

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780025907.1

[51] Int. Cl.

C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

[43] 公开日 2009年7月22日

[11] 公开号 CN 101490033A

[51] Int. Cl. (续)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

[22] 申请日 2007.5.7

[21] 申请号 200780025907.1

[30] 优先权

[32] 2006.5.8 [33] US [31] 60/798,786

[86] 国际申请 PCT/SE2007/000441 2007.5.7

[87] 国际公布 WO2007/129962 英 2007.11.15

[85] 进入国家阶段日期 2009.1.8

[71] 申请人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 彼得·汉森 卡罗莱娜·拉维茨

马蒂·莱皮斯托 汉斯·罗恩

阿西姆·雷

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 陈 桢

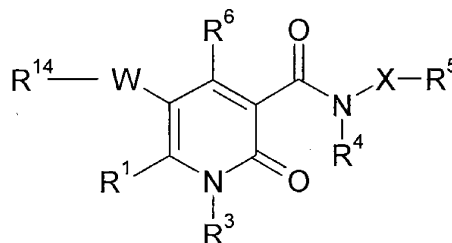
权利要求书 7 页 说明书 40 页

[54] 发明名称

用于治疗对嗜中性白细胞弹性蛋白酶活性的抑制是有益的疾病或病症的 2-吡啶酮衍生物

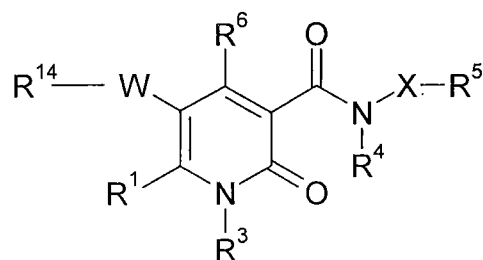
[57] 摘要

本发明提供了式(I)的化合物及其光学异构体、外消旋物以及互变异构体,及其药学上可接受的盐;以及它们的制备方法、含有它们的药物组合物以及它们在治疗中的用途,其中 R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R¹⁴、X 以及 W 如说明书中所定义。这些化合物是人嗜中性白细胞弹性蛋白酶的抑制剂。



(I)

1. 一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐,



(I)

其中,

R¹表示氢或C₁-C₆烷基;

W表示包含至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的5-元杂环基团, 其中至少一个环碳原子任选被羰基替代; 并且其中所述杂环基团任选被至少一个选自如下的取代基取代: 卤素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、CN、OH、NO₂、被一个或多个F原子取代的C₁-C₃烷基、被一个或多个F原子取代的C₁-C₃烷氧基、NR¹⁰R¹¹、C≡CR¹⁵、CONR¹⁶R¹⁷、CHO、C₂-C₄烷酰基、S(O)_xR¹⁸和OSO₂R¹⁹;

R¹⁴表示苯环或包含1至3个环氮原子的6-元杂芳环; 所述苯环或杂芳环任选被至少一个选自如下的取代基取代: 卤素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、CN、OH、NO₂、被一个或多个F原子取代的C₁-C₃烷基、被一个或多个F原子取代的C₁-C₃烷氧基、NR¹²R¹³、C≡CR³⁰、CONR³¹R³²、CHO、C₂-C₄烷酰基、S(O)_pR³³和OSO₂R³⁴;

R¹⁰、R¹¹、R¹²和R¹³独立地表示H、C₁-C₆烷基、甲酰基或C₂-C₆烷酰基; 或者基团-NR¹⁰R¹¹或-NR¹²R¹³一起表示5至7元氮杂环基团, 所述氮杂环基团任选含有另一个选自O、S和NR²⁶的杂原子;

R¹⁵和R³⁰独立地表示H、C₁-C₃烷基或Si(CH₃)₃;

R¹⁸、R¹⁹、R³³和R³⁴独立地表示H或C₁-C₃烷基; 所述烷基任选被一个或多个F原子取代;

R⁶表示H或F;

R³表示苯环或含有1至3个独立选自O、S和N的杂原子的五-或六-元杂芳环; 所述苯环或杂芳环任选被至少一个选自如下的取代基取代: 卤素、C₁-C₆烷基、氰基、C₁-C₆烷氧基、硝基、甲基羰基、NR³⁵R³⁶、被一个或多个F原子

取代的C₁-C₃烷基或被一个或多个F原子取代的C₁-C₃烷氧基;

R³⁵和R³⁶独立地表示H或C₁-C₃烷基; 所述烷基任选进一步被一个或多个F原子取代;

R⁴表示氢或C₁-C₆烷基, 所述C₁-C₆烷基任选被至少一个选自氟、羟基和C₁-C₆烷氧基的取代基取代;

X表示单键、O、NR²⁴或基团-C₁-C₆亚烷基-Y, 其中Y表示单键、氧原子、NR²⁴或S(O)_w; 并且所述亚烷基任选进一步被至少一个选自下列的基团取代: OH、卤素、CN、NR³⁷R³⁸、C₁-C₃烷氧基、CONR³⁹R⁴⁰、CO₂R⁶⁶、SO₂R⁴¹和SO₂NR⁴²R⁴³取代;

或者R⁴和X结合在一起, 使得基团-NR⁴X共同表示5至7元氮杂环基团, 所述氮杂环基团任选含有另一个选自O、S和NR⁴⁴的杂原子; 所述环任选被C₁-C₆烷基或NR⁴⁵R⁴⁶取代; 所述烷基任选进一步被OH取代;

R⁵表示单环系统, 所述单环系统选自:

i) 苯氧基,

ii) 苯基,

iii) 5-或6-元杂芳环基团, 所述杂芳环基团包含至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子,

iv) 饱和或部分不饱和的C₃-C₆环烷基环, 或者

v) 饱和或部分不饱和的4-至7-元杂环, 所述杂环包含至少一个选自氧、S(O)_r和NR²⁰的环杂原子, 其中至少一个环碳原子任选被羰基替代,

或者R⁵表示双环系统, 其中所述两个环独立地选自以上ii)、iii)、iv)和v)中定义的单环系统, 其中所述两个环稠合在一起、彼此直接键接或者彼此被连接基团隔离, 所述连接基团选自氧、S(O)_r或C₁-C₆亚烷基, 所述C₁-C₆亚烷基任选包含一个或多个选自氧、硫和NR²⁷的内部或末端杂原子并且所述C₁-C₆亚烷基任选被至少一个选自羟基、氧代和C₁-C₆烷氧基的取代基取代,

所述单环或双环系统任选被至少一个选自以下的取代基取代: 氧代、CN、OH、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、卤素、NR⁴⁷R⁴⁸、NO₂、OSO₂R⁴⁹、CO₂R⁵⁰、C(=NH)NH₂、C(O)NR⁵¹R⁵²、C(S)NR⁵³R⁵⁴、SC(=NH)NH₂、NR⁵⁵C(=NH)NH₂、S(O)_vR²¹、SO₂NR⁵⁶R⁵⁷、被一个或多个F原子取代的C₁-C₃烷氧基和被SO₂R⁵⁸取代或被一个或多个F原子取代的C₁-C₃烷基; 所述C₁-C₆烷基任选进一步被至少一个选自以下的取代基取代: 氟基、羟基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷硫基和

$C(O)NR^{22}R^{23}$;

或者 R^5 表示H;

R^{20} 表示氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基羰基或 C_1 - C_6 烷氧基羰基;

R^{21} 表示氢、 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_8 环烷基; 所述烷基或环烷基任选进一步被一个或多个独立选自以下的基团所取代: OH、CN、 C_1 - C_3 烷氧基和 $CONR^{59}R^{60}$;

R^{37} 和 R^{38} 独立地表示H、 C_1 - C_6 烷基、甲酰基或 C_2 - C_6 烷酰基;

R^{47} 和 R^{48} 独立地表示H、 C_1 - C_6 烷基、甲酰基、 C_2 - C_6 烷酰基、 $S(O)_qR^{61}$ 或 $SO_2NR^{62}R^{63}$; 所述烷基任选进一步被卤素、CN、 C_1 - C_4 烷氧基或 $CONR^{64}R^{65}$ 取代;

R^{41} 和 R^{61} 独立地表示H、 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_6 环烷基;

p是0、1或2;

q是0、1或2;

r是0、1或2;

t是0、1或2;

w是0、1或2;

x是0、1或2;

v是0、1或2;

R^{16} 、 R^{17} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 、 R^{49} 、 R^{50} 、 R^{51} 、 R^{52} 、 R^{53} 、 R^{54} 、 R^{55} 、 R^{56} 、 R^{57} 、 R^{58} 、 R^{59} 、 R^{60} 、 R^{62} 、 R^{63} 、 R^{64} 、 R^{65} 和 R^{66} 各自独立地表示氢或 C_1 - C_6 烷基。

2.权利要求1所述的化合物, 其中基团 R^{14} 和2-吡啶酮环基团以1,2-位关系键接于5-元环W上。

3.权利要求1或权利要求2所述的化合物, 其中 R^3 表示苯基, 该苯基被一个或两个独立选自F、Cl、CN、 NO_2 和 CF_3 的取代基取代。

4.权利要求1至3中任意一项所述的化合物, 其中 R^{14} 表示苯基或吡啶基, 所述苯基或吡啶基任选被一个或两个独立选自F、Cl、CN和 CF_3 的取代基取代。

5.权利要求1至4中任意一项所述的化合物, 其中 R^5 表示被 $S(O)_vR^{21}$ 取代的苯基或吡啶基, 其中v表示整数2。

6.权利要求1至5中任意一项所述的化合物, 其中X表示未被取代的 C_1 - C_2

亚烷基。

7.权利要求1至4中任意一项或权利要求6所述的化合物，其中R⁵表示H。

8.权利要求1中所定义的式(I)化合物以及其中任一化合物的药学上可接受的盐，所述化合物选自：

5-[1-(4-氰基苯基)-1H-吡唑-5-基]-N,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺；

5-[1-(4-氰基苯基)-1H-吡唑-5-基]-6-甲基-N-[4-(甲磺酰基)苄基]-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺；

5-[2-氨基-5-(4-氯苯基)-1,3-噁唑-4-基]-N,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺；

5-[4-(4-氯苯基)-1,3-噁唑-5-基]-N,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺；

5-[2-氨基-5-(4-氰基苯基)-1,3-噁唑-4-基]-N,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺；

1-(3-氯-4-氟苯基)-5-[1-(4-氰基苯基)-1H-吡唑-5-基]-N,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺；

5-[2-(4-氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-6-甲基-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1,2-二氢吡啶-3-羧酸甲基酰胺；

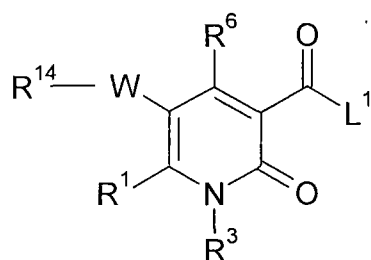
5-[2-(4-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-6-甲基-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1,2-二氢吡啶-3-羧酸甲基酰胺；

5-[3-(4-氰基-苯基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-6-甲基-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1,2-二氢吡啶-3-羧酸甲基酰胺；以及

5-[1-(4-氰基苯基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-N,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺。

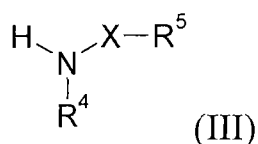
9.制备权利要求1中所定义的式(I)化合物或其药学上可接受盐的方法，所述方法包括，

(a)使式(II)的化合物与式(III)化合物反应，



(II)

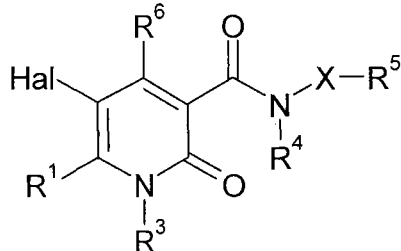
其中 L^1 表示离去基团(例如卤素或羟基), 并且 R^1 、 R^3 、 R^6 、 R^{14} 和 W 如式(I)中所定义,



(III)

其中 X 、 R^4 和 R^5 如式(I)中所定义; 或者

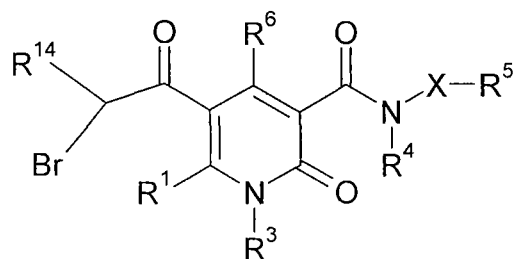
(b)使式(IV)化合物与亲核试剂 R^{14} - W - M 反应, 其中 R^{14} 和 W 如式(I)中所定义并且 M 表示有机锡或有机硼酸基团;



(IV)

其中 Hal 表示卤素原子并且 X 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 如式(I)中所定义; 或者

(c)当 W 表示噻唑基或咪唑基时, 使式(V)化合物与硫脲或甲酰胺分别进行反应,



(V)

其中X、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶和R¹⁴如式(I)中所定义；

并且任选在(a)、(b)或(c)之后进行一个或多个如下步骤：

- 将所得化合物转化为本发明的其它化合物
- 形成所述化合物药学上可接受的盐。

10.一种药物组合物，其包含权利要求1至8中任意一项所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐，并且含有药学上可接受的助剂、稀释剂或载体。

11.一种制备权利要求10所述的药物组合物的方法，所述方法包括将权利要求1至8中任意一项所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐与药学上可接受的助剂、稀释剂或载体混合。

12.权利要求1至8中任意一项所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐，用于治疗。

13.权利要求1至8中任意一项所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗对嗜中性白细胞弹性蛋白酶活性的调节是有益的人类疾病或病症的药物中的用途。

14.权利要求1至8中任意一项所述的式(I)化合物或其可药用盐在制备用于治疗如下疾病的药物中的用途，所述疾病为：成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、囊性纤维化、肺气肿、支气管炎包括慢性支气管炎、支气管扩张、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺动脉高血压症、哮喘包括顽固性哮喘、鼻炎、牛皮癣、缺血-再灌注损伤、类风湿性关节炎、骨关节炎、系统性炎症反应综合征(SIRS)、慢性创伤、癌症、动脉粥样硬化、消化性溃疡、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎或胃粘膜损伤。

