



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 115335367 B

(45) 授权公告日 2024.08.13

(21) 申请号 202080097179.0

(22) 申请日 2020.12.17

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 115335367 A

(43) 申请公布日 2022.11.11

(30) 优先权数据
62/950,473 2019.12.19 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2022.08.19

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/065719 2020.12.17

(87) PCT国际申请的公布数据
W02021/127250 EN 2021.06.24

(73) 专利权人 奥弗恩制药公司
地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 拉杰·库马尔·拉赫加
保罗·达米安·克罗 陶海燕
斯科特·麦克尼尔·撒切尔

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 贺淑东 武晶晶

(51) Int.Cl.
C07D 311/58 (2006.01)
A61P 15/16 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/353 (2006.01)

(56) 对比文件
US 2004077710 A1,2004.04.22
US 2007054882 A1,2007.03.08
US 5877207 A,1999.03.02
WO 0019990 A2,2000.04.13
Min Teng et al..Identification of Highly Potent Retinoic Acid Receptor-Selective Antagonists.J. Med. Chem..1997, 第40卷(第16期),第2445页Chart 3,第2447页 Table 1.

审查员 岳蓓蓓

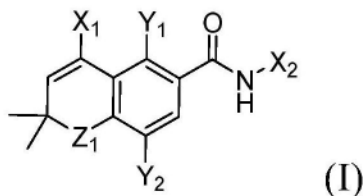
权利要求书4页 说明书41页

(54) 发明名称

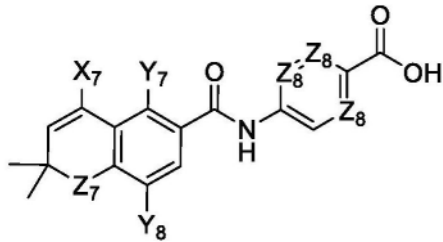
用于炎症疾病和雄性避孕的RAR- α 化合物

(57) 摘要

本文提供了式(I)的视黄酸受体- α (RAR α) 的调节剂,以及与其相关的药物组合物和方法。



1. 一种式 (IVa) 的化合物:



或其药学上可接受的盐,

其中:

X_7 为 3-10 元杂环烷基或 C_{3-8} 环烷基, 各自任选被一至三个 R^L 取代;

每个 Z_8 独立地为 N (氮)、CH 或 CR^M ;

每个 R^L 独立地为卤基、氰基、 $-C(=O)NH_2$ 、未取代的 C_{1-6} 烷基、被一个或多个卤基取代的 C_{1-6} 烷基、未取代的 C_{1-6} 烷氧基、未取代的苯基、未取代的 C_{7-12} 芳烷基、未取代的 5-10 元杂芳基、或未取代的 3-10 元杂环烷基;

每个 R^M 独立地为氟基、溴基、氯基、氰基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、未取代的 C_{1-6} 烷基、未取代的 C_{1-6} 烷氧基、未取代的苯基、未取代的 C_{7-12} 芳烷基、未取代的 5-10 元杂芳基、未取代的 3-10 元杂环烷基或酸性部分;

Y_7 为氢或未取代的 C_{1-6} 烷基;

Y_8 为卤基、氰基、未取代的 C_{1-6} 烷基或未取代的 C_{1-6} 烷氧基; 并且

Z_7 为 O (氧)。

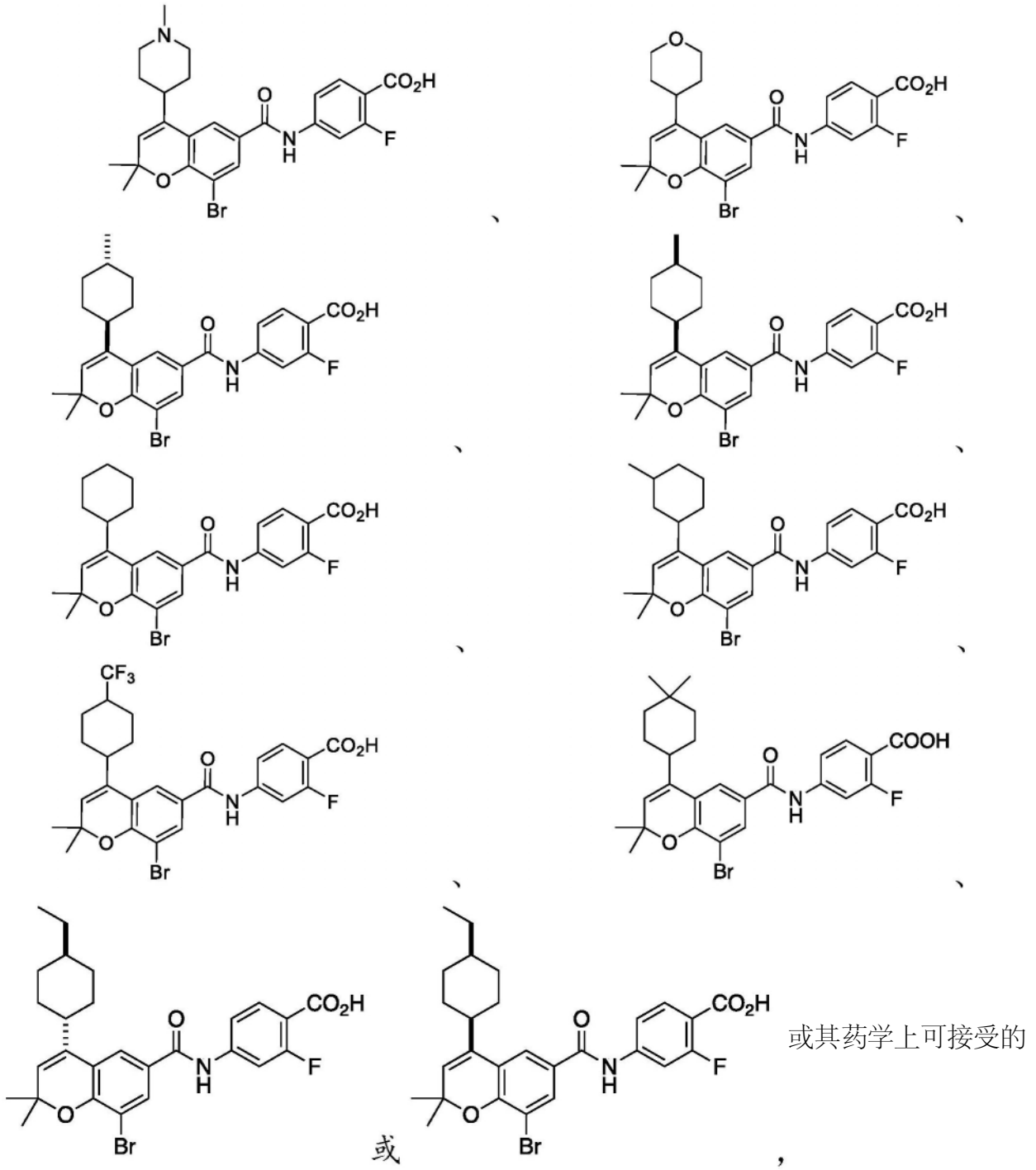
2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 X_7 为任选被一至三个 R^L 取代的 C_{3-8} 环烷基。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中每个 R^M 独立地为溴基、氯基、氰基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、未取代的 C_{1-6} 烷基、未取代的 C_{1-6} 烷氧基、未取代的苯基、未取代的 C_{7-12} 芳烷基、未取代的 5-10 元杂芳基或未取代的 3-10 元杂环烷基。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 Y_7 为氢, 或其药学上可接受的盐。

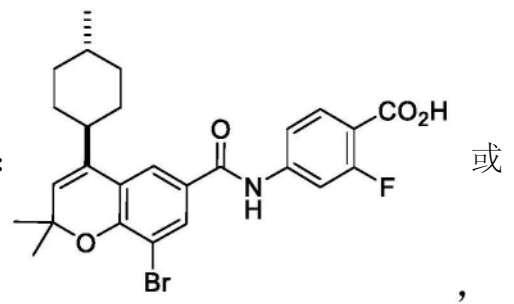
5. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 Y_8 为溴, 或其药学上可接受的盐。

6. 具有以下结构的根据权利要求 1 所述的化合物:



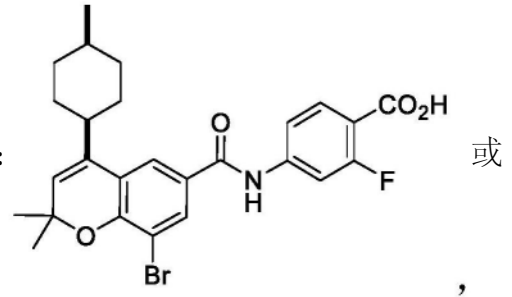
盐。

7. 具有以下结构的根据权利要求1所述的化合物:



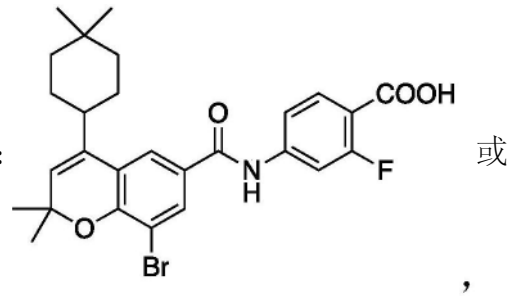
其药学上可接受的盐。

8. 具有以下结构的根据权利要求1所述的化合物:



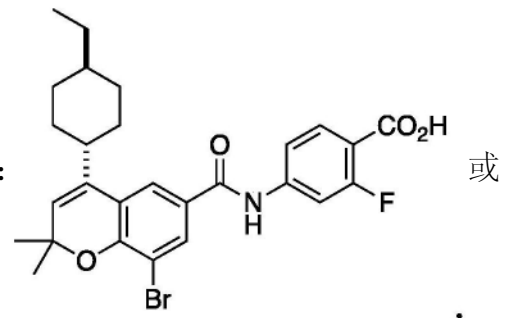
其药学上可接受的盐。

9. 具有以下结构的根据权利要求1所述的化合物:



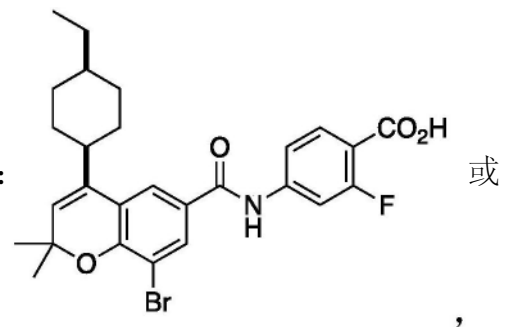
其药学上可接受的盐。

10. 具有以下结构的根据权利要求1所述的化合物:



其药学上可接受的盐。

11. 具有以下结构的根据权利要求1所述的化合物:



其药学上可接受的盐。

12. 一种药物组合物,所述药物组合物包含根据前述权利要求中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,还包含药学上可接受的载体。

13. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物,或者根据前述权利要求中任一项所述的化合物的药学上可接受的盐在制备用于治疗动物的炎症疾病的药物中的用途。

14. 根据权利要求13所述的用途,其中所述炎症疾病是炎症肠病、克罗恩病或溃疡性结肠炎。

15. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物,或者根据前述权利要求中任一项所述

的化合物的药学上可接受的盐在制备用于暂时且可逆地阻断对象的精子形成的药物中的用途。

16. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物, 或者根据前述权利要求中任一项所述的化合物的药学上可接受的盐在制备用于调节RAR α 的药物中的用途。

17. 一种抗炎药物, 所述抗炎药物包含根据前述权利要求中任一项所述的化合物, 或者根据前述权利要求中任一项所述的化合物的药学上可接受的盐。

18. 一种抗癌药物, 所述抗癌药物包含根据前述权利要求中任一项所述的化合物, 或者根据前述权利要求中任一项所述的化合物的药学上可接受的盐。

19. 一种雄性避孕药物, 所述雄性避孕药物包含根据前述权利要求中任一项所述的化合物, 或者根据前述权利要求中任一项所述的化合物的药学上可接受的盐。

用于炎症疾病和雄性避孕的RAR- α 化合物

[0001] 通过引用并入任何优先权申请

[0002] 在例如与本申请一起提交的申请数据表或请求中标识了国外或国内优先权要求的任何和所有申请均根据37CFR 1.57以及细则4.18和20.6以引用的方式并入本文,诸如于2019年12月19日提交的美国临时申请号62/950,473,其在此通过引用全文并入本文。

背景技术

[0003] 领域

[0004] 本专利申请涉及可用作视黄酸受体- α (RAR α) 调节剂的新化合物。

[0005] 相关技术的描述

[0006] 全反式视黄酸 (atRA) 是必需营养维生素A (视黄醇) 的主要生物活性代谢物,全反式视黄酸在包括胚胎形成、皮肤和上皮细胞的维持以及免疫系统的稳态在内的多种生物活性中起着重要作用 (Clagett-Dame&Knutson, 2011)。人类中atRA的主要来源是来自饮食前体的从头合成。饮食维生素A通过肠上皮细胞吸收并以视黄酯的形式储存在肝脏中,该视黄酯被加工以转运到靶组织,在那里视黄酯被水解成视黄醇。视黄醇在两个连续的水解步骤中代谢为atRA。首先,视黄醛通过普遍存在的乙醇脱氢酶 (ADH) 形成。接下来,细胞特异性视黄醛脱氢酶 (RALDH) 将视黄醛水解为atRA (Napoli, 2012)。RALDH仅由某些细胞类型独特表达,这定义并限制了atRA的作用范围。新合成的atRA可以保留在细胞中并与细胞atRA结合蛋白 (CRABP) 结合,该CRABP靶向atRA以进行降解或转运至细胞核,在细胞核中atRA与视黄酸受体 (RAR) 结合,该RAR包括RAR α 、RAR β 和RAR γ 。或者,atRA可以离开细胞并自由扩散到附近的细胞中或进入血浆并在整个身体中循环。atRA降解成各种氧化代谢物主要通过CYP26家族酶的组织特异性表达而发生 (Stevison, Hogarth, Tripathi, Kent&Isherranen, 2017)。

[0007] atRA通过结合RAR引起细胞应答,RAR是属于类固醇激素核受体超家族的转录因子。RAR进而作为异二聚体与类视黄醇X受体 (RXR) 之一在称为视黄酸应答元件 (RARE) 的DNA区域中结合到DNA上。结合至RAR的atRA改变了受体的构象,从而影响共调节蛋白的结合,该共调节蛋白诱导或抑制附近靶基因的转录。RAR家族由三个成员组成,RAR α (RAR α)、RAR β (RAR β) 和RAR γ (RAR γ),分别也称为NR1B1、NR1B2和NR1B3 (并且各自分别由单独的基因RARA、RARB和RARC编码)。RAR包含由大多数核受体共有的四个主要结构域:N-末端A/B结构域、DNA-结合结构域、铰链 (hinge) 结构域和配体结合结构域。每个RAR基因产生几种同源异构体,它们仅在其N-末端A/B结构域上不同。这些受体亚型具有单独的组织分布,并且通过单独的基因缺失研究显示具有不同的功能 (Thacher, Vasudevan&Chandratna, 2000)。

[0008] atRA的受体介导的作用严重依赖于剂量,因此,atRA合成的组织特异性调节对于局部浓度梯度的时间和空间控制是重要的。例如,在小肠中捕获抗原后,表达RALDH的树突细胞 (DC) 的特化亚群迁移到肠系膜淋巴结 (MLN),在那里它们分泌高水平的atRA,同时将抗原呈递给初始淋巴细胞。atRA诱导肠归巢分子整联蛋白 α 4 β 7和C-C趋化因子受体9型 (CCR9) 在抗原刺激的T和B细胞上表达,使它们分别与黏膜地址素黏附分子-1 (MAdCAM-1) 或趋化因

子CCL25相互作用(Guo,Brown,Ortiz&Noelle,2015)。MLN中的atRA合成还增强谱系特异性转录因子叉头盒P3(FoxP3)在初始或定型(committed)CD4+T细胞中的表达,以产生外周诱导的调节性T细胞(pTreg),pTreg是一种抑制对自身抗原和对饮食抗原的炎症应答的T淋巴细胞亚型(Coombes等人,2007;Iwata,Hirakiyama,Eshima,Kagechika,Kato&Song,2004;Kang,Wang,Matsumoto&Kim,2009)。

[0009] 在免疫系统中,atRA的作用似乎主要由RAR α 介导。RAR α 是初始CD4+T淋巴细胞中表达的主要RAR亚型(Hall等人,2011;Hill等人,2008),并且它在转化生长因子- β 的存在下在T细胞活化期间显著上调(Schambach,Schupp,Lazar&Reiner,2007)。小鼠中RAR α 的缺失模拟了免疫系统中维生素A缺乏的许多效应。例如,atRA刺激的pTreg形成和整联蛋白 α 4 β 7表达的上调在RAR α 基因敲除小鼠中被消除,但在RAR β 或RAR γ 敲除小鼠中没有被消除(Hill等人,2008)。同样,在小鼠CD8+T细胞中,RAR α 而非RAR β 或RAR γ 的谱系特异性缺失消除了atRA诱导的 α 4 β 7和CCR9的体外表达(Guo,Brown,Ortiz&Noelle,2015;Guo, Lee, Brown, Zhang, Usherwood&Noelle,2014)。

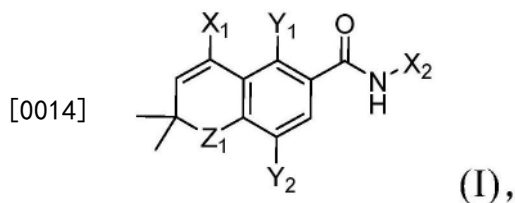
[0010] 哺乳动物精子形成也由睾丸中atRA代谢和信号传导的时空控制来调节(Endo等人,2017)。在小鼠中,维生素A缺乏(Wolbach和Howe,1925)、用RALDH抑制剂对atRA合成的抑制(Heller,Moore&Paulsen,1961)或RAR α 的靶向缺失(Lufkin,等人,1993;Chung,Sung,Wang&Wolgemuth,2004)都破坏精子形成。同样,在小鼠和兔子中口服施用总RAR拮抗剂可逆地破坏精子形成,使精细胞排列和释放失败,削减生育能力(Chung等人,2011;Chung,Wang&Wolgemuth,2016)。RAR α -选择性拮抗剂已被认定为当通过静脉内施用而不是口服给药时抑制精子形成(Chung,等人,2013)。

