



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108137563 A

(43)申请公布日 2018.06.08

(21)申请号 201680060621.6

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所
11256

(22)申请日 2016.08.18

代理人 陈文平 侯宝光

(30)优先权数据

62/206,472 2015.08.18 US

(51)Int.Cl.

C07D 405/14(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/4439(2006.01)

2018.04.16

A61P 35/00(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/047566 2016.08.18

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/031323 EN 2017.02.23

(71)申请人 卡尔约药物治疗公司

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 E·巴罗格鲁 S·沙查姆

W·塞纳佩迪斯

权利要求书1页 说明书36页 附图1页

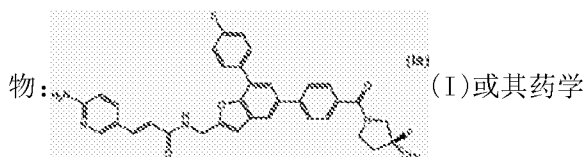
(54)发明名称

物。

用于治疗癌症的(S,E)-3-(6-氨基吡啶-3-基)-N-((5-(4-(3-氟-3-甲基吡咯烷-1-羰基)苯基)-7-(4-氟苯基)苯并呋喃-2-基)甲基)丙烯酰胺

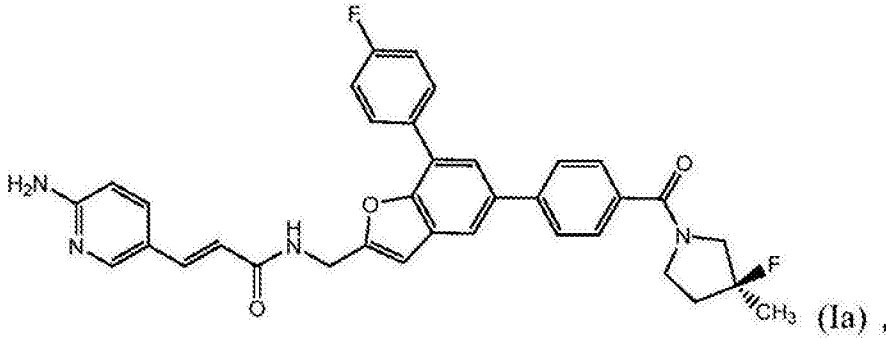
(57)摘要

本发明总体上涉及经取代的苯并呋喃基化合物,并且更具体地涉及由结构式Ia表示的化合物:



上可接受的盐。本发明还包括具有结构式Ia的化合物或其药学上可接受的盐或组合物的合成和用途,例如用于在对其有需要的受试者中治疗选自癌症(例如淋巴瘤,如套细胞淋巴瘤)、神经退行性疾病、炎性疾病或免疫系统疾病(例如T细胞介导的自身免疫性疾病)的疾病或紊乱。该方法包括向对其有需要的受试者给予治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、或包含本发明的化合物或其药学上可接受的盐的组合

1. 一种由结构式I的右旋对映体表示的化合物:



或其药学上可接受的盐。

2. 一种药物组合物, 该药物组合物包含:

- (a) 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐; 和
- (b) 药学上可接受的载体。

3. 一种在对其有需要的受试者中治疗选自癌症、神经退行性疾病、炎性疾病以及自身免疫性疾病或免疫系统疾病的疾病或紊乱的方法, 该方法包括向该受试者给予治疗有效量的如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或者如权利要求2所述的药物组合物。

4. 如权利要求3所述的方法, 其中该疾病或紊乱是癌症。

5. 如权利要求4所述的方法, 其中该癌症是淋巴瘤。

6. 如权利要求5所述的方法, 其中该淋巴瘤是套细胞淋巴瘤。

7. 如权利要求3所述的方法, 其中该疾病或紊乱是关节炎。

8. 如权利要求3所述的方法, 其中该疾病或紊乱是银屑病。

9. 如权利要求3所述的方法, 其中该疾病或紊乱是肥胖症。

10. 如权利要求3所述的方法, 其中该疾病或紊乱是中风。

11. 如权利要求3所述的方法, 其中该疾病或紊乱是创伤性脑损伤。

12. 一种在对其有需要的受试者中促进伤口愈合的方法, 该方法包括向该受试者给予治疗有效量的如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或者如权利要求2所述的药物组合物。

13. 如权利要求12所述的方法, 其中该伤口是表面伤口、手术伤口、内部伤口、慢性伤口、溃疡、烧伤或辐射暴露的结果。

14. 如权利要求12所述的方法, 其中该伤口选自烧伤、切伤、开放性伤口、手术或术后伤口、糖尿病病变、热烧伤、化学烧伤、辐射烧伤、压疮、褥疮或与糖尿病或循环不良有关的病症。

用于治疗癌症的(S,E)-3-(6-氨基吡啶-3-基)-N-((5-(4-(3-氟-3-甲基吡咯烷-1-羰基)苯基)-7-(4-氟苯基)苯并呋喃-2-基)甲基)丙烯酰胺

[0001] 相关申请的交叉引用

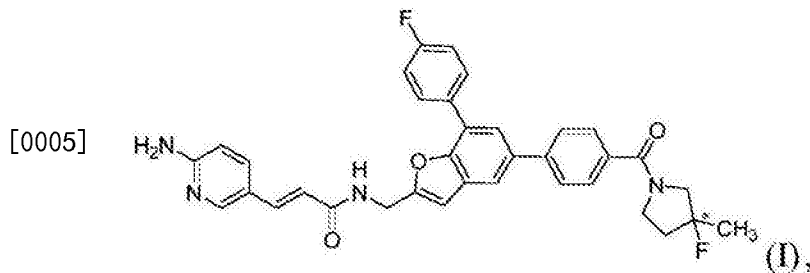
[0002] 本申请要求于2015年8月18日提交的美国临时申请号62/206,472的权益。将以上申请的全部传授内容通过引用结合在此。

背景技术

[0003] 癌症仍然是现有治疗不足的疾病。例如,预计到2015年底,将有超过160万新的癌症病例被诊断出来,并且将近60万人将死于该疾病。虽然重大突破正在改变我们如何预防、治疗和治愈癌症,但仍明确需要有效治疗癌症的另外的类药化合物。

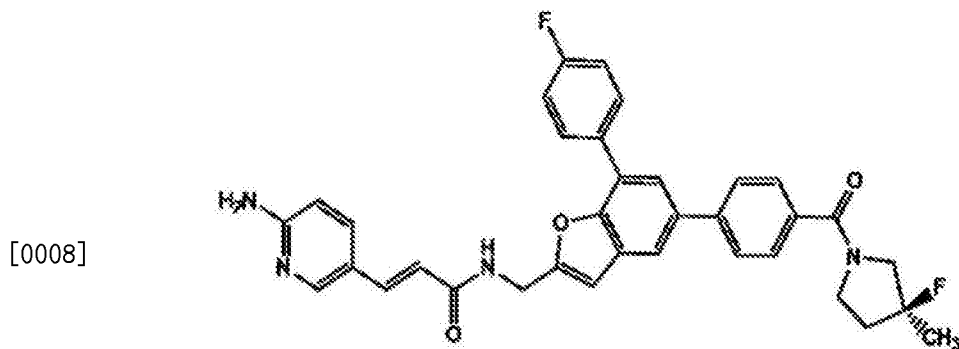
发明内容

[0004] 本发明涉及作为抗癌剂有用的多环化合物、或其药学上可接受的盐或组合物。在一个实施例中,该化合物是由结构式I表示的化合物的右旋对映体:



[0006] 或其药学上可接受的盐。

[0007] 更具体地说,该右旋对映体在手性碳处具有“S”构型并且由以下化学名称和结构式Ia表示:



(S,E)-3-(6-氨基吡啶-3-基)-N-((5-(4-(3-氟-3-甲基吡咯烷-1-羰基)苯基)-7-(4-氟苯基)苯并呋喃-2-基)甲基)丙烯酰胺

(Ia)

[0009] 如在此所使用的,由结构式I表示的化合物的右旋对映体和由结构式Ia表示的化合物可互换使用。

[0010] 本发明的另一个实施例是如下组合物,该组合物包含本发明的化合物、或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体。

[0011] 本发明的又一个实施例是用于在对其有需要的受试者中治疗选自以下的疾病或紊乱的方法:癌症(例如淋巴瘤,如套细胞淋巴瘤)、神经变性疾病、炎性疾病或自身免疫系统疾病(例如T细胞介导的自身免疫性疾病)。该方法包括向对其有需要的受试者给予治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、或包含本发明的化合物或其药学上可接受的盐的组合物。

[0012] 不受特定理论的束缚,据信在此所述的化合物可以调节(例如抑制)一种或多种p21活化的激酶(PAK),例如PAK 1-6中的一种或多种(例如PAK1、PAK2、PAK3、PAK4、PAK5、PAK6),可以抑制烟酰胺磷酸核糖基转移酶(NAMPT)或可以作用于PAK和NAMPT两者。例如,在此所述的化合物可以通过结合一种或多种PAK并使其不稳定而对一种或多种PAK发挥其调节作用,可以抑制NAMPT,或这些作用的组合。

[0013] 因此,在另一个实施例中,本发明是一种在对其有需要的受试者中治疗PAK介导的紊乱、NAMPT介导的紊乱或由PAK和NAMPT两者介导的紊乱的方法,该方法包括向对其有需要的受试者给予治疗有效量的本发明的化合物或其药学可接受的盐、或包含本发明的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0014] 本发明的另一个实施例是本发明的化合物用于制造如下药剂的用途,该药剂用于治疗受试者中癌症或PAK介导的紊乱、NAMPT介导的紊乱或由PAK和NAMPT两者介导的紊乱。

附图说明

[0015] 图1是显示经受MOLT-4异种移植物模型并如用实例2的化合物(式I的右旋对映体,在此也称为式Ia)所示进行处理的SCID小鼠的平均肿瘤体积与治疗天数的图。

[0016] 图2是显示经受H520异种移植物模型并如用实例2的化合物(式I的右旋对映体,在此也称为式Ia)所示进行处理的nu/nu小鼠的平均肿瘤体积与治疗天数的图。

具体实施方式

[0017] 本发明的示例实施例的描述如下。

[0018] 定义

[0019] 本发明的化合物包括在此总体上描述的那些,并且通过在此披露的类别、子类别以及种类进一步说明。如在此所使用的,除非另外指明,应施用下列定义。出于本发明的目的,根据元素周期表,CAS版本,Handbook of Chemistry and Physics[化学和物理手册],第75版对这些化学元素进行鉴定。此外,有机化学的一般原则描述于“Organic Chemistry [有机化学]”,Thomas Sorrell,University Science Books[大学科学书籍出版社],Sausalito[索萨利托]:1999,以及“March's Advanced Organic Chemistry[马奇的高等有机化学]”,第5版,Smith,M.B.与March,J.,John编,约翰威利父子出版公司(John Wiley& Sons),纽约:2001中,将它们的全部内容通过引用结合在此。

[0020] 在本说明书之内除非另外说明,在本说明书中使用的命名法总体上遵循在Nomenclature of Organic Chemistry[有机化学命名法],A、B、C、D、E、F、和H章节,帕加马出版社(Pergamon Press),牛津,1979中说明的实例和规则,对于它的示例性的化学结构命

名及关于化学结构命名的规则,将它通过引用结合在此。任选地,可以使用化学命名程序(ACD/ChemSketch,5.09版/2001年9月,高等化学发展有限公司(Advanced Chemistry Development, Inc.),多伦多,加拿大)生成化合物的名称。

[0021] 本发明的化合物可以具有不对称中心、手性轴以及手性平面(例如,如描述于E.L.Eliel与S.H.Wilen, Stereo-chemistry of Carbon Compounds [碳化合物的立体化学],约翰威利父子出版公司(John Wiley&Sons),纽约,1994,第1119-1190页),并且作为外消旋体、外消旋混合物以及单个的非对映异构体或者对映异构体存在,其中全部可能的异构体及其混合物(包括旋光异构体)被包括在本发明中。如在此所使用的,对映体对的右旋对映体将是顺时针旋转偏振平面的对映体。右旋对映体的旋光度为标示(+)。如在此所使用的,对映体对的左旋对映体将是逆时针旋转偏振平面的对映体。左旋对映体的旋光度为标示(-)。

[0022] 如在此所使用的,术语“药学上可接受的盐”是指在合理的医学判断范围内适合用于与人和低等动物的组织相接触,而无不当毒性、刺激、过敏反应等,并且与合理的益处/风险比相称的那些盐。这些药学上可接受的盐在本领域中是熟知的。例如,S.M.Berge等人,在J.Pharmaceutical Sciences [药物科学杂志],1977,66,1-19中详细描述了这些药学上可接受的盐,将其相关传授内容通过引用以其全文结合在此。本发明的化合物的药学上可接受的盐包括衍生自适当的无机的和有机的酸以及碱的盐,这些盐与患者的治疗兼容。

[0023] 药学上可接受的无毒酸加成盐的实例为氨基与无机酸(如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸以及高氯酸)或与有机酸(如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸)形成的盐,或通过使用本领域中所用的其他方法(如离子交换法)形成的盐。其他药学上可接受的酸加成盐包括己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、硫酸月桂盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯丙酸盐、磷酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐等。

[0024] 在一些实施例中,形成适合的盐的示例性无机酸包括但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸与磷酸以及酸金属盐如磷酸氢二钠与硫酸氢钾。形成适合的盐的说明性有机酸包括单羧酸、双羧酸以及三羧酸。说明性的此类酸是例如乙酸、乙醇酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、马来酸、羟基马来酸、苯甲酸、羟基苯甲酸、苯乙酸、肉桂酸、水杨酸、2-苯氧基苯甲酸、对甲苯磺酸以及其他磺酸如甲磺酸与2-羟基乙磺酸。可以形成单酸盐或二酸盐,并且此类盐能以水合、溶剂化或大体上无水形式存在。通常,这些化合物的酸加成盐与它们的游离碱形式相比较,在水中以及不同的亲水有机溶剂中是更加易溶的,并且通常展示出更高的熔点。

[0025] 在一些实施例中,具有化学式I的化合物的酸加成盐最适合从药学上可接受的酸形成,并且包括例如那些与无机酸,例如盐酸、硫酸或磷酸以及有机酸,例如琥珀酸、马来酸、乙酸或富马酸形成的。

[0026] 其他非药学上可接受的盐,例如草酸盐可以用于例如针对实验室中使用的,或者

针对后续转化成药学上可接受的酸加成盐的具有化学式I的化合物的离析。本发明的化合物的碱加成盐(如钠、钾和铵盐)、溶剂化物以及水合物也包括在本发明的范围之内。通过应用本领域的普通技术人员熟知的标准技术可以完成从给定的化合物的盐到希望的化合物的盐的转化。

[0027] “药学上可接受的碱加成盐”是由化学式I表示的这些酸性化合物的任何无毒的有机的或者无机的碱加成盐,或其任何中间体。形成适合的盐的说明性无机碱包括但不限于锂、钠、钾、钙、镁或者钡的氢氧化物。形成适合的盐的说明性有机碱包括脂肪族的、脂环族的或者芳香族的有机胺,如甲胺、三甲基胺以及甲基吡啶或者氨。适当的盐的选择可能是重要的,使得酯官能度(如果有的话)在分子中的其他地方是不水解的。用于适当的盐的选择标准是本领域内普通技术人员熟知的。

[0028] 衍生自适当的碱的盐包括碱金属、碱土金属、铵以及 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 盐。代表性碱或者碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。另外的药学上可接受的盐包括,在适当的情况下,无毒的铵,季铵以及使用抗衡离子如卤化物、氢氧化物、羧酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、低级烷基磺酸盐以及芳基磺酸盐形成的胺阳离子。

[0029] 药学上可接受的盐包括 (C_1-C_6) 烷基卤盐。在此所述化合物的 (C_1-C_6) 烷基卤盐可以例如通过用 (C_1-C_6) 烷基卤盐处理化合物来形成,由此烷基化可用的氮原子并形成化合物的 (C_1-C_6) 烷基卤盐。 (C_1-C_6) 烷基卤盐的实例包括碘甲烷和碘乙烷。

[0030] 除非另外说明,在此描绘的结构还意在包括该结构的所有同分异构(例如,对映异构、非对映异构和几何(或构象))形式;例如,针对每个不对称中心的R和S构型,Z与E双键异构体以及Z和E构象异构体。因此,本发明化合物的单一立体化学异构体连同对映异构体的、非对映异构体的以及几何学的(或者构象的)混合物在本发明的范围之内。除非另行说明,本发明的化合物的所有互变异构形式皆在本发明的范围之内。

[0031] 此外,除非另行说明,在此描绘的结构还意味着包括,不同之处仅在于存在一个或多个同位素富集的原子的化合物。例如,通过用氘或氚置换氢,或者用 ^{13}C -或 ^{14}C -富集的碳置换碳产生的化合物在本发明的范围之内。此类化合物例如作为分析工具,在生物学测定中的探针,或者依照本发明的治疗剂是有用的。例如,在变量 R^1 的情况下,该 (C_1-C_4) 烷基或 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基可以被适当地氘化(例如 $-CD_3$ 、 $-OCD_3$)。

[0032] 术语“立体异构体”是通用术语,用于仅在它们的原子在空间的取向不同的单个分子的所有异构体。它包括镜像异构体(对映异构体)、几何(顺/反)异构体以及具有多于一个彼此不成镜像的手性中心的化合物的异构体(非对映异构体)。

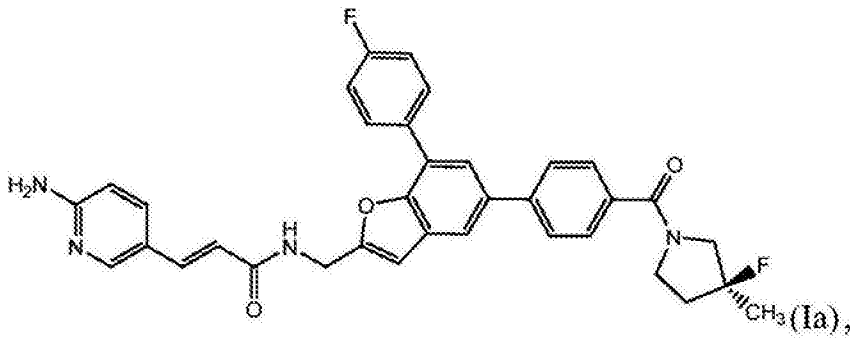
[0033] 术语“药学上可接受的载体”意指无毒的溶剂、分散剂、赋形剂、佐剂或者其他与活性成分混合以便于容许药物组合物(即,能够给予患者的剂型)的形成的材料。这样一种载体的一个实例是典型地用于肠胃外给予的药学上可接受的油。这些药学上可接受的载体在本领域中是熟知的。

[0034] 当介绍在此披露的要素时,冠词“一个/一种(a/an)”、“该(the)”以及“所述(said)”意在表明有一个或者多个这种要素。术语“包含(comprising)”、“具有(having)”和“包括(including)”旨在是开放式的并且意指除列出的要素之外还可以存在另外的要素。

[0035] 本发明的化合物

[0036] 第一实施例是由结构式I表示的化合物:

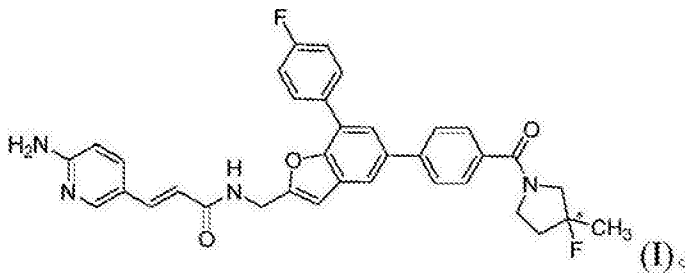
[0037]



[0038] 或其药学上可接受的盐。

[0039] 应当理解的是,结构式Ia是由结构式I的右旋对映体表示的化合物的替代性表示:

[0040]



[0041] 配制和给予

[0042] 本发明的另一个实施例是如下组合物,该组合物包含本发明的化合物、或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体、佐剂或运载体。在某些实施例中,本发明的组合物被配制用于给予需要该组合物的患者。在一些实施例中,本发明的组合物被配制用于经口、静脉内、皮下、腹膜内或者经皮肤给予对其有需要的患者。

[0043] 如在此所使用的,术语“患者”意指动物。在一些实施例中,该动物是哺乳动物。在某些实施例中,该患者是兽用患者(即,非人类哺乳动物患者)。在一些实施例中,该患者是狗。在其他实施例中,该患者是人。

[0044] “药学上或药理学上可接受的”包括当向动物或人酌情给予时,不产生不利、过敏或其他不良反应的分子实体与组合物。对于人类给予,制剂应当满足如FDA生物制剂标准局(FDA Office of Biologics standards)所要求的无菌性、致热原性以及一般安全性与纯度标准。

[0045] 短语“药学上可接受的载体、佐剂或运载体”是指不会破坏和它一起被配制的化合物的药理学活性的无毒的载体、佐剂或运载体,并且当以有效递送治疗量的该化合物的剂量给予时是无毒的。可以在本发明的组合物中使用的药学上可接受的载体、佐剂或运载体包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(如人血清白蛋白)、缓冲物质(如磷酸盐)、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质(如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐)、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇以及羊毛脂。

[0046] 本发明的组合物可以经口给予、肠胃外(包括皮下、肌内、静脉内以及真皮内)给予、通过吸入喷雾给予、局部给予、直肠给予、鼻腔给予、经颊给予、阴道给予或者经由植入型储器给予。在一些实施例中,提供的化合物或者组合物是可以静脉内给予的和/或腹膜内给予的。

[0047] 如在此所使用的,术语“肠胃外的”包括皮下的、皮内的、静脉内的、肌肉的、眼球内的、玻璃体内的、关节内的、动脉内的、滑膜内的、胸骨内的、鞘内的、病灶内的、肝内的、腹膜内病灶内的以及颅内的注射或者输注技术。优选地,将这些组合物经口给予、皮下给予、腹膜内给予或者静脉内给予。

[0048] 本发明的药学上可接受的组合物可以是以任何经口可接受的剂型经口给予的,该剂型包括但不限于胶囊、片剂、水性悬浮液、分散液和溶液。在用于口服使用的片剂的情况下,常用的载体包括乳糖和玉米淀粉。也典型地添加润滑剂,例如硬脂酸镁。对于以胶囊形式口服给予,有用的稀释剂包括乳糖与干玉米淀粉。当需要将水性悬浮液和/或乳液口服使用时,该活性成分可以悬浮或者溶解在油相中并且与乳化剂和/或悬浮剂组合。如果希望的话,还可以加入某些甜化剂、香料或者着色剂。

[0049] 在一些实施例中,口服配制品被配制用于立即释放或者持续/延迟释放。

[0050] 用于口服给予的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂以及颗粒剂。在此类固体剂型中,活性化合物与至少一种惰性的、药学上可接受的赋形剂或载体,如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或a) 填充剂或增充剂如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及硅胶,b) 粘合剂如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖及阿拉伯胶,c) 保湿剂如甘油,d) 崩解剂如琼脂-琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐及碳酸钠,e) 溶解阻滞剂如石蜡,f) 吸收促进剂如季铵盐,g) 湿润剂如乙酰基醇和单硬脂酸甘油酯,h) 吸收剂如高岭土和膨润土以及i) 润滑剂如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠,及其混合物混合。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,该剂型还可以包含缓冲剂。

[0051] 适用于经颊口或者舌下给予的组合物包括片剂、锭剂和软锭剂,其中将活性成分与载体如糖和阿拉伯胶、黄蓍胶或明胶以及甘油一起配制。

[0052] 使用赋形剂如乳糖(lactose)或奶糖(milk sugar),以及高分子量聚乙二醇等,类似类型的固体组合物还可以被用作软和硬填充明胶胶囊中的填充剂。片剂、糖锭剂、胶囊、丸剂以及颗粒剂的固体剂型可以用包衣和包壳,如肠溶包衣以及其他在药物配制领域已知的包衣制备。它们可以任选地包含遮光剂并且还可以是如下组合物,该组合物在肠道的某一部分,任选地,以延迟方式,仅或者优先释放一种或多种活性成分。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物以及蜡类。

[0053] 本发明的化合物还可以处于具有一种或多种如以上所指出的赋形剂的微囊化形式。在此类固体剂型中,可以将本发明的化合物与至少一种惰性稀释剂如蔗糖、乳糖和淀粉混合。作为一般惯例,此类剂型还可以包含除惰性稀释剂外的另外的物质,例如,压片润滑剂以及其他压片助剂如硬脂酸镁和微晶纤维素。

[0054] 可以通过例如在片剂或者胶囊上的配制品的外包衣将用于口服给予的组合物设计成当它经过消化道时,保护活性成分不被降解。

[0055] 在另一个实施例中,能以延长的(或“延迟的”或“持续的”)释放组合物的形式提供本发明的化合物。这种延迟释放的组合物包含与延迟释放组分组合的本发明的化合物。这样一种组合物允许提供的化合物靶向释放到低位胃肠道,例如释放到小肠、大肠、结肠和/或直肠。在某些实施例中,包含本发明的化合物的延迟释放组合物进一步包含肠溶的或者pH依赖性包衣,如乙酸邻苯二甲酸纤维素以及其他邻苯二甲酸酯(例如,聚乙酸邻苯二甲酸乙酯、甲基丙烯酸酯(丙烯酸树脂))。可替代地,通过提供pH敏感性甲基丙烯酸酯包衣、pH

敏感性聚合物微球或者经由水解进行降解的聚合物,该延迟释放组合物提供向小肠和/或结肠的控制释放。可以将该延迟释放组合物与疏水或凝胶赋形剂或者包衣一起配制。可以进一步通过被细菌酶消化的包衣如直链淀粉或者果胶,通过pH依赖性聚合物,通过随时间溶胀的水凝胶栓(脉冲塞囊(Pulsincap)),通过时间依赖性水凝胶包衣和/或通过连接到偶氮芳香族键上的丙烯酸包衣,从而提供结肠的递送。

[0056] 在某些实施例中,本发明的延迟释放组合物包含羟丙甲纤维素、微晶纤维素以及润滑剂。可以将本发明的化合物、羟丙甲纤维素以及微晶纤维素的混合物配制进用于口服给予的片剂或者胶囊中。在某些实施例中,将该混合物颗粒化并且将其压制成片剂。

[0057] 可替代地,对于直肠给予,本发明的药学上可接受的组合物能以栓剂的形式进行给予。这些可以通过将适合的无刺激性赋形剂与本发明的化合物混合来制备,该赋形剂在室温下是固体的而在直肠温度下是液体的并且因此在直肠中将会溶化从而释放药物。此类材料包括可可脂、蜂蜡以及聚乙二醇。

[0058] 还可以将本发明的药学上可接受的组合物局部地给予,尤其是当治疗靶标包括局部施用易于接近的区域或者器官时,包括眼部、皮肤或者低位肠道的疾病。用于这些区域或者器官中每者的适合的局部配制品是易于制备的。

[0059] 用于低位肠道的局部施用能以直肠栓剂配制品(见上文)或适合的灌肠剂配制品完成。还可以使用局部透皮贴剂。

[0060] 对于其他局部施用,本发明的药学上可接受的组合物可以被配制在适合的软膏中,该软膏包含悬浮或者溶解在一种或者多种载体中的活性组分。用于本发明的化合物的局部给予的载体包括但不限于矿物油、液体矿脂、白矿脂、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蜡与水和穿透促进剂。可替代地,本发明的药学上可接受的组合物可以被配制在适合的洗剂或者乳膏中,该洗剂或者乳膏包含悬浮或者溶解在一种或者多种药学上可接受的载体中的活性组分。可替代地,可以用合适的洗剂或乳膏来配制该药物组合物,该洗剂或乳膏包含悬浮或溶解于具有合适乳化剂的载体中的活性化合物。在一些实施例中,适合的载体包括但不限于矿物油、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、十六烷基酯蜡、鲸蜡硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苯甲醇以及水。在其他实施例中,适合的载体包括但不限于矿物油、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、十六烷基酯蜡、鲸蜡硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苯甲醇和水以及穿透促进剂。

[0061] 对于眼科使用,可以将本发明的药学上可接受的组合物配制为在等渗的、pH调节的无菌盐水中的微粉化悬浮液,或者优选地,配制为在等渗的、pH调节的无菌盐水中的溶液(有或没有防腐剂例如苯扎氯铵)。可替代地,对于眼科使用,可以将药学上可接受的组合物配制在软膏如矿脂中。

[0062] 还可以将本发明的药学上可接受的组合物通过鼻用气雾剂或者吸入剂进行给予。此类组合物是根据制药配方领域中熟知的技术制备并且可以使用苯甲醇或者其他适合的防腐剂、增强生物利用率的吸收促进剂、碳氟化合物和/或其他常规的增溶剂或分散剂将此组合物制备为盐水中的溶液。

[0063] 在一些实施例中,本发明的药学上可接受的组合物被配制为用于口服给予。

[0064] 在一些实施例中,本发明的药学上可接受的组合物被配制为用于腹膜内给予。

[0065] 在一些实施例中,本发明的药学上可接受的组合物被配制为用于局部给予。

[0066] 可以与这些载体材料组合以产生处于单一剂型的组合物的本发明的化合物的量将取决于被治疗的主体、具体给予方式以及采用的化合物的活性而变化。优选地,应当这样配制组合物,使得在0.01-100mg/kg体重/天之间的抑制剂的剂量可以被给予接受该组合物的患者。

[0067] 还应当理解的是,用于任何特定患者的具体剂量以及治疗方案将取决于多种因素,包括采用的具体化合物的活性、年龄、体重、总体健康、性别、饮食、给予时间、排泄率、药物组合、治疗医生的判断以及要治疗的特定疾病的严重性。在该组合物中的本发明的化合物的量还将取决于在该组合物中的特定化合物。

[0068] 可以在本发明的组合物中使用的其他药学上可接受的载体、佐剂和运载体包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、自乳化药物递送系统 (SEDDS) 如d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸盐、在药物剂型中使用的表面活性剂如吐温或其他类似的聚合物递送基质、血清蛋白如人血清白蛋白、缓冲物质如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或者电解质(如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐)、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇以及羊毛脂。环糊精如 α -、 β -和 γ -环糊精,或化学修饰的衍生物(例如羟烷基环糊精),包括2-和3-羟丙基- β -环糊精,或其他增溶衍生物也可以有利地用于增强在此所述的化合物的递送。

[0069] 本发明的药物组合物优选地是通过口服给予或者通过注射进行给予的。本发明的药物组合物可以包含任何常规无毒的药学上可接受的载体、佐剂或者运载体。在一些情况中,可以用药学上可接受的酸、碱或缓冲液调节配制品的pH以增强配制的化合物或其递送形式的稳定性。

[0070] 药物组合物可以处于无菌可注射制剂的形式,例如,为无菌可注射水性或者油性悬浮液。此悬浮液可以根据本领域中已知的技术,使用适合的分散剂或者湿润剂(例如像, Tween 80)以及悬浮剂来配制。无菌可注射制剂也可以是在无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如作为1,3-丁二醇中的溶液。可以采用的可接受的运载体和溶剂是甘露醇、水、林格氏溶液(Ringer's solution)和等渗氯化钠溶液。此外,无菌非挥发油常规地用作溶剂或悬浮介质。为此目的,可以采用任何温和的非挥发油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。脂肪酸,如油酸及其甘油酯衍生物在注射剂的制备中是有用的,因为它们是天生的药学上可接受的油,如橄榄油或蓖麻油,尤其是处于它们的聚氧乙烯化形式。这些油溶液或悬浮液还可以包含长链醇稀释剂或分散剂,或者羧甲基纤维素或类似的在药学上可接受的剂型的配制品(如乳液和/或悬浮液)中常用的分散剂。在药学上可接受的固体、液体或其他剂型的制造中常用的其他常用的表面活性剂,如吐温或司盘(Spans)和/或其他类似的乳化剂或生物利用率增强剂也可以用于配制目的。

[0071] 当本发明的组合物包含具有在此描述的化学式的化合物与一种或者多种另外的治疗剂或者预防剂的组合时,该化合物以及该另外的药剂两者都应当在单一疗法方案中正常给予剂量的约1%至100%之间,并且更优选在约5%至95%之间的剂量水平。这种或这些另外的药剂可以与本发明的化合物分开给予,作为多剂量方案的一部分地给予。可替代地,这种或这些另外的药剂可以是单一剂型的一部分,可以在单一组合物中与本发明的化合物混合在一起。

[0072] 在此描述的化合物可以例如通过注射、静脉内、动脉内、眼内、玻璃体内、皮下、经口、经颊、经鼻、穿粘膜、局部、以眼用制剂或者通过吸入给予,使用的剂量范围是,每4至120个小时,从约0.5至约100mg/kg的体重,或可替代地以从约1mg至约1000mg/剂的范围的剂量,或者根据特定药物要求而定。在此的方法考虑给予有效量的本发明的化合物或其组合物,以达到所希望的或说明的效果。典型地,本发明的药物组合物将从每天约1次至约6次给予,或者可替代地,作为连续输注给予。此类给予可以用作慢性或急性疗法。可以与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将取决于治疗的主体以及具体给予方式而变化。典型的制剂将包含从约5%至约95%的活性化合物(w/w)。可替代地,制剂可以包含从约20%至约80%的活性化合物。

[0073] 可能需要低于或者高于上文中列举的那些的剂量。用于任何特定患者的具体剂量以及治疗方案将取决于多种因素,包括采用的具体化合物的活性,年龄,体重,总体健康状况,性别,饮食,给予时间,排泄率,药物组合,疾病、病症或者症状的严重性和诱因,患者对该疾病、病症或者症状的处置以及治疗医生的判断。

[0074] 在患者病症改善时,如果需要的话,可以给予本发明的化合物、组合物或组合的维持剂量。随后,当这些症状已经被减轻到希望水平时,可以随着症状的变化减少给予的剂量或频率,或两者至保持改善的病症的水平。然而,患者可能需要针对疾病症状的复发进行长期的间歇式治疗。

[0075] 化合物和药学上可接受的组合物的使用

[0076] 本发明的另一个实施例涉及治疗疾病或紊乱,例如减轻其严重性。可用本发明的化合物治疗的疾病或紊乱包括但不限于癌症、神经退行性疾病、炎性疾病或免疫系统疾病。下面详细阐述了这些疾病或紊乱的具体实例和其他用途(例如,伤口愈合)。

[0077] 在某些实施例中,本发明是一种在对其有需要的受试者中治疗PAK介导的紊乱、NAMPT介导的紊乱或由PAK和NAMPT两者介导的紊乱的方法,该方法包括向对其有需要的受试者给予治疗有效量的本发明的化合物或其药学可接受的盐、或包含本发明的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。PAK介导的、NAMPT-介导的或PAK和NAMPT两者介导的疾病/紊乱的具体实例包括下文所阐述的疾病/紊乱。

[0078] 在此描述的化合物和组合物有用于治疗对其有需要的受试者的癌症。因此,在某些实施例中,本发明提供了一种用于治疗癌症的方法,该方法包括将本发明的化合物或其药学上可接受的盐或组合物给予对其有需要的患者的步骤。还可以将在此描述的化合物和组合物给予培养中的细胞(例如,在体外或离体地),或者给予受试者(例如,在体内),从而治疗、预防和/或诊断多种紊乱,包括在下文描述的那些。

[0079] 可以在体外、在体内或在细胞系中测定在本发明中使用的作为抗癌剂的化合物的活性。用于测定在本发明中使用的作为抗癌剂的化合物的详细条件列于实例中。

[0080] 如在此所使用的,术语“治疗”(“treat”或“treatment”)被定义为单独地或者与第二化合物组合地将化合物施用或者给予受试者,例如,患者;或者将该化合物施用或者给予来自受试者(例如,患者)的离体组织或者细胞,例如细胞系,该受试者具有紊乱(例如,在此描述的紊乱)、紊乱的症状或者紊乱倾向的易患病体质,以治愈、痊愈、减轻、缓解、改变、补救、改善、改良或影响该紊乱、该紊乱的一种或者多种症状或者紊乱倾向的易患病体质(例如,预防该紊乱的至少一种症状或者延迟该紊乱的至少一种症状的发病)。在伤口愈合的情

况下,治疗有效量是促进伤口愈合的量。

[0081] 如在此所使用的,“促进伤口愈合”意指治疗具有伤口的受试者并且部分或完全地实现伤口愈合。促进伤口愈合可以意指例如以下一项或多项:促进表皮闭合;促进真皮迁移;促进真皮中的表皮闭合;减少伤口愈合并发症,例如表皮增生和粘连;减少伤口开裂;以及促进正确结痂。

[0082] 如在此所使用的,治疗紊乱的化合物有效量,或者“治疗有效量”是指当对受试者或细胞单或多剂量给予时,有效治愈、减轻、缓解或者改良紊乱的一种或多种症状的该化合物的量。在伤口愈合的情况下,治疗有效量是促进伤口愈合的量。

[0083] 如在此所使用的,预防紊乱的化合物有效量,或者该化合物的“预防有效量”是指当对受试者单或多剂量给予时,有效预防或者延迟紊乱的发病或复发,或者该紊乱的一种或多种症状的量。

[0084] 如在此所使用的,术语“受试者”旨在包括人类和非人类动物。示例性人类受试者包括患有紊乱(例如,在此描述的紊乱)的人类患者或者正常受试者。本发明的术语“非人类动物”包括所有脊椎动物,例如,非哺乳动物(如鸡、两栖动物、爬行动物)以及哺乳动物,如非人类灵长类、家养的和/或农业上有用动物,例如,绵羊、奶牛、猪等,以及伴侣动物(狗、猫、马等)。

