM101增加。在被SB203580和UM101两者抑制的28个基因中，22个编码用于已知的蛋白，包括IL-1β、CCL17、MMP9、IDO1、CXCL5、10和11、透明质酸合酶-3、MUC4和PLA2(表6)。在被SB203580抑制但未被UM101抑制的33个基因中，24个编码用于已知的蛋白，包括GM-CSF、IL-1α、TNFα、IL-12受体-β1和透明质酸合酶-2(表6)。

[0493] 表6:HMVECL中SB203580和UM101对TNFα诱导的基因的作用[1]

[0494]

基因符号	基因名称	LOG 倍数变化 SB203580 相对于 DMSO	LOG 倍数变化 UM101 相对于 DMSO
被 SB203580 和 UM101 两者抑制的基因			
PRRG4	富含脯氨酸的 Gla4	-1.782580534	-1.198488233
TSLP	胸腺基质淋巴生成素	-1.651439594	-1.336652511
CCL17	趋化因子(C-C 基序)配体 17	-1.834143455	-2.730309773
EXOC3L4	泡外复合体组件 3-样 4	-1.479163179	-1.160471021
MMP9	基质金属肽酶 9	-1.157091348	-1.091179627
IDO1	吲哚胺 2,3-双加氧酶 1	-3.510632932	-3.567987354
CXCL10	趋化因子(C-X-C 基序)配体 10	-3.100915562	-4.369836708
CD200	CD200	-1.729285649	-1.538155406
SLC15A3	溶质载体家族 15，成员 3	-1.00338842	-1.73105887
VDR	维生素 D 受体	-1.16718631	-1.19731694
IL1B	白细胞介素-1β	-1.401586926	-1.172530543
GPR88	G 蛋白偶联的受体 88	-1.397083754	-2.150599176
CD207	CD207 (胰岛蛋白)	-1.547757288	-3.382437255
TCHH	毛透明蛋白	-1.504958085	-1.547665316
HAS3	透明质酸合酶 3	-1.43377734	-1.124339564
GBP1P1	鸟苷酸结合蛋白 1	-1.363287203	-1.755706078
MUC4	粘蛋白-4	-2.859491876	-1.057315692
ELOVL7	ELOVL 脂肪酸延长酶 7	-1.340933369	-1.381063226
CXCL11	趋化因子(C-X-C 基序)配体 11	-1.377905942	-4.136354868
GBP4	鸟苷酸结合蛋白 4	-1.259283076	-2.835947907
PLA1A	磷脂酶 A1 成员 A	-1.27452433	-1.500633356
CXCL5	趋化因子(C-X-C 基序)配体 5	-1.017427849	-1.468307731
被 SB203580 抑制但不被 UM101 抑制的基因			
CSF2	GM-CSF	-1.634082807	ns [2]
RND1	Rho 家族 GTP 酶 1	-1.15027449	ns
SLC26A9	溶质载体家族 26，成员 9	-2.092734866	ns
HAS2	透明质酸合酶 2	-2.646197932	ns
CD69	CD69	-1.467068659	ns
ANKRD55	锚蛋白重复基因结构域 55	-1.204412851	ns
NKX3-1	NK3 同源盒 1	-1.105417452	ns
EBI3	EB 病毒诱导的 3	-1.393947741	ns

[0495]

NKD2	裸露的角质蛋白同源物 2	-1.418158287	ns
F2RL3	凝血因子 II 受体-样 3	-2.642662346	ns
IL1A	白细胞介素-1α	-2.152720278	ns
TP63	肿瘤蛋白 63	-1.312154792	ns
HAND1	心脏和神经嵴衍生物表达的 1	-1.617984328	ns
IL12RB1	白细胞介素 12 受体，β1	-1.409364824	ns
ERVFRD-1	内源性逆转录病毒组 FRD，成员 1	-1.234925956	ns
TMEM52B	跨膜蛋白 52B	-1.109879612	ns
BPGM	2,3-二磷酸甘油酸变位酶	-1.204500786	ns
TOX	胸腺细胞选择相关的高迁移率组盒	-1.422546092	ns
HPCA	海马钙结合蛋白	-2.219945733	ns
TNF	肿瘤坏死因子-α	-1.478211598	ns
FAM101A	具有序列相似性 101 的家族，成员 A	-1.712019627	ns
OLR1	氧化的低密度脂蛋白受体 1	-1.013271327	ns
HEPACAM	肝细胞和胶质细胞粘附分子	-1.211648309	ns
P2RX2	嘌呤能受体 P2X	-2.244463614	ns

[0496] [1]HMVECL用0.4％ DMSO、10μM SB203580或100μM UM101预孵育持续1h，然后用10ng/ml TNFα刺激持续4h，并且进行RNASeq。

[0497] [2]不显著

[0498] 使用PathwayNet和Ingenuity™工具进一步分析差异表达的基因，以识别由这两种抑制剂调节的转录因子和生物学通路(biological pathway)。PathwayNet分析表明，UM101抑制了SB203580抑制的转录因子中的一些(Stat-1、c-Fos、c-Jun、NFκB、p53、PPARγ和Sp1)，但不抑制其他转录因子(ATF1、ATF2、Elk1、c/EBPβ、USF1、SMAD3、FOXO1和CREB，经由MSK1/2)。Ingenuity™分析表明，SB203580和UM101两者都抑制树突细胞成熟、触发骨髓细胞-1上表达的受体(TREM1)、高迁移率组盒1(HMGB1)和NFκB通路，并且两者都增加肝脏X受体/类视黄醇X受体(LXR/RXR)活化，同时仅SB203580抑制IL-6、急性期和胆囊收缩素/胃泌素介导的通路(图3a)。100μM的UM101减少了115个基因的表达并且增加了119个未被SB203580改性的基因的表达(表5)，该Ingenuity™通路分析表明在心血管疾病通路中减少的Toll样受体和Wnt/β-连环蛋白信号传导和增加的一氧化氮(图3b)。

[0499] 实施例6：比较SB203580和UM101对p38 MAPK底物磷酸化谱的作用

[0500] 为了评估UM101是否选择性地抑制与其靶一致的磷酸化，用10μMSB203580、50μM UM101或0.1％ DMSO媒介物对照，然后用p38活化剂茴香霉素(25μg/ml)预处理Hela细胞持续30min，并且磷酸化的MK2和Stat-1通过免疫印迹来分析(图3c)。茴香霉素刺激的MK2和Stat-1的磷酸化被10μM SB203580和50μM UM101两者降低，但是用SB203580更是如此。

[0501] 实施例7：分析UM101与p38α的特异性结合

[0502] DSF被用于分析UM101与p38α和p38β的浓度特异性结合。当SB203580稳定化p38α和p38β两者时，UM101仅稳定化p38α(图3d)。为了证实UM101结合CADD靶向的口袋，DSF被用于比较与野生型p38α和p38α突变体的UM101-结合和SB203580-结合，其中10个靶口袋氨基酸中的4个(R49K/HL107-8TF/K165R)被取代(图3e)。突变体呈现出与野生型p38α相同的SB203580-结合，但没有UM101-结合。

[0503] 使用饱和转移差异(STD)-NMR证实了UM101与p38α中CADD靶向的口袋的选择性结合。在图3f中示出了在p38α的存在下UM101的1D光谱，并且在图3g中示出了相同样品的STD

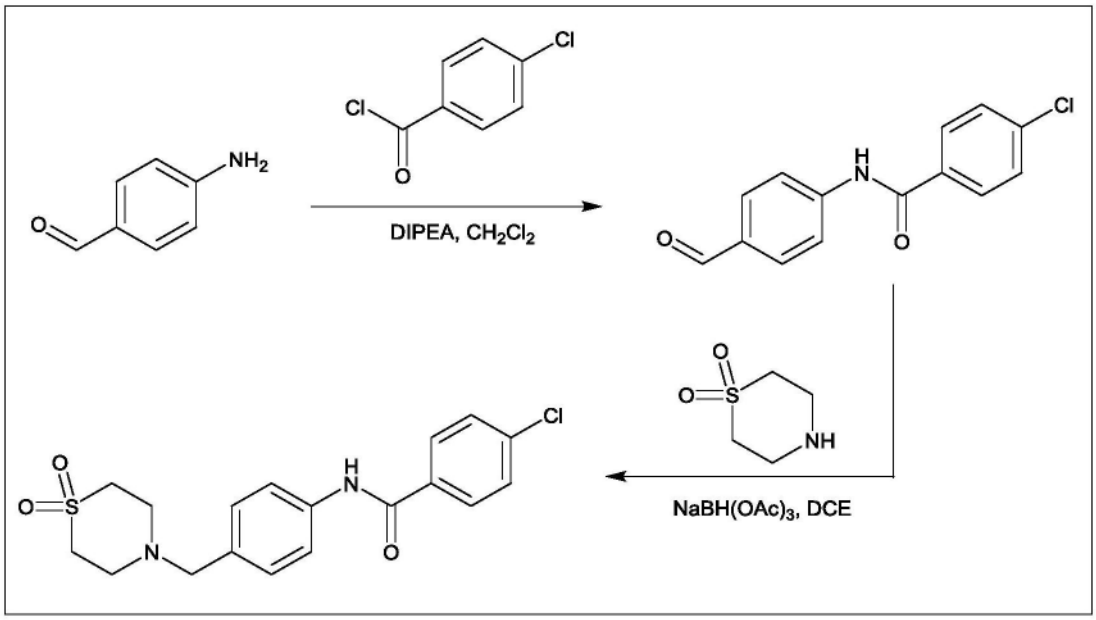
光谱。基于由使用1D质子和C13及2D-HMBC试验获得的2mM d6-DMSO中UM101的归属，1D光谱中的峰根据呈含水形式的UM101的初步峰归属进行标记。STD光谱中的峰的位移与1D光谱中的峰位移良好地对应，因此表明UM101的两个芳香族环中的质子与p38α相互作用。相比之下，虽然对于UM101与p38β和突变的p38α的1D光谱与UM101/p38α的1D光谱相似(图3h和图3j)，但是UM101与p38β和突变的p38α的相互作用弱得多，如通过UM101与p38β(图3i)和突变的p38α(图3k)的STD光谱中芳香族质子的几乎没有可辨别的峰所指示的。

