



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101035791 B

(45) 授权公告日 2010.12.08

(21) 申请号 200580034375.9

(22) 申请日 2005.10.25

(30) 优先权数据

60/622,519 2004.10.26 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007.04.09

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2005/038071 2005.10.25

(87) PCT申请的公布数据

W02006/047354 EN 2006.05.04

(73) 专利权人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 董庆

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 魏永良

(51) Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

(56) 对比文件

US 5750522 A, 1998.05.12, 全文.

US 2004082582 A1, 2004.04.29, 全文.

WO 0240486 A2, 2002.05.23, 全文.

审查员 付伟

权利要求书 4 页 说明书 38 页

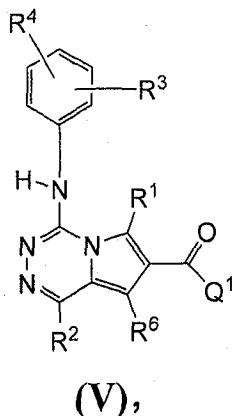
(54) 发明名称

作为 c-JUN N 末端激酶 (JNK) 和 P-38 激酶的抑制剂的吡咯并 [1,2-D] [1,2,4] 三嗪

(57) 摘要

式 (I) 的化合物: 其中取代基如说明书中定义, 其作为 c-Jun N 末端激酶 (JNK) 和 P-38 激酶的抑制剂。

1. 化合物, 或者其药学上可接受的盐, 其中该化合物具有式 (V) :



其中

R^1 为甲基 ;

R^2 为氢 ;

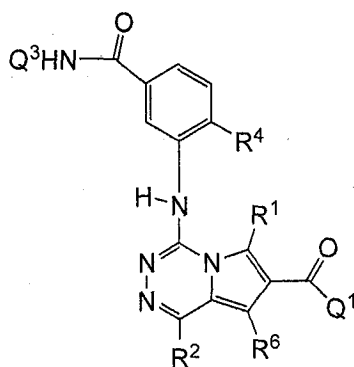
R^3 是氢、氯、甲基、氨基、羧基、乙基氨基羰基、异丙基氨基羰基、环丙基氨基羰基、苯甲基氨基羰基、吗啉代羰基、氨基羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、乙酰基氨基、乙氧基羰基氨基、异丙氧基羰基氨基、异丁氧基羰基氨基、苯基氨基羰基、噁唑基、三嗪基或乙基氨基羰基氨基 ;

R^4 选自氢、 C_{1-7} 烷基和 C_{1-7} 烷氧基 ;

R^6 为氢 ;

Q^1 为 C_{1-7} 烷氧基、苯基- C_{1-7} 烷基氨基、 C_{1-7} 烷基氨基或者 (单环 C_{3-7} 环烷基)-氨基。

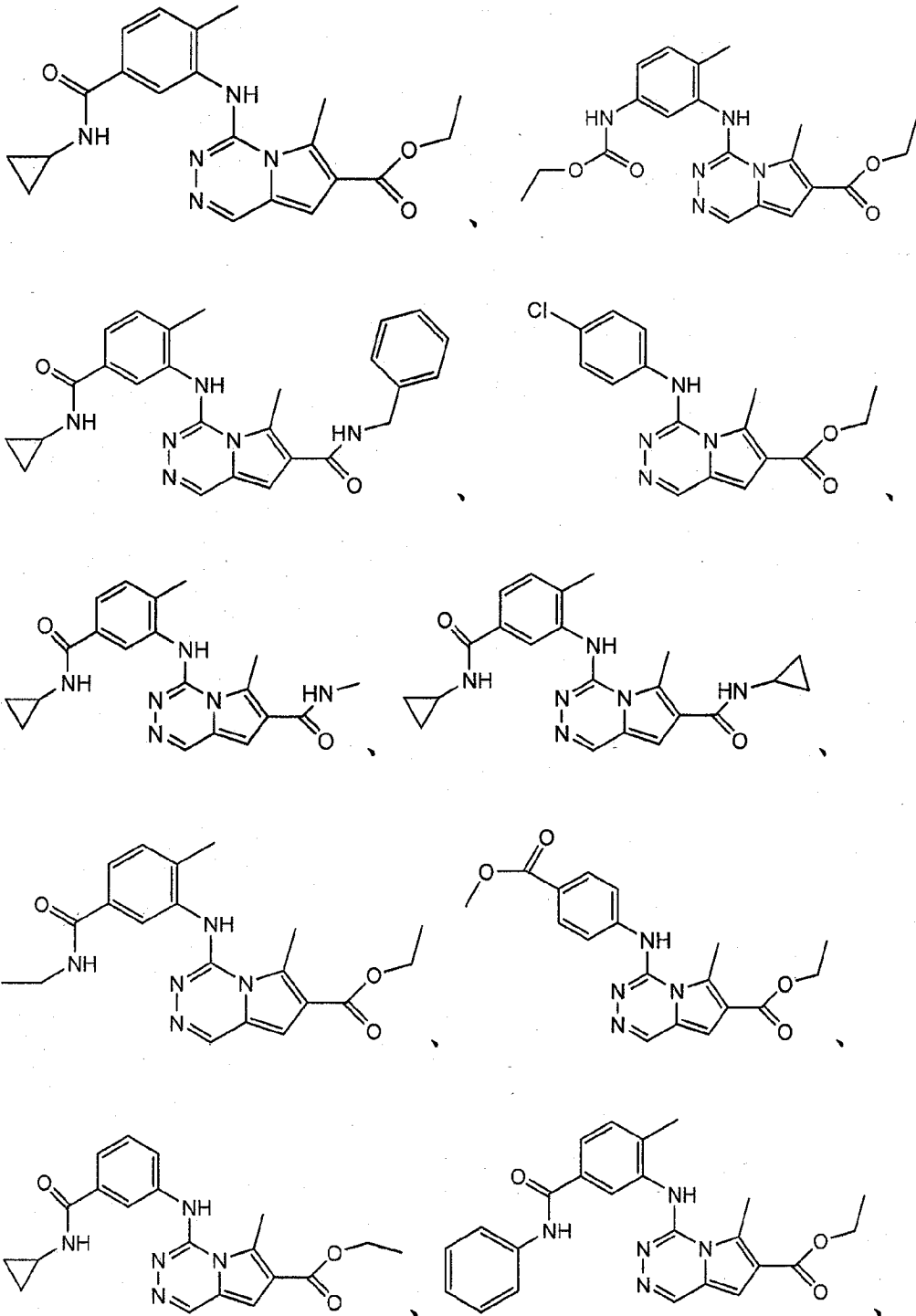
2. 根据权利要求 1 的化合物, 或者其药学上可接受的盐, 其中该化合物具有式 (IX) :

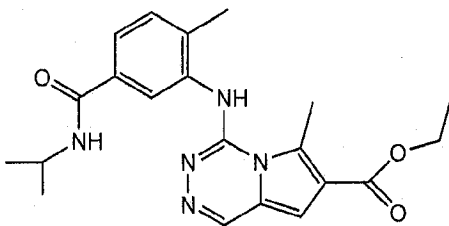
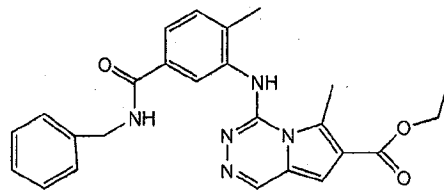
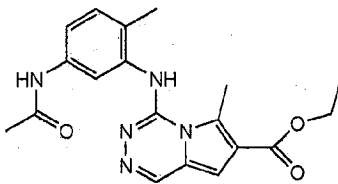
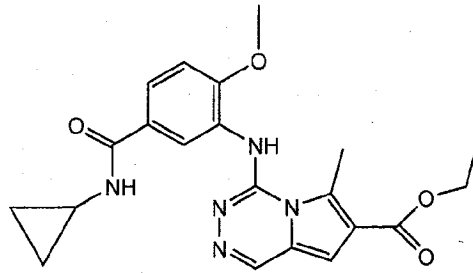
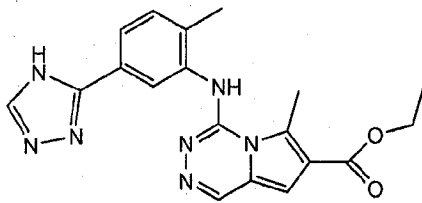
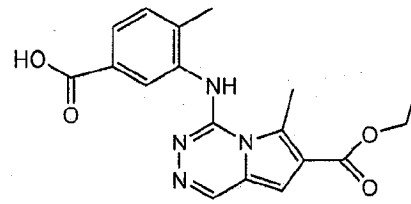
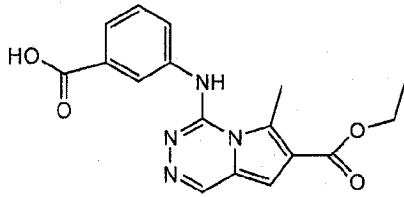
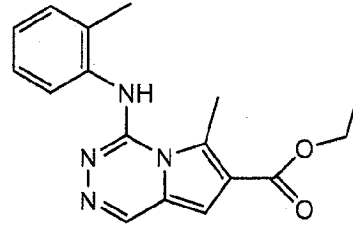
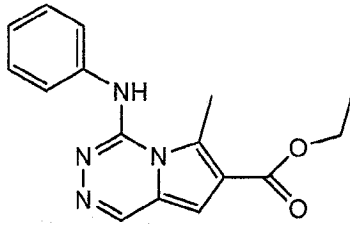
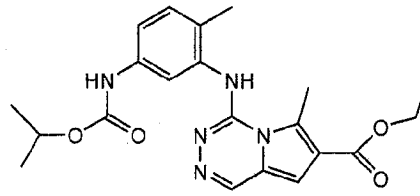
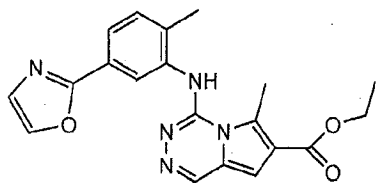


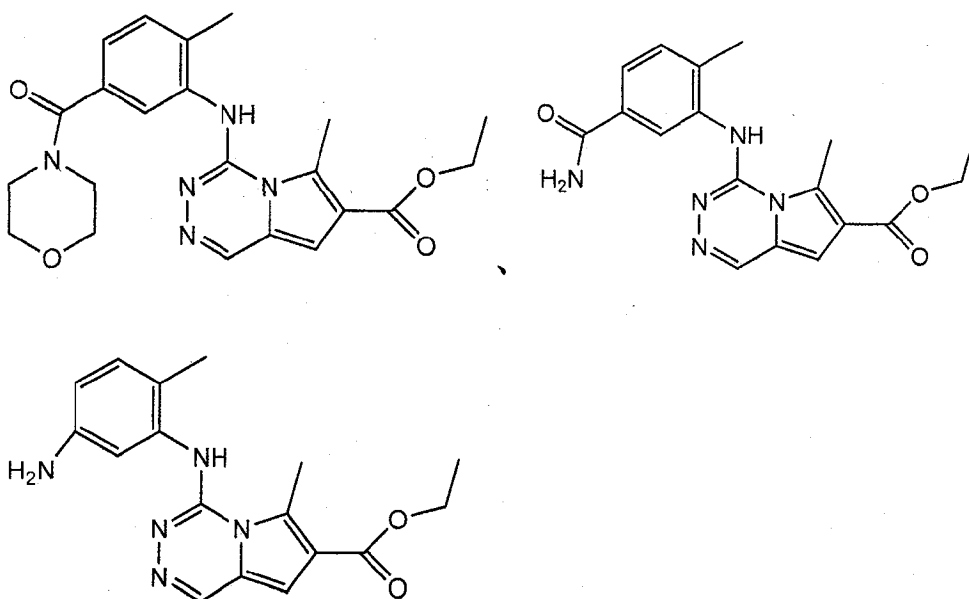
(IX)

其中 Q^3 为乙基、异丙基、环丙基、苄基、苯基或氢并且 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^6 和 Q^1 如权利要求 1 中定义。

3. 根据权利要求 1 的化合物, 其选自 :







或者其药学上可接受的盐。

4. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐用于生产药物组合物的用途, 所述药物组合物用于治疗、预防与 p38 激酶和 / 或 c-Jun N- 末端激酶活性有关的疾病或病症或者减轻所述疾病或病症的一种或多种症状。

5. 权利要求 4 的用途, 其中所述疾病或病症选自炎性疾病、自身免疫病、破坏性骨病、增殖性病症、血管生成病症、感染性疾病、神经变性疾病和病毒疾病。

6. 药物组合物, 其包含权利要求 1 的式 (V) 化合物或者其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

作为 c-JUN N 末端激酶 (JNK) 和 P-38 激酶的抑制剂的吡咯并 [1,2-D] [1,2,4] 三嗪

发明领域

[0001] 本发明提供了具有细胞因子抑制活性的化合物。在一些实施方案中,化合物是用于治疗与 p38 激酶和 / 或 JNK 相关的疾病和用于治疗 p38 激酶或 JNK 相关的疾病的吡咯并三嗪化合物。

[0002] 背景

[0003] 许多细胞因子参与炎症反应,包括 IL-1、IL6、IL-8 和 TNF- α 。细胞因子如 IL-1 和 TNF- α 的过量产生与多种疾病有关,所述疾病包括炎症性肠病、类风湿性关节炎、牛皮癣、多发性硬化、内毒素休克、骨质疏松症、阿尔茨海默氏病、和充血性心力衰竭,等等 [Henry 等人, *Drugs Fut.*, 24 :1345-1354(1999); Salituro 等人, *Curr. Med. Chem.*, 6 : 807-823(1999)]。在人类患者中的证据表明细胞因子的蛋白质拮抗剂可以有效治疗慢性炎症性疾病,如针对 TNF- α 的单克隆抗体 (Remicade) [Rankin 等人, *Br. J. Rheumatol.*, 34 : 334-342(1995)], 和可溶性 TNF- α 受体 -Rc 融合蛋白 (Etanercept) [Moreland 等人, *25 Ann. Intern. Med.*, 130 :478-486(1999)]。

[0004] 在许多细胞类型中应答外部刺激而发生 TNF- α 的生物合成,所述外部刺激例如促分裂原、感染性生物,或者创伤。TNF- α 产生的重要介质是促分裂原活化蛋白 (MAP) 激酶,包括 JNK 和 p38 激酶。这些激酶应答多种应激刺激而活化,所述刺激包括但不限于促炎细胞因子、内毒素、紫外线和渗透压休克。通过 TNF 受体家族成员的刺激活化 JNK 和 p38 途径,所述成员为诸如 TNFR1、CD40、疱疹病毒进入介质 (' HVEM') / 另一种 TNF 受体结合蛋白 (TRAF) - 结合的受体 (' ATAR')、CD95/Fas/Apo1、TRAIL/Apo2L 受体和 TNF 相关的活化诱导的细胞因子 (' TRANCE') 受体、NF- κ B 的受体活化剂 (' RANK')。

[0005] p38 有四种已知的同种型,即 p38 α 、p38 β 、p38 γ 和 p38 δ 。 α 和 β 同种型在炎症细胞中表达并且是 TNF- α 产生的关键调节剂。抑制细胞中 p38 α 和 β 酶导致 TNF- α 表达水平降低。而且,在炎症疾病的动物模型中施用 p38 α 和 β 的抑制剂已经证明此类抑制剂有效治疗那些疾病。因此,p38 酶在 IL-1 和 TNF- α 介导的炎症过程中起重要作用。已报导用于治疗炎症疾病的抑制 p38 激酶和细胞因子如 IL-1 和 TNF- α 的化合物公开在 Scios, Inc 的美国专利号 6,277,989 和 6,130,235; Vertex Pharmaceuticals Inc 的美国专利号 6,147,080 和 5,945,418; Smith-Kline Beecham Corp 的美国专利号 6,251,914、5,977,103 和 5,658,903; G. D. Searle & Co. 的美国专利号 5,932,576 和 6,087,496; Astra Zeneca 的 WO 00/56738 和 WO 01/27089; Johnson & Johnson 的 WO 01/34605; WO 00/12497 (作为 p38 激酶抑制剂的喹唑啉衍生物); WO 00/56738 (用于相同目的的吡啶和嘧啶衍生物); WO 00/12497 (讨论 p38 激酶抑制剂之间的关系); 和 WO 00/12074 (用作 p38 抑制剂的哌嗪和哌啶化合物)。

[0006] JNK (c-Jun N-末端激酶), 也称作应激活化蛋白激酶 (SAPK), 是丝氨酸 / 苏氨酸 MAP 激酶家族的成员。MAP 激酶信号级联在将在质膜接收的信号翻译成细胞生理和基因表达的改变中非常重要。JNK 应答多种刺激而活化,所述刺激包括炎症细胞因子、生长因子和

细胞应激,如紫外线。

[0007] JNK 与其他 MAPK 一起在介导对癌症、凝血酶诱导的血小板聚集、免疫缺陷病、自身免疫病、细胞死亡、变态反应、骨质疏松症和心脏病的细胞应答中起作用。与 JNK 途径活化有关的治疗靶标包括慢性髓性白血病 (CML)、类风湿性关节炎、哮喘、骨关节炎、局部缺血、癌症和神经变性疾病。

[0008] 已经鉴定了三种不同的基因 JNK1、JNK2、JNK3 并且在哺乳动物细胞中存在 JNK 的至少 10 种不同的剪接同种型 (Gupta 等人, EMBO J., 15 :2760-70 (1996))。通过促炎细胞因子,如肿瘤坏死因子- α (TNF α) 和白介素 1 β (IL-1 β), 以及环境应激,包括霉菌毒素、紫外辐射、低氧和渗透压休克可以活化 JNK 家族成员 (Minden 等人, Biochemica et Biophysica Acta, 1333 :F85-F104 (1997))。