15.治疗对嗜中性白细胞弹性蛋白酶活性的抑制是有益的疾病或病症或者降低对嗜中性白细胞弹性蛋白酶活性的抑制是有益的疾病或病症风险的方法，所述方法包括向有此需要的患者给予治疗有效量的权利要求1至8中任意一项所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

16.治疗炎性疾病或病症或者降低炎性疾病或病症风险的方法，所述方法包括向有此需要的患者给予治疗有效量的权利要求1至8中任意一项所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

17.权利要求15或权利要求16所述的方法，其中所述疾病或病症是成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、囊性纤维化、肺气肿、支气管炎包括慢性支气管炎、支气管扩张、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺动脉高血压症、哮喘包括顽固性

哮喘、鼻炎、牛皮癣、缺血-再灌注损伤、类风湿性关节炎、骨关节炎、系统性炎性反应综合征(SIRS)、慢性创伤、癌症、动脉粥样硬化、消化性溃疡、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎以或胃粘膜损伤。

用于治疗对嗜中性白细胞弹性蛋白酶活性的抑制是有益的疾病或病症的2-吡啶酮衍生物

技术领域

本发明涉及2-吡啶酮(2-pyridione)衍生物,它们的制备方法,含有它们的药物组合物以及它们在治疗中的用途。

背景技术

弹性蛋白酶可能是体内最有破坏性的酶,其具有降解几乎全部结缔组织组分的能力。许多病理病症都已经暗含了由弹性蛋白酶引起的非受控蛋白水解降解作用。人嗜中性弹性蛋白酶(Human neutrophil elastase, hNE)是丝氨酸蛋白酶胰凝乳蛋白酶超家族中的一员,所述人嗜中性弹性蛋白酶是一种贮存在嗜中性嗜苯胺蓝颗粒中的33-KDa酶。在嗜中性白细胞中,NE的浓度超过5mM并且其总细胞量据估计高达3 pg。一旦激活,NE迅速从颗粒释放进入细胞间隙中,有一部分与嗜中性白细胞细胞质膜保持结合(参见Kawabat等人, 2002, Eur. J. Pharmacol. 451, 1-10)。NE主要的胞内生理功能是降解由嗜中性白细胞吞噬的外来有机分子,而胞外弹性蛋白酶的主要靶标是弹性蛋白(Janoff and Scherer, 1968, J. Exp. Med. 128, 1137-1155)。与其它蛋白酶(例如,蛋白酶3)相比,NE能够降解几乎所有的胞外基质和关键血浆蛋白,在这一点上,它是独一无二的(参见Kawabat 等人, 2002, Eur. J. Pharmacol. 451,1-10)。它降解多种胞外基质蛋白质,例如弹性蛋白、3型和4型胶原、层粘连蛋白、纤连蛋白、细胞因子等等(Ohbayashi,H., 2002, Expert Opin. Investig. Drugs, 11, 965-980)。NE是在慢性肺病(包括上皮损伤)中所观察到多种病变的主要共同介质(mediator)(Stockley, R.A. 1994, Am. J. Resp. Crit. Care Med. 150, 109-113)。

NE的破坏性角色几乎在40多年前就已经确定下来,当时Laurell和Eriksson报道了慢性病气流阻塞和肺气肿与血清 α_1 -抗胰蛋白酶缺陷有关(Laurell and Eriksson, 1963, Scand. J. Clin. Invest. 15, 132-140)。随后, α_1 -抗胰蛋白酶被确定为最重要的人NE的内源性抑制剂。人们认为,人NE和内源性

抗蛋白酶之间的失恒是导致肺组织中存在过量人NE的原因，而过量人NE被认为是慢性阻塞性肺病(COPD)的主要致病因素。如同主要在肺气肿中所观察到的那样，过量的人NE表现出显著的破坏性行为(destructive profile)，主动参与破坏正常的肺结构，接着不可逆地扩大呼吸气腔(respiratory airspace)。在 α_1 -蛋白酶抑制剂缺陷小鼠中，肺中嗜中性白细胞募集度增加，这种增加与增加的肺弹性蛋白酶负担和肺气肿相关(Cavarra 等人, 1996, *Lab. Invest.* 75, 273-280)。支气管肺泡灌洗液中NE α_1 -蛋白酶抑制剂复合物水平较高的个体与较低水平的个体相比，前者在肺功能方面显示出显著加速的衰退(Betsuyaku 等人, 2000, *Respiration*, 67, 261-267)。经由气管在大鼠中滴注人NE会导致肺出血、急性期间(acute phase)的嗜中性白细胞积聚和慢性期间(chronic phase)的肺气肿性改变(Karaki 等人, 2002, *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 166, 496-500)。研究已经表明，可通过用NE抑制剂进行预处理来抑制由NE引起的仓鼠的急性期肺气肿和肺出血(Fujie 等人, 1999, *Inflamm. Res.* 48, 160-167)。

COPD的主要病理特征是嗜中性白细胞主导的气道炎症和气道粘液阻塞，包括囊性纤维化和慢性支气管炎。NE破坏粘蛋白的产生，导致气道的粘液阻塞。据报道，NE增加主要呼吸性粘蛋白基因即MUC5AC的表达(Fischer, B.M & Voynow, 2002, *Am. J. Respir. Cell Biol.*, 26, 447-452)。经气雾剂向豚鼠给予NE，在接触的20分钟之内会产生大范围的上皮损伤(Suzuki 等人, 1996, *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 153, 1405-1411)。此外，NE在体外会降低人呼吸上皮纤毛的搏动频率(beat frequency)(Smallman 等人, 1984, *Thorax*, 39, 663-667)，这与在COPD患者中观察到的粘液纤毛清除降低相一致(Currie 等人, 1984, *Thorax*, 42, 126-130)。在仓鼠气道中滴注NE导致粘液腺增生(Lucey 等人, 1985, *Am. Resp. Crit. Care Med.*, 132, 362-366)。在哮喘的分泌亢进中同样暗含了NE的作用。在变应原致敏的豚鼠急性哮喘模型中，NE抑制剂阻止了杯状细胞脱粒和粘液分泌亢进(Nadel 等人, 1999, *Eur. Resp. J.*, 13, 190-196)。

同样已经表明，NE在肺纤维化的发病机理中起了一定作用。在肺纤维化患者的血清中，NE: α_1 -蛋白酶抑制剂复合物增加，这与这些患者的临床参数相关联(Yamanouchi 等人, 1998, *Eur. Resp. J.*, 11, 120-125)。在人肺纤维化的鼠科模型中，NE抑制剂降低了博来霉素诱导的肺纤维化(Taooka 等人,

1997, *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 156, 260-265)。进一步地,研究者已经证明,NE缺陷小鼠对博来霉素诱导的肺纤维化具有抗性(Dunsmore 等人, 2001, *Chest*, 120, 35S-36S)。已经发现,在发展成为ARDS的患者中血浆NE水平升高,这暗示了NE在早期ARDS疾病发病机理中的重要性(Donnelly 等人, 1995, *Am. J. Res. Crit. Care Med.*, 151, 428-1433)。在肺癌区域中,抗蛋白酶和与抗蛋白酶复合的NE增加(Marchandise 等人, 1989, *Eur. Resp. J.* 2, 623-629)。近期研究已经证明,NE基因启动子区域的多形性与肺癌的发展相关(Taniguchi 等人, 2002, *Clin. Cancer Res.*, 8, 1115-1120)。

由内毒素引起的试验动物急性肺损伤与NE水平的上升有关(Kawabata, 等人, 1999, *Am. J. Resp. Crit. Care.*, 161, 2013-2018)。已经证明,由气管内注入脂多糖引起的小鼠急性肺炎提高了支气管肺泡灌洗液中NE的活性,通过NE抑制剂可以显著地抑制所述活性(Fujie 等人, 1999, *Eur. J. Pharmacol.*, 374, 117-125; Yasui, 等人, 1995, *Eur. Resp. J.*, 8, 1293-1299)。在由肿瘤坏死因子 α (TNF α)和(肉豆蔻酸佛波醇酯)醋酸酯(phorbol myristate acetate, PMA)导致的离体灌注兔肺急性肺损伤模型中观察到嗜中性白细胞诱导的肺微血管渗透性增加,NE同样在其中扮演了重要角色(Miyazaki 等人, 1998, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 157, 89-94)。

同样,已经有人提出NE在野百合碱诱导的肺血管壁增厚和心脏肥大中扮演角色(Molteni 等人, 1989, *Biochemical Pharmacol* 38, 2411-2419)。丝氨酸弹性蛋白酶抑制剂能逆转野百合碱诱导的肺动脉高血压和大鼠肺动脉的重塑(Cowan 等人, 2000, *Nature Medicine.*, 6, 698-702)。近期研究已经表明,丝氨酸弹性蛋白酶即NE或血管弹性蛋白酶是香烟烟雾(cigarette smoke)诱导的豚鼠小肺动脉肌化中的重要因素(Wright 等人, 2002, *Am. J. respir. Crit. Care Med.*, 166, 954-960)。

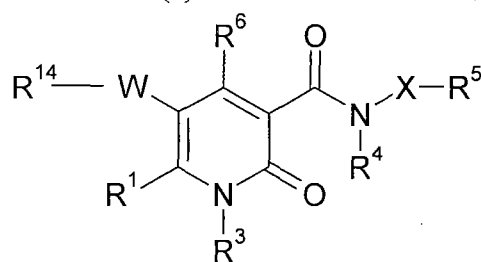
NE在实验性脑缺血损伤(Shimakura 等人, 2000, *Brain Research.*, 858, 55-60)、局部缺血-再灌注性肺损伤(Kishima 等人, 1998, *Ann. Thorac. Surg.* 65, 913-918)以及大鼠心脏心肌缺血(Tiefenbacher 等人, 1997, *Eur. J. Physiol.*, 433, 563-570)中扮演了重要角色。在炎症性肠病中,例如,在克罗恩氏病(Crohn's disease)和溃疡性结肠炎中,人NE在血浆中的水平显著高于正常水平(Adeyemi et al., 1985, *gut*, 26, 1306-1311)。此外,也有人已经提出类风湿性关节炎发病机理中有NE参与的假设(Adeyemi 等人, 1986, *Rheumatol.Int.*,

6,57)。胶原诱导的小鼠关节炎发展可由NE抑制剂来抑制(Kakimoto 等人, 1995, Cellular Immunol. 165, 26-32)。

因而, 人NE是已知的最具破坏性的丝氨酸蛋白酶之一, 其涉及各种炎症性疾病。人NE的重要内源性抑制剂是 α_1 -抗胰蛋白酶。人们认为, 人NE和抗蛋白酶之间的失衡会产生过量的人NE, 这导致非受控的组织破坏。可通过降低-抗胰蛋白酶可用性(availability)来扰乱蛋白酶/抗蛋白酶的平衡, 所述 α_1 -抗胰蛋白酶可用性的降低即可以通过用氧化剂(例如香烟烟雾)灭活来实现, 也可以因遗传上不能产生足够的血清水平而产生。人NE已经牵涉多种疾病的促进或恶化, 这些疾病例如肺气肿、肺纤维化、成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、局部缺血再灌注损伤、类风湿性关节炎以及肺动脉高压。

发明内容

根据本发明, 其因此提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,



(I)

其中

R¹表示氢或C₁-C₆烷基;

W表示包含至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的5-元杂环基团, 其中至少一个环碳原子可任选被羰基替代; 并且其中所述杂环基团任选被至少一个选自如下的取代基取代: 卤素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、CN、OH、NO₂、被一个或多个F原子取代的C₁-C₃烷基、被一个或多个F原子取代的C₁-C₃烷氧基、NR¹⁰R¹¹、C≡CR¹⁵、CONR¹⁶R¹⁷、CHO、C₂-C₄烷酰基、S(O)_xR¹⁸和OSO₂R¹⁹;

R¹⁴表示苯环或包含1至3个环氮原子的6-元杂芳环; 所述苯环或杂芳环任选被至少一个选自如下的取代基取代: 卤素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、CN、OH、NO₂、被一个或多个F原子取代的C₁-C₃烷基、被一个或多个F原子取代的C₁-C₃烷氧基、NR¹²R¹³、C≡CR³⁰、CONR³¹R³²、CHO、C₂-C₄烷酰基、S(O)_pR³³和OSO₂R³⁴;

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地表示H、 C_1 - C_6 烷基、甲酰基或 C_2 - C_6 烷酰基；或者基团- $NR^{10}R^{11}$ 或- $NR^{12}R^{13}$ 一起表示5至7元氮杂环基团(azacyclic ring)，该氮杂环基团任选含有另一个选自O、S和 NR^{26} 的杂原子；

R^{15} 和 R^{30} 独立地表示H、 C_1 - C_3 烷基或 $Si(CH_3)_3$ ；

R^{18} 、 R^{19} 、 R^{33} 和 R^{34} 独立地表示H或 C_1 - C_3 烷基；所述烷基任选被一个或多个F原子取代；

R^6 表示H或F；

R^3 表示苯环或包含1至3个独立选自O、S和N的杂原子的五-或六-元杂芳环；所述苯环或杂芳环任选被至少一个选自如下的取代基取代：卤素、 C_1 - C_6 烷基、氰基、 C_1 - C_6 烷氧基、硝基、甲基羰基、 $NR^{35}R^{36}$ 、被一个或多个F原子取代的 C_1 - C_3 烷基或被一个或多个F原子取代的 C_1 - C_3 烷氧基；

R^{35} 和 R^{36} 独立地表示H或 C_1 - C_3 烷基；所述烷基任选进一步被一个或多个F原子取代；

R^4 表示氢或 C_1 - C_6 烷基，所述烷基任选被至少一个选自氟、羟基和 C_1 - C_6 烷氧基的取代基取代；

X 表示单键、O、 NR^{24} 或基团- C_1 - C_6 亚烷基-Y-，其中Y表示单键、氧原子、 NR^{24} 或 $S(O)_w$ ；并且所述亚烷基任选进一步被至少一个选自下列的取代基取代：OH、卤素、CN、 $NR^{37}R^{38}$ 、 C_1 - C_3 烷氧基、 $CONR^{39}R^{40}$ 、 CO_2R^{66} 、 SO_2R^{41} 和 $SO_2NR^{42}R^{43}$ 取代；