发明内容

[0011] RAR α 调节剂的开发可能是调节免疫系统的新治疗化合物的有前途的途径。作为示例,RAR α 拮抗剂在被认为涉及 α 4 β 7的疾病中可能是治疗有效的,因为预期该拮抗剂将在治疗环境中阻断 α 4 β 7表达的诱导。具体地,治疗性单克隆抗体维多珠单抗结合 α 4 β 7并且有效治疗炎症肠病(IBD)、自身免疫诱导的小肠结肠炎和原发性硬化性胆管炎(Diana,等人,2018;Paul,Williet等人,2018;Westerveld,Grajo等人,2017)。表达 α 4 β 7的免疫细胞被报道为免疫缺陷病毒HIV-1的早期靶标,并且 α 4 β 7的抑制已经作为抗病毒疗法被测试(Uzzan,Tokuyama,Rosenstein,Tomescu,SahBandar,等人,2018)。小分子拮抗剂对RAR α 的抑制可能是治疗肠的炎症性疾病或HIV感染的有吸引力的方法。此外,小分子拮抗剂对RAR α 的抑制可能是开发可逆性口服雄性避孕药的有吸引力的方法。

[0012] 本发明的各种实施方案提供了能够抑制视黄酸受体的 α 同源异构体(RAR α)转录活性的RAR α 小分子拮抗剂。这些调节剂中的一些是RAR α 而非RAR β 和RAR γ 的选择性拮抗剂。这些拮抗剂又可用于患者和实验动物以调节免疫细胞功能,同时使RAR β 和RAR γ 的调节最小化,从而减少身体其他组织或器官中可能的副作用范围,改善各种病理表型,特别是慢性和/或急性炎症性疾病,优选克罗恩病、溃疡性结肠炎、涉及免疫系统的病症、癌症、病毒感染和移植物抗宿主病。

[0013] 一些实施方案提供了式(I)的化合物:



[0015] 或其药学上可接受的盐、酯或互变异构体，

[0016] 其中：

[0017] X_1 为 C_{1-6} 烷基、3-10元杂环烷基或 C_{3-8} 环烷基，各自任选被一至三个 R^A 取代；

[0018] X_2 为 $C_{6或10}$ 芳基、5-10元杂芳基、3-10元杂环烷基或 C_{3-8} 环烷基，各自任选被一至四个 R^B 取代，其中当 X_1 为被甲基取代的苯基时，则 X_2 被 $-C(=O)OH$ 或 $-C(=O)NH_2$ 和一至三个 R^B 取代；

[0019] 每个 R^A 独立地为卤基、氰基、 $-C(=O)NH_2$ 、未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的 C_{1-6} 烷基、未取代的 C_{1-6} 烷氧基、取代的 C_{1-6} 烷氧基、未取代的苯基、取代的苯基、未取代的 C_{7-12} 芳烷基、取代的 C_{7-12} 芳烷基、未取代的5-10元杂芳基、取代的5-10元杂芳基、未取代的3-10元杂环烷基或取代的3-10元杂环烷基；

[0020] 每个 R^B 独立地为溴基、氯基、氰基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的 C_{1-6} 烷基、未取代的 C_{1-6} 烷氧基、取代的 C_{1-6} 烷氧基、未取代的苯基、取代的苯基、未取代的 C_{7-12} 芳烷基、取代的 C_{7-12} 芳烷基、未取代的5-10元杂芳基、取代的5-10元杂芳基、未取代的3-10元杂环烷基、取代的3-10元杂环烷基或酸性部分；

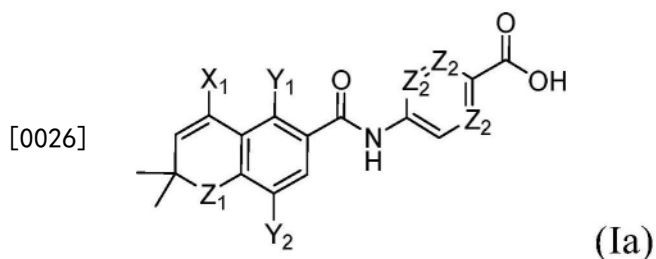
[0021] Y_1 为氢、未取代的 C_{1-6} 烷基或取代的 C_{1-6} 烷基；

[0022] Y_2 为卤基、氰基、未取代的 C_{1-6} 烷基、未取代的 C_{1-6} 烷氧基或取代的 C_{1-6} 烷氧基；

[0023] Z_1 为O(氧)、S(硫)或 NR^C ；并且

[0024] R^C 为氢、未取代的 C_{1-6} 烷基或取代的 C_{1-6} 烷基。

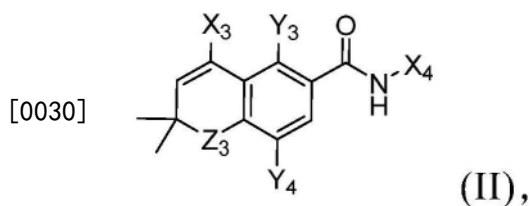
[0025] 在一些实施方案中，式(I)的化合物进一步被限定为式(Ia)的化合物：



[0027] 或其药学上可接受的盐、酯或互变异构体，

[0028] 其中每个 Z_2 独立地为N(氮)、CH或 CR^B 。

[0029] 一些实施方案提供了式(II)的化合物：



[0031] 或其药学上可接受的盐、酯或互变异构体，

[0032] 其中：

[0033] X_3 为3-10元杂环烷基或 C_{3-8} 环烷基,各自任选被一至三个 R^E 取代;

[0034] X_4 为 $C_{6或10}$ 芳基、5-10元杂芳基、3-10元杂环烷基或 C_{3-8} 环烷基,各自任选被一至三个 R^F 取代;

[0035] 每个 R^E 独立地为卤基、氰基、 $-C(=O)NH_2$ 、未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的 C_{1-6} 烷基、未取代的 C_{1-6} 烷氧基、取代的 C_{1-6} 烷氧基、未取代的苯基、取代的苯基、未取代的 C_{7-12} 芳烷基、取代的 C_{7-12} 芳烷基、未取代的5-10元杂芳基、取代的5-10元杂芳基、未取代的3-10元杂环烷基或取代的3-10元杂环烷基;

[0036] 每个 R^F 独立地为卤基、氰基、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的 C_{1-6} 烷基、未取代的 C_{1-6} 烷氧基、取代的 C_{1-6} 烷氧基、未取代的苯基、取代的苯基、未取代的 C_{7-12} 芳烷基、取代的 C_{7-12} 芳烷基、未取代的5-10元杂芳基、取代的5-10元杂芳基、未取代的3-10元杂环烷基、取代的3-10元杂环烷基或酸性部分;

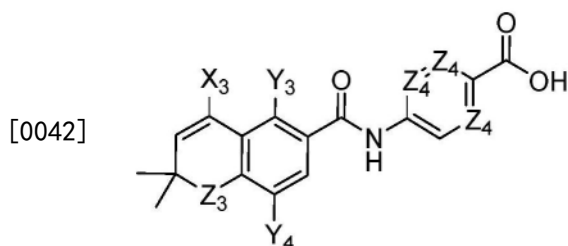
[0037] Y_3 为氢、未取代的 C_{1-6} 烷基或取代的 C_{1-6} 烷基;

[0038] Y_4 为卤基、氰基、未取代的 C_{1-6} 烷基、未取代的 C_{1-6} 烷氧基或取代的 C_{1-6} 烷氧基;

[0039] Z_3 为O(氧)、S(硫)或 NR^G ;并且

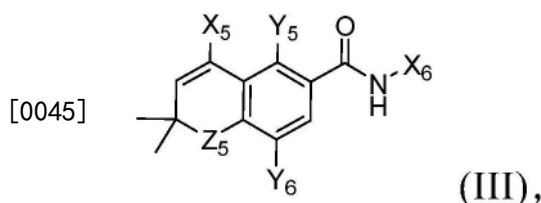
[0040] R^G 为氢、未取代的 C_{1-6} 烷基或取代的 C_{1-6} 烷基。

[0041] 在一些实施方案中,式(II)的化合物进一步被限定为:



[0043] 或其药学上可接受的盐、酯或互变异构体,其中每个 Z_4 独立地为N(氮)、CH或 CR^D 。

[0044] 一些实施方案提供了式(III)的化合物:



[0046] 或其药学上可接受的盐、酯或互变异构体,

[0047] 其中:

[0048] X_5 为 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3-10元杂环烷基或 C_{3-8} 环烷基,各自任选被一至三个 R^H 取代;

[0049] X_6 为 $C_{6或10}$ 芳基、5-10元杂芳基、3-10元杂环烷基或 C_{3-8} 环烷基,各自任选被一至三个 R^J 取代;

[0050] 每个 R^H 独立地为卤基、氰基、 $-C(=O)NH_2$ 、未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的 C_{1-6} 烷基、未取代的 C_{1-6} 烷氧基、取代的 C_{1-6} 烷氧基、未取代的苯基、取代的苯基、未取代的 C_{7-12} 芳烷基、取代的 C_{7-12} 芳烷基、未取代的5-10元杂芳基、取代的5-10元杂芳基、未取代的3-10元杂环烷基或取代的3-10元杂环烷基;

[0051] 每个 R^J 独立地为卤基、氰基、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的 C_{1-6}

烷基、未取代的 C_{1-6} 烷氧基、取代的 C_{1-6} 烷氧基、未取代的苯基、取代的苯基、未取代的 C_{7-12} 芳烷基、取代的 C_{7-12} 芳烷基、未取代的5-10元杂芳基、取代的5-10元杂芳基、未取代的3-10元杂环烷基、取代的3-10元杂环烷基或酸性部分；

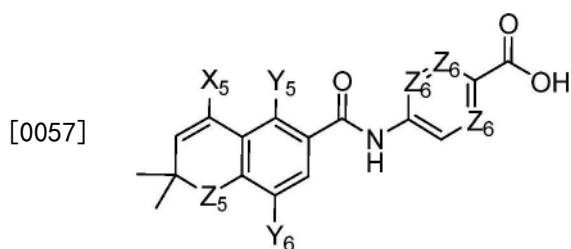
[0052] Y_5 为氢、未取代的 C_{1-6} 烷基或取代的 C_{1-6} 烷基；

[0053] Y_6 为卤基、氰基、未取代的 C_{1-6} 烷基、未取代的 C_{1-6} 烷氧基或取代的 C_{1-6} 烷氧基；

[0054] Z_5 为O(氧)、S(硫)或 NR^k ；并且

[0055] R^k 为氢、未取代的 C_{1-6} 烷基或取代的 C_{1-6} 烷基。

[0056] 在一些实施方案中,式(III)的化合物进一步被限定为:

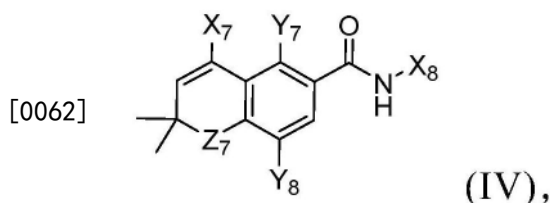


[0058] 或其药学上可接受的盐、酯或互变异构体,

[0059] 其中:

[0060] 每个 Z_6 独立地为N(氮)、CH或 CR^j ,其中至少一个 Z_6 为N(氮)。

[0061] 一些实施方案提供了式(IV)的化合物:



[0063] 或其药学上可接受的盐、酯或互变异构体,

[0064] 其中:

[0065] X_7 为3-10元杂环烷基或 C_{3-8} 环烷基,各自任选被一至三个 R^l 取代;

[0066] X_8 为 $C_{6或10}$ 芳基、5-10元杂芳基、3-10元杂环烷基或 C_{3-8} 环烷基,各自任选被一至四个 R^m 取代,其中当 X_1 为被甲基取代的苯基时,则 X_2 被 $-C(=O)OH$ 或 $-C(=O)NH_2$ 和一至三个 R^m 取代;

[0067] 每个 R^l 独立地为卤基、氰基、 $-C(=O)NH_2$ 、未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的 C_{1-6} 烷基、未取代的 C_{1-6} 烷氧基、取代的 C_{1-6} 烷氧基、未取代的苯基、取代的苯基、未取代的 C_{7-12} 芳烷基、取代的 C_{7-12} 芳烷基、未取代的5-10元杂芳基、取代的5-10元杂芳基、未取代的3-10元杂环烷基或取代的3-10元杂环烷基;

[0068] 每个 R^m 独立地为氟基、溴基、氯基、氰基基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的 C_{1-6} 烷基、未取代的 C_{1-6} 烷氧基、取代的 C_{1-6} 烷氧基、未取代的苯基、取代的苯基、未取代的 C_{7-12} 芳烷基、取代的 C_{7-12} 芳烷基、未取代的5-10元杂芳基、取代的5-10元杂芳基、未取代的3-10元杂环烷基、取代的3-10元杂环烷基或酸性部分;

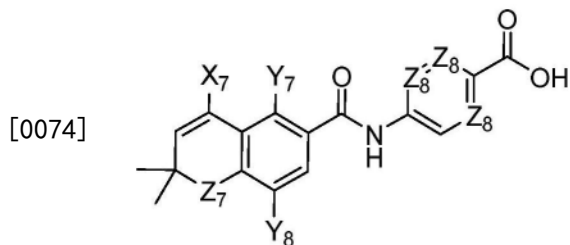
[0069] Y_7 为氢、未取代的 C_{1-6} 烷基或取代的 C_{1-6} 烷基;

[0070] Y_8 为卤基、氰基、未取代的 C_{1-6} 烷基、未取代的 C_{1-6} 烷氧基或取代的 C_{1-6} 烷氧基;

[0071] Z_1 为O(氧)、S(硫)或 NR^N ；并且

[0072] R^N 为氢、未取代的 C_{1-6} 烷基或取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中,每个 R^B 独立地为溴基、氯基、氰基、 $-C(=O)OH$ 、未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的 C_{1-6} 烷基、未取代的 C_{1-6} 烷氧基、取代的 C_{1-6} 烷氧基、未取代的苯基、取代的苯基、未取代的 C_{7-12} 芳烷基、取代的 C_{7-12} 芳烷基、未取代的5-10元杂芳基、取代的5-10元杂芳基、未取代的3-10元杂环烷基、取代的3-10元杂环烷基或酸性部分。

[0073] 在一些实施方案中,式(IV)的化合物进一步被限定为:



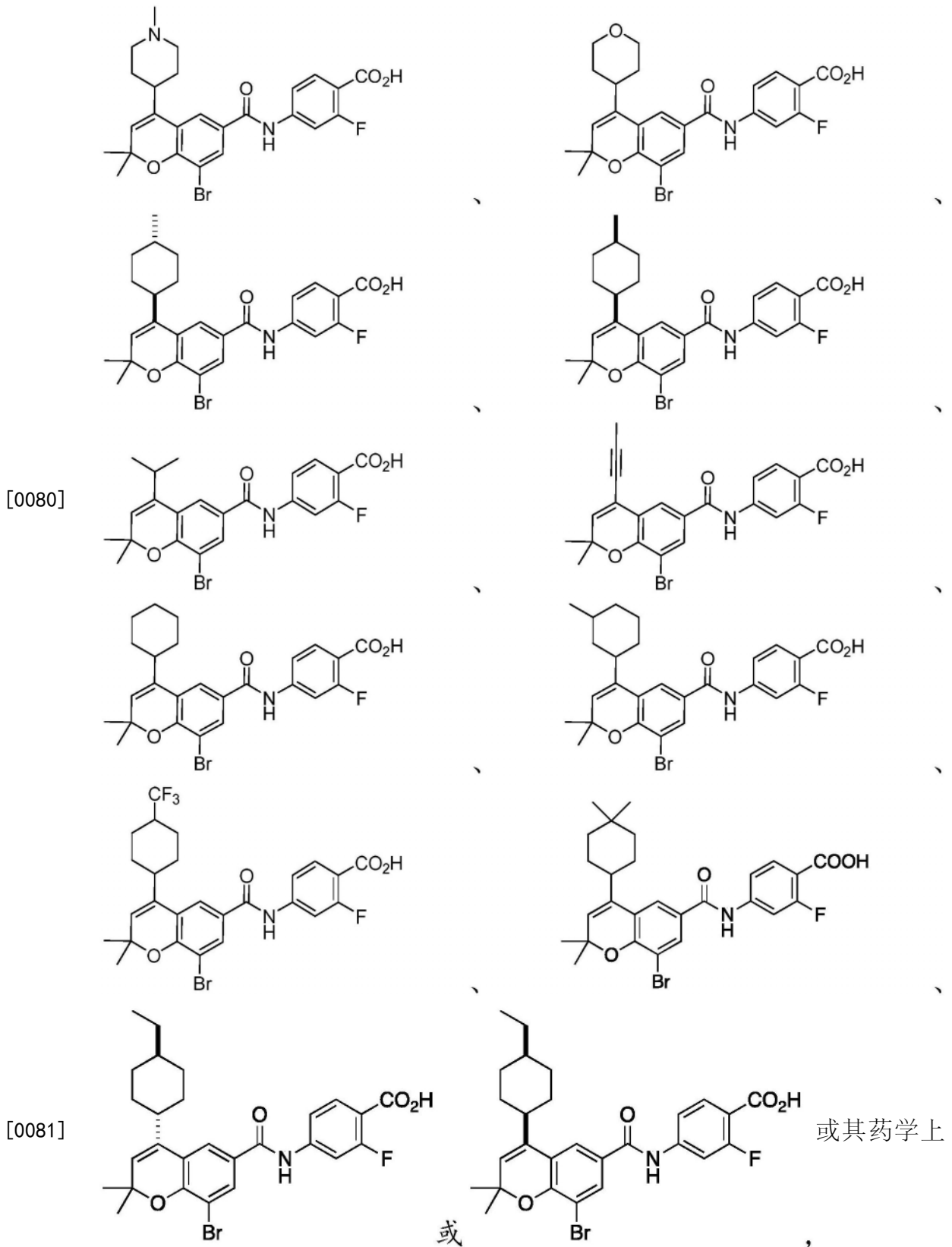
[0075] 或其药学上可接受的盐、酯或互变异构体,

[0076] 其中,每个 Z_8 独立地为N(氮)、CH或 CR^M ,其中至少一个 Z_8 为N(氮)。

[0077] 在一些实施方案中,每个 R^M 独立地为溴基、氯基、氰基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的 C_{1-6} 烷基、未取代的 C_{1-6} 烷氧基、取代的 C_{1-6} 烷氧基、未取代的苯基、取代的苯基、未取代的 C_{7-12} 芳烷基、取代的 C_{7-12} 芳烷基、未取代的5-10元杂芳基、取代的5-10元杂芳基、未取代的3-10元杂环烷基、取代的3-10元杂环烷基或酸性部分。在一些实施方案中,每个 R^M 独立地为溴基、氯基、氰基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的 C_{1-6} 烷基、未取代的 C_{1-6} 烷氧基、取代的 C_{1-6} 烷氧基、未取代的苯基、取代的苯基、未取代的 C_{7-12} 芳烷基、取代的 C_{7-12} 芳烷基、未取代的5-10元杂芳基、取代的5-10元杂芳基、未取代的3-10元杂环烷基、取代的3-10元杂环烷基。