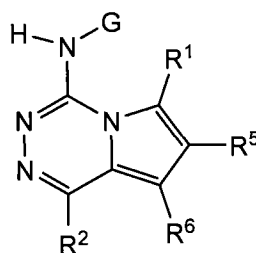
[0009] 用作酪氨酸激酶抑制剂的吡咯并三嗪化合物公开在 2000 年 5 月 18 日申请的转让给 Bristol-Myers Squibb 的美国专利申请序号 09/573, 829 中。此外,吡咯并三嗪激酶抑制剂公开在转让给 Bristol-Myers Squibb 的 W002/40486 中。公开 p38 激酶抑制剂的其他申请包括:W0 03/032970、W003/033482、W003/032971、W0 03/032986、W0 03/032980、W0 03/032987、W0 03/033483、W0 03/033457 和 W0 03/032972, 将它们并入本申请。将本文引用的每篇专利申请、专利和出版物引入本文作为参考。

[0010] 概述

[0011] 本文提供了治疗、预防 p38 激酶和 / 或 c-Jun N- 末端激酶 (JNK) 活性相关的疾病或者减轻与 p38 激酶和 / 或 c-Jun N- 末端激酶 (JNK) 活性相关的疾病的一种或多种症状的化合物、组合物和方法。在一个实施方案中,用于组合物和方法中的化合物是吡咯并三嗪。在另一实施方案中,所述化合物用作激酶抑制剂,包括 p38 α 、p38 β 激酶和 / 或 c-Jun N- 末端激酶,包括但不限于, JNK1、JNK2 和 JNK3。

[0012] 在一个实施方案中,本文提供的化合物具有式 I:

[0013]



(I)

[0014] 或者其药学上可接受的衍生物,其中选择 G、R¹、R²、R⁵ 和 R⁶ 使得所得化合物显示出 p38 激酶和 / 或 JNK 活性。

[0015] 还提供了含有如上定义的式 I 化合物与药学上可接受的载体组合的药物组合物。

[0016] 提供了治疗、预防哺乳动物中细胞因子介导的疾病或者减轻其一种或多种症状的方法,其包括对需要这种治疗的哺乳动物患者施用式 I 的化合物。被治疗、预防或者其症状得到减轻的疾病和病症包括但不限于,慢性炎性疾病、炎症性肠病、类风湿性关节炎、牛皮癣、多发性硬化、内毒素休克、骨质疏松症、阿尔茨海默氏病、和充血性心力衰竭。

[0017] 还提供了使用本文提供的化合物和组合物预防或者抑制炎症反应的方法。

[0018] 还提供了使用本文提供的化合物和组合物抑制 p38 激酶, 包括 p38 α 和 p38 β 激酶, 和 / 或 c-Jun N- 末端激酶, 包括 JNK1、JNK2 和 JNK3 活性的方法。还提供了使用本文提供的化合物和组合物介导细胞因子应答的方法。

[0019] 提供了制成品, 其含有包装材料、用于治疗、预防 p38 激酶和 / 或 JNK 介导的疾病或病症或者减轻其一种或多种症状的本文提供的化合物或组合物, 和标签, 该标签指出所述化合物或组合物用于治疗、预防 p38 激酶和 / 或 JNK 介导的疾病或病症或者减轻其一种或多种症状。

[0020] 发明详述

[0021] A. 定义

[0022] 除非另外定义, 本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域技术人员通常理解的相同的含义。除非另外指出, 本文全文公开中引用的所有专利、专利申请、公布的申请和出版物、Genbank 序列、数据库、网站和其他出版的材料都完整引入本文作为参考。对于对本文的术语有多种定义的情况, 以本章节为主。当引用 URL 或者其他此类标识符或者地址时, 理解此类标识符可以改变并且因特网上的具体信息易变, 但是通过搜索因特网可以发现等价信息。对其的引用证明了此类信息的可用性和公开传播。

[0023] 本文使用的 p38 α 指 Han 等人 (1995) *Biochim. Biophys. Acta* 1265(2-3) :224-7 中公开的酶。本文使用的 p38 β 指 Jiang 等人 (1996) *J. Biol. Chem.* 271(30) :17920-6 中公开的酶。本文使用的 p38 γ 指 Li 等人 (1996) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 228 :334-340 中公开的酶。本文使用的 p38 δ 指 Wang 等人 (1997) *J. Biol. Chem.* 272(38) :23668-74 中公开的酶。

[0024] 本文使用的“JNK”指 c-Jun N- 末端激酶, 也称作应激激活蛋白激酶 (SAPK)。它是丝氨酸 / 苏氨酸 MAP 激酶家族成员。已经鉴定了三种不同的基因 JNK1、JNK2、JNK3 并且在哺乳动物细胞中存在 JNK 的至少 10 种不同的剪接同种型 (Gupta 等人, *EMBO J.*, 15 : 2760-70 (1996))。通过促炎细胞因子, 如肿瘤坏死因子- α (TNF α) 和白介素 1 β (IL-1 β), 以及环境应激, 包括茴香霉素、紫外辐射、低氧和渗透压休克可以活化 JNK 家族成员 (Minden 等人, *Biochemica et Biophysica Acta*, 1333 :F85-F104 (1997))。

[0025] 本文使用的化合物的药学上可接受的衍生物包括其盐、酯、烯醇醚、烯醇酯、缩醛、缩酮、原酸酯、半缩醛、半缩酮、酸、碱、溶剂合物、水合物或者前体药物。此类衍生物可以由本领域技术人员用此类衍生的已知方法容易地制备。所产生的化合物可以施用于人或者动物而没有重大的毒性作用并且是药学活性的或者是前体药物。药学上可接受的盐包括但不限于, 胺盐, 如但不限于, N, N' - 二苯甲基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、氨、二乙醇胺和其他羟烷基胺、乙二胺、N- 甲基葡糖胺、普鲁卡因、N- 苯甲基苯乙胺、1- 对 - 氯代苯甲基 -2- 吡咯烷 -1' - 基甲基 - 苯并咪唑、二乙胺和其他烷基胺、哌嗪和三 (羟甲基) 氨基甲烷; 碱金属盐, 如但不限于锂、钾和钠; 碱土金属, 如但不限于钡、钙和镁; 过渡金属盐, 如但不限于锌; 和其他金属盐, 如但不限于, 磷酸氢钠和磷酸氢二钠; 还包括但不限于, 硝酸盐、硼酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、无机酸盐, 如但不限于, 盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐和硫酸盐; 和有机酸盐, 如但不限于, 乙酸盐、三氟乙酸盐、草酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、马来酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、丁酸盐、戊酸盐和延胡索酸

盐。此外,可以形成两性离子(“内盐”)。在一些实施方案中,化合物的盐形式提高了化合物的溶解速度和口服生物利用率。药学上可接受的酯包括但不限于,酸性基团的烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、环烷基和杂环基酯,包括但不限于,羧酸、磷酸、次膦酸、磺酸、亚磺酸和硼酸的酯。药学上可接受的烯醇醚包括,但不限于式 $C=C(OR)$ 的衍生物,其中 R 为氢、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、环烷基或者杂环基。药学上可接受的烯醇酯包括,但不限于式 $C=C(OC(O)R)$ 的衍生物,其中 R 为氢、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、环烷基或者杂环基。药学上可接受的溶剂合物和水合物是化合物与一个或多个溶剂或水分子,或者 1 到约 100 个、或者 1 到约 10 个、或者 1 到约 2、3 或者 4 个溶剂或者水分子形成的络合物。

[0026] 术语“烷基”指 1 到 20 个碳原子的直链或者支链的未取代的烃基,在一个实施方案中,为 1 到 7 个碳原子。表达“低级烷基”指 1 到 4 个碳原子的未取代的烷基。当对烷基或者其他基团使用下标时,该下标指基团可以含有的碳原子数目。术语“ C_{0-4} 烷基”包括键和 1 到 4 个碳原子的烷基。

[0027] 术语“环烷基”指饱和或者部分不饱和的非芳族环烃环系统,其优选含有 1 到 3 个环和每个环 3 到 7 个碳,所述环可以与不饱和的 C_3-C_7 碳环稠合。示例性基团包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环癸基、环十二烷基和金刚烷基(adamantyl)。“取代的环烷基”被如上述的一个或多个烷基或取代的烷基、或者作为烷基取代基的一个或多个上述基团取代。表达“低级环烷基”指含有 3 到 5 个碳原子的未取代的饱和或者不饱和的非芳族环烃环系统。

[0028] “亚烷基”指 1 到 6 个碳原子的线性饱和的二价烃基或者 3 到 6 个碳原子的分枝的饱和二价烃基,如亚甲基、亚乙基、亚丙基、2-甲基亚丙基、亚戊基等等。

[0029] “烯基”指含有至少一个双键的 2 到 6 个碳原子的线性一价烃基或者 3 到 6 个碳原子的分枝的一价烃基,例如,乙烯基、丙烯基等等。

[0030] “亚烯基”指含有至少一个双键的 2 到 6 个碳原子的线性二价烃基或者 3 到 6 个碳原子的分枝的二价烃基,例如,亚乙烯基、亚丙烯基等等。

[0031] “炔基”指含有至少一个三键的 2 到 6 个碳原子的线性一价烃基或者 3 到 6 个碳原子的分枝的二价烃基,例如,乙炔基、丙炔基等等。

[0032] “亚炔基”指含有至少一个三键的 2 到 6 个碳原子的线性二价烃基或者 3 到 6 个碳原子的分枝的一价烃基,例如,亚乙炔基、亚丙炔基等等。

[0033] “烷氧基”指基团 $-OR$, 其中 R 是如上面定义的烷基,例如,甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-丙氧基等等。

[0034] “酰基”指基团 $-C(O)R$, 其中 R 是烷基或者卤代烷基,例如,乙酰基、三氟乙酰基等等。

[0035] “酰氨基”指基团 $-NRC(O)R'$, 其中 R 是氢或者烷基, R' 是烷基、杂烷基和任选取代的杂环基烷基,例如,乙酰氨基、2-氨基-2-甲基丙酰胺,等等。

[0036] “卤”指氟、氯、溴或者碘,通常指氟和氯。

[0037] “卤代烷基”指用一个或多个相同或不同的卤原子取代的烷基,例如, $-CH_2Cl$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、等等。

[0038] “芳基”指 6 到 10 个环原子的一价单环或者二环芳族烃基,例如,苯基、1-萘基、

2- 萘基, 等等。芳基环可以任选与 5-、6- 或 7- 元单环饱和环稠合, 该饱和环含有独立地选自氧、氮或者硫的 1 或 2 个杂原子, 剩余的环原子是 C, 其中 1 或 2 个 C 原子任选被羰基置换。具有稠合环的代表性芳基包括, 但不限于, 2,3- 二氢苯并 [1,4] 二噁烷、苯并二氢吡喃、异色满、2,3- 二氢苯并呋喃、1,3- 二氢异苯并呋喃、苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯、1,2,3,4- 四氢异喹啉、1,2,3,4- 四氢喹啉、2,3- 二氢 -1H- 吡啶、2,3- 二氢 -1H- 异吡啶、苯并咪唑 -2- 酮、3H- 苯并噁唑 -2- 酮, 等等。

[0039] “杂芳基”指含有选自 N、O 或者 S 的 1、2 或者 3 个环杂原子的 5 到 10 个环原子的一价单环或者二环芳基, 剩余的环原子为 C。该术语还包括这样的基团, 其中环内的杂原子已经被氧化或者季铵化, 例如形成 N- 氧化物或者季铵盐。代表性实例包括但不限于, 噻吩基、苯并噻吩基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、喹啉基、喹喔啉基、咪唑基、呋喃基、苯并呋喃基、噻唑基、异噻唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑基、三唑基、吡唑基、吡咯基、吡啶基、2- 吡啶酮基、4- 吡啶酮基、N- 烷基 -2- 吡啶酮基、吡嗪酮基、哒嗪酮基、嘧啶酮基、噁唑酮基, 和它们的对应的 N- 氧化物, (例如, 吡啶基 N- 氧化物、喹啉基 N- 氧化物), 和它们的季铵盐等等。

[0040] “杂环”或者“杂环基”指 3 到 8 个环原子的环状非芳族基团, 其中一个或两个环原子是选自 N、O 或者 $S(O)_n$ 的杂原子 (其中 n 是 0 到 2 的整数), 剩余的环原子是 C, 其中一个或两个 C 原子任选被羰基置换。该术语还包括这样的基团, 其中环氮原子已经被氧化或者季铵化, 例如形成 N- 氧化物或者季铵盐。代表性实例包括但不限于, 四氢吡喃基、四氢呋喃基、四氢苯硫基、哌啶子基、吗啉代、哌嗪子基 (piperazino)、吡咯烷基、环氧乙烷基 (oxiranyl)、二噁烷、1,3- 二噁烷基、2,2- 二甲基 -1,3- 二噁烷基、环丁砜基 (sulfolanyl)、2- 噁唑烷酮基 (oxazolidonyl)、2- 咪唑烷酮基 (imidazolidonyl)、S, S- 二氧代 - 硫代吗啉代, 等等。

[0041] “杂环氨基”指 4 到 8 个环原子的饱和的一价环状基团, 其中至少一个环原子是 N 并且任选含有选自 N 或者 O 的额外环原子, 剩余的环原子是 C。该术语包括诸如吡咯烷基、哌啶子基、吗啉代、哌嗪子基等等。

[0042] “任选取代的烷基、烯基、炔基、烷氧基或者环烷基”指如本文定义的烷基、烯基、炔基、烷氧基或者环烷基, 其任选用 1、2、3 或者 4 个或者更多取代基独立地取代, 所述取代基选自烷基、苯基、苯甲基、卤代烷基、杂烷基、卤、氰基、杂环基、酰基、-OR (其中 R 是氢或者烷基)、-NRR' (其中 R 和 R' 独立地选自氢、酰基或者任选用羟基、烷氧基、氰基、卤、或者杂环基取代的烷基)、-NHCOR (其中 R 是任选用羟基、烷氧基、氰基、卤、或者杂环基取代的烷基)、-NRS(O)_nR' (其中 R 是氢或者烷基, n 是 0 到 2 的整数; R' 为氢、烷基或者杂烷基并且任选用羟基、烷氧基、氰基、卤、或者杂环基取代)、-NRS(O)_nNR' R'' (其中 R 是氢或者烷基, n 是 0 到 2 的整数; R' 和 R'' 独立地为氢、烷基或者杂烷基并且任选用羟基、烷氧基、氰基、卤、或者杂环基取代)、-S(O)_nR (其中 n 是 0 到 2 的整数; R 是氢、烷基或者杂烷基并且任选用羟基、烷氧基、氰基、卤、或者杂环基取代)、-S(O)_nNRR' (其中 n 是 0 到 2 的整数; R 和 R' 独立地为氢、烷基或者杂烷基并且任选用羟基、烷氧基、氰基、卤、或者杂环基取代)、-COOR、-(亚烷基)COOR (其中 R 是氢或者烷基)、-CONR'R'' 或 -(亚烷基)CONR'R'' (其中 R' 和 R'' 独立地为氢或者烷基, 或者一起与它们附着的氮原子形成杂环)。

[0043] “任选取代的芳基、杂芳基或者杂环基”指如上文定义的芳基、杂芳基或者杂环, 其

任选独立地用 1、2、3、4 个或者更多取代基取代,所述取代基选自烷基、苯基、苯甲基、卤代烷基、杂烷基、卤、氰基、酰基、-OR(其中 R 是氢或者烷基)、-NRR'(其中 R 和 R' 独立地选自氢、烷基或者酰基)、-NHCOR(其中 R 是烷基)、-NRS(O)_nR'(其中 R 是氢或者烷基, n 是 0 到 2 的整数; R' 为氢、烷基或者杂烷基)、-NRS(O)_nNR'R''(其中 R 为氢或者烷基, n 是 0 到 2 的整数; R' 和 R'' 独立地为氢、烷基或者杂烷基)、-S(O)_nR(其中 n 是 0 到 2 的整数; R 是氢、烷基或者杂烷基)、-S(O)_nNRR'(其中 n 是 0 到 2 的整数; R 和 R' 独立地为氢、烷基或者杂烷基)、-COOR、-(亚烷基)COOR(其中 R 是氢或者烷基)、-CONR'R'' 或者 -(亚烷基)CONR'R''(其中 R' 和 R'' 独立地为氢或者烷基)。

[0044] “杂烷基”指如上面定义的烷基,其携带选自 -NR^aR^b、-OR^c 的 1、2 或者 3 个取代基,其中 R^a、R^b 和 R^c 相互独立地选自氢、烷基或者酰基,或者 R^a 和 R^b 一起形成杂环氨基。代表性实例包括但不限于,羟基甲基、乙酰氧基甲基、3-羟基丙基、1,2-二羟基乙基、2-甲氧基乙基、2-氨基乙基、2-二甲基氨基乙基、2-乙酰基氨基乙基、3-[吡咯烷-1-基]乙基等等。

[0045] “杂烯基”指如上面定义的烯基,其携带选自 -NR^aR^b、-OR^c 或 -S(O)_nR^d 的 1 或者 2 个取代基,其中 R^a、R^b 和 R^c 相互独立地为氢或者烷基, R^d 为烷基或者 -NRR'(其中 R 和 R' 相互独立地为氢或者烷基)。代表性实例包括,但不限于,3-羟基-1-丙烯基、3-氨基丙-1-烯基、2-氨基磺酰基乙烯基、2-甲基磺酰基乙烯基,等等。

[0046] “杂炔基”指如上面定义的炔基,其携带选自 -NR^aR^b、-OR^c、-S(O)_nR^d 或 -S(O)_nNRR' 的一个或两个取代基(其中, R 和 R' 相互独立地为氢或者烷基),其中 R^a、R^b 和 R^c 相互独立地为氢或者烷基, R^d 为烷基, n 为 0 到 2 的整数。代表性实例包括,但不限于,3-羟基-1-丙炔基、3-二甲基氨基丙-1-炔基等等。

[0047] “杂烷氧基”指基团 -OR,其中 R 为如上文定义的杂烷基,例如,2-羟基乙氧基、3-羟基丙氧基、2,3-二羟基丙氧基、2-氨基乙氧基,等等。

[0048] “杂烷基氨基”指基团 -NR^aR^b,其中 R^a 为氢或者烷基, R^b 为如上定义的杂烷基,例如,2-羟基乙基氨基、3-二甲基氨基丙基氨基,等等。

[0049] “任选取代的杂环基烷基”指基团 -R^aR^b,其中 R^a 为亚烷基, R^b 为如上定义的任选取代的杂环基,例如,2-(吗啉-4-基)乙基、3-(哌啶-1-基)-2-甲基丙基,等等。

