



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114206339 A

(43) 申请公布日 2022.03.18

(21) 申请号 202080051376.9

(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

(22) 申请日 2020.07.31

代理人 缪策 甘玲

(30) 优先权数据

62/881,026 2019.07.31 US

(51) Int.Cl.

A61K 31/444 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/506 (2006.01)

2022.01.14

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/044558 2020.07.31

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2021/022186 EN 2021.02.04

(71) 申请人 阿克拉瑞斯治疗股份有限公司

地址 美国宾夕法尼亚州

(72) 发明人 D·R·安德森 G·A·德雷森佐

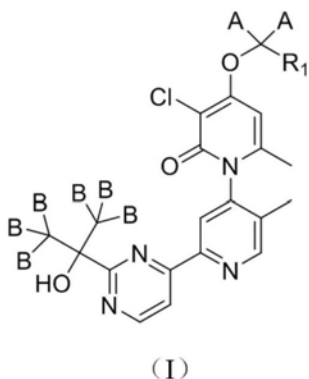
权利要求书4页 说明书73页 附图9页

(54) 发明名称

氰化MK2途径抑制剂及其使用方法

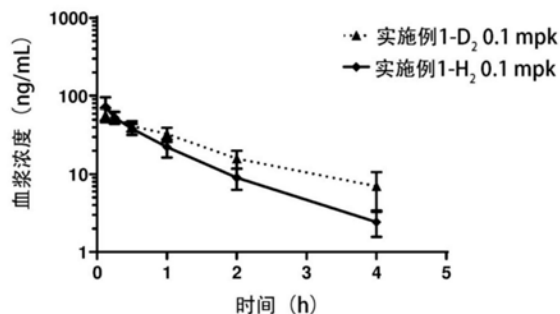
(57) 摘要

本公开提供在p38 MAP激酶介导的治疗中有用的具有式(I)的结构 的氰化吡啶酮-吡啶基化合物和组合物;其中A基团、B基团和R基团如详细说明中所定义。还提供在人受试者或动物受试者中抑制p38 MAP激酶活性的方法。

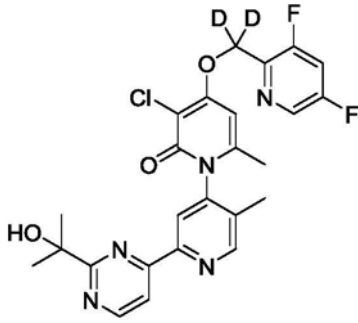


以0.1 mpk IV的实施例1-D₂和实施例1-H₂的血浆时间过程数据

雄性SD大鼠中的实施例1-D₂和实施例1-H₂ IV PK



1. 一种化合物或所述化合物的衍生物,所述化合物具有结构:



3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d₂)-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。

2. 如权利要求1所述的化合物,其中3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d₂)-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-酮或3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d₂)-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-酮的衍生物是单一的阻转异构体,并且其中所述单一的阻转异构体是(P)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d₂)-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、或(P)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d₂)-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-酮的衍生物。

3. 如权利要求1所述的化合物,其中3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d₂)-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-酮或3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d₂)-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-酮的衍生物是单一的阻转异构体,并且其中所述单一的阻转异构体是(M)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d₂)-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、或(M)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d₂)-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-酮的衍生物。

4. 如权利要求1-3中任一项所述的化合物,其中所述结构中标记的每个位置处的同位素富集等于或大于70%。

5. 如权利要求1-3中任一项所述的化合物,其中所述结构中标记的每个位置处的同位素富集等于或大于80%。

6. 如权利要求1-3中任一项所述的化合物,其中所述结构中标记的每个位置处的同位素富集等于或大于90%。

7. 如权利要求1-3中任一项所述的化合物,其中所述结构中标记的每个位置处的同位素富集等于或大于95%。

8. 如权利要求1-3中任一项所述的化合物,其中所述结构中标记的每个位置处的同位素富集等于或大于99%。

9. 一种药物组合物,所述药物组合物包括治疗有效量的权利要求1-3中任一项所述的化合物、所述化合物的衍生物、或其组合;以及药学上可接受的赋形剂。

10. 一种在有需要的受试者中治疗p38 MAP激酶介导的疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的权利要求1-9中任一项所述的化合物、所述化合物的衍生物、或其组合。

11. 如权利要求10所述的方法,所述方法还包括施用另外的治疗剂。

12. 如权利要求10所述的方法,其中所述p38 MAP激酶介导的疾病选自由下列组成的组:自身免疫紊乱或自身免疫应答、免疫应答的激活、细菌感染、病毒感染、炎症、慢性炎性病况、急性炎性紊乱或病况、自身炎性紊乱、纤维化紊乱、代谢紊乱、赘生物、心血管紊乱、脑血管紊乱、皮肤紊乱、瘙痒、毛发缺损紊乱、自身免疫性结缔组织病、斯蒂尔病、成年起病型斯蒂尔病、Th17相关性炎症、多软骨炎、复发性多软骨炎、肌炎、多肌炎、自身免疫性肌炎、皮肌炎、幼年型皮肌炎、重症肌无力、关节炎、类风湿性关节炎、幼年型类风湿性关节炎、全身起病型幼年类风湿性关节炎、骨关节炎、感染性关节炎、炎症性关节炎、炎性肠病相关性关节炎、特发性关节炎、幼年型特发性关节炎、全身型幼年特发性关节炎、银屑病性关节炎、脊椎炎/脊椎关节炎/脊椎关节病、痛风、硬皮病、赖特综合征/反应性关节炎、莱姆病、系统性红斑狼疮(SLE)、红斑狼疮、儿童系统性红斑狼疮、皮肤狼疮、亚急性皮肤狼疮、慢性皮肤狼疮/盘状狼疮、冻疮样红斑狼疮、风湿性多肌痛、起止点炎、混合型结缔组织病、起止点病、心脏炎、心肌炎、血管生成紊乱、骨髓增生异常综合征、动脉粥样硬化、再狭窄、急性冠状动脉综合征、心肌梗死、心脏移植物血管病变、移植性动脉病、血管炎、大血管血管炎、小血管血管炎、巨细胞动脉炎、结节性多动脉炎、大动脉炎、韦格纳肉芽肿、白塞病、干扰素基因刺激蛋白(STING)相关的婴儿期起病型血管病变(SAVI)、胃肠道紊乱、小肠结肠炎、结肠炎、炎性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、肠易激综合征、肠炎综合征/痉挛性结肠、乳糜泻、急性胰腺炎、慢性胰腺炎、原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、黄疸、肝硬化、原发性胆汁性肝硬化、归因于脂肪性肝病的肝硬化、食管炎、胃炎、胃溃疡、十二指肠溃疡、腹膜炎、肾病、免疫介导的肾小球性肾病、自身免疫性肾病、膜性肾小球病、慢性进行性肾病、糖尿病性肾脏疾病/糖尿病性肾病、肾纤维化、肾缺血/再灌注损伤、HIV相关性肾病、输尿管梗阻性肾病、肾小球硬化症、蛋白尿、肾病综合征、多囊性肾脏疾病、常染色体显性多囊性肾脏疾病、肾病是免疫介导的肾病、自身免疫性肾病、慢性进行性肾病、糖尿病性肾病、缺血性/再灌注损伤相关性肾病、输尿管梗阻性肾病、肾小球肾炎、慢性肾脏疾病、高血压诱导的肾病、肾小球硬化症、蛋白尿、肾病综合征、多囊性肾脏疾病、常染色体显性多囊性肾脏疾病、糖尿病性肾脏疾病、狼疮性肾炎、间质性膀胱炎、牙周炎、龈炎、肺部炎症、鼻窦炎、肺炎、支气管炎、哮喘、支气管哮喘、变应性哮喘、非变应性哮喘、变应性支气管肺真菌病、阿斯匹林诱导的哮喘、成年起病型哮喘、固定气流阻塞型哮喘、运动诱导的哮喘、咳嗽变异性哮喘、工作相关性哮喘、夜间哮喘、哮喘并发肥胖症、嗜酸细胞性哮喘、激素抵抗型哮喘/重度哮喘、外源性哮喘、内源性哮喘/隐源性哮喘、丘-施综合征、细支气管炎、闭塞性细支气管炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、间质性肺疾病、肺纤维化、特发性肺纤维化、急性肺损伤、囊性纤维化、成人呼吸窘迫综合征、急性肺损伤、药物诱导的肺损伤、梅尼埃病、眼部紊乱、眼部炎症、葡萄膜炎、干眼/干燥性角膜结膜炎、巩膜炎、巩膜外层炎、角膜炎/角膜病、脉络膜炎、视网膜血管炎、视神经炎、视网膜病变、糖尿病性视网膜病变、免疫介导的视网膜病变、黄斑变性、湿性黄斑变性、干性(老年性)黄斑变性、肥大细胞增生病、缺铁性贫血、尿毒症、嗜酸细胞增多综合征(HES)、系统性肥大细胞病(SMCD)、骨髓增生异常综合征、特发性血小板减少性紫癜、骨吸收疾病、神经退行性紊乱、神经紊乱/神经肌肉紊乱、多发性硬化、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、阿尔茨海默病、兰-伊肌无力综合征(LEMS)、格林-巴利综合征、脑膜炎、脑炎、创伤性脑损伤、神经系统损害、寄生虫妄想症、神经元过程和感觉知觉的调节异常、中

风/神经元缺血、脊髓损伤、外周神经病变、触幻觉、脊髓损伤、精神疾病、疼痛、急性疼痛、慢性疼痛、神经性疼痛、纤维肌痛、感觉异常性疼痛、神经刺激、外周神经病变、瘙痒/痒病、特应性瘙痒、干燥性瘙痒、与银屑病相关的瘙痒/银屑病性痒病/银屑病相关性痒病、急性瘙痒、慢性瘙痒、特发性瘙痒、慢性特发性痒病、胆汁性痒病、肝胆相关性痒病、肾相关性痒病/肾痒病、尿毒症性痒病、胆汁郁积、妊娠期肝内胆汁郁积、慢性单纯性苔癣相关性瘙痒、淋巴瘤相关性痒病、白血病相关性痒病、结节性痒疹、特应性皮炎相关性痒病、特应性痒病/特应性瘙痒、大疱性痒病、肱桡肌瘙痒、神经源性痒病、神经性痒病、感觉异常性背痛、HIV相关性瘙痒性丘疹、精神性痒病、游泳者痒病、瘙痒或尿毒症性痒病、荨麻疹性痒病、皮肤病、皮肤病药物反应/药疹、干燥病/皮肤干燥、皮疹、皮肤致敏、皮肤刺激、晒斑、修面、体虱、头虱/虱病、阴虱、皮肤幼虫移行症、疥疮、寄生虫感染、昆虫感染、荨麻疹/荨麻疹、丘疹性荨麻疹、昆虫咬伤、昆虫刺伤、头皮屑、真菌感染、疱疹、水痘/水痘、嗜酸性毛囊炎、妊娠皮肤病/妊娠瘙痒性荨麻疹性丘疹及斑块病(PUPP)、炎性皮肤病、嗜中性皮肤病、组织细胞样嗜中性皮肤病、肠旁路综合征皮肤病、银屑病/寻常型银屑病、扁平苔藓、硬化性萎缩性苔藓、痤疮、寻常型痤疮、粉刺型痤疮、炎性痤疮、结节囊肿性痤疮、瘢痕性痤疮、颈项部疤痕疙瘩性痤疮、特应症、变应性接触性致敏、变应性皮炎、皮炎、特应性皮炎/湿疹、接触性皮炎、光照性皮炎、脂溢性皮炎、瘀滞性皮炎、急性发热性嗜中性皮肤病(斯威特综合征)、慢性非典型中性粒细胞与脂肪代谢障碍性皮肤病和高温综合征(CANDLE综合征)、化脓性汗腺炎、荨麻疹、坏疽性脓皮病、脱发、眉毛脱落、鼻内毛发脱落、瘢痕性脱发、疤痕性脱发、中央离心性疤痕性脱发、毛发扁平苔藓、前额纤维化性脱发、脱发性毛囊炎、非瘢痕性脱发、斑秃(AA)、斑块型AA、全秃(AT)、普秃(AU)、蛇形斑秃、马蹄形斑秃、雄激素源性/雄激素性脱发(AGA)/男性及女性型AGA)、静止期脱发、头癣、稀毛症(单纯性遗传性稀毛症)、毛发扁平苔藓(前额纤维化性脱发)、点状掌跖角皮病、持久隆起性红斑(EED)、嗜中性外分泌性汗腺炎、栅栏状嗜中性肉芽肿性皮炎、嗜中性荨麻疹性皮肤病、白癜风、节段型白癜风、单节段型白癜风、双节段型白癜风、多节段型白癜风、非节段型白癜风、肢端型白癜风、面部型白癜风、肢端面部型白癜风、面部中央型白癜风、粘膜型白癜风、碎纸样白癜风、三色白癜风、边缘性炎性白癜风、四色白癜风、蓝色白癜风、凯布内现象、寻常型白癜风、泛发型白癜风、普发型白癜风、混合型白癜风/非节段型白癜风伴发节段型白癜风、局限型白癜风、孤立性粘膜型白癜风、伴有或不伴有白发的白癜风、大疱性疾病、免疫性大疱性疾病、大疱性类天疱疮、疤痕性类天疱疮、寻常型天疱疮、线性IgA疾病、妊娠性类天疱疮、着色性干皮病、纤维瘤、肝纤维化、硬皮病、纤维化、疤痕疙瘩、术后瘢痕、伤口愈合、手术瘢痕形成、辐射诱导的纤维化、中枢神经系统瘢痕形成、胃肠道纤维化、胆管纤维化、肝纤维化、非酒精性脂肪性肝炎、丙型肝炎、肝细胞癌、心脏纤维化、心内膜心肌纤维化、心房纤维化、眼部瘢痕形成、纤维硬化、瘢痕生长、疤痕疙瘩、纵隔纤维化、腹膜后纤维化/奥蒙德病、进行性大块纤维化、肾源性系统性纤维化、斯耶格伦综合征、结节病、家族性地中海热、冷吡啉相关周期性综合征、默-韦综合征、家族性寒冷性自身炎性综合征/家族性寒冷性荨麻疹/TNF受体相关周期性综合征、新生儿起病多系统炎性疾病、氧过多诱导的炎症、术后创伤、组织损伤、高温综合征;糖尿病、I型糖尿病、II型糖尿病、糖尿病、桥本甲状腺炎、格雷夫斯病、艾迪生病、卡斯尔门病、甲状旁腺功能亢进、绝经期、肥胖症、类固醇耐药性、葡萄糖耐受不良、代谢综合征、甲状腺疾病、垂体炎、系统性免疫衰老、自身免疫性萎缩性胃炎、恶性贫血的自身免疫性萎缩性胃炎、自身免疫性脑脊髓炎、

自身免疫性睾丸炎、古德帕斯彻病、自身免疫性血小板减少、交感性眼炎、自身免疫性疾病的继发血液学表现、自身免疫性溶血综合征、自身免疫性肝炎和炎性肝炎、自身免疫性卵巢衰竭、自身免疫性血小板减少、硅酮植入相关的自身免疫性疾病、药物诱导的自身免疫、HIV相关的自身免疫性综合征、金属诱导的自身免疫、自身免疫性聋、自身免疫性甲状腺紊乱、I型超敏反应、II型超敏反应、III型超敏反应疾病、IV型超敏反应、急性感染、慢性感染、脓毒症、脓毒性休克、内毒素性休克、外毒素诱导的中毒性休克、革兰氏阴性脓毒症、革兰氏阳性脓毒症、真菌性脓毒症、中毒性休克综合征、移植物抗宿主病、同种异体移植排斥、早期移植排斥、淋巴瘤、白血病、实体瘤、畸胎瘤、内部癌症、骨癌、口腔癌/咽癌、食管癌、喉癌、胃癌、肠癌、结肠癌、直肠癌、肺癌、肝癌、胰腺癌、神经癌、脑癌、头颈癌、咽喉癌、卵巢癌、子宫癌、前列腺癌、睾丸癌、膀胱癌、肾癌(肾脏癌)、乳腺癌、胆囊癌、宫颈癌、甲状腺癌、眼癌、皮肤癌、纤维化癌症、纤维瘤、纤维腺瘤、纤维肉瘤、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、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、急性淋巴细胞白血病、急性髓细胞白血病和慢性髓细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性粒-单核细胞型白血病(CMML)、前髓细胞白血病、多发性骨髓瘤、骨髓纤维化伴髓样化生(MMM)、特发性骨髓纤维化(IMF)、霍奇金病、皮肤淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、蕈样肉芽肿病、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、肥大细胞瘤、非霍奇金病、卡波西肉瘤、横纹肌肉瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、甲状腺滤泡状癌、外源性阿片类药物或合成阿片类药物的增加的累积、感觉异常性背痛、强迫性障碍、与强迫性障碍相关的怀乡症、及其组合。

13. 如权利要求11所述的方法,其中所述另外的治疗剂选自:化学治疗剂、抗增殖剂、抗炎剂、免疫调节剂、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、用于治疗免疫缺陷紊乱的药剂、及其组合。

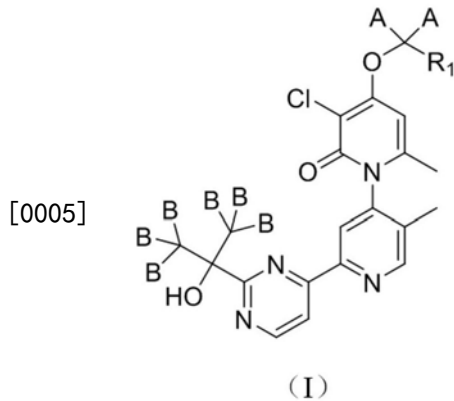
氘化MK2途径抑制剂及其使用方法

[0001] 相关申请的交叉使用

[0002] 本申请要求于2019年7月31日提交的美国临时申请号62/881,026 (其特此通过引用被整体并入以用于全部目的) 的权益。

[0003] 概述

[0004] 本文实施方案针对具有式 (I) 的结构的化合物或其衍生物, 其中A基团、B基团和R基团在本文中定义:



[0006] 在各种实施方案中, 提供药物组合物, 药物组合物包括本文实施方案中描述的化合物以及一种或更多种药学上可接受的赋形剂和/或附加的药物活性化合物。

[0007] 在其他实施方案中, 提供用于治疗病况的方法, 方法包括向受试者单独地施用治疗有效量的本文实施方案中描述的化合物、或者与其他药物活性化合物组合地施用治疗有效量的本文实施方案中描述的化合物, 其中待治疗的病况包含 (但不限于) 自身免疫紊乱、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。

[0008] 附图的说明

[0009] 图1示出以0.1mg/kg (mpk) 静脉内 (IV) 的实施例1-D₂和实施例1-H₂的血浆时间过程数据。

[0010] 图2示出以0.3mpk IV的实施例1-D₂和实施例1-H₂的血浆时间过程数据。

[0011] 图3示出以1mpk IV的实施例1-D₂、实施例1-H₂和实施例13-D₆的血浆时间过程数据。

[0012] 图4示出以2mpk口服 (PO) 的实施例1-D₂和实施例1-H₂的血浆时间过程数据。

[0013] 图5示出以0.1mpk IV的实施例3-D₂和实施例3-H₂的血浆时间过程数据。

[0014] 图6示出以1mpk IV的实施例3-D₂和实施例3-H₂的血浆时间过程数据。

[0015] 图7示出以3mpk IV的实施例3-D₂和实施例3-H₂的血浆时间过程数据。

[0016] 图8示出以0.1mpk IV的实施例5-D₂和实施例5-H₂的血浆时间过程数据。

[0017] 图9示出以1mpk IV的实施例5-D₂和实施例5-H₂的血浆时间过程数据。

[0018] 图10示出以0.1mpk IV的实施例7-D₂和实施例7-H₂的血浆时间过程数据。

[0019] 图11示出以1mpk IV的实施例7-D₂和实施例7-H₂的血浆时间过程数据。

[0020] 图12示出以0.1mpk IV的实施例9-D₂和实施例9-H₂的血浆时间过程数据。

[0021] 图13示出以1mpk IV的实施例9-D₂和实施例9-H₂的血浆时间过程数据。

[0022] 图14示出以0.1mpk IV的实施例11-D₂和实施例11-H₂的血浆时间过程数据。

[0023] 图15示出以1mpk IV的实施例11-D₂和实施例11-H₂的血浆时间过程数据。

[0024] 图16示出实施例1-D₂在大鼠肝细胞、狗肝细胞、小型猪肝细胞、猴肝细胞和人肝细胞中的建议的代谢途径。

[0025] 图17示出实施例1-H₂在大鼠肝细胞、狗肝细胞、小型猪肝细胞、猴肝细胞和人肝细胞中的建议的代谢途径。

[0026] 详细说明

[0027] 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、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。

[0028] 定义

[0029] 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“p38 MAP激酶抑制剂”的提及是对本领域技术人员已知的一种或更多种p38 MAP激酶抑制剂及其等同物等的提及。

[0030] 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。

[0031] 在术语“包括”用作过渡短语的实施方案或权利要求中,这样的实施方案也可以被预期为用术语“由……组成”或“基本上由……组成”代替术语“包括”。

[0032] 如本文所使用的,术语“由……组成(consists of)”或“由……组成(consisting of)”意为药物组合物、组合物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。

[0033] 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)”意为药物组合物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)的组合物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。

[0034] 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。

[0035] 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、其共晶、其水合物、其 N -氧化物、其笼合物、其前体药物、其多晶型物、其立体异构体、其几何异构体、其互变异构体、其互变异构体的混合物、其对映异构体、其非对映异构体、其外消旋体、其立体异构体的混合物、或其组合。

[0036] 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。这样的盐可以来源于药学上可接受的无机碱或有机碱以及来源于药学上可接受的无机酸或有机酸。

[0037] 当公开数值范围,并且使用标记法“从 n_1 …至 n_2 ”或“在 n_1 …与 n_2 之间”(其中 n_1 和 n_2 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 $1\mu\text{M}$ (微摩尔)至 $3\mu\text{M}$ ”旨在包含 $1\mu\text{M}$ 、 $3\mu\text{M}$ 、以及其之间的一切任何有效数字(例如, $1.255\mu\text{M}$ 、 $2.1\mu\text{M}$ 、 $2.9999\mu\text{M}$ 等)。

[0038] 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 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 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。

[0039] 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 $[(-\text{CH}=\text{CH}-)$ 、 $(-\text{C}::\text{C}-)]$ 。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。

[0040] 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。

[0041] 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。

[0042] 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 $(-\text{CH}_2-)$ 。除非另有规定,否则术语“烷基”可以包含“亚烷基”基团。

[0043] 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。

[0044] 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。

[0045] 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。

[0046] 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-)。

[0047] 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。

[0048] 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)NH(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(CH₃C(O)NH-)。

[0049] 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。

[0050] 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。

[0051] 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。

[0052] 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。

[0053] 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。

[0054] 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。

[0055] 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)。

[0056] 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。

[0057] 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。

[0058] 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(-NHC(=O)-),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。

[0059] 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。

[0060] 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。

[0061] 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。

[0062] 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。

[0063] 如本文所使用的,术语“化合物”意在包含所描述的结构的全部立体异构体、几何异构体和互变异构体。

[0064] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“氰基”指-CN。

[0065] 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、茛满基、八氢萘基、2,3-二氢-1H-茛基、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。

[0066] 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。

[0067] 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。

[0068] 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。

[0069] 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。

[0070] 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意的烷基基团,其中一个或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(-CF₂-)、氯亚甲基(-CHCl-)等。

[0071] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“卤代环烷基”指具有如上文定义的含义的环烷基基团,其中一个或多个氢被卤族元素代替。具体包含单卤代环烷基基团、双卤代环烷基基团和多卤代环烷基基团。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环丙基、二氟环丙基、氟环丁基、氯环丁基、和氯环戊基。

[0072] 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,-CH₂-NH-OCH₃)。

[0073] 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、吡啶基、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、吡啶基、异吡啶基、吡嗪基、苯并咪唑基、喹啉基、异喹啉基、喹啉基、喹啉基、吡啶基、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咪唑基、苯并吡啶基、菲咯啉基、二苯并呋喃基、吡啶基、菲啶基、咕吨基等。

[0074] 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”旨在包含砷、亚砷、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吡丙啶基、氮杂环丁烷基、1,3-苯并二氧戊环基、二氢异吡啶基、二氢异喹啉基、二氢喹啉基、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、二氢吡啶基、二氢吡啶基、1,3-二噁烷基、1,4-二噁烷基、1,3-二氧戊环基、异吡啶基、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。

[0075] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“胼基”指由单键连接的两个氨基基团(即,-N-N-)。

[0076] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“羟基”指-OH。

[0077] 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。

[0078] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“亚氨基”指=N-。

[0079] 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-。

[0080] 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。

[0081] 术语“异氰酸基”指-NCO基团。

[0082] 术语“异硫氰基”指-NCS基团。

[0083] 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。

[0084] 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“低级烷基”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)。

[0085] 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。

[0086] 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。

[0087] 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。

[0088] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“低级杂环烷基”意为具有四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氧杂环丁烷、氮杂环丁烷、吡咯烷基、咪唑烷基、吡啶烷基、哌啶基、哌嗪基、和吗啉基。低级杂环烷基可以是不饱和的。

[0089] 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。

[0090] 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。

[0091] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“硝基”指-NO₂。

[0092] 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。

[0093] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“氧基”或“氧杂”指-O-。

[0094] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“氧代”指=O。

[0095] 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。

[0096] 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。

[0097] 如本文所使用的,术语“阻转异构体纯度”和“阻转异构体过量”(ae)是可互换的,并且可以指对每种阻转异构体的摩尔分数之间的绝对差异的测量,并且最常表示为百分比。可以通过下式确定%阻转异构体过量:

$$[0098] \quad \%ae = |A-B| \times 100$$

[0099] 其中A和B是混合物中阻转异构体的各自的摩尔分数,使得 $A+B=1$ 。外消旋混合物具有0%的阻转异构体过量,而单一的完全纯的阻转异构体具有100%的阻转异构体过量。作为示例,具有70%P异构体和30%M的样品将具有40%的阻转异构体过量。这也可以被认为是40%纯P与60%的外消旋混合物(其对整个组成贡献了30%P和30%M)的混合物。

[0100] 如本文所单独地或组合地使用的,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。

[0101] 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-SO₃H基团,并且以盐形式使用其作为磺酸的阴离子。

[0102] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“硫烷基”指-S-。

[0103] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“亚磺酰基”指-S(O)-。

[0104] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“磺酰基”指-S(O)₂-。

[0105] 术语“N-磺酰胺基”指RS(=O)₂NR'-基团,其中R和R'如本文所定义。

[0106] 术语“S-磺酰胺基”指-S(=O)₂NRR'-基团,其中R和R'如本文所定义。

[0107] 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。

[0108] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“硫醇基”指-SH基团。

[0109] 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。

[0110] 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。

[0111] 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。

[0112] 术语“氰硫基”指-CNS基团。

[0113] 术语“三卤代甲烷磺酰胺基”指X₃CS(O)₂NR'-基团,其中X是卤族元素,并且R如本文所定义。

[0114] 术语“三卤代甲烷亚磺酰基”指X₃CS(O)-基团,其中X是卤族元素。

[0115] 术语“三卤代甲氧基”指X₃CO-基团,其中X是卤族元素。

[0116] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“三取代的甲硅烷基”指硅酮基团,硅酮基团在其三个自由价处被如本文在氨基的定义下所列出的基团取代。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。

[0117] 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。

[0118] 当基团被定义为“无(null)”时,意为所述基团不存在。

[0119] 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项取代基;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”。

[0120] 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项地被取代。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 R_n (其中 $n = (1, 2, 3, \dots, n)$))、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。

