



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110382480 A

(43)申请公布日 2019.10.25

(21)申请号 201880010203.5

(74)专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限

(22)申请日 2018.02.07

公司 11314

(30)优先权数据

代理人 程伟

62/455,644 2017.02.07 US

(51)Int.Cl.

62/594,784 2017.12.05 US

C07D 401/12(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

C07D 407/12(2006.01)

2019.08.05

A61K 31/44(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2018/050345 2018.02.07

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/146471 EN 2018.08.16

(71)申请人 欧比力克治疗公司

地址 瑞典,哥德堡

(72)发明人 B·佩尔克曼 W·斯塔福德

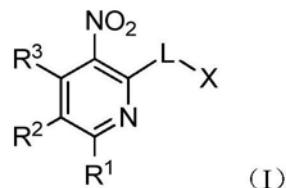
权利要求书6页 说明书28页

(54)发明名称

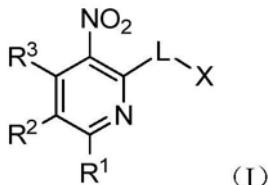
杂环基磺酰基取代的吡啶和其在癌症治疗
中的用途

(57)摘要

提供了式I化合物(I)或其药学上可接受的
盐,其中L、R¹、R²、R³和X具有在说明书中提供的含
义,所述化合物可用于癌症的治疗中。



1. 一种式I化合物的化合物



或其药学上可接受的盐,其中:

L表示-S(O)_n⁻;

n表示2或1;

X表示杂环基,所述杂环基通过碳原子连接到L,并且任选地由独立地选自Y的一个或多个基团取代;

R¹、R²和R³各自独立地表示H、卤基、R^{a1}、-CN、-A^{a1}-C(Q^{a1})R^{b1}、-A^{b1}-C(Q^{b1})N(R^{c1})R^{d1}、-A^{c1}-C(Q^{c1})OR^{e1}、-A^{d1}-S(O)_pR^{f1}、-A^{e1}-S(O)_pN(R^{g1})R^{h1}、-A^{f1}-S(O)_pORⁱ¹、-N₃、-N(R^{j1})R^{k1}、-N(H)CN、-NO₂、-ONO₂、-OR^{l1}或-SR^{m1};

每个A^{a1}到A^{f1}独立地表示单键、-N(R^{p1})⁻或-O-;

每个Q^{a1}到Q^{c1}独立地表示=O、=S、=NRⁿ¹或=N(OR^{o1}) ;

每个R^{a1}和R^{f1}独立地表示各自任选地由独立地选自G^{1a}的一个或多个基团取代的C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基;任选地由独立地选自G^{1b}的一个或多个基团取代的杂环基;任选地由独立地选自G^{1c}的一个或多个基团取代的芳香基;或任选地由独立地选自G^{1d}的一个或多个基团取代的杂芳基;

每个R^{b1}、R^{c1}、R^{d1}、R^{e1}、R^{g1}、R^{h1}、Rⁱ¹、R^{j1}、R^{k1}、R^{l1}、R^{m1}、Rⁿ¹、R^{o1}和R^{p1}独立地表示H;各自任选地由独立地选自G^{1a}的一个或多个基团取代的C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基;任选地由独立地选自G^{1b}的一个或多个基团取代的杂环基;任选地由独立地选自G^{1c}的一个或多个基团取代的芳香基;或任选地由独立地选自G^{1d}的一个或多个基团取代的杂芳基;或

R^{c1}和R^{d1}、R^{g1}和R^{h1}和/或R^{j1}和R^{k1}中的任何一个连接在一起以与它们所附接的氮原子一起形成3元到6元环,所述环任选地含有一个另外的杂原子,并且所述环任选地由独立地选自G^{1b}、各自任选地由一个或多个G^{1a}取代的C₁₋₃烷基、C₂₋₃烯基或C₂₋₃炔基和=O的一个或多个基团取代;

每个G^{1a}和G^{1b}独立地表示卤基、-CN、-N(R^{a2})R^{b2}、-OR^{c2}、-SR^{d2}或=O;

每个R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}和R^{d2}独立地表示H或各自任选地由一个或多个氟取代的C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基;或

R^{a2}和R^{b2}连接在一起以与它们所附接的氮原子一起形成3元到6元环,所述环任选地含有一个另外的杂原子,并且所述环任选地由独立地选自氟和各自任选地由一个或多个氟取代的C₁₋₃烷基、C₂₋₃烯基或C₂₋₃炔基的一个或多个基团取代;

每个Y独立地表示卤基、R^{a3}、-CN、-A^{a2}-C(Q^{a2})R^{b3}、-A^{b2}-C(Q^{b2})N(R^{c3})R^{d3}、-A^{c2}-C(Q^{c2})OR^{e3}、-A^{d2}-S(O)_qR^{f3}、-A^{e2}-S(O)_qN(R^{g3})R^{h3}、-A^{f2}-S(O)_qORⁱ³、-N₃、-N(R^{j3})R^{k3}、-N(H)CN、-NO₂、-ONO₂、-OR^{l3}、-SR^{m3}或=O;

每个Q^{a2}到Q^{c2}独立地表示=O、=S、=NRⁿ³或=N(OR^{o3}) ;

每个A^{a2}到A^{f2}独立地表示单键、-N(R^{p3})⁻或-O-;

每个R^{a3}和R^{f3}独立地表示各自任选地由独立地选自G^{2a}的一个或多个基团取代的C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基；任选地由独立地选自G^{2b}的一个或多个基团取代的杂环基；任选地由独立地选自G^{2c}的一个或多个基团取代的芳香基；或任选地由独立地选自G^{2d}的一个或多个基团取代的杂芳基；

每个R^{b3}、R^{c3}、R^{d3}、R^{e3}、R^{g3}、R^{h3}、Rⁱ³、R^{j3}、R^{k3}、R^{l3}、R^{m3}、Rⁿ³、R^{o3}和R^{p3}独立地表示H；各自任选地由独立地选自G^{2a}的一个或多个基团取代的C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基；任选地由独立地选自G^{2b}的一个或多个基团取代的杂环基；任选地由独立地选自G^{2c}的一个或多个基团取代的芳香基；或任选地由独立地选自G^{2d}的一个或多个基团取代的杂芳基；或

任何两个R^{c3}和R^{d3}、R^{g3}和R^{h3}和/或R^{j3}和R^{k3}连接在一起以与它们所附接的氮原子一起形成3元到6元环，所述环任选地含有一个另外的杂原子，并且所述环任选地由独立地选自以下中的一个或多个基团取代：任选地由独立地选自G^{2b}的一个或多个基团取代的杂环基、任选地由独立地选自G^{2c}的一个或多个基团取代的芳香基、或任选地由独立地选自G^{2d}的一个或多个基团取代的杂芳基和=0；

每个G^{2a}独立地表示卤基、-CN、-N(R^{j4})R^{k4}、-OR^{l4}、-SR^{m4}或=0；

每个G^{2b}独立地表示卤基、R^{a4}、-CN、-N(R^{j4})R^{k4}、-OR^{l4}、-SR^{m4}或=0；

每个G^{2c}和G^{2d}独立地表示卤基、R^{a4}、-CN、-A^{a3}-C(Q^{a4})R^{b4}、-A^{b3}-C(Q^{b3})N(R^{c4})R^{d4}、-A^{c3}-C(Q^{c3})OR^{e4}、-A^{d3}-S(O)_qR^{f4}、-A^{e3}-S(O)_qN(R^{g4})R^{h4}、-A^{f3}-S(O)_qORⁱ⁴、-N₃、-N(R^{j4})R^{k4}、-N(H)CN、-NO₂、-ONO₂、-OR^{l4}或-SR^{m4}；

每个Q^{a3}到Q^{c3}独立地表示=0、=S、=NRⁿ⁴或=N(OR^{o4})；

每个A^{a3}到A^{f3}独立地表示单键、-N(R^{p4})或-O-；

每个R^{a4}和R^{f4}独立地表示各自任选地由独立地选自G^{3a}的一个或多个基团取代的C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基，或任选地由独立地选自G^{3b}的一个或多个基团取代的杂环基；

每个R^{b4}、R^{c4}、R^{d4}、R^{e4}、R^{g4}、R^{h4}、Rⁱ⁴、R^{j4}、R^{k4}、R^{l4}、R^{m4}、Rⁿ⁴、R^{o4}和R^{p4}独立地表示H；各自任选地由独立地选自G^{3a}的一个或多个基团取代的C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基；或任选地由独立地选自G^{3b}的一个或多个基团取代的杂环基；或

R^{c4}和R^{d4}、R^{g4}和R^{h4}和/或R^{j4}和R^{k4}中的任何一个连接在一起以与它们所附接的氮原子一起形成3元到6元环，所述环任选地含有一个另外的杂原子，并且所述环任选地由独立地选自G^{3b}的一个或多个基团取代；

每个G^{3a}和G^{3b}独立地表示卤基、R^{a5}、-CN、-N(R^{b5})R^{c5}、-OR^{d5}、-SR^{e5}或=0；

每个R^{a5}独立地表示各自任选地由独立地选自G⁴的一个或多个基团取代的C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基；

每个R^{b5}、R^{c5}、R^{d5}和R^{e5}独立地表示H、各自任选地由独立地选自G⁴的一个或多个基团取代的C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基；或

每个R^{b5}和R^{c5}连接在一起以与它们所附接的氮原子一起形成3元到6元环，所述环任选地含有一个另外的杂原子，并且所述环任选地由独立地选自G⁴的一个或多个基团取代；

每个G⁴独立地表示卤基、R^{a6}、-CN、-N(R^{b6})R^{c6}、-OR^{d6}或=0；

每个R^{a6}独立地表示各自任选地由一个或多个氟取代的C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基；

每个R^{b6}、R^{c6}和R^{d6}独立地表示H、或各自任选地由一个或多个氟取代的C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基；并且

每个p和q独立地表示1或2，

但前提条件是所述式I化合物不表示：

(A)

3-硝基-2-(哌啶-4-基磺酰基)吡啶，

3-((3-硝基吡啶-2-基)磺酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯，

(R)-3-((3-硝基吡啶-2-基)磺酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯，

(S)-3-((3-硝基吡啶-2-基)磺酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯，

3-((3-硝基吡啶-2-基)磺酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯，或

4-((3-硝基吡啶-2-基)磺酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯；

或

(B)

3-硝基-2-(4-哌啶基亚磺酰基)-吡啶，

3-硝基-2-(3-吡咯烷基亚磺酰基)-吡啶，

3-硝基-2-(3-哌啶基亚磺酰基)-吡啶，

4-[3-硝基-2-吡啶基]亚磺酰基]-1-哌啶甲酸1,1-二甲基乙基酯，

3-[3-硝基-2-吡啶基]亚磺酰基]-1-吡咯烷甲酸1,1-二甲基乙基酯，

3-[3-硝基-2-吡啶基]亚磺酰基]-1-哌啶甲酸1,1-二甲基乙基酯，或

3-[3-硝基-2-吡啶基]亚磺酰基]-7-氧杂双环[2.2.1]庚-5-烯-2-甲酸乙基酯。

2. 根据权利要求1所述的化合物，其中X表示3元到7元杂环基。

3. 根据权利要求1或权利要求2所述的化合物，其中X表示5元或6元杂环基。

4. 根据权利要求1到3中任一项所述的化合物，其中每个Y独立地表示卤基、R^{a3}、-N(H)-C(O)R^{b3}、C(O)OR^{e3}、-N(H)-S(O)₂R^{f3}、-S(O)₂R^{f3}、-N(H)-S(O)_qN(R^{g3})R^{h3}、-N(R^{j3})R^{k3}或-OR^{l3}。

5. 根据权利要求1到4中任一项所述的化合物，其中每个Y独立地表示甲基或-C(O)CH₃。

6. 根据权利要求1到5中任一项所述的化合物，其中每个R¹、R²和R³各自独立地表示H、卤基、a¹、-N(R^{j1})R^{k1}或-OR^{l1}。

7. 根据权利要求1到6中任一项所述的化合物，其中每个R^{a1}、R^{j1}、R^{k1}、R^{l1}和R^{m1}独立地表示任选地由一个或多个氟取代的C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或C₁₋₆炔基。

8. 根据权利要求1到7中任一项所述的化合物，其中每个R¹、R²和R³独立地表示H、卤基、-N(R^{j1})R^{k1}或-OR^{l1}。

9. 根据权利要求1到8中任一项所述的化合物，其中每个R^{a1}、R^{j1}、R^{k1}、R^{l1}和R^{m1}独立地表示任选地由一个或多个氟取代的C₁₋₆烷基。

10. 根据权利要求1到9中任一项所述的化合物，其中R¹、R²和R³各自独立地表示H、卤基、-N(R^{j1})R^{k1}或-OR^{l1}。

11. 根据权利要求1到10中任一项所述的化合物，其中：

每个R¹、R²和R³各自独立地表示H或-OR^{l1}；和/或

每个R¹¹独立地表示任选地由一个或多个氟取代的C₁₋₆烷基。

12. 根据权利要求1到10中任一项所述的化合物，其中R¹表示-0CH₃。

13. 一种根据权利要求1到12中任一项所述的但不具有所述前提条件的化合物，其用作药物。

14.一种根据权利要求1到12中任一项所述的但不具有所述前提条件的化合物,其用于癌症治疗中。

15.一种根据权利要求1到12中任一项所述的但不具有所述前提条件的化合物的用途,其用于制造用于癌症治疗的药物。

16.一种治疗癌症的方法,其包括向有需要的患者施用治疗有效量的根据权利要求1到12中任一项所述的但不具有所述前提条件的化合物。

17.根据权利要求14到16所述的用于所述用途的化合物、用途或方法,其中所述癌症选自由以下组成的组:

软组织瘤,如肉瘤、粘液瘤、横纹肌瘤、纤维瘤、脂肪瘤和畸胎瘤;

肺癌,如支气管肺癌、肺泡或细支气管癌、支气管腺癌、肉瘤、淋巴瘤、软骨瘤错构瘤、间皮瘤;

胃肠道癌症:如食道癌、胃癌、胰腺癌、小肠癌、大肠癌;

泌尿生殖道癌症,如肾癌、膀胱癌和尿道癌、前列腺癌、睾丸癌;

肝癌,例如肝细胞瘤、胆管癌、肝母细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤、血管瘤;

骨癌,如成骨肉瘤、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤文氏肉瘤、恶性淋巴瘤、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞瘤脊索瘤、骨软骨瘤、良性软骨瘤、软骨母细胞瘤、软骨粘液纤维瘤、骨样骨瘤和巨细胞瘤;

头部和/或神经系统的癌症,如头骨癌、脑膜癌、脑癌、脊髓癌;

妇科癌症,如子宫癌、子宫颈癌、卵巢癌、外阴癌、阴道癌、输卵管癌;

血液系统癌症,如血液和骨髓癌、霍奇金氏病、非霍奇金氏淋巴瘤;

皮肤癌,如恶性黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波西氏肉瘤、痣发育不良症、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤、瘢痕疙瘩;神经纤维瘤病和肾上腺;以及

神经母细胞瘤。

18.根据权利要求14到17所述的用于所述用途的化合物、用途或方法,其中所述癌症是实体瘤癌。

19.一种药物组合物,其包括根据权利要求1到12中任一项所述的但不具有所述前提条件的化合物,以及任选地一种或多种药学上可接受的佐剂、稀释剂和/或载体。

20.一种组合产品,其包括:

(A)根据权利要求1到12中任一项所述的但不具有所述前提条件的化合物;以及

(B)可用于癌症治疗的一种或多种其它治疗剂,

其中组分(A)和(B)中的每一个以掺和物的形式调配,任选地与一种或多种药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体一起调配。

21.一种分试剂盒,其包括:

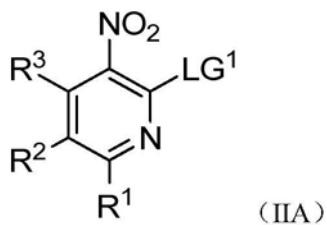
(a)根据权利要求19所述的药物调配物;以及

(b)可用于癌症治疗的一种或多种其它治疗剂,其任选地与一种或多种药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体掺和,

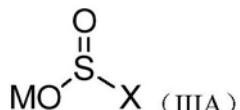
所述组分(a)和(b)各自以适合与彼此结合施用的形式提供。

22.一种用于制备根据权利要求1到12中任一项所述的化合物的方法,所述方法包括:

(i)在n表示2的情况下,使式IIA化合物

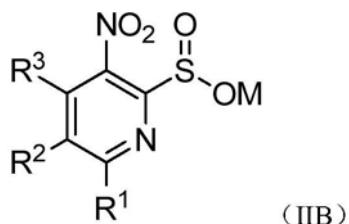


其中R¹、R²和R³如在权利要求1到12中任一项中所定义,并且LG¹表示适当的离去基团,与式IIIA化合物

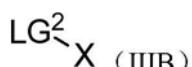


其中X如在权利要求1到12中任一项中所定义,并且M表示碱金属离子,在适当的酸的存在下以及在适当的溶剂的存在下,并且任选地在适当的相转移催化剂的存在下反应;

(ii) 在n表示2的情况下,使式IIB化合物



其中R¹、R²和R³如在权利要求1到12中任一项中所定义,并且M表示碱金属离子,与式IIIB化合物

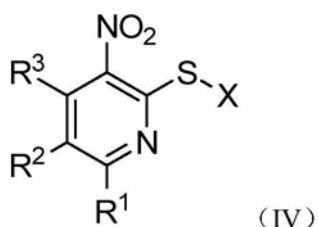


其中X如在权利要求1到12中任一项中所定义,并且LG²表示适当的离去基团,在适当的酸的存在下以及在适当的溶剂的存在下,并且任选地在适当的相转移催化剂的存在下反应;

(iii) 在适当的金属卤化物的存在下以及在适当的溶剂的存在下,使式IIA化合物与式IIIA化合物反应;

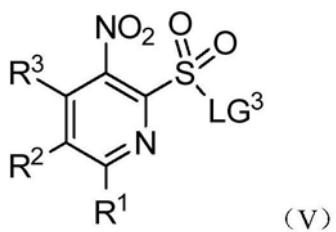
(iv) 在n表示2的情况下,在适当的金属卤化物的存在下以及在适当的溶剂的存在下,使式IIB化合物与式IIIB化合物反应;

(v) 使式IV化合物

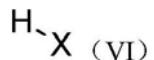


其中R¹到R³和X如在权利要求1到12中任一项中所定义,在适当的溶剂的存在下,以及任选地在水的存在下,与适当的氧化剂反应;

(vi) 在n表示2的情况下,使式V化合物



其中R¹、R²和R³如在权利要求1到12中任一项中所定义,并且LG³表示适当的离去基团,与式VI化合物



其中X如在权利要求1到12中任一项中所定义,在适当的路易斯酸的存在下以及在适当的溶剂的存在下反应。

23. 参考实例,基本上根据本文所描述的化合物、用于所述用途的化合物、用途、方法、调配物、用于所述用途或方法的调配物。

杂环基磺酰基取代的吡啶和其在癌症治疗中的用途

技术领域

[0001] 本发明涉及新化合物和组合物,以及它们在治疗癌症中的用途。具体地,本发明涉及使用最小抑制的谷胱甘肽还原酶,通过对硫氧还蛋白还原酶进行特异性和有效抑制来治疗癌症的新化合物、组成和方法。

背景技术

[0002] 在本说明书中对于一份显然在前公开的文件的列举或者讨论不应必然地被视为是承认所述文件是现有技术的一部分或者是公知常识。

[0003] 虽然对致癌基因的作用的了解日益增加,并且新的抗癌治疗和诊断的发展已经提高了癌症患者的预期寿命,但医学上仍然亟需找到用于癌症的更有效、毒性更小的治疗,如乳腺癌、头颈癌、黑色素瘤、胶质母细胞瘤、白血病、和结肠癌和肺癌。

[0004] 众所周知,由于它们的代谢扭曲和夸大的复制驱动,过量产生活性氧是癌细胞的共同特征。通过伴随的强大的抗氧化防御机制的上调,癌细胞能够在其活性氧的不自然高产生中存活下来。

[0005] 放射疗法和化学疗法协议与抗氧化防御机制竞争,通过靶向多个细胞区室和靶标,进一步增加活性氧水平,使其超过适当的阈值。因此,癌细胞对其内源活性氧产生的敏化可以另外地诱导癌细胞死亡。相比之下,正常细胞具有抵抗氧化应激的预留能力。考虑到这一点,已经表明如果可以进一步增加活性氧水平,或可能故意损害对活性氧的细胞防御,这些系统可能充当为抗癌治疗提供可能的治疗作用机制 (Luo, J.、Solimini, N.L. 和 Elledge, S.J.,《细胞 (Cell)》,136,823 (2009); Trachootham, D.、Alexandre, J. 和 Huang, P.,《自然综述药物发现 (Nat Rev Drug Discov)》,8,579 (2009))。

[0006] 通过活化人和其它哺乳动物中的两种主要抗氧化系统:谷胱甘肽和硫氧还蛋白系统,可以增加对癌细胞的氧化应激的耐受性。谷胱甘肽和硫氧还蛋白系统的伴随抑制因此已经被提议作为用于抗癌活性的机制 (Harris, I.S. 等人,《癌细胞 (Cancer Cell)》27,211 (2015); Mandal, P.K. 等人,《癌症研究 (Cancer Res)》70,9505–9514 (2010); Fath, M.A.、Ahmad, I.M.、Smith, C.J.、Spence, J. 和 Spitz, D.R.,《临床癌症研究 (Clin Cancer Res.)》17,6206 (2011))。

[0007] 胞质硫氧还蛋白还原酶是用于整个胞质硫氧还蛋白系统的关键酶,这进而又负责信号传导事件和抗氧化活性的级联 (Arnér, E.S.J.,《生物化学与生物物理学学报 (Biochim Biophys Acta)》1790,495–526 (2009))。各种癌症中胞质硫氧还蛋白还原酶的高表达水平与更严重的癌症表型、化学治疗药物抗性和不良预后相关。

[0008] 然而,正常的,为了存活,非癌细胞需要谷胱甘肽或硫氧还蛋白系统 (Arnér, E.S. 和 Holmgren, A.,《欧洲生物化学杂志 (Eur J Biochem)》267,6102 (2000); Lillig, C.H.、Berndt, C. 和 Holmgren, A.,《生物化学与生物物理学学报 (Biochim Biophys Acta)》1780,1304 (2008); Prigge, J.R. 等人,《自由基生物学与医学 (Free Radic Biol Med)》52,803 (2012)), 难以在不引发主要不需要的毒性的情况下治疗性地靶向这些抗氧化剂系统中的

两种。

[0009] 已经提出用于抗癌治疗的几种化学治疗方案涉及对胞质硫氧还蛋白还原酶以及细胞的其它组分的抑制(Becker,K.等人,《欧洲生物化学杂志(Eur.J.Biochem.)》267,6118(2000))。例如,作为放射增敏药物和硫氧还蛋白还原酶抑制剂销售的莫特沙芬礼也是一种有效的核糖核苷酸还原酶抑制剂(Hashemy,S.I.、Ungerstedt,J.S.、Zahedi Avval,F.和Holmgren,A.,《生物医学杂志(J Biol Chem)》,281,10691(2006))。一种有效的硫氧还蛋白还原酶抑制剂金诺芬伴随地定位到线粒体并且损害线粒体(Cox,A.G.、Brown,K.K.、Arnér,E.S.和Hampton,M.B.,《生化药理学(Biochem Pharmacol)》,76,1097-1109(2008);Krishnamurthy,D.等人,《药物化学杂志(J Med Chem)》,51,4790(2008);Rigobello,M.P.、Folda,A.、Baldoim,M.C.、Scutari,G.和Bindoli,A.,《自由基研究(Free Radic Res)》,39,687(2005))。

[0010] 在Zhang,B.等人《关于治疗专利的专家意见(Expert Opinion on Therapeutic Patents)》(2016)中综述了硫氧还蛋白还原酶的结构和功能、与其抑制相关联的生物学效应,如其作为癌症治疗机制的潜力,以及先前作为潜在抑制剂所公开的化合物。

[0011] 在不靶向支持谷胱甘肽系统功能的密切相关的黄素蛋白谷胱甘肽还原酶的情况下,作为获得新的有效抗癌治疗同时呈现有限的毒副作用的手段,本发明涉及具体地和有效地靶向胞质硫氧还蛋白还原酶的新化合物的开发和使用。

[0012] 具体地,本发明人已经出乎意料地发现新的吡啶基砜化合物可以在不引起谷胱甘肽还原酶的显著抑制的情况下,通过充当酶的强结合(并且在一些情况下,有效地不可逆的)抑制剂而实现对胞质硫氧还蛋白还原酶的高度选择性抑制。

[0013] 具体地,通过在谷胱甘肽还原酶上选择性地有效地抑制硫氧还蛋白还原酶,新型吡啶基砜有可能有效对抗具有功能失调的氧化还原状态的癌症形式,对正常细胞的一般毒性作用最小。此类抑制剂还可以是与放射疗法或其它化学治疗方法结合使用的合适的辅助疗法。基于这些令人惊奇的结果,本发明的目的是提供用于癌症的新的治疗手段。

[0014] 国际专利申请WO 2005/007621将某些化合物描述为遍在蛋白连接酶抑制剂和其在治疗细胞增殖性疾病中的用途。然而,示例性的化合物均不含有通过磺酰基部分连接到任选地取代的杂环基的硝基取代的吡啶(如本文所定义的)。

[0015] 国际专利申请WO 95/29897描述了某些(H^+/K^+)腺苷三磷酸酶抑制剂和其在治疗病毒性感染中的用途。然而,示例性的化合物均不含有通过磺酰基部分连接到任选地取代的杂环基的硝基取代的吡啶。

[0016] 国际专利申请WO 98/54139描述了用于制备某些吡啶的方法。然而,示例性的化合物均不含有通过磺酰基部分连接到任选地取代的杂环基的硝基取代的吡啶。

[0017] 国际专利申请WO 99/18096和WO 99/017777描述了某些化合物和其在治疗如癌症等病症中的用途。然而,示例性的化合物均不含有通过磺酰基部分连接到任选地取代的杂环基的硝基取代的吡啶。

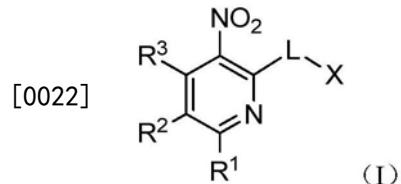
[0018] 国际专利申请WO 01/064642描述了某些化合物和其在治疗凝血功能障碍中的用途。然而,示例性的化合物均不含有通过磺酰基部分连接到任选地取代的杂环基的硝基取代的吡啶。

发明内容

[0019] 现在已经发现,如本文所定义的,通过磺酰基部分连接到任选地取代的杂环基的某些硝基取代的吡啶具有令人惊讶的性质,这致使此类化合物可用于治疗癌症。

[0020] 本发明的化合物

[0021] 在本发明的第一方面中,提供了式I化合物



[0023] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0024] L表示-S(0)_n-;

[0025] n表示2或1;

[0026] X表示杂环基,所述杂环基通过碳原子连接到L,并且任选地由独立地选自Y的一个或多个基团取代;

[0027] R¹、R²和R³各自独立地表示H、卤基、R^{a1}、-CN、-A^{a1}-C(Q^{a1})R^{b1}、-A^{b1}-C(Q^{b1})N(R^{c1})R^{d1}、-A^{c1}-C(Q^{c1})OR^{e1}、-A^{d1}-S(O)pR^{f1}、-A^{e1}-S(O)pN(R^{g1})R^{h1}、-A^{f1}-S(O)pORⁱ¹、-N₃、-N(R^{j1})R^{k1}、-N(H)CN、-NO₂、-ONO₂、-OR^{l1}或-SR^{m1};

[0028] 每个A^{a1}到A^{f1}独立地表示单键、-N(R^{p1})-或-O-;

[0029] 每个Q^{a1}到Q^{c1}独立地表示=O、=S、=NRⁿ¹或=N(OR^{o1});

[0030] 每个R^{a1}和R^{f1}独立地表示各自任选地由独立地选自G^{1a}的一个或多个基团取代的C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基;任选地由独立地选自G^{1b}的一个或多个基团取代的杂环基;任选地由独立地选自G^{1c}的一个或多个基团取代的芳香基;或任选地由独立地选自G^{1d}的一个或多个基团取代的杂芳基;

[0031] 每个R^{b1}、R^{c1}、R^{d1}、R^{e1}、R^{g1}、R^{h1}、Rⁱ¹、R^{j1}、R^{k1}、R^{l1}、R^{m1}、Rⁿ¹、R^{o1}和R^{p1}独立地表示H;各自任选地由独立地选自G^{1a}的一个或多个基团取代的C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基;任选地由独立地选自G^{1b}的一个或多个基团取代的杂环基;任选地由独立地选自G^{1c}的一个或多个基团取代的芳香基;或任选地由独立地选自G^{1d}的一个或多个基团取代的杂芳基;或

[0032] R^{c1}和R^{d1}、R^{g1}和R^{h1}和/或R^{j1}和R^{k1}中的任何一个连接在一起以与它们所附接的氮原子一起形成3元到6元环,所述环任选地含有一个另外的杂原子,并且所述环任选地由独立地选自G^{1b}、各自任选地由一个或多个G^{1a}取代的C₁₋₃烷基、C₂₋₃烯基或C₂₋₃炔基和=O的一个或多个基团取代;

[0033] 每个G^{1a}和G^{1b}独立地表示卤基、-CN、-N(R^{a2})R^{b2}、-OR^{c2}、-SR^{d2}或=O;

[0034] 每个R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}和R^{d2}独立地表示H或各自任选地由一个或多个氟取代的C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基;或

[0035] R^{a2}和R^{b2}连接在一起以与它们所附接的氮原子一起形成3元到6元环,所述环任选地含有一个另外的杂原子,并且所述环任选地由独立地选自氟和各自任选地由一个或多个氟取代的C₁₋₃烷基、C₂₋₃烯基或C₂₋₃炔基的一个或多个基团取代;

[0036] 每个Y独立地表示卤基、R^{a3}、-CN、-A^{a2}-C(Q^{a2})R^{b3}、-A^{b2}-C(Q^{b2})N(R^{c3})R^{d3}、-A^{c2}-C(Q^{c2})OR^{e3}、-A^{d2}-S(O)qR^{f3}、-A^{e2}-S(O)qN(R^{g3})R^{h3}、-A^{f2}-S(O)qORⁱ³、-N₃、-N(R^{j3})R^{k3}、-N(H)CN、-NO₂、-

