



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 114569606 B

(45) 授权公告日 2024. 04. 19

(21) 申请号 202210216619.0

(22) 申请日 2017.07.26

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114569606 A

(43) 申请公布日 2022.06.03

(30) 优先权数据
62/368,707 2016.07.29 US
62/417,572 2016.11.04 US
62/422,504 2016.11.15 US
62/426,107 2016.11.23 US
62/503,238 2017.05.08 US
62/534,067 2017.07.18 US

(62) 分案原申请数据
201780059006.8 2017.07.26

(73) 专利权人 英克特诺治疗公司
地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 布莱恩·兰努蒂 卡塔优恩·杰森
詹姆斯·布拉德利·布莱特迈尔

(74) 专利代理机构 北京同达信恒知识产权代理有限公司 11291
专利代理师 黄志华 石磊

(51) Int.Cl.
A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01)
A61K 38/05 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/475 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

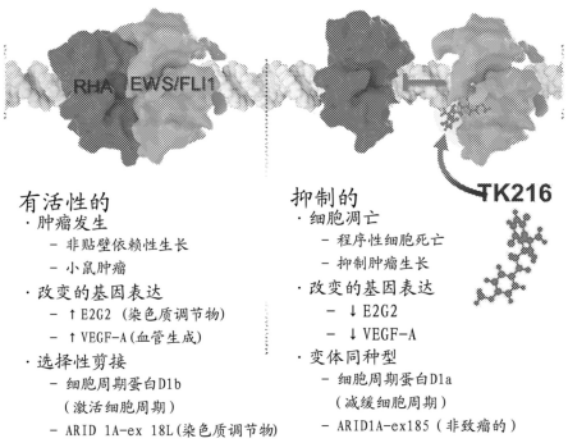
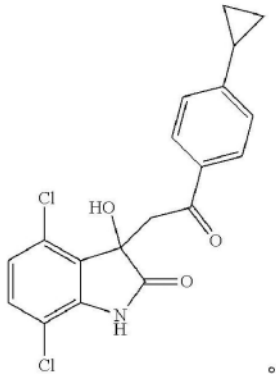
(56) 对比文件
WO 2016/057698 A1, 2016.04.14 (续)
审查员 张萌迪

权利要求书2页 说明书38页 附图16页

(54) 发明名称
吡啶酮化合物的用途

(57) 摘要
本发明涉及吡啶酮化合物的用途。提供了一种组合用于制备用于在套细胞淋巴瘤或弥漫性大B细胞淋巴瘤中产生的淋巴细胞中诱导细胞凋亡的药物的用途,所述组合包含:来那度胺;和具有以下结构的化合物、其立体异构体、或其药

学上可接受的盐:



CN 114569606 B

[接上页]

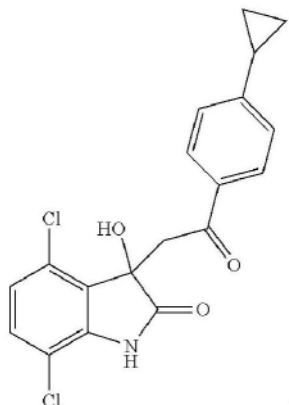
(56) 对比文件

CN 105263496 A, 2016.01.20

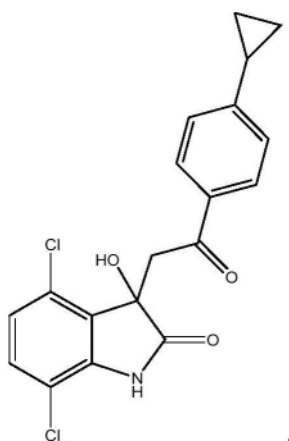
Paola Bonetti等. Deregulation of ETS1

and FLI1 contributes to the pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma.《BLOOD》.2013,第122卷(第13期),第2233-2241页.

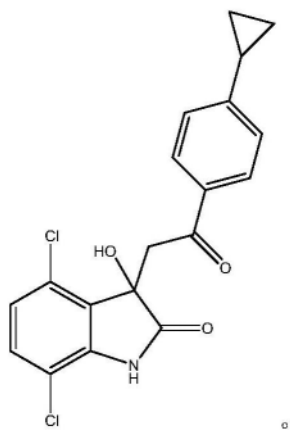
1. 一种药物组合物,所述药物组合物包含:
来那度胺;和
具有以下结构的化合物、或其药学上可接受的盐:



2. 一种组合用于制备用于在包含弥漫性大B细胞淋巴瘤中产生的淋巴细胞的细胞中诱导细胞凋亡的药物的用途,所述组合包含:
至少一种选自由硼替佐米、艾拉利司、和长春新碱组成的组的治疗剂;和
具有以下结构的化合物、或其药学上可接受的盐:



3. 根据权利要求2所述的用途,其中,所述细胞是弥漫性大B细胞淋巴瘤中产生的淋巴细胞。
4. 一种药物组合物,所述药物组合物包含:
至少一种选自由硼替佐米、艾拉利司、和长春新碱组成的组的治疗剂;和
具有以下结构的化合物、或其药学上可接受的盐:



吲哚啉酮化合物的用途

[0001] 本申请是申请日为2017年07月26日、申请号为201780059006.8、发明名称为“吲哚啉酮化合物的用途”的中国专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 提供了使用吲哚啉酮衍生物用于治疗急性髓性白血病和弥漫性大B细胞淋巴瘤的方法和组合物。

背景技术

[0003] 在十多年前,表征了存在于多种尤文肉瘤肿瘤家族(ESFT)中的EWS-FLI1转录因子。治疗尤文肉瘤(在儿童和青少年中是第二常见的骨肿瘤)的进展已改善了患有局部肿瘤的患者生存。然而,患有转移性肿瘤的患者仍然进展不佳,并且疗法带来了短期毒性和长期毒性。尤文肉瘤肿瘤家族(ESFT)的特征在于在致癌融合转录因子上产生EWS-FLI1的染色体易位,EWS-FLI1的持续表达被认为对ESFT细胞存活是至关重要的(Balamuth,NJ,Womer,RB,Lancet Oncology 11,184-192(2010))。ETS转录因子(例如FLI1和SPIB)在人淋巴瘤中反复失调(Bonetti等人,Blood 2013;Lenz等人,PNAS2008)。小分子YK-4-279抑制EWS1-FLI1融合蛋白与RHA结合,导致尤文肉瘤细胞的生长停滞和细胞凋亡(Erkizan等人,Nat Med 2009),并且之前显示YK-4-279具有体外抗淋巴瘤活性(Chung等人,AACR 2015)。

[0004] 体外研究和体内研究已经证明,抑制肿瘤蛋白EWS-FLI1与RNA解旋酶A(RHA)的结合导致ESFT细胞系增殖减少和肿瘤体积减小。EWS-FLI1缺乏酶活性,然而,RNA解旋酶A(RHA)和EWS-FLI1之间的蛋白质-蛋白质相互作用调节肿瘤发生,因此是维持肿瘤生长所必需的(Hyariye N Erkizan等人,Nature Medicine 15(7)750-756(2009))。干扰关键蛋白质相互作用的范例在治疗包括具有相似易位的肉瘤和具有MLL易位的白血病的疾病中可能是有用的((Helman LJ,Meltzer P.Mechanisms of sarcoma development,Nat Rev Cancer2003;3(9):685-94);以及Pui CH等人,N Engl J Med 2004;350(15):1535-48)。此外,无序蛋白质基于其固有的生化特性,可以是优异的治疗靶标(Cheng Y,LeGall T,Oldfield CJ等人,Trends Biotechnol 2006;24(10):435-42)。

发明内容

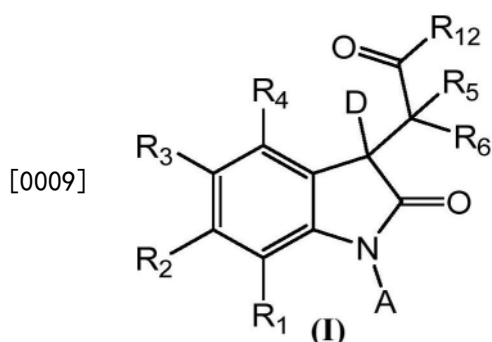
[0005] 尽管多年来针对EWS-FLI1的反义RNA和siRNA的体外和异种移植研究,但迄今为止,基于不充分的递送和稳定性,这些作为人体疗法都是不实用的。因此,需要改进的疗法以治疗疾病(例如ESFT)。

[0006] FLI-1是ETS家族转录因子的成员,该ETS家族转录因子在发育中的胚胎中通常是有活性的,但在出生后不是活性的。该转录因子家族中有29个成员,其中四个(FLI-1、ETV1、ETV4和ERG)与多种癌症有关。

[0007] 靶向抑制FLI1、ETV1、ETV4或ERG的致肿瘤融合蛋白的结合或转录因子本身的结合的治疗性化合物将用于治疗癌症,包括尤文肉瘤家族肿瘤、胰腺癌、前列腺癌、胶质母细胞

瘤、非小细胞肺癌和其他几种癌症。优选的实施方式满足这些需求,并且还提供其他优势。

[0008] 本文公开的一些实施方式涉及式 (I) 的化合物,包括例如其立体异构体、其游离形式、其药学上可接受的盐或酯、溶剂化物的形式、或这些形式的组合,其中A、D、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、以及R₁₂如本文所定义。



[0010] 本文公开的一些实施方式涉及用于治疗哺乳动物中的癌症的方法,该方法包括向哺乳动物施用有效量的一种或多种式 (I) 的化合物(包括例如其立体异构体、其游离形式或其药学上可接受的盐的形式)、或包含一种或多种式 (I) 的化合物(包括例如其立体异构体、其游离形式或其药学上可接受的盐的形式) 的药物组合物。本文描述的其他实施方式涉及使用一种或多种式 (I) 的化合物(包括例如其立体异构体、其游离形式或其药学上可接受的盐的形式) 在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

[0011] 本文描述的其他实施方式涉及用于治疗癌症的式 (I) 的化合物,包括例如其立体异构体、其游离形式或其药学上可接受的盐的形式,其中所述癌症选自自由以下组成的组:尤文肉瘤、胶质母细胞瘤、急性髓性白血病、乳腺癌、头颈癌、黑色素瘤、非小细胞肺癌、卵巢癌、前列腺癌、和子宫癌。以下更详细地描述这些实施方式和其他实施方式。

附图说明

[0012] 图1是说明TK216(在本文中也称为TK-216,其为4,7-二氯-3-(2-(4-环丙基苯基)-2-氧代乙基)-3-羟基吲哚啉-2-酮) 在肿瘤发生中是有活性的并抑制细胞凋亡的图表。

[0013] 图2显示TK216处理抑制EWS-FLI1蛋白相互作用,导致转录和增殖减少。

[0014] 图3显示TK216降低用含有EWS-FLI1 DNA结合位点的EWS-FLI1和NROB1报告基因-荧光素酶质粒共转染的COS7细胞中的转录活性。

[0015] 图4显示用TK216治疗导致尤文肉瘤A4573细胞系中剂量依赖性的增殖抑制。

[0016] 图5显示TK216在AML细胞系中显示抗增殖活性。

[0017] 图6显示TK216在DLBCL细胞系中显示抗增殖活性。

[0018] 图7和图8显示TK216在DLBCL细胞系中诱导细胞凋亡,切割的半胱天冬酶3的量标准化为b-肌动蛋白,并呈现为对照的倍数。

[0019] 图9显示当与BCL-2 (ABT199) 抑制剂组合时TK216显示协同作用,其中使用CalcuSyn软件使用Chou/Talalay方程确定联合指数(CI)。

[0020] 图10显示当与BTK (ACP196) 抑制剂组合时TK216显示协同作用,其中使用CalcuSyn软件使用Chou/Talalay方程确定联合指数(CI)。

[0021] 图11显示TK216在TMD8异种移植模型中显示出抗肿瘤活性。

[0022] 图12显示,在治疗13天后,与载剂对照相比,用TK216处理导致TMD-8异种移植模型的肿瘤生长抑制。

[0023] 图13是在TMD8细胞系中TK216与维奈妥拉组合的剂量效应曲线,其中顶部曲线(×)是组合疗法,中间曲线(○)是TK216,底部曲线(+)是维奈妥拉。

[0024] 图14是在U2932细胞系中TK216与维奈妥拉组合的剂量效应曲线,其中顶部曲线(×)是组合疗法,中间曲线(○)是TK216,底部曲线(+)是维奈妥拉。

[0025] 图15是在HLB1细胞系中TK216与维奈妥拉组合的剂量效应曲线,其中顶部曲线(×)是组合疗法,中间曲线(○)是TK216,底部曲线(+)是维奈妥拉。

[0026] 图16显示在DLBCL细胞系(TMD8、HLB1、U2932)中进行的剂量效应测试的结果,表明跨剂量的协同效应。

[0027] 图17显示通过个体组织学在淋巴瘤细胞系中TK-216的IC₅₀值的分布。Y轴:IC₅₀值。在每个箱形图中,箱形中间的线代表中位数,箱形从第25百分位数延伸到第75百分位数(四分位距,IQ);箱须(whisker)延伸到上部和下部的相邻值(即 $\pm 1.5IQ$)。

[0028] 图18A和图18B显示DLBCL细胞系中的细胞凋亡和TK-216的细胞周期分布。图18A)在暴露于TK-216(500nM)24小时、48小时或72小时的DLBCL细胞系中诱导细胞凋亡。在图中显示四个代表性的(两个ABC和两个GCB)结果。图18B)用500nM的TK-216处理DLBCL细胞系24小时、48小时或72小时的细胞周期分布。在该图中,显示两个代表性的(一个ABC和一个GCB)结果。DMSO处理用作对照。

[0029] 图19显示TK-216在ABC-DLBCL异种移植模型中的作用。将用TMD8细胞(15×10^6 个)皮下接种的NOD-Scid小鼠分成两组,分别用TK-216(100mg/kg,BID,po,n=9)和对照载剂(n=10)处理。在每个箱形图中,箱形中间的线代表中位数,箱形从第25百分位数延伸到第75百分位数(四分位距,IQ);箱须延伸到上部和下部的相邻值(即 $\pm 1.5IQ$)。

[0030] 图20显示DLBCL细胞系中的TK216组合:在各个细胞系中获得的CI值的箱形图。Y轴:CI值。在每个箱形图中,箱形中间的线代表中位数,箱形从第25百分位数延伸到第75百分位数(四分位距,IQ);箱须延伸到上部和下部的相邻值(即 $\pm 1.5IQ$);图中已经省略了外部值。由于CI值>3,因此未绘制TMD8中TK-216/利妥昔单抗的CI、Karpas422中TK-216/利妥昔单抗的CI、OCI-LY-10中TK-216/利妥昔单抗的CI。测试的组合包括苯达莫司汀、硼替佐米、依鲁替尼、艾拉利司、来那度胺、OTX015(吡雷瑞司,CAS No.202590-98-5)、PQR309(比米利司,CAS No.1225037-39-7(游离碱))、塞立奈索、维奈妥拉和长春新碱。观察到TK216与硼替佐米(TMD8)、艾拉利司(OCI-LY-10、KARPAS422)、来那度胺(OCI-LY-10、TMD8)、OTX015(KARPAS422)、维奈妥拉(OCI-LY-10、KARPAS422、TMD8)、和长春新碱(SU-DHL-4)的组合的协同作用。观察到TK216与苯达莫司汀(KARPAS422)、依鲁替尼(OCI-LY-10、TMD8)、艾拉利司(lidellalisib)(TMD8)、OTX015(OCI-LY-10、TMD8)、PQR309(KARPAS422、SU-DHL-4、TMD8)、塞立奈索(KARPAS422、TMD8)、和长春新碱(OCI-LY-10、KARPAS422)的组合的加成效应。没有观察到TK216与苯达莫司汀(OCI-LY-10、SU-DHL-4、TMD8)、硼替佐米(OCI-LY-10)、艾拉利司(SU-DHL-4)、OTX015(SU-DHL-4)、PQR309(OCI-LY-10)、塞立奈索(OCI-LY-10、SU-DHL-4)、维奈妥拉(SU-DHL-4)、和长春新碱(TMD8)的组合的有益效果。

具体实施方式

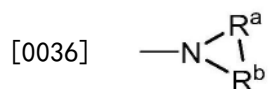
[0031] 以下描述和示例详细地举例说明本发明的优选实施方式。本领域技术人员将认识到,本发明的许多变化和修改都包含在其范围内。因此,优选实施方式的描述不应该视为限制本发明的范围。

[0032] 产生致癌转录因子的染色体易位是多种肿瘤(包括许多肉瘤)的标志。尤文肉瘤肿瘤家族(ESFT)的特征在于t(11;22)(q24;q12)易位,该易位产生尤文肉瘤断裂点区域1和弗兰德白血病病毒整合1(EWS-FLI1)融合转录因子,这是该肿瘤的高度恶性表型的原因。EWS-FLI1的持续表达被认为是ESFT细胞存活的关键。EWS-FLI1因其恶性细胞特异性而成为尤文肉瘤的有吸引力的治疗靶标。此外,实验证据表明EWS/FLI表达对于尤文肉瘤肿瘤细胞是必需的。用反义寡脱氧核苷酸和RNA干扰(RNAi)体外靶向EWS-FLI1抑制尤文肉瘤细胞活力、生长和致癌转化,支持EWS-FLI1衰减作为潜在治疗方式。优选实施方式的治疗剂对较大的肿瘤组具有广泛的适用性,并且可用作治疗其他致癌转录因子相关的恶性肿瘤(例如耐化疗的肉瘤和白血病以及难以治疗的肿瘤(例如尤文肉瘤))的治疗剂。

[0033] 定义

[0034] 除非另外定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本领域普通技术人员通常理解的含义相同的含义。除非另有说明,否则本文引用的所有专利、申请、公开申请和其他出版物均通过引用整体并入本文。如果本文对术语有多个定义,除非另有说明,否则以本节中的定义为准。

[0035] 如本文所用,任何“R”基团(例如但不限于 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12})表示可以连接到所指出的原子的取代基。R基团可以是经取代的或未经取代的。如果两个“R”基团被描述为“结合在一起”,则这两个R基团和它们所连接的原子可以形成环烷基、环烯基、芳基、杂芳基或杂环。例如但不限于,如果 NR^aR^b 基团的 R_a 和 R_b 表示为“结合在一起”,这意味着它们彼此共价键合以形成环:



[0037] 此外,如果两个“R”基团被描述为与它们所连接的原子“结合在一起”以形成环作为替选,则这两个R基团可以不限于先前所定义的变体或取代基。

[0038] 如本文所用,“烷基”是指包含完全饱和(无双键或三键)的烃基的直链烃链或支化烃链。烷基基团可以具有1个至20个碳原子(无论何时在本文中出现,数值范围(例如“1至20”)是指给定范围内的每个整数;例如,“1个至20个碳原子”表示烷基基团可以由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子等、直至并包括20个碳原子组成,但本定义也涵盖其中未指定数值范围的术语“烷基”的出现。烷基基团也可以是具有1个至10个碳原子的中等大小的烷基。烷基基团也可以是具有1个至6个碳原子的低级烷基。该化合物的烷基基团可以称为“ C_1 - C_6 烷基”或类似的名称。仅作为示例,“ C_1 - C_6 烷基”表示烷基链中存在一个至六个碳原子,即烷基链选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基、戊基(直链的和支化的)和己基(直链的和支化的)。典型的烷基基团包括但绝不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基(直链的和支化的)和己基(直链的和支化的)。烷基基团可以是经取代的或未经取代的。

[0039] 如本文所用,“环烷基”是指完全饱和的(没有双键或三键)单环烃环体系或多环烃

环体系。当由两个环或多个环组成时,环可以以稠合的方式连接在一起。环烷基基团可以在环中含有3个至10个原子或在环中含有3个至8个原子。环烷基基团可以是未经取代的或经取代的。典型的环烷基基团包括但绝不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

[0040] 如本文所用,“芳基”是指在整个环中都有完全离域的 π 电子体系的碳环(全碳)单环或多环芳香族环体系(包括其中两个碳环共享化学键的稠环体系)。芳基基团中的碳原子数可以变化。例如,芳基基团可以是 C_6 - C_{14} 芳基基团、 C_6 - C_{10} 芳基基团或 C_6 芳基基团。芳基基团的实例包括但不限于苯、萘和蒽。芳基基团可以是经取代的或未经取代的。

[0041] 如本文所用,“杂芳基”是指含有一个或多个杂原子(例如1个至5个杂原子)的单环或多环芳香族环体系(具有完全离域的 π 电子体系的环体系),该杂原子即不同于碳的元素,包括但不限于氮、氧和硫。杂芳基基团的环中的原子数可以变化。例如,杂芳基基团可以在环中含有4个至14个原子、在环中含有5个至10个原子或在环中含有5个至6个原子。此外,术语“杂芳基”包括稠环体系,其中两个环(例如至少一个芳基环和至少一个杂芳基环、或至少两个杂芳基环)共享至少一个化学键。杂芳基环的实例包括但不限于呋喃、咪唑、噻吩、苯并噻吩、酞嗪、吡咯、噁唑、苯并噁唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、噻唑、1,2,3-噻二唑、1,2,4-噻二唑、苯并噻唑、咪唑、苯并咪唑、吡啶、吡唑、吡嗪、苯并吡唑、异噁唑、苯并异噁唑、异噻唑、三唑、苯并三唑、噻二唑、四唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、嘌呤、蝶啶、喹啉、异喹啉、喹唑啉、喹喔啉、噌啉和三嗪。杂芳基基团可以是经取代的或未经取代的。

[0042] 如本文所用,杂环烷基是指三元、四元、五元、六元、七元、八元、九元、十元、多至18元的单环、双环和三环环体系,其中碳原子与1个至5个杂原子一起构成所述环体系。杂环可以任选地含有一个或多个以这种方式定位的不饱和键,然而,在所有环中不会出现完全离域的 π 电子体系。杂原子是不同于碳的元素,包括但不限于氧、硫和氮。杂环还可以含有一个或多个羰基或硫代羰基官能团,以便定义包括氧代体系和硫代体系,例如内酰胺、内酯、环状酰亚胺、环状硫代酰亚胺和环状氨基甲酸酯。当由两个环或多个环组成时,环可以以稠合的方式连接在一起。另外,杂环烷基中的任何氮可以被季铵化。杂环烷基基团可以是未经取代的或经取代的。这种杂环烷基基团的实例包括但不限于1,3-二噁英、1,3-二噁烷、1,4-二噁烷、1,2-二氧戊环、1,3-二氧戊环、1,4-二氧戊环、1,3-氧硫杂环己烷、1,4-氧硫杂环己烷、1,3-氧杂四氢噻吩、1,3-二硫杂环戊二烯、1,3-二硫戊环、1,4-氧硫杂环己烷、四氢-1,4-噻嗪、2H-1,2-噁嗪、马来酰亚胺、琥珀酰亚胺、巴比妥酸、硫代巴比妥酸、二氧代哌嗪、乙内酰脲、二氢尿嘧啶、三噁烷、六氢-1,3,5-三嗪、咪唑啉、咪唑啉啉、异噁唑啉、异噁唑啉烷、噁唑啉、噁唑啉烷、噁唑啉酮、噻唑啉、噻唑啉烷、吗啉、环氧乙烷、哌啶N-氧化物、哌啶、哌嗪、吡咯烷、吡咯烷酮、吡咯烷二酮、4-哌啶酮、吡唑啉、吡唑啉烷、2-氧代吡咯烷、四氢吡喃、4H-吡喃、四氢噻喃、硫代吗啉、硫代吗啉亚砷、硫代吗啉砷、及其苯并稠合类似物(例如,苯并咪唑啉烷酮、四氢喹啉和3,4-亚甲基二氧基苯基)。

[0043] 术语“药学上可接受的盐”是指不对施用它的生物体引起显著刺激、并且不消除化合物的生物活性和性质的化合物的盐。在一些实施方式中,盐是化合物的酸加成盐。药物盐可以通过使化合物与无机酸(例如氢卤酸(例如氢氯酸或氢溴酸)、硫酸、硝酸和磷酸)反应而获得。药物盐也可以通过使化合物与有机酸(例如脂肪族或芳香族的羧酸或磺酸,例如甲酸、乙酸、琥珀酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、烟碱酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯

磺酸、水杨酸或萘磺酸)反应而获得。药物盐也可以通过使化合物与碱反应形成盐(例如铵盐、碱金属盐(例如钠盐或钾盐)、碱土金属盐(例如钙盐或镁盐)、有机碱(例如二环己胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、三(羟甲基)甲胺、C₁-C₇烷基胺、环己胺、三乙醇胺、乙二胺)的盐、以及与氨基酸(例如精氨酸和赖氨酸)的盐)而获得。

[0044] 应理解,在本文所描述的具有一个或多个手性中心的任何化合物中,如果未明确指出绝对立体化学,则每个中心可以独立地为R-构型或S-构型或其混合物。因此,本文提供的化合物可以是对映体纯的、对映体富集的、外消旋混合物、非对映体纯的、非对映体富集的、或立体异构混合物。此外,应理解,在本文所描述的具有产生可以定义为E或Z的几何异构体的一个或多个双键的任何化合物中,每个双键可以独立地为E或Z或其混合物。

