(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 109311856 B
(45)授权公告日 2024.09.06

(21)申请号 201780035651.6

(22)申请日 2017.04.06

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109311856 A

(43)申请公布日 2019.02.05

(30)优先权数据
62/320121 2016.04.08 US
62/441658 2017.01.03 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2018.12.07

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2017/026330 2017.04.06

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2017/176981 EN 2017.10.12

(73)专利权人 贝勒医学院
地址 美国德克萨斯州

(72)发明人 B.W.奥马利 D.M.罗纳德 J.王 J.徐 J.陈

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 初明明 罗文锋

(51)Int.Cl.
C07D 403/12(2006.01)
C07D 401/14(2006.01)
C07D 401/12(2006.01)
C07D 405/12(2006.01)
C07D 409/12(2006.01)
C07D 413/12(2006.01)
C07D 417/12(2006.01)
C07D 471/04(2006.01)
C07D 487/04(2006.01)
C07D 498/04(2006.01)
A61K 31/4402(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)
A61K 31/4188(2006.01)

(56)对比文件
US 3907700 A,1975.09.23
US 2015374662 A1,2015.12.31
US 2003166658 A1,2003.09.04
Iris H. Hall等.Investigations on the Mechanism of Action of the Novel Antitumor Agents 2-Benzothiazolyl, 2-Benzoxazolyl, and 2-Benzimidazolyl Hydrazones Derived from 2-Acetylpyridine.《Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.》.1999,第332卷(第4期),115-123.
Christopher O等.In silico Characterization of an Atypical MAPK Phosphatase of Plasmodium falciparum as a Suitable Target for Drug Discovery.《Chem Biol Drug Des》.2014,第82卷(第2期),158-168.
Sandra Gemma等.Quinolylhydrazones as novel inhibitors of Plasmodium falciparum serine protease PfSUB1.《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》.2012,第22卷(第16期),5317-5321.
(续)

审查员 马宇

权利要求书2页 说明书51页 附图4页

CN 109311856 B

(54)发明名称

类固醇受体共激活因子的小分子调节剂及其使用方法

(57)摘要

提供了类固醇受体共激活因子(SRC)家族蛋白的小分子调节剂,以及其用于治疗或预防SRC相关疾病的方法。所述SRC相关疾病可包括癌症、代谢病症、人免疫缺陷病毒、神经退行性病症和/或炎性疾病。还提供了用于调控细胞中的SRC家族蛋白的方法。

[转续页]

[接上页]

(56)对比文件

Gregory S. Basarab等.Fragment-to-Hit-to-Lead Discovery of a Novel Pyridylurea Scaffold of ATP Competitive Dual Targeting Type II Topoisomerase Inhibiting Antibacterial Agents.《Journal of Medicinal Chemistry》.2013,第56卷(第21期),8712-8735.

Johnny EASMON等.2-BENZOXAZOLYL AND 2-BENZIMIDAZOLYL HYDRAZONES DERIVED FROM 2-ACETYLPYRIDINE: A NOVEL CLASS OF ANTITUMOR AGENTS.《International Journal Of Cancer》.2001,第94卷(第1期),89-96.

Pubchem.N-(1-Pyridin-2-ylethylideneamino)-[1,3]thiazolo[5,4-b]pyridin-2-amine.《Pubchem》.2005,

権繊度等.2—ホルミルあるいは2—アセチルーフランおよび—チオフェン類と2—ベンゾチアゾリルヒドラジンから得られるヒドラゾン類の幾何異性体.《日本化学会誌》.1974,第8卷1526-1531.

Xianzhou Song等.Development of potent small-molecule inhibitors to drug the undruggable steroid receptor coactivator-3.《PNAS》.2016,第113卷(第18期),4970-4975.

I. G. Pervova等.Synthesis, Structure, and Photochemical Properties of Hetarylaldehydes Benzimidazolyl-2-hydrazones.《Russian Journal of General Chemistry》.2010,第80卷(第5期),987-993.

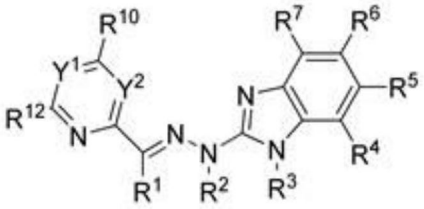
Iyas Aldib等.Evaluation of New Scaffolds of Myeloperoxidase Inhibitors by Rational Design Combined with High-Throughput Virtual Screening.《Journal of Medicinal Chemistry》.2012,第55卷(第16期),7208-7218.

Natasha Thorne等.Firefly Luciferase in Chemical Biology: A Compendium of Inhibitors, Mechanistic Evaluation of Chemotypes, and Suggested Use As a Reporter.《Chemistry & Biology》.2012,第19卷(第8期),1060-1072.

Brad E. Sleebs等.Discovery of Potent and Selective Benzothiazole Hydrazone Inhibitors of Bcl-XL.《Journal of Medicinal Chemistry》.2013,第56卷(第13期),5514-5540.

马宇.2017800356516.《STN结构检索》.2015,第11页.

1.一种化合物,其中所述化合物具有下式:



或其药学上可接受的盐,其中:

R^4、R^5、R^6和R^7各自独立地选自氢和卤素;

R^2为氢;

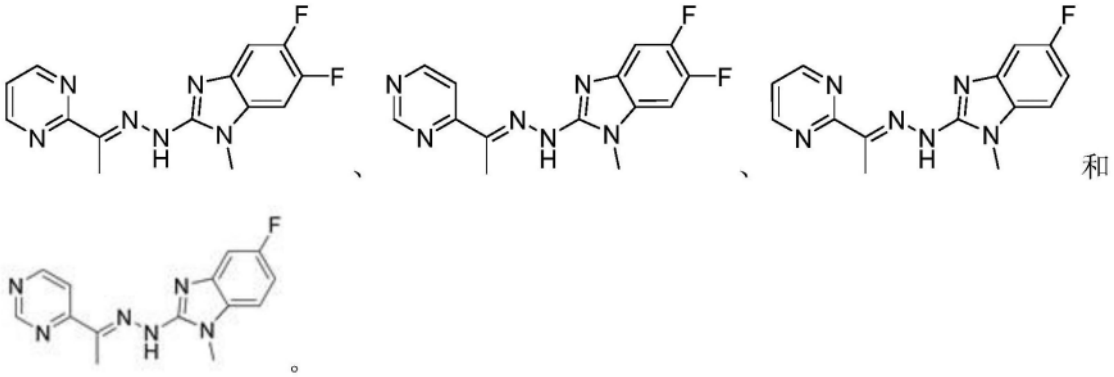
R^1和R^3各自独立地为C_1-C_6烷基;

Y^1为CR和Y^2为N,或者Y^1为N和Y^2为CR,其中R是氢或卤素;并且

R^{10}和R^{12}各自独立地选自氢和卤素,

其中R^4、R^5、R^6以及R^7中的至少一个是卤素。

2.如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物选自由以下组成的组:



和

。

3.一种如权利要求1所述的化合物的互变异构体。

4.如权利要求1-3中任一项所述的化合物,其中所述化合物被稳定同位素取代。

5.如权利要求4所述的化合物,其中所述稳定同位素选自由以下组成的组:氘、^{13}C、^{15}N以及^{18}O。

6.一种组合物,其包含如权利要求1-5中任一项所述的化合物和药学上可接受的载体。

7.一种药盒,其包含如权利要求1-6中任一项所述的化合物或组合物。

8.如权利要求1-6中任一项所述的化合物或组合物在制备用于治疗或预防受试者的类固醇受体共激活因子相关疾病的药物中的用途。

9.如权利要求8所述的用途,其中所述类固醇受体共激活因子相关疾病是癌症。

10.如权利要求9所述的用途,其中所述类固醇受体共激活因子是SRC-1、SRC-2或SRC-3。

11.如权利要求9-10中任一项所述的用途,其中所述治疗或预防还包括施用第二化合物或组合物。

12.如权利要求11所述的用途,其中所述第二化合物或组合物是化学治疗剂。

13.一种调控细胞中的类固醇受体共激活因子蛋白的体外方法,所述方法包括:

使细胞与有效量的如权利要求1-5中任一项所述的化合物在体外接触。

14.如权利要求13所述的体外方法,其中所述类固醇受体共激活因子蛋白是SRC-1、

SRC-2或SRC-3。

类固醇受体共激活因子的小分子调节剂及其使用方法

[0001] 优先权申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2016年4月8日提交的美国临时申请No.62/320,121 和2017年1月3日提交的美国临时申请62/441,658的优先权,其全 部内容通过引用并入本文。

[0003] 关于联邦资助研究的声明

[0004] 本发明是在美国国立卫生研究院(National Institutes of Health)授 予的拨款号R01GM115622、HD076596、DK059820和R01CA112403 以及美国国防部(Department of Defense)授予的拨款号DOD BC120894的政府支持下完成的。政府对本发明具有一定的权利。

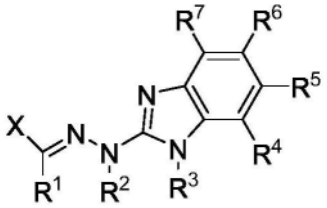
背景技术

[0005] 共激活因子是非DNA结合蛋白,其介导核受体(NR)和许多其他 转录因子的转录活性。已经鉴定了超过400种共激活因子,并与各种 各样的人类疾病相关,包括神经和代谢病症、炎性疾病和癌症。类固 醇受体共激活因子包含三个家族成员,包括SRC-1、SRC-2和SRC-3, 它们协同作用以调控许多细胞信号传导途径。以雌激素受体阳性(ER+) 乳腺癌为例,癌细胞可采用多种机制来克服选择性雌激素受体调节剂 (SERM)以沉默核受体(NR)活性。虽然乳腺癌细胞可以对内分泌疗法 产生抗性,但这些癌细胞必须募集共激活因子才能存活。共激活因子 也与其他转录因子合作;因此,可直接靶向过表达的共激活因子并降低其活性或稳定性的小分子抑制剂(SMI)是药物开发的靶标。此外, 共激活因子的刺激可对某些病理病状(包括癌症)有益,并且还可有益 于治疗代谢病症。

发明内容

[0006] 本文描述的是类固醇受体共激活因子(SRC)调节剂,其在本文中 也称为SRC调节剂。本文还描述了它们用于治疗和/或预防SRC相关 疾病的方法,所述疾病如癌症、代谢病症(例如,肥胖症)、人免疫缺 陷病毒、神经退行性病症和炎性疾病。所述方法包括向受试者施用如 本文所述的化合物。

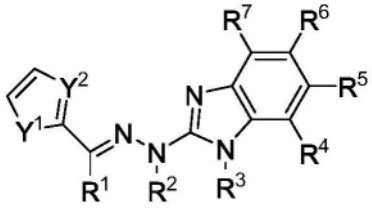
[0007] 如本文所述的一类类固醇受体共激活因子调节剂包括下式的化 合物:

[0008] 

[0009] 或其药学上可接受的盐或前药,其中X是取代的或未取代的杂 环烷基、取代的或未取代的杂环烯基、取代的或未取代的杂环炔基、 取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代 的烷基、取代的或未取代 的烷基、取代的或未取代的烯基或取代的或未取代的炔基;R^1、R^4、 R^5、R^6和R^7各自独立地选自氢、卤素、氰基、三氟甲基、取代的或 未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取 代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的杂烯基、取代的或未取代 的杂炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、

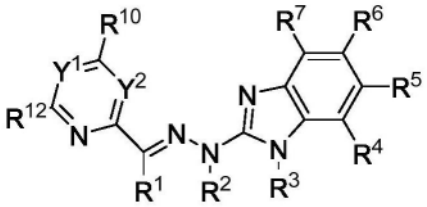
取代 的或未取代的环烷基以及取代的或未取代的杂环烷基;并且R^2和R^3各自独立地选自氢、取代的或未取代的烷基或取代的或未取代的芳基。在这些化合物中,当X是吡啶或嘧啶时,(1)所述吡啶或所述嘧啶被取代,(2)R^4、R^5、R^6和R^7中的至少一个不是氢,或(3)R^1不是氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的 杂芳基或取代的或未取代的环烷基。

[0010] 任选地,所述化合物具有下式:

[0011] 

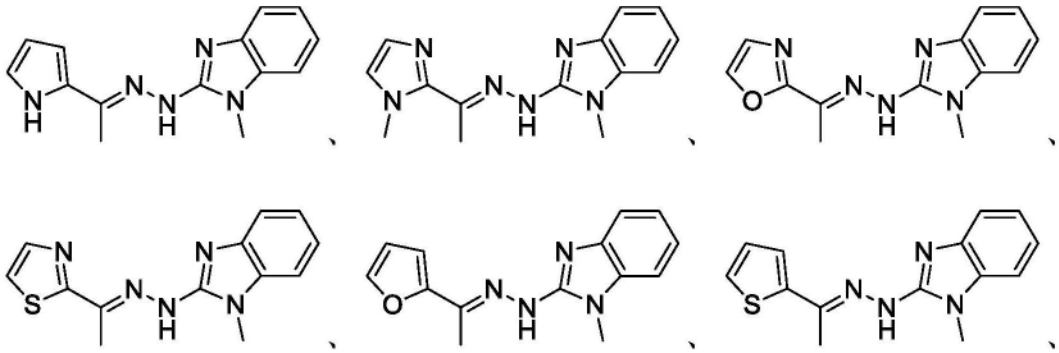
[0012] 或其药学上可接受的盐或前药,其中Y^1是CRR、NR、O或S; 并且Y^2是CR或N,其中每个R是氢、卤素、氰基、三氟甲基、取 代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔 基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的杂烯基、取代的或 未取代的杂炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、 取代的或未取代的环烷基或取代的或未取代的杂环烷基。在一些实例中,每个R是氢或取代的或未取代的烷基。

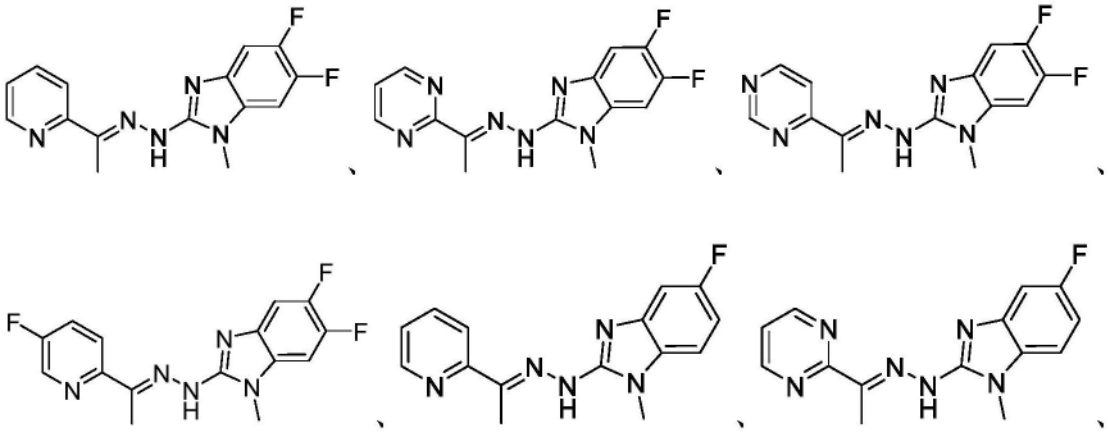
[0013] 任选地,所述化合物具有下式:

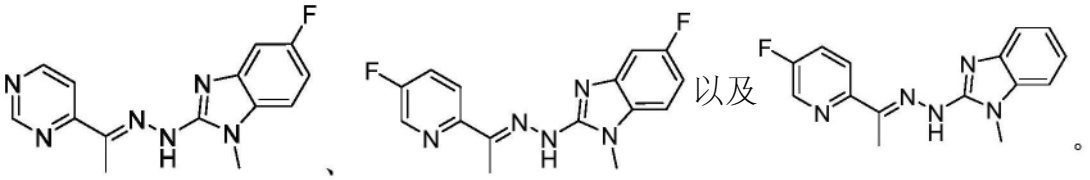
[0014] 

[0015] 或其药学上可接受的盐或前药,其中Y^1和Y^2各自独立地选自 CR和N,其中R是氢、卤素、氰基、三氟甲基、取代的或未取代的 烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未 取代的杂烷基、取代的或未取代的杂烯基、取代的或未取代的杂炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代 的环烷基或取代的或未取代的杂环烷基;并且R^{10}和R^{12}各自独立地 选自氢、卤素、氰基、三氟甲基、取代的或未取代的烷基、取代的或 未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的杂烯基、取代的或未取代的杂炔基、取代的或未取 代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的环烷基以及取代的或未取代的杂环烷基。在这些化合物中,R^4、R^5、R^6、R^7、R^{10}、 R^{12}以及R中的至少一个不是氢。在一些实例中,R、R^{10}和R^{12}各自 独立地选自氢和卤素。

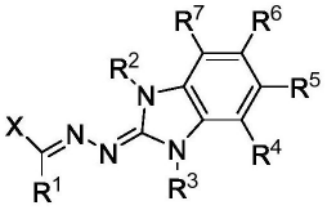
[0016] 任选地,所述SRC调节剂是选自由以下组成的组的化合物:



[0017] 

[0018] 

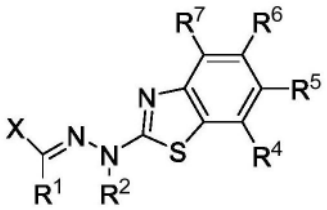
[0019] 任选地,所述SRC调节剂是如本文所述的化合物的互变异构体。所述互变异构体可具有下式:

[0020] 

[0021] 或其药学上可接受的盐或前药,其中X是取代的或未取代的杂 环烷基、取代的或未取代的杂环烯基、取代的或未取代的杂环炔基、 取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代 的烷基、取代的或未取代的烯基或取代的或未取代的炔基;R^1、R^4、 R^5、R^6和R^7各自独立地选自氢、卤素、氰基、三氟甲基、取代的或 未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取 代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的杂烯基、取代的或未取代 的杂炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代 的或未取代的环烷基以及取代的或未取代的杂环烷基;并且R^2和R^3各自独立地选自氢、取代的或未取代的烷基和取代的或未取代的芳基, 其中当X是吡啶或嘧啶时,(1)所述吡啶或所述嘧啶被取代,(2)R^4、 R^5、R^6和R^7中的至少一个不是氢,或(3)R^1不是氢、取代的或未取 代的烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基或取代 的或未取代的

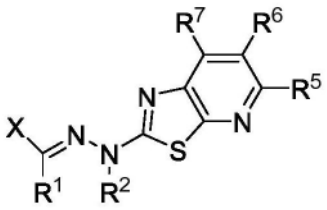
环烷基。

[0022] 如本文所述的一类类固醇受体共激活因子调节剂包括下式的化 合物：

[0023] 

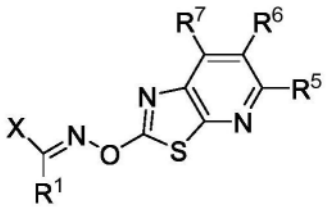
[0024] 或其药学上可接受的盐或前药，其中X是取代的或未取代的杂 环烷基、取代的或未取代的杂环烯基、取代的或未取代的杂环炔基、 取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代 的烷基、取代的或未取代的烯基或取代的或未取代的炔基；R^1、R^4、 R^5、R^6和R^7各自独立地选自氢、卤素、氰基、三氟甲基、取代的或 未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取 代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的杂烯基、取代的或未取代 的杂炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代 的或未取代的环烷基以及取代的或未取代的杂环烷基；并且R^2是氢、 取代的或未取代的烷基或取代的或未取代的芳基。

[0025] 如本文所述的一类类固醇受体共激活因子调节剂包括下式的化 合物：

[0026] 

[0027] 或其药学上可接受的盐或前药，其中X是取代的或未取代的杂 环烷基、取代的或未取代的杂环烯基、取代的或未取代的杂环炔基、 取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代 的烷基、取代的或未取代的烯基或取代的或未取代的炔基；R^1、R^5、 R^6和R^7各自独立地选自氢、卤素、氰基、三氟甲基、取代的或未取 代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的 或未取代的杂烷基、取代的或未取代的杂烯基、取代的或未取代的杂 炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的环烷基以及取代的或未取代的杂环烷基；并且R^2是氢、取 代的或未取代的烷基或取代的或未取代的芳基。任选地，R^2是氢或甲 基。

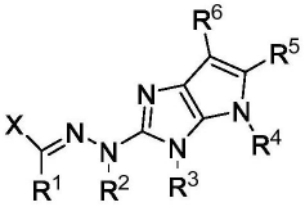
[0028] 如本文所述的一类类固醇受体共激活因子调节剂包括下式的化 合物：

[0029] 

[0030] 或其药学上可接受的盐或前药，其中X是取代的或未取代的杂 环烷基、取代的或未取代的杂环烯基、取代的或未取代的杂环炔基、 取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代 的烷基、取代的或未取代的烯基或取代的或未取代的炔基；并且R^1、 R^5、R^6和R^7各自独立地选自氢、卤素、氰基、三氟甲基、取代的或 未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取 代的或未取代的杂烷基、取代的或未取

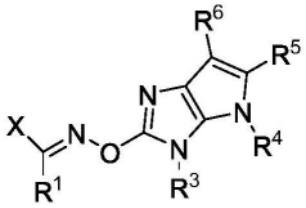
代的杂烯基、取代的或未取代 的杂炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的环烷基以及取代的或未取代的杂环烷基。

[0031] 如本文所述的一类类固醇受体共激活因子调节剂包括下式的化 合物：

[0032] 

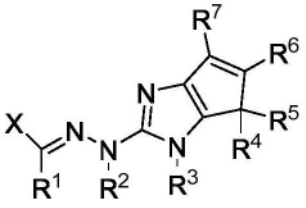
[0033] 或其药学上可接受的盐或前药，其中X是取代的或未取代的杂 环烷基、取代的或未取代的杂环烯基、取代的或未取代的杂环炔基、 取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代 的烷基、取代的或未取代的烯基或取代的或未取代的炔基；R^1、R^5和R^6各自独立地选自氢、卤素、氰基、三氟甲基、取代的或未取代 的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或 未取代的杂烷基、取代的或未取代的杂烯基、取代的或未取代的杂炔 基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未 取代的环烷基以及取代的或未取代的杂环烷基；并且R^2、R^3和R^4各 自独立地选自氢、取代的或未取代的烷基或取代的或未取代的芳基。

