



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112689634 B

(45) 授权公告日 2024.07.16

(21) 申请号 201980052396.5
 (22) 申请日 2019.08.06
 (65) 同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 112689634 A
 (43) 申请公布日 2021.04.20
 (30) 优先权数据
 62/715,120 2018.08.06 US
 (85) PCT国际申请进入国家阶段日
 2021.02.05
 (86) PCT国际申请的申请数据
 PCT/CN2019/099521 2019.08.06
 (87) PCT国际申请的公布数据
 W02020/029980 EN 2020.02.13
 (73) 专利权人 莫扎制药有限公司
 地址 中国香港尖沙咀梳士巴利道3号星光
 行5楼504室
 (72) 发明人 罗浩贤
 (74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限
 责任公司 11219
 专利代理师 刘慧 金海霞
 (51) Int. Cl.
 C07D 471/04 (2006.01)
 C07D 487/04 (2006.01)
 A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)
 A61K 31/519 (2006.01)
 A61P 35/00 (2006.01)
 (56) 对比文件
 CN 104768546 A, 2015.07.08
 JP 2013253065 A, 2013.12.19
 WO 0214313 A2, 2002.02.21
 EP 0225522 A1, 1987.06.16
 CN 105120860 A, 2015.12.02
 CN 1826319 A, 2006.08.30
 WO 2016177658 A1, 2016.11.10
 WO 2012045729 A1, 2012.04.12
 吴姗姗.STN.《STN》.2022,第1-40页.
 Nitin P. Lad等.Piperlongumine derived
 cyclic sulfonamides (sultams): Synthesis
 and in vitro exploration for therapeutic
 potential against HeLa cancer cell lines.
 《European Journal of Medicinal
 Chemistry》.2016,第126卷第870-878页.
 Masatoshi Jinnin等.Characterization
 of SIS3, a Novel Specific Inhibitor of
 Smad3, and Its Effect on Transforming
 Growth Factor-β1-Induced Extracellular
 Matrix Expression.《Mol.Pharmacol.》.2006,
 第69卷(第2期),第597-607页.

审查员 吴姗姗

权利要求书3页 说明书68页 附图3页

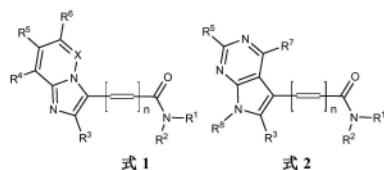
(54) 发明名称

SMAD3抑制剂

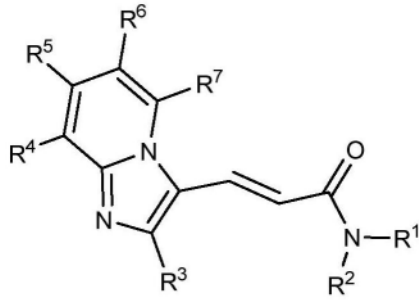
(57) 摘要

本发明涉及Smad3抑制剂化合物,特别是式1或式2的化合物,或其药学上可接受的盐,及其在治疗或预防受试者的细胞增殖或癌症中的用途。

CN 112689634 B



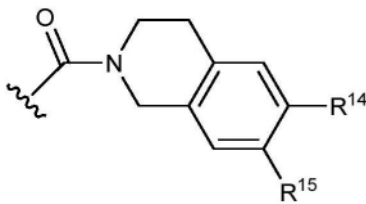
1. 一种式1a(i)的化合物或其药学上可接受的盐:



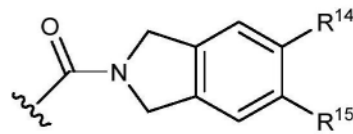
式 1a(i)

其中

-C(=O)NR¹R²部分选自



式 3e(i)



式 3e(ii);

R¹⁴和R¹⁵均为氢或OR⁹;

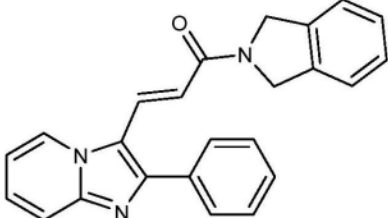
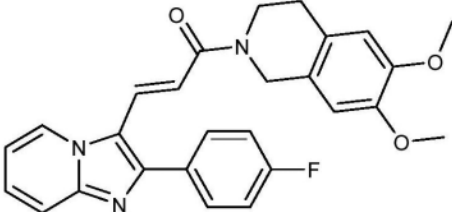
R⁹为C₁₋₆烷基;

R⁴、R⁵、R⁶和R⁷为氢;并且

R³为苯基,其任选地被卤基取代。

2. 一种选自下列化合物中的任一者的化合物或其药学上可接受的盐:

化合物编号	化合物结构	化合物名称
8		(E)-1-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮

9		(E)-1-(2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-3-(2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮
23		(E)-1-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮

3. 一种药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求1或2所述的化合物和药学上可接受的赋形剂。

4. 根据权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于抑制或防止细胞增殖的抑制。

5. 根据权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于在有需要的患者中治疗或预防癌症。

6. 根据权利要求5所述的用途,其中所述癌症选自由实体肿瘤和非实体肿瘤组成的组。

7. 根据权利要求5所述的用途,其中所述化合物以0.1mg/Kg患者体重至2500mg/Kg患者体重的量施用。

8. 根据权利要求5所述的用途,其中所述化合物以0.1mg/Kg患者体重至100mg/Kg患者体重的量施用。

9. 根据权利要求5所述的用途,其中所述癌症是选自由以下组成的组的实体肿瘤:肺癌、结直肠癌、胃癌、黑素瘤、胰腺癌、乳腺癌、肝癌或前列腺癌。

10. 根据权利要求5所述的用途,其中将所述化合物配制成用于皮下、肌肉、静脉内、腹膜内、局部或经口施用。

11. 根据权利要求5所述的用途,其中所述化合物是以溶液、散剂、糊剂、片剂或胶囊剂的形式施用。

12. 根据权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于在有需要的患者中治疗或预防癌症,其中所述药物和有效量的至少一种另外的抗癌剂组合施用,以提供组合疗法,所述组合疗法与各自单独施用的根据权利要求1或2的所述化合物或其药学上可接受的盐和所述至少一种另外的抗癌剂的作用相比,具有增强的治疗作用。

13. 如权利要求12所述的用途,其中所述组合疗法具有协同治疗作用。

14. 如权利要求12所述的用途,其中所述癌症选自由实体肿瘤和非实体肿瘤组成的组。

15. 如权利要求12所述的用途,其中所述化合物以0.1mg/Kg患者体重至2500mg/Kg患者体重的量施用。

16. 如权利要求12所述的用途,其中所述化合物以0.1mg/Kg患者体重至100mg/Kg患者体重的量施用。

17. 如权利要求12所述的用途,其中所述癌症是选自由结直肠癌、胃癌、黑素瘤、胰腺

癌、肝癌和前列腺癌组成的组的实体肿瘤。

18. 如权利要求12所述的用途,其中所述至少一种另外的抗癌剂是化学治疗剂。

19. 如权利要求18所述的用途,其中所述化学治疗剂选自由以下组成的组:环磷酰胺、苯丁酸氮芥、美法仑、二氯甲基二乙胺、异环磷酰胺、白消安、洛莫司汀、链脲佐菌素、替莫唑胺、达卡巴嗪、顺铂、卡铂、奥沙利铂、丙卡巴肼、尿嘧啶氮芥、甲氨蝶呤、培美曲塞、氟达拉滨、阿糖胞苷、氟尿嘧啶、氟尿苷、吉西他滨、卡培他滨、长春碱、长春新碱、长春瑞滨、依托泊苷、太平洋紫杉醇、多西他赛、阿霉素、柔红霉素、表柔比星、伊达比星、米托蒽醌、博来霉素、丝裂霉素、羟基脲、拓扑替康、伊立替康、安吡啶、替尼泊苷、盐酸厄洛替尼及其组合。

20. 如权利要求12所述的用途,其中所述至少一种另外的抗癌剂是生物药物。

21. 如权利要求20所述的用途,其中所述生物药物是选自由西妥昔单抗、抗CD24抗体和贝伐单抗组成的组的抗体。

22. 如权利要求12所述的用途,其中所述至少一种另外的抗癌剂是卤代咕吨。

23. 如权利要求22所述的用途,其中所述卤代咕吨是孟加拉玫瑰红。

24. 如权利要求12所述的用途,其中所述至少一种另外的抗癌剂是尼武单抗。

25. 如权利要求12所述的用途,其中所述至少一种另外的抗癌剂是派姆单抗。

26. 如权利要求12所述的用途,其中所述至少一种另外的抗癌剂已知可有效治疗所述癌症。

27. 如权利要求12所述的用途,其中所述癌症是胃肠道癌,并且所述至少一种另外的抗癌剂选自由以下组成的组:奥沙利铂、氟尿嘧啶、抗CD24抗体、西妥昔单抗和贝伐单抗。

28. 如权利要求12所述的用途,其中所述癌症是胰腺癌,并且所述至少一种另外的抗癌剂选自由以下组成的组:吉西他滨、盐酸厄洛替尼和人源化抗CD24单克隆抗体。

29. 如权利要求12所述的用途,其中所述癌症是前列腺癌,并且所述至少一种另外的抗癌剂选自由以下组成的组:西妥昔单抗、贝伐单抗和人源化抗CD24单克隆抗体。

30. 如权利要求12所述的用途,其中所述药物和所述至少一种另外的抗癌剂是同时施用的。

31. 如权利要求12所述的用途,其中所述药物和所述至少一种另外的抗癌剂是以单一组合物的形式施用的。

32. 如权利要求12所述的用途,其中所述药物和所述至少一种另外的抗癌剂各自以单独的组合物施用。

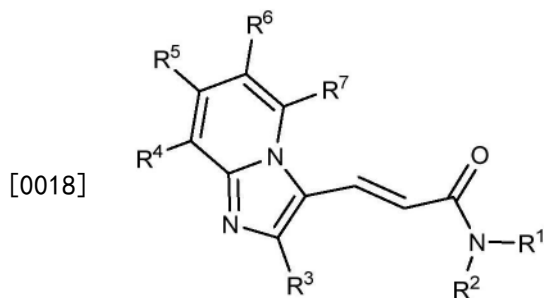
33. 如权利要求12所述的用途,其中所述药物和所述至少一种另外的抗癌剂是依序施用的。

34. 如权利要求12所述的用途,其中所述药物和所述至少一种另外的抗癌剂是并行施用的。

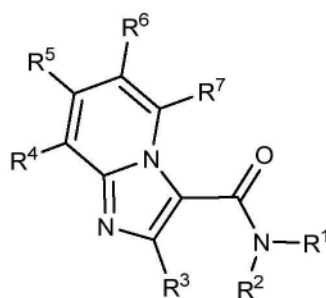
35. 如权利要求12所述的用途,其中所述患者是人类。

36. 如权利要求12所述的用途,其中所述药物由作为唯一活性剂的根据权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐组成。

37. 有效量的权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐和有效量的至少一种另外的抗癌剂在制备用于治疗癌症的药物中的用途,其中所述化合物或其药学上可接受的盐和所述至少一种另外的抗癌剂的总量提供增强的治疗性抗癌作用。



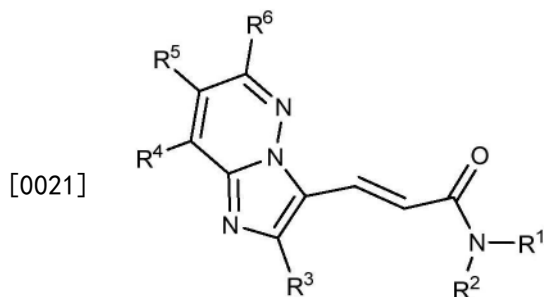
式 1a(i)



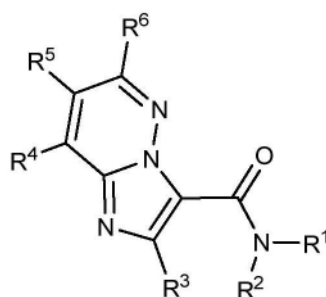
式 1a(ii)

[0019] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 可根据如本文所述的任何实施方式提供。

[0020] 所述式1或式1b的化合物可以选自式1b(i)或式1b(ii)的化合物,或其药学上可接受的盐:



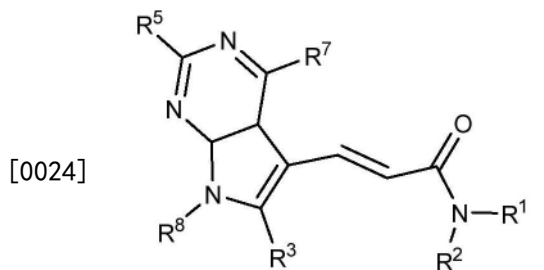
式 1b(i)



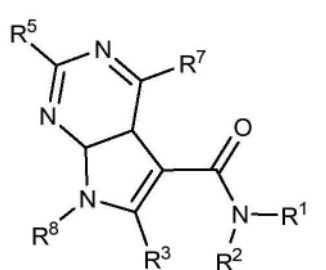
式 1b(ii)

[0022] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 可根据如本文所述的任何实施方式提供。

[0023] 所述式2的化合物可以选自式2a(i)或式2a(ii)的化合物,或其药学上可接受的盐:



式 2a(i)



式 2a(ii)

[0025] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^7 和 R^8 可根据如本文所述的任何实施方式提供。

[0026] R^1 和 R^2 可以各自独立地选自氢、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基、单环或多环的碳环,和单环或多环的杂环;所述 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基可以各自任选地间杂有1至3个独立地选自O、N和S的杂原子;并且所述 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基、碳环和杂环可以各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤基、CN、 NO_2 、 $OC(O)R^9$ 、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 、 $C(O)OR^9$ 、 OR^9 、 $OS(O)_2R^9$ 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 和 R^9 ;并且

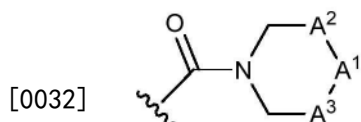
[0027] R^9 和 R^{10} 可以各自独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、芳基 C_{1-10} 烷基、杂芳基 C_{1-10} 烷基和杂环;并且所述 C_{1-10} 烷基、芳基 C_{1-10} 烷基、杂芳基 C_{1-10} 烷基和杂环基团可以各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤基、CN、 NO_2 、 $OC(O)R^{11}$ 、 $C(O)R^{11}$ 、 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 OR^{11} 、 $OS(O)_2R^{11}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 和 SR^{11} ;并且其中 R^{11} 和 R^{12} 可以各自独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基。

[0028] R^1 和 R^2 可以各自独立地选自氢和 C_{1-10} 烷基;所述 C_{1-10} 烷基可以任选地间杂有1至3个独立地选自O、N和S的杂原子,并且任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤基、CN、 NO_2 、 $OC(O)R^9$ 、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 、 $C(O)OR^9$ 、 OR^9 、 $OS(O)_2R^9$ 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 和 R^9 ;并且 R^9 和 R^{10} 可以各自独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基。

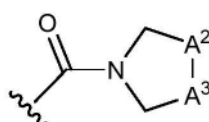
[0029] R^1 和 R^2 可以接合在一起以形成单环或多环的杂环,其任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤基、CN、 NO_2 、 $OC(O)R^9$ 、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 、 $C(O)OR^9$ 、 OR^9 、 $OS(O)_2R^9$ 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 和 R^9 ;并且

[0030] R^9 和 R^{10} 可以各自独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、芳基 C_{1-10} 烷基、杂芳基 C_{1-10} 烷基和杂环;并且所述 C_{1-10} 烷基、芳基 C_{1-10} 烷基、杂芳基 C_{1-10} 烷基和杂环基团可以各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤基、CN、 NO_2 、 $OC(O)R^{11}$ 、 $C(O)R^{11}$ 、 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 OR^{11} 、 $OS(O)_2R^{11}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 和 SR^{11} ;并且其中 R^{11} 和 R^{12} 可以各自独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基。

[0031] 所述单环或多环的杂环可以是任选地被取代的完全或部分饱和的杂环。所述多环杂环可以是与任选地被取代的单环碳环基团稠合的5或6元杂环。所述单环或多环的杂环可以选自式3或式4的基团:



式 3



式 4

[0033] 其中

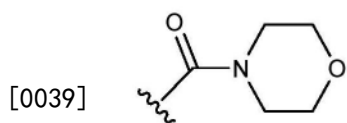
[0034] A^1 可以选自O、S、 NR^{14} 和 $CR^{14}R^{15}$;

[0035] A^2 和 A^3 可以各自独立地选自 $CR^{14}R^{15}$;

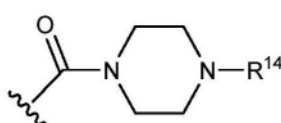
[0036] R^{14} 和 R^{15} 可以各自独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、单环或多环的碳环,和单环或多环的杂环;或者 R^{14} 和 R^{15} 在存在时可以接合在一起以形成碳环或杂环;所述 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基可以各自任选地间杂有一个或多个独立地选自O、N和S的杂原子;并且所述 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、碳环、杂环基团和杂环可以各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤基、CN、 NO_2 、 $OC(O)R^9$ 、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 、 $C(O)OR^9$ 、 OR^9 、 $OS(O)_2R^9$ 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 和 R^9 ;并且

[0037] R^9 和 R^{10} 可以各自独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、芳基 C_{1-10} 烷基、杂芳基 C_{1-10} 烷基和杂环;这些基团中的任一者的 C_{1-10} 烷基部分可以任选地间杂有一个或多个独立地选自O、N和S的杂原子;并且所述 C_{1-10} 烷基、芳基 C_{1-10} 烷基、杂芳基 C_{1-10} 烷基和杂环基团可以各自任选地被1至3个独立地选自以下的取代基取代:卤基、CN、 NO_2 、 $OC(O)R^{11}$ 、 $C(O)R^{11}$ 、 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 OR^{11} 、 $OS(O)_2R^{11}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 和 SR^{11} ;并且 R^{11} 和 R^{12} 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷基卤基。

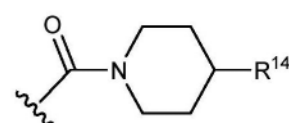
[0038] 所述式3的基团可以选自式3a、3b或3c的基团:



式 3a



式 3b



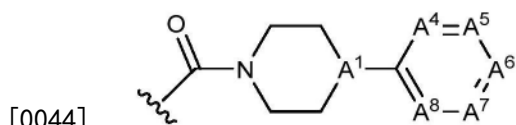
式 3c

[0040] 其中

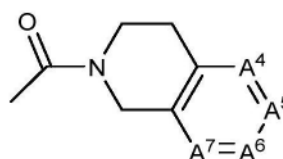
[0041] R^{14} 可以选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、单环或多环的碳环,和单环或多环的杂环;所述 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基可以各自任选地间杂有一个或多个独立地选自O、N和S的杂原子;并且所述 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、碳环、杂环基团可以各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤基、CN、 NO_2 、 $OC(O)R^9$ 、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 、 $C(O)OR^9$ 、 $OS(O)_2R^9$ 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 和 R^9 ;并且

[0042] R^9 和 R^{10} 可以各自独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、芳基 C_{1-10} 烷基、杂芳基 C_{1-10} 烷基和杂环;这些基团中的任一者的 C_{1-10} 烷基部分可以任选地间杂有一个或多个独立地选自O、N和S的杂原子;并且所述 C_{1-10} 烷基、芳基 C_{1-10} 烷基、杂芳基 C_{1-10} 烷基和杂环基团可以各自任选地被1至3个独立地选自以下的取代基取代:卤基、CN、 NO_2 、 $OC(O)R^{11}$ 、 $C(O)R^{11}$ 、 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 OR^{11} 、 $OS(O)_2R^{11}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 和 SR^{11} ;并且 R^{11} 和 R^{12} 可以各自独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基。

[0043] 所述式3的基团可以选自式3d或3e的基团:



式 3d



式 3e

[0045] 其中

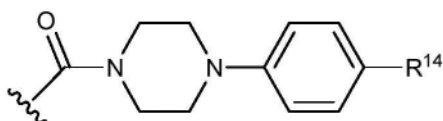
[0046] A^1 可以选自N和CH;

[0047] A^4 、 A^5 、 A^6 、 A^7 和 A^8 可以各自独立地选自N和 CR^{14} ;

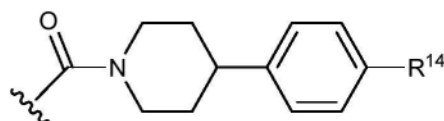
[0048] R^{14} 可以选自氢、CN、 NO_2 、 $OC(O)R^9$ 、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 、 $C(O)OR^9$ 、 OR^9 、 $OS(O)_2R^9$ 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 和 R^9 ;并且

[0049] R^9 和 R^{10} 可以各自独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、芳基 C_{1-10} 烷基、杂芳基 C_{1-10} 烷基和杂环;这些基团中的任一者的 C_{1-10} 烷基部分可以任选地间杂有一个或多个独立地选自O、N和S的杂原子;并且所述 C_{1-10} 烷基、芳基 C_{1-10} 烷基、杂芳基 C_{1-10} 烷基和杂环基团可以各自任选地被1至3个独立地选自以下的取代基取代:卤基、CN、 NO_2 、 $OC(O)R^{11}$ 、 $C(O)R^{11}$ 、 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 OR^{11} 、 $OS(O)_2R^{11}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 和 SR^{11} ;并且 R^{11} 和 R^{12} 可以各自独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基。

[0050] 所述式3d或式3e的基团可以选自下列基团之一:

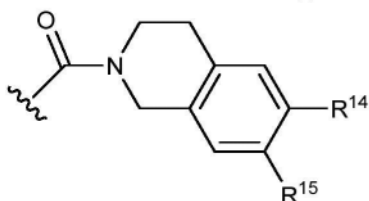


式 3d(i)

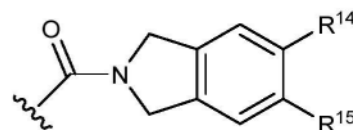


式 3d(ii)

[0051]



式 3e(i)



式 3e(ii)

[0052] 其中 R^{14} 和 R^{15} 可根据如本文所述的任何实施方式提供。

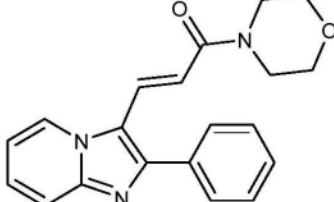
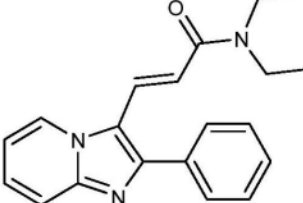
[0053] R^{14} 和 R^{15} 可以各自独立地选自氢、 $C(O)NR^9R^{10}$ 、 OR^9 和 NR^9R^{10} ;并且 R^9 和 R^{10} 可以各自独

立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、单环芳基 C_{1-6} 烷基、单环杂芳基 C_{1-6} 烷基和单环杂环,其中这些基团中的任一者的 C_{1-6} 烷基部分可以任选地间杂有一个或多个独立地选自O、N和S的杂原子,并且所述 C_{1-6} 烷基、单环芳基 C_{1-6} 烷基、单环杂芳基 C_{1-6} 烷基和单环杂环可以任选地被1至3个独立地选自以下的取代基取代:卤基、CN、 NH_2 、OH和 OC_{1-6} 烷基。

[0054] R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 可以各自独立地选自氢、卤基、OH、CN、 NO_2 、 NH_2 、 C_{1-10} 烷基、单环杂环和单环芳基;其中所述 C_{1-10} 烷基可以任选地间杂有一个或多个独立地选自O、N和S的杂原子,并且其中所述 C_{1-10} 烷基、杂环和芳基基团可以各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤基、OH、CN、 NO_2 、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷基卤基。

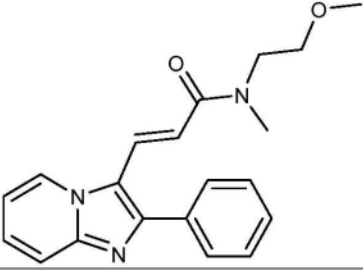
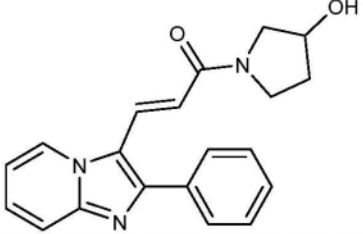
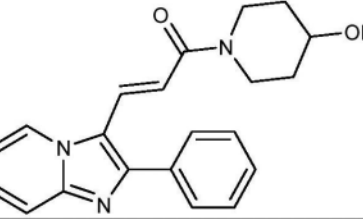
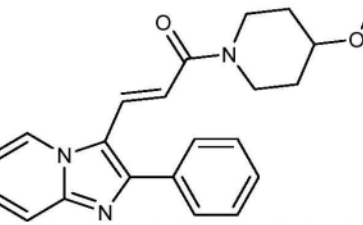
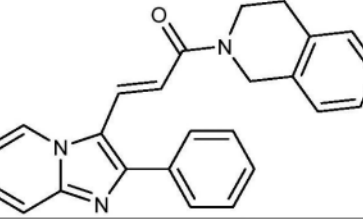
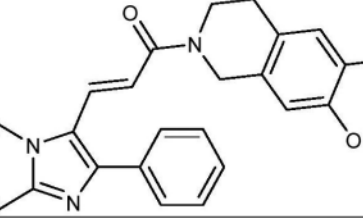
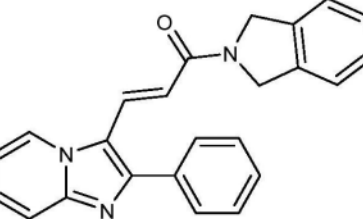
[0055] R^3 可以选自氢、卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基卤基和单环杂环,和单环芳基或杂芳基。 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 可以各自独立地选自氢、卤基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷基卤基。 R^8 当存在时可以选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基卤基和单环芳基或杂芳基。

[0056] 在第二方面,提供了选自任何一种下列化合物的化合物,或其药学上可接受的盐:

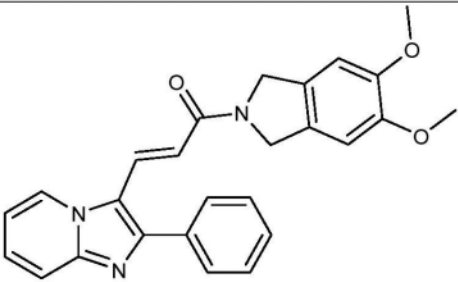
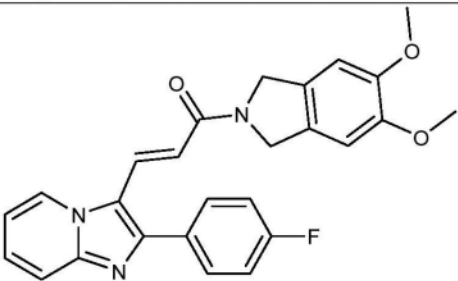
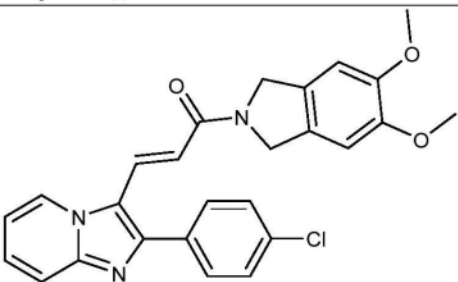
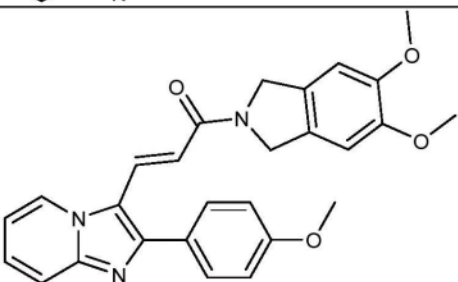
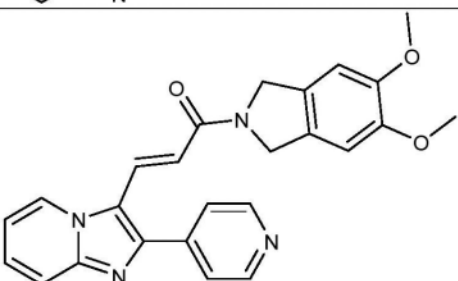
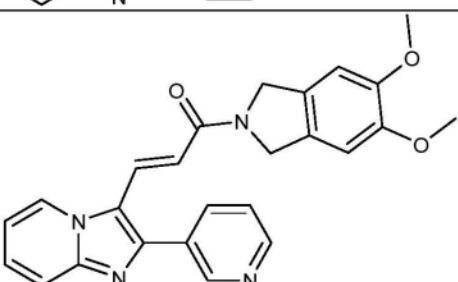
化合物编号	化合物结构	化合物名称
1		(E)-1-吗啉基-3-(2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮
2		(E)-N,N-二乙基-3-(2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙烯酰胺

[0057]