[0078] 在一些实施方案中, Z_1 为O(氧)。在一些实施方案中, Z_3 为O(氧)。在一些实施方案中, Z_5 为O(氧)。在一些实施方案中, Z_7 为O(氧)。在一些实施方案中, Y_1 为氢。在一些实施方案中, Y_3 为氢。在一些实施方案中, Y_5 为氢。在一些实施方案中, Y_7 为氢。在一些实施方案中, Y_2 为溴。在一些实施方案中, Y_4 为溴。在一些实施方案中, Y_6 为溴。在一些实施方案中, Y_8 为溴。在一些实施方案中, Y_2 不为溴。在一些实施方案中, Y_4 不为溴。在一些实施方案中, Y_6 不为溴。在一些实施方案中, Y_8 不为溴。

[0079] 一些实施方案提供了具有以下结构的化合物:



可接受的盐、酯或互变异构体。

[0082] 一些实施方案提供了一种药物组合物,该药物组合物包含如本文公开和描述的化合物的药物组合物。在一些实施方案中,该药物组合物还包含药学上可接受的载体。

[0083] 一些实施方案提供了一种治疗或预防对象的病况的方法,该病况与视黄酸受体活

性有关,该方法包括向对象施用有效量的如本文公开和描述的化合物或组合物或者如本文公开和描述的化合物的药学上可接受的盐、酯或互变异构体。

[0084] 一些实施方案提供了一种治疗对象的癌症的方法,该方法包括向对象施用有效量的如本文公开和描述的化合物或组合物或者如本文公开和描述的化合物的药学上可接受的盐、酯或互变异构体。

[0085] 一些实施方案提供了一种治疗对象的炎性疾病的方法,该方法包括向对象施用有效量的如本文公开和描述的化合物或组合物或者如本文公开和描述的化合物的药学上可接受的盐、酯或互变异构体。

[0086] 一些实施方案提供了如本文公开和描述的化合物或组合物或者如本文公开和描述的化合物的药学上可接受的盐、酯或互变异构体在制备用于治疗动物的炎性疾病的药物中的用途。在一些实施方案中,该炎性疾病是炎性肠病、克罗恩病或溃疡性结肠炎。

[0087] 一些实施方案提供了用于调节RAR α 的如本文公开和描述的化合物或组合物或者如本文公开和描述的化合物的药学上可接受的盐、酯或互变异构体。

[0088] 一些实施方案提供了一种抗炎药物,该抗炎药物包含如本文公开和描述的化合物或组合物或者如本文公开和描述的化合物的药学上可接受的盐、酯或互变异构体。

[0089] 一些实施方案提供了一种抗癌药物,该抗癌药物包括如本文公开和描述的化合物或组合物或者如本文公开和描述的化合物的药学上可接受的盐、酯或互变异构体。

[0090] 一些实施方案中提供了一种抑制用于雄性哺乳动物生育后代能力的方法,该方法包括:在一段时间内定期向所述雄性哺乳动物施用有效量的如本文公开和描述的化合物或组合物或者如本文公开和描述的化合物的药学上可接受的盐、酯或互变异构体,以有效充分减少或消除所述雄性哺乳动物的精液中的精子。

[0091] 一些实施方案提供了一种暂时且可逆地阻断对象的精子形成的方法,该方法包括向对象施用有效量的如本文公开和描述的化合物或组合物或者如本文公开和描述的化合物的药学上可接受的盐、酯或互变异构体。

[0092] 一些实施方案提供了一种雄性避孕药,该避孕药包含:

[0093] i) 如本文公开和描述的化合物或化合物的组合物,或者如本文公开和描述的化合物的药学上可接受的盐、酯或互变异构体,以及

[0094] ii) 药学上可接受的赋形剂。

[0095] 一些实施方案提供了如本文公开和描述的化合物或组合物,或者如本文公开和描述的化合物的药学上可接受的盐、酯或互变异构体在制备用于暂时且可逆地阻断对象的精子形成的药物中的用途。

[0096] 一些实施方案提供了一种雄性避孕药,该雄性避孕药包含如本文公开和描述的化合物或组合物,或者如本文公开和描述的化合物的药学上可接受的盐、酯或互变异构体,以用于制备用于暂时且可逆地阻断对象的精子形成的药物。

[0097] 这些和其他实施方案将在下面更详细地描述。

具体实施方式

[0098] 本文公开了可以用作RAR α 调节剂的新的化合物、其制备方法以及其包括用于治疗/或预防由RAR α 信号传导所介导的疾病或病症在内的使用方法。在一些实施方案中,本文

提供的化合物或如本文公开和描述的化合物的药学上可接受的盐、酯或互变异构体可以用于治疗或预防克罗恩病、溃疡性结肠炎和其中不受控制的炎症引起肠内层损伤的其他病症,诸如贝赫切特氏 (Behcet's) 小肠结肠炎、免疫检查点抑制剂小肠结肠炎和乳糜泻。在一些实施方案中,本文提供的化合物可用于治疗或预防原发性硬化性胆管炎、人类免疫缺陷病毒感染或移植物抗宿主病。在一些实施方案中,本文提供的化合物可用于治疗癌症。

[0099] 在一些实施方案中,如本文公开和描述的化合物或者如本文公开和描述的化合物的药学上可接受的盐、酯或互变异构体可以用作RAR α 调节剂,用于治疗在人类和动物中,但特别是在人类中涉及通过内源性atRA对RAR α 信号传导的致病性激活的病症。这样的病症可以包括炎性肠病、克罗恩病和溃疡性结肠炎 (Crockett, Porter, Martin, Sandler & Kappelman, 2010; Fransen等人, 2013; Paul等人, 2018; Sanders等人, 2014) 以及其中不受控制的炎症引起肠内层损伤的其他病症,诸如贝赫切特氏小肠结肠炎 (Lopalco等人, 2017)、免疫检查点抑制剂小肠结肠炎 (Diana, Mankongpaisarnrung, Atkins, Zeck & Charabaty, 2018; Hsieh, Ferman, Brown & Andrews, 2016; Navarini等人, 2017) 和乳糜泻 (DePaolo等人, 2011)。

[0100] 在一些实施方案中,如本文公开和描述的化合物或者如本文公开和描述的化合物的药学上可接受的盐、酯或互变异构体可用于治疗原发性硬化性胆管炎 (Eksteen等人, 2009; Westerveld, Grajo, Beattie & Glover, 2017)、人类免疫缺陷病毒感染 (Arthos等人, 2018; Nawaz等人, 2018; Sivro等人, 2018) 或移植物抗宿主病 (Aoyama等人, 2013; Chen, Dodge, Komorowski & Drobyski, 2013; Dodge, Stephans, Lai, Drobyski & Chen, 2016), 其中应答于atRA诱导的肠归巢受体表达的促炎淋巴细胞运输有助于疾病发病机理。在一些实施方案中,如本文公开和描述的化合物在可以用于在体外阻断T细胞在活化期间的 $\alpha 4\beta 7$ 表达。

[0101] 在一些实施方案中,如本文公开和描述的化合物或者如本文公开和描述的化合物的药学上可接受的盐、酯或互变异构体可用于治疗癌症,其中通过RAR α 升高的atRA信号传导促进抗炎pTreg的形成,从而抑制抗肿瘤免疫应答机制 (Galvin等人, 2013; Hong等人, 2015; Guo等人, 2012)。

[0102] 在一些实施方案中,如本文公开和描述的化合物或者如本文公开和描述的化合物的药学上可接受的盐、酯或互变异构体可用于阻断某些肿瘤的生长 (Daponte等人, 2007; van der Leede等人, 1996), 因为内源性atRA可以通过RAR α 促进癌症生长。

[0103] 在一些实施方案中,如本文公开和描述的化合物或者如本文公开和描述的化合物的药学上可接受的盐、酯或互变异构体可用于暂时且可逆地阻断精子形成,从而起到雄性避孕药的作用。

[0104] 一些实施方案中提供了一种用于抑制雄性哺乳动物生育后代的能力的方法,该方法包括:在一段时间内定期向所述雄性哺乳动物施用有效量的如本文公开和描述的化合物或组合物或者如本文公开和描述的化合物的药学上可接受的盐、酯或互变异构体,以有效充分减少或消除所述雄性哺乳动物的精液中的精子。在一些实施方案中,该化合物是表4中公开的化合物或表4中公开的化合物的药学上可接受的盐、酯或互变异构体。

[0105] 一些实施方案提供了一种暂时且可逆地阻断对象的精子形成的方法,该方法包括向对象施用如本文公开和描述的化合物或组合物,或者如本文公开和描述的化合物的药学上可接受的盐、酯或互变异构体的量。在一些实施方案中,该化合物是表4中公开的化合物

或表4中公开的化合物的药学上可接受的盐、酯或互变异构体。

[0106] 一些实施方案提供了雄性避孕药,该雄性避孕药包含:

[0107] i) 如本文公开和描述的化合物或组合物,或者如本文公开和描述的化合物的药学上可接受的盐、酯或互变异构体,以及

[0108] ii) 药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,该化合物是表4中公开的化合物或表4中公开的化合物的药学上可接受的盐、酯或互变异构体。

[0109] 一些实施方案提供了如本文公开和描述的化合物或组合物,或者如本文公开和描述的化合物的药学上可接受的盐、酯或互变异构体在制备用于暂时且可逆地阻断对象的精子形成的药物中的用途。在一些实施方案中,该化合物是表4中公开的化合物或表4中公开的化合物的药学上可接受的盐、酯或互变异构体。

[0110] 一些实施方案提供了一种雄性避孕药,该雄性避孕药包含如本文公开和描述的化合物或组合物,或者如本文公开和描述的化合物的药学上可接受的盐、酯或互变异构体,以用于制备用于暂时且可逆地阻断对象的精子形成的药物。在一些实施方案中,该化合物是表4中公开的化合物或表4中公开的化合物的药学上可接受的盐、酯或互变异构体。

[0111] 化合物和合成方法

[0112] 本公开内容提供的化合物可以使用下文概述的方法制备,并在实施例部分进一步描述。本领域技术人员将容易理解,在实施例中描述的条件和工艺的已知变化可用于在本文提供的教导的指导下合成本公开内容的化合物。所用的初始材料和设备是可商购的或者通过先前报道的方法制备的,并且本领域技术人员容易复制。这样的原则和技术例如在 March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (2007) 中教导,其通过引用并入本文。

[0113] 在本文公开的化合物具有至少一个手性中心的情况下,它们可以作为单独的对映异构体和非对映异构体或作为这些同分异构体(包括外消旋体)的混合物存在。单独同分异构体的分离或单独同分异构体的选择性合成通过应用本领域从业人员熟知的各种方法来完成。除非另有说明,否则所有此类同分异构体及其混合物都包括在本文公开的化合物的范围内。此外,本文公开的化合物可以一种或多种结晶或非晶形式存在。除非另有说明,否则所有此类形式都包括在本文公开的化合物的范围内,包括任何多晶型形式。此外,本文公开的一些化合物可与水(即水合物)或常见有机溶剂形成溶剂化物。除非另有说明,否则此类溶剂化物包括在本文公开的化合物的范围内。

[0114] 本领域技术人员将认识到,本文所述的一些结构可能是化合物的共振形式或互变异构体,即使在动力学上该结构也可以由其他化学结构公平地表示;技术人员认识到此类结构可能仅代表此类化合物样品的很小一部分。此类化合物被认为在所示结构的范围内,尽管此类共振形式或互变异构体未在本文中表示。

[0115] 同位素可能存在于所述化合物中。以化合物结构表示的每个化学元素可以包括所述元素的任何同位素。例如,在化合物结构中,氢原子可以被明确公开或理解为存在于化合物中。在化合物的任何可能存在氢原子的位置,氢原子可以是氢的任何同位素,包括但不限于氢-1(氕)和氢-2(氘)。因此,除非上下文另有明确规定,否则本文提及的化合物涵盖所有可能的同位素形式。

[0116] 定义

[0117] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本公开内容所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。所有专利、申请、公开的申请和其他出版物均通过引用全文并入。如本文中某一术语有多种定义,除非另有说明,否则以本节中的定义为准。

[0118] “溶剂化物”是指由溶剂与本文所述的化合物或其盐相互作用形成的化合物。合适的溶剂化物是药学上可接受的溶剂化物,包括水合物。

[0119] 术语“药学上可接受的盐”和“药学上可接受的酯”分别是指盐和酯,它们保留了化合物的生物学有效性和性质,并且在生物学上或其他方面对于在药物中的用途来说不是不期望的。在许多情况下,本文公开的化合物能够凭借氨基和/或羧基或与其类似的基团的存在而形成酸和/或碱盐。药学上可接受的酸加成盐可以用无机酸和有机酸形成。可衍生盐的无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。可衍生盐的有机酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。药学上可接受的碱加成盐可以用无机碱和有机碱形成。可衍生盐的无机碱包括例如钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝等;特别优选的是铵盐、钾盐、钠盐、钙盐和镁盐。可衍生盐的有机碱包括例如伯胺、仲胺和叔胺、取代胺(包括天然存在的取代胺)、环状胺、碱性离子交换树脂等,具体诸如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺和乙醇胺。许多这样的盐在本领域中是已知的,如1987年9月11日公开的Johnston等人的W0 87/05297中所述(通过引用全文并入本文)。

[0120] 如本文所用,“C_a至C_b”或“C_{a-b}”其中“a”和“b”为整数,是指特定基团中的碳原子数。即,该基团可以包含从“a”到“b”(包括端点)的碳原子。因此,例如,“C₁至C₄烷基”或“C₁₋₄烷基”是指具有1至4个碳原子的所有烷基,即CH₃-、CH₃CH₂-、CH₃CH₂CH₂-、(CH₃)₂CH-、CH₃CH₂CH₂CH₂-、CH₃CH₂CH(CH₃)-和(CH₃)₃C-。

[0121] 如本文所用,术语“卤素”或“卤基”是指元素周期表第7列的任何一种放射性稳定原子,例如,氟、氯、溴或碘,优选氟和氯。

[0122] 如本文所用,“烷基”是指完全饱和的直链或支链烃链(即,不包含双键或三键)。烷基基团可以具有1至20个碳原子(无论何时出现在本文中,数值范围例如“1至20”是指给定范围内的每个整数;例如,“1至20个碳原子”是指烷基可由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子等组成,最多包括20个碳原子,但本定义还涵盖出现未指定数值范围的术语“烷基”的出现)。烷基还可以是具有1至9个碳原子的中等大小的烷基。烷基还可以是具有1至4个碳原子的低级烷基。烷基基团可命名为“C₁₋₄烷基”或类似命名。仅作为示例,“C₁₋₄烷基”表示烷基链中有1-4个碳原子,即烷基链选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、和叔丁基。典型的烷基基团包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基等。

[0123] 如本文所用,“烷氧基”是指式-OR,其中R是如上定义的烷基,诸如“C₁₋₉烷氧基”,包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基(异丙氧基)、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基等。

[0124] 如本文所用,“烷硫基”是指式-SR,其中R是如上定义的烷基,诸如“C₁₋₉烷硫基”等,包括但不限于甲硫基、乙硫基、正丙硫基、1-甲乙硫基(异丙硫基)、正丁硫基、异丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基等。

[0125] 如本文所用,“烯基”是指包含一个或多个双键的直链或支链烃链。烯基可具有2至

20个碳原子,尽管本定义还覆盖未指定数值范围的术语“烯基”的出现。烯基还可以是具有2至9个碳原子的中等大小的烯基。烯基还可以是具有2至4个碳原子的低级烯基。烯基基团可命名为“C₂₋₄烯基”或类似命名。仅作为示例,“C₂₋₄烯基”表示烯基链中有二至四个碳原子,即烯基链选自乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、3-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、4-丁烯基、1-甲基-丙烯-1-基、2-甲基-丙烯-1-基、1-乙基-乙烯-1-基、2-甲基-丙烯-3-基、丁-1,3-二烯基、丁-1,2-二烯基和丁-1,2-二烯-4-基。典型的烯基包括但不限于乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基和己烯基等。

[0126] 如本文所用,“炔基”是指包含一个或多个三键的直链或支链烃链。炔基可具有2至20个碳原子,尽管本定义还覆盖未指定数值范围的术语“炔基”的出现。炔基还可以是具有2至9个碳原子的中等大小的炔基。炔基还可以是具有2至4个碳原子的低级炔基。炔基基团可命名为“C₂₋₄炔基”或类似命名。仅作为示例,“C₂₋₄炔基”是指炔基链中有2-4个碳原子,即,炔基链选自乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、3-丁炔基、4-丁炔基和2-丁炔基。典型的炔基包括但不限于乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基和己炔基等。

[0127] 如本文所用,“杂烷基”是指主链中含有一个或多个杂原子(即,除碳以外的元素,包括但不限于氮、氧和硫)的直链或支链烃链。杂烷基可具有1至20个碳原子,尽管本定义还覆盖未指定数值范围的术语“杂烷基”的出现。杂烷基基团还可以是具有1至9个碳原子的中等大小的杂烷基。杂烷基基团还可以是具有1至4个碳原子的低级杂烷基。杂烷基基团可命名为“C₁₋₄杂烷基”或类似命名。杂烷基基团可以包含一个或多个杂原子。仅作为示例,“C₁₋₄杂烷基”表示杂烷基链中有1-4个碳原子,并且在链的主链中额外还有一个或多个杂原子。