[0045] 应理解,当本文公开的化合物具有未充满的化合价时,则化合价将用氢或其同位素(例如氢-1(氕)和氢-2(氘))补充。

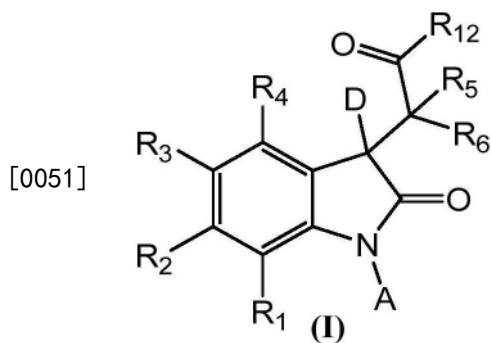
[0046] 应理解,本文描述的化合物可以被同位素地标记。用同位素(例如氕)取代可以提供由更大的代谢稳定性(例如,增加的体内半衰期或降低的剂量需求)而引起的某些治疗优势。在化合物结构中表示的每种化学元素可以包括所述元素的任何同位素。例如,在化合物结构中,可以明确公开或理解氢原子存在于化合物中。在化合物的任何可以存在氢原子的位置,氢原子可以是氢的任何同位素,包括但不限于氢-1(氕)和氢-2(氘)。因此,除非上下文另有明确规定,否则本文提及的化合物包括所有可能的同位素形式。

[0047] 应理解,本文描述的方法和组合包括结晶形式(也称为多晶型物,其包括化合物的相同元素组成的不同晶体堆积排列)、无定形相、盐、溶剂化物、和水合物。在一些实施方式中,本文描述的化合物以与药学上可接受的溶剂(例如水、乙醇等)的溶剂化形式存在。在其他实施方式中,本文描述的化合物以非溶剂化形式存在。溶剂化物含有化学计量或非化学计量的量的溶剂,并且可以在结晶过程中用药学上可接受的溶剂(例如水、乙醇等)形成。当溶剂是水时形成水合物,或当溶剂是醇时形成醇化物。此外,本文提供的化合物可以以非溶剂化形式和溶剂化形式存在。通常,出于本文提供的化合物和方法的目的,溶剂化形式被认为等同于非溶剂化形式。

[0048] 在提供数值范围的情况下,应该理解的是,上限和下限以及该范围的上限和下限之间的每个中间值包含在实施方式内。

[0049] 治疗方法

[0050] 在第一方面,在包含在急性髓性白血病中产生的成髓细胞或在弥漫性大B细胞淋巴瘤中产生的淋巴细胞的细胞中诱导细胞凋亡的方法,包括使细胞与有效量的维奈妥拉和具有式(I)的结构的化合物或其立体异构体、其药学上可接受的盐或其溶剂化物的组合接触:



[0052] 其中, R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 独立地选自由H、Cl、-CN和- CF_3 组成的组;其中,A选自由H和 C_{1-6} 烷基组成的组;其中,D选自由-OH和-O(C_{1-6} 烷基)组成的组;其中, R_5 和 R_6 独立地选自由H、F和 C_{1-6} 烷基组成的组,或其中, R_5 和 R_6 一起形成取代的或未取代的环烷基环;其中, R_{12} 独立地选

自由 C_{3-8} 环烷基和

组成的组;其中, R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 独立地选自由以下

组成的组:H、卤素、CN、 CF_3 、 C_{1-6} 烷基、芳基、杂芳基、-O(C_{1-6} 烷基)、-O(芳基)、-O(杂芳基)、- CO_2H 、- CO_2 (C_{1-6} 烷基)、- $NHSO_2$ (C_{1-6} 烷基)、- $NHSO_2$ (芳基)、- $NHCONH$ (C_{1-6} 烷基)、- $NHCON$ (C_{1-6} 烷基) $_2$ 、-N(C_{1-6} 烷基)CONH $_2$ 、-N(C_{1-6} 烷基)CONH(C_{1-6} 烷基)、-N(C_{1-6} 烷基)CON(C_{1-6} 烷基) $_2$ 、- SO_2 (C_{1-6} 烷基)、- SO_2NH_2 、- SO_2NH (C_{1-6} 烷基)、- SO_2N (C_{1-6} 烷基) $_2$ 、 C_{3-8} 环烷基、和 C_{3-8} 杂环烷基。

[0053] 在第一方面的实施方式中, R_9 选自由以下组成的组:H、卤素、CN、 CF_3 、 C_{1-6} 烷基、芳基、杂芳基、-O(芳基)、-O(杂芳基)、- CO_2H 、- CO_2 (C_{1-6} 烷基)、- $NHSO_2$ (C_{1-6} 烷基)、- $NHSO_2$ (芳基)、- $NHCONH$ (C_{1-6} 烷基)、- $NHCON$ (C_{1-6} 烷基) $_2$ 、-N(C_{1-6} 烷基)CONH $_2$ 、-N(C_{1-6} 烷基)CONH(C_{1-6} 烷基)、-N(C_{1-6} 烷基)CON(C_{1-6} 烷基) $_2$ 、- SO_2 (C_{1-6} 烷基)、- SO_2NH_2 、- SO_2NH (C_{1-6} 烷基)、- SO_2N (C_{1-6} 烷基) $_2$ 、 C_{3-8} 环烷基、和 C_{3-8} 杂环烷基。

[0054] 在第一方面的实施方式中,细胞是哺乳动物细胞。

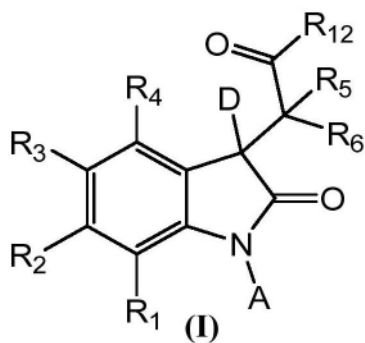
[0055] 在第一方面的实施方式中,细胞是人细胞。

[0056] 在第一方面的实施方式中,细胞是体外细胞。

[0057] 在第一方面的实施方式中,细胞是体内细胞。

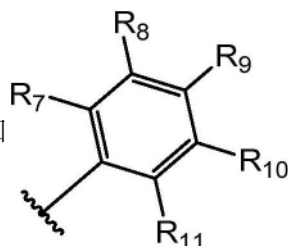
[0058] 在第二方面,提供了治疗急性髓性白血病或弥漫性大B细胞淋巴瘤的方法,包括向有此需要的患者施用抗增殖量的维奈妥拉和具有式(I)的结构的化合物或其立体异构体、其药学上可接受的盐、或其溶剂化物的组合:

[0059]



[0060] 其中, R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 独立地选自由H、Cl、-CN和- CF_3 组成的组;其中,A选自由H和 C_{1-6} 烷基组成的组;其中,D选自由-OH和-O(C_{1-6} 烷基)组成的组;其中, R_5 和 R_6 独立地选自由H、F和 C_{1-6} 烷基组成的组,或其中, R_5 和 R_6 一起形成取代的或未取代的环烷基环;其中, R_{12} 独立地选

自由 C_{3-8} 环烷基和



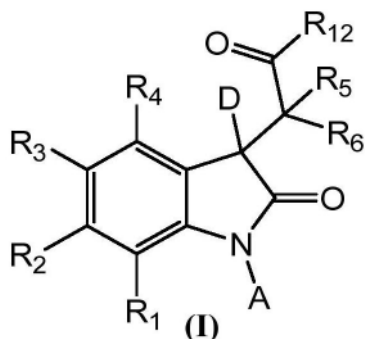
组成的组;其中, R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 独立地选自由以下

组成的组:H、卤素、CN、 CF_3 、 C_{1-6} 烷基、芳基、杂芳基、-O(C_{1-6} 烷基)、-O(芳基)、-O(杂芳基)、- CO_2H 、- CO_2 (C_{1-6} 烷基)、- $NHSO_2$ (C_{1-6} 烷基)、- $NHSO_2$ (芳基)、- $NHCONH$ (C_{1-6} 烷基)、- $NHCON$ (C_{1-6} 烷基) $_2$ 、-N(C_{1-6} 烷基) $CONH_2$ 、-N(C_{1-6} 烷基) $CONH$ (C_{1-6} 烷基)、-N(C_{1-6} 烷基) CON (C_{1-6} 烷基) $_2$ 、- SO_2 (C_{1-6} 烷基)、- SO_2NH_2 、- SO_2NH (C_{1-6} 烷基)、- SO_2N (C_{1-6} 烷基) $_2$ 、 C_{3-8} 环烷基、和 C_{3-8} 杂环烷基。

[0061] 在第二方面的实施方式中, R_9 选自由以下组成的组:H、卤素、CN、 CF_3 、 C_{1-6} 烷基、芳基、杂芳基、-O(芳基)、-O(杂芳基)、- CO_2H 、- CO_2 (C_{1-6} 烷基)、- $NHSO_2$ (C_{1-6} 烷基)、- $NHSO_2$ (芳基)、- $NHCONH$ (C_{1-6} 烷基)、- $NHCON$ (C_{1-6} 烷基) $_2$ 、-N(C_{1-6} 烷基) $CONH_2$ 、-N(C_{1-6} 烷基) $CONH$ (C_{1-6} 烷基)、-N(C_{1-6} 烷基) CON (C_{1-6} 烷基) $_2$ 、- SO_2 (C_{1-6} 烷基)、- SO_2NH_2 、- SO_2NH (C_{1-6} 烷基)、- SO_2N (C_{1-6} 烷基) $_2$ 、 C_{3-8} 环烷基、和 C_{3-8} 杂环烷基。

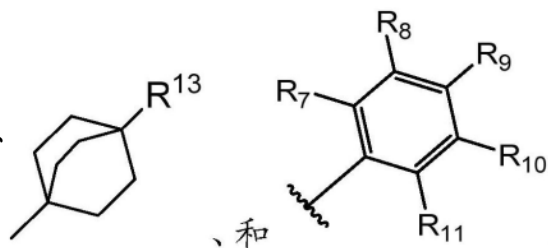
[0062] 在第三方面,提供了维奈妥拉和具有式(I)的结构的化合物或其立体异构体、其药学上可接受的盐、或其溶剂化物的组合用于治疗急性髓性白血病或弥漫性大B细胞淋巴瘤的用途,

[0063]



[0064] 其中, R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 独立地选自由H、Cl、-CN和- CF_3 组成的组;其中,A选自由H和 C_{1-6} 烷基组成的组;其中,D选自由-OH和-O(C_{1-6} 烷基)组成的组;其中, R_5 和 R_6 独立地选自由H、F和 C_{1-6} 烷基组成的组,或其中, R_5 和 R_6 一起形成取代的或未取代的环烷基环;其中, R_{12} 独立地选自由取代的

或未取代的C₃₋₈环烷基、取代的或未取代的C₃₋₈杂环烷基、



组成的组；其中，R₇、R₈、R₉、R₁₀和R₁₁独立地选自由以下组成的组：H、卤素、CN、CF₃、C₁₋₆烷基、芳基、杂芳基、-O(C₁₋₆烷基)、-O(芳基)、-O(杂芳基)、-CO₂H、-CO₂(C₁₋₆烷基)、-NHSO₂(C₁₋₆烷基)、-NHSO₂(芳基)、-NHCONH(C₁₋₆烷基)、-NHCON(C₁₋₆烷基)₂、-N(C₁₋₆烷基)CONH₂、-N(C₁₋₆烷基)CONH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)CON(C₁₋₆烷基)₂、-SO₂(C₁₋₆烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁₋₆烷基)、-SO₂N(C₁₋₆烷基)₂、C₃₋₈环烷基、和C₃₋₈杂环烷基；其中，R¹³选自由-O(C₁₋₆烷基)和-N(C₁₋₆烷基)₂组成的组。

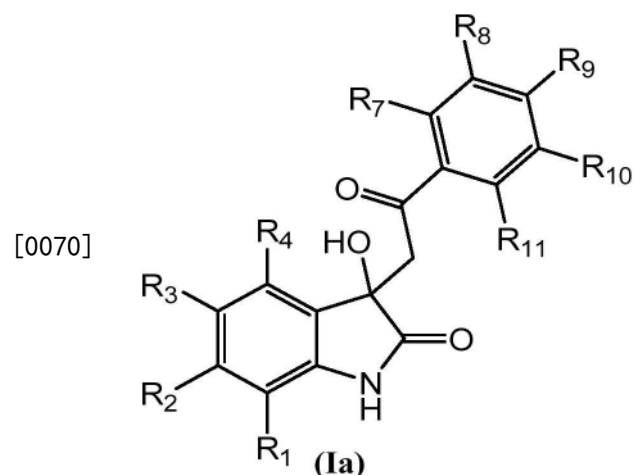
[0065] 在第三方面的实施方式中，R₉选自由以下组成的组：H、卤素、CN、CF₃、C₁₋₆烷基、芳基、杂芳基、-O(芳基)、-O(杂芳基)、-CO₂H、-CO₂(C₁₋₆烷基)、-NHSO₂(C₁₋₆烷基)、-NHSO₂(芳基)、-NHCONH(C₁₋₆烷基)、-NHCON(C₁₋₆烷基)₂、-N(C₁₋₆烷基)CONH₂、-N(C₁₋₆烷基)CONH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)CON(C₁₋₆烷基)₂、-SO₂(C₁₋₆烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁₋₆烷基)、-SO₂N(C₁₋₆烷基)₂、C₃₋₈环烷基、和C₃₋₈杂环烷基。

[0066] 在第一方面的实施方式中，R₁₂是未取代的、或被卤素(例如Cl或F)取代的。

[0067] 在第一方面、第二方面、或第三方面的实施方式中，R₉选自由吡丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、和吗啉代基(morpholinyl)组成的组。

[0068] 在第一方面、第二方面、或第三方面的实施方式中，R₉选自由异丙基和环丙基组成的组。

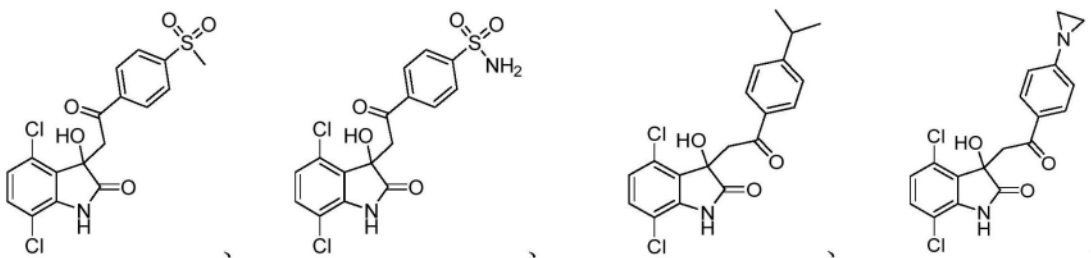
[0069] 在第一方面、第二方面、或第三方面的实施方式中，化合物具有式(Ia)的结构或其立体异构体、其药学上可接受的盐、或其溶剂化物，



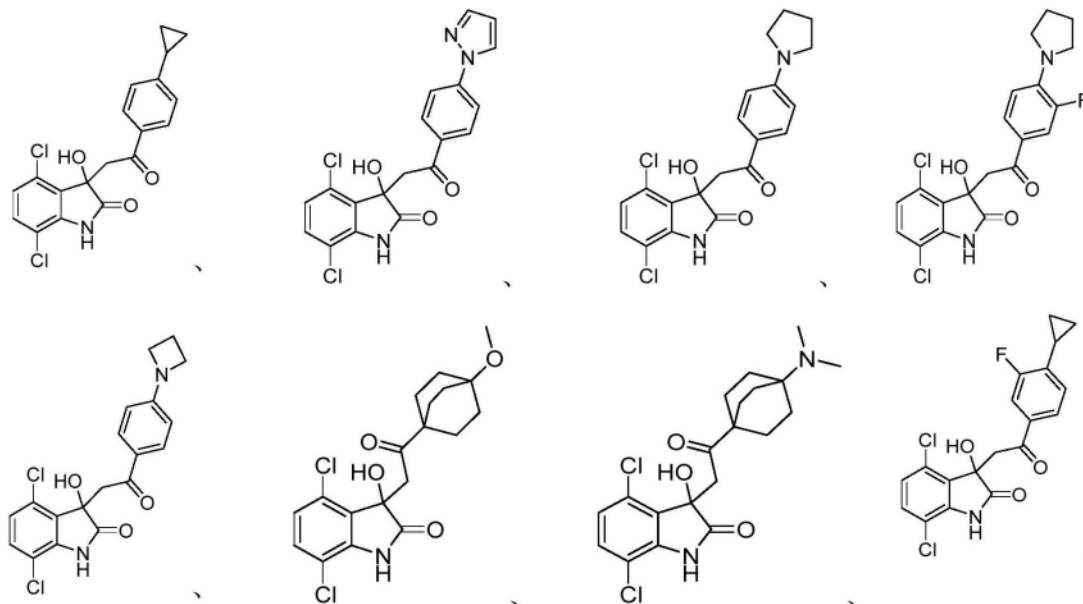
[0071] 其中，R₁、R₂、R₃和R₄独立地选自由H和Cl组成的组；其中，R₇、R₈、R₁₀和R₁₁独立地选自由H和卤素组成的组；其中，R₉独立地选自由C₃₋₈环烷基和C₃₋₈杂环烷基组成的组。

[0072] 在第一方面、第二方面、或第三方面的实施方式中，R₁和R₄是Cl并且R₂和R₃是H。

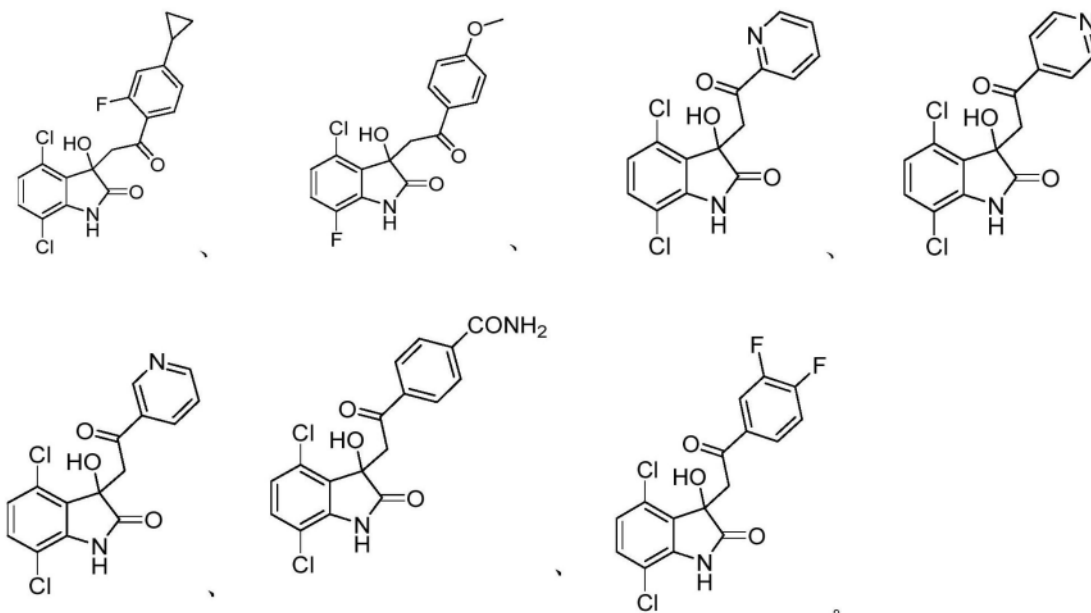
[0073] 在第一方面、第二方面、或第三方面的实施方式中，化合物具有选自由以下组成的组的结构或其立体异构体、其药学上可接受的盐、其酯、或其溶剂化物：



[0074]

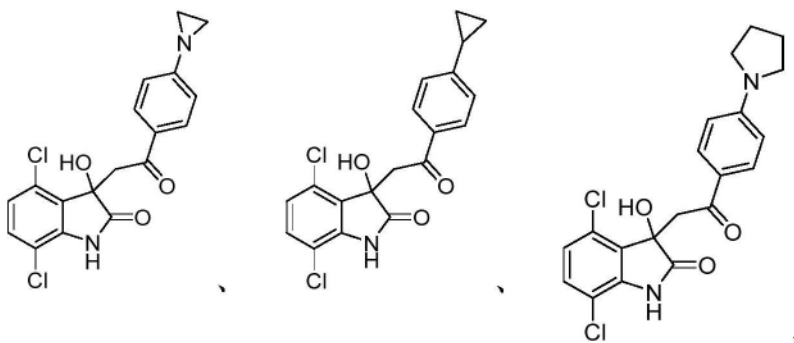


[0075]

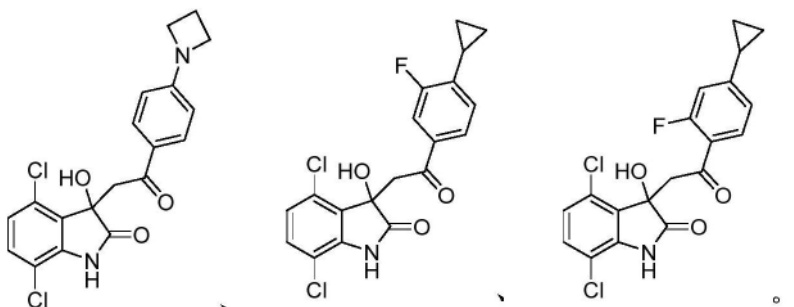


[0076] 在第一方面、第二方面、或第三方面的实施方式中,化合物选自由以下组成的组或其立体异构体、其药学上可接受的盐、其酯、或其溶剂化物:

[0077]

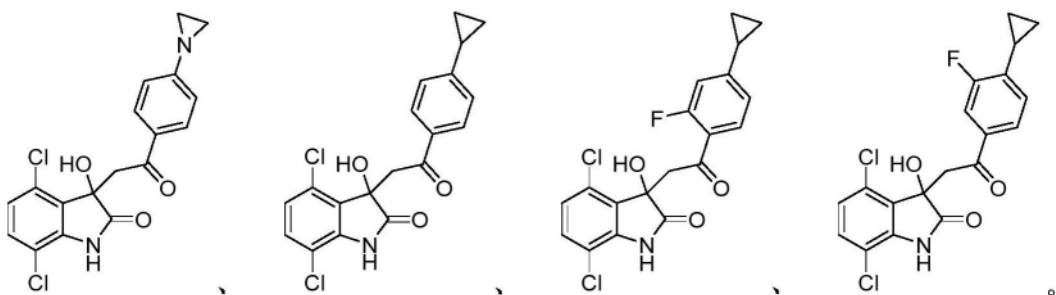


[0078]



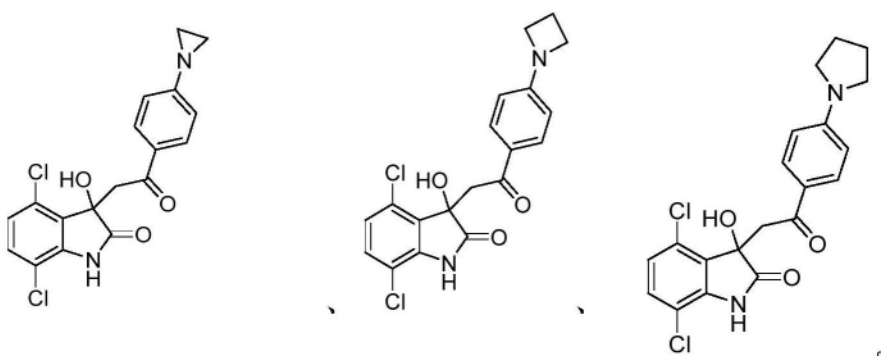
[0079] 根据本发明所述的方法,其中,所述化合物具有选自由以下组成的组的结构或其立体异构体、其药学上可接受的盐、其酯、或其溶剂化物:

[0080]



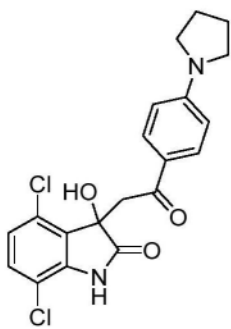
[0081] 在第一方面、第二方面、或第三方面的实施方式中,化合物具有选自由以下组成的组的结构或其立体异构体、其药学上可接受的盐、其酯、或其溶剂化物:

[0082]



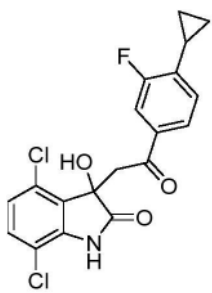
[0083] 在第一方面、第二方面、或第三方面的实施方式中,化合物具有以下结构或其立体异构体、其药学上可接受的盐、其酯、或其溶剂化物:

[0084]



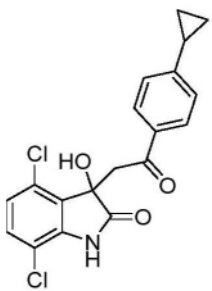
[0085] 在第一方面、第二方面、或第三方面的实施方式中,化合物具有以下结构或其立体异构体、其药学上可接受的盐、其酯、或其溶剂化物:

[0086]

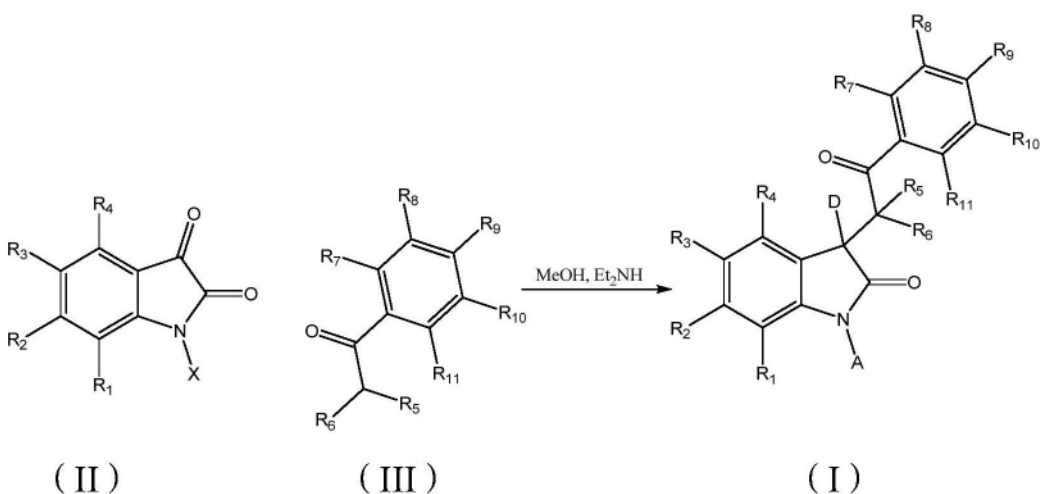


[0087] 在第一方面、第二方面、或第三方面的实施方式中,化合物具有以下结构或其立体异构体、其药学上可接受的盐、其酯、或其溶剂化物:

[0088]

[0089] 合成方法

[0090]

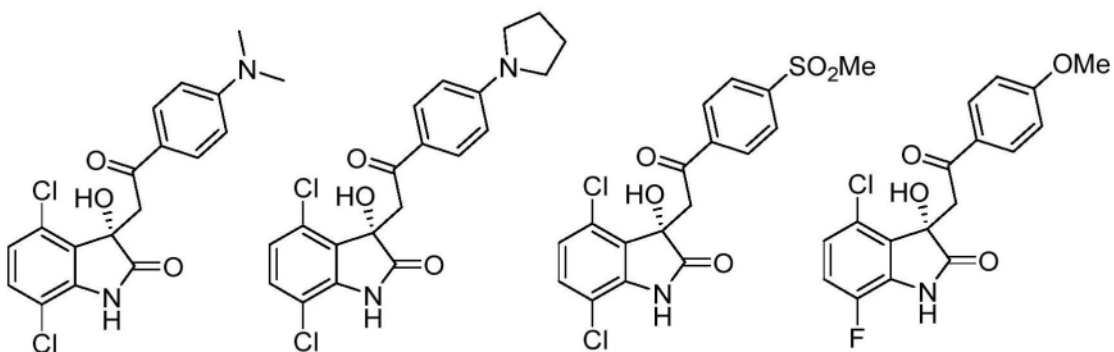
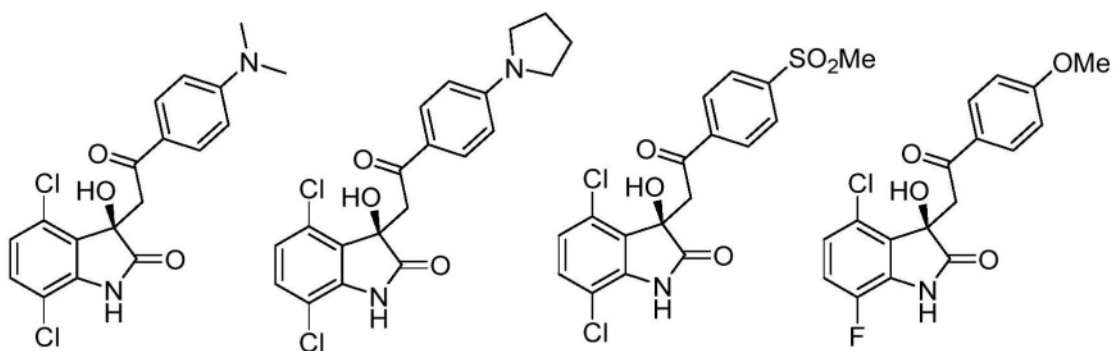


[0091] 本文描述的式(I)的化合物可以以各种方式制备。本文示出和描述了式(I)的化合物的一般合成路线。本文示出和描述的路线仅是示例性的,并不旨在也不应被解释为以任何方式限制权利要求的范围。本领域技术人员将能够认识到所公开的合成的修改,并且能

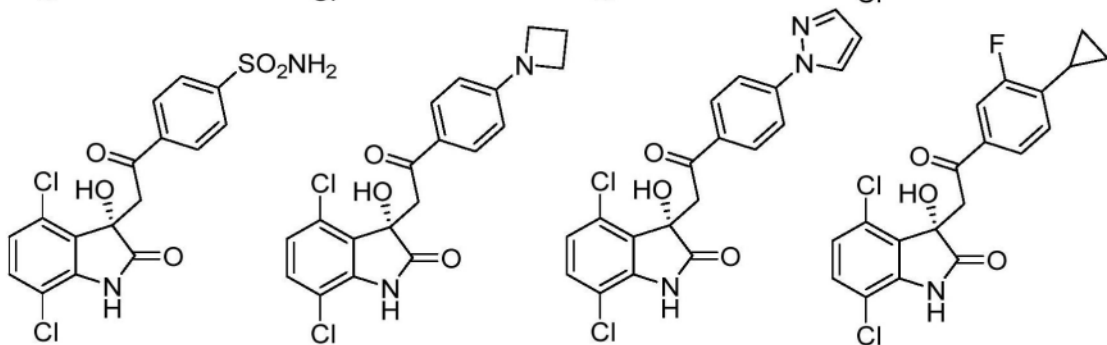
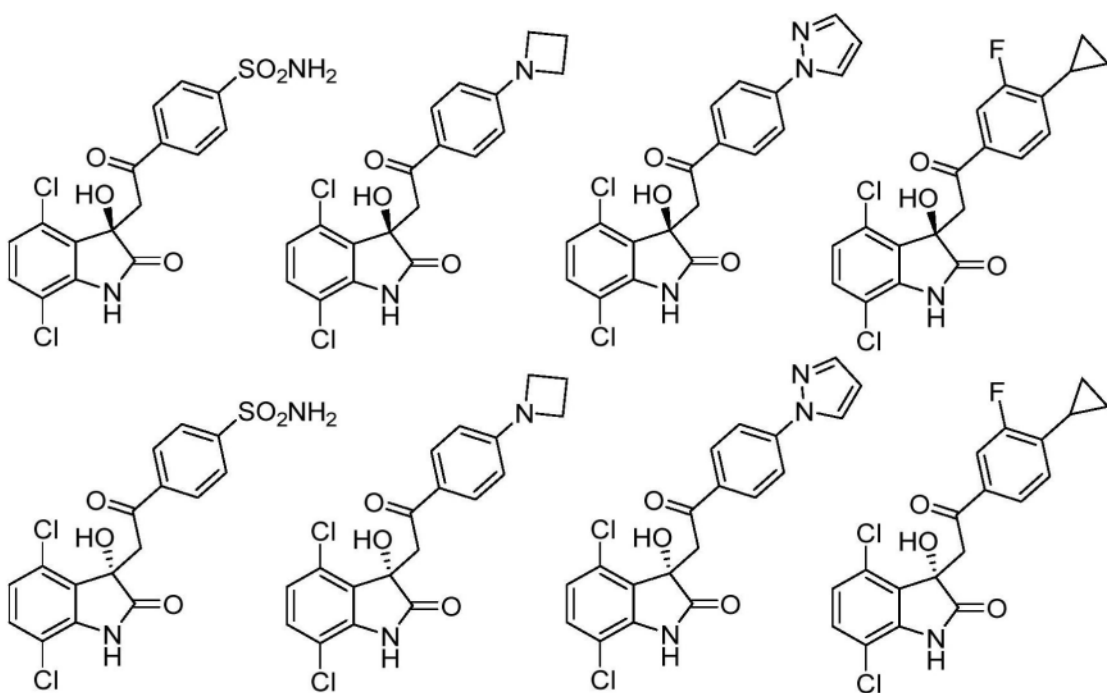
够基于本文的公开内容设计备选路线;所有这些修改和备选路线都在权利要求的范围内。

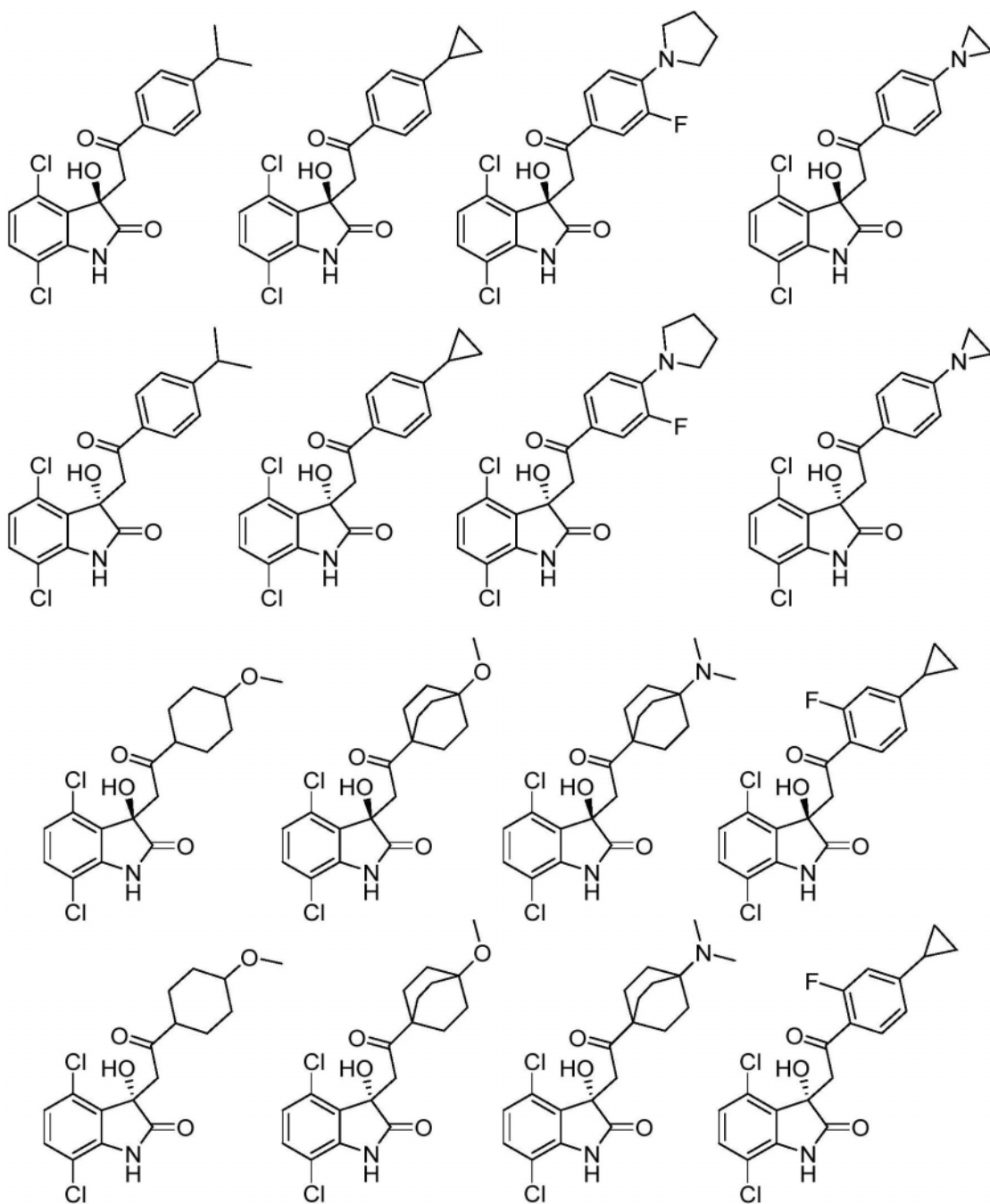
[0092] 取决于存在的取代基,小分子抑制剂可以是药学上可接受的盐的形式。本文使用的术语“药学上可接受的盐”是广义的术语,并且本领域普通技术人员将给出其普通和惯用的含义(并且不限于特殊或自定义的含义),并且是指但不限于由药学上可接受的无毒的酸或碱制备的盐。合适的药学上可接受的盐包括金属盐,例如铝盐、锌盐、碱金属盐(例如锂盐、钠盐和钾盐)、碱土金属盐(例如钙盐和镁盐);有机盐,例如赖氨酸的盐、N,N'-二苄基乙二胺的盐、氯普鲁卡因的盐、胆碱的盐、二乙醇胺的盐、乙二胺的盐、葡甲胺(N-甲基葡萄糖胺)的盐、普鲁卡因的盐和tris盐;游离酸的盐和游离碱的盐;无机盐,例如硫酸盐、盐酸盐和氢溴酸盐;以及目前广泛用于药物用途并且列于本领域技术人员熟知的来源(例如默克索引)的其他盐。可以选择任何合适的成分来制备本文讨论的治疗剂的盐,条件是它是无毒的并且基本上不干扰所期望的活性。

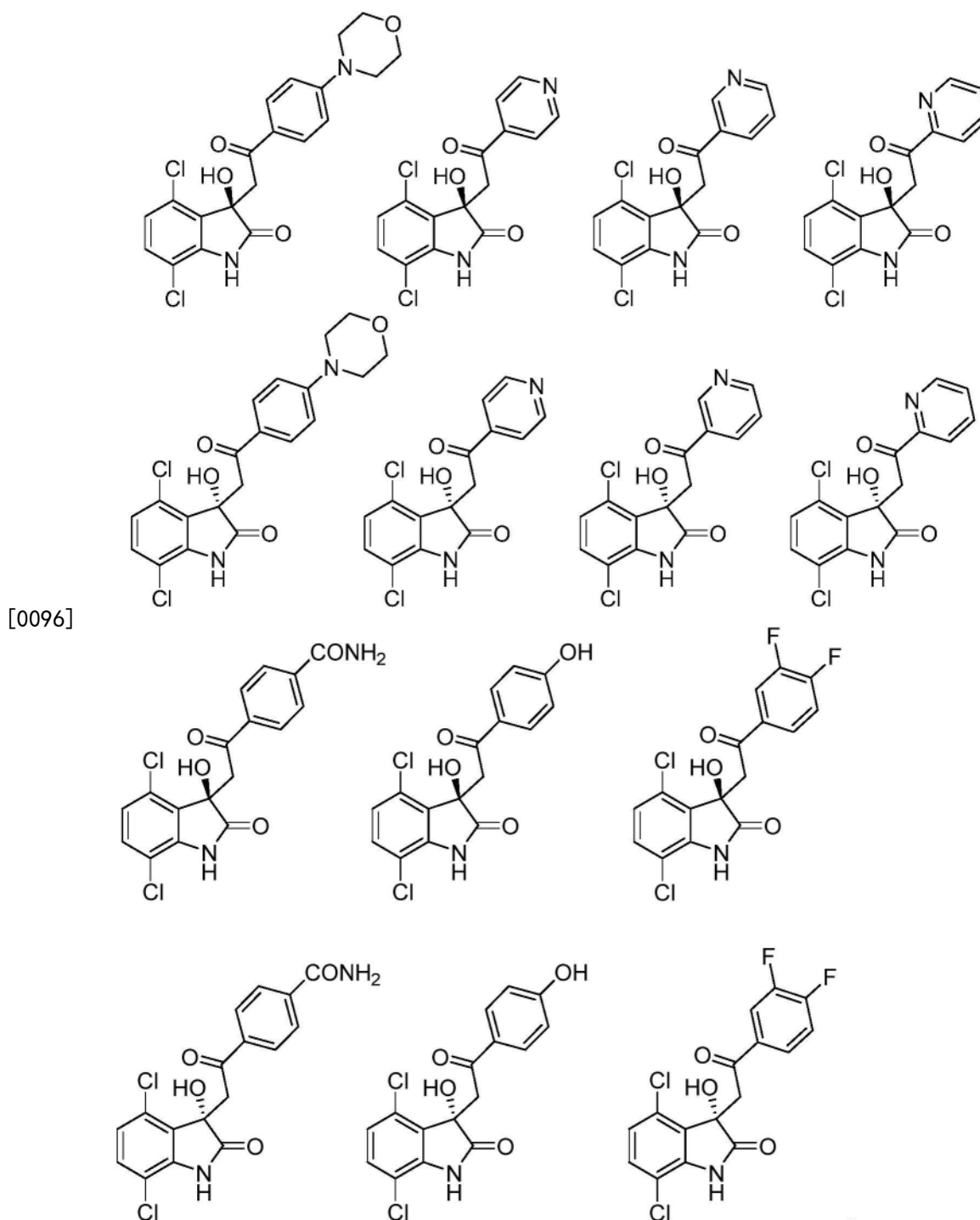
[0093] 优选实施方式的化合物可以包括同分异构体、外消旋体、光学异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体和顺式/反式构象异构体。所有这些异构形式都包括在优选的实施方式中,包括其混合物。如上文所讨论的,优选实施方式的化合物可以具有手性中心,例如,它们可以含有不对称碳原子,因此可以以对映异构体或非对映异构体及其混合物的形式(例如外消旋体)存在。不对称碳原子可以以(R)-构型或(S)-构型存在,或者可以作为(R)-形式和(S)-形式的混合物存在。以下是式(I)的化合物的同分异构形式:



[0094]







[0097] 化合物可以是无定形式或结晶形式。优选实施方式的化合物的结晶形式可以作为多晶型存在,该多晶型包括在优选实施方式中。此外,优选实施方式的一些化合物还可以与水或其他有机溶剂形成溶剂化物。这些溶剂化物类似地包括在优选实施方式的范围内。

[0098] 某些药物组合物

[0099] 通常优选以静脉内或皮下的单位剂型施用优选实施方式的抑制剂;然而,也设想其他施用途。设想的施用途包括但不限于口服、肠胃外、静脉内和皮下。优选实施方式的抑制剂可以配制成液体制剂,用于例如口服施用。合适的形式包括混悬剂、糖浆、酏剂等。用于口服施用的特别优选的单位剂型包括片剂和胶囊剂。配置为每天施用一次的单位剂型

是特别优选的;然而,在某些实施方式中,可取的是将单位剂型配置为每天施用两次或更多次。

[0100] 优选实施方式的药物组合物优选与接受者的血液或其他体液是等渗的。使用酒石酸钠、丙二醇或其他无机溶质或有机溶质可以获得组合物的等渗性。氯化钠是特别优选的。可以使用缓冲剂,例如乙酸和盐、柠檬酸和盐、硼酸和盐、以及磷酸和盐。肠胃外载剂包括氯化钠溶液、葡萄糖林格氏液、葡萄糖和氯化钠、乳酸林格氏液或固定油。静脉内载剂包括液体和营养补充剂、电解质补充剂(例如基于葡萄糖林格氏液的那些)等。

[0101] 可以使用药学上可接受的增稠剂将药物组合物的粘度维持在选定的水平。甲基纤维素是优选的,因为它容易地且经济地获得并且易于使用。其他合适的增稠剂包括例如黄原胶、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、卡波姆等。增稠剂的优选浓度将取决于所选的增稠剂。优选使用将达到所选粘度的量。粘性组合物通常通过加入这些增稠剂由溶液制备。

[0102] 可以使用药学上可接受的防腐剂以增加药物组合物的保质期。苊醇可以是合适的,但也可以使用各种防腐剂,包括例如对羟基苯甲酸酯、硫柳汞、氯丁醇或苯扎氯铵。基于组合物的总重量,防腐剂的合适浓度通常为约0.02%至约2%,尽管取决于所选的试剂,可以期望更大或更小的量。如上文所描述,还原剂可以有利地用于保持制剂的良好保质期。

[0103] 取决于所期望的施用途和制剂,优选实施方式的抑制剂可以与合适的载剂、稀释剂或赋形剂(例如无菌水、生理盐水、葡萄糖等)混合,并且可以含有辅助物质(例如润湿剂或乳化剂、pH缓冲剂、胶凝添加剂或增粘添加剂、防腐剂、调味剂、着色剂等)。参见,例如“Remington: The Science and Practice of Pharmacy”, Lippincott Williams & Wilkins; 第20版(2003年6月1日)和“Remington's Pharmaceutical Sciences”, Mack Pub. Co.; 第18版和第19版(分别在1985年12月和1990年6月)。这些制剂可以包括络合剂、金属离子、聚合化合物(例如聚乙酸、聚乙醇酸、水凝胶、葡聚糖等)、脂质体、微乳液、胶束、单层囊泡或多层囊泡、红细胞血影或球状细胞(spheroblast)。用于脂质体制剂的合适脂质包括但不限于甘油单酯、甘油二酯、硫苷脂、溶血卵磷脂、磷脂、皂苷、胆汁酸等。这些额外组分的存在可以影响物理状态、溶解度、稳定性、体内释放速率和体内清除速率,因此根据预期应用选择,使得载剂的特征适合于选定的施用途。

[0104] 对于口服施用,药物组合物可以作为片剂、水混悬剂或油混悬剂、可分散的粉末或颗粒、乳液、硬胶囊或软胶囊、糖浆或酏剂提供。用于口服使用的组合物可以根据本领域已知的制造药物组合物的任何方法制备,并且可以包括下列试剂中的一种或多种:甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂。水悬浮液可以含有与适于制备水悬浮液的赋形剂混合的活性成分。

[0105] 口服使用的制剂也可以作为硬质明胶胶囊提供,其中活性成分与惰性固体稀释剂(例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土)混合,或作为软的明胶胶囊提供。在软胶囊中,抑制剂可以溶解或悬浮在合适的液体(例如水介质或油介质,例如花生油、橄榄油、脂肪油、液体石蜡、或液体聚乙二醇)中。也可以使用配制用于口服施用的稳定剂和微球。胶囊可以包括由明胶制成的推入式胶囊,以及由明胶和增塑剂(例如甘油或山梨糖醇)制成的软的密封胶囊。推入式胶囊可以含有与填料(例如乳糖)、粘合剂(例如淀粉)和/或润滑剂(例如滑石粉或硬脂酸镁)和任选的稳定剂混合的活性成分。

[0106] 片剂可以是未包衣的或是通过已知方法包衣的,以延迟在胃肠道中的崩解和吸收,从而在更长的时间内提供持续的作用。例如,可以使用延时材料(例如单硬脂酸甘油

酯)。当以固体形式(例如片剂形式)施用,固体形式通常包含约0.001重量%或更少至约50重量%或更多的活性成分,优选约0.005重量%、约0.01重量%、约0.02重量%、约0.03重量%、约0.04重量%、约0.05重量%、约0.06重量%、约0.07重量%、约0.08重量%、约0.09重量%、约0.1重量%、约0.2重量%、约0.3重量%、约0.4重量%、约0.5重量%、约0.6重量%、约0.7重量%、约0.8重量%、约0.9重量%、或约1重量%至约2重量%、约3重量%、约4重量%、约5重量%、约6重量%、约7重量%、约8重量%、约9重量%、约10重量%、约15重量%、约20重量%、约25重量%、约30重量%、约35重量%、约40重量%或约45重量%。

[0107] 片剂可以含有与无毒的药学上可接受的赋形剂(包括惰性材料)混合的活性成分。例如,片剂可以通过任选地用一种或多种额外成分压缩或模制来制备。压缩片剂可以通过在合适的机器中压制任选地与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、表面活性剂或分散剂混合的自由流动形式的活性成分(例如粉末或颗粒)来制备。模制片剂可以通过在合适的机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉状抑制剂的混合物来制备。

[0108] 优选地,每个片剂或胶囊含有约1mg或更少至约1000mg或更多的优选实施方式的抑制剂,更优选约10mg、约20mg、约30mg、约40mg、约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约90mg或约100mg至约150mg、约200mg、约250mg、约300mg、约350mg、约400mg、约450mg、约500mg、约550mg、约600mg、约650mg、约700mg、约750mg、约800mg、或约900mg。最优选地,以一系列剂量提供片剂或胶囊以允许施用分开的剂量。因此可以方便地选择适合于患者的剂量和每日施用的剂量数。在某些实施方式中,优选将两种或更多种待施用的治疗剂合并到单一片剂或其他剂型中(例如,在组合疗法中);然而,在其他实施方式中,优选以单独的剂型提供治疗剂。

[0109] 合适的惰性材料包括稀释剂(例如碳水化合物、甘露醇、乳糖、无水乳糖、纤维素、蔗糖、改性葡聚糖、淀粉等)、或无机盐(例如三磷酸钙、磷酸钙、磷酸钠、碳酸钙、碳酸钠、碳酸镁和氯化钠)。制剂中可以包含崩解剂或造粒剂,例如淀粉(例如玉米淀粉)、海藻酸、乙醇酸淀粉钠、安伯来特、羧甲基纤维素钠、超支链淀粉、海藻酸钠、明胶、橙皮、酸性羧甲基纤维素、天然海绵和膨润土、不溶性阳离子交换树脂、粉状胶(例如琼脂、梧桐胶或黄蓍胶)、或海藻酸或其盐。

[0110] 粘合剂可以用于形成硬质片剂。粘合剂包括来自天然产物的材料,例如阿拉伯树胶、黄蓍胶、淀粉和明胶、甲基纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素等。

[0111] 片剂制剂中可以包括润滑剂,例如硬脂酸或其镁盐或其钙盐、聚四氟乙烯、液体石蜡、植物油和植物蜡、十二烷基硫酸钠、十二烷基硫酸镁、聚乙二醇、淀粉、滑石、热解二氧化硅、水合硅铝酸盐等。

[0112] 也可以使用表面活性剂,例如阴离子清洁剂(例如十二烷基硫酸钠、二辛基磺基琥珀酸钠和二辛基磺酸钠)、阳离子清洁剂(例如苯扎氯铵或苧索氯铵)、或非离子清洁剂(例如聚氧乙烯氢化蓖麻油、单硬脂酸甘油酯、聚山梨醇酯、蔗糖脂肪酸酯、甲基纤维素或羧甲基纤维素)。

[0113] 可以使用控释制剂,其中将氨磷汀或其类似物掺入惰性基质中,这允许通过扩散或浸出机制释放。缓慢变性的基质也可以掺入制剂中。其他递送体系可以包括定时释放、迟滞释放或持续释放的递送体系。

[0114] 可以使用包衣,例如,非肠溶材料(例如甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、甲基羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、普罗维通(providone)和聚乙二醇)、或肠溶材料(例如邻苯二甲酸酯)。可以加入染料或颜料用于识别或表征抑制剂剂量的不同组合。

