



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102316735 A

(43) 申请公布日 2012.01.11

(21) 申请号 200980156914.4

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2009.12.23

A01N 43/40 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

(30) 优先权数据

61/140615 2008.12.23 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011.08.17

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2009/069483 2009.12.23

(87) PCT申请的公布数据

W02010/075561 EN 2010.07.01

(71) 申请人 哈佛大学校长及研究员协会

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 J. 袁 E. S. 苏

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 关立新 郭文洁

权利要求书 25 页 说明书 60 页

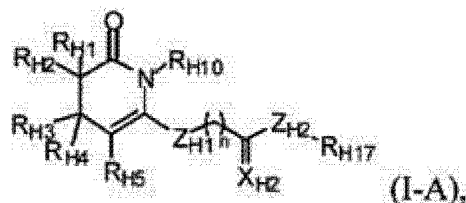
(54) 发明名称

坏死性凋亡的小分子抑制剂

(57) 摘要

本发明描绘了一系列抑制肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 诱发的坏死性凋亡的杂环化合物。本发明的杂环化合物由式 (I)-(VIII) 以及化合物 (1)-(7)、(13)-(26)、(27)-(33)、(48)-(57) 和 (58)-(70) 描述。这些坏死性凋亡抑制剂显示出抑制 TNF- α 在人类 JurkatT 细胞的 FADD 缺失变体中诱发的坏死性凋亡。本发明还描绘了以坏死性凋亡抑制剂为特色的药物组合物。本发明的化合物还可用于治疗坏死性凋亡很可能起重要作用的疾病。

1. 具有下式结构的化合物



或其任何可药用的盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,其中

各 R_{H1} 、 R_{H2} 、 R_{H3} 、 R_{H4} 、 R_{H5} 、 R_{H10} 、 R_{H17} 、 X_{H2} 、 Z_{H1} 、 Z_{H2} 和 n 与对式 (I) 的定义相同;

X_{H2} 独立地选自 O、S 或 NR_{H9} ;

R_{H1} 、 R_{H2} 、 R_{H3} 、 R_{H4} 和 R_{H5} 各自独立地选自 H, 卤素, 氰基, 硝基, 叠氮基, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{2-6} 烯基, 任选取代的 C_{2-6} 炔基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的芳基, 任选取代的杂环基, 任选取代的杂芳基, $-C(=O)R_{H12}$, $-C(=O)OR_{H12}$, $-C(=O)NR_{H12}R_{H13}$, $-C(=S)R_{H12}$, $-C(=S)NR_{H12}R_{H13}$, $-C(=NR_{H14})R_{H12}$, $-C(=NR_{H14})NR_{H12}R_{H13}$, 或 $-[Z_{H1}-(CR_{H15}R_{H16})_n-\{C(=X_{H2})\}_o-Z_{H2}-R_{H17}]$, 或者 R_{H1} 和 R_{H3} 合起来形成一个碳-碳双键;

Z_{H1} 和 Z_{H2} 各自独立地选自单键、O、S 或 NR_{H11} ;

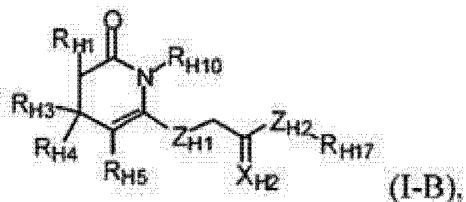
R_{H9} 、 R_{H10} 、 R_{H11} 、 R_{H12} 、 R_{H13} 、 R_{H14} 、 R_{H15} 、 R_{H16} 和 R_{H17} 各自独立地选自 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的芳基, 任选取代的杂环基, 或任选取代的杂芳基;

n 是 0 至 6 的整数;

o 是 0 或 1; 并且

当 R_{H1} 是 H, R_{H2} 是 H 或 CO_2Me , R_{H3} 是 H, R_{H4} 是未取代的苯基或者被选自甲氧基、甲基、氯或氟的 1,2 或 3 个取代基取代的苯基, R_{H5} 是 CN, R_{H10} 是 H, Z_{H1} 是 S, n 是 1, X_{H2} 是 O, 和 Z_{H2} 是 NH 时, R_{H17} 不是 H、甲氧基、未取代的 2-噻唑基、未取代的苯基、4-甲氧基苯基、4-甲基苯基、2-乙氧基苯基、4-异丙基苯基、4-氟苯基或 2,4,6-三甲基苯基。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中该化合物具有式 (I-B) 结构



或是其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,其中

R_{H1} 和 R_{H3} 各自独立地选自 H, 卤素, 氰基, 硝基, 叠氮基, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的芳基, 任选取代的杂环基, 任选取代的杂芳基, $-C(=O)R_{H12}$, $-C(=O)OR_{H12}$, 或 $-C(=O)NR_{H12}R_{H13}$, 或者 R_{H1} 和 R_{H3} 合并形成一个碳-碳双键;

R_{H4} 和 R_{H17} 各自独立地选自任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

R_{H5} 选自 H, CN, $-C(=O)OR_{H12}$, 或 $-C(=O)NR_{H12}R_{H13}$;

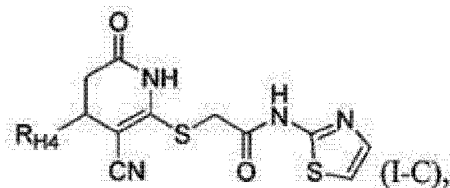
各 R_{H10} 、 R_{H11} 、 R_{H12} 和 R_{H13} 选自 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的芳基, 任选取代的杂环基, 或任选取代的杂芳基;

Z_{H1} 选自单键或 S;

Z_{H2} 选自单键或 NR_{H11} ; 和

X_{H2} 是 O 或 S。

3. 权利要求 2 的化合物, 其中该化合物具有以下结构



或其任何可药用盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体。

4. 权利要求 2 的化合物或其任何可药用的盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体, 其中 R_{H1} 和 R_{H3} 是 H。

5. 权利要求 2 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体, 其中 R_{H5} 是 CN。

6. 权利要求 2 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体, 其中 R_{H10} 是 H。

7. 权利要求 2 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体, 其中 Z_{H1} 是 S。

8. 权利要求 2 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体, 其中 Z_{H2} 是 NH。

9. 权利要求 2 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体, 其中 R_{H4} 是未取代的苯基或有 1、2、3、4 或 5 个取代基的苯基。

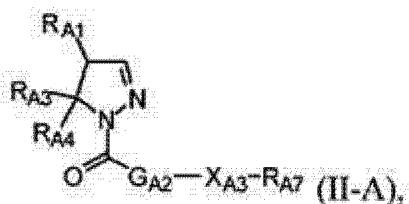
10. 权利要求 9 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体, 其中所述苯基含有选自 F、Cl 或 OR_{H18} 的 1、2 或 3 个取代基, 各 R_{H18} 独立地选自 H 或任选取代的 C_{1-6} 烷基。

11. 权利要求 10 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体, 其中所述苯基是 2-氟苯基、2-氯苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、2-甲氧基苯基、3,4,5-三甲氧基苯基或 3,4-二甲氧基苯基。

12. 权利要求 2 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体, 其中 R_{H17} 是任选取代的杂芳基。

13. 权利要求 12 的化合物, 或其任何可药用盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体, 其中所述的杂芳基选自呋喃、噻吩、吡咯、1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、1,2,3-噻二唑或 1,2,5-噻二唑、噻唑、苯并噻唑、1,2,4-三唑、1,2,3-三唑、苯并三唑、吡啶、嘧啶、吡嗪、喹啉、异喹啉、嘌呤、吡嗪、蝶啶、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、吲哚、1,2,4,5-四嗪、苯并[b]噻吩、苯并[c]噻吩、苯并呋喃、异苯并呋喃和苯并咪唑。

14. 具有下式结构的化合物



或其任何可药用盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体, 其中

R_{A1} 、 R_{A3} 和 R_{A4} 各自独立地选自 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{2-6} 烯基, 任选取代的 C_{2-6} 炔基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基, 或者 R_{A1} 与 R_{A4} 合起来形成一个碳-碳双键;

G_{A2} 不存在或是 $-(CR_{A11}R_{A12})_n-$;

X_{A3} 不存在或是 O、S 或 NR_{A8} ;

R_{A8} 和 R_{A13} 各自独立地选自 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 任选取代的杂芳基, $-\text{COR}_{A14}$, $-\text{CO}_2R_{A14}$ 或 $-\text{CONR}_{A14}R_{A15}$;

R_{A9} 、 R_{A10} 、 R_{A11} 和 R_{A12} 各自独立地选自 H, 卤素, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{2-6} 烯基, 任选取代的 C_{2-6} 炔基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

R_{A7} 、 R_{A14} 和 R_{A15} 各自独立地选自 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 任选取代的杂芳基;

m 和 n 各自独立地是 1、2 或 3; 并且

当 R_{A1} 和 R_{A4} 中之一是 H, 另一个选自 H 或 CO_2Et , 并且 R_{A3} 是未取代的苯基时, $G_{A2}-X_{A3}-R_{A7}$ 不是 NHC_6H_5 、 $\text{NH}(\text{p}-\text{C}_6\text{H}_4\text{F})$ 、 $\text{NH}(\text{p}-\text{C}_6\text{H}_4\text{OH})$ 、 $\text{NH}(\text{p}-\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe})$ 、 $\text{NH}(3-\text{OH}-4-\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4)$ 、 $-\text{CH}_2(\text{O}-\text{p}-\text{C}_6\text{H}_4\text{Me})$ 、 $-\text{CH}_2(4-\text{乙基哌嗪基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(2-\text{苯基四唑基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(4-\text{氯苯基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(2-\text{苯并噻唑基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(2-(\text{N}-\text{甲基咪唑基}))$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(4,6-\text{二甲基喹唑啉基})$ 、金刚烷基或任选取代的环氧乙烷基; 和

当 R_{A1} 和 R_{A4} 均为 H, 且 R_{A3} 是 4-甲氧基苯基时, $G_{A2}-X_{A3}-R_{A7}$ 不是任选取代的环氧乙烷基。

15. 权利要求 14 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体, 其中 R_{A1} 和 R_{A4} 是 H。

16. 权利要求 14 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体, 其中 R_{A3} 是未取代的苯基。

17. 权利要求 14 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体, 其中 R_{A3} 是有 1、2、3、4 或 5 个取代基的苯基。

18. 权利要求 16 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体, 其中 G_{A2} 不存在。

19. 权利要求 18 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体, 其中 X_{A3} 不存在, R_{A7} 是任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基。

20. 权利要求 19 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体, 其中 X_{A3} 是 NR_{A8} , R_{A7} 是任选取代的 C_{3-10} 环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

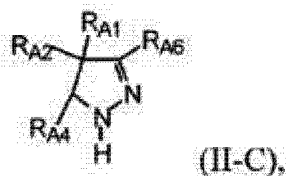
21. 权利要求 14 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体, 其中 G_{A2} 是 CH_2 。

22. 权利要求 21 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体, 其中 X_{A3} 是 S, R_{A7} 是任选取代的 C_{3-10} 环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

23. 权利要求 20 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体, 其中

X_{A3} 不存在, R_{A7} 是任选取代的 C_{3-10} 环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

24. 具有下式结构的化合物



或其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,其中

R_{A1} 、 R_{A2} 、 R_{A4} 和 R_{A6} 各自独立地选自 H, $-C(=O)-X_{A3}-R_{A7}$, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{2-6} 烯基, 任选取代的 C_{2-6} 炔基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基, 或者 R_{A1} 与 R_{A4} 合起来形成一个碳-碳双键;

各 X_{A3} 独立地不存在, 或是 $-O-$ 或 $-NR_{A8}-$;

各 R_{A8} 独立地选自 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 任选取代的杂芳基, $-\text{COR}_{A14}$, $-\text{CO}_2R_{A14}$, 或 $-\text{CONR}_{A14}R_{A15}$;

R_{A7} 、 R_{A14} 和 R_{A15} 各自独立地选自 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 任选取代的杂芳基; 并且

当 R_{A1} 和 R_{A4} 合起来形成碳-碳双键, 且 R_{A2} 是 H 时, 则 R_{A6} 不是 4-氯苯基、4-甲氧基苯基或 4-(NHCOC_2tBu) 苯基; 以及

当 R_{A1} 是 H, R_{A4} 是 H 或 CO_2Et , R_{A2} 是未取代的苯基时, 则 R_{A6} 不是 $-C(=O)-$ (未取代的苯基) 或 $-C(=O)-(4\text{-甲基苯基})$; 以及

当 R_{A1} 是 H, R_{A4} 是 $-C(=O)-$ (未取代的苯基), R_{A2} 是 4-氯苯基时, R_{A6} 不是 CO_2Et 。

25. 权利要求 28 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体, 其中 R_{A5} 是 H;

R_{A1} 、 R_{A2} 、 R_{A4} 和 R_{A6} 各自独立地选自 H, 任选取代的芳基, 任选取代的杂芳基, $-C(=O)-X_{A3}-R_{A7}$, 或者 R_{A1} 和 R_{A4} 合并形成一个碳-碳双键;

各 R_{A7} 独立地选自 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基; 和

各 X_{A3} 独立地不存在, 或是 $-O-$ 或 $-NR_{A8}-$ 。

26. 权利要求 24 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体, 其中 R_{A1} 和 R_{A4} 合并形成一个碳-碳双键。

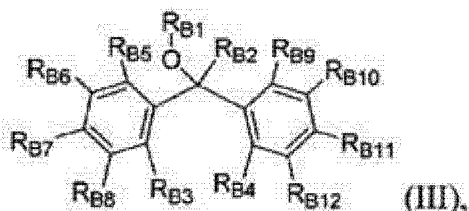
27. 权利要求 26 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体, 其中 R_{A6} 是任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

28. 权利要求 27 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体, 其中 R_{A6} 是在 4 位有一个取代基的苯基。

29. 权利要求 24 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体, 其中 R_{A1} 和 R_{A4} 均为 H, R_{A2} 是任选取代的芳基或任选取代的杂芳基, R_{A6} 是 $-C(=O)-X_{A3}-R_{A7}$ 。

30. 权利要求 29 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体, 其中 R_{A2} 是未取代的苯基。

31. 具有下式结构的化合物



或其任何可药用的盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,其中

R_{B1} 选自 H,任选取代的 C_{1-6} 烷基, $-C(=O)R_{B18}$, $-C(=O)OR_{B18}$, 或 $-C(=O)NR_{B18}R_{B19}$;

R_{B2} 选自 H,任选取代的 C_{1-6} 烷基,任选取代的 C_{2-6} 烯基,或任选取代的 C_{2-6} 炔基;

R_{B3} 和 R_{B4} 各自独立地选自 H,任选取代的 C_{1-6} 烷基,或者 R_{B3} 和 R_{B4} 合起来形成一个具有结构式 $-(CH_2)_n-(CR_{B13}=CR_{B14})_o-(CH_2)_p-$ 的桥基;

n 、 o 和 p 各自独立地为 0 或 1;

R_{B5} 、 R_{B6} 、 R_{B7} 、 R_{B8} 、 R_{B9} 、 R_{B10} 、 R_{B11} 和 R_{B12} 各自独立地选自 H, 卤素, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-R_{B13}$, $-OR_{B13}$, $-SR_{B13}$, $-NR_{B13}R_{B14}$, $-C(=O)R_{B15}$, $-C(=O)OR_{B15}$, $-C(=O)NR_{B15}R_{B16}$, $-OC(=O)R_{B15}$, $-OC(=O)OR_{B15}$, $-OC(=O)NR_{B15}R_{B16}$, $-NR_{B15}C(=O)R_{B15}$, $-NR_{B15}C(=O)OR_{B16}$, $-NR_{B15}C(=O)NR_{B16}R_{B17}$, $-C(=S)R_{B15}$, $-C(=S)NR_{B15}R_{B16}$, $-NR_{B15}C(=S)R_{B16}$, $-NR_{B15}C(=S)NR_{B16}R_{B17}$, $-C(=NR_{B13})NR_{B15}R_{B16}$, $-NR_{B15}C(=NR_{B13})R_{B16}$, $-NR_{B15}C(=NR_{B13})NR_{B16}R_{B17}$;

R_{B13} 和 R_{B14} 各自独立地选自 H,任选取代的 C_{1-6} 烷基,任选取代的 C_{3-10} 环烷基,任选取代的芳基,任选取代的杂芳基, $-C(=O)R_{B18}$, $-C(=O)OR_{B18}$, 或 $-C(=O)NR_{B18}R_{B19}$;

R_{B15} 、 R_{B16} 、 R_{B17} 、 R_{B18} 和 R_{B19} 各自独立地选自 H,任选取代的 C_{1-6} 烷基,任选取代的 C_{3-10} 环烷基,任选取代的芳基,或任选取代的杂芳基;

其中当 n 、 o 和 p 均为 0 时, R_{B3} 和 R_{B4} 合起来形成一个单键,以及

当 R_{B5} 、 R_{B6} 、 R_{B7} 、 R_{B8} 、 R_{B9} 、 R_{B10} 、 R_{B11} 和 R_{B12} 均为 H, R_{B2} 是乙基、乙烯基、2- 卤乙烯基、乙炔基、卤乙炔基、丙炔基或 $-C \equiv C-C(OH)(CH_3)_2$ 时,以及当 R_{B3} 和 R_{B4} 均为 H 或者合起来形成一个键、 $-CH_2CH_2-$ 或 $-CH=CH-$ 时, R_{B1} 不是 H 或 CH_3 ;

当 R_{B5} 、 R_{B6} 、 R_{B7} 、 R_{B8} 、 R_{B10} 和 R_{B11} 均为 H, R_{B9} 或 R_{B12} 中至少一个是氟, R_{B2} 是乙炔基时,以及当 R_{B3} 和 R_{B4} 合起来形成 $-CH_2CH_2-$ 时,则 R_{B1} 不是 H;

其中当 R_{B5} 、 R_{B7} 、 R_{B9} 和 R_{B11} 是 H, 并且 R_{B6} 、 R_{B8} 、 R_{B10} 和 R_{B12} 中的一个或两个是卤素、硝基或甲基时, R_{B1} 不是 H。

32. 权利要求 31 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,其中 R_{B1} 是 H。

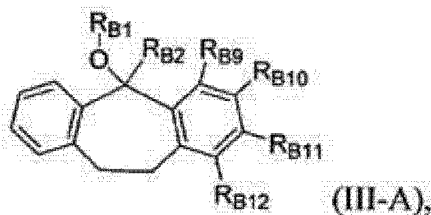
33. 权利要求 31 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,其中 R_{B2} 是 C_{1-3} 烷基。

34. 权利要求 31 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,其中 R_{B2} 是 C_{1-3} 烯基。

35. 权利要求 31 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,其中 R_{B2} 是乙炔基。

36. 权利要求 31 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,其中 R_{B3} 和 R_{B4} 均为 H。

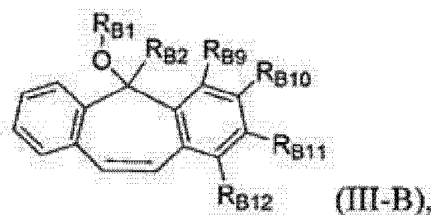
37. 具有以下结构的权利要求 31 的化合物



或其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,其中 R_{B2} 是乙基、乙烯基或乙炔基, R_{B9} 、 R_{B10} 、 R_{B11} 和 R_{B12} 各自独立地选自 H 和卤素。

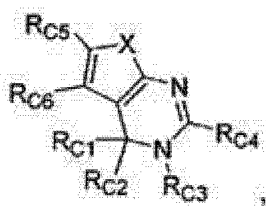
38. 权利要求 37 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,其中 R_{B10} 或 R_{B12} 是氟。

39. 具有以下结构的权利要求 31 的化合物



或其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,其中 R_{B2} 是乙基、乙烯基或乙炔基, R_{B9} 、 R_{B10} 、 R_{B11} 和 R_{B12} 各自独立地选自 H 和卤素。

40. 具有下式结构的化合物



或其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,其中

R_{C1} 、 R_{C2} 和 R_{C3} 各自独立地选自 H,任选取代的 C_{1-6} 烷基, $-Y-R_{C7}$, 或者 R_{C1} 和 R_{C2} 合起来形成一个 $(=O)$ 或一个 $(=S)$ 基团,或者 R_{C1} 和 R_{C3} 合起来形成一个碳-氮双键;

R_{C4} 选自 H, 卤素, $-CN$,任选取代的 C_{1-6} 烷基,任选取代的 C_{3-10} 环烷基,任选取代的杂环基,任选取代的芳基,任选取代的杂芳基,或 $-C(=O)ZR_{C8}$;

R_{C5} 和 R_{C6} 各自独立地选自 H,任选取代的 C_{1-6} 烷基,或者 R_{C5} 和 R_{C6} 合起来形成一个任选取代的 C_{3-10} 环烷基,任选取代的杂环基,任选取代的芳基,或任选取代的杂芳基;

R_{C7} 、 R_{C8} 、 R_{C9} 、 R_{C10} 、 R_{C11} 和 R_{C12} 各自独立地选自 H,任选取代的 C_{1-6} 烷基,任选取代的 C_{3-10} 环烷基,任选取代的杂环基,任选取代的芳基,或任选取代的杂芳基;

X 是 $-CR_{C11}=CR_{C12}-$ 、O、S 或 NR_{C9} ;

Y 独立地是一个单键, $(CR_{C8}R_{C9})_n$, O, S, 或 NR_{C10} ;

Z 是单键, O, S, 或 NR_{C10} ;

n 是 0 至 4 的整数;并且

当 X 是 S, R_{C1} 和 R_{C2} 合并形成一个 $(=O)$ 基团, R_{C4} 是 H, 并且 R_{C5} 和 R_{C6} 合并形成未取代的环戊基时, R_{C3} 不是 $-CH_2-R_{C7}$, 其中 R_{C7} 是未取代的苯基、未取代的萘基、未取代的 8- 喹啉基、未取代的 2- 氧代喹啉基、或是有 1 或 2 个选自 F、OMe、Me、CN 或 Cl 的取代基的苯基;以及

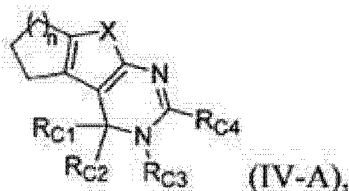
当 X 是 S, R_{C1} 和 R_{C2} 合并形成 $(=O)$ 基团, R_{C4} 是 H, 并且 R_{C5} 和 R_{C6} 均为 CH_3 时, R_{C3} 不

是 $-\text{CH}_2\text{R}_{\text{C}7}$, 其中 $\text{R}_{\text{C}7}$ 是未取代的苯基; 以及

当 X 是 $\text{CH}=\text{CH}$, $\text{R}_{\text{C}1}$ 和 $\text{R}_{\text{C}2}$ 合并形成 $(=\text{O})$ 基团, $\text{R}_{\text{C}4}$ 是 H, 并且 $\text{R}_{\text{C}5}$ 和 $\text{R}_{\text{C}6}$ 是 H 时, $\text{R}_{\text{C}3}$ 不是 $-\text{CH}_2(4\text{- 卤苯基})$ 。

41. 权利要求 40 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体, 其中 $\text{R}_{\text{C}5}$ 和 $\text{R}_{\text{C}6}$ 均为任选取代的 C_{1-6} 烷基。

42. 权利要求 40 的化合物, 其中该化合物具有下式结构



或其任何可药用盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体, 其中 X、 $\text{R}_{\text{C}1}$ 、 $\text{R}_{\text{C}2}$ 、 $\text{R}_{\text{C}3}$ 和 $\text{R}_{\text{C}4}$ 与对式 (IV) 的定义相同, n 为 0 至 3 的整数。

43. 权利要求 42 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体, 其中 $\text{R}_{\text{C}1}$ 和 $\text{R}_{\text{C}2}$ 合并形成一个 $(=\text{O})$ 基团。

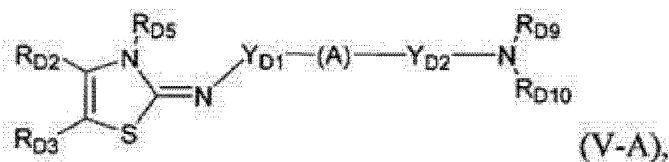
44. 权利要求 42 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体, 其中 X 是 S。

45. 权利要求 42 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体, 其中 n 是 1。

46. 权利要求 45 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体, 其中 $\text{R}_{\text{C}3}$ 是 $-\text{Y}-\text{R}_{\text{C}7}$ 。

47. 权利要求 46 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体, 其中 $\text{R}_{\text{C}3}$ 是 $-(\text{CH}_2)-(\text{任选取代的芳基})$ 。

48. 具有下式结构的化合物



或其任何可药用盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体, 其中

$\text{Y}_{\text{D}1}$ 和 $\text{Y}_{\text{D}2}$ 各自独立地选自 $-\text{C}(=\text{O})-$ 或 $-\text{S}(=\text{O})_2-$;

A 是另有 1、2、3 或 4 个取代基的苯基;

$\text{R}_{\text{D}2}$ 和 $\text{R}_{\text{D}3}$ 各自独立地选自 H, 卤素, CN, NC, N_3 , NO_2 , $-\text{COR}_{\text{D}13}$, $-\text{CO}_2\text{R}_{\text{D}13}$, $-\text{CONR}_{\text{D}13}\text{R}_{\text{D}14}$, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基;

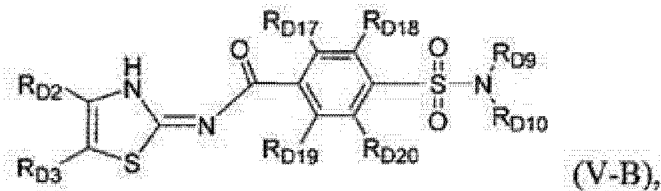
$\text{R}_{\text{D}5}$ 、 $\text{R}_{\text{D}9}$ 、 $\text{R}_{\text{D}10}$ 、 $\text{R}_{\text{D}13}$ 和 $\text{R}_{\text{D}14}$ 各自独立地选自 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基, 或者 $\text{R}_{\text{D}9}$ 和 $\text{R}_{\text{D}10}$ 合并形成一个杂环基; 和

其中当 $\text{R}_{\text{D}2}$ 、 $\text{R}_{\text{D}3}$ 和 $\text{R}_{\text{D}5}$ 是 H, $\text{Y}_{\text{D}1}$ 是 $-(\text{C}=\text{O})-$, $\text{Y}_{\text{D}2}$ 是 $-(\text{SO}_2)-$, 并且 $\text{R}_{\text{D}9}$ 和 $\text{R}_{\text{D}10}$ 均为乙基或者 $\text{R}_{\text{D}9}$ 是甲基而 $\text{R}_{\text{D}10}$ 是 $\text{CH}_2(2\text{- 四氢呋喃})$, A 是没有另外取代基的苯基时, 则 $\text{Y}_{\text{D}1}$ 和 $\text{Y}_{\text{D}2}$ 彼此不处在对位。

49. 权利要求 48 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,其中 Y_{D1} 和 Y_{D2} 彼此处在邻位或间位。

50. 权利要求 48 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,其中 Y_{D1} 和 Y_{D2} 彼此处在对位。

51. 权利要求 50 的具有下式结构的化合物



或其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,其中

R_{D2} 、 R_{D3} 、 R_{D17} 、 R_{D18} 、 R_{D19} 和 R_{D20} 各自独立地选自 H, 卤素, CN, NC, N_3 , NO_2 , $-COR_{D13}$, $-CO_2R_{D13}$, $-CONR_{D13}R_{D14}$, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基; 和

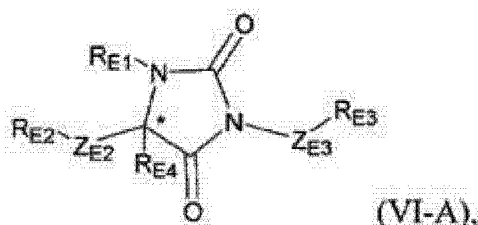
R_{D9} 和 R_{D10} 各自独立地选自 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 或任选取代的芳基, 或者 R_{D9} 和 R_{D10} 合并形成一个杂环基。

52. 权利要求 51 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,其中 R_{D17} 、 R_{D18} 、 R_{D19} 和 R_{D20} 是 H。

53. 权利要求 51 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,其中 R_{D2} 和 R_{D3} 是 H。

54. 权利要求 53 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,其中 R_{D9} 和 R_{D10} 均为任选取代的 C_{1-6} 烷基。

55. 具有下式结构的化合物



或其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,其中

Z_{E2} 和 Z_{E3} 各自独立地选自单键, $-(CR_{E6}R_{E7})_n$, $-C(=O)-$, 或者 R_{E1} 和 $Z_{E2}-R_{E2}$ 合并形成一个双键;

R_{E1} 、 R_{E2} 和 R_{E4} 各自独立地选自 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基;

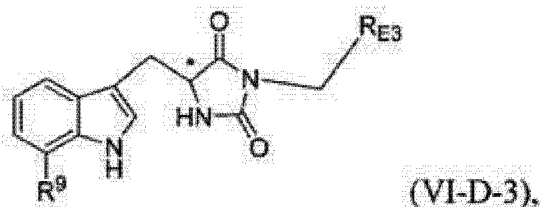
R_{E3} 选自任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基;

R_{E6} 和 R_{E7} 各自独立地选自 H 或任选取代的 C_{1-6} 烷基; 和

各 n 是 1 至 6 的整数; 并且

其中当 R_{E1} 和 R_{E4} 是 H, Z_{E2} 和 Z_{E3} 均为 CH_2 , 并且 R_{E2} 是未取代的 3-吡啶基时, R_{E3} 不是 4-氯苯基或 $CH_2CH_2O(p-C_6H_4F)$ 。

56. 权利要求 55 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,其中该化合物具有下式结构:



其中

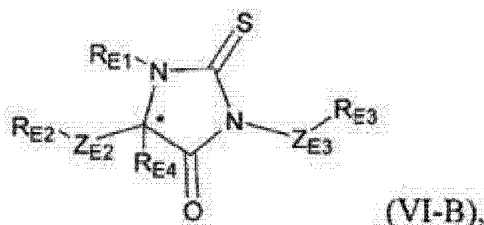
R_{E3} 是任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

R^9 是 H, 卤素, CN, NO_2 , OR^{13} , $NR^{13}R^{14}$, COR^{15} , CO_2R^{15} , 或任选取代的 C_{1-6} 烷基；

R^{13} 和 R^{14} 各自独立地选自 H, COR^{16} , CO_2R^{16} , 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基；和

R^{15} 和 R^{16} 各自独立地选自 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基。

57. 具有下式结构的化合物



或其任何可药用盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体, 其中

Z_{E2} 和 Z_{E3} 各自独立地选自单键, $-(CR_{E6}R_{E7})_n-$, $-C(=O)-$, 或者 R_{E1} 和 $Z_{E2}-R_{E2}$ 合并形成一个双键；

R_{E1} 、 R_{E2} 和 R_{E4} 各自独立地选自 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基；

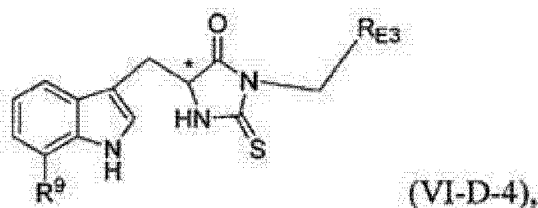
R_{E3} 选自任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基；