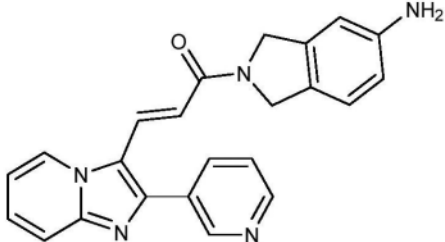
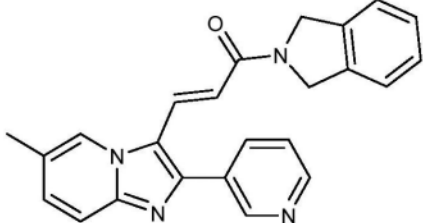
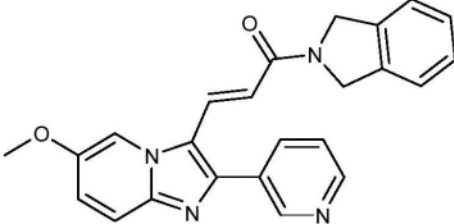
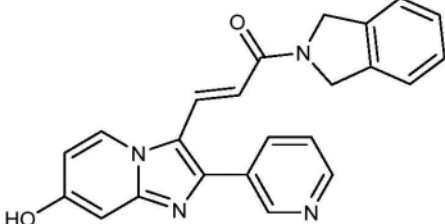
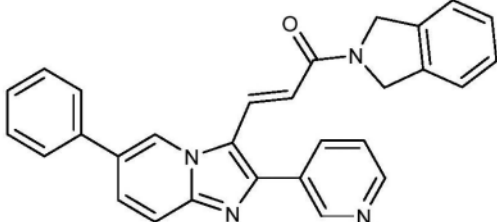
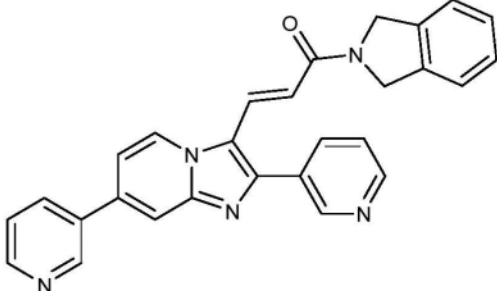
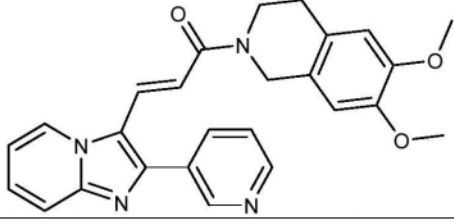
[0058]

3		(E)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基-3-(2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙烯酰胺
4		(E)-1-(3-羟基吡咯烷-1-基)-3-(2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮
5		(E)-1-(4-羟基哌啶-1-基)-3-(2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮
6		(E)-1-(4-甲氧基哌啶-1-基)-3-(2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮
7		(E)-1-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮
8		(E)-1-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮
9		(E)-1-(异吲哚啉-2-基)-3-(2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮

[0059]

10		(E)-1-(5,6-二甲氧基异吲哚啉-2-基)-3-(2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮
11		(E)-1-(5,6-二甲氧基异吲哚啉-2-基)-3-(2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮
12		(E)-3-(2-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1-(5,6-二甲氧基异吲哚啉-2-基)丙-2-烯-1-酮
13		(E)-1-(5,6-二甲氧基异吲哚啉-2-基)-3-(2-(4-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮
14		(E)-1-(5,6-二甲氧基异吲哚啉-2-基)-3-(2-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮
15		(E)-1-(5,6-二甲氧基异吲哚啉-2-基)-3-(2-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮

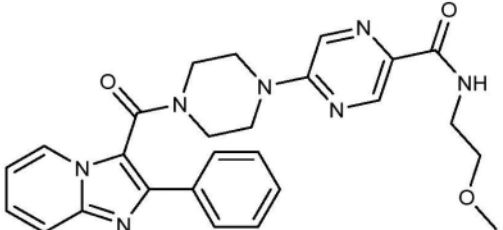
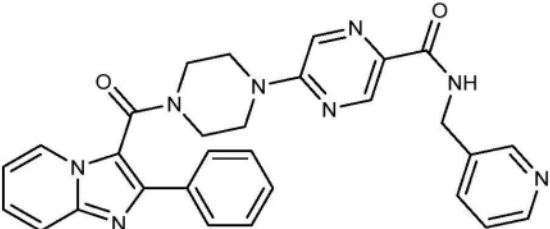
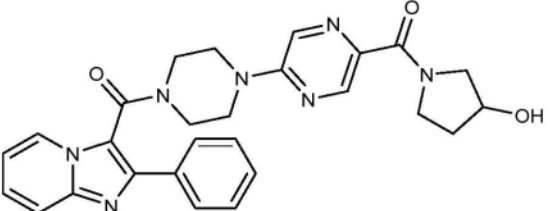
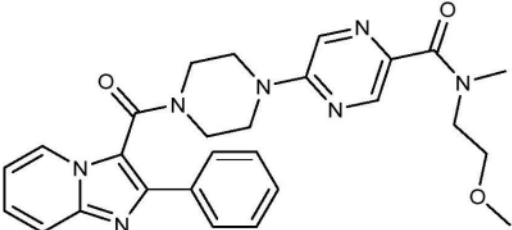
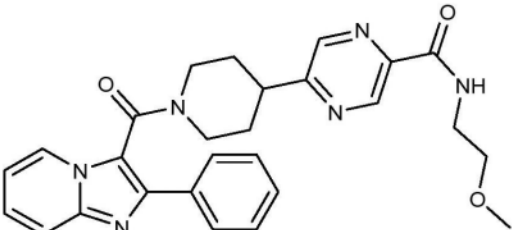
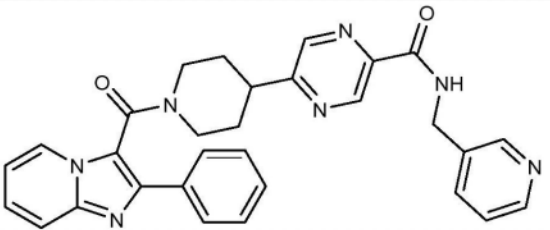
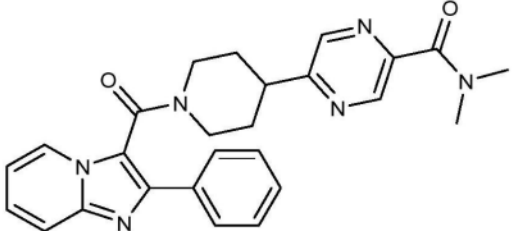
[0060]

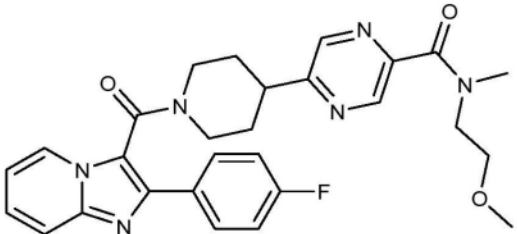
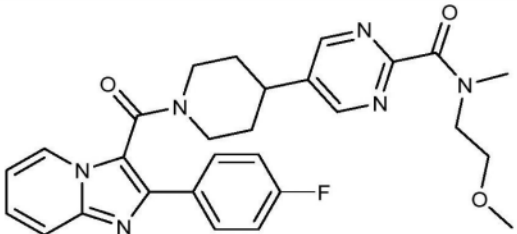
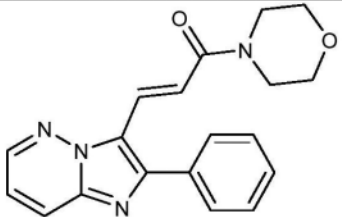
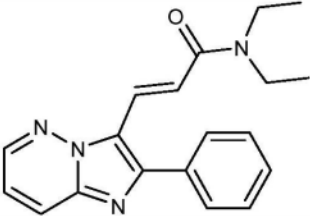
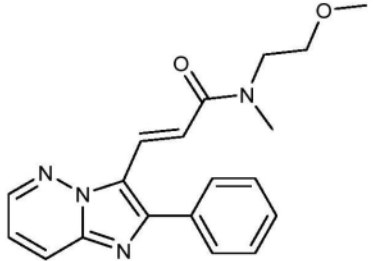
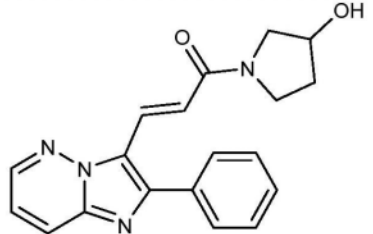
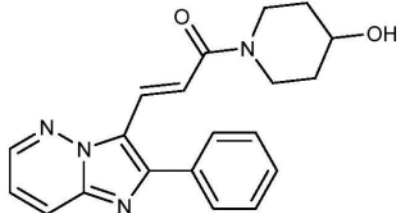
16		(E)-1-(5-氨基异吲哚啉-2-基)-3-(2-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮
17		(E)-1-(6-甲基异吲哚啉-2-基)-3-(6-甲基-2-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮
18		(E)-1-(6-甲氧基异吲哚啉-2-基)-3-(6-甲氧基-2-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮
19		(E)-3-(7-羟基-2-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1-(异吲哚啉-2-基)丙-2-烯-1-酮
20		(E)-1-(6-苯基异吲哚啉-2-基)-3-(6-苯基-2-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮
21		(E)-3-(2,7-二(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1-(异吲哚啉-2-基)丙-2-烯-1-酮
22		(E)-1-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮

[0061]

23		(E)-1-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮
24		(E)-1-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-(4-氟苯基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮
25		(E)-1-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-苯基-5-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮
26		(E)-1-(4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)-3-(2-苯基-5-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮
27		(2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)(4-(吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲酮
28		(4-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)(2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮
29		N,N-二甲基-5-(4-(7-甲基-2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-甲酰胺

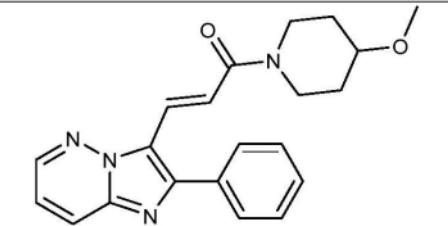
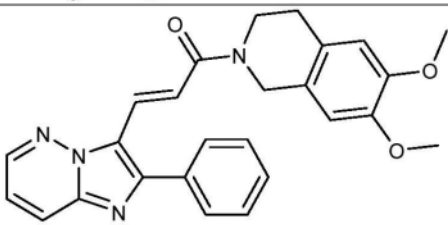
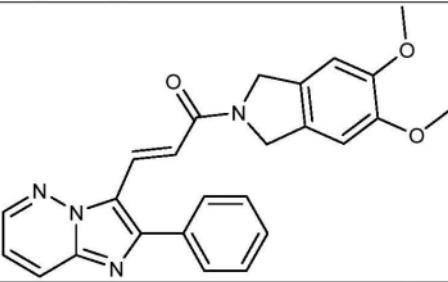
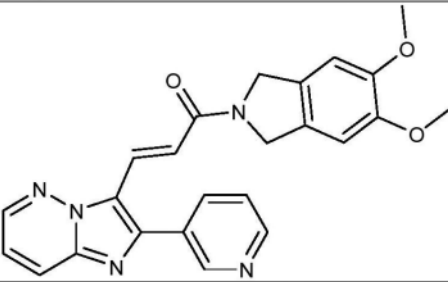
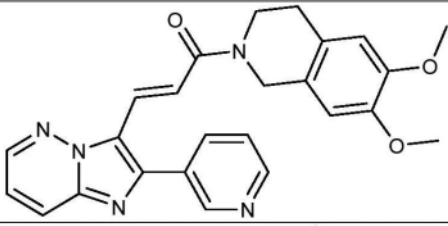
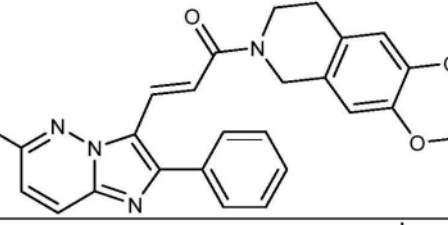
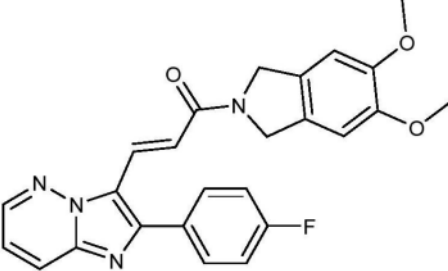
[0062]

30		N-(2-甲氧基乙基)-5-(4-(2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羰基)哌嗪-1-基)吡嗪-2-甲酰胺
31		5-(4-(2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羰基)哌嗪-1-基)-N-(吡啶-3-基甲基)吡嗪-2-甲酰胺
32		(3-羟基吡咯烷-1-基)(5-(4-(2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羰基)哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)甲酮
33		N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基-5-(4-(2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羰基)哌嗪-1-基)吡嗪-2-甲酰胺
34		N-(2-甲氧基乙基)-5-(1-(2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羰基)哌啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺
35		5-(1-(2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羰基)哌啶-4-基)-N-(吡啶-3-基甲基)吡嗪-2-甲酰胺
36		N,N-二甲基-5-(1-(2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羰基)哌啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺

37		5-(1-(2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羰基)哌啶-4-基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基吡啶-2-甲酰胺
38		5-(1-(2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羰基)哌啶-4-基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基嘧啶-2-甲酰胺
39		(E)-1-吗啉基-3-(2-苯基咪唑并[1,2-b]吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮
40		(E)-N,N-二乙基-3-(2-苯基咪唑并[1,2-b]吡啶-3-基)丙烯酰胺
41		(E)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基-3-(2-苯基咪唑并[1,2-b]吡啶-3-基)丙烯酰胺
42		(E)-1-(3-羟基吡咯烷-1-基)-3-(2-苯基咪唑并[1,2-b]吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮
43		(E)-1-(4-羟基哌啶-1-基)-3-(2-苯基咪唑并[1,2-b]吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮

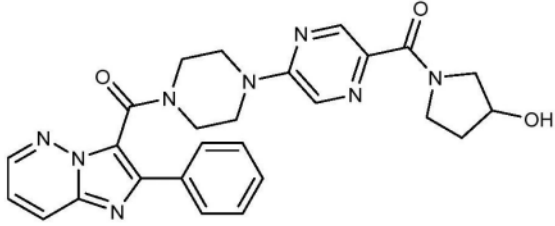
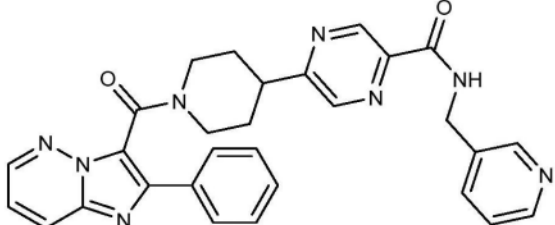
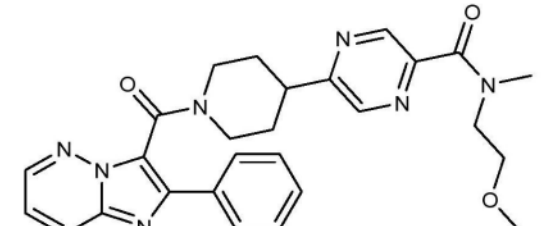
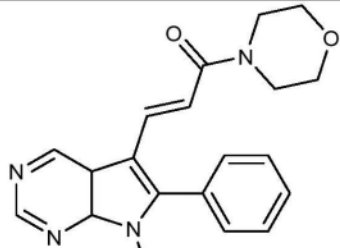
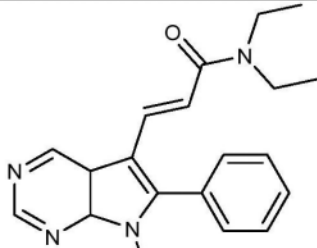
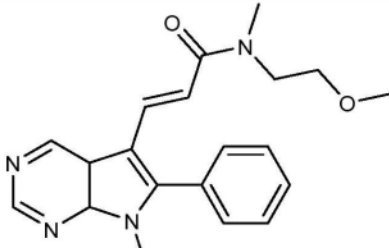
[0063]

[0064]

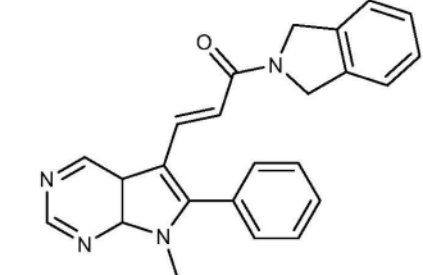
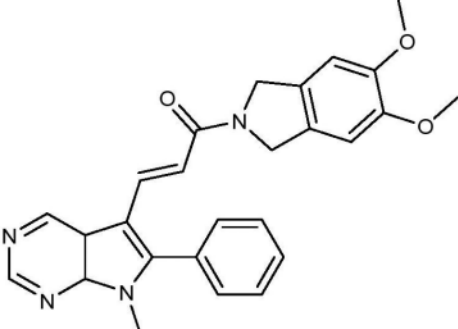
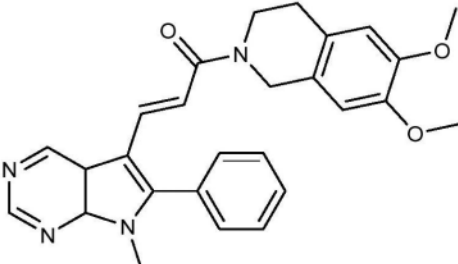
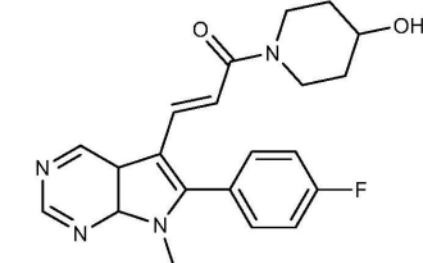
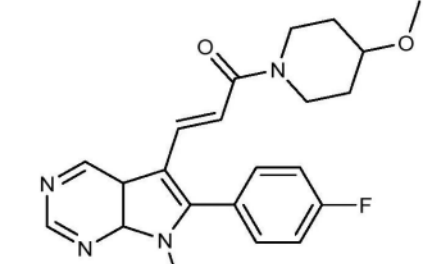
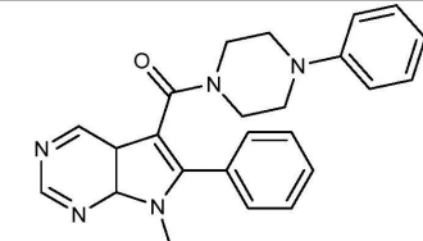
44		(E)-1-(4-甲氧基哌啶-1-基)-3-(2-苯基咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)丙-2-烯-1-酮
45		(E)-1-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-苯基咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)丙-2-烯-1-酮
46		(E)-1-(5,6-二甲氧基异吲哚啉-2-基)-3-(2-苯基咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)丙-2-烯-1-酮
47		(E)-1-(5,6-二甲氧基异吲哚啉-2-基)-3-(2-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)丙-2-烯-1-酮
48		(E)-1-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)丙-2-烯-1-酮
49		(E)-1-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(6-甲基-2-苯基咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)丙-2-烯-1-酮
50		(E)-1-(5,6-二甲氧基异吲哚啉-2-基)-3-(2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)丙-2-烯-1-酮

[0065]

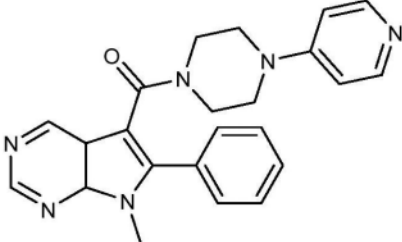
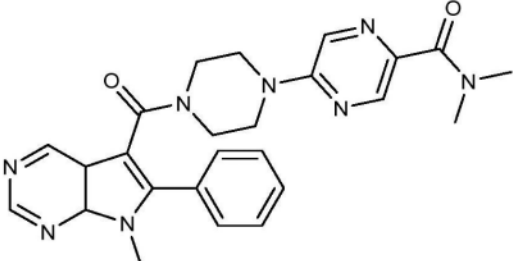
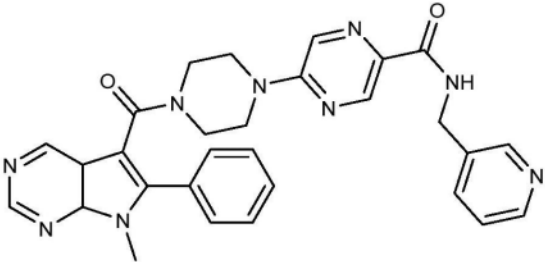
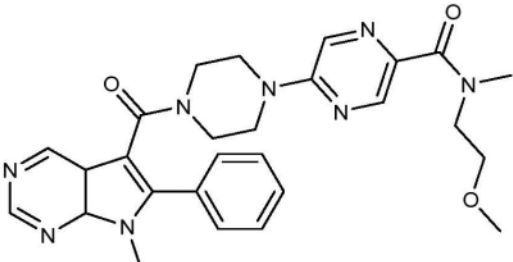
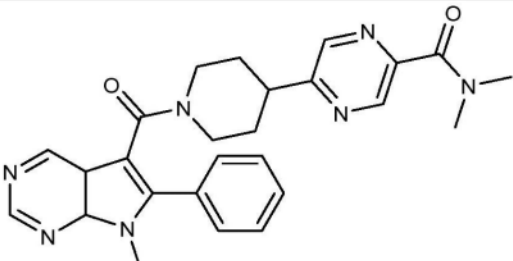
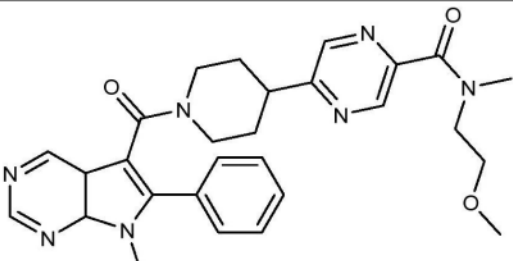
51		(E)-3-(2-(4-氟苯基)咪唑并 [1,2-b] 吡嗪 -3-基)-1-(4-羟基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
52		(E)-3-(2-(4-氟苯基)咪唑并 [1,2-b] 吡嗪 -3-基)-1-(4-苯基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
53		(E)-3-(2-(4-氟苯基)咪唑并 [1,2-b] 吡嗪 -3-基)-1-(4-(吡啶-3-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
54		(E)-3-(2-(4-氟苯基)咪唑并 [1,2-b] 吡嗪 -3-基)-1-(4-(4-甲氧基苯甲酰基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
55		N,N-二甲基-5-(4-(2-苯基咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-羰基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺
56		N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基-5-(4-(2-苯基咪唑并 [1,2-b]吡嗪-3-羰基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺
57		5-(4-(2-苯基咪唑并 [1,2-b]吡嗪-3-羰基)哌啶-1-基)-N-(吡啶-3-基甲基)吡嗪-2-甲酰胺

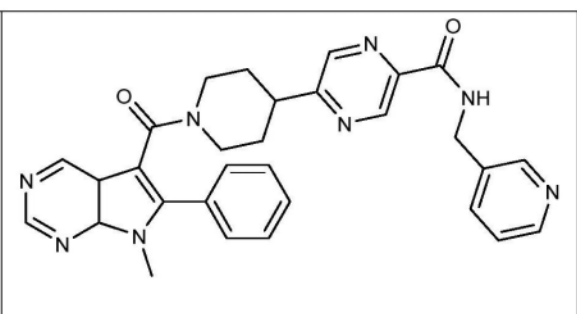
58		(3-羟基吡咯烷-1-基)(5-(4-(2-苯基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-羰基)哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)甲酮	
59		5-(1-(2-苯基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-羰基)哌啶-4-基)-N-(吡啶-3-基甲基)吡嗪-2-甲酰胺	
60		N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基-5-(1-(2-苯基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-羰基)哌啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺	
[0066]	61		(E)-3-(7-甲基-6-苯基-4a,7a-二氢-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-1-吗啉基丙-2-烯-1-酮
62		(E)-N,N-二乙基-3-(7-甲基-6-苯基-4a,7a-二氢-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙烯酰胺	
63		(E)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基-3-(7-甲基-6-苯基-4a,7a-二氢-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙烯酰胺	

[0067]

64		(E)-1-(异吲哚啉-2-基)-3-(7-甲基-6-苯基-4a,7a-二氢-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙-2-烯-1-酮
65		(E)-1-(5,6-二甲氧基异吲哚啉-2-基)-3-(7-甲基-6-苯基-4a,7a-二氢-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙-2-烯-1-酮
66		(E)-1-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(7-甲基-6-苯基-4a,7a-二氢-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙-2-烯-1-酮
67		(E)-3-(6-(4-氟苯基)-7-甲基-4a,7a-二氢-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-1-(4-羟基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
68		(E)-3-(6-(4-氟苯基)-7-甲基-4a,7a-二氢-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-1-(4-甲氧基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
69		(7-甲基-6-苯基-4a,7a-二氢-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)(4-苯基哌嗪-1-基)甲酮

[0068]

70		(7-甲基-6-苯基-4a,7a-二氢-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)(4-(吡啶-4-基)哌嗪-1-基)甲酮
71		N,N-二甲基-5-(4-(7-甲基-6-苯基-4a,7a-二氢-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基)哌嗪-1-基)吡嗪-2-甲酰胺
72		5-(4-(7-甲基-6-苯基-4a,7a-二氢-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基)哌嗪-1-基)-N-(吡啶-3-基甲基)吡嗪-2-甲酰胺
73		N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基-5-(4-(7-甲基-6-苯基-4a,7a-二氢-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基)哌嗪-1-基)吡嗪-2-甲酰胺
74		N,N-二甲基-5-(1-(7-甲基-6-苯基-4a,7a-二氢-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基)哌啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺
75		N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基-5-(1-(7-甲基-6-苯基-4a,7a-二氢-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基)哌啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺

[0069]	<p>76</p> 	<p>5-(1-(7-甲基-6-苯基-4a,7a-二氢-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基)吡啶-4-基)-N-(吡啶-3-基甲基)吡啶-2-甲酰胺</p>
--------	--	---

[0070] 在第三方面,提供了一种药物组合物,其包含如本文所述的选自式1或式2的化合物或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的赋形剂。

[0071] 所述组合物或制剂可用于抑制细胞增殖,例如用于通过抑制癌细胞生长和通过阻断癌症微环境内的癌症支持细胞从而防止癌症的侵袭和转移来治疗癌症。所述组合物可以包含有效量的Smad3抑制剂和药学上可接受的赋形剂。所述组合物可以配制成用于皮下、肌肉内、静脉内、腹膜内、局部或经口施用。例如,所述组合物可以是溶液、散剂、糊剂/乳膏、片剂或胶囊剂的形式。

[0072] 在第四方面,提供了一种包括抑制细胞增殖的治疗方法,所述方法包括使所述细胞与有效量的选自式1或式2的化合物的Smad3抑制剂接触的步骤。

[0073] 抑制细胞增殖的方法包括但不限于抑制癌细胞增殖、肿瘤生长、侵袭和转移。所述方法包括使所述细胞与有效量的选自如本文所述的式1或式2或其任何实施方式的化合物的Smad3抑制剂接触的步骤。所述细胞可以是癌细胞,其可以在人体内。癌症可以是肺癌或黑素瘤,包括原发性和转移性癌症。Smad3抑制剂还靶向癌组织周围的各种细胞或癌基质细胞,即人体内原发性或转移性癌症的癌症微环境中的细胞,包括癌症微环境中的血管内皮细胞、成纤维细胞、嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞、T细胞及亚群、B细胞、巨噬细胞和NK细胞。所靶向的细胞可以是人体内的转移性癌细胞,例如淋巴结、肝、肺、骨、肾、脑、胃或结肠组织中的细胞。接触步骤可涉及皮下、肌肉内、静脉内、腹膜内、局部或经口施用。例如,Smad3抑制剂化合物可以以溶液、散剂、糊剂/乳膏、片剂或胶囊剂的形式施用。

[0074] 在第五方面,提供了一种治疗癌症的方法,所述方法通过将如本文所述的根据本发明的任何实施方式的式1或式2的化合物或其组合物施用于需要治疗的受试者来实现。

[0075] 癌症可以是肺癌或黑素瘤,并且可以包括原发性和转移性癌症。所述转移性癌症可以是淋巴结、肝、肺、骨、肾、脑、胃、肝或结肠组织的癌症。

[0076] 在第六方面,提供了如本文所述的根据本发明的任何实施方式的式1或式2的化合物或其组合物,其用于治疗癌症或用于抑制细胞增殖。

[0077] 在第七方面,提供了如本文所述的根据本发明的任何实施方式的选自式1或式2的化合物的Smad3抑制剂,其用于治疗癌症或抑制细胞增殖。

[0078] 在第八方面,提供了如本文所述的根据本发明的任何实施方式的式1或式2的化合物或其组合物用于治疗癌症或用于抑制细胞增殖的用途。

[0079] 在第九方面,提供了如本文所述的根据本发明的任何实施方式的式1或式2的化合物或其组合物在制造用于治疗癌症或用于抑制细胞增殖的药物中的用途。

[0080] 在第十方面,提供了用于制备如本文所述的根据本发明的任何实施方式的式1或

式2的化合物的方法,例如根据本文所述的方案1至4中的任一种。

[0081] 在第十一方面,提供了一种治疗或预防癌症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的根据第一或第二方面的化合物或其药学上可接受的盐。