或者 R^4 和 X 结合在一起，使得基团- NR^4X 共同表示5至7元氮杂环基团(azacyclic ring)，所述氮杂环基团任选含有另一个选自O、S和 NR^{44} 的杂原子；所述环任选被 C_1 - C_6 烷基或 $NR^{45}R^{46}$ 取代；所述烷基任选进一步被OH取代；

R^5 表示单环系统，所述单环系统选自：

i) 苯氧基，

ii) 苯基，

iii) 5-或6-元杂芳环基团，该杂芳环基团包含至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子，

iv) 饱和或部分不饱和的 C_3 - C_6 环烷基环基团，或者

v) 饱和或部分不饱和的4-至7-元杂环基团，该杂环基团包含至少一个选自氧、 $S(O)_r$ 和 NR^{20} 的环杂原子，其中至少一个环碳原子可以任选被羰基替代，或者 R^5 表示双环系统，其中所述两个环独立地选自以上ii)、iii)、iv)和v)

中定义的单环系统，其中两个环稠合在一起、彼此直接键接或者彼此被连接基团(likergroup)隔离，所述连接基团选自氧、 $S(O)_t$ 或 C_1-C_6 亚烷基，所述亚烷基任选包含一个或多个选自氧、硫和 NR^{27} 的内部或末端杂原子并且任选被至少一个选自羟基、氧代和 C_1-C_6 烷氧基的取代基取代，

所述单环或双环系统任选被至少一个选自以下的取代基取代：氧代、CN、OH、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、 $NR^{47}R^{48}$ 、 NO_2 、 OSO_2R^{49} 、 CO_2R^{50} 、 $C(=NH)NH_2$ 、 $C(O)NR^{51}R^{52}$ 、 $C(S)NR^{53}R^{54}$ 、 $SC(=NH)NH_2$ 、 $NR^{55}C(=NH)NH_2$ 、 $S(O)_vR^{21}$ 、 $SO_2NR^{56}R^{57}$ 、被一个或多个F原子取代的 C_1-C_3 烷氧基和被 SO_2R^{58} 取代或被一个或多个F原子取代的 C_1-C_3 烷基；所述 C_1-C_6 烷基任选进一步被至少一个选自以下的取代基取代：氰基、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷硫基和 $C(O)NR^{22}R^{23}$ ；

或者 R^5 也可以表示H；

R^{20} 表示氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基羰基或 C_1-C_6 烷氧基羰基；

R^{21} 表示氢、 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_8 环烷基；所述烷基或环烷基任选进一步被一个或多个独立选自以下的基团所取代：OH、CN、 C_1-C_3 烷氧基和 $CONR^{59}R^{60}$ ；

R^{37} 和 R^{38} 独立地表示H、 C_1-C_6 烷基、甲酰基或 C_2-C_6 烷酰基；

R^{47} 和 R^{48} 独立地表示H、 C_1-C_6 烷基、甲酰基、 C_2-C_6 烷酰基、 $S(O)_qR^{61}$ 或 $SO_2NR^{62}R^{63}$ ；所述烷基任选进一步被卤素、CN、 C_1-C_4 烷氧基或 $CONR^{64}R^{65}$ 取代；

R^{41} 和 R^{61} 独立地表示H、 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基；

p是0、1或2；

q是0、1或2；

r是0、1或2；

t是0、1或2；

w是0、1或2；

x是0、1或2；

v是0、1或2；

R^{16} 、 R^{17} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 、 R^{49} 、 R^{50} 、 R^{51} 、 R^{52} 、 R^{53} 、 R^{54} 、 R^{55} 、 R^{56} 、 R^{57} 、 R^{58} 、 R^{59} 、 R^{60} 、 R^{62} 、 R^{63} 、 R^{64} 、 R^{65} 和 R^{66} 各自独立地表示氢或 C_1-C_6 烷基。

在本说明书的上下文中，除非另有说明，否则烷基、烯基或炔基取代基或取代基团中的烷基部分可以为直链或支链。相似地，亚烷基也可以为直链或支链。

在W的定义中，5-元杂环系统可以具有脂环族或芳族性质，因而其可以是饱和的环状系统或部分不饱和的环状系统或者完全不饱和的环状系统。

R¹表示氢或C₁-C₆烷基(例如，甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基)。

在本发明的一个具体实施方案中，R¹表示C₁-C₄烷基或C₁-C₂烷基，尤其是甲基。

W表示含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的5-元杂环基团，其中至少一个环碳原子可任选被羰基替代；并且其中所述杂环基团任选被至少一个选自以下的取代基取代：卤素(例如，氟、氯、溴或碘)、C₁-C₄烷基(例如，甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基)、C₁-C₄烷氧基(例如，甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基或叔丁氧基)、氰基、OH、NO₂、被一个或多个F原子取代的C₁-C₃烷基(例如，CH₂F、CHF₂、CF₃、CH₂CH₂F、CH₂CF₃、CF₂CF₃、CH(CF₃)₂和CH₂CH₂CF₃)、被一个或多个F原子取代的C₁-C₃烷氧基(例如，OCH₂F、OCHF₂、OCF₃、OCH₂CH₂F、OCH₂CF₃、OCF₂CF₃、OCH(CF₃)₂和OCH₂CH₂CF₃)、NR¹⁰R¹¹、C≡CR¹⁵-C(O)NR¹⁶R¹⁷、CHO、C₂-C₄烷酰基(例如，甲基羰基(乙酰基)、乙基羰基、正丙基羰基或异丙基羰基)、-S(O)_xR¹⁸和OSO₂R¹⁹。

在一个实施方案中，基团R¹⁴和2-吡啶酮环基团以1,2-位置关系键合于5-元环W上。

在一个实施方案中，W表示5-元杂芳环基团，尤其是未经取代的5-元杂芳环基团。

可使用的5-元杂环基团系统(其可以是饱和的或部分不饱和的和或完全不饱和的)的实例包括以下基团中的任何一种：吡咯烷基、四氢呋喃基、吡咯啉、咪唑烷基、咪唑啉基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡咯烷酮基、咪唑烷酮基、噁唑基、吡唑基、噻唑烷基、噻吩基、异噁唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡咯基、呋喃基、噻唑基、咪唑基、呋咱基、三唑基和四唑基。

基团W的优选环系包括吡唑基、噻唑基、噁唑基和咪唑基。

在一个实施方案中，W表示吡唑基、三唑基、噻唑基、噁唑基或咪唑基。

R^{14} 表示苯环或包含1至3个(例如, 一个、两个或三个)环氮原子的6-元杂芳环; 所述苯环或杂芳环任选被至少一个(例如, 一个、两个、三个或四个)选自以下的取代基取代: 卤素(例如, 氟、氯、溴或碘)、 C_1 - C_4 烷基(例如, 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基)、 C_1 - C_4 烷氧基(例如, 甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基或叔丁氧基)、CN、OH、 NO_2 、被一个或多个F原子取代的 C_1 - C_3 烷基(例如, CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2CH_2F 、 CH_2CF_3 、 CF_2CF_3 、 $CH(CF_3)_2$ 和 $CH_2CH_2CF_3$)、被一个或多个F原子取代的 C_1 - C_3 烷氧基(例如, OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 OCH_2CH_2F 、 OCH_2CF_3 、 OCF_2CF_3 、 $OCH(CF_3)_2$ 和 $OCH_2CH_2CF_3$)、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $C\equiv CR^{30}$ 、 $CONR^{31}R^{32}$ 、CHO、 C_2 - C_4 烷基(例如, 甲基羰基(乙酰基)、乙基羰基、正丙基羰基或异丙基羰基)、 $S(O)_pR^{33}$ 和 OSO_2R^{34} 。

包含1至3个环氮原子的6-元杂芳环基团的实例包括吡啶基、嘧啶基、咪唑基、吡嗪基和三嗪基。优选的环系是吡啶基。

在一个实施方案中, 相对于基团W, 基团 R^{14} 的芳环上的一个取代基应当位于4-(对)位。

在本发明的一个实施方案中, R^{14} 表示苯环或包含1至3个环氮原子的6-元杂芳环; 所述苯环或杂芳环任选被至少一个选自F、Cl、CN和 CF_3 的取代基取代。

在本发明的一个实施方案中, R^{14} 表示苯基或吡啶基; 所述环任选被至少一个选自F、Cl、CN和 CF_3 的取代基取代。

在本发明的一个实施方案中, R^{14} 表示任选被一个或两个独立选自F、Cl、CN和 CF_3 的取代基取代的苯基或吡啶基。

在本发明的一个实施方案中, R^{14} 表示苯基或吡啶基; 所述环被F、Cl或CN在4-(对)位取代并且任选被进一步取代。

在本发明的一个实施方案中, R^{14} 表示苯基或吡啶基; 所述环被F、Cl或CN在4-(对)位取代。

在一个实施方案中, R^6 为H或F。

R^3 表示苯环或包含1至3个(例如, 一个、两个或三个)独立选自O、S和N的杂原子的五-或六-元杂芳环; 所述苯环或杂芳环任选被至少一个(例如, 一个、两个、三个或四个)选自以下的取代基取代: 卤素(例如, 氟、氯、溴或碘)、 C_1 - C_6 烷基(例如, 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔

丁基、正戊基或正己基)、氰基、C₁-C₆烷氧基(例如, 甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基或正己氧基)、硝基、甲基羰基、NR³⁵R³⁶、被一个或多个F原子取代的C₁-C₃烷基(例如, CH₂F、CHF₂、CF₃、CH₂CH₂F、CH₂CF₃、CF₂CF₃、CH(CF₃)₂和CH₂CH₂CF₃)以及被一个或多个F原子取代的C₁-C₃烷氧基(例如, OCH₂F、OCHF₂、OCF₃、OCH₂CH₂F、OCH₂CF₃、OCF₂CF₃、OCH(CF₃)₂和OCH₂CH₂CF₃)。

在一个实施方案中, R³表示被至少一个独立选自下列取代基(例如, 一个、两个或三个取代基)取代的苯基或吡啶基环: 卤素、氰基、硝基、甲基、三氟甲基和甲基羰基。

在一个实施方案中, R³表示被一个或两个独立选自氟、氯、氰基、硝基和三氟甲基的取代基取代的苯基。

在另一个实施方案中, R³表示被一个或两个独立选自氟、氯和三氟甲基的取代基取代的苯基。

在另一个实施方案中, R³表示被三氟甲基取代基取代(优选在间位取代)的苯基。

在另一个实施方案中, R³表示在间位被Br、Cl、CF₃或CN取代的苯基。

R⁴表示氢或C₁-C₆烷基(例如, 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基), 所述烷基任选被至少一个独立选自下列的取代基(例如, 一个或两个取代基)取代: 氟、羟基和C₁-C₆烷氧基(例如, 甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基或正己氧基)。

在一个实施方案中, R⁴表示氢或C₁-C₄烷基, 所述烷基任选被一个或两个独立选自羟基和C₁-C₄烷氧基的取代基取代。

在另一个实施方案中, R⁴表示氢。

在本发明的一个实施方案中, X表示单键或基团-C₁-C₆亚烷基-Y-, 其中Y表示单键、氧原子、NR²⁴或S(O)_w; 所述亚烷基任选进一步被OH、卤素、CN、NR³⁷R³⁸、C₁-C₃烷氧基、CONR³⁹R⁴⁰、CO₂R⁶⁶、SO₂R⁴¹和SO₂NR⁴²R⁴³取代。

在本发明的一个实施方案中, X表示单键或基团-C₁-C₆亚烷基-Y-, 其中Y表示单键、氧原子、NR²⁴或S(O)_w; 所述亚烷基任选进一步被OH、卤素、CN、NR³⁷R³⁸、C₁-C₃烷氧基、CONR³⁹R⁴⁰、SO₂R⁴¹和SO₂NR⁴²R⁴³取代。

在本发明的一个实施方案中，X表示基团-C₁-C₆亚烷基-Y-，并且Y表示单键且所述亚烷基部分是直链或支链的C₁-C₆或C₁-C₄或C₁-C₂亚烷基，所述亚烷基任选被OH、卤素、CN、CO₂R⁶⁶或C₁-C₃烷氧基取代。

在本发明的一个实施方案中，X表示基团-C₁-C₆亚烷基-Y-，并且Y表示单键且亚烷基部分是直链或支链的C₁-C₆亚烷基或C₁-C₄亚烷基或C₁-C₂亚烷基，所述亚烷基任选被OH、卤素、CN、C₁-C₃烷氧基取代。

在本发明的另一个实施方案中，X表示未取代的C₁-C₂亚烷基，尤其是亚甲基。

在本发明的另一个实施方案中，X表示单键。

在本发明的一个实施方案中，R⁴和X结合在一起，使得基团-NR⁴X共同表示5至7元氮杂环基团(azacyclic ring)，该环任选含有另一个选自O、S和NR⁴⁴的杂原子；所述环任选被C₁-C₆烷基或NR⁴⁵R⁴⁶取代；所述烷基任选进一步被OH取代。

任选含有另一个选自O、S和NR⁴⁴的杂原子的5至7元氮杂环的实例包括吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉以及全氢氮杂萘(perhydroazepine)。

R⁵表示单环系统，所述单环系统选自：

i)苯氧基，

ii)苯基，

iii)5-或6-元杂芳环基团，该环包含至少一个(例如，一个、两个、三个或四个)独立选自氮、氧和硫的环杂原子，

iv)饱和或部分不饱和的C₃-C₆环烷基环基团，或者

v)饱和或部分不饱和的4-至7-元杂环基团，该环包含至少一个独立选自氧、S(O)_r和NR²⁰的环杂原子(例如一个、两个、三个或四个环杂原子)，其中至少一个环碳原子可以任选被羰基替代，

或者R⁵表示双环系统，其中所述两个环独立地选自以上ii)、iii)、iv)和v)中定义的单环系统，其中两个环稠合在一起、彼此直接键接或者彼此被连接基团隔离，所述连接基团选自氧、S(O)_r或C₁-C₆亚烷基，所述亚烷基任选包含一个或多个(例如，一个或两个)选自氧、硫和NR²⁷的内部或末端杂原子并且所述亚烷基任选被至少一个(例如，一个或两个)独立选自羟基、氧代和C₁-C₆烷氧基(例如，甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基或正己氧基)的取代基取代；

