



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101374807 B

(45) 授权公告日 2013. 10. 09

(21) 申请号 200680052879. 8

C07D 265/30 (2006. 01)

(22) 申请日 2006. 12. 15

C07D 277/06 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/402 (2006. 01)

60/750, 987 2005. 12. 16 US

A61K 31/426 (2006. 01)

A61K 31/445 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

A61K 31/5375 (2006. 01)

2008. 08. 15

A61P 35/00 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

(56) 对比文件

PCT/US2006/047861 2006. 12. 15

WO 03015788 A1, 2003. 02. 27, 说明书全文.

(87) PCT申请的公布数据

审查员 石继仙

W02007/075387 EN 2007. 07. 05

(73) 专利权人 英菲尼蒂发现公司

地址 美国麻萨诸塞州

(72) 发明人 A·C·喀斯特罗 M·J·格罗甘

E·B·霍尔森 B·T·霍普金斯

N·O·科奈 S·佩鲁索

D·A·斯尼德

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 贾士聪

(51) Int. Cl.

C07D 207/16 (2006. 01)

C07D 211/60 (2006. 01)

权利要求书9页 说明书39页

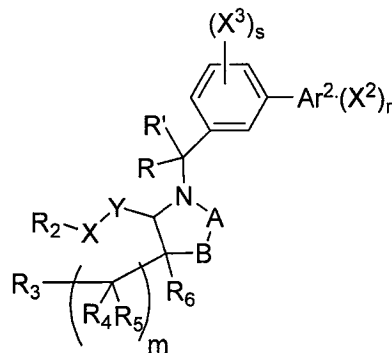
(54) 发明名称

用于抑制 BCL 蛋白与结合配偶体的相互作用的化合物和方法

(57) 摘要

本发明涉及与 Bcl 蛋白结合并抑制 Bcl 功能的杂环化合物、包含该类化合物的组合物、以及用于治疗 and 调控与过度增殖有关的病症如癌症的方法。

1. 式 2 所示化合物：



2

或其可药用的盐；

其中

Y 是 $-(C=O)-$ ；

X 是 $-NH-$ ；

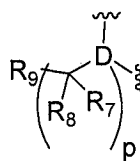
m 是 0、1 或 2；

s 是 0、1 或 2；

A 是 $-C(A_1)(A_2)-$ ；

A_1 和 A_2 各自是 H；

B 是 S；或者具有式 2b：



2b

其中

D 是 CR_{10} ；

p 是 0、1 或 2；

R_7 和 R_8 每次出现时彼此独立地是 H 或烷基；

R_9 是 H、 $-OR_{10}$ 、或 $N(R_{10})_2$ ；

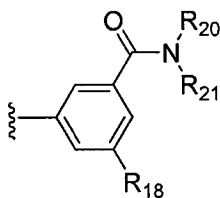
R_{10} 每次出现时独立地是 H 或烷基；

X^3 是 OMe；

R 和 R' 每次出现时各自独立地是 H 或烷基；

R_6 是 H 或烷基；

$Ar^2(X^2)_r$ 通过式 3 表示：

**3**

其中

R_{18} 为烷基、硝基或氨基；

R_{20} 和 R_{21} 各自独立为 H 或 $-[C(R_{22})(R_{23})]_t-R_{24}$ ；

R_{22} 和 R_{23} 每次出现时各自独立地是 H、烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基；和