[0121] 立体异构源中心存在于本文公开的化合物中。根据立体异构源中心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确定立体化学构型的起始材料以合成方式制备,或者通过分离立体异构产物的混合物(通过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、通过手性色谱柱直接分离立体异构体)、或本领域中已知的任何其他适当的方法制备。特定构型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、内型异构体、外型异构体、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。

[0122] 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。

[0123] 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。

[0124] 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治疗性病况或紊乱。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。

[0125] “p38 MAP激酶抑制剂”在本文中用于指展现出不超过约100 μ M并且更典型地不超过约50 μ M的针对p38 MAP激酶活性的IC₅₀（如在本文大致描述的p38 MAP激酶测定中所测量的）的化合物。在一些实施方案中，化合物将展现出约1 μ M至约50 μ M的针对p38 MAP激酶的IC₅₀。IC₅₀是将酶（例如，p38 MAP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p38 MAP激酶的抑制。在一些实施方案中，化合物将展现出不超过约300nM的针对p38 MAP激酶的IC₅₀。在一些实施方案中，化合物将展现出不超过约1nM的针对p38 MAP激酶的IC₅₀。在某些实施方案中，化合物将展现出不超过约50 μ M的针对p38 MAP激酶的IC₅₀；在进一步的实施方案中，化合物将展现出不超过约10 μ M的针对p38 MAP激酶的IC₅₀；在又进一步的实施方案中，化合物将展现出不超过约5 μ M的针对p38 MAP激酶的IC₅₀；在又进一步的实施方案中，化合物将展现出不超过约1 μ M的针对p38 MAP激酶的IC₅₀（如在本文所描述的p38 MAP激酶测定中所测量的）。

[0126] 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。

[0127] 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p38 MAP激酶介导的疾病的治疗。

[0128] 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1mg/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通常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，足以在组织中达到有效系统性浓度或局部浓度的量。

[0129] 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或其衍生物。

[0130] 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。

[0131] 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。

[0132] 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。

[0133] 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, Switzerland 2003)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”)施用但然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。

[0134] 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。

[0135] 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;以及苜基和苜基的溴化物。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。

[0136] 本发明的实施方案针对化合物和包括这样的化合物的药物组合物(已经被发现抑制p38 MAP激酶)、以及合成和使用化合物的方法(包含(但不限于)用于通过施用化合物来在患者中治疗p38 MAP激酶介导的疾病的方法)。在一些实施方案中,化合物和药物组合物被局部施用。

[0137] 缩写的列表:

[0138]	ACN	乙腈
[0139]	Boc	叔丁氧基羰基
[0140]	Bu	丁基
[0141]	Bpy	2,2'-联吡啶
[0142]	DCA	二氯乙酸
[0143]	DCI	二环己基碳二亚胺
[0144]	DCM	二氯甲烷或亚甲基氯
[0145]	DIPEA	二异丙基乙胺
[0146]	DMA	二甲基乙酰胺
[0147]	DMAP	4-二甲氨基吡啶或N,N-二甲氨基吡啶
[0148]	DME	1,2-二甲氧基乙烷
[0149]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0150]	DMSO	二甲亚砷
[0151]	CuBr ₂	溴化铜(II)
[0152]	EDAC	N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐

[0153]	eq.	当量
[0154]	Et	乙基
[0155]	EtOAc	乙酸乙酯
[0156]	EtOH	乙醇
[0157]	HPLC	高压液相色谱
[0158]	h	一个或多个小时
[0159]	IPA	异丙醇
[0160]	K ₂ CO ₃	碳酸钾
[0161]	KOtBu	叔丁醇钾
[0162]	LAH	氢化铝锂
[0163]	LC/MS	液相色谱质谱
[0164]	LC/MS/MS	液相色谱串联质谱
[0165]	mCPBA	间氯过氧苯甲酸
[0166]	Me	甲基
[0167]	MeCN	乙腈
[0168]	MeOH	甲醇
[0169]	MgSO ₄	硫酸镁
[0170]	mL	毫升
[0171]	mmol	毫摩尔
[0172]	NaH	氢化钠
[0173]	NaN(TMS) ₂	双(三甲基甲硅烷基)氨基钠
[0174]	NCS	N-氯琥珀酰亚胺
[0175]	NMR	核磁共振
[0176]	NMP	N-甲基吡咯烷酮
[0177]	Pd/C	钯碳
[0178]	Ph	苯基
[0179]	PPA	多聚磷酸
[0180]	TEA	三乙胺
[0181]	TFA	三氟乙酸
[0182]	THF	四氢呋喃
[0183]	TOSMIC	甲苯磺酰基甲基异脒
[0184]	TSA	对甲苯磺酸。
[0185]	化合物	

[0186] 本发明的实施方案针对化合物和包括这样的化合物的药物组合物(已经被发现抑制p38 MAP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施用本文实施方案的化合物来在患者中治疗疾病的方法。

[0187] 本文公开的某些化合物可以具有有用的p38 MAP激酶抑制活性,并且可以用于治疗或预防其中p38 MAP激酶起活性作用的疾病或病况。因此,实施方案还针对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。某些实施方案针对用于抑制p38 MAP激酶的方法。其他实施方案针对用于在需要这样的治疗的患者中治疗p38 MAP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发明的化合物或组合物。还提供本文公开的某些化合物在制造用于治疗通过p38 MAP激酶的抑制而改善的疾病或病况的药物中的应用。

[0188] 还提供实施方案,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。

[0189] 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。

[0190] 本文所描述的化合物可以含有一个或更多个立体异构源中心,并且因此可以作为立体异构体存在。本文的实施方案包含作为基本上纯的经拆分的立体异构体、其外消旋混合物、以及非对映异构体的混合物的全部这样的可能的立体异构体。在一些实施方案中,示出的式在某些位置处没有确定的立体化学。在其他实施方案中,将化合物分离成单一的立体异构体,但立体异构源中心的绝对构型是未知的,或者仅相对的立体化学构型(即,顺式异构或反式异构)是已知的。在这样的实施方案中,式被以临时分配的绝对指定示出,以表示它们是单一的立体异构体,并且同样描述了相对立体化学构型。本文的实施方案包含这样的式的全部立体异构体及其药学上可接受的盐。可以通过例如分级结晶来从适合的溶剂中分离立体异构体的非对映异构体对,并且可以通过常规手段(例如,通过使用旋光性酸或旋光性碱作为拆分剂或者在手性HPLC柱上)来将由此获得的对映异构体对分离成单独的立体异构体。此外,可以使用光学纯的或对映异构体富集的起始材料或者已知构型的试剂通过立体定向合成或立体选择性合成来获得通式化合物的任何立体异构体。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的对映异构体、非对映异构体、立体异构体和立体异构体富集的混合物。

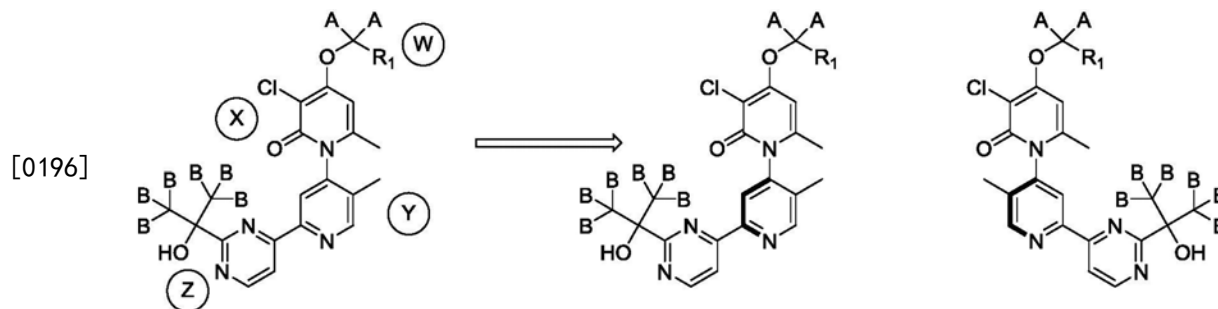
[0191] 用于单独对映异构体的制备/分离的常规技术包含从适合的对映异构体富集的或光学纯的前体进行手性合成或者使用例如手性高压液相色谱(HPLC)拆分外消旋体。可替代地,外消旋体(或外消旋前体)可以与适合的旋光化合物(例如,醇、或者酸或碱(如酒石酸或1-苯乙胺)(在化合物含有酸性部分或碱性部分的情况下))反应。可以通过色谱和/或分级结晶分离所得到的非对映异构体混合物,并且通过本领域技术人员公知的手段将非对映异构体中的一者或两者转化成相应的一种或多种纯的对映异构体。可以使用色谱(通常为HPLC)(其中流动相由烃(通常为庚烷或己烷)组成、含有从0至50%(通常从2至20%)的异丙醇和从0至5%的烷基胺(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)。

[0192] 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。该现象产生显示轴向手性的立体异构体。

[0193] 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”其相应对映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)。

[0194] 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。

[0195] 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”:



[0197] 本发明的化合物的X环与Y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。本发明的化合物的确作为阻转异构体(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。

[0198] 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。

[0199] 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。

[0200] 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。

[0201] 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(alginate acid)、β-羟丁酸、丙二酸、半乳酸(galactonic 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。

[0202] 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-甲葡萄糖胺、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。

[0203] 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。

[0204] 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。

[0205] 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。

[0206] 在化学结构的标记为“H”的位置处或者氢原子未被未标记的位置处,假定化合物在该位置处具有天然丰度的氘。在化学结构的标记有“D”的位置处,化合物在该位置处具有大于天然丰度的氘。

[0207] 术语“同位素富集”或“同位素富集因子”描述与样品中天然存在的氘的量相比用氘代替氢的程度。例如,被绘制为具有2个氘原子并且具有98% d_2 和1.5% d_1 的同位素富集度的化合物的样品意味着98%的样品在指定位置处含有2个氘原子,1.5%的样品在指定位置处含有一个氘原子和一个氢原子,并且0.5%在指定位置处含有天然丰度的氘。

[0208] 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。

[0209] 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。

[0210] 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。

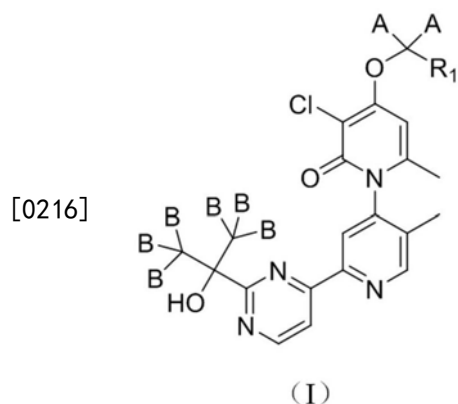
[0211] 在本文实施方案的化合物为固体的情况下,本领域技术人员应当理解的是,本发明的化合物和盐可以以不同的结晶形式或多晶型形式或者以无定形形式存在,其中的全部旨在在本文实施方案的范围内。

[0212] 本文公开的化合物可以作为全部立体异构体、阻转异构体、互变异构体、构象异构体、及其全部比例的混合物存在,并且因此包含全部立体异构体、阻转异构体、互变异构体、构象异构体、及其全部比例的混合物。

[0213] 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)。

[0214] 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,以及无毒季铵阳离子(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。

[0215] 在某些实施方案中,化合物具有式(I)的结构:



[0217] 其中:

[0218] A和B独立地选自氢和氘,使得A或B中的至少一个实例是氘;并且

[0219] R₁选自芳基和杂芳基,其中芳基或杂芳基可选地被选自卤族元素、C₁₋₅烷基、OH、O-C₁₋₅烷基和CN的一个或多个基团取代,其中每个烷基基团可以可选地被一个或多个卤族元素取代;

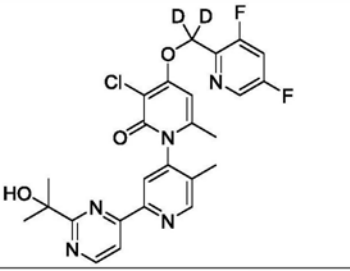
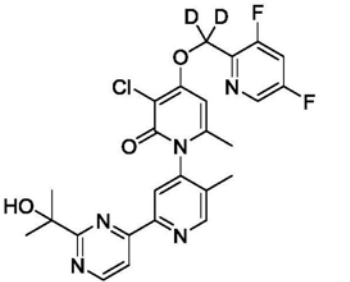
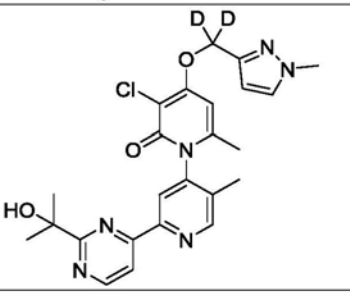
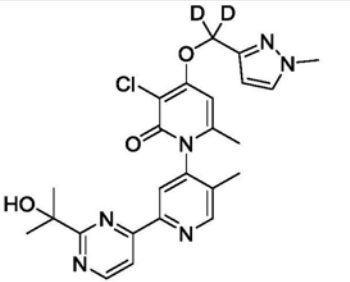
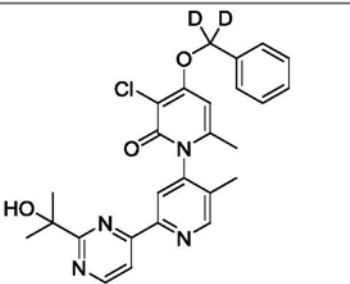
[0220] 或者化合物的衍生物。

[0221] 通过式(I)的化合物的下列实施例进一步说明本发明的实施方案。

[0222]

实施	结构	化合物名称
----	----	-------

[0223]

例编号		
1		3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d ₂)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2 <i>H</i> -[1,4'-联吡啶]-2-酮, (阻转异构体 1)
2		3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d ₂)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2 <i>H</i> -[1,4'-联吡啶]-2-酮, (阻转异构体 2)
3		3-氯-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-4-((1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)甲氧基-d ₂)-2 <i>H</i> -[1,4'-联吡啶]-2-酮, (阻转异构体 1)
4		3-氯-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-4-((1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)甲氧基-d ₂)-2 <i>H</i> -[1,4'-联吡啶]-2-酮, (阻转异构体 2)
5		3-氯-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-4-(苯基甲氧基-d ₂)-2 <i>H</i> -[1,4'-联吡啶]-2-酮, (阻转异构体 1)

[0224]

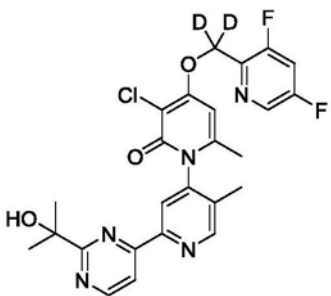
6		3-氯-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-4-(苯基甲氧基-d ₂)-2 <i>H</i> -[1,4'-联吡啶]-2-酮, (阻转异构体 2)
7		3-氯-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)甲氧基-d ₂)-2 <i>H</i> -[1,4'-联吡啶]-2-酮, (阻转异构体 1)
8		3-氯-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)甲氧基-d ₂)-2 <i>H</i> -[1,4'-联吡啶]-2-酮, (阻转异构体 2)
9		3-氯-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-4-((3-甲氧基苯基)甲氧基-d ₂)-5',6-二甲基-2 <i>H</i> -[1,4'-联吡啶]-2-酮, (阻转异构体 1)
10		3-氯-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-4-((3-甲氧基苯基)甲氧基-d ₂)-5',6-二甲基-2 <i>H</i> -[1,4'-联吡啶]-2-酮, (阻转异构体 2)

[0225]

11		3-氯-4-((2,4-二氟苯基)甲氧基-d ₂)-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, (阻转异构体 1)
12		3-氯-4-((2,4-二氟苯基)甲氧基-d ₂)-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, (阻转异构体 2)
13		3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基-1,1,1,3,3,3-d ₆)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮, (阻转异构体 1)
14		3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基-1,1,1,3,3,3-d ₆)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮, (阻转异构体 2)
15		3-氯-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基-1,1,1,3,3,3-d ₆)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲氧基)-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮, (阻转异构体 1)
16		3-氯-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基-1,1,1,3,3,3-d ₆)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲氧基)-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮, (阻转异构体 2)

[0226] 一些实施方案提供化合物或其衍生物,化合物具有结构:

[0227]



[0228] 3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d₂)-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。

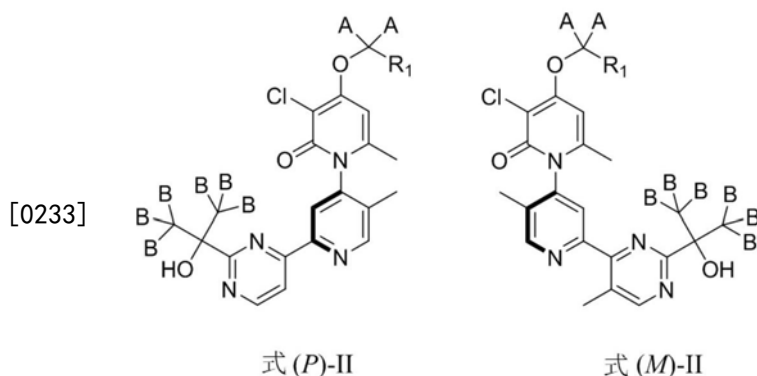
[0229] 在一些实施方案中,3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d₂)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮或其衍生物是单一的阻转异构体,并且其中单一的阻转异构体是(P)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d₂)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮或其衍生物。在一些实施方案中,(P)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d₂)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮或其衍生物具有相较于相应的M异构体约90%或更大、相较于相应的M异构体约91%或更大、相较于相应的M异构体约92%或更大、相较于相应的M异构体约93%或更大、相较于相应的M异构体约94%或更大、相较于相应的M异构体约95%或更大、相较于相应的M异构体约96%或更大、相较于相应的M异构体约97%或更大、相较于相应的M异构体约97.5%或更大、相较于相应的M异构体约98%或更大、相较于相应的M异构体约99%或更大、相较于相应的M异构体约99.1%或更大、相较于相应的M异构体约99.2%或更大、相较于相应的M异构体约99.3%或更大、相较于相应的M异构体约99.4%或更大、相较于相应的M异构体约99.5%或更大、相较于相应的M异构体约99.6%或更大、相较于相应的M异构体约99.7%或更大、相较于相应的M异构体约99.75%或更大、相较于相应的M异构体约99.8%或更大、相较于相应的M异构体约99.9%或更大、相较于相应的M异构体约99.91%或更大、相较于相应的M异构体约99.92%或更大、相较于相应的M异构体约99.93%或更大、相较于相应的M异构体约99.94%或更大、相较于相应的M异构体约99.95%或更大、相较于相应的M异构体约99.96%或更大、相较于相应的M异构体约99.97%或更大、相较于相应的M异构体约99.98%或更大、或者相较于相应的M异构体约99.99%或更大的阻转异构体纯度。在一些实施方案中,(P)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d₂)-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-酮或其衍生物基本上不含其相应的M异构体。

[0230] 在一些实施方案中,3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d₂)-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-酮或其衍生物是单一的阻转异构体,并且其中单一的阻转异构体是(M)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d₂)-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-酮或其衍生物。在一些实施方案中,(M)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d₂)-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-酮或其衍生物具有相较于相应的P异构体约90%或更大、相较于相应的P异构体约91%或更大、相较于相应的P异构体约92%或更大、相较于相应的P异构体约93%或更大、相较于相应的P异构体约94%或更大、相

较于相应的P异构体约95%或更大、相较于相应的P异构体约96%或更大、相较于相应的P异构体约97%或更大、相较于相应的P异构体约97.5%或更大、相较于相应的P异构体约98%或更大、相较于相应的P异构体约99%或更大、相较于相应的P异构体约99.1%或更大、相较于相应的P异构体约99.2%或更大、相较于相应的P异构体约99.3%或更大、相较于相应的P异构体约99.4%或更大、相较于相应的P异构体约99.5%或更大、相较于相应的P异构体约99.6%或更大、相较于相应的P异构体约99.7%或更大、相较于相应的P异构体约99.75%或更大、相较于相应的P异构体约99.8%或更大、相较于相应的P异构体约99.9%或更大、相较于相应的P异构体约99.91%或更大、相较于相应的P异构体约99.92%或更大、相较于相应的P异构体约99.93%或更大、相较于相应的P异构体约99.94%或更大、相较于相应的P异构体约99.95%或更大、相较于相应的P异构体约99.96%或更大、相较于相应的P异构体约99.97%或更大、相较于相应的P异构体约99.98%或更大、或者相较于相应的P异构体约99.99%或更大的阻转异构体纯度,在一些实施方案中,(M)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d₂)-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-酮或其衍生物基本上不含其相应的P异构体。

[0231] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其衍生物作为P阻转异构体和M阻转异构体的混合物存在,其中混合物可以以P阻转异构体和M阻转异构体的任何比例存在。

[0232] 在一些实施方案中,可以将式(I)的化合物或其衍生物分离成式(P)-II中示出的单独的阻转异构体或其衍生物以及式(M)-II中示出的单独的阻转异构体或其衍生物:



[0234] 在某些实施方案中,式(P)-II的化合物基本上不含其相应的M异构体。在某些实施方案中,式(P)-II的化合物含有0%的其相应的M异构体。在某些实施方案中,式(P)-II的化合物含有少于0.01%的其相应的M异构体。在某些实施方案中,式(P)-II的化合物含有少于0.05%的其相应的M异构体。在某些实施方案中,式(P)-II的化合物含有少于0.1%的其相应的M异构体。在某些实施方案中,式(P)-II的化合物含有少于0.5%的其相应的M异构体。在某些实施方案中,式(P)-II的化合物含有少于1%的其相应的M异构体。在某些实施方案中,式(P)-II的化合物含有少于1.5%的其相应的M异构体。在某些实施方案中,式(P)-II的化合物含有少于2%的其相应的M异构体。在某些实施方案中,式(P)-II的化合物含有少于2.5%的其相应的M异构体。在某些实施方案中,式(P)-II的化合物含有少于2%的其相应的M异构体。在某些实施方案中,式(P)-II的化合物含有少于3.5%的其相应的M异构体。在某些实施方案中,式(P)-II的化合物含有少于4%的其相应的M异构体。在某些实施方案中,式(P)-II的化合物含有少于4.5%的其相应的M异构体。在某些实施方案中,式(P)-II的化合

物含有少于5%的其相应的M异构体。

[0235] 在某些实施方案中,式(M)-II的化合物基本上不含其相应的P异构体。在某些实施方案中,式(M)-II的化合物含有0%的其相应的P异构体。在某些实施方案中,式(M)-II的化合物含有少于0.01%的其相应的P异构体。在某些实施方案中,式(M)-II的化合物含有少于0.05%的其相应的P异构体。在某些实施方案中,式(M)-II的化合物含有少于0.1%的其相应的P异构体。在某些实施方案中,式(M)-II的化合物含有少于0.5%的其相应的P异构体。在某些实施方案中,式(M)-II的化合物含有少于1%的其相应的P异构体。在某些实施方案中,式(M)-II的化合物含有少于1.5%的其相应的P异构体。在某些实施方案中,式(M)-II的化合物含有少于2%的其相应的P异构体。在某些实施方案中,式(M)-II的化合物含有少于2.5%的其相应的P异构体。在某些实施方案中,式(M)-II的化合物含有少于3%的其相应的P异构体。在某些实施方案中,式(M)-II的化合物含有少于3.5%的其相应的P异构体。在某些实施方案中,式(M)-II的化合物含有少于4%的其相应的P异构体。在某些实施方案中,式(M)-II的化合物含有少于4.5%的其相应的P异构体。在某些实施方案中,式(M)-II的化合物含有少于5%的其相应的P异构体。

[0236] 在本文公开的化合物的某些实施方案中,结构中标记的每个位置处的同位素富集等于或大于70%。在本发明的某些实施方案中,结构中标记的每个位置处的同位素富集等于或大于80%。在本发明的某些实施方案中,结构中标记的每个位置处的同位素富集等于或大于90%。在本发明的某些实施方案中,结构中标记的每个位置处的同位素富集等于或大于95%。在本发明的某些实施方案中,结构中标记的每个位置处的同位素富集等于或大于99%。

[0237] 药物组合物

[0238] 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描述的式(I)的化合物和药学上可接受的赋形剂。在某些包括式(P)-II的化合物或其衍生物的药物组合物中的每种的实施方案中,药物组合物基本上不含其相应的M异构体。在某些包括式(M)-II的化合物或其衍生物的药物组合物中的每种的实施方案中,药物组合物基本上不含其相应的P异构体。

[0239] 还提供药物组合物,药物组合物包括本文公开的化合物和药学上可接受的赋形剂。

[0240] 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、或其衍生物、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,通过常规的混合过程、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(entraping)过程或压缩过程。

[0241] 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。

[0242] 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。通常,这些方法包含使本文公开的化合物或其衍生物(“活性成分”)与构成一种或更多种辅助成分的载体结合的步骤。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结合,并且然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。

[0243] 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。

[0244] 可以口服使用的药物制剂包含片剂、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。

[0245] 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。

[0246] 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。

[0247] 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)。

[0248] 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。

[0249] 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)。

[0250] 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。

[0251] 在一些实施方案中,本文公开的化合物可以眼部施用。在一些实施方案中,本文公开的化合物可以以眼用组合物的形式施用。本文实施方案的化合物可以以例如液体制剂(包含用于局部施用的眼用洗剂、喷雾剂或眼用滴剂)的形式施用。在一些实施方案中,本文公开的化合物可以以半固体制剂(如乳膏剂、洗剂、凝胶剂、软膏剂或糊剂)的形式施用(例如,施加至眼睑)。在一些实施方案中,本文公开的化合物可以以固体剂型(如粉剂)的形式施用(例如,施加至眼表面)以产生改善的释放。在一些实施方案中,通过用于外科手术植入的装置、肠胃外产品(例如,角膜内产品或玻璃体内产品)、用于冲洗的液体等施用本文实施方案的化合物。在一些实施方案中,包括本文公开的化合物的药物组合物是无菌的,并且不含颗粒物质。在一些实施方案中,可以通过眼内注射、眶内注射、或玻璃体内注射施用本文公开的化合物。在一些实施方案中,眼内注射可以是针对眼的前房、眼的后房、或其组合。例如,可以向眼的后部眶内区域施用本文公开的化合物。

[0252] 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。

[0253] 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(C₁-C₆)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。

[0254] 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)。

[0255] 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(如天然树脂)、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)。

[0256] 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,转移至适合的之后密封的容器中,并且通过高压灭菌或在98°C-100°C保持半小时来无菌化。可替代地,可以通过适合于包含在滴剂中的杀真菌剂使溶液无菌化,适合于包含在滴剂中的杀真菌剂是硝酸苯汞或乙酸盐(0.002%)、苯扎氯铵(0.01%)和醋酸氯己定(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。

[0257] 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)。

[0258] 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。

[0259] 优选的单位剂量药物组合物是含有如本文中下文列举的有效剂量的活性成分或

其适当部分的那些药物组合物。

[0260] 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。

[0261] 可以从每天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。

[0262] 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。

[0263] 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、肌肉、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、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、肌肉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)。

[0264] 在一些实施方案中,治疗p38 MAP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。

[0265] 本文公开的一些实施方案还包含药物组合物,药物组合物含有作为活性成分的本文公开的化合物中的一种或更多种与一种或更多种药学上可接受的载体(赋形剂)的组合。

[0266] 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。

[0267] 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、黄耆胶、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。

[0268] 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。

[0269] 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。

[0270] 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。

[0271] 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，治疗有效的量可以为约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、或者这些值中任何两个之间的范围。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200mg、约175mg、约150mg、约125mg、约120mg、约110mg、约100mg、约90mg、约80mg、约70mg、约60mg、约50mg、约30mg、约20mg、或者上文公开的范围之间的任何值。