ONO_2 、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{SR}^{m3}$ 或 $=0$ ；

[0037] 每个 Q^{a2} 到 Q^{c2} 独立地表示 $=0$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NR}^{n3}$ 或 $=\text{N}(\text{OR}^{o3})$ ；

[0038] 每个 A^{a2} 到 A^{f2} 独立地表示单键、 $-\text{N}(\text{R}^{p3})-$ 或 $-0-$ ；

[0039] 每个 R^{a3} 和 R^{f3} 独立地表示各自任选地由独立地选自 G^{2a} 的一个或多个基团取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基；任选地由独立地选自 G^{2b} 的一个或多个基团取代的杂环基；任选地由独立地选自 G^{2c} 的一个或多个基团取代的芳香基；或任选地由独立地选自 G^{2d} 的一个或多个基团取代的杂芳基；

[0040] 每个 R^{b3} 、 R^{c3} 、 R^{d3} 、 R^{e3} 、 R^{g3} 、 R^{h3} 、 R^{i3} 、 R^{j3} 、 R^{k3} 、 R^{l3} 、 R^{m3} 、 R^{n3} 、 R^{o3} 和 R^{p3} 独立地表示 H ；各自任选地由独立地选自 G^{2a} 的一个或多个基团取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基；任选地由独立地选自 G^{2b} 的一个或多个基团取代的杂环基；任选地由独立地选自 G^{2c} 的一个或多个基团取代的芳香基；或任选地由独立地选自 G^{2d} 的一个或多个基团取代的杂芳基；或

[0041] 任何两个 R^{c3} 和 R^{d3} 、 R^{g3} 和 R^{h3} 和/或 R^{j3} 和 R^{k3} 连接在一起以与它们所附接的氮原子一起形成3元到6元环，所述环任选地含有一个另外的杂原子，并且所述环任选地由独立地选自以下中的一个或多个基团取代：任选地由独立地选自 G^{2b} 的一个或多个基团取代的杂环基、任选地由独立地选自 G^{2c} 的一个或多个基团取代的芳香基、或任选地由独立地选自 G^{2d} 的一个或多个基团取代的杂芳基和 $=0$ ；

[0042] 每个 G^{2a} 独立地表示卤基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{j4})\text{R}^{k4}$ 、 $-\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{SR}^{m4}$ 或 $=0$ ；

[0043] 每个 G^{2b} 独立地表示卤基、 R^{a4} 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{j4})\text{R}^{k4}$ 、 $-\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{SR}^{m4}$ 或 $=0$ ；

[0044] 每个 G^{2c} 和 G^{2d} 独立地表示卤基、 R^{a4} 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{A}^{a3}-\text{C}(\text{Q}^{a4})\text{R}^{b4}$ 、 $-\text{A}^{b3}-\text{C}(\text{Q}^{b3})\text{N}(\text{R}^{c4})\text{R}^{d4}$ 、 $-\text{A}^{c3}-\text{C}(\text{Q}^{c3})\text{OR}^{e4}$ 、 $-\text{A}^{d3}-\text{S}(\text{O})_{\text{q}}\text{R}^{f4}$ 、 $-\text{A}^{e3}-\text{S}(\text{O})_{\text{q}}\text{N}(\text{R}^{g4})\text{R}^{h4}$ 、 $-\text{A}^{f3}-\text{S}(\text{O})_{\text{q}}\text{OR}^{i4}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{j4})\text{R}^{k4}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{ONO}_2$ 、 $-\text{OR}^{14}$ 或 $-\text{SR}^{m4}$ ；

[0045] 每个 Q^{a3} 到 Q^{c3} 独立地表示 $=0$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NR}^{n4}$ 或 $=\text{N}(\text{OR}^{o4})$ ；

[0046] 每个 A^{a3} 到 A^{f3} 独立地表示单键、 $-\text{N}(\text{R}^{p4})-$ 或 $-0-$ ；

[0047] 每个 R^{a4} 和 R^{f4} 独立地表示各自任选地由独立地选自 G^{3a} 的一个或多个基团取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，或任选地由独立地选自 G^{3b} 的一个或多个基团取代的杂环基；

[0048] 每个 R^{b4} 、 R^{c4} 、 R^{d4} 、 R^{e4} 、 R^{g4} 、 R^{h4} 、 R^{i4} 、 R^{j4} 、 R^{k4} 、 R^{l4} 、 R^{m4} 、 R^{n4} 、 R^{o4} 和 R^{p4} 独立地表示 H ；各自任选地由独立地选自 G^{3a} 的一个或多个基团取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基；或任选地由独立地选自 G^{3b} 的一个或多个基团取代的杂环基；或

[0049] R^{c4} 和 R^{d4} 、 R^{g4} 和 R^{h4} 和/或 R^{j4} 和 R^{k4} 中的任何一个连接在一起以与它们所附接的氮原子一起形成3元到6元环，所述环任选地含有一个另外的杂原子，并且所述环任选地由独立地选自 G^{3b} 的一个或多个基团取代；

[0050] 每个 G^{3a} 和 G^{3b} 独立地表示卤基、 R^{a5} 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{b5})\text{R}^{c5}$ 、 $-\text{OR}^{d5}$ 、 $-\text{SR}^{e5}$ 或 $=0$ ；

[0051] 每个 R^{a5} 独立地表示各自任选地由独立地选自 G^4 的一个或多个基团取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基；

[0052] 每个 R^{b5} 、 R^{c5} 、 R^{d5} 和 R^{e5} 独立地表示 H 、各自任选地由独立地选自 G^4 的一个或多个基团取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基；或

[0053] 每个 R^{b5} 和 R^{c5} 连接在一起以与它们所附接的氮原子一起形成3元到6元环，所述环任选地含有一个另外的杂原子，并且所述环任选地由独立地选自 G^4 的一个或多个基团取代；

- [0054] 每个G⁴独立地表示卤基、R^{a6}、-CN、-N(R^{b6})R^{c6}、-OR^{d6}或=0；
- [0055] 每个R^{a6}独立地表示各自任选地由一个或多个氟取代的C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基；
- [0056] 每个R^{b6}、R^{c6}和R^{d6}独立地表示H、或各自任选地由一个或多个氟取代的C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基；并且
- [0057] 每个p和q独立地表示1或2，
- [0058] 所述化合物和其药学上可接受的盐可以被称为本发明的化合物，
- [0059] 但前提条件是所述式I化合物不表示：
- [0060] (A)
- [0061] 3-硝基-2-(哌啶-4-基磺酰基)吡啶，
- [0062] 3-((3-硝基吡啶-2-基)磺酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯，
- [0063] (R)-3-((3-硝基吡啶-2-基)磺酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯，
- [0064] (S)-3-((3-硝基吡啶-2-基)磺酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯，
- [0065] 3-((3-硝基吡啶-2-基)磺酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯，或
- [0066] 4-((3-硝基吡啶-2-基)磺酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯；
- [0067] 或
- [0068] (B)
- [0069] 3-硝基-2-(4-哌啶基亚磺酰基)-吡啶，
- [0070] 3-硝基-2-(3-吡咯烷基亚磺酰基)-吡啶，
- [0071] 3-硝基-2-(3-哌啶基亚磺酰基)-吡啶，
- [0072] 4-[(3-硝基-2-吡啶基)亚磺酰基]-1-哌啶甲酸1,1-二甲基乙基酯，
- [0073] 3-[(3-硝基-2-吡啶基)亚磺酰基]-1-吡咯烷甲酸1,1-二甲基乙基酯，
- [0074] 3-[(3-硝基-2-吡啶基)亚磺酰基]-1-哌啶甲酸1,1-二甲基乙基酯，或
- [0075] 3-[(3-硝基-2-吡啶基)亚磺酰基]-7-氧杂双环[2.2.1]庚-5-烯-2-甲酸乙基酯。
- [0076] 为避免疑义，不包含前提条件，式I化合物和其药学上可接受的盐在本文中可以称为本发明的化合物。类似地，对本发明的第一方面的化合物的提及是指根据本发明的第一方面中所述的包含前提条件的式I化合物和其药学上可接受的盐。这样，本发明的第一方面的化合物表示本发明的化合物的特定实施例。
- [0077] 技术人员将理解，本文对本发明的化合物(例如，本发明的第一方面的化合物)的提及将包含对所有实施例和其特定形式的提及。
- [0078] 除非另外指示，否则本文中使用的全部技术与科学术语具有本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同含义。
- [0079] 药学上可接受的盐包含酸加成盐和碱加成盐。这种盐可以通过常规途径形成，例如通过本发明的化合物的游离酸或游离碱形式与适当酸或碱的一种或多种当量，任选地在其中盐不溶的溶剂或介质中反应形成，然后使用标准技术(例如在真空中，通过冷冻干燥或通过过滤)移除所述溶剂或所述介质。盐还可以通过将盐形式的本发明的化合物的反离子与另一种反离子交换来制备，例如使用适合的离子交换树脂。
- [0080] 可以被提及的特定酸加成盐包含羧酸盐(例如，甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、异丁酸盐、庚酸盐、癸酸盐(decanoate)、癸酸盐(caprate)、辛酸盐、硬脂酸盐、丙烯酸

盐、己酸盐、丙炔酸盐、抗坏血酸盐、柠檬酸盐、葡萄糖醛酸盐、谷氨酸盐、乙醇酸盐、 α -羟基丁酸、乳酸盐、酒石酸盐、苯乙酸盐、扁桃酸盐、苯基丙酸盐、苯基丁酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸、苯甲酸甲酯、羟苯酸盐、茴香酸乙酯、二硝基苯甲酸酯、 ω -乙酰苯酸盐、水杨酸盐、烟酸盐、异烟酸盐、肉桂酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、延胡索酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、羟基马来酸盐、马尿酸盐、邻苯二甲酸盐或对苯二甲酸盐)、卤化物盐(例如，氯化物盐、溴化物盐或碘化物盐)、磺酸盐(例如，苯磺酸盐、甲基-苯磺酸盐、溴-苯磺酸盐或氯-苯磺酸盐、二甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、吡啶丙烷磺酸内盐、羟基乙磺酸盐、1-萘磺酸盐或2-萘磺酸盐、或1,5-萘二磺酸盐)、或硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、单氢磷酸盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、或硝酸盐等。

[0081] 可以被提及的特定碱加成盐包含用碱金属(如Na盐和K盐)、碱土金属(如Mg盐和Ca盐)、有机碱(如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇和赖氨酸)和无机碱(如氨和氢氧化铝)形成的盐。更具体地，可以被提及的碱加成盐包含Mg盐、Ca盐、以及最特别地K盐和Na盐。

[0082] 为避免疑义，本发明的化合物可以作为固体存在，并且因此本发明的范围包含其所有无定形的、结晶的和部分结晶形式，并且还可以作为油存在。当本发明的化合物以结晶和部分结晶的形式存在时，此类形式可以包含溶剂化物，其包含在本发明的范围内。本发明的化合物还可以以溶液形式存在。

[0083] 本发明的化合物可以含有双键，并且因此可以作为关于每个单独双键的E(异侧)和Z(共同)几何异构体存在。所有此类异构体和其混合物都包含在本发明的范围内。

[0084] 本发明的化合物还可以显示互变异性。所有互变异构的形式和其混合物都包含在本发明的范围内。

[0085] 本发明的化合物还可以含有一个或多个不对称碳原子，并且因此可以显示出光学和/或非对映异构现象。非对映异构体可以使用常规技术分离，例如，色谱法或分级结晶。可以通过使用常规技术，例如分步结晶或HPLC，对外消旋或化合物的其它混合物进行分离来隔离各种立体异构体。替代性地，所期望的光学异构体可以通过在不会引起外消旋化或表观化的条件下适当的光学活性起始材料的反应(即“手性池”法)，通过适当的起始材料与“手性助剂”的反应来制备，所述手性助剂可以随后在适当阶段通过衍生(即，分辨率，包含动态分辨率)移除；例如，用纯手性酸，然后通过如色谱法等常规方法，或通过与合适的手性试剂或手性催化剂反应，在本领域技术人员已知的条件下分离非对映异构体衍生物。所有立体异构体和其混合物都包含在本发明的范围内。

[0086] 如本文所使用的，对卤基和/或卤素的提及将独立地指氟、氯、溴和碘(例如，氟和氯)。

[0087] 除非另外指明，否则本文所定义的C_{1-z}烷基(其中z是范围的上限)可以是直链的，或当存在足够数量(即，最少两个或三个，如果合适的话)的碳原子时，可以是支链的、和/或环状(因此形成C_{3-z}环烷基)。当存在足够数量(即最少四个)的碳原子时，此类基团还可以是部分环状的(因此形成C_{3-z}部分环烷基)。可以被提及的部分环状烷基包含环丙基甲基和环己基乙基。当存在足够数量的碳原子时，此类基团还可以是多环的(例如，双环或三环)或螺环的。

[0088] 除非另外指明，否则本文所定义的C_{2-z}烯基(其中z是范围的上限)可以是直链的，或当存在足够数量(即，至少三个)的碳原子时，可以是支链的、和/或环状(因此形成C_{4-z}环

烯基)。当存在足够数量(即最少五个)的碳原子时,此类基团还可以是部分环状的。可以被提及的部分环状烯基包含环戊烯基甲基和环己烯基甲基。当存在足够数量的碳原子时,此类基团还可以是多环的(例如,双环或三环)或螺环的。

[0089] 除非另外指明,否则本文所定义的C_{2-z}炔基(其中z是范围的上限)可以是直链的,或当存在足够数量(即,最少四个)的碳原子时,可以是支链的。

[0090] 为避免疑义,技术人员将理解术语烷基是指饱和烃部分,而术语烯基将指含有至少一个碳-碳双键的不饱和烃部分,并且术语炔基将指含有至少一个碳-碳三键的不饱和烃部分,所述烷基、烯基和炔基可以统称为烃基。进一步,此类不饱和烃部分将参考其中包括的最高不饱和度来指代(例如,包括至少一个碳-碳双键和至少一个碳-碳三键的烃部分将被称为炔基,尽管此类部分还可以使用如“烯基炔基”等术语来进行指代)。

[0091] 如本文所使用的,术语杂环基可以指非芳香族单环和双环杂环基(所述基团可以进一步桥接),其中环系统中原子中的至少一个(例如,一个到四个)不是碳(即杂原子),并且其中环系统中的原子总数在三个与十二个之间(例如,在五个与十个之间,并且最优先地,在三个与八个之间,例如5元或6元杂环基)。进一步,此类杂环基可以是饱和的,形成杂环烷基,或不饱和的,含有一个或多个碳-碳双键和/或三键,或在可能的情况下,含有碳-杂原子或杂原子-杂原子双键和/或三键,形成例如C_{2-z}(例如C_{4-z})杂环烯基(其中z是范围的上限)或C_{7-z}杂环炔基。可以被提及的C_{2-z}杂环基包含7-氮杂双环[2.2.1]庚基、6-氮杂双环[3.1.1]庚基、6-氮杂双环[3.2.1]-辛基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、吖丙啶基、氮丙啶基、2,3-二氢异噻唑基、二氢吡喃基、二氢吡啶基、二氢吡咯基(包含2,5-二氢吡咯基)、二氧戊环基(包含1,3-二氧戊环基)、二噁烷基(包含1,3-二噁烷基和1,4-二噁烷基)、二噁唑基(包含1,4-二噁唑基)、二硫杂环戊基(包含1,3-二硫杂环戊基)、咪唑烷基、咪唑啉基、异噻唑烷基、吗啉基、7-氧杂双环[2.2.1]庚基、6-氧杂双环[3.2.1]-辛基、氧杂环丁烷基、环氧乙烷基、哌嗪基、哌啶基、吡喃基、吡唑烷基、吡咯烷酮基、吡咯烷基、吡咯啉基、奎宁环基、环丁砜基、3-环丁烯砜基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、四氢吡啶基(如1,2,3,4-四氢吡啶基和1,2,3,6-四氢吡啶基)、硫杂环丁烷基、硫杂环丙烷基、硫代环戊烷基、四氢噻喃基、硫代吗啉基、三硫杂环己烷基(包含1,3,5-三硫杂环戊烷基)、托烷基等。在适当的情况下,杂环基上的取代基可以定位于包含杂原子的环系统中的任何原子上。进一步,在取代基是另一种环状化合物的情况下,则环状化合物可以通过杂环基上的单个原子附接,形成所谓的“螺”化合物。杂环基的附接点可以通过包含(在适当的情况下)另外的杂原子(如氮原子)的环系统中的任何原子,或可以作为环系统的一部分存在的任何融合碳环环上的原子。杂环基还可以是N-或S-氧化形式。