R_{24} 每次出现时独立地是 H、烷基、芳基、杂环基烷基、或氨基；

R_2 是二环烷基，二环烷基可进一步被一个或多个烷基取代基取代，其中所述的二环烷基在其环结构中具有 7 个碳原子；

R_3 是 H 或 $-OR_{10}$ ；

R_4 和 R_5 每次出现时彼此独立地是 H 或烷基；

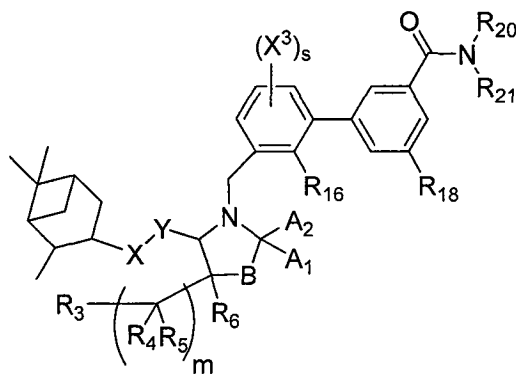
R_{10} 每次出现时独立地是 H 或烷基；

R_6 是 H 或烷基；

t 是 0、1 或 2；

其中，烷基是指具有 20 个或更少的碳原子的饱和脂族基团，芳基包括包含 0 至 4 个杂原子的 5-、6- 和 7- 元单环芳族基团，杂环基是指 3- 至 10- 元环结构，芳烷基是指被芳基取代的烷基。

2. 式 4 所示化合物

**4**

其中

Y 是 $-(C=O)-$

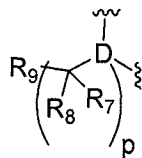
X 是 $-NH-$ ；

m 是 0、1 或 2；

s 是 0、1 或 2；

A_1 和 A_2 各自是 H；

B 是 S；或者具有式 4b：

**4b**

其中

D 是 CR_{10} ;

p 是 0、1 或 2 ;

R_7 和 R_8 每次出现时彼此独立地是 H 或烷基 ;

R_9 是 H、 $-\text{OR}_{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{10})_2$;

R_3 是 H 或 $-\text{OR}_{10}$;

R_4 和 R_5 每次出现时彼此独立地是 H 或烷基 ;

R_{10} 每次出现时独立地是 H 或烷基 ;

R_6 是 H 或烷基 ;

R_{16} 是 H、烷基、或 OR_{11} ;

X^3 每次出现时各自独立地是 H ;

R_{18} 是烷基、硝基、或氨基 ;

R_{20} 和 R_{21} 各自独立地是 H 或 $-\text{C}(\text{R}_{22})(\text{R}_{23})-\text{R}_{24}$;

t 每次出现时独立地是 1 或 2 ;

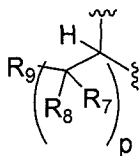
R_{22} 和 R_{23} 每次出现时各自独立地是 H、烷基、芳基、芳烷基、环烷基、杂环基、杂环基烷基 ;

和

R_{24} 每次出现时独立地是 H、烷基、芳基、杂环基烷基、或氨基,

其中,烷基是指具有 20 个或更少的碳原子的饱和脂族基团,芳基包括包含 0 至 4 个杂原子的 5-、6- 和 7- 元单环芳族基团,杂环基是指 3- 至 10- 元环结构,芳烷基是指被芳基取代的烷基,环烷基在其环结构中具有 5、6 或 7 个碳。

3. 权利要求 2 所述的化合物,其中 B 具有式 6a :

**6a**

其中

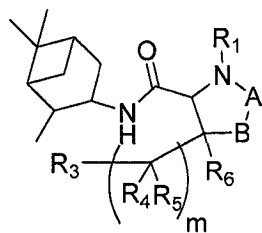
p 是 0、1 或 2 ;

R_7 和 R_8 每次出现时各自独立地是 H 或烷基 ;

R_9 是 H、 $-\text{OR}_{10}$ 或 $-\text{N}(\text{R}_{10})_2$ 。

4. 权利要求 2 所述的化合物,其中 B 是 S。

5. 式 10 所示化合物 :