[0272] 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1 μ g/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。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。

[0273] 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。

[0274] 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。

[0275] 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、鲸蜡醇和乙纤维素)的混合物。

[0276] 用于口服施用或者通过注射施用的可以并入本发明的化合物和组合物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、以及酞剂和类似的药物溶媒。

[0277] 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。

[0278] 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。

[0279] 使用方法

[0280] 本发明涉及在受试者中调节p38 MAP激酶介导的功能的方法,方法包括施用治疗有效量的本文公开的式(I)的化合物或含有所述化合物的药物组合物。在某些实施方案中,施用的化合物是式(P)-II的化合物、或其衍生物、或包括式(P)-II的化合物或其衍生物的药物组合物,药物组合物基本上不含其相应的M异构体。在某些实施方案中,施用的化合物是式(M)-II的化合物、或其衍生物、或包括式(M)-II的化合物或其衍生物的药物组合物,药物组合物基本上不含其相应的P异构体。

[0281] 在一些实施方案中,施用的化合物是3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d₂)-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、或其衍生物、或包括3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d₂)-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-酮或其衍生物的药物组合物。在一些实施方案中,施用的化合物是(P)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d₂)-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、或其衍生物、或包括(P)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d₂)-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-酮或其衍生物的药物组合物,药物组合物基本上不含其相应的M异构体。在一些实施方案中,施用的化合物是(M)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d₂)-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、或其衍生物、或包括(M)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d₂)-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-酮或其衍生物的药物组合物,药物组合物基本上不含其相应的P异构体。

[0282] 本发明还涉及抑制至少一种p38 MAP激酶功能的方法,方法包括使p38 MAP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、p38 MAP激酶的活性、活性p38 MAP激酶产生的生物化学输出的变化、p38 MAP激酶的表达、或者p38 MAP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p38 MAP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。

[0283] 本文还提供治疗p38 MAP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、本文公开的化合物的衍生物、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、本文公开的化合物的衍生物、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。

[0284] 在实施方案中,通过本发明的化合物治疗的与p38 MAP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p38 MAP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p38 MAP激酶介导的疾病或紊乱包含(但不限于)本文所描述的那些。

[0285] 在一些实施方案中,所述p38 MAP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。

[0286] 在某些实施方案中,所述p38 MAP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)。

[0287] 在一个实施方案中,待根据本文所描述的方法和组合物治疗的炎性病况选自类风湿性关节炎、银屑病性关节炎、银屑病、斑块型银屑病、痛风、炎性肠病、化脓性汗腺炎、冷吡啉相关周期性综合征(CAPS)、心包炎(包含急性心包炎、慢性心包炎和复发性心包炎)、强硬性脊椎炎、全身型幼年特发性关节炎、系统性红斑狼疮、多发性硬化、炎性骨紊乱、骨关节炎、脓毒性休克、内毒素性休克、内毒素诱导的中毒性休克、中毒性休克综合征、脓毒症、脓毒性休克、动脉粥样硬化、糖尿病、哮喘、再灌注损伤、神经元缺血、中风、移植物抗宿主病、同种异体移植排斥、肾小球肾炎、肺部炎症、慢性阻塞性肺病(COPD)、急性冠状动脉综合征、心力衰竭、特应性皮炎、癌症(例如,乳腺癌、胰腺癌、结肠直肠癌和肺癌)、纤维化疾病、细胞因子释放综合征和急性呼吸窘迫综合征。

[0288] 在一些实施方案中,根据本文所描述的方法治疗的炎性病况是关节炎(特别是类风湿性关节炎)。在一些实施方案中,治疗的病况是化脓性汗腺炎。在一些实施方案中,待治疗的炎性病况是痛风。在一些实施方案中,待治疗的炎性病况是斑块型银屑病或银屑病性关节炎。在一些实施方案中,待治疗的炎性病况是强硬性脊椎炎。在一些实施方案中,待治疗的炎性病况是心包炎(包含急性心包炎、复发性心包炎和慢性心包炎)。在一些实施方案中,待治疗的炎性病况是冷吡啉相关周期性综合征(CAPS)(包含默韦综合征和家族性寒冷型自身炎症综合征(Familial Cold Autoinflammatory Syndrome)(FCAS))。在一些实施方案中,待治疗的炎性病况是坏疽性脓皮病。在一些实施方案中,待治疗的病况是炎性肠病(包含克罗恩病和溃疡性结肠炎)。在一些实施方案中,待治疗的炎性病况是斯蒂尔病(也称为幼年型特发性关节炎)。在一些实施方案中,待治疗的炎性病况是特应性皮炎。在一些实施方案中,待治疗的炎性病况是急性冠状动脉综合征。在一些实施方案中,待治疗的病况是心力衰竭。在一些实施方案中,待治疗的炎性病况是癌症(包含但不限于)乳腺癌、胰腺癌、结肠直肠癌和肺癌)。在一些实施方案中,炎性病况是细胞因子释放综合征。在一些实施方案中,炎性病况是急性呼吸窘迫综合征。

[0289] 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。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。

[0290] 在某些实施方案中,所述p38 MAP激酶介导的疾病选自由下列组成的组:自身免疫紊乱或自身免疫应答、免疫应答的广泛激活、细菌感染、病毒感染、炎症、慢性和/或急性炎

性紊乱或病况、和/或自身炎性紊乱、纤维化紊乱、代谢紊乱、赘生物、或心血管紊乱或脑血管紊乱、皮肤紊乱、瘙痒、毛发缺损紊乱、癌症或恶性肿瘤、自身免疫性结缔组织病和自身免疫病况；斯蒂尔病、成年起病型斯蒂尔病、Th17相关性炎症、多软骨炎（例如，复发性多软骨炎）；肌炎、多肌炎、自身免疫性肌炎、皮炎、幼年型皮炎；重症肌无力；关节炎（例如，类风湿性关节炎、幼年型类风湿性关节炎、全身起病型幼年类风湿性关节炎、骨关节炎、感染性关节炎、炎症性关节炎、炎性肠病相关性关节炎、特发性关节炎、幼年型特发性关节炎、全身型幼年特发性关节炎、银屑病性关节炎）、脊椎炎/脊椎关节炎/脊椎关节病（强直性脊椎炎）、痛风、硬皮病（全身性硬皮病、幼年型硬皮病）、赖特综合征/反应性关节炎、莱姆病、狼疮/系统性红斑狼疮（SLE）（红斑狼疮、儿童系统性红斑狼疮、皮肤狼疮（亚急性皮肤狼疮、慢性皮肤狼疮/盘状狼疮、冻疮样红斑狼疮））、风湿性多肌痛、起止点炎、混合型结缔组织病、起止点病、心脏炎、心肌炎、血管生成紊乱、骨髓增生异常综合征、动脉粥样硬化、再狭窄（动脉粥样硬化性冠状动脉再狭窄）、急性冠状动脉综合征、心肌梗死、心脏移植物血管病变、移植性动脉病；血管炎（大血管血管炎、小血管血管炎、巨细胞动脉炎、结节性多动脉炎、血管炎综合征，所述血管炎综合征包含大动脉炎、韦格纳肉芽肿、白塞病）、干扰素基因刺激蛋白（STING）相关的婴儿期起病型血管病变（SAVI）；胃肠道紊乱、小肠结肠炎、结肠炎、炎性肠病（溃疡性结肠炎、克罗恩病）、肠易激综合征、肠炎综合征/痉挛性结肠、乳糜泻；急性胰腺炎和慢性胰腺炎；原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、黄疸、肝硬化（例如，原发性胆汁性肝硬化、或归因于脂肪性肝病（例如，酒精性脂肪变性和非酒精性脂肪变性）的肝硬化）；食管炎、胃炎、胃溃疡和十二指肠溃疡、腹膜炎；肾病：免疫介导的肾小球性肾病、自身免疫性肾病、膜性肾小球病、慢性进行性肾病、糖尿病性肾脏疾病/糖尿病性肾病、肾纤维化、肾缺血/再灌注损伤、HIV相关性肾病、输尿管梗阻性肾病、肾小球硬化症、蛋白尿、肾病综合征、多囊性肾脏疾病、常染色体显性多囊性肾脏疾病、肾病是免疫介导的肾病、自身免疫性肾病、慢性进行性肾病、糖尿病性肾病、肾纤维化、缺血性/再灌注损伤相关性肾病、HIV相关性肾病、输尿管梗阻性肾病、肾小球肾炎、慢性肾脏疾病（例如，糖尿病性肾病）、高血压诱导的肾病、肾小球硬化症、蛋白尿、肾病综合征、多囊性肾脏疾病、常染色体显性多囊性肾脏疾病、糖尿病性肾脏疾病、狼疮性肾炎；间质性膀胱炎；牙周炎、龈炎；肺部炎症、鼻窦炎、肺炎、支气管炎、哮喘、支气管哮喘、变应性哮喘、非变应性哮喘、变应性支气管肺真菌病、阿斯匹林诱导的哮喘、成年起病型哮喘、固定气流阻塞型哮喘、运动诱导的哮喘、咳嗽变异性哮喘、工作相关性哮喘、夜间哮喘、哮喘并发肥胖症、嗜酸性粒细胞性哮喘、激素抵抗型哮喘（steroid-resistant asthma）/重度哮喘、外源性哮喘、内源性哮喘/隐源性哮喘（cryptogenic asthma）、丘-施综合征、细支气管炎、闭塞性细支气管炎、慢性阻塞性肺病（COPD）、间质性肺疾病（肺纤维化、特发性肺纤维化）、急性肺损伤、肺纤维化（例如，特发性肺纤维化或囊性纤维化）、慢性阻塞性肺病、成人呼吸窘迫综合征、急性肺损伤、药物诱导的肺损伤；梅尼埃病；眼部紊乱，所述眼部紊乱包含（例如）眼部炎症、葡萄膜炎、干眼/干燥性角膜结膜炎、巩膜炎、巩膜外层炎、角膜炎/角膜病、脉络膜炎、视网膜血管炎、视神经炎、视网膜病变（糖尿病性视网膜病变、免疫介导的视网膜病变、黄斑变性、湿性黄斑变性、干性（老年性）黄斑变性）；肥大细胞增生病、缺铁性贫血、尿毒症、嗜酸性粒细胞增多综合征（HES）、系统性肥大细胞病（SMCD）、骨髓增生异常综合征、特发性血小板减少性紫癜；骨吸收疾病；神经退行性紊乱、神经紊乱/神经肌肉紊乱（例如），多发性硬化、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩

性侧索硬化 (ALS) (家族性ALS、散发性ALS)、阿尔茨海默病、重症肌无力、兰-伊肌无力综合征 (LEMS)、格林-巴利综合征、脑膜炎、脑炎、创伤性脑损伤; 神经系统损害、寄生虫妄想症、神经元过程和感觉知觉的调节异常、中风/神经元缺血、脊髓损伤、外周神经病变、触幻觉、脊髓损伤、精神疾病; 感觉异常性疼痛 (急性疼痛、慢性疼痛、神经性疼痛、或纤维肌痛)、神经刺激、外周神经病变; 瘙痒/痒病 (特应性瘙痒、干燥性瘙痒、与银屑病相关的瘙痒/银屑病性痒病/银屑病相关性痒病)、急性瘙痒、慢性瘙痒、特发性瘙痒、慢性特发性痒病、胆汁性痒病、肝胆相关性痒病、肾相关性痒病/肾痒病、尿毒症性痒病、胆汁郁积、妊娠期肝内胆汁郁积、慢性单纯性苔癣相关性瘙痒、淋巴瘤相关性痒病、白血病相关性痒病、结节性痒疹、特应性皮炎相关性痒病、特应性痒病/特应性瘙痒、大疱性痒病、肱桡肌瘙痒、神经原性痒病、神经性痒病、感觉异常性背痛、HIV相关性瘙痒性丘疹、精神性痒病、游泳者痒病、瘙痒或尿毒症性痒病、荨麻疹性痒病; 皮肤病 (例如), 皮肤病药物反应/药疹、干燥病/皮肤干燥、皮疹、皮肤致敏、皮肤刺激、晒斑、修面、体虱、头虱/虱病、阴虱、皮肤幼虫移行症、疥疮、寄生虫感染、昆虫感染、荨麻疹 (urticarial) / 荨麻疹 (hives)、丘疹性荨麻疹、昆虫咬伤、昆虫刺伤、头皮屑、皮肤上的异物或装置、真菌感染、疱疹、水痘 (varicella) / 水痘 (chicken pox)、嗜酸性毛囊炎、妊娠皮肤病/妊娠瘙痒性荨麻疹性丘疹及斑块病 (PUPP)、炎性皮肤病、嗜中性皮肤病、组织细胞样嗜中性皮肤病、肠旁路综合征皮肤病、银屑病/寻常型银屑病、扁平苔藓、硬化性萎缩性苔藓、痤疮 (寻常型痤疮、粉刺型痤疮、炎性痤疮、结节囊肿性痤疮、瘢痕性痤疮、颈项部疤痕疙瘩性痤疮)、特应症 (变应性接触性致敏、变应性皮炎)、皮炎 (特应性皮炎/湿疹、接触性皮炎、光照性皮炎、脂溢性皮炎、瘀滞性皮炎)、急性发热性嗜中性皮肤病 (斯威特综合征)、慢性非典型中性粒细胞与脂肪代谢障碍性皮肤病和高温综合征 (CANDLE 综合征)、化脓性汗腺炎、荨麻疹、坏疽性脓皮病、脱发 (眉毛脱落、鼻内毛发脱落、瘢痕性脱发 (例如, 疤痕性脱发、中央离心性疤痕性脱发、毛发扁平苔藓、前额纤维化性脱发、脱发性毛囊炎)、非瘢痕性脱发 (斑秃 (AA) (斑块型AA、全秃 (AT)、普秃 (AU)、蛇形斑秃、马蹄形斑秃))、雄激素源性/雄激素性脱发 (AGA) / 男性及女性型AGA)、静止期脱发、头癣、稀毛症 (单纯性遗传性稀毛症)、毛发扁平苔藓 (前额纤维化性脱发)、点状掌跖角皮病、持久隆起性红斑 (EED)、嗜中性外分泌性汗腺炎、栅栏状嗜中性肉芽肿性皮炎、嗜中性荨麻疹性皮肤病、白癜风, 所述白癜风包含节段型白癜风 (单节段型白癜风、双节段型白癜风、多节段型白癜风)、非节段型白癜风 (肢端型白癜风、面部型白癜风、或肢端面面部型白癜风、面部中央型白癜风、粘膜型白癜风、碎纸样白癜风、三色白癜风、边缘性炎性白癜风、四色白癜风、蓝色白癜风、凯布内现象、寻常型白癜风、泛发型白癜风、普发型白癜风)、混合型白癜风/非节段型白癜风伴发节段型白癜风、局限型白癜风、孤立性粘膜型白癜风、或者伴有或不伴有白发 (身体毛发受累) 的白癜风; 大疱性疾病、免疫性大疱性疾病 (大疱性类天疱疮、疤痕性类天疱疮、寻常型天疱疮、线性IgA疾病)、妊娠性类天疱疮、着色性干皮病; 纤维化和瘢痕形成的紊乱: 纤维瘤、肝脏纤维化、肺纤维化、特发性肺纤维化、诸如硬皮病、纤维化增加、疤痕疙瘩、术后瘢痕的低度瘢痕形成; 伤口愈合、手术瘢痕形成、辐射诱导的纤维化 (例如, 头颈部、胃肠道或肺部)、中枢神经系统瘢痕形成、消化道或胃肠道纤维化、肾纤维化、肝脏纤维化或胆管纤维化、肝纤维化 (例如, 非酒精性脂肪性肝炎、丙型肝炎、或肝细胞癌)、心脏纤维化 (例如, 心内膜心肌纤维化或心房纤维化)、眼部瘢痕形成、纤维硬化、瘢痕生长、伤口或痂愈合、疤痕疙瘩、纵隔纤维化、骨髓纤维化、腹膜后纤维化/奥蒙德病、进行性大块纤维化、肾源性系统

性纤维化;斯耶格伦综合征、结节病、家族性地中海热、冷吡啉相关周期性综合征(默-韦综合征、家族性寒冷性自身炎性综合征/家族性寒冷性荨麻疹/TNF受体相关周期性综合征、新生儿起病多系统炎性疾病)、氧过多诱导的炎症、再灌注损伤、术后创伤、组织损伤、高温综合征;糖尿病(diabetes)(I型糖尿病、II型糖尿病)/糖尿病(diabetes mellitus)、桥本甲状腺炎、格雷夫斯病、艾迪生病、卡斯尔门病、甲状旁腺功能亢进、绝经期、肥胖症、类固醇耐药性、葡萄糖耐受不良、代谢综合征、甲状腺疾病、垂体炎;系统性免疫衰老;自身免疫性萎缩性胃炎、恶性贫血的自身免疫性萎缩性胃炎、自身免疫性脑脊髓炎、自身免疫性睾丸炎、古德帕斯彻病、斯耶格伦综合征、自身免疫性血小板减少、交感性眼炎;自身免疫性疾病的继发血液学表现(例如,贫血)、自身免疫性溶血综合征(自身免疫性溶血性贫血)、自身免疫性肝炎和炎性肝炎、自身免疫性卵巢衰竭、自身免疫性血小板减少、硅酮植入相关的自身免疫性疾病、药物诱导的自身免疫、HIV相关的自身免疫性综合征、金属诱导的自身免疫、自身免疫性聋、自身免疫性甲状腺紊乱;过敏反应和变态反应,所述过敏反应和变态反应包含超敏反应,如I型超敏反应(例如,包含过敏症)、II型超敏反应(例如,古德帕斯彻病、自身免疫性溶血性贫血)、III型超敏反应疾病(例如,阿图斯反应、血清病)、和IV型超敏反应(例如,接触性皮炎、同种异体移植排斥);急性感染和慢性感染、脓毒症综合征(脓毒症、脓毒性休克、内毒素性休克、外毒素诱导的中毒性休克、革兰氏阴性脓毒症、革兰氏阳性脓毒症、真菌性脓毒症、中毒性休克综合征);急性感染和慢性感染、脓毒症综合征(脓毒症、脓毒性休克、内毒素性休克、外毒素诱导的中毒性休克、革兰氏阴性脓毒症、革兰氏阳性脓毒症、真菌性脓毒症、中毒性休克综合征);排斥反应:移植物抗宿主反应/移植物抗宿主病、同种异体移植排斥(例如,急性同种异体移植排斥或慢性同种异体移植排斥)、早期移植排斥;恶性肿瘤、癌症、淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤、实体瘤、畸胎瘤、转移性紊乱和骨紊乱、内部癌症、骨癌、口腔癌/咽癌、食管癌、喉癌、胃癌、肠癌、结肠癌、直肠癌、肺癌(例如,非小细胞肺癌或小细胞肺癌)、肝癌(肝脏癌)、胰腺癌、神经癌、脑癌(例如,神经胶质瘤、多形性成胶质细胞瘤、星形细胞瘤、神经母细胞瘤、和神经鞘瘤)、头颈癌、咽喉癌、卵巢癌、子宫癌、前列腺癌、睾丸癌、膀胱癌、肾癌(肾脏癌)、乳腺癌、胆囊癌、宫颈癌、甲状腺癌、前列腺癌、眼癌(眼部恶性肿瘤)、和皮肤癌(黑素瘤、角化棘皮瘤);以及纤维化癌症、纤维瘤、纤维腺瘤、纤维肉瘤、骨髓增生性紊乱、赘生物(造血组织赘生物、脊髓赘生物、淋巴组织赘生物(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))、白血病(急性淋巴细胞白血病、急性髓细胞白血病和慢性髓细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性粒-单核细胞型白血病(CMML)、或前髓细胞白血病)、多发性骨髓瘤及其他骨髓性恶性肿瘤(骨髓纤维化骨髓样化生(MMM)、原发性骨髓纤维化(PMF)、特发性骨髓纤维化(IMF))、淋巴瘤(霍奇金病、皮肤淋巴瘤(皮肤T细胞淋巴瘤、蕈样肉芽肿病))、淋巴瘤(例如,B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、肥大细胞瘤、霍奇金病、或非霍奇金病);卡波西肉瘤、横纹肌肉瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、甲状腺滤泡状癌;外源性阿片类药物或合成阿片类药物的增加的累积、感觉异常性背痛、强迫性障碍、与强迫性障碍相关的怀乡症、及其组合。

[0291] 在一些实施方案中,紊乱还包含(但不限于)性功能障碍(如器质性和心因性起源的勃起功能障碍、机能减退的性欲障碍、性唤起障碍、性感缺失病和性疼痛障碍)。

[0292] 在一些实施方案中,附加的示例性紊乱包含(但不限于):来自器官移植(包含异种

移植)的并发症,如移植物抗宿主反应(例如,移植物抗宿主病)、同种异体移植排斥(例如,急性同种异体移植排斥或慢性同种异体移植排斥)、早期移植、糖尿病、骨髓增生性紊乱、排斥反应(例如,急性同种异体移植排斥);骨吸收疾病、哮喘(例如,支气管哮喘)、特应性、自身免疫性甲状腺紊乱、慢性非典型中性粒细胞与脂肪代谢障碍性皮肤病和高温综合征(CANDLE综合征)、SAVI(干扰素基因刺激蛋白(STING)相关的婴儿期起病血管病变)、溃疡性结肠炎、炎性肠病、克罗恩病、乳糜泻、溃疡性结肠炎、白塞病、重症肌无力、肾病、和心肌炎、自身免疫性疾病的继发血液学表现(例如,贫血)、自身免疫性溶血综合征、自身免疫性肝炎和炎性肝炎、自身免疫性卵巢衰竭、自身免疫性睾丸炎、自身免疫性血小板减少、硅酮植入相关的自身免疫性疾病、药物诱导的自身免疫、HIV相关的自身免疫性综合征;急性感染和慢性感染、脓毒症综合征(例如,脓毒症、脓毒性休克、内毒素性休克、外毒素诱导的中毒性休克、革兰氏阴性脓毒症、革兰氏阳性脓毒症、真菌性脓毒症、中毒性休克综合征);氧过多诱导的炎症、再灌注损伤、术后创伤、组织损伤、疼痛(例如,急性疼痛、慢性疼痛、神经性疼痛、或纤维肌痛)。

[0293] 在实施方案中,所述哮喘是变应性哮喘、非变应性哮喘、变应性支气管肺真菌病、阿斯匹林诱导的哮喘、成年起病型哮喘、固定气流阻塞型哮喘、运动诱导的哮喘、咳嗽变异性哮喘、工作相关性哮喘、夜间哮喘、哮喘并发肥胖症、嗜酸性粒细胞性哮喘、激素抵抗型哮喘/重度哮喘、外源性哮喘、或内源性哮喘/隐源性哮喘。

[0294] 在实施方案中,所述白癜风是节段型白癜风(包含单节段型白癜风、双节段型白癜风或多节段型白癜风)、非节段型白癜风(包含肢端型白癜风、面部型白癜风、或肢端面部型白癜风、面部中央型白癜风、粘膜型白癜风、碎纸样白癜风、三色白癜风、边缘性炎性白癜风、四色白癜风、蓝色白癜风、凯布内现象、寻常型白癜风、泛发型白癜风、普发型白癜风)、混合型白癜风(非节段型白癜风伴发节段型白癜风)、局限型白癜风、孤立性粘膜型白癜风、或者伴有或不伴有白发(身体毛发受累)的白癜风、或者下文表1中示出的任何类型的白癜风:

[0295] 表1白癜风的分类

名称	亚类	注释	
[0296]	非节段型白癜风	肢端面部型	通常限于面部、头部、手部、和脚部
		泛发型	对称性斑，主要位于手部、手指、面部和创伤暴露的区域
		粘膜型（至少涉及两个位点）	口腔粘膜和/或生殖器粘膜的受累，伴随其他皮肤位点受累
		普发型	色素脱失影响 80%-90% 的身体表面
	节段型白癜风	单节段型	分布在身体一侧的一个或更多个色素脱失斑
	双节段型	分布于单侧或双侧的双节段病变	
	多节段型	分布于单侧或双侧的多节段病变	
混合型白癜风	SV 和 NSV 的出现	SV，然后是 NSV（至少 6 个月的延迟）。至少 20% 的皮肤节段受到 SV 的影响。	
未分类的白癜风	局限型白癜风	不具有节段型分布的单独的斑。至少两年之后不会演变成 NSV	
	粘膜型白癜风（仅涉及一个位点）	口腔粘膜或生殖器粘膜的唯一受累	

[0297] 在实施方案中，所述皮肤紊乱是特应性皮炎、银屑病、寻常型银屑病、皮肤致敏、皮肤刺激、皮疹、接触性皮炎、变应性接触致敏、变应性皮炎、炎性皮肤病、或嗜中性皮肤病。

[0298] 如本文所使用的，“瘙痒”与“痒病”是可互换的。在一些实施方案中，瘙痒包含慢性特发性瘙痒、以及其他瘙痒紊乱的瘙痒成分。在一些实施方案中，瘙痒可以是选自由下列组成的组的疾病或病况的症状：变态反应、节肢动物咬伤、脚癣、特应性皮炎 (AD)、特应性痒病、特应性皮炎相关性痒病、自身免疫应答、自身免疫性结缔组织病、细菌感染、胆汁性痒病、免疫应答的广泛激活、体虱、大疱性疾病、肱桡肌瘙痒、脑肿瘤、慢性特发性瘙痒、接触性皮炎、胆汁郁积、皮肤幼虫移行症、皮肤T细胞淋巴瘤、神经系统损害、头皮屑、寄生虫妄想症、皮炎、妊娠皮肤病、糖尿病、药疹、神经元过程和感觉知觉的调节异常、湿疹、嗜酸性毛囊炎、皮肤上的异物或装置、真菌感染、妊娠性类天疱疮、头虱、疱疹、化脓性汗腺炎、荨麻疹、霍奇金病、甲状旁腺功能亢进、特发性慢性痒病、炎症、昆虫感染、昆虫咬伤、昆虫刺伤、妊娠期肝内胆汁郁积、缺铁性贫血、外源性阿片类药物或合成阿片类药物的增加的累积、内部癌症、黄疸、扁平苔藓、硬化性萎缩性苔藓、红斑狼疮、淋巴瘤、淋巴瘤相关性痒病、白血病相关性痒病、恶性肿瘤、肥大细胞增生症、绝经期、多发性硬化、赘生物、神经刺激、神经原性痒病、神经性痒病、感觉异常性背痛、感觉异常性背痛、强迫性障碍、寄生虫感染、丘疹性荨麻疹、虱病、外周神经病变、光照性皮炎、真性红细胞增多、精神疾病、精神性痒病、HIV相关性瘙痒性丘疹、妊娠瘙痒性荨麻疹性丘疹及斑块病 (PUPPP)、银屑病、银屑病相关性痒病、银屑病性痒病、阴虱、点状掌跖角皮病、肾痒病、类风湿性关节炎、疥疮、瘢痕生长、修面、脂溢性皮炎、瘀滞性皮炎、晒斑、游泳者痒病、系统性免疫衰老、触幻觉、Th17相关性炎症、甲状腺疾病、尿毒症、瘙痒或尿毒症性痒病、荨麻疹、荨麻疹性痒病、水痘、病毒感染、伤口或愈合、以及干燥病。

[0299] 在实施方案中，毛发缺损紊乱选自脱发、斑秃、斑块型斑秃、全秃、普秃、蛇形斑秃、马蹄形斑秃、雄激素源性脱发 (男性及女性型毛发缺损)、静止期脱发、头癣、稀毛症、单纯性遗传性稀毛症、瘢痕性脱发、毛发扁平苔藓、中央离心性疤痕性脱发、脱发性毛囊炎、或前额

