



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103288787 B

(45)授权公告日 2016.08.03

(21)申请号 201310052882.1

(22)申请日 2008.09.10

(30)优先权数据

60/971,144 2007.09.10 US

61/013,372 2007.12.13 US

(62)分案原申请数据

200880115247.0 2008.09.10

(73)专利权人 北京强新生物科技有限公司

地址 100083 北京市海淀区学院路30号科

大天工大厦B座8层01-15室

(72)发明人 Z·江 C·J·李 W·李

D·莱格特

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 林柏楠

(51)Int.Cl.

C07D 307/92(2006.01)

C07D 333/74(2006.01)

A61K 31/381(2006.01)

A61K 31/343(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

A61P 35/04(2006.01)

A61P 35/02(2006.01)

(56)对比文件

CN 1322206 A,2001.11.14,全文.

Sergio R. Peraza-Sánchez.Cytotoxic constituents of the roots of Ekmanianthe longiflora.《Journal of Natural Products》.2000,第63卷(第4期),492-495.

审查员 楼兴隆

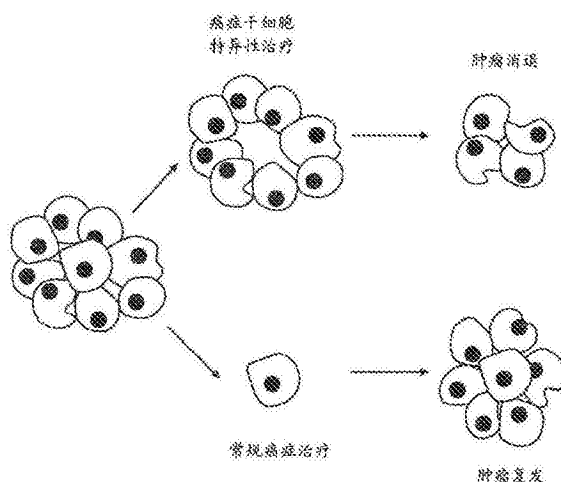
权利要求书7页 说明书46页 附图6页

(54)发明名称

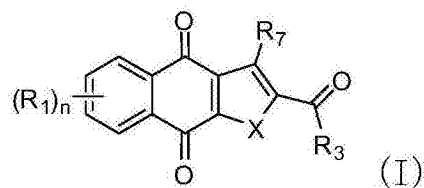
新的STAT3 途径抑制剂和癌症干细胞抑制剂

(57)摘要

本发明涉及新的STAT3途径抑制剂和癌症干细胞抑制剂,特别是涉及作为Stat3途径抑制剂和癌症干细胞抑制剂的新的茚并类化合物;使用这类化合物来治疗癌症的方法;使用这类化合物在哺乳动物中治疗与Stat3途径活性异常有关的紊乱的方法;以及含有这类化合物的药物组合。



1. 化合物在制备用于通过抑制癌症干细胞来治疗侵袭性的不可切除的肿瘤以及难治性或复发性癌症的患者以及防止肿瘤转移和复发的药物中的用途, 其中所述肿瘤或癌症含有癌症干细胞, 其中所述化合物选自式I化合物:



或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体或可药用的盐,

其中各符号具有如下含义并且在每次出现时被独立地选择:

X是O或S;

R₁是氢、卤素、C₁₋₆烷基或被1-4个卤素取代的C₁₋₆烷基;

R₃是氢、氰基、CF₃、C₁₋₆烷基或被1-4个卤素取代的C₁₋₆烷基、C₂₋₁₂链烯基或被1-4个选自卤素、羟基和C₁₋₆烷基取代的C₂₋₁₂链烯基、苯基或被1至3个选自卤素、NO₂、OH和O(C₁₋₆烷基)的取代基取代的苯基、OR_a、SR_a或NR_bR_c;

R₇是氢、卤素、氰基、CF₃、C₁₋₆烷基或被1-4个卤素取代的C₁₋₆烷基、苯基或被1至3个选自OH和O(C₁₋₆烷基)的取代基取代的苯基;

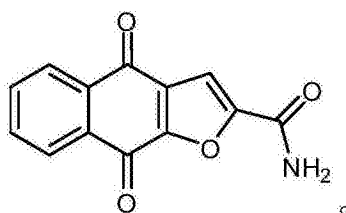
R_a是氢、C₁₋₆烷基或被1-4个卤素取代的C₁₋₆烷基、苯基或被1至3个选自OH和O(C₁₋₆烷基)的取代基取代的苯基;

R_b和R_c独立地是氢、C₁₋₆烷基或被1-4个卤素取代的C₁₋₆烷基;且

n是1-4,

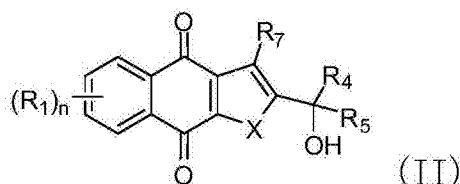
条件是当R₃不是NR_bR_c时, 则R₇不是氢且R₁和R₇中至少一个是卤素、苯基或被1至3个选自OH和O(C₁₋₆烷基)的取代基取代的苯基。

2. 权利要求1的用途, 其化合物选自:



3. 化合物在制备用于通过抑制癌症干细胞来治疗侵袭性的不可切除的肿瘤以及难治性或复发性癌症的患者以及防止肿瘤转移和复发的药物中的用途,

其中所述肿瘤或癌症含有癌症干细胞, 其中所述化合物选自式II化合物,



或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体或可药用的盐,

其中各符号具有如下含义并且在每次出现时被独立地选择:

X是O或S;

R₁是氢、卤素、C₁₋₆烷基或被1-4个卤素取代的C₁₋₆烷基；

R₄是氢、C₁₋₆烷基或被1-4个卤素取代的C₁₋₆烷基、苯基或被1至3个选自OH和O(C₁₋₆烷基)的取代基取代的苯基；

R₅是氢；

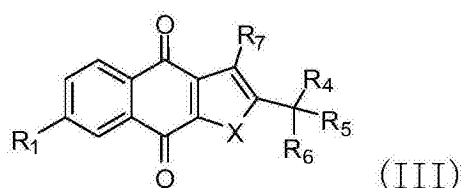
R₇是氢、卤素、氰基、C₁₋₆烷基或被1-4个卤素取代的C₁₋₆烷基、苯基或被1至3个选自OH和O(C₁₋₆烷基)的取代基取代的苯基；

n是1-4，

条件是R₁和R₇中至少一个是卤素；或者R₁、R₄、R₅和R₇中至少一个是苯基或被1至3个选自OH和O(C₁₋₆烷基)的取代基取代的苯基。

4. 化合物在制备用于通过抑制癌症干细胞来治疗侵袭性的不可切除的肿瘤以及难治性或复发性癌症的患者以及防止肿瘤转移和复发的药物中的用途，

其中所述肿瘤或癌症含有癌症干细胞，其中所述化合物选自式III化合物：



或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体或可药用的盐，

其中各符号具有如下含义并且在每次出现时被独立地选择：

X是O或S；

R₁是卤素；

R₄是氢、C₁₋₆烷基或被1-4个卤素取代的C₁₋₆烷基、苯基或被1至3个选自OH和O(C₁₋₆烷基)的取代基取代的苯基、C₁₋₆烷基苯基或被1-4个卤素取代的C₁₋₆烷基苯基；

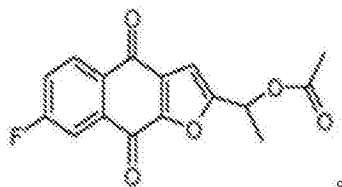
R₅是氢；

R₆是氢、C₁₋₆烷基、OR_a或OC(=O)R_a；

R₇是氢、卤素、氰基、C₁₋₆烷基或被1-4个卤素取代的C₁₋₆烷基、苯基或被1至3个选自OH和O(C₁₋₆烷基)的取代基取代的苯基；且

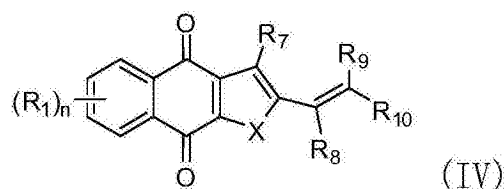
R_a是氢或C₁₋₆烷基。

5. 权利要求4的用途，其化合物选自：



6. 化合物在制备用于通过抑制癌症干细胞来治疗侵袭性的不可切除的肿瘤以及难治性或复发性癌症的患者以及防止肿瘤转移和复发的药物中的用途，

其中所述肿瘤或癌症含有癌症干细胞，其中所述化合物选自式IV化合物：



或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体或可药用的盐，其中各符号具有如下含义并且在每次出现时被独立地选择：

X是O或S；

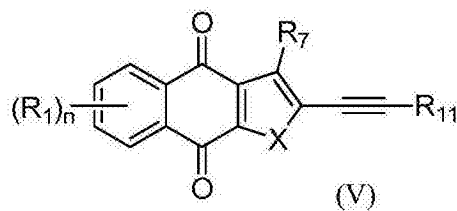
R₁是氢、卤素、C₁₋₆烷基或被1-4个卤素取代的C₁₋₆烷基；

R₇是氢、卤素、氰基、C₁₋₆烷基或被1-4个卤素取代的C₁₋₆烷基；

R₈是氢；

R₉和R₁₀各自独立地是氢、C₁₋₆烷基或被1-4个卤素取代的C₁₋₆烷基、苯基或被1至3个选自OH和O(C₁₋₆烷基)的取代基取代的苯基、C₁₋₆烷基苯基或被1-4个卤素取代的C₁₋₆烷基苯基；且n是1-4。

7. 化合物在制备用于通过抑制癌症干细胞来治疗侵袭性的不可切除的肿瘤以及难治性或复发性癌症的患者以及防止肿瘤转移和复发的药物中的用途，其中所述肿瘤或癌症含有癌症干细胞，其中所述化合物选自式V化合物：



或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体或可药用的盐，其中各符号具有如下含义并且在每次出现时被独立地选择：

X是O或S；

R₁是氢、卤素、C₁₋₆烷基或被1-4个卤素取代的C₁₋₆烷基；

R₇是氢；

R₁₁是氢；且

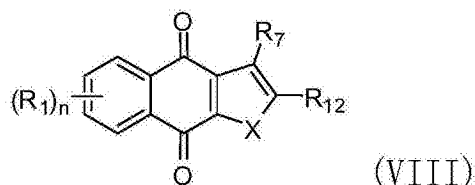
n是1-4。

8. 包含如权利要求1-7任一项所要求的化合物或其可药用的盐以及可药用赋形剂或载体的药物组合物在制备用于通过抑制癌症干细胞来治疗侵袭性的不可切除的肿瘤以及难治性或复发性癌症的患者以及防止肿瘤转移和复发的药物中的用途，其中所述肿瘤或癌症含有癌症干细胞。

9. 权利要求8的用途，其中所述赋形剂是稀释剂。

10. 化合物在制备用于通过抑制癌症干细胞来治疗侵袭性的不可切除的肿瘤以及难治性或复发性癌症的患者以及防止肿瘤转移和复发的药物中的用途，其中所述化合物选自如权利要求1-7任一项所述的式I至V化合物或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体或可药用的盐，其中所述肿瘤或癌症含有癌症干细胞，其中所述癌症选自乳癌、头颈癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、结肠直肠癌、前列腺癌、肾细胞癌、黑素瘤、肝癌、子宫颈癌、肉瘤、脑肿瘤、胃癌、多发性骨髓瘤、白血病、淋巴瘤。

11. 化合物在制备用于通过在细胞中抑制细胞Stat3途径活性来治疗侵袭性的不可切除的肿瘤以及难治性或复发性癌症的患者以及防止肿瘤转移和复发的药物中的用途,其中所述肿瘤或癌症含有癌症干细胞同时与Stat3途径活性异常有关,其中所述化合物选自式VIII化合物或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体或可药用的盐:



其中各符号具有如下含义并且在每次出现时被独立地选择:

X是O或S;

R₁是氢、卤素或苯基;

R₇是氢、卤素、被1-4个卤素取代的C₁₋₆烷基、苯基;

R₁₂是氢、C₁₋₆烷基或被1-4个卤素取代的C₁₋₆烷基、C₂₋₁₂链烯基或被1-4个选自卤素、羟基和C₁₋₆烷基取代的C₂₋₁₂链烯基、C₁₋₆烷基苯基或被1-4个卤素取代的C₁₋₆烷基苯基、-C(=O)R₃或-C(OH)R₄R₅;

R₃是氢、C₁₋₆烷基、苯基或被1至3个选自卤素、NO₂、OH和O(C₁₋₆烷基)的取代基取代的苯基、OR_a或NR_bR_c;

R₄是氢、C₁₋₆烷基或苯基;

R₅是氢、C₁₋₆烷基或苯基;

R_a是氢;

R_b和R_c独立地是氢;且

n是1-4;

条件是排除2-(1-羟基乙基)-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮、2-乙酰基-7-氯-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮、2-乙酰基-7-氟-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮、2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮和2-乙基-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮。

12. 权利要求11的用途,其中细胞是癌症干细胞。

13. 权利要求11的用途,其中细胞是癌症细胞。

14. 权利要求11的用途,其中所述药物被制备用于在受治疗者中治疗与Stat3途径活性异常有关的紊乱。

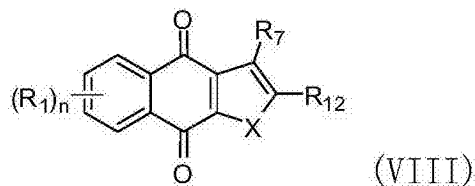
15. 权利要求14的用途,其中Stat3途径活性异常可以通过磷酸化Stat3或其代替物上游或下游调节剂的表达来鉴别。

16. 权利要求14的用途,其中紊乱是癌症。

17. 权利要求16的用途,其中癌症选自乳癌、头颈癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、结肠直肠癌、前列腺癌、肾细胞癌、黑素瘤、子宫颈癌、肉瘤、脑肿瘤、胃癌、多发性骨髓瘤、白血病、淋巴瘤、肝癌、成神经管细胞瘤和子宫颈癌。

18. 权利要求14的用途,其中紊乱选自类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、炎性肠病、性关节炎、节段性回肠炎、慢性炎症病症、哮喘、变态反应、感染、银屑病、瘢痕瘤、疣、骨髓发育不良综合征、真性红细胞增多症、自身免疫性脱髓鞘紊乱、阿尔茨海默病、中风、冠状动脉疾病、缺血再灌注损伤和多发性硬化症。

19. 化合物在制备用于通过抑制癌症干细胞存活和/或自我更新来治疗侵袭性的不可切除的肿瘤以及难治性或复发性癌症的患者以及防止肿瘤转移和复发的药物中的用途,其中所述肿瘤或癌症含有癌症干细胞,其中所述化合物选自式VIII化合物:



或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体或可药用的盐,

其中各符号具有如下含义并且在每次出现时被独立地选择:

X是O或S;

R₁是氢、卤素或苯基;

R₇是氢、卤素、被1-4个卤素取代的C₁₋₆烷基或苯基;

R₁₂是氢、C₁₋₆烷基或被1-4个卤素取代的C₁₋₆烷基、C₂₋₁₂链烯基或被1-4个选自卤素、羟基和C₁₋₆烷基取代的C₂₋₁₂链烯基、C₁₋₆烷基苯基或被1-4个卤素取代的C₁₋₆烷基苯基、-C(=O)R₃或-C(OH)R₄R₅;

R₃是氢、C₁₋₆烷基、苯基或被1至3个选自卤素、NO₂、OH和O(C₁₋₆烷基)的取代基取代的苯基、OR_a或NR_bR_c;

R₄是氢、C₁₋₆烷基或苯基;

R₅是氢、C₁₋₆烷基或苯基;

R_a是氢;

R_b和R_c独立地是氢;且

n是1-4;

条件是排除2-(1-羟基乙基)-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮、2-乙酰基-7-氯-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮、2-乙酰基-7-氟-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮、2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮和2-乙基-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮。

20. 权利要求19的用途,其中所述药物被配制用于体外应用。

21. 权利要求19的用途,其中所述药物被配制用于体内治疗受治疗者中的癌症。

22. 权利要求21的用途,其中癌症选自乳腺癌、头颈癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、多发性骨髓瘤、结肠直肠癌、前列腺癌、黑色素瘤、卡波西肉瘤、尤因肉瘤、肝癌、胃癌、成神经管细胞瘤、脑肿瘤和白血病。

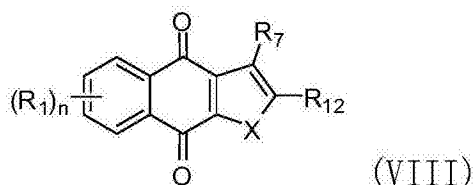
23. 权利要求21的用途,其中癌症是转移性的。

24. 权利要求21的用途,其中癌症是用化学治疗或放射治疗难以治疗的。

25. 权利要求21的用途,其中癌症固有地对化学治疗有抗性。

26. 权利要求21的用途,其中癌症在以前的治疗后在受治疗者中已经复发。

27. 化合物在制备用于在受治疗者中治疗侵袭性的不可切除的肿瘤以及难治性或复发性癌症的患者以及防止肿瘤转移和复发的药物中的用途,其中所述肿瘤或癌症含有癌症干细胞,其中所述化合物选自式VIII化合物:



或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体或可药用的盐,其中各符号具有如下含义并且在每次出现时被独立地选择:

X是O或S;

R₁是氢、卤素或苯基;

R₇是氢、卤素、被1-4个卤素取代的C₁₋₆烷基或苯基;

R₁₂是氢、C₁₋₆烷基或被1-4个卤素取代的C₁₋₆烷基、C₂₋₁₂链烯基或被1-4个选自卤素、羟基和C₁₋₆烷基取代的C₂₋₁₂链烯基、C₁₋₆烷基苯基或被1-4个卤素取代的C₁₋₆烷基苯基、-C(=O)R₃或-C(OH)R₄R₅;

R₃是氢、C₁₋₆烷基、苯基或被1至3个选自卤素、NO₂、OH和O(C₁₋₆烷基)的取代基取代的苯基、OR_a或NR_bR_c;

R₄是氢、C₁₋₆烷基或苯基;

R₅是氢、C₁₋₆烷基或苯基;

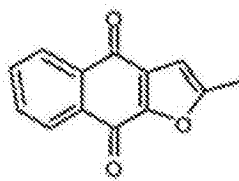
R_a是氢;

R_b和R_c独立地是氢;且

n是1-4;

条件是排除2-(1-羟基乙基)-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮、2-乙酰基-7-氯-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮、2-乙酰基-7-氟-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮、2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮和2-乙基-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮。

28. 权利要求27的用途,其化合物选自:



29. 权利要求27的用途,其中所述药物被制备用于治疗用标准治疗方案难以治疗的癌症。

30. 权利要求29的用途,其中标准治疗方案包括化学治疗和/或放射治疗的常规标准方案。

31. 权利要求29的用途,其中标准治疗方案包括手术。

32. 权利要求29的用途,其中癌症固有地对化学治疗有抗性。

33. 权利要求27的用途,其中所述药物被制备用于治疗受治疗者的复发的癌症。

34. 权利要求27的用途,其中所述药物被制备用于治疗或预防受治疗者的癌症转移。

35. 权利要求33和34中任意一项的用途,其中所述药物被制备用于手术后的辅助治疗。

36. 权利要求27的用途,其中癌症选自肝癌、头颈癌、胰腺癌、胃癌、肾癌、肉瘤、多发性骨髓瘤、转移性乳癌、白血病、淋巴瘤、食管癌、脑肿瘤、神经胶质瘤、膀胱癌、子宫内膜癌、甲

状腺癌、胆管癌、骨癌、眼癌、胆囊癌、垂体癌、结直肠癌、唾液腺癌、肺癌、乳癌、子宫颈癌、前列腺癌和鼻咽癌。

新的STAT3途径抑制剂和癌症干细胞抑制剂

[0001] 本申请为2008年9月10日提交的、发明名称为“新的STAT3途径抑制剂和癌症干细胞抑制剂”的PCT申请PCT/US2008/075848的分案申请,所述PCT申请进入中国国家阶段的日期为2010年5月7日,申请号为200880115247.0。

[0002] 相关申请的交叉参考

[0003] 根据35U.S.C.§119(e),本申请要求于2007年9月10日提交的美国专利申请序列号60/971,144和于2007年12月13日提交的61/013,372的优先权利益,这些文献各自整体引入本文作为参考。

发明领域

[0004] 本发明涉及作为Stat3途径抑制剂、癌症干细胞抑制剂以及癌症干细胞途径抑制剂的一类新化合物;使用这类化合物治疗癌症的方法;使用这类化合物在哺乳动物中治疗与异常的Stat3途径活性有关的紊乱的方法;以及合成和含有这类化合物的药物组合物。

[0005] 发明背景

[0006] Stat3途径介绍:Stat3是Stat家族的成员,Stat家族是响应于细胞因子/生长因子而被激活以促进增殖、存活和其它生物学过程的潜在转录因子。Stat3被受生长因子受体酪氨酸激酶、Janus激酶和/或Src家族激酶等介导的关键酪氨酸残基的磷酸化所激活。这些激酶包括但不限于EGFR、JAKs、Abl、KDR、c-Met、Src和Her2[1]。通过酪氨酸磷酸化,Stat3形成同源二聚体并易位到核,与靶基因的启动子中的特异性DNA-效应元件结合,并诱导基因表达[2]。

[0007] Stat3途径在靶向于癌症的常规方面中的重要性:在正常细胞中,Stat3 激活是短暂的并且被密切调节,其持续30分钟至数小时。但是,在多种人类癌症、包括所有的主要的癌以及一些血液学肿瘤中发现Stat3是具有异常活性的。Stat3在癌症发展中起着多种作用。作为有效的转录调节剂,它靶向于在细胞周期、细胞存活、肿瘤生成、肿瘤侵入和转移中有牵涉的基因,例如Bcl-xl、c-Myc、细胞周期蛋白D1、Vegf、MMP-2和存活蛋白[3-8]。它还是肿瘤免疫监督和免疫细胞募集的关键的负调节物[9-11]。

[0008] 通过反义siRNA(Stat3的显性失活形式)切除Stat3信号传导和/或阻断酪氨酸激酶在体外和/或体内引起了癌细胞生长停滞、细胞凋亡以及转移频率降低[2,4,12,13]。

[0009] Stat3途径在其它疾病中的重要性:已经在多种自身免疫和炎症性疾病中证明了Stat3被多种细胞因子如白细胞介素6(IL6)激活。近来已经揭示:Stat3途径通过其在产生TH17T细胞响应中的基本作用促进了病理学免疫应答[14]。此外,Stat3途径介导的炎症是动脉粥样硬化、外周血管疾病、冠状动脉疾病、高血压、骨质疏松症(osteoporosis)、2型糖尿病和痴呆的常见起因。因此,Stat3抑制剂可用于预防和治疗自身免疫疾病和炎症疾病以及由炎症引起的上文所列的其它疾病。

[0010] 癌症干细胞(CSCs)的介绍:癌症干细胞(CSCs)是具有通常与干细胞有关的特征的癌细胞亚群(在肿瘤或血液学癌症内发现)。与大部分不致癌的癌细胞相反,这些细胞是致癌性的(肿瘤形成性的)。在人急性髓性白血病中,这些细胞的频率低于万分之一[15]。有越

来越多的证据表明在几乎所有的肿瘤类型中都存在这类细胞。但是,由于癌细胞系选自被特定地改变以在组织培养物中生长的癌细胞亚群,所以这些细胞系的生物学性质和功能性质可以显著改变。因此,不是所有的癌细胞系都含有癌症干细胞。

[0011] CSCs具有干细胞性质,例如自我更新和分化成多种细胞类型的能力。它们作为独特的群体在肿瘤中持久存在,它们产生形成肿瘤块体积并在表型上表征疾病的分化细胞。已经证明CSCs根本上导致癌发生、癌转移和癌复发。CSCs还常称为肿瘤起始细胞、癌症干样细胞、干样癌细胞、高致瘤性细胞或超恶性细胞。

[0012] 癌症干细胞的临床意义:癌症干细胞的存在就癌症治疗和疗法而言具有数个意义。这些意义包括疾病鉴别、选择性药物靶标、癌转移和复发的预防、用化学治疗和/或放射治疗难以治疗的癌症的治疗、固有地对化学治疗或放射治疗有抗性的癌症的治疗以及对抗癌症的新策略的开发。