R_{E6} 和 R_{E7} 各自独立地选自 H 或任选取代的 C_{1-6} 烷基；

各 n 是 1 至 6 的整数；和

其中当 R_{E1} 和 R_{E4} 是 H, Z_{E2} 是 CH_2 和 Z_{E3} 是 CH_2CH_2 , R_{E2} 是未取代的 3- 吡啶基时, R_{E3} 不是 4- 吗啉基。

58. 权利要求 57 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体, 其中该化合物具有下式结构：



其中

R_{E3} 是任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

R^9 是 H, 卤素, CN, NO_2 , OR^{13} , $NR^{13}R^{14}$, COR^{15} , CO_2R^{15} 或任选取代的 C_{1-6} 烷基；

R^{13} 和 R^{14} 各自独立地选自 H, COR^{16} , CO_2R^{16} , 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基

基,任选取代的杂环基,任选取代的芳基,或任选取代的杂芳基;和

R^{15} 和 R^{16} 各自独立地选自 H,任选取代的 C_{1-6} 烷基,任选取代的 C_{3-10} 环烷基,任选取代的杂环基,任选取代的芳基,或任选取代的杂芳基。

59. 权利要求 55-58 中任一项的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,其中 R_{E3} 是未取代的 C_{3-10} 环烷基,未取代的杂环基,未取代的芳基,或未取代的杂芳基。

60. 权利要求 59 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,其中 R_{E3} 是未取代的芳基或杂芳基。

61. 权利要求 55-58 中任一项的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,其中 R_{E3} 是取代的 C_{3-10} 环烷基、取代的杂环基、取代的芳基或取代的杂芳基。

62. 权利要求 61 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,其中所述的取代的 C_{3-10} 环烷基、取代的杂环基、取代的芳基或取代的杂芳基含有独立选自下述基团的 1、2、3、4 或 5 个取代基: C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基,环烷基,环烯基,杂环基,芳基,杂芳基, $-N_3$, $-OR'$, $-NR' C(=O)R''$, $-C(=O)NRR'$, $-NRR'$, $-OC(=O)NR'R''$, $-NRC(=O)OR'$, $-OH$ 和 $-NC$,其中各 R 和 R' 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基。

63. 权利要求 61 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,其中 R_{E3} 是取代的芳基或取代的杂芳基。

64. 权利要求 63 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,其中 R_{E3} 是取代的苯基。

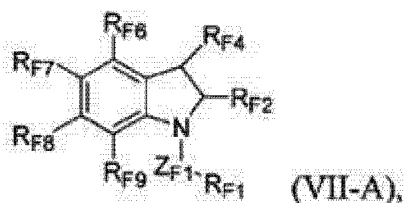
65. 权利要求 64 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,其中所述的取代的苯基是被至少一个卤原子取代。

66. 权利要求 64 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,其中所述的取代的苯基是被独立选自下述基团的 1、2、3、4 或 5 个取代基取代: C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基,环烷基,环烯基,杂环基,芳基,杂芳基, $-N_3$, $-OR'$, $-NR' C(=O)R''$, $-C(=O)NRR'$, $-NRR'$, $-OC(=O)NR'R''$, $-NRC(=O)OR'$, $-OH$ 和 $-NC$,其中各 R 和 R' 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基。

67. 权利要求 55-58 中任一项的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,其中用星号标出的立构中心具有 (R)- 构型。

68. 权利要求 55-58 中任一项的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,其中用星号标出的立构中心具有 (S)- 构型。

69. 具有下式结构的化合物



或其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,其中

Z_{F1} 选自单键, $-(CH_2)-$, $-C(=O)-$,或 $-S(=O)_2-$;

R_{F1} 选自 H, OR_{F14} ,任选取代的 C_{3-10} 环烷基,任选取代的杂环基,任选取代的芳基,或任选

取代的杂芳基；

R_{F2} 和 R_{F4} 合并形成一个碳-碳双键；

R_{F6} 、 R_{F7} 、 R_{F8} 和 R_{F9} 各自独立地选自 H, 卤素, CN, NC, N_3 , NO_2 , OR_{F12} , SR_{F12} , $NR_{F12}R_{F13}$, $-COR_{F12}$, $-CO_2R_{F12}$, $-CONR_{F12}R_{F13}$, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基；

R_{F12} 、 R_{F13} 和 R_{F14} 各自独立地选自 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基；并且

其中当 R_{F2} 、 R_{F4} 、 R_{F6} 、 R_{F7} 、 R_{F8} 和 R_{F9} 均为 H, 且 Z_{F1} 是 $-C(=O)-$ 时, R_{F1} 不是 $-($ 未取代的 1, 4- 苯并二氧杂环己烷 $)$ 、 $-CH_2-O-$ (未取代的苯基) 或 $-CH(CH_3)O$ (邻甲苯基)。

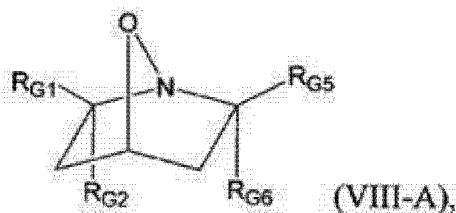
70. 权利要求 69 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体, 其中 R_{F2} 和 R_{F4} 均为 H。

71. 权利要求 69 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体, 其中 R_{F6} 、 R_{F7} 、 R_{F8} 和 R_{F9} 均为 H。

72. 权利要求 69 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体, 其中 Z_{F1} 是 $-C(=O)-$ 。

73. 权利要求 72 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体, 其中 R_{F1} 是任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

74. 具有下式结构的化合物



或其任何可药用盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体, 其中

R_{G1} 、 R_{G2} 、 R_{G5} 和 R_{G6} 各自独立地选自 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基, 或者 R_{G1} 和 R_{G2} , 或 R_{G5} 和 R_{G6} , 合并形成任选取代的环烷基或杂环基；和

其中当 R_{G1} 是未取代的苯基和 R_{G2} 是 H 时, R_{G5} 和 R_{G6} 不合并形成任选取代的环戊基。

75. 权利要求 74 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体, 其中 R_{G1} 或 R_{G5} 是有 0、1、2、3、4 或 5 个取代基的苯基。

76. 权利要求 75 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体, 其中 R_{G1} 是未取代的苯基。

77. 权利要求 74 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体, 其中 R_{G2} 或 R_{G6} 是有 0、1、2、3、4 或 5 个取代基的苯基。

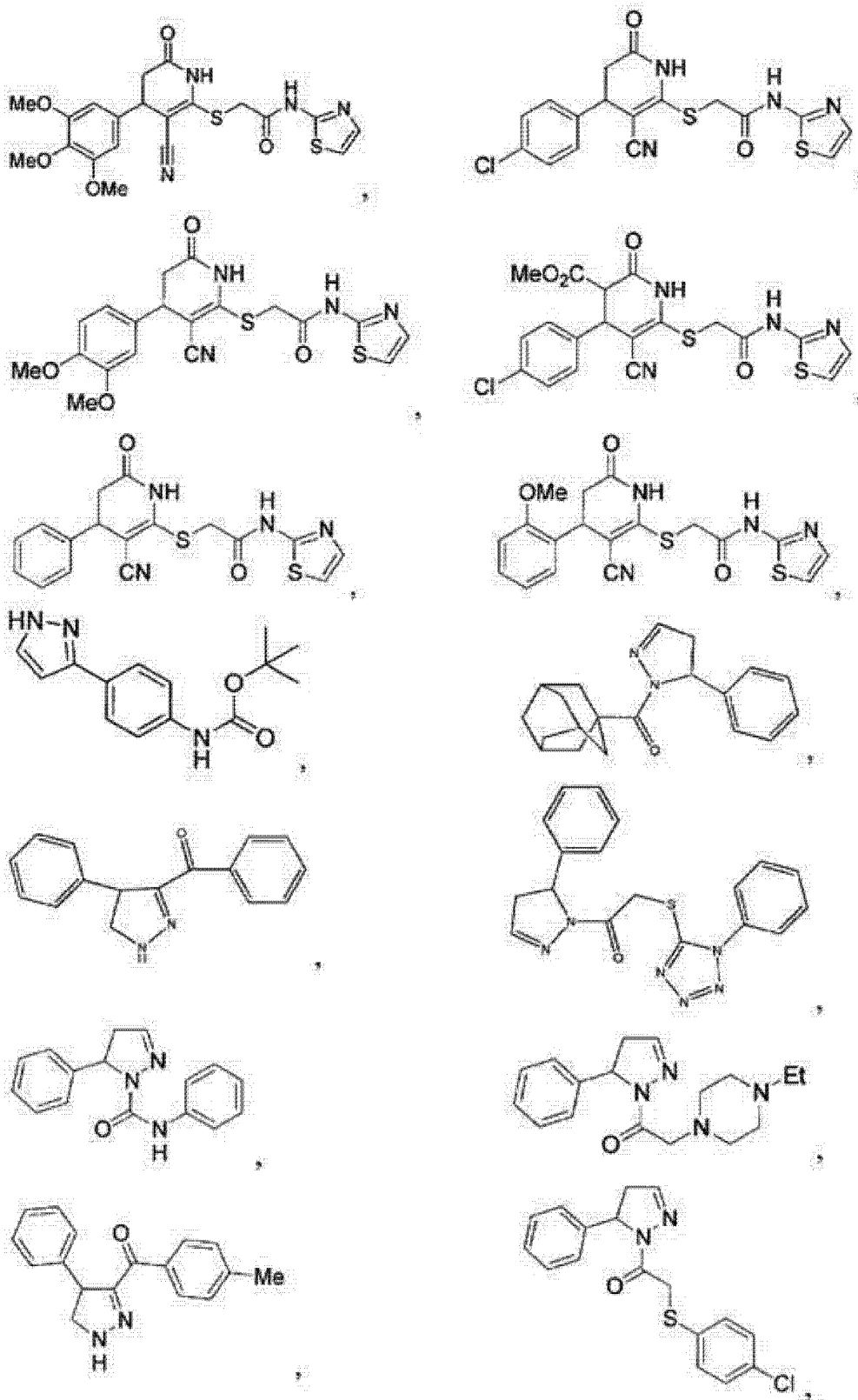
78. 权利要求 74 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体, 其中 R_{G1} 和 R_{G2} , 或 R_{G5} 和 R_{G6} , 合并形成任选取代的环烷基。

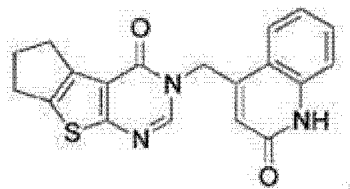
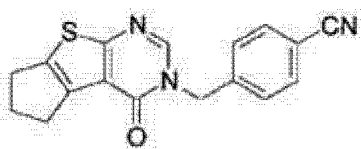
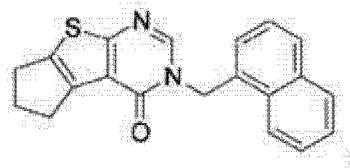
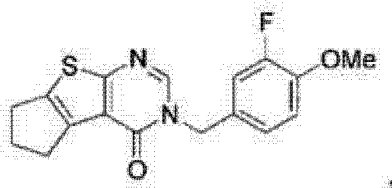
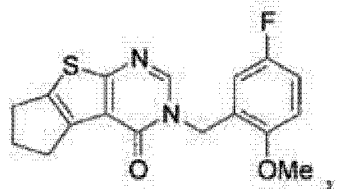
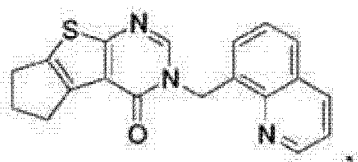
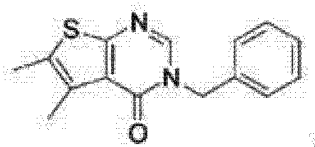
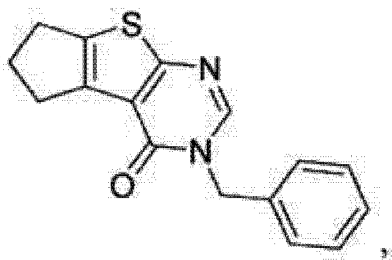
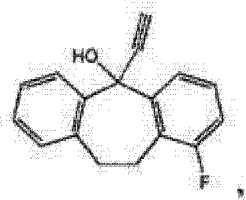
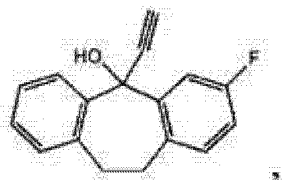
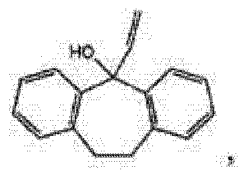
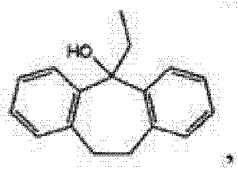
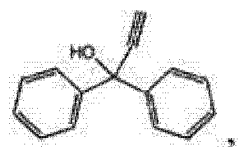
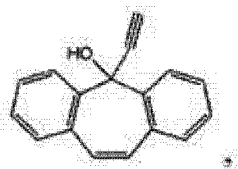
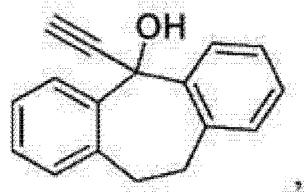
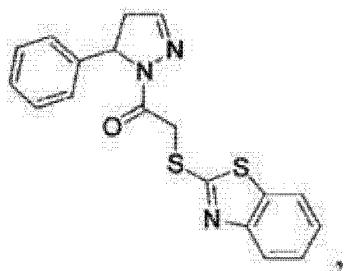
79. 权利要求 78 的化合物或其任何可药用盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体, 其中该环烷基是环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

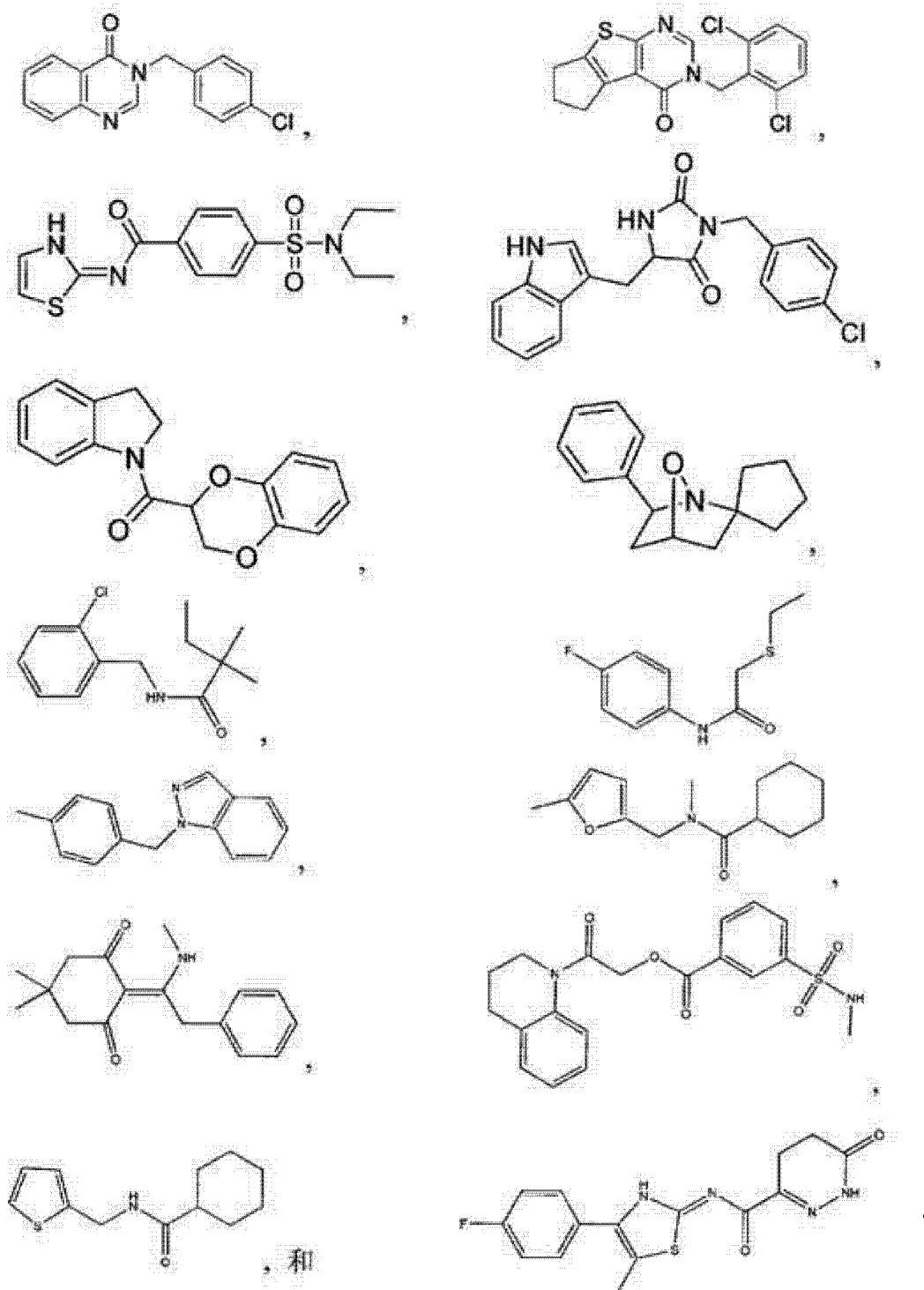
80. 一种药物组合物, 其中含有可药用的赋形剂和权利要求 1-79 中任一项的化合物,

或式 (I)-(VIII) 的任何化合物,或化合物 (1)-(7)、(13)-(26)、(27)-(33)、(48)-(57) 和 (58)-(70) 中的任何化合物,或其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体。

81. 权利要求 80 的组合物,其中所述的化合物选自以下化合物或其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体:

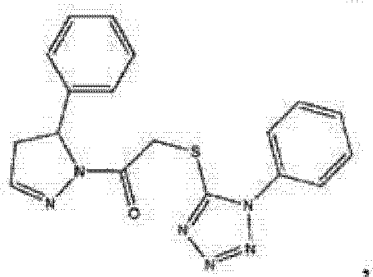
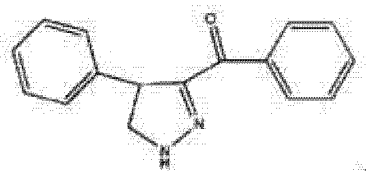
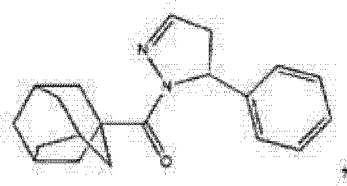
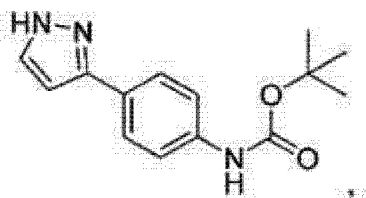
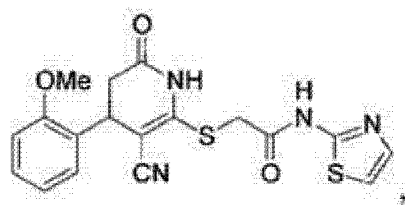
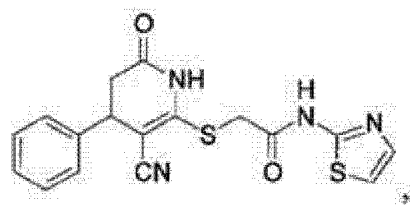
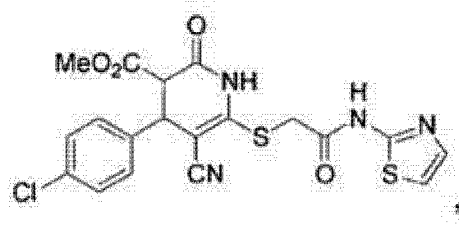
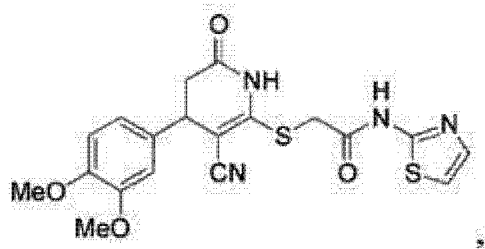
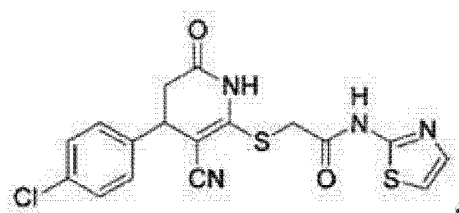
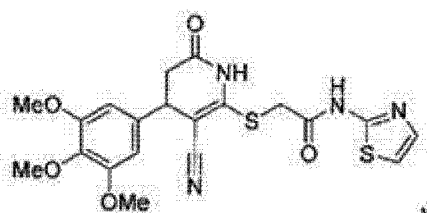


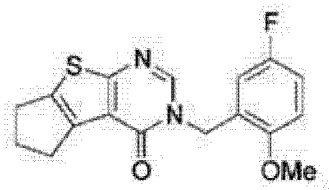
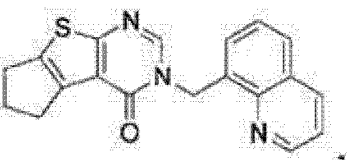
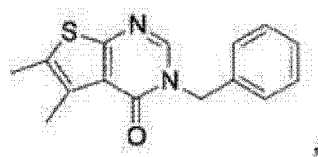
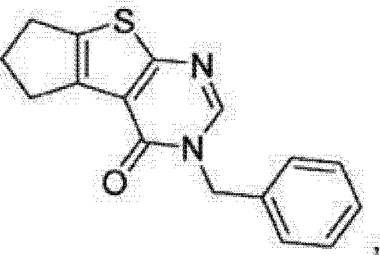
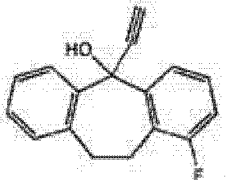
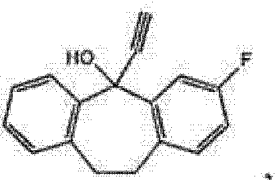
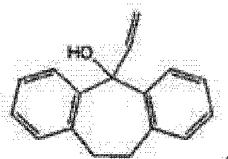
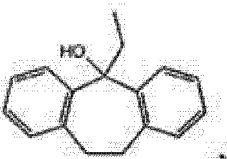
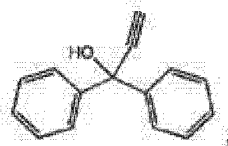
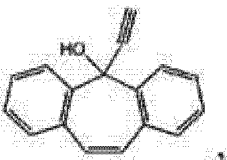
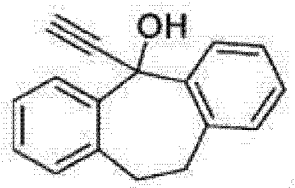
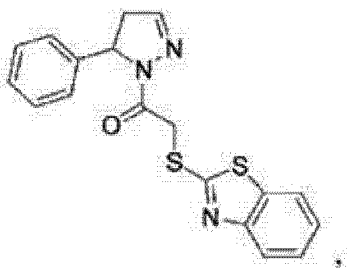
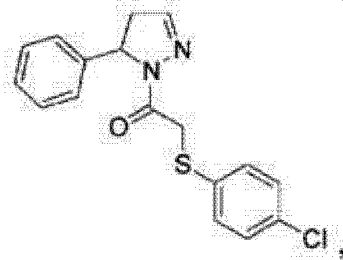
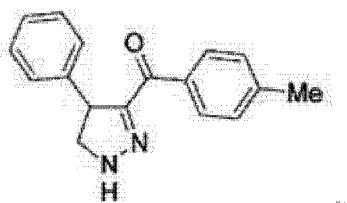
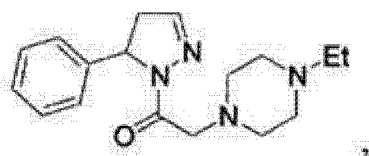
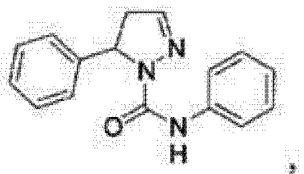


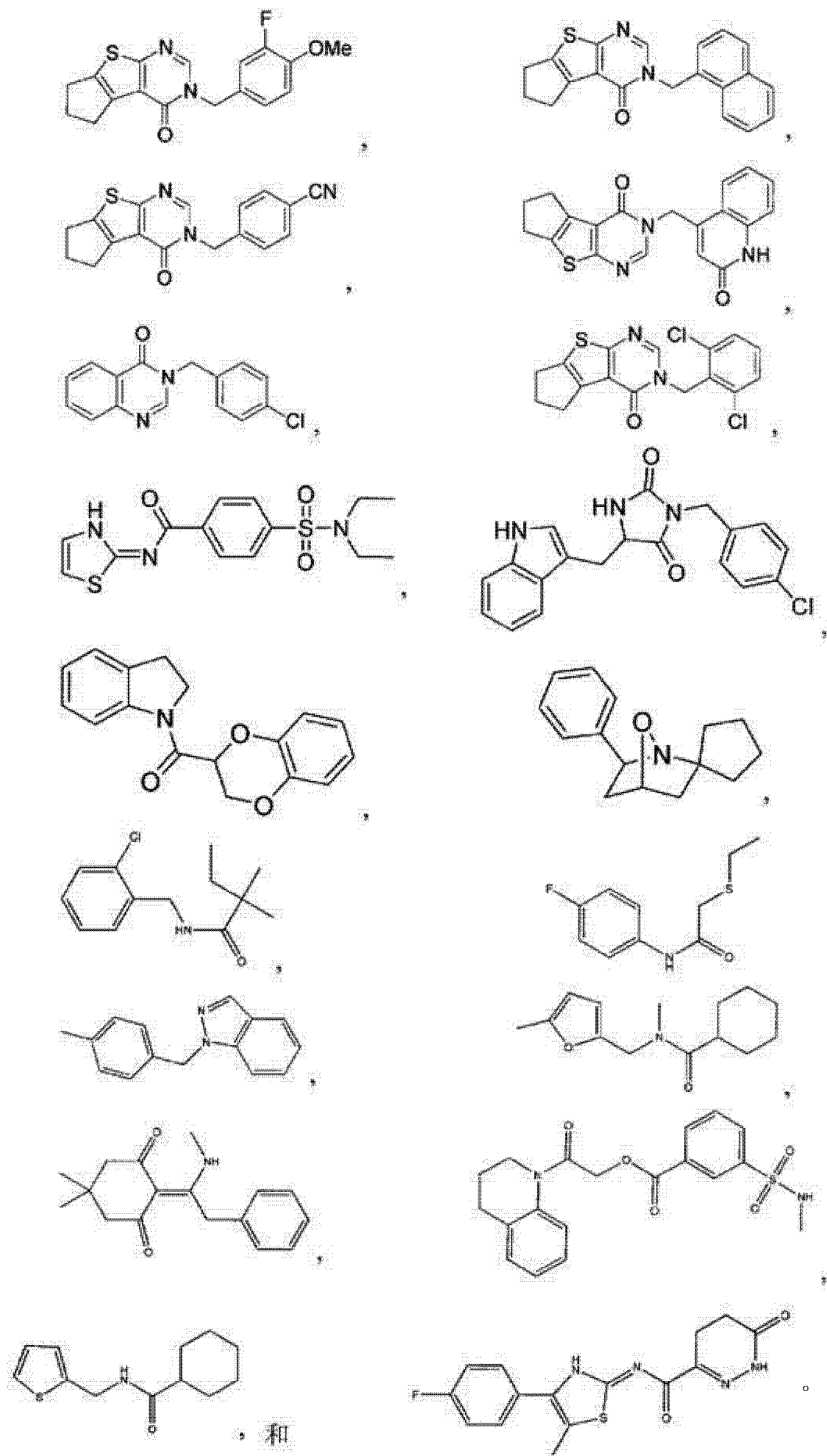


82. 一种治疗患者的病症的方法,该方法的步骤包括对所述患者以足以减少坏死性凋亡的剂量施用权利要求 1-79 中任一项的化合物,或式 (I)-(VIII) 的任何化合物,或化合物 (1)-(7)、(13)-(26)、(27)-(33)、(48)-(57) 和 (58)-(70) 中的任何化合物,或其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体。

83. 权利要求 82 的方法,其中所述化合物是选自下述化合物或其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体:







84. 权利要求 83 的方法,其中所述病症是中枢或外周神经系统的神经变性病,视网膜神经细胞死亡的结果,心肌细胞死亡的结果,免疫系统细胞的细胞死亡的结果;中风,肝病,胰腺病,与肾衰竭有关的细胞死亡的结果;心、肠系膜、视网膜、肝或脑缺血性损伤,器官贮存期间的缺血性损伤,头创伤,脓毒性休克,冠心病,心肌病,心肌梗死,骨缺血性坏死,镰状细胞病,肌萎缩,胃肠病,结核病,糖尿病,血管变化,肌营养不良,移植物抗宿主病,病毒感染,克罗恩病,溃疡性结肠炎,哮喘,或细胞增殖、分化或胞内信号传导的变化在其中是致病因子的任何病症。

85. 权利要求 84 的方法,其中所述病症是中枢或外周神经系统的神经变性病。

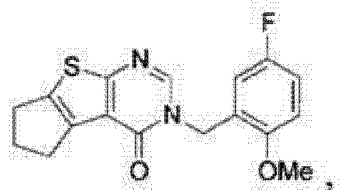
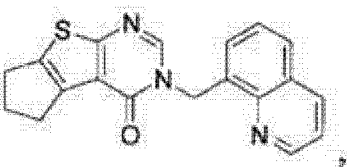
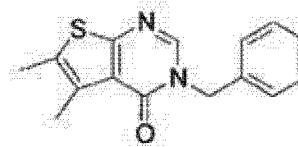
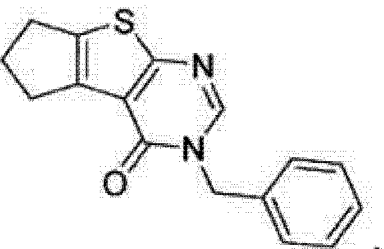
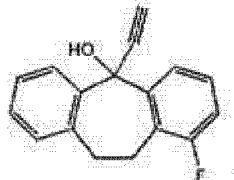
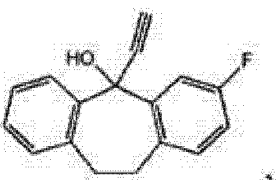
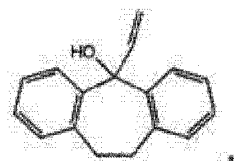
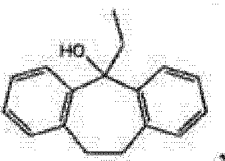
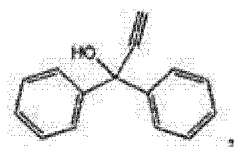
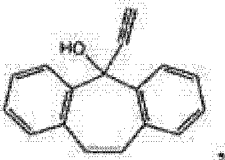
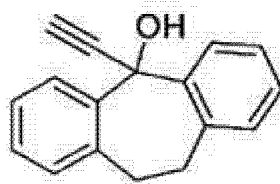
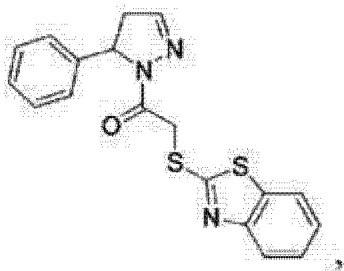
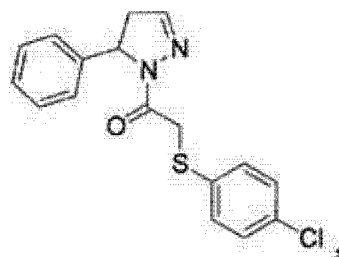
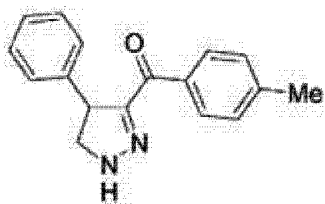
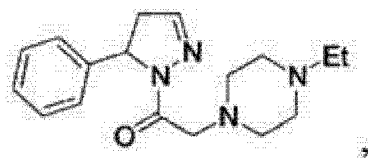
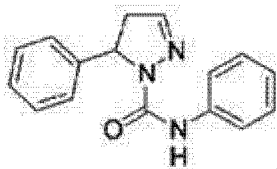
86. 权利要求 84 的方法,其中所述病症是肝或脑缺血性损伤,或器官贮存期间缺血性损伤,头创伤,脓毒性休克,或冠心病。