纤维化性脱发。

[0300] 在实施方案中, 结缔组织病选自SLE(系统性红斑狼疮)、皮肤狼疮(例如, SCLE、盘状狼疮)、冻疮样红斑狼疮、肌炎、多肌炎、皮肌炎、硬皮病、斯耶格伦综合征、多软骨炎(复发性多软骨炎)、血管炎、或大血管血管炎。

[0301] 在实施方案中, 肾病选自免疫介导的肾病、自身免疫性肾病、慢性进行性肾病、糖尿病性肾病、肾纤维化、缺血/再灌注损伤相关性肾病、HIV相关性肾病、输尿管梗阻性肾病、肾小球硬化症、蛋白尿、肾病综合征、多囊性肾脏疾病、常染色体显性多囊性肾脏疾病或糖尿病性肾脏疾病。

[0302] 在实施方案中, 所述癌症是实体瘤。

[0303] 在实施方案中, 所述癌症是前列腺癌、肾癌、肝脏癌、乳腺癌、肺癌、甲状腺癌、卡波西肉瘤、卡斯尔门病、或胰腺癌。

[0304] 在实施方案中, 所述癌症是淋巴瘤、白血病、或多发性骨髓瘤。

[0305] 在实施方案中, 所述骨髓增生性紊乱(MPD)是真性红细胞增多(PV)、原发性血小板增多(ET)、骨髓纤维化伴髓样化生(MMM)、原发性骨髓纤维化(PMF)、慢性髓细胞白血病(CML)、慢性粒-单核细胞型白血病(CMML)、嗜酸细胞增多综合征(HES)、特发性骨髓纤维化(IMF)、或系统性肥大细胞病(SMCD)。

[0306] 在实施方案中, 所述骨髓增生性紊乱是骨髓纤维化。

[0307] 在实施方案中, 所述骨髓增生性紊乱是原发性骨髓纤维化(PMF)。

[0308] 在一些实施方案中, p38 MAP激酶介导的疾病或紊乱是癌症、前列腺癌、肾癌、肝癌、乳腺癌、肺癌、甲状腺癌、卡波西肉瘤、卡斯尔门病、胰腺癌、淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤、瘤形成、原发性恶性肿瘤、继发性恶性肿瘤或复发性恶性肿瘤、转移性恶性肿瘤、血管生成紊乱、急性淋巴细胞白血病、急性髓细胞白血病和慢性髓细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、急性淋巴细胞性白血病、前髓细胞白血病、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、肥大细胞瘤、霍奇金病或非霍奇金病、骨髓增生异常综合征、肉瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤; 星形细胞瘤、神经母细胞瘤、神经胶质瘤、神经鞘瘤、非黑素瘤皮肤癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、默克尔细胞癌、精原细胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、着色性干皮病、角化棘皮瘤、甲状腺滤泡状癌、黑素瘤、畸胎瘤、横纹肌肉瘤、转移性紊乱和骨紊乱、多形性成胶质细胞瘤、恶性肿瘤、骨髓增生性紊乱、造血组织赘生物、脊髓赘生物、淋巴赘生物、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、蕈样肉芽肿病、其他骨髓性恶性肿瘤、骨髓增生异常综合征、骨髓增生性紊乱、真性红细胞增多、原发性血小板增多、骨髓纤维化伴髓样化生、原发性骨髓纤维化、慢性髓细胞白血病(CML)、慢性粒单核细胞白血病、嗜酸细胞增多综合征、特发性骨髓纤维化(IMF)、系统性肥大细胞病、及其组合。

[0309] 在实施方案中, 所述骨吸收疾病是骨质疏松症、骨关节炎、与激素失衡相关的骨吸收、与激素疗法相关的骨吸收、与自身免疫性疾病相关的骨吸收、或与癌症相关的骨吸收。

[0310] 在一些实施方案中, p38 MAP激酶介导的疾病或紊乱是纤维化紊乱。示例性纤维化紊乱包含系统性硬化/硬皮病、狼疮性肾炎、结缔组织病、伤口愈合、手术瘢痕形成、脊髓损伤、中枢神经系统瘢痕形成、急性肺损伤、肺纤维化(例如, 特发性肺纤维化或囊性纤维化)、慢性阻塞性肺病、成人呼吸窘迫综合征、急性肺损伤、药物诱导的肺损伤、肾小球肾炎、慢性

肾脏疾病(例如,糖尿病性肾病)、高血压诱导的肾病、消化道或胃肠道纤维化、肾纤维化、肝脏纤维化或胆管纤维化、肝纤维化(例如,非酒精性脂肪性肝炎、丙型肝炎、或肝细胞癌)、肝硬化(例如,原发性胆汁性肝硬化或归因于脂肪性肝病的肝硬化(例如,酒精性脂肪变性和非酒精性脂肪变性))、辐射诱导的纤维化(例如,头颈部、胃肠道或肺部)、原发性硬化性胆管炎、再狭窄、心脏纤维化(例如,心内膜心肌纤维化或心房纤维化)、眼部瘢痕形成、纤维硬化、纤维化癌症、纤维瘤(fibroids)、纤维瘤(fibroma)、纤维腺瘤、纤维肉瘤、移植性动脉病、疤痕疙瘩、纵隔纤维化、骨髓纤维化、腹膜后纤维化、进行性大块纤维化、和肾源性系统性纤维化。

[0311] 在一些实施方案中,p38 MAP激酶介导的疾病或紊乱是代谢紊乱。示例性代谢紊乱包含肥胖症、类固醇耐药性、葡萄糖耐受不良和代谢综合征。在一些实施方案中,p38 MAP激酶介导的疾病或紊乱是瘤形成。示例性瘤形成包含癌症。在一些实施方案中,赘生物包含原发性恶性肿瘤、继发性恶性肿瘤或复发性恶性肿瘤、或转移性恶性肿瘤。在一些实施方案中,示例性瘤形成包含血管生成紊乱、多发性骨髓瘤、白血病(例如,急性淋巴细胞白血病、急性髓细胞白血病和慢性髓细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、急性淋巴细胞性白血病、或前髓细胞白血病)、淋巴瘤(例如,B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、肥大细胞瘤、霍奇金病或非霍奇金病)、骨髓增生异常综合征、肉瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤;星形细胞瘤、神经母细胞瘤、神经胶质瘤和神经鞘瘤;黑素瘤、非黑素瘤皮肤癌(例如,鳞状细胞癌、基底细胞癌、默克尔细胞癌)、精原细胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、着色性干皮病、角化棘皮瘤、甲状腺滤泡状癌、卡波西肉瘤、黑素瘤、畸胎瘤、横纹肌肉瘤、转移性紊乱和骨紊乱、以及骨癌、口腔癌/咽癌、食管癌、喉癌、胃癌、肠癌、结肠癌、直肠癌、肺癌(例如,非小细胞肺癌或小细胞肺癌)、肝癌、胰腺癌、神经癌、脑癌(例如,神经胶质瘤或多形性成胶质细胞瘤)、头颈癌、咽喉癌、卵巢癌、子宫癌、前列腺癌、睾丸癌、膀胱癌、肾癌、乳腺癌、胆囊癌、宫颈癌、甲状腺癌、前列腺癌、和皮肤癌。

[0312] 在一些实施方案中,p38 MAP激酶介导的紊乱是心血管紊乱和脑血管紊乱。示例性心血管紊乱包含动脉粥样硬化、动脉粥样硬化性冠状动脉再狭窄、急性冠状动脉综合征、心肌梗死、心脏移植血管病变和中风。示例性脑血管疾病包含具有炎性成分或细胞凋亡成分的中枢神经系统紊乱、阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化、脊髓损伤、神经元缺血和外周神经病变。

[0313] 本文还提供用作药物的本文公开的化合物。

[0314] 本文还提供用作用于治疗p38 MAP激酶介导的疾病的药物的本文公开的化合物。

[0315] 还提供本文公开的化合物作为药物的应用。

[0316] 还提供本文公开的化合物作为用于治疗p38 MAP激酶介导的疾病的药物的应用。

[0317] 还提供用于制造用于治疗p38 MAP激酶介导的疾病的药物的本文公开的化合物。

[0318] 还提供本文公开的化合物用于治疗p38 MAP激酶介导的疾病的的应用。

[0319] 本文还提供p38 MAP激酶的抑制方法,方法包括使p38 MAP激酶与本文公开的化合物或本文公开的化合物的衍生物接触。

[0320] 本文还提供用于在患者中实现效果的方法,方法包括向患者施用治疗有效量的本文公开的化合物或本文公开的化合物的盐,其中效果选自认知增强。

[0321] 在某些实施方案中,p38 MAP激酶介导的疾病选自瘙痒、脱发、斑秃、白癜风、男性

型雄激素源性脱发、女性型雄激素源性脱发、特应性皮炎、类风湿性关节炎、银屑病性关节炎、和银屑病。

[0322] 可以以各种方式施用化合物,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。

[0323] 在某些实施方案中,局部施用或口服施用的本文所描述的p38 MAP激酶抑制剂/拮抗剂可以单独地用于斑秃(例如,斑块型斑秃、全秃、普秃)的治疗,或者与局部用或病灶内用皮质类固醇、局部用米诺地尔、口服用米诺地尔、局部用或全身性抗雄激素、口服用非那雄胺、口服用度他雄胺、局部用或口服用皮甾酮(cortexolone) 17 α -丙酸酯、酮康唑、螺内酯、前列腺素F₂类似物(例如,比马前列素或拉坦前列素)、接触致敏疗法(如用方酸二丁酯、二硝基氯苯、二苯环丙烯酮)、局部用或口服用甲氧沙林(methoxalen)和紫外线A(PUVA)、局部用葱林、毛发移植术、微针、低强度激光疗法、低强度非激光疗法、富血小板血浆(PRP)疗法、或者已知对病况具有有益效果的其他疗法组合地用于斑秃(例如,斑块型斑秃、全秃、普秃)的治疗。

[0324] 在某些实施方案中,局部施用或口服施用的本文公开的p38 MAP激酶抑制剂/拮抗剂可以单独地用于男性型秃发或女性型秃发(雄激素源性脱发)的治疗,或者与局部用米诺地尔、口服用米诺地尔、局部用或全身性抗雄激素、口服用非那雄胺、口服用度他雄胺、局部用或口服用皮甾酮17 α -丙酸酯、酮康唑、螺内酯、前列腺素F₂类似物(例如,比马前列素或拉坦前列素)、接触致敏疗法(如用方酸二丁酯、二硝基氯苯、二苯环丙烯酮)、局部用或口服用甲氧沙林和紫外线A(PUVA)、局部用葱林、毛发移植术、微针、低强度激光疗法、低强度非激光疗法、富血小板血浆(PRP)疗法、或者已知对病况具有有益效果的其他疗法组合地用于男性型秃发或女性型秃发(雄激素源性脱发)的治疗。

[0325] 在某些实施方案中,局部施用或口服施用的本文公开的p38 MAP激酶抑制剂/拮抗剂可以单独地用于瘢痕性脱发(例如,疤痕性脱发、中央离心性疤痕性脱发、毛发扁平苔藓、前额纤维化性脱发、脱发性毛囊炎)的治疗,或者与局部用米诺地尔、口服用米诺地尔、局部用或全身性抗雄激素、口服用非那雄胺、口服用度他雄胺、局部用或口服用皮甾酮17 α -丙酸酯、酮康唑、螺内酯、前列腺素F₂类似物(例如,比马前列素或拉坦前列素)、接触致敏疗法(如用方酸二丁酯、二硝基氯苯、二苯环丙烯酮)、局部用或口服用甲氧沙林和紫外线A(PUVA)、局部用葱林、毛发移植术、微针、低强度激光疗法、低强度非激光疗法、富血小板血浆(PRP)疗法、或者已知对病况具有有益效果的其他疗法组合地用于瘢痕性脱发(例如,疤痕性脱发、中央离心性疤痕性脱发、毛发扁平苔藓、前额纤维化性脱发、脱发性毛囊炎)的治疗。

[0326] 在某些实施方案中,化合物可以单独地用于白癜风(例如,局限型白癜风(localized vitiligo)、局限型白癜风(focal vitiligo)、泛发型白癜风、节段型白癜风、肢端型白癜风、面部型白癜风、肢端面部型白癜风、粘膜型白癜风、碎纸样白癜风、三色白癜

风、边缘性炎性白癜风、四色白癜风、蓝色白癜风、凯布内现象、寻常型白癜风、混合型肢端面部型和寻常型白癜风、或普发型白癜风)的治疗,或者与局部用皮质类固醇、局部用他克莫司、局部用吡美莫司(pimecrolimus)、光线疗法(如用UVB、窄带UVB的紫外线疗法、口服用或局部用补骨脂素加上紫外线A(PUVA)、卡泊三醇(calcipotriene)或其他局部用维生素D类似物、准分子激光光线疗法)、全身性免疫抑制剂、手术治疗(如皮肤微型移植、自体表皮悬液的移植、遮盖剂(如用化妆品或二羟基丙酮等)、或者已知对病况具有有益效果的其他疗法组合地用于白癜风(例如,局限型白癜风(localized vitiligo)、局限型白癜风(focal vitiligo)、泛发型白癜风、节段型白癜风、肢端型白癜风、面部型白癜风、肢端面部型白癜风、粘膜型白癜风、碎纸样白癜风、三色白癜风、边缘性炎性白癜风、四色白癜风、蓝色白癜风、凯布内现象、寻常型白癜风、混合型肢端面部型和寻常型白癜风、或普发型白癜风)的治疗。

[0327] 待通过本文公开的化合物、组合物和方法治疗的特定的p38 MAP激酶介导的疾病包含皮肤紊乱、瘙痒、癌症、阿尔茨海默病、炎性病况、和自身免疫病况。

[0328] 在实施方案中,所述皮肤紊乱是瘙痒、特应性皮炎、银屑病、寻常型痤疮、粉刺型痤疮、炎性痤疮、结节囊肿性痤疮、瘢痕性痤疮、化脓性汗腺炎、坏疽性脓皮病、皮肤致敏、皮肤刺激、皮疹、接触性皮炎或变应性接触致敏。

[0329] 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。

[0330] 组合疗法

[0331] 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于预防或治疗p38 MAP激酶介导的紊乱。

[0332] 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。

[0333] 在某些情况下,将本文所描述的化合物中的至少一种或所述化合物的衍生物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。

[0334] 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。

[0335] 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(NALFONTM)、氟比洛芬(ANSAIDTM)、酮洛芬、奥沙普秦(DAYPROTM)、双氯芬酸钠(VOLTARENTM)、双氯芬酸钾(CATAFLAMTM)、依托度酸(etodolac)(LODINETM)、吲哚美辛(INDOCINTM)、酮咯酸(TORADOLTM)、舒林酸(CLINORILTM)、托美汀(TOLECTINTM)、甲氯芬那酸(MECLOMENTM)、甲芬那酸(PONSTELTM)、萘丁美酮(RELAFENTM)和吡罗昔康(FELDENETM);(3)免疫抑制剂,包含但不限于甲氨蝶呤(RHEUMATREXTM)、来氟米特(ARAVATM)、硫唑嘌呤(IMURANTM)、环孢菌素(NEORALTM、SANDIMMUNETM)、他克莫司和环磷酰胺(CYTOXANTM);(4)CD20阻滞剂,包含但不限于利妥昔单抗(RITUXANTM);(5)肿瘤坏死因子(TNF)阻滞剂,包含但不限于依那西普(ENBRELTM)、英利昔单抗(infliximab)(REMICADETM)和阿达木单抗(HUMIRATM);(6)白介素-1受体拮抗剂,包含但不限于阿那白滞素(KINERETTM);(7)白介素-6抑制剂,包含但不限于托珠单抗(ACTEMRATM);(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)。

[0336] 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(PLATINTM)、卡铂(PARAPLATINTM)、奥沙利铂(ELOXATINTM)、链佐星(ZANOSARTM)、白消安(MYLERANTM)和环磷酰胺(ENDOXAN);(2)抗代谢物,包含但不限于巯基嘌呤(PURINETHOLTM)、硫鸟嘌呤、喷司他丁(NIPENTTM)、胞嘧啶阿拉伯糖苷(ARA-CTM)、吉西他滨(GEMZARTM)、氟尿嘧啶(CARACTM)、亚叶酸(FUSILEVTM)和甲氨蝶呤(RHEUMATREXTM);(3)植物类碱和萜类化合物,包含但不限于长春新碱(ONCOVINTM)、长春碱和紫杉酚(TAXOLTM);(4)拓扑异构酶抑制剂,包含但不限于伊立替康(CAMPTOSARTM)、拓扑替康(HYCAMTINTM)和依托泊苷(EPOSINTM);(5)细胞毒性抗生素,包含但不限于放线菌素D(COSMEGENTM)、阿霉素(ADRIAMYCINTM)、博来霉素(BLENOXANETM)和丝裂霉素(MITOSOLTM);(6)血管生成抑制剂,包含但不限于舒尼替尼(SUTENTTM)和贝伐单抗(AVASTINTM);(7)酪氨酸激酶抑制剂,包含但不限于伊马替尼(GLEEVECTM)、埃罗替尼(TARCEVATM)、拉帕替尼(lapatinib)(TYKERBTM)和阿昔替尼(INLYTATM);以及(8)免疫检查点抑制剂,包含但不限于阿特珠单抗(atezolizumab)(TECENTRIQTM)、阿维鲁单抗(avelumab)(BAVENCIOTM)、德瓦鲁单抗(durvalumab)(IMFINZITM)、伊匹单抗(ipilimumab)(YERVOYTM)、派姆单抗(pembrolizumab)(KEYTRUDATM)、纳武单抗(nivolumab)(OPDIVOTM)、和替西木单抗(tremelimumab)。

[0337] 在实施方案中,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、用于治疗免疫缺陷紊乱的药剂、以及免疫检查点抑制剂。本公开的化合物和药学上可接受的组合物可以用于组合疗法中,即,化合物和药学上可接受的组合物可以具有与其他疗法组合用于治疗免疫紊乱、炎性紊乱、增生性

紊乱和变应性紊乱的潜在效用。实例包含(但不限于)与类固醇、白三烯拮抗剂、抗组胺药、抗癌药剂、蛋白激酶抑制剂、环孢霉素、雷帕霉素、或免疫检查点抑制剂共同施用。

[0338] 癌细胞往往使用免疫检查点分子来逃避或阻抑免疫系统的攻击。因此,免疫检查点分子在癌细胞表面上的表达防止免疫细胞(如T细胞)将其识别为“异物”或“异常”。因此,免疫检查点抑制剂是阻滞抑制性免疫检查点分子从而导致经由T细胞识别的免疫系统激活的化合物。

[0339] 由于最初被指示用于晚期黑素瘤的两种检查点抑制剂药物-伊匹单抗(例如, YERVOY™;一种通过靶向CTLA-4起作用以激活免疫系统的单克隆抗体)和派姆单抗(例如, KEYTRUDA™;一种靶向程序性细胞死亡1(PD-1)受体的人源化抗体)的有效性,抑制性检查点分子已经被越来越多地视为用于癌症免疫疗法的新靶标。被称为纳武单抗的另一种检查点抑制剂(例如, OPDIVO™)阻滞PD-1与程序性细胞死亡配体1(PD-L1)之间的相互作用,从而阻止免疫抑制。

[0340] 能够抑制一种或更多种免疫检查点分子的任何分子可以在本文公开的方法中作为附加的药物药剂使用。这样的免疫检查点抑制剂包含(但不限于)抗体或抗体的功能片段、抑制性多肽、小分子化学化合物、和/或抑制性核酸(如(但不限于)反义寡核苷酸、小抑制性RNA(siRNA)、小发夹RNA(shRNA)、和/或催化性核酸(如核酶))。适合于用于本文公开的方法中任何一种被检查点抑制剂靶向的免疫检查点分子包含(但不限于)下列中的一种或更多种:腺苷A_{2A}受体(A2AR)、B7-H3(亦称CD276;例如, MGA271)、细胞毒性T-淋巴细胞相关蛋白4(CTLA4;亦称CD152;例如, 伊匹单抗;AGEN-1884(Agenus)、程序性细胞死亡配体1(PD-L1;亦称CD274;例如, MDX-1105(Bristol Myers Squibb)、WBP-3155(C-stone)、LY3300054(Eli Lilly)、程序性细胞死亡蛋白1(PD-1;亦称CD279;例如, 派姆单抗、SHR-1210(Incyte)、STI-A1110(Sorrento)、REGN2810(Regeneron)、CT-011(匹地利珠单抗; Curetech)、PDR-001(Novartis)、BGB-A317(BeiGene)、TSR-042(Tesaro)、ENUMC-8(Enumeral)、MGD-013(MacroGenics;针对PD1和Lag3的双特异性抗体)、B7-H4(亦称VTCN1)、含T细胞免疫球蛋白粘蛋白域3(TIM3;亦称HAVCR2)、B和T淋巴细胞弱化子(BTLA;亦称CD272)、吡啶胺-吡咯2,3-双加氧酶(IDO)、杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR;例如, 利瑞鲁单抗(lirilumab))、淋巴细胞激活基因3(LAG-3;例如, BMS-986016)、具有Ig域和ITIM域的T细胞免疫受体(TIGIT;亦称WUCAM和Vstm3)、ILT-3、ILT-4、和/或T细胞激活的V域Ig阻抑因子(VISTA)。

[0341] 在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂是拮抗抗体,如(但不限于)伊匹单抗(Bristol-Myers Squibb)、纳武单抗(Bristol-Myers Squibb)、派姆单抗(Merck)、德瓦鲁单抗(Medimmune)、阿特珠单抗(Genentech/Roche)、替西木单抗(Medimmune)、和/或阿维鲁单抗(Pfizer)中的一种或更多种。

[0342] 本公开的化合物和药物组合物可以用于通过顺序施用或共同施用另外的药物药剂来预防或治疗JAK1和/或JAK3介导的疾病。

[0343] 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Cytosan™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(ustekinumab)、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。

[0344] 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。

[0345] 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。

[0346] 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。

[0347] 为了用于癌症和肿瘤疾病中,p38MAP激酶抑制剂最适宜与下列类别的药物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、蛋白体抑制剂、化学疗法剂或葡萄糖还原剂。

[0348] 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。

[0349] 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p38 MAP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p38 MAP激酶介导的紊乱的一种或更多种附加药剂的组合。

[0350] 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。

[0351] 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。

[0352] 在另外的实施方案中,药物组合物还可以包含一种或更多种附加的药物药剂(如化学治疗剂、类固醇、抗炎化合物、或免疫抑制剂)。

[0353] 本文所描述的p38 MAP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,并且然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p38 MAP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p38 MAP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p38 MAP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。

[0354] 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p38 MAP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。

[0355] 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。

[0356] 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。

[0357] 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。

[0358] 在另外的实施方案中,p38 MAP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p38 MAP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p38 MAP激酶抑制剂的药物组合物的时间不同。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p38 MAP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。

[0359] p38 MAP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p38 MAP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)。

[0360] 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p38 MAP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。

[0361] 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、葱环类药物、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、阿特殊单抗、阿维鲁单抗、替西木单抗、和德瓦鲁单抗。

[0362] 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。

[0363] 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p38 MAP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p38 MAP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p38 MAP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。

[0364] 例如,在某些实施方案中,局部施用或口服施用的JAK1和/或JAK3抑制剂/拮抗剂可以与本文所描述的p38 MAP激酶抑制化合物施用,以单独地用于斑秃(例如,斑块型斑秃、全秃、普秃)的治疗,或者与局部用或病灶内用皮质类固醇、局部用米诺地尔、口服用非那雄胺、口服用度他雄胺、接触致敏疗法(如用方酸二丁酯、二硝基氯苯、二苯环丙烯酮)、局部用或口服用甲氧沙林和紫外线A(PUVA)、局部用蒽林、毛发移植术、或者已知对病况具有有益效果的其他疗法组合地用于斑秃(例如,斑块型斑秃、全秃、普秃)的治疗。

[0365] 例如,在某些实施方案中,局部施用或口服施用的JAK1和/或JAK3抑制剂/拮抗剂可以与本文所描述的p38 MAP激酶抑制化合物施用,以单独地用于男性型秃发或女性型秃发(雄激素源性脱发)的治疗,或者与局部用米诺地尔、口服用非那雄胺(在男性中)、口服用度他雄胺(在男性中)、局部用抗雄激素、毛发移植术、或者已知对病况具有有益效果的其他疗法组合地用于男性型秃发或女性型秃发(雄激素源性脱发)的治疗。

[0366] 例如,在某些实施方案中,化合物可以单独地用于白癜风(例如,局限型白癜风(localized vitiligo)、局限型白癜风(focal vitiligo)、泛发型白癜风、节段型白癜风、肢端型白癜风、面部型白癜风、肢端面部型白癜风、粘膜型白癜风、碎纸样白癜风、三色白癜风、边缘性炎性白癜风、四色白癜风、蓝色白癜风、凯布内现象、寻常型白癜风、混合型肢端面部型和寻常型白癜风、或普发型白癜风)的治疗,或者与局部用皮质类固醇、局部用他克莫司、局部用吡美莫司(pimecrolimus)、光线疗法(如用UVB、窄带UVB的紫外线疗法、口服用或局部用补骨脂素加上紫外线A(PUVA)、卡泊三醇(calcipotriene)或其他局部用维生素D类似物、准分子激光光线疗法)、全身性免疫抑制剂、手术治疗(如皮肤微型移植、自体表皮悬液的移植、遮盖剂(如用化妆品或二羟基丙酮等)、或者已知对病况具有有益效果的其他疗法组合地用于白癜风(例如,局限型白癜风(localized vitiligo)、局限型白癜风(focal

vitiligo)、泛发型白癜风、节段型白癜风、肢端型白癜风、面部型白癜风、肢端面部型白癜风、粘膜型白癜风、碎纸样白癜风、三色白癜风、边缘性炎性白癜风、四色白癜风、蓝色白癜风、凯布内现象、寻常型白癜风、混合型肢端面部型和寻常型白癜风、或普发型白癜风)的治疗。

[0367] 在某些实施方案中,本公开的化合物可以与通过相同机制或通过不同机制起作用以实现胃肠道紊乱的治疗的一种或更多种药剂组合使用。可以顺序地或同时地(以单独的组合物或以同一组合物)施用不同的药剂。用于组合疗法的有用的药剂类别包含(但不限于)氨基水杨酸酯、类固醇、全身性免疫抑制剂、抗TNF α 抗体、TNF α 配体抑制剂、TNF结合剂、抗VLA-4抗体、抗整合素Cv37抗体、抗菌剂、糖皮质激素激动剂、核因子 κ B抑制剂、5-脂氧合酶抑制剂、整合素 α -4/ β -7拮抗剂、环氧合酶抑制剂、IL-23拮抗剂、白三烯BLT受体拮抗剂、IL-6拮抗剂、IL-8拮抗剂、整合素拮抗剂、烟碱型乙酰胆碱受体激动剂、PPAR γ 激动剂、鞘氨醇-1-磷酸受体-1调节剂、B淋巴细胞抗原CD20抑制剂、钙调磷酸酶抑制剂、CD3拮抗剂、细胞粘附分子抑制剂、嗜酸粒细胞过氧化物酶抑制剂、肝素激动剂、ICAM1基因抑制剂、IL-13拮抗剂、IL-2受体 α 亚基抑制剂、胰岛素增敏剂、干扰素 β 配体、干扰素 γ 受体拮抗剂、白介素-1 β 配体调节剂、MAdCAM抑制剂、PDE 4抑制剂、鞘氨醇-1-磷酸受体1激动剂、TLR-9激动剂、乙酰胆碱酯酶抑制剂、ACTH受体激动剂、激活素受体拮抗剂、CCR5趋化因子拮抗剂、CCR9趋化因子拮抗剂、以及止泻药。