[0128] 如本文所用,“亚烷基”是指仅包含碳和氢的支链或直链完全饱和的双自由基化学基团,其通过两个附接点(即,烷二基)连接到分子的其余部分。亚烷基可具有1至20个碳原子,尽管本定义还覆盖未指定数值范围的术语“亚烷基”的出现。亚烷基基团还可以是具有1至9个碳原子的中等大小的亚烷基。亚烷基基团还可以是具有1至4个碳原子的低级亚烷基。亚烷基基团可命名为“C₁₋₄亚烷基”或类似命名。仅作为示例,“C₁₋₄亚烷基”表示亚烷基链中有1-4个碳原子,即亚烷基链选自亚甲基、亚乙基、乙-1,1-二基、丙烯、丙-1,1-二基、丙-2,2-二基、1-甲基-亚乙基、亚丁基、丁-1,1-二基、丁-2,2-二基、2-甲基-丙-1,1-二基、1-甲基-亚丙基、2-甲基-亚丙基、1,1-二甲基-亚乙基、1,2-二甲基-亚乙基和1-乙基-亚乙基。

[0129] 如本文所用,“亚烯基”是指仅包含碳和氢并包含至少一个碳碳双键的直链或支链双自由基化学基团,其通过两个附接点连接到分子的其余部分。亚烯基可具有2至20个碳原子,尽管本定义还覆盖未指定数值范围的术语“亚烯基”的出现。亚烯基基团还可以是具有2至9个碳原子的中等大小的亚烯基。亚烯基基团还可以是具有2至4个碳原子的低级亚烯基。亚烯基基团可命名为“C₂₋₄亚烯基”或类似命名。仅作为示例,“C₂₋₄亚烯基”是指亚烯基链中有2-4个碳原子,即亚烯基链选自亚乙烯基、亚乙烯-1,1-二基、亚丙烯基、亚丙烯-1,1-二基、丙-2-烯-1,1-二基、1-甲基-亚乙烯基、丁-1-亚烯基、丁-2-亚烯基、丁-1,3-亚二烯基、丁烯-1,1-二基、丁-1,3-二烯-1,1-二基、丁-2-烯-1,1-二基、丁-3-烯-1,1-二基、1-甲基-丙-2-烯-1,1-二基、2-甲基-丙-2-烯-1,1-二基、1-乙基-亚乙烯基、1,2-二甲基-亚乙烯基、1-甲基-亚丙烯基、2-甲基-亚丙烯基、3-甲基-亚丙烯基、2-甲基-丙烯-1,1-二基和2,2-二甲基-1,1-二基。

[0130] 术语“芳族”是指具有共轭 π 电子体系的环或环系统,并包括碳环芳族基团(例如苯

基)和杂环芳族基团(例如吡啶)。该术语包括单环或稠环多环(即,共享相邻原子对的环)基团,只要整个环系统是芳族的。

[0131] 如本文所用,“芳基”是指在环主链中仅包含碳的芳环或环系统(即,共享两个相邻碳原子的两个或更多个稠环)。当芳基是环系统时,系统中的各环都是芳族的。芳基可具有6至18个碳原子,尽管本定义还覆盖未指定数值范围的术语“芳基”的出现。在一些实施方案中,芳基具有6至10个碳原子。芳基基团可命名为“C₆₋₁₀芳基”、“C₆或C₁₀芳基”或类似命名。芳基的示例包括但不限于苯基、萘基、蒽基和蒽基。

[0132] 如本文所用,“芳氧基”和“芳硫基”是指RO-和RS-,其中R是如上定义的芳基,诸如“C₆₋₁₀芳氧基”或“C₆₋₁₀芳硫基”等,包括但不限于苯氧基。

[0133] “芳烷基”或“芳基烷基”是作为取代基通过亚烷基连接的芳基,诸如“C₇₋₁₄芳烷基”等,包括但不限于苄基、2-苯乙基、3-苯丙基和萘基烷基。在一些情况下,亚烷基是低级亚烷基(即,C₁₋₄亚烷基)。

[0134] 如本文所用,“杂芳基”是指在环主链内包含一个或多个杂原子(即,碳以外的元素,包括但不限于氮、氧和硫)的芳族环或环系统(共享两个相邻原子的两个或多个稠环)。当杂芳基是环系统时,系统中的各环都是芳族的。杂芳基可具有5-18个环成员(即,构成环主链的原子数,包括碳原子和杂原子),尽管本定义还涵盖未指定数值范围的术语“杂芳基”的出现。在一些实施方案中,杂芳基具有5至10个环成员或5至7个环成员。杂芳基可命名为“5-7元杂芳基”、“5-10元杂芳基”或类似命名。杂芳基环的示例包括但不限于呋喃基、噻吩基、酞嗪基、吡咯基、恶唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异恶唑基、异噻唑基、三唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、喹啉基、异喹啉基,苯并咪唑基、苯并恶唑基、苯并噻唑基、吲哚基、异吲哚基和苯并噻吩基。

[0135] “杂芳烷基”或“杂芳基烷基”是通过亚烷基作为取代基连接的杂芳基。示例包括但不限于2-噻吩基甲基、3-噻吩基甲基、呋喃基甲基、噻吩基乙基、吡咯烷基、吡啶烷基、异恶唑烷基和咪唑烷基。在一些情况下,亚烷基是低级亚烷基(即,C₁₋₄亚烷基)。

[0136] 如本文所用,“碳环基”是指在环系统主链中仅包含碳原子的非芳族环状环或环系统。当碳环基是环系统时,两个或更多个环可以以稠合、桥接或螺接的方式接合在一起。只要环系统中的至少一个环不是芳族的,碳环基可以具有任何饱和度。因此,碳环基包括环烷基、环烯基和环炔基。碳环基可具有3至20个碳原子,尽管本定义还覆盖未指定数值范围的术语“碳环基”的出现。碳环基基团还可以是具有3至10个碳原子的中等大小的碳环基。碳环基基团还可以是具有3至6个碳原子的低级碳环基。碳环基基团可命名为“C₃₋₆碳环基”或类似命名。碳环基的示例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环己烯基、2,3-二氢-茚、双环[2.2.2]辛基、金刚烷基和螺[4.4]壬基。

[0137] “(碳环基)烷基”是通过亚烷基作为取代基连接的碳环基,诸如“C₄₋₁₀(碳环基)烷基”等,包括但不限于环丙基甲基、环丁基甲基、环丙基乙基、环丙基丁基、环丁基乙基、环丙基异丙基、环戊基甲基、环戊基乙基、环己基甲基、环己基乙基、环庚基甲基等。在一些情况下,亚烷基基团是低级亚烷基基团。

[0138] 如本文所用,“环烷基”是指完全饱和的碳环基环或环系统。示例包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0139] 如本文所用,“环烯基”是指具有至少一个双键的碳环基环或环系统,其中环系统

中没有环是芳族的。示例是环己烯基。

[0140] 如本文所用,“杂环基”是指在环主链中包含至少一个杂原子的非芳族环状环或环系统。杂环基可以以稠合、桥接或螺接的方式接合在一起。只要环系统中的至少一个环不是芳族的,杂环基可以具有任何饱和度。杂原子可以存在于环系统中的非芳族环或芳族环中。杂环基基团可具有3至20个环成员(即,构成环主链的原子数,包括碳原子和杂原子),尽管本定义还涵盖未指定数值范围的术语“杂环基”的出现。杂环基基团还可以是具有3至10个碳原子的中等大小的杂环基。杂环基基团还可以是具有3至6个环成员的杂环基。杂环基基团可命名为“3-6元的杂环基”或类似命名。在优选的六元单环杂环基中,杂原子选自O、N或S中的一个至三个,并且在优选的五元单环杂环基中,杂原子选自一个或两个选自O、N或S的杂原子。杂环基环的示例包括但不限于氮杂基、吡啶基、咪唑基、噁唑基、二氧戊环基、咪唑啉基、咪唑烷基、吗啉基、环氧乙烷基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、哌啶基、哌嗪基、二氧代哌嗪基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、吡咯烷二酮基、4-哌啶酮基、吡唑啉基、吡唑烷基、1,3-二恶英基、1,3-二恶烷基、1,4-二恶英基、1,4-二恶烷基、1,3-氧硫杂环己烷基、1,4-氧硫杂环己烯基、1,4-氧硫杂环己烷基、2H-1,2-噁嗪基、三氧杂环己烷基、六氢-1,3,5-三嗪基、1,3-二氧杂环戊烯基、1,3-二氧杂环戊烷基、1,3-二硫杂环戊烯基、1,3-二硫杂环戊烷基、异噁唑啉基、异噁唑烷基、噁唑啉基、恶唑烷基、噁唑烷酮基、噻唑啉基、噻唑烷基、1,3-氧硫杂环戊烷基、二氢吡啶基、异二氢吡啶基、四氢吡喃基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、四氢噻喃基、四氢-1,4-噻嗪基、硫代吗啉基、二氢苯并吡喃基、苯并咪唑烷基和四氢喹啉。

[0141] “(杂环基)烷基”是通过亚烷基作为取代基连接的杂环基。示例包括但不限于咪唑啉基甲基和二氢吡啶基乙基。

[0142] 如本文所用,“酰基”是指 $-C(=O)R$,其中R是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 碳环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基和5-10元杂环基,如本文所定义的。非限制性示例包括甲酰基、乙酰基、丙酰基、苯甲酰基和丙烯酰基。

[0143] “O-羧基”基团是指“ $-OC(=O)R$ ”基团,其中R选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 碳环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基和5-10元杂环基,如本文所定义的。

[0144] “C-羧基”基团是指“ $-C(=O)OR$ ”基团,其中R选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 碳环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基和5-10元杂环基,如本文所定义的。非限制性示例包括羧基(即, $-C(=O)OH$)。

[0145] “酯”基团是指“ $-C(=O)OR$ ”基团,其中R选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 碳环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基和5-10元杂环基,如本文所定义的。非限制性示例包括甲酯(即, $-C(=O)CH_3$)。

[0146] “氰基”基团是指“ $-CN$ ”基团。

[0147] “氰氧基”基团是指“ $-OCN$ ”基团。

[0148] “异氰氧基”基团是指“ $-NCO$ ”基团。

[0149] “氰硫基”基团是指“ $-SCN$ ”基团。

[0150] “异氰硫基”基团是指“ $-NCS$ ”基团。

[0151] “亚硫酰基”基团是指“ $-S(=O)R$ ”基团,其中R选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 碳环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基和5-10元杂环基,如本文所定义的。

[0152] “磺酰基”基团是指“ $-SO_2R$ ”基团,其中R选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 碳

环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基和5-10元杂环基,如本文所定义的。

[0153] “S-磺酰胺基”基团是指“-SO₂NR_AR_B”基团,其中R_A和R_B各自独立地选自氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇碳环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基和5-10元杂环基,如本文所定义的。

[0154] “N-磺酰胺基”基团是指“-N(R_A)SO₂R_B”基团,其中R_A和R_B各自独立地选自氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇碳环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基和5-10元杂环基,如本文所定义的。

[0155] “O-氨甲酰基”基团是指“-OC(=O)NR_AR_B”基团,其中R_A和R_B各自独立地选自氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇碳环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基和5-10元杂环基,如本文所定义的。

[0156] “N-氨甲酰基”基团是指“-N(R_A)C(=O)OR_B”基团,其中R_A和R_B各自独立地选自氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇碳环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基和5-10元杂环基,如本文所定义的。

[0157] “O-硫代氨甲酰基”基团是指“-OC(=S)NR_AR_B”基团,其中R_A和R_B各自独立地选自氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇碳环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基和5-10元杂环基,如本文所定义的。

[0158] “N-硫代氨甲酰基”基团是指“-N(R_A)C(=S)OR_B”基团,其中R_A和R_B各自独立地选自氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇碳环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基和5-10元杂环基,如本文所定义的。

[0159] “C-酰胺基”基团是指“-C(=O)NR_AR_B”基团,其中R_A和R_B各自独立地选自氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇碳环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基和5-10元杂环基,如本文所定义的。

[0160] “N-酰胺基”基团是指“-N(R_A)C(=O)R_B”基团,其中R_A和R_B各自独立地选自氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇碳环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基和5-10元杂环基,如本文所定义的。

[0161] “氨基”基团是指“-NR_AR_B”基团,其中R_A和R_B各自独立地选自氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇碳环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基和5-10元杂环基,如本文所定义的。非限制性示例包括游离氨基(即,-NH₂)。

[0162] “氨基烷基”基团是指通过亚烷基基团连接的氨基基团。

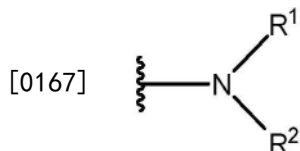
[0163] “烷氧基烷基”基团是指通过亚烷基基团连接的烷氧基基团,诸如“C₂₋₈烷氧基烷基”等。

[0164] 如本文所用,取代基团源自于未取代的母基团,其中一个或多个氢原子被另一个原子或基团交换。除非另有说明,否则当基团被认为是“取代的”时,其是指该基团被独立地选自以下的一个或多个取代基取代:C₁-C₆烷基、C₁-C₆烯基、C₁-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、C₃-C₇碳环基(任选被卤基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基、和C₁-C₆卤代烷氧基取代)、C₃-C₇-碳环基-C₁-C₆-烷基(任选被卤基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基、和C₁-C₆卤代烷氧基取代)、5-10元杂环基(任选被卤基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基、和C₁-C₆卤代烷氧基取代)、5-10元杂环基-C₁-C₆-烷基(任选被卤基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基、和C₁-C₆卤代烷氧基取代)、芳基(任选被卤基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基、和C₁-C₆卤代烷氧基取代)、芳基(C₁-C₆)烷基(任选被卤基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤

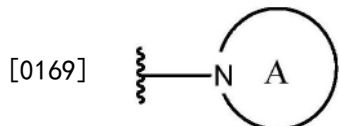
代烷基、和 C_1-C_6 卤代烷氧基取代)、5-10元杂芳基(任选被卤基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷基、和 C_1-C_6 卤代烷氧基取代)、5-10元杂芳基(C_1-C_6)烷基(任选被卤基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷基、和 C_1-C_6 卤代烷氧基取代)、卤基、氰基、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷氧基(C_1-C_6)烷基(即,醚)、芳氧基、巯基(氢硫基)、卤代(C_1-C_6)烷基(例如, $-CF_3$)、卤代(C_1-C_6)烷氧基(例如, $-OCF_3$)、 C_1-C_6 烷硫基、芳硫基、氨基、氨基(C_1-C_6)烷基、硝基、O-氨甲酰基、N-氨甲酰基、O-硫代氨甲酰基、N-硫代氨甲酰基、C-酰胺基、N-酰胺基、S-磺酰胺基、N-磺酰胺基、C-羧基、O-羧基、酰基、氰氧基、异氰氧基、氰硫基、异氰硫基、亚磺酰基、磺酰基和氧代(=O)。当基团被描述为“任选取代的”时,该基团可以被上述取代基取代。

[0165] 应当理解,某些基团命名惯例可以包括单价基团或二价基团,这取决于上下文。例如,当取代基需要与分子其余部分附接的两个点时,应理解该取代基是二价基团。例如,需要两个附接点的被确定为烷基的取代基包括二价基团,诸如 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ 等。其他基团命名惯例清楚地表明该基团是二价基团,诸如“亚烷基”或“亚烯基”。

[0166] 当两个R基团被认为“与它们所附接的原子一起”形成环(例如,碳环基、杂环基、芳基或杂芳基环)时,是指原子和两个R基团的集合单位就是所述的环。当单独提出时,该环不受每个R基团的定义的限制。例如,当存在以下子结构时:

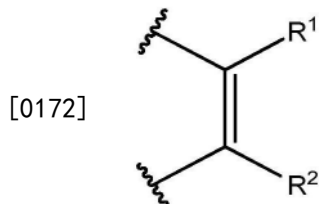


[0168] 且 R^1 和 R^2 定义为选自氢和烷基,或 R^1 和 R^2 与它们所附接的氮一起形成杂芳基,这是指 R^1 和 R^2 可以选自氢或烷基,或者子结构具有以下结构:

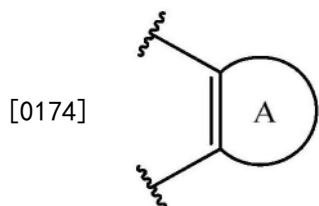


[0170] 其中环A是含有所示氮的杂芳基环。

[0171] 类似地,当两个“相邻”R基团被认为“与它们所附接的原子一起”形成环时,这是指原子、中间键和两个R基团的集合单位就是所述的环。例如,当存在以下子结构时:

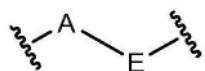


[0173] 且 R^1 和 R^2 定义为选自氢和烷基,或 R^1 和 R^2 与它们所附接的原子一起形成芳基或碳环基,这是指 R^1 和 R^2 可以选自氢或烷基,或者子结构具有以下结构:



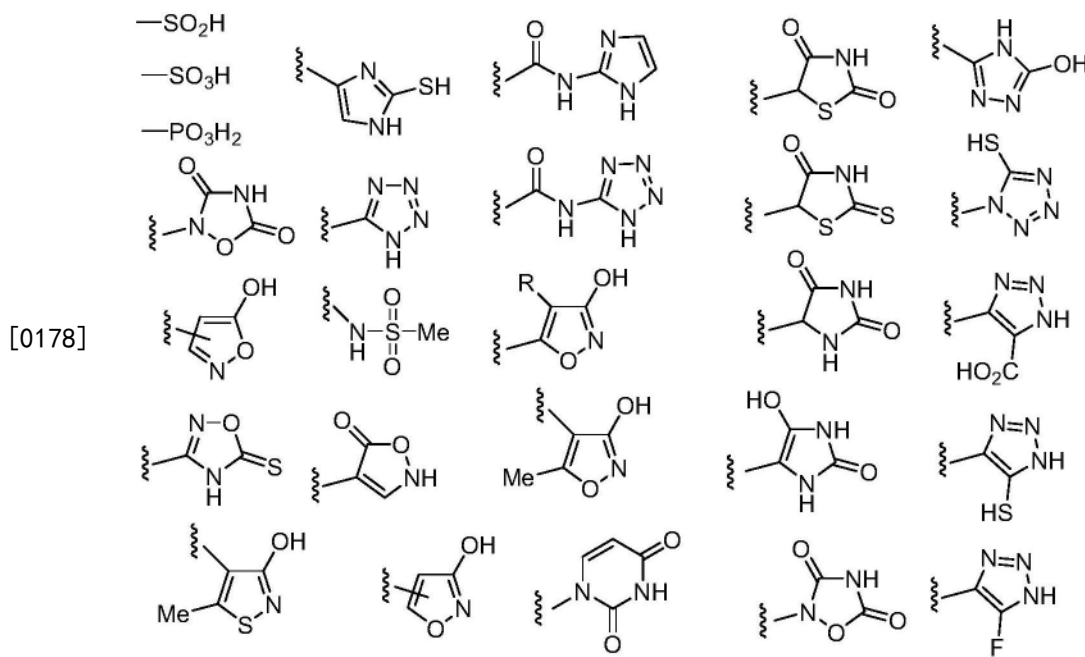
[0175] 其中A是含有所示双键的芳环或碳环基。

[0176] 只要取代基被描述为二价基团(即,与分子的其余部分有两个附接点),应理解的是,除非另有说明,否则该取代基可以以任何方向构型附接。因此,例如,描述为-AE-或