[0013] 在试验初期,癌症治疗的效力通常通过它们所消灭的肿瘤块的量来测定。因为CSCs与其分化后代相比将占据肿瘤非常小的比例并且具有显著不同的生物学特征,所以测定肿瘤块不一定是特异性地作用于干细胞的药物的选择。实际上,癌症干细胞对放射是有抗性的,并且用化学治疗药物和靶向药物也是难以治疗的。正常的体干细胞天然地对化学治疗剂有抗性——它们具有多种使药物流出的泵(例如MDR)、更高的DNA修复能力以及具有缓慢的细胞更新速率(化学治疗剂天然地靶向于快速复制的细胞)。癌症干细胞是正常干细胞的突变副本,它们还可以具有使其历经治疗而存活的类似功能。换言之,常规的化学治疗杀死分化细胞或正在分化的细胞,这些细胞形成不能产生新细胞的肿瘤的大部分。产生其的癌症干细胞群体能够保持不被触及并引起疾病复发。而且,用化学治疗剂进行治疗可能仅剩下对化学治疗有抗性的癌症干细胞,结果随后产生的肿瘤将非常可能也对化学治疗有抗性。还已经证明癌症干细胞对放射治疗(XRT)有抗性[16,17]。

[0014] 因为存活的癌症干细胞可以重新产生肿瘤并引起复发,所以将有可能通过选择性地靶向于癌症干细胞来治疗患有侵袭性的不可切除的肿瘤以及难治性或复发性癌症的患者以及防止肿瘤转移和复发。因此,靶向于癌症干细胞的特异性治疗的开发有望改善癌症患者的存活和生活质量,尤其是对于转移性疾病的患者而言。解开这种未曾利用过的潜能的关键是鉴别和确认对于癌症干细胞自我更新和存活而言有选择地具有重要性的途径。虽然在过去已经阐明了在癌症中和在胚胎干细胞或成人干细胞中肿瘤发生的多条途径,但是还没有报道癌症干细胞自我更新和存活的途径。

[0015] CSCs的鉴别和分离:已经报道了癌症干细胞的鉴别和分离方法。这些方法主要用于开发CSCs使药物流出的能力,或者基于与癌症干细胞有关的表面标记物的表达。

[0016] CSCs对许多化学治疗剂有抗性,因此并不出人意料的是:CSCs几乎无所不在地过表达药物流出泵如ABCG2(BCRP-1)[18-22]以及其它ATP结合盒(ABC)超家族成员[23,24]。最初用于富集造血(hematopoietic)和白血病干细胞的侧群(side population, SP)技术首先用于在C6神经胶质瘤细胞系中鉴别CSCs[25]。首先由Goode11等人描述的这种方法利用了荧光染料Hoechst33342的有差异的ABC转运蛋白依赖性外流以确定了CSCs中富集的细胞群体[21,26]。通过用维拉帕米阻断药物外流而揭示了SP,因此在加入维拉帕米时SP丢失。

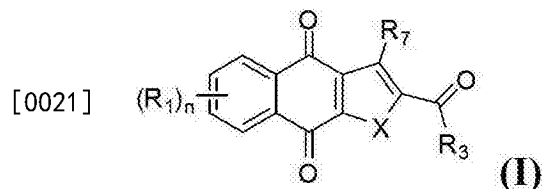
[0017] 还致力于发现将癌症干细胞区别于肿瘤块的特异性标记物。已经发现最初与正常成人干细胞有关的标记物还标记癌症干细胞,与CSCs的增强的致肿瘤性共分离。癌症干细

胞最常表达的表面标记物包括CD44、CD133和CD166[27-33]。主要基于这些表面标记物的差异表达的分选肿瘤细胞已经占据了迄今述及的高致瘤性CSCs的大多数。因此,这些表面标记物被充分地确认用于鉴定和从癌症细胞系和从肿瘤组织块中分离癌症干细胞。

[0018] 概述

[0019] 我们已经将Stat3鉴定为关键的癌症干细胞存活和自我更新途径。因此,Stat3途径抑制剂能够杀死癌症干细胞和抑制癌症干细胞的自我更新。

[0020] 在一方面,本发明提供了式I化合物



[0022] 或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体或可药用的盐或溶剂合物,其中各符号具有如下含义并且在每次出现时被独立地选择:

[0023] X是O或S;

[0024] R₁是氢、卤素、氰基、硝基、CF₃、OCF₃、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环、芳基或被取代的芳基、OR_a或SR_a;

[0025] R₃是氢、氰基、CF₃、OCF₃、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环、芳基或被取代的芳基、OR_a、SR_a或NR_bR_c;

[0026] R₇是氢、卤素、氰基、硝基、CF₃、OCF₃、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环、芳基或被取代的芳基、OR_a或SR_a;

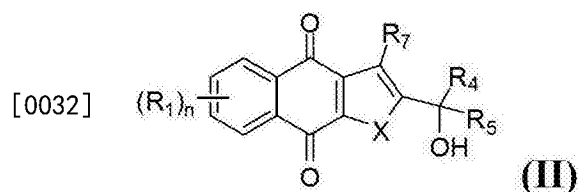
[0027] R_a是氢、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环或者芳基或被取代的芳基;

[0028] R_b和R_c独立地是氢、烷基或被取代的烷基、环烷基或被取代的环烷基、杂环或被取代的杂环或者芳基或被取代的芳基,或者所述的R_b和R_c与它们所键合的N一起任选形成杂环或被取代的杂环;且

[0029] n是1-4,

[0030] 条件是当R₃不是NR_bR_c时,则R₇不是氢且R₁和R₇中至少一个是卤素、芳基或被取代的芳基。

[0031] 在另一方面,本发明提供了式II化合物,



[0033] 或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体或可药用的盐或溶剂合物,其中各符号具有如下含义并且在每次出现时被独立地选择:

[0034] X是O或S；

[0035] R₁是氢、卤素、氰基、硝基、CF₃、OCF₃、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环、芳基或被取代的芳基或者SR_a；

[0036] R₄是氢、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环、芳基或被取代的芳基、烷基芳基或被取代的烷基芳基；

[0037] R₅是氢、烷基或被取代的烷基、环烷基或被取代的环烷基、芳基或被取代的芳基、烷基芳基或被取代的烷基芳基；任选R₄和R₅可以组合形成链烯基或被取代的链烯基；

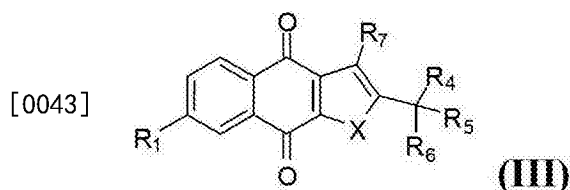
[0038] R₇是氢、卤素、氰基、硝基、CF₃、OCF₃、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环、芳基或被取代的芳基、OR_a或SR_a；

[0039] R_a是氢、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环或者芳基或被取代的芳基；且

[0040] n是1-4，

[0041] 条件是R₁和R₇中至少一个是卤素；或者R₁、R₄、R₅和R₇中至少一个是芳基或被取代的芳基。

[0042] 在另一方面，本发明提供了式III化合物，



[0044] 或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体或可药用的盐或溶剂合物，其中各符号具有如下含义并且在每次出现时被独立地选择：

[0045] X是O或S；

[0046] R₁是卤素；

[0047] R₄是氢、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环、芳基或被取代的芳基、烷基芳基或被取代的烷基芳基；

[0048] R₅是氢、烷基或被取代的烷基、环烷基或被取代的环烷基、芳基或被取代的芳基、烷基芳基或被取代的烷基芳基；任选R₄和R₅可以组合形成链烯基或被取代的链烯基；

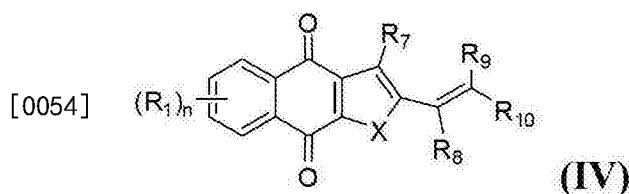
[0049] R₆是氢、烷基或被取代的烷基、OR_a、OC(=O)R_a或SR_a；

[0050] R₇是氢、卤素、氰基、硝基、CF₃、OCF₃、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环、芳基或被取代的芳基、OR_a或SR_a；

[0051] R_a是氢、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环或者芳基或被取代的芳基；且

[0052] n是1-4。

[0053] 在另一方面,本发明提供了式IV化合物,



[0055] 或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体或可药用的盐或溶剂合物,其中各符号具有如下含义并且在每次出现时被独立地选择:

[0056] X是O或S;

[0057] R₁是氢、卤素、氰基、硝基、CF₃、OCF₃、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环、芳基或被取代的芳基、OR_a或SR_a;

[0058] R₇是氢、卤素、氰基、硝基、CF₃、OCF₃、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环、芳基或被取代的芳基、OR_a或SR_a;

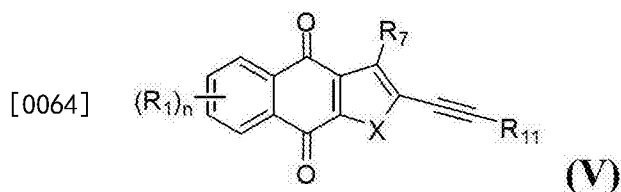
[0059] R₈是氢、烷基或被取代的烷基、环烷基或被取代的环烷基、芳基或被取代的芳基、烷基芳基或被取代的烷基芳基;

[0060] R₉和R₁₀各自独立地是氢、烷基或被取代的烷基、环烷基或被取代的环烷基、芳基或被取代的芳基、杂环或被取代的杂环、烷基芳基或被取代的烷基芳基、烷基杂芳基或被取代的烷基杂芳基;或者R₉和R₁₀与它们所键合的碳一起任选形成环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环;

[0061] R_a是氢、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环或者芳基或被取代的芳基;且

[0062] n是1-4。

[0063] 在另一方面,本发明提供了式V化合物,



[0065] 或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体或可药用的盐或溶剂合物,其中各符号具有如下含义并且在每次出现时被独立地选择:

[0066] X是O或S;

[0067] R₁是氢、卤素、氰基、硝基、CF₃、OCF₃、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环、芳基或被取代的芳基、OR_a或SR_a;

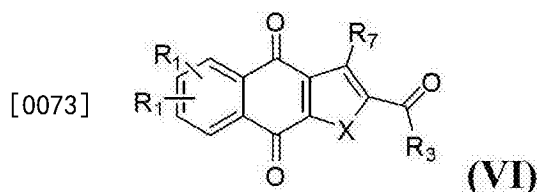
[0068] R₇是氢、卤素、氰基、硝基、CF₃、OCF₃、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环、芳基或被取代的芳基、OR_a或SR_a;

[0069] R_{11} 是氢、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环、芳基或被取代的芳基、烷基芳基或被取代的烷基芳基、烷基杂芳基或被取代的烷基杂芳基；

[0070] R_a 是氢、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环或者芳基或被取代的芳基；且

[0071] n 是1-4。

[0072] 在另一方面，本发明提供了式VI化合物，



[0074] 或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体或可药用的盐或溶剂合物，其中各符号具有如下含义并且在每次出现时被独立地选择：

[0075] X 是O或S；

[0076] R_1 各自独立地是氢、卤素、氰基、硝基、 CF_3 、 OCF_3 、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环、芳基或被取代的芳基、 OR_a 或 SR_a ；

[0077] R_3 是氢、氰基、 CF_3 、 OCF_3 、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环、芳基或被取代的芳基、 OR_a 、 SR_a 或 NR_bR_c ；

[0078] R_7 是氢、卤素、氰基、硝基、 CF_3 、 OCF_3 、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环、芳基或被取代的芳基、 OR_a 或 SR_a ；

[0079] R_a 是氢、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环或者芳基或被取代的芳基；

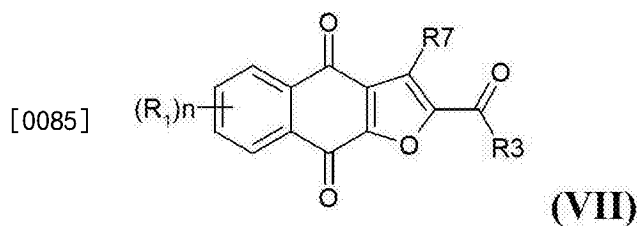
[0080] R_b 和 R_c 独立地是氢、烷基或被取代的烷基、环烷基或被取代的环烷基、杂环或被取代的杂环或者芳基或被取代的芳基，或者所述的 R_b 和 R_c 与它们所键合的N一起任选形成杂环或被取代的杂环；且

[0081] 条件是当 R_3 是羟基、烷基或被取代的烷基时，则 R_1 是卤素、芳基或被取代的芳基；且

[0082] 进一步的条件是当 R_3 是芳基或被取代的芳基时，则 R_7 不是氢，和

[0083] 进一步的条件是排除2-乙酰基-7-氯-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮和2-乙酰基-7-氟-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮。

[0084] 在另一方面，本发明提供了式VII化合物：



[0086] R_1 是氢、卤素、氰基、硝基、 CF_3 、 OCF_3 、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环、芳基或被取代的芳基、 OR_a 或 SR_a ；

[0087] R_3 是氢、氰基、 CF_3 、 OCF_3 、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环、芳基或被取代的芳基、 OR_a 、 SR_a 或 NR_bR_c ；

[0088] R_7 是氢、卤素、氰基、硝基、 CF_3 、 OCF_3 、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环、芳基或被取代的芳基、 OR_a 或 SR_a ；

[0089] R_a 是氢、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环或者芳基或被取代的芳基；

[0090] R_b 和 R_c 独立地是氢、烷基或被取代的烷基、环烷基或被取代的环烷基、杂环或被取代的杂环或者芳基或被取代的芳基，或者所述的 R_b 和 R_c 与它们所键合的N一起任选形成杂环或被取代的杂环；且

[0091] n 是1-4，

[0092] 条件是当 R_3 不是 NR_bR_c 时，则 R_7 不是氢。

[0093] 在另一方面，本发明提供了药物组合物，其包含如上文所述的式I至VII化合物或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体或可药用盐以及可药用赋形剂、载体或稀释剂。

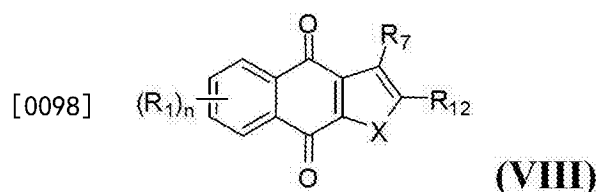
[0094] 在另一方面，本发明提供了在哺乳动物中治疗癌症的方法，该方法包括给需要其的哺乳动物施用治疗有效量的如上文所述的式I至VII化合物或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体或可药用的盐或溶剂合物。在一项实施方案中，上述癌症选自乳癌、头颈癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、多发性骨髓瘤、结肠直肠癌、前列腺癌、黑素瘤、卡波西肉瘤、尤文肉瘤、肝癌、胃癌、成神经管细胞瘤、脑肿瘤、白血病。在另一项实施方案中，上述癌症选自肺癌、乳癌、子宫颈癌、结肠癌、肝癌、头颈癌、胰腺癌、胃癌和前列腺癌。

[0095] 在另一方面，本发明提供了用有效量的如上文所述的式I至VII化合物或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体或可药用的盐或溶剂合物来抑制或降低不想要的Stat3途径活性的方法。

[0096] 在另一方面，本发明提供了在哺乳动物中治疗与Stat3途径活性异常有关的紊乱的方法，该方法包括给需要其的哺乳动物施用治疗有效量的如上文所述的式I至VII化合物或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体或可药用的盐或溶剂合物。Stat3途径活性异常可以通过磷酸化Stat3或其代替物上游或下游调节剂的表达来鉴别。在一项实施方案中，所述的紊乱是与Stat3途径活性异常有关的癌症，其包括但不限于乳癌、头颈癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、结肠直肠癌、前列腺癌、肾细胞癌、黑素瘤、肝细胞癌、子宫颈癌、肉瘤、脑肿瘤、

胃癌、多发性骨髓瘤、白血病和淋巴瘤。在该方面的另一项实施方案中,所述的紊乱是与Stat3途径活性异常有关的自身免疫疾病或炎性疾病。

[0097] 在另一方面,本发明提供了式VIII化合物或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体或可药用的盐或溶剂合物的用途:



[0099] 其中各符号具有如下含义并且在每次出现时被独立地选择:

[0100] X是O或S;

[0101] R₁是氢、卤素、氰基、硝基、CF₃、OCF₃、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环、芳基或被取代的芳基、OR_a或SR_a;

[0102] R₇是氢、卤素、氰基、硝基、CF₃、OCF₃、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环、芳基或被取代的芳基、OR_a或SR_a;

[0103] R₁₂是氢、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环、芳基或被取代的芳基、烷基芳基或被取代的烷基芳基、-C(=O)R₃或-C(OH)R₄R₅;

[0104] R₃是氢、氰基、CF₃、OCF₃、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环、芳基或被取代的芳基、OR_a、SR_a或NR_bR_c;

[0105] R₄是氢、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环、芳基或被取代的芳基、烷基芳基或被取代的烷基芳基;

[0106] R₅是氢、烷基或被取代的烷基、环烷基或被取代的环烷基、芳基或被取代的芳基、烷基芳基或被取代的烷基芳基;任选R₄和R₅可以组合形成链烯基或被取代的链烯基;

[0107] R_a是氢、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环或者芳基或被取代的芳基;

[0108] R_b和R_c独立地是氢、烷基或被取代的烷基、环烷基或被取代的环烷基、杂环或被取代的杂环或者芳基或被取代的芳基,或者所述的R_b和R_c与它们所键合的N一起任选形成杂环或被取代的杂环;且

[0109] n是1-4,

[0110] 条件是排除2-(1-羟基乙基)-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮、2-乙酰基-7-氯-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮、2-乙酰基-7-氟-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮、2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮和2-乙基-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮。

[0111] 在另一方面,本发明提供了在细胞中抑制细胞Stat3途径活性的方法,该方法包括给需要其的细胞施用有效量的如本文所述的式I至VIII化合物以便至少降低了细胞中不希

望的Stat3途径活性。

[0112] 在一方面,本发明提供了在受治疗者中治疗与Stat3途径活性异常有关的紊乱的方法,该方法包括给受治疗者施用治疗有效量的如本文所述的式I至VIII化合物。

[0113] 在另一方面,本发明提供了治疗患者的方法,该方法包括:通过异常的Stat3途径活性选择出患者;和给该患者施用治疗有效量的如本文所述的式I至VIII化合物。

[0114] 在另一方面,本发明提供了治疗被测试出患有表达异常的Stat3途径活性的癌症的患者的方法,该方法通过给所述患者施用治疗有效量的如本文所述的式I至VIII化合物来进行。

[0115] 在另一方面,本发明提供了抑制癌症干细胞存活和/或自我更新的方法,该方法包括给癌症干细胞施用有效量的如本文所述的式I至VIII化合物。

[0116] 在另一方面,本发明提供了治疗受治疗者的用标准治疗方案难以治疗的癌症的方法,该方法包括给受治疗者施用治疗有效量的如本文所述的式I至VIII化合物。

[0117] 在另一方面,本发明提供了在受治疗者中治疗复发的癌症的方法,该方法包括给受治疗者施用治疗有效量的如本文所述的式I至VIII化合物。

[0118] 在另一方面,本发明提供了在受治疗者中治疗或预防癌症转移的方法,该方法包括给受治疗者施用治疗有效量的如本文所述的式I至VIII化合物。

[0119] 在另一方面,本发明提供了在受治疗者中治疗癌症的方法,该方法包括给受治疗者施用治疗有效量的如本文所述的式I至VIII。

[0120] 给出了本发明的其它方面和实施方案或者它们根据随后的发明详述将是容易地看出的。

[0121] 附图简述

[0122] 图1显示了癌症中的Stat3途径。

[0123] 图2显示了癌症干细胞的特异性的和常规的癌症治疗。

[0124] 图3A显示Stat3在Hoechst侧群细胞中是组成性激活的。

[0125] 图3B显示Stat3在CD133⁺细胞中是组成性激活的。

[0126] 图4A显示了癌症干细胞中的Stat3敲减。

[0127] 图4B显示癌症干细胞中的Stat3敲减引起了细胞凋亡。

[0128] 图5显示癌症干细胞中的Stat3敲减抑制了癌症干细胞球生成(spherogenesis)。

[0129] 图6A显示化合物401抑制了核提取物中的Stat3DNA-结合活性。

[0130] 图6B显示化合物416和418抑制了核提取物中的Stat3DNA-结合活性。

[0131] 详述

[0132] A. 定义

[0133] 下文是本说明书中使用的术语的定义。为本文的基团或术语所提供的初始的定义单独地或作为其它基团的一部分应用于本说明书全篇中的基团或术语,另有指示除外。

[0134] 术语“烷基”和“烷”指含有1-12个碳原子、优选1-6个碳原子的直链或支链烷烃(烃)基。示例性的“烷基”包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基、异己基、庚基、4,4-二甲基戊基、辛基、2,2,4-三甲基戊基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基等。术语“C₁-C₄烷基”指含有1-4个碳原子的直链或支链烷烃(烃)基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、叔丁基和异丁基。“被取代的烷基”指被一个或多个取代基、优选1-4个

取代基在任意可利用的连接点上取代的烷基。示例性的取代基包括但不限于一种或多种下列基团：氢、卤素（例如一个卤素取代基或多个卤素取代基，形成——在后一情况中——诸如 CF_3 或带有 Cl_3 的烷基的基团）、氰基、硝基、 CF_3 、 OCF_3 、环烷基、链烯基、环烯基、炔基、杂环、芳基、 OR_a 、 SR_a 、 $\text{S}(=\text{O})\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{OR}_e$ 、 NR_bR_c 、 $\text{NR}_b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_d$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_e$ 、 $\text{NR}_d\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 或 $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$ ，其中 R_a 是氢、烷基、环烷基、链烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基； R_b 、 R_c 和 R_d 独立地是氢、烷基、环烷基、杂环、芳基，或者所述的 R_b 和 R_c 与它们所键合的N一起任选形成杂环或被取代的杂环；且 R_e 是烷基、环烷基、链烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基。在上述示例性取代基中，基团如烷基、环烷基、链烯基、炔基、环烯基、杂环和芳基自身可以任选被取代。

[0135] 术语“链烯基”指含有2-12个碳原子和至少一条碳-碳双键的直链或支链烃基。示例性的这类基团包括乙烯基或烯丙基。“被取代的链烯基”指被一个或多个取代基、优选1-4个取代基在任意可利用的连接点上取代的链烯基。示例性的取代基包括但不限于烷基或被取代的烷基以及如上文作为示例性的烷基取代基所述的那些基团。示例性的取代基自身可以任选被取代。

[0136] 术语“炔基”指含有2-12个碳原子和至少一条碳-碳三键的直链或支链烃基。示例性的这类基团包括乙炔基。“被取代的炔基”指被一个或多个取代基、优选1-4个取代基在任意可利用的连接点上取代的炔基。示例性的取代基包括但不限于烷基或被取代的烷基以及如上文作为示例性的烷基取代基所述的那些基团。示例性的取代基自身可以任选被取代。

[0137] 术语“环烷基”指含有1-4个环且每个环含有3-8个碳的完全饱和的环状烃基。示例性的这类基团包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等。“被取代的环烷基”指被一个或多个取代基、优选1-4个取代基在任意可利用的连接点上取代的环烷基。示例性的取代基包括但不限于硝基、氰基、烷基或被取代的烷基以及如上文作为示例性的烷基取代基所述的那些基团。示例性的取代基自身可以任选被取代。示例性的取代基还包括螺连接或稠合的环状取代基，尤其是螺连接的环烷基、螺连接的环烯基、螺连接的杂环（不包括杂芳基）、稠合的环烷基、稠合的环烯基、稠合的杂环或稠合的芳基，其中上述环烷基、环烯基、杂环和芳基取代基自身可以任选被取代。

[0138] 术语“环烯基”指含有1-4个环且每个环含有3-8个碳的部分不饱和的环状烃基。示例性的这类基团包括环丁烯基、环戊烯基、环己烯基等。“被取代的环烯基”指被一个或多个取代基、优选1-4个取代基在任意可利用的连接点上取代的环烯基。示例性的取代基包括但不限于硝基、氰基、烷基或被取代的烷基以及如上文作为示例性的烷基取代基所述的那些基团。示例性的取代基自身可以任选被取代。示例性的取代基还包括螺连接或稠合的环状取代基，尤其是螺连接的环烷基、螺连接的环烯基、螺连接的杂环（不包括杂芳基）、稠合的环烷基、稠合的环烯基、稠合的杂环或稠合的芳基，其中上述环烷基、环烯基、杂环和芳基取代基自身可以任选被取代。