[0368] 可以与本公开的化合物组合使用的氨基水杨酸酯包含(但不限于)氨基水杨酸、奥沙拉嗪(osalazine)和柳氮磺胺吡啶。类固醇的实例包含(但不限于)泼尼松、泼尼松龙、氢化可的松、布地奈德(budesonide)、倍氯米松(beclomethasone)、以及氟替卡松(fluticasone)。对于炎症紊乱的治疗有用的全身性免疫抑制剂包含(但不限于)环孢菌素、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、6-巯基嘌呤、以及他克莫司(tacrolimus)。此外,包含(但不限于)英夫利昔单抗(infliximab)、阿达木单抗(adalimumab)、戈利木单抗(golimumab)和赛妥珠单抗(certolizumab)的抗TNF α 抗体可以用于组合疗法。通过其他机制起作用的有用的化合物包含抗VLA-4抗体(如那他珠单抗(natalizumab))、抗整合素 $\alpha_4\beta_7$ 抗体(如维多珠单抗(vedolizumab))、抗菌剂(如利福昔明(rifaximin))和止泻药(如洛哌丁胺(loperamide))。(Mozaffari et al. Expert Opin. Biol. Ther. 2014, 14, 583-600; Danese, Gut, 2012, 61, 918-932; Lam et al., Immunotherapy, 2014, 6, 963-971)。

[0369] 可以与本公开的化合物组合使用的其他化合物包含(但不限于)奥帕加尼(opaganib)、阿巴西普(abatacept)、蒙格森(mongersen)、非戈替尼(filgotinib)、LYC-30937、BI-655130、米吉珠单抗(mirikizumab)、阿达木单抗(adalimumab)、他克莫司、利妥昔单抗(rituximab)、GSK-2982772、安德西昔单抗(andedaliximab)、纳曲酮(naltrexone)、瑞莎珠单抗(risankizumab)、QBECO、阿里卡福森(alicaforsen)、依曲利珠单抗(etrolizumab)、福雷芦单抗(foralumab)、奥克雷珠单抗(crelizumab)、维多珠单抗(edolizumab)、阿米莫德(amiselimod)、奥扎莫德(ozanimod)、朵堪那替(olcanatide)、卡曲得考(catridecacog)、布地奈德(budesonide)、STNM-01、大麻二酚、特罗司他依替拉(telotristat etiprate)、SHP-647、甲基卡特格拉斯特(carotegrast methyl)、peg-伊洛白介素(ilodecakin)、TOP-1288、伊伯加斯特(iberogast) N、PF-06480605、培非替尼(peficitinib)、倍氯米松、重组干扰素 β -1a、英夫利昔单抗、戈利木单抗、曲洛单抗

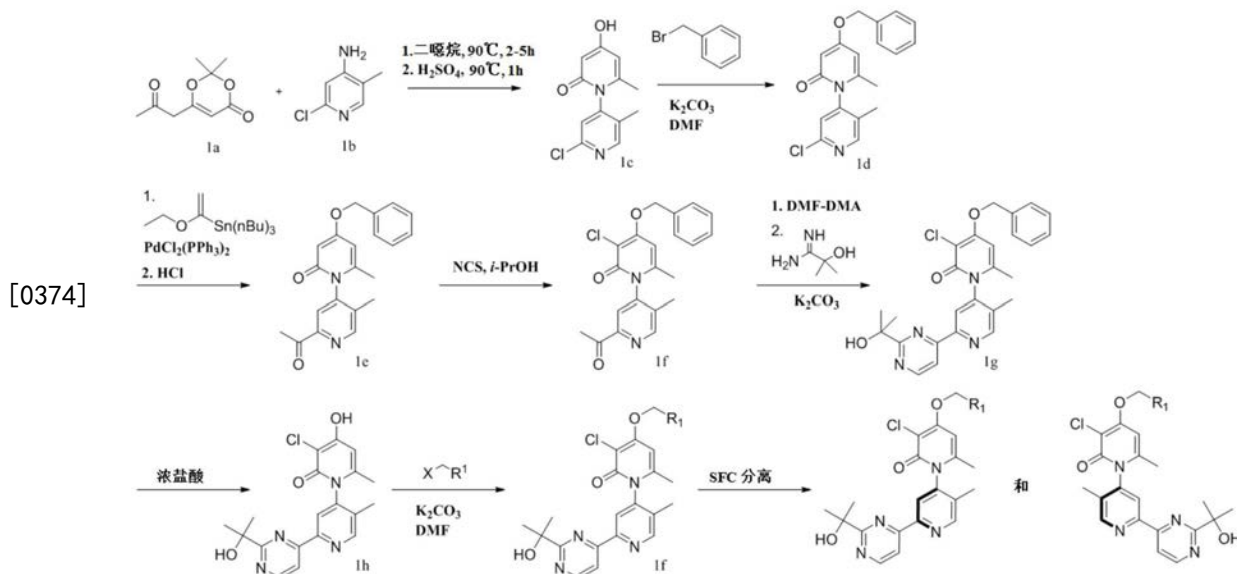
(tralokinumab)、乌司奴单抗(ustekinumab)、塞妥珠单抗聚乙二醇(certolizumab pegol)、沙利度胺(thalidomide)、乌帕替尼(upadacitinib)、阿普斯特(apremilast)、那他珠单抗、干扰素 β -1a、利福昔明、RBX-2660、艾曲莫德(etrasimod)、齐留通(zileuton)、芬戈莫德(fingolimod)、可比托莫德(cobitolimod)、罗哌卡因(ropivacaine)、ABX-464、PF-06700841、泼尼松龙、GLPG-0974、缬更昔洛韦(valganciclovir)、环孢素(ciclosporin)、VB-201、妥仑西普(tulinercept)、MDGN-002、PTG-100、地塞米松(dexamethasone)、GED-0507-34-Levo、柏替木单抗(bertilimumab)、布拉兹库单抗(brazikumab)、KHK-4083、罗格列酮(rosiglitazone)、莫拉维莫德(mocravimod)、司曲吐瑞(sotrastaurin)、KAG-308、PUR-0110、E-6007、巴柳氮(balsalazide)、巴利昔单抗(basiliximab)、LP-02、ASP-3291、猪鞭虫卵(*Trichuris suis ova*)、K(D)PT、米地玛(midismase)、DNVX-078、维特立珠单抗(vatelizumab)、艾奎尔(alequel)、低分子量肝素、甲基脑啡肽(metenkefalin)、曲卡克肽(tridecactide)、HMPL-004、SB-012、奥沙拉秦(olsalazine)、巴柳氮、丙酰-L-肉毒碱、丁酸梭菌(*Clostridium butyricum*)、倍氯米松和乙酰吗喃(acemannan)。

[0370] 用于制备化合物的通用合成方法

[0371] 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。

[0372] 通过方案1中描绘的下列通用方法制备未被氘取代的化合物。

[0373] 方案1



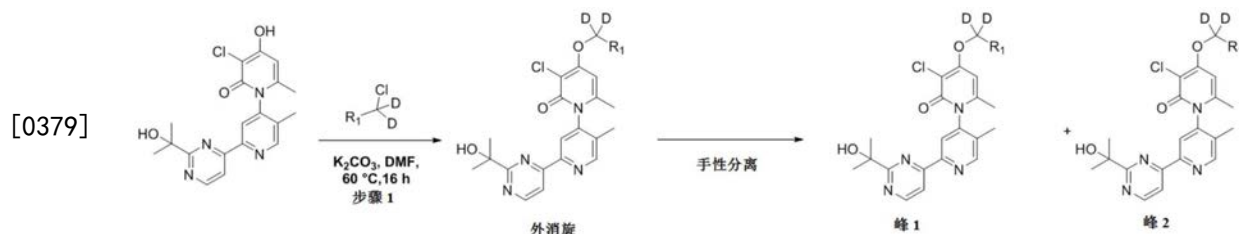
[0375] 方案1中示出在最后的步骤中添加其中苯基取代基 R^1 的期望的化合物的合成。如方案1中所描述的，可以通过缩醛1a与吡啶1b在溶剂(如二噁烷)中的反应来实现吡啶酮1c。用苄基溴对1c的苯酚的保护产生苄基化的1d。1d与乙烯基锡试剂在存在钯催化剂的情况下的反应提供甲基酮1e。在溶剂(如异丙醇)中使用N-氯琥珀酰亚胺对1e的卤化提供1f。通过1f与N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛的反应原位形成烯胺提供中间产物，然后中间产物与2-羟基-2-甲基丙脒在溶剂(如DMF)中反应以产生嘧啶酮1g。通过用酸(如HCl)处理1g使苄基

基团脱保护提供1h。用期望的 R^1CH_2Br 或 R^1CH_2Cl 取代基烷基化苯酚1h提供期望的吡啶酮1i。可以通过超临界流体色谱使用二氧化碳和乙醇的流动相拆分所得到的阻转异构体的混合物。

[0376] 以单离子记录模式使用Waters Acquity UPLC和SQD质谱仪通过质谱确定同位素富集,并且使用Empower 3软件(Waters)分析数据。

[0377] 方案2描绘了式(I)的化合物和式(II)的化合物(其中A是氘)的通用合成和分离。

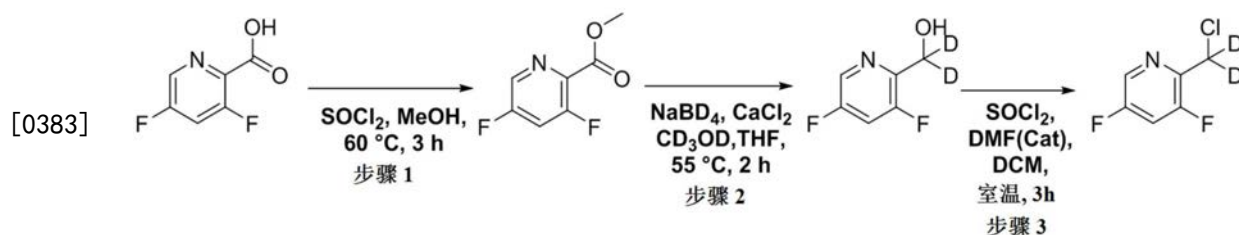
[0378] 方案2:含氘的p38/MK2抑制剂的通用合成



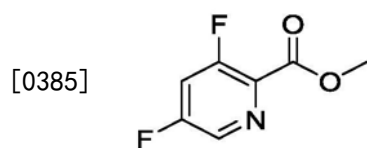
[0380] 通用过程-在环境温度添加用 d_2 氯甲基芳烃中间产物(1.2mmol)处理的3-氯-4-羟基-2'- (2- (2-羟基丙烷-2-基) 嘧啶-4-基) -5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮(1.0mmol)和碳酸钾(3.0mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(20mmol)中的悬浮液,并且然后将混合物加热16小时至60°C。将反应冷却至环境温度,用乙酸乙酯稀释,并且用冷水洗涤。用盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤,并且在真空中浓缩以提供标题化合物。

[0381] 通过类似的方法制备 D_2 氯甲基芳烃。

[0382] 方案3:2-(氯甲基- d_2)-3,5-二氟吡啶的制备

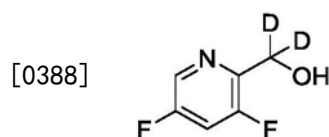


[0384] 步骤1:3,5-二氟吡啶甲酸甲酯的制备



[0386] 在0°C向3,5-二氟吡啶甲酸(2g,12.5mmol)在甲醇(20mL)中的溶液添加亚硫酰氯(2mL),并且将溶液加热3小时至60°C。将反应混合物冷却至环境温度,在真空中浓缩以除去挥发物,并且用饱和碳酸钠溶液淬灭剩余物,并用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,并且在真空中浓缩以提供为无色液体的3,5-二氟吡啶甲酸甲酯(1.9g,粗品):MS(ES)m/z 174.1(M+H)。

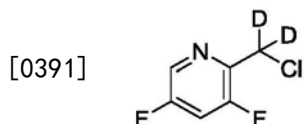
[0387] 步骤2:(3,5-二氟吡啶-2-基)甲烷- d_2 -醇的制备



[0389] 将3,5-二氟吡啶甲酸甲酯(0.5g,2.89mmol)溶解在甲烷- d_3 -醇-d:四氢呋喃

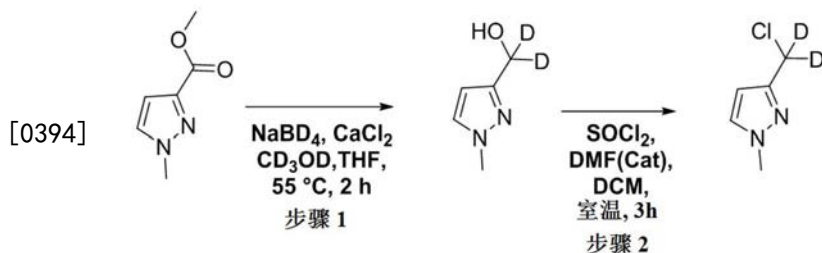
(10mL:10mL) 混合物中。在环境温度添加硼氘化钠 (0.36g, 8.67mmol, 99原子%D) 和氯化钙 (1.28g, 11.5mmol), 并且将所得到的混合物加热2小时至55°C。将反应混合物冷却至环境温度, 并且用乙酸乙酯稀释, 并通过硅藻土过滤。在真空中蒸发滤液, 并且用氧化氘淬灭剩余物, 并用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层, 在无水硫酸钠上干燥, 并且在真空中浓缩以提供为无色液体的 (3,5-二氟吡啶-2-基) 甲烷-d₂-醇 (0.3g, 粗品): MS (ES) m/z 148.1 (M+H)。

[0390] 步骤3: 2-(氯甲基-d₂)-3,5-二氟吡啶的制备

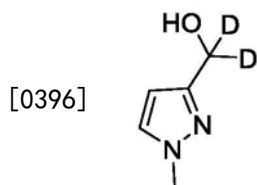


[0392] 在0°C向 (3,5-二氟吡啶-2-基) 甲烷-d₂-醇 (0.3g, 2.04mmol) 在二氯甲烷 (5mL) 中的经搅拌的溶液添加亚硫酰氯 (0.3mL) 和N,N-二甲基甲酰胺 (催化剂), 并且将所得到的溶液在环境温度搅拌3小时。在真空中浓缩反应混合物, 以提供为液体的2-(氯甲基-d₂)-3,5-二氟吡啶 (0.3g, 粗品): ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.34 (s, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H)。

[0393] 方案4: 3-(氯甲基-d₂)-1-甲基-1H-吡唑的制备

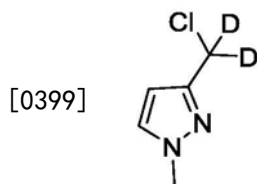


[0395] 步骤1: (1-甲基-1H-吡唑-3-基) 甲烷-d₂-醇的制备



[0397] 向甲烷-d₃-醇-d: 四氢呋喃 (10mL:10mL) 的混合物添加1-甲基-1H-吡唑-3-羧酸甲酯 (0.5g, 3.57mmol)。在环境温度添加硼氘化钠 (0.74g, 17.8mmol, 99%D) 和氯化钙 (1.58g, 14.2mmol), 并且将所得到的混合物加热2小时至55°C。将反应混合物冷却至环境温度, 用乙酸乙酯稀释, 并且通过硅藻土过滤。在真空中浓缩滤液, 并且用氧化氘淬灭剩余物, 并用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层, 在无水硫酸钠上干燥, 并且在真空中浓缩。通过快速色谱 (5% 甲醇/二氯甲烷) 纯化获得的粗材料, 以提供为无色液体的 (1-甲基-1H-吡唑-3-基) 甲烷-d₂-醇 (0.4g, 粗品): ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.31 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.89 (s, 3H)。

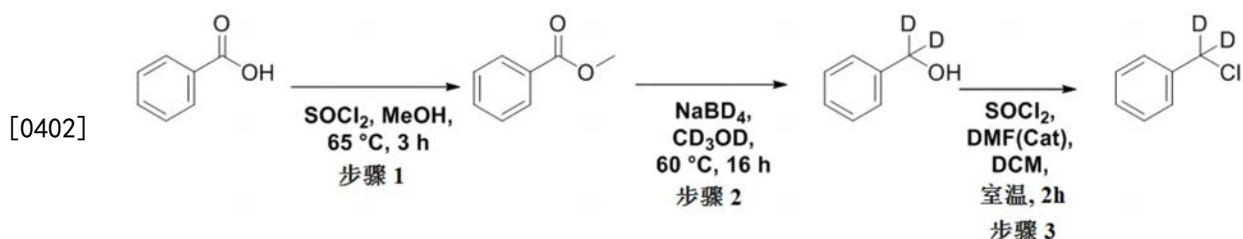
[0398] 步骤2: 3-(氯甲基-d₂)-1-甲基-1H-吡唑的制备



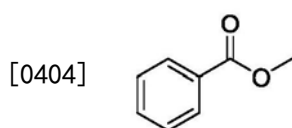
[0400] 在0°C向 (1-甲基-1H-吡唑-3-基) 甲烷-d₂-醇 (0.4g, 3.5mmol) 在二氯甲烷 (8mL) 中

的溶液添加亚硫酰氯 (0.38mL)。将溶液在环境温度搅拌2小时,并且在真空中浓缩混合物以提供为液体的3-(氯甲基- d_2)-1-甲基-1H-吡唑 (0.4g,粗品): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.59 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.19 (s, 3H)。

[0401] 方案5: (氯甲基- d_2) 苯的制备

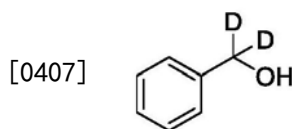


[0403] 步骤1: 苯甲酸甲酯的制备



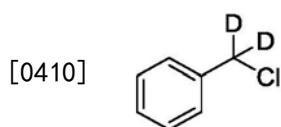
[0405] 在0°C向苯甲酸 (2g, 16.3mmol) 在甲醇 (20mL) 中的经搅拌的溶液添加亚硫酰氯 (2mL), 并且将溶液加热3小时至60°C。将反应混合物冷却至环境温度, 在真空中浓缩以除去挥发物, 并且用饱和碳酸钠溶液淬灭剩余物, 并用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层, 在无水硫酸钠上干燥, 并且在真空中浓缩, 以提供为无色液体的苯甲酸甲酯 (1.7g, 75%产率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.44 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.54-7.64 (m, 1H), 7.42-7.45 (m, 2H), 3.92 (s, 3H)。

[0406] 步骤2: 苯基甲烷- d_2 -醇的制备



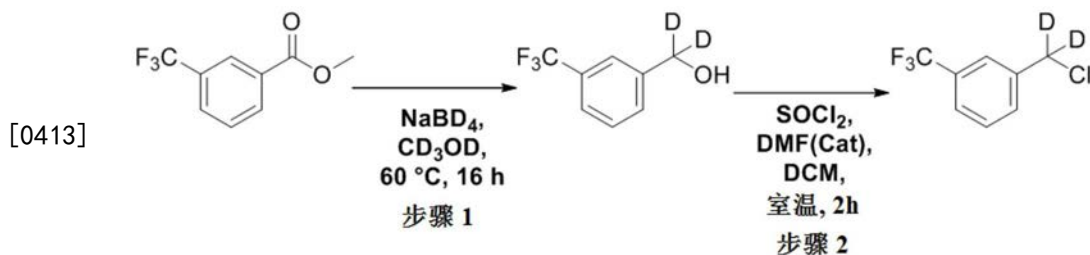
[0408] 在环境温度向苯甲酸甲酯 (0.5g, 3.67mmol) 在甲烷- d_3 -醇- d (4mL) 中的溶液添加硼氘化钠 (0.46g, 11.02mmol, 99%D)。将所得到的混合物加热16小时至60°C。将反应混合物冷却至环境温度, 并且用乙酸乙酯稀释, 并通过硅藻土过滤。在真空中浓缩滤液, 并且用氧化汞淬灭剩余物, 并用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层, 在无水硫酸钠上干燥, 并且在真空中浓缩。通过快速色谱 (15%乙酸乙酯/己烷) 纯化获得的粗材料, 以提供为无色液体的苯基甲烷- d_2 -醇 (0.15g, 37%产率): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.37 (m, 4H), 7.30-7.32 (m, 1H)。

[0409] 步骤3: (氯甲基- d_2) 苯的制备

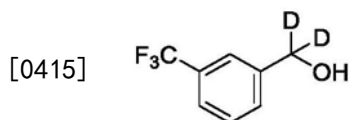


[0411] 在0°C向苯基甲烷- d_2 -醇 (0.15g, 1.36mmol) 在二氯甲烷 (4mL) 中的溶液添加亚硫酰氯 (0.2mL) 和N,N-二甲基甲酰胺 (催化剂)。将所得到的溶液在环境温度搅拌2小时。用二乙醚稀释反应混合物, 并且用水、盐水洗涤, 在硫酸钠上干燥, 过滤, 并且在真空中浓缩 (< 30°C) 以提供为液体的 (氯甲基- d_2) 苯 (0.1g, 粗品)。

[0412] 方案6: 1-(氯甲基- d_2)-3-(三氟甲基) 苯的制备

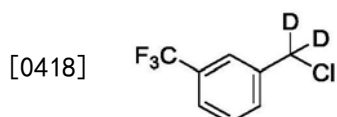


[0414] 步骤1: (3-(三氟甲基)苯基)甲烷-d₂-醇的制备



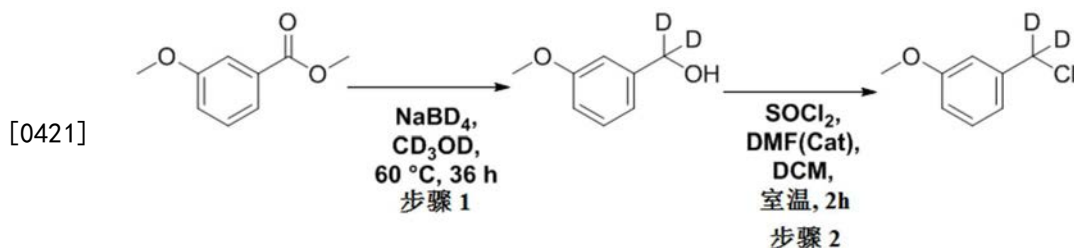
[0416] 在环境温度向3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(0.25g, 1.22mmol)在甲烷-d₃-醇-d(4mL)中的溶液添加硼氘化钠(0.15g, 3.67mmol, 99%D), 并且将溶液加热16小时至60°C。将反应混合物冷却至环境温度, 在真空中浓缩, 并且用水淬灭剩余物, 并用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层, 在无水硫酸钠上干燥, 并且在真空中浓缩。通过快速色谱(15%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料以提供为无色液体的(3-(三氟甲基)苯基)甲烷-d₂-醇(0.2g, 粗品): ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.64 (s, 1H), 7.55 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.46-7.50 (m, 1H)。

[0417] 步骤2: 1-(氯甲基-d₂)-3-(三氟甲基)苯的制备

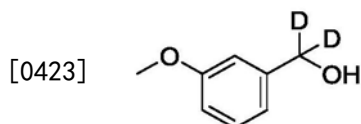


[0419] 在0°C向(3-(三氟甲基)苯基)甲烷-d₂-醇(0.2g, 1.11mmol)在二氯甲烷(2mL)中的溶液添加亚硫酰氯(0.25mL)和N,N-二甲基甲酰胺(催化剂)。将所得到的溶液在环境温度搅拌2小时。用二乙醚稀释反应混合物, 并且用水、盐水洗涤, 在硫酸钠上干燥, 过滤, 并且在真空中浓缩(<30°C)以提供为液体的1-(氯甲基-d₂)-3-(三氟甲基)苯(0.2g, 粗品): ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.65 (s, 1H), 7.58 (d, J=8Hz, 2H), 7.47-7.51 (m, 1H)。

[0420] 方案7: 1-(氯甲基-d₂)-3-甲氧基苯的制备



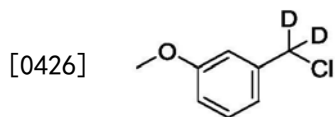
[0422] 步骤1: (3-甲氧基苯基)甲烷-d₂-醇的制备



[0424] 在环境温度向3-甲氧基苯甲酸甲酯(0.4g, 2.4mmol)在甲烷-d₃-醇-d(4mL)中的溶液添加硼氘化钠(0.5g, 12mmol, 99%D), 并且将溶液加热36小时至60°C。将反应混合物冷却至环境温度, 并且在真空中浓缩以产生粗剩余物。用水淬灭粗剩余物, 并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层, 在无水硫酸钠上干燥, 并且在真空中浓缩。通过快速色谱(15%

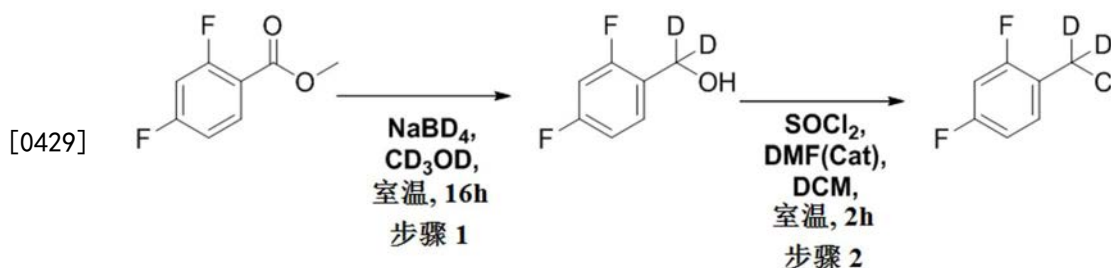
乙酸乙酯/己烷) 纯化粗材料, 以提供为无色液体的 (3-甲氧基苯基) 甲烷- d_2 -醇 (0.15g, 45% 产率): $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.29 (s, 1H), 6.44 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 6.83-6.85 (m, 1H)。

[0425] 步骤2: 1-(氯甲基- d_2)-3-甲氧基苯的制备

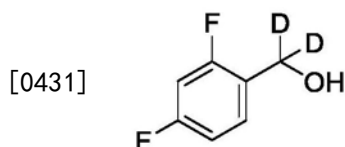


[0427] 在 0°C 向 (3-甲氧基苯基) 甲烷- d_2 -醇 (0.23g, 1.64mmol) 在二氯甲烷 (4mL) 中的溶液添加亚硫酸氯 (0.4mL) 和 N,N -二甲基甲酰胺 (催化剂), 并且将溶液在环境温度搅拌 2 小时。用二乙醚稀释反应混合物, 并且用水、盐水洗涤, 在硫酸钠上干燥, 过滤, 并且在真空中浓缩 ($<30^\circ\text{C}$) 以提供为液体的 1-(氯甲基- d_2)-3-甲氧基苯 (0.25g, 粗): $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.29 (s, 1H), 6.93-6.97 (m, 2H), 6.85-6.87 (m, 1H)。

[0428] 方案8: 1-(氯甲基- d_2)-2,4-二氟苯的制备

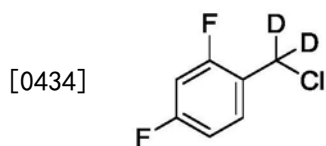


[0430] 步骤1: (2,4-二氟苯基) 甲烷- d_2 -醇的制备



[0432] 在 0°C 向 2,4-二氟苯甲酸甲酯 (0.25g, 1.45mmol) 在甲烷- d_3 -醇- d (4mL) 中的溶液添加硼氘化钠 (0.12g, 2.9mmol, 99%D), 并且将溶液在室温搅拌 16 小时。在真空中浓缩反应混合物, 并且用水淬灭剩余物, 并用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层, 在无水硫酸钠上干燥, 并且在真空中浓缩。通过快速色谱 (15% 乙酸乙酯/己烷) 纯化粗材料, 以提供为无色液体的 (2,4-二氟苯基) 甲烷- d_2 -醇 (0.2g, 粗品): $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.42 (m, 1H), 6.79-6.9 (m, 2H), 4.65 (br s, 0.09H)。