的取代基包括被取向的取代基,使得A附接在分子的最左边附接点以及在A附接在分子的最右边附接点的情况。

[0177] 如本文所用,“酸性部分”是表现出与羧酸相似性质的基团。在一些实施方案中,酸性部分是四唑。在一些实施方案中,酸性部分可以是 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{HNR}$ 、 $-\text{PO}_2(\text{R})_2$ 、 $-\text{PO}_3(\text{R})_2$ 、 $-\text{CONHNHSO}_2\text{R}$ 、 $-\text{COHNSO}_2\text{R}$ 和 $-\text{CONRCN}$,其中R选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 碳环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基和5-10元杂环基,如本文所定义的。在一些实施方案中,酸性部分选自:



[0179] 如本文所用,“对象”是指人类或非人类哺乳动物,例如狗、猫、小鼠、大鼠、牛、绵羊、猪、山羊、非人类灵长类动物或鸟(例如鸡),以及任何其他脊椎动物或无脊椎动物。

[0180] 术语“哺乳动物”以其通常的生物学意义使用。因此,它具体包括但不限于灵长类动物,包括猿猴(黑猩猩、猿、猴)和人类、牛、马、绵羊、山羊、猪、兔、狗、猫、啮齿动物、大鼠、小鼠、豚鼠等。

[0181] 如本文所用,“有效量”或“治疗有效量”是指在一定程度上有效缓解疾病或病况的一种或多种症状或降低其发作可能性的治疗剂的量,以及包括治愈疾病或病症的治疗剂的量。“治愈”是指消除疾病或病况的症状;然而,即使在获得治愈后,某些长期或永久性影响仍可能存在(诸如广泛的组织损伤)。

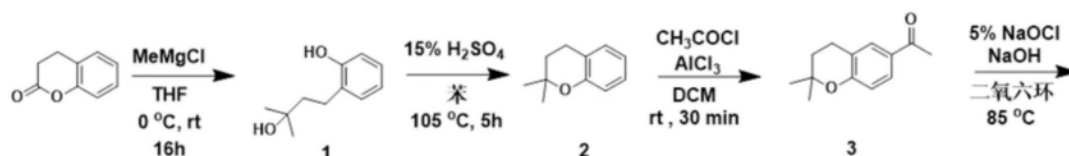
[0182] 如本文所用,“治疗(treat)”、“治疗(treating)”是指将化合物或药物组合物施用于对象,以用于预防性和/或治疗目的。术语“预防性治疗”是指治疗尚未表现出疾病或病况症状但易患特定疾病或病况或以其他方式有风险患特定疾病或病况的对象,由此该治疗降低了患者发展成疾病或病况的可能性。术语“治疗性治疗”是指向已经患有疾病或病况的对象施用治疗。

[0183] “调节(modulate)”或“调节(modulating)”是指影响受体的转录活性,例如核受

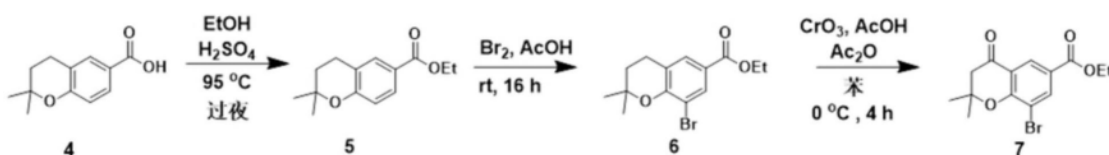
体,诸如RAR α (其中备选命名法包括RAR- α 或NR1B1)。RAR α 转录测定已实施(Thacher, Crowe, Tao和Raheja, 2017或WO 2017/201200 A1, Therapeutic compositions containing RAR-alpha antagonists)。RAR的调节剂中有拮抗剂,其减弱视黄酸(或另一种RAR激动剂分子)的刺激作用。一些拮抗剂也被称为“反向激动剂”,基于对基础受体活性的抑制,在与“中性拮抗剂”相比时,这些拮抗剂具有不同的药理学特性(Klein, Pino等人, 1996; Thacher, Nagpal等人, 1999)。RAR α 拮抗剂在本文中是指将激动剂的刺激作用抑制90%或更多的RAR α 调节剂,并包括反向激动剂和大多数中性拮抗剂。

[0184] 8-溴-2,2-二甲基-4-氧代色满-6-甲酸乙酯(7)的合成:

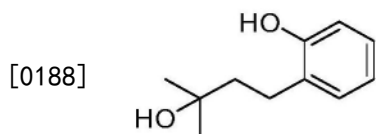
[0185] 方案1



[0186]

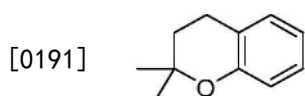


[0187] 2-(3-羟基-3-甲基丁基)苯酚(1)的合成



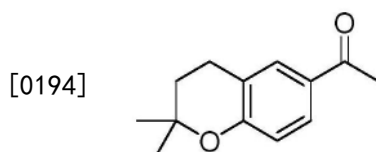
[0189] 于0 $^{\circ}$ C向色满-2-酮(300g, 2.027mol)的无水THF(500mL)溶液中逐滴添加甲基氯化镁(2.0M, 2.3L溶液于THF中, 4.662mol)。将反应混合物缓慢升温至室温并于室温搅拌过夜。将反应用水(2L)淬灭并用乙醚(2 \times 2L)萃取。将合并的有机层用Na₂SO₄干燥,减压浓缩得到呈浅黄色固体的2-(3-羟基-3-甲基丁基)苯酚(1)(290g, 94%)。

[0190] 2,2-二甲基色满(2)的合成



[0192] 于室温向2-(3-羟基-3-甲基丁基)苯酚(1)(290g, 1.611mol)的苯(1.0L)搅拌溶液中添加15% H₂SO₄(2.5L)水溶液。将反应混合物加热至105 $^{\circ}$ C并搅拌5小时。将反应混合物冷却并用乙醚(2 \times 2L)萃取。将合并的乙醚层干燥(Na₂SO₄),并减压浓缩得到呈淡黄色液体的2,2-二甲基色满(2)(265g)。

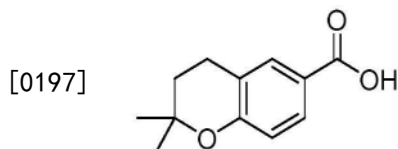
[0193] 1-(2,2-二甲基色满-6-基)乙酮(3)的合成



[0195] 向2,2-二甲基色满(2)(125g, 0.771mol)的无水CH₂Cl₂(3L)溶液中逐滴添加乙酰

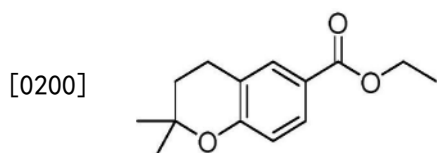
氯 (60.5ml, 848.76mmol), 然后分批添加 $AlCl_3$ (113g, 0.848mol)。将反应混合物于室温搅拌30分钟, 然后倒入冰水中并用 CH_2Cl_2 ($2 \times 2L$) 萃取; 将合并的有机层用无水 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。将粗化合物通过柱色谱法(硅胶; 洗脱液乙酸乙酯: 己烷, 1:9) 纯化, 得到呈浅黄色固体的1-(2,2-二甲基色满-6-基) 乙酮 (3) (90g, 57%)。

[0196] 2,2-二甲基色满-6-羧酸 (4) 的合成



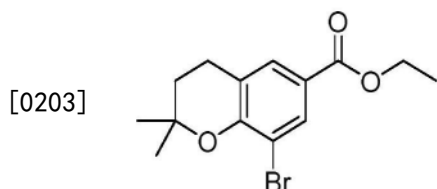
[0198] 向2,2-二甲基色满-6-基) 乙酮 (3) (90g, 0.441mol) 和 $NaOH$ (83g, 2.073mmol) 的二氧六环 (1.5L) 溶液中添加漂白剂 (1.5L, 5.25% $NaOCl$) 溶液。将反应混合物加热至 $65^\circ C$ 并搅拌16小时。冷却至室温后, 添加 Na_2SO_3 (200g)。将反应混合物用 H_2SO_4 (pH ~ 4) 酸化, 并用乙酸乙酯 ($2 \times 1.5L$) 萃取。将合并的有机层干燥 (Na_2SO_4) 并减压浓缩。将粗化合物通过柱色谱法(硅胶; 乙酸乙酯: 己烷, 1:3) 纯化, 得到呈浅黄色固体的2,2-二甲基色满-6-羧酸 (4) (80g, 88%)。

[0199] 2,2-二甲基色满-6-甲酸乙酯 (5) 的合成



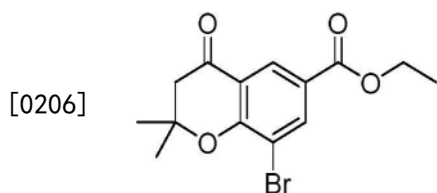
[0201] 向2,2-二甲基色满-6-羧酸 (4) (80g, 0.388mol) 的乙醇 (1.6L) 搅拌溶液中逐滴添加 H_2SO_4 (22mL)。将反应混合物加热至 $95^\circ C$ 并搅拌24小时。减压除去乙醇; 将所得粗化合物通过柱色谱法(硅胶; 洗脱液-乙酸乙酯: 己烷1:5) 纯化, 得到呈浅黄色固体的2,2-二甲基色满-6-甲酸乙酯 (5) (65g, 71%)。

[0202] 8-溴-2,2-二甲基色满-6-甲酸乙酯 (6) 的合成



[0204] 向2,2-二甲基色满-6-甲酸乙酯 (5) (60g, 0.256mol) 的 $AcOH$ (500mL) 溶液中添加溴 (13.15mL, 0.256mmol), 并将所得反应混合物于室温搅拌过夜。减压浓缩反应混合物。将粗化合物通过柱色谱法(硅胶; 洗脱液-乙酸乙酯: 己烷, 1:9) 纯化, 得到呈浅棕色油的8-溴-2,2-二甲基色满-6-甲酸乙酯 (6) (60g, 74%)。

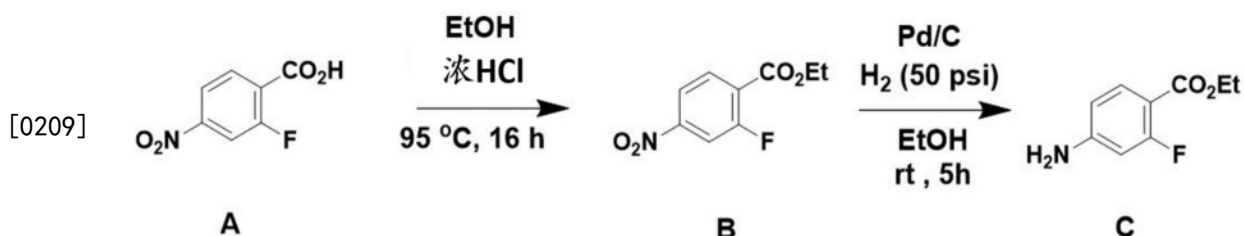
[0205] 8-溴-2,2-二甲基-4-氧代色满-6-甲酸乙酯 (7) 的合成



[0207] 于 $0^\circ C$ 向 $AcOH$ (800ml) 和 Ac_2O 的溶液中分小份添加 CrO_3 (47.9g, 479.23mmol)。将该

溶液搅拌15分钟并用苯(100mL)稀释,然后在0.5小时内添加8-溴-2,2-二甲基色满-6-甲酸乙酯(6)(30g,95.85mmol)的苯(150mL)溶液。于0°C搅拌4小时后,将反应混合物倒在冰上并用乙酸乙酯(2×500mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4)并减压浓缩。将粗化合物通过柱色谱法(硅胶;洗脱液-乙酸乙酯:己烷,1:9)纯化,得到呈米白色固体的8-溴-2,2-二甲基-4-氧代色满-6-甲酸乙酯(7)(18g,57%)。

[0208] 方案2



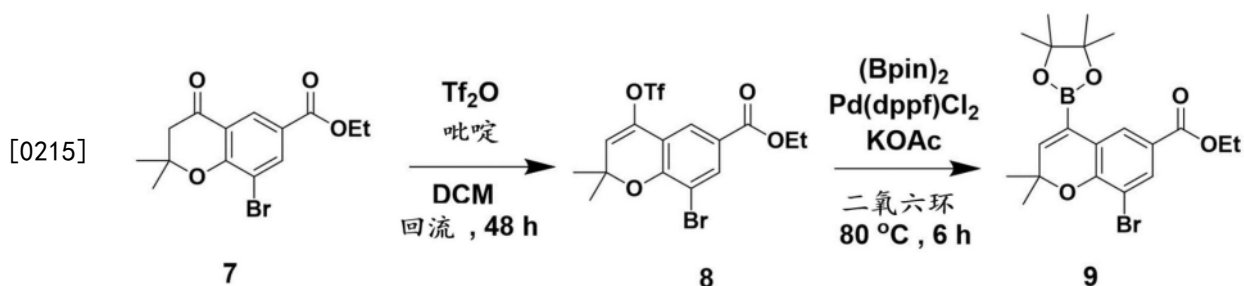
[0210] 2-氟-4-硝基苯甲酸乙酯(B)的合成

[0211] 向2-氟-4-硝基苯甲酸(ethyl 2-fluoro-4-nitrobenzoic acid)(A)(73g,394.59mmol)的乙醇(600mL)搅拌溶液中添加浓盐酸(10mL)。将反应混合物加热至95°C并搅拌16小时。减压除去乙醇,将粗化合物与石油醚(250mL)一起研磨,过滤,并减压干燥残余物,得到呈浅黄色固体的2-氟-4-硝基苯甲酸乙酯(B)(63g,75%)。

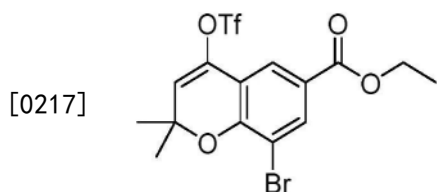
[0212] 4-氨基-2-氟苯甲酸乙酯(C)的合成

[0213] 在氢化烧瓶中向2-氟-4-硝基苯甲酸乙酯(B)(63g,295.77mmol)的乙醇(1L)的溶液中添加10%钯碳(12.6g)并在Parr振荡器中在氢气(60psi)下搅拌5小时。将反应混合物通过硅藻土过滤,将滤液减压浓缩,得到呈米白色固体的4-氨基-2-氟苯甲酸乙酯(C)(55g,100%)。

[0214] 方案3



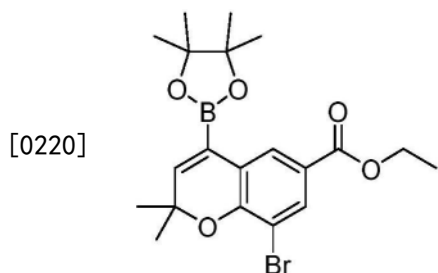
[0216] 8-溴-2,2-二甲基-4-(三氟甲基磺酰氧基)-2H-色烯-甲酸乙酯(8)的合成



[0218] 于0°C在10分钟内向8-溴-2,2-二甲基-4-氧代色满-6-甲酸乙酯(7)(2g,6.097mmol)的 CH_2Cl_2 (50mL)搅拌溶液中添加吡啶(0.75mL,9.146mmol)和三氟乙酸酐(2.58mL,7.317mmol)。将所得反应混合物于50°C在氩气气氛下保持20小时。将反应混合物冷却,用 CH_2Cl_2 (100mL)和水(50mL)稀释。将分离的有机层用水、盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩,以得到呈棕色半固体的8-溴-2,2-二甲基-4-(三氟甲基磺酰氧基)-2H-

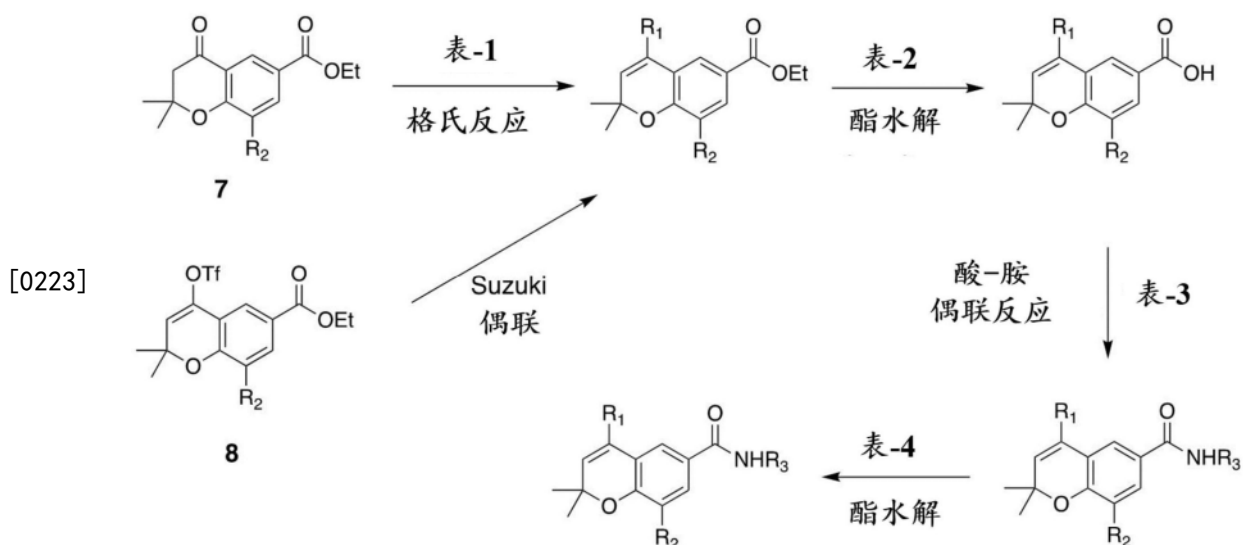
色烯-6-甲酸乙酯 (8) (2g;粗品)。该化合物立即用于下一步反应。

[0219] 8-溴-2,2-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-2H-色烯-6-甲酸乙酯 (9) 的合成:



[0221] 向8-溴-2,2-二甲基-4-(三氟甲基磺酰氧基)-2H-色烯-6-甲酸乙酯 (8) (1.5g, 3.275mmol) 的1,4-二氧六环 (20mL) 搅拌溶液中添加双戊酰二硼 (1.08g, 4.257mmol)、乙酸钾 (1.285g, 13.100mmol), 并将所得混合物用氩气脱气10分钟。然后, 添加Pd (dppf) $\text{Cl}_2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (239mg, 0.327mmol) 并将所得到的反应混合物于90°C搅拌2小时。将反应混合物升至环境温度, 用乙酸乙酯稀释并过滤。在真空中浓缩滤液, 并将所得到的粗化合物用10%乙酸乙酯的石油醚梯度混合物作为洗脱剂, 通过柱色谱法 (硅胶#100-200) 纯化, 得到呈米白色固体的8-溴-2,2-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-2H-色烯-6-甲酸乙酯 (9) (1.2g; 42%)。该化合物原样用于下一步反应。

[0222] 方案4



[0224] 表1的化合物合成的一般过程:

[0225] R1-MgX (格氏试剂) 的制备方法:

[0226] 方法-1: 向取自火焰干燥烧瓶的镁屑 (活化; 1.5eq) 中添加THF和1,2-二溴乙烷/ I_2 (催化剂), 并将所得到的混合物加热至60-65°C且将相应的R-X (THF溶液) 缓慢添加到其中。将所得到的反应混合物于60-65°C再搅拌1.5小时。

[0227] 方法-2: 于0°C将iPrMgCl (1M于THF中; 1eq) 和LiCl (2.5eq) 添加到相应的R-X (1eq) 的THF溶液中, 并且将所得到的溶液在该温度下搅拌2小时。该溶液原样用于格氏反应。

[0228] 格氏反应:

[0229] 方法-3: (表-1) 将 (1eq) 溶解在THF中并将溶液冷却至-78°C。将格氏试剂 (3eq) 逐

滴添加到该反应溶液中。将所得到的反应混合物搅拌6-16小时,同时使反应混合物达到室温。通过TLC监测反应的完成。用 NH_4Cl 溶液淬灭反应混合物并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)、过滤并减压浓缩。将粗残余物溶解在甲苯中,用p-TsOH (0.1eq)于 110°C 处理2-16小时(通过TLC监测)。除去溶剂并通过快速色谱法纯化残余物。

[0230] 纯化方法(表1-4):

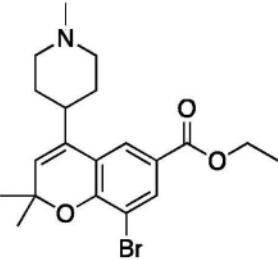
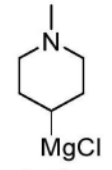
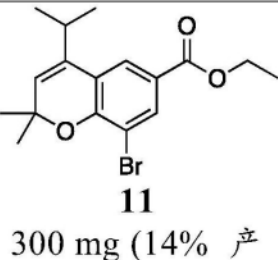
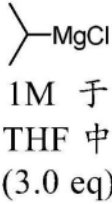
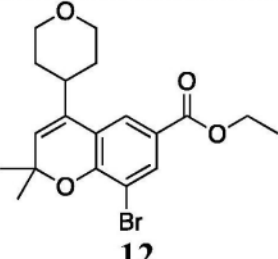
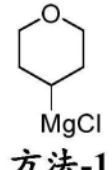
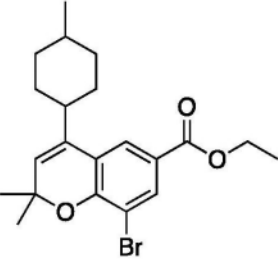
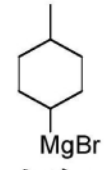
[0231] 方法-A:将粗化合物通过硅胶快速/柱色谱法纯化,使用EtOAc-石油醚作为洗脱剂。

[0232] 方法-B:将粗化合物与戊烷/乙醚(2x)一起研磨,过滤并在高真空下干燥。

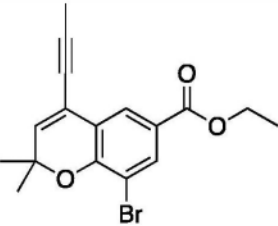

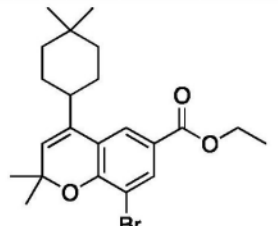
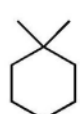
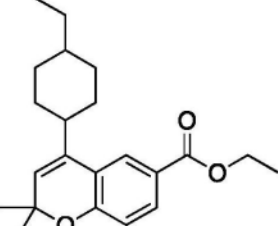
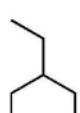
[0233] 方法-C:通过反相制备型HPLC纯化粗化合物。

[0234] 方法-D:将粗化合物通过硅胶快速/柱色谱法纯化,使用MeOH- CH_2Cl_2 作为洗脱剂。

[0235] 表-1

产品酯类	前体量	试剂	反应方法/ 纯化	分析数据 m/z [M+H] ⁺
 <p>10 490 mg (26% 产率)</p>	1.5 g (4.6 mmol)	 <p>方法-1</p>	方法-3/方法-D	408.0
 <p>11 300 mg (14% 产率)</p>	2.0 g (6.1 mmol)	 <p>1M 于 THF 中 (3.0 eq)</p>	方法-3/方法-A	353.0
 <p>12 600 mg (25% 产率)</p>	2.0 g (6.1 mmol)	 <p>方法-1</p>	方法-3/方法-A	395.0
 <p>13 800 mg (30% 产率)</p>	1.6 g (5.1 mmol)	 <p>方法-1</p>	方法-3/方法-A	407.0

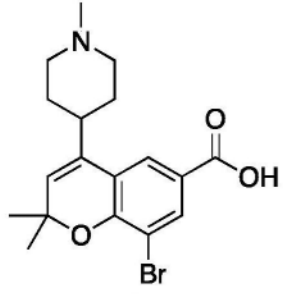
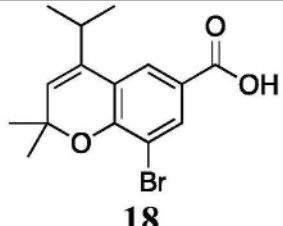
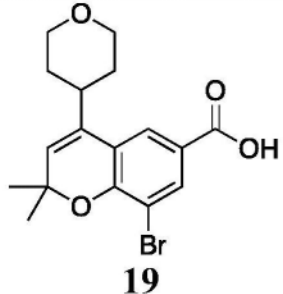
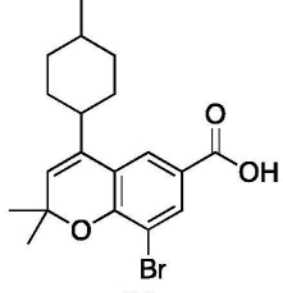
[0236]

产品酯类	前体量	试剂	反应方法/ 纯化	分析数据 m/z [M+H] ⁺
 <p>14 600 mg (28% 产率)</p>	2.0 g (6.1 mmol)	 MgBr 0.5M 于 THF 中 (1.5 eq)	方法-3/方法-A	348.9
 <p>15 1.65 g (57% 产率)</p>	2.26g (6.95 mmol)	 MgBr	方法-3/方法-A	421.17
 <p>16 1.31g (51% 产率)</p>	2.0 g (6.1 mmol)	 MgBr 方法-1	方法-3/方法-A	420.1

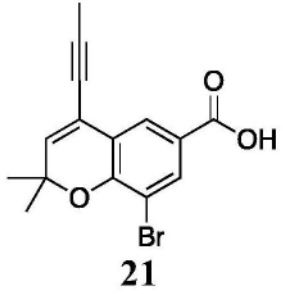
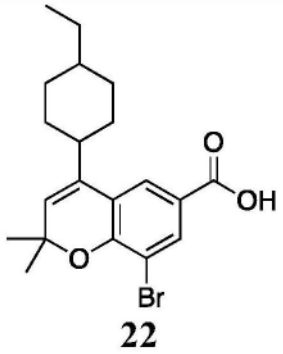
[0238] 酯水解的一般过程(表-2)：

[0239] 方法-4：向溶解在EtOH-THF-H₂O (1:1:1) 溶剂混合物中的乙酯中添加LiOH·H₂O (5eq) 并将所得到的反应混合物于40-50℃搅拌16小时(通过TLC监测)。减压除去溶剂,将残余物用水稀释并用乙醚(1x)洗涤。使用10%柠檬酸水溶液将水层调节至pH~3-4,并通过过滤收集沉淀的固体并在高真空下干燥。

[0240] 表-2

产品酸类	酯量 (mmol)	反应 方法/ 纯化	分析数据 m/z [M+H] ⁺
 <p>17 140 mg (30% 产率)</p>	<p>10 490 mg (1.20)</p>	<p>方法-4/ 方法-C</p>	<p>379.9</p>
 <p>18 250 mg (90% 产率)</p>	<p>11 300 mg (0.852)</p>	<p>方法-4/ 方法-A</p>	<p>325.0</p>
 <p>19 200 mg (43% 产率)</p>	<p>12 500 mg (1.260)</p>	<p>方法-4/ 方法-B</p>	<p>367.0</p>
 <p>20 500 mg (50% 产率)</p>	<p>13 800 mg (1.97)</p>	<p>方法-4/ 方法-B</p>	<p>379.0</p>

[0241]

产品酸类	酯量 (mmol)	反应 方法/ 纯化	分析数据 m/z [M+H] ⁺
 <p>21 500 mg (90% 产率)</p>	<p>14 600 mg (1.72)</p>	<p>方法-4/ 方法-B</p>	<p>320.9</p>
 <p>22 307 mg (55%)</p>	<p>16 600 mg (1.42)</p>	<p>方法-4/方 法-B</p>	<p>392.1</p>

[0243] 酰胺合成的一般过程(表-3)：

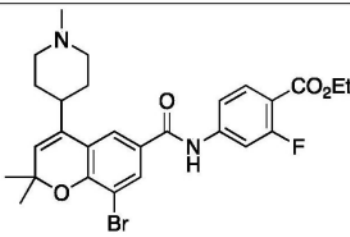
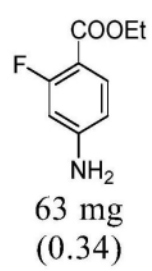
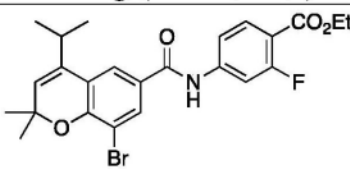
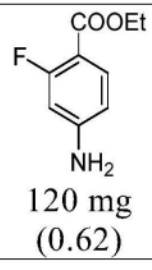
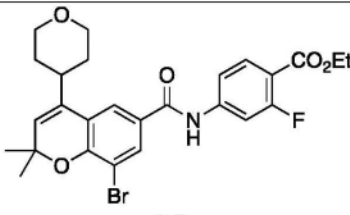
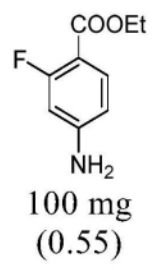
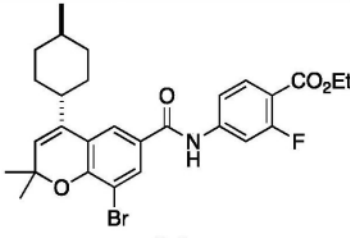
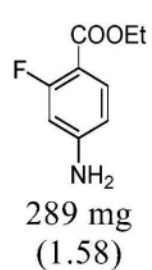
[0244] 方法-5:将溶解在CH₂Cl₂ (5体积) 中的酸溶液(1eq.) 用草酰氯(1mL/200mg) 处理,于50°C搅拌16小时(通过TLC监测);将反应溶液减压浓缩,得到相应的酰基氯。

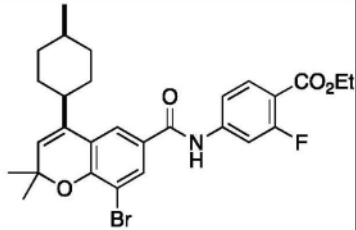

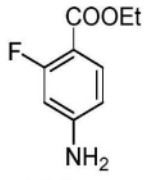
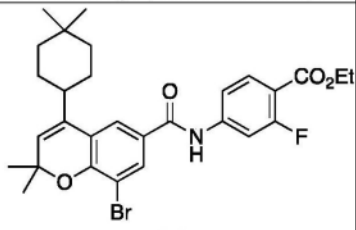
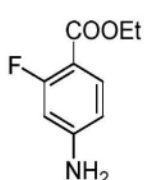
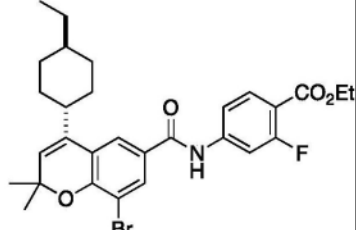
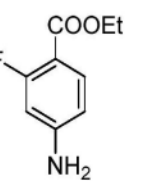
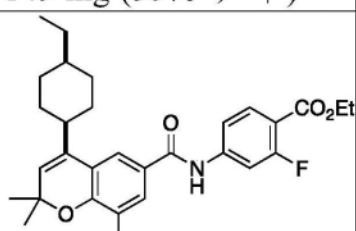
[0245] 将粗酰基氯溶解在CH₂Cl₂ (5体积) 中,将溶液冷却至0°C并用吡啶(1mL/200mg) 处理,然后添加胺(1.5eq)。将所得反应混合物于室温搅拌24小时(通过TLC监测)。减压浓缩反应溶液,将残留物用CH₂Cl₂ 稀释,用水、盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄) 过滤并减压浓缩,得到粗化合物,该粗化合物通过快速色谱纯化得到纯化合物。

[0246] 方法-6:于0°C向酯(15) (1.6g, 3.809mmol) 和4-氨基-2-氟苯甲酸乙酯(1.045g, 5.714mmol) 的无水THF (30mL) 搅拌溶液中添加1M LiHMDS的THF (22.85mL, 22.85mmol) 溶液并于室温搅拌2小时。在通过TLC的反应完成后,将反应混合物用NH₄Cl溶液(30mL) 淬灭并用乙酸乙酯(2×50mL) 萃取。将合并的有机层用水(50mL)、盐水(50mL) 洗涤,用无水Na₂SO₄ 干燥,过滤并减压浓缩。使用EtOAc的石油醚溶液(12%) 通过快速柱色谱法(硅胶,100-200目) 将粗残余物纯化为酰胺(29)。

[0247] 表-3

[0248]

酰胺	酸/酯的量 (mmol)	胺的量 (mmol)	反应 方法/ 纯化	分析数据 m/z [M+H] ⁺
 <p>23 100 mg (54% 产率)</p>	<p>17 130 mg (0.34)</p>	 <p>63 mg (0.34)</p>	方法-5/ 方法-D	544.9
 <p>24 90 mg (30% 产率)</p>	<p>18 200 mg (0.62)</p>	 <p>120 mg (0.62)</p>	方法-5/ 方法-A	490.0
 <p>25 110 mg (38% 产率)</p>	<p>19 200 mg (0.55)</p>	 <p>100 mg (0.55)</p>	方法-5/ 方法-A	530.0
 <p>26 210 mg (31% 产率)</p>	<p>20 500 mg (1.32)</p>	 <p>289 mg (1.58)</p>	方法-5/ 手性-SFC 粗 ~30% (顺 式)+ 60% (反式)	543.9

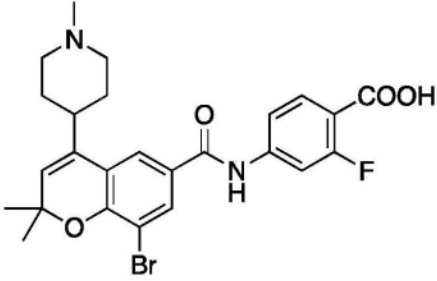
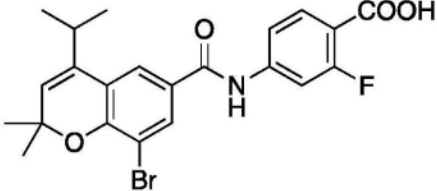
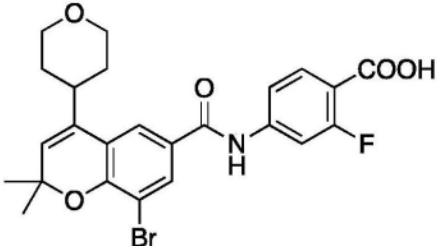
	酰胺	酸/酯的量 (mmol)	胺的量 (mmol)	反应 方法/ 纯化	分析数据 m/z [M+H] ⁺
	 <p>27 85 mg (12% 产率)</p>				543.9
	 <p>28 450 mg (63% 产率)</p>	21 500 mg (1.55)	 <p>343 mg (1.87)</p>	方法-5/ 方法-A	485.8
[0249]	 <p>29 1.1g (53% 产率)</p>	15 1.6 g (3.8)	 <p>1.045 g (5.714)</p>	方法-6	558.35
	 <p>30 149 mg (35% 产率)</p>	22 300 mg (0.76)		方法-5/ 手性-SFC 粗 ~30% (顺 式)+ 60% (反式)	557.1
	 <p>31 51 mg (12% 产率)</p>				557.1

[0250] 酯水解的一般过程(表-4) :

[0251] 方法-4:向溶解在EtOH-THF-H₂O(1:1:1)溶剂混合物中的乙酯中添加LiOH·H₂O(5eq)并将所得到的反应混合物于40-50°C搅拌16小时(通过TLC监测)。减压除去溶剂,将残