[0504] 实施例8：用于制备本发明的示例性化合物的合成方法

[0505] 用于化学的一般方法：所有空气或湿气敏感的反应都在氮气的正压下用烘干的玻璃器皿进行。化学试剂和无水溶剂从商业来源获得，并且按原样使用。

[0506] 本发明的p38αMAPK抑制剂可以通过本领域中通常已知的方法来制备。例如，化合物UM101可以如方案1中所示来制备。UM101可以由三个可商购的片段分两步来制备(方案1)，这有助于其优化。在二异丙胺(DIPEA)的存在下，用4-氯苯甲酰氯酰化4-氨基苯甲醛生成了中间醛。用硫代吗啉1,1-二氧化物和三乙酰氧基硼氢化钠($NaBH(OAc)_3$)对该醛的随后的还原胺化得到UM101。

[0507] 方案1

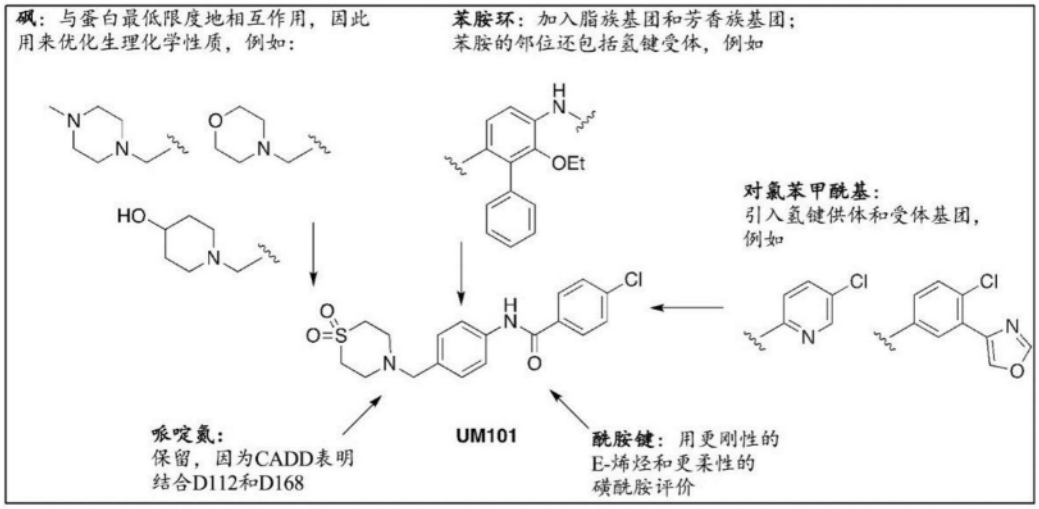
[0508] 

[0509] 进行UM101和另外的先导化合物的聚焦结构-活性关系(focused structure-activity relationship)(SAR)以确定其药效团和用于实现其优化的信息，例如通过将该信息反馈回CADD模型中以改进其可预测性，从而促进后续的设计周期。在方案2中示出了对UM101的提出的改性的概述，该方案由SILCS分子建模驱动，并且解决了结合亲和力和特异性的改进以及生理化学性质的增强。重要地，UM101的STD-NMR分析证实了它的两个芳香族环都与蛋白相互作用，因此对这些环的改性将影响结合亲和力。首先，由于UM101的带正电荷的(在生理条件下)哌啶型的氮被预计与带负电荷的残基例如D112和D168相互作用，因此在一些实施方案中将被保留。根据片段图，中心苯环上的脂肪族(例如环己基)或芳香族(例如呋喃)取代基将经由与V30、V38、A51、I84、L108和L167的相互作用而增强与蛋白的结合。此外，与脂肪族图谱重叠的氢键受体图谱的存在表明，在一些实施方案中，组合的脂肪族/氢键受体基团，例如OEt，被并入苯胺氮的邻位。在一些实施方案中，氢键供体(例如NH_2、OH)

和/或受体基团(例如OMe、异噁唑)被并入到外周的氯苯环的邻位和间位,所述氯苯环在其他实施方案中可以被氯吡啶环替代。这些变化还增加了化合物的溶解度。尽管在一些实施方案中,氯苯环中的氯与蛋白适度地相互作用,如通过SILCS GFE分析所判断的,但是在其他实施方案中,该位点还随着可选择的疏水性基团和更极性的基团而变化。在一些实施方案中,反式酰胺键被改性为刚性的E-烯烃,并且在其他实施方案中,被改性为更柔性的磺酰胺。基于SILCS GFE分析,砜SO_2基团对结合贡献-0.5kcal/mol,这表明在一些实施方案中,分子的这一区域可以被利用以优化分子的生理化学性质而不会损害结合亲和力。例如,在一些实施方案中,SO_2基团被极性氧原子替代,并且在其他实施方案中,还被NMe基团替代。

[0510] 方案2

[0511]



[0512] 本文引用了许多专利和非专利出版物,以便描述本发明所属领域的现状。这些出版物中的每个的全部公开内容通过引用并入本文。

[0513] 虽然上文已经描述和/或例示了本发明的某些实施方案,但是从前述公开内容,各种其他实施方案对于本领域技术人员来说是明显的。因此,本发明不限于所描述和/或例示的特定实施方案,而是能够在不脱离所附权利要求的范围和精神的情况下进行相当大的变化和修改。

[0514] 此外,如本文使用的,术语“约”意指量、尺寸、制剂、参数、形状和其他的数量和特性不是精确的并且不需要是精确的,而是可以是近似的和/或根据需要更大或更小,反映公差、转换因素、舍入、测量误差及类似的以及本领域技术人员已知的其他因素。通常,量、尺寸、制剂、参数、形状或其他的数量或特征是“约”或“近似的”,无论是否明确说明是这样的。

[0515] 此外,当在所附权利要求中以原始的和修改的形式使用时,过渡性术语“包括”、“基本上由……组成”和“由……组成”相对于未列举的另外的权利要求要素或步骤(如果有的话)被排除在该权利要求的范围之外的来定义权利要求范围。术语“包括”意图是包括端点的或开放式的,并且不排除任何另外的、未列举的要素、方法、步骤或材料。术语“由……组成”排除权利要求中指定的要素、步骤或材料以外的任何元素、步骤或材料,并且在后一种情况下,排除与指定的材料相关的普通杂质。术语“基本上由……组成”将权利要求书的范围限制为指定的要素、步骤或材料以及不实质影响要求保护的发明的基本特征和新颖特征的那些。在可选择的实施方案中,本文描述的体现本发明的所有化合物、组合物、制剂和方法可以由任何过渡性术语“包括”、“基本上由……组成”和“由……组成”更特别地定义。

[0516] 参考文献

[0517] Wagner EF&Nebreda AR(2009)Signal integration by JNK and p38MAPK pathways in cancer development.Nat Rev Cancer 9(8):537-549.

[0518] Thalhamer T,McGrath MA,&Harnett MM(2008)MAPKs and their relevance to arthritis and inflammation.Rheumatology(Oxford)47(4):409-414.

[0519] Fisk M,Gajendragadkar PR,Maki-Petaja KM,Wilkinson IB,&Cheriyan J(2014)Therapeutic potential of p38 MAP kinase inhibition in the management of cardiovascular disease.Am J Cardiovasc Drugs 14(3):155-165.

[0520] Krementsov DN,Thornton TM,Teuscher C,&Rincon M(2013)The emerging role of p38 mitogen-activated protein kinase in multiple sclerosis and its models.Mol Cell Biol 33(19):3728-3734.

[0521] Feng YJ&Li YY(2011)The role of p38 mitogen-activated protein kinase in the pathogenesis of inflammatory bowel disease.J Dig Dis 12(5):327-332.