[0092] 在本文提及每次出现时,可以被提及的特定杂环基包含3元到8元杂环基(例如,4元到6-元杂环基)。

[0093] 如本文可以使用的,术语芳香基包含对C₆₋₁₄(例如C₆₋₁₀)芳香族基团的提及。此类基团可以是单环或双环,并且当是双环时,可以是全部或部分芳香族的。可以被提及的C₆₋₁₀芳香基包含苯基、萘基、1,2,3,4-四氢萘基、茚满基等(例如苯基、萘基等,如苯基)。为避免疑义,取代基在芳香基上的附接点可以通过环系统的任何碳原子。

[0094] 如本文可以使用的,术语杂芳基(或杂芳香族)包含提及含有一个或多个选自氧、氮、和/或硫的杂原子的5元到14元(例如5元到10元)杂芳香族基团。此类杂芳基可以包括一

个、两个或三个环，其中至少一个是芳香族的。在适当的情况下，杂芳基/杂芳香族基团上的取代基可以定位于包含杂原子的环系统中的任何原子上。杂芳基/杂芳香族基团的附接点可以通过包含(在适当的情况下)杂原子的环系统中的任何原子。双环杂芳基/杂芳香族基团可以包括与一个或多个另外的芳香族或非芳香族杂环环融合的苯环，在这种情况下，多环杂芳基/杂芳香族基团的附接点可以通过包含苯环或杂芳基/杂芳香族或杂环环的任何环。可以被提及的杂芳基/杂芳香族基团的实例包含吡啶基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、噁二唑基、噻二唑基、噁唑基、噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、异噁唑基、异噁唑基、咪唑基、咪唑并嘧啶基、咪唑并噁唑基、噁吩并噁唑基、嘧啶基、呋喃基、吲哚基、氮杂吲哚基、吡嗪基、吡唑并嘧啶基、吲唑基、嘧啶基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噁唑基、苯并三唑基和嘌呤基。杂芳基/杂芳香族基团的氧化物还涵盖在本发明的范围内(例如N-氧化物)。如上所述，杂芳基包含多环(例如双环)基团，其中一个环是芳香族的(并且另一个可以是或可以不是芳香族的)。因此，可以被提及的其它杂芳基包含例如，苯并[1,3]二氧杂环戊烯基、苯并[1,4]二噁英基、二氢苯并[d]异噁唑、3,4-二氢苯并[1,4]噁嗪、二氢苯并噁吩、二氢吲哚、5H,6H,7H-吡咯烷[1,2-b]嘧啶基、1,2,3,4-四氢喹啉基、硫代苯并二氢吡喃基等。

[0095] 为避免疑义，如本文所使用的，对杂原子的提及将采用本领域技术人员所理解的正常含义。可以被提及的特定杂原子包含磷、硒、碲、硅、硼、氧、氮和硫(例如氧、氮和硫)。

[0096] 为避免疑义，对多环(例如，双环)基团的提及(例如，当在杂环基的背景中使用时)将指环系统，其中将此类环转化为直链需要两个以上的断裂，此类断裂的最小数目对应于所定义的环的数目(例如，术语双环可以表示将环转化成直链需要最少两次断裂)。为避免疑义，术语双环(例如，当在杂环基的背景中使用时)可以指其中双环系统的第二环形成于第一环的两个相邻原子之间的基团，并且还可以指其中两个不相邻的原子通过亚烷基或杂亚烷基链(如果适当)连接的基团，后面的基团可以称为桥接的。

[0097] 为避免疑义，当芳香基或杂芳香基通过如=O等双键被基团取代时，应理解芳香基或杂芳香基是部分芳香族的，即芳香基或杂芳香基由至少两个环组成，其中至少一个环不是芳香族的。

[0098] 本发明还涵盖同位素标记的本发明的化合物，除了一个或多个原子被具有不同于通常在自然界发现(或是在自然界中发现最丰富的)的原子质量或质量数的原子质量或质量数的原子代替之外，所述同位素标记的化合物与本文中所详述的那些化合物相同。设想了如本文所说明的任何特定原子或元素的所有同位素都在本发明的化合物的范围内。因此，本发明的化合物还包含氘代化合物，即其中一个或多个氢原子被氢同位素氘取代。

[0099] 为避免疑义，在本发明的化合物中两个或更多个取代基的同一性可能相同的情况下，相应的取代基的实际同一性不以任何方式相互依赖。例如，在存在两个或更多个Y基团的情况下，那些Y基团可以是相同的或不同的。类似地，当存在两个或更多个Y基团并且每个表示R^{a3}时，所讨论的R^{a3}基团可以是相同的或不同的。同样地，当存在多于一个R^{a1}并且各自独立地表示被一个或多个G^{1a}基团取代的C₁₋₆烷基时，每个G^{1a}的同一性决不是相互依赖的。

[0100] 为避免疑义，当本文采用如“A^{a1}到A^{f1}”等术语时，本领域技术人员将此理解为包含A^{a1}、A^{b1}、A^{c1}、A^{d1}、A^{e1}和A^{f1}。除非另外说明，否则同样的推理将适用于本文所使用的其它此类术语。

[0101] 技术人员将理解,作为本发明的主题的本发明的化合物包含那些稳定的化合物。也就是说,本发明的化合物包含足够耐用以在分离中存活下来的那些化合物,例如,从反应混合物到有用的纯度。

[0102] 在不脱离本发明的公开内容的情况下,本发明的所有实施例和本文所提及的特定特征可以单独地或与本文所提及的任何其它实施例和/或特定特征组合(因此描述如本文所公开的更多特定的实施例和特定特征)。

[0103] 可以被提及的本发明的特定化合物包含其中n表示2的那些化合物。

[0104] 可以被提及的本发明的另外的化合物包含其中n表示1的那些化合物。

[0105] 可以被提及的本发明的特定化合物包含其中X表示饱和杂环基的那些化合物,其可以被称为杂环烷基。

[0106] 本发明的更多特定化合物包含其中X表示3元到7元杂环基(例如,杂环烷基)的那些化合物。

[0107] 本发明的又更多特定化合物包含其中X表示5元或6元杂环基(例如,杂环烷基)的那些化合物。

[0108] 本发明的又更多特定化合物包含其中X表示5元或6元杂环基(例如,杂环烷基)的那些化合物,其包括(即,含有作为环的组成成员)一个杂原子,特别地,其中一个杂原子选自O和N(例如,其中,当杂原子是N时,所述N原子被Y取代)。

[0109] 可以被提及的本发明的特定化合物包含其中X表示饱和杂环基的那些化合物(其可以被称为杂环烷基)。

[0110] 可以被提及的式I的特定化合物包含其中X表示未取代的四氢呋喃基(例如,四氢呋喃-3-基)、四氢-2H-吡喃基(例如,四氢-2H-吡喃-4-基)或任选地由一个或多个(例如,一个)Y基团取代的哌啶基(例如,哌啶-4-基)的那些化合物。

[0111] 可以被提及的本发明的更多特定化合物包含其中X表示未取代的四氢吡喃基(例如,四氢吡喃-4-基)的那些化合物。

[0112] 可以被提及的式I的又更多特定化合物包含其中X表示任选地由一个或多个(例如,一个)Y基团取代的四氢呋喃基(例如,四氢呋喃-3-基)或哌啶基(例如,哌啶-4-基)的那些化合物。

[0113] 可以被提及的本发明的特定化合物包含其中:

[0114] X表示由独立地选自Y的一个或多个基团取代的杂环基;

[0115] 每个Y独立地表示卤基、R^{a3}、-CN、-A^{a2}-C(Q^{a2})R^{b3}、-A^{b2}-C(Q^{b2})N(R^{c3})R^{d3}、-A^{c2}-C(Q^{c2})OR^{e3}、-A^{d2}-S(O)_qR^{f3}、-A^{e2}-S(O)_qN(R^{g3})R^{h3}、-A^{f2}-S(O)_qORⁱ³、-N(R^{j3})R^{k3}、-OR^{l3}、-SR^{m3}或=0;

[0116] 每个Q^{a2}到Q^{c2}独立地表示=0、=S、=NRⁿ³或=N(OR^{o3}) ;

[0117] 每个A^{a2}到A^{e2}独立地表示单键、-N(R^{b3}) -或-O-;

[0118] 每个R^{a3}和R^{f2}独立地表示各自任选地由独立地选自G^{2a}的一个或多个基团取代的C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基(例如,C₁₋₆烷基);任选地由独立地选自G^{2b}的一个或多个基团取代的杂环基;任选地由独立地选自G^{2c}的一个或多个基团取代的芳香基;或任选地由独立地选自G^{2d}的一个或多个基团取代的杂芳基;

[0119] 每个R^{b3}、R^{c3}、R^{d3}、R^{e3}、R^{g3}、R^{h3}、R^{j3}、R^{k3}、R^{l3}、R^{m3}、Rⁿ³、R^{o3}和R^{p3}独立地表示H;各自任选地由独立地选自G^{2a}的一个或多个基团取代的C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基(例如,C₁₋₆烷基);任

选地由独立地选自G^{2b}的一个或多个基团取代的杂环基;任选地由独立地选自G^{2c}的一个或多个基团取代的芳香基;或任选地由独立地选自G^{2d}的一个或多个基团取代的杂芳基,或

[0120] 任何两个R^{c3}和R^{d3}、R^{g3}和R^{h3}和/或R^{j3}和R^{k3}连接在一起以与它们所附接的氮原子一起形成3元到6元环,所述环任选地含有一个另外的杂原子,并且所述环任选地由独立地选自以下中的一个或多个基团取代:任选地由独立地选自G^{2b}的一个或多个基团取代的杂环基、任选地由独立地选自G^{2c}的一个或多个基团取代的芳香基、或任选地由独立地选自G^{2d}的一个或多个基团取代的杂芳基和=0;

[0121] 每个G^{2a}独立地表示卤基、-CN、-N(R^{j4})R^{k4}、-OR^{l4}、-SR^{m4}或=0;

[0122] 每个G^{2b}独立地表示卤基、R^{a4}、-CN、-N(R^{j4})R^{k4}、-OR^{l4}、-SR^{m4}或=0;

[0123] 每个G^{2c}和G^{2d}独立地表示卤基、R^{a4}、-CN、-A^{a3}-C(Q^{a3})R^{b4}、-A^{b3}-C(Q^{b3})N(R^{c4})R^{d4}、-A^{c3}-C(Q^{c4})OR^{e4}、-A^{d3}-S(O)_qR^{f4}、-A^{e3}-S(O)_qN(R^{g4})R^{h4}、-A^{f3}-S(O)_qORⁱ⁴、-N₃、-N(R^{j4})R^{k4}、-N(H)CN、-NO₂、-ONO₂、-OR^{l4}或-SR^{m4};

[0124] 每个Q^{a3}到Q^{c3}独立地表示=0、=S、=NRⁿ⁴或=N(OR^{o4}) ;

[0125] 每个A^{a3}到A^{f3}独立地表示单键、-N(R^{b4})-或-O-;

[0126] 每个R^{a3}和R^{f3}独立地表示各自任选地由独立地选自G^{3a}的一个或多个基团取代的C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基(例如,C₁₋₆烷基),或任选地由独立地选自G^{3b}的一个或多个基团取代的杂环基;

[0127] 每个R^{b4}、R^{c4}、R^{d4}、R^{e4}、R^{g4}、R^{h4}、Rⁱ⁴、R^{j4}、R^{k4}、R^{l4}、R^{m4}、Rⁿ⁴、R^{o4}和R^{p4}独立地表示H;各自任选地由独立地选自G^{3a}的一个或多个基团取代的C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基(例如,C₁₋₆烷基)或任选地由独立地选自G^{3b}的一个或多个基团取代的杂环基,或

[0128] R^{e4}和R^{d4}、R^{g4}和R^{h4}和/或R^{j4}和R^{k4}中的任何一个连接在一起以与它们所附接的氮原子一起形成3元到6元环,所述环任选地含有一个另外的杂原子,并且所述环任选地由独立地选自G^{3b}的一个或多个基团取代;

[0129] 每个G^{3a}和G^{3b}独立地表示卤基、R^{a5}、-CN、-N(R^{b5})R^{c5}、-OR^{d5}、-SR^{e5}或=0;

[0130] 每个R^{a5}独立地表示各自任选地由独立地选自G⁴的一个或多个基团取代的C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基(例如,C₁₋₆烷基);

[0131] 每个R^{b5}、R^{c5}、R^{d5}和R^{e5}独立地表示H,或各自任选地由独立地选自G⁴的一个或多个基团取代的C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基(例如,C₁₋₆烷基),或

[0132] 每个R^{b5}和R^{c5}连接在一起以与它们所附接的氮原子一起形成3元到6元环,所述环任选地含有一个另外的杂原子,并且所述环任选地由独立地选自G⁴的一个或多个基团取代;

[0133] 每个G⁴独立地表示卤基、R^{a6}、-CN、-N(R^{b6})R^{c6}、-OR^{d6}或=0;

[0134] 每个R^{a6}独立地表示各自任选地由一个或多个氟取代的C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基(例如,C₁₋₆烷基);

[0135] 每个R^{b6}、R^{c6}和R^{d6}独立地表示H;或各自任选地由一个或多个氟取代的C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基(例如,C₁₋₆烷基);和/或(例如和)

[0136] 每个p和q独立地表示1或2。

[0137] 可以被提及的本发明的特定化合物包含其中每个Y独立地表示卤基(例如,氟)氟、R^{a3}、-N(H)-C(O)R^{b3}、-C(O)OR^{e3}、-N(H)-S(O)₂R^{f3}、-S(O)₂R^{f3}、-N(H)-S(O)_qN(R^{g3})R^{h3}、-N(R^{j3})R^{k3}

或 $-OR^{13}$ 的那些化合物。

[0138] 可以被提及的本发明的更多特定化合物包含其中每个Y独立地表示卤基(例如,氟)、 R^{a3} 、 $-C(O)OR^{e3}$ 、 $-N(R^{j3})R^{k3}$ 或 $-OR^{13}$ 的那些化合物。

[0139] 可以被提及的本发明的又更多特定化合物包含其中每个Y独立地表示卤基(例如,氟)、 R^{a3} 或 $-C(O)OR^{e3}$ (如 R^{a3} 或 $-C(O)OR^{e3}$)的那些化合物,特别地,其中 R^{a3} 和/或(例如,和) $-R^{e3}$ 表示任选地由一个或多个氟取代的C₁₋₃烷基(例如,甲基)(如-CH₃)。