[0139] 术语“芳基”指具有1-5个芳族环的环状芳族烃基，尤其是单环或双环基团，例如苯基、联苯基或萘基。如果含有两个或多个芳族环（双环等），则芳基的芳族环可以在单一点上连接（例如联苯基）或者是稠合的（例如萘基、菲基等）。“被取代的芳基”指被一个或多个取代基、优选1-3个取代基在任意连接点上被取代的芳基。示例性的取代基包括但不限于硝

基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、氰基、烷基或被取代的烷基以及如上文作为示例性的烷基取代基所述的那些基团。示例性的取代基自身可以任选被取代。示例性的取代基还包括稠合的环状基团,尤其是稠合的环烷基、稠合的环烯基、稠合的杂环或稠合的芳基,其中上述环烷基、环烯基、杂环和芳基取代基自身可以任选被取代。

[0140] 术语“杂环”和“杂环状”指在至少一个含碳原子的环中具有至少一个杂原子的完全饱和或者部分不饱和或完全不饱和的、包括芳族(即“杂芳基”)的环状基团(例如4-7元单环、7-11元双环或8-16元三环环系)。含有杂原子的杂环基的每个环可以具有1、2、3或4个选自氮原子、氧原子和/或硫原子的杂原子,其中氮和硫杂原子可以任选被氧化和氮杂原子可以任选被季铵化。(术语“杂芳基~~翁~~”指带有季氮原子并由此带有正电荷的杂芳基)。杂环基可以在环或环系的任意杂原子或碳原子上与分子的其余部分连接。示例性的单环杂环基包括氮杂环丁基、吡咯烷基、吡咯基、吡唑基、氧杂环丁基、吡唑啉基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、~~噁~~唑基、~~噁~~唑烷基、异~~噁~~唑啉基、异~~噁~~唑基、噻唑基、噻二唑基、噻唑烷基、异噻唑基、异噻唑烷基、呋喃基、四氢呋喃基、噻吩基、~~噁~~二唑基、哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧代氮杂~~革~~基、氮杂~~革~~基、六氢二氮杂~~革~~基、4-哌啶酮基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、三唑基、四唑基、四氢吡喃基、吗啉基、硫吗啉基、硫吗啉基亚砷、硫吗啉基砷、1,3-二氧戊环和四氢-1,1-二氧代噻吩基等。示例性的双环杂环基包括吡啶基、异吡啶基、苯并噻唑基、苯并~~噁~~唑基、苯并~~噁~~二唑基、苯并噻吩基、苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯基、2,3-二氢苯并[b][1,4]二~~噁~~烯基、奎宁环基、喹啉基、四氢异喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、吲哚基、苯并呋喃基、苯并呋喃基、色酮基、香豆素基、苯并吡喃基、噌啉基、喹啉基、吲唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基(例如呋喃并[2,3-c]吡啶基、呋喃并[3,2-b]吡啶基)或呋喃并[2,3-b]吡啶基)、二氢异吡啶基、二氢喹啉基(例如3,4-二氢-4-氧代-喹啉基)、三嗪基氮杂~~革~~基、四氢喹啉基等。示例性的三环杂环基包括呋唑基、苯并吡啶基(benzidolyl),菲咯啉基、吡啶基、菲啶基、咕吨基等。噻唑

[0141] “被取代的杂环”(例如“被取代的杂芳基”)指被一个或多个取代基、优选1-4个取代基在任意可利用的连接点上取代的杂环或杂环基团。示例性的取代基包括但不限于环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、硝基、氧代(即=O)、氰基、烷基或被取代的烷基以及如上文作为示例性的烷基取代基所述的那些基团。示例性的取代基自身可以任选被取代。示例性的取代基还包括在任意可利用连接点上的螺连接或稠合的环状取代基,尤其是螺连接的环烷基、螺连接的环烯基、螺连接的杂环(不包括杂芳基)、稠合的环烷基、稠合的环烯基、稠合的杂环或稠合的芳基,其中上述环烷基、环烯基、杂环和芳基取代基自身可以任选被取代。

[0142] 术语“卤素”或“卤代”指氯、溴、氟或碘。

[0143] 术语“碳环”指芳族或非芳族3-7元单环和7-11元双环,其中所有环原子是碳原子。“被取代的碳环”指被一个或多个取代基、优选1-4个取代基在任意可利用的连接点上取代的碳环基。示例性的取代基包括但不限于硝基、氰基、OR_a(其中R_a如上文所定义)以及如上文作为示例性的环烷基取代基所述的那些基团。示例性的取代基自身可以任选被取代。

[0144] 本文所用的术语“可药用赋形剂、载体或稀释剂”指在将主题药物活性剂从身体的一个器官或部分携带或转运至身体的另一器官或部分的药用物质、组合物或媒介

物,例如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包囊材料。各载体必须是“可接受的”,这意味着与制剂的其它成分相配伍和对患者无害。可用作可药用载体的材料的一些实例包括:糖,例如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,例如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素;西黄蓍胶粉;麦芽;明胶;滑石粉;赋形剂,例如可可脂和栓剂蜡;油,例如花生油、棉子油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二元醇,例如丙二醇;多元醇,例如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇;酯类,例如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,例如氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;无热原的水;等渗盐水;Ringer's溶液;乙醇;磷酸盐缓冲溶液;和其它用于药物制剂的相配伍的无毒物质。组合物中还可以存在润湿剂、乳化剂和润滑剂(例如十二烷基硫酸钠、硬脂酸镁和聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物)以及着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、矫味剂和香味剂、防腐剂和抗氧化剂。

[0145] 推定任意具有不足化合价的杂原子具有足以满足化合价的氢原子,另有指示除外。

[0146] 本发明的化合物可以形成盐,这些盐也属于本发明的范围。在本文中对本发明化合物的称谓理解为包括其盐,另有指示除外。本文所用的术语“盐”表示与无机和/或有机酸和碱形成的酸盐和/或碱盐。此外,当本发明的化合物含有碱性部分(例如但不限于吡啶或咪唑)和酸性部分(例如但不限于羧酸)两者时,可以形成两性离子(“内盐”),并且两性离子包括在本文所用的术语“盐”范围内。虽然其它盐也是有用的,例如可用于在制备过程中可以使用的分离或纯化步骤中,但是优选可药用(即无毒的生理学上可接受的)盐。本发明化合物的盐可以例如如下形成:使化合物I、II或III与一定量、例如等量的酸或碱在介质如盐在其中沉淀的介质或在水介质中反应,然后冷冻干燥。

[0147] 含有碱性部分例如但不限于胺或吡啶或咪唑环的本发明化合物可以与各种有机和无机酸形成盐。示例性的酸加成盐包括乙酸盐(例如与乙酸或三卤代乙酸如三氟乙酸形成的那些盐)、己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、羟基乙磺酸盐(例如2-羟基乙磺酸盐)、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐(例如2-萘磺酸盐)、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、苯丙酸盐(例如3-苯丙酸盐)、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐(例如与硫酸形成的那些盐)、磺酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐(例如甲苯磺酸盐)、十一酸盐等。

[0148] 含有酸性部分(例如但不限于羧酸)的本发明化合物可以与各种有机和无机碱形成盐。示例性的碱盐包括铵盐、碱金属盐如钠盐、锂盐和钾盐、碱土金属盐如钙盐和镁盐、与有机碱(例如有机胺)如苄星青霉素(benzathines)、二环己基胺、哈胺(hydrabamine)(与N,N-双(脱氢枞酸基)乙二胺形成)、N-甲基-D-葡萄糖胺、N-甲基-D-咪唑双酰胺、叔丁胺的盐和与氨基酸如精氨酸、赖氨酸的盐等。可以使用试剂使碱性含氮基团被季铵化,所述试剂例如有低级烷基卤(例如甲基、乙基、丙基和丁基的氯化物、溴化物和碘化物)、硫酸二烷基酯(例如硫酸二甲基酯、二乙基酯、二丁基酯和二戊基酯)、长链卤化物(例如癸基、月桂基、肉豆蔻基和十八烷基的氯化物、溴化物和碘化物)、芳烷基卤(例如苄基溴和苯乙基溴)等。

[0149] 本文还关注本发明化合物的溶剂合物。本发明化合物的溶剂合物包括例如水合

物。

[0150] 本发明的化合物及其盐可以以其互变异构形式(例如作为酰胺或亚氨基醚)存在。所有这类互变异构形式在本文中作为本发明的一部分被关注。

[0151] 在本发明的范围内还关注本发明化合物的所有立体异构体(例如由于各种取代基上的不对称碳而存在的那些立体异构体),包括对映异构形式和非对映异构形式。本发明化合物的各立体异构体可以例如基本上不含其它异构体(例如作为纯的或基本上纯的具有指定活性的旋光异构体)或者可以混合为例如外消旋物或与所有其它立体异构体或其它所选择的立体异构体混合。本发明的手性中心可以具有如IUPAC1974Recommendations定义的S或R构型。外消旋形式可以通过物理方法拆分,例如通过分级结晶、非对映异构衍生物的分离或结晶或者通过手性柱色谱法分离。各旋光异构体可以通过任意适宜的方法由外消旋物获得,所述方法包括但不限于常规方法,例如与具有旋光活性的酸成盐、然后结晶。

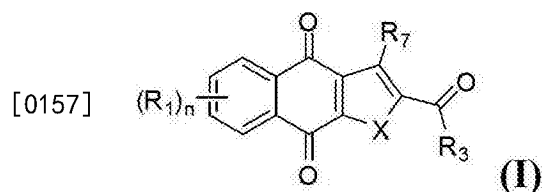
[0152] 本发明的化合物在其制备后优选被分离和纯化,以获得含有以重量计等于或多于99%的量的组合物(“基本上纯”的化合物I),然后如本文所述使用或配制。

[0153] 关注本发明化合物的所有构型异构体,包括混合物或者纯的或基本上纯的形式。本发明化合物的定义包括顺式(Z)和反式(E)烯烃异构体以及环烯或杂环的顺式和反式异构体。

[0154] 在本说明书通篇,可以选择基团及其取代基以提供稳定的部分和化合物。

[0155] B. 化合物

[0156] 在一方面,本发明提供了式I化合物,



[0158] 或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体或可药用的盐或溶剂合物,其中各符号具有如下含义并且在每次出现时被独立地选择:

[0159] X是O或S;

[0160] R₁是氢、卤素、氰基、硝基、CF₃、OCF₃、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环、芳基或被取代的芳基、OR_a或SR_a;

[0161] R₃是氢、氰基、CF₃、OCF₃、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环、芳基或被取代的芳基、OR_a、SR_a或NR_bR_c;

[0162] R₇是氢、卤素、氰基、硝基、CF₃、OCF₃、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环、芳基或被取代的芳基、OR_a或SR_a;

[0163] R_a是氢、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环或者芳基或被取代的芳基;

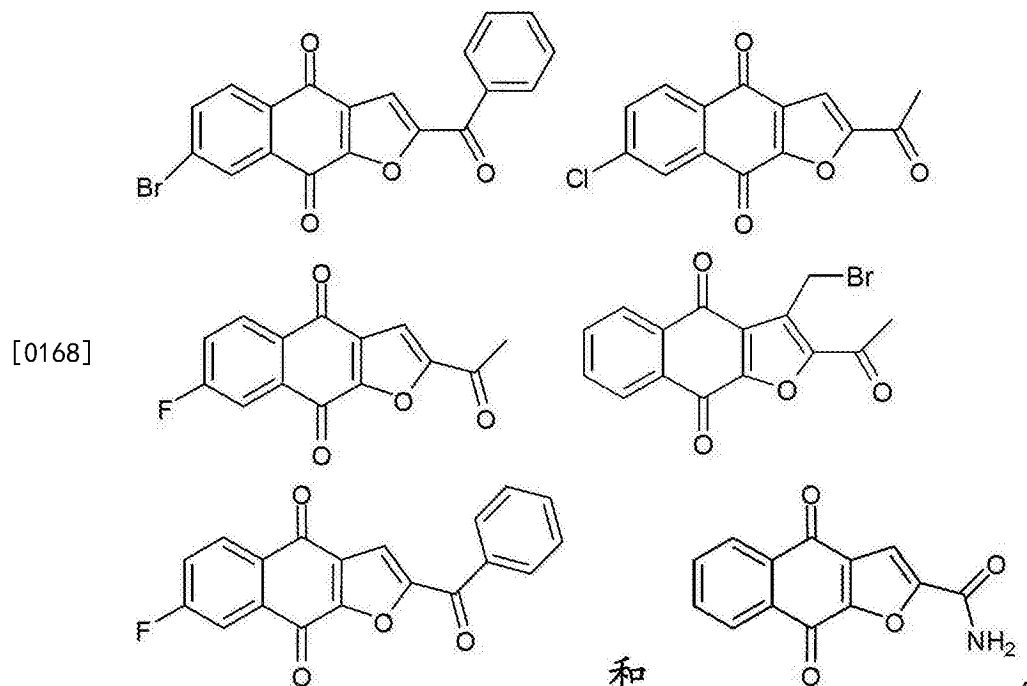
[0164] R_b和R_c独立地是氢、烷基或被取代的烷基、环烷基或被取代的环烷基、杂环或被取

代的杂环或者芳基或被取代的芳基,或者所述的 R_b 和 R_c 与它们所键合的N一起任选形成杂环或被取代的杂环;且

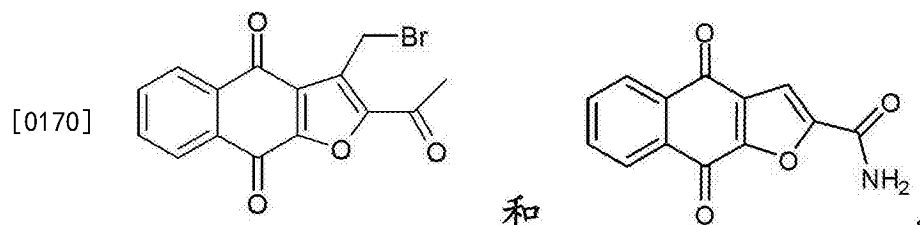
[0165] n 是1-4,

[0166] 条件是当 R_3 不是 NR_bR_c 时,则 R_7 不是氢且 R_1 和 R_7 中至少一个是卤素、芳基或被取代的芳基。

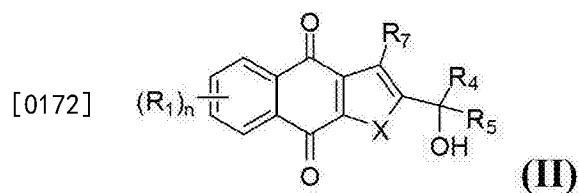
[0167] 在某些实施方案中,本发明提供了选自如下的化合物:



[0169] 在某些其它实施方案中,本发明提供了选自如下的化合物:



[0171] 在另一方面,本发明提供了式II化合物,



[0173] 或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体或可药用的盐或溶剂合物,其中各符号具有如下含义并且在每次出现时被独立地选择:

[0174] X 是O或S;

[0175] R_1 是氢、卤素、氰基、硝基、 CF_3 、 OCF_3 、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环、芳基或被取代的芳基或者 SR_a ;

[0176] R_4 是氢、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、

环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环、芳基或被取代的芳基、烷基芳基或被取代的烷基芳基；

[0177] R_5 是氢、烷基或被取代的烷基、环烷基或被取代的环烷基、芳基或被取代的芳基、烷基芳基或被取代的烷基芳基；任选 R_4 和 R_5 可以组合形成链烯基或被取代的链烯基；

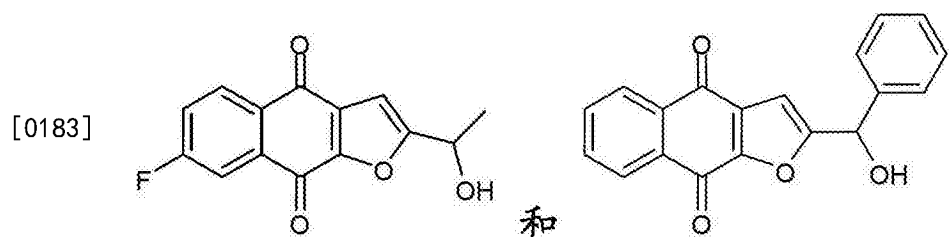
[0178] R_7 是氢、卤素、氰基、硝基、 CF_3 、 OCF_3 、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环、芳基或被取代的芳基、 OR_a 或 SR_a ；

[0179] R_a 是氢、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环或者芳基或被取代的芳基；且

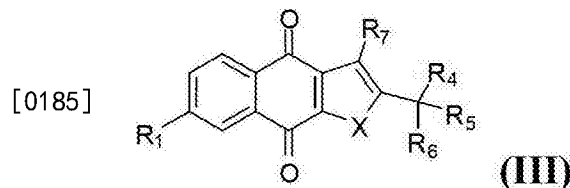
[0180] n 是1-4，

[0181] 条件是 R_1 和 R_7 中至少一个是卤素；或者 R_1 、 R_4 、 R_5 和 R_7 中至少一个是芳基或被取代的芳基。

[0182] 在某些实施方案中，式II化合物选自：



[0184] 在另一方面，本发明提供了式III化合物，



[0186] 或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体或可药用的盐或溶剂合物，其中各符号具有如下含义并且在每次出现时被独立地选择：

[0187] X 是O或S；

[0188] R_1 是卤素；

[0189] R_4 是氢、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环、芳基或被取代的芳基、烷基芳基或被取代的烷基芳基；

[0190] R_5 是氢、烷基或被取代的烷基、环烷基或被取代的环烷基、芳基或被取代的芳基、烷基芳基或被取代的烷基芳基；任选 R_4 和 R_5 可以组合形成链烯基或被取代的链烯基；

[0191] R_6 是氢、烷基或被取代的烷基、 OR_a 、 $OC(=O)R_a$ 或 SR_a ；

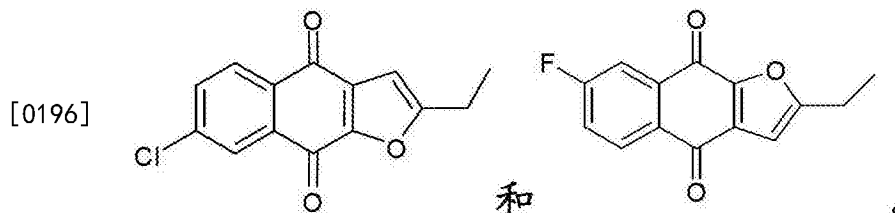
[0192] R_7 是氢、卤素、氰基、硝基、 CF_3 、 OCF_3 、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环、芳基或被取代的芳基、 OR_a 或 SR_a ；

[0193] R_a 是氢、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环或者芳基或被

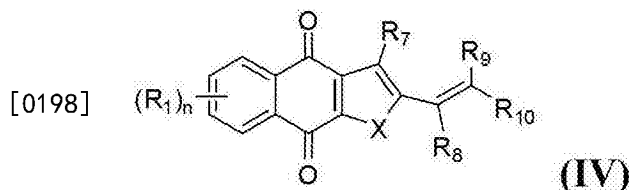
取代的芳基；且

[0194] n是1-4。

[0195] 在某些实施方案中，式III化合物是



[0197] 在另一方面，本发明提供了式IV化合物，



[0199] 或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体或可药用的盐或溶剂合物，其中各符号具有如下含义并且在每次出现时被独立地选择：

[0200] X是O或S；

[0201] R₁是氢、卤素、氰基、硝基、CF₃、OCF₃、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环、芳基或被取代的芳基、OR_a或SR_a；

[0202] R₇是氢、卤素、氰基、硝基、CF₃、OCF₃、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环、芳基或被取代的芳基、OR_a或SR_a；

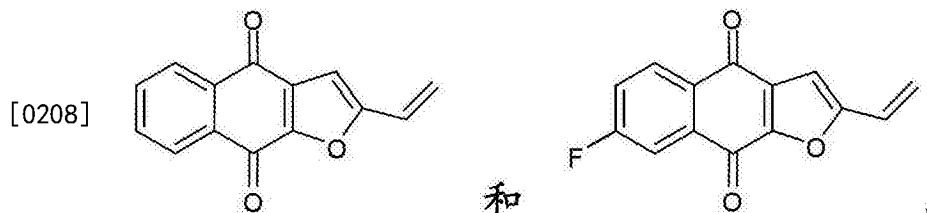
[0203] R₈是氢、烷基或被取代的烷基、环烷基或被取代的环烷基、芳基或被取代的芳基、烷基芳基或被取代的烷基芳基；

[0204] R₉和R₁₀各自独立地是氢、烷基或被取代的烷基、环烷基或被取代的环烷基、芳基或被取代的芳基、杂环或被取代的杂环、烷基芳基或被取代的烷基芳基、烷基杂芳基或被取代的烷基杂芳基；或者R₉和R₁₀与它们所键合的碳一起任选形成环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环；

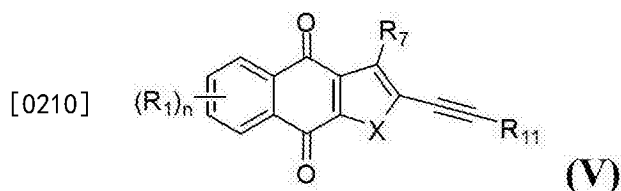
[0205] R_a是氢、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环或者芳基或被取代的芳基；且

[0206] n是1-4。

[0207] 在某些实施方案中，式IV化合物选自：



[0209] 在另一方面，本发明提供了式V化合物，



[0211] 或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体或可药用的盐或溶剂合物,其中各符号具有如下含义并且在每次出现时被独立地选择:

[0212] X是O或S;

[0213] R₁是氢、卤素、氰基、硝基、CF₃、OCF₃、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环、芳基或被取代的芳基、OR_a或SR_a;

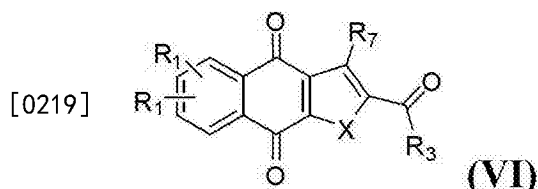
[0214] R₇是氢、卤素、氰基、硝基、CF₃、OCF₃、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环、芳基或被取代的芳基、OR_a或SR_a;

[0215] R₁₁是氢、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环、芳基或被取代的芳基、烷基芳基或被取代的烷基芳基、烷基杂芳基或被取代的烷基杂芳基;

[0216] R_a是氢、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环或者芳基或被取代的芳基;且

[0217] n是1-4。

[0218] 在另一方面,本发明提供了式VI化合物,



[0220] 或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体或可药用的盐或溶剂合物,其中各符号具有如下含义并且在每次出现时被独立地选择:

[0221] X是O或S;

[0222] R₁各自独立地是氢、卤素、氰基、硝基、CF₃、OCF₃、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环、芳基或被取代的芳基、OR_a或SR_a;

[0223] R₃是氢、氰基、CF₃、OCF₃、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环、芳基或被取代的芳基、OR_a、SR_a或NR_bR_c;

[0224] R₇是氢、卤素、氰基、硝基、CF₃、OCF₃、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环、芳基或被取代的芳基、OR_a或SR_a;

[0225] R_a是氢、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环或者芳基或被

取代的芳基；

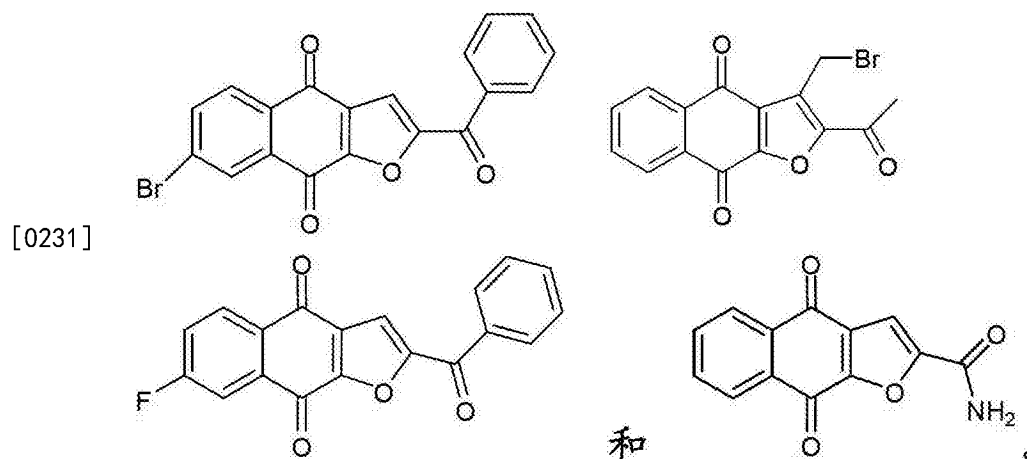
[0226] R_b 和 R_c 独立地是氢、烷基或被取代的烷基、环烷基或被取代的环烷基、杂环或被取代的杂环或者芳基或被取代的芳基，或者所述的 R_b 和 R_c 与它们所键合的N一起任选形成杂环或被取代的杂环；且