[0115] 当以液体形式口服施用时,可以向活性成分中加入液体载剂,例如水、石油、动物来源的油或植物来源的油(例如花生油、矿物油、大豆油、或芝麻油)或合成油。生理盐水溶液、葡萄糖、或其他糖溶液、或二醇(例如乙二醇、丙二醇、或聚乙二醇)也是合适的液体载剂。药物组合物也可以是水包油乳液的形式。油相可以是植物油(例如橄榄油或花生油)、矿物油(例如液体石蜡)、或其混合物。合适的乳化剂包括天然存在的胶(例如阿拉伯树胶和黄蓍胶)、天然存在的磷脂(例如大豆卵磷脂)、衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯(例如脱水山梨糖醇单油酸酯)、以及这些偏酯与环氧乙烷的缩合产物(例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯)。乳液还可以含有甜味剂和调味剂。

[0116] 也可以使用肺部递送。该化合物在吸入时被递送到肺部并穿过肺上皮层到达血流。可以使用设计用于肺部递送治疗性产品的各种机械装置,包括但不限于雾化器、定量吸入器和粉末吸入器,所有这些是本领域技术人员熟悉的。这些装置使用适于分配化合物的制剂。通常,每种制剂对所用的装置类型是特定的,并且除了用于治疗的稀释剂、佐剂和/或载剂外,还可以涉及使用合适的推进剂材料。

[0117] 该化合物和/或其他任选的活性成分有利地制备成用于以颗粒形式的肺部递送,具有0.1 μm 或更小至10 μm 或更大的平均粒度,更优选约0.2 μm 、约0.3 μm 、约0.4 μm 、约0.5 μm 、约0.6 μm 、约0.7 μm 、约0.8 μm 或0.9 μm 至约1.0 μm 、约1.5 μm 、约2.0 μm 、约2.5 μm 、约3.0 μm 、约3.5 μm 、约4.0 μm 、约4.5 μm 、约5.0 μm 、约5.5 μm 、约6.0 μm 、约6.5 μm 、约7.0 μm 、约7.5 μm 、约8.0 μm 、约8.5 μm 、约9.0 μm 、或约9.5 μm 。用于肺部递送抑制剂的药学上可接受的载剂包括碳水化合物,例如海藻糖、甘露醇、木糖醇、蔗糖、乳糖、和山梨糖醇。用于制剂中的其他成分可以包括DPPC、DOPE、DSPC和DOPC。可以使用天然的或合成的表面活性剂,包括聚乙二醇和葡聚糖(例如环糊精)。也可以使用胆汁盐和其他相关的增强剂、以及纤维素和纤维素衍生物、以及氨基酸。也可以使用脂质体、微胶囊、微球、包合物和其他类型的载剂。

[0118] 适合与(喷射的或超声的)雾化器一起使用的药物制剂通常包含溶解或悬浮于水中的、浓度为每mL溶液约0.01mg或更少至100mg或更多的抑制剂,优选每mL溶液约0.1mg、约1mg、约2mg、约3mg、约4mg、约5mg、约6mg、约7mg、约8mg、约9mg或约10mg至约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、或约90mg。制剂还可以包括缓冲液和单糖(例如,用于蛋白质稳定和渗透压的调节)。雾化器制剂还可以含有表面活性剂,以减少或防止由形成气溶胶时溶液的雾化引起的抑制剂的表面诱导的聚集。

[0119] 与定量吸入器装置一起使用的制剂通常包含含有借助于表面活性剂悬浮在推进剂中的活性成分的细碎粉末。推进剂可以包括常规推进剂,例如氯氟烃、氢氯氟烃、氢氟烃和烃。优选的推进剂包括三氯氟甲烷、二氯二氟甲烷、二氯四氟乙醇、1,1,1,2-四氟乙烷及其组合。合适的表面活性剂包括脱水山梨糖醇三油酸酯、大豆卵磷脂和油酸。

[0120] 用于从粉末吸入器装置分配的制剂通常包含含有抑制剂的细碎干粉,任选地包括促进粉末从装置中分散的量的疏松剂(例如乳糖、山梨糖醇、蔗糖、甘露醇、海藻糖或木糖

醇),该量通常为制剂的约1重量%或更少至99重量%或更多,优选为制剂的约5重量%、约10重量%、约15重量%、约20重量%、约25重量%、约30重量%、约35重量%、约40重量%、约45重量%、或约50重量%至约55重量%、约60重量%、约65重量%、约70重量%、约75重量%、约80重量%、约85重量%、或约90重量%。

[0121] 当优选实施方式的化合物通过静脉内、肠胃外或其它注射而施用,该化合物优选为无热原的、肠胃外可接受的水溶液或油质混悬剂的形式。混悬剂可以根据本领域熟知的方法使用合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂配制。具有合适的pH、等渗性、稳定性等的可接受的水溶液的制备在本领域技术范围内。优选的用于注射的药物组合物优选含有等渗载剂,例如1,3-丁二醇、水、等渗氯化钠溶液、林格氏溶液、葡萄糖溶液、葡萄糖和氯化钠溶液、乳酸林格氏溶液、或本领域的其他已知载剂。另外,无菌固定油可以常规地用作溶剂或混悬介质。出于此目的,可以使用任何温和的固定油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外,脂肪酸(例如油酸)同样可以用于形成可注射制剂。药物组合物还可以含有稳定剂、防腐剂、缓冲剂、抗氧化剂或本领域技术人员已知的其他添加剂。

[0122] 可以根据各种因素调节注射的持续时间,并且可以包括在几秒或更短的时间内施用的单次注射,至0.5小时、0.1小时、0.25小时、0.5小时、0.75小时、1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、11小时、12小时、13小时、14小时、15小时、16小时、17小时、18小时、19小时、20小时、21小时、22小时、23小时或24小时或更长的时间内的连续静脉内施用。

[0123] 优选实施方式的化合物可以以其领域已确定的方式和其领域已确定的水平额外使用药物组合物中常规发现的辅助组分。因此,例如,组合物可以含有用于联合治疗的额外的相容药物活性物质(例如补充抗微生物剂、止痒剂、收敛剂、局部麻醉剂、抗炎剂、还原剂、化学治疗剂等),或者可以含有在优选实施方式的物理配制的各种剂型中有用的物质,例如赋形剂、染料、增稠剂、稳定剂、防腐剂或抗氧化剂。可与优选实施方式的化合物组合使用的抗癌剂包括但不限于长春花生物碱,例如长春碱和长春新碱;蒽环霉素,例如阿霉素、柔红霉素、表柔比星;蒽,例如比生群和米托蒽醌;鬼臼毒素,例如依托泊苷和替尼泊苷;以及其他抗癌药物,例如放线菌素D、光辉霉素(mithomycin)C、光辉霉素、甲氨蝶呤、多西他赛、依托泊苷(VP-16)、紫杉醇、多西他赛、以及阿霉素);以及免疫抑制剂(例如环孢菌素A、他克莫司)。在一些实施方式中,本文提供的化合物、组合物和方法可以与组蛋白脱乙酰酶抑制剂(HDAC)、极光激酶抑制剂、去甲基化剂(例如5-AZA胞苷)、用天然杀伤细胞的免疫疗法、IGF-1R抗体、尤文抗原抗体、免疫抑制药物和羟基脲。组蛋白脱乙酰酶抑制剂的实例包括伏立诺他、罗米地辛、帕比司他、丙戊酸、贝利司他、莫诺司他(mocetinostat)、吉诺司他(givinostat)、以及曲古抑菌素A。极光激酶抑制剂的实例包括ZM447439、橙皮素(hesperadin)、以及VX-680。去甲基化剂的实例包括5-氮杂胞苷、5-氮杂脱氧胞苷、以及普鲁卡因。免疫抑制药物的实例包括6-巯基嘌呤和硫唑嘌呤。

[0124] 某些试剂盒

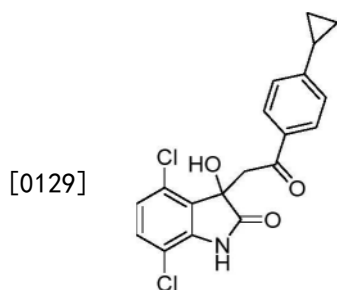
[0125] 优选实施方式的化合物可以以试剂盒的形式提供给施用医师或其他医疗专业人员。该试剂盒是容纳含有合适的药物组合物中的化合物的容器、和用于将该药物组合物施用给对象的说明书的包装。该试剂盒还可以任选地含有一种或多种额外的治疗剂,例如目前用于治疗本文所描述的肉瘤的化学治疗剂。例如,可以提供含有一种或多种组合物的试

剂盒,该组合物包含优选实施方式的化合物与一种或多种额外的化学治疗剂的组合,或者可以提供含有优选实施方式的抑制剂的单独的药物组合物和额外的治疗剂。试剂盒还可以含有用于连续施用或顺序施用的单独剂量的优选实施方式的化合物。该试剂盒可以任选地包含一种或多种诊断工具和使用说明书。该试剂盒可以包含合适的递送装置(例如注射器等)、以及施用抑制剂和任何其他治疗剂的说明书。该试剂盒可以任选地包含用于储存、复溶(如果适用)和施用包含的任何或所有治疗剂的说明书。该试剂盒可以包括表明待给予对象的施用的次数的多个容器。

[0126] 示例

[0127] ETS转录因子家族对于发育、分化、增殖是至关重要的,并且在细胞凋亡和组织重塑中起着重要作用。通过过表达、基因融合和通过RAS/MAPK和PI3K信号传送调节的ETS蛋白质失调的转录后果与正常细胞功能的改变相关,并且导致增殖增加、持续血管生成、侵袭、和转移。已报道在急性髓性白血病(AML)和弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)中过表达的ETS蛋白和ETS家族融合蛋白。在DLBCL中,11q24.3区域已被确定为复发性病变并且是疾病发病机制的因素,导致ETS家族成员ETS1和FLI1的失调。此外,在AML中,ETS家族成员ERG的过表达和易位已显示与复杂或正常染色体组型的不良预后相关。

[0128] TK216是第一类直接结合EWS-FLI1从而抑制ETS家族转录因子肿瘤蛋白的生物活性的小分子,目前正在在尤文肉瘤患者中进行临床研究。EWS1-FLI1是已显示是尤文肉瘤(ES)的驱动因子的融合蛋白。在临床前效力模型中,TK216阻断了EWS-FLI1和RNA解旋酶A之间的结合,在转染EWS-FLI1应答启动子的COS7细胞中显示了显著的转录减少($EC_{50} < 100\text{nM}$),并且在纳摩尔浓度下抑制A4573细胞(表达EWS-FLI1的尤文肉瘤细胞系)的增殖($EC_{50} < 200\text{nM}$)。



TK216

[0130] 4,7-二氯-3-(2-(4-环丙基苯基)-2-氧代乙基)-3-羟基吲哚啉-2-酮

[0131] TK216还具有抗增殖作用,导致细胞周期停滞,并且在具有失调的ETS家族成员的AML和DLBCL细胞系组中诱导细胞凋亡。在评估的骨髓细胞系(HL-60、Kasumi-1、ML-2、MOLM-13、MOLM-16和THP-1)中观察到ETS家族成员FLI1和/或ERG的上调。用TK216治疗显示48小时细胞活力降低并诱导细胞的剂量依赖性细胞凋亡。类似地,在一组DLBCL细胞系(TMD-8、HBL-1、U2932、DOHH2、WSU-DLCL2、OCI-Ly18和OCI-Ly19)中,TK216治疗导致细胞增殖减少和细胞凋亡增加。在DLBCL的异种移植模型中的体内功效研究表明抗肿瘤活性与体外发现一致,证实了TK216通过靶向ETS转录因子家族中的异常表达和易位(其促成疾病的发病原)来治疗AML和DLBCL的效用和功效。

[0132] TK216的作用机理示于图1中。如图1所示,TK216在肿瘤发生(非贴壁依赖性生长;

小鼠肿瘤)、基因表达改变(\uparrow E2G2(染色质调节物; \uparrow VEGF-A(血管生成))和选择性剪接(细胞周期蛋白D1b(激活细胞周期);ARID1A-ex18L(染色质调节物)中有活性。TK216抑制细胞凋亡(程序性细胞死亡;抑制肿瘤生长)、基因表达改变(\downarrow E2G2; \downarrow VEGF-A)、和变体同种型(细胞周期蛋白D1a(减缓细胞周期);ARID1A-ex185(非致瘤的))。

[0133] TK216治疗抑制EWS-FLI1蛋白相互作用,导致转录和增殖的减少。在A4573中用TK216或DMSO对照治疗后,FLI1被免疫沉淀(参见图2)。

[0134] TK216降低了用含有EWS-FLI1 DNA结合位点的EWS-FLI1和NROB1报告基因-荧光素酶质粒共转染的COS7细胞中的转录活性,如图3所示。

[0135] 用TK216治疗导致尤文肉瘤A4573细胞系中增殖的剂量依赖性抑制,如图4所示。

[0136] TK216在AML细胞系中显示抗增殖活性。在72小时CellTiter-Glo测定中测定TK216对每种细胞系的 IC_{50} ,如图5和表1所示。

[0137] 表1

[0138] AML细胞系中的TK216的 IC_{50}

[0139]

细胞系	TK216-2	顺铂
	IC_{50} (μ M)	IC_{50} (μ M)
HL-60	0.363	1.931
Kasumi-1	0.393	4.560
ML-2	0.291	1.395
MOLM-13	0.228	0.798
MOLM-16	0.129	2.190
THP-1	0.152	1.359

[0140] TK216在DLBCL细胞系中显示抗增殖活性。在72小时CellTiter-Glo测定中测定TK216对每种细胞系的 IC_{50} ,如图6和表2所示。

[0141] 表2

[0142] DLBCL细胞系中的TK216的 IC_{50}

[0143]

细胞系	TK216
	IC ₅₀ (μM)
TMD-8	0.152
HBL-1	0.304
DOHH2	0.160
U2932	0.127
WSU-DLCL2	0.897
OCI-Ly18	0.095
OCI-Ly19	0.106

[0144] TK216诱导DLBCL细胞系的细胞凋亡。用不同浓度的TK216处理细胞18小时,通过检测切割的(cleaved)半胱天冬酶3评估细胞凋亡。将切割的半胱天冬酶3的量标准化为b-肌动蛋白,并呈现为对照的倍数,如图7和图8所示。

[0145] TK216与BCL-2抑制剂(ABT199)和BTK抑制剂(ACP196)组合后显示协同作用。采用中效分析确定TK216联合ABT199(BCL-2i)和ACP196(BTKi)时的协同作用、拮抗作用、或加成作用。采用CalcuSyn软件,利用Chou/Talalay方程确定联合指数CI,如图9和图10所示。

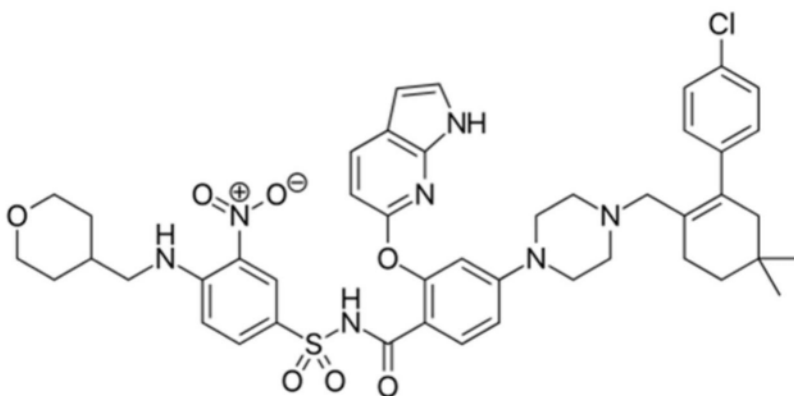
[0146] TK216在DLBCL异种移植模型中显示抗肿瘤活性。在携带TMD-8肿瘤的裸鼠(DLBCL-ABC异种移植模型)中评估TK216的抗肿瘤活性。TK216作为溶液以100mg/kg BID口服施用13天。结果显示在图11中。

[0147] 用TK216处理导致肿瘤生长抑制。与处理13天后的载剂对照相比,TK216导致TMD-8异种移植模型的77%肿瘤生长抑制,如图12所示。

[0148] 如上述数据所示,TK216是第一类直接结合EWS-FLI1从而抑制ETS家族转录因子的生物活性的小分子。在具有失调的ETS家族成员的AML和DLBCL细胞系中,用TK216处理导致有效抑制增殖和诱导细胞凋亡。在DLBCL细胞系中TK216与BCL-2抑制剂和BTK抑制剂的组合产生协同活性并且允许更有效地抑制细胞增殖。每日口服施用TK216有效抑制ETS家族成员表达失调的DLBCL的异种移植模型中的肿瘤生长,并且耐受性良好。EWS-FLI1肿瘤基因的抑制为尤文肉瘤(例如复发/难治性尤文肉瘤)的治疗提供了有希望的方法。

[0149] 维奈妥拉(4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基-1-环己烯-1-基]甲基}-1-哌嗪基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺)用于治疗慢性淋巴细胞性白血病,例如在复发或先前治疗难以治疗并且具有17p缺失基因突变的患者中。

[0150]



[0151] 维奈妥拉

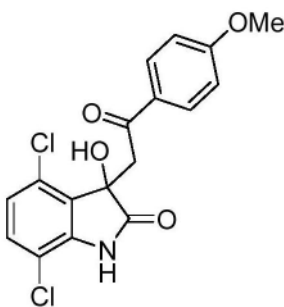
[0152] TK216与维奈妥拉组合测试,并且已经证明在DLBCL细胞系中显示出剂量效应的协同作用。在图13至图15的每个图中,顶部曲线(×)为联合治疗,中间曲线(○)为TK216,底部曲线(+)为维奈妥拉。图13为TK216联合维奈妥拉在TMD8细胞系中的剂量效应曲线。图14为TK216联合维奈妥拉在U2932细胞系中的剂量效应曲线。图15为TK216联合维奈妥拉在HLB1细胞系中的剂量效应曲线。

[0153] 在DLBCL细胞系(TMD8、HBL1、U2932)中进行剂量效应测试,表明跨剂量的协同效应,如图16所示。

[0154] ETS转录因子(例如FLI1和SPIB)在人淋巴瘤中反复失调。小分子YK-4-279(也称为YK-279或YK279,是4,7-二氯-3-羟基-3-(2-(4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)吲哚啉-2-酮)抑制EWS1-FLI1融合蛋白与RHA的结合,使得尤文肉瘤细胞的生长停滞和细胞凋亡,并表现出体外抗淋巴瘤活性。

[0155] YK-4-279

[0156]



[0157] 4,7-二氯-3-羟基-3-(2-(4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)吲哚啉-2-酮

[0158] TK-216是YK-4-279临床衍生物,对于复发或难治性尤文肉瘤患者处于1期临床。已经对淋巴瘤模型中的TK-216进行了临床前测试。

[0159] 使用Tecan D300e数字分配器和384孔板将56个淋巴瘤细胞系[27个弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL);10个套细胞淋巴瘤;6个边缘区淋巴瘤;5个间变性大T细胞淋巴瘤;8个其他淋巴瘤]暴露于剂量增加的TK-216持续72小时。用MTT测量细胞增殖。在NOD-SCID小鼠中进行体内研究;以大约sc 60mm³的肿瘤体积开始处理。该研究表明TK-216非常有活性,中位IC₅₀为449nM(95% C.I.: 367-506)。敏感性不受淋巴瘤细胞源(B对T;活化B细胞型DLBCL对生发中心型DLBCL)或MYC和TP53状态的影响。在携带BCL2染色体易位的细胞系中具有较低灵敏性的非统计学显著趋势(P=0.07,仅DLBCL;P=0.06,所有细胞系)。抗肿瘤活性主要是细胞毒性,如在6个DLBCL细胞系(TMD8、U2932、HBL1、OCI-LY-18、WSU-DLCL2、DOHH2;TK-216

或DMSO处理24小时、48小时、72小时)中进行细胞周期分析和膜联蛋白V染色所确认的,其中,时间依赖性细胞凋亡之前是G2/M阻滞。

[0160] 然后使用DLBCL TMD8细胞异种移植测试抗肿瘤活性。与对照组 (n=10) 相比,用TK-216 (100mg/Kg, BID; n=9) 处理的小鼠明显表现出肿瘤生长减少,在第3天已经明显,随着时间变化变得更强 (D3、D5、D8、D11; $P<0.01$; 由于肿瘤体积,对照组不得不停止,因此D13的P不可用) 和D11时肿瘤体积减少4倍 ($P<0.01$)。还在DLBCL细胞系中测试TK-216与其他靶向试剂的组合。TK-216与免疫调节剂来那度胺 (2/2活化B细胞型DLBCL中的协同作用)、与布罗莫结构域和额外末端蛋白 (BET) 抑制剂OTX015 (MK-8628) (2/4细胞中的协同作用和1/4细胞中的加成效应)、与抗CD20单克隆抗体利妥昔单抗 (2/3细胞中的协同作用) 以及与BCL2抑制剂维奈妥拉 (3/4细胞中的协同作用) 的组合观察到了益处。后一种协同作用可以与先前提到的TK-216的IC50值与BCL2易位的存在之间的负面趋势有关。

[0161] 测试结果表明,TK-216作为单一药剂和与其他治疗剂组合均呈现出强的临床前抗淋巴瘤活性。

[0162] 两种主要的DLBCL亚型是生发中心B细胞 (GCB) 和ABC型,特征在于个体生物学特征和临床特征。由于多达40%的DLBCL患者仍未通过标准治疗治愈,因此需要新的疗法。YK-4-279是一种抑制EWS1-FLI1融合蛋白与RHA结合从而导致尤文肉瘤细胞的生长停滞和细胞凋亡的小分子。其衍生物TK-216是在I期临床中的ETS家族转录因子的第一类抑制剂 (用于复发或难治性尤文肉瘤的NCT02657005)。两种化合物都显示出有希望的临床前抗淋巴瘤活性。已经获得了关于它们在DLBCL中的作用机制的数据。

[0163] 使用Tecan D300e数字分配器和96孔板将细胞系暴露于单独的或与其他化合物组合的YK-4-279或TK-216持续72小时。用MTT测量细胞增殖。使用Chou-Talalay联合指数确定协同作用。用Illumina HumanHT 12Expression BeadChips进行基因表达谱分析 (GEP)。在NOD-SCID小鼠中进行体内研究,并以60mm³肿瘤体积sc开始治疗。

[0164] TK-216显示出强烈的体外和体内抗淋巴瘤活性。已经在和用于TK-216的模型相同的ABC DLBCL模型 (TMD8异种移植) 中证实了YK-4-279的抗肿瘤活性。与对照组 (n=10) 相比,用YK-4-279 (100mg/Kg, BID; n=9) 处理的小鼠明显表现出D8和D11 ($P<0.01$) 以及D13 (P不可用,因为对照组由于肿瘤体积而必须停止) 的肿瘤生长减少。根据显示TK-216与免疫调节药物 (IMiD) 来那度胺的组合在ABC DLBCL中的特异性协同作用的联合数据,当YK-4-279与BTK抑制剂依鲁替尼、PI3K- δ 抑制剂艾拉利司、BET抑制剂OTX-015和来那度胺在四个DLBCL细胞系 (2个ABC、2个GCB) 中组合时,使用YK-4-279和来那度胺的组合在ABC DLBCL中的协同作用实现了最大益处。由于来那度胺在套细胞淋巴瘤 (MCL) 中有活性,因此在两个MCL细胞系中也证实了TK-216和来那度胺的组合的协同作用。

[0165] 为了理解YK-4-279和TK-216的作用机制,不同ETS因子的基线RNA表达水平与对药物的敏感性相关。SPIB是呈现与YK-4-279和TK-216最显著负相关的基因,特别是在ABC DLBCL细胞系中 ($P<0.05$)。SPIB是ABC DLBCL的已知癌基因 (Lenz等人,PNAS2008),并参与ABC DLBCL中对来那度胺的应答 (Yang等人,Cancer Cell 2012)。YK-4-279抑制EWS1-FLI1与解旋酶RHA和DDX5的结合 (Selvanathan等人,PNAS2012)。因此,评估YK-4-279和TK-216是否可以对SPIB具有类似的作用,以及它们是否类似于来那度胺诱导细胞作用。蛋白质建模表明FLI1和SPIB的3D结构高度重叠。Co-IP实验显示两个ABC DLBCL细胞系中的SPIB与RHA

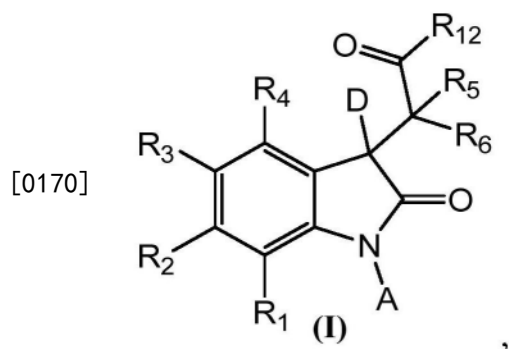
和DDX5的结合。当将细胞暴露于TK216或YK-4-279(500nM, 4小时至10小时)时,与RHA的结合降低并且与DDX5的结合在较小程度上降低。与来那度胺类似(Yang等人, Cancer Cell 2012), TK-216在细胞中降低IRF4和上调IRF7蛋白。暴露于活性(S)-对映体或暴露于无活性(R)-对映体(500nM, 4小时至8小时)的两个ABC DLBCL细胞系的GEP显示(S)-YK-4-279引起多个snoRNA的重要上调-与化合物对解旋酶和RNA编辑的干扰相容的效应。在ABC DLBCL中, ETS抑制剂YK-4-279及其临床衍生物TK-216干扰参与RNA编辑的SPIB和解旋酶。此外, 两种化合物与来那度胺作用类似地抑制IRF4和上调IRF7并在ABC DLBCL和MCL中与IMiD协同作用。

