(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119454711 A
(43)申请公布日 2025.02.18

(21)申请号 202411390540.5

(22)申请日 2021.03.26

(30)优先权数据
63/000,746 2020.03.27 US
63/015,241 2020.04.24 US
63/018,954 2020.05.01 US
63/022,298 2020.05.08 US
63/022,301 2020.05.08 US
63/024,160 2020.05.13 US
63/053,903 2020.07.20 US
63/076,689 2020.09.10 US
63/126,173 2020.12.16 US
63/128,523 2020.12.21 US
63/136,080 2021.01.11 US
63/136,967 2021.01.13 US
63/138,672 2021.01.18 US
63/140,116 2021.01.21 US
63/149,230 2021.02.13 US

(62)分案原申请数据
202180032410.2 2021.03.26

(71)申请人 阿克拉瑞斯治疗股份有限公司
地址 美国

(72)发明人 G·A·德雷森佐 J·R·斯普林格 S·L·霍克曼

(74)专利代理机构 北京嘉和天工知识产权代理事务所(普通合伙) 11269
专利代理师 缪策 甘玲

(51)Int.Cl.
A61K 31/506(2006.01)
A61K 45/06(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

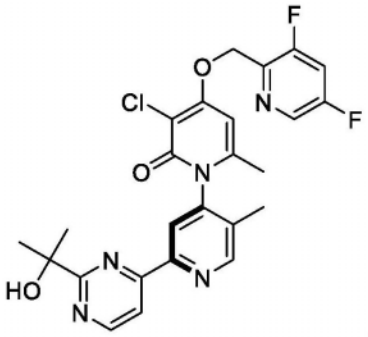
权利要求书2页 说明书132页 附图9页

(54)发明名称

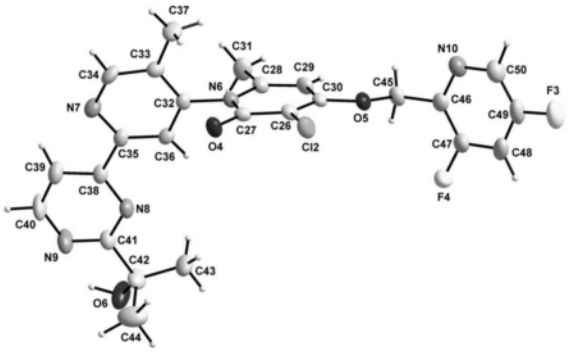
被取代的吡啶酮-吡啶基化合物的方法、组合物和结晶形式

(57)摘要

本发明涉及被取代的吡啶酮-吡啶基化合物的方法、组合物和结晶形式。本发明提供下列结构的甲基/氟-吡啶基-甲氧基取代的吡啶酮-吡啶基化合物的结晶形式：

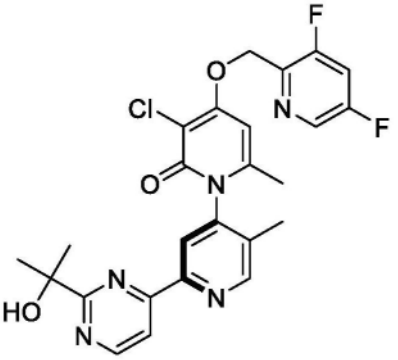


结晶形式的，XRPD、TGA和DSC数据，以及制备结晶形式的方法，包含多公斤级制备。还提供治疗p38介导的疾病(如淋巴瘤和自身炎性疾病，包含类风湿性关节炎)的药物组合物和方法，以及最大化其收率的方法，方法包括化合物的施用。还提供经由回收程序最大化所述化合物的收率的方法。



CN 119454711 A

1.化合物49a的结晶形式在制造用于治疗病况的药物中的应用：



(*P*)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮化合物49a。

2.如权利要求1所述的应用,其中化合物49a是游离碱。

3.如权利要求1所述的应用,其中化合物49a的所述结晶形式是形式A。

4.如权利要求3所述的应用,其中形式A的特征在于具有以在约9.78的角度2θ(±0.2)表示的峰的XRPD图谱。

5.如权利要求3所述的应用,其中形式A的特征在于具有以在约9.78和约15.51的角度2θ(±0.2)表示的峰的XRPD图谱。

6.如权利要求3所述的应用,其中形式A的特征在于具有以在约9.78、约15.51、约19.6和约25.92的角度2θ(±0.2)表示的峰的XRPD图谱。

7.如权利要求3所述的应用,其中形式A的特征在于具有以在约9.78、约15.34、约15.51、约19.6、约20.57、约21.01、约25.92、约29.05和约29.48的角度2θ(±0.2)表示的峰的XRPD图谱。

8.如权利要求1所述的应用,其中形式A的特征在于DSC曲线,所述DSC曲线包括件具有约188℃的起始温度的初始吸热熔融事件,随后在约196℃的放热再结晶事件以及在约254℃的最终急剧吸热熔融事件。

9.如权利要求1所述的应用,其中形式A的特征在于包括在约192.6℃的单次熔融事件的DSC曲线。

10.如权利要求1所述的应用,其中形式A的特征在于FT-IR光谱,所述FT-IR光谱包括在约3486cm^{-1}、3072cm^{-1}、2982cm^{-1}、1656cm^{-1}、1605cm^{-1}、1592cm^{-1}、1571cm^{-1}、1546cm^{-1}、1525cm^{-1}、1476cm^{-1}、1457cm^{-1}、1429cm^{-1}、1385cm^{-1}、1380cm^{-1}、1350cm^{-1}、1296cm^{-1}、1237cm^{-1}、1214cm^{-1}、1184cm^{-1}、1130cm^{-1}、1103cm^{-1}、1051cm^{-1}、1044cm^{-1}、1005cm^{-1}、978cm^{-1}、964cm^{-1}、860cm^{-1}、840cm^{-1}、810cm^{-1}、793cm^{-1}、781cm^{-1}、755cm^{-1}、741cm^{-1}、703cm^{-1}和669cm^{-1}的峰。

11.如权利要求1所述的应用,其中所述结晶形式还包括不超过约20mol％的化合物49a的对应的M异构体。

12.如权利要求1所述的应用,其中所述结晶形式还包括不超过约0.25mol％的化合物49a的对应的M异构体。

13.如权利要求1所述的应用,其中所述结晶形式基本上不含化合物49a的对应的M异构

体。

14.如权利要求1所述的应用,其中化合物49a具有约95%或更高的化学纯度。

15.如权利要求1所述的应用,其中化合物49a的所述结晶形式含有不超过约20mol%的其他固体形式。

16.如权利要求1所述的应用,其中化合物49a的所述结晶形式含有不超过约0.25mol%的其他固体形式。

17.如权利要求1所述的应用,其中化合物49a的所述结晶形式基本上不含其他固体形式。

18.如权利要求1所述的应用,其中所述病况是炎性病况。

19.如权利要求18所述的应用,其中所述炎性病况是类风湿性关节炎。

20.如权利要求18所述的应用,其中所述炎性病况是银屑病关节炎。

21.如权利要求18所述的应用,其中所述炎性病况是冷凝比林相关周期性综合征。

22.如权利要求18所述的应用,其中所述炎性病况是化脓性汗腺炎。

23.如权利要求18所述的应用,其中所述炎性病况选自由下列组成的组:银屑病、幼年型类风湿性关节炎、溃疡性结肠炎、克罗恩病、强直性脊柱炎、痛风、复发性心包炎和特发性肺纤维化。

24.如权利要求1所述的应用,其中所述病况是癌症。

25.如权利要求24所述的应用,其中所述癌症选自骨癌、乳腺癌和胰腺癌。

26.如权利要求25所述的应用,其中所述乳腺癌是转移性乳腺癌。

27.如权利要求1所述的应用,其中所述治疗还包括将一种或更多种附加的治疗剂与化合物49的结晶形式联合施用。

28.如权利要求27所述的应用,其中所述一种或更多种附加的治疗剂选自由下列组成的组:抗炎药、免疫抑制药、免疫调节药、细胞生长抑制药物、血管生成抑制剂、激酶抑制剂、细胞因子阻滞剂、细胞粘附分子的抑制剂、化疗治疗剂、烷化剂、抗代谢物、植物类碱和萜类化合物、拓扑异构酶抑制剂、细胞毒性抗生素、血管生成抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂和免疫检查点抑制剂。

29.如权利要求27所述的应用,中所述一种或更多种附加的治疗剂选自由下列组成的组:顺铂、卡铂、奥沙利铂、链佐星、白消安、环磷酰胺、巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他丁、胞嘧啶阿拉伯糖苷、吉西他滨、氟尿嘧啶、亚叶酸、甲氨蝶呤、长春新碱、长春碱、紫杉酚、伊立替康、拓扑替康、依托泊苷、放线菌素D、阿霉素、博来霉素、丝裂霉素、舒尼替尼、贝伐单抗、伊马替尼、埃罗替尼、拉帕替尼、阿昔替尼、阿特珠单抗、阿维鲁单抗、德瓦鲁单抗、伊匹单抗、派姆单抗、纳武单抗和替西木单抗。

被取代的吡啶酮-吡啶基化合物的方法、组合物和结晶形式

[0001] 本申请是2021年03月26日递交的PCT国际申请PCT/US2021/024316于2022年11月01日进入中国国家阶段的中国专利申请号为202180032410.2、发明名称为“被取代的吡啶酮-吡啶基化合物的方法、组合物和结晶形式”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求于2020年03月27日提交的美国临时专利申请序列号63,000,746;于2020年04月24日提交的序列号63/015,241;于2020年05月01日提交的序列号63,018/954;于2020年05月08日提交的序列号63/022,301;于2020年05月08日提交的序列号63/022,298;于2020年05月13日提交的序列号63/024,160;于2020年07月20日提交的序列号63/053,903;于2020年09月10日提交的序列号63/076,689;于2020年12月16日提交的序列号63/126,173;于2020年12月21日提交的序列号63/128,523;于2021年01月11日提交的序列号63/136,080;于2021年01月13日提交的序列号63/136,967;于202年01月18日提交的序列号63/138,672;于2021年01月21日提交的序列号63/140,116;以及于2021年02月13日提交的美国临时专利申请序列号63/149,230(其每个通过引用被整体并入本文)的权益。

技术领域

[0004] 本申请涉及被取代的吡啶酮-吡啶基化合物的方法、组合物和结晶形式。

背景技术

[0005] 阻转异构体是由于绕单键的受阻旋转而产生的立体异构体,其中旋转的立体应变屏障足够高以允许构象异构体的分离。Oki(Oki,M;Topics in Stereochemistry 1983,1)将阻转异构体定义为在给定温度以超过1000秒的半衰期互变的构象异构体。本文所描述和所要求保护的实施方案的范围涵盖化合物的外消旋形式以及单独阻转异构体(“基本上不含”其相应阻转异构体的阻转异构体)和立体异构体富集的混合物(即,阻转异构体的混合物)。

[0006] 可能通过手性拆分方法(如选择性结晶)进行阻转异构体的分离。在阻转异构-对映选择性合成或阻转异构选择性合成中,一种阻转异构体以另一种阻转异构体为代价而被形成。当相较于另一种阻转异构体,异构化反应有利于一种阻转异构体时,可以通过在火把莲酮(knipholone)的全合成中使用手性助剂(如科里-巴克什-柴田(Corey-Bakshi-Shibata)(CBS)催化剂(来源于脯氨酸的不对称催化剂))、或者通过基于热力学平衡的方法来进行阻转异构选择性合成。

[0007] 术语“阻转异构”指由于取代基的空间应变,围绕单键的受阻旋转而导致的一种类型的异构现象。这种现象产生了显示轴向手性的立体异构体。

[0008] 阻转异构体通常是稳定的,但通常可以热平衡。阻转异构体将具有相同但相反的旋光性。每种阻转异构体在与酶或受体结合时可以具有不同的性质,其中一种异构体通常比另一种更具效力。阻转异构体经常用作药物药剂。已知的实例包含万古霉素和衍生物。

[0009] 药物组合物通常用活性成分(API)的结晶固体配制。API的特定结晶形式可以对性

质(如稳定性、溶出速率和生物利用度)具有显着影响。不稳定性和差的溶解度特性可以限制配制具有足够货架期的组合物或在给定的给药时间范围内有效递送期望量的药物的能力。用于实现期望的物理参数的一种策略是确定API的最稳定的多晶型形式,并定义能够始终如一地产生稳定的结晶多晶型物并避免产生可以损害组合物的稳定性和性能的可替代的固体形式、多晶型物的混合物、水合物或溶剂合物的结晶过程。

发明内容

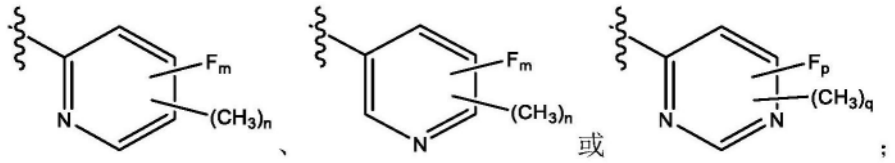
[0010] 本公开包含针对式(P)-Ia的化合物或其衍生物的实施方案,其中:

[0011] X是CH或N,

[0012] R^1选自由H、C_1-C_6烷基、氟、氯、溴、氰基或-CF_3组成的组;

[0013] R^2选自由H、甲基、氰基或氟组成的组;

[0014] R^3选自由下列组成的组:

[0015] 

、或 ;

[0016] R^4选自由H、甲基、OH和-OCH_3组成的组;

[0017] R^5选自H或C_1-C_3烷基;

[0018] m是1或2;

[0019] n是0或1;

[0020] p是1;并且

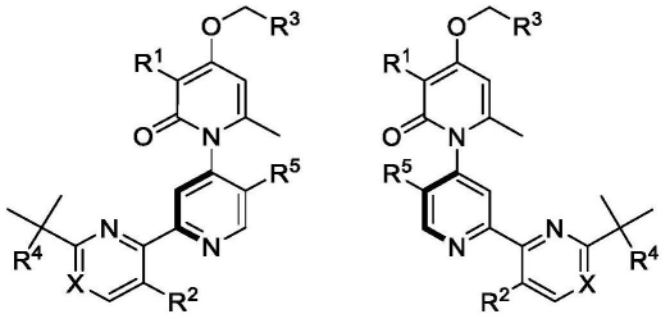
[0021] q是0或1。

[0022] 一些实施方案针对药物组合物,药物组合物包括式(P)-Ia的化合物或其衍生物,以及药学上可接受的载体。

[0023] 在各种实施方案中,药物组合物还包括一种或更多种附加的药物活性化合物。

[0024] 在其他实施方案中,提供用于治疗病况的方法,方法包括向受试者施用治疗有效量的本发明的化合物(单独或者与其他药物活性化合物组合)。在任意实施方案中,待治疗的合适的病况包含(但不限于)自身免疫性紊乱、慢性炎性紊乱、急性炎性紊乱、自身炎性紊乱、疼痛、动脉粥样硬化、糖尿病、纤维化疾病、代谢紊乱、癌症、瘤形成、白血病、淋巴瘤、类风湿性关节炎和特发性肺纤维化。

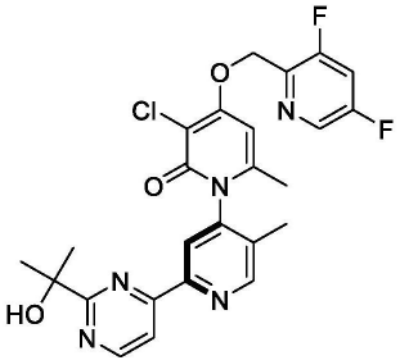
[0025] 本公开还提供通过具有式(M)-Ib的结构的化合物的平衡化或互变来最大化具有式(P)-Ia的结构的化合物的合成收率的方法:

[0026] 

(*P*)-Ia (*M*)-Ib ,

[0027] 方法包括将包括具有式(M)-Ib的结构的化合物的溶液加热至化合物平衡化的温度,以形成阻转异构体的混合物。

[0028] 本公开包含针对下列结构的化合物49a的结晶形式的实施方案:

[0029] 

[0030] (P)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧

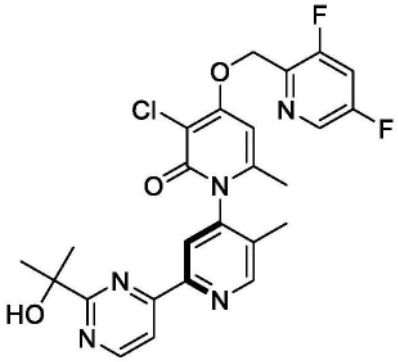
[0031] 基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-

[0032] 二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮

[0033] 化合物49a。

[0034] 化合物49a的结晶形式可以通过一种或更多种方法被表征,包含(但不限于)X射线粉末衍射(XRPD)、差示扫描量热法(DSC)、热重量分析(TGA)、拉曼光谱、红外光谱、固体核磁共振以及本领域已知的其他分析表征技术。

[0035] 本公开包括针对药物组合物的实施方案,药物组合物包括化合物49a的结晶形式:

[0036] 

[0037] (P)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧

[0038] 基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-

[0039] 二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮

[0040] 化合物49a,

[0041] 以及药学上可接受的赋形剂。

[0042] 在一些实施方案中,化合物49a是游离碱。

[0043] 在一些实施方案中,化合物49a的结晶形式是形式A。

[0044] 在一些实施方案中,形式A的特征在于具有以在约9.78的角度2θ(±0.2)表示的峰的XRPD图谱。在一些实施方案中,形式A的特征在于具有以在约9.78和约15.51的角度2θ(±0.2)表示的峰的XRPD图谱。在一些实施方案中,形式A的特征在于具有以在约9.78、约15.51、约19.6和约25.92的角度2θ(±0.2)表示的峰的XRPD图谱。在一些实施方案中,形式A的特征在于具有以在约9.78、约15.34、约15.51、约19.6、约20.57、约21.01、约25.92、约29.05和约29.48的角度2θ(±0.2)表示的峰的XRPD图谱。

[0045] 在一些实施方案中,形式A的特征在于DSC曲线,DSC曲线包括件具有约188℃的起始温度的初始吸热熔融事件,随后在约196℃的放热再结晶事件以及在约254℃的最终急剧吸热熔融事件。

[0046] 在一些实施方案中,结晶形式还包括不超过约20mol%的化合物49a的对应的M异构体。在一些实施方案中,结晶形式还包括不超过约0.25mol%的化合物49a的对应的M异构体。在一些实施方案中,结晶形式基本上不含化合物49a的对应的M异构体。

[0047] 在一些实施方案中,化合物49a具有约95%或更高的化学纯度。

[0048] 在一些实施方案中,化合物49a的结晶形式含有不超过约20mol%的其他固体形式。在一些实施方案中,化合物49a的结晶形式含有不超过约0.25mol%的其他固体形式。在一些实施方案中,化合物49a的结晶形式基本上不含其他固体形式。

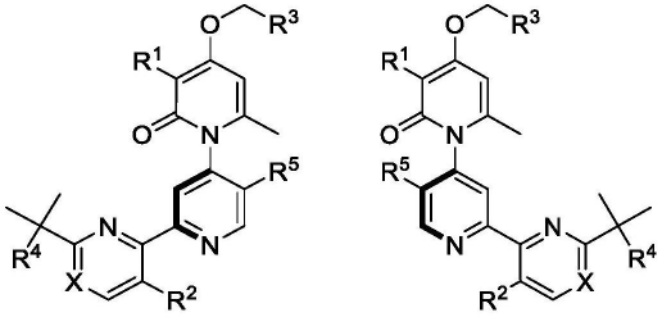
[0049] 在一些实施方案中,药物组合物还包括不超过约20mol%的化合物49a的对应的M异构体。在一些实施方案中,药物组合物还包括不超过约0.25mol%的化合物49a的对应的M异构体。在一些实施方案中,药物组合物基本上不含化合物49a的对应的M异构体。

[0050] 在一些实施方案中,治疗有效的量为约10mg至约300mg。在一些实施方案中,治疗有效的量为约50mg。

[0051] 在一些实施方案中,药物组合物是口服药物组合物。

[0052] 本公开包括针对片剂的实施方案,片剂包括本公开的药物组合物。

[0053] 本公开包括针对通过使式(M)-Ib的化合物互变来分离式(P)-Ia的化合物的方法的实施方案:

[0054] 

(*P*)-Ia (*M*)-Ib

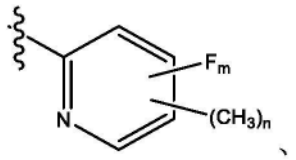
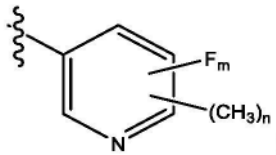
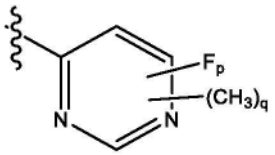
[0055] 其中:

[0056] X是CH或N；

[0057] R^1选自由H、C_1-C_6烷基、氟、氯、溴、氰基或-CF_3组成的组；

[0058] R^2选自由H、甲基、氰基或氟组成的组；

[0059] R^3选自由下列组成的组：

[0060] 、或；

[0061] R^4选自由H、甲基、OH和-OCH_3组成的组；

[0062] R^5选自H或C_1-C_3烷基；

[0063] m是1或2；

[0064] n是0或1；

[0065] p是1；

[0066] q是0或1；

[0067] 方法包括加热包括式(M)-Ib的化合物的溶液至互变温度,以形成式(M)-Ib的化合物和式(P)-Ia的化合物的阻转异构体的混合物。

[0068] 在一些实施方案中,溶液被加热至互变温度1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时或者这些值中任意两者之间的范围。在一些实施方案中,溶液被加热至互变温度3小时。

[0069] 在一些实施方案中,互变温度为110℃-210℃。在一些实施方案中,互变温度为110℃-170℃。在一些实施方案中,互变温度为110℃-150℃。在一些实施方案中,互变温度为110℃-140℃。在一些实施方案中,互变温度为110℃-125℃。在一些实施方案中,互变温度为145℃-150℃。

[0070] 在一些实施方案中,溶液还包括承受110℃-170℃的互变温度的溶剂。

[0071] 在一些实施方案中,溶剂是非质子的。在一些实施方案中,溶剂是质子的。

[0072] 在一些实施方案中,溶剂是N-甲基吡咯烷酮、或二甲基乙酰胺或其组合。在一些实施方案中,溶剂是乙醇。在一些实施方案中,溶剂是乙二醇。在一些实施方案中,溶剂是n-丁醇。

[0073] 在一些实施方案中,溶剂具有约110℃至约150℃的沸点。

[0074] 在一些实施方案中,将包括式(M)-Ib的化合物的溶液加热至溶剂的沸点。

[0075] 在一些实施方案中,通过使式(M)-Ib的化合物互变来分离式(P)-Ia的化合物的方法被重复多次。在一些实施方案中,通过使式(M)-Ib的化合物互变来分离式(P)-Ia的化合物的方法被重复一次、两次、三次或四次。在一些实施方案中,通过使式(M)-Ib的化合物互变来分离式(P)-Ia的化合物的方法被重复两次。

[0076] 在一些实施方案中,通过使式(M)-Ib的化合物互变来分离式(P)-Ia的化合物的方法产生约2:1、约3:1、约4:1、约5:1、约6:1、约7:1、约8:1、约9:1或约10:1的具有式(P)-Ia的结构、基本上不含对应的M异构体的化合物与具有式(M)-Ib的结构、基本上不含对应的P异构体的化合物的比率。

[0077] 在一些实施方案中,通过使式(M)-Ib的化合物互变来分离式(P)-Ia的化合物的方

法产生约5:1的具有式(P)-Ia的结构、基本上不含对应的M异构体的化合物与具有式(M)-Ib的结构、基本上不含对应的P异构体的化合物的比率。

[0078] 在一些实施方案中,式(P)-Ia的化合物是(P)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮,并且式(M)-Ib的化合物是(M)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮。

[0079] 药物组合物通常用活性成分(API)的结晶固体配制。API的特定结晶形式可以对性质(如稳定性、溶出速率和生物利用度)具有显着影响。不稳定性和差的溶解度特性可以限制配制具有足够货架期的组合物或在给定的给药时间范围内有效递送期望量的药物的能力。用于实现期望的物理参数的一种策略是确定API的最稳定的多晶型形式,并定义能够始终如一地产生稳定的结晶多晶型物并避免产生可以损害组合物的稳定性和性能的可替代的固体形式、多晶型物的混合物、水合物或溶剂合物的结晶过程。

[0080] 一些实施方案针对药物组合物,药物组合物包括化合物49a的结晶形式以及药学上可接受的载体。

[0081] 在各种实施方案中,药物组合物还包括一种或更多种附加的药物活性化合物。

[0082] 在其他实施方案中,提供用于治疗病况的方法,方法包括向受试者施用治疗有效量的本发明的化合物49a的结晶形式(单独或者与其他药物活性化合物组合)。在任意实施方案中,待治疗的合适的病况包含(但不限于)自身免疫性紊乱、慢性炎性紊乱、急性炎性紊乱、自身炎性紊乱、疼痛、动脉粥样硬化、糖尿病、纤维化疾病、代谢紊乱、癌症、瘤形成、白血病、淋巴瘤、类风湿性关节炎和特发性肺纤维化。

附图说明

[0083] 图1图示说明(-)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮的橡树岭热椭球绘图程序(ORTEP)图。该异构体被确定为(P)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮。

[0084] 图2图示说明化合物49b在NMP中的外消旋化相对平稳地进行,其中$T_{起始}$≈114℃,并且外消旋化在低于沸点大约40℃完成。

[0085] 图3图示说明化合物49b在乙二醇中的外消旋化相对平稳地进行,其中$T_{起始}$≈138℃,并且外消旋化在到达回流前完成。

[0086] 图4示出化合物49a的结晶形式A的X射线粉末衍射图,该衍射图示出显著布拉格分时的位置、其2θ位置以及强度值。

[0087] 图5示出化合物49a的结晶形式A的差示扫描量热法(DSC)和热重量分析(TGA)热谱图曲线。

[0088] 图6示出化合物49a的结晶形式A的傅里叶变换红外光谱(FT-IR)的特征光谱吸光度曲线,该曲线示出显著IR活性区域的位置。

[0089] 图7示出化合物49a的纯相的扩大结果的DSC和TGA热谱图。

[0090] 图8示出tiny-TIM系统的布置。

[0091] 图9示出在禁食和进食状态条件下,在50mg剂量水平下,化合物49a的累积结晶形

式A随时间的生物可及性(呈现平均值±标准差)。

[0092] 图10示出在禁食和进食状态条件下,在50mg剂量水平下,化合物49a的结晶形式A随时间的生物可及性(呈现平均值±标准差)。

[0093] 图11示出在禁食和进食状态条件下,在50mg剂量水平下,肠房室中化合物49a的管腔结晶形式A浓度随时间的变化(呈现平均值±标准差)。

具体实施方式

[0094] 定义

[0095] 在描述本发明的组合物和方法之前,应当理解的是,本发明不限于所描述的特定过程、制剂、组合物、或方法,因为这些可以变化。还应当理解的是,说明书中使用的术语仅出于描述特定型式或实施方案的目的,而非旨在限制本文实施方案的范围,本文实施方案的范围将仅由所附权利要求限定。除非另外定义,否则本文中使用的全部技术术语和科学术语具有与本领域普通技术人员通常理解的含义相同的含义。尽管与本文描述的那些方法和材料相似或等同的任何方法和材料都可以用于本文实施方案的实施方案的实践或测试中,但现在描述优选的方法、装置、和材料。本文提及的全部出版物都通过引用被整体并入。本文中的任何内容均不应当解释为承认本文的实施方案无权借助在先发明而早于这样的公开。

[0096] 还必须注意的是,除非上下文另外明确指出,否则如本文和所附权利要求中所使用的,单数形式“一(a)”、“一(an)”和“所述(the)”包含复数提及。因此,例如,对“p38MAP激酶”的提及是对本领域技术人员已知的一种或更多种p38MAP激酶抑制剂及其等同物等的提及。

[0097] 与“包含”、“含有”或“特征在于”同义的过渡术语“包括”是包含性的或开放式的,并且不排除附加的未列举的要素或方法步骤。

[0098] 如本文所使用的,术语“由……组成(consists of)”或“由……组成(consisting of)”意为组合物、制剂或方法仅包含在特定要求保护的实施方案或权利要求中具体列举的要素、步骤、或成分。

[0099] 如本文所使用的,术语“基本上由……组成(consisting essentially of)”或“基本上由……组成(consists essentially of)”意为组合物、制剂或方法仅包含在特定要求保护的实施方案或权利要求中具体列举的要素、步骤或成分,并且可以可选地包含实质上不影响特定实施方案或权利要求的基本特性和新颖特性的附加要素、步骤或成分。例如,治疗特定病况(例如,营养耗竭)的制剂或方法中的一种或多种唯一的活性成分是特定实施方案或权利要求中具体列举的一种或多种治疗剂。

[0100] 如本文所使用的,当一个实施方案被定义为与另一实施方案不同时,两个实施方案是“互斥的”。例如,其中两个基团结合形成环烷基的实施方案与其中一个基团为乙基而另一个基团为氢的实施方案互斥。类似地,其中一个基团为CH_2的实施方案与其中相同基团为NH的实施方案互斥。

[0101] 如本文所使用的,术语“其衍生物”指其盐、其药学上可接受的盐、其酯、其游离酸形式、其游离碱形式、其溶剂合物、其氘化衍生物、其水合物、其N-氧化物、其笼合物、其前体药物、其同位素(例如,氚、氘)、或其组合。

[0102] 如本文所使用的,术语“药学上可接受的盐”指由碱或酸制备的对于向患者(如哺乳动物)的施用是可接受的盐。术语“药学上可接受的盐”包含通常用于形成碱金属盐和形成游离酸或游离碱的加成盐的盐。盐的性质并非关键的,条件是其是药学上可接受的。这样的盐可以源于药学上可接受的无机碱或有机碱以及源于药学上可接受的无机酸或有机酸。

[0103] 术语“抑制”意为限制、防止或阻断靶酶的作用或功能和/或防止、减轻或消除与疾病、病况或紊乱相关的一种或更多种症状的发作,或者预防、减轻或消除疾病、病况或紊乱。

[0104] 当公开数值范围,并且使用标记法“从n1…至n2”或“在n1…与n2之间”(其中n1和n2是数字)时,则除非另有规定,否则该标记法旨在包含数字本身及其之间的范围。该范围在端值之间(包含端值)可以是整数的或者连续的。例如,范围“从2个至6个碳原子”旨在包含两个、三个、四个、五个、和六个碳原子,因为碳原子以整数单位出现。相对比的,例如,范围“从1μM(微摩尔)至3μM”旨在包含1μM、3μM、以及其之间的一切任何有效数字(例如,1.255μM、2.1μM、2.9999μM等)。

[0105] 如本文所使用的,术语“约”旨在限定其修饰的数值,从而将这样的值表示为在误差范围内的变量。在没有列举特定的误差范围(如图表或数据表中给出的平均值的标准偏差)时,术语“约”应当被理解为与其一起使用的数字的数值的平均值加或减10%。因此,约50%意为在45%-55%的范围内。

[0106] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“酰基”指与烯基、烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环、或任何其他部分(其中与羰基连接的原子是碳)连接的羰基。“乙酰基”基团指-C(O)CH_3基团。“烷基羰基”基团或“烷酰基”基团指通过羰基基团与母体分子部分连接的烷基基团。这样的基团的实例包含甲基羰基和乙基羰基。酰基基团的实例包含甲酰基、烷酰基和芳酰基。

[0107] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“烯基”指具有一个或更多个双键且含有从2个至20个碳原子的直链或支链烃基。在某些实施方案中,所述烯基将包括从2个至6个碳原子。术语“亚烯基”指在两个或更多个位置处连接的碳-碳双键系统,如亚乙烯基[(-CH=CH-)、(-C::C-)]。适合的烯基基团的实例包含乙烯基、丙烯基、2-甲基丙烯基、1,4-丁二烯基等。除非另有规定,否则术语“烯基”可以包含“亚烯基”基团。

[0108] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“烷氧基”指烷基醚基团,其中术语烷基如下文所定义。适合的烷基醚基团的实例包含甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基等。

[0109] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“烷基”指含有从1个至20个碳原子的直链或支链烷基基团。在某些实施方案中,所述烷基将包括从1个至10个碳原子。在另外的实施方案中,所述烷基将包括从1个至8个碳原子。烷基基团可以如本文所定义的被可选地取代。

[0110] 烷基基团的实例包含甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基、辛基、壬基等。如本文所单独地或组合地使用的,术语“亚烷基”指在两个或更多个位置处连接的来源于直链或支链饱和烃的饱和脂肪族基团,如亚甲基(-CH_2-)。除非另有规定,否则术语“烷基”可以包含“亚烷基”基团。

[0111] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“烷基氨基”指通过氨基基团与母体分子部分连接的烷基基团。适合的烷基氨基基团可以是单烷基化的或二烷基化的形成的基团,如例如N-甲基氨基、N-乙基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-乙基甲基氨基等。

[0112] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“次烷基”指烯基基团,其中碳-碳双键的一个碳原子属于烯基基团所连接的部分。

[0113] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“烷基硫代”指烷基硫醚(R-S-)基团,其中术语烷基如上文所定义,并且其中硫可以是单氧化的或双氧化的。适合的烷基硫醚基团的实例包含甲基硫代、乙基硫代、正丙基硫代、异丙基硫代、正丁基硫代、异丁基硫代、仲丁基硫代、叔丁基硫代、甲烷亚磺酰基、乙烷亚磺酰基等。

[0114] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“炔基”指具有一个或更多个三键且含有从2个至20个碳原子的直链或支链烃基。在某些实施方案中,所述炔基包括从2个至6个碳原子。在另外的实施方案中,所述炔基包括从2个至4个碳原子。术语“亚炔基”指在两个位置处连接的碳-碳三键,如亚乙炔基(-C::C-、-C≡C-)。

[0115] 炔基基团的实例包含乙炔基、丙炔基、羟基丙炔基、丁炔-1-基、丁炔-2-基、戊炔-1-基、3-甲基丁炔-1-基、己炔-2-基等。除非另有规定,否则术语“炔基”可以包含“亚炔基”基团。

[0116] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“酰胺基”和“氨基甲酰基”指如下文所描述的通过羰基基团与母体分子部分连接的氨基基团,反之亦然。如本文所单独地或组合地使用的,术语“C-酰胺基”指-C(O)N(RR')基团,其中R和R'如本文所定义或者如通过所指定的具体列举的“R”基团所定义。如本文所单独地或组合地使用的,术语“N-酰胺基”指RC(O)N(R')-基团,其中R和R'如本文所定义或者如通过所指定的具体列举的“R”基团所定义。如本文所单独地或组合地使用的,术语“酰氨基”包含通过氨基基团与母体部分连接的酰基基团。“酰氨基”基团的实例是乙酰氨基($CH_3C(O)NH$-)。

[0117] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“氨基”指-NRR',其中R和R'独立地选自氢、烷基、酰基、杂烷基、芳基、环烷基、杂芳基、和杂环烷基,其中的任何一者可以本身可选地被取代。此外,R和R'可以结合以形成杂环烷基,其中的任一者可以可选地被取代。

[0118] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“芳基”意为含有一个、两个或三个环的碳环芳族系统,其中这样的多环环系被稠合在一起。术语“芳基”包含芳族基团,如苯基、萘基、蒽基、和菲基。

[0119] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“芳基烯基”或“芳烯基”指通过烯基基团与母体分子部分连接的芳基基团。

[0120] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“芳基烷氧基”或“芳烷氧基”指通过烷氧基基团与母体分子部分连接的芳基基团。

[0121] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“芳基烷基”或“芳烷基”指通过烷基基团与母体分子部分连接的芳基基团。

[0122] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“芳基炔基”或“芳炔基”指通过炔基基团与母体分子部分连接的芳基基团。

[0123] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“芳基烷酰基”或“芳烷酰基”或“芳酰基”指来源于芳基取代的烷烃羧酸的酰基基团(如苯甲酰基、萘甲酰基、苯基乙酰基、3-苯基丙酰基(氢化肉桂酰基)、4-苯基丁酰基、(2-萘基)乙酰基、4-氯氢化肉桂酰基等)。

[0124] 如本文所单独地或组合地使用的,术语芳氧基指通过氧基与母体分子部分连接的芳基基团。

[0125] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“苯并(benzo)”和“苯并(benz)”指来源于苯的二价基C_6H_4=。实例包含苯并噻吩和苯并咪唑。

[0126] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“氨基甲酸酯”指氨基甲酸的酯(-NHCOO-),其可以从氮端或酸端与母体分子部分连接,并且其可以如本文所定义的被可选地取代。

[0127] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“O-氨甲酰基”指-OC(O)NRR’基团,其中R和R’如本文所定义。

[0128] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“N-氨甲酰基”指ROC(O)NR’-基团,其中R和R’如本文所定义。

[0129] 如本文所使用的,当单独地使用时,术语“羰基”包含甲酰基[-C(O)H],并且当组合地使用时,术语“羰基”是-C(O)-基团。

[0130] 如本文所使用的,术语“羧基(carboxyl)”或“羧基(carboxy)”指-C(O)OH或相应的“羧化物”阴离子(如在羧酸盐中)。“O-羧基”基团指RC(O)O-基团,其中R如本文所定义。“C-羧基”基团指-C(O)OR基团,其中R如本文所定义。

[0131] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“氰基”指-CN。

[0132] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“环烷基”或可替代地“碳环”指饱和的或部分饱和的单环的、双环的或三环的烷基基团,其中每个环部分含有从3个至12个碳原子环成员,并且可以可选地为如本文所定义的可选地被取代的苯并稠合环系。在某些实施方案中,所述环烷基将包括从5个至7个碳原子。这样的环烷基基团的实例包含环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、四氢萘基、茚满基、八氢萘基、2,3-二氢-1H-茚基、金刚烷基等。如本文所使用的,“双环的”和“三环的”旨在包含稠合环系,如十氢化萘、八氢化萘、以及多环的(多中心的)饱和类型或部分不饱和类型。通常通过双环[1,1,1]戊烷、樟脑、金刚烷和双环[3,2,1]辛烷来例示异构体的后者类型。

[0133] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“酯”指对在碳原子处连接的两个部分进行桥接的羧基基团。

[0134] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“醚”指对在碳原子处连接的两个部分进行桥接的氧基基团。

[0135] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“卤素”或“卤族元素”指氟、氯、溴、或碘。

[0136] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“卤代烷氧基”指通过氧原子与母体分子部分连接的卤代烷基基团。

[0137] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“卤代烷基”指具有如上文所定义的含义的烷基基团,其中一个或更多个氢被卤族元素代替。具体地包含单卤代烷基基团、双卤代烷基基团和多卤代烷基基团。例如,单卤代烷基基团可以在基团内具有碘原子、溴原子、氯原子或氟原子。双卤代烷基基团和多卤代烷基基团可以具有两个或更多个相同卤素原子、或者不同卤素基团的组合。卤代烷基基团的实例包含氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氟乙基、七氟丙基、二氟氯甲基、二氯氟甲基、二氟乙基、二氟丙基、二氯乙基和二氯丙基。“卤代亚烷基”指在两个或更多个位置处连接的卤代烷基基团。实例包含氟亚甲基(-CFH-)、二氟亚甲基(-CF_2-)、氯亚甲基(-CHCl-)等。

[0138] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“杂烷基”指稳定的直链或支链、或其组合,完全饱和的或含有从1个至3个不饱和度,由规定数量的碳原子和选自N、O、和S的一个至三

个杂原子组成,并且其中N原子和S原子可以可选地被氧化,并且N杂原子可以可选地被季铵化。一个或多个杂原子可以位于杂烷基基团的任何内部位置处。多达两个杂原子可以是连续的(如例如,$-CH_2-NH-OCH_3$)。

[0139] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“杂芳基”指5元至15元不饱和的杂单环、或者稠合的单环环系、双环环系、或三环环系,其中稠环中的至少一个是芳族的,含有选自N、O、和S的至少一个原子。在某些实施方案中,所述杂芳基将包括从1个至4个杂原子作为环成员。在另外的实施方案中,所述杂芳基将包括从从1个至2个杂原子作为环成员。在某些实施方案中,所述杂芳基将包括从5个至7个原子。术语还包含稠合的多环基团,其中杂环与芳基环稠合,其中杂芳基环与其他杂芳基环稠合,其中杂芳基环与杂环烷基环稠合,或者其中杂芳基环与环烷基环稠合。杂芳基基团的实例包含吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三唑基、吡喃基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、吲哚基、异吲哚基、吲嗪基、苯并咪唑基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、吲唑基、苯并三唑基、苯并二氧戊环基、苯并吡喃基、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、色酮基(chromonyl)、香豆素基(coumarinyl)、苯并吡喃基、四氢喹啉基、四唑并哒嗪基、四氢异喹啉基、噻吩并吡啶基、呋喃并吡啶基、吡咯并吡啶基等。示例性三环杂环基团包含咔唑基、苯并吲哚基、菲咯啉基、二苯并呋喃基、吖啶基、菲啶基、呫吨基等。

[0140] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“杂环烷基”和可互换的“杂环”各自指含有至少一个杂原子作为环成员的饱和的、部分不饱和的、或完全不饱和的(但非芳族的)单环的、双环的、或三环的杂环基团,其中每个所述杂原子可以独立地选自氮、氧、和硫。在某些实施方案中,杂环烷基将包括从1个至4个杂原子作为环成员。在另外的实施方案中,所述杂环烷基将包括从1个至2个杂原子作为环成员。在某些实施方案中,所述杂环烷基在每个环中将包括从3个至8个环成员。在另外的实施方案中,所述杂环烷基在每个环中将包括从3个至7个环成员。在又另外的实施方案中,所述杂环烷基在每个环中将包括从5个至6个环成员。“杂环烷基”和“杂环”旨在包含砜、亚砜、具有叔氮环成员的N-氧化物、以及碳环稠合的环系和苯并稠合的环系;此外,两个术语都还包含杂环与如本文所定义的芳基基团或附加的杂环基团稠合的系统。杂环基团的实例包含吖丙啶基、氮杂环丁烷基、1,3-苯并二氧戊环基、二氢异吲哚基、二氢异喹啉基、二氢噌啉基、二氢苯并二噁英基、二氢[1,3]噁唑并[4,5-b]吡啶基、苯并噻唑基、二氢吲哚基、二氢吡啶基、1,3-二噁烷基、1,4-二噁烷基、1,3-二氧戊环基、异吲哚啉基、吗啉基、哌嗪基、吡咯烷基、四氢吡啶基、哌啶基、硫代吗啉基等。除非明确禁止,否则杂环基团可以可选地被取代。

[0141] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“肼基”指由单键连接的两个氨基基团(即,-N-N-)。

[0142] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“羟基”指-OH。

[0143] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“羟基烷基”指通过烷基基团与母体分子部分连接的羟基基团。

[0144] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“亚氨基”指=N-。

[0145] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“亚氨基羟基”指=N(OH)和=N-O-。

[0146] 短语“在主链中”指起始于基团与具有本文公开的式中的任何一种的化合物的连

接点处的碳原子的最长连续链或相邻链。

[0147] 术语“异氰酸基”指-NCO基团。

[0148] 术语“异硫氰基”指-NCS基团。

[0149] 短语“原子的线性链”指独立地选自碳、氮、氧和硫的原子的最长直链。

[0150] 如本文所单独地或组合地使用的,在没有另外明确定义的情况下,术语“低级”意为含有从1个至6个碳原子(包含6个碳原子)(即,C_1-C_6烷基)。

[0151] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“低级芳基”意为苯基或萘基,其中任一者可以如所规定的可选地被取代。

[0152] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“低级杂芳基”意为:1)包括五个或六个环成员的单环杂芳基,所述环成员中的一个成员与四个成员之间可以是选自N、O、和S的杂原子;或者2)双环杂芳基,其中稠环中的每个包括五个或六个环成员,环成员在其之间包括选自N、O、和S的一个至四个杂原子。

[0153] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“低级环烷基”意为具有三个环成员与六个环成员之间的单环环烷基(即,C_3-C_6环烷基)。低级环烷基可以是不饱和的。低级环烷基的实例包含环丙基、环丁基、环戊基、和环己基。

[0154] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“低级杂环烷基”意为具有三个环成员与六个环成员之间的单环杂环烷基,环成员中的一个与四个之间可以是选自N、O、和S的杂原子(即,C_3-C_6杂环烷基)。低级杂环烷基的实例包含吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌啶基、哌嗪基、和吗啉基。低级杂环烷基可以是不饱和的。

[0155] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“低级氨基”指-NRR',其中R和R'独立地选自氢和低级烷基,其中的任一者可以可选地被取代。

[0156] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“巯基”指RS-基团,其中R如本文所定义。

[0157] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“硝基”指-NO_2。

[0158] 如本文所使用的,“N-氧化物”是使用方便的氧化剂由分子中存在的叔碱性胺或亚胺形成的。

[0159] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“氧基”或“氧杂”指-O-。

[0160] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“氧代”指=O。

[0161] 术语“全卤代烷氧基”指烷氧基基团,其中全部氢原子都被卤族元素原子代替。

[0162] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“全卤代烷基”指烷基基团,其中全部氢原子都被卤族元素原子代替。

[0163] 或如本文所单独地或组合地使用的,并且与术语“基本上纯的”可互换地使用的,术语“基本上不含”指在通过任何手段(包含核磁共振(NMR)、气相色谱/质谱(GC/MS)、或液相色谱/质谱(LC/MS))测量的检测限内不含全部其他化合物的化合物。在实施方案中,基本上不含可以是小于约1.0%、小于约0.5%、小于约0.4%、小于约0.3%、小于约0.2%、小于约0.1%、小于约0.05%或者小于约0.01%。

[0164] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“磺酸基(sulfonate)”、“磺酸”和“磺基(sulfonic)”指-SO_3H基团,并且以盐形式使用其作为磺酸的阴离子。

[0165] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“硫烷基”指-S-。

[0166] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“亚磺酰基”指-S(O)-。

[0167] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“磺酰基”指-$S(O)_2$-。

[0168] 术语“N-磺酰胺基”指$RS(=O)_2NR'$-基团,其中R和R'如本文所定义。

[0169] 术语“S-磺酰胺基”指$-S(=O)_2NRR'$基团,其中R和R'如本文所定义。

[0170] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“硫杂”和“硫代”指-S-基团或其中氧被硫代替的醚。硫代基团的被氧化的衍生物(即,亚磺酰基和磺酰基)包含在硫杂和硫代的定义中。

[0171] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“硫醇基”指-SH基团。

[0172] 如本文所使用的,当单独地使用时,术语“硫代羰基”包含硫代甲酰基-C(S)H,并且当组合地使用时,术语“硫代羰基”是-C(S)-基团。

[0173] 术语“N-硫代氨甲酰基”指$ROC(S)NR'$-基团,其中R和R'如本文所定义。

[0174] 术语“O-硫代氨甲酰基”指$-OC(S)NRR'$基团,其中R和R'如本文所定义。

[0175] 术语“氰硫基”指-CNS基团。

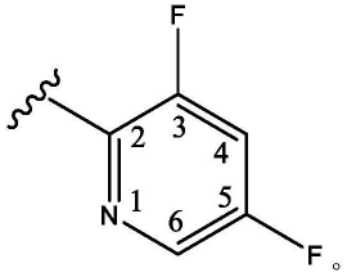
[0176] 术语“三卤代甲烷磺酰胺基”指$X_3CS(O)_2NR$-基团,其中X是卤族元素,并且R如本文所定义。

[0177] 术语“三卤代甲烷亚磺酰基”指$X_3CS(O)_2$-基团,其中X是卤族元素。

[0178] 术语“三卤代甲氧基”指X_3CO-基团,其中X是卤族元素。

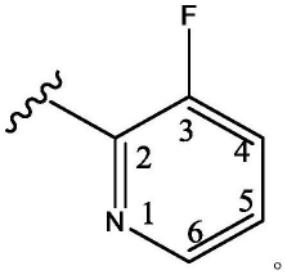
[0179] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“三取代的甲硅烷基”指在其三个自由价处被如本文所列出在被取代的氨基的定义下的基团取代的硅酮基团。实例包含三甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基等。

[0180] 术语“3,5-二氟吡啶-2-基”指下列结构的部分:

[0181] 

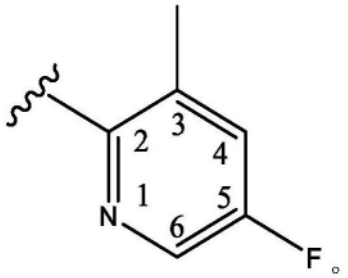
。

[0182] 术语“3-氟吡啶-2-基”指下列结构的部分:

[0183] 

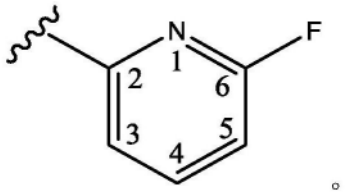
。

[0184] 术语“5-氟-3-甲基吡啶-2-基”指下列结构的部分:

[0185] 

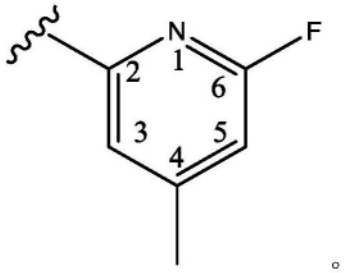
。

[0186] 术语“6-氟吡啶-2-基”指下列结构的部分：

[0187] 

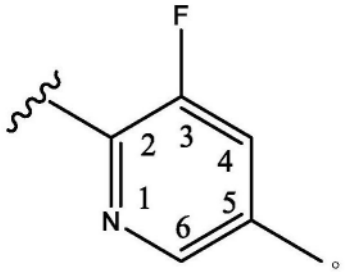
。

[0188] 术语“6-氟-4-甲基吡啶-2-基”指下列结构的部分：

[0189] 

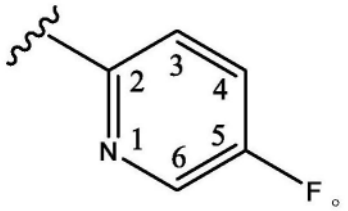
。

[0190] 术语“3-氟-5-甲基吡啶-2-基”指下列结构的部分：

[0191] 

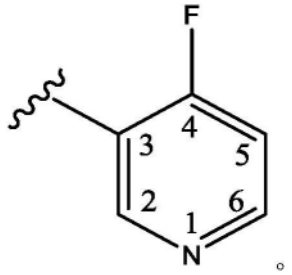
。

[0192] 术语“5-氟基吡啶-2-基”指下列结构的部分：

[0193] 

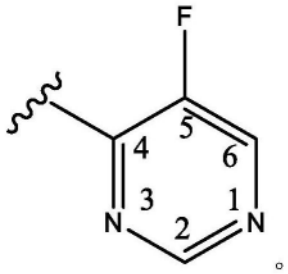
。

[0194] 术语“4-氟吡啶-3-基”指下列结构的部分：

[0195] 