[0522] Chung KF(2011)p38 mitogen-activated protein kinase pathways in asthma and COPD.Chest 139(6):1470-1479.

[0523] Damarla M,等人(2009)Mitogen activated protein kinase activated protein kinase 2regulates actin polymerization and vascular leak in ventilator associated lung injury.PLoS One 4(2):e4600.

[0524] Shah NG,等人(2012)Febrile-range hyperthermia augments reversible TNF-alpha-induced hyperpermeability in human microvascular lung endothelial cells.International journal of hyperthermia:the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology,North American Hyperthermia Group 28(7):627-635.

[0525] Tulapurkar ME,等人(2012)Febrile-range hyperthermia modifies endothelial and neutrophilic functions to promote extravasation.American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology 46(6):807-814.

[0526] Damjanov N,Kauffman RS,&Spencer-Green GT(2009)Efficacy,pharmacodynamics,and safety of VX-702,a novel p38 MAPK inhibitor,in rheumatoid arthritis:results of two randomized,double-blind,placebo-controlled clinical studies.Arthritis Rheum 60(5):1232-1241.

[0527] Watz H,Barnacle H,Hartley BF,&Chan R(2014)Efficacy and safety of the p38 MAPK inhibitor losmapimod for patients with chronic obstructive pulmonary disease:a randomised,double-blind,placebo-controlled trial.Lancet Respir Med 2(1):63-72.

[0528] MacNee W,Allan RJ,Jones I,De Salvo MC,&Tan LF(2013)Efficacy and safety of the oral p38 inhibitor PH-797804in chronic obstructive pulmonary disease:a randomised clinical trial.Thorax 68(8):738-745.

[0529] Schreiber S,等人(2006)Oral p38 mitogen-activated protein kinase inhibition with BIRB 796for active Crohn's disease:a randomized,double-blind,

placebo-controlled trial.Clin Gastroenterol Hepatol 4(3):325-334.

[0530] Pargellis C,等人(2002)Inhibition of p38 MAP kinase by utilizing anovel allosteric binding site.Nat Struct Biol 9(4):268-272.

[0531] Davidson W,等人(2004)Discovery and characterization of a substrate selective p38alpha inhibitor.Biochemistry 43(37):11658-11671.

[0532] Hendriks BS,Seidl KM,&Chabot JR(2010)Two additive mechanisms impair the differentiation of'substrate-selective'p38 inhibitors from classical p38 inhibitors in vitro.BMC Syst Biol 4:23.

[0533] Marber MS,Molkentin JD,&Force T(2010)Developing small molecules to inhibit kinases unkind to the heart:p38 MAPK as a case in point.Drug Discov Today Dis Mech 7(2):e123-e127.

[0534] Beardmore VA,等人(2005)Generation and characterization of p38beta (MAPK11)gene-targeted mice.Mol Cell Biol 25(23):10454-10464.

[0535] O'Keefe SJ,等人(2007)Chemical genetics define the roles of p38alpha and p38beta in acute and chronic inflammation.J Biol Chem282(48):34663-34671.

[0536] Ferrari G,等人(2012)TGF-beta1 induces endothelial cell apoptosis by shifting VEGF activation of p38(MAPK)from the prosurvival p38beta to proapoptotic p38alpha.Mol Cancer Res 10(5):605-614.

[0537] Liu H,Yanamandala M,Lee TC,&Kim JK(2014)Mitochondrial p38beta and manganese superoxide dismutase interaction mediated by estrogen in cardiomyocytes.PLoS One 9(1):e85272.

[0538] Ananieva O,等人(2008)The kinases MSK1 and MSK2 act as negative regulators of Toll-like receptor signaling.Nat Immunol 9(9):1028-1036.

[0539] Kim C,等人(2008)The kinase p38 alpha serves cell type-specific inflammatory functions in skin injury and coordinates pro-and anti-inflammatory gene expression.Nat Immunol 9(9):1019-1027.

[0540] Cheriyan J,等人(2011)Inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase improves nitric oxide-mediated vasodilatation and reduces inflammation in hypercholesterolemia.Circulation 123(5):515-523.

[0541] Tanoue T,Adachi M,Moriguchi T,&Nishida E(2000)A conserved docking motif in MAP kinases common to substrates,activators and regulators.Nat Cell Biol 2(2):110-116.

[0542] Tanoue T,Maeda R,Adachi M,&Nishida E(2001)Identification of adocking groove on ERK and p38 MAP kinases that regulates the specificity of docking interactions.Embo J 20(3):466-479.

[0543] Tzarum N,Komornik N,Ben Chetrit D,Engelberg D,&Livnah O(2013)DEF pocket in p38alpha facilitates substrate selectivity and mediates autophosphorylation.The Journal of Biological Chemistry288(27):19537-19547.

[0544] ter Haar E,Prabhakar P,Liu X,&Lepre C(2007)Crystal structure of the

p38 alpha-MAPKAP kinase 2heterodimer.J Biol Chem 282(13):9733-9739.

[0545] Pan Y,Huang N,Cho S,&MacKerell AD,Jr.(2003)Consideration of molecular weight during compound selection in virtual target-based database screening.J Chem Inf Comput Sci 43(1):267-272.

[0546] Butina D(1999)Unsupervised Data Base Clustering on Daylight'sFingerprint and Tanimoto Similarity:A Fast and Automated Way to Cluster Small and Large Data Sets.J.Chem.Inf.Comput.Sci.39:747-750.

[0547] Godden JW,Stahura FL,&Bajorath J(2005)Anatomy of fingerprint search calculations on structurally diverse sets of active compounds.Journal of chemical information and modeling 45(6):1812-1819.

[0548] Oashi T,Ringer AL,Raman EP,&Mackerell AD(2011)Automated selection of compounds with physicochemical properties to maximize bioavailability and druglikeness.Journal of chemical information and modeling51(1):148-158.

[0549] Niesen FH,Berglund H,&Vedadi M(2007)The use of differential scanning fluorimetry to detect ligand interactions that promote protein stability.Nat Protoc 2(9):2212-2221.

[0550] Rice P,等人(2005)Febrile-range Hyperthermia Augments Neutrophil Accumulation and Enhances Lung Injury in Experimental Gram-negative Bacterial Pneumonia.J.Immunol.174:3676-3685.

[0551] Jiang MZ,等人(2005)Effects of antioxidants and NO on TNF-alpha-induced adhesion molecule expression in human pulmonary microvascular endothelial cells.Respir Med 99(5):580-591.

[0552] Viemann D,等人(2006)TNF induces distinct gene expression programs in microvascular and macrovascular human endothelial cells.J Leukoc Biol80(1):174-185.

[0553] Vivoli M,Novak HR,Littlechild JA,&Harmer NJ(2014)Determination of protein-ligand interactions using differential scanning fluorimetry.J Vis Exp (91):51809.

[0554] Hancock CN,等人(2005)Identification of novel extracellular signal-regulated kinase docking domain inhibitors.J Med Chem48(14):4586-4595.

[0555] Burkhard K,Smith S,Deshmukh R,MacKerell AD,Jr.,&Shapiro P(2009) Development of extracellular signal-regulated kinase inhibitors.Curr Top Med Chem 9(8):678-689.

[0556] Godl K,等人(2003)An efficient proteomics method to identify the cellular targets of protein kinase inhibitors.Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 100(26):15434-15439.

[0557] Mayer M&Meyer B(2001)Group epitope mapping by saturation transfer difference NMR to identify segments of a ligand in direct contact with a protein receptor.J Am Chem Soc 123(25):6108-6117.

[0558] Zhong W,等人(2014)Activation of the MAPK11/12/13/14(p38 MAPK)pathway regulates the transcription of autophagy genes in response to oxidative stress induced by a novel copper complex in HeLa cells.Autophagy10(7):1285-1300.

[0559] Hu J,等人(2014)Global analysis of phosphorylation networks in humans.Biochim Biophys Acta 1844(1Pt B):224-231.

[0560] Zhao J,等人(2015)Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor attenuates endothelial hyperpermeability after thermal injury.Am J Transl Res7(3):474-488.

[0561] Best RB,等人(2012)Optimization of the additive CHARMM all-atom protein force field targeting improved sampling of the backbone phi,psi and side-chain chi(1)and chi(2)dihedral angles.J Chem Theory Comput8(9):3257-3273.

[0562] Vanommeslaeghe K,等人(2010)CHARMM general force field:A force field for drug-like molecules compatible with the CHARMM all-atom additive biological force fields.J Comput Chem 31(4):671-690.

[0563] Phillips JC,等人(2005)Scalable molecular dynamics with NAMD.J.Comput.Chem.26:1781-1802.

[0564] Foster TJ,MacKerell AD,Jr.,&Guvench O(2012)Balancing target flexibility and target denaturation in computational fragment-based inhibitor discovery.J Comput Chem 33(23):1880-1891.