[0082] 所述癌症可以选自由实体肿瘤和非实体肿瘤组成的组。

[0083] 所述化合物可以0.1mg/Kg体重至2500mg/Kg体重的量施用。所述化合物可以0.1mg/Kg体重至100mg/Kg体重的量施用。

[0084] 所述癌症可以是选自由以下组成的组的实体肿瘤:肺癌、结直肠癌、胃癌、黑素瘤、胰腺癌、乳腺癌、肝癌和或前列腺癌。

[0085] 所述化合物可配制成皮下、肌内、静脉内、腹膜内、局部或经口施用。

[0086] 在第十二方面,本发明提供根据第一或第二方面的化合物,其用于治疗或预防受试者中细胞的细胞增殖。

[0087] 用于治疗或预防受试者的癌症的用途。

[0088] 所述癌症可以是肺癌、结直肠癌、胃癌、黑素瘤、胰腺癌、乳腺癌、肝癌或前列腺癌。

[0089] 所述化合物可配制成皮下、肌内、静脉内、腹膜内、局部或经口施用。

[0090] 所述化合物可以溶液、散剂、糊剂、片剂或胶囊剂的形式施用。

[0091] 在第十三方面,本发明提供了一种治疗或预防癌症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用(a)有效量的根据第一或第二方面的组合物,和(b)有效量的至少一种另外的抗癌剂,以提供与所述的化学组合物和至少一种另外的抗癌剂各自单独施用的作用相比具有增强的治疗作用的组合疗法。

[0092] 所述组合疗法具有协同治疗作用。

[0093] 所述癌症可以选自由实体肿瘤和非实体肿瘤组成的组。

[0094] 所述化学组合物可以以0.1mg/Kg体重至2500mg/Kg体重的量施用。

[0095] 所述化学组合物可以以0.1mg/Kg体重至100mg/Kg体重的量施用。

[0096] 所述癌症可以是选自由结直肠癌、胃癌、黑素瘤、胰腺癌、肝癌和前列腺癌组成的组的实体肿瘤。

[0097] 所述至少一种另外的抗癌剂可以是化学治疗剂。所述化学治疗剂可以选自由以下组成的组:环磷酰胺(cyclophosphamide)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、美法仑(melphalan)、二氯甲基二乙胺(mechlorethamine)、异环磷酰胺(ifosfamide)、白消安(busulfan)、洛莫司汀(lomustine)、链脲佐菌素(streptozocin)、替莫唑胺(temozolomide)、达卡巴嗪(dacarbazine)、顺铂(cisplatin)、卡铂(carboplatin)、奥沙利铂(oxaliplatin)、丙卡巴肼(procarbazine)、尿嘧啶氮芥(uramustine)、甲氨蝶呤(methotrexate)、培美曲塞(pemetrexed)、氟达拉滨(fludarabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、氟尿嘧啶(flourouracil)、氟尿苷(floxuridine)、吉西他滨(gemcitabine)、卡培他滨(capecitabine)、长春碱(vinblastine)、长春新碱(vincristine)、长春瑞滨(vinorelbine)、依托泊苷(etoposide)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多西他赛(docetaxel)、阿霉素(doxorubicin)、柔红霉素(daunorubicin)、表柔比星(epirubicin)、伊达比星(idarubicin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、博来霉素(bleomycin)、丝裂霉素(mitomycin)、羟基脲(hydroxyurea)、拓扑替康(topotecan)、伊立替康(irinotecan)、安吡啶(amsacrine)、替尼泊苷(teniposide)、盐酸厄洛替尼

(erlotinib hydrochloride) 及其组合。

[0098] 所述至少一种另外的抗癌剂可以是生物药物。所述生物药物可以是选自由西妥昔单抗(cetuximab) (**Erbitux®**)、抗CD24抗体和贝伐单抗(bevacizumab) (**Avastin®**)组成的组的抗体。

[0099] 所述至少一种另外的抗癌剂可以是卤代咕吨或卤代咕吨衍生物。所述卤代咕吨可以是孟加拉玫瑰红(Rose Bengal)或孟加拉玫瑰红的功能性衍生物。

[0100] 所述至少一种另外的抗癌剂可以是尼武单抗(Nivolumab)

[0101] (**Opdivo®**)。

[0102] 所述至少一种另外的抗癌剂可以是派姆单抗(Pembrolizumab)

[0103] (**Keytruda®**)。

[0104] 已知所述至少一种另外的抗癌剂可有效治疗所述癌症。

[0105] 所述癌症可以是胃肠道癌,并且所述至少一种另外的抗癌剂选自由以下组成的组:奥沙利铂(**Eloxatin®**)、氟尿嘧啶(5-FU)、抗CD24抗体、西妥昔单抗(**Erbitux®**)和贝伐单抗(**Avastin®**)。

[0106] 所述癌症可以是胰腺癌,并且所述至少一种另外的抗癌剂选自由以下组成的组:吉西他滨(**Gemzar®**)、盐酸厄洛替尼(**Tarceva®**)和人源化抗CD24单克隆抗体。

[0107] 所述癌症可以是前列腺癌,并且所述至少一种另外的抗癌剂选自由以下组成的组:西妥昔单抗(**Erbitux®**)、贝伐单抗(**Avastin®**)和人源化抗CD24单克隆抗体。

[0108] 所述化学组合物和所述至少一种另外的抗癌剂可以同时施用。

[0109] 所述化学组合物和所述至少一种另外的抗癌剂可以单一组合物的形式施用。

[0110] 化学化合物和所述至少一种另外的抗癌剂各自可以单独的组合物施用。

[0111] 所述化学组合物和所述至少一种另外的抗癌剂可以依序施用。

[0112] 所述化学组合物和所述至少一种另外的抗癌剂可以并行施用。

[0113] 所述受试者可以是人类。

[0114] 在第十四方面,本发明提供有效量的第一或第二方面的化学组合物用于制备用于治疗或预防癌症的药物的用途,所述药物有待与至少一种另外的抗癌剂组合施用,从而与包含化学组合物和至少一种另外的抗癌剂的每种药物的作用相比,增强抗癌治疗作用。

[0115] 所述药物可以由作为唯一活性剂的化学组合物组成。

[0116] 包含化学组合物的药物可以与至少一种另外的抗癌剂同时施用。

[0117] 所述药物可以包含有待依序施用的化学组合物和至少一种另外的抗癌剂。

[0118] 所述药物可以包含有待并行施用的化学组合物和至少一种另外的抗癌剂。

[0119] 在第十五方面,本发明提供了有效量的第一或第二方面的化学组合物以及有效量的至少一种另外的抗癌剂在制备用于治疗癌症的药物中的用途,其中所述化学组合物和所述至少一种另外的抗癌剂的总量提供增强的治疗抗癌作用。

[0120] 应理解,一个方面的任何一个或多个实施方式还可以提供如上文或本文所述的另一方面一个或多个实施方式。

附图说明

[0121] 现在将仅通过示例的方式,参考附图进一步描述和说明本公开的优选实施方式,其中:

[0122] 图1显示了化合物SIS3的剂量-反应曲线,即抑制百分比对化合物SIS3的浓度;和

[0123] 图2显示了化合物8的剂量-反应曲线,即抑制百分比对化合物8的浓度;

[0124] 图3显示了在B16-F10同基因模型期间不同组中小鼠的体重;

[0125] 图4显示了在B16-F10同基因模型期间不同组中小鼠的肿瘤大小;和

[0126] 图5显示了在B16-F10同基因模型期间不同组中小鼠的相对肿瘤体积。

具体实施方式

[0127] 本公开描述了以下各种非限制性实施方式,其涉及进行研究以鉴定能够抑制Smad3并且适用于治疗癌症的各种组合物和制剂的替代化合物。令人惊讶地发现,本文公开的化合物能够抑制Smad3并且对于用于组合物和制剂是适当稳定的。

[0128] 特定术语

[0129] 术语“碳环”和“碳环基”表示单环或多环的环系,其中环原子都是碳原子,例如约3至约20个碳原子,并且可以是芳族、非芳族、饱和或不饱和的,并且可以被取代和/或含有稠环。这种基团的实例包括芳基基团如苯,饱和基团如环戊基,或完全或部分氢化的苯基、萘基和茚基。应理解,多环系统包括双环和三环系统。

[0130] “杂环基”或“杂环”无论是单独使用还是在复合词如杂环氧基中使用,均表示单环或多环的环系,其中环原子由至少两种不同的元素提供,通常是碳与氮、硫和氧中的一者或多者的组合,但可以包括环原子的其他元素,例如硒、硼、磷、铋和硅,并且其中所述环系为约3至约20个原子,并且其可以是芳族的如“杂芳基”基团,非芳族的,饱和的或不饱和的,并且可以被取代和/或含有稠环。例如,杂环基可以是(i) 任选被取代的环烷基或环烯基基团,例如,具有约3至约20个环成员,其可以含有一个或多个杂原子如氮、氧或硫(实例包括吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、或完全或部分氢化的噻吩基、咪唑基、吡咯基、噻唑基、咪唑基、噁唑基、噻吩基、吡啶基和氮杂卓基);(ii) 任选被取代的部分饱和的单环或多环环系,其中芳基(或杂芳基)环和杂环基团耦合在一起以形成环状结构(实例包括苯并二氢吡喃基、二氢苯并咪唑基和吲哚基);或(iii) 具有一个或多个桥的任选被取代的完全或部分饱和的多环稠环系统(实例包括奎宁环基和二氢-1,4-环氧萘基)。应当理解,多环系统包括双环和三环系统。

[0131] 应当理解,“芳族”基团是指具有 $4m+2$ 个 π 电子的环状基团,其中 m 是等于或大于1的整数。如本文所用,“芳族”与“芳基”可互换使用,以指代芳族基团,与芳族基团的价态无关。

[0132] “芳基”无论是单独使用还是在复合词如芳烷基、芳氧基或芳硫基中使用,均表示:(i) 任选被取代的单环或多环的芳族碳环部分,例如具有约6至约20个碳原子,例如苯基、萘基或茚基;或者,(ii) 任选被取代的部分饱和的多环碳环芳族环系,其中芳基和环烷基或环烯基基团耦合在一起形成环状结构,例如四氢萘基、茛基、茛满基或茛环。应当理解,多环系统包括双环和三环系统。

[0133] “杂芳基(hetaryl)”、“杂芳基(heteroaryl)”或杂芳族基团是含有一个或多个杂原子如N、O、S、Se、Si或P的芳族基团或环。如本文所用,“杂芳族”与“杂芳基”可互换使用,并

且杂芳基基团是指含有一个或多个杂原子的单价芳族基团、二价芳族基团和更高价的芳族基团。例如，“杂芳基”无论是单独使用还是在复合词如杂芳氧基中使用，均表示：(i) 任选被取代的单环或多环芳族有机部分，例如具有约5至约20个环成员，其中一个或多个环成员是除碳以外的一种或多种元素，例如氮、氧、硫或硅；杂原子间杂碳环结构并具有足够数量的离域 π 电子以提供芳族特性，前提是所述环不含相邻的氧和/或硫原子。典型的6元杂芳基基团是吡嗪基、哒嗪基、吡唑基、吡啶基和嘧啶基。涵盖所有区域异构体，例如2-吡啶基、3-吡啶基和4-吡啶基。典型的5元杂芳基环是呋喃基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、吡咯基、1,3,4-噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基和硅杂环戊二烯(silole)。涵盖所有区域异构体，例如2-噻吩基和3-噻吩基。双环基团通常是衍生自上述杂芳基基团的苯并稠合环系，例如苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、吡啶基、吡嗪基、异喹啉基、喹啉基、喹啉基和苯并噻吩基；或者，(ii) 任选被取代的部分饱和的多环杂芳基环系，其中杂芳基和环烷基或环烯基基团稠合在一起形成环状结构，例如四氢喹啉基或4-氮茛基环。应当理解，多环系统包括双环和三环系统。

[0134] 术语“任选稠合”是指基团被另一环系稠合或未被稠合，并且“稠合”是指一个或多个环与一个或多个其他环共用至少一个共同环原子。稠合可以提供单个共同环原子，例如螺环化合物。稠合可由至少两个共同原子提供。可以通过一个或多个如本文所定义的碳环、杂环、芳基或杂芳基环提供稠合，或者通过将环的取代基接合在一起以形成另一环系来提供稠合。稠环在大小上可具有5至10个环原子，例如5、6或7元环。稠环可以稠合至一个或多个其他环，并且可以例如含有1至4个环。

[0135] 术语“任选地被取代”是指官能团在任何可用的位置被取代或未被取代。取代可以用一个或多个选自例如以下的官能团进行：烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂环基、杂芳基、甲酰基、烷酰基、环烷酰基、芳酰基、杂芳酰基、羧基、烷氧基羰基、环烷氧基羰基、芳氧基羰基、杂环基氧基羰基、杂芳氧基羰基、烷基氨基羰基、环烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、杂环基氨基羰基、杂芳基氨基羰基、氰基、烷氧基、环烷氧基、芳氧基、杂环基氧基、杂芳氧基、链烷酸酯、环烷酸酯、芳基酸酯、杂环基酸酯、杂芳基酸酯、烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、杂环基羰基氨基、杂芳基羰基氨基、硝基、烷硫基、环烷硫基、芳硫基、杂环硫基、杂芳硫基、烷基磺酰基、环烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂环磺酰基、杂芳基磺酰基、羟基、卤基、卤代烷基、卤代芳基、卤代杂环基、卤代杂芳基、卤代烷氧基、卤代烷基磺酰基、甲硅烷基烷基、烯基甲硅烷基烷基和炔基甲硅烷基烷基。应当理解，也可以使用未具体描述的其他基团。

[0136] 术语“卤基”或“卤素”无论是单独使用还是在复合词如卤代烷基、卤代烷氧基或卤代烷基磺酰基中使用，均表示氟、氯、溴或碘。此外，当用在诸如卤代烷基、卤代烷氧基或卤代烷基磺酰基的复合词中时，烷基可以被部分卤代或完全被可独立地相同或不同的卤素原子取代。卤代烷基的实例包括但不限于 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{CHFCl}$ 。卤基烷氧基的实例包括但不限于 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CCl}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 和 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 。卤代烷基磺酰基的实例包括但不限于 $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CCl}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 和 $-\text{SO}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 。

[0137] “烷基”无论是单独使用还是在复合词如烷氧基、烷硫基、烷基氨基、二烷基氨基或卤代烷基中使用，均表示大小范围为1至约20个碳原子或更多个碳原子的直链或支链烃。因此，除非明确地限于较小的基团，否则烷基部分包括大小范围例如为1至约6个碳原子或更

大的部分,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基和/或丁基、戊基、己基和更高级的异构体,包括例如大小范围为约6至约20个碳原子或更大的那些直链或支链烃。

[0138] “烯基”无论是单独使用还是在复合词如烯氧基或卤代烯基中使用,均表示含有至少一个碳碳双键的直链或支链烃,除非明确限制为较小的基团,否则包括大小范围为2至约6个碳原子或更大的部分,例如亚甲基、亚乙基、1-丙烯基、2-丙烯基和/或丁烯基、戊烯基、己烯基和更高级的异构体,包括例如大小范围例如为约6至约20个碳原子或更大的那些直链或支链烃。

[0139] “炔基”无论是单独使用还是在复合词如炔氧基中使用,均表示含有至少一个碳碳三键的直链或支链烃,除非明确限制为较小的基团,否则包括大小范围例如为2至约6个碳原子或更大的部分,例如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基和/或丁炔基、戊炔基、己炔基和更高级的异构体,包括例如大小范围例如为约6至约20个碳原子或更大的那些直链或支链烃。

[0140] “环烷基”表示具有不同大小,例如约3至约20个碳原子的单碳环或多碳环系统,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。术语环烷氧基表示通过氧原子连接的同基团,例如环戊氧基和环己氧基。术语环烷硫基表示通过硫原子连接的同基团,例如环戊硫基和环己硫基。

[0141] “环烯基”表示例如具有约3至约20个碳原子并含有至少一个碳碳双键的非芳族单碳环或多碳环系统,例如环戊烯基、环己烯基或环庚烯基。术语“环烯氧基”表示通过氧原子连接的同基团,例如环戊烯氧基和环己烯氧基。术语“环烯基硫基”表示通过硫原子连接的同基团,例如环戊烯基硫基和环己烯基硫基。

[0142] “环炔基”表示例如具有约3至约20个碳原子并含有至少一个碳碳三键的非芳族单碳环或多碳环系统,例如,环戊炔基、环己炔基或环庚炔基。术语“环炔氧基”表示通过氧原子连接的同基团,例如环戊炔氧基和环己炔氧基。术语“环炔基硫基”表示通过硫原子连接的同基团,例如环戊炔基硫基和环己炔基硫基。

[0143] “甲酰基”表示-CHO部分。

[0144] “烷酰基”表示-C(=O)-烷基基团,其中所述烷基基团如上文所定义。在一个特定的实施方式中,烷酰基的大小范围为约C₂-C₂₀。一个实例是酰基。

[0145] “芳酰基”表示-C(=O)-芳基基团,其中所述芳基基团如上文所定义。在一个特定的实施方式中,芳酰基的大小范围为约C₇-C₂₀。实例包括苯甲酰基和1-萘甲酰基和2-萘甲酰基。

[0146] “杂环基酰基”表示-C(=O)-杂环基基团,其中所述杂环基基团如上文所定义。在一个特定的实施方式中,杂环基酰基的大小范围为约C₄-C₂₀。

[0147] “杂芳基酰基”表示-C(=O)-杂芳基基团,其中杂芳基基团如上文所定义。在一个特定的实施方式中,杂芳基酰基的大小范围为约C₆-C₂₀。一个实例是吡啶基羰基。

[0148] “羧基”表示-CO₂H部分。

[0149] “氧羰基”表示羧酸酯基团-CO₂R,其通过碳原子与分子的其余部分连接。

[0150] “烷氧羰基”表示-CO₂-烷基基团,其中所述烷基基团如上文所定义。在一个特定的实施方式中,烷氧羰基的大小范围为约C₂-C₂₀。实例包括甲氧羰基和乙氧羰基。

[0151] “芳氧羰基”表示-CO₂-芳基基团,其中所述芳基基团如上文所定义。实例包括苯氧羰基和萘氧羰基。

- [0152] “杂环基氧羰基”表示-CO₂-杂环基基团,其中所述杂环基团如上文所定义。
- [0153] “杂芳氧基羰基”表示-CO-杂芳基基团,其中所述杂芳基如上文所定义。
- [0154] “氨基羰基”表示通过碳原子与分子的其余部分连接的羧酸酰胺基团-C(=O)NHR或-C(=O)NR₂。
- [0155] “烷基氨基羰基”表示-C(=O)NHR或-C(=O)NR₂基团,其中R是如上文所定义的烷基基团。
- [0156] “芳基氨基羰基”表示-C(=O)NHR或-C(=O)NR₂基团,其中R是如上文所定义的芳基基团。
- [0157] “杂环基氨基羰基”表示-C(=O)NHR或-C(=O)NR₂基团,其中R是如上文所定义的杂环基团。在某些实施方式中, NR₂是杂环,其任选地被取代。
- [0158] “杂芳基氨基羰基”表示-C(=O)NHR或-C(=O)NR₂基团,其中R为如上文定义的杂芳基基团。在某些实施方式中, NR₂是杂芳基环,其任选地被取代。
- [0159] “氰基”表示-CN部分。
- [0160] “羟基”表示-OH部分。
- [0161] “烷氧基”表示-O-烷基基团,其中所述烷基基团如上文所定义。实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基,以及不同的丁氧基、戊氧基、己氧基和更高级的异构体。
- [0162] “芳氧基”表示-O-芳基基团,其中所述芳基基团如上文所定义。实例包括但不限于苯氧基和萘氧基。
- [0163] “烯氧基”表示-O-烯基基团,其中所述烯基基团如上文所定义。一个实例是烯丙氧基。
- [0164] “杂环基氧基”表示-O-杂环基基团,其中所述杂环基团如上文所定义。
- [0165] “杂芳氧基”表示-O-杂芳基基团,其中所述杂芳基基团如上文所定义。一个实例是吡啶氧基。
- [0166] “链烷酸酯”表示-OC(=O)-R基团,其中R是如上文定义的烷基基团。
- [0167] “芳基酸酯”表示-OC(=O)-R基团,其中R是如上文所定义的芳基基团。
- [0168] “杂环基酸酯”表示-OC(=O)-R基团,其中R是如上文所定义的杂环基团。
- [0169] “杂芳基酸酯”表示-OC(=O)-R基团,其中R是如上文所定义的杂芳基基团。
- [0170] “氨基”表示-NH₂部分。
- [0171] “烷基氨基”表示-NHR或-NR₂基团,其中R是如上文所定义的烷基基团。实例包括但不限于甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基、异丙基氨基,以及不同的丁基氨基、戊基氨基、己基氨基和更高级的异构体。
- [0172] “芳基氨基”表示-NHR或-NR₂基团,其中R是如上文所定义的芳基基团。一个实例是苯基氨基。
- [0173] “杂环基氨基”表示-NHR或-NR₂基团,其中R是如上文所定义的杂环基团。在某些实施方式中, NR₂是杂环,其任选地被取代。
- [0174] “杂芳基氨基”表示-NHR或-NR₂基团,其中R是如上文所定义的杂芳基基团。在某些实施方式中, NR₂是杂芳基环,其任选地被取代。
- [0175] “羰基氨基”表示通过氮原子与分子的其余部分连接的羧酸酰胺基团-NHC(=O)R。
- [0176] “烷基羰基氨基”表示-NHC(=O)R基团,其中R是如上文所定义的烷基基团。

- [0177] “芳基羰基氨基”表示-NHC(=O)R基团,其中R是如上文所定义的芳基基团。
- [0178] “杂环基羰基氨基”表示-NHC(=O)R基团,其中R是如上文所定义的杂环基团。
- [0179] “杂芳基羰基氨基”表示-NHC(=O)R基团,其中R是如上文所定义的杂芳基基团。
- [0180] “硝基”表示-NO₂部分。
- [0181] “烷基硫基”表示-S-烷基基团,其中所述烷基基团如上文所定义。实例包括但不限于甲硫基、乙硫基、正丙硫基、异丙硫基,以及不同的丁硫基、戊硫基、己硫基和更高级的异构体。
- [0182] “芳硫基”表示-S-芳基基团,其中所述芳基基团如上文所定义。实例包括苯硫基和萘硫基。
- [0183] “杂环硫基”表示-S-杂环基基团,其中所述杂环基团如上文所定义。
- [0184] “杂芳硫基”表示-S-杂芳基基团,其中所述杂芳基基团如上文所定义。
- [0185] “磺酰基”表示-SO₂R基团,其通过硫原子与分子的其余部分连接。
- [0186] “烷基磺酰基”表示-SO₂-烷基基团,其中所述烷基基团如上文所定义。
- [0187] “芳基磺酰基”表示-SO₂-芳基基团,其中所述芳基基团如上文所定义。
- [0188] “杂环基磺酰基”表示-SO₂-杂环基基团,其中所述杂环基团如上文所定义。
- [0189] “杂芳基磺酰基”表示-SO₂-杂芳基基团,其中所述杂芳基基团如上文所定义。
- [0190] “醛”表示-C(=O)H基团。
- [0191] “链烷醛”表示烷基-C(=O)H基团,其中所述烷基基团如上文所定义。
- [0192] “烷基甲硅烷基”表示通过硅原子与分子的其余部分连接的烷基基团,其可被至多三个独立选择的烷基基团取代,其中每个烷基基团如上文所定义。
- [0193] “烯基甲硅烷基”表示通过硅原子与分子的其余部分连接的烯基基团,其可被至多三个独立选择的烯基基团取代,其中每个烯基基团如上文所定义。
- [0194] “炔基甲硅烷基”表示通过硅原子与分子的其余部分连接的炔基基团,其可被至多三个独立选择的炔基基团取代,其中每个炔基基团如上文所定义。
- [0195] “芳基”是指碳环芳族基团。芳基基团的实例包括但不限于苯基、萘基和蒽基。碳环芳族基团或杂环芳族基团可以未被取代或被一个或多个基团取代,所述基团包括但不限于-C₁-C₈烷基、-O-(C₁-C₈烷基)、-芳基、-C(O)R'、-OC(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NH₂、-C(O)NHR'、-C(O)N(R')₂、-NHC(O)R'、-S(O)₂R'、-S(O)R'、-OH、-卤素、-N₃、-NH₂、-NH(R')、-N(R')₂和-CN;其中每个R'独立地选自H、-C₁-C₈烷基和芳基。
- [0196] 如本文所用,术语“C₁₋₁₀烃基”是指具有1至10个碳原子的直链或支链的饱和或不饱和烃。代表性的“C₁₋₁₀烃基”基团包括但不限于-甲基、-乙基、-正丙基、-正丁基、-正戊基、-正己基、-正庚基、-正辛基、-正壬基和-正癸基;而支链C₁-C₈烷基包括但不限于-异丙基、-仲丁基、-异丁基、-叔丁基、-异戊基、2-甲基丁基,不饱和C₁-C₈烃基包括但不限于-乙烯基、-烯丙基、-1-丁烯基、-2-丁烯基、-异丁烯基、-1-戊烯基、-2-戊烯基、-3-甲基-1-丁烯基、-2-甲基-2-丁烯基、-2,3-二甲基-2-丁烯基、1-己基、2-己基、3-己基、-乙炔基、-丙炔基、-1-丁炔基、-2-丁炔基、-1-戊炔基、-2-戊炔基、-3-甲基-1-丁炔基、甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、异己基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2,2-二甲基戊基、2,3-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2,3,4-三甲基戊基、3-甲基己基、2,2-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二

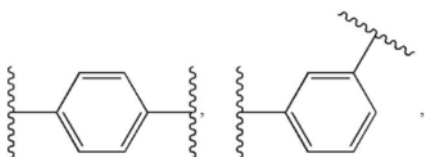
甲基己基、3,5-二甲基己基、2,4-二甲基戊基、2-甲基庚基、3-甲基庚基、正庚基、异庚基、正辛基和异辛基。 C_1-C_8 烷基基团可以未被取代或被一个或多个基团取代,所述基团包括但不限于 $-C_1-C_8$ 烷基、 $-O-(C_1-C_8$ 烷基)、-芳基、 $-C(O)R'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ - $NHC(O)R'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-OH$ 、-卤素、 $-N_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(R')$ 、 $-N(R')_2$ 和-CN;其中每个 R' 独立地选自H、 $-C_1-C_8$ 烷基和芳基。

[0197] “ C_{3-12} 碳环基”是3、4、5、6、7或8元饱和或不饱和非芳族碳环。代表性的 C_{3-12} 碳环包括但不限于-环丙基、-环丁基、-环戊基、-环戊二烯基、-环己基、-环己烯基、-1,3-环己二烯基、-1,4-环己二烯基、-环庚基、-1,3-环庚二烯基、-1,3,5-环庚三烯基、-环辛基和-环辛二烯基。 C_3-C_8 碳环基团可以未被取代或被一个或多个基团取代,所述基团包括但不限于 $-C_{1-12}$ 烷基、 $-O-(C_{1-12}$ 烷基)、-芳基、 $-C(O)R'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ - $NHC(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-OH$ 、-卤素、 $-N_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(R')$ 、 $-N(R')_2$ 和-CN;其中每个 R' 独立地选自H、 $-C_{1-12}$ 烷基和芳基。

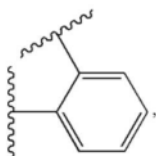
[0198] “ C_{3-12} 碳环”是指上文定义的 C_3-C_8 碳环基团,其中一个碳环基团的氢原子被键代替。

[0199] “ C_{1-10} 亚烷基”是式 $-(CH_2)_{1-10}-$ 的直链饱和烃基。 C_1-C_{10} 亚烷基的实例包括亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基、亚己基、亚庚基、亚辛基、亚壬基和亚癸基。

[0200] “亚芳基”是具有两个共价键的芳基基团,并且可以是邻位、间位或对位构型,如下结构所示:



[0201]



[0202] 其中所述苯基基团可以未被取代或被至多四个基团取代,所述基团包括但不限于 $-C_1-C_8$ 烷基、 $-O-(C_1-C_8$ 烷基)、-芳基、 $-C(O)R'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ - $NHC(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-OH$ 、-卤素、 $-N_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(R')$ 、 $-N(R')_2$ 和-CN;其中每个 R' 独立地选自H、 $-C_1-C_8$ 烷基和芳基。

[0203] “ C_{3-12} 杂环基”是指其中一个至四个环碳原子独立地被选自由O、S和N组成的组的杂原子代替的芳族或非芳族 C_{3-12} 碳环。 C_3-C_8 杂环的代表性实例包括但不限于苯并呋喃基、苯并噻吩、吡啶基、苯并吡啶基、香豆素基、异喹啉基、吡咯基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、喹啉基、嘧啶基、吡啶基、吡啶酮基、吡嗪基、哒嗪基、异噻唑基、异噁唑基和四唑基。 C_3-C_{12} 杂环可以未被取代或被至多七个基团取代,所述基团包括但不限于 $-C_1-C_8$ 烷基、 $-O-(C_1-C_8$ 烷基)、-芳基、 $-C(O)R'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ - $NHC(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-OH$ 、-卤素、 $-N_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(R')$ 、 $-N(R')_2$ 和-CN;其中每个 R' 独立地选自H、 $-C_1-C_8$ 烷基和芳基。

