(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 109641884 B
(45)授权公告日 2024.01.02

(21)申请号 201780050775.1
(22)申请日 2017.08.17
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109641884 A
(43)申请公布日 2019.04.16
(30)优先权数据
62/376,396 2016.08.18 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2019.02.18
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IL2017/050909 2017.08.17
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2018/033918 EN 2018.02.22
(73)专利权人 维达克制药有限公司
地址 以色列耶路撒冷
(72)发明人 P·萨拉马 O·M·贝克尔
V·比哈尔
(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
72002
专利代理师 安琪 张晓威
(51)Int.Cl.
C07D 413/06(2006.01)
C07D 403/06(2006.01)
C07D 409/06(2006.01)
C07D 401/06(2006.01)
A61K 31/435(2006.01)
A61K 31/496(2006.01)
A61K 31/536(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
(56)对比文件
CN 1665792 A,2005.09.07
WO 2007076055 A2,2007.07.05
CA 2353369 A1,2002.01.21
registry.Cas:873579-51-2;Cas:4339947-75-2;Cas:432528-56-8;Cas:927070-82-4;Cas:852704-21-3;Cas:1026968-94-4;Cas:927053-66-5;Cas:927077-37-0;Cas:927604-97-5;Cas:432497-13-7.《STN》.2008,
审查员 郭丽娜

权利要求书4页 说明书28页

(54)发明名称

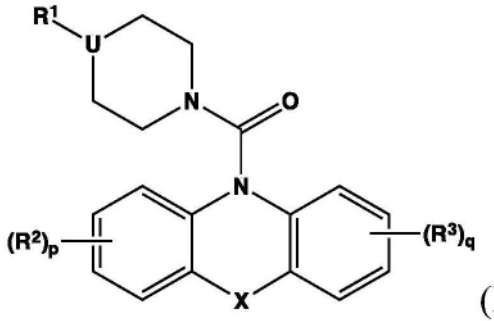
哌嗪衍生物、其药物组合物及其使用方法

(57)摘要

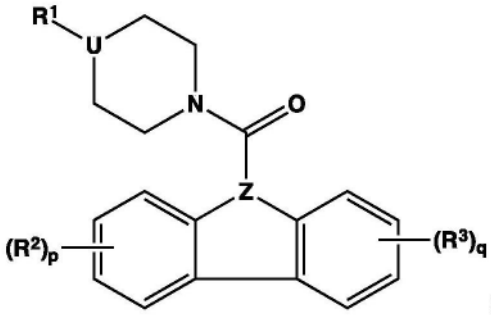
本发明涉及新的哌嗪衍生物,其制备方法,包含此类化合物的药物组合物,以及使用这些化合物和组合物的方法,它们特别是用于过度增殖性疾病(包括良性过度增殖性疾病)、癌症和癌前病症的靶向治疗。

CN 109641884 B

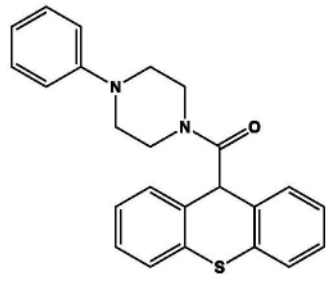
1.由式(IV)或式(V)的结构表示的化合物或化合物(3)或其药学上可接受的盐：



(IV) 或



(V) 或



(3)

其中

U为N或CH；

Z为N；

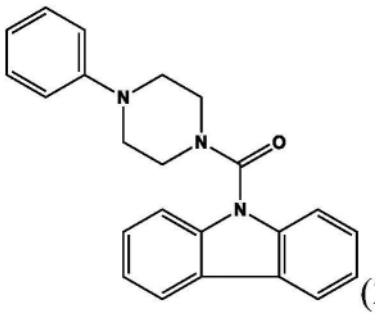
X是O；

R^1是苯基，其任选地被一个或多个卤素、CN、C_1-C_4烷基、OR^4或其组合取代；

R^2和R^3在每次出现时各自独立地选自：卤素、NO_2、CN、C_1-C_4烷基、OR^4和$NR^{5a}R^{5b}$；

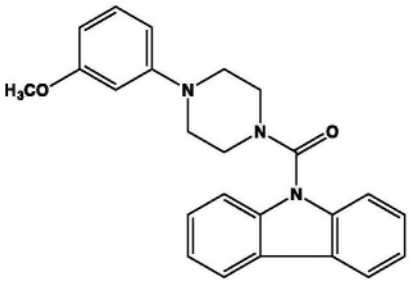
R^4、R^a、R^{5a}和R^{5b}各自独立地是氢或C_1-C_4烷基；并且p和q各自独立地选自0、1、2、3和4。

2.如权利要求1所述的化合物，其中所述化合物是：



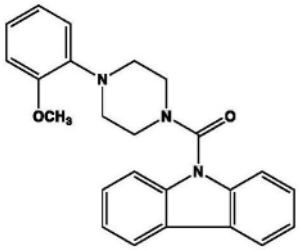
(20)。

3.如权利要求1所述的化合物，其中所述化合物是：



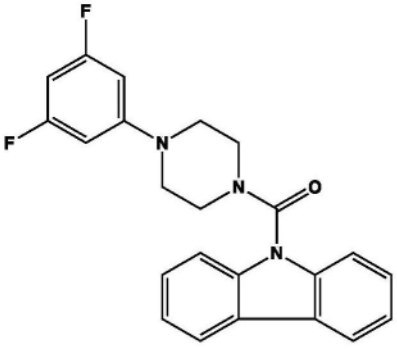
(21)。

4.如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是:



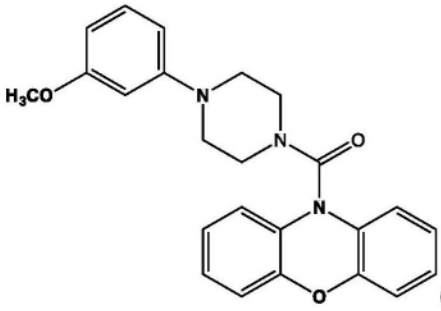
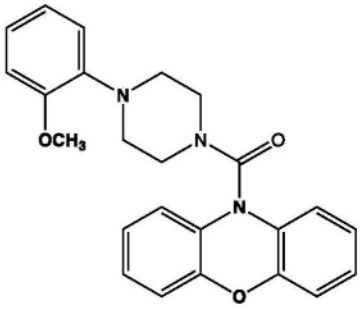
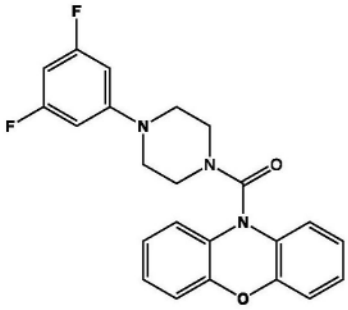
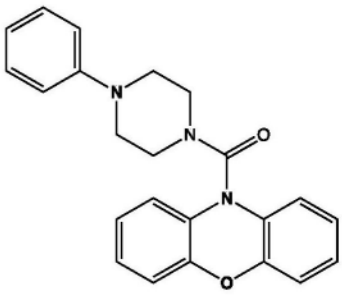
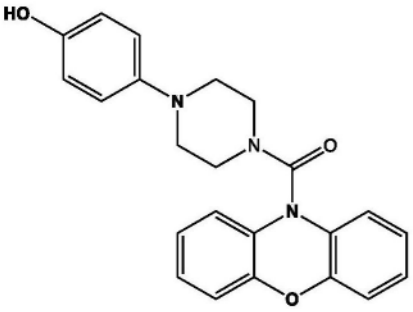
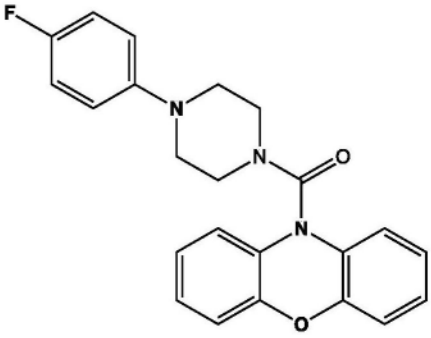
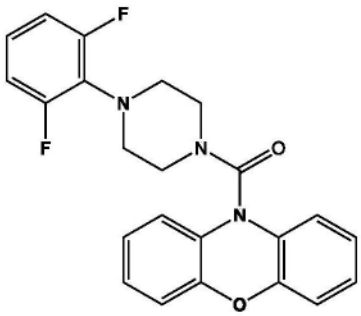
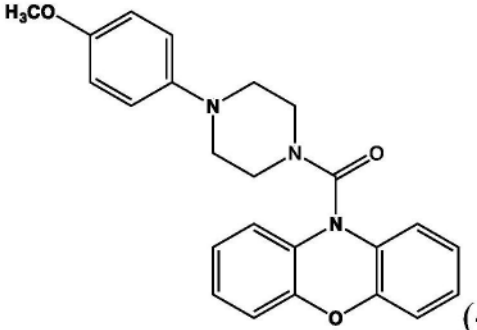
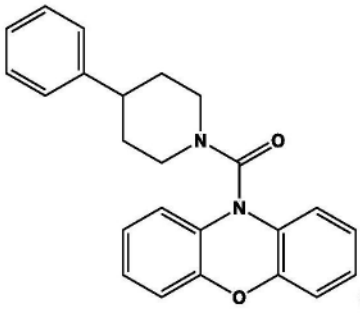
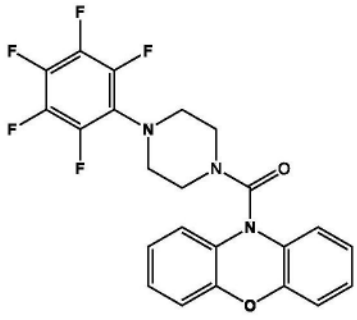
(22)。

5.如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是:



(23)。

6.如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是:


(11),

(12),

(13),

(1),

(14),

(15),

(5),

(4),

(16) 或

(2)。

7.药物组合物,其包含权利要求1-6中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

8.权利要求1-6中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗个体的前列腺癌、胰腺癌、结肠癌、宫颈癌或肺癌的药物中的用途。

9.权利要求8的用途，其中所述个体是哺乳动物。

10.权利要求9的用途，其中所述哺乳动物是人。

11.权利要求8的用途，其中所述癌症包括实体瘤。

12.权利要求11的用途，其中所述实体瘤包括前列腺癌或其转移。

13.权利要求11的用途，其中所述实体瘤包括胰腺癌或其转移。

14.权利要求11的用途，其中所述实体瘤包括结肠癌、宫颈癌、肺癌或其转移。

15.权利要求8-14中任一项的用途，其中所述化合物与至少一种有效治疗前列腺癌、胰腺癌、结肠癌、宫颈癌或肺癌疾病的其他药剂组合。

16.权利要求8-14中任一项的用途，其中所述化合物被配制用于肠胃外给药、口服给药、直肠给药、鼻内给药、局部给药、通过吸入给药或经由栓剂给药。

17.权利要求16的用途，其中所述肠胃外给药是静脉内给药、皮下给药、腹膜内给药、动脉内给药、透皮给药或肌内给药。

18.权利要求8-14中任一项的用途，其中所述化合物被配制用于静脉内给药。

哌嗪衍生物、其药物组合物及其使用方法

技术领域

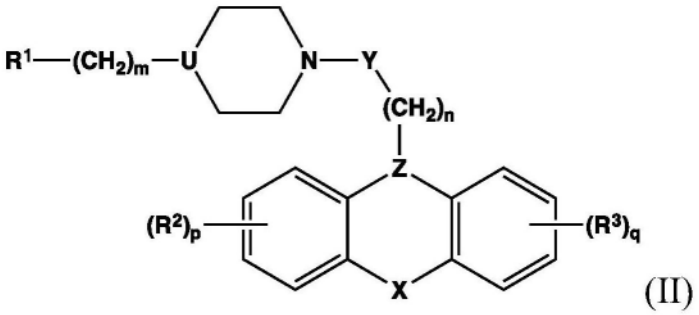
[0001] 本发明涉及哌嗪衍生物、其制备方法、包含此类化合物的药物组合物以及使用这些化合物的方法，它们特别是用于过度增殖性疾病(包括良性过度增殖性疾病)、癌症和癌前病症的靶向治疗。

背景技术

[0002] 尽管抗癌技术取得了重大进展，但在美国癌症仍然是在心脏病死亡之后的第二大原因。最常见的是，用化学治疗剂治疗癌症。在许多情况下，这些化学治疗剂显示出剂量响应效应，并且细胞杀伤与药物剂量成比例。因此，必须采用高度攻击性方式的剂量来根除肿瘤。然而，高剂量化疗受到对癌细胞选择性差和对正常细胞毒性严重的阻碍。对肿瘤特异性治疗的缺乏是目前可用的化疗仍需要克服的许多障碍之一。