[0140] 例如,可以被提及的本发明的化合物包含其中每个Y独立地表示甲基或 $-C(O)CH_3$ 的那些化合物。

[0141] 可以被提及的本发明的更多特定化合物包含其中:

[0142] X表示由独立地选自Y的一个或多个(例如,一个)基团取代的杂环基(例如,C₂₋₇杂环基,如C₂₋₇杂环烷基);

[0143] 每个Y独立地表示氟、 R^{a3} 、 $-N(H)-C(O)R^{b3}$ 、 $-C(O)OR^{e3}$ 、 $-N(H)-S(O)_2R^{f3}$ 、 $-S(O)_2R^{f3}$ 、 $-N(H)-S(O)_qN(R^{g3})R^{h3}$ 、 $-N(R^{j3})R^{k3}$ 或 $-OR^{13}$;和/或(例如和)

[0144] 每个 R^{b3} 、 R^{e3} 、 R^{f3} 、 R^{g3} 、 R^{h3} 、 R^{j3} 、 R^{k3} 和 R^{l3} 独立地表示H或C₁₋₃烷基、C₂₋₃烯基或C₂₋₃炔基(例如,C₁₋₃烷基),或

[0145] 任何两个 R^{g3} 和 R^{h3} 和/或 R^{j3} 和 R^{k3} 连接在一起以与它们所附接的氮原子一起形成3元到6元环,所述环任选地含有一个另外的杂原子,并且所述环任选地由一个或多个C₁₋₃烷基、C₂₋₃烯基或C₂₋₃炔基(例如,C₁₋₃烷基)取代的那些化合物。

[0146] 可以被提及的本发明的又更多特定化合物包含其中:

[0147] X表示由独立地选自Y的一个或多个基团(例如,一个基团)取代的C₂₋₅杂环基(例如,C₂₋₅杂环基,如C₂₋₅杂环烷基);

[0148] 每个Y独立地表示卤基(例如,氟)、 R^{a3} 、 $-C(O)OR^{e3}$ 、 $-N(R^{j3})R^{k3}$ 或 $-OR^{13}$;

[0149] 每个 R^{a3} 、 R^{e3} 、 R^{j3} 、 R^{k3} 和 R^{l3} 独立地表示H或C₁₋₃烷基(例如,-CH₃),或

[0150] R^{j3} 和 R^{k3} 连接在一起以与它们所附接的氮原子一起形成3元到6元环(例如,5元到6元环),所述环任选地含有一个另外的氮,并且所述环任选地由一个或多个(例如,一个)C₁₋₃烷基(例如,-CH₃)取代的那些化合物。

[0151] 可以被提及的本发明的特定化合物包含其中每个R¹、R²和R³各自独立地表示H、卤基(例如,氟或氯,如氯)、 R^{a1} 、 $-N(R^{j1})R^{k1}$ 或 $-OR^{11}$ 的那些化合物。

[0152] 可以被提及的本发明的更多特定化合物包含其中:

[0153] 每个 R^{a1} 和 R^{f1} 独立地表示各自任选地由独立地选自G^{1a}的一个或多个基团取代的C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基,或任选地由独立地选自G^{1b}的一个或多个基团取代的杂环基;以及

[0154] 每个 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{d1} 、 R^{e1} 、 R^{g1} 、 R^{h1} 、 R^{i1} 、 R^{j1} 、 R^{k1} 、 R^{l1} 、 R^{m1} 、 R^{n1} 、 R^{o1} 和 R^{p1} 独立地表示H;各自任选地由独立地选自G^{1a}的一个或多个基团取代的C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基;或任选地由独立地选自G^{1b}的一个或多个基团取代的杂环基;或

[0155] R^{c1} 和 R^{d1} 、 R^{g1} 和 R^{h1} 和/或 R^{j1} 和 R^{k1} 中的任何一个连接在一起以与它们所附接的氮原子一起形成3元到6元环,所述环任选地含有一个另外的杂原子,并且所述环任选地由独立地选自卤基、和各自任选地由一个或多个卤基取代的C₁₋₃烷基、C₂₋₃烯基或C₂₋₃炔基和=O的一个或多个基团取代的那些化合物。

- [0156] 可以被提及的本发明的更多特定化合物包含其中：
- [0157] 每个R¹、R²和R³独立地表示H、卤基(例如,氟或氯)、R^{a1}、-N(R^{j1})R^{k1}、-OR^{l1}或-SR^{m1}(例如,H、卤基,如氯或氟、R^{a1}、-N(R^{j1})R^{k1}或-OR^{l1})；和/或(例如和)
- [0158] 每个R^{a1}、R^{j1}、R^{k1}、R^{l1}和R^{m1}独立地表示任选地由一个或多个氟取代的C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或C₁₋₆炔基(例如,C₁₋₆烷基,如甲基)(例如,-CH₃)的那些化合物。
- [0159] 在可以被提及的特定实施例中,只有R^{c1}和R^{d1}、和/或R^{g1}和R^{h1}可以替代性地以本文所描述的方式连接在一起。
- [0160] 例如,可以被提及的本发明的化合物包含其中：
- [0161] 每个R¹、R²和R³各自独立地表示H或-OR^{l1};以及
- [0162] 每个R^{l1}独立地表示各自任选地由一个或多个氟取代的C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基(如甲基、二氟甲基、三氟甲基),或-N(R^{a2})R^{b2},或任选地由一个G^{1b}取代的杂环基;
- [0163] 每个R^{a2}和R^{b2}独立地表示H或C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基(例如,C₁₋₆烷基,如甲基),
- [0164] 或R^{a2}和R^{b2}连接在一起以与它们所附接的氮原子一起形成3元到6元环,所述环任选地含有一个另外的杂原子,并且所述环任选地由独立地选自C₁₋₃烷基的一个或多个基团取代;和/或(例如和)
- [0165] G^{1b}表示C₁₋₃烷基和=O的那些化合物。
- [0166] 可以被提及的本发明的另外的化合物包含其中每个R¹、R²和R³独立地表示H、卤基(例如,氯)、-N(R^{j1})R^{k1}或-OR^{l1}的那些化合物。
- [0167] 具体地,可以被提及的本发明的化合物包含其中：
- [0168] 每个R¹、R²和R³各自独立地表示H、卤基(例如,氯)、-N(R^{j1})R^{k1}或-OR^{l1};
- [0169] 每个R^{l1}独立地表示各自任选地由一个或多个氟取代的C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基(如甲基、二氟甲基、三氟甲基),或-N(R^{a2})R^{b2},或任选地由一个G^{1b}取代的杂环基;和/或(例如和)
- [0170] 每个R^{j1}和R^{k1}独立地表示各自任选地由一个或多个氟取代的C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基(例如,C₁₋₆烷基,如甲基)(例如,-CH₃)的那些化合物;
- [0171] 可以被提及的本发明的又更多特定化合物包含其中：
- [0172] 每个R¹、R²和R³各自独立地表示H或-OR^{l1};和/或(例如和)
- [0173] 每个R^{l1}独立地表示任选地由一个或多个氟取代的C₁₋₆烷基(例如,C₁₋₃烷基,如甲基)(例如,-CH₃)。
- [0174] 可以被提及的本发明的特定化合物包含其中R¹、R²和R³中的每一个表示H的那些化合物。
- [0175] 可以被提及的本发明的特定化合物包含其中R¹、R²和R³(例如,R¹)中的至少一个(例如,一个)表示不同于H的基团,并且剩余的R¹、R²和R³表示H的那些化合物,特别地,在不同于H的基团是以下的情况下:
- [0176] -OR^{l1}(如-OR^{l1},其中R^{l1}表示任选地由一个或多个氟取代的C₁₋₆烷基(例如,C₁₋₆烷基,如甲基);
- [0177] 卤基,如氯;或
- [0178] -N(R^{j1})R^{k1},如-NMe₂。
- [0179] 例如,可以被提及的本发明的化合物包含其中R¹、R²和R³(例如,R¹)中的至少一个

(例如,一个)表示任选地由一个或多个氟取代的-OC₁₋₆烷基(例如,-OCH₃)、卤基(例如,氯)或-N(R^{j1})R^{k1}(例如,-NMe₂),并且剩余的R¹、R²和R³表示H的那些化合物。

[0180] 因此,在特定实施例中,提供了本发明的化合物,其中:

[0181] R²和R³表示H;和/或(例如和)

[0182] R¹表示H,或特别地,卤基(例如,氟或氯,如氯)、R^{a1}、-N(R^{j1})R^{k1}、-OR^{l1}或-SR^{m1}(例如,H、卤基,如氯、R^{a1}、-N(R^{j1})R^{k1}或-OR^{l1})。

[0183] 在更特定的实施例中,提供了本发明的化合物,其中:

[0184] R²和R³表示H;和/或(例如和)

[0185] R¹表示H,或特别地,卤基、R^{a1}、-N(R^{j1})R^{k1}、-OR^{l1}或-SR^{m1}(例如,H、卤基、R^{a1}、-N(R^{j1})R^{k1}或-OR^{l1}),其中每个R^{a1}、R^{j1}、R^{k1}、R^{l1}和R^{m1}独立地表示任选地由一个或多个氟取代的C₁₋₆烷基(例如,C₁₋₃烷基,如甲基)(例如,-CH₃)。

[0186] 在又更特定的实施例中,提供了本发明的化合物,其中:

[0187] R²和R³表示H;和/或(例如和)

[0188] R¹表示H或任选地由一个或多个氟取代的-OC₁₋₆烷基(例如,-OC₁₋₃烷基)(例如,-OCH₃)。

[0189] 例如,提供了本发明的化合物,其中:

[0190] R²和R³表示H;和/或(例如和)

[0191] R¹表示-OCH₃。

[0192] 因此,可以被提及的本发明的特定化合物包含其中R¹表示-OCH₃的那些化合物。

[0193] 如在本文中以上所指出的,在不脱离本发明的教导的情况下,可以组合如本文所描述的特定特征和实施例。

[0194] 例如,在本发明的特定实施例中,提供了式I化合物,其中:

[0195] X表示未取代的杂环基(例如,C₂₋₈杂环基);并且

[0196] 每个R¹、R²和R³各自独立地表示H、卤基、R^{a1}、-N(R^{j1})R^{k1}或-OR^{l1}。

[0197] 可以被提及的本发明的特定化合物(包含式I化合物以及其所有实施例和特定形式)包含如本文所提供的实例的化合物或其药学上可接受的盐。

[0198] 当指示示例化合物以特定的盐形式获得时,技术人员将理解,可以被提及的本发明的特定化合物包含所述化合物的游离碱或游离酸(视情况而定),反之亦然。进一步,当指示示例化合物以特定的盐形式获得时,可以被提及的本发明的特定化合物包含所述化合物的其它(即不同的)药学上可接受的盐。

[0199] 因此,为避免疑义,可以被提及的本发明的特定化合物包含:

[0200] 6-甲氧基-2-((2-甲基四氢呋喃-3-基)磺酰基)-3-硝基吡啶,

[0201] 6-甲氧基-2-((1-甲基哌啶-4-基)磺酰基)-3-硝基吡啶,

[0202] 1-(4-((6-甲氧基-3-硝基吡啶-2-基)磺酰基)哌啶-1-基)乙-1-酮,和

[0203] 6-甲氧基-3-硝基-2-((四氢化-2H-吡喃-4-基)磺酰基)吡啶

[0204] 和其药学上可接受的盐。

[0205] 组合物和医疗用途

[0206] 如以上所描述的,本发明的化合物以及因此包括本发明的化合物的组合物和试剂盒可用作药物。

[0207] 根据本发明的第二方面,如上文所定义的(即在本发明的第一方面中,包含其中的所有实施例和特定特征,但是不包含前提条件),提供了用作药物的本发明的化合物。进一步,如上文所定义的,提供了用于医学的本发明的化合物。

[0208] 在本发明的第二方面的特定实施例中,本发明的化合物是本发明的第一方面的化合物(即,包含前提条件)。

[0209] 如本文所指出的,本发明的化合物可以特别用于治疗癌症。

[0210] 因此,在本发明的第三方面中,如上文所定义的(即在本发明的第一方面中,包含其中的所有实施例和特定特征,但是不包含前提条件),提供了用于癌症治疗中的本发明的化合物。

[0211] 在本发明的替代性的第三方面中,如上文所定义的,提供了本发明的化合物在制造用于治疗癌症的药物中的用途。

[0212] 在本发明的另外替代性的第三方面中,提供了治疗癌症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的本发明的化合物。

[0213] 在本发明的第三方面的特定实施例中,本发明的化合物是本发明的第一方面的化合物(即,包含前提条件)。

[0214] 技术人员将理解,对特定病症的治疗的提及(或类似地,治疗所述病症)在医学领域中采用其正常含义。具体地,术语可以指实现与病症相关联的一种或多种临床症状的严重性的降低。例如,在癌症的情况下,术语可以指实现存在的癌细胞量的减少(例如,在癌症形成实体瘤的情况下,由肿瘤体积的减少表示)。

[0215] 如本文所使用的,对患者的提及将指被治疗的活体,包含哺乳动物(例如人)患者。

[0216] 如本文所使用的,术语有效量是指赋予治疗患者治疗效果的化合物的量。效果可以是客观的(即,可通过一些测试或标志物测量)或者主观的(即,受试者给出指示和/或感到效果)。

[0217] 尽管本发明的化合物本身可以具有药理活性,但本发明的化合物的某些药学上可接受的(例如“受保护的”)衍生物可能存在或被制备成可能不具有此类活性,但是可以肠胃外或口服施用,并且然后在体内代谢形成本发明的化合物。此类化合物(其可能具有一些药理活性,前提条件是此类活性明显低于它们代谢的活性化合物的活性)因此可以描述为本发明的化合物的“前药”。

[0218] 如本文所使用的,对前药的提及将包含在肠内或肠胃外施用(例如,口服或肠胃外施用)后,在预定时间内以实验可检测的量形成本发明的化合物的化合物。本发明的化合物的所有前药都包含在本发明的范围内。

[0219] 更进一步,本发明的某些化合物本身可以不具有或具有最小的药理活性,但是可以肠胃外或口服施用,并且然后在体内代谢形成本身具有药理活性的本发明的化合物。此类化合物(其还包含可以具有一些药理活性但是所述活性明显低于它们代谢的本发明的活性化合物的活性的化合物)还可以描述为“前药”。

