

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D487/04

A61K 31/50 A61K 31/41

A61P 29/00

/(C07D487/04,233 : 00,
241 : 00)



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 99814597.1

[45] 授权公告日 2004 年 7 月 21 日

[11] 授权公告号 CN 1158283C

[22] 申请日 1999. 12. 11 [21] 申请号 99814597. 1

[30] 优先权

[32] 1998. 12. 17 [33] US [31] 60/112,653

[86] 国际申请 PCT/EP1999/009806 1999. 12. 11

[87] 国际公布 WO2000/035921 英 2000. 6. 22

[85] 进入国家阶段日期 2001. 6. 15

[71] 专利权人 霍夫曼 - 拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 陆建春 克里斯托夫·米舒

审查员 刘姝晶

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公
司

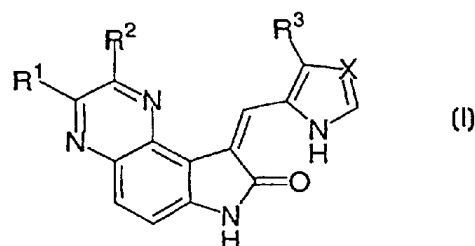
代理人 李 悦

权利要求书 2 页 说明书 20 页

[54] 发明名称 作为蛋白激酶抑制剂的 4 - 和 5 - 吡
嗪基羟吲哚

[57] 摘要

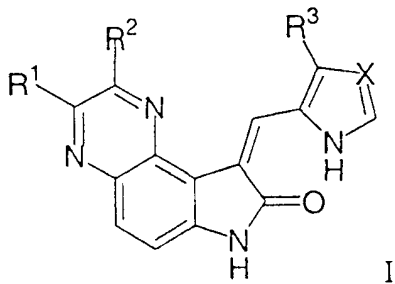
具有式(I)结构的 4, 5 - 吡嗪基羟吲哚抑制或
调节蛋白激酶, 尤其是 JNK 蛋白激酶, 它可用作消
炎剂, 尤其是治疗风湿性关节炎。



I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 下式化合物

5



10

其中, R^1 和 R^2 相互独立选自氢, 低级烷基, 苯基和呋喃基, 或者可选择地, R^1 和 R^2 可以形成具有 5 至 7 个碳原子的环,

R^3 是 $-OR^4$;

R^4 是低级烷基;

15

X 是 $-C-$,

其中

低级烷基指具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链饱和脂肪烃,

和上述化合物的药物可接受的盐。

2. 权利要求 1 的化合物, 其为(Z)-7,9-二氢-2,3-二甲基-9-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-8H-吡咯并[3,2-f]喹喔啉-8-酮。

3. 权利要求 1 的化合物, 其为(Z)-3-丁基-7,9-二氢-9-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-甲基-8H-吡咯并[3,2-f]喹喔啉-8-酮。

4. 权利要求 1 的化合物, 其为(Z)-2-丁基-7,9-二氢-9-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-3-甲基-8H-吡咯并[3,2-f]喹喔啉-8-酮。

25 5. 权利要求 1 的化合物, 其为(Z)-7,9-二氢-9-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-甲基-3-苯基-8H-吡咯并[3,2-f]喹喔啉-8-酮。

6. 权利要求 1 的化合物, 其为(Z)-7,9-二氢-9-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-3-甲基-2-苯基-8H-吡咯并[3,2-f]喹喔啉-8-酮。

30 7. 权利要求 1 的化合物, 其为(Z)-7,9-二氢-2,3-二-(2-呋喃基)-9-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-8H-吡咯并[3,2-f]喹喔啉-8-酮。

8. 权利要求 1 的化合物, 其为(Z)-1,3,5,6,7,8-六氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡咯并[3,2-a]吩嗪-2-酮。

9. 含有作为活性成分的权利要求 1-8 中任何一个化合物和药物可接受的载体或赋形剂的药物组合物。

5 10. 如权利要求 1-8 中任何一个所限定的式 I 化合物或其药物可接受的盐在制备含有这些化合物并且用于治疗 and/或控制炎症和神经变性疾病、或用于治疗实性肿瘤的医药中的应用。

11. 权利要求 10 的应用, 其中所述炎症和神经变性疾病是风湿性关节炎。

10 12. 权利要求 10 的应用, 其中所述实性肿瘤是乳腺或结肠肿瘤。

作为蛋白激酶抑制剂的 4-和 5-吡嗪基羟吡啶

5

蛋白激酶是一类调节多种细胞功能的蛋白质。这通过在蛋白底物上特定氨基酸的磷酸化实现,导致底物蛋白的构型改变。构型改变调节了底物的活性或与其它结合伙伴的相互作用能力。蛋白激酶的酶活性是指激酶将磷酸基加到底物上的速度。它可以,例如,通过测定作为时间函数的转化为产物的底物量而测量。底物的磷酸化在蛋白激酶的活性位点发生。

10

JNK(Jun N-端激酶)蛋白激酶(也称为“应激-活化蛋白激酶”或“SAPK”)是促分离原活化蛋白(MAP)激酶的成员。参见,例如,S. Gupta 等, EMBO J., 15 卷, No. 11, (1996) 2760-2770 页;和 yang 等, 自然, 289 卷 (1997, 10 月 23 日) 865-870 页。至少有十种 JNK 同种型是当前已知的。参见 Gupta 的上述文献。如其名称所示,JNK 的底物之一是 c-Jun。JNK 使 c-Jun 的 NH₂-端活化区在 Ser63 和 Ser73 上磷酸化,使 c-Jun 转录活性增加。参见 Gupta 的上述文献。另外,c-Jun 是介导立即早期基因表达的 AP-1 转录因子。参见,例如,A. Minden 等, Biochimica et Biophysica Acta 1333 (1997) F85-F104;和 A. Karin 等, Biochimica et Biophysica Acta, 1072 卷 (1991) 129-157 页。

20

JNK 蛋白激酶在对用促炎细胞因子处理细胞响应或者处于环境应激时被明显激活。因此,JNK 介导在 c-Jun 上的细胞外刺激作用。参见 Gupta 的上述文献。因此,JNK 是 AP-1 转录活性的生理调节剂。JNK 活性的抑制将抑制与增生性病征,例如炎症和神经变性(neuro-degenerative)疾病,特别是风湿性关节炎有关的炎症和免疫介体的依赖 AP-1 的转录。参见,例如 Swantek 等, 分子细胞生物学, 17 卷 (1997), 6274-6282 页; Maroney 等, J. Neuroscience, 18 卷 (1998, 1 月 1 日), 104-111 页;和 Minden 的上述文献, F92。

25

JNK 的大鼠同系物也被称为 SAPK(应激活化蛋白激酶)。SAPK 同种型与相应的 JNK 同种型共有重要的(>90%)序列一致性[比较 Kyriakis 等,