发明内容

[0003] 在一个方面，本发明的特征在于由式(II)的结构表示的化合物或其药学上可接受的盐：

[0004] 

(II)

[0005] 其中

[0006] U和Z各自独立地为N或CH；

[0007] X是O、NH、S或键；

[0008] Y是CH_2、C＝O或C＝S；

[0009] R^1是芳基、杂芳基或C(＝O)-OR^a，其中芳基和杂芳基各自任选地被一个或多个烷基、芳基烷基、卤素、NO_2、CN、OR^4、$NR^{5a}R^{5b}$或其组合取代；

[0010] R^2和R^3在每次出现时各自独立地选自：卤素、NO_2、CN、C_1-C_4烷基、OR^4和$NR^{5a}R^{5b}$；

[0011] R^4、R^a、R^{5a}和R^{5b}各自独立地是氢或C_1-C_4烷基；

[0012] n是0或1；

[0013] m是0、1或2；

[0014] p和q各自独立地选自0、1、2、3和4；并且

[0015] 条件是：

[0016] (1)当Z是CH时，X是NH、S或键；

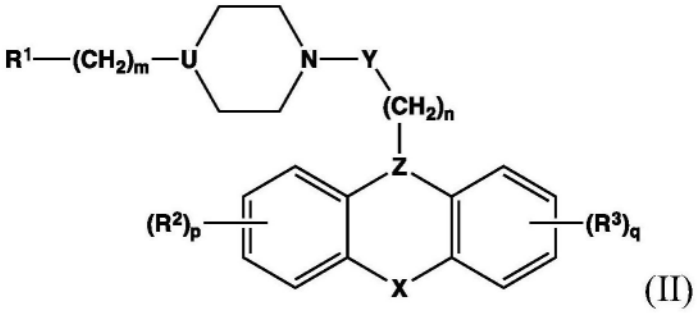
[0017] (2)排除以下化合物：

[0018] (i)式(II)的化合物,其中X是NH,Z是CH,Y是C=O,n是0,m是0,R^1是被一个或多个烷氧基取代的苯基,并且p和q各自是0;和

[0019] (ii)式(II)的化合物,其中X是S,Z是N,Y是C=O,n是0,m是0,R^1是吡啶基,并且p和q各自是0。

[0020] 在另一方面,本发明涉及一种药物组合物,其包含本文任何地方所述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

[0021] 在又一方面,本发明涉及一种治疗有需要的个体的癌症、癌前病症或良性过度增殖性疾病的方法,其包括对所述个体给药治疗有效量的由式(II)的结构表示的化合物或其药学上可接受的盐的步骤:

[0022] 

(II)

[0023] 其中

[0024] U和Z各自独立地为N或CH;

[0025] X是O、NH、S或键;

[0026] Y是CH_2、C=O或C=S;

[0027] R^1是芳基、杂芳基或C(=O)-OR^a,其中芳基和杂芳基各自任选地被一个或多个烷基、芳基烷基、卤素、NO_2、CN、OR^4、$NR^{5a}R^{5b}$或其组合取代;

[0028] R^2和R^3在每次出现时各自独立地选自:卤素、NO_2、CN、C_1-C_4烷基、OR^4和$NR^{5a}R^{5b}$;

[0029] R^4、R^a、R^{5a}和R^{5b}各自独立地是氢或C_1-C_4烷基;

[0030] n是0或1;

[0031] m是0、1或2;并且

[0032] p和q各自独立地选自0、1、2、3和4;

[0033] 条件是:

[0034] (1)当Z是CH时,X是NH、S或键;

[0035] (2)排除以下化合物:

[0036] (i)式(II)的化合物,其中X是NH,Z是CH,Y是C=O,n是0,m是0,R^1是被一个或多个烷氧基取代的苯基,并且p和q各自是0;和

[0037] (ii)式(II)的化合物,其中X是S,Z是N,Y是C=O,n是0,m是0,R^1是吡啶基,并且p和q各自是0。

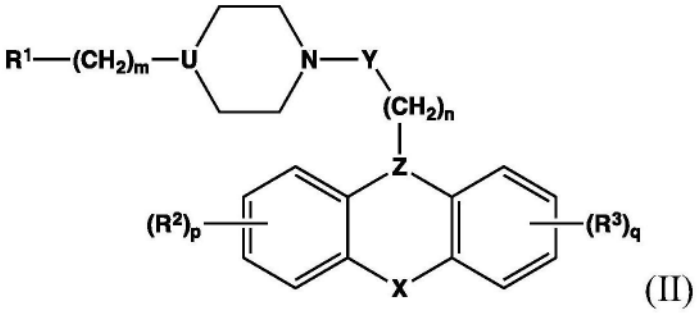
[0038] 在一些实施方案中,所述癌症包括实体瘤。在一些实施方案中,实体瘤是前列腺癌、胰腺癌、结肠癌、宫颈癌、肺癌、乳腺癌、肝癌、皮肤癌和黑素瘤、或其转移。在一些实施方案中,所述癌症包括鳞状细胞癌(SCC)、基底细胞癌(BCC)、皮肤T细胞淋巴瘤(CTCL)或其转移。

[0039] 根据下文给出的详细描述,本发明的其他实施方案和全部适用范围会变得显而易

见。然而，应该理解的是，详细描述和具体实例虽然表明了本发明的优选实施方案，但是其仅以说明的方式给出，因为根据该具体描述，在本发明的精神和范围内的各种变化和修改对于本领域技术人员而言会变得显而易见。

[0040] 发明详述

[0041] 在一个方面，本发明提供由式(II)的结构表示的化合物或其药学上可接受的盐：

[0042] 

(II)

[0043] 其中

[0044] U和Z各自独立地为N或CH；

[0045] X是O、NH、S或键；

[0046] Y是CH_2、C＝O或C＝S；

[0047] R^1是芳基、杂芳基或C(＝O)-OR^a，其中芳基和杂芳基各自任选地被一个或多个烷基、芳基烷基、卤素、NO_2、CN、OR^4、$NR^{5a}R^{5b}$或其组合取代；

[0048] R^2和R^3在每次出现时各自独立地选自：卤素、NO_2、CN、C_1-C_4烷基、OR^4和$NR^{5a}R^{5b}$；

[0049] R^4、R^a、R^{5a}和R^{5b}各自独立地是氢或C_1-C_4烷基；

[0050] n是0或1；

[0051] m是0、1或2；

[0052] p和q各自独立地选自0、1、2、3和4；并且

[0053] 条件是：当Z是CH时，X是NH、S或键。

[0054] 在另一方面，排除以下化合物：式(II)的化合物，其中X是NH，Z是CH，Y是C＝O，n是0，m是0，R^1是被一个或多个烷氧基取代的苯基，并且p和q各自是0。

[0055] 在一些实施方案中，在式(II)的化合物中，m和n各自是0。

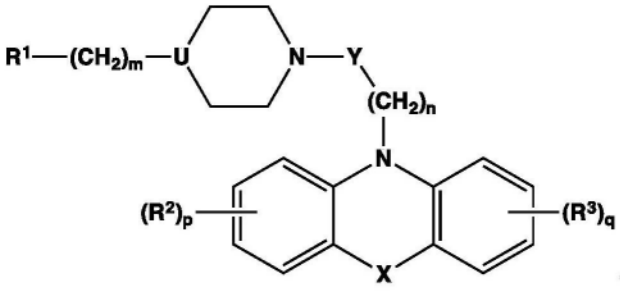
[0056] 在一些实施方案中，在式(II)的化合物中，R^1是芳基或杂芳基。在一些实施方案中，R^1是苯基、喹啉基或异喹啉基。在其他实施方案中，R^1是苯基，其任选地被一个或多个卤素、CN、C_1-C_4烷基、OR^4或其组合取代。在某些实施方案中，R^1是C(＝O)-OR^a，其中R^a是C_1-C_4烷基。

[0057] 在一些实施方案中，R^2是H。在一些实施方案中，R^3是H。在其他实施方案中，R^2是H并且R^3是H。

[0058] 在一些实施方案中，在式(II)的化合物中，p是0。在一些实施方案中，q是0。在其他实施方案中，p是0且q是0。

[0059] 在一些实施方案中，在式(II)的化合物中，U是N。

[0060] 在一些实施方案中，本发明的化合物由式(III)的化合物表示：

[0061] 
(III)。

[0062] 其中X、U、R^1、R^2、R^3、m、n、p和q如本文任何地方所定义。

[0063] 在一些实施方案中，在式(III)的化合物中，X是O、NH或键。在一些实施方案中，X是O。在其他实施方案中，X是键。在某些实施方案中，X是NH。

[0064] 在一些实施方案中，在式(III)的化合物中，m和n各自是0。

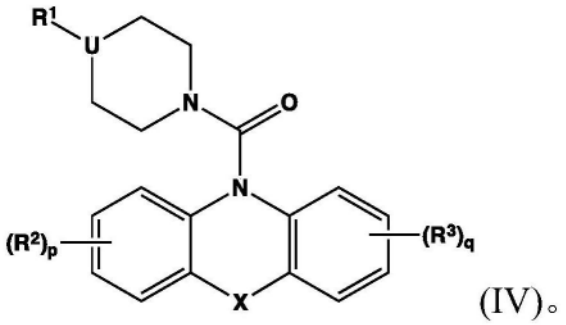
[0065] 在一些实施方案中，在式(III)的化合物中，R^1是芳基或杂芳基。在一些实施方案中，R^1是苯基、喹啉基或异喹啉基。在其他实施方案中，R^1是苯基，其任选地被一个或多个卤素、CN、C_1-C_4烷基、OR^4或其组合取代。在某些实施方案中，R^1是C(=O)-OR^a，其中R^a是C_1-C_4烷基。

[0066] 在一些实施方案中，R^2是H。在一些实施方案中，R^3是H。在其他实施方案中，R^2是H且R^3是H。

[0067] 在一些实施方案中，在式(III)的化合物中，p是0。在一些实施方案中，q是0。在其他实施方案中，p是0且q是0。

[0068] 在一些实施方案中，在式(III)的化合物中，U是N。

[0069] 在一些实施方案中，本发明的化合物由式(IV)的化合物表示

[0070] 
(IV)。

[0071] 其中X、U、R^1、R^2、R^3、m、n、p和q如本文任何地方所定义。

[0072] 在一些实施方案中，在式(IV)的化合物中，X是O。在其他实施方案中，X是S。在某些实施方案中，X是NH。

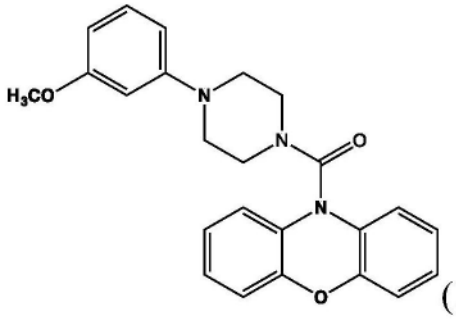
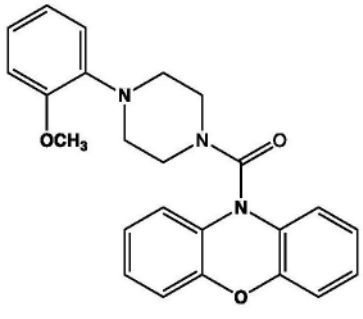
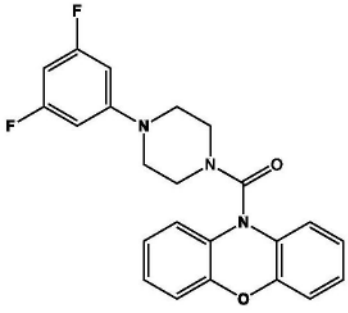
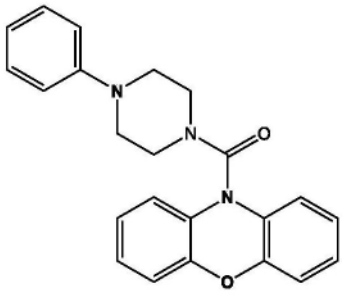
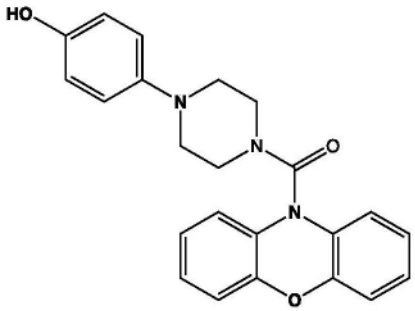
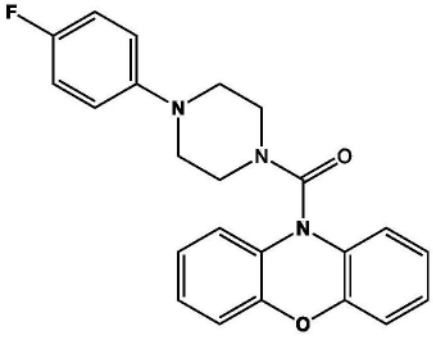
[0073] 在一些实施方案中，在式(IV)的化合物中，R^1是芳基或杂芳基。在一些实施方案中，R^1是苯基、喹啉基或异喹啉基。在其他实施方案中，R^1是苯基，其任选地被一个或多个卤素、CN、C_1-C_4烷基、OR^4或其组合取代。在某些实施方案中，R^1是C(=O)-OR^a，其中R^a是C_1-C_4烷基。