[0220] 因此,本发明的化合物是有用的,因为它们具有药理活性,和/或在口服或肠胃外施用后在体内代谢形成具有药理活性的化合物。

[0221] 在不希望受理论束缚的情况下,据信其中n表示1的本发明的化合物可以在体内代谢以形成对应的本发明的化合物,其中n表示2。

- [0222] 如本文所指出的,本发明的化合物可以用于癌症(即特定癌症)的治疗中。
- [0223] 可以被提及的特定癌症包含选自包括以下的组的那些癌症:
- [0224] 软组织癌,如肉瘤(例如血管肉瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肪肉瘤)、粘液瘤、横纹肌瘤、纤维瘤、脂肪瘤和畸胎瘤;
- [0225] 肺癌,如支气管肺癌(例如鳞状细胞、未分化的小细胞、未分化的大细胞、腺癌)、肺泡(或支气管)癌、支气管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、软骨瘤错构瘤、间皮瘤,包含非小细胞肺癌;
- [0226] 胃肠道癌症:如食道癌(例如鳞状细胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃癌(例如癌、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰腺癌(例如导管腺癌、胰岛素瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌瘤、舒血管肠肽瘤)、小肠癌(例如腺癌、淋巴瘤、类癌、卡波西肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神经纤维瘤、纤维瘤)、大肠癌(例如腺癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤、平滑肌瘤);
- [0227] 泌尿生殖道癌症,如肾癌(例如腺癌、肾母细胞瘤(肾胚细胞瘤)、淋巴瘤、白血病)、膀胱和尿道(例如鳞状细胞癌、移行细胞癌、腺癌)、前列腺(如腺癌、肉瘤)、睾丸(例如精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎癌、畸胎癌、绒毛膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样肿瘤、脂肪瘤);
- [0228] 肝癌,如肝细胞癌(例如,肝细胞癌)、胆管癌、肝母细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤、血管瘤;
- [0229] 骨癌,如成骨肉瘤(例如,骨肉瘤)、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤文氏肉瘤、恶性淋巴瘤(例如网状细胞肉瘤)、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞瘤脊索瘤、骨软骨瘤(例如骨软骨外生骨疣)、良性软骨瘤、软骨母细胞瘤、软骨粘液纤维瘤、骨样骨瘤和巨细胞瘤;
- [0230] 头部和/或神经系统的癌症,如颅骨癌(例如,骨瘤、血管瘤、肉芽肿、黄瘤、变形性骨炎)、脑膜(例如,脑膜瘤、脑膜瘤、胶质瘤病)、脑(例如,星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤(松果体瘤)、多形性胶质母细胞瘤、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、视网膜母细胞瘤、先天性肿瘤)、脊髓(例如,神经纤维瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤、肉瘤);
- [0231] 妇科癌症,如子宫癌(例如,子宫内膜癌)、子宫颈癌(宫颈癌、肿瘤前期子宫颈发育不良)、卵巢癌(例如卵巢癌(浆液性囊腺癌、粘液性囊腺癌、未分类癌)、颗粒细胞瘤、塞尔托利-莱氏细胞肿瘤、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤)、外阴癌(例如,鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑色素瘤)、阴道(例如,透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄状肉瘤(胚胎性横纹肌肉瘤))、输卵管(例如,癌);
- [0232] 血液系统癌症,如血液和骨髓癌(例如,骨髓性白血病(急性和慢性)、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、骨髓增生性疾病、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征)、霍奇金氏病、非霍奇金氏淋巴瘤(恶性淋巴瘤);
- [0233] 皮肤癌,如恶性黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波西氏肉瘤、痣发育不良症、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤、瘢痕疙瘩;神经纤维瘤病和肾上腺;以及
- [0234] 神经母细胞瘤。
- [0235] 如本文所使用的,对癌细胞等的提及将包含对受以上所识别的病症中的任何一种病症折磨的细胞的提及。
- [0236] 可以被提及的更多特定的癌症包含与本文所提供的实例中使用的细胞系相对应的那些癌症。

[0237] 例如,可以被提及的特定癌症包含乳腺癌(如乳腺癌,例如,转移性乳腺癌)和/或胶质母细胞瘤(如多形性胶质母细胞瘤)。

[0238] 可以被提及的更多特定的癌症包含:

[0239] 头颈癌(如咽喉癌,例如,咽鳞状细胞癌);

[0240] 结肠癌(如结直肠癌);

[0241] 皮肤癌(如表皮样(皮肤)癌);

[0242] 胃肠道癌症(如胰腺癌,例如,胰腺导管癌);

[0243] 乳腺癌(如乳腺癌,例如,转移性乳腺癌);

[0244] 肺癌(如癌);以及

[0245] 血液系统癌症(如白血病,例如,急性单核细胞白血病)。

[0246] 在特定实施例中,癌症是实体瘤癌。

[0247] 在更特定实施例中,癌症选自胰腺癌、卵巢癌和结肠直肠癌。

[0248] 例如,在某些实施例中,癌症选自结肠直肠癌(包含处理Ras突变的那些癌症)、小细胞肺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)和神经胶质瘤。

[0249] 在其它实施例中,癌症选自非小细胞肺癌、卵巢癌、转移性乳腺癌、胰腺癌、肝胆癌(包含肝细胞癌、胆管癌和胆管细胞癌)和胃癌。

[0250] 在另外的实施例中,癌症选自结肠直肠癌(包含Ras突变)、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、卵巢癌、肝胆癌(包含肝细胞癌、胆管癌和胆管细胞癌)、胃癌、睾丸癌、以及头颈部鳞状细胞癌。

[0251] 在本发明的某些实施例中,癌症选自白血病(包含急性髓性白血病、急性淋巴细胞白血病、慢性髓性白血病和慢性淋巴性白血病)、淋巴瘤(包含套细胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤和非霍奇金氏淋巴瘤)、以及前列腺癌。

[0252] 因此,技术人员将理解,对于同一病症,用本发明的化合物治疗可以进一步包括(即与)另外的一种或多种治疗组合。具体地,用本发明的化合物治疗可以与用于治疗癌症的方法组合,如用可用于治疗癌症的一种或多种其它治疗剂和/或用于治疗癌症的一种或多种物理方法(如通过外科手术治疗)进行治疗,如本领域技术人员已知的。

[0253] 具体地,用本发明的化合物的治疗可以在正在或已经用能够引起(例如,可以证明引起)活性氧增加的治疗剂或物理方法治疗的患者中进行(即,作为用于相同病症的治疗的一部分,如在用本发明的化合物治疗的一个月内,如两周内,例如,一周内或,特别地,在同一天)。

[0254] 为避免疑义,技术人员将理解能够引起(例如可以证明引起)活性氧增加的治疗剂或物理方法本身不一定是有效的治疗手段,但是当与本发明的化合物组合使用时将变得有效。

[0255] 为避免疑义,技术人员将理解,本发明的化合物还可以与可用于治疗癌症的一种或多种其它治疗剂和/或用于治疗癌症的一种或多种物理方法(如通过外科手术治疗)组合使用,其中此类方法不会引起活性氧的增加。

[0256] 具体地,用本发明的化合物的治疗可以在正在或已经用放射疗法治疗的患者中进行。

[0257] 因此,还提供了:

[0258] 一种治疗有需要的患者的癌症的方法,其中将向患者施用治疗有效量的本发明的化合物与通过放射疗法的治疗组合(即伴随地或顺序地);以及

[0259] 一种用于治疗还正在用放射疗法治疗的患者的癌症的本发明的化合物。

[0260] 本发明的化合物通常以药学上可接受的剂量形式经口服、静脉内、皮下、口腔、直肠、皮肤、鼻、气管、支气管、舌下、鼻内、局部、通过任何其它非肠道途径或通过吸入施用。

[0261] 本发明的化合物可以单独施用,或可以通过已知的药物组合物/调配物施用,包含用于口服施用的片剂、胶囊或酏剂、用于直肠施用的栓剂、用于肠胃外或肌肉内施用的无菌溶液或悬浮液等。

[0262] 因此,根据本发明的第四方面,提供了一种药物组合物/调配物,其包括如上文所定义的本发明的化合物(即,在本发明的第一方面中,包含其中的所有实施例和特定特征,但是不包含前提条件),和任选地(例如,与其混合)一种或多种药学上可接受的佐剂、稀释剂和/或载体。

[0263] 在本发明的第四方面的特定实施例中,本发明的化合物是本发明的第一方面的化合物(即,包含前提条件)。

[0264] 技术人员将理解,本文提及的用于特定用途的本发明的化合物(以及类似地,提及涉及本发明的化合物的用途和使用方法)还可以适用于包括如本文所描述的本发明的化合物的药物组合物。

[0265] 本发明的化合物可以以片剂或胶囊的形式施用,例如口服的定时释放胶囊。替代性地,本发明的化合物可以是液体形式,并且可以口服或注射。本发明的化合物还可以是栓剂、或乳膏、凝胶剂和泡沫剂的形式,例如可以涂覆到皮肤。此外,它们可以是吸入剂的形式,其鼻腔地或通过肺部应用。

[0266] 技术人员将理解,本发明的化合物可以全身和/或局部(即在特定部位)起作用。

[0267] 本发明的化合物可以以药学上可接受的剂量形式经口服、静脉内、皮下、口腔、直肠、皮肤、鼻腔、气管、支气管、通过任何其它非肠道途径或通过吸入施用。替代性地,特别是当本发明的化合物旨在局部起作用时,本发明的化合物可以局部施用。

[0268] 因此,在特定实施例中,药物调配物以药学上可接受的剂量形式提供,包含片剂或胶囊、口服或注射的液体形式、栓剂、乳膏、凝胶剂、泡沫剂、吸入剂(例如鼻内施加)。为避免疑义,在此类实施例中,本发明的化合物可以作为固体(例如,固体分散体)、液体(例如,溶液)或如以胶束的形式等其它形式存在。

[0269] 在更特定的实施例中,药物调配物以片剂或胶囊的形式、口服或通过注射(例如适于静脉内注射的形式)的液体形式提供。具体地,注射可以使用常规手段进行,并且可以包含微针的使用。

[0270] 取决于例如,本发明的化合物(即活性成分)的效力和物理特性,可以被提及的药物调配物包含其中活性成分以至少1重量% (或至少10重量%、至少30重量%或至少50重量%) 存在的那些。也就是说,药物调配物的活性成分与其它组分(即添加的佐剂、稀释剂和载体)的比率按重量计为至少1:99 (或至少10:90、至少30:70或至少50:50)。

[0271] 如本文所描述的,本发明的化合物还可以与可用于治疗癌症的一种或多种其它(即不同的,例如除了式I化合物之外的试剂)治疗剂组合。提供与一种或多种其它治疗剂结合的本发明的化合物的施用的此类组合产品可以作为单独的调配物存在,其中那些调配物

中的至少一种调配物包括本发明的化合物，并且至少一种包括其它治疗剂，或可以作为组合制剂(即调配的)存在(即作为包含本发明的化合物和所述一种或多种其它治疗剂的单一调配物存在)。

[0272] 因此，根据本发明的第五方面，提供了一种组合产品，其包括：

[0273] (A) 如上文所定义的本发明的化合物(即在本发明的第一方面中，包含其中的所有实施例和特定特征，但是不包含前提条件)；以及

[0274] (B) 可用于癌症治疗的一种或多种其它治疗剂，

[0275] 其中组分(A)和(B)中的每一个以掺和物的形式调配，任选地与一种或多种药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体一起调配。

[0276] 在本发明的第六方面中，提供了一种分试剂盒，其包括：

[0277] (a) 如上文所定义的(即，在本发明的第四方面中)药物调配物；以及

[0278] (b) 可用于癌症治疗的一种或多种其它治疗剂，其任选地与一种或多种药学上可接受的佐剂、稀释剂或载剂掺和，

[0279] 所述组分(a)和(b)各自以适合与彼此结合施用的形式提供(即，伴随地或顺序地)。

[0280] 在本发明的第四方面和第五方面的特定实施例中，本发明的化合物是本发明的第一方面的化合物(即，包含前提条件)。

[0281] 本领域技术人员将理解，本发明的化合物和其药学上可接收的盐可以以不同剂量施用(例如，如以上所描述的调配物)，本领域技术人员容易地确定适当的剂量。经口服、经肺和局部剂量(和皮下剂量，尽管这些剂量可能相对较低)可以处于约0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/天($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$)到约200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 的范围内，优选地约0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 到约10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ ，并且更优选地约0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 到约5.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 。例如，当经口服施用时，用此类化合物治疗可以包括施用通常含有约0.01 μg 到约2000mg之间的一种或多种活性成分的调配物，例如约0.1 μg 到约500mg之间、或1 μg 到约100mg之间(例如约20 μg 到约80mg)。当静脉内施用时，在恒定速率输注期间，最优选的剂量范围将是约0.001 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 到约10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小时}$ 。有利地，治疗可以包括以单日剂量施用此类化合物和组合物，或每天总剂量可以以每天两次、三次或四次的分剂量施用(例如参考本文所描述的剂量，每天两次，如剂量为10mg、20mg、30mg或40mg，每天两次)。

[0282] 在任何情况下，内科医生或技术人员将能够确定最适用于个体患者的实际剂量，这可能随施用途径、待治疗的病症的类型和严重性、以及待治疗的特定患者的种类、年龄、体重、性别、肾功能、肝功能和应答而变化。以上所提及的剂量对一般情况是示例性的；当然，在个别情况下，可能需要更高或更低的剂量范围，并且此类都处于本发明的范围内。

[0283] 化合物/组合物的制备

[0284] 如本文所描述的药物组合物/调配物、组合产品和试剂盒可以根据标准和/或可接受的药物实践制备。

[0285] 因此，在本发明的另外方面中，提供了一种用于制备如上文所定义的药物组合物/调配物的方法，所述方法包括使如上文所定义的本发明的化合物与一种或多种药学上可接受的佐剂、稀释剂或载剂相关联。

[0286] 在本发明的另外方面中，提供了一种用于制备如上文所定义的组合产品或分试剂

盒的方法,所述方法包括使如上文所定义的本发明的化合物或其药学上可接受的盐与可用于治疗癌症的其它治疗剂和至少一种药学上可接受的佐剂、稀释剂或载剂相关联。

[0287] 如本文所使用的,对使相关联的提及将意味着使两种组分适合于彼此结合施用。

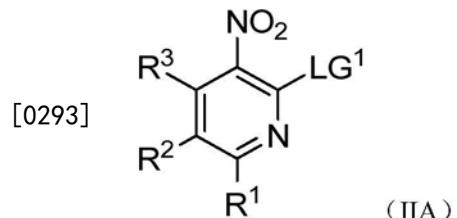
[0288] 因此,关于通过使两种组分彼此“相关联”制备如上文所定义的分试剂盒的方法,包含分试剂盒的两种组分可以是:

[0289] (i) 作为单独的调配物(即彼此独立地)提供,随后使组合在一起以在组合疗法中彼此结合使用;或(ii) 包装并作为“组合包”的单独组分一起呈现,以在组合疗法中彼此结合使用。

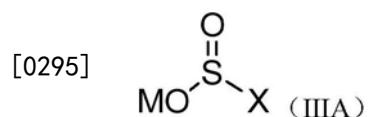
[0290] 如本文所描述的本发明的化合物可以根据本领域技术人员熟知的技术制备,如以下提供的实例中描述的那些。

[0291] 根据本发明的第七方面,提供了一种用于制备如上文所定义的本发明的第一方面的化合物(即本发明的化合物,但是包含前提条件)的方法,所述方法包括:

[0292] (i) 在n表示2的情况下,使式IIA化合物



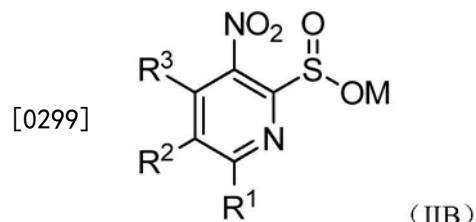
[0294] 其中R¹、R²和R³如在本文中所定义的(即用于本发明或其任何特定特征或实施例的化合物),并且LG¹表示适当的离去基团(如卤基,例如氯),与式IIIA化合物



[0296] 其中X如在本文中所定义的(即用于本发明或其任何特定特征或实施例的化合物),并且M表示碱金属离子(如Na离子),

[0297] 在适当的酸(如浓酸,例如浓缩的无机酸,例如浓HCl,例如浓HCl水溶液)的存在下,并且在适当的溶剂(如极性有机溶剂,例如N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺或四氢呋喃)的存在下,并且任选地在适当的相转移催化剂(如季铵盐,例如四丁基氯化铵)的存在下反应;