30

自然, 369 卷(1994, 5 月 12 日), 156-160 页和 Gupta 的上述文献]。JNK 和 SAPK 都能够使 c-Jun 底物磷酸化,因而具有非常相似的酶活性。JNK 和 SAPK 是被各种细胞外刺激激活的蛋白激酶级联的一部分。参见例如 Minden 的上述文献;和 Kyriakis 等, BioEssays 18 卷 (1996), 567-577 页。

5 JNK 和 SAPK 各自可以通过由双特异性 MAP 激酶激酶如 MKK4,SEK-1, 或 MKK7 在特定的苏氨酸和酪氨酸残基上磷酸化而激活。参见 Kyriakis 等的上述文献;和 Tournier 等, Proceedings of the National Academy of Science USA 94 卷 (1997 年 7 月), 7337-7342 页。双特异性 MAP 激酶激酶可以通过由 MAP 激酶激酶如 MEKK-1 在丝氨酸和/或苏氨酸残基上磷酸化而激

10 活。因此, JNK 或 SAPK 酶活性的测量可以通过由上游或居前激酶的激活而增强。而且,SAPK 抑制的测量与 JNK 抑制密切相关。

蛋白激酶催化活性的抑制剂是本领域已知的。参见 WO 98/24432(抑制 FLK 蛋白激酶的二氢吡啶化合物);WO 97/45409(抑制酪氨酸激酶的取代的四氢萘基亚甲基-羟吡啶同系物)。特别是,小分子抑制剂典型地通过与

15 蛋白激酶 ATP 结合位点(或“活化位点”)牢固地相互作用而阻断底物的结合。参见 WO 98/24432。需要识别能够容易合成,并能有效抑制蛋白激酶,尤其是 JNK 蛋白激酶的催化活性的小分子化合物。

被证实可用于经酪氨酸激酶抑制而调节异常细胞增生的二氢吡啶酮(也称为羟吡啶)在例如 WO 96/40116, WO 98/07695, WO 95/01349, WO

20 96/32380, WO 96/22976 WO 96/16964 和 WO 98/50356(作为蛋白激酶活性调节剂的 2-二氢吡啶酮衍生物);Mohammadi 等, 科学, 276 卷, 1997 年 5 月 9 日, 955-960 页中公开。羟吡啶衍生物也已经描述了各种其它治疗用途: 5206261(改善大脑功能); WO 92/07830(拮抗剂); EP 580502 A1(抗氧化剂)。

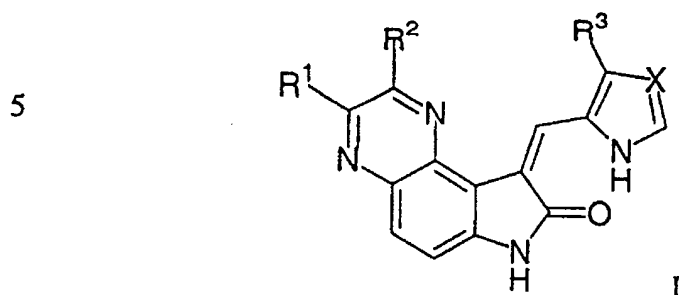
25 一直需要容易合成、能有效抑制 JNK 蛋白激酶并可用于治疗或控制病理增生性疾病(例如炎症和神经变性疾病,尤其是风湿性关节炎)的小分子化合物。本发明的一个目的是提供这类化合物和含有这类化合物的组合

30 物。

本发明涉及能够抑制一种或多种 JNK 蛋白激酶活性的 4-和 5-吡嗪基羟吡啶。这些化合物用于治疗炎症和神经变性疾病。具体地,本发明的化

合物特别用于治疗或控制风湿性关节炎。

本发明的化合物为下式的 4-和 5-吡嗪基羟吲哚:



10 及其药物可接受的盐, 其中

R^1 和 R^2 相互独立选自下组基团:

氢,

$-OR^4$,

$-COR^4$,

15 $-COOR^4$,

$-CONR^5R^6$,

$-NR^5R^6$,

低级烷基, 其可以被组成为 OR^4 、 $-NR^5R^6$ 、卤素、 $-COR^4$ 、 $-COOR^4$ 、 $-OCOR^4$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 的组(a)中的一个基团所取代; 或者被环烷基、杂环、芳基和杂芳基取代, 其中环烷基和杂环可以分别被基团 R^{11} 取代, 芳基和杂芳基可以分别被基团 R^{12} 取代,

20 环烷基, 其可以被如上限定的组(a)中的一个基团所取代; 或者被低级烷基、杂环、芳基和杂芳基取代, 其中低级烷基和杂环可以分别被基团 R^{11} 取代, 芳基和杂芳基可以分别被基团 R^{12} 取代,

25 杂环, 其可以被如上限定的组(a)中的一个基团所取代; 或者被低级烷基、环烷基、芳基和杂芳基取代, 其中低级烷基和环烷基可以分别被基团 R^{11} 取代, 芳基和杂芳基可以分别任选被基团 R^{12} 取代,

30 芳基, 其可以被组成为 OR^4 、 $-NR^5R^6$ 、卤素、 $-NO_2$ 、全氟烷基、 $-COR^4$ 、 $-COOR^4$ 、 $-OCOR^4$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 的组(b)中的一个基团所取代; 或者被低级烷基、环烷基、杂环、芳基和杂芳基取代, 其

中低级烷基、环烷基和杂环可以分别被基团 R^{11} 取代, 芳基和杂芳基可以分别被基团 R^{12} 取代,

- 5 杂芳基, 其可以被如上限定的组(b)中的一个基团所取代; 或者被低级烷基、环烷基、杂环、芳基和杂芳基取代, 其中低级烷基、环烷基和杂环可以分别任选被基团 R^{11} 取代, 芳基和杂芳基可以分别被基团 R^{12} 取代, 或者

R^1 和 R^2 可以形成具有 5 至 7 个原子的环, 所述环任选包括一个或多个杂原子, 并且任选被下组中的一个基团所取代: $-OR^8$ 、 $-COR^7$ 、 $-COOR^7$ 、 $-OCOR^4$ 、 $-CONR^7R^9$ 、 $-NR^8R^9$ 或低级烷基(其可以被基团 R^{11} 取代);

- 10 R^3 是氢, $-OR^4$, $-COR^4$, $-COOR^4$, $-OCOR^4$, $-CONR^5R^6$, 卤素, $-CN$, 全氟烷基, $-NR^5R^6$, 或低级烷基(其可以被 $-OR^4$ 、 $-OCOR^4$ 或 $-NR^5R^6$ 取代);

R^4 是氢,

- 15 低级烷基, 其可以被组成为 OR^8 、 $-COOR^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 的组(c)中的一个基团所取代; 或者被环烷基、杂环、芳基和杂芳基取代, 其中环烷基和杂环可以分别被基团 R^{11} 取代, 芳基和杂芳基可以分别被基团 R^{12} 取代,