[0085] 例如,在此提供了治疗哺乳动物(包括人类和非人类)的不同癌症的方法,这些方法包括将本发明的化合物或其药学上可接受的盐给予对其有需要的患者。此类癌症包括恶性血液病(白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、骨髓增生异常综合征和骨髓增生综合征)以及实体瘤(癌如口腔癌、胆囊癌、前列腺癌、乳腺癌、肺癌、结肠癌、胰腺癌、肾癌、卵巢癌,以及软组织和骨肉瘤和间质瘤)。乳腺癌(BC)可以包括基底样乳腺癌(BLBC)、三阴性乳腺癌(TNBC)以及是BLBC又是TNBC的乳腺癌。另外,乳腺癌可以包括侵入性的或非侵入性的导管癌或小叶癌,乳腺的管状癌、髓质癌、粘液癌、乳头状癌、筛状癌,男性乳腺癌,复发性或转移性乳腺癌,乳腺叶状瘤以及乳头佩吉特病(Paget's disease)。在一些实施例中,本发明提供了一种治疗淋巴瘤,确切地说套细胞淋巴瘤的方法。

[0086] 在一些实施例中,本发明提供了一种治疗患者的炎症性紊乱的方法,该方法包括将本发明的化合物或其药学上可接受的盐给予该患者。通过本发明的化合物可治疗的炎症性紊乱包括但不限于多发性硬化症、类风湿性关节炎、退行性关节病、系统性红斑狼疮、系统性硬化病、血管炎综合征(小血管、中血管和大血管)、动脉粥样硬化、炎症性肠病、肠道易激综合征、克罗恩病、粘液性结肠炎、溃疡性结肠炎、胃炎、败血症、银屑病和其他皮肤炎症性紊乱(如湿疹、特应性皮炎、接触性皮炎、荨麻疹、硬皮病和具有急性炎症性组分的皮肤病、天疱疮、类天疱疮、变应性皮炎)以及荨麻疹综合征。

[0087] 通过本发明的化合物可治疗的病毒性疾病包括但不限于急性发热性咽炎、咽结膜热、流行性角膜结膜炎、幼儿肠胃炎、柯萨奇病毒感染、传染性单核细胞增多、伯基特淋巴瘤、急性肝炎、慢性肝炎、肝硬化、肝细胞癌、原发性HSV-1感染(primary HSV-1 infection)(例如,儿童龈口炎、成人扁桃腺炎和咽炎、角膜结膜炎)、潜伏性HSV-1感染(latent HSV-1 infection)(例如,唇疱疹以及感冒疮)、原发性HSV-2感染、潜伏性HSV-2感染、无菌性脑膜炎、传染性单核细胞增多、巨细胞包涵体病、卡波西氏肉瘤、多中心卡斯特莱曼病(multicentric Castleman disease)、原发性渗出性淋巴瘤、AIDS、流感、雷氏综合征(Reye

syndrome)、麻疹、感染后脑脊髓炎、腮腺炎、增生性上皮病变(例如,常见的、平坦的、跖和肛门生殖器疣,喉乳头状瘤,疣状表皮发育不良)、宫颈癌、鳞状细胞癌、义膜性喉炎、肺炎、细支气管炎、普通感冒、脊髓灰质炎、狂犬病、流感样综合征、严重的细支气管炎与肺炎、德国麻疹、先天性风疹、水痘以及带状疱疹。通过本发明的化合物可治疗的病毒性疾病还包括慢性病毒感染,包括乙型肝炎和丙型肝炎。

[0088] 示例性眼科紊乱包括但不限于黄斑水肿(糖尿病的和非糖尿病的黄斑水肿)、与年龄有关的黄斑湿性和干性变性、年龄性盘状黄斑变性、囊样黄斑水肿、眼睑水肿、视网膜水肿、糖尿病性视网膜病变、脉络膜视网膜病变、新生血管性黄斑病变、新生血管性青光眼、葡萄膜炎、虹膜炎、视网膜脉管炎、眼内炎、全眼球炎、转移性眼炎、脉络膜炎、视网膜色素上皮炎、结膜炎、睫状体炎、巩膜炎、巩膜外层炎、视神经炎、球后视神经炎、角膜炎、睑炎、渗出性视网膜脱离、角膜溃疡、结膜溃疡、慢性钱币状角膜炎、与组织缺氧或局部缺血相关的眼科疾病、早产儿视网膜病变、糖尿病增生性视网膜病变、息肉状脉络膜血管病变、视网膜血管瘤样增生、视网膜动脉闭塞、视网膜静脉闭塞、科茨氏病(Coats' disease)、家族性渗出性玻璃体视网膜病变、无脉病(高安氏病(Takayasu's disease))、视网膜静脉周围炎、抗磷脂抗体综合征、白血病性视网膜病变、血液高粘滞综合征、巨球蛋白血症、干扰素相关的视网膜病变、高血压性视网膜病变、放射性视网膜病变、角膜上皮干细胞缺乏或白内障。

[0089] 通过具有化学式I的化合物可治疗的神经退行性疾病包括但不限于帕金森氏病、阿尔茨海默病和亨廷顿氏病以及肌萎缩性侧索硬化症(ALS/卢·格里克(Lou Gehrig)病)。

[0090] 在此描述的化合物和组合物还可以用于治疗异常组织生长和纤维化的紊乱,包括膨胀性心肌症、肥厚性心肌病、限制性心肌病、肺纤维化、肝纤维化、肾小球肾炎、多囊肾紊乱(PKD)以及其他肾病。

[0091] 在此描述的化合物和组合物还可以用于治疗与食物摄取有关的紊乱,如肥胖和饮食过多。

[0092] 在另一个实施例中,在此描述的化合物或组合物可以用于治疗或者预防过敏以及呼吸紊乱,包括哮喘、支气管炎、肺纤维化、过敏性鼻炎、氧中毒、肺气肿、慢性支气管炎、急性呼吸窘迫综合征以及任何慢性阻塞性肺病(COPD)。

[0093] 通过在此描述的化合物和组合物可治疗的其他紊乱包括肌肉萎缩、关节炎(例如骨关节炎和类风湿性关节炎)、强直性脊柱炎、外伤性脑损伤、脊髓损伤、败血症、风湿性疾病、癌性动脉粥样硬化、1型糖尿病、2型糖尿病、钩端螺旋体肾病、青光眼、视网膜疾病、老化、头痛、疼痛、复杂区域疼痛综合征、心脏肥大、肌肉耗损、分解代谢紊乱、肥胖、胎儿生长迟缓、血胆固醇过多、心脏病、慢性心力衰竭、局部缺血/再灌注、中风、脑动脉瘤、心绞痛、肺病、囊性纤维化、酸源性肺损伤、肺动脉高压、哮喘、慢性阻塞性肺病、干燥综合征、透明膜病、肾病、肾小球疾病、酒精性肝病、肠疾病、腹膜性子宫内膜异位、皮肤病、鼻窦、间皮瘤、无汗型外胚层性发育异常-ID、贝切特氏病(behcet's disease)、色素失调症、结核病、哮喘、克罗恩病、结肠炎、眼部过敏、阑尾炎、佩吉特病、胰腺炎、齿根骨膜炎、子宫内膜异位、炎症性肠病、炎症性肺病、硅源性疾病、睡眠呼吸暂停、AIDS、HIV-1、自身免疫性疾病、抗磷脂综合征、狼疮、狼疮肾炎、家族性地中海热、遗传性周期性发热综合征、心理社会应激性疾病、神经病理学疾病、家族性淀粉样多神经病、炎症性神经病、帕金森氏病、多发性硬化症、阿尔茨海默病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、亨廷顿氏病、白内障或听力损失。

[0094] 通过在此描述的化合物和组合物可治疗的另外的其他紊乱包括头部伤害、葡萄膜炎、炎性疼痛、过敏原诱发哮喘、非过敏原诱发哮喘、肾小球肾炎、溃疡性结肠炎、坏死性结肠炎、具有反覆性发烧的高免疫球蛋白血症D (HIDS)、TNF受体相关周期性综合征 (TRAPS)、隐热蛋白-相关周期综合征、穆-韦综合征 (荨麻疹耳聋淀粉样变性)、家族性冷性荨麻疹、新生儿多系统炎症性疾病 (NOMID)、周期性发热、口疮性口炎、咽炎和腺炎 (PFAPA综合征)、布劳综合征、化脓性无菌性关节炎、坏疽性脓皮病、痤疮 (PAPA)、白细胞介素-1受体拮抗因子缺乏 (DIRA)、蛛网膜下腔出血、多囊肾病、移植、器官移植、组织移植、骨髓增生异常综合征、刺激物诱发炎症、植物刺激物诱发炎症、野葛/漆酚原油诱发炎症、化学刺激物诱发炎症、蜂蜇伤诱发炎症、昆虫叮咬诱发炎症、日晒病、烧伤、皮炎、内毒素血症、肺损伤、急性呼吸窘迫综合征、酒精性肝炎或由寄生虫感染引起的肾损伤。

[0095] 在此所述的化合物和组合物还可用于治疗可卡因成瘾。

[0096] 通过在此描述的化合物和组合物可治疗的又另一种紊乱是精神分裂症。

[0097] 在另外的方面中,本发明提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐用于制造治疗癌症的药剂的用途。在一些实施例中,本发明提供了本发明的化合物在制造如下药剂中的用途,该药剂用于治疗癌症和/或肿瘤性紊乱、血管生成、自身免疫性紊乱、炎症性紊乱和/或疾病、表观遗传、激素紊乱和/或疾病、病毒性疾病、神经退行性紊乱和/或疾病、伤口以及眼科紊乱中的任何一种。

[0098] 肿瘤性紊乱

[0099] 在此描述的化合物或组合物可以用以治疗肿瘤性紊乱。“肿瘤性紊乱”是如下疾病或者紊乱,其特征是具有自主生长或者复制能力的细胞,例如,异常状态或者特征为增殖性细胞生长的病症。示例性肿瘤性紊乱包括:癌,肉瘤,转移性紊乱,例如,起于前列腺、脑、骨头、结肠、肺、乳腺、卵巢以及肝脏起源的肿瘤,造血肿瘤性紊乱,例如,白血病,淋巴瘤,骨髓瘤以及其他的恶性浆细胞紊乱和转移性肿瘤。常见癌症包括:乳腺癌、前列腺癌、结肠癌、肺癌、肝癌以及胰腺癌。使用该化合物的治疗可以处于有效量,从而改善肿瘤性紊乱的至少一种症状,例如,减少细胞增殖、降低肿瘤质量等。

[0100] 这些披露的方法在癌症(包括例如实体瘤、软组织瘤及其转移)连同在家族性癌症综合征(如李-佛美尼综合征、家族性乳腺癌与卵巢癌 (BRCA1或BRCA2突变)综合征)等的预防和治疗中是有用的。这些披露的方法在治疗非实体瘤中也是有用的。示例性实体瘤包括不同器官系统的恶性肿瘤(例如,肉瘤、腺癌以及癌),如肺、乳腺、淋巴、胃肠道(例如,结肠)以及泌尿生殖器道(例如,肾脏、泌尿道上皮或者睾丸肿瘤)、咽、前列腺以及卵巢的那些。示例性腺癌包括结肠直肠癌、肾细胞癌、肝癌、非小细胞肺癌以及小肠癌。

[0101] 由美国国家癌症研究所 (National Cancer Institute) 描述的示例性癌症包括:急性成淋巴细胞性白血病,成人;急性成淋巴细胞性白血病,儿童;急性髓性白血病,成人;肾上腺皮质癌;肾上腺皮质癌,儿童;AIDS相关的淋巴瘤;AIDS相关的恶性肿瘤;肛门癌;儿童小脑星形细胞瘤;儿童大脑星形细胞瘤;胆管癌,肝外的;膀胱癌;膀胱癌,儿童;骨癌,骨肉瘤/恶性纤维组织细胞瘤;脑干神经胶质瘤,儿童;脑肿瘤,成人;脑肿瘤,脑干神经胶质瘤,儿童;脑肿瘤,小脑星形细胞瘤,儿童;脑肿瘤,大脑星形细胞瘤/恶性胶质瘤,儿童;脑肿瘤,室管膜瘤,儿童;脑肿瘤,成神经管细胞瘤,儿童;脑肿瘤,幕上原始神经外胚层肿瘤,儿童;脑肿瘤,视神经通路和下丘脑胶质瘤,儿童;脑肿瘤,儿童(其他);乳腺癌;乳腺癌和妊

娠;乳腺癌,儿童;乳腺癌,男性;支气管腺瘤/类癌瘤,儿童;类癌肿瘤,儿童;类癌肿瘤,胃肠的;癌,肾上腺皮质的;癌,胰岛细胞;原发灶不明癌;中枢神经系统淋巴瘤,原发性;小脑星形细胞瘤,儿童;大脑星形细胞瘤/恶性胶质瘤,儿童;宫颈癌;儿童癌症;慢性淋巴细胞性白血病;慢性粒细胞性白血病;慢性骨髓增生紊乱;腱鞘透明细胞肉瘤;结肠癌;结肠直肠癌,儿童;皮肤T细胞淋巴瘤;子宫内膜癌;室管膜瘤,儿童;上皮癌,卵巢;食管癌;食管癌,儿童;尤因氏家族肿瘤;颅外生殖细胞瘤,儿童;性腺外生殖细胞瘤;肝外胆道癌;眼癌,眼内黑色素瘤;眼癌,成视网膜细胞瘤;胆囊癌;胃 (Gastric,Stomach) 癌;胃 (Gastric,Stomach) 癌,儿童;胃肠类癌肿瘤;生殖细胞瘤,颅外的,儿童;生殖细胞瘤,性腺外的;生殖细胞瘤,卵巢的;妊娠性滋养细胞肿瘤;神经胶质瘤,儿童脑干;神经胶质瘤,儿童视神经通路和下丘脑;毛细胞白血病;头颈癌;肝细胞(肝)癌,成人(原发性);肝细胞(肝)癌,儿童(原发性);何杰金氏淋巴瘤,成人;何杰金氏淋巴瘤,儿童;妊娠期间的何杰金氏淋巴瘤;下咽癌;下丘脑和视神经通路神经胶质瘤,儿童;眼内黑色素瘤;胰岛细胞癌(内分泌腺);卡波西氏肉瘤;肾癌;喉癌;喉癌,儿童;白血病,急性成淋巴细胞性的,成人;白血病,急性成淋巴细胞性的,儿童;白血病,急性髓性的,成人;白血病,急性髓性的,儿童;白血病,慢性淋巴细胞性的;白血病,慢性粒细胞性的;白血病,毛细胞;唇及口腔癌;肝癌,成人(原发性);肝癌,儿童(原发性);肺癌,非小细胞;肺癌,小细胞;成淋巴细胞性白血病,成人急性;成淋巴细胞性白血病,儿童急性;淋巴细胞性白血病,慢性;淋巴瘤,AIDS相关的;淋巴瘤,中枢神经系统(原发性);淋巴瘤,皮肤T细胞;淋巴瘤,何杰金氏,成人;淋巴瘤,何杰金氏,儿童;淋巴瘤,妊娠期间的何杰金氏;淋巴瘤,非何杰金氏,成人;淋巴瘤,非何杰金氏,儿童;淋巴瘤,妊娠期间的非何杰金氏;淋巴瘤,原发性中枢神经系统;巨球蛋白血症,沃尔德斯特罗姆氏(Waldenstrom's);男性乳腺癌;恶性间皮瘤,成人;恶性间皮瘤,儿童;恶性胸腺瘤;套细胞淋巴瘤;成神经管细胞瘤,儿童;黑色素瘤;黑色素瘤,眼内的;默克尔细胞癌;间皮瘤,恶性的;隐匿原发性转移性鳞状颈癌;多发性内分泌腺瘤综合征,儿童;多发性骨髓瘤/浆细胞赘生物;蕈样霉菌病;骨髓增生异常综合征;粒细胞性白血病,慢性;髓性白血病,儿童急性;骨髓瘤,多发性;骨髓增生紊乱,慢性;鼻腔和副鼻窦癌;鼻咽癌;鼻咽癌,儿童;成神经细胞瘤;非何杰金氏淋巴瘤,成人;非何杰金氏淋巴瘤,儿童;妊娠期间的非何杰金氏淋巴瘤;非小细胞肺癌;口腔癌,儿童;口腔和唇癌;口咽癌;骨肉瘤/骨恶性纤维组织细胞瘤;卵巢癌,儿童;卵巢上皮癌;卵巢的生殖细胞瘤;卵巢低度恶性潜能的肿瘤;胰腺癌;胰腺癌,儿童;胰腺癌,胰岛细胞;副鼻窦和鼻腔癌;甲状旁腺癌;阴茎癌;嗜铬细胞瘤;松果体和幕上原始神经外胚层肿瘤,儿童;垂体瘤;浆细胞赘生物/多发性骨髓瘤;胸膜肺胚细胞瘤;妊娠及乳腺癌;妊娠及何杰金氏淋巴瘤;妊娠及非何杰金氏淋巴瘤;原发性中枢神经系统淋巴瘤;原发性肝癌,成人;原发性肝癌,儿童;前列腺癌;直肠癌;肾细胞(肾)癌;肾细胞癌,儿童;肾盂和输尿管,过渡细胞癌;成视网膜细胞瘤;横纹肌肉瘤,儿童;唾液腺癌;唾液腺癌,儿童;肉瘤,尤因氏家族肿瘤;肉瘤,卡波西氏;肉瘤(骨肉瘤)/骨恶性纤维组织细胞瘤;肉瘤,横纹肌肉瘤,儿童;肉瘤,软组织,成人;肉瘤,软组织,儿童;塞扎里(Sezary)综合征;皮肤癌;皮肤癌,儿童;皮肤癌(黑色素瘤);皮肤癌,默克尔细胞;小细胞肺癌;小肠癌;软组织肉瘤,成人;软组织肉瘤,儿童;隐匿原发性鳞状颈癌,转移性;胃 (Stomach,Gastric) 癌;胃 (Stomach,Gastric) 癌,儿童;幕上原始神经外胚层肿瘤,儿童;T细胞淋巴瘤,皮肤的;睾丸癌;胸腺瘤,儿童;胸腺瘤,恶性的;甲状腺癌;甲状腺癌,儿童;肾盂和输尿管过渡细胞癌;滋养细胞肿瘤,妊娠性的;原发灶

不明癌,儿童;罕见儿童癌症;输尿管和肾盂,过渡细胞癌;尿道癌;子宫肉瘤;阴道癌;视神经通路和下丘脑胶质瘤,儿童;外阴癌;瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(Waldenstrom's Macroglobulinemia);以及维尔姆斯瘤。另外的示例性癌症包括弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤(MCL)以及浆液性和子宫内膜样癌。又另外的示例性癌症是腺泡状软组织肉瘤。

[0102] 另外的示例性癌症包括弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)和套细胞淋巴瘤(MCL)。又另外的示例性癌症包括宫颈癌、B细胞ALL、T细胞ALL、B细胞或T细胞淋巴瘤、肥大细胞癌症、成胶质细胞瘤、成神经细胞瘤、滤泡性淋巴瘤以及里克特氏综合征(Richter's syndrome)。又另外的示例性癌症包括神经胶质瘤。

[0103] 根据在此描述的方法还可以治疗或预防上述癌症的转移。

[0104] 联合疗法

[0105] 在一些实施例中,在此描述的化合物与另外的“第二”治疗剂或治疗一起给予。可以从典型地在治疗指定疾病或病症的单一疗法中使用的任何药剂中进行第二治疗剂的选择。如在此所使用的,术语“一起给予”以及相关的术语是指依照本发明的治疗剂的的同时的或者顺序的给予。例如,可以将本发明的化合物与另一种治疗剂同时地或者以分开的单位剂型顺序地或者以单一的单位剂型一起地进行给予。因此,本发明提供了如下单一的单位剂型,该剂型包含具有在此描述的任一化学式的化合物、另外的治疗剂以及药学上可接受的载体、佐剂或者运载体。