。

[0196] 术语“5-氟嘧啶-4-基”指下列结构的部分：

[0197] 

。

[0198] 本文的任何定义可以与任何其他定义组合地使用以描述复合结构基团。按照惯例，任何这样的定义的尾随要素是与母体部分连接的要素。例如，复合基团烷基酰胺基表示通过酰胺基基团与母体分子连接的烷基基团，并且术语烷氧基烷基表示通过烷基基团与母体分子连接的烷氧基基团。

[0199] 当基团被定义为“无(null)”时，意为所述基团不存在。

[0200] 术语“可选地被取代”意为在先的基团可以被取代或不被取代。当被取代时，“可选地被取代”基团的取代基可以包含(不限于)独立地选自下列基团或特别指定基团组的一个或更多个取代基(单独地或组合地)：低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级烷酰基、低级杂烷基、低级杂环烷基、低级卤代烷基、低级卤代烯基、低级卤代炔基、低级全卤代烷基、低级全卤代烷氧基、低级环烷基、苯基、芳基、芳氧基、低级烷氧基、低级卤代烷氧基、氧代、低级酰氧基、羰基、羧基、低级烷基羰基、低级羧酸酯、低级甲酰胺基、氰基、氢、卤族元素、羟基、氨基、低级烷基氨基、芳基氨基、酰胺基、硝基、硫醇、低级烷基硫代、低级卤代烷基硫代、低级全卤代烷基硫代、芳基硫代、磺酸基、磺酸、三取代的甲硅烷基、N_3、SH、SCH_3、$C(O)CH_3$、CO_2CH_3、CO_2H、吡啶基、噻吩、呋喃基、低级氨基甲酸酯、和低级脲。在结构上可行的情况下，可以将两个取代基连接在一起以形成稠合的五元、六元、或七元的由零个至三个杂原子组成的碳环或杂环，例如形成亚甲基二氧基或亚乙基二氧基。可选地被取代的基团可以未被取代(例如，$-CH_2CH_3$)、完全被取代(例如，$-CF_2CF_3$)、被单取代(例如，$-CH_2CH_2F$)、或者以完全被取代与单取代之间的任何水平被取代(例如，$-CH_2CF_3$)。在列举取代基而未定性为取代的情况下，包含取代形式和未取代形式两者。在取代基被定性为“取代的”情况下，特别地意指取代形式。此外，可以根据需要定义特定部分的不同组的可选取代基；在这些情况下，可选的取代将通常紧接在短语之后被定义为“可选地被...取代”。

[0201] 除非另有定义，否则术语R或术语R’在独自出现且没有数字标号的情况下指选自氢、烷基、环烷基、杂烷基、芳基、杂芳基和杂环烷基(其中的任何一者可以可选地被取代)的部分。这样的R和R’基团应当被理解为如本文所定义的可选地被取代。无论R基团是否具有数字标号，都应当理解的是，每个R基团(包含R、R’和Rn(其中n＝(1、2、3、…n))、每个取代基和每个术语就从组的选择而言彼此独立。如果任何变量、取代基、或术语(例如，芳基、杂环、R等)在式或族性结构中出现超过一次，则其在每次出现时的定义都独立于其他每次出现时的定义。本领域技术人员还将认识到，某些基团可以与母体分子连接、或者可以从如所编写的任一端占据元素的链中的位置。例如，不对称的基团(如-C(O)N(R)-)可以在碳或氮处与母体部分连接。

[0202] 不对称中心存在于本文公开的化合物中。根据手性碳原子周围的取代基的构型，这些中心由符号“R”或“S”指定。应当理解的是，本发明包含全部立体化学异构形式(包含非

对映异构体形式、对映异构体形式和差向异构体形式,以及d-异构体和l-异构体,及其混合物)。化合物的单独立体异构体可以由可商业获得的含有手性中心的起始材料以合成方式制备,或者通过制备对映异构体产物的混合物,随后通过分离,如转化成非对映异构体的混合物,随后分离或重结晶、色谱技术、通过手性色谱柱上直接分离对映异构体而制备,或本领域中已知的任何其他适当的方法制备。特定立体化学的起始化合物是可商业获得的、或者可以通过本领域中已知的技术制造并拆分。此外,本文公开的化合物可以作为几何异构体存在。本发明包含全部的顺式异构体、反式异构体、同式异构体、逆式异构体、同侧(E)异构体、和异侧(Z)异构体、及其适当的混合物。此外,化合物可以作为互变异构体存在;本发明提供全部互变异构的异构体。此外,本文公开的化合物可以以非溶剂化形式、以及用药学上可接受的溶剂(如水、乙醇等)溶剂化的形式存在。通常,认为溶剂化形式等同于非溶剂化形式。

[0203] 当通过键连接的原子被认为是较大子结构的部分时,术语“键”指在两个原子、或两个部分之间的共价键。除非另有规定,否则键可以是单键、双键、或三键。分子图中两个原子之间的虚线表示附加的键在该位置处可以存在或不存在。

[0204] 如本文所使用的,术语“疾病”旨在与术语“紊乱”、“病征”、和“病况”(在医学状况下)大体上同义并且可互换地使用,因为全部都反映人体或动物体或其部分之一的异常状况,该异常状况损害正常功能,通常表现为有区别的病征和症状,并且使人或动物具有降低的寿命或生活品质。

[0205] 术语“组合疗法”意为施用两种或更多种治疗剂以治疗本公开中描述的病况或紊乱。这样的施用包含以基本上同时的方式共同施用这些治疗剂,如在具有固定比例的活性成分的单个胶囊中、或者在每种活性成分的多个单独的胶囊中。此外,这样的施用还包含以连续方式使用每种类型的治疗剂。在任一情况下,治疗方案将在治疗本文中描述的病况或紊乱中提供药物组合的有益作用。

[0206] “p38MAP激酶抑制剂”在本文中用于指展现出不超过约100μM并且更典型地不超过约50μM的针对p38MAP激酶活性的IC_{50}(如在本文大致描述的p38MAP酶测定中所测量的)的化合物。IC_{50}是将酶(例如,p38MAP激酶)的活性降低至半最大水平的抑制剂的浓度。已经发现本文公开的某些化合物展现出针对p38MAP激酶的抑制。在一些实施方案中,化合物将展现出不超过约1nM的针对p38MAP激酶的IC_{50}。在一些实施方案中,化合物将展现出不超过约1μM的针对p38MAP激酶的IC_{50}。在一些实施方案中,化合物将展现出约1μM至约50μM的针对p38MAP激酶的IC_{50}。在某些实施方案中,化合物将展现出不超过约10μM的针对p38MAP激酶的IC_{50};在进一步的实施方案中,化合物将展现出不超过约5μM的针对p38MAP激酶的IC_{50};在又进一步的实施方案中,化合物将展现出不超过约1μM的针对p38MAP激酶的IC_{50};在又进一步的实施方案中,化合物将展现出不超过约300nM的针对p38MAP激酶的IC_{50}(如在本文所描述的p38MAP激酶测定中所测量的)。

[0207] 短语“治疗有效的”旨在限定用于疾病或紊乱的治疗或者临床终点的影响的活性成分的量。

[0208] 如本文所使用的,术语“治疗剂(therapeutic)”或“治疗剂(therapeutic agent)”或“药学活性剂”意为用于治疗、对抗、改良、预防或改善患者的不希望的病况或疾病的药剂。在某种程度上,本发明的实施方案针对p38MAP激酶介导的疾病的治疗。

[0209] 组合物的“治疗有效的量”或“有效的量”是达到期望的效果(例如,抑制、阻滞、逆转细胞的激活、迁移、或增殖)计算的预定量。本方法预期的活性包含(视情况而定)医学治疗性治疗和/或预防疾病的治疗两者。根据本发明施用以获得治疗性效果和/或预防性效果的化合物的具体剂量当然将通过围绕病例的特定情况来确定,包含例如所施用的化合物、施用途径和正在被治疗的病况。化合物在宽的剂量范围内是有效的,并且例如,每天的剂量通常将在0.001mg/kg至10mg/kg的范围内,更通常在0.01mg/kg至5mg/kg的范围内。然而,将理解的是,施用的有效的量将由医师根据相关情况(包含待治疗的病况、待施用的化合物的选择、以及所选择的施用途径)来确定,并且因此,以上剂量范围并非旨在以任何方式限制本发明的范围。本发明的化合物的治疗有效的量典型地是使得当所述化合物在生理学上可耐受的赋形剂组合物中被施用时,足以在组织中达到有效系统性浓度或局部浓度的量。

[0210] 术语“治疗上可接受的”指适用于与患者的组织接触而没有过度毒性、刺激和过敏反应,与合理的利益/风险比相称,并且可有效用于其预期用途的那些化合物和其衍生物。

[0211] 如本文所使用的,术语“治疗(treat)”、“治疗(treated)”、“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”指治疗性治疗和/或预防疾病的措施或预防性措施两者,其中目的是预防或减缓(减轻)不期望的生理病况、紊乱或疾病,或者是获得有益的或期望的临床结果。为了本发明的目的,有益的或期望的临床结果包含(但不限于)症状的缓和;病况、紊乱或疾病的程度的减弱;病况、紊乱或疾病的状态的稳定(即,不恶化);病况、紊乱或疾病的发作的延迟或病况、紊乱或疾病的进展的减缓;病况、紊乱或疾病状态的减轻;和病况、紊乱或疾病的缓解(无论是部分或全部的,无论是诱导或维持),无论是可检测的还是不可检测的,或病况、紊乱或疾病的改进(enhancement)或改善。治疗包含引起临床上显著的响应,而无过度水平的副作用。与未接受治疗的预期存活相比,治疗还包含延长存活。治疗也可以在本质上是先发制人的,即,其可以包含疾病的预防。疾病的预防可以涉及完全免于疾病(例如,如在预防病原体感染的情况下),或者可以涉及疾病进展的预防。例如,疾病的预防可能不意味着在任何水平上与疾病有关的任何影响的完全消除,而是可能意味着将疾病的症状预防到临床上显著的或可检测的水平。疾病的预防也可以意味着预防疾病进展到疾病晚期,并且与未接受治疗的无疾病存活相比延长无疾病存活,并且与未接受治疗的无疾病存活相比延长无疾病存活。

[0212] 当与治疗手段结合使用时,“施用”意为将治疗剂直接施用到靶标组织内或靶标组织上、或者向患者施用治疗剂,由此治疗剂正向地影响其所靶向的组织。因此,如本文所使用的,当与本文实施方案的化合物结合使用时,术语“施用”可以包含(但不限于):将化合物提供到靶标组织内或靶标组织上;通过例如静脉内注射向患者全身性地提供化合物,由此使治疗剂到达靶标组织;向靶标组织提供编码其序列的形式的化合物(例如,通过所谓的基因疗法技术)。可以通过注射、局部、口服、或者通过这些方法中的任何一种与其他已知技术的组合来实现“施用”组合物。

[0213] 术语“患者”与术语“受试者”大体上同义,并且包含全部哺乳动物(包含人)。患者的实例包含人、牲畜(如牛、山羊、绵羊、猪、和兔)、和伴侣动物(如狗、猫、兔、和马)。优选地,患者是人。

[0214] 如本文所使用的,术语“赋形剂”和“药学上可接受的赋形剂”旨在与术语“载体”、“药学上可接受的载体”、“稀释剂”、“药学上可接受的稀释剂”大体上同义,并可互换地使

用。

[0215] 术语“前体药物”指在体内变得更具活性的化合物。本文公开的某些化合物也可以作为前体药物存在,如在Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism:Chemistry,Biochemistry,and Enzymology(Testa,Bernard and Mayer,Joachim M.Wiley-VHCA,Zurich,Switzerland2003)中所描述的。本文所描述的化合物的前体药物是在生理条件下容易经受化学改变而提供化合物的化合物的经结构上修饰的形式。此外,前体药物可以在离体环境下通过化学方法或生物化学方法转化成化合物。例如,当前体药物与适合的酶或化学试剂放置于经皮贴剂贮器中时,前体药物可以缓慢地转化成化合物。前体药物通常是有用的,因为在一些情况下,前体药物可以比化合物或母体药物更易于施用。例如,前体药物可以是通过口服施用生物可利用的,而母体药物则不然。与母体药物相比,前体药物还可以在药物组合物中具有改进的溶解度。多种前体药物衍生物是本领域中已知的,如依赖于前体药物的水解裂解或氧化激活的那些。前体药物的实例(不限于)是作为酯(“前体药物”)施用但随后被代谢水解成羧酸(活性实体)的化合物。另外的实例包含化合物的肽基衍生物。

[0216] 如本文所使用的,术语“治疗上可接受的盐”表示本文公开的化合物的盐或两性离子形式,其为水溶性的或油溶性的或可分散的并且如本文所定义的治疗上可接受的。盐可以在化合物的最终分离和纯化期间制备,或者通过使游离碱形式的适当化合物与适合的酸反应而单独地制备。代表性的酸加成盐包含乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、L-抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐(benzenesulfonate)(苯磺酸盐(besylate))、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、二葡萄糖酸盐、甲酸盐、延胡索酸盐、龙胆酸盐、戊二酸盐、甘油磷酸盐、乙醇酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、马尿酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟乙基磺酸盐(依西酸盐)、乳酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、DL-扁桃酸盐、均三甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、2-萘磺酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯丙酸盐、膦酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、焦谷氨酸盐、琥珀酸盐、磺酸盐、酒石酸盐、L-酒石酸盐、三氯乙酸盐、三氟乙酸盐、磷酸盐、谷氨酸盐、碳酸氢盐、对甲苯磺酸盐(para-toluenesulfonate)(对甲苯磺酸盐(p-tosylate))和十一烷酸盐。另外,可以用下列物质使本文公开的化合物中的碱性基团季铵化:甲基、乙基、丙基和丁基的氯化物、溴化物、和碘化物;二甲基、二乙基、二丁基和二戊基的硫化物;癸基、月桂基、肉豆蔻基和甾醇基的氯化物、溴化物、和碘化物;以及苄基和苯乙基的溴化物。可以用于形成治疗上可接受的加成盐的酸的实例包含无机酸(如盐酸、氢溴酸、硫酸、和磷酸)和有机酸(如草酸、马来酸、琥珀酸、和柠檬酸)。还可以通过化合物与碱金属或碱土离子的配位来形成盐。因此,本发明预期本文公开的化合物的钠盐、钾盐、镁盐、和钙盐等。

[0217] 缩写的列表:

[0218] ACN 乙腈

[0219] Boc 叔丁氧基羰基

[0220] Bu 丁基

[0221] Bpy 2,2’-联吡啶

[0222] DCA 二氯乙酸

[0223] DCI 二环已基碳二亚胺

[0224]	DCM	二氯甲烷或亚甲基氯
[0225]	DIPEA	二异丙基乙胺
[0226]	DMA	二甲基乙酰胺
[0227]	DMAP	4-二甲基氨基吡啶或N,N-二甲基氨基吡啶
[0228]	DME	1,2-二甲氧基乙烷
[0229]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0230]	DMSO	二甲亚砜
[0231]	$CuBr_2$	溴化铜(II)
[0232]	EDAC	N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐
[0233]	eq.	当量
[0234]	Et	乙基
[0235]	EtOAC	乙酸乙酯
[0236]	EtOH	乙醇
[0237]	HPLC	高压液相色谱
[0238]	h	一个或多个小时
[0239]	IPA	异丙醇
[0240]	K_2CO_3	碳酸钾
[0241]	KOtBu	叔丁醇钾
[0242]	LAH	氢化铝锂
[0243]	LC/MS	液相色谱质谱
[0244]	LC/MS/MS	液相色谱串联质谱
[0245]	mCPBA	间氯过氧苯甲酸
[0246]	Me	甲基
[0247]	MeCN	乙腈
[0248]	MeOH	甲醇
[0249]	$MgSO_4$	硫酸镁
[0250]	mL	毫升
[0251]	mmol	毫摩尔
[0252]	NaH	氢化钠
[0253]	$NaN(TMS)_2$	双(三甲基甲硅烷基)氨基钠
[0254]	NCS	N-氯琥珀酰亚胺
[0255]	NMR	核磁共振
[0256]	NMP	N-甲基吡咯烷酮
[0257]	Pd/C	钯碳
[0258]	Ph	苯基
[0259]	PPA	多聚磷酸
[0260]	TEA	三乙胺
[0261]	TFA	三氟乙酸
[0262]	THF	四氢呋喃

[0263] TOSMIC 甲苯磺酰基甲基异腈

[0264] TSA 对甲苯磺酸。

[0265] 化合物和结晶形式化合物

[0266] 本文实施方案针对化合物、化合物的结晶形式和药物组合物(其中的某些已经被发现抑制p38MAP激酶)、以及合成和使用化合物的方法。一些实施方案包含用于通过在其中施用本文描述的化合物、化合物的结晶形式和药物组合物来在患者中治疗疾病的方法。

[0267] 本文公开的某些化合物和化合物的结晶形式可以具有有用的p38MAP激酶抑制活性,并且可以用于治疗或预防其中p38MAP激酶起活性作用的疾病或病况。因此,实施方案还提供包括一种或更多种本文公开的化合物以及药学上可接受的载体的药物组合物、以及制造和使用化合物和组合物的方法。某些实施方案提供使用本文实施方案的化合物来抑制p38MAP激酶的方法。其他实施方案提供用于在需要这样的治疗的患者中治疗p38MAP激酶介导的紊乱的方法,方法包括向所述患者施用治疗有效量的根据本公开的化合物或组合物。还提供本文公开的某些化合物在制造用于治疗通过p38MAP激酶的抑制而改善的疾病或病况的药物中的应用。

[0268] 还提供了实施方案,其中除非另有说明和规定组合不是互斥的,否则本文的任何实施方案可以与其他实施方案中的任何一者或更多者组合。

[0269] 还提供选自本文公开的实施例的化合物。本文实施方案的化合物也可以指其衍生物、或本文实施方案的化合物的前述的组合。

[0270] 用于单独对映异构体的制备/分离的常规技术包含从适合的对映异构体富集的或光学纯的前体进行手性合成或者使用例如手性高压液相色谱(HPLC)拆分外消旋体。可替代地,外消旋体(或外消旋前体)可以与适合的旋光化合物(例如,醇、或者酸或碱(如酒石酸或1-苯乙胺)(在化合物含有酸性部分或碱性部分的情况下))反应。可以通过色谱和/或分级结晶分离所得到的非对映异构体混合物,并且通过本领域技术人员公知的手段将非对映异构体中的一者或两者转化成相应的一种或多种纯的对映异构体。可以使用色谱(通常为HPLC)(其中流动相由烃(通常为庚烷或己烷)组成、含有从0至50%(通常从2至20%)的异丙醇和从0至5%的烷基胺(通常0.1%二乙胺))在不对称树脂上以对映异构体富集的形式获得本文实施方案的手性化合物(及其手性前体)。洗脱液的浓缩提供富集的混合物。可以通过本领域技术人员已知的常规技术分离立体异构体聚集物。参见,例如,“Stereochemistry of Organic Compounds”by Ernest L.Eliel(Wiley,New York,1994)。

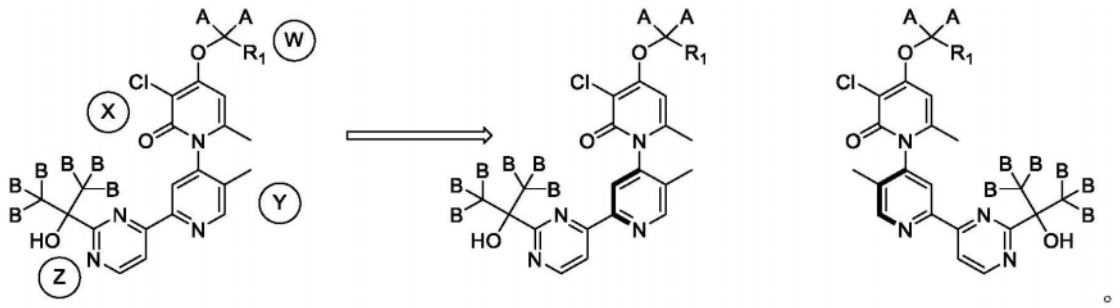
[0271] 阻转异构体是由于绕单键的受阻旋转而产生的立体异构体,其中旋转的立体应变屏障足够高以允许构象异构体的分离。Oki(Oki,M;Topics in Stereochemistry 1983,1)将阻转异构体定义为在给定温度以超过1000秒的半衰期互变的构象异构体。本文所描述和所要求保护的实施方案的范围涵盖化合物的外消旋形式以及单独阻转异构体(“基本上不含”其相应阻转异构体的阻转异构体)和立体异构体富集的混合物(即,阻转异构体的混合物)。

[0272] 可能通过手性拆分方法(如选择性结晶)进行阻转异构体的分离。在阻转异构-对映选择性合成或阻转异构选择性合成中,一种阻转异构体以另一种阻转异构体为代价而被形成。当相较于另一种阻转异构体,异构化反应有利于一种阻转异构体时,可以通过在火把莲酮(knipholone)的全合成中使用手性助剂(如科里-巴克什-柴田(Corey-Bakshi-

Shibata)(CBS)催化剂(来源于脯氨酸的不对称催化剂))、或者通过基于热力学平衡的方法来进行阻转异构选择性合成。

[0273] 术语“阻转异构”指由于取代基的空间应变,围绕单键的受阻旋转而导致的一种类型的异构现象。这种现象产生了显示轴向手性的立体异构体。

[0274] 下列方案阐明了关于本发明的特定吡啶酮-吡啶化合物的“阻转异构物”:

[0275] 

[0276] 标题化合物的B环与C环之间的键受阻,并且不允许容易旋转。旋转的空间应变势垒足够高,使得可以分离单个构象异构体。本发明的化合物还可以作为阻转异构体(即,手性旋转异构体)存在。本发明包括外消旋物、拆分的阻转异构体、及其混合物。可以经由超临界流体色谱使用二氧化碳和乙醇/甲醇的流动相来分离阻转异构体。

[0277] 阻转异构体通常是稳定的,但通常可以热平衡。阻转异构体将具有相同但相反的旋光性。每种阻转异构体在与酶或受体结合时可以具有不同的性质,其中一种异构体通常比另一种更具效力。阻转异构体经常用作药物药剂。已知的实例包含万古霉素和衍生物。

[0278] 如Bringmann,G.et.al.,Angew.Chem.Int.Ed.2005,44,5384及其中引用的参考文献中描述的,可以使用命名法(M)-和(P)-描述取代基的相对位置来描述阻转异构体的构型。结构被指定为绘制的,但应当理解的是,(P)-异构体或(M)-异构体可以是期望的,并且描述的方法对于(P)-立体异构体或(M)-立体异构体的相互转变将是有用的。

[0279] 术语“互变”或“构象互变”指本公开的阻转异构体之间的任何变化,包含(但不限于)平衡化。

[0280] 术语“平衡化”指其中正向和反向比速率抵消的化学反应。平衡化可以是动态的或静态的。处于平衡的反应不需要含有等量的反应物和产物。

[0281] 可以由无机酸或有机酸制备本文实施方案的化合物的适合的药学上可接受的酸加成盐。可以通过常规手段由本文实施方案的相应化合物通过例如用适当的酸或碱处理化合物来制备全部这些盐。

[0282] 药学上可接受的酸包含无机酸(例如,盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、碳酸、硫酸、磷酸和焦磷酸)和有机酸(例如,甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、恩波酸(扑酸)、甲磺酸、乙磺酸、2-羟基乙磺酸、泛酸、苯磺酸、甲苯磺酸、磺胺酸、甲磺酸(mesylic acid)、环己基氨基磺酸、硬脂酸、藻酸(algenic acid)、β-羟丁酸、丙二酸、半乳酸(galactic acid)、半乳糖醛酸、柠檬酸、富马酸、葡萄糖酸、谷氨酸、乳酸(lactic acid)、马来酸、苹果酸、扁桃酸、粘酸、抗坏血酸、草酸、泛酸、琥珀酸、酒石酸、苯甲酸、乙酸、昔萘酸(xinafoic acid)(1-羟基-2-萘甲酸)、萘二磺酸(napadisilic acid)(1,5-萘二磺酸(1,5-naphthalenedisulfonic acid))等)两者。

[0283] 来源于药学上可接受的无机碱的盐包含铝、铵、钙、铜、铁、亚铁、锂、镁、锰

(manganic)、锰(manganous)、钾、钠、锌等。来源于药学上可接受的有机碱的盐包含伯胺、仲胺和叔胺的盐,伯胺、仲胺和叔胺包含烷基胺、芳烷基胺、杂环基胺、环胺、天然存在的胺等,如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、氯普鲁卡因、二乙醇胺、N-甲葡糖胺、N,N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡糖胺、葡萄糖胺、组氨酸、哈胺(hydrabamine)、异丙胺、赖氨酸、甲葡糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、多胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨丁三醇等。

[0284] 根据本文实施方案的其他优选的盐是季铵化合物,其中阴离子(X-)的当量与N原子的正电荷有关。X-可以是各种无机酸的阴离子(如,例如,氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根、硝酸根、磷酸根)、或者有机酸的阴离子(如,例如,乙酸根、马来酸根、延胡索酸根、柠檬酸根、草酸根、琥珀酸根、酒石酸根、苹果酸根、扁桃酸根、三氟乙酸根、甲磺酸根和对甲苯磺酸根)。X-优选为选自氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根、硝酸根、乙酸根、马来酸根、草酸根、琥珀酸根或三氟乙酸根的阴离子。更优选地,X-为氯离子、溴离子、三氟乙酸盐或甲磺酸根。

[0285] 如本文所使用的,使用方便的氧化剂,由分子中存在的叔碱性胺或亚胺形成N-氧化物。

[0286] 本文实施方案的化合物可以以未溶剂化形式和溶剂化形式存在。术语溶剂合物在本文中用于描述包括本文实施方案的化合物与一定量的一种或更多种药学上可接受的溶剂分子的分子复合物。当所述溶剂是水时,采用术语水合物。溶剂合物形式的实例包含(但不限于)与水、丙酮、二氯甲烷、2-丙醇、乙醇、甲醇、二甲基亚砜(DMSO)、乙酸乙酯、乙酸、乙醇胺、或其混合物缔合的本文实施方案的化合物。特别预期的是,在本文实施方案中,一个溶剂分子可以与本文实施方案的化合物的一个分子缔合,如水合物。

[0287] 此外,特别预期的是,在本文实施方案中,超过一个溶剂分子可以与本文实施方案的化合物的一个分子缔合,如二水合物。此外,特别预期的是,在本文实施方案中,少于一个溶剂分子可以与本文实施方案的化合物的一分子缔合,如半水合物。此外,本文实施方案的溶剂合物被预期为保留化合物的非溶剂合物形式的生物有效性的本文实施方案的化合物的溶剂合物。

[0288] 本文的实施方案还包含本文实施方案的经同位素标记的化合物,其中一个或更多个原子被具有相同原子序数但原子质量或质量数不同于自然界中通常发现的原子质量或质量数的原子代替。适合于包含在本文实施方案的化合物中的同位素的实例包含氢的同位素(如^{2}H和^{3}H)、碳的同位素(如^{11}C、^{13}C和^{14}C)、氯的同位素(如^{31}Cl)、氟的同位素(如^{18}F)、碘的同位素(如^{123}I和^{125}I)、氮的同位素(如^{13}N和^{15}N)、氧的同位素(如^{15}O、^{17}O和^{18}O)、磷的同位素(如^{32}P)、以及硫的同位素(如^{35}S)。本文实施方案的某些经同位素标记的化合物(例如,并入放射性同位素的那些化合物)在药物和/或底物组织分布研究中是有用的。鉴于放射性同位素氚(^{3}H)和碳-14(^{14}C)的易于并入和现成的检测手段,其对于该目的特别有用。用较重的同位素(如氘^{2}H)取代可以提供由较大的代谢稳定性造成的某些治疗优势(例如,增加的体内半衰期或降低的剂量要求),并且因此在一些情况下可以是优选的。用正电子发射同位素(如^{11}C、^{18}F、^{15}O和^{13}N)取代可以在用于检查底物受体占有率的正电子发射体层摄影(PET)研究中是有用的。

[0289] 通常可以使用适当的经同位素标记的试剂代替以其他方式采用的未经标记的试剂通过本领域技术人员已知的常规技术或者通过与本文所描述的那些方法类似的方法来

制备本文实施方案的经同位素标记的化合物。

[0290] 优选的经同位素标记的化合物包含本文实施方案的化合物的氘化衍生物。如本文所使用的,术语氘化衍生物包含其中特定位置处的至少一个氢原子被氘代替的本文实施方案的化合物。氘(D或^{2}H)是氢的稳定同位素,其以0.015摩尔%的天然丰度存在。

[0291] 氢氘交换(氘并入)是其中共价键合的氢原子被氘原子代替的化学反应。所述交换(并入)反应可以是全部的或部分的。

[0292] 典型地,本文实施方案的化合物的氘化衍生物对于在化合物上被指定为潜在氘化位点的位点处存在的每个氘具有至少3500(52.5%氘并入)的同位素富集因子(同位素丰度与该同位素的天然丰度之间的比率,即,氘在分子中给定位置处代替氢的并入百分比)。

[0293] 在一些实施方案中,同位素富集因子为至少5000(75%氘)。在一些实施方案中,同位素富集因子为至少6333.3(95%氘并入)。在一些实施方案中,同位素富集因子为至少6633.3(99.5%氘并入)。应当理解的是,在被指定为氘化位点的位点处存在的每个氘的同位素富集因子与其他氘化位点无关。

[0294] 可以使用本领域普通技术人员已知的常规分析方法(包含质谱(MS)和核磁共振(NMR))来测定同位素富集因子。

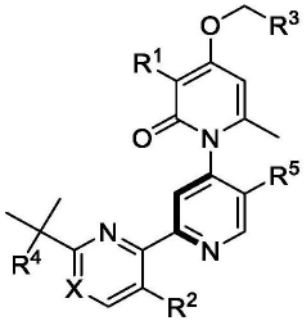
[0295] 本文所描述的化合物的前体药物也在本文实施方案的范围内。因此,本文实施方案的化合物的某些衍生物(所述衍生物本身可能具有很少的药理活性或者不具有药理活性)在被施用至身体内或身体上时可以例如通过水解切割而被转化成具有期望活性的本文实施方案的化合物。这样的衍生物被称为‘前体药物’。可以在Pro-drugs as Novel Delivery Systems,Vol.14,ACS Symposium Series(T.Higuchi and W.Stella)和Bioreversible Carriers in Drug Design,Pergamon Press,1987(ed.E.B.Roche,American Pharmaceutical Association)中找到关于前体药物的应用的进一步信息。

[0296] 可以例如通过用本领域技术人员已知作为‘前体部分(pro-moiety)’的某些部分代替本文实施方案的化合物中存在的适当官能团来制备根据本文实施方案的前体药物,如例如Design of Prodrugs by H.Bundgaard(Elsevier,1985)中所描述的。

[0297] 本文公开的化合物可以作为治疗上可接受的盐存在。本发明包含以盐(包含酸加成盐)形式在上文列出的化合物。适合的盐包含用有机酸或无机酸形成的盐。这样的酸加成盐通常是药学上可接受的。然而,非药学上可接受的盐的盐可以在所讨论的化合物的制备和纯化中具有效用。碱加成盐也可以被形成,并且是药学上可接受的。对于盐的制备和选择的更完整的讨论,参考Pharmaceutical Salts:Properties,Selection,and Use(Stahl,P.Heinrich.Wiley-VCHA,Zurich,Switzerland,2002)。

[0298] 通过使羧基基团与适合的碱(如金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐、或碳酸氢盐)或者与氨或有机伯胺、仲胺、或叔胺反应,可以在化合物最终分离和纯化期间制备碱加成盐。治疗上可接受的盐的阳离子包含锂、钠、钾、钙、镁、和铝,以及无毒季胺阳离子(如铵、四甲铵、四乙铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、二乙胺、乙胺、三丁胺、吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吗啉、二环己胺、普鲁卡因、二苄胺、N,N-二苄基苯乙胺、1-二苯羟甲胺和N,N’-二苄基乙二胺)。对于碱加成盐的形成有用的其他代表性有机胺包含乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶和哌嗪。

[0299] 本公开提供具有式(P)-Ia的结构的化合物:

[0300] 

(*P*)-Ia ,

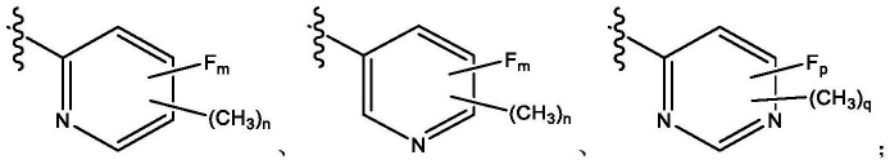
[0301] 其中：

[0302] X是CH或N；

[0303] R^1选自由H、C_1-C_6烷基、氟、氯、溴、氰基或-CF_3组成的组；

[0304] R^2选自由H、甲基、氰基或氟组成的组；

[0305] R^3选自由下列组成的组：

[0306] 

[0307] R^4选自由H、甲基、OH和-OCH_3组成的组；

[0308] R^5选自H或C_1-C_3烷基；

[0309] m是1或2；

[0310] n是0或1；

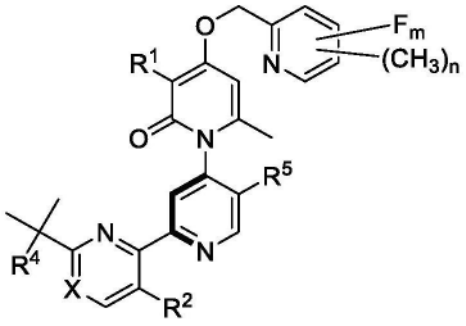
[0311] p是1；

[0312] q是0或1；或者

[0313] 具有式(P)-Ia的结构的化合物的衍生物。

[0314] 在某些实施方案中，R^3选自由3,5-二氟吡啶-2-基、3-氟吡啶-2-基、5-氟-3-甲基吡啶-2-基、6-氟吡啶-2-基、6-氟-4-甲基吡啶-2-基、3-氟-5-甲基吡啶-2-基和5-氟吡啶-2-基组成的组。

[0315] 一些实施方案针对具有式(P)-IIa的结构的化合物：

[0316] 

(*P*)-IIa ,

[0317] 其中：

[0318] X是CH或N；

[0319] R^1选自由H、C_1-C_6烷基、氟、氯、溴、氰基或-CF_3组成的组；

[0320] R^2选自由H、甲基、氰基或氟组成的组；

[0321] R^4选自由H、甲基、OH和-OCH_3组成的组；

[0322] R^5是H或C_1-C_3烷基；

[0323] m是1或2；

[0324] n是0或1；或者

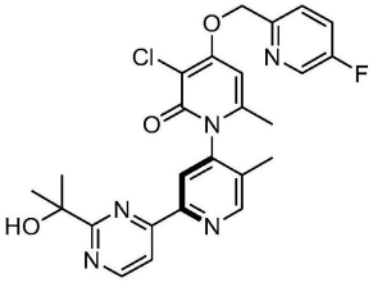
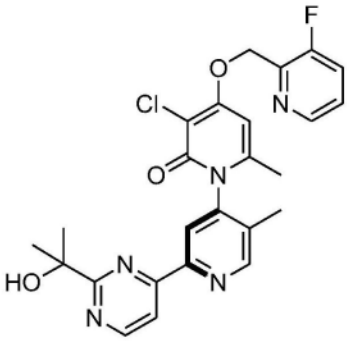
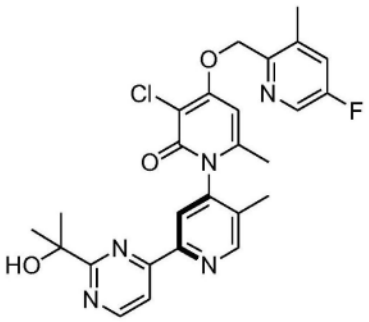
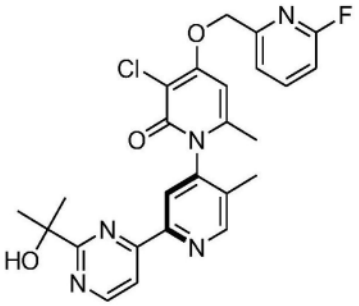
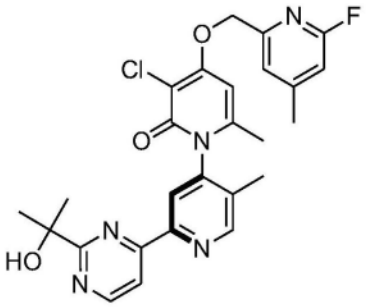
[0325] 具有式(P)-IIa的结构的化合物的衍生物。

[0326] 式(P)-IIa化合物的非限制性实例包含下列化合物或其衍生物：

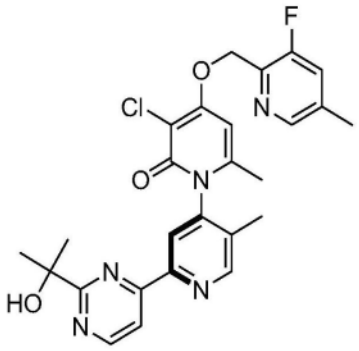
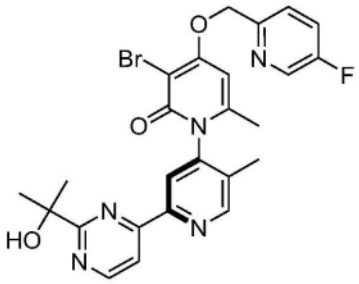
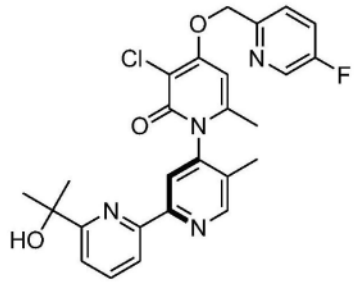
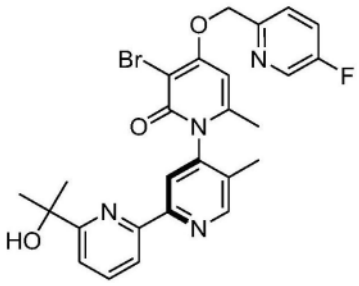
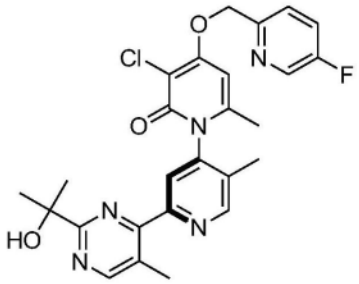
[0327]

编号	结构	化合物名称

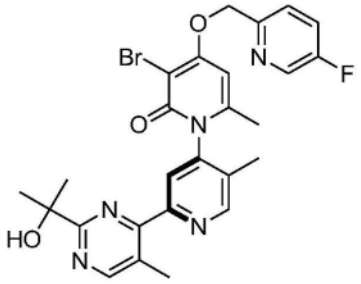
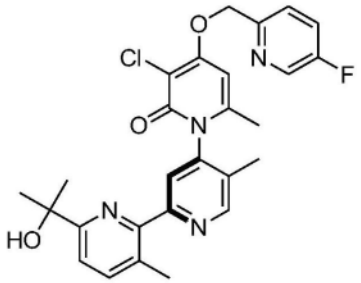
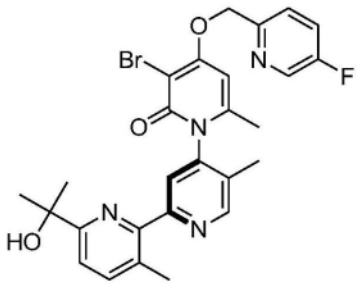
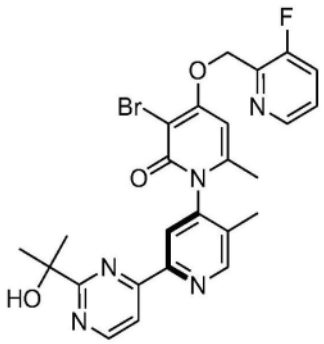
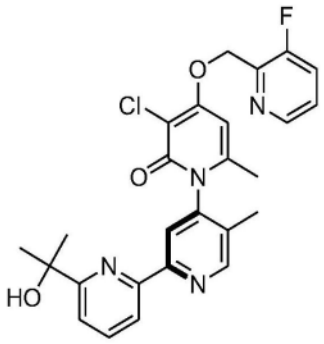
[0328]

1a		(*P*)-3-氯-4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
2a		(*P*)-3-氯-4-((3-氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
3a		(*P*)-3-氯-4-((5-氟-3-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
4a		(*P*)-3-氯-4-((6-氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
5a		(*P*)-3-氯-4-((6-氟-4-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮

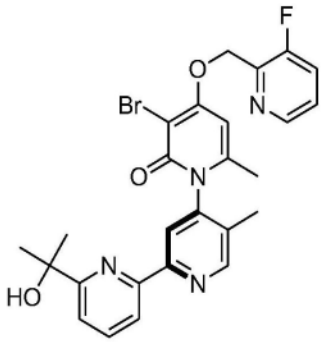
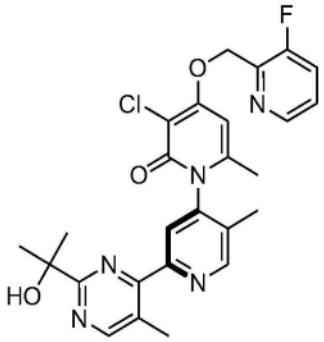
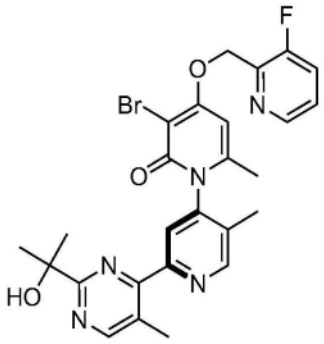
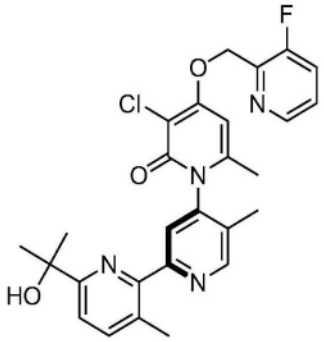
[0329]

6a		(*P*)-3-氯-4-((3-氟-5-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
7a		(*P*)-3-溴-4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
8a		(*P*)-3-氯-4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮
9a		(*P*)-3-溴-4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮
10a		(*P*)-3-氯-4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)-5-甲基嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮

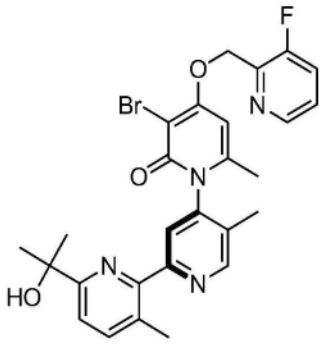
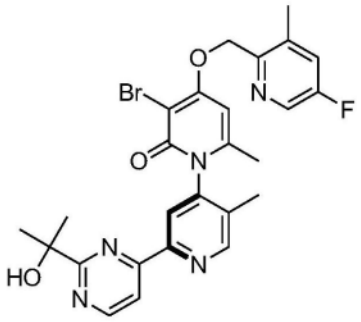
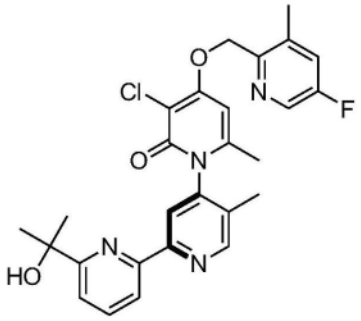
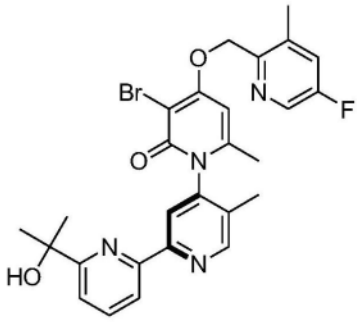
[0330]

11a		(*P*)-3-溴-4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)-5-甲基嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
12a		(*P*)-3-氯-4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-3",5',6-三甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮
13a		(*P*)-3-溴-4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-3",5',6-三甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮
14a		(*P*)-3-溴-4-((3-氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
15a		(*P*)-3-氯-4-((3-氟吡啶-2-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮

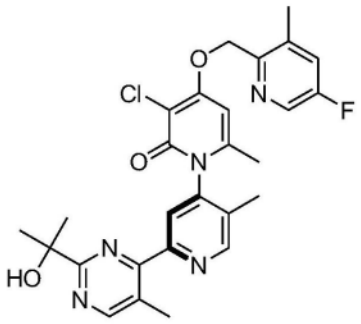
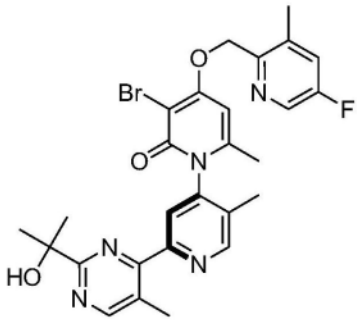
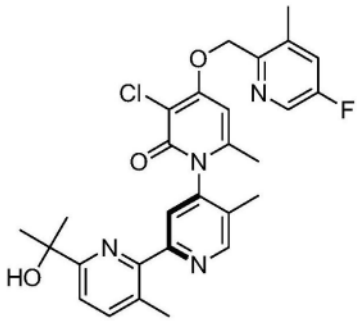
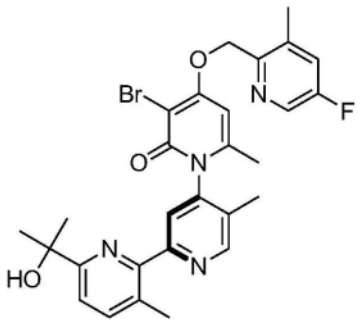
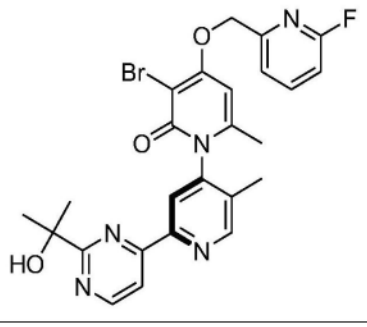
[0331]

16a		(*P*)-3-溴-4-((3-氟吡啶-2-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮
17a		(*P*)-3-氯-4-((3-氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)-5-甲基嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
18a		(*P*)-3-溴-4-((3-氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)-5-甲基嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
19a		(*P*)-3-氯-4-((3-氟吡啶-2-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-3",5',6-三甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮

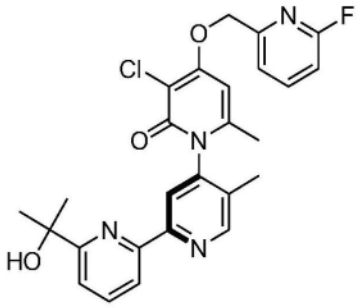
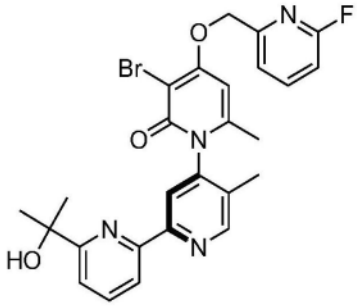
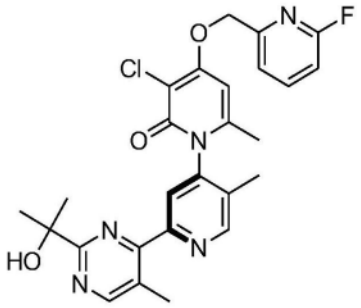
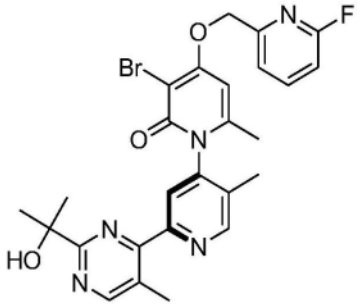
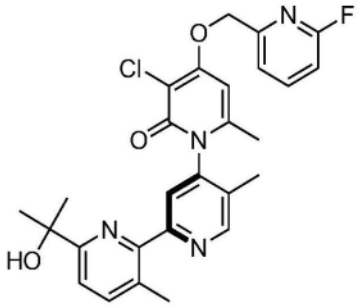
[0332]

20a		(*P*)-3-溴-4-((3-氟吡啶-2-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-3",5',6-三甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮
21a		(*P*)-3-溴-4-((5-氟-3-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
22a		(*P*)-3-氯-4-((5-氟-3-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮
23a		(*P*)-3-溴-4-((5-氟-3-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮

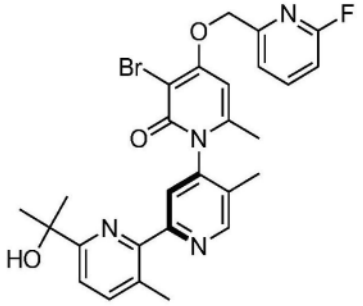
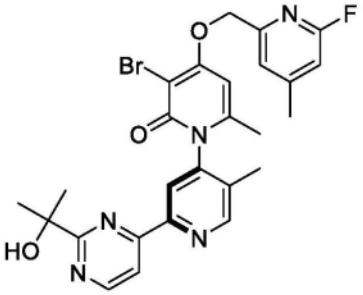
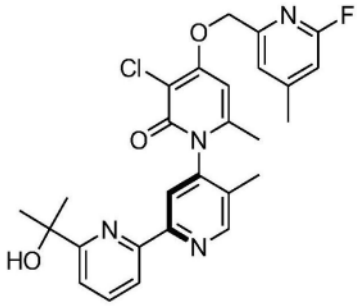
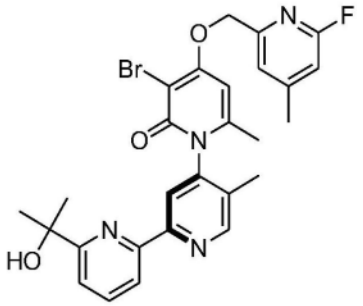
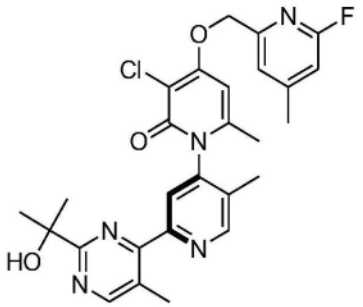
[0333]

24a		(*P*)-3-氯-4-((5-氟-3-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)-5-甲基嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
25a		(*P*)-3-溴-4-((5-氟-3-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)-5-甲基嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
26a		(*P*)-3-氯-4-((5-氟-3-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-3",5',6-三甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮
27a		(*P*)-3-溴-4-((5-氟-3-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-3",5',6-三甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮
28a		(*P*)-3-溴-4-((6-氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮

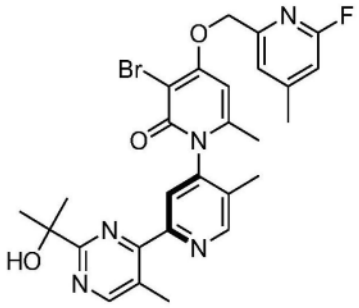
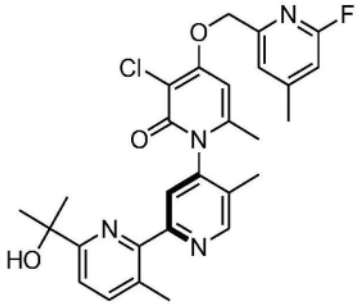
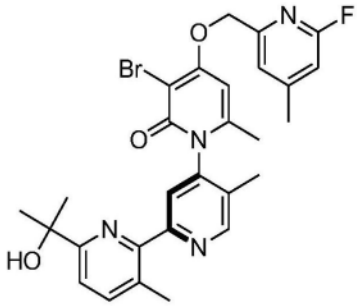
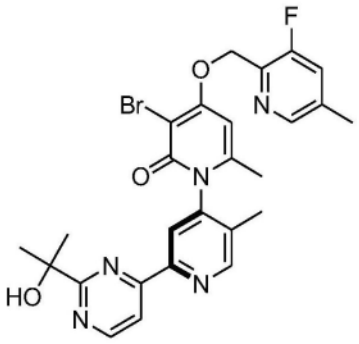
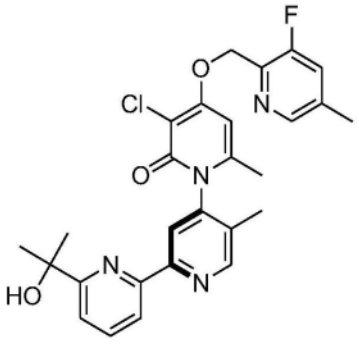
[0334]

29a		(*P*)-3-氯-4-((6-氟吡啶-2-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮
30a		(*P*)-3-溴-4-((6-氟吡啶-2-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮
31a		(*P*)-3-氯-4-((6-氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)-5-甲基嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
32a		(*P*)-3-溴-4-((6-氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)-5-甲基嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
33a		(*P*)-3-氯-4-((6-氟吡啶-2-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-3",5',6-三甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮

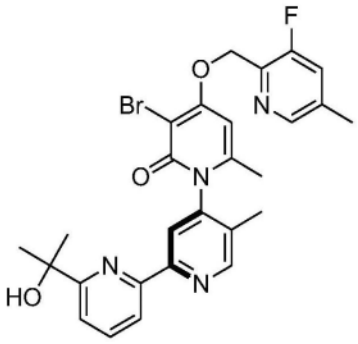
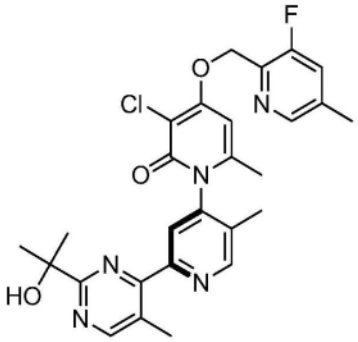
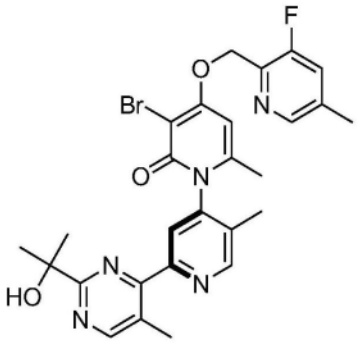
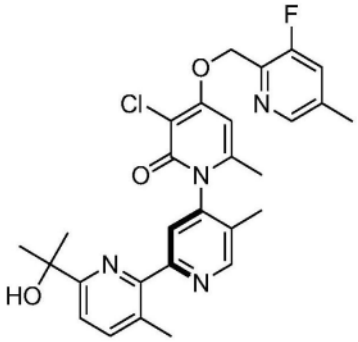
[0335]

34a		(*P*)-3-溴-4-((6-氟吡啶-2-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-3",5',6-三甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮
35a		(*P*)-3-溴-4-((6-氟-4-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
36a		(*P*)-3-氯-4-((6-氟-4-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮
37a		(*P*)-3-溴-4-((6-氟-4-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮
38a		(*P*)-3-氯-4-((6-氟-4-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)-5-甲基嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮

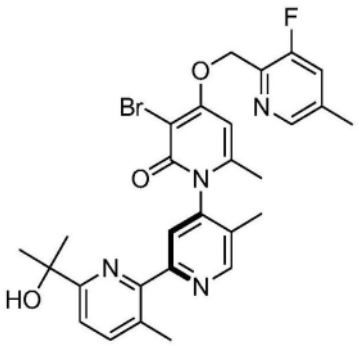
[0336]

39a		(*P*)-3-溴-4-((6-氟-4-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)-5-甲基嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
40a		(*P*)-3-氯-4-((6-氟-4-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-3",5',6-三甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮
41a		(*P*)-3-溴-4-((6-氟-4-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-3",5',6-三甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮
42a		(*P*)-3-溴-4-((3-氟-5-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
43a		(*P*)-3-氯-4-((3-氟-5-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮

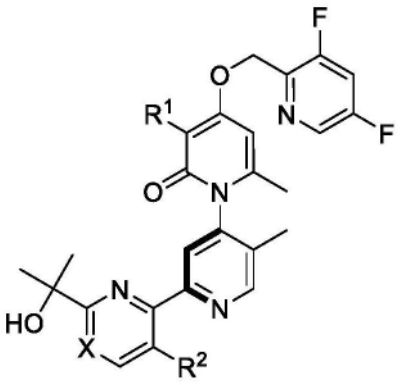
[0337]

44a		(*P*)-3-溴-4-((3-氟-5-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮
45a		(*P*)-3-氯-4-((3-氟-5-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)-5-甲基嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
46a		(*P*)-3-溴-4-((3-氟-5-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)-5-甲基嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
47a		(*P*)-3-氯-4-((3-氟-5-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-3",5',6-三甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮

[0338]

48a		(*P*)-3-溴-4-((3-氟-5-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-3",5',6-三甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮。

[0339] 一些实施方案针对具有式(P)-IIIa的结构的化合物：

[0340] 

(*P*)-IIIa ，

[0341] 其中：

[0342] X是CH或N；

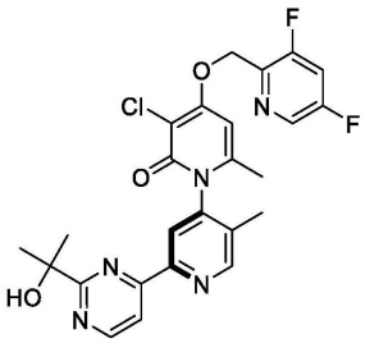
[0343] R^1是氯或溴；

[0344] R^2是H或甲基；以及

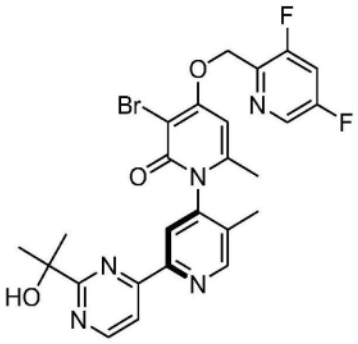
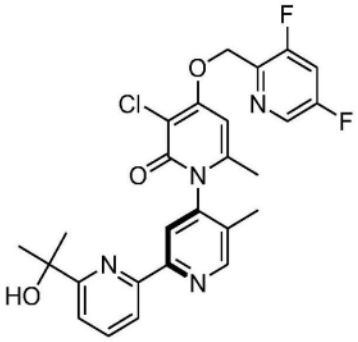
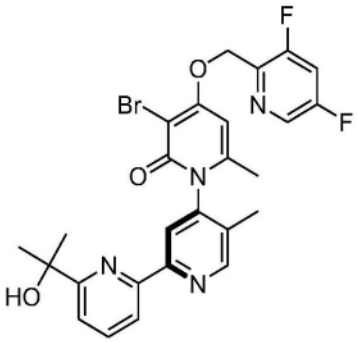
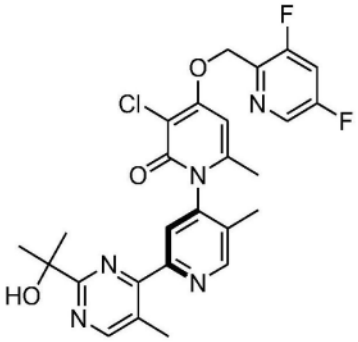
[0345] 具有式(P)-IIIa的结构的化合物的衍生物。

[0346] 式(P)-IIIa化合物的非限制性实例包含下列化合物或其衍生物：

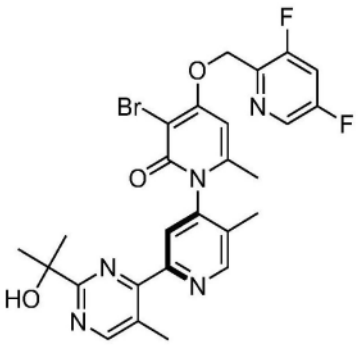
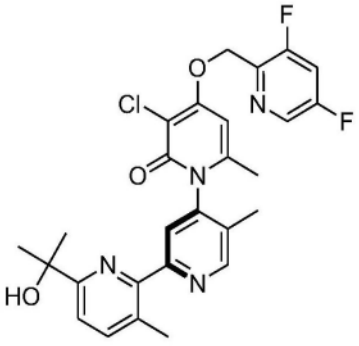
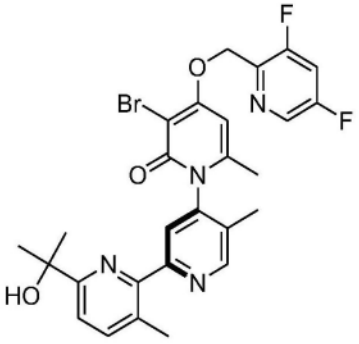
[0347]

编号	结构	化合物名称
49a		(*P*)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮

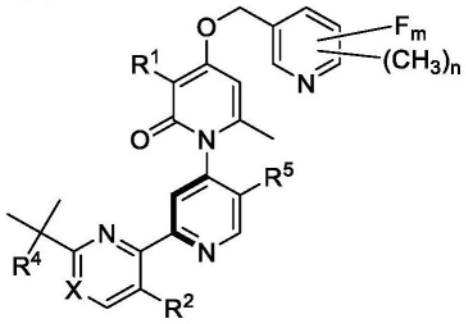
[0348]

50a		(*P*)-3-溴-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
51a		(*P*)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮
52a		(*P*)-3-溴-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮
53a		(*P*)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)-5-甲基嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮

[0349]

54a		(*P*)-3-溴-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)-5-甲基嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
55a		(*P*)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-3",5',6-三甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮
56a		(*P*)-3-溴-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-3",5',6-三甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮。

[0350] 一些实施方案针对具有式(P)-IVa的结构的化合物：

[0351] 

(*P*)-IVa

，

[0352] 其中：

[0353] X是CH或N；

[0354] R^1选自由H、C_1-C_6烷基、氟、氯、溴、氰基或-CF_3组成的组；

[0355] R^2选自由H、甲基、氰基或氟组成的组；

[0356] R^4选自由H、甲基、OH和-OCH_3组成的组；

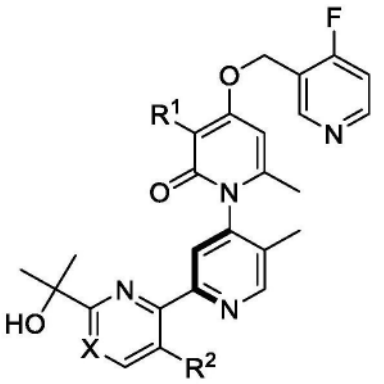
[0357] R^5是H或C_1-C_3烷基；

[0358] m是1或2；

[0359] n是0或1；或者

[0360] 具有式(P)-IVa的结构的化合物的衍生物。

[0361] 一些实施方案针对具有式(P)-Va的结构的化合物：

[0362] 

(*P*)-Va ，

[0363] 其中：

[0364] X是CH或N；

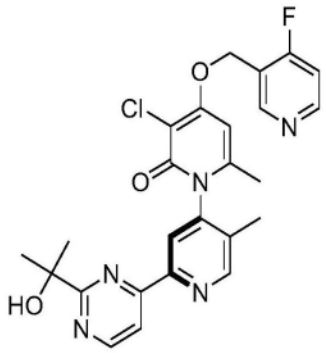
[0365] R^1是氯或溴；

[0366] R^2是H或甲基；或者

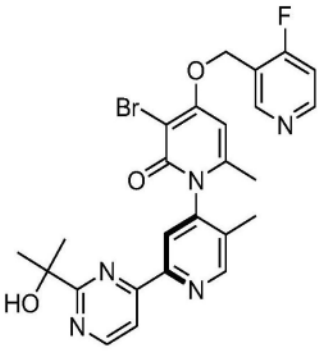
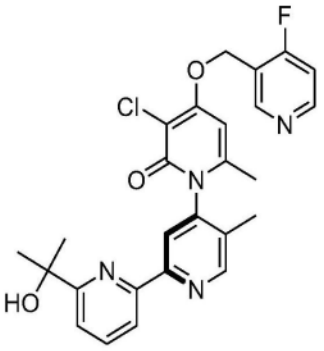
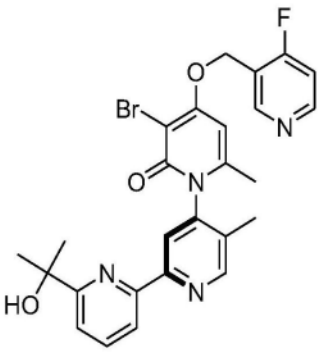
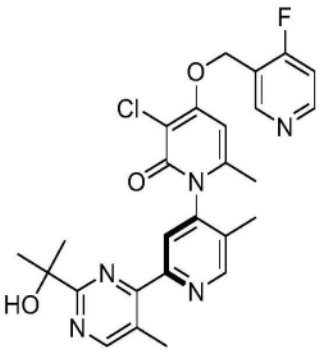
[0367] 具有式(P)-Va的结构的化合物的衍生物。

[0368] 式(P)-Va化合物的非限制性实例包含下列化合物或其衍生物：

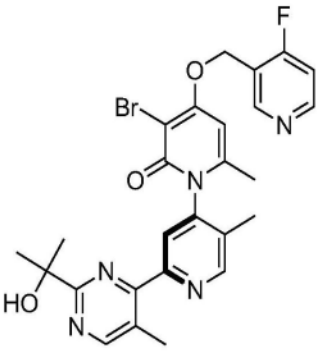
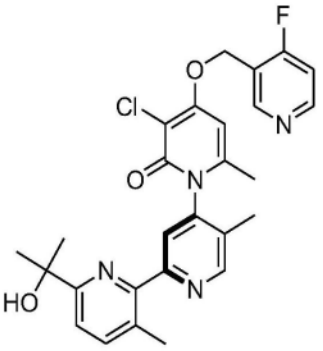
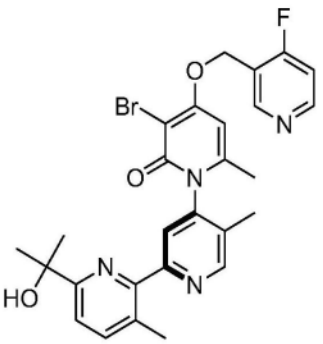
[0369]

编号	结构	化合物名称
57a		(*P*)-3-氯-4-((4-氟吡啶-3-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮

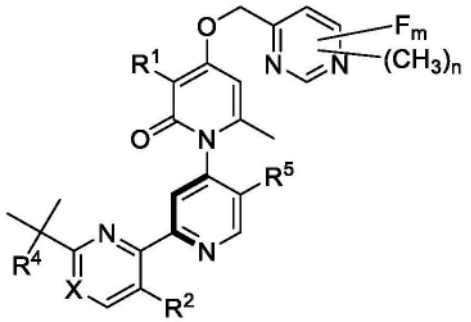
[0370]

58a		(*P*)-3-溴-4-((4-氟吡啶-3-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
59a		(*P*)-3-氯-4-((4-氟吡啶-3-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮
60a		(*P*)-3-溴-4-((4-氟吡啶-3-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮
61a		(*P*)-3-氯-4-((4-氟吡啶-3-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)-5-甲基嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮

[0371]

62a		(*P*)-3-溴-4-((4-氟吡啶-3-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)-5-甲基嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
63a		(*P*)-3-氯-4-((4-氟吡啶-3-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-3",5',6-三甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮
64a		(*P*)-3-溴-4-((4-氟吡啶-3-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-3",5',6-三甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮。

[0372] 一些实施方案针对具有式(P)-VIa的结构的化合物：

[0373] 

(*P*)-VIa ，

[0374] 其中：

[0375] X是CH或N；

[0376] R^1选自由H、C_1-C_6烷基、氟、氯、溴、氰基或-CF_3组成的组；

[0377] R^2选自由H、甲基、氰基或氟组成的组；

[0378] R^4选自由H、甲基、OH和-OCH_3组成的组；

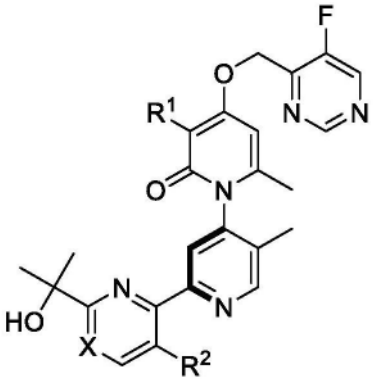
[0379] R^5是H或C_1-C_3烷基;

[0380] p是1;

[0381] q是0或1;或者

[0382] 具有式(P)-VIa的结构的化合物的衍生物。

[0383] 一些实施方案针对具有式(P)-VIIa的结构的化合物:

[0384] 

(*P*)-VIIa ,

[0385] 其中:

[0386] X是CH或N;

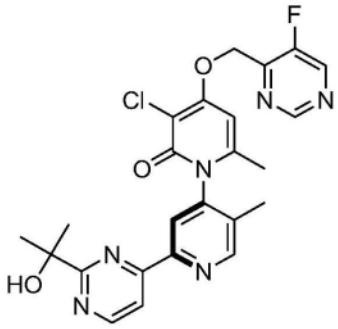
[0387] R^1是氯或溴;

[0388] R^2是-H或甲基;或者

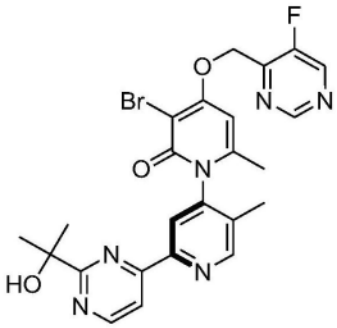
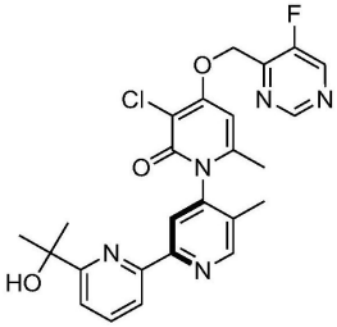
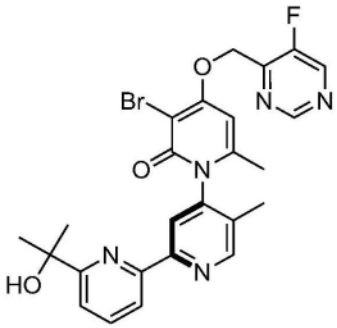
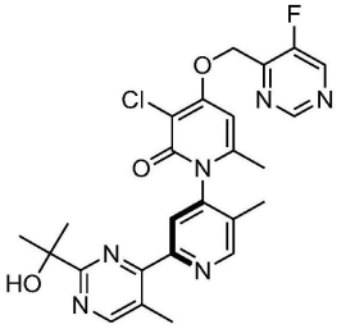
[0389] 具有式(P)-VIIa的结构的化合物的衍生物。

[0390] 式(P)-VIIa化合物的非限制性实例包含下列化合物或其衍生物:

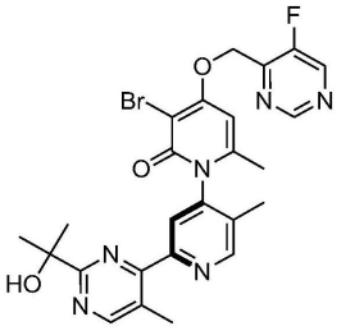
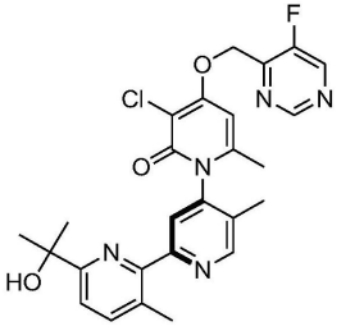
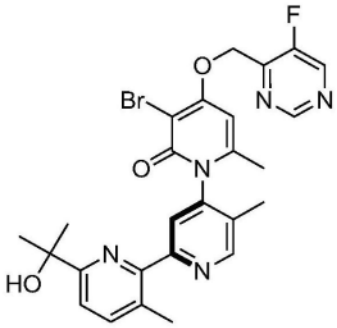
[0391]

编号	结构	化合物名称
65a		(*P*)-3-氯-4-((5-氟嘧啶-4-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮

[0392]

66a		(*P*)-3-溴-4-((5-氟嘧啶-4-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
67a		(*P*)-3-氯-4-((5-氟嘧啶-4-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮
68a		(*P*)-3-溴-4-((5-氟嘧啶-4-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮
69a		(*P*)-3-氯-4-((5-氟嘧啶-4-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)-5-甲基嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮

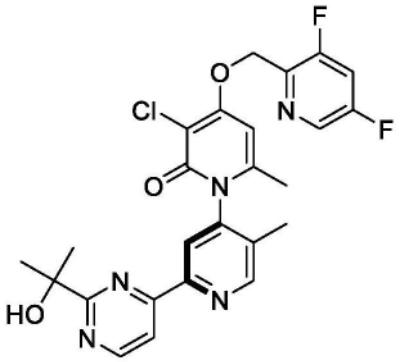
[0393]

70a		(*P*)-3-溴-4-((5-氟嘧啶-4-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)-5-甲基嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
71a		(*P*)-3-氯-4-((5-氟嘧啶-4-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-3",5',6-三甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮
72a		(*P*)-3-溴-4-((5-氟嘧啶-4-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-3",5',6-三甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮。

[0394] 在某些实施方案中,式(P)-Ia、式(P)-IIa、式(P)-IIIa、式(P)-Iva、式(P)-Va、式(P)-VIa和式(P)-VIIa的化合物中的每一种基本上不含其对应的M异构体。

[0395] 在一些实施方案中,式(P)-Ia、式(P)-IIa、式(P)-IIIa、式(P)-Iva、式(P)-Va、式(P)-VIa或式(P)-VIIa的化合物中的任意一者的化学纯度为约95%或更高、为约96%或更高、为约97%或更高、为约98%或更高、为约98.5%或更高、为约99%或更高、为约99.5%或更高、为约99.8%或更高、为约99.9%或更高、为约99.91%或更高、为约99.92%或更高、为约99.93%或更高、为约99.94%或更高、为约99.95%或更高、为约99.96%或更高、为约99.97%或更高、为约99.98%或更高、或者为约99.99%或更高。

[0396] 本公开包含针对化合物49a的结晶形式、或其药学上可接受的盐、或其游离碱的实施方案:

[0397] 

[0398] (P)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧

[0399] 基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-

[0400] 二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮

[0401] 化合物49a。

[0402] 在一些实施方案中,化合物49a是游离碱。

[0403] 在一些实施方案中,化合物49a是药学上可接受的盐。

[0404] 在一些实施方案中,药学上可接受的盐是HCl盐。

[0405] 在一些实施方案中,化合物49a的结晶形式是形式A。

[0406] 在一些实施方案中,化合物49a的结晶形式A是无水的。

[0407] 在一些实施方案中,化合物49a的结晶形式A的特征在于具有以在约9.78的角度2θ(±0.2)表示的峰的XRPD图谱。在一些实施方案中,形式A的特征在于具有以在约9.78和约15.51的角度2θ(±0.2)表示的峰的XRPD图谱。在一些实施方案中,结晶形式A的特征在于具有以在约9.78、约15.51、约19.6和约25.92的角度2θ(±0.2)表示的峰的XRPD图谱。在一些实施方案中,结晶形式A的特征在于具有以在约9.78、约15.34、约15.51、约19.6、约20.57、约21.01、约25.92、约29.05和约29.48的角度2θ(±0.2)表示的峰的XRPD图谱。在一些实施方案中,化合物49a的结晶形式A的特征在于图4的XRPD图谱。

[0408] 在一实施方案中,本文提供化合物49a的结晶形式A,化合物49a的结晶形式A具有基本上与图5中描绘的代表性TGA热谱图对应的TGA热曲线。在一些实施方案中,观察到可忽略的重量损失。对于化合物49a的结晶形式A,通过TGA在25-256℃之间观察到重量损失(0.7%)。

[0409] 在一实施方案中,本文提供化合物49a的结晶形式A,化合物49a的结晶形式A具有基本上与图5中所描绘的对应的DSC热谱图。在某些实施方案中,化合物49a的结晶形式A的特征在于DSC曲线,DSC曲线包括具有约188℃的起始温度的初始吸热熔融事件,随后在约196℃的放热再结晶事件以及在约254℃的最终急剧吸热熔融事件。

[0410] 在一些实施方案中,化合物49a的结晶形式、或其药学上可接受的盐或其游离碱含有不超过约0.01mol%、约0.02mol%、约0.03mol%、约0.04mol%、约0.05mol%、约0.06mol%、约0.07mol%、约0.08mol%、约0.09mol%、约0.1mol%、约0.15mol%、约0.2mol%、约0.25mol%、约0.3mol%、约0.35mol%、约0.4mol%、约0.45mol%、约0.5mol%、约0.55mol%、约0.6mol%、约0.65mol%、约0.7mol%、约0.75mol%、约0.8mol%、约0.85mol%、约0.9mol%、约0.95mol%、约1mol%、约2mol%、约3mol%、约4mol%、约5mol%、约6mol%、约7mol%、约8mol%、约9mol%、约10mol%、约11mol%、约

12mol％、约13mol％、约14mol％、约15mol％、约16mol％、约17mol％、约18mol％、约19mol％、约20mol％的化合物49a的对应的M异构体、或其药学上可接受的盐或其游离碱。在一些实施方案中，化合物49a的结晶形式、或其药学上可接受的盐或其游离碱含有不超过约0.25mol％的化合物49a的对应的M异构体、或其药学上可接受的盐或其游离碱。在一些实施方案中，化合物49a的结晶形式、或其药学上可接受的盐或其游离碱基本上不含化合物49a的对应的M异构体、或其药学上可接受的盐或其游离碱。

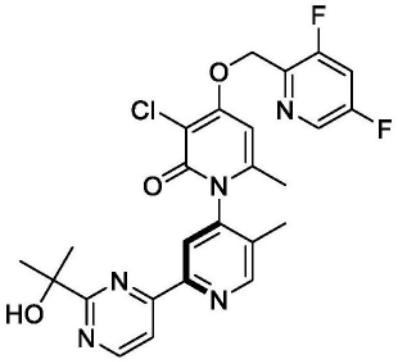
[0411] 在一些实施方案中，化合物49a具有约95％或更高、为约96％或更高、为约97％或更高、为约98％或更高、为约98.5％或更高、为约99％或更高、为约99.5％或更高、或者为约99.8％或更高的化学纯度。在一些实施方案中，化合物49a基本上是纯的。

[0412] 在一些实施方案中，化合物49a的结晶形式A含有不超过约0.01mol％、约0.02mol％、约0.03mol％、约0.04mol％、约0.05mol％、约0.06mol％、约0.07mol％、约0.08mol％、约0.09mol％、约0.1mol％、约0.15mol％、约0.2mol％、约0.25mol％、约0.3mol％、约0.35mol％、约0.4mol％、约0.45mol％、约0.5mol％、约0.55mol％、约0.6mol％、约0.65mol％、约0.7mol％、约0.75mol％、约0.8mol％、约0.85mol％、约0.9mol％、约0.95mol％、约1mol％、约2mol％、约3mol％、约4mol％、约5mol％、约6mol％、约7mol％、约8mol％、约9mol％、约10mol％、约11mol％、约12mol％、约13mol％、约14mol％、约15mol％、约16mol％、约17mol％、约18mol％、约19mol％、约20mol％的其他固体形式(例如，无定形形式)。在一些实施方案中，化合物49a的结晶形式A基本上不含其他固体形式。

[0413] 药物组合物

[0414] 本文的一些实施方案针对药物组合物，药物组合物包括本文实施方案的化合物或化合物的结晶形式以及药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中，组合物中每一个包括选自式(P)-Ia、式(P)-IIa、式(P)-IIIa、式(P)-IVa、式(P)-Va、式(P)-VIa和式(P)-VIIa的化合物。在一些实施方案中，药物组合物基本上不含任何对应的M异构体。

[0415] 本公开包含针对药物组合物的实施方案，药物组合物包括化合物49a的结晶形式、或其药学上可接受的盐、或其游离碱：

[0416] 

[0417] (P)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧

[0418] 基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-

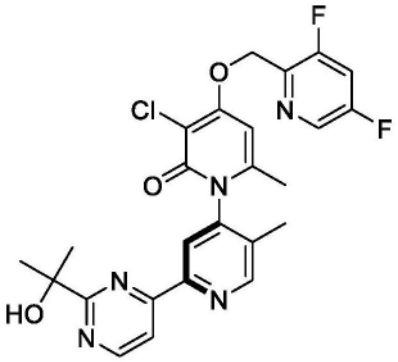
[0419] 二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮

[0420] 化合物49a，

[0421] 以及药学上可接受的赋形剂。

[0422] 本公开还包含药物组合物，药物组合物包括化合物49a、或其药学上可接受的盐或

其游离碱,以及化合物49b、或其药学上可接受的盐或其游离碱:

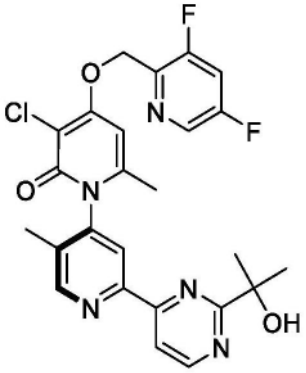
[0423] 

[0424] (P)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧

[0425] 基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-

[0426] 二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮

[0427] 化合物49a,

[0428] 

[0429] (M)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧

[0430] 基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-

[0431] 二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮

[0432] 化合物49b,

[0433] 其中化合物49a、或其药学上可接受的盐或其游离碱与化合物49b、或其药学上可接受的盐或其游离碱的摩尔比为约4:1;

[0434] 以及药学上可接受的赋形剂。

[0435] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包括化合物49a的药学上可接受的盐,其中药学上可接受的盐为HCl盐。

[0436] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包括化合物49a的游离碱。在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包括化合物49b的游离碱。

[0437] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包括化合物49a的结晶形式。在一些实施方案中,化合物49a的结晶形式是形式A。

[0438] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包括化合物49a的结晶形式A,化合物49a的结晶形式A是无水的。

[0439] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包括化合物49a的结晶形式A,化合物49a的结晶形式A的特征在于具有以在约9.78的角度2θ(±0.2)表示的峰的XRPD图谱。在本文公开的药物组合物的一些实施方案中,形式A的特征在于具有以在约9.78和约15.51的角

度2θ(±0.2)表示的峰的XRPD图谱。在本文公开的药物组合物的一些实施方案中,结晶形式A的特征在于具有以在约9.78、约15.51、约19.6和约25.92的角度2θ(±0.2)表示的峰的XRPD图谱。在本文公开的药物组合物的一些实施方案中,结晶形式A的特征在于具有以在约9.78、约15.34、约15.51、约19.6、约20.57、约21.01、约25.92、约29.05和约29.48的角度2θ(±0.2)表示的峰的XRPD图谱。

[0440] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包括化合物49a的结晶形式A,化合物49a的结晶形式A的特征在于图4的XRPD图谱。

[0441] 在一实施方案中,药物组合物的化合物49a的结晶形式A具有基本上与图5中描绘的代表性TGA热谱图对应的TGA热曲线。在本文公开的药物组合物的一些实施方案中,对于化合物49a的结晶形式A,通过TGA在25-256℃之间观察到可忽略的重量损失,观察到重量损失(0.7%)。

[0442] 在一实施方案中,药物组合物的化合物49a的结晶形式A具有基本上与图5中所描绘的对应的DSC热谱图。在某些实施方案中,化合物49a的结晶形式A的特征在于DSC曲线,DSC曲线包括具有约188℃的起始温度的初始吸热熔融事件,随后在约196℃的放热再结晶事件以及在约254℃的最终急剧吸热熔融事件。

[0443] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包括化合物49a的结晶形式、或其药学上可接受的盐或其游离碱,并且含有不超过约0.01mol%、约0.02mol%、约0.03mol%、约0.04mol%、约0.05mol%、约0.06mol%、约0.07mol%、约0.08mol%、约0.09mol%、约0.1mol%、约0.15mol%、约0.2mol%、约0.25mol%、约0.3mol%、约0.35mol%、约0.4mol%、约0.45mol%、约0.5mol%、约0.55mol%、约0.6mol%、约0.65mol%、约0.7mol%、约0.75mol%、约0.8mol%、约0.85mol%、约0.9mol%、约0.95mol%、约1mol%、约2mol%、约3mol%、约4mol%、约5mol%、约6mol%、约7mol%、约8mol%、约9mol%、约10mol%、约11mol%、约12mol%、约13mol%、约14mol%、约15mol%、约16mol%、约17mol%、约18mol%、约19mol%、约20mol%的化合物49a的对应的M异构体、或其药学上可接受的盐或其游离碱。在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包括化合物49a的结晶形式、或其药学上可接受的盐或其游离碱,并且含有不超过约0.25mol%的化合物49a的对应的M异构体、或其药学上可接受的盐或其游离碱。在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包括化合物49a的结晶形式、或其药学上可接受的盐或其游离碱,并且基本上不含化合物49a的对应的M异构体、或其药学上可接受的盐或其游离碱。

[0444] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包括化合物49a,化合物49a具有约95%或更高、为约96%或更高、为约97%或更高、为约98%或更高、为约98.5%或更高、为约99%或更高、为约99.5%或更高、或者为约99.8%或更高的化学纯度。在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包括基本上是纯的形式的化合物49a。

[0445] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包括化合物49a的结晶形式A,化合物49a的结晶形式A含有不超过约0.01mol%、约0.02mol%、约0.03mol%、约0.04mol%、约0.05mol%、约0.06mol%、约0.07mol%、约0.08mol%、约0.09mol%、约0.1mol%、约0.15mol%、约0.2mol%、约0.25mol%、约0.3mol%、约0.35mol%、约0.4mol%、约0.45mol%、约0.5mol%、约0.55mol%、约0.6mol%、约0.65mol%、约0.7mol%、约0.75mol%、约0.8mol%、约0.85mol%、约0.9mol%、约0.95mol%、约1mol%、约2mol%、约

3mol％、约4mol％、约5mol％、约6mol％、约7mol％、约8mol％、约9mol％、约10mol％、约11mol％、约12mol％、约13mol％、约14mol％、约15mol％、约16mol％、约17mol％、约18mol％、约19mol％、约20mol％的其他固体形式(例如,无定形形式)。在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包括基本上不含其他固体形式的化合物49a的结晶形式A。

[0446] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包括治疗有效量的化合物49a的结晶形式、或其药学上可接受的盐或其游离碱。在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包括以治疗有效的量组合的化合物49a、或其药学上可接受的盐或其游离碱和化合物49b、或其药学上可接受的盐或其游离碱。

[0447] 在本文公开的药物组合物的一些实施方案中,治疗有效量为约1mg至约1000mg、约1mg至约900mg、约1mg至约800mg、约1mg至约700mg、约1mg至约600mg、约1mg至约500mg、约1mg至约400mg、约1mg至约300mg、约1mg至约200mg、约1mg至约100mg、约10mg至约1000mg、约50mg至约1000mg、约100mg至约1000mg、约200mg至约1000mg、约300mg至约1000mg、约400mg至约1000mg、约500mg至约1000mg、约10mg至约500mg、约50mg至约500mg、约100mg至约500mg、约5mg至约300mg、约10mg至约300mg、约50mg至约300mg、从约100mg至约300mg、约10mg至约150mg、约50mg至约150mg、约60mg至约120mg、约50mg至约120mg或这些数值中的任意两者之间的范围。具体的实例包含例如约1000mg、约900mg、约800mg、约700mg、约750mg、约600mg、约500mg、约400mg、约450mg、约300mg、约250mg、约240mg、约200mg、约175mg、约160mg、约150mg、约125mg、约120mg、约110mg、约100mg、约90mg、约80mg、约70mg、约60mg、约50mg、约40mg、约30mg、约20mg、约10mg或上文公开的范围之间的任意数值。在本文公开的药物组合物的一些实施方案中,治疗有效量为约5mg至约300mg。在本文公开的药物组合物的一些实施方案中,治疗有效量为约240mg。在本文公开的药物组合物的一些实施方案中,治疗有效量为约200mg。在本文公开的药物组合物的一些实施方案中,治疗有效量为约160mg。在本文公开的药物组合物的一些实施方案中,治疗有效量为约120mg。在本文公开的药物组合物的一些实施方案中,治疗有效量为约100mg。在本文公开的药物组合物的一些实施方案中,治疗有效量为约80mg。在本文公开的药物组合物的一些实施方案中,治疗有效量为约60mg。在本文公开的药物组合物的一些实施方案中,治疗有效量为约50mg。在本文公开的药物组合物的一些实施方案中,治疗有效量为约40mg。在本文公开的药物组合物的一些实施方案中,治疗有效量为约10mg。

[0448] 在本文公开的药物组合物的一些实施方案中,化合物49a、或其药学上可接受的盐或其游离碱与化合物49b、或其药学上可接受的盐或其游离碱的摩尔比为约4.3:1、约4.6:1、约4.9:1、约5.25:1、约5.7:1、约6.1:1、约6.7:1、约7.3:1、约8.1:1、约9:1、约10:1、约11.5:1、约13.3:1、约15.7:1、约19:1、约24:1、约32.3:1、约49:1、约91:1、约110.1:1、约124:1、约141.9:1、约165.7:1、约199:1、约249:1、约332.3:1、约399:1、约499:1和约999:1。

[0449] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物为口服药物组合物。

[0450] 在一些实施方案中,口服药物组合物为片剂的形式。

[0451] 虽然本文所描述的化合物可能以原始材料的形式施用,但还可能的是将其呈现为药物组合物。因此,本文提供药物组合物,药物组合物包括本文公开的某些化合物中的一种或更多种、以及一种或更多种其药学上可接受的赋形剂和可选的一种或更多种其他治疗成分。一种或多种赋形剂必须在与制剂的其他成分相容且对于其接受者无害的意义上是“可

接受的”。药物组合物的适当制剂取决于所选择的施用途径。可以如本领域中适合且理解的那样使用公知的技术和赋形剂中的任何一种。可以以本领域中已知的任何方式制造本文公开的药物组合物,例如,借助于常规的混合过程、溶解过程、造粒过程、糖衣丸制造过程、研磨过程、乳化过程、包封(encapsulating)过程、包埋(entrapping)过程或压缩过程。

[0452] 在一些实施方案中,可以使用一种或更多种生理学上可接受的赋形剂以常规方式配制用于根据本文实施方案使用的药物组合物。

[0453] 尽管最合适的途径可以取决于例如接受者的病况和紊乱,但组合物包含适合于口服施用、肠胃外(包含皮下、皮内、肌内、静脉内、关节内和髓内)施用、腹膜内施用、鞘内施用、硬膜内施用、经粘膜施用、经皮施用、直肠施用、鼻内施用、局部(包含例如皮肤、颊、舌下和眼内)施用、玻璃体内施用、或阴道内施用的那些组合物。组合物可以包含适合于通过储库注射或通过植入施用的那些组合物。组合物可以包含适合于通过吸入(如,例如,气体、蒸汽、或粉末)施用的那些组合物。组合物可以包含适合于例如经由喷雾器、增湿器、吸入器和汽化器等以气雾剂形式施用的那些组合物。组合物可以方便地以单位剂型呈现,并且可以通过药学领域中公知的任何方法制备。典型地,这些方法包含使本文公开的化合物(“活性成分”)与构成一种或更多种辅助成分的载体联合的步骤。通常,通过使活性成分与液体载体或精细粉碎的固体载体或者液体载体和精细粉碎的固体载体两者均匀地且密切地联合,并且随后使产品成形为期望的组合物(如果需要的话)来制备组合物。

[0454] 适合于口服施用的本文公开的化合物的组合物可以以下列形式呈现:离散单元,如各自含有预定量的活性成分的胶囊剂、扁囊剂或片剂;粉剂或颗粒剂;水性液体或非水性液体中的溶液或混悬剂;或者水包油液体乳剂或油包水液体乳剂。活性成分还可以以大丸剂、药糖剂或糊剂的形式呈现。

[0455] 可以口服使用的药物组合物包含片剂、由明胶制成的推入配合式胶囊剂(push-fit capsule)、以及由明胶和增塑剂(如甘油或山梨糖醇)制成的密封式软胶囊剂。可以通过可选地与一种或更多种辅助成分压制或模制来制造片剂。可以通过在适合的机器中压缩处于自由流动形式的活性成分(如粉末或颗粒)(可选地与粘合剂、惰性稀释剂、或润滑剂、表面活性剂或分散剂混合)来制备压制片剂。可以通过在适合的机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉状化合物的混合物来制造模印片剂。片剂可以可选地被包衣或刻划,并且可以被配制以便提供其中的活性成分的缓慢释放或控制释放。用于口服施用的全部组合物应当处于适合于这样的施用的剂量。推入配合式胶囊剂可以含有与填充剂(如乳糖)、粘合剂(如淀粉)、和/或润滑剂(如滑石或硬脂酸镁)、以及可选的稳定剂混合的活性成分。在软胶囊剂中,活性化合物可以溶解于或悬浮于适合的液体(如脂肪油、液体石蜡、或液体聚乙二醇)中。此外,可以添加稳定剂。糖衣丸芯提供有适合的包衣。为此,可以使用浓缩的糖溶液,浓缩的糖溶液可以可选地含有阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆凝胶、聚乙二醇、和/或二氧化钛、漆溶液、和适合的有机溶剂或溶剂混合物。可以将着色剂或色素添加到片剂或糖衣丸包衣中,以鉴别或表征活性化合物剂量的不同组合。

[0456] 化合物可以被配制用于通过注射(例如,通过团注法(bolus injection)或持续输注(continuous infusion))进行肠胃外施用。用于注射的组合物可以与添加的防腐剂以单位剂型存在于例如安瓿或多剂量容器中。药物组合物可以采用这样的形式(如油性或水性溶媒(vehicle)中的混悬剂、溶液或乳剂),并且可以含有配制剂(formulatory agent)(如

悬浮剂、稳定剂和/或分散剂)。组合物可以存在于单位剂量容器或多剂量容器(例如,密封式安瓿和小瓶)中,并且可以以粉剂形式储存或者储存于仅需要在使用之前添加无菌液体载体(例如,盐水或无菌无热原水)的冷冻干燥(冻干)条件下。可以由前述种类的无菌粉剂、颗粒剂和片剂制备临时的注射液和混悬剂。

[0457] 用于肠胃外施用的药物组合物包含活性化合物的水性和非水性(油性)无菌注射液(其可以含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使组合物与预期接受者的血液等渗的溶质);以及水性和非水性无菌混悬剂(其可以包含悬浮剂和增稠剂)。适合的亲脂性溶剂或溶媒包含脂肪油(如芝麻油)、或合成的脂肪酸酯(如油酸乙酯或甘油三酯)、或脂质体。水性注射混悬剂可以含有增加混悬剂的粘度的物质(如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或葡聚糖)。可选地,混悬剂还可以含有适合的稳定剂或增加化合物的溶解度的剂,以允许制备高度浓缩的溶液。

[0458] 除了先前描述的药物组合物之外,化合物还可以被配制成贮库制剂。可以通过植入(例如,皮下地或肌内地)或通过肌内注射施用这样的长效组合物。因此,例如,化合物可以与适合的聚合物材料或疏水性材料(例如,作为可接受的油中的乳剂)或离子交换树脂一起被配制,或者被配制成微溶性衍生物(例如,被配制成微溶性盐)。

[0459] 对于颊施用或舌下施用,药物组合物可以采用以常规方式配制的片剂、锭剂、软锭剂、或凝胶剂的形式。这样的组合物可以在矫味的基料(flavored basis)(如蔗糖和阿拉伯胶或黄芪胶)中包括活性成分。

[0460] 化合物还可以被配制成例如含有常规的栓剂基质(如可可脂、聚乙二醇、或其他甘油酯)的直肠用组合物(如栓剂或保留灌肠剂)。

[0461] 可以局部地施用(即,通过非全身性施用)本文公开的某些化合物。这包含将本文公开的化合物外部地施加至表皮或颊腔、以及将这样的化合物滴入耳、眼和鼻内。相比之下,全身性施用指口服施用、静脉内施用、腹膜内施用和肌内施用。

[0462] 在一些实施方案中,适合于局部施用的药物组合物包含适合于渗透通过皮肤到达炎症位点的液体制剂或半液体制剂(如溶液、粉剂、液体乳剂、液体混悬剂、半固体、软膏剂、糊剂、乳膏剂、凝胶剂、胶状物、泡沫剂、搽剂、洗剂、和适合于向眼、耳或鼻施用的滴剂)。用于局部施用的活性成分可以占组合物的例如从0.001%w/w至10%w/w(按重量计)。在某些实施方案中,活性成分可以占多达10%w/w。在其他实施方案中,其可以占少于5%w/w。在某些实施方案中,活性成分可以占从2%w/w至5%w/w。在其他实施方案中,其可以占组合物的从0.1%w/w至1%w/w。

[0463] 用于局部施用或经皮施用的凝胶剂通常可以包括挥发性溶剂、非挥发性溶剂、和水的混合物。在某些实施方案中,缓冲溶剂系统的挥发性溶剂组分可以包含低级(C_1-C_6)烷基醇、低级烷基二醇和低级二醇聚合物。在另外的实施方案中,挥发性溶剂是乙醇。挥发性溶剂组分被认为充当渗透促进剂,同时在蒸发时也对皮肤产生冷却作用。缓冲溶剂系统的非挥发性溶剂部分选自低级亚烷基二醇和低级二醇聚合物。在某些实施方案中,使用丙二醇。非挥发性溶剂减缓挥发性溶剂的蒸发并且降低缓冲溶剂系统的蒸汽压力。与挥发性溶剂一样,通过所使用的药物化合物或药物来确定这种非挥发性溶剂组分的量。当系统中的非挥发性溶剂太少时,药物化合物可能由于挥发性溶剂的蒸发而结晶,而过量可能由于从溶剂混合物中释放药物不良而造成生物利用度的缺乏。缓冲溶剂系统的缓冲剂组分可以选自本领域中通常使用的任何缓冲剂;在某些实施方案中,使用水。成分的常见比例为约20%

的非挥发性溶剂、约40％的挥发性溶剂、和约40％的水。存在可以添加至局部组合物中的几种可选成分。这些包含(但不限于)螯合剂和胶凝剂。适当的胶凝剂可以包含(但不限于)半合成纤维素衍生物(如羟丙基甲基纤维素)和合成的聚合物以及美容剂。

[0464] 洗剂包含适合于向皮肤或眼施加的那些洗剂。眼用洗剂可以包括可选地含有杀细菌剂的无菌水性溶液,并且可以通过与制备滴剂的那些方法类似的方法来制备。用于向皮肤施加的洗剂或搽剂还可以包含加速干燥和使皮肤冷却的剂(如醇或丙酮)、和/或保湿剂(如甘油)或油(如蓖麻油或花生油)。

[0465] 乳膏剂、软膏剂或糊剂是用于外用的活性成分的半固体药物组合物。其可以通过将精细粉碎或粉状形式的活性成分(单独地或在水性或非水性流体中的溶液或混悬剂中)借助于适合的机械与油脂性基质或非油脂性基质混合来制造。基质可以包括烃类,如硬石蜡、软石蜡或液体石蜡、甘油、蜂蜡、金属皂;胶浆;天然来源的油,如杏仁油、玉米油、花生油、蓖麻油或橄榄油;羊毛脂或其衍生物或脂肪酸(如硬脂或油酸)和醇(如丙二醇)或大粒凝胶。药物组合物可以并入任何适合的表面活性剂,如阴离子型表面活性剂、阳离子型表面活性剂或非离子型表面活性剂(如失水山梨糖醇酯或其聚氧化乙烯衍生物)。还可以包含悬浮剂(如天然树胶)、纤维素衍生物或无机材料(如硅质二氧化硅)、以及其他成分(如羊毛脂)。

[0466] 滴剂可以包括无菌的水性或油性溶液或混悬剂,并且可以通过将活性成分溶解在杀细菌剂和/或杀真菌剂和/或任何其他适合的防腐剂(并且在某些实施方案中包含表面活性剂)的适合的水溶液中来制备。然后,可以通过过滤澄清所得到的溶液,转移至适合的容器中,之后密封容器,并且通过高压灭菌或在98℃-100℃保持半小时来无菌化。可替代地,可以通过过滤使溶液无菌化,并且通过无菌技术转移到容器中。适合于包含在滴剂中的杀细菌剂和杀真菌剂的实例是硝酸苯汞或乙酸盐(0.002％)、苯扎氯铵(0.01％)和乙酸氯己定(0.01％)。用于制备油性溶液的适合的溶剂包含甘油、经稀释的醇和丙二醇。

[0467] 用于在口中局部施用(例如颊施用或舌下施用)的药物组合物包含锭剂(在矫味的基料(如蔗糖和阿拉伯胶或黄芪胶)中包括活性成分)和软锭剂(在基料(如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶)中包括活性成分)。

[0468] 对于通过吸入施用,可以从吹入器、喷雾器加压包装或其他递送气雾剂喷雾的方便的手段来方便地递送化合物。加压包装可以包括适合的喷射剂,如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他适合的气体。在加压气雾剂的情况下,可以通过提供阀来递送经计量的量而确定剂量单位。可替代地,对于通过吸入或吹入施用,根据本发明的化合物可以采用干粉组合物的形式(例如,化合物与适合的粉末基质(如乳糖或淀粉)的粉末混合物)。粉末组合物可以以单位剂型存在于例如胶囊剂、灌流器(cartridge)、明胶包装或泡罩包装中,可以借助于吸入器或吹入器从其中施用粉末。

[0469] 优选的单位剂量药物组合物是含有如本文中下文列举的治疗有效量或适当部分的活性成分的那些药物组合物。

[0470] 应当理解的是,除了上文特别提及的成分之外,考虑到所讨论的药物组合物类型,上文所描述的药物组合物还可以包含其他本领域中常规的剂,例如适合于口服施用的那些制剂可以包含矫味剂。

