

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/519

A01N 43/90

C07D487/00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03808793.6

[43] 公开日 2005 年 7 月 27 日

[11] 公开号 CN 1646131A

[22] 申请日 2003.4.18 [21] 申请号 03808793.6

[30] 优先权

[32] 2002. 4. 19 [33] US [31] 60/374,219

[32] 2002. 6. 13 [33] US [31] 60/388,557

[86] 国际申请 PCT/US2003/012127 2003.4.18

[87] 国际公布 WO2003/088972 英 2003.10.30

[85] 进入国家阶段日期 2004.10.19

[71] 申请人 史密丝克莱恩比彻姆公司

地址 美国 宾夕法尼亚州

[72] 发明人 杰弗里·C·贝姆

凯瑟琳·L·威多森

詹姆斯·F·卡拉汉 万泽红

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 赵仁临 张平元

权利要求书 2 页 说明书 56 页 附图 1 页

[54] 发明名称 新化合物

[57] 摘要

新的取代的 2, 4, 8 - 三取代的 - 8H - 吡啶并
[2, 3 - d] 嘧啶 - 7 - 酮化合物和作为 CSBP/p38
激酶抑制剂用于疗法的组合物。

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

1. 下列化合物:
- 8-(2,4,6-三氟苯基)-4-(2,4-二氟苯基)-2-(2-羟基-1-羟甲基乙氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮;
- 5 4,8-双-(2,4-二氟-苯基)-2-(2-羟基-1-羟甲基-乙氨基)-8H-吡啶并-[2,3-d]-嘧啶-7-酮;
- 8-(2,4,6-三氟苯基)-4-(2-氟苯基)-2-(2-羟基-1-羟甲基乙氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮;
- 10 8-(2,4,6-三氟苯基)-4-(4-氟苯基)-2-(2-羟基-1-羟甲基乙氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮;
- 4-(2-氟-苯基)-8-(2,4-二氟-苯基)-2-((S)-2-羟基-1-甲基-乙氨基)-8H-吡啶并-[2,3-d]-嘧啶-7-酮;
- 4-(2,4-二氟-苯基)-8-(4-氟-苯基)-2-((S)-2-羟基-1-甲基-乙氨基)-8H-吡啶并
- 15 -[2,3-d]-嘧啶-7-酮;
- 4,8-双-(2,4-二氟-苯基)-2-(2-羟基-1-甲基-乙氨基)-8H-吡啶并-[2,3-d]-嘧啶-7-酮;
- 8-(2,4-二氟苯基)-4-(2-氯-4-氟苯基)-2-(2-羟基-1-羟甲基乙氨基)-8H-吡啶并-[2,3-d]-嘧啶-7-酮; 或
- 20 8-(2,3-二氟苯基)-4-(2,4-二氟苯基)-2-(2-羟基-1-羟甲基-乙氨基)-8H-吡啶并-[2,3-d]-嘧啶-7-酮; 或
- 其药物上可接受的盐。
2. 药物组合物, 包括有效量的权利要求 1 的化合物和药物上可接受的载体或稀释剂。
- 25 3. 对需要的哺乳动物治疗 CSBP/RK/p38 激酶介导的疾病的方法, 该方法包括对所述的哺乳动物给药有效量的权利要求 1 的化合物。
4. 权利要求 3 所述的方法, 其中所述的 CSBP/RK/p38 激酶介导的疾病为牛皮癣性关节炎、莱特尔综合征、痛风、创伤性关节炎、风疹性关节炎、急性滑膜炎、类风湿性关节炎、类风湿性脊椎炎、骨关节炎、痛风性关节炎
- 30 和其它关节炎性疾病、脓毒病、脓毒性休克、内毒素性休克、革兰氏阴性菌脓毒病、中毒性休克综合征、脑型疟、脑膜炎、缺血性和出血性中风、神经

外伤/闭合性颅脑损伤、哮喘、成人呼吸窘迫综合征、慢性肺部炎症疾病、慢性阻塞性肺病、硅沉着病、肺结节病、骨吸收疾病、骨质疏松症、再狭窄、心脏和脑和肾再灌注损伤、缺血性心力衰竭、冠状动脉旁路移植(CABG)术、血栓形成、动脉粥样硬化、肾小球肾炎、慢性肾衰竭、糖尿病、糖尿病性视网膜炎、黄斑变性、移植物抗宿主反应、同种异体移植物排斥、炎症性肠病、局限性回肠炎、溃疡性结肠炎、神经变性疾病、肌变性、糖尿病性视网膜炎、黄斑变性、肿瘤生长和转移、血管发生疾病、流感诱发的肺炎、湿疹、接触性皮炎、银屑病、晒斑或结膜炎。

5. 对需要的人治疗由人鼻病毒(HRV)、其它肠道病毒、冠形病毒、流感病毒、副流感病毒、呼吸道合胞病毒或腺病毒引起的伤风或呼吸道病毒感染的方法，该方法包括对所述的人给药有效量的权利要求1的化合物。

6. 权利要求5所述的方法，其中所述的呼吸道病毒感染可加剧哮喘、加剧慢性支气管炎、加剧慢性阻塞性肺病、加剧中耳炎、加剧鼻窦炎，或其中所述的呼吸道病毒感染与继发性细菌感染、中耳炎、鼻窦炎或肺炎相关。

7. 下列化合物：

4-(2,4-二氟-苯氨基)-6-(2,4,6-三氟苯氨基)-2-甲硫基-嘧啶-5-醛；

4-(2,4-二氟-苯基)-6-(2,4-二氟苯氨基)-2-甲硫基-嘧啶-5-醛；

4-(2-氟苯基)-6-(2,4,6-三氟苯氨基)-2-甲硫基-嘧啶-5-醛；

4-(4-氟苯基)-6-(2,4,6-三氟苯氨基)-2-甲硫基-嘧啶-5-醛；

4-(2-氟苯基)-6-(2,4-二氟苯氨基)-2-甲硫基-嘧啶-5-醛；

4-(2,4-二氟-苯基)-6-(4-氟苯氨基)-2-甲硫基-嘧啶-5-醛；

4-(2,4-二氟-苯基)-6-(2,4-二氟苯氨基)-甲硫基-嘧啶-5-醛；

4-(2-氟-4-氟苯基)-6-(2,4-二氟苯氨基)-2-甲硫基-嘧啶-5-醛； 或

4-(2,4-二氟苯基)-6-(2,3-二氟苯氨基)-2-甲硫基-嘧啶-5-醛。

新化合物

5 发明领域

本发明涉及一组新的2,4,8-三取代的-8H-吡啶并[2,3d]嘧啶-7-酮化合物、其制备方法、其在治疗 CSBP/p38 激酶介导的疾病中的用途和用于这类疗法的药物组合物。

10 发明背景

胞内信号转导是细胞对胞外刺激反应的方式。蛋白激酶和磷酸酶以及磷脂酶是信号在细胞内进一步传送的主要机器而与细胞表面受体(例如酪氨酸激酶蛋白或偶联的七跨膜 G-蛋白)的性质无关[Marshall, J. C. Cell, 80,179-278 (1995)]。可以将蛋白激酶分成 5 种类型, 其中主要有 2 类, 即酪氨酸激酶和丝氨酸/苏氨酸激酶, 这取决于所述酶是否使其底物在特异性酪氨酸或丝氨酸/苏氨酸残基上磷酸化[Hunter, T., Methods in Enzymology (Protein kinase Classification)p. 3, Hunter, T.; Sefton, B. M.; eds. vol. 200, Academic Press; San Diego, 1991]。

就大部分生物反应而言, 涉及多种胞内激酶且各激酶可能参与一种以上的信号传导过程。这些激酶通常为胞质的且可以转运至核或核糖体, 在那里它们可以分别影响转录和翻译过程。目前转录控制过程中涉及的激酶远比其对翻译的影响得到更好地理解, 正如通过对生长因子诱导的涉及 MAP/ERK 激酶的信号转导进行的研究所解释的[Marshall, C. J. Cell, 80,179 (1995); Herskowitz, I. Cell, 80, 187 (1995); Hunter, T. Cell, 80,225 (1995); Seger, R.和 Krebs, E. G. FASEB J., 726-735 (1995)]。

尽管许多信号传导途经是细胞内环境稳定的组成部分, 但是大量细胞因子(例如 IL-1 和 TNF)和某些其它炎症介体(例如 COX-2 和 iNOS)仅作为对诸如细菌脂多糖(LPS)这样的应力信号的反应而产生。第一种迹象提示产生 LPS-诱导的细胞因子生物合成所涉及的蛋白激酶的信号转导途经来自 Weinstein 的研究[Weinstein 等, J. Immunol. 151,3829 (1993)], 但并没有鉴定所涉及的特异性蛋白激酶。Han 根据类似的观点[Han 等, Science 265,808 (1994)]将小鼠

p38 鉴定为对 LPS 反应中酪氨酸磷酸化的激酶。Lee 在对 p38 激酶的独立发现中提供了使促炎细胞因子生物合成启动的 LPS-刺激的信号转导途径中涉及的 p38 激酶的确切证据[Lee 等, *Nature*, 372,739 (1994)], 为用于一类新抗炎药的分子靶。p38 的发现(Lee 称作 CSBP 1 和 2)提供了一类抗炎化合物的作用机制, 对这些化合物而言, SK&F 86002 为典型实例。这些化合物以低 uM 范围的浓度抑制人单核细胞中的 IL-1 和 TNF 合成[Lee 等, *Int. J. Immunopharmac.* 10 (7), 835 (1988)]且在耐环加氧酶抑制剂的动物模型中表现出活性[Lee 等, *Annals N. Y. Acad.Sci.*, 696,149 (1993)]。

目前确立 CSBP/p38 是应激-反应信号转导途径中涉及的几种激酶之一, 所述的应激-反应信号转导途径与类似的促分裂原活化蛋白激酶(MAP)的激酶级联平行且明显不依赖于它们。应激信号、包括 LPS、促炎细胞因子、氧化剂、UV 光和渗透应激 来自 CSBP/p38 的上游激酶, 然后使 CSBP/p38 的第 180 位苏氨酸和 182 位酪氨酸上磷酸化, 从而导致 CSBP/p38 活化。已经将 MAPKAP 激酶-2 和 MAPKAP 激酶-3 鉴定为依次使热休克蛋白 Hsp 27 磷酸化的 CSBP/p38 的下游底物(图 1)。已知被 p38 磷酸化的其它下游底物包括激酶(Mnk1/2、MSK1/2 和 PRAK)和转录因子(CHOP、MEF2、ATF2 和 CREB)。尽管仍不了解细胞因子生物合成所需要的许多信号传导途径, 但是看起来显然涉及上述 p38 的许多底物。[Cohen, P. *Trends Cell Biol.*, 353-361 (1997); 和 Lee, J. C.等, *Pharmacol. Ther.* vol. 82, nos. 2-3, pp. 389-397,1999]。

然而, 所了解的是除抑制 IL-1 和 TNF 外, CSBP/p38 激酶抑制剂(SK&F 86002 和 SB 203580)还减少各种促炎蛋白的合成, 包括 IL-6、IL-8、GM-CSF 和 COX-2。还证实 CSBP/p38 激酶抑制剂抑制 TNF-诱导的内皮细胞上 VCAM-1 的表达、TNF-诱导的磷酸化和胞质 PLA2 的活化以及 IL-1-刺激的胶原酶和溶基质素的合成。这些和其它数据证实 CSBP/p38 不仅涉及细胞因子合成、而且参与细胞因子的信号传导[Cohen, P.在 *Trends Cell Biol.*中综述的 CSBP/P38 激酶, 353-361 (1997)]。

白细胞介素-1(IL-1)和肿瘤坏死因子(TNF)是由各种细胞产生的生物物质, 诸如单核细胞和巨噬细胞。已经证实 IL-1 介导各种生物活性, 认为这些活性在免疫调节和其它生理情况, 诸如炎症中是重要的[例如, 参见 Dinarello 等, *Rev. Infect. Disease*, 6,51(1984)]。IL-1 的多种已知生物活性包括激活 T 辅助细胞、诱导发热、刺激前列腺素或胶原酶产生、嗜中性粒细胞趋化、诱导

急性期蛋白并抑制血浆铁水平。

在许多疾病情况中，过度或不加调节的 IL-1 产生与加剧和/或导致疾病有关。这些疾病包括：类风湿性关节炎；骨关节炎；内毒素血症和/或中毒性休克综合征；其它急性或慢性炎症疾病情况，诸如由内毒素或炎症性肠病诱发的炎症反应；结核；动脉粥样硬化；肌变性；恶病质；牛皮癣性关节炎；莱特尔综合征；类风湿性关节炎；痛风；创伤性关节炎；风疹性关节炎；和急性滑膜炎。证据还将 IL-1 活性与糖尿病和胰腺 β 细胞联系起来[“由 IL-1 导致的生物活性的综述”：Dinarello, J. *Clinical Immunology*, 5 (5), 287-297 (1985)]。

10 过度或不加调节的 TNF 产生涉及介导或加剧许多疾病，包括：类风湿性关节炎、类风湿性脊椎炎、骨关节炎、痛风性关节炎和其它关节炎疾病、脓毒病、脓毒性休克、内毒素性休克、革兰氏阴性菌脓毒病、中毒性休克综合征、成人呼吸窘迫综合征、脑型疟、慢性肺部炎症疾病、硅沉着病、肺结节病、骨吸收疾病、再灌注损伤、移植物抗宿主反应、同种异体移植物排斥、
15 因感染导致的发热和肌痛、诸如流感、感染或恶性肿瘤继发的恶病质、获得性免疫缺陷综合征(AIDS)继发的恶病质、AIDS、ARC(艾滋病相关性综合征)、瘢痕瘤形成、瘢痕组织形成、局限性回肠炎、溃疡性结肠炎或 pyresis。

白细胞介素-8(IL-8)是由几种细胞类型产生的趋化因子，所述细胞包括单核细胞、成纤维细胞、内皮细胞和角质细胞。其从内皮细胞中的产生由 IL-1、
20 TNF 或脂多糖(LPS)诱导。IL-8 在体外刺激许多功能。已经证实它对嗜中性粒细胞、T-淋巴细胞和嗜碱性粒细胞具有化学引诱物特性。此外，它诱导组胺从来自正常和特应性个体的嗜碱性粒细胞中释放并诱导从嗜中性粒细胞中的溶菌酶释放和呼吸爆发。还证实 IL-8 增加嗜中性粒细胞上 Mac-1(CD 11b/CD18)的表面表达，而不会重新进行蛋白质合成，这一结果可以使嗜中性
25 粒细胞与血管内皮细胞的粘着增加。许多疾病的特征在于大量嗜中性粒细胞浸润。与 IL-8 产生增加相关的疾病(导致嗜中性粒细胞趋化入炎症部位)可以通过使用抑制 IL-8 产生的化合物而得到好转。

IL-1 和 TNF 影响各种细胞和组织且这些细胞因子和其它白细胞衍生的细胞因子是各种疾病状态和情况的重要而关键的炎症介体。抑制这些细胞因子
30 可以有益于控制、减轻和缓解许多这类疾病情况。

除 IL-1、TNF、IL-8、IL-6、GM-CSF、COX-2、胶原酶和溶基质素产生

中涉及 CSBP/p38 信号传导外, 通过 CSBP/p38 进行信号传导也是这些相同的促炎蛋白和许多其它蛋白(VEGF、PDGF、NGF)中的几种的作用所需要的[Ono, K.和 Han,J. Cellular Signalling, 12 1-13 (2000)]. 多种应激-诱导的信号传导途径中涉及 CSBP/p38 还为 CSBP/p38 在治疗因免疫系统过度和有害活化导致的疾病中的可能应用提供了机理。这种预计得到了对 CSBP/p38 激酶抑制剂所述有效和不同活性的支持[Badger 等, J. Pharm. Exp. Thera 279 (3): 1453-1461. (1996); Griswold 等, Pharmacol. Comm. 7,323-229 (1996); Jackson 等, J. Pharmacol. Exp. Ther. 284,687-692(1998) ; Underwood, et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 293,281-288 (2000); Badger 等, Arthritis Rheum. 43, 175-183 (2000)].

10 在本领域中仍然存在对属于细胞因子抑制剂的抗炎药的化合物的需求, 即这些化合物能够抑制 CSBP/p38/RK 激酶。

本领域中可以找到含有药效团的具有不同药物、杀虫剂和除草剂活性的其它吡啶并[2,3-d]嘧啶, 诸如在下列文献中: WO 98/33798; WO 98/23613; WO 95/19774, 目前的美国专利 US 6,265, 410; WO00/23444; WO01/19828 (在本申请的申请日之后公开); US 5,532, 370; US 5,597, 776; JP 2000-38350; WO 00/43374; WO 98/08846; 和 WO01/55147 (也是在本申请的申请日后公开)。

附图简述

20 图 1 表示 p38 激酶级联。

发明概述

本发明涉及通式(I)和(Ia)以及通式(II)和(IIa)的新化合物和包括通式(I)和(Ia)化合物以及通式(II)和(IIa)化合物和药物上可接受的稀释剂或载体的药物组合物。

25 本发明涉及对需要的哺乳动物治疗 CSBP/RK/p38 激酶介导的疾病的方法, 该方法包括对所述的哺乳动物给药有效量的通式(I)和(Ia)以及通式(II)和(IIa)化合物。

30 本发明还涉及对需要的哺乳动物抑制细胞因子并治疗细胞因子介导的疾病的方法, 该方法包括对所述的哺乳动物给药有效量的通式(I)和(Ia)以及通式(II)和(IIa)化合物。

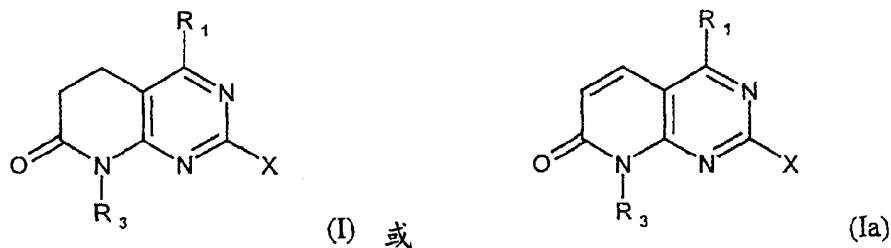
更具体的说, 本发明涉及对需要的哺乳动物抑制 IL-1 产生的方法, 该方法包括对所述的哺乳动物给药有效量的通式(I)和(Ia)以及通式(II)和(IIa)化合物。

5 更具体的说, 本发明涉及对需要的哺乳动物抑制 IL-6 产生的方法, 该方法包括对所述的哺乳动物给药有效量的通式(I)和(Ia)以及通式(II)和(IIa)化合物。

更具体的说, 本发明涉及对需要的哺乳动物抑制 IL-8 产生的方法, 该方法包括对所述的哺乳动物给药有效量的通式(I)和(Ia)以及通式(II)和(IIa)化合物的步骤。

10 更具体的说, 本发明涉及对需要的哺乳动物抑制 TNF 产生的方法, 该方法包括对所述的哺乳动物给药有效量的通式(I)和(Ia)以及通式(II)和(IIa)化合物。

因此, 本发明提供了通式(I)和(Ia)的化合物或其药物上可接受的盐:



15 其中:

R_1 为任选取代的芳环或任选取代的杂芳环;

R_2 为氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烷基烷基、芳基、芳基 C_{1-10} 烷基、杂芳基、杂芳基 C_{1-10} 烷基、杂环基, 或杂环基 C_{1-10} 烷基部分, 这些部分均任选被取代; 或 R_2 为 $X_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$ 或 $C(A_1)(A_2)(A_3)$ 部分;