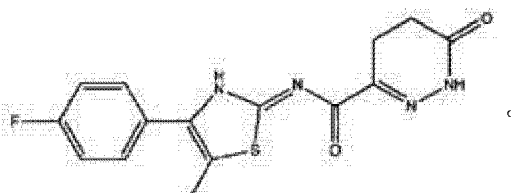
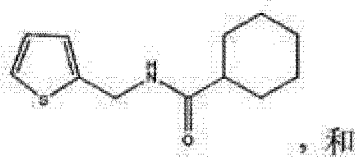
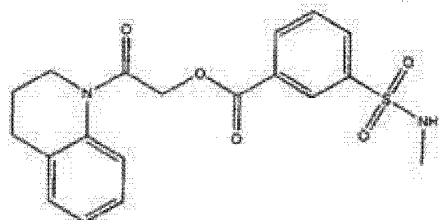
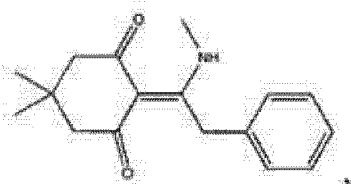
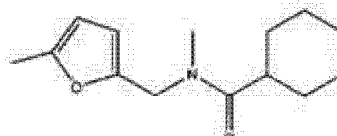
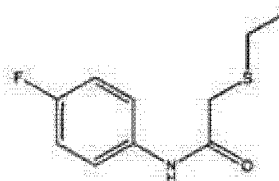
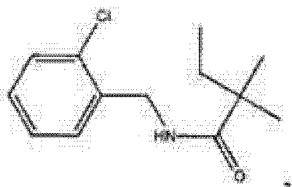
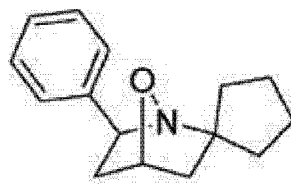
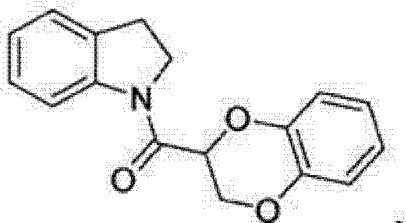
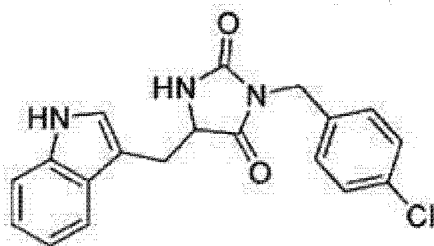
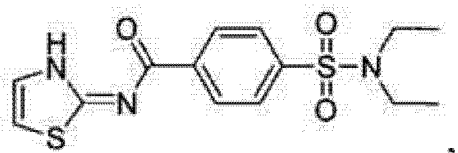
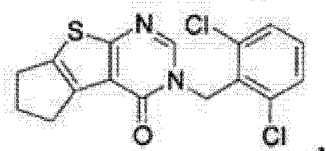
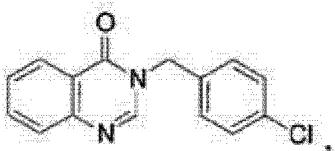
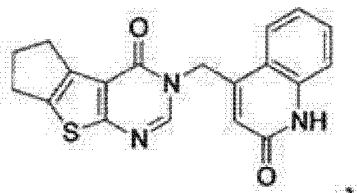
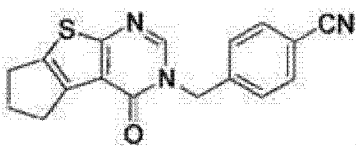
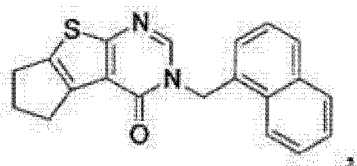
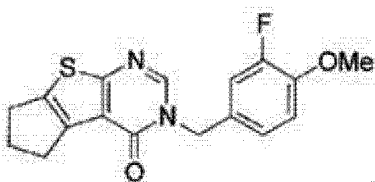
87. 权利要求 84 的方法,其中所述病症是中风。

88. 权利要求 84 的方法,其中所述病症是心肌梗死。

89. 一种减少坏死性凋亡的方法,包括使细胞接触权利要求 1-79 中任一项的化合物,或式 (I)-(VIII) 的任何化合物,或化合物 (1)-(7)、(13)-(26)、(27)-(33)、(48)-(57) 和 (58)-(70) 中的任何化合物,或其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体。

90. 权利要求 89 的方法,其中所述化合物选自以下化合物或其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体:



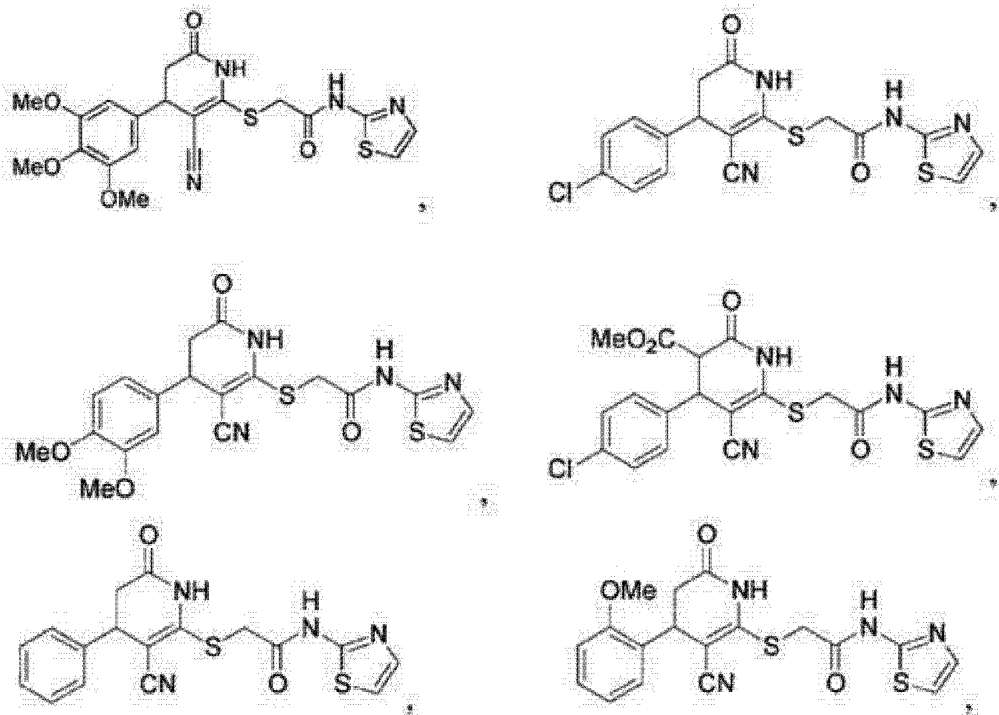


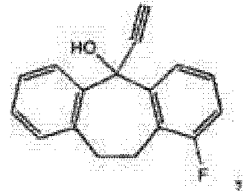
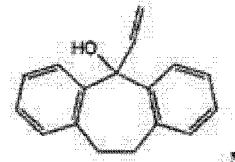
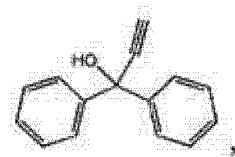
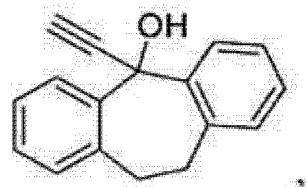
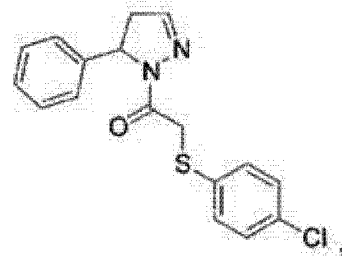
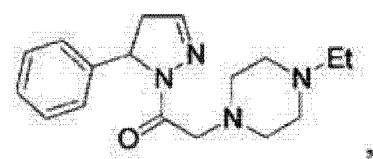
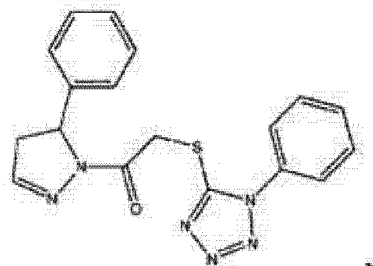
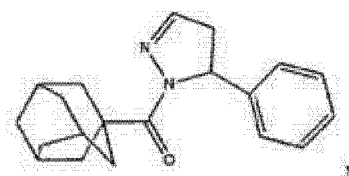
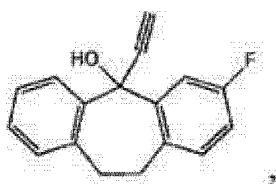
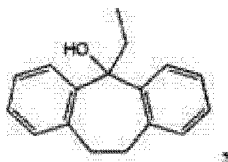
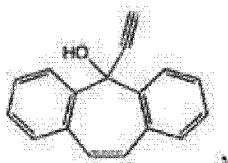
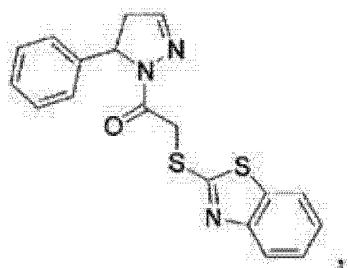
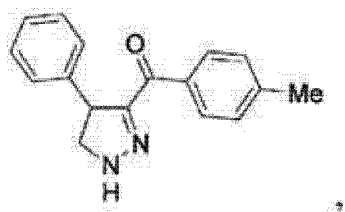
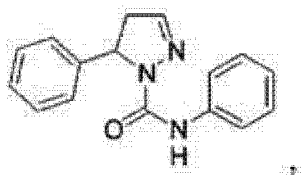
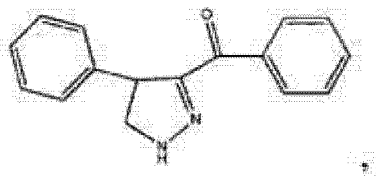
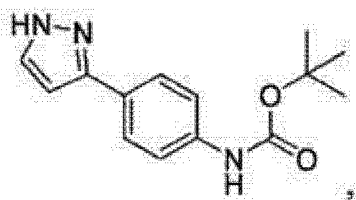
91. 一种试剂盒,其中包含

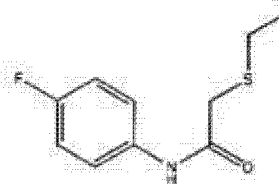
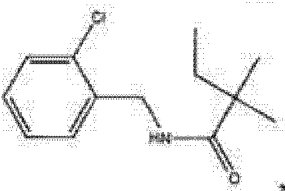
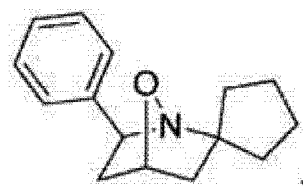
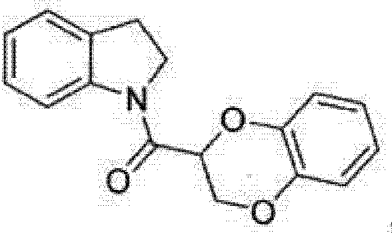
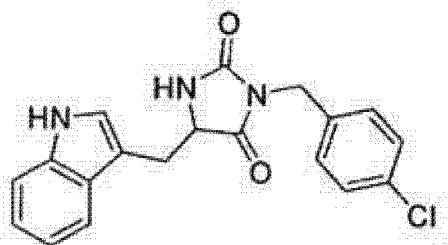
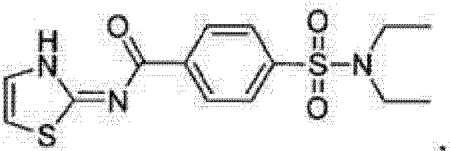
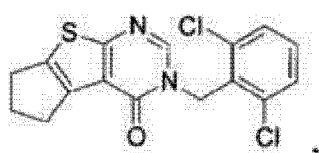
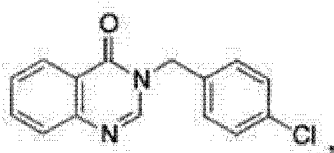
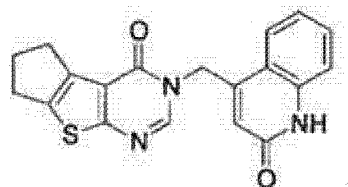
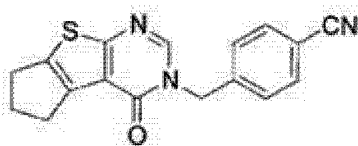
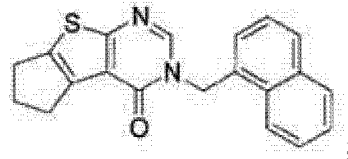
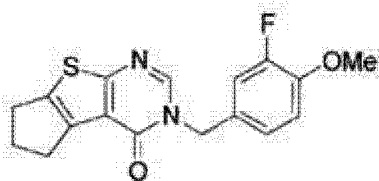
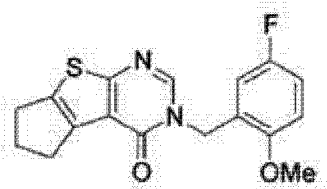
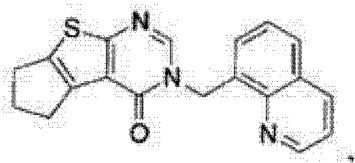
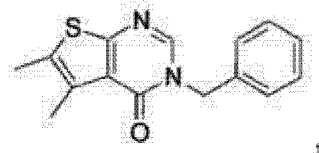
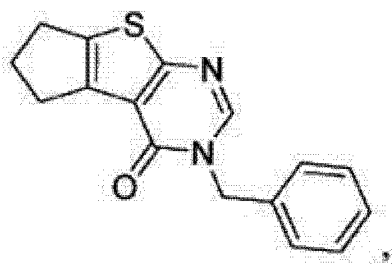
(a) 可药用的组合物,其中含有权利要求 1-79 中任一项的化合物,或式 (I)-(VIII) 的任何化合物,或化合物 (1)-(7)、(13)-(26)、(27)-(33)、(48)-(57) 和 (58)-(70) 中的任何化合物,或其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体;

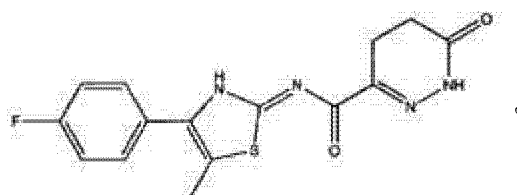
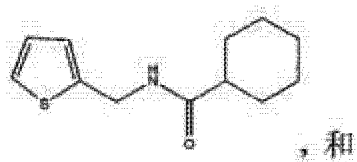
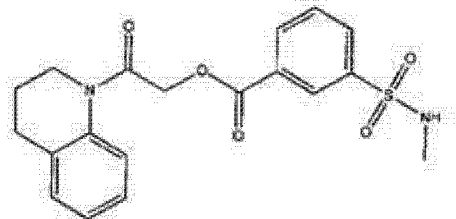
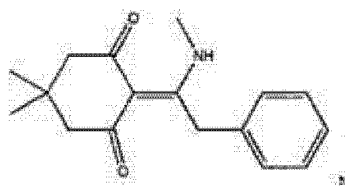
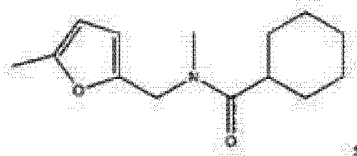
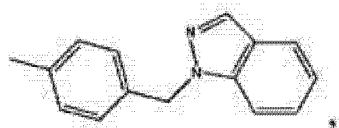
(b) 关于使用 (a) 的药物组合物治疗患者病症的用法说明。

92. 权利要求 91 的试剂盒,其中 (a) 中所述化合物选自以下化合物或其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体:









, 和

坏死性凋亡的小分子抑制剂

[0001] 相关申请的交叉参考

本申请要求 2008 年 12 月 23 日提交的美国专利临时申请 No. 61/140,615 的权益,该申请以参考引用的方式并入本文。

[0002] 关于联邦资助研究的声明

本发明是根据国立卫生研究院授予的 U01 NS 050560 在政府资助下完成的。美国政府对本发明有一定的权利。

发明领域

[0003] 本发明涉及化合物和细胞死亡,特别是通过坏死和坏死性凋亡的细胞死亡,以及小分子对其的调节作用。

[0004] 发明背景

在很多疾病中,细胞死亡是通过凋亡和 / 或坏死途径介导的。虽然关于控制凋亡的作用机制已经了解了很多,但是坏死的控制并没有同样清楚。了解细胞中坏死和凋亡二者的调节机制对于能够治疗诸如神经变性病、中风、冠心病、肾病和肝病等病症是至关重要的。充分了解坏死和凋亡的细胞死亡途径对于治疗艾滋病和与艾滋病有关的病症,例如视网膜坏死,也是有重要意义的。

[0005] 传统上根据形态特征将细胞死亡分成凋亡或坏死(Wyllie 等, Int. Rev. Cytol. 68:251(1980))。细胞死亡的这两种模式最初还被认为分别通过可调的(依赖胱冬酶的)和不可调的过程发生。但是最近的研究证实,造成这两种表型的根本的细胞死亡机制要复杂得多,并且在一些情形是相互关联的。另外,导致坏死的条件既可以由可调的依赖胱冬酶的过程,也可以由不可调的过程发生。

[0006] 近来描述了一种可调的不依赖胱冬酶的细胞死亡途径,其具有与坏死相似的形态特征,被称作坏死性凋亡(necroptosis)(Degterev 等, Nat. Chem. Biol. 1:112(2005))。这种细胞死亡方式能够由各种刺激(例如 TNF- α 和 Fas 配体)引发,发生在一系列细胞类型中(例如,单核细胞、成纤维细胞、淋巴细胞、巨噬细胞、上皮细胞和神经元)。坏死性凋亡在涉及细胞过度应激、快速能量丧失和大量氧化物种产生的病理条件下的细胞死亡中可以起重要作用,在一些情形是主要模式,此时依赖于高能量的凋亡过程不起作用。

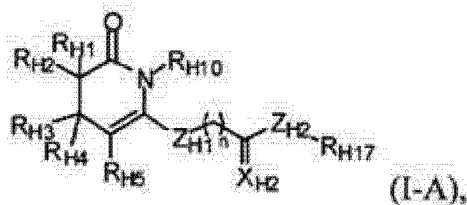
[0007] 能够抑制坏死性凋亡的低分子量分子的鉴别和优化会有助于阐明其在疾病的病理生理学中的作用,并能提供用于抗坏死性凋亡治疗的化合物(即,坏死性凋亡抑制剂(necrostatins))。发现能阻止不依赖胱冬酶的细胞死亡(即,坏死或坏死性凋亡)的化合物还会为其中发生坏死的病症的治疗或预防提供有用的治疗药物。这些化合物和方法会特别适用于治疗神经变性病、缺血性脑和心脏损伤以及头创伤。

发明概要

[0008] 本发明的特色是一系列抑制肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 诱发的坏死性凋亡的杂环衍生物。本发明的特色还在于以 necrostatins 为特点的药物组合物。本发明的化合物和

组合物还可用于治疗坏死性凋亡可能起重要作用的疾病。

[0009] 在第一个方面,本发明的特色是具有下式结构的化合物:



其中

或其任何可药用的盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,其中

各 R_{H1} 、 R_{H2} 、 R_{H3} 、 R_{H4} 、 R_{H5} 、 R_{H10} 、 R_{H17} 、 X_{H2} 、 Z_{H1} 、 Z_{H2} 和 n 与对式(I)的定义相同;

X_{H2} 独立地选自 O、S 或 NR_{H9} ;

R_{H1} 、 R_{H2} 、 R_{H3} 、 R_{H4} 和 R_{H5} 各自独立地选自 H, 卤素, 氰基, 硝基, 叠氮基, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{2-6} 烯基, 任选取代的 C_{2-6} 炔基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的芳基, 任选取代的杂环基, 任选取代的杂芳基, $-C(=O)R_{H12}$, $-C(=O)OR_{H12}$, $-C(=O)NR_{H12}R_{H13}$, $-C(=S)R_{H12}$, $-C(=S)NR_{H12}R_{H13}$, $-C(=NR_{H14})R_{H12}$, $-C(=NR_{H14})NR_{H12}R_{H13}$, 或 $-[Z_{H1}-(CR_{H15}R_{H16})_n-\{C(=X_{H2})\}_o-Z_{H2}-R_{H17}]$, 或者 R_{H1} 和 R_{H3} 合起来形成一个碳-碳双键;

Z_{H1} 和 Z_{H2} 各自独立地选自单键、O、S 或 NR_{H11} ;

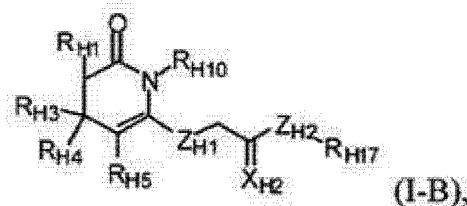
R_{H9} 、 R_{H10} 、 R_{H11} 、 R_{H12} 、 R_{H13} 、 R_{H14} 、 R_{H15} 、 R_{H16} 和 R_{H17} 各自独立地选自 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的芳基, 任选取代的杂环基, 或任选取代的杂芳基;

n 是 0 至 6 的整数;

o 是 0 或 1; 并且

当 R_{H1} 是 H, R_{H2} 是 H 或 CO_2Me , R_{H3} 是 H, R_{H4} 是未取代的苯基或者被选自甲氧基、氯或氟的 1、2 或 3 个取代基取代的苯基, R_{H5} 是 CN, R_{H10} 是 H, Z_{H1} 是 S, n 是 1, X_{H2} 是 O, 和 Z_{H2} 是 NH 时, R_{H17} 不是 H、甲基、甲氧基、未取代的 2-噻唑基、未取代的苯基、4-甲氧基苯基、4-甲基苯基、2-乙氧基苯基、4-异丙基苯基、4-氟苯基或 2, 4, 6-三甲基苯基。

[0010] 在一项实施方案中,化合物具有式(I-B)结构



其中

或是其任何可药用的盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,其中

R_{H1} 和 R_{H2} 各自独立地选自 H, 卤素, 氰基, 硝基, 叠氮基, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的芳基, 任选取代的杂环基, 任选取代的杂芳基, $-C(=O)R_{H12}$, $-C(=O)OR_{H12}$, 或 $-C(=O)NR_{H12}R_{H13}$, 或者 R_{H1} 与 R_{H3} 合起来形成一个碳-碳双键;

R_{H4} 和 R_{H17} 各独立地选自任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

R_{H5} 选自 H、CN、 $-C(=O)OR_{H12}$ 或 $-C(=O)NR_{H12}R_{H13}$;

R_{H10} 、 R_{H11} 、 R_{H12} 和 R_{H13} 均选自 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代

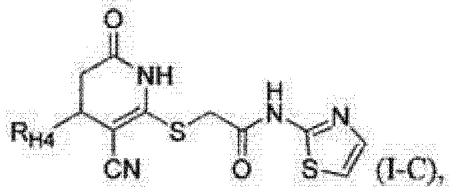
的芳基,任选取代的杂环基,或任选取代的杂芳基;

Z_{H1} 选自单键或 S;

Z_{H2} 选自单键或 NR_{H11} ; 和

X_{H2} 是 O 或 S。

[0011] 在一项实施方案中,化合物具有以下结构:



或是其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体。

[0012] 在一些实施方案中, R_{H1} 和 R_{H3} 是 H。

[0013] 在一些实施方案中, R_{H5} 是 CN。

[0014] 在一些实施方案中, R_{H10} 是 H。

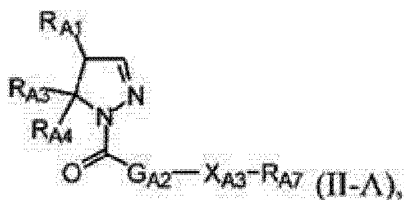
[0015] 在一些实施方案中, Z_{H1} 是 S。

[0016] 在一些实施方案中, Z_{H2} 是 NH。

[0017] 在一些实施方案中, R_{H4} 是未取代的苯基或有 1、2、3、4 或 5 个取代基的苯基。在进一步的实施方案中,该苯基包含选自 F、Cl 或 OR_{H18} 的 1、2 或 3 个取代基,其中各 R_{H18} 独立地选自 H 或任选取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中,该苯基是 2- 氟苯基、2- 氯苯基、4- 氟苯基、4- 氯苯基、2- 甲氧基苯基、3, 4, 5- 三甲氧基苯基或 3, 4- 二甲氧基苯基。

[0018] 在一些实施方案中, R_{H17} 是任选取代的杂芳基。在某些实施方案中,杂芳基选自呋喃、噻吩、吡咯、1, 2, 3- 噻二唑、1, 2, 4- 噻二唑、1, 2, 3- 噁二唑或 1, 2, 5- 噁二唑、噁唑、苯并噁唑、异噁唑、异噻唑、吡唑、噻唑、苯并噻唑、1, 2, 4- 三唑、1, 2, 3- 三唑、苯并三唑、吡啶、嘧啶、吡嗪、喹啉、异喹啉、嘌呤、吡嗪、蝶啶、1, 2, 3- 三嗪、1, 2, 4- 三嗪、1, 3, 5- 三嗪、咪唑、1, 2, 4, 5- 四嗪、苯并 [b] 噻吩、苯并 [c] 噻吩、苯并呋喃、异苯并呋喃和苯并咪唑。

[0019] 在第二方面,本发明的特色是具有下式结构的化合物



其中

或其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,其中

R_{A1} 、 R_{A3} 和 R_{A4} 各自独立地选自 H,任选取代的 C_{1-6} 烷基,任选取代的 C_{2-6} 烯基,任选取代的 C_{2-6} 炔基,任选取代的 C_{3-10} 环烷基,任选取代的杂环基,任选取代的芳基,或任选取代的杂芳基,或者 R_{A1} 与 R_{A4} 合起来形成一个碳-碳双键;

G_{A2} 不存在或是 $-(CR_{A11}R_{A12})_n$;

X_{A3} 不存在或是 O、S 或 NR_{A8} ；

R_{A8} 和 R_{A13} 各自独立地选自 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 任选取代的杂芳基, $-COR_{A14}$, $-CO_2R_{A14}$ 或 $-CONR_{A14}R_{A15}$ ；

R_{A9} 、 R_{A10} 、 R_{A11} 和 R_{A12} 各自独立地选自 H, 卤素, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{2-6} 烯基, 任选取代的 C_{2-6} 炔基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

R_{A7} 、 R_{A14} 和 R_{A15} 各自独立地选自 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 任选取代的杂芳基；

m 和 n 各自独立地是 1、2 或 3；并且

当 R_{A1} 和 R_{A4} 中之一是 H, 另一个选自 H 或 CO_2Et , 并且 R_{A3} 是未取代的苯基时, $G_{A2}-X_{A3}-R_{A7}$ 不是 NHC_6H_5 、 $NH(p-C_6H_4F)$ 、 $NH(p-C_6H_4OH)$ 、 $NH(p-C_6H_4OMe)$ 、 $NH(3-OH-4-Cl-C_6H_4)$ 、 $-CH_2(0-p-C_6H_4Me)$ 、 $-CH_2(4-乙基哌嗪基)$ 、 $-CH_2S(2-苯基四唑基)$ 、 $-CH_2S(4-氯苯基)$ 、 $-CH_2S(2-苯并噻唑基)$ 、 $-CH_2S(2-(N-甲基咪唑基))$ 、 $-CH_2S(4,6-二甲基喹唑啉基)$ 、金刚烷基或任选取代的环氧乙烷基；和

当 R_{A1} 和 R_{A4} 均为 H, 且 R_{A3} 是 4-甲氧基苯基时, $G_{A2}-X_{A3}-R_{A7}$ 不是任选取代的环氧乙烷基。

[0020] 在一些实施方案中, R_{A1} 和 R_{A4} 是 H。

[0021] 在一些实施方案中, R_{A3} 是未取代的苯基。

[0022] 在一些实施方案中, R_{A3} 是有 1、2、3、4 或 5 个取代基的苯基。

[0023] 在一些实施方案中, G_{A2} 不存在。

[0024] 在某些实施方案中, X_{A3} 不存在, R_{A7} 是任选取代的 C_{3-10} 环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。

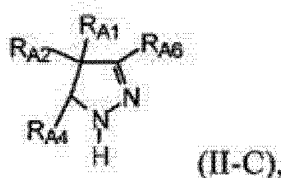
[0025] 在其它实施方案中, X_{A3} 是 NR_{A8} 、 R_{A7} 是任选取代的 C_{3-10} 环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。

[0026] 在一些实施方案中, G_{A2} 是 CH_2 。

[0027] 在一些实施方案中, X_{A3} 是 S, R_{A7} 是任选取代的 C_{3-10} 环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

[0028] 在一些实施方案中, X_{A3} 不存在, R_{A7} 是任选取代的 C_{3-10} 环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

[0029] 在第三方面, 本发明的特色是具有下式结构的化合物



其中

或其任何可药用盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体, 其中

R_{A1} 、 R_{A2} 、 R_{A4} 和 R_{A6} 各自独立地选自 H, $-C(=O)-X_{A3}-R_{A7}$, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{2-6} 烯基, 任选取代的 C_{2-6} 炔基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基, 或者 R_{A1} 与 R_{A4} 合起来形成一个碳-碳双键；

各 X_{A3} 独立地不存在, 或是 $-O-$ 或 $-NR_{A8}-$ ；

各 R_{A8} 独立地选自 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 任选取代的杂芳基, $-\text{COR}_{A14}$, $-\text{CO}_2\text{R}_{A14}$, 或 $-\text{CONR}_{A14}\text{R}_{A15}$;

R_{A7} 、 R_{A14} 和 R_{A15} 各自独立地选自 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 任选取代的杂芳基; 并且

当 R_{A1} 和 R_{A4} 合起来形成碳-碳双键, 且 R_{A2} 是 H 时, 则 R_{A6} 不是 4-氯苯基、4-甲氧基苯基或 4-(NHCOC_2tBu) 苯基; 以及