[0471] 可以以从每天0.1mg/kg至每天500mg/kg的剂量施用化合物。成人的剂量范围通常

为从5mg/天至2g/天。离散单元中提供的片剂或其他呈现形式可以方便地含有在这样的剂量或作为相等剂量的多倍有效的量的一种或更多种化合物,例如含有5mg至500mg(通常大约10mg至200mg)的单元。

[0472] 可以与载体材料组合以产生单剂型的活性成分的量将根据治疗的宿主和特定的施用方式而改变。

[0473] 当用作药物时,可以以药物组合物的形式施用化合物。这些组合物可以以药学领域公知的方式制备,并且可以根据是否期望局部治疗或全身性治疗和待治疗的区域通过多种途径施用。公开的化合物或组合物的施用可以是口服施用、肠胃外(包含皮下、皮内、肌内、静脉内、关节内和髓内)施用、肺部(例如,通过粉剂或气雾剂的吸入或吹入(包含通过喷雾器);气管内或鼻内)施用、腹膜内施用、囊内施用、硬膜内施用、经粘膜施用、经皮施用、直肠施用、局部(包含皮肤、颊、舌下和眼内)施用、或阴道内施用。肠胃外施用包含静脉内施用、动脉内施用、皮下施用、腹膜内施用、肌内施用或者注射施用或输注施用;或颅内(例如,鞘内或脑室内)施用。肠胃外施用可以为单次剂量的形式,或者可以例如通过持续灌注泵进行。用于局部施用的药物组合物可以包含泡沫剂、经皮贴剂、软膏剂、洗剂、乳膏剂、凝胶剂、溶液剂、液体乳剂、液体混悬液、半固体、糊剂、滴剂、栓剂、喷雾剂、液体和粉剂。常规的药物载体、含水粉剂或油性基质、增稠剂等可以是必需的或期望的。经涂覆的避孕套、手套等也可以是有用的。在一些实施方案中,化合物可以与药学上可接受的稀释剂、填充剂、崩解剂、粘结剂、润滑剂、表面活性剂、疏水性溶媒、水溶性溶媒、乳化剂、缓冲剂、湿润剂、保湿剂、增溶剂、防腐剂等一起含有在这样的药物组合物中。技术人员可以参考各种药学参考文献作为指导。例如,可以查阅Modern Pharmaceutics,5th Edition,Banker&Rhodes,CRC Press(2009);和Goodman&Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics,13th Edition,McGraw Hill,New York(2018)。

[0474] 在一些实施方案中,治疗p38MAP激酶介导的疾病的方法包括施用本文公开的实施方案的药物组合物。在一些实施方案中,化合物为治疗有效的量。在一些实施方案中,治疗有效的量为本文公开的量。

[0475] 在一些实施方案中,制造药物组合物的方法包括将活性成分与赋形剂混合,使用赋形剂稀释活性成分,或者将活性成分以例如胶囊、囊袋、纸或其他容器的形式封闭在载体内。当赋形剂充当稀释剂时,其可以是固体材料、半固体材料、或液体材料,其用作活性成分的溶媒(vehicle)、载体(carrier)或介质。因此,药物组合物可以是下列形式:片剂、丸剂、粉剂、锭剂、囊袋剂、扁囊剂、酏剂、混悬液、乳剂、溶液剂、糖浆、气雾剂(作为固体或者在液体介质中)、软膏剂(含有例如多达10重量%的活性化合物)、软明胶胶囊剂和硬明胶胶囊剂、栓剂、无菌注射液、以及无菌包装粉剂。

[0476] 适合的赋形剂的一些实例包含含有低共熔溶剂、低共熔型离子液体、或离子液体的下列:乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、淀粉、阿拉伯胶、磷酸钙、藻酸盐、黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水、糖浆和甲基纤维素。药物组合物可以附加地包含:润滑剂,如滑石、硬脂酸镁和矿物油;润湿剂;乳化剂和悬浮剂;防腐剂,如羟基苯甲酸甲酯和羟基苯甲酸丙酯;甜味剂;以及矫味剂。通过采用本领域已知的程序,药物组合物可以被配制成使得在施用至患者之后提供活性成分的快速释放、持续释放或延迟释放。

[0477] 可以将药物组合物配制成单位剂型。术语“单位剂型”指适合作为用于人受试者和其他哺乳动物的单位剂量的物理上不相关连的单元,每个单元含有经计算产生期望的治疗效果的预定量的活性材料、联同适合的药物赋形剂。

[0478] 活性化合物可以在宽剂量范围内有效,并且通常可以以治疗有效的量被施用。然而,将理解的是,将通常由医师根据相关情况(包含待治疗的病况,选择的施用途径,实际施用的化合物,个体患者的年龄、体重和反应,患者症状的严重程度等)决定实际施用的化合物的量。

[0479] 在一些实施方案中,药物组合物可以包括约0.01%至约50%的本文公开的一种或更多种化合物。在一些实施方案中,一种或更多种化合物的含量为约0.01%至约50%、约0.01%至约45%、约0.01%至约40%、约0.01%至约30%、约0.01%至约20%、约0.01%至约10%、约0.01%至约5%、约0.05%至约50%、约0.05%至约45%、约0.05%至约40%、约0.05%至约30%、约0.05%至约20%、约0.05%至约10%、约0.1%至约50%、约0.1%至约45%、约0.1%至约40%、约0.1%至约30%、约0.1%至约20%、约0.1%至约10%、约0.1%至约5%、约0.5%至约50%、约0.5%至约45%、约0.5%至约40%、约0.5%至约30%、约0.5%至约20%、约0.5%至约10%、约0.5%至约5%、约1%至约50%、约1%至约45%、约1%至约40%、约1%至约35%、约1%至约30%、约1%至约25%、约1%至约20%、约1%至约15%、约1%至约10%、约1%至约5%、约5%至约45%、约5%至约40%、约5%至约35%、约5%至约30%、约5%至约25%、约5%至约20%、约5%至约15%、约5%至约10%、约10%至约45%、约10%至约40%、约10%至约35%、约10%至约30%、约10%至约25%、约10%至约20%、约10%至约15%、或者这些范围之一内的值。具体的实例可以包含约0.01%、约0.05%、约0.1%、约0.25%、约0.5%、约0.75%、约1%、约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约60%、约70%、约80%、约90%、或者这些值中任何两个之间的范围。前述全部代表药物组合物的重量百分比。在一些实施方案中,药物组合物适合于局部施用。在一些实施方案中,药物组合物适合于口服施用、肠胃外(包含皮下、皮内、肌内、静脉内、关节内和髓内)施用、腹膜内施用、鞘内施用、硬膜内施用、经粘膜施用、经皮施用、直肠施用、鼻内施用、局部(包含例如皮肤、颊、舌下和眼内)施用、玻璃体内施用、或阴道内施用。

[0480] 在一些实施方案中,治疗有效的量可以根据例如进行治疗的特定应用、化合物的施用方式、患者的健康和病况、以及处方医师的判断而变化。化合物在药物组合物中的比例或浓度可以根据许多因素(包含剂量、化学特性(例如,疏水性)、和施用途径)而变化。例如,可以在用于肠胃外施用的含有约0.1%w/v至约10%w/v的化合物的生理缓冲水溶液中提供化合物。化合物的一些典型剂量范围为从每天约1μg/kg体重至每天约1g/kg体重。在一些实施方案中,剂量范围为从每天约0.01mg/kg体重至每天约100mg/kg体重。在一些实施方案中,剂量范围为从每天约0.1mg/kg体重至每天约10mg/kg体重。剂量可能取决于变量,如疾病或紊乱的类型和进展程度、特定患者的整体健康状况、所选择的化合物的相对生物学功效、赋形剂的药物组成、及其施用途径。可以从来源于体外或动物模型测试系统的剂量响应曲线中推断有效剂量。

[0481] 向患者施用的化合物或组合物的量将根据所施用的内容、施用目的(如预防或治疗)、患者的状态、施用方式等而变化。在治疗应用中,可以以足以治愈或至少部分地阻止疾

病及其并发症的症状的量向已经患有疾病的患者施用组合物。

[0482] 为了制备固体组合物(如片剂),可以将主要活性成分与药物赋形剂混合以形成含有本发明化合物的均匀混合物的固体预制剂组合物。当将这些预制剂组合物称为均匀的时,活性成分通常均匀地分散在整个药物组合物中,使得药物组合物可以容易地再平均分成治疗有效的单位剂型(如片剂、丸剂和胶囊剂)。然后,将该固体预制剂再分成含有例如从约0.1mg至约1000mg的活性成分的上述类型的单位剂型。

[0483] 本发明的片剂或丸剂可以被包衣或以其他方式复合以提供给予延长作用的优势的剂型。例如,片剂或丸剂可以包括内部剂量组分和外部剂量组分,后者为前者上的包裹物的形式。这两种组分可以由肠溶层隔开,肠溶层用于抵抗在胃中的崩解,并且容许内部组分完整地进入十二指肠或者被延迟释放。各种材料可以用于这样的肠溶层或包衣,这样的材料包含许多聚合酸以及聚合酸与材料(如虫胶、鲸蜡醇和乙酸纤维素)的混合物。

[0484] 其中本发明的化合物和组合物可以被并入用于口服施用或者通过注射施用的液体形式包含水溶液、经适当矫味的糖浆、水性混悬液或油性混悬液、以及具有可食用油(如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油)的经矫味的乳剂、以及酏剂和类似的药物溶媒。

[0485] 用于吸入或吹入的组合物包含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混悬液、以及粉末。液体组合物或固体组合物可以含有如上所述的适合的药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,通过口服途径或鼻部呼吸途径施用药物组合物以产生局部作用或全身性作用。可以通过使用惰性气体雾化其中的组合物。可以直接从雾化装置中呼吸经雾化的溶液,或者可以将雾化装置与面罩帐(face mask tent)或间歇性正压呼吸机连接。可以从以适当方式递送组合物的装置口服施用或鼻施用溶液组合物、混悬液组合物或粉末组合物。

[0486] 在一些实施方案中,向患者施用的药物组合物可以是上述药物组合物的形式。在一些实施方案中,这些组合物可以通过常规灭菌技术被灭菌,或者可以被无菌过滤。水性溶液可以被包装以原样使用或被冻干(经冻干的制剂在施用之前与无菌水性载体组合)。在一些实施方案中,化合物制剂的pH为约3至约11、约5至约9、约5.5至约6.5、或约5.5至约7.5。将理解的是,前述赋形剂、载体、或稳定剂中某些的使用将造成药物盐的形成。

[0487] 组合物可以还包含一种或更多种如本文所描述的附加的药剂,如化疗治疗剂、类固醇、抗炎化合物或免疫抑制剂。

[0488] 使用方法

[0489] 本发明涉及在受试者中调节p38MAP激酶介导的功能的方法,方法包括治疗有效量的本文公开的化合物的施用。在某些实施方案中,本文公开的式(P)-Ia、式(P)-IIa、式(P)-IIIa、式(P)-IVa、式(P)-Va、式(P)-VIa和式(P)-VIIa的化合物中的每个、或者包括其的药物组合物基本上不含其对应的M异构体。

[0490] 在一些实施方案中,调节p38MAP激酶介导的功能的方法包括施用治疗有效量的化合物49a的结晶形式、或其药学上可接受的盐或其游离碱,或者包括其的药物组合物。在一些实施方案中,根据这些方法施用的化合物49a基本上不含其对应的M异构体。在一些实施方案中,化合物49a的结晶形式是形式A。

[0491] 本发明还涉及抑制至少一种p38MAP激酶功能的方法,方法包括使p38MAP激酶与本文所描述的化合物接触的步骤。可以监测细胞表型、细胞增殖、p38MAP激酶的活性、活性

p38MAP激酶产生的生物化学输出的变化、p38MAP激酶的表达、或者p38MAK激酶与天然结合伴侣的结合,以确定用本文所描述的化合物实现的p38MAP激酶调节的水平。这样的方法可以是疾病的治疗方式、生物学测定、细胞测定、生物化学测定等。

[0492] 本文还提供治疗p38MAP激酶介导的疾病的方法,方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文公开的化合物或其组合。在某些实施方案中,治疗有效量的本文公开的化合物或其组合可以是药物组合物的形式。在实施方案中,药物组合物可以包含药学上可接受的赋形剂。

[0493] 在实施方案中,通过本发明的化合物治疗的与p38MAP激酶相关的疾病或紊乱包含自身免疫性紊乱、慢性炎性紊乱、急性炎性紊乱、自身炎性紊乱、纤维化紊乱、代谢紊乱、瘤形成、或心血管紊乱或脑血管紊乱。因此,在一些实施方案中,本发明提供用于在有需要的患者中治疗p38MAP激酶介导的疾病或紊乱的方法,其中所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的所提供的化合物或其组合物。这样的p38MAP激酶介导的疾病或紊乱包含(但不限于)本文所描述的那些。

[0494] 在任意实施方案中,本文公开的药物组合物适用于治疗慢性或急性炎性或自身免疫性胃肠道紊乱、炎性或自身免疫性皮肤紊乱、神经炎性紊乱、炎性心脏病、炎性肺病、炎性肌病、炎性骨紊乱或疾病、周期性发热综合征以及与任意上述疾病相关的疼痛或瘙痒。

[0495] 在任意实施方案中,本文公开的药物组合物还可用于治疗瘢痕形成/纤维化疾病或紊乱以及各种类型的癌症和过度增殖性紊乱。

[0496] 在任意实施方案中,本文公开的药物组合物适用于治疗炎性关节炎(如类风湿性关节炎(RA)、脊柱关节炎(如强直性脊柱炎)、银屑病关节炎、反应性关节炎和赖特综合征、幼年型类风湿性关节炎(JIA)、全身起病型幼年类风湿性关节炎、特发性关节炎(JIA)(包括全身型(SJIA))和痛风;冷凝比林(cryopyrin)相关的自身炎性综合征(CAPS)(包含Muckle-Wells综合征(MWS))、新生儿起病多系统炎性疾病(NOMID)和家族性寒冷性自身炎性综合征(FCAS));慢性阻塞性肺病(COPD)(包含肺气肿、慢性支气管炎和哮喘(过敏性和非过敏性)、化脓性汗腺炎(HS);银屑病,如斑块状银屑病;炎性肠病(IBD)引起的结肠炎(如克罗恩病)或溃疡性结肠炎,和炎性肠病相关关节炎;心包炎,包含急性心包炎、复发性心包炎和慢性心包炎;肺部炎症或纤维化,包含特发性肺纤维化;转移性乳腺癌和胰腺癌。

[0497] 在任意实施方案中,本文公开的药物组合物适用于治疗家族性地中海热(FMF);肿瘤坏死因子受体相关周期性综合征(TRAPS);成年起病型斯蒂尔病;坏疽性脓皮病;骨吸收紊乱(如与癌症(例如,乳腺癌)相关的紊乱);转移性黑色素瘤;卡斯尔门病;和慢性非典型中性粒细胞与脂肪代谢障碍性(CANDLE)。

[0498] 在任意实施方案中,根据本文描述的方法治疗的病况是瘙痒,其可能与任何其他病症相关,例如与化脓性汗腺炎相关的瘙痒、与炎症相关的瘙痒、与类风湿性关节炎相关的瘙痒、与银屑病相关的瘙痒以及与TH17相关炎症相关的瘙痒。

[0499] 在任意实施方案中,本文公开的药物组合物适用于治疗:莱姆病;细胞因子释放综合征(CRS);成人呼吸窘迫综合征(ARDS);慢性或急性支气管炎;大疱性表皮松解症(EB);大疱性类天疱疮;幼年型皮肌炎;炎性白癜风(包含边缘性);寻常型天疱疮;小肠结肠炎;多发性肌炎;肌炎,骨癌;肺癌;炎性骨紊乱(如慢性复发性多发性骨髓炎(CRMO)、滑膜炎、痤疮、脓疱病、骨质增生和骨炎(SAPHO)综合征、马吉德综合征、白介素-1受体拮抗剂(DIRA)缺乏

症和家族性巨颌症;骨吸收(如与自身免疫性疾病有关);神经炎性疾病(如阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)、多发性硬化(MS)、急性播散性脑脊髓炎(ADEM)、急性视神经炎(AON)、横贯性脊髓炎和视神经脊髓炎(NMO);白塞病;内毒素性休克(例如,中毒性休克综合征(TSS)和其他全身性革兰氏阴性细菌感染);起止点炎;结节性多动脉炎(PAN);慢性疼痛;风湿性多肌痛;慢性同种异体移植排斥;斯耶格伦综合征;和施尼茨勒(Schnitzler)综合征(SchS)。

[0500] 在任意实施方案中,所述p38MAP激酶介导的疾病或紊乱选自皮肤紊乱、瘙痒、毛发缺损紊乱、癌症、赘生物、阿尔茨海默病、炎性病况、结缔组织病和自身免疫病况。

[0501] 在任意实施方案中,所述p38MAP激酶介导的疾病或紊乱是赘生物、恶性肿瘤、骨髓增生性紊乱、造血组织赘生物、脊髓赘生物、淋巴组织赘生物(包含骨髓纤维化、原发性骨髓纤维化、真性红细胞增多、原发性血小板增多、急性白血病和慢性白血病、淋巴瘤、皮肤淋巴瘤(包含蕈样肉芽肿病)、其他骨髓性恶性肿瘤和骨髓增生异常综合征)。

[0502] 在一些实施方案中,本文所描述的方法用于治疗患有由失调的细胞因子、酶和/或炎性介质产生、稳定性、分泌、翻译后加工引起的紊乱的患者。在一些实施方案中,本文所描述的方法用于治疗患有细胞因子释放综合征的患者,细胞因子释放综合征是由多种因素(包含感染(例如,病毒感染)和某些药物(CAR T细胞疗法))触发的全身炎性响应。在上述紊乱中可能失调的细胞因子的实例包含白介素1、白介素2、白介素6、白介素8、白介素10、白介素12、白介素17、白介素22和白介素23、以及肿瘤坏死因子α和干扰素α、干扰素β和干扰素γ。可能失调的炎症介质的实例包含一氧化氮、前列腺素和白三烯。酶的实例包含环加氧酶、一氧化氮合酶和基质金属蛋白酶。

[0503] 本文还提供用作药物的本文公开的化合物。

[0504] 本文还提供用作用于治疗p38MAP激酶介导的疾病的药物的本文公开的化合物。

[0505] 还提供本文公开的化合物作为药物的应用。

[0506] 还提供本文公开的化合物作为用于治疗p38MAP激酶介导的疾病的药物的应用。

[0507] 还提供用于制造用于治疗p38MAP激酶介导的疾病的药物的本文公开的化合物。

[0508] 还提供本文公开的化合物用于治疗p38MAP激酶介导的疾病的应用。

[0509] 本文还提供抑制p38MAP激酶的方法,方法包括使p38MAP激酶与本文公开的化合物接触。

[0510] 可以以各种方式施用本文公开的化合物和组合物,例如,口服施用、肠胃外(包含皮下、皮内、肌内、静脉内、关节内、和髓内)施用、腹膜内施用、鞘内施用、硬膜内施用、经粘膜施用、经皮施用、直肠施用、鼻内施用、局部(包含例如皮肤、颊、舌下和眼内)施用、玻璃体内施用、或阴道内施用。任何特定患者的特定剂量水平将取决于多种因素,所述因素包含所采用的特定化合物的活性、年龄、体重、总体健康状况、性别、饮食、施用时间、施用途径、排泄率、药物组合、正在治疗的确切紊乱、以及正在治疗的适应症或病况的严重程度。另外,施用途径可以根据病况及其严重程度而变化。

[0511] 除了对于人治疗有用之外,本文公开的某些化合物和组合物对于伴侣动物、外来动物和农场动物(包含哺乳动物、啮齿动物等)的兽医治疗也可以是有用的。更优选的动物包含马、狗、和猫。

[0512] 组合疗法

[0513] 本公开的化合物和药物组合物可以通过另外的药物药剂的顺序施用或共同施用用于预防或治疗p38MAP激酶介导的疾病。

[0514] 本发明的化合物可以单独地或者与其他药物活性化合物组合地用于治疗病况(如上文先前所描述的那些病况)。本发明的一种或多种化合物和其他一种或多种药物活性化合物可以同时施用(以相同的剂型或者以单独的剂型)或者顺序施用。因此,在一个实施方案中,本发明包括通过向受试者施用治疗有效量的一种或更多种本发明的化合物和一种或更多种附加的药物活性化合物来治疗病况的方法。

[0515] 在某些情况下,将本文所描述的化合物中的至少一种与另外的药物药剂组合施用可以是适当的。仅作为示例,如果患者在接受本文化合物之一时经历的副作用之一是高血压,则将抗高血压药剂与初始药物药剂组合施用可以是适当的。或者,仅作为示例,可以通过佐剂的施用来增强本文所描述的化合物之一的治疗效果(即,佐剂本身仅可以具有最小的治疗益处,但在与另外的药物药剂组合时,增强了对患者的整体治疗益处)。或者,仅作为示例,可以通过将本文所描述的化合物之一与也具有治疗益处的另外的药物药剂(其也包含治疗方案)一起施用来增加患者所经历的益处。仅作为示例,在涉及本文所描述的化合物之一的施用的针对糖尿病的治疗中,也可以通过向患者提供针对糖尿病的另外的药物药剂来产生增加的治疗益处。在任何情况下,无论正在治疗的疾病、紊乱或病况,患者所经历的整体益处可以仅是两种药物药剂的累加,或者患者可以经历协同益处。

[0516] 在任何情况下,可以以任何顺序或者甚至同时地施用多种药物药剂(其中至少一种为本文公开的化合物)。如果同时施用,则可以以单一统一的形式或者以多种形式(仅作为示例,作为单个丸剂或作为两个单独的丸剂)提供多种药物药剂。可以以多剂量给予药物药剂之一,或者可以以多剂量给予两种药物药剂。如果不同时施用,则多剂量之间的时间可以是从几分钟至八周的任何持续时间,或者在适合于维持期望的治疗功效的任何间隔。在一些实施方案中,多剂量之间的时间可以是一分钟、一小时、六小时、一天、两天、三天、四天、五天、六天、一周、两周、三周、四周、五周、六周、七周或八周。

[0517] 因此,在另一方面,某些实施方案提供用于在需要这样的治疗的人受试者或动物受试者中治疗p38MAP激酶介导的紊乱的方法,方法包括向所述受试者施用有效降低或预防受试者中的所述紊乱的一定量的本文公开的化合物与本领域已知的用于治疗所述紊乱的至少一种附加药剂的组合。在相关方面,某些实施方案提供治疗组合物,治疗组合物包括至少一种本文公开的化合物与用于治疗p38MAP激酶介导的紊乱的一种或更多种附加药剂的组合。

[0518] 在另外的实施方案中,提供药物组合物,该药物组合物包括一种或更多种本发明的化合物、一种或更多种附加的药物活性化合物、以及药学上可接受的载体。

[0519] 在另外的实施方案中,一种或更多种附加的药物活性化合物选自由下列组成的组:抗炎药、抗动脉粥样硬化药、免疫抑制药、免疫调节药、细胞生长抑制药物、抗增殖剂、血管生成抑制剂、激酶抑制剂、细胞因子阻滞剂、以及细胞粘附分子的抑制剂。

[0520] 本文所描述的p38MAP激酶抑制剂组合物还可选地与其他治疗试剂组合使用,根据对待治疗的病况的治疗价值来选择其他治疗试剂。通常,在采用组合疗法的实施方案中,本文所描述的药物组合物和其他药剂不必在同一药物组合物中施用,并且由于不同的物理特性和化学特性而可选地通过不同途径施用。通常根据已确立的方案进行初始施用,并且随

后基于观察到的效果来改变剂量、施用模式和施用时间。在某些情况下,将本文所描述的p38MAP激酶抑制剂组合物与另外的治疗剂组合施用是适当的。仅作为示例,如果患者在接受本文所描述的p38MAP激酶抑制剂组合物时经历的副作用之一是皮疹,则将抗组胺药剂与初始治疗剂组合施用是适当的。或者,仅作为示例,通过也具有治疗益处的另外的药物药剂(其也包含治疗方案)的施用来增强p38MAP激酶抑制剂的治疗效果。在任何情况下,无论正在治疗的疾病、紊乱或病况,患者所经历的整体益处仅是两种治疗剂的累加,或者患者经历协同益处。

[0521] 当药物用于治疗组合时,治疗有效的剂量不同。用于用实验方法确定在组合治疗方案中使用的药物和其他药剂的治疗有效的剂量的方法是备有证明文件的方法学。组合治疗还包含在各种时间开始和停止的周期治疗,以协助患者的临床管理。在任何情况下,以任何顺序或者甚至同时地施用多种治疗剂(其中一种为本文所描述的p38MAP激酶抑制剂)。如果同时施用,则以单一统一的形式或者以多种形式(仅作为示例,作为单个丸剂或作为两个单独的丸剂)可选地提供多种治疗剂。

[0522] 在一些实施方案中,以多剂量给予治疗剂之一,或者以多剂量给予两种治疗剂。如果不同时施用,则多剂量之间的时间可选地从超过零周至小于十二周变化。

[0523] 此外,组合方法和组合物不限于仅使用两种药剂,还预期多种治疗组合的使用。应当理解的是,根据多种因素可选地改变用于治疗、预防或改善寻求缓解的一种或多种病况的剂量方案。这些因素包含受试者患有的紊乱、以及受试者的年龄、体重、性别、饮食和身体状况。因此,在一些实施方案中,实际采用的剂量方案在很大范围内变化,并且因此与本文阐述的剂量方案不同。

[0524] 组成本文公开的组合疗法的药物药剂可选地为旨在基本上同时施用的组合剂型或单独剂型。组成组合疗法的药物药剂也可选地被顺序施用,其中任一种药剂都通过需要两步施用方案被施用。两步施用方案可选地要求活性药剂的顺序施用或单独活性药剂的间隔施用。根据每种药物药剂的性质(如药物药剂的效能、溶解度、生物利用度、血浆半衰期和动力学特性),多个施用步骤之间的时间段的范围为从几分钟至几小时。目标分子浓度的昼夜节律变化可选地用于确定最优剂量间隔。

[0525] 在另外的实施方案中,p38MAP激酶抑制剂可选地与向患者提供附加益处或协同益处的程序结合使用。在疾病或病况的发生之前、在疾病或病况的发生期间或者在疾病或病况的发生之后,可选地施用p38MAP激酶抑制剂和一种或多种附加的疗法,并且在一些实施方案中,施用含有p38MAP激酶抑制剂的组合物的时间不同。因此,例如,将p38MAP激酶抑制剂用作预防剂,并且连续地向具有发展病况或疾病倾向的受试者施用,以预防该疾病或病况的发生。在症状发作期间或者在症状发作之后立即可选地向受试者施用p38MAP激酶抑制剂和组合物。虽然已经在本文中示出和描述了本发明的实施方案,但对于本领域技术人员将显而易见的是,这样的实施方案仅以示例的方式提供。在不脱离本发明的情况下,本领域技术人员继而将想到许多变化、改变和替换。应当理解的是,在本发明的一些实施方案中,在实践本发明中采用本文所描述的实施方案的各种替代方案。

[0526] p38MAP激酶抑制剂可以与来自下列类别的药物组合施用:NSAID、免疫抑制药、免疫调节药、细胞生长抑制药物、抗增殖剂、血管生成抑制剂、生物制剂、类固醇、维生素D3类似物、类维生素A、其他激酶抑制剂、细胞因子阻滞剂、皮质类固醇和细胞粘附分子的抑制

剂。在受试者患有动脉粥样硬化或与动脉粥样硬化相关的病况或者受试者处于患有动脉粥样硬化或与动脉粥样硬化相关的病况的风险的情况下,本文所描述的p38MAP激酶抑制剂组合物可选地以任何组合与用于治疗动脉粥样硬化或与动脉粥样硬化相关的病况的一种或更多种药剂或方法一起使用。用于治疗动脉粥样硬化或与动脉粥样硬化相关的病况的治疗剂/治疗的实例包含(但不限于)下列中的任何一种:托彻普(torcetrapib)、阿斯匹林、烟酸、HMG CoA还原酶抑制剂(例如,阿托伐他汀(atorvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、普伐他汀(pravastatin)、罗苏伐他汀(rosuvastatin)和辛伐他汀(simvastatin))、考来维纶(colesevelam)、消胆胺、考来替泊(colestipol)、吉非贝齐(gemfibrozil)、普罗布考(probucol)和氯贝特(clofibrate)。

[0527] 在受试者患有炎性病况或处于患有炎性病况的风险的情况下,本文所描述的p38MAP激酶抑制剂组合物可选地以任何组合与用于治疗炎性病况的一种或更多种药剂或方法一起使用。

[0528] 可能的组合疗法的具体非限制性实例包含本文实施方案的化合物与下列物质的使用:化疗治疗剂或抗增殖剂、抗炎药剂、免疫调节剂或免疫抑制剂、神经营养因子、用于治疗心血管疾病的药剂、用于治疗糖尿病的药剂、或者用于治疗免疫缺陷紊乱的药剂。

[0529] 用于炎症的可能的组合疗法的具体非限制性实例包含本公开的某些化合物与下列物质的使用:(1)皮质类固醇,包含但不限于可的松、地塞米松、和甲泼尼龙;(2)非甾体类抗炎药(NSAID),包含但不限于布洛芬、萘普生、对乙酰氨基酚、阿司匹林、非诺洛芬(NALFON™)、氟比洛芬(ANSAID™)、酮洛芬、奥沙普秦(DAYPRO™)、双氯芬酸钠(VOLTAREN™)、双氯芬酸钾(CATAFLAM™)、依托度酸(etodolac)(LODINE™)、吲哚美辛(INDOCIN™)、酮咯酸(TORADOL™)、舒林酸(CLINORIL™)、托美汀(TOLECTIN™)、甲氯芬那酸(MECLOMEN™)、甲芬那酸(PONSTEL™)、萘丁美酮(RELAFEN™)和吡罗昔康(FELDENE™);(3)免疫抑制剂,包含但不限于甲氨蝶呤(RHEUMATREX™)、来氟米特(ARAVA™)、硫唑嘌呤(IMURAN™)、环孢菌素(NEORAL™、SANDIMMUNE™)、他克莫司和环磷酰胺(CYTOXAN™);(4)CD20阻滞剂,包含但不限于利妥昔单抗(RITUXAN™);(5)肿瘤坏死因子(TNF)阻滞剂,包含但不限于依那西普(ENBREL™)、英利昔单抗(infliximab)(REMICADE™)和阿达木单抗(HUMIRA™);(6)白介素-1受体拮抗剂,包含但不限于阿那白滞素(KINERET™);(7)白介素-6抑制剂,包含但不限于托珠单抗(ACTEMRA™);(8)白介素-17抑制剂,包含但不限于AIN457;(9)詹纳斯激酶抑制剂,包含但不限于他索西替尼(tasocitinib);以及(10)syk抑制剂,包含但不限于福坦替尼(fostamatinib)。

[0530] 用于癌症的治疗的可能的组合疗法的具体非限制性实例包含本公开的某些化合物与下列物质的使用:(1)烷化剂,包含但不限于顺铂(PLATIN™)、卡铂(PARAPLATIN™)、奥沙利铂(ELOXATIN™)、链佐星(ZANOSAR™)、白消安(MYLERAN™)和环磷酰胺(ENDOXAN);(2)抗代谢物,包含但不限于巯基嘌呤(PURINETHOL™)、硫鸟嘌呤、喷司他丁(NIPENT™)、胞嘧啶阿拉伯糖苷(ARA-C™)、吉西他滨(GEMZAR™)、氟尿嘧啶(CARAC™)、亚叶酸(FUSILEV™)和甲氨蝶呤(RHEUMATREX™);(3)植物类碱和萜类化合物,包含但不限于长春新碱(ONCOVIN™)、长春碱和紫杉酚(TAXOL™);(4)拓扑异构酶抑制剂,包含但不限于伊立替康(CAMPTOSAR™)、拓扑替康(HYCAMTIN™)和依托泊苷(EPOSIN™);(5)细胞毒性抗生素,包含但不限于放线菌素D(COSMEGEN™)、阿霉素(ADRIAMYCIN™)、博来霉素(BLENOXANE™)和丝裂霉素(MITOSOL™);(6)

血管生成抑制剂,包含但不限于舒尼替尼(SUTENT™)和贝伐单抗(AVASTIN™);(7)酪氨酸激酶抑制剂,包含但不限于伊马替尼(GLEEVEC™)、埃罗替尼(TARCEVA™)、拉帕替尼(lapatininb)(TYKERB™)和阿昔替尼(INLYTA™);以及(8)免疫检查点抑制剂,包含但不限于阿特珠单抗(atezolizumab)(TECENTRIQ™)、阿维鲁单抗(avelumab)(BAVENCIO™)、德瓦鲁单抗(durvalumab)(IMFINZI™)、伊匹单抗(ipilimumab)(YERVOY™)、派姆单抗(pembrolizumab)(KEYTRUDA™)、纳武单抗(nivolumab)(OPDIVO™)、替西木单抗(tremelimumab);及其组合(例如,FOLFIRINOX(其是叶醛酸(也称亚叶酸)、氟尿嘧啶、伊立替康和奥沙利铂的组合))。

[0531] 在一些实施方案中,本文实施方案中公开的化合物也可以与多种其他药物药剂或治疗(例如,全身性(如口服或肠胃外)施用的药物药剂或治疗)共同施用(同时地或顺序地)。这样的全身性治疗的实例包含局部用或全身性皮质类固醇(如泼尼松)、抗生素(如红霉素、四环素和双氯西林)、抗真菌剂(如以商标名称Diflucan™出售的酮康唑和氟康唑)、抗病毒剂(如以商标名称Valtrex™出售的伐昔洛韦(valacyclovir)、阿昔洛韦(acyclovir)和以商标名称Famvir™出售的泛昔洛韦(famciclovir))、皮质类固醇、免疫抑制剂(如以商标名称Cytoxan™出售的环磷酰胺、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、霉酚酸酯(mycophenolate))、生物制剂(如以商标名称Rituxan™出售的利妥昔单抗、以商标名称Enbrel™出售的依那西普、以商标名称Humira™出售的阿达木单抗、以商标名称Remicade™出售的英利昔单抗、以商标名称Stelara™出售的优特克单抗(ustenkinumab)、以及以商标名称Amevive™出售的阿法西普(alefacept))、和/或甲状腺激素代替物。

[0532] 在一些实施方案中,可以与本文公开的化合物组合使用的其他疗法包含例如巯基嘌呤、局部用或全身性皮质类固醇(如泼尼松、甲泼尼龙和泼尼松龙)、烷化剂(如环磷酰胺)、钙调磷酸酶抑制剂(如环孢菌素、西罗莫司和他克莫司)、肌苷一磷酸脱氢酶(IMPDH)的抑制剂(如麦考酚酯、吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil)、硫唑嘌呤)、各种抗体(例如,抗淋巴细胞球蛋白(ALG)、抗胸腺细胞球蛋白(ATG)、单克隆抗T细胞抗体(OKT3))、和辐射。这些各种药剂可以根据其标准剂量或常用剂量(如附随可商业获得的药物表格的处方信息中所规定的(另外参见The Physician's Desk Reference(2006版)中的处方信息))被使用。在一些实施方案中,当与本文实施方案的化合物组合使用时,可以降低这些药剂的标准剂量。在不限制本公开的范围的情况下,据信这样的组合可以产生具有更好的功效、更少的毒性、更长的作用持续时间、或更快的对疗法的响应的协同结果。在一些实施方案中,本文实施方案中的组合疗法可以以亚治疗量的本文实施方案的化合物、或附加的药物药剂、或本文实施方案的化合物与附加的药物药剂两者的形式施用。硫唑嘌呤目前可以品牌名称Azasan™从Salix Pharmaceuticals,Inc.获得;巯基嘌呤目前可以品牌名称Purinethol™从Gate Pharmaceuticals,Inc.获得;泼尼松和泼尼松龙目前可从Roxane Laboratories,Inc.获得;甲泼尼龙目前可从Pfizer获得;西罗莫司(雷帕霉素)目前可以品牌名称Rapamune™从Wyeth-Ayerst获得;他克莫司目前可以品牌名称Prograf™从Fujisawa获得;环孢菌素目前可以品牌名称Sandimmune™从Novartis获得以及以品牌Gengraf™从Abbott获得;IMPDH抑制剂(如吗替麦考酚酯和麦考酚酸)目前可以品牌名称Cellcept™从Roche获得以及以品牌名称Myfortic™从Novartis获得;硫唑嘌呤目前可以品牌名称Imuran™从Glaxo Smith Kline获得;并且抗体目前可以品牌名称Orthoclone™从Ortho Biotech获得,

以品牌名称Simulect™(巴利昔单抗(basiliximab))从Novartis获得,以及以品牌名称Zenapax™(达利珠单抗(daclizumab))从Roche获得。

[0533] 在一些实施方案中,本文实施方案的化合物与以上药物药剂或疗法和/或与针对另外的疾病的药物药剂或疗法联合施用、附随施用或辅助施用。例如,本文实施方案的化合物可以与甲状腺激素替代疗法或与抗炎疗法或免疫调节疗法组合。

[0534] 在一些实施方案中,本文实施方案中的组合疗法可以以亚治疗量的本文实施方案的化合物、或附加的药物药剂、或本文实施方案的化合物与附加的药物药剂两者的形式施用。

[0535] 对于在癌症和肿瘤疾病中的使用,p38MAP激酶抑制剂最佳与下列药物类别中的一种或更多种一起使用:其中抗癌剂是EGFR激酶抑制剂、MEK抑制剂、VEGFR抑制剂、抗VEGFR2抗体、KDR抗体、AKT抑制剂、PDK-1抑制剂、PI3K抑制剂、c-kit/Kdr酪氨酸激酶抑制剂、Bcr-Abl酪氨酸激酶抑制剂、VEGFR2抑制剂、PDGFR-β抑制剂、KIT抑制剂、Flt3酪氨酸激酶抑制剂、PDGF受体家族抑制剂、Flt3酪氨酸激酶抑制剂、RET酪氨酸激酶受体家族抑制剂、VEGF-3受体拮抗剂、Raf蛋白激酶家族抑制剂、血管生成抑制剂、Erb2抑制剂、mTOR抑制剂、IGF-1R抗体、NFkB抑制剂、蛋白酶体抑制剂、化学治疗剂或葡萄糖还原剂。

[0536] 在任何情况下,可以以任何顺序或者甚至同时地施用多种药物药剂(其中至少一种为本文公开的化合物)。如果同时施用,则可以以单一统一的形式或者以多种形式(仅作为示例,作为单个丸剂或作为两个单独的丸剂)提供多种药物药剂。可以以多剂量给予药物药剂之一,或者可以以多剂量给予两种药物药剂。如果不同时施用,则多剂量之间的时间可以是从几分钟至八周的任何持续时间,或者在适合于维持期望的治疗功效的任何间隔。在一些实施方案中,多剂量之间的时间可以是一分钟、一小时、六小时、一天、两天、三天、四天、五天、六天、一周、两周、三周、四周、五周、六周、七周或八周。

[0537] 在某些实施方案中,附加的药物药剂选自紫杉烷类、bcr-abl的抑制剂、EGFR的抑制剂、DNA破坏剂、抗代谢物、紫杉酚、伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、厄洛替尼、吉非替尼、顺铂、奥沙利铂、卡铂、蒽环类药物、AraC、5-FU、喜树碱、阿霉素、伊达比星、紫杉酚、多西他赛、长春新碱、MEK抑制剂、U0126、KSP抑制剂、伏立诺他、派姆单抗、纳武单抗、阿特珠单抗、阿维鲁单抗、替西木单抗、和德瓦鲁单抗。

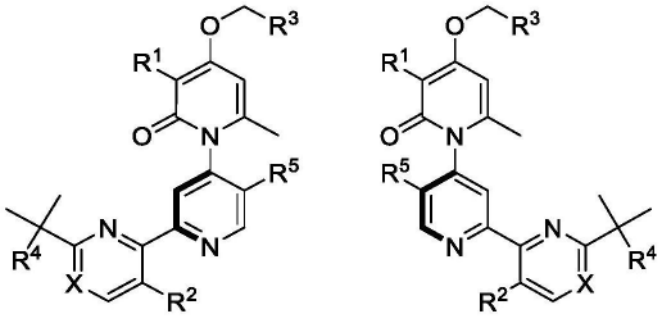
[0538] 在一些实施方案中,所述组合物还包括附加的药物药剂,附加的药物药剂选自化学治疗剂或抗增殖剂、抗病毒剂、抗生素、抗组胺剂、润滑剂、全身性光线疗法、补骨脂素光化学疗法、激光疗法、激素替代疗法、抗炎药剂、免疫调节剂或免疫抑制剂、神经营养因子、用于治疗心血管疾病的药剂、用于治疗糖尿病的药剂、以及用于治疗免疫缺陷紊乱的药剂。

[0539] 在一些实施方案中,本文实施方案的一种或更多种化合物可以与p38MAP激酶介导的紊乱的治疗中使用的一种或更多种其他治疗剂组合使用,并且与对单独的其他治疗剂的响应相比,可以改进治疗响应,而不会加剧其毒性作用。在一些实施方案中,本文实施方案的化合物可以与一种或更多种JAK1抑制剂和/或JAK3抑制剂和/或JAK2抑制剂和/或TYK2抑制剂组合使用用于p38MAP激酶介导的紊乱的治疗。累加效应或协同效应是这样的组合的期望的结果。附加的药剂可以与本发明化合物以单一剂型或连续剂型组合,或者药剂可以作为单独的剂型同时施用或顺序施用。在一些实施方案中,一种或更多种附加的药剂可以与本文所描述的至少一种p38MAP激酶抑制剂/拮抗剂组合地向患者施用,其中附加的药剂被

间歇地(而非连续地)施用。

[0540] 用于制备化合物的一般合成方法

[0541] 本文的一些实施方案针对通过使具有式(M)-Ib的结构的化合物互变来最大化具有式(P)-Ia(如本文所描述的)的结构的化合物或其衍生物的合成收率的方法:

[0542] 

(*P*)-Ia (*M*)-Ib

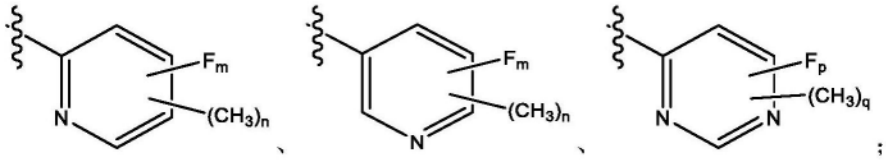
[0543] 其中:

[0544] X是CH或N;

[0545] R^1选自由H、C_1-C_6烷基、氟、氯、溴、氰基或-CF_3组成的组;

[0546] R^2选自由H、甲基、氰基或氟组成的组;

[0547] R^3选自由下列组成的组:

[0548] 

[0549] R^4选自由H、甲基、OH和-OCH_3组成的组;

[0550] R^5选自H或C_1-C_3烷基;

[0551] m是1或2;

[0552] n是0或1;

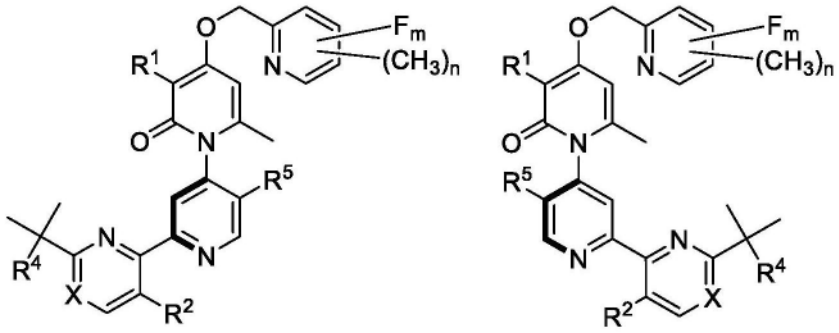
[0553] p是1;

[0554] q是0或1;并且

[0555] 其中方法包括加热包括式(M)-Ib的化合物的溶液至化合物互变的温度。

[0556] 在另外的实施方案中,提供通过使具有式(M)-Ib的结构的化合物互变来最大化具有式(P)-Ia(如本文所描述的)的结构的化合物的合成收率的方法,其中溶液包括承受110℃-170℃的互变温度的溶剂。

[0557] 在另外的实施方案中,提供通过使具有式(M)-IIb的结构的化合物互变来最大化具有式(P)-IIa(如本文所描述的)的结构的化合物或其衍生物的合成收率的方法:

[0558] 

(*P*)-IIa (*M*)-IIb

[0559] 其中：

[0560] X是CH或N；

[0561] R^1选自由H、C_1-C_6烷基、氟、氯、溴、氰基或-CF_3组成的组；

[0562] R^2选自由H、甲基、氰基或氟组成的组；

[0563] R^4选自由H、甲基、OH和-OCH_3组成的组；

[0564] R^5是H或C_1-C_3烷基；

[0565] m是1或2；

[0566] n是0或1；并且

[0567] 其中方法包括加热包括式(M)-Ib的化合物的溶液至互变温度，以形成式(M)-Ib的化合物和式(P)-Ia的化合物的阻转异构体的混合物。

[0568] 在另外的实施方案中，溶液被加热至互变温度1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时或者这些值中任意两者之间的范围。

[0569] 在另外的实施方案中，溶液被加热至互变温度3小时。

[0570] 在另外的实施方案中，互变温度为110℃-210℃。

[0571] 在另外的实施方案中，互变温度为110℃-170℃。

[0572] 在另外的实施方案中，互变温度为110℃-150℃。

[0573] 在另外的实施方案中，互变温度为110℃-140℃。

[0574] 在另外的实施方案中，互变温度为110℃-125℃。

[0575] 在另外的实施方案中，互变温度为145℃-150℃。

[0576] 在另外的实施方案中，溶剂是乙醇。

[0577] 在另外的实施方案中，溶剂是N-甲基吡咯烷酮、或二甲基乙酰胺或其组合。

[0578] 在另外的实施方案中，溶剂具有110℃-150℃的沸点。

[0579] 在另外的实施方案中，溶剂是乙二醇。

[0580] 在另外的实施方案中，溶剂是n-丁醇。

[0581] 在另外的实施方案中，提供通过使具有式(M)-Ib的结构的化合物互变来最大化具有式(P)-Ia的结构的化合物的合成收率的方法，其中方法包括将包括式(M)-Ib的化合物的溶液加热至溶剂的沸点。

[0582] 在另外的实施方案中，溶剂是乙醇。

[0583] 在另外的实施方案中，溶剂是N-甲基吡咯烷酮、或二甲基乙酰胺或其组合。

[0584] 在另外的实施方案中，溶剂具有110℃-150℃的沸点。

[0585] 在另外的实施方案中,溶剂是乙二醇。

[0586] 在另外的实施方案中,溶剂是n-丁醇。

[0587] 在另外的实施方案中,提供通过向互变后的混合物添加极性溶剂以沉淀包括式(P)-Ia的化合物的经互变的产物来最大化具有式(P)-Ia的结构的化合物的合成收率的方法。

[0588] 在另外的实施方案中,以提供最多沉淀物和最少过量极性溶剂的比率($\%_{V_{添加的}/V_{初始}}$)向互变后的混合物添加极性溶剂。

[0589] 在另外的实施方案中,在互变后的混合物的冷却之前添加极性溶剂。

[0590] 在另外的实施方案中,在互变后的混合物的冷却之后添加极性溶剂。

[0591] 在另外的实施方案中,极性溶剂是水。

[0592] 在另外的实施方案中,添加水至约75%$v_{添加的}/v_{初始}$。

[0593] 在另外的实施方案中,添加水至80%$v_{添加的}/v_{初始}$。

[0594] 在另外的实施方案中,添加水至约85%$v_{添加的}/v_{初始}$。

[0595] 在另外的实施方案中,通过使式(M)-Ib的化合物互变来分离式(P)-Ia的化合物的方法被重复多次。

[0596] 在另外的实施方案中,通过使式(M)-Ib的化合物互变来分离式(P)-Ia的化合物的方法被重复一次、两次、三次或四次。

[0597] 在另外的实施方案中,通过使式(M)-Ib的化合物互变来分离式(P)-Ia的化合物的方法被重复两次。

[0598] 在另外的实施方案中,通过使式(M)-Ib的化合物互变来分离式(P)-Ia的化合物的方法产生约2:1、约3:1、约4:1、约5:1、约6:1、约7:1、约8:1、约9:1或约10:1的具有式(P)-Ia的结构、基本上不含对应的M异构体的化合物与具有式(M)-Ib的结构、基本上不含对应的P异构体的化合物的比率。

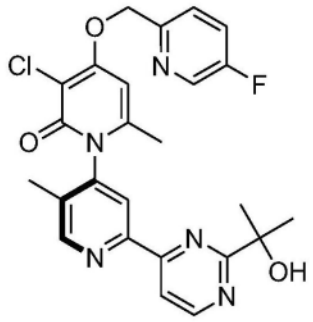
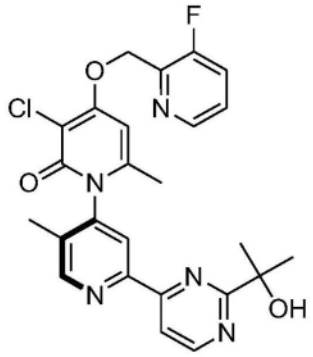
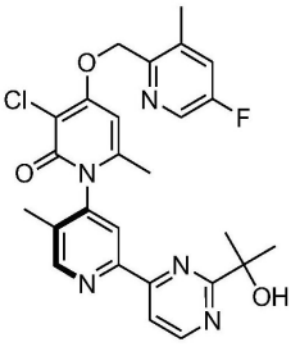
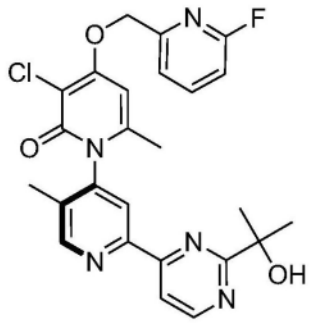
[0599] 在另外的实施方案中,通过使式(M)-Ib的化合物互变来分离式(P)-Ia的化合物的方法产生约5:1的具有式(P)-Ia的结构、基本上不含对应的M异构体的化合物与具有式(M)-Ib的结构、基本上不含对应的P异构体的化合物的比率。

[0600] 式(M)-IIb化合物的非限制性实例包含下列化合物或其衍生物:

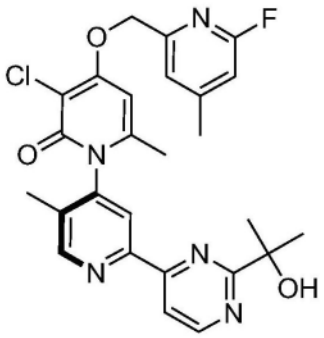
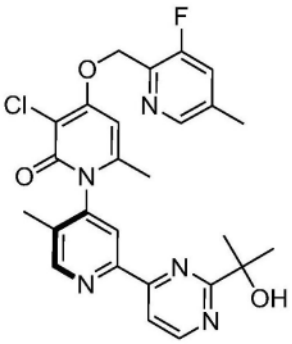
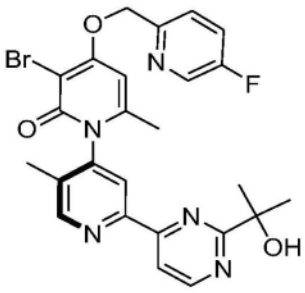
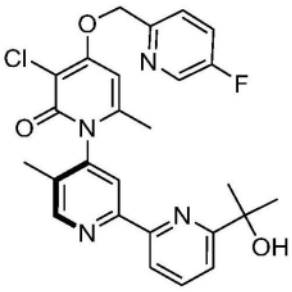
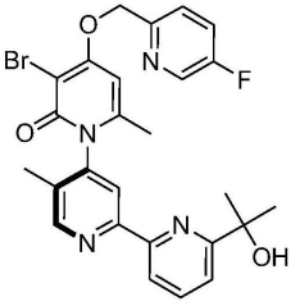
[0601]

编号	结构	化合物名称

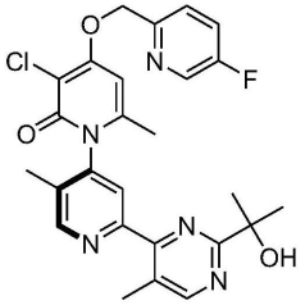
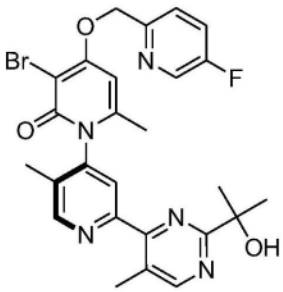
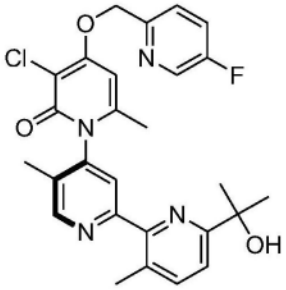
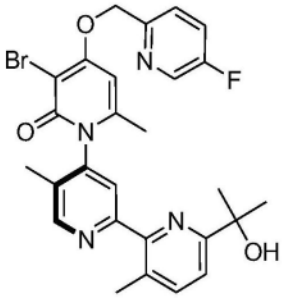
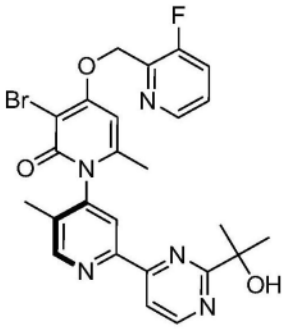
[0602]

1b		(*M*)-3-氯-4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
2b		(*M*)-3-氯-4-((3-氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
3b		(*M*)-3-氯-4-((5-氟-3-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
4b		(*M*)-3-氯-4-((6-氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮

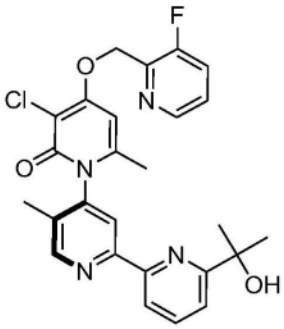
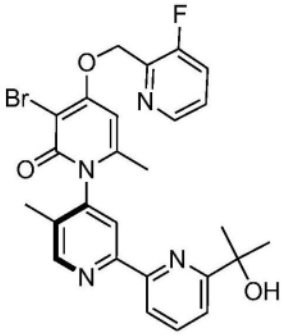
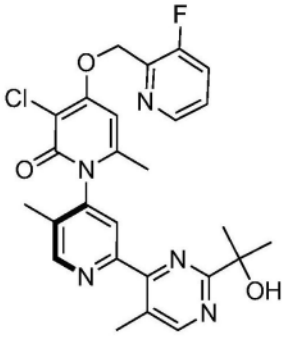
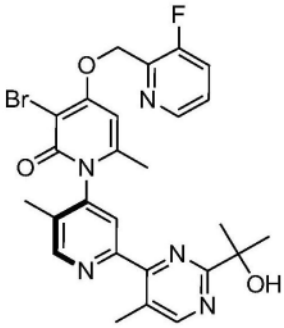
[0603]

5b		(*M*)-3-氯-4-((6-氟-4-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
6b		(*M*)-3-氯-4-((3-氟-5-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
7b		(*M*)-3-溴-4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
8b		(*M*)-3-氯-4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮
9b		(*M*)-3-溴-4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮

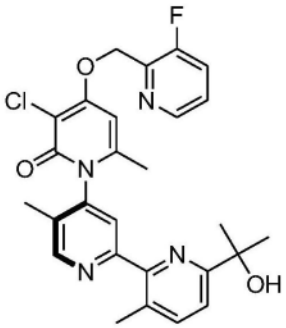
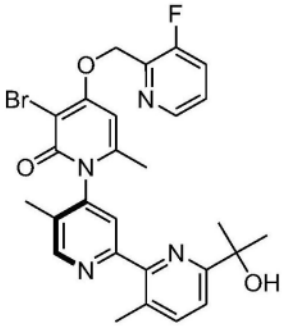
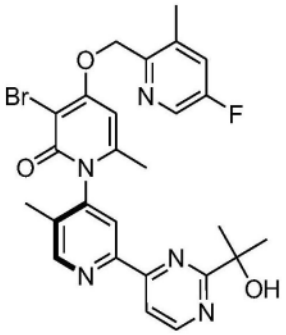
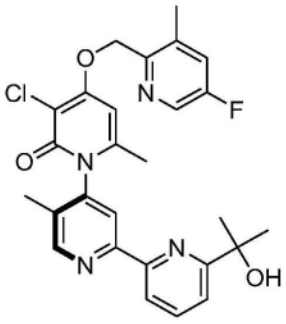
[0604]

10b		(*M*)-3-氯-4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)-5-甲基嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
11b		(*M*)-3-溴-4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)-5-甲基嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
12b		(*M*)-3-氯-4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-3",5',6-三甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮
13b		(*M*)-3-溴-4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-3",5',6-三甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮
14b		(*M*)-3-溴-4-((3-氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮

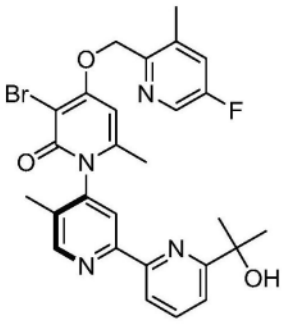
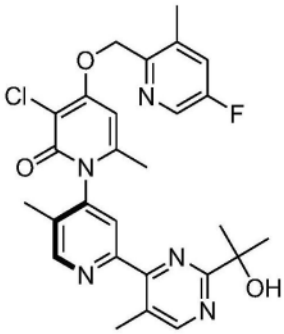
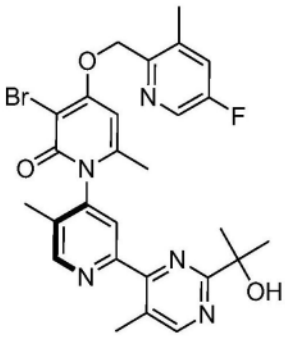
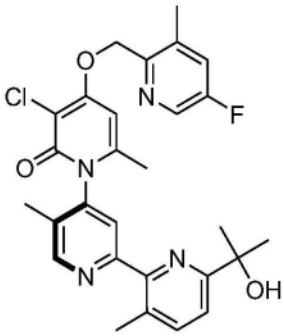
[0605]

15b		(*M*)-3-氯-4-((3-氟吡啶-2-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮
16b		(*M*)-3-溴-4-((3-氟吡啶-2-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮
17b		(*M*)-3-氯-4-((3-氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)-5-甲基嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
18b		(*M*)-3-溴-4-((3-氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)-5-甲基嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮

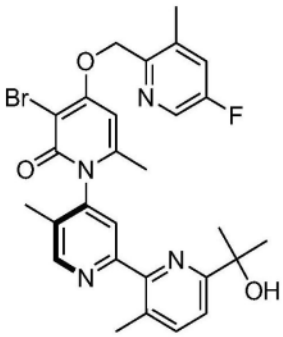
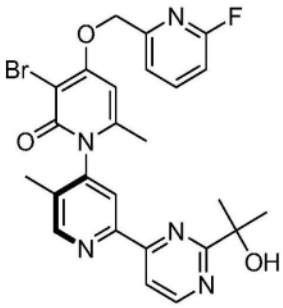
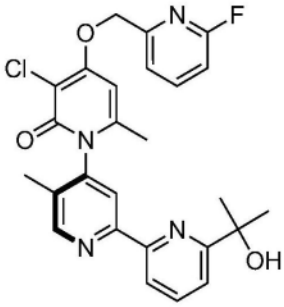
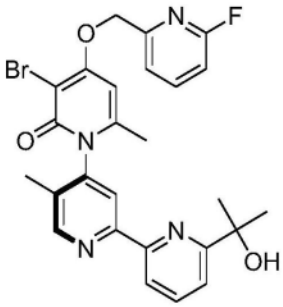
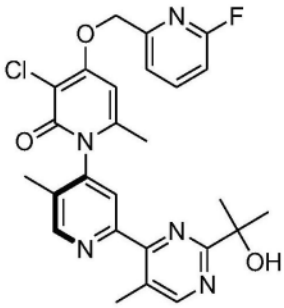
[0606]

19b		(*M*)-3-氯-4-((3-氟吡啶-2-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-3",5',6-三甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮
20b		(*M*)-3-溴-4-((3-氟吡啶-2-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-3",5',6-三甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮
21b		(*M*)-3-溴-4-((5-氟-3-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
22b		(*M*)-3-氯-4-((5-氟-3-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮

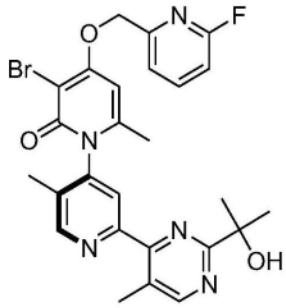
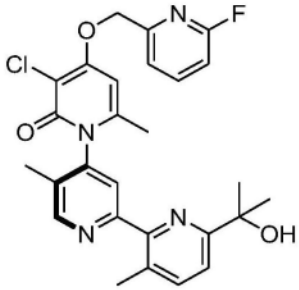
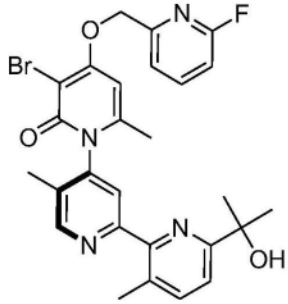
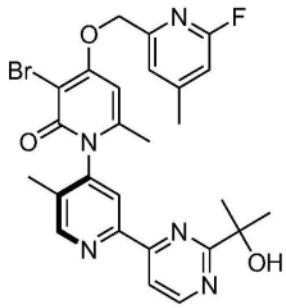
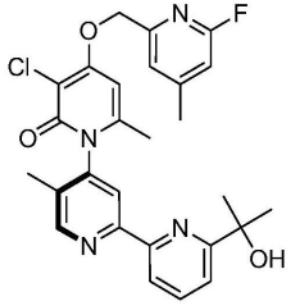
[0607]

23b		(*M*)-3-溴-4-((5-氟-3-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮
24b		(*M*)-3-氯-4-((5-氟-3-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)-5-甲基嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
25b		(*M*)-3-溴-4-((5-氟-3-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)-5-甲基嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
26b		(*M*)-3-氯-4-((5-氟-3-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-3",5',6-三甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮

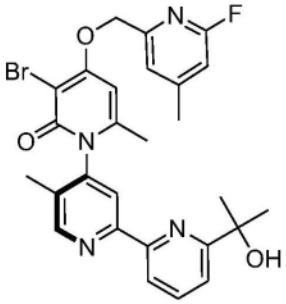
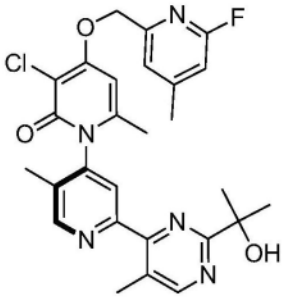
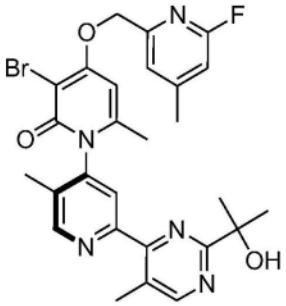
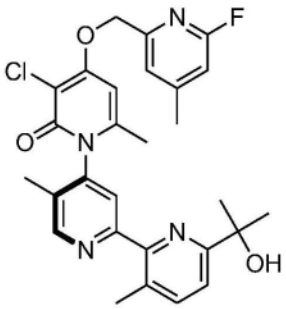
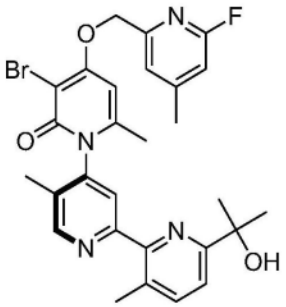
[0608]

27b		(*M*)-3-溴-4-((5-氟-3-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-3",5',6-三甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮
28b		(*M*)-3-溴-4-((6-氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
29b		(*M*)-3-氯-4-((6-氟吡啶-2-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮
30b		(*M*)-3-溴-4-((6-氟吡啶-2-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮
31b		(*M*)-3-氯-4-((6-氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)-5-甲基嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮

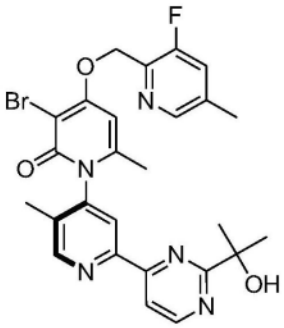
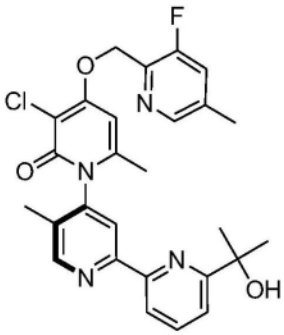
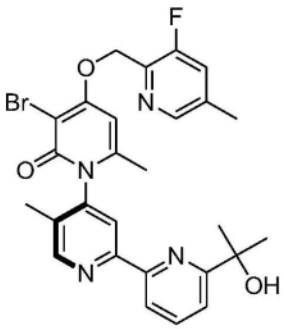
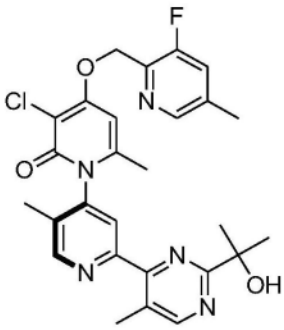
[0609]

32b		(*M*)-3-溴-4-((6-氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)-5-甲基嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
33b		(*M*)-3-氯-4-((6-氟吡啶-2-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-3",5',6-三甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮
34b		(*M*)-3-溴-4-((6-氟吡啶-2-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-3",5',6-三甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮
35b		(*M*)-3-溴-4-((6-氟-4-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
36b		(*M*)-3-氯-4-((6-氟-4-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮

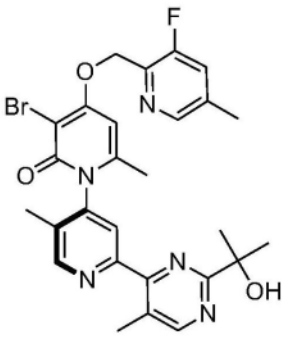
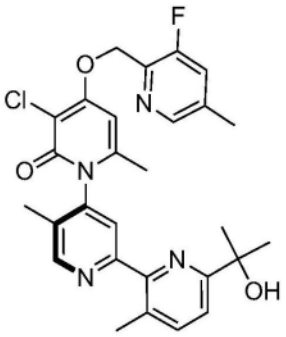
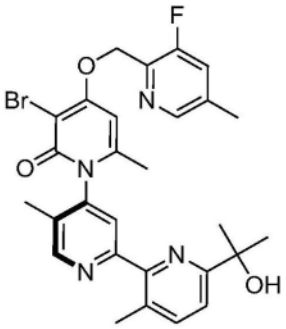
[0610]

37b		(*M*)-3-溴-4-((6-氟-4-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮
38b		(*M*)-3-氯-4-((6-氟-4-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)-5-甲基嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
39b		(*M*)-3-溴-4-((6-氟-4-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)-5-甲基嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
40b		(*M*)-3-氯-4-((6-氟-4-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-3",5',6-三甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮
41b		(*M*)-3-溴-4-((6-氟-4-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-3",5',6-三甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮

[0611]

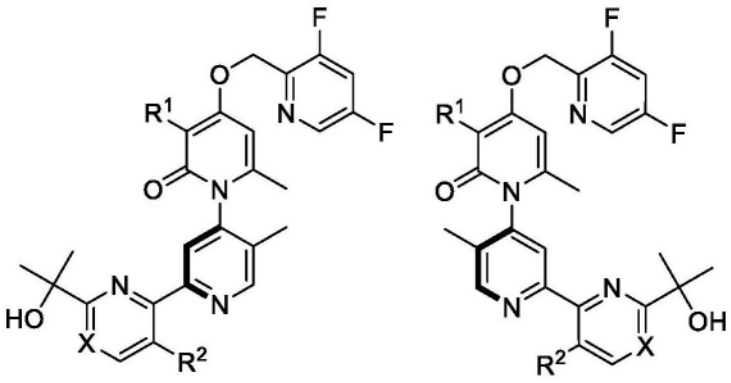
42b		(*M*)-3-溴-4-((3-氟-5-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
43b		(*M*)-3-氯-4-((3-氟-5-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮
44b		(*M*)-3-溴-4-((3-氟-5-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮
45b		(*M*)-3-氯-4-((3-氟-5-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)-5-甲基嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮

[0612]

46b		(*M*)-3-溴-4-((3-氟-5-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)-5-甲基嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
47b		(*M*)-3-氯-4-((3-氟-5-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-3",5',6-三甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮
48b		(*M*)-3-溴-4-((3-氟-5-甲基吡啶-2-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-3",5',6-三甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮。

[0613] 在另外的实施方案中,提供通过使具有式(M)-IIIb的结构的化合物或其衍生物互变来最大化具有式(P)-IIIa的结构的化合物的合成收率的方法:

[0614]



(*P*)-IIIa (*M*)-IIIb

[0615] 其中:

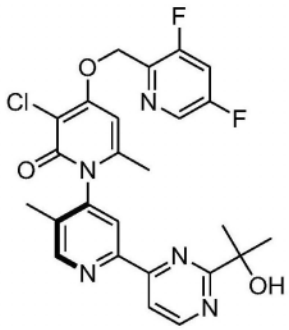
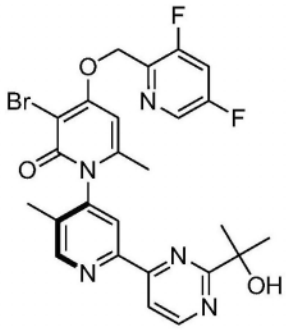
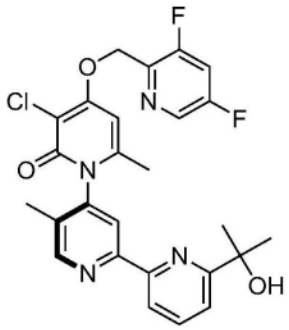
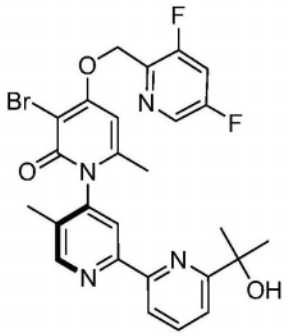
[0616] X是CH或N;

[0617] R^1是氯或溴;

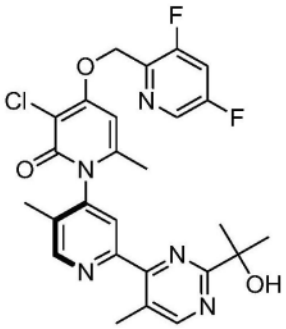
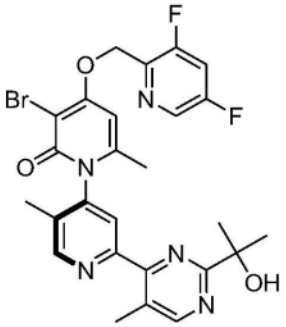
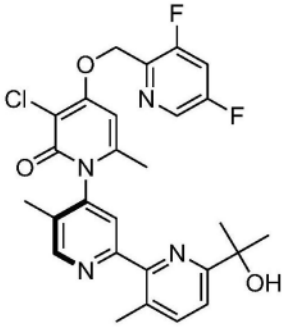
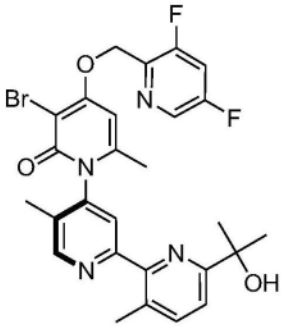
[0618] R^2是-H或甲基;并且

[0619] 其中方法包括加热包括式(M)-IIIb的化合物的溶液至化合物互变的温度。式(M)-IIIb化合物的非限制性实例包含下列化合物或其衍生物：

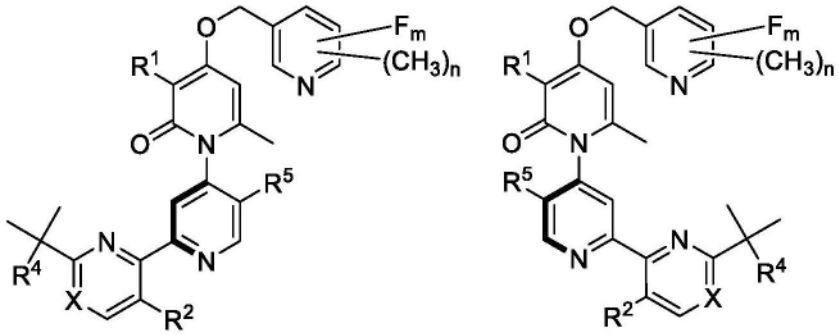
[0620]

编号	结构	化合物名称
49b		(*M*)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
50b		(*M*)-3-溴-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
51b		(*M*)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-6''-(2-羟基丙烷-2-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4':2',2''-三联吡啶]-2-酮
52b		(*M*)-3-溴-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-6''-(2-羟基丙烷-2-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4':2',2''-三联吡啶]-2-酮

[0621]

53b		(*M*)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)-5-甲基嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
54b		(*M*)-3-溴-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)-5-甲基嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
55b		(*M*)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-3",5',6-三甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮
56b		(*M*)-3-溴-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-3",5',6-三甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮。

[0622] 在另外的实施方案中,提供通过使具有式(M)-IVb的结构的化合物或其衍生物互变来最大化具有式(P)-IVa的结构的化合物的合成收率的方法:

[0623] 

(*P*)-IVa (*M*)-IVb

[0624] 其中：

[0625] X是CH或N；

[0626] R^1选自由H、C_1-C_6烷基、氟、氯、溴、氰基或-CF_3组成的组；

[0627] R^2选自由H、甲基、氰基或氟组成的组；

[0628] R^4选自由H、甲基、OH和-OCH_3组成的组；

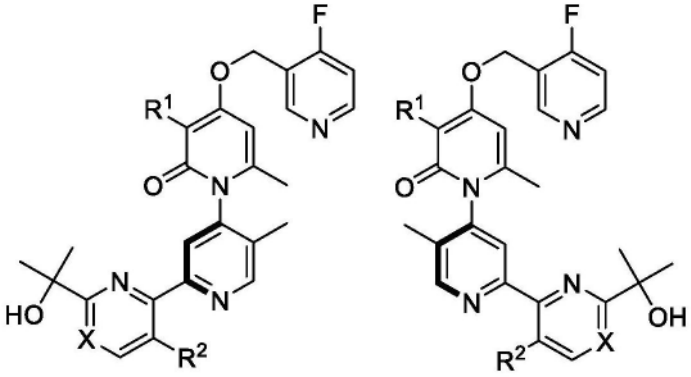
[0629] R^5是H或C_1-C_3烷基；

[0630] m是1或2；

[0631] n是0或1；并且

[0632] 其中方法包括加热包括式(M)-IVb的化合物的溶液至化合物互变的温度。

[0633] 在另外的实施方案中，提供通过使具有式(M)-Vb的结构的化合物或其衍生物互变来最大化具有式(P)-Va的结构的化合物的合成收率的方法：

[0634] 

(*P*)-Va (*M*)-Vb

[0635] 其中：

[0636] X是CH或N；

[0637] R^1是氯或溴；

[0638] R^2是H或甲基；并且

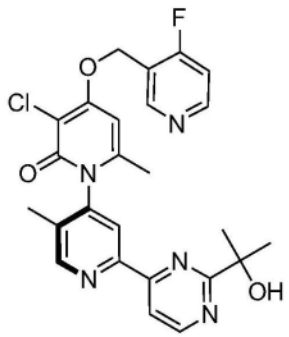
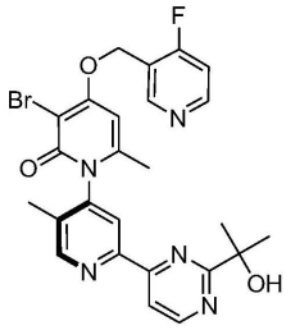
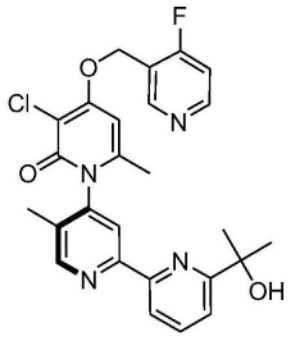
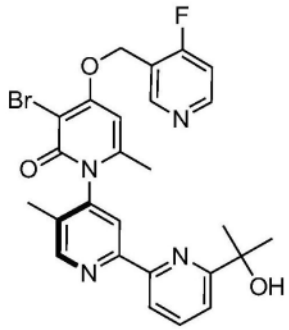
[0639] 其中方法包括加热包括式(M)-Vb的化合物的溶液至化合物互变的温度。

[0640] 式(M)-Vb化合物的非限制性实例包含下列化合物及其衍生物：

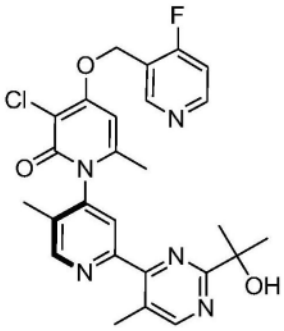
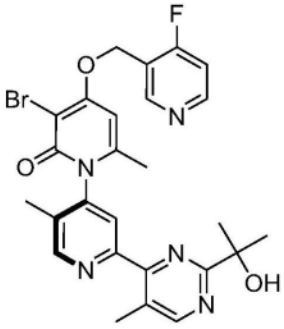
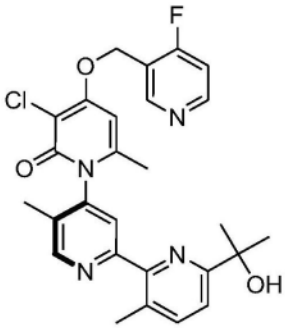
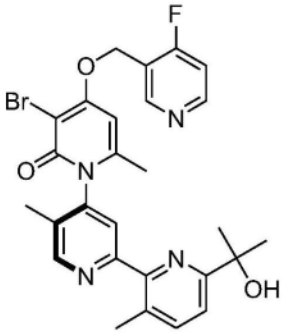
[0641]

编号	结构	化合物名称

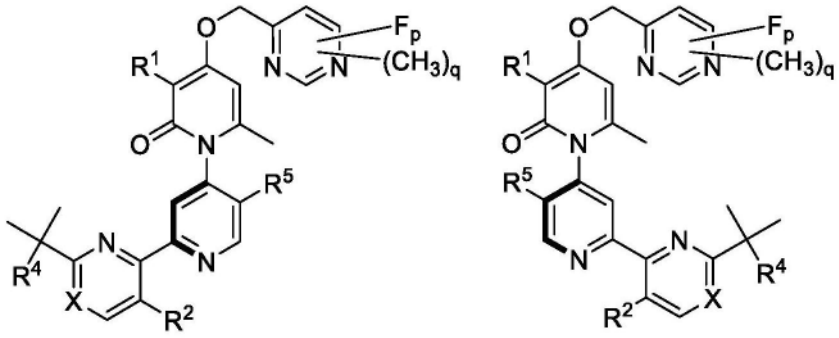
[0642]

57b		(*M*)-3-氯-4-((4-氟吡啶-3-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
58b		(*M*)-3-溴-4-((4-氟吡啶-3-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
59b		(*M*)-3-氯-4-((4-氟吡啶-3-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮
60b		(*M*)-3-溴-4-((4-氟吡啶-3-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮

[0643]

61b		(*M*)-3-氯-4-((4-氟吡啶-3-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)-5-甲基嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
62b		(*M*)-3-溴-4-((4-氟吡啶-3-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)-5-甲基嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
63b		(*M*)-3-氯-4-((4-氟吡啶-3-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-3",5',6-三甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮
64b		(*M*)-3-溴-4-((4-氟吡啶-3-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-3",5',6-三甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮。

[0644] 在另外的实施方案中,提供通过使具有式(M)-VIb的结构的化合物或其衍生物互变来最大化具有式(P)-VIa的结构的化合物的合成收率的方法:

[0645] 

(*P*)-VIa (*M*)-VIb

[0646] 其中：

[0647] X是CH或N；

[0648] R^1选自由H、C_1-C_6烷基、氟、氯、溴、氰基或-CF_3组成的组；

[0649] R^2选自由H、甲基、氰基或氟组成的组；

[0650] R^4选自由H、甲基、OH和-OCH_3组成的组；

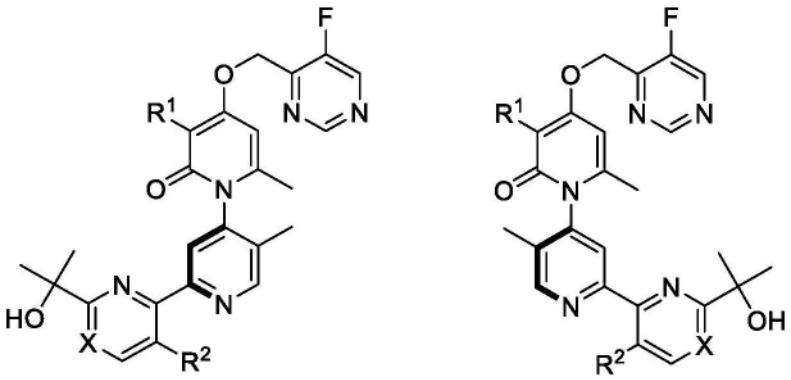
[0651] R^5是H或C_1-C_3烷基；

[0652] p是1；

[0653] q是0或1；并且

[0654] 其中方法包括加热包括式(M)-VIb的化合物的溶液至化合物互变的温度。

[0655] 在另外的实施方案中，提供通过使具有式(M)-VIIb的结构的化合物或其衍生物互变来最大化具有式(P)-VIIa的结构的化合物的合成收率的方法：

[0656] 

(*P*)-VIIa (*M*)-VIIb

[0657] 其中：

[0658] X是CH或N；

[0659] R^1是氯或溴；

[0660] R^2是-H或甲基；并且

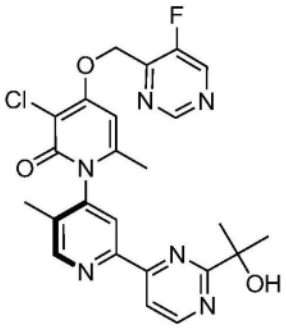
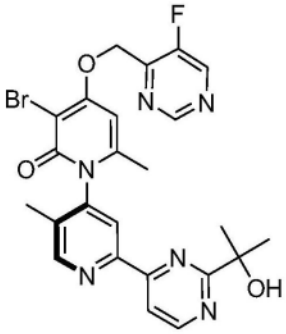
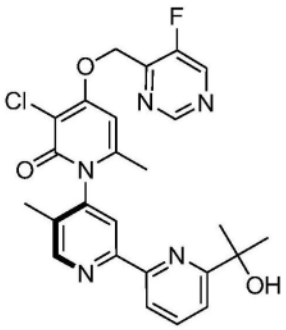
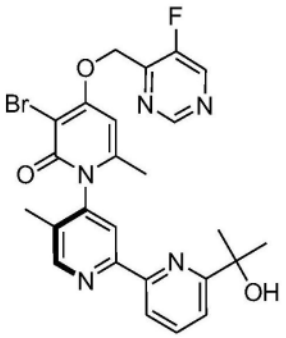
[0661] 其中方法包括加热包括式(M)-VIb的化合物的溶液至化合物互变的温度。

[0662] 式(M)-VIIb化合物的非限制性实例包含下列化合物及其衍生物：

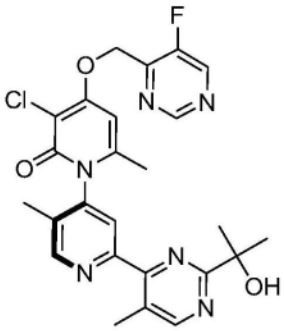
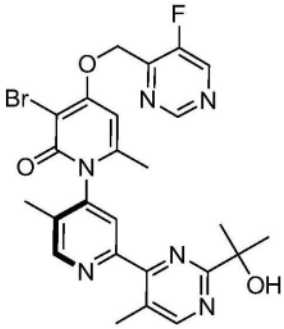
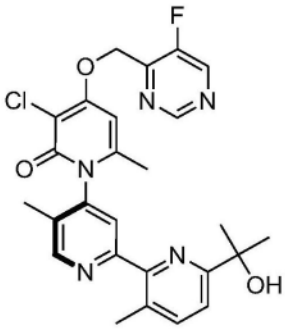
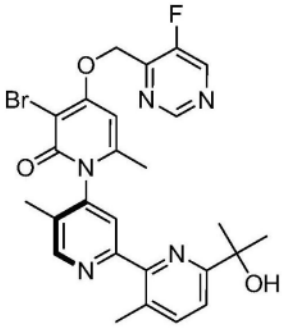
[0663]

编号	结构	化合物名称

[0664]

65b		(*M*)-3-氯-4-((5-氟嘧啶-4-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
66b		(*M*)-3-溴-4-((5-氟嘧啶-4-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
67b		(*M*)-3-氯-4-((5-氟嘧啶-4-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮
68b		(*M*)-3-溴-4-((5-氟嘧啶-4-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮

[0665]

69b		(*M*)-3-氯-4-((5-氟嘧啶-4-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)-5-甲基嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
70b		(*M*)-3-溴-4-((5-氟嘧啶-4-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)-5-甲基嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮
71b		(*M*)-3-氯-4-((5-氟嘧啶-4-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-3",5',6-三甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮
72b		(*M*)-3-溴-4-((5-氟嘧啶-4-基)甲氧基)-6"-(2-羟基丙烷-2-基)-3",5',6-三甲基-2*H*-[1,4':2',2"-三联吡啶]-2-酮。

[0666] 在某些实施方案中,式(M)-Ib、式(M)-IIb、式(M)-IIIb、式(M)-IVb、式(M)-Vb、式(M)-VIb和式(M)-VIIb的化合物中的每个基本上不含其对应的P异构体。

[0667] 可以使用下文详述的通用合成方案和实验程序中说明的方法来制备本发明的化合物。通用合成方案和实验程序是出于说明的目的而被呈现,而不旨在成为限制性的。用于制备本发明的化合物的起始材料是可商业获得的,或者可以使用本领域已知的常规方法制备。下文方案1和方案2中概述了用于制备本发明的化合物的代表性程序。可以在Sigma-Aldrich或Fisher Scientific购买合成制备未在下文描述的溶剂和试剂。

[0668] 可以使用在下文详述的一般合成方案和实验程序中图示说明的方法制备本发明的化合物。这些一般合成方案和实验程序是出于说明的目的而呈现的,而非意图是限制性

的。用于制备本发明化合物的起始材料是可商业获得的或可以使用本领域已知的常规方法制备。

[0669] 下文还图示说明了通过构象互变最大化收率的示例性方法。通过回流用于互变的示例性溶剂、溶剂混合物和共沸物并非意图是限制性的。用于互变或回收产物或减少残留溶剂水平的示例性溶剂、溶剂混合物、共沸物和过程并非意图是限制性的。具有适当热特性、是ICH II类或以上、具有低残留溶剂水平以及允许在互变后进行产物回收的一些机制的任意溶剂或溶剂混合物都适用于该方法的目的。使用一些溶剂可能导致在外消旋后的混合物中产生比其他溶剂更多的杂质。优选地,本公开的溶剂具有更期望的相对杂质分布。

[0670] 具有高于互变的$T_{起始}$的沸点且低于分解温度的沸点的任何溶剂或共沸物将是优选的。

[0671] 例如,化合物49b具有240℃-300℃的分解温度范围,并且发现在138℃下在NMP中互变。NMP的沸点为138℃(在1atm);低于化合物49b的分解温度范围。因此,NMP将是用于化合物49b互变的优选溶剂。

[0672] 在另外的实例中,发现化合物49b在~114℃下在乙二醇中互变。乙二醇的沸点为197℃(在1atm);低于化合物49b的分解温度范围。因此,乙二醇将是用于化合物49b互变的优选溶剂。

[0673] ICH II类或III类包含在动物中具有非遗传毒性的任何溶剂或共沸物,或者至多,不可逆毒性的可能致病物满足该标准。这些溶剂或共沸物可被怀疑具有其他显著但可逆的毒性并满足此标准。整个ICH Q3C系列指导出版物通过引用并入。

[0674] II类溶剂:乙腈、氯苯、氯仿、枯烯(Cumene)、环己烷、1,2-二氯乙烯、二氯甲烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、1,4-二噁烷、2-乙氧基乙醇、乙二醇、甲酰胺、己烷、甲醇、2-甲氧基乙醇、甲基丁基酮、甲基环己烷、N-甲基吡咯烷酮、硝基甲烷、吡啶、环丁砜、四氢呋喃、四氢化萘、甲苯、1,1,2-三氯乙烯和二甲苯。

[0675] ICH III类:在药物中通常接受的水平上不被认为会危害人类健康的任何溶剂或共沸物。

[0676] III类溶剂:乙酸、丙酮、苯甲醚、1-丁醇、2-丁醇、乙酸丁酯、叔丁基甲基醚、二甲基亚砜、乙醇、乙酸乙酯、乙醚、甲酸乙酯、甲酸、庚烷、乙酸异丁酯、乙酸异丙酯、乙酸甲酯、3-甲基-1-丁醇、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、2-甲基-1-丙醇、戊烷、1-戊醇、1-丙醇、2-丙醇和乙酸丙酯。

[0677] 产生含有不高于安全性数据可以支持的水平的残留溶剂的药物产品的任何溶剂或共沸物都将是优选的。基于人用药品技术要求国际协调理事会(ICH)指南,特别是Q3C(R5)杂质:残留溶剂指南中的选项1(假设每天施用10g或更低)。该文件通过引用并入。

[0678] 例如,乙二醇的最大限量为620ppm。

[0679] 作为另外的实例,NMP具有530ppm的最大限量。

[0680] 具有允许在互变后回收产物的特性的任何溶剂、溶剂混合物或共沸物将是优选的。例如,向互变后混合物中添加极性溶剂可以沉淀一定量的经互变的产物。极性溶剂与互变溶剂的某些比例可以提供更高的经互变的产物的沉淀水平。

[0681] 例如,可以使用乙二醇使化合物49b互变,并且向包括乙二醇的互变后混合物添加纯水至约75%v/v(基于起始溶液),允许经互变的产物的至少75-85%沉淀。

[0682] 在另外的实例中,当化合物49b在NMP中互变时,向包括NMP的互变后混合物中添加纯水允许经互变的产物的约至少70%沉淀。

[0683] 在本发明中互变的化合物是平衡的,不产生或产生相对少的杂质,并且不产生或产生相对少的质量平衡损失。例如,基于示例性化合物49b的TGA和DSC,破坏性熔融分解起始温度为大约240℃-300℃。基于示例性化合物49b的TGA和DSC,基于干固体的互变温度为大约170℃-208℃。然而,对于在乙二醇中的示例性化合物49b,基于液体的互变温度(或互变的$T_{起始}$)为~113℃。对于示例性化合物49b,干固体互变温度和破坏性熔融分解温度之间的差距为大约20℃,而乙二醇中的基于液体的互变温度和破坏性熔融分解温度之间的差距为125℃。干固体互变温度和破坏性熔融分解起始温度之间的差距至基于液体的互变温度和破坏性熔融分解起始温度之间的差距的增加是出乎意料的。此外,NMP中的互变温度为约138℃,这在互变和破坏性分解温度之间提供了约67℃的差距。这是相对于基于干固体的互变温度,可工作温度差距增加的另一个实例。

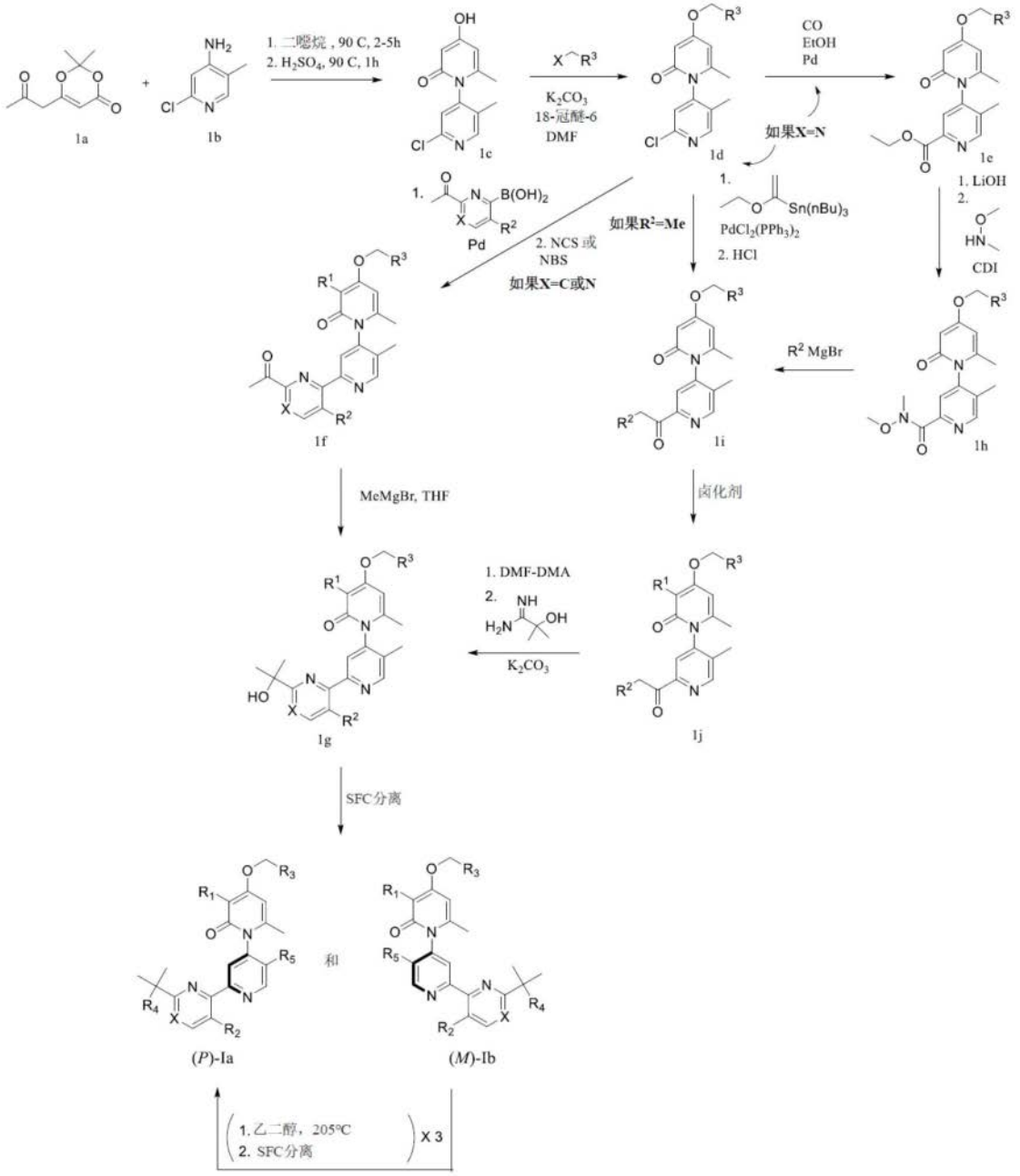
[0684] 本公开概述了一种在不修改方案1或2中概述的原始合成的情况下,通过回收具有正旋光性的废弃阻转异构体显著增加具有负旋光性的阻转异构体的回收率的方法。这样的回收将在相对较少的单元操作的情况下,大大增加具有负旋光性的阻转异构体的累积最大回收率。

[0685] 代表性合成方法

[0686] 用于制备本公开的化合物代表性程序在方案1和2中被概述。可以购买或使用本领域已知的具有代表性程序的方法制备被取代的吡啶起始材料,其作为中间体被提供。方案1强调充分详细的1,4'-联吡啶-2-酮的合成。可以通过缩醛1a和吡啶1b在溶剂(如二噁烷)中的反应来完成吡啶酮1c的合成。用期望的杂芳基取代基(R^3)烷基化1c的苯酚得到烷基化的1d。经由根据R^2和X-取代基的三种途径之一,可以将吡啶酮1d转变为标题化合物。例如,如果R^2是甲基,则1d与乙烯基锡试剂在钯催化剂存在下的反应提供甲基酮1i。在溶剂(如异丙醇)中使用N-氯代琥珀酰亚胺(或N-溴代琥珀酰亚胺,如果对应的溴是期望的)卤化1i,提供1j。通过1j与N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛反应的原位烯胺形成提供中间体,中间体随后在溶剂(如DMF)中与2-羟基-2-甲基丙脒反应以产生吡啶酮1g。可替代地,如果X是N,则可以通过在乙醇中在存在钯催化剂下用一氧化碳处理卤化物来羧化1d,以产生酯1e。在水中用氢氧化锂水解酯1e,然后用CDI处理中间体羧酸,并且随后在Weinreb条件下用甲氧基甲胺和胺碱(如二异丙基乙胺)处理产生1h。Weinreb酰胺1h与期望的R^2Grinard试剂在溶剂(如THF)中的反应提供1i。然后将酮1i转变为1j,并且如上所示,随后转变为最终化合物1g。设置吡啶或嘧啶D环的另一种选择是在Suzuki条件下使用适当的钯催化剂使1d与期望的硼酸反应,以产生偶联中间体,然后使用NCS或NBS使偶联中间体卤化以提供1f。向溶剂(如THF)中的1f添加甲基溴化镁提供标题化合物1g。可以通过使用具有二氧化碳和乙醇的流动相的超临界流体色谱法拆分所得到的阻转异构体的平衡混合物。然后可以通过在溶剂(如NMP或乙二醇)中溶解并且加热至用于互变的适当的内部温度使单个阻转异构体构象互变。通过向互变后的溶液添加水并且沉淀来回收产物,然后通过具有二氧化碳和乙醇的流动相的超临界流体色谱法来拆分产物。

[0687] 方案1:

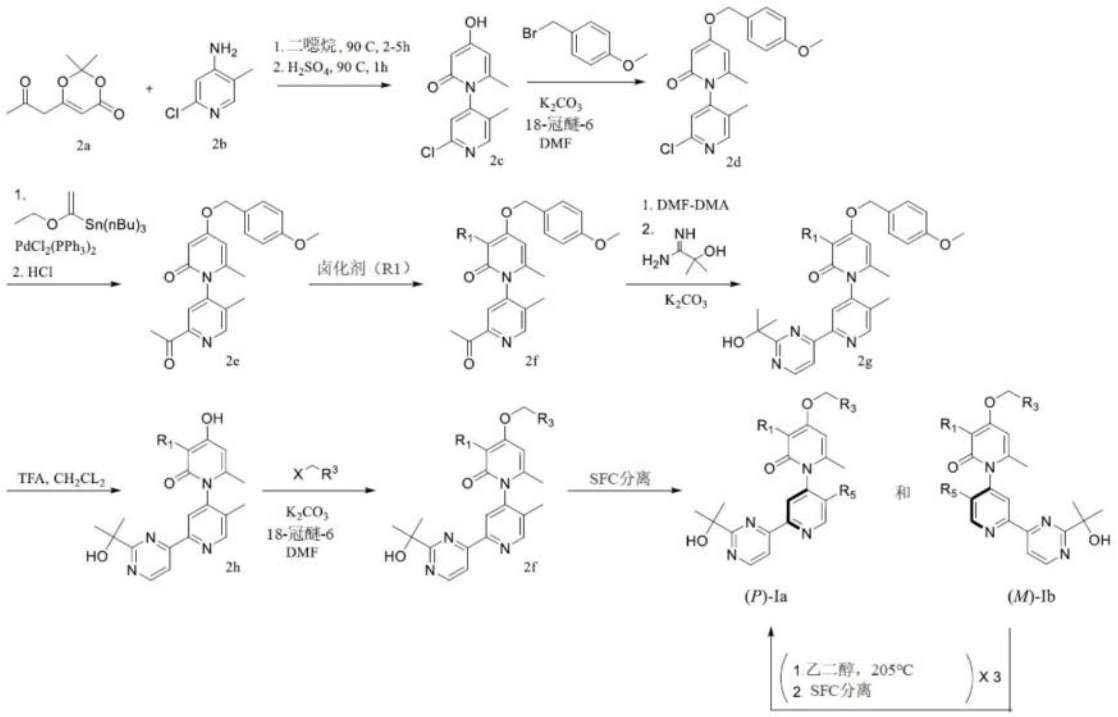
[0688]



[0689] 在方案2中示出其中在最后一步中添加苄基取代基R^3的期望的化合物的合成。如方案1中所描述的,可以通过缩醛2a和吡啶2b在溶剂(如二噁烷)中的反应来实现吡啶酮2c。用对甲氧基苄基溴保护2c的苯酚产生苄基化的2d。2d与乙烯基锡试剂在钯催化剂存在下的反应提供甲基酮2e。在溶剂(如异丙醇)中使用N-氯代琥珀酰亚胺(或N-溴代琥珀酰亚胺,如果对应的溴是期望的)卤化1e提供2f。通过2f与N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛反应的原位烯胺形成提供中间体,中间体随后在溶剂(如DMF)中与2-羟基-2-甲基丙脒反应,以产生嘧啶酮2g。通过用酸(如TFA或HCl)处理2g使苄基基团脱保护提供2h。用期望的苄基卤取代基(R^3CH_2Br或R^3CH_2Cl)烷基化苯酚2h,提供期望的吡啶酮2i。可以通过具有二氧化碳和乙醇的流动相的超临界流体色谱法拆分所得到的阻转异构体的平衡混合物。然后可以通过在溶剂(如NMP或乙二醇)中溶解并且加热至用于互变的适当的内部温度使单个阻转异构体构象互变。通过向互变后的溶液添加水并且沉淀来回收产物,然后通过具有二氧化碳和乙醇的流