[0204] “ C_{3-12} 杂环”是指上文定义的 C_{3-12} 杂环基团,其中杂环基团的氢原子之一被键代替。

C_3 - C_{12} 杂环可以未被取代或被至多六个基团取代,所述基团包括但不限于 $-C_1$ - C_{12} 烷基、 $-O$ -(C_1 - C_{12} 烷基)、 $-$ 芳基、 $-C(O)R'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR'$ 、 $-C(O)N(R')$ 、 $-NHC(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-OH$ 、 $-$ 卤素、 $-N_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(R')$ 、 $-N(R')$ 和 $-CN$;其中每个 R' 独立地选自 H 、 $-C_1$ - C_{12} 烷基和芳基。

[0205] “亚烯基”是指具有2-18个碳原子并且具有通过从母体烯烃的相同或两个不同的碳原子上去除两个氢原子而衍生的两个单价自由基中心的不饱和的支链或直链或环状的烃基。典型的亚烯基包括但不限于:1,2-亚乙基($-CH=CH-$)。

[0206] “亚炔基”是指具有2-18个碳原子并且具有通过从母体炔烃的相同或两个不同的碳原子上去除两个氢原子而得到的两个单价自由基中心的不饱和的支链或直链或环状的烃基。典型的亚炔基包括但不限于:乙炔($-C\equiv C-$)、炔丙基($-CH_2C\equiv C-$)和4-戊炔基($-CH_2CH_2CH_2C\equiv CH-$)。

[0207] “芳基烃基”是指其中与碳原子(通常为末端或 sp^3 碳原子)键合的氢原子之一被芳基代替的无环烃基。典型的芳基烃基基团包括但不限于苄基、2-苯基乙-1-基、2-苯基乙烯-1-基、萘甲基、2-萘基乙-1-基、2-萘基乙烯-1-基、萘并苄基、2-萘并苯基乙-1-基等。芳基烃基基团包含6至20个碳原子,例如,芳基烃基基团的烃基部分(包括烷基、烯基或炔基基团)具有1至6个碳原子,并且芳基部分具有5至14个碳原子。

[0208] “杂芳基烃基”是指其中与碳原子(通常为末端或 sp^3 碳原子)键合的氢原子之一被杂芳基代替的无环烃基。典型的杂芳基烃基基团包括但不限于2-苯并咪唑基甲基、2-咪唑基乙基等。杂芳基烃基基团包含6至20个碳原子,例如,杂芳基烃基基团的烃基部分(包括烷基、烯基或炔基基团)具有1至6个碳原子,并且杂芳基部分具有5至14个碳原子和1至3个选自 N 、 O 、 P 和 S 的杂原子。杂芳基烃基基团的杂芳基部分可以是具有3至7个环成员(2至6个碳原子)的单环或具有7至10个环成员(4至9个碳原子和1至3个选自 N 、 O 、 P 和 S 的杂原子)的双环,例如:双环[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]系统。

[0209] “被取代的烷基”、“被取代的芳基”和“被取代的芳基烷基”分别是指烷基、芳基和芳基烷基,其中一个或多个氢原子各自独立地被取代基代替。典型的取代基包括但不限于 $-X$ 、 $-R$ 、 $-O^-$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-S^-$ 、 $-NR_2$ 、 $-NR_3$ 、 $=NR$ 、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-N=C=O$ 、 $-NCS$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $NC(=O)R$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-C(=O)NR_2$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-SO_3H$ 、 $-S(=O)_2R$ 、 $-OS(=O)_2OR$ 、 $-S(=O)_2NR$ 、 $-S(=O)R$ 、 $-OP(=O)(OR)_2$ 、 $-P(=O)(OR)_2$ 、 $-PO_3^-$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-C(=O)X$ 、 $-C(=S)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CO_2^-$ 、 $-C(=S)OR$ 、 $-C(=O)SR$ 、 $-C(=S)SR$ 、 $-C(=O)NR_2$ 、 $-C(=S)NR_2$ 、 $-C(=NR)NR_2$,其中每个 X 独立为卤素: F 、 Cl 、 Br 或 I ;并且每个 R 独立地为 $-H$ 、 C_2 - C_{20} 烷基、 C_6 - C_{20} 芳基、 C_3 - C_{14} 杂环、保护基团或前药部分。如上文所述的亚烷基、亚烯基和亚炔基基团也可以类似地被取代。

[0210] 杂环的实例例如包括但不限于吡啶基、二氢吡啶基、四氢吡啶基(哌啶基)、噻唑基、四氢噻吩基、硫氧化的四氢噻吩基、嘧啶基、咪唑基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、四唑基、苯并咪唑基、硫杂萘基、吡啶基、吡啶烯基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、哌啶基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、2-吡咯烷酮基、吡咯烷基、四氢咪唑基、双-四氢咪唑基、四氢吡喃基、双-四氢吡喃基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢异喹啉基、八氢异喹啉基、吡啶基、三嗪基、6H-1,2,5-噻二嗪基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、噻吩基、噻吩基、吡喃基、异苯并咪唑基、色烯基、咕吨基、吩噻基、2H-吡咯基、异噻唑基、异噻唑基、吡嗪基、哒嗪基、吡嗪基、异吡

咪基、3H-吡啶基、1H-吡啶基、嘌呤基、4H-喹啉基、酞菁基、萘啶基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、蝶啶基、4aH-咪唑基、咪唑基、 β -咪唑基、菲啶基、吡啶基、嘧啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩嗪基、呋喃基、吩嗪基、异苯并二氢吡喃基、苯并二氢吡喃基、咪唑烷基、咪唑基、吡啶烷基、吡啶基、哌嗪基、吡啶基、异吡啶基、奎宁环基、吗啉基、咪唑烷基、苯并三唑基、苯并异咪唑基、氧吡啶基、苯并咪唑基和靛红酰基。

[0211] 作为示例而非限制,碳键合的杂环键合在吡啶的2、3、4、5或6位,哒嗪的3、4、5或6位,嘧啶的2、4、5或6位,吡嗪的2、3、5或6位,呋喃、四氢呋喃、硫代呋喃、噻吩、吡咯或四氢吡咯的2、3、4或5位,咪唑、咪唑或噻唑的2、4或5位,异咪唑、吡唑或异噻唑的3、4或5位,氮丙啶的2或3位,氮杂环丁烷的2、3或4位,喹啉的2、3、4、5、6、7或8位,或异喹啉的1、3、4、5、6、7或8位。仍更典型地,碳键合杂环包括2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基、3-哒嗪基、4-哒嗪基、5-哒嗪基、6-哒嗪基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、6-嘧啶基、2-吡嗪基、3-吡嗪基、5-吡嗪基、6-吡嗪基、2-噻唑基、4-噻唑基或5-噻唑基。

[0212] 作为示例而非限制,氮键合杂环键合在氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯、吡咯烷、2-吡咯啉、3-吡咯啉、咪唑、咪唑烷、2-咪唑啉、3-咪唑啉、吡唑、吡唑啉、2-吡唑啉、3-吡唑啉、哌啶、哌嗪、吡啶、吡啶啉、1H-吡啶的1位,异吡啶或异吡啶啉的2位,吗啉的4位,和咪唑或 β -咪唑的9位。仍更典型地,氮键合杂环包括1-氮丙啶基、1-氮杂环丁基、1-吡咯基、1-咪唑基、1-吡唑基和1-哌啶基。

[0213] 通用术语

[0214] 在整个本说明书中,除非另有明确说明或上下文另有要求,否则对单个步骤、物质组成、步骤组或物质组成组的提及应被认为涵盖一个和多个(即一个或多个)的那些步骤、物质组成、步骤组或物质组成组。因此,除非上下文另外明确指出,否则如本文所使用的单数形式“一个”、“一种”和“所述”包括复数个方面。例如,对“一个”的提及包括单个以及两个或更多个;对“一种”的提及包括单个以及两个或更多个;对“所述”的提及包括单个以及两个或更多个,等等。

[0215] 本领域技术人员将理解,除了具体描述的内容以外,本文的公开内容还可以进行变化和修改。应当理解,本公开包括所有这样的变化和修改。本公开还单独地或共同地包括在本说明书中提及或指示的所有步骤、特征、组合物和化合物,以及所述步骤或特征的任何和所有组合或任何两个或更多个。

[0216] 除非另外具体说明,否则本文描述的本公开的每个实例将作必要的变通而应用于每个其他实例。本公开的范围不限于本文描述的具体实例,这些具体实例仅旨在示例的目的。功能等效的产品、组合物和方法显然在如本文所述的公开范围内。

[0217] 术语“和/或”,例如“X和/或Y”应理解为是指“X和Y”或“X或Y”,并且应被认为对两种含义或任一种含义提供明确的支持。

[0218] 在整个本说明书中,词语“包含”或其变体应被理解为暗示包括所述的要素、整数或步骤,或要素、整数或步骤的组,但不排除任何其他要素、整数或步骤,或要素、整数或步骤的组。

[0219] 将会清楚地理解,尽管本文引用了许多现有技术出版物,但是该参考文献并不意味着承认在任何其他国家,这些文件中的任何文件构成了本领域公知常识的一部分。

[0220] 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发明所属领域的普通技术人员通常所理解的含义。尽管与本文描述的那些类似或等同的方法和材料可以用于本发明的实践或测试中,但是下面描述了合适的方法和材料。在有冲突的情况下,以本说明书(包括定义)为准。另外,材料、方法和实施例仅是说明性的,并不意图是限制性的。

[0221] “羟基保护基团”的实例包括但不限于甲氧基甲基醚、2-甲氧基乙氧基甲基醚、四氢吡喃基醚、苄基醚、对甲氧基苄基醚、三甲基甲硅烷基醚、三乙基甲硅烷基醚、三异丙基甲硅烷基醚、叔丁基二甲基甲硅烷基醚、三苯基甲基甲硅烷基醚、乙酸酯、被取代的乙酸酯、新戊酸酯、苯甲酸酯、甲磺酸酯和对甲苯磺酸酯。

[0222] “氨基保护基团”的实例包括但不限于氨基甲酸9-苄基甲酯(Fmoc)、氨基甲酸叔丁酯(Boc)、氨基甲酸苄酯、三氟乙酰胺、邻苯二甲酰亚胺、苄胺、亚苄基胺、对甲苯磺酰胺和三苯甲胺。

[0223] “离去基团”是指可以经历消除反应以形成双键的官能团。这样的离去基团在本领域中是众所周知的,并且实例包括但不限于卤离子(例如,氯离子、溴离子、碘离子)、甲烷磺酰基(甲磺酰基)、对甲苯磺酰基(甲苯磺酰基)、三氟甲基磺酰基(三氟甲磺酸酯基)和三氟甲基磺酸酯基。

[0224] 如本文所用的短语“药学上可接受的盐”是指示例性化合物或示例性缀合物的药学上可接受的有机或无机盐。示例性化合物和示例性缀合物含有至少一个氨基基团,因此可以与该氨基基团形成酸加成盐。示例性盐包括但不限于硫酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸性磷酸盐、异烟酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酸性柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、单宁酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、蔗糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐(即1,1'-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘甲酸盐))。药学上可接受的盐可涉及包括另一种分子,例如乙酸根离子、琥珀酸根离子或其他抗衡离子。所述抗衡离子可以是任何能稳定母体化合物上的电荷的有机或无机部分。此外,药学上可接受的盐在其结构中可以具有一个以上的带电原子。其中多个带电原子是药学上可接受的盐的一部分的实例可以具有多个抗衡离子。因此,药学上可接受的盐可以具有一个或多个带电原子和/或一个或多个抗衡离子。

[0225] “药学上可接受的溶剂化物”或“溶剂化物”是指一个或多个溶剂分子与本发明化合物(例如示例性化合物或示例性缀合物)的缔合。形成药学上可接受的溶剂化物的溶剂的实例包括但不限于水、异丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸和乙醇胺。

[0226] 术语“手性”是指具有镜像配偶体的不可重叠性的分子,而术语“非手性”是指可重叠在其镜像配偶体上的分子。

[0227] 术语“立体异构体”是指具有相同化学组成,但原子或基团在空间中的排列不同的化合物。

[0228] “非对映异构体”是指具有两个或更多个手性中心并且其分子不是彼此镜像的立体异构体。非对映异构体具有不同的物理性质,例如熔点、沸点、光谱性质和反应性。非对映异构体的混合物可以在高分辨率分析程序(例如电泳和色谱法)下分离。

[0229] “对映异构体”是指化合物的两种立体异构体,它们是彼此不可重叠的镜像。

[0230] 本文所用的立体化学定义和惯例通常遵循S.P.Parker编,McGraw-Hill

Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 以及 Eliel, E. 和 Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York. 许多有机化合物以光学活性形式存在, 即它们具有旋转平面偏振光平面的能力。在描述光学活性化合物时, 前缀D和L或R和S用于表示分子围绕其手性中心的绝对构型。前缀d和l或(+)和(-)用于指定化合物对平面偏振光的旋转符号, 其中(-)或l表示所述化合物是左旋的。带有(+)或d前缀的化合物是右旋的。对于给定的化学结构, 这些立体异构体是相同的, 只是它们是彼此的镜像。特定的立体异构体也可以被称为对映异构体, 并且这些异构体的混合物通常被称为对映异构体混合物。对映异构体的50:50混合物被称为外消旋混合物或外消旋体, 它们可能在化学反应或过程中没有立体选择或立体特异性时产生。术语“外消旋混合物”和“外消旋体”是指两种对映异构物质的等摩尔混合物, 没有光学活性。

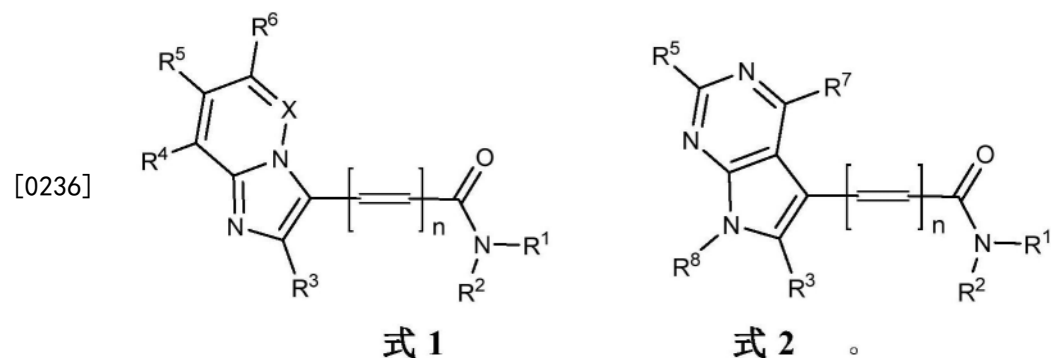
[0231] “受试者”的实例包括但不限于人类、大鼠、小鼠、豚鼠、猴子、猪、山羊、牛、马、狗、猫、鸟和禽类。在一个示例性的实施方式中, 所述受试者是人类。

[0232] 如本文所用, 术语“抑制”是指对目标生物过程的任何可检测的负面影响, 例如细胞信号转导、细胞增殖、致癌性和转移潜力。通常, 抑制作用反映为目标过程(例如, Smad3介导的信号传导或癌症增殖)或上文提及的任何一种下游参数与对照相比降低至少10%、20%、30%、40%或50%。

[0233] 如本文所用, 术语“有效量”是指产生施用物质所寻求的治疗作用的量。所述作用包括在任何可检测的程度上预防、纠正或抑制疾病/疾患的症状和相关并发症的进展。确切量将取决于治疗剂的性质, 施用方式和治疗目的, 并且将由本领域技术人员使用已知技术来确定(参见例如Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (第1-3卷1992); Lloyd, The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding (1999); 和Pickar, Dosage Calculations (1999))。

[0234] Smad3抑制剂化合物

[0235] 本公开提供式1或式2的化合物, 其可以根据以下化学结构来描述:



[0237] 上述式1或式2的化合物可以进一步描述如下, 其中n表示0或1, 并且X表示N或CR⁷。

[0238] R¹和R²可以各自独立地选自氢、C₁₋₂₀烷基、C₂₋₂₀烯基、C₂₋₂₀炔基、单环或多环的碳环, 和单环或多环的杂环; 或者R¹和R²接合在一起以形成单环或多环的杂环。所述C₁₋₂₀烷基、C₂₋₂₀烯基、C₂₋₂₀炔基可以各自任选地间杂有一个或多个杂原子(例如1至3个杂原子), 所述杂原子独立地选自O、N和S。所述C₁₋₂₀烷基、C₂₋₂₀烯基、C₂₋₂₀炔基、碳环和杂环可以各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: 卤基、CN、NO₂、OC(O)R⁹、C(O)R⁹、C(O)NR⁹R¹⁰、C(O)

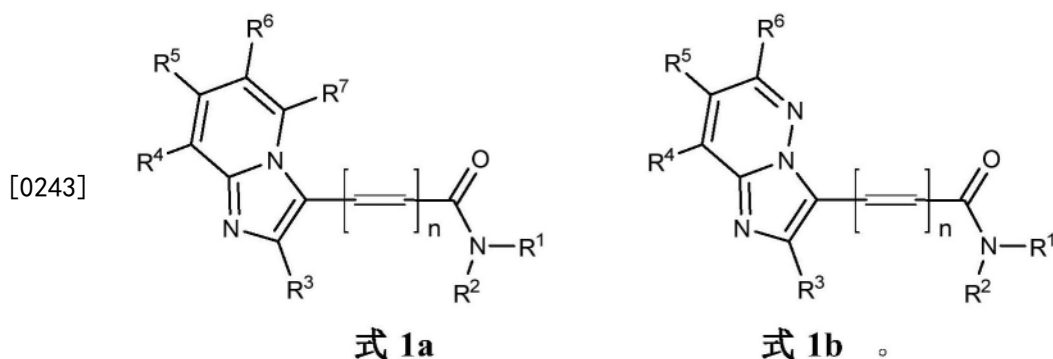
OR^9 、 OR^9 、 $OS(O)_2R^9$ 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 和 R^9 。 R^9 和 R^{10} 可以各自独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、芳基 C_{1-10} 烷基、杂芳基 C_{1-10} 烷基和杂环。这些基团中的任一者的 C_{1-10} 烷基部分可以任选地间杂有一个或多个独立地选自O、N和S的杂原子。所述 C_{1-10} 烷基、芳基 C_{1-10} 烷基、杂芳基 C_{1-10} 烷基和杂环基团可以各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：卤基、CN、 NO_2 、 $OC(O)R^{11}$ 、 $C(O)R^{11}$ 、 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 OR^{11} 、 $OS(O)_2R^{11}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 SR^{11} 和 R^{11} 。 R^{11} 和 R^{12} 可以各自独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基。

[0239] R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 当存在时可以各自独立地选自氢、卤基、CN、 NO_2 、 $OC(O)R^{11}$ 、 $C(O)R^{11}$ 、 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 OR^{11} 、 $OS(O)_2R^{11}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 SR^{11} 、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、单环或双环的杂环，和单环或双环的芳基；其中所述 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基和 C_{2-10} 炔基基团可以各自任选地间杂有一个或多个选自O、N和S的杂原子，并且其中所述 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环和芳基基团可以各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：卤基、CN、 NO_2 、 $OC(O)R^{11}$ 、 $C(O)R^{11}$ 、 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 OR^{11} 、 $OS(O)_2R^{11}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 SR^{11} 和 R^{11} ；其中 R^{11} 和 R^{12} 可以各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷基卤基。

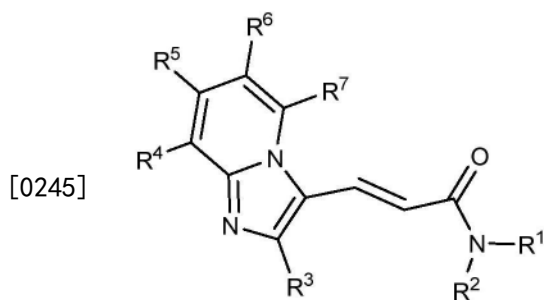
[0240] R^8 当存在时可以选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、单环或双环的杂环，和单环或双环的芳基；其中所述 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基和 C_{2-10} 炔基基团可以各自任选地间杂有一个或多个选自O、N和S的杂原子，并且其中所述 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环和芳基基团可以各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：卤基、CN、 NO_2 、 $OC(O)R^{11}$ 、 $C(O)R^{11}$ 、 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 OR^{11} 、 $OS(O)_2R^{11}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 SR^{11} 和 R^{11} ；其中 R^{11} 和 R^{12} 可以各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷基卤基。

[0241] 应当理解，上文关于“一个或多个”提及的任何任选的杂原子或取代基可以是诸如1、2、3、4、5、6等的任何整数，或者例如范围为1至6个取代基、1至3个取代基或1至2个取代基。

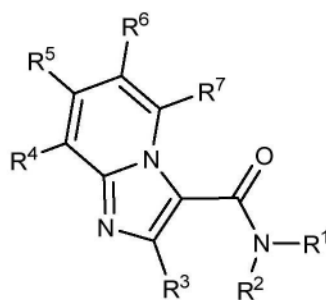
[0242] 关于上述术语“n”和“x”，所述式1的化合物可以通过下列式1a或式1b的化学结构进一步描述：



[0244] 所述式1a的化合物可以通过下列式1a(i)或式1a(ii)的化学结构进一步描述：

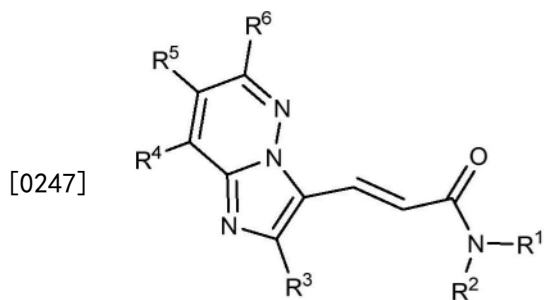


式 1a(i)

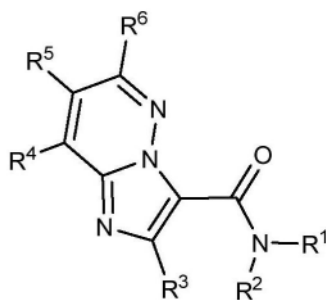


式 1a(ii)。

[0246] 所述式1b的化合物可以通过下列式1b(i)或式1b(ii)的化学结构进一步描述:

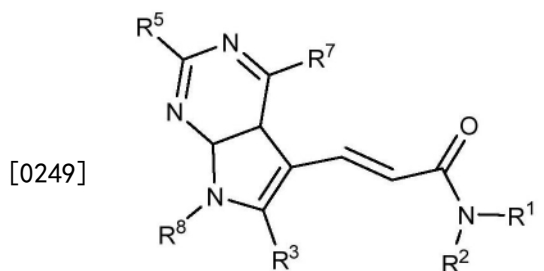


式 1b(i)

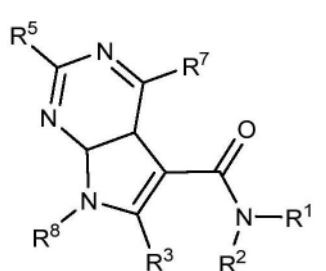


式 1b(ii)。

[0248] 所述式2的化合物可以通过下列式2a(i)或式2a(ii)的化学结构进一步描述:



式 2a(i)



式 2a(ii)。

[0250] 用于上述化学结构或式中的任一者的取代基 R^1 至 R^8 进一步描述如下。

[0251] R^1 和 R^2 取代基

[0252] 对于本文所述的式1或式2的化合物,应理解的是, R^1 和 R^2 各自连接至共同的氮原子,其中所述共同的氮原子本身连接至羰基基团(例如可以表示为 $-C(=O)NR^1R^2$ 的部分)。 R^1 和 R^2 可以是独立的基团,或者 R^1 和 R^2 可以接合在一起以形成杂环基团,所述杂环基团可以任选地被取代。

[0253] 作为独立基团的 R^1 和 R^2

[0254] 当 R^1 和 R^2 是独立基团时, R^1 和 R^2 可以各自独立地选自氢、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基、单环或多环的碳环,和单环或多环的杂环。 R^1 和 R^2 可以各自独立地选自氢、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基。 R^1 和 R^2 可以各自独立地选自氢和 C_{1-20} 烷基。根据本文所述的定义,应理解, C_{1-20} 烷基可以是 C_{1-10} 烷基,例如,其也可以任选地被取代。 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基可以各自任选地间杂有1至3个独立地选自O、N和S的杂原子。 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基可以各自任选地间杂有1至3个独立地选自O的杂原子。例如,任选地间杂有两个O杂原子的 C_{1-20} 烷基基团可以包含乙二醇($-O-CH_2-CH_2-O-$)部分,或者如果任选地间杂有单个O杂原子,

则例如可为甲氧基丙基基团(即 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$)。C₁₋₂₀烷基、C₂₋₂₀烯基、C₂₋₂₀炔基、碳环和杂环可以各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤基、CN、NO₂、OC(O)R⁹、C(O)R⁹、C(O)NR⁹R¹⁰、C(O)OR⁹、OR⁹、OS(O)₂R⁹、NR⁹R¹⁰、SR⁹和R⁹。

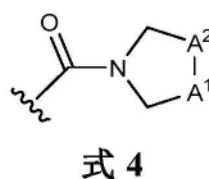
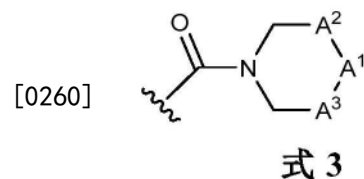
[0255] R⁹和R¹⁰可以各自独立地选自氢、C₁₋₁₀烷基、芳基C₁₋₁₀烷基、杂芳基C₁₋₁₀烷基和杂环。所述C₁₋₁₀烷基、芳基C₁₋₁₀烷基、杂芳基C₁₋₁₀烷基和杂环基团可以各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤基、CN、NO₂、OC(O)R¹¹、C(O)R¹¹、C(O)NR¹¹R¹²、C(O)OR¹¹、OR¹¹、OS(O)₂R¹¹、NR¹¹R¹²和SR¹¹。R¹¹和R¹²可以各自独立地选自氢和C₁₋₆烷基。

[0256] 作为接合环状基团的R¹和R²

[0257] R¹和R²可以接合在一起以形成单环或多环的杂环,其本身可以如本文所述任选地被取代。所述单环或多环的杂环可为完全或部分饱和的杂环,例如可包括基团如吡咯啉基、吡咯烷基、咪唑基、哌啶基或吗啉基。所述单环和多环的杂环可为与碳环基团稠合,例如与芳基基团如苯基团稠合的饱和单环杂环。所述单环或多环的杂环基团可为5或6元杂环,其可任选地被1-3个如本文所述的取代基取代并且任选地与碳环或杂环基团稠合,例如与芳基基团如苯基团稠合,所述苯基团本身可以任选地被取代。

[0258] R¹和R²可以接合在一起以形成任选被取代的单环或双环的杂环。所述双环杂环可由与碳环或杂环基团、例如芳基基团如任选被取代的苯基团稠合的5或6元杂环提供。所述双环杂环可为与任选被取代的苯基团稠合的5或6元杂环,例如任选被取代的吡啶基团。

[0259] 关于式1或式2或其任何实施方式的化合物,上文提及的部分 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ (其中R¹和R²结合在一起以形成任选被取代的单环或多环的杂环)可由选自式3或式4的基团提供:



[0261] 其中

[0262] A¹可以选自O、S、NR¹⁴和CR¹⁴R¹⁵;

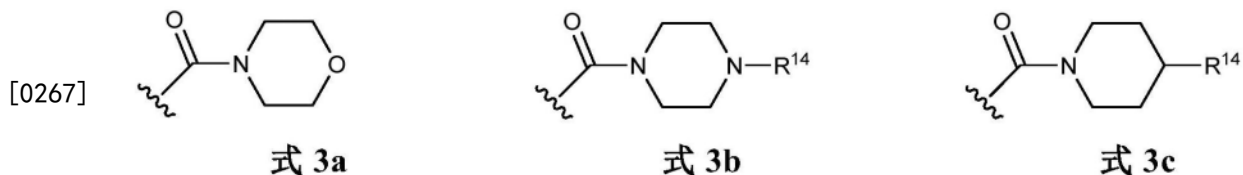
[0263] A²和A³可以各自独立地选自CR¹⁴R¹⁵;