[0034] 如本文所述的一类类固醇受体共激活因子调节剂包括下式的化 合物：

[0035] 

[0036] 或其药学上可接受的盐或前药，其中X是取代的或未取代的杂 环烷基、取代的或未取代的杂环烯基、取代的或未取代的杂环炔基、 取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代 的烷基、取代的或未取代的烯基或取代的或未取代的炔基；R^1、R^5和R^6各自独立地选自氢、卤素、氰基、三氟甲基、取代的或未取代 的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或 未取代的杂烷基、取代的或未取代的杂烯基、取代的或未取代的杂炔 基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未 取代的环烷基以及取代的或未取代的杂环烷基；并且R^3和R^4各自独 立地选自氢、氰基、取代的或未取代的烷基或取代的或未取代的芳基。

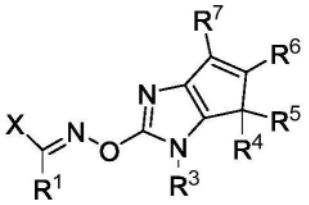
[0037] 如本文所述的一类类固醇受体共激活因子调节剂包括下式的化 合物：

[0038] 

[0039] 或其药学上可接受的盐或前药，其中X是取代的或未取代的杂 环烷基、取代的或未取代的杂环烯基、取代的或未取代的杂环炔基、 取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代 的烷基、取代的或未取代的烯基或取代的或未取代的炔基；R^1、R^4、 R^5、R^6和R^7各自独立地选自氢、卤素、氰基、三氟甲基、取代的或 未取代的烷基、取代

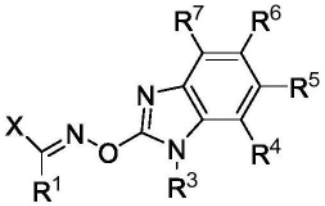
的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取 代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的杂烯基、取代的或未取代 的杂炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代 的或未取代的环烷基以及取代的或未取代的杂环烷基;并且R^2和R^3各自独立地选自氢、取代的或未取代的烷基或取代的或未取代的芳基。

[0040] 如本文所述的一类类固醇受体共激活因子调节剂包括下式的化 合物:

[0041] 

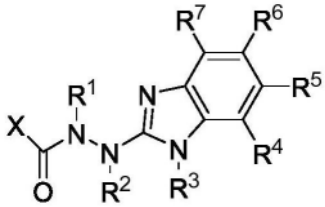
[0042] 或其药学上可接受的盐或前药,其中X是取代的或未取代的杂 环烷基、取代的或未取代的杂环烯基、取代的或未取代的杂环炔基、 取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代 的烷基、取代的或未取代的烯基或取代的或未取代的炔基;R^1、R^4、 R^5、R^6和R^7各自独立地选自氢、卤素、氰基、三氟甲基、取代的或 未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取 代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的杂烯基、取代的或未取代 的杂炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代 的或未取代的环烷基以及取代的或未取代的杂环烷基;并且R^3是氢、 取代的或未取代的烷基或取代的或未取代的芳基。任选地,R^3是氢或 甲基。

[0043] 如本文所述的一类类固醇受体共激活因子调节剂包括下式的化 合物

[0044] 

[0045] 或其药学上可接受的盐或前药,其中X是取代的或未取代的杂 环烷基、取代的或未取代的杂环烯基、取代的或未取代的杂环炔基、 取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代 的烷基、取代的或未取代的烯基或取代的或未取代的炔基;R^1、R^4、 R^5、R^6和R^7各自独立地选自氢、卤素、氰基、三氟甲基、取代的或 未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取 代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的杂烯基、取代的或未取代 的杂炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代 的或未取代的环烷基以及取代的或未取代的杂环烷基;并且R^3是氢、 取代的或未取代的烷基或取代的或未取代的芳基。

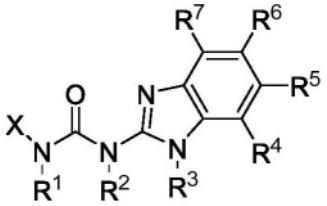
[0046] 如本文所述的一类类固醇受体共激活因子调节剂包括下式的化 合物:

[0047] 

[0048] 或其药学上可接受的盐或前药,其中X是取代的或未取代的杂 环烷基、取代的或未取代的杂环烯基、取代的或未取代的杂环炔基、 取代的或未取代的杂芳基、取代的或未

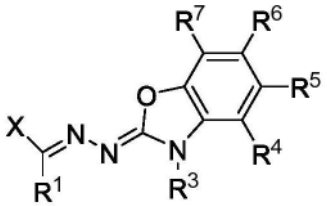
取代的芳基、取代的或未取代 的烷基、取代的或未取代的烯基或取代的或未取代的炔基；R^1、R^2和R^3各自独立地选自氢、取代的或未取代的烷基和取代的或未取代 的芳基；并且R^4、R^5、R^6和R^7各自独立地选自氢、卤素、氰基、三 氟甲基、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或 未取代的炔基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的杂烯基、 取代的或未取代的杂炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的环烷基以及取代的或未取代的杂环烷基。

[0049] 如本文所述的一类类固醇受体共激活因子调节剂包括下式的化 合物：

[0050] 

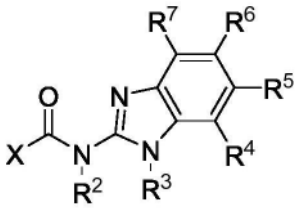
[0051] 或其药学上可接受的盐或前药，其中X是取代的或未取代的杂 环烷基、取代的或未取代的杂环烯基、取代的或未取代的杂环炔基、 取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代 的烷基、取代的或未取代的烯基或取代的或未取代的炔基；R^1、R^2和R^3各自独立地选自氢、取代的或未取代的烷基和取代的或未取代 的芳基；并且R^4、R^5、R^6和R^7各自独立地选自氢、卤素、氰基、三 氟甲基、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或 未取代的炔基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的杂烯基、 取代的或未取代的杂炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的环烷基以及取代的或未取代的杂环烷基。

[0052] 如本文所述的一类类固醇受体共激活因子调节剂包括下式的化 合物：

[0053] 

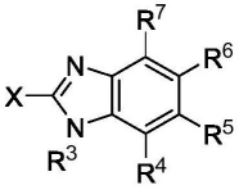
[0054] 或其药学上可接受的盐或前药，其中X是取代的或未取代的杂 环烷基、取代的或未取代的杂环烯基、取代的或未取代的杂环炔基、 取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代 的烷基、取代的或未取代的烯基或取代的或未取代的炔基；R^1、R^4、 R^5、R^6和R^7各自独立地选自氢、卤素、氰基、三氟甲基、取代的或 未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取 代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的杂烯基、取代的或未取代 的杂炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代 的或未取代的环烷基以及取代的或未取代的杂环烷基；并且R^3是氢、 取代的或未取代的烷基或取代的或未取代的芳基。

[0055] 如本文所述的一类类固醇受体共激活因子调节剂包括下式的化 合物：

[0056] 

[0057] 或其药学上可接受的盐或前药,其中X是取代的或未取代的杂 环烷基、取代的或未取代的杂环烯基、取代的或未取代的杂环炔基、 取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代 的烷基、取代的或未取代代 的烷基、取代的或未取代的烯基或取代的或未取代的炔基;R^2和R^3各自独立地选自氢、取代的或未取代的烷基和取代的或未取代的芳基; 并且R^4、R^5、R^6和R^7各自独立地选自氢、卤素、氰基、三氟甲基、 取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的 炔基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的杂烯基、取代的 或未取代的杂炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的环烷基以及取代的或未取代的杂环烷基。

[0058] 如本文所述的一类类固醇受体共激活因子调节剂包括下式的化 合物:

[0059] 

[0060] 或其药学上可接受的盐或前药,其中X是取代的或未取代的杂 环烷基、取代的或未取代的杂环烯基、取代的或未取代的杂环炔基、 取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代 的烷基、取代的或未取代代 的烷基、取代的或未取代的烯基或取代的或未取代的炔基;R^3是氢、 取代的或未取代的烷基和取代的或未取代的芳基;并且R^4、R^5、R^6和R^7各自独立地选自氢、卤素、氰基、三氟甲基、取代的或未取代代 的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或 未取代的杂烷基、取代的或未取代的杂烯基、取代的或未取代的杂炔 基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未 取代的环烷基以及取代的或未取代的杂环烷基。

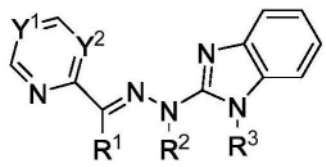
[0061] 任选地,本文所述的化合物被稳定同位素同位素取代。稳定同位 素可以是例如,氘、^{13}C、^{15}N和/或^{18}O。

[0062] 本文还描述了一种包含如本文所述的化合物和药学上可接受的 载体的组合物。

[0063] 本文进一步描述了一种包括如本文所述的化合物或组合物的药 盒。

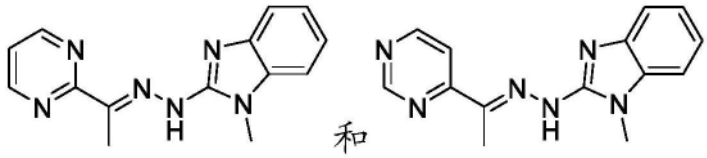
[0064] 本文还提供了治疗或预防受试者的类固醇受体共激活因子相关 疾病的方法。一种治疗或预防受试者的类固醇受体共激活因子相关疾 病的方法包括向所述受试者施用有效量的如上所述的化合物。任选地, 所述类固醇受体共激活因子相关疾病是癌症、代谢病症、人免疫缺陷 病毒、神经退行性病症或炎性疾病。任选地,所述类固醇受体共激活因子是SRC-1、SRC-2或SRC-3。所述方法还可包括施用第二化合物 或组合物。任选地,所述第二化合物或组合物是化学治疗剂。

[0065] 本文还描述了治疗受试者的代谢病症、人免疫缺陷病毒、神经退 行性病症或炎性疾病的方法。一种治疗受试者的代谢病症、人免疫缺 陷病毒、神经退行性病症或炎性疾病的方法包括向所述受试者施用有 效量的下式的化合物:

[0066] 

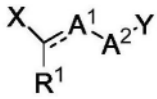
[0067] 或其药学上可接受的盐或前药,其中Y^1和Y^2各自独立地选自 CH或N;并且R^1、R^2和R^3

各自独立地选自氢、取代的或未取代的 烷基或取代的或未取代的芳基。在这种方法中，Y^1和Y^2中的至少一 个是N。任选地，所述化合物是选自由以下组成的组：

[0068]  和 。

[0069] 本文还提供了调控细胞中的类固醇受体共激活因子蛋白的方法。一种调控细胞中的类固醇受体共激活因子蛋白的方法包括使细胞与 有效量的如本文所述的化合物接触。类固醇受体共激活因子蛋白可任 选地是SRC-1、SRC-2或SRC-3。任选地，所述接触在体外或体内进 行。

[0070] 本文进一步描述了下式的化合物：

[0071] 

[0072] 或其药学上可接受的盐或前药，其中═══是单键或双键；X和Y 各自独立地选自由以下组成的组：取代的或未取代的杂环烷基、取代 的或未取代的杂环烯基、取代的或未取代的杂环炔基、取代的或未取 代的杂芳基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的烷基、取代 的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的环烷 基以及取代的或未取代的杂环烷基；A^1是B、CR、CRR'、N、NR、 O或S；A^2是BR、CRR'、NR、O或S；R和R'各自独立地选自氢、 卤素、氰基、三氟甲基、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的 烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或 未取代的杂烯基、取代的或未取代的杂炔基、取代的或未取代的芳基、 取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的环烷基以及取代的或未 取代的杂环烷基；并且R^1是氢、卤素、氰基、三氟甲基、取代的或 未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取 代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的杂烯基、取代的或未取代 的杂炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代 的或未取代的环烷基或取代的或未取代的杂环烷基，其中如果X是 吡啶，═══是双键，A^1是N，A^2是NH，并且R^1是甲基，则Y不是未 取代的苯并咪唑或N-甲基-苯并咪唑。

[0073] 本文还描述了使用上述化合物治疗或预防受试者中类固醇受体 共激活因子相关疾病的方法。在受试者中治疗或预防类固醇受体共激 活因子相关疾病的方法包括给受试者施用有效量的化合物。

[0074] 一个或多个实施方案的细节在附图和以下描述中阐明。其他特征、目的和优点将从描述和附图中并且从权利要求书中显而易见。

附图说明

[0075] 图1示出针对其对SRC-1、SRC-2和SRC-3固有转录活性的影响 进行测试的一系列化合物的结果。在用报告载体pG5-LUC与用于 pBIND和pBIND-SRC-3的表达载体组合瞬时转染、然后与化合物一 起孵育24小时的HeLa细胞中进行荧光素酶测定。在图1中，每组 中的第一直方图条代表pBIND；每组中的第二直方图条代表SRC-1； 每组中的第三直方图条代表SRC-2；每组中的第四直方图条代表 SRC-3。

[0076] 图2示出一系列化合物能够在某些剂量下刺激SRC-3固有活性。如图1进行固有转录活性测定。在图2中,每组中的左直方图条表示 pBIND,并且每组中的右直方图条表示pBIND-SRC3。

[0077] 图3,A-E示出SI-12在原位胰腺癌小鼠模型中的治疗功效。(A)示出用SI-12或媒介物处理后肿瘤的发光强度。(B)示出用 SI-12或媒介物处理后的体重。数据表示平均值±SEM。通过学生t检 验,*,P<0.05,**,P<0.01。图(C)示出用SI-12或媒介物处理8周 后荧光素酶成像的代表性图像。(D)示出用SI-12或媒介物处理8 周后收获的肿瘤和肿瘤重量图。(E)示出从对照和被加工并用抗 SRC-3抗体或抗Ki-67抗体进行免疫组织化学染色的SI-12组收集的 肿瘤组织(N>3)的图像。

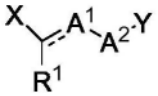
[0078] 图4示出整个小鼠的荧光素酶成像的图片,所述小鼠具有植入的 表达荧光素酶的MDA-MB-231三阴性乳腺癌(TNBC)肿瘤细胞并且每周一次用SI-12或媒介物处理以追踪肿瘤进展。定量的荧光素酶活性 在图4的图中示出。

具体实施方式

[0079] 本文描述了类固醇受体共激活因子(SRC)调节剂及其使用方法。具体地,本文描述的小分子是SRC家族蛋白成员(包括SRC-1、SRC-2 和/或SRC-3)中的一种或多种的调节剂。本文所述的化合物和方法可 用于治疗癌症、代谢病症、人免疫缺陷病毒、神经进行性病症、炎性疾病以及其他SRC相关疾病。

[0080] I.化合物

[0081] 在一些情况下,本文所述的SRC调节剂由下式表示:

[0082] 

[0083] 和其药学上可接受的盐和前药。

[0084] 在以上所示的式中,═══是单键或双键。

[0085] 此外,在以上所示的式中,X和Y各自独立地选自由以下组成 的组:取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的杂环烯基、取 代的或未取代的杂环炔基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取 代的芳基、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的 或未取代的炔基、取代的或未取代的环烷基以及取代的或未取代的杂 环烷基。任选地,X或Y是取代的或未取代的吡咯、取代的或未取 代的咪唑、取代的或未取代的噻唑、取代的或未取代的苯并噻唑、取代的或未取代的噻吩、取代的或未取代的噁唑、取代的或未取代的呋 喃、取代的或未取代的吡啶、取代的或未取代的嘧啶、取代的或未取 代的吡嗪、取代的或未取代的噻唑并吡啶、取代的或未取代的咪唑并 吡啶、取代的或未取代的吡咯并咪唑或取代的或未取代的环戊二烯并 咪唑。

[0086] 另外,在以上所示的式中,A^1是B、CR、CRR'、N、NR、O或 S,基于═══是单键还是双键视情况而定。例如,当═══是双键时,A^1可以是CR或N。当═══是单键时,A^1可以是CRR'、NR、O或S。R和R'各自独立地选自氢、卤素(例如溴、氯、氟或碘)、氰基、三氟甲 基、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取 代的炔基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的杂烯基、取 代的或未取代的杂炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的环烷基以及取代的或未取代的杂环烷基。

[0087] 此外,在以上所示的式中,A^2是BR、CRR'、NR、O或S。R 和R' 是如以上针对A^1所定义。

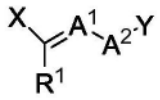
[0088] 任选地,═══是双键,A^1是N,并且A^2是NH或O。

[0089] 此外,在以上所示的式中,R^1可以是氢、卤素(例如溴、氯、氟 或碘)、氰基、三氟甲基、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代 的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的杂烷基、取代的 或未取代的杂烯基、取代的或未取代的杂炔基、取代的或未取代的芳 基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的环烷基以及取代的或未取代的杂环烷基。

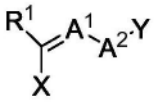
[0090] 在一些实施方案中,如果X是吡啶,═══是双键,A^1是N,A^2是 NH,并且R^1是甲基,则Y不是未取代的苯并咪唑或N-甲基-苯并咪 唑。

[0091] 根据以上所示的结构的SRC调节剂的示例性类别在下文中提供 为式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII以及式 IX。

[0092] 在整个本申请中在上文和后续式中描述的SRC调节剂以E-构象 描绘。然而,无论本申请中的示例性描述如何,在本申请中发现的 SRC调节剂可呈E-构象或Z-构象,如下所示。

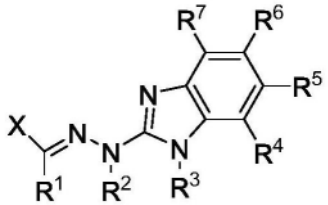
[0093] 

E-构象



Z-构象

[0094] 本文描述的一类SRC调节剂由式I表示:

[0095] 

[0096] 和其药学上可接受的盐或前药。

[0097] 在式I中,X是取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的 杂环烯基、取代的或未取代的杂环炔基、取代的或未取代的杂芳基、 取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的 烯基或取代的或未取代的炔基。任选地,X是取代的或未取代的吡咯、 取代的或未取代的咪唑、取代的或未取代的噻唑、取代的或未取代的苯并噻唑、取代的或未取代的噻吩、取代的或未取代的噁唑、取代的 或未取代的呋喃、取代的或未取代的吡啶、取代的或未取代的嘧啶、 取代的或未取代的吡嗪、取代的或未取代的噻唑并吡啶、取代的或未 取代的咪唑并吡啶、取代的或未取代的吡咯并咪唑或取代的或未取代 的环戊二烯并咪唑。

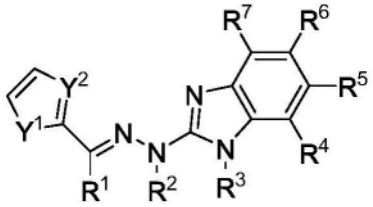
[0098] 此外,在式I中,R^1、R^4、R^5、R^6和R^7各自独立地选自氢、卤 素(例如溴、氯、氟或碘)、氰基、三氟甲基、取代的或未取代的烷基、 取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的 杂烷基、取代的或未取代的杂烯基、取代的或未取代的杂炔基、取代 的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的环 烷基以及取代的或未取代的杂环烷基。

[0099] 另外,在式I中,R^2和R^3各自独立地选自氢、取代的或未取代 的烷基和取代的或未取代的芳基。任选地,R^2和R^3各自选自氢和甲 基。

[0100] 任选地,在式I中,R^1和R^2组合以形成取代的或未取代的杂环 烷基、取代的或未取代的杂环烯基或取代的或未取代的杂芳基。

[0101] 在式I的一些实例中,当X是吡啶或嘧啶时,所述吡啶或嘧啶被 取代(即,所述吡啶或嘧啶含有至少一个非氢取代基)。在式I的一些 实例中,当X是吡啶或嘧啶时,R^4、R^5、R^6和R^7中的至少一个不是 氢。在式I的一些实例中,当X是吡啶或嘧啶时,R^1不是氢、取代 的或未取代的烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳 基或取代的或未取代的环烷基。

[0102] 在一些实例中,式I由结构I-A表示:

[0103] 

结构 I-A

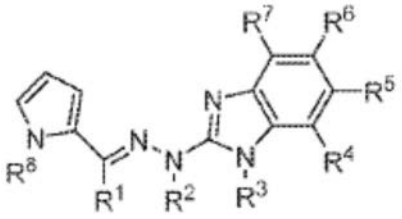
[0104] 在结构I-A中,R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6和R^7是如以上针对式 I所定义。

[0105] 此外,在结构I-A中,Y^1是CRR、NR、O或S。

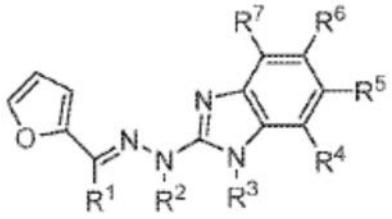
[0106] 另外,在结构I-A中,Y^2是CR或N。

[0107] 当Y^1和/或Y^2是NR、CR或CRR时,每个R可以是氢、卤素、 氰基、三氟甲基、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、 取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代 的杂烯基、取代的或未取代的杂炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的环烷基或取代的或未取代的 杂环烷基。任选地,每个R是氢或取代的或未取代的烷基(例如,甲 基)。

[0108] 在结构I-A的一些实例中,Y^1可以是杂原子,并且Y^2可以是CH。例如,结构I-A的化合物可由结构I-A1、结构I-A2或结构I-A3表示:

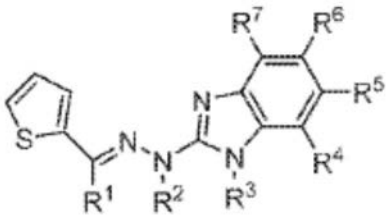


结构I-A1



结构I-A2

[0109]