[0227] 条件是当 R_3 是羟基、烷基或被取代的烷基时，则 R_1 是卤素、芳基或被取代的芳基；

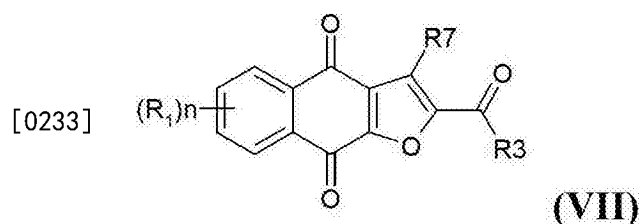
[0228] 进一步的条件是当 R_3 是芳基或被取代的芳基时，则 R_7 不是氢，和

[0229] 进一步的条件是排除2-乙酰基-7-氯-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮和2-乙酰基-7-氟-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮。

[0230] 在某些实施方案中，本发明提供了选自如下的化合物：



[0232] 在另一方面，本发明提供了式VII化合物：



[0234] R_1 是氢、卤素、氰基、硝基、 CF_3 、 OCF_3 、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环、芳基或被取代的芳基、 OR_a 或 SR_a ；

[0235] R_3 是氢、氰基、 CF_3 、 OCF_3 、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环、芳基或被取代的芳基、 OR_a 、 SR_a 或 NR_bR_c ；

[0236] R_7 是氢、卤素、氰基、硝基、 CF_3 、 OCF_3 、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环、芳基或被取代的芳基、 OR_a 或 SR_a ；

[0237] R_a 是氢、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环或者芳基或被取代的芳基；

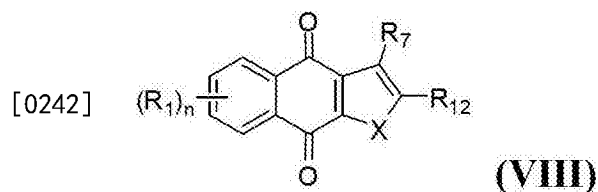
[0238] R_b 和 R_c 独立地是氢、烷基或被取代的烷基、环烷基或被取代的环烷基、杂环或被取代的杂环或者芳基或被取代的芳基，或者所述的 R_b 和 R_c 与它们所键合的N一起任选形成杂环

或被取代的杂环;且

[0239] n是1-4,

[0240] 条件是当R₃不是NR_bR_c时,则R₇不是氢。

[0241] 在另一方面,本发明提供了式VIII化合物:



[0243] 或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体或可药用的盐或溶剂合物,其中各符号具有如下含义并且在每次出现时被独立地选择:

[0244] X是O或S;

[0245] R₁是氢、卤素、氰基、硝基、CF₃、OCF₃、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环、芳基或被取代的芳基、OR_a或SR_a;

[0246] R₇是氢、卤素、氰基、硝基、CF₃、OCF₃、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环、芳基或被取代的芳基、OR_a或SR_a;

[0247] R₁₂是氢、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环、芳基或被取代的芳基、烷基芳基或被取代的烷基芳基、-C(=O)R₃或-C(OH)R₄R₅;

[0248] R₃是氢、氰基、CF₃、OCF₃、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环、芳基或被取代的芳基、OR_a、SR_a 或NR_bR_c;

[0249] R₄是氢、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环、芳基或被取代的芳基、烷基芳基或被取代的烷基芳基;

[0250] R₅是氢、烷基或被取代的烷基、环烷基或被取代的环烷基、芳基或被取代的芳基、烷基芳基或被取代的烷基芳基;任选R₄和R₅可以组合形成链烯基或被取代的链烯基;

[0251] R_a是氢、烷基或被取代的烷基、链烯基或被取代的链烯基、炔基或被取代的炔基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、杂环或被取代的杂环或者芳基或被取代的芳基;

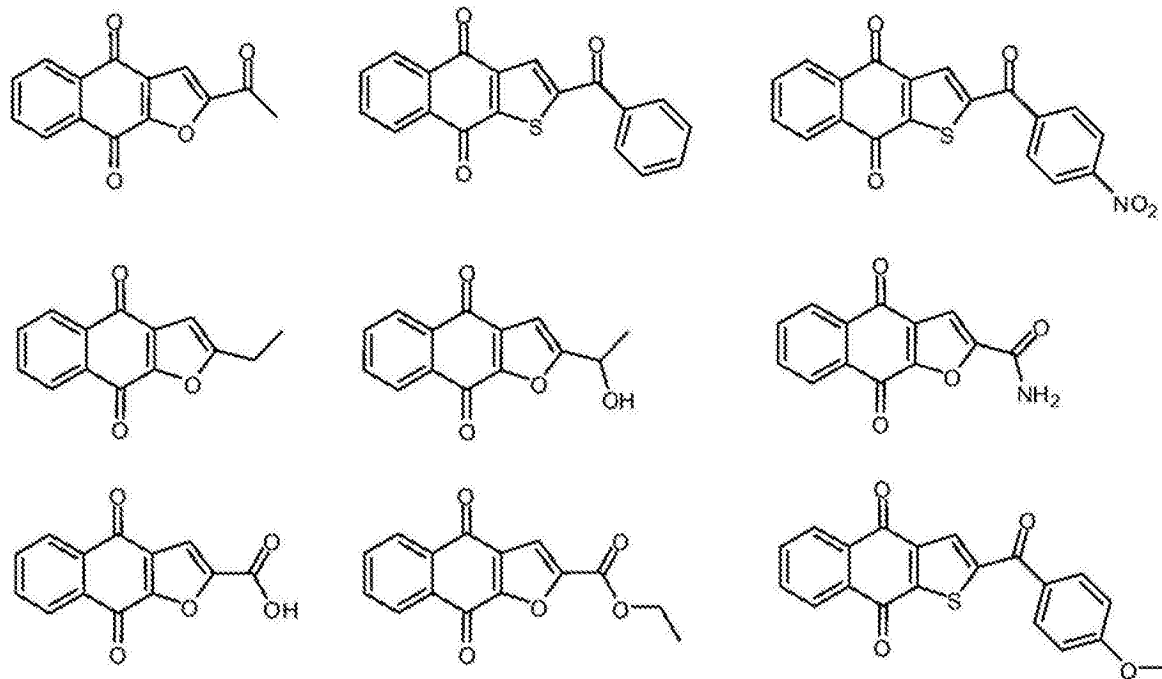
[0252] R_b和R_c独立地是氢、烷基或被取代的烷基、环烷基或被取代的环烷基、杂环或被取代的杂环或者芳基或被取代的芳基,或者所述的R_b和R_c与它们所键合的N一起任选形成杂环或被取代的杂环;且

[0253] n是1-4;

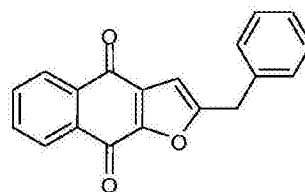
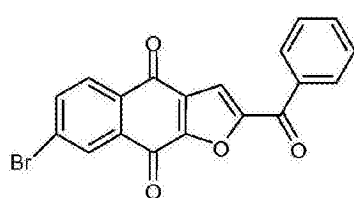
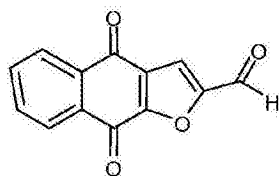
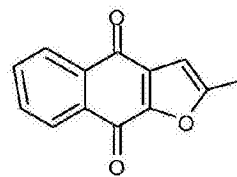
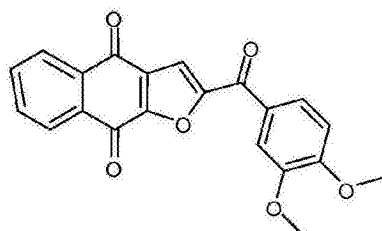
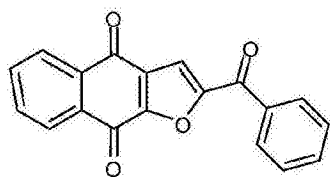
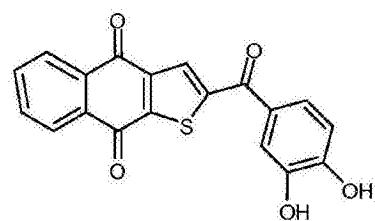
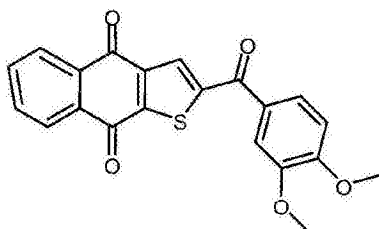
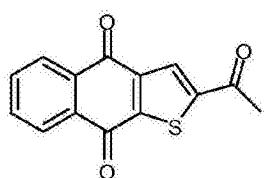
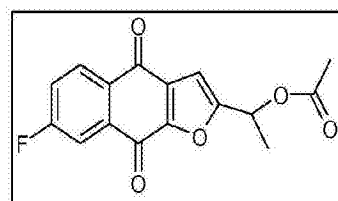
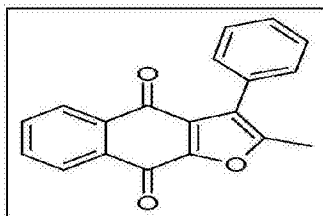
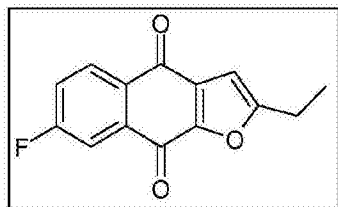
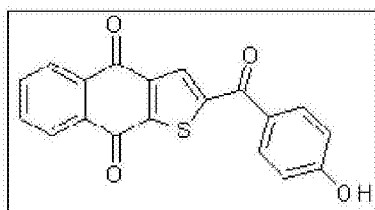
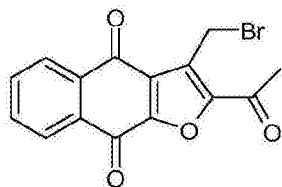
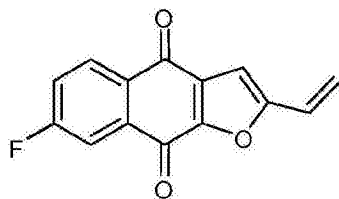
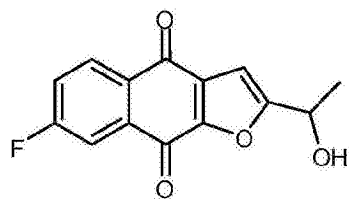
[0254] 条件是排除2-(1-羟基乙基)-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮、2-乙酰基-7-氯-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮、2-乙酰基-7-氟-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮、2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮和2-乙基-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮。

[0255] 在某些实施方案中,式VIII化合物选自:

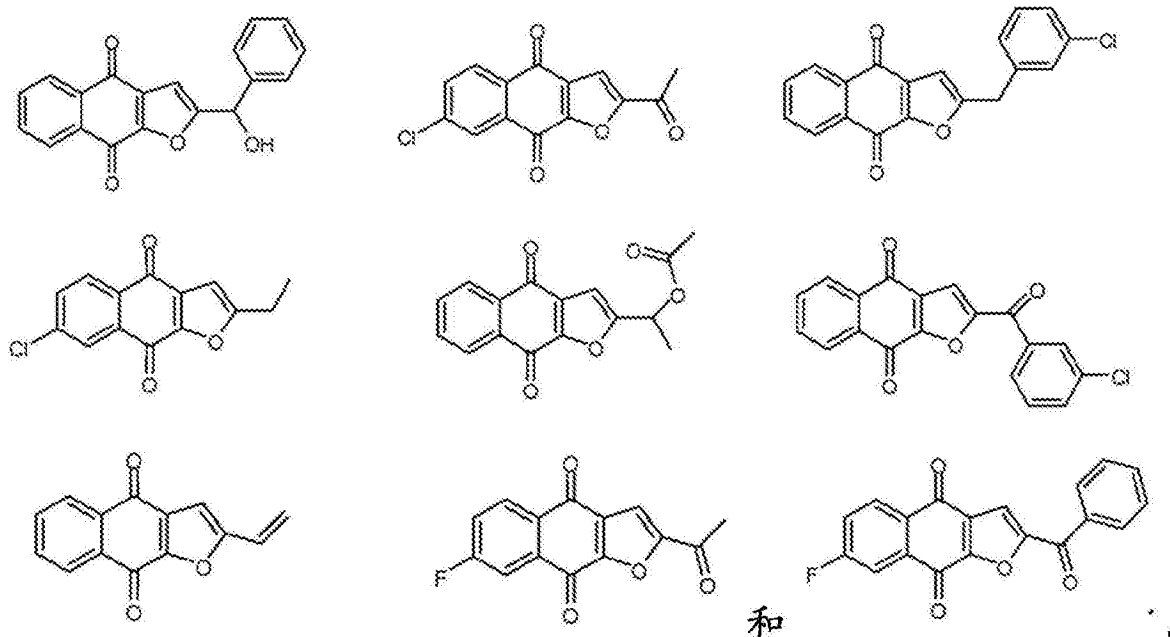
[0256]



[0257]



[0258]



[0259] C. 用途

[0260] Stat3途径可以响应于细胞因子如IL-6而被激活或者被一系列酪氨酸激酶如EGFR、JAKs、Abl、KDR、c-Met、Src和Her2所激活。Stat3的下游效应物包括但不限于Bcl-x1、c-Myc、细胞周期蛋白D1、Vegf、MMP-2和存活蛋白。在很多种人类疾病中发现Stat3途径是具有异常活性的,如表1所示。所检查的现有临床样品显示:在一半以上的乳癌和肺癌、肝细胞癌、多发性骨髓瘤和95%以上的头颈癌中出现持续活性的Stat3途径。阻断Stat3途径在体外和/或体内引起了癌细胞生长停滞、细胞凋亡以及转移频率降低。还已经在许多自身免疫和炎症疾病中证明了激活的Stat3。而且,由于白细胞介素-6介导的炎症是动脉粥样硬化[34]、外周血管疾病[35,36]、冠状动脉疾病[35,36]、高血压[37]、骨质疏松症(Osteoporosis)[38]、2型糖尿病[35]和痴呆[39]的常见致病源并且gp130-Jaks-Stats是IL-6所激活的主要途径,所以抑制Stat3途径同样可以治疗或预防这些疾病。因此,Stat3抑制剂被高度地探索作为治疗剂。

[0261] 表1. 人类疾病中STAT3途径的激活

[0262]

疾病			参考文献		
肿瘤学疾病	实体瘤	乳癌	[40]		
		头颈癌(SCCHN)	[41]		
		肺癌	[42]		
		卵巢癌	[43]		
		胰腺癌	[44]		
		结肠直肠癌	[45]		
		前列腺癌	[46]		
		肾细胞癌	[47]		
		黑素瘤	[48]		
		肝细胞癌	[12]		
		子宫颈癌	[49]		
		子宫内膜癌	[49]		
		肉瘤	[50, 51]		
		脑肿瘤	[52]		
		胃癌	[5]		
		血液学肿瘤	多发性骨髓瘤		[53]
			白血病	HTLV-1-依赖性白血病	[54]
	慢性髓性白血病			[47]	
	急性髓性白血病			[55]	
	大颗粒淋巴细胞性白血病			[56]	
	淋巴瘤		EBV-相关性/伯基特淋巴瘤	[57]	
			蕈样肉芽肿病	[47]	
			松鼠猴HSV依赖性(T-细胞)	[47]	
			皮肤T-细胞淋巴瘤	[58]	
			霍奇金病	[47]	
			间变性大细胞淋巴瘤	[59]	
		免疫疾病	炎性疾病	炎性肠病	[60]
	炎性关节炎			[61-63]	
节段性回肠炎	[64]				
慢性炎症病症	[65]				
自身免疫	类风湿性关节炎		[61, 62, 66-68]		
	系统性红斑狼疮		[69]		
哮喘			[70]		
变态反应			[71]		
感染			[72]		
增殖性紊乱	银屑病		[73]		
	瘢痕瘤		[74]		
	疣		[75]		
	骨髓发育不良综合征		[76]		
	真性红细胞增多症		[77]		
CNS疾病	阿尔茨海默病		[78-80]		
	多发性硬化症(MS)		[78, 80, 81]		

[0263] 本发明的一部分提供了Stat3抑制剂,包含本发明的式I至VIII化合物或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体或可药用的盐或溶剂合物。

[0264] 本发明还提供了在哺乳动物中治疗与Stat3途径活性异常有关的紊乱的方法。治

疗该紊乱的方法包括给需要其的哺乳动物施用式I至VIII化合物或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体或可药用的盐或溶剂合物的量。Stat3途径活性异常可以通过磷酸化Stat3或其代替物上游或下游调节剂的表达来鉴别。在一项实施方案中,病症是与Stat3途径活性异常有关的癌症。在另一项实施方案中,病症是与Stat3途径活性异常有关的自身免疫或炎性疾病。所述的自身免疫或炎性疾病选自炎性肠病、关节炎、节段性回肠炎、溃疡性结肠炎、类风湿性关节炎、哮喘、变态反应和系统性红斑狼疮。在另一项实施方案中,病症是与Stat3途径活性异常有关的中枢神经系统疾病。所述的中枢神经系统疾病选自自身免疫性脱髓鞘紊乱、阿尔茨海默病、中风、缺血再灌注损伤和多发性硬化症。在另一项实施方案中,病症是由炎症引起的并且与Stat3途径活性异常有关的疾病。这些疾病包括动脉粥样硬化、外周血管疾病、冠状动脉疾病、高血压、骨质疏松症(osteoporosis)、2型糖尿病或痴呆。

[0265] 近来的研究已经揭示了癌症干细胞的存在,癌症干细胞具有使肿瘤再生的特殊能力。这些癌症干细胞在功能上与继续的恶性生长、癌转移、复发和对癌症药物的耐药性相关。癌症干细胞及其分化后代显示具有显著不同的生物学特征。它们在肿瘤中作为独特的、但是稀少的群体持续存在。常规的癌症药物筛选依赖于测定肿瘤块的量,因此不可能鉴别出特异性地作用于干细胞的药物。事实上,已经证明癌症干细胞对标准的化学治疗有抗性并且在标准的化学治疗后富集,这导致癌症难以治疗和复发。还已经证明癌症干细胞对放射治疗有抗性[17]。已报道的其中已经分离出癌症干细胞的癌症类型包括乳腺癌、头颈癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、结肠直肠癌、前列腺癌、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、卡波西肉瘤、尤因肉瘤、肝癌、成神经管细胞瘤、脑肿瘤和白血病。越来越多的证据将癌症干细胞与肿瘤发生相联系,这为靶向于癌症干细胞提供了巨大的治疗机会。解开这种未曾利用过的潜能的关键是鉴别和确认对于癌症干细胞自我更新和存活而言有选择地具有重要性的途径。虽然在过去已经阐明了在癌症中和在胚胎干细胞或成人干细胞中肿瘤发生的多条途径,但是还没有报道癌症干细胞自我更新和存活的途径,这主要是由于缺少好的系统来这样做。我们已经鉴别出Stat3是关键的癌症干细胞存活和自我更新因子。因此,Stat3抑制剂能够杀死癌症干细胞和抑制癌症干细胞自我更新。

[0266] 根据本发明的一项或多项实施方案,“癌症干细胞”(“CSC”或“CSCs”)指具有自我更新能力和致癌性的癌细胞的微小群体。它们也称作“癌症起始细胞”、“肿瘤起始细胞”、“癌症干样细胞(Cancer Stem-Like Cells)”、“干样癌细胞(Stem-Like Cancer Cells)”和“超恶性细胞”等。分离这些细胞的方法包括但不限于根据流出Hoechst 33342能力的鉴别、根据这些细胞表达的表面标记物如CD133、CD44、CD166等的鉴别以及根据其致癌性质的富集。

[0267] 本发明的一部分提供了用有效量的式I至VIII化合物或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体或可药用的盐或溶剂合物来抑制/降低/减少癌症干细胞存活和/或自我更新的方法。可以通过表面标记物如CD44、CD133和CD166来鉴别这些癌症干细胞。

[0268] 由于癌症干细胞对常规化学治疗有抗性,所以本发明的一部分提供了在哺乳动物中治疗用常规化学治疗难以治疗的癌症的方法,该方法包括给需要其的哺乳动物施用包含式I至VIII化合物或其可药用的盐或溶剂合物的药物组合物。

[0269] 由于癌症干细胞是癌症的根源并且从根本上可引起癌症复发,所以本发明的一部分提供了在手术、化疗或XRT失败的哺乳动物中治疗复发癌症的方法,该方法包括给需要其

的哺乳动物施用包含式I至VIII化合物或其可药用的盐或溶剂合物的药物组合物。

[0270] 类似地,由于癌症干细胞是癌症的原由并且从根本上可引起癌转移,所以本发明的一部分提供了在哺乳动物中治疗或预防癌转移的方法,该方法包括给需要其的哺乳动物施用包含式I至VIII化合物或其可药用的盐或溶剂合物的药物组合物。

[0271] 本发明的一部分还提供了在哺乳动物中治疗癌症的方法,该方法包括 给哺乳动物施用治疗有效量的本发明的式I至VIII化合物或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体或可药用的盐或溶剂合物。在一项实施方案中,上述癌症选自肺癌、乳癌、子宫颈癌、结肠癌、肝癌、胰腺癌、头颈癌、胃癌和前列腺癌。

[0272] 本发明的一部分还提供了包含式I至VII化合物或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体或可药用的盐或溶剂合物以及包含可药用赋形剂、载体或稀释剂的药物组合物。

[0273] 本发明的制剂包括适于口服、经鼻、局部(包括口含和舌下)、直肠、阴道和/或胃肠外施用的那些制剂。制剂可以方便地以单位剂量形式呈现,并且可以通过药学领域众所周知的任意方法制备。可以与载体物质合并以生产单一剂量形式的活性成分的量将根据所治疗的哺乳动物和具体施用方式的不同而改变。可以与载体物质合并以生产单一剂量形式的活性成分的量通常将是产生治疗效果的化合物量。通常,在100%中,该量将例如为约1%至约99%、约5%至约70%、约10%至约30%的活性成分。

[0274] 适于口服施用的本发明的治疗性组合物或制剂可以是胶囊、扁囊剂、丸剂、片剂、锭剂(采用矫味基质、通常是蔗糖和阿拉伯胶或西黄蓍胶)、散剂、颗粒或作为在水性或非水性液体中的溶液或混悬液或者作为水包油型或油包水型液体乳剂或者作为酏剂或糖浆剂或者作为软锭剂(采用惰性基质如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶)和/或作为口腔洗剂等,它们各自含有预定量的本发明化合物作为活性成分。本发明的化合物还可以作为大丸剂、药糖剂或糊剂进行施用。

[0275] 在用于口服施用的本发明的固体剂量形式(胶囊、片剂、丸剂、锭剂、散剂、颗粒等)中,本发明的醇或抑制剂与一种或多种可药用载体混合,所述载体例如有柠檬酸钠或磷酸二钙和/或任意如下成分:填充剂或增量剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和/或硅酸;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/或阿拉伯胶;保湿剂,例如甘油;崩解剂,例如琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、海藻酸、一些硅酸盐、碳酸钠和淀粉羟乙酸钠;溶解阻滞剂,例如石蜡;吸收促进剂,例如季铵化合物;润湿剂,例如鲸蜡醇、单硬脂酸甘油酯和聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物;吸收剂,例如高岭土和膨润粘土;润滑剂,例如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠及其混合物;和着色剂。就胶囊、片剂和丸剂而言,药物组合物还可以包含缓冲剂。相似类型的固体组合物还可以用作采用诸如乳糖或奶糖(milk sugars)以及高分子量聚乙二醇等赋形剂的软和硬明胶胶囊中的填充剂。