[0050] “任选取代的杂环基烯基”指基团 -R^aR^b,其中 R^a 为亚烯基, R^b 为如上定义的任选取代的杂环基,例如,3-(吗啉-4-基)丙-1-烯基、3-(哌啶-1-基)丙-1-烯基、3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-烯基,等等。

[0051] “任选取代的杂环基炔基”指基团 -R^aR^b,其中 R^a 为炔基, R^b 为如上定义的任选取代的杂环基,例如,3-(吗啉-4-基)丙-1-炔基、3-(哌啶-1-基)丙-1-炔基,等等。

[0052] “任选取代的杂环基烷氧基”指基团 -OR,其中 R 为如上定义的任选取代的杂环基烷基,例如,2-(吗啉-4-基)-乙氧基、3-(哌嗪-1-基)丙氧基、2-[2-氧代吡咯烷-1-基]乙氧基,等等。

[0053] “任选取代的杂环基烷基氨基”指基团 -NR^aR^b, R^a 为氢或者烷基, R^b 为如上定义的任选取代的杂环基烷基,例如,2-(吡咯烷-2-基)乙基氨基、3-(哌啶-1-基)丙基氨基,等等。

[0054] “任选取代的杂芳烷氧基”指基团 -OR^a,其中 R^a 为杂芳烷基,例如,2-(哌啶-3-基)乙氧基、2-[3(2H)-哒酮-1-基]乙氧基等等。

[0055] “任选”或者“任选地”指随后描述的事件或者环境可以但是不必须发生,并且该描述包括其中所述事件或者环境发生和不发生的情况。例如,“用烷基任选单取代或者二取代的芳基”指烷基可以但是不必须存在,并且该描述包括芳基被烷基单取代或者二取代的情况和该杂环基不被烷基取代的情况。

[0056] “氨基保护基”指在合成步骤中意在保护氮原子不发生不希望的那些有机基团,例如,苯甲基、苯甲氧基羰基 (CBZ)、叔丁氧基羰基 (Boc)、三氟乙酰基,等等。

[0057] 在说明书全文中,本领域技术人员可以选择基团和其取代基以提供稳定的部分和化合物。还理解如本文描述的化学基团可以(如合适和希望)是取代或未取代的、分枝或非分枝的。

[0058] 预期本文提供的化合物的所有立体异构体为混合物或者纯的或者基本上纯的形式。本文提供的化合物的定义包括所有可能的立体异构体和它们的混合物。它包括外消旋形式和具有特定活性的分离的旋光异构体。外消旋形式可以通过物理方法拆分,例如,分级结晶、非对映异构体衍生物体的分离或结晶或者通过手性柱色谱法分离。可以通过常规方法从外消旋化合物得到各自旋光异构体,所述方法为例如与旋光活性酸的盐形成,然后结晶。

[0059] 本文提供的化合物还可以具有前体药物形式。将在体内转化以提供生物活性剂的任何化合物都是前体药物。前体药物的多种形式是本领域公知的。此类前体药物衍生物体的例子见例如:

[0060] a) Design of Prodrugs, 编著: H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) 和 Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, K. Widder, 等人编辑 (Academic Press, 1985);

[0061] b) A Textbook of Drug Design and Development, 编者: KrosgaardLarsen 和 H. Bundgaard, Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs," by H. Bundgaard, p. 113-191 (1991); and

[0062] c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992), 将它们都引入本文作为参考。

[0063] 将还理解还预期本文提供的化合物的溶剂合物(例如,水合物)。溶剂化的方法是本领域公知的。

[0064] 本文使用的治疗指其中疾病或者病症的一种或多种症状得到改善或者有益地改变的任何方式。治疗还包括本文的化合物和组合物的任何药学用途,如用于治疗 p38 激酶和 / 或 JNK 介导的疾病或者病症,或者其中涉及 p38 激酶活性,包括 p38 α 和 p38 β 激酶活性,和 / 或 JNK 活性,包括但不限于 JNK1、JNK2 和 JNK3 活性的疾病或者病症。

[0065] 如本文使用的,通过特定化合物或者药物组合物的施用改善特定病症的症状指任何减轻(永久或者暂时的,持续或短暂的),其可以规因于该组合物的施用或者与该组合物的施用有关。

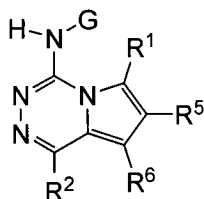
[0066] 本文使用的 IC₅₀ 指在测量应答的测定法中,具体测试化合物实现最大应答(如 p38 α 激酶和 / 或 JNK 活性的调节)的 50% 抑制的量、浓度或者剂量。

[0067] 本文使用的术语“患者”意在包括所有受试者,包括哺乳动物种类,如人,其受到 p38 酶和 / 或 JNK 水平的影响。

[0068] B. 化合物

[0069] 在一些实施方案中,本文提供的化合物为下式:

[0070]



[0071] 或者其药学上可接受的衍生物,其中:

[0072] R^1 为氢、烷基或卤;[0073] R^2 为氢或烷基;[0074] G 为芳基、芳烷基、环烷基、杂芳基、杂芳烷基或杂环基环,其任选与苯基环稠合,并且任选用 R^3 和 / 或 R^4 取代;[0075] R^3 选自:

[0076] (a) 氨基、烷基氨基或二烷基氨基;

[0077] (b) 酰氨基;

[0078] (c) 任选取代的杂环基;

[0079] (d) 任选取代的芳基或杂芳基;

[0080] (e) 杂烷基;

[0081] (f) 杂烯基;

[0082] (g) 杂炔基;

[0083] (h) 杂烷氧基;

[0084] (i) 杂烷基氨基;

[0085] (j) 任选取代的杂环基烷基;

[0086] (k) 任选取代的杂环基烯基;

[0087] (l) 任选取代的杂环基炔基;

[0088] (m) 任选取代的杂环基烷氧基或杂环氧基;

[0089] (n) 任选取代的杂环基烷基氨基;

[0090] (o) 任选取代的杂环基烷基羰基;

[0091] (p) 杂烷基羰基;

[0092] (q) $-NHSO_2R^6$, 其中 R^6 为烷基、杂烷基或任选取代的杂环基烷基;[0093] (r) $-NHSO_2NR^7R^8$, 其中 R^7 和 R^8 相互独立地为氢、烷基或杂烷基;[0094] (s) $-Y-(\text{亚烷基})_{n1}-R^9$, 其中: Y 为单键、 $-O-$ 、 $-NH-$ 或 $-S(O)_n-$ (其中 n 和 $n1$ 独立地为 0 到 2 的整数); 并且 R^9 为卤、氰基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基、 $-COOH$ 、 $-COR^{10}$ 、 $-COOR^{11}$ 、 $-CONR^{12}R^{13}$ 、 $-SO_2R^{14}$ 、 $-SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-NHSO_2R^{17}$ 或 $-NHSO_2NR^{18}R^{19}$, 其中 R^{10} 为烷基或任选取代的杂环, R^{11} 为烷基, R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 相互独立地为氢、烷基或杂烷基;[0095] (s) $-C(=NR^{20})(NR^{21}R^{22})$, 其中 R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 独立地代表氢、烷基或羟基, 或 R^{20} 和 R^{21} 一起为 $-(CH_2)_n-$, 其中 n 为 2 或者 3, R^{22} 为氢或烷基;[0096] (u) $-NHC(X)NR^{23}R^{24}$, 其中 X 为 $-O-$ 或 $-S-$, R^{23} 和 R^{24} 相互独立地为氢、烷基或杂烷基;[0097] (v) $-CONR^{25}R^{26}$, 其中 R^{25} 和 R^{26} 独立地代表氢、烷基、杂烷基、芳基、芳烷基、环烷基或任选取代的杂环基烷基, 或者 R^{25} 和 R^{26} 一起与它们连接的氮形成任选取代的杂环基环;

[0098] (w) $-S(O)_nR^{27}$, 其中 n 为 0 到 2 的整数, R^{27} 为烷基、杂烷基, 任选取代的杂环基烷基或 $-NR^{28}R^{29}$, 其中 R^{28} 和 R^{29} 相互独立地为氢、烷基或杂烷基;

[0099] (x) 环烷基烷基、环烷基炔基和环烷基炔基, 所有都用烷基、卤、羟基或氨基任选取代;

[0100] (y) 芳基氨基亚烷基或杂芳基氨基亚烷基;

[0101] (z) $Z-$ 亚烷基 $-NR^{30}R^{31}$ 或 $Z-$ 亚烷基 $-OR^{32}$, 其中 Z 为 $-NH-$ 、 $-N$ (低级烷基)- 或 $-O-$, R^{30} 、 R^{31} 和 R^{32} 相互独立地为氢、烷基或杂烷基;

[0102] (aa) $-OC(O)-$ 亚烷基 $-CO_2H$ 或 $-OC(O)-NR'R''$ 其中 R' 和 R'' 独立地为氢或烷基;

[0103] (bb) 杂芳基亚烯基或杂芳基亚炔基;

[0104] (cc) 氢;

[0105] (dd) 卤;

[0106] (ee) 拟卤 (pseudohalo);

[0107] (ff) 羟基;

[0108] (gg) 任选取代的烷氧基;

[0109] (hh) $C(L)R^{40}$, 其中 L 为 O 、 S 或 NR^{55} ; R^{40} 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳基鎏 (heteroarylium)、任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、 $C(L)R^{56}$ 、卤、拟卤、 OR^{55} 、 SR^{55} 、 $NR^{57}R^{58}$ 或 $SiR^{52}R^{53}R^{54}$; 其中 R^{52} 、 R^{53} 和 R^{54} 如如下的 (i) 或 (ii) 选择: (i) R^{52} 、 R^{53} 和 R^{54} 相互独立地为氢、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂芳基鎏、环烷基、杂环基、 OR^{55} 或者 $NR^{62}R^{63}$; 或者 (ii) R^{52} 、 R^{53} 和 R^{54} 的任何两个一起形成亚烷基、亚烯基、亚炔基、杂亚烷基; 并且另一个如 (i) 选择; R^{55} 为氢、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂芳基鎏、环烷基或者杂环基; R^{56} 为氢、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂芳基鎏、环烷基、杂环基、 OR^{55} 或者 $NR^{64}R^{65}$; 其中 R^{64} 和 R^{65} 独立地为氢、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂芳基鎏、环烷基、杂环基、 OR^{66} 或者 $NR^{62}R^{63}$; 或 R^{64} 和 R^{65} 一起形成亚烷基、亚烯基、亚炔基、杂亚烷基, 其中 R^{66} 为氢、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂芳基鎏、环烷基或者杂环基; R^{57} 和 R^{58} 如如下的 (i) 或者 (ii) 中选择: (i) R^{57} 和 R^{58} 各自独立地为氢、任选取代的烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂芳基鎏、环烷基、杂环基、 OR^{55} 、 $NR^{67}R^{68}$ 或者 $C(L)R^{69}$, 其中 R^{67} 和 R^{68} 各自独立地为氢、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂芳基鎏、环烷基或者杂环基, 或者一起形成亚烷基、亚烯基、亚炔基、杂亚烷基; R^{69} 为氢、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂芳基鎏、环烷基、杂环基、 OR^{70} 或者 $NR^{62}R^{63}$, 其中 R^{70} 为烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂芳基鎏、环烷基、杂环基; 或者 (ii) R^{57} 和 R^{58} 一起形成亚烷基、亚烯基、亚炔基、杂亚烷基、或亚烷氧基亚烷基 (alkylenoxyalkylene); R^{62} 和 R^{63} 各自独立地为氢、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂芳基鎏、环烷基、杂环基, 或者 R^{62} 和 R^{63} 一起形成亚烷基、亚烯基、亚炔基、杂亚烷基; 和

[0110] (ii) 任选取代的烷基;

[0111] R^4 选自:

[0112] (a) 氢;

[0113] (b) 卤;

[0114] (c) 烷基;

[0115] (d) 烷氧基; 和

- [0116] (e) 羟基；
- [0117] 或者 R^3 和 R^4 , 其取代环上的相邻原子, 一起形成亚烷二氧基、硫基亚烷氧基或者亚烷二硫氧基 (alkylenedithioxy)；
- [0118] R^5 选自
- [0119] (a) 氢；
- [0120] (b) 卤；
- [0121] (c) 烷基；
- [0122] (d) 卤代烷基；
- [0123] (e) 硫烷基；
- [0124] (f) 羟基；
- [0125] (g) 氨基；
- [0126] (h) 烷基氨基；
- [0127] (i) 二烷基氨基；
- [0128] (j) 杂烷基；
- [0129] (k) 任选取代的杂环；
- [0130] (l) 任选取代的杂环基烷基；
- [0131] (m) 任选取代的杂环基烷氧基；
- [0132] (n) 烷基磺酰基；
- [0133] (o) 氨基磺酰基、单-烷基氨基磺酰基或者二-烷基氨基磺酰基；
- [0134] (p) 杂烷氧基；和
- [0135] (q) 羧基；
- [0136] $-NHSO_2R^6$, 其中 R^6 是烷基、杂烷基或者任选取代的杂环基烷基；
- [0137] (r) $-NHSO_2NR^7R^8$, 其中 R^7 和 R^8 相互独立地为氢、烷基或杂烷基；
- [0138] (s) $-Y-(\text{亚烷基})_m-R^9$ 其中: Y 为单键、 $-O-$ 、 $-NH-$ 或 $-S(O)_n-$ (其中 n 和 $n1$ 相互独立地为 0 到 2 的整数)；并且 R^9 为卤、氰基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基、 $-COOH$ 、 $-COR^{10}$ 、 $-COOR^{11}$ 、 $-CONR^{12}R^{13}$ 、 $-SO_2R^{14}$ 、 $-SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-NHSO_2R^{17}$ 或 $-NHSO_2NR^{18}R^{19}$, 其中 R^{10} 为烷基或任选取代的杂环、 R^{11} 为烷基, R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 相互独立地为氢、烷基或杂烷基；
- [0139] (t) $-C(=NR^{20})(NR^{21}R^{22})$, 其中 R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 独立地代表氢、烷基或羟基, 或者 R^{20} 和 R^{21} 一起为 $-(CH_2)_n-$, 其中 n 为 2 或者 3, R^{22} 为氢或烷基；
- [0140] (u) $-NHC(X)NR^{23}R^{24}$, 其中 X 为 $-O-$ 或 $-S-$, R^{23} 和 R^{24} 相互独立地为氢、烷基或杂烷基；
- [0141] (v) $-CONR^{25}R^{26}$, 其中 R^{25} 和 R^{26} 独立地代表氢、烷基、杂烷基或任选取代的杂环基烷基, 或者 R^{25} 和 R^{26} 与它们连接的氮一起形成任选取代的杂环基环；
- [0142] (w) $-S(O)_nR^{27}$, 其中 n 为 0 到 2 的整数, R^{27} 为烷基、杂烷基、任选取代的杂环基烷基或 $-NR^{28}R^{29}$, 其中 R^{28} 和 R^{29} 相互独立地为氢、烷基或杂烷基；
- [0143] (x) 环烷基烷基、环烷基炔基和环烷基炔基, 所有的被烷基、卤、羟基或氨基任选取代；
- [0144] (y) 芳基氨基亚烷基或者杂芳基氨基亚烷基；
- [0145] (z) $Z-$ 亚烷基 $-NR^{30}R^{31}$ 或者 $Z-$ 亚烷基 $-OR^{32}$, 其中 Z 为 $-NH-$ 、 $-N$ (低级烷基)- 或

者 -O-, R^{30} 、 R^{31} 和 R^{32} 相互独立地为氢、烷基或杂烷基；

[0146] (aa) $-OC(O)-$ 亚烷基 $-CO_2H$ 或者 $-OC(O)-NR'R''$ ，其中 R' 和 R'' 独立地为氢或者烷基；

[0147] (bb) 杂芳基亚烯基或者杂芳基亚炔基；

[0148] (cc) 氢；

[0149] (dd) 卤；

[0150] (ee) 拟卤；

[0151] (ff) 羟基；

[0152] (gg) 任选取代的烷氧基；

[0153] (hh) $C(L)R^{40}$ ，其中 L 为 O、S 或 NR^{55} ； R^{40} 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳基鎓、任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、 $C(L)R^{56}$ 、卤、拟卤、 OR^{55} 、 SR^{55} 、 $NR^{57}R^{58}$ 或 $SiR^{52}R^{53}R^{54}$ ；其中 R^{52} 、 R^{53} 和 R^{54} 如如下 (i) 或者 (ii) 中选择：(i) R^{52} 、 R^{53} 和 R^{54} 各自独立地为氢、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂芳基鎓、环烷基、杂环基、 OR^{55} 或者 $NR^{62}R^{63}$ ；或者 (ii) R^{52} 、 R^{53} 和 R^{54} 的任何两个一起形成亚烷基、亚烯基、亚炔基、杂亚烷基；并且另一个如 (i) 中选择； R^{55} 为氢、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂芳基鎓、环烷基或者杂环基； R^{56} 为氢、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂芳基鎓、环烷基、杂环基、 OR^{55} 或者 $NR^{64}R^{65}$ ；其中 R^{64} 和 R^{65} 各自独立地为氢、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂芳基鎓、环烷基、杂环基、 OR^{66} 或者 $NR^{62}R^{63}$ ，或者 R^{64} 和 R^{65} 一起形成亚烷基、亚烯基、亚炔基、杂亚烷基，其中 R^{66} 为氢、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂芳基鎓、环烷基或者杂环基； R^{57} 和 R^{58} 如如下的 (i) 或者 (ii) 选择：(i) R^{57} 和 R^{58} 各自独立地为氢、任选取代的烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂芳基鎓、环烷基、杂环基、 OR^{55} 、 $NR^{67}R^{68}$ 或者 $C(L)R^{69}$ ，其中 R^{67} 和 R^{68} 各自独立地为氢、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂芳基鎓、环烷基或者杂环基、或者一起形成亚烷基、亚烯基、亚炔基、杂亚烷基； R^{69} 为氢、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂芳基鎓、环烷基、杂环基、 OR^{70} 或者 $NR^{62}R^{63}$ ，其中 R^{70} 为烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂芳基鎓、环烷基、杂环基；或者 (ii) R^{57} 和 R^{58} 一起形成亚烷基、亚烯基、亚炔基、杂亚烷基、或亚烷氧基亚烷基； R^{62} 和 R^{63} 各自独立地为氢、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂芳基鎓、环烷基、杂环基、或者 R^{62} 和 R^{63} 一起形成亚烷基、亚烯基、亚炔基、杂亚烷基；和