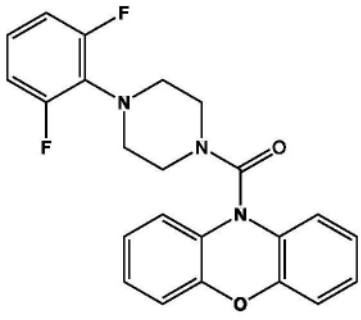
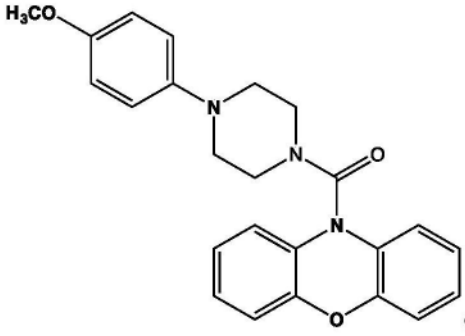
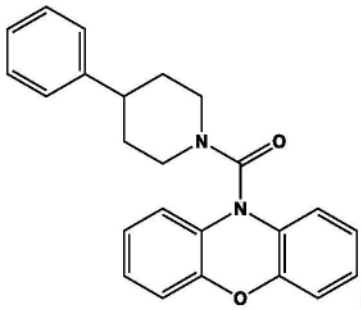
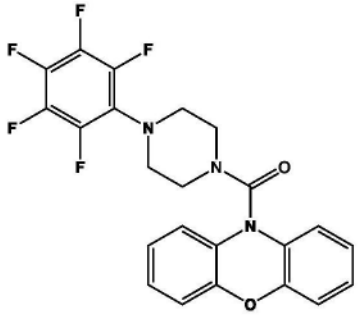
[0074] 在一些实施方案中，R^2是H。在一些实施方案中，R^3是H。在其他实施方案中，R^2是H且R^3是H。

[0075] 在一些实施方案中，在式(IV)的化合物中，p是0。在一些实施方案中，q是0。在其他实施方案中，p是0且q是0。

[0076] 在一些实施方案中，在式(IV)的化合物中，U是N。

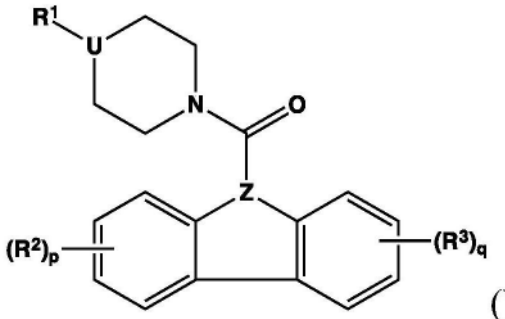
[0077] 在一些实施方案中，本发明的化合物是：

[0078]  (11),  (12),  (13),  (1),  (14),  (15),

[0079]  (5),  (4),  (16) 或  (2)

[0080] 包括其盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、旋光异构体、几何异构体、对映体、非对映体及其混合物。

[0081] 在一些实施方案中，本发明的化合物由式(V)的化合物表示：

[0082] 

(V)。

[0083] 其中X、U、R^1、R^2、R^3、m、n、p和q如本文任何地方所定义。

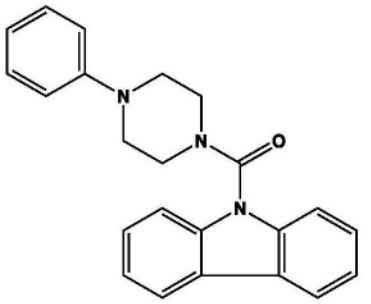
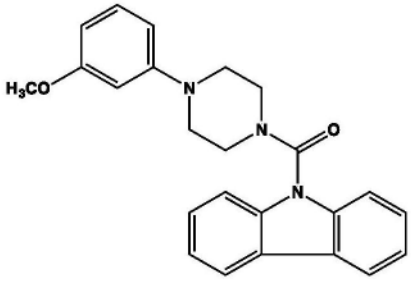
[0084] 在一些实施方案中，在式(V)的化合物中，Z是N。在其他实施方案中，Z是CH。

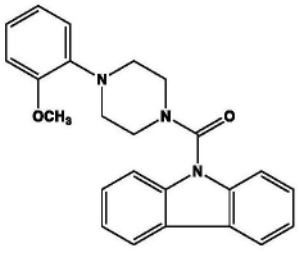
[0085] 在一些实施方案中，在式(V)的化合物中，R^1是芳基或杂芳基。在一些实施方案中，R^1是苯基、喹啉基或异喹啉基。在其他实施方案中，R^1是苯基，其任选地被一个或多个卤素、CN、C_1-C_4烷基、OR^4或其组合取代。在某些实施方案中，R^1是C(=O)-OR^a，其中R^a是C_1-C_4烷基。在一些实施方案中，R^2是H。在一些实施方案中，R^3是H。在其他实施方案中，R^2是H且R^3是H。

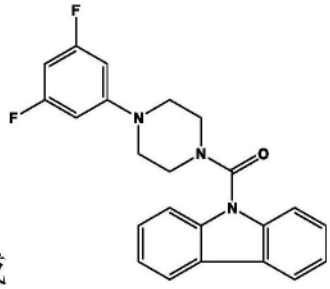
[0086] 在一些实施方案中，在式(V)的化合物中，p是0。在一些实施方案中，q是0。在其他实施方案中，p是0且q是0。

[0087] 在一些实施方案中，在式(V)的化合物中，U是N。

[0088] 在一些实施方案中，本发明的化合物是：

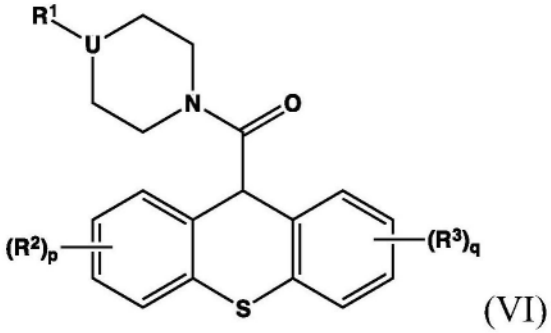
[0089] 
(20)、

(21)、

(22)或

(23)。

[0090] 在一些实施方案中，本发明的化合物由式(VI)的化合物表示：

[0091] 

(VI)

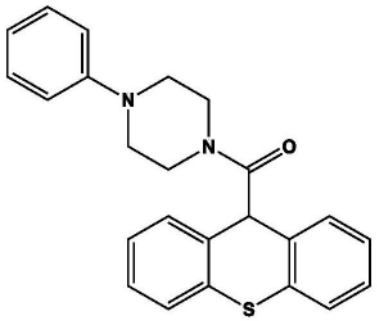
[0092] 其中U、R^1、R^2、R^3、p和q如本文任何地方所定义。

[0093] 在一些实施方案中，在式(VI)的化合物中，R^1是芳基或杂芳基。在一些实施方案中，R^1是苯基、喹啉基或异喹啉基。在其他实施方案中，R^1是苯基，其任选地被一个或多个卤素、CN、C_1-C_4烷基、OR^4或其组合取代。在某些实施方案中，R^1是C(=O)-OR^a，其中R^a是C_1-C_4烷基。在一些实施方案中，R^2是H。在一些实施方案中，R^3是H。在其他实施方案中，R^2是H且R^3是H。

[0094] 在一些实施方案中，在式(VI)的化合物中，p是0。在一些实施方案中，q是0。在其他实施方案中，p是0且q是0。

[0095] 在一些实施方案中，在式(VI)的化合物中，U是N。

[0096] 在一些实施方案中，本发明的化合物是：

[0097] 

(3)。

[0098] 在另一实施方案中，R^1选自苯基、喹啉基和异喹啉基，它们各自可以独立地是未取代的或被一个或多个卤素、OR^a或NR^aR^b取代，其中R^a和R^b各自独立地选自H或C_1-C_4烷基。

[0099] 在另一实施方案中，R^1是C(=O)-OR^a，其中R^a是C_1-C_4烷基。在其他实施方案中，R^1选自：

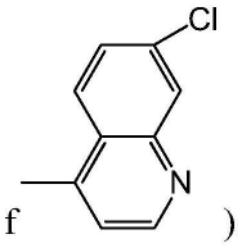
[0100] a)苯基；

[0101] b)氟苯基；

[0102] c)二氟苯基；

[0103] d)五氟苯基；

[0104] e)甲氧基苯基；

[0105] 

和

f)；

[0106] g)C(=O)-OCH_2CH_3。

[0107] 每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0108] 在一些实施方案中,在式(II)的化合物中或在式(IV)的化合物中,X是S。在一个实施方案中,当X是S时,Z是CH。在另一实施方案中,排除以下化合物:式(II)的化合物,其中X是S,Z是N,Y是C=O,n是0,m是0,R^1是未取代的或取代的苯基,并且p和q各自为0。在另一实施方案中,排除以下化合物:式(II)的化合物,其中X是S,Z是N,Y是C=O,n是0,m是0,R^1是吡啶基,并且p和q各自为0。

[0109] 在其中X是S的一些实施方案中,R^1是芳基,其任选地被一个或多个烷基、芳基烷基、卤素、NO_2、CN、OR^4和$NR^{5a}R^{5b}$或其组合取代。在其中X是S的一些实施方案中,R^1是芳基,其被一个或多个烷基、芳基烷基、卤素、NO_2、CN、OR^4和$NR^{5a}R^{5b}$或其组合取代。在其中X是S的一些实施方案中,R^1是芳基,其被一个或多个烷基、芳基烷基、卤素、NO_2和$NR^{5a}R^{5b}$或其组合取代。在其中X是S的一些实施方案中,R^1是苯基,其被一个或多个烷基、芳基烷基、卤素、NO_2和$NR^{5a}R^{5b}$或其组合取代。在其中X是S的一些实施方案中,R^1是芳基,其任选地被一个或多个卤素和C_1-C_4烷基或其组合取代。在其中X是S的一些实施方案中,R^1是苯基,其任选地被一个或多个卤素和C_1-C_4烷基或其组合取代。

[0110] 在其中X是S的一些实施方案中,R^1是杂芳基,其任选地被一个或多个烷基、芳基烷基、卤素、NO_2、CN、OR^4和$NR^{5a}R^{5b}$或其组合取代。在其中X是S的一些实施方案中,R^1不是吡啶基。在其中X是S的一些实施方案中,R^1是杂芳基,其被一个或多个烷基、芳基烷基、卤素、NO_2、CN、OR^4和$NR^{5a}R^{5b}$或其组合取代。在其中X是S的一些实施方案中,R^1是杂芳基,其被一个或多个烷基、芳基烷基、卤素、NO_2和$NR^{5a}R^{5b}$或其组合取代。在其中X是S的一些实施方案中,R^1是喹啉基或异喹啉基。在其中X是S的一些实施方案中,R^1是喹啉基或异喹啉基,其任选地被一个或多个烷基、芳基烷基、卤素、NO_2、CN、OR^4和$NR^{5a}R^{5b}$或其组合取代。在其中X是S的一些实施方案中,R^1是喹啉基或异喹啉基,其任选地被一个或多个卤素和C_1-C_4烷基或其组合取代。在其中X是S的某些实施方案中,R^1是C(=O)-OR^a,其中R^a是C_1-C_4烷基。

[0111] 在一个实施方案中,本文所述的由式(II)的结构表示的化合物是如所描述的,但是具有以下条件:

[0112] (1)当Z是CH时,X是NH、S或键;