[0166] 示例性方法和组合物

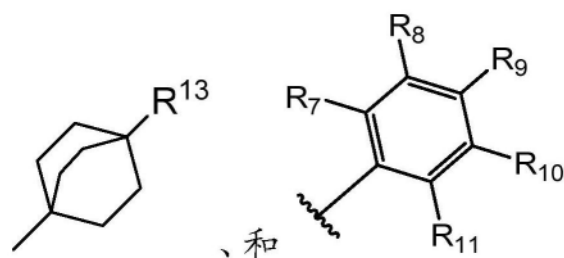
[0167] 方法1: 在包含在急性髓性白血病中产生的成髓细胞或在弥漫性大B细胞淋巴瘤中产生的淋巴细胞的细胞中诱导细胞凋亡的方法, 包括使该细胞与有效量的以下的组合接触:

[0168] 至少一种选自免疫调节剂、布罗莫结构域、额外末端蛋白抑制剂、抗CD20单克隆抗体、和BCL2抑制剂组成的组的治疗剂; 和

[0169] 具有式(I)的结构的化合物或其立体异构体、其药学上可接受的盐、或其溶剂化物:



[0171] 其中, R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 独立地选自H、Cl、-CN和- CF_3 组成的组; 其中, A选自H和 C_{1-6} 烷基组成的组; 其中, D选自-OH和-O(C_{1-6} 烷基)组成的组; 其中, R_5 和 R_6 独立地选自H、F和 C_{1-6} 烷基组成的组, 或其中, R_5 和 R_6 一起形成取代的或未取代的环烷基环; 其中, R_{12} 独立地选自取代的或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代的或未取代的 C_{3-8} 杂环烷基、



组成的组; 其中, R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 独立地选自自由

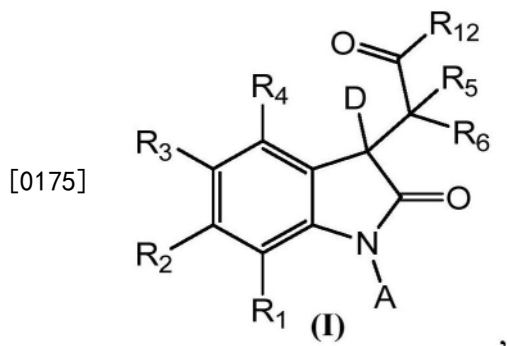
以下组成的组: H、卤素、CN、 CF_3 、 C_{1-6} 烷基、芳基、杂芳基、-O(C_{1-6} 烷基)、-O(芳基)、-O(杂芳基)、- CO_2H 、- CO_2 (C_{1-6} 烷基)、- $NHSO_2$ (C_{1-6} 烷基)、- $NHSO_2$ (芳基)、- $NHCONH$ (C_{1-6} 烷基)、- $NHCON$ (C_{1-6} 烷基) $_2$ 、-N(C_{1-6} 烷基)CONH $_2$ 、-N(C_{1-6} 烷基)CONH(C_{1-6} 烷基)、-N(C_{1-6} 烷基)CON(C_{1-6} 烷基) $_2$ 、- SO_2 (C_{1-6} 烷基)、- SO_2NH_2 、- SO_2NH (C_{1-6} 烷基)、- SO_2N (C_{1-6} 烷基) $_2$; 其中, R_{13} 选自-O(C_{1-6} 烷基)和-N(C_{1-6} 烷基) $_2$ 组成的组。

[0172] 方法2: 治疗急性髓性白血病或弥漫性大B细胞淋巴瘤的方法, 包括向有此需要的

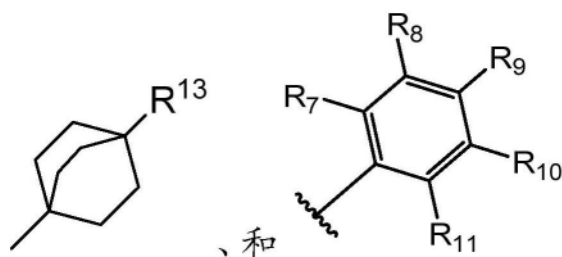
患者施用抗增殖的量的以下的组合：

[0173] 至少一种选自免疫调节剂、布罗莫结构域、额外末端蛋白抑制剂、抗CD20单克隆抗体和BCL2抑制剂组成的组的治疗剂；和

[0174] 具有式(I)的结构的化合物或其立体异构体、其药学上可接受的盐、或其溶剂化物：



[0176] 其中, R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 独立地选自H、Cl、-CN和- CF_3 组成的组；其中,A选自H和 C_{1-6} 烷基组成的组；其中,D选自-OH和-O(C_{1-6} 烷基)组成的组；其中, R_5 和 R_6 独立地选自H、F和 C_{1-6} 烷基组成的组,或其中, R_5 和 R_6 一起形成取代的或未取代的环烷基环；其中, R_{12} 独立地选自自由取代的或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代的或未取代的 C_{3-8} 杂环烷基、



组成的组；其中, R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 独立地选自自由

以下组成的组：H、卤素、CN、 CF_3 、 C_{1-6} 烷基、芳基、杂芳基、-O(C_{1-6} 烷基)、-O(芳基)、-O(杂芳基)、- CO_2H 、- CO_2 (C_{1-6} 烷基)、- $NHSO_2$ (C_{1-6} 烷基)、- $NHSO_2$ (芳基)、- $NHCONH$ (C_{1-6} 烷基)、- $NHCON$ (C_{1-6} 烷基)₂、-N(C_{1-6} 烷基)CONH₂、-N(C_{1-6} 烷基)CONH(C_{1-6} 烷基)、-N(C_{1-6} 烷基)CON(C_{1-6} 烷基)₂、- SO_2 (C_{1-6} 烷基)、- SO_2NH_2 、- SO_2NH (C_{1-6} 烷基)、- SO_2N (C_{1-6} 烷基)₂；其中, R^{13} 选自自由-O(C_{1-6} 烷基)和-N(C_{1-6} 烷基)₂组成的组。

[0177] 方法3:根据方法1至2中任一项所述的方法,其中, R_9 选自自由以下组成的组：H、卤素、CN、 CF_3 、 C_{1-6} 烷基、芳基、杂芳基、-O(芳基)、-O(杂芳基)、- CO_2H 、- CO_2 (C_{1-6} 烷基)、- $NHSO_2$ (C_{1-6} 烷基)、- $NHSO_2$ (芳基)、- $NHCONH$ (C_{1-6} 烷基)、- $NHCON$ (C_{1-6} 烷基)₂、-N(C_{1-6} 烷基)CONH₂、-N(C_{1-6} 烷基)CONH(C_{1-6} 烷基)、-N(C_{1-6} 烷基)CON(C_{1-6} 烷基)₂、- SO_2 (C_{1-6} 烷基)、- SO_2NH_2 、- SO_2NH (C_{1-6} 烷基)、- SO_2N (C_{1-6} 烷基)₂；其中, R^{13} 选自自由-O(C_{1-6} 烷基)和-N(C_{1-6} 烷基)₂组成的组。

[0178] 方法4:根据方法1至3中任一项所述的方法,其中,所述细胞是哺乳动物细胞。

[0179] 方法5:根据方法1至4中任一项所述的方法,其中,所述细胞是人细胞。

[0180] 方法6:根据方法1至5中任一项所述的方法,其中,所述细胞是体外细胞。

[0181] 方法7:根据方法1至6中任一所述的方法,其中,所述细胞是体外细胞。

[0182] 方法8:根据方法1至7中任一项所述的方法,其中,所述治疗剂是免疫调节剂。

[0183] 方法9:根据方法1至7中任一项所述的方法,其中,所述免疫调节剂是来那度胺。

[0184] 方法10:根据方法1至7中任一项所述的方法,其中,所述治疗剂是布罗莫结构域和

额外末端蛋白抑制剂。

[0185] 方法11:根据方法1至7中任一项所述的方法,其中,所述布罗莫结构域和额外末端蛋白抑制剂是OTX015。

[0186] 方法12:根据方法1至7中任一项所述的方法,其中,所述治疗剂是抗CD20单克隆抗体。

[0187] 方法13:根据方法1至7中任一项所述的方法,其中,所述抗CD20单克隆抗体是利妥昔单抗。

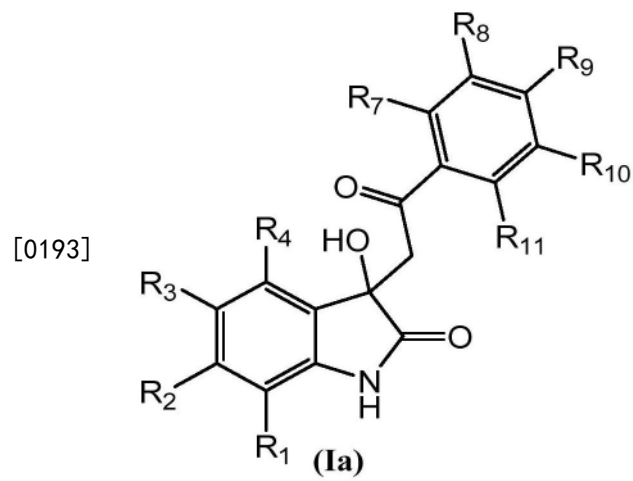
[0188] 方法14:根据方法1至7中任一项所述的方法,其中,所述治疗剂是BCL2抑制剂。

[0189] 方法15:根据方法1至7中任一项所述的方法,其中,所述BCL2抑制剂是维奈妥拉。

[0190] 方法16:根据方法1至15中任一项所述的方法,其中, R_9 选自由吡丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、和吗啉代基组成的组。

[0191] 方法17:根据方法1至15中任一项所述的方法,其中, R_9 选自由异丙基和环丙基组成的组。

[0192] 方法18:根据方法1至15中任一项所述的方法,其中,所述化合物具有式(Ia)的结构或其立体异构体、其药学上可接受的盐、或其溶剂化物:

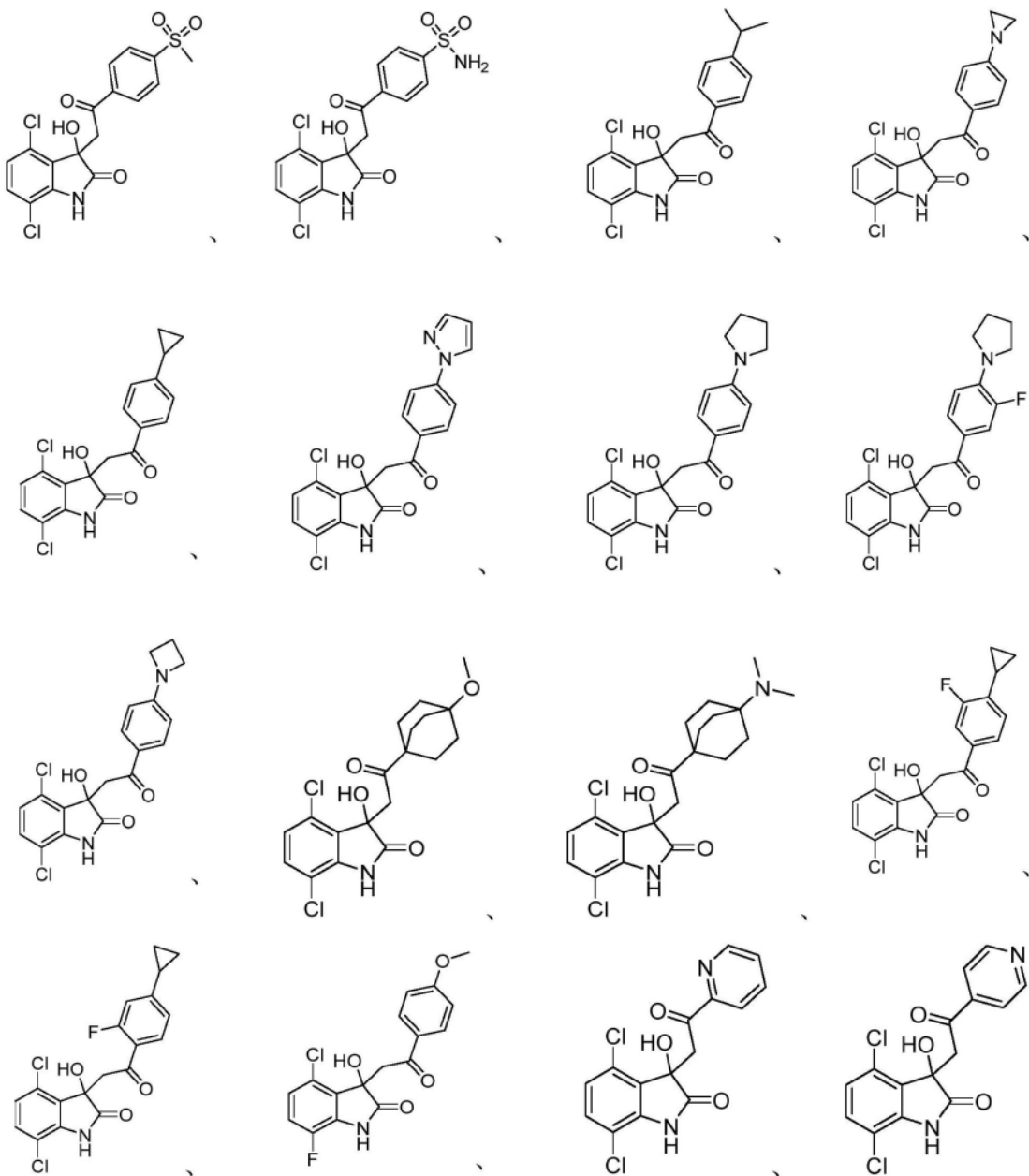


[0194] 其中, R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 独立地选自由H和Cl组成的组;其中, R_7 、 R_8 、 R_{10} 和 R_{11} 独立地选自由H和卤素组成的组;其中, R_9 独立地选自由 C_{3-8} 环烷基和 C_{3-8} 杂环烷基组成的组。

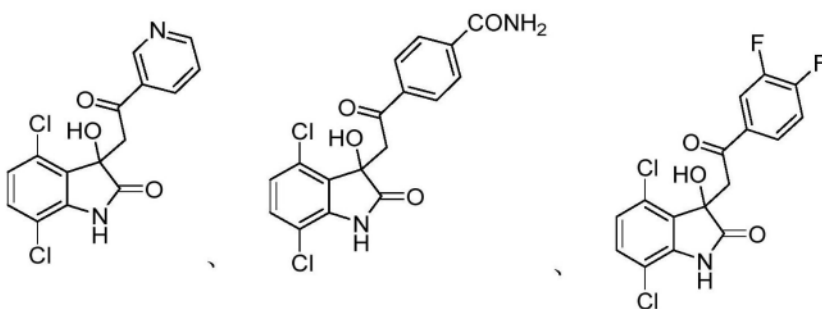
[0195] 方法19:根据方法1至15中任一项所述的方法,其中, R_1 和 R_4 是Cl,并且 R_2 和 R_3 是H。

[0196] 方法20:根据方法1至15中任一项所述的方法,其中,所述化合物具有选自由以下组成的组的结构或其立体异构体、其药学上可接受的盐、其酯、或其溶剂化物:

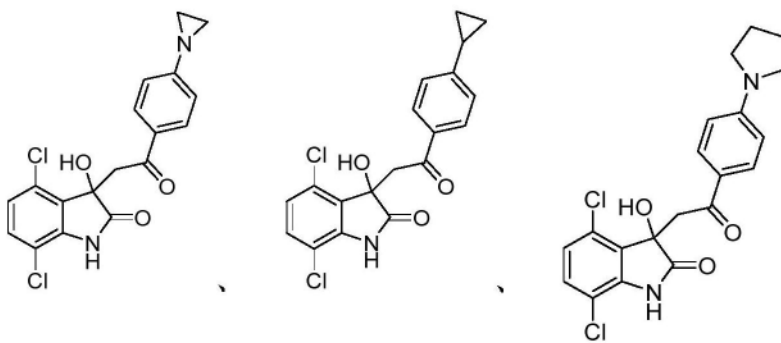
[0197]



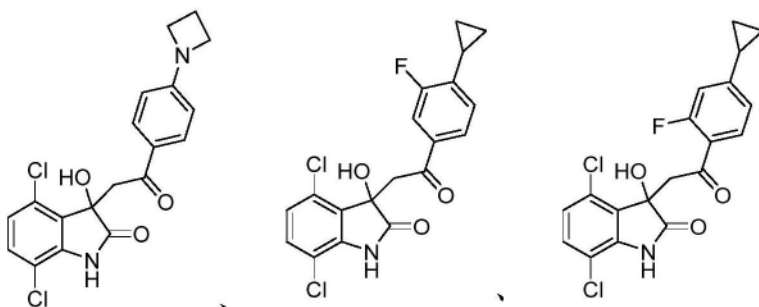
[0198]



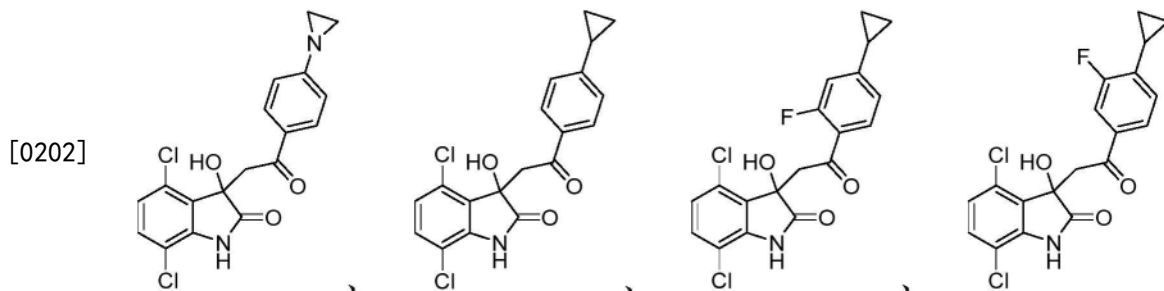
[0199] 方法21:根据方法1至15中任一项所述的方法,其中,所述化合物具有选自由以下组成的组的结构或其立体异构体、其药学上可接受的盐、其酯、或其溶剂化物:



[0200]

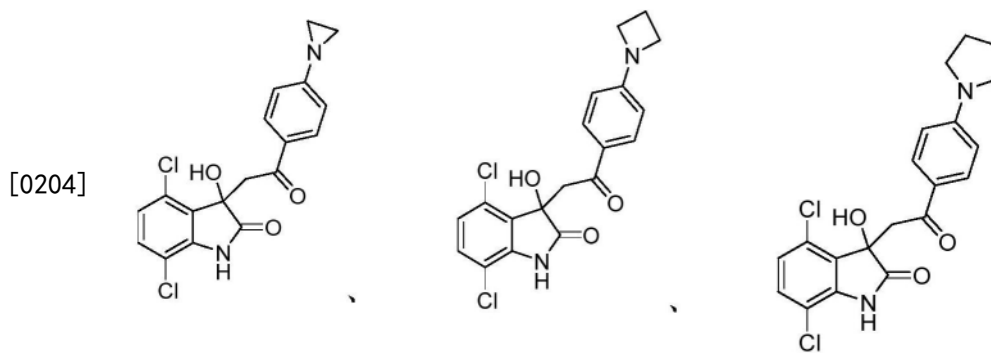


[0201] 方法22:根据方法1至15中任一项所述的方法,其中,所述化合物具有选自由以下组成的组的结构或其立体异构体、其药学上可接受的盐、其酯、或其溶剂化物:



[0202]

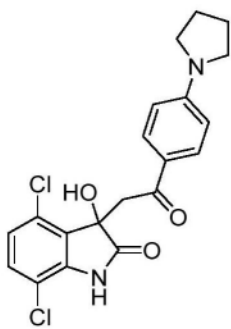
[0203] 方法23:根据方法1至15中任一项所述的方法,其中,所述化合物具有选自由以下组成的组的结构或其立体异构体、其药学上可接受的盐、酯、或其溶剂化物:



[0204]

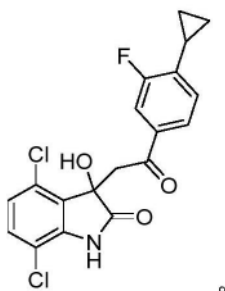
[0205] 方法24:根据方法1至15中任一项所述的方法,其中,所述化合物具有以下结构或其立体异构体、其药学上可接受的盐、其酯、或其溶剂化物:

[0206]



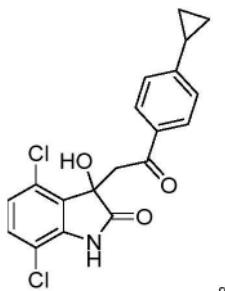
[0207] 方法25:根据方法1至15中任一项所述的方法,其中,所述化合物具有以下结构或其立体异构体、其药学上可接受的盐、其酯、或其溶剂化物:

[0208]



[0209] 方法26:根据方法1至15中任一项所述的方法,其中,所述化合物具有以下结构或其立体异构体、其药学上可接受的盐、其酯、或其溶剂化物:

[0210]

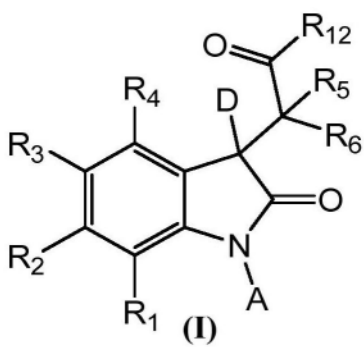


[0211] 组合物27:一种药物组合物,所述药物组合物包含:

[0212] 至少一种选自免疫调节剂、布罗莫结构域、额外末端蛋白抑制剂、抗CD20单克隆抗体、和BCL2抑制剂组成的组的治疗剂;和

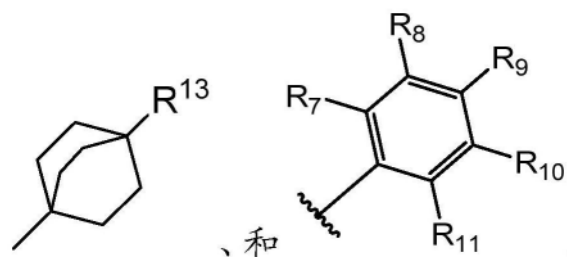
[0213] 具有式(I)的结构的化合物或其立体异构体、其药学上可接受的盐、或其溶剂化物:

[0214]



[0215] 其中,R₁、R₂、R₃和R₄独立地选自H、Cl、-CN和-CF₃组成的组;其中,A选自H和C₁₋₆烷基组成的组;其中,D选自-OH和-O(C₁₋₆烷基)组成的组;其中,R₅和R₆独立地选自H、F和

C_{1-6} 烷基组成的组,或其中, R_5 和 R_6 一起形成取代的或未取代的环烷基环;其中, R_{12} 独立地选自由取代的或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代的或未取代的 C_{3-8} 杂环烷基、



组成的组;其中, R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 独立地选自由

以下组成的组:H、卤素、CN、 CF_3 、 C_{1-6} 烷基、芳基、杂芳基、-O(C_{1-6} 烷基)、-O(芳基)、-O(杂芳基)、- CO_2H 、- CO_2 (C_{1-6} 烷基)、- $NHSO_2$ (C_{1-6} 烷基)、- $NHSO_2$ (芳基)、- $NHCONH$ (C_{1-6} 烷基)、- $NHCON$ (C_{1-6} 烷基) $_2$ 、-N(C_{1-6} 烷基) $CONH_2$ 、-N(C_{1-6} 烷基) $CONH$ (C_{1-6} 烷基)、-N(C_{1-6} 烷基) CON (C_{1-6} 烷基) $_2$ 、- SO_2 (C_{1-6} 烷基)、- SO_2NH_2 、- SO_2NH (C_{1-6} 烷基)、- SO_2N (C_{1-6} 烷基) $_2$;其中, R^{13} 选自由-O(C_{1-6} 烷基)和-N(C_{1-6} 烷基) $_2$ 组成的组。

[0216] 组合物28:根据组合物1所述的组合物,其中, R_9 选自由以下组成的组:H、卤素、CN、 CF_3 、 C_{1-6} 烷基、芳基、杂芳基、-O(芳基)、-O(杂芳基)、- CO_2H 、- CO_2 (C_{1-6} 烷基)、- $NHSO_2$ (C_{1-6} 烷基)、- $NHSO_2$ (芳基)、- $NHCONH$ (C_{1-6} 烷基)、- $NHCON$ (C_{1-6} 烷基) $_2$ 、-N(C_{1-6} 烷基) $CONH_2$ 、-N(C_{1-6} 烷基) $CONH$ (C_{1-6} 烷基)、-N(C_{1-6} 烷基) CON (C_{1-6} 烷基) $_2$ 、- SO_2 (C_{1-6} 烷基)、- SO_2NH_2 、- SO_2NH (C_{1-6} 烷基)、- SO_2N (C_{1-6} 烷基) $_2$;其中, R^{13} 选自由-O(C_{1-6} 烷基)和-N(C_{1-6} 烷基) $_2$ 组成的组。

[0217] 组合物29:根据组合物27至28中任一项所述的组合物,其中,所述治疗剂是免疫调节剂。

[0218] 组合物30:根据组合物27至28中任一项所述的组合物,其中,所述免疫调节剂是来那度胺。

[0219] 组合物31:根据组合物27至28中任一项所述的组合物,其中,所述治疗剂是布罗莫结构域和额外末端蛋白抑制剂。

[0220] 组合物32:根据组合物27至28中任一项所述的组合物,其中,所述布罗莫结构域和额外末端蛋白抑制剂是OTX015。

[0221] 组合物33:根据组合物27至28中任一项所述的组合物,其中,所述治疗剂是抗CD20单克隆抗体。

[0222] 组合物34:根据组合物27至28中任一项所述的组合物,其中,所述抗CD20单克隆抗体是利妥昔单抗。

[0223] 组合物35:根据组合物27至28中任一项所述的组合物,其中,所述治疗剂是BCL2抑制剂。

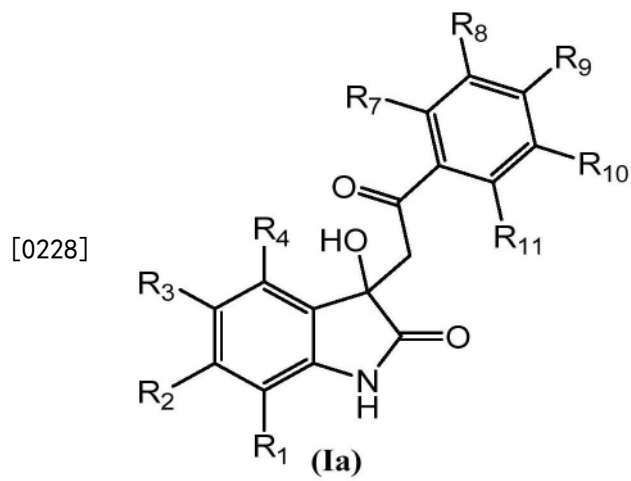
[0224] 组合物36:根据组合物27至28中任一项所述的组合物,其中,所述BCL2抑制剂是维奈妥拉。