[0264] R¹⁴和R¹⁵可以各自独立地选自氢、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、单环或多环的碳环,和单环或多环的杂环;或者R¹⁴和R¹⁵在存在时可以接合在一起以形成碳环或杂环;并且其中所述C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基可以各自任选地间杂有一个或多个杂原子(例如1至3个杂原子),所述杂原子独立地选自O、N和S;所述C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、碳环、杂环基团和杂环可以各自任选地被一个或多个取代基(例如1至3个取代基)取代,所述取代基独立地选自卤基、CN、NO₂、OC(O)R⁹、C(O)R⁹、C(O)NR⁹R¹⁰、C(O)OR⁹、OR⁹、OS(O)₂R⁹、NR⁹R¹⁰、SR⁹和R⁹。R⁹和R¹⁰可以各自独立地选自如本文所述的基团。R⁹和R¹⁰可以各自独立地选自氢、C₁₋₁₀烷基、芳基C₁₋₁₀烷基、杂芳基C₁₋₁₀烷基和杂环。这些基团中的任一者的C₁₋₁₀烷基部分可以任选地间杂有一个或多个独立地选自O、N和S的杂原子。所述C₁₋₁₀烷基、芳基C₁₋₁₀烷基、杂芳基C₁₋₁₀烷基和杂环基团可以各自任选地被1至3个独立地选自以下的取代基取代:卤基、CN、NO₂、OC(O)R¹¹、C(O)R¹¹、C(O)NR¹¹R¹²、C(O)OR¹¹、OR¹¹、OS(O)₂R¹¹、NR¹¹R¹²和SR¹¹。R¹¹和R¹²可以各自独立地选自氢和C₁₋₆烷基。

[0265] 所述单环或多环的碳环或杂环可为芳族的,例如可为单环或多环的芳基或杂芳

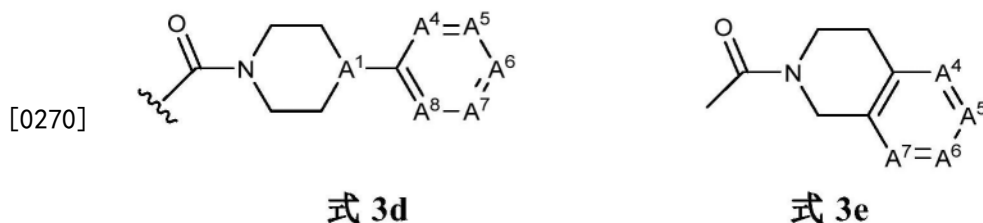
基。在一个实施方式中,所述单环或多环的碳环是苯基,其可以任选地被取代并且任选地稠合。当 R^{14} 和 R^{15} 接合在一起以形成碳环或杂环时,所述碳环或杂环可为芳族的,例如可为单环或多环的芳基或杂芳基。在一个实施方式中,单环或多环的碳环为苯基团,其可以任选被取代的并且任选地稠合。

[0266] 其中 R^1 和 R^2 接合在一起以形成单环杂环基团的式3部分的实例可以由如下式3a-c中的任一者提供:



[0268] 其中 R^{14} 可以根据如本文所述的那些基团的任何实施方式提供。

[0269] 其中 R^1 和 R^2 接合在一起以形成双环杂环基团的式3部分的其他实例可以由如下式3d或式3e提供:



[0271] 其中

[0272] A^1 可以选自N和CH;

[0273] A^4 、 A^5 、 A^6 、 A^7 和 A^8 可以各自独立地选自N和 CR^{14} ;

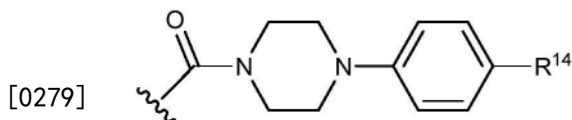
[0274] R^{14} 选自氢、CN、 NO_2 、 $OC(O)R^9$ 、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 、 $C(O)OR^9$ 、 OR^9 、 $OS(O)_2R^9$ 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 和 R^9 ;并且

[0275] R^9 和 R^{10} 可以各自独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、芳基 C_{1-10} 烷基、杂芳基 C_{1-10} 烷基和杂环,其可以各自任选地被取代并且这些基团中的任一者的 C_{1-10} 烷基部分任选地间杂有一个或多个独立地选自O、N和S的杂原子。

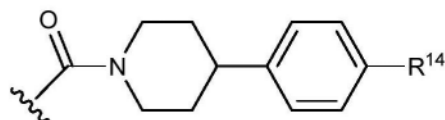
[0276] 对于上述 R^9 和 R^{10} 基团,所述 C_{1-10} 烷基、芳基 C_{1-10} 烷基、杂芳基 C_{1-10} 烷基和杂环基团可以各自任选地被1至3个独立地选自以下的取代基取代:卤基、CN、 NO_2 、 $OC(O)R^{11}$ 、 $C(O)R^{11}$ 、 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 OR^{11} 、 $OS(O)_2R^{11}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 和 SR^{11} 。 R^{11} 和 R^{12} 可以各自独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基。所述 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 烯基可以各自任选地间杂有1至3个独立地选自O、N和S的杂原子。

[0277] 在一个实施方式中, R^{14} 选自氢、 $C(O)NR^9R^{10}$ 、 OR^9 和 NR^9R^{10} ;并且 R^9 和 R^{10} 各自独立地如上文所述进行选择。 R^9 和 R^{10} 可以独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、单环芳基 C_{1-6} 烷基、单环杂芳基 C_{1-6} 烷基和单环杂环,其中这些基团中的任一者的 C_{1-6} 烷基部分可以任选地间杂有一个或多个独立地选自O、N和S的杂原子,并且所述 C_{1-6} 烷基、单环芳基 C_{1-6} 烷基、单环杂芳基 C_{1-6} 烷基和单环杂环可以任选地被1至3个如上文关于 R^{11} 所述的取代基取代。所述 C_{1-6} 烷基、单环芳基 C_{1-6} 烷基、单环杂芳基 C_{1-6} 烷基和单环杂环可以独立地选自卤基、CN、 NH_2 、OH和 OC_{1-6} 烷基。

[0278] 式3d的部分的实例可由如下式3d(i)或式3d(ii)提供:



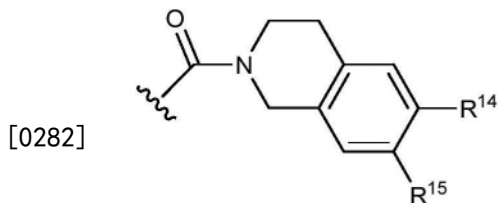
式 3d(i)



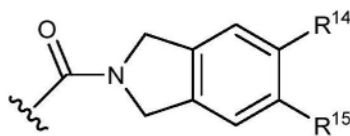
式 3d(ii)

[0280] 其中R¹⁴可以根据如上文所述的那些基团的任何实施方式提供。

[0281] 式3e的部分的实例可以由如下式3e(i)或式3e(ii)提供:



式 3e(i)



式 3e(ii)

[0283] 其中R¹⁴和R¹⁵可以各自独立地根据如上文所述的那些基团的任何实施方式进行选择。

[0284] R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷和R⁸取代基

[0285] R³、R⁴、R⁵、R⁶和R⁷当存在时可以各自独立地选自氢、卤基、CN、NO₂、OC(O)R¹¹、C(O)R¹¹、C(O)NR¹¹R¹²、C(O)OR¹¹、OR¹¹、OS(O)₂R¹¹、NR¹¹R¹²、SR¹¹、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀环烷基、单环或双环的杂环,和单环或双环的芳基;其中所述C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基和C₂₋₁₀炔基基团可以各自任选地间杂有一个或多个选自O、N和S的杂原子,并且其中所述C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀环烷基、杂环和芳基基团可以各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤基、CN、NO₂、OC(O)R¹¹、C(O)R¹¹、C(O)NR¹¹R¹²、C(O)OR¹¹、OR¹¹、OS(O)₂R¹¹、NR¹¹R¹²、SR¹¹和R¹¹;其中R¹¹和R¹²可以各自独立地选自氢、C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷基卤基。

[0286] R⁸当存在时可以选自氢、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀环烷基、单环或双环的杂环,和单环或双环的芳基;其中所述C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基和C₂₋₁₀炔基基团可以各自任选地间杂有一个或多个选自O、N和S的杂原子,并且其中所述C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀环烷基、杂环和芳基基团可以各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤基、CN、NO₂、OC(O)R¹¹、C(O)R¹¹、C(O)NR¹¹R¹²、C(O)OR¹¹、OR¹¹、OS(O)₂R¹¹、NR¹¹R¹²、SR¹¹和R¹¹;其中R¹¹和R¹²可以各自独立地选自氢、C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷基卤基。

[0287] 在一个实施方式中,R³、R⁴、R⁵、R⁶和R⁷可以各自独立地选自氢、卤基、OH、CN、NO₂、NH₂、C₁₋₁₀烷基、单环杂环和单环芳基;其中所述C₁₋₁₀烷基任选地间杂有一个或多个选自O、N和S的杂原子,并且其中所述C₁₋₁₀烷基、杂环和芳基基团各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤基、OH、CN、NO₂、NH₂、C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷基卤基。在另一个实施方式中,R⁴、R⁵、R⁶和R⁷可以各自独立地选自氢、卤基、C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷基卤基。R⁴、R⁵、R⁶和R⁷可以各自独立地选自氢、C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷基卤基。R⁴、R⁵、R⁶和R⁷可以各自选自氢。

[0288] 在一个实施方式中,R³可以选自氢、卤基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基卤基,和单环或双环的杂环,和单环或双环的芳基或杂芳基。R³可以选自氢和单环或双环的芳基和杂芳基,其中所述芳基和杂芳基基团可以如本文所述任选地被取代。R³可以选自氢和单环芳基,例如苯基,其可以如本文所述任选地被取代。

[0289] 在一个实施方式中,R⁸当存在时可以选自氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基卤基和单环芳基或

杂芳基。 R^8 可为氢或 C_{1-6} 烷基,例如甲基。

[0290] 在一个实施方式中, R^3 选自氢和任选被取代的单环芳基或杂芳基; R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立地选自氢、卤基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷基卤基;并且 R^8 当存在时选自氢或 C_{1-6} 烷基。

[0291] 在另一个实施方式中,任选的取代基可以选自如本文所述的卤素、硝基、氰基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤基烷氧基、羟基、羟基烷基、羧基、烷氧基羰基、碳环、螺环、烷氧基烷基、羧基烷基、酰基、芳基、芳族杂环基团、杂环基团、芳基烷基中的任何一者或多者。

[0292] 本文所述的化合物可以包括这些化合物的盐、溶剂化物、水合物、异构体、互变异构体、外消旋体、立体异构体、对映异构体或非对映异构体。不对称中心可以存在于本文公开的络合物中。这些中心可以根据手性碳原子周围的取代基的构型用符号“R”或“S”表示。应当理解,本公开涵盖所有立体化学异构形式,包括非对映异构、对映异构和差向异构形式,以及D-异构体和L-异构体,及其混合物。另外,本文公开的化合物可以以几何异构体的形式存在。本公开内容包括所有顺式、反式、同型(例如内型)、异型(例如外型)、相反(E)和同侧(Z)异构体以及它们的适当混合物。另外,化合物可以互变异构体的形式存在;本公开内容提供了所有互变异构体。

[0293] 还应理解,所述化合物可以包含已经被适当保护的基团,例如已经通过使用BOC基团保护的胺基。合适的保护基团、其引入和去除的方法描述于Greene和Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第三版, 1999中。

[0294] 当化合物具有总净电荷时,例如当存在取代基如氨基基团时,所述化合物可以以盐的形式存在。原则上,抗衡离子可以是稳定化合物上电荷的任何有机或无机部分。另外,本文公开的化合物可以以非溶剂化以及溶剂化形式存在。也涵盖化合物的多晶型形式。

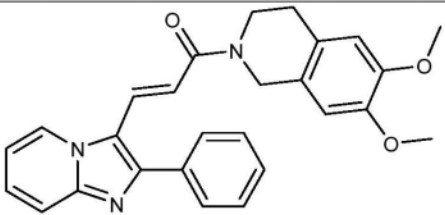
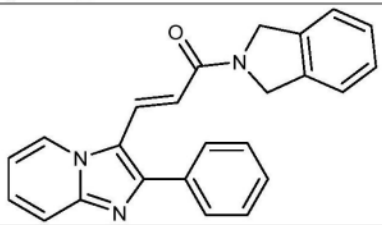
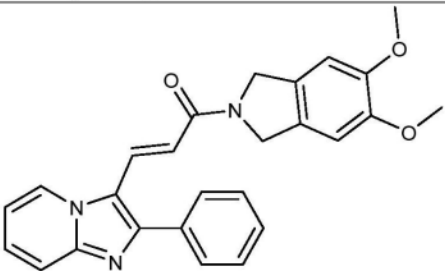
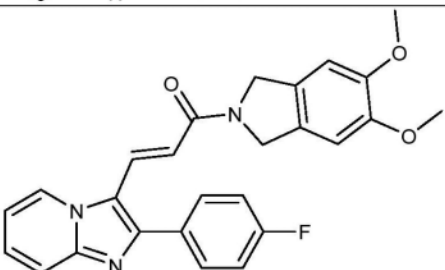
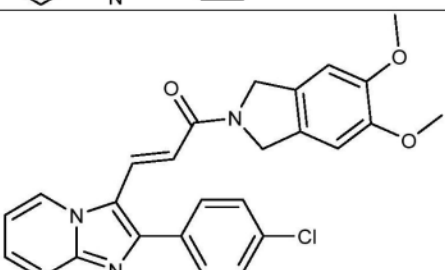
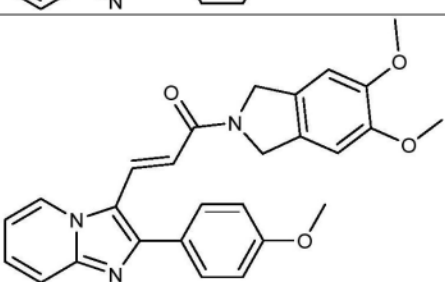
[0295] 实施例化合物

[0296] 可由下列化合物提供式1和式2的Smad3抑制剂化合物的建议实例:

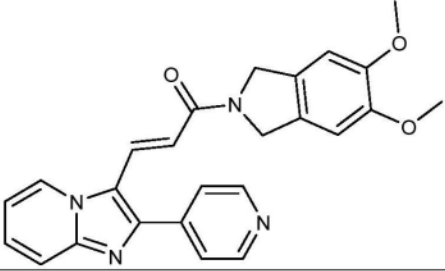
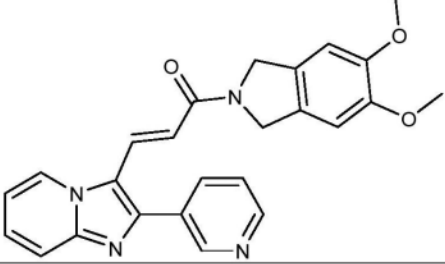
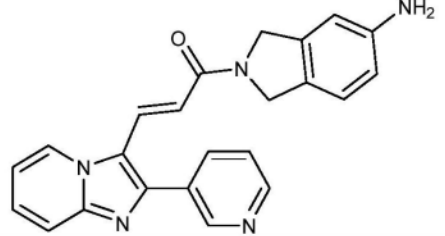
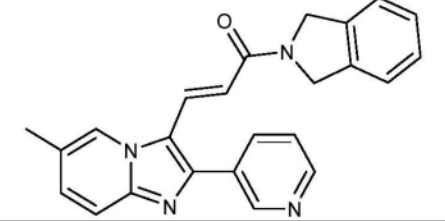
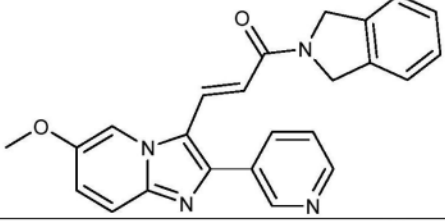
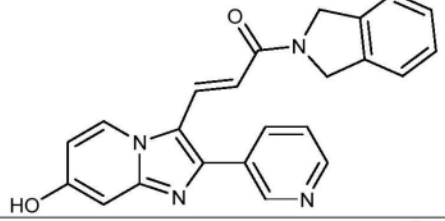
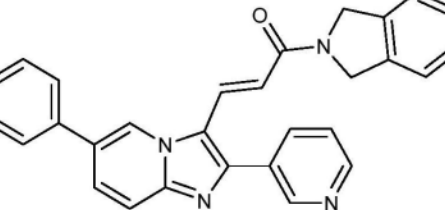
[0297] 式1化合物

化合物编号	化学结构	化学名称
	式 1a(i) 化合物	
1		(E)-1-吗啉基-3-(2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮
2		(E)-N,N-二乙基-3-(2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙烯酰胺
3		(E)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基-3-(2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙烯酰胺
[0298] 4		(E)-1-(3-羟基吡咯烷-1-基)-3-(2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮
5		(E)-1-(4-羟基哌啶-1-基)-3-(2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮
6		(E)-1-(4-甲氧基哌啶-1-基)-3-(2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮
7		(E)-1-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮

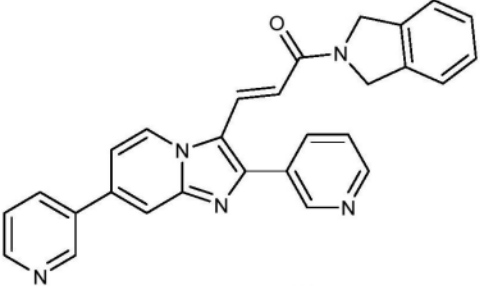
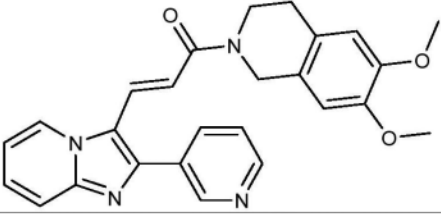
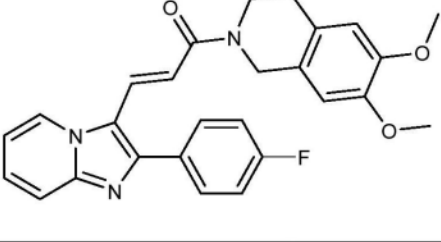
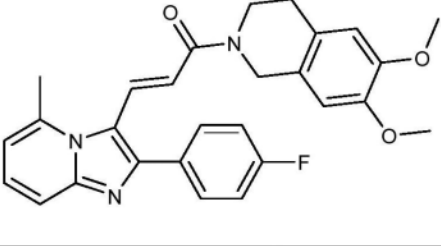
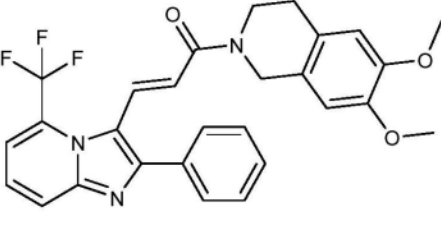
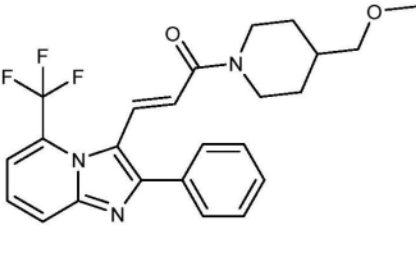
[0299]

8		(E)-1-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮
9		(E)-1-(异喹啉-2-基)-3-(2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮
10		(E)-1-(5,6-二甲氧基异喹啉-2-基)-3-(2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮
11		(E)-1-(5,6-二甲氧基异喹啉-2-基)-3-(2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮
12		(E)-3-(2-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1-(5,6-二甲氧基异喹啉-2-基)丙-2-烯-1-酮
13		(E)-1-(5,6-二甲氧基异喹啉-2-基)-3-(2-(4-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮

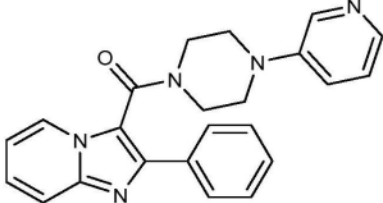
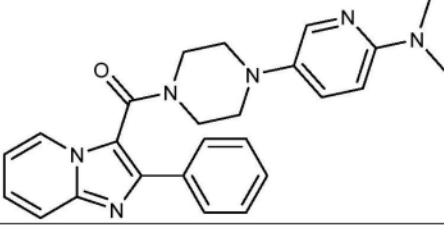
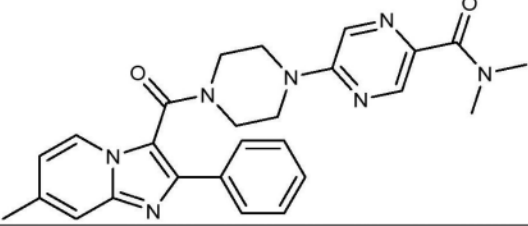
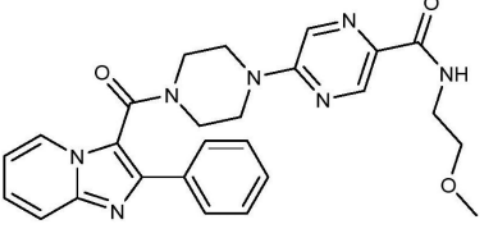
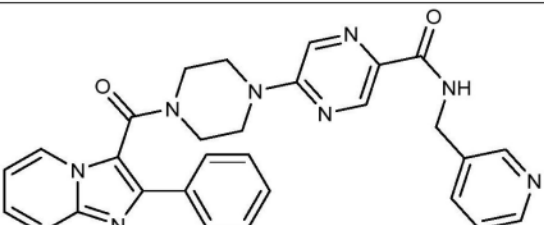
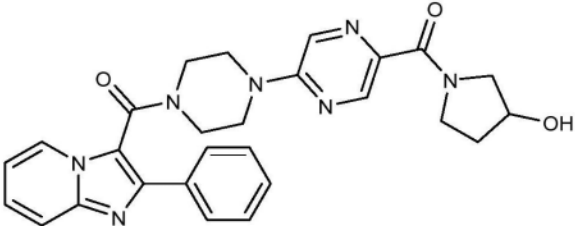
[0300]

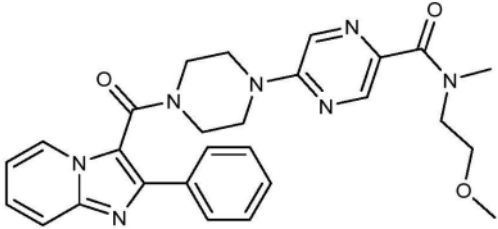
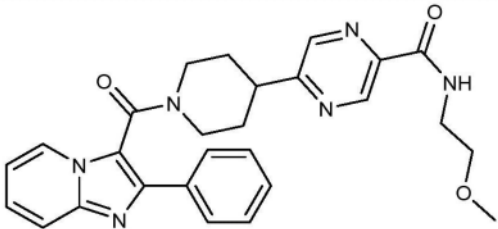
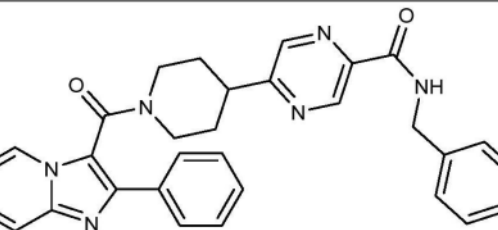
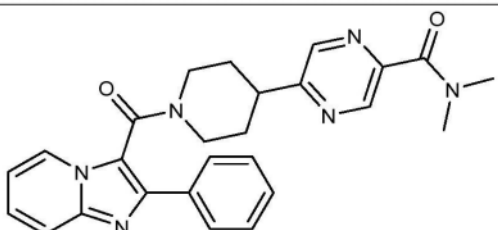
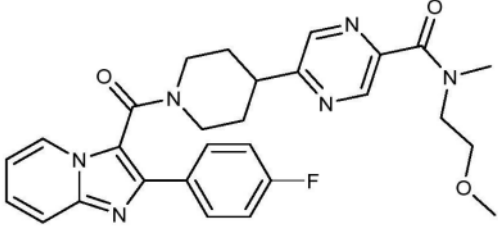
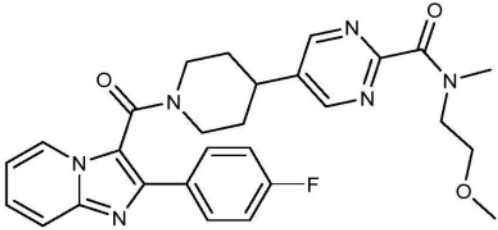
14		(E)-1-(5,6-二甲氧基异吲哚啉-2-基)-3-(2-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮
15		(E)-1-(5,6-二甲氧基异吲哚啉-2-基)-3-(2-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮
16		(E)-1-(5-氨基异吲哚啉-2-基)-3-(2-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮
17		(E)-1-(异吲哚啉-2-基)-3-(6-甲基-2-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮
18		(E)-1-(异吲哚啉-2-基)-3-(6-甲氧基-2-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮
19		(E)-3-(7-羟基-2-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1-(异吲哚啉-2-基)丙-2-烯-1-酮
20		(E)-1-(异吲哚啉-2-基)-3-(6-苯基-2-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮

[0301]

21		(E)-3-(2,7-二(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1-(异吡咯啉-2-基)丙-2-烯-1-酮
22		(E)-1-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮
23		(E)-1-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮
24		(E)-1-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-(4-氟苯基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮
25		(E)-1-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-苯基-5-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮
26		(E)-1-(4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)-3-(2-苯基-5-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮

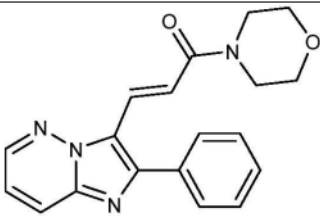
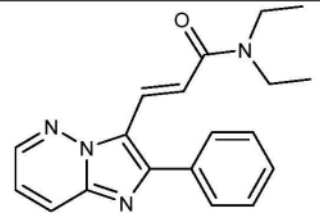
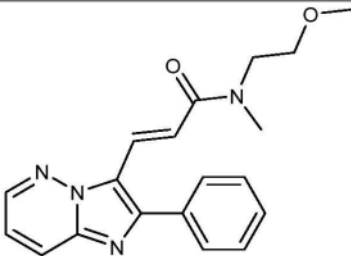
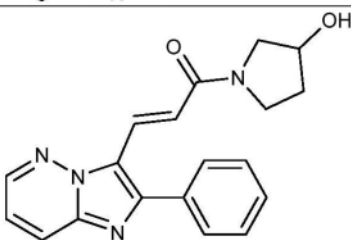
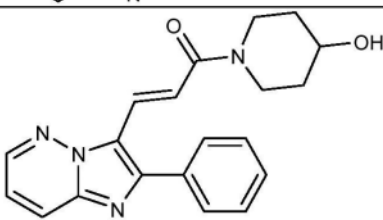
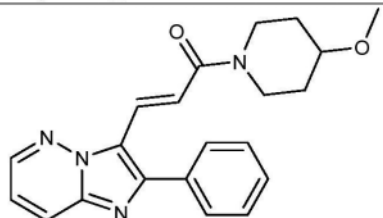
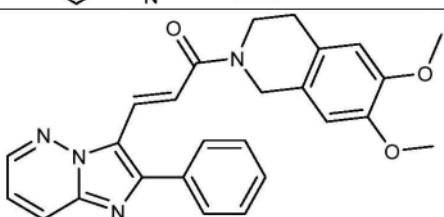
[0302]

式 1a(ii) 化合物		
27		(2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)(4-(吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲酮
28		(4-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)(2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲酮
29		N,N-二甲基-5-(4-(7-甲基-2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羰基)哌嗪-1-基)吡嗪-2-甲酰胺
30		N-(2-甲氧基乙基)-5-(4-(2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羰基)哌嗪-1-基)吡嗪-2-甲酰胺
31		5-(4-(2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羰基)哌嗪-1-基)-N-(吡啶-3-基甲基)吡嗪-2-甲酰胺
32		(3-羟基吡咯烷-1-基)(5-(4-(2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羰基)哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)甲酮

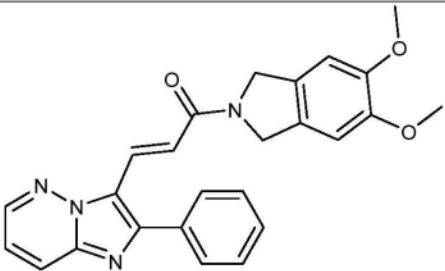
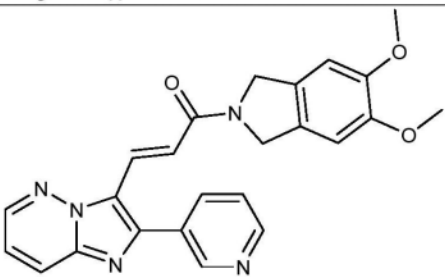
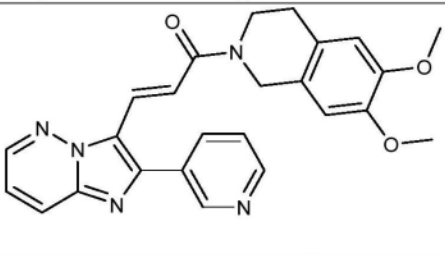
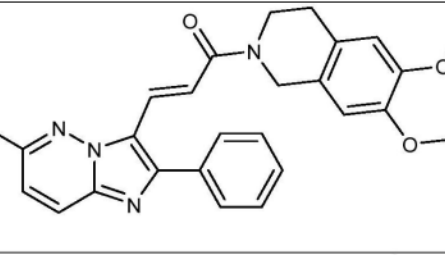
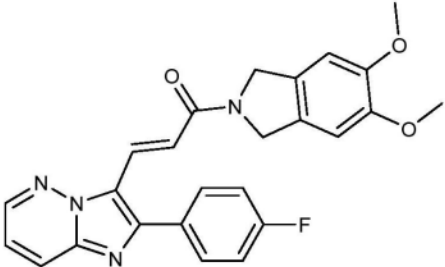
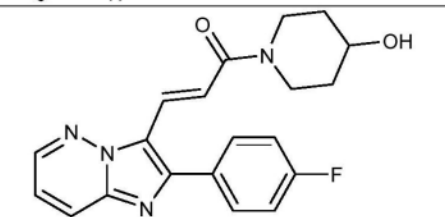
33		N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基-5-(4-(2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羰基)哌嗪-1-基)吡嗪-2-甲酰胺
34		N-(2-甲氧基乙基)-5-(1-(2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羰基)哌啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺
35		5-(1-(2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羰基)哌啶-4-基)-N-(吡啶-3-基甲基)吡嗪-2-甲酰胺
36		N,N-二甲基-5-(1-(2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羰基)哌啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺
37		5-(1-(2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羰基)哌啶-4-基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基吡嗪-2-甲酰胺
38		5-(1-(2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羰基)哌啶-4-基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基吡嗪-2-甲酰胺
式 1b(i) 化合物		