[0276] 用于口服施用本发明化合物的液体剂量形式包括可药用的乳剂、微乳剂、溶液、混悬剂、糖浆剂和酏剂。除活性成分外,液体剂量形式还可以含有本领域常用的惰性稀释剂,例如水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂,例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苧醇、苯甲酸苧酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(特别是棉子油、花生油、玉米油、胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢呋喃醇、聚乙二醇和山梨坦脂肪酸酯及其混合物。另外,环糊精如羟丙基- β -

环糊精可以用于增溶化合物。

[0277] 除了惰性稀释剂,口服组合物还可以包括诸如润湿剂、乳化剂和助悬剂、甜味剂、矫味剂、着色剂、香味剂和防腐剂的佐剂。除了本发明的醇或抑制剂,混悬液还可以含有助悬剂如乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇和山梨坦酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝(aluminum metahydroxide)、膨润土、琼脂和西黄蓍胶及其混合物。

[0278] 用于直肠或阴道施用的本发明的药物组合物的制剂可以作为栓剂呈现,栓剂可以通过将一种或多种本发明的醇或抑制剂与一种或多种适宜的无刺激性赋形剂或载体(包括例如可可脂、聚乙二醇、栓剂蜡或水杨酸酯)混合来制备,栓剂在室温下是固体,但是在体温下是液体,因此在直肠或阴道腔内将熔化并释放本发明的药物活性剂。适于阴道施用的本发明的制剂还包括阴道栓、卫生栓、霜剂、凝胶剂、糊剂、泡沫剂或喷雾制剂,其含有本领域已知适当的载体。

[0279] 用于局部或透皮施用本发明的醇或其它抑制剂的剂量形式包括粉末、喷雾剂、软膏剂、糊剂、霜剂、洗剂、凝胶、溶液、贴剂和吸入剂。可以将活性化合物在无菌条件下与可药用载体和与可能需要的任意防腐剂、缓冲剂或抛射剂混合。

[0280] 除了本发明的醇或其它抑制剂,软膏剂、糊剂、霜剂和凝胶还可以含有赋形剂如动物和植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、西黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石粉和氧化锌或其混合物。

[0281] 除了本发明的化合物,粉末和喷雾剂还可以含有赋形剂如乳糖、滑石粉、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末或这些物质的混合物。喷雾剂可以另外含有常用抛射剂如氯氟烃类和挥发性的未取代烃类如丁烷和丙烷。

[0282] 眼科制剂、眼用软膏、粉末、溶液等也落入本发明的范围内。

[0283] 适于胃肠外施用的本发明的药物组合物包含一种或多种本发明的醇或抑制剂与一种或多种可药用的无菌等渗水性或非水性溶液、分散液、混悬液或乳剂或无菌粉末(可以在临用前重构成无菌的可注射溶液或分散液)的联合,其可以含有抗氧化剂、缓冲剂、制菌剂、使制剂与指定接受者的血液等渗的溶质或者助悬剂或增稠剂。

[0284] 在一些情况中,为了延长本发明的醇或抑制剂的效果,延缓醇或抑制剂从皮下或肌肉内注射的吸收是所期望的。这可以通过使用具有差的水溶性的晶体或非晶形物质的液体混悬液来实现。药物的吸收速率随即取决于其溶出速率,由此可依赖于晶体大小和晶型。或者,通过将醇或抑制剂溶于或混悬于油媒介物中来实现胃肠外施用的组合物的延缓吸收。用于贮库注射剂的一种策略包括使用聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物,其中该媒介物在室温下是流体,而在体温下固化。

[0285] 本发明的药物化合物可以单独地或与其它药物活性剂或与如上文所述的其它抗癌治疗联合地以及与如上文所述的可药用赋形剂、载体或稀释剂联合地施用。

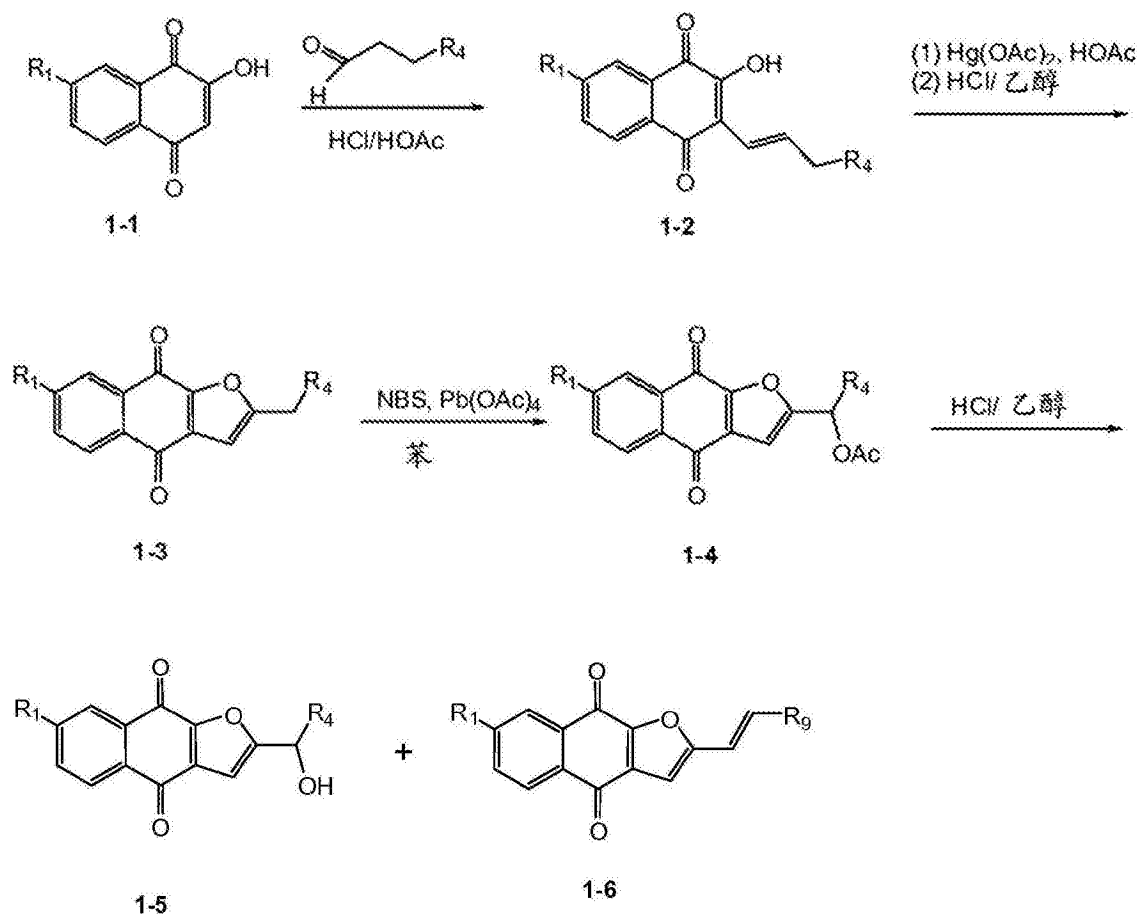
[0286] D. 化学合成

[0287] 可以使用下述方法连同有机合成领域的技术人员已知的合成方法或其变通形式来制备本发明的化合物。反应在适于所用试剂和材料的溶剂中进行,并且是适于所进行的转化的。本文所包括的实施例中的原料是可以自商业途径获得的,或者可以容易地通过标准方法由已知材料制得。例如,下述反应非限制性地解释了本文所用的一些原料和实施例的制备。

[0288] 流程1所示的方法可用于由原料1-1制备其中 R_7 是氢且X是氧的式II、III和IV化合物,所述的原料1-1当 R_1 是氢时可以自商业途径获得或者 R_1 是卤素时可以容易地由本领域技术人员制得。2-羟基-1,4-萘醌1-1与适当的醛反应,得到2-羟基-3-(1-链烯基)-1,4-萘醌1-2。用乙酸汞处理化合物1-2,然后用盐酸处理,得到2-烷基-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮1-3。用n-溴代琥珀酰亚胺和四乙酸铅使1-3氧化,得到2-(1-乙酰氧基-烷基)-4H,9H-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮1-4。将化合物1-4用盐酸处理,得到2-(羟基-烷基或芳基甲基)-4H,9H-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮1-5和2-乙烯基-4H,9H-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮1-6。

[0289] 流程1

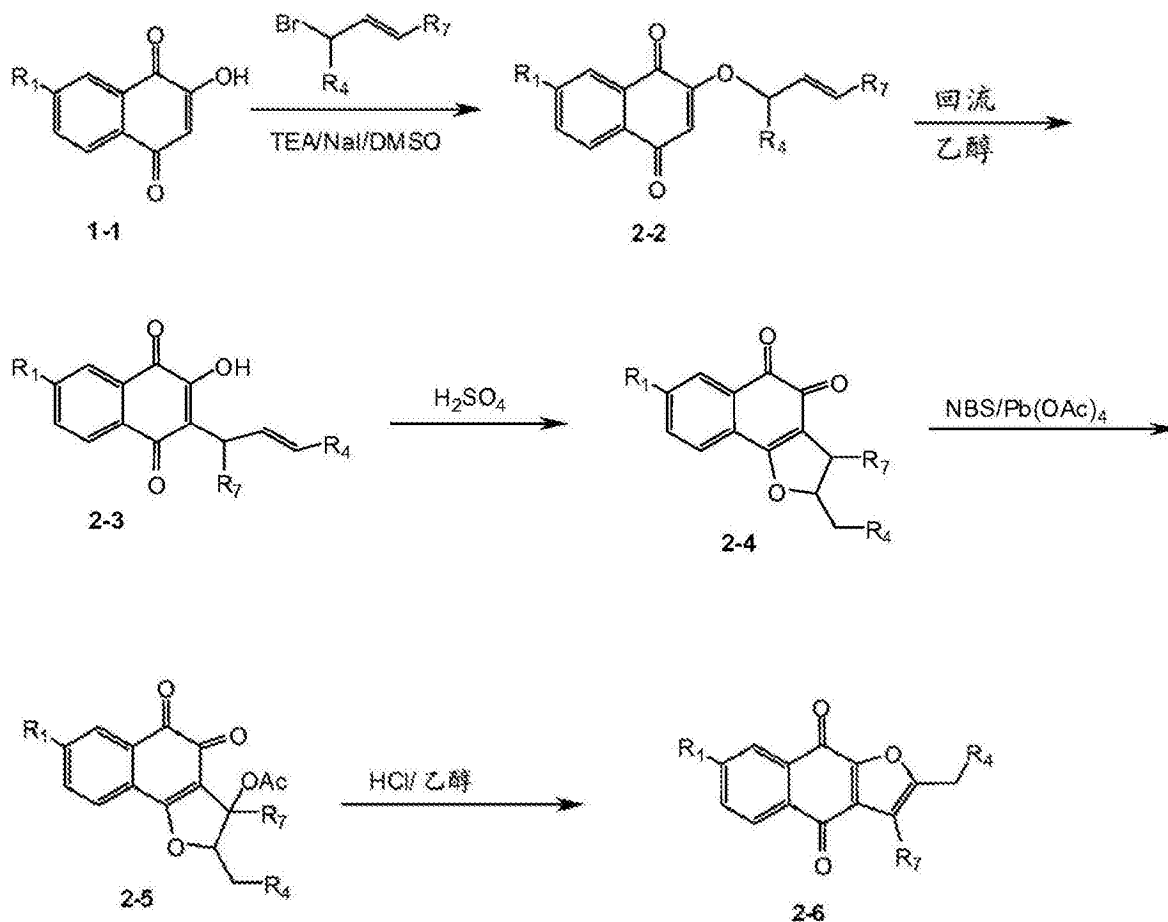
[0290]



[0291] 流程2所示的方法可用于由与流程1中所示相同的原料1-1制备其中 R_7 不是氢且X是氧的式II、III和IV化合物。使2-羟基-1,4-萘醌1-1与适当的烯丙基溴反应,得到2-烯丙氧基-1,4-萘醌2-2。2-2在乙醇中重排,得到2-羟基-3-烯丙基-1,4-萘醌2-3,2-3通过用硫酸处理可以环化形成原萘醌 (orthonaphthoquinone) 2-4。用n-溴代琥珀酰亚胺和四乙酸铅使2-4氧化,得到3-乙酰氧基-原萘醌2-5。将化合物2-5用盐酸处理,得到2-烷基(或芳基)-3-烷基(或芳基)-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮2-6。

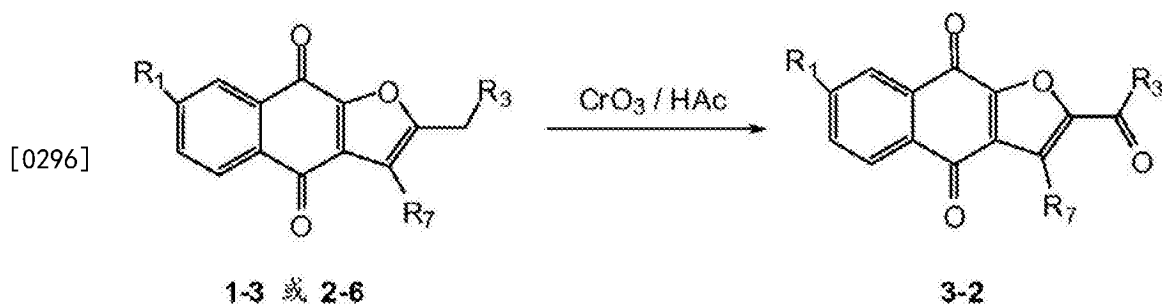
[0292] 流程2

[0293]



[0294] 流程3所示的方法可用于通过使用1-3(或2-6)作为原料来制备其中X为O的式I化合物。用三氧化铬使2-烷基(或苄基)-7-烷基(或芳基、氢)-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮1-3(或2-6)氧化,得到式3-2化合物。

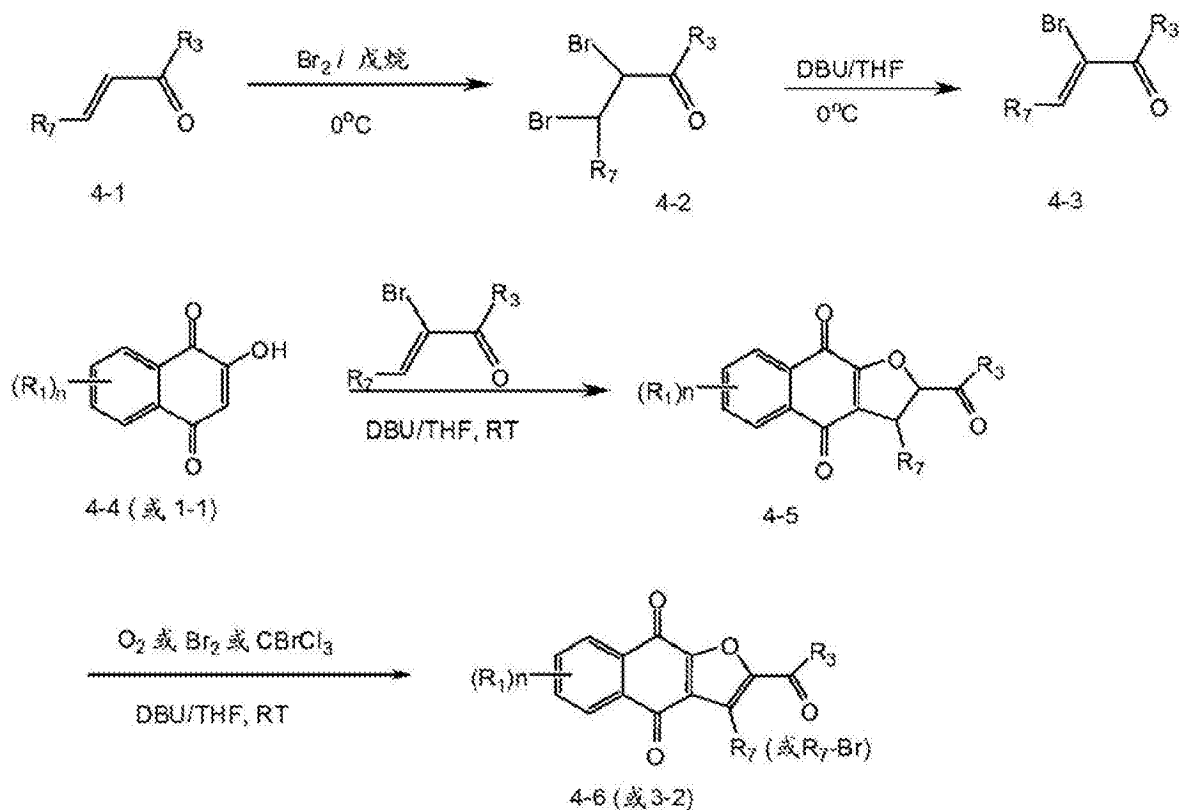
[0295] 流程3



[0297] 流程4所示的方法可用于制备式I、VI和VII化合物。

[0298] 流程4

[0299]



[0300] DBU:1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯;

[0301] THF:四氢呋喃;

[0302] RT:室温。

[0303] 下述非限制性的实施例进一步解释了本文所用的一些原料和实例的制备。

[0304] 实施例1[0305] 2-羟基-7-氯-1,4-萘醌1-1(R₁=Cl)的钠盐的制备

[0306] 历经30分钟向在冰浴中冷却的10克(0.06mol)5-氯-1-茛满酮在200ml乙醚中的溶液中缓慢滴入22ml(0.066mol)在乙醚中的3M溴化甲基镁。于室温将反应混合物搅拌过夜，然后蒸发至干。将150ml在50%乙醇中的2N盐酸缓慢滴入残余物中，然后回流1小时。将混合物用二氯甲烷萃取，然后将有机相用水洗涤，用硫酸钠干燥。将中间产物3-甲基-6-氯-茛通过硅胶色谱仪纯化。

[0307] 在1小时内于55℃向剧烈搅拌的18克重铬酸钠水合物、1克苯磺酸钠和50ml硫酸在250ml水中的溶液中逐滴加入7.5克(0.046mol)3-甲基-6-氯-茛。然后于55℃将该混合物另外搅拌20分钟。于0℃冷却过夜后，将混合物过滤，将所得固体连续用冷水和苯洗涤，在真空下干燥。

[0308] 将粗中间产物(5-氯-2-乙酰基)苯乙酸溶解在100ml无水乙醇和10ml硫酸的混合物中。然后于室温将所得混合物搅拌48小时。用200ml水稀释后，将混合物用二氯甲烷萃取，然后将有机相用水洗涤，用硫酸钠干燥。将中间产物(5-氯-2-乙酰基)苯乙酸乙酯通过硅胶色谱仪纯化。

[0309] 在剧烈搅拌下将1.15克(0.050mol)钠金属混悬在150ml无水乙醇中。钠金属消失后，加入6克(0.025mol)(5-氯-2-乙酰基)苯乙酸乙酯，于室温在开口烧瓶中将所得混合物

搅拌24小时。将混合物冷却至0℃,过滤,将所得砖红色固体用冷乙醇洗涤,在真空下干燥。得到3.8克2-羟基-7-氟-1,4-萘醌1-1(R₁=Cl)的钠盐:总产率27.5%。质量(M-H)是207。

[0310] 实施例2

[0311] 2-羟基-7-氟-1,4-萘醌1-1(R₁=F)的钠盐的制备

[0312] 通过使用实施例1中描述的方法,由10克(0.067mol)5-氟-1-茚满酮得到2-羟基-7-氟-1,4-萘醌1-1(R₁=F)的钠盐,产生砖红色固体:30%产率。质量(M-H)是191。

[0313] 实施例3

[0314] 2-羟基-3-(1-正丁烯基)-1,4-萘醌1-2(R₁=H,R₄=CH₃)的制备

[0315] 于75℃向20克(0.11摩尔)2-羟基-1,4-萘醌在150ml DMSO和20ml浓盐酸(37%)溶液中的溶液中加入20ml正丁醛(0.23mol)。于72-78℃的温度将该混合物剧烈搅拌4小时,然后加入300ml冰水使之冷却,将所得混合物用300ml二氯甲烷萃取2次。将合并的有机相连续用500ml水和500ml 5%亚硫酸氢钠和500ml 4%碳酸氢钠洗涤,最后用400ml 5%碳酸钠萃取2次。加入浓盐酸将合并的碳酸钠萃取液中和至pH 7.2-7.6。冷却至0℃后,将混合物过滤,将所得砖红色固体用冷水洗涤,在真空下干燥。得到9.6克产物:38.6%产率。¹H NMR(在CDCl₃中)δ 1.12(t, J=8, 3H), 2.31(m, 2H), 6.60-6.65(m, 1H), 7.07-7.15(m, 1H), 7.66-7.77(m, 3H), 8.06-8.15(m, 2H)。

[0316] 实施例4

[0317] 2-乙基-4H,9H-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮1-3(R₁=H,R₄=CH₃)的制备

[0318] 于室温将9.6克(0.04mol)2-羟基-3-(1-正丁烯基)-1,4-萘醌1-2(R₁=H,R₄=CH₃)和18.8克(0.094mol)乙酸汞在300ml乙酸中的混合物搅拌3小时。将反应混合物过滤,然后将滤液蒸发至干。将残余物混悬在200ml浓盐酸(37%)/乙醇(1:2)中,回流1小时。缓慢冷却至0℃后,将反应混合物过滤,将所得的固体产物用冷却的70%乙醇洗涤,在70%乙醇中重结晶,得到5.1克黄色结晶:53.1%产率。2-乙基-4H,9H-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮1-3(R₁=H,R₄=CH₃),¹H NMR(在CDCl₃中)δ 1.36(t, J=8, 3H), 2.85(q, J=7, 2H), 6.62(s, 1H), 7.72-7.76(m, 2H), 8.15-8.22(m, 2H)。

[0319] 实施例5

[0320] 2-甲基-4H,9H-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮1-3(R₁=H,R₄=H)的制备

[0321] 按照实施例3中描述的方法,通过使用2-羟基-1,4-萘醌1-1(R₁=H)和正丙醛作为原料制得中间产物2-羟基-3-(1-正丙烯基)-1,4-萘醌1-2(R₁=H,R₄=H)。通过使用实施例4中描述的方法,由10克(0.047mol)1-2(R₁=H,R₄=H)得到2-甲基-4H,9H-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮1-3(R₁=H,R₄=H),得到黄色结晶:50%产率。2-甲基-4H,9H-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮1-3(R₁=H,R₄=H),¹H NMR(在CDCl₃中)δ 2.52(s, 3H), 6.61(s, 1H), 7.70-7.77(m, 2H), 8.14-8.22(m, 2H);

[0322] 实施例6

[0323] 2-苄基-4H,9H-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮1-3(R₁=H,R₄=C₆H₅)的制备

[0324] 按照实施例3中描述的方法,通过使用2-羟基-1,4-萘醌1-1(R₁=H)和氢化肉桂醛作为原料制得中间产物2-羟基-3-(3-苄基-1-正丙烯基)-1,4-萘醌1-2(R₁=H,R₄=C₆H₅)。通过使用实施例4中描述的方法,由10克(0.035mol)1-2(R₁=H,R₄=C₆H₅)得到2-苄基-4H,9H-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮1-3(R₁=H,R₄=C₆H₅),得到黄色结晶:50%产率。2-苄基-4H,9H-萘并

[2,3-b]呋喃-4,9-二酮1-3($R_1=H, R_4=C_6H_5$), 1H NMR(在 $CDCl_3$ 中) δ 4.14(s, 2H), 6.56(s, 1H), 7.27-7.38(m, 5H), 7.70-7.77(m, 2H), 8.14-8.22(m, 2H);

[0325] 实施例7

[0326] 2-乙基-7-氯-4H,9H-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮1-3($R_1=Cl, R_4=CH_3$)的制备

[0327] 按照实施例3中描述的方法,通过使用2-羟基-7-氯-1,4-萘醌1-1($R_1=Cl$)的钠盐和正丁醛作为原料制得中间产物2-羟基-3-(1-正丁烯基)-7-氯-1,4-萘醌1-2($R_1=Cl, R_4=CH_3$)。通过使用实施例4中描述的方法,由2克(0.0077mol)1-2($R_1=Cl, R_4=CH_3$)得到2-乙基-7-氯-4H,9H-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮1-3($R_1=Cl, R_4=CH_3$),得到黄色结晶;30%产率。2-乙基-7-氯-4H,9H-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮1-3($R_1=Cl, R_4=CH_3$) 1H NMR(在 $CDCl_3$ 中) δ 1.36(t, $J=8$, 3H), 2.85(q, $J=7$, 2H), 6.63(s, 1H), 7.67(d, $J=8$, 1H), 8.11(d, $J=8$, 1H), 8.17(s, 1H)。