环烷基, 其可以被如上限定的组(c)中的一个基团所取代; 或者被低级烷基、杂环、芳基和杂芳基取代, 其中低级烷基和杂环可以分别被基团 R^{11} 取代, 芳基和杂芳基可以分别被基团 R^{12} 取代,

- 20 杂环, 其可以被如上限定的组(c)中的一个基团所取代; 或者被环烷基、低级烷基、芳基和杂芳基取代, 其中环烷基和低级烷基可以分别被基团 R^{11} 取代, 芳基和杂芳基可以分别被基团 R^{12} 取代,

- 25 芳基, 其可以被组成为 OR^8 、 $-COOR^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-NO_2$ 、卤素、全氟烷基、 $-SO_2R^7$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 的组(d)中的一个基团所取代; 或者被低级烷基、环烷基、杂环、芳基和杂芳基取代, 其中低级烷基、环烷基和杂环可以分别被基团 R^{11} 取代, 芳基和杂芳基可以分别被基团 R^{12} 取代, 和

- 30 杂芳基, 其可以被如上限定的组(d)中的一个基团所取代; 或者被环烷基、低级烷基、杂环、芳基和杂芳基取代, 其中低级烷基、环烷基和杂环可以分别被基团 R^{11} 取代, 芳基和杂芳基可以分别被基团 R^{12} 取代,

R^5 和 R^6 分别独立为:

氢,

$-\text{COR}^7$,

$-\text{COOR}^7$,

5 $-\text{CONR}^7\text{R}^9$,

低级烷基, 其可以被组成为 OR^8 、 $-\text{COOR}^7$ 、 $-\text{COR}^7$ 、 $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ 的组(e)中的一个基团所取代; 或者被环烷基、杂环、芳基和杂芳基取代, 其中环烷基和杂环可以分别被基团 R^{11} 取代, 芳基和杂芳基可以分别被基团 R^{12} 取代,

10 环烷基, 其可以被如上限定的组(e)中的一个基团所取代; 或者被低级烷基、杂环、芳基和杂芳基取代, 其中低级烷基和杂环可以分别被基团 R^{11} 取代, 芳基和杂芳基可以分别被基团 R^{12} 取代,

杂环, 其可以被如上限定的组(e)中的一个基团所取代; 或者被环烷基、低级烷基、芳基和杂芳基取代, 其中环烷基和低级烷基可以分别被基团 R^{11} 取代, 芳基和杂芳基可以分别被基团 R^{12} 取代,

15 芳基, 其可以被组成为 OR^8 、 $-\text{COOR}^7$ 、 $-\text{COR}^7$ 、 $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NO}_2$ 、卤素、全氟烷基、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ 的组(f)中的一个基团所取代; 或者被低级烷基、环烷基、杂环、芳基和杂芳基取代, 其中低级烷基、环烷基和杂环可以分别被基团 R^{11} 取代, 芳基和杂芳基可以分别被基团 R^{12} 取代, 以及

20 杂芳基, 其可以被如上限定的组(f)中的一个基团所取代; 或者被环烷基、低级烷基、杂环、芳基和杂芳基取代, 其中低级烷基、环烷基和杂环可以分别被基团 R^{11} 取代, 芳基和杂芳基可以分别被基团 R^{12} 取代, 或者

$-\text{NR}^5\text{R}^6$ 可以形成具有 3 至 7 个原子的环, 所述环任选包括一个或多个其它杂原子, 并且任选被低级烷基、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{COR}^7$ 、 $-\text{COOR}^7$ 、 $-\text{CONR}^7\text{R}^9$ 或 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 取代;

R^7 是氢或低级烷基, 其可以被下组基团之一取代: 环烷基、杂环、芳基、杂芳基、 $-\text{OR}^9$ 或 $-\text{NR}^8\text{R}^9$;

R^8 是氢, $-\text{COR}^9$, $-\text{CONR}^{10}\text{R}^9$, 或可以被 R^{11} 取代低级烷基;

30 R^9 和 R^{10} 各自独立地是氢或低级烷基;

R^{11} 是 $-OR^9$, $-COR^9$, $-COOR^9$, $-OCOR^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$, $-N(COR^9)R^{10}$, $-SO_2R^9$, 或 $-SO_2NR^9R^{10}$;

R^{12} 是 $-OR^9$, $-COR^9$, $-COOR^9$, $-OCOR^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$, $-N(COR^9)R^{10}$, $-SO_2R^9$, $-SO_2NR^9R^{10}$, 卤素, $-CN$, $-NO_2$ 或全氟烷基; 和

5 X 是 N 或 CH。

本发明还涉及包括药学有效量的任何一种或多种上述化合物和药物可接受的载体或赋形剂的药物组合物。

本发明还涉及用于合成上述化合物的新的中间体。

10 本发明还涉及式 I 化合物和/或其盐、前体药物或药物活性代谢物在制备用于治疗 and/或控制炎症和神经变性疾病(特别是风湿性关节炎)或用于治疗实性肿瘤(特别是乳腺或结肠肿瘤)的医药中的应用。

本文所用的术语具有如下定义。

“芳基”指具有 5 至 10 个原子并由 1 或 2 个环组成的芳香基。芳基的例子包括苯基和 1-或 2-萘基。

15 “环烷基”指含有 3 至 8 个原子的非芳香的,部分或完全饱和的环状脂肪烃。环烷基的例子包括环丙基,环戊基和环己基。

“有效量”指至少一种式 I 化合物或其药物可接受的盐、前药或代谢物的量,能够抑制(1)炎症疾病或反应和/或(2)神经变性疾病或反应(例如并不限于风湿性关节炎)的发展或增生。

20 “卤素”指氟,氯,溴或碘。

“杂芳基”是具有 5 至 10 个原子、1 或 2 个环、并含有一个或多个杂原子的芳香基。杂芳基的例子有 2-、3-或 4-吡啶基,四唑基,噁二唑基,吡嗪基,喹啉基,吡咯基和咪唑基。

“杂原子”指选自 N,O 和 S 的原子。

25 “杂环”指 3-至 10-元非芳香的,含有一个或两个环和至少一个杂原子的部分或完全饱和的烃基,如四氢喹啉基,其含有一个或两个环,至少一个杂原子。

“ IC_{50} ”指抑制 50% 的 cJun 磷酸化所需要的具体 4-和 5-吡嗪基羟吡啶的浓度,它是 SAPK 活性抑制的衡量标准。 IC_{50} 尤其可以采用本文实施例 7
30 所述检测进行测定。