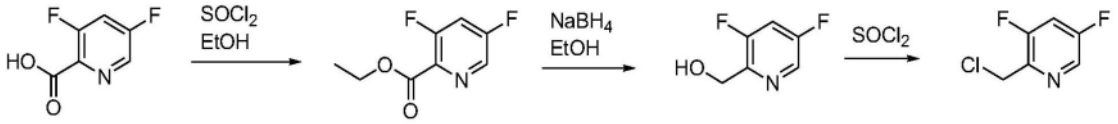
动相的超临界流体色谱法来拆分产物。

[0690] 方案2:

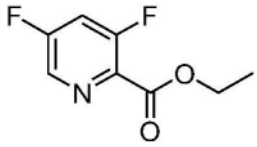
[0691] 

[0692] 实施例1:化合物49a的合成

[0693] 2-氯甲基-3,5-二氟-吡啶的制备

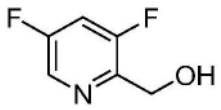
[0694] 

[0695] 步骤A:3,5-二氟-吡啶-2-羧酸乙酯的制备

[0696] 

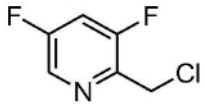
[0697] 使用冰水浴冷却,向乙醇(5mL)中的3,5-二氟吡啶-2-羧酸(2.0g,12.6mmol)悬浮液以逐滴方式添加亚硫酰氯(2mL)。溶液在60℃加热3h。反应返回到环境温度,并且在真空中浓缩以提供为黄色油状物的乙酯盐酸盐(2.5g)。

[0698] 步骤B:(3,5-二氟-吡啶-2-基)-甲醇的制备

[0699] 

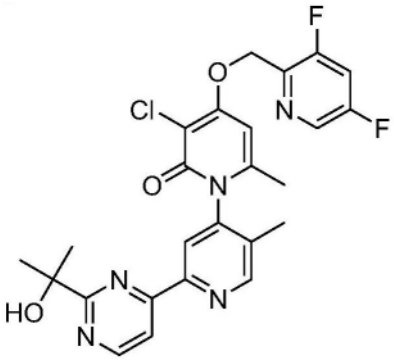
[0700] 使用冰水浴冷却,向乙醇(10mL)中的部分A的3,5-二氟-吡啶-2-羧酸乙酯(2.5g,12.6mmol)溶液以分批方式添加硼氢化钠(1.43g,37.8mmol)。溶液在0℃搅拌三十分钟并且在环境温度搅拌2h。反应返回到0℃并且逐滴添加饱和氯化铵。在真空中去除溶剂并且在乙酸乙酯与水之间分配所得到的剩余物。用饱和氯化铵、水和盐水洗涤有机层,并且在硫酸镁上干燥。过滤和浓缩浆状物以提供为黄色油状物的醇(1.8g):MS(ES)m/e146(M+H)。

[0701] 步骤C:2-氯甲基-3,5-二氟-吡啶的制备

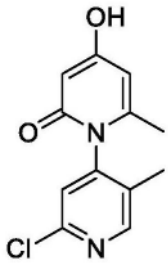
[0702] 

[0703] 向二氯甲烷(20mL)中的来自部分B的(3,5-二氟-吡啶-2-基)-甲醇(1.8g,12.3mmol)溶液添加三滴N,N-二甲基甲酰胺并且使用冰水浴冷却。逐滴添加亚硫酰氯(2mL)并且在环境温度下搅拌溶液一小时。在真空中浓缩溶液以提供为浅棕色液体的氯化合物(1.75g)。

[0704] 化合物49a:3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮的制备

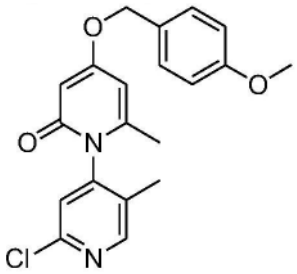
[0705] 

[0706] 步骤A:2'-氯-4-羟基-6,5'-二甲基-[1,4']联吡啶基-2-酮的制备

[0707] 

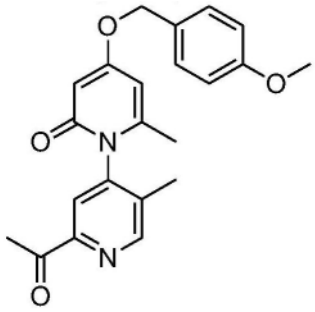
[0708] 向具有橡胶隔片的螺口小瓶添加2,2-二甲基-6-(2-氧代-丙基)-[1,3]二噁英-4-酮(按照Organic Letters,11(21),4910-4913;2009中的描述制备)(500mg,2.7mmol)和2-氯-5-甲基-吡啶-4-基胺(575mg,4mmol,1.5当量)。将混合物溶解在无水的1,4-二噁烷(10mL)中。一旦混合物均匀,将小瓶放置在预设至90℃的搅拌器/热板上。在该温度下加热反应容器3.5h。从热源移除反应小瓶,并且通过HPLC分析,其显示反应完成>95%。将小瓶放置回热板。向经加热的混合物添加H_2SO_4(250μL)并且加热反应1h。从热源移除反应小瓶,并且在冷却至环境温度后,通过使空气流通过敞开的小瓶的顶部来去除二噁烷,以产生棕色剩余物。向小瓶添加水(~4mL)并且搅拌混合物30min。用附加的水和二乙醚洗涤并滤出所得到的棕褐色固体,以产生为棕褐色固体的期望的产物(531mg,57%基于为硫酸盐),通过HPLC其纯度为~95%:MS(ES)m/e 250(M+H)。

[0709] 步骤B:2'-氯-4-((4-甲氧基苄基)氧基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮的制备

[0710] 

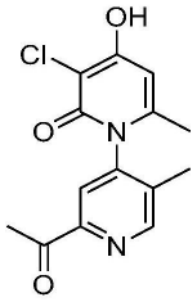
[0711] 向N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的部分A的2'-氯-4-羟基-6,5'-二甲基-[1,4']联吡啶基-2-酮(6.0g,20.1mmol)溶液添加4-甲氧基苄基氯(2.73mL,20.1mmol)、碳酸钾(6.93g,50.2mmol)和18-冠醚-6(100mg)。在60℃加热浆状物3h,并且在环境温度搅拌18h。在乙酸乙酯与水之间分配反应混合物。用水和盐水洗涤有机层并且在硫酸镁上干燥。在真空中浓缩溶液,以提供棕色油状物。正相色谱法(乙酸乙酯/庚烷)提供为淡黄色固体的烷基化产物(4.6g):MS(ES)m/e 371(M+H)。

[0712] 步骤C:2'-乙酰基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮的制备

[0713] 

[0714] 在130℃使用CEM Explorer™微波辐照1,4-二噁烷(30mL)中的部分B的2'-氯-4-((4-甲氧基苄基)氧基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮(4.6g,12.4mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯)锡(4.6mL,13.6mmol)和$PdCl_2(PPh_3)_2$(87mg,0.12mmol)的溶液2h。通过用乙酸乙酯冲洗的硅藻土过滤所得到的深色溶液。浓缩滤液,并且将剩余物溶解到四氢呋喃(5mL)中,并且用浓HCl处理直至水解完成。在真空中浓缩溶液并且使用正相色谱法(乙酸乙酯/庚烷)纯化,以提供为黄色油状物的乙酰基化合物(3.3g):MS(ES)m/e 379(M+H)。

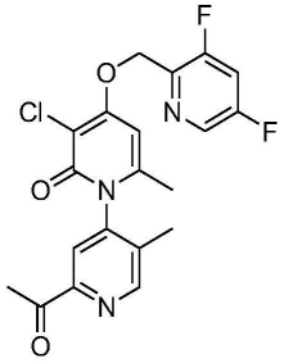
[0715] 步骤D:2'-乙酰基-3-氯-4-羟基-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮的制备

[0716] 

[0717] 向在2-丙醇(100mL)中的部分C的2'-乙酰基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮(3.3g,8.7mmol)溶液添加N-氯代琥珀酰亚胺(1.27g,9.6mmol)和10滴二氯乙酸。在60℃加热浆状物3h。浓缩所得到的浆状物并且在乙酸乙酯与水之间分配剩余物。用水和盐水洗涤有机层,并且在硫酸镁上干燥。在真空中浓缩溶液。将

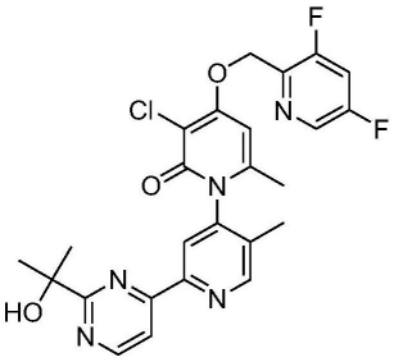
剩余物悬浮于二氯甲烷中,并且通过真空过滤收集所得到的白色固体,以提供氯化脱保护产物(1.16g):MS(ES)m/e 293(M+H)。

[0718] 步骤E:2'-乙酰基-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮的制备

[0719] 

[0720] 向N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的部分D的2'-乙酰基-3-氯-4-羟基-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮(500mg,1.7mmol)溶液添加2-氯甲基-3,5-二氟-吡啶(277mg,1.7mmol)、碳酸钾(590mg,4.28mmol)和18-冠醚-6(10mg),并且反应在60℃搅拌4h。在冷却后,在乙酸乙酯与水之间分配溶液。用水和盐水洗涤有机层,并且在硫酸镁上干燥。过滤溶液并且在真空中浓缩。使用正相色谱法(乙酸乙酯/庚烷)纯化粗材料,以提供为黄色固体的烷基化产物(397mg):MS(ES)m/e 420(M+H)。

[0721] 步骤F:(±)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮的制备

[0722] 

[0723] 向N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的来自步骤E的2'-乙酰基-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮(397mg,0.95mmol)溶液添加N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(0.18mL,1.42mmol),并且将溶液加热至55℃18h。浓缩溶液至一半的体积,并且添加2-羟基-2-甲基丙脒HCl(195mg,1.42mmol)和碳酸钾(393mg,2.85mmol)。在75℃加热浆状物18h。浆状物返回到环境温度并且在乙酸乙酯与水之间分配。用盐水洗涤有机层并且在硫酸镁上干燥。浓缩溶液并且使用正相色谱法(乙酸乙酯/庚烷)纯化,以提供为浅黄色固体的标题化合物(255mg,46%):MS(ES)m/e 514(M+H)。

[0724] 3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮的手性拆分。

[0725] 使用具有二氧化碳和乙醇的流动相的超临界流体色谱法(Thar 80,制备型SFC,ChiralCel OD-H,250×30mmID柱)分离外消旋的3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-

2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮(250mg,0.49mmol)。分离方法使用具有50mL/min的流速和10min的循环时间的40%乙醇的等度法。使用WZZ-2S旋光仪确定旋光性。

[0726] 在1.77分钟洗脱的较快的异构体,产生在乙二醇中115mg的(-)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮:$[\alpha]_D^{20}$ -46°(CH_3OH);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.97(d,J=5.09Hz,1H),8.86(s,1H),8.69(s,1H),8.61(s,1H),8.24(d,J=5.08Hz,1H),8.10(t,1H),6.85(s,1H),5.50(s,2H),5.26(s,1H),2.11(s,3H),1.98(s,3H),1.54(s,3H),1.52(s,3H);MS(ES)m/e514(M+H)。

[0727] 在3.68分钟洗脱的较慢的异构体,产生在乙二醇中112mg的(+)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮:$[\alpha]_D^{20}$+45°(CH_3OH);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.97(d,J=5.09Hz,1H),8.86(s,1H),8.69(s,1H),8.61(s,1H),8.24(d,J=5.08Hz,1H),8.10(t,1H),6.85(s,1H),5.50(s,2H),5.26(s,1H),2.11(s,3H),1.98(s,3H),1.54(s,3H),1.52(s,3H);MS(ES)m/e514(M+H)。

[0728] 乙二醇中的(+)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮的构象互变。

[0729] 在配备有机械搅拌器、温度计袋、回流冷凝器和用于加热的油浴的10升的4颈RBF中,将(+)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮(40g,77.8mmol)在室温下悬浮于乙二醇(4L)中。将混合物加热至145-150℃(内部温度)并且保持~3h。反应混合物被允许冷却至80℃并且添加水(2.8L)。将反应混合物冷却至RT(25-28℃),并且过滤沉淀的固体并且用水(1L)洗涤。将其充分吸干,风干12h,然后在40℃下真空干燥5h,以提供30.5g的(-)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮和(+)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮的混合物。用乙酸乙酯(2×2L)提取水性部分。用水(2L)洗涤合并的提取物,在硫酸钠上干燥并且浓缩,以产生产物和乙二醇的混合物。将其与水(500mL)搅拌1h,过滤并干燥,以产生另外的3.5g的(±)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮。通过LCMS分析,粗产物纯度为97.84%。手性HPLC分析显示53:47的(-)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮:(+)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮的比率。

[0730] 用于3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮的手性拆分的可替代的程序。

[0731] 68g的(±)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮被提交用于使用下文描述的条件的SFC纯化;获得27g的(-)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮和32g的(+)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-

2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮。从该批次回收的32g的(+)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮被外消旋化两个或更多个循环。在三次外消旋化循环和三次SFC纯化结束时,获得44.9g的(-)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮、9g的(+)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮和4g的(±)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮。

[0732] 制备型SFC条件

柱/尺寸	:	Chiralcel OD-H （30×250 mm），5μ
% CO2	:	50.0%
% Co 溶剂	:	50.0% （100% IPA）
总流量	:	90.0g/min
反压	:	100.0 bar
UV	:	214 nm
叠加时间	:	13.5 min
装载/注射	:	240 mg
溶解度	:	320 mL MeOH+ACN

[0734] NMP中(+)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮的构象互变。

[0735] 将(+)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮(250.2mg,0.49mmol)在室温下溶解在NMP(24mL,Alfa Aesar,J29Z048)中。混合物倾斜回流超过3小时,通过真空定期抽取100μL等分试样。用Chromasolv乙醇(900μL)稀释每个等分试样,并且通过手性HPLC(Agilent LC 1100,Phenomenex Lux Cellulose-1,4.6×100mm,5μm 1.5mL min^{-1}流速)和非手性HPLC(Waters LC 2695,Waters XBridge C18,4.6×150mm,3.5μm,35℃柱温,1.0mL min^{-1}流速)分析。结果在图2中示出。

[0736] 乙二醇中(+)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮的构象互变。

[0737] 将(+)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮(250.2mg,0.49mmol)在室温下分散在乙二醇(25mL,Beantown Chemical,50009421)中。混合物倾斜回流超过3小时,通过真空定期抽取100μL等分试样。用Chromasolv乙醇(900μL)稀释每个等分试样,并且通过手性HPLC(Agilent LC 1100,Phenomenex Lux Cellulose-1,4.6×100mm,5μm 1.5mL min^{-1}流速)和非手性HPLC(Waters LC 2695,Waters XBridge C18,4.6×150mm,3.5μm,35℃柱温,1.0mL min^{-1}流速)分析。结果在图3中示出。

[0738] 乙二醇中经互变的3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮的水诱导沉淀。

[0739] 将具有吡啶(120μL)的乙二醇(12.0mL,9.8mg mL^{-1})中的经互变的3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮溶液从$T_{内部}$142℃冷却至90℃。以每份大约1mL添加水至总添加体积9.02mL(基于起始溶液75.2%v/v)。在添加任何水期间或之后没有观察到沉淀。溶液被允许冷却至室温并静置老化超过96小时。在冷却过程中开始结晶,T成核≈75℃。对母液进行取样,通过0.45μm过滤器过滤并且抽取等分试样(100μL),用Chromasolv乙醇(900μL)稀释并且通过非手性HPLC(Waters LC 2695,Waters XBridge C18,4.6×150mm,3.5μm,35℃柱温,1.0mL min^{-1}流速)分析。通过比较样品中峰面积(吡啶:产物)与完全溶解的起始材料的比率来计算沉淀的产物的相对比例。最初溶解的产物的84.2%被确定为已经结晶。注意,在长时间静置时,在滤液中观察到少量额外的结晶。

[0740] (-)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮的化学纯度

[0741] 在原料药批次中观察到的杂质和相关物质的汇总呈现于表1中。批次4、批次5、批次6和批次7都是临床批次,并且不具有杂质或相关物质也不处于比毒理学研究中测试的水平更高的水平。<0.05%的杂质未显示在表中。

[0742] 用于批次1(毒理学)和GMP批次的方法之间存在一些方法差异。对于批次1,使用开发中未经验证的实验室UPLC方法评估纯度,并且手性纯度测试使用SFC(%,面积)。这些SFC手性和UPLC纯度测试方法通常用于早期开发批次。对于GMP批次,杂质和相关物质以及手性纯度测试都采用HPLC方法和相合适的方法验证。除非另有说明,否则下文表1中呈现的相对保留时间(RRT)均来自HPLC方法。

[0743] 表1

[0744]

杂质/相关物质	RRT	批次 1	批次 2	批次 3	批次 4	批次 5	*批次 6	*批次 7
	**RRT 0.53	0.26 %	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	RRT 0.92	ND	ND	ND	ND	ND	0.25 %	0.41 %
	**RRT 0.96	0.30 %	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	**RRT 1.03	0.53 %	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	RRT 1.19	ND	ND	ND	ND	ND	0.26 %	0.41%
总杂质		0.68 %	0.05 %	BRT	0 %	<LOQ	0.51 %	0.84 %

[0745] N/A=未测试到,仅试剂在回收批次中

[0746] ND=未检测到

[0747] LOQ=0.03%

[0748] BRT=低于报告阈值

[0749] *=回收批次制造过程B

[0750] **=来自UPLC方法的RRT

[0751] 根据ICHQ3C指南建立残留溶剂规范。在下文表2中给出了(-)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮中溶剂水平的观察到的水平的表格概述。

[0752] 表2

[0753]

溶剂	验收标准 (ppm)	批次 4 中的结果	批次 5 中的结果	批次 6 中的结果	批次 7 中的结果
甲醇	不超过3000 ppm	101 ppm	ND	ND	49
异丙基乙醇	不超过5000 ppm	1417 ppm	1202	1228	1150
二氯甲烷	不超过600 ppm	394 ppm	ND	ND	153
甲基叔丁基醚	不超过5000 ppm	6 ppm	ND	ND	ND

[0754]

己烷	不超过290 ppm	ND	ND	ND	ND
乙酸乙酯	不超过5000 ppm	ND	ND	ND	ND
1,4-二噁烷	不超过380 ppm	ND	ND	ND	ND
二甲基甲酰胺	不超过880 ppm	ND	ND	ND	ND
甘油	不超过5000 ppm	N/A	ND	ND	ND

[0755] N/A=未测试到,仅试剂在回收批次中

[0756] ND=未检测到

[0757] 无机杂质:潜在的无机杂质包含重金属、来自化学合成中使用的偶联反应催化剂的钯以及制造过程中采用的干燥剂和过滤剂。重金属是通过在制造过程中使用标准制造设备和包含在原料药规范中的重金属测试来控制的。原料药制造过程中的钯残留在制造过程中的多重隔离程序过程中控制。建议的钯规格(不超过50ppm)是基于USP关于元素杂质限制的章节中建议的口服施用药物产品允许的每日暴露量。干燥和过滤剂残留通过后续过滤步骤来控制,以去除包含在原料药规范中的试剂和灼热试验的残留物。表3中呈现的数据证实所有潜在的无机杂质都得到了良好控制并且低于规定的限制。

[0758] 表3

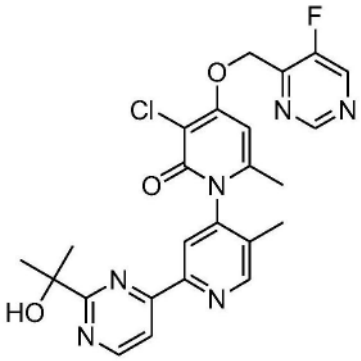
[0759]

测试		建议的原料药限制	批次 19 结果	批次 20 结果	批次 21 结果	批次 22 结果
通过 ICP-MS 的元素杂质	Cd	不超过 0.5 ppm	ND	ND	ND	ND
	Pb	不超过 0.5 ppm	ND	ND	ND	ND
	As	不超过 1.5 ppm	ND	ND	ND	BLQ
	Hg	不超过 3 ppm	ND	BLQ	ND	ND
	Co	不超过 5 ppm	ND	ND	ND	ND
	V	不超过 10 ppm	ND	ND	ND	ND
	Ni	不超过 20 ppm	ND	ND	ND	ND
	Li	不超过 55 ppm	ND	ND	ND	ND
	Sn	不超过 600 ppm	ND	ND	ND	ND
	Pd	不超过 50 ppm	ND	ND	ND	ND
	Cu	不超过 300 ppm	ND	ND	ND	ND
灼热试验剩余物	NMT 0.5 % w/w		0.18 %	0.07 %	0.08 %	0.10 %

[0760] ND＝未检测到

[0761] BLQ＝低于定量水平

[0762] 化合物编号65,实施例B:3-氯-4-((5-氟嘧啶-4-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮的制备。

[0763] 

[0764] 按照化合物49,实施例A直至步骤E,但是用4-(氯甲基)-5-氟嘧啶烷基化3-氯-4-羟基-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮,而非2-(氯甲基)-3,5-二氟吡啶,以产生期望的苄基醚来制备标题化合物。按照化合物49,实施例A,步骤F的一般程序制备标题化合物。

[0765] 实施例2:单晶结构确定

[0766] 用于(-)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮的X射线晶体结构确定的样品制备。

[0767] 在10mL闪烁小瓶中,将100mg的(-)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮(6批,GVK Bio,Hyderabad,India)溶解在1mL的适度加温的无水乙腈(Sigma-Aldrich)中。用Parafilm®密封小瓶,并且盖子松松地拧紧。大约四天后获得X射线质量的晶体,然后被运送到托莱多大学仪器中心进行数据收集。

[0768] (-)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮的X射线结构确定。

[0769] 通过在室温下缓慢蒸发乙腈获得合适尺寸的晶体。将单个针状晶体安放在MiTeGen™低温环(cryo-loop)上,其中针的中心轴与旋转轴偏置。初步分析和数据收集是在100K的温度下使用铜Kα辐射(1.54184 Å)和配备IμS Cu源和Oxford Cryostream™低温设备的Bruker-Nonius Kappa APEX IIDuo™衍射仪进行的。

[0770] 用于数据收集的总暴露时间为67.77小时。使用窄帧算法将帧与Bruker SAINT软件包(参考:Bruker Analytical X-Ray,Madison,WI,2015)整合。使用三斜单位晶胞的数据的整合产生总共11397次反射,最大θ角为66.98°(0.84 Å分辨率),其中的11397次是独立的(平均冗余量1.000,完整性=99.4%,Rint=4.58%,Rsig=4.38%)并且9621次(84.42%)均大于2σ(F2)。最终晶胞常数(a=7.8581(16)Å, b=9.7289(19)Å, c=17.619(4)Å,α=79.27(3)°,β=81.35(3)°,γ=69.05(3)°,体积 =1230.8(5) Å3)基于高于20σ(I)的8394次反射的XYZ质心修正,其中10.26°<2θ<136.1°。使用多重扫描方法(SADABS)校正数据的吸收效应(参考:Bruker Analytical X-Ray,Madison,WI,2014)。最小与最大表观透射比为0.881。

[0771] 使用Bruker SHELXTL软件包(参考:Sheldrick,G.M.(2008).Acta Cryst.A64,112-122)、使用空间群P1确定和修正结构,其中Z=2用于式单位,C25.25H22.38ClF2N5.1203。F2的最终各向异性全矩阵最小二乘修正具有836个变量,观察到的数据收敛于R1=4.90%,并且所有数据收敛于wR2=13.21%。拟合优度为1.048。最终差电子密度合成的最大峰为0.354 e-/Å3,并且最大空穴为-0.227 e-/Å3,具有0.051 e-/Å3的均方根偏差。在最终模型的基础上,计算出的密度为1.401g/cm3和F(000),538e-。

[0772] 单位晶胞含有两个晶体学上独立的分子$C_{25}H_{22}N_5O_3F_2Cl$和0.25个乙腈分子。评估的所有晶体都通过围绕a轴旋转180°成孪晶。晶体显示出0.75:0.25的孪晶比。两种$C_{25}H_{22}N_5O_3F_2Cl$分子显示出相同的旋转异构体。然而,其中一者在环-$C(CH_3)_2(OH)$区域中略微无序。两种不同取向的比率为大约85:15。较小部分的OH-氢原子不包含在修正中。通过最小化$w(Fo^2-Fc^2)^2$来进行全矩阵最小二乘修正。非氢原子被各向异性修正以收敛。完全占据的氢原子从差值傅立叶合成定位并修正,而无序部分和乙腈分子上的氢原子在理想化位置上计算并使用适当的骑式模型以及约束至键合原子的原子位移参数进行处理。最终的剩余值和结构修正参数列于表4和表5中。

[0773] 氢原子的位置和各向同性位移系数、非氢原子的各向异性位移系数的完整列表列于表6-10中。

[0774] 表4.(-)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮的样品和晶体数据

[0775]

化学式	$2\ C_{25}H_{22}ClF_2N_5O_3 \cdot 0.25\ CH_3CN$	
分子量	519.06 g/mol	
温度	120(2) K	
波长	1.54184 Å	
晶系	三斜	
空间群	P 1	
单位晶胞尺寸	a = 7.8581(16) Å	α = 79.27(3)°
	b = 9.7289(19) Å	β = 81.35(3)°
	c = 17.619(4) Å	γ = 69.05(3)°
体积	1230.8(5) $Å^3$	
Z	2	
密度（计算的）	1.401 g/cm^3	
吸收系数	1.839 mm^{-1}	
F(000)	538	

[0776] 表5.(-)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮的数据收集和结构修正

[0777]

数据收集的 θ 范围	2.56 至 66.98°
指数范围	-9<=h<=9，-11<=k<=11，-20<=l<=20
收集的反射	11397
独立的反射	11397 [R(int) = 0.0458]
独立的反射覆盖率	99.4%
吸收校正	多重扫描
结构解析技术	直接法
结构解析程序	XT，版本 2014/4
修正方法	F^2 全矩阵最小二乘
修正程序	SHELXL-2014/7（Sheldrick，2014）
最小化的函数	$\Sigma\, w(F_o^2 - F_c^2)^2$
数据/约束/参数	11397/15/836
F^2 的拟合优度	1.048
最终 R 指数	9621 个数据; I>2σ(I) R1 = 0.0490, wR2 = 0.1223
	全部数据 R1 = 0.0612, wR2 = 0.1321
加权方案	$w=1/[\sigma^2(F_o^2)+(0.0770P)^2+0.1692P]$ 其中 $P=(F_o^2+2F_c^2)/3$
绝对结构参数	0.0(0)
最大差分峰和空穴	0.354 和-0.227 eÅ^{-3}
偏离平均值的 R.M.S.	0.051 eÅ^{-3}

[0778] 表6.(-)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-

[0779] 二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮的原子坐标和等效各向同性原子位移参数(Å²)

[0780] U(eq)定义为正交化U_{ij}张量的轨迹的三分之一。

[0781]

	x/a	y/b	z/c	U(eq)
Cl1	0.53120(17)	0.71536(16)	0.92483(8)	0.0322(3)
Cl2	0.17506(18)	0.28468(16)	0.08423(8)	0.0338(3)
O1	0.4095(5)	0.7004(5)	0.0943(2)	0.0306(9)
O2	0.2520(5)	0.6773(4)	0.8512(2)	0.0243(8)
O4	0.1733(5)	0.3053(5)	0.9138(2)	0.0294(9)
O5	0.8084(5)	0.3203(4)	0.1496(2)	0.0263(8)
O6	0.4837(7)	0.1003(6)	0.6102(3)	0.0521(14)
N1	0.1314(6)	0.6803(5)	0.0857(3)	0.0220(10)

	N2	0.0211(7)	0.6677(6)	0.3284(3)	0.0297(11)
	N5	0.1984(8)	0.7704(6)	0.6804(3)	0.0385(12)
	N6	0.8760(6)	0.3206(5)	0.9145(3)	0.0218(10)
	N7	0.9898(7)	0.3361(5)	0.6716(3)	0.0318(11)
	N8	0.7582(6)	0.7280(5)	0.6782(3)	0.0271(10)
	N9	0.7137(8)	0.8613(6)	0.5505(3)	0.0409(13)
	N10	0.6994(7)	0.2281(6)	0.3198(3)	0.0366(12)
	F1	0.3380(5)	0.3795(4)	0.7461(2)	0.0422(9)
	F2	0.4226(8)	0.6442(6)	0.5016(2)	0.0714(15)
	F3	0.7584(7)	0.3363(6)	0.4949(2)	0.0624(13)
	F4	0.6074(7)	0.6166(4)	0.2522(2)	0.0565(12)
	C1	0.3301(7)	0.6941(6)	0.9703(3)	0.0235(11)
	C2	0.3015(7)	0.6925(6)	0.0525(3)	0.0234(11)
	C3	0.0017(8)	0.6711(6)	0.0439(3)	0.0240(12)
	C4	0.0394(8)	0.6690(6)	0.9660(3)	0.0234(12)
	C5	0.2052(7)	0.6783(6)	0.9285(3)	0.0209(11)
[0782]	C6	0.8262(9)	0.6644(8)	0.0875(4)	0.0294(13)
	C7	0.0971(7)	0.6774(6)	0.1687(3)	0.0223(11)
	C8	0.0062(8)	0.8088(6)	0.1997(3)	0.0283(12)
	C9	0.9683(9)	0.7950(7)	0.2798(4)	0.0325(13)
	C10	0.1159(7)	0.5428(6)	0.2965(3)	0.0254(12)
	C11	0.1527(7)	0.5437(6)	0.2170(3)	0.0217(11)
	C12	0.9544(10)	0.9585(7)	0.1498(4)	0.0402(15)
	C13	0.1840(8)	0.4042(7)	0.3514(3)	0.0275(12)
	C14	0.1852(9)	0.4088(8)	0.4299(3)	0.0372(15)
	C15	0.2469(10)	0.2758(9)	0.4771(4)	0.0473(19)
	N3	0.2465(7)	0.2752(6)	0.3229(3)	0.0322(11)
	N4	0.3125(8)	0.1453(7)	0.4495(3)	0.0464(15)
	O3A	0.5322(8)	0.9019(6)	0.3873(4)	0.0395(14)
	C16A	0.3178(14)	0.1511(9)	0.3716(5)	0.0287(19)
	C17A	0.3882(13)	0.0014(8)	0.3422(4)	0.0324(16)
	C18A	0.2302(13)	0.9396(11)	0.3536(8)	0.062(3)
	C19A	0.4688(12)	0.0108(8)	0.2587(4)	0.0400(18)

	O3B	0.232(7)	0.046(5)	0.272(3)	0.077(12)
	C16B	0.250(7)	0.161(6)	0.380(3)	0.023(13)
	C17B	0.289(7)	0.013(5)	0.351(3)	0.033(10)
	C18B	0.160(10)	0.936(8)	0.395(4)	0.064(17)
	C19B	0.492(8)	0.925(9)	0.357(4)	0.06(2)
	C20	0.1324(8)	0.6450(7)	0.8074(3)	0.0269(12)
	C21	0.2203(8)	0.6407(6)	0.7258(3)	0.0273(12)
	C22	0.3147(8)	0.5078(7)	0.6980(3)	0.0308(13)
	C23	0.3865(10)	0.5039(8)	0.6222(4)	0.0399(16)
	C24	0.3606(10)	0.6374(8)	0.5774(4)	0.0462(17)
	C25	0.2701(11)	0.7701(8)	0.6065(4)	0.0463(18)
	C26	0.9924(8)	0.3054(6)	0.0346(3)	0.0247(11)
	C27	0.0268(8)	0.3098(6)	0.9518(3)	0.0238(12)
	C28	0.7072(8)	0.3273(6)	0.9520(3)	0.0252(12)
	C29	0.6802(9)	0.3295(7)	0.0302(4)	0.0262(13)
	C30	0.8232(8)	0.3199(6)	0.0719(3)	0.0238(12)
[0783]	C31	0.5633(9)	0.3325(9)	0.9045(4)	0.0362(15)
	C32	0.9106(7)	0.3243(6)	0.8307(3)	0.0217(11)
	C33	0.0091(8)	0.1938(6)	0.8004(3)	0.0294(13)
	C34	0.0448(9)	0.2090(7)	0.7194(4)	0.0348(14)
	C35	0.8914(7)	0.4595(6)	0.7034(3)	0.0247(11)
	C36	0.8501(7)	0.4584(6)	0.7827(3)	0.0241(11)
	C37	0.0790(12)	0.0461(7)	0.8497(4)	0.0454(18)
	C38	0.8323(7)	0.5989(6)	0.6482(3)	0.0264(12)
	C39	0.8509(9)	0.5982(8)	0.5687(4)	0.0355(14)
	C40	0.7904(9)	0.7320(8)	0.5218(3)	0.0422(17)
	C41	0.7012(8)	0.8517(7)	0.6279(3)	0.0300(13)
	C42	0.6153(9)	0.9994(7)	0.6604(3)	0.0344(14)
	C43	0.5182(12)	0.9802(8)	0.7391(4)	0.0464(19)
	C44	0.7654(12)	0.0647(9)	0.6620(6)	0.062(2)
	C45	0.6279(8)	0.3605(7)	0.1908(4)	0.0314(13)
	C46	0.6584(8)	0.3588(7)	0.2735(3)	0.0308(12)
	C47	0.6501(9)	0.4861(7)	0.3001(4)	0.0386(15)

[0784]

C48	0.6826(11)	0.4846(9)	0.3755(4)	0.0476(18)
C49	0.7241(10)	0.3486(9)	0.4207(4)	0.0439(16)
C50	0.7307(10)	0.2237(8)	0.3929(4)	0.0426(16)
N11	0.754(5)	0.959(4)	0.896(2)	0.085(10)
C51	0.641(5)	0.985(4)	0.949(2)	0.062(8)
C52	0.521(4)	0.006(3)	0.0100(16)	0.045(6)

[0785] 表7.(-)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮的键长(Å)

Cl1-C1	1.724(5)	Cl2-C26	1.724(5)
O1-C2	1.235(7)	O2-C5	1.357(6)
O2-C20	1.449(7)	O4-C27	1.232(7)
O5-C30	1.357(7)	O5-C45	1.446(7)
O6-C42	1.429(7)	O6-H6O	0.91(9)
N1-C3	1.380(7)	N1-C2	1.412(7)
N1-C7	1.444(7)	N2-C9	1.335(8)
N2-C10	1.353(7)	N5-C21	1.331(8)
N5-C25	1.340(8)	N6-C28	1.376(8)
N6-C27	1.403(7)	N6-C32	1.456(7)
N7-C34	1.329(8)	N7-C35	1.345(7)
N8-C41	1.331(7)	N8-C38	1.351(7)

[0786]

N9-C41	1.340(7)	N9-C40	1.343(9)
N10-C46	1.336(8)	N10-C50	1.337(8)
F1-C22	1.343(7)	F2-C24	1.348(7)
F3-C49	1.350(8)	F4-C47	1.349(8)
C1-C5	1.378(7)	C1-C2	1.431(7)
C3-C4	1.362(8)	C3-C6	1.491(9)
C4-C5	1.395(8)	C4-H4	0.99(6)
C6-H6A	1.08(9)	C6-H6B	0.97(7)
C6-H6C	0.96(7)	C7-C11	1.378(8)
C7-C8	1.389(8)	C8-C9	1.390(8)
C8-C12	1.506(9)	C9-H9	0.88(7)
C10-C11	1.385(8)	C10-C13	1.481(8)
C11-H11	0.95(6)	C12-H12A	1.06(5)

	C12-H12B	1.06(5)	C12-H12C	1.06(5)
	C13-N3	1.338(8)	C13-C14	1.393(8)
	C14-C15	1.369(9)	C14-H14	0.94(7)
	C15-N4	1.342(10)	C15-H15	0.95(8)
	N3-C16A	1.335(9)	N3-C16B	1.35(5)
	N4-C16B	1.35(5)	N4-C16A	1.357(10)
	O3A-C17A	1.431(9)	O3A-H3A	0.82
	C16A-C17A	1.521(12)	C17A-C19A	1.513(10)
	C17A-C18A	1.536(12)	C18A-H18A	0.96
	C18A-H18B	0.96	C18A-H18C	0.96
	C19A-H19A	0.96	C19A-H19B	0.96
	C19A-H19C	0.96	O3B-C17B	1.48(6)
	C16B-C17B	1.53(7)	C17B-C18B	1.51(3)
	C17B-C19B	1.52(3)	C18B-H18D	0.96
	C18B-H18E	0.96	C18B-H18F	0.96
	C19B-H19D	0.96	C19B-H19E	0.96
[0787]	C19B-H19F	0.96	C20-C21	1.500(8)
	C20-H20A	1.00(6)	C20-H20B	0.92(7)
	C21-C22	1.379(8)	C22-C23	1.370(9)
	C23-C24	1.354(11)	C23-H23	0.82(8)
	C24-C25	1.383(10)	C25-H25	1.01(7)
	C26-C30	1.362(8)	C26-C27	1.438(8)
	C28-C29	1.365(9)	C28-C31	1.486(8)
	C29-C30	1.399(8)	C29-H29	0.77(7)
	C31-H31A	0.97(10)	C31-H31B	1.00(7)
	C31-H31C	0.88(7)	C32-C36	1.382(8)
	C32-C33	1.386(8)	C33-C34	1.403(8)
	C33-C37	1.495(8)	C34-H34	0.91(7)
	C35-C36	1.385(8)	C35-C38	1.481(8)
	C36-H36	0.92(6)	C37-H37A	0.88(13)
	C37-H37B	1.10(9)	C37-H37C	0.95(9)
	C38-C39	1.388(8)	C39-C40	1.370(9)
	C39-H39	0.91(9)	C40-H40	0.99(6)

[0788]

C41-C42	1.532(8)	C42-C43	1.492(9)
C42-C44	1.533(11)	C43-H43A	1.02(10)
C43-H43B	0.99(9)	C43-H43C	0.98(8)
C44-H44A	1.08(5)	C44-H44B	1.07(5)
C44-H44C	1.07(5)	C45-C46	1.507(8)
C45-H45A	0.94(6)	C45-H45B	1.02(6)
C46-C47	1.381(9)	C47-C48	1.386(10)
C48-C49	1.367(11)	C48-H47	0.98(11)
C49-C50	1.374(11)	C50-H50	0.98(10)
N11-C51	1.18(5)	C51-C52	1.31(5)
C52-H52A	0.96	C52-H52B	0.96
C52-H52C	0.96		

[0789] 表8.(-)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮的键角(°)

C5-O2-C20	117.3(4)	C30-O5-C45	118.6(4)
C42-O6-H6O	108.(5)	C3-N1-C2	124.1(5)
C3-N1-C7	120.0(5)	C2-N1-C7	115.9(4)
C9-N2-C10	116.9(5)	C21-N5-C25	118.7(6)
C28-N6-C27	124.2(5)	C28-N6-C32	121.2(5)
C27-N6-C32	114.6(5)	C34-N7-C35	117.4(5)
C41-N8-C38	116.6(5)	C41-N9-C40	115.9(5)
C46-N10-C50	118.4(6)	C5-C1-C2	122.3(5)
C5-C1-Cl1	120.8(4)	C2-C1-Cl1	116.9(4)

[0790]

O1-C2-N1	119.9(5)	O1-C2-C1	126.1(5)
N1-C2-C1	114.0(5)	C4-C3-N1	119.0(5)
C4-C3-C6	123.6(5)	N1-C3-C6	117.4(5)
C3-C4-C5	120.8(5)	C3-C4-H4	114.(3)
C5-C4-H4	125.(3)	O2-C5-C1	116.3(5)
O2-C5-C4	124.1(5)	C1-C5-C4	119.6(5)
C3-C6-H6A	110.(5)	C3-C6-H6B	109.(4)
H6A-C6-H6B	111.(6)	C3-C6-H6C	110.(4)
H6A-C6-H6C	106.(6)	H6B-C6-H6C	111.(5)
C11-C7-C8	120.2(5)	C11-C7-N1	119.8(5)

	C8-C7-N1	120.0(5)	C7-C8-C9	116.3(5)
	C7-C8-C12	122.3(5)	C9-C8-C12	121.4(5)
	N2-C9-C8	125.1(5)	N2-C9-H9	116.(4)
	C8-C9-H9	119.(4)	N2-C10-C11	122.4(5)
	N2-C10-C13	116.3(5)	C11-C10-C13	121.3(5)
	C7-C11-C10	119.0(5)	C7-C11-H11	121.(3)
	C10-C11-H11	120.(3)	C8-C12-H12A	115.(4)
	C8-C12-H12B	115.(4)	H12A-C12-H12B	91.(6)
	C8-C12-H12C	113.(5)	H12A-C12-H12C	96.(6)
	H12B-C12-H12C	121.(7)	N3-C13-C14	121.3(5)
	N3-C13-C10	117.8(5)	C14-C13-C10	120.9(6)
	C15-C14-C13	117.4(6)	C15-C14-H14	122.(4)
	C13-C14-H14	120.(4)	N4-C15-C14	122.1(6)
	N4-C15-H15	120.(5)	C14-C15-H15	118.(5)
	C16A-N3-C13	117.6(6)	C13-N3-C16B	111.(2)
	C15-N4-C16B	110.(2)	C15-N4-C16A	116.7(6)
[0791]	C17A-O3A-H3A	109.5	N3-C16A-N4	124.4(7)
	N3-C16A-C17A	119.6(7)	N4-C16A-C17A	115.5(6)
	O3A-C17A-C19A	106.6(7)	O3A-C17A-C16A	108.8(6)
	C19A-C17A-C16A	112.7(6)	O3A-C17A-C18A	109.0(6)
	C19A-C17A-C18A	111.5(8)	C16A-C17A-C18A	108.2(8)
	C17A-C18A-H18A	109.5	C17A-C18A-H18B	109.5
	H18A-C18A-H18B	109.5	C17A-C18A-H18C	109.5
	H18A-C18A-H18C	109.5	H18B-C18A-H18C	109.5
	C17A-C19A-H19A	109.5	C17A-C19A-H19B	109.5
	H19A-C19A-H19B	109.5	C17A-C19A-H19C	109.5
	H19A-C19A-H19C	109.5	H19B-C19A-H19C	109.5
	N4-C16B-N3	124.(4)	N4-C16B-C17B	113.(4)
	N3-C16B-C17B	114.(4)	O3B-C17B-C18B	102.(5)
	O3B-C17B-C19B	114.(5)	C18B-C17B-C19B	115.(5)
	O3B-C17B-C16B	108.(4)	C18B-C17B-C16B	110.(4)
	C19B-C17B-C16B	107.(5)	C17B-C18B-H18D	109.5
	C17B-C18B-H18E	109.5	H18D-C18B-H18E	109.5

	C17B-C18B-H18F	109.5	H18D-C18B-H18F	109.5
	H18E-C18B-H18F	109.5	C17B-C19B-H19D	109.5
	C17B-C19B-H19E	109.5	H19D-C19B-H19E	109.5
	C17B-C19B-H19F	109.5	H19D-C19B-H19F	109.5
	H19E-C19B-H19F	109.5	O2-C20-C21	106.7(5)
	O2-C20-H20A	104.(4)	C21-C20-H20A	110.(3)
	O2-C20-H20B	109.(4)	C21-C20-H20B	108.(4)
	H20A-C20-H20B	119.(6)	N5-C21-C22	121.3(5)
	N5-C21-C20	117.3(5)	C22-C21-C20	121.4(5)
	F1-C22-C23	119.1(6)	F1-C22-C21	119.4(5)
	C23-C22-C21	121.4(6)	C24-C23-C22	115.9(6)
	C24-C23-H23	119.(6)	C22-C23-H23	125.(6)
	F2-C24-C23	120.0(6)	F2-C24-C25	117.9(6)
	C23-C24-C25	122.1(6)	N5-C25-C24	120.6(6)
	N5-C25-H25	118.(4)	C24-C25-H25	121.(4)
	C30-C26-C27	121.8(5)	C30-C26-Cl2	121.5(4)
[0792]	C27-C26-Cl2	116.6(4)	O4-C27-N6	120.1(5)
	O4-C27-C26	125.4(5)	N6-C27-C26	114.5(5)
	C29-C28-N6	118.7(5)	C29-C28-C31	123.6(6)
	N6-C28-C31	117.7(6)	C28-C29-C30	120.7(6)
	C28-C29-H29	115.(4)	C30-C29-H29	124.(5)
	O5-C30-C26	115.6(5)	O5-C30-C29	124.5(5)
	C26-C30-C29	119.9(5)	C28-C31-H31A	110.(5)
	C28-C31-H31B	116.(4)	H31A-C31-H31B	110.(6)
	C28-C31-H31C	113.(4)	H31A-C31-H31C	106.(7)
	H31B-C31-H31C	101.(6)	C36-C32-C33	120.9(5)
	C36-C32-N6	119.6(5)	C33-C32-N6	119.4(5)
	C32-C33-C34	115.6(5)	C32-C33-C37	123.1(5)
	C34-C33-C37	121.3(6)	N7-C34-C33	125.1(5)
	N7-C34-H34	120.(4)	C33-C34-H34	115.(4)
	N7-C35-C36	122.6(5)	N7-C35-C38	115.8(5)
	C36-C35-C38	121.5(5)	C32-C36-C35	118.4(5)
	C32-C36-H36	118.(4)	C35-C36-H36	123.(4)

[0793]

C33-C37-H37A	115.(8)	C33-C37-H37B	112.(4)
H37A-C37-H37B	96.(9)	C33-C37-H37C	108.(5)
H37A-C37-H37C	121.(9)	H37B-C37-H37C	104.(7)
N8-C38-C39	120.8(5)	N8-C38-C35	117.5(5)
C39-C38-C35	121.7(5)	C40-C39-C38	117.9(6)
C40-C39-H39	119.(5)	C38-C39-H39	119.(5)
N9-C40-C39	122.2(5)	N9-C40-H40	117.(4)
C39-C40-H40	121.(4)	N8-C41-N9	126.6(6)
N8-C41-C42	117.6(5)	N9-C41-C42	115.8(5)
O6-C42-C43	107.8(6)	O6-C42-C41	108.7(5)
C43-C42-C41	111.6(5)	O6-C42-C44	108.7(6)
C43-C42-C44	111.2(7)	C41-C42-C44	108.9(6)
C42-C43-H43A	114.(5)	C42-C43-H43B	111.(5)
H43A-C43-H43B	106.(7)	C42-C43-H43C	112.(5)
H43A-C43-H43C	105.(7)	H43B-C43-H43C	109.(7)
C42-C44-H44A	112.(6)	C42-C44-H44B	109.(5)
H44A-C44-H44B	96.(8)	C42-C44-H44C	102.(5)
H44A-C44-H44C	129.(8)	H44B-C44-H44C	108.(7)
O5-C45-C46	105.2(5)	O5-C45-H45A	111.(4)
C46-C45-H45A	112.(4)	O5-C45-H45B	106.(3)
C46-C45-H45B	113.(3)	H45A-C45-H45B	109.(5)
N10-C46-C47	120.9(5)	N10-C46-C45	117.5(5)
C47-C46-C45	121.6(6)	F4-C47-C46	119.6(6)
F4-C47-C48	118.4(6)	C46-C47-C48	121.9(6)
C49-C48-C47	115.1(7)	C49-C48-H47	122.(6)
C47-C48-H47	123.(6)	F3-C49-C48	119.3(7)
F3-C49-C50	118.9(6)	C48-C49-C50	121.8(6)
N10-C50-C49	121.9(6)	N10-C50-H50	114.(6)
C49-C50-H50	124.(6)	N11-C51-C52	177.(4)
C51-C52-H52A	109.5	C51-C52-H52B	109.5
H52A-C52-H52B	109.5	C51-C52-H52C	109.5
H52A-C52-H52C	109.5	H52B-C52-H52C	109.5

[0794] 表9.(-)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮的各向异性原子位移参数(Å²)

[0795] 各向异性原子位移因子指数采用以下形式：$-2\pi^2[h^2a^{*2}U_{11}+...+2h\ k\ a^*b^*U_{12}]$

[0796]

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
Cl1	0.0261(7)	0.0489(8)	0.0216(6)	0.0004(6)	-0.0004(5)	-0.0161(6)
Cl2	0.0281(7)	0.0487(8)	0.0259(7)	0.0014(6)	-0.0112(5)	-0.0146(6)
O1	0.027(2)	0.046(2)	0.021(2)	-0.0021(17)	-0.0056(16)	-0.0146(18)
O2	0.0239(19)	0.032(2)	0.0157(17)	0.0010(15)	-0.0030(14)	-0.0089(16)
O4	0.021(2)	0.042(2)	0.025(2)	-0.0010(17)	-0.0019(16)	-0.0117(17)
O5	0.026(2)	0.029(2)	0.0204(19)	0.0015(15)	-0.0039(15)	-0.0068(16)
O6	0.059(3)	0.043(3)	0.028(2)	-0.005(2)	-0.019(2)	0.020(2)
N1	0.022(2)	0.024(2)	0.018(2)	0.0003(18)	-0.0030(18)	-0.0063(18)
N2	0.029(3)	0.035(3)	0.022(2)	-0.008(2)	-0.003(2)	-0.005(2)
N5	0.050(3)	0.034(3)	0.024(3)	0.001(2)	-0.003(2)	-0.009(2)
N6	0.020(2)	0.021(2)	0.022(2)	0.0011(18)	-0.0059(18)	-0.0044(18)
N7	0.033(3)	0.029(3)	0.028(3)	-0.007(2)	-0.006(2)	-0.001(2)
N8	0.026(2)	0.031(3)	0.018(2)	-0.0009(19)	-0.0057(18)	-0.0018(19)
N9	0.042(3)	0.041(3)	0.022(3)	0.001(2)	-0.004(2)	0.006(2)
N10	0.038(3)	0.041(3)	0.029(3)	0.001(2)	-0.006(2)	-0.013(2)
F1	0.056(2)	0.0284(19)	0.0333(19)	-0.0005(15)	-0.0032(16)	-0.0058(16)
F2	0.095(4)	0.075(3)	0.0193(19)	-0.0007(19)	0.013(2)	-0.010(3)
F3	0.078(3)	0.095(4)	0.027(2)	-0.011(2)	-0.005(2)	-0.044(3)
F4	0.096(4)	0.035(2)	0.036(2)	-0.0049(17)	0.007(2)	-0.024(2)
C1	0.022(3)	0.025(3)	0.022(3)	0.003(2)	-0.002(2)	-0.008(2)
C2	0.023(3)	0.024(3)	0.022(3)	0.002(2)	-0.003(2)	-0.010(2)
C3	0.022(3)	0.024(3)	0.025(3)	0.001(2)	-0.007(2)	-0.007(2)
C4	0.024(3)	0.027(3)	0.019(3)	0.004(2)	-0.007(2)	-0.010(2)
C5	0.025(3)	0.018(3)	0.017(3)	0.0015(19)	-0.006(2)	-0.004(2)
C6	0.029(3)	0.039(4)	0.023(3)	-0.004(3)	0.000(3)	-0.016(3)
C7	0.022(3)	0.028(3)	0.017(3)	0.000(2)	-0.003(2)	-0.010(2)
C8	0.027(3)	0.027(3)	0.030(3)	-0.003(2)	-0.006(2)	-0.008(2)
C9	0.036(3)	0.028(3)	0.029(3)	-0.009(3)	-0.005(3)	-0.002(3)
C10	0.023(3)	0.031(3)	0.021(3)	-0.001(2)	-0.003(2)	-0.009(2)
C11	0.021(3)	0.025(3)	0.020(3)	-0.003(2)	-0.002(2)	-0.009(2)
C12	0.052(4)	0.027(3)	0.038(4)	0.002(3)	-0.010(3)	-0.011(3)