所述单环或双环系统任选被至少一个独立选自以下的取代基(例如, 一个、两个或三个取代基)取代(在环原子上): 氧代(例如, 形成N氧化物)、CN、OH、C₁-C₆烷基(例如, 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基)、C₁-C₆烷氧基(例如, 甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基或正己氧基)、卤素(例如, 氟、氯、溴或碘)、NR⁴⁷R⁴⁸、NO₂、OSO₂R⁴⁹、CO₂R⁵⁰、C(=NH)NH₂、C(O)NR⁵¹R⁵²、C(S)NR⁵³R⁵⁴、SC(=NH)NH₂、NR⁵⁵C(=NH)NH₂、-S(O)_vR²¹、SO₂NR⁵⁶R⁵⁷、被一个或多个F原子取代的C₁-C₃烷氧基(例如, OCH₂F、OCHF₂、OCF₃、OCH₂CH₂F、OCH₂CF₃、OCF₂CF₃、OCH(CF₃)₂和OCH₂CH₂CF₃)以及被SO₂R⁵⁸取代或被一个或多个F原子取代的C₁-C₃烷基(例如, CH₂SO₂R⁵⁸、CH₂CH₂SO₂R⁵⁸、CH(SO₂R⁵⁸)CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、CH₂CH₂F、CH₂CF₃、CF₂CF₃、CH(CF₃)₂和CH₂CH₂CF₃); 所述C₁-C₆烷基任选进一步被至少一个选自以下的取代基取代: 氰基、羟基、C₁-C₆烷氧基(例如, 甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基或正己氧基)、C₁-C₆烷硫基(例如, 甲硫基、乙硫基、正丙硫基、异丙硫基、正丁硫基、异丁硫基、叔丁硫基、正戊硫基或正己硫基)以及-C(O)NR²²R²³;

或者R⁵也可以表示氢。

5-或 6-元杂芳环基团的实例包括咪喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基和吡嗪基。优选的杂芳环基团包括异噁唑基、吡啶基、咪唑基和三唑基。

除非另有说明, 否则“饱和或部分不饱和的 C₃-C₆ 环烷基环”表示任选含有一个或多个双键的 3-至 6-元非芳族环烷基, 其实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环戊烯基和环己烯基。优选的环烷基是环丙基。

除非另有说明, 否则如上所述的“饱和或部分不饱和的 4-至 7-元杂环基团”表示任选含有一个或多个双键并且任选含有羰基的 4-至 7-元非芳族杂环基团, 所述非芳族杂环基团的实例包括四氢咪喃基、四亚甲基磺酰基、四氢吡喃基、4-氧代-4H-吡喃基(4H-吡喃-4-酮基)、吡咯烷基、3-吡咯啉基、咪唑烷基、1,3-二氧戊环基(1,3-二氧杂环戊烷基)、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、全氢氮杂萘基(hexamethyleneiminyl, 六亚甲基亚氨基)、吡咯

烷酮基和哌啶酮基。优选的饱和或部分不饱和 4-至 7-元杂环是吡咯烷酮基。

其中两个环稠合在一起、彼此直接键接或彼此被连接基团隔离的双环系统的实例包括：联苯基、噻吩基苯基、吡唑基苯基、苯氧基苯基、苯基环丙基、萘基、茛满基、喹啉基、四氢喹啉基、苯并呋喃基、吲哚基、异吲哚基、二氢吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、异喹啉基、色满基、茛基、喹唑啉基、喹喔啉基、苯并二氢吡喃基、异色满基(isocromanyl)、3H-吲哚基、1H-吲唑基、奎宁环基(quinuclidyl)、四氢萘基、二氢苯并呋喃基、吗啉-4-基苯基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基(1,3-benzodioxolyl)、2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基(benzodioxinyl)、1,3-苯并二噁英基(benzodioxinyl)以及 3,4-二氢-异色烯基。

在本发明的一个实施方案中， R^5 表示如上定义的取代单环系统。

在本发明的另一实施方案中， R^5 表示如上定义的取代双环系统。

在本发明的另一个实施方案中， R^5 表示 H。

在本发明的另一实施方案中， R^5 表示单环系统，所述单环系统选自：

i) 苯氧基，

ii) 苯基，

iii) 5-或 6-元杂芳环基团，该环包含一个或两个独立选自氮、氧和硫的环杂原子，

iv) 饱和或部分不饱和的 C_3 - C_6 环烷基环，或者

v) 饱和或部分不饱和的 4-至 7-元杂环基团，该杂环包含一个或两个独立选自氧、 $S(O)_r$ 和 NR^{20} 的环杂原子，其中至少一个环碳原子可以任选被羰基替代；

或者 R^5 表示双环系统，其中所述两个环独立选自以上ii)、iii)、iv)和v)中定义的单环系统，其中这两个环稠合在一起、彼此直接键接或者彼此被连接基团隔离，所述连接基团选自氧、亚甲基和 $S(O)_r$ ；

所述单环或双环系统被一个或两个独立选自OH、 $-S(O)_rR^{21}$ 和 C_1 - C_4 烷基的取代基取代。

在本发明更进一步的具体实施方式中， R^5 表示选自苯环或 5-或 6-元杂芳环的单环系统，所述杂芳环包含一个或两个独立选自氮和氧的环杂原子，所述单环系统被一个或两个独立选自OH、 $-S(O)_rR^{21}$ 和 C_1 - C_4 烷基的取代基取代。

在本发明更进一步的实施方案中， R^5 表示被 $-S(O)_vR^{21}$ 取代的苯基或吡啶基，其中 v 表示整数2。

在本发明更进一步的实施方案中， R^5 表示苯基，该苯基被一个或两个独立选自OH、 $-S(O)_vR^{21}$ 和 C_1 - C_4 烷基的取代基取代。

在本发明更进一步的实施方案中， R^5 表示H。

在本发明更进一步的实施方案中， R^5 表示未取代的 C_3 - C_6 环烷基环，尤其是环丙基。

在一个实施方案中， x 是2。

在一个实施方案中， p 是2。

在一个实施方案中， R^{10} 和 R^{11} 独立地表示H、 C_1 - C_3 烷基或 C_2 - C_3 烷基羰基。

在一个实施方案中， R^{12} 和 R^{13} 独立地表示H、 C_1 - C_3 烷基或 C_2 - C_3 烷基羰基。

在进一步的实施方案中， R^{20} 表示氢、甲基、乙基、甲基羰基(乙酰基)、乙基羰基、甲氧羰基或乙氧甲酰基。

在一个实施方案中， v 是2。

R^{21} 表示氢、 C_1 - C_6 烷基(例如，甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基)或 C_3 - C_8 环烷基(环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基)；所述烷基或环烷基任选进一步被一个或多个独立选自OH、CN、 C_1 - C_3 烷氧基和 $CONR^{59}R^{60}$ 的取代基取代。

在本发明的一个实施方案中， R^{21} 表示 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 环烷基。

在另一具体实施方案中， R^{21} 表示 C_1 - C_3 烷基(尤其是甲基、乙基或异丙基)或环丙基。

在另一具体实施方案中， R^{41} 表示 C_1 - C_3 烷基(尤其是甲基、乙基或异丙基)或环丙基。

在本发明的一个实施方案中， R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{30} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 、 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{47} 、 R^{48} 、 R^{61} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 、 R^{49} 、 R^{50} 、 R^{51} 、 R^{52} 、 R^{53} 、 R^{54} 、 R^{55} 、 R^{56} 、 R^{57} 、 R^{58} 、 R^{59} 、 R^{60} 、 R^{62} 、 R^{63} 、 R^{64} 、 R^{65} 和 R^{66} 各自独立地表示氢或 C_1 - C_3 烷基，尤其是甲基、乙基、1-丙基或2-丙基。

在本发明的一个实施方案中， R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{30} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 、 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{47} 、 R^{48} 、 R^{61} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 、 R^{49} 、 R^{50} 、 R^{51} 、 R^{52} 、 R^{53} 、 R^{54} 、 R^{55} 、

R^{56} 、 R^{57} 、 R^{58} 、 R^{59} 、 R^{60} 、 R^{62} 、 R^{63} 、 R^{64} 、 R^{65} 和 R^{66} 各自独立地表示氢或甲基。

在本发明的一个实施方案中， R^{66} 表示H。

在本发明的一个实施方案中，

R^1 表示甲基；

W 表示5-元杂芳环基团，并且基团 R^{14} 和2-吡啶酮环基团以1,2-位关系键接于所述5-元环 W 上；

R^{14} 表示苯基或吡啶基；所述环任选被至少一个选自F、Cl、CN和 CF_3 的取代基取代；

R^6 表示H；

R^3 表示被一个或两个独立选自氟、氯、氰基、硝基或三氟甲基的取代基取代的苯基；

R^4 表示氢；

X 表示未取代的 C_1 - C_2 亚烷基，尤其是亚甲基；并且

R^5 表示被一个或两个独立选自OH、 $-S(O)_vR^{21}$ 和 C_1 - C_4 烷基的取代基取代的苯基，其中 v 表示整数2。

在本发明的一个实施方案中，

R^1 表示甲基；

W 表示5-元杂芳环基团，并且基团 R^{14} 和2-吡啶酮环基团以1,2-位关系连接于所述5-元环 W 上；

R^{14} 表示苯基或吡啶基；所述环任选被至少一个选自F、Cl、CN和 CF_3 的取代基取代；

R^6 表示H；

R^3 表示被一个或两个独立选自氟、氯、氰基、硝基或三氟甲基的取代基取代的苯基；

R^4 表示氢；

X 表示未取代的 C_1 - C_2 亚烷基，尤其是亚甲基；并且

R^5 表示H。

在本发明的一个实施方案中，

R^1 表示甲基；

W 表示5-元杂芳环，并且基团 R^{14} 和2-吡啶酮环以1,2-位关系连接于所述

5-元环W上;

R^{14} 表示苯基或吡啶基; 所述环被F、Cl或CN在4-(对)位取代;

R^6 表示H;

R^3 表示在间位被Br、Cl、 CF_3 或CN取代的苯基;

R^4 表示氢;

X表示直链或支链的 C_1 - C_4 亚烷基, 其任选被OH、卤素、CN、 CO_2R^{66} 或 C_1 - C_3 烷氧基取代; 并且

R^5 表示H。

本发明化合物的实例包括如下化合物及其中任一化合物药学上可接受的盐, 所述化合物为:

5-[1-(4-氟基苯基)-1H-吡唑-5-基]-N,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;

5-[1-(4-氟基苯基)-1H-吡唑-5-基]-6-甲基-N-[4-(甲磺酰基)苄基]-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;

5-[2-氨基-5-(4-氯苯基-1,3-噁唑-4-基)]-N,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;

5-[4-(4-氯苯基)-1,3-噁唑-5-基]-N,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;

5-[2-氨基-5-(4-氟基苯基)-1,3-噁唑-4-基]-N,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;

1-(3-氯-4-氟苯基)-5-[1-(4-氟基苯基)-1H-吡唑-5-基]-N,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;

5-[2-(4-氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-6-甲基-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1,2-二氢吡啶-3-羧酸甲基酰胺;

5-[2-(4-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-6-甲基-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1,2-二氢吡啶-3-羧酸甲基酰胺;

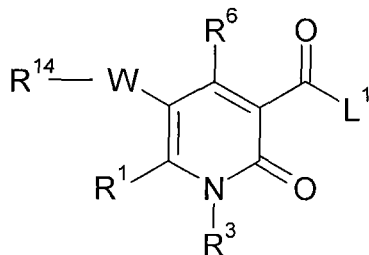
5-[3-(4-氟基-苯基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-6-甲基-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1,2-二氢吡啶-3-羧酸甲基酰胺; 和

5-[1-(4-氟基苯基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-N,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺。

本发明进一步提供了制备如上所定义的式(I)化合物或其药学上可接受

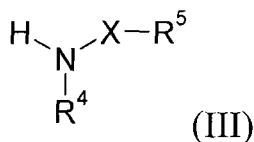
的盐的方法, 所述方法包括:

(a)使式(II)化合物与式(III)化合物反应,



(II)

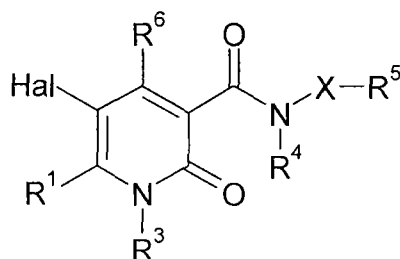
其中L¹表示离去基团(例如卤素或羟基), 并且R¹、R³、R⁶、R¹⁴和W如式(I)中所定义,



(III)

其中X、R⁴和R⁵如式(I)中所定义; 或者

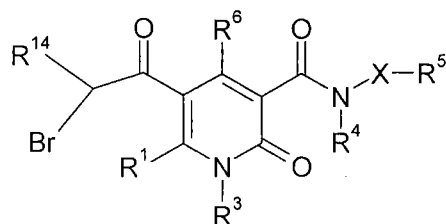
(b)使式(IV)化合物与亲核试剂R¹⁴-W-M反应, 其中R¹⁴和W如式(I)中所定义并且M表示有机锡或有机硼酸基团,



(IV)

其中Hal表示卤素原子并且X、R¹、R³、R⁴、R⁵和R⁶如式(I)中所定义; 或者,

(c)当W表示噻唑基或咪唑基时, 使式(V)化合物与硫脲或甲酰胺分别反应;



(V)

其中X、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶和R¹⁴如式(I)中所定义，

并且任选在(a)、(b)或(c)之后进行一个或多个如下步骤：

- 将所得化合物转化为本发明的其它化合物
- 生成所述化合物药学上可接受的盐。

在步骤(a)中，反应可以在有机溶剂（例如二氯甲烷或N-甲基吡咯烷酮）中，在例如0℃至溶剂沸点的温度便利地进行。如果必要或者需要的话，可以加入碱和/或偶联剂例如HATU(O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基铍六氟磷酸盐)、HOAT(1-羟基-7-氮杂苯并三唑)、HOBT(1-羟基苯并三唑水合物)或DIEA(N,N-二异丙基乙胺)。

在步骤(b)中，反应可以在有机溶剂(例如DMF、NMP或甲苯或它们的混合物)中，在高温(即，环境温度(20℃)以上；例如，在50℃至150℃的范围内)，并且在适当过渡金属催化剂(例如二(三-叔-丁基膦)钯)的存在下便利地进行。如果必要或需要的话，可以加入碱例如碳酸钾。