当 R_{A1} 是 H, R_{A4} 是 H 或 CO_2Et , R_{A2} 是未取代的苯基时, 则 R_{A6} 不是 $-\text{C}(=\text{O})-$ (未取代的苯基) 或 $-\text{C}(=\text{O})-$ (4-甲基苯基); 以及

当 R_{A1} 是 H, R_{A4} 是 $-\text{C}(=\text{O})-$ (未取代的苯基), R_{A2} 是 4-氯苯基时, R_{A6} 不是 CO_2Et 。

[0030] 在一些实施方案中, R_{A5} 是 H; R_{A1} 、 R_{A2} 、 R_{A4} 和 R_{A6} 各自独立地选自 H、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{X}_{A3}-\text{R}_{A7}$, 或者 R_{A1} 与 R_{A4} 合起来形成一个碳-碳双键; 各 R_{A7} 独立地选自 H、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{3-10} 环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基; 并且

各 X_{A3} 独立地不存在, 或是 $-\text{O}-$ 或 $-\text{NR}_{A8}-$;

或其任何可药用的盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体。

[0031] 在某些实施方案中, R_{A1} 和 R_{A4} 合起来形成一个碳-碳双键。

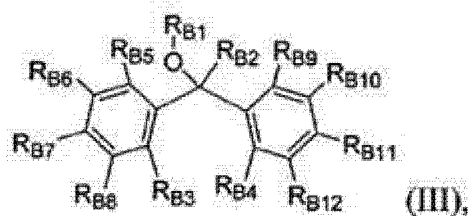
[0032] 在其它实施方案中, R_{A6} 是任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

[0033] 在一些实施方案中, R_{A6} 是在 4 位有取代基的苯基。

[0034] 在某些实施方案中, R_{A1} 和 R_{A4} 均为 H, R_{A2} 是任选取代的芳基或任选取代的杂芳基, R_{A6} 是 $-\text{C}(=\text{O})-\text{X}_{A3}-\text{R}_{A7}$ 。

[0035] 在其它实施方案中, R_{A2} 是未取代的苯基。

[0036] 在第四方面, 本发明的特色是下式结构的化合物



其中

或其任何可药用的盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体, 其中

R_{B1} 选自 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{B18}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{B18}$, 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{B18}\text{R}_{B19}$;

R_{B2} 选自 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{2-6} 烯基, 或任选取代的 C_{2-6} 炔基;

R_{B3} 和 R_{B4} 各自独立地选自 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 或者 R_{B3} 和 R_{B4} 合起来形成一个具有结构式 $-(\text{CH}_2)_n-(\text{CR}_{B13}=\text{CR}_{B14})_o-(\text{CH}_2)_p-$ 的桥基;

n 、 o 和 p 各自独立地为 0 或 1;

R_{B5} 、 R_{B6} 、 R_{B7} 、 R_{B8} 、 R_{B9} 、 R_{B10} 、 R_{B11} 和 R_{B12} 各自独立地选自 H, 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{R}_{B13}$, $-\text{OR}_{B13}$, $-\text{SR}_{B13}$, $-\text{NR}_{B13}\text{R}_{B14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{B15}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{B15}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{B15}\text{R}_{B16}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{B15}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}_{B15}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_{B15}\text{R}_{B16}$, $-\text{NR}_{B15}\text{C}(=\text{O})\text{R}_{B15}$, $-\text{NR}_{B15}\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{B16}$, $-\text{NR}_{B15}\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{B16}\text{R}_{B17}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{R}_{B15}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}_{B15}\text{R}_{B16}$, $-\text{NR}_{B15}\text{C}(=\text{S})\text{R}_{B16}$, $-\text{NR}_{B15}\text{C}(=\text{S})\text{NR}_{B16}\text{R}_{B17}$, $-\text{C}(=\text{NR}_{B13})\text{NR}_{B15}\text{R}_{B16}$, $-\text{NR}_{B15}\text{C}(=\text{NR}_{B13})\text{R}_{B16}$, $-\text{NR}_{B15}\text{C}(=\text{NR}_{B13})\text{NR}_{B16}\text{R}_{B17}$;

R_{B13} 和 R_{B14} 各自独立地选自 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的芳基, 任选取代的杂芳基, $-C(=O)R_{B18}$, $-C(=O)OR_{B18}$, 或 $-C(=O)NR_{B18}R_{B19}$;

R_{B15} 、 R_{B16} 、 R_{B17} 、 R_{B18} 和 R_{B19} 各自独立地选自 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基;

其中当 n、o 和 p 均为 0 时, R_{B3} 和 R_{B4} 合起来形成一个单键, 以及

当 R_{B5} 、 R_{B6} 、 R_{B7} 、 R_{B8} 、 R_{B9} 、 R_{B10} 、 R_{B11} 和 R_{B12} 均为 H, R_{B2} 是乙基、乙烯基、2- 卤乙烯基、乙炔基、卤乙炔基、丙炔基或 $-C \equiv C-C(OH)(CH_3)_2$ 时, 以及当 R_{B3} 和 R_{B4} 均为 H 或者合起来形成一个键、 $-CH_2CH_2-$ 或 $-CH=CH-$ 时, R_{B1} 不是 H 或 CH_3 ;

当 R_{B5} 、 R_{B6} 、 R_{B7} 、 R_{B8} 、 R_{B10} 和 R_{B11} 均为 H, R_{B9} 或 R_{B12} 中至少一个是氟, R_{B2} 是乙炔基时, 以及当 R_{B3} 和 R_{B4} 合起来形成 $-CH_2CH_2-$ 时, 则 R_{B1} 不是 H;

其中当 R_{B5} 、 R_{B7} 、 R_{B9} 和 R_{B11} 是 H, 并且 R_{B6} 、 R_{B8} 、 R_{B10} 和 R_{B12} 中的一个或两个是卤素、硝基或甲基时, R_{B1} 不是 H。

[0037] 在一些实施方案中, R_{B1} 是 H。

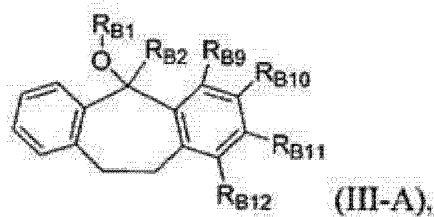
[0038] 在一些实施方案中, R_{B2} 是 C_{1-3} 烷基。

[0039] 在某些实施方案中, R_{B2} 是 C_{1-3} 烯基。

[0040] 在其它实施方案中, R_{B2} 是乙炔基。

[0041] 在一些实施方案中, R_{B3} 和 R_{B4} 均为 H。

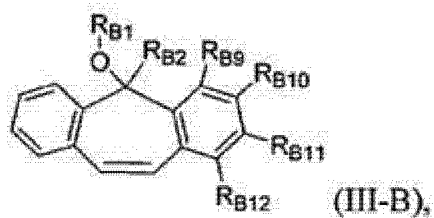
[0042] 在某些实施方案中, 化合物具有以下结构



其中

或是其任何可药用盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体, 其中 R_{B2} 是乙基、乙烯基或乙炔基, R_{B9} 、 R_{B10} 、 R_{B11} 和 R_{B12} 各自独立地选自氢和卤素。在一些实施方案中, R_{B10} 或 R_{B12} 是氟。

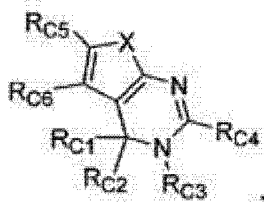
[0043] 在一些实施方案中, 化合物具有以下结构



其中

或是其任何可药用盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体, 其中 R_{B2} 是乙基、乙烯基或乙炔基, R_{B9} 、 R_{B10} 、 R_{B11} 和 R_{B12} 各自独立地选自氢和卤素。

[0044] 在第五方面, 本发明的特色是具有下式结构的化合物



其中

或其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,其中

R_{C1} 、 R_{C2} 和 R_{C3} 各自独立地选自 H,任选取代的 C_{1-6} 烷基, $-Y-R_{C7}$, 或者 R_{C1} 和 R_{C2} 合起来形成一个 $(=O)$ 或一个 $(=S)$ 基团,或者 R_{C1} 和 R_{C3} 合起来形成一个碳-氮双键;

R_{C4} 选自 H, 卤素, $-CN$,任选取代的 C_{1-6} 烷基,任选取代的 C_{3-10} 环烷基,任选取代的杂环基,任选取代的芳基,任选取代的杂芳基,或 $-C(=O)ZR_{C8}$;

R_{C5} 和 R_{C6} 各自独立地选自 H,任选取代的 C_{1-6} 烷基,或者 R_{C5} 和 R_{C6} 合起来形成一个任选取代的 C_{3-10} 环烷基,任选取代的杂环基,任选取代的芳基,或任选取代的杂芳基;

R_{C7} 、 R_{C8} 、 R_{C9} 、 R_{C10} 、 R_{C11} 和 R_{C12} 各自独立地选自 H,任选取代的 C_{1-6} 烷基,任选取代的 C_{3-10} 环烷基,任选取代的杂环基,任选取代的芳基,或任选取代的杂芳基;

X 是 $-CR_{C11}=CR_{C12}-$ 、O、S 或 NR_{C9} ;

Y 独立地是一个单键, $(CR_{C8}R_{C9})_n$, O, S, 或 NR_{C10} ;

Z 是单键, O, S, 或 NR_{C10} ;

n 是 0 至 4 的整数;并且

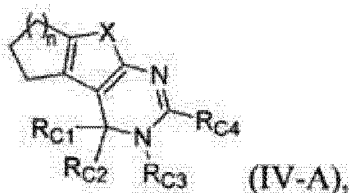
当 X 是 S, R_{C1} 和 R_{C2} 合并形成一个 $(=O)$ 基团, R_{C4} 是 H, 并且 R_{C5} 和 R_{C6} 合并形成未取代的环戊基时, R_{C3} 不是 $-CH_2-R_{C7}$, 其中 R_{C7} 是未取代的苯基、未取代的萘基、未取代的 8- 喹啉基、未取代的 2- 氧代喹啉基、或是有 1 或 2 个选自 F、OMe、Me、CN 或 Cl 的取代基的苯基;以及

当 X 是 S, R_{C1} 和 R_{C2} 合并形成 $(=O)$ 基团, R_{C4} 是 H, 并且 R_{C5} 和 R_{C6} 均为 CH_3 时, R_{C3} 不是 $-CH_2R_{C7}$, 其中 R_{C7} 是未取代的苯基;以及

当 X 是 $CH=CH$, R_{C1} 和 R_{C2} 合并形成 $(=O)$ 基团, R_{C4} 是 H, 并且 R_{C5} 和 R_{C6} 是 H 时, R_{C3} 不是 $-CH_2(4- \text{卤苯基})$ 。

[0045] 在一些实施方案中, R_{C5} 和 R_{C6} 均为任选取代的 C_{1-6} 烷基。

[0046] 在其它实施方案中, 化合物具有下式结构



或是其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,其中 X、 R_{C1} 、 R_{C2} 、 R_{C3} 和 R_{C4} 与对 (IV) 的定义相同, n 是从 0 至 3 的整数。

[0047] 在一些实施方案中, R_{C1} 和 R_{C2} 合并形成 $(=O)$ 基团。

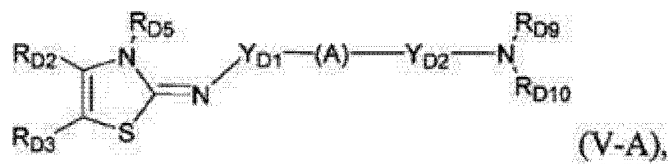
[0048] 在其它实施方案中, X 是 S。

[0049] 在一些实施方案中, n 是 1。

[0050] 在某些实施方案中, R_{C3} 是 $-Y-R_{C7}$ 。

[0051] 在其它实施方案中, R_{C3} 是 $-(CH_2)-$ (任选取代的芳基)。

[0052] 在第六方面,本发明的特色是下式结构的化合物



其中

或其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,其中:

Y_{D1} 和 Y_{D2} 各自独立地选自 $-C(=O)-$ 或 $-S(=O)_2-$;

A 是有 0、1、2、3 或 4 个另外取代基的苯基;

R_{D2} 和 R_{D3} 独立地选自 H, 卤素, CN, NC, N_3 , NO_2 , $-COR_{D13}$, $-CO_2R_{D13}$, $-CONR_{D13}R_{D14}$, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基;

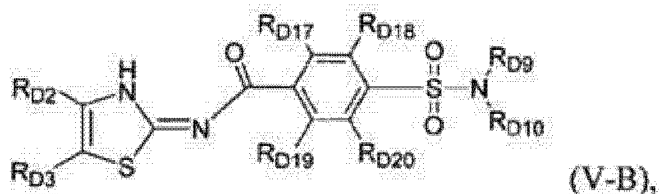
R_{D5} 、 R_{D9} 、 R_{D10} 、 R_{D13} 和 R_{D14} 各自独立地选自 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基, 或者 R_{D9} 和 R_{D10} 合并形成一个杂环基;

当 R_{D2} 、 R_{D3} 和 R_{D5} 是 H, Y_{D1} 是 $-(C=O)-$, Y_{D2} 是 $-(SO_2)-$, R_{D9} 和 R_{D10} 均为乙基, 或者 R_{D9} 是甲基、 R_{D10} 是 CH_2 (2- 四氢呋喃), 并且 A 是没有另外取代基的苯基时, 则 Y_{D1} 和 Y_{D2} 不是彼此处于对位。

[0053] 在一些实施方案中, Y_{D1} 和 Y_{D2} 彼此位于邻位或间位。

[0054] 在其它实施方案中, Y_{D1} 和 Y_{D2} 彼此位于对位。

[0055] 在一些实施方案中, 化合物具有下式结构



其中

或是其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,其中

R_{D2} 、 R_{D3} 、 R_{D17} 、 R_{D18} 、 R_{D19} 和 R_{D20} 各自独立地选自 H, 卤素, CN, NC, N_3 , NO_2 , $-COR_{D13}$, $-CO_2R_{D13}$, $-CONR_{D13}R_{D14}$, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基; 和

R_{D9} 和 R_{D10} 各自独立地选自 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 或任选取代的芳基, 或者 R_{D9} 和 R_{D10} 合并形成一个杂环基。

[0056] 在一些实施方案中, R_{D17} 、 R_{D18} 、 R_{D19} 和 R_{D20} 是 H。

[0057] 在一些实施方案中, R_{D2} 和 R_{D3} 是 H。

[0058] 在其它实施方案中, R_{D9} 和 R_{D10} 均为任选取代的 C_{1-6} 烷基。

[0059] 在第七方面,本发明的特色是具有下式结构的化合物



或其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,其中

各 Z_{E2} 和 Z_{E3} 独立地选自单键, $-(CR_{E6}R_{E7})_n-$, $-C(=O)-$, 或者 R_{E1} 与 $Z_{E2}-R_{E2}$ 合并形成一个双键;

各 R_{E1} 、 R_{E2} 和 R_{E4} 独立地选自 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基;

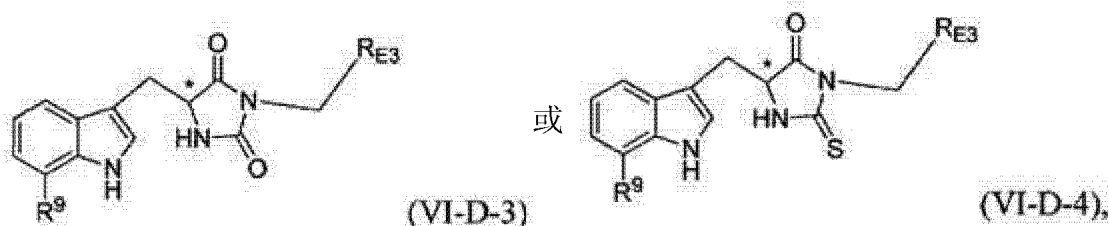
R_{E3} 选自任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基;

R_{E6} 和 R_{E7} 各自独立地选自 H 或任选取代的 C_{1-6} 烷基;

各 n 是 1 至 6 的整数; 并且

当 R_{E1} 和 R_{E4} 是 H, Z_{E2} 和 Z_{E3} 均为 CH_2 , 并且 R_{E2} 是未取代的 3-吡啶基时, R_{E3} 不是 4-氯苯基或 $CH_2CH_2O(p-C_6H_4F)$ 。

[0060] 在一些实施方案中, 化合物具有下式结构或是其任何可药用盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体:



其中

R_{E3} 是任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

R^9 是 H, 卤素, CN, NO_2 , OR^{13} , $NR^{13}R^{14}$, COR^{15} , CO_2R^{15} , 或任选取代的 C_{1-6} 烷基;

R^{13} 和 R^{14} 各自独立地选自 H, COR^{16} , CO_2R^{16} , 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基; 和

R^{15} 和 R^{16} 各自独立地选自 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基。

[0061] 在一些实施方案中, R_{E3} 是任选取代的芳基。

[0062] 在一些实施方案中, R_{E3} 是未取代的 C_{3-10} 环烷基, 未取代的杂环基, 未取代的芳基, 或未取代的杂芳基。

[0063] 在其它实施方案中, R_{E3} 是取代的 C_{3-10} 环烷基, 取代的杂环基, 取代的芳基, 或取代的杂芳基。在其它实施方案中, 取代的 C_{3-10} 环烷基、取代的杂环基, 取代的芳基或取代的杂芳基包含 1、2、3、4 或 5 个取代基, 它们独立地选自下述基团: C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, 环烷基, 环烯基, 杂环基, 芳基, 杂芳基, $-N_3$, $-OR'$, $-NR'C(=O)R''$, $-C(=O)NRR'$, $-NRR'$, $-OC(=O)NR'R''$, $-NRC(=O)R'$, $-OH$ 和 $-NC$, 其中 R 或 R' 各自独立地选自 H, C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔

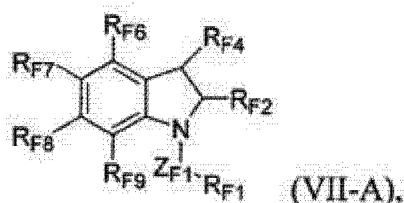
基,环烷基,杂环基,芳基或杂芳基。

[0064] 在又一些其它实施方案中, R_{E3} 是取代的芳基或取代的杂芳基。在一些实施方案中, R_{E3} 是取代的苯基。在一些实施方案中,该取代的苯基被至少一个卤原子取代。在其它实施方案中,取代的苯基被独立选自以下基团的 1、2、3、4 或 5 个取代基取代: C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基,环烷基,环烯基,杂环基,芳基,杂芳基, $-N_3$, $-OR'$, $-NR' C(=O)R''$, $-C(=O)NRR'$, $-NRR'$, $-OC(=O)NR'R''$, $-NRC(=O)R'$, $-OH$ 和 $-NC$, 其中各 R 或 R' 独立地选自 H , C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基。

[0065] 在一些实施方案中,式(VI)化合物中用星号标出的立构中心具有 (R)-构型。在其它实施方案中,用星号标出的立构中心具有 (S)-构型。

[0066] 在本文所述的任何实施方案中, $-Z_{E3}$ 和 R_{E3} 中之一或者二者不包含选自以下基团的取代基: 卤素(例如 F , Cl , Br 或 I); 硝基($-NO_2$), 氰基($-CN$), 酰氧基($-OC(=O)R'$), 酰基($-C(=O)R'$), 羧酸($-CO_2H$), 羧酸酯($-CO_2R'$), 磺酸酯($-S(=O)_2OR$), 磺酰胺($-S(=O)_2NRR'$ 或 $-NRS(=O)_2R'$), 或磺酰基($-S(=O)_2R$), 其中 R 或 R' 各自独立地选自如文中所述的 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基。

[0067] 在第八方面,本发明的特色是具有下式结构的化合物



其中

或其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,其中

Z_{F1} 选自单键, $-(CH_2)-$, $-C(=O)-$ 或 $-S(=O)_2-$;

R_{F1} 选自 H , OR_{F14} , 任选取代的 C_{3-10} 环烷基,任选取代的杂环基,任选取代的芳基,或任选取代的杂芳基;

R_{F2} 和 R_{F4} 均为 H , 或者 R_{F2} 和 R_{F4} 合并形成一个碳-碳双键;

R_{F6} 、 R_{F7} 、 R_{F8} 和 R_{F9} 独立地选自 H , 卤素, CN , NC , N_3 , NO_2 , OR_{F12} , SR_{F12} , $NR_{F12}R_{F13}$, $-COR_{F12}$, $-CO_2R_{F12}$, $-CONR_{F12}R_{F13}$, 任选取代的 C_{1-6} 烷基,任选取代的 C_{3-10} 环烷基,任选取代的杂环基,任选取代的芳基,或任选取代的杂芳基;和

R_{F12} 、 R_{F13} 和 R_{F14} 各自独立地选自 H , 任选取代的 C_{1-6} 烷基,任选取代的 C_{3-10} 环烷基,任选取代的杂环基,任选取代的芳基,或任选取代的杂芳基;并且

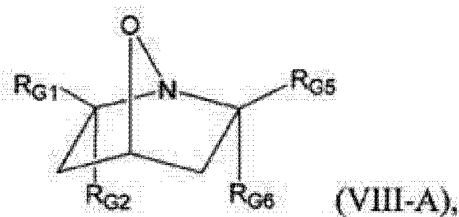
当 R_{F2} 、 R_{F4} 、 R_{F6} 、 R_{F7} 、 R_{F8} 和 R_{F9} 均为 H , 并且 Z_{F1} 是 $-C(=O)-$ 时, R_{F1} 不是 $-($ 未取代的 1,4- 苯并二氧杂环己烷) 或 $-CH_2-O-$ (未取代的苯基), 或 $-CH(CH_3)O$ (邻甲苯基)。

[0068] 在一些实施方案中, R_{F2} 和 R_{F4} 都是 H 。

[0069] 在其它实施方案中, R_{F6} 、 R_{F7} 、 R_{F8} 和 R_{F9} 是 H 。

[0070] 在某些实施方案中, Z_{F1} 是 $-C(=O)-$ 。在进一步的实施方案中, R_{F1} 是任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

[0071] 在第九方面,本发明的特色是具有下式结构的化合物



其中

或其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,其中

R_{G1} 、 R_{G2} 、 R_{G5} 和 R_{G6} 各自独立地选自 H,任选取代的 C_{1-6} 烷基,任选取代的 C_{3-10} 环烷基,任选取代的杂环基,任选取代的芳基,或任选取代的杂芳基,或者 R_{G1} 和 R_{G2} ,或 R_{G5} 和 R_{G6} ,合并形成一个任选取代的环烷基或杂环基;并且

当 R_{G1} 是未取代的苯基且 R_{G2} 是 H 时, R_{G5} 和 R_{G6} 不合并形成未取代的环戊基。

[0072] 在一些实施方案中, R_{G1} 或 R_{G5} 是有 0、1、2、3、4 或 5 个取代基的苯基。在某些实施方案中, R_{G1} 是未取代的苯基。

[0073] 在一些实施方案中, R_{G2} 或 R_{G6} 是有 0、1、2、3、4 或 5 个取代基的苯基。

[0074] 在其它实施方案中, R_{G1} 和 R_{G2} ,或者 R_{G5} 和 R_{G6} ,合并形成任选取代的环烷基。在某些实施方案中,该环烷基是环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0075] 在第十方面,本发明的特色是一种药物组合物,其中包含可药用的赋形剂和式 (I) – (VIII) 的任何化合物,或化合物 (1) – (7)、(13) – (26)、(27) – (33)、(48) – (57) 和 (58) – (70) 的任何一种,或其任何可药用的盐或溶剂化物,或其立体异构体。

[0076] 在第十一方面,本发明的特色是一种治疗受治疗者的病症的方法,该方法的步骤包括,以足以减少坏死性凋亡的剂量,向治疗对象施用任何式 (I) – (VIII) 化合物,或化合物 (1) – (7)、(13) – (26)、(27) – (33)、(48) – (57) 及 (58) – (70) 中的任何一种,或其可药用盐或溶剂化物,或其立体异构体。

[0077] 在一些实施方案中,所述病症是中枢或外周神经系统的神经变性病,视网膜神经细胞死亡的后果,心肌细胞死亡的后果,免疫系统细胞的细胞死亡的后果;中风,肝病,胰腺病,与肾衰竭有关的细胞死亡后果;心脏、肠系膜、视网膜、肝或脑的缺血性损伤,器官贮存期间的缺血性损伤,头创伤,脓毒性休克,冠心病,心肌病,心肌梗死,骨缺血性坏死,镰状细胞病,肌萎缩,胃肠病,结核病,糖尿病,血管变化,肌营养不良,移植物抗宿主病,病毒感染,克罗恩病,溃疡性结肠炎,哮喘,或其中细胞增殖,分化或胞内信号传导的变化是致病因素的任何病症。

[0078] 在一些实施方案中,所述病症是中枢或外周神经系统的神经变性病。

[0079] 在一些实施方案中,所述病症是肝或脑缺血性损伤,或器官贮存期间的缺血性损伤,头创伤,脓毒性休克或冠心病。

[0080] 在一些实施方案中,所述病症是中风。

[0081] 在一些实施方案中,所述病症是心肌梗死。

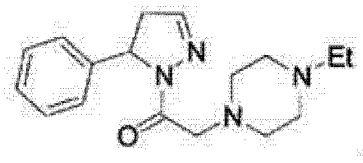
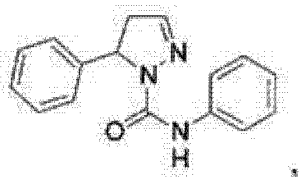
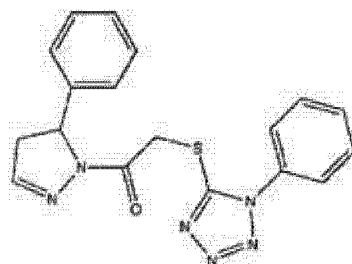
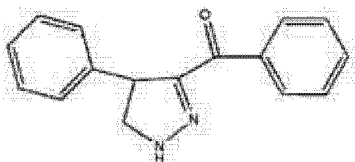
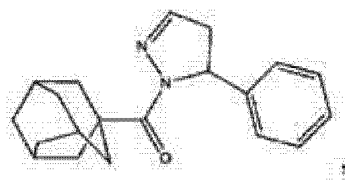
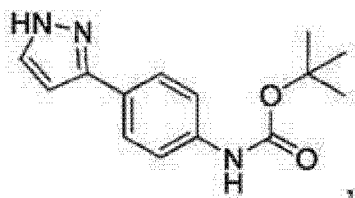
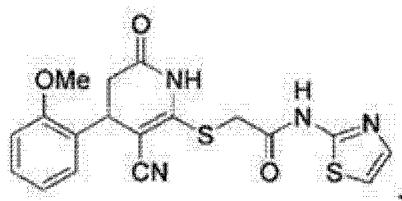
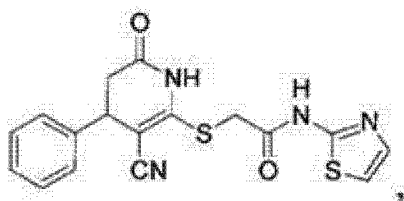
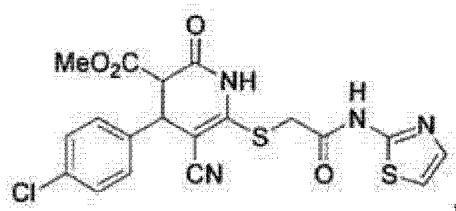
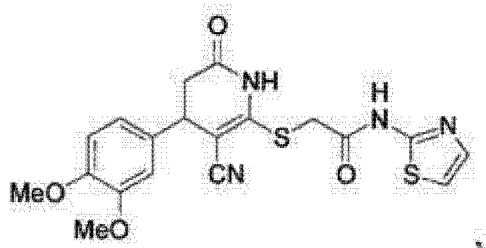
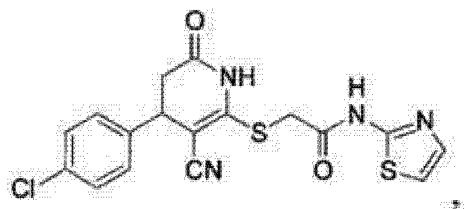
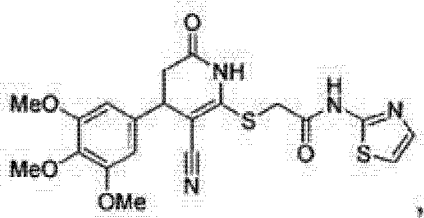
[0082] 在第十二方面,本发明的特色是一种减少坏死性凋亡的方法,该方法包括使细胞与任何式 (I) – (VIII) 化合物,或化合物 (1) – (7)、(13) – (26)、(27) – (33)、(48) – (57) 和 (58) – (70) 中的任何一种,或其任何可药用盐或溶剂化物,或其立体异构体接触。

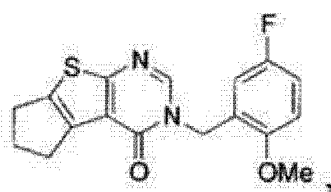
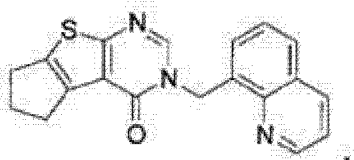
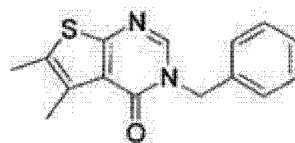
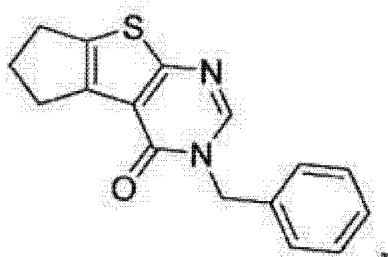
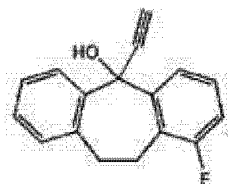
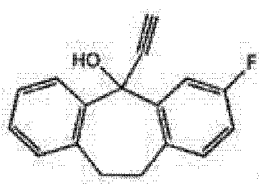
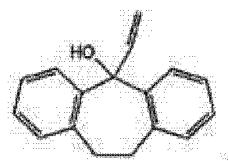
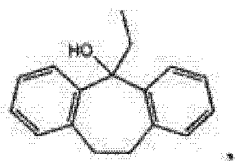
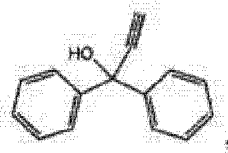
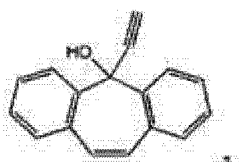
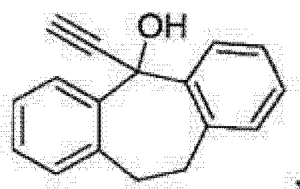
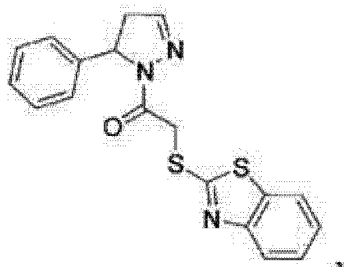
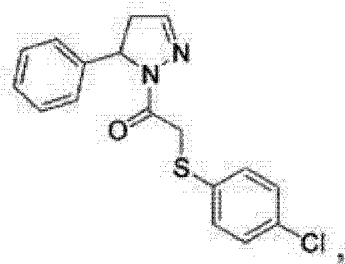
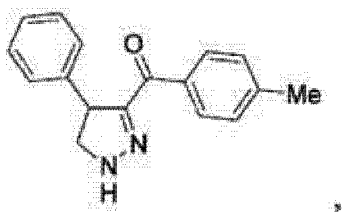
[0083] 在第十三方面,本发明的特色是一种试剂盒,其中包括