	C13	0.026(3)	0.034(3)	0.018(3)	0.002(2)	-0.002(2)	-0.008(2)
	C14	0.035(3)	0.042(4)	0.021(3)	-0.004(3)	-0.003(2)	0.003(3)
	C15	0.045(4)	0.059(5)	0.016(3)	0.002(3)	-0.005(3)	0.005(3)
	N3	0.040(3)	0.032(3)	0.023(2)	0.004(2)	-0.008(2)	-0.011(2)
	N4	0.052(4)	0.048(4)	0.023(3)	0.010(2)	-0.006(2)	-0.003(3)
	O3A	0.041(3)	0.033(3)	0.030(3)	0.008(3)	-0.012(3)	0.003(2)
	C16A	0.020(4)	0.036(4)	0.026(4)	0.005(3)	0.000(4)	-0.008(4)
	C17A	0.029(4)	0.030(4)	0.033(4)	0.011(3)	-0.012(4)	-0.009(3)
	C18A	0.038(5)	0.040(5)	0.106(10)	0.009(5)	-0.019(6)	-0.015(4)
	C19A	0.059(5)	0.027(4)	0.030(4)	-0.001(3)	-0.017(4)	-0.006(3)
	C20	0.030(3)	0.030(3)	0.020(3)	-0.003(2)	-0.005(2)	-0.010(3)
	C21	0.026(3)	0.033(3)	0.020(3)	-0.002(2)	-0.005(2)	-0.006(2)
	C22	0.033(3)	0.033(3)	0.023(3)	-0.001(2)	-0.007(2)	-0.007(2)
	C23	0.044(4)	0.041(4)	0.027(3)	-0.010(3)	-0.006(3)	-0.001(3)
	C24	0.050(4)	0.053(4)	0.021(3)	-0.001(3)	-0.001(3)	-0.003(3)
	C25	0.062(5)	0.041(4)	0.025(3)	0.005(3)	0.003(3)	-0.011(3)
[0797]	C26	0.024(3)	0.024(3)	0.023(3)	0.005(2)	-0.010(2)	-0.007(2)
	C27	0.026(3)	0.019(3)	0.026(3)	0.001(2)	-0.007(2)	-0.007(2)
	C28	0.024(3)	0.024(3)	0.025(3)	0.002(2)	-0.006(2)	-0.005(2)
	C29	0.016(3)	0.029(3)	0.030(3)	0.000(2)	0.000(2)	-0.007(2)
	C30	0.031(3)	0.017(3)	0.020(3)	0.002(2)	-0.003(2)	-0.007(2)
	C31	0.023(3)	0.053(4)	0.034(3)	-0.006(3)	-0.006(3)	-0.013(3)
	C32	0.020(3)	0.026(3)	0.020(3)	-0.002(2)	-0.006(2)	-0.006(2)
	C33	0.033(3)	0.023(3)	0.029(3)	-0.002(2)	-0.010(2)	-0.005(2)
	C34	0.041(4)	0.028(3)	0.033(3)	-0.015(3)	-0.005(3)	-0.003(3)
	C35	0.022(3)	0.030(3)	0.022(3)	-0.005(2)	-0.004(2)	-0.006(2)
	C36	0.021(3)	0.023(3)	0.026(3)	-0.006(2)	-0.005(2)	-0.002(2)
	C37	0.063(5)	0.021(3)	0.037(4)	-0.001(3)	-0.003(4)	0.002(3)
	C38	0.021(3)	0.031(3)	0.021(3)	-0.004(2)	-0.005(2)	-0.002(2)
	C39	0.034(3)	0.041(4)	0.024(3)	-0.009(3)	-0.004(2)	0.000(3)
	C40	0.043(4)	0.050(4)	0.016(3)	-0.001(3)	-0.004(3)	0.005(3)
	C41	0.030(3)	0.030(3)	0.022(3)	0.001(2)	-0.006(2)	-0.002(2)
	C42	0.039(4)	0.027(3)	0.026(3)	0.006(2)	-0.013(3)	0.002(3)

[0798]

C43	0.064(5)	0.029(4)	0.032(4)	-0.007(3)	0.004(3)	0.001(3)
C44	0.057(5)	0.034(4)	0.089(7)	-0.003(4)	-0.013(5)	-0.008(3)
C45	0.029(3)	0.038(3)	0.026(3)	-0.001(3)	0.000(2)	-0.012(3)
C46	0.028(3)	0.036(3)	0.028(3)	-0.006(2)	0.002(2)	-0.012(2)
C47	0.046(4)	0.039(4)	0.029(3)	-0.007(3)	0.009(3)	-0.017(3)
C48	0.059(5)	0.063(5)	0.032(4)	-0.020(3)	0.014(3)	-0.034(4)
C49	0.045(4)	0.068(5)	0.022(3)	-0.007(3)	0.001(3)	-0.026(3)
C50	0.045(4)	0.048(4)	0.031(3)	0.001(3)	-0.008(3)	-0.013(3)

[0799] 表10.(-)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮的氢原子坐标和各向同性原子位移参数(Å²)

[0800]

	x/a	y/b	z/c	U(eq)
H3A	0.5158	-0.0749	1.4309	0.059
H18A	0.2751	-0.1596	1.3407	0.093
H18B	0.1370	0.0018	1.3206	0.093
H18C	0.1797	-0.0622	1.4068	0.093
H19A	0.5670	0.0497	1.2534	0.06
H19B	0.3758	0.0753	1.2261	0.06
H19C	0.5146	-0.0866	1.2434	0.06
H18D	0.0788	-0.0035	1.4319	0.096
H18E	0.2294	-0.1584	1.4225	0.096
H18F	0.0901	-0.0803	1.3597	0.096
H19D	0.5310	-0.1503	1.3235	0.097
H19E	0.5116	-0.1206	1.4094	0.097
H19F	0.5610	-0.0088	1.3410	0.097
H52A	0.5245	-0.0878	0.0396	0.068
H52B	0.4010	0.0593	-0.0064	0.068
H52C	0.5513	0.0637	0.0415	0.068
H4	-0.062(8)	0.666(6)	0.940(3)	0.017(14)
H6A	-0.263(11)	0.658(9)	1.048(5)	0.06(2)
H6B	-0.147(9)	0.578(7)	1.127(4)	0.028(15)
H6C	-0.238(9)	0.754(7)	1.109(4)	0.031(16)
H6O	0.514(11)	1.070(9)	-0.438(5)	0.05(2)
H9	-0.097(9)	0.875(7)	1.301(4)	0.023(15)

	H11	0.208(7)	0.452(6)	1.196(3)	0.015(13)
	H12A	-0.091(10)	1.051(7)	1.181(4)	0.05(2)
	H12B	0.066(8)	0.990(8)	1.121(4)	0.05(2)
	H12C	-0.168(9)	0.986(10)	1.123(5)	0.07(2)
	H14	0.149(9)	0.501(8)	1.448(4)	0.029(16)
	H15	0.253(10)	0.278(8)	1.530(5)	0.05(2)
	H20A	0.017(9)	0.733(7)	0.809(3)	0.027(15)
	H20B	0.126(9)	0.552(8)	0.827(4)	0.034(18)
	H23	0.441(11)	0.428(9)	0.603(5)	0.05(2)
	H25	0.255(9)	0.869(7)	0.573(4)	0.030(16)
	H29	0.583(9)	0.337(7)	0.049(3)	0.018(16)
	H31A	0.605(12)	0.246(10)	-0.122(5)	0.07(3)
	H31B	0.517(9)	0.425(8)	-0.133(4)	0.038(18)
	H31C	0.461(10)	0.331(7)	-0.068(4)	0.030(17)
	H34	1.100(9)	0.122(8)	-0.300(4)	0.036(18)
[0801]	H36	0.777(8)	0.541(7)	-0.195(3)	0.020(14)
	H37A	1.130(17)	-0.030(14)	-0.176(7)	0.10(4)
	H37B	1.202(12)	0.034(9)	-0.123(5)	0.06(2)
	H37C	0.990(12)	0.043(9)	-0.107(5)	0.06(2)
	H39	0.860(12)	0.514(10)	-0.449(5)	0.06(2)
	H40	0.811(8)	0.738(7)	-0.535(4)	0.025(15)
	H43A	0.426(13)	0.927(11)	-0.258(5)	0.08(3)
	H43B	0.606(13)	0.920(10)	-0.222(5)	0.07(3)
	H43C	0.447(11)	1.075(9)	-0.243(4)	0.05(2)
	H44A	0.808(15)	1.111(13)	-0.395(4)	0.10(4)
	H44B	0.705(11)	1.168(7)	-0.316(5)	0.07(3)
	H44C	0.849(11)	0.985(8)	-0.296(4)	0.07(3)
	H45A	0.570(8)	0.293(7)	0.187(3)	0.020(14)
	H45B	0.556(8)	0.464(7)	0.165(3)	0.019(14)
	H47	0.682(15)	0.573(13)	0.394(6)	0.10(4)
	H50	0.758(13)	0.124(11)	0.424(6)	0.07(3)

[0802] 实施例3:化合物49a的溶解度评估

[0803] 化合物49a在12种溶剂中的溶解度被评估以支持后续晶体形式筛选实验的溶剂选

择。在室温(RT;~23℃)下,通过将小等分试样的溶剂加入固定量的固体(~10mg)中,直到达到溶解点或最大体积1.8mL,目测估计溶解度。在室温下将含有未溶解固体的样品加热至40℃持续1小时,并且目测评估溶解。化合物49a在DCM、DMSO和THF中表现出高溶解度(>100mg/mL);在MeCN、MeOH、EtOAc和IPA:水(9:1)中溶解度适中;并且在室温下评估的五种其他溶剂中溶解度低(<10mg/mL)。结果如表11中所示。

[0804] 表11-化合物49a在RT和40℃下在12种溶剂中的估计的溶解度

[0805]

#	溶剂(v/v)	在室温下的溶解度[mg/mL]	在40℃下的溶解度[mg/mL]
1	二氯甲烷(DCM)	>420	N/A
2	二甲基亚砜(DMSO)	132-528	N/A
3	四氢呋喃(THF)	146-584	N/A
4	乙腈(MeCN)	60-119	N/A
5	甲醇(MeOH)	59-118	N/A
6	乙酸乙酯(EtOAc)	28-69	N/A
7	2-丙醇:水(9:1)	11-22	N/A
8	甲苯	<9	>9
9	2-丙醇(IPA)	<6	>6
10	水	<6	<6
11	甲基叔丁基醚(MTBE)	<6	<6
12	异丙基醚(IPE)	<6	<6

[0806] 实施例4:化合物49a的晶体形式筛选

[0807] 晶体形式筛选研究涉及总共48种纯溶剂系统和二元溶剂系统,其解决了输入材料的中等溶解度并提供了极性、介电常数、偶极矩和氢键供体/受体属性的多样化组。还包含了具有多种水分活度(a_w)[1]的含水溶剂,以探测水合物的形成。温度范围在40℃至-20℃之间。

[0808] 筛选研究包括以下结晶模式:

[0809] • API浆状物在5-40℃之间温度循环熟化4天(TC)

[0810] • 将澄清的饱和溶液从40℃快速冷却至-20℃,并保持在-20℃三天(RC)

[0811] • 澄清的溶液在室温下缓慢蒸发14天。

[0812] 在14天后,在减压下从在缓慢蒸发期间不产生固体的溶液中快速蒸发溶剂

[0813] (EV)。

[0814] 筛选研究的结果的总结在表12中示出。

[0815] 表12晶体形式筛选的结果

[0816]

#	溶剂	TC	RC	EV	水分活度
1	水	形式 A			1.00
2	甲醇			形式 A	
3	2-甲氧基乙醇:异丙基醚（20:80）	形式 A		形式 A	
4	1-丙醇			形式 A	
5	硝基甲烷	形式 A	形式 A	形式 A	
6	乙腈	形式 A	形式 A	形式 A	
7	二甲基亚砜:叔丁基甲基醚（20:80）			形式 A	
8	丙酮			形式 A	
9	2-丁酮			形式 A	
10	二氯甲烷			形式 A	
11	乙酸甲脂:庚烷（20:80）	形式 A			
12	4-甲基-2-戊酮	形式 A		形式 A	
13	氯仿				
14	乙酸乙酯			形式 A	
15	氯苯:环已烷（20:80）	形式 A			
16	四氢呋喃			形式 A	
17	1,4-二噁烷			形式 A	
18	异丙基醚	形式 A			
19	甲苯	形式 A		形式 A	
20	环已烷	形式 A			
21	庚烷	形式 A			
22	1-丁醇	形式 A			
23	2-丙醇	形式 A		形式 A	
24	三氟乙醇:异丙基醚（20:80）	形式 A			
25	碳酸二甲酯	形式 A		形式 A	
26	叔丁基甲基醚	形式 A			
27	乙酸异丙酯	形式 A		形式 A	
28	乙醇			形式 A	
29	1-甲氧基-2-丙醇:异丙基醚（20:80）	形式 A			
30	环已酮				
31	N,N-二甲基甲酰胺:水（20:80）	形式 A			0.95
32	2-甲氧基乙基醚:庚烷（20:80）	形式 A			
33	甲醇:水（95:5）	形式 A		形式 A	0.20
34	乙腈:水（95:5）	形式 A			0.94

[0817]

35	丙酮:水（20:80）	形式 A		形式 A	0.96
36	四氢呋喃:水（20:80）	形式 A		形式 A	0.82
37	2-丙醇:水（95:5）	形式 A		形式 A	0.55
38	甲醇:水（90:10）	形式 A	形式 A	形式 A	0.33
39	乙腈:水（90:10）	形式 A		形式 A	0.76
40	丙酮:水（90:10）			形式 A	0.70
41	四氢呋喃:水（90:10）			形式 A	0.83
42	1,4-二噁烷:水（90:10）			形式 A	0.70
43	2-丙醇:水（90:10）		形式 A	形式 A	0.65
44	丙酮:水（80:20）		形式 A	形式 A	0.77
45	乙醇:水（20:80）	形式 A			0.93
46	乙酸乙酯:环己烷（20:80）	形式 A			
47	乙腈:异丙基乙基醚（20:80）	形式 A			
48	4-甲基-2-戊酮:庚烷（20:80）	形式 A			

[0818] 实施例5:化合物49a(形式A)的单晶结构确定

[0819] 已经使用单晶X射线衍射相对于原子的空间排列的绝对立体化学构型表征了化合物49a的结晶形式。在Stout&Jensen,X-Ray Structure Determination:A Practical Guide,Macmillan Co.,New York(1968),Chapter 3(其通过引用并入本文)中提供了通过X射线衍射确定结构的详细说明。可替换地,可以通过X射线粉末衍射分析来表征晶格内三个维度上原子的独特空间排列。Cullity,B.D.Elements of X-ray Diffraction.Addison-Wesley,(1978)ISBN 0-201-01174-3Chapter 14(其通过引用并入本文)中提供了X射线粉末衍射的详细说明。XRPD数据由实验确定的2θ位置值、多次晶体学反射(也称为布拉格反射)的强度值及其峰形组成。XRPD数据可以被计算分析,包含通过Rietveld修正(Rietveld refinement)的方法。Pecharsky,Vitalij K.;Zavalij,Peter Y.(2009)Fundamentals of powder diffraction and structural characterization of materials(2nd ed.).New York:Springer.ISBN 978-0-387-09579-0.OCLC 314182615(其通过引用并入本文)中提供了对X射线粉末衍射数据的Rietveld修正的详细描述。

[0820] 可以在各种温度或压力下收集XRPD数据以便利Rietveld修正。可以使用如Macrae,Clare F.,et al.“Mercury 4.0:from visualization to analysis,design and prediction.”Journal of Applied Crystallography vol.53,226-235.1Feb.2020,doi:10.1107/S1600576719014092中描述的计算方法,将包含2θ值、d-间距、布拉格反射和强度值的实验XRPD数据与来源于代表理想化纯粉末的单晶结构确定的模拟XRPD图谱进行比较。

[0821] 本领域普通技术人员将理解的是,可能获得具有取决于数据收集中采用的测量条件的测量误差的X射线粉末衍射图谱。通常可以接受,来源于X射线粉末衍射图谱的峰形、强度值和2θ位置可以根据所用仪器的类型、测量条件和执行的计算分析方法而波动。应进一步理解的是,2θ值及其相对强度也可能变化,因此不应考虑强度值的真正阶次。

[0822] 此外,常规X射线粉末衍射图谱的衍射角测量的实验误差典型地为约5％或更小。在描述2θ衍射峰的位置时,应考虑对测量误差程度的评估。因此,应当理解的是,本发明中

描述的晶体形式不限于提供与本文公开的附图中描绘的X-射线粉末衍射图谱完全相同的X-射线粉末衍射图谱的晶体形式。提供与附图中公开的那些基本相同的X射线粉末衍射图谱的任何晶体形式都落入本发明的范围内。确定X-射线衍射图谱实质相同的能力在本领域普通技术人员的能力范围内。同样,应当理解,提供与附图中公开的那些基本相同的差示扫描量热法(DSC)和/或热重量分析(TGA)的任何晶体形式都落入本发明的范围内。确定这些图谱实质相同的能力在本领域普通技术人员的能力范围内。

[0823] 化合物49a的结晶形式A是无水的并且是采用各种有机溶剂和有机/水溶剂系统从实施例4中描述的结晶条件获得的。

[0824] X射线粉末衍射(XRPD)衍射图是在使用Ni-过滤的Cu Ka(45kV/40mA)辐射和0.02°2θ的步长的PANalytical X'Pert Pro衍射仪和X'celerator™ RTMS(实时多条)检测器上获得的。入射光束侧的构造:固定发散狭缝(0.25°)、0.04rad Soller狭缝、抗散射狭缝(0.25°)和10mm光束掩膜。衍射光束侧的构造:固定发散狭缝(0.25°)和0.04rad Soller狭缝。样品被平放在零背景硅晶片上。

[0825] 相对于来自化合物49a的结晶形式A的模拟XRPD数据的结果,显著的布拉格反射的值、其2θ位置和d-间距值在表13中示出并且XRPD图谱在图4中示出。

[0826] 表13:实验和模拟XRPD数据

[0827]

实验 XRPD 数据		**模拟 XRPD 数据**				
		布拉格反射				
2θ (°)	**d(Å)**	h	k	l	2θ (°)	**d-间距(Å)**
5.21	16.946	0	0	1	5.20	17.2385
9.78	9.0362	0	1	0	9.80	8.99183
10.27	8.6059	0	1	1	10.26	8.48713
13.00	6.8073	0	1	2	13.16	6.92863
15.34	5.7705	0	1	-2	15.22	5.81934
15.51	5.7099	0	0	3	15.41	5.74618
16.92	5.2351	0	1	3	17.07	5.33869
17.92	4.9473	1	1	-2	17.91	4.94901
18.86	4.7017	1	-1	1	18.85	4.70444
19.60	4.5254	0	2	1	19.66	4.58616
20.57	4.3147	1	-1	-2	20.65	4.30016

[0828]

21.01	4.2259	0	2	2	20.92	4.24356
23.60	3.7675	0	2	-2	23.58	3.77065
24.29	3.6608	0	1	-4	24.13	3.65807
25.92	3.4341	2	2	2	25.70	3.46431
29.05	3.0712	1	-2	2	29.19	3.0598
29.48	3.0275	0	3	1	29.48	3.02715

[0829] 用配备有自动进样器和冷冻冷却系统的TA Instruments Q100差示扫描量热仪在40mL/min N_2吹扫下进行差示扫描量热法(DSC)。在卷曲的Al盘中以15℃/min获得DSC热谱

图。

[0830] 用TA Instruments Q500热重分析仪在40mL/min N2吹扫下以15℃/min在Pt或Al盘中获得的热重量分析(TGA)热谱图。

[0831] DSC分析表明化合物49a的结晶形式A表现出在187.92℃熔融/外消旋化事件,随后在195.8℃的再结晶事件,以及最后在253.5℃的急剧吸热(外消旋体熔融)。通过TGA在25-256℃之间观察到可忽略不计的重量损失(0.7%)。DSC和TGA热谱图在图5中示出。

[0832] 傅里叶变换红外光谱(FT-IR):来自化合物49a的结晶形式A的FT-IR的特征光谱吸光度数据示出了显著的IR活性区的位置并且其官能团分配在表14中示出。示出了显著的IR活性区的位置的FT-IR吸光度曲线在图6中示出。

[0833] 表14.FT-IR吸光度数据

[0834]

波数 (cm-1)	官能团分配
3486	-OH 伸缩
3072	C-H (芳香族的) 伸缩
2982	C-H (CH3) 伸缩
1656	C=O 伸缩
1605	C=N 伸缩
1592	C=N 伸缩
1571	C=C 伸缩
1546	C=N 伸缩
1525	C=C 伸缩
1476	C-H (CH2) 弯曲
1457	CH2 剪式
1429	C-H (CH3) 弯曲
1385	C-H (偕二甲基) 弯曲
1380	-O-H 弯曲

1350	C-N(吡啶酮) 伸缩
1296	C-F 伸缩
1237	C-O (共轭烷基醚) 伸缩
1214	C-H (芳香族的) 弯曲
1184	C-O (叔醇) 伸缩
1130	C-F 伸缩
1103	C-H (芳香族的) 弯曲
1051	C-F 伸缩
1044	C-F 伸缩
1005	C-H (芳香族的) 弯曲
978	C-H (芳香族的) 弯曲
964	C-H (芳香族的) 弯曲
860	C-H (芳香族的) 弯曲
840	C-H (芳香族的) 弯曲
810	C-H (芳香族的) 弯曲
793	C-H (芳香族的) 弯曲
781	C-H (芳香族的) 弯曲
755	C-Cl 伸缩
741	C-H (芳香族的) 弯曲
703	C-H (芳香族的) 弯曲
669	N-C=O 弯曲

[0835]

[0836] 实施例6:化合物49a的纯相的扩大

[0837] 已经开发了生产化合物49a的纯相结晶形式A的扩大程序。

[0838] 合并化合物49a(4.927g)与MeOH/5%水(40mL),并且在搅拌下在40-5℃之间循环温度4天。取样等分试样,通过过滤分离,风干30分钟并且通过DSC分析,DSC分析显示存在外消旋体。

[0839] 将大约0.5mL转移至2mL小瓶中并且加热至60℃,通过0.2μm注射器式过滤器过滤,并且将滤液冷却至5℃。没有观察到固体。在搅拌下逐滴添加水(60μL)并且观察到固体。通过过滤分离固体,风干并且通过DSC分析,显示无外消旋体存在。添加MeOH/5%水(20mL)并且加热浆状物至60℃并搅拌30分钟。通过0.2μm注射器式过滤器将浆状物过滤到干净的瓶中,自然冷却至室温,并在500μL等分试样中加入水(6mL),使得滤液保持混浊。接种滤液并且在室温下搅拌30分钟。对浆状物取样等分试样、过滤、风干15分钟并且通过DSC分析,显示无外消旋体存在。通过使用Whatman#1纸过滤分离浆状物,并且回收母液以洗涤浆状物瓶并添加到过滤器中。将滤饼风干1小时,并且在真空烘箱中在50℃下缓慢排放N_2干燥16小时。收率:3.210g(65%)。

[0840] DSC分析表明化合物49a的结晶形式A在192.6℃表现出单次熔融事件。通过DSC分析没有观察到外消旋体。通过TGA在25-200℃之间观察到可忽略不计的重量损失(<0.1%)。DSC和TGA热谱图在图7中示出。

[0841] 实施例7:化合物49a的多公斤级结晶

[0842] 已经开发了生产化合物49a的结晶形式A的多公斤级结晶程序。

[0843] 在25-35℃下将化合物49a(1.0当量)和异丙醇(19体积)装入反应器中。然后将反应物料加热至72-77℃,搅拌为均匀溶液。将反应物料保持1-2小时。在72-77℃过滤反应物料。将反应物料冷却至55-58℃,并且添加化合物49a的形式A(0.005T w/w)作为晶种材料。将温度升至70-75℃并搅拌1-2h。将反应物料温度调节至57-60℃,在55-58℃下搅拌3-4h。将反应物料冷却至25-30℃。搅拌12-15h。在2-3h的时间段内将反应物料冷却至7.5-12.5℃,并搅拌4-5h。过滤固体并用IPA(2体积)洗涤。在50-55℃下干燥材料直至样品通过HPLC符合手性纯度、单个杂质含量和总杂质的要求,以得到为灰白色固体的化合物49a的形式A。将干燥样品送去进行XRPD和DSC分析。对最终产物进行取样用于通过卡尔费休滴定法测定水含量。3批次的结果在表15中示出。

[0844] 表15

[0845]

批次	化合物 49a 的输入（Kg）	化合物 49a 的形式 A 的输入（Kg）	收率	HPLC 纯度
1	3.5 Kg	2.96 Kg	84.6% w/w	100.0%
2	2.0 Kg	1.73 Kg	86.5% w/w	99.8%
3	2.4 Kg	2.038 Kg	85% w/w	99.49%

[0846] 生物学评估

[0847] 生物学评估缩写的列表

[0848] p38 对应激刺激有响应的丝裂原活化蛋白激酶的类别

[0849] MAP 丝裂原活化蛋白激酶

[0850] MK2 也称为MAPKAPK2。指MAP激酶活化蛋白激酶2

[0851] PRAK p38调控/活化激酶

[0852] GST 谷胱甘肽S-转移酶

[0853] Hsp27 热休克蛋白27

[0854] BSA 牛血清白蛋白

[0855] DTT 二硫苏糖醇

[0856] ATP 三磷酸腺苷

[0857] IC_{50} 抑制一半过程所需的药物的量

[0858] EC_{50} 在指定暴露时间之后诱导介于基线与最大限量之间的一半的响应的药物的浓度

[0859] TNF 肿瘤坏死因子

[0860] IL 白介素

[0861] JNK c-Jun N-末端激酶

[0862] RPMI 洛斯维·帕克纪念研究所培养基(Roswell Park Memorial Institute medium)。用于细胞和组织培养的培养基

[0863] HWB 人全血

[0864] DMEM 达尔伯克氏改良伊格尔培养基。富含维生素和营养物的细胞培养物。

[0865] FBS 胎牛血清

[0866] RASF 类风湿性关节炎滑膜成纤维细胞

[0867] Tiny-TIM 胃和一房室小肠的TNO胃肠道模型

[0868] HKW 强烈收缩(House Keeper Wave)

[0869] TMIS 测试材料信息表

[0870] BAmax 最大的生物可及性

[0871] Tmax 记录BAmax的时间间隔

[0872] 实施例8:在通过动态胃肠道模型tiny-TIM转运期间来自口服剂型中的化合物49a的形式A的释放和生物可及性

[0873] 进行研究以比较配制的50mg强度片剂(由12.5wt％的化合物49a的结晶形式A、71wt％的硅化微晶纤维素、10wt％的甘露醇、5wt％交聚维酮、0.75wt％亲水型气相二氧化硅和0.75wt％硬脂酸镁组成)在禁食和进食状态条件下转运通过胃和小肠的动态计算机控制模型(tiny-TIM)的过程中的释放、溶解度和吸收可用性(生物可及性)。这些实验的发现有助于表征制剂在两种条件下的生物可及性特征(profile)。

[0874] 测试系统:研究在胃和小肠的TNO动态、多房室体外系统(tiny-TIM)中进行。tiny-TIM系统由胃房室和一个小肠房室组成(图8)。该房室由两个具有包围管腔材料的柔性硅胶内壁的玻璃单元组成。内壁和外壁之间的空间填充有水。食糜的蠕动混合是柔性内壁交替压缩和松弛的结果。房室通过蠕动阀泵连接,蠕动阀泵依次打开和关闭,允许食糜随着时间的推移转运通过房室。通过这种方式,口服剂型/API暴露于tiny-TIM的胃中和小肠中的局部变化和生理相关条件下。tiny-TIM系统模拟管腔内pH、酶活性、胆汁盐浓度、蠕动运动和内容物的胃肠道转运。胃肠道模拟的设定点由特定的计算机程序控制和监控。释放和溶解的药物分子通过与小肠房室连接的半透膜单元从肠腔中去除。这允许评估所谓的生物可及的级分(fraction),即可用于小肠吸收的药物的级分。

[0875] 为了模拟禁食状态条件,向tiny-TIM系统施用一杯水(240mL)。为了模拟进食状态条件,按照FDA的建议,使用高脂肪餐(HFM)进行临床研究。该餐食含有大约50能量％的脂肪、20能量％的蛋白质和30能量％的碳水化合物形式。餐食由鸡蛋、培根、吐司面包、土豆、牛奶、黄油和人造黄油组成。餐食以一批次制备,分成150克的份并且储存在≤-18℃。每次tiny-TIM运行时,使用一份餐食。

[0876] 在模拟针对处于禁食和进食状态的人类所描述的胃肠道中的平均生理条件下进行tiny-TIM中的实验。这些条件尤其包含胃排空和pH下降的动态、肠道转运时间、强烈收缩(House Keeper Wave)、胃和肠道pH值(表16)、以及分泌产物的组成和活性。经由特殊的膜系统从模型的肠道房室中持续去除经消化的和可溶的(低分子)化合物。在进行每个实验之前,新鲜制备分泌液(例如,含有酶的胃液、电解质、胆汁和胰液),校准pH电极,并且安装半透膜(中空纤维)单元。通过将残余物质从胃房室转移到肠房室,在60分钟(禁食状态)和180分钟(进食状态)后模拟强烈收缩(HKW)。

[0877] 表16在tiny-TIM中模拟的描述健康年轻成年人的平均胃肠道生理条件(HFM＝高脂肪餐)的参数

[0878]

Tiny-TIM	进食状态(HFM)	禁食状态

胃房室tiny-TIM		
摄入(总计)	300g	270g
餐食(HFM)	150g	-
水和人工唾液	140g	240g
胃起始液	10g	30g
胃排空T1/2	80min	20min
强烈收缩	180min	60min
胃pH	在180min内6.5至1.7	在30min内3.0至1.8
小肠房室tiny-TIM		
pH肠房室	6.5	6.5
实验持续时间	6小时	5小时

[0879] 经由半透膜单元(Fresenius plasmaFlux®P1dry)的来自肠腔的释放和溶解的/增溶的药物分子的过滤允许评估所谓的生物可及的级分,即可用于小肠吸收的药物的级分。随着时间的推移,对这些样品的分析生产生物可及性特征。以30分钟的间隔(0-30min、30-60min、60-90min、90-120min、120-150min、150-180min、180-210min、210-240min、240-270min、270-300min、300-330min和330-360min)收集肠房室的滤液级分。测量每个时间段收集的体积并且取出子样品,立即在Milli-q水中的50%乙腈中稀释并且在2-10℃下避光储存,直到分析。

[0880] 收集来自肠房室的内腔样品以确定化合物49a的结晶形式A浓度。每隔30分钟(30min、60min、90min、120min、150min、180min、210min、240min、270min、300min、330[1]min和360[1]min)收集这些样品。收集来自肠房室的内腔样品以确定化合物49a的结晶形式A浓度。每隔30分钟(30min、60min、90min、120min、150min、180min、210min、240min、270min、300min、330min和360min)收集这些样品。

[0881] 实验完成后,分别收集胃和肠房室的剩余物。还单独收集剂型的任何残留物。用Milli-q水中的50%乙腈冲洗每个房室两次。将该冲洗液与同一房室的剩余物样品合并,测量体积并在2-10℃下避光储存,直至分析。

[0882] 通过将样品中分析的浓度乘以收集的体积来计算样品中回收的API的绝对量(等式1)。

[0883] $A(mg) = C_{样品}(\mu g/ml) \cdot 10^{-3} \cdot V_{样品}(mL)$ (1)

[0884] API的回收率由在空肠和回肠的滤液级分、回肠流出物和胃、十二指肠、空肠和回肠房室以及药物产品的残留物和冲洗级分中回收的所有量的总和确定。总回收率表示为添加量的百分比(等式2)。

[0885] $$回收率(\%) = \frac{\sum A_{滤液}(mg) + \sum A_{流出物}(mg) + \sum A_{残留物}(mg)}{A_{添加的}(mg)} \cdot 100\% \quad (2)$$

[0886] 通过将从滤液中回收的API量表示为摄入的%来计算生物可及性(摄入的%)(等式3)。

[0887] $$生物可及性（剂量的%）=\frac{\sum A_{滤液}\ (mg)}{A_{添加的}\ (mg)}\cdot 100\%\ （3）$$

[0888] 重复运行的结果以平均值±SD表示。对于SD,在Microsoft Excel中使用了STDEVP函数(等式4)。

[0889] $$Stdevp=\sqrt{\frac{\sum(x-\bar{x})^2}{n}}\ （4）$$

[0890] 在禁食和进食状态条件下以50mg重复测试测试产物(TP,化合物49a的结晶形式A),以便鉴定可能的食物效应。表17和表18中呈现了以摄入百分比(摄入的%)表示的各个值。对于在阶段2中执行的所有四次tiny-TIM运行,回收率范围为摄入的97.8%-103.7%(表17和表18)。

[0891] 表17

[0892]

摄入百分比		TP#1，50 mg 禁食		TP#1，50 mg 进食	
	时间（min）	运行 1	运行 2	运行 1	运行 2
肠滤液	0-30	10.4	9.03	0.15	0.37
	30-60	15.1	13.9	8.29	7.04
	60-90	19.6	18.3	18.1	16.4
	90-120	11.7	11.7	19.6	19.6
	120-150	9.00	9.28	16.3	15.7
	150-180	6.11	6.16	11.8	12.6
	180-210	5.06	5.36	11.7	11.1
	210-240	3.04	3.36	4.98	5.33
	240-270	2.56	2.69	3.68	4.11

[0893]

	270-300	1.39	1.78	2.42	2.70
	300-330			1.52	1.79
	330-360			0.89	1.02
总肠滤液		83.9	81.5	99.5	97.8
内腔样品		1.44	1.50	1.17	1.21
残留物	胃	1.43	2.47	0.84	1.31
	肠	12.4	12.4	2.20	2.76
总残留物		13.8	14.9	3.04	4.07
回收率		99.2	97.8	103.7	103.1

[0894] 表18

[0895]

肠腔浓度	TP#1，50 mg 禁食		TP#1，50 mg 进食	
（μg/mL）	运行 1	运行 2	运行 1	运行 2
30 min	124	115	24.3	21.6
60 min	118	119	77.2	59.2
90 min	84.0	119	54.1	74.6
120 min	57.2	52.6	77.4	75.6
150 min	39.3	34.2	62.9	65.4
180 min	23.6	22.2	38.4	39.7
210 min	13.1	14.0	21.8	25.4
240 min	9.57	11.4	13.0	17.0
270 min	6.34	7.44	9.56	10.4
300 min	5.01	5.17	5.96	6.70
330 min			3.70	4.26
360 min			2.40	3.05

[0896] 为了校正回收率的差异,除非另有说明,以下描述的结果表示为回收率的百分比。

[0897] 平均小肠(P)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮生物可及性在禁食状态条件下为回收率的84.0±0.7%,并且在进食状态条件下为回收率的95.4±0.5%(表19)。在进食状态条件下化合物49a的结晶形式A的增加的生物可及性表明小的积极食物效应。这些实验的单个结果表示为摄入的百分比(摄入的%)并且肠房室中的管腔浓度在表17和18中呈现。每个测试产物的表示为回收率的百分比(回收率的%)的值见于图9和图10中。

[0898] 表19:执行的所有tiny-TIM运行的总(P)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧

[0899] 基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮、腔样

[0900] 品、剩余物值(回收率的%)和回收率(摄入的%)(呈现平均值±标准差(stdevp))

[0901]

阶段 2 结果（回收率的%）	禁食状态	进食状态
生物可及性	84.0 ± 0.7	95.4 ± 0.5
内腔样品	1.49 ± 0.04	1.15 ± 0.02
总剩余物	14.5 ± 0.6	3.44 ± 0.51
回收率（摄入的%）	98.5 ± 0.7	103.4 ± 0.3

[0902] 在禁食状态的60-90分钟之间收集的样品中以及在进食状态条件的90-120分钟之间收集的样品中观察到(P)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮生物可及性的最高水平(BAmax)(图10和表20)。平均T_{max}时间间隔处的各个BA_{max}值如下:对于禁食状态运行,回收率的18.7%和19.7%,对于进食状态运行,回收率的18.9%和19.1%。这意味着尽管在进食状态

条件下测试时T_{max}移位,但在禁食和进食状态条件下,BA_{max}值保持相似。

[0903] 表20:对于阶段2tiny-TIM运行的T_{max}和BA_{max}(对于BA_{max}值,呈现平均值±标准差)

[0904]

阶段2 T_{max}和BA_{max}	禁食状态	进食状态
T_{max}（min）	60-90	90-120
BA_{max}（回收率的%）	19.2±0.5	19.0±0.1

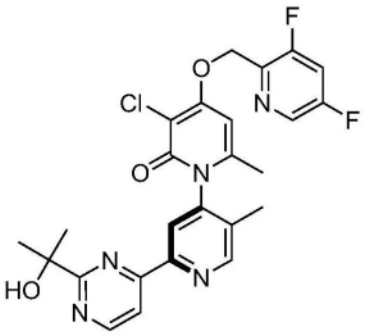
[0905] 为了深入了解在tiny-TIM实验期间(P)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮的肠道浓度,在如上所示的不同时间点收集来自肠房室的管腔样品。这些样品的提供对总管腔API浓度的快速洞察的结果在图11中示出。如预期的,禁食状态总管腔浓度在实验的前60分钟内最高,这与禁食状态的20分钟的胃排空半衰期相对应。对于进食状态,胃排空半衰期为80分钟,因此生成与进食状态条件下较慢的胃排空相对应的管腔浓度曲线。

[0906] 实施例9:p38抑制效力和p38/MK2底物选择性

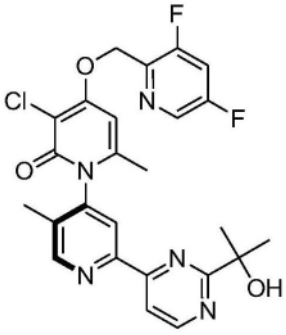
[0907] 该研究评估在抑制p38途径中本发明的化合物的效力。p38经由磷酸化激活MK2和PRAK,然后MK2和PRAK两者都与Hsp27相互作用,从而导致增加的炎症以及降低的处理休克的能力。该研究测量将MK2和PRAK的激活抑制一半所必需的本发明化合物的量。这是对本发明化合物在帮助减小炎症响应方面的有效程度的测量,这帮助治疗许多疾病(包含自身免疫病况、淋巴瘤和类风湿性关节炎)。在酶测定中评估化合物的新型MK2底物选择性抑制机制,酶测定对抑制剂在阻滞p38/MK2方面的效力与在来源于HSP-27的肽底物的p38/PRAK诱导的磷酸化方面的效力进行比较。使用p38α/MK2和p38α/PRAK级联确定形式评估化合物抑制激活的磷酸化p38α的能力。通过p38α磷酸化GST-MK2或GST-PRAK的能力确定p38α的激酶活性。通过测量荧光标记的MK2/PRAK特异性肽底物Hsp27肽(FITC-KKKALSRQLSVAA)的磷酸化来定量p38α对MK2或PRAK的激活。使用IMAP技术(美谷分子(Molecular Devices),加利福尼亚州森尼韦尔)定量Hsp27肽的磷酸化。在384孔板(Greiner,781280)中在20mM HEPES pH7.5、10mM $MgCl_2$、0.01% Triton X-100、0.01% BSA、1mM DTT和2% DMSO中进行激酶反应。抑制剂浓度在0.02-30000nM之间变化,而Hsp27肽底物和MgATP分别保持恒定在1μM和10μM。添加激活的p38α至30pM的最终浓度,用于在级联反应中与非磷酸化的1nM GST-MK2反应。对于p38α/PRAK级联,未激活的GST-PRAK保持恒定在10nM,而添加p38α至200pM的最终浓度。在室温孵育激酶反应,并且在120分钟之后通过IMAP结合溶液的添加淬灭。在这些条件下,使大约20%的底物Hsp27肽磷酸化。除了预孵育实验以外,通过激活的p38α的添加引发反应,在预孵育实验中,通过Hsp27肽和MgATP的添加引发反应。在添加ATP和Hsp27肽以引发催化之前,p38α与抑制剂或者p38α与未激活的GST-MK2或者未激活的GST-PRAK与抑制剂的预孵育在室温以2×最终测定浓度进行240分钟。由剂量响应IC_{50}值或者来自p38α/MK2级联测定的Ki值定量p38α化合物抑制效力,而将底物选择性计算为p38α/PRAK IC_{50}值:p38α/MK2IC_{50}值的比率。预期在该测定中评估的本文所描述的化合物在p38MAP激酶介导的疾病(如自身免疫疾病和淋巴瘤)的治疗中提供治疗益处。

[0908] 根据上文描述的测定测试化合物,从而产生下文所述的IC_{50}值。

[0909]

化合物	结构	p38/MK2 IC_{50} (μM)	p38/PRAK IC_{50} (μM)	选择性比率
化合物 49a		0.021	8.1	385x

[0910]

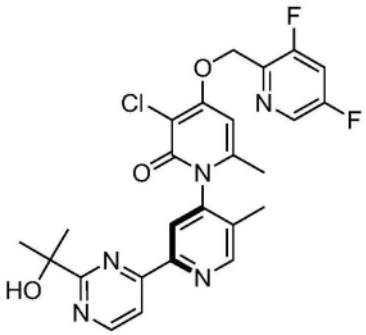
化合物	结构	p38/MK2 IC_{50} (μM)	p38/PRAK IC_{50} (μM)	选择性比率
化合物 49b		3.48	12.5	3.6

[0911] 实施例10:人类单核细胞中细胞因子的调控

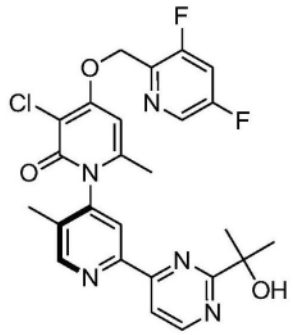
[0912] p38途径已被证明对包含TNFa、IL-1β和IL-6的许多促炎性细胞因子的生物合成至关重要。因此,p38MAP激酶途径的抑制将通过减少促炎性细胞因子的生物合成来降低炎性反应。该研究显示了将TNFα、IL-6和IL-1β(促炎性细胞因子)的生物合成抑制一半所需的本发明化合物的量。这反映了本发明化合物在帮助降低炎症方面的作用,这种作用有助于治疗许多疾病,包含自身免疫病况、淋巴瘤和类风湿性关节炎。使用人类U937细胞系对p38抑制剂阻断细胞因子产生的效力和功效进行了评估。U937人类前单核细胞系从美国典型培养物保藏中心(Rockville,MD)获得。这些细胞分化为如Burnette(Burnette et al,(2009).SD0006:a potent,selective and orally available inhibitor of p38MAP Kinase,Pharmacology 84(1):42-60)所述的单核细胞/巨噬细胞表型。将经分化的U937细胞(人外周血单核细胞(hPBMC))接种到完全培养基中的96孔组织培养板(200000个细胞/孔)中。在24小时后,在化合物存在或不存在的情况下对细胞进行60分钟预处理,并且随后用LPS(0.1μg/mL)刺激4小时。随后收集培养基用于通过ELISA确定TNFα、IL-6或IL-1β水平。使用四参数逻辑模型从重组蛋白标准曲线外推细胞因子浓度,并在迭代到最佳最小二乘拟合后求解IC_{50}。在该测定中评估的上文描述的化合物预期在p38MAP激酶介导的疾病(如淋巴瘤或炎症)的治疗中提供治疗益处。

[0913] 根据上文描述的测定测试化合物,从而产生下文所述的IC_{50}值:

[0914]

化合物	结构	hPBMC TNFα IC_{50} (μM)	hPBMC IL-1β IC_{50} (μM)	hPBMC IL-6 IC_{50} (μM)
化合物 49a		0.004	0.012	0.145

[0915]

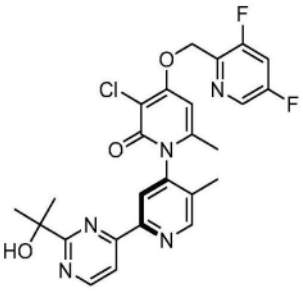
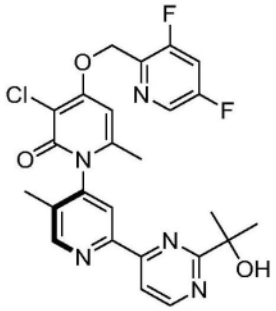
化合物	结构	hPBMC TNFα IC_{50} (μM)	hPBMC IL-1β IC_{50} (μM)	hPBMC IL-6 IC_{50} (μM)
化合物 49b		>10000	>10000	>10000

[0916] 实施例11:人类单核细胞中的磷蛋白分析

[0917] 该研究显示本发明化合物在抑制JNK途径中的有效性和选择性。JNK途径通过促进炎性细胞因子的产生而导致炎症增加。该途径的抑制将导致炎症减少,因此将治疗许多疾病,包含自身免疫性疾病、淋巴瘤和类风湿性关节炎。经典的p38抑制剂阻断p38的下游底物的磷酸化,同时提高平行途径(如JNK)的活性。分别使用phospho-HSP27和phospho-JNK对这两种途径进行不同类别的p38抑制剂对p38和JNK途径调控的影响的评估。使用人类U937细胞系对p38抑制剂影响磷蛋白水平的效力和功效进行了评估。U937人类前单核细胞系从美国典型培养物保藏中心(Rockville,MD)获得。这些细胞分化为如Burnette(Burnette et al,(2009).SD0006:a potent,selective and orally available inhibitor of p38MAP激酶,Pharmacology 84(1):42-60)所述的单核细胞/巨噬细胞表型。悬浮细胞(在T75cm^2组织培养瓶中每毫升大约50万个)在含有10%胎牛血清(FBS)和抗生素的RPMI中生长。在第一天,将佛波醇12-十四酸酯13-乙酸酯(PMA,20ng/mL)添加到培养瓶中,并且将细胞在37℃/5%CO_2下孵育过夜。在第二天通过离心洗涤细胞并且将其重悬于不含PMA的新鲜培养基中。在第三天通过刮取、离心和以每毫升100万个的密度将其重悬在新鲜培养基中来收获贴壁细胞。然后将PMA分化的U937细胞分配到96孔平底组织培养板的每个孔中(100mL/孔),并且允许100000个细胞/孔恢复、孵育、过夜。在测定当天,向板添加新鲜培养基(50mL/孔),然后添加化合物(25mL/孔,浓度响应)1小时。在100mL的最终测定体积中,用LPS(100ng/mL)刺激细胞。30分钟后,添加完全裂解缓冲液(50mL/孔MSD Tris裂解缓冲液,补充有蛋白酶抑制剂和磷酸酶抑制剂),并且在-20℃冷冻储存之前,将板置于4℃的振荡器上30分钟。将细胞裂解物(25mL/孔)解冻并从测定板转移到Meso Scale检测板中,用于确定磷酸化-Hsp27/总Hsp27或磷酸化-JNK/总JNK。

[0918] 根据上文描述的测定测试化合物,从而产生下文所述的IC_{50}和EC_{50}值:

[0919]

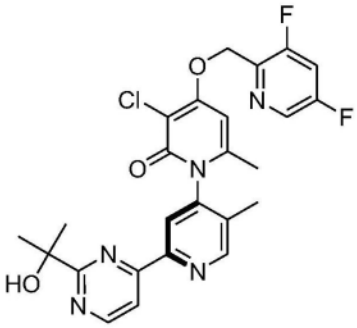
化合物	结构	pHSP27/总 HSP27 IC_{50}(nM)	pJNK/总 JNK EC_{50}(nM)	选择性比率
化合物 49a		1.15x	117x	102x
化合物 49b				

[0920]

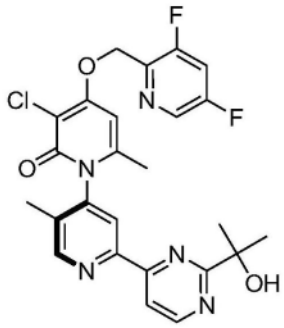
[0921] 实施例12:自人类全血的内毒素诱导的细胞因子产生:将人类全血(HWB;25-45mL)从不含NSAID的供体收集到含有肝素钠(10mL,158USP单位)的真空采血管收集管中,合并轻轻摇晃,然后将其分配到96孔圆底组织培养板(180mL/孔)的每个孔中。添加化合物(10mL/孔,浓度响应)并且使用一次性96聚丙烯针工具轻轻混合15-20秒,然后将板在37℃/5%CO_2下孵育1小时。在200mL的最终测定体积中,用LPS(100ng/mL)刺激HWB。3小时后,将板以240×g旋转5分钟以沉淀红细胞。小心地将血浆转移到另一个96孔圆底板并且用测定培养基(含有10%胎牛血清(FBS)和抗生素的DMEM)稀释2倍。最后,将稀释后的血浆(25mL/孔)转移到Meso Scal检测板中,用于IL-1、IL-6或TNFα的确定。

[0922] 根据上文描述的测定测试化合物,从而产生下文所述的IC_{50}和EC_{50}值:

[0923]

化合物	结构	HWB TNFα IC_{50} (μM)	HWB IL-1β IC_{50} (μM)	HWB IL-6 IC_{50} (μM)
化合物 49a		0.013	0.006	0.035

[0924]