在步骤(c)中，可以通过在适当有机溶剂（例如乙腈）中，在例如50℃至150℃的温度一起加热两种起始原料来便利地进行反应。

本说明书的实施例部分中公开了制备式(I)化合物的具体方法。这些方法构成本发明的一个方面。

必要的起始原料是可商购的、在文献中已知的或者可以用已知技术制备。本说明书的实施例部分中公开了制备某些关键起始原料的具体方法，这些方法构成了本发明的一个方面。

式(II)、(IV)和(V)的某些中间体是新颖的。这些新颖的中间体形成了本发明的另一方面。

使用标准方法，可以将式(I)化合物转化为另外的式(I)化合物。

本领域技术人员将会理解，在本发明的方法中，某些官能团(例如羟基或氨基)可能需要用保护基保护。因此，式(I)化合物的制备可在适当的阶段

包括添加和/或除去一个或多个保护基。

在 'Protective groups in Organic Chemistry' (edited by J.W.F. McOmie, Plenum Press(1973))以及 'Protective groups in Organic Synthesis'(3rd edition, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience(1999))中描述了官能团的保护和脱保护。

以上式(I)化合物可以转化为其药学上可接受的盐, 优选酸加成盐, 例如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、醋酸酯、富马酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、丙酮酸盐、琥珀酸盐、草酸盐、甲磺酸盐或对甲苯磺酸盐。

式(I)化合物能够以立体异构形式存在。应当理解, 本发明涵盖了式(I)化合物全部几何和光学异构体(包括阻转异构体)及其混合物(包括外消旋物)的用途。互变异构体及其混合物的用途也构成本发明的一个方面。特别期望的是对映异构体纯的形式。

式(I)化合物以及它们药学上可接受的盐具有作为药物, 特别是作为丝氨酸蛋白酶(例如蛋白酶3和胰腺弹性蛋白酶, 尤其是人嗜中性白细胞弹性蛋白酶)调节剂的活性, 因此在炎症性疾病和病症的治疗或预防中是有利的。

式(I)化合物和它们药学上可接受的盐可用于治疗呼吸道疾病, 例如气道阻塞性疾病, 包括: 哮喘, 包括支气管哮喘、过敏性哮喘、内源性哮喘、外源性哮喘、运动诱发哮喘、药物诱发哮喘(包括阿司匹林和NSAID-诱发的)和粉尘诱发哮喘, 间歇性的和持续性的, 所有都是严重度的; 和其它原因的气道高反应性; 慢性阻塞性肺病(COPD); 支气管炎, 包括传染性支气管炎和嗜酸性支气管炎; 肺气肿; 支气管扩张; 囊性纤维化; 结节病; 农民肺和相关疾病; 超敏感性肺炎; 肺纤维化, 包括隐原性纤维化肺泡炎、特发性间质性肺炎、并发抗肿瘤治疗和慢性感染的纤维化, 包括结核病和喂鸽者病和其它真菌感染; 肺移植并发症; 肺脉管系统血管炎和血栓形成疾病; 和肺动脉高压; 镇咳活性, 包括治疗与气道炎症和分泌症状相关的久嗽和医源性咳嗽; 急性和慢性鼻炎, 包括药物性鼻炎和血管舒缩性鼻炎; 全年性鼻炎和季节性过敏性鼻炎, 包括神经性鼻炎(花粉症); 鼻息肉病; 急性病毒感染, 包括感冒和因呼吸道合胞病毒、流行性感冒、冠形病毒(包括SARS)和腺病毒引起的感染。

式(I)化合物和它们药学上可接受的盐可用于治疗骨和关节疾病如与骨

关节炎/骨关节病相关或包括骨关节炎/骨关节病的关节炎, 包括原发性和继发性关节炎, 例如先天性髋关节发育不良; 颈和腰脊椎炎及腰背痛和颈部疼痛; 类风湿性关节炎和斯蒂尔病(Still's disease); 血清阴性脊柱关节病, 包括强直性脊柱炎、牛皮癣性关节炎、反应性关节炎和未分化脊柱关节病; 脓毒性关节炎和其它感染相关的关节病和骨疾病, 例如结核病, 包括波特病(Potts' disease)和蓬塞综合征(Poncet's syndrome); 晶体诱发的急性和慢性滑膜炎, 包括尿酸盐沉积病、焦磷酸钙沉积病和钙磷灰石相关的腱、粘液囊和滑膜炎; 贝切特病(Behcet's disease); 原发性和继发性斯耶格伦综合征(Sjogren's syndrome); 全身性硬化和局限性硬皮病; 系统性红斑狼疮、混合性结缔组织病和未分化结缔组织病; 炎性肌病, 包括皮肌炎和多肌炎; 风湿性多肌痛; 幼年型关节炎, 包括分布在任何关节的特发性性关节炎及相关综合征和风湿热及其全身性并发症; 血管炎(vasculitis), 包括巨细胞性动脉炎、高安动脉炎(Takayasu's arteritis)、丘-施综合征(Churg-Strauss syndrome)、结节性多动脉炎、显微镜性多动脉炎和与病毒感染、超敏反应、冷球蛋白和异蛋白相关的血管炎; 腰背痛; 家族性地中海热、穆-韦综合征(Muckle-Wells syndrome)和家族性爱尔兰热(Familial Hibernian Fever)、菊池病(Kikuchi disease); 药物诱发性关节痛、腱炎和肌病;

式(I)化合物和它们药学上可接受的盐可用于治疗由损伤(例如运动损伤)或疾病引起的疼痛和结缔组织再造的肌肉骨骼疾病: 关节炎(例如类风湿性关节炎、骨关节炎、痛风或晶体性关节病)、其它关节疾病(例如椎间盘变性或颞下颌关节变性)、骨再造疾病(例如骨质疏松、佩吉特病(Paget's disease)或骨坏死)、多软骨炎、硬皮病、混合性结缔组织病、脊椎关节病或牙周病(例如牙周炎)。

式(I)化合物和它们药学上可接受的盐可用于治疗皮肤疾病如牛皮癣、特应性皮炎、接触性皮炎或其它湿疹性皮肤病及迟发型超敏反应; 植物性和光照性皮炎; 脂溢性皮炎、疱疹样皮炎、扁平苔癣、萎缩性硬化性苔癣、坏疽性脓皮症、皮肤结节病、盘状红斑狼疮、天疱疮、类天疱疮、大疱性表皮松解、荨麻疹、血管性水肿、血管炎、中毒性红斑、皮肤嗜酸粒细胞增多、斑秃、男性型脱发、斯威特综合征(Sweet's syndrome)、韦-克综合征(Weber-Christian syndrome)、多形性红斑; 蜂窝组织炎, 包括传染性和非传染性蜂窝组织炎; 脂膜炎; 皮肤淋巴瘤、非黑素瘤皮肤癌和其它发育不良

性损伤；药物诱发的疾病，包括固定性药疹；

式(I)化合物和它们药学上可接受的盐可用于治疗眼科疾病如睑炎；结膜炎，包括常年性过敏性结膜炎或春季过敏性结膜炎；虹膜炎；前色素层炎和后色素层炎；脉络膜炎；自身免疫；影响视网膜的变性或炎性疾病；眼炎，包括交感性眼炎；结节病；感染，包括病毒、真菌和细菌感染。

式(I)化合物和它们药学上可接受的盐可用于治疗胃肠道疾病如舌炎、龈炎、牙周炎；食管炎，包括返流；嗜酸性胃肠炎、肥大细胞增多、克罗恩病(Crohn's disease)、结肠炎包括溃疡性结肠炎、直肠炎、肛门瘙痒；腹部疾病、肠应激综合征、非炎性腹泻，以及具有远离肠作用的食物相关的变态反应(例如偏头痛、鼻炎或湿疹)；

式(I)化合物和它们药学上可接受的盐也可用于治疗心血管系统疾病如影响冠脉和外周循环的动脉粥样硬化；心包炎；心肌炎；炎性和自身免疫性心肌病，包括心肌结节病；缺血性再灌注损伤；心内膜炎、心瓣炎和主动脉炎，包括传染性(例如梅毒性)的；血管炎；近端和外周静脉的疾病，包括静脉炎和血栓形成包括深静脉血栓形成及静脉曲张的并发症。

式(I)化合物和它们药学上可接受的盐也可用于治疗肿瘤如对一般癌症的治疗，包括前列腺、乳腺、肺、卵巢、胰腺、肠和结肠、胃、皮肤和脑肿瘤及影响骨髓(包括白血病)和淋巴增生系统(例如何杰金(Hodgkin's)和非何杰金淋巴瘤)的恶性肿瘤；包括对转移性疾病和肿瘤复发及瘤外综合征的预防和治疗。

具体地，式(I)化合物以及它们药学上可接受的盐可用于治疗成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、囊性纤维化、肺气肿、支气管炎包括慢性支气管炎、支气管扩张、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺动脉高血压症、哮喘包括顽固性哮喘(refractive asthma)、鼻炎、牛皮癣、缺血-再灌注损伤、类风湿性关节炎、骨关节炎、系统性炎症反应综合征(SIRS)、慢性创伤、癌症、动脉粥样硬化、消化性溃疡、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎或胃粘膜损伤。

更具体地，式(I)化合物以及它们药学上可接受的盐可用于治疗慢性阻塞性肺病(COPD)、哮喘以及鼻炎。

甚至更具体地，式(I)化合物以及它们药学上可接受的盐可用于治疗慢性阻塞性肺病(COPD)。

因此，本发明提供如上定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐，用于

治疗。

在另一方面,本发明提供了如上定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗药物中的用途。

在另一方面,本发明提供了如上定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗人类疾病或病症的药物中的用途,在所述疾病或病症中,对嗜中性白细胞弹性蛋白酶活性的调节是有益的。

在另一方面,本发明提供了如上定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗炎症性疾病或病症的药物中的用途。

在另一方面,本发明提供了如上定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗如下疾病的药物中的用途:成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、囊性纤维化、肺气肿、支气管炎包括慢性支气管炎、支气管扩张、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺动脉高血压症、哮喘包括顽固性哮喘(refractive asthma)、鼻炎、牛皮癣、缺血-再灌注损伤、类风湿性关节炎、骨关节炎、系统性炎症反应综合征(SIRS)、慢性创伤、癌症、动脉粥样硬化、消化性溃疡、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎或胃粘膜损伤。

在另一方面,本发明提供了如上定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗慢性阻塞性肺病(COPD)的药物中的用途。

本说明书的上下文中,术语"治疗"还包括"预防",除非存在相反的具体说明。术语"治疗的"和"治疗地"也应相应解释。

预防应该与人员的治疗特别相关,这些人员先前患有过所述疾病或病症,或者被认为患上所述疾病或病症的危险增加。面临将发展成特定疾病或病症的风险的人员通常包括具有所述疾病或病症家族史的那些人员,或者已由遗传试验或筛选确定为特别易于发展成所述疾病或病症的那些人员。

本发明还提供了治疗对嗜中性白细胞弹性蛋白酶活性的抑制是有益的疾病或病症的方法,或者降低对嗜中性白细胞弹性蛋白酶活性的抑制是有益的疾病或病症风险的方法,所述方法包括该向有此需要的患者给予治疗有效量的如上定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

本发明仍然进一步提供了治疗炎症性疾病或病症的方法,或者降低炎症性疾病或病症风险的方法,所述方法包括向有此需要的患者给予治疗有效量的如上定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

本发明仍然进一步提供了治疗如下疾病的方法,或降低如下疾病危险的

方法：成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、囊性纤维化、肺气肿、支气管炎包括慢性支气管炎、支气管扩张、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺动脉高血压症、哮喘包括顽固性哮喘(refractive asthma)、鼻炎、牛皮癣、缺血-再灌注损伤、类风湿性关节炎、骨关节炎、系统性炎症反应综合征(SIRS)、慢性创伤、癌症、动脉粥样硬化、消化性溃疡、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎或胃粘膜损伤，所述方法包括向有此需要的患者给予治疗有效量的如上定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

本发明仍然进一步提供了治疗慢性阻塞性肺病(COPD)的方法，或者降低慢性阻塞性肺病(COPD)风险的方法，所述方法包括向有此需要的患者给予治疗有效量的如上定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

对于以上的治疗用途，所给予的剂量当然会随着所使用的化合物、给药方式、所需的治疗和适应症而变化。本发明化合物的日剂量可以为0.05mg/kg至100mg/kg。

式(I)化合物及其药学上可接受的盐可以独自使用，但通常以药物组合物的形式给药，在药物组合物中，式(I)化合物/盐(活性成分)与药学上可接受的助剂、稀释剂或载体相结合。例如，在"Pharmaceuticals-The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988中描述了选择并且制备适当药物制剂的常规方法。

根据给药方式的不同，所述药物组合物优选包含0.05至99w%(重量百分比)的活性成分，更优选0.05至80w%，仍然更优选0.10至70w%，并且甚至更优选0.10至50%w的活性成分，所有重量百分比都以组合物的总重量计。

本发明还提供了药物组合物，该组合物含有如上定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐，及含有药学上可接受助剂、稀释剂或载体。

本发明进一步提供了制备本发明药物组合物的方法，该方法包括将如上定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐与药学上可接受的助剂、稀释剂或载体混合。

药物组合物可以采用如下形式局部给药(例如给药至皮肤或肺和/或气道)：例如，乳膏剂、溶液、悬浮剂、七氟烷烃(HFA)气雾剂和干粉制剂，例如，在称为Turbuhaler®的吸入装置中的制剂；或者全身给药，例如采用如下形式口服给药：片剂、胶囊剂、糖浆剂、粉末剂或颗粒剂；或者以溶液或混悬剂的形式非肠道给药；或者皮下给药；或者以栓剂的形式直肠给药；或者

透皮给药。

本发明化合物的干粉制剂和加压HFA气雾剂可以通过口服或鼻吸入来给药。对于吸入而言，希望将化合物精细粉碎(finely divided)。经精细粉碎的化合物优选具有小于10 μ m的质量中值直径，并且可借助于分散剂悬浮在推进剂混合物中，所述分散剂例如C₈-C₂₀脂肪酸或其盐(例如，油酸)、胆汁盐、磷脂、烷基糖(alkyl saccharide)、全氟化表面活性剂或聚乙氧基化表面活性剂、或其它药学上可接受的分散剂。