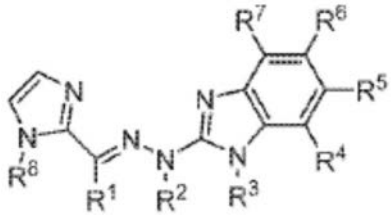


结构I-A3

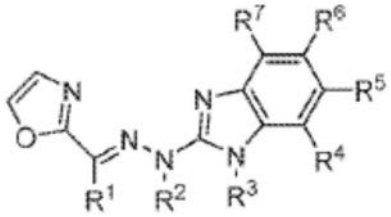
[0110] 在结构I-A1、结构I-A2和结构I-A3中，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6和R^7是如以上针对式I所定义。此外，在结构I-A1中，R^8可以是 氢、卤素、氰基、三氟甲基、取代的或未取代的烷基、取代的或未取 代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的杂烷基、取代 的或未取代的杂烯基、取代的或未取代的杂炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的环烷基或取代的 或未取代的杂环烷基。

[0111] 在结构I-A的一些实例中，Y^1和Y^2两者均可以是杂原子。例如， 结构I-A的化合物可由结构I-A4、结构I-A5或结构I-A6表示：

[0112]

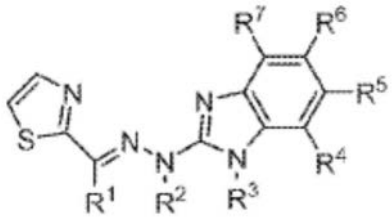


结构I-A4



结构I-A5

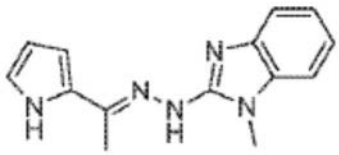
[0113]



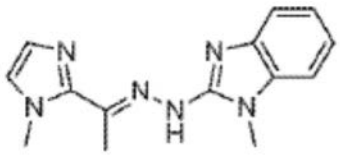
结构I-A6

[0114] 在结构I-A4、结构I-A5和结构I-A6中，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6和R^7是如以上针对式I所定义。此外，在结构I-A4中，R^8可以是 氢、卤素、氰基、三氟甲基、取代的或未取代的烷基、取代的或未取 代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的杂烷基、取代 的或未取代的杂烯基、取代的或未取代的杂炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的环烷基或取代的 或未取代的杂环烷基。

[0115] 结构I-A的实例包括以下化合物：

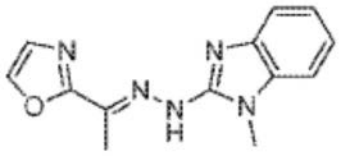


化合物SI-3

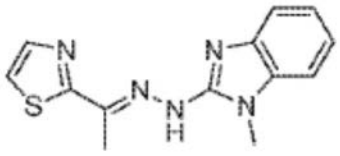


化合物SI-4

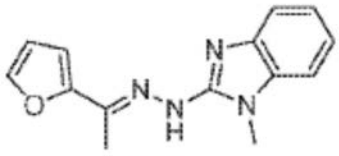
[0116]



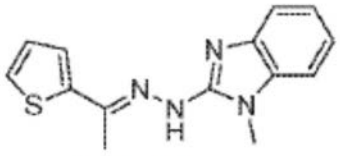
化合物SI-5



化合物SI-6



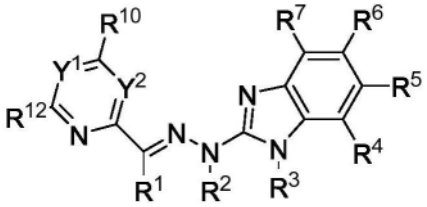
化合物SI-7



化合物SI-8

[0117] 在一些实例中,式I由结构I-B表示:

[0118]



结构I-B

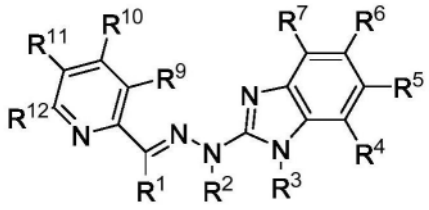
[0119] 在结构I-B中,R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6和R^7是如以上针对式I 所定义。

[0120] 此外,在结构I-B中,Y^1和Y^2各自独立地选自CR或N。R可 以是氢、卤素、氰基、三氟甲基、取代的或未取代的烷基、取代的或 未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的杂烷基、 取代的或未取代的杂烯基、取代的或未取代的杂炔基、取代的或未取 代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的环烷基或取代的或未取代的杂环烷基。任选地,R是氢或卤素(例如,溴、氯、 氟或碘)。

[0121] 另外,在结构I-B中,R^{10}和R^{12}各自独立地选自氢、卤素、氰基、 三氟甲基、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的 或未取代的炔基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的杂烯 基、取代的或未取代的杂炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的环烷基以及取代的或未取代的杂环 烷基。任选地,R^{10}和R^{12}是选自氢或卤素(例如,溴、氯、氟或碘)。

[0122] 此外,在结构I-B中,R^4、R^5、R^6、R^7、R^{10}、R^{12}以及R(当Y^1或Y^2是CR时)中的至少一个不是氢。

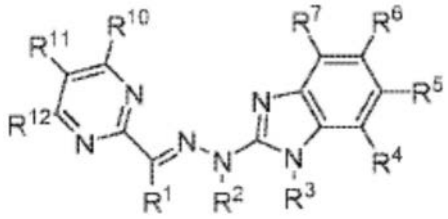
[0123] 在结构I-B的一些实例中,Y^1和Y^2两者均可以是CH,以使得 形成吡啶。例如,结构I-B的化合物可由结构I-B1表示:

[0124] 

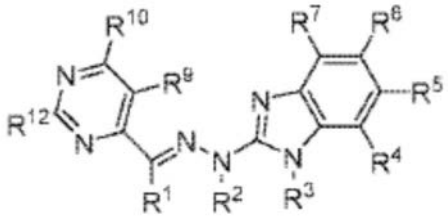
结构 I-B1

[0125] 在结构I-B1中,R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^{10}和R^{12}是如 以上针对结构I-B所定义。R^9和R^{11}可各自独立地选自氢、卤素、氰 基、三氟甲基、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取 代的或未取代的炔基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的 杂烯基、取代的或未取代的杂炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的环烷基以及取代的或未取代的 杂环烷基。

[0126] 在结构I-B的一些实例中,Y^1或Y^2可以是N,以使得形成嘧啶。例如,结构I-B的化合物可由结构I-B2或结构I-B3表示:

[0127] 

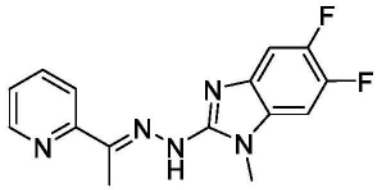
结构 I-B2



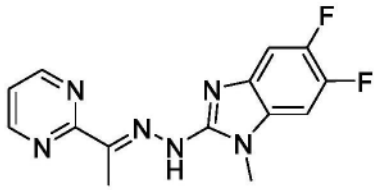
结构 I-B3

[0128] 在结构I-B2中,R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^{10}、R^{11}和R^{12}是如以上针对结构I-B1所定义。在结构I-B3中,R^1、R^2、R^3、R^4、 R^5、R^6、R^7、R^9、R^{10}和R^{12}是如以上针对结构I-B1所定义。

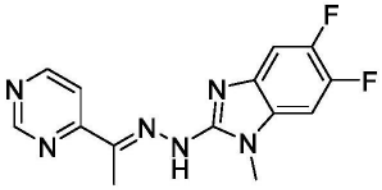
[0129] 结构I-B的实例包括以下化合物:



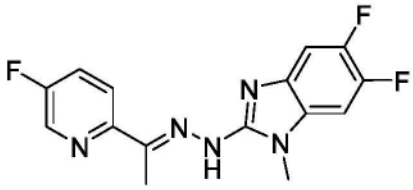
化合物 SI-9



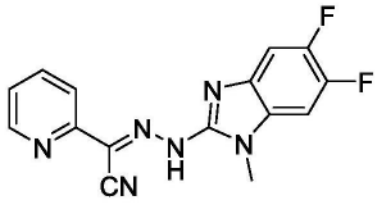
化合物 SI-10



化合物 SI-11

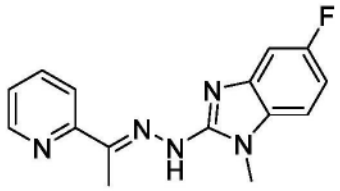


化合物 SI-12

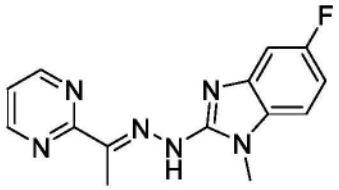


化合物 SI-13

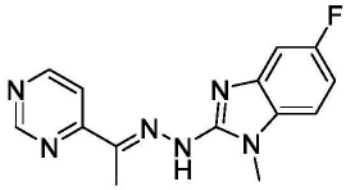
[0130]



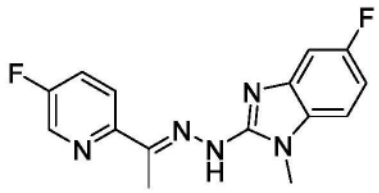
化合物 SI-14



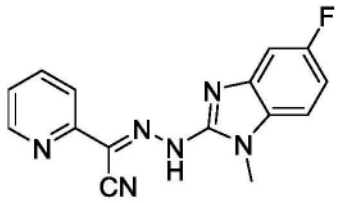
化合物 SI-15



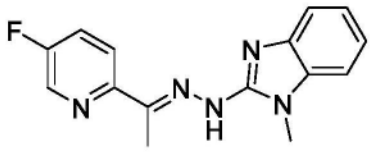
化合物 SI-16



化合物 SI-17

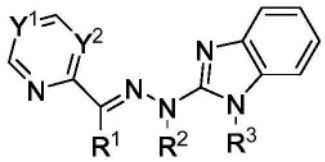


化合物 SI-18



化合物 SI-21

[0131] 在一些实例中,式I由结构I-C表示:

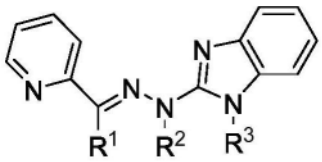
[0132] 

结构 I-C

[0133] 在结构I-C中,Y^1和Y^2各自独立地选自CH或N。任选地,Y^1和Y^2中的至少一个是N。

[0134] 此外,在结构I-C中,R^1、R^2和R^3各自独立地选自氢、取代的 或未取代的烷基和取代的或未取代的芳基。

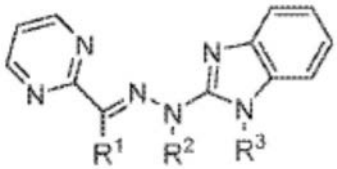
[0135] 在结构I-C的一些实例中,Y^1和Y^2两者均可以是CH,以使得 形成吡啶。例如,结构I-C的化合物可由结构I-C1表示:

[0136] 

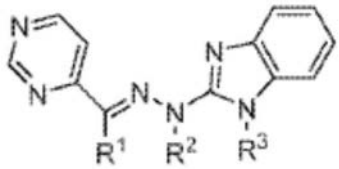
结构 I-C1

[0137] 在结构I-C1中,R^1、R^2和R^3是如以上针对结构I-C所定义。

[0138] 在结构I-C的一些实例中,Y^1或Y^2可以是N,以使得形成嘧啶。 例如,结构I-C的化合物可由结构I-C2或结构I-C3表示:

[0139] 

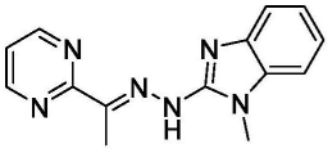
结构I-C2



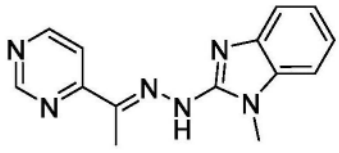
结构I-C3

[0140] 在结构I-C2和结构I-C3中,R^1、R^2和R^3是如以上针对结构I-C 所定义。

[0141] 结构I-C的实例包括以下化合物:

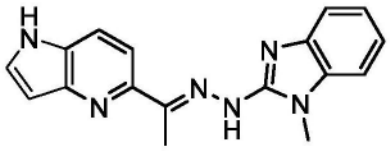
[0142] 

化合物 SI-19

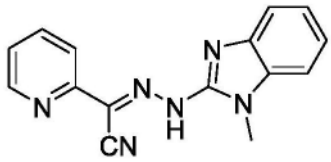


化合物 SI-20

[0143] 式I的其他实例包括以下化合物:

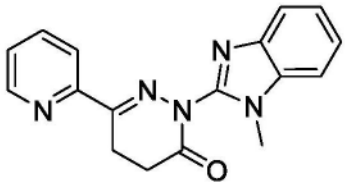


化合物 1

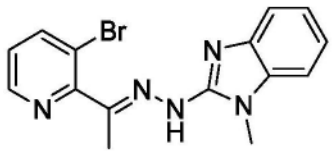


化合物 SI-22

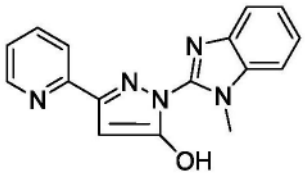
[0144]



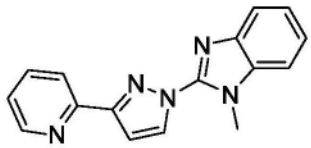
化合物 SI-D-01



化合物 SI-E-01P



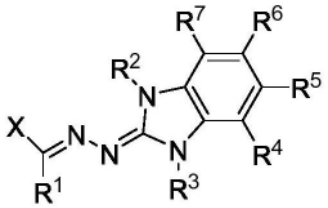
化合物 SI-F-01



化合物 SI-H-01

[0145] 在一些情况下,本文所述的SRC调节剂可作为互变异构体存在。所有互变异构体都包括在本文提供的化合物的范围内。例如,根据式 I的SRC调节剂可作为互变异构体存在,如由式I(T)表示,即式I(互 变异构体):

[0146]



[0147] 和其药学上可接受的盐或前药。

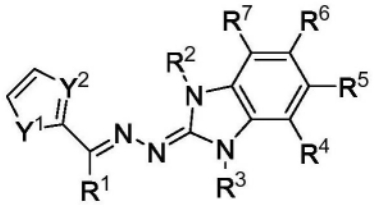
[0148] 在式I(T)中,X是取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代 的杂环烯基、取代的或未取代的杂环炔基、取代的或未取代的杂芳基、 取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的 烯基或取代的或未取代的炔基。任选地,X是取代的或未取代的吡咯、 取代的或未取代的咪唑、取代的或未取代的噻唑、取代的或未取代的苯并噻唑、取代的或未取代的噻吩、取代的或未取代的噁唑、取代的 或未取代的呋喃、取代的或未取代的吡啶、取代的或未取代的嘧啶、 取代的或未取代的吡嗪、取代的或未取代的噻唑并吡啶、取代的或未 取代的咪唑并吡啶、取代的或未取代的吡咯并咪唑或取代的或未取代 的环戊二烯并咪唑。

[0149] 此外,在式I(T)中,R^1、R^4、R^5、R^6和R^7各自独立地选自氢、 卤素(例如溴、氯、氟或碘)、氰基、三氟甲基、取代的或未取代的烷 基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取 代的杂烷基、取代的或未取代的杂烯基、取代的或未取代的杂炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代 的环烷基以及取代的或未取代的杂环烷基。

[0150] 另外,在式I(T)中,R^2和R^3各自独立地选自氢、取代的或未取 代的烷基和取代的或未取代的芳基。任选地,R^2和R^3各自选自氢和 甲基。

[0151] 在式I(T)的一些实例中,当X是吡啶或嘧啶时,所述吡啶或嘧 啶被取代(即,所述吡啶或嘧啶含有至少一个非氢取代基)。在式I(T) 的一些实例中,当X是吡啶或嘧啶时,R^4、R^5、R^6和R^7中的至少一 个不是氢。在式I(T)的一些实例中,当X是吡啶或嘧啶时,R^1不是 氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取 代的杂芳基或取代的或未取代的环烷基。

[0152] 在一些实例中,式I(T)由结构I-A(T)表示:

[0153] 

结构 I-A(T)

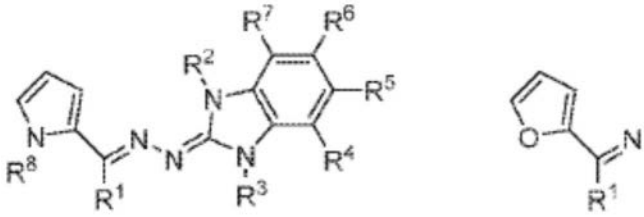
[0154] 在结构I-A(T)中,R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6和R^7是如以上针对 式I(T)所定义。

[0155] 此外,在结构I-A(T)中,Y^1是CRR、NR、O或S。

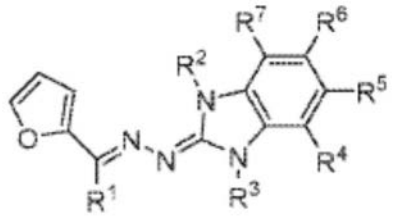
[0156] 另外,在结构I-A(T)中,Y^2是CR或N。

[0157] 当Y^1和/或Y^2是NR、CR或CRR时,每个R可以是氢、卤素、 氰基、三氟甲基、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、 取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代 的杂烯基、取代的或未取代的杂炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的环烷基或取代的或未取代的 杂环烷基。任选地,每个R是氢或取代的或未取代的烷基(例如,甲 基)。

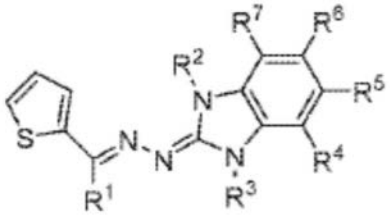
[0158] 在结构I-A(T)的一些实例中,Y^1可以是杂原子,并且Y^2可以是 CH。例如,结构I-A(T)的化合物可由结构I-A1(T)、结构I-A2(T)或 结构I-A3(T)表示:

[0159] 

结构I-A1(T)



结构I-A2(T)

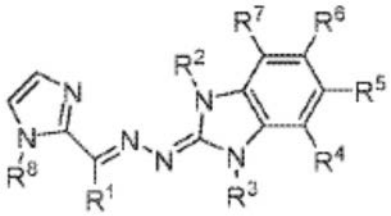


结构 I-A3(T)

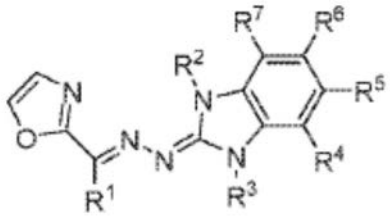
[0160] 在结构I-A1(T)、结构I-A2(T)和结构I-A3(T)中,R^1、R^2、R^3、 R^4、R^5、R^6和R^7是如以上

针对式I(T)所定义。此外,在结构I-A1(T) 中,R^8可以是氢、卤素、氰基、三氟甲基、取代的或未取代的烷基、 取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的 杂烷基、取代的或未取代的杂烯基、取代的或未取代的杂炔基、取代 的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的环 烷基或取代的或未取代的杂环烷基。

[0161] 在结构I-A(T)的一些实例中,Y^1和Y^2两者均可以是杂原子。例 如,结构I-A(T)的化合物可由结构I-A4(T)、结构I-A5(T)或结构 I-A6(T)表示:

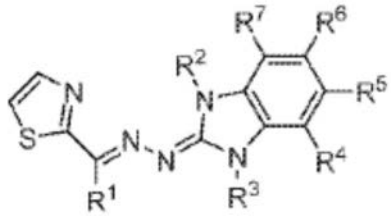


结构I-A4(T)



结构I-A5(T)

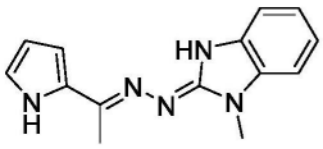
[0162]



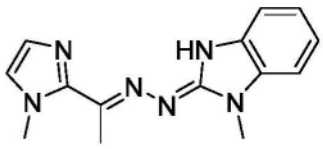
结构I-A6(T)

[0163] 在结构I-A4(T)、结构I-A5(T)和结构I-A6(T)中,R^1、R^2、R^3、 R^4、R^5、R^6和R^7是如以上针对式I(T)所定义。此外,在结构I-A4(T) 中,R^8可以是氢、卤素、氰基、三氟甲基、取代的或未取代的烷基、 取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的 杂烷基、取代的或未取代的杂烯基、取代的或未取代的杂炔基、取代 的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的环 烷基或取代的或未取代的杂环烷基。

[0164] 结构I-A(T)的实例包括以下化合物:

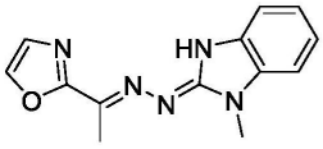


化合物 SI-3(T)

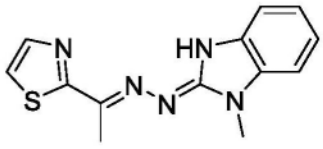


化合物 SI-4(T)

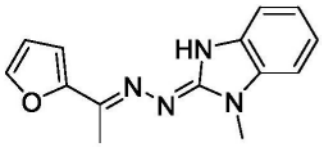
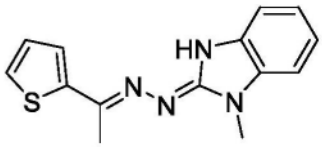
[0165]



化合物 SI-5(T)

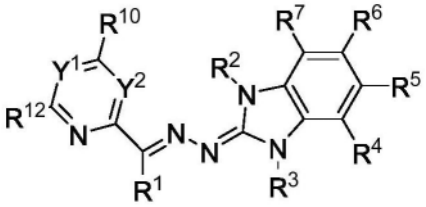


化合物 SI-6(T)

[0166]  

化合物 SI-7(T) 化合物 SI-8(T)

[0167] 在一些实例中,式I(T)由结构I-B(T)表示:

[0168] 

结构 I-B(T)