[0565] Karpen ME,Tobias DJ,&Brooks CL,3rd(1993)Statistical clustering techniques for the analysis of long molecular dynamics trajectories:analysis of2.2-ns trajectories of YPGDV.Biochemistry 32(2):412-420.

[0566] Zhong S&MacKerell AD,Jr.(2007)Binding response:a descriptor for selecting ligand binding site on protein surfaces.Journal of chemical information and modeling 47(6):2303-2315.

[0567] DesJarlais RL,Sheridan RP,Dixon JS,Kuntz ID,&Venkataraghavan R(1986) Docking flexible ligands to macromolecular receptors by molecular shape.Journal of Medicinal Chemistry 29(11):2149-2153.

[0568] Kuntz ID,Blaney JM,Oatley SJ,Langridge R,&Ferrin TE(1982)Ageometric approach to macromolecule-ligand interactions.Journal of Molecular Biology 161(2):269-288.

[0569] Makino S&Kuntz ID(1997)Automated Flexible Ligand Docking Method and Its Application for Database Search.Journal of Computational Chemistry 18: 1812-1825.

[0570] Pan Y,Huang N,Cho S,&MacKerell AD,Jr.(2003)Consideration of molecular weight during compound selection in virtual target-based database screening.J Chem Inf Comput Sci 43(1):267-272.

[0571] Lipinski CA(2000)Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability.J Pharmacol Toxicol Methods 44(1):235-249.

[0572] Gong P,等人(2008)TLR4 signaling is coupled to SRC family kinase activation,tyrosine phosphorylation of zonula adherens proteins,and opening of the paracellular pathway in human lung microvascular endothelia.The Journal of Biological Chemistry 283(19):13437-13449.

[0573] Liu A,等人(2012)TRAF6 protein couples Toll-like receptor 4signaling to Src family kinase activation and opening of paracellular pathway in human lung microvascular endothelia.The Journal of Biological Chemistry287(20):16132-16145.

[0574] Hasday JD,等人(2001)Exposure to febrile temperature modifies endothelial cell response to tumor necrosis factor-a.J.Appl.Physiol.90:90-98.

[0575] Sakarya S,等人(2004)Mobilization of neutrophil sialidase activity desialylates the pulmonary vascular endothelial surface and increases resting neutrophil adhesion to and migration across the endothelium.Glycobiology14(6):481-494.

[0576] Livak KJ&Schmittgen TD(2001)Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T))Method.Methods 25(4):402-408.

[0577] Gupta A,等人(2013)Toll-like receptor agonists and febrile range hyperthermia synergize to induce heat shock protein 70expression and extracellular release.The Journal of Biological Chemistry 288(4):2756-2766.

[0578] Kotlyarov,A.等人MAPKAP kinase 2is essential for LPS-induced TNF-alpha biosynthesis.Nat Cell Biol 1,94-97,(1999).

[0579] Neininger,A.等人MK2 targets AU-rich elements and regulates biosynthesis of tumor necrosis factor and interleukin-6independently at different post-transcriptional levels.J Biol Chem 277,3065-3068,(2002).

[0580] Shi,J.X.,Su,X.,Xu,J.,Zhang,W.Y.&Shi,Y.MK2posttranscriptionally regulates TNF-alpha-induced expression of ICAM-1and IL-8via tristetraprolin in human pulmonary microvascular endothelial cells.Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 302,L793-799,(2012).

[0581] Wolfson,R.K.,Chiang,E.T.&Garcia,J.G.HMGB1 induces human lung endothelial cell cytoskeletal rearrangement and barrier disruption.Microvasc Res 81,189-197,(2011).

[0582] Hannigan,M.O.等人Abnormal migration phenotype of mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 2-/-neutrophils in Zigmond chambers containing formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine gradients.J Immunol 167,3953-3961,(2001).

[0583] Trempolec,N.,Dave-Coll,N.&Nebreda,A.R.SnapShot:p38 MAPK

substrates.Cell 152,924-924e921,(2013).

[0584] Cuadrado,A.&Nebreda,A.R.Mechanisms and functions of p38 MAPK signalling.The Biochemical journal 429,403-417,(2010).

[0585] Hayes,S.A.,Huang,X.,Kambhampati,S.,Platanias,L.C.&Bergan,R.C.p38 MAP kinase modulates Smad-dependent changes in human prostate cell adhesion.Oncogene 22,4841-4850,(2003).

[0586] Hammaker,D.&Firestein,G.S."Go upstream,young man":lessons learned from the p38 saga.Ann Rheum Dis 69Suppl 1,i77-82,(2010).

[0587] Zhang,J.,Shen,B.&Lin,A.Novel strategies for inhibition of the p38MAPK pathway.Trends Pharmacol Sci 28,286-295,(2007).

[0588] Raman,E.P.,Yu,W.,Guvench,O.&Mackerell,A.D.Reproducing crystal binding modes of ligand functional groups using Site-Identification by Ligand Competitive Saturation(SILCS)simulations.Journal of chemical information and modeling 51,877-896,(2011).

[0589] Boston,S.R.等人Characterization of ERK docking domain inhibitors that induce apoptosis by targeting Rsk-1and caspase-9.BMC Cancer 11,7,(2011).

[0590] Irwin,J.J.,Sterling,T.,Mysinger,M.M.,Bolstad,E.S.&Coleman,R.G.ZINC:a free tool to discover chemistry for biology.J Chem Inf Model 52,1757-1768,(2012).

[0591] Guvench,O.&MacKerell,A.D.,Jr.Computational fragment-based binding site identification by ligand competitive saturation.PLoS computational biology 5,e1000435,(2009).

[0592] Raman,E.P.,Yu,W.,Lakkaraju,S.K.&Mackerell,A.D.,Jr.Inclusion of Multiple Fragment Types in the Site Identification by Ligand Competitive Saturation(SILCS)Approach.Journal of chemical information and modeling53,3384-3398,(2013).

[0593] Ekins,S.,Boulanger,B.,Swaan,P.W.&Hupcey,M.A.Towards a new age of virtual ADME/TOX and multidimensional drug discovery.J Comput Aided Mol Des 16,381-401,(2002).

[0594] Ekins,S.等人Progress in predicting human ADME parameters in silico.J Pharmacol Toxicol Methods 44,251-272,(2000).

[0595] Oprea,T.I.,Davis,A.M.,Teague,S.J.&Leeson,P.D.Is there adifference between leads and drugs?A historical perspective.J Chem Inf Comput Sci 41,1308-1315,(2001).

[0596] Cerchietti,L.C.等人A small-molecule inhibitor of BCL6 kills DLBCL cells in vitro and in vivo.Cancer Cell 17,400-411,(2010).

[0597] Chen,I.J.等人Identification of HIV-1integrase inhibitors via three-dimensional database searching using ASV and HIV-1integrases as targets.Bioorgan Med Chem 8,2385-2398,(2000).

[0598] Chen,X.等人Rational design of human DNA ligase inhibitors that target cellular DNA replication and repair.Cancer research 68,3169-3177,(2008).

[0599] Furci,L.M.等人Inhibition of the bacterial heme oxygenases from Pseudomonas aeruginosa and Neisseria meningitidis:Novel antimicrobial targets.Journal of Medicinal Chemistry 50,3804-3813,(2007).

[0600] Huang,N.,Nagarsekar,A.,Xia,G.J.,Hayashi,J.&MacKerell,A.D.Identification of non-phosphate-containing small molecular weight inhibitors of the tyrosine kinase p56 Lck SH2 domain via in silico screening against the pY+3binding site.Journal of Medicinal Chemistry 47,3502-3511,(2004).

[0601] Markowitz,J.等人Identification and characterization of small molecule inhibitors of the calcium-dependent S100B-p53 tumor suppressor interaction.Journal of Medicinal Chemistry 47,5085-5093,(2004).

[0602] Yu,B.等人Targeting Protein Tyrosine Phosphatase SHP2 for the Treatment of PTPN11-Associated Malignancies.Mol Cancer Ther 12,1738-1748,(2013).

[0603] Hasday,J.等人Febrile-Range Hyperthermia Augments Pulmonary Neutrophil Recruitment and Amplifies Pulmonary Oxygen Toxicity.Am J.Pathol.162,2005-2017,(2003).

[0604] Chen,W.H.,Kang,T.J.,Bhattacharjee,A.K.&Cross,A.S.Intranasal administration of a detoxified endotoxin vaccine protects mice against heterologous Gram-negative bacterial pneumonia.Innate Immun 14,269-278,(2008).

[0605] Feng,C.等人Neuraminidase reprograms lung tissue and potentiates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice.Journal of immunology191,4828-4837,(2013).

[0606] Aqvist,J.,Medina,C.&Samuelsson,J.E.A new method for predicting binding affinity in computer-aided drug design.Protein Eng 7,385-391,(1994).

[0607] Chen,X.,Rusinko,A.,3rd,Tropsha,A.&Young,S.S.Automated pharmacophore identification for large chemical data sets.J Chem Inf Comput Sci 39,887-896,(1999).