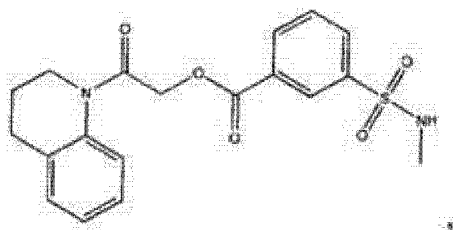
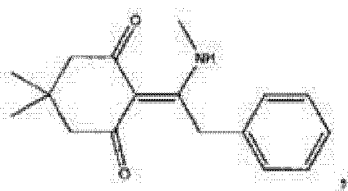
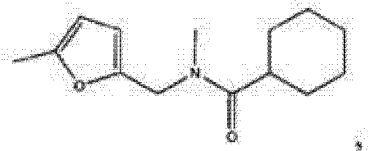
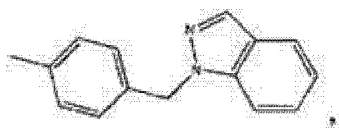
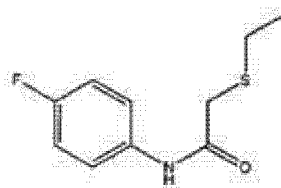
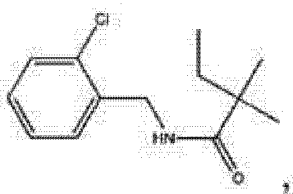
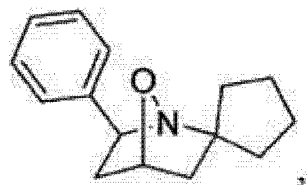
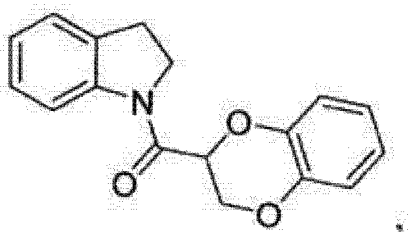
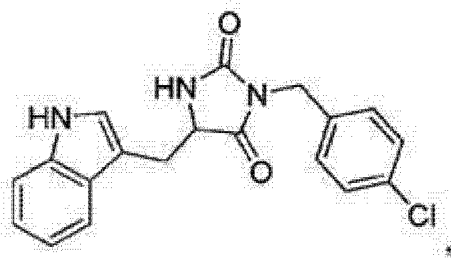
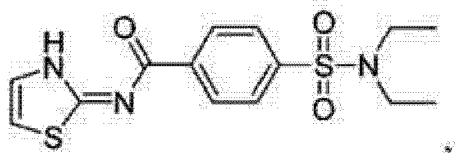
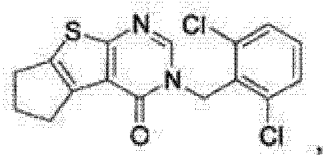
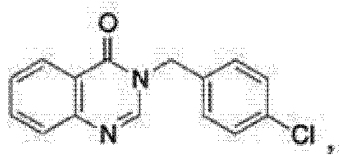
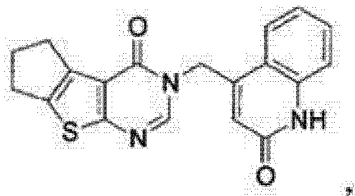
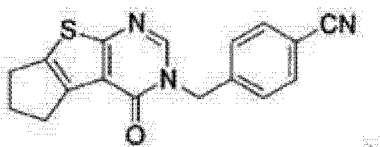
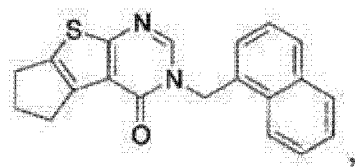
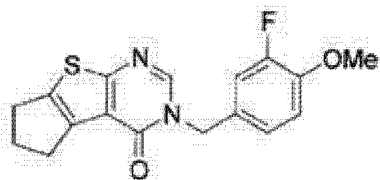
(a) 一种药物组合物,其中含有任何式(I) - (VIII) 化合物,或化合物(1) - (7)、(13) - (26)、(27) - (33)、(48) - (57) 和(58) - (70) 中的任何一种,或其任何可药用盐或溶剂化物,或其立体异构体;和

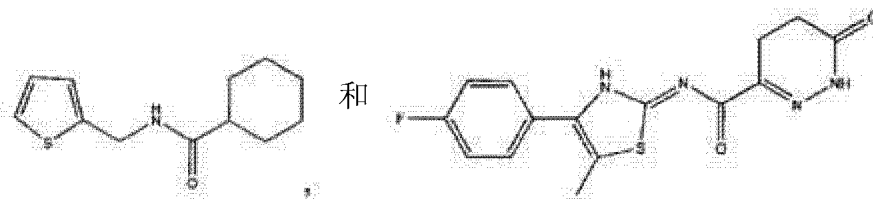
(b) 关于使用(a) 的药物组合物治疗受治疗者中的病症的用法说明。

[0084] 在本发明的任何组合物、方法和试剂盒中,化合物可以选自以下化合物或其任何可药用盐或溶剂化物,或其立体异构体:









所谓“ C_{1-4} 烷芳基”指的是在其碳链的任何位置上有任选取代的芳基或任选取代的杂芳基的 C_{1-4} 烷基。该 C_{1-4} 烷基可以是直链或支链,并且还可以被例如 1、2、3、4 或 5 个如本文所述的另外的取代基取代。

[0085] “烷氧基”指的是具有结构 $-O$ (任选取代的 C_{1-6} 烷基) 的基团,其中任选取代的 C_{1-6} 烷基可以是支链、直链或环形。该 C_{1-6} 烷基可以是取代的或是未取代的。取代的 C_{1-6} 烷基可以有处在任何位置上的例如 1、2、3、4、5 或 6 个取代基。烷氧基的实例包括,但不限于,甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、叔丁氧基等。

[0086] “ C_{2-6} 烯基”或“烯基”指的是有一个或多个碳-碳双键的任选取代的不饱和 C_{2-6} 烃基。 C_{2-6} 烯基的实例包括,但不限于, $-CH=CH$ (乙烯基)、丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基等。 C_{2-6} 烯基可以是直链或支链,并可以是未取代的或取代的。取代的 C_{2-6} 烯基可以有例如 1、2、3、4、5 或 6 个位于任何位置的取代基。

[0087] “ C_{1-6} 烷基”或“烷基”指的是任选取代的 C_{1-6} 饱和烃基。烷基可以是直链、支链或环形(“环烷基”)。烷基的实例包括,但不限于,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、仲戊基、异戊基、叔丁基、正戊基、新戊基、正己基、仲己基、正庚基、正辛基、正癸基、正十一烷基、十二烷基等,它们可带有一个或多个取代基。取代的烷基可以有例如 1、2、3、4、5 或 6 个位于任何位置的取代基。取代的烷基的实例包括,但不限于,任选取代的 C_{1-4} 烷基。

[0088] “ C_{2-6} 炔基”或“炔基”指的是有一个或多个碳-碳三键的任选取代的不饱和 C_{2-6} 烃基。 C_{2-6} 炔基的实例包括,但不限于,乙炔基、1-丙炔基等。

[0089] “氨基”指的是结构为 $-NR'R''$ 的基团,其中 R' 和 R'' 各自独立地选自 H,任选取代的 C_{1-6} 烷基,任选取代的环烷基,任选取代的杂环基,任选取代的芳基,任选取代的杂芳基,或者 R' 和 R'' 合并形成一个任选取代的杂环基。当 R' 不是 H 或者 R'' 不是 H 时, R' 和 R'' 可以是未被取代的或者被例如 1、2、3、4、5 或 6 个取代基取代。

[0090] “芳基”指的是具有 $[4n+2]$ 个共轭 π 电子的任选取代的 C_6-C_{14} 环形基团,其中 n 是 1、2 或 3。芳基的非限制性实例包括杂芳基以及苯、萘、蒽和菲。芳基还包括双环和三环体系,其中一个非芳族的饱和或部分不饱和的碳环(例如环烷基或环烯基)与一个芳族环(例如苯或萘)稠合。与非芳族环稠合的芳基的实例包括 2,3-二氢化茚基、四氢萘基。本文中定义的任何芳基都可以是未取代的或取代的。取代的芳基可以任选地被例如 1、2、3、4、5 或 6 个位于环内任何位置的取代基取代。

[0091] “芳氧基”指的是结构为 $-O$ (任选取代的芳基) 的基团,其中芳基如本文中的定义。

[0092] “叠氮基”指的是结构为 $-N_3$ 的基团。

[0093] “氨基甲酸酯”或“氨甲酰”是指结构为 $-OCONR'R''$ 或 $-NR'CO_2R''$ 的基团,其中 R' 和 R'' 各自独立地选自 H,任选取代的 C_{1-6} 烷基,任选取代的环烷基,任选取代的杂环基,任选取代的芳基,任选取代的杂芳基,或者 R' 和 R'' 合并形成任选取代的杂环基。当 R' 不是 H 或者 R'' 不是 H 时, R' 和 R'' 可以是未被取代的或者被例如 1、2、3、4、5 或 6 个取代基取代。

[0094] “碳酸酯”指的是具有结构 $-\text{OCO}_2\text{R}'$ 的基团,其中 R' 选自 H、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。当 R' 不是 H 时, R' (R) 可以是未取代的或者被例如 1、2、3、4、5 或 6 个取代基取代。

[0095] “甲酰胺基”或“酰胺基”指的是具有结构 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 或 $-\text{NR}'\text{C}(=\text{O})\text{R}''$ 的基团,其中 R' 和 R'' 各自独立地选自 H、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基,或者 R' 与 R'' 合并形成一个任选取代的杂环基。当 R' 不是 H 或者 R'' 不是 H 时, R' 和 R'' 可以是未取代的或者被例如 1、2、3、4、5 或 6 个取代基取代。

[0096] “羧基”指的是具有结构 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 的基团,其中 R' 选自 H、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。当 R' 不是 H 时, R' (R) 可以是未取代的或者被例如 1、2、3、4、5 或 6 个取代基取代。

[0097] “氰基”指的是结构为 $-\text{CN}$ 的基团。

[0098] “ C_{3-10} 环烷基”或“环烷基”指的是任选取代的、饱和或部分不饱和的 3-10 元单环或多环(例如双环或三环)烃环系统。当环烷基是多环时,其组分环烷基环可以稠合在一起,或形成螺环结构,或者该多环的环烷基可以是桥连的环烷基(例如金刚烷基或降冰片烷基)。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。环烷基可以是未取代的或取代的。取代的环烷基可以有例如 1、2、3、4、5 或 6 个取代基。

[0099] “环烯基”指的是非芳族的、任选取代的 3-10 元单环或双环烃环系统,有至少一个碳-碳双键。例如,环烯基可以有 1 或 2 个碳-碳双键。环烯基可以是未取代的或取代的。取代的环烯基可以有例如 1、2、3、4、5 或 6 个取代基。环烯基的实例包括,但不限于,环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环戊二烯基、环己烯基、1,3-环己二烯基、1,4-环己二烯基等。

[0100] 药剂的“有效量”或“治疗有效量”,在本文中使用时,指的是足以产生有利的或预期的结果(例如临床结果)的数量,因此,有效量依赖于它被施用的环境。例如,在施用作为坏死性凋亡抑制剂的药物的情形,药物的有效量足以使坏死性凋亡比不施用该药物时获得的响应减少的数量。

[0101] “酯”指的是具有结构 $-\text{OCOR}'$ 的基团,其中 R' 选自 H、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。当 R' 不是 H 时, R' (R) 可以是未取代的或者被例如 1、2、3、4、5 或 6 个取代基取代。

[0102] “卤素”或“卤”指的是氟 ($-\text{F}$)、氯 ($-\text{Cl}$)、溴 ($-\text{Br}$) 或碘 ($-\text{I}$)。

[0103] “杂芳基”指的是环形骨架中含 1、2 或 3 个杂原子的芳基。杂芳基的实例包括,但不限于,呋喃、噻吩、吡咯、噻二唑(例如 1,2,3-噻二唑或 1,2,4-噻二唑)、噁二唑(例如 1,2,3-噁二唑或 1,2,5-噁二唑)、噁唑、苯并噁唑、异噁唑、吡唑、噻唑、苯并噻唑、三唑(例如 1,2,4-三唑或 1,2,3-三唑)、苯并三唑、吡啶、嘧啶、吡嗪、喹啉、异喹啉、嘌呤、吡嗪、蝶啶、三嗪(例如 1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪或 1,3,5-三嗪)、咪唑、1,2,4,5-四嗪、苯并[b]噻吩、苯并[c]噻吩、苯并呋喃、异苯并呋喃和苯并咪唑。杂芳基可以是未取代的或取代的。取代的杂芳基可以有例如 1、2、3、4、5 或 6 个取代基。

[0104] “杂环”或“杂环基”指的是任选取代的非芳族的部分不饱和或完全饱和的 3-10 元环系,其包括 3-8 个原子大小的单环和多环环系(例如双环和三环环系),后者可以包括与非

芳族环(例如环烷基、环烯基或杂环基)稠合的芳基(例如苯基或萘基)或杂芳基,其中该环系包含至少一个杂原子。杂环包括有 1 至 3 个独立选自氧、硫和氮的杂原子的杂环,其中氮和硫杂原子可任选地被氧化,并且氮杂原子可任选地被季铵化或被取代。在某些实施方案中,杂环一词指的是非芳族的 5、6 或 7 元单环环系,其中至少一个环原子是选自 O、S 和 N 的杂原子(其中的氮和硫原子可任选地被氧化),其余的环原子是碳,该基团通过任何环原子与分子的其余部分连接。在杂环是多环的情形,组分环可以稠合在一起,或形成螺环结构,或者该多环杂环可以是一个桥连杂环(例如奎宁环基)。杂环的实例包括,但不限于,氮杂环丙基、氮杂环丁基、1,3-二氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、硫杂环丙基、硫杂环丁基、四氢噻吩基、二硫杂环戊基、四氢噻喃基、环氧乙烷基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡喃酮基、3,4-二氢-2H-吡喃基、苯并吡喃基、2H-苯并吡喃-2-酮基、苯并二氢吡喃基、二氧杂环己基(例如 1,3-二氧杂环己基或 1,4-二氧杂环己基)、1,4-苯并二氧杂环己基、噁嗪基、氧杂硫杂环戊基、吗啉基、硫吗啉基、氧硫杂环己基、奎宁环基,以及所述杂环实例的衍生物,其中该杂环与芳基(例如苯环)或杂芳基(例如吡啶或嘧啶)基团稠合。本文中所述的任何杂环基团均可可是未取代的或取代的。取代的杂环可以有例如 1、2、3、4、5 或 6 个取代基。

[0105] “酮”或“酰基”指的是具有结构 $-COR'$ 的基团,其中 R' 选自 H、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的环烷基、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。当 R' 不是 H 时, R' (R) 可以是未取代的或被例如 1、2、3、4、5 或 6 个取代基取代。

[0106] “硝基”指的是具有结构 $-NO_2$ 的基团。

[0107] 本文中使用的“可药用的赋形剂”指的是除本文所述化合物之外的任何成分(例如,能够悬浮或溶解活性化合物的载液),它们对患者无毒,并且是非炎性的。例如,赋形剂可以包括:抗粘连剂、抗氧化剂、粘合剂、包衣剂、压制助剂、崩解剂、染料(色料)、润肤剂、乳化剂、填料(稀释剂)、成膜剂或包衣剂、香料、芳香剂、助流剂(流动增强剂)、润滑剂、防腐剂、印刷油墨、吸着剂、悬浮或分散剂、甜味剂或者水化的水。赋形剂的实例包括,但不限于:丁基化羟基甲苯(BHT),碳酸钙,磷酸钙(磷酸氢钙),硬脂酸钙,交联的羧甲基纤维素,交联的聚乙烯吡咯烷酮,柠檬酸,交聚维酮,半胱氨酸,乙基纤维素,明胶,羟丙基纤维素,羟丙基甲基纤维素,乳糖,硬脂酸镁,麦芽糖醇,甘露醇,蛋氨酸,甲基纤维素,对羟基苯甲酸甲酯,微晶纤维素,聚乙二醇,聚乙烯吡咯烷酮,聚维酮,预胶化淀粉,对羟基苯甲酸丙酯,棕榈酸视黄酯,虫胶,二氧化硅,羧甲基纤维素钠,柠檬酸钠,羟乙酸淀粉钠,山梨醇,淀粉(玉米),硬脂酸,蔗糖,滑石粉,二氧化钛,维生素 A,维生素 E,维生素 C 和木糖醇。

[0108] 本文中使用的术语“可药用的盐”代表在可靠的医学判断范围内适合与人和动物的组织接触而没有不适当的毒性、刺激性、过敏反应等,并与合理的利/害比相称的那些盐。可药用的盐在本领域是众所周知的。例如, S. M. Berge 等在 J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66: 1-99 中详细描述了可药用盐。这些盐可以在本发明化合物的最后分离和纯化期间原位制备,或通过游离碱基团与合适的有机酸反应另外制备。典型的酸加成盐包括乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、门冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、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、庚糖酸盐、己酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、十二烷基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、胶质酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等,以及无毒性的铵、季铵和胺离子,包括但不限于,铵、四甲铵、四乙铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、乙胺等。

[0109] 本文中使用的术语“可药用的溶剂化物”指的是保持与固态的残留溶剂分子非共价缔合的化合物。例如,溶剂化物可利用从包括有机溶剂、水或其混合物的溶液中结晶、重结晶或沉淀来制备。溶剂化物包括,但不限于,重结晶后在晶格中包含溶剂分子的化合物。溶剂化的分子化学计量比可以从例如 1:1 的溶剂:化合物至 10:1 的溶剂:化合物变化。这些比例可包括缔合的溶剂分子的混合物。可以与本发明化合物形成溶剂化物的溶剂的非限制性实例包括水(例如一、二和三水合物),N-甲基吡咯烷酮(NMP),二甲基亚砜(DMSO),N,N'-二甲基甲酰胺(DMF),N,N'-二甲基乙酰胺(DMAC),1,3-二甲基-2-咪唑烷酮(DMEU),1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2-(1H)-嘧啶酮(DMPU),乙腈(ACN),丙二醇,乙酸乙酯,苯甲醇,2-吡咯烷酮,苯甲酸苄酯,或它们的任何组合。

[0110] “药物组合物”指的是含有与可药用赋形剂配制在一起的本发明化合物,并在政府管理机构的批准下作为治疗哺乳动物疾病的治疗方案的一部分制造或销售的组合物。含 DMSO 的赋形剂被特别排除在外。药物组合物可以配制成例如用于以单位剂型(例如片剂、胶囊、胶囊形片剂、软胶囊或糖浆剂)口服给药;用于局部给药(例如作为霜剂、凝胶剂、洗剂或软膏剂);用于静脉内给药(例如作为无栓塞颗粒的无菌溶液以及适合静脉内使用的溶剂体系);或本文描述的任何其它制剂。

[0111] “立体异构体”指的是化合物的非对映体、对映体或差向异构体。化合物中的手性中心可以有 S 构型或 R 构型。对映体也可以用它们使偏振光旋转的方向来描述(即, (+) 或 (-))。化合物的非对映体包括其中一些(但非全部)手性中心具有相反构型的立体异构体,以及其中取代基在空间取向不同的那些化合物(例如反式与顺式)。

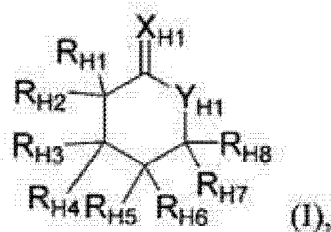
[0112] 在基团被取代的情形,该基团可以被 1、2、3、4、5 或 6 个取代基取代。任选的取代基包括,但不限于: C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基,环烷基,环烯基,杂环基,芳基,杂芳基,卤素;叠氮基($-N_3$),硝基($-NO_2$),氰基($-CN$),酰氧基($-OC(=O)R'$),酰基($-C(=O)R'$),烷氧基($-OR'$),酰氨基($-NR'C(=O)R'$ 或 $-C(=O)NRR'$),氨基($-NRR'$),羧酸($-CO_2H$),羧酸酯($-CO_2R'$),氨甲酰($-OC(=O)NR'R'$ 或 $-NRC(=O)OR'$),羟基($-OH$),异氰基($-NC$),磺酸酯($-S(=O)_2OR$),磺酰胺($-S(=O)_2NRR'$ 或 $-NRS(=O)_2R'$),或磺酰基($-S(=O)_2R$),其中各个 R 或 R' 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基。被取代的基团可以有例如 1、2、3、4、5、6、7、8 或 9 个取代基。在一些实施方案中,基团中的每个 H 均可被取代基取代(例如全卤烷基,如 $-CF_3$ 或 $-CF_2CF_3$,或者全卤芳基,如 $-C_6F_5$)。在其它实施方案中,取代基本身可以通过用另一取代基(例如本文描述的取代基)顶替所述取代基的氢而被进一步取代。取代基可以进一步被 1、2、3、4、5 或 6 个文中定义的取代基取代。例如,低级 C_{1-6} 烷基或芳基取代基(例如杂芳基、苯基或萘基)可以进一步被 1、2、3、4、5 或 6 个如本文所述的取代基取代。

[0113] 发明详述

我们发现了一系列抑制肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 诱发的坏死性凋亡的杂环衍生物。本发明的杂环化合物包括,例如,式(I)-(VIII)化合物或其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,它们显示出抑制 TNF- α 在人类 Jurkat T 细胞 FADD 缺失型变体中诱发的坏死性凋亡。其它有用的 necrostatins (坏死性凋亡抑制剂) 包括化合物(1)-(45)。本发明化合物能根据本领域已知的方法或以下实施例中提供的方法合成。还描述了包含本发明化合物的药物组合物。本发明还展示了以本发明化合物和组合物为特色的试剂盒和治疗方法。

[0114] 式(I) 化合物

一些本发明化合物可以用式(I) 描述:



或是其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,其中

X_{H1} 和 X_{H2} 各自独立地选自 O、S 或 NR_{H9} ;

Y_{H1} 独立地选自 O、S 或 NR_{H10} ;

R_{H1} 、 R_{H2} 、 R_{H3} 、 R_{H4} 、 R_{H5} 、 R_{H6} 、 R_{H7} 和 R_{H8} 独立地选自 H、卤素、氰基、硝基、叠氮基、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{2-6} 烯基、任选取代的 C_{2-6} 炔基、任选取代的 C_{3-10} 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基、任选取代的杂芳基、 $-C(=O)R_{H12}$, $-C(=O)OR_{H12}$, $-C(=O)NR_{H12}R_{H13}$, $-C(=S)R_{H12}$, $-C(=S)NR_{H12}R_{H13}$, $-C(=NR_{H14})R_{H12}$, $-C(=NR_{H14})NR_{H12}R_{H13}$, 或 $-[Z_{H1}-(CR_{H15}R_{H16})_n-C(=X_{H2})]_o-Z_{H2}-R_{H17}$, 或者 R_{H1} 和 R_{H3} , 或 R_{H5} 和 R_{H7} , 合并形成一个碳-碳双键;

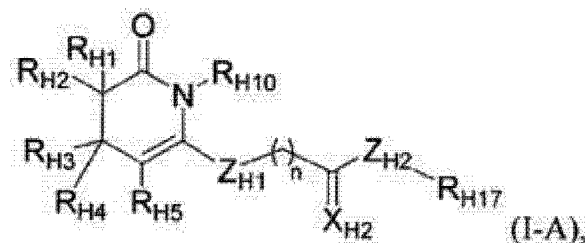
Z_{H1} 和 Z_{H2} 各自独立地选自单键、O、S 或 NR_{H11} ;

R_{H9} 、 R_{H10} 、 R_{H11} 、 R_{H12} 、 R_{H13} 、 R_{H14} 、 R_{H15} 、 R_{H16} 和 R_{H17} 各自独立地选自 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的芳基, 任选取代的杂环基, 或任选取代的杂芳基;

n 是 0 至 6 的整数; 和

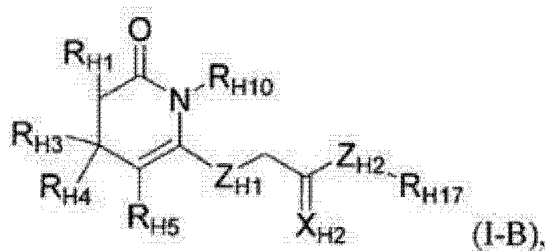
o 是 0 或 1。

[0115] 本发明的某些化合物可以用式(I-A) 或式(I-B) 描述, 或是其任何可药用的盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体:



其中

R_{H1} 、 R_{H2} 、 R_{H3} 、 R_{H4} 、 R_{H5} 、 R_{H10} 、 R_{H17} 、 X_{H2} 、 Z_{H1} 、 Z_{H2} 和 n 与式(I) 的定义相同。



[0116] 其中

R_{H1} 和 R_{H3} 各自独立地选自 H, 卤素, 氰基, 硝基, 叠氮基, 任选取代的 C₁₋₆ 烷基, 任选取代的 C₃₋₁₀ 环烷基, 任选取代的芳基, 任选取代的杂环基, 任选取代的杂芳基, -C(=O)R_{H12}, -C(=O)OR_{H12}, 或 -C(=O)NR_{H12}R_{H13}, 或者 R_{H1} 和 R_{H3} 合并形成一个碳-碳双键;

R_{H4} 和 R_{H17} 各自独立地选自任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

R_{H5} 选自 H, CN, -C(=O)OR_{H12} 或 -C(=O)NR_{H12}R_{H13};

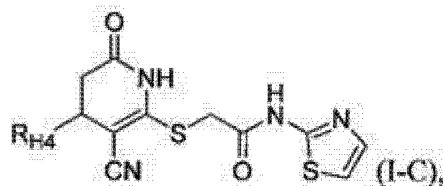
R_{H10}, R_{H11}, R_{H12} 和 R_{H13} 各自选自 H, 任选取代的 C₁₋₆ 烷基, 任选取代的 C₃₋₁₀ 环烷基, 任选取代的芳基, 任选取代的杂环基, 或任选取代的杂芳基;

Z_{H1} 选自单键或 S;

Z_{H2} 选自单键或 NR_{H11}; 和

X_{H2} 是 O 或 S。

[0117] 在式(I)的一些实施方案中, 化合物具有下式结构:

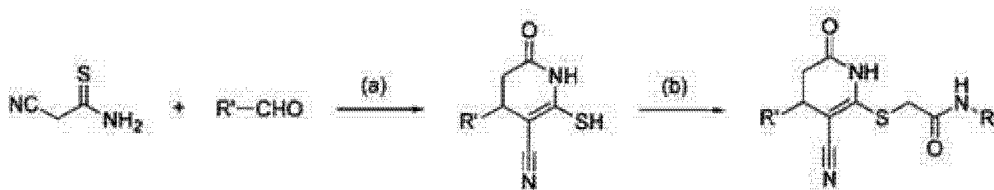


其中 R_{H4} 与式(I-A)或(I-B)的定义相同。

[0118] 在式(I)的一些实施方案中, 当 R_{H1} 是 H, R_{H2} 是 H 或 CO₂Me, R_{H3} 是 H, R_{H4} 是未取代的苯基或被选自甲氧基、乙氧基、甲基、异丙基、氯或氟的 1,2 或 3 个取代基取代的苯基, R_{H5} 是 CN, R_{H6} 和 R_{H8} 是 H, R_{H10} 是 H, X_{H1} 是 O, Y_{H1} 是 NH, 和 R_{H7} 是 -[S-(CH₂)-C(=O)]_n-Z_{H2}-R₁₇ 时, Z_{H2}-R₁₇ 不是 OCH₃ 或 NH-R₁₇, 其中 R₁₇ 是 H、未取代的 2-噻唑基、未取代的苯基、4-甲氧基苯基、4-氟苯基或 2,4,6-三甲基苯基。

[0119] 式(I)、(I-A)、(I-B) 和 (I-C) 化合物可以按照本领域已知的方法制备。在方案 1 中示出了一种可以使用的方法实例, 它是以 Russian Chemical Bulletin, 48(12): 2308-2311 (1999) 和 Chemistry of Heterocyclic Compounds, 38(10): 1269-1275 (2002) 中披露的方案为基础。在方案 1 中, R' 和 R'' 可以是例如任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。通过改变与醛缩合的硫代酰胺起始物, 可以得到其它样式的取代基。

[0120] 方案 1



a) Meldrum 酸, N- 甲基吗啉, EtOH, 室温, 12 小时 ;

b) 2- 氯 -N-R' ' - 乙酰胺, EtOH, H₂O, 回流, 2 分钟。

[0121] 式(I)化合物(例如(I-A)、(I-B)或(I-C))或其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,也可以如本文中所述地被使用(例如,用在药物组合物中,作为坏死性凋亡的抑制剂,用在治疗方法中,以及在试剂盒中)。可用于本发明方法、组合物和试剂盒的化合物实例包括但不限于表1中列出的那些。其它的式I化合物示于表2中。在一些实施方案中,式(I)、(I-A)、(I-B)或(I-C)不包括化合物(1)-(12)中的任何一种。

表I

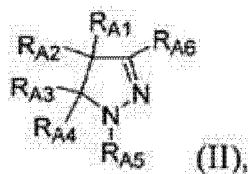
化合物	结构
(1)	
(2)	
(3)	
(4)	
(5)	
(6)	
(7)	

表2

(8)	
(9)	
(10)	
(11)	
(12)	

[0122] 式(II)化合物

本发明的精选化合物可以用式(II)描述,或是其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体:



其中

R_{A1} 、 R_{A2} 、 R_{A3} 、 R_{A4} 、 R_{A5} 和 R_{A6} 各自独立地选自任选取代的 C_{1-6} 烷基,任选取代的 C_{2-6} 烯基,任选取代的 C_{2-6} 炔基,任选取代的 C_{3-10} 环烷基,任选取代的杂环基,任选取代的芳基,任选取代的杂芳基,或结构为 $-X_{A1}-G_{A1}-X_{A2}-C(=Y_{A1})-G_{A2}-X_{A3}-R_{A7}$ 的基团,或者 R_{A1} 和 R_{A4} 合并形成碳-碳双键;

X_{A1} 、 X_{A2} 和 X_{A3} 各自独立地不存在,或选自 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR_{A8}-$;

G_{A1} 不存在或是 $-(CR_{A9}R_{A10})_m-$;

G_{A2} 不存在或是 $-(CR_{A11}R_{A12})_n-$;

Y_{A1} 是 O、S 或 NR_{A13} ;

R_{A8} 和 R_{A13} 各自独立地选自 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 任选取代的杂芳基, $-COR_{A14}$ 、 $-CO_2R_{A14}$ 或 $-CONR_{A14}R_{A15}$;

R_{A9} 、 R_{A10} 、 R_{A11} 和 R_{A12} 各自独立地选自 H, 卤素, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{2-6} 烯基, 任选取代的 C_{2-6} 炔基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基;