20 A_1 为任选取代的 C_{1-10} 烷基;

A_2 为任选取代的 C_{1-10} 烷基;

A_3 为氢或任选取代的 C_{1-10} 烷基;

25 R_3 为 C_{1-10} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烷基 C_{1-4} 烷基、芳基、芳基 C_{1-10} 烷基、杂芳基、杂芳基 C_{1-10} 烷基、杂环基, 或杂环基 C_{1-10} 烷基部分, 这些部分被任选取代;

R_4 和 R_{14} 彼此独立地选自氢、任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烷基 C_{1-4} 烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳基- C_{1-4} 烷基;

或 R_4 和 R_{14} 与它们所连接的氮一起形成 4-7 元任选取代的杂环, 该环任选还含有选自氧、硫或 NR_9 的杂原子;

R_6 为氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、杂环基、杂环基 C_{1-10} 烷基、芳基、芳基 C_{1-10} 烷基、杂芳基或杂芳基 C_{1-10} 烷基, 其中这些部分中每个可以各自任选被取代;

R_9 为氢、 $C(Z)R_6$ 或任选取代的 C_{1-10} 烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳基- C_{1-4} 烷基;

R_{10} 和 R_{20} 独立地选自氢或 C_{1-4} 烷基;

X 为 R_2 、 OR_2 、 $S(O)_mR_2$ 、 $(CH_2)_nN(R_{10})S(O)_mR_2$ 、 $(CH_2)_nN(R_{10})C(O)R_2$ 、
10 $(CH_2)_nNR_4R_{14}$ 或 $(CH_2)_nN(R_2)_2$;

X_1 为 $N(R_{10})$ 、 O 、 $S(O)_m$ 或 $CR_{10}R_{20}$;

n 为 0 或具有 1-10 值的整数;

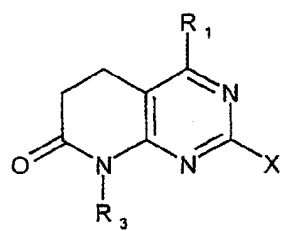
m 为 0 具有 1 或 2 值的整数;

q 为 0 或具有 1-10 值的整数;

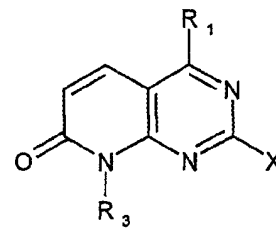
15 Z 为氧或硫。

发明详述

本发明的另一个方面提供了通式(II)和(IIa)的化合物或其药物上可接受的盐:



(II) 或



(IIa)

20

其中:

R_1 为 YRa 部分;

R_2 为氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烷基烷基、芳基、芳基- C_{1-10} 烷基、杂芳基、杂芳基 C_{1-10} 烷基、杂环或杂环基 C_{1-10} 烷基部分, 这些部分
25 均任选被取代; 或 R_2 为 $X_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$ 或 $C(A_1)(A_2)(A_3)$ 部分;

A_1 为任选取代的 C_{1-10} 烷基;

A_2 为任选取代的 C_{1-10} 烷基;

A_3 为氢或任选取代的 C_{1-10} 烷基;

R_3 为 C_{1-10} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烷基 C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-10} 烷基、杂芳基、杂芳基 C_{1-10} 烷基、杂环基, 或杂环基 C_{1-10} 烷基部分, 这些部分任选被取代;

- 5 R_4 和 R_{14} 各自独立地选自氢、任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烷基 C_{1-4} 烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳基- C_{1-4} 烷基; 或 R_4 和 R_{14} 与它们所连接的氮一起形成 4-7 元任选取代的杂环, 该环任选还含有选自氧、硫或 NR_9 的杂原子;

- 10 R_6 为氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、杂环基、杂环基 C_{1-10} 烷基、芳基、芳基 C_{1-10} 烷基、杂芳基或杂芳基 C_{1-10} 烷基, 其中这些部分中每个可以各自任选被取代;

R_9 为氢、 $C(Z)R_6$ 或任选取代的 C_{1-10} 烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳基- C_{1-4} 烷基;

R_{10} 和 R_{20} 独立地选自氢或 C_{1-4} 烷基;

- 15 Y 为 $C(R_b)(R_d)$ 、 $C(O)$ 、 $N(R_d)$ 、 $N(R_d)C(RC)(R_d)$ 、氧、 $OC(R_c)(R_d)$ 、 $S(O)_m$ 或 $S(O)_mC(R_c)(R_d)$;

R_a 为芳环或杂芳环, 该环任选被取代;

R_b 为氢、 C_{1-2} 烷基、 NR_c 、羟基、硫代、 C_{1-2} 烷氧基、 $S(O)_mC_{1-2}$ 烷基;

R_c 为氢或 C_{1-2} 烷基;

- 20 R_d 为氢或 C_{1-2} 烷基;

X 为 R_2 、 OR_2 、 $S(O)_mR_2$ 、 $(CH_2)_nN(R_{10})S(O)_mR_2$ 、 $(CH_2)_nN(R_{10})C(O)R_2$ 、 $(CH_2)_nNR_4R_{14}$ 或 $(CH_2)_nN(R_2)_2$;

X_1 为 $N(R_{10})$ 、 O 、 $S(O)_m$ 或 $CR_{10}R_{20}$;

n 为 0 或具有 1-10 值的整数;

- 25 m 为 0 具有 1 或 2 值的整数;

q 为 0 或具有 1-10 值的整数;

Z 为氧或硫。

- 30 本发明涉及通式(I)和(Ia)以及通式(II)和(IIa)的新化合物或其药物上可接受的盐。正如易于理解的, 通式(I)和(Ia)的化合物与通式(II)和(IIa)的化合物之间的区别在于吡啶并-7-酮环的不饱和。相应的术语 R_1 、 R_2 、 X 和 R_3 对其通式自身、例如 I 和 Ia 中的基团而言是相同的。就本文的目的而言, 除非另有

说明,适用于通式(I)的每一种情况也适用于通式(Ia),且除非另有说明,适用于通式(II)的每一种情况也适用于通式(IIa)。

就通式(I)和(Ia)的化合物而言, R_1 合适为芳环或杂芳环,该环任选被取代。芳环或杂芳环 R_1 可以被独立地被取代基取代一次或多次、优选 1-4 次, 5 所述的取代基选自卤素、 C_{1-4} 烷基、卤素取代的- C_{1-4} 烷基、氰基、硝基、 $(CR_{10}R_{20})_vNR_4R_{14}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_vC(Z)NR_4R_{14}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_vC(Z)OR_8$ 、 $(CR_{10}R_{20})_vCOR_a$ 、 $(CR_{10}R_{20})_vC(O)H$ 、 SR_5 、 $S(O)R_5$ 、 $S(O)_2R_5$ 、 $(CR_{10}R_{20})_vOR_8$ 、 $ZC(Z)R_{11}$ 、 $NR_{10}C(Z)R_{11}$ 或 $NR_{10}S(O)_2R_7$ 。

10 优选 R_1 为芳基部分,更优选苯环,它任选被卤素、 C_{1-4} 烷基或卤素取代的- C_{1-4} 烷基任选取代一次或多次。更优选所述的苯环在 2、4 或 6-位上被取代或在 2,4-位上被二取代,诸如 2-氟、4-氟、2,4-二氟或 2-甲基-4-氟;或在 2、4 或 6-位上被三取代,诸如 2,4,6-三氟。另一个优选的实施方案为在苯环 3-位上取代,诸如卤素衍生物取代,得到 3-位、2,3-二取代或 3,4-二取代。

15 优选当 R_1 为杂芳基部分时,该环不通过杂原子之一,诸如氮与药效团连接成带电荷的环。例如,吡啶环可以通过碳原子连接成 2-、3-或 4-吡啶基部分,它可以任选被取代。

v 适合为 0 或具有 1 或 2 值的整数。

Z 适合为氧或硫。

20 R_a 适合为 C_{1-4} 烷基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{5-7} 环烯基、芳基、芳基 C_{1-4} 烷基、杂芳基、杂芳基 C_{1-4} 烷基、杂环基、杂环基 C_{1-4} 烷基、 $(CR_{10}R_{20})_vOR_7$ 、 $(CR_{10}R_{20})_vS(O)_mR_7$ 、 $(CR_{10}R_{20})_vNR_{10}S(O)_2R_7$ 或 $(CR_{10}R_{20})_vNR_4R_{14}$; 且其中所述的芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基可以任选被取代。

就通式(II)和(IIa)的化合物而言, R_1 适合为 $Y-R_a$ 。

25 Y 适合为 $C(R_b)(R_d)$ 、 $C(O)$ 、 $N(R_d)$ 、 $N(R_d)C(R_c)(R_d)$ 、氧、 $OC(R_c)(R_d)$ 、 $S(O)_m$ 或 $S(O)_mC(R_c)(R_d)$ 。

R_b 适合为氢、 C_{1-2} 烷基、 NR_c 、羟基、硫代、 C_{1-2} 烷氧基、 $S(O)_mC_{1-2}$ 烷基。

R_c 适合为氢或 C_{1-2} 烷基。

R_d 适合为氢或 C_{1-2} 烷基。

30 m 适合为 0 或具有 1 或 2 值的整数。

R_a 适合为任选取代的芳环或任选取代的杂芳环。这些环的任选取代基与

如上所述的通式(I)和(Ia)的 R_1 芳环和杂芳环的取代基相同。

正如易于理解的, 通式(I)与(II)化合物之间的区别在于 R_1 的取代。除非另有说明, 剩余的取代基相同且就本文的目的而言适用于全部四种通式。

R_4 和 R_{14} 适合各自独立地选自氢、任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{3-7} 环烷基、任选取代的 C_{3-7} 环烷基 C_{1-4} 烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳基- C_{1-4} 烷基; 或 R_4 和 R_{14} 与它们所连接的氮一起可以形成 4-7 元任选取代的杂环, 该环任选还含有选自氧、硫或 NR_9 的杂原子。

所述的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烷基 C_{1-4} 烷基、芳基和芳基- C_{1-4} 烷基部分可以任选独立地被下列基团取代一次或多次、优选 1-4 次: 卤素, 诸如氟、氯、溴或碘; 羟基; 羟基取代的 C_{1-10} 烷基; C_{1-10} 烷氧基, 诸如甲氧基或乙氧基; 卤素取代的 C_{1-10} 烷氧基; $S(O)_m$ 烷基, 诸如甲硫基、甲亚磺酰基或甲磺酰基; 醛类(-C(O)); 或酮, 诸如-C(O) R_6 , 诸如 C(O) C_{1-10} 烷基或 C(O)芳基; 酰胺类, 诸如 C(O) NR_4R_{14} ; 或 $NR_4C(O)C_{1-10}$ 烷基; 或 $NR_4C(O)$ 芳基; NR_4R_{14} , 其中 R_4 和 R_{14} 各自独立为氢或 C_{1-4} 烷基, 或其中 R_4R_{14} 可以与它们所连接的氮一起环化成任选还含有选自 O/N/S 的杂原子的 5-7 元环; 氰基; 硝基; C_{1-10} 烷基; C_{3-7} 环烷基或 C_{3-7} 环烷基 C_{1-10} 烷基, 诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基等或环丙基甲基; 卤素取代的 C_{1-10} 烷基, 诸如 CF_2CF_2H 、 CH_2CF_3 或 CF_3 ; 任选取代的芳基, 诸如苯基; 或任选取代的芳烷基, 诸如苄基或苯乙基, 其中这些含有芳基的部分还可以被下列基团取代 1-2 次: 卤素; 羟基; 羟基取代的烷基; C_{1-10} 烷氧基; $S(O)_m$ 烷基; 氨基、一和二取代的 C_{1-4} 烷氨基, 诸如在 NR_4R_{14} 基团上; C_{1-4} 烷基; 或 CF_3 。

当 R_4 和 R_{14} 与氮一起环化成环时, 这类环适合包括, 但不限于吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉和硫代吗啉(包括使硫氧化)。所述的环可以任选独立地被下列基团取代一次或多次、优选 1-4 次: 卤素, 诸如氟、氯、溴或碘; 羟基; 羟基取代的 C_{1-10} 烷基; C_{1-10} 烷氧基, 诸如甲氧基或乙氧基; 卤素取代的 C_{1-10} 烷氧基; $S(O)_m$ 烷基, 诸如甲硫基、甲亚磺酰基或甲磺酰基; 环化的环上的酮(-C(O))或环外的酮或醛(-C(O) R_6), 诸如 C(O) C_{1-10} 烷基或 C(O)芳基; NR_4R_{14} , 其中 R_4 和 R_{14} 各自独立为氢或 C_{1-4} 烷基; C_{1-10} 烷基、 C_{3-7} 环烷基或 C_{3-7} 环烷基 C_{1-10} 烷基, 诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基等或环丙基甲基; 卤素取代的 C_{1-10} 烷基, 诸如 CF_2CF_2H 、 CH_2CF_3 或 CF_3 ; 任选取代的芳基, 诸如苯基; 或任选取代的芳烷基, 诸如苄基或苯乙基, 其中这些含有芳

基的部分还可以被下列基团取代 1-2 次: 卤素; 羟基; 羟基取代的烷基; C_{1-10} 烷氧基; $S(O)_m$ 烷基; 氨基、一和二取代的 C_{1-4} 烷氨基, 诸如在 NR_4R_{14} 基团上; C_{1-4} 烷基; 或 CF_3 。

5 R_5 适合为氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 炔基或 NR_4R_{14} , 不包括下列部分: SR_5 为 SNR_4R_{14} , $S(O)_2R_5$ 为 SO_2H 和 $S(O)R_5$ 为 SOH 。

R_6 适合为氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、杂环基、杂环基 C_{1-10} 烷基、芳基、芳基 C_{1-10} 烷基、杂芳基或杂芳基 C_{1-10} 烷基, 其中这些部分可以任选被取代。

R_7 适合为 C_{1-6} 烷基、芳基、芳基 C_{1-6} 烷基、杂环、杂环基 C_{1-6} 烷基、杂芳基或杂芳基 C_{1-6} 烷基; 且其中这些部分可以各自任选被取代。

10 R_8 适合为氢、 C_{1-4} 烷基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{5-7} 环烯基、芳基、芳基 C_{1-4} 烷基、杂芳基、杂芳基 C_{1-4} 烷基、杂环基、杂环基 C_{1-4} 烷基、 $(CR_{10}R_{20})_tOR_7$ 、 $(CR_{10}R_{20})_tS(O)_mR_7$ 、 $(CR_{10}R_{20})_tNR_{10}S(O)_2R_7$ 或 $(CR_{10}R_{20})_tNR_4R_{14}$; 且其中所述的环烷基、环烯基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂环和杂环烷基部分可以任选被取代。

15 t 适合为具有 1-3 值的整数。

R_9 适合为氢、 $C(Z)R_6$ 、任选取代的 C_{1-10} 烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳基- C_{1-4} 烷基。

R_{10} 和 R_{20} 适合于独立地选自氢或 C_{1-4} 烷基。

20 R_{11} 适合为 C_{1-4} 烷基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{5-7} 环烯基、芳基、芳基 C_{1-4} 烷基、杂芳基、杂芳基 C_{1-4} 烷基、杂环基、杂环基 C_{1-4} 烷基、 $(CR_{10}R_{20})_tOR_7$ 、 $(CR_{10}R_{20})_tS(O)_mR_7$ 、 $(CR_{10}R_{20})_tNR_{10}S(O)_2R_7$ 或 $(CR_{10}R_{20})_vNR_4R_{14}$; 且其中所述的芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂环基和杂环烷基部分可以任选被取代。

m 适合为 0 或具有 1 或 2 值的整数。

25 R_3 适合为任选取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烷基 C_{1-10} 烷基、芳基、芳基 C_{1-10} 烷基、杂芳基 C_{1-10} 烷基或杂环基 C_{1-10} 烷基部分, 这些部分任选被下列基团取代一次或多次、优选 1-4 次: C_{1-10} 烷基、卤素取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烷基 C_{1-10} 烷基、 C_{5-7} 环烯基、 C_{5-7} 环烯基 C_{1-10} 烷基、卤素、氰基、硝基、 $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nSH$ 、
30 $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_7$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}S(O)_2R_7$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nNR_4R_{14}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nCN$ 、
 $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_2NR_4R_{14}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_6$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_6$ 、

$(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{C}(\text{Z})\text{OR}_6$ 、 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{C}(\text{Z})\text{NR}_4\text{R}_{14}$ 、 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{NR}_{10}\text{C}(\text{Z})\text{R}_6$ 、
 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{NR}_{10}\text{C}(=\text{NR}_{10})\text{NR}_4\text{R}_{14}$ 、 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{OC}(\text{Z})\text{NR}_4\text{R}_{14}$ 、
 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{NR}_{10}\text{C}(\text{Z})\text{NR}_4\text{R}_{14}$ 或 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{NR}_{10}\text{C}(\text{Z})\text{OR}_7$ 。

5 优选任选的取代基独立地选自卤素、烷基、羟基、烷氧基、氰基、硝基、氨基或卤素取代的烷基。更优选卤素或烷基。

优选 R_3 为任选取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烷基烷基或芳基。更优选 R_3 为任选取代的 C_{1-10} 烷基或芳基。

10 优选当 R_3 为芳基部分时，它为任选被卤素、 C_{1-4} 烷基或卤素取代的 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基取代一次或多次的苯环。更优选所述的苯环在 2,4 或 6-位上被取代或在 2,4-位上被二取代，诸如 2-氟、4-氟、2,4-二氟或 2-甲基-4-氟；或在 2,4,6-位上被三取代，诸如 2,4,6-三氟。

n 适合为 0 或具有 1 - 10 值的整数。

15 X 适合为 R_2 、 OR_2 、 $\text{S}(\text{O})_m\text{R}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}_{10})\text{S}(\text{O})_m\text{R}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}_{10})\text{C}(\text{O})\text{R}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}_4\text{R}_{14}$ 或 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}_2)_2$ 。优选 X 为 R_2 、 OR_2 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}_4\text{R}_{14}$ 或 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}_2)_2$ 。优选当 X 为 R_2 时，则 R_2 为 $\text{X}_1(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_q\text{C}(\text{A}_1)(\text{A}_2)(\text{A}_3)$ 或 $\text{C}(\text{A}_1)(\text{A}_2)(\text{A}_3)$ 部分。

20 R_2 适合独立地选自氢、任选取代的 C_{1-10} 烷基、任选取代的 C_{3-7} 环烷基、任选取代的 C_{3-7} 环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基 C_{1-10} 烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳基 C_{1-10} 烷基、任选取代的杂环、任选取代的杂环基 C_{1-10} 烷基部分或 R_2 为 $\text{X}_1(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_q\text{C}(\text{A}_1)(\text{A}_2)(\text{A}_3)$ 或 $\text{C}(\text{A}_1)(\text{A}_2)(\text{A}_3)$ 部分。