[0608] Feig,M.&Brooks,C.L.,3rd.Recent advances in the development and application of implicit solvent models in biomolecule simulations.Curr Opin Struct Biol 14,217-224,(2004).

[0609] Lee,M.S.,Feig,M.,Salsbury,F.R.,Jr.&Brooks,C.L.,3rd.New analytic approximation to the standard molecular volume definition and its application to generalized Born calculations.J Comput Chem 24,1348-1356,(2003).

[0610] Qui,D.,Shenkin,P.S.,Hollinger,F.P.&Still,W.C.The GB/SA Continuum Model for Solvation.A Fast Analytical Method for the Calculation of

Approximate Born Radii.J.Phys.Chem.A 101,3005-3014,(1997).

[0611] Frese,C.K.等人Unambiguous phosphosite localization using electron-transfer/higher-energy collision dissociation(EThcD).J Proteome Res12,1520-1525,(2013).

[0612] Swaney,D.L.,McAlister,G.C.&Coon,J.J.Decision tree-driven tandem mass spectrometry for shotgun proteomics.Nat Methods 5,959-964,(2008).

[0613] Saba,J.,Dutta,S.,Hemenway,E.&Viner,R.Increasing the productivity of glycopeptides analysis by using higher-energy collision dissociation-accurate mass-product-dependent electron transfer dissociation.Int J Proteomics 2012,560391,(2012).

[0614] Distler,U.等人Drift time-specific collision energies enable deep-coverage data-independent acquisition proteomics.Nat Methods 11,167-170,(2014).

[0615] Williamson,J.C.等人High-performance hybrid Orbitrap mass spectrometers for quantitative proteome analysis:Observations and implications.Proteomics 16,907-914,(2016).

[0616] Cox,J.等人Accurate proteome-wide label-free quantification by delayed normalization and maximal peptide ratio extraction,termed MaxLFQ.Mol Cell Proteomics 13,2513-2526,(2014).

[0617] Li,X.等人Quantifying Kinase-specific Phosphorylation Stoichiometry Using Stable Isotope Labeling In a Reverse In-gel Kinase Assay.Anal Chem,(2016).

[0618] Wang,Z.等人The structure of mitogen-activated protein kinase p38 at2.1-A resolution.Proc Natl Acad Sci U S A 94,2327-2332,(1997).

[0619] Barker,J.J.等人Fragment-based identification of Hsp90 inhibitors.ChemMedChem 4,963-966,(2009).

[0620] Chang,C.I.,Xu,B.E.,Akella,R.,Cobb,M.H.&Goldsmith,E.J.Crystal structures of MAP kinase p38 complexed to the docking sites on its nuclear substrate MEF2A and activator MKK3b.Mol Cell 9,1241-1249,(2002).

[0621] Wang,Z.等人Structural basis of inhibitor selectivity in MAP kinases.Structure 6,1117-1128,(1998).

[0622] Watterson,D.M.等人Development of Novel Chemical Probes to Address CNS Protein Kinase Involvement in Synaptic Dysfunction.PLoS One8,e66226,(2013).

[0623] White,A.,Pargellis,C.A.,Studts,J.M.,Werneburg,B.G.&Farmer,B.T.,2nd.Molecular basis of MAPK-activated protein kinase 2:p38 assembly.Proc Natl Acad Sci U S A 104,6353-6358,(2007).

[0624] Zhang,Y.Y.,Wu,J.W.&Wang,Z.X.A distinct interaction mode revealed by the crystal structure of the kinase p38alpha with the MAPK binding domain of the phosphatase MKP5.Sci Signal 4,ra88,(2011).

[0625] Leavitt,S.&Freire,E.Direct measurement of protein binding energetics by isothermal titration calorimetry.Curr Opin Struct Biol 11,560-566,(2001).

[0626] DeNardo,B.D.等人Quantitative phosphoproteomic analysis identifies activation of the RET and IGF-1R/IR signaling pathways in neuroblastoma.PLoS One 8,e82513,(2013).

[0627] Soderholm,S.,Hintsanen,P.,Ohman,T.,Aittokallio,T.&Nyman,T.A.PhosFox:a bioinformatics tool for peptide-level processing of LC-MS/MS-based phosphoproteomic data.Proteome Sci 12,36,(2014).

[0628] Adams,P.D.&Parker,P.J.Activation of mitogen-activated protein(MAP) kinase by a MAP kinase-kinase.J Biol Chem 267,13135-13137,(1992).

[0629] Boersema,P.J.,Raijmakers,R.,Lemeer,S.,Mohammed,S.&Heck,A.J.Multiplex peptide stable isotope dimethyl labeling for quantitative proteomics.Nat Protoc 4,484-494,(2009).

[0630] Lanning,M.E.等人Structure-based design of N-substituted1-hydroxy-4-sulfamoyl-2-naphthoates as selective inhibitors of the Mcl-1oncoprotein.Eur J Med Chem 113,273-292,(2016).

[0631] Jung,K.Y.等人Structural modifications of(Z)-3-(2-aminoethyl)-5-(4-ethoxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione that improve selectivity for inhibiting the proliferation of melanoma cells containing active ERK signaling.Org Biomol Chem 11,3706-3732,(2013).

[0632] Jiang,Q.等人Febrile Core Temperature is Essential for Optimal Host Defense in Bacterial Peritonitis.Infect.Immun.68,1265-1270,(2000).

[0633] Jiang,Q.,DeTolla,L.,Kalvakolanu,I.,Fitzgerald,B.&Hasday,J.D.Fever upregulates expression of pyrogenic cytokines in endotoxin-challenged mice.Am.J.Physiol.276,R1653-R1660,(1999).

[0634] Jiang,Q.等人Febrile range temperature modifies early systemic TNFa expression in mice challenged with bacterial endotoxin.Infect.Immun.67,1539-1546,(1999).

[0635] Workman,P.等人Guidelines for the welfare and use of animals in cancer research.Br J Cancer 102,1555-1577,(2010).

[0636] Dai,B.等人Extracellular Signal-Regulated Kinase Positively Regulates the Oncogenic Activity of MCT-1in Diffuse Large B-Cell Lymphoma.Cancer Research 69,7835-7843,(2009).

[0637] Fandy,T.,Abdallah,I.,Khayat,M.,Colby,D.&Hassan,H.In Vitro Characterization of Transport and Metabolism of the Alkaloids:Vincamine, Vinpocetine and Eburnamonine.Cancer Chemother Pharmacol in press,(2015).

[0638] Yu,M.等人Simultaneous determination of L-tetrahydropalmatine and cocaine in human plasma by simple UPLC-FLD method:application in clinical studies.J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 965,39-44,(2014).

[0639] Mason,C.W.等人Characterization of the transport,metabolism,and pharmacokinetics of the dopamine D3 receptor-selective fluorenyl-and2-pyridylphenyl amides developed for treatment of psychostimulant abuse.JPharmacol Exp Ther 333,854-864,(2010).