[0154] (ii) 任选取代的烷基；和

[0155] R^6 选自：

[0156] (a) 氢；

[0157] (b) 卤；

[0158] (c) 烷基；和

[0159] (d) 烷氧基。

[0160] 在一些实施方案中，化合物的选择条件是当 R^2 是烷基时，G 是具有一个氮的饱和的杂环基。

[0161] 在一些实施方案中， R^1 是氢或者烷基。在一些实施方案中， R^1 是氢或者甲基。

[0162] 在一些实施方案中， R^2 是氢或者烷基。在一些实施方案中， R^2 是氢。

[0163] 在一些实施方案中，G 是芳基。在其他实施方案中，G 是苯基。

[0164] 在一些实施方案中， R^3 是杂环基、氨基、 $-Y-R^9$ 、 $-NHC(X)NR^{23}R^{24}$ 、 $-CONR^{25}R^{26}$ 、 COR^{40} ，其

中 R^{40} 是氢、任选取代的烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、 $C(L)R^{56}$ 、 OR^{55} 或者 $NR^{57}R^{58}$ 。

[0165] 在一些实施方案中, R^9 是任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基、 $-COOH$ 、 $-COR^{10}$ 、 $-COOR^{11}$ 、 $-CONR^{12}R^{13}$, 其中 R^{10} 是烷基或任选取代的杂环、 R^{11} 是烷基, R^{12} 和 R^{13} 相互独立地为氢、烷基或杂烷基。

[0166] 在一些实施方案中, 其中 R^{40} 是氢、任选取代的烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、 COR^{56} 、 OR^{55} 或者 $NR^{57}R^{58}$ 。

[0167] 在一些实施方案中, R^{55} 是氢、烷基、芳基、杂芳基、环烷基、或杂环基。

[0168] 在一些实施方案中, R^{56} 是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂芳基鎓、环烷基、杂环基、 OR^{55} 或者 $NR^{64}R^{65}$; 其中 R^{64} 和 R^{65} 各自独立地为氢或者烷基。

[0169] 在一些实施方案中, R^{57} 和 R^{58} 如下面的 (i) 或者 (ii) 中选择: (i) R^{57} 和 R^{58} 各自独立地为氢、任选取代的烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂芳基鎓、环烷基、杂环基、 OR^{55} 、 $NR^{67}R^{68}$ 或者 $C(L)R^{69}$, 其中 R^{67} 、 R^{67} 和 R^{68} 各自独立地为氢或者烷基, 或者 (ii) R^{57} 和 R^{58} 一起形成亚烷基、亚烯基、亚炔基、杂亚烷基或亚烷氧基亚烷基。

[0170] 在其他实施方案中, R^3 是卤、烷基、氨基、烷基氨基、羧基、烷基氨基羰基、环烷基氨基羰基、芳烷基氨基羰基、杂环基羰基、氨基羰基、烷氧基羰基、烷氧基羰基氨基、芳基氨基羰基、噁唑基、杂环基和烷基氨基羰基氨基。

[0171] 在其他实施方案中, R^3 是氯、甲基、氨基、羧基、乙基氨基羰基、异丙基氨基羰基、环丙基氨基羰基、苯甲基氨基羰基、吗啉代羰基、氨基羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、乙氧基羰基氨基、异丙氧基羰基氨基、异丁氧基羰基氨基、苯基氨基羰基、噁唑基、三嗪基和乙基氨基羰基氨基。

[0172] 在一些实施方案中, R^4 是烷基或烷氧基。在一些实施方案中, R^4 是甲基或者甲氧基。在其他实施方案中, R^4 是甲基。

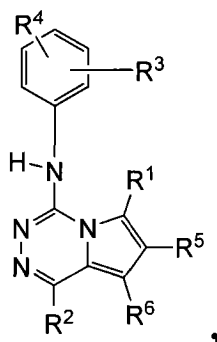
[0173] 在一些实施方案中, R^5 是氢、烷基、烷氧基羰基、芳烷基氨基羰基、烷基氨基羰基和环烷基氨基羰基。

[0174] 在一些实施方案中, R^5 是氢、乙氧基羰基、苯甲基氨基羰基、甲基氨基羰基和环丙基氨基羰基。

[0175] 在一些实施方案中, R^6 是氢。

[0176] 在一些实施方案中, 本文提供的化合物具有下式:

[0177]



[0178] 其中

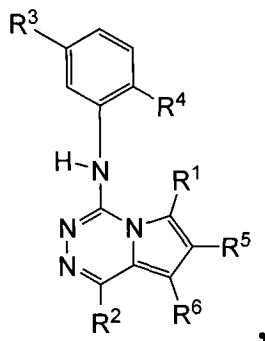
[0179] R^3 是氯、甲基、氨基、羧基、乙基氨基羰基、异丙基氨基羰基、环丙基氨基羰基、苯甲

基氨基羰基、吗啉代羰基、氨基羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、乙氧基羰基氨基、异丙氧基羰基氨基、异丁氧基羰基氨基、苯基氨基羰基、噁唑基、三嗪基、或者乙基氨基羰基氨基；

[0180] 其他变量在本文别处描述。

[0181] 在一些实施方案中，本文提供的化合物具有下式：

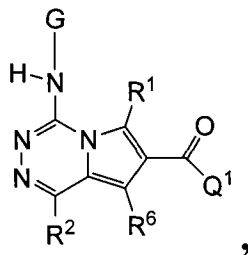
[0182]



[0183] 其中变量如本文别处描述。

[0184] 在一些实施方案中，本文提供的化合物具有下式：

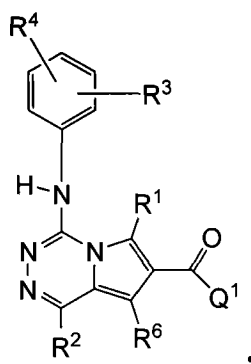
[0185]



[0186] 其中变量如本文别处描述。

[0187] 在一些实施方案中，本文提供的化合物具有下式：

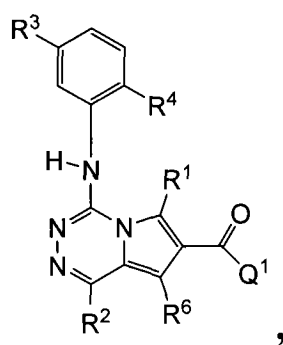
[0188]



[0189] 其中 Q¹ 是烷基、烷氧基、芳烷基氨基、烷基氨基和环烷基氨基并且其他变量如本文别处描述。

[0190] 在一些实施方案中，本文提供的化合物具有下式：

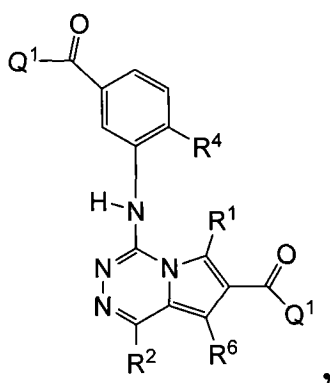
[0191]



[0192] 其他变量如本文别处描述。

[0193] 在一些实施方案中, 本文提供的化合物具有下式:

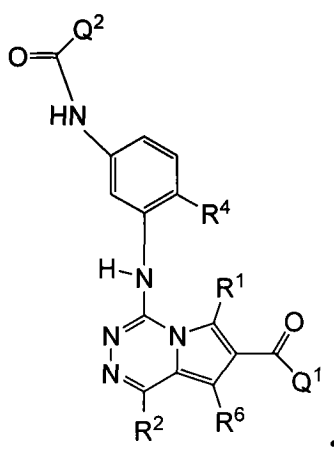
[0194]



[0195] 其他变量如本文别处描述。

[0196] 在一些实施方案中, 本文提供的化合物具有下式:

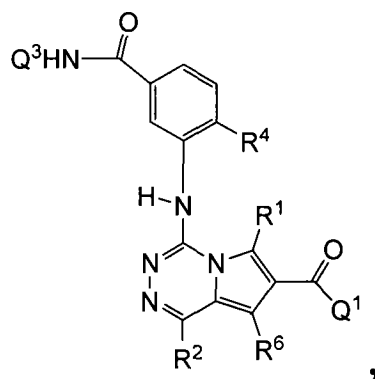
[0197]



[0198] 其中 Q^2 是烷氧基或者烷基氨基羰基并且其他变量如本文别处描述。

[0199] 在一些实施方案中, 本文提供的化合物具有下式:

[0200]

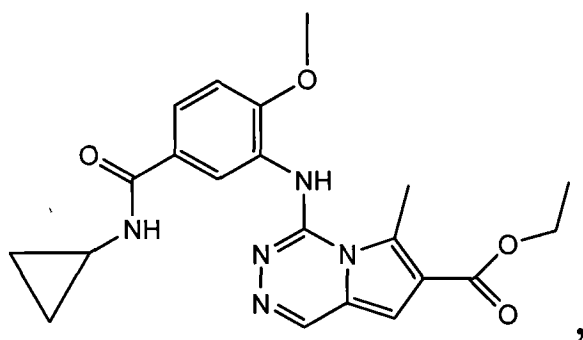


[0201] 其中 Q^3 是氢、烷基、环烷基、芳烷基和芳基；其他变量如本文别处描述。

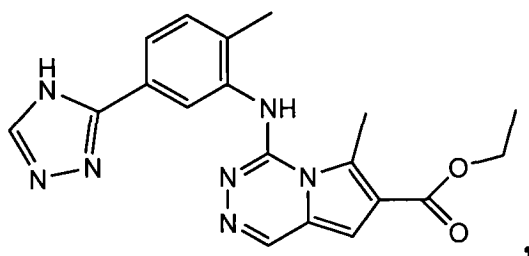
[0202] 在一些实施方案中，所提供的化合物选自：

[0203]

1.

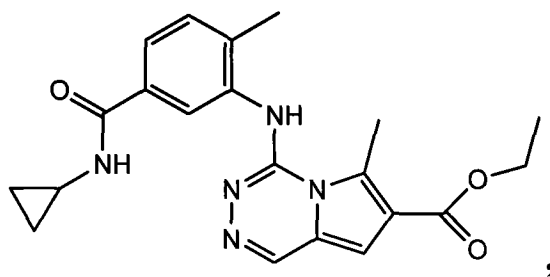


2.

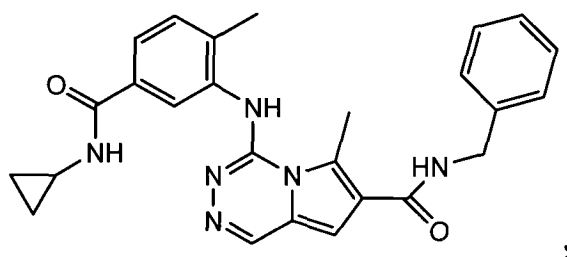


[0204]

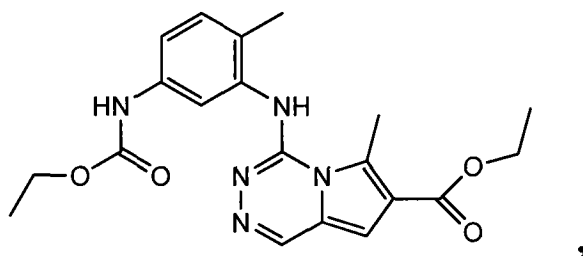
3.



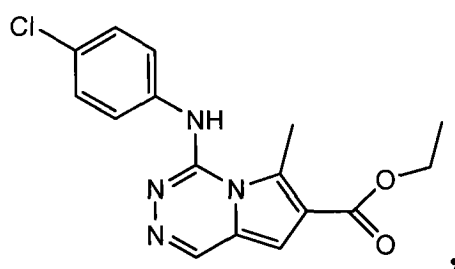
4.



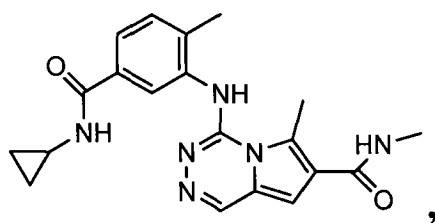
5.



6.

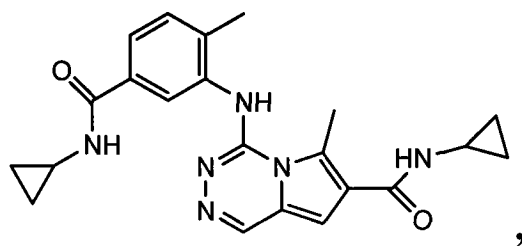


7.

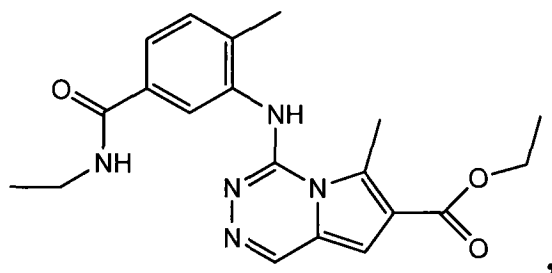


[0205]

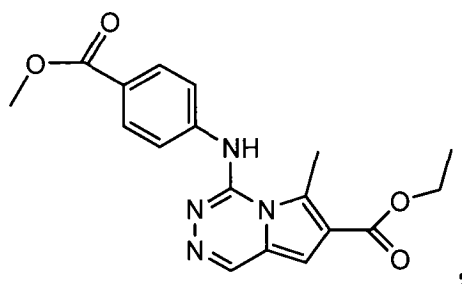
8.



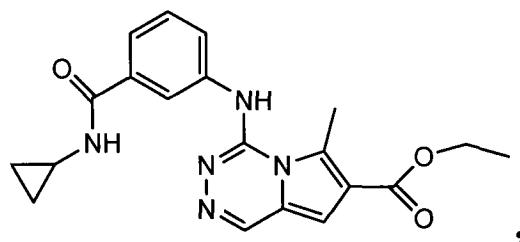
9



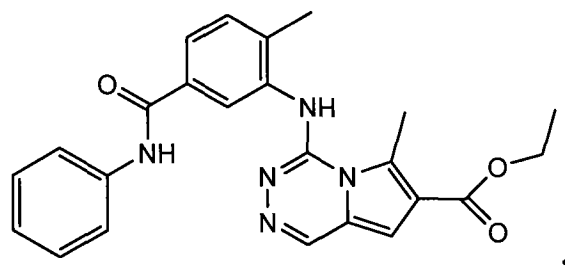
10.



11.

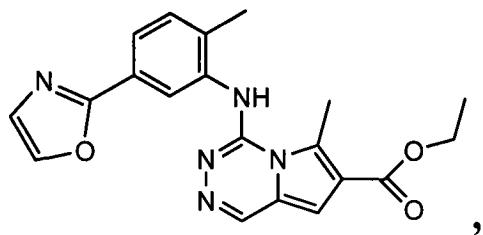


12.

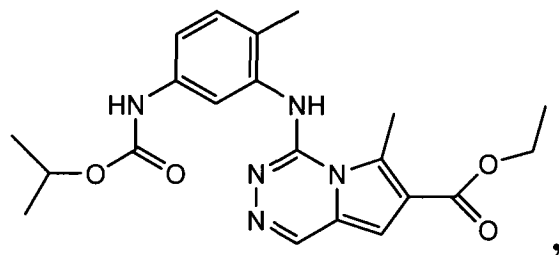


[0206]

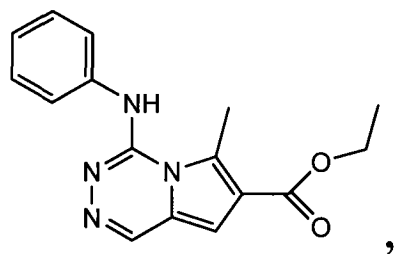
13.



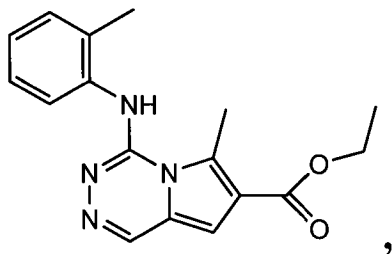
14.



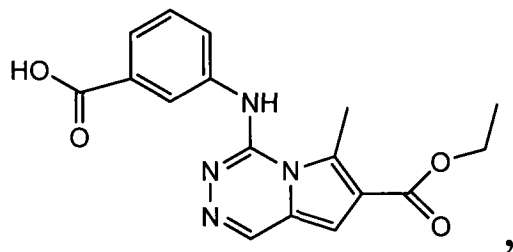
15.



16.

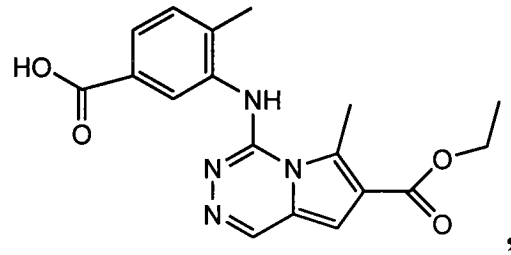


17.

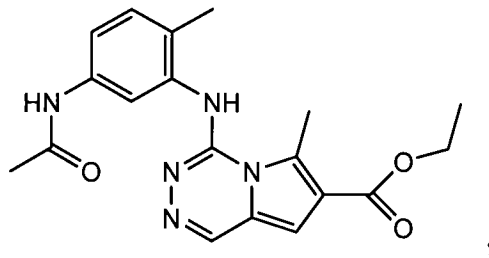


[0207]

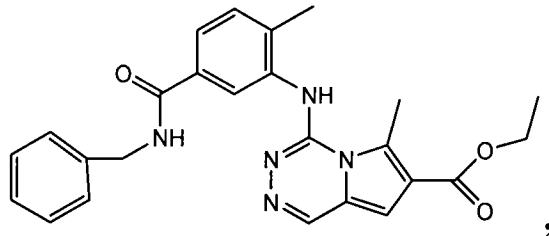
18.