**10**

或其可药用的盐；

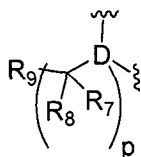
其中

m 每次出现时独立地表示 0、1 或 2；

A 是 $-C(A_1)(A_2)-$ ；

A_1 和 A_2 各自是 H；

B 是 S；或者具有式 10b：

**10b**

其中

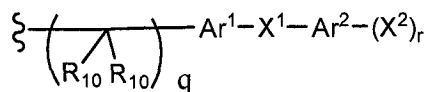
D 是 CR_{10} ；

p 是 0、1 或 2；

R_7 和 R_8 每次出现时彼此独立地是 H 或烷基；

R_9 是 H、 $-OR_{10}$ 、或 $-N(R_{10})_2$ ；

R_{10} 具有式 10d：

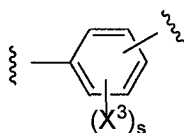
**10d**

其中

q 是 0、1 或 2；

r 是 0、1 或 2；

Ar^1 如式 10e 所示：

**10e**

其中

s 是 0、1 或 2；

X^2 每次出现时彼此独立地是 H、烷基、硝基、 OR_{11} 、或 $-C(O)N(R_{10})(R_{11})$ ；

X^3 每次出现时独立地是 H、烷基或 OR_{11} ；

Ar^2 表示 6 个环原子的单环芳基；

X^1 是键；

R_3 是 H、或 $-\text{OR}_{10}$ ；

R_4 和 R_5 每次出现时各自独立地是 H 或烷基；

R_{10} 每次出现时独立地是 H 或烷基；

R_6 是 H 或烷基；

R_{11} 每次出现时独立地是 H、芳基、杂环基或 $-\text{C}(\text{R}_{12})(\text{R}_{13})-\text{R}_{14}$ ；

其中

t 是 0、1 或 2；

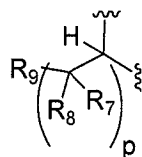
R_{12} 和 R_{13} 每次出现时各自独立地是 H、烷基、芳基、芳烷基、环烷基、杂环基、杂环基烷基；

和

R_{14} 每次出现时独立地是 H、烷基、芳基、杂环基烷基、或氨基，

其中，烷基是指具有 20 个或更少的碳原子的饱和脂族基团，芳基包括包含 0 至 4 个杂原子的 5-、6- 和 7- 元单环芳族基团，杂环基是指 3- 至 10- 元环结构，芳烷基是指被芳基取代的烷基，环烷基在其环结构中具有 5、6 或 7 个碳。

6. 权利要求 5 所述的化合物，其中 B 具有式 12a：



12a

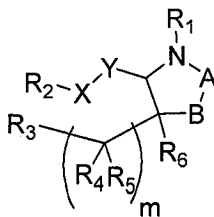
其中

p 是 0、1 或 2；

R_7 和 R_8 每次出现时彼此独立地是 H 或烷基；

R_9 是 H、 $-\text{OR}_{10}$ 、或 $-\text{N}(\text{R}_{10})_2$ 。

7. 式 14 所示的化合物：



14

或其可药用的盐；

其中

Y 是 $-(\text{C}=\text{O})-$ ；

X 是 $-\text{NH}-$ ；

m 每次出现时独立地表示 0、1 或 2；

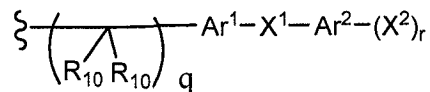
A 是 $-\text{C}(\text{A}_1)(\text{A}_2)-$ ；

A_1 和 A_2 各自是 H；

B 是 $-(C(R)_2)_2-$;

R 每次出现时独立地是 H 或烷基;

R₁ 具有式 14b:



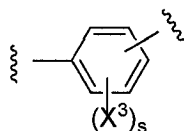
14b

其中

q 是 0、1 或 2;

r 是 0、1 或 2;

Ar¹ 如式 14c 所示:



14c

其中

s 是 0 或 1;

X² 每次出现时独立地是 H、烷基、硝基、-OR₁₁、或 -C(O)N(R₁₀)(R₁₁);

X³ 是 OMe;

Ar² 表示 6 个环原子的单环芳基;

X¹ 是键;

R₂ 是二环烷基, 二环烷基可进一步被一个或多个烷基取代基取代, 其中所述的二环烷基在其环结构中具有 7 个碳原子;