[0113] (2)当X是S时,Z是CH;并且

[0114] (3)排除以下化合物:式(II)的化合物,其中X是NH,Z是CH,Y是C=O,n是0,m是0,R^1是被一个或多个烷氧基取代的苯基,并且p和q各自是0。

[0115] 在另一实施方案中,本文所述的由式(II)的结构表示的化合物是如所描述的,但是具有以下条件:

[0116] (1)当Z是CH时,X是NH、S或键;和(2)排除以下化合物:

[0117] (i)式(II)的化合物,其中X是NH,Z是CH,Y是C=O,n是0,m是0,R^1是被一个或多个烷氧基取代的苯基,并且p和q各自是0;和

[0118] (ii)式(II)的化合物,其中X是S,Z是N,Y是C=O,n是0,m是0,R^1是未取代的或取代的苯基,并且p和q各自是0。

[0119] 在另一实施方案中,本文所述的由式(II)的结构表示的化合物是如所描述的,但是具有以下条件:

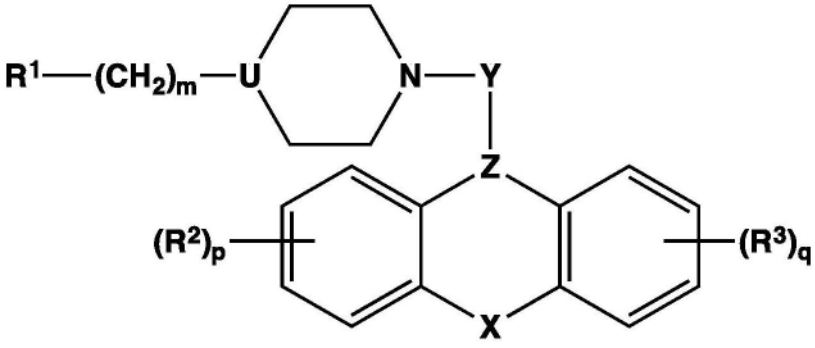
[0120] (1)当Z是CH时,X是NH、S或键;

[0121] (2)排除以下化合物:

[0122] (i)式(II)的化合物,其中X是NH,Z是CH,Y是C=O,n是0,m是0,R^1是被一个或多个烷氧基取代的苯基,并且p和q各自是0;和

[0123] (ii)式(II)的化合物,其中X是S,Z是N,Y是C=O,n是0,m是0,R^1是吡啶基,并且p和q各自是0。

[0124] 在一个实施方案中,所述化合物由式(II)表示,其中n是0。根据该方面和在一个实施方案中,所述化合物由式(II-a)的结构表示:

[0125] 

(II-a)。

[0126] 在另一实施方案中,所述化合物由式(II)表示,其中X是O,Z是N,Y是C=O,n是0,m是0,R^1是苯基或甲氧基苯基,并且p和q各自是0。

[0127] 在又一实施方案中,所述化合物由式(II)表示,其中X是S,Z是CH,Y是C=O,n是0,m是0,R^1是苯基,并且p和q各自是0。

[0128] 在一个实施方案中,所述化合物由式(II)表示,其中X是O,Z是N,Y是C=O,n是0,m是0,R^1是甲氧基苯基,并且p和q各自是0。在另一实施方案中,所述化合物由式(II)表示,其中X是O,Z是N,Y是C=O,n是0,m是0,R^1是二氟苯基或五氟苯基,并且p和q各自是0。

[0129] 在另一实施方案中,所述化合物由式(II)表示,其中p和q各自是0(即,R^2和R^3不存在)。

[0130] 如本文所证明的,出乎意料地发现所述化合物是高度强效的选择性细胞毒性剂,对癌症以及癌前细胞和良性过度增殖性疾病表现出选择性细胞毒性,而对正常细胞几乎没有影响。

[0131] 如本文所用,在一些实施方案中,“烷基”基团是指任何饱和脂族烃,包括直链和支链烷基。在一个实施方案中,烷基具有1-4个碳,在此称为C_1-C_4烷基。在一些实施方案中,烷基具有1-7个碳,在此称为C_1-C_7烷基。烷基可以是未取代的或被一个或多个选自卤素、羟基、烷氧基羰基、酰氨基、烷基酰氨基、二烷基酰氨基、硝基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基、硫和硫代烷基的基团取代。

[0132] 本文单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“芳基”表示含有6-14个环碳原子的芳族环体系。芳环可以是单环、双环和三环等。芳基的非限制性实例是苯基、萘基(包括1-萘基和2-萘基)等。芳基可以是未取代的或通过可用的碳原子被一个或多个上文对烷基定义的基团取代。

[0133] 本文单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“杂芳基”表示含有至少一个选自氮、硫和氧的杂原子环原子的杂芳族体系。杂芳基含有5个或更多个环原子。在一些实

施方案中，杂芳基含有5-10个环原子。杂芳基可以是单环、双环和三环等。该表述中还包括苯并杂环。如果氮是环原子，则本发明还包括含氮杂芳基的N-氧化物。杂芳基的非限制性实例包括噻吩基、苯并噻吩基、1-萘并噻吩基、噻蒽基、呋喃基、苯并呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吲哚基、异吲哚基、吲唑基、嘌呤基、喹啉基(例如1-喹啉基、2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基、6-喹啉基、7-喹啉基和8-喹啉基)、异喹啉基(例如、1-异喹啉基、2-异喹啉基、3-异喹啉基、4-异喹啉基、5-异喹啉基、6-异喹啉基、7-异喹啉基和8-异喹啉基)、萘啶基(例如1-萘啶基、2-萘啶基)、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、蝶啶基、吩啉基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基和异噁唑基等。杂芳基可以任选地通过可用的原子被一个或多个上文对烷基定义的基团取代。杂芳基可以是未取代的或通过可用的原子被一个或多个上文对烷基定义的基团取代。

[0134] 本文单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“卤素”或“卤代”是指氯、溴、氟和碘。

[0135] 术语“羟基”是指OH基团。术语“烷氧基”是指基团OR^a，其中R^a是如上定义的C_1-C_4烷基。烷氧基的非限制性实例是甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基和叔丁氧基等基团。

[0136] 本发明包括本发明化合物的所有立体异构体，其是混合物或者纯的或基本上纯的形式。本发明化合物可在任何原子上具有不对称中心。因此，所述化合物可以以对映体或非对映体形式或其混合物存在。本发明包括使用任何外消旋体(即含有等量的每种对映体的混合物)、对映体富集的混合物(即富含一种对映体的混合物)、纯的对映体或非对映体，或其任意混合物。手性中心可以指定为R或S或R,S，或者d,D,l,L或d,l,D,L。本发明旨在包括所有结构异构体和几何异构体，包括顺式、反式、E和Z异构体。

[0137] 一种或多种本发明化合物可以以盐的形式存在。术语“盐”包括碱加成盐和酸加成盐二者，包括但不限于羧酸盐或与具有胺氮的盐，并且包括与下面讨论的有机和无机阴离子和阳离子形成的盐。此外，该术语包括通过与碱性基团(例如氨基)和有机或无机酸的标准酸碱反应形成的盐。此类酸包括盐酸、氢氟酸、三氟乙酸、硫酸、磷酸、乙酸、琥珀酸、柠檬酸、乳酸、马来酸、富马酸、棕榈酸、胆酸、双羟萘酸、粘酸、D-谷氨酸、D-樟脑酸、戊二酸、邻苯二甲酸、酒石酸、月桂酸、硬脂酸、水杨酸、甲磺酸、苯磺酸、山梨酸、苦味酸、苯甲酸和肉桂酸等。每种可能性均代表本发明的单独实施方案。

[0138] 术语“有机或无机阳离子”是指盐的阴离子的抗衡离子。抗衡离子选自碱金属和碱土金属(如锂、钠、钾、钡、铝和钙)；铵和单烷基胺、二烷基胺和三烷基胺，例如三甲基胺、环己基胺；和有机阳离子，例如二苄基铵、苄基铵、2-羟基乙基铵、双(2-羟乙基)铵、苯基乙基苄基铵、二苄基亚乙基二铵和类似的阳离子。参见，例如，″Pharmaceutical Salts,″Berge et al.,J.Pharm.Sci.,66:1-19(1977)，其援引加入本文。

[0139] 本发明还包括本发明化合物及其盐的溶剂合物。“溶剂合物”是指本发明化合物与一种或多种溶剂分子的物理结合。该物理结合涉及不同程度的离子键合和共价键合，包括氢键合。在某些情况下，溶剂合物能够分离。“溶剂合物”包括溶液相和可分离的溶剂合物二者。合适的溶剂合物的非限制性实例包括乙醇化物和甲醇化物等。“水合物”是溶剂合物，其中溶剂分子是水。

[0140] 本发明还包括本发明化合物及其盐的多晶型物。术语“多晶型物”是指物质的特定

结晶状态，其可以通过特定的物理性质表征，例如X射线衍射、IR光谱和熔点等。

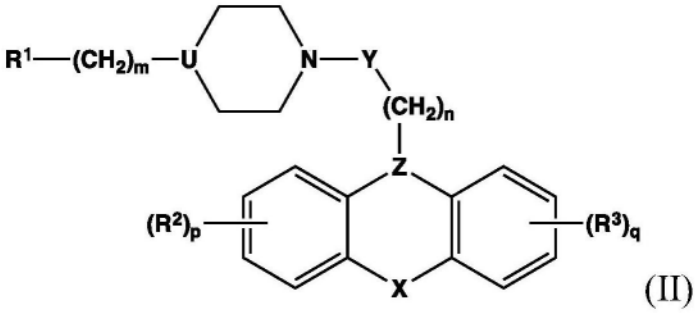
[0141] 本发明提供包含式(II)化合物的稳定的局部药物组合物，和使用这些组合物的方法，它们特别是用于治疗或预防癌症或癌前病症或良性过度增殖性病症，例如光化性角化病。

[0142] 治疗用途

[0143] 本发明化合物比本领域公开的化合物显著更强效，并对癌细胞发挥选择性细胞毒性，同时对正常细胞的影响非常小，所述癌细胞例如前列腺癌细胞、胰腺癌细胞、结肠癌细胞、宫颈腺癌细胞、肺癌细胞、以及癌前细胞。因此，本发明化合物可用于抑制癌细胞增殖和治疗多种癌症。

[0144] 如本文所述，本发明化合物是强效的细胞毒性剂，其能够抑制多种过度增殖性细胞中的细胞增殖，所述过度增殖性细胞例如癌细胞以及癌前细胞和与良性过度增殖性疾病相关的细胞。因此，本发明提供了之前未描述的癌症、癌前病症和良性过度增殖性疾病的化学预防和治疗的有效方法。

[0145] 在一个方面，本发明的特征在于一种治疗有需要的个体的癌症、癌前病症或良性过度增殖性疾病的方法，其包括对所述个体给药治疗有效量的由式(II)的结构表示的化合物或其药学上可接受的盐：

[0146] 

(II)

[0147] 其中

[0148] U和Z各自独立地为N或CH；

[0149] X是O、NH、S或键；

[0150] Y是CH_2、C＝O或C＝S；

[0151] R^1是芳基、杂芳基或C(＝O)-OR^a，其中芳基和杂芳基各自任选地被一个或多个烷基、芳基烷基、卤素、NO_2、CN、OR^4、$NR^{5a}R^{5b}$或其组合取代；

[0152] R^2和R^3在每次出现时各自独立地选自：卤素、NO_2、CN、C_1-C_4烷基、OR^4和$NR^{5a}R^{5b}$；

[0153] R^4、R^a、R^{5a}和R^{5b}各自独立地是氢或C_1-C_4烷基；

[0154] n是0或1；

[0155] m是0、1或2；

[0156] p和q各自独立地选自0、1、2、3和4。

[0157] 在一个实施方案中，所述组合物包括盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、旋光异构体、几何异构体、对映体、非对映体及其混合物。