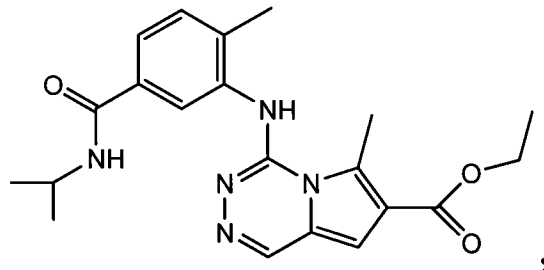
19.



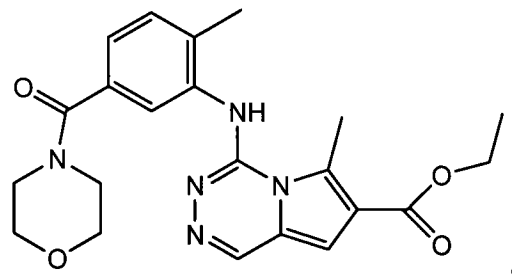
20.



21.

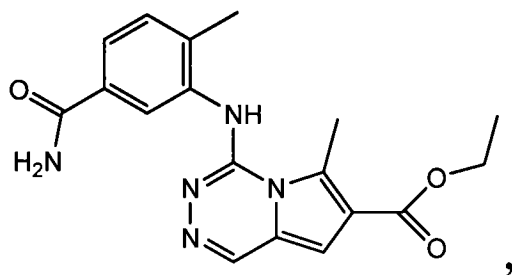


22.

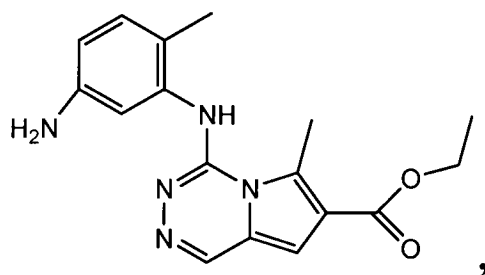


[0208]

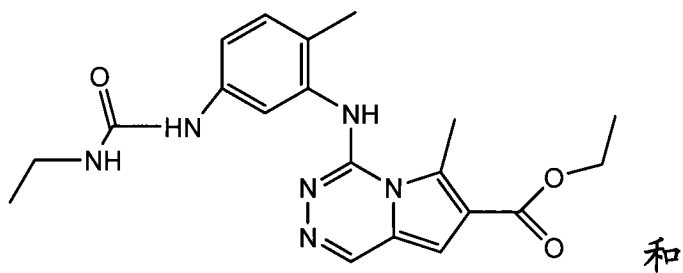
23.



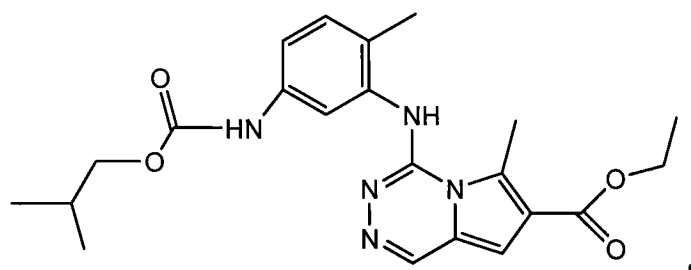
24.



25.

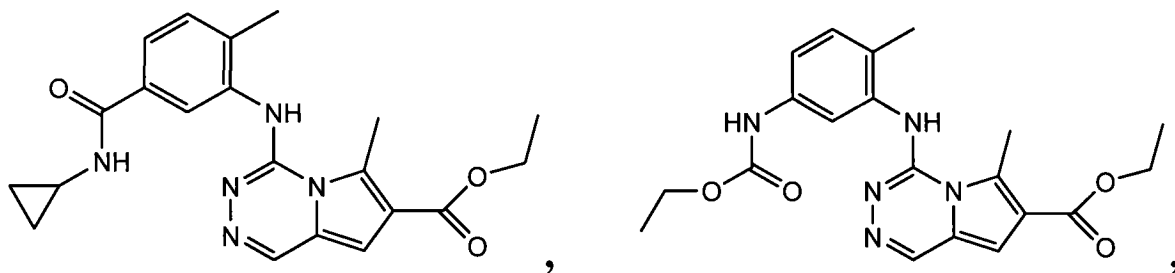


26.

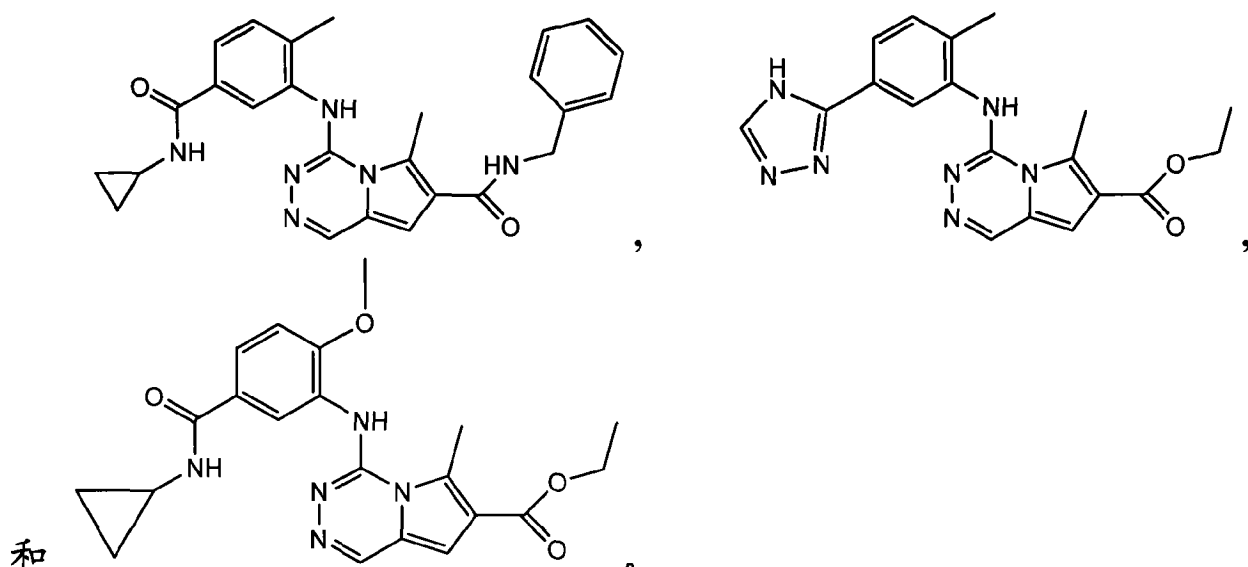


[0209] 在一些实施方案中,所提供的化合物选自:

[0210]



[0211]



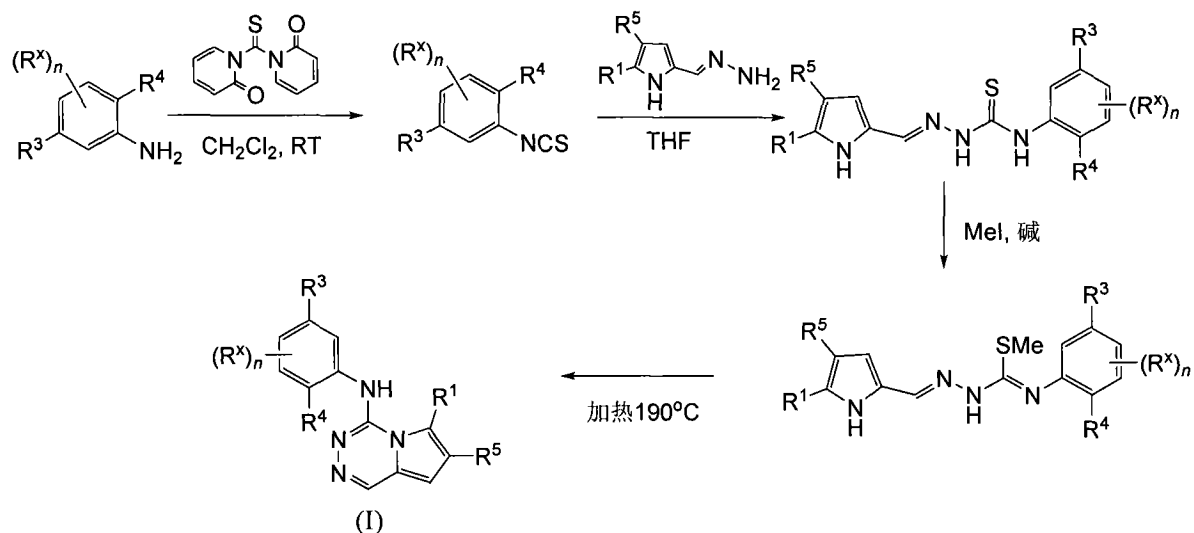
[0212] C. 化合物的制备

[0213] 可以根据下面的方案和本领域技术人员知识制备本文提供的化合物。用于制备本文提供的化合物的一种示例性方法在方案 1 中阐明。

[0214] 本文提供的适当取代的类型 (I) 的吡咯并 [1,2-d][1,2,4] 三嗪-4-基胺可以通过几种方法制备,如方案 1 中所示,在诸如二氯甲烷或者二噁烷的溶剂中,适当取代的胺与诸如 1,1'-硫代羰基-2(1H)-吡啶酮、1,1'-硫代羰基二咪唑或者硫光气的反应产生异硫氰酸酯。用适当取代的(1H-吡咯-2-基亚甲基)-胍处理异硫氰酸酯产生硫脲,其在升高的温度下甲基化或者环化得到化合物 I。

[0215] 方案 1

[0216]



[0217] 额外合成方法的参考文献如下:

[0218] 0) Heterocycle formation reactions: Bioorg. Med. Chem. Letters 12: 3125-3128 (2002)。

[0219] 从对应的苯胺制备各种硫代异氰酸酯可以通过下面的步骤完成。将苯胺用 CH_2Cl_2 中的 1,1'-硫代羰基-2(1H)-吡啶酮处理 1-10 小时。通常,形成沉淀,将其通过过滤收集,得到产物。备选地,真空除去溶剂并通过本领域技术人员已知的许多方法纯化所得物

质。而且,实施例 1A 中描述的制备提供了硫代异氰酸酯制备的另一种有用的方法。

[0220] D. 药物组合物的制剂

[0221] 本文提供的药物组合物含有治疗有效量的本文提供的一种或多种化合物,其可以用于预防、治疗与 p38 激酶相关的和 / 或与 JNK 相关的疾病或者减轻其一种或多种症状,所述疾病包括 TNF- α 、IL-1、和 / 或 IL-8 介导的疾病。此类疾病包括,但不限于炎性疾病、自身免疫病、破坏性骨病、增殖性病、血管生成病症、感染性疾病、神经变性疾病和病毒疾病。

[0222] 在一些实施方案中,疾病选自(急性或者慢性)胰腺炎、哮喘、变态反应、成人型呼吸窘迫综合征、慢性阻塞性肺病、肾小球肾炎、类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、硬皮病、慢性甲状腺炎、格雷夫斯病、自身免疫胃炎、糖尿病、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫中性白细胞减少症、血小板减少、特应性皮炎、慢性活动性肝炎、重症肌无力、多发性硬化、炎症性肠病、溃疡性结肠炎、克隆病、牛皮癣、移植物抗宿主病、内毒素诱导的炎性反应、结核病、动脉粥样硬化、肌退化、恶病质、银屑病关节炎、赖特尔综合征、痛风、外伤性关节炎、风湿性关节炎、急性滑膜炎、胰腺 β 细胞疾病;特征是大量嗜中性粒细胞渗透的疾病;类风湿性脊椎炎、痛风性关节炎和其他关节炎疾病、脑型疟、慢性肺炎性疾病、矽肺、肺 sarcosis、骨再吸收病、同种异体移植物排斥、由于感染引起的发热和肌痛、感染继发的恶病质、meloid 形成、瘢痕组织形成、溃疡性结肠炎、pyresis、流行性感冒、骨质疏松症、骨关节炎和多发性骨髓瘤相关的骨病、急性髓性白血病、慢性髓性白血病、转移性黑素瘤、卡波西肉瘤、多发性骨髓瘤、脓毒病、败血症性休克和志贺菌病;阿尔茨海默氏病、帕金森病、挫伤引起的脑缺血或者神经变性疾病;血管生成病症,包括实体瘤、眼新血管形成,和婴儿血管瘤;病毒疾病,包括急性肝炎感染(包括甲型肝炎、乙型肝炎和丙型肝炎)、HIV 感染和 CMV 视网膜炎、AIDS、SARS、ARC 或者恶性肿瘤,和疱疹;中风、心肌缺血、中风心脏病发作中的缺血、器官 hyposia、血管超常增生、心脏和肾再灌注损伤、血栓形成、心脏肥厚、凝血酶诱导的血小板聚集、内毒素血症和 / 或中毒性休克综合征,和与前列腺素内过氧化物合酶 -2 有关的疾病。

[0223] 此外,本文提供的 p38 和 / 或 JNK 抑制剂抑制可诱导的促炎蛋白质的表达,所述蛋白质为诸如前列腺素内过氧化物合酶 -2 (PGHS-2),也称作环加氧酶 -2 (COX-2)。因此,额外的 p38 和 / 或 JNK 相关的疾病包括水肿、痛觉缺失、发热和疼痛,如神经肌肉痛、头痛、癌症导致的疼痛、牙痛和关节炎痛。本文提供的化合物也可以用于治疗兽医病毒感染,如慢病毒感染,包括但不限于马传染性贫血病病毒,或者逆转录病毒感染,包括猫免疫缺损病毒、牛免疫缺损病毒,和狗免疫缺损病毒。当术语“p38 相关的疾病”、“p38 相关的疾病或者病症”、“JNK 相关的疾病”或者“JNK 相关的疾病或者病症”用于本文中时,每个意在包括上文鉴定的疾病的全部,就好像详尽重复一样,以及 p38 激酶和 / 或 JNK 活性影响的任何其他疾病。

[0224] 组合物含有本文提供的一种或多种化合物。优选将化合物配制成合适的药物制剂,如溶液剂、混悬剂、片剂、可分散的片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂、持续释放制剂或者酞剂,用于经口施用或者以无菌溶液或者混悬剂用于肠胃外施用,以及经皮贴剂制剂和干粉吸入装置。通常,使用本领域公知的技术和步骤将上面描述的化合物配制成药物组合物(见,例如,Ansel Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, Fourth Edition 1985, 126)。

[0225] 在组合物中,将有效浓度的一种或多种化合物或者药学上可接受的衍生物与合适

的药物载体或者运载体混合。如上述,配制前,化合物可以衍生为对应的盐、酯、烯醇醚或者酯、酸、碱、溶剂合物或者前体药物。组合物中化合物的浓度为当施用,有效递送治疗、预防或者减轻与 p38 激酶和 / 或 JNK 有关的疾病,包括 TNF- α 、IL-1 和 / 或 IL-8 介导的疾病的一种或多种症状的量。此类疾病包括,但不限于,癌症、冠状再狭窄、骨质疏松症和特征是慢性炎症和 / 或自身免疫的综合征。

[0226] 通常,配制组合物用于单次剂量施用。为了配制组合物,将重量百分率的化合物以有效浓度溶解、悬浮、分散或者混合在所选的载体中,使得所治疗的疾病被减轻或者改善。适于施用本文提供的化合物的药物载体或者运载体包括本领域技术人员已知的适于特定施用方式的任何此类载体。

[0227] 此外,化合物可以配制成组合物中唯一药学活性成分或者可以与其他活性成分组合。脂质体混悬剂,包括组织定向的脂质体,如肿瘤定向的脂质体,也可以适宜作为药学上可接受的载体。这些可以根据本领域技术人员已知的方法制备。例如,可以如美国专利号 4, 522, 811 中描述的制备脂质体制剂。简言之,通过在烧瓶中干燥蛋磷脂酰胆碱和脑磷脂酰丝氨酸 (7 : 3 摩尔比) 可以形成脂质体,如多层脂质体 (MLV)。将溶于缺少二价阳离子的磷酸缓冲盐水 (PBS) 中的本文提供的化合物的溶液加入并摇动烧瓶直到脂质膜分散。洗涤所得小泡以除去未包裹的化合物,通过离心沉淀,然后重悬浮在 PBS 中。

[0228] 药学上可接受的载体中包括的活性化合物的量足以对所治疗的患者发挥治疗上有用的效果,而不存在不希望的副作用。通过在本文描述的体外和体内系统中测试化合物,根据经验确定治疗有效浓度并从其外推用于人的剂量。

[0229] 药物组合物中活性化合物的浓度将依赖于活性化合物的吸收、失活和排泄速率、化合物的理化特征,和服药日程,和施用的量以及本领域技术人员已知的其他因素。例如,递送的量足以减轻本文描述的与 p38 激酶和 / 或 JNK 有关的疾病或者病症,包括 TNF- α 、IL-1 和 / 或 IL-8 介导的疾病的一种或多种症状。

[0230] 通常,治疗有效剂量将产生约 0.1ng/ml 到约 50-100 μ g/ml 的活性成分的血清浓度。药物组合物通常将提供每天每千克体重约 0.001mg 到约 2000mg 化合物的剂量。准备药学剂量单位形式以提供每个剂量单位形式约 1mg 到约 1000mg,在一个实施方案中,约 10 到约 500mg 必需活性成分或者几种必需成分的组合。

[0231] 活性成分可以一次施用,或者可以分成许多更小的剂量以一定的时间间隔施用。可以理解精确剂量和治疗的持续时间是所治疗的疾病的函数并且可以用已知的测试方案或者通过从体内或体外测试数据外推通过经验确定。将注意到浓度和剂量值还可以随着将减轻的疾病的严重性而变。还理解对于任何具体受试者,将根据个体需要和施用或者监督组合物的施用的人员的专业判断随时间调整特定剂量方案,并且本文给出的浓度范围仅是示例性的并且不限制所要求保护的组合物的范围或者实践。