R₃ 是 H、-OR₁₀;

R₄ 和 R₅ 每次出现时各自独立地是 H 或烷基;

R₁₀ 每次出现时独立地是 H 或烷基;

R₆ 是 H 或烷基;

R₁₁ 每次出现时独立地是 H、芳基、环烷基、杂环基、或 $-[C(R_{12})(R_{13})]_t - R_{14}$;

其中

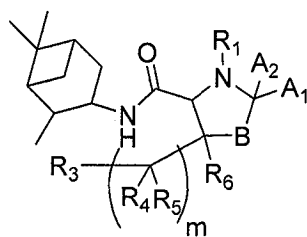
t 是 0、1 或 2;

R₁₂ 和 R₁₃ 每次出现时各自独立地是 H、烷基、芳基、芳烷基、环烷基、杂环基、杂环基烷基;

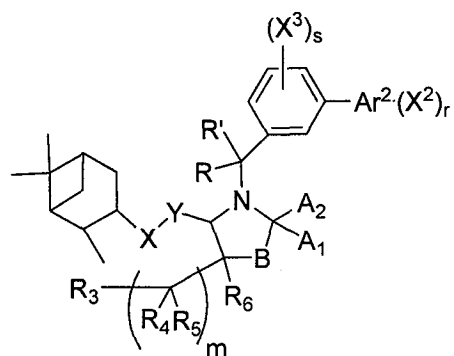
R₁₄ 每次出现时独立地是 H、烷基、芳基、杂环基烷基、或氨基,

其中, 烷基是指具有 20 个或更少的碳原子的饱和脂族基团, 芳基包括包含 0 至 4 个杂原子的 5-、6- 和 7- 元单环芳族基团, 杂环基是指 3- 至 10- 元环结构, 芳烷基是指被芳基取代的烷基, 环烷基在其环结构中具有 5、6 或 7 个碳。

8. 权利要求 7 所述的化合物, 其中该化合物具有式 15:

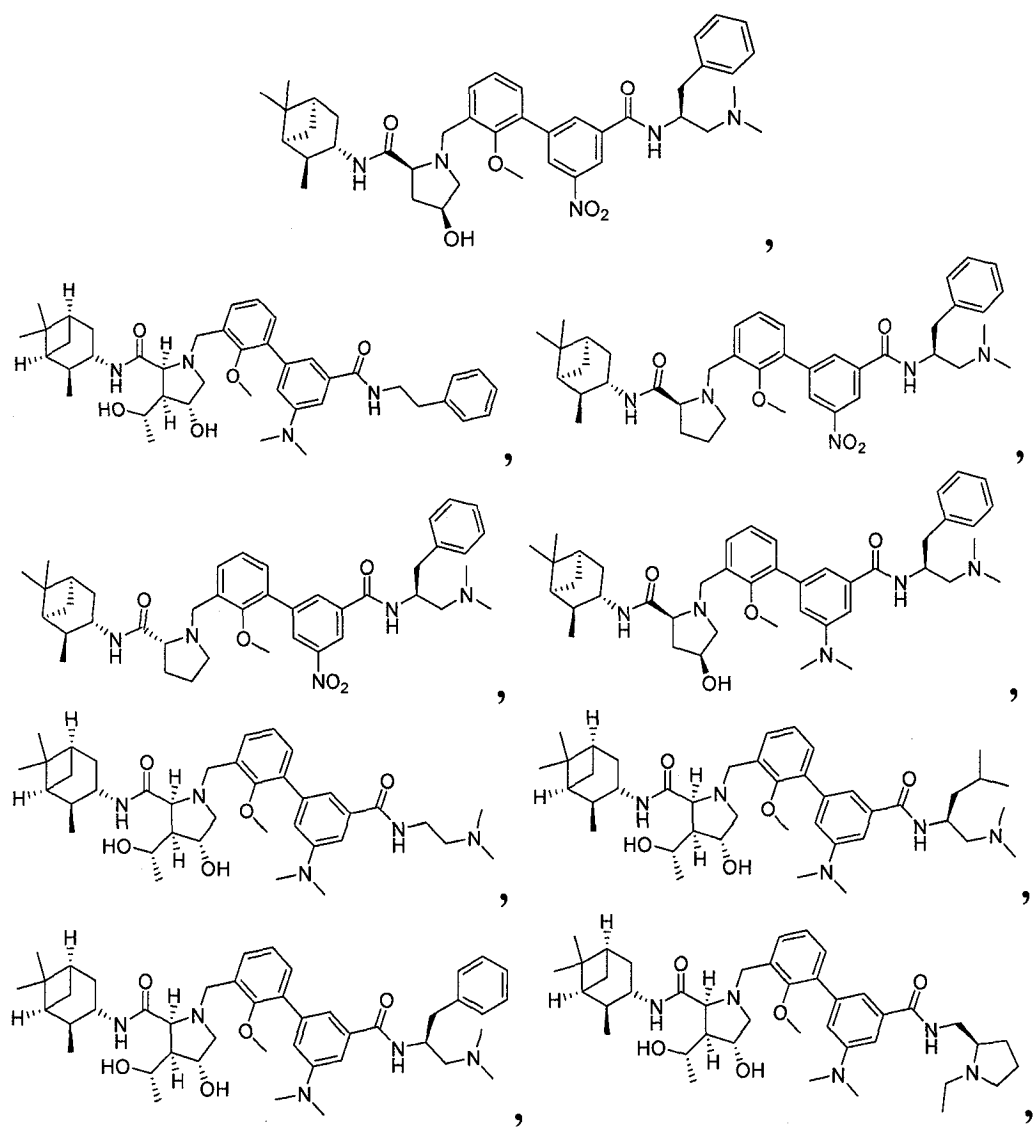
**15**

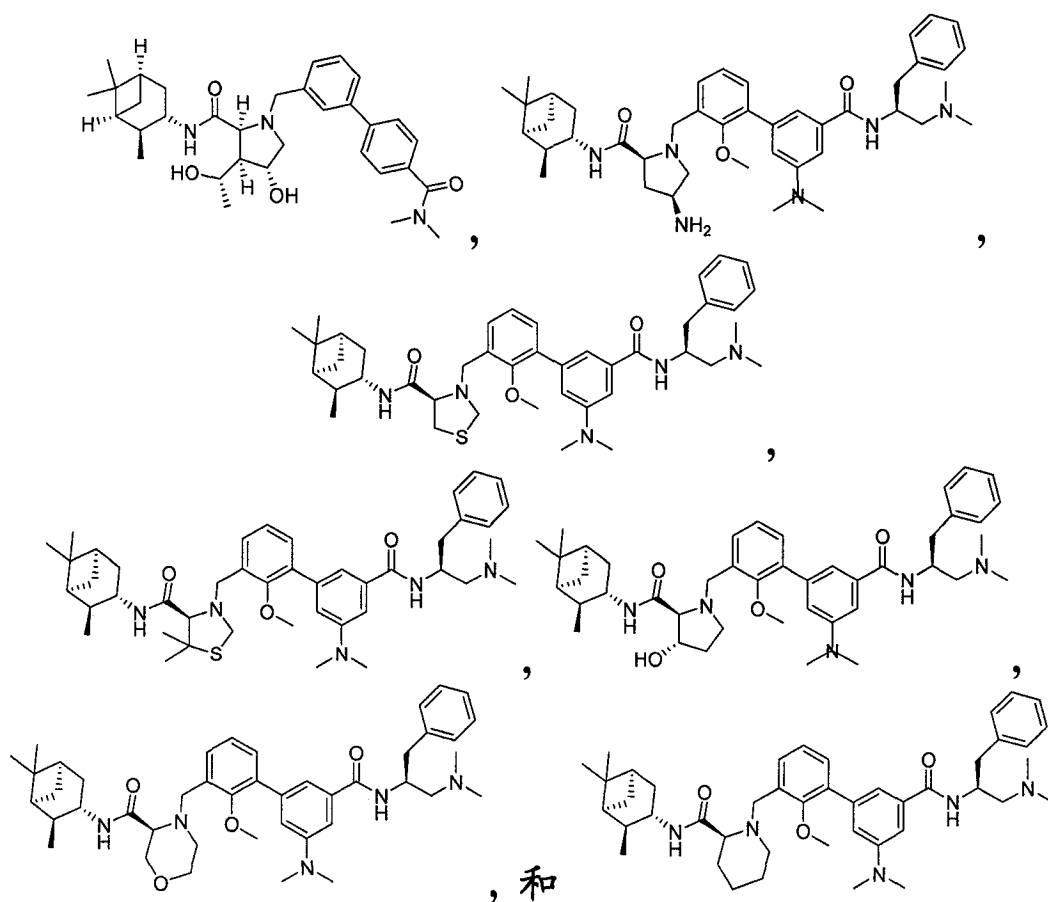
9. 权利要求 7 所述的化合物, 其中该化合物具有式 16 :