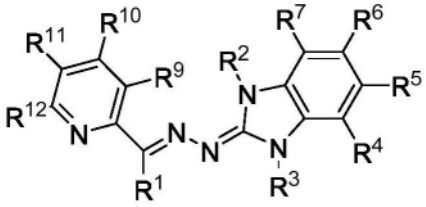
[0169] 在结构I-B(T)中,R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6和R^7是如以上针对 式I(T)所定义。

[0170] 此外,在结构I-B(T)中,Y^1和Y^2各自独立地选自CR或N。R 可以是氢、卤素、氰基、三氟甲基、取代的或未取代的烷基、取代的 或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的杂烷基、 取代的或未取代的杂烯基、取代的或未取代的杂炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的环烷基或取代的或未取代的杂环烷基。任选地,R是氢或卤素(例如,溴、氯、 氟或碘)。

[0171] 另外,在结构I-B(T)中,R^{10}和R^{12}各自独立地选自氢、卤素、氰 基、三氟甲基、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取 代的或未取代的炔基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的 杂烯基、取代的或未取代的杂炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的环烷基以及取代的或未取代的 杂环烷基。任选地,R^{10}和R^{12}是选自氢或卤素(例如,溴、氯、氟或 碘)。

[0172] 此外,在结构I-B(T)中,R^4、R^5、R^6、R^7、R^{10}、R^{12}以及R(当 Y^1或Y^2是CR时)中的至少一个不是氢。

[0173] 在结构I-B(T)的一些实例中,Y^1和Y^2两者均可以是CH,以使 得形成吡啶。例如,结构I-B(T)的化合物可由结构I-B1(T)表示:

[0174] 

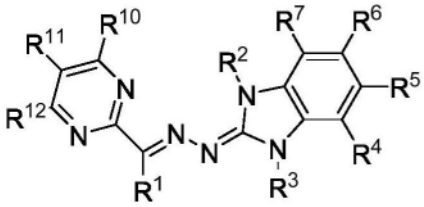
结构 I-B1(T)

[0175] 在结构I-B1(T)中,R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^{10}和R^{12}是 如以上针对结构I-B(T)所定义。R^9和R^{11}可各自独立地选自氢、卤素、 氰基、三氟甲基、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、 取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代 的杂烯基、取代的或未取代的杂炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代

的或未取代的环烷基以及取代的或未取代 的杂环烷基。

[0176] 在结构I-B(T)的一些实例中,Y^1或Y^2可以是N,以使得形成嘧 啶。例如,结构I-B(T)的化合物可由结构I-B2(T)或结构I-B3(T)表示:

[0177]



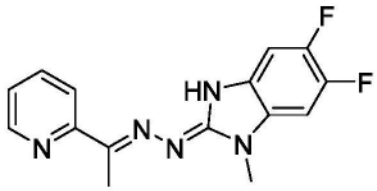
结构 I-B2(T)



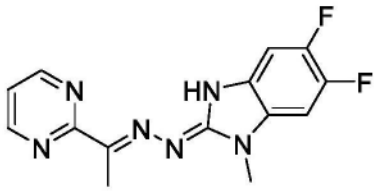
结构 I-B3(T)

[0178] 在结构I-B2(T)中,R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^{10}、R^{11}和 R^{12}是如以上针对结构I-B1(T)所定义。在结构I-B3(T)中,R^1、R^2、 R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^9、R^{10}和R^{12}是如以上针对结构I-B1(T)所定 义。

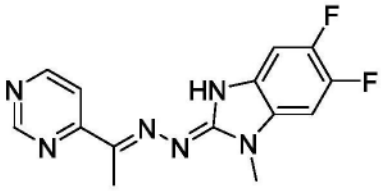
[0179] 结构I-B(T)的实例包括以下化合物:



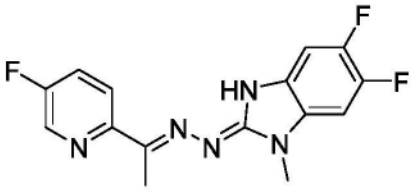
化合物 SI-9(T)



化合物 SI-10(T)

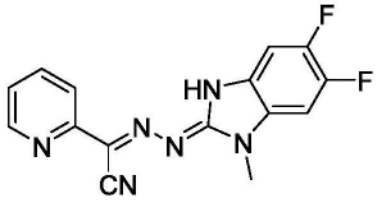


化合物 SI-11(T)

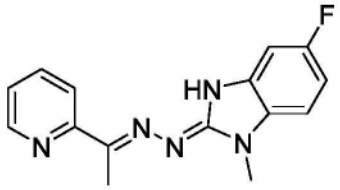


化合物 SI-12(T)

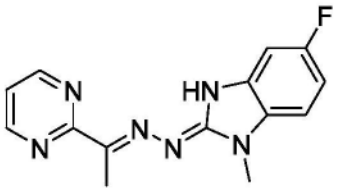
[0180]



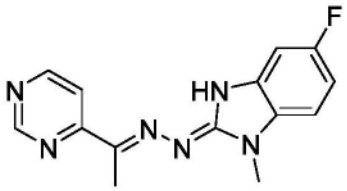
化合物 SI-13(T)



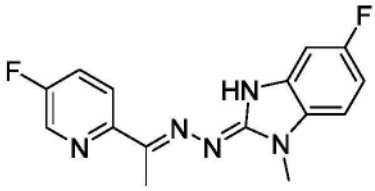
化合物 SI-14(T)



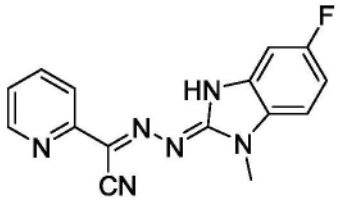
化合物 SI-15(T)



化合物 SI-16(T)

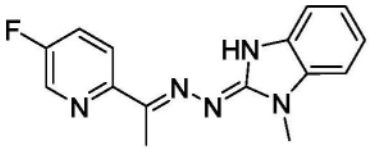


化合物 SI-17(T)

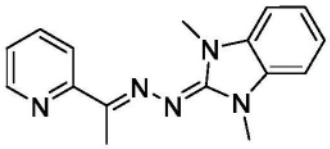


化合物 SI-18(T)

[0181]

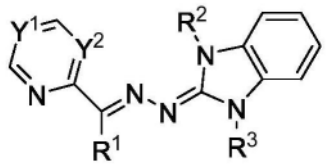


化合物 SI-21(T)



化合物 SI-2-NMe

[0182] 在一些实例中,式I(T)由结构I-C(T)表示:

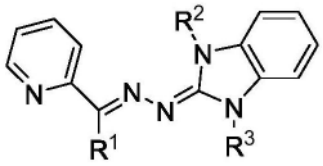
[0183] 

结构 I-C(T)

[0184] 在结构I-C(T)中,Y^1和Y^2各自独立地选自CH或N。任选地, Y^1和Y^2中的至少一个是N。

[0185] 此外,在结构I-C(T)中,R^1、R^2和R^3各自独立地选自氢、取代 的或未取代的烷基和取代的或未取代的芳基。

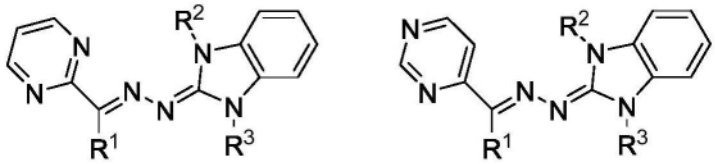
[0186] 在结构I-C(T)的一些实例中,Y^1和Y^2两者均可以是CH,以使 得形成吡啶。例如,结构I-C(T)的化合物可由结构I-C1(T)表示:

[0187] 

结构 I-C1(T)

[0188] 在结构I-C1(T)中,R^1、R^2和R^3是如以上针对结构I-C(T)所定义。

[0189] 在结构I-C(T)的一些实例中,Y^1或Y^2可以是N,以使得形成嘧 啶。例如,结构I-C(T)的化合物可由结构I-C2(T)或结构I-C3(T)表示:

[0190] 

结构 I-C2(T) 结构 I-C3(T)

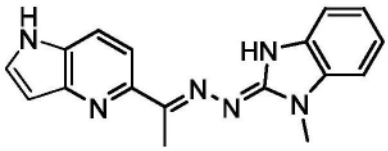
[0191] 在结构I-C2(T)和结构I-C3(T)中,R^1、R^2和R^3是如以上针对结 构I-C(T)所定义。

[0192] 结构I-C(T)的实例包括以下化合物:

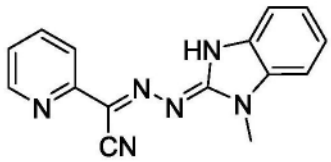
[0193] 

化合物 SI-19(T) 化合物 SI-20(T)

[0194] 式I(T)的其他实例包括以下化合物:

[0195] 

化合物 1(T)

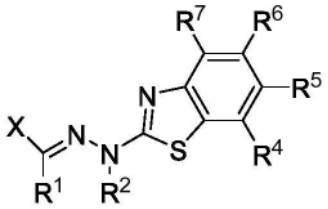


化合物 SI-22(T)

[0196] 任选地,本文所述的SRC调节剂可作为互变异构形式的混合物 存在。例如,本文所述的SRC调节剂可包括根据式I的化合物和根 据式I(T)的化合物的混合物。在一些实例中,本文所述的SRC调节 剂可以互变异构混合物存在,其中根据式I(T)的化合物是存在的主要互变异构体,并且根据式I的化合物是存在的次要互变异构体。如本文所用,存在的主要互变异构体是指以大于50重量%的SRC调节剂 的量存在的互变异构体(例如,60重量%或更多、70重量%或更多、 80重量%或更多、90重量%或更多或95%重量或更多)。如本文所用,存在的次要互变异构体是指以小于50重量%的SRC调节剂的量存在 的互变异构体(例如,40重量%或更少、30重量%或更少、20重量% 或更少、10重量%或更少或5%重量或更少)。在其他实例中,本文所 述的SRC调节剂可以互变异构混合物存在,其中根据式I的化合物是存在的主要互变异构体,并且根据式I(T)的化合物是存在的次要互变异构体。

[0197] 尽管未在本文中描述,但对于以下所示的式II、式III、式V、 式VII、式X、式XI、式XIII和式XIV考虑了互变异构形式和混合 物。

[0198] 本文描述的一类SRC调节剂由式II表示:

[0199] 

[0200] 和其药学上可接受的盐或前药。

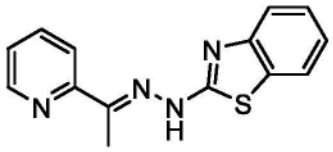
[0201] 在式II中,X是取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代 的杂环烯基、取代的或未取代的杂环炔基、取代的或未取代的杂芳基、 取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的 烯基或取代的或未取代的炔基。任选地,X是取代的或未取代的吡咯、 取代的或未取代的咪唑、取代的或未取代的噻唑、取代的或未取代的苯并噻唑、取代的或未取代的噻吩、取代的或未取代的噁唑、取代的 或未取代的呋喃、取代的或未取代的吡啶、取代的或未取代的嘧啶、 取代的或未取代的吡嗪、取代的或未取代的噻唑并吡啶、取代的或未取代的咪唑并吡啶、取代的或未取代的吡咯并咪唑或取代的或未取代 的环戊二烯并咪唑。

[0202] 此外,在式II中,R^1、R^4、R^5、R^6和R^7各自独立地选自氢、卤 素(例如溴、氯、氟或碘)、氰基、三氟甲基、取代的或未取代的烷基、 取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的 杂烷基、取代的或未取代的杂烯基、取代的或未取代的杂炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的环 烷基以及取代的或未取代的杂环烷基。

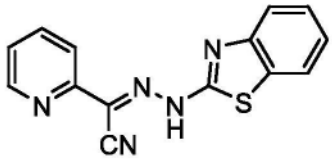
[0203] 另外,在式II中,R^2是氢、取代的或未取代的烷基或取代的或 未取代的芳基。任选地,R^2是氢或甲基。

[0204] 任选地,在式II中,R^1和R^2组合以形成取代的或未取代的杂环 烷基、取代的或未取代的杂环烯基或取代的或未取代的杂芳基。

[0205] 式II的实例包括以下化合物:

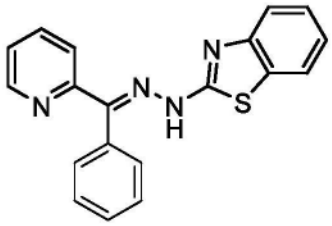


化合物 2



化合物 3

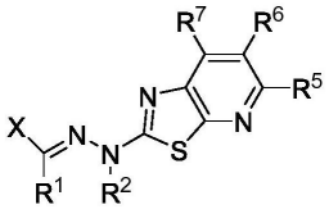
[0206]



化合物 4

[0207] 本文描述的一类SRC调节剂由式III表示:

[0208]



[0209] 和其药学上可接受的盐或前药。

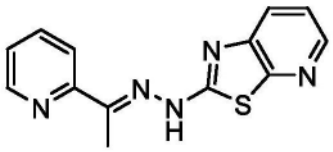
[0210] 在式III中,X是取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代 的杂环烯基、取代的或未取代的杂环炔基、取代的或未取代的杂芳基、 取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的 烯基或取代的或未取代的炔基。任选地,X是取代的或未取代的吡咯、 取代的或未取代的咪唑、取代的或未取代的噻唑、取代的或未取代的苯并噻唑、取代的或未取代的噻吩、取代的或未取代的噁唑、取代的 或未取代的呋喃、取代的或未取代的吡啶、取代的或未取代的嘧啶、 取代的或未取代的吡嗪、取代的或未取代的噻唑并吡啶、取代的或未 取代的咪唑并吡啶、取代的或未取代的吡咯并咪唑或取代的或未取代 的环戊二烯并咪唑。

[0211] 此外,在式III中,R^1、R^5、R^6和R^7各自独立地选自氢、卤素(例 如溴、氯、氟或碘)、氰基、三氟甲基、取代的或未取代的烷基、取 代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的杂 烷基、取代的或未取代的杂烯基、取代的或未取代的杂炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的环烷 基以及取代的或未取代的杂环烷基。

[0212] 另外,在式III中,R^2是氢、取代的或未取代的烷基或取代的或 未取代的芳基。任选地,R^2是氢或甲基。

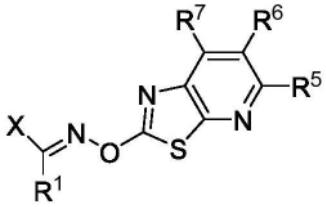
[0213] 任选地,在式III中,R^1和R^2组合以形成取代的或未取代的杂 环烷基、取代的或未取代的杂环烯基或取代的或未取代的杂芳基。

[0214] 式III的实例包括以下化合物：

[0215] 

化合物 5

[0216] 本文描述的一类SRC调节剂由式IV表示：

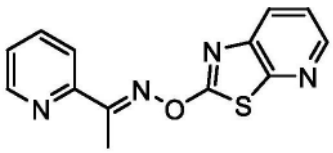
[0217] 

[0218] 和其药学上可接受的盐或前药。

[0219] 在式IV中,X是取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代 的杂环烯基、取代的或未取代的杂环炔基、取代的或未取代的杂芳基、 取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的 烯基或取代的或未取代的炔基。任选地,X是取代的或未取代的吡咯、 取代的或未取代的咪唑、取代的或未取代的噻唑、取代的或未取代的苯并噻唑、取代的或未取代的噻吩、取代的或未取代的噁唑、取代的 或未取代的呋喃、取代的或未取代的吡啶、取代的或未取代的嘧啶、 取代的或未取代的吡嗪、取代的或未取代的噻唑并吡啶、取代的或未 取代的咪唑并吡啶、取代的或未取代的吡咯并咪唑或取代的或未取代 的环戊二烯并咪唑。

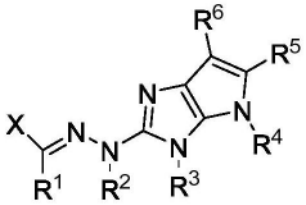
[0220] 此外,在式IV中,R^1、R^5、R^6和R^7各自独立地选自氢、卤素(例 如溴、氯、氟或碘)、氰基、三氟甲基、取代的或未取代的烷基、取 代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的杂 烷基、取代的或未取代的杂烯基、取代的或未取代的杂炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的环烷 基以及取代的或未取代的杂环烷基。

[0221] 式IV的实例包括以下化合物：

[0222] 

化合物 6

[0223] 本文描述的一类SRC调节剂由式V表示：

[0224] 

[0225] 和其药学上可接受的盐或前药。

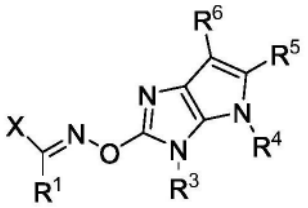
[0226] 在式V中,X是取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代 的杂环烯基、取代的或未取代的杂环炔基、取代的或未取代的杂芳基、 取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的 烯基或取代的或未取代的炔基。任选地,X是取代的或未取代的吡咯、 取代的或未取代的咪唑、取代的或未取代的噻唑、取代的或未取代的苯并噻唑、取代的或未取代的噻吩、取代的或未取代的噁唑、取代的 或未取代的呋喃、取代的或未取代的吡啶、取代的或未取代的嘧啶、 取代的或未取代的吡嗪、取代的或未取代的噻唑并吡啶、取代的或未 取代的咪唑并吡啶、取代的或未取代的吡咯并咪唑或取代的或未取代 的环戊二烯并咪唑。

[0227] 此外,在式V中,R^1、R^5和R^6各自独立地选自氢、卤素(例如溴、 氯、氟或碘)、氰基、三氟甲基、取代的或未取代的烷基、取代的或 未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的杂烷基、 取代的或未取代的杂烯基、取代的或未取代的杂炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的环烷基以及 取代的或未取代的杂环烷基。

[0228] 另外,在式V中,R^2、R^3和R^4各自独立地选自氢、取代的或未 取代的烷基和取代的或未取代的芳基。任选地,R^2、R^3和R^4各自选 自氢和甲基。

[0229] 任选地,在式V中,R^1和R^2组合以形成取代的或未取代的杂环 烷基、取代的或未取代的杂环烯基或取代的或未取代的杂芳基。

[0230] 本文描述的一类SRC调节剂由式VI表示:

[0231] 

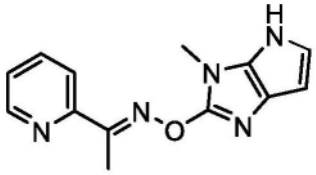
[0232] 和其药学上可接受的盐或前药。

[0233] 在式VI中,X是取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代 的杂环烯基、取代的或未取代的杂环炔基、取代的或未取代的杂芳基、 取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的 烯基或取代的或未取代的炔基。任选地,X是取代的或未取代的吡咯、 取代的或未取代的咪唑、取代的或未取代的噻唑、取代的或未取代的苯并噻唑、取代的或未取代的噻吩、取代的或未取代的噁唑、取代的 或未取代的呋喃、取代的或未取代的吡啶、取代的或未取代的嘧啶、 取代的或未取代的吡嗪、取代的或未取代的噻唑并吡啶、取代的或未 取代的咪唑并吡啶、取代的或未取代的吡咯并咪唑或取代的或未取代 的环戊二烯并咪唑。

[0234] 此外,在式VI中,R^1、R^5和R^6各自独立地选自氢、卤素(例如 溴、氯、氟或碘)、氰基、三氟甲基、取代的或未取代的烷基、取代 的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的杂烷 基、取代的或未取代的杂烯基、取代的或未取代的杂炔基、取代的或 未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的环烷基 以及取代的或未取代的杂环烷基。

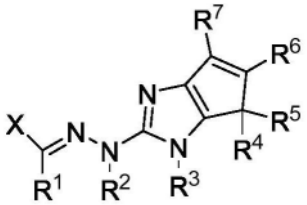
[0235] 另外,在式VI中,R^3和R^4各自独立地选自氢、取代的或未取代 的烷基和取代的或未取代的芳基。任选地,R^3和R^4各自选自氢和甲 基。

[0236] 式VI的实例包括以下化合物：

[0237] 

化合物7

[0238] 本文描述的一类SRC调节剂由式VII表示：

[0239] 

[0240] 和其药学上可接受的盐或前药。

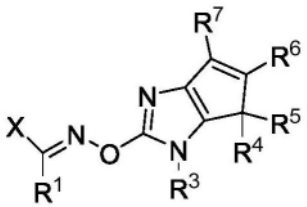
[0241] 在式VII中,X是取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代 的杂环烯基、取代的或未取代的杂环炔基、取代的或未取代的杂芳基、 取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的 烯基或取代的或未取代的炔基。任选地,X是取代的或未取代的吡咯、 取代的或未取代的咪唑、取代的或未取代的噻唑、取代的或未取代的苯并噻唑、取代的或未取代的噻吩、取代的或未取代的噁唑、取代的 或未取代的呋喃、取代的或未取代的吡啶、取代的或未取代的嘧啶、 取代的或未取代的吡嗪、取代的或未取代的噻唑并吡啶、取代的或未 取代的咪唑并吡啶、取代的或未取代的吡咯并咪唑或取代的或未取代 的环戊二烯并咪唑。

[0242] 此外,在式VII中,R^1、R^4、R^5、R^6和R^7各自独立地选自氢、 卤素(例如溴、氯、氟或碘)、氰基、三氟甲基、取代的或未取代的烷 基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取 代的杂烷基、取代的或未取代的杂烯基、取代的或未取代的杂炔基、 取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代 的环烷基以及取代的或未取代的杂环烷基。

[0243] 另外,在式VII中,R^2和R^3各自独立地选自氢、取代的或未取 代的烷基和取代的或未取代的芳基。任选地,R^2和R^3各自选自氢和 甲基。

[0244] 任选地,在式VII中,R^1和R^2组合以形成取代的或未取代的杂 环烷基、取代的或未取代的杂环烯基或取代的或未取代的杂芳基。

[0245] 本文描述的一类SRC调节剂由式VIII表示：

[0246] 