[0232] 药学上可接受的衍生物包括酸、碱、烯醇醚和酯、盐、酯、水合物、溶剂合物和前体药物形式。选择衍生物使得它的药物代谢动力学性质优于对应的中性化合物。

[0233] 从而,本文描述的一种或多种化合物或者其药学上可接受的衍生物的有效浓度或者量与合适的药物载体或者赋形剂混合用于全身、局部或者局限性 (local) 施用以形成药物组合物。包括的化合物的量有效减轻与 p38 相关的疾病和 / 或 JNK 相关的疾病或病症的一种或多种症状或者治疗或预防所述疾病或病症,所述疾病或病症包括,但不限于,如本文

描述的炎症性疾病、自身免疫病、破坏性骨病、增殖性病征、血管生成病症、感染性疾病、神经变性疾病和病毒疾病。组合物中活性化合物的浓度将取决于活性化合物的吸收、失活、排泄速率、服药日程、施用的量、具体剂型以及本领域技术人员已知的其他因素。

[0234] 意在通过合适的途径施用组合物,所述途径包括经口、肠胃外、直肠、局部 (topically) 和局部的 (locally)。对于经口施用,当前优选胶囊剂和片剂。组合物为液体、半液体或者固体形式并且以适于每种施用途径的方式配制。在一个实施方案中,施用方式包括肠胃外和经口施用方式。当前最优选经口施用。

[0235] 用于肠胃外、皮内、皮下或者局部应用的溶液剂或者混悬剂可以包括下面组分的任一种:无菌稀释剂,如注射用水、盐水溶液、不挥发油、聚乙二醇、甘油、丙二醇、二甲基乙酰胺或者其他合成溶剂;抗微生物剂,如苯甲醇和对羟基苯甲酸甲酯;抗氧化剂,如抗坏血酸和亚硫酸氢钠;螯合剂,如乙二胺四乙酸 (EDTA);缓冲剂,如乙酸盐、柠檬酸盐和磷酸盐;和用于调节张力的试剂,如氯化钠或者葡萄糖。肠胃外制剂可以密封在由玻璃、塑料或者其他合适的材料制造的安瓿、一次性注射器或者单次或者多次剂量瓶中。

[0236] 在其中化合物显示出不足的溶解度的情况中,可以使用增溶化合物的方法。此类方法是本领域技术人员已知的,并且包括,但不限于,使用共溶剂,如二甲基亚砷 (DMSO)、二甲基乙酰胺,使用表面活性剂,如 TWEEN[®], 或者在碳酸氢钠水溶液中溶解。

[0237] 当混合或者加入化合物时,所得混合物可以是溶液、悬浮液或者乳液等等。所得混合物的形式依赖于许多因素,包括预期的施用方式和所选载体或者运载体 (vehicle) 中化合物的溶解度。有效浓度足以减轻所治疗的疾病、病症或者状况的症状并且可以通过经验确定。

[0238] 提供药物组合物用于以单位剂型施用于人和动物,所述剂型为例如含有合适量的所述化合物或者其药学上可接受的衍生物的片剂、胶囊剂、丸剂、粉剂、粒剂、无菌肠胃外溶液剂或混悬剂,和口服溶液剂或混悬剂,和油水乳剂。药学上的治疗活性化合物和其衍生物通常以单位剂型或者多次剂型配制和施用。本文使用的单位剂型指适于人和动物受试者并且如本领域已知的单独包装的物理上离散的单位。每种单位剂量含有预定量的治疗活性化合物,其与所需的药物载体、运载体或者稀释剂结合足以产生所希望的治疗效果。单位剂型的实例包括安瓿和注射器和单独包装的片剂或者胶囊剂。单位剂型可以以其分数或者倍数施用。多剂型是在单个容器中包装的许多相同的单位剂型,其将以隔离的单位剂型施用。多次剂型的实例包括瓶、片剂或者胶囊剂瓶或者品脱或者加仑瓶。因此,多次剂型是在包装中不隔离的多个单位剂量。

[0239] 组合物可以含有与活性化合物一起的:稀释剂,如乳糖、蔗糖、磷酸二钙,或者羧甲基纤维素;润滑剂,如硬脂酸镁、硬脂酸钙和滑石;和粘合剂,如淀粉、天然树胶,如阿拉伯树胶、明胶、葡萄糖、糖蜜、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素和其衍生物、聚维酮、交聚维酮和本领域技术人员已知的其他此类粘合剂。液态药学上可施用的组合物可以例如通过在载体(例如,水、盐水、葡萄糖水溶液、甘油、乙二醇、乙醇等)中溶解、分散或者混合如上定义的活性化合物和任选的药物助剂,从而形成溶液或者悬浮液。如果希望,将施用的药物组合物还可以含有少量无毒性辅助物质,如湿润剂、乳化剂,或者增溶剂、pH 缓冲剂,等等,例如,乙酸盐、柠檬酸钠、环糊精衍生物、失水山梨醇单月桂酸酯、三乙醇胺乙酸钠、三乙醇胺油酸酯和其他此类试剂。制备此类剂型的实际方法是本领域技术人员已知的,或者将显而易见的,例

如,见Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15th Edition, 1975。在任何情况中,将施用的组合物或制剂含有一定量的活性化合物,其量足以减轻所治疗的受试者的症状。

[0240] 可以制备含有 0.005% 到 100% 的活性成分与由无毒性载体组成差额的剂型或者组合物。对于经口施用,通过掺入任一种通常使用的赋形剂形成药学上可接受的无毒组合物,所述赋形剂为例如药物级的甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、滑石、纤维素衍生物、交联羧甲基纤维素钠 (sodium crosscarmellose)、葡萄糖、蔗糖、碳酸镁或者糖精钠。此类组合物包括溶液剂、混悬剂、片剂、胶囊剂、粉剂和缓释制剂,如但不限于,植入物和微囊化的递送系统,和生物可降解的、生物相容的聚合物,如胶原、乙烯乙酸乙烯酯、聚酞、聚乙醇酸、聚原酸酯、聚乳酸和其他。制备这些组合物的方法是本领域技术人员已知的。所预期的组合物可以含有 0.001% - 100% 活性成分,在一些实施方案中,0.1-85%,通常为 75-95% 活性成分。

[0241] 可以用载体制备活性化合物或者药学上可接受的衍生物,所述载体保护化合物免于从机体快速清除,如缓释制剂 (time release formulation) 或者包衣。

[0242] 组合物可以包括其他活性化合物以得到所希望的性质组合。本文提供的化合物或者如本文提供的其药学上可接受的衍生物还可以有利地与本领域中已知的在治疗上面引用的一种或多种疾病或者医学状况有价值的另一种药学活性剂一起施用用于治疗或者预防目的,所述疾病或医学状况为诸如与 p38 激酶或者 JNK 相关的疾病或者病症,包括但不限于,炎性疾病、自身免疫病、破坏性骨病、增殖性病症、血管生成病症、感染性疾病、神经变性疾病和病毒疾病。将理解此类组合疗法组成了本文提供的组合物和治疗方法的另一方面。

[0243] 1. 用于经口施用的组合物

[0244] 口服药物剂型为固体、凝胶或者液体。固体剂型为片剂、胶囊剂、粒剂和整装粉剂。口服片剂的类型包括压缩的、可咀嚼的糖锭和可以肠包衣、糖包衣或者膜包衣的片剂。胶囊剂可以是硬或者软明胶胶囊,而粒剂和粉剂可以组合本领域技术人员已知的其他成分以非泡腾剂或者泡腾剂形式提供。

[0245] 在一些实施方案中,制剂是固体剂型,优选胶囊剂或者片剂。片剂、丸剂、胶囊剂、含片等等可以含有下面成分的任一种,或者类似性质的化合物:粘合剂、稀释剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、增甜剂,和增香剂。

[0246] 粘合剂的实例包括微晶纤维素、西黄蓍胶、葡萄糖溶液、阿拉伯胶浆、明胶溶液、蔗糖和淀粉糊。润滑剂包括滑石、淀粉、硬脂酸镁或者钙、lycopodium 和硬脂酸。稀释剂包括例如,乳糖、蔗糖、淀粉、高岭土、盐、甘露醇和磷酸二钙。助流剂包括但不限于,胶体二氧化硅。崩解剂包括交联羧甲基纤维素钠、淀粉羟乙酸钠、藻酸、玉米淀粉、马铃薯淀粉、膨润土、甲基纤维素、琼脂和羧甲基纤维素。着色剂包括例如,批准的经检验的水溶性 FD 和 C 染料的任一种、其混合物;和悬浮在氢氧化铝上的水不溶的 FD 和 C 染料。甜味剂包括蔗糖、乳糖、甘露醇和人工甜味剂,如糖精,和任一种喷雾干燥的香料。香料包括从植物如水果提取的天然香料和产生快感的化合物的合成混合物,包括但不限于,薄荷油和水杨酸甲酯。湿润剂包括丙二醇单硬脂酸酯、失水山梨糖醇单油酸酯、二甘醇单硬脂酸酯和聚氧乙炔月桂醚。催吐包衣包括脂肪酸、脂肪、蜡、虫胶、含氮的虫胶和醋酸邻苯二甲酸纤维素。膜包衣包括羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙二醇 4000 和醋酸邻苯二甲酸纤维素。

[0247] 如果希望经口施用,那么可以以组合物提供化合物,其保护它免于胃的酸性环境。例如,可以以肠包衣配制组合物,其保持它在胃中的完整性并且在肠中释放活性化合物。组合物还可以与抗酸剂或者其他此类成分组合配制。

[0248] 当剂量单位形式是胶囊剂时,除了上面类型的材料,它可以含有液体载体,如脂肪油。此外,剂量单位形式可以含有修饰剂量单位的物理形式的多种其他物质,例如,糖包衣和其他肠内吸收药。化合物还可以作为酞剂、混悬剂、糖浆剂、糯米纸囊剂、sprinkle、口香糖等等的组分施用。糖浆剂除了活性化合物外还可以含有作为甜味剂的蔗糖和某些防腐剂、染料和色素和香料。

[0249] 活性物质还可以与不损害所希望的作用的其他活性物质或者与补充所希望的作用的物质,如抗酸剂、H₂ 阻滞剂和利尿剂混合。活性成分是如本文描述的化合物或者其药学上可接受的衍生物。可以包括更高浓度,高达按重量计约 98% 的活性成分。

[0250] 片剂中包括的药学上可接受的载体为粘合剂、润滑剂、稀释剂、崩解剂、着色剂、香料和甜味剂。肠包衣的片剂因为肠包衣而抗胃酸的作用并且在中性或者碱性肠中溶解或者崩解。糖包衣的片剂是压缩的片剂,其上涂敷不同层的药学上可接受的物质。膜包衣的片剂是压缩的片剂,其已经用聚合物或者其他合适的涂层包衣。多重压缩片剂是利用前面提到的药学上可接受的物质通过一个以上的压缩循环制备的压缩片剂。着色剂也可以用于上面的剂型中。香料和甜味剂用于压缩片剂、糖包衣的、多重压缩的和嚼用片剂中。香料和甜味剂尤其可用于形成嚼用片和锭剂。

[0251] 液体口服剂型包括水溶液、乳剂、混悬剂、从非泡腾粒剂重构的溶液和 / 或悬浮液,和从泡腾粒剂重构的泡腾制剂。水溶液包括例如,酞剂和糖浆剂。乳剂为水包油或者油包水乳剂。

[0252] 酞剂为透明的、增甜的水醇 (hydroalcoholic) 制剂。用于酞剂中的药学上可接受的载体包括溶剂。糖浆剂为糖,例如,蔗糖的浓缩的水溶液,并且可以含有防腐剂。乳剂是两相体系,其中一种液体以小球完全分散在另一种液体中。用于乳剂中的药学上可接受的载体是非水性液体、乳化剂和防腐剂。混悬剂使用药学上可接受的悬浮剂和防腐剂。用于非泡腾粒剂、将重构成液态口服剂型的药学上可接受的物质包括稀释剂、甜味剂和湿润剂。用于泡腾粒剂、将重构成液态口服剂型的药学上可接受的物质包括有机酸和二氧化碳来源。着色剂和香料用于所有上面的剂型中。

[0253] 溶剂包括甘油、山梨醇、乙醇和糖浆。防腐剂的实例包括甘油、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸、苯甲酸钠和醇。用于乳剂中的非水性液体的实例包括矿物油和棉籽油。乳化剂的实例包括明胶、阿拉伯胶、西黄蓍胶、膨润土和表面活性剂,如聚氧乙烯失水山梨糖醇单油酸酯。悬浮剂包括羧甲基纤维素钠、果胶、西黄蓍胶、硅酸镁铝和阿拉伯胶。稀释剂包括乳糖和蔗糖。甜味剂包括蔗糖、糖浆、甘油和人工甜味剂,如糖精。湿润剂包括丙二醇单硬脂酸酯、失水山梨糖醇单油酸酯、二甘醇单硬脂酸酯和聚氧乙烯十二烷基醚。有机酸包括柠檬酸和酒石酸。二氧化碳来源包括碳酸氢钠和碳酸钠。着色剂包括批准的经检验的水溶性 FD 和 C 染料的任一种,和其混合物。香料包括从植物如水果提取的天然香料,和产生令人愉快的味觉的化合物的合成混合物。

[0254] 对于固体剂型,例如,碳酸丙烯、植物油或者甘油三酯中的溶液或者悬浮液优选在明胶胶囊中包胶。此类溶液和其制备和胶囊化公开在美国专利号 4, 328, 245、4, 409, 239 和

4, 410, 545 中。对于液体剂型,例如,聚乙二醇中的溶液可以用足够量的药学上可接受的液态载体,如水稀释,以对于施用容易测量。

[0255] 备选地,可以将活性化合物或者盐溶解或者分散在植物油、二元醇、甘油三酯、丙二醇酯(例如,碳酸丙烯)和其他此类载体中,并将这些溶液或者悬浮液包胶在硬或者软明胶胶囊外壳中制备液体或者半固体口服剂型。其他有用的制剂包括美国专利号 Re 28, 819 和 4, 358, 603 中给出的制剂。简言之,此类制剂包括,但不限于,含有本文提供的化合物、二烷基化单或者聚-烷撑二醇的制剂,所述二烷基化单或者聚-烷撑二醇包括,但不限于,1,2-二甲氧基甲烷、二甘醇二甲醚、三甘醇二甲醚、四甘醇二甲醚、聚乙二醇-350-二甲醚、聚乙二醇-550-二甲醚、聚乙二醇-750-二甲醚,其中 350、550 和 750 指聚乙二醇的近似的平均分子量,和一种或多种抗氧化剂,如丁化羟基甲苯(BHT)、丁基化羟基苯甲醚(BHA)、樟酸丙酯、维生素 E、氢醌、羟基香豆素、乙醇胺、卵磷脂、脑磷脂、抗坏血酸、苹果酸、山梨醇、磷酸、硫代二丙酸和其酯,和二硫代氨基甲酸盐。

[0256] 其他制剂包括,但不限于,水性醇溶液,包括药学上可接受的缩醛。用于这些制剂中的醇是具有一个或多个羟基的任何药学上可接受的水可混溶的溶剂,包括但不限于,丙二醇和乙醇。缩醛包括但不限于,低级烷基醛的二(低级烷基)缩醛,如乙醛二乙基缩醛。

[0257] 在所有实施方案中,可以如本领域技术人员已知的对片剂和胶囊制剂包衣以便修饰或者维持活性成分的释放。从而,例如,它们可用常规肠可消化的包衣(如水杨酸苯酯、蜡和醋酸邻苯二甲酸纤维素)包衣。

[0258] 2. 注射剂、溶液剂和乳剂

[0259] 本文还预期肠胃外施用,其一般特征是皮下、肌内或者静脉内注射。以常规形式制备注射剂,作为液体溶液或者混悬液、适于在注射前溶解或悬浮在液体中的固体形式,或者作为乳剂。合适的赋形剂例如水、盐水、葡萄糖、甘油或者乙醇。此外,如果希望,将施用的药物组合物还可以含有少量无毒性辅助物质,如湿润剂或者乳化剂、pH 缓冲剂、稳定剂、溶解增强剂,和其他此类物质,如乙酸钠、失水山梨醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯和环糊精。本文还预期缓释或者持续释放系统的植入,使得保持恒定水平的剂量(见例如,美国专利号 3, 710, 795)。简言之,将本文提供的化合物分散在固体内部基质,例如,聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、增塑或者未增塑的聚氯乙烯、增塑的尼龙、增塑的聚对苯二甲酸乙二酯、天然橡胶、聚异戊二烯、聚异丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、乙烯-醋酸乙烯共聚物、硅酮橡胶、聚二甲基硅氧烷、聚硅氧烷碳酸酯共聚物、亲水聚合物,如丙烯酸和异丁烯酸的酯的水凝胶、胶原、交联的聚乙烯醇和交联的部分水解的聚乙酸乙烯酯,其被外层聚合物膜包围,所述聚合物膜例如聚乙烯、聚丙烯、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、乙烯/乙酸乙酯共聚物、硅酮橡胶、聚二甲基硅氧烷、氯丁橡胶、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、氯化乙烯与乙酸乙烯酯、亚乙烯基二氯、乙烯和丙烯的共聚物、离子交联聚合物聚对苯二甲酸乙二酯、丁基橡胶、表氯醇橡胶、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙烯醇三聚物,和乙烯/乙烯氧基乙醇共聚物,其在体液中是不溶的。化合物通过外层聚合物膜以释放速率控制步骤扩散。此类肠胃外组合物中所含活性化合物的百分数很大程度上依赖于其特定性质,以及化合物的活性和受试者的需要。

[0260] 组合物的肠胃外施用包括静脉内、皮下和肌内施用。肠胃外施用的制剂包括易于注射的无菌溶液、无菌干燥的可溶性产品,如冻干的粉剂,其在临使用前容易与溶剂组合,

包括皮下注射片剂、易于注射的无菌混悬液、易于在临用前与载体组合的无菌干燥不溶性产品,和无菌乳剂。溶液可以是水性或者非水性的。

[0261] 如果静脉内施用,那么合适的载体包括生理盐水或者磷酸缓冲盐水 (PBS),和含有增稠剂和增溶剂,如葡萄糖、聚乙二醇和聚丙二醇和其混合物的溶液。

[0262] 用于肠胃外制剂的药学上可接受的载体包括水性载体、非水性载体、抗微生物剂、等渗剂、缓冲剂、抗氧化剂、局部麻醉剂、悬浮和分散剂、乳化剂、螯合剂和其他药学上可接受的物质。