[0225] 组合物37:根据组合物27至37中任一项所述的组合物,其中, R_9 选自由吡丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、和吗啉代基组成的组。

[0226] 组合物38:根据组合物27至37中任一项所述的组合物,其中, R_9 选自由异丙基和环丙基组成的组。

[0227] 组合物39:根据组合物27至37中任一项所述的组合物,其中,所述化合物具有式

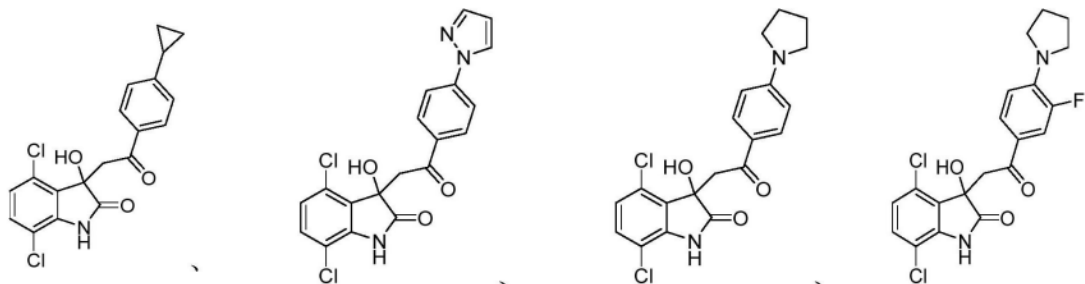
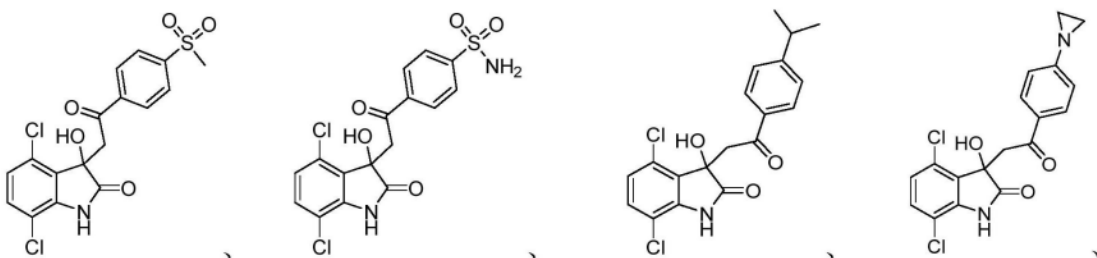
(Ia) 的结构或其立体异构体、其药学上可接受的盐、或其溶剂化物:



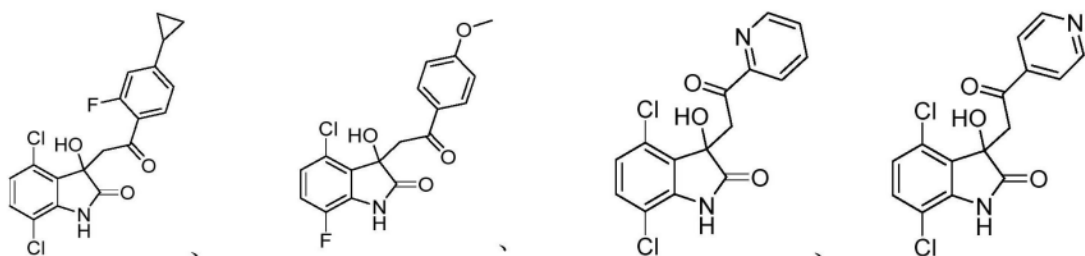
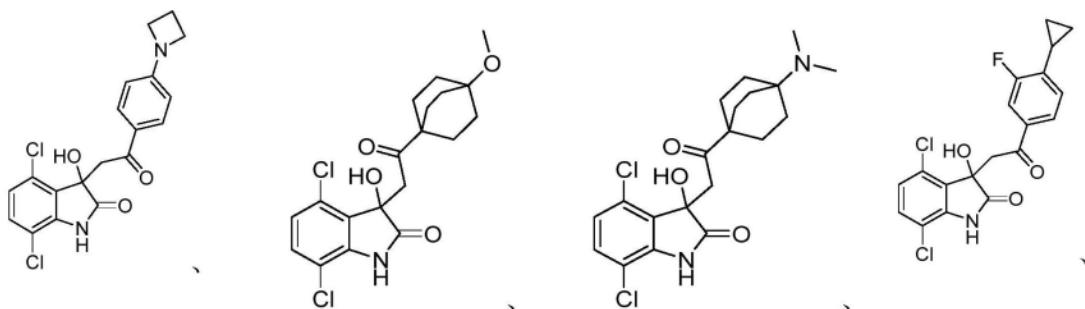
[0229] 其中, R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 独立地选自由H和Cl组成的组;其中, R_7 、 R_8 、 R_{10} 和 R_{11} 独立地选自由H和卤素组成的组;其中, R_9 独立地选自由 C_{3-8} 环烷基和 C_{3-8} 杂环烷基组成的组。

[0230] 组合物40:根据组合物27至37中任一项所述的组合物,其中, R_1 和 R_4 是Cl,并且 R_2 和 R_3 是H。

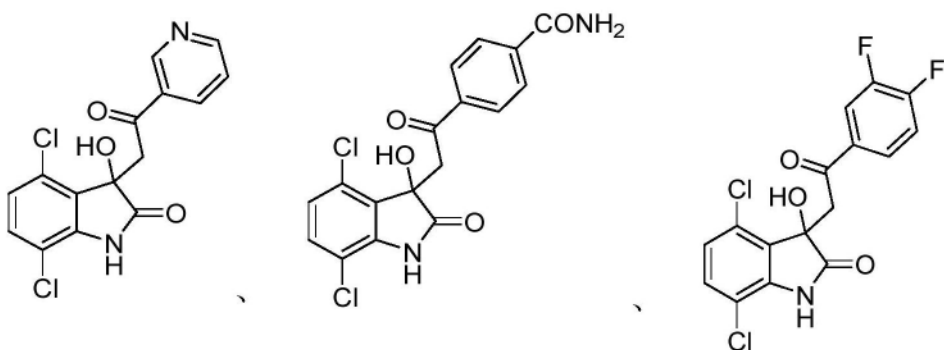
[0231] 组合物41:根据组合物27至37中任一项所述的组合物,其中,所述化合物具有选自以下组成的组的结构或其立体异构体、其药学上可接受的盐、其酯、或其溶剂化物:



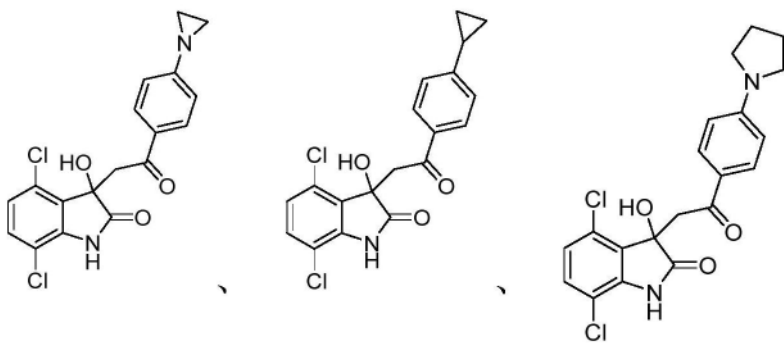
[0232]



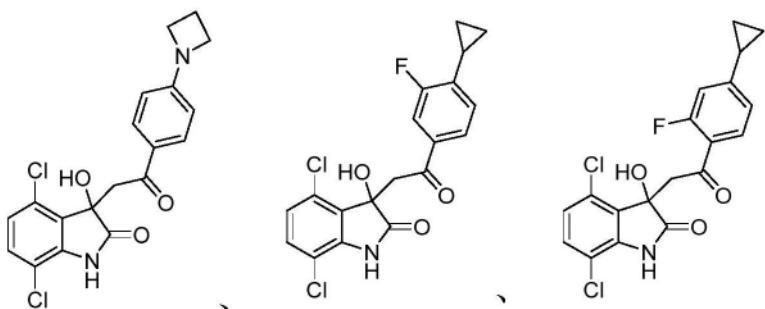
[0233]



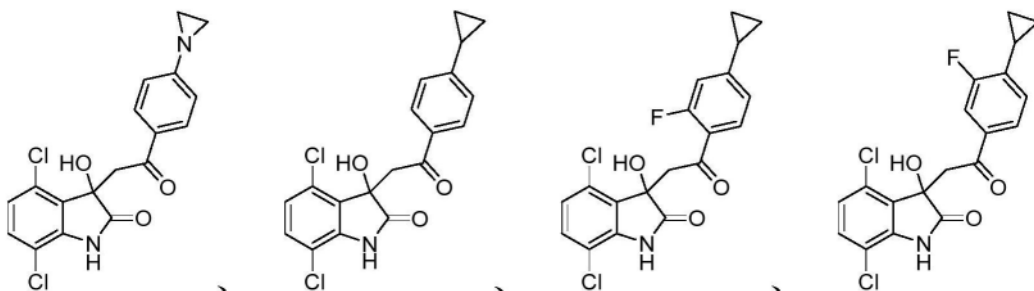
[0234] 组合物42:根据组合物27至37中任一项所述的组合物,其中,所述化合物具有选自由以下组成的组的结构或其立体异构体、其药学上可接受的盐、其酯、或其溶剂化物:



[0235]

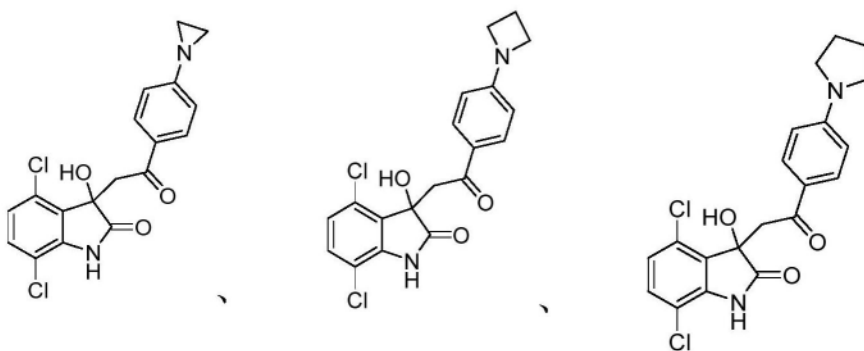


[0236] 组合物43:根据组合物27至37中任一项所述的组合物,其中,所述化合物具有选自以下组成的组的结构或其立体异构体、其药学上可接受的盐、其酯、或其溶剂化物:



[0237]

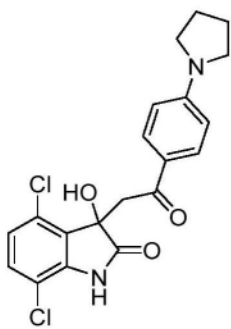
[0238] 组合物44:根据组合物27至37中任一项所述的组合物,其中,所述化合物具有选自以下组成的组的结构或其立体异构体、其药学上可接受的盐、其酯、或其溶剂化物:



[0239]

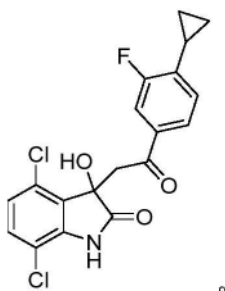
[0240] 组合物45:根据组合物27至37中任一项所述的组合物,其中,所述化合物具有以下结构或其立体异构体、其药学上可接受的盐、其酯、或其溶剂化物:

[0241]



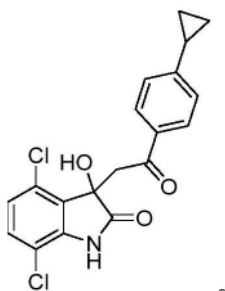
[0242] 组合物46:根据组合物27至37中任一项所述的组合物,其中,所述化合物具有以下结构或其立体异构体、其药学上可接受的盐、其酯、或其溶剂化物:

[0243]



[0244] 组合物47,其中,所述化合物具有以下结构或其立体异构体、其药学上可接受的盐、其酯、或其溶剂化物:

[0245]



[0246] 虽然已经在附图和前述描述中示出和详细描述了本公开,但是这种图示和描述被认为是说明性或示例性的而非限制性的。本公开不限于所公开的实施方式。通过附图、公开内容和所附权利要求的研究,本领域技术人员在实践所要求保护的公开内容时可以理解和实现对所公开实施方式的变型。

[0247] 本文引用的所有参考文献都通过引用整体并入本文。如果通过引用并入的出版物和专利或专利申请与本说明书中包含的公开内容相矛盾,则说明书旨在取代和/或优先于任何这种矛盾材料。

[0248] 除非另外定义,否则所有术语(包括技术术语和科学术语)将被赋予它们对于本领域普通技术人员的普通和惯常含义,并且不限于特殊或自定义的含义,除非本文明确地如此定义。应该注意,在描述本公开的某些特征或方面时使用特定术语不应该被视为暗示本文中重新定义术语以限制为包括与该术语相关联的本公开的特征或方面的任何特定特征。

[0249] 在提供数值范围的情况下,应该理解的是,上限和下限以及该范围的上限和下限之间的每个中间值包含在实施方式内。

[0250] 除非另有明确说明,否则本申请中使用的术语和短语及其变型、尤其是所附权利要求中的术语和短语应该解释为开放式的而非限制性的。作为前述的示例,术语“包括”应

该理解为意思是“包括,而不限干”、“包括但不限于”等;如本文所用,术语“包含”与“包括”、“含有”或“特征在于”是同义的,并且是包含性的或开放式的,并且不排除额外的、未列举的要素或方法步骤;术语“具有”应该解释为“至少具有”;术语“包括”应该解释为“包括但不限于”;术语“示例”用于提供讨论中项目的示例性实例,而不是其详尽的或限制性的列表;形容词(例如“已知的”、“正常的”、“标准的”和类似含义的术语不应该解释为将所描述的项目限制为给定时间段或给定时间内可用的项目,而是应该读解为包含现在或将来任何时候可以获得或已知的已知的、正常的或标准的技术;并且使用术语(如“优选地”、“优选的”、“期望的”或“合意的”),并且不应该将具有相似含义的词语理解为暗示某些特征对于本发明的结构或功能是关键、必要的或甚至重要的,而是仅仅旨在突出可能或可能不在本发明的特定实施方式中使用的替选的或额外的特征。同样地,与连词“和”相关联的项目的组不应该解读为要求这些项目中的每一项都存在于该组中,而应该解读为“和/或”,除非另有明确说明。类似地,与连词“或”相关联的项目的组不应该解读为要求该组之间的相互排他性,而应该解读为“和/或”,除非另有明确说明。

[0251] 关于本文中基本上任何复数和/或单数术语的使用,本领域技术人员可以根据上下文和/或应用从复数转换为单数和/或从单数转换为复数。为了清楚起见,本文可以明确地提出各种单数/复数排列。不定冠词“一”或“一个”不排除多个。在相互不同的从属权利要求中叙述某些措施的仅有事实并不表示这些措施的组合不能用于受益。权利要求中的任何附图标记不应该解释为限制范围。

[0252] 本领域技术人员将进一步理解,如果意图引入特定数量的权利要求叙述,则在权利要求中将明确地陈述这种意图,并且在没有这种叙述的情况下,不存在这样的意图。例如,为了帮助理解,以下所附权利要求可以包含介绍性短语“至少一个”和“一个或多个”的使用以引入权利要求叙述。然而,这些短语的使用不应被解释为意指由不定冠词“一”或“一个”引用权利要求叙述将包含这种引入的权利要求叙述的任何特定权利要求限制于仅包含一个这种叙述的实施方式,即使当相同的权利要求包括引入短语“一个或多个”或“至少一个”和例如“一”或“一个”的不定冠词(例如,“一”和/或“一个”通常应被解释为是指“至少一个”或“一个或多个”);对于使用用于引入权利要求叙述的定冠词也是如此。此外,即使明确地叙述了引入的权利要求叙述的特定数量,本领域技术人员将认识到,这种叙述通常应被解释为至少表示所叙述的数字(例如,“两个叙述”的简单描述,没有其他修饰,通常意味着至少两个叙述,或两个或更多个叙述)。此外,在使用类似于“A、B和C等中的至少一个”的惯例的那些情况下,通常这种阐述意图以本领域技术人员将理解该惯例的意义(例如,“具有A、B和C中的至少一个的体系”将包括但不限于只具有A、只具有B、只具有C、A和B一起、A和C一起、B和C一起、和/或A、B和C一起等的系统)。在使用类似于“A、B或C等中的至少一个”的惯例的那些情况下,通常这种阐述意图以本领域技术人员将理解该惯例的意义(例如“具有A、B或C中的至少一个的体系”将包括但不限于只具有A、只具有B、只具有C、A和B一起、A和C一起、B和C一起、和/或A、B和C一起等的系统)。本领域技术人员将进一步理解,实际上任何呈现两个或更多个替选术语的析取词和/或短语,无论是在说明书、权利要求书或附图中,都应该被理解为考虑包括这些术语中的一个、任一个或两者的可能性。例如,短语“A或B”将理解为包括“A”或“B”或“A和B”的可能性。

[0253] 本说明书中表达所使用的成分的量、反应条件等的所有数字应理解为在所有情况

下均由术语“约”修饰。因此,除非有相反的指示,否则本文提出的数值参数是可以根据试图获得的所期望性质而变化的近似值。至少,并不是试图将等同原则的应用限制在要求优先于本申请的任何申请中的任何权利要求的范围,每个数值参数应该根据有效数字的数量和普通的舍入方法来解释。

[0254] 此外,尽管出于清楚和理解的目的通过说明和示例详细描述了前述内容,但是对于本领域技术人员明显的是可以实施某些改变和修改。因此,描述和示例不应该被解释为将本发明的范围限制于本文所述的具体实施方式和示例,而是还包括具有本发明的真实范围和精神的所有修改和替换。