[0106] 在本发明的一个实施例中,当将第二治疗剂给予受试者时,本发明的化合物的有效量小于当不给予该第二治疗剂时其应有的有效量。在另一个实施例中,该第二治疗剂的有效量小于当不给予本发明的化合物时其应有的有效量。以此方式,可以将与任一药剂的高剂量相关的所不希望的副作用最小化。其他潜在的优点(包括但不限于改进的给药方案和/或降低的药物成本)对于本领域普通技术人员应是显而易见的。另外的药剂可以与本发明的化合物分开给予,作为多剂量方案的一部分地给予。可替代地,这些药剂可以是单一剂型的一部分,可以在单一组合中与本发明的化合物混合在一起。

[0107] 癌症联合疗法

[0108] 在一些实施例中,在此描述的化合物与另外的癌症治疗一起给予。示例性癌症治疗包括例如化学疗法,靶向疗法(例如抗体疗法),激酶抑制剂,免疫疗法,和激素疗法,以及抗血管形成疗法。在下面提供这些治疗中每种 of 的实例。

[0109] 如在此所使用的,术语“联合”、“联合的”以及相关的术语是指依照本发明的治疗剂的的同时的或者顺序的给予。例如,可以将本发明的化合物与另一种治疗剂同时地或者以分开的单位剂型顺序地或者以单一的单位剂型一起地进行给予。因此,本发明提供了如下单一的单位剂型,该剂型包含本发明的化合物、另外的治疗剂以及药学上可接受的载体、佐剂或者运载体。

[0110] 本发明的化合物以及另外的治疗剂两者(在包含如在上文中描述的另外的治疗剂的那些组合中)可以与载体材料组合以产生单一剂型的量将取决于治疗的主体以及具体给予方式而变化。优选地,应当这样配制本发明的组合,使得可以按在0.01-100mg/kg体重/天之间的本发明的化合物的剂量给予。

[0111] 化学疗法

[0112] 在一些实施例中,将在此描述的化合物与化学疗法一起进行给予。化学疗法是用药物治疗癌症,这些药物可以破坏癌细胞。“化学疗法”通常是指总体上影响迅速分裂的细胞的细胞毒性药物,与靶向疗法形成对比。化疗药物以不同的可能方式干扰细胞分裂,例如干扰DNA的复制或新形成的染色体的分离。虽然某种程度的特异性可以来自许多癌细胞没有正常细胞通常具有的修复DNA损伤的能力,但是化学疗法的大多数形式都靶向所有迅速分裂的细胞并且不特异性针对癌细胞。

[0113] 用于癌症疗法中的化疗剂的实例包括例如抗代谢物(例如,叶酸、嘌呤和嘧啶衍生物)以及烷化剂(例如,氮芥、亚硝基脲、铂、磺酸烷基酯、肼、三氮烯、氮丙啶、纺锤体毒剂、细胞毒性剂、拓扑异构酶抑制剂等)。示例性药剂包括阿柔比星、放线菌素、阿利维甲酸、六甲蜜胺、氨基蝶呤、氨基乙酰丙酸、氨柔比星、安吡啶、阿那格雷、三氧化二砷、天冬酰胺酶、阿曲生坦、贝洛替康、蓓萨罗丁、苯达莫司汀、博来霉素、硼替佐米、白消安、喜树碱、卡培他滨、卡铂、卡波醌、卡莫氟、卡莫司汀、塞来昔布、苯丁酸氮芥、氮芥、顺铂、克拉屈滨、氯法拉滨、克立他酶、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、更生霉素、道诺霉素、地西他滨、秋水仙胺、多烯紫杉醇、阿霉素、乙丙昔罗、伊利司莫、依沙芦星、依诺他滨、表柔比星、雌莫司汀、依托格鲁、依托泊苷、氟尿苷、氟达拉滨、氟尿嘧啶(5FU)、福莫司汀、吉西他滨、格立得(Gliadel)植入剂、羟基脲(Hydroxycarbamide)、羟基脲(Hydroxyurea)、伊达比星、异环磷酰胺、伊立替康、伊洛福芬、伊沙匹隆、拉洛他赛、亚叶酸、阿霉素脂质体、道诺霉素脂质体、氯尼达明、洛莫司汀、硫蒽酮、甘露舒凡、马索罗酚、美法仑、巯基嘌呤、美司钠、甲氨蝶呤、氨基酮戊酸甲酯、二溴甘露醇、米托胍脲、米托坦、丝裂霉素、米托蒽醌、奈达铂、尼莫司汀、奥利默森、奥马西他辛、奥他赛、奥沙利铂、紫杉醇、培门冬酶、培美曲塞、喷司他丁、吡柔比星、匹杉琼、普卡霉素、吡吩姆钠、泼尼莫司汀、丙卡巴肼、雷替曲塞、雷莫司汀、鲁比替康、沙帕他滨、司莫司汀、塞西马集、赛特铂、链佐星、他拉泊芬、替加氟-尿嘧啶、替莫泊芬、替莫唑胺、替尼泊苷、替司他赛、鞣内酯、四硝酸酯、塞替派、噻唑呋林、硫鸟嘌呤、替吡法呢、拓扑替康、曲贝替定、三亚胺醌、曲他胺、三合铂(Triplatin)、维甲酸、曲奥舒凡、曲磷胺、乌拉莫司汀、戊柔比星、维替泊芬、长春花碱、长春新碱、长春地辛、长春氟宁、长春瑞滨、伏立诺他、佐柔比星以及在此描述的其他细胞生长抑制剂或细胞毒性剂。

[0114] 由于一些药物一起使用的作用大于单独使用,因此经常同时给出两种或者更多种药物。经常地,将两种或者更多种化学治疗剂用作联合化学疗法。在一些实施例中,这些化学治疗剂(包括联合化学疗法)可以与在此描述的化合物组合使用。

[0115] 靶向疗法

[0116] 靶向疗法包括使用对于癌细胞的下调蛋白特异性的药剂。小分子靶向疗法药物通常是在癌细胞之内的突变的、过表达的或者另外的关键性蛋白的酶结构域的抑制剂。突出的实例是酪氨酸激酶抑制剂,如阿西替尼、博舒替尼、西地尼布、达沙替尼、厄洛替尼(erlotinib)、伊马替尼、吉非替尼、拉帕替尼、来他替尼、尼洛替尼、司马沙尼、索拉非尼、舒尼替尼及凡德他尼,以及周期蛋白依赖性激酶抑制剂,如阿伏西地(alvociclib)和塞立西布(seliciclib)。单克隆抗体疗法是另外一种策略,其中,该治疗剂是抗体,该抗体特异性地结合至在癌细胞表面上的蛋白。实例包括典型地用于乳腺癌的抗HER2/neu抗体曲妥珠单抗(Herceptin®)以及典型地用于多种B细胞恶性肿瘤的抗CD20抗体利妥昔单抗和托西莫单抗。其他示例性抗体包括西妥昔单抗、帕尼单抗、曲妥珠单抗、阿仑单抗、贝伐单抗、依决洛

单抗以及吉妥珠单抗。示例性融合蛋白包括阿柏西普和地尼白介素 (denileukin diftitox)。在一些实施例中,靶向疗法可以与在此描述的化合物组合使用,例如,Gleevec (Vignari和Wang,2001)。

[0117] 靶向疗法还可以涉及作为“导归器 (homing device)”的小肽,该小肽可以结合至细胞表面受体或者影响肿瘤周围的细胞外基质。如果核素在细胞附近衰变,那么附接到这些肽(例如,RGD)上的放射性核素最终杀死癌细胞。此类疗法的一个实例包括BEXXAR®。

[0118] 血管生成

[0119] 在此描述的化合物和方法可以用以治疗或者预防与血管生成相关的疾病或者紊乱。与血管生成相关的疾病包括癌症、心血管疾病以及黄斑变性。

[0120] 血管生成是生理学过程,涉及新血管从已有血管中的生长。血管生成是在生长和发育,连同在创伤愈合以及在肉芽组织中的正常的且至关重要的过程。然而,它也是肿瘤从休眠状态转变为恶性状态的基本步骤。血管生成可以是用于对抗疾病的目标,这些疾病的特征为很少的血管化作用或者异常的血管系统。

[0121] 可以抑制或者诱导在体内的新血管建立的特异性化合物的施用可以帮助对抗此类疾病。在不应当存在的部位存在的血管可以影响组织的力学特性,增加衰竭的可能性。在修复或者另外的代谢活跃组织中的血管的缺乏能抑制修复或者其他的基本功能。若干疾病,如缺血性慢性创伤是衰竭或者血管生成不足的结果,并且能通过局部血管扩张进行治疗,由此给该部位带来新的营养素,从而促进修复。其他疾病(如年龄相关的黄斑变性)可以通过局部血管扩张引起,从而干扰正常的生理学过程。

[0122] 血管内皮生长因子(VEGF)已经被证明是血管生成从而在给定的血管网中增加毛细血管数目的主要贡献者。VEGF上调是对运动的生理应答的主要部分,并且它在血管生成中的作用被怀疑是在血管损伤中的可能的治疗。体外研究清楚地证明,VEGF是血管生成的有效刺激物,因为在此生长因子的存在下,盘状内皮细胞将会增殖并迁移,最终形成类似毛细血管的管状结构。

[0123] 肿瘤通过分泌不同的生长因子(例如,VEGF)诱导血管生长(血管生成)。生长因子(如bFGF和VEGF)可以诱导毛细血管生长进入肿瘤中,一些研究者猜测,这供应所需要的营养素,从而允许肿瘤扩张。

[0124] 血管生成代表用于心血管疾病治疗的极好治疗目标。这是基于自然方式的有效的生理学过程,以这样的方式,我们的身体响应于供给到至关重要的器官血液的减少,换句话说,生成新的并行管从而克服缺血性损伤。

[0125] 除刺激血管生成外,VEGF的过表达在血管中引起渗透性增强。在湿性黄斑变性中,VEGF引起毛细血管增生进入视网膜中。由于血管生成的增加还引起浮肿,血液以及其他视网膜流体渗漏进入视网膜,从而引起失明。

[0126] 抗血管生成疗法可以包括靶向血管内皮生长因子(VEGF)的激酶抑制剂如舒尼替尼、索拉非尼,或者针对VEGF或VEGF受体的单克隆抗体或受体“诱饵”包括贝伐单抗或VEGF-Trap,或者沙利度胺或其类似物(来那度胺、珀玛力度胺(pomalidomide)),或者靶向非VEGF血管生成靶标的药剂如成纤维细胞生长因子(FGF)、血管生成素,或者血管抑素或内皮抑素。

[0127] 表观遗传学

[0128] 在此描述的化合物和方法可以用以治疗或者预防与表观遗传学相关的疾病或者紊乱。表观遗传学是由除基础DNA序列的改变外的机制引起的表型或基因表达的遗传改变的研究。在真核生物中的表观遗传变化的一个实例是细胞分化的过程。在形态建成过程中,干细胞成为胚的不同细胞系,并进而成为完全分化的细胞。换言之,单一的受精卵细胞变为许多种细胞类型,包括神经元、肌细胞、上皮细胞、血管等,正如它继续分裂的那些。它通过激活一些基因同时抑制另一些基因来这样做。

[0129] 当细胞分裂时,表观遗传变化被保持。大多数的表观遗传变化仅发生在个体生物体的生命周期过程中,但是,如果已经引起在精子或卵细胞中的导致受精的DNA突变,那么一些表观遗传变化将会由一代遗传到下一代。具体的表观遗传过程包括副突变、加书签(bookmarking)、加印迹、基因沉默、X染色体失活、位置效应、重编程、反式效应(transvection)、母体效应、致癌作用的过程、致畸因子的多种效应、组蛋白修饰和异染色质的调节以及影响孤雌生殖和克隆的技术限制。

[0130] 与表观遗传学相关的示例性疾病包括ATR-综合征、脆性X染色体综合征、ICF综合征、天使人综合征(Angelman's syndrome)、普瑞德-威利氏综合征(Prader-Willis syndrome)、BWS、雷特(Rett)综合征、 α -地中海贫血、癌症、白血病、鲁宾斯坦-泰比(Rubinstein-Taybi)综合征和科芬-劳里(Coffin-Lowry)综合征。

[0131] 第一个与表观遗传学相关的人类疾病是癌症。研究者发现来自患有结肠直肠癌的患者的病变组织具有比来自相同患者的正常组织更少的DNA甲基化。由于甲基化的基因被典型地关闭,DNA甲基化的缺失可以通过改变染色质的排列而导致异常高的基因激活。另一方面,过多的甲基化会取消保护性的肿瘤抑制基因的工作。

[0132] DNA甲基化发生在CpG位点,并且在哺乳动物中,大部分CpG胞嘧啶被甲基化。然而,在启动子附近区域存在DNA区段,这些区段在正常细胞中具有集中度更高的、未甲基化的CpG位点(称为CpG岛)。这些CpG岛在癌细胞中变为极度甲基化,由此导致不应当沉默的基因的关闭。这种异常是在肿瘤中发生的表观遗传变化的标志并且在癌症发育早期发生。CpG岛的超甲基化可以通过关闭肿瘤抑制基因而引起肿瘤。事实上,这些类型的改变在人类癌症中比DNA序列突变更普遍。

[0133] 此外,尽管表观遗传变化不会改变DNA序列,但它们能导致突变。这些导致癌症的家族性的或者遗传性的形式的基因的大约一半通过甲基化被关闭。这些基因的大多数正常地抑制肿瘤形成并且帮助修复DNA,包括O6-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(MGMT)、MLH1周期蛋白依赖性激酶抑制剂2B(CDKN2B)以及RASSF1A。例如,MGMT启动子的超甲基化导致G-到A-突变数目的增加。

[0134] 超甲基化还可导致微卫星的不稳定,微卫星是重复的DNA序列。微卫星在正常个体中普遍存在,并且它们通常由重复的二核苷酸CA组成。DNA修复基因MLH1的启动子过度甲基化能使微卫星不稳定并且将其延长或者缩短。微卫星的不稳定性与许多癌症有关,包括结肠直肠癌、子宫内膜癌、卵巢癌以及胃癌。

[0135] 脆性X染色体综合征是最常遗传的智力障碍,尤其是在男性中。两种性别都会受到这种病症的影响,但是由于男性仅有一条X染色体,一条脆性的X对他们的影响将更严重。确实,脆性X染色体综合征发生率大致在男性中1/4000,且在女性中1/8000。患有这种综合征的人具有严重的智力障碍,延迟的言语发育,以及“类自闭症”行为。

[0136] 脆性X染色体综合征从包含基因异常的X染色体部分在显微镜下看起来的样子得名;它通常呈现出似乎由一根线悬挂着并且易于破碎。该综合征是由在FMR1 (脆性X智力低下1) 基因中的异常导致的。未患脆性X染色体综合征的人在他们的FMR1基因中具有6至50个三核苷酸CGG的重复。然而,具有超过200个重复的个体具有完全突变,并且他们通常表现出该综合征的症状。过多的CGG导致在FMR1基因启动子区的CpG岛变为甲基化的;而正常情况下,它们是非甲基化的。这种甲基化关闭该基因,使该FMR1基因停止产生称作脆性X智力低下蛋白的重要的蛋白。这种特异性蛋白的缺失导致了脆性X染色体综合征。虽然已经给予脆性X导致的CGG扩增突变很多的关注,与FMR1甲基化相关的表观遗传变化是该综合征的真正的原因。

[0137] 脆性X染色体综合征不是唯一的与涉及表观遗传变化的智力低下相关的紊乱。其他此类病症包括鲁泰二氏 (Rubenstein-Taybi)、科芬-劳里、普瑞德-威利、天使人、贝威二氏 (Beckwith-Wiedemann)、ATR-X以及雷特综合征。

[0138] 表观遗传学疗法包括控制表观修饰的酶,特别是DNA甲基转移酶以及组蛋白脱乙酰基酶的抑制剂,它们对于一些恶性肿瘤表现出良好的抗肿瘤发生效果,连同反义寡核苷酸以及siRNA。

[0139] 免疫疗法

[0140] 在一些实施例中,将在此描述的化合物与免疫疗法一起进行给予。肿瘤免疫疗法是指被设计成诱导患者自身免疫系统对抗肿瘤的一组不同的治疗策略。用于产生免疫应答对抗肿瘤的现代的方法包括用于浅表性膀胱癌的血管内BCG免疫疗法、前列腺癌疫苗普罗文奇 (Provenge)、以及使用干扰素和其他细胞因子在肾细胞癌和黑色素瘤患者体内诱导免疫应答。

[0141] 同种异体造血干细胞移植可以视为免疫疗法的一种形式,因为供体的免疫细胞通常将以移植抗肿瘤效应攻击肿瘤。在一些实施例中,这些免疫治疗剂可以与在此描述的化合物组合使用。

[0142] 激素疗法

[0143] 在一些实施例中,将在此描述的化合物与激素疗法一起进行给予。一些癌症的生长可以通过提供或阻断某些激素来抑制。激素敏感型肿瘤的常见实例包括某些类型的乳腺癌和前列腺癌,连同某些类型的响应于某些视黄醇/视黄酸的白血病。去除或者阻断雌激素或睾酮常常是一种重要的附加治疗。在某些癌症中,给予激素激动剂(如孕激素)可以是治疗有益的。在一些实施例中,这些激素治疗剂可以与在此描述的化合物组合使用。

[0144] 激素治疗剂包括给予激素激动剂或激素拮抗剂,并且包括视黄醇/视黄酸,抑制雌激素或睾酮的化合物,以及给予孕激素。

[0145] 炎症和自身免疫性疾病

[0146] 在此描述的化合物和方法可以在特别是人类和其他哺乳动物中被用以治疗或者预防与炎症相关的疾病或者紊乱。在此描述的化合物可以在炎症开始发病之前、之时或者之后给予。当预防性地使用时,这些化合物优选地在任何炎症应答或者症状之前被提供。给予这些化合物能预防或者减弱炎症应答或者症状。示例性的发炎性病症包括,例如,多发性硬化症、类风湿性关节炎、银屑病关节炎、退行性关节病、脊椎关节病、其他的血清反应阴性的炎性关节炎、风湿性多肌病、各种脉管炎(例如,巨细胞动脉炎、ANCA+脉管炎)、痛风性关

节炎、系统性红斑狼疮、幼年型关节炎、青少年类风湿性关节炎、骨关节炎、骨质疏松症、糖尿病(例如,胰岛素依赖型糖尿病或者青少年型糖尿病)、经期痉挛、纤维囊肿症、炎性肠病、过敏性肠综合征、克隆氏病、粘液性结肠炎、溃疡性结肠炎、胃炎、食道炎、胰腺炎、腹膜炎、阿耳茨海默氏病、休克、强直性脊椎炎、胃炎、结膜炎、胰活动(急性或者慢性)、多器官损伤综合征(例如,继发性败血症或创伤)、心肌梗塞、脂肪沉滞性动脉硬化症、中风、再灌注损伤(例如,由于心肺分流术或者肾透析)、急性肾小球肾炎、热损伤(即,晒伤)、坏死性小肠结肠炎、粒细胞输注相关的综合征、和/或斯耶格伦氏综合征。示例性皮肤炎性病包括例如湿疹、特应性皮炎、接触性皮炎、荨麻疹、硬皮病、银屑病以及具有急性炎症性组分的皮肤病。