[0303]

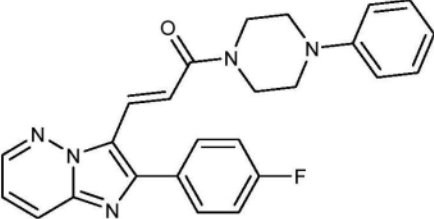
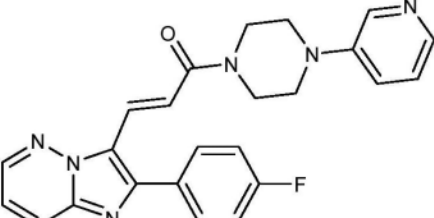
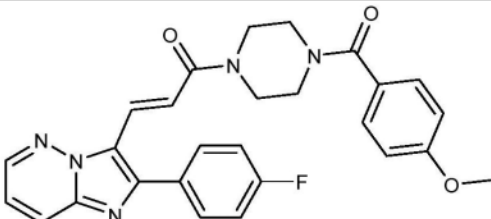
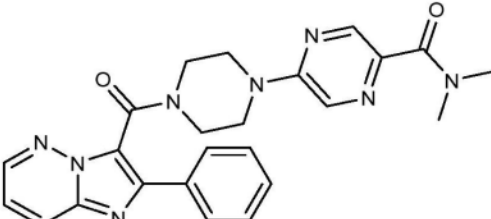
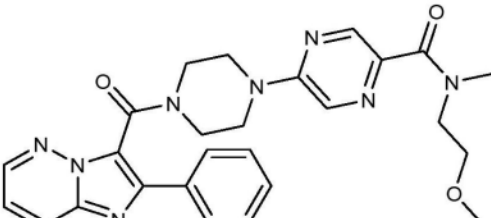
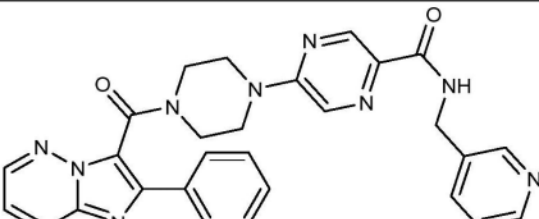
[0304]

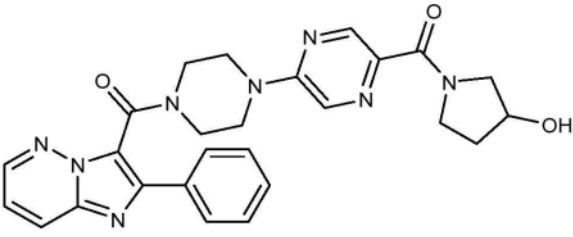
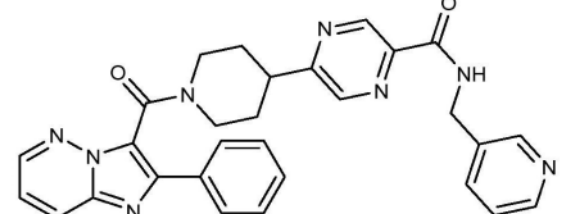
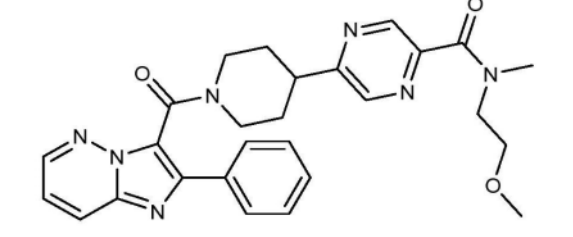
39		(E)-1-吗啉基-3-(2-苯基咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)丙-2-烯-1-酮
40		(E)-N,N-二乙基-3-(2-苯基咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)丙烯酰胺
41		(E)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基-3-(2-苯基咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)丙烯酰胺
42		(E)-1-(3-羟基吡咯烷-1-基)-3-(2-苯基咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)丙-2-烯-1-酮
43		(E)-1-(4-羟基哌啶-1-基)-3-(2-苯基咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)丙-2-烯-1-酮
44		(E)-1-(4-甲氧基哌啶-1-基)-3-(2-苯基咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)丙-2-烯-1-酮
45		(E)-1-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-苯基咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)丙-2-烯-1-酮

[0305]

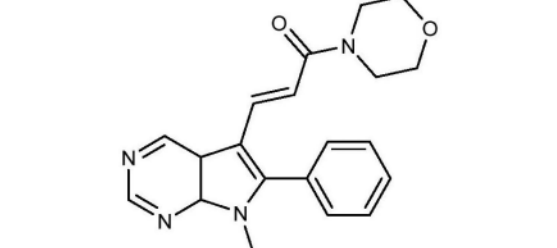
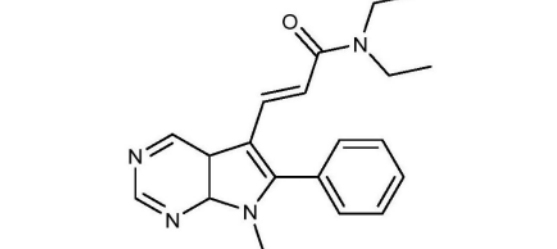
46		(E)-1-(5,6-二甲氧基异吲哚啉-2-基)-3-(2-苯基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)丙-2-烯-1-酮
47		(E)-1-(5,6-二甲氧基异吲哚啉-2-基)-3-(2-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)丙-2-烯-1-酮
48		(E)-1-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)丙-2-烯-1-酮
49		(E)-1-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(6-甲基-2-苯基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)丙-2-烯-1-酮
50		(E)-1-(5,6-二甲氧基异吲哚啉-2-基)-3-(2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)丙-2-烯-1-酮
51		(E)-3-(2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-1-(4-羟基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0306]

52		(E)-3-(2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)-1-(4-苯基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
53		(E)-3-(2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)-1-(4-(吡啶-3-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
54		(E)-3-(2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)-1-(4-(4-甲氧基苯甲酰基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
	式 1b(ii) 化合物	
55		N,N-二甲基-5-(4-(2-苯基咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-羰基)哌嗪-1-基)吡嗪-2-甲酰胺
56		N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基-5-(4-(2-苯基咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-羰基)哌嗪-1-基)吡嗪-2-甲酰胺
57		5-(4-(2-苯基咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-羰基)哌嗪-1-基)-N-(吡啶-3-基甲基)吡嗪-2-甲酰胺

58		(3-羟基吡咯烷-1-基)(5-(4-(2-苯基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-羰基)哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)甲酮
[0307] 59		5-(1-(2-苯基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-羰基)哌啶-4-基)-N-(吡啶-3-基甲基)吡嗪-2-甲酰胺
60		N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基-5-(1-(2-苯基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-羰基)哌啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺

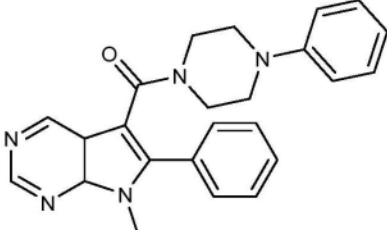
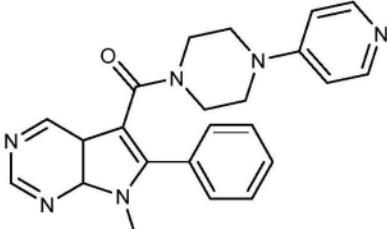
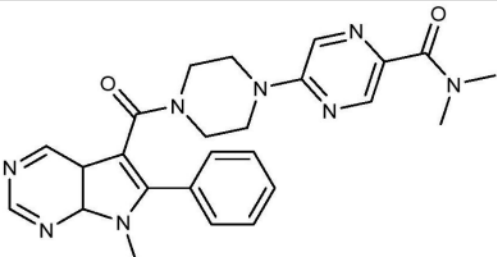
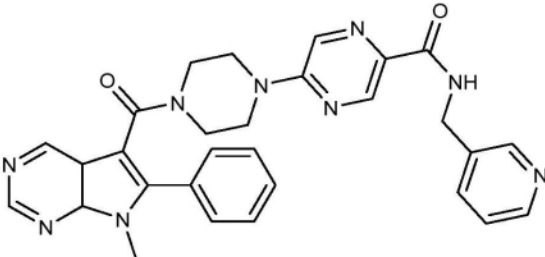
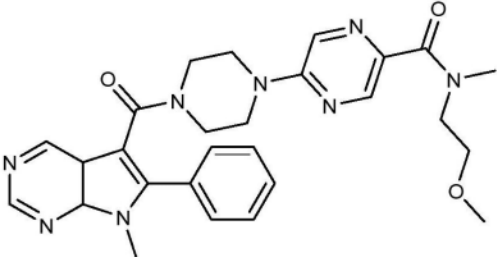
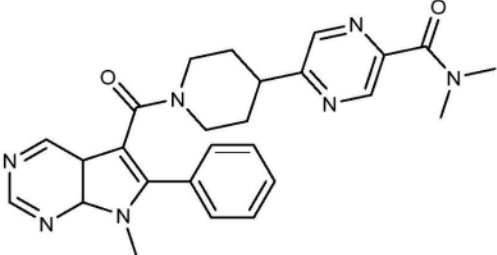
[0308] 式2化合物

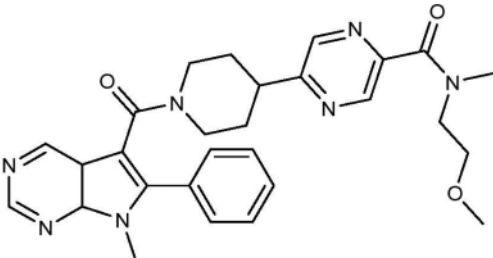
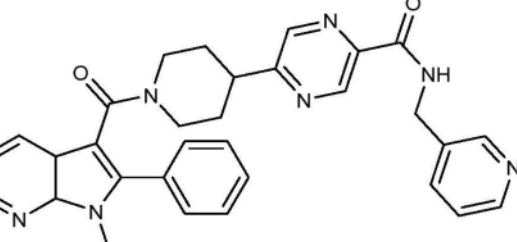
化合物编号	化学结构	化学名称
	式 2a(i) 化合物	
[0309] 61		(E)-3-(7-甲基-6-苯基-4a,7a-二氢-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-1-吗啉基丙-2-烯-1-酮
62		(E)-N,N-二乙基-3-(7-甲基-6-苯基-4a,7a-二氢-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙烯酰胺

[0310]

63		(E)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基-3-(7-甲基-6-苯基-4a,7a-二氢-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙烯酰胺
64		(E)-1-(异吲哚啉-2-基)-3-(7-甲基-6-苯基-4a,7a-二氢-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙-2-烯-1-酮
65		(E)-1-(5,6-二甲氧基异吲哚啉-2-基)-3-(7-甲基-6-苯基-4a,7a-二氢-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙-2-烯-1-酮
66		(E)-1-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(7-甲基-6-苯基-4a,7a-二氢-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙-2-烯-1-酮
67		(E)-3-(6-(4-氟苯基)-7-甲基-4a,7a-二氢-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-1-(4-羟基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
68		(E)-3-(6-(4-氟苯基)-7-甲基-4a,7a-二氢-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-1-(4-甲氧基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
	式 2a(ii) 化合物	

[0311]

69		(7-甲基-6-苯基-4a,7a-二氢-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)(4-苯基哌嗪-1-基)甲酮
70		(7-甲基-6-苯基-4a,7a-二氢-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)(4-(吡啶-4-基)哌嗪-1-基)甲酮
71		N,N-二甲基-5-(4-(7-甲基-6-苯基-4a,7a-二氢-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基)哌嗪-1-基)吡嗪-2-甲酰胺
72		5-(4-(7-甲基-6-苯基-4a,7a-二氢-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基)哌嗪-1-基)-N-(吡啶-3-基甲基)吡嗪-2-甲酰胺
73		N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基-5-(4-(7-甲基-6-苯基-4a,7a-二氢-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基)哌嗪-1-基)吡嗪-2-甲酰胺
74		N,N-二甲基-5-(1-(7-甲基-6-苯基-4a,7a-二氢-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基)哌嗪-4-基)吡嗪-2-甲酰胺

75		N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基-5-(1-(7-甲基-6-苯基-4a,7a-二氢-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基)哌啶-4-基)吡嗪-2-甲酰胺
76		5-(1-(7-甲基-6-苯基-4a,7a-二氢-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羰基)哌啶-4-基)-N-(吡啶-3-基甲基)吡嗪-2-甲酰胺

[0313] 治疗和细胞抑制方法

[0314] 本公开提供了一种抑制细胞增殖的方法,所述方法包括使细胞与有效量的选自式1或式2的化合物的Smad3抑制剂接触的步骤。

[0315] 还提供了一种治疗癌症的方法,其通过将有效量的如本文所述的根据本发明的任何实施方式的式1或式2的化合物或其组合物施用于需要治疗的受试者来实现。

[0316] 抑制细胞增殖的方法包括但不限于抑制癌细胞增殖、肿瘤生长、侵袭和转移。所述方法包括使细胞与有效量的选自式1或式2或如本文所述的其任何实施方式的化合物的Smad3抑制剂接触的步骤。所述细胞可以是癌细胞,其可以在人体内。癌症可以是肺癌或黑色素瘤,包括原发性和转移性癌症。Smad3抑制剂还靶向癌组织周围的各种细胞或癌基质细胞,即人体内原发性或转移性癌症的癌症微环境中的细胞,包括癌症微环境内的血管内皮细胞、成纤维细胞、嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞、T细胞及亚群、B细胞、巨噬细胞和NK细胞。所靶向的细胞可以是人体内的转移性癌细胞,例如淋巴结、肝、肺、骨、肾、脑、胃或结肠组织中的细胞。换句话说,转移性癌症可以是淋巴结、肝、肺、骨、肾、脑、胃或结肠组织的癌症。接触步骤可涉及皮下、肌内、静脉内、腹膜内、局部或经口施用。例如,Smad3抑制剂化合物可以以溶液、散剂、糊剂/乳膏、片剂或胶囊剂的形式施用。

[0317] 本公开的Smad3抑制剂的抗癌作用可以在体内测定中证明。例如,可以将Smad3抑制剂注射到免疫系统受损从而允许异种移植肿瘤的动物(例如裸小鼠、SCID小鼠或NOD/SCID小鼠)中。注射方法本质上可以是皮下、肌内、静脉内、腹膜内或肿瘤内。随后通过各种手段监测肿瘤发展,例如测量肿瘤体积和对由于转移引起的继发性病变进行评分,并与具有相似肿瘤但未给予抑制剂的动物对照组相比较。本公开的实施例部分提供了一些示例性体内测定的详细描述。当在测试组中建立对肿瘤生长或转移的负面影响时,检测到抑制作用。所述负面影响可能会减少至少10%;或者减少可为至少20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。

[0318] 药物组合物

[0319] 本公开还提供了一种药物组合物,其包含如本文所述的选自式1或式2的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。

[0320] 所述组合物或制剂可用于抑制细胞增殖,例如用于通过抑制癌细胞的生长和通过

阻断癌症微环境内的癌症支持细胞从而防止癌症的侵袭和转移来治疗癌症。所述组合物可以包含有效量的Smad3抑制剂和药学上可接受的赋形剂。所述组合物可以配制成用于皮下、肌内、静脉内、腹膜内、局部或经口施用。例如,所述组合物可以是溶液、散剂、糊剂/乳膏、片剂或胶囊剂的形式。

[0321] 所述药物组合物可以适用于多种药物递送系统。可用于本公开的合适制剂可见于Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, Pa., 第17版, (1985)。关于药物递送方法的简要综述, 参见Langer, Science 249:1527-1533 (1990)。

[0322] 药物组合物可以通过多种途径施用, 例如经口、局部、皮下、透皮、肌内、静脉内或腹膜内。药物组合物的施用途径可以包括: 对于70kg的成人, 以每天约0.01-2500mg、例如2.5-500mg的Smad3抑制剂的日剂量, 局部递送至遭受因TGF- β /Smad3介导的信号传导加重的疾患的器官或组织(例如, 肿瘤内注射至肿瘤)。可以以单日剂量或以适当间隔提供的分开剂量(例如每天两个、三个、四个或更多个亚剂量)来施用适当剂量。

[0323] 为了制备含有Smad3抑制剂的药物组合物, 使用惰性和药学上可接受的载体。药物载体可以是固体或液体。固体形式的制剂包括例如散剂、片剂、可分散颗粒剂、胶囊剂、扁囊剂和栓剂。固体载体可以是一种或多种还可以用作稀释剂、调味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘合剂或片剂崩解剂的物质; 它也可以是封装材料。

[0324] 在散剂中, 载体通常是细粉状固体, 其与细粉状活性组分混合。在片剂中, 将活性成分(TGF- β /Smad3信号传导的抑制剂)与具有必要结合特性的载体以合适的比例混合, 并压制成所需的形状和大小。

[0325] 为了制备栓剂形式的药物组合物, 首先将低熔点蜡如脂肪酸甘油酯和可可脂的混合物熔融, 并通过例如搅拌将活性成分分散在其中。然后将熔融的均匀混合物倒入适宜尺寸的模具中, 并且使其冷却并固化。

[0326] 散剂和片剂可以含有按重量计约5%至约70%的Smad3抑制剂的活性成分。合适的载体包括例如碳酸镁、硬脂酸镁、滑石粉、乳糖、糖、果胶、糊精、淀粉、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等。

[0327] 所述药物组合物可包括将Smad3抑制剂的活性化合物与作为载体的包封材料的制剂, 从而提供胶囊, 其中所述抑制剂(有或没有其他载体)被所述载体包围, 从而使所述载体与所述化合物缔合。以类似的方式, 也可以包括扁囊剂。片剂、散剂、扁囊剂和胶囊剂可以用作适合于经口施用的固体剂型。

[0328] 液体药物组合物包括例如适合于经口或肠胃外施用的溶液, 悬浮液和适合于经口施用的乳液。活性成分(例如Smad3抑制剂)的无菌水溶液或活性成分于包含水、缓冲水、盐水、PBS、乙醇或丙二醇的溶剂中的无菌溶液是适合于肠胃外施用的液体组合物的实例。所述组合物可含有接近生理条件所需的药学上可接受的辅助物质, 例如pH调节和缓冲剂、张力调节剂、润湿剂、去污剂等。

[0329] 可以通过将活性成分(例如Smad3信号传导抑制剂)溶解在所需的溶剂系统中, 然后将所得溶液通过膜滤器对其进行灭菌, 或者通过在无菌条件下将无菌化合物溶解在先前灭菌的溶剂中, 从而制备无菌溶液。可以将所得的水溶液包装成原样使用或冻干, 在施用前将冻干的制剂与无菌水性载体组合。制剂的pH通常将为3至11, 例如5至9, 或7至8。

[0330] 可以施用包含Smad3抑制剂的药物组合物以进行预防性和/或治疗性治疗。在治疗性应用中,将所述组合物以足以预防、治愈、逆转或至少部分减慢或阻止疾患及其并发症的症状(例如某些类型癌症的发作、进展和转移)的量,施用于已经患有可能由TGF- β /Smad3介导的细胞信号传导加重的疾患的患者。足以实现此目的的量被定义为“治疗有效剂量”。对于这种用途有效的量将取决于疾病或疾患的严重程度以及患者的体重和一般状况,但是对于70kg的患者,通常范围为每天约0.1mg至约2,500mg的抑制剂,其中更通常使用对于70kg的患者每天约2.5mg至约500mg的抑制剂的剂量。

[0331] 在预防性应用中,将含有Smad3抑制剂的药物组合物以足以延迟或预防症状发作的量施用于对于其中不希望过度的TGF- β /Smad3介导的信号传导的疾病或疾患易感或者处于患病风险中的患者。将该量定义为“预防有效剂量”。在该用途中,抑制剂的精确量再次取决于患者的健康状况和体重,但是通常范围为对于70kg患者每天约0.1mg至约2,500mg的抑制剂,更通常为对于70kg患者每天约2.5mg至约500mg。

[0332] 可以用主治医师选择的剂量水平和模式进行组合物的单次或多次施用。无论如何,药物制剂应提供足以在治疗上或预防上有效抑制患者中由Smad3介导的细胞信号传导的Smad3抑制剂的量。

[0333] 药物制剂

[0334] 当用于药物目的时,通常可以在合适的缓冲液中配制Smad3抑制剂,所述缓冲液可以是任何药学上可接受的缓冲液,例如磷酸盐缓冲盐水或磷酸钠/硫酸钠、Tris缓冲液、甘氨酸缓冲液、无菌水和普通技术人员已知的其他缓冲液,例如由Good等, *Biochemistry* 5: 467 (1966) 描述的那些。

[0335] 所述组合物可以另外包含稳定剂、增强剂或其他药学上可接受的载体或媒介物。药学上可接受的载体可以含有生理上可接受的化合物,其起到例如稳定化合物的作用。生理上可接受的化合物可以包括例如碳水化合物如葡萄糖、蔗糖或葡聚糖,抗氧化剂如抗坏血酸或谷胱甘肽,螯合剂,低分子量蛋白质或其他稳定剂或赋形剂。其他生理上可接受的化合物包括润湿剂、乳化剂、分散剂或防腐剂,所述防腐剂对于防止微生物的生长或作用特别有用。各种防腐剂是众所周知的,并且包括例如苯酚和抗坏血酸。载体、稳定剂或佐剂的实例可以见于Remington's *Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Philadelphia, Pa., 第17版, (1985)。

[0336] 制剂的施用

[0337] 可以使用普通技术人员已知的任何递送方法将含有Smad3抑制剂化合物的制剂递送至任何组织或器官。它们可以配制成用于皮下、肌肉内、静脉内、腹膜内或肿瘤内注射,或用于口服摄入或局部施用。

[0338] 通常将所述制剂施用于细胞。所述细胞可以作为组织的一部分,例如上皮膜,或作为分离的细胞,例如在组织培养物中提供。所述细胞可以体内、离体或体外提供。

[0339] 可以通过多种方法将制剂体内或离体引入目标组织。可以通过诸如显微注射、磷酸钙沉淀、脂质体融合、超声、电穿孔或生物弹射的方法将它们引入细胞。例如,当目标组织是皮肤时,它们可以直接被目标组织吸收。

[0340] 可以将化合物或组合物离体施用于移植自患者的细胞或组织,然后返回患者。治疗性基因构建体的离体施用的实例包括Nolta等, *Proc Natl. Acad. Sci. USA* 93(6):2414-9

(1996);Koc等,Seminars in Oncology23(1):46-65(1996);Raper等,Annals of Surgery 223(2):116-26(1996);Dalesandro等,J.Thorac.Cardi.Surg.,11(2):416-22(1996);和Makarov等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 93(1):402-6(1996)。

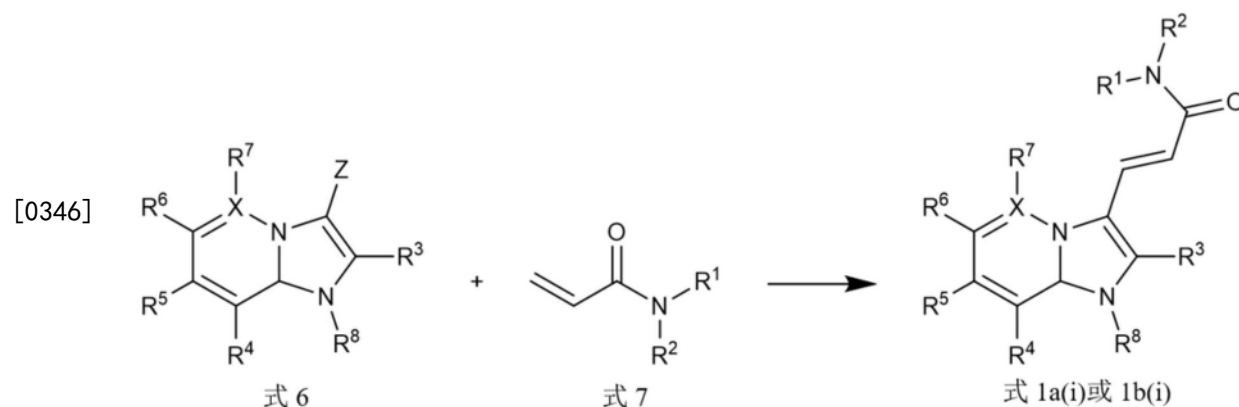
[0341] 制剂的有效剂量将取决于许多不同因素而变化,所述因素包括施用方式、目标部位、患者的生理状态以及所施用的其他药物。因此,将需要调整治疗剂量以优化安全性和功效。在确定待施用的化合物的有效量时,医师应评估所使用的特定化合物,所诊断的疾病状态;患者的年龄、体重和整体状况,循环血浆水平,载体毒性,疾病进展以及抗载体抗体的产生。剂量的大小也将由施用特定载体所伴随的任何不良副作用的存在、性质和程度来确定。为了实施本公开,化合物的剂量通常可以为每名患者约0.1pg-100mg的范围。剂量通常可在每千克体重约0.01至约100 μ g之间的范围,例如约0.1至约50 μ g/kg体重之间。

[0342] 本公开提供了用于兽医和用于人类医学用途的药物制剂或组合物,其包含一种或多种如本文所述的式1或式2或其任何实施方式的化合物或其任何药学上可接受的盐,和一种或多种药学上可接受的载体和/或赋形剂,以及任选地任何其他治疗成分、稳定剂等。

[0343] 在与其他成分相容的意义上,载体或赋形剂必须是药学上可接受的糖),羟乙基淀粉(HES),葡萄糖结合剂(dextrate)(例如环糊精,例如2-羟丙基- β -环糊精和磺丁基醚- β -环糊精),聚乙二醇和果胶。所述组合物还可包含稀释剂,缓冲剂,粘合剂,崩解剂,增稠剂,润滑剂,防腐剂(包括抗氧化剂),调味剂,掩味剂,无机盐(例如氯化钠),抗微生物剂(例如苯扎氯铵),甜味剂,抗静电剂,脱水山梨糖醇酯,脂质(例如磷脂如卵磷脂和其他磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、脂肪酸和脂肪酯、类固醇(例如胆固醇))和螯合剂(例如EDTA、锌和其他此类合适的阳离子)。适用于所述组合物的其他药物赋形剂和/或添加剂列在"Remington: The Science&Practice of Pharmacy",第19增订版,Williams&Williams,(1995);和"Physician's Desk Reference",第52增订版,Medical Economics,Montvale,N.J.(1998);和"Handbook of Pharmaceutical Excipients",第三版,A.H.Kibbe编,Pharmaceutical Press,2000中。

[0344] 制备Smad3抑制剂化合物的方法

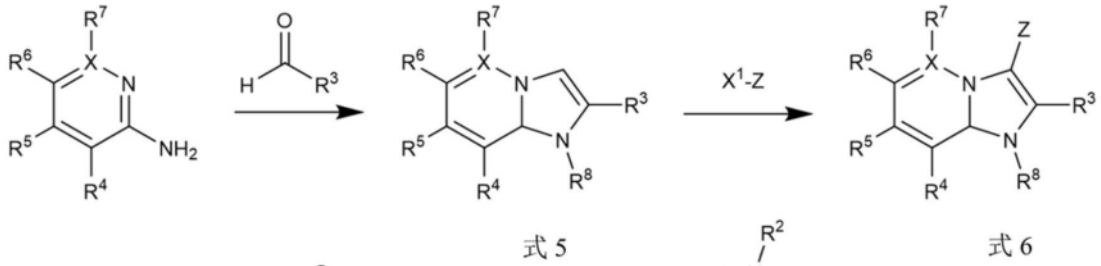
[0345] 制备式1a(i)或1b(i)的化合物的方法可以包括使式6的化合物与式7的化合物反应:



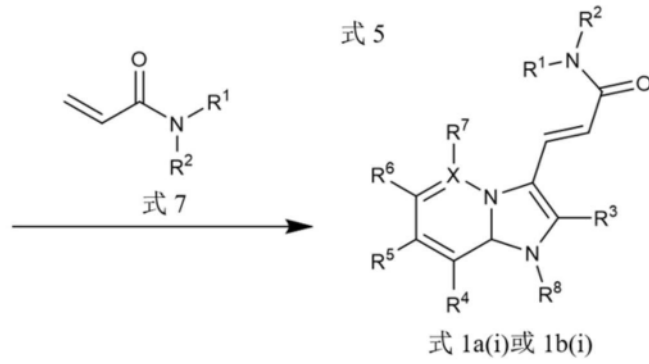
[0347] 其中 R^1 至 R^8 可为如本文所述的那些基团的任何实施方式,并且Z为离去基团,例如卤离子基团如碘基。

[0348] 所述Smad3抑制剂化合物可以通过根据如下文和本文所述的方案1至4中任一者的

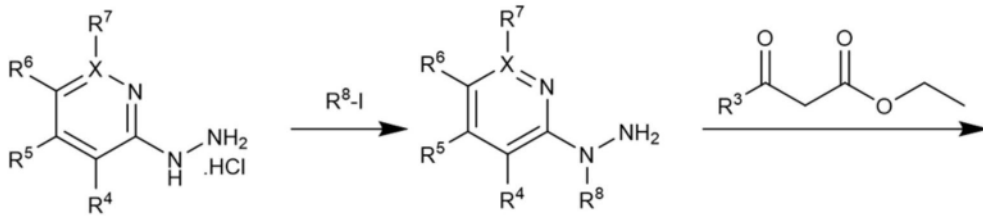
方法来制备。



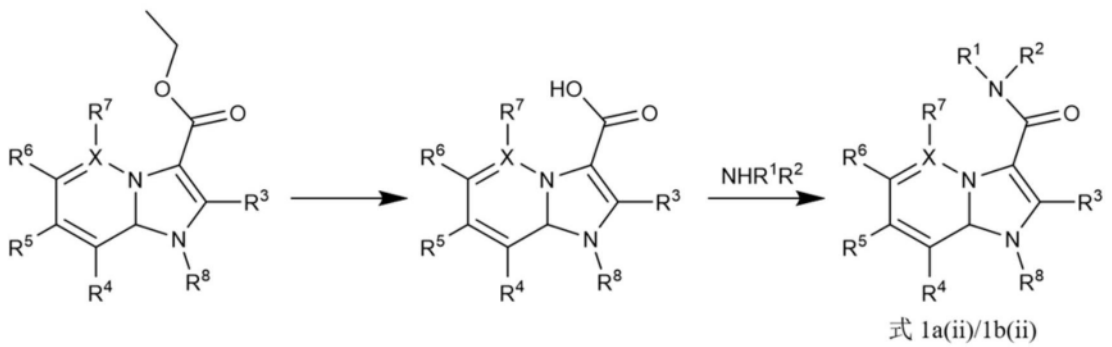
[0349]



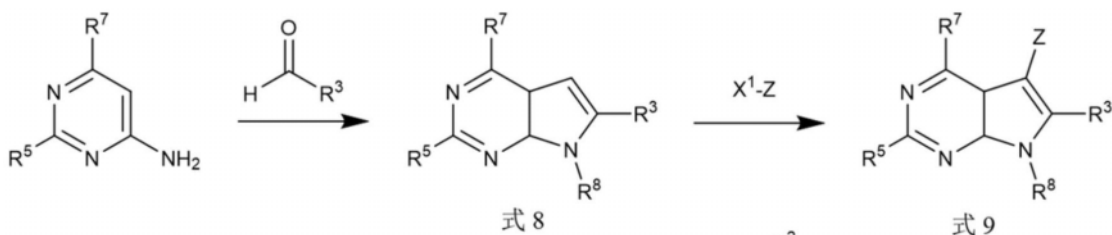
[0350] 方案1:制备具有式1a(i)和1b(i)的化合物的一般程序



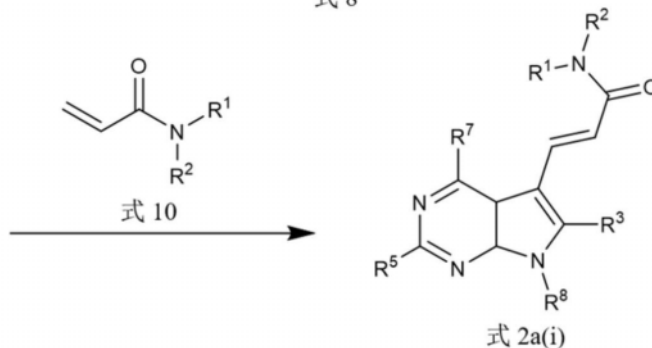
[0351]



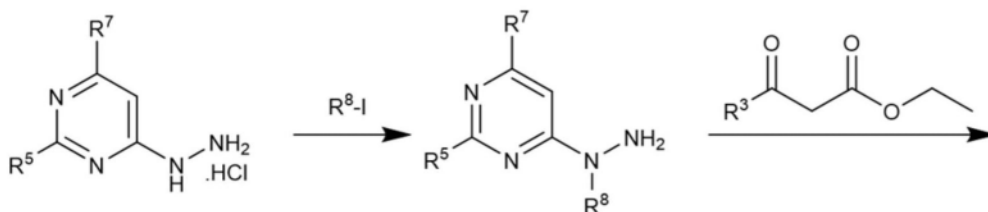
[0352] 方案2:制备具有式1a(ii)和1b(ii)的化合物的一般程序



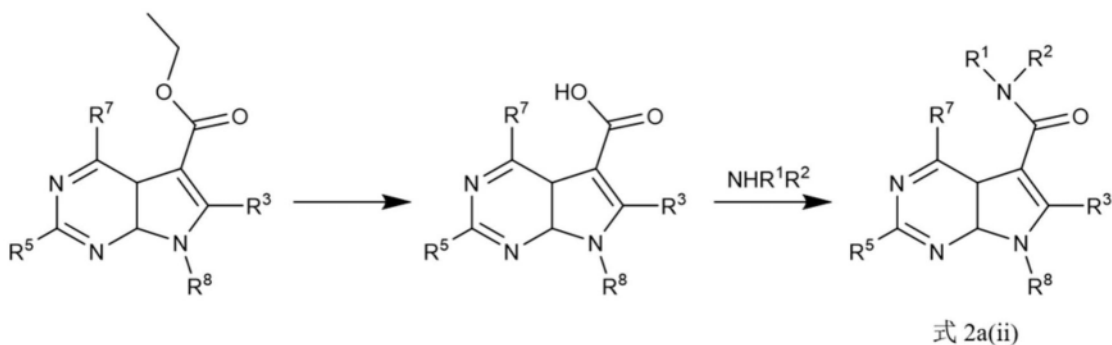
[0353]



[0354] 方案3:制备具有式2a(i)的化合物的一般程序



[0355]



[0356] 方案4:制备具有式2a(ii)的化合物的一般程序

[0357] 应理解,上述方法、试剂和条件仅是示例,并且其他方法、试剂和条件可用于制备本公开的Smad3抑制剂化合物。

[0358] 实施例

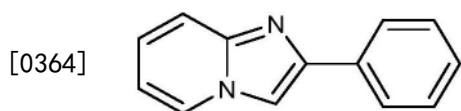
[0359] 通过以下实施例进一步描述本公开。应理解,以下描述仅出于描述特定实施方式的目的,而无意于对以上描述进行限制。

[0360] A. 一般合成方法

[0361] 通常,如果需要,可以通过薄层色谱法(TLC)、IR、HPLC-MS监测反应进程。中间体和产物可以通过硅胶色谱、重结晶、HPLC和/或反相HPLC纯化。起始原料和试剂可以商购获得,或者可以由本领域技术人员使用化学文献和下文提供的实施例中描述的方法来制备。

[0362] B. 式1a(i)的化合物的制备

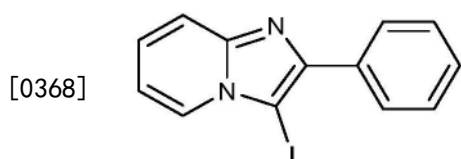
[0363] 制备式5a的化合物(2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶)



[0365] 在室温下向2-氨基吡啶(2.0g, 0.02mol)于硝基甲烷(5.0mL)中的溶液中加入苯甲醛(2.5g, 0.024mol)和FeCl₃(320mg, 2mmol)。将溶液加热至90℃持续4小时。将溶液冷却至室温并加入水(10mL)。将混合物用乙酸乙酯(3×20mL)萃取,并将合并的有机层用Mg₂SO₄干燥。将混合物过滤并将滤液真空浓缩。残余物通过用20%乙酸乙酯的己烷溶液作为流动相的硅胶快速柱色谱法纯化,得到白色固体形式的2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶(2.3g, 60%)。

[0366] LCMS (ESMS) :m/z:195.3 (M⁺+1)。

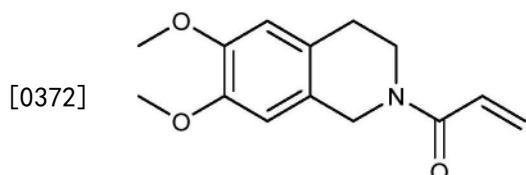
[0367] 制备式6a的化合物(3-碘-2-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶)



[0369] 在室温下向2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶(2.3g, 0.01mol)于DMF(15mL)中的溶液中加入N-碘代琥珀酰亚胺(2.7g, 12mmol)。将溶液在室温下搅拌3小时。加入水(30mL),并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取溶液。合并的有机层用Mg₂SO₄干燥。将混合物过滤并将滤液真空浓缩。残余物通过用10%乙酸乙酯的己烷溶液作为流动相的硅胶快速柱色谱法纯化,得到白色固体形式的3-碘-2-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶(2.6g, 80%)。

[0370] LCMS (ESMS) :m/z:321.9 (M⁺+1)。

[0371] 制备式7a的化合物(1-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮)

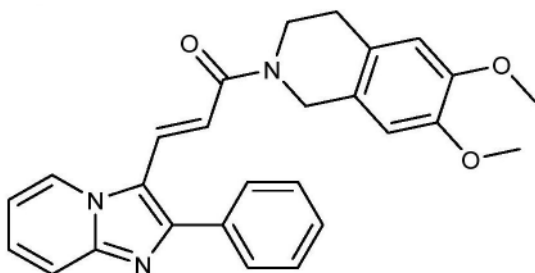


[0373] 在室温下向6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉(1.0g, 5mmol)于THF(10mL)中的溶液中加入K₂CO₃(1.4g, 10mmol)和丙烯酰氯(540mg, 6mmol)。将混合物在50℃加热3小时。将混合物冷却,并加入水(5mL)。将混合物用乙酸乙酯(3×15mL)萃取,并将合并的有机层用Mg₂SO₄干燥。将混合物过滤并将滤液真空浓缩。将残余物通过用20%乙酸乙酯的己烷溶液作为流动相的硅胶快速柱色谱法纯化,得到白色固体形式的1-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮(1.17g, 95%)。

[0374] LCMS (ESMS) :m/z:248.3 (M⁺+1)。

[0375] 制备式1a(i)的化合物((E)-1-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮)(化合物8)

[0376]



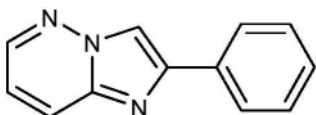
[0377] 在室温下向3-碘-2-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶(50mg,0.16mmol)于DMF(5mL)中的溶液中加入1-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮(46mg,0.19mmol)、Pd(OAc)₂(3.5mg,0.02mmol)、四丁基氯化铵(51.8mg,0.19mmol)和K₂CO₃(43mg,0.31mmol)。将混合物在100℃加热12小时。将溶液冷却至室温,并加入水(10mL)。将混合物用乙酸乙酯(3×10mL)萃取,并将合并的有机层用Mg₂SO₄干燥。将混合物过滤并将滤液真空浓缩。残余物通过用50%乙酸乙酯的己烷溶液作为流动相的硅胶快速柱色谱法纯化,得到白色泡沫形式的(E)-1-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-(2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮(化合物8)(47mg,70%)。

[0378] LCMS(ESMS):m/z:440.1(M⁺+1)。

[0379] C.制备式1b(i)化合物

[0380] 制备式5b化合物(2-苯基咪唑并[1,2-b]吡嗪)

[0381]



[0382] 在室温下,向3-氨基吡嗪(5.0g,0.05mol)于乙醇(50mL)中的溶液中添加NaHCO₃(13.0g,0.16mol)和2-溴-1-苯基乙酮(12.4g,0.06mol)。将混合物在回流下加热12小时。将溶液冷却至室温,并真空蒸发溶剂。残余物通过用20%乙酸乙酯的己烷溶液作为流动相的硅胶快速柱色谱法纯化,得到白色固体形式的2-苯基咪唑并[1,2-b]吡嗪(4.0g,40%)。

[0383] LCMS(ESMS):m/z:196.3(M⁺+1)。

[0384] 应当理解,可以根据上文针对式1a(i)化合物所述的方法制备式1b(i)的化合物。

[0385] D.测定方法

[0386] 材料

[0387] 1.TGFβ/Smad信号通路SBE报告基因-HEK293细胞系BPS Bioscience目录#:60653

[0388] 2.人TGFβ1(BPS Bioscience#90900-1)

[0389] 3.SIS3(Sigma#S0447):TGFβ通路的抑制剂。准备于DMSO中的储备溶液。

[0390] 4.生长培养基:MEM培养基(Invitrogen#11095-080)+10% FBS(ATCC#30-2020)+1%非必需氨基酸(Lonza#13-114E)+1mM丙酮酸钠(Lonza#13-115E)+1%青霉素/链霉素(ATCC#30-2300)+400μg/ml遗传霉素(Invitrogen#11811-031)

[0391] 5.测定培养基:MEM培养基+0.5% FBS+1%非必需氨基酸+1mM丙酮酸钠+1%青霉素/链霉素

[0392] 6.96孔组织培养处理的白色透明底测定板(Corning#3610)

[0393] 7.ONE-StepTM荧光素酶测定系统(BPS,目录#60690)

[0394] 方法

[0395] 从生长培养基中的培养物中收获SBE报告基因-HEK293细胞,并以每孔约10,000个细胞的密度接种到白色透明底96孔微孔板中的100 μ l测定培养基中。将含有细胞的板在CO₂温育箱中于37℃温育。接种后24小时,将细胞用100 μ L测定缓冲液洗涤,并用化合物于50p1测定培养基中的三倍连续稀释液处理。将细胞在CO₂温育箱中于37℃温育4小时。对于对照孔,添加无抑制剂的50p1测定培养基。每种处理一式三份地进行。温育4小时后,将5p1测定培养基中的人TGF β 1加入到细胞中(最终TGF β 1浓度=20ng/ml)。将5p1测定培养基添加至未刺激的对照孔中(用于确定基础活性)。将带有细胞的板在37℃下在CO₂温育箱中温育过夜(约18小时)。

[0396] 温育18小时后,根据所提供的方案使用ONE-Step™荧光素酶测定系统进行荧光素酶测定:每孔添加50p1 ONE-Step™荧光素酶试剂,并在室温下摇动约10分钟。使用发光计测量发光。显示化合物8(Mw439.5)可溶于DMSO并且IC₅₀(μ M)为3.531,与SIS3化合物IC₅₀(μ M)为2.963相比有利。

[0397] 1. 体内同基因模型

[0398] 为了评估SIS3和本发明的新型化合物的体内功效,已经进行了治疗皮下B16-F10同基因模型的研究。

[0399] 在研究中使用的化合物是上文提及并且关于本发明描述的SIS3和化合物8,作为测试物品。化合物8在下文中称为MO-00005。

[0400] 1.1 研究材料

[0401] 1.1.1 测试物品

[0402] 以下是体内同基因模型中使用的测试物品的详细信息:

测试物品名称 1:	SIS3 (盐酸盐)
物理描述:	黄色粉末
储存条件:	25℃
量:	500mg
纯度:	98%
分子量:	453.5

[0403]

测试物品名称 2:	MO-00005
物理描述:	黄色泡沫
储存条件:	25℃
量:	1,300mg
纯度:	98%
分子量:	439.5

[0404] 1.1.2 媒介物信息

[0405] 该研究中使用的媒介物如下:

- | | | |
|--------|---|----------------------------|
| | 媒介物名称: | DMSO |
| | 供应商: | Sigma |
| | 作用: | 媒介物 |
| | 物理描述: | 透明液体 |
| | 储存条件: | 室温 |
| | 稳定性: | 3 年 |
| | 目录号: | N/A |
| | 纯度: | 99% |
| [0406] | 媒介物名称: | PEG 300 |
| | 供应商: | Sinopharm Chemical Reagent |
| | 作用: | 媒介物 |
| | 物理描述: | 透明液体 |
| | 储存条件: | 室温 |
| | 稳定性: | N/A |
| | 目录号: | 30150728 |
| | 纯度: | N/A |
| | 媒介物名称: | 聚山梨醇酯 80 |
| | 供应商: | SIGMA |
| | 作用: | 媒介物 |
| | 物理描述: | 透明液体 |
| | 储存条件: | 室温 |
| | 稳定性: | N/A |
| | 目录号: | 3CBM6513V |
| [0407] | 媒介物名称: | PBS |
| | 供应商: | Corning cellgro |
| | 作用: | 媒介物 |
| | 储存条件: | 4°C |
| | 目录号: | 21-040-CVR |
| [0408] | 1.1.3试剂 | |
| [0409] | 使用下列试剂 | |
| [0410] | -DMEM培养基:Corning cellgro,目录号:R10-013-CV | |
| [0411] | -FBS:GIBCO,目录号:10270-106 | |
| [0412] | -PBS:Corning cellgro,目录号:21-040-CVR | |
| [0413] | -Trypsin-EDTA:GIBCO,参考:25200-072 | |
| [0414] | -青霉素-链霉素:GIBCO,参考:15140-122 | |
| [0415] | 1.2 <u>动物和饲养</u> | |
| [0416] | 1.2.1 <u>动物</u> | |

	动物物种和品系:	C57BL/6 小鼠
	处理历史:	未处理
	性别、年龄和体重:	雌性, 6-8 周
	饲养者/供应商:	Shanghai SLAC Laboratory Animal Co. Ltd
	适应期:	至少 7 天
	房间:	SPF 室
[0417]	室温:	20 - 26°C
	室内相对湿度:	40 - 70%
	光周期:	荧光灯, 12 小时照明(08:00 - 20:00)和 12 小时黑暗
	动物托管:	每组 2-5 只小鼠/笼
	食物:	自由取用食物
	水:	自由取用水(通过反渗透或高压灭菌器过滤的市政自来水)

[0418] 这项研究使用了总共120只C57BL/6小鼠(30只小鼠作为备用)。所述动物无特定病原体并且在到达测试实验室时大约6-8周龄。

[0419] 1.2.2动物环境

[0420] 提供房间以容纳HEPA过滤空气,每小时的换气率为15-25。温度保持在20-26°C (68-79°F),相对湿度为40-70%。连续监测温度和湿度并进行记录。照明为荧光灯,12小时光照(08:00-20:00)和12小时黑暗。

[0421] 1.2.3食物和水

[0422] 动物可以随意取用啮齿动物食物。

[0423] 来自市政供水的水通过反渗透或用HCl调节至pH 2-3的高压灭菌器过滤。

[0424] 1.3实验程序

[0425] 1.3.1细胞培养

[0426] 将B16-F10细胞在37°C下在5% CO₂下保持在补充有10% FBS的DMEM培养基中,随后在10代内培养,然后接种到小鼠中。

[0427] 在收获用于植入的细胞的前一天,将25%新鲜培养基加入到培养瓶中,以保持细胞以对数期生长。在收获日,培养细胞的汇合度应不少于70%或超过90%。

[0428] 1.3.2分组

[0429] 将B16-F10细胞(3×10^5 个,在100μL无血清培养基中)经皮下接种到通过3-4%异氟烷麻醉下的每只C57BL/6小鼠中。接种后1天,根据体重将小鼠随机分为表1所示的5组(组1-5)。每组含有15只小鼠。

[0430] 当平均肿瘤体积达到35~60mm³时,将15只小鼠随机分为第6组。接种日被指定为第0天。

[0431] 表1:B16-F10功效研究的研究设计

组	N	测试物品	剂量 (mg/kg)	给药方案
1	15	媒介物(2%DMSO+30%PEG300+2%Tween80+H ₂ O)	N/A	i.p. QD*3 周
2	15	SIS3	10	i.p. QD*3 周
3	15	SIS3	30	i.p. QD*3 周
4	15	MO-00005	10	i.p. QD*3 周
5	15	MO-00005	30	i.p. QD*3 周
6	15	MO-00005	100	i.p. QD*3 周

[0433] N:每组的动物数目

[0434] 给药量:根据体重调节给药量(10uL/g)

[0435] 1.3.2测试物品给药溶液制备

[0436] 表2.制剂和储存

化合物	制备说明	浓度 (mg/mL)	储存条件	制备频率
SIS3	在研究开始时制备 50mg/mL SIS3 储备溶液。 将 0.04 mL 25mL 储备溶液稀释于 0.6ml PEG、0.04 mL Tween 80 和 1.32 mL PBS 中	1	4°C	新鲜制备
SIS3	在研究开始时制备 150mg/mL SIS3 储备溶液。 将 0.04 mL 25mL 储备溶液稀释于 0.6ml PEG、0.04 mL Tween 80 和 1.32 mL PBS 中	3	4°C	新鲜制备
MO00005	在研究开始时制备 50mg/mL MO-0005 储备溶液。 将 0.04 mL 25mL 储备溶液稀释于 0.6ml PEG、0.04 mL Tween 80 和 1.32 mL PBS 中	1	4°C	新鲜制备
MO00005	在研究开始时制备 150mg/mL MO-0005 储备溶液。 将 0.04 mL 25mL 储备溶液稀释于 0.6ml PEG、0.04 mL Tween 80 和 1.32 mL PBS 中	3	4°C	新鲜制备
MO00005	在研究开始时制备 50mg/mL MO-0005 储备溶液。 将 0.04 mL 25mL 储备溶液稀释于 0.6ml PEG、0.04 mL Tween 80 和 1.32 mL PBS 中	10	4°C	新鲜制备

[0438] 1.3.2体重测量

[0439] 在接种后第4、5、6、8、11、13、15和18天测量体重。需要时,每天测量体重。

[0440] 1.3.3肿瘤体积测量

[0441] 在接种后第4、5、6、8、11、13、15和18天用卡尺2维测量肿瘤尺寸。

[0442] 需要时,每天测量肿瘤体积。肿瘤体积(V)计算如下: $V = (\text{长度} \times \text{宽度}^2) / 2$ 。

[0443] 个体相对肿瘤体积(RTV)计算如下: $RTV = V_t / V_0$,其中 V_t 是每天的体积,并且 V_0 是治疗开始时的体积。

[0444] 肿瘤生长抑制(TGI), $TGI = (1 - (T_i - T_0) / (C_i - C_0)) \times 100\%$; T_i 和 C_i 为测量日的治疗组和对照组的平均肿瘤体积; T_0 和 C_0 为第0天的治疗组和对照组的平均肿瘤体积。

[0445] 1.4统计学

[0446] 结果表示为平均值±S.E.M.两组之间的比较是通过Dunnett多重比较检验得出的,p<0.05被认为是显著的。

[0447] 1.5结果

[0448] 1.5.1体重和临床观察结果

[0449] 图3和表3显示了荷瘤小鼠的体重结果。

[0450] 表3.不同组中的小鼠的体重(g)

[0451]

天	G1 媒介物 N/Amg/kg q.d.*3W i.p.			G2 SIS3 10mg/kg q.d.*3W i.p.			G3 SIS3 30mg/kg q.d.*3W i.p.			G4 MO-00005 10mg/kg q.d.*3W i.p.			G5 MO-00005 30mg/kg q.d.*3W i.p.			G6 MO-00005 100mg/kg q.d.*3W i.p.		
	平均 值	SE M	P 值	平均 值	SE M	P 值	平均 值	SE M	P 值	平均 值	SE M	P 值	平均 值	SE M	P 值	平均 值	SE M	P 值
1	16.69	0.09		16.72	0.09	1.00	16.72	0.08	1.00	16.73	0.09	0.99	16.70	0.09	1.00	N/A	N/A	N/A
4	16.85	0.20		16.64	0.13	0.81	16.66	0.10	0.83	16.41	0.11	0.19	16.54	0.09	0.44	N/A	N/A	N/A
5	16.67	0.19		16.55	0.13	0.97	16.55	0.10	0.95	16.26	0.12	0.22	16.32	0.08	0.30	N/A	N/A	N/A
6	16.78	0.16		16.50	0.13	0.36	16.59	0.11	0.67	16.21	0.13	0.01	16.18	0.09	0.00	N/A	N/A	N/A
8	17.50	0.16		16.83	0.11	0.00	16.69	0.12	0.00	16.67	0.11	0.00	16.60	0.14	0.00	17.36	0.17	0.93
11	17.99	0.17		17.53	0.14	0.12	17.30	0.12	0.01	17.33	0.14	0.01	17.36	0.14	0.02	17.20	0.17	0.00
13	18.78	0.20		17.84	0.14	0.00	17.53	0.14	0.00	17.51	0.22	0.00	17.78	0.18	0.00	17.95	0.23	0.01
15	19.82	0.36		19.04	0.27	0.30	18.45	0.19	0.01	18.85	0.27	0.13	18.73	0.27	0.07	18.78	0.24	0.08
18	23.01	0.28		20.77	0.44	0.00	20.70	0.33	0.00	21.26	0.51	0.02	20.93	0.50	0.00	21.82	0.42	0.19

[0452] 1.5.2肿瘤体积(TV)和相对肿瘤体积(RTV)

[0453] 图4和表4显示了不同组在不同时间点的肿瘤大小。图5和表5显示了在不同时间点的相对肿瘤体积。

[0454] 表4.不同治疗组的肿瘤大小(mm3)

[0455]

天	G1 媒介物 N/Amg/kg q.d.*3W i.p.			G2 SIS3 10mg/kg q.d.*3W i.p.			G3 SIS3 30mg/kg q.d.*3W i.p.			G4 MO-00005 10mg/kg q.d.*3W i.p.			G5 MO-00005 30mg/kg q.d.*3W i.p.			G6 MO-00005 100mg/kg q.d.*3W i.p.		
	平均 值	SEM	P 值	平均 值	SEM	P 值	平均 值	SEM	P 值	平均 值	SEM	P 值	平均 值	SEM	P 值	平均 值	SEM	P 值
4	0.95	0.43		0.87	0.35	1.00	0.28	0.14	0.31	0.62	0.25	0.84	0.36	0.16	0.42	N/A	N/A	N/A
5	1.29	0.49		1.10	0.41	0.99	0.46	0.19	0.27	0.75	0.28	0.64	0.56	0.25	0.38	N/A	N/A	N/A
6	5.33	1.49		3.36	0.58	0.32	3.44	0.53	0.36	4.31	0.61	0.83	5.33	0.76	1.00	N/A	N/A	N/A
8	47.04	8.34		43.65	6.95	1.00	49.16	8.18	1.00	38.42	5.25	0.85	47.99	7.58	1.00	42.19	0.78	0.97
11	206.0 0	23.42		156.7 7	24.38	0.45	163.6 0	28.56	0.67	151.8 4	18.92	0.26	165.3 0	32.37	0.76	155.1 0	11.19	0.19
13	589.8 6	60.00		443.1 7	67.88	0.35	379.8 4	57.13	0.05	416.0 4	47.32	0.10	376.6 2	47.80	0.03	335.8 5	30.71	0.00
15	1051. 65	99.43		793.0 1	124.5 8	0.25	786.3 7	99.57	0.23	816.2 4	77.40	0.33	794.1 1	119.6 1	0.25	724.0 3	70.93	0.09
18	2805. 36	217.6 6		2209. 13	342.7 5	0.50	2131. 42	267.0 2	0.40	2500. 45	309.8 7	0.93	2303. 09	370.0 7	0.66	2107. 22	288.7 2	0.37

[0456] 表5.不同组中的小鼠的相对肿瘤体积

天	G1 媒介物 N/Amg/kg q.d.*3W i.p.		G2 SIS3 10mg/kg q.d.*3W i.p.			G3 SIS3 30mg/kg q.d.*3W i.p.			G4 MO-00005 10mg/kg q.d.*3W i.p.			G5 MO-00005 30mg/kg q.d.*3W i.p.			G6 MO-00005 100mg/kg q.d.*3W i.p.		
	平均值	SEM	平均值	SEM	P 值	平均值	SEM	P 值	平均值	SEM	P 值	平均值	SEM	P 值	平均值	SEM	P 值
4	0.02	0.01	0.04	0.02	0.78	0.01	0.00	0.28	0.04	0.02	0.91	0.01	0.00	0.12			
5	0.03	0.01	0.05	0.02	0.86	0.01	0.01	0.23	0.04	0.02	0.95	0.01	0.00	0.09			
6	0.16	0.04	0.12	0.03	0.81	0.12	0.03	0.81	0.19	0.06	0.96	0.16	0.03	1.00			
8	1.00	0.00	1.00	0.00		1.00	0.00		1.00	0.00		1.00	0.00		1.00	0.00	
11	5.69	0.71	4.07	0.66	0.25	3.98	0.66	0.20	4.80	0.83	0.77	3.76	0.42	0.12	3.70	0.29	0.11
13	18.33	3.69	12.20	2.41	0.50	9.22	1.29	0.09	12.93	2.47	0.62	10.44	1.68	0.20	7.98	0.76	0.03
15	33.19	6.27	22.19	4.49	0.47	23.71	5.25	0.66	26.76	4.74	0.88	21.61	3.76	0.37	17.31	1.81	0.07
18	93.16	21.19	62.21	12.29	0.57	70.14	17.45	0.81	93.48	27.25	1.00	63.87	10.35	0.62	50.47	7.14	0.29