[0247] 和其药学上可接受的盐或前药。

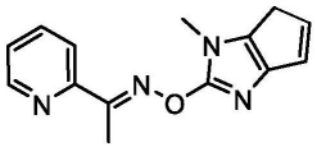
[0248] 在式VIII中,X是取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取 代的杂环烯基、取代的或未取代的杂环炔基、取代的或未取代的杂芳 基、取代的或未取代的芳基、取代的或未

取代的烷基、取代的或未取 代的烯基或取代的或未取代的炔基。任选地,X是取代的或未取代的 吡咯、取代的或未取代的咪唑、取代的或未取代的噻唑、取代的或未取代的苯并噻唑、取代的或未取代的噻吩、取代的或未取代的噁唑、 取代的或未取代的呋喃、取代的或未取代的吡啶、取代的或未取代的 嘧啶、取代的或未取代的吡嗪、取代的或未取代的噻唑并吡啶、取代 的或未取代的咪唑并吡啶、取代的或未取代的吡咯并咪唑或取代的或 未取代的环戊二烯并咪唑。

[0249] 此外,在式VIII中,R^1、R^4、R^5、R^6和R^7各自独立地选自氢、 卤素(例如溴、氯、氟或碘)、氰基、三氟甲基、取代的或未取代的烷 基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取 代的杂烷基、取代的或未取代的杂烯基、取代的或未取代的杂炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代 的环烷基以及取代的或未取代的杂环烷基。

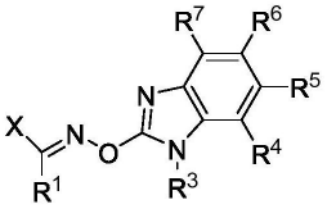
[0250] 另外,在式VIII中,R^3是氢、取代的或未取代的烷基或取代的 或未取代的芳基。任选地,R^3是氢或甲基。

[0251] 式VIII的实例包括以下化合物:

[0252] 

化合物 8

[0253] 本文描述的一类SRC调节剂由式IX表示:

[0254] 

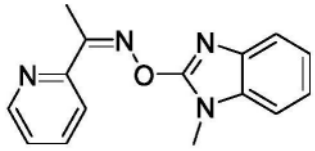
[0255] 和其药学上可接受的盐或前药。

[0256] 在式IX中,X是取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代 的杂环烯基、取代的或未取代的杂环炔基、取代的或未取代的杂芳基、 取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的 烯基或取代的或未取代的炔基。任选地,X是取代的或未取代的吡咯、 取代的或未取代的咪唑、取代的或未取代的噻唑、取代的或未取代的苯并噻唑、取代的或未取代的噻吩、取代的或未取代的噁唑、取代的 或未取代的呋喃、取代的或未取代的吡啶、取代的或未取代的嘧啶、 取代的或未取代的吡嗪、取代的或未取代的噻唑并吡啶、取代的或未 取代的咪唑并吡啶、取代的或未取代的吡咯并咪唑或取代的或未取代 的环戊二烯并咪唑。

[0257] 此外,在式IX中,R^1、R^4、R^5、R^6和R^7各自独立地选自氢、卤 素(例如溴、氯、氟或碘)、氰基、三氟甲基、取代的或未取代的烷基、 取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的 杂烷基、取代的或未取代的杂烯基、取代的或未取代的杂炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的环 烷基以及取代的或未取代的杂环烷基。

[0258] 另外,在式IX中,R^3是氢、取代的或未取代的烷基或取代的或 未取代的芳基。任选地,R^3是氢或甲基。

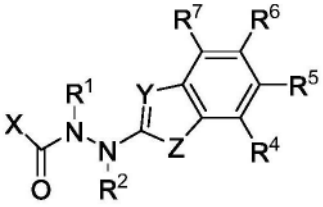
[0259] 式IX的实例包括以下化合物:

[0260] 

化合物 SI-B-01

[0261] SRC调节剂的其他示例性类别在以下提供为式X、式XI、式XII、 式XIII和式XIV。

[0262] 本文描述的一类SRC调节剂由式X表示:

[0263] 

[0264] 和其药学上可接受的盐或前药。

[0265] 在式X中,X是取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代 的杂环烯基、取代的或未取代的杂环炔基、取代的或未取代的杂芳基、 取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的 烯基或取代的或未取代的炔基。任选地,X是取代的或未取代的吡咯、 取代的或未取代的咪唑、取代的或未取代的噻唑、取代的或未取代的苯并噻唑、取代的或未取代的噻吩、取代的或未取代的噁唑、取代的 或未取代的呋喃、取代的或未取代的吡啶、取代的或未取代的嘧啶、 取代的或未取代的吡嗪、取代的或未取代的噻唑并吡啶、取代的或未 取代的咪唑并吡啶、取代的或未取代的吡咯并咪唑或取代的或未取代 的环戊二烯并咪唑。

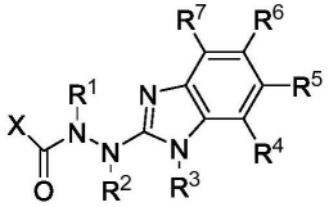
[0266] 此外,在式X中,Y是选自由N、P和B组成的组。

[0267] 另外,在式X中,Z是选自由NR^3、PR^3、BR^3、O和S组成的 组。R^3是氢、取代的或未取代的烷基和取代的或未取代的芳基。任选 地,R^3是氢或甲基。

[0268] 另外,在式X中,R^1和R^2各自独立地选自氢、取代的或未取代 的烷基和取代的或未取代的芳基。任选地,R^1和R^2各自选自氢和甲 基。

[0269] 此外,在式X中,R^4、R^5、R^6和R^7各自独立地选自氢、卤素(例 如溴、氯、氟或碘)、氰基、三氟甲基、取代的或未取代的烷基、取 代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的杂 烷基、取代的或未取代的杂烯基、取代的或未取代的杂炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的环烷 基以及取代的或未取代的杂环烷基。

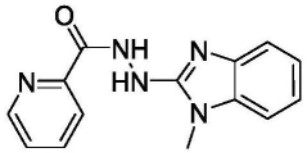
[0270] 在一些实例中,式X由结构X-A表示:

[0271] 

[0272] **结构 X-A**

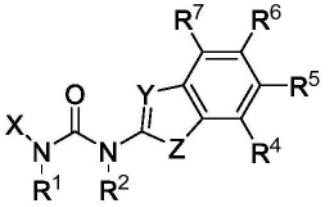
[0273] 在结构X-A中,X、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6和R^7是如以上针 对式X所定义。

[0274] 式X的实例包括以下化合物:

[0275] 

化合物 SI-C-01

[0276] 本文描述的一类SRC调节剂由式XI表示:

[0277] 

[0278] 和其药学上可接受的盐或前药。

[0279] 在式XI中,X是取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代 的杂环烯基、取代的或未取代的杂环炔基、取代的或未取代的杂芳基、 取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的 烯基或取代的或未取代的炔基。任选地,X是取代的或未取代的吡咯、 取代的或未取代的咪唑、取代的或未取代的噻唑、取代的或未取代的苯并噻唑、取代的或未取代的噻吩、取代的或未取代的噁唑、取代的 或未取代的呋喃、取代的或未取代的吡啶、取代的或未取代的嘧啶、 取代的或未取代的吡嗪、取代的或未取代的噻唑并吡啶、取代的或未 取代的咪唑并吡啶、取代的或未取代的吡咯并咪唑或取代的或未取代 的环戊二烯并咪唑。

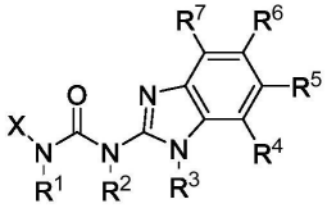
[0280] 此外,在式XI中,Y是选自由N、P和B组成的组。

[0281] 另外,在式XI中,Z是选自由NR^3、PR^3、BR^3、O和S组成的 组。R^3是氢、取代的或未取代的烷基和取代的或未取代的芳基。任选 地,R^3是氢或甲基。

[0282] 在式XI中,R^1和R^2各自独立地选自氢、取代的或未取代的烷基 和取代的或未取代的芳基。任选地,R^1和R^2各自选自氢和甲基。

[0283] 此外,在式XI中,R^4、R^5、R^6和R^7各自独立地选自氢、卤素(例 如溴、氯、氟或碘)、氰基、三氟甲基、取代的或未取代的烷基、取 代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的杂 烷基、取代的或未取代的杂烯基、取代的或未取代的杂炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的环烷 基以及取代的或未取代的杂环烷基。

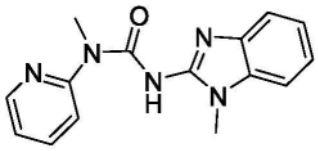
[0284] 在一些实例中,式XI由结构XI-A表示:

[0285] 

结构 XI-A

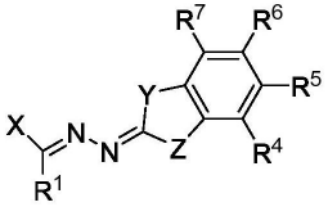
[0286] 在结构XI-A中,X、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6和R^7是如以上针 对式XI所定义。

[0287] 式XI的实例包括以下化合物:

[0288] 

化合物 SI-L-01

[0289] 本文描述的一类SRC调节剂由式XII表示:

[0290] 

[0291] 和其药学上可接受的盐或前药。

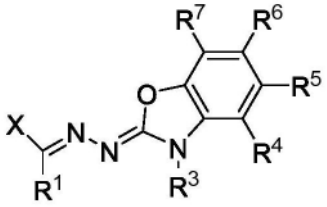
[0292] 在式XII中,X是取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代 的杂环烯基、取代的或未取代的杂环炔基、取代的或未取代的杂芳基、 取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的 烯基或取代的或未取代的炔基。任选地,X是取代的或未取代的吡咯、 取代的或未取代的咪唑、取代的或未取代的噻唑、取代的或未取代的苯并噻唑、取代的或未取代的噻吩、取代的或未取代的噁唑、取代的 或未取代的呋喃、取代的或未取代的吡啶、取代的或未取代的嘧啶、 取代的或未取代的吡嗪、取代的或未取代的噻唑并吡啶、取代的或未取代的咪唑并吡啶、取代的或未取代的吡咯并咪唑或取代的或未取代 的环戊二烯并咪唑。

[0293] 此外,在式XII中,Y是选自由NR^2、PR^2、BR^2、O和S组成的 组。R^2是氢、取代的或未取代的烷基或取代的或未取代的芳基。任选 地,R^2是氢或甲基。

[0294] 另外,在式XII中,Z是选自由NR^3、PR^3、BR^3、O和S组成的 组。R^3是氢、取代的或未取代的烷基或取代的或未取代的芳基。任选 地,R^3是氢或甲基。

[0295] 此外,在式XII中,R^1、R^4、R^5、R^6和R^7各自独立地选自氢、 卤素(例如溴、氯、氟或碘)、氰基、三氟甲基、取代的或未取代的烷 基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取 代的杂烷基、取代的或未取代的杂烯基、取代的或未取代的杂炔基、 取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代 的环烷基以及取代的或未取代的杂环烷基。

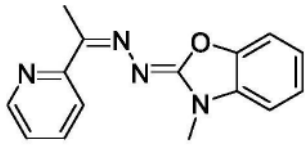
[0296] 在一些实例中,式XII由结构XII-A表示:

[0297] 

结构 XII-A

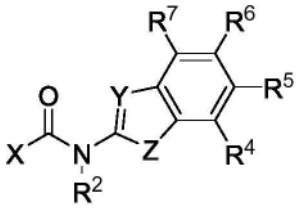
[0298] 在结构XII-A中,X、R^1、R^3、R^4、R^5、R^6和R^7是如以上针对 式XII所定义。

[0299] 式XII的实例包括以下化合物:

[0300] 

化合物 9

[0301] 本文描述的一类SRC调节剂由式XIII表示:

[0302] 

[0303] 和其药学上可接受的盐或前药。

[0304] 在式XIII中,X是取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取 代的杂环烯基、取代的或未取代的杂环炔基、取代的或未取代的杂芳 基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基或取代的或未取代的炔基。任选地,X是取代的或未取代的 吡咯、取代的或未取代的咪唑、取代的或未取代的噻唑、取代的或未取代的苯并噻唑、取代的或未取代的噻吩、取代的或未取代的噁唑、 取代的或未取代的呋喃、取代的或未取代的吡啶、取代的或未取代的 嘧啶、取代的或未取代的吡嗪、取代的或未取代的噻唑并吡啶、取代 的或未取代的咪唑并吡啶、取代的或未取代的吡咯并咪唑或取代的或 未取代的环戊二烯并咪唑。

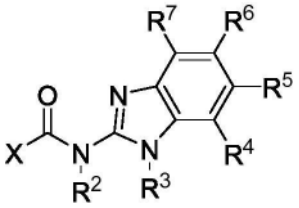
[0305] 此外,在式XIII中,Y是选自由N、P和B组成的组。

[0306] 另外,在式XIII中,Z是选自由NR^3、PR^3、BR^3、O和S组成 的组。R^3是氢、取代的或未取代的烷基和取代的或未取代的芳基。任 选地,R^3是氢或甲基。

[0307] 此外,在式XIII中,R^2是选自氢、取代的或未取代的烷基和取 代的或未取代的芳基。任选地,R^2是氢或甲基。

[0308] 另外,在式XIII中,R^4、R^5、R^6和R^7各自独立地选自氢、卤素 (例如溴、氯、氟或碘)、氰基、三氟甲基、取代的或未取代的烷基、 取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的 杂烷基、取代的或未取代的杂烯基、取代的或未取代的杂炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的环 烷基以及取代的或未取代的杂环烷基。

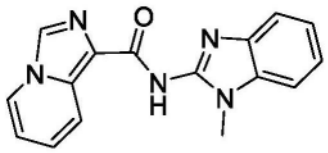
[0309] 在一些实例中,式XIII由结构XIII-A表示:

[0310] 

结构 XIII-A

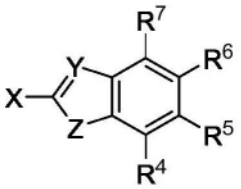
[0311] 在结构XIII-A中,X、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6和R^7是如以上针对 式XIII所定义。

[0312] 式XIII的实例包括以下化合物:

[0313] 

化合物 10

[0314] 本文描述的一类SRC调节剂由式XIV表示:

[0315] 

[0316] 和其药学上可接受的盐或前药。

[0317] 在式XIV中,X是取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取 代的杂环烯基、取代的或未取代的杂环炔基、取代的或未取代的杂芳 基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的烷基、取代的或未取 代的烯基或取代的或未取代的炔基。或者,X是取代的或未取代的吡 咯、取代的或未取代的咪唑、取代的或未取代的噻唑、取代的或未取代的苯并噻唑、取代的或未取代的噻吩、取代的或未取代的噁唑、取 代的或未取代的呋喃、取代的或未取代的吡啶、取代的或未取代的嘧 啶、取代的或未取代的吡嗪、取代的或未取代的噻唑并吡啶、取代的 或未取代的咪唑并吡啶、取代的或未取代的吡咯并咪唑、取代的或未 取代的环戊咪唑、取代的或未取代的吡啶并哒嗪酮、取代的或未取代 的吡啶并三氮杂萘、取代的或未取代的萘啶、取代的或未取代的吡啶 并嘧啶、取代的或未取代的吡啶并氧氮杂萘、取代的或未取代的吡啶 并二氮杂萘或取代的或未取代的吡啶并氮杂萘。

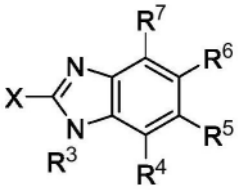
[0318] 此外,在式XIV中,Y是选自由N、P和B组成的组。

[0319] 另外,在式XIV中,Z是选自由NR^3、PR^3、BR^3、O和S组成 的组。R^3是氢、取代的或未取代的烷基和取代的或未取代的芳基。任 选地,R^3是氢或甲基。

[0320] 另外,在式XIV中,R^4、R^5、R^6和R^7各自独立地选自氢、卤素 (例如溴、氯、氟或碘)、氰基、三氟甲基、取代的或未取代的烷基、 取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的 杂烷基、取代的或未取代的杂烯基、取代的或未取代的杂炔基、取代 的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的环 烷基以及取代的或未取

代的杂环烷基。

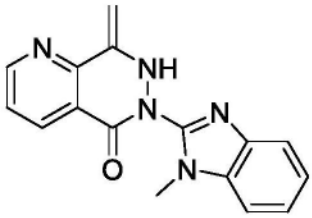
[0321] 在一些实例中,式XIV由结构XIV-A表示:

[0322] 

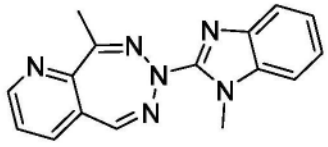
结构 XIV-A

[0323] 在结构XIV-A中,X、R^3、R^4、R^5、R^6和R^7是如以上针对式XIV 所定义。

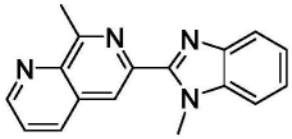
[0324] 式XIV的实例包括以下化合物:

[0325] 

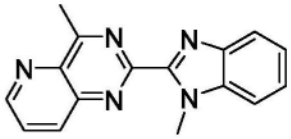
化合物 SI-I-01



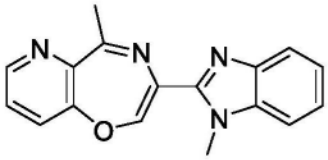
化合物 SI-K-01



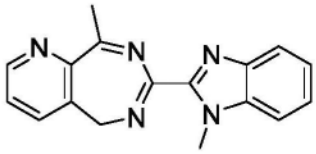
化合物 11



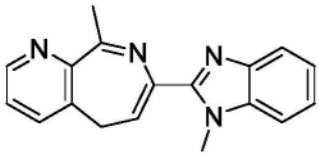
化合物 12

[0326] 

化合物 13



化合物 14



化合物 15

[0327] 如本文所用,术语烷基、烯基和炔基包括直链和支链单价取代基。实例包括甲基、乙基、异丁基、3-丁炔基等。可用于本文所述的化合 物和方法的这些基团的范围包括C_1-C_{20}烷基、C_2-C_{20}烯基和C_2-C_{20}炔 基。可用于本文所述的化合物和方法的这些基团的另外范围包括 C_1-C_{12}烷基、C_2-C_{12}烯基、C_2-C_{12}炔基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_4烷基、C_2-C_4烯基以及C_2-C_4炔基。

[0328] 杂烷基、杂烯基和杂炔基与烷基、烯基和炔基类似地定义,但可 在主链内含有O、S

或N杂原子或其组合。可用于本文所述的化合物 和方法的这些基团的范围包括C_1-C_{20}杂烷基、C_2-C_{20}杂烯基和C_2-C_{20}杂炔基。可用于本文所述的化合物和方法的这些基团的另外范围包括 C_1-C_{12}杂烷基、C_2-C_{12}杂烯基、C_2-C_{12}杂炔基、C_1-C_6杂烷基、C_2-C_6杂烯基、C_2-C_6杂炔基、C_1-C_4杂烷基、C_2-C_4杂烯基以及C_2-C_4杂炔基。

[0329] 术语环烷基、环烯基和环炔基包括具有单个环状环或多个稠环的 环状烷基。实例包括环已基、环戊基乙基和金刚烷基。可用于本文所 述的化合物和方法的这些基团的范围包括C_3-C_{20}环烷基、C_3-C_{20}环烯 基和C_3-C_{20}环炔基。可用于本文所述的化合物和方法的这些基团的另 外范围包括C_5-C_{12}环烷基、C_5-C_{12}环烯基、C_5-C_{12}环炔基、C_5-C_6环烷 基、C_5-C_6环烯基以及C_5-C_6环炔基。

[0330] 术语杂环烷基、杂环烯基和杂环炔基与环烷基、环烯基和环炔基 类似地定义,但可在环状主链内含有O、S或N杂原子或其组合。可 用于本文所述的化合物和方法的这些基团的范围包括C_3-C_{20}杂环烷 基、C_3-C_{20}杂环烯基和C_3-C_{20}杂环炔基。可用于本文所述的化合物和 方法的这些基团的另外范围包括C_5-C_{12}杂环烷基、C_5-C_{12}杂环烯基、 C_5-C_{12}杂环炔基、C_5-C_6杂环烷基、C_5-C_6杂环烯基以及C_5-C_6杂环炔 基。

[0331] 芳基分子包括,例如,并入通常具有六个碳原子的一个或多个平 面组的环状烃,所述碳原子通过离域电子连接,所述离域电子编号相 同,如同它们由交替的单和双共价键组成。芳基分子的实例是苯。杂 芳基分子包括沿其主要环状原子链(如O、N或S)的取代。当引入杂原子时,一组五个原子(例如四个碳和一个杂原子)可产生芳族系统。杂芳基分子的实例包括呋喃、吡咯、噻吩、咪唑、噁唑、吡啶和吡嗪。芳基和杂芳基分子还可包括另外的稠环,例如苯并呋喃、吲哚、苯并 噻吩、萘、蒽和喹啉。除非另有说明,芳基和杂芳基分子可连接在环上的任何位置。

[0332] 如本文所用的术语烷氧基是通过单个末端醚键联结合的烷基。如 本文所用的术语芳氧基是通过单个末端醚键联结合的芳基。同样地, 如本文所用的术语烯氧基、炔氧基、杂烷氧基、杂烯氧基、杂炔氧基、 杂芳氧基、环烷氧基和杂环烷氧基分别是通过单个末端醚键联结合的 烯氧基、炔氧基、杂烷氧基、杂烯氧基、杂炔氧基、杂芳氧基、环烷氧基和杂环烷氧基。

[0333] 如本文所用的术语羟基由式—OH表示。

[0334] 如本文所用的术语胺或氨基由式—NZ^1Z^2表示,其中Z^1和Z^2可 各自是如本文所述的取代基团,如以上描述的氢、烷基、卤代烷基、 烯基、炔基、芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基。