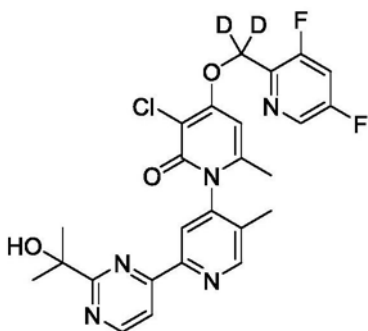
[0433] 步骤2: 1-(氯甲基- d_2)-2,4-二氟苯的制备



[0435] 在 0°C 向 (2,4-二氟苯基) 甲烷- d_2 -醇 (0.2g, 1.36mmol) 在二氯甲烷 (2mL) 中的溶液添加亚硫酸氯 (0.2mL) 和 N,N -二甲基甲酰胺 (催化剂), 并且将溶液在环境温度搅拌 2 小时。在真空中蒸发反应溶剂, 以提供为液体的 1-(氯甲基- d_2)-2,4-二氟苯 (0.1g, 粗品): $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.03 (s, 1H), 7.38-7.40 (m, 1H), 6.84-6.88 (m, 1H)。

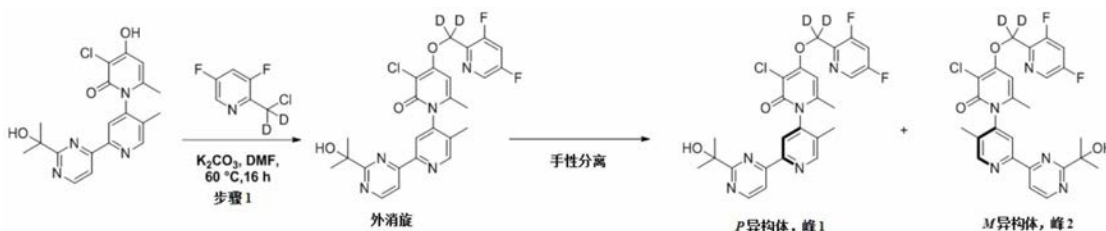
[0436] 实施例1和实施例2: 3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基) 甲氧基- d_2)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基) 嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮的阻转异构体的制备

[0437]



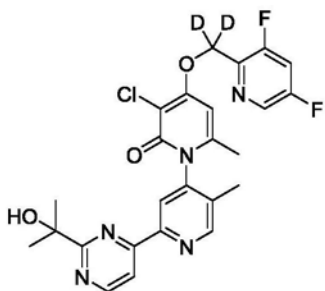
[0438] 方案9:3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基- d_2)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮的阻转异构体的制备

[0439]



[0440] 步骤1:3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基- d_2)-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

[0441]



[0442] 在环境温度向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(0.4g,1.03mmol)和碳酸钾(0.42g,3.1mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的悬浮液添加2-(氯甲基- d_2)-3,5-二氟吡啶(0.2g,1.24mmol)。将混合物加热16小时至60℃。将反应冷却至环境温度,用乙酸乙酯稀释,并且用冷水洗涤。用盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤,并且在真空中浓缩。通过快速色谱(4.5%甲醇/二氯甲烷)纯化粗材料,以提供为灰白色固体的3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基- d_2)-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(0.34g,64%产率)。

[0443] 通过下列手性制备型HPLC方法分离阻转异构体。

[0444] 分析条件:

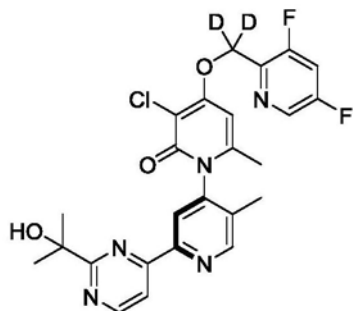
[0445] 柱:CHIRALPAK IC(100mm×4.6mm×3mic)

[0446] 流动相:具有0.1%DEA的乙醇

[0447] 流速:1mL/min

[0448] 实施例1:(P)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基- d_2)-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,阻转异构体1

[0449]

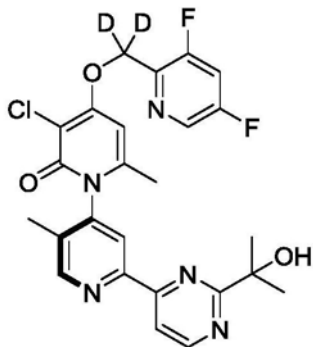


Rt: 3.72 (阻转异构体 1)

[0450] 灰白色固体 (0.14g, 19% 产率) : ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.94 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.21 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.06-8.1 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.51 (d, $J=4\text{Hz}$, 6H); MS (ES) m/z 516.2 (M+H). 94.4% d_2 , 5.4% d_1 .

[0451] 实施例2: (M)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基- d_2)-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, 阻转异构体2

[0452]



Rt: 10.14 (阻转异构体 2)

[0453] 灰白色固体 (0.12g, 16% 产率) : ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.95 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.21 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 8.06-8.1 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.51 (d, $J=4\text{Hz}$, 6H); MS (ES) m/z 516.2 (M+H).

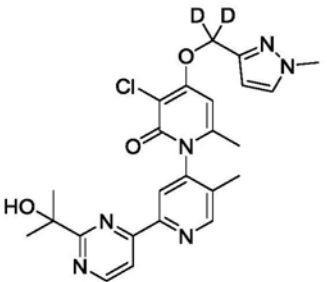
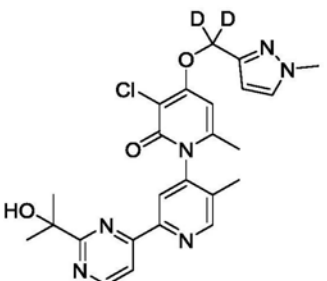
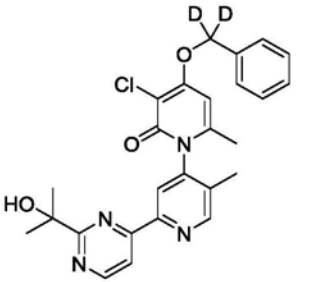
[0454] 通过上文描述的通用方法制备表2中的实施例。

[0455] 表2. 实施例3-12

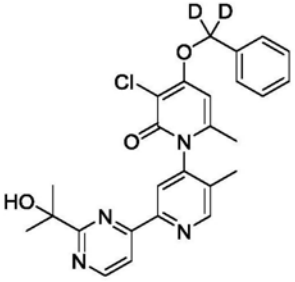
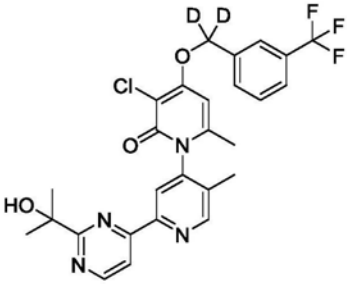
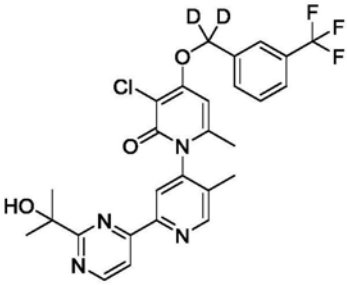
[0456]

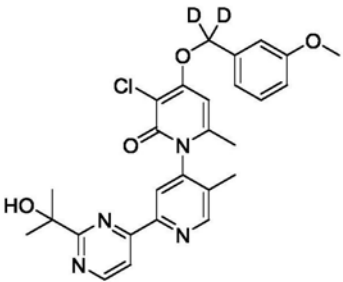
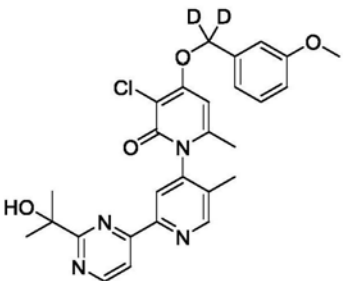
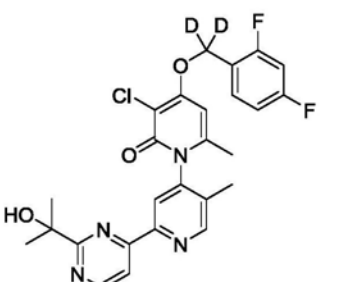
实施例编号	结构	化合物名称	光谱数据

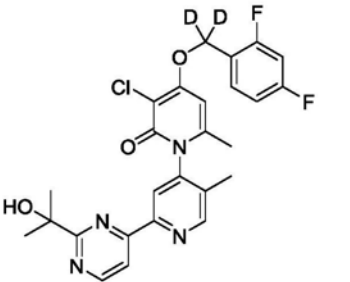
[0457]

<p>实施例 3</p>		<p>3-氯-2'-(2-(2-(2-羟基丙烷-2-基)咪唑-4-基)-5',6-二甲基-4-((1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-3-基)甲氧基-<i>d</i>₂)-2<i>H</i>-[1,4'-联吡啶]-2-酮 (阻转异构体 1)</p>	<p>(0.15 g, 34%产率, 灰白色固体): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.95 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.51 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 6H); MS (ES) <i>m/z</i> 483.3 (M+H). 254 nM 处的 HPLC 纯度是 99.61%。92.3% <i>d</i>₂, 7.7% <i>d</i>₁</p>
<p>实施例 4</p>		<p>3-氯-2'-(2-(2-(2-(2-羟基丙烷-2-基)咪唑-4-基)-5',6-二甲基-4-((1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-3-基)甲氧基-<i>d</i>₂)-2<i>H</i>-[1,4'-联吡啶]-2-酮 (阻转异构体 2)</p>	<p>(0.12 g, 27%产率, 灰白色固体): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.95 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.51 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 6H); MS (ES) <i>m/z</i> 483.3 (M+H). 254 nM 处的 HPLC 纯度是 100%。</p>
<p>实施例 5</p>		<p>3-氯-2'-(2-(2-(2-(2-羟基丙烷-2-基)咪唑-4-基)-5',6-二甲基-4-(苯基甲氧基-<i>d</i>₂)-2<i>H</i>-[1,4'-联吡啶]-2-酮 (阻转异构体 1)</p>	<p>(0.04 g, 7%产率, 灰白色固体): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.95 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.36-7.50 (m, 5H), 6.77 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.50 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 6H); MS (ES) <i>m/z</i> 479.1 (M+H). 254 nM 处的 HPLC 纯度是 99.70%。96.3% <i>d</i>₂, 3.3% <i>d</i>₁。</p>

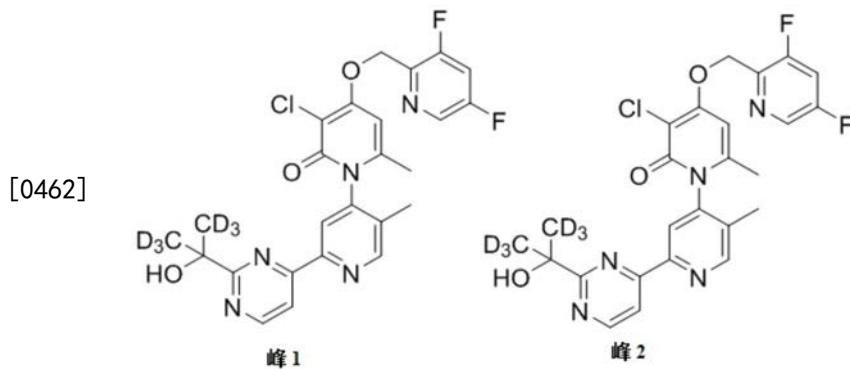
[0458]

实施例 6		3-氯-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-4-(苯基甲氧基-d ₂)-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮(阻转异构体2)	(0.035 g, 6%产率, 灰白色固体): ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.94 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.36-7.50 (m, 5H), 6.77 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.50 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 6H); MS (ES) <i>m/z</i> 479.1 (M+H). 254 nM 处的 HPLC 纯度是 99.84%。
实施例 7		3-氯-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基)甲氧基-d ₂ -2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮(阻转异构体1)	(0.082 g, 20%产率, 灰白色固体): ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.95 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.60-7.81(m, 3H), 6.77 (s, 1H), 5.22(s, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.50 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 6H); MS (ES) <i>m/z</i> 547.2 (M+H). 254 nM 处的 HPLC 纯度是 99.80%。97.2% d ₂ , 2.8% d ₁ 。
实施例 8		3-氯-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基)甲氧基-d ₂ -2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮(阻转异构体2)	(0.07 g, 17%产率, 灰白色固体): ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.95 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.68-7.81 (m, 3H), 6.77 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.50 (d, <i>J</i> = 4.4Hz, 6H); MS (ES) <i>m/z</i> 547.2 (M+H). 254 nM 处的 HPLC 纯度是 99.78%。

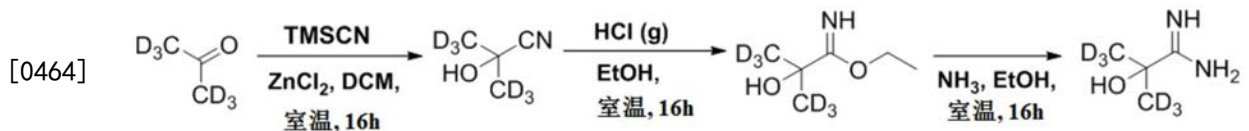
实施 例 9		3-氯-2'--(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-4-((3-甲氧基苯基)甲氧基-d ₂)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮(阻转异构体1)	(0.11 g, 17%产率, 灰白色固体): ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.94 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.94 (d, <i>J</i> = 8Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.50 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 6H); MS (ES) <i>m/z</i> 509.1 (M+H)。254 nM处的HPLC纯度是99.40%。96.9% d ₂ , 3.1% d ₁ 。
[0459] 实施 例 10		3-氯-2'--(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-4-((3-甲氧基苯基)甲氧基-d ₂)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮(阻转异构体2)	(0.1 g, 16%产率, 灰白色固体): ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.95 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.94 (d, <i>J</i> = 8Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.50 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 6H); MS (ES) <i>m/z</i> 509.2 (M+H)。254 nM处的HPLC纯度是99.89%。
实施 例 11		3-氯-4-((2,4-二氟苯基)甲氧基-d ₂)-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(阻转异构体1)	(0.021 g, 5%产率, 灰白色固体): ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.95 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.66-7.72 (m, 1H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.17-7.21 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.51 (d, <i>J</i>

		= 4 Hz, 6H); MS (ES) <i>m/z</i> 515.3 (M+H)。254 nM 处的 HPLC 纯度是 98.59%。96.8% d ₂ , 3.1% d ₁ 。
[0460]	 <p>3-氯-4-((2,4-二氟苯基)甲氧基)-2'-((2-(2-羟基丙烷-2-基)-2-基)咪啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮 (阻转异构体 2)</p>	(0.028 g, 7%产率, 灰白色固体): ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.95 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.66-7.72 (m, 1H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.17-7.22 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.51 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 6H); MS (ES) <i>m/z</i> 515.3 (M+H)。254 nM 处的 HPLC 纯度是 99.68%。

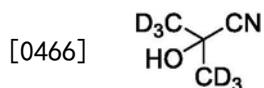
[0461] 实施例13和实施例14:3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-((2-(2-羟基丙烷-2-基)-1,1,1,3,3,3-d₆)咪啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮的阻转异构体的制备



[0463] 方案10. 2-羟基-2-(甲基-d₃)丙腈-3,3,3-d₃的制备



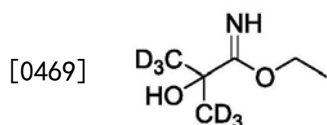
[0465] 步骤1:2-羟基-2-(甲基-d₃)丙腈-3,3,3-d₃的制备



[0467] 在0℃向丙烷-2-酮-d₆ (99%原子D) (1g, 15.6mmol) 在二氯甲烷 (10mL) 中的溶液添加氯化锌 (0.21g, 1.5mmol) 和三甲基硅烷腈 (1.85g, 18mmol), 并且将溶液加温至室温, 并搅拌16小时。用水淬灭反应混合物, 并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层, 在无水硫酸钠上干燥, 并且在真空中浓缩以提供为无色液体的2-羟基-2-(甲基-d₃)丙腈-3,3,3-d₃

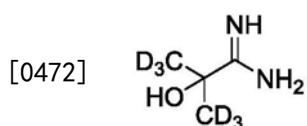
(0.9g, 粗品): $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 6.35 (s, 1H)。

[0468] 步骤2: 2-羟基-2-(甲基- d_3)丙亚氨酸乙酯-3,3,3- d_3 的制备



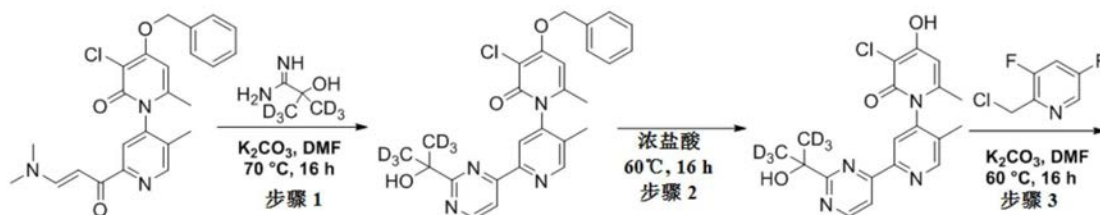
[0470] 在 0°C 将 HCl 气体吹扫入2-羟基-2-(甲基- d_3)丙腈-3,3,3- d_3 (0.9g, 9.8mmol) 在乙醇 (15mL) 中的溶液中达30分钟, 并且将溶液在环境温度搅拌16小时。在真空中浓缩反应混合物以去除挥发物, 以提供为粘性液体的2-羟基-2-(甲基- d_3)丙亚氨酸乙酯-3,3,3- d_3 (1g, 粗品): MS (ES) m/z 138.2 (M+H)。

[0471] 步骤3: 2-羟基-2-(甲基- d_3)丙脒-3,3,3- d_3 的制备

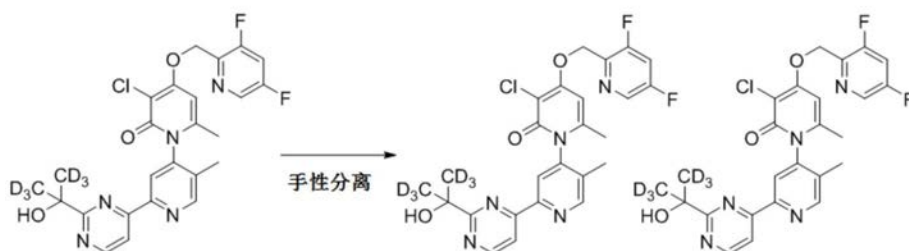


[0473] 在 0°C 将氨气吹扫入2-羟基-2-(甲基- d_3)丙亚氨酸乙酯-3,3,3- d_3 (1g, 7.2mmol) 在乙醇 (10mL) 中的溶液中达30分钟, 并且在环境温度搅拌16小时。在真空中浓缩反应混合物以去除挥发物, 并且用二乙醚研磨剩余物以提供为灰白色固体的2-羟基-2-(甲基- d_3)丙脒-3,3,3- d_3 (0.8g, 粗品): MS (ES) m/z 109.2 (M+H)。

[0474] 方案11. 3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基-1,1,1,3,3,3- d_6)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮的阻转异构体的制备

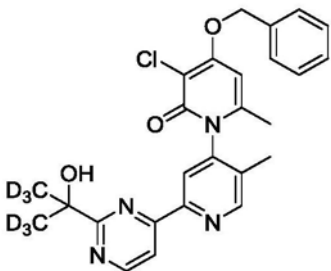


[0475]



[0476] 步骤1: 4-(苄氧基)-3-氯-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基-1,1,1,3,3,3- d_6)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮的制备

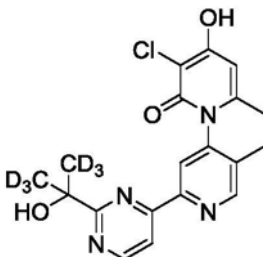
[0477]



[0478] 用2-羟基-2-(甲基-d₃)丙脒-3,3,3-d₃盐酸盐(0.7g,4.86mmol)处理(E)-4-(苄氧基)-3-氯-2'-(3-(二甲基氨基)丙烯酰基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮(0.85g,1.94mmol)和碳酸钾(0.8g,5.8mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的悬浮液,并且将所得到的混合物在75℃加热16小时。将反应冷却至环境温度,用乙酸乙酯稀释,并且用冷水洗涤。用盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤,并且在真空中浓缩。通过快速色谱(4.5%甲醇/二氯甲烷)纯化粗材料,以提供为灰白色固体的4-(苄氧基)-3-氯-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基-1,1,1,3,3,3-d₆)咪啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮(0.65g,65%产率):MS(ES)m/z 483.3(M+H)。

[0479] 步骤2:3-氯-4-羟基-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基-1,1,1,3,3,3-d₆)咪啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮的制备

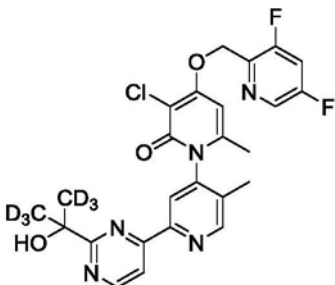
[0480]



[0481] 将4-(苄氧基)-3-氯-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基-1,1,1,3,3,3-d₆)咪啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮(0.3g,0.62mmol)在浓盐酸(6mL)中的溶液在60℃加热16小时。将反应冷却至环境温度,并且在真空中浓缩以产生粗产物。用二乙醚研磨粗剩余物,以提供为黄色固体的3-氯-4-羟基-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基-1,1,1,3,3,3-d₆)咪啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮(0.25g,粗品):MS(ES)m/z 392.9(M+H)。

[0482] 步骤3:3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基-1,1,1,3,3,3-d₆)咪啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮的制备

[0483]



[0484] 用2-(氯甲基)-3,5-二氟吡啶(0.15g,0.95mmol)处理3-氯-4-羟基-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基-1,1,1,3,3,3-d₆)咪啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮(0.25g,0.63mmol)和碳酸钾(0.26g,1.9mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中的悬浮液,并且

将所得到的混合物在60℃加热16小时。将反应冷却至环境温度,用乙酸乙酯稀释,并且用冷水洗涤。用盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤,并且在真空中浓缩。通过快速色谱(3.8%甲醇/二氯甲烷)纯化粗材料,以提供为灰白色固体的3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-((2-羟基丙烷-2-基-1,1,1,3,3,3-d₆) 嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮(0.25g,75%产率)。

[0485] 通过下列手性制备型HPLC方法分离阻转异构体。

[0486] 分析条件:

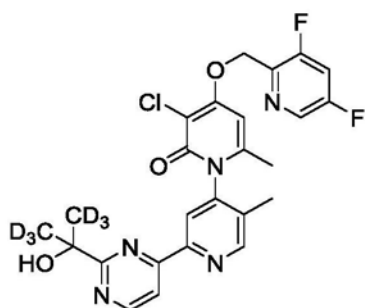
[0487] 柱:CHIRALPAK IC(100mm×4.6mm×3mic)

[0488] 流动相:具有0.1%DEA的乙醇

[0489] 流速:0.5mL/min

[0490] 实施例13:3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-((2-羟基丙烷-2-基-1,1,1,3,3,3-d₆) 嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮,阻转异构体1

[0491]

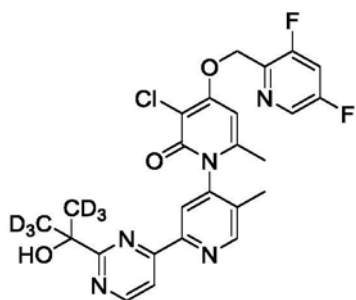


Rt: 2.63 (阻转异构体 1)

[0492] 灰白色固体(0.08g,24%产率):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.95(d,J=4.4Hz,1H),8.84(s,1H),8.66(s,1H),8.59(s,1H),8.22(d,J=5.2Hz,1H),8.05-8.1(m,1H),6.82(s,1H),5.48(s,2H),5.19(s,1H),2.09(s,3H),1.96(s,3H);MS(ES)m/z 520.1(M+H)。93.44% d₆,2.98% d₅,3.05% d₄,0.11% d₃,0.23% d₂,0.20% d₁,0.40% d₀。

[0493] 实施例14:3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-((2-羟基丙烷-2-基-1,1,1,3,3,3-d₆) 嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮,阻转异构体2

[0494]

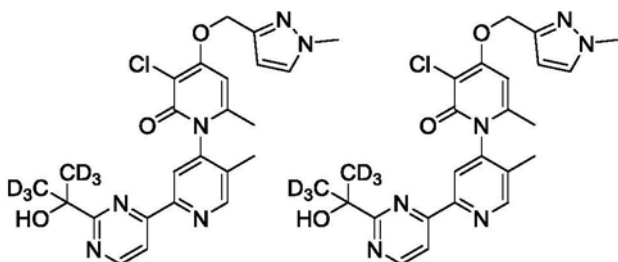


Rt: 7.21 (阻转异构体 2)

[0495] 灰白色固体(0.08g,23%产率):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.95(d,J=4Hz,1H),8.84(s,1H),8.66(s,1H),8.59(s,1H),8.21(d,J=4Hz,1H),8.05-8.10(m,1H),6.82(s,1H),5.48(s,2H),5.19(s,1H),2.09(s,3H),1.96(s,3H);MS(ES)m/z 520.1(M+H)。

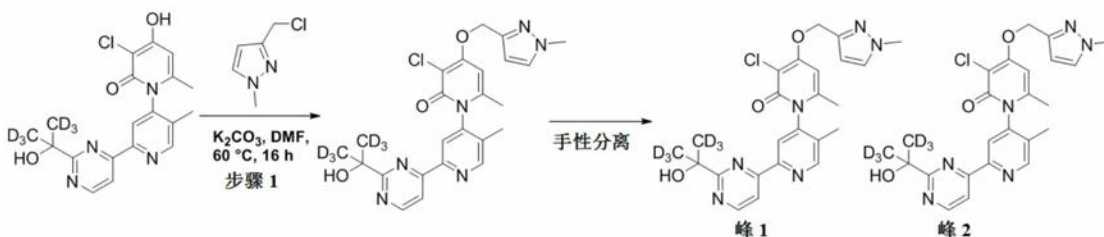
[0496] 实施例15和实施例16:3-氯-2'-((2-羟基丙烷-2-基-1,1,1,3,3,3-d₆) 嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-4-((1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲氧基)-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮的阻转异构体的制备

[0497]



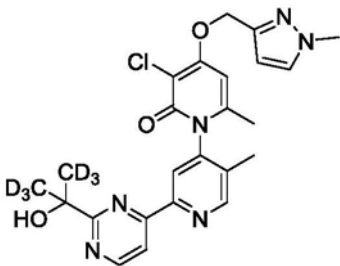
[0498] 方案12. 3-氯-2' - (2- (2-羟基丙烷-2-基-1,1,1,3,3,3-d₆) 咪唑-4-基) -5' ,6-二甲基-4- ((1-甲基-1H-吡唑-3-基) 甲氧基) -2H-[1,4' -联吡啶]-2-酮的阻转异构体的制备

[0499]



[0500] 步骤1:3-氯-2' - (2- (2-羟基丙烷-2-基-1,1,1,3,3,3-d₆) 咪唑-4-基) -5' ,6-二甲基-4- ((1-甲基-1H-吡唑-3-基) 甲氧基) -2H-[1,4' -联吡啶]-2-酮的制备

[0501]