[0328] 实施例8

[0329] 2-乙基-7-氟-4H,9H-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮1-3($R_1=F, R_4=CH_3$)的制备

[0330] 按照实施例3中描述的方法,通过使用2-羟基-7-氟-1,4-萘醌1-1($R_1=F$)的钠盐和正丁醛作为原料制得中间产物2-羟基-3-(1-正丁烯基)-7-氟-1,4-萘醌1-2($R_1=F, R_4=CH_3$)。通过使用实施例4中描述的方法,由2克(0.0082mol)1-2($R_1=F, R_4=CH_3$)得到2-乙基-7-氟-4H,9H-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮1-3($R_1=F, R_4=CH_3$),得到黄色结晶;30%产率。2-乙基-7-氟-4H,9H-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮1-3($R_1=F, R_4=CH_3$) 1H NMR(在 $CDCl_3$ 中) δ 1.36(t, $J=8$, 3H), 2.86(q, $J=7$, 2H), 6.63(s, 1H), 7.35-7.40(m, 1H), 7.85-7.88(m, 1H), 8.18-8.22(m, 1H)。

[0331] 实施例9

[0332] 2-(1-乙酰氧基乙基)-4H,9H-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮1-4($R_1=H, R_4=CH_3$)的制备

[0333] 向4.53克(0.02mol)2-乙基-4H,9H-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮1-3($R_1=H, R_4=CH_3$)在200ml苯中的溶液中加入7g(0.04mol)N-溴代琥珀酰亚胺和7g(0.016mol)乙酸铅(IV)。将混合物回流24小时,然后倒入2体积的5%碳酸氢钠溶液中。过滤后,分离有机相,将其用水洗涤,用硫酸钠干燥,最后蒸发至干。将残余物通过硅胶柱色谱仪纯化,得到淡黄色粉末:60%产率。2-(1-乙酰氧基-乙基)-4H,9H-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮1-4($R_1=H, R_4=CH_3$) 1H NMR(在 $CDCl_3$ 中) δ 2.12(d, $J=7$, 3H), 2.96(s, 3H), 5.25(q, $J=7$, 1H), 6.86(s, 1H), 7.72-7.79(m, 2H), 8.17-8.24(m, 2H)。

[0334] 实施例10

[0335] 2-(1-羟基乙基)-4H,9H-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮1-5($R_1=H, R_4=CH_3$)和2-乙烯基-4H,9H-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮1-6($R_1=H, R_9=H$)的制备

[0336] 将2.84克(0.01mol)2-(1-乙酰氧基乙基)-4H,9H-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮1-4($R_1=H, R_4=CH_3$)和200ml在70%乙醇中的2N HCl的混合物回流1小时。加入1体积冰水后,将混合物用二氯甲烷萃取2次。将合并的有机相用水洗涤,用硫酸钠干燥,然后蒸发至干。将残余物通过硅胶柱色谱仪纯化,得到2种淡黄色级分。晚期被洗脱的级分:35%产率,2-(1-羟基乙基)-4H,9H-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮1-5($R_1=H, R_4=CH_3$) 1H NMR(在 $CDCl_3$ 中) δ 1.66(d, $J=7$, 3H), 2.26(宽峰s, 1H), 5.05(q, $J=7$, 1H), 6.92(s, 1H), 7.72-7.78(m, 2H), 8.16-8.23(m, 2H);

早期被洗脱的级分:43%产率,2-乙烯基-4H,9H-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮1-6($R_1=H, R_9=H$)¹H NMR(在CDCl₃中) δ 3.57(q, J=7, 2H), 4.62(q, J=7, 1H), 6.85(s, 1H), 7.72-7.78(m, 2H), 8.17-8.24(m, 2H)。

[0337] 实施例11

[0338] 2-(1-羟基乙基)-7-氟-4H,9H-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮1-5($R_1=F, R_4=CH_3$)和2-乙烯基-7-氟-4H,9H-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮1-6($R_1=F, R_9=H$)的制备

[0339] 按照实施例9中描述的方法,通过使用2-乙基-7-氟-4H,9H-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮1-3($R_1=F, R_4=CH_3$)制得2-(1-乙酰氧基乙基)-4H,9H-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮1-4($R_1=F, R_4=CH_3$),产率为55%。按照实施例10中描述的方法制得2-(1-羟基乙基)-7-氟-4H,9H-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮1-5($R_1=F, R_4=CH_3$)和2-乙烯基-7-氟-4H,9H-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮1-6($R_1=F, R_9=H$),1-5($R_1=F, R_4=CH_3$)的产率为35%,¹H NMR(在CDCl₃中) δ 1.66(d, J=7, 3H), 2.20(宽峰s, 1H), 5.05(宽峰, 1H), 6.86(s, 1H), 7.37-7.43(m, 1H), 7.85-7.89(m, 1H), 8.19-8.24(m, 1H); 1-6($R_1=F, R_9=H$)的产率为40%,¹H NMR(在CDCl₃中) δ 3.58(q, J=7, 2H), 4.61(q, J=7, 1H), 6.86(s, 1H), 7.37-7.42(m, 1H), 7.88(q, J=6, 1H), 8.22(q, J=4, 1H)。

[0340] 实施例12

[0341] 2-甲基-3-苯基-4H,9H-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮2-6($R_1=H, R_4=H, R_7=C_6H_5$)的制备

[0342] 向20克(0.11摩尔)2-羟基-1,4-萘醌在200ml DMSO中的溶液中加入16.5克(0.11摩尔)碘化钠、15.3ml(0.11摩尔)三乙胺和23.8克(0.12摩尔)肉桂酰溴。于50℃将混合物剧烈搅拌过夜,然后加入400ml冰水使之冷却,将所得混合物用300ml甲苯萃取2次。将合并的有机相连续用500ml水、400ml 2N氢氧化钠(2次)和500ml水洗涤。将有机相用硫酸钠干燥,蒸发至干。将粗产物2-2($R_1=H, R_4=H, R_7=C_6H_5$)残余物溶解在200ml无水乙醇中,回流3小时。蒸发后,将残余物溶解在200ml甲苯中,用200ml 2N氢氧化钠萃取2次。加入浓盐酸将合并的萃取液中和至pH3-5,用300ml二氯甲烷萃取。将二氯甲烷溶液用等体积水洗涤,用硫酸钠干燥,然后蒸发,得到粗黄钟花醌类似物2-3($R_1=H, R_4=H, R_7=C_6H_5$)。向2克粗2-3($R_1=H, R_4=H, R_7=C_6H_5$)中加入20ml硫酸,于室温将所得混合物放置1小时。将硫酸混合物倒入200ml水中,用200ml二氯甲烷萃取2次,得到粗董尼酮(dunione)类似物2-4($R_1=H, R_4=H, R_7=C_6H_5$),然后将其用硅胶色谱仪纯化。按照实施例9中描述的方法,将2-4($R_1=H, R_4=H, R_7=C_6H_5$)用N-溴代琥珀酰亚胺和乙酸铅(IV)进行处理,得到粗2-5($R_1=H, R_4=H, R_7=C_6H_5$)。将粗2-5($R_1=H, R_4=H, R_7=C_6H_5$)未经硅胶色谱仪直接溶解在200ml乙醇/浓HCl(1:1)中,回流1小时,得到粗2-6($R_1=H, R_4=H, R_7=C_6H_5$),将其用硅胶色谱仪纯化。总产率为10%。2-甲基-3-苯基-4H,9H-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮2-6($R_1=H, R_4=H, R_7=C_6H_5$)¹H NMR(在CDCl₃中) δ 2.51(s, 3H), 7.42-7.50(m, 5H), 7.71-7.74(m, 2H), 8.10-8.13(m, 1H), 8.21-8.23(m, 1H)。

[0343] 实施例13

[0344] 2-乙酰基-4H,9H-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮3-2($R_1=H, R_3=CH_3, R_7=H$)的制备

[0345] 向5.52克(0.02mol)2-乙基-4H,9H-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮1-3($R_1=H, R_4=CH_3$)在100ml乙酸和醋酸酐(3:1)中的溶液中分4批以30分钟的间隔加入氧化铬(VI)(6g, 0.06mol),同时剧烈搅拌。于室温另外48小时后,向该混合物中加入1体积水,然后在冰浴中冷却至0℃,过滤。将所得固体用冷水洗涤,在真空下干燥,在乙酸乙酯中重结晶,得到浅黄

绿色结晶:56%产率,2-乙酰基-4H,9H-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮3-2($R_1=H, R_3=CH_3, R_7=H$)
 1H NMR(在 $CDCl_3$ 中) δ 2.67(s,3H),7.61(s,1H-3),7.79-7.84(m,2H),8.22-8.28(m,2H)。

[0346] 实施例14

[0347] 2-苯甲酰基-4H,9H-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮3-2($R_1=H, R_3=C_6H_5, R_7=H$)的制备

[0348] 向5.76克(0.02mol)2-苄基-4H,9H-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮1-3($R_1=H, R_4=C_6H_5$)在100ml乙酸和醋酸酐(3:1)中的溶液中分4批以30分钟的间隔加入氧化铬(VI)(6g, 0.06mol),同时剧烈搅拌。于室温另外48小时后,向该混合物中加入2体积水,用二氯甲烷萃取。将有机相用水洗涤,用硫酸钠干燥。蒸发后,将残余物进行硅胶柱色谱仪纯化。得到浅黄绿色粉末,45%产率,2-苯甲酰基-4H,9H-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮3-2($R_1=H, R_4=C_6H_5, R_7=H$)
 1H NMR(在 $CDCl_3$ 中) δ 7.56-7.60(m,2H),7.66-7.70(m,1H),7.71(s,1H-3),7.80-7.84(m, 2H),8.10-8.13(m,2H),8.24-8.30(m,2H)。

[0349] 实施例15

[0350] 2-苯甲酰基-7-溴-4H,9H-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮3-2($R_1=Br, R_4=C_6H_5, R_7=H$)的制备

[0351] 按照实施例1中描述的方法,通过使用5-溴-1-茚满酮作为原料制得中间体1-1($R_1=Br$)。

[0352] 按照实施例3中描述的方法,通过使用1-1($R_1=Br$)和氢化肉桂醛作为原料制得中间体1-2($R_1=Br, R_4=C_6H_5$)。

[0353] 按照实施例6中描述的方法,通过使用1-2($R_1=Br, R_4=C_6H_5$)作为原料制得中间体1-3($R_1=Br, R_4=C_6H_5$)。

[0354] 按照实施例14中描述的方法,通过使用1-3($R_1=Br, R_4=C_6H_5$)作为原料得到2-苯甲酰基-7-溴-4H,9H-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮3-2($R_1=Br, R_3=C_6H_5, R_7=H$),产率为25%, 1H NMR(在 $CDCl_3$ 中) δ 7.58(t, J=8,2H),7.67-7.72(m,2H),7.93-7.96(m,1H),8.09-8.12(m, 3H),8.4(d, J=2,1H)。

[0355] 实施例16

[0356] 2-乙酰基-7-氯-4H,9H-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮3-2($R_1=Cl, R_3=CH_3, R_7=H$)的制备

[0357] 按照实施例13中描述的方法,通过使用2-乙基-7-氯-4H,9H-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮1-3($R_1=Cl, R_4=CH_3$)作为原料得到2-乙酰基-7-氯-4H,9H-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮3-2($R_1=Cl, R_3=CH_3, R_7=H$),产率为30%。 1H NMR(在 $CDCl_3$ 中) δ 2.67(s,3H),7.61(s,1H),7.74-7.78(m,1H),8.17-8.23(m,2H)。

[0358] 实施例17

[0359] 2-乙酰基-7-氟-4H,9H-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮3-2($R_1=F, R_3=CH_3, R_7=H$)的制备

[0360] 按照实施例13中描述的方法,通过使用2-乙基-7-氟-4H,9H-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮1-3($R_1=F, R_4=CH_3$)作为原料得到2-乙酰基-7-氟-4H,9H-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮3-2($R_1=F, R_3=CH_3, R_7=H$),产率为30%, 1H NMR(在 $CDCl_3$ 中) δ 2.67(s,3H),7.44-7.49(m,1H), 7.61(s,1H),7.90-7.93(m,1H),8.25-8.30(m,1H)。

[0361] 实施例18

[0362] 2-乙酰基-3-溴甲基-4H,9H-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮4-6($R_1=H, R_3=CH_3$ 且 R_7

=-CH₂Br)的制备

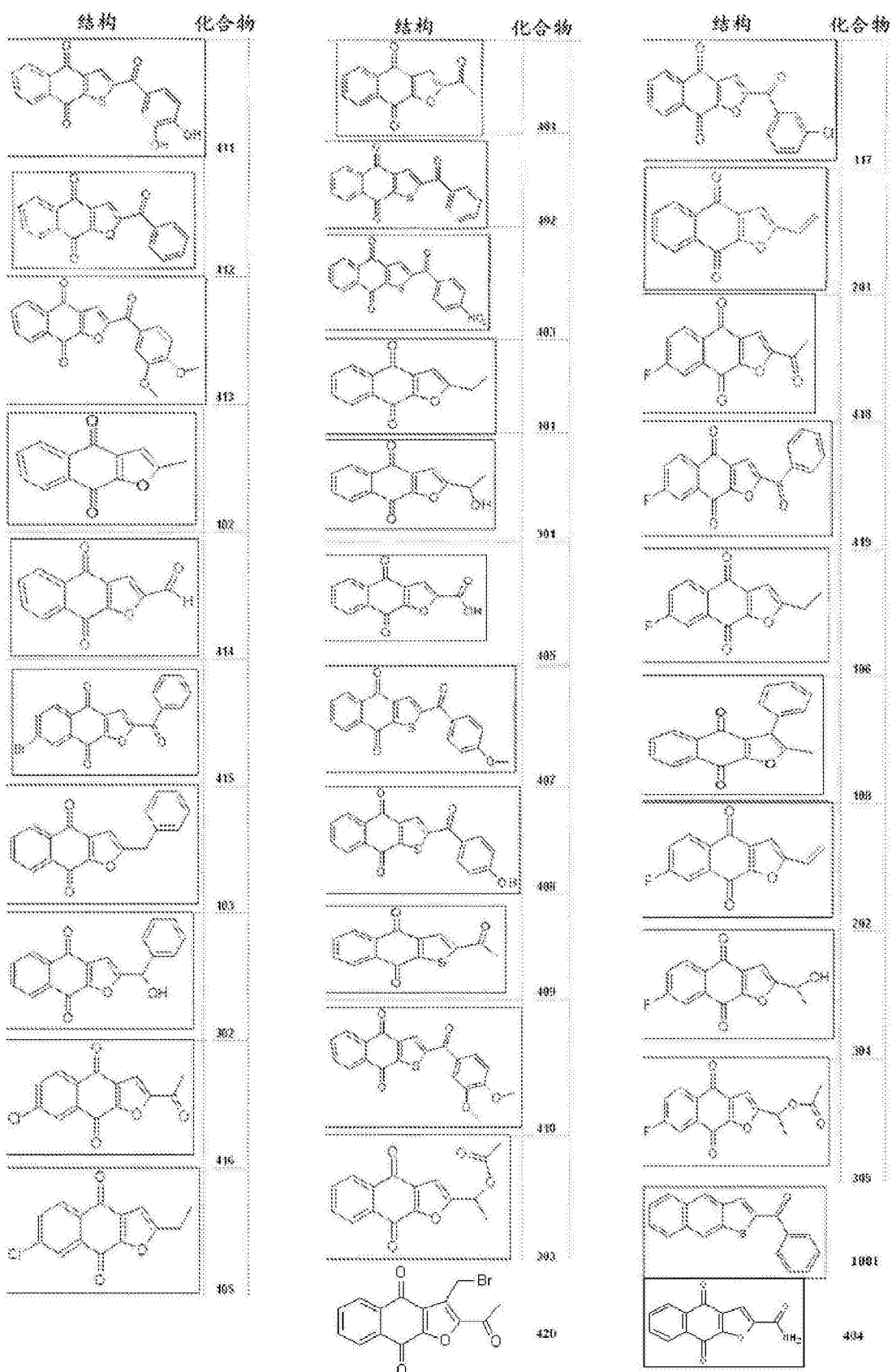
[0363] 在30分钟内,在剧烈搅拌下向5克(0.0594摩尔)3-戊烯-2-酮在100ml戊烷中的溶液(在冰浴中)中缓慢加入在20ml戊烷中的9.5克(0.0594摩尔)溴。在冰浴中另外搅拌5分钟后,将混合物蒸发以除去大部分戊烷。将来自步骤1的小体积的3,4-二溴-2-戊酮残余物溶解在200ml THF中,然后在冰浴中冷却。在30分钟内,在剧烈搅拌下向在冰浴中的溶液中缓慢加入9.0克(0.0594摩尔)DBU。有大量沉淀物盐产生。混合物直接用于下一步反应。向3-溴-3-戊烯-2-酮的反应混合物中加入10.4克(0.0594摩尔)2-羟基-1,4-萘醌。将所得混合物在室温水浴中剧烈搅拌。然后在30分钟内将9.9克(0.0650摩尔)DBU缓慢加入到该混合物中。反应混合物的温度由于反应产生的热而升高,通过将冰加入到水浴中将其控制在35℃以下。在空气下于室温另外剧烈搅拌3小时后,将混合物蒸发至小体积,然后将500ml水加入到残余物中。将所得混合物用二氯甲烷萃取。将有机相分别用水、5%碳酸氢钠水溶液和水洗涤,然后用硫酸钠干燥。通过硅胶纯化,得到200mg 2-乙酰基-3-甲基-4H,9H-萘并[2,3-b]二氢呋喃-4,9-二酮。2-乙酰基-3-甲基-4H,9H-萘并[2,3-b]二氢呋喃-4,9-二酮4-5(R₁=H, R₃=R₇=CH₃)¹H NMR(在CDCl₃中)δ1.55(d, J=7, 3H), 2.35(s, 3H), 3.58(m, 1H), 4.75(d, J=7, 1H), 7.69-7.77(m, 2H), 8.06-8.12(m, 2H)。将纯化的二氢呋喃中间体溶解在二氯甲烷中。向该溶液中加入300mg溴,于室温将所得混合物搅拌过夜。将混合物蒸发至小体积,装到硅胶柱上。得到所需的纯2-乙酰基-3-溴甲基-4H,9H-萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮4-6(R₁=H, R₃=CH₃, R₇=BrCH₂)。 ¹H NMR(在CDCl₃中)δ2.78(s, 3H), 4.51(s, 2H), 7.80-7.83(m, 2H), 8.21-8.27(m, 2H)。

[0364] 实施例19[0365] 生物学测定

[0366] 可以按照上述方案测试本发明的化合物。表2显示了方案中所述的化合物名单。

[0367] 表2

[0368]



[0369] 细胞培养:将HeLa、DU145、H1299、DLD1、SW480、A549、MCF7、LN18、HCT116、HepG2、Paca2、Panc1、Lncap、FaDu、HT29和PC3细胞(ATCC, 马纳萨斯, VA)在补充有10%胎牛血清(FBS)(GeminiBio-Products, West Sacramento, CA)和5%青霉素/链霉素/两性霉素B(英杰

(Invitrogen)公司)的Dulbecco改进的Eagle培养基(DMEM)(英杰公司,Carlsbad,CA)中维持。

[0370] 荧光素酶报道基因测定:使用Lipofectamine2000、按照制造商(英杰公司)所述的方法将HeLa细胞用Stat3-荧光素酶(Stat3-Luc)报道基因载体(Panomics,弗里蒙特,CA)和花虫荧光素酶(普洛麦格(Promega)公司,麦迪逊,WI)共转染。转染后,将细胞在含有0.5% FBS的培养基中维持24小时。然后将细胞用指定化合物处理30分钟,然后将25ng/ml制瘤素M(OSM)(R&D Systems,明尼阿波利斯,MN)加入到培养基中。加入OSM后6小时,收集细胞,采用Dual-Glo荧光素酶测定系统、按照制造商(普洛麦格公司)所述的方法测定萤火虫和花虫荧光素酶的水平。

[0371] STAT3 DNA结合测定:按照制造商(Li-Cor Biosciences, Lincoln, NE)所述进行了电泳迁移实验(EMSA)。简言之,使用NucBuster蛋白质提取试剂盒、按照制造商(EMD Biosciences, 圣地亚哥, CA)所述从HeLa细胞制得核提取物。将5 μ g核提取物与指示剂量的指示化合物一起预孵育30分钟,然后与IR700标记的共有区Stat3寡核苷酸一起孵育15分钟。然后将样品在聚丙烯酰胺凝胶上进行电泳,采用Odyssey红外显像系统(Li-Cor Biosciences)直接扫描。对于酶联免疫吸附测定(ELISA),将5 μ g核提取物与指定浓度的指定化合物一起预孵育30分钟,然后加入生物素化的寡(5'-生物素-GATCCTTCTGGGAATTCCTAGATC-3')。然后在链霉抗生物素包被的96孔板(Pierce, 罗克福德, IL)上捕获Stat3-DNA复合物。然后将结合的复合物与Stat3多克隆抗体(圣达克鲁兹生物技术公司(Santa Cruz Biotechnology), 圣达克鲁兹, CA)一起孵育,然后与抗兔HRP结合的二级抗体(GE Healthcare, 匹兹堡, PA)一起孵育。然后加入TMB底物(Pierce)使结合的抗体可以被观察到,在450nm处测定吸光度。

[0372] 细胞存活测定:对于3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四唑鎓(MTT)(西格玛-奥尔德里奇(Sigma-Aldrich)公司,圣路易斯,MO)分析,将细胞以10,000个细胞/孔铺在96孔板中。铺板后24小时,将化合物以指定剂量加入细胞中。加入化合物后22小时,向每孔加入MTT(0.5mg/ml,终浓度),将板于37°C另外孵育2小时。然后吸出培养基,将甲臯产物溶解在100 μ l异丙醇中。于570nm处使用微量培养板读数器测定每个孔的吸光度。

[0373] Hoechst侧群:为了鉴别和分离侧群(SP)和非SP部分,从具有胰蛋白酶和乙二胺四乙酸("EDTA")的培养皿中取出SW480细胞,通过离心沉淀,用磷酸盐缓冲盐水(PBS)洗涤,于37°C重新混悬于含有2%FBS和1mM HEPES的Dulbecco氏改进的Eagle培养基(DMEM)中。然后将细胞用5 μ g/mL浓度的Hoechst33342(英杰公司)标记。将标记了的细胞于37°C单独或与50 μ M维拉帕米(西格玛-奥尔德里奇公司,圣路易斯)一起孵育120分钟。染色后,将细胞混悬于含有2%FBS和1mM HEPES的Hanks'平衡盐水溶液(HBSS;英杰公司)中,通过40 μ m筛网过滤器过滤,在4°C下维持直至进行流式细胞分析。Hoechst染料在350nm激发,采用450DF10(450/20nm带通滤波器)和675LP(675nm长通流线式滤器)滤光器在两个波长处测定其荧光。对向前和向侧散射的门控并不严格,仅排除了碎片[26]。

[0374] 使用表面标记物分离CSC:主要基于表面标记物如CD44或CD133的差异表达的分选肿瘤细胞已经占据了迄今为止述及的高致癌性CSCs中的大部分。CD133分离基于Ricci-Vitiani等人[31]的方法,但进行了小的改变。通过荧光激活细胞分选(FACS)或基于磁性纳米粒的分离进行了CD133⁺细胞的分离。简言之,对于基于FACS的细胞分选,将10⁷个细胞/mL

用CD133/1(AC133)-PE标记;或者对于基于磁场的分离,采用**EasySep®**生物素选择试剂盒(Miltenyi Biotec)按照制造商的建议用CD133/1(AC133)-生物素(Miltenyi Biotec,奥本,CA)进行标记。使用提供的FcR阻断试剂将非特异性标记阻断,在冰上在含有2%FBS和1mM EDTA的PBS中进行抗体孵育(1:11)达15分钟。对于**EasySep®**分离进行5次洗涤,而细胞以 $400 \times g$ 沉淀5分钟并以 2×10^7 个/mL重新混悬,然后通过FACS进行分选。