[0147] 在另一个实施例中,在此描述的化合物或者方法可以用于治疗或者预防过敏以及呼吸病症,包括哮喘、支气管炎、肺纤维化、过敏性鼻炎、氧中毒、肺气肿、慢性支气管炎、急性呼吸窘迫综合征以及任何慢性阻塞性肺病(COPD)。这些化合物可以用于治疗慢性肝炎感染,包括乙型肝炎和丙型肝炎。

[0148] 此外,在此描述的化合物或者方法可以用于治疗自身免疫性疾病和/或与自身免疫性疾病相关的炎症如器官-组织自身免疫性疾病(例如,雷诺氏综合征(Raynaud's syndrome)、硬皮病、重症肌无力、移植排斥、内毒素休克、败血症、银屑病、湿疹、皮炎、多发性硬化症、自身免疫性甲状腺炎、葡萄膜炎、系统性红斑狼疮、阿狄森氏病(Addison's disease)、自身免疫多腺病(也称作自身免疫性多腺体综合征)以及格雷弗氏病(Grave's disease)。

[0149] 在一个具体实施例中,在此描述的化合物可以用于治疗多发性硬化症。

[0150] 联合疗法

[0151] 在某些实施例中,在此描述的化合物可以单独地或者与其他的有用于治疗或者预防炎症的化合物组合地给予。示例性抗炎剂包括例如类固醇(例如,氢化可的松、可的松、氟氢可的松、泼尼松、6[α]-甲泼尼龙、曲安西龙、倍他米松或地塞米松)、非甾体抗炎药物(NSAIDs)(例如阿司匹林、扑热息痛、托美汀、布洛芬、甲芬那酸、吡罗昔康、萘丁美酮、罗非考昔、塞来昔布、依托度酸或尼美舒利)。在另一个实施例中,其他的治疗剂是抗生素(例如,万古霉素、盘尼西林、阿莫西林、氨比西林、头孢噻肟、头孢曲松、头孢克肟、利福平甲硝唑、多西环素或者链霉素)。在另一个实施例中,其他的治疗剂是PDE4抑制剂(例如,罗氟司特或咯利普兰)。在另一个实施例中,其他的治疗剂是抗组织胺剂(例如,赛克力嗪、羟嗪、普鲁米近或者苯海拉明)。在另一个实施例中,其他的治疗剂是抗疟药(例如,青蒿素、蒿甲醚、青蒿琥酯、磷酸氯喹、盐酸甲氟喹、盐酸多西环素、盐酸氯胍、阿托伐醌或者卤泛群)。在一个实施例中,其他的化合物是屈曲克凝 α 。

[0152] 抗炎剂的另外的实例包括例如醋氯芬酸、阿西美辛、e-乙酰氨基己酸、扑热息痛、醋氨沙洛、乙酰苯胺、乙酰水杨酸、S-腺苷甲硫氨酸、阿氯芬酸、阿氯米松、阿芬太尼、阿尔孕酮、烯丙罗定、阿明洛芬、阿洛普令、阿法罗定、阿司匹林铝、安西奈德、氨芬酸、氨氯苯噻嗪、3-氨基-4-羟丁酸、2-氨基-4-甲基吡啶、氨丙吡酮、氨基比林、阿米西群、水杨酸铵、安吡昔康、呱氨托美丁、阿尼利定、安替比林、安曲非宁、阿扎丙宗、丙酸倍氯米松、苜达酸、贝诺酯、苯噻洛芬、苜哌吡酮、苜达明、苜吗啡、柏莫洛芬、倍他米松、倍他米松-17-戊酸盐、贝齐米特、[α]-没药醇、溴芬酸、对溴乙酰苯胺、5-溴水杨酸酯、溴水杨醇、布西丁、布氯酸、布可隆、布地奈德、丁苯羟酸、丁丙二苯肼、丁丙诺啡、布他西丁、布替布芬、布托啡诺、卡马西平、卡

比芬、卡洛芬、卡沙兰、三氯叔丁醇、氯泼尼松、氯乙苯噁嗪酮、水杨酸胆碱、辛可芬、桂美辛、西拉马朵、环氯萘酸、氯倍他索、氯可托龙、氯美辛、氯尼他秦、氯尼辛、氯吡酸、氯泼尼醇、丁香(clove)、可待因、溴甲可待因、磷酸可待因、硫酸可待因、可的松、可的伐唑、克罗丙胺、克罗乙胺、环佐辛、地夫可特、去氢睾酮、地素吗啡、地奈德、去羟米松、地塞米松、地塞米松-21-异烟酸盐、右奥沙屈、右吗拉胺、右丙氧芬、去氧皮质酮、地佐辛、地恩丙胺、二醋吗啡、双氯芬酸、二苯米唑、联苯吡胺、二氟拉松、二氟可龙、二氟尼柳、二氟泼尼酯、双氢可待因、双氢可待因酮烯醇乙酸酯、双氢吗啡、乙酰水杨酸二羟铝、地美沙朵、地美庚醇、二甲噻丁、吗苯丁酯、地匹哌酮、diprocetyl、安乃近、地他唑、屈噁昔康、依莫法宗、恩芬那酸、甘草次酸、依匹唑、依他佐辛、依特柳酯、乙水杨胺、依索庚嗪、依托沙秦、乙甲噻丁、乙基吗啡、依托度酸、依托芬那酯、依托尼秦、丁香酚、联苯乙酸、芬布芬、芬克洛酸、芬度柳、非诺洛芬、芬太尼、芬替酸、非普地醇、非普拉宗、夫洛非宁、氟扎可特、氟氯奈德、氟芬那酸、二氟美松、氟尼缩松、氟尼辛、氟诺洛芬、氟轻松、醋酸氟轻松、氟轻松、氟可丁酯、氟考龙、氟苯乙砒、氟米龙、氟培龙、氟吡汀、氟泼尼定、氟泼尼龙、氟丙喹宗、氟氢缩松、氟比洛芬、氟替卡松、福莫可他、磷柳酸、龙胆酸、格拉非宁、葡美辛、水杨酸乙二醇酯、愈创蓝油烃、哈西奈德、乌倍他索、卤米松、卤泼尼松、海洛因、氢可酮、氢可他酯、氢化可的松、乙酸氢化可的松、琥珀酸氢化可的松、半琥珀酸氢化可的松、氢化可的松21-赖氨酸盐、环戊丙酸氢化可的松、氢吗啡酮、羟哌替啶、异丁芬酸、布洛芬、异丁普生、水杨酸咪唑、吡啶美辛、吡啶洛芬、三苯唑酸、异氟泼尼龙、醋酸异氟泼尼龙、isoladol、异美沙酮、异尼辛、伊索克酸、伊索昔康、凯托米酮、酮洛芬、酮咯酸、对乙酰乙氧苯胺、利非他明、左洛啡烷、左啡诺、左芬啡烷、洛芬太尼、氯那唑酸、氯诺昔康、洛索洛芬、赖氨酸乙酰水杨酸、马泼尼酮、甲氯芬那酸、甲羟松、甲芬那酸、美洛昔康、哌替啶、甲泼尼松、美普他酚、氨基水杨酸、美他佐辛、美沙酮、左美丙嗪、甲基氢化泼尼松、醋酸甲基氢化泼尼松、甲泼尼龙琥珀酸钠、甲基氢化泼尼松suleptnate、甲嗪酸、甲氧夫林、美托酮、莫非布宗、莫苯唑酸、莫米松、吗拉宗、吗啡、盐酸吗啡、硫酸吗啡、水杨吗啉、麦罗啡、萘丁美酮、纳布啡、烯丙吗啡、水杨酸1-萘酯、萘普生、罂粟碱、奈福泮、尼可吗啡、烟胺比林、尼氟灭酸、尼美舒利、5'-硝基-2'-丙氧基乙酰苯胺、去甲左啡诺、去甲美沙酮、去甲吗啡、诺匹哌酮、奥沙拉秦、阿片、奥沙西罗、奥沙美辛、奥沙普秦、羟考酮、羟吗啡酮、羟布宗、阿片全碱、帕拉米松、瑞尼托林、帕沙米特、喷他佐辛、哌立索唑、非那西丁、苯吗庚酮、非那佐辛、盐酸非那吡啶、非诺可、苯哌利定、非诺吡酮、非诺吗烷、乙酰水杨酸苯酯、保泰松、水杨酸苯酯、非尼拉朵、吡酮洛芬、匹米诺定、哌布宗、哌立酮、吡拉唑酸、哌替米特、吡罗昔康、吡洛芬、普拉洛芬、泼尼卡酯、氢化泼尼松、泼尼松、泼尼松龙戊酸酯、泼尼立定、丙谷美辛、普罗庚嗪、二甲哌替啶、丙帕他莫、丙哌利定、丙吡兰、右丙氧芬、异丙安替比林、普罗喹宗、丙替嗪酸、普罗沙唑、雷米那酮、瑞芬太尼、甲硫利马唑、醋水杨胺、水杨苷、水杨酰胺、水杨酰胺O-乙酸、水杨酸、水杨基硫酸、双水杨酯、沙维林、西美曲特、舒芬太尼、柳氮磺吡啶、舒林酸、超氧化物歧化酶、舒洛芬、琥布宗、他尼氟酯、替尼达普、替诺昔康、特罗芬那酯、粉防己碱、噻唑丁炎酮、噻洛芬酸、噻拉米特、替利定、替诺立定、替可的松、托芬那酸、托美丁、曲马多、曲安西龙、曲安奈德、托培辛、维米醇、联苯丁酸、希莫洛芬、扎托洛芬以及佐美酸。

[0153] 在一个实施例中,在此描述的化合物可以与用于治疗或者预防炎症的选择性COX-2抑制剂一起给予。示例性的选择性COX-2抑制剂包括例如地拉考昔、帕瑞考昔、塞来考昔、伐地考昔、罗非考昔、艾托考昔以及芦米考昔。

[0154] 在一些实施例中,提供的化合物与葱环类化合物或Topo II抑制剂组合给予。在某些实施例中,提供的化合物与阿霉素(Dox)组合给予。在某些实施例中,提供的化合物与硼替佐米(并且更广泛地包括卡非佐米(carfilzomib))组合给予。出人意料地,已经发现提供的化合物与Dox或者硼替佐米组合导致协同效应(即,大于相加的)。病毒感染

[0155] 在此描述的化合物和方法可以被用以治疗或者预防特别是在人类和其他哺乳动物中的与病毒感染相关的疾病或者紊乱。在此描述的化合物可以在病毒感染开始发病之前、之时或者之后给予。当预防性地使用时,这些化合物优选地在任何病毒感染或其症状之前被提供。

[0156] 示例性病毒性疾病包括急性发热性咽炎、咽结膜热、流行性角膜结膜炎、幼儿肠胃炎、柯萨奇病毒感染、传染性单核细胞增多、伯基特淋巴瘤、急性肝炎、慢性肝炎、肝硬化、肝细胞癌、原发性HSV-1感染(例如,儿童龈口炎、成人扁桃腺炎和咽炎、角膜结膜炎)、潜伏性HSV-1感染(例如,唇疱疹以及感冒疮)、原发性HSV-2感染、潜伏性HSV-2感染、无菌性脑膜炎、传染性单核细胞增多、巨细胞包涵体病、卡波西氏肉瘤、多中心卡斯特莱曼病、原发性渗出性淋巴瘤、AIDS、流感、雷氏综合征、麻疹、感染后脑脊髓炎、腮腺炎、增生性上皮病变(例如,常见的、平坦的、跖和肛门生殖器疣,喉乳头状瘤,疣状表皮发育不良)、宫颈癌、鳞状细胞癌、义膜性喉炎、肺炎、细支气管炎、普通感冒、脊髓灰质炎、狂犬病、流感样综合征、严重的细支气管炎与肺炎、德国麻疹、先天性风疹、水痘以及带状疱疹。

[0157] 示例性病毒病原体包括腺病病、柯萨奇病毒、登革热病毒、脑炎病毒、EB病毒、甲型肝炎病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、1型单纯疱疹病毒、2型单纯疱疹病毒、巨细胞病毒、8型人类疱疹病毒、人类免疫缺陷病毒、流感病毒、麻疹病毒、腮腺炎病毒、人乳头瘤病毒、副流感病毒、脊髓灰质炎病毒、狂犬病病毒、呼吸道合胞病毒、风疹病毒、水痘带状疱疹病毒、西尼罗病毒、Dungee以及黄热病毒。病毒病原体还可以包括引起抗性病毒感染的病毒。

[0158] 抗病毒药是一类特异性地用于治疗病毒感染的药剂。抗病毒作用通常分为三种机制之一:干扰病毒侵袭靶细胞的能力(例如,金刚烷胺、金刚乙胺和普拉康纳利),病毒合成的抑制(例如,核苷类似物,例如阿昔洛韦和齐多夫定(AZT))以及病毒释放的抑制(例如,扎那米韦和奥塞米韦)。

[0159] 在一些实施例中,该病毒病原体选自下组,该组由以下组成:疱疹病毒科、黄病毒科、布尼亚病毒科、沙粒病毒科、小核糖核酸病毒科、披膜病毒科、乳多空病毒科、痘病毒科、呼吸道病毒、肝病毒以及其他病毒。

[0160] 示例性疱疹病毒科包括单纯性疱疹病毒-1;单纯性疱疹病毒-2;巨细胞病毒,例如,人巨细胞病毒;水痘带状疱疹病毒;EB病毒;疱疹病毒-6,例如人疱疹病毒-6;以及疱疹病毒-8,例如人疱疹病毒-8。

[0161] 示例性黄病毒科包括登革热病毒、西尼罗河病毒、黄热病病毒、日本脑炎病毒以及玻瓦桑(Powassen)病毒。

[0162] 示例性布尼亚病毒科包括裂谷热病毒、庞塔托鲁(Punta Toro)病毒、拉克罗斯(LaCrosse)病毒以及马普拉(Marporal)病毒。

[0163] 示例性沙粒病毒科包括塔卡里伯(Tacaribe)病毒、皮钦德(Pinchinde)病毒、胡宁病毒以及拉沙热病毒。

[0164] 示例性小核糖核酸病毒科包括脊髓灰质炎病毒；肠道病毒，例如肠道病毒-71；以及柯萨奇病毒，例如柯萨奇病毒B3。

[0165] 示例性披膜病毒科包括脑炎病毒，例如委内瑞拉马脑炎病毒、东方马脑炎病毒和西方马脑炎病毒；以及基孔肯亚病毒。

[0166] 示例性乳多空病毒科包括BK病毒、JC病毒和乳头瘤病毒。

[0167] 示例性痘病毒科包括痘苗病毒、牛痘病毒和猴痘病毒。

[0168] 示例性呼吸道病毒包括SARS冠状病毒；甲型流感病毒，例如H1N1病毒；以及呼吸道合胞体病毒。

[0169] 示例性肝病毒包括乙型肝炎和丙型肝炎病毒。

[0170] 示例性其他病毒包括腺病毒，例如腺病毒-5；狂犬病病毒；麻疹病毒；埃博拉病毒；尼帕病毒；以及诺如病毒。

[0171] 眼科

[0172] 在此描述的化合物和方法可以用来治疗或预防眼科紊乱。示例性眼科紊乱包括黄斑水肿（糖尿病的和非糖尿病的黄斑水肿）、与年龄有关的黄斑湿性和干性变性、年龄性盘状黄斑变性、囊样黄斑水肿、眼睑水肿、视网膜水肿、糖尿病性视网膜病变、脉络膜视网膜病变、新生血管性黄斑病变、新生血管性青光眼、葡萄膜炎、虹膜炎、视网膜脉管炎、眼内炎、全眼球炎、转移性眼炎、脉络膜炎、视网膜色素上皮炎、结膜炎、睫状体炎、巩膜炎、巩膜外层炎、视神经炎、球后视神经炎、角膜炎、睑炎、渗出性视网膜脱离、角膜溃疡、结膜溃疡、慢性钱币状角膜炎、与组织缺氧或局部缺血相关的眼科疾病、早产儿视网膜病变、糖尿病增生性视网膜病变、息肉状脉络膜血管病变、视网膜血管瘤样增生、视网膜动脉闭塞、视网膜静脉闭塞、科茨氏病、家族性渗出性玻璃体视网膜病变、无脉病（高安氏病）、视网膜静脉周围炎、抗磷脂抗体综合征、白血病性视网膜病变、血液高粘滞综合征、巨球蛋白血症、干扰素相关的视网膜病变、高血压性视网膜病变、放射性视网膜病变、角膜上皮干细胞缺乏以及白内障。

[0173] 使用在此描述的化合物和方法可治疗的其他眼科紊乱包括增生性玻璃体视网膜病变和慢性视网膜脱离。

[0174] 炎性眼病使用在此描述的化合物和方法也是可治疗的。

[0175] 神经退行性疾病

[0176] 神经退行性变是针对神经元的结构或功能的逐渐丧失，包括神经元死亡的涵盖性术语。包括帕金森氏症、阿尔茨海默症以及亨廷顿氏症的许多神经退行性疾病的发生是神经退行性过程的结果。随着研究进展，与这些疾病有关的疾病在亚细胞水平上彼此显示出许多相似性。这些发现的相似性为可以同时改善许多疾病的进一步治疗提供了希望。在包括非典型性蛋白质装配连同诱导性细胞死亡的不同的神经退行性紊乱之间存在许多相似之处。

[0177] 阿尔茨海默病的特征为在脑皮层以及某些皮层下区域的神经元以及突触的损失。这种丧失导致患部的严重萎缩，包括颞叶和顶叶，以及部分额皮质与扣带回的退行性变。

[0178] 亨廷顿氏病导致星形胶质细胞增生以及中棘神经元的损失。脑区域根据它们的结构以及它们所包含的神经元的类型，因为它们累积地失去细胞而减少的大小而受损。受影响区域主要是在纹状体，但是在额皮质以及颞皮质中也有。纹状体的丘脑下神经核传递控

制信号至苍白球,苍白球开始并调节运动。来自丘脑下神经核的信号越弱,由此导致运动开始与调节的减少,从而导致典型性的运动紊乱。示例性的用于亨廷顿氏病的治疗包括丁苯那嗪、神经镇定药、苯并二氮杂卓、金刚烷胺、瑞马西胺、丙戊酸、选择性5羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)、米氮平以及抗精神病药。

[0179] 在帕金森氏症中脑细胞损失的机制可以包括在受损细胞中的结合至泛素的蛋白 α -突触核蛋白的异常累积。该 α -突触核蛋白-泛素复合体不可以导向蛋白酶体。这种蛋白累积形成了称为路易体的蛋白质性细胞质内含物。最新的疾病发病机理研究表明通过 α -突触核蛋白的多巴胺能神经元的死亡取决于在两种主要的细胞器-内质网(ER)与高尔基体之间的蛋白转运的结构缺陷。在动物模型中,某些蛋白质(像Rab1)可以逆转这种由 α -突触核蛋白引起的缺陷。示例性的帕金森氏病疗法包括左旋多巴,多巴胺激动剂如包括溴麦角环肽、硫丙麦角林、普拉克索、罗匹尼罗、吡贝地尔、卡麦角林、阿扑吗啡和麦角乙脞,多巴脱羧基抑制剂,MAO-B抑制剂如司来吉兰(selegilene)和雷沙吉兰(rasagilene),抗胆碱能类以及金刚烷胺。