[0502] 向3-氯-4-羟基-2' - (2- (2-羟基丙烷-2-基-1,1,1,3,3,3-d₆) 咪唑-4-基) -5' ,6-二甲基-2H-[1,4' -联吡啶]-2-酮 (0.3g, 0.76mmol) 和碳酸钾 (0.52g, 3.82mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (4mL) 中的经搅拌的溶液添加3- (氯甲基) -1-甲基-1H-吡唑 (0.24g, 1.91mmol) , 并且将混合物加热16小时至60°C。将反应冷却至环境温度, 用乙酸乙酯稀释, 并且用冷水洗涤。用盐水洗涤有机层, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤, 并且在真空中浓缩。通过快速色谱 (4% 甲醇/二氯甲烷) 纯化粗材料, 以提供为灰白色固体的3-氯-2' - (2- (2-羟基丙烷-2-基-1,1,1,3,3,3-d₆) 咪唑-4-基) -5' ,6-二甲基-4- ((1-甲基-1H-吡唑-3-基) 甲氧基) -2H-[1,4' -联吡啶]-2-酮 (0.15g, 40% 产率)。

[0503] 通过下列手性制备型HPLC方法分离阻转异构体。

[0504] 分析条件:

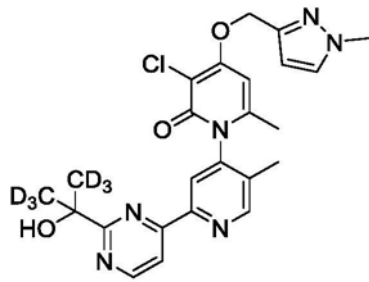
[0505] 柱: CHIRALPAK IC (100mm × 4.6mm × 3mic)

[0506] 流动相: 0.1% DEA 中 100% 乙醇

[0507] 流速: 0.5mL/min

[0508] 实施例15: 3-氯-2' - (2- (2-羟基丙烷-2-基-1,1,1,3,3,3-d₆) 咪唑-4-基) -5' ,6-二甲基-4- ((1-甲基-1H-吡唑-3-基) 甲氧基) -2H-[1,4' -联吡啶]-2-酮, 阻转异构体1

[0509]

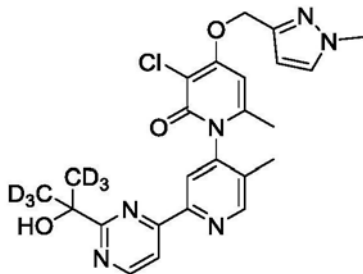


Rt: 5.51 (阻转异构体 1)

[0510] 灰白色固体 (0.04g, 12% 产率): ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.94 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.21 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.18 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.96 (s, 3H); MS (ES) m/z 487.2 (M+H).
96.33% d_6 , 2.92% d_5 , 0.27% d_4 , 0.13% d_3 , 0.20% d_2 , 0.15% d_1 , 0.45% d_0

[0511] 实施例16: 3-氯-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基-1,1,1,3,3,3- d_6) 嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲氧基)-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮, 阻转异构体2

[0512]



Rt: 13.31 (阻转异构体 2)

[0513] 灰白色固体 (0.05g, 12% 产率): ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.94 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.21 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.18 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.96 (s, 3H); MS (ES) m/z 487.2 (M+H)。

[0514] 生物学活性测定

[0515] 生物学评价缩写的列表

[0516] p38 对应激刺激有响应的丝裂原活化蛋白激酶的种类

[0517] MAP 丝裂原活化蛋白激酶

[0518] MK2 也称为MAPKAPK2。指MAP激酶活化蛋白激酶2

[0519] PRAK p38调节/活化激酶

[0520] GST 谷胱甘肽S-转移酶

[0521] Hsp27 热休克蛋白27

[0522] BSA 牛血清白蛋白

[0523] DTT 二硫苏糖醇

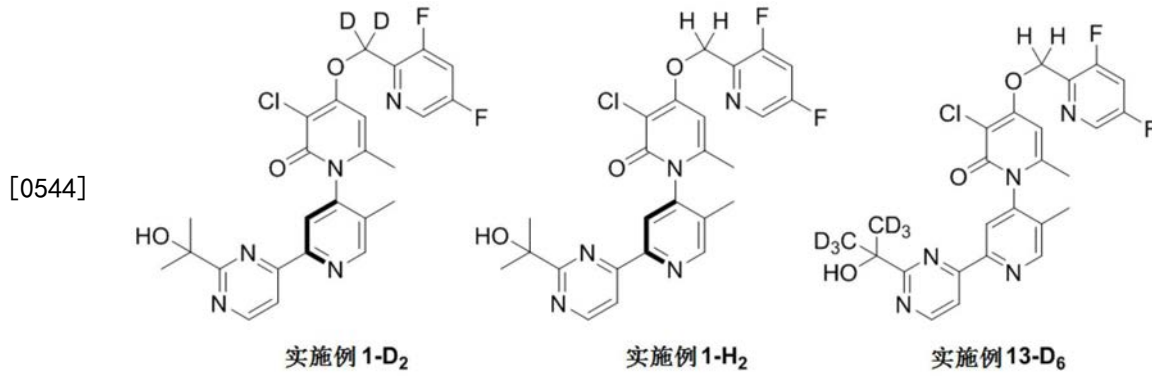
[0524] ATP 三磷酸腺苷

[0525] IC_{50} 抑制一半过程所需的药物的量[0526] EC_{50} 在指定暴露时间之后诱导介于基线与最大限度之间的一半的响应的药物的浓度

[0527] TNF 肿瘤坏死因子

[0528] IL 白介素

- [0529] JNK c-Jun N-末端激酶
- [0530] 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
- [0531] HWB 人全血
- [0532] 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。
- [0533] FBS 胎牛血清
- [0534] RASF 类风湿性关节炎滑膜成纤维细胞
- [0535] 用于确定药代动力学参数的通用流程
- [0536] 在静脉内 (IV) 给药和口服 (PO) 给药之后, 在雄性 Sprague Dawley (SD) 大鼠中评价一些实施例的药代动力学参数。在施用感兴趣的化合物之前, 使雄性 SD 大鼠 (5-6 周龄) 禁食 12 小时。在给药之后 2 小时, 允许动物获取食物, 并且随意给予水。除了实施例 13 的化合物以外, 使用同一组动物同时进行比较含氘化合物和非含氘化合物的药代动力学实验。单独评价实施例 13 的化合物的药代动力学性质, 并且与先前生成的数据进行比较。
- [0537] 对于 IV 给药, 在由 5% DMSO、5% 聚氧乙烯蓖麻油 (Cremophore)、90% 生理盐水组成的溶媒中制备测试化合物的 0.5mg/mL 溶液。对于 1mpk 剂量, 通过向尾静脉团注向每个大鼠施用 2mL/kg 的该给药溶媒。对于较低剂量, 用适当量的溶媒稀释给药溶液。通过在相同溶媒中制备 1.5mg/mL 溶液并且以 2mL/kg 给药, 以 3mpk 评价实施例 3。在给药之后 0.12 小时、0.25 小时、0.5 小时、1.0 小时、2.0 小时、4.0 小时、8.0 小时和 24.0 小时, 在涂覆有 EDTA 二钠的容器中收集来自每个动物的血液样品。在收集后 15 分钟内从血液样品分离血浆, 并且在分析之前储存在 $-20 \pm 5^\circ\text{C}$ 。
- [0538] 对于口服 (PO) 给药, 在溶媒中制备 0.2mg/mL 的测试化合物的悬浮液, 溶媒在磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 中包括 0.5% 甲基纤维素中的 0.5% 吐温 20。对于 2mpk 剂量, 通过口服管饲法施用 10mL/kg 的该给药溶媒。在给药之后 0.25 小时、0.5 小时、1.0 小时、2.0 小时、4.0 小时、8.0 小时、10.0 小时和 24.0 小时, 在涂覆有 EDTA 二钠的容器中收集来自每个动物的血液样品。在收集后 15 分钟内从血液样品分离血浆, 并且在分析之前储存在 $-20 \pm 5^\circ\text{C}$ 。
- [0539] 由已知浓度的测试化合物在甲醇中的储备溶液生成标准曲线。通过用甲醇: 水 (80:20v/v) 稀释由储备溶液制备具有已知浓度范围为 5-20000ng/mL 的工作溶液。向 45 μL 的空白大鼠血浆中添加 5 μL 的工作溶液, 以提供用于分析的标准样品。
- [0540] 允许在给药之后从大鼠收集的 plasma 样品达到室温。用 200 μL 含有内标物 (100ng/mL; 华法林/双氯芬酸) 的乙腈处理 50 μL 等份的每个 plasma 样品和标准曲线 plasma 样品, 并且充分混合。使样品涡旋 5 分钟, 然后在 4°C 以 14000rpm 离心 5 分钟。通过 LC-MS/MS (LC: Shimadzu SIL HTc, MS: MDS Sciex API-5500&4000, 使用 Milli-Q 水中 75%/25% 乙腈/0.2% 甲酸, 流速: 1.0mL/min, 运行时间 3 分钟, Atlantis dC18 (50 \times 4.6mm, 3 μm ; Waters®)) 分析上清液 (10 μL), 并且通过与标准曲线样品比较来确定在每个时间点从大鼠收集的 plasma 样品中测试化合物的浓度。
- [0541] 使用 Phoenix WinNonlin (版本 7.0) 通过非隔室分析 (NCA) 方法从每个时间点处的 plasma 浓度计算药代动力学参数。清除值报告为 mL/min/kg。AUC 值报告为 ng \cdot h/mL。
- [0542] 使用 GraphPad Prism (版本 8.1.0) 生成图表和统计分析。
- [0543] 实施例 17: 实施例 1 和实施例 13 在雄性 SD 大鼠中的 IV 药代动力学



[0545] 在雄性SD大鼠中以0.1mpk剂量、0.3mpk剂量和1.0mpk剂量测量实施例1的IV药代动力学,以评价每个剂量的清除率。作为比较物,评价(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。为清楚起见,将该比较物在图1-图3和表3中标记为实施例1-H₂,并且将(P)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d₂)-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-酮标记为实施例1-D₂。相较于实施例1-D₂,实施例13具有在不同位置处并入的氘,并且以1mpk IV进行评价。为清楚起见,将其在表3和图3中标记为实施例13-D₆。使用同一组动物同时进行比较实施例1-H₂和实施例1-D₂的药代动力学实验。单独评价实施例13-D₆的药代动力学性质,并且与实施例1-H₂的数据进行比较。

[0546] 表3. 经计算的实施例1-D₂、实施例1-H₂和实施例13-D₆在雄性SD大鼠中的IV清除

[0547]

实施例	IV清除0.1mpk	IV清除0.3mpk	IV清除1mpk
实施例1-D ₂	16±4, P=0.0265	12±3, P=0.0252	9.5±1.4, P=0.0015
实施例1-H ₂	24±4	23±7	24±5
实施例13-D ₆	ND	ND	25±7 P=0.8071

[0548] 值的范围表示一个标准偏差。使用非配对参数t检验(GraphPad Prism版本8.1.0)通过与给定剂量的实施例1-H₂进行比较来确定两个尾P值。

[0549] 从图1-图3和表3中可以看出,式(I)中位置A处的氘取代造成全部3种剂量下该特定R₁基团的清除的统计学上显著的降低。式(I)中位置B处的氘取代对实验中的清除无显著影响。

[0550] 实施例18:实施例1在雄性SD大鼠中的PO药代动力学



[0552] 在雄性SD大鼠中以2mpk测量实施例1的PO药代动力学,以评价在该剂量下的暴露。作为对照物,评价(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。为清楚起见,将该比较物在图4和表4中标记为实施例1-H₂,并且将(P)-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d₂)-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-酮标记为实施例1-D₂。

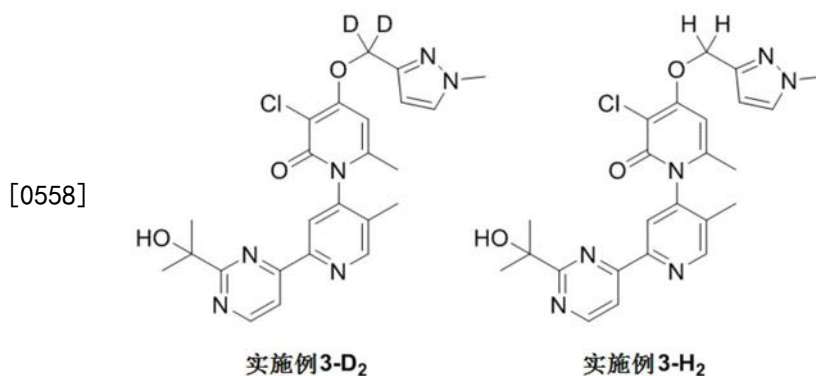
[0553] 表4. 经计算的实施例1-D₂和实施例1-H₂在雄性SD大鼠中的PO AUC

[0554]	实施例	AUC _{0-10 hr}
	实施例1-D ₂	2025 ± 120, P=0.0005
	实施例1-H ₂	854 ± 228

[0555] 值的范围表示一个标准偏差。使用非配对参数t检验(GraphPad Prism版本8.1.0)通过与给定剂量的实施例1-H₂进行比较来确定两个尾P值。

[0556] 这些数据证明了在位置A处的氘取代造成实施例1的化合物在口服给药之后的显著更高的暴露。

[0557] 实施例19: 实施例3在雄性SD大鼠中的IV药代动力学参数的确定



[0559] 在雄性SD大鼠中以0.1mpk剂量、1.0mpk剂量和3.0mpk剂量测量实施例3的IV药代动力学,以评价每个剂量的清除率。作为对照物,评价3-氯-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲氧基)-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮。为清楚起见,将该比较物在图5-图7和表4中标记为实施例3-H₂,并且将3-氯-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-4-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲氧基-d₂)-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮标记为实施例3-D₂。

[0560] 表4. 经计算的实施例3-D₂和实施例3-H₂在雄性SD大鼠中的IV清除

[0561]	实施例	IV清除0.1mpk	IV清除1mpk	IV清除3mpk
	实施例3-D ₂	12 ± 3, P=0.762	13 ± 2, P=0.06	9 ± 1, P=0.300
	实施例3-H ₂	13 ± 3	9 ± 2	8 ± 1

[0562] 值的范围表示一个标准偏差。使用非配对参数t检验(GraphPad Prism版本8.1.0)通

[0563] 过与给定剂量的实施例3-H₂进行比较来确定两个尾P值。

[0564] 在该实施例中,与从实施例1获得的结果相反,在所检查的IV剂量中的任何一种下不存在清除的统计学上显著的降低。

[0565] 实施例20: 实施例5在雄性SD大鼠中的IV PK参数的确定



[0567] 在雄性SD大鼠中以0.1mpk剂量和1.0mpk剂量测量实施例5的IV药代动力学,以评价每个剂量的清除率。作为对照物,评价3-氯-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-4-(苯基甲氧基)-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮。为清楚起见,将该比较物在图8和图9以及表5中标记为实施例5-H₂,并且将3-氯-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-4-(苯基甲氧基-d₂)-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮标记为实施例5-D₂。

[0568] 表5.经计算的实施例5-D₂和实施例5-H₂在雄性SD大鼠中的IV清除

[0569]

实施例	IV清除0.1mpk	IV清除1mpk
实施例5-D ₂	18±1,P=0.08	13±2,P=0.07
实施例5-H ₂	16±2	15±2

[0570] 值的范围表示一个标准偏差。使用非配对参数t检验(GraphPad Prism版本8.1.0)通过与给定剂量的实施例5-H₂进行比较来确定两个尾P值。

[0571] 在该实施例中,与从实施例1获得的结果相反,在所检查的IV剂量中的任何一种下不存在清除的统计学上显著的降低。

[0572] 实施例21:实施例7在雄性SD大鼠中的IV PK参数的测定



[0574] 在雄性SD大鼠中以0.1mpk剂量和1.0mpk剂量测量实施例7的IV药代动力学,以评价每个剂量的清除率。作为比较物,评价3-氯-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)甲氧基)-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮。为清楚起见,将该比较物在图10和图11以及表6中标记为实施例7-H₂,并且将3-氯-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5',6-二甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)甲氧基-d₂)-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮标记为实施例7-D₂。

[0575] 表6.经计算的实施例7-D₂和实施例7-H₂在雄性SD大鼠中的IV清除

[0576]

实施例	IV清除0.1mpk	IV清除1mpk

实施例7-D ₂	4.9±0.5, P=0.76	6±1, P=0.009
实施例7-H ₂	7±4	3.1±0.3

[0577] 值的范围表示一个标准偏差。使用非配对参数t检验 (GraphPad Prism版本8.1.0) 通过与给定剂量的实施例7-H₂进行比较来确定两个尾P值。

[0578] 在该实施例中,与从实施例1、实施例3和实施例5获得的结果相反,在0.1mpk剂量下不存在清除的统计学上显著的降低(可能归因于使用实施例1-H₂的0.1mpk剂量组内的较高变异性),但氘化材料在1.0mpk下具有显著更高的清除。在两种情况下,对于该实施例而言,氘取代中不存在清除的明显提高。

[0579] 实施例22:实施例9在雄性SD大鼠中的IV PK参数的确定



[0581] 在雄性SD大鼠中以0.1mpk剂量和1.0mpk剂量测量实施例9的IV药代动力学,以评价每个剂量的清除率。作为比较物,评价3-氯-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-4-((3-甲氧基苯基)甲氧基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮。为清楚起见,将该比较物在图12和图13以及表7中标记为实施例9-H₂,并且将3-氯-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-4-((3-甲氧基苯基)甲氧基-d₂)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮标记为实施例9-D₂。

[0582] 表7. 经计算的实施例9-D₂和实施例9-H₂在雄性SD大鼠中的IV清除

[0583]

实施例	IV清除0.1mpk	IV清除1mpk
实施例9-D ₂	17±3, P=0.49	18±2, P=0.0025
实施例9-H ₂	16±3	12±2

[0584] 值的范围表示一个标准偏差。使用非配对参数t检验 (GraphPad Prism版本8.1.0) 通过与给定剂量的实施例9-H₂进行比较来确定两个尾P值。

[0585] 在该实施例中,在0.1mpk剂量下氘取代的清除不存在差异,并且存在在1mpk剂量下氘化材料的更快速的清除。

[0586] 实施例23:实施例11在雄性SD大鼠中的IV PK参数的确定



[0588] 在雄性SD大鼠中以0.1mpk剂量和1.0mpk剂量测量实施例11的IV药代动力学,以评价每个剂量的清除率。作为比较物,评价3-氯-4-((2,4-二氟苯基)甲氧基-d₂)-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。为清楚起见,将该比较物在图13和图14以及表8中标记为实施例11-H₂,并且将3-氯-4-((2,4-二氟苯基)甲氧基-d₂)-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-酮标记为实施例11-D₂。

[0589] 表8. 经计算的实施例9-D₂和实施例9-H₂在雄性SD大鼠中的IV清除

[0590]

实施例	IV清除0.1mpk	IV清除1mpk
实施例11-D ₂	16±5, P=0.0008	25±3, P=0.052
实施例11-H ₂	40±4	22±2

[0591] 值的范围表示一个标准偏差。使用非配对参数t检验(GraphPad Prism版本8.1.0)通过与给定剂量的实施例11-H₂进行比较来确定两个尾P值。

[0592] 在该实施例中,氘替代造成在0.1mpk剂量下清除的明显降低,但未造成在1mpk下统计学上显著的降低。实施例11-H₂的清除显示出强烈的剂量依赖性,从而表明在较高IV剂量下清除的饱和或抑制,然而实施例11-D₂表现不同。

[0593] 来自前述实施例的数据证明了,在该化学物系列内,式(I)的位置A处的氘取代可以根据R₁基团的选择而具有不同的结果。在一些情况下,不存在清除的明显提高,在一些情况下,存在非线性药代动力学,并且在一些情况下,氘取代造成较高的清除。在一种情况下(即,实施例1的化合物),位置A处的氘取代在整个剂量范围内存在清除的明显且持续的降低。如通过AUC所测量的,实施例1还显示出在P0给药之后增加的暴露。然而,如通过与实施例13的比较所示出的,位置B处的氘取代未造成清除的统计学上显著的降低。

[0594] 实施例24:p38抑制效力和p38/MK2底物选择性

[0595] 该研究评价本文所描述的化合物在抑制p38途径中的效力。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)。在酶测定中评价化合物的新型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级联测定形式评价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, 美国肽目录号222310945, 加利福尼亚州森尼韦尔) 的磷酸化来定量p38 α 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 MgCl₂、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1 μ M和10 μ M。添加激活的p38 α 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p38 α /PRAK级联, 未激活的GST-PRAK保持恒定在10nM, 而添加p38 α 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p38 α 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, p38 α 与抑制剂或者p38 α 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 \times 最终测定浓度进行240分钟。由剂量响应IC₅₀值或者来自p38 α /MK2级联测定的Ki值定量p38 α 化合物抑制效力, 而将底物选择性计算为p38 α /PRAK IC₅₀值:p38 α /MK2 IC₅₀值的比率。预期在该测定中评价的本文上文所描述的式 (I) 的具体化合物在p38 MAP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。

[0596] 根据上文所描述的测定测试实施例17中描述的实施例1-D₂和实施例1-H₂, 从而产生表9中描述的IC₅₀值。

[0597] 表9

实施 例编 号	p38/MK2 级联-Caliper (IC ₅₀) +++表示 $\leq 0.01 \mu\text{M}$ ++表示 0.01-0.1 μM +表示 0.1-1 μM -表示 $> 1 \mu\text{M}$	p38/PRAK 级联-Caliper (IC ₅₀) +++表示 $\leq 0.01 \mu\text{M}$ ++表示 0.01-0.1 μM +表示 0.1-1 μM -表示 $> 1 \mu\text{M}$	PRAK/MK2 比率
[0598] 1-H ₂	+++	-	>400
1-D ₂	+++	-	>400

[0599] 实施例25: 实施例1在肝细胞中的体外代谢物特性的确定

[0600] 该研究评价并且比较了实施例17中描述的实施例1-D₂和实施例1-H₂在来自大鼠 (SHQY; 目录号BQR1000.H15)、狗 (SHQY; 目录号BQD1000.H15)、小型猪 (BIOIVT; 目录号M00615)、猴 (XENOTECH; 目录号P2000H15) 和人 (SHQY; 目录号BQHPCH10) 的冷冻保存的肝细胞中的体外代谢物特性。简言之, 将每种测试化合物 (含有0.1% DMSO的10 μ M的最终浓度) 与大鼠肝细胞、狗肝细胞、小型猪肝细胞、猴肝细胞或人肝细胞 (1 $\times 10^6$ 个细胞/mL的最终活细胞密度) 在37 $^{\circ}\text{C}$ 在具有5% CO₂的情况下在HI肝细胞维持培养基 (BII0IVT; 目录号Z99009) 中孵育120分钟。通过将200 μ L的在HI维持培养基中含有20 μ M测试化合物和0.2% DMSO的预加温的2 \times 给药溶液与200 μ L的在HI维持培养基中含有2 $\times 10^6$ 个细胞/mL的预加温的肝细胞溶液组合来引发反应。通过用1200 μ L乙腈淬灭反应在0分钟 (T₀) 和120分钟 (T₁₂₀) 采集样品。在淬灭之后, 将样品超声处理2分钟, 并且然后以1400rpm离心5分钟。在N₂流下蒸发1400 μ L等份的上清液直至变干。然后, 用200 μ L乙腈:H₂O (1:3v/v) 复原干燥的提取物, 涡旋2分钟, 并且以14000rpm离心5分钟。将2 μ L等份的上清液注入具有正离子电喷雾电离的Xevo UPLC-

UV-G2-S Q-ToF系统(Waters®)上以用于分析。在10分钟的总运行时间内以400 μ L/分钟的恒定流速使用不同比例的流动相A(具有0.1%甲酸的水)和流动相B(具有0.1%甲酸的乙腈)通过梯度洗脱来在Acquity UPLC®BEH C₁₈柱(2.1 \times 50mm, 1.7 μ m; Waters®)上实现色谱分离。将T₁₂₀样品的LC-UV-MS提取离子色谱图(EIC)与T₀样品进行比较,以鉴别被命名为M_{m/z}的主要推定代谢物。

[0601] 如表10和图16中所示,将实施例1-D₂转化为总计5种代谢物,5种代谢物包含1种O-脱烷基化产物(M387)和4种羟基化产物(M532b、M532c、M532d和M532e)。对于实施例1-H₂,也观察到代表这5种相同生物转化的代谢物(即,M387、M530b、M530c、M530d和M530e),加上O-脱烷基化和葡萄糖醛酸化的产物(M563)(表10和图17)。因此,在肝细胞与实施例1-H₂的孵育之后代表实施例1-D₂的每种代谢物。然而,在肝细胞中在实施例1-D₂与实施例1-H₂之间观察到明显的数量差异。具体地,在120分钟孵育结束时母体化合物的百分比与每种代谢物的百分比的比较表明,对于实施例1-D₂而言,相对于实施例1-H₂,存在始终较大百分比的剩余的母体以及始终较小百分比的所形成的O-脱烷基化产物M387。相比之下,4种羟基化产物的氘化形式与非氘化形式之间不存在明显的数量差异。

[0602] 在该实施例中,在来自不同物种的肝细胞中孵育之后,氘替代未造成任何新颖代谢物的引入,但在母体化合物的损失和M387的形成两者中存在明显减弱,M387是在3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基部分的苄基碳(即,氘化的位点)处的氧化O-脱烷基化的产物。相对于实施例1-H₂,实施例1-D₂获得的结果与氘化形式的氘动力学同位素效应一致。

[0603]

表 10. 实施例 1-D₂ 和实施例 1-H₂ 在来自大鼠、狗、小型猪、猴和人的肝细胞中孵育之后的主要代谢物

测试物 品	分析物	实测值 m/z	质量位移	生物转化	R.T. (min)	280-290 nm 处的或观察到的 UV% (+或--) *				
						大鼠	狗	小型猪	猴	人
实施例 1-D ₂	母体-T _{0min}	516.1583	0	n/a	4.99	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
	母体-T _{120min}	516.1583	0	n/a	4.99	84.3%	96.0%	81.1%	96.6%	88.2%
	M ₃₈₇	387.1230	-129.0353	O-脱烷基化	4.23	4.1%	+	1.7%	+	+
	M _{532b}	532.1525	15.9942	羟基化	4.57	--	--	+	--	+
	M _{532c}	532.1525	15.9942	羟基化	4.65	1.2%	+	+	+	1.2%
	M _{532d}	532.1525	15.9942	羟基化	4.72	--	--	1.6%	+	1.4%
	M _{532e}	532.1525	15.9942	羟基化	4.84	+	+	2.8%	1.3%	+
实施例 1-H ₂	母体-T _{0min}	514.1457	0	n/a	4.99	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
	母体-T _{120min}	514.1457	0	n/a	4.99	82.7%	87.0%	70.0%	85.7%	84.8%
	M ₅₆₃	563.1544	49.0087	O-脱烷基化+ 葡萄糖醛酸化	3.80	1.06%	+	+	+	--
	M ₃₈₇	387.1230	-127.0227	O-脱烷基化	4.23	16.2%	4.1%	14.4%	4.8%	3.5%
	M _{530b}	530.1392	15.9935	羟基化	4.57	+	--	--	--	+
	M _{530c}	530.1392	15.9935	羟基化	4.65	1.1%	+	+	+	1.3%
	M _{530d}	530.1392	15.9935	羟基化	4.72	--	--	1.6%	--	1.5%
M _{530e}	530.1392	15.9935	羟基化	4.84	+	+	2.4%	1.5%	+	