[0375] 通过FACS、按照Ponti等人[82]所述的方法并进行微小的改变分离了CD44^高细胞。简言之,将细胞进行胰蛋白酶消化并于37℃在生长培养基中恢复30分钟后,将细胞以 $400 \times g$ 沉淀,以 1×10^6 个细胞/mL重新混悬在含有2%FBS和1mM EDTA的PBS中。然后将细胞在冰上与CD44-FITC(BDBiosciences,圣地亚哥,CA)的1:100稀释物一起孵育15分钟。或者,将CD24-PE(BD Biosciences,圣地亚哥,CA)(1:100)用于阴性选择。洗涤3次后,将细胞以 2×10^6 个/mL重新混悬,通过40 μ m筛,然后分选。

[0376] 球测定:一种测定细胞群体的自我更新能力的可靠方法是在没有血清或附着的存在下被培养为球的能力。在超低附着培养板中在癌症干细胞培养基(DMEM/F12, B27Neurobasal补充物,20ng/ml EGF,10ng/ml FGF,4 μ g/ml胰岛素和0.4%BSA)中培养CD44^高 FaDu或Hoechst侧群癌症干细胞以允许球形成。通常,10-14天后通过显微镜评价培养物中的球形成,对具有>50个细胞的球进行评分。

[0377] 实施例20

[0378] 选择性杀死宽范围癌细胞的化合物的鉴别

[0379] 在体外对于宽范围癌细胞而言是细胞凋亡性的化合物的鉴别:将铺在96孔板中并用指定化合物处理的细胞在化合物处理后24小时进行MTT分析,以测定细胞存活。下表3和表4概括了跨越多种细胞系而计算的IC₅₀值。数据表明,这些化合物具有对抗宽范围癌细胞的有效活性。

[0380] 表3

细胞系	组织	IC ₅₀ (μ M)				
		#401	#402	#412	#416	#418
A549	肺	0.95		3.16	1.90	1.06
H1299	肺	0.23	1.04	0.52	0.25	0.34
MCF7	乳腺	0.46		1.15	0.75	0.46
HeLa	子宫颈	0.43	2.01	1.69	0.62	0.80
DLD1	结肠	0.33	2.51	1.11	0.54	0.64
SW480	结肠	0.32	1.49	1.31	0.44	0.76
[0381] HCT116	结肠	0.58		2.02	0.69	0.61
HT29	结肠	1.27		4.64	1.91	1.83
HepG2	肝	0.25				
Paca2	胰	0.11	0.49	0.64	0.21	0.21
Panc1	胰	1.70	7.21	3.69	2.59	1.54
DU145	前列腺	0.12	0.55	0.33	0.22	0.18
PC3	前列腺	2.37	8.48	4.45	3.10	3.04
LNCap	前列腺	0.63				
FaDu	头颈	0.39				

[0382] 表4

[0383]

化合物编号	IC ₅₀ (μM) DU145	IC ₅₀ (μM) H1299	IC ₅₀ (μM) Hela	IC ₅₀ (μM) FaDu
401	0.116	0.234	0.428	0.39
402	0.554	1.039	2.013	
403	6.5	4		
101	3.7	3 - 10	11.7	
301	0.835	0.794	3.358	
405	1.405			
407	2.105	4.113	3.779	
408	0.554	3.617	4.471	
409	0.442	1.033	1.880	
410	0.239	1.876	2.515	
411	0.616	14.052	14.748	
412	0.327	0.524	1.689	
413	0.721	1.897	4.375	
102			11.418	
414	14.092	11.315	13.031	
415	9.8	6.5	10.5	
103	>10	8.9	16.7	
302	4.9	7.2	7.8	
416	0.211	0.337	0.711	
105	6.5	8.4	13	
303	2.881			
417	0.768			
201	1.756			
418	0.164	0.317	0.488	
419	1.822			
106	4.84			
108	30.848		20.713	
202	2.645		4.558	
304	1.841		1.67	
305	1.104		1.707	
420				3.5

[0384] 实施例21

[0385] 作为抗癌症干细胞靶标的Stat3的鉴别

[0386] CSCs中的Stat3敲减引起了细胞凋亡。为了确定癌症干细胞是否表达Stat3以及确定Stat3是否是组成性活性的,我们进行了免疫荧光显微镜检查,免疫荧光显微镜检查不仅

可以分析稀少的细胞群体,而且还可以提供有关蛋白质定位和将染色与表型(即细胞凋亡)相联系的能力的另外信息。在对通过FACS从SW480结肠癌细胞中分离的NSP和SP细胞中的p-Stat3和Stat3进行了免疫荧光检测后,我们确定Stat3确实存在于SP细胞中并且它在核中适度富集(图3A)。此外,我们还观察到p-Stat3染色在SP细胞中比在NSP细胞中增加,表明SP细胞的存活可以更依赖于Stat3。

[0387] 还在从FaDu人头颈癌细胞和LN18人成胶质细胞瘤细胞中分离的CD133⁺细胞中评价了Stat3的状态。如图3B所示,在这些细胞中Stat3也是组成性活性的。这些数据共同表明Stat3是对于癌症干细胞而言特别重要的靶标。

[0388] 接下来我们采用**TPIV**[®]测试了CSCs中Stat3敲减的作用。免疫荧光分析显示在新鲜分离的CSCs(SP)中在感染24小时内能够实现Stat3的显著耗竭(图4A),并且发现大多数用Stat3**TPIV**[®]处理的细胞在感染24小时内经历了细胞凋亡,而对照**TPIV**[®]没有引起在未感染的对照细胞水平之上的细胞凋亡(图4B)。这些数据表明,癌症干细胞的存活依赖于Stat3。

[0389] CSCs中的Stat3敲减抑制了CSC球生成:通过FACS分离了CD44^高/CD24^低FaDu或Hoeschst侧群癌症干细胞,将它们在超低附着板中、在癌症干细胞培养基(DMEM/F12, B27Neurobasal补充物,20ng/mL EGF,10ng/mL FGF,4μg/mL胰岛素和0.4%BSA)中培养以允许球形成。收集主要的球,将其用胰蛋白酶解聚,分布到96孔超低附着板中,然后进行**TPIV**[®]处理。以1000的MOI施用细菌达2小时,然后加入抗生素合剂(penstrep、庆大霉素、氧氟沙星)。10-14天后评价培养基中的球形成。在加入台盼蓝之前(图5,左侧上图)和加入台盼蓝(以鉴定死细胞)之后(图5,左侧下图)捕获代表性的球成像。图5右侧图中显示了相对球生成。数据清楚地表明癌症干细胞中的Stat3敲减抑制了球生成,这证明Stat3是癌症干细胞的关键的自 我更新因素。

[0390] 实施例22

[0391] 抑制Stat3途径活性的化合物的鉴别

[0392] Stat3转录活性的抑制:采用Stat3-荧光素酶(Stat3-luc)报道基因构建体测试了化合物抑制细胞中Stat3转录激活活性的能力。将用Stat3-luc转染的细胞在血清减少的培养基中培养,然后加入指示化合物30分钟。然后将细胞用25ng/ml制瘤素M(OSM)刺激6小时,然后检测Stat3-luc报道基因活性。表5概括了在Stat3荧光素酶报道基因测定中测试的化合物和结果。

[0393] 表5

[0394]

化合物编号	Stat3-Luc测定中的IC ₅₀
401	~0.25μM
416	~0.75μM
418	~0.75μM
402	~0.75μM
412	~0.75μM
410	~1μM
409	~2μM

408	~2 μ M
301	~2 μ M
407	~5 μ M

[0395] Stat3 DNA-结合活性的抑制:使用来自HeLa细胞的核提取物进行了Stat3EMSA以监测Stat3DNA结合活性,这些核提取物含有组成性激活的Stat3,其通过在酪氨酸705残基处的磷酸化而检测。将核提取物与指定化合物一起孵育,然后与IR700标记的Stat3共有区寡核苷酸一起孵育。通过凝胶电泳和采用LiCor Odyssey红外扫描器检测监测了Stat3与寡核苷酸的结合。通过抗Stat3抗体的超变动(图6A,左侧图)以及Stat3肽的剂量依赖性抑制(图6A,中间图)鉴别和证实了Stat3延迟带。将标记探针与化合物401孵育后观察到了Stat3DNA结合的剂量依赖性抑制(图6A,右侧图)。

[0396] 在EMSA测定中测试了另外的化合物,结果显示在图6B和表6中。为了计算抑制%,将未经处理的Stat3延迟带(对照)的密度设定为100,抑制%是对照与药物处理的样品的相对DNA结合活性的差值。这些数据表明,本发明的化合物能够抑制Stat3的DNA结合活性。

[0397] 表6

化合物	抑制%	
	1 $\times$ MTT IC ₅₀	3 $\times$ MTT IC ₅₀
418	39	63
420	47	63
302	6	25
106	26	51
202	50	46
402	29	57
301	20	26
406	16	34
103	98	26
304	25	55

[0399] 实施例23

[0400] 靶向于癌症干细胞的化合物的鉴别

[0401] 为了测试化合物的抗CSC活性,将新鲜分离的CSCs(SW480HoechstSP细胞或CD44^高FaDu细胞)与一定剂量范围(30-0.117 μ M)的化合物接触48小时,然后通过MTT测定法检查细胞存活。通过绘制存活细胞的百分率估计了IC₅₀。如表7和表8所示,本发明的化合物能够靶向于癌症干细胞。

[0402] 表7

	化合物	IC ₅₀ (μM)	
		NSP	SP
[0403]	420	0.51	0.59
	401	0.33	0.34
	418	0.33	0.34
	402	0.38	0.4
	302	1.29	2.06
	106	2	4.44

[0404] 表8

	化合物	IC ₅₀ (μM)	
		CD44 ^低	CD44 ^高
[0405]	202	2.25	2.4
	304	2.49	2.41
	302	3.68	0.68

[0406] 参考文献:

[0407] 1.Yu,H.Stat3:Linking on cogenesis with tumor immune evasion.AACR2008年年会.2008.San Diego,CA.

[0408] 2.Pedranzini,L.,A.Leitch和J.Bromberg,Stat3 is required for the development of skin cancer. J Clin Invest,2004.114(5):第619-22页.

[0409] 3.Catlett-Falcone,R.等人,Constitutive activation of Stat3 signaling confers resistance to apoptosis in human U266 myeloma cells.Immunity,1999.10(1):第105-15页.

[0410] 4.Bromberg,J.F.等人,Stat3 as an oncogene. Cell,1999.98(3):第295-303页.

[0411] 5.Kanda,N.等人,STAT3 is constitutively activated and supports cell survival in association with survivin expression in gastric cancer cells.Oncogene,2004.23(28):第4921-9页.

[0412] 6.Schlette,E.J.等人,Survivin expression predicts poorer prognosis in anaplastic large-cell lymphoma.J Clin Oncol,2004.22(9):第1682-8页.

[0413] 7.Niu,G.等人,Constitutive Stat3 activity up-regulates VEGF expression and tumor angiogenesis.Oncogene,2002.21(13):第2000-8页.

[0414] 8.Xie,T.X.等人,Stat3 activation regulates the expression of matrix metalloproteinase-2 and tumor invasion and metastasis.Oncogene,2004.23(20):第3550-60页.

[0415] 9.Kortylewski,M.等人,Inhibiting Stat3 signaling in the hematopoietic system elicits multicomponent antitumor immunity.Nat Med,2005.11(12):第1314-21页.

- [0416] 10. Burdelya, L. 等人, Stat3 activity in melanoma cells affects migration of immune effector cells and nitric oxide-mediated antitumor effects. *J Immunol*, 2005. 174(7): 第3925-31页.
- [0417] 11. Wang, T. 等人, Regulation of the innate and adaptive immune responses by Stat-3 signaling in tumor cells. *Nat Med*, 2004. 10(1): 第48-54页.
- [0418] 12. Darnell, J. E., Validating Stat3 in cancer therapy. *Nat Med*, 2005. 11(6): 第595-6页.
- [0419] 13. Zhang, L. 等人, Intratumoral delivery and suppression of prostate tumor growth by attenuated *Salmonella enterica* serovar typhimurium carrying plasmid-based small interfering RNAs. *Cancer Res*, 2007. 67(12): 第5859-64页.
- [0420] 14. Harris, T. J. 等人, Cutting edge: An in vivo requirement for STAT3 signaling in TH17 development and TH17-dependent autoimmunity. *J Immunol*, 2007. 179(7): 第4313-7页.
- [0421] 15. Bonnet, D. 和 J. E. Dick, Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med*, 1997. 3(7): 第730-7页.
- [0422] 16. Hambardzumyan, D., M. Squatrito 和 E. C. Holland, Radiation resistance and stem-like cells in brain tumors. *Cancer Cell*, 2006. 10(6): 第454-6页.
- [0423] 17. Baumann, M., M. Krause 和 R. Hill, Exploring the role of cancer stem cells in radioresistance. *Nat Rev Cancer*, 2008. 8(7): 第545-54页.
- [0424] 18. Ho, M. M. 等人, Side population in human lung cancer cell lines and tumors is enriched with stem-like cancer cells. *Cancer Res*, 2007. 67(10): 第4827-33页.
- [0425] 19. Wang, J. 等人, Identification of cancer stem cell-like side population cells in human nasopharyngeal carcinoma cell line. *Cancer Res*, 2007. 67(8): 第3716-24页.
- [0426] 20. Haraguchi, N. 等人, Characterization of a side population of cancer cells from human gastrointestinal system. *Stem Cells*, 2006. 24(3): 第506-13页.
- [0427] 21. Doyle, L. A. 和 D. D. Ross, Multidrug resistance mediated by the breast cancer resistance protein BCRP (ABCG2). *Oncogene*, 2003. 22(47): 第7340-58页.
- [0428] 22. Alvi, A. J. 等人, Functional and molecular characterisation of mammary side population cells. *Breast Cancer Res*, 2003. 5(1): 第R1-8页.
- [0429] 23. Frank, N. Y. 等人, ABCB5-mediated doxorubicin transport and chemoresistance in human malignant melanoma. *Cancer Res*, 2005. 65(10): 第4320-33页.
- [0430] 24. Schatton, T. 等人, Identification of cells initiating human melanomas. *Nature*, 2008. 451(7176): 第345-9页.
- [0431] 25. Kondo, T., T. Setoguchi 和 T. Taga, Persistence of a small subpopulation of cancer stem-like cells in the C6 glioma cell line. *Proc Natl Acad Sci U S*

A,2004.101(3):第781-6页.

[0432] 26.Goodell,M.A.等人,Isolation and functional properties of murine hematopoietic stem cells that are replicating in vivo.J Exp Med,1996.183(4):第1797-806页.

[0433] 27.Al-Hajj,M.等人,Prospective identification of tumorigenic breastcancer cells.Proc Natl Acad Sci U S A,2003.100(7):第3983-8页.

[0434] 28.Collins,A.T.等人,Prospective identification of tumorigenic prostate cancer stem cells.Cancer Res,2005.65(23):第10946-51页.

[0435] 29.Li,C.等人,Identification of pancreatic cancer stem cells.Cancer Res,2007.67(3):第1030-7页.

[0436] 30.Ma,S.等人,Identification and characterization of tumorigenic liver cancer stem/progenitor cells.Gastroenterology,2007.132(7):第2542-56页.

[0437] 31.Ricci-Vitiani,L.等人,Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells.Nature,2007.445(7123):第111-5页.

[0438] 32.Singh,S.K.等人,Identification of a cancer stem cell in human brain tumors.Cancer Res,2003.63(18):第5821-8页.

[0439] 33.Bleau,A.M.等人,New strategy for the analysis of phenotypic marker antigens in brain tumor-derived neurospheres in mice and humans.Neurosurg Focus,2008.24(3-4):第E28页.

[0440] 34.Libby,P.,P.M.Ridker和A.Maseri,Inflammation and atherosclerosis.Circulation,2002.105(9):第1135-43页.

[0441] 35.Stephens,J.W.等人,A common functional variant in the interleukin-6 gene is associated with increased body mass index in subjects with type 2 diabetes mellitus.Mol Genet Metab,2004.82(2):第180-6页.

[0442] 36.Cesari,M.等人,Inflammatory markers and onset of cardiovascular events:results from the Health ABC study.Circulation,2003.108(19):第2317-22页.

[0443] 37.Orshal,J.M.and R.A.Khalil,Interleukin-6 impairs endothelium-dependent NO-cGMP-mediated relaxation and enhances contraction in systemic vessels of pregnant rats.Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol,2004.286(6):第R1013-23页.

[0444] 38.Manolagas,S.C.,Role of cytokines in bone resorption.Bone,1995.17(2 Suppl):第63S-67S页.

[0445] 39.Yaffe,K.等人,Inflammatory markers and cognition in well-functioning African-American and white elders.Neurology,2003.61(1):第76-80页.

[0446] 40.Watson,C.J.和W.R.Miller,Elevated levels of members of the STAT family of transcription factors in breast carcinoma nuclear extracts.Br J Cancer,1995.71(4):第840-4页.

[0447] 41.Song,J.I.和J.R.Grandis,STAT signaling in head and neck

cancer.Oncogene,2000.19(21):第2489-95页.

[0448] 42.Song,L.等人,Activation of Stat3 by receptor tyrosine kinases and cytokines regulates survival in human non-small cell carcinoma cells.Oncogene,2003.22(27):第4150-65页.

[0449] 43.Savarese,T.M.等人,Coexpression of oncostatin M and its receptors and evidence for STAT3 activation in human ovarian carcinomas.Cytokine,2002.17(6):第324-34页.

[0450] 44.Toyonaga,T.等人,Blockade of constitutively activated Janus kinase/signal transducer and activator of transcription-3 pathway inhibits growth of human pancreatic cancer.Cancer Lett,2003.201(1):第107-16页.

[0451] 45.Corvinus,F.M.等人,Persistent STAT3 activation in colon cancer is associated with enhanced cell proliferation and tumor growth.Neoplasia,2005.7(6):第545-55页.

[0452] 46.Gao,B.等人,Constitutive activation of JAK-STAT3 signaling by BRCA1 in human prostate cancer cells.FEBS Lett,2001.488(3):第179-84页.

[0453] 47.Buettner,R.,L.B.Mora和R.Jove,Activated STAT signaling in human tumors provides novel molecular targets for therapeutic intervention.Clin Cancer Res,2002.8(4):第945-54页.

[0454] 48.Carson,W.E.,Interferon-alpha-induced activation of signal transducer and activator of transcription proteins in malignant melanoma.Clin Cancer Res,1998.4(9):第2219-28页.

[0455] 49.Chen,C.L.等人,Stat3 activation in human endometrial and cervical cancers.Br J Cancer,2007.96(4):第591-9页.

[0456] 50.Lai,R.等人,STAT3 is activated in a subset of the Ewing sarcoma family of tumours.J Pathol,2006.208(5):第624-32页.

[0457] 51.Punjabi,A.S.等人,Persistent activation of STAT3 by latent Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection of endothelial cells.J Virol,2007.81(5):第2449-58页.

[0458] 52.Schaefer,L.K.等人,Constitutive activation of Stat3alpha in brain tumors: localization to tumor endothelial cells and activation by the endothelial tyrosine kinase receptor(VEGFR-2).Oncogene,2002.21(13):第2058-65页.

[0459] 53.Puthier,D.,R.Bataille和M.Amiot,IL-6 up-regulates mcl-1 in human myeloma cells through JAK/STAT rather than ras/MAP kinase pathway.Eur J Immunol,1999.29(12):第3945-50页.

[0460] 54.Migone,T.S.等人,Constitutively activated Jak-STAT pathway in T cells transformed with HTLV-I.Science,1995.269(5220):第79-81页.

[0461] 55.Spiekermann,K.等人,Constitutive activation of STAT transcription factors in acute myelogenous leukemia.Eur J Haematol,2001.67(2):第63-71页.

- [0462] 56.Epling-Burnette,P.K.等人,Inhibition of STA T3 signaling leads to apoptosis of leukemic large granular lymphocytes and decreased Mcl-1 expression.J Clin Invest,2001.107(3):第351-62页.
- [0463] 57.Weber-Nordt,R.M.等人,Constitutive activation of STAT proteins in primary lymphoid and myeloid leukemia cells and in Epstein-Barr virus(EBV)-related lymphoma cell lines.Blood,1996.88(3):第809-16页.
- [0464] 58.Sommer,V.H.等人,In vivo activation of STA T3 in cutaneous T-cell lymphoma.Evidence for an antiapoptotic function of STA T3.Leukemia,2004.18(7):第1288-95页.
- [0465] 59.Lai,R.等人,Signal transducer and activator of transcription-3 activation contributes to high tissue inhibitor of metalloproteinase-1 expression in anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma.Am J Pathol,2004.164(6):第2251-8页.
- [0466] 60.Fu,X.Y.,STA T3 in immune responses and inflammatory bowel diseases.Cell Res,2006.16(2):第214-9页.
- [0467] 61.Feldmann,M.,F.M.Brennan和R.N.Maini,Role of cytokines in rheumatoid arthritis.Annu Rev Immunol,1996.14:第397-440页.
- [0468] 62.Krause,A.等人,Rheumatoid arthritis synoviocyte survival is dependent on Stat3.J Immunol,2002.169(11):第6610-6页.
- [0469] 63.Pfützner,E.等人,The role of STA Ts in inflammation and inflammatory diseases.Curr Pharm Des,2004.10(23):第2839-50页.
- [0470] 64.Lovato,P.等人,Constitutive STA T3 activation in intestinal T cells from patients with Crohn's disease. J Biol Chem,2003.278(19):第16777-81 页.
- [0471] 65.Ishihara,K.和T.Hirano,IL-6 in autoimmune disease and chronic inflammatory proliferative disease.Cytokine Growth Factor Rev,2002.13(4-5):第357-68页.
- [0472] 66.Ivashkiv,L.B.和I.Tassiulas,Can SOCS make arthritis better?J Clin Invest,2003.111(6):第795-7页.
- [0473] 67.Sengupta,T.K.等人,Activation of monocyte effector genes and STAT family transcription factors by inflammatory synovial fluid is independent of interferon gamma.J Exp Med,1995.181(3):第1015-25页.
- [0474] 68.Shouda,T.等人,Induction of the cytokine signal regulator SOCS3/CIS3 as a therapeutic strategy for treating inflammatory arthritis.J Clin Invest,2001.108(12):第1781-8页.
- [0475] 69.Harada,T.等人,Increased expression of STAT3 in SLE T cells contributes to enhanced chemokine-mediated cell migration.Autoimmunity, 2007.40(1):第1-8页.
- [0476] 70.Simeone-Penney,M.C.等人,Airway epithelial STAT is required for allergic inflammation in a murine model of asthma.J Immunol,2007.178(10):第

6191-9页.

[0477] 71.Hagler,M.,Smith-Norowitz,T.,Chice,S.,Wallner,S.,Viterbo,D.,Mueller,C.,Groos,R.,Nowakowski,M.,Schulze,R.,Zenilman,M.,Sophorolipids decrease IgE production in U266 cells by downregulation of BSAP (Pax5),TLR-2, STAT3 and IL-6.Journal of Allergy and Clinical Immunology,2007.119(S1):第S263-S263页.

[0478] 72.Benkhardt,E.M.等人,Role of Stat3 in lipopolysaccharide-induced IL-10 gene expression.J Immunol,2000.165(3):第1612-7页.

[0479] 73.Sano,S.等人,Stat3 links activated keratinocytes and immunocytes required for development of psoriasis in a novel transgenic mouse model.Nat Med,2005.11(1):第43-9页.

[0480] 74.Lim,C.P.等人,Stat3 contributes to keloid pathogenesis via promoting collagen production,cell proliferation and migration.Oncogene, 2006.25(39):第5416-25页.

[0481] 75.Arany,I.等人,Correlation between pretreatment levels of interferon response genes and clinical responses to an immune response modifier(Imiquimod) in genital warts.Antimicrob Agents Chemother,2000.44(7):第1869-73页.

[0482] 76.Tefferi,A.,Classification,diagnosis and management of myeloproliferative disorders in the JAK2V617F era.Hematology Am Soc Hematol Educ Program,2006:第240-5页.

[0483] 77.Roder,S.等人,STAT3 is constitutively active in some patients with Polycythemia rubra vera.Exp Hematol,2001.29(6):第694-702页.

[0484] 78.Kim,O.S.等人,JAK-STAT signaling mediates gangliosides-induced inflammatory responses in brain microglial cells.J Biol Chem,2002.277(43):第40594-601页.

[0485] 79.Wyss-Coray,T.,Inflammation in Alzheimer disease:driving force, bystander or beneficial response?Nat Med,2006.12(9):第1005-15页.

[0486] 80.Campbell,I.L.,Cytokine-mediated inflammation,tumorigenesis,and disease-associated JAK/STAT/SOCS signaling circuits in the CNS.Brain Res Brain Res Rev,2005.48(2):第166-77页.