“低级烷基”指具有1至6个,优选1至4个碳原子的直链或支链饱和脂肪烃。典型的低级烷基包括甲基,乙基,丙基,异丙基,丁基,叔丁基,2-丁基,戊基,己基等。

“药物可接受的盐”指保留了式 I 或 II 化合物的生物效力和性质,并由合适的无毒有机或无机酸或有机或无机碱形成的常规酸加成盐或碱加成盐。酸加成盐的例子包括从无机酸如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、氢磺酸、磷酸和硝酸衍生的盐,和从有机酸如对甲苯磺酸、水杨酸、甲磺酸、草酸、琥珀酸、柠檬酸、苹果酸、乳酸、富马酸等衍生的盐。碱加成盐的例子包括从铵、钾、钠和季铵的氢氧化物,例如氢氧化四甲基铵衍生的盐。

“药学上可接受的”如药学上可接受的载体、赋形剂、前药等,指药理可接受的并对给药具体化合物的患者基本上无毒性。

“药学活性代谢物”指药学上可接受并且有效的式 I 化合物的代谢产物。

“前药”指在生理条件下或通过溶剂分解可以转化为任何式 I 化合物或转化为式 I 化合物的药物可接受的盐的化合物。当对患者给药时,前药可以是无活性的,但其在体内转化为式 I 的活性化合物。

“取代的”如取代的烷基,除非另外说明,指取代基可以在一个或多个位置存在,取代基独立地选自具体的选项。

按照本发明,优选的全氟烷基包括 $-\text{CF}_3$ 。

在式 I 化合物的优选实施方案中, R^1 和 R^2 独立为氢,

$-\text{NR}^5\text{R}^6$,

低级烷基,其可以被 R^{11} 、环烷基、杂环、芳基和杂芳基取代,其中环烷基和杂环可以被 R^{11} 取代,芳基和杂芳基可以被 R^{12} 取代;

环烷基,其可以被 R^{11} 、低级烷基、杂环、芳基和杂芳基取代,其中低级烷基和杂环可以被 R^{11} 取代,芳基和杂芳基可以被 R^{12} 取代;

杂环,其可以被 R^{11} 、低级烷基、环烷基、芳基和杂芳基取代,其中低级烷基和环烷基可以被 R^{11} 取代,芳基和杂芳基可以被 R^{12} 取代;

芳基,其可以被 R^{12} 、低级烷基、环烷基、杂环、芳基和杂芳基取代,其中低级烷基、环烷基和杂环可以被 R^{11} 取代,芳基和杂芳基可以被 R^{12}

取代;

杂芳基,其可以被 R^{12} 、低级烷基、环烷基、杂环、芳基和杂芳基取代,其中低级烷基、环烷基和杂环可以被 R^{11} 取代,芳基和杂芳基可以被 R^{12} 取代;或者 R^1 和 R^2 可以形成具有 5 至 7 个原子的环,所述环任选被下
5 组中基团所取代: $-OR^8$ 、 $-COR^7$ 、 $-COOR^7$ 、 $-CONR^7R^9$ 、 $-NR^8R^9$ 和可以被 R^{11} 取代的低级烷基。

更具体地, R^1 和 R^2 独立为低级烷基,芳基特别是苯基,或杂环特别是呋喃基,或 R^1 和 R^2 一起形成具有 5-7 个原子的环,特别是环己烷环。

在式 I 化合物的另一个优选实施方案中, R^3 是氢, $-OR^4$, NR^5R^6 , 或可
10 以被基团 $-OR^4$ 和 $-NR^5R^6$ 取代的低级烷基。

在式 I 化合物的另一个优选实施方案中, R^3 是氢, $-OR^9$, 或可以被基团 $-OR^9$ 和 $-NR^9R^{10}$ 取代的低级烷基。 R^3 更优选为低级烷氧基。

下列为式 I 优选化合物的例子:

(Z)-7,9-二氢-2,3-二甲基-9-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-8H-吡咯
15 并[3,2-f]喹喔啉-8-酮(A),

(Z)-3-丁基-7,9-二氢-9-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-甲基-8H-吡咯并[3,2-f]喹喔啉-8-酮和(Z)-2-丁基-7,9-二氢-9-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-3-甲基-8H-吡咯并[3,2-f]喹喔啉-8-酮(B),

(Z)-7,9-二氢-9-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-甲基-3-苯基-8H-吡咯并[3,2-f]喹喔啉-8-酮和(Z)-7,9-二氢-9-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-3-甲基-2-苯基-8H-吡咯并[3,2-f]喹喔啉-8-酮(C),
20

(Z)-7,9-二氢-2,3-二-(2-呋喃基)-9-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-8H-吡咯并[3,2-f]喹喔啉-8-酮(D),

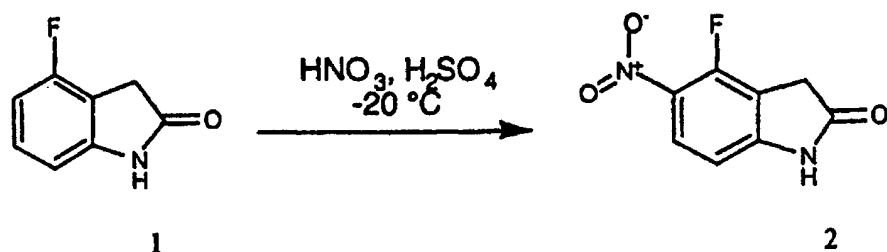
(Z)-1,3,5,6,7,8-六氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡咯并
25 [3,2-a]吩嗪-2-酮(E)。

本文所公开并被上式覆盖的化合物可以存在互变异构或结构异构。本发明包括这些化合物的任何互变异构或结构异构形式,或这类形式的混合物,并不限于在上面给出的式子范围内所应用的任何一种互变异构或结构异构形式。