25 R_2 部分不包括氢，可以任选独立地被下列基团取代一次或多次、优选 1 - 4 次： C_{1-10} 烷基、卤素取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烷基 C_{1-10} 烷基、 C_{5-7} 环烯基、 C_{5-7} 环烯基 C_{1-10} 烷基、卤素、 $-\text{C}(\text{O})$ 、氰基、硝基、 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{OR}_6$ 、 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{SH}$ 、 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{S}(\text{O})_m\text{R}_7$ 、 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{NR}_{10}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_7$ 、 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{NR}_4\text{R}_{14}$ 、 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{CN}$ 、 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_4\text{R}_{14}$ 、 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{C}(\text{Z})\text{R}_6$ 、 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{OC}(\text{Z})\text{R}_6$ 、 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{C}(\text{Z})\text{OR}_6$ 、 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{C}(\text{Z})\text{NR}_4\text{R}_{14}$ 、 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{NR}_{10}\text{C}(\text{Z})\text{R}_6$ 、 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{NR}_{10}\text{C}(=\text{NR}_{10})\text{NR}_4\text{R}_{14}$ 、 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{NR}_{10}\text{C}(=\text{NOR}_6)\text{NR}_4\text{R}_{14}$ 、 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{OC}(\text{Z})\text{NR}_4\text{R}_{14}$ 、 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{NR}_{10}\text{C}(\text{Z})\text{NR}_4\text{R}_{14}$ 或 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{NR}_{10}\text{C}(\text{Z})\text{OR}_7$ 。

30 X_1 适合为 $\text{N}(\text{R}_{10})$ 、 O 、 $\text{S}(\text{O})_m$ 或 $\text{CR}_{10}\text{R}_{20}$ 。更优选 X_1 为 $\text{N}(\text{R}_{10})$ 或 O 。

q 适合为 0 或具有 1 - 10 值的整数。

A_1 适合为任选取代的 C_{1-10} 烷基。

A_2 适合为任选取代的 C_{1-10} 烷基。

A_3 适合为氢或或任选取代的 C_{1-10} 烷基。

所述的 A_1 、 A_2 和 A_3 C_{1-10} 烷基部分可以任选独立地被下列基团取代一次
 5 或多次、优选自 1-4 次：卤素，诸如氟、氯、溴或碘；卤素取代的 C_{1-10} 烷基，诸如 CF_3 或 CHF_2CF_3 ； C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烷基
 C_{1-10} 烷基、 C_{5-7} 环烯基、 C_{5-7} 环烯基 C_{1-10} 烷基、 $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nSH$ 、
 $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_7$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}S(O)_2R_7$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nNR_4R_{14}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nCN$ 、
 $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_2NR_4R_{14}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_6$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_6$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$ 、
 10 $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_4R_{14}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)R_6$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(=NR_{10})NR_4R_{14}$ 、
 $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)NR_4R_{14}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)NR_4R_{14}$ 或 $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)OR_7$ 。

优选 $A_1 - A_3$ 中的一个或多个被 $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$ 取代。更优选 R_6 为氢。

优选的 $C(A_1)(A_2)(A_3)$ 基团为 $CH(CH_2OH)_2$ 或 $C(CH_3)(CH_2OH)_2$ 、
 $X_1(CR_{10}R_{20})_qCH(CH_2OH)_2$ 或 $X_1(CR_{10}R_{20})_qC(CH_3)(CH_2OH)_2$ 。 X_1 为优选氧或氮。

15 除非有特别地定义，本文所用的"任选取代的"应指的是这类基团：如卤素，诸如氟、氯、溴或碘；羟基；羟基取代的 C_{1-10} 烷基； C_{1-10} 烷氧基，诸如甲氧基或乙氧基；卤素取代的 C_{1-10} 烷氧基； $S(O)_m$ 烷基，诸如甲磺基、甲亚磺酰基或甲磺酰基； $-C(O)NR_4R_{14}$ ，其中 R_4 和 R_{14} 各自独立为氢或 C_{1-4} 烷基，诸如氨基或一或二取代的 C_{1-4} 烷基，或其中 R_4R_{14} 可以与它们所连接的氮一起环化成任选还含有选自 O/N/S 的杂原子的 5-7 元环； C_{1-10} 烷基、 C_{3-7} 环烷基或 C_{3-7} 环烷基 C_{1-10} 烷基，诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基等或环丙基甲基；卤素取代的 C_{1-10} 烷基，诸如 CF_2CF_2H 或 CF_3 ；任选取代的芳基，诸如苯基；或任选取代的芳烷基，诸如苄基或苯乙基，其中这些含有芳基的部分还可以被下列基团取代 1-2 次：卤素；羟基；羟基取代的烷基； C_{1-10}
 25 烷氧基； $S(O)_m$ 烷基；氨基、一和二取代的 C_{1-4} 烷氨基，诸如在 NR_4R_{14} 基团上； C_{1-4} 烷基；或 CF_3 。

合适的药物上可接受的盐是本领域技术人员众所周知的且包括无机酸和有机酸的碱盐，所述的无机酸和有机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、乙酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、乳酸、草酸、琥珀酸、
 30 富马酸、马来酸、苯甲酸、水杨酸、苯乙酸和扁桃酸。

此外，通式(I)的化合物还可以与药物上可接受的阳离子形成药物上可接

受的盐,例如条件是取代基含有羧基部分。合适的药物上可接受的阳离子是本领域技术人员众所周知的且包括碱金属、碱土金属、铵和季铵阳离子。

本文所用的术语"卤素"指的是卤素、氯、氟、溴和碘。

除非对链长另有限定,本文所用的术语" C_{1-10} 烷基"或"烷基"或"烷基₁₋₁₀"
5 指的是1-10个碳原子的直链和支链基团,包括、但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基等。

本文所用的术语"环烷基"指的是环状基团,优选3-8个碳,包括、但不限于环丙基、环戊基、环己基等。

本文所用的术语"环烯基"指的是环状基团,优选5-8个碳,它们至少含
10 有一个双键,包括、但不限于环戊烯基、环己烯基等。

除非对链长另有限定,本文所用的术语"链烯基"在所有情况中均指的是2-10个碳原子的直链或支链基团,包括、但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基等。

本文所用的术语"芳基"指的是苯基和萘基。

本文所用的术语"杂芳基"(对其自身或任意组合而言,诸如"杂芳氧基"或
15 "杂芳烷基")指的是5-10元芳族环系,其中一个或多个环含有一个或多个选自N、O或S组成的组的杂原子,诸如、但不限于吡咯、吡唑、咪唑、吡啶、噻吩、喹啉、异喹啉、喹唑啉基、吡啶、嘧啶、哒嗪、吡嗪、尿嘧啶、嘧二唑、噁唑、异噁唑、噁塞二唑、噻唑、异噻唑、噻二唑、四唑、三唑、引唑、
20 咪唑或苯并咪唑。

本文所用的术语"杂环"(对其自身或任意组合而言,诸如"杂环烷基")指的是饱和或部分不饱和的4-10元环系,其中一个或多个环含有一个或多个选自N、O、S或 $S(O)_m$ 组成的组的杂原子且m为0或具有1或2值的整数,诸如、但不限于如上述所定义的饱和或部分饱和形式的杂芳基形式的部分,诸如
25 如四氢吡咯、四氢吡喃、四氢咪唑、四氢噻吩(包括硫部分的氧化形式)、吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉、硫代吗啉(包括硫部分的氧化形式)或咪唑烷。

除非另有说明,本文所用的术语"芳烷基"或"杂芳烷基"或"杂环烷基"指的是如上述所定义的与如本文定义的芳基、杂芳基或杂环部分连接的 C_{1-4} 烷基。

本文所用的术语"亚磺酰基"指的是相应硫化物的氧化物 $S(O)$,术语"硫代"
30 "指的是硫化物且术语"磺酰基"指的是完全氧化的 $S(O)_2$ 部分。

本文所用的术语"芳酰基"指的是 $C(O)Ar$,其中Ar为诸如上述定义的苯

基、萘基或芳烷基衍生物，这类基团包括、但不限于苄基和苯乙基。

本文所用的术语"烷酰基"指的是 $C(O)C_{1-10}$ 烷基，其中所述的烷基如上述所定义。

认为本发明的化合物可以以立体异构体、区域异构体或非对映异构体存在。这些化合物可以含有一个或多个不对称碳原子且可以以外消旋物和旋光体存在。所有这些化合物、异构体及其混合物均包括在本发明范围内。

本发明化合物中的典型化合物包括本文制备实施例化合物的外消旋物或旋光体及其药物上可接受的盐。

10 制备方法

可以通过使用本文所述的合成方法得到通式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物。所提供的合成方案用于制备含有各种参与反应的不同 R_1 、 R_2 、 Y 、 X 和 R_3 基团的通式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物，其中使用适当被保护的任选取代基以便获得与本文概括的反应的相容性。在这些情况中，随后进行脱保护而得到性质一般公开的化合物。尽管本文说明了含有特定取代基的特定通式，但是所述的合成方案适用于本文的所有通式和所有取代基。

一旦母核确立，则可以通过使用本领域中众所周知的官能基互变的标准技术制备通式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的其它化合物。例如：通过在含有或不含催化或化学计量的金属氰化物或三甲基铝、例如 $NaCN$ 的 CH_3OH 中与 HNR_4R_{14} 一起加热由 CO_2CH_3 得到 $C(O)NR_4R_{14}$ ；例如使用在碱、诸如三乙胺和吡啶中的 $OC(O)R_3$ 由 OH 得到 $ClC(O)R_6$ ；使用烷基异硫氰酸酯或硫氰酸和 $ClC(S)NR_4R_{14}$ 由 NHR_{10} 得到 $NR_{10}-C(S)NR_4R_{14}$ ；由 NHR_{10} 与氯甲酸烷基酯或氯甲酸芳基酯得到 $NR_{10}C(O)OR_6$ ；通过用异氰酸酯、例如 $R_4N=C=O$ 处理由 NHR_{10} 得到 $NR_{10}C(O)NR_4H$ ；通过在吡啶中用 $Cl-C(O)R_6$ 处理由 NHR_{10} 得到 $NR_{10}-C(O)R_6$ ；通过在醇中加热由 $C(NR_4R_{14})S$ 与 $H_3NR_{10}^+OAc^-$ 得到 $C(=NR_{10})NR_4R_{14}$ ；在惰性溶剂、例如丙酮中由 $C(S)NR_4R_{14}$ 与 R_6-I 得到 $C(NR_4R_{14})SR_6$ ；通过经在碱、诸如吡啶中加热用 $ClSO_2R_7$ 处理由 NHR_{10} 得到 $NR_{10}SOR_7$ ；通过用 Lawesson'试剂[2,4-双(4-甲氧基苯基)-1,3,2,4-二噻二磷丁环-2,4-二硫化物]处理由 $NR_{10}C(O)R_6$ 得到 $NR_{10}C(S)R_6$ ；由 NHR_{10} 与三氟甲磺酸酐和碱得到 $NR_{10}SO_2CF_3$ ，其中 R_3 、 R_6 、 R_{10} 、 R_4 和 R_{14} 如本文通式(I)中所定义。

基团 R_1 、 R_2 和 R_3 的前体可以为其它 R_1 、 R_2 和 R_3 等基团，可以通过使用用于官能基互变的标准技术使这些基团互变。例如，可以通过与合适的叠氮化物盐反应将卤素取代的 C_{1-10} 烷基的部分转化成相应的 C_{1-10} 烷基 N_3 衍生物，且如果需要，此后可以将其还原成相应的 C_{1-10} 烷基 NH_2 化合物，随后使其与 $R_7S(O)_2X$ 反应，其中 X 为卤素(例如氯)，从而得到相应的化合物 C_{1-10} 烷基 $NHS(O)_2R_7$ 。

另一方面，可以使卤素取代的 C_{1-10} -烷基部分与胺 $R_4R_{14}NH$ 反应而得到相应的化合物 C_{1-10} -烷基 NR_4R_{14} 或使卤素取代的 C_{1-10} -烷基部分与 R_7SH 的碱金属盐反应而得到相应的化合物 C_{1-10} 烷基 SR_7 。

10 如上所述，在合成本发明化合物的过程中，可能需要衍生进行反应的分子上的活性官能基以避免不需要的副反应。一般使用适宜的基团保护官能基，诸如羟基、氨基、酸性基团，如果需要，易于将这些适宜的基团除去。合适的用于羟基和氮的常用保护基是本领域中众所周知的且描述在许多参考文献中，例如 *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Greene 等, John Wiley & Sons, 15 *New York, New York*, (1991 年第 2 版或早期的 1981 年版)。羟基保护基的合适的实例包括：形成醚的基团，诸如苄基；和芳基，诸如叔丁氧羰基(Boc)；甲硅烷基醚类，诸如叔丁基二甲基或叔丁基二苯基；和烷基醚类，诸如通过可变连接基的烷基链 $(CR_{10}R_{20})_n$ 连接的甲基。氨基保护基可以包括苄基、芳基，诸如乙酰基和三烷基甲硅烷基。一般通过转化成易于水解的酯保护羧酸基，20 例如用三氯乙基、叔丁基、苄基等。

按照公知方法，例如可以通过在有适宜溶剂存在的情况下用适量的酸处理得到通式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)化合物的药物上的酸加成的盐。

下面的合成方案中表示对制备本发明化合物的说明。就本文的目的而言，证实合成方案 I 和 II 中的化合物上含有 S-甲基或 $S(O)_2$ -甲基，认为它是如下列通式中所述的 $S(O)_m-R_g$ 基团的代表。

可以通过已知文献方法，如 Santilli 等在 *J Heterocycl. Chem.* (1971), 445-53 中所述的方法由商购的 4,6-二羟基-2-甲基巯基嘧啶得到原料 1-合成方案 I，其中使用 $POCl_3$ 和 DMF。

30 通过两种不同的途经制备中间体 2-合成方案 I。在第一种途经中，在有在 DMSO 中的 NaH 存在的情况下使二氯醛 1-合成方案 I 与芳基胺类偶联 (Santilli 等, *J.Heterocycl. Chem.* (1971), 445-53) 而得到所需的化合物 2-合成方

案 I 与亚胺 13-合成方案 I。通过用在 THF 中的 HCl 水溶液处理将该亚胺转化成醛 2-合成方案 I。还可以在室温下使用在氯仿中的三乙胺和所需胺使 1-合成方案 I 到 2-合成方案 I 的转化进行 10 分钟。该反应对一定范围的烷基胺类极为有效(产率 78-95%)。就芳基胺类而言, 升温(回流)和较长反应时间(24 小时)对反应完全是必不可少的。当使用 3 个或 3 个当量以上的胺时, 可以不使用碱。其它合适的碱包括、但不限于吡啶、二异丙基乙胺或吡咯烷, 还可以在适宜的有机溶剂包括、但不限于 THF、乙醚或二噁烷中使用它们。

在第二中途经中, 按照三步由醛 1-合成方案 I 制备腈 9-合成方案 I(Santilli 等, *J.Heterocycl.Chem.* (1971), 445-53)。在有在 DMSO 中的 NaH 存在的情况下使二氯腈 9-合成方案 I 与芳基胺类偶联而得到所需化合物 10-合成方案 I。还可以在适宜的有机溶剂、诸如 THF、DMF 或二噁烷中使用其它合适的碱, 诸如吡啶、二异丙基乙胺或钠。腈 9-合成方案-I 的制备和应用也可以在 2001 年 3 月提交的 PCT/US01/06688 中找到, 该文献以 WO01/64679 公开, 将该文献的全部内容引入本文作为参考。

易于在室温下和二氯甲烷中用 DIBAL 还原腈 10-合成方案 I(Boschelliat 等, *J. Med.Chem.* (1998), 4365-4377)而得到所需的 2-合成方案 I 与未被取代的亚胺 13-合成方案 I(R=H)。用 HCl 在原位将后者水解成 2-合成方案 I。可以在适宜的有机溶剂、诸如 THF、乙醚或二噁烷中使用其它还原剂, 诸如氢化铝锂、阮内 Ni 或 SnCl_2 , 以便将 10-合成方案 I 转化成 2-合成方案 I。

在 Suzuki 偶联条件下使用钯催化剂、诸如四(三苯膦)合钯(0)使醛 2-合成方案 I 与芳基硼酸偶联而得到极佳产率的 3-合成方案 I。另一方面, 可以使用公知的芳基或杂芳基有机锌、有机铜、有机锡或其它有机金属试剂进行 2-合成方案 I 的二-芳基偶联反应而得到二-芳基交叉偶联产物, 诸如 3-合成方案 I[例如, 参见 Solberg, J.; Undheim, K. *Acta Claemica Scafzdinavia* 1989, 62-68]。还可以使用氮亲核试剂[相关的氨基化参见美国专利 US 3,631, 045 和 US 3,910, 913]、硫亲核试剂[参见 Tumkevicius, S.Liebig's Ann. 1995, 1703-1705]、氧亲核试剂或烷基亲核试剂取代 2-合成方案 I 中的氯。

然后通过三种方法之一将 3-合成方案 I 转化成吡啶并嘧啶酮 5-合成方案 I。第一种方法使用由 Horner-Emmons 改进的 Wittig 反应将 3-合成方案 I 转化成 4-合成方案 I。在该反应中, 用合适的磷内盐, 诸如膦酰基乙酸三乙酯或二乙基膦酰基乙酸甲酯处理醛 3-合成方案 I 而得到烯烃中间体 4-合成方案

- I. 该反应在回流状态下和适宜的碱、诸如氢氧化钠、甲醇钠或氢氧化钠和在适宜的有机溶剂、诸如乙醚、二噁烷或乙醇中进行。还可以使用 Peterson 烯化反应或基于羟醛-的使用乙酰、丙二酸及其一烷基酯类或乙酸乙酯的烯化反应将 3-合成方案 I 转化成 4-合成方案 I。
- 5 在 22°C 下的密封管内加热在甲苯中的 4-合成方案 I(Matyus 等 *Heterocycles* (1985), 2057-64), 随后除去溶剂, 从而得到所需产物 5-合成方案 I。该反应可以在有适宜碱、诸如 DBU 或二异丙基乙胺、吡啶、二(三甲基甲硅烷基)氨基锂或 LDA 和在适宜的有机溶剂、诸如有机烃、甲酚、二噁烷、DMF、吡啶或二甲苯存在的情况下进行。
- 10 第二种方法使用 Still 改进的 Homer-Emmons 反应(Still 等, *Tetrahedron Lett.* (1983), 4405-8; Jacobsen 等, *Tetrahedron* (1994), 4323-34)而得到所需产物 5-合成方案 I 和反式异构体 4-合成方案 I 的混合物。分离反式异构体 4-合成方案 I 并如上所述通过在密封管内的甲苯中加热至 220°C 下将其转化成所需产物 5-合成方案 I。
- 15 第三种方法包括使 3-合成方案 I 乙酰化、随后进行用乙酰化试剂(诸如乙酰、乙酰氯或乙烯酮)和适宜的碱(诸如吡啶、二异丙基乙胺或吡咯烷酮)促进的分子内羟醛缩合而生成具有极佳产率的 5-合成方案 I。当 R₃ 为任选取代的芳基或杂芳基时, 第三种方法为最佳。当 R₃ 为芳烷基或杂芳烷基取代基时, 并不清楚该反应形成了如下所示的通式(VII)的关键中间体(3a-合成方案 II),
- 20 可以如下合成方案 II 中所示任选将其分离。并不优选分离通式(VII)的化合物, 而使其进一步与碱反应或加热至环化成 5-合成方案-I。第一种方法和第二种方法应用于所有其它 R₃ 部分。
- 使用间-氯过苯甲酸(mCPBA)将硫化物 5-合成方案 I 高产率和纯度的氧化成砷 6-合成方案 I。用于本文的合适的氧化方法包括使用 1 个或 2 个当量的
- 25 间-氯过苯甲酸(mCPBA)或 Oxone[®]而得到亚砷类或砷类。还可以用 OsO₄ 和催化的叔胺 N-氧化物、过氧化氢、其它过酸类、氧、臭氧、有机过氧化物、高锰酸钾和高锰酸锌、过硫酸钾和次氯酸钠将硫化物氧化成亚砷类或砷类。
- 通常用在 N-甲基吡咯烷酮中的过量胺将砷类 6-合成方案 I 取代成终产物
- 7-合成方案-I(Barvian 等, *J. Med.Claim.* (2000), 4606-4616)。使用许多伯胺类进
- 30 行该反应且产率极佳。在某些情况(在 O-取代或磺酰胺形成中), 在二甲基甲酰胺中用碱(通常为氢氧化钠)制备亲核试剂的阴离子且将其加入到砷中。这些