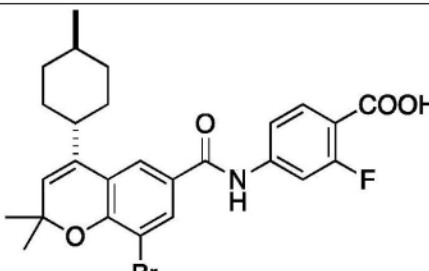
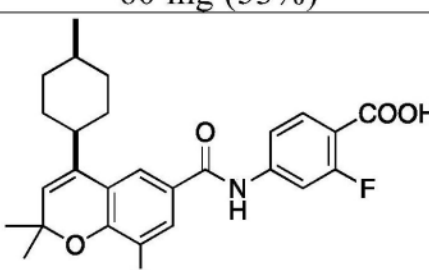
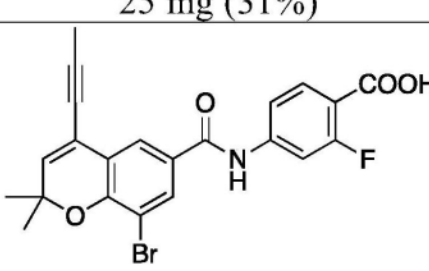
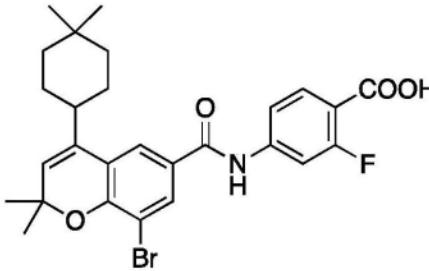
余物用水稀释并用乙醚 (1x) 洗涤。使用10%柠檬酸水溶液将水层调节至pH~3-4,并通过对滤收集沉淀的固体并在高真空下干燥。

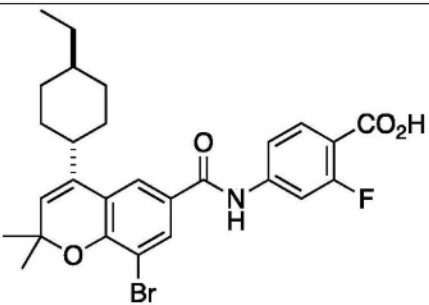
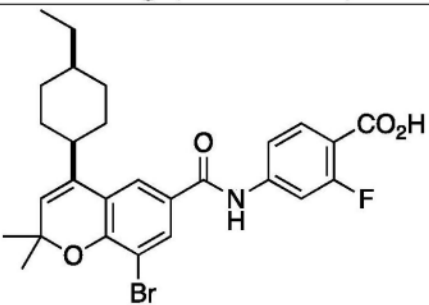
[0252] 表-4

化合物	酯的量 (mmol)	反应 方法/ 纯化	分析数据 m/z [M+H] ⁺
 <p>32 42 mg (44%)</p>	<p>23 100 mg (0.18)</p>	<p>方法-4/ 方法-C</p>	<p>516.9</p>
 <p>33 70 mg (82%)</p>	<p>24 90 mg (0.18)</p>	<p>方法-4/ 方法-B</p>	<p>461.9</p>
 <p>34 50 mg (52% 产率)</p>	<p>25 100 mg (0.19)</p>	<p>方法-4/ 方法-B</p>	<p>503.9</p>

[0253]

[0254]

化合物	酯的量 (mmol)	反应 方法/ 纯化	分析数据 m/z [M+H] ⁺
 <p>35 60 mg (53%)</p>	26 120 mg (0.22)	方法-4/ 方法-B	514.0
 <p>36 25 mg (31%)</p>	27 (顺式异构 体) 85 mg (0.16)	方法-4/ 方法-B	515.9
 <p>37 70 mg (30% 产率)</p>	28 250 mg (0.52)	方法-4/ 方法-B	458.0
 <p>38 100 mg (62% 产率)</p>	29 170 mg (0.304 mmol)	方法-4/ 方法-B	530.03

化合物	酯的量 (mmol)	反应 方法/ 纯化	分析数据 m/z [M+H] ⁺
[0255]  39 50 mg (53% 产率)	30 100 mg (0.179 mmol)	方法-4/方 法-B	530.03
 40 14 mg (30% 产率)	31 50 mg (0.089 mmol)	方法-4/方 法-B	530.03

[0256] 测量化合物的拮抗剂或激动剂样活性的RAR α 、RAR β 和RAR γ 的转录测定描述于2017年11月23日出版的WO 2017/201200 A1 (Thacher, Crowe, Tao和Raheja, Therapeutic compositions containing RAR-alpha antagonists), 其也通过引用并入本文。在0.5nM TTNPB (一种视黄素激动剂) 存在下, 在测量激动剂活性时这些测定中得到的结果表示为EC50值, 在测量拮抗剂活性时这些测定中得到的结果表示为IC50值。下面的表5显示了本公开内容的某些示例性化合物的RAR α 、RAR β 和RAR γ 测定的结果。

[0257] 表-5

化合物 编号	激动剂活性			拮抗剂活性			
	RAR α EC50	RAR β EC50	RAR γ EC50	RAR α IC50	RAR α 效力	RAR β IC50	RAR γ IC50
32	*	*	*	*		*	*

[0259]	33	*****	***	**	*		*	*
	34	**	**	**	***	†	*	*
	35	*	*	*	*****	†	***	*
	36	*	*	*	*****	†	*	*
	37	***	**	*	*****		*	*
	38	*	*	*	*****	†	***	***
	39	*	*	*	*****	†	**	**
	40	*	*	*	*****	†	*	*

[0260] RAR转录测定中化合物的活性。*****,<1nM;*****,

[0261] 1-10nM;***,11-100nM;** ,101-1000;* ,>1000nM。

[0262] 在0.5nM TNPB存在下测定拮抗剂活性。†,RAR α 拮抗剂效力>85%。

[0263] 施用和药物组合物

[0264] 本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐、酯或互变异构体可以经由用于起类似作用的药剂的任何可接受的施用模式施用,包括但不限于口服、皮下、静脉内、鼻内、局部、经皮、腹膜内、肌肉内、肺内、阴道、直肠或眼内。口服和肠胃外施用通常用于治疗作为优选实施方案主题的适应症。

[0265] 如上所述有用的化合物可以配制成用于治疗这些病症的药物组合物。使用标准药物配制技术,诸如在Remington的The Science and Practice of Pharmacy,第21版,Lippincott Williams&Wilkins(2005)中公开的那些技术,其通过引用全文并入本文。因此,一些实施方案包括药物组合物,该药物组合物包含:(a)安全的和治疗有效量的本文所述化合物(包括其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、多晶型物和溶剂化物)或其药学上可接受的盐或酯;以及(b)药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂或它们的组合。

[0266] 术语“药学上可接受的载体”或“药学上可接受的赋形剂”包括任何和所有溶剂、分散介质、涂层、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。将此类介质和试剂用于药物活性物质在本领域中是众所周知的。除非任何常规介质或试剂与活性成分不相容,否则考虑其在治疗组合物中的用途。此外,可以包括本领域常用的各种佐剂。关于在药物组合物中包含各种组分的考虑描述于例如Gilman等人(编辑)(1990);Goodman和Gilman的:The Pharmacological Basis of Therapeutics,第8版,Pergamon Press,其通过引用全文并入本文。

[0267] 可以用作其药学上可接受的载体或组分的物质的一些示例是糖,诸如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,诸如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,诸如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和甲基纤维素;粉状黄蓍胶;麦芽;明胶;滑石;固体润滑剂,诸如硬脂酸和硬脂酸镁;硫酸钙;植物油,诸如花生油、棉籽油、芝麻油、橄榄油、玉米油和可可豆油;多元醇,诸如丙二醇、甘油、山梨糖醇、甘露醇和聚乙二醇等;海藻酸;乳化剂,诸如TWEENS;润湿剂,诸如十二烷基硫酸钠;着色剂;调味剂;压片剂、稳定剂;抗氧化剂;防腐剂;无热原水;等渗盐水和磷酸盐缓冲溶液。

[0268] 与主题化合物结合使用的药学上可接受的载体的选择基本上取决于化合物的施用方式。

[0269] 本文所述的组合物优选以单位剂型提供。如本文所用,“单位剂型”是根据良好的医疗实践,含有一定量的适于以单剂量施用于动物(优选哺乳动物对象)的化合物的组合物。然而,单一剂型或单位剂型的制备并不意味着该剂型每天施用一次或每个疗程施用一次。此类剂型预期每天施用一次、两次、三次或更多次,并且可以在一段时间内(例如,约30分钟至约2-6小时)以输液形式施用,或以连续输液形式施用,并且可以在疗程中给予不止一次,但不明确排除单次施用。本领域技术人员将认识到,制剂并未具体考虑整个疗程,并且这样的决定留给治疗而不是制剂的技术人员。

[0270] 如上所述有用的组合物可以是用于各种施用途径的各种合适形式中的任一种,例如,用于口服、鼻腔、直肠、局部(包括经皮)、眼部、脑内、颅内、鞘内、动脉内、静脉内、肌肉内或其他胃肠外施用途径。本领域技术人员将理解,口鼻组合物包括通过吸入施用并使用现有方法制备的组合物。根据所需的特定施用途径,可以使用本领域熟知的多种药学上可接受的载体。药学上可接受的载体包括例如固体或液体填充剂、稀释剂、助溶剂、表面活性剂和包封物质。可以包括任选的药物活性物质,它们基本上不干扰化合物的抑制活性。与化合物结合使用的载体的量足以提供每单位剂量化合物用于施用的材料的实际量。用于制备可用于本文所述方法的剂型的技术和组合物描述于以下参考文献中,它们均通过引用并入本文:Modern Pharmaceuticals,第四版,第9和10章(Banker&Rhodes, editors, 2002); Lieberman等人, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1989); 以及 Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 8th Edition (2004)。

[0271] 可以使用各种口服剂型,包括片剂、胶囊剂、颗粒剂和散装粉剂等固体剂型。片剂可以是压制的、研制片剂、肠溶包衣的、糖包衣的、薄膜包衣的或多重压制的,包含合适的黏合剂、润滑剂、稀释剂、崩解剂、着色剂、调味剂、流动诱导剂和熔化剂。液体口服剂型包括水溶液、乳剂、悬浮液、由非泡腾颗粒重构的溶液和/或悬浮液,以及由泡腾颗粒重构的泡腾制剂,包含合适的溶剂、防腐剂、乳化剂、助悬剂、稀释剂、甜味剂、熔化剂、着色剂和调味剂。

[0272] 适用于制备用于口服施用的单位剂型的药学上可接受的载体在本领域是众所周知的。片剂通常包含常规的药学相容的佐剂如惰性稀释剂,诸如碳酸钙、碳酸钠、甘露醇、乳糖和纤维素;黏合剂,诸如淀粉、明胶和蔗糖;崩解剂,诸如淀粉、海藻酸和交联羧甲基纤维素;润滑剂,诸如硬脂酸镁、硬脂酸和滑石。诸如二氧化硅的助流剂可用于改善粉末混合物的流动特性。为了外观,可以添加诸如FD&C染料的着色剂。诸如阿斯巴甜、糖精、薄荷醇、薄荷和果味香料的甜味剂和调味剂是咀嚼片的有用佐剂。胶囊通常包含本公开内容的一种或更多种固体稀释剂。载体组分的选择取决于次要考虑因素,如味道、成本和贮存稳定性,这些不是关键的并且可以由本领域技术人员容易地进行。

[0273] 口服组合物还包括液体溶液、乳液、悬浮液等。适用于制备此类组合物的药学上可接受的载体在本领域是众所周知的。糖浆、酏剂、乳剂和悬浮液的载体的典型成分包括乙醇、甘油、丙二醇、聚乙二醇、液体蔗糖、山梨糖醇和水。对于悬浮液,典型的悬浮剂包括甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、AVICEL RC-591、黄蓍胶和海藻酸钠;典型的润湿剂包括卵磷脂和聚山梨醇酯80;并且典型的防腐剂包括对羟基苯甲酸甲酯和苯甲酸钠。口服液体组合物还可包含一种或多种组分,诸如上文公开的甜味剂、调味剂和着色剂。

[0274] 此类组合物还可通过常规方法进行包衣,通常用pH或时间依赖性包衣,使得主题化合物在所需局部施用附近或在不同时间释放到胃肠道中以延长所需作用。此类剂型通常包括但不限于邻苯二甲酸乙酸纤维素、邻苯二甲酸聚乙酸乙烯酯、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、Eudragit包衣、蜡和虫胶中的一种或多种。

[0275] 本文所述的组合物可以任选地包括其他药物活性成分。

[0276] 可用于实现主题化合物的全身递送的其他组合物包括舌下、口腔和鼻腔剂型。此类组合物通常包含一种或多种可溶性填充剂物质,诸如蔗糖、山梨糖醇和甘露糖醇;以及黏合剂,诸如阿拉伯胶、微晶纤维素、羧甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素。还可以包括上面公开的助流剂、润滑剂、甜味剂、着色剂、抗氧化剂和调味剂。

[0277] 配制用于局部眼科使用的液体组合物被配制为使得它可以局部施用于眼睛。可以尽可能地使舒适度最大化,尽管有时制剂考虑(例如药物稳定性)可能需要低于最佳舒适度。在不能最大化舒适度的情况下,可以配制液体使得患者可以耐受液体用于局部眼科使用。此外,眼科可接受的液体可以包装为一次性使用,或包含防腐剂以防止多次使用时的污染。

[0278] 对于眼科施用,溶液或药物通常使用生理盐水溶液作为主要媒介物来制备。眼用溶液可优选适当的缓冲系统维持在舒适的pH值。制剂还可以包含常规的药学上可接受的防腐剂、稳定剂和表面活性剂。

[0279] 可用于本文公开的组合物中的防腐剂包括但不限于苯扎氯铵、PHMB、氯丁醇、硫柳汞、苯汞、乙酸盐和硝酸苯汞。一种有用的表面活性剂例如是吐温80。同样,各种有用的媒介物可用于本文公开的眼科制剂中。这些媒介物包括但不限于聚乙烯醇、聚维酮、羟丙基甲基纤维素、泊洛沙姆、羧甲基纤维素、羟乙基纤维素和纯净水。

[0280] 可以根据需要或方便添加张力调节剂。它们包括但不限于盐,特别是氯化钠、氯化钾、甘露醇和甘油,或任何其他合适的眼科可接受的张力调节剂。

[0281] 可以使用调节pH的各种缓冲剂和方法,只要所得制剂是眼科可接受的。对于许多组合物,pH将在4到9之间。因此,缓冲剂包括乙酸盐缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂、磷酸盐缓冲剂和硼酸盐缓冲剂。根据需要可以使用酸或碱来调节这些制剂的pH。

[0282] 类似地,眼科可接受的抗氧化剂包括但不限于焦亚硫酸钠、硫代硫酸钠、乙酰半胱氨酸、丁基化羟基茴香醚和丁羟甲苯。

[0283] 可以包含在眼科制剂中的其他赋形剂组分是螯合剂。一种有用的螯合剂是依地酸二钠,尽管其他螯合剂也可以代替使用或与其结合使用。

[0284] 对于局部使用,使用含有本文公开的化合物的乳膏、软膏、凝胶、溶液或悬浮液等。局部制剂通常可以包含药物载体、助溶剂、乳化剂、渗透促进剂、防腐剂系统和润肤剂。

[0285] 对于静脉内施用,本文所述的化合物和组合物可以溶解或分散在药学上可接受的稀释剂中,诸如盐水或右旋糖溶液。可以包括合适的赋形剂以达到所需的pH,包括但不限于NaOH、碳酸钠、乙酸钠、HCl和柠檬酸。在各种实施方案中,最终组合物的pH范围为2至8,或优选4至7。抗氧化剂赋形剂可以包括亚硫酸氢钠、丙酮亚硫酸氢钠、甲醛钠、次硫酸盐、硫脲和EDTA。在最终静脉内组合物中发现的合适赋形剂的其他非限制性示例可包括磷酸钠或磷酸钾、柠檬酸、酒石酸、明胶和碳水化合物,诸如右旋糖、甘露醇和右旋糖酐。其他可接受的赋形剂描述于Powell,等人,Compendium of Excipients for Parenteral Formulations,

PDA J Pharm Sci and Tech 1998,52 238-311和Nema等人,Excipients and Their Role in Approved Injectable Products:Current Usage and Future Directions,PDA J Pharm Sci and Tech 2011,65 287-332,两者均通过引用全文并入本文。还可以包括抗微生物剂以实现抑菌或抑真菌溶液,包括但不限于硝酸苯汞、硫柳汞、苄索氯铵、苯扎氯铵、苯酚、甲酚和氯丁醇。

[0286] 用于静脉内施用的组合物可以以一种或多种固体的形式提供给护理人员,在施用前不久用合适的稀释剂(诸如无菌水、盐水或葡萄糖水溶液)重构这些固体。在其他实施方案中,组合物以溶液形式提供,可用于肠胃外施用。在其他实施方案中,组合物以溶液形式提供,该溶液在施用前被进一步稀释。在包括施用本文所述的化合物和另一种药剂的实施方案中,该组合可以作为混合物提供给护理人员,或者护理人员可以在施用之前混合这两种药剂,或者两种药剂可以分开施用。

[0287] 本文所述活性化合物的实际剂量取决于具体化合物和待治疗的病况;适当剂量的选择完全在本领域技术人员知识范围内。在一些实施方案中,日剂量可为体重的约0.25mg/kg至约120mg/kg或更多、约0.5mg/kg或更少至约70mg/kg、体重的约1.0mg/kg至约50mg/kg或体重的约1.5mg/kg至约10mg/kg。因此,对于70kg人的施用,剂量范围为每天约17mg至每天约8000mg、每天约35mg或更少至每天约7000mg或更多、每天约70mg至每天约6000mg、每天约100mg至每天约5000mg或每天约200mg至约3000mg。

[0288] 治疗方法

[0289] 本发明的一些实施方案包括用本文所述的化合物和包含化合物的组合物治疗炎症性疾病和癌症的方法。一些方法包括向有需要的对象施用本文所述的化合物、组合物、药物组合物。在一些实施方案中,对象可以是动物,例如哺乳动物、人类。

[0290] 在一些实施方案中,对象为人类。

[0291] 进一步的实施方案包括向有需要的对象施用化合物的组合。组合可以包括本文所述的化合物、组合物、药物组合物与另外的药物。

[0292] 一些实施方案包括将本文所述的化合物、组合物和/或药物组合物与另外的药物共同施用。“共同施用”是指两种或更多种药剂可以同时存在于患者的血液中,而不管它们何时或如何实际施用。在一个实施方案中,同时施用药剂。在一个这样的实施方案中,组合施用是通过将药剂组合在单一剂型中来实现的。在另一个实施方案中,顺序施用药剂。在一个实施方案中,药剂通过相同的途径施用,诸如口服。在另一个实施方案中,药剂通过不同途径施用,诸如一种是口服施用,另一种是静脉内施用。