本发明化合物也可以通过干粉吸入器来给药。所述吸入器可以是单剂量吸入器或多剂量吸入器，并且可以是呼吸驱动的干粉吸入器。

一种可能性是将精细粉碎的本发明化合物和载体物质混合，所述载体物质为例如，单-、二-或多糖、糖醇或另一种多元醇。合适的载体为糖，例如，乳糖、葡萄糖、棉子糖、松三糖、乳糖醇、麦芽糖醇、海藻糖、蔗糖、甘露醇；以及淀粉。可选择地，可以用另一种物质对精细粉碎的化合物包衣。也可以将粉末混合物分装在硬胶囊中，每个都含有所需剂量的活性化合物。

另一可能性是将精细粉碎的粉末加工成球体，其在吸入步骤期间破碎。可将这种球化粉末填入多剂量吸入器的药物存储器中，例如，填入称为Turbuhaler[®]的吸入器中，其中定量加料器(dosing unit)计量出所需剂量，然后由患者吸入。使用这种系统，活性成分在有或没有载体物质的情况下都能被传递至患者。

就口服而言，本发明化合物可与如下物质混合：助剂或载体，例如，乳糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露醇；淀粉，例如，马铃薯淀粉、玉米淀粉或支链淀粉；纤维素衍生物；粘合剂，例如，明胶或聚乙烯吡咯烷酮；和/或润滑剂，例如，硬脂酸镁、硬脂酸钙、聚乙二醇、蜡、石蜡，等等，然后压制成片。如果需要包衣片，可用浓缩的糖液对如上所述制备的片芯进行包衣，所述糖液可以包含，例如，阿拉伯胶、明胶、滑石以及二氧化钛。可选择地，也可以用溶于易挥发有机溶剂中的合适聚合物对片剂进行包衣。

就制备软胶囊剂而言，可以将本发明的化合物与例如植物油或聚乙二醇混合。硬胶囊剂可以含有化合物的颗粒，使用上述用于片剂的赋形剂。也可将本发明化合物的液体或半固体制剂填入硬胶囊剂中。

用于口服的液体制剂可以是糖浆或混悬剂的形式，例如，是包含本发明化合物的溶液，余量是糖和如下物质的混合物：乙醇、水、甘油和丙二醇。

任选地,这种液体制剂可以包含着色剂、调味剂、甜味剂和/或作为增稠剂的羧甲基纤维素或者其它本领域技术人员已知的赋形剂。

本发明化合物也可以与其它用于治疗上述病症的化合物联合给药。

因此,本发明进一步涉及联合治疗法,其中将本发明化合物或其药学上可接受的盐,或含有本发明化合物的药物组合物或药物制剂与另一种或多种治疗剂同时或顺序给药,或者以联合制剂的形式给药,以用于治疗一种或更多种所列病症的。

特别地,就炎症性疾病的治疗而言,例如(但不限于)类风湿性关节炎、骨性关节炎、哮喘、过敏性鼻炎、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、牛皮癣和炎症性肠病,本发明化合物可以与下列试剂联用:

非甾族抗炎剂(以下称为NSAID),包括非选择性的环氧合酶COX-1/COX-2抑制剂,不论局部或全身应用(例如吡罗昔康,双氯芬酸,丙酸类例如萘普生、氟比洛芬、非诺洛芬、酮洛芬和布洛芬,芬那酸类例如甲芬那酸、消炎痛(Indomethacin)、舒林酸,阿扎丙酮(azapropazone),吡唑酮例如保泰松,水杨酸盐例如阿斯匹林);选择性COX-2抑制剂(例如美洛昔康、塞来考昔、罗非考昔、伐地考昔、鲁马考昔(lumaprocoxib)、帕来考昔和依托考昔);环氧合酶抑制一氧化氮供体(CINOD);糖皮质激素类固醇(无论通过局部、口服、肌内、静脉内或关节内的路径给药);甲氨蝶呤,来氟米特;羟氯喹,d-青霉胺,金诺芬或其它非肠道的或口服的黄金制剂;镇痛药;双醋瑞因(diacerein);关节内疗法例如透明质酸衍生物;和营养增补剂例如葡糖胺。

本发明更进一步涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐与下列细胞因子或细胞因子功能激动剂或拮抗剂(包括作用于细胞因子信号传导途径例如SOCS系统调节剂的药物)的联用:包括 α -、 β -和 γ -干扰素;胰岛素类生长因子I型(IGF-1);白介素(IL)包括IL1至23,和白介素拮抗剂或抑制剂例如阿那白滞素;肿瘤坏死因子 α (TNF- α)抑制剂例如抗肿瘤坏死因子单克隆抗体(例如英夫利昔单抗(infliximab);阿达木单抗(adalimumab),和CDP-870)和TNF受体拮抗剂包括免疫球蛋白分子(例如依那西普)和低分子量药物例如己酮可可碱(pentoxifylline)。

另外,本发明涉及本发明化合物或其药学上可接受的盐与靶向B-淋巴细胞(例如CD20(利妥昔单抗(rituximab))、MRA-aIL16R)和T-淋巴细胞(CTLA4-Ig、HuMax Il-15)的单克隆抗体的联用。

本发明进一步涉及本发明化合物或其药学上可接受的盐与下列趋化因子受体功能调节剂的联用，例如CCR1、CCR2、CCR2A、CCR2B、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10和CCR11(C-C家族)；CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4和CXCR5(C-X-C家族)；和CX₃CR1(C-X₃-C家族)的拮抗剂。

本发明更进一步涉及本发明化合物或其药学上可接受的盐与下列抑制剂的联用：基质金属蛋白酶抑制剂，即溶基质蛋白酶(stromelysins)、胶原酶和明胶酶以及蛋白聚糖酶(aggrecanase)的抑制剂；特别是胶原酶-1(MMP-1)，胶原酶-2(MMP-8)，胶原酶-3(MMP-13)，溶基质蛋白酶-1(MMP-3)，溶基质蛋白酶-2(MMP-10)和溶基质蛋白酶-3(MMP-11)和MMP-9和MMP-12，包括多西环素等。

本发明更进一步涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐与下列药物联用：白细胞三烯生物合成抑制剂，5-脂肪氧合酶(5-LO)抑制剂或5-脂肪氧合酶活化蛋白(FLAP)拮抗剂例如：弃留通；ABT-761；芬留顿；替泊沙林；Abbott-79175；Abbott-85761；N-(5-取代的)-噻吩-2-烷基磺酰胺；2,6-二-叔丁基酚胺；甲氧基四氢吡喃例如Zeneca ZD-2138；化合物SB-210661；吡啶基-取代的2-氰基萘化合物例如L-739,010；2-氰基喹啉化合物例如L-746,530；吲哚和喹啉化合物例如MK-591，MK-886和BAY x 1005。

本发明更进一步涉及本发明化合物或其药学可接受的盐与选自下列的白细胞三烯(LT)B₄、LTC₄、LTD₄、和LTE₄的受体拮抗剂的组合：吩噻嗪-3-酮例如L-651,392；脘基化合物例如CGS-25019c；苯并噁胺(benzoxalamine)例如昂唑司特；苯甲脘(benzenecarboximidamides)例如BIIL 284/260；化合物例如扎鲁司特、阿鲁司特、孟鲁司特、普仑司特、维鲁司特(MK-679)、RG-12525、Ro-245913、伊拉司特(CGP 45715A)和BAY x 7195。

本发明更进一步涉及本发明化合物或其药学上可接受的盐与下列药物的联用：磷酸二酯酶(PDE)抑制剂例如甲基黄嘌呤(methyl xanthanines)包括茶碱和氨茶碱；和选择性的PDE同工酶抑制剂，包括PDE4抑制剂和同工型PDE4D的抑制剂，和PDE5的抑制剂。

本发明更进一步涉及本发明化合物或其药学上可接受的盐与下列药物的联用：组胺1型受体拮抗剂，例如西替立嗪、氯雷他定、地氯雷他定、非索非那定、阿伐斯汀、特非那定、阿司咪唑、氮卓斯汀、左卡巴斯汀、扑尔

敏、普鲁米近、赛克利嗪(cyclizine)、或咪唑斯汀；口服、局部或非肠道施用。

本发明更进一步涉及本发明化合物或其药学上可接受的盐与质子泵抑制剂(例如奥美拉唑)或胃保护组胺₂型受体拮抗剂的联用。

本发明进一步涉及本发明化合物或其药学上可接受的盐与组胺₄型受体拮抗剂的联用。

本发明更进一步涉及本发明化合物或其药学上可接受的盐与下列药物的联用： α -1/ α -2肾上腺素受体激动剂，血管收缩剂，拟交感神经药物，例如丙己君(propylhexedrine)、去氧肾上腺素、苯丙醇胺、麻黄碱、假麻黄碱、盐酸萘甲唑啉、盐酸羟甲唑啉、盐酸四氢唑啉、盐酸木甲唑啉、盐酸曲马唑啉或盐酸乙基去甲肾上腺素。

本发明进一步涉及本发明化合物或其药学上可接受的盐与抗胆碱能药剂的组合，所述抗胆碱能药剂包括毒蕈碱受体(M₁、M₂和M₃)拮抗剂，例如阿托品、东莨菪碱、格隆溴铵、异丙托溴铵、噻托溴铵、氧托溴铵、哌仑西平或替仑西平。

本发明更进一步涉及本发明化合物或其药学上可接受的盐与下列药物的联用： β -肾上腺素受体激动剂(包括 β 受体亚型1-4)，例如异丙肾上腺素、柳丁氨醇(salbutamol)、福莫特罗、沙美特罗、特布他林(terbutaline)、间羟异丙肾上腺素、甲磺酸比托特罗(bitolterol mesylate)或吡布特罗，或它们的手性对映异构体。

本发明更进一步涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐与色酮例如色甘酸二钠或奈多罗米钠的联用。

本发明更进一步涉及该本发明的化合物或其药学上可接受的盐与下列药物的联用：糖皮质激素，例如氟尼缩松、曲安奈德、二丙酸倍氯米松、布地奈德、丙酸氟替卡松、环索奈德或糠酸莫美松。

本发明更进一步涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐与调节核激素受体例如PPAR的药物的联用。

本发明更进一步涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐与下列药物的联用：免疫球蛋白(Ig)或Ig制剂或拮抗剂或抗体调节Ig功能例如抗IgE(例如奥马珠单抗)。

本发明更进一步涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐与其它系统的或局部施用的抗炎剂例如沙利度胺(thalidomide)或其衍生物、类视黄醇、

蒽三酚(dithranol)或卡泊三醇(calcipotriol)的联用。

本发明更进一步涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐与下列药物的联用：氨基水杨酸盐和磺胺吡啶例如柳氮磺吡啶、美沙拉嗪、巴柳氮和奥沙拉秦；和免疫调节药物例如硫代嘌呤(thiopurines)和皮质甾族例如布地奈德。

本发明更进一步涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐与下列药物的联用：抗菌剂，如青霉素衍生物、四环素、大环内酯、 β -内酰胺、氟喹诺酮、甲硝唑和吸入用氨基糖苷类；和抗病毒药，包括阿昔洛韦、泛昔洛韦、伐昔洛韦、更昔洛韦、西多福韦；金刚烷胺，金刚乙胺；病毒唑；扎那米韦(zanamavir)和特敏服(oseltamavir)；蛋白酶抑制剂，例如茚地那韦、奈非那韦、利托那韦和沙奎那韦；核苷逆转录酶抑制剂，例如去羟肌苷、拉夫米定、司他夫定(stavudine)、扎西他滨或齐多夫定；或非核苷逆转录酶抑制剂，例如奈韦拉平(nevirapine)或依法韦仑(efavirenz)。

本发明更进一步涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐与下列药物的联用：心血管药物，例如钙通道阻断剂， β -肾上腺素受体阻断剂，血管紧张素-转化酶(ACE)抑制剂，血管紧张素-2受体拮抗剂；脂类降低药物，例如抑制素或贝特类(fibrates)；血细胞形态调节剂，例如配妥西菲林；溶栓剂，或抗凝血剂，包括血小板聚集抑制剂。

本发明更进一步涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐与下列药物的联用：CNS药物，例如抗抑郁药(例如舍曲林)，抗帕金森氏病的药物(例如丙炔苯丙胺，左旋多巴，罗匹尼罗，普拉克索，MAOB抑制剂例如司兰吉兰(selegine)和雷沙吉兰，comP抑制剂例如托卡朋(tasmar)，A-2抑制剂，多巴胺再摄取抑制剂，NMDA拮抗剂，烟碱激动剂，多巴胺激动剂或神经元一氧化氮合酶的抑制剂(inhibitors of neuronal nitric oxide synthase))，或抗阿尔茨海默药物例如多奈哌齐(donepezil)，利凡斯的明，他克林，COX-2抑制剂，丙戊茶碱或美曲膦酯。

本发明更进一步涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐与治疗急性和慢性疼痛的药物的联用，如中枢和外周作用止痛剂(例如阿片样物质或其衍生物)，卡马西平，苯妥英，丙戊酸钠，阿米替林(amitryptiline)或其它抗抑郁药，扑热息痛或非甾族抗炎剂。

本发明更进一步涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐与胃肠外

或局部施用(包括吸入)的局部麻醉剂例如利诺卡因(lignocaine)或其衍生物的联用。

本发明的化合物或其药学上可接受的盐也可以与抗骨质疏松症药物包括激素药物例如雷诺昔芬, 或双膦酸盐(biphosphonate)例如阿伦膦酸盐(alendronate)的联用。