[0158] 在一个实施方案中，当Z为CH时，X不为O。在另一实施方案中，当Z为CH时，X为NH、S或键。

[0159] 在另一实施方案中，Z为N，且U为N或CH。

[0160] 在另一实施方案中,排除以下化合物

[0161] (i)式(II)的化合物,其中X是NH,Z是CH,Y是C=O,n是0,m是0,R^1是被一个或多个烷氧基取代的苯基,并且p和q各自是0;和

[0162] (ii)式(II)的化合物,其中X是S,Z是N,Y是C=O,n是0,m是0,R^1是未取代的或取代的苯基,并且p和q各自是0。

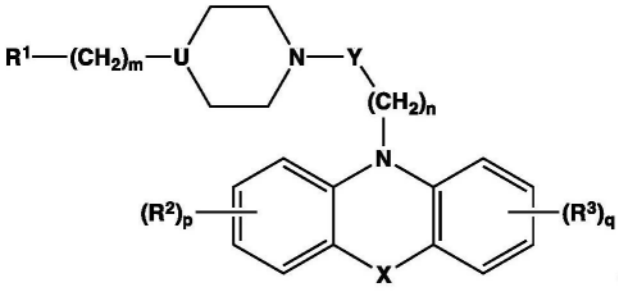
[0163] 在一些实施方案中,在式(II)的化合物中,m和n各自是0。

[0164] 在一些实施方案中,在式(II)的化合物中,R^1是芳基或杂芳基。在一些实施方案中,R^1是苯基、喹啉基或异喹啉基。在其他实施方案中,R^1是苯基,其任选地被一个或多个卤素、CN、C_1-C_4烷基、OR^4或其组合取代。在某些实施方案中,R^1是C(=O)-OR^a,其中R^a是C_1-C_4烷基。

[0165] 在一些实施方案中,在式(II)的化合物中,p是0。在一些实施方案中,q是0。在其他实施方案中,p是0且q是0。

[0166] 在一些实施方案中,在式(II)的化合物中,U是N。

[0167] 在一些实施方案中,本发明的化合物由式(III)的化合物表示:

[0168] 

(III)。

[0169] 其中X、U、R^1、R^2、R^3、m、n、p和q如本文任何地方所定义。

[0170] 在一些实施方案中,在式(III)的化合物中,X是O、NH或键。在一些实施方案中,X是O。在其他实施方案中,X是键。在某些实施方案中,X是NH。

[0171] 在一些实施方案中,在式(III)的化合物中,m和n各自是0。

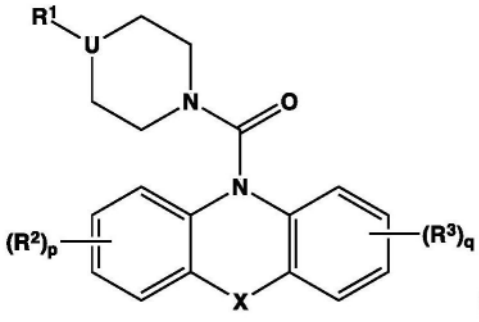
[0172] 在一些实施方案中,在式(III)的化合物中,R^1是芳基或杂芳基。在一些实施方案中,R^1是苯基、喹啉基或异喹啉基。在其他实施方案中,R^1是苯基,其任选地被一个或多个卤素、CN、C_1-C_4烷基、OR^4或其组合取代。在某些实施方案中,R^1是C(=O)-OR^a,其中R^a是C_1-C_4烷基。

[0173] 在一些实施方案中,R^2是H。在一些实施方案中,R^3是H。在其他实施方案中,R^2是H且R^3是H。

[0174] 在一些实施方案中,在式(III)的化合物中,p是0。在一些实施方案中,q是0。在其他实施方案中,p是0且q是0。

[0175] 在一些实施方案中,在式(III)的化合物中,U是N。

[0176] 在一些实施方案中,本发明的化合物由式(IV)的化合物表示:

[0177] 

(IV)。

[0178] 其中X、U、R^1、R^2、R^3、m、n、p和q如本文任何地方所定义。

[0179] 在一些实施方案中，在式(IV)的化合物中，X是O。在其他实施方案中，X是S。在某些实施方案中，X是NH。

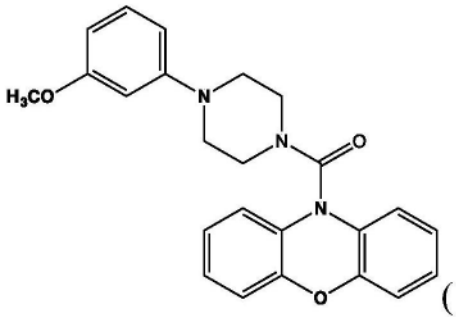
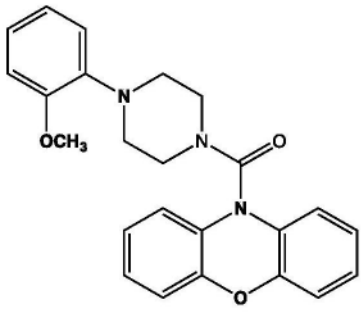
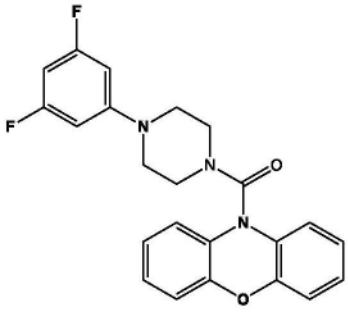
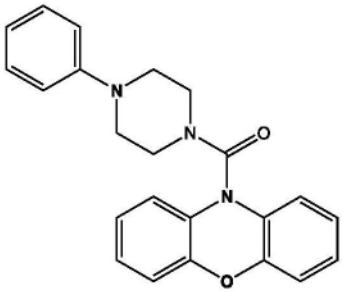
[0180] 在一些实施方案中，在式(IV)的化合物中，R^1是芳基或杂芳基。在一些实施方案中，R^1是苯基、喹啉基或异喹啉基。在其他实施方案中，R^1是苯基，其任选地被一个或多个卤素、CN、C_1-C_4烷基、OR^4或其组合取代。在某些实施方案中，R^1是C(=O)-OR^a，其中R^a是C_1-C_4烷基。

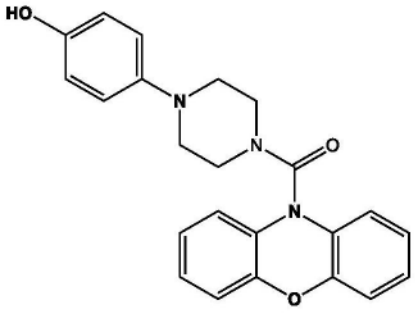
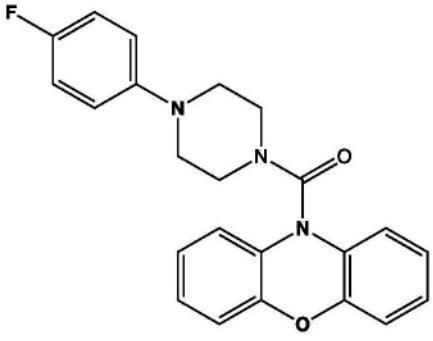
[0181] 一些实施方案中，R^2是H。在一些实施方案中，R^3是H。在其他实施方案中，R^2是H且R^3是H。

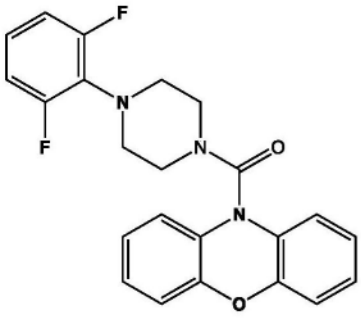
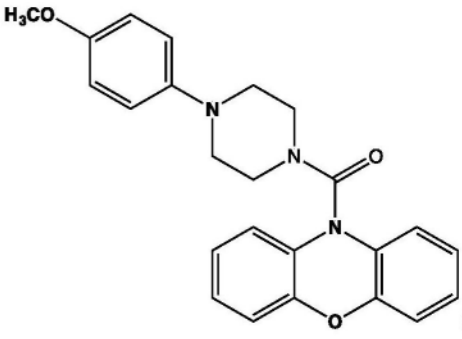
[0182] 在一些实施方案中，在式(IV)的化合物中，p是0。在一些实施方案中，q是0。在其他实施方案中，p是0且q是0。

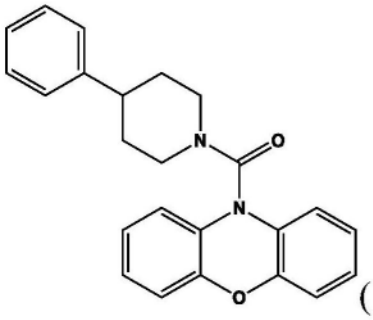
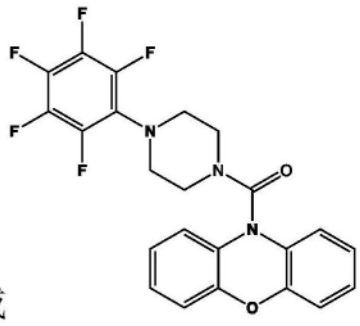
[0183] 在一些实施方案中，在式(IV)的化合物中，U是N。

[0184] 在一些实施方案中，本发明的化合物是：

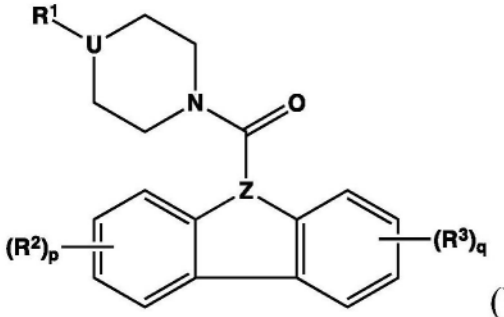
[0185]  (11),  (12),  (13),  (1),

 (14),  (15),

[0186]  (5),  (4),

 (16) 或  (2)。

[0187] 在一些实施方案中,本发明的化合物由式(V)的化合物表示:

[0188] 
(V)。

[0189] 其中X、U、R^1、R^2、R^3、m、n、p和q如本文任何地方所定义。

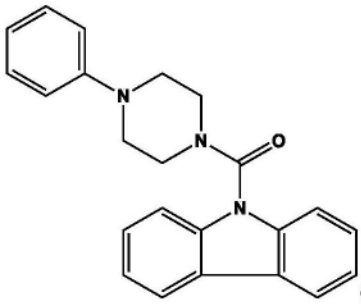
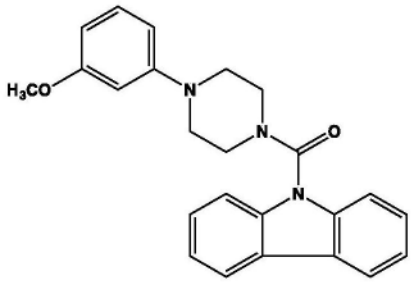
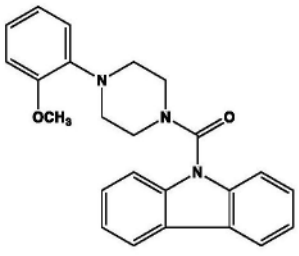
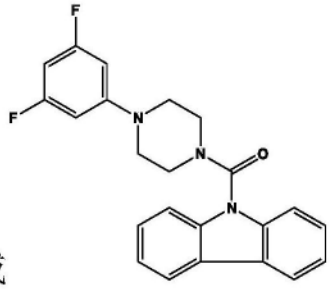
[0190] 在一些实施方案中，在式(V)的化合物中，Z是N。在其他实施方案中，Z是CH。

[0191] 在一些实施方案中，在式(V)的化合物中，R^1是芳基或杂芳基。在一些实施方案中，R^1是苯基、喹啉基或异喹啉基。在其他实施方案中，R^1是苯基，其任选地被一个或多个卤素、CN、C_1-C_4烷基、OR^4或其组合取代。在某些实施方案中，R^1是C(=O)-OR^a，其中R^a是C_1-C_4烷基。在一些实施方案中，R^2是H。在一些实施方案中，R^3是H。在其他实施方案中，R^2是H且R^3是H。

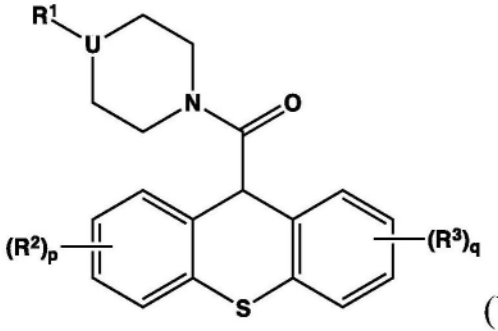
[0192] 在一些实施方案中，在式(V)的化合物中，p是0。在一些实施方案中，q是0。在其他实施方案中，p是0且q是0。

[0193] 在一些实施方案中，在式(V)的化合物中，U是N。

[0194] 在一些实施方案中，本发明的化合物是：

[0195] 
(20)，
(21)，
(22)或
(23)。

[0196] 在一些实施方案中，本发明的化合物由式(VI)的化合物表示：

[0197] 
(VI)