[0180] 肌萎缩性侧索硬化症(ALS/卢·格里克病)是一种运动神经元选择性地靶向退行性变的疾病。示例性的ALS疗法包括利鲁唑、巴氯芬、地西洋、苯海索以及阿米替林。

[0181] 其他的示例性神经退行疗法包括反义寡核苷酸以及干细胞。

[0182] 伤口愈合

[0183] 伤口是由细胞或组织损伤表征的病症类型。伤口愈合是一个动态途径,它最佳地导致恢复组织完整性和功能。伤口愈合过程由三个重叠阶段组成。第一阶段是发炎期,它由内环境稳定、血小板聚集和脱粒表征。作为第一应答的血小板释放多种生长因子,以募集免疫细胞、上皮细胞和内皮细胞。发炎期典型地发生在第0-5天。伤口愈合的第二阶段是增生期,在此期间巨噬细胞和粒细胞侵入伤口。浸润性成纤维细胞开始产生胶原。此阶段的主要特征是上皮形成、血管生成、肉芽组织形成以及胶原产生。增生期典型地发生在第3-14天。第三阶段是重塑期,此时发生基质形成。成纤维细胞、上皮细胞和内皮细胞继续产生用于重塑的胶原和胶原酶连同基质金属蛋白酶(MMP)。发生胶原交联并且伤口经历收缩。重塑期典型地发生从第7天至一年。

[0184] 在此描述的化合物和组合物可以用于促进伤口愈合(例如,促进或加速伤口闭合和/或伤口愈合,减轻伤口和/或围绕伤口的组织的瘢痕纤维化,抑制伤口周围或附近的细胞凋亡)。因此,在某些实施例中,本发明提供了一种用于促进受试者的伤口愈合的方法,该方法包括向该受试者给予治疗有效量的化合物(例如,CRM1抑制剂)或其药学上可接受的盐或组合物。该方法不需要实现完全愈合或闭合伤口;该方法足以促进任何程度的伤口闭合。在此方面中,该方法可以单独应用或作为用于愈合受伤组织的其他方法的辅助物。

[0185] 在此描述的化合物和组合物可以用于治疗发炎(或早期)阶段期间、增生(或中期)伤口愈合阶段期间和/或重塑(或晚期)伤口愈合阶段期间的伤口。

[0186] 在一些实施例中,对伤口愈合有需要的受试者是人或动物,例如,狗、猫、马、猪或啮齿动物(如小鼠)。

[0187] 在一些实施例中,有用于伤口愈合的在此描述的化合物和组合物局部地给予(例如至伤口部位附近)或全身地给予。

[0188] 更确切地说,可以通过包衣伤口或应用用在此描述的化合物或组合物包衣或处理

的绷带、填料、缝线等来向伤口部位给予治疗有效量的在此描述的化合物或组合物(任选地与其他药剂组合)。因此,在此描述的化合物和组合物可以被配制用于局部给予来治疗表面伤口。局部配制品包括经由口腔(颊)递送并且递送至皮肤,使得一层皮肤(即,表皮、真皮和/或皮下层)与在此描述的化合物或组合物接触的那些。局部递送系统可以用于给予在此描述的化合物和组合物的局部配制品。

[0189] 可替代地,可以通过例如注射溶液、注射延长释放配制品或引入生物可降解的植入物在伤口部位处或靠近伤口部位给予在此描述的化合物和组合物,该溶液、配制品或植入物包含在此描述的化合物或组合物。

[0190] 在此描述的化合物和组合物可以用于治疗急性伤口或慢性伤口。当正常修复性过程中断时产生慢性伤口。慢性伤口可以从无法识别的持续感染或不适当的初级处理导致的急性损伤发展而来。然而,在大多数情况下,慢性损害是归因于静脉、动脉或代谢血管疾病、压疮、辐射损伤或肿瘤的进行性组织分解的终末期。

[0191] 在慢性伤口中,出于多种原因不会发生愈合,包括糖尿病溃疡中的不当循环、显著坏死(如在烧伤中)和感染。在这些慢性伤口中,生存能力或恢复期通常是限速步骤。这些细胞不再能生存,并且因此,由不利的伤口床环境延长了初始恢复期。

[0192] 慢性伤口包括但不限于以下:慢性局部缺血皮肤损害;硬皮病溃疡;动脉溃疡;糖尿病足溃疡;压迫性溃疡;静脉溃疡;未愈合的下肢伤口;归因于炎性病症的溃疡;和/或长久性伤口。慢性伤口的其他实例包括慢性溃疡,糖尿病伤口,由糖尿病性神经病、静脉机能不全和动脉机能不全引起的伤口,以及压力伤口和冷热烧伤。慢性伤口的另外的其他实例包括慢性溃疡,糖尿病伤口,由糖尿病性神经病、静脉机能不全、动脉机能不全引起的伤口,以及压力伤口。

[0193] 急性伤口包括但不限于术后伤口、撕裂、痔疮以及裂伤。

[0194] 在一个具体实施例中,在受试者中,在此描述的化合物和组合物可以用于糖尿病伤口愈合或加速继发于糖尿病或局部缺血的腿和足溃疡的愈合。

[0195] 在一个实施例中,该伤口是表面伤口。在另一个实施例中,该伤口是手术伤口(例如,腹部或胃肠手术伤口)。在一个另外的实施例中,该伤口是烧伤。在又一个实施例中,该伤口是辐射暴露的结果。

[0196] 在此描述的化合物和组合物还可以用于糖尿病伤口愈合、胃肠伤口愈合或愈合归因于例如手术的粘连。

[0197] 在此描述的化合物和组合物还可以用于愈合继发于另一种疾病的伤口。例如,在炎性皮肤病(如银屑病和皮炎)中,存在众多继发于该疾病并且由皮肤深层开裂或皮肤抓伤引起的皮肤损害事件。在此描述的化合物和组合物可以用于愈合继发于这些疾病(例如,炎性皮肤病,如银屑病和皮炎)的伤口。

[0198] 在一个另外的实施例中,该伤口是内部伤口。在一个具体方面中,该内部伤口是慢性伤口。在另一个具体方面中,该伤口是血管伤口。在又一个具体方面中,该内部伤口是溃疡。内部伤口的实例包括但不限于瘰以及及与整容手术、内部适应症、克罗恩病、溃疡性结肠炎、内部手术缝合线和骨骼固定相关的内部伤口。内部伤口的其他实例包括但不限于瘰以及及与整容手术、内部适应症、内部手术缝合线和骨骼固定相关的内部伤口。

[0199] 伤口的实例包括但不限于擦伤、撕脱伤、开放性气胸(blowing wound)(即,开放性

气胸(open pneumothorax))、烧伤、挫伤、枪伤、切伤、开放性伤口、穿透伤、穿孔伤、穿刺伤、挂线(séton)伤口、戳刺伤、手术伤口、皮下伤口、糖尿病病变或切线伤口。可以通过在此描述的化合物和组合物治疗的另外的伤口实例包括急性病症或伤口,如热烧伤、化学烧伤、辐射烧伤、由过度暴露于紫外线辐射引起的烧伤(例如,晒伤);对身体组织的损伤,如由劳动和分娩导致的会阴伤;医疗过程(如会阴切开术)期间遭受的损伤;创伤引起的损伤,包括割口(cut)、切口(incision)、表皮脱落;由于偶发事故而遭受的损伤;术后损伤,以及慢性病症,如压疮、褥疮、与糖尿病和循环不良有关的病症和所有类型的疮。此外,该伤口可以包括皮炎,如脓疱疮、擦烂、毛囊炎和湿疹;牙科手术之后的伤口;牙周病;创伤之后的伤口;以及肿瘤相关的伤口。伤口的另外的其他实例包括动物咬伤、动脉疾病、昆虫叮咬、骨感染、受损皮肤/肌肉移植物、坏疽、皮肤撕裂或撕裂伤、皮肤老化、手术切口(包括缓慢或未愈合的手术切口)、脑内出血、动脉瘤、皮薄弱症以及术后感染。

[0200] 在优选实施例中,该伤口选自下组,该组由以下组成:烧伤、切伤、开放性伤口、手术或术后伤口、糖尿病病变、热烧伤、化学烧伤、辐射烧伤、压疮、褥疮以及与糖尿病或循环不良有关的病症。在更优选的实施例中,该伤口选自下组,该组由以下组成:切伤、开放性伤口、手术或术后伤口、糖尿病病变、压疮、褥疮以及与糖尿病或循环不良有关的病症或伤口。

[0201] 在一些实施例中,该伤口选自下组,该组由以下组成:非辐射烧伤、切伤、开放性伤口、手术或术后伤口、糖尿病病变、热烧伤、化学烧伤、压疮、褥疮以及与糖尿病或循环不良有关的病症。在一些实施例中,该伤口选自下组,该组由以下组成:切伤、开放性伤口、手术或术后伤口、糖尿病病变、压疮、褥疮以及与糖尿病或循环不良有关的病症。

[0202] 本披露还涉及减少受试者在伤口愈合期间瘢痕形成的方法和组合物。在此描述的化合物和组合物可以按有效减少伤口中和/或围绕伤口的瘢痕形成的量直接给予至伤口或给予至伤口附近的细胞。因此,在一些实施例中,提供了一种减少受试者在伤口愈合期间瘢痕形成的方法,该方法包括向该受试者给予治疗有效量的在此描述的化合物(例如,CRM1抑制剂)或其药学上可接受的盐。

[0203] 该伤口可以包括受试者的身体的任何部分的任何损伤。根据实施例,提供了用于改善、减少或降低已经遭受烧伤的受试者的瘢痕形成的方法。根据优选实施例,提供了用于治疗已经遭受急性或慢性伤口或损伤的受试者的肥厚性瘢痕、减少肥厚性瘢痕的出现或降低肥厚性瘢痕的发生概率的方法。

[0204] 其他紊乱

[0205] 在此描述的化合物和组合物还可以用于治疗异常组织生长和纤维化的紊乱,包括膨胀性心肌症、肥厚性心肌病、限制性心肌病、肺纤维化、肝纤维化、肾小球肾炎以及其他肾病。

[0206] 联合放射疗法

[0207] 在此描述的化合物和组合物作为放射致敏剂是有用的。因此,在此描述的化合物和组合物可以与放射疗法组合给予。放射疗法是医学应用高能辐射(例如,x-射线、 γ 射线、带电粒子)来缩小肿瘤和杀死恶性细胞,并且通常被用作癌症治疗的一部分。放射疗法通过破坏恶性细胞的DNA来杀死它们。

[0208] 放射疗法可以按若干方式递送给患者。例如,辐射可以从外源(如患者身体外的机器)来递送,如在外照射放射疗法中。用于治疗癌症的外照射放射疗法使用在患者外部的辐

射源,典型地是放射性同位素(如 ^{60}Co 、 ^{137}Cs)或高能x-射线源(如直线加速器)。该外部源产生准直射束导向患者中到达肿瘤部位。外源放射疗法避免了内源放射疗法的一些问题,但是它在辐射束的路径中不令人希望地且必然地连同肿瘤性组织一起照射显著体积的非肿瘤性或健康组织。

[0209] 通过将外部辐射束以各种“机架(gantry)”角度投射到患者体内并且这些射束会聚在肿瘤部位上,可降低照射健康组织的不良影响,同时在肿瘤性组织中保持给定的辐射剂量。沿着辐射束路径的健康组织的具体体积单元改变,从而减少整个治疗期间给每个这样的健康组织单元的总剂量。

[0210] 还可以通过将辐射束紧紧对准垂直于辐射束的轴所取的肿瘤的总横截面来降低健康组织的辐射。存在众多系统用于产生这样的周边对准,其中有一些使用多个滑动遮挡板,它们可逐片产生任意轮廓的不透辐射的屏蔽。

[0211] 对于给予外照射辐射,该量可以是对治疗区至少约1戈瑞(Gy)的份量,至少每隔一天一次。在一个具体实施例中,该辐射以至少每天一次至少约2戈瑞(Gy)的份量给予治疗区。在另一个具体实施例中,该辐射以至少每天一次至少约2戈瑞(Gy)的份量给予治疗区,每周连续五天。在另一个具体实施例中,辐射每隔一天以10Gy的份量给予治疗区,每周三次。在另一个具体实施例中,向对其有需要的患者给予总计至少约20Gy。在另一个具体实施例中,向对其有需要的患者给予至少约30Gy。在另一个具体实施例中,向对其有需要的患者给予至少约40Gy。

[0212] 典型地,患者一周接受四次或五次外照射疗法。整个治疗过程通常根据癌症的类型和治疗目标而持续从一至七周。例如,患者可以在30天内接受2Gy/天的剂量。

[0213] 内照射疗法是定位放射疗法,意指辐射源放在肿瘤或患区的部位。内照射疗法可以通过在需要治疗的区域内或靠近该区域放置辐射源来递送。内照射疗法也称为近距离疗法。近距离疗法包括腔内治疗和间质治疗。在腔内治疗中,容纳放射源的容器被放在肿瘤中或靠近肿瘤。这些源被放入体腔中。在间质治疗中,仅放射源被放入肿瘤中。这些放射源可长久停留在患者体内。典型地,放射源在若干天之后从患者取出。这些放射源位于容器中。

[0214] 存在许多用于给予放射性药剂的方法。例如,放射性药剂可以通过靶向递送或通过全身性递送靶向放射性缀合物(如放射性标记的抗体、放射性标记的肽和脂质体递送系统)来给予。在靶向递送的一个具体实施例中,该放射性标记的药剂可以是放射性标记的抗体。参见例如,Ballangrud A.M.等人,Cancer Res[癌症研究],2001;61:2008-2014和Goldenber D.M.J.Nucl.Med.[核医学杂志],2002;43(5):693-713,将其内容通过引用结合在此。

[0215] 在靶向递送的另一个具体实施例中,该放射性药剂能以脂质体递送系统(如小单层囊泡、大单层囊泡和多层囊泡)的形式给予。脂质体可以由多种磷脂(如胆固醇、硬脂胺或磷脂酰胆碱)形成。参见例如,Emfietzoglou D,Kostarelos K,Sgouros G.,An analytical dosimetry study for the use of radionuclide-liposome conjugates in internal radiotherapy.[在内部放射疗法中使用放射性核素-脂质体缀合物的分析剂量学研究],J Nucl Med[核医学杂志]2001;42:499-504,将其内容通过引用结合在此。

[0216] 在靶向递送的又另一个具体实施例中,该放射性标记的药剂可以是放射性标记的

肽。参见例如,Weiner RE、Thakur ML.,Radiolabeled peptides in the diagnosis and therapy of oncological diseases.[肿瘤疾病的诊断和治疗中的放射性标记的肽],Appl Radiat Isot[实用放射与同位素]2002年11月;57(5):749-63,将其内容通过引用结合在此。

[0217] 除了靶向递送之外,近距离疗法还可以用于向靶部位递送该放射性药剂。近距离疗法是将辐射源放得尽可能靠近肿瘤部位的技术。通常,该源直接插入肿瘤中。辐射源可以处于丝、粒或棒的形式。通常,使用铯、铱或碘。

[0218] 全身性放射疗法是另一种类型的放射疗法并且涉及在血液中使用放射性物质。全身性放射疗法是靶向疗法的一种形式。在全身性放射疗法中,患者典型地摄取或接受放射性物质的注射液,例如放射性碘或与单克隆抗体结合的放射性物质。

[0219] 如在此定义的,“放射性药剂”是指包含至少一种发出辐射的放射性同位素的药剂。放射性药剂常规用于核医学中以诊断和/或治疗各种疾病。放射性标记的药剂(例如,放射性标记的抗体)包含作为辐射源的放射性同位素(RI)。如在此所考虑的,术语“放射性同位素”包括金属和非金属放射性同位素。基于放射性标记的药剂的医疗应用来选择放射性同位素。当放射性同位素是金属放射性同位素时,典型地使用螯合剂将该金属放射性同位素与分子的其余部分结合起来。当放射性同位素是非金属放射性同位素时,该非金属放射性同位素典型地与分子的其余部分直接连接,或通过连接物连接。

[0220] 如在此所使用的,“金属放射性同位素”是有用于体内或体外治疗或诊断程序的任何适合的金属放射性同位素。适合的金属放射性同位素包括但不限于:钶-225、镅-124、镅-125、镎-74、钷-103、钷-140、铍-7、铋-206、铋-207、铋-212、铋-213、镱-109、镱-115m、钙-45、钷-139、钷-141、钷-144、铯-137、铬-51、钴-55、钴-56、钴-57、钴-58、钴-60、钴-64、铜-60、铜-62、铜-64、铜-67、铟-169、铊-152、镓-64、镓-67、镓-68、钪-153、钪-157、金-195、金-199、铊-175、铊-175-181、铊-166、铟-110、铟-111、铊-192、铁-55、铁-59、氮-85、铅-203、铅-210、镭-177、镭-54、汞-197、汞-203、钼-99、钼-147、钼-237、镍-63、铌-95、钨-185+191、钨-103、钨-109、钨-195m、钨-143、钨-147、钨-149、钨-233、钨-226、铀-186、铀-188、铀-86、钒-97、钒-103、钒-105、钒-106、钒-153、钒-44、钒-46、钒-47、硒-75、银-110m、银-111、钠-22、铟-85、铟-89、铟-90、硫-35、钽-182、钽-99m、碲-125、碲-132、铊-204、钽-228、钽-232、铊-170、锡-113、锡-114、锡-117m、铊-44、钨-185、钨-48、钨-49、铊-169、钨-86、钨-88、钨-90、钨-91、钨-65、钨-89以及钨-95。

[0221] 如在此所使用的,“非金属放射性同位素”是有用于体内或体外治疗或诊断程序的任何适合的非金属放射性同位素(nonmetallic radioisotope,non-metallic radioisotope)。适合的非金属放射性同位素包括但不限于:碘-131、碘-125、碘-123、磷-32、砷-211、氟-18、碳-11、氧-15、溴-76以及氮-13。

[0222] 确定放疗最适合的同位素需要权衡各种因素。这些因素包括放射性同位素的肿瘤摄取和保留、血液清除率、辐射递送速率、半衰期和比活性,以及以经济的方式大规模生产放射性同位素的可行性。治疗用放射性药物的关键点是向肿瘤细胞递送必需量的辐射剂量并达到细胞毒或杀肿瘤效应,同时不引起难以控制的副作用。

[0223] 优选的是,治疗用放射性同位素的物理半衰期与放射性药物在肿瘤部位的生物半衰期相似。例如,如果放射性同位素的半衰期过短,那么在放射性药物已经达到最大的靶