[0263] 水性载体的实例包括氯化钠注射液、林格注射液、等渗葡萄糖注射液、无菌水注射液、葡萄糖和乳酸化林格注射液。非水性肠胃外载体包括植物来源的不挥发油、棉籽油、玉米油、芝麻油和花生油。抑制细菌或者抑制真菌浓度的抗微生物剂必须加入到多剂量容器中包装的肠胃外制剂,其包括酚类或者甲酚、汞制剂、苯甲醇、氯代丁醇、对羟基苯甲酸甲酯和丙酯、硫柳汞、苯扎氯铵和苯索氯铵。等渗剂包括氯化钠和葡萄糖。缓冲剂包括磷酸盐和柠檬酸盐。抗氧化剂包括硫酸氢钠。局部麻醉剂包括盐酸普鲁卡因。悬浮和分散剂包括羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯 烷酮。乳化剂包括 Polysorbate 80 (TWEEN® 80)。金属离子的螯合剂包括 EDTA。药物载体还包括作为水可混溶的载体的乙醇、聚乙二醇和丙二醇和用于 pH 调节的氢氧化钠、盐酸、柠檬酸或乳酸。

[0264] 调节药学活性化合物的浓度使得注射提供有效量以产生所希望的药理学效果。如本领域已知,精确剂量取决于患者或者动物的年龄、体重和状况。

[0265] 将单位剂量肠胃外制剂包装在安瓿、瓶或者具有针头的注射器中。如本领域已知和实践的,用于肠胃外施用的所有制剂必须是无菌的。

[0266] 作用说明,含有活性化合物的无菌水溶液的静脉内或者动脉内灌注液是有效施用方式。另一实施方案是含有活性物质的无菌水性或者油性溶液或者混悬液,如必要其可以注射而产生所希望的药理学效果。

[0267] 设计注射剂用于局部或者全身施用。通常,配制治疗有效剂量使得所被治疗的组织含有至少约 0.1% w/w 到高达约 90% w/w 或以上,在一些实施方案中,1% w/w 以上浓度的活性化合物。活性成分可以一次施用,或者可以分成许多更小的剂量以一定的时间间隔施用。可以理解精确剂量和治疗持续时间是治疗的组织的函数并且可以用已知的测试方案根据经验确定或者通过从体内或体外测试数据外推确定。将指出浓度和剂量值可以随着所治疗的个体的年龄而变。还理解对于任何具体受试者,将根据个体需要和施用或者监督制剂的施用的人员的专业判断随时间调整特定剂量方案,并且本文给出的浓度范围仅是示例性的并且不限制所要求保护的制剂的范围或者实践。

[0268] 化合物可以以微粉化或者其他合适的形式悬浮或者经衍生而产生更可溶的活性产物或者产生前体药物。所得混合物的形式取决于许多因素,包括预期的施用方式和所选载体或者运载体中化合物的溶解度。有效浓度足以减轻疾病的症状并且可以根据经验确定。

[0269] 3. 冻干的粉剂

[0270] 本文中重要的是冻干的粉剂,其可以重构后作为溶液、乳液或者其他混合物施用。它们可以重构和配制为固体或者凝胶剂。

[0271] 通过将本文提供的化合物或者其药学上可接受的衍生物溶解在合适的溶剂中制

备无菌、冻干的粉剂。溶剂可以含有提高粉剂或者从粉剂制备的重构溶液或者其他药学组分的稳定性的赋形剂。可以使用的赋形剂包括但不限于，葡萄糖、山梨醇、果糖、玉米糖浆、木糖醇、甘油、葡萄糖、蔗糖或者其他合适的物质。溶剂还可以含有缓冲剂，如柠檬酸盐、磷酸钠或者钾或者本领域技术人员已知的其他此类缓冲剂，通常，约中性 pH。随后将溶液无菌过滤并在本领域技术人员已知的标准条件下冻干，提供所希望的制剂。通常，所得溶液将分配到瓶中用于冻干。每瓶将含有单次剂量（10-1000mg，在一个实施方案中，100-500mg）或者多次剂量的化合物。冻干的粉剂可以在合适条件，如约 4°C 到室温下保存。

[0272] 用注射用水对该冻干粉剂的重构提供了用于肠胃外施用的制剂。为了重构，在一个实施方案中，将约 1-50mg 冻干粉剂，在其他实施方案中，将约 9-30mg 冻干的粉剂加入每 mL 无菌水或者其他合适的载体中。精确量取决于所选的化合物。可以通过经验确定这种量。

[0273] 4. 局部施用

[0274] 如对局限和全身施用所描述的制备局部混合物。所得混合物可以是溶液、混悬液、乳液等等并且配制为乳膏、凝胶剂、软膏剂、乳剂、溶液剂、酞剂、洗剂、混悬剂、酞剂、糊剂、泡沫剂、气溶胶、灌洗剂、喷雾剂、栓剂、绷带、皮肤贴剂或者适于局部施用的任何其他制剂。

[0275] 化合物或者其药学上可接受的衍生物可以配制成用于局部应用，如通过吸入应用的气溶胶（见，例如，美国专利号 4, 044, 126、4, 414, 209 和 4, 364, 923，其描述了用于递送用于治疗炎性疾病，特别是哮喘的类固醇的气溶胶）。这些用于施用于呼吸道的制剂可以为用于喷雾器的气溶胶或者溶液的形式，或者作为吹入剂的细微粉剂，它单独或者与惰性载体如乳糖组合。在这种情况下，制剂的颗粒通常具有小于 50 微米，在一个实施方案中，小于 10 微米的直径。

[0276] 可以配制化合物用于局限或者局部应用，如局部应用于皮肤或者粘膜，如眼睛中的粘膜，以凝胶剂、乳膏和洗剂的形式应用，和应用于眼睛 或者脑池内或者脊柱内应用。预期局部施用用于经皮递送和施用于眼睛或者粘膜，或者用于吸入疗法。还可以施用单独或者与其他药学上可接受的赋形剂组合的活性化合物的经鼻溶液。

[0277] 这些溶液，尤其用于眼科使用的溶液可以用合适的盐配制为 0.01% -10% 的等渗溶液，pH 约 5-7。

[0278] 5. 其他施用途径的组合物

[0279] 本文还预期其他施用途径，如局部应用、经皮贴剂和直肠施用。

[0280] 例如，用于直肠施用的药学剂量是用于实现全身效果的直肠栓剂、胶囊剂和片剂。本文使用的直肠栓剂指用于插入直肠的固体，其在体温下溶解或者软化，释放一种或多种药学或者治疗活性成分。用于直肠栓剂中的药学上可接受的物质是用于升高熔点的碱或者载体和试剂。碱的实例包括可可脂（可可豆油）、甘油 - 明胶、碳蜡（聚乙二醇）和脂肪酸的甘油一酯、二酯和三酯的合适的混合物。可以使用多种碱的组合。升高栓剂的熔点的试剂包括鲸蜡和蜡。通过压缩方法或者模塑可以制备直肠栓剂。直肠栓剂的典型重量为约 2 到 3gm。

[0281] 使用与经口施用的制剂相同的药学上可接受的物质和通过相同的方法生产用于直肠施用的片剂和胶囊剂。

[0282] E. 化合物活性的评估

[0283] 标准生理学、药理学和生物化学步骤可以用于测试化合物以鉴定具有调节细胞因子的活性（包括 p38 激酶和 / 或 JNK 活性）的生物活性的那些化合物。

[0284] 在放射性酶测定中测量化合物抑制活性。缓冲液组成采用 Lisnock 等人 (Biochemistry, 1998, vol. 37, pp 16573-16581) 的。肽底物选自 Chen 等人 (Biochemistry, 2000, vol. 39, 2079-2087)。p38 α 、 $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATP}]$ 和肽的浓度分别为 1nM、85uM 和 250uM。在过滤片 (filtermat) 上吸收后随后用 100mM 磷酸, 接着用乙醇洗涤, 来测量 ^{33}P 向肽的掺入。

[0285] 在文献中还描述了 p38 α 酶测定法其他条件。它们与所描述的测定法在缓冲液组成 (Biochemistry, 2000, vol. 39, 2079-2087)) 或者底物 (Biochemistry, 1998, vol. 37, pp 16573-16581) 不同或者两方面 (Protein Sci., 1998, vol. 7, pp. 2249-2255) 都不同。

[0286] F. 化合物和组合物的使用方法

[0287] 在另一实施方案中, 本文提供的化合物可以用于治疗、预防炎性疾病或者减轻其一种或多种症状。在另一实施方案中, 本文提供的化合物用于生产治疗或预防炎性疾病的药物。

[0288] 本文提供的化合物是 p38 激酶活性, 尤其同种型 p38 α 和 p38 β 和 / 或 JNK 活性, 尤其 JNK1、JNK2 和 JNK3 活性的选择性抑制剂。因此, 本文提供的化合物可用于治疗与 p38 激酶和 / 或 JNK 活性有关的疾病。此类疾病包括其中由于通过 p38 的细胞内信号传递引起的细胞因子水平的调节的疾病, 尤其与细胞因子 IL-1、IL-4、IL-8 和 TNF- α 的过量产生有关的疾病。可以通过本文提供的 p38 抑制剂治疗或预防的疾病可以通过认为造成该疾病的细胞因子 (IL-1、TNF、IL-6、IL-8) 方便地分组。

[0289] 从而, IL-1 介导的疾病或者状况包括类风湿性关节炎、骨关节炎、中风、内毒素血症和 / 或毒性休克综合征、内毒素诱导的炎性反应、炎症性肠病、结核病、动脉粥样硬化、肌肉退化、恶病质、银屑病关节炎、赖特尔综合征、痛风、外伤性关节炎、风疹性关节炎、急性滑膜炎、糖尿病、胰腺 β 细胞病和阿尔茨海默氏病。

[0290] TNF 介导的疾病或者状况包括类风湿性关节炎、类风湿性脊椎炎、骨关节炎、痛风性关节炎、和其他关节炎状况、脓毒症、脓毒性休克、内毒素性休克、革兰氏阴性脓毒症、中毒性休克综合征、成人呼吸窘迫综合征、脑型疟、慢性肺部炎性疾病、矽肺、肺 sarcosis、骨再吸收疾病、再灌注损伤、移植物抗宿主反应、同种异体移植物排斥、感染引起的发热和肌痛、感染继发的恶病质、AIDS、ARC 或者恶性肿瘤、瘢痕瘤形成、瘢痕组织形成、克隆病、溃疡性结肠炎或者 pyresis。TNF 介导的疾病还包括病毒感染, 如 HIV、CMV、流行性感冒和疱疹; 和兽医病毒感染, 如慢病毒感染, 包括但不限于马传染性贫血病病毒、羊关节炎病毒、绵羊髓鞘脱落病毒或者梅迪病毒; 或者逆转录病毒感染, 包括猫免疫缺损病毒、牛免疫缺损病毒, 和狗免疫缺损病毒。

[0291] IL-8 介导的疾病或者状况包括特征是大量嗜中性粒细胞渗透的疾病, 如牛皮癣、炎症性肠病、哮喘、心脏和肾再灌注损伤、成人呼吸窘迫综合征、血栓形成和肾小球肾炎。

[0292] 此外, 本文提供的化合物可以用于局部治疗或者预防 IL-1 或者 TNF 导致或者恶化的状况。此类状况包括发炎的关节、湿疹、牛皮癣、炎性皮肤状况, 如晒斑、炎性眼状况, 如结膜炎 (conjunctivitis)、pyresis、疼痛和与炎症有关的其他状况。

[0293] 本文提供了通过施用抑制 p38 激酶和 / 或 JNK 活性的本文提供的化合物治疗疾病的方法。本文还提供了通过施用本文提供的化合物抑制或者延迟疾病或病症的发作的方

法。本文提供的化合物可以用于实现疾病症状或者疾病状态的完全或者部分减轻,和 / 或减轻、改善、缓和疾病或病症和 / 或其症状。当本文中引用“p-38 α / β 激酶”的抑制时,这表示抑制 p38 α 和 / 或 p38 β 激酶。从而,对抑制 p-38 α / β 激酶的 IC₅₀ 值的引用指该化合物具有抑制 p38 α 和 p38 β 激酶的至少一种或者两种的这种有效性。当本文引用“JNK 1/2/3”的抑制时,这表示抑制 JNK1 和 / 或 JNK2 或 JNK3。从而,对抑制 JNK 1/2/3 的 IC₅₀ 值的引用表示该化合物具有抑制 c-Jun N 末端激酶的至少一种、两种或三种的这种有效性。

[0294] 考虑到它们作为 p38 α / β 激酶和 / 或 JNK 活性的抑制剂的活性,本文提供的化合物可以用于治疗与 p-38 和 / 或 JNK 相关的状况,包括,但不限于,炎性疾病、自身免疫病、破坏性骨病症、增殖性病症、血管生成病症、感染性疾病、神经变性疾病和病毒疾病。

[0295] 在一个实施方案中,可以用本文提供的化合物治疗的特定状况或者疾病包括但不限于,(急性或者慢性)胰腺炎、哮喘、变态反应、成人型呼吸窘迫综合征、慢性阻塞性肺病、肾小球肾炎、类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、硬皮病、慢性甲状腺炎、格雷夫斯病、自身免疫胃炎、糖尿病、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫中性白细胞减少症、血小板减少、特应性皮炎、慢性活动性肝炎、重症肌无力、多发性硬化、炎症性肠病、溃疡性结肠炎、克隆病、牛皮癣、移植物抗宿主病、内毒素诱导的炎症反应、结核病、动脉粥样硬化、肌退化、恶病质、银屑病关节炎、赖特尔综合征、痛风、外伤性关节炎、风疹性关节炎、急性滑膜炎、胰腺 β 细胞疾病;特征是大量嗜中性粒细胞渗透的疾病;类风湿性脊椎炎、痛风性关节炎和其他关节炎疾病、脑型疟、慢性肺炎性疾病、矽肺、肺 sarcoidosis、骨再吸收病、同种异体移植物排斥、由于感染引起的发热和肌痛、感染继发的恶病质、meloid 形成、瘢痕组织形成、溃疡性结肠炎、pyresis、流行性感冒、骨质疏松症、骨关节炎和多发性骨髓瘤相关的骨病、急性髓性白血病、慢性髓性白血病、转移性黑色素瘤、卡波西肉瘤、多发性骨髓瘤、脓毒病、败血症性休克和志贺菌病;阿尔茨海默氏病、帕金森病、挫伤引起的脑缺血或者神经变性疾病;血管生成病症,包括实体瘤、眼新血管形成,和婴儿血管瘤;病毒疾病,包括急性肝炎感染(包括甲型肝炎、乙型肝炎和丙型肝炎)、HIV 感染和 CMV 视网膜炎、AIDS、SARS、ARC 或者恶性肿瘤,和疱疹;中风、心肌缺血、中风心脏病发作中的缺血、器官 hyposia、血管超常增生、心脏和肾再灌注损伤、血栓形成、心脏肥厚、凝血酶诱导的血小板聚集、内毒素血症和 / 或中毒性休克综合征,和与前列腺素内过氧化物合酶 -2 有关的疾病。

[0296] 此外,本文提供的 p38 和 / 或 JNK 抑制剂抑制可诱导的促炎蛋白质的表达,所述蛋白质为诸如前列腺素内过氧化物合酶 -2 (PGHS-2),也称作环加氧酶 -2 (COX-2)。因此,额外的 p38 和 / 或 JNK 相关的疾病包括水肿、痛觉缺失、发热和疼痛,如神经肌肉痛、头痛、癌症导致的疼痛、牙痛和关节炎痛。本文提供的化合物也可以用于治疗兽医病毒感染,如慢病毒感染,包括但不限于马传染性贫血病病毒,或者逆转录病毒感染,包括猫免疫缺损病毒、牛免疫缺损病毒,和狗免疫缺损病毒。

[0297] G. 组合疗法

[0298] 本文还提供了治疗 p38 激酶和 / 或 JNK 相关的状况的方法,通过对需要其的受试者施用有效量单独或者相互组合或者与用于治疗此类状况的其他合适的治疗剂组合的本文提供的化合物来进行治疗。此类其他治疗剂的实例包括皮质类固醇、咯利普兰 (rolipram)、calphostin、CSAIDs、如美国专利号 4,200,750 和 S. Ceccarelli 等人, " Imidazo(1,2-a)quinoxalin-4-amines :A Novel Class of Nonxanthine AI

Adenosine Receptor Antagonists, " European Journal of Medicinal Chemistry Vol. 33, (1998), pp. 943-954 中公开的 4-取代的咪唑并(1,2-A) 喹啉啉;白介素-10、糖皮质激素、水杨酸、氧化氮、和其他免疫抑制剂;核易位抑制剂,如脱氧精胍菌素(DSG);非类固醇抗炎药物(NSAIDs),如布洛芬、塞来昔布和罗非克西;类固醇,如泼尼松或者地塞米松;抗病毒剂,如阿波卡韦;抗增殖剂,如氨甲蝶呤、来氟洛米、FK506(他克莫司, Prograf);细胞毒性药物,如硫唑嘌呤和环磷酰胺;TNF- α 抑制剂,如替尼达普、抗-TNF 抗体或者可溶性 TNF 受体,和雷帕霉素(西罗莫司或者 Rapamune) 或者其衍生物。

[0299] 上面的其他治疗剂当与本文提供的化合物组合使用时,可以例如,以内科医生案头参考(Physicians' Desk Reference) (PDR) 指出的或者本领域技术人员确定的量使用。在本文提供的方法中,可以在施用本文提供的化合物之前、同时或者之后施用此类其他治疗剂。

[0300] 下面的实施例将阐明本文的实施方案,并且不意在限制权利要求的范围。实施例中使用的缩写在下文定义。实施例中的化合物由实施例和制备它们的步骤鉴定(例如,“1A”表示实施例 1 的步骤 A 的标题化合物),或者仅同时实施例鉴定,其中化合物是该实施例的标题化合物(例如,“2”表示实施例 2 的标题化合物)。

[0301]