化合物 49b				

[0925] 实施例13:A549细胞中IL-1诱导的IL-6产生的确定

[0926] 使贴壁A549细胞(每个T75cm^{2}组织培养瓶大约500万个)在含有10%胎牛血清(FBS)和抗生素的F-12K培养基中生长。细胞用胰蛋白酶处理、洗涤并且以每毫升30万的浓度重悬。随后将A549细胞分配到96孔平底组织培养板的每个孔中(100mL/孔),并且允许30000个细胞/孔恢复、孵育、过夜。在测定当天,向板添加新鲜培养基(50mL/孔),然后添加化合物(25mL/孔,浓度响应)1小时。在100mL的最终测定体积中,用LPS(100ng/mL)刺激细胞。3小时后,将培养基(25mL/孔)从测定板转移到Meso Scale定制涂层检测板,用于确定IL-6水平。将检测板在4℃下孵育过夜,然后在室温下添加磺基标记的抗体混合物(25mL/孔)1小时,同时剧烈振动。添加读取缓冲液(150mL/孔,用dH_2O稀释4倍的MSD 4×读取缓冲液),并且使用Meso Scale Sector Imager 6000读板。在检测板受到电刺激后,读取缓冲液中的共反应物增强电化学反应,从而导致以光的形式的能量释放。通过内部CCD相机捕获该信号并定量。使用MTT测定确定A549细胞的活力。在细胞与LPS孵育3小时并收集培养基后,将测定板倒置并轻轻拍打以去除任何剩余的液体。添加MTT(在测定培养基中制备的1mg/mL溶液)(100mL/孔)并且将板放回37℃/5%CO_2培养箱中3小时。将板再次倒置以去除任何液体并且允许干燥过夜。添加异丙醇(100mL/孔)以溶解所得到的甲臜晶体,并且使用Molecular Devices SpectraMax分光光度计在570nm/650nm读板。

[0927] 实施例14:类风湿性关节炎滑膜成纤维细胞(RASF)中IL-1β诱导的前列腺素产生

[0928] 类风湿性关节炎滑膜成纤维细胞(RASF)来源于正在接受全膝置换的女性RA患者的发炎滑膜。从相邻的软骨分离滑膜组织,并且用胶原酶分散成单个细胞。细胞被扩大并储存。如上文Burnette(同上)所述进一步培养RASF细胞。将RASF细胞接种到完全生长培养基中的96孔组织培养板(5×10^{4}个细胞/孔)中。24小时后,将培养基更换为含有1%FBS的新鲜生长培养基。用系列浓度(30000-0.01nM)的化合物或二甲基亚砜(DMSO)溶媒对照处理细胞1小时,然后在37℃用1ng/mL IL-1β(R&D Systems,Minneapolis,MN)刺激18-20小时并且条件培养基收集。通过ELISA(Cayman Chemical,Ann Arbor,MI)对培养基中的PGE_2水平进行定量。在该测定中评估的上文描述的化合物预期在p38MAP激酶介导的疾病(如淋巴瘤或类风湿性关节炎)的治疗中提供治疗益处。

[0929] 实施例15:HUVEC细胞中的底物选择性

[0930] 当通过选择性抑制p38/MK2的生化表征步骤鉴定化合物时,接下来将其置于基于细胞的测定中以验证酶对细胞的可翻译性。这些测定采用人类脐静脉内皮细胞(HUVEC)以证明Hsp27磷酸化(p38/MK2活化的生物标志物)的抑制,同时保留与p38的另一个下游底物MSK连接的组织因子(TF)的产生。在96孔形式中,用系列稀释的化合物(包含作为参考的非

选择性p38抑制剂或用于对照的溶媒)处理贴壁HUVEC(5代或更少)1小时。对于Hsp27磷酸化,随后用500pg/mL IL-1β刺激细胞0.5小时,去除培养基,裂解细胞,并且通过酶联免疫吸附测定(ELISA)(Life Technologies,Carlsbad,CA)定量裂解液中磷酸化-hsp27。TF释放的程序是类似的基于ELISA的测定(American Diagnostica,Stanford,CT),除了IL-1β刺激持续5小时。TF抑制IC_{50}:HSP27磷酸化抑制IC_{50}的比率被定义为这些细胞中的底物选择性指数。在该测定中评估的上文描述的化合物预期在p38MAP激酶介导的疾病(如淋巴瘤和自身炎性疾病)的治疗中提供治疗益处。

[0931] 实施例16:犬B细胞生长调控

[0932] p38MAP激酶抑制剂已经示出独特地抑制犬B细胞增殖和存活。对犬B细胞的该选择性作用可以用于犬B细胞淋巴瘤(在美国影响>40000只伴侣动物的致命疾病)的治疗性处理中。p38抑制剂对B细胞生长的影响的定量是B细胞淋巴瘤中疗效的细胞指标。在该测定中评估的上文描述的化合物预期在治疗p38MAP激酶介导的疾病(如淋巴瘤)的治疗中提供治疗益处。这些测定采用圣路易斯大学动物护理和使用委员会与第七波实验室合作批准的方案获得的比格犬脾脏。通过Histopaque 1077离心从脾细胞中分离白细胞。为了评估对增殖的影响,随后在存在溶媒或测试化合物的情况下,将白细胞在96孔板中培养48小时。用LPS刺激细胞以进行TLR4刺激、金黄色葡萄球菌B细胞有丝分裂原或伴刀豆球蛋白-AT细胞有丝分裂原,然后用BRDU结合ELISA(Roche,Mannheim,Germany)对增殖进行定量。对于细胞凋亡实验,将白细胞铺在96孔聚丙烯U底板上,并且在不存在或存在放线菌素D或放线菌酮(如果需要增加凋亡率)的情况下,用p38MAP激酶抑制剂或星形孢菌素(作为阳性对照)处理直至24h。使用Caspase-Glo 3/7发光测定法(Promega,Madison,WI)确定细胞凋亡。在这两种测定中,将在抑制剂浓度增加的情况下孵育后生成的值与没有抑制剂的阴性对照进行比较。

[0933] 实施例17:大鼠中LPS诱导的TNFα产生

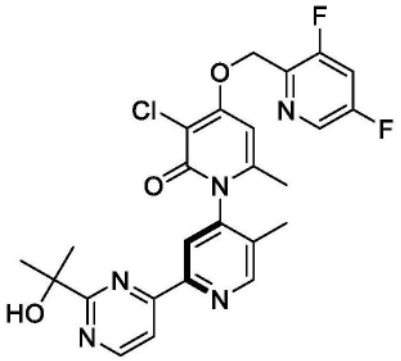
[0934] 大鼠在口服给药前禁食18小时,并且在整个实验过程中允许自由饮水。每个治疗组由五只动物组成。将化合物制备为在由0.5%甲基纤维素(Sigma Aldrich,St.Louis,MO)、0.025%吐温20(Sigma Aldrich)组成的溶媒中的悬浮液。通过口服管饲法以1mL的体积施用化合物或溶媒。每个实验使用两个溶媒组来控制实验内的变异性。在化合物静脉注射后4小时在0.5mL无菌盐水(Baxter Healthcare,Deerfield,IL)中以1mg/kg的剂量施用LPS(大肠杆菌血清型0111:B4,Sigma Aldrich)。LPS注射后90分钟(对应于最大TNFα和IL-1β产生的时间点)经由心脏穿刺将血液收集在血清分离管中。凝固后,取出血清并储存在-20℃下,并且通过ELISA(Burnette同上)定量IL-1β和TNFα水平。在该测定中评估的上文描述的化合物预期在p38MAP激酶介导的疾病(如淋巴瘤或炎症)的治疗中提供治疗益处。

[0935] 公开内容的实施方案

[0936] 尽管本文已经详细描绘和描述了优选的实施方案,但是对于相关领域的技术人员显而易见的是,在不背离本发明的精神情况下,可以进行各种修改、添加、替换等,并且因此这些被认为在所附权利要求中所限定的本发明的范围内。

[0937] 本发明还提供下列非限制性实施方案。

[0938] 实施方案1是化合物49a的结晶形式:

[0939] 

[0940] (P)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧

[0941] 基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-

[0942] 二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮

[0943] 化合物49a。

[0944] 实施方案2是实施方案1所述的结晶形式,其中化合物49a是游离碱。

[0945] 实施方案3是实施方案1和2中任一项所述的结晶形式,其中化合物49a的结晶形式是形式A。

[0946] 实施方案4是实施方案3所述的结晶形式,其中形式A的特征在于具有以在约9.78的角度2θ(±0.2)表示的峰的XRPD图谱。

[0947] 实施方案5是实施方案3所述的结晶形式,其中形式A的特征在于具有以在约9.78和约15.51的角度2θ(±0.2)表示的峰的XRPD图谱。

[0948] 实施方案6是实施方案3所述的结晶形式,其中形式A的特征在于具有以在约9.78、约15.51、约19.6和约25.92的角度2θ(±0.2)表示的峰的XRPD图谱。

[0949] 实施方案7是实施方案3所述的结晶形式,其中形式A的特征在于具有以在约9.78、约15.34、约15.51、约19.6、约20.57、约21.01、约25.92、约29.05和约29.48的角度2θ(±0.2)表示的峰的XRPD图谱。

[0950] 实施方案8是实施方案3所述的结晶形式,其中形式A的特征在于DSC曲线,DSC曲线包括件具有约188℃的起始温度的初始吸热熔融事件,随后在约196℃的放热再结晶事件以及在约254℃的最终急剧吸热熔融事件。

[0951] 实施方案9是实施方案1-8中任一项所述的结晶形式,其中结晶形式还包括不超过约20mol%的化合物49a的对应的M异构体。

[0952] 实施方案10是实施方案1-8中任一项所述的结晶形式,其中结晶形式还包括不超过约0.25mol%的化合物49a的对应的M异构体。

[0953] 实施方案11是实施方案1-8中任一项所述的结晶形式,其中结晶形式基本上不含化合物49a的对应的M异构体。

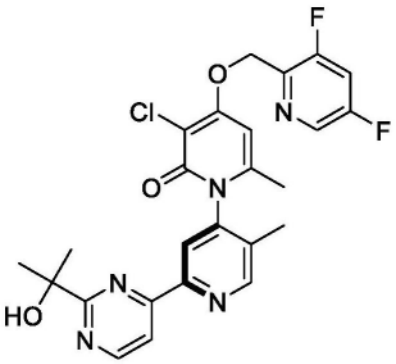
[0954] 实施方案12是实施方案1-11中任一项所述的结晶形式,其中化合物49a具有约95%或更高的化学纯度。

[0955] 实施方案13是实施方案1-12中任一项所述的结晶形式,其中化合物49a的所述结晶形式含有不超过约20mol%的其他固体形式。

[0956] 实施方案14是实施方案1-12中任一项所述的结晶形式,其中化合物49a的所述结晶形式含有不超过约0.25mol%的其他固体形式。

[0957] 实施方案15是实施方案1-12中任一项所述的结晶形式,其中化合物49a的所述结晶形式基本上不含其他固体形式。

[0958] 实施方案16是一种药物组合物,药物组合物包括化合物49a的结晶形式:

[0959] 

[0960] (P)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧

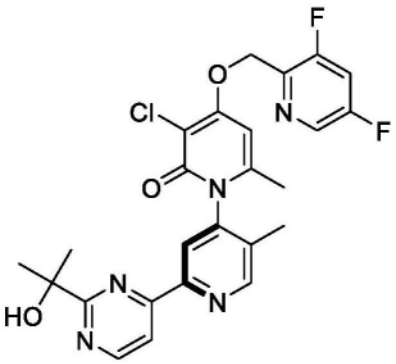
[0961] 基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-

[0962] 二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮

[0963] 化合物49a,

[0964] 以及药学上可接受的赋形剂。

[0965] 实施方案17是药物组合物,药物组合物包括化合物49a、或其药学上可接受的盐或其游离碱,和化合物49b、或其药学上可接受的盐或其游离碱:

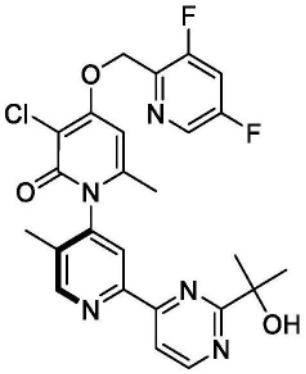
[0966] 

[0967] (P)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧

[0968] 基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-

[0969] 二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮

[0970] 化合物49a,

[0971] 

[0972] (M)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧

[0973] 基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-

[0974] 二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮

[0975] 化合物49b,

[0976] 其中化合物49a、或其药学上可接受的盐或其游离碱与化合物49b、或其药学上可接受的盐或其游离碱的摩尔比为约4:1;

[0977] 以及药学上可接受的赋形剂。

[0978] 实施方案18是如实施方案16和17中任一项所述的药物组合物,其中化合物49a是游离碱。

[0979] 实施方案19是实施方案16-18中任一项所述的药物组合物,其中化合物49a的结晶形式是形式A。

[0980] 实施方案20是实施方案19所述的药物组合物,其中形式A的特征在于具有以在约9.78的角度2θ(±0.2)表示的峰的XRPD图谱。

[0981] 实施方案21是实施方案19所述的药物组合物,其中形式A的特征在于具有以在约9.78和约15.51的角度2θ(±0.2)表示的峰的XRPD图谱。

[0982] 实施方案22是实施方案19所述的药物组合物,其中形式A的特征在于具有以在约9.78、约15.51、约19.6和约25.92的角度2θ(±0.2)表示的峰的XRPD图谱。

[0983] 实施方案23是实施方案19所述的药物组合物,其中形式A的特征在于具有以在约9.78、约15.34、约15.51、约19.6、约20.57、约21.01、约25.92、约29.05和约29.48的角度2θ(±0.2)表示的峰的XRPD图谱。

[0984] 实施方案24是实施方案19所述的药物组合物,其中形式A的特征在于DSC曲线,DSC曲线包括件具有约188℃的起始温度的初始吸热熔融事件,随后在约196℃的放热再结晶事件以及在约254℃的最终急剧吸热熔融事件。

[0985] 实施方案25是实施方案16-24中任一项所述的药物组合物,其中药物组合物还包括不超过约20mol%的化合物49a的对应的M异构体。

[0986] 实施方案26是实施方案16-24中任一项所述的药物组合物,其中药物组合物还包括不超过约0.25mol%的化合物49a的对应的M异构体。

[0987] 实施方案27是实施方案16-24中任一项所述的药物组合物,其中药物组合物基本上不含化合物49a的对应的M异构体。

[0988] 实施方案28是实施方案16-27中任一项所述的药物组合物,其中化合物49a具有约95%或更高的化学纯度。

[0989] 实施方案29是实施方案16-28中任一项所述的药物组合物,其中化合物49a的结晶形式含有不超过约20mol%的其他固体形式。

[0990] 实施方案30是实施方案16-28中任一项所述的药物组合物,其中化合物49a的结晶形式含有不超过约0.25mol%的其他固体形式。

[0991] 实施方案31是实施方案16-28中任一项所述的药物组合物,其中化合物49a的结晶形式基本上不含其他固体形式。

[0992] 实施方案32是实施方案16-31中任一项所述的药物组合物,其中治疗有效的量为约10mg至约300mg。

[0993] 实施方案33是实施方案32所述的药物组合物,其中治疗有效的量为约50mg。

[0994] 实施方案34是实施方案16-31中任一项所述的药物组合物,其中药物组合物是口服药物组合物。

[0995] 实施方案35是一种片剂,片剂包括实施方案1-32中任一项所述的药物组合物。

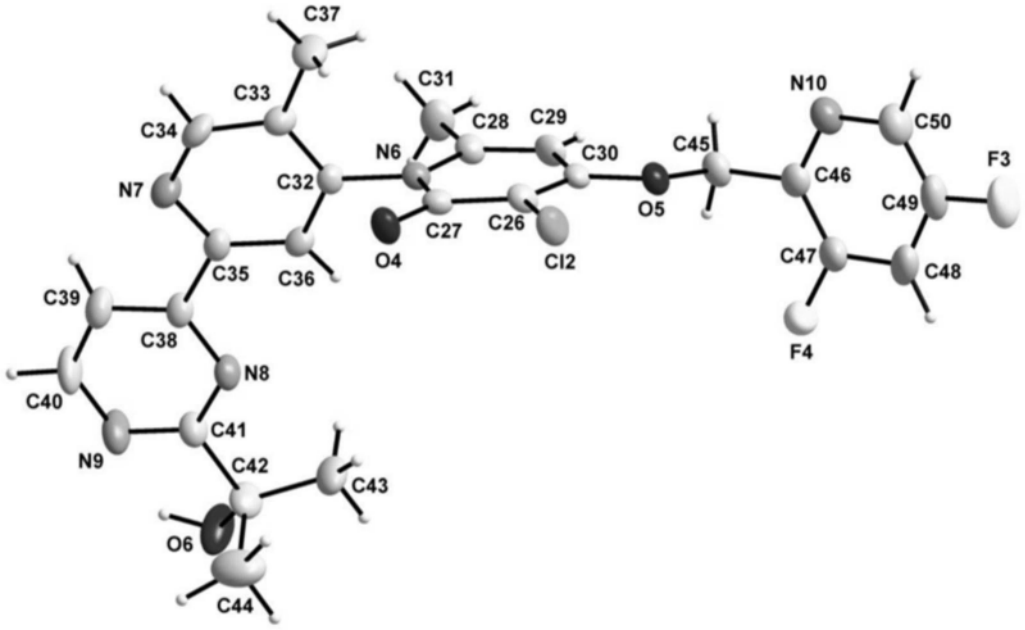

C37
C33
C31
C34
C28
C29
N10
C50
N6
C30
C45
F3
N7
C32
C46
O5
C49
C27
C26
O4
Cl2
C47
C48
C35
C36
C39
C38
F4
N8
C40
C41
N9
C42
C43
O6
C44

图1

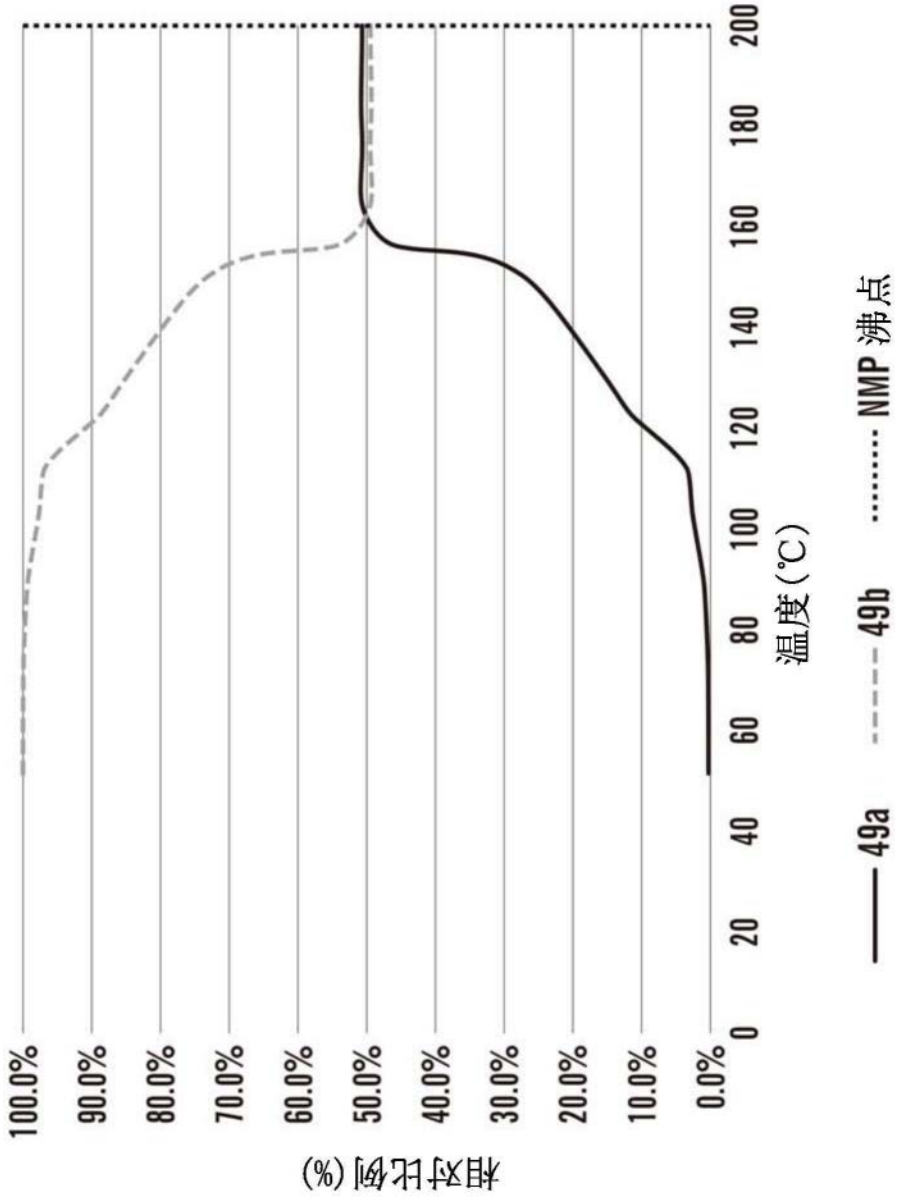

相对比例(%)
100.0%
90.0%
80.0%
70.0%
60.0%
50.0%
40.0%
30.0%
20.0%
10.0%
0.0%
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
温度(℃)
49a
49b
NMP 沸点

图2

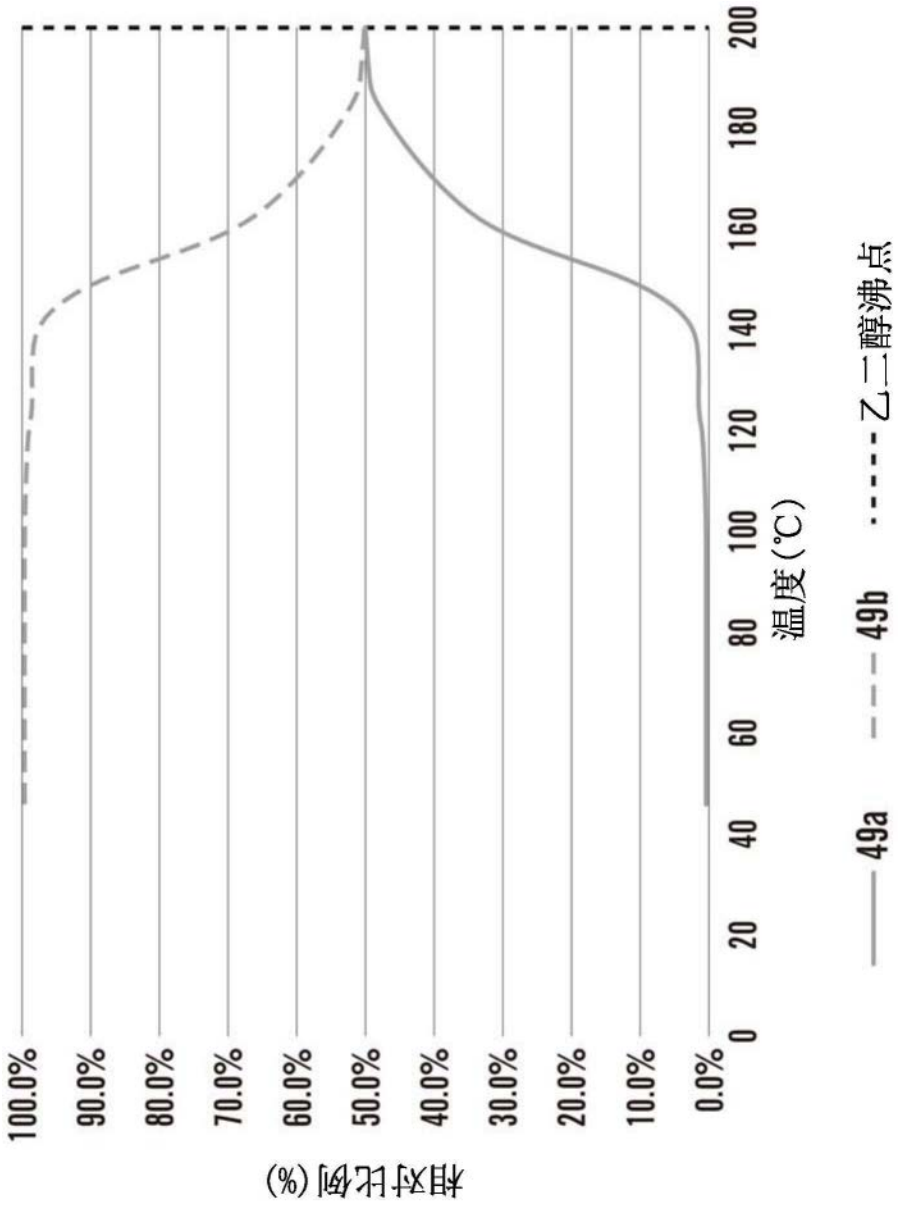

相对比例(%)
100.0%
90.0%
80.0%
70.0%
60.0%
50.0%
40.0%
30.0%
20.0%
10.0%
0.0%
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
温度(℃)
49a
49b
乙二醇沸点

图3

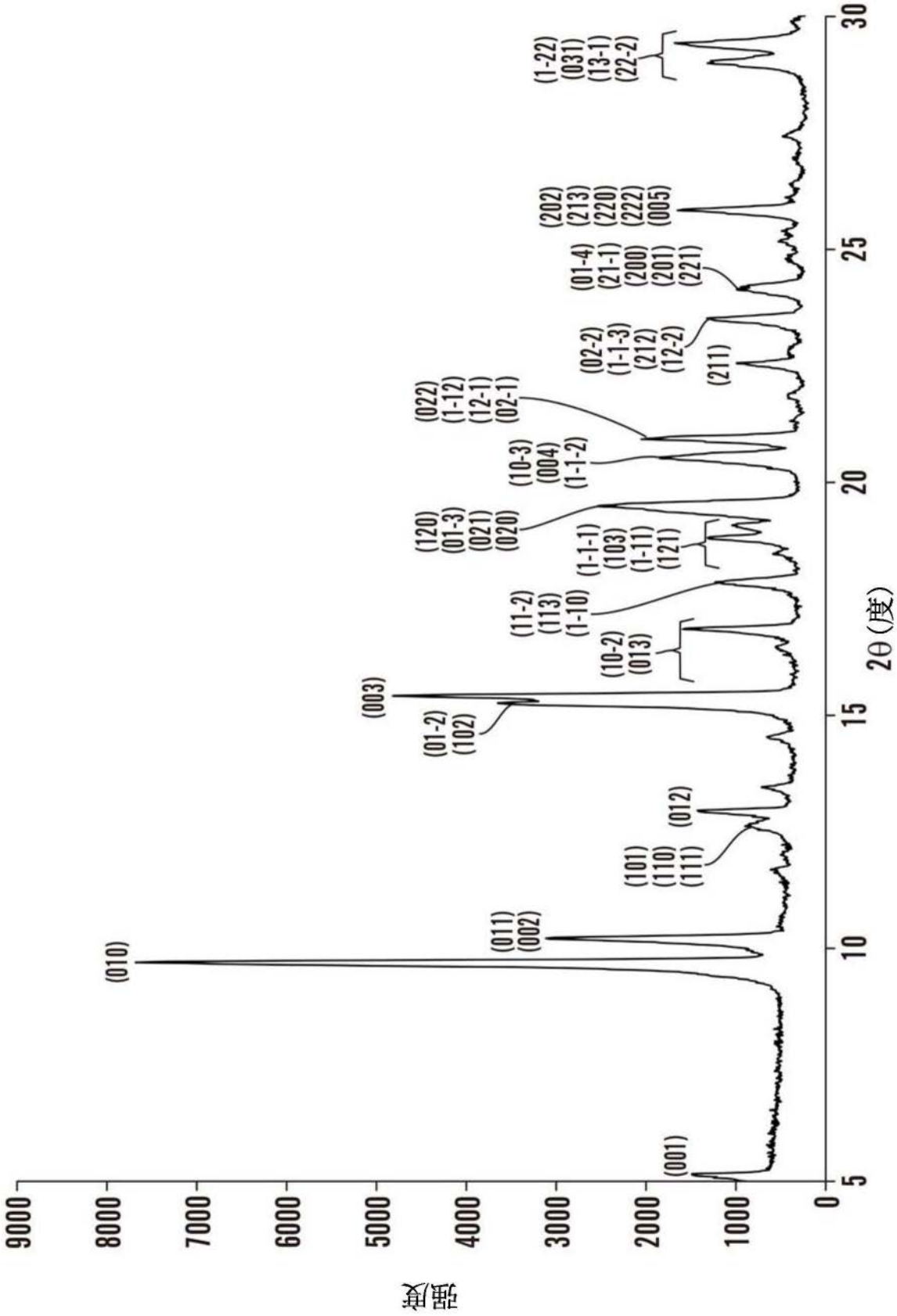

强度
2θ(度)
(001)
(010)
(011)
(002)
(101)
(110)
(111)
(012)
(01-2)
(102)
(003)
(10-2)
(013)
(11-2)
(113)
(1-10)
(120)
(01-3)
(021)
(020)
(1-1-1)
(103)
(1-11)
(121)
(022)
(1-12)
(12-1)
(02-1)
(10-3)
(004)
(1-1-2)
(211)
(02-2)
(1-1-3)
(212)
(12-2)
(01-4)
(21-1)
(200)
(201)
(221)
(202)
(213)
(220)
(222)
(005)
(1-22)
(031)
(13-1)
(22-2)

图4

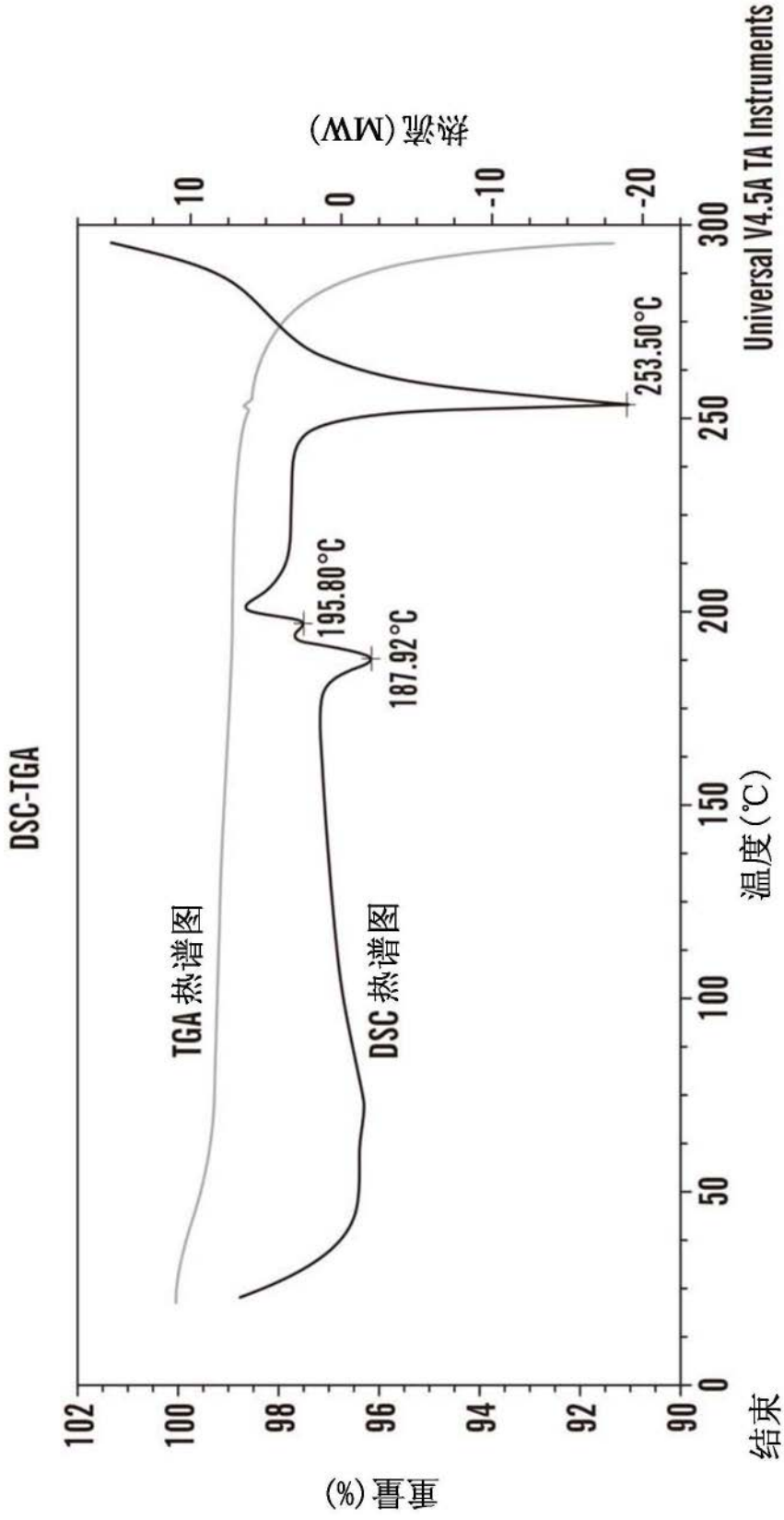

DSC-TGA
TGA 热谱图
DSC 热谱图
253.50°C
195.80°C
187.92°C
Universal V4.5A TA Instruments
温度(°C)
结束
重量(%)
热流(MW)

图5

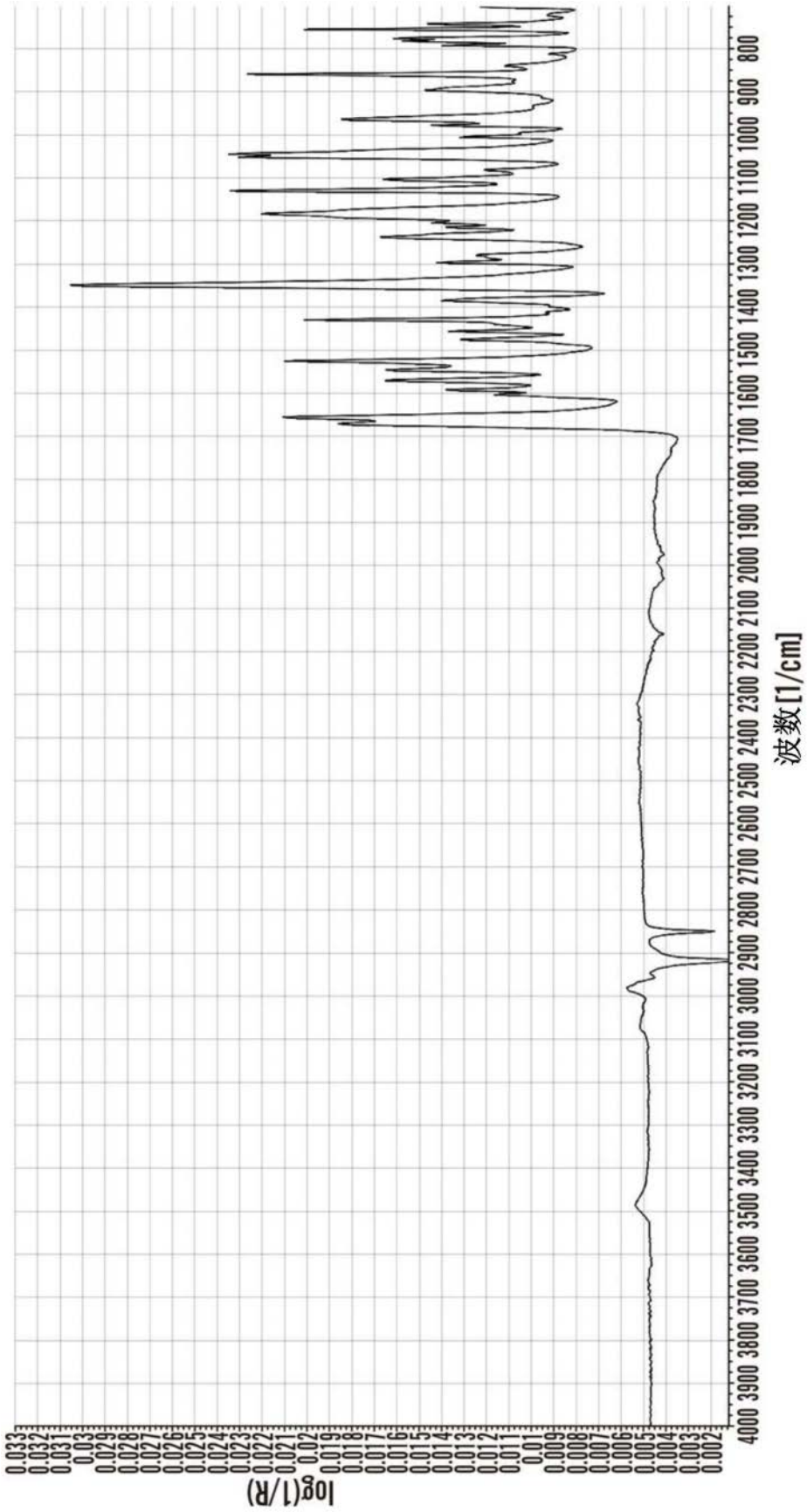

log(1/R)
0.033 0.032 0.031 0.03 0.029 0.028 0.027 0.026 0.025 0.024 0.023 0.022 0.021 0.02 0.019 0.018 0.017 0.016 0.015 0.014 0.013 0.012 0.011 0.01 0.009 0.008 0.007 0.006 0.005 0.004 0.003 0.002
4000 3900 3800 3700 3600 3500 3400 3300 3200 3100 3000 2900 2800 2700 2600 2500 2400 2300 2200 2100 2000 1900 1800 1700 1600 1500 1400 1300 1200 1100 1000 900 800
波数[1/cm]

图6

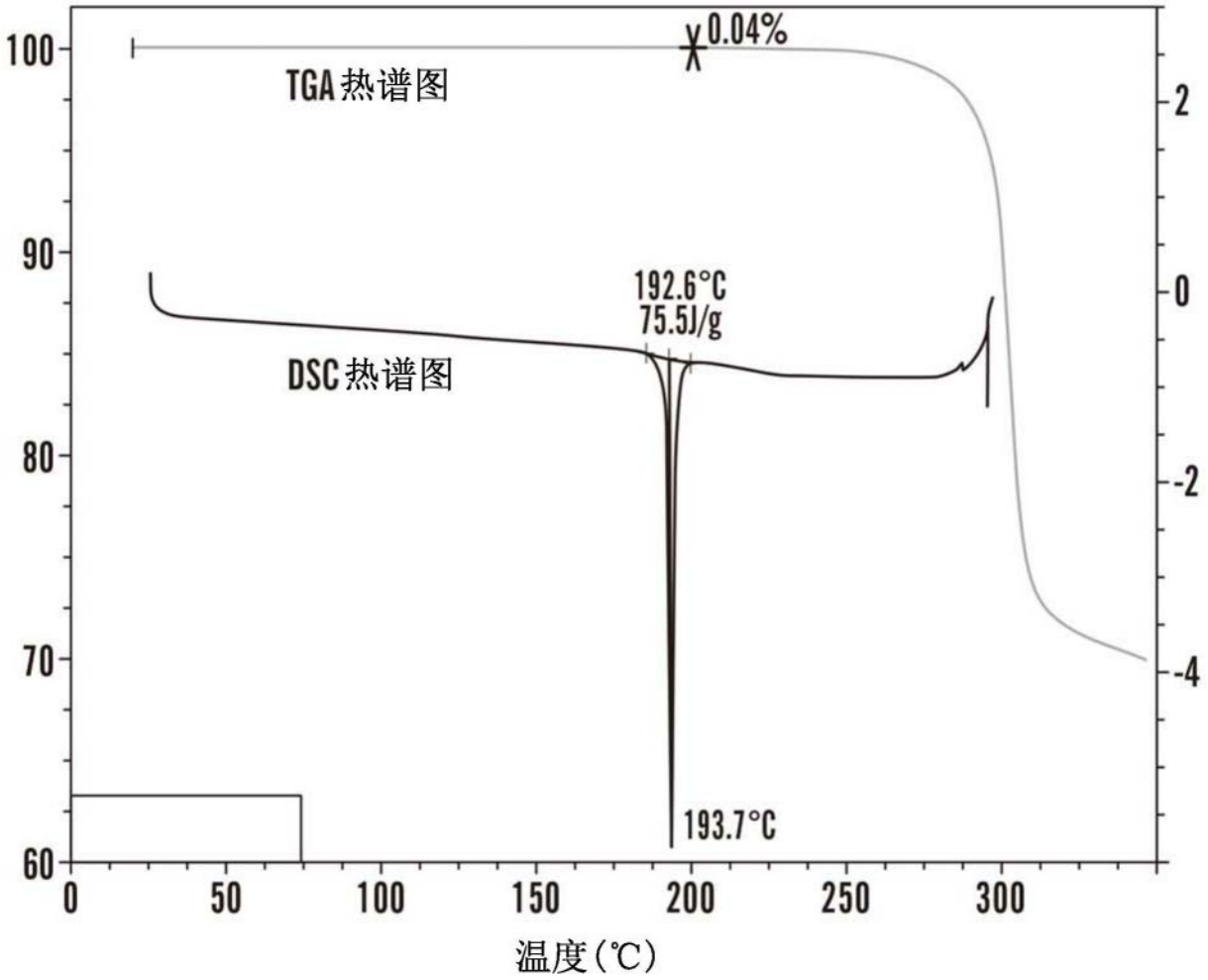
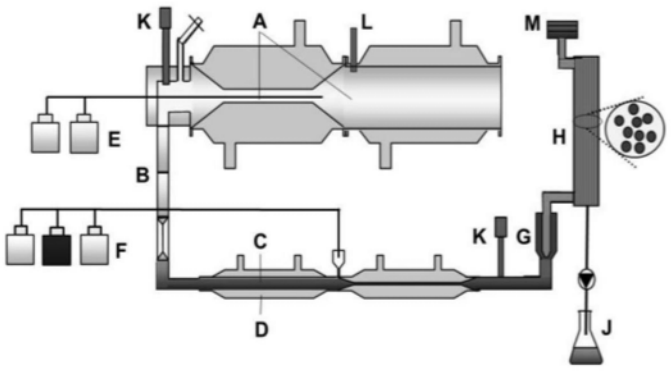


图7



Tiny-TIM系统
A: 胃房室
B: 幽门瓣
C: 肠内容物(chime)
D: 小肠房室
E: 唾液&胃分泌
F: 肠分泌
G: 预滤器
H: 半透膜单元
J: 过滤（生物可及的级分）
K: pH电极
L: 压力传感器
M: 水平传感器

图8

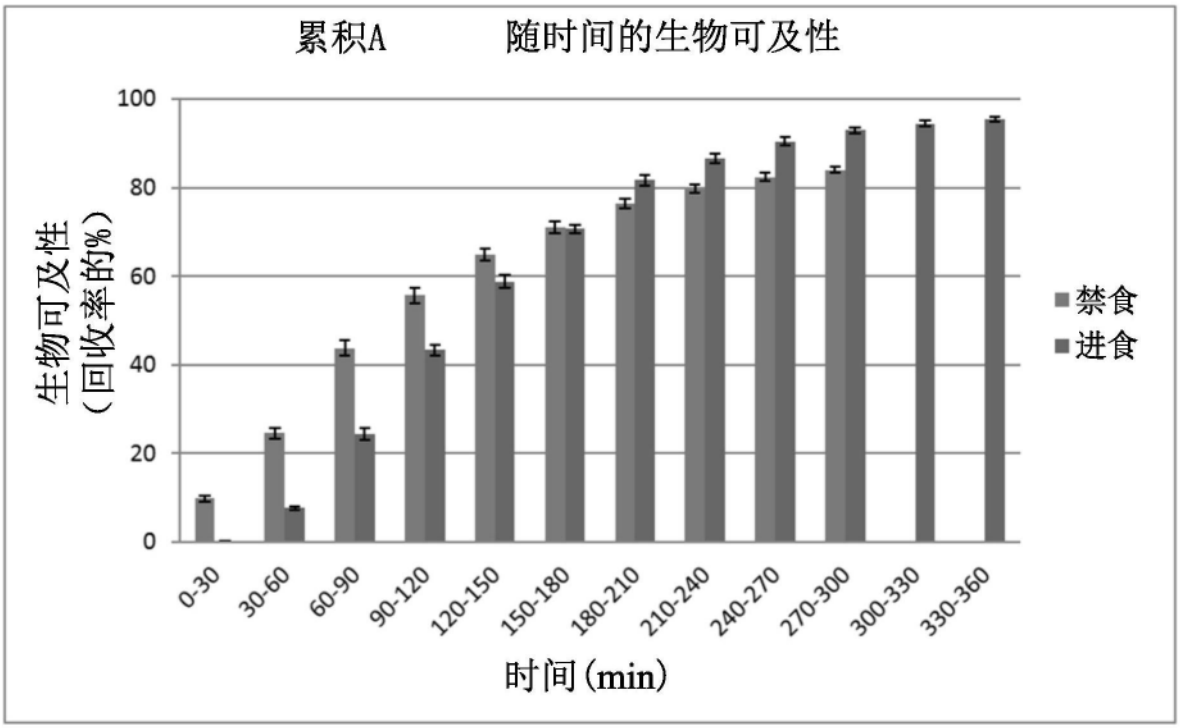

累积A 随时间的生物可及性
生物可及性（回收率的%）
100
80
60
40
20
0
0-30
30-60
60-90
90-120
120-150
150-180
180-210
210-240
240-270
270-300
300-330
330-360
时间(min)
禁食
进食

图9

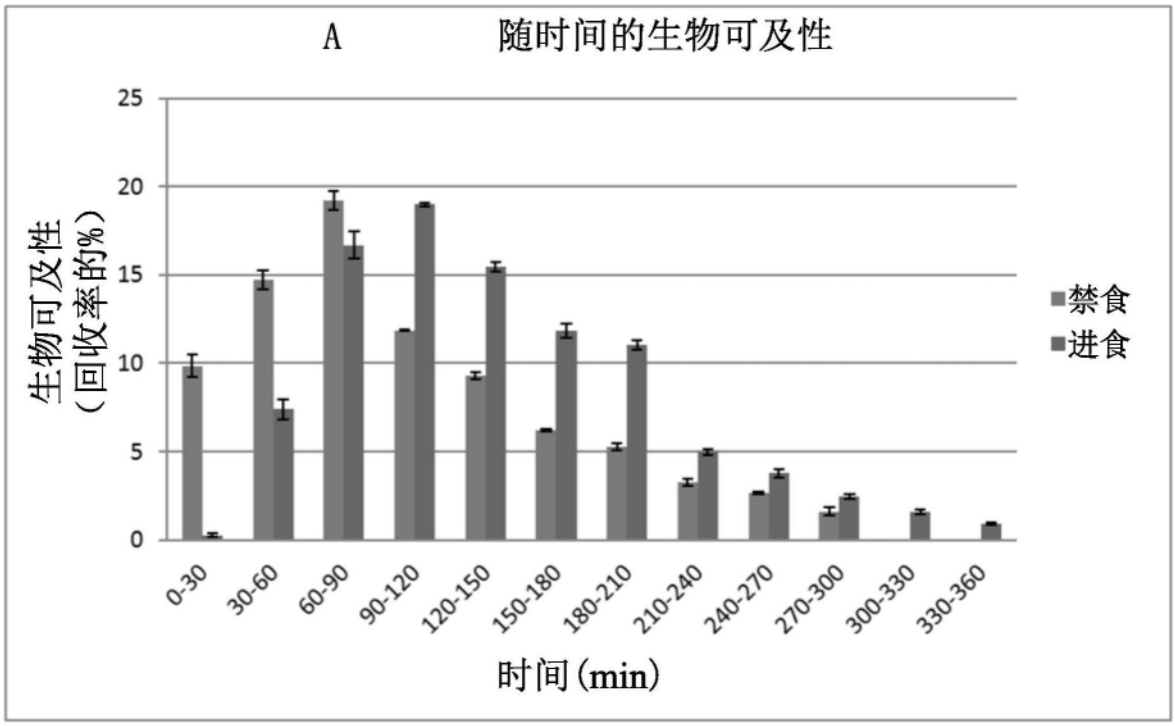

A 随时间的生物可及性
生物可及性（回收率的%）
25
20
15
10
5
0
0-30
30-60
60-90
90-120
120-150
150-180
180-210
210-240
240-270
270-300
300-330
330-360
时间(min)
禁食
进食

图10

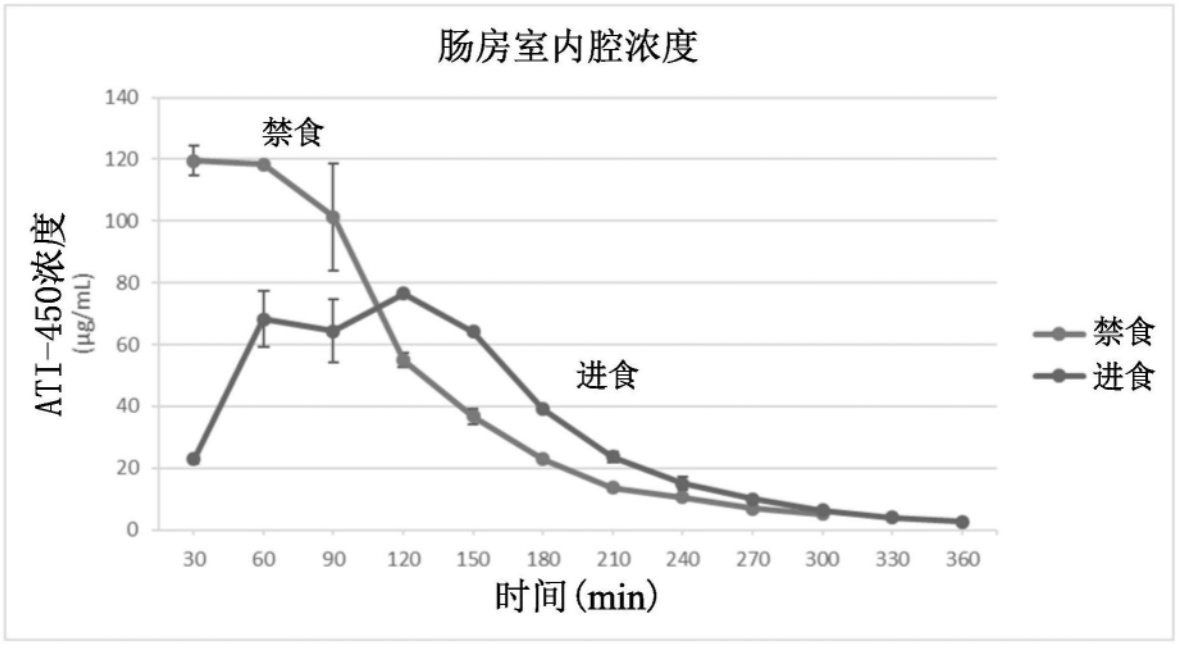

肠房室内腔浓度
ATI-450浓度
(μg/mL)
140
120
100
80
60
40
20
0
30
60
90
120
150
180
210
240
270
300
330
360
时间(min)
禁食
进食
禁食
进食

图11