[0293] 为了进一步说明本发明,包括以下实施例。当然,这些实施例不应被解释为具体限制本发明。在权利要求范围内的这些实施例的变体在本领域技术人员的范围内并且被认为落入如本文所述和要求保护的本发明的范围内。读者将认识到,了解本公开内容的本领域技术人员能够制备和使用本发明,而没有穷举的实施例。

[0294] 实施例

[0295] 生物活性

[0296] 本公开内容的另一个目的是提供可以作为选择性RAR α 调节剂的新化合物和组合物、它们的制造方法和它们的使用方法,包括用于治疗和/或预防其中升高的视黄酸可能是致病因子的疾病(诸如炎症肠病、克罗恩病和溃疡性结肠炎),以及其中不受控制的炎症引

起肠内衬损伤的其他病症(诸如贝切特氏小肠结肠炎和免疫检查点抑制剂小肠结肠炎)。其他示例可以包括乳糜泻、人类免疫缺陷病毒感染或移植物抗宿主病。在一些实施方案中,化合物可用于RAR α 的选择性抑制或拮抗。

[0297] 抑制 α 4 β 7在CD4⁺和CD8⁺T细胞中的表达

[0298] 发炎时, α 4 β 7可在活化的CD4⁺和CD8⁺T细胞中诱导。诱导部分取决于肠系膜淋巴结中树突状细胞释放视黄酸。也可以通过添加视黄酸以分化T淋巴细胞而在体外建立这种诱导的模型,其诱导 α 4 β 7的表达(Iwata,等人,2004;Villablanca和Mora,2011)。RAR α 拮抗剂阻断 α 4 β 7在CD4⁺或CD8⁺T淋巴细胞上表达的能力表明,这种拮抗剂可以在哺乳动物中发挥作用,阻止活化的T细胞迁移到肠道。

[0299] RAR α 拮抗剂对T细胞 α 4 β 7体外表达的影响。

[0300] 在RA或RAR激动剂存在下激活的T细胞将上调 α 4 β 7并将成为肠道嗜性T细胞(Iwata,等人,2004;Villablanca和Mora,2011)。本文提供了通过在活化期间用RAR α 拮抗剂处理来阻断 α 4 β 7在T细胞的体外表达的方法。

[0301] 将脾细胞从野生型小鼠中分离出来,重新悬浮在PBS中并以400 x g离心5分钟。将红细胞在4mL ACK裂解缓冲液中裂解2-3分钟,然后添加5mL PBS并将细胞以400 x g离心5分钟。将细胞球以1x10⁶细胞/mL重悬于IMDM+10%FBS+50mM 2-巯基乙醇+青霉素/链霉素(完全IMDM)中。将细胞培养在预先涂有抗-CD3和抗-CD28(10 μ g/mL)的24孔板中,并于37 $^{\circ}$ C在5%CO₂中温育。一组孔中补充有atRA(或合成的RAR-激动剂,诸如TTNPB或Am580)至终浓度为100-200nM。2-3天后,将细胞悬液转移到新的未涂覆的24孔板中,再温育2-3天。通过用荧光染料标记的CD4、CD8和 α 4 β 7(eBioscience, San Diego, CA)抗体于4 $^{\circ}$ C黑暗中温育15分钟,收集细胞并通过流式细胞术分析 α 4 β 7表达。温育后,将细胞在300g 4 $^{\circ}$ C下离心5分钟,洗涤并重悬于染色缓冲液中并通过FACS分析。与RAR α 拮抗剂共培养预计会抑制 α 4 β 7在T细胞上的表达。

[0302] 通过类似的方法用物种特异性试剂对培养基中的人或其他哺乳动物T细胞进行预处理,作为评估RAR α 拮抗剂在T细胞活化期间对 α 4 β 7表达的影响的方法。

[0303] RAR α 拮抗剂对 α 4 β 7在T细胞中的体内表达的影响。

[0304] 从OT-II/Rag2^{-/-}小鼠(OT-II, CD45.2)中分离出总脾细胞,并以300xg离心5分钟。通过于室温在2mL ACK裂解缓冲液中裂解3分钟来去除红细胞。然后用IMDM洗涤细胞,离心并重悬于10mL完全IMDM中。

[0305] 使用总T细胞分离试剂盒II,小鼠(Miltenyi#130-095-130)从总脾细胞中分离T细胞。在第0天,将3x10⁶ OT-II T细胞静脉注射(通过眶后途径)到C57BL/6(CD45.1)受体小鼠中。在第1天,小鼠用50mg卵清蛋白和10 μ g R848(InvivoGen)的水溶液口服免疫。RAR α 拮抗剂(10mg/kg或适当剂量)或媒介物对照(5%DMSO、95%羟丙基- β -环糊精)在第1、2和3天通过每日口服管饲法施用。在第4天,对小鼠实施安乐死,分离脾脏、肠系膜淋巴结和小肠固有层淋巴细胞,并使用 α 4 β 7、CD45.1、CD45.2、CD3、CD4、CD8、CD44的荧光染料偶联抗体通过流式细胞仪来分析(eBioscience)。

[0306] 与媒介物处理的小鼠相比,用RAR α 拮抗剂的处理被预测为抑制 α 4 β 7在CD45.2+CD3+CD4+CD44hi T细胞上的表达。

[0307] RAR α 拮抗剂对体内精子形成的影响。

[0308] 用RAR α 拮抗剂处理被预测为破坏小鼠中精子形成并削减生育能力。雄性CD-1小鼠通过每天口服管饲法施用RAR α 拮抗剂(以10mg/kg或适当剂量)或媒介物对照(5%DMSO、95%羟丙基- β -环糊精)长达30天。在停止处理后评估睾丸组织结构长达90天。解剖睾丸,称重并在中性缓冲福尔马林中于4°C固定过夜。将固定的组织包埋在石蜡中,切片,用苏木精和伊红染色,并通过明场显微镜检查。

[0309] 通过将雄性与两个未经处理的相同品系的未育雌性置于单独的笼中14天(三个发情周期)来评估生育能力。连续用另外两只雌性替换雌性小鼠,直到生育力恢复(通过观察至少3次连续妊娠确定)或小鼠在给药后达到至少六个月。

[0310] 尽管已经参考实施方案和实施例描述了本发明,但是应当理解,在不脱离本发明的精神的情况下,可以进行许多和各种修改。因此,本发明仅由所附权利要求限制。

[0311] 参考文献

[0312] 以下参考文献在其提供补充本文所述内容的示例性过程或其他细节方面具体地通过引用并入本文。

[0313] Aoyama K,Saha A,Tolar J,Riddle MJ,Veenstra RG,Taylor PA,等人(2013).Inhibiting retinoic acid signaling ameliorates graft-versus-host disease by modifying T-cell differentiation and intestinal migration.Blood 122:2125-2134.

[0314] Arthos J,Cicala C,Nawaz F,Byrareddy SN,Villinger F,Santangelo PJ,等人(2018).The Role of Integrin alpha4beta7 in HIV Pathogenesis and Treatment.Curr HIV/AIDS Rep 15:127-135.

[0315] Chen X,Dodge J,Komorowski R,&Drobyski WR(2013).A critical role for the retinoic acid signaling pathway in the pathophysiology of gastrointestinal graft-versus-host disease.Blood 121:3970-3980.

[0316] Chung SS,Sung W,Wang X&Wolgemuth DJ(2004).Retinoic acid receptor is required for synchronization of spermatogenic cycles and its absence results in progressive breakdown of the spermatogenic process.Dev.Dyn.230:754-766.

[0317] Chung SS,Wang X,Roberts SS,Griffey SM,Reczek PR,&Wolgemuth DJ(2011).Oral administration of a retinoic acid receptor antagonist reversibly inhibits spermatogenesis in mice.Endocrinology 152:2492-2502.

[0318] Chung SS,Cuellar RA,Wang X,Reczek PR,Georg GI and Wolgemuth DJ(2013).Pharmacological activity of retinoic acid receptor alpha-selective antagonists in vitro and in vivo.ACS Med.Chem.Lett.4:446-450.

[0319] Chung SS,Wang X,&Wolgemuth DJ(2016).Prolonged Oral Administration of a Pan-Retinoic Acid Receptor Antagonist Inhibits Spermatogenesis in Mice With a Rapid Recovery and Changes in the Expression of Influx and Efflux Transporters.Endocrinology 157:1601-1612.

[0320] Clagett-Dame M,&Knutson D(2011).Vitamin A in Reproduction and Development.Nutrients 3:385-428.

[0321] Coombes JL,Siddiqui KR,Arancibia-Carcamo CV,Hall J,Sun CM,Belkaid Y,

等人(2007).A functionally specialized population of mucosal CD103+DCs induces Foxp3+regulatory T cells via a TGF-beta and retinoic acid-dependent mechanism.J Exp Med 204:1757-1764。

[0322] Crockett SD,Porter CQ,Martin CF,Sandler RS,&Kappelman MD (2010) .Isotretinoin use and the risk of inflammatory bowel disease:a case-control study.Am J Gastroenterol 105:1986-1993。

[0323] Daponte A,Kostopoulou E,Papandreou CN,Chiotoglou I,Voutsadakis I, Vanakara P,等人(2007) .Retinoid receptor alpha and Beta expression in serous ovarian tumors.Oncology 73:81-89。

[0324] DePaolo RW,Abadie V,Tang F,Fehlner-Peach H,Hall JA,Wang W,等人(2011) .Co-adjuvant effects of retinoic acid and IL-15induce inflammatory immunity to dietary antigens.Nature 471:220-224。

[0325] Diana P,Mankongpaisarnrung C,Atkins MB,Zeck JC,&Charabaty A (2018) .Emerging Role of Vedolizumab in Managing Refractory Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Enteritis.ACG Case Rep J 5:e17。

[0326] Dodge J,Stephans A,Lai J,Drobyski WR,&Chen X (2016) .Effects of Donor Vitamin A Deficiency and Pharmacologic Modulation of Donor T Cell Retinoic Acid Pathway on the Severity of Experimental Graft-versus-Host Disease.Biology of blood and marrow transplantation:journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation 22:2141-2148.Eksteen B,Mora JR, Haughton EL,Henderson NC,Lee-Turner L,Villablanca EJ,等人(2009) .Gut homing receptors on CD8 T cells are retinoic acid dependent and not maintained by liver dendritic or stellate cells.Gastroenterology 137:320-329。

[0327] Fransen K,Franzen P,Magnuson A,Elmabsout AA,Nyhlin N,Wickbom A,等人(2013) .Polymorphism in the retinoic acid metabolizing enzyme CYP26B1 and the development of Crohn's Disease.PLoS One 8:e72739.Galvin KC,Dyck L,Marshall NA,Stefanska AM,Walsh KP,Moran B,等人(2013) .Blocking retinoic acid receptor-alpha enhances the efficacy of a dendritic cell vaccine against tumours by suppressing the induction of regulatory T cells.Cancer Immunol Immunother 62: 1273-1282。

[0328] Guo Y,Brown C,Ortiz C,&Noelle RJ (2015) .Leukocyte homing,fate,and function are controlled by retinoic acid.Physiol Rev 95:125-148。

[0329] Guo Y,Lee YC,Brown C,Zhang W,Usherwood E,&Noelle RJ (2014) .Dissecting the role of retinoic acid receptor isoforms in the CD8 response to infection.J Immunol 192:3336-3344。

[0330] Guo Y,Pino-Lagos K,Ahonen CA,Bennett KA,Wang J,Napoli JL,等人(2012) .A retinoic acid--rich tumor microenvironment provides clonal survival cues for tumor-specific CD8(+)T cells.Cancer Res 72:5230-5239。

[0331] Hall Jason A,Cannons Jennifer L,Grainger John R,Dos Santos Liliane M,

Hand Timothy W, Naik S, 等人 (2011). Essential Role for Retinoic Acid in the Promotion of CD4+T Cell Effector Responses via Retinoic Acid Receptor Alpha. *Immunity* 34:435-447.

[0332] Heller CG, Moore DJ & Paulsen CA (1961). Suppression of Spermatogenesis and Chronic Toxicity in Men by a New Series of Bis(dichloroacetyl) Diamines. *Toxicol. Appl. Pharm.* 3:1-11.

[0333] Hill JA, Hall JA, Sun CM, Cai Q, Ghyselinck N, Chambon P, 等人 (2008). Retinoic acid enhances Foxp3 induction indirectly by relieving inhibition from CD4+CD44hi Cells. *Immunity* 29:758-770.

[0334] Hong Y, Manoharan I, Suryawanshi A, Majumdar T, Angus-Hill ML, Koni PA, 等人 (2015). beta-catenin promotes regulatory T-cell responses in tumors by inducing vitamin A metabolism in dendritic cells. *Cancer Res* 75:656-665. Hsieh AH, Ferman M, Brown MP, & Andrews JM (2016). Vedolizumab: a novel treatment for ipilimumab-induced colitis. *BMJ Case Rep* 2016.

[0335] Iwata M, Hirakiyama A, Eshima Y, Kagechika H, Kato C, & Song SY (2004). Retinoic acid imprints gut-homing specificity on T cells. *Immunity* 21:527-538.

[0336] Kang SG, Wang C, Matsumoto S, & Kim CH (2009). High and low vitamin A therapies induce distinct FoxP3+T-cell subsets and effectively control intestinal inflammation. *Gastroenterology* 137:1391-1402 e1391-1396.

[0337] Klein ES, Pino ME, Johnson AT, Davies PJ, Nagpal S, Thacher SM, Krasinski G & Chandraratna RA (1996). Identification and functional separation of retinoic acid receptor neutral antagonists and inverse agonists. *J Biol Chem.* 271:22692-22696.

[0338] Lopalco G, Rigante D, Venerito V, Fabiani C, Franceschini R, Barone M, 等人 (2017). Update on the Medical Management of Gastrointestinal Behcet's Disease. *Mediators Inflamm* 2017:1460491.

[0339] Lufkin T, Lohnes D, Mark M, 等人 (1993). High postnatal lethality and testis degeneration in retinoic acid receptor alpha mutant mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 90:7225.

[0340] Napoli JL (2012). Physiological insights into all-trans-retinoic acid biosynthesis. *Biochim Biophys Acta* 1821:152-167.

[0341] Navarini AA, Hruz P, Berger CT, Hou TZ, Schwab C, Gabrysch A, 等人 (2017). Vedolizumab as a successful treatment of CTLA-4-associated autoimmune enterocolitis. *J Allergy Clin Immunol* 139:1043-1046 e1045.

[0342] Nawaz F, Goes LR, Ray JC, Olowojesiku R, Sajani A, Ansari AA, 等人 (2018). MAdCAM costimulation through Integrin-alpha4beta7 promotes HIV replication. *Mucosal immunology*.

[0343] Paul S, Williet N, Di Bernado T, Berger AE, Boschetti G, Filippi J, 等人

(2018). Soluble Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule 1 and Retinoic Acid are Potential Tools for Therapeutic Drug Monitoring in Patients with Inflammatory Bowel Disease Treated with Vedolizumab: A Proof of Concept Study. *J Crohns Colitis*.

[0344] Sanders TJ, McCarthy NE, Giles EM, Davidson KL, Haltalli ML, Hazell S, 等人 (2014). Increased production of retinoic acid by intestinal macrophages contributes to their inflammatory phenotype in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 146:1278-1288e1271-1272.

[0345] Schambach F, Schupp M, Lazar Mitchell A, & Reiner Steven L (2007). Activation of retinoic acid receptor- α favours regulatory T cell induction at the expense of IL-17-secreting T helper cell differentiation. *European Journal of Immunology* 37:2396-2399.

[0346] Sivro A, Schuetz A, Sheward D, Joag V, Yegorov S, Liebenberg LJ, 等人 (2018). Integrin $\alpha 4 \beta 7$ expression on peripheral blood CD4(+) T cells predicts HIV acquisition and disease progression outcomes. *Sci Transl Med* 10.

[0347] Stevison F, Hogarth C, Tripathy S, Kent T, & Isoherranen N (2017). Inhibition of the all-trans Retinoic Acid (atRA) Hydroxylases CYP26A1 and CYP26B1 Results in Dynamic, Tissue-Specific Changes in Endogenous atRA Signaling. *Drug Metab Dispos* 45:846-854.

[0348] Thacher SM, Nagpal S, Klein ES, Arefieg T, Krasinski G, DiSepio D, Agarwal C, Johnson A, Eckert RL & Chandraratna RA (1999). Cell type and gene-specific activity of the retinoid inverse agonist AGN 193109: divergent effects from agonist at retinoic acid receptor gamma in human keratinocytes. *Cell Growth Differ*. 10:255-62.

[0349] Thacher SM, Vasudevan J, & Chandraratna RAS (2000). Therapeutic applications for ligands of retinoid receptors. *Current pharmaceutical design* 6:25-58.

[0350] Thacher SM, Crowe PD, Tao H and Raheja R, (2017) Therapeutic compositions containing RAR-alpha antagonists WO 2017/201200 A1.

[0351] Uzzan M, Tokuyama M, Rosenstein AK, Tomescu C, SahBandar IN, 等人 (2018) Anti- $\alpha 4 \beta 7$ therapy targets lymphoid aggregates in the gastrointestinal tract of HIV-1-infected individuals. *Sci. Transl. Med.* 10(461).

[0352] van der Leede BM, Geertzema J, Vroom TM, Decimo D, Lutz Y, van der Saag PT, 等人 (1996). Immunohistochemical analysis of retinoic acid receptor-alpha in human breast tumors: retinoic acid receptor-alpha expression correlates with proliferative activity. *Am J Pathol* 148:1905-1914.

[0353] Villablanca EJ and Mora JR. (2011). Competitive homing assays to study gut-tropic t cell migration. *J Vis Exp*. Mar 1; (49). pii:2619.

[0354] Westerveld D, Grajo J, Beattie L, & Glover S (2017). Vedolizumab: a novel

medical intervention in the treatment of primary sclerosing cholangitis.BMJ Case Rep 2017。

[0355] Wolbach SB and Howe PR(1925).Tissue Changes Following Deprivation of Fat-Soluble A Vitamin.J.Exp.Med.42:753。