反应的产率通常较低。文献中已经报导了类似相关的本文化合物的砷类和亚砷类被各种亲核试剂取代,其中 X 为 SO-烷基或 SO₂-烷基。因此,本文化合物的类似物可以在不使用另外的碱催化的情况下被伯烷基胺类和仲烷基胺类取代,其中 X 为烷基砷或烷基亚砷,反应优选在极性非质子溶剂中和不同温度下进行,所述的极性非质子溶剂诸如、但不限于 N-甲基吡咯烷-2-酮(NMP),而不同的温度取决于所述胺的亲核性。例如,在 NMP 中用乙醇胺取代通式(I)化合物类似物的砷在 65°C 下的 30 分钟内发生,不过更为受阻的胺类、诸如三(羟甲基)-氨基甲烷可能需要高温和延长的反应时间(80°C 下超过 24 小时的反应时间)。还可以在高温下用取代的芳基胺或杂芳基胺取代砷,有时需要与氯化钠或其它合适的碱在 DMSO 中形成芳基或杂芳基胺阴离子。此外,如上述专利文献(WO 99/32121)中所述易于用芳基或杂芳基胺类的铝盐取代通式(I)化合物的亚砷类似物。同样,可以用芳基或杂芳基或烷基硫醇类或烷基或芳基或杂芳基醇类取代通式(I)和(Ia)的砷和亚砷类似物。例如,可以在醇中用醇钠取代含有砷类作为 X 取代基的(I)的类似物或可以选择在极性非质子溶剂、诸如 DMSO 中由醇或酚与合适的碱、诸如钠、NaH 或双三甲基甲硅烷基氨基钠生成活性醇盐或酚盐亲核试剂或以纯反应进行。例如,可以用碳亲核试剂、诸如芳基或烷基格氏试剂或相关的有机金属化合物、诸如有机锂、锌、锡或硼取代与通式(I)和(Ia)相关的类似砷类。在某些情况中,这些反应可能需要诸如使用 Pd 或 Ni 催化剂进行过渡金属催化。已经描述了通过使用 NaH 或其它合适的碱在 THF 中产生阴离子而用氰化物、丙二酸阴离子、未活化的烯醇化物或杂环 C 亲核试剂、诸如 1-甲基咪唑阴离子取代相关的 2-嘧啶砷类(例如,参见 Chem Pharm Bull. 1987,4972-4976)。例如,可以用 1-甲基咪唑的阴离子取代通式(I)和(Ia)化合物的类似物,其中 X 为烷基砷,所述的 1-甲基咪唑的阴离子通过在约-70°的温度下和诸如 THF 这样的溶剂中用正丁基锂处理 1-甲基咪唑而产生,从而得到在咪唑 C-2 上取代的 C-烷基化产物。

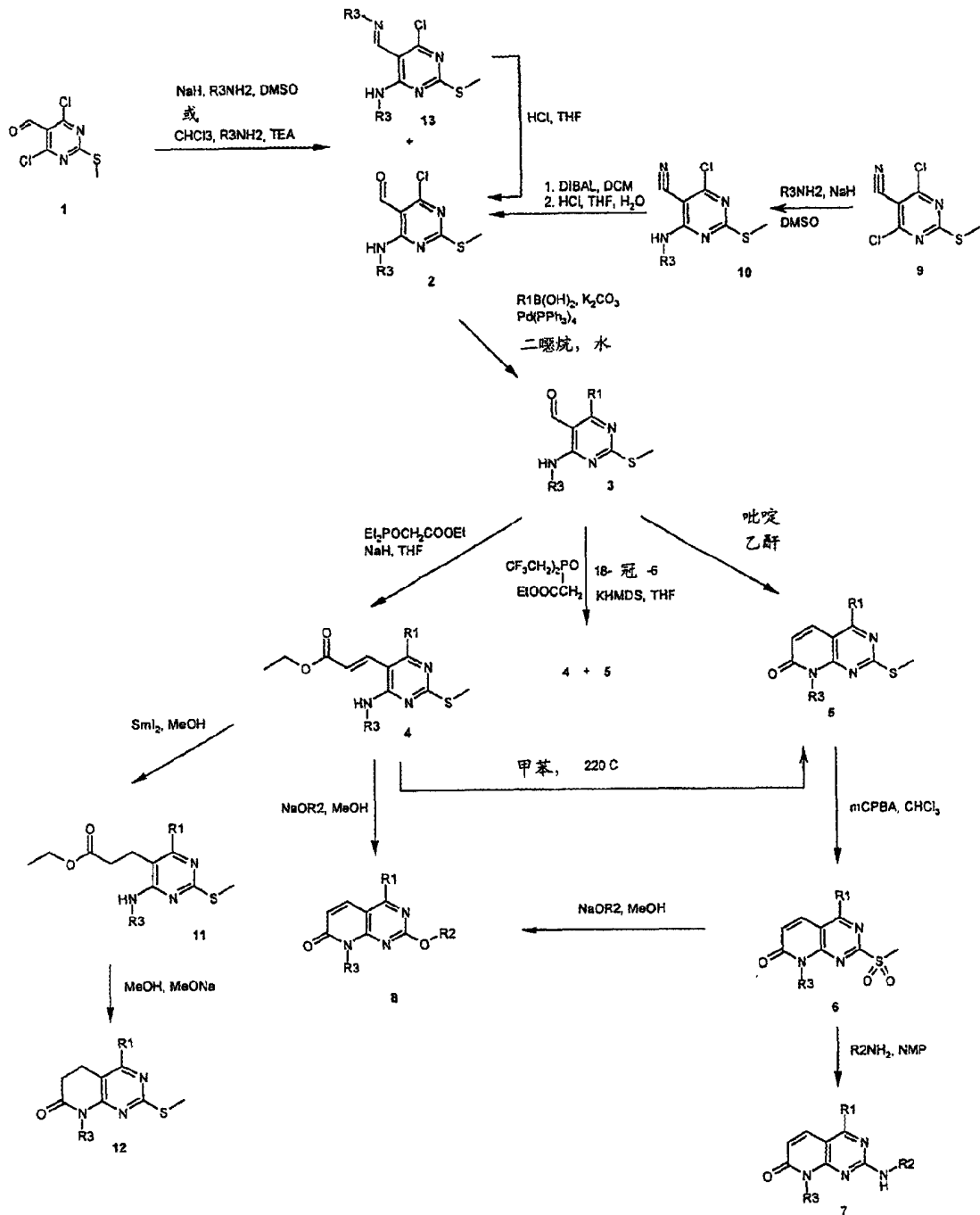
为了本发明的目的,可以通过使用如通式(I)和(Ia)中定义合适"X"官能基取代砷而由 6-合成方案 I 的化合物得到通式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物,其中 X 为 R₂ 或 NHS(O)_mR₂。为了得到通式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物,其中 X 为 S(O)_mR₂ 且 R₂ 不为甲基,用硫醇(R₂SH)取代化合物 6-合成方案 I 上的砷且如果需要,然后用适宜的氧化剂、诸如 MCPBA 或 KMnO₄ 氧化。用于本文的合适的氧化方法包括使用氧化剂,诸如 1 个或 2 个当量的间-氯过苯甲酸

或 Oxone[®]而得到亚砷类或砷类。还可以用 OsO₄ 和催化的叔胺 N-氧化物将硫化物氧化成砷类。用于硫化物氧化的其它方法包括使用过氧化氢、其它过酸类、氧、臭氧、有机过氧化物、高锰酸钾和高锰酸锌、过硫酸钾和次氯酸钠。

还可以通过在有相应的醇钠存在的醇中加热反式酯 4-合成方案 I 制备 8-5 合成方案 I。就伯醇类而言，该反应的产率极高，而对仲醇类而言，需要较长的反应时间。易于由相应的醇和碱、诸如钠或氢化钠制备醇钠。

用 SmI₂ 还原反式酯 4-合成方案 I 得到还原的类似物 11-合成方案 I。该还原反应还可以在其它还原剂存在的适宜有机溶剂中进行，所述的其它还原剂诸如氢气、液态氨中的锂、硼氢化镁或硼氢化钠，所述的有机溶剂诸如 THF、10 乙醇或乙醚。

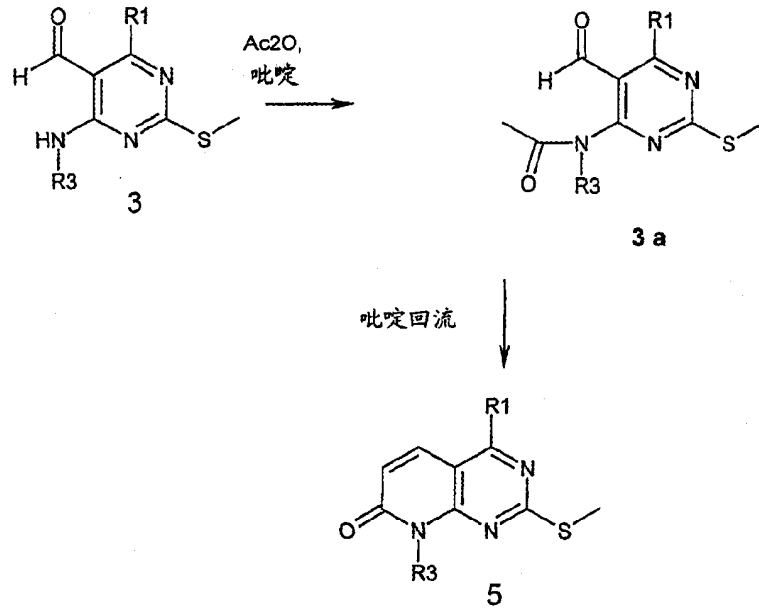
可以使用在甲醇中的甲醇钠环化酯 11-合成方案 I 而得到还原的类似物 12-合成方案 I。可以在适宜的有机溶剂、诸如甲醇、乙醇或二噁烷中使用其它有机碱，诸如钠、乙醇钠或 TEA。还可以通过在适宜的有机溶剂、诸如甲苯、二甲苯或异丙醇中将酯 11-合成方案 I 加热至 150°C 来获得产物 12-合成 15 方案 I。



合成方案 I

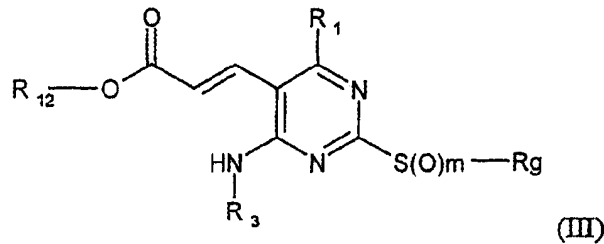
本领域技术人员可以发现的用于制备与本文中的类似的中间体的其它方法可以在 WO 99/41253、现在的美国专利 US 6,200,977、US 6,153,619、US 6,268,310、US 5,468,751、US 5,474,996 和 EP 1 040831 中找到。

本发明通式(VII)化合物的另一种制备方法的解释如下合成方案II中所示且如上所述。



合成方案 II

本发明的另一个方面是通式(III)的新中间体:



5

其中:

R_1 为芳环或杂芳环, 该环任选被取代;

R_3 为 C_{1-10} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烷基烷基、芳基、芳基 C_{1-10} 烷基、杂芳基、杂芳基 C_{1-10} 烷基、杂环或杂环基 C_{1-10} 烷基部分, 这些部分任选被

10 取代;

R_{12} 为 C_{1-10} 烷基、芳基、杂芳基或芳烷基;

m 为 0 或具有 1 或 2 值的整数; 且

R_g 为 C_{1-4} 烷基。

优选 R_g 为 C_{1-4} 烷基且更优选甲基。

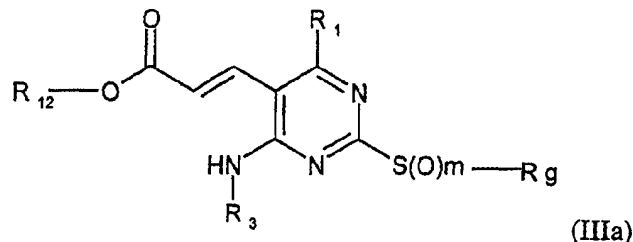
15 优选 m 为 0 或具有 1 或 2 值的整数。更优选 m 为 0 或 2。

优选 R_1 为芳基部分, 更优选苯环, 它任选被卤素、 C_{1-4} 烷基或卤素取代的 $-C_{1-4}$ 烷基取代一次或多次。更优选所述的苯环独立地在 2、4 或 6-位上被

取代或在 2,4-位上被二取代, 诸如 2-氟、4-氟、2,4-二氟、2,4,6-三氟或 2-甲基-4-氟。更优选所述的苯环独立地被诸如氟或氯在 3 位上取代、2,3-二取代或 3,4-二取代。

本发明的另一个方面是通式(IIIa)的新中间体:

5



其中:

R_1 为 YRa 部分;

Y 为 $C(R_b)(R_d)$ 、 $C(O)$ 、 $N(R_d)$ 、 $N(R_d)C(R_c)(R_d)$ 、氧、 $OC(R_c)(R_d)$ 、 $S(O)_m$ 、
10 或 $S(O)_mC(R_c)(R_d)$;

R_a 为芳环或杂芳环, 该环任选被取代;

R_b 为氢、 C_{1-2} 烷基、NRC、羟基、硫代、 C_{1-2} 烷氧基、 $S(O)_mC_{1-2}$ 烷基;

R_c 为氢或 C_{1-2} 烷基;

R_d 为氢或 C_{1-2} 烷基;

15 m 为 0 或具有 1 或 2 值的整数; 且

R_3 为 C_{1-10} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烷基烷基、芳基、芳基 C_{1-10} 烷基、杂芳基、杂芳基 C_{1-10} 烷基、杂环或杂环基 C_{1-10} 烷基部分, 这些部分任选被取代;

R_{12} 为 C_{1-10} 烷基、芳基、杂芳基或芳烷基;

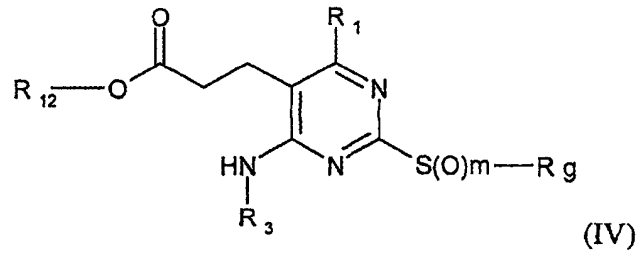
20 m 为 0 或具有 1 或 2 值的整数; 且

R_g 为 C_{1-4} 烷基。

通式(III)和(IIIa)和(IV)和(IVa)化合物的取代基分别按照本文通式(I)或(II)最终化合物的优选形式。

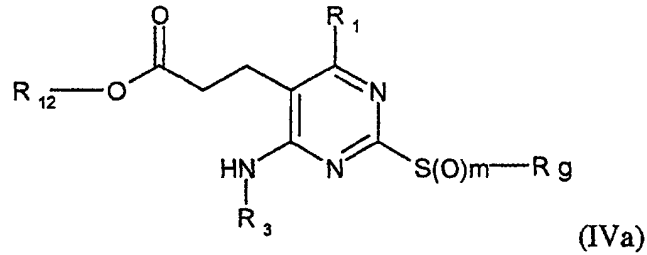
本发明的另一个方面是通式(IV)的新中间体:

25



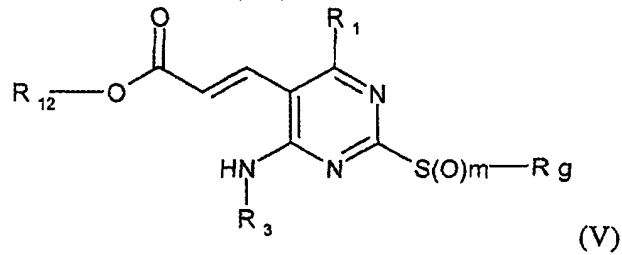
其中 R_1 、 R_3 、 R_{12} 、 m 和 R_g 如对上述通式(III)所定义。

本发明的另一个方面是通式(IVa)的新中间体:



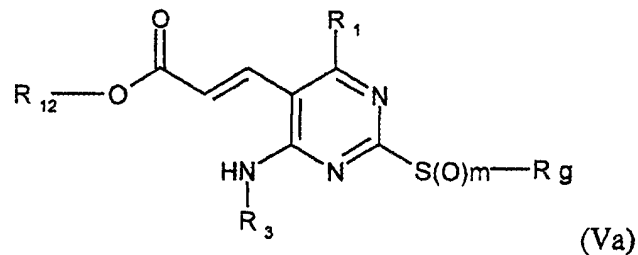
5 其中 R_1 、 R_3 、 R_{12} 、 m 和 R_g 如对上述通式(IIIa)所定义。

本发明的另一个方面是通式(IV)的新中间体:



其中 R_1 、 R_3 、 R_{12} 、 m 和 R_g 如对上述通式(III)所定义。

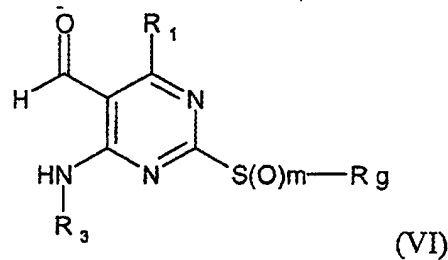
本发明的另一个方面是通式(IVa)的新中间体:



10

其中 R_1 、 R_3 、 R_{12} 、 m 和 R_g 如对上述通式(IIIa)所定义。

本发明的另一个方面是下列通式的新中间体:



其中:

R_1 为卤素、任选取代的芳环或任选取代的杂芳环;

R_3 为氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烷基烷基、芳基、芳基 C_{1-10} 烷基、杂芳基、杂芳基 C_{1-10} 烷基、杂环或杂环基 C_{1-10} 烷基部分, 这些部分任
5 选被取代; 条件是如果 R_3 为氢, 那么 R_1 不为氯;

m 为 0 或具有 1 或 2 值的整数; 且

R_g 为 C_{1-4} 烷基。

优选 R_1 为卤素, 更优选氯或芳基部分, 更优选苯环, 它任选独立地被卤素、 C_{1-4} 烷基或卤素取代的- C_{1-4} 烷基取代一次或多次。更优选所述的苯环在 2、
10 4 或 6-位上被取代或在 2,4-位上被二取代, 诸如 2-氟、4-氟、2,4-二氟、2,4, 6-三氟或 2-甲基-4-氟。另一方面, 所述的苯环独立地被诸如氟或氯在 3 位上取代、2,3-二取代或 3,4-二取代。

优选 R_3 为任选取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烷基烷基或芳基。

优选 R_3 任选取代基独立地选自 C_{1-10} 烷基、卤素取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10}
15 链烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烷基 C_{1-10} 烷基、 C_{5-7} 环烯基、 C_{5-7} 环烯基、 C_{1-10} 烷基、卤素、 $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nSH$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_7$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nNHS(O)_2R_7$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nNR_4R_{14}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nCN$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_2NR_4R_{14}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_6$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_6$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_4R_{14}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)R_6$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(=NR_{10})NR_4R_{14}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)NR_4R_{14}$ 、
20 $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)NR_4R_{14}$ 或 $(CF_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)OR_7$ 。