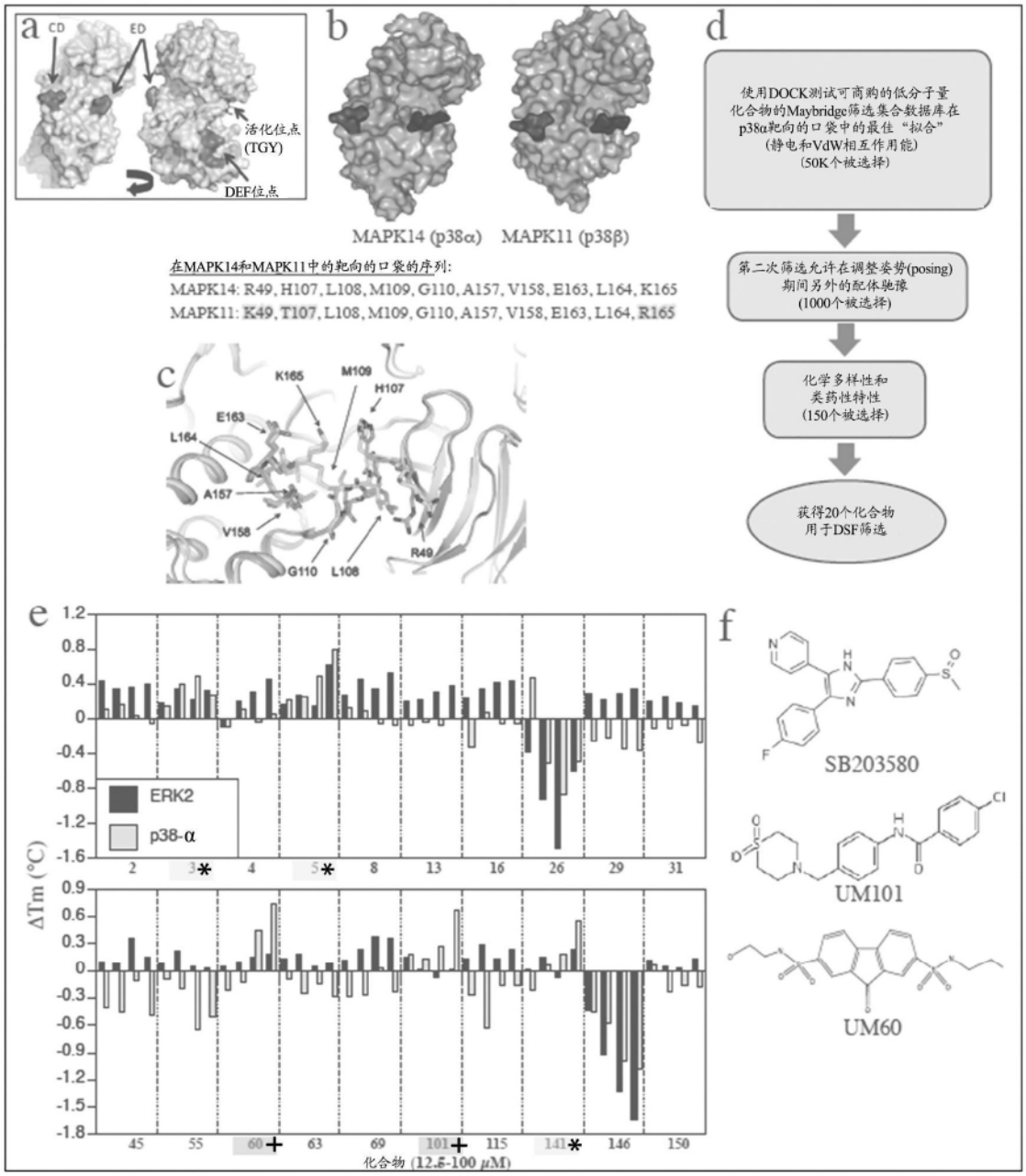

a
CD
ED
活化位点
(TGY)
DEF位点
b
MAPK14 (p38α)
MAPK11 (p38β)
在MAPK14和MAPK11中的靶向的口袋的序列:
MAPK14: R49, H107, L108, M109, G110, A157, V158, E163, L164, K165
MAPK11: K49, T107, L108, M109, G110, A157, V158, E163, L164, R165
c
K165
M109
H107
E163
L164
A157
V158
G110
L108
R49
d
使用DOCK测试可商购的低分子量
化合物的Maybridge筛选集合数据库在
p38α靶向的口袋中的最佳“拟合”
(静电和VdW相互作用能)
(50K个被选择)
第二次筛选允许在调整姿势(posing)
期间另外的配体驰豫
(1000个被选择)
化学多样性和
类药性特性
(150个被选择)
获得20个化合物
用于DSF筛选
e
ERK2
p38-α
ΔTm (°C)
化合物 (12.5-100 μM)
f
SB203580
UM101
UM60

图1

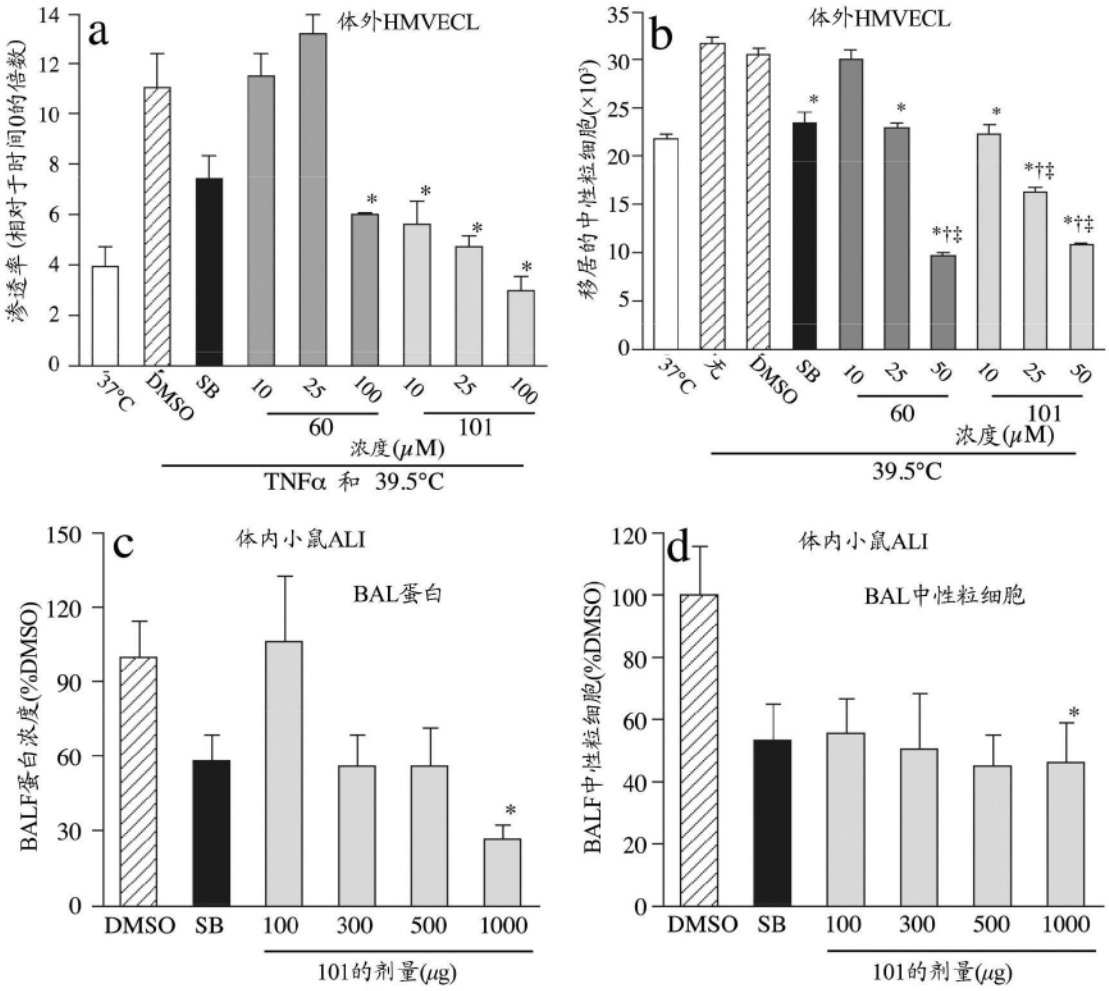

a
体外HMVECL
渗透率(相对于时间0的倍数)
37°C
DMSO
SB
10
25
100
10
25
100
60
101
浓度(μM)
TNFα 和 39.5°C
b
体外HMVECL
移居的中性粒细胞(×10³)
37°C
无
DMSO
SB
10
25
50
10
25
50
60
101
浓度(μM)
39.5°C
c
体内小鼠ALI
BAL蛋白
BALF蛋白浓度(%DMSO)
DMSO
SB
100
300
500
1000
101的剂量(μg)
d
体内小鼠ALI
BAL中性粒细胞
BALF中性粒细胞(%DMSO)
DMSO
SB
100
300
500
1000
101的剂量(μg)