[0457] 1.5.3 肿瘤生长抑制 (TGI)

[0459] 肿瘤生长抑制 (TGI), $TGI = (1 - (Ti - T0) / (Ci - C0)) \times 100\%$; Ti 和 Ci 为测量日的治疗组和对照组的平均肿瘤体积; $T0$ 和 $C0$ 为第 0 天的治疗组和对照组的平均肿瘤体积。TGI = $(1 - (Ti - T0) / (Ci - C0)) \times 100\%$ 。表 6 显示了不同组在不同时间点的 TGI。

[0460] 表 6. 不同组中的肿瘤生长抑制 (%)

天	G1 媒介物 N/Amg/kg q.d.*3W i.p.	G2 SIS3 10mg/kg q.d.*3W i.p.		G3 SIS3 30mg/kg q.d.*3W i.p.		G4 MO-00005 10mg/kg q.d.*3W i.p.		G5 MO-00005 30mg/kg q.d.*3W i.p.		G6 MO-00005 100mg/kg q.d.*3W i.p.	
	平均值	平均值	TGI	平均值	TGI	平均值	TGI	平均值	TGI	平均值	TGI
4	0.95	0.87	N/A	0.28	N/A	0.62	N/A	0.36	N/A	N/A	N/A
5	1.29	1.1	N/A	0.46	N/A	0.75	N/A	0.56	N/A	N/A	N/A
6	5.33	3.36	N/A	3.44	N/A	4.31	N/A	5.33	N/A	N/A	N/A
8	47.04	43.65	N/A	49.16	N/A	38.42	N/A	47.99	N/A	42.19	N/A
11	206	156.77	29%	163.6	28%	151.84	29%	165.3	26%	155.1	29%
13	589.86	443.17	26%	379.8 4	39%	416.04	30%	376.62	39%	335.85	46%
15	1051.65	793.01	25%	786.3 7	27%	816.24	23%	794.11	26%	724.03	32%
18	2805.36	2209.1 3	21%	2131. 42	25%	2500.4 5	11%	2303.0 9	18%	2107.2 2	25%

[0461] 注意: TGI 是根据第 8 天的肿瘤体积计算得出的, 因为第 8 天之前的肿瘤体积是估算值。

[0462] 1.6 结果总结与讨论

[0463] 在这项研究中, 评估了测试物品在雌性 C57BL/6 小鼠中治疗 B16-F10 同基因模型的功效。

[0464] 与媒介物治疗的 TGI 相比, 以 10mg/kg 和 30mg/kg 作为单药治疗的测试化合物 SIS3 显示出抗肿瘤反应, 并且对肿瘤重量具有显著功效, 具有剂量反应。与媒介物治疗的 TGI 相比, 以 10mg/kg、30mg/kg 和 100mg/kg 作为单药治疗的 MO-00005 产生了抗肿瘤反应, 具有剂量反应; 并且对肿瘤重量具有显著功效, 具有剂量反应。

[0465] 总之, 在本研究中, 作为具有给药时间表的单药治疗的测试化合物 SIS3 和 MO-00005 对 B16-F10 同基因模型产生显著的抗肿瘤活性, 具有剂量反应。

[0467] 已针对化合物(MO-00005)作为单一药剂在癌症治疗中的作用进行了这种动物功效概念证明(POC)模型。在该实验中,在小鼠黑素瘤同基因模型中评估了MO-00005的癌症抑制作用。

[0468] 结果表明,MO-00005以10、30和100mg/kg的剂量抑制癌症的生长。所述作用也是剂量依赖性的。

[0469] 高剂量组实验18天后,观测到肿瘤重量与对照组相比减少了约50%。

[0470] 结果证明了本发明对于预防性和晚期肿瘤治疗的有用性。

[0471] 2. 水溶解度测定

[0472] 2.1 目标

[0473] 难溶性化合物会大大降低药物研发的生产率。溶解度测定涉及使用摇瓶技术以板格式和LC/MS/MS分析法评估动力学溶解度(来自DMSO储备溶液)。

[0474] 溶解度信息有助于解释其他体外测定的结果,识别溶解度受限的化合物,并确定化合物用于进一步开发的优先级。

[0475] 2.2 材料和方法

[0476] 2.2.1 测试物品

[0477] 在研究中使用的化合物是上文提及并且关于本发明描述的SIS3和化合物8,作为测试物品。

[0478] 化合物8在下文中称为MO-00005。

[0479] SIS3和MO0005是碱性化合物。SIS3以盐酸盐的形式提供,而MO0005(上文提及的化合物8)以游离碱的形式提供。

[0480] 2.2.2 HPLC系统

[0481] -泵:Agilent 1200四元泵

[0482] -自动进样器:Agilent 1200

[0483] -柱温箱:Agilent 1200

[0484] 2.2.3 MS系统

[0485] -检测器:Sciex API-3000质谱仪,

[0486] -数据系统:Analyst版本1.6.2版,所有LC组件均由Analyst软件控制。

[0487] -数据采集:装有Windows XP Professional的计算机Dell Optiplex 755。

[0488] -使用Excel 2010处理的结果表

[0489] 2.2.4 色谱条件

[0490] -分析柱:YMC ODS-AM S-3 120A,3×50mm带保护柱。

[0491] -流速:500ul/min

[0492] -流动相:等度50%乙腈:50%20mM乙酸铵pH 4。背压:1400psi

[0493] -柱温:环境温度

[0494] -自动进样器设置:进样量:5ul,循环体积:100ul,托盘温度:4°C

[0495] -洗针:小瓶位置100。洗针溶液:50%甲醇水

[0496] 2.2.5 质谱仪条件

[0497] -离子源:TurboIonspray™

[0498] -雾化器气体:氮气设置10

- [0499] -辅助气体:空气为4/min流速,4050℃
- [0500] -CAD气体:氮气设置3
- [0501] -帘气:氮气设置8
- [0502] -离子喷雾电压:5200
- [0503] 2.2.6透镜电压
- [0504] -分布电位(DP):30;聚焦电位(FP):200;入口电位(EP):10
- [0505] -碰撞池出口电位(CXP):15
- [0506] -取决于化合物:碰撞能量(CE)伏特,M01:30,M05:40
- [0507] -扫描模式:正离子-MRM
- [0508] -设置Q1和Q3设置为单位分辨率
- [0509] -通道(Q1->Q3)m/z:
- [0510] -SIS3:454->261
- [0511] -M00005:440->247
- [0512] 2.2.6保留时间
- [0513] -SIS3:2.5min,M00005:0.82min
- [0514] 2.2.7缓冲液制备说明(100mM缓冲容量)
- [0515] 未缓冲的去离子水:检查去离子水的电导率,电导率应小于50微西弗
- [0516] 2.2.8碳酸盐缓冲液pH 10.0 (30mL)
- [0517] -组分质量摩尔浓度
- [0518] -碳酸氢钠(mw:84g/mol)0.11628g 0.0461M
- [0519] -碳酸钠(无水)(mw:106g/mol)0.17127g 0.0539M
- [0520] -Tris缓冲液pH 7.7(100mL)
- [0521] -将0.363g tris加入到30mL水中。在室温下检查pH,用乙酸将pH设置为7.7。
- [0522] -乙酸盐缓冲液pH 3.6(30mL)
- [0523] -组分质量摩尔浓度
- [0524] -乙酸钠(无水)(mw:82g/mol)0.01188g 0.0048M
- [0525] -乙酸(mw:60.05g/mol)0.17145g 0.0952M(0.17145g=0.17145ul)
- [0526] 2.2.9溶解度评估程序
- [0527] 溶解度实验在jitterbug振荡器中操作过夜(24小时),并使用以下步骤:
- [0528] (i) 启动Jitterbug温育振荡器并将温度设置为25℃。
- [0529] (ii) 准备pH 3.6、pH 7.7、pH 10(100mM)的3种水平的缓冲液以及去离子水。
- [0530] (iii) 每个pH水平的缓冲液制备提供如下。
- [0531] (iv) 将重约3mg的每种化合物称入1mL自动进样器小瓶中(每种化合物4小瓶)。
- [0532] (v) 向第一个小瓶中加入1mL水,向每个其他小瓶中加入1mL各种缓冲液。
- [0533] (vi) 装入振荡器中并设置计时器24小时
- [0534] (vii) 制备1ug/mL至5ng/mL范围内的标准溶液,并使其与溶解度样品保持在同一温度下
- [0535] (viii) 移去小瓶,将内容物转移至Eppendorf并以14K rpm离心5-10分钟。
- [0536] (ix) 将澄清溶液转移到自动进样器小瓶中,并根据需要稀释以落在校准范围内。

[0537] (x) 测定样品—如果信号太高,则以1:1000的初始稀释度测试一个样品,继续稀释样品直至其在校准范围内。然后在该稀释度下操作所有样品。

[0538] (xi) 一式两份地操作样品并估计水溶解度。

[0539] 2.3结果与讨论

[0540] SIS3和M00005都是碱性化合物。SIS3以盐酸盐的形式提供,而M00005以游离碱的形式提供。

[0541] 因而,可以预期盐酸盐在未缓冲的水溶液中将具有更好的溶解性。在此,除了未缓冲的水以外,还在pH 4、7.7和10.4的缓冲溶液中测定了两种化合物的热力学平衡溶解浓度。SIS3的结果显示在下表7中。

[0542] 表7

样品名称	峰 1	峰 2	峰 3	总计	浓度 (ng/mL)	稀释因子	样品浓度 (ug/mL)
[0543] SIS3 于水中	3.94E+04	8.86E+04	7.17E+04	2.00E+05	1767.81	10.00	17.7
SIS3 pH 4.03	4.53E+04	7.54E+04	7.38E+04	1.95E+05	1721.83	10.00	17.2
SIS3 pH 7.70	4.01E+03	4.00E+04	3.47E+04	7.87E+04	698.14	10.00	7.0
SIS3 pH 10.63	0.00E+00	1.43E+04	1.22E+04	2.65E+04	236.55	10.00	2.4

[0544] 数据表明,SIS3的溶解度如对于碱性化合物的预期那样随着pH升高而降低。由于游离碱已被中和成盐酸盐,因此在非缓冲水中的溶解度类似于pH 4.03下的溶解度。

[0545] M0-00005的结果显示在下表8中。

[0546] 表8

样品名称	分析物峰面积(计数)	计算浓度 (ng/mL)	稀释因子	样品浓度 (ug/mL)
[0547] MO0005 水溶液	3.34E+05	321	1000	321
MO0005 pH 4.03	6.19E+05	598	1000	598
MO0005 pH 7.7	2.81E+05	269	1000	269
MO0005 pH 10.63	2.92E+05	280	1000	280

[0548] 数据表明,M0-0005的溶解度如对于碱性化合物的预期那样随pH升高而降低。

[0549] 在非缓冲水中的溶解度比在pH 4.03下要低得多,因为它是游离碱。

[0550] 2.4结论与推论

[0551] 根据结果,M0-0005的水溶解度是SIS3在pH 4.0下的溶解度的35倍(598ug/mL对17.2ug/mL)。

[0552] 在pH 10.63下,M0-0005的水溶解度是SIS3的溶解度的117倍(280ug/mL对2.4ug/

mL)。

[0553] 总体结论是,M00005在不同pH下相对于SIS3具有优异的水溶解度。

[0554] 与SIS3相比,M00005在进一步的药物开发和临床应用方面将具有巨大优势。

[0555] 3. 细胞色素P450 (CYP) 抑制作用测定

[0556] 3.1 目标

[0557] 细胞色素P450 (CYP) 抑制作用是最常见类型的药物-药物相互作用 (DDI) 之一。当一种药物抑制一种特定的CYP同工型时,它会降低对被这种受抑制的CYP同工型代谢的伴随药物的代谢活性,导致受害药物的生物利用度增加,常常会导致毒性。

[0558] 监管机构已发布指南,建议对所有新分子实体 (NME) 进行CYP抑制作用倾向性的筛选,尤其是CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6和CYP3A4。为了确定主要CYP酶的抑制作用,使用了人肝微粒体中的特定药物底物。

[0559] 在该实验中,确定了SIS3和M00005对3种主要CYP (2C9、2D6和3A4) 的抑制作用。

[0560] 3.2 材料和方法

[0561] 3.2.1 测试物品

[0562] 在研究中使用的化合物是上文提及并且关于本发明描述的SIS3和化合物8,作为测试物品。

[0563] 化合物8在下文中称为M0-00005。

[0564] SIS3和M00005是碱性化合物。SIS3以盐酸盐的形式提供,而M00005 (上文提及的化合物8) 以游离碱的形式提供。

[0565] 3.2.2 生物制剂

[0566] -家族:CYP450

[0567] -亚家族:CYP2;CYP3

[0568] -蛋白质名称:CYP2C9、CYP2D6、CYP3A4

[0569] -UNIPROT编号:P11712、P10635、P08684、P08684

[0570] -基因名称:CYP2C9、CYP2D6、CYP3A4 (咪达唑仑底物)、CYP3A4 (睾酮底物)

[0571] -基因ID:1559、1565、1576

[0572] -基因别名:P450IIC9、CPD6 | P450-DB1 | CYP2D |

[0573] -物种:人类

[0574] -构建体细节:微粒体

[0575] 3.2.2 来源

[0576] -组织:肝脏

[0577] 3.2.3 测定信息

[0578] -测定类型:生物化学

[0579] -测定亚型:酶促

[0580] -功能模式:拮抗剂

[0581] 3.2.4 检测方法

[0582] -HPLC-MS/MS

[0583] 3.2.5 实测响应

[0584] -峰面积响应

[0585] 3.2.6测试信息

[0586] -底物:双氯芬酸

[0587] 3.3方法和程序

[0588] 所述方法是确定CYP抑制作用的一般方法,并且可参考以下出版物:

[0589] Elizabeth A.Dierks,Karen R.Stams,Heng-Keang Lim,Georgia Cornelius, Honglu Zhang和Simon E.Ball,“A method for the simultaneous evaluation of the activities of seven major human drug-metabolizing cytochrome P450s using an in vitro cocktail of probe substrates and fast gradient liquid chromatography tandem mass spectrometry”.Drug Metabolism and Disposition 2001年1月,29(1)23-29。

[0590] 3.4结果与讨论

[0591] 下表9显示了10uM浓度的SIS3的CYP抑制作用(%)的结果:

[0592] 表9

测定	浓度(uM)	抑制作用(%)
CYP2C9 抑制作用 (HLM, 双氯芬酸底物)	10	79.7661
[0593] CYP2D6 抑制作用 (HLM, 右美沙芬底物)	10	19.1641
CYP3A 抑制作用 (HLM, 咪达唑仑底物)	10	20.5499
CYP3A 抑制作用 (HLM, 睾酮底物)	10	9.29377

[0594] 下表10显示了10uM浓度的M0-0005的CYP抑制作用(%)的结果:

[0595] 表10

测定	浓度(uM)	抑制作用(%)
CYP2C9 抑制作用 (HLM, 双氯芬酸底物)	10	66.9462
[0596] CYP2D6 抑制作用 (HLM, 右美沙芬底物)	10	-2.74E+00
CYP3A 抑制作用 (HLM, 咪达唑仑底物)	10	41.3425
CYP3A 抑制作用 (HLM, 睾酮底物)	10	2.22053

[0597] 3.5结论与推论

[0598] 根据以上结果,在相同浓度下对于CYP2C9、CYP2D6和CYP3A4(睾酮底物),M0-0005的CYP抑制作用小于SIS3。

[0599] 这表明就潜在的药物-药物相互作用而言,M0-0005的总体概况优于SIS3。

[0600] 4.组合疗法

[0601] 此外,本发明涉及本发明的新型化合物在用于治疗和预防癌症的组合疗法中的用途,特别是涉及所述新型化合物与至少一种另外的抗癌治疗剂的组合,用于增强的抗癌作用,所述作用优选是协同作用。

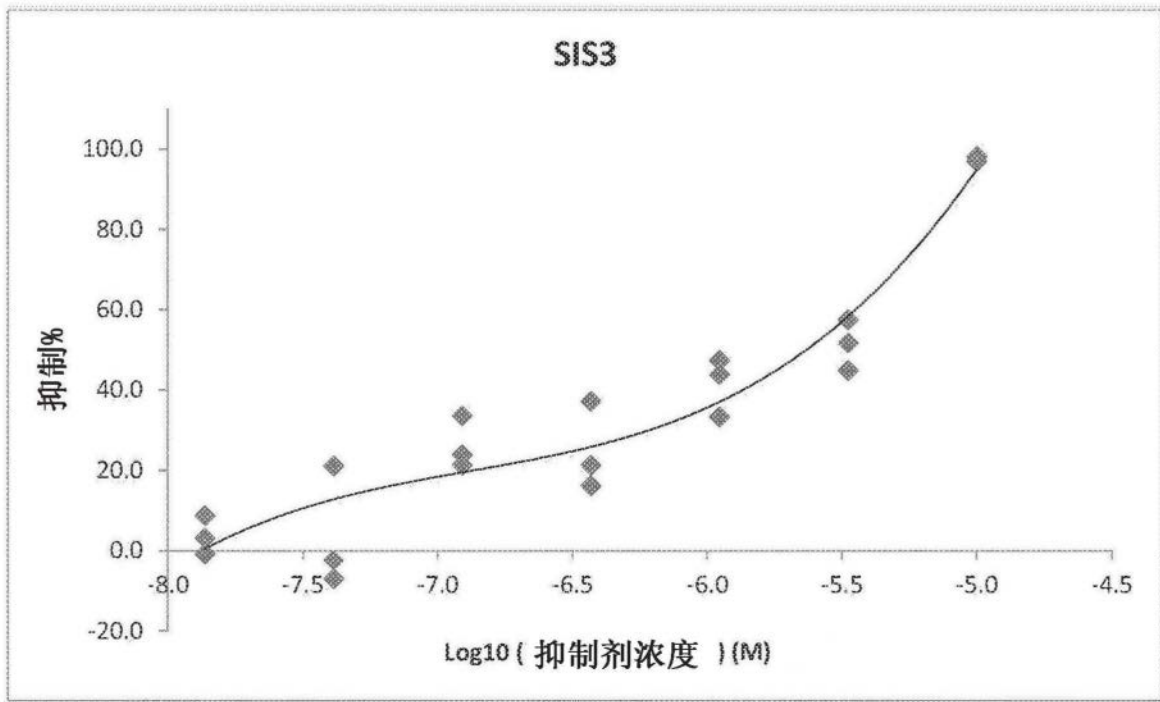


图1

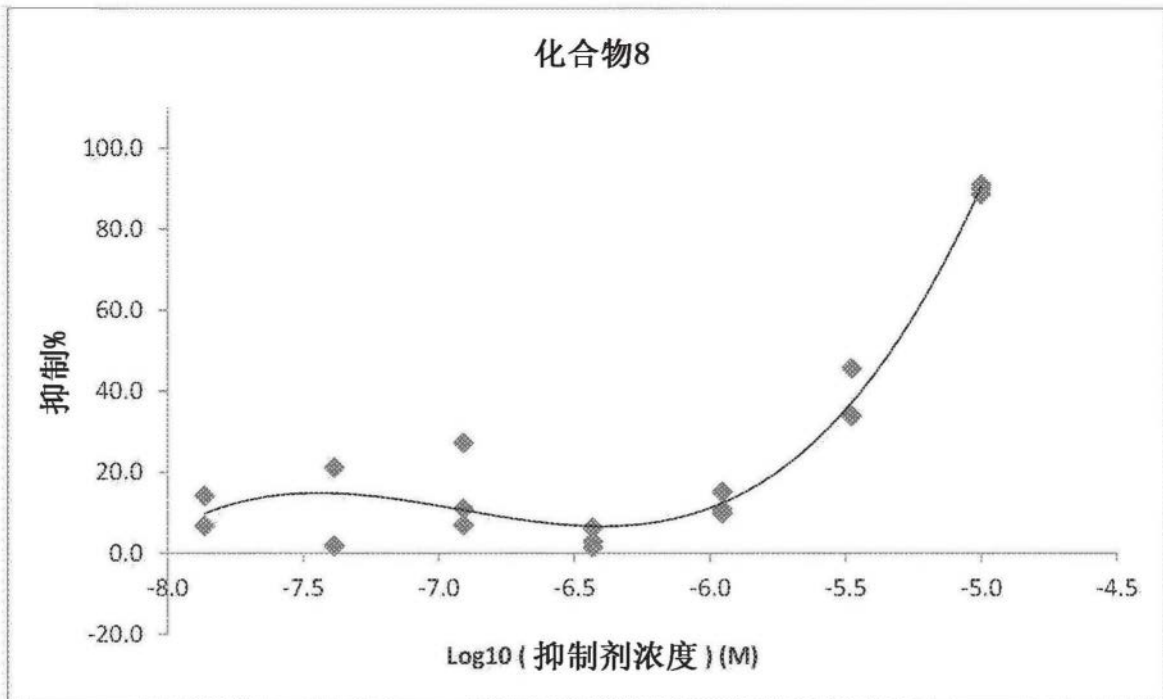


图2

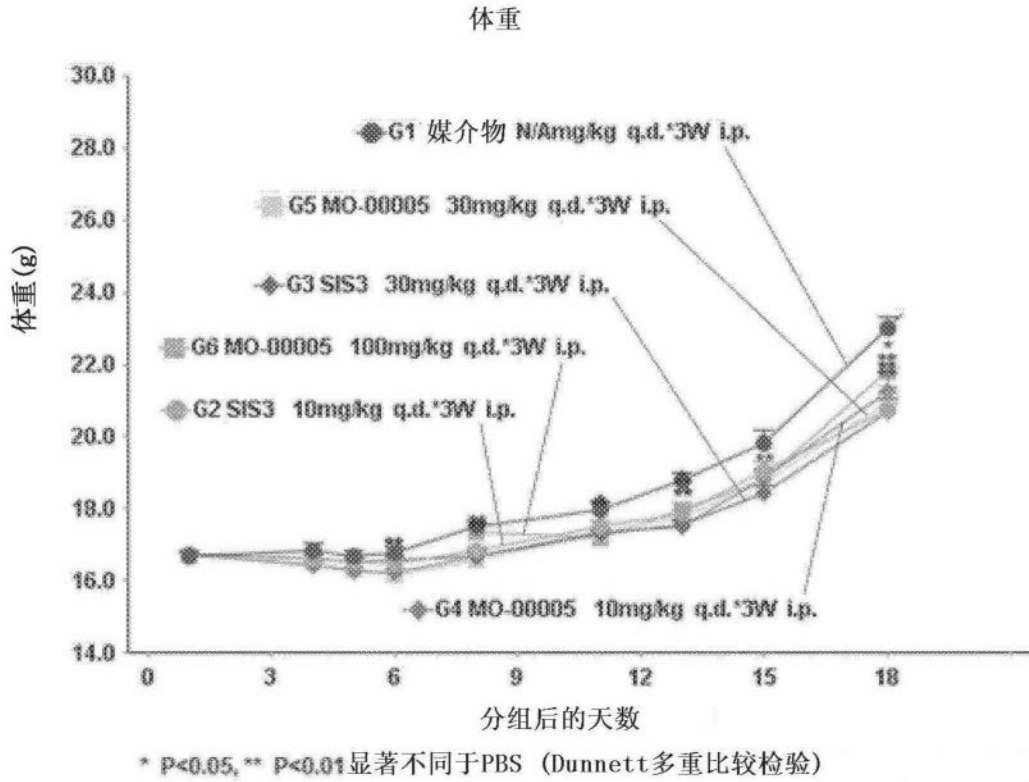


图3

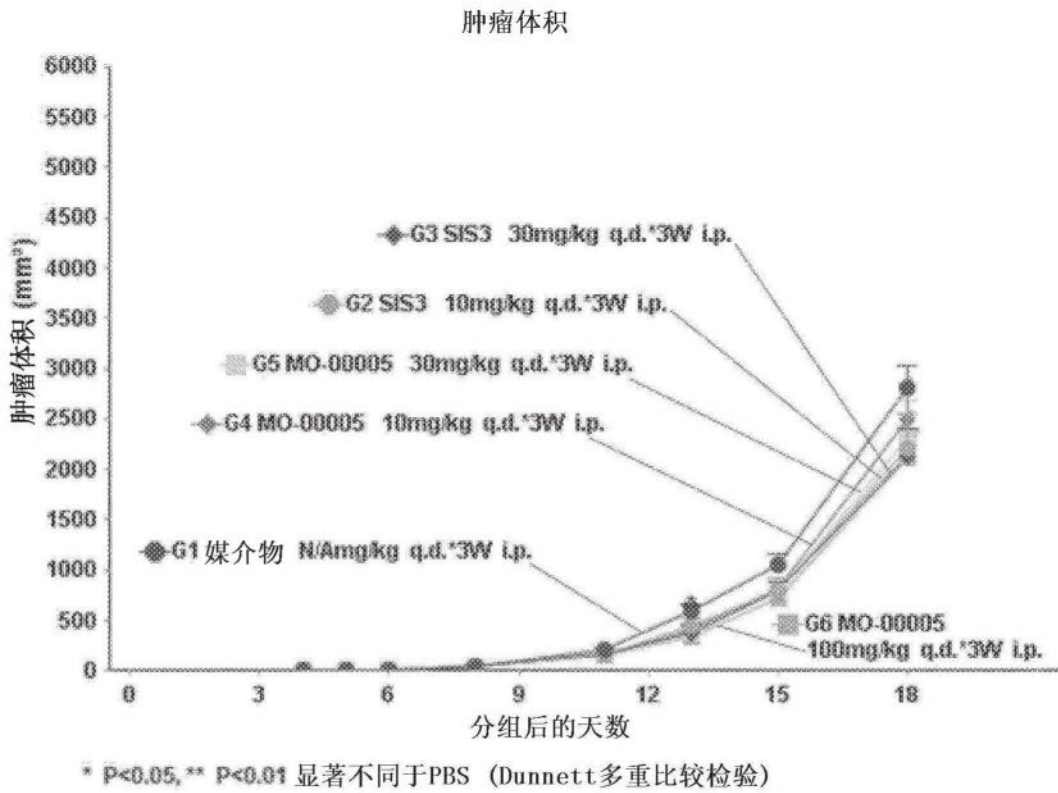


图4

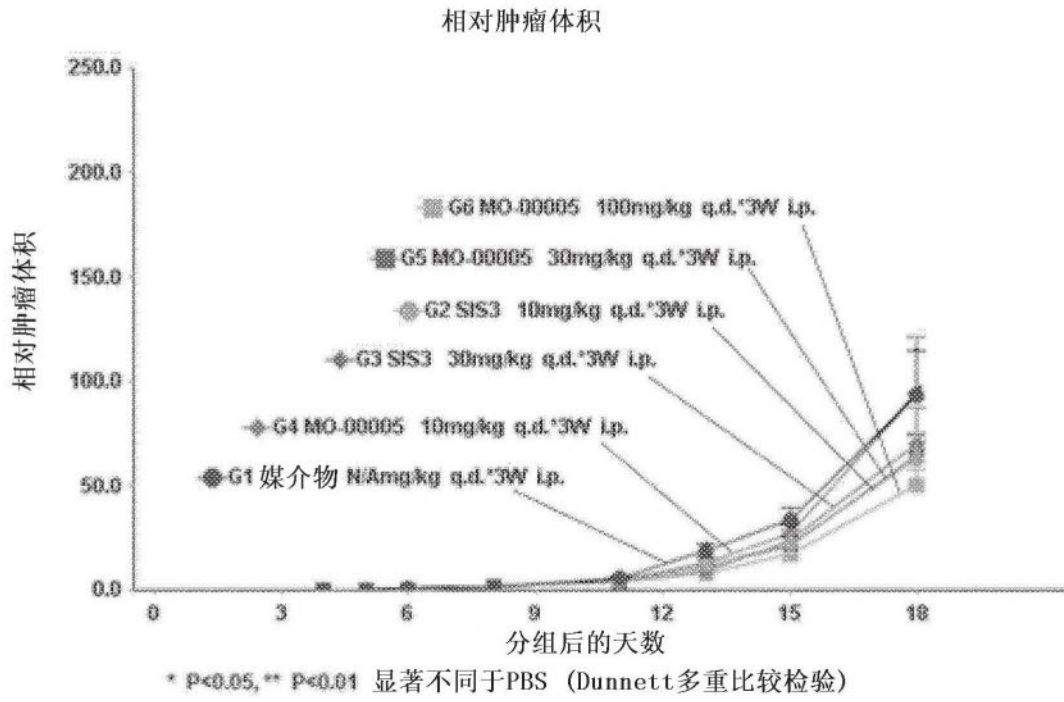


图5