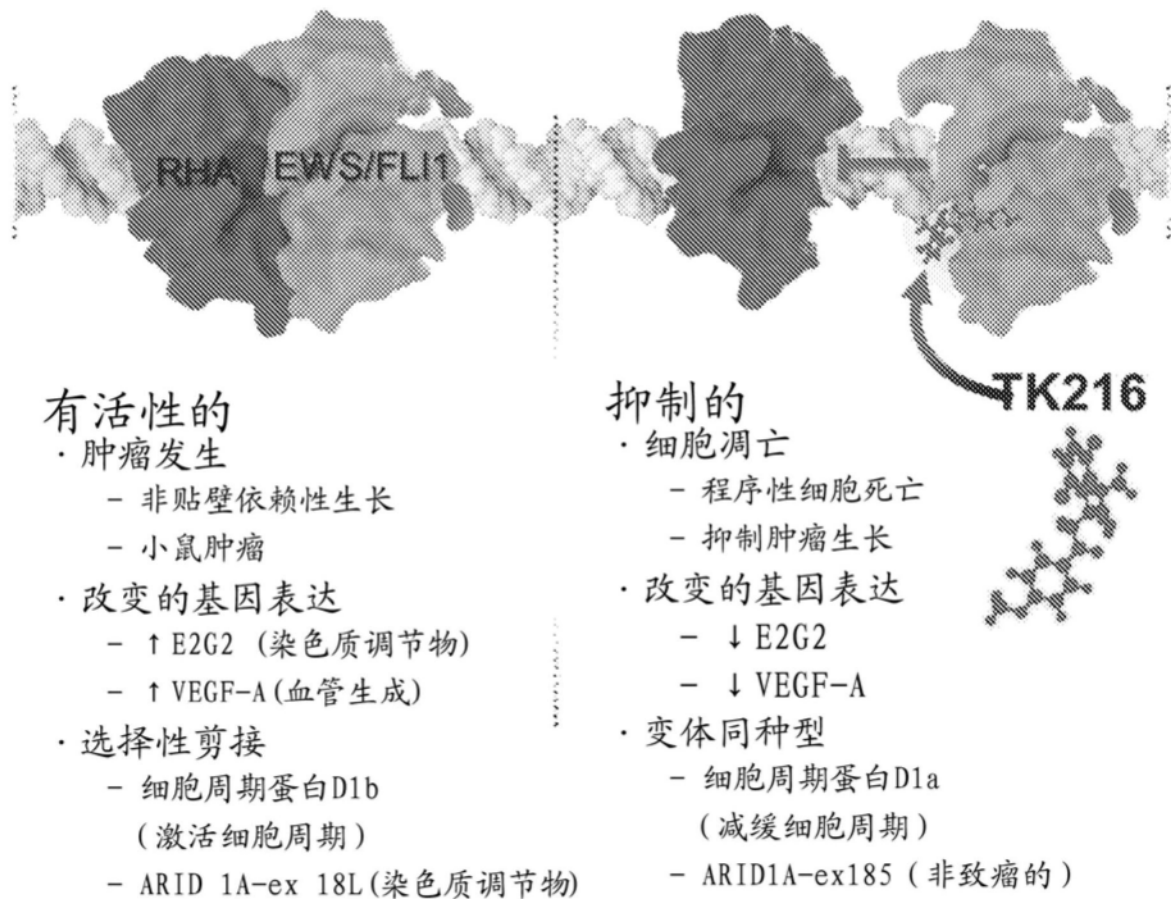


图1

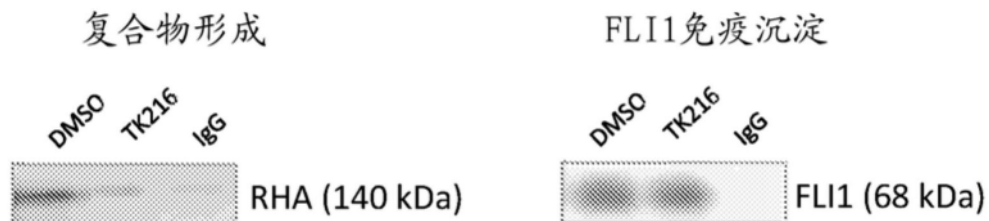


图2

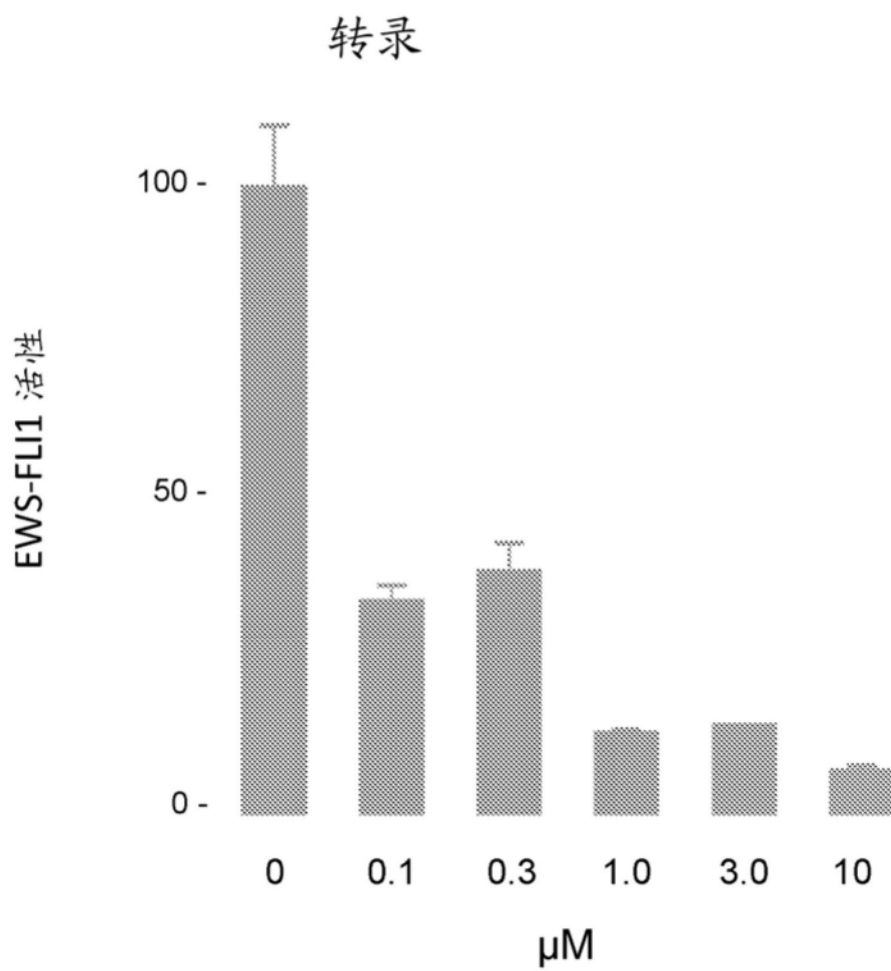


图3

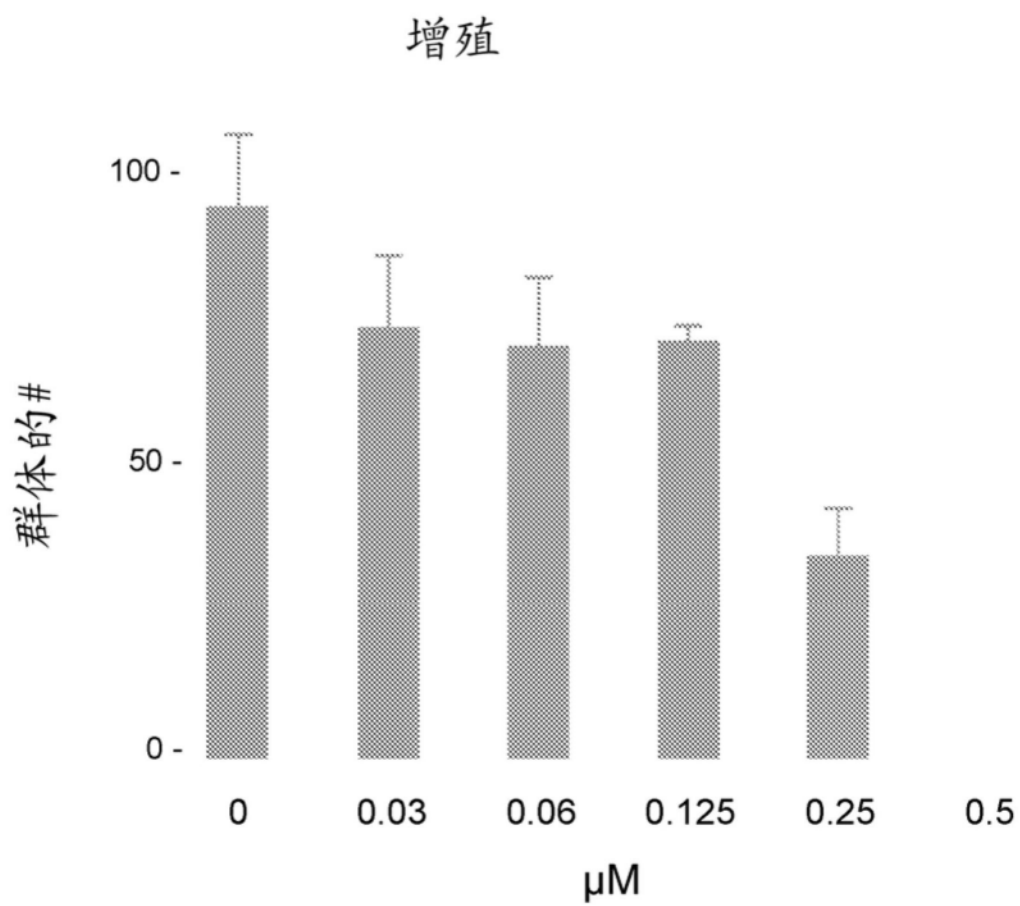


图4

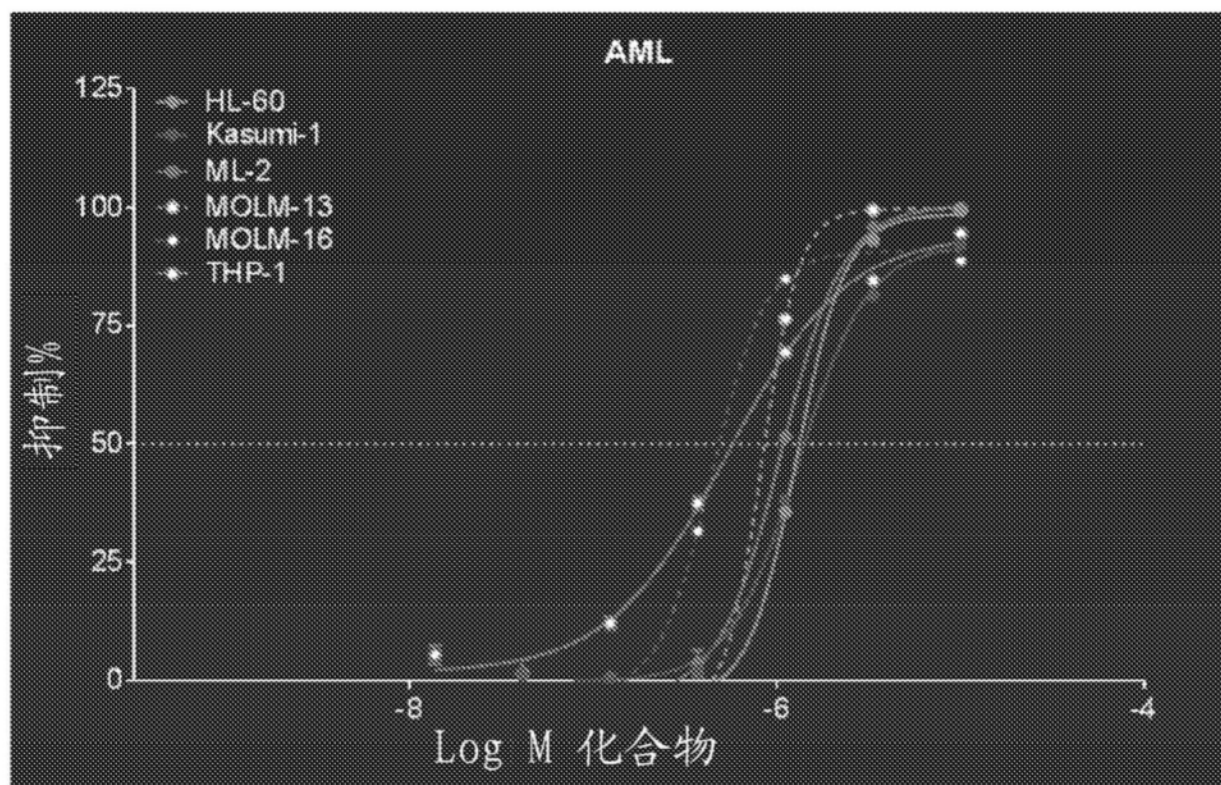


图5

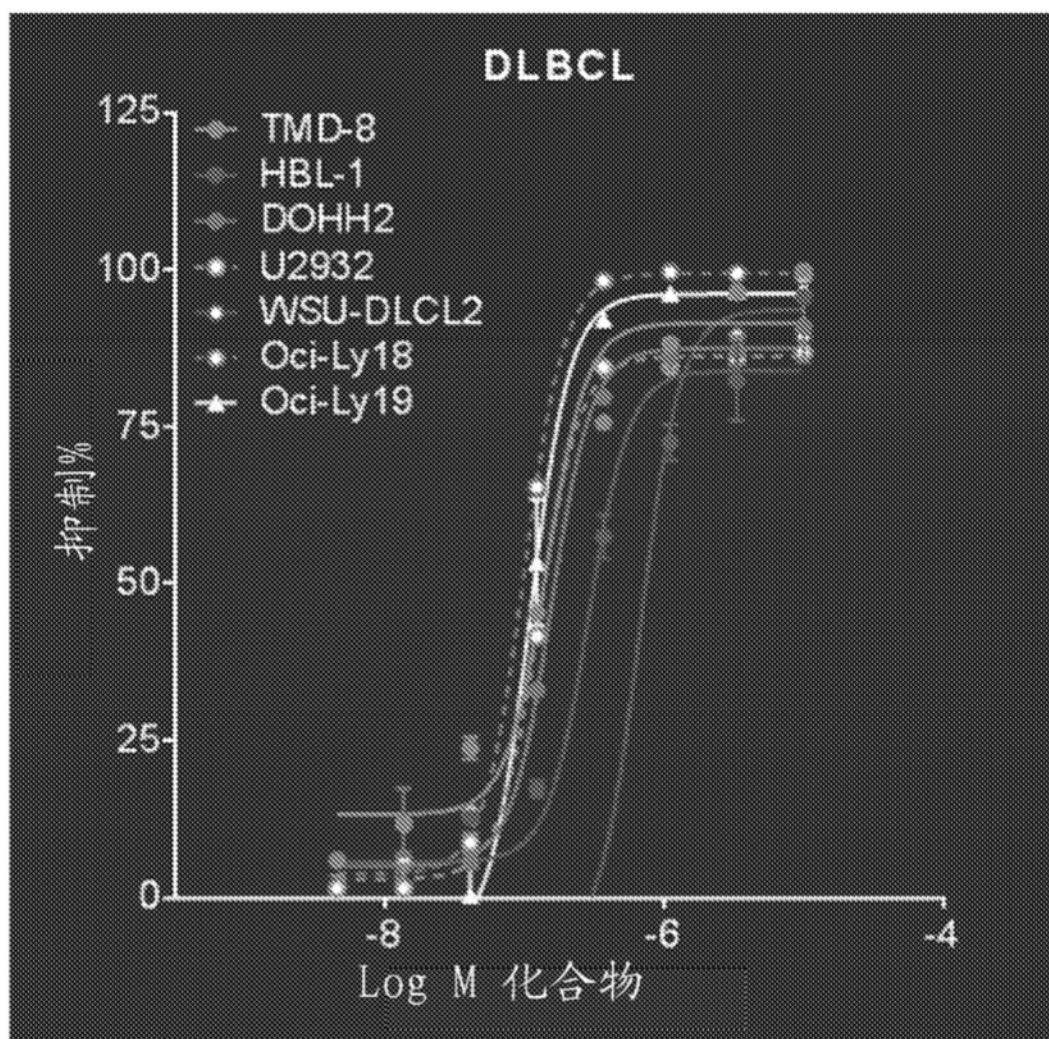


图6

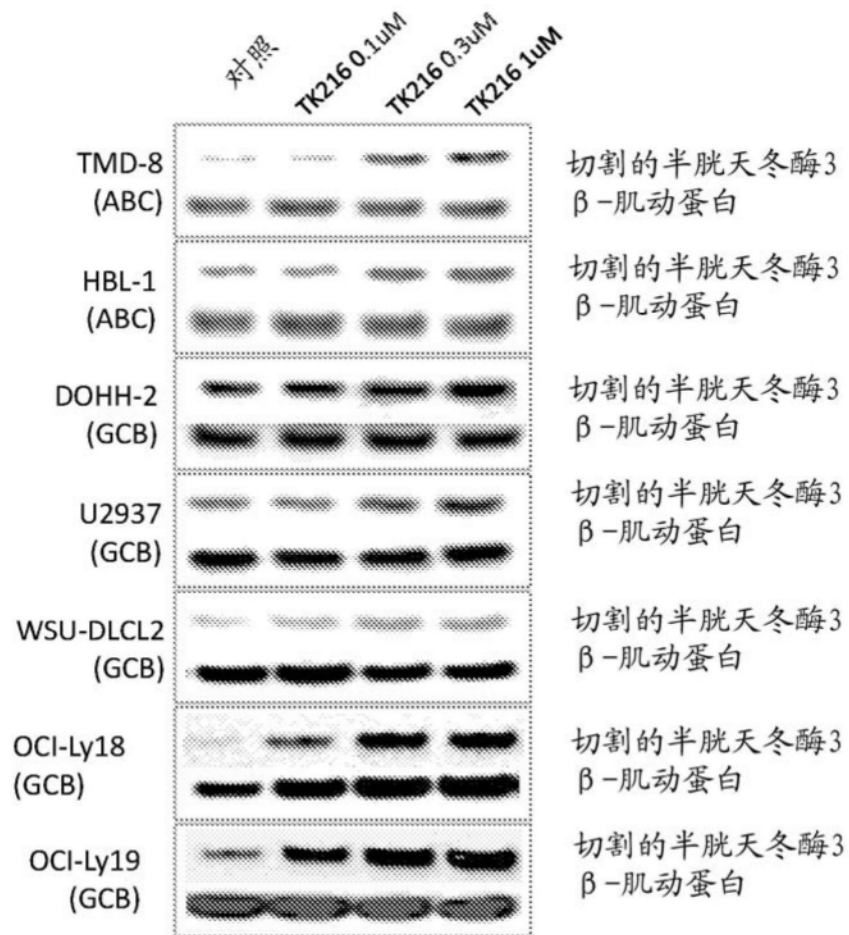


图7

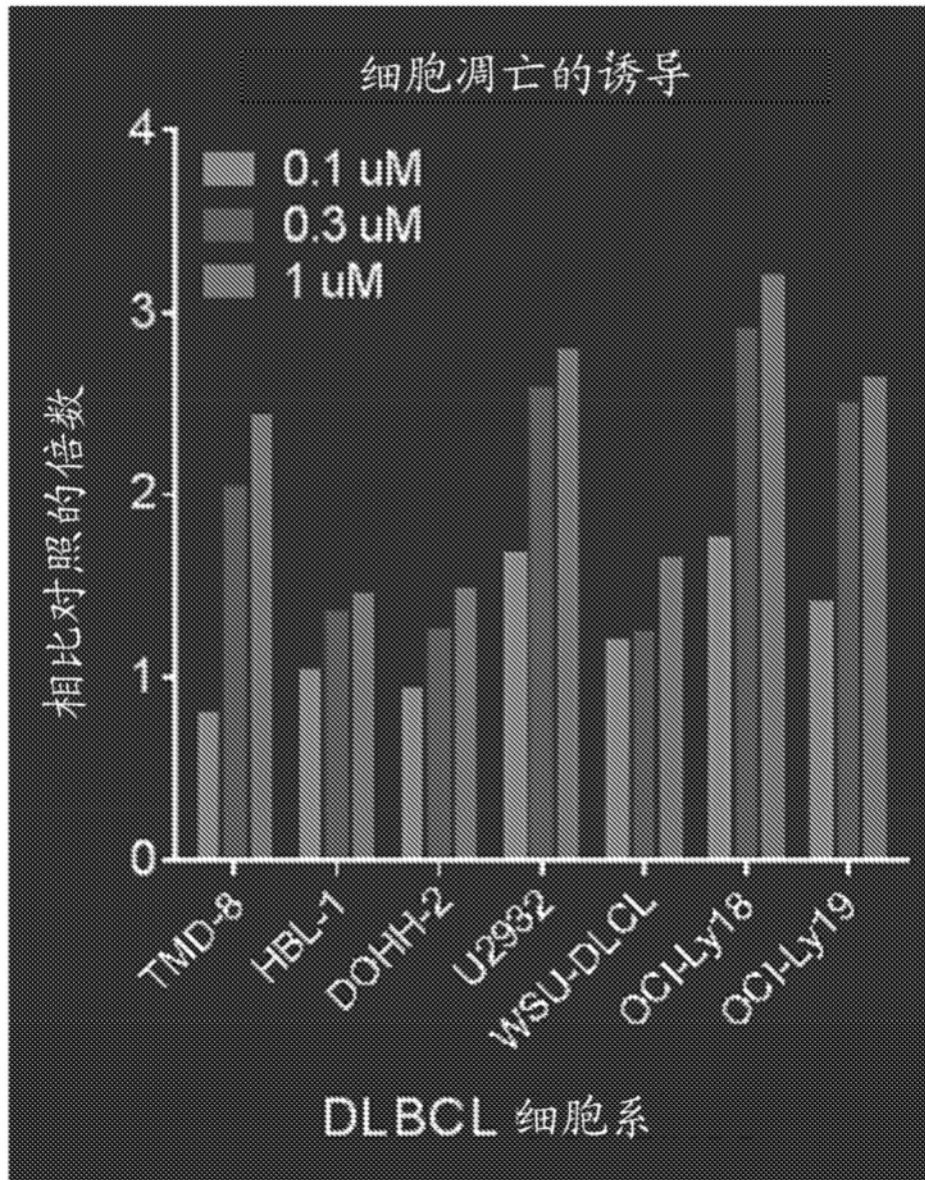


图8

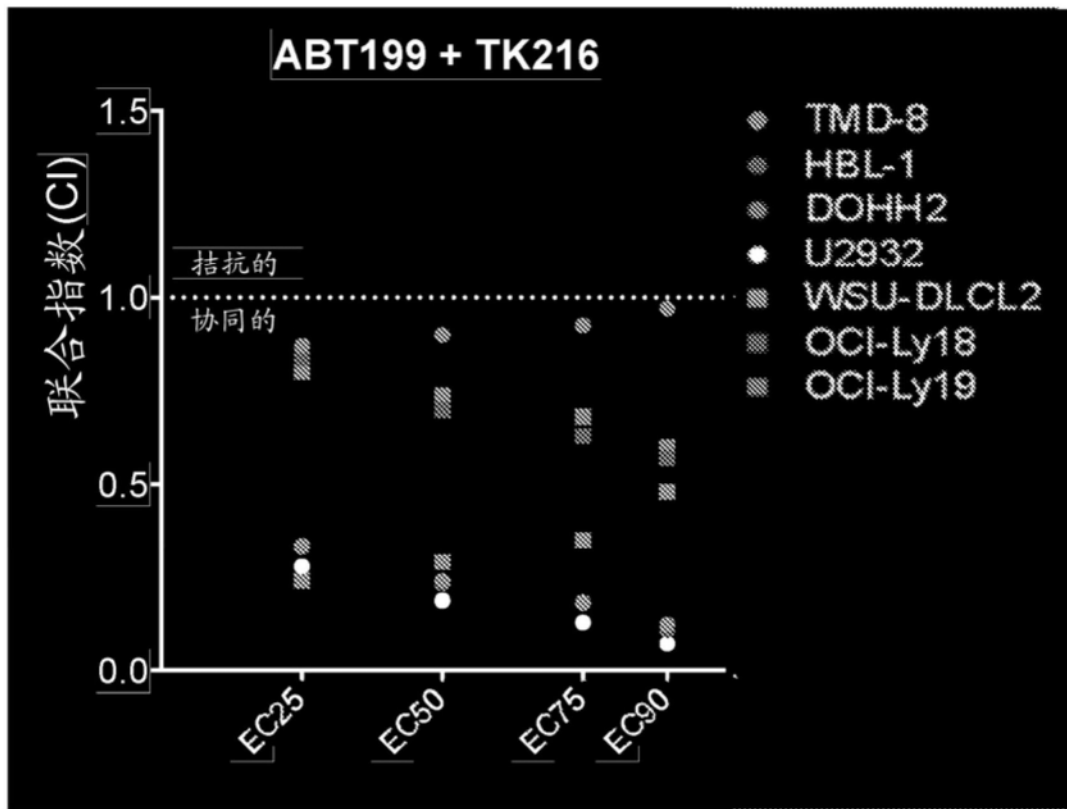


图9

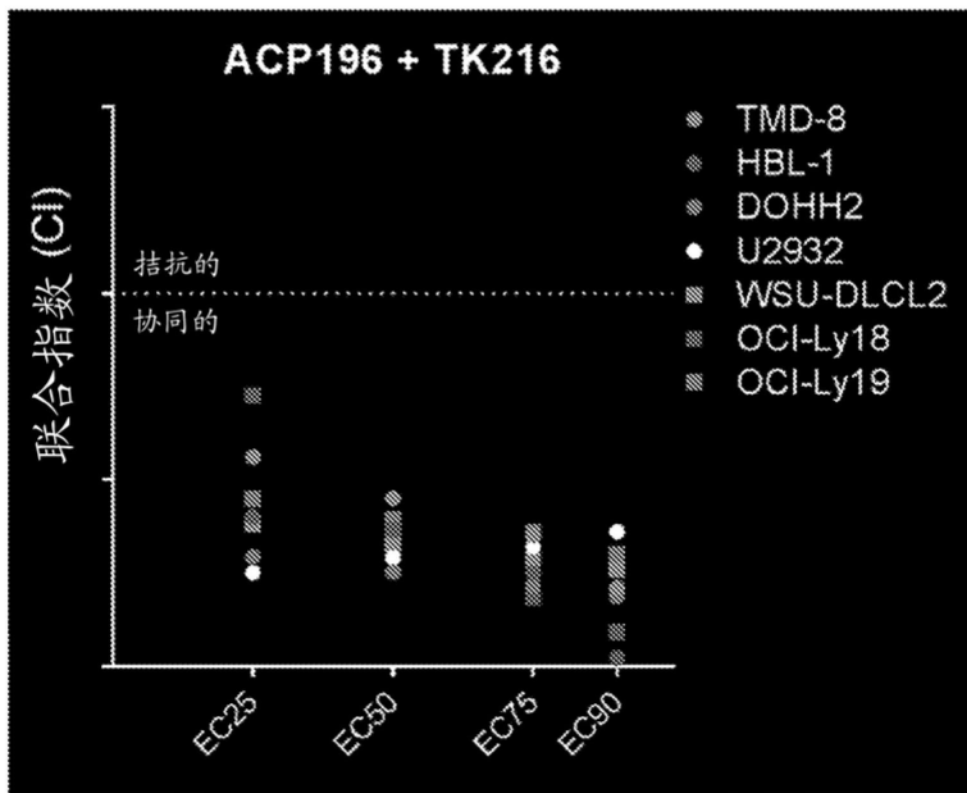


图10

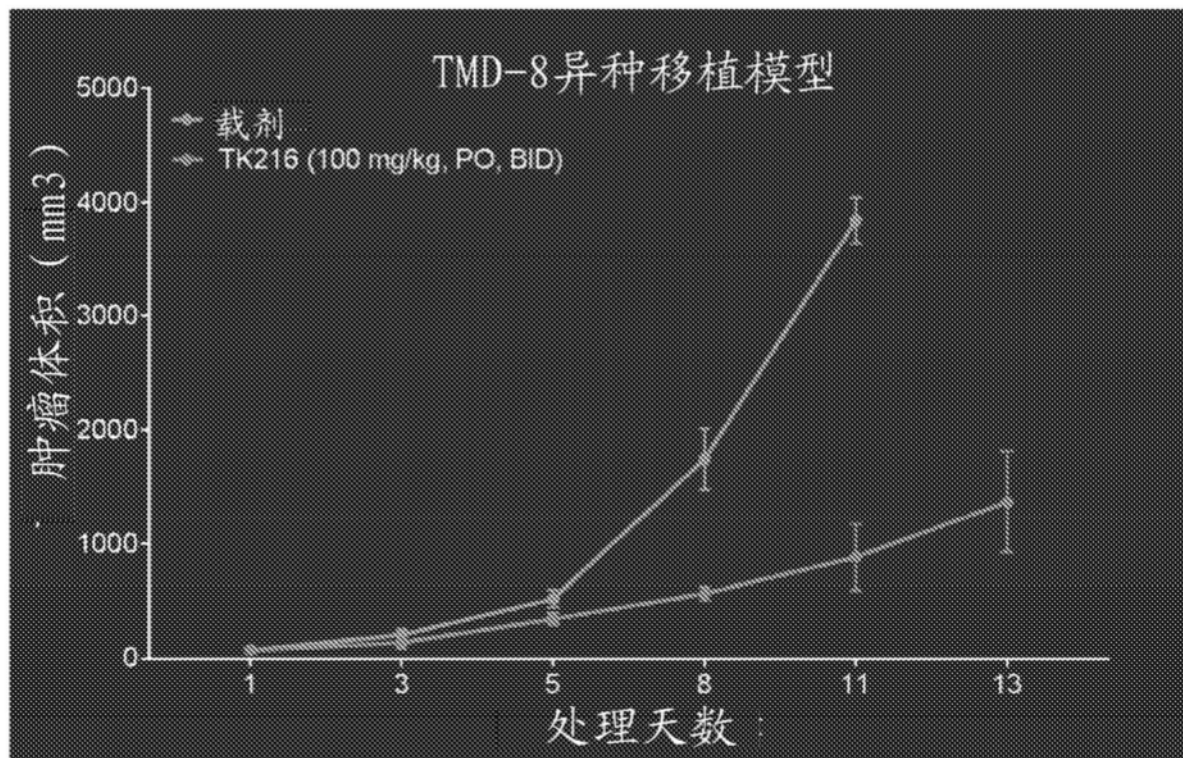