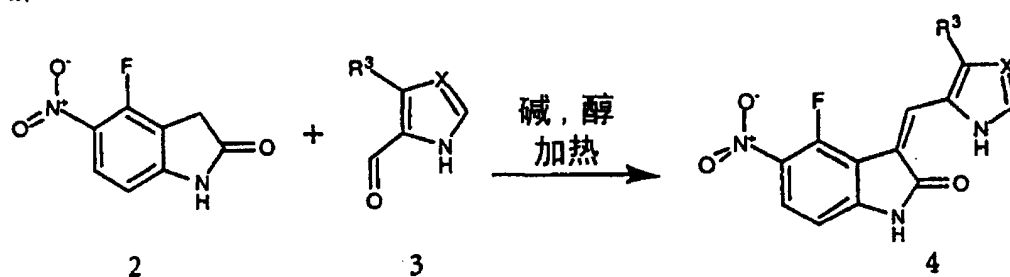
30 式 I 化合物可以通过本领域已知的方法制备。用于合成这些化合物的

合适的方法在下面实施例中提供。一般说来,这些化合物可以根据如下合成途径制备。

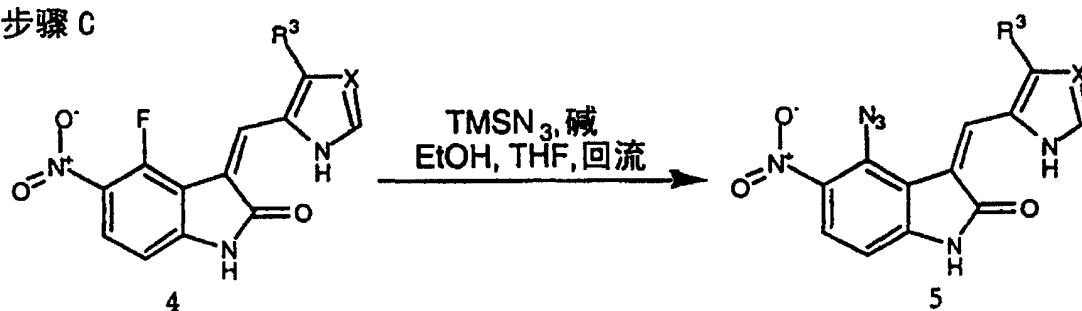
步骤 A



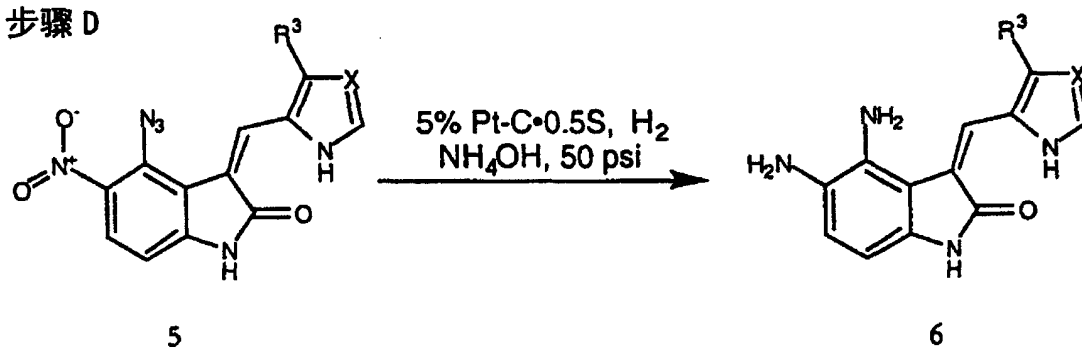
步骤 B



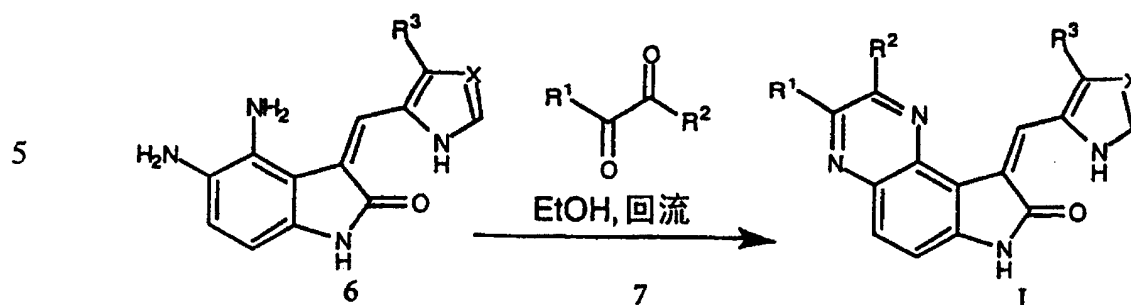
步骤 C



步骤 D



步骤 E



10

在另一可选的方案中,本发明涉及包含至少一种式 I 化合物或其前药或式 I 化合物的药物可接受盐或这类化合物的前药的药物组合物。

15 这些药物组合物可以口服给药,例如以片剂,包衣片剂,糖丸,硬或软胶囊,溶液,乳液或悬浮液形式给药。它们也可以直肠给药,例如以栓剂形式给药,或者肠胃外给药,例如以注射溶液形式给药。

包含式 I 化合物、这类化合物的前药或其盐的本发明药物组合物可以用本专业已知的方法生产,例如通过常规混合,制胶囊,溶解,制粒,乳化,捕集,制糖丸,或冻干法制备。这些药物制剂可以用治疗惰性的无机或有机载体配制。乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐可以用作片剂,包衣片剂,糖丸和硬胶囊的载体。软胶囊的合适载体有植物油,蜡,脂肪,半固体或液体 poll。根据活性物质的性质,在软胶囊的情况下一般不用载体。生产溶液或糖浆所用的载体是水,多醇,蔗糖,转化糖和葡萄糖。注射液的合适载体是水,醇,多醇,甘油,植物油,磷脂和表面活性剂。栓剂的合适载体是天然或硬化的油,蜡,脂肪和半固体多醇。

25 药物制剂也可以含有防腐剂,增溶剂,稳定剂,润湿剂,乳化剂,甜味剂,着色剂,调味剂,改变渗透压的盐,缓冲剂,包衣剂或抗氧化剂。它们也可以含有其它有治疗价值的物质,包括式 I 化合物之外的其它活性成分。

30 如上所述,式 I 或 II 化合物、其前药、其盐和含有这些化合物的组合物可用于治疗或控制炎症和神经变性疾病,尤其是治疗或控制风湿性关节炎。

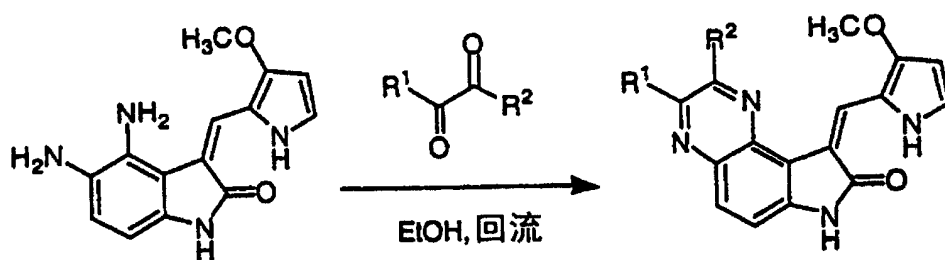
本发明化合物的治疗有效量指能够有效预防、减缓或改善被治疗患者疾病症状的量。治疗有效量的确定在本专业的知识范围内。

式 I 化合物的治疗有效量或剂量可以在很宽的限制内变化,并可以在各种具体情况下根据个体需要进行调节。一般说来,在对体重约 70kg 的成人口服或肠胃外给药的情况下,日剂量约 10mg 至约 10000mg,优选约 200mg 至约 1000mg 将是合适的,当指明时,上限可以被超过。日剂量可以分单剂量或多剂量给药,或者对于肠胃外给药,可以连续灌注。

本发明化合物可以根据已知技术,如上面提供的一般途径合成。下列实施例举例说明用于合成本发明化合物和制剂的优选方法。在下面, r.t. 为室温, EtOH 为乙醇, MeOH 为甲醇, THF 为四氢呋喃。