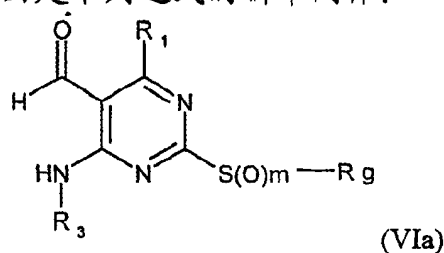
更优选所述的任选取代基独立地选自卤素、烷基、羟基、烷氧基、氨基或卤素取代的烷基。

通式(VI)的典型化合物包括、但不限于:

- 4-(2,4-二氟-苯氨基)-6-(2,4,6-三氟苯氨基)-2-甲硫基-嘧啶-5-醛;
25 4-(2,4-二氟-苯基)-6-(2,4-二氟苯氨基)-2-甲硫基-嘧啶-5-醛;
4-(2-氟苯基)-6-(2,4,6-三氟苯氨基)-2-甲硫基-嘧啶-5-醛;
4-(4-氟苯基)-6-(2,4,6-三氟苯氨基)-2-甲硫基-嘧啶-5-醛;
4-(2-氟苯基)-6-(2,4-二氟苯氨基)-2-甲硫基-嘧啶-5-醛;
4-(2,4-二氟-苯基)-6-(4-氟苯氨基)-2-甲硫基-嘧啶-5-醛;
30 4-(2,4-二氟-苯基)-6-(2,4-二氟苯氨基)-甲硫基-嘧啶-5-醛;
4-(2-氟-4-氟苯基)-6-(2,4-二氟苯氨基)-2-甲硫基-嘧啶-5-醛; 或

4-(2,4-二氟苯基)-6-(2,3-二氟苯氨基)-2-甲硫基-嘧啶-5-醛。

本发明的另一个方面是下列通式的新中间体：



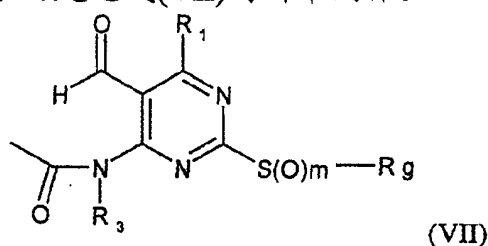
其中：

- 5 R_1 为 YRa;
 Y 为 C(R_b)(R_d)、C(O)、N(R_d)、N(R_d)C(R_c)(R_d)、氧、OC(R_c)(R_d)、S(O) $_m$,
 或 S(O) $_m$ C(R_c)(R_d);
 R_a 为芳环或杂芳环, 该环任选被取代;
 R_b 为氢、C₁₋₂烷基、NRC、羟基、硫代、C₁₋₂烷氧基、S(O) $_m$ C₁₋₂烷基;
 10 R_c 为氢或 C₁₋₂烷基;
 R_d 为氢或 C₁₋₂烷基;
 m 为 0 或具有 1 或 2 值的整数; 且
 R_3 为氢、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₇环烷基、C₃₋₇环烷基烷基、芳基、芳基 C₁₋₁₀烷
 基、杂芳基、杂芳基 C₁₋₁₀烷基、杂环或杂环基 C₁₋₁₀烷基部分, 这些部分任
 15 选被取代;
 m 为 0 或具有 1 或 2 值的整数; 且
 R_g 为 C₁₋₄烷基。

如上所述, 优选通式(VI)和(VIa)化合物的取代基按照本文通式(I)和(II)最终化合物的那些取代基。

- 20 通式(VI)的典型化合物包括、但不限于 4-(2-氯-苯氨基)-2-甲硫基-6-苯氧基-嘧啶-5-醛。

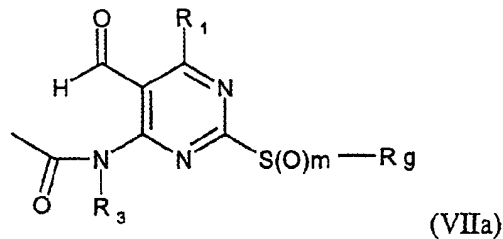
本发明的另一个方面是通式(VII)的新中间体：



其中：

R_1 如对上述通式(I)化合物所定义且 R_3 、 R_g 和 m 为如对通式(III)化合物所定义的任选取代的芳基或杂芳基部分。

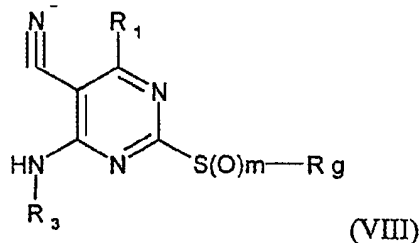
本发明的另一个方面是通式(VIIa)的新中间体:



5 其中:

R_1 如对上述通式(II)化合物所定义且 R_3 、 R_g 和 m 为如对通式(IIIa)化合物所定义的任选取代的芳基或杂芳基部分。

本发明的另一个方面是下列通式的新中间体:



10 其中:

R_1 为氢;

R_3 为氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烷基烷基、芳基、芳基 C_{1-10} 烷基、杂芳基、杂芳基 C_{1-10} 烷基、杂环或杂环基 C_{1-10} 烷基部分, 这些部分任选被取代; 条件是如果 R_3 为氢, 那么 R_1 不为氯;

15 m 为 0 或具有 1 或 2 值的整数; 且

R_g 为 C_{1-4} 烷基。

优选 R_1 为卤素, 更优选氯。

R_3 取代基适合与本文通式(I)和(II)化合物的那些取代基相同。

通式(I)和(Ia)的有代表性的化合物为:

20 8-(2,4,6-三氟苯基)-4-(2,4-二氟苯基)-2-(2-羟基-1-羟甲基乙氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮;

4,8-双-(2,4-二氟-苯基)-2-(2-羟基-1-羟甲基-乙氨基)-8H-吡啶并-[2,3-d]-嘧啶-7-酮;

8-(2,4,6-三氟苯基)-4-(2-氟苯基)-2-(2-羟基-1-羟甲基乙氨基)-8H-吡啶并

[2,3-d]嘧啶-7-酮;

8-(2,4,6-三氟苯基)-4-(4-氟苯基)-2-(2-羟基-1-羟甲基乙氨基)-8H-吡啶并

[2,3-d]嘧啶-7-酮;

4-(2-氟-苯基)-8-(2,4-二氟-苯基)-2-((S)-2-羟基-1-甲基-乙氨基)-8H-吡啶并

5 -[2,3-d]-嘧啶-7-酮;

4-(2,4-二氟-苯基)-8-(4-氟-苯基)-2-((S)-2-羟基-1-甲基-乙氨基)-8H-吡啶并

-[2,3-d]-嘧啶-7-酮;

4,8-双-(2,4-二氟-苯基)-2-(2-羟基-1-甲基-乙氨基)-8H-吡啶并-[2,3-d]-嘧啶

-7-酮;

10 8-(2,4-二氟苯基)-4-(2-氟-4-氟苯基)-2-(2-羟基-1-羟甲基乙氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮; 或

8-(2,3-二氟苯基)-4-(2,4-二氟苯基)-2-(2-羟基-1-羟甲基-乙氨基)-8H-吡啶

并[2,3-d]嘧啶-7-酮;

或其药物上可接受的盐。

15

治疗方法

通式(I)和(Ia)的化合物或其药物上可接受的盐可以用于制备预防或治疗人或其它哺乳动物中的任意疾病状态, 这些疾病因诸如、但不限于单核细胞和/或巨噬细胞这类哺乳动物细胞过度或不加调节地产生细胞因子而加剧或

20 导致。

就本文的目的而言, 除非另有说明, 通式(I)和(Ia)的化合物均称作通式(I)的化合物。

通式(I)的化合物能够抑制促炎细胞因子、诸如 IL-1、IL-6、IL-8、和 TNF 且由此用于疗法。IL-1、IL-6、IL-8 和 TNF 影响各种细胞和组织且这些细胞

25 因子以及其它白细胞衍生的细胞因子是各种疾病状态和情况的重要而关键的炎症介体。抑制这些促炎细胞因子有益于控制、减轻和缓解许多这些疾病情况。

因此, 不本发明提供了治疗细胞因子介导的疾病的方法, 该方法包括给药有效干扰细胞因子用量的通式(I)化合物或其药物上可接受的盐的步骤。

30 通式(I)的化合物能够抑制促炎蛋白、诸如 COX-2、许多其它名称也称作诸如前列腺素内过氧化物合酶-2(PGHS-2)且由此用于疗法。这些环加氧酶

(CO)途经的促炎脂质介体由诱导型 COX-2 酶产生。因此,调节产生来源于花生四烯酸的这些产物、诸如前列腺素的 COX-2 可影响各种细胞和组织且它们是各种疾病状态和情况的重要而关键的炎症介体。表达 COX-1 并不受通式(I)化合物的影响。这种对 COX-2 的选择性抑制可以缓解或免除与抑制 COX-1 相关的致溃疡倾向,由此抑制对细胞保护作用而言必不可少的前列腺素。因此,抑制这些促炎介体有益于控制、减轻和缓解许多这些疾病。最引人注意的是这些炎症介体、特别是前列腺素与诸如在对疼痛受体敏感的疼痛或水肿有关。这种对疼痛控制的方面由此包括治疗神经肌肉疼痛、头痛、癌痛和关节炎疼痛。通式(I)的化合物或其药物上可接受的盐通过抑制 COX-2 酶的合成而用于人或其它哺乳动物的预防或疗法中。

因此,本发明提供了抑制 COX-2 合成的方法,该方法包括给药有效量的通式(I)化合物或其药物上可接受的盐。本发明还提供了对人或其它哺乳动物进行预防性治疗的方法,该方法通过抑制 COX-2 酶的合成来进行。

通式(I)的化合物或其药物上可接受的盐特别用于预防或治疗人或其它哺乳动物中的任意疾病,这些疾病因诸如、但不限于单核细胞和/或巨噬细胞这类哺乳动物细胞过度或不加调节地产生 IL-1、IL-6、IL-8 或 TNF 而加剧或导致。

因此,本发明在另一个方面中涉及对需要的哺乳动物抑制 IL-1 产生的方法,该方法包括对所述的哺乳动物给药有效量的通式(I)化合物或其药物上可接受的盐。

存在许多过度或不加调节的 IL-1 产生使疾病加剧和/或导致疾病的疾病情况。这些疾病包括:类风湿性关节炎;骨关节炎;脑膜炎;缺血性和出血性中风/闭合性颅脑损伤;中风;内毒素血症和/或中毒性休克综合征;其它急性或慢性炎症性疾病情况,诸如内毒素或炎症性肠病诱发的炎症反应;结核;动脉粥样硬化;肌变性;多发性硬化;恶病质;骨吸收;牛皮癣性关节炎;莱特尔综合征;痛风;创伤性关节炎;风疹性关节炎;和急性滑膜炎。近来的证据还将 IL-1 活性与糖尿病、胰腺 β 细胞疾病和阿茨海默病联系起来。

CSAID 抑制剂化合物在 CSBP 介导的疾病中的应用可以包括、但不限于:神经变性疾病,诸如阿尔茨海默病(如上所述)、帕金森病和多发性硬化等。

本发明在另一个方面中涉及对需要的哺乳动物抑制 TNF 产生的方法,该方法包括对所述的哺乳动物给药有效量的通式(I)化合物或其药物上可接受的

盐。

过度或不加调节的 TNF 产生涉及介导或加剧许多疾病, 包括: 类风湿性关节炎; 类风湿性脊椎炎; 骨关节炎; 痛风性关节炎和其它关节炎疾病; 脓毒症; 脓毒性休克; 内毒素性休克; 革兰氏阴性菌脓毒症; 中毒性休克综合征; 成人呼吸窘迫综合征; 慢性肺部炎症疾病和慢性阻塞性肺病; 硅沉着病; 肺结节病; 骨吸收疾病, 诸如骨质疏松; 心、脑和肾再灌注损伤; 移植物抗宿主反应; 同种异体移植物排斥; 因感染导致的发热和肌痛, 诸如流感; 包括脑炎在内的脑感染(包括 HIV-诱发形式); 脑型疟; 脑膜炎; 缺血性和出血性中风; 获得性免疫缺陷综合征(AIDS)继发的恶病质; AIDS; ARC(艾滋病相关性综合征); 瘢痕瘤形成; 瘢痕组织形成; 局限性回肠炎; 溃疡性结肠炎或 pyresis。

通式(I)的化合物还用于治疗病毒性感染, 其中这类病毒对 TNF 的增量调节敏感或引起体内 TNF 产生。本文疗法中所关注的病毒为产生作为感染结果的 TNF 的那些病毒或那些对诸如通过由抑制 TNF 的通式(I)化合物直接或间接减少复制这类抑制敏感的病毒。这类病毒包括、但不限于: HIV-1、HIV-2 和 HIV-3; 巨细胞病毒(CMV); 流感病毒; 腺病毒; 和疱疹病毒族, 诸如、但不限于带状疱疹和单纯疱疹病毒。因此, 本发明在另一个方面中涉及治疗受人免疫缺陷病毒(HIV)感染的哺乳动物的方法, 该方法包括对这类哺乳动物给药有效抑制 TNF 用量的通式(I)化合物或其药物上可接受的盐。

还认为 IL-6 和 IL-8 在鼻病毒(HRV)感染过程中产生且导致伤风发病并加剧与 HRV 感染相关的哮喘(Turner 等(1998), Clin. Infec. Dis. , Vol 26, p 840; Teren 等(1997), Am J Respir Crit Care Med vol 155, pl362; Grunberg 等(1997), Am J Respir Crit Care Med 156: 609 和 Zhu 等, J Clin Invest (1996), 97: 421)。在体外还证实肺上皮细胞感染 HRV 导致 IL-6 和 IL-8 产生(Subauste 等, J. Clin. Invest. 1995,96 : 549)。上皮细胞代表了感染 HRV 的主要部位。因此, 本发明的另一个方面为减轻与鼻病毒感染相关的炎症的治疗方法, 但该方法不必对病毒自身产生直接的作用。

通式(I)的化合物还可以与需要抑制 TNF 产生的非人的哺乳动物的兽医疗法联用。治疗或预防性治疗的哺乳动物 TNF 介导的疾病包括诸如如上所述的那些疾病情况, 而特别是病毒感染。这类病毒的实例包括、但不限于: 慢病毒感染, 诸如马传染性贫血病毒、山羊关节炎病毒、绵羊髓鞘脱落病毒或

绵羊肺腺瘤病毒；或反录病毒感染，诸如、但不限于猫免疫缺陷病毒(FIV)、牛免疫缺陷病毒或犬免疫缺陷病毒；或其它反录病毒感染。

通式(I)的化合物还可以以局部方式用于治疗或预防分别因诸如 IL-1 或 TNF 这类细胞因子过度产生介导或加剧的局部疾病，诸如：发炎的关节、湿
5 疹、银屑病和其它炎症性皮肤病疾病，诸如晒斑；炎症性眼病，包括结膜炎；发热、疼痛和其它与炎症相关的疾病。牙周疾病也与局部和全身细胞因子产生有关。由此在诸如龈炎和牙周炎这类口腔疾病中使用通式(I)化合物控制与细胞因子产生相关的炎症是本发明的另一个方面。

还证实通式(I)的化合物可抑制 IL-8(白细胞介素-8, NAP)产生。因此，本
10 发明在另一个方面中涉及对需要的哺乳动物抑制 IL-8 产生的方法，该方法包括对所述的哺乳动物给药有效量的通式(I)化合物或其药物上可接受的盐。

存在许多过度或不加调节的 IL-8 产生使疾病加剧和/或导致疾病的疾病。这些疾病的特征在于大量嗜中性粒细胞浸润，诸如银屑病、炎症性肠病、哮喘、心、脑和肾再灌注损伤、成人呼吸窘迫综合征、血栓形成和肾小球肾炎。
15 所有这些疾病均与导致嗜中性粒细胞趋化入炎症部位的 IL-8 产生增加有关。与其它炎症细胞因子(IL-1、TNF 和 IL-6)相反，IL-8 具有促进嗜中性粒细胞趋化和活化的独特特性。因此，抑制 IL-8 产生可以直接减少嗜中性粒细胞浸润。

给药足量的通式(I)化合物抑制细胞因子、特别是 IL-1、IL-6、IL-8 或 TNF 产生，使得将细胞因子减量调节至正常水平或在某些情况中减量调节至低常
20 水平，从而改善或预防疾病情况。例如在本发明的上下文中，IL-1、IL-6、IL-8 或 TNF 浓度异常导致：(i)游离(非细胞结合的)IL-1、IL-6、IL-8 或 TNF 浓度大于或等于 1 皮克/ml；(ii)任何与细胞结合的 IL-1、IL-6、IL-8 或 TNF；或(iii)分别产生 IL-1、IL-6、IL-8 或 TNF 的细胞或组织中存在基础水平以上的 IL-1、IL-6、IL-8 或 TNF mRNA。

25 通式(I)的化合物是细胞因子、特别是 IL-1、IL-6、IL-8 和 TNF 的抑制剂这一发现基于通式(I)的化合物在本文所述的体外试验中对 IL-1、IL-8 和 TNF 产生的作用。

本文所用的术语"抑制 IL-1(IL-6、IL-8 或 TNF)产生"指的是：

30 a) 通过抑制由包括、但不限于单核细胞或巨噬细胞在内的所有细胞体内释放细胞因子使人体内细胞因子(IL-1、IL-6、IL-8 或 TNF)的过度水平下降至正常或低常水平；

b)在基因组水平上将人体内过度的细胞因子(IL-1、IL-6、IL-8 或 TNF)水平减量调节至正常或低常水平;

c)通过抑制细胞因子(IL-1、IL-6、IL-8 或 TNF)的直接合成作为翻译后结果的减量调节; 或

5 d)在翻译水平上将人体内过度的细胞因子(IL-1、IL-6、IL-8 或 TNF)水平减量调节至正常或低常水平。

本文所用的术语"TNF介导的疾病或疾病情况"指的是TNF起作用的任意和所有疾病情况,所述的TNF起作用指的是通过产生TNF自身或通过TNF使另一种单核因子释放、诸如、但不限于IL-1、IL-6或IL-8。例如,由此将
10 IL-1是主要成分且其产生或作用因TNF而加剧或分泌的疾病情况看作是TNF介导的疾病情况。

本文所用的术语"细胞因子"指的是影响细胞功能且是调节免疫、炎症或造血反应中的细胞之间相互作用的分子的任意分泌的多肽。细胞因子包括、但不限于单核因子和淋巴因子而与产生它们的细胞无关。例如,一般认为单
15 核因子由单核细胞,诸如巨噬细胞和/或单核细胞产生和分泌。然而,许多其它细胞也产生单核因子,诸如天然杀伤细胞、成纤维细胞、嗜碱性粒细胞、嗜中性粒细胞、内皮细胞、脑星形胶质细胞、骨髓基质细胞、表皮角质细胞和B-淋巴细胞。一般认为淋巴因子由淋巴细胞产生。细胞因子的实例包括、
20 但不限于白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和肿瘤坏死因子 β (TNF- β)。

本文所用的术语"干扰细胞因子"或"抑制细胞因子用量"指的是当对患者给药以预防或治疗因过度或不加调节的细胞因子产生而加剧或导致的疾病情况时,使体内细胞因子水平降至正常或低常水平的通式(I)化合物的有效量。