图11

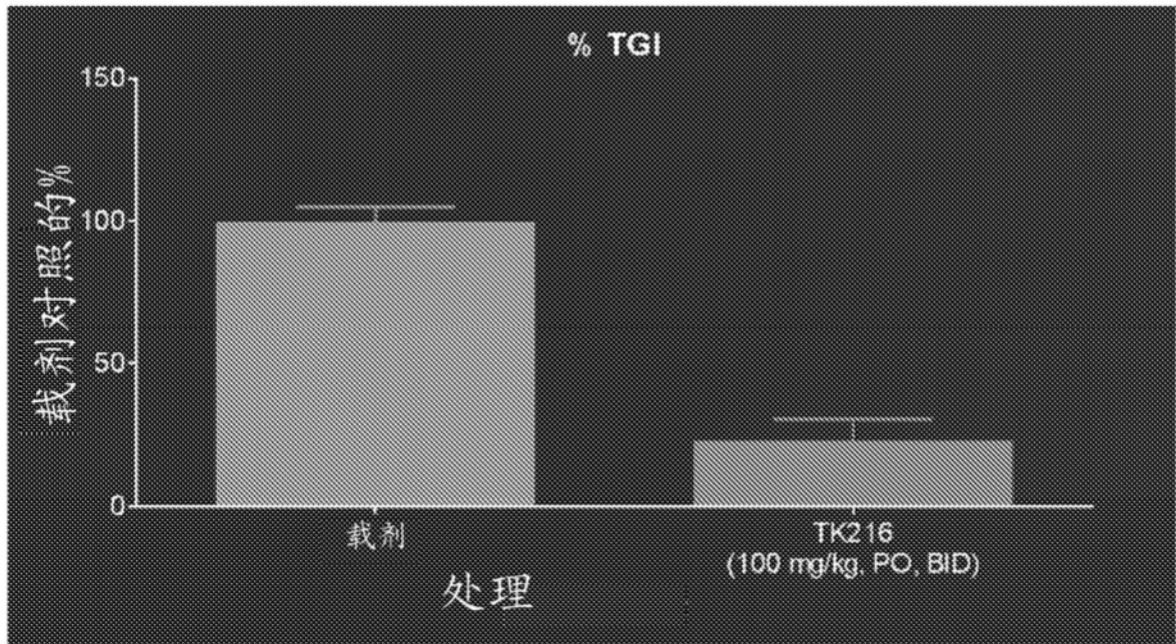


图12

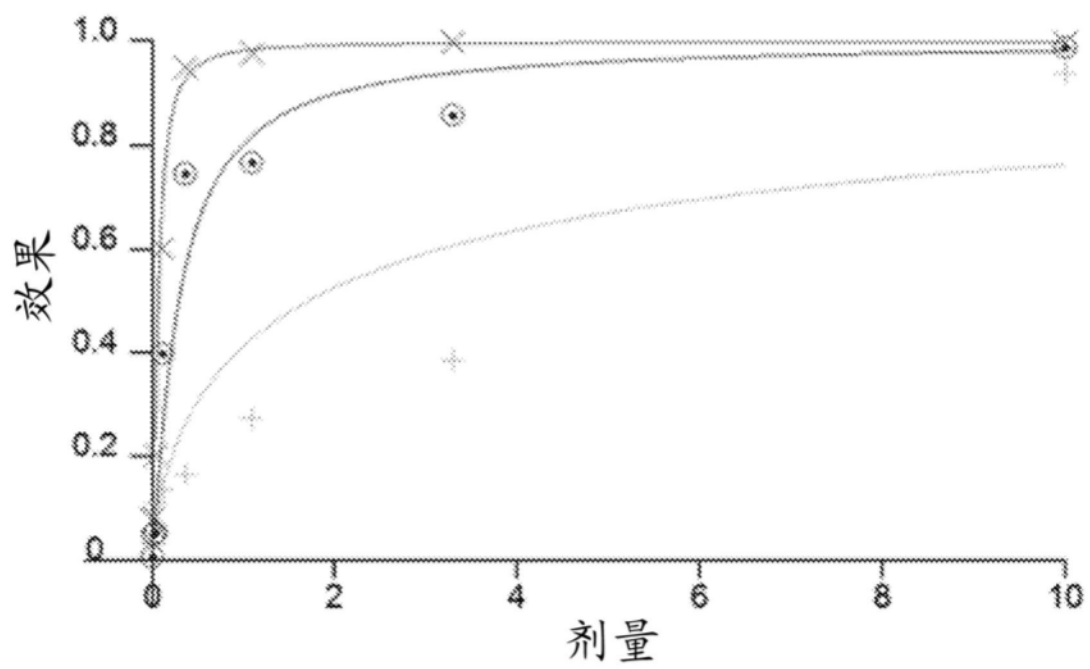


图13

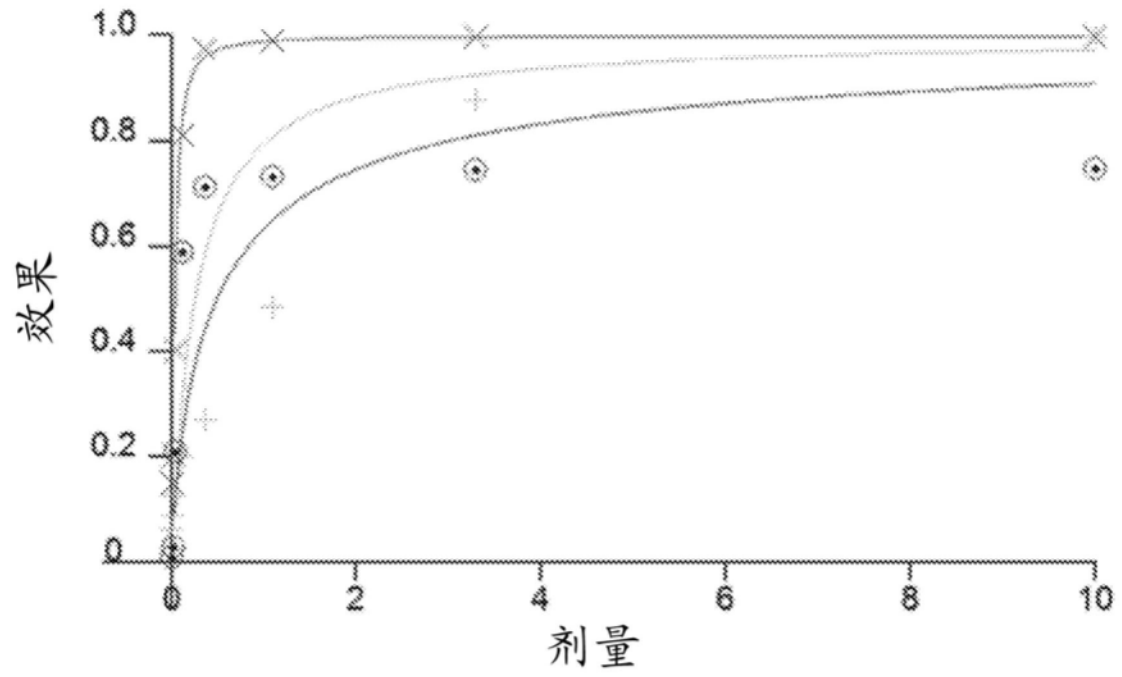


图14

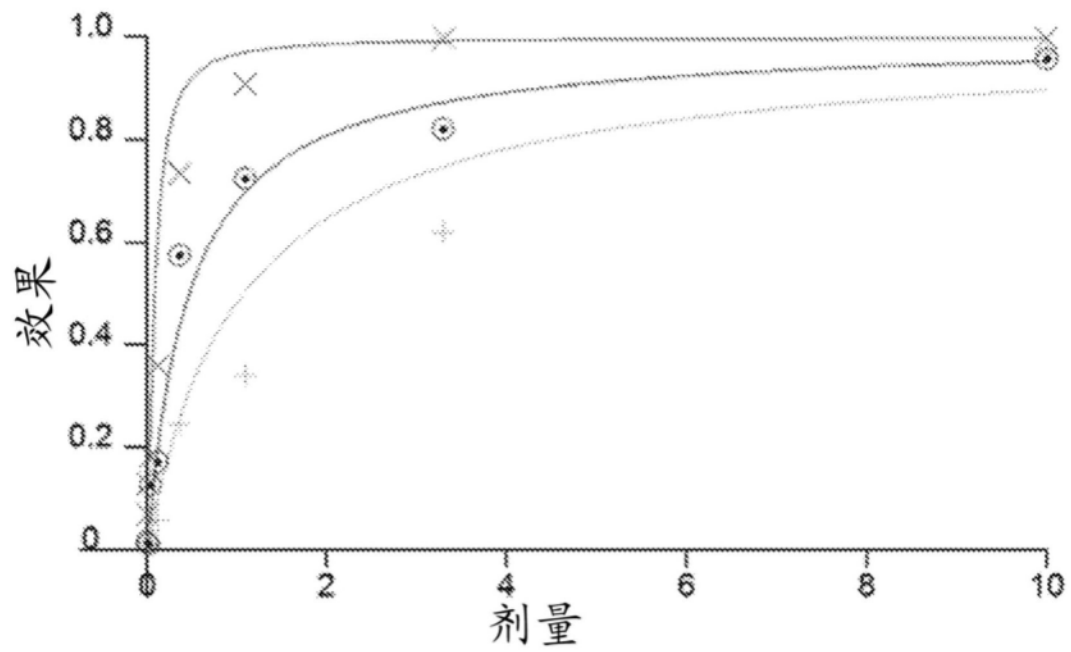


图15

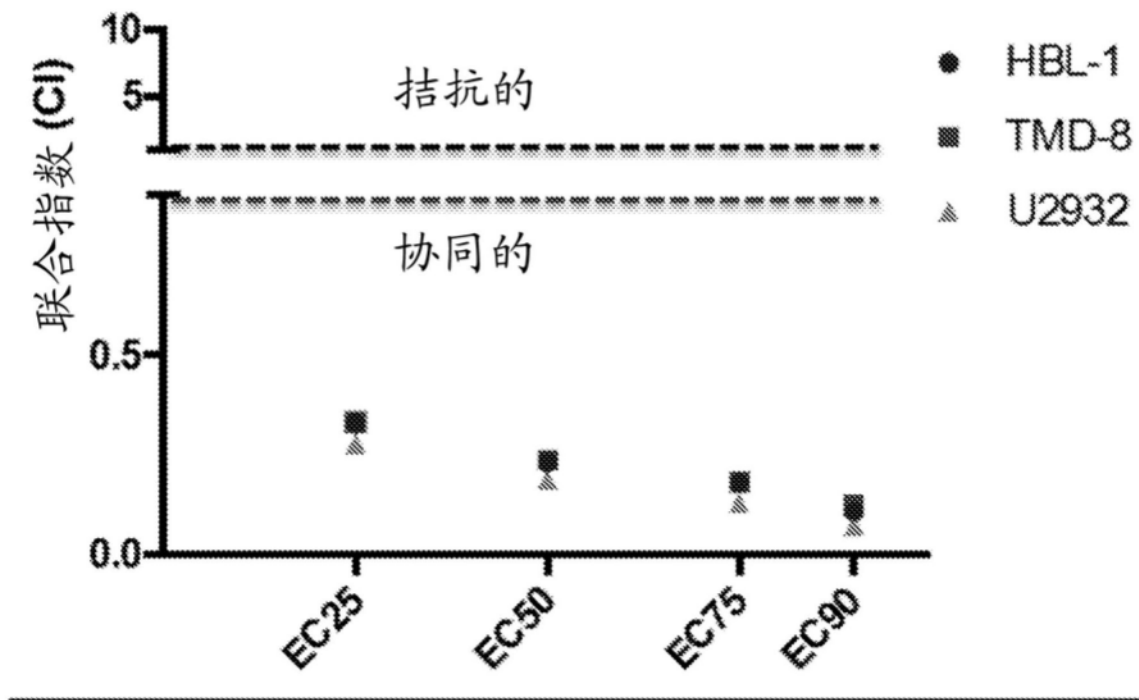


图16

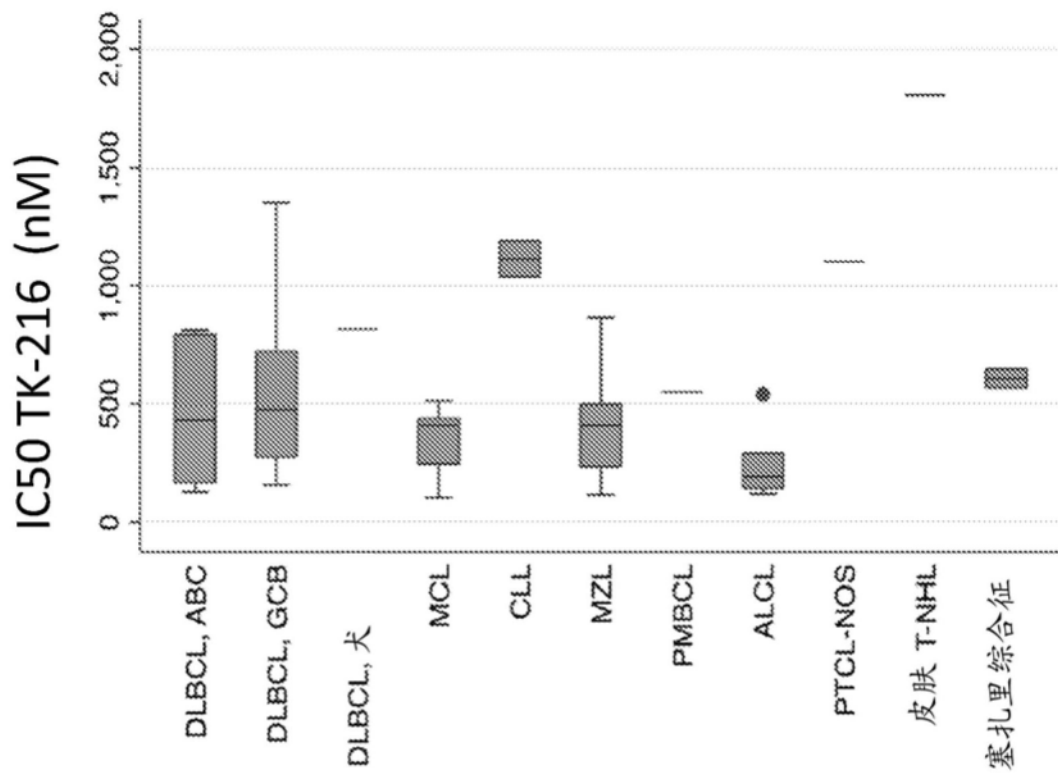


图17

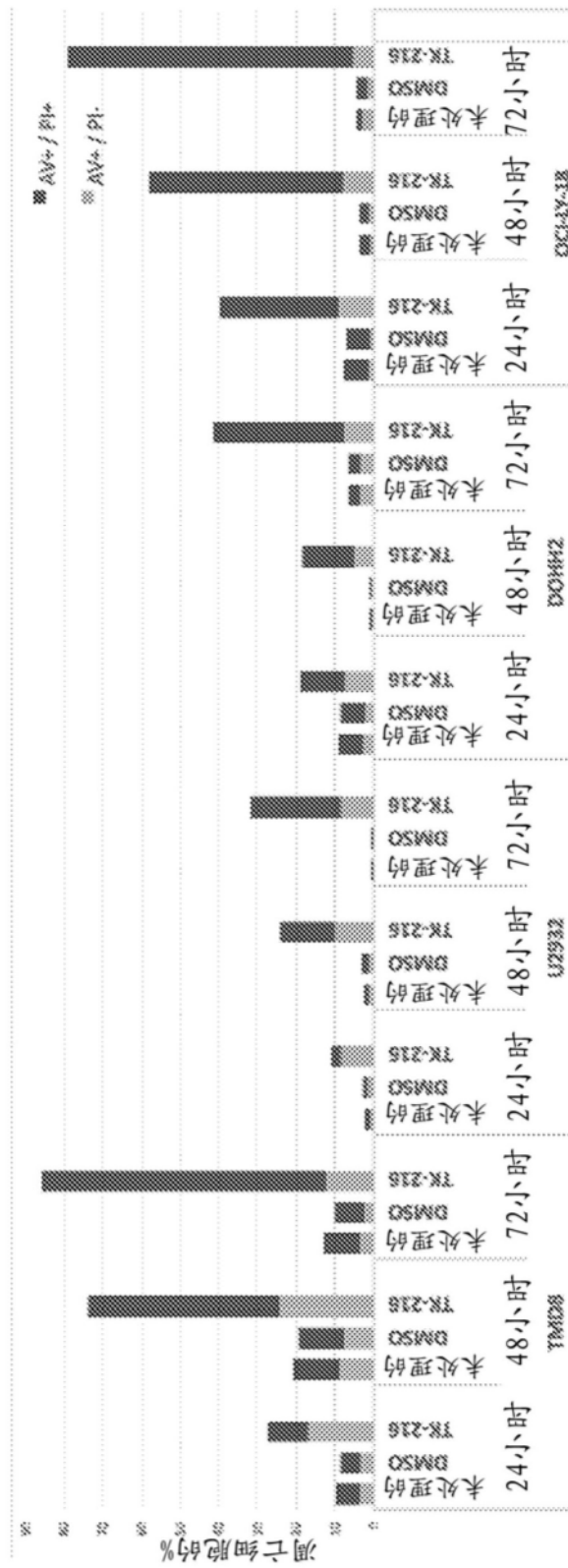


图18A

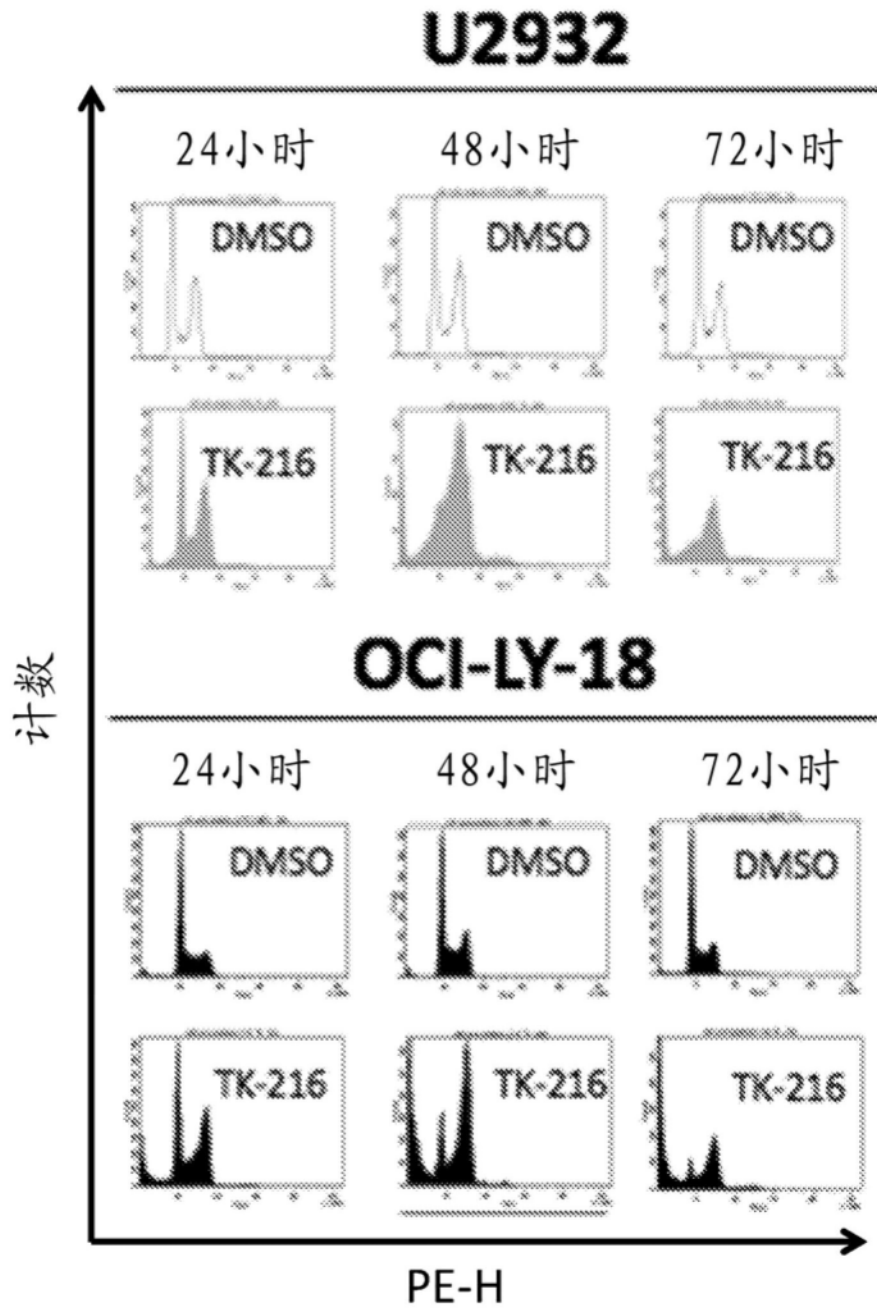


图18B

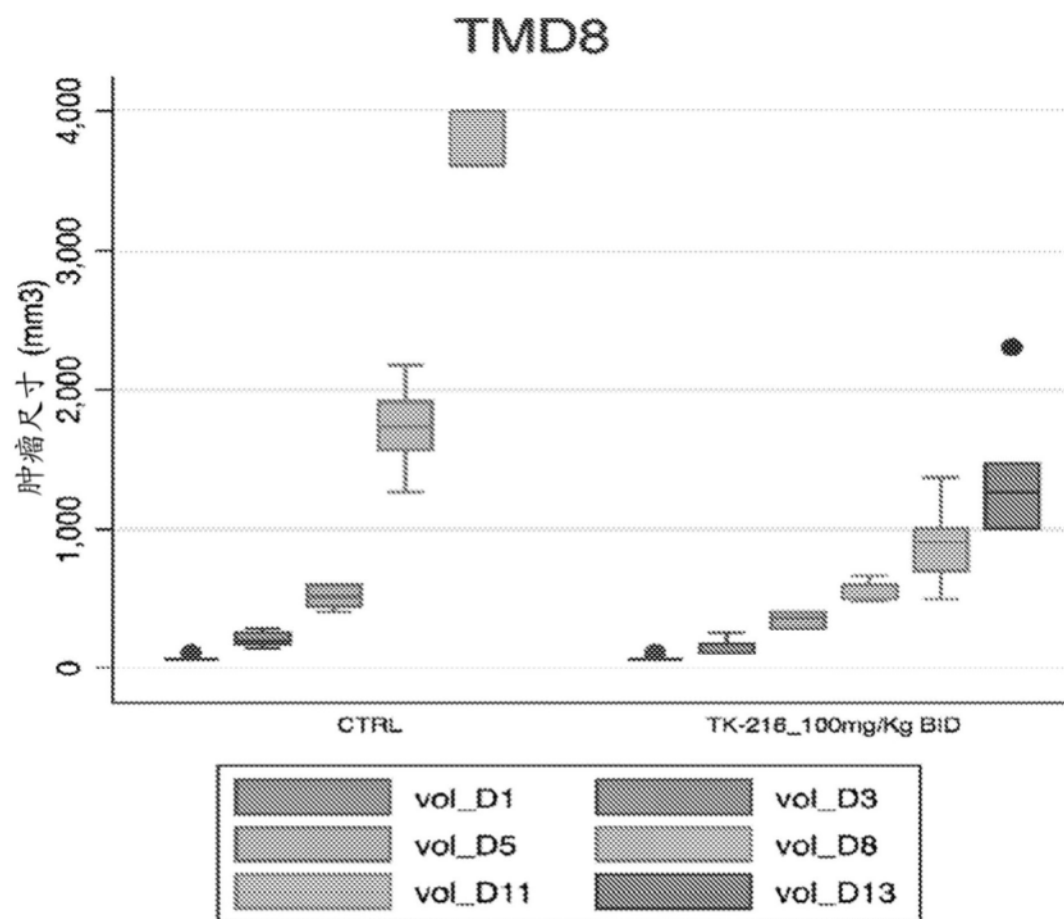


图19

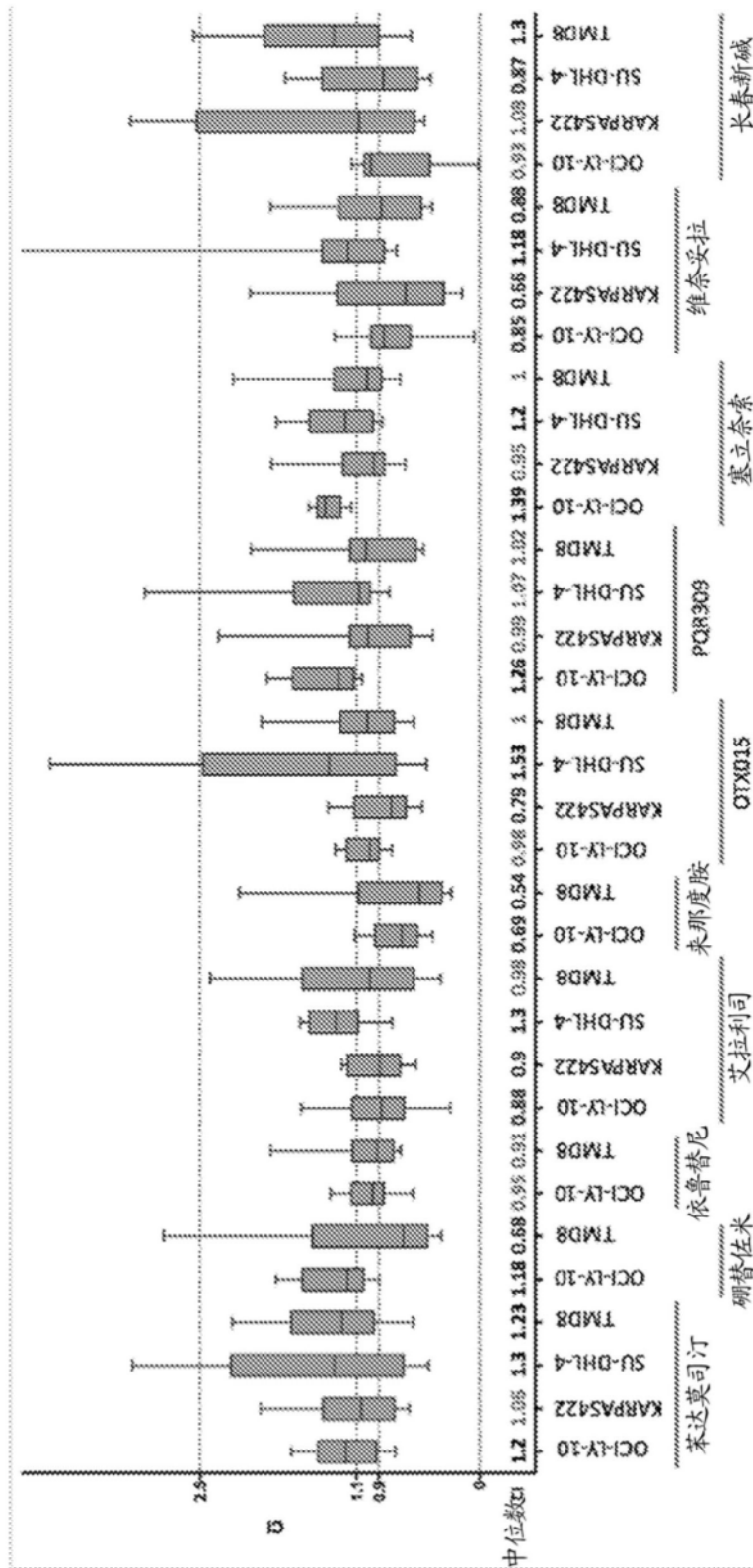


图20