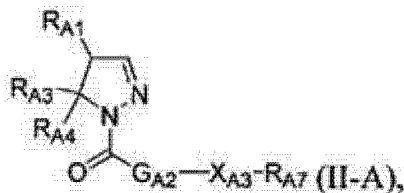
R_{A7} 、 R_{A14} 和 R_{A15} 各自独立地选自 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 任选取代的杂芳基;

m 和 n 各自独立地是 1、2 或 3。

[0123] 在式(II)的一些实施方案中, 当 R_{A1} 和 R_{A4} 合并形成碳-碳双键, R_{A2} 是 H, R_{A3} 是 CH_3 , R_{A6} 是 CO_2H 时, R_{A5} 不是 CH_2 (2-氯苯基)。

[0124] 在式(II)的一些实施方案中, 当 R_{A1} 和 R_{A4} 合并形成碳-碳双键, R_{A2} 是 H, R_{A6} 是 CH_3 或叔丁基, 且 R_{A3} 是 $NHC(=O)NHR_{A7}$ 时, R_{A7} 不是氯苯基或二氯苯基。

[0125] 式(II)的某些化合物可以进一步用式(II-A)或式(II-B)描述, 或是其任何可药用盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体:



其中

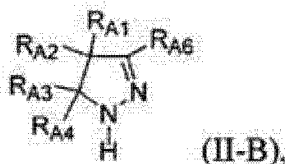
R_{A1} 、 R_{A3} 、 R_{A4} 和 R_{A7} 各自独立地选自 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基, 或者 R_{A1} 和 R_{A4} 合并形成碳-碳双键;

G_{A2} 不存在或是 $-(CR_{A11}R_{A12})_n-$;

X_{A3} 不存在或是 O、S 或 NR_{A8} ;

R_{A11} 、 R_{A12} 和 R_{A8} 各自独立地选自 H 或任选取代的 C_{1-6} 烷基; 和

n 是 1 或 2;



其中

R_{A5} 是 H;

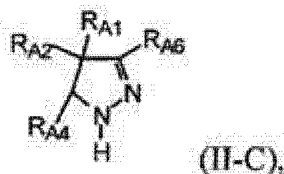
R_{A1} 、 R_{A2} 、 R_{A3} 、 R_{A4} 和 R_{A6} 各自独立地选自 H, 任选取代的芳基, 任选取代的杂芳基, $-C(=O)-X_{A3}-R_{A7}$, 或者 R_{A1} 和 R_{A4} 合并形成碳-碳双键;

各 R_{A7} 独立地选自 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基; 和

各 X_{A3} 独立地不存在,或是 $-O-$ 或 $-NR_{A8}-$ 。

[0126] 在式(II)的一些实施方案中(例如(II-A)和(II-B)),当 R_{A1} 和 R_{A4} 中之一是 H,而另一个选自 H 或 CO_2Et ,并且 R_{A3} 是未取代的苯基时, $G_{A2}-X_{A3}-R_{A7}$ 不是 NHC_6H_5 、 $NH(p-C_6H_4F)$ 、 $NH(p-C_6H_4OH)$ 、 $NH(p-C_6H_4OMe)$ 、 $NH(3-OH-4-Cl-C_6H_4)$ 、 $-CH_2(0-p-C_6H_4Me)$ 、 $-CH_2(4-乙基哌嗪基)$ 、 $-CH_2S(2-苯基四唑基)$ 、 $-CH_2S(4-氯苯基)$ 、 $-CH_2S(2-苯并噻唑基)$ 、 $-CH_2S(2-(N-甲基咪唑基))$ 、 $-CH_2S(4,6-二甲基喹啉基)$ 、金刚烷基或任选取代的环氧乙烷基。

[0127] 其它的式(II)化合物包括式(II-C)化合物:



其中

R_{A1} , R_{A2} , R_{A4} , 和 R_{A6} 各自独立地选自 H、 $-C(=O)-X_{A3}-R_{A7}$, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{2-6} 烯基, 任选取代的 C_{2-6} 炔基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基, 或者 R_{A1} 和 R_{A4} 合并形成一个碳-碳双键。

[0128] 各 X_{A3} 独立地不存在,或是 $-O-$ 或 $-NR_{A8}-$;

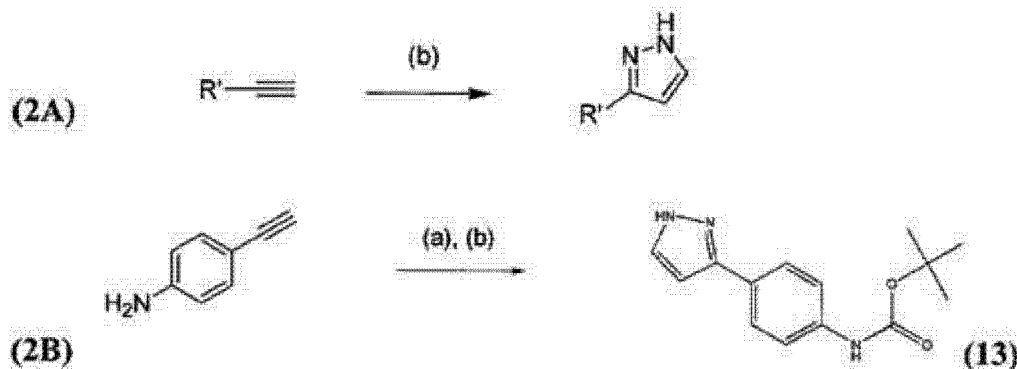
各 R_{A8} 独立地选自 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 任选取代的杂芳基, $-COR_{A14}$ 、 $-CO_2R_{A14}$, 或 $-CONR_{A14}R_{A15}$; 和

R_{A7} 、 R_{A14} 和 R_{A15} 各自独立地选自 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 任选取代的杂芳基。

[0129] 在式(II-C)的一些实施方案中, 其中当 R_{A1} 和 R_{A4} 合并形成碳-碳双键和 R_{A2} 是 H 时, R_{A6} 不是 4-氯苯基、4-甲氧基苯基或 4-($NHCO_2^tBu$) 苯基。在其它实施方案中, 当 R_{A1} 是 H, R_{A4} 是 H 或 CO_2Et , R_{A2} 是未取代的苯基时, 则 R_{A6} 不是 $-C(=O)-(未取代的苯基)$ 或 $-C(=O)-(4-甲基苯基)$ 。在另外的实施方案中, 当 R_{A1} 是 H, R_{A4} 是 $-C(=O)-(未取代的苯基)$ 、 R_{A2} 是 4-氯苯基时, R_{A6} 不是 CO_2Et 。

[0130] 式(II)化合物(例如, (II-A) - (II-C)) 可以按照本领域已知的方法制备。合成方法的实例示于方案 2-5 中。

[0131] 方案 2



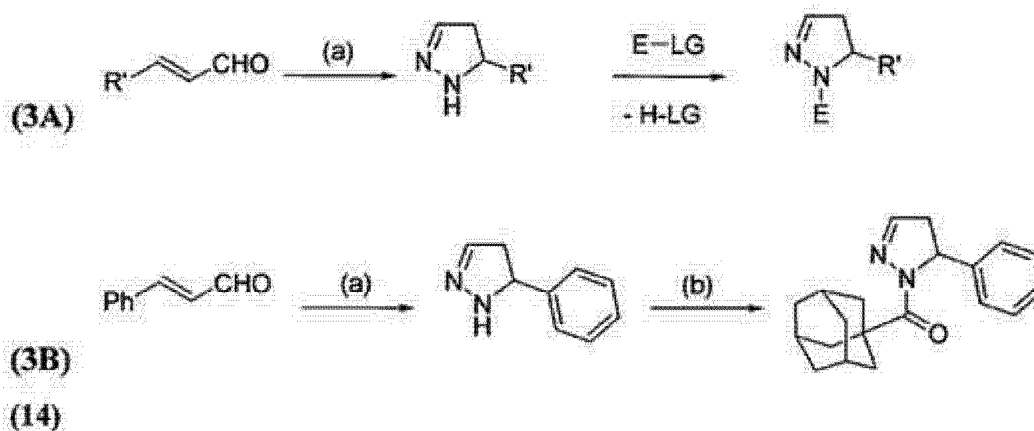
a) Boc_2O , THF, 3 小时, 回流;

b) 三甲基甲硅烷基重氮甲烷, DMF, $100^\circ C$, 60 小时。

[0132] 方案 2A 展示一种能用来制备式(II)吡唑化合物的方法。末端炔能与三甲基甲硅

烷基重氮甲烷(TMS-重氮甲烷)反应得到式(II)化合物,其中 R_{A1} 和 R_{A4} 合并形成碳-碳双键,而 R' 可以是例如任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。方案 2B 展示了方案 2A 中的方法制备化合物(13),其中苯胺的 $-NH_2$ 基团在与 TMS-重氮甲烷反应之前先被保护。

[0133] 方案 3

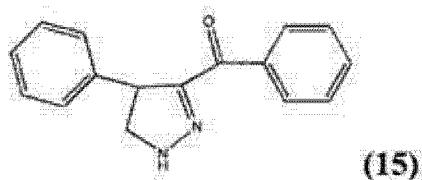


a) N_2H_4 , EtOH;

b) 1-金刚烷碳酰氯, 加热, 5 分钟。

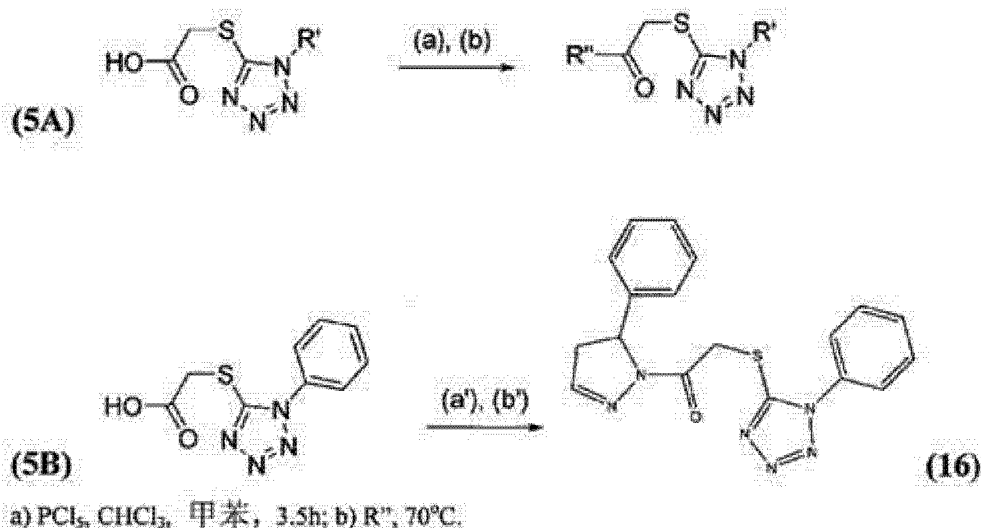
[0134] 方案 3A 描述了可用来按照 J. Chem. Soc. 4686-90 (1952) 和 J. Med. Chem. 2127-2137 (2006) 中所述方法合成式(II)的吡唑啉化合物的另一方法。例如, 取代的丙烯醛(例如, R' 可以是任选取代的芳基或任选取代的杂芳基)可以用肼的乙醇溶液处理(步骤(a)), 得到吡唑啉中间体。该吡唑啉随后可用带有合适离去基团的亲电子化合物(例如烷基卤化物、酰氯或酸酐)和任选加入的化学促进剂处理, 得到 N-取代的吡唑啉。方案 3B 展示了能用来制备化合物(14)的方法, 其中在所示的步骤(b)中可以使用酰氯。

[0135] 方案 4



方案 4 展示了化合物(15), 它可以按照 J. Am. Chem. Soc., 1943 年第 165 页所述的步骤制备。此方法也可用来制备式(II)的其它吡唑啉化合物, 其中 R_{A6} 是 $-C(=O)-R_{A7}$, R_{A2} 和 R_{A7} 独立地是任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

[0136] 方案 5



方案 5A 描述了可以利用 WO 2005 115147 和 J. Med. Chem., 4686-90 (1952) 中所述方法制备式 (II) 的四唑化合物的一种方法。例如, 可以将包含羧酸基团的四唑化合物活化 (例如像步骤 (a) 中用 PCl_5 处理), 随后像步骤 (b) 中一样用亲核体 R'' 处理。方案 5B 展示了 5-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑可以在步骤 (b') 中作为亲核体使用, 以得到化合物 (1b)。

[0137] 式 (II) 化合物 (例如 (II-A) 和 (II-B) 和化合物 (13) 或其任何可药用盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体, 也可以如本文中所述地使用 (例如, 用在药物组合物中, 作为坏死性凋亡的抑制剂, 用在治疗方法中, 和在试剂盒中)。可用于本发明的方法, 组合物和试剂盒中的其它示例性化合物包括但不限于表 3 中列出的那些。其它的式 (II) 化合物列在表 4。在一些实施方案中, 式 (II)、(II-A) 和 (II-B) 不包括任何化合物 (13) - (26)。

表3

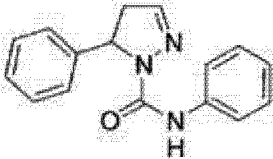
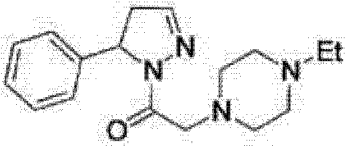
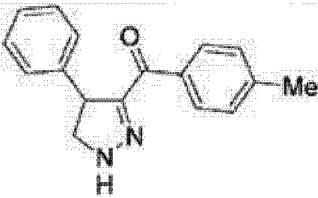
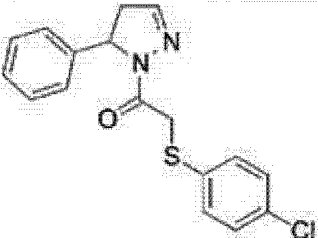
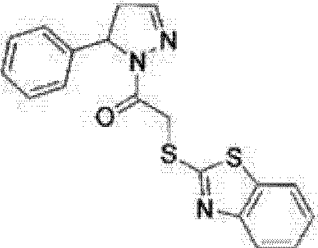
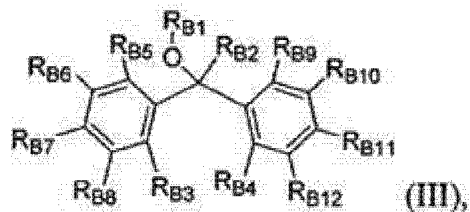
化合物	结构
(17)	
(18)	
(19)	
(20)	
(21)	

表4

化合物	结构
(22)	
(23)	
(24)	
(25)	
(26)	

[0138] 式(III)化合物

本发明的精选化合物可以用式(III)描述,或是其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体:



其中

R_{B1} 选自 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, $-C(=O)R_{B18}$, $-C(=O)OR_{B18}$, 或 $-C(=O)NR_{B18}R_{B19}$;

R_{B2} 选自 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{2-6} 烯基, 或任选取代的 C_{2-6} 炔基;

R_{B3} 和 R_{B4} 各自独立地选自 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 或者 R_{B3} 和 R_{B4} 合并形成具有结

构 $-(CH_2)_n-(CR_{B13}=CR_{B14})_o-(CH_2)_p-$ 的桥接基团；

各 n 、 o 和 p 独立地是 0 或 1；

R_{B5} 、 R_{B6} 、 R_{B7} 、 R_{B8} 、 R_{B9} 、 R_{B10} 、 R_{B11} 和 R_{B12} 各自独立地选自氢，卤素，

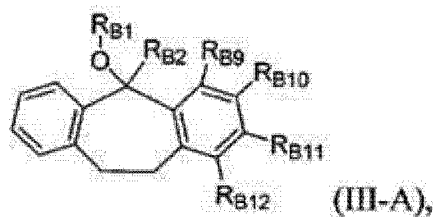
$-CN$ ， $-NO_2$ ， $-N_3$ ， $-R_{B13}$ ， $-OR_{B13}$ ， $-SR_{B13}$ ，
 $-NR_{B13}R_{B14}$ ， $-C(=O)R_{B15}$ ， $-C(=O)OR_{B15}$ ， $-C(=O)NR_{B15}R_{B16}$ ， $-OC(=O)R_{B15}$ ，
 $-OC(=O)OR_{B15}$ ， $-OC(=O)NR_{B15}R_{B16}$ ， $-NR_{B15}C(=O)R_{B15}$ ， $-NR_{B15}C(=O)OR_{B16}$ ，
 $-NR_{B15}C(=O)NR_{B16}R_{B17}$ ， $-C(=S)R_{B15}$ ， $-C(=S)NR_{B15}R_{B16}$ ， $-NR_{B15}C(=S)R_{B16}$ ，
 $-NR_{B15}C(=S)NR_{B16}R_{B17}$ ， $-C(=NR_{B13})NR_{B15}R_{B16}$ ， $-NR_{B15}C(=NR_{B13})R_{B16}$ ，
 $-NR_{B15}C(=NR_{B13})NR_{B16}R_{B17}$ ；

R_{B13} 和 R_{B14} 各自独立地选自 H，任选取代的 C_{1-6} 烷基，任选取代的 C_{3-10} 环烷基，任选取代的芳基，任选取代的杂芳基， $-C(=O)R_{B18}$ ， $-C(=O)OR_{B18}$ ，或 $-C(=O)NR_{B18}R_{B19}$ ；

R_{B15} 、 R_{B16} 、 R_{B17} 、 R_{B18} 和 R_{B19} 各自独立地选自 H，任选取代的 C_{1-6} 烷基，任选取代的 C_{3-10} 环烷基，任选取代的芳基，或任选取代的杂芳基；并且

当 n 、 o 和 p 均为 0 时， R_{B3} 和 R_{B4} 合并形成一个单键。

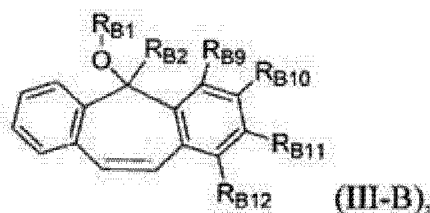
[0139] 式(III)的精选化合物还可以用式(III-A)描述，或是其任何可药用盐或溶剂化物，或其任何立体异构体：



其中 R_{B1} 如式(III)中所述， R_{B2} 是乙基、乙烯基或乙炔基，并且 R_{B9} 、 R_{B10} 、 R_{B11} 和 R_{B12} 各自独立地选自 H 和卤素。

[0140] 在一些实施方案中， R_{B1} 是 H。

[0141] 另外的式(III)化合物用式(III-B)描述，或是其任何可药用盐或溶剂化物，或其任何立体异构体：



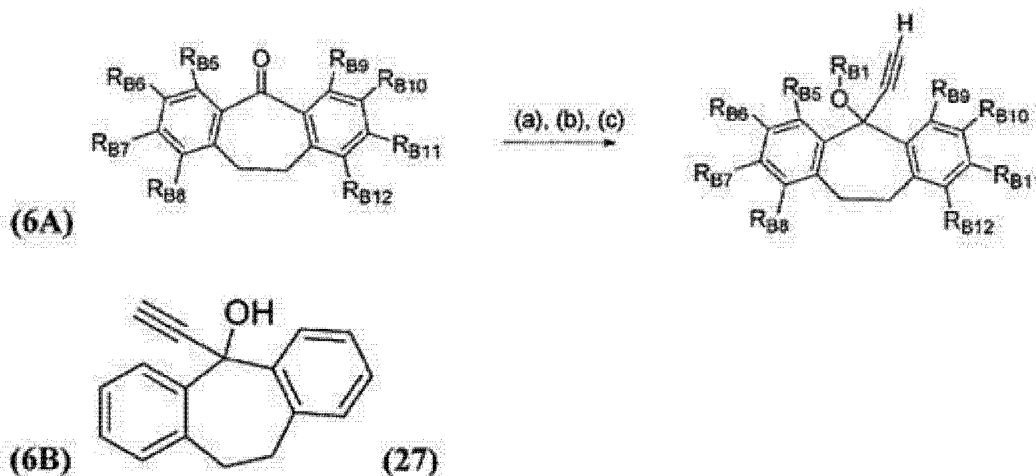
其中 R_{B1} 如式(III)中所述， R_{B2} 是乙基、乙烯基或乙炔基， R_{B9} 、 R_{B10} 、 R_{B11} 和 R_{B12} 各自独立地选自 H 和卤素。

[0142] 在一些实施方案中， R_{B1} 是 H。

[0143] 在式(III)的一些实施方案中，当 R_{B5} 、 R_{B6} 、 R_{B7} 、 R_{B8} 、 R_{B9} 、 R_{B10} 、 R_{B11} 和 R_{B12} 均为 H， R_{B2} 是乙基、乙烯基、乙炔基、丙炔基、2-卤代乙炔基、 $-(C \equiv CC(-OH)(CH_3)_2)$ 时，以及当 R_{B3} 和 R_{B4} 均为 H 或者合起来形成一个键、 $-CH_2CH_2-$ 或 $-CH=CH-$ 时， R_{B1} 不是 H 或 CH_3 。在式(III)的其它实施方案中，当 R_{B5} 、 R_{B6} 、 R_{B7} 、 R_{B8} 、 R_{B10} 和 R_{B11} 均为 H， R_{B9} 或 R_{B12} 中至少一个是氟， R_{B2} 是

乙炔基时,以及当 R_{B3} 和 R_{B4} 合并形成 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 时, R_{B1} 不是 H。在式(III)的又一些其它实施方案中,当 R_{B6} 、 R_{B7} 、 R_{B8} 、 R_{B10} 和 R_{B11} 是 H,并且 R_{B6} 、 R_{B8} 、 R_{B10} 和 R_{B12} 中的一个或二个是卤素、硝基或甲基时, R_{B1} 不是 H。

[0144] 方案 6



- (a) 正丁基锂 / 三甲基甲硅烷基乙炔, THF, 0°C ; THF, 室温然后回流 ;
- (b) 用 H^+ 或亲电子体 $R_{B1}-\text{X}$ 猝灭反应 ;
- (c) 0.1M NaOH, MeOH, 室温, 6 小时。

[0145] 方案 6A 描绘了一种能够制备式(III)化合物的方法。一种酮衍生物用阴离子的碳亲核体(例如步骤(a)中形成的三甲基甲硅烷基炔化物)处理。形成的烷氧基化合物可以用质子性猝灭剂或加入亲电子试剂来捕捉。最后,使用碱性条件将三甲基甲硅烷基基团去保护。如果需要,炔基可进一步被处理(例如,置于氢化条件下以得到相应的烯或烷基,或在交叉偶合反应中用金属催化剂和有机亲电子体处理)。方案 6B 展示了用这些条件可以制备的化合物(27)。

[0146] 式(III)化合物(例如,(III-A)和(III-B)和化合物(27)),或其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,也可以按本文中所述的地使用(例如,用在药物组合物中,作为坏死性凋亡的抑制剂,用在治疗方法中,及在试剂盒中)。可用于本发明的方法、组合物和试剂盒中的其它示例化合物包括但不限于表 5 中列出的化合物。其它的式(III)化合物包括表 6 中所示的化合物(35) – (36), (39) – (40) 和 (42) – (47)。在一些实施方案中,式(III)不包括化合物(27) – (33)、(35-36)、(39-40) 或 (42) – (47) 中的任何一个。

表5

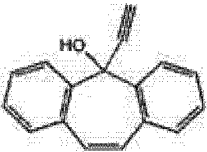
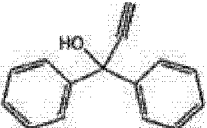
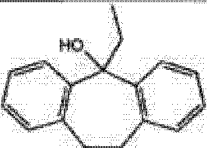
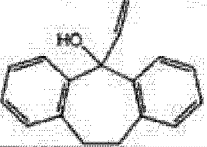
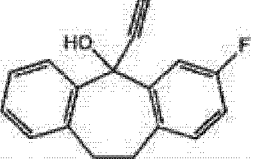
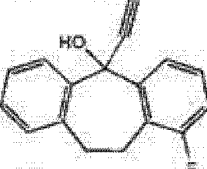
化合物	结构
(28)	
(29)	
(30)	
(31)	
(32)	
(33)	

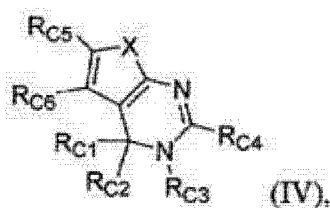
表6

化合物	结构
(34)	
(35)	
(36)	
(37)	
(38)	
(39)	
(40)	
(41)	
(42)	
(43)	

化合物	结构
(44)	
(45)	
(46)	
(47)	

[0147] 式(IV)化合物

还有一些化合物可以用式(IV)描述,或是其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体:



其中

R_{C1} 、 R_{C2} 和 R_{C3} 各自独立地选自 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, $-Y-R_{C7}$, 或者 R_{C1} 和 R_{C2} 合并形成 $(=O)$ 或 $(=S)$ 基团, 或者 R_{C1} 和 R_{C3} 合并形成一个碳-氮双键;

R_{C4} 选自 H, 卤素, $-CN$, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 任选取代的杂芳基, 或 $-C(=O)ZR_{C8}$ 。

[0148] R_{C5} 和 R_{C6} 各自独立地选自 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 或者 R_{C1} 和 R_{C2} 合并形成一个任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基;

R_{C7} 、 R_{C8} 、 R_{C9} 、 R_{C10} 、 R_{C11} 和 R_{C12} 各自独立地选自 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基;

X 是 $-CR_{C11}=CR_{C12}-$, O, S, 或 NR_{C9} ;

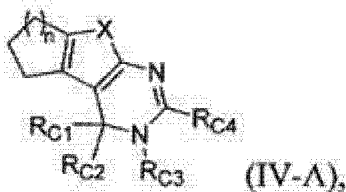
Y 独立地是单键, $(CR_{C8}R_{C9})_n$, O, S, 或 NR_{C10} ;

Z 是单键, O, S, 或 NR_{C10} 。

[0149] 在式(IV)的一些实施方案中, 当 X 是 S, R_{C1} 和 R_{C2} 合并形成 $(=O)$ 基团, R_{C4} 是 H, 和 R_{C5} 与 R_{C6} 合并形成未取代的环戊基时, R_{C3} 不是 $-CH_2-R_{C7}$, 其中 R_{C7} 是未取代的苯基、未取代的萘基、未取代的 8-喹啉基、未取代的 2-氧喹啉基, 或有选自 F、OMe、Me、CN 或 Cl 的 1 或 2 个

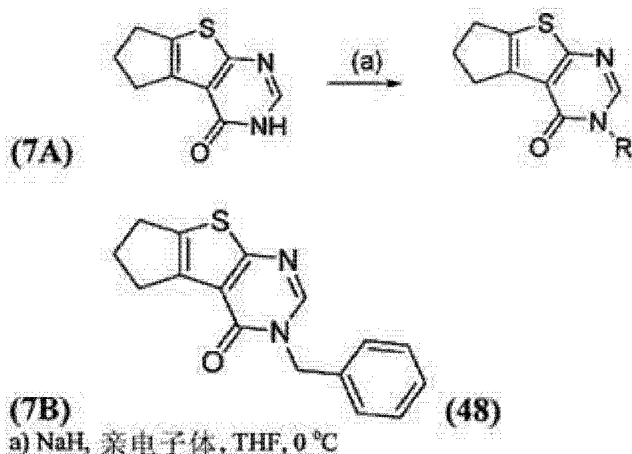
取代基的苯基。在式(IV)的其它实施方案中,当X是S, R_{C1} 和 R_{C2} 合并形成(=O)基团, R_{C4} 是H,且 R_{C5} 和 R_{C6} 均为Me时,则 R_{C3} 不是 $-CH_2-R_{C7}$,其中 R_{C7} 是未取代的苯基。在式(IV)的其它实施方案中,当X是 $CH=CH$, R_{C1} 和 R_{C2} 合并形成(=O)基团, R_{C4} 、 R_{C5} 和 R_{C6} 是H时, R_{C3} 不是 $-CH_2(4\text{-卤代苯基})$ 。

[0150] 式(IV)的精选化合物还可以用式(IV-A)描述



或是其任何可药用盐或溶剂化物,或任何立体异构体,其中X、 R_{C1} 、 R_{C2} 、 R_{C3} 和 R_{C4} 与式(IV)的定义相同,n是0至3的整数。

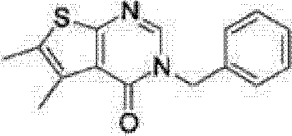
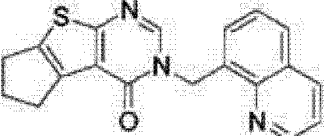
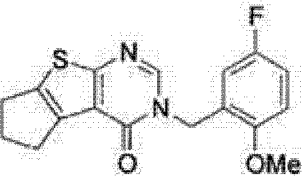
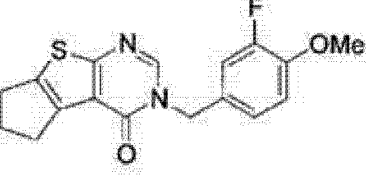
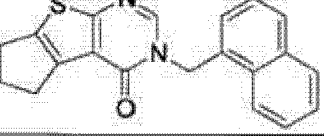
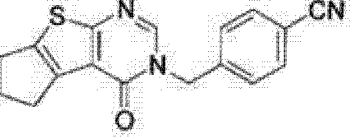
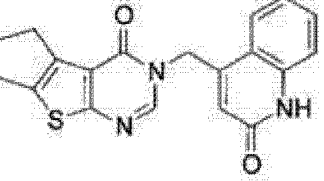
[0151] 方案7

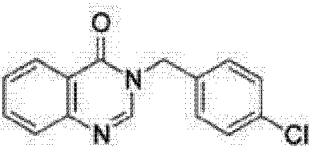
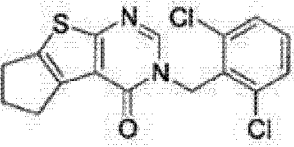


方案7A描述了一种能够制备式(IV)化合物(例如式(IV-A)化合物)的方法。用碱(例如NaH)将一种杂环衍生物去质子化,然后用亲电子体(例如烷基卤化物(如苄基溴)、酰氯或酸酐)处理,得到式(IV)化合物,例如方案7B中示出的化合物(48)。

[0152] 式(IV)化合物(例如(IV-A)和化合物(48)),或其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,也可以如本文所述地被使用(例如,用在药物组合物中,作为坏死性凋亡的抑制剂,用于治疗方法,和用于试剂盒)。可以在本发明的方法、组合物和试剂盒中使用的其它示例性化合物包括但不限于表7中列出的化合物。在一些实施方案中,式(IV)不包括任何化合物(48)-(57)。

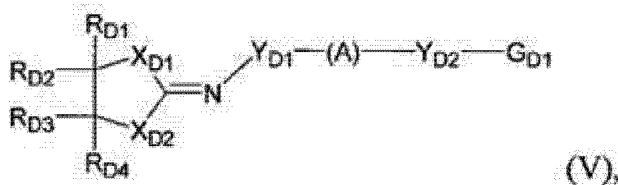
表7

化合物	结构
(49)	
(50)	
(51)	
(52)	
(53)	
(54)	
(55)	

化合物	结构
(56)	
(57)	

[0153] 式(V) 化合物

本发明的其它化合物可以用式(V) 描述



或是其任何可药用盐或溶剂化物,或其立体异构体,其中

X_{D1} 和 X_{D2} 各自独立地选自 O、S、 NR_{D5} 或 $CR_{D6}R_{D7}$;

Y_{D1} 选自共价键, $-C(=O)-$, $-S(=O)-$ 或 $-S(=O)_2-$;