本文所用的术语"抑制细胞因子用于治疗HIV-感染的人"中涉及的细胞因
25 子为与下列情况有关的细胞因子:(a)启动和/或维持T细胞活化和/或活化的T细胞介导的HIV基因表达和/或复制;和/或(b)与任何细胞因子介导的疾病相关的问题,诸如恶病质或肌变性。

因为TNF- β (也称作淋巴毒素)与TNF- α (也称作恶液质素)具有接近的结构同源性和由于它们各自诱导相似的生物反应并与相同的细胞受体结合,所
30 以TNF- α 和TNF- β 由本发明的化合物抑制且由此除非另有说明,在本文中它们共同称作"TNF"。

可以称作 CSBPp38 或 RK 的 MAP 激酶族的许多成员由几个实验室独立地鉴定。在各种刺激物刺激、诸如物化应激和用脂多糖或促炎细胞因子、诸如白细胞介素-1 和肿瘤坏死因子处理时，在不同细胞系统中观察到了通过双重磷酸化激活这种新蛋白激酶。已经确定本发明细胞因子生物合成抑制剂、
5 即通式(I)的化合物是 CSBP/p38/RK 激酶活性的有效和选择性抑制剂。这些抑制剂有助于确定炎症反应中涉及的信号传导途径。特别首次确认了确定的信号转导途径对巨噬细胞中细胞因子产生中脂多糖的作用。除上述疾病外，还包括治疗：中风；神经外伤；心脏和肾再灌注损伤；缺血性心力衰竭；冠状动脉旁路移植(CABG)术、慢性肾衰竭；血管发生和相关过程，诸如癌症、血栓形成、肾小球肾炎；糖尿病和胰腺 β 细胞；多发性硬化；肌变性；湿疹；银屑病；晒斑；和结膜炎。

随后在许多抗炎活性的动物模型中测试了 CSBP 抑制剂。选择对环加氧酶抑制剂相对不敏感的模式系统以便揭示细胞因子抑制剂的独特活性。这些抑制剂在许多这类体内研究中显示出显著活性。最引人注意的是其在胶原蛋白诱发的关节炎模型中的有效性和在内毒素性休克慢性中对 TNF 产生的抑制作用。在后一种研究中，TNF 血浆水平的下降与从内毒素性休克相关的死亡率中的存活率和预防与内毒素性休克相关的死亡率有关。其它显著的重要性为所述化合物在抑制大鼠胎长骨器官培养系统中骨吸收中的有效性。
15 Griswold 等, (1988)Arthritis Rheum. 31: 1406-1412; Badger 等, (1989)Circ. Shock 27,51-61; Votta 等, (1994) in vitro. Bone 15, 533-538; Lee 等, (1993). B Ann. N. Y. Acad. Sci. 696, 149-170。

具有不适宜的血管发生成分的慢性疾病是各种眼新血管形成，诸如糖尿病性视网膜病和黄斑变性。具有过度或增加的脉管系统增生的其它慢性疾病为肿瘤生长和转移、动脉粥样硬化和某些关节炎疾病。因此，CSBP 激酶抑制剂具有阻断这些疾病情况中的血管发生成分的应用。
25

本文所用的术语"脉管系统不适宜的血管发生的增生过度或增加"包括、但不限于以血管瘤和眼病为特征性疾病。

本文所用的术语"不适宜的血管发生"包括、但不限于以伴随组织增生的小泡增生为特征性疾病，诸如发生癌症、转移、关节炎和动脉粥样硬化。

因此，本发明提供了对需要的哺乳动物、优选人治疗 CSBP 激酶介导的疾病的方法，该方法包括对所述的哺乳动物给药有效量的通式(I)化合物或其
30

药物上可接受的盐。

为了在疗法中使用通式(I)的化合物或其药物上可接受的盐，一般按照标准制药实践将其配制成药物组合物。因此，本发明还涉及药物组合物，它包括有效无毒性量的通式(I)化合物或药物上可接受的载体或稀释剂。

- 5 可以便利地通过任意常用于给药的途经给药通式(I)的化合物、其药物上可接受的盐和混入它们的药物组合物，所述的常用给药途径例如有口服、局部、非肠道或通过吸入。可以给药常规剂型的通式(I)化合物，所述的常规剂型通过将通式(I)的化合物与标准药物载体按照常规步骤混合制备。还可以将常用剂量的通式(I)化合物与已知的第二种治疗活性化合物一起给药。这些步
- 10 骤可以包括混合、成粒和压制或如果合适将所述组分溶解成所需制剂。可以理解的是药物上可接受载体(character)或稀释剂的形式和性质根据与之混合的活性组分的用量、给药途径和其它众所周知的变量来决定。载体必须是在与制剂中其它组分相容方面"可接受的"且对其接受者而言无害。

- 例如，所用的药物载体可以是固体或液体。典型的固体载体为乳糖、石膏粉、蔗糖、滑石、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸镁、硬脂酸等。
- 15 典型的液体载体为糖浆、花生油、橄榄油、水等。类似地，载体或稀释剂可以包括本领域中众所周知的延时物质，诸如单独的甘油单硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯或与蜡的混合物。

- 可以使用各种药物剂型。因此，如果使用固体载体，那么可以将制剂压片、将粉末放入硬胶囊或压制成药片或锭剂形式。固体载体的用量可以广泛改变，但优选约 25mg - 约 1 g。当使用液体载体时，制剂为糖浆剂、乳剂、软胶囊、无菌可注射液体形式，诸如安瓿或非水液体混悬剂。
- 20

- 可以经局部、即通过非全身给药形式给药通式(I)的化合物。它包括将通式(I)的化合物外用在表皮或口腔上和将这类化合物滴入耳、眼和鼻，使得化合物不会大量进入血流。相反，全身给药指的是口服、腹膜内和肌肉内给药。
- 25

- 适合于局部给药的制剂包括：适合于通过皮肤透入炎症部位的液体或半液体制剂，诸如搽剂、洗剂、霜剂、软膏剂或糊剂；和适合于对眼、耳或鼻给药的滴剂。就局部给药而言，活性组分可以占制剂重量的 0.001% - 10% w/w、例如 1% - 2%。不过，它可以占到多达 10% w/w，而优选占制剂的 5%
- 30 w/w 以下、更优选 0.1% - 1% w/w。

本发明的洗剂包括那些适合于施用于皮肤或眼的制剂。眼用洗剂可以包

括任选含有杀菌剂的无菌水溶液且可以通过于制备滴剂类似的方法制备。施用于皮肤的洗剂或搽剂还可以包括促进干燥并使皮肤凉爽的试剂、诸如醇或丙酮和/或增湿剂、诸如甘油或油、诸如蓖麻油或花生油。

本发明的霜剂、软膏剂或糊剂为外用的活性组分半固体制剂。可以借助于合适的机器通过将活性组分细粉或粉末形式单独或以在水或非水流体的溶液或混悬液形式与油脂性或非油脂性基质混合来制备它们。基质可以包括：烃类，诸如硬、软或液体石蜡、甘油、蜂蜡、金属皂；胶浆剂；天然来源的油，诸如杏仁油、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、诸如硬脂酸(steric)或油酸与醇、诸如丙二醇或大粒凝胶。制剂中可以混入任意合适的表面活性剂，诸如阴离子型、阳离子型或非离子型表面活性剂，诸如脱水山梨醇酯或其聚氧乙烯衍生物。还可以包括：悬浮剂，诸如天然树脂、纤维素衍生物或无机材料，诸如硅石(siliceous silicas)；和其它组分，诸如羊毛脂。

本发明的滴剂可以包括无菌水溶液或油溶液或混悬液且可以通过将活性组分溶于杀菌剂和/或杀真菌剂和/或任意其它适宜防腐剂且优选包括表面活性剂的适宜水溶液中来制备。然后通过过滤使所得溶液净化、转入适宜的容器、然后密封并通过热压器处理或维持在 98-100°C 下半小时进行灭菌。另一方面，可以通过过滤并使用无菌技术转入容器给该溶液灭菌。适合于包括在滴剂中的杀菌剂和杀真菌剂的实例为硝酸苯汞或醋酸苯汞(0.002%)、苯扎氯铵(0.01%)和醋酸氯己定(0.01%)。用于制备油溶液的适宜溶剂包括甘油、稀醇和丙二醇。

可以通过非肠道给药通式(I)的化合物，即通过静脉内、肌内、皮下、鼻内、直肠内、阴道内或腹膜内给药。一般优选非肠道给药中的皮下和肌内给药形式。可以通过常规技术制备用于这类给药的适宜剂型。可以通过吸入给药通式(I)的化合物，即通过鼻内和口腔吸入给药。可以通过常规技术制备用于这类给药的适宜剂型，诸如气雾剂或定量吸入器。

就本文公开的所有通式(I)化合物的使用方法而言，每日口服剂量方案优选约 0.1 - 约 80 mg/kg 总体重，优选约 0.2 - 30mg/kg，更优选约 0.5 mg - 15mg。每日非肠道剂量方案约 0.1 - 约 80mg/kg 总体重，优选约 0.2 - 约 30 mg/kg 且更优选约 0.5 mg - 15mg/kg。每日局部剂量方案优选 0.1 mg - 150 mg，给药 1 - 4 次，优选每日 2 次或三次。每日吸入剂量方案优选约 0.01 mg/kg - 约 1

mg/kg/天。本领域技术人员还认为通式(I)化合物或其药物上可接受的盐的最佳用量和个体剂量范围应根据所治疗疾病的性质和程度、给药的剂型、途经和部位以及所治疗的特定患者来决定且这类最佳方案可以通过常规技术来确定。本领域技术人员还理解本领域技术人员可以使用治疗测定试验的常规过程来确定治疗的最佳过程，即每天将通式(I)化合物或其药物上可接受的盐给药确定天数的剂量的次数。

还可以将通式(I)的新化合物与需要抑制 CSBP/p38 或细胞因子抑制或产生的非人的哺乳动物的兽医疗法联用。特别用于治疗或预防性治疗哺乳动物的 CSBP/p38 介导的疾病包括诸如本文治疗方法部分中所述的那些疾病，而特别是病毒感染。这类病毒的实例包括、但不限于：慢病毒感染，诸如马传染性贫血病毒、山羊关节炎病毒、绵羊髓鞘脱落病毒或绵羊肺腺瘤病毒；或反录病毒感染，诸如、但不限于猫免疫缺陷病毒(FIV)、牛免疫缺陷病毒或犬免疫缺陷病毒；或其它反录病毒感染。

本发明的另一个方面是对需要的人治疗因人鼻病毒(HRV)、其它肠道病毒、冠形病毒、流感病毒、副流感病毒、呼吸道合胞病毒或腺病毒导致的伤风或呼吸道病毒感染的方法，该方法包括对所述的人给药有效量的 CBSP/p38 抑制剂。

本发明的另一个方面是对需要的人治疗、包括预防流感诱发的肺炎的方法，该方法包括对所述的人给药有效量的 CBSP/p38 抑制剂。

本发明还涉及 CBSP/p38 抑制剂在治疗、包括预防与人鼻病毒(HRV)、其它肠道病毒、冠形病毒、流感病毒、副流感病毒、呼吸道合胞病毒或腺病毒的病毒感染相关的炎症中的用途。

本发明特别涉及因人鼻病毒(HRV)、其它肠道病毒、冠形病毒、流感病毒、副流感病毒、呼吸道合胞病毒或腺病毒导致的人病毒感染的治疗方法。本发明特别涉及加剧哮喘(因这类感染诱发)、慢性支气管炎、慢性阻塞性肺病、中耳炎和鼻窦炎的呼吸道病毒感染。尽管已知抑制 IL-8 或其它细胞因子可以有益于治疗鼻病毒，但是认为 p38 激酶抑制剂在治疗 HRV 或其它导致伤风的呼吸道病毒感染中的应用是新的。应注意本文治疗的呼吸道病毒感染还可能与继发性细菌感染有关，诸如中耳炎、鼻窦炎或肺炎。

就本文的应用而言，治疗可以包括用于对易感这类感染的治疗组的预防。还可以包括减轻患者疾病的症状、改善疾病的症状、减轻疾病的严重程

度、降低发病率或任何其它疾病情况的改变，从而改善治疗效果。

应注意本文的治疗并不涉及消除或治疗病毒生物体自身，而是涉及治疗加剧其它疾病或疾病症状的呼吸道病毒感染，诸如哮喘(因这类感染诱发)、慢性支气管炎、慢性阻塞性肺病、中耳炎和鼻窦炎。

5 本文优选治疗的病毒为人鼻病毒感染(HRV)或呼吸道合胞病毒(RSV)。

现在参照下面的生物实施例来描述本发明，这些实施例仅用于解释而非用来限定本发明的范围。

生物实施例

10 可以通过下列体外试验测定本发明化合物抑制细胞因子的作用：白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-8(IL-8)和肿瘤坏死因子(TNF)的试验在本领域中众所周知且可以在许多公开文献和专利中找到。本文所用的有代表性的合适的试验描述在 Adams 等的 US 5,593, 992, 中，将该文献的全部内容引入本文作为参考。

15

白细胞介素-1(IL-1)

按照 Colotta 等在 J Immunol, 132,936 (1984)中所述的步骤分离人外周血单核细胞并从来自志愿者供体的新鲜血液制品或从血库棕黄层中纯化它们。将这些单核细胞(1×10^6)以 1-2 百万个/ml/孔的浓度平板固定在 24-孔平板中。

20 使细胞粘着 2 小时，此后通过适度洗涤除去未粘着的细胞。然后向细胞中加入测试化合物 1 小时，此后加入脂多糖(50 ng/ml)并将培养物在 37°C 下再保温 24 小时。在该期限结束时，取出培养物上清液并纯化细胞和所有细胞碎片。然后使用 Simon 等在 J. Immunol. Methods, 84,85, (1985)中的方法(基于 IL-1 刺激产生分泌 IL-2 的细胞系(EL-4)的白细胞介素 2 的能力，与 A23187 离子载体一致)或 Lee 等在 J. ImmunoTherapy, 6 (1), 1-12 (1990)中的方法(ELISA 试验)立即检测培养物上清液的 IL-1 生物活性。

25

体内 TNF 试验:

(1) Griswold 等 Drugs Under Exp.and Clinical Res., XIX (6), 243-248
30 (1993); 或

(2) Boehm 等, Journal Of Medicinal Chemistry 39,3929-3937 (1996);

将这些文献的全部内容引入本文作为参考。

LPS-诱导的小鼠和大鼠体内的 TNF α 产生

为了评价体内抑制 LPS-诱导的啮齿动物 TNF α 产生，给小鼠和大鼠注射
5 LPS。

小鼠方法

用化合物或载体预处理来自 Charles River Laboratories 的雄性 Balb/c 小鼠
(30 分钟)。30 分钟预处理后，经腹膜内给药小鼠 25 ug/小鼠在 25 ul 磷酸缓冲
10 盐水(pH 7.0)中的 LPS (脂多糖，来自大肠埃希氏杆菌血清型 055-85, Sigma
Chemical Co. , St Louis, MO)。2 小时后，通过吸入 CO₂ 处死小鼠并通过放血
入肝素化血液收集管采血样且储存在冰上。离心血样并收集血浆且储存在
-20°C 下至使用 ELISA 检测 TNF α 为止。

15 大鼠方法

用化合物或载体在不同时间时预处理来自 Charles River Laboratories 的
雄性 Lewis 大鼠。在确定的预处理时间后，经腹膜内给药小鼠 3.0 mg/kg LPS
(脂多糖，来自大肠埃希氏杆菌血清型 055-85, Sigma Chemical Co. , St Louis,
MO)。2 小时后，通过吸入 CO₂ 处死大鼠并在注射 LPS 后 90 分钟时通过心脏
20 穿刺从每一只大鼠中采集肝素化全血。离心血样并收集血浆以便通过 ELISA
分析 TNF α 水平。

ELISA 方法

使用如 Olivera 等在 Circ. Shock, 37,301-306, (1992)中所述的夹心式
25 ELISA、应用仓鼠单克隆抗鼠 TNF α (Genzyme, Boston, MA)作为俘获抗体和
多克隆家兔抗鼠 TNF α (Genzyme)作为二次抗体测定 TNF α 水平，将该文献的
全部内容引入本文作为参考。为了进行检测，加入过氧化物酶-缀合的山羊抗
家兔抗体(Pierce, Rockford, IL)，随后加入过氧化物底物(含有 1%过氧化脲的 1
mg/ml 邻苯二胺)。根据使用重组鼠 TNF α (Genzyme)生成的标准曲线计算来自
30 每只动物的血浆样品中的 TNF α 浓度。

LPS-刺激的人全血中细胞因子的产生

试验:

制备 10 X 浓度的测试化合物浓度并制备 1 ug/ml 的 LPS (终浓度 50 ng/ml LPS)且将在 50 uL 体积中的它们加入到 1.5 mL 微量离心管中。肝素化全血获
5 自健康志愿者并将其分入含有在 0.4 mL 体积中的化合物和 LPS 的微量离心管且在 37°C 下保温这些管。在 4 小时保温后,在 TOMY 微量离心管中以 5000 rpm 将这些管离心 5 分钟,抽出血浆并冷冻在-80°C 下。

细胞因子测定:

使用标准化 ELISA 技术对 IL-1 和/或 TNF 进行定量。将自我
10 (in-house)ELISA 试剂盒用于检测人 IL-1 和 TNF。根据适宜细胞因子的标准曲线确定 IL-1 或 TNF 浓度并通过线性回归分析计算测试化合物的 IC₅₀ 值(抑制 50%的 LPS-刺激的细胞因子产生的浓度)。

CSBP/p38 激酶试验:

15 本试验测定 CSBP/p38-催化的 ³²P 由[a-³²P]ATP 转移至具有如下序列的表皮生长因子受体 (EGFR)- 衍生肽 (T669) 的苏氨酸残基上: KRELVEPLTPSGEAPNQALLR (661-681 位残基)。(参见 Gallagher 等"用吡啶基咪唑类调节应力诱导的细胞因子产生: CSBP 激酶的抑制" - BioOrganic & Medicinal Chemistry, 1997,5, 49-64)。

20 使反应在 96 孔圆底平板(来自 Corning)内 30 ml 体积中进行。反应体系含有(以终浓度计): 25 mM HEPES, pH 7.5; 8 mM MgCl₂; 0.17 mM ATP(p38 的 K_m[ATP](参见 Lee 等, Nature300, n72 pg. 639-746 (1994 年 12 月)); 2.5 uCi [γ-³²P]ATP; 0.2 mM 原钒酸钠; 1 mM DTT; 0.1% BSA; 10%甘油; 0.67 mM T669 肽; 和 2-4nM 酵母表达、活化和纯化的 p38。通过添加[γ-³²P]Mg/ATP
25 启动反应并在 37°C 下保温 25 分钟。将抑制剂(溶于 DMSO)与该反应混合物一起在冰上保温 30 分钟,此后加入 ³²P-ATP。DMSO 终浓度为 0.16%。通过添加 10 ul 的 0.3 M 磷酸使反应终止并通过在 p81 磷酸纤维素滤膜上俘获分离磷酸化的肽。用 75 mM 磷酸洗涤滤膜并使用 β 闪烁计数器对引入的 ³²P 进行
30 定量。在这些条件下, p38 的特异性活性为 400-450 pmol/pmol 酶且该活性呈线性达 2 小时的保温期限。在扣除没有底物存在的情况下产生的 10-15%的总值的值后得到激酶活性值。

已经测试的实施例 1-3 的通式(I)和(Ia)有代表性的最终化合物在这种结合试验中均具有显著的正向抑制活性, 具有的 $IC_{50} < 10\mu M$ 。