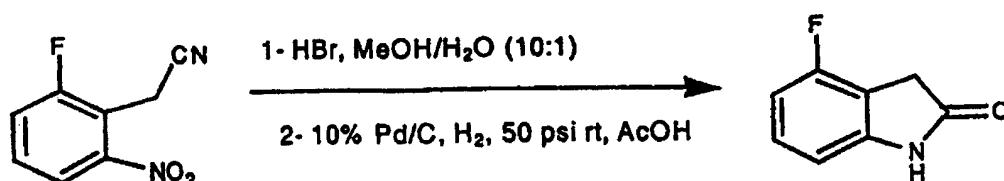
实施例 1: 一般合成法和起始原料

一般方法 A: (Z)-7,9-二氢-9-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-8H-吡咯并[3,2-f]喹喔啉-8-酮的制备



向起始的二氨基衍生物(60 mg, 0.22 mmol) (起始原料 5)的 EtOH (3 mL)混悬液中,加入 10 当量的二酮,加热后,混悬液转化为更重的有机固体。在室温下冷却混合物,抽滤收集沉淀,在真空烘箱中干燥过夜。不对称的二酮得到区域异构体(regioisomer)的混合物。

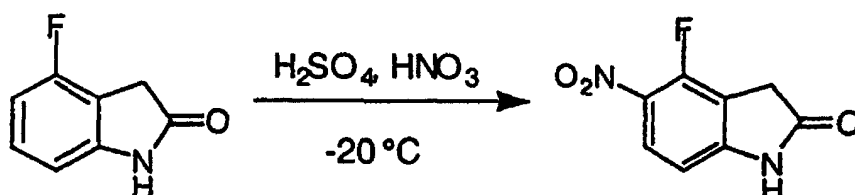
起始原料 1: 1,3-二氢-4-氟-2H-吲哚-2-酮



将 6-氟-2-硝基苄基氰化物(23.10 g, 0.12 mole) (按照 A. Kalir 等的, 合成, 1987, 514-515)溶解于 10:1 MeOH/H₂O (250 mL)中, 在冰水浴中冷却该溶液。向冷却的混合物中通入 HBr 75 分钟。将溶液升温至室温, 然后在减压下浓缩至其体积的一半。在室温下连续加入 THF (100 mL)、水(100 mL)和浓盐酸(6 mL), 维持搅拌 75 分钟。将混合物倒入水中, 用乙酸乙酯提取。合并有机相, 用水、饱和 NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤, 然后通过硫酸钠干燥, 在减压下浓缩。将该物质(20.9 g)溶解于乙酸(200 mL)中, 在 Parr 装置中 50 Psi、10% Pd/C (4.33 g)存在下氢化 2 小时。将该反应混合物通过 Celite®滤饼(Fisher Scientific)过滤, 将滤饼用乙酸洗涤。将溶液在减压下浓缩, 溶解于含有 1 N NaOH (15 mL)的 MeOH (300 mL)中。将混合物倒入 2:1 饱和 MeOH/H₂O(600 mL)水溶液中, 用乙酸乙酯提取。合并有机相, 用盐水洗涤, 硫酸钠干燥并浓缩。将粗品残渣用乙醚磨碎, 得到 5.8 g (第一批)纯的 1,3-二氢-4-氟-2H-吲哚-2-酮。母液过硅胶色谱(230-400 目, 用 40% 乙酸乙酯/己烷洗脱), 得到 1.6 g 另外的产物(氰化物总产率: 41%)。

15

起始原料 2: 1,3-二氢-4-氟-5-硝基-2H-吲哚-2-酮

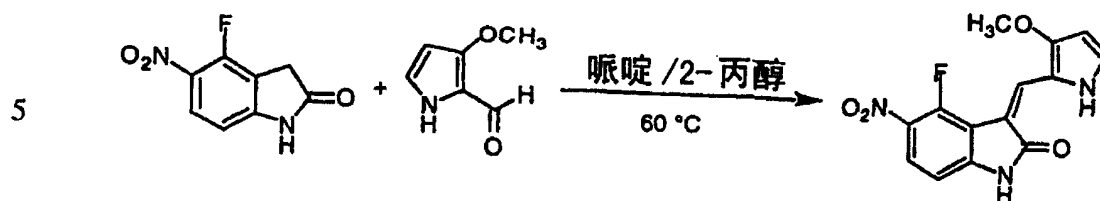


20

将 1,3-二氢-4-氟-2H-吲哚-2-酮(6.29g, 41.6 mmol) (上述起始原料 1)在搅拌下溶解于浓 H₂SO₄ 中。在干冰-丙酮浴中冷却混合物至-20 °C, 在 30 分钟内向其中缓慢加入 2.6 mL (41.6 mmol) HNO₃ 的 10 mL H₂SO₄ 溶液中。之后在-20 °C 下搅拌反应混合物 45 分钟(30 分钟后 TLC: 50%乙酸乙酯/己烷表明完全反应), 然后倒入 1 L 冰水中, 用 2 x 200 mL 乙酸乙酯提取, 2 x 200 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 硫酸钠干燥, 在 45 °C、高真空下浓缩, 得到棕色固体(7.87 g)。将该物质在乙酸乙酯中重结晶, 得到 3.94 g (仅第一批)纯产物。母液过硅胶色谱(230-400 目, 用 50% 乙酸乙酯/己烷洗脱), 得到 1.91 g 另外的产物(总产率: 5.85 g, 71.7%)。

30

起始原料 3: (Z)-1,3-二氢-4-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-5-硝基-2H-吡啶-2-酮



将1,3-二氢-4-氟-5-硝基-2H-吡啶-2-酮(5.25 g, 26.8 mmol) (起始原料2)混悬于 110 mL 1.35%哌啶(Aldrich)的 2-丙醇(Fisher)溶液中。加入 3-甲氧基-2-吡咯羧醛(carboxaldehyde) (3.68 g, 29.4 mmol, 1.1 当量) (按照 F. Bellamy 等, J. Chem. Research (S) 1979, 18 -19; J. Chem. Research (M), 1979, 0101-0116 制备), 将该混合物在 60 °C 下加热 3.5 小时(TLC: 50%乙酸乙酯/己烷)。将反应混合物倒入 1 L 冰水混合物中, 过滤固体沉淀, 用水洗涤, 50 °C、高真空下干燥得到橙-棕色固体产物(产率 6.6 g, 81%)。

15

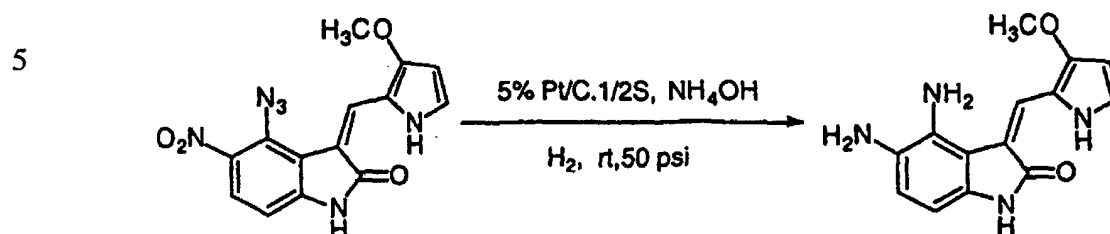
起始原料 4: (Z)-4-叠氮基-1,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮



在室温下将(Z)-1,3-二氢-4-氟-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-5-硝基-2H-吡啶-2-酮(6.60 g, 21.8 mmol) (上述起始原料 3)混悬于 330 mL THF 和 165 mL 乙醇中。向混合物加入二异丙基乙胺(56.9 mL, 326 mmol) (Aldrich)和三甲基硅烷叠氮化物(28.6 mL, 218 mmol) (Aldrich)。将反应混合物在回流下加热过夜, 然后倒入 2 L 冰和 1 N HCl 溶液的混合物中。过滤固体沉淀, 用水洗涤, 50 °C、高真空下干燥得到暗红色固体的(Z)-4-叠氮基-1,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡啶-2-酮(产率 6.44 g, 90%)。

30

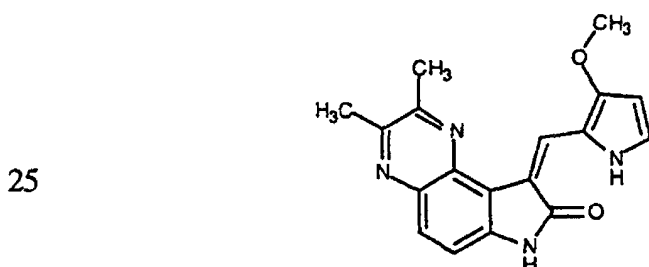
起始原料 5: (Z)-4,5-二氨基-1,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮



10 在室温下将(Z)-4-叠氮基-1,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(2.08 g, 6.37 mmol) (上述起始原料4)溶解于THF (160 mL) 中。加入氢氧化铵(2 mL), 然后加入催化量的在碳上的毒性铂(5% Pt/C · 1/2S, 300 mg) (Engelhard Ind.)。将该混合物在 Parr 高压钢瓶中在 50 psi 氢气下氢化 12 小时。将该混合物通过 Celite®滤饼过滤, 将滤饼用 THF

15 洗涤两次, 滤液在减压下浓缩。粗产物硅胶快速色谱(flash chromatography) 纯化(230-400 目, 用 75% 乙酸乙酯/己烷洗脱), 得到(Z)-4,5-二氨基-1,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(产率 1.44 g, 84%)。

20 实施例 2: (Z)-7,9-二氢-2,3-二甲基-9-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-8H-吡咯并[3,2-f]喹啉-8-酮(A)

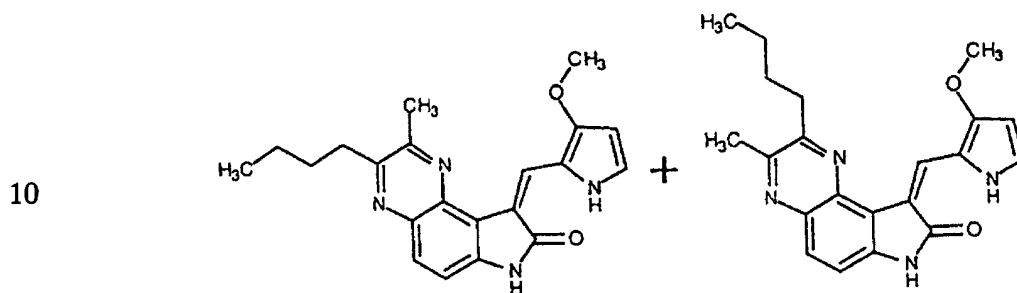


应用上述方法 A, 在回流下将(Z)-4,5-二氨基-1,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吲哚-2-酮(60 mg, 0.22 mmol) (起始原料 5)与在

30 乙醇(3 mL)中的 2,3-丁二酮(135 μ L) (Aldrich)浓缩, 得到(Z)-7,9-二氢-2,3-

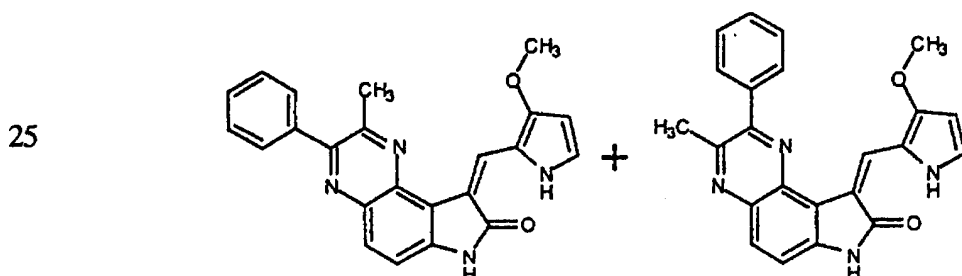
二甲基-9-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-8H-吡咯并[3,2-f]喹喔啉-8-酮, 产率 100%。

实施例 3: (Z)-3-丁基-7,9-二氢-9-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-甲基-8H-吡咯并[3,2-f]喹喔啉-8-酮和(Z)-2-丁基-7,9-二氢-9-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-3-甲基-8H-吡咯并[3,2-f]喹喔啉-8-酮的混合物(B)



应用上述方法 A, 在回流下将(Z)-4,5-二氨基-1,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡咯-2-酮(60 mg, 0.22 mmol) (起始原料 5)与在乙醇(3 mL)中的 2,3-庚二酮(282 μ L) (Lancaster)浓缩, 得到(Z)-3-丁基-7,9-二氢-9-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-甲基-8H-吡咯并[3,2-f]喹喔啉-8-酮和(Z)-2-丁基-7,9-二氢-9-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-3-甲基-8H-吡咯并[3,2-f]喹喔啉-8-酮的混合物, 产率 88%。

实施例 4: (Z)-7,9-二氢-9-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-甲基-3-苯基-8H-吡咯并[3,2-f]喹喔啉-8-酮和(Z)-7,9-二氢-9-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-3-甲基-2-苯基-8H-吡咯并[3,2-f]喹喔啉-8-酮的混合物(C)



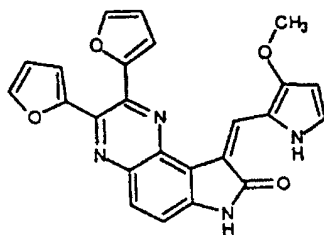
应用上述方法 A, 在回流下将(Z)-4,5-二氨基-1,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡咯-2-酮(60 mg, 0.22 mmol) (起始原料 5)与在