Y_{D2} 选自共价键, $-C(=O)-$, $-OC(=O)-$, $-NR_{D8}C(=O)-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-OS(=O)-$, $-OS(=O)_2-$, $-NR_{D8}S(=O)-$, $-NR_{D8}S(=O)_2-$, 或 $-C(=S)-$;

A 选自任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

G_{D1} 选自 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 任选取代的杂芳基, OR_{D9} 或 $NR_{D9}R_{D10}$;

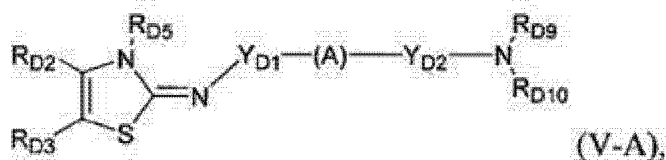
R_{D1} 、 R_{D2} 、 R_{D3} 、 R_{D4} 、 R_{D6} 、 R_{D7} 各自独立地选自 H, 卤素, CN, NC, N_3 , NO_2 , OR_{D11} , SR_{D11} , $NR_{D11}R_{D12}$, $-COR_{D13}$, $-CO_2R_{D13}$, $-CONR_{D13}R_{D14}$, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基, 或者 R_{D1} 和 R_{D4} , 或 R_{D1} 和 R_{D5} , 或 R_{D1} 和 R_{D6} , 或 R_{D3} 和 R_{D5} , 或 R_{D3} 和 R_{D6} , 合并形成一个双键;

R_{D5} , R_{D8} , R_{D9} , R_{D10} , R_{D13} , R_{D14} , R_{D15} 和 R_{D16} 各自独立地选自 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基, 或者 R_{D9} 和 R_{D10} 合并形成一个杂环基;

R_{D11} 和 R_{D12} 各自独立地选自 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 任选取代的杂芳基, $-COR_{D15}$, $-CO_2R_{D15}$, $-CONR_{D15}R_{D16}$, $-S(=O)R_{D15}$, $-S(=O)OR_{D15}$, $-S(=O)NR_{D15}R_{D16}$, $-S(=O)_2R_{D15}$, $-S(=O)_2OR_{D15}$, $-S(=O)_2NR_{D15}R_{D16}$;

其中 Y_{D1} 和 Y_{D2} 均与 A 中的中心碳原子共价结合。

[0154] 还有一些式(V)化合物可用式(V-A)或式(V-B)描述,或是其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体

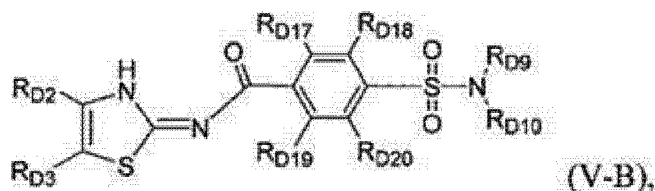


其中, Y_{D1} 和 Y_{D2} 各自独立地选自 $-C(=O)-$ 或 $-S(=O)_2-$;

A 是另有 0、1、2、3 或 4 个取代基的苯基;

R_{D2} 和 R_{D3} 独立地选自 H, 卤素, CN, NC, N_3 , NO_2 , $-COR_{D13}$, $-CO_2R_{D13}$, $-CONR_{D13}R_{D14}$, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基;

R_{D5} 、 R_{D9} 、 R_{D10} 、 R_{D13} 和 R_{D14} 各自独立地选自 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基, 或者 R_{D9} 和 R_{D10} 合并形成一个杂环基;



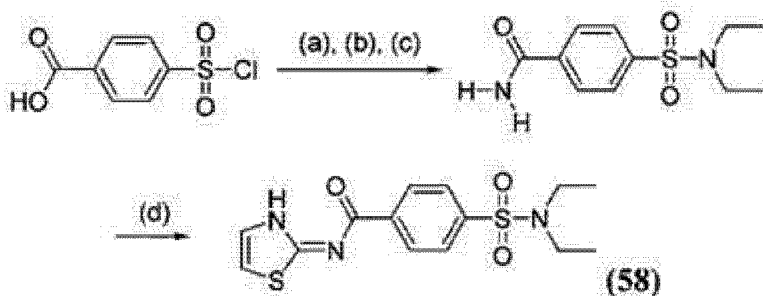
其中

R_{D2} 、 R_{D3} 、 R_{D17} 、 R_{D18} 、 R_{D19} 和 R_{D20} 各自独立地选自 H, 卤素, CN, NC, N_3 , NO_2 , $-COR_{D13}$, $-CO_2R_{D13}$, $-CONR_{D13}R_{D14}$, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基; 和

R_{D9} 和 R_{D10} 各自独立地选自 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 或任选取代的芳基, 或者 R_{D9} 和 R_{D10} 合并形成一个杂环基。

[0155] 在式(V)的一些实施方案中, 当 R_{D1} 和 R_{D4} 合并形成双键, R_{D2} 和 R_{D3} 是 H, X_{D1} 是 NH, X_{D2} 是 S, Y_{D1} 是 $-(C=O)-$, Y_{D2} 是 $-(S=O)-$, G_{D1} 是 $-N(Et)_2$, 并且 A 是没有另外的取代基的苯基时, Y_{D1} 和 Y_{D2} 彼此不处在对位。

[0156] 方案 8



(a) Et_2NH , NaOH, H_2O , 3.5h 然后酸化; (b) H_2SO_4 , MeOH, 回流; (c) NH_3 / MeOH, 室温; (d) 3H-噻唑-2-酮, $TiCl_4$, Et_2O , 己烷, $-30^\circ C$.

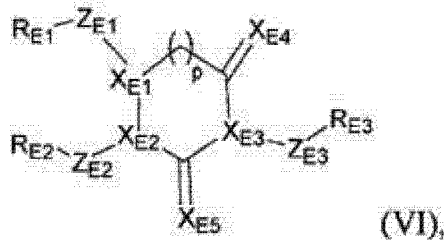
式 V 化合物(例如, 式(V-A) 或(V-B) 化合物) 可以制备如下, 例如, 用亲核试剂接连处理有两个亲电子基团的芳基或杂芳基化合物以得到预期化合物。如方案 8 中所示并采用仿效 Heterocyclic Communications, 12(6): 453-456(2006) 和 Organic Synthesis, Collective Vol.6, 818 页的方法, 将双官能苯衍生物 4- CO_2H 苯磺酰氯用亲核体如二乙胺

处理,得到相应的磺酰胺。然后将此化合物酯化,再用第二种亲核体(例如氨/甲醇溶液)处理。最后,步骤(C)得到的化合物可以与含羰基化合物缩合,得到式(V)化合物,例如化合物(58)。

[0157] 式(V)化合物(例如(V-A)和(V-B)及化合物(34)),或其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,也可以如本文所述地被使用(例如,用在药物组合物中,作为坏死性凋亡的抑制剂,用于治疗方法和用于试剂盒中)。在一些实施方案中,式(V)、(V-A)和(V-B)不包括化合物(58)。

[0158] 式(VI)化合物

另一些本发明化合物可以用式(VI)描述



或是其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,其中

X_{E1} 和 X_{E3} 各自独立地选自 N 或 CR_{E4} ;

X_{E4} 和 X_{E5} 各自独立地选自 O、S 中 NR_{E5} ;

X_{E2} 选自 O、S 或 N;

Z_{E1} 、 Z_{E2} 和 Z_{E3} 各自独立地选自单键, $-(CR_{E6}R_{E7})_n-$, $-C(=O)-$, $-S(=O)-$, 或 $-S(=O)_2-$, 或者 $Z_{E1}-R_{E1}$ 和 $Z_{E2}-R_{E2}$ 合并形成一个双键;

R_{E1} 、 R_{E2} 、 R_{E3} 、 R_{E4} 、 R_{E5} 、 R_{E6} 和 R_{E7} 各自独立地选自 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{2-6} 烯基, 任选取代的 C_{2-6} 炔基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 任选取代的杂芳基;

p 是 0 或 1; 和

n 是 1 至 6 的整数; 并且

当 X_{E2} 是 O 或 S 时, $Z_{E2}-R_{E2}$ 不存在。

[0159] 在一些实施方案中, R_{E1} 、 R_{E2} 、 R_{E3} 、 R_{E4} 、 R_{E5} 、 R_{E6} 和 R_{E7} 各自独立地选自 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 任选取代的杂芳基。

[0160] 在一些实施方案中, R_{E3} 选自取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{2-6} 烯基、任选取代的 C_{2-6} 炔基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。

[0161] 在式(VI)的一些实施方案中, 当 p 是 0, X_{E1} 是 CH, $-Z_{E1}-R_{E1}$ 是 $-CH_2$ (吡啶-3-基), X_{E4} 和 X_{E5} 是 O, 且 $X_{E2}-Z_{E2}-R_{E2}$ 是 NH 时, $X_{E3}-Z_{E3}-R_{E3}$ 不是 $-NCH_2(p-ClC_6H_4)$ 或 $-NCH_2CH_2O(p-FC_6H_4)$ 。

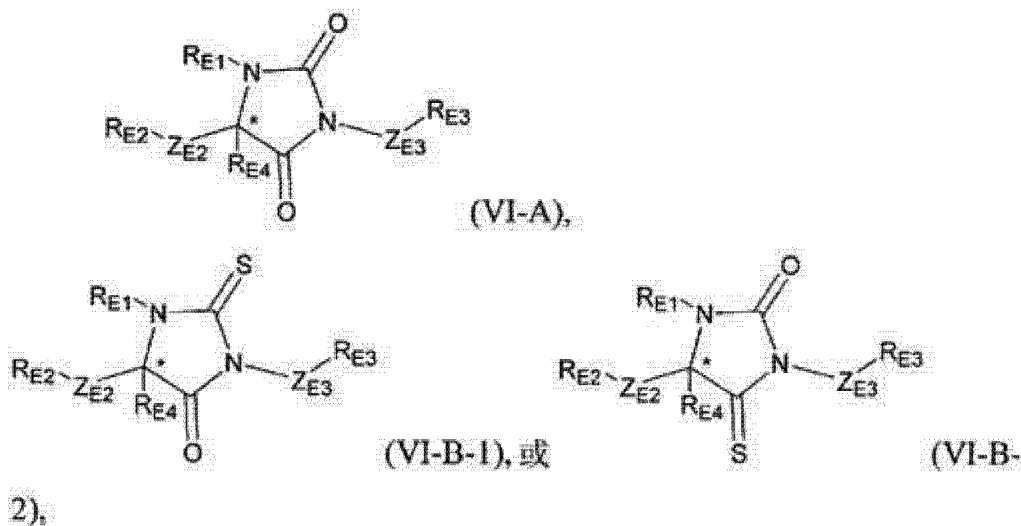
[0162] 在其它实施方案中, 当 $X_{E1}-Z_{E1}-R_{E1}$ 是 NH, $X_{E2}-Z_{E2}$ 是 $CH-CH_2$, R_{E2} 是未取代的 3-吡啶基, p 是 0, X_{E4} 是 S, X_{E5} 是 O, X_{E3} 是 N, 并且 Z_{E3} 是 CH_2 时, R_{E3} 不是 $-CH_2CH_2(4-吗啉)$ 。

[0163] 在另外的其它实施方案中, 当 $X_{E1}-Z_{E1}-R_{E1}$ 是 NH, $X_{E2}-Z_{E2}$ 是 $CH-CH_2$, R_{E2} 是未取代的或取代的 3-吡啶基, p 是 0 或 1, X_{E4} 和 X_{E5} 都是 O 或者 X_{E4} 是 S 而 X_{E5} 是 O, X_{E3} 是 N, 并且 Z_{E3} 是 CH_2 时, R_{E3} 不是 H、未取代的 C_{1-6} 烷基或 $-CH_2CH=CH_2$ 。

[0164] 在本文所述的任何式(VI)化合物(例如, 具有式(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VI-C)或

(VI-D) 结构的任何化合物) 中, R_{E3} 基团可以是未取代的。在一些实施方案中, 取代的 R_{E3} 基团包含 1、2、3、4 或 5 个取代基, 选自例如: C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基、叠氮基 ($-N_3$)、烷氧基 ($-OR'$)、酰氨基 ($-NR' C(=O) R'$ 或 $-C(=O) NRR'$)、氨基 ($-NRR'$)、氨甲酰基 ($-OC(=O) NR' R'$ 或 $-NRC(=O) OR'$)、羟基 ($-OH$) 或异氰基 ($-NC$), 其中 R 或 R' 各自独立地选自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基。在其它实施方案中, 取代的 R_{E3} 基团包含 1、2、3 或 4 个是供电子基团的取代基 (例如羟基, C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷基和氨基)。

[0165] 某些式 (VI) 化合物可以用式 (VI-A) 或式 (VI-B) 描述



或是其任何可药用盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体, 其中

Z_{E2} 和 Z_{E3} 各自独立地选自单键, $-(CR_{E6}R_{E7})_n-$, $-C(=O)-$, 或者 R_{E1} 和 $Z_{E2}-R_{E2}$ 合并形成一个双键;

R_{E1} 、 R_{E2} 、 R_{E3} 和 R_{E4} 各自独立地选自 H , 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{2-6} 烯基, 任选取代的 C_{2-6} 炔基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基;

R_{E6} 和 R_{E7} 各自独立地选自 H 或任选取代的 C_{1-6} 烷基; 和

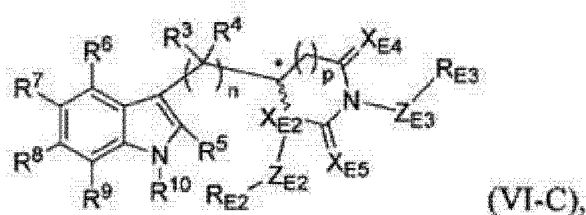
n 是 1 至 6 的整数。

[0166] 在一些实施方案中, R_{E1} 、 R_{E2} 、 R_{E3} 和 R_{E4} 各自独立地选自 H , 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基。

[0167] 在一些实施方案中, R_{E3} 选自取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{2-6} 烯基, 任选取代的 C_{2-6} 炔基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基。

[0168] 在式 (VI-A) 的一些实施方案中, 当 R_{E1} 和 R_{E4} 是 H , Z_{E2} 和 Z_{E3} 均为 CH_2 , 且 R_{E2} 是未取代的 3-吡啶基时, R_{E3} 不是 4-氯苯基。

[0169] 在某些实施方案中, 式 (VI) 化合物用下式描述:



或是其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,其中

X_{E4} 和 X_{E5} 各自独立地是 O 或 S;

X_{E2} 是 O 或 N;

Z_{E2} 和 Z_{E3} 各自独立地选自单键或 $-(CR_{E6}R_{E7})_n-$;

R_{E2} 和 R_{E3} 各自独立地选自 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的 C_{2-6} 烯基, 任选取代的 C_{2-6} 炔基, 任选取代的芳基, 任选取代的杂环基, 或任选取代的杂芳基;

R^3 和 R^4 各自独立地是 H, 卤素, 或任选取代的 C_{1-6} 烷基;

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地选自 H, 卤素, CN, NO_2 , OR^{13} , $NR^{13}R^{14}$, COR^{15} , CO_2R^{15} , 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 或任选取代的芳基;

R^{10} 选自 H, 卤素, CN, NO_2 , OR^{13} , $NR^{13}R^{14}$, COR^{15} , CO_2R^{15} , 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的芳基, 任选取代的烯基, 或任选取代的炔基;

R^{13} 和 R^{14} 各自独立地选自 H, COR^{16} , CO_2R^{16} , 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基; 和

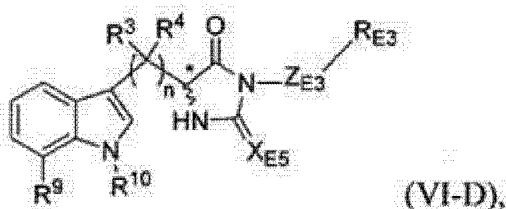
R^{11} 、 R^{12} 、 R^{15} 和 R^{16} 各自独立地选自 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基; 及

n 独立地是 0、1、2、3、4 或 5, p 是 0 或 1。

[0170] 在一些实施方案中, p 是 0。

[0171] 在一些实施方案中, R_{E3} 选自取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的 C_{2-6} 烯基, 任选取代的 C_{2-6} 炔基, 任选取代的芳基, 任选取代的杂环基, 或任选取代的杂芳基。

[0172] 精选的式 (VI-C) 化合物还可以用式 (VI-D) 描述:



或是其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,其中

X_{E5} 是 O 或 S;

$-Z_{E3}-R_{E3}$ 是任选取代的 C_{1-4} 烷芳基;

R^3 、 R^4 和 R^{10} 各自独立地是 H 或任选取代的 C_{1-6} 烷基;

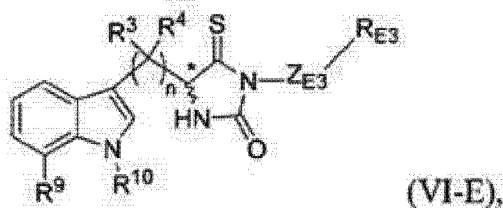
R^9 是 H, 卤素, CN, NO_2 , OR^{13} , $NR^{13}R^{14}$, COR^{15} , CO_2R^{15} , 或任选取代的 C_{1-6} 烷基;

R^{13} 和 R^{14} 各自独立地选自 H, COR^{16} , CO_2R^{16} , 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基;

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{15} 和 R^{16} 各自独立地选自 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基; 和

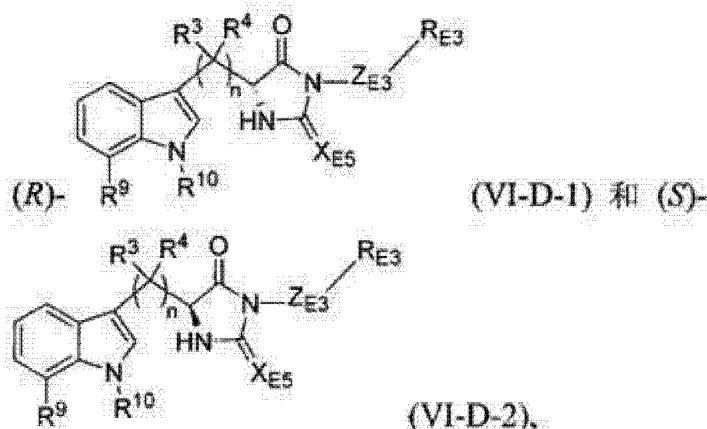
n 是 1 或 2。

[0173] 在一些实施方案中, 化合物具有下式结构:



或其任何可药用盐或溶剂化物,或其立体异构体,其中 n 、 Z_{E3} 、 R_{E3} 、 R^3 、 R^4 、 R^9 和 R^{10} 与式 (IV-D) 的定义相同。

[0174] 在本发明化合物中, G 所连接的 sp^3 杂化的碳原子(例如,在式 (VI-A)、(VI-B-1)、(IV-B-2)、(VI-C)、(VI-D) 或 (VI-E) 的任何一个中用星号标出的手性中心) 能具有 (R) 或 (S) 构型。例如,本发明化合物包括



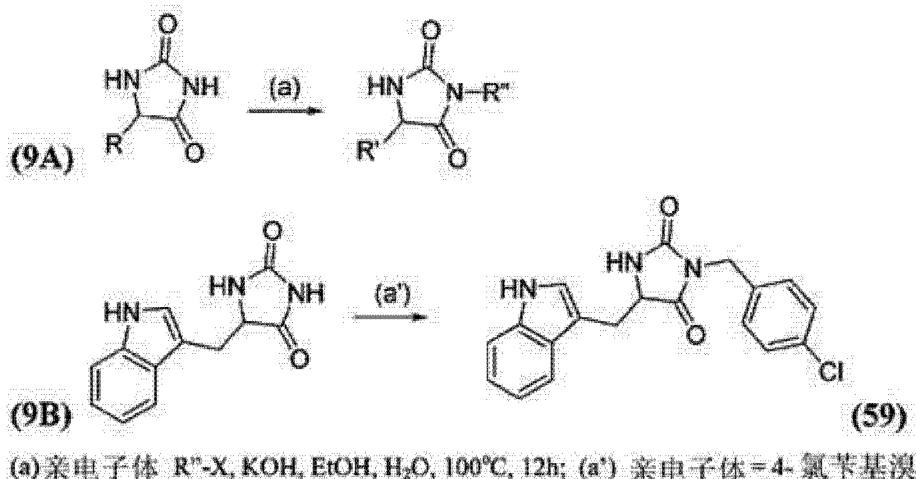
或其任何可药用盐或溶剂化物。

[0175] 在式 (VI-C)、(VI-D) 或 (VI-E) 的任何实施方案中, $n=1$, 并且 R^3 和 R^4 均为 H。在另一实施方案中, R^{10} 是 H 或 CH_3 。在其它实施方案中, R^9 是 H、卤素、任选取代的 C_{1-6} 烷基、OH 或 -O (任选取代的 C_{1-6} 烷基)。

[0176] 在式 (VI-C)、(VI-D) 或 (VI-E) 的任何实施方案中, $-Z_{E3}-R_{E3}$ 均为任选取代的苄基。在一项实施方案中, $-Z_{E3}-R_{E3}$ 是未取代的苄基。在另一实施方案中, $-Z_{E3}-R_{E3}$ 是用 1、2、3、4 或 5 个取代基的苄基。在一些实施方案中, 取代基选自如文中所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基、叠氮基 ($-N_3$)、烷氧基 ($-OR'$)、酰氨基 ($-NR' C(=O) R'$ 或 $-C(=O) NRR'$)、氨基 ($-NRR'$)、氨甲酰基 ($-OC(=O) NR' R'$ 或 $-NRC(=O) OR'$)、羟基 ($-OH$) 和异氰基 ($-NC$)。在另一实施方案中, $-Z_{E3}-R_{E3}$ 是 $CH_2-(p-XC_6H_4)$, 其中 X 是卤素。在一些实施方案中, X 是 F 或 Cl。

[0177] 在本文所述的任何实施方案中, $-Z_{E3}$ 和 R_{E3} 中之一或二者不包含以下取代基: 卤素(例如 F, Cl, Br 或 I), 硝基 ($-NO_2$), 氰基 ($-CN$), 酰氧基 ($-OC(=O) R'$), 酰基 ($-C(=O) R'$), 羧酸 ($-CO_2H$), 羧酸酯 ($-CO_2R'$), 磺酸酯 ($-S(=O)_2OR$), 磺酰胺 ($-S(=O)_2NRR'$ 或 $-NRS(=O)_2R'$), 或磺酰基 ($-S(=O)_2R$), 其中 R 或 R' 各自独立地选自如文中所述的 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 酰基、 C_{2-6} 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基。

[0178] 方案 9



式(VI)化合物(例如,式(VI-A)、(VI-B)、(VI-C)或(VI-D)化合物)可以制备如下:用碱处理例如在5位有取代基R的乙内酰脲化合物,随后用亲电子试剂捕捉(方案9A)。例如,方案9B表示化合物(59)的合成可以通过使用4-氯苄基溴作为亲电子体来完成。

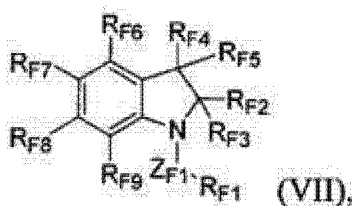
[0179] 在一些实施方案中,式(VI)化合物(例如式(VI-A)、(VI-B)、(VI-C)或(VI-D)化合物)不包括在美国专利 No. 6, 756, 394 和 7, 253, 201、美国专利出版物 No. 20050119260 和待审美国专利申请 No. 12/077. 320 和 12/086, 792 中公开的任何化合物或化学式,上述文献均以参考引用的方式并入本文中。

[0180] 式(VI)化合物(例如,(VI-A)至(VI-D)及化合物(59))或其任何可药用的盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,也可以如本文中所述地使用(例如用在药物组合物中,作为坏死性凋亡的抑制剂,用在治疗方法中或试剂盒中)。

[0181] 在一些实施方案中,式(VI)不包括化合物(59)。

[0182] 式(VII)化合物

还有其它一些化合物可以用式(VII)描述



或是其任何可药用盐或溶剂化物,或其立体异构体,其中

Z_{F1} 选自单键, $-(CR_{F10}R_{F11})_n-$, $-C(=O)-$, $-S(=O)-$, 或 $-S(=O)_2-$;

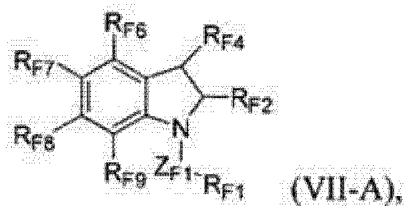
R_{F1} 、 R_{F2} 、 R_{F4} 、 R_{F10} 、 R_{F11} 、 R_{F12} 和 R_{F13} 各自独立地选自 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基, 或者 R_{F2} 和 R_{F4} 合并形成一个碳-碳双键;

R_{F3} 和 R_{F5} 各自独立地选自 H, 卤素, CO_2 , R_{F12} , 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基;

R_{F6} 、 R_{F7} 、 R_{F8} 和 R_{F9} 各自独立地选自 H, 卤素, CN, NC, N_3 , NO_2 , OR_{F12} , SR_{F12} , $NR_{F12}R_{F13}$, $-COR_{F12}$, $-CO_2R_{F12}$ ($-CO_2R_{F12}$), $-CONR_{F12}R_{F13}$, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基; 和

n 是 1 至 6 的整数。

[0183] 某些式(VII)化合物也可以用式(VII-A)描述



或是其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,其中

Z_{F1} 选自单键, $-(CH_2)-$, $-C(=O)-$, 或 $-S(=O)_2-$;

R_{F1} 选自 H, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基;

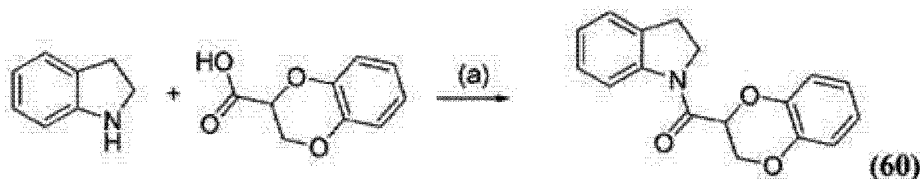
R_{F2} 和 R_{F4} 均为 H, 或者 R_{F2} 和 R_{F4} 合并形成一个碳-碳双键;

R_{F6} 、 R_{F7} 、 R_{F8} 和 R_{F9} 各自独立地选自 H, 卤素, CN, NC, N_3 , NO_2 , OR_{F12} , SR_{F12} , $NR_{F12}R_{F13}$, $-COR_{F12}$, $-CO_2R_{F12}$ ($-CO_{2F12}$), $-CONR_{F12}R_{F13}$, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基; 和

R_{F12} 和 R_{F13} 各自独立地选自 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基。

[0184] 在式(VII-A)的一些实施方案中, 当 R_{F2} , R_{F4} , R_{F6} , R_{F7} , R_{F8} 和 R_{F9} 均为 H 和 Z_{F1} 是 $-C(=O)-$ 时, R_{F1} 不是 $-($ 未取代的 1,4- 苯并二氧杂环己烷) 或 $-CH_2-(O-($ 未取代的苯基))。

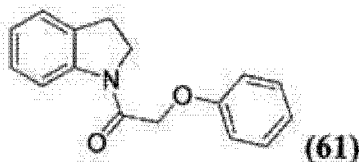
[0185] 方案 10



(a) 偶氮二羧酸二乙酯 (DEAD), PPh_3 , THF, 室温

方案 10 提供了一种能够制备式(VII)化合物(例如化合物(60))的方法。例如,可以用亲电子体(例如含羧酸的化合物)在任选的促进剂(例如 DEAD/ PPh_3)存在下处理亲核化合物,例如吲哚啉,以得到所要的化合物。另一种式(VII)化合物是化合物(61)(方案 11)。

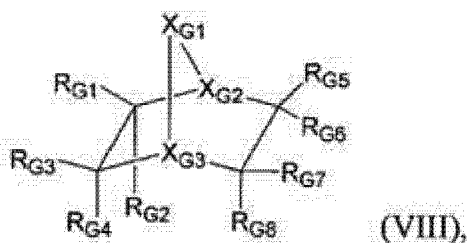
[0186] 方案 11



式(VII)化合物(例如(VII-A)和化合物(60)),或其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,也可以如本文中所述地使用(例如用在药物组合物中,作为坏死性凋亡的抑制剂,用于治疗方法和试剂盒中)。在一些实施方案中,式(VII)和(VII-A)不包括化合物(60)或(61)。

[0187] 式(VIII)化合物

另外一些可用于本发明的化合物用式(VIII)描述:



或是其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,其中

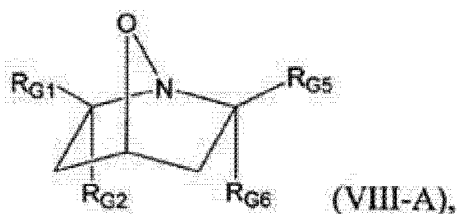
X_{G1} 选自 $-O-$, $-N-$, 或 $-(CR_{G9}R_{G10})_n-$;

X_{G2} 和 X_{G3} 独立地选自 N 或 CR_{G11} ;

R_{G1} 、 R_{G2} 、 R_{G3} 、 R_{G4} 、 R_{G5} 、 R_{G6} 、 R_{G7} 、 R_{G8} 、 R_{G9} 、 R_{G10} 和 R_{G11} 各自独立地选自 H , 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-10} 环烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基, 或者 R_{G1} 和 R_{G2} , 或 R_{G3} 和 R_{G4} , 或 R_{G5} 和 R_{G6} , 或 R_{G7} 和 R_{G8} , 合并形成一个任选取代的环烷基或杂环基; 和

n 是 1 或 2。

[0188] 式 (VIII) 的精选化合物也能用式 (VIII-A) 描述:

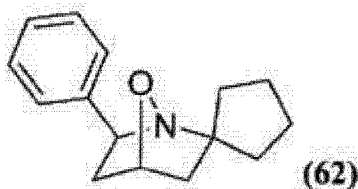


或是其任何可药用盐或溶剂化物,或其任何立体异构体,其中 R_{G1} 、 R_{G2} 、 R_{G5} 和 R_{G6} 各自独立地选自 H 、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{3-10} 环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基, 或者 R_{G1} 和 R_{G2} , 或 R_{G5} 和 R_{G6} , 合并形成一个任选取代的环烷基或杂环基。

[0189] 在一些式 (VIII-A) 的实施方案中, 当 R_{G1} 是未取代的苯基, 且 R_{G2} 是 H 时, R_{G5} 和 R_{G6} 不合并形成未取代的环戊基。

[0190] 制备式 (VIII) 化合物 (例如式 (VIII-A) 化合物) 的方法是本领域已知的。例如, 方案 12 中所示的化合物 (62) 可以按照 Synthesis, 771-783 页 (2002) 所述的方法制备。

[0191] 方案 12



式 (VIII) 化合物 (例如 (VIII-A) 和化合物 (62)), 或其任何可药用盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体, 也可以如本文中所述地使用 (例如, 用在药物组合物中, 作为坏死性凋亡的抑制剂, 用在治疗方法和试剂盒中)。

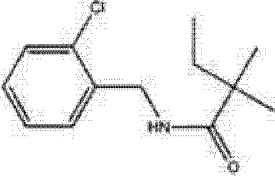
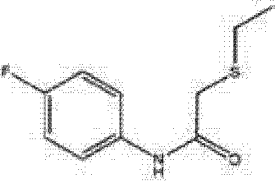
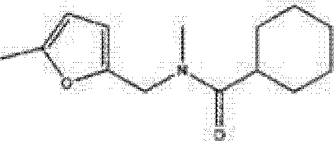
[0192] 在一些实施方案中, 式 (VIII) 和 (VIII-A) 不包括化合物 (62)。

[0193] 另外的坏死性凋亡抑制剂

适用于本发明的组合物、试剂盒和方法中的其它化合物描述在美国专利 No. 6, 756, 394 和 7, 253, 201、美国专利出版物 No. 20050119260、及待审的美国专利申请 No.