创伤性脑损伤试验中的 TNF- α

- 5 本试验提供了对肿瘤坏死因子 mRNA 在特定脑区域中表达的检验, 所述的特定脑区域为经实验诱发的大鼠外侧液-叩击创伤性脑损伤(TBI)。由于 TNF- α 能够诱导神经生长因子(NGF)并刺激细胞因子从活化的星形胶质细胞中释放, 所以这种创伤后 TNF- α 基因表达的改变在对 CNS 损伤的急性和复发性反应中起重要作用。合适的试验可以在 WO 97/35856 中找到, 将该文献的内容引入本文作为参考。
- 10

IL-1 β mRNA 的 CNS 损伤模型

- 本试验的特征在于白细胞介素-113(IL-113)mRNA 在大鼠实验性外侧液-叩击创伤性脑损伤(TBI)后特定脑区域中的区域性表达。从这些试验的结果中显示在 TBI 后, IL-1 β mRNA 的暂时表达在特定的脑区域中受到区域性刺激。这些细胞因子、诸如 IL-1 β 的区域性改变在脑损伤的创伤后病理性或复发性后遗症中起重要作用。合适的试验可以在 WO 97/35856 中找到, 将该文献的内容引入本文作为参考。
- 15

20 血管发生试验:

WO 97/32583 中描述了用于测定炎症性血管发生的试验, 该试验可以用于证实细胞因子抑制使过度或不适宜的血管增生终止, 将该文献的内容引入本文作为参考。

25 鼻病毒/流感病毒试验:

- 细胞系、鼻病毒血清型 39 和流感病毒 A/PR/8/34 购自美国模式培养物保藏所(ATCC)。按照 ATCC 提供的说明、使用购自 Clonetics Corp.的 BEGM (支气管上皮生长培养基 b)培养 BEAS-2B 细胞。将用于检测和滴定病毒的 HELA 细胞培养物维持在含有 10%胎牛血清、2mM L-谷氨酰胺和 10 mM HEPES 缓冲液(MEM)的 Eagle's 极限必需培养基中。
- 30

将 Subauste 等在上述文献中对用鼻病毒体外感染人支气管表皮细胞所报

5 导的改进方法用于这些研究中。将 BEAS-2B 细胞(2×10^5 /孔)在胶原蛋白包被的孔中培养 24 小时, 此后用鼻病毒感染。将鼻病毒血清型 39 加入到细胞培养物中以便在 34°C 下保温 1 小时, 此后用新鲜培养基取代接种物并将培养物在 34°C 下再保温 72 小时。通过 ELISA、使用商购试剂盒(R & D Systems)检测在 72 小时感染后收集的上清液中的细胞因子蛋白质浓度。还使用微量滴定试验在 HELA 细胞培养物中测定了病毒产率(Subauste 等, 文献同上, 1995)。在用 p38 激酶抑制剂处理的培养物中, 在感染前 30 分钟加入药物。制备化合物在 DMSO 中的储备溶液(10 mM 药物)并储存在 -20°C 下。

10 为了检测 p38 激酶, 在不含生长因子和添加剂的基础培养基中保温培养物以降低活化 p38 激酶的内源性水平。在加入鼻病毒后的不同时间点处收集细胞。使用商购试剂盒分析通过免疫印迹检测的酪氨酸磷酸化 p38 激酶且按照制造商的说明进行(PhosphoPlusp38 MAPK Antibody Kit: New England BioLabs Inc.)。

15 在某些实验中, 用流感病毒(菌株 A/PR/8/34)取代鼻病毒感染 BEAS-2B 细胞。在感染后 48 小时和 72 小时收集培养物上清液并如上所述通过 ELISA 检测细胞因子。

细胞和病毒:

20 使流感 A/PR/8/34 亚型 H1N1 (VR-95 美国模式培养物保藏所, Rockville, MD)生长在 10 日龄小鸡卵的尿囊腔中。在 37°C 下保温并在 4°C 下冷冻 2 1/2 小时后, 收集尿囊液、合并且离心(1,000 rcf; 15 分钟; 4°C)以除去细胞。等分上清液并储存在 -70°C 下。病毒的储备培养物滴度为 1.0×10^{10} 组织培养感染量/ml(TCID₅₀)

接种方法:

25 4-6 周龄雌性 Balb/cAnNcrI Br 小鼠获自 Charles River, Raleigh, NC。使动物经鼻内感染。通过腹膜内注射氯胺酮(40mg/kg; Fort Dodge Labs, Fort Dodge, Ia)和噻拉嗪(5 mg/kg; Miles, Shawnee Mission, Ks)使小鼠麻醉且然后接种用 PBS 在 20 ul 中稀释的 PR8 的 100 TCID₅₀。每天观察动物的感染迹象。所有动物研究均得到 SmithKline Beecham Pharmaceuticals Institutional Animal Care and Use Committee 的批准。

30 病毒滴定:

在感染后的不同时间时处死动物并以无菌方式采集肺。将组织在含有 1

微米玻璃珠(Biospec Products, Bartlesville, OK)和 1 ml Eagles 极限必需培养基的小瓶内匀化。通过在 4°C 下以 1,000 rcf 离心 15 分钟净化细胞碎片并在 Madin-Darby 犬肾(MDCK)细胞上连续稀释上清液。在 37°C(5%CO₂)下保温 5 天后, 在每孔中加入 50ul 0.5%鸡红细胞并在室温下 1 小时后读取凝集。将病毒滴度表示为通过逻辑回归计算的半数组织培养感染量(TCID₅₀)。

ELISA:

通过定量 ELISA、使用商购试剂盒测定细胞因子浓度。使用在 PBS 中的组织 minser 匀化耳样品。通过以 14,000 rpm 离心 5 分钟净化细胞碎片。如制造商所述测定细胞因子浓度和阈值; IL-6, IFN-γ 和 KC(R & D Systems, 10 Mincapolis, MN)。

髓过氧化物酶试验:

如 Bradley 等(1982)所述动态测定髓过氧化物酶(MPO)活性。简单的说, 在溶于 0.5 m 磷酸钾缓冲液(J. T. Baker Scientific, Phillipsburg, NJ)的十六烷基三甲基-溴化铵(HTAB)(Sigma Chemical Co. St. Louis, Mo)中匀化家兔角膜。在 15 匀化后, 使样品进行冷冻-融化-超声处理(Cole-Parmer 8853, Cole-Parmer, Vernon Hills,11)3 次。然后通过 4°C 下以 12,500 x g 离心 15 分钟使上清液澄清。通过 O-二茴香胺二盐酸盐(ODI)0.175 mg/ml(Sigma Chemical Co. St. Louis, Mo)与 0002%过氧化氢(Sigma Chemical Co. St. Louis, Mo)的反应过程中吸收度的比色改变测定 MPO 酶活性。通过使用安装了温度控制装置的 20 Beckman Du 640 分光光度计(Fullerton, Ca.)进行测定。将检测的 50 ul 物质加入到 950 ul 的 ODI 中并在 25°C 下的 460 nm 波长处测定吸收度改变, 期限为 2 分钟。

整体体积描记法:

将流感病毒感染的小鼠放入内部体积约为 350-ml 的体积描记箱中。使 25 1/分钟的偏气流施加在箱上并测定流量改变且使用 Buxco XA 数据获取和呼吸分析系统(Buxco Electronics, Sharon, CT)记录。使动物适应体积描记箱 2 分钟, 此后记录气流数据。将气道测定值计算为 Penh(增强间歇(enhanced pause))。已经预先将 Penh 表示为气道阻塞的指标且与胸膜内压增加有关。Penh 计算的算法如下: $Penh = [(呼气时间/松弛时间)-1] \times (呼气流量峰值/吸气流量峰值)$, 其中松弛时间为呼出 70%潮气量所需的时间。

动脉氧饱和度的测定:

如所述的将带有舌传感器的 Nonin 兽医用手控脉搏血氧计 8500V(Nonin Medical, Inc., Plymouth MN)用于测定每日动脉氧饱和度%SpO₂(Sidwell 等 1992 Antimicrobial Agents and Chemotherapy 36: 473-476)。

其它数据和试验的改进可以在 2000 年 9 月 15 日提交的
5 PCT/US00/25386(WO01/19322)中找到,将该文献的全部内容引入本文作为参考。

荧光各向异性激酶结合试验

将 CSBP 激酶、荧光配体和可变浓度的测试化合物共同保温以达到热力学平衡,使得在没有测试化合物存在的条件下,荧光配体显著与酶结合
10 (>50%),而在有足够浓度(> 10x K_i)的有效抑制剂存在的条件下,未结合荧光配体的各向异性可测定地与结合值不同。

激酶的浓度优选应>1 x K_f。所需荧光配体的浓度取决于所用的测试设备以及荧光和物化特性。所用的浓度必须低于激酶的浓度且优选低于激酶浓度
15 的一半。

典型方案为:

将所有成分溶于缓冲液,其最终组成为 62.5 mM HEPES, pH 7.5、1.25 mM CHAPS、1.25 mM DTT、12.5 mM MgCl₂ 3.3% DMSO。

20 p38 酶的浓度: 12 nM

荧光配体浓度: 5 nM

测试化合物浓度: 0.1nM-100 uM

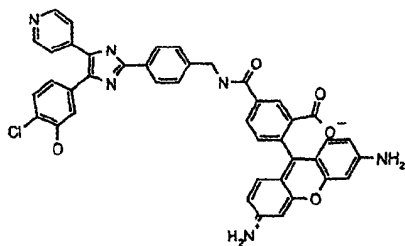
在 NUNC384 孔黑色微量滴定板内将成分在 30 ul 终体积中保温至达到平衡(5-30 分钟)

25 用 LJI Acquest 读取荧光各向异性。

定义: K_i = 抑制剂结合的解离常数

K_f = 荧光配体结合的解离常数

荧光配体为下列化合物:



，它来源于 5-[2-(4-氨基苯基)-5-吡啶-4-基-1H-咪唑-4-基]-2-氯苯酚和若丹明绿。

已经测试的实施例 1-4、6、8 和 9 的通式(I)和(Ia)的有代表性的最终化
5 合物证明在这种结合试验中均具有正向抑制活性，其 $IC_{50} < 1\mu M$ 。

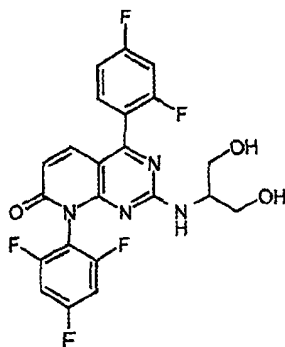
合成实施例

现在参照下列实施例来描述本发明，这些实施例仅用于解释而并非用来
限定本发明的范围。所有温度均以摄氏温度给出，所有溶剂均为可获得的最
10 高纯度的溶剂且如果必要所有反应均在无水条件下和氩(Ar)气环境中进行。

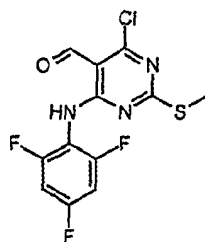
使用开放式入口(open access)LC-MS 系统、应用电喷雾电离测定质谱。
LC 条件: 4.5% - 90%CH₃CN(0.02% TFA), 3.2 分钟内, 保持 0.4 分钟和 1.4
分钟再平衡; 用 MS 检测, 214 nm 处的 UV, 使用光散射检测器(ELS)。柱:
1 X 40 mm Aquasil(C18), 使用 Bruker AM 400 分光计或 Bruker AVANCE 400
15 记录 400 MHz 下的 ¹H-NMR (下文"NMR")波谱。所示的峰的多重性: s=单峰;
d=双峰; t=三重峰; q=四重峰; m=多重峰; 且 br 表示宽单峰。就制备型(prepare)hplc
而言; 以 20mL/分钟将在 500 uL DMSO 中的约 50 mg 终产物注入 50 X 20 mmI.
D. YMC CombiPrep ODS-A 柱, 时间为 10 分钟, 梯度为在 H₂O(0.1%TFA)中
20 的 10% CH₃CN(0.1% TFA) - 90%CH₃CN(0.1% TFA)且保持 2 分钟(除非另有说
明)。除非另有说明, 使用在含有不同相对浓度的二氯甲烷和甲醇或 EtOAc
和己烷的溶剂混合物中的 Merck Silica gel 60(230-400 目)进行快速色谱法。使
用购自 Analtech, Wilmington DE, USA 的 chromatotron 板进行如上所述的
Chromatotron 色谱法(Desai, HK; Joshi, BS; Panu, AM; Pelletier, SW
J.C.Aromatogr. 1985 223-227)。

25 satd = 饱和; aq = 水; NMP = 1-甲基-2-吡咯烷酮; soln = 溶液; 其它缩
写如 ACS Style Guide 中所述(American Chemical Society, Washington, DC,
1986)。

实施例 1

5 8-(2,4,6-三氟苯基)-4-(2,4-二氟苯基)-2-(2-羟基-1-羟甲基-乙氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮

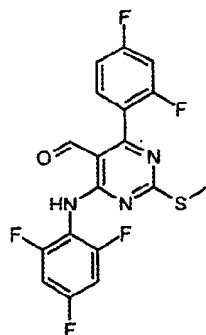
a) 4-氯-6-(2,4,6-三氟苯氨基)-2-甲硫基-嘧啶-5-醛



向 4,6-二氯-2-甲硫基-嘧啶-5-醛 [Santilli 等, J.Heterocycl.Clin. 1971,8,
10 445-45] (1.0 克(下文"g"), 4.48 毫摩尔(下文"mmol"))在 CHCl_3 (20 毫升(下文
"mL"))中的溶液中加入 2,4,6-三-氟苯胺(0.735 g, 5 mmol), 随后加入 Et_3N (0.94
mL, 6.72 mmol, 1.5 当量(下文"eq")). 该反应混合物变为黄色并将其在 50°C 下
加热 8 小时(下文"h"), 加入 1 M Na_2CO_3 水溶液(50mL)并分离各层。用 50 ml
饱和 NaCl 水溶液(下文"satd aq")洗涤有机层、用无水 MgSO_4 干燥并蒸发。通
15 过快速色谱法纯化粗产物(Hex/AcOEt = 95/5)而得到 1.3 g (87 %) 纯的 4-氯
-6-(2,4,6-三氟-苯氨基)-2-甲硫基-嘧啶-5-醛。

LC MS(m/e) = 334.0 (MH⁺).

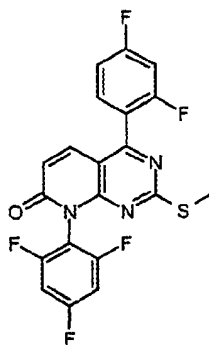
b) 4-(2,4,6-三氟苯氨基)-6-(2,4-二氟苯基)-2-甲硫基-嘧啶-5-醛



向在二噁烷(45 mL)和 H₂O(15 mL)中的上述实施例步骤(a)的产物(1.3 g, 3.9 mmol)中加入无水 K₂CO₃(1.62 g, 11.7 mmol), 随后加入苯基硼酸(0.93 g, 5.86 mmol, 1.5 eq)。借助于使 Ar 气流通过溶液发泡 10 分钟使该反应混合物脱气且然后加入四(三苯膦)-钯(225.6 mg, 0.195 mmol, 0.05 eq)。将该反应混合物在回流状态下加热 20 h、冷却至 23℃、分离各层。加入 EtOAc (100mL), 随后加入饱和 NaCl 水溶液(100 mL), 分离有机层并干燥(MgSO₄)、过滤并在减压条件下浓缩黄色溶液。通过快速色谱法纯化残余物(Hex/AcOEt = 95/5)而得到 1.1 g 标题化合物(产率 67%)。LC MS (m/e) = 412.2 (MH⁺)。

10

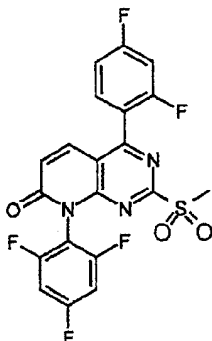
c)8-(2,4,6-三氟-苯基)-4-(2,4-二氟苯基)-2-甲硫基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮



向上述实施例步骤(b)的产物(1.1 g, 2.67 mmol)在吡啶(10mL)中的溶液中加入 Ac₂O(10 mL)并在将该反应混合物在回流状态下加热 64 小时、在减压条件下浓缩并将残余物溶于 EtOAc (200 mL)、用 1 M Na₂CO₃ 和 H₂O 以及饱和 NaCl 水溶液洗涤、干燥(MgSO₄)、过滤并在减压条件下浓缩。通过快速色谱法纯化黄色残余物(Hex/AcOEt = 90/10)而得到纯的 4,8-双-(2-氟-苯基)-2-甲硫基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(0.93 g, 产率 80%)。LC MS (m/e) = 436.2(MH⁺)。

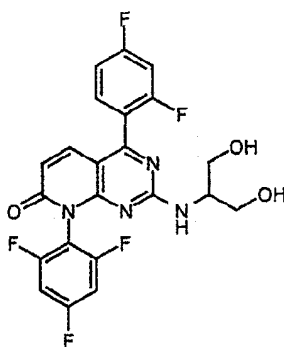
20

d) 8-(2,4,6-三氟-苯基)-4-(2,4-二氟苯基)-2-甲磺酰基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮



- 5 向在 CH_2Cl_2 (20 mL) 中的上述步骤(c)的产物(0.93 g, 2.13 mmol)中加入 3-氯-过苯甲酸(0.96 g, 4.3 mmol, 纯度 77%)并将该反应混合物在 23°C 下搅拌 1 小时, 加入 0.75 ml Me_2S 使反应猝灭。然后加入 1 M Na_2CO_3 水溶液(20 mL), 分离各层并用 H_2O 洗涤有机层、干燥(MgSO_4)并在减压条件下浓缩。通过快速色谱法纯化黄色残余物(Hex/AcOEt = 60/40)而得到 4,8-双-(2-氯-苯基)-2-甲磺酰基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(0.95 g, 产率 95%), 从而得到标题化合物。LC MS (m/e) = 468.0 (MH⁺)。10

e) 8-(2,4,6-三氟-苯基)-4-(2,4-二氟苯基)-2-(2-羟基-1-羟甲基-乙氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮

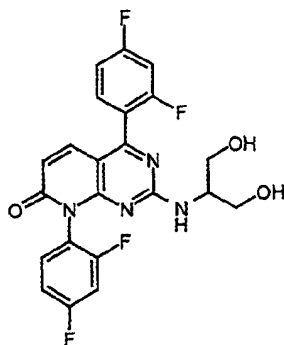


15

- 向在 1-甲基-2-吡咯烷酮(15mL)中的上述实施例的产物(0.95g, 2.03 mmol)中加入丝氨酸(0.925 g, 10.15 mmol)并将在 23°C 下搅拌该反应混合物。14 小时后, 加入 H_2O (60 mL), 随后加入 EtOAc (60mL)。分离各层。用饱和 NaCl 水溶液洗涤有机层、干燥(MgSO_4)、在减压条件下浓缩。然后通过快速色谱法纯化黄色残余物而得到(0.93 g, 产率 96%)标题化合物。LC MS (m/e) = 479(MH⁺) 1.72 (Rt, 分钟)。20

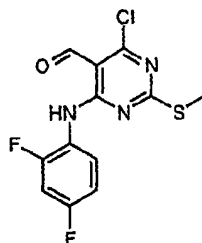
实施例 2

8-(2,4,二氟苯基)-4-(2,4-二-氟苯基)-2-(2-羟基-1-羟甲基-乙氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮



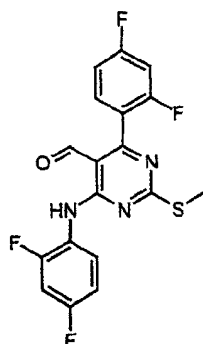
5

a) 4-氯-6-(2,4-二氟苯氨基)-2-甲硫基-嘧啶-5-醛



向 4,6-二氯-2-甲硫基-嘧啶-5-醛[Santilli 等, J. Heterocycl.Chem. 1971,8, 445-45](4.0 g, 18.0 mmol)在 CHCl_3 (50 mL)中的溶液中加入 2,4-二-氟苯胺
10 (2.02mL, 19.8 mmol), 随后加入 Et_3N (3.76 mL, 27 mmol, 1.5 eq)。该反应混合物变为黄色并将其加热至回流 6 小时, 加入 H_2O (50 mL)并分离各层。蒸发有机层而得到 6.5 g(>100 %)粗标题化合物, 其纯度足以用于下一步。LC MS (m/e)= 316 (MH⁺)。

15 b)4-(2,4-二氟苯氨基)-6-(2,4-二-氟苯基)-2-甲硫基-嘧啶-5-醛

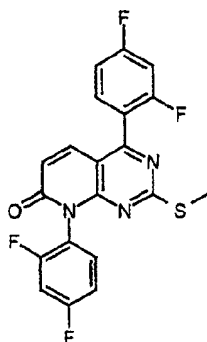


向上述实施例步骤(a)的产物(5.67 g, 18 mmol)在二噁烷(150 mL)和

H₂O(50 mL)中的溶液中加入无水 K₂CO₃(7.47 g, 54 mmol), 随后加入 2,4-二氟苯基硼酸(3.41 g, 21.6 mmol, 1.2 eq)。借助于使 Ar 气流通过溶液发泡 10 分钟使该反应混合物脱气且然后加入四(三苯膦)-钯(1.03 g, 0.90 mmol, 0.05 eq)。将该反应混合物在回流状态下加热 12 小时、冷却至 23°C、除去溶剂、加入

5 EtOAc(400mL)、随后加入 H₂O(200 mL), 分离有机层。用饱和 NaCl 水溶液洗涤有机相、干燥(MgSO₄)、过滤并在减压条件下浓缩该黄色溶液而得到 7.75 g(>100%的粗产率)标题化合物, 可以将其直接用于下一步。LC MS (m/e) = 394 (MH⁺)。

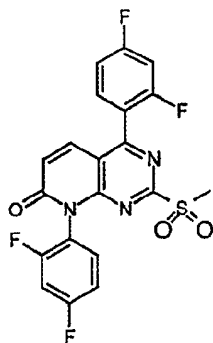
10 c) 8-(2,4-二氟苯基)-4-(2,4-二氟苯基)-2-甲硫基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮



向上述实施例步骤(b)的产物(2.33 g, 5.9 mmol)在吡啶(15 mL)中的溶液中加入 Ac₂O(15mL)并将该反应混合物在回流状态下加热 48 小时、在减压条件下浓缩并将残余物溶于 EtOAc(200mL)、用 1 M Na₂CO₃ 水溶液洗涤两次并用 H₂O 和饱和 NaCl 水溶液洗涤、干燥(MgSO₄)、过滤并在减压条件下浓缩。通过快速色谱法纯化黄色残余物而得到标题化合物(1.2 g, 三步的产率为 48%)。LC MS (m/e)= 418 (MH⁺)。

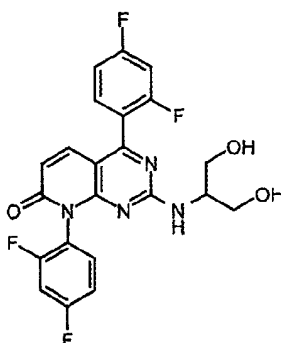
15

20 d)8-(2,4-二氟苯基)-4-(2,4-二氟苯基)-2-甲磺酰基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮



5 向在 CHCl_3 (60 mL) 中的上述实施例步骤(c)的产物(2.0 g, 4.8 mmol)中加入 3-氯-过苯甲酸(2.48 g, 14.3 mmol)并将该反应混合物在 23°C 下搅拌 5 小时, 然后加入 1 M Na_2CO_3 水溶液(100 mL), 分离各层并用 H_2O 洗涤有机层、干燥(MgSO_4)并在减压条件下浓缩得到 (2.02 g, 产率 94%) 标题化合物。LC MS (m/e) = 450 (MH^+)。

e)8-(2,4-二氟苯基)-4-(2,4-二氟苯基)-2-(2-羟基-1-羟甲基-乙氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮

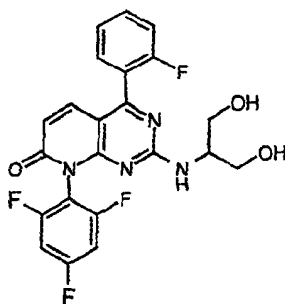


10

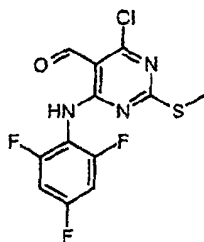
向在 1-甲基-2-吡咯烷酮(60 mL)中的上述实施例步骤(d)的产物(1.90g, 4.3 mmol)中加入丝氨酸(1.97g, 21.7 mmol)并将该反应混合物加热至 50°C 。1 小时后, 加入 H_2O (100 mL), 随后加入 Et_2O (100 mL) 和 EtOAc (100 mL)。分离各层。用饱和 NaCl 水溶液洗涤有机层、干燥(MgSO_4)、过滤并在减压条件下浓
15 缩。通过快速色谱法纯化黄色残余物而得到(1.22 g, 产率 62%) 标题化合物。LC MS (m/e) = 461(MH^+) 1.62 (Rt, 分钟)。

实施例 3

20 8-(2,4,6-三氟苯基)-4-(2-氟苯基)-2-(2-羟基-1-羟甲基-乙氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮



a) 4-氯-6-(2,4,6-三氟苯氨基)-2-甲硫基-嘧啶-5-醛

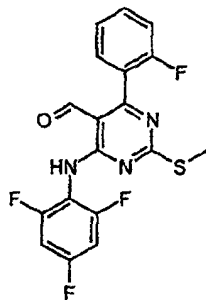


5 向 4,6-二氯-2-甲硫基-嘧啶-5-醛 [Santilli 等, J.

Heterocycl.Chem. 1971,8, 445-45](1.0 g, 4.48 mmol) 在 CHCl_3 (20 mL) 中的溶液中加入 2,4,6-三氟苯胺 (0.735 mg, 5 mmol), 随后加入 Et_3N (0.94 mL, 6.72 mmol, 1.5 eq)。该反应混合物变为黄色并将其加热至 50°C 下 8 小时, 加入 1 M Na_2CO_3 水溶液 (50 mL) 并分离各层。用 50 mL 饱和 NaCl 水溶液洗涤有机层、

10 通过无水 MgSO_4 干燥并蒸发。通过快速色谱法纯化粗产物而得到 1.3 g (87%) 的纯 4-氯-6-(2,4,6-三氟苯氨基)-2-甲硫基-嘧啶-5-醛。LC MS(m/e) = 334.0(MH⁺)。

b) 4-(2,4,6-三氟-苯基氨基)-6-(2,4-二-氟苯基)-2-甲硫基-嘧啶-5-醛

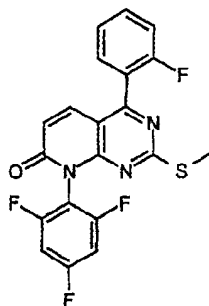


15

向在二噁烷 (30 mL) 和 H_2O (10 mL) 中的上述实施例步骤 (a) 的产物 (0.89 g, 2.67 mmol) 中加入无水 K_2CO_3 (1.11 g, 8.03 mmol), 随后加入 2-氟苯基硼酸 (0.56 g, 4.0 mmol, 1.5 eq)。借助于使 Ar 气流通过溶液发泡 10 分钟使该反应混合物

脱气且然后加入四(三苯膦)-钯(154 mg, 0.134 mmol, 0.05 eq)。将该反应混合物在回流状态下加热 20 小时、冷却至 23°C、分离各层、加入 EtOAc(100mL)、随后加入饱和 NaCl 水溶液(100 mL), 分离有机层并干燥(MgSO₄)、过滤并在减压条件下所浓缩该黄色溶液。通过快速色谱法纯化残余物而得到 530 mg(产率 50%)标题化合物。LC MS (m/e) = 394.0 (MH⁺)。

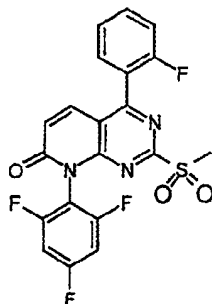
c) 8-(2,4,6-三氟-苯基)-4-(2-氟苯基)-2-甲硫基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮



向上述实施例步骤(b)的产物(530 mg, 1.35 mmol)在吡啶(6 mL)中的溶液中加入 Ac₂O(6mL)并将该反应混合物在回流状态下加热 64 小时、在减压条件下浓缩并将残余物溶于 EtOAc(100mL)、用 1 M Na₂CO₃ 水溶液和 H₂O 以及饱和 NaCl 水溶液洗涤、干燥(MgSO₄)、过滤并在减压条件下浓缩。通过快速色谱法纯化黄色残余物而得到纯 4,8-双-(2-氟-苯基)-2-甲硫基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(520 mg, 产率 92%)。LC MS (m/e) = 418.2 (MH⁺)。

15

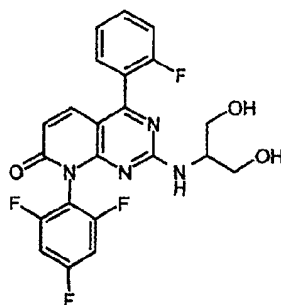
d) 8-(2,4,6-三氟-苯基)-4-(2-氟苯基)-2-甲磺酰基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮



向在 CH₂Cl₂(15 mL)中的上述实施例步骤(c)的产物(520 mg, 1.24 mmol)中加入 3-氯-过苯甲酸(555 mg, 2.48 mmol, 纯度 77%)并将该反应混合物在 23°C 下搅拌 1 小时, 加入 0.5mL Me₂S 使反应猝灭。然后加入 1 M Na₂CO₃ 水溶液(50 mL), 分离各层并用 H₂O 洗涤有机层、干燥(MgSO₄)并在减压条件下浓缩

而得到标题化合物 4,8-双-(2-氟-苯基)-2-甲磺酰基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮 (470 mg, 产率 84%)。LC MS (m/e) = 449.8 (MH⁺)。

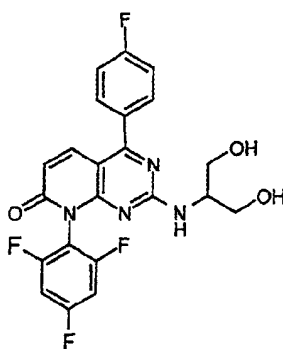
5 e)8-(2,4,6-三氟苯基)-4-(2-氟苯基)-2-(2-羟基-1-羟甲基-乙氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮



10 向在 1-甲基-2-吡咯烷酮(2 mL)中的上述实施例步骤(d)的产物(135 mg, 0.3 mmol)中加入丝氨酸(137 mg, 1.5 mmol)并在 23℃下搅拌该反应混合物。14 小时后,加入 H₂O(30 mL),随后加入 EtOAc(30 mL)。分离各层。用饱和 NaCl 水溶液洗涤有机层、干燥(MgSO₄)、过滤并在减压条件下浓缩。然后通过快速色谱法纯化黄色残余物而得到(120 mg, 产率 87%)标题化合物。LC MS (m/e) = 461(MH⁺) 1.65 (Rt, 分钟)。

实施例 4

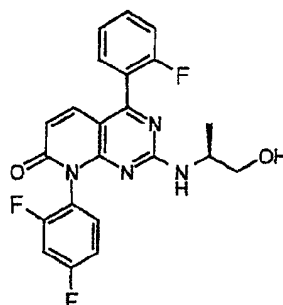
15 8-(2,4,6-三氟苯基)-4-(4-氟苯基)-2-(2-羟基-1-羟甲基-乙氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮



20 使用本文实施例 1 的方法并在实施例 1(b)的方法中用 4-氟苯基硼酸替换制备该化合物,从而得到标题化合物。LC-MS: 461(MH⁺, m/z), 1.69 (Rt, 分钟)。

实施例 5

8-(2,4-二氟苯基)-4-(2-氟苯基)-2-((S)-2-羟基-1-甲基乙氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮

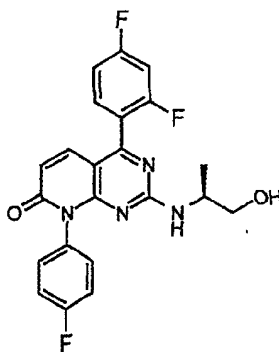


5

使用实施例 2 的方法并在实施例 2(b)的方法中用 2-氟苯基硼酸替换和在实施例 2(e)的方法中用(S)-(+)-2-氨基-1-丙醇替换制备该化合物，从而得到标题化合物。LC-MS: 427(MH⁺, m/z), 1.82 (R_t, 分钟)。

10 实施例 6

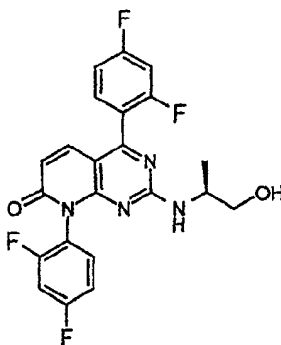
8-(4-氟苯基)-4-(2,4-二氟苯基)-2-((S)-2-羟基-1-甲氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮



15 使用实施例 2 的方法并在实施例 2(a)的方法中用 4-氟苯胺替换和在实施例 2(e)中用 (S)-(+)-2-氨基-1-丙醇替换制备该化合物，从而得到标题化合物。LC-MS: 427(MH⁺,m/z), 1.87 (R_t, 分钟)。

实施例 7

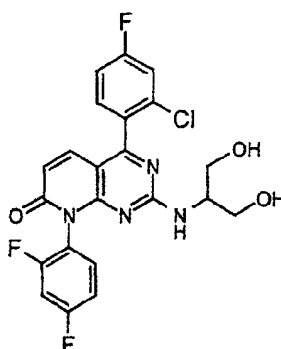
20 8-(2,4-二氟苯基)-4-(2,4-二氟苯基)-2-((S)-2-羟基-1-甲基乙氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮



使用实施例 2 的方法并在实施例 2(a)的方法中替换 2,4-二氟苯胺和在实施例 2(b)的方法中替换 2,4-二-氟苯基硼酸和在实施例 2(e)中用 (S)-(+)-2-氨基-1-丙醇替换制备该化合物, 从而得到标题化合物。LC-MS: 445 (MH⁺, m/z), 5 1.95 (Rt, 分钟)。

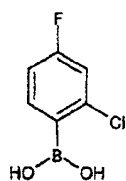
实施例 8

8-(2,4-二氟苯基)-4-(2-氯-4-氟苯基)-2-(2-羟基-1-羟甲基乙氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮



10

a) 2-氯-4-氟苯基硼酸

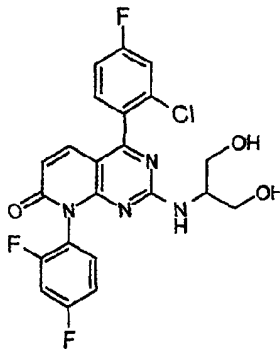


15 向在 THF(20 mL)中的 1.05 g Mg 加入催化的 I₂ 且然后加入 1 mL 的 2-氯-4-氟-碘苯(总计 10g, 39 mmol)。搅拌该混合物、缓慢温热且放热反应开始。以维持放热的速率加入剩余的 2-氯-4-氟-碘苯且然后将该反应体系加热至 THF 回流 2.5 小时, 随后冷却至 23°C。在快速搅拌的同时将所得混合物加入到 -70°C 的硼酸三甲酯(4.53 mL, 40 mmol)在 THF(40 mL)中的溶液中。在 <0°C 下将该反应体系搅拌 20 分钟并在 23°C 下搅拌 16 小时、然后倾入 2N HCl(150 mL)、搅拌 2

小时并在真空中除去 THF。用 Et₂O(3 X 200 mL)提取残余的水溶液并干燥合并的提取物(Na₂SO₄)且浓缩至得到红色固体。将其用己烷研制并干燥而得到标题化合物,为黄褐色固体。(1.89 g, 28%)。¹H-NMR CD₃OD δ 7.09 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.38 (m, 1H)。

5

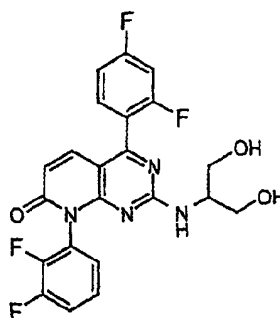
b)8-(2,4-二氟苯基)-4-(2-氯-4-氟苯基)-2-(2-羟基-1-羟甲基-乙氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮



使用实施例 2 的方法并在实施例 2(b)的方法中用上述实施例的产物替换
10 制备标题化合物,从而得到标题化合物。LC-MS: 477(MH⁺, m/z), 1.75 (Rt, 分钟)。

实施例 9

15 8-(2,3-二氟苯基)-4-(2,4-二氟苯基)-2-(2-羟基-1-羟甲基乙氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮



使用实施例 2 的方法并在实施例 2(a)的方法中用 2,3-二氟苯胺替换制备标题化合物,从而得到标题化合物。LC-MS: 461 (MH⁺, m/z), 1.67 (Rt, 分钟)。

20 将本说明书中引用的全部公开文献,包括但不限于专利和专利申请引入本文作为参考,就如同特别和分别将各公开文献的全部内容引入本文作为参考的目的相同。

上述描述完整地公开了本发明，包括其优选的实施方案。对本文具体公开的实施方案的修改和改进在下面的权利要求的范围内。认为本领域技术人员无需进一步进行创造性的劳动就可以根据上述描述以最完整的程度应用本发明。因此，本文的实施例仅用于解释而不以任何方式来限定本发明的范围。

5 要求保护独占的所有权或特权的本发明实施方案如下所限定。

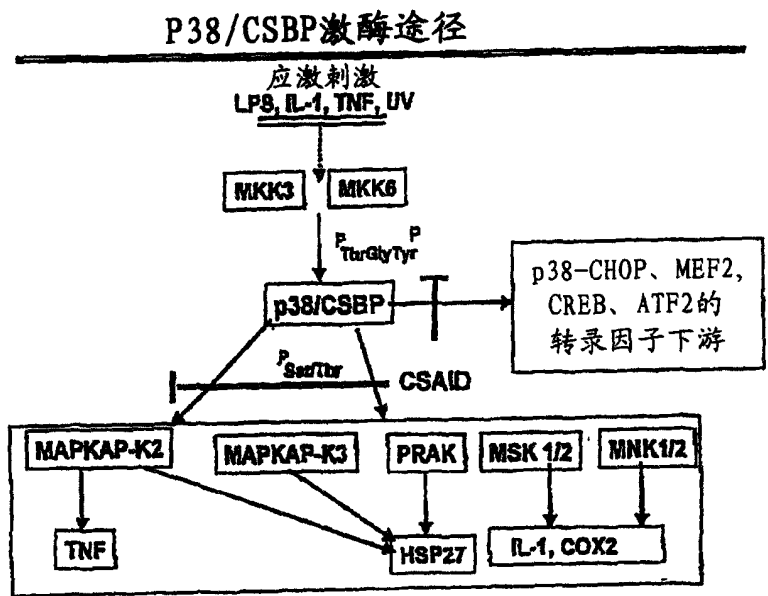


图 1