图2

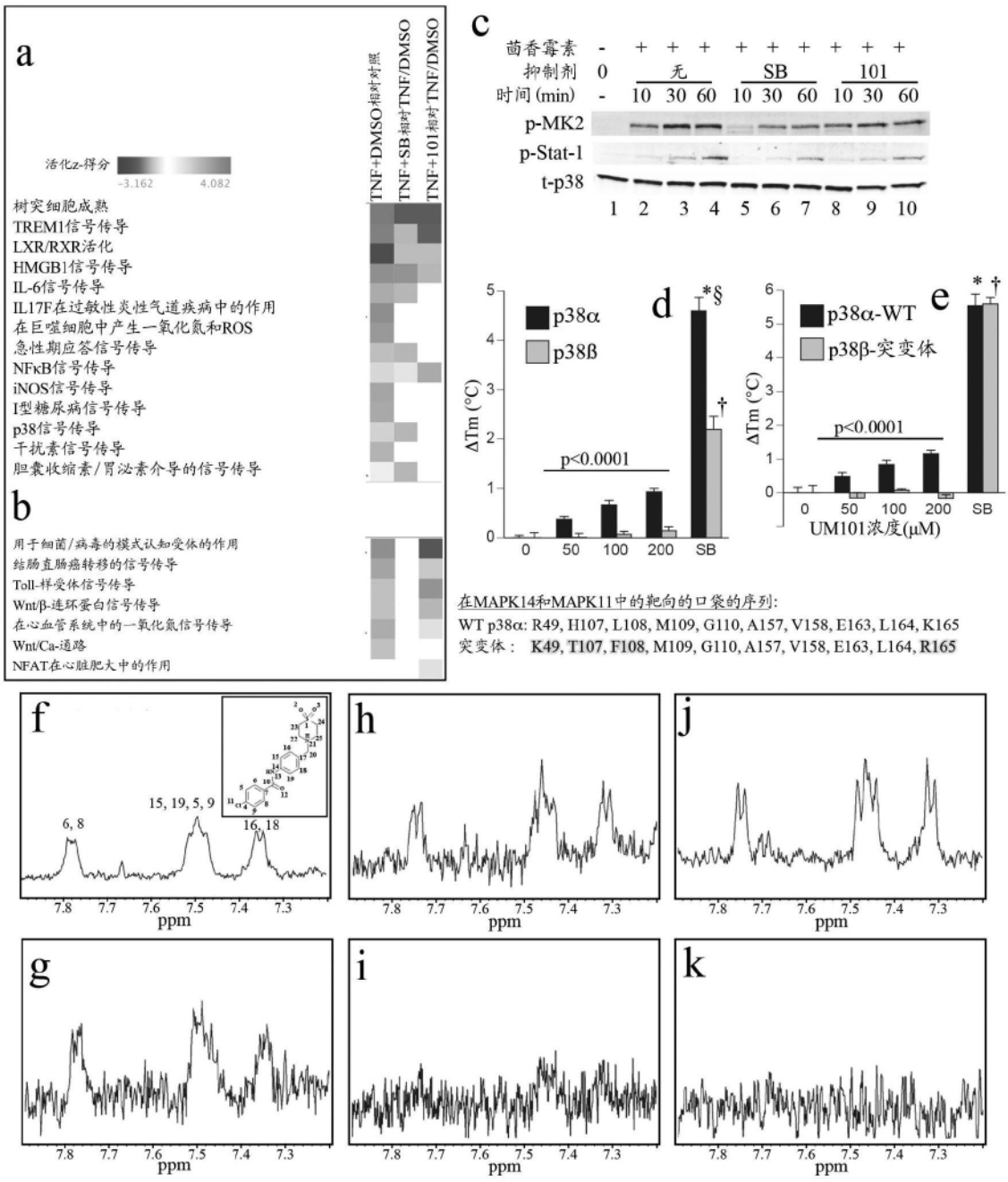
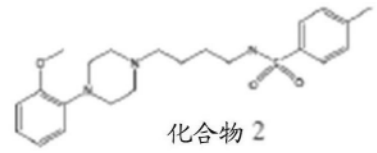
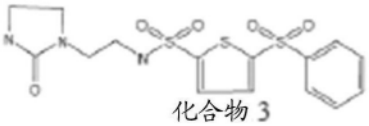
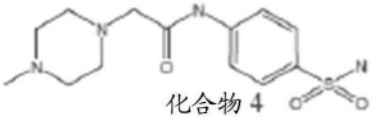
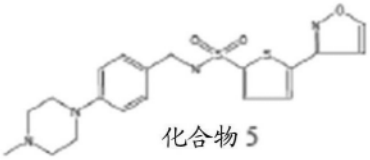

a
活化z-得分
-3.162
4.082
TNF+DMSO相对对照
TNF+SB相对TNF/DMSO
TNF+101相对TNF/DMSO
树突细胞成熟
TREM1信号传导
LXR/RXR活化
HMGB1信号传导
IL-6信号传导
IL17F在过敏性炎性气道疾病中的作用
在巨噬细胞中产生一氧化氮和ROS
急性期应答信号传导
NFκB信号传导
iNOS信号传导
I型糖尿病信号传导
p38信号传导
干扰素信号传导
胆囊收缩素/胃泌素介导的信号传导
b
用于细菌/病毒的模式认知受体的作用
结肠直肠癌转移的信号传导
Toll-样受体信号传导
Wnt/β-连环蛋白信号传导
在心血管系统中的一氧化氮信号传导
Wnt/Ca-通路
NFAT在心脏肥大中的作用
c
茴香霉素 - + + + + + + + + +
抑制剂 0 无 SB 101
时间(min) - 10 30 60 10 30 60 10 30 60
p-MK2
p-Stat-1
t-p38
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
d
p38α
p38ß
ΔTm (°C)
p<0.0001
0 50 100 200 SB
e
p38α-WT
p38β-突变体
ΔTm (°C)
p<0.0001
0 50 100 200 SB
UM101浓度(μM)
在MAPK14和MAPK11中的靶向的口袋的序列:
WT p38α: R49, H107, L108, M109, G110, A157, V158, E163, L164, K165
突变体: K49, T107, F108, M109, G110, A157, V158, E163, L164, R165
f
6, 8
15, 19, 5, 9
16, 18
h
j
g
i
k
7.8 7.7 7.6 7.5 7.4 7.3
ppm