标/背景比之前将已经发生大量衰减。另一方面,半衰期太长可导致向正常组织的不必要的辐射剂量。理想地,放射性同位素应该具有足够长的半衰期以达到最低剂量率并在细胞周期的辐射最敏感阶段期间照射所有这些细胞。此外,放射性同位素的半衰期必须足够长以允许足够的时间来生产、释放和运输。

[0224] 在肿瘤治疗中选择用于给定应用的放射性同位素的其他实际考虑是可利用性和质量。纯度必须足够并且可再现,因为痕量的杂质可影响放射性药物的放射性标记和放射化学纯度。

[0225] 肿瘤中的靶受体部位典型地是数量有限的。因此,优选的是放射性同位素具有高比活性。比活性主要取决于产生方法。痕量金属污染物必须最小化,因为它们经常与放射性同位素竞争螯合剂并且它们的金属络合物与放射性标记的螯合剂竞争受体结合。

[0226] 适于在本发明的方法中使用的辐射类型可以变化。例如,辐射可以本质上是电磁辐射或微粒辐射。有用于实践本发明的电磁辐射包括但不限于x-射线和 γ 射线。有用于实践本发明的微粒辐射包括但不限于电子束(β 粒子)、质子束、中子束、 α 粒子以及负 π 介子。可以使用常规放射性治疗仪器和方法并且通过手术中和立体定向方法递送辐射。关于适于在实践本发明中使用的辐射治疗的另外的讨论可在整个Steven A. Leibel等人, *Textbook of Radiation Oncology* [放射肿瘤学教科书] (1998) (W.B. 桑德斯公司 (W.B. Saunders Company) 出版) 中找到,并且特别是在第13和14章中。辐射也可以通过其他方法递送,如靶向递送,例如通过放射性“种子 (seed)”,或通过全身性递送靶向放射性缀合物。J. Padawer 等人, *Combined Treatment with Radioestradiol lucanthonone in Mouse C3HBA Mammary Adenocarcinoma and with Estradiol lucanthonone in an Estrogen Bioassay* [在小鼠C3HBA乳腺癌中用放射性雌二醇硫蒽酮进行组合治疗以及在雌激素生物测定中用雌二醇硫蒽酮进行组合治疗], *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* [放射肿瘤生物物理学国际期刊] 7: 347-357 (1981)。其他辐射递送方法可以用于本发明的实践中。

[0227] 为了肿瘤治疗, α 和 β -粒子发射体二者都已被研究。 α 粒子是特别好的细胞毒性剂,因为它们在一或两个细胞直径内消散大量能量。 β -粒子发射体根据能量水平具有比较长的穿透范围(在组织中为2-12mm)。长程穿透对于具有不均匀的血流和/或受体表达的实体瘤尤为重要。 β -粒子发射体产生更均匀的剂量分布,即使当它们在靶组织内不均匀分布时。

[0228] 在一个具体实施例中,治疗有效量的在此描述的化合物和组合物与治疗有效量的放射疗法组合地给予来治疗癌症(例如肺癌,如非小细胞肺癌)。必要的辐射量可由本领域普通技术人员基于用于具体癌症类型的已知剂量来确定。参见例如, *Cancer Medicine* [癌症医学] 第5版,由R.C. Bast等人编辑,2000年7月,BC德克尔出版商 (BC Decker)。

[0229] 上文的披露总体上描述了本发明。通过参照以下的具体实例可以获得更完整的理解。这些实例仅仅是用于说明性的目的而描述的,并且不旨在限制本发明的范围。随着建议或者赋予方便的情况,考虑形式的变化以及等值的替代。尽管已经在此使用了特定的术语,这些术语旨在说明性的意义并且不是出于限制性的目的。

[0230] 实例

[0231] 缩写

[0232] Ac 乙酰基

[0233] Boc 叔-丁氧基羰基

[0234]	Bu	丁基
[0235]	DBU	1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一-7-烯
[0236]	DCE	
[0237]	1,2-二氯乙烷	
[0238]	DCM	二氯甲烷
[0239]	DIPEA	N,N-二异丙基乙基胺
[0240]	DMF	二甲基甲酰胺
[0241]	DMSO	二甲亚砜
[0242]	DPPA	二苯基磷酰基叠氮化物
[0243]	dppf	
[0244]	(二苯基膦基)二茂铁	
[0245]	EDCI	3-(乙基亚氨基亚甲基氨基)-N,N-二甲基丙-1-胺
[0246]	EDTA	乙二胺四乙酸
[0247]	equiv (s) .	当量
[0248]	EtOAc	乙酸乙酯
[0249]	EtOH	乙醇
[0250]	Et	乙基
[0251]	g	克
[0252]	h	小时
[0253]	HATU	(二甲基氨基)-N,N-二甲基(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)甲亚胺离子六氟磷酸盐
[0254]	HOBt	1-羟基苯并三唑
[0255]	HPLC	高效液相层析法
[0256]	LCMS	液相色谱质谱
[0257]	LDA	二异丙基酰胺锂
[0258]	M	摩尔
[0259]	Me	甲基
[0260]	mg	毫克
[0261]	min	分钟
[0262]	mL	毫升
[0263]	mmol	毫摩尔
[0264]	mol	摩尔
[0265]	NBS	N-溴代琥珀酰亚胺
[0266]	NIS	N-碘代琥珀酰亚胺
[0267]	NMR	核磁共振
[0268]	Ph	苯基
[0269]	RT,rt,r.t.	室温
[0270]	TFA	三氟乙酸
[0271]	TFAA	三氟乙酸酐

[0272]	THF	四氢呋喃
[0273]	TLC	薄层色谱
[0274]	t _R	保留时间
[0275]	XPhos	2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基二苯基

[0276] 通过此类过程在下文中的描述,应当理解的是,在适当的情况下,将加入适合的保护基团,并且随后以易于被有机合成领域的普通技术人员所理解的方式从不同的反应物和中间体中去除。用于使用此类保护基团的常规程序连同适合的保护基团的实例描述于例如“Protective Groups in Organic Synthesis[有机合成中的保护基团]”,T.W.Green,P.G.M.Wuts,威利出版社(Wiley-Interscience),纽约,(1999)中。还应理解的是,通过化学操作将一个基团或者取代基转化为另一个基团或者取代基,可以在任何中间体或者终产物上,在形成终产物的合成途径下实施,其中,可能的转化类型仅受在该阶段的分子所带的其他官能度与该转化中使用的条件或者试剂的固有不相容性的限制。此类固有的不相容性以及通过以适合的顺序进行适当的转化以及合成步骤从而避免它们发生的方法将是易于被有机合成领域的普通技术人员所理解的。在下文给出了转化的实例,并且应当理解的是,所描述的转化不仅限于针对其举例转化的通用基团或者取代基。关于其他适合的转化的参考和描述在“Comprehensive Organic Transformations-A Guide to Functional Group Preparations[综合有机转化-官能团制备指南]”,R.C.Larock,VHC出版公司(VHC Publishers)(1989)中给出。其他适合的反应的参考和描述在有机化学教科书,例如“Advanced Organic Chemistry[高等有机化学]”,March,第4版,麦格劳-希尔集团(McGraw Hill)(1992)或者“Organic Synthesis[有机合成]”,Smith,麦格劳-希尔集团(McGraw Hill),(1994)中给出。

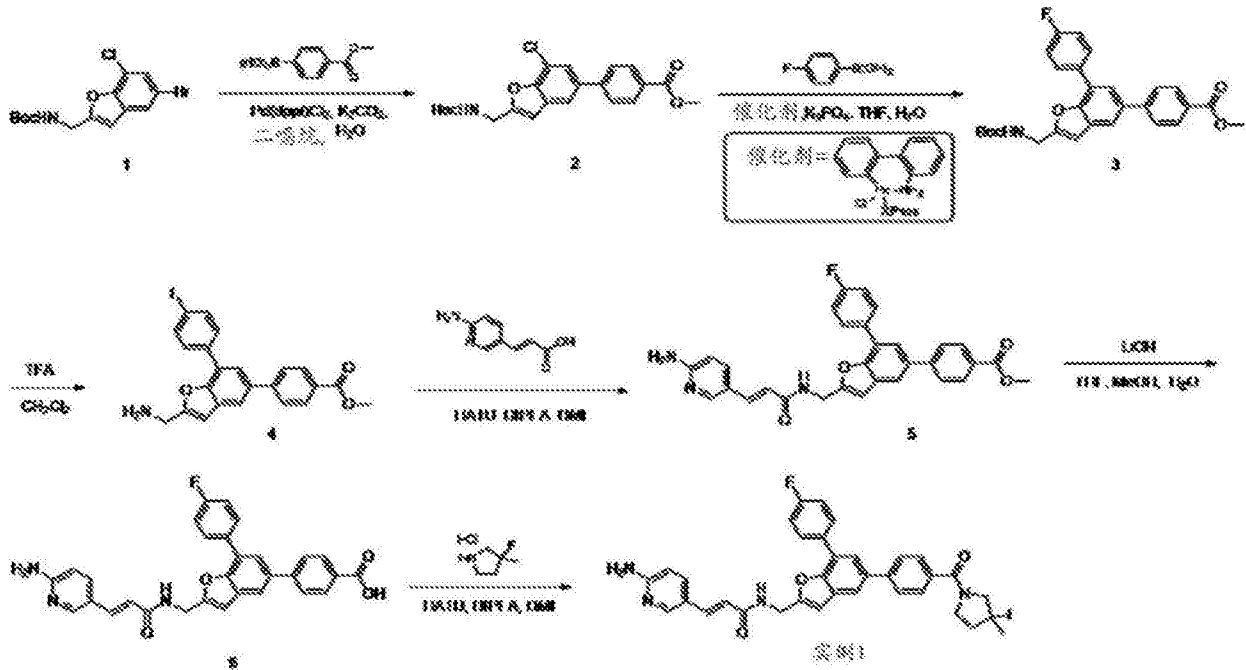
[0277] 用于纯化中间体和终产物的技术包括例如在柱上或旋转板上的正相和反相色谱法、重结晶、蒸馏以及液-液或固-液萃取,它们应易于被在本领域的普通技术人员所理解。除非进行不同地定义,取代基和基团的定义是如在化学式I中的。除非另外说明,术语“室温”和“环境温度”应当意指在16℃与25℃之间的温度。除非另外说明,术语“回流”应当意指关于在指定的溶剂沸点或其之上温度下使用溶剂。

[0278] 应当理解的是,其特定合成未示出的化合物可以根据在此披露的通用程序来制备。

[0279] 实例1.合成方法

[0280] (±)-(E)-3-(6-氨基吡啶-3-基)-N-((5-(4-(3-氟-3-甲基吡咯烷-1-羰基)苯基)-7-(4-氟苯基)苯并呋喃-2-基)甲基)丙烯酰胺(实例1)的合成。

[0281]



[0282] 甲基4-(2-((叔-丁氧基羰基氨基)甲基)-7-氯苯并呋喃-5-基)苯甲酸酯(中间体2)的合成:将叔-丁基(5-溴-7-氯苯并呋喃-2-基)甲基氨基甲酸酯(WO 2015003166)(中间体1;8.0g,22.2mmol)、4-(甲氧基羰基)苯基硼酸(4.8g,26.6mmol)、Pd(dppf)Cl₂(1.6g,2.2mmol)和K₂CO₃(6.1g,44.4mmol)在150mL的二噁烷和20mL的H₂O中的混合物在100℃在氮气氛围下搅拌2h。冷却至室温后,将反应混合物用100mL的H₂O稀释,用EtOAc(100mL X 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,在减压下浓缩并通过硅胶色谱法(20% EtOAc/石油醚)进行纯化,以给出8.6g的呈黄色固体的甲基4-(2-((叔-丁氧基羰基氨基)甲基)-7-氯苯并呋喃-5-基)苯甲酸酯2(产率:93%)。LCMS:m/z438.0[M+Na]⁺,t_R=1.91min。

[0283] 甲基4-(2-((叔-丁氧基羰基氨基)甲基)-7-(4-氟苯基)苯并呋喃-5-基)苯甲酸酯(中间体3)的合成:将在H₂O(40mL)中的甲基4-(2-((叔-丁氧基羰基氨基)甲基)-7-氯苯并呋喃-5-基)苯甲酸酯(中间体2;8.6g,20.6mmol)、4-氟苯基硼酸(3.4g,24.7mmol)、催化剂(1.6g,2.1mmol)和K₃PO₄(13.1g,61.8mmol)添加到THF(200mL)中并脱气。将该反应混合物在40℃下加热2h。冷却至室温后,将反应混合物用100mL的H₂O稀释,用EtOAc(100mL X 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,在减压下浓缩并且通过硅胶色谱法(10%-20%EtOAc/石油醚)进行纯化,以给出8.7g的呈棕色固体的甲基4-(2-((叔-丁氧基羰基氨基)甲基)-7-(4-氟苯基)苯并呋喃-5-基)苯甲酸酯中间体3(88%产率)。LCMS:m/z498.1[M+Na]⁺;t_R=1.94min。

[0284] 甲基4-(2-(氨基甲基)-7-(4-氟苯基)苯并呋喃-5-基)苯甲酸酯(中间体4)的合成:将甲基4-(2-((叔-丁氧基羰基氨基)甲基)-7-(4-氟苯基)苯并呋喃-5-基)苯甲酸酯(3;3.0g,6.3mmol)溶于CH₂Cl₂(100mL)中。在0℃下,添加TFA(10mL)。将反应混合物在室温下搅拌2h,并且在减压下浓缩,以给出粗甲基4-(2-(氨基甲基)-7-(4-氟苯基)苯并呋喃-5-基)苯甲酸酯中间体4,将其不经进一步纯化而用于下一步骤中。产率(97%)。LCMS:m/z359.1[M-NH₂]⁺;t_R=2.02min。

[0285] (E)-甲基4-(2-((3-(6-氨基吡啶-3-基)丙烯酰胺基)甲基)-7-(4-氟苯基)苯并呋喃-5-基)苯甲酸酯

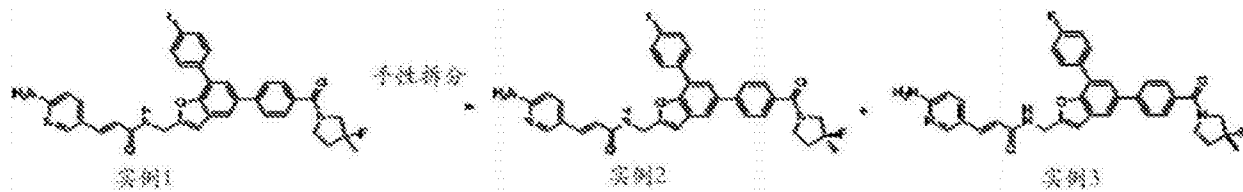
喃-5-基) 苯甲酸酯(中间体5)的合成:将粗甲基4-(2-(氨基甲基)-7-(4-氟苯基) 苯并呋喃-5-基) 苯甲酸酯(中间体4;来自上一步的粗混合物,6.1mmol)溶于DMF(100mL)中并在0℃添加(E)-3-(6-氨基吡啶-3-基) 丙烯酸(1.2g,7.3mmol)。在0℃下,将HATU(2.3g,6.1mmol)添加到此反应混合物中,然后逐滴添加DIPEA(2.3g,18.3mmol)。允许该反应混合物加热至室温并搅拌2h。将200mL水添加到该混合物中。通过过滤收集沉淀物并在减压下干燥,以给出2.9g的呈棕色固体的(E)-甲基4-(2-((3-(6-氨基吡啶-3-基) 丙烯酰胺基) 甲基)-7-(4-氟苯基) 苯并呋喃-5-基) 苯甲酸酯5(90%产率)。LCMS:m/z 522.2[M+H]⁺;t_R=1.96min。

[0286] (E)-4-(2-((3-(6-氨基吡啶-3-基) 丙烯酰胺基) 甲基)-7-(4-氟苯基) 苯并呋喃-5-基) 苯甲酸(中间体6)的合成:将(E)-甲基4-(2-((3-(6-氨基吡啶-3-基) 丙烯酰胺基) 甲基)-7-(4-氟苯基) 苯并呋喃-5-基) 苯甲酸酯(5;2.9g,5.6mmol)溶于THF(50mL)和MeOH(50mL)中。将LiOH(705mg,16.8mmol)和水(20mL)添加到此混合物中。将混合物在40℃下加热并搅拌2h。冷却至室温后,添加1N HCl溶液并调节至pH=6。通过过滤收集2.5g的(E)-4-(2-((3-(6-氨基吡啶-3-基) 丙烯酰胺基) 甲基)-7-(4-氟苯基) 苯并呋喃-5-基) 苯甲酸6并在真空中干燥。产率:89%。LCMS:m/z 508.1[M+H]⁺,t_R=1.47min。

[0287] (±)-(E)-3-(6-氨基吡啶-3-基)-N-((5-(4-(3-氟-3-甲基吡咯烷-1-羰基) 苯基)-7-(4-氟苯基) 苯并呋喃-2-基) 甲基) 丙烯酰胺(实例1)的合成:将(E)-4-(2-((3-(6-氨基吡啶-3-基) 丙烯酰胺基) 甲基)-7-(4-氟苯基) 苯并呋喃-5-基) 苯甲酸(6;14g,27.6mmol)和3-氟-3-甲基吡咯烷三氟乙酸盐(8.46g,39mmol)溶于DMF(80mL)中。添加HATU(10.5g,27.6mmol),然后在0℃逐滴添加DIPEA(7.1g,55.2mmol)。允许该反应混合物加热至室温并搅拌1h。将混合物倾倒入水中并用EtOAc(80mL X 3)萃取。将合并的有机溶剂用NaHCO₃水溶液、盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,浓缩并通过硅胶色谱法(3%-6%MeOH/EtOAc)进行纯化,以提供10.1g的(±)-(E)-3-(6-氨基吡啶-3-基)-N-((5-(4-(3-氟-3-甲基吡咯烷-1-羰基) 苯基)-7-(4-氟苯基) 苯并呋喃-2-基) 甲基) 丙烯酰胺(实例1)。产率(62%)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.60(t,J=5Hz,1H),8.12-7.58(m,10H),7.43-7.34(m,3H),6.87(s,1H),6.50-6.38(m,4H),4.59(d,J=5Hz,2H),3.84-3.48(m,4H),2.26-1.99(m,2H),1.60-1.43(m,3H)。LCMS:m/z 593.3[M+H]⁺,t_R=1.84min。

[0288] (±)-(E)-3-(6-氨基吡啶-3-基)-N-((5-(4-(3-氟-3-甲基吡咯烷-1-羰基) 苯基)-7-(4-氟苯基) 苯并呋喃-2-基) 甲基) 丙烯酰胺(实例1)的手性拆分。

[0289]



[0290] 使用以下条件拆分10.5g的(±)-(E)-3-(6-氨基吡啶-3-基)-N-((5-(4-(3-氟-3-甲基吡咯烷-1-羰基) 苯基)-7-(4-氟苯基) 苯并呋喃-2-基) 甲基) 丙烯酰胺(实例1),以提供2.2g的(S,E)-3-(6-氨基吡啶-3-基)-N-((5-(4-(3-氟-3-甲基吡咯烷-1-羰基) 苯基)-7-(4-氟苯基) 苯并呋喃-2-基) 甲基) 丙烯酰胺(实例2)(保留时间:11.2min)和2.3g的(R,E)-3-(6-氨基吡啶-3-基)-N-((5-(4-(3-氟-3-甲基吡咯烷-1-羰基) 苯基)-7-(4-氟苯基) 苯并呋喃-2-基) 甲基) 丙烯酰胺(实例3)(保留时间:14.1min)。