[0298] (ii) 在n表示2的情况下,使式IIB化合物



[0300] 其中R¹、R²和R³如在本文中所定义的(即用于本发明或其任何特定特征或实施例的化合物),并且M表示碱金属离子(如Na离子),与式IIIB化合物

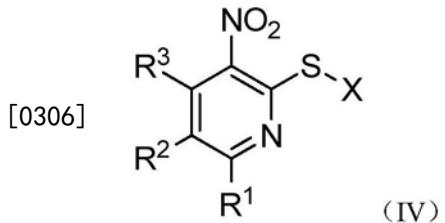


[0302] 其中X如本文在式I中所定义的(即用于本发明或其任何特定特征或实施例的化合物),并且LG²表示适当的离去基团(如卤基,例如氯),在适当的酸(如浓酸,例如浓缩的无机酸,例如浓HCl,例如浓HCl水溶液)的存在下,并且在适当的溶剂(如极性有机溶剂,例如N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺或四氢呋喃)的存在下,并且任选地在适当的相转移催化剂(如季铵盐,例如四丁基氯化铵)的存在下反应;

[0303] (iii) 在n表示2的情况下,如上文所定义的式IIA化合物与如上文所定义的式IIIA化合物在适当的金属卤化物的存在下(如适当的金属碱化物,例如,CuI,或适当的金属溴化物,例如CuBr,所述金属卤化物可能过量存在,如相当于至少2摩尔当量的式IIA化合物和/或式IIIA化合物的量),并且在适当的溶剂的存在下(如极性有机溶剂,例如,N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃或3-二甲基-2-咪唑啉酮),在本领域技术人员已知的条件下反应;

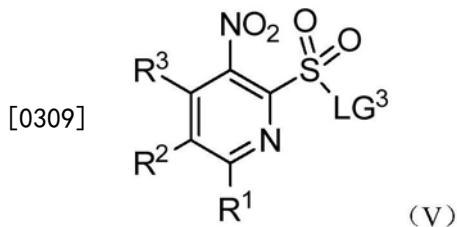
[0304] (iv) 在n表示2的情况下,如上文所定义的式IIB化合物与如上文所定义的式IIIB化合物在适当的金属卤化物的存在下(如适当的金属碱化物,例如,CuI,或适当的金属溴化物,例如CuBr,所述金属卤化物可能过量存在,如相当于至少2摩尔当量的式IIB化合物和/或式IIIB化合物的量),并且在适当的溶剂的存在下(如极性有机溶剂,例如,N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃或3-二甲基-2-咪唑啉酮),在本领域技术人员已知的条件下反应;

[0305] (v) 使式IV化合物



[0307] 其中R¹到R³和X如在本文中所定义的(即,用于本发明或其任何特定特征或实施例的化合物),与适当的氧化剂(即以达到所期望的氧化程度所需的方式选择和使用氧化剂;如次氯酸盐,例如次氯酸钠;过一硫酸盐,例如过氧单硫酸钾(硫酸氢钾);过羧酸,例如间氯过氧苯甲酸(mCPBA)或钾高锰酸盐),在适当的溶剂的存在下(如极性有机溶剂,例如,N,N'-二甲基乙酰胺、N,N'-二甲基甲酰胺或四氢呋喃),并且任选地在水的存在下,在本领域技术人员已知的条件下反应;

[0308] (vi) 在n表示2的情况下,使式V化合物



[0310] 其中R¹、R²和R³如本文所定义的(即用于本发明或其任何特定特征或实施例的化合物),并且LG³表示适当的离去基团(如卤基,例如氯),与式VI化合物

[0311] H-X (VI)

[0312] 其中X如所定义(即用于本发明或其任何特定特征或实施例的化合物),在适当的路易斯酸(如AlCl₃)的存在下,并且在适当的溶剂(如有机溶剂,例如二氯甲烷或二氯乙烷)的存在下反应;

[0313] 式IIA、IIB、IIIA、IIIB、IV、V和VI化合物可商购获得、在文献中是已知的、或可以通过类似于本文所描述的方法或通过常规合成方法、根据标准技术、使用适当的试剂和反应条件从可用的起始原料中获得。在这方面,技术人员尤其可以参考B.M.Trost和I.Fleming,Pergamon Press,1991的《综合有机合成(Comprehensive Organic Synthesis)》。可以采用的另外的参考文献包含J.A.Joule,K.Mills和G.F.Smith的《杂环化学(Heterocyclic Chemistry)》第3版,由查普曼和霍尔公司(Chapman&Hall)出版;A.R.Katritzky,C.W.Rees和E.F.V.Scriven的《综合杂环化学II(Comprehensive Heterocyclic Chemistry II)》,培格曼出版社(Pergamon Press),1996;以及《合成科学(Science of Synthesis)》,第9-17卷(Hetarenes和相关环系统),Georg Thieme Verlag,2006。

[0314] 具体地,式IV化合物可以通过式VII化合物

[0315] HS-X (VII)

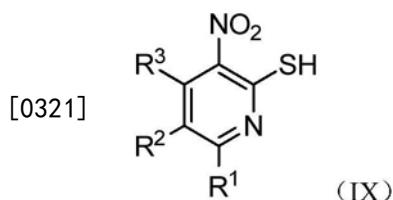
[0316] 其中X如本文所定义的(即,用于本发明或其任何特定特征或实施例的化合物),与如上文所定义的式IIA化合物,在本领域技术人员已知的条件下,如在适当的碱的存在下(如金属碳酸盐,例如碳酸钾;金属氢氧化物,例如氢氧化钠;或胺碱,例如三乙胺),以及在适当的溶剂的存在下(如极性有机溶剂,例如,N,N'-二甲基乙酰胺、N,N'-二甲基甲酰胺或四氢呋喃,或极性有机溶剂和水的混合物),在本领域技术人员已知的条件下反应制备。

[0317] 类似地,式IV化合物可以通过式VIII化合物

[0318] HS-X (VIII)

[0319] 其中X如本文所定义的(即,用于本发明或其任何特定特征或实施例的化合物),与如上文所定义的式IIA化合物,在本领域技术人员已知的条件下,如在适当的碱的存在下(如金属碳酸盐,例如碳酸钾;金属氢氧化物,例如氢氧化钠;或胺碱,例如三乙胺),以及在适当的溶剂的存在下(如极性有机溶剂,例如,N,N'-二甲基乙酰胺、N,N'-二甲基甲酰胺或四氢呋喃,或极性有机溶剂和水的混合物),在本领域技术人员已知的条件下反应制备。

[0320] 类似地,式IV化合物(特别地,其中存在至少一个Y,并且表示吸电子基团,如-NO₂)可以通过式IX化合物



[0322] 其中R¹、R²和R³是如本文所定义的(用于本发明或其任何特定特征或实施例的化合物),与如本文所描述的式IIIB化合物(例如,其中存在于式IIIB化合物中的R⁴基团不足以吸电子,反应可以在适当的催化剂的存在下进行,如乙酸钯(II)或氧化铜,在这种情况下,适当的碱可以是碱金属叔丁醇,如Kt-OBu)的反应制备。

[0323] 类似地,式VIII和IX化合物可商购获得、在文献中是已知的、或可以通过类似于本文所描述的方法或通过常规合成方法、根据标准技术、使用适当的试剂和反应条件从可用的起始原料中获得。

[0324] 如上文所定义的,取代基R¹到R³和Y可以通过本领域技术人员熟知的方法,在以上所描述的用于制备式I化合物的过程之后或期间被修饰一次或多次。此类方法的实例包含取代基、还原、氧化、脱氢、烷基化、脱烷基化、酰化、水解、酯化、醚化、卤化和硝化。在反应顺序期间的任何时间,前体基团可以改变为不同的此类基团,或改变为式I中所定义的基团。技术人员还可以参考A.R.Katritzky, O.Meth-Cohn和C.W.Rees的《综合有机官能团变换(Comprehensive Organic Functional Group Transformations)》培格曼出版社,1995和/或R.C.Larock的《综合有机变换(Comprehensive Organic Transformations)》,Wiley-VCH出版社,1999。

[0325] 本发明的化合物可以从其反应混合物中分离,并且如果需要,使用本领域技术人员已知的常规技术纯化。因此,用于制备如本文所描述的本发明的化合物的方法可以包含本发明的化合物的分离和任选地纯化作为最终步骤(例如,式I化合物的分离和任选地纯化)。

[0326] 本领域技术人员将理解,在以上和以下所描述的方法中,中间体化合物的官能团可能需要通过保护基团保护。官能团的保护和去保护可以在以上所描述的方案中的反应之前或之后进行。

[0327] 可以根据本领域技术人员熟知的和如以下所描述的技术应用和去除保护基团。例如,可以使用标准的去保护技术,将本文所描述的受保护的化合物/中间体以化学方法转化为未保护的化合物。所涉及的化学类型将指示保护基团的需求和类型、以及用于完成合成的顺序。在T.W.Greene和P.G.M.Wutz的《有机合成中的保护基团(Protective Groups in Organic Synthesis)》,第3版,威利国际科学(Wiley-Interscience) (1999) 中充分地描述了保护基团的使用。

[0328] 在本发明的另外方面中,提供一种如本文所定义的式IV化合物(即,其中R¹、R²、R³和X是如本文所定义的,包含其所有特定特征和实施例),或其药学上可接受的盐。

[0329] 可以被提及的式IV的特定化合物包含在本文所提供的实例中制备的那些化合物和其药学上可接受的盐。

[0330] 本发明的化合物可以具有以下优点:它们可能比现有技术中已知的化合物更有效、毒性更小、作用时间更长、效力更大、产生的副作用更少、更容易吸收和/或具有更好的药代动力学特征(例如,更高的口服生物利用度和/或更低的清除率)和/或具有其它有用的药理学、物理或化学性质,无论是否用于或以其它方式用于以上所描述的适应症。具体地,本发明的化合物可以具有以下优点:它们在体内更有效和/或表现出有利的性质。

[0331] 在不希望受理论束缚的情况下,认为通过利用小分子抑制剂的强亲电性与NADPH还原但未氧化的硫氧还蛋白还原酶的显著内在亲核性来获得对硫氧还蛋白还原酶的抑制,导致在没有主要靶向其它细胞途径或酶的情况下,对所述酶进行选择性和有效抑制。

[0332] 此外,认为正常非癌细胞由于谷胱甘肽系统的维持功能,可能在没有功能性胞质硫氧还蛋白还原酶的情况下存活,而癌细胞在胞质硫氧还蛋白还原酶的特异性抑制后不能存活。

具体实施方式

[0333] 实例

[0334] 本发明通过以下实例的方式来说明,其中可以采用以下缩写。

[0335] aq 水溶液

[0336] BSA 牛血清白蛋白

[0337] conc 浓缩的

[0338] DMA N,N'-二甲基乙酰胺

[0339] DMF N,N'-二甲基甲酰胺

[0340] DMSO 二甲亚砜

[0341] DTNB 5,5'-二硫代-双-(2-硝基苯甲酸)

[0342] EDTA 乙二胺四乙酸

[0343] GSSG 二硫化谷胱甘肽

[0344] HPLC 高效液相色谱分析法

[0345] HRMS 高分辨率质谱

[0346] mCPBA 间氯过苯甲酸

[0347] NADPH 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸

[0348] NMR 核磁共振

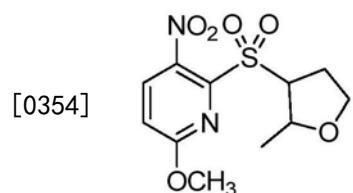
[0349] PBS 磷酸盐缓冲盐水

[0350] rt 室温

[0351] 在以下所描述的合成中指定的起始原料和化学试剂可从许多供应商,如西格玛奥德里奇公司(Sigma Aldrich)商购获得。

[0352] 如以图表形式所描述的,如果命名法与化合物的结构之间存在差异,则以后者为准(除非与可能给出的任何实验细节相矛盾和/或除非从上下文中清楚)。最终化合物的名称可以转化为结构,例如使用ChemBioDraw Ultra 14。

[0353] 实例1:6-甲氧基-2-((2-甲基四氢呋喃-3-基)磺酰基)-3-硝基吡啶



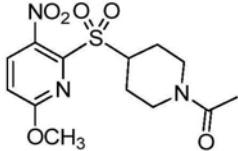
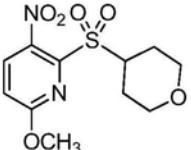
[0355] (a) 6-甲氧基-2-((2-甲基四氢呋喃-3-基)硫代)-3-硝基吡啶

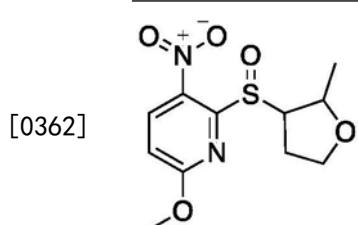
[0356] 将2-氯-6-甲氧基-3-硝基吡啶(250mg,1.33mmol)、2-甲基四氢呋喃-3-硫醇(172mg,1.46mmol)、K₂C₀3(220mg,1.59mmol)和DMF(5mL)的混合物在室温下搅拌过夜。加入水,并且用EtOAc萃取混合物。将合并的萃取物用H₂O、盐水洗涤,并且经Na₂S0₄干燥。浓缩并通过色谱法纯化,得到小标题化合物(99mg,29%)。

[0357] (b) 6-甲氧基-2-((2-甲基四氢呋喃-3-基)磺酰基)-3-硝基吡啶

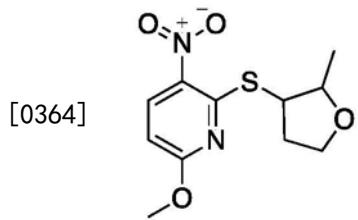
[0358] 将mCPBA(224mg,1.28mmol)在室温下加入到6-甲氧基-2-((2-甲基四氢呋喃-3-基)硫代)-3-硝基吡啶(99mg,0.37mmol)和CH₂C1₂(10mL)的搅拌混合物中。将混合物在室温下搅拌过夜,用CH₂C1₂(10mL)稀释,并且用Na₂S₂O₃水溶液(饱和水溶液)和盐水洗涤,并且经Na₂S0₄干燥。通过色谱法纯化,得到标题化合物(21mg,19%)。

[0359] 使用上述方法获得的下列化合物。

| 实例 | 化学结构 | MS[m/z (M+H) ⁺] |
|--------|---|--|
| | 名称 | |
| | ¹ H-NMR[溶剂, δ] | |
| [0360] |  1-(4-((6-甲氧基-3-硝基吡啶-2-基)磺酰基)哌啶-1-基)乙-1-酮 | MS [m/z (M+H)⁺= $(C_{13}H_{17}N_3O_6S+H \text{ 的计算值: } 344.09)$ 测得为: 343.6] |
| | ¹ H-NMR [CDCl ₃ , δ 8.08 (d, J=8.56 Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.76 Hz, 1H), 4.75-4.71 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.01-3.99 (m, 2H), 3.19-3.16 (m, 1H), 2.68-2.65 (m, 1H), 2.21-2.17 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.02-1.88 (m, 3H)] | |
| |  6-甲氧基-3-硝基-2-((四氢化-2H-吡喃-4-基)磺酰基)吡啶 | MS [m/z (M+H)⁺= $(C_{11}H_{14}N_2O_6S+H \text{ 的计算值: } 303.07)$ 测得为: 303.1] |
| [0361] | ¹ H-NMR [DMSO-d ₆ , δ 8.48 (d, J=9 Hz, 1H), 7.39 (d, J=9 Hz, 1H), 4.26-4.20 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.97-3.94 (m, 2H), 3.45-3.39 (m, 2H), 1.88-1.84 (m, 2H), 1.74-1.68 (m, 2H)] | |
| | 实例4: 6-甲氧基-2-(2-甲基-四氢-呋喃-3-基亚磺酰基)-3-硝基-吡啶 | |