[0335] 本文使用的烷氧基、芳氧基、氨基、烷基、烯基、炔基、芳基、 杂烷基、杂烯基、杂炔基、杂芳基、环烷基或杂环烷基分子可以是取 代的或未取代的。如本文所用,术语取代的包括将烷氧基、芳氧基、 氨基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、杂芳基、 环烷基或杂环烷基添加至与烷氧基、芳氧基、氨基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、杂芳基、环烷基或杂环烷基的 主链连接的位置,例如通过这些分子中的一个置换氢。取代基团的实 例包括但不限于羟基、卤素(例如F、Br、Cl或I)和羧基。相反,如 本文所用,术语未取代的表示烷氧基、芳氧基、氨基、烷基、烯基、 炔基、芳基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、杂芳基、环烷基或杂环烷基 具有氢的完全补体,即与其饱和度相当,没有取代,例如,线性癸烷(-$(CH_2)_9$-CH_3)。

[0336] II.制备化合物的方法

[0337] 本文所述的化合物可以多种方式来制备。可使用各种合成方法合 成化合物。这些方法中的至少一些在合成有机化学领域中是已知的。本文所述的化合物可由容易获得的起始材料制备。最佳反应条件可随 所使用的具体反应物或溶剂改变,但是此类条件可通过本领域普通技 术人员通过常规优化工序来确定。

[0338] 式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式 IX、式X、式XI、式XII、式XIII和式XIV以及其互变异构体的变 化包括如针对每种化合物描述的各种成分的添加、减少或移动。类似 地,当分子中存在一个或多个手性中心时,包括所有可能的手性变体。另外,化合物合成可涉及各种化学基团的保护和脱保护。保护和脱保 护的使用以及适当保护基团的选择可由本领域技术人员确定。保护基 团的化学可见于例如Wuts,Greene's Protective Groups in Organic Synthesis,第5版,Wiley&Sons,2014中,所述文献以引用的方式整 体并入本文。

[0339] 本文所述的化合物可任选地被同位素取代。例如,本文描述的化 合物可用稳定或非放射性同位素如氘、^{13}C、^{15}N和/或^{18}O取代。并入 重原子(如用氘取代氢)可产生可改变药物的药代动力学的同位素效应。在一些实例中,本文所述的化合物中的至少5mol%(例如,至少10 mol%或至少25mol%)的原子(例如,氢、碳、氮或氧原子)被稳定同 位素取代。例如,如本文所述的化合物中的至少50mol%、60mol%、 70mol%、80mol%或90mol%的原子可被稳定同位素取代。例如, 通过用氘交换质子或通过用富集或取代的起始材料合成分子,可实现 同位素取代或富集。本领域中已知的其他方法也可用于同位素取代。

[0340] 产生本文所述的化合物的反应可在溶剂中进行,所述溶剂可由有 机合成领域的技术人员选择。在进行反应的条件(即温度和压力)下, 溶剂可基本上不与起始材料(反应物)、中间体或产物反应。反应可在 一种溶剂或多于一种溶剂的混合物中进行。产物或中间体形成可根据 本领域中已知的任何适合的方法来监测。例如,产物形成可通过光谱 手段,如核磁共振光谱法(例如^{1}H或^{13}C)、红外光谱法、分光光度测 定法(例如UV-可见)或质谱法;或通过色谱法,如高效液相色谱法 (HPLC)或薄层色谱法来监测。

[0341] 用于合成本文所述的化合物的示例性方法在以下实施例1中提 供。

[0342] III.药物制剂

[0343] 本文描述的化合物或其衍生物可提供在药物组合物中。取决于预 期的施用方式,药物组合物可呈固体、半固体或液体剂型,例如像, 片剂、栓剂、丸剂、胶囊剂、粉末、液体或悬浮剂,优选呈适用于单 次施用准确剂量的单位剂型。所述组合物将包含治疗有效量的本文所 述的化合物或其衍生物与药学上可接受的载体的组合,并且此外可包含其他药用剂、药物剂、载体或稀释剂。药学上可接受是指不会在 生物学上或在其他方面不希望的材料,所述材料可连同所选择的化合 物一起施用至个体,而不会引起不可接受的生物学作用或以有害方式 与含有它的药物组合物中的其他组分相互作用。

[0344] 如本文所用,术语载体涵盖任何赋形剂、稀释剂、填充剂、盐、 缓冲剂、稳定剂、增溶剂、脂质、稳定剂或本领域中熟知用于药物制 剂中的其他材料。用于在组合物中使用的载体的选择将取决于组合物 的预期施用途径。含有这些材料的药学上可接受的载体和制剂的制备 描述于,例如,Remington:The Science and Practice ofPharmacy,第 22版,Loyd等人编辑,Pharmaceutical Press and Philadelphia College of Pharmacy

atUniversity ofthe Sciences(2012)。生理学上可接受的载体 的实例包括缓冲液,如磷酸盐缓冲液、柠檬酸盐缓冲液以及其他有机 酸的缓冲液;抗氧化剂,包括抗坏血酸;低分子量(小于约10个残基) 多肽;蛋白质,如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白;亲水性聚合物, 如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸,如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、精氨酸或赖氨酸;单糖、二糖和其他碳水化合物,包括葡萄糖、甘露糖或 糊精;螯合剂,如EDTA;糖醇,如甘露糖醇或山梨糖醇;成盐抗衡 离子类,如钠;和/或非离子型表面活性剂类,如TWEEN®(ICI,Inc.;Bridgewater,New Jersey)、聚乙二醇(PEG)以及PLURONICS™(BASF; Florham Park,NJ)。

[0345] 含有本文所述的化合物或其衍生物的适合于肠胃外注射的组合 物可包含生理学上可接受的无菌水或非水溶液、分散液、悬浮液或乳 液,以及用于重构成无菌可注射溶液或分散液中的无菌粉末。适合的 水性和非水性载体、稀释剂、溶剂或媒介物的实例包括水、乙醇、多 元醇(丙二醇、聚乙二醇、丙三醇等)、其适合的混合物、植物油(如橄 榄油)以及可注射有机酯例如油酸乙酯。适当的流动性可例如通过使 用包衣剂(如卵磷脂)、在分散液的情况下通过维持所需的颗粒大小和 通过使用表面活性剂来维持。

[0346] 这些组合物还可含有佐剂,如防腐剂、润湿剂、乳化剂以及分散 剂。对微生物作用的预防可通过各种抗细菌剂和抗真菌剂,例如对羟 苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等来促进。也可包括等渗剂,例如 糖、氯化钠等。可通过使用延迟吸收的试剂,例如单硬脂酸铝和明胶 来使可注射药物形式的吸收延长。

[0347] 用于口服施用本文所述的化合物或其衍生物的固体剂型包括胶 囊、片剂、丸剂、粉末和颗粒。在此类固体剂型中,本文所述的化合 物或其衍生物与以下混合:至少一种惰性常用赋形剂(或载体),如柠檬酸钠或磷酸二钙,或(a)填充剂或增量剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、 葡萄糖、甘露醇和硅酸,(b)粘合剂,例如羧甲基纤维素、海藻酸盐、 明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶,(c)保湿剂,例如甘油,(d) 崩解剂,例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些复合 硅酸盐和碳酸钠,(e)溶液缓凝剂,例如石蜡,(f)吸收加速剂,例如季 铵化合物,(g)润湿剂,例如十六醇和单硬脂酸甘油酯,(h)吸附剂, 例如高岭土和膨润土,以及(i)润滑剂,例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸 镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠或其混合物。在胶囊、片剂和丸 剂的情况下,剂型也可包含缓冲剂。

[0348] 相似类型的固体组合物还可在使用如乳糖(lactose)或乳糖(milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等的软填充和硬填充明胶胶囊中用作填 充剂。

[0349] 诸如片剂、糖锭剂、胶囊、丸剂和颗粒的固体剂型可被制备成具 有包衣和壳,如肠溶包衣和本领域中熟知的其他物质。它们可含有遮 光剂并且并且也可具有使它们以延迟方式在肠道的某一部分中释放 一种或多种活性化合物的组成。可以使用的包埋组合物的实例为聚合 物质和蜡类。活性化合物也可以是微囊封形式,如果合适,可具有一种或多种上述赋形剂。

[0350] 用于口服施用本文所述的化合物或其衍生物的液体剂型包括药 学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。除了活性化合物以 外,液体剂型可含有本领域中通常使用的惰性稀释剂,如水或其他溶 剂、增溶剂以及乳化剂,例如像乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、 苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油类(特 别是棉籽油、花生油、玉米胚芽油、橄榄油、蓖麻油、芝麻油)、甘 油、四氢糠醇、聚乙二醇以及脱水山梨糖醇的脂肪酸酯,或这些物质 的混合物等。

[0351] 除了此类惰性稀释剂,所述组合物还可包含另外的试剂,如润湿 剂、乳化剂、悬浮剂、甜味剂、调味剂或芳香剂。

[0352] 除活性化合物之外,悬浮液还可含有悬浮剂,例如乙氧基化异硬 脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇和脱水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化 铝、膨润土、琼脂-琼脂和黄芪胶或这些物质的混合物等。

[0353] 本文所述的化合物或其衍生物的用于直肠施用的组合物任选地 是栓剂,所述栓剂可通过将所述化合物与合适的非刺激性赋形剂或载 体混合来制备,所述赋形剂或载体如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡,它 们在常温下是固体,但在体温下是液体,且因此在直肠或阴道腔中熔 化并释放活性组分。

[0354] 用于局部施用本文所述的化合物或其衍生物的剂型包括软膏剂、 粉末、喷雾剂、吸入剂和皮肤贴剂。本文所述的化合物或其衍生物在 无菌条件下与生理学上可接受的载体和可能需要的任何防腐剂、缓冲 剂或推进剂混合。眼用制剂、软膏剂、粉末以及溶液也涵盖在组合物 的范围内。

[0355] 任选地,本文所述的化合物可包含于药物药物贮库中。药物贮库 包含促进植入和保留在所需部位(例如,患者的滑膜关节、椎间隙、 椎管、腹部区域、组织等)的物理结构。药物贮库可在距离植入部位 最多约0.1cm至约5cm的距离处提供化合物的最佳浓度梯度。如本文所用,贮库包括但不限于胶囊、微球、微颗粒、微胶囊、微纤维颗 粒、纳米球、纳米颗粒、包衣、基质、晶片、丸剂、小丸、乳剂、脂 质体、胶束、凝胶、抗体-化合物缀合物、蛋白质-化合物缀合物或其 他药物递送组合物。用于贮库的合适材料包括药学上可接受的可生物 降解材料,其优选为FDA批准的或GRAS材料。这些材料可以是聚合的或非聚合的,以及合成的或天然存在的,或其组合。贮库可任选 地包括药物泵。

[0356] 所述组合物可包含一种或多种本文所述的化合物和药学上可接 受的载体。如本文所用,术语药学上可接受的盐是指本文所述化合物 或其衍生物的那些盐,所述盐在合理的医学判断范围内适用于与受试 者的组织接触而没有过度毒性、刺激、过敏反应等,与合理的益处/ 风险比相称,并且对于它们的预期用途有效;以及在可能的情况下本文所述的化合物的两性离子形式。术语盐是指本文所述的化合物的相 对无毒的无机和有机酸加成盐。这些盐可在化合物的分离和纯化过程 中原位制备,或者通过使纯化的游离碱形式的化合物与合适的有机或 无机酸分别反应并分离由此形成的盐来制备。代表性的盐包括氢溴酸 盐、盐酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、硝酸盐、醋酸盐、草酸盐、戊酸盐、 油酸盐,棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、硼酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、磷酸盐、甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸 盐、酒石酸盐、萘酸盐、甲磺酸盐、葡萄糖酸盐、乳糖酸盐、甲烷磺 酸盐和十二烷基磺酸盐等。这些盐可包括基于碱金属或碱土金属(如 钠、锂、钾、钙、镁等)的阳离子,以及无毒的铵、季铵和胺阳离子, 包括但不限于铵、四甲基铵、四乙基铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三 乙胺、乙胺等。(参见S.M.Barge等人,J.Pharm.Sci.(1977)66,1,至 少关于其中教导的组合物,将所述参考文献以引用的方式整体并入本 文)。

[0357] 施用本文所述的化合物和组合物或其药学上可接受的盐可使用 治疗有效量的本文所述的化合物和组合物或如本文所述的其药学上 可接受的盐持续有效治疗病症的时间段来进行。本文所述的化合物和 组合物或如本文所述的其药学上可接受的盐的有效量可由本领域普 通技术人员确定,并且对于哺乳动物来说包括每天约0.0001至约200 mg/kg体

重的活性化合物的示例性剂量,这可以单次剂量或以单独的分次剂量的形式施用,如每天1至4次。或者,剂量的量可以是每天 约0.01至约150mg/kg体重的活性化合物每天、约0.1to100mg/kg 体重的活性化合物、每天约0.5至约75mg/kg体重的活性化合物、每 天约0.5至约50mg/kg体重的活性化合物、每天约0.01至约50mg/kg 体重的活性化合物、每天约0.05至约25mg/kg体重的活性化合物、 每天约0.1至约25mg/kg体重的活性化合物、每天约0.5至约25mg/kg 体重的活性化合物、每天约1至约20mg/kg体重的活性化合物、每 天约1至约10mg/kg体重的活性化合物、每天约20mg/kg体重的活 性化合物、每天约10mg/kg体重的活性化合物、每天约5mg/kg体重 的活性化合物、每天约2.5mg/kg体重的活性化合物、每天约1.0mg/kg 体重的活性化合物或约0.5mg/kg体重的活性化合物或其中可导出的 任何范围。任选地,剂量为每天约0.01mg/kg至约10mg/kg体重的 活性化合物。任选地,剂量的量是约0.01mg/kg至约5mg/kg。任选 地,剂量的量是约0.01mg/kg至约2.5mg/kg。

[0358] 本领域技术人员应理解的是,用于任何特定受试者的具体剂量水 平和剂量频率可改变并且将取决于多种因素,包括所采用的具体化合 物的活性,所述化合物的代谢稳定性和作用时间长度,受试者的种类、 年龄、体重、总体健康、性别和饮食,施用模式和时间,排泄速率, 药物组合,以及特定病状的严重程度。

[0359] 待在制剂中使用的精确剂量还将取决于施用途径和疾病或病症 的严重性,并且应根据从业者的判断和每个受试者的情况来决定。有 效剂量可从由体外或动物模型测试系统获得的剂量-反应曲线外推而 来。此外,取决于施用途径,本领域技术人员将知道如何确定产生受试者的细胞、组织和/或器官中的所需水平的反应的血浆浓度的剂量。

[0360] IV.使用方法

[0361] 本文提供了治疗、预防或改善受试者的类固醇受体共激活因子相 关疾病的方法。所述方法包括向受试者施用有效量的一种或多种本 文所述的化合物或组合物,或其药学上可接受的盐或前药。当用于描 述方法中化合物的量时,有效量是指化合物的达到所需药理学作用或 其他生物学作用的量。有效量可以是例如,SRC在体外受到抑制或刺 激的化合物浓度,如本文所提供的。还考虑了一种方法,所述方法 包括向受试者施用一定量的一种或多种本文所述的化合物,以使得实现受试者中靶细胞的体内浓度对应于体外施用的浓度。

[0362] 本文所述的化合物和组合物或其药学上可接受的盐可用于治疗 人(包括但不限于小儿和老年群体)和动物(例如兽医应用)中的类固醇 受体共激活因子相关疾病。

[0363] 任选地,所述类固醇受体共激活因子相关疾病是SRC-1相关疾 病。任选地,所述类固醇受体共激活因子相关疾病是SRC-2相关疾 病。任选地,所述类固醇受体共激活因子相关疾病是SRC-3相关疾 病。

[0364] 在一些实施方案中,所述类固醇受体共激活因子相关疾病是癌症。 任选地,癌症是预后不良癌症。如本文所用,术语预后不良是指从疾 病、感染或医学病状中恢复的前景,其与阳性结果的可能性降低相关。 关于诸如癌症的疾病,不良预后可能与降低的患者存活率、减少的患 者存活时间、所述癌细胞的转移进展的更高可能性和/或所述癌细胞 的化学抗性的更高可能性相关。任选地,预后不良的癌症可以是与患 者存活率为50%或更低相关的癌症。任选地,预后不良的癌症可以是与诊断后五年或更短的患者存活时间相关的癌症。在一些实施方案中, 癌症是侵袭性癌症。

[0365] 任选地,癌症是与相同细胞类型的非癌细胞相比具有增加的 SRC-1、SRC-2和/或SRC-3表达的癌症。任选地,癌症是膀胱癌、 脑癌、乳腺癌、支气管癌、结肠直肠癌(例如,结肠癌、直肠癌)、宫 颈癌、软骨肉瘤、子宫内膜癌、胃肠癌、胃癌、泌尿生殖系统癌症、 头颈癌、肝癌、肝细胞癌、白血病、肝癌、肺癌、淋巴瘤、皮肤黑色素瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、皮肤癌、睾丸癌、甲状腺 癌或子宫癌。任选地,癌症是影响一个或多个以下部位的癌症:口腔 和咽(例如,舌、口、咽或其他口腔);消化系统(例如,食道、胃、小 肠、结肠、直肠、肛门、肛管、肛门直肠、肝和肝内胆管、胆囊和其 他胆道、胰腺或其他消化器官);呼吸系统(例如,喉、肺和支气管, 或其他呼吸器官);骨骼和关节;软组织(例如,心脏);皮肤(例如,皮肤或其他非上皮皮肤的黑色素瘤);乳房;生殖系统(例如,子宫颈、 子宫体、卵巢、外阴、阴道和其他女性生殖器区域、前列腺、睾丸、 阴茎和其他男性生殖器区域);泌尿系统(例如,膀胱、肾和肾盂以及 输尿管和其他泌尿器官);眼睛和眼眶;脑和其他神经系统;内分泌系统(例如,甲状腺和其他内分泌);淋巴瘤(例如,霍奇金淋巴瘤和非 霍奇金淋巴瘤);骨髓瘤;或白血病(例如,急性淋巴细胞性白血病、 慢性淋巴细胞性白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病或其 他白血病)。

[0366] 任选地,乳腺癌是三阴性乳腺癌。如本文所用,三阴性乳腺癌 (TNBC)是指乳腺癌的亚型,其缺乏雌激素受体(ER)和孕酮受体(PR) 的可检测的蛋白质表达和HER2蛋白过度表达的缺失。换言之,TNBC 是指指乳腺癌的免疫表型,其对ER、PR和HER2为免疫学阴性。

[0367] 任选地,癌症是成胶质细胞瘤。在一些实例中,成胶质细胞瘤是 多形性成胶质细胞瘤。任选地,多形性成胶质细胞瘤是儿童多形性成 胶质细胞瘤。治疗成胶质细胞瘤的方法包括向受试者施用如本文所述 的化合物。任选地,治疗成胶质细胞瘤的方法包括抑制受试者的成胶 质细胞瘤细胞的生长的方法。

[0368] 在一些实施方案中,所述类固醇受体共激活因子相关疾病是代谢 病症(例如,肥胖症、糖尿病和遗传病症)。在一些实施方案中,所述 类固醇受体共激活因子相关疾病是人免疫缺陷病毒(HIV)。任选地, HIV是HIV 1型(HIV-1)。任选地,HIV是HIV 2型(HIV-2)。任选地, 类固醇受体共激活因子相关疾病是神经变性疾病。任选地,类固醇受 体共激活因子相关疾病是炎性疾病。在一些实施方案中,类固醇受体 共激活因子相关疾病是如在Dasgupta等人,Annu Rev Med.,65:279-292(2014)中描述的疾病,所述文献以引用的方式并入本文。

[0369] 治疗或预防受试者的SRC相关疾病(例如癌症)的方法还可包括 向所述受试者施用一种或多种另外的药剂。一种或多种另外的药剂和 本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或前药可以任何顺序施用, 包括伴随、同时或顺序施用。顺序施用可间隔最多数天的时间间隔施 用。所述方法还可包括一种或多种另外的药剂和/或本文所述的化合 物或其药学上可接受的盐或前药的不止单次施用。施用一种或多种另 外的药剂和本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或前药可通过相同或不同途径并且同时或顺序。.