[0291] 手性HPLC条件:

[0292] 仪器: Gilson-281; 柱: AD 20*250 10um; 柱温: 35℃; 流动相: 100% 乙醇; 流速: 50ml/min; 检测波长: 214nm; 循环时间: 20min; 样品溶液: 溶于200ml 甲醇中的10500mg; 注射体积: 1000μl

[0293] 如下所述确定手性中心的绝对构型。

[0294] (S,E)-3-(6-氨基吡啶-3-基)-N-((5-(4-(3-氟-3-甲基吡咯烷-1-羰基)苯基)-7-(4-氟苯基)苯并呋喃-2-基)甲基)丙烯酰胺(实例2)(保留时间: 11.2min): ¹H NMR(500MHz, CD₃OD) δ8.05(d, J=2Hz, 1H), 7.96-7.93(m, 2H), 7.80-7.62(m, 7H), 7.49(d, J=16Hz, 1H), 7.26-7.22(m, 2H), 6.83(s, 1H), 6.60(d, J=9Hz, 1H), 6.47(d, J=16Hz, 1H), 4.69(s, 2H), 3.91-3.62(m, 4H), 2.31-2.01(m, 2H), 1.64-1.49(m, 3H)。LCMS: m/z 592.9[M+H]⁺, t_R=1.51min, [α]_D=+32.842(c=1.0048, MeOH)。

[0295] (R,E)-3-(6-氨基吡啶-3-基)-N-((5-(4-(3-氟-3-甲基吡咯烷-1-羰基)苯基)-7-(4-氟苯基)苯并呋喃-2-基)甲基)丙烯酰胺(实例3)(保留时间: 14.1min): ¹H NMR(500MHz, CD₃OD) δ8.05(d, J=2Hz, 1H), 7.96-7.93(m, 2H), 7.80-7.62(m, 7H), 7.49(d, J=16Hz, 1H), 7.26-7.21(m, 2H), 6.84(s, 1H), 6.60(d, J=9Hz, 1H), 6.47(d, J=16Hz, 1H), 4.69(s, 2H), 3.91-3.61(m, 4H), 2.30-2.00(m, 2H), 1.63-1.49(m, 3H)。LCMS: m/z 592.9[M+H]⁺, t_R=1.51min, [α]_D=-32.988(c=1.0034, MeOH)。

[0296] 实例1A. 确定实例2的化合物(右旋对映体)的手性中心的绝对构型

[0297] 由缓慢蒸发MeOH溶液获得实例2的化合物的X-射线质量单晶。在具有Cu辐射的 Bruker APEX-II CCD衍射仪上在130K下收集该单晶X射线衍射数据。使用Olex2, 将该结构用使用直接方法用SIR2004结构解决程序进行解析, 并使用最小二乘法用XL精化包进行精制。根据X射线结果-实例2中手性中心的绝对构型是“S”。

[0298] 实例2.MTT细胞增殖测定

[0299] MTT细胞增殖测定用于研究这些化合物的细胞毒特性。根据由罗氏分子生物化学(Roche Molecular Biochemical)(进行了少许修饰)所述的方法来进行该测定。该测定是基于在电子耦合试剂的存在下, 四唑鎓盐MTT的切割。必须将产生的水不溶性甲贍盐在另外的步骤中溶解。将在96孔组织培养板上生长的细胞与该MTT溶液一起孵育大约4小时。此孵育时间之后, 水不溶性甲贍染料形成。溶解之后, 使用扫描多孔分光光度计(酶标仪(ELISA reader))对甲贍染料进行定量。吸光度揭示直接与细胞数目相关。以96孔板每孔5,000-10,000个细胞将这些细胞接种于100μL的新鲜培养基中并且允许其贴壁过夜。在100μL细胞培养基中对这些化合物的储备溶液进行稀释, 以获得每种测试化合物的八种浓度, 范围从1nM至30μM。孵育大约64-72小时之后, 将20uL的CellTiter 96水性单溶液试剂(Aqueous One Solution Reagent)(普洛麦格(Promega), G358B)添加至每个孔中并且将板返回培养箱(37℃; 5% CO₂), 直到对照细胞的绝对OD达到1.5。使用Vmax动力学酶标仪(Microplate Reader)(分子设备公司(Molecular Devices))在490nm下测量所有光密度。在大多数情况下, 该测定以一式两份进行并且结果作为对于阴性对照±SE的平均抑制百分比而呈现。使用下式计算抑制百分比: 抑制(%) = (1 - (OD_o/OD)) X 100。

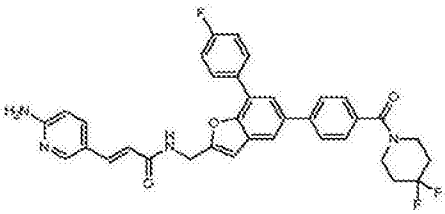
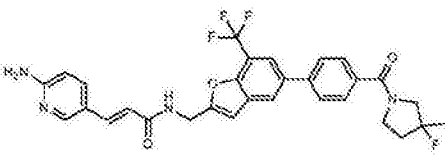
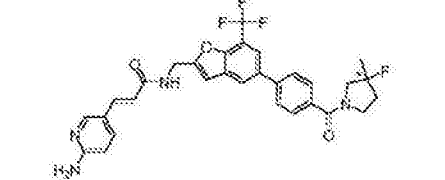
[0300] 针对MS751、Z138和3T3细胞测试这些化合物。MS751细胞系来源于诊断患有宫颈鳞状细胞癌的患者的人宫颈的淋巴结转移。Z138细胞系是来源于患有急性淋巴细胞性白血病

的患者的成熟B细胞急性成淋巴细胞性白血病细胞系。3T3细胞是标准的成纤维细胞；它们最初分离自瑞士小鼠胚胎组织。

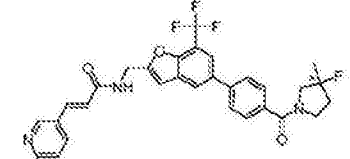
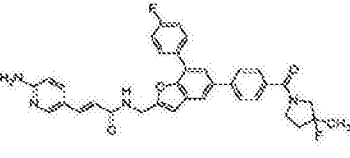
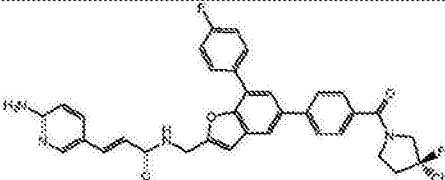
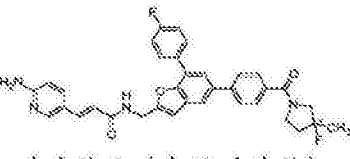
[0301] MTT测定的结果报告于表1中。

[0302] 表1.MTT测定 (IC₅₀, μM)

[0303]

化合物编号	化合物结构	MS75 1	Z138	3T3	化合物名称
X-1 (WO 2015/003 166 的 实例 728)		0.05	0.018	3.6	(E)-3-(6-氨基吡啶-3-基)-N-((5-(4-(4,4-二氟苯基)吡啶-1-羧基)苯基)-7-(4-氟苯基)苯并咪唑-2-基)甲基)丙烯酰胺
X-2 (WO 2015/003 166 的 实例 608)		0.52	0.24	> 10	(E)-3-(6-氨基吡啶-3-基)-N-((5-(4-(3-氟-3-甲基吡咯烷-1-羧基)苯基)-7-(三氟甲基)苯并咪唑-2-基)甲基)丙烯酰胺
X-3 (WO 2015/003 166 的 实例 715)	 对映体 1 <i>t_R</i> = 5.09 分钟 (手性 HPLC)	0.4	0.4	> 10	(E)-3-(6-氨基吡啶-3-基)-N-((5-(4-(3-氟-3-甲基吡咯烷-1-羧基)苯基)-7-(三氟甲基)苯并咪唑-2-基)甲基)丙烯酰胺

[0304]

化合物编号	化合物结构	MS75 1	Z138	3T3	化合物名称
X-4 (WO 2015/003 166 的 实例 716)	 对映体 2 $t_R = 5.99$ 分钟 (手性 HPLC)	2.1	1.5	> 10	(E)-3-(6-氨基吡啶-3-基)-N-((5-(4-(3-氯-3-甲基吡咯烷-1-羧基)苯基)-7-(三氟甲基)苯并咪唑-2-基)甲基)丙烯酸酰胺
实例 1	 对映体 1 (右旋对映体) 绝对构型是 "S" 作为手性碳 $t_R = 11.2$ 分钟 (手性 HPLC)	0.03	< 0.005	1.26	(E)-3-(6-氨基吡啶-3-基)-N-((5-(4-(3-氯-3-甲基吡咯烷-1-羧基)苯基)-7-(4-氯苯基)苯并咪唑-2-基)甲基)丙烯酸酰胺
实例 2 (也称为 化合物 2)	 对映体 1 (右旋对映体) 绝对构型是 "S" 作为手性碳 $t_R = 11.2$ 分钟 (手性 HPLC)	0.008	< 0.005	1.18	(S,E)-3-(6-氨基吡啶-3-基)-N-((5-(4-(3-氯-3-甲基吡咯烷-1-羧基)苯基)-7-(4-氯苯基)苯并咪唑-2-基)甲基)丙烯酸酰胺
实例 3	 对映体 2 (左旋对映体) $t_R = 14.1$ 分钟 (手性 HPLC)	0.09	0.02	> 10	(R,E)-3-(6-氨基吡啶-3-基)-N-((5-(4-(3-氯-3-甲基吡咯烷-1-羧基)苯基)-7-(4-氯苯基)苯并咪唑-2-基)甲基)丙烯酸酰胺

[0305] MTT测定的结果报告于表1中。

[0306] 如WO 2015/003166所述制备化合物X-1至X-4,将其全部内容通过引用结合在此。MTT测定的结果报告于表1中。化合物2和实例2在此可互换使用。

[0307] 实例3.生物学模型

[0308] 小鼠中的Molt-4异种移植物-用实例2处理。

[0309] 在本研究中,在SCID小鼠中使用Molt-4T-ALL癌异种移植物模型测试实例2的化合物对肿瘤生长的影响。MOLT 4 (CRL-1582) 急性成淋巴细胞性白血病细胞获得自ATCC。使这些细胞在补充有10%胎牛血清、1%青霉素和链霉素的RPMI-1640培养基中生长。通过将漂浮细胞转移至新的烧瓶中并且在以1:4的比率进行继代培养之前胰酶消化贴壁细胞而将细胞进行继代培养。通过离心收获Molt-4细胞并且使用血球计数器进行计数。将细胞以 5×10^7 个细胞/mL再悬浮于PBS中。将细胞置于冰上并与等体积的基质胶(BD生物科学CB-40234)混合。将此混合物保持在冰上并且以0.2mL的体积注入小鼠的左肋部,相当于 5×10^6

个细胞/只小鼠。用Mo1t-4细胞皮下接种二十四只(24)CB-17SCID小鼠的左肋部。当肿瘤达到约 135mm^3 的平均体积时启动处理。将小鼠分为三(3)个组,每组八(8)只小鼠。用运载体和实例2化合物处理小鼠。从第1天开始每天两次(BID)口服地(P0)给予实例2化合物(20mg/kg和10mg/kg)。每天记录动物的体重和情况,并且在周一、周三和周五测量肿瘤。

[0310] 小鼠中的H520异种移植瘤-用实例2处理。

[0311] 在本研究中,在nu/nu小鼠中使用NCI-H520肺癌异种移植瘤模型测试实例2的化合物对肿瘤生长的影响。衍生自患有肺鳞状细胞癌患者的NCI-H520(HTB-182)获自ATCC。使这些细胞在补充有10%胎牛血清、1%青霉素和链霉素的RPMI-1640培养基中生长。通过将漂浮细胞转移至新的烧瓶中并且在以1:4的比率进行继代培养之前胰酶消化贴壁细胞而将细胞进行继代培养。将细胞以 5×10^7 个细胞/mL再悬浮于PBS中。将细胞置于冰上并且然后与等体积的基质胶™(BD生物科学CB-40234)混合。将该混合物以0.2mL体积注入5至6周龄的十六(16)只雌性nu/nu小鼠的左肋部,相当于 5×10^6 个细胞/只小鼠。当肿瘤达到 10^7mm^3 (标准差 $\pm 32.3\text{mm}^3$, CV=30.0%, 范围 $27\text{--}200\text{mm}^3$)的平均体积时启动处理。将小鼠分为两(2)个组,每组八(8)只小鼠。用运载体和实例2的化合物处理小鼠。从第1天开始每天两次(BID)口服地(P0)给予实例2化合物(100mg/kg)。每天记录动物的体重和情况,并且在周一、周三和周五测量肿瘤。

[0312] 与化合物X-1-X-4相比,实例2的化合物提供增加的体外效力。另外,实例2的化合物在体内表现出功效。此外,与例如化合物X-1相比,实例2的化合物具有跨越物种(特别是在人血浆中)的增加了的血浆游离部分(f_u)的优势:化合物2:结合部分=95.2%,并且化合物X-1:结合部分=100%。

[0313] 在此引用的全部专利、公开的申请以及参考文献的传授内容通过引用以其全文进行结合。

[0314] 虽然本发明参考其示例性实施例已经进行了具体显示和描述,本领域的技术人员应当理解的是,在不偏离由所附权利要求书所包括的本发明的范围下,可以在其中做出在形式和细节方面的多种改变。

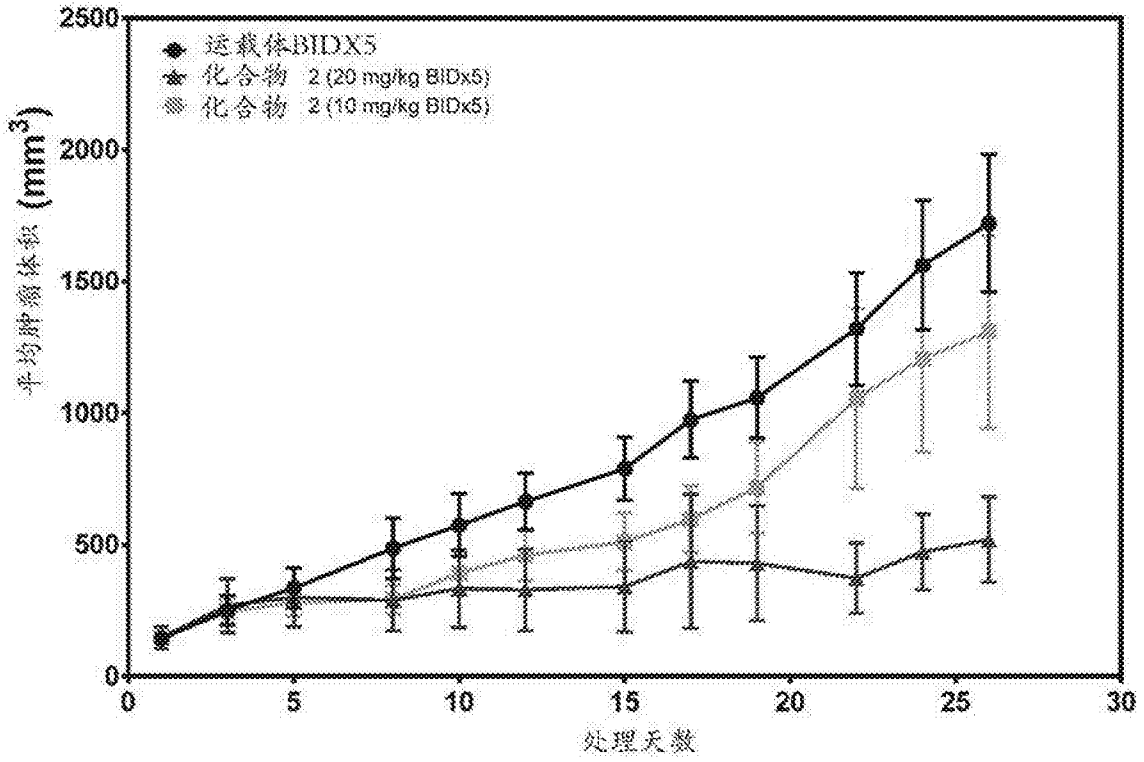


图1

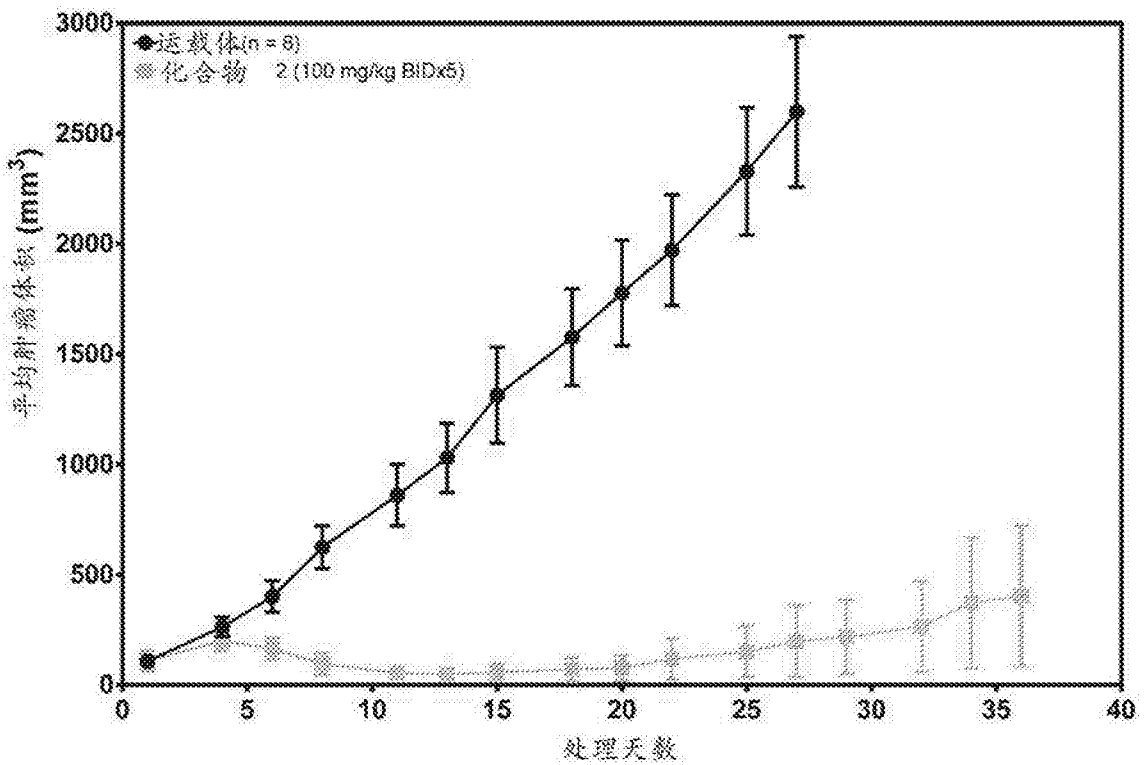


图2