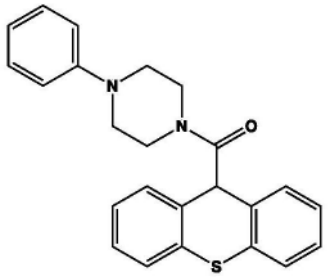
[0198] 其中U、R^1、R^2、R^3、p和q如本文任何地方所定义。

[0199] 在一些实施方案中，在式(VI)的化合物中，R^1是芳基或杂芳基。在一些实施方案中，R^1是苯基、喹啉基或异喹啉基。在其他实施方案中，R^1是苯基，其任选地被一个或多个卤素、CN、C_1-C_4烷基、OR^4或其组合取代。在某些实施方案中，R^1是C(=O)-OR^a，其中R^a是C_1-C_4烷基。在一些实施方案中，R^2是H。在一些实施方案中，R^3是H。在其他实施方案中，R^2是H且R^3是H。

[0200] 在一些实施方案中，在式(VI)的化合物中，p是0。在一些实施方案中，q是0。在其他实施方案中，p是0且q是0。

[0201] 在一些实施方案中，在式(VI)的化合物中，U是N。

[0202] 在一些实施方案中，本发明的化合物是：

[0203] 

(3)。

[0204] 在一些实施方案中，在本发明的方法中，所述个体是哺乳动物。在一些实施方案中，所述哺乳动物是人。

[0205] 在一些实施方案中，在本发明的方法中，所述癌症包括实体瘤。在一个实施方案中，所述实体瘤包括前列腺癌。在另一实施方案中，所述实体瘤包括胰腺癌。在另一实施方案中，所述实体瘤包括结肠癌、宫颈癌、肺癌、乳腺癌、肝癌、皮肤癌、黑素瘤或其转移。每种可能性均代表本发明的单独实施方案。

[0206] 在一些实施方案中，在本发明的方法中，所述癌症包括鳞状细胞癌(SCC)、基底细胞癌(BCC)、皮肤T细胞淋巴瘤(CTCL)或其转移。每种可能性均代表本发明的单独实施方案。

[0207] 在一个实施方案中，本发明的化合物对广范围的癌症具有活性，所述癌症包括但不限于：结肠癌(colon cancer)、宫颈癌、肺癌(lung cancer)、胰腺癌、乳腺癌、肝癌、皮肤癌、黑素瘤、淋巴组织增生性疾病、卵巢癌、前列腺癌、子宫内膜癌、骨癌、胃癌、甲状腺肿瘤(cancer of the thyroid)、头颈癌、中枢神经系统癌症、外周神经系统癌症、肾癌、肝细胞癌(hepatocellular carcinoma)、肝细胞瘤(hepatoma)、肝母细胞瘤、横纹肌肉瘤、食管癌、甲状腺癌(thyroid carcinoma)、恶性神经节瘤(ganglioblastoma)、纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、成骨肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、尤文氏瘤、平滑肌肉瘤(leimyosarcoma)、横纹肌肉瘤(rhabdotheliosarcoma)、浸润性导管癌、乳头状腺癌、腺癌、肾细胞癌、肾上腺瘤(hypernephroma)、肾上腺样腺癌(hypernephroid adenocarcinoma)、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎性癌、维尔姆斯氏瘤(Wilms' tumor)、睾丸肿瘤、肺癌症(lung carcinoma)、膀胱癌、胶质瘤、星形细胞瘤、髓母细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、视网膜母细胞瘤、神经母细胞瘤、结肠癌症(colon carcinoma)、直肠癌、造血或血液肿瘤、或其转移。在一个实施方案中，所述血液肿瘤包括白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤或其转移。每种可能性均代表本发明的单独实施方案。

[0208] 在一些实施方案中，白血病包括急性髓性白血病、急性粒细胞性白血病、急性淋巴

细胞性白血病、急性成淋巴细胞性白血病、慢性髓性白血病、慢性淋巴细胞性白血病和肥大细胞白血病、或其转移。在一些实施方案中，淋巴瘤包括骨髓性淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤或其转移。每种可能性均代表本发明的单独实施方案。

[0209] 在一些实施方案中，肺癌包括肺癌症。在一个实施方案中，肺癌症包括小细胞癌症。在另一个实施方案中，肺癌症包括非小细胞癌症。在另一个实施方案中，肺癌症包括大细胞肺癌症。在一些实施方案中，腺癌是良好分化的、中度分化的、低分化的或未分化的。

[0210] 在另一实施方案中，如本文所述的本发明的方法和用途包括治疗上文所述的癌症。

[0211] 在一些实施方案中，在本发明的方法中，所述化合物与至少一种有效治疗癌症、癌前病症或过度增殖性疾病的其他药剂组合。在一些实施方案中，所述化合物被配制用于肠胃外给药、口服给药、直肠给药、鼻内给药、局部给药、通过吸入给药或经由栓剂给药。在一些实施方案中，所述肠胃外给药是静脉内给药、皮下给药、腹膜内给药、动脉内给药、透皮给药或肌内给药。在某些实施方案中，化合物被配制用于静脉内给药。

[0212] 在另一方面，本发明提供一种体外抑制癌细胞或癌前细胞增殖的方法，其包括使癌细胞与治疗有效量的如本文所述的本发明化合物接触。在一些实施方案中，所述化合物是由式(II)、(III)、(IV)或(V)表示的一种或多种化合物。在一些实施方案中，所述化合物是由化合物20、21、22或23表示的一种或多种化合物。在一些实施方案中，所述化合物是化合物11、12、13、14、15或16中的一种或多种。在一些实施方案中，所述化合物是由化合物1、2、3、4或5表示的化合物中的一种或多种。在一些实施方案中，所述化合物以药物组合物的形式给药。

[0213] 本发明提供了通过对有需要的个体给药治疗有效量的如本文所述的本发明的化合物来治疗所述个体中的癌症、癌前病症或良性过度增殖性疾病的方法。在一些实施方案中，所述化合物是由式(II)、(III)、(IV)或(V)表示的一种或多种化合物。在一些实施方案中，所述化合物是由化合物20、21、22或23表示的一种或多种化合物。在一些实施方案中，所述化合物是化合物11、12、13、14、15或16中的一种或多种。在一些实施方案中，所述化合物是由化合物1、2、3、4或5表示的化合物中的一种或多种。在一些实施方案中，所述化合物以药物组合物的形式给药。

[0214] 本发明提供了通过对有需要的个体给药治疗有效量的如本文所述的本发明的化合物来治疗所述个体中的癌症、癌前病症或良性过度增殖性疾病的方法。在一些实施方案中，所述化合物是由式(II)、(III)、(IV)或(V)表示的一种或多种化合物。在一些实施方案中，所述化合物是由化合物20、21、22或23表示的一种或多种化合物。在一些实施方案中，所述化合物是化合物11、12、13、14、15或16中的一种或多种。在一些实施方案中，所述化合物是由化合物1、2、3、4或5表示的化合物中的一种或多种。在一些实施方案中，所述化合物以药物组合物的形式给药。

[0215] 在另一方面，本发明涉及由通式(II)、(III)、(IV)或(V)表示的一种或多种化合物或者由化合物20、21、22或23表示的一种或多种化合物或者化合物11、12、13、14、15或16中的一种或多种或者化合物1、2、3、4或5中的一种或多种或者包含此类化合物的药物组合物在制备用于治疗癌症、癌前病症或良性过度增殖性疾病的药物中的用途。

[0216] 本发明还涉及由通式(II)、(III)、(IV)和(V)表示的化合物或者由这些式表示的

化合物中的任一种，或者化合物20、21、22或23，化合物11、12、13、14、15或16，化合物1、2、3、4或5，或者包含此类化合物的药物组合物，其用于治疗癌症、癌前病症或良性过度增殖性疾病。

[0217] 在一个实施方案中，所述个体是哺乳动物。在一些实施方案中，所述个体是人。然而，本发明还包括将本发明化合物用于非人哺乳动物，例如在兽医学中使用。在一个实施方案中，所述个体是鼠、牛、羊、犬、猫、马、猪等。在一个实施方案中，本发明的组合物和方法在雄性个体中是有效的。在另一个实施方案中，本发明的组合物和方法在雌性个体中是有效的。

[0218] 应当理解的是，在说明书和在权利要求书中，无论何时在本文中使用术语“治疗或抑制恶性细胞增殖性疾病或病症”，“治疗或抑制非实体癌”，“治疗或抑制肿瘤”，它们旨在包括肿瘤形成、原发性肿瘤、肿瘤进展或肿瘤转移。

[0219] 在本发明的上下文中，与癌细胞相关的术语“抑制增殖”是指以下中的至少一种的减少：与对照相比细胞数量减少(由于细胞死亡，这可能是坏死，凋亡或任何其他类型的细胞死亡或其组合)；细胞生长速率降低，即细胞总数可能增加，但与对照中的增加相比水平低或速率低；即使它们的总数没有改变，但是与对照相比，细胞的浸润性降低(例如通过软琼脂试验确定)；从分化程度较低的细胞类型进展到分化程度更高的细胞类型；肿瘤转化减速；或者癌细胞从一个阶段到另一个阶段的进展减慢。

[0220] 在本发明的上下文中，术语“癌症的治疗”包括以下中的至少一种：癌症生长速率的降低(即癌症仍然生长但速度较慢)；癌性生长的生长停止，即肿瘤生长的停滞，并且在优选的情况下，肿瘤消失或尺寸减小。该术语还包括转移数量的减少，所形成的新转移的数量的减少，癌症从一个阶段到另一个阶段的进展的减缓以及由癌症诱导的血管生成的减少。在最优选的情况下，肿瘤完全消除。该术语中还包括延长接受治疗的个体的存活期，延长疾病进展的时间和肿瘤消退等。该术语还包括预防性情况或易于感染肿瘤的那些个体的预防。给药本发明化合物会降低个体感染疾病的可能性。在优选的情况下，所给药化合物的个体不感染疾病。

[0221] 如本文所使用的，术语“给药”是指使与本发明的化合物接触。可以对细胞或组织培养物或对生物体(例如人)进行给药。

[0222] “治疗性”治疗是对表现出病理学征兆的个体给药以旨在减少或消除这些征兆的治疗。“治疗有效量”的本发明的化合物是足以对所给药化合物的个体提供有益效果的化合物的量。

[0223] 在本发明的上下文中的术语“癌症”包括所有类型的肿瘤，无论是实体瘤还是非实体瘤的形式，并且包括恶性和恶变前的病症以及它们的转移。

[0224] 癌症可以以两种方式分类：通过癌症起源的组织的类型(组织学类型)和通过原发位点或其中癌症首次产生的位置。分类和命名的国际标准是International Classification of Diseases for Oncology，第三版。

[0225] 从组织学的角度来看有上百种不同的癌症，其被分组为五个主要类别：癌、肉瘤、骨髓瘤、白血病和淋巴瘤。此外，还有一些混合型癌症。

[0226] 癌是指上皮起源的恶性赘生物或者身体的内部或外部内衬的癌症。上皮组织的癌、恶性肿瘤占所有癌症病例的80％至90％。上皮组织在整个身体中发现。它存在于皮肤

中、以及器官和内部通道(例如胃肠道)的覆盖物和内衬中。

[0227] 癌分为两个主要的亚型:在器官或腺体中产生的腺癌,和在鳞状上皮中起源的鳞状细胞癌。大多数癌影响能够分泌的器官或腺体,例如产生乳汁的乳房、或分泌粘液的肺、或者结肠或前列腺或膀胱。

[0228] 腺癌通常发生在粘膜中,并首先被看作是粘稠的斑块样白色粘膜。它们通常容易通过它们发生的软组织扩散。鳞状细胞癌发生在身体的许多部位。

[0229] 肉瘤是指在支持组织和结缔组织(例如骨骼、肌腱、软骨、肌肉和脂肪)中起源的癌症。最常见的肉瘤通常发生在年轻人中,其通常在骨骼上产生为疼痛的肿块。肉瘤肿瘤通常与它们所生长的组织类似。

[0230] 肉瘤的实例是:骨肉瘤或成骨肉瘤(骨);软骨肉瘤(软骨);平滑肌肉瘤(平滑肌);横纹肌肉瘤(骨骼肌);间皮肉瘤或间皮瘤(体腔膜质内衬);纤维肉瘤(纤维组织);血管肉瘤或血管内皮瘤(血管);脂肪肉瘤(脂肪组织);胶质瘤或星形细胞瘤(在脑中发现的神经原性结缔组织);粘液肉瘤(原始胚胎结缔组织);间叶瘤或混合中胚层肿瘤(混合结缔组织类型);