[0370] 另外的治疗剂包括但不限于,化学治疗剂、抗抑郁剂、抗焦虑剂、 抗体、抗病毒剂、类固醇和非类固醇类抗炎剂、常规免疫治疗剂、细 胞因子、趋化因子和/或生长因子。

[0371] 化学治疗剂是有效抑制或阻止异常生长细胞的生长的化合物或 组合物。因此,这种药剂可治疗性地用于治疗癌症以及由异常细胞生 长标记的其他疾病。化学治疗化合物的说明性实例包括但不限于贝沙 罗汀、吉非替尼、埃罗替尼、吉西他滨、紫杉醇、多西他赛、托泊替 康、伊立替康、替莫唑胺、卡莫司汀、长春瑞滨、卡培他滨、甲酰四氢叶酸、奥沙利铂、

贝伐单抗、西妥昔单抗、帕尼单抗、硼替佐米、 奥利默森、六甲嘧胺、异环磷酰胺、CPT-11、deflunomide、放线菌酮、 达卡巴嗪、天冬酰胺酶、米托坦、硫酸长春碱、卡铂、秋水仙碱、依托泊苷、美法仑、6-巯基嘌呤、替尼泊苷、长春碱、抗生素衍生物(例 如蒽环类药物如阿霉素、脂质体阿霉素和己烯雌酚阿霉素,博来霉素, 道诺霉素和更生霉素);抗雌激素(例如,他莫昔芬);抗代谢药(例如, 氟尿嘧啶(FU)、5-FU、甲氨蝶呤、氟尿苷、干扰素α-2B、谷氨酸、普卡霉素、巯嘌呤和6-硫鸟嘌呤);细胞毒性剂(例如,卡莫司汀、BCNU、 洛莫司汀、CCNU、胞嘧啶阿拉伯糖苷、环磷酰胺、雌莫司汀、羟基脲、丙卡巴肼、丝裂霉素、白消安、顺铂、长春新碱和硫酸长春新碱); 激素(例如,甲羟孕酮、雌莫司汀磷酸钠、乙炔雌二醇、雌二醇、醋 酸甲地孕酮、甲基睾酮、二乙基己烯雌酚二磷酸酯、氯烯雌醚和睾内 酯);氮芥衍生物(例如美法仑(mephalen)、苯丁酸氮芥、二氯甲基二 乙胺(氮芥)和噻替哌);以及类固醇(例如,倍他米松磷酸钠)。

[0372] 任何上述治疗剂都可以与本文所述的组合物的任何组合使用。组 合同时(例如,作为混合物)、分开但同时(例如,通过分开的静脉内线 进入同一受试者)或顺序施用(例如,首先施用化合物或药剂之一,然后施用第二种)。因此,术语组合用于指两种或更多种药剂的伴随、同时或顺序施用。

[0373] 任选地,如本文所述的化合物或治疗剂可与放射疗法、免疫疗法、 基因疗法或外科手术组合施用。

[0374] 如本文所述的方法和组合物适用于预防性和治疗性治疗。对于 预防性使用来说,在发作之前(例如,在类固醇受体共激活因子相关 疾病的明显体征之前)、早期发作期间(例如,在类固醇受体共激活因 子相关疾病的初始体征和症状)或在发展类固醇受体共激活因子相关 疾病之后向受试者施用治疗有效量的如本文所述的化合物和组合物 或其药学上可接受的盐。预防性施用可在显现类固醇受体共激活因子 相关疾病的症状之前的数天至数年发生。治疗性治疗涉及在确诊类固醇受体共激活因子相关疾病之后向受试者施用治疗有效量的如本文 所述的化合物和组合物或其药学上可接受的盐。

[0375] 本文所述的化合物还适用于调节细胞中的类固醇共激活因子蛋 白。调节细胞中的类固醇受体共激活因子蛋白的方法包括使细胞与有 效量的一种或多种如本文所述的化合物接触。任选地,类固醇受体共 激活因子蛋白是SRC-1、SRC-2或SRC-3中的一种或多种。任选地, 所述接触在体内进行。任选地,所述接触在体外进行。

[0376] 本文用于预防性和治疗性治疗的方法任选地包括选择患有类固 醇受体共激活因子相关疾病或处于发展类固醇受体共激活因子相关 疾病风险的受试者。技术人员可使用例如各种预后和诊断方法进行这 样的确定,包括例如疾病或病状的个人或家族史,临床测试(例如,成像、活组织检查、基因测试)等。任选地,本文的方法可用于预防 缓解的受试者(例如,先前患有癌症的受试者)中癌症的复发。

[0377] V.药盒

[0378] 本文中还提供用于治疗或预防受试者的癌症的药盒。药盒可包括 本文所述的任何化合物或组合物。例如,药盒可包括式I、式II、式 III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX、式X、式XI、 式XII、式XIII和式XIV的化合物,一种或多种其互变异构体或其 混合物。药盒还可包括一种或多种另外的药剂,如一种或多种化学治疗剂。药盒可包括本文所述的任何化合物或组合物的口服制剂。药盒 可包括本文所述的任何化合物或组合物的静脉内制

剂。药盒可另外包 括药盒的使用说明(例如,用于治疗受试者的说明书)、容器、用于施 用化合物或组合物的装置(例如注射器)和/或载体。

[0379] 如本文所用,术语治疗(treatment)、治疗(treat)或治疗(treating)是 指减轻疾病或病状的一种或多种症状的方法。因此,在所公开的方法 中,治疗可指疾病或病状的一种或多种症状的严重性降低10%、20%、 30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%。例如,如果受 试者的疾病的一种或多种症状或体征(例如,肿瘤的大小或肿瘤生长 速率)与对照相比减轻10%,则认为治疗疾病的方法是治疗。如本文 所用,对照是指未治疗的病状(例如,未用本文所述的化合物和组合物治疗的肿瘤细胞)。因此,减轻可以是与天然或对照水平相比,10%、 20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%或10%与 100%之间的任何百分比的减轻。应理解,治疗不一定是指治愈或完 全消除疾病、病状或疾病或病状的症状。

[0380] 如本文所用,术语预防(prevent)、预防(preventing)和预防 (prevention)疾病或病症是指在受试者开始显示疾病或病症的一种或 多种症状之前或几乎同时发生的行为,例如施用组合物或治疗剂,其 抑制或延迟疾病或病症的一种或多种症状的发作或严重程度。

[0381] 如本文所用,提及减轻、减少或抑制包括与对照水平相比,10%、 20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更大的变化。这 些术语可包括但不一定包括完全消除。

[0382] 如本文所用,受试者是指哺乳动物和非哺乳动物。哺乳动物包括 例如人;非人灵长类动物,例如猿和猴;牛;马匹;绵羊;大鼠;小 鼠;猪;以及山羊。非哺乳动物包括例如鱼和鸟。

[0383] 贯穿本申请,引用了各种出版物。这些出版物的公开内容特此以 引用的方式整体并入本申请中。

[0384] 以下实施例意图进一步说明本文所述的方法和组合物的某些方 面,而非意图限制权利要求的范围。

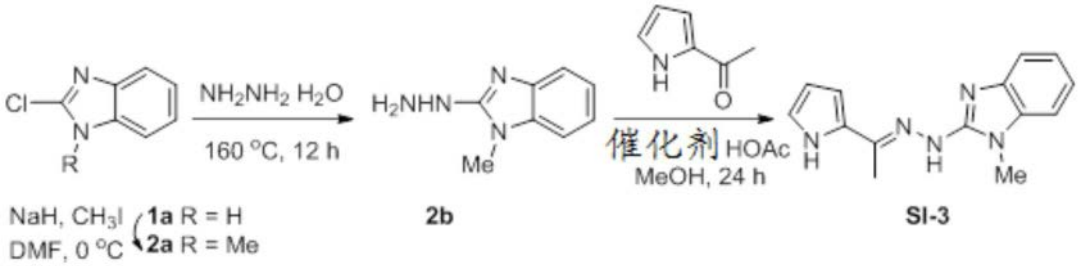
[0385] 实施例

[0386] 实施例1:化合物的合成

[0387] 除非另有说明,否则所有化学品均购自Sigma-Aldrich(Milwaukee, WI)或AlfaAesar(WardHill,MA)。所有其他溶剂和试剂无需进一步纯 化如所获得使用。通过Varian 400-MR光谱仪(Palo Alto,CA)上的^{1}H-NMR来表征化合物。化学位移(δ)参考溶剂信号[^{1}H NMR: DMSO-d6(2.50)]以ppm给出。使用Cary 60UV-Vis光谱仪在10×10 mm石英比色皿中进行UV-Vis测量。在Teledyne ISCO CombiFlash Rf 200上进行快速色谱。在Agilent质谱仪(6130单四极)上测量ESI质谱。

[0388] 根据以下描述的方法制备如本文所述的化合物。在一些情况下, 合成的化合物作为互变异构体混合物存在。

[0389] 化合物SI-3的合成:

[0390] 

[0391] 向2-氯-1H-苯并[d]咪唑(916mg,6mmol)于10mL无水DMF中的冷却至0℃溶液以小份小心添加NaH(240mg,10.8mmol)。将混合 物在此温度下搅拌15分钟。然后,在连续搅拌下添加甲基碘(0.41mL, 6.6mmol)持续另外15分钟。当薄层色谱(TLC)显示完全转化时,将 混合物倒入60mL水中并沉淀出白色固体。通过过滤收集沉淀物并在 真空中干燥以获得2a 650mg(65%)的呈白色固体的纯产物。^{1}HNMR (400MHz,DMSO-d_6)δ7.62-7.54(m,2H),7.34-7.27(m,1H),7.27- 7.20(m,1H),3.80(s,3H)。

[0392] 将2-氯-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑(2a;650mg,3.90mmol)在具有4 mL水合肼的密封管中在160℃下加热12小时。在冷却至室温后,过滤沉淀物并用水洗涤数次且干燥以得到呈灰色固体的化合物2b(230 mg,36%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.79(s,1H),7.29-7.21(m,1H),7.20-7.13(m,1H),7.01-6.91(m,2H),4.26(s,2H), 3.46(s,3H)。

[0393] 使2-乙酰吡啶(0.16mL,1.418mmol)和肼2b(230mg,1.418mmol) 在含有2滴乙酸的甲醇中的混合物在室温下反应72小时。除去溶剂。 用甲醇重结晶得到SI-3(290mg,77%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ 10.78(s,1H),7.22(d,J=7.6Hz,1H),7.12(t,J=7.6Hz,1H),7.08- 7.03(m,1H),6.82(s,1H),6.75(d,J=8.0Hz,1H),6.10-6.00(m,2H), 3.50(s,3H),2.22(s,3H)。

[0394] 化合物SI-4至SI-8的合成:

[0395] SI-4至SI-8的合成遵循与针对SI-3所述的类似程序。

[0396] SI-4:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.10-6.96(m,5H),6.87(s, 1H),3.95(s,3H),3.52(s,3H),2.54(s,3H)。

[0397] SI-5(Z,E混合物(4:6)):^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.77(s, 0.6×1H),9.44(s,0.4×Z1H),7.66(s,1H),7.23-7.18(m,1H),7.15- 6.91(m,4H),3.55(s,0.6×3H),3.43(s,0.4×3H),2.50(s,3H)。

[0398] SI-6:^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.79(br s,1H),7.82(d,J=3.2 Hz,1H),7.22(d,J=3.2Hz,1H),7.18-6.95(m,4H),3.57(s,3H),2.57(s,3H)。

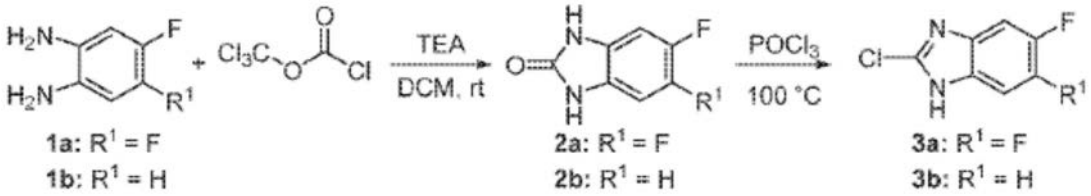
[0399] SI-7:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.01(s,1H),7.44(s,1H),7.10 -6.91(m,4H),6.70(d,J=3.2Hz,1H),6.47-6.38(m,1H),3.60(s, 3H),2.42(s,3H)。

[0400] SI-8:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.33(br s,1H),7.25-7.19 (m,2H),7.15-6.96(m,5H),3.62(s,3H),2.48(s,3H)。

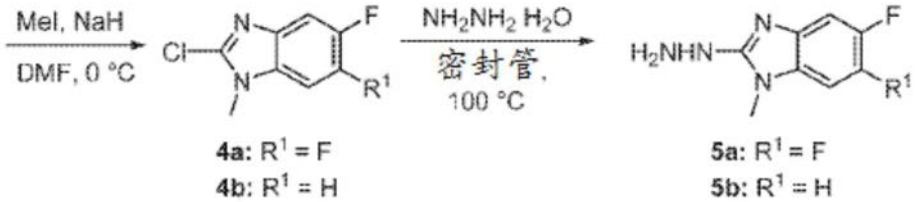
[0401] 化合物SI-9至SI-21的合成:

[0402] 通过使肼(5a、5b或5c)与酮(6a、6b、6c或6d)反应来制备化合物 SI-9至SI-21。在一些情况下,合成的化合物作为互变异构体混合物 存在。以下详述用于制备肼和使肼与酮反应的程序。

[0403] 肼5b的合成:



[0404]



[0405] 在0℃至5℃下,向4-氟苯-1,2-二胺1b(1.39g,11.0mmol)和三 乙胺(3.26mL,23.2mmol)于二氯甲烷(20mL)中的溶液逐滴添加双光 气溶液(0.69mL,5.72mmol)于二氯甲烷(5mL)中的溶液。将所得悬 浮液在室温下搅拌2小时并过滤。将收集的白色固体用水洗涤并干燥 以得到化合物2b(1.56g,93%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.73 (s,1H),10.61(s,1H),6.97-6.81(m,1H),6.74(m,2H);MS(ESI):m/z 153.1[M+1]$^+$。

[0406] 将5-氟-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮2b(1.562g,10.3mmol)于磷酰氯(14mL,154.5mmol)中的溶液在100℃下加热18小时。将反 应混合物冷却至室温并在真空中蒸发过量的$POCl_3$。将残余物用饱和 $NaHCO_3$溶液(10mL)中和并用EtOAc(3x 20mL)萃取。将有机相用盐 水洗涤且然后经$MgSO_4$干燥、过滤且在减压下浓缩以得到2-氯-6-氟 -1H-苯并[d]咪唑3b(1.552g,88%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 7.51(s,1H),7.34(d,J=7.6Hz,1H),7.08(m,1H);MS(ESI):m/z 171.0 [M+1]$^+$。

[0407] 在0℃下向NaH(546mg,于矿物油中的60%分散液)于DMF(10 mL)中的溶液添加DMF(10mL)中的2-氯-6-氟-1H-苯并[d]咪唑3b (1.552g,9.09mmol)。将混合物在此温度下再搅拌15分钟。然后加 入甲基碘(0.74mL,11.8mmol)并继续搅拌另外15分钟。当TLC显 示完全转化时,将混合物倒入60mL水中并用EtOAc萃取化合物。将有机相用盐水洗涤,且然后经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速色谱使用(己烷/乙酸乙酯=10:1至4:1)纯化残余物以得到化 合物4b(1.37g,82%)。1:1混合物,z^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 7.62(d,J=7.8Hz,1H),7.59(d,J=8.5Hz,1H),7.55(d,J=9.2Hz, 1H),7.43(d,J=9.6Hz,1H),7.19(t,J=9.4Hz,1H),7.10(t,J=9.4Hz, 1H),3.79(s,3H),3.77(s,3H);MS(ESI):m/z 185.0[M+1]$^+$。

[0408] 将化合物4b(771mg,4.18mmol)于水合肼(5mL)中的混合物在 100℃下在密封管中加热12小时。在冷却至室温后,滤出沉淀物,用 水洗涤数次且干燥以得到化合物5b(670mg,89%)。^{1}H NMR(400 MHz,DMSO-d_6)δ7.19(dd,J=8.4,4.8Hz,1H),7.13(dd,J=8.4,4.8 Hz,1H),7.10(d,J=10.0Hz,1H),7.03(d,J=10.0Hz,1H),6.79(d,J= 10.0Hz,1H),6.74(d,J=9.2Hz,1H),4.28(s,2H),4.28(s,2H),3.46(s, 3H),3.46(s,3H);MS(ESI):m/z 181.1[M+1]$^+$。

[0409] 肼5a的合成:

[0410] 根据以上针对肼5b的程序来制备化合物5a。

[0411] 2a:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.77(s,1H),6.98(t,J=8.8 Hz,1H),MS(ESI):m/z

$[M+1]^+$。

[0412] 3a:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.68-7.52(m,2H),MS (ESI):m/z 189.0$[M+1]^+$。

[0413] 4a:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.47(dd,J=10.4,7.2Hz,1H), 7.10(dd,J=9.6,6.8Hz,1H),3.76(s,3H);MS(ESI):m/z 203.0$[M+1]^+$。

[0414] 5a:^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.94(s,1H),7.33(dd,J=10.8, 7.2Hz,1H),7.23(dd,J=11.6,7.2Hz,1H),4.28(s,2H),3.45(s,3H); MS(ESI):m/z 199.1$[M+1]^+$。

[0415] 肼与酮的反应形成化合物SI-9至SI-21:

[0416] 

[0417] 一般方法:在室温下向肼5(0.2mmol)和酮6(0.21mmol)于甲醇 (2mL)中的混合物添加乙酸(2.4mg,0.04mmol)。将混合物在此温度 下再搅拌12小时。除去溶剂,并使用(DCM/EtOH=20:1至10:1)通 过快速色谱纯化残余物以得到SI化合物。

[0418] SI-9:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.14(s,1H),8.54(d,J= 4.4Hz,1H),8.41(d,J=6.8Hz,1H),7.77(t,J=7.2Hz,1H),7.47- 7.33(m,1H),7.33-7.23(m,1H),7.10-6.98(m,1H),3.43(s,3H), 2.40(s,3H);MS(ESI):m/z 302.1$[M+1]^+$。

[0419] SI-10:^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.14(s,1H),8.81(s,1H), 8.82(s,1H),7.49-7.30(m,2H),7.10(dd,J=9.2,8.0Hz,1H),3.46(s, 3H),2.44(s,3H);MS(ESI):m/z 303.1$[M+1]^+$。

[0420] SI-11:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.47(s,1H),9.12(s,1H), 8.71(d,J=5.2Hz,1H),8.41(s,1H),7.48(t,J=8.8Hz,1H),7.13(t,J= 8.0Hz,1H),3.49(s,3H),2.36(s,3H);MS(ESI):m/z 303.1$[M+1]^+$。

[0421] SI-12:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.20(s,1H),8.60- 8.40(m,2H),7.74(td,J=8.8,2.8Hz,1H),7.46-7.32(m,1H),7.11- 6.97(m,1H),3.43(s,3H),2.39(s,3H);MS(ESI):m/z 320.1$[M+1]^+$。

[0422] SI-14:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.57(d,J=4.4Hz,1H),8.02 -7.82(m,1H),7.62(t,J=7.6Hz,1H),7.22-7.10(m,1H),6.99- 6.74(m,2H),6.74-6.66(m,1H),3.60(s,0.5*3H),3.56(s,0.5*3H), 2.53(s,3H);MS(ESI):m/z 284.1$[M+1]^+$。

[0423] SI-15:^{1}HNMR(400 MHz,DMSO-d_6)δ11.04(s,1H),8.81(s,1H), 8.80(s,1H),7.36(m,1H),7.14(d,J=8.4 Hz,1H),7.10-6.71-6.90 (m,1H),6.85-6.72(m,1H),3.46(s,3H),2.43(s,3H);MS(ESI):m/z 285.1$[M+1]^+$。

[0424] SI-16:^{1}HNMR(400 MHz,DMSO-d_6)δ11.50(s,0.54*1H),11.38 (s,0.45*1H),9.11(s,1H),8.70(d,J=5.6 Hz,1H),8.44(s,1H),7.27- 7.19(m,1H),7.13-6.92(m,1H),6.91-6.81(m,1H),3.50(s,3H), 2.36(s,3H);MS(ESI):m/z 285.1$[M+1]^+$。

[0425] SI-17:^{1}H NMR(400 MHz,DMSO-d_6)δ11.24(s,0.5*1H),11.10 (s,0.5*1H),8.62-8.45(m,2H),7.80-7.65(m,1H),7.14(d,J=8.8 Hz,1H),7.07-6.85(m,1H),6.95-6.71(m,1H),3.45(s,3H),2.39(s, 3H);MS(ESI):m/z 302.1[M+1]$^+$。

[0426] SI-19:^{1}HNMR(400 MHz,$CDCl_3$)δ11.31(br s,1H),8.73(s,1H), 8.72(s,1H),7.14(t,J=4.8 Hz,1H),7.09(d,J=7.2 Hz,1H),7.07- 7.03(m,2H),7.03-6.94(m,2H),3.59(s,3H),2.59(s,3H);MS(ESI): m/z 267.1[M+1]$^+$。

[0427] SI-20:^{1}HNMR(400 MHz,DMSO-d_6)δ11.40(s,1H),9.10(s,1H), 8.68(d,J=5.2 Hz,1H),8.47(d,J=5.2 Hz,1H),7.29-7.22(m,1H), 7.20-7.14(m,1H),7.11-7.03(m,2H),3.52(s,3H),2.36(s,3H); MS(ESI):m/z 267.1[M+1]$^+$。

[0428] SI-21:^{1}H NMR(400 MHz,DMSO-d_6)δ11.12(s,1H),8.56(dd,J =8.8,4.8 Hz,1H),8.50(d,J=2.8 Hz,1H),7.72(td,J=8.8,2.8 Hz,1H), 7.17(d,J=6.4 Hz,1H),7.13-7.09(m,1H),7.04-6.99(m,1H),6.99 -6.94(d,1H),3.46(s,3H),2.40(s,3H);MS(ESI):m/z 284.1[M+1]$^+$。

[0429] 实施例2:类固醇受体共激活因子的小分子调节剂

[0430] 本文描述了类固醇受体共激活因子的一类新的小分子调节剂(即 抑制剂和刺激剂),其可用于治疗神经和代谢病症、炎性疾病和癌症。

[0431] SI化合物在癌细胞系中有效

[0432] 如实施例1中所描述合成本文所述的化合物。在MDA-MB-468、BT-474和MCF-7细胞中通过孵育一系列浓度的相应化合物72小时 来测量IC_{50}值。结果在表1中示出。

[0433] 表1

[0434]

化合物	MDA-MB-468	BT-474	MCF-7
SI-3	NA*		
SI-4	NA*		
SI-5	NA*		
SI-6	++		
SI-7	NA*		
SI-8	NA*		
SI-9		+++	
SI-10		+++	+++
SI-11		+++	+++
SI-12		+++	+++
SI-14		+++	+++
SI-15		+++	+++
SI-16		+++	+++
SI-17		+++	+++
SI-19		+++	+++
SI-20		+++	+++
SI-21		+++	+++

[0435] 在MDA-MB-468细胞中通过孵育一系列浓度的相应化合物72小 时来测量某些化合

物的EC_{50}值。结果在表2中示出。

[0436] 表2

[0437]

化合物	MDA-MB-468
SI-B-01	NA*
SI-C-01	++
SI-D-01	++
SI-E-01P	++
SI-F-01	NA*
SI-H-01	NA*
SI-I-01	NA*

[0438]

[0439] 在表1和2中,“-“表示IC_{50}或EC_{50}值大于10μM;“+”表示IC_{50}或EC_{50}值大于1μM至10μM;“++”表示IC_{50}或EC_{50}值为0.1μM至 1μM;并且“+++”表示IC_{50}或EC_{50}值小于0.1μM。此外,在表1和2 中,“*”表示在500nM的化合物浓度下未观察到明显细胞死亡。