缩写

[0302] Ph = 苯基

[0303] Bz = 苯甲基

[0304] t-Bu = 叔丁基

[0305] Me = 甲基

[0306] Et = 乙基

[0307] Pr = 丙基

[0308] Iso-P 或 i-Pr = 异丙基

[0309] MeOH = 甲醇

[0310] EtOH = 乙醇

[0311] EtOAc = 乙酸乙酯

[0312] Boc = 叔丁氧基羰基

[0313] CBZ = 苄酯基或苄氧羰基或苄氧基羰基

[0314] DCM 或 CH_2Cl_2 = 二氯甲烷

[0315] DCE = 1,2-二氯乙烷

[0316] DMF = 二甲基甲酰胺

[0317] DMSO = 二甲基亚砷

[0318] TFA = 三氟乙酸

[0319] THF = 四氢呋喃

[0320] HATU = O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓六氟磷酸盐

[0321] KOH = 氢氧化钾

[0322] K_2CO_3 = 碳酸钾

[0323] POCl_3 = 磷酰氯

[0324] KOtBu = 叔丁醇钾

[0325] EDC 或者 EDCI = 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐

[0326] DIPEA = 二异丙基乙胺

[0327] HOBt = 1-羟基苯并三唑水合物

[0328] m-CPBA = 间-氯代过苯甲酸

[0329] NaH = 氢化钠

[0330] NaOH = 氢氧化钾

[0331] $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ = 硫代硫酸钠

[0332] Na_2SO_4 = 硫酸钠

[0333] Pd = 钯

[0334] Pd/C = 披钯碳

[0335] min = 分钟

[0336] L = 升

[0337] mL = 毫升

[0338] μL = 微升

[0339] g = 克

[0340] mg = 毫克

[0341] mol = 摩尔

[0342] mmol = 毫摩尔

[0343] meq = 毫当量

[0344] RT 或 rt = 室温

[0345] ret. t. 或 t_R = HPLC 保留时间 (分钟)

[0346] sat 或 sat' d = 饱和的

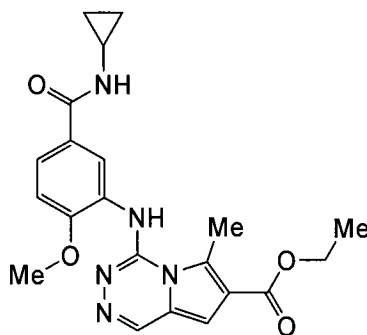
[0347] 实施例

[0348] 在 HP1100 质谱仪上得到质谱。在实施例中：“HPLC(条件 A)”指使用直径 3mm 的 Thermal C18 柱；用从 5% A 到 95% A (残留为 B) 的 7 分钟线性梯度在 7 分钟内通过 HPLC 对物质的评估。溶剂 A 是具有 0.325% TFA 的乙腈，溶剂 B 是具有 0.325% TFA 的水。 t_R 是对化合物观察到的保留时间。

[0349] 实施例 1

[0350] 4-(5-环丙基氨基甲酰基-2-甲氧基-苯基氨基)-6-甲基-吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-7-甲酸乙酯的制备

[0351]



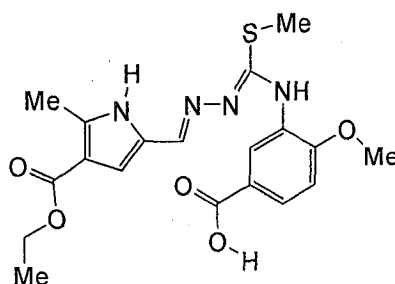
[0352] A. 3-异硫氰酸根合-4-甲氧基-苯甲酸

[0353] 向 4-甲氧基-苯甲酸 (1.20g, 7.18mmol)、具有溶解足够浓度的 HCl 的 30ml 水的溶液中加入 CSCl_2 (0.55mL, 7.18mmol)。将反应物在室温搅拌 2.5 小时。通过过滤收集所得白色固体并用水洗涤并真空干燥得到 1.37g 标题化合物, 为白色固体。该物质不进一步纯化而直接使用。

[0354] B. 5-亚胍基甲基-2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯

[0355] 向 EtOH (6.3mL) 中的 5-甲酰基-2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯 (6.30g, 0.034mol) 的溶液中加入胍溶液 (1.69mL, 0.034mol)。RT 下过夜搅拌反应混合物。过滤所得沉淀物并真空干燥得到 6.79g 标题化合物, 为淡黄色固体。该物质不进一步纯化而直接使用。

[0356]



1C

[0357] C. 1C 的制备

[0358] 向无水 THF (1.0mL) 中加入 1A (32mg, 0.153mmol) 和 1B (100mg, 0.154mmol) 并在 RT 搅拌 1.5 小时。向该反应物加入饱和的 NaHCO_3 (0.2mL) 和 MeI (29 μL , 0.47mmol)。过夜搅拌反应物, 并通过 Celite 垫过滤, 真空除去溶剂。通过硅胶层析 (MeOH 1-4%; CH_2Cl_2) 纯化所得产物得到 1C 化合物 (31mg)。

[0359] D. 4-(5-羧基-2-甲氧基-苯基氨基)-6-甲基-吡咯并 [1,2-d] [1,2,4] 三嗪-7-甲酸乙酯

[0360] 将 DMF (0.5mL) 中的 1C (31mg, 0.074mmol) 溶液通过微波辐射加热到 190 $^\circ\text{C}$ 30 分钟。再次在相同条件下加热反应物 30 分钟并加入水 (1mL)。通过过滤收集沉淀。用 CH_2Cl_2 (1x1mL) 萃取滤液。将萃取液合并并用 MgSO_4 干燥, 过滤并真空除去溶剂。将沉淀与萃取液合并并通过硅胶层析 (CH_2Cl_2 中 4-7% MeOH) 纯化。真空除去溶剂得到标题化合物 (13mg), 为橙色固体。

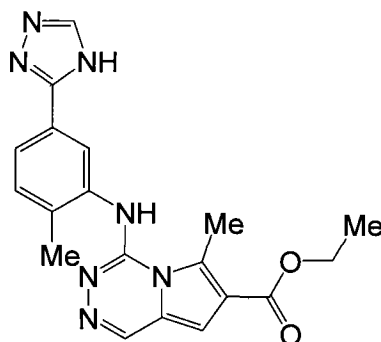
[0361] E. 4-(5-环丙基氨基甲酰基-2-甲氧基-苯基氨基)-6-甲基-吡咯并 [1,2-d] [1,2,4] 三嗪-7-甲酸乙酯

[0362] 室温下向 DMF 中 HOBt (30mg, 0.20mmol)、EDCI (30mg, 0.16mmol)、环丙胺 (20 μL , 0.29mmol) 的混悬液加入 4-(5-羧基-2-甲氧基-苯基氨基)-6-甲基-吡咯并 [1,2-d] [1,2,4] 三嗪-7-甲酸乙酯 (13mg, 0.035mmol)。过夜搅拌反应物。加入水 (1mL) 并收集沉淀。通过在硅胶 (CH_2Cl_2 中 1-3% MeOH) 上的急骤层析纯化产物, 得到 7mg 标题化合物, 为淡黄色固体。HPLC (条件 A) t_R 4.37min. MS m/z 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0363] 实施例 2

[0364] 4-[2-甲基-5-(4H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯基氨基]-6-甲基-吡咯并 [1,2-d] [1,2,4] 三嗪-7-甲酸乙酯的制备

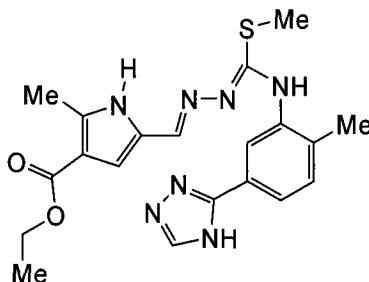
[0365]



[0366] A. 2A 的制备

[0367] 将 3-(3-异硫氰酸根合-4-甲基-苯基)-4H-[1,2,4]三唑 (22mg, 0.10mmol) 和 1B (20mg, 0.10mmol) 在 THF (1.0mL) 中在 RT 下搅拌 1 小时。向该反应混合物加入饱和的 NaHCO₃ (0.2mL) 和 MeI (28mg)。搅拌反应混合物 2 小时。加入水 (5mL) 并用 EtOAc (2×20mL) 萃取混合物。用盐水洗涤合并的萃取物并用 MgSO₄ 干燥。通过硅胶层析纯化产物得到 2A, 35mg。

[0368]

**2A**

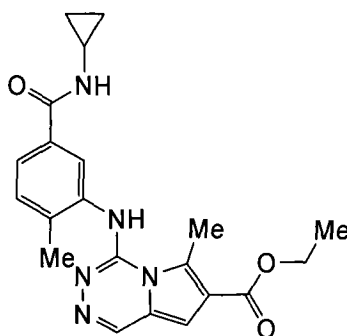
[0369] B. 4-[2-甲基-5-(4H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯基氨基]-6-甲基-吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-7-甲酸乙酯

[0370] 将 DMF (0.5mL) 中的 2A (20mg, 0.047mmol) 用微波辐射加热到 190 °C 30 分钟。所得物质通过制备 HPLC 纯化得到 12mg 标题化合物。HPLC (条件 A) t_R 4.48min. MS m/z 378 [M+H]⁺。

[0371] 实施例 3

[0372] 4-(5-环丙基氨基甲酰基-2-甲基-苯基氨基)-6-甲基-吡咯并[1,2-d][1,2,4]三嗪-7-甲酸乙酯的制备

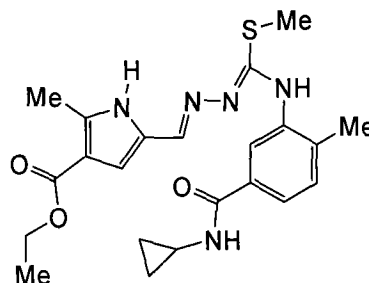
[0373]



[0374] A. 3A 的制备

[0375] 在 RT 过夜搅拌 THF (1.0mL) 中的 N- 环丙基 -3- 异硫氰酸根合 -4- 甲基 - 苯甲酰胺 (159mg, 0.69mmol) 和 1B (134mg, 0.0.69mmol)。通过蒸发除去溶剂, 得到黄色固体。将该物质悬浮在 THF (5mL) 和 NaOH (0.2N, 5mL) 中。向该反应物加入 MeI (43 μ L, 0.69mmol) 并在 rt 搅拌 30 分钟。加入水 (5mL) 并用 CH_2Cl_2 (2 \times 20mL) 萃取混合物。合并的萃取物用 Na_2SO_4 干燥并真空除去溶剂, 得到 3A, (311mg)。该物质不进一步纯化而直接使用。

[0376]



3A

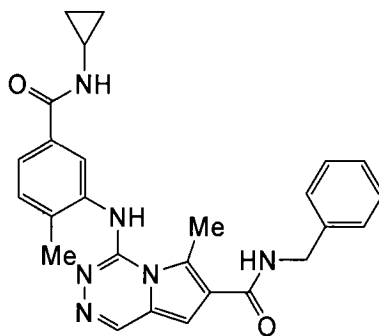
[0377] B. 4-(5- 环丙基氨基甲酰基 -2- 甲基 - 苯基氨基) -6- 甲基 - 吡咯并 [1,2-d] [1,2,4] 三嗪 -7- 甲酸乙酯

[0378] 通过微波辐射加热 HOAc (4mL) 中的 3A (0.69mmol) 到 190 $^{\circ}\text{C}$ 15 分钟。通过制备 HPLC 纯化所得物质, 得到标题化合物, 55mg。HPLC (条件 A) t_R 4.91min。MS m/z 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0379] 实施例 4

[0380] 4-(5- 环丙基氨基甲酰基 -2- 甲基 - 苯基氨基) -6- 甲基 - 吡咯并 [1,2-d] [1,2,4] 三嗪 -7- 甲酸苄酰胺的制备

[0381]



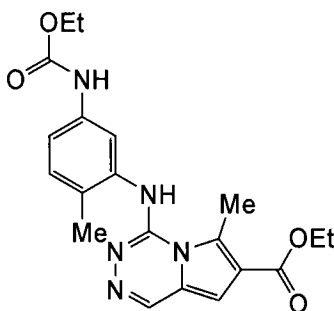
[0382] A. 4-(5- 环丙基氨基甲酰基 -2- 甲基 - 苯基氨基) -6- 甲基 - 吡咯并 [1,2-d] [1,2,4] 三嗪 -7- 甲酸苄酰胺

[0383] 向 DMF (1mL) 中 4-(5- 环丙基氨基甲酰基 -2- 甲基 - 苯基氨基) -6- 甲基 - 吡咯并 [1,2-d] [1,2,4] 三嗪 -7- 甲酸 (37, 0.13mmol) 的溶液加入 EDCI (37mg, 0.20mmol)、HOBt (30mg, 0.20mmol)、 Et_3N (45 μ L) 和苄胺 (29 μ L, 0.27mmol)。在 rt 搅拌反应混合物 3 小时。通过制备 HPLC 纯化粗物质, 得到 3.3mg 标题产物, 为灰白色固体。HPLC (条件 A) t_R 4.40min。MS m/z 455 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0384] 实施例 5

[0385] 4-(5- 乙氧基羰基氨基 -2- 甲基 - 苯基氨基) -6- 甲基 - 吡咯并 [1,2-d] [1,2,4] 三嗪 -7- 甲酸乙酯的制备

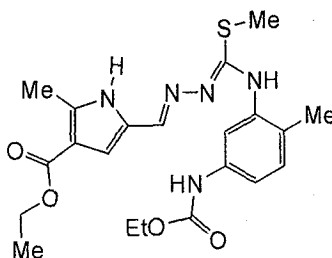
[0386]



[0387] A. 5A 的制备

[0388] 向无水 THF (2.0 mL) 中加入 (3-异硫氰酸根合-4-甲基-苯基)-氨基甲酸乙酯 (32 mg, 0.153 mmol) 和 1B (250 mg, 1.28 mmol) 并在 RT 搅拌 2 小时。向该反应物加入饱和 NaHCO₃ (0.5 mL) 和 MeI (120 μL, 1.93 mmol)。过夜搅拌反应物, 通过 Celite 垫 (Celite pad) 过滤, 并真空除去溶剂。通过硅胶层析 (1/1 EtOAc/己烷) 纯化所得产物, 得到 5A (280 mg), 为黄色固体。

[0389]



5A

[0390] B. 4-(5-乙氧基羰基氨基-2-甲基-苯基氨基)-6-甲基-吡咯并 [1,2-d] [1,2,4] 三嗪-7-甲酸乙酯

[0391] 通过微波辐射将 DMF (0.2 mL) 中的 5A (50 mg) 加热到 190 °C 30 分钟。通过制备 HPLC 纯化所得物质, 得到标题化合物, 15 mg。HPLC (条件 A) t_R 5.54 min。MS m/z 398 [M+H]⁺。

[0392] 实施例 6

[0393] JNK 酶测定法:

[0394] 在 20 μL 的最终反应体积中, 在不存在或存在渐增浓度的推定的 JNK 抑制剂下, 将 5 nM 人重组 Jnk2 与 25 mM HEPES pH 7.5, 20 mM β-甘油磷酸, 10 mM MgCl₂, 0.1 mM 原钒酸钠, 0.005% Tween® 80, 10 μM [γ-³³P-ATP], 500 μM IPTTPITTTYFFFKKK 肽底物和 2 mM DTT 温育。通过加入 [γ-³³P-ATP] 起始反应。在 30 °C 温育 20 分钟后, 将等分试样转移到 P30/GF 过滤垫 (PerkinElmer) 上。每个过滤垫用 100 ml 0.5% 磷酸、0.5 mM 焦磷酸盐洗涤两次, 然后用 50 ml 乙醇洗涤两次, 干燥并密封到含有 5 ml OptiPhase “SuperMix” 液体闪烁混合物 (PerkinElmer) 的袋子中。在 Trilux 1450 Microbeta 平板读出器上定量掺入到肽中的放射性。用 SigmaPlot 计算 IC₅₀ 值。

[0395] p38 α 测定

[0396] 使用的 p38 α 测定是基于通过偶联丙酮酸激酶和乳酸脱氢酶反应得到的 NADH 氧化的目的反应中释放的 ADP 的测量。在 384 孔 UV 板中进行测定。加入溶解在 10% DMSO 中的 2.5 μL 化合物、17.5 μL 测定缓冲液和 5 μL ATP 制备 25 μL 的最终体积。测定缓冲液含有下面的试剂以在测定中得到最终浓度: 来自 Upstate 的 25 mM HEPES、20 mM 2-甘油磷酸,

pH7.6、10mM MgCl₂、0.1mM 原钒酸钠、0.5mM 磷酸烯醇丙酮酸、0.12mMNADH、3.1mg/ml LDH、6.67mg/ml 丙酮酸激酶、0.25mM 肽底物、2mMDTT、0.005% Tween 80 和 20nM p38 α 激酶。将测试化合物与 p38 α 激酶预温育 60min 并通过加入 ATP 到 0.15mM 终浓度开始反应。使用 SpectraMax 平板读出分光光度计在 340nm 下 37℃ 下测量反应速率 10 分钟。用 SigmaPlot 通过非线性最小二乘法回归分析抑制数据。

[0397] 结果

[0398] 本文示例的化合物在上面的测定中显示出作为 p38 激酶抑制剂的活性。此外,这些化合物已经显示出抑制 JNK2。多数化合物显示出 p38 α 激酶和 JNK2 激酶 IC₅₀ 值小于 10 μ M,许多小于 1 μ M。本文提供的一些化合物的 p38 抑制和 JNK2 抑制活性在下面的表 1 中显示。对于 p38 激酶和 JNK2 激酶 IC₅₀ 值,“+++”代表 < 1 μ M,“++”代表 1.0 到 10 μ M 之间,“+”代表 > 10 μ M。

[0399] 表 1

[0400]

化合物	p38 α 抑制	JNK
1	++	++
2	++	NA
3	+++	+++
4	+++	+++
5	+++	+++
6	++	++
7	+++	+++
8	+++	++
9	++	++
10	NA	++
11	++	++
12	++	++
13	NA	++
14	++	++
15	++	++
16	++	++
17	N/A	++
18	++	++
19	+	++
20	++	++
21	NA	+
22	NA	+
23	NA	+
24	+	+