12/077, 320 和 12/086, 792 中, 上述文献均以参考引用的形式并入本文。除了式 (I)–(VIII) 描述的化合物以外, 其它的坏死性凋亡抑制剂包括 (但不限于) 表 8 中所描述的结构或其任何可药用的盐或溶剂化物, 或其任何立体异构体。

[0194] 表 8

化合物	结构
(63)	
(64)	
(65)	
(66)	

化合物	结构
(67)	
(68)	
(69)	
(70)	

[0195] 药物组合物

本文描述的坏死性凋亡抑制剂（例如式 (I)-(VIII) 化合物或者化合物 (1)-(7)、(13)-(26)、(27)-(33)、(48)-(57)、或 (58)-(70) 的任何一种）可以配制成药物组合物，以便以适合体内给药的生物相容的形式向人类对象施用。因此，本发明提供了一种药物组合物，其中含有与可药用赋形剂混合的本发明化合物。选择和制备合适制剂的常规步骤和要素在例如 Remington's Pharmaceutical Science (2003 年第 20 版) 和 1999 年出版的 The United States Pharmacopeia: The National Formulary (USP 24 NF 19) 中有说明。

[0196] 化合物可以以游离碱形式、盐形式、溶剂化物或作为前药来使用。所有这些形式均在本发明的范围之内。根据本发明的方法，所述化合物或其盐、溶剂化物或前药可以以各种各样的形式施用于患者，正如本领域技术人员会理解的，这取决于所选择的给药途径。例如，本发明化合物可以通过口服、肠道外、颊含、舌下、经鼻、直肠、贴剂、泵剂或透皮给药来施用，并相应地配制药组合物。肠道外给药包括静脉内、腹膜内、皮下、肌内、经上皮、经鼻、肺内、鞘内、直肠和局部等给药方式。肠道外给药可以是在选定的时间段内连续输注。

[0197] 可药用的赋形剂

可药用的赋形剂可以包括，例如：抗粘连剂，抗氧化剂，粘合剂，包衣剂，压制助剂，崩解剂，染料（色料），润肤剂，乳化剂，填料（稀释剂），成膜剂或包衣剂，香料，芳香剂，助流剂（流动增强剂），润滑剂，防腐剂，印刷油墨，吸着剂，悬浮剂或分散剂，甜味剂，或水化用水。示例性的赋形剂包括（但不限于）：丁基化羟基甲苯 (BHT)、碳酸钙、磷酸钙（磷酸氢钙）、硬

脂酸钙、交联的羧甲基纤维素、交联的聚乙烯吡咯烷酮、柠檬酸、交联聚维酮、半胱氨酸、乙基纤维素、明胶、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乳糖、硬脂酸镁、麦芽糖醇、甘露醇、蛋氨酸、甲基纤维素、对羟基苯甲酸甲酯、微晶纤维素、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚维酮、预胶化淀粉、对羟基苯甲酸丙酯、棕榈酸视黄酯、虫胶、二氧化硅、羧甲基纤维素钠、柠檬酸钠、羟乙酸淀粉钠、山梨醇、淀粉（玉米）、硬脂酸、蔗糖、滑石粉、二氧化钛、维生素 A、维生素 E、维生素 C 和木糖醇。

[0198] 口服给药

本文所述的任何化合物（例如，式 (I)-(VIII) 化合物或化合物 (1)-(7)、(13)-(26)、(27)-(33)、(48)-(57) 或 (58)-(70) 的任何一种）均可口服给药，例如，加有惰性稀释剂或可吸收的可食性载体，或者可以包封在硬壳或软壳明胶胶囊中，或者可以被压制成片剂，或者可以直接与膳食的食物掺混。对于口服治疗性给药，本发明化合物可以与赋形剂掺混并以可摄入的片剂、颊含片剂、锭剂、胶囊剂、酏剂、混悬剂、糖浆剂、糯米纸囊剂等形式使用。

[0199] 肠道外给药

化合物也可以肠道外施用。适合注射使用的药物形式包括无菌的水溶液或分散体，以及用于当场配制无菌注射溶液或分散体的无菌粉末。在所有情形里该形式必须是无菌的，并且必须是容易通过注射器给药的流体。

[0200] 经鼻给药

用于经鼻给药的组合物可以方便地配制成气雾剂、滴剂、凝胶剂和粉剂。气雾剂通常包括活性物质在生理上可接受的水或非水溶剂中的溶液或细小悬浮液，并且常常以无菌的单剂量或多剂量形式存在于密封的容器中，该容器可采取筒状或再充填的形式以便与雾化装置一起使用。或者是，所述的密封容器可以是单元分配装置，例如单剂量的鼻吸入器或装有计量阀的气胶分配器，准备使用后丢弃。在剂型中包含气胶分配器的情形，它会包含推进剂，这可以是压缩气体，例如压缩空气或有机推进剂，例如氟氯烃。气雾剂也可采用泵-雾化器的形式。

[0201] 颊含或舌下给药

适合颊含或舌下给药的组合物包括片剂、锭剂和软锭剂，其中活性化合物与载体（例如糖、阿拉伯胶、黄蓍胶或明胶）及甘油一起配制。用于直肠给药的组合物宜为栓剂形式，其中含有常规的栓剂基料，例如可可脂。

[0202] 本发明化合物可以单独地或与如上所述的可药物载体结合，施用给动物。其比例由化合物的溶解度和化学本性、选择的给药途径以及标准的药学实践决定。

[0203] 剂量

活性成分（例如，式 (I)-(VIII) 化合物，或化合物 (1)-(7)、(13)-(26)、(27)-(33)、(48)-(57) 或 (58)-(70) 中的任何一种）在本发明组合物中的数量可以变化。本领域技术人员会理解，标准的个别剂量可以多少会随多种因素而进行调节，这包括所施用的蛋白质、给药时间、给药途径、制剂本质、排泄速度、患者病症的本质，以及患者的年龄、体重、健康和性别。一般说来，每日以单剂量或分成多个剂量施用 $0.1 \mu\text{g/kg}$ 至 100 mg/kg 体重的剂量水平。最好是，一般剂量范围是每天每 kg 体重 $250 \mu\text{g}$ 至 5.0 mg 。鉴于各种给药途径的不同效率，可以预料所需剂量会有大的变化。例如，口服给药一般预期比静脉内注射需要更高的剂量水平。这些剂量水平的变化能够用本领域熟知的用于最优化的标准经验方法来调

节。通常,准确的治疗有效剂量应由责任医师考虑以上的确定因素决定。

[0204] 治疗用途和筛选方法

本文披露的化合物(例如式(I)-(VIII)化合物或化合物(1)-(7)、(13)-(26)、(27)-(33)、(48)-(57)或(58)-(70)中的任何一种)可用于治疗坏死性凋亡可能起重要作用的病症(例如,脑缺血,创伤性脑损伤,中枢或外周神经系统的神经变性病,视网膜神经细胞死亡的结果,心肌细胞死亡的结果,免疫系统细胞的细胞死亡的结果;中风,肝病,胰腺病,与肾衰竭有关的细胞死亡的结果;心脏,肠系膜,视网膜,肝或脑的缺血性损伤,器官贮存期间的缺血性损伤,头创伤,脓毒性休克,冠心病,心肌病,心肌梗死,骨缺血性坏死,镰状细胞病,肌萎缩,胃肠病,结核病,糖尿病,血管变化,肌营养不良,移植物抗宿主病,病毒感染,克罗恩病,溃疡性结肠炎,哮喘,或其中细胞增殖,分化或胞内信号传导的变化是致病因子的任何病症)。本发明化合物还可用在筛选方法中以便鉴别坏死性凋亡的靶标和鉴别坏死性凋亡的其它抑制剂,以及用于试验的发展。

[0205] 本文公开的化合物可以在疾病的动物模型中评价其药理性质。鉴别出的减少坏死或坏死性凋亡的化合物可进行结构修饰并随后用于减少坏死或坏死性凋亡,或用于治疗患有其中发生坏死或坏死性凋亡的病症的对象。用来产生减少坏死或坏死性凋亡的小分子的结构衍生物的方法是有机和医学化学领域专业人员容易知道的。

[0206] 本发明的治疗方法可以单独进行或与另一疗法一起进行,例如与凋亡抑制剂联合,并且可以在家里、医生办公室、诊疗所、医院的门诊部或者医院中提供。治疗一般在医院开始,以便医生能密切观察治疗效果并作出任何必要的调节。治疗的时间长短取决于患者的年龄和状况,以及患者对治疗的响应如何。另外,有较大风险发生病症的人可以接受预防性治疗以抑制或延缓该疾病的症状。

[0207] 在一些实施方案中,本发明的化合物和方法能用于治疗坏死性凋亡在其中可能起重要作用的以下疾病:中枢或外周神经系统的神经变性病,视网膜神经细胞死亡的结果,心肌细胞死亡的结果,免疫系统细胞的细胞死亡的结果;中风,肝病,胰腺病,与肾衰竭有关的细胞死亡的结果;心脏,肠系膜,视网膜,肝或脑的缺血性损伤,器官贮存期间的缺血性损伤,头创伤,脓毒性休克,冠心病,心肌病,心肌梗死,骨缺血性坏死,镰状细胞病,肌萎缩,胃肠病,结核病,糖尿病,血管变化,肌营养不良,移植物抗宿主病,病毒感染,克罗恩病,溃疡性结肠炎,哮喘,或其中细胞增殖,分化或胞内信号传导的变化是致病因子的任何病症。

[0208] 由细胞增殖、分化或胞内信号传导的变化引起的病症

细胞增殖、分化或胞内信号传导在其中是致病因子的病症包括癌和例如病毒(例如急性、隐性和持久性感染)、细菌、真菌或其它微生物感染。

[0209] 病毒的实例是人类免疫缺陷病毒(HIV)、爱-巴病毒(EBV)、巨细胞病毒(CMV)、人类疱疹病毒(HHV)、单纯疱疹病毒(HSV)、人类T细胞白血病病毒(HTLV)、水痘-带状疱疹病毒、麻疹病毒、乳多空病毒(JC和BK)、肝炎病毒、腺病毒、细小病毒和人类乳头瘤病毒。由病毒感染引起的疾病的实例包括(但不限于)水痘、巨细胞病毒感染、生殖器疱疹、乙型和丙型肝炎、流感和带状疱疹。

[0210] 细菌的实例包括(但不限于):空肠弯曲杆菌、肠杆菌属、屎肠球菌、粪肠球菌、大肠杆菌(例如大肠杆菌0157:H7)、A组链球菌、流感嗜血杆菌、幽门螺杆菌、利斯特菌、结核分枝杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎链球菌、沙门菌、志贺菌、金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌。

由细菌感染引起的疾病实例包括（但不限于）：炭疽、霍乱、白喉、食因性疾病、麻风、脑膜炎、消化性溃疡病、肺炎、脓毒症、破伤风、结核病、伤寒热和尿道感染。

[0211] 神经变性疾病

神经变性病的实例是阿尔茨海默病、亨廷顿病、帕金森病、肌萎缩侧索硬化、与艾滋病有关的痴呆、大脑缺血、多发性硬化、Lewy 小体病、门克斯病、威尔逊病、克-雅病和 Fahr 病。肌营养不良或相关病的实例是贝克尔肌营养不良、迪谢纳肌营养不良、强直性肌营养不良、肢带肌营养不良、朗-德肌营养不良、面-肩胛-肱肌营养不良（施泰纳特病）、先天性肌强直、汤姆森病和庞皮病。肌萎缩可能与癌症、艾滋病、充血性心力衰竭和慢性阻塞性肺病有关，还包括重症监护的坏死性肌病。

[0212] 本发明的化合物和方法还可以用来激发免疫系统，不管所治疗的患者是否有免疫减弱状况。例如，本文所述的化合物可用于一种方法，通过作为辅剂起作用，或与一种辅剂联合，在免疫疗法期间强化免疫系统。

[0213] 试剂盒

本发明的任何化合物或药物组合物（例如式 (I)-(VIII) 化合物或化合物 (1)-(7)、(13)-(26)、(27)-(33)、(48)-(57) 或 (58)-(70) 中的任何一种）均可与一套用法说明一起使用，即，形成试剂盒。该试剂盒可以包括关于本发明化合物在筛选方法中或作为如文中所述的治疗药物使用的用法说明。

[0214] 以下的非限制性实例是本发明的示例说明。

实施例

[0215] 实施例 1：坏死性凋亡抑制活性的测定

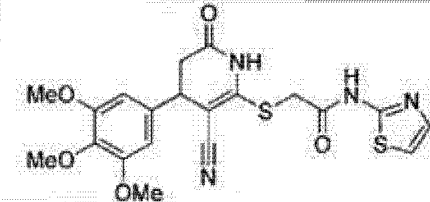
坏死性凋亡抑制活性的评价如前所述地用经过 TNF- α 处理的人 Jurkat T 细胞 FADD 缺失变体或 L929 细胞进行 (Degterev 等, Nat. Chem. Biol. 1:112(2005) 和 Jagtap 等, J. Med. Chem. 50:1886(2007))。采用这些条件，细胞有效地发生坏死性凋亡。对于 EC₅₀ 值测定，将细胞在浓度渐增的试验化合物存在下用 10 ng/mL 的人 TNF- α 处理 24 小时，随后进行基于 ATP 的生存力评估。

[0216] 基于 ATP 的生存力评估：简言之，坏死性凋亡活性用 TNF- α 处理的人 Jurkat T 细胞 FADD 缺失变体或 L929 细胞进行测定。对于 EC₅₀ 值测定，将细胞 (500,000 细胞/mL, 96 孔板中每孔 100 μ L) 在渐增浓度的试验化合物存在下用 10 ng/mL 人 TNF- α 于 37°C 下在含 5% CO₂ 的增湿培养器中处理 24 小时，随后进行基于 ATP 的生存力试验。首先准备在 DMSO 中的储备液 (30 mM)，然后用 DMSO 稀释得到试验溶液，将其加到每个试验孔中。最终的 DMSO 浓度为 0.5%。使用 11 个化合物试验浓度 (0.030-100 μ M)。每个浓度都有双份试样。

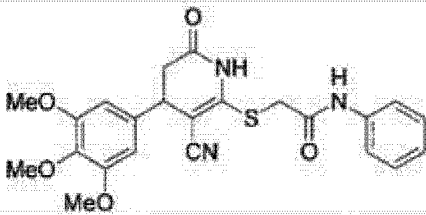
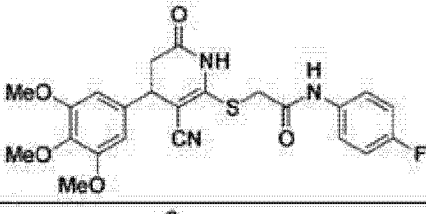
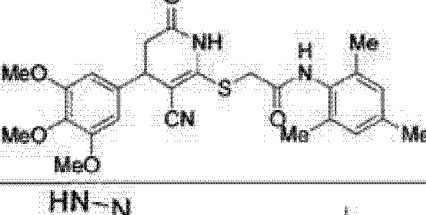
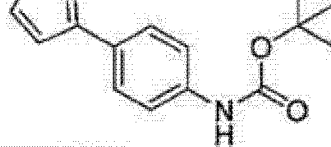
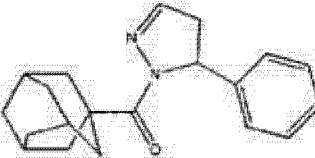
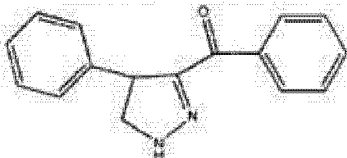
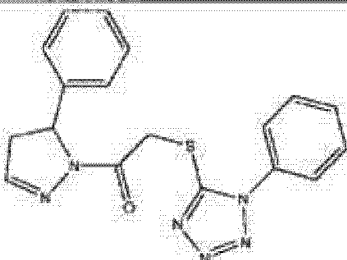
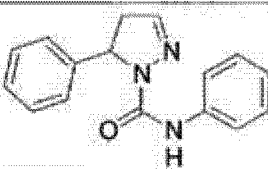
[0217] 细胞生存力试验用市售的基于 ATP 的发光试验试剂盒 (CellTiter-Glo, Promega, Madison, WI) 按照厂家的说明进行。简言之，向每孔中加入 40 μ L 的细胞裂解/ATP 检测试剂。将板在摇动台上于室温下温育 10 分钟，用 Wallac Victor 3 酶标仪 (Perkin Elmer, Wellesley, MA) 测定荧光。细胞生存力用经 TNF- α 和化合物处理过的孔中的信号与只用化合物处理的孔中的信号之比表示。这样作是为了考虑非特异毒性，其在大多数情形 <10%。EC₅₀ 值利用 S 形剂量-响应（可变斜率）曲线的非线性回归分析，从 log[I] 对生存力值的图计算得出。

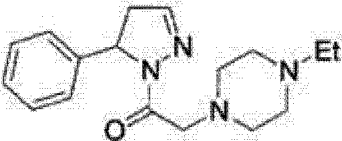
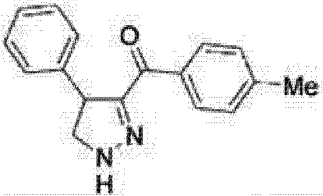
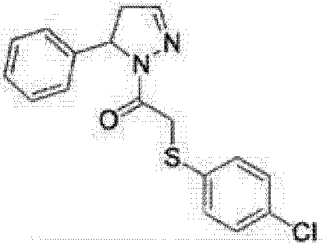
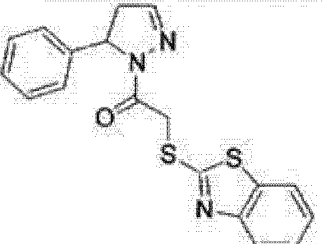
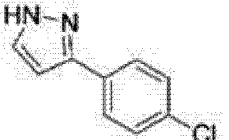
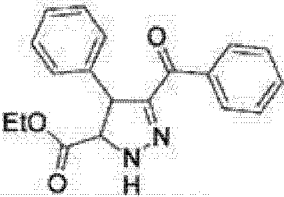
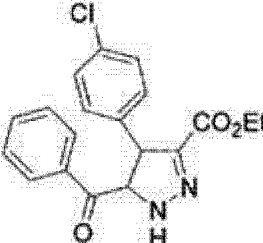
[0218] 用这些步骤得到的结果列在表 9 中。

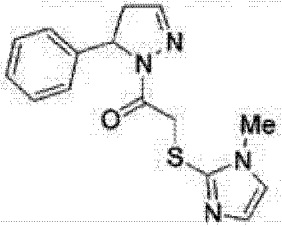
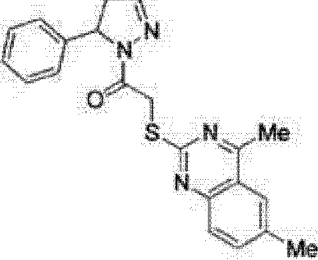
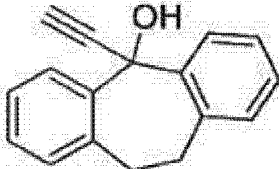
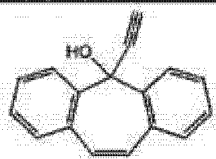
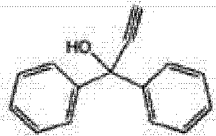
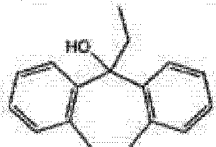
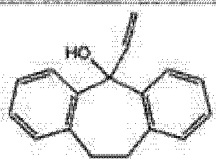
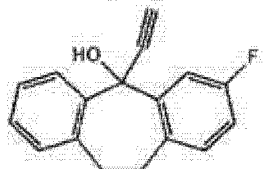
[0219] 表 9

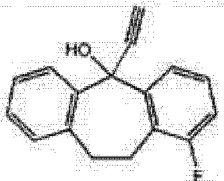
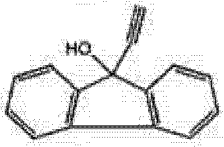
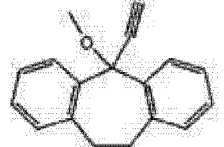
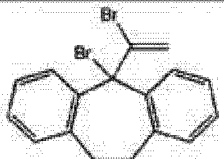
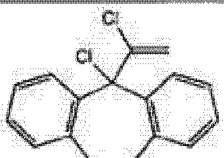
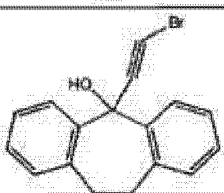
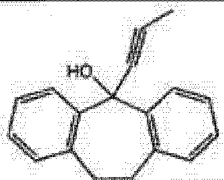
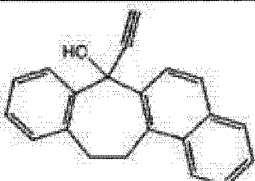
化合物 编号	结构	EC ₅₀ Fadd -/- Jurkat	EC ₅₀ L929	LD ₅₀ Fadd -/- Jurkat
(1)		0.4769	0.1971	>2000

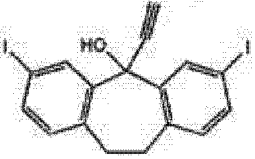
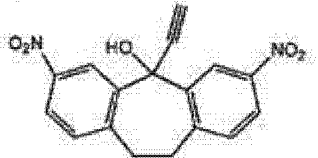
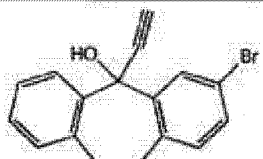
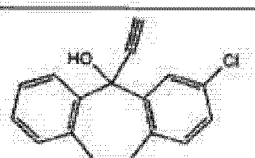
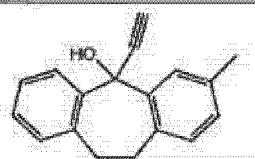
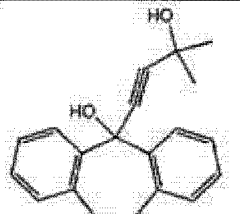
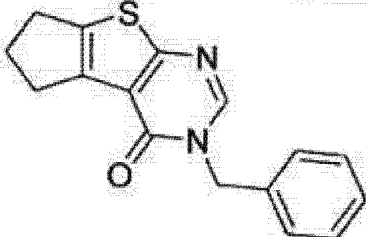
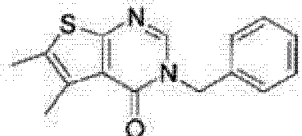
化合物 编号	结构	EC ₅₀ Fadd -/- Jurkat	EC ₅₀ L929	LD ₅₀ Fadd -/- Jurkat
(2)		0.7690	--	--
(3)		0.8232	--	--
(4)		0.3540	--	--
(5)		24.98	--	--
(6)		部分 活性	--	--
(7)		2.379	--	--
(8)		无活性		
(9)		无活性		

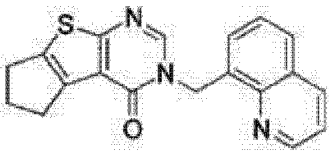
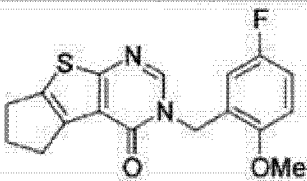
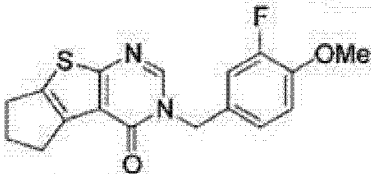
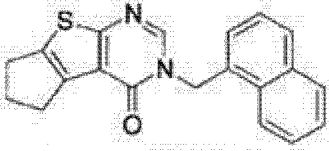
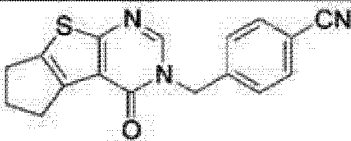
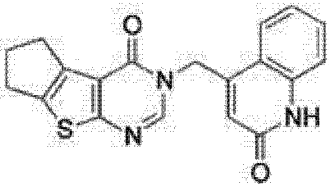
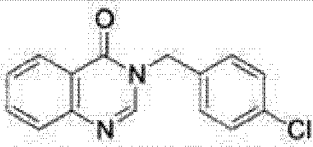
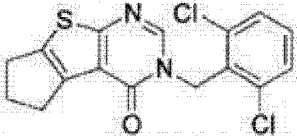
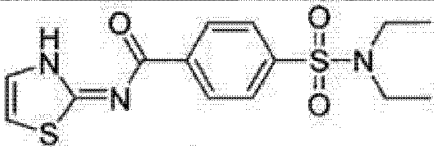
化合物 编号	结构	EC ₅₀ Fadd +/- Jurkat	EC ₅₀ L929	LD ₅₀ Fadd +/- Jurkat
(10)		无活性		
(11)		无活性		
(12)		无活性		
(13)		5.379	0.89	539.4
(14)		0.4101	4.202	396.9
(15)		0.3688	4.02	799.5
(16)		0.6289	72.97	247.7
(17)		无定论	--	--

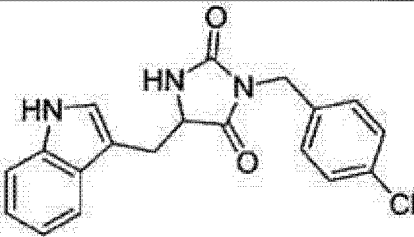
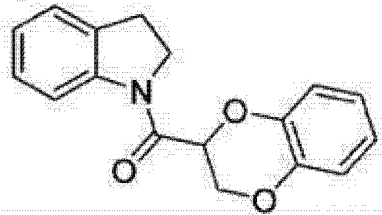
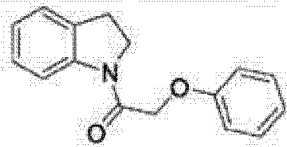
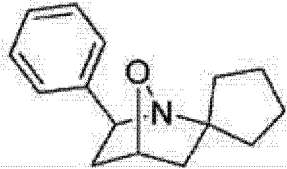
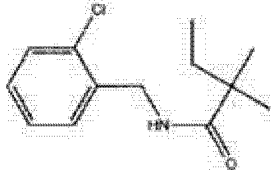
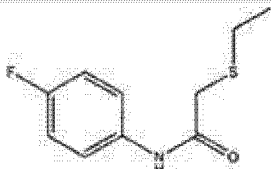
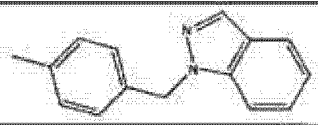
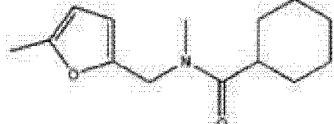
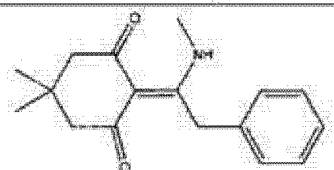
化合物 编号	结构	EC ₅₀ Fadd -/- Jurkat	EC ₅₀ L929	LD ₅₀ Fadd -/- Jurkat
(18)		0.4101	--	--
(19)		0.3688	--	--
(20)		3.211	--	--
(21)		1.557	--	--
(22)		无活性		
(23)		无活性		
(24)		无活性		

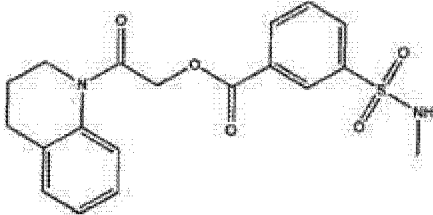
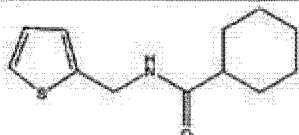
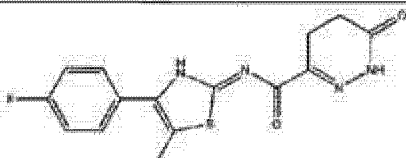
化合物 编号	结构	EC ₅₀ Fadd -/- Jurkat	EC ₅₀ L929	LD ₅₀ Fadd -/- Jurkat
(25)		无活性		
(26)		无活性		
(27)		3.227	0.659	541.3
(28)		2.98	--	--
(29)		31.78	--	--
(30)		5.833	--	--
(31)		2.954	--	--
(32)		2.002	--	--

化合物 编号	结构	EC ₅₀ Fadd -/- Jurkat	EC ₅₀ L929	LD ₅₀ Fadd -/- Jurkat
(33)		4.788	--	--
(34)		无活性		
(35)		无活性		
(36)		无活性		
(37)		无活性		
(38)		无活性		
(39)		无活性		
(40)		无活性		
(41)		无活性		

化合物 编号	结构	EC ₅₀ Fadd -/- Jurkat	EC ₅₀ L929	LD ₅₀ Fadd -/- Jurkat
(42)		无活性		
(43)		无活性		
(44)		无活性		
(45)		无活性		
(46)		无活性		
(47)		无活性		
(48)		0.2161	8.66	188.9
(49)		3.803	--	--

化合物 编号	结构	EC ₅₀ Fadd -/ Jurkat	EC ₅₀ L929	LD ₅₀ Fadd -/ Jurkat
(50)		>30	--	--
(51)		10.88	--	--
(52)		3.046	--	--
(53)		>30	--	--
(54)		0.8606	--	--
(55)		>30	--	--
(56)		>30	--	--
(57)		0.9363	--	--
(58)		8.958	1.11	>2000

化合物 编号	结构	EC ₅₀ Fadd -/ Jurkat	EC ₅₀ L929	LD ₅₀ Fadd -/ Jurkat
(59)		0.3431	7.458	115.7
(60)		0.6289	23.04	356.5
(61)		无活性		
(62)		0.6683	10.09	754
(63)		2.364	13.7	1364
(64)		14.14	无活性	1788
(65)		3.621	无活性	138.6
(66)		2.616	47.12	256.8
(67)		2.245	10.02	697.8

化合物 编号	结构	EC ₅₀ Fadd -/- Jurkat	EC ₅₀ L929	LD ₅₀ Fadd -/- Jurkat
(68)		1.633	无活性	252.3
(69)		7.724	无活性	1571
(70)		0.9077	无活性	>2000

[0220] 本说明书中提到的所有出版物、专利和专利申请都以参考引用的方式并入本文中,该引用的程度如同各个独立的出版物或专利申请被特定地及个别地指明以参考引用的方式并入本文中一样。

[0221] 虽然已联系具体的实施方案对本发明作了描述,但是应该理解,进一步的修改是可能的,本申请打算包括总体上遵守本发明的原理并包含与本发明内容的偏离的任何变动、应用或修正,所述的偏离是在本发明从属的领域中的已知或惯常的实践范围之内,并适用于此前阐述的基本特色,以及出现在权利要求的范围内。

[0222] 其它的实施方案是在权利要求范围之内。