[0231] 骨髓瘤是在骨髓浆细胞中起源的癌症。浆细胞产生在血液中发现的一些蛋白质。

[0232] 白血病(“非实体肿瘤”或“血癌”)是骨髓(血细胞产生位置)的癌症。该疾病通常与未成熟白细胞的过度产生有关。白血病还影响红细胞,并且可能由于贫血而导致血液凝固和衰竭。白血病的实例包括:骨髓性或粒细胞性白血病(骨髓和粒细胞白细胞系列的恶性肿瘤);淋巴性、淋巴细胞性或成淋巴细胞性白血病(淋巴样和淋巴细胞系列的恶性肿瘤);真性红细胞增多症或红细胞增多病(各种血细胞产物的恶性肿瘤,但以红细胞为主)。

[0233] 淋巴瘤在淋巴系统的腺体或结、净化体液和产生抗感染的白细胞的血管网络、结和器官(特别是脾、扁桃体和胸腺)的网络或者淋巴细胞中产生。与有时被称为“非实体瘤”的白血病不同,淋巴瘤是“实体癌”。淋巴瘤也可能发生在特定器官,如胃、乳腺或大脑。这些淋巴瘤被称为结外淋巴瘤。淋巴瘤被细分为两类:霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤。霍奇金淋巴瘤中的里-施细胞的存在在诊断上区分了霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤。

[0234] 混合型癌症包含几种细胞类型。类型组分可以在一个类别内或来自不同类别。一些实例是:腺鳞癌;混合中胚层肿瘤;癌肉瘤和畸胎癌。

[0235] 如本文所使用的,术语“癌症”包括上述类别的癌、肉瘤、骨髓瘤,白血病、淋巴瘤和混合型肿瘤。

[0236] 在一些实施方案中,所述癌症选自鳞状细胞癌、基底细胞癌、皮肤癌、头颈癌、食道癌、直肠癌、宫颈癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、皮肤T细胞淋巴瘤(CTCL)、乳腺癌以及所有上述的转移。每种可能性均代表本发明的单独实施方案。

[0237] 预期本发明的化合物会作为独立药剂给药。然而,在其他实施方案中,本发明的化合物会与本领域已知的另外的抗癌剂组合给药。因此,在使用制备药物的其他实施方案中,所述药物另外包含至少一种除本发明化合物之外的活性化学治疗剂。在某些实施方案中,本发明的化合物可以与至少一种有效治疗特定癌症或癌前病症或良性过度增殖性疾病的传统化学治疗药物一起给药。给药可以是同时(以一种剂型或以单独的剂型组合)或依次的。如果依次提供,则所述哌嗪衍生物可以在用另外的化学治疗剂治疗之前或之后给药。本发明的化合物与传统药物的组合可以允许给药较低剂量的传统药物,因此个体经历的副作

用可以显著降低，同时仍然实现足够的化学治疗效果。

[0238] 本文使用的术语“癌前”或“恶变前”可互换地指与癌症风险增加相关的疾病、综合征或其他病症。本文上下文中的癌前病症包括但不限于：乳腺钙化、阴道上皮内瘤形成、光化性角化病、巴雷特食管、萎缩性胃炎、先天性角化不良、缺铁性吞咽困难、扁平苔藓、口腔粘膜下纤维化、日光性弹力组织变性、宫颈非典型增生、白斑和红斑。

[0239] 如本文所用的术语“良性过度增殖性疾病”是指存在细胞的异常生长和分化以及导致细胞增殖的有机组织的量增加的病症。良性过度增殖性疾病可以归因于缺乏对调节因子的响应或响应不适当，或者任选地归因于调节因子功能失调。良性过度增殖性疾病的非限制性实例是银屑病和良性前列腺增生(BPH)。

[0240] 药物组合物

[0241] 虽然本发明的杂环哌嗪衍生物可以单独给药，但预期这些化合物会以含有本发明的哌嗪衍生物以及药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物形式给药。因此，在另一方面，本发明涉及药物组合物，其包含本文任何地方所述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

[0242] 本发明的药物组合物可以配制以用于通过各种途径给药，所述途径包括口服、直肠、透皮、肠胃外(皮下、腹膜内、静脉内、动脉内、透皮和肌内)、局部、鼻内或经由栓剂，优选适合用于静脉内给药。此类组合物以药学领域熟知的方式制备，并且包含作为活性成分的至少一种如上所述的本发明化合物和药学上可接受的赋形剂或载体。术语“药学上可接受的”意指由联邦或州政府的管理机构批准或在美国药典或其他公认的药典中列出，以用于动物，更特别是人类。

[0243] 在本发明的药物组合物的制备期间，所述活性成分通常与载体或赋形剂混合，所述载体或赋形剂可以是固体、半固体或液体材料。

[0244] 对于静脉内给药，本发明的化合物的载体可以是无菌液体，例如水和油(包括石油、动物、植物或合成来源的那些，例如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等)、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶剂。当静脉内给药药物组合物时，水是优选的载体。盐水溶液以及右旋糖和甘油水溶液也可用作液体载体，特别是用于可注射溶液剂。

[0245] 所述组合物还可以例如以片剂、丸剂、胶囊剂、丹剂、颗粒剂、散剂、锭剂、小药囊剂、扁囊剂、酏剂、混悬剂、分散剂、乳剂、溶液剂、糖浆剂、气雾剂的形式(作为固体或液体介质)、软膏剂(其含有例如至多10％重量的所述活性化合物)、软胶囊剂和硬胶囊剂、栓剂、无菌可注射溶液剂和无菌包装粉末的形式，配制用于口服给药。

[0246] 所述载体可以是常规使用的任何载体，并且仅受化学-物理因素(例如溶解度和缺乏与本发明化合物的反应性)以及给药途径的限制。载体的选择会由用于给药药物组合物的特定方法确定。合适载体的一些实例包括乳糖、葡萄糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露醇、淀粉、阿拉伯胶、磷酸钙、藻酸盐、黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水和甲基纤维素。所述制剂可以另外包含润滑剂，例如滑石、硬脂酸镁和矿物油；湿润剂(wetting agents)、表面活性剂、乳化剂和助悬剂；防腐剂，例如羟基苯甲酸甲酯和羟基苯甲酸丙酯；甜味剂；调味剂、着色剂、缓冲剂(例如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐)、崩解剂、润湿剂(moistening agent)、抗菌剂、抗氧化剂(例如抗坏血酸或亚硫酸氢钠)、螯合剂(例如乙二胺四乙酸)，以及用于调整张力的试剂，例如氯化钠。

[0247] 对于制备固体组合物(例如片剂)而言,将主要的活性成分与药物赋形剂混合,以形成含有本发明化合物的均匀混合物的固体预制剂组合物。当将这些预制剂组合物称为均匀的时,意指所述活性成分均匀地分散在整个组合物中,以使得组合物可以容易地细分成等效的单位剂型,例如片剂、丸剂和胶囊剂。然后将该固体预制剂细分为含有例如0.1mg至约500mg的本发明的活性成分的上述类型的单位剂型。

[0248] 可以使用任何方法来制备药物组合物。固体剂型可通过湿法制粒、干法制粒和直接压片等制备。

[0249] 本发明的固体剂型可以被包衣或以其它方式复合,以提供给予延长作用的优点的剂型。例如,片剂或丸剂可包含内剂量组分和外剂量组分,后者为在前者上的包膜的形式。这两种组分可以通过肠溶层分开,肠溶层用于抵抗胃中的崩解并允许内组分完整地进入十二指肠或延迟释放。多种材料可用于此类肠溶层或包衣,此类材料包括许多聚合酸以及聚合酸与诸如虫胶、鲸蜡醇和乙酸纤维素等材料的混合物。

[0250] 可以包括本发明的组合物用于口服给药或通过注射给药的液体形式,包括水溶液剂、适当调味的糖浆剂、水性或油性混悬剂和具有食用油(例如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油)的调味乳剂,以及酏剂和类似的制药载剂。

[0251] 在一个实施方案中,将活性成分溶解在任何可接受的脂质载体(例如,用于例如形成胶束或脂质体的脂肪酸、油)中。

[0252] 用于吸入的组合物包括在药学上可接受的水性或有机溶剂或其混合物中的溶液剂和混悬剂,以及粉末。液体或固体组合物可以含有如上所述的合适的药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,组合物通过口或鼻呼吸途径给药以产生局部或全身作用。优选药学上可接受的溶剂中的组合物可以通过使用惰性气体雾化。雾化溶液可以直接从雾化装置呼吸,或者雾化装置可以连接到面罩帐(face masks tent)或间歇正压呼吸机。溶液剂、混悬剂或粉末组合物可以例如口服给药或从以适当方式递送制剂的装置经鼻给药。

[0253] 在本发明的方法中使用的另一制剂采用透皮递送装置("贴剂")。这种透皮贴剂可以用于以受控量提供本发明化合物的连续或不连续输注。用于递送药剂的透皮贴剂的构建和使用是本领域熟知的。

[0254] 在又一实施方案中,所述组合物例如以软膏剂、凝胶剂、滴剂或乳膏剂的形式被制备用于局部给药。为了使用例如乳膏剂、凝胶剂、滴剂、软膏剂等对身体表面局部给药,可以制备本发明的化合物并使用或不使用药物载体将其施加于生理学上可接受的稀释剂中。本发明可以局部或透皮使用以治疗癌症,例如黑素瘤。用于局部形式或凝胶系形式的辅剂可以包括例如羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、聚氧乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇和木蜡醇。

[0255] 替代的制剂包括本领域已知的鼻喷雾剂、脂质体制剂、缓释制剂和控释制剂等。

[0256] 在一些实施方案中,所述组合物以单位剂型配制。术语"单位剂型"是指适合作为用于人个体和其他哺乳动物的单位剂量的物理上离散的单位,每个单位含有与合适的药物赋形剂结合的预定量的活性物质,其经计算可产生所需的治疗效果。

[0257] 在制备制剂时,可能需要在将活性成分与其它成分混合之前研磨活性成分以提供适当的粒径。如果活性化合物基本上不溶,则通常将其研磨至小于200目的粒径。如果活性成分基本上是水溶性的,则粒径通常通过研磨调节以在制剂中提供基本上均匀的分布,例

如约40目。

[0258] 可以期望将本发明的药物组合物局部给药至需要治疗的区域;这可以通过例如但不限于下述而实现:手术期间的局部输注,局部施用(例如与手术后的伤口敷料结合),通过注射,通过导管,通过栓剂,或者通过植入物(所述植入物是多孔的、无孔的或凝胶状的材料)。根据一些实施方案,可以通过例如经由注射器直接注射在肿瘤或赘生物或肿瘤前组织的部位来给药。

[0259] 所述化合物还可以通过任何方便的途径给药,例如通过输注或推注,通过上皮内衬(例如,口腔粘膜,直肠和肠粘膜等)吸收,并且可以与其他治疗活性成分一起给药。在一些实施方案中,给药是局部的,但它也可以是全身性的。此外,可能需要通过任何合适的途径将本发明的药物组合物引入中枢神经系统,包括心室内注射和鞘内注射;心室内注射可以通过例如与储库连接的心室内导管来促进。也可以使用肺部给药,例如,通过使用吸入器或雾化器,以及使用雾化剂的制剂。

[0260] 本发明的化合物可以在速释或在控释系统中递送。在一个实施方案中,可以使用输注泵来给药本发明的化合物,例如用于将化疗药物递送至特定器官或肿瘤的输注泵(参见Buchwald等,1980,Surgery 88:507;Saudek et al.,1989,N.Engl.J.Med.321:574)。在优选的形式中,本发明的化合物与可生物降解的、生物相容的聚合物植入物组合给药,其在选定的位点在受控的时间段内释放化合物。优选的聚合物材料的实例包括聚酸酐、聚原酸酯、聚乙醇酸、聚乳酸、聚乙烯乙酸乙烯酯、其共聚物和共混物(参见Medical applications of controlled release,Langer and Wise(eds.),1974,CRC Pres.,Boca Raton,Fla.)。在又一实施方案中,控释系统可以放置在治疗靶标附近,因此仅需要全身剂量的一部分。

[0261] 此外,有时,药物组合物可以配制用于肠胃外给药(皮下、静脉内、动脉内、透皮、腹膜内或肌内注射),并且可以包括水性和非水性的等渗无菌注射溶液剂,其可以含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使制剂与意图受者的血液等渗的溶质;以及包含助悬剂、增溶剂、增稠剂、稳定剂和防腐剂的水性和非水性无菌混悬剂。诸如石油、动物油、植物油或合成油等油以及诸如脂肪碱金属、铵和三乙醇胺盐等皂类,以及合适的洗涤剂也可用于肠胃外给药。上述制剂也可用于直接肿瘤内注射。此外,为了最小化或消除注射位点的刺激,所述组合物可以含有一种或多种非离子表面活性剂。合适的表面活性剂包括聚乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯(例如脱水山梨糖醇单油酸酯),以及环氧乙烷与疏水基质的高分子量加合物(其通过环氧丙烷与丙二醇的缩合而形成)。