* 基于所检测到的 UV 吸收相对于 T_{0min} 样品中母体的 UV 吸收 (标准化为 100%) 来计算全部百分比

--: 未检测到或痕量

+: 仅由 MS 检测到

n/a: 不适用

以0.1 mpk IV的实施例1-D₂和实施例1-H₂的血浆时间过程数据

雄性SD大鼠中的实施例1-D₂和实施例1-H₂ IV PK

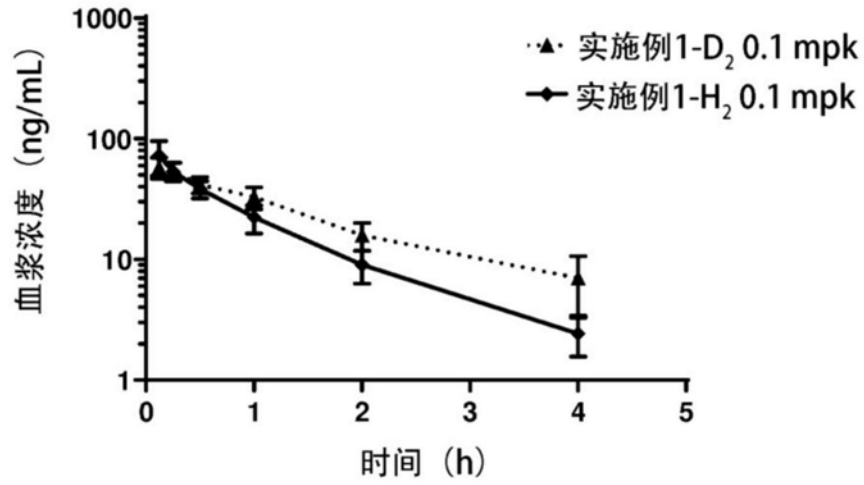


图1

以0.3 mpk IV的实施例1-D₂和实施例1-H₂的血浆时间过程数据

雄性SD大鼠中的实施例1-D₂和实施例1-H₂ IV PK

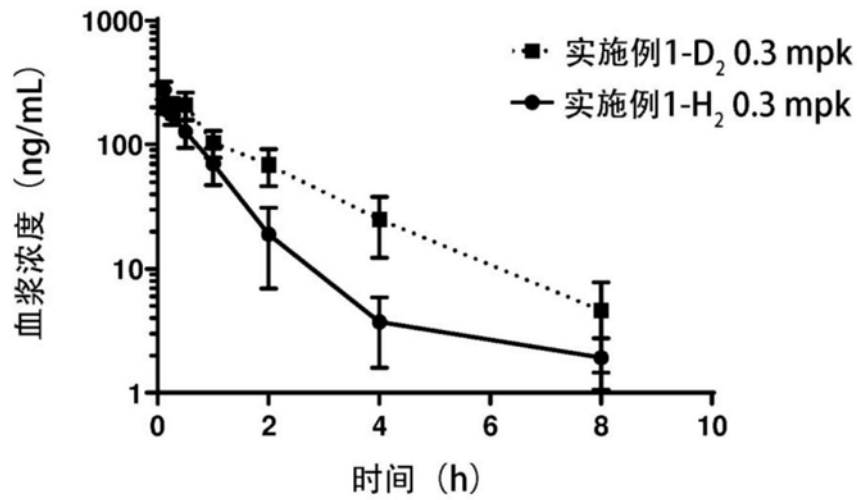


图2

以1 mpk IV的实施例1-D₂、实施例1-H₂和实施例13-D₆的血浆时间过程数据

雄性SD大鼠中的实施例1-D₂、实施例1-H₂和实施例13-D₆ IV PK

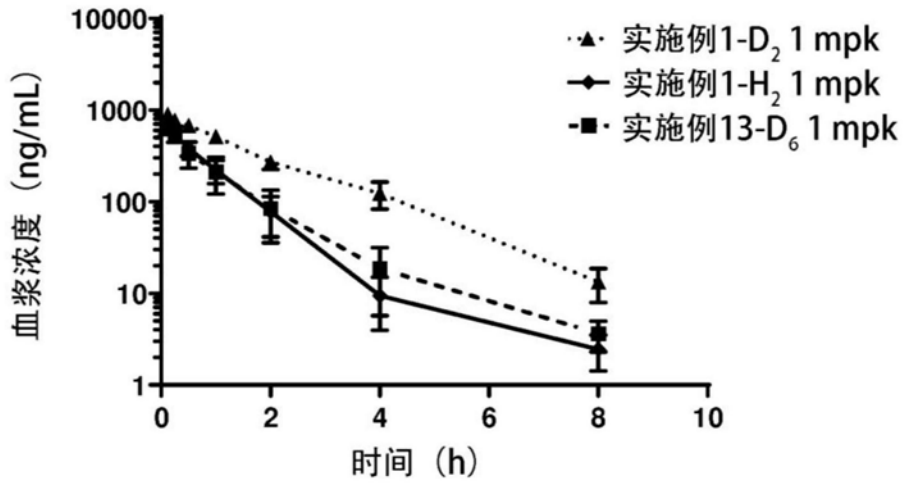


图3

以2 mpk PO的实施例1-D₂、实施例1-H₂和实施例13-D₆的血浆时间过程数据

雄性SD大鼠中的实施例1-D₂和实施例1-H₂ PO PK

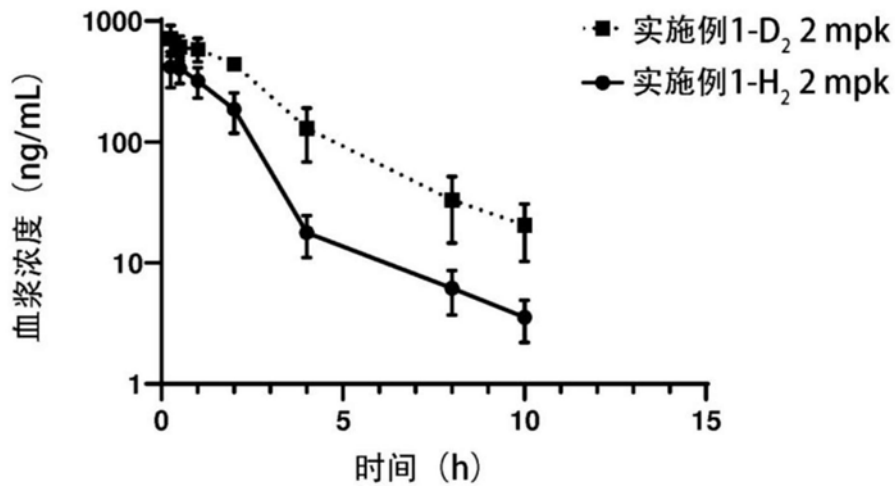


图4

以0.1 mpk IV的实施例3-D₂和实施例3-H₂的血浆时间过程数据

雄性SD大鼠中的实施例3-D₂和实施例3-H₂ IV PK

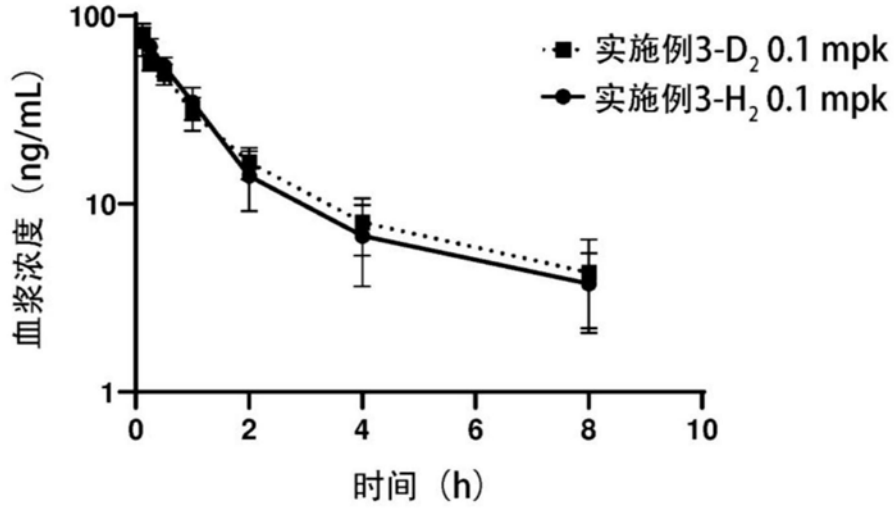


图5

以1 mpk IV的实施例3-D₂和实施例3-H₂的血浆时间过程数据

雄性SD大鼠中的实施例3-D₂和实施例3-H₂ IV PK

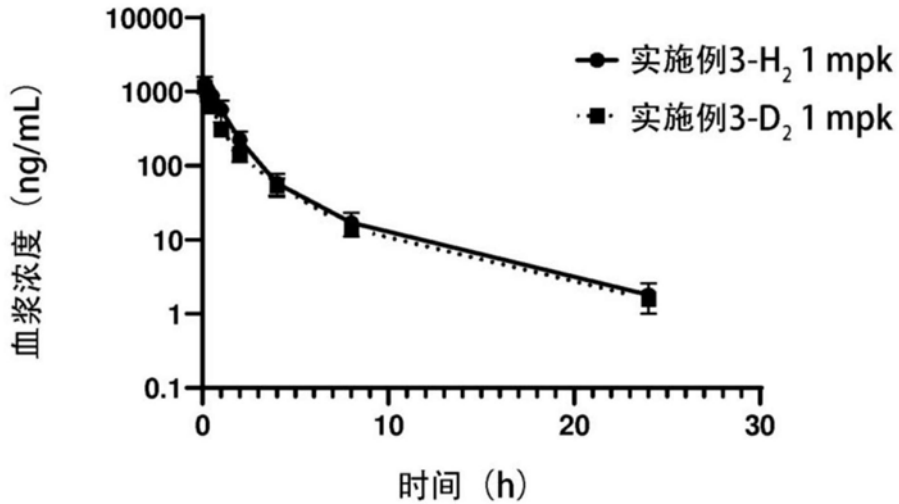


图6

以1 mpk IV的实施例3-D₂和实施例3-H₂的血浆时间过程数据

雄性SD大鼠中的实施例3-D₂和实施例3-H₂ IV PK

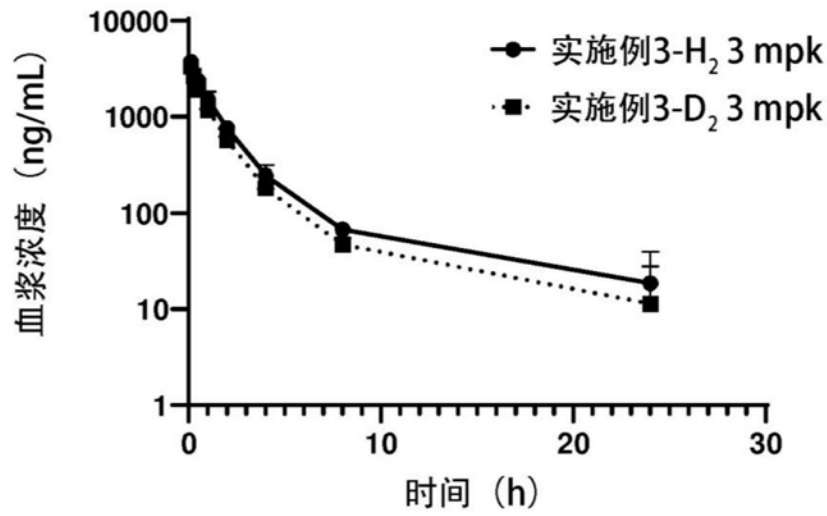


图7

以0.1 mpk IV的实施例5-D₂和实施例5-H₂的血浆时间过程数据

雄性SD大鼠中的实施例5-D₂和实施例5-H₂ IV PK

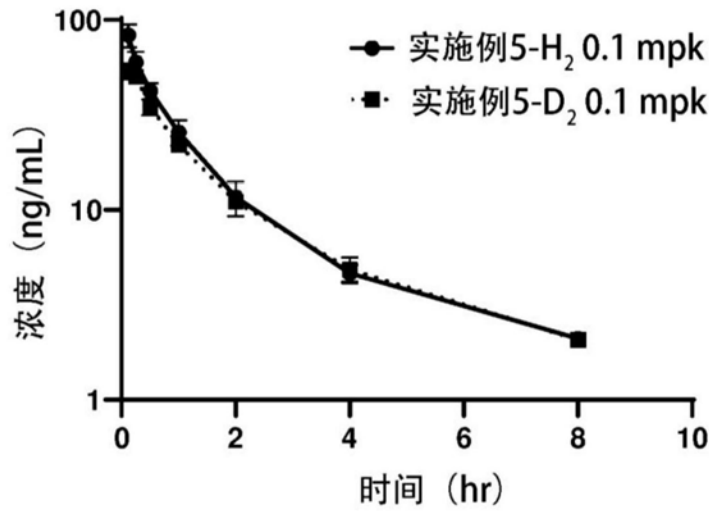


图8

以1 mpk IV的实施例5-D₂和实施例5-H₂的血浆时间过程数据
雄性SD大鼠中的实施例5-D₂和实施例5-H₂ IV PK

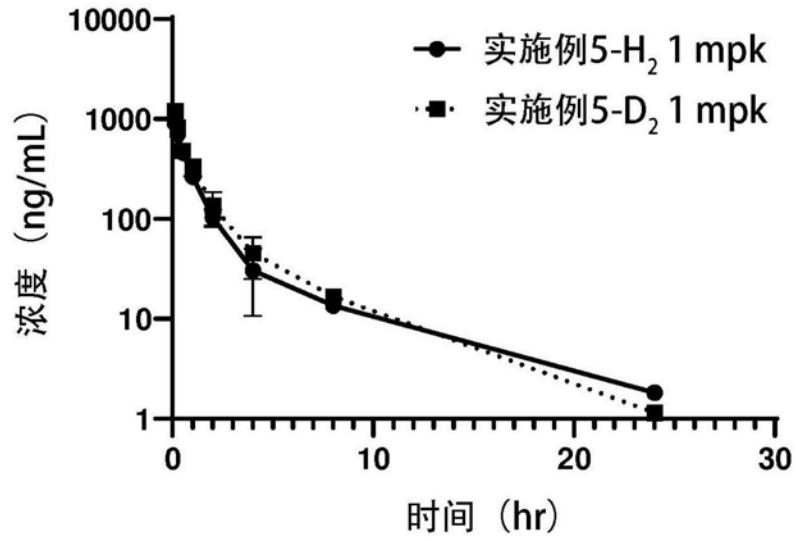


图9

以0.1 mpk IV的实施例7-D₂和实施例7-H₂的血浆时间过程数据
雄性SD大鼠中的实施例7-D₂和实施例7-H₂ IV PK

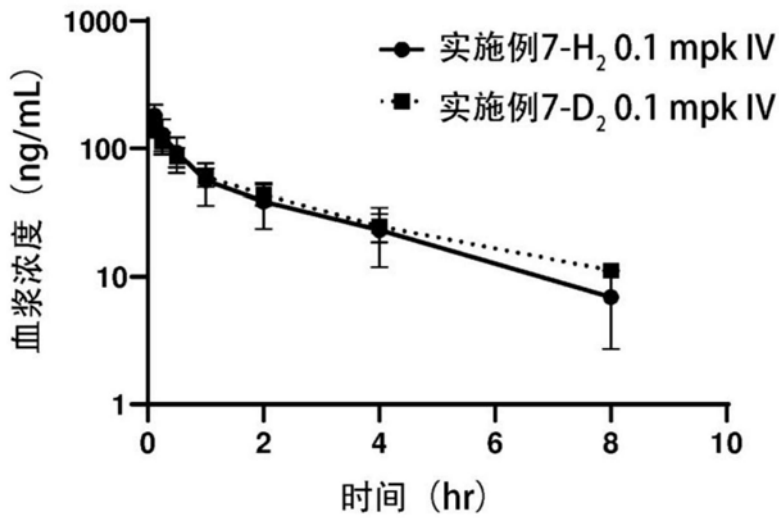


图10

以1 mpk IV的实施例7-D₂和实施例7-H₂的血浆时间过程数据
雄性SD大鼠中的实施例7-D₂和实施例7-H₂ IV PK

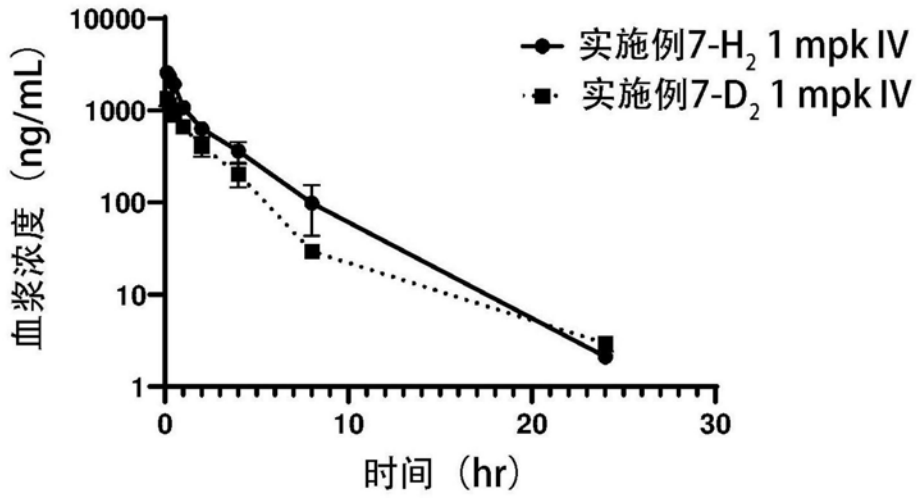


图11

以0.1 mpk IV的实施例9-D₂和实施例9-H₂的血浆时间过程数据
雄性SD大鼠中的实施例9-D₂和实施例9-H₂ IV PK

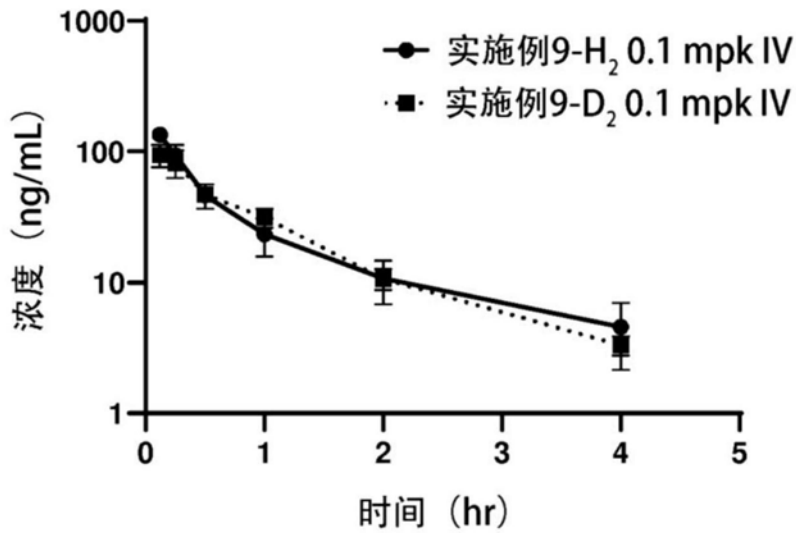


图12

以1 mpk IV的实施例9-D₂和实施例9-H₂的血浆时间过程数据

雄性SD大鼠中的实施例9-D₂和实施例9-H₂ IV PK

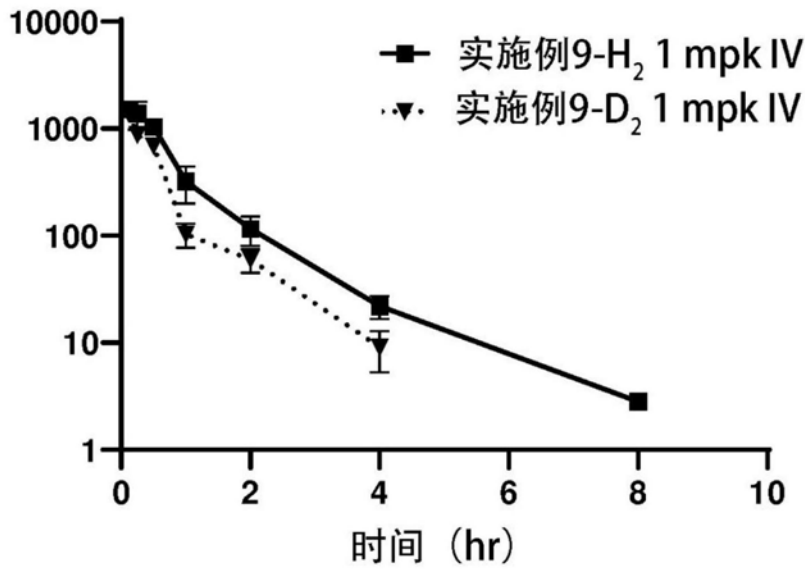


图13

以0.1 mpk IV的实施例11-D₂和实施例11-H₂的血浆时间过程数据

雄性SD大鼠中的实施例11-D₂和实施例9-H₂ IV PK

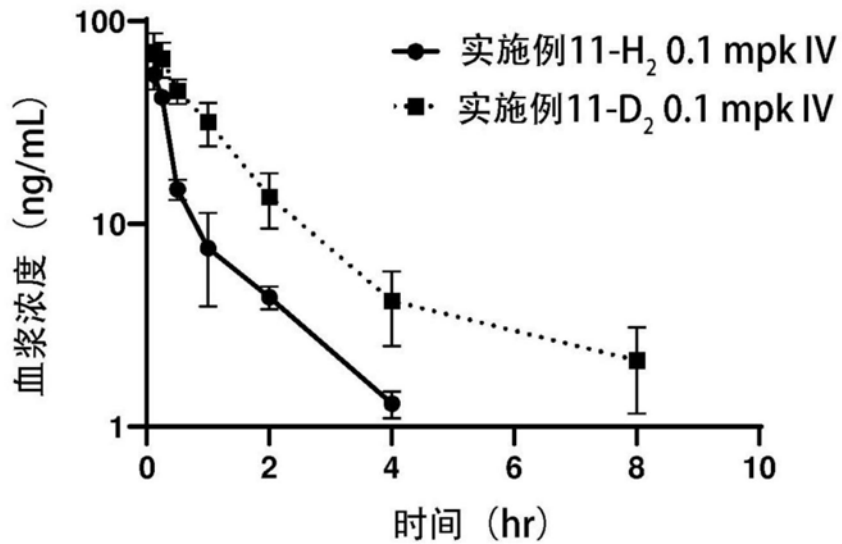


图14

以1 mpk IV的实施例11-D₂和实施例11-H₂的血浆时间过程数据

雄性SD大鼠中的实施例11-D₂和实施例11-H₂ IV PK

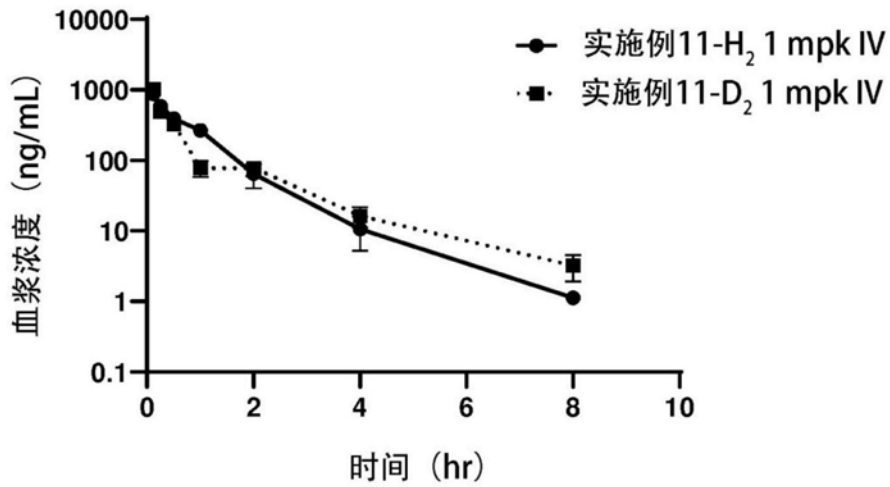


图15

实施例1-D₂在大鼠肝细胞、狗肝细胞、小型猪肝细胞、猴肝细胞和人肝细胞中的建议的代谢途径

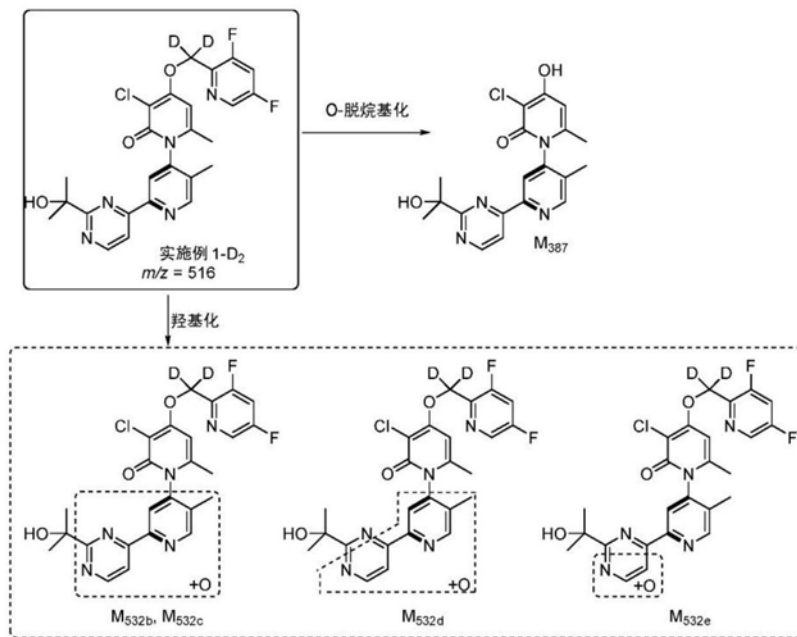


图16

实施例1-H₂在大鼠肝细胞、狗肝细胞、小型猪肝细胞、猴肝细胞和人肝细胞中的建议的代谢途径

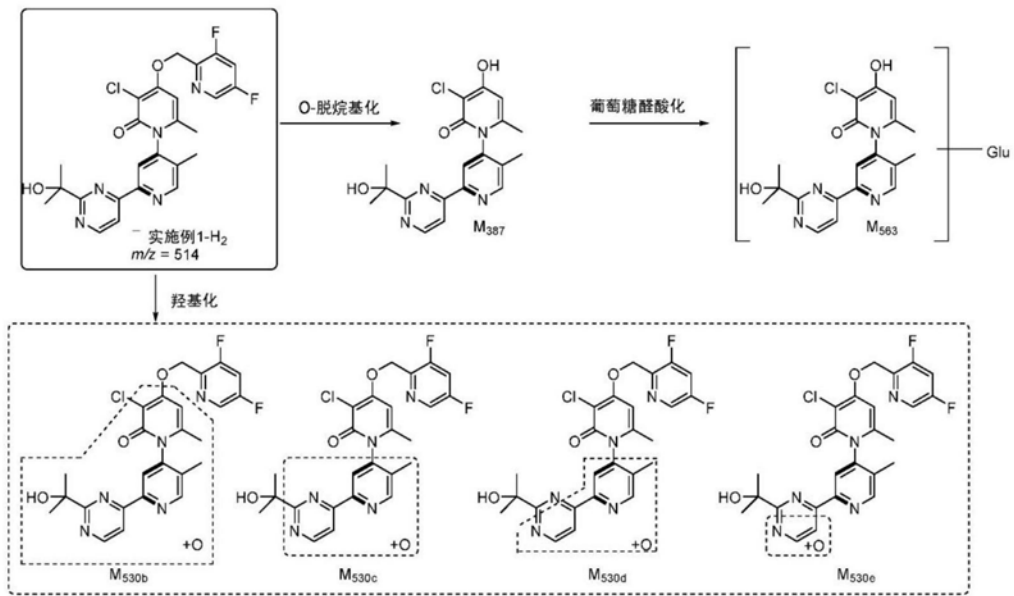


图17