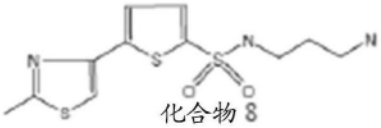
图3

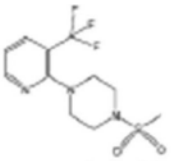

化合物 2

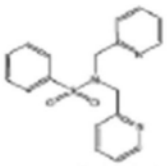

化合物 3

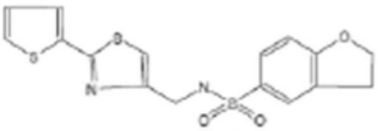

化合物 4

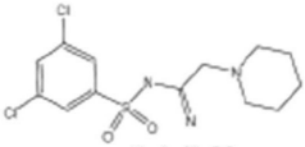

化合物 5

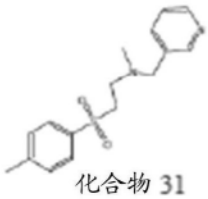

化合物 8

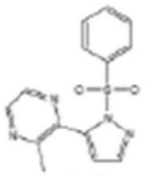

化合物 13

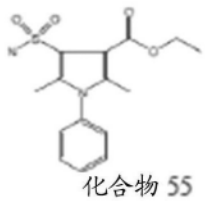

化合物 16

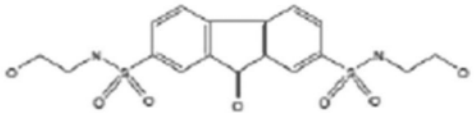

化合物 23

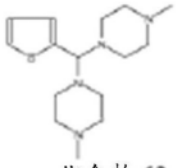

化合物 29

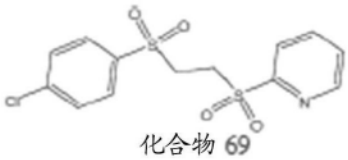

化合物 31

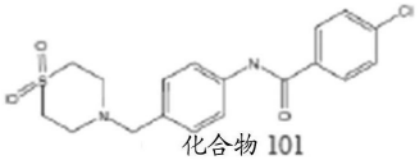

化合物 43

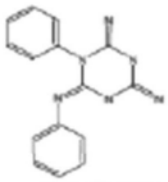

化合物 55

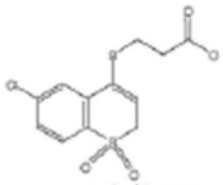

化合物 60

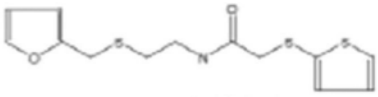

化合物 63


化合物 69


化合物 101


化合物 115


化合物 141


化合物 146

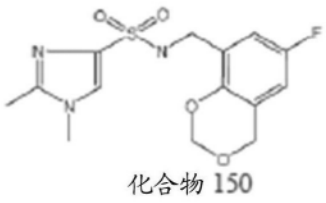

化合物 150

图4

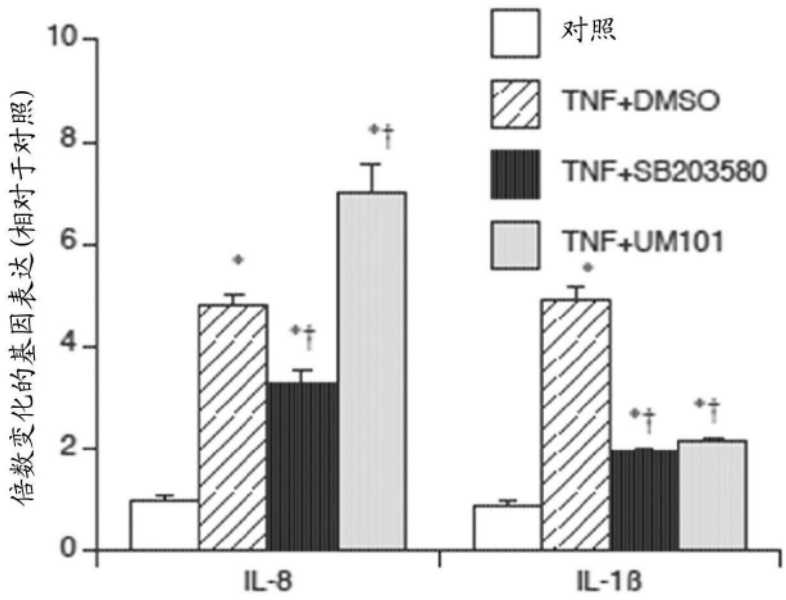

对照
TNF+DMSO
TNF+SB203580
TNF+UM101
倍数变化的基因表达(相对于对照)
10
8
6
4
2
0
IL-8
IL-1β

图5

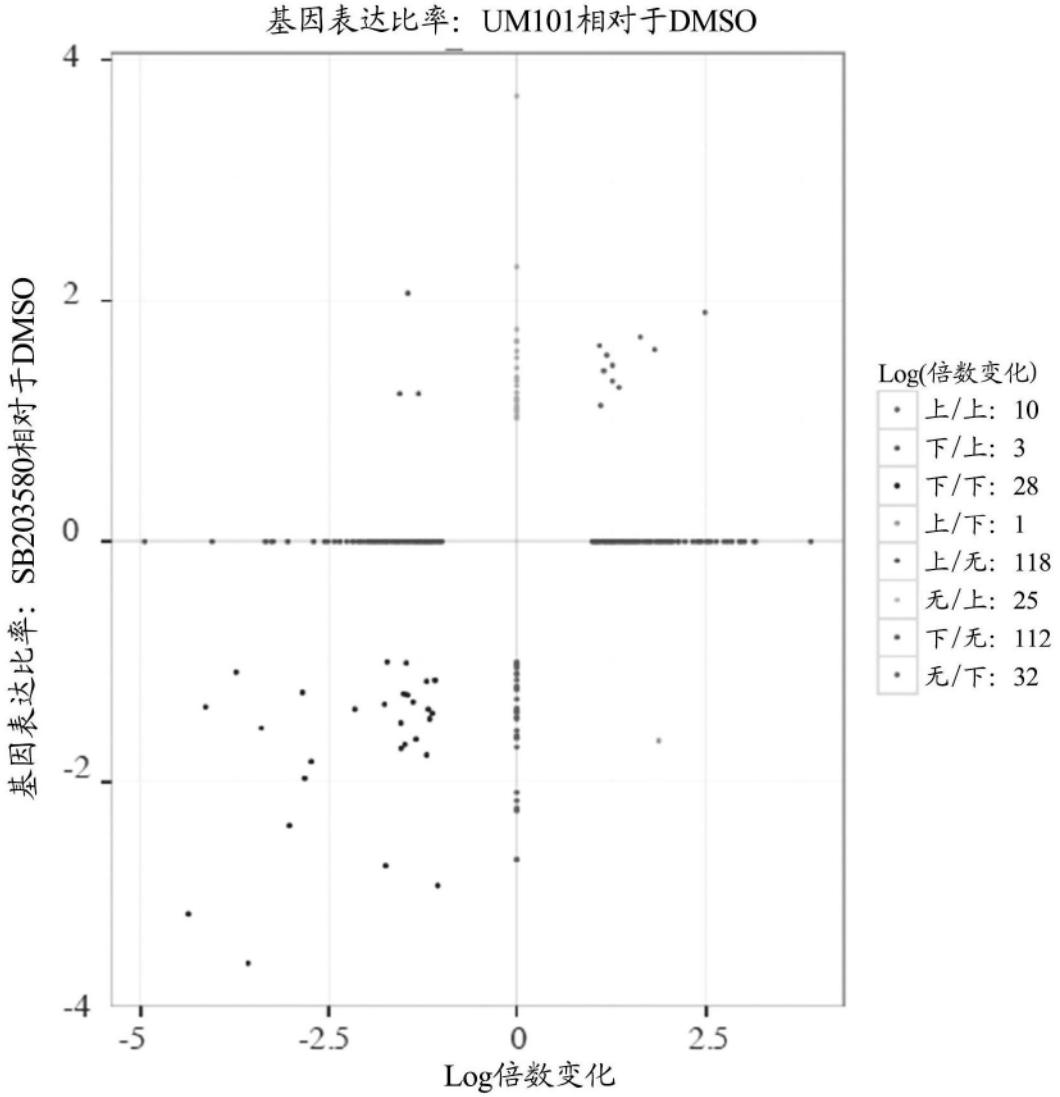

基因表达比率：UM101相对于DMSO
基因表达比率：SB203580相对于DMSO
4
2
0
-2
-4
-5
-2.5
0
2.5
Log倍数变化
Log(倍数变化)
上/上：10
下/上：3
下/下：28
上/下：1
上/无：118
无/上：25
下/无：112
无/下：32

图6

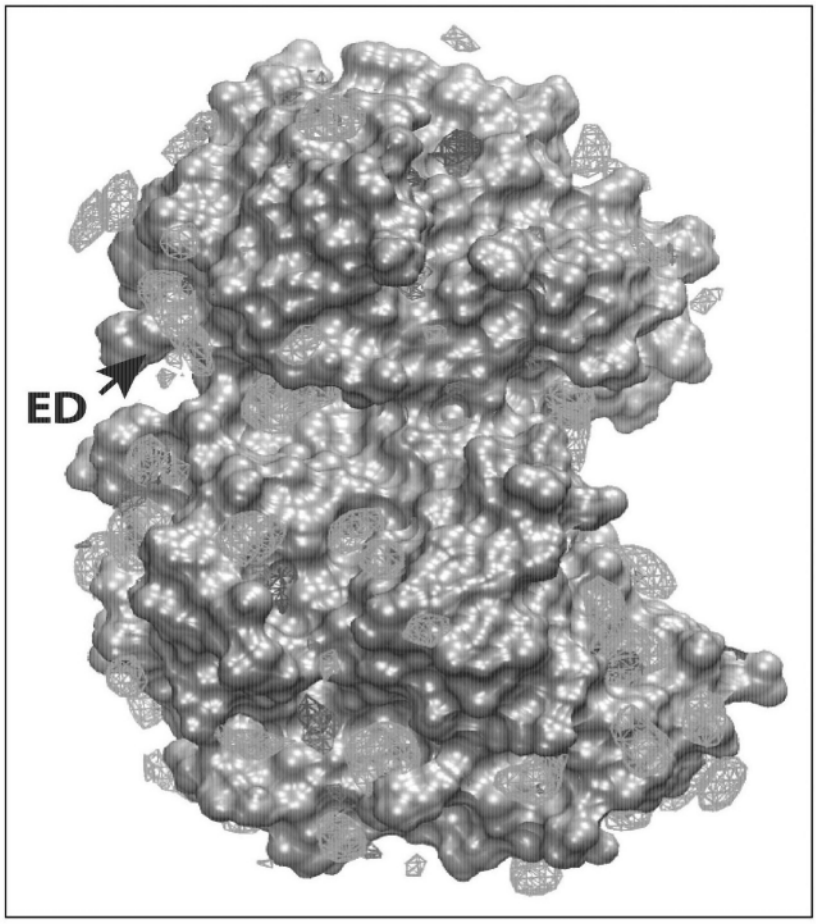


图7

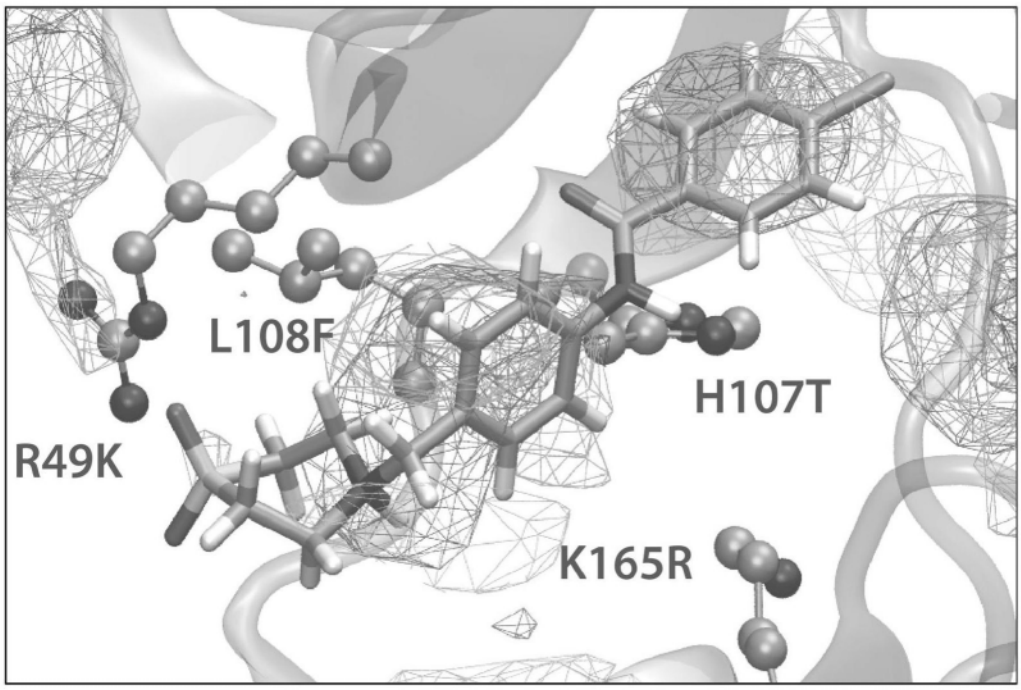


图8