[0363] (a) 6-甲氧基-2-(2-甲基-四氢-呋喃-3-基硫基)-3-硝基-吡啶



[0365] 在室温下向6-甲氧基-2-氯-3-硝基吡啶(1g, 5.319mmol)的二甲基甲酰胺(5mL)溶液中加入碳酸钾(880mg, 6.382mmol)和2-甲基氟烷-3-硫醇(690mg, 5.851mmol)。将反应混合物在室温下搅拌12小时。通过LCMS监测反应进程。将反应混合物用冰冷的水(20mL)淬灭，并且用乙酸乙酯(50mL)萃取。将有机层用水(3x 30mL)洗涤，随后用盐水(1x 50mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥，并且在减压下蒸发，得到粗产物，所述粗产物通过柱色谱法纯化，用7%乙酸乙酯/己烷洗脱，得到呈黄色固体状的小标题化合物(700mg, 48%)。

[0366] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.51-8.48 (m, 1H), 6.79-6.76 (m, 1H), 4.56-3.85 (m, 6H), 3.78-3.63 (m, 1H), 2.71-2.62 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.28-1.14 (m, 3H);

[0367] ¹³C NMR (DMSO-d₆, 100MHz) δ 164.2, 164.1, 157.5, 157.5, 137.4, 136.0, 107.0, 106.9, 78.1, 78, 175.8, 65.9, 65.1, 54.9, 54.8, 47.7, 45.9, 33.6, 32.2, 19.5, 16.8;

[0368] LCMS [m/z (M+H)⁺] 271 (MW的计算值=270) ; 非对映异构体混合物R_t=2.42、2.45;

[0369] λ=210nm下的HPLC纯度: 非对映异构体混合物R_t=8.84、22.98% ; R_t=8.81、75.37%。

[0370] (b) 6-甲氧基-2-(2-甲基-四氢-呋喃-3-基亚磺酰基)-3-硝基-吡啶

[0371] 在0℃下, 向6-甲氧基-2-(2-甲基-四氢-呋喃-3-基硫基)-3-硝基-吡啶(450mg, 1.666mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中加入间氯过氧苯甲酸(343.86mg, 1.999mmol)。将反应混合物在相同的温度下搅拌3小时。通过LCMS监测反应进程。用亚硫酸钠和碳酸氢钠(1:1)溶液对反应混合物进行淬灭20分钟。将反应混合物用二氯甲烷(3×20mL)萃取, 并且将合并的有机层用盐水(1×20mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠分离并干燥, 并且在减压下蒸发, 得到粗产物, 所述粗产物通过柱色谱法纯化, 用2%甲醇/二氯甲烷洗脱, 得到呈黄色固体状的标题化合物(190mg, 40%)。

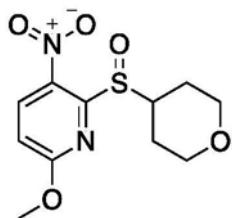
[0372] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ8.59–8.54 (m), 7.21–7.13 (m), 4.53–3.38 (m), 4.09 (s), 2.8–2.6 (m), 2.49–2.25 (m), 1.75–1.58 (m), 1.61 (d, J=6.4Hz), 1.49 (d, J=6.5Hz), 1.40 (d, J=6.1Hz), 0.76 (d, J=6.3Hz);

[0373] ¹³C NMR (DMSO-d₆, 100MHz) δ165.7, 165.6, 165.6, 161.5, 160.4, 159.6, 137.6, 137.1, 137.0, 136.8, 136.7, 113.8, 112.9, 112.5, 112.3, 76.3, 70.34, 67.2, 66.3, 66.3, 65.8, 65.6, 65.4, 64.1, 63.5, 55.2, 55.15, 30.37, 26.45, 21.7, 21.0, 20.1, 18.8, 16.6;

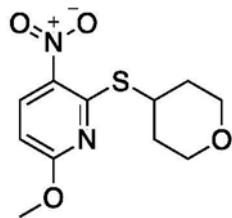
[0374] LCMS [m/z (M+H)⁺] 287 (MW的计算值=286) ; 非对映异构体混合物R_t=7.29、7.59、7.71、8.02;

[0375] λ=210nm下的HPLC纯度: 非对映异构体混合物R_t=8.54、7.4%; R_t=8.84、56.8%; R_t=8.95、16.3%; R_t=9.25、18.4%

[0376] 实例5: 6-甲氧基-3-硝基-2-(四氢-吡喃-4-基亚磺酰基)-吡啶



[0378] (a) 6-甲氧基-3-硝基-2-(四氢-吡喃-4-基硫基)-吡啶



[0380] 在室温下向6-甲氧基-2-氯-3-硝基吡啶(1g, 5.319mmol)的二甲基甲酰胺(5mL)溶液中加入碳酸钾(880mg, 6.382mmol)和环氧乙烷-4-硫醇(690mg, 5.851mmol)。将反应混合物在室温下搅拌12小时。通过LCMS监测反应进程。将反应混合物用冰冷的水(20mL)淬灭, 并且用乙酸乙酯(50mL)萃取。将有机层用水(3x 30mL)洗涤, 随后用盐水(1x 50mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥, 并且在减压下蒸发, 得到粗产物, 所述粗产物通过柱色谱法纯化, 用10%乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到呈米白色固体状的小标题化合物(1.2g, 83.5%)。

[0381] ^1H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.48 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.75 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.21-4.11 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.91-3.86 (m, 2H), 3.53-3.47 (m, 2H), 2.05-2.02 (m, 2H), 1.70-1.65 (m, 2H);

[0382] ^{13}C NMR (DMSO-d₆, 100MHz) δ 164.0, 157.0, 137.3, 135.5, 106.7, 66.6 (2C), 54.6, 39.4, 32.0 (2C);

[0383] LCMS [m/z (M+H)⁺] 271 (MW的计算值=270); R_t=1.66

[0384] (b) 6-甲氧基-3-硝基-2-(四氢-吡喃-4-基亚磺酰基)-吡啶

[0385] 在0℃下,向6-甲氧基-3-硝基-2-(四氢-吡喃-4-基硫基)-吡啶(800mg, 2.962mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中加入间氯过氧苯甲酸(611.55mg, 3.555mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4小时。通过LCMS监测反应进程。用亚硫酸钠和碳酸氢钠(1:1)溶液对反应混合物进行淬灭20分钟。将反应混合物用二氯甲烷(3×20mL)萃取,并且将合并的有机层用盐水(1×20mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠分离并干燥,并且在减压下蒸发,得到粗产物,所述粗产物通过柱色谱法纯化,用1.5%甲醇/二氯甲烷洗脱,得到呈淡黄色固体状的标题化合物(270mg, 32%)。

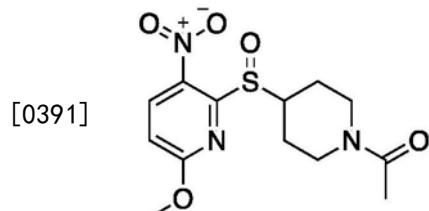
[0386] ^1H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.57 (d, J=8.96Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.96Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.96-3.86 (m, 2H), 3.51-3.25 (m, 3H), 1.91-1.81 (m, 3H), 1.25-1.18 (m, 1H);

[0387] ^{13}C NMR (CDCl₃, 100MHz) δ 166.3, 160.4, 137.7, 136.0, 112.9, 67.0, 66.6, 58.6, 55.7, 28.0, 23.1;

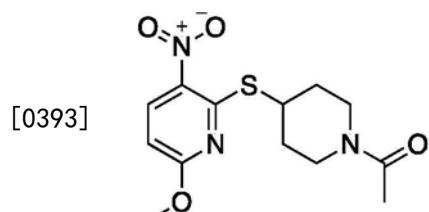
[0388] LCMS [m/z (M+H)⁺] 287 (MW的计算值=286); R_t=1.32

[0389] λ=220nm下的HPLC纯度:99.53%。

[0390] 实例6:1-[4-(6-甲氧基-3-硝基-吡啶-2-基亚磺酰基)-哌啶-1-基]-乙酰基嘧啶



[0392] (a) 1-[4-(6-甲氧基-3-硝基-吡啶-2-基硫基)-哌啶-1-基]-乙酰基嘧啶



[0394] 在室温下向6-甲氧基-2-氯-3-硝基吡啶(1g, 5.319mmol)的二甲基甲酰胺(5mL)溶液中加入碳酸钾(880mg, 6.382mmol)和1-(4-硫基哌啶-1-基)乙-1-酮(930mg, 5.851mmol)。将反应混合物在室温下搅拌12小时。通过LCMS监测反应进程。将反应混合物过滤。在减压下蒸发滤液,以得到粗产物,将所述粗产物通过柱色谱法纯化,用2%甲醇/二氯甲烷洗脱,并且用乙醚研磨,得到呈黄色固体状的小-标题化合物(1.2g, 72.5%)。

[0395] ^1H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.49 (d, J=9.1Hz, 1H), 6.77 (d, J=9.1Hz, 1H), 4.27-4.24 (m, 1H), 4.16-4.09 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.84-3.80 (m, 1H), 3.27-3.23 (m, 1H), 2.92-

- 2.86 (m, 1H) , 2.13–2.07 (m, 2H) , 2.01 (s, 3H) , 1.69–1.59 (m, 1H) , 1.54–1.50 (m, 1H) ;
 [0396] ^{13}C NMR (DMSO-d₆, 100MHz) δ 167.9, 164.1, 156.9, 137.4, 135.5, 106.7, 54.7, 45.5, 40.6, 40.4, 31.6, 31.0, 21.2;
 [0397] LCMS [m/z (M+H)⁺] 312 (MW的计算值=311); R_t=1.57
 [0398] (b) 1-[4-(6-甲氧基-3-硝基-吡啶-2-基亚磺酰基)-哌啶-1-基]-乙酰基嘧啶
 [0399] 在0℃下,向1-[4-(6-甲氧基-3-硝基-吡啶-2-基硫基)-哌啶-1-基]-乙酰基嘧啶(850mg, 2.733mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中加入间氯过氧苯甲酸(564mg, 3.279mmol)。将反应混合物在相同的温度下搅拌3小时。通过LCMS监测反应进程。用亚硫酸钠和碳酸氢钠(1:1)溶液对反应混合物进行淬灭20分钟。将反应混合物用二氯甲烷(3×20mL)萃取,并且将合并的有机层用盐水(1×20mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠分离并干燥,并且在减压下蒸发,得到粗产物,所述粗产物通过柱色谱法纯化,用4%甲醇/二氯甲烷洗脱,得到呈黄色固体状的标题化合物(250mg, 28%)。
 [0400] ^1H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.60–8.57 (m, 1H) , 7.18–7.15 (m, 1H) , 4.5–4.4 (m, 1H) , 4.07 (s, 3H) , 3.95–3.85 (m, 1H) , 3.55–3.45 (m, 1H) , 3.15–2.95 (m, 1H) , 2.65–2.53 (m, 1H) , 2.11–1.95 (m, 4H) , 1.85–1.55 (m, 2H) , 1.39–1.33 (m, 1H) ;
 [0401] ^{13}C NMR (DMSO-d₆, 100MHz) δ 167.9, 165.4, 159.8, 159.7, 137.8, 137.13, 137.09, 112.5, 57.47, 57.35, 55.22, 55.21, 45.0, 44.4, 40.2, 39.5, 27.9, 27.2, 22.4, 21.5, 21.12, 21.08;
 [0402] MS [m/z (M+H)⁺] 328 (MW的计算值=327); R_t=1.85;
 [0403] λ=200nm下的HPLC纯度:97.72%。
 [0404] 生物实例
 [0405] 生物实例1:重组TrxR1和GR的抑制
 [0406] 以96孔板形式检查重组硫氧还蛋白还原酶1(TrxR1)和谷胱甘肽还原酶(GR)的小分子抑制。将30nM TrxR1在250μM NADPH、0.1mg/ml BSA和各种浓度的化合物(1%DMSO终浓度)的存在下,在50mM Tris(pH 7.5)和2mM EDTA缓冲液中温育15分钟。温育期后,向每个孔中加入2mM DTNB,并且然后在412nm处改变O.D.。使用DMSO媒剂和无TrxR1(空白)对照,测定活性百分比。将2nM GR在250μM NADPH、0.1mg/ml BSA和各种浓度的化合物(1%DMSO终浓度)的存在下,在50mM Tris(pH 7.5)和2mM EDTA缓冲液中温育15分钟。温育期后,向每个孔中加入1mM GSSG,并且然后在340nm处改变O.D.。使用DMSO媒剂和无GR(空白)对照,测定活性百分比。
 [0407] 使用生物实例1中所描述的测定,获得以下IC₅₀值。所得结果提供在下面的表1中。
 [0408]

| 实例# | TrxR测定IC50 (nM) | GR测定IC50 (μM) |
|-----|-----------------|---------------|
| 1 | 93.0 | >100μM |
| 2 | 391 | >100μM |
| 3 | 39.06 | >100μM |
| 4 | 1010 | >100μM |
| 5 | 4330 | >100μM |
| 6 | 4060 | >100μM |

[0409] 生物实例2:乳腺癌细胞活性测定

[0410] 在含有25nM亚硒酸盐的10%FBS培养基的存在下,将MDA-MB-231细胞以2000个细胞/孔铺板在96孔黑色光学板中。次日,用不同浓度的化合物(0.1%DMSO终浓度)处理细胞,并且温育72小时。温育后,将Alamar Blue试剂加入每个孔中,并且再温育3小时。读取荧光ex:530nm/em:590nm,并且使用DMSO媒剂和无细胞(空白)对照,测定活性百分比。

[0411] 使用生物实例2中所描述的测定,获得以下IC₅₀值。所得结果提供在下面的表2中。

[0412]

| 实例# | MDA-MB-231细胞活性IC ₅₀ (μM) |
|-----|-------------------------------------|
| 1 | 4.53 |
| 2 | 12.29 |
| 3 | 5.08 |

[0413] 生物实例3:癌细胞活性测定

[0414] 在10%FBS培养基的存在下,将乳腺癌和成胶质细胞瘤细胞系以4000个细胞/孔铺板在96孔板中。次日,用不同浓度的示例化合物(0.1%DMSO终浓度)处理细胞,并且温育72小时。温育后进行MTT测定,以评价细胞活性。使用DMSO媒剂和无细胞(空白)对照,测定活性百分比。

[0415] 使用生物实例3中所描述的测定,获得以下IC₅₀值。所得结果提供在下面的表3中。

[0416]

| 实例# | U-87 MG IC ₅₀ (μM) | MDA-MB-231 IC ₅₀ (μM) | MDA-MB-468 IC ₅₀ (μM) |
|-----|-------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 1 | 8.89 | 8.94 | 4.14 |
| 2 | 10.59 | 9.97 | 4 |
| 3 | 6.11 | 7.53 | 4.34 |
| 4 | 9.27 | 3.54 | 2.10 |
| 5 | - | 3.57 | 2.40 |
| 6 | - | 11.56 | 5.58 |