乙醇(3 mL)中的 1-苯基-1,2-丙二酮(326 μ L) (Aldrich)浓缩, 得到(Z)-7,9-二氢-9-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2-甲基-3-苯基-8H-吡咯并[3,2-f]喹啉-8-酮和(Z)-7,9-二氢-9-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-3-甲基-2-苯基-8H-吡咯并-[3,2-f]喹啉-8-酮的混合物, 产率 46%。

5

实施例 5: (Z)-7,9-二氢-2,3-二-(2-呋喃基)-9-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-8H-吡咯并[3,2-f]喹啉-8-酮(D)

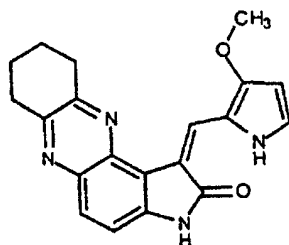
10



应用上述方法 A, 在回流下将(Z)-4,5-二氨基-1,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡咯-2-酮(60 mg, 0.22 mmol) (起始原料 5)与在乙醇(3 mL)中的糠偶酰(200 mg) (Aldrich)浓缩, 得到(Z)-7,9-二氢-2,3-二-(2-呋喃基)-9-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-8H-吡咯并[3,2-f]喹啉-8-酮, 产率 86%。

20 实施例 6: (Z)-1,3,5,6,7,8-六氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡咯并[3,2-a]吩嗪-2-酮(E)

25



应用上述方法 A, 在回流下将(Z)-4,5-二氨基-1,3-二氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡咯-2-酮(60 mg, 0.22 mmol) (起始原料 5)与在乙醇(3 mL)中的 1,2-环己二酮 (248 mg) (Aldrich)浓缩, 得到(Z)-1,3,5,6,7,8-

六氢-3-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-2H-吡咯并[3,2-a]吩嗪-2-酮, 产率18%。

实施例 7: SAPK 抑制活性

- 5 本发明化合物的 SAPK 抑制活性如下证明。这些效果表明本发明化合物可用于治疗炎症,例如风湿性关节炎。

SAPK 闪光板试验

- 人的 JNK 与大鼠的 SAPK 高度同源。为了测量试验化合物的抑制活
10 性, 将化合物在大鼠 SAPK 分析中进行试验。为了测定 SAPK 活性的抑制, 将纯化过的 GST-c-Jun(含有 cJun 的嵌合蛋白,JNK 的天然底物)涂在 96 孔闪光板上(New England Nuclear,Boston, MA)。纯化过的大鼠 SAPK(同种型 β , Kyriakis 等的前述文献)与含有 MEKK-1 和 MKK4 的制剂在含有 25mM HEPES、pH 7.5、150mM NaCl、20mM $MgCl_2$ 、2mM DTT、0.001% Tween
15 20、新加入的 $1\mu M$ ATP 的试验缓冲液中于 $37^\circ C$ 预温育 30 分钟。在预温育步骤中, MEKK-1 磷酸化并激活 MKK-4,后者回过头来磷酸化并激活 SAPK。活化的 SAPK 与 ^{33}P -ATP 和化合物然后被加入涂过 cJun 的闪光板。将该板在 $37^\circ C$ 温育 30 分钟,然后用 PBS、0.01% Tween 20 洗涤,并在 Topcount 闪烁计数器(Packard Instrument Co., DownersGrove,IL)上计数。
20 试验化合物的稀释液在各种试验中被重复试验。cJun 磷酸化抑制百分数(SAPK 活性抑制的衡量标准)根据下式测定:

$$100 \times 1 - [(\text{试验化合物-非特异性数}) / (\text{总数-非特异性数})]$$

- 其中“试验化合物”指试验重复每分钟的平均计数,“非特异性数”指当
25 不加入 SAPK 时的每分钟平均计数,而“总数”指不加入化合物时每分钟的
平均计数。

各种试验化合物 SAPK 试验的结果在表 I 中给出。

表 I

化合物	SAPK	
	%抑制	浓度(μ M)
A	$\geq 50\%$	< 0.1
B	$\geq 50\%$	0.5
C	$\geq 50\%$	0.5
D	$\geq 50\%$	0.5
E	$\geq 50\%$	< 0.1

实施例 8: 片剂配方

项目	成分	mg/片					
		5	25	100	250	500	750
1	化合物 1*	5	25	100	250	500	750
2	无水乳糖	103	83	35	19	38	57
3	交联羧甲基纤维素钠	6	6	8	16	32	48
4	Povidone K30	5	5	6	12	24	36
5	硬脂酸镁	1	1	1	3	6	9
	总重量	120	120	150	300	600	900

5 *化合物 1 代表本发明化合物。

生产工艺:

1. 将项目 1,2 和 3 在合适的混合器中混合 15 分钟。
2. 将步骤 1 的粉末混合物用 20% Povidone K30 溶液(项目 4)制粒。
- 10 3. 在 50°C 干燥步骤 2 的颗粒。
4. 将步骤 3 的颗粒通过合适的磨碎(milling)装置。
5. 将项目 5 加入磨碎后的步骤 4 的颗粒中, 并混合 3 分钟。
6. 将步骤 5 的颗粒在合适的压片机上压片。

15 实施例 9: 胶囊配方

项目	成分	mg/胶囊				
1	化合物 1*	5	25	100	250	500
2	无水乳糖	159	123	148	--	--
3	玉米淀粉	25	35	40	35	70
4	滑石	10	15	10	12	24
5	硬脂酸镁	1	2	2	3	6
	总重量	200	200	300	300	600

*化合物 1 代表本发明化合物。

生产工艺:

- 5 1. 将项目 1,2 和 3 在合适的混合器中混合 15 分钟。
2. 加入项目 4 和 5 并混合 3 分钟。
3. 填充到胶囊内。

实施例 10: 注射液/乳剂

项目	成分	mg/ml
1	化合物 1*	1mg
2	PEG 400	10-50mg
3	磷脂	20-50mg
4	豆油	1-5mg
5	甘油	8-12mg
6	水加至	1ml

- 10 *化合物 1 代表本发明化合物。

生产工艺:

1. 将项目 1 溶于项目 2 中。
2. 将项目 3,4 和 5 加入项目 6 并混合至分散,然后均化。
- 15 3. 将步骤 1 的溶液加入步骤 2 的混合物中,并均化至分散液透明。

4. 无菌滤过 0.2 μ m 滤纸并填充到小瓶内。

实施例 11: 注射液/乳剂

项目	成分	mg/ml
1	化合物 1*	1mg
2	Glycofurol	10-50mg
3	磷脂	20-50mg
4	豆油	1-5mg
5	甘油	8-12mg
6	水	加至 1ml

*化合物 1 代表本发明化合物。

5

生产工艺:

1. 将项目 1 溶于项目 2 中。
2. 将项目 3,4 和 5 加入项目 6 并混合至分散,然后均化。
3. 将步骤 1 的溶液加入步骤 2 的混合物中,并均化至分散液透明。
- 10 4. 无菌滤过 0.2 μ m 滤纸并填充到小瓶内。