本发明更进一步涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐与下列药物的联用: (i)类胰蛋白酶抑制剂; (ii)血小板活化因子(PAF)拮抗剂; (iii)白介素转换酶(ICE)抑制剂; (iv)IMPDH抑制剂; (v)粘附分子抑制剂包括VLA-4拮抗剂; (vi)组织蛋白酶; (vii)激酶抑制剂, 包括酪氨酸激酶抑制剂(例如Btk, Itk, Jak3 MAP, 抑制剂的例子可以包括吉非替尼(Gefitinib), 甲磺酸伊马替尼), 丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂(例如, MAP激酶例如p38、JNK、蛋白激酶A、B和C和IKK的抑制剂), 或涉及细胞周期调节的激酶(例如, 细胞周期蛋白依赖性激酶)的抑制剂; (viii)葡萄糖-6磷酸脱氢酶抑制剂; (ix)激肽-sub1-或sub2-受体拮抗剂; (x)抗痛风剂, 例如, 秋水仙碱; (xi)黄嘌呤氧化酶抑制剂, 例如, 别嘌呤醇; (xii)尿酸剂, 例如丙磺舒或磺砒酮或苯溴马隆; (xiii)生长激素促分泌剂; (xiv)转化生长因子(TGF β); (xv)血小板衍生生长因子(PDGF); (xvi)成纤维细胞生长因子, 例如基本成纤维细胞生长因子(bFGF); (xvii)粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF); (xviii)辣椒素油(capsaicin cream); (xix)速激肽NKsub1或NKsub3受体拮抗剂, 例如选自NKP-608C、SB-233412(他奈坦)或D-4418; (xx)弹性蛋白酶抑制剂, 选自UT-77或ZD-0892; (xxi)TNF- α 转化酶抑制剂(TACE); (xxii)诱导的一氧化氮合成酶抑制剂(iNOS); 或(xxiii)TH2细胞上表达的化学引诱物受体同源分子(CRTH2拮抗剂); (xxiv)P38的抑制剂; (xxv)调节Toll类受体(TLR)功能的药物, 和(xxvi)调节嘌呤能受体活性的药物, 例如P2X7; 或(xxvii)转录因子活化的抑制剂, 例如NFkB、API或STATS。

本发明的化合物或其药学上可接受的盐还可以与治疗癌症的现有治疗剂的联用, 例如合适的治疗剂包括:

(i)如用于医学肿瘤学的抗增殖/抗肿瘤药或其组合, 例如烷基化剂(如顺铂、卡铂、环磷酰胺、氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安或亚硝基脲); 抗代谢物(例如抗叶酸剂, 如氟代嘧啶如5-氟尿嘧啶或替加氟、雷替曲塞、甲氧喋呤、阿糖胞苷、羟基脲、吉西他滨或紫杉醇; 抗肿瘤抗生素(例如蒽环

类抗生素，如阿霉素、博来霉素、多柔比星、柔红霉素、表柔比星、伊达比星、丝裂霉素-C、更生霉素或光辉霉素)；抗有丝分裂剂(例如长春花属生物碱类，如长春新碱、长春花碱、长春地辛或长春瑞滨，或紫杉烷类，如紫杉醇或多西他赛)；或拓扑异构酶抑制剂(例如表鬼白毒素类，如依托泊苷和替尼泊苷、安沙可林、拓扑替康或喜树碱类)；

(ii)细胞生长抑制剂如抗雌激素药(例如他莫昔芬、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬或iodoxyfene)、雌激素受体负调节剂(如氟维司群)、抗雄激素药(例如比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特或醋酸环丙氯地孕酮)、LHRH拮抗剂或LHRH激动剂(例如戈舍瑞林、亮丙瑞林或布舍瑞林)、孕激素类(如醋酸甲地孕酮)、芳香酶抑制剂(例如阿纳托唑、来曲唑、伏氯唑(vorazole)或依西美坦)或5 α -还原酶抑制剂如非那雄胺；

(iii)抑制癌细胞入侵的药物(例如金属蛋白酶抑制剂如马立马司他或尿激酶纤维蛋白溶酶原激活剂受体功能的抑制剂)；

(iv)生长因子功能抑制剂，例如诸如下述的抑制剂：生长因子抗体(例如抗-erbb2抗体曲妥单抗或抗-erbb1抗体西妥昔单抗[C225])、法尼基转移酶抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂或丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂，表皮生长因子家族的抑制剂(例如EGFR家族酪氨酸激酶抑制剂，如N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-胺(吉非替尼，AZD1839)、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺(erlotinib, OSI-774)或6-丙烯酰基氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-胺(CI 1033))，血小板衍生的生长因子家族的抑制剂或肝细胞生长因子家族的抑制剂；

(v)抗血管生成剂，例如那些抑制血管内皮生长因子作用的药物，(例如抗-血管内皮生长因子抗体贝伐单抗，例如在国际专利申请 WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856或WO 98/13354中公开的那些化合物)或者以其它机制起作用的化合物(例如利诺胺、整联蛋白 $\alpha v \beta 3$ 功能的抑制剂或血管生长抑素)；

(vi)脉管损坏剂如考布他汀A4或国际专利申请 WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434或WO 02/08213中公开的化合物；

(vii)反义治疗剂，例如定向于上面列出靶点的那些物质如ISIS 2503、抗-ras反义物；

(viii)基因治疗方法中使用的药剂，例如以下方法中使用的药剂：代替异常基因如异常p53或异常BRCA1或BRCA2的方法、GDEPT(基因定向的酶前药治疗)方法例如那些使用胞嘧啶脱氨酶、胸苷激酶或细菌硝基还原酶的方法和增加患者对化学治疗或放射治疗耐受性的方法例如多元抗药性基因治疗；或者

(ix)用在以下免疫治疗方法中的药物，包括例如在体外和体内增加患者肿瘤细胞免疫原性的方法，如用细胞因子如白介素2、白介素4或粒细胞巨噬细胞集落刺激因子转染、减少T-细胞无反应性的方法、使用转染的免疫细胞如转染了细胞因子的树突细胞的方法、使用细胞因子转染的肿瘤细胞系的方法和使用抗独特型抗体的方法。

特别地，本发明的化合物可以与选自如下的第二活性成分联合给药：

- a) PDE4 抑制剂，包括同工型 PDE4D 抑制剂；
- b) β -肾上腺素受体激动剂，例如间羟异丙基肾上腺素、异丙基去甲肾上腺素(isoproterenol)、异丙肾上腺素(isoprenaline)、沙丁胺醇、柳丁氨醇、福莫特罗、沙美特罗、特布他林、奥西那林、甲磺酸比托特罗、吡布特罗或茚达特罗；
- c) 毒蕈碱受体拮抗剂(例如 M1、M2 或 M3 拮抗剂，例如选择性 M3 拮抗剂)，例如异丙托溴铵、噻托溴铵、氧托溴铵、哌仑西平或替仑西平；
- d) 趋化因子受体功能调节剂(例如 CCR1 或 CCR8 受体拮抗剂)；
- e) 激酶功能抑制剂；
- f) 非甾体类糖皮质激素受体激动剂；
- g) 甾体类糖皮质激素受体激动剂；以及
- h) 蛋白酶抑制剂(例如 MMP12 或 MMP9 抑制剂)；

现在，将参照以下说明性实施例进一步解释本发明。

一般方法

在 Varian Inova 400 MHz 或 Varian Mercury-VX 300 MHz 波谱仪上记录 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 波谱。使用氯仿- d (δ_{H} 7.27 ppm)、二甲亚砜- d_6 (δ_{H} 2.50 ppm)、乙腈- d_3 (δ_{H} 1.95 ppm) 或甲醇- d_4 (δ_{H} 3.31 ppm) 的中央峰作为内标。使用硅胶(0.040-0.063mM, Merck)进行柱色谱分析。除非另有说明，否则起始原料都是可商购的。全部溶剂和商业试剂都是实验室等的并且按原样使用。

LC/MS分析采用以下方法:

仪器: Agilent 1100; 柱: Waters Symmetry 2.1x30mM; 质量: APCI;
流速: 0.7ml/分钟; 波长: 254nm; 溶剂A: 水+0.1% TFA; 溶剂B: 乙腈+0.1%
TFA; 梯度:15-95%/B 8分钟, 95% B 1分钟。

在Symmetry C₁₈-柱(2.1x30mM, 粒度3.5)上进行分析型色谱分析, 用乙腈/水/0.1%三氟乙酸作为流动相, 梯度为5%至95%乙腈, 时间为8分钟, 流速为0.7ml/分钟。

实施例中所使用的缩写或术语具有以下含义:

HATU: O-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基铍六氟磷酸盐

HOAT: 1-羟基-7-氮杂苯并三唑

NMP: 1-N-甲基-2-吡咯烷酮

THF: 四氢呋喃

DCM: 二氯甲烷

DIEA: N,N-二异丙基乙胺

DME: 1,2-二甲氧基乙烷

EtOAc: 乙酸乙酯

DMSO: 二甲基亚砷

SM: 起始原料

Ex: 实施例

Aq: 含水的

RT: 室温

实施例 1

5-[1-(4-氰基苯基)-1H-吡唑-5-基]-N,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

使氩气鼓泡通过5-碘-N,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(SM2, 200mg, 0.46mmol)和[1-(4-氰基苯基)-1H-吡唑-5-基]硼酸(SM3, 150mg, 0.70mmol)的DME(10ml)和2M Na₂CO₃(5ml)溶液, 维持10分钟。将三叔丁基膦钯(25mg, 0.049mmol)加到上述溶液中, 并且将所得混合物在82℃和氩气下搅拌2小时。向其中加入更多的SM3(150mg, 0.70mmol)和三叔丁基膦钯(10mg, 0.019mmol), 并且在相同条件下将所得混合物再搅

拌2小时。然后将反应混合物冷却至室温，用乙酸乙酯(150ml)稀释并且用盐水(3 x 100ml)洗涤。干燥(Na_2SO_4)有机相，过滤并且蒸发。在Kromasil C-18柱上，使用乙腈/水梯度通过HPLC对所得残余物进行纯化。冷冻干燥所得混合物，得到标题化合物(80mg)。

$^1\text{H NMR}$ (399.99 MHz, DMSO-D_6) δ 9.18 (q, $J = 4.78$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96 – 7.64 (m, 9H), 6.72 (d, $J = 1.76$ Hz, 1H), 2.76 (d, $J = 4.77$ Hz, 3H), 1.76 (s, 3H);

APCI-MS m/z : 478.3 [MH^+].

实施例 2

用与实施例1相似的方式合成以下化合物。

实施例	化合物	$^1\text{H NMR}$	m/z	SM
2	5-[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-6-甲基-N-[4-(甲基磺酰基)苯基]-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺	9.81 (t, $J = 6.01$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.96 – 7.70 (m, 9H), 7.67 (d, $J = 8.67$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 8.31$ Hz, 2H), 6.73 (d, $J = 2.77$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 6.01$ Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 1.76 (s, 3H).	632.2	SM1 SM3

实施例 3

5-[2-氨基-5-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基]-N,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

将硫脲(8.5mg, 0.11mmol)加到5-[溴(4-氟苯基)乙酰基]-N,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(SM4, 30mg, 55mmol)的乙腈(1ml)溶液中，并且在微波烘箱中将所得混合物加热至120°C保持10分钟。在Xterra C8柱上，使用乙腈/水梯度纯化粗产物。冷冻干燥所得混合物，得到标题化合物(10mg, 35%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) δ 9.27 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.81 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 7.67 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.5$ Hz, 4H), 7.32 (s, 3H), 7.25 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 2.77 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 1.67 (s, 3H);

APCI-MS m/z : 519.0 [MH^+].

实施例4和5

用与实施例3相似的方式合成以下化合物。

实施例	化合物	¹ H NMR	^{m/z}	SM
4	5-[4-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-5-基]-N,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.32 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.76 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 3H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 2.94 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 3H), 1.99 (s, 3H).	488.0	SM4
5	5-[2-氨基-5-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-4-基]-N,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺	¹ H NMR (399.99 MHz, DMSO-D ₆) δ 9.26 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.75 (d, 2H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (s, 2H), 2.78 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 3H), 1.69 (s, 3H).	510.0	

实施例 6

用与实施例1相似的方式合成以下化合物。

1-(3-氯-4-氟苯基)-5-[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-N,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ 9.18 (q, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.96-7.90 (m, 3H), 7.78 (dd, 1H), 7.71-7.60 (m, 3H), 7.43 (m, 1H), 6.70 (d, 1H), 2.76 (d, 3H), 1.81 (s, 3H);

APCI-MS ^{m/z}: 462 [MH⁺].

实施例 7

5-[2-(4-氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-6-甲基-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1,2-二氢吡啶-3-羧酸甲基酰胺

a)1-(4-氯-苯基)-5-三丁基锡烷基-1H-吡唑

将2,2,6,6-四甲基哌啶(TMP, 0.25g, 1.78mmol)溶于装在具有磁力搅拌棒的烧瓶中的无水THF(10ml)中。用氩气将所述烧瓶冲洗并且将其保持在惰性气氛中。将所得混合物冷却至-78℃, 并且历时1分钟向其中滴加n-BuLi(正丁基锂, 1.1ml, 1.6M, 1.78mmol)。将所得混合物在该温度搅拌5分钟, 然后加入1-(4-氯-苯基)-1H-吡唑(0.21g, 1.1mmol)的无水THF(2ml)溶液。该溶液历时2分钟滴加, 并且在该温度将所得溶液搅拌20分钟, 然后历时1分钟加入Bu₃SnCl(三丁基锡烷基氯, 0.36g, 1.1mmol)。使所得溶液缓慢升温至室温, 然后用MeOH(甲醇, 1ml)淬灭。将残余混合物在乙酸乙酯和水之间分配, 干燥有机相并且浓缩。在硅胶上纯化, 得到0.2g(40%)油。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7.77 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.62 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 7.42 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 6.54 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 1.50-0.67 (m, 27H)。

APCI-MS *m/z*: 468 [MH⁺]

b)5-[2-(4-氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-6-甲基-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1,2-二氢吡啶-3-羧酸甲基酰胺

将1-(4-氯-苯基)-5-三丁基锡烷基-1H-吡唑(0.107g, 0.22mmol)、5-碘-6-甲基-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1,2-二氢吡啶-3-羧酸甲基酰胺(0.05g, 0.11mmol)、Pd(PBu^t)₂(二(三叔丁基膦)钯, 10mg)以及DME(2ml)置于微波合成用管中。用氩气使上述混合物脱气, 并且在合成微波加热器(CEM)中在100℃(最高150W)加热10分钟。真空除去溶剂得到粗产物, 在硅胶上对其进行纯化然后进一步在制备型HPLC上纯化。冷冻干燥纯的馏分, 得到10mg(17%)标题化合物。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 9.23-9.12 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.91 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.87-7.80 (m, 3H), 7.69 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.45 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.66 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 2.75 (d, *J*=4.8 Hz, 3H), 1.77 (s, 3H)。

APCI-MS *m/z*: 487.0 [MH⁺]

实施例 85-[2-(4-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-6-甲基-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1,2-二氢吡啶-3-羧酸甲基酰胺

a) 1-(4-氟-苯基)-5-三丁基锡烷基-1H-吡唑

通过与实施例7(a)中描述的步骤类似的步骤制备该化合物。

APCI-MS m/z : 452 [MH⁺].

b) 5-[2-(4-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-6-甲基-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1,2-二氢吡啶-3-羧酸甲基酰胺

将1-(4-氟-苯基)-5-三丁基锡烷基-1H-吡唑(0.100g, 0.22mmol)、5-碘-6-甲基-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1,2-二氢吡啶-3-羧酸甲基酰胺(0.05g, 0.11mmol)、Pd(PBu^t)₂(10mg)以及DME(2ml)置于微波合成用管中。用氩气使上述混合物脱气, 并且在合成微波加热器(CEM)中在100°C(最高150W)加热10分钟。真空除去溶剂得到粗产物, 在硅胶上对其进行纯化然后进一步在制备HPLC上纯化。冷冻干燥纯的馏分, 得到10mg(17%)标题化合物。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 9.22-9.13 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.86-7.80 (m, 3H), 7.67 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.30 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.65 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 2.75 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 1.76 (s, 3H).