[0262] 所述肠胃外制剂可以以单位剂量或多剂量密封容器(例如安瓿和小瓶)提供,并且可以存储在冷冻干燥(冻干)条件下,其在即将使用之前仅需要加入无菌液体载体(例如水)以供注射。临时注射溶液剂和混悬剂可以由先前描述和本领域已知种类的无菌粉末、颗粒和片剂制备。

[0263] 或者,本发明的哌嗪衍生物可以用于血液透析(例如白血球电泳)和其它相关的方法中,例如,通过多种方法(例如通过柱/中空纤维膜、盒(cartridge)等)从患者抽取血液,用哌嗪衍生物离体处理,并在治疗后返回患者。此类处理方法是本领域熟知的并且已有描述。参见,例如,Kolho等(J.Med.Virol.1993,40(4):318-21);Ting等(Transplantation,1978,25(1):31-3);其内容整体援引加入本文。

[0264] 有效治疗特定疾病或病症(包括癌症)的本发明化合物的量会取决于疾病或病症

的性质，并且可通过标准临床技术确定。此外，可以任选地使用体外测定来帮助确定最佳剂量范围。制剂中使用的精确剂量还取决于给药途径和疾病或病症的严重性，并且应根据从业者的判断和每个患者的情况来决定。优选的剂量范围为0.01-1000mg/kg体重，更优选0.1mg/kg-100mg/kg，甚至更优选1mg/kg-10mg/kg。可以从源自体外或动物模型测试生物测定或系统的剂量-响应曲线外推有效剂量。

[0265] 给出以下实施例以更全面地说明本发明的某些实施方案。然而，它们决不应被解释为限制本发明的广泛范围。在不脱离本发明的范围的情况下，本领域技术人员可以容易地设计本文公开的原理的许多变化和修改。

实施例

[0266] 实验设置:

[0267] 将哌嗪衍生物制备成在100％DMSO(二甲基亚砜)中的50mM的储备液。以0.03-10uM的浓度范围加入哌嗪衍生物，持续72小时。每个实验点一式三份进行。载剂(DMSO)处理的细胞用作对照。在培养基和DMSO中进行稀释，以使得每孔中DMSO的最终浓度为0.5％。培养基(载剂)中的0.5％DMSO本身不影响任何细胞系的活力。

[0268] 使用XTT细胞增殖试剂盒测定法确定代表活细胞的光密度(2,3-双(2-甲氧基-4-硝基-5-磺基苯基)-5-[(苯基氨基)-羰基]-2H-四唑钠内盐，Biological industries, Beit-Haemek,以色列)。

[0269] 光密度百分比与培养中的活细胞数成正比。以下列方式计算细胞毒性(％)：(药物处理细胞的OD-背景OD)/(对照细胞的OD-背景OD)×100。

[0270] 实施例1

[0271] 哌嗪衍生物在数种癌细胞系中的细胞毒性

[0272] 在4种癌细胞系中测试新哌嗪衍生物的细胞毒性：

[0273] A)HCT116-人结肠癌细胞系

[0274] B)Hela-人宫颈腺癌细胞系

[0275] C)H358-人肺癌细胞系

[0276] D)Panc-1-人胰腺癌细胞系

[0277] 结果:

[0278] 不同化合物在不同细胞系中的IC_{50}值列于下表1中。

[0279] 表1:所选本发明化合物在各种癌细胞系中的IC_{50}值

[0280]

化合物	IC_{50} (XTT, 72 hr), μM			
	结肠	宫颈	肺	胰腺
	HCT116	Hela	H358	Panc-1
1	0.01	0.015	0.05	0.01
2		1.9		>30
3	0.64	0.5	1.35	0.31
4	0.86	1.6	2.77	1.47
5	1.08	0.4	0.84	0.9

[0281] 实施例2

[0282] 另外的哌嗪衍生物在肺癌细胞中的细胞毒性

[0283] 测试新哌嗪衍生物(式(IV)化合物)在H358人肺癌细胞系中的细胞毒性。以下表2提供了所测试化合物的IC_{50}值。

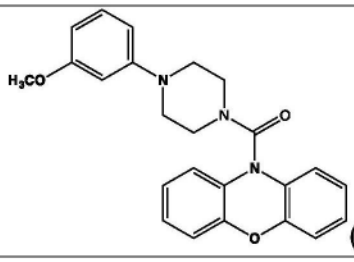
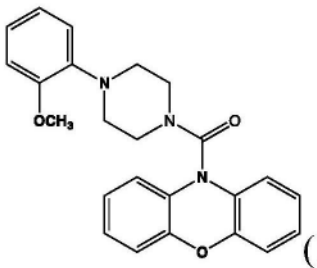
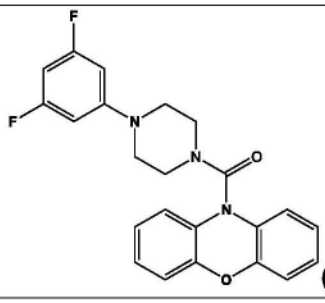
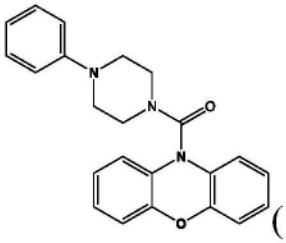
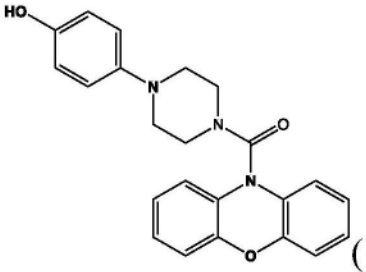
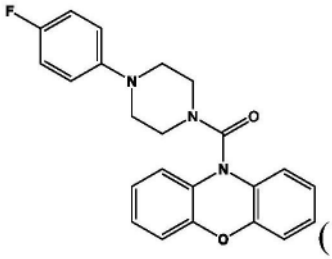
[0284] 表2:本发明所选化合物在肺癌细胞系中的IC_{50}值。

[0285] 条件:H358肺癌细胞系,11.5mM葡萄糖,5000细胞/孔,0.5%FCS,72小时。

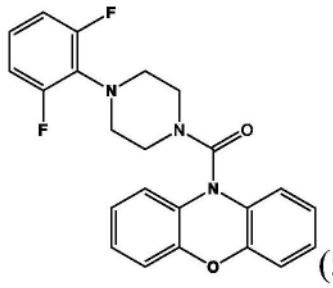
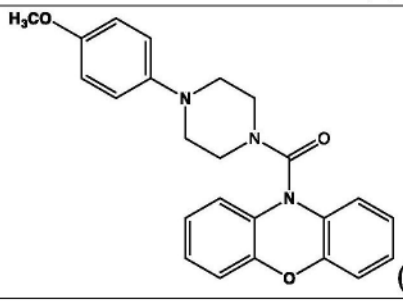
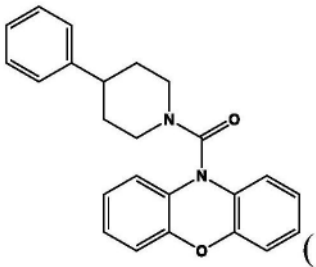
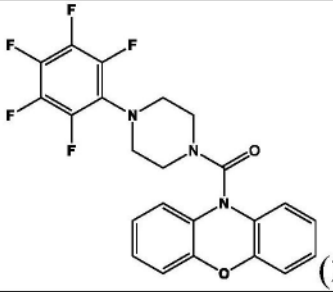
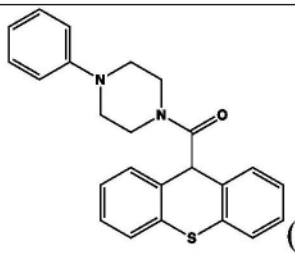
[0286]

化合物	结构	IC_{50} (μM)

[0287]

11	 (11)	0.0047
12	 (12)	0.0066
13	 (13)	0.0067
1	 (1)	0.025
14	 (14)	0.051
15	 (15)	0.24

[0288]

5	 (5)	0.265
4	 (4)	1.00
16	 (16)	1.37
2	 (2)	> 10
3	 (3)	0.43

[0289] 测试新哌嗪衍生物(式(V)化合物)在H358人肺癌细胞系中的细胞毒性。以下表3提供了所测试化合物的IC_{50}值。

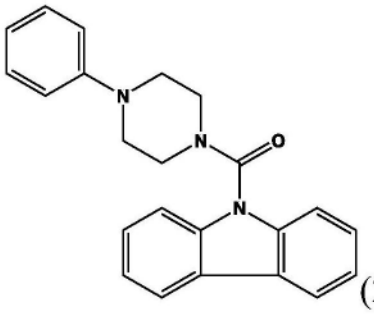
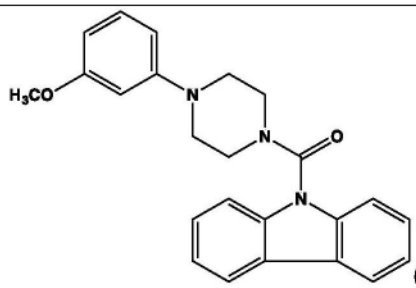
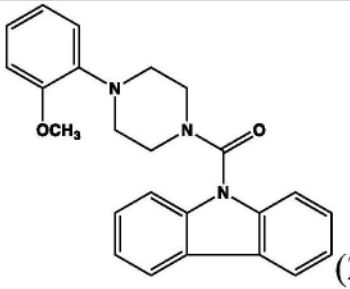
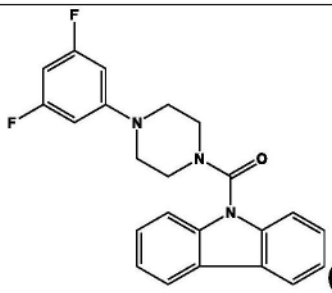
[0290] 表3:本发明所选化合物在肺癌细胞系中的IC_{50}值。

[0291] 条件:H358肺癌细胞系,11.5mM葡萄糖,5000细胞/孔,0.5%FCS,72小时

[0292]

化合物	结构	IC_{50} (μM)

[0293]

20	 (20)	0.027
21	 (21)	0.063
22	 (22)	0.003
23	 (23)	0.009

[0294] 测试新哌嗪衍生物(式(IV)和式(V)的化合物)在H358人肺癌细胞系中的细胞毒性。以下表4提供了所测试化合物的IC_{50}值。

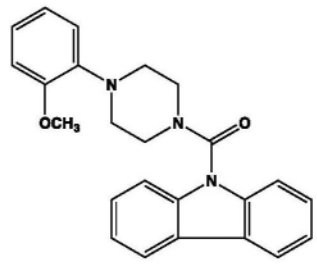
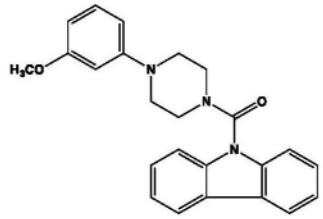
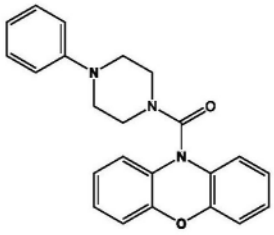
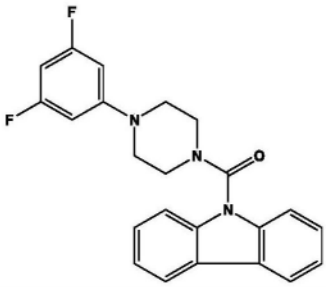
[0295] 表4:前列腺癌细胞系中本发明所选化合物的IC_{50}值。

[0296] 条件:PC3前列腺癌细胞系,25mM葡萄糖,1500细胞/孔,10% FCS,72小时。

[0297]

化合物	结构	IC_{50} (μM)

[0298]

21		0.024
22		0.026
1		0.026
23		0.08

[0299] 结论:

[0300] 本文显示的哌嗪衍生物是高度强效的。该数据表明新哌嗪衍生物在多种细胞系(即前列腺癌、胰腺癌、结肠癌、宫颈癌和肺癌)中的可能治疗效果。

[0301] 虽然已经说明和描述了本发明的某些实施方案,但是显然本发明不限于本文所述的实施方案。在不脱离由所附权利要求描述的本发明的精神和范围的情况下,对于本领域技术人员而言许多修改、改变、变化、替换和等同物是显而易见的。