[0487] 81.Stelmasiak,Z.等人,Interleukin-6 concentration in serum and cerebrospinal fluid in multiple sclerosis patients.Med Sci Monit,2000.6(6):第1104-8页.

[0488] 82.Ponti,D.等人,Isolation and in vitro propagation of tumorigenic breast cancer cells with stem/progenitor cell properties.Cancer Res,2005.65(13):第5506-11页.

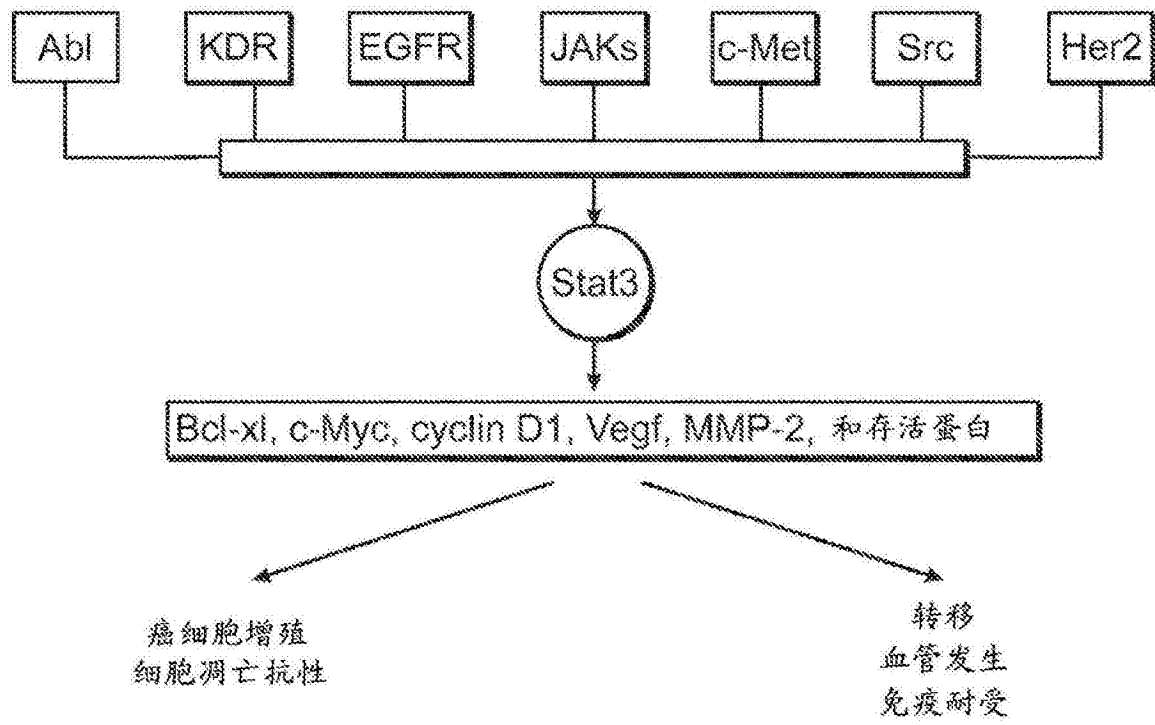


图1

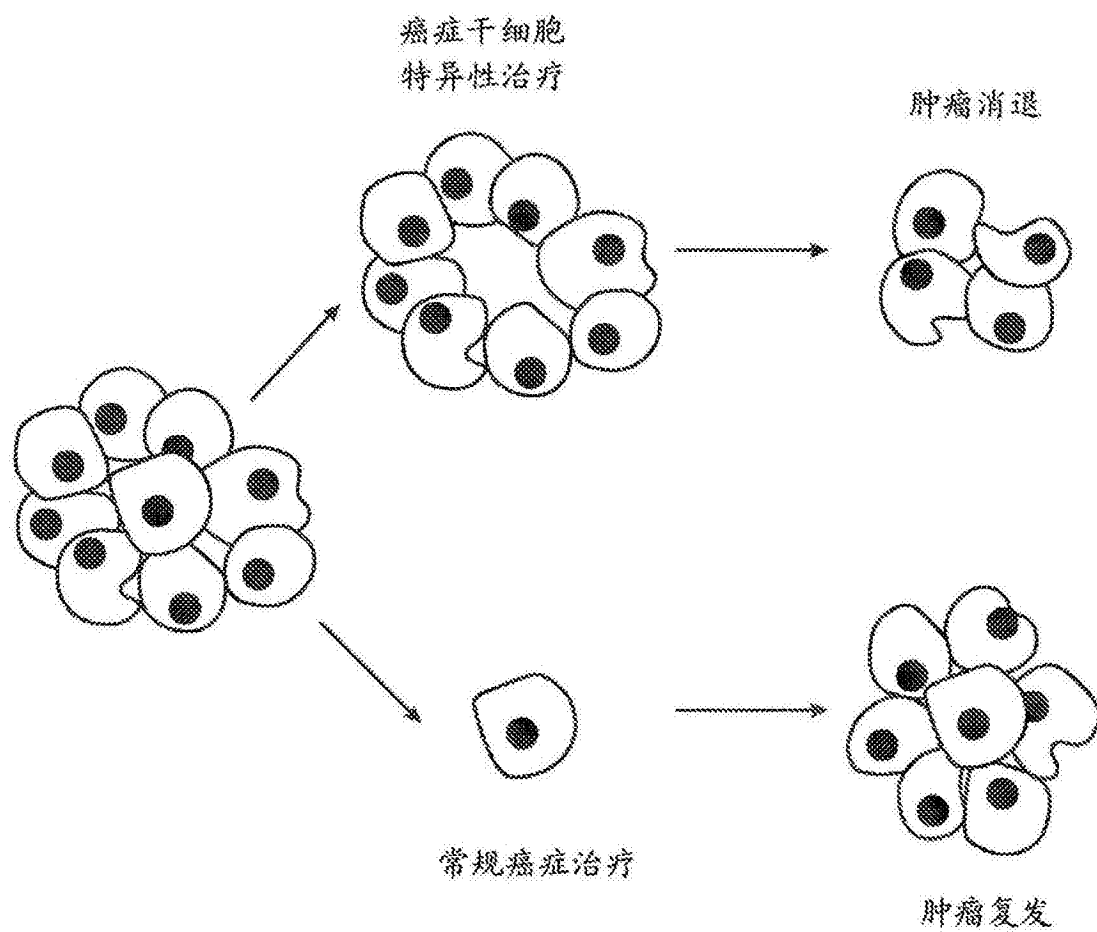


图2

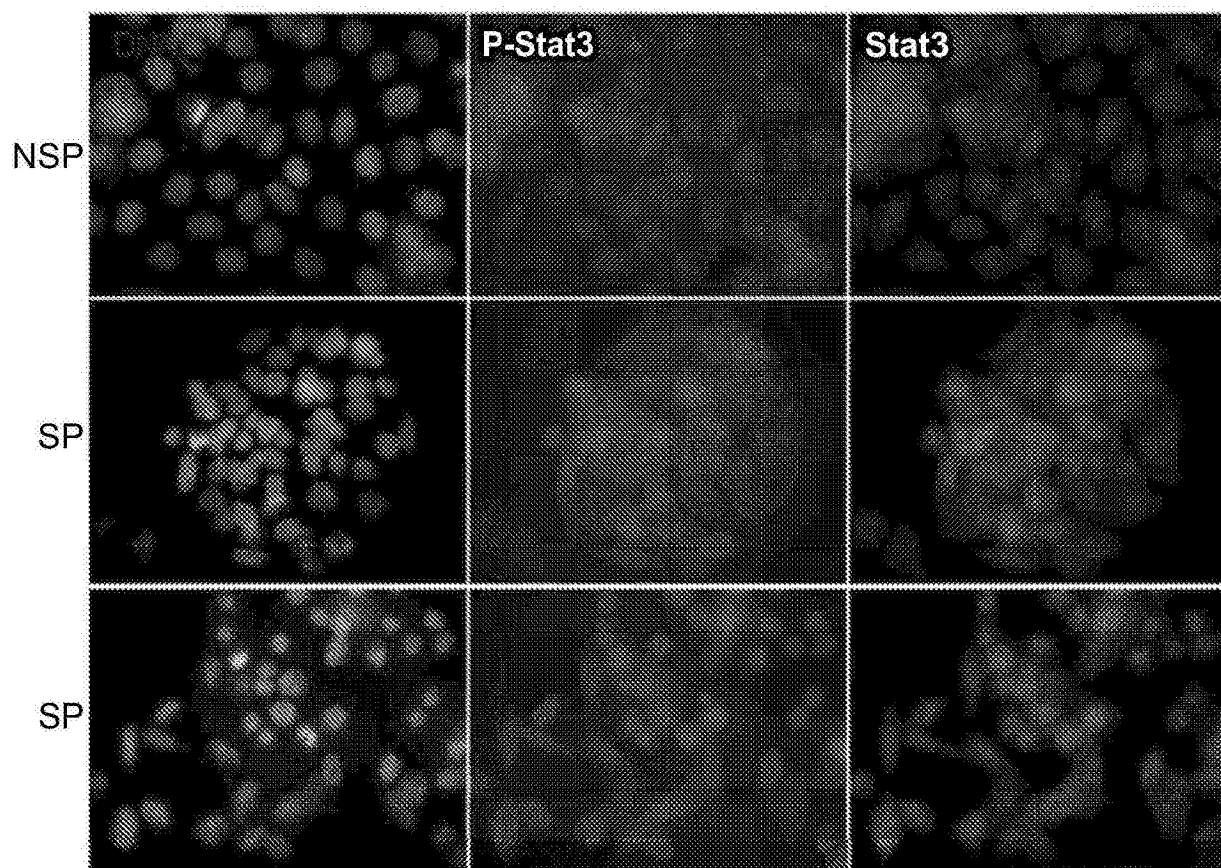


图3A

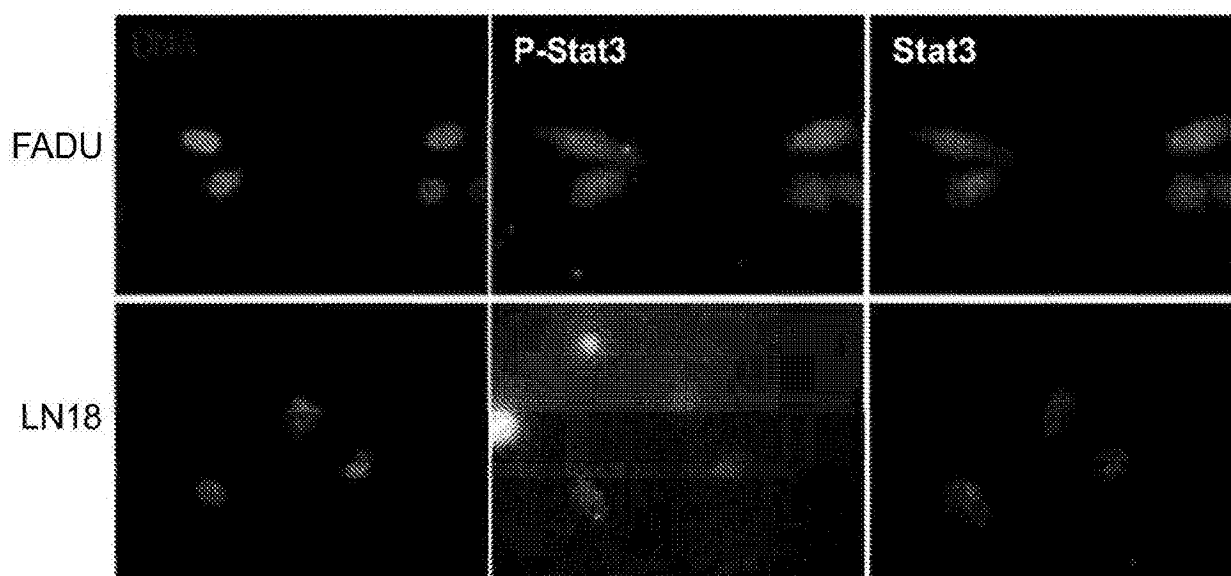


图3B

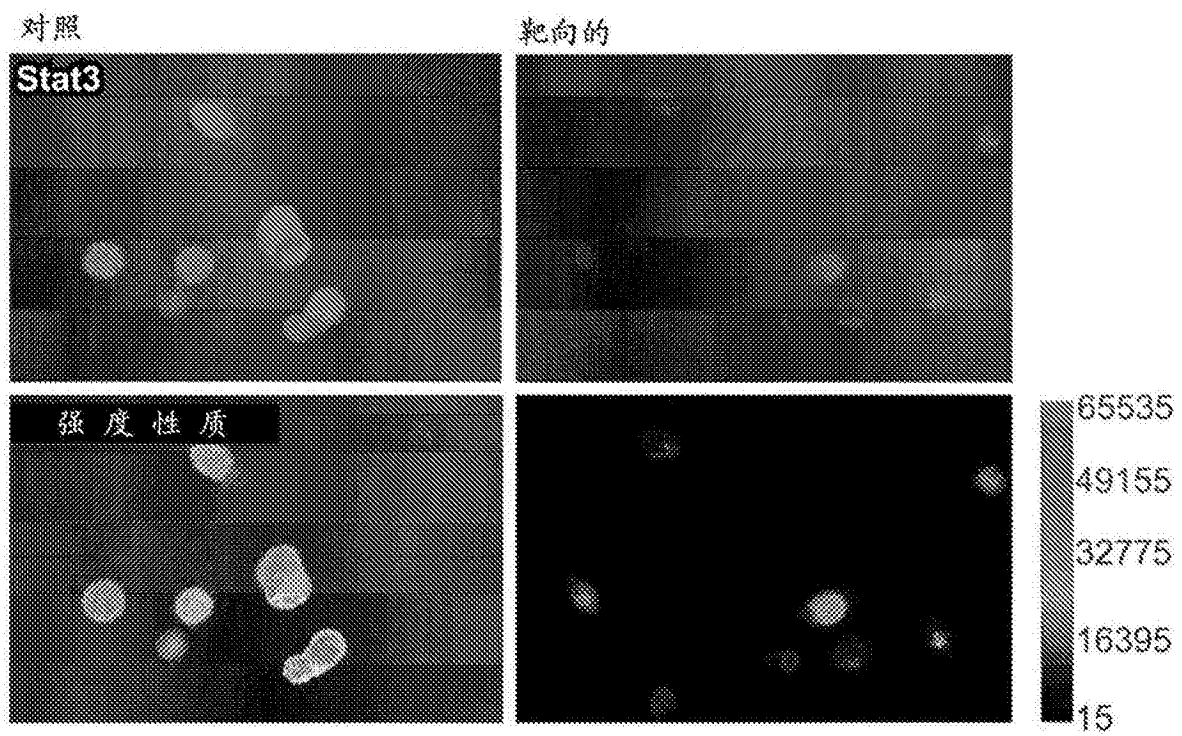


图4A

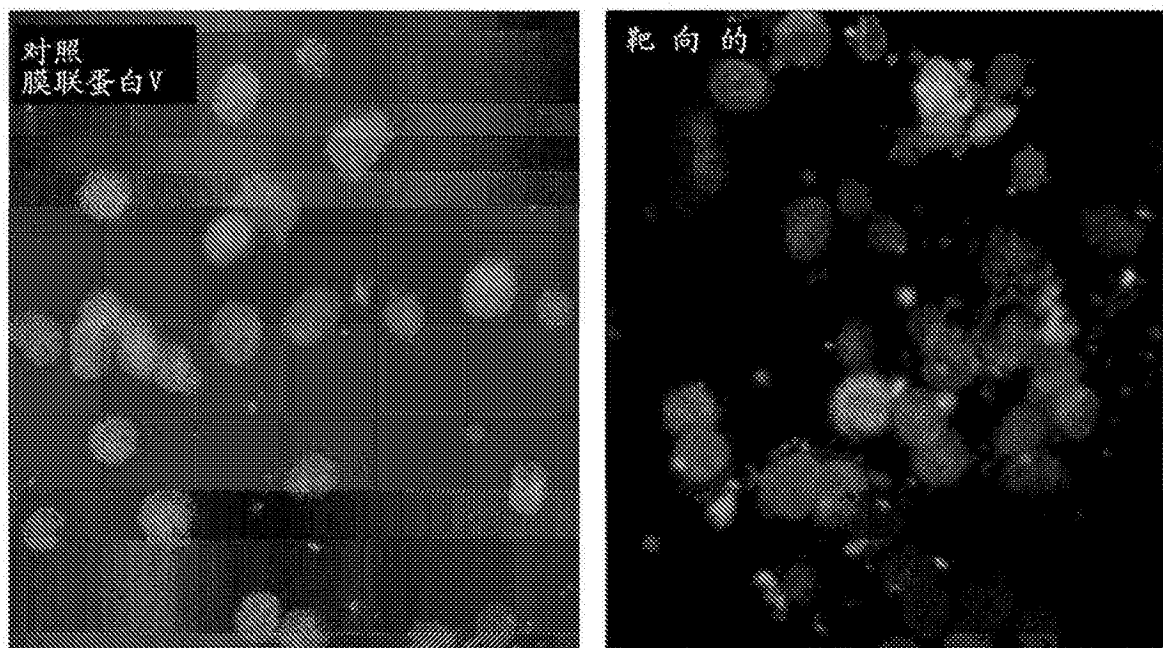


图4B

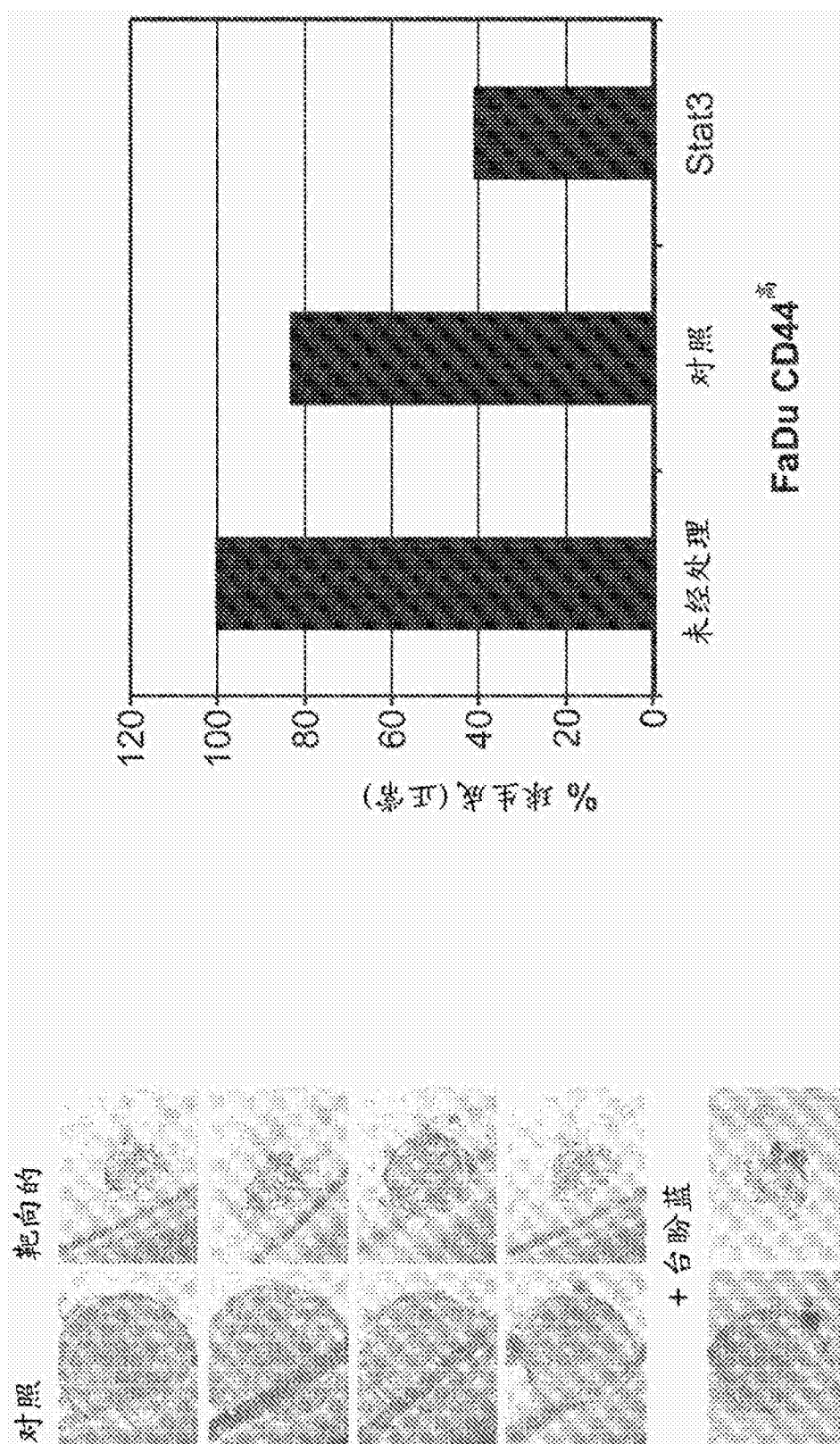


图5

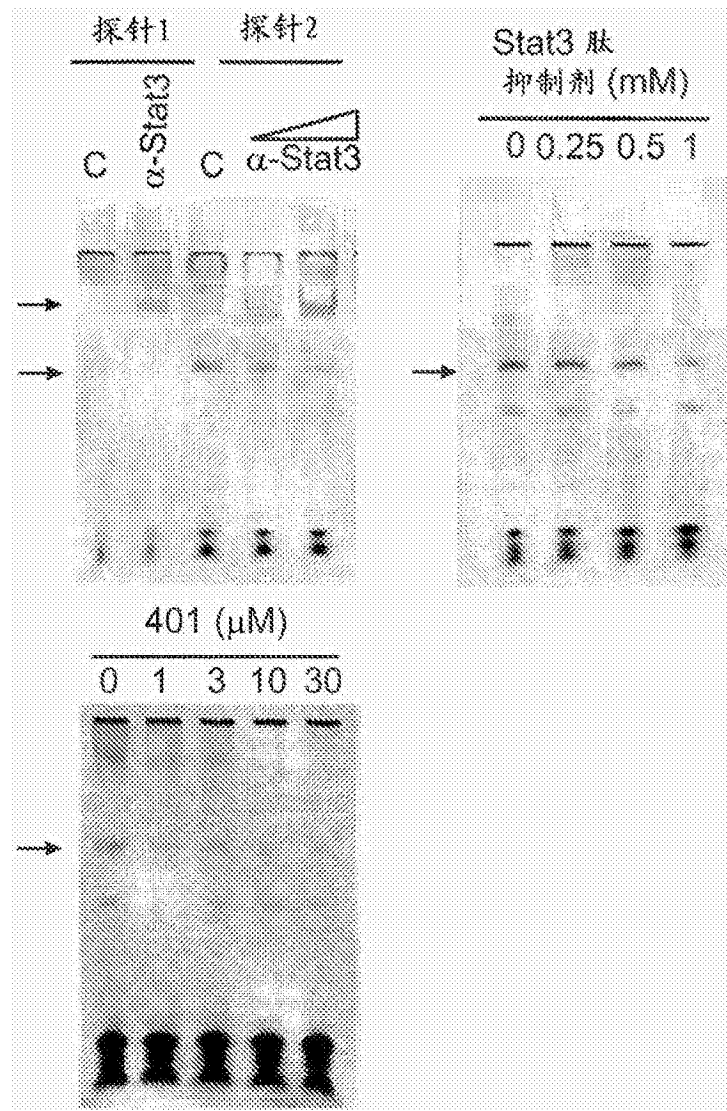


图6A

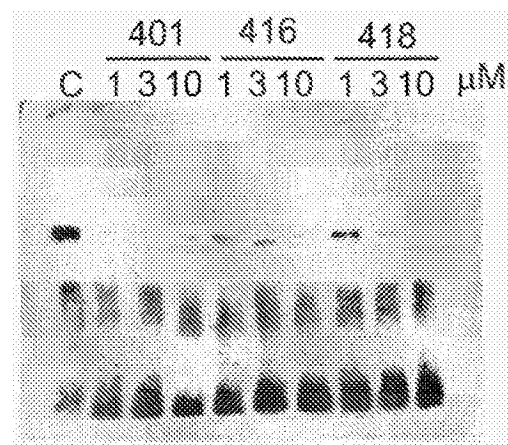


图6B