APCI-MS m/z : 471.0 [MH⁺].

实施例 9

5-[3-(4-氟基-苯基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-6-甲基-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1,2-二氢吡啶-3-羧酸甲基酰胺

a) 4-[1,2,3]三唑-1-基-苯甲腈

将4-氟苯甲腈(0.847g, 7mmol)、1H-[1,2,3]三唑(0.483g, 7mmol)、Cs₂CO₃(2.27g, 7mmol)和DMF(8ml)以及磁力搅拌子置于瓶中。将上述混合物在80°C搅拌加热3小时。进行萃取性后处理(乙酸乙酯/H₂O), 然后干燥(Na₂SO₄)从而得到粗产物, 在硅胶上纯化所述粗产物, 得到0.55g(46%)标题化合物。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 9.00 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.11 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.05 (d, $J=1.2$ Hz, 1H).

b) 4-(5-三丁基锡烷基-[1,2,3]三唑-1-基)-苯甲腈

将4-[1,2,3]三唑-1-基-苯甲腈(0.105g, 0.6mmol)和无水四氢呋喃(6 ml)以及磁力搅拌子置于烧瓶中。将所述烧瓶用氩气冲洗并将其保持在惰性气氛下, 冷却至-78°C。在该温度, 历时1至2分钟滴加叔丁基锂(0.36ml, 1.7M, 0.6mmol)。将所得混合物在此温度搅拌15分钟, 并且历时1分钟加入

Bu₃SnCl(0.19g, 0.6mmol), 然后使所得混合物缓慢达到室温。在硅胶上(己烷:乙酸乙酯 4:1)直接纯化所得粗品混合物, 得到0.12g(43%)标题锡烷。

APCI-MS m/z : 460 [MH⁺].

c)5-[3-(4-氰基-苯基)-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-6-甲基-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1,2-二氢吡啶-3-羧酸甲基酰胺

将4-(5-三丁基锡烷基-[1,2,3]三唑-1-基)-苯甲腈(0.107g, 0.22mmol)、5-碘-6-甲基-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1,2-二氢吡啶-3-羧酸甲基酰胺(0.05g, 0.11mmol)、Pd(PBu^t)₂(10mg)以及DME(2ml)置于微波合成用管中。用氩气使上述混合物脱气, 并且在合成微波加热器(CEM)中在100℃(最高150W)加热10分钟。真空除去溶剂得到粗产物, 在硅胶上对其进行纯化然后进一步在制备型HPLC上纯化。冷冻干燥纯的馏分, 得到20mg(40%)标题化合物。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 9.17-9.09 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.09-8.02 (m, 3H), 7.92 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.88-7.82 (m, 2H), 7.80 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.74 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 1.80 (s, 3H)。

APCI-MS m/z : 479.0 [MH⁺].

实施例 10

5-[1-(4-氰基苯基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-N,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

将5-碘-N,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(SM2, 0.051g, 0.117mmol)、4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯甲腈(0.020g, 0.117mmol)、碘化亚铜(I)(0.044g, 0.234mmol)、氟化铯(0.036g, 0.234mmol)以及NMP(N-甲基吡咯烷酮, 0.5ml)置于瓶中。使氩气鼓泡通过上述搅拌的混合物, 保持10分钟。加入乙酸钡(II)(0.002g, 0.0089mmol)并且将瓶密封, 在140℃搅拌6小时。以同样的方式进行另外两次实验, 并且将三次反应混合物合并, 通过制备型HPLC纯化, 得到0.003g(2%)标题化合物。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 9.16 - 9.09 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.84 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 3H), 2.75 (d, $J=4.7$ Hz, 3H), 1.85 (s, 3H)。

APCI-MS m/z : 479.0 [MH⁺].

起始原料的制备

用于以上实施例的起始原料既可以商购得到,也可容易地通过标准方法由已知原料来制备。例如,以下反应举例说明了(非限制性)一些起始原料的制备。

起始原料SM1

5-碘-6-甲基-N-[4-(甲磺酰基)苄基]-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

向用冰冷却的3-(三氟甲基)苯胺(64.5g, 0.40 mol)和三乙胺(60ml)的丙酮(700ml)溶液中滴加3-氯-3-氧代丙酸乙酯(63.6g, 0.42 mol)的丙酮(50ml)溶液。在滴加完成(约30分钟)之后,在室温将所得混合物继续搅拌过夜。除去溶剂并且加入水(1200ml)。滤出所得沉淀物,用水充分洗涤两次然后干燥,从而得到3-氧代-3-{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}丙酸乙酯(109g, 99%),为黄色粉末。

$^1\text{H NMR}$ (399.99 MHz, CDCl_3): δ 9.52 (1H, s); 7.87 (1H, s); 7.78 (1H, d); 7.46 (1H, t); 7.39 (1H, d); 4.29 (2H, q); 3.50 (2H, s); 1.35 (3H, t)。

APCI-MS m/z : 276.1 [MH^+]。

向3-氧代-3-{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}丙酸乙酯(19.2g, 70mmol)和甲醇钠(7.6g, 140mmol)的EtOH(250ml)溶液中加入4-甲氧基丁-3-烯-2-酮(90%, 7.72g, 77mmol)。在加入之后,使反应混合物回流2小时然后冷却。加入水(50ml)和2M NaOH,并且将所得混合物在室温搅拌过夜。除去有机溶剂并且用乙酸乙酯萃取(洗涤)反应混合物。水相用盐酸酸化至pH 3到4,出现橙黄色沉淀物并且将其滤出,用水洗涤并干燥。从庚烷/乙酸乙酯(4:1)中重结晶两次,得到6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-羧酸(12g, 58%),为白色粉末。

$^1\text{H NMR}$ (399.99 MHz, CDCl_3): δ 13.68 (1H, s); 8.54 (1H, d); 7.86 (1H, d); 7.79 (1H, t); 7.55 (1H, brs); 7.48 (1H, d); 6.58 (1H, d); 2.16 (3H, s);

APCI-MS m/z : 298.1 [MH^+]。

使6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-羧酸(7.43g, 25mmol)、HATU(10.5g, 27.5mmol)、HOAT(3.75g, 27.5mmol)和DIEA(14.2ml, 82.5mmol)在NMP(65ml)中的混合物反应1小时,然后加入4-甲磺酰基苄基胺盐酸盐(5.8g, 26mmol)。1小时后,将反应混合物缓慢倒入搅拌的冰水(1 L)

中。有粉末形成，用0.5M柠檬酸将该水混合物酸化至pH 3，继续搅拌1小时。滤出沉淀物，用水洗涤并且真空干燥过夜。从乙酸乙酯中重结晶，得到6-甲基-N-[4-(甲磺酰基)苄基]-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(8.1g, 70%)。

$^1\text{H NMR}$ (399.99 MHz, CDCl_3): δ 10.00 (1H, brt); 8.60 (1H, d); 7.88 (2H, d); 7.83 (1H, d); 7.76 (1H, t); 7.53 (3H, m); 7.46 (1H, d); 6.49 (1H, d); 4.68 (2H, m); 3.03 (3H, s); 2.10 (3H, s);

APCI-MS m/z : 465.1 [MH^+].

在室温以及氩气下，向6-甲基-N-[4-(甲磺酰基)苄基]-2-氧代-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(200mg, 0.43mmol)的MeCN(乙腈, 1.5ml)溶液中加入三氟甲磺酸(1ml)，随后加入N-碘代丁二酰亚胺(97mg, 0.43mmol)。45分钟后，将所得反应混合物用DCM稀释，用 NaHCO_3 水溶液、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 水溶液和水洗涤，干燥(Na_2SO_4)，蒸发得到标题化合物SM1(200mg)。

$^1\text{H NMR}$ (399.99 MHz, CDCl_3): δ 9.85 (1H, brt); 8.90 (1H, d); 7.88 (2H, d); 7.76 (2H, m); 7.50 (2H, d); 7.48 (1H, s); 7.40 (1H, d); 4.65 (2H, m); 3.03 (3H, s); 2.32 (3H, s);

APCI-MS m/z : 591.0 [MH^+].

起始原料SM2

用与SM1相似的方法合成SM2即5-碘-N,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺。

起始原料 SM3

[1-(4-氰基苯基)-1H-吡唑-5-基]硼酸

在 -78°C 和氩气下，将4-(1H-吡唑-1-基)苯甲腈(Eur. J. Org. Chem. 2004, 695-709, 1.5g, 8.87mmol)的无水THF(50ml)溶液搅拌，同时历时20分钟滴加二异丙基氨基锂(THF/己烷/乙苯的1.8M溶液; 5.2ml, 9.32mmol)。继续搅拌并且冷却1小时，历时30分钟滴加硼酸三异丙酯(8ml, 34.5mmol)，然后使温度上升过夜至室温。用1M HCl将反应混合物的pH调节至5，然后将混合物浓缩至最小体积，用乙酸乙酯(200ml)和盐水(3 x 100ml)萃取。收集有机相，干燥(Na_2SO_4)，过滤并且蒸发，从而得到棕色固体(1.32g)，不对其进行进一步纯化，直接用于下一步骤。

APCI-MS m/z : 214.1 $[MH^+]$ 。

起始原料SM4

5-[溴(4-氯苯基)乙酰基]-N,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

在微波烘箱中，将5-碘-N,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(139mg, 0.32mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(1.8mg, 1.6 μ mol)、碘化亚铜(I)(0.6mg, 3.2 μ mol)、1-氯-4-乙炔苯(87mg, 0.638mmol)和DIEA(64mg, 0.5mmol)在乙腈(1.5ml)中的混合物加热至70 $^{\circ}$ C保持0.5小时。冷却后，通过快速色谱法纯化反应混合物，得到5-[(4-氯苯基)乙炔基]-N,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(111mg, 78%)。

APCI-MS m/z : 445.3 $[MH^+]$ 。

将甲酸(1ml)与5-[(4-氯苯基)乙炔基]-N,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(111mg, 0.25mmol)混合，在微波烘箱中将所得混合物加热至120 $^{\circ}$ C保持1小时。蒸发除去甲酸，在Xterra C8柱上使用乙腈/水梯度纯化所得残余物。冷冻干燥混合物，得到5-[(4-氯苯基)乙酰基]-N,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(77mg, 66%)。

1H NMR (399.99 MHz, DMSO- D_6) δ 9.08 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.92 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.83 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 2.81 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.22 (s, 3H);

APCI-MS m/z : 463.0 $[MH^+]$ 。

向5-[(4-氯苯基)乙酰基]-N,6-二甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(75mg, 0.162mmol)的溶液中滴加溴(30mg, 19mmol)的乙酸-四氢呋喃溶液。加入后，将所得混合物继续在室温搅拌过夜。除去溶剂，在Xterra C8柱上使用乙腈/水梯度纯化残余物。冷冻干燥混合物，得到标题化合物(86mg, 95%)。

1H NMR (399.988 MHz, $CDCl_3$) δ 9.06 (m, 2H), 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 1.5 Hz, 2H), 7.47 - 7.35 (m, 4H), 6.27 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 2.35 (s, 3H);

APCI-MS m/z : 540.9 $[MH^+]$ 。

人嗜中性白细胞弹性蛋白酶淬灭的 FRET 测定

该测定使用从血清中纯化的人嗜中性白细胞弹性蛋白酶(HNE, Calbiochem art. 324681; Ref. Baugh, R.J. 等人, 1976, Biochemistry. 15, 836-841)。将HNE贮存于-20℃的50mM醋酸钠(NaOAc)、200mM氯化钠(NaCl)中, 其pH 5.5, 加有30%甘油。所使用的蛋白酶底物是荧光弹性蛋白酶底物V: MeOSuc-AAPV-AMC(Calbiochem art. 324740; Ref. Castillo, M.J. 等人, 1979, Anal. Biochem. 99, 53-64)。将所得底物保存在-20℃的二甲基亚砜(DMSO)中。测定中的加入情况如下: 向黑色96孔平底板(Greiner 655076)加入试验化合物和对照物(1μL的100%DMSO溶液), 随后加入30 μL HNE的测定缓冲液, 该缓冲液中含有0.01% Triton(商标)X-100清洁剂。测定缓冲液的组成: 100mM三(羟甲基)氨基甲烷(TRIS, pH 7.5)以及500mM NaCl。将酶和化合物在室温培养15分钟。然后加入30 μL底物的测定缓冲液。将测定混合物在室温培养30分钟。培养期间, HNE酶和底物的浓度分别为1.7nM和100 μM。然后加入60 μL终止溶液(140mM乙酸, 200mM单氯乙酸钠, 60mM醋酸钠, pH 4.3)终止测定。在Wallac 1420 Victor 2仪器上测量荧光, 该仪器的设置为: 激发波长为380nm, 发射波长为460nm。使用模型205, 利用Xifit曲线拟合法(Xifit curve fitting)确定IC₅₀值。

当在以上筛选中测试时, 实施例化合物抑制人嗜中性白细胞弹性蛋白酶活性的IC₅₀值小于30μM(微摩尔浓度), 这表明本发明化合物如所预期地具有有效的治疗性质。下表中显示了样品结果:

化合物	对人嗜中性白细胞弹性蛋白酶的抑制 IC ₅₀ (微摩尔浓度, μM)
实施例 1	0.00021
实施例 3	0.00026
实施例 4	0.0016
实施例 5	0.00026
实施例 6	0.00093