[0440] SI化合物调控SRC的固有转录活性

[0441] 研究了本文所述的SI化合物对SRC-1、SRC-2和SRC-3的固有 转录活性的影响。用pGL5-LUC报道子以及pBIND和pBIND-SRC-1、 pBIND-SRC-2、pBIND-SRC-3的表达载体瞬时转染HeLa细胞,然后 用不同浓度的SI化合物处理24小时。测试了如本文所述的化合物(包 括SI-9、SI-10、SI-11、SI-12、SI-14、SI-15、SI-16、SI-17、SI-19、 SI-20和SI-21)抑制图1中SRC-1、SRC-2和SRC-3的固有转录活性 的能力。一些化合物(包括SI-3、SI-4、SI-5、SI-6、SI-7和SI-8)能够在某些剂量下刺激SRC-3固有活性(图2)。

[0442] 实施例3:

[0443] SI-12在胰腺癌、肺癌、脑癌和黑色素瘤癌症中进行了测试。以下描述胰腺肿瘤治疗的代表性实例。将稳定表达荧火虫荧光素酶细胞的Panc-1细胞(Panc-1-Luc,0.5×10^6个细胞/小鼠)注射到SCID小鼠的胰尾中(6-7周)。基于荧光素酶成像将小鼠随机分成两组(n = 8只/组)。在肿瘤接种后8天,两组每周施用SI-12 (10 mg/kg,ip注射,每日一次)或等体积的媒介物对照5次。基于荧光素酶成像和每周体重监测肿瘤生长和全身毒性。在处理8周后处死小鼠。SI-12处理显著延迟胰腺肿瘤生长(图3(A)和3(C)),同时导致最小的体重损失(图3(B))。在实验结束时,收获肿瘤并称重。SI-12处理的小鼠中的平均肿瘤重量是媒介物处理的对应物的约30% (图3(D))。

[0444] 为了测试SI-12是否在体内引起SRC-3下调,通过免疫组织化学(IHC)测量肿瘤组织的SRC-3水平。对从对照组和SI-12处理组收集的多个肿瘤组织(N>3)进行加工,并用抗SRC-3抗体或抗Ki-67抗体进行免疫组织化学染色。如图3(E)中所示,SI-12处理的肿瘤组织中的SRC-3水平(深色)显著低于媒介物处理的对照组。还对细胞增殖标记物Ki-67进行了免疫化学分析。SI-12处理的肿瘤组织具有显著更少的Ki-67阳性细胞(具有深色染色的细胞,图3(E))。基于这些数据,SI-12通过抑制SRC-3显著抑制胰腺肿瘤生长。

[0445] 还测试了SI-12破坏激酶活性的能力。使用激酶-Glo发光激酶测 定系统(Promega;Madison,WI)在一组24种激酶上测试了化合物的作 用。测试了浓度为1000nM、50nM和5nM的SI-12在测定系统中干 扰重组激酶的能力。将在SI-12存在下的ATP至ADP转化

的量与 DMSO媒介物对照进行比较。表3中所示的值表示与DMSO媒介物 对照相比的激酶活性的百分比。在这种生物化学测定系统中,SI-12 对激酶活性具有最小影响(参见表3)。

[0446] 表3

[0447]

激酶	1000 nM	50 nM	5 nM
AKT1	–	–	–
PKCa	–	–	–
ROCK1	+	+	+
Aurora A	–	–	–
CK2a 1	–	–	–
IKKb	+++	+++	++
CK1a 1	–	–	–
CK1y1	–	–	–
FGFR1	–	–	+

[0448]

CDK2/细胞周期蛋白 E1	–	–	–
JAK3	+	+	–
GSK3B	–	–	–
LCK	–	–	–
P38A	–	–	–
SYK	–	–	–
AMPK A1/B1/G2	–	–	–
MINK1	–	–	–
CAMK4	–	–	–
PAK1/CDC42	–	–	–
CHK1	–	–	–
IRAK4	–	–	–
DAPK1	–	–	–
TAK1-TAB1	–	–	–
MAPKAPK2	–	–	–

[0449] 在表3中,“-“表示小于20％抑制;“+”表示20％至40％抑制;“++” 表示40％至60％抑制;并且“+++”表示大于60％抑制。

[0450] 图4示出SI-12可抑制MDA-MB-231异种移植物模型中的肿瘤 生长。在MDA-MB-231模型中评估了SI-12,其中用荧光素酶表达载 体稳定转染MDA-MB-231肿瘤细胞。使裸小鼠植入2.5x 10^5个肿瘤 细胞到裸小鼠的清除乳腺脂肪垫中。通过在五周时间内对小鼠进行荧 光素酶成像来追踪对照和SI-12处理的动物(4mg/kg,每周5次)中的肿瘤进展。通过全身荧光素酶成像显示,SI-12降低了原发肿瘤部位 和MDA-MB-231转移至肺部的位点处的荧光素酶表达(图4)。

[0451] 随附的权利要求书的化合物和方法的范围不受限于本文中描述 的特定化合物和方法,本文中描述的化合物和方法意图作为权利要求 书的几个方面的说明,并且功能等效的任何化合物和方法都在本公开 的范围内。除了本文中示出和描述的化合物和方法之外,所述化合物 和方法的各种修改意图属于随附权利要求书的范围。此外,虽然仅具体描述了这些化合物和方法的某些代表性化合物、方法和方面,但其 他化合物和方法也意图属于所附权利要求的范围。因此,本文中可明 确地提及步骤、要素、组分或成分的组合;然而,即使不明确说明, 也包括步骤、要素、组分和成分的所有其他组合。

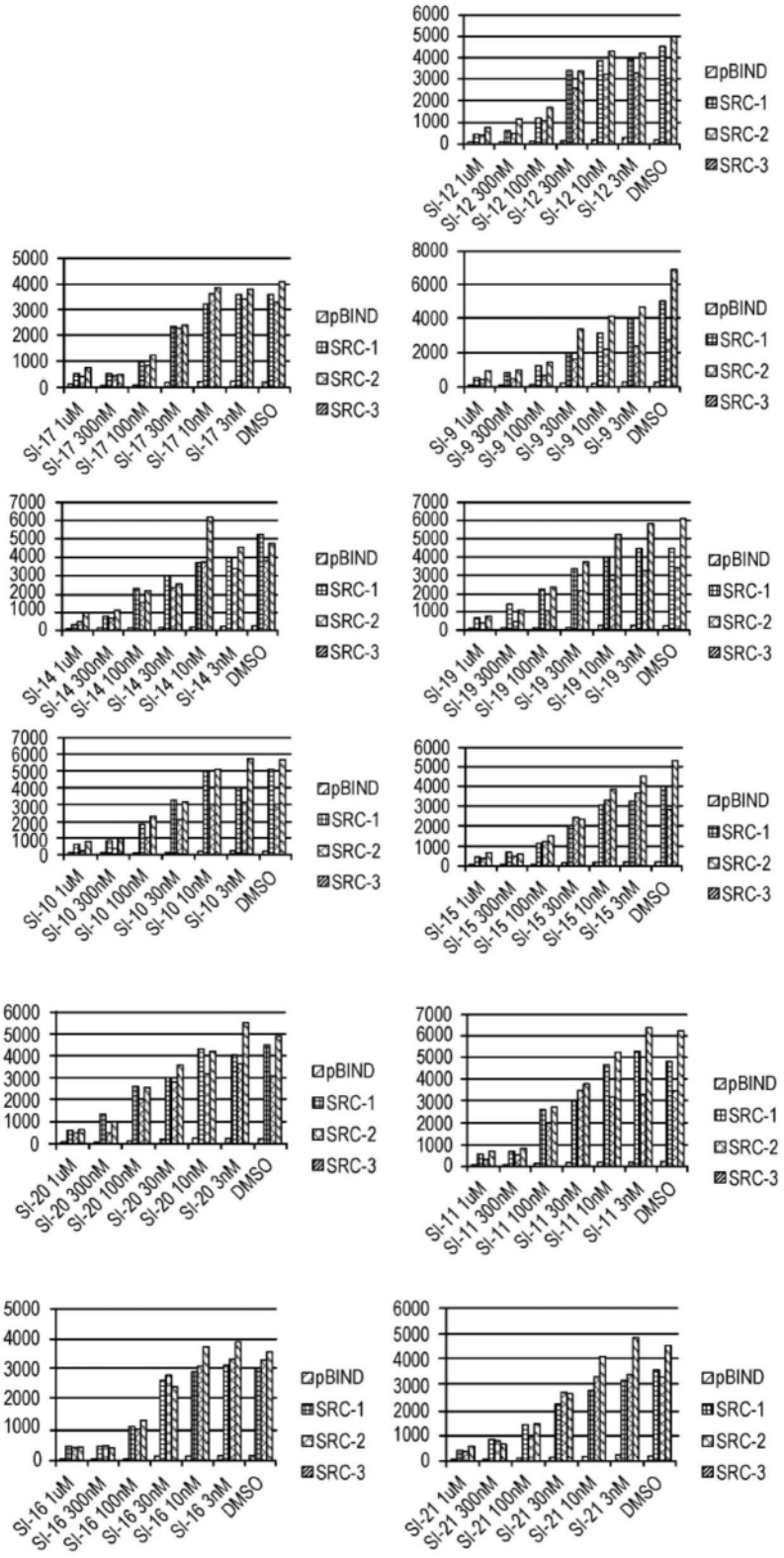

pBIND
SRC-1
SRC-2
SRC-3
SI-12 1uM
SI-12 300nM
SI-12 100nM
SI-12 30nM
SI-12 10nM
SI-12 3nM
DMSO
SI-17 1uM
SI-17 300nM
SI-17 100nM
SI-17 30nM
SI-17 10nM
SI-17 3nM
SI-9 1uM
SI-9 300nM
SI-9 100nM
SI-9 30nM
SI-9 10nM
SI-9 3nM
SI-14 1uM
SI-14 300nM
SI-14 100nM
SI-14 30nM
SI-14 10nM
SI-14 3nM
SI-19 1uM
SI-19 300nM
SI-19 100nM
SI-19 30nM
SI-19 10nM
SI-19 3nM
SI-10 1uM
SI-10 300nM
SI-10 100nM
SI-10 30nM
SI-10 10nM
SI-10 3nM
SI-15 1uM
SI-15 300nM
SI-15 100nM
SI-15 30nM
SI-15 10nM
SI-15 3nM
SI-20 1uM
SI-20 300nM
SI-20 100nM
SI-20 30nM
SI-20 10nM
SI-20 3nM
SI-11 1uM
SI-11 300nM
SI-11 100nM
SI-11 30nM
SI-11 10nM
SI-11 3nM
SI-16 1uM
SI-16 300nM
SI-16 100nM
SI-16 30nM
SI-16 10nM
SI-16 3nM
SI-21 1uM
SI-21 300nM
SI-21 100nM
SI-21 30nM
SI-21 10nM
SI-21 3nM

图1

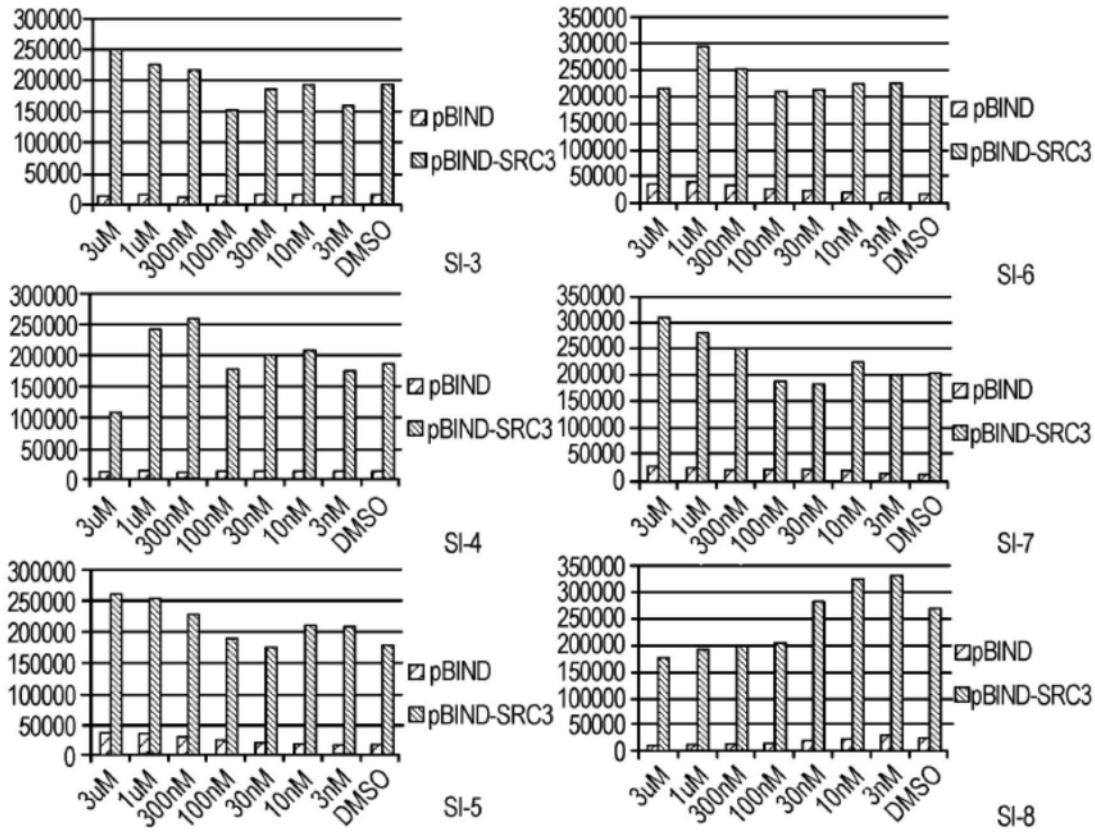

SI-3
SI-6
SI-4
SI-7
SI-5
SI-8
pBIND
pBIND-SRC3
3uM
1uM
300nM
100nM
30nM
10nM
3nM
DMSO

图2

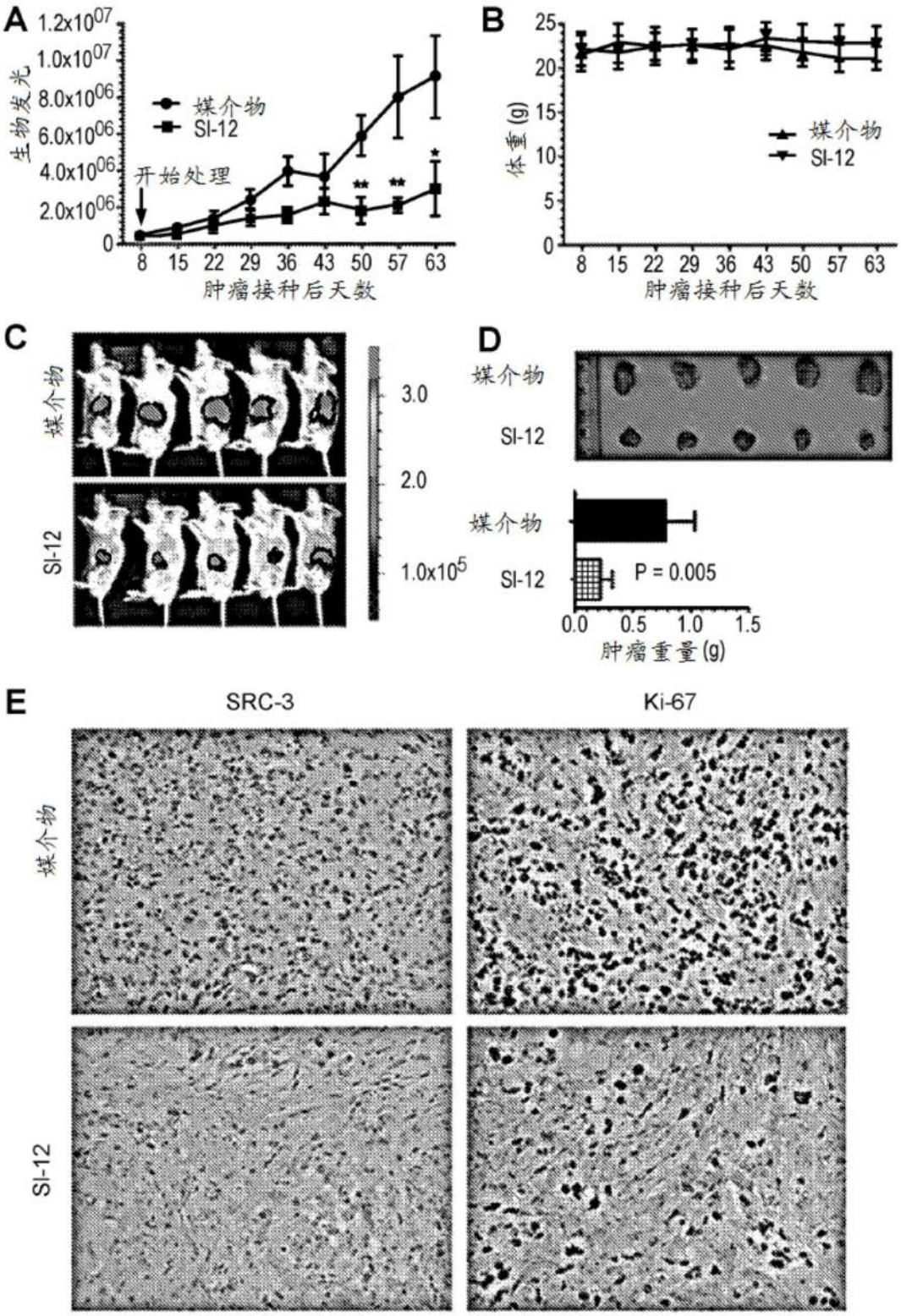

A
1.2x10^07
1.0x10^07
8.0x10^06
6.0x10^06
4.0x10^06
2.0x10^06
0
生物发光
媒介物
SI-12
开始处理
**
**
*
8 15 22 29 36 43 50 57 63
肿瘤接种后天数
B
25
20
15
10
5
0
体重(g)
媒介物
SI-12
8 15 22 29 36 43 50 57 63
肿瘤接种后天数
C
媒介物
SI-12
3.0
2.0
1.0x10^5
D
媒介物
SI-12
媒介物
SI-12
P = 0.005
0.0 0.5 1.0 1.5
肿瘤重量(g)
E
SRC-3
Ki-67
媒介物
SI-12

图3

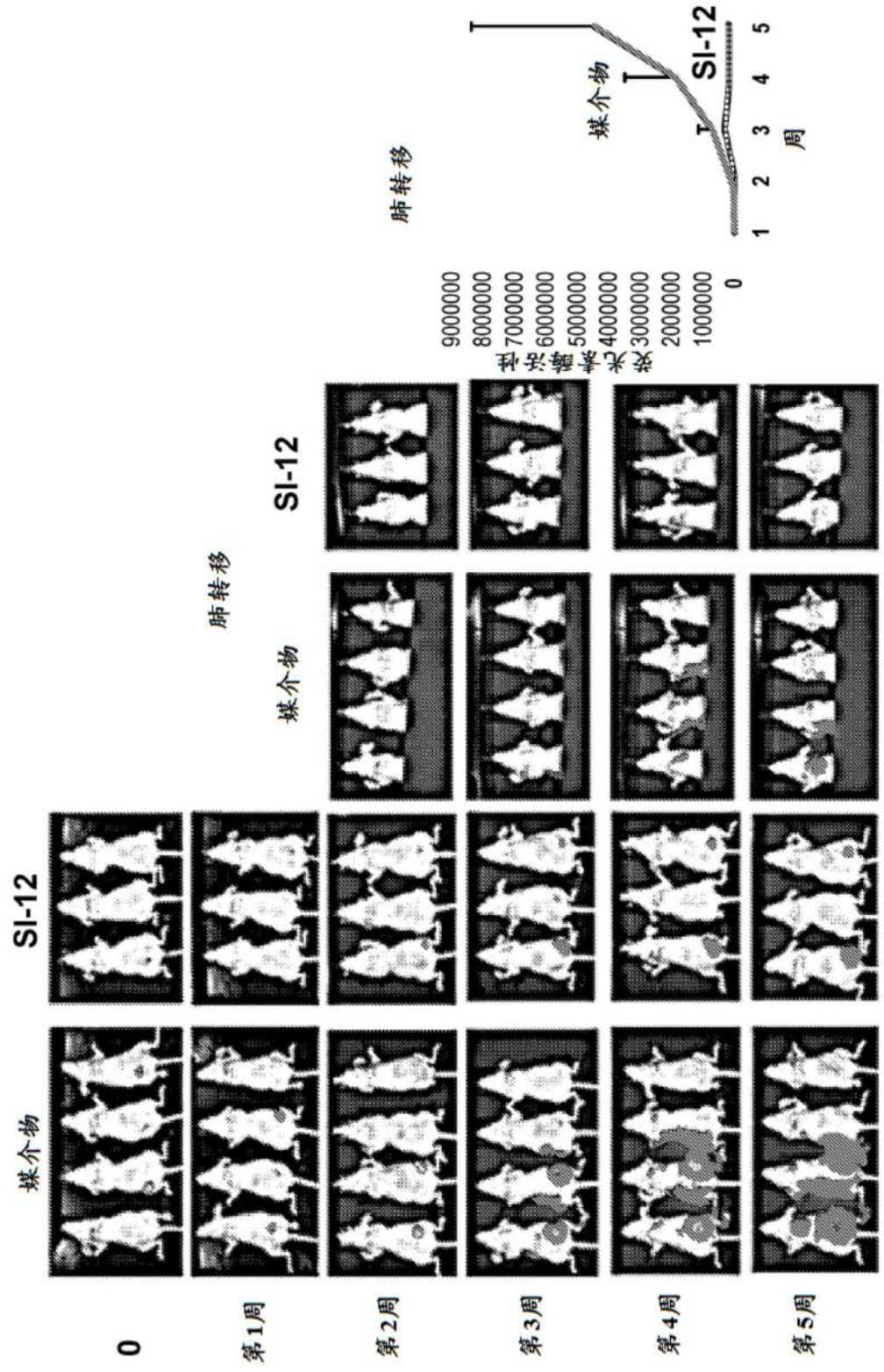

0
第1周
第2周
第3周
第4周
第5周
媒介物
SI-12
肺转移
媒介物
SI-12
肺转移
媒介物
SI-12
1 2 3 4 5
周
0
1000000
2000000
3000000
4000000
5000000
6000000
7000000
8000000
9000000

图4