**16**

其中 R' 每次出现时各自独立地是 H 或烷基。

10. 选自 :





的化合物。

11. 药物组合物,其包含如权利要求 1、5、7 或 10 所述的化合物;和至少一种可药用的赋形剂。

12. 权利要求 1、5、7 或 10 所述化合物在制备治疗癌症的药物中的用途。

13. 权利要求 1、5、7 或 10 所述化合物和一种或多种化学治疗剂在制备治疗癌症的药物中的用途。

用于抑制 BCL 蛋白与结合配偶体的相互作用的化合物和方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于 2005 年 12 月 16 日申请的美国临时专利申请序号 60/750,987 的优先权。

背景技术

[0003] 本发明一般涉及用于治疗癌症的杂环化合物。

[0004] 细胞凋亡或编程性细胞死亡对于正常胚胎学 / 解剖学发育、宿主防御和抑制肿瘤发生而言是很重要的。已经表明在癌症和由细胞分裂和细胞死亡过程之间的失衡导致的许多其它人类疾病中都涉及细胞凋亡有缺陷的调节。细胞凋亡的重要检查点是对细胞色素 c 从线粒体的释放的调节。细胞色素 c 释放部分是由 Bcl-2 族成员调节的。Bcl-2 族蛋白既包括抗 - 细胞凋亡的分子如 Bcl-2 和 Bcl-XL, 又包括促 - 细胞凋亡分子如 Bax、Bak、Bid 和 Bad。Bcl-2 通过阻止由生理学细胞死亡机理造成的正常细胞更新而有助于癌细胞发展。在 70% 的乳癌和许多其它类型的癌症中都已经观察到 Bcl-2 的过表达。

[0005] 已经表明许多小分子可抑制 Bcl-2 的功能。然而, 仍然需要可以与 Bcl-2 结合并阻断其在癌症中的抗细胞凋亡功能和促进肿瘤中的细胞死亡的其它小有机分子。

[0006] 发明概述

[0007] 本发明的一个方面涉及杂环化合物及这些化合物可药用的盐。在一些情况中, 该杂环化合物包含含氮的 5 元杂环核如吡咯烷、噁唑烷、噻唑烷、咪唑烷或吡咯烷以及它们的不饱和的衍生物。在另一些情况中, 该杂环化合物包含含氮的 6 元杂环核如哌啶、吗啉、哌嗪、硫代哌嗪以及其不饱和的衍生物。在一些情况中, 该 5 或 6 元杂环的环可以被氧代或硫代基团 (例如, 吡咯烷酮、噁唑烷酮、咪唑烷酮、噻唑烷酮) 所取代; 该杂环的氮原子与被取代的芳烷基结合; 该被取代的芳烷基是被取代的苄基; 该杂环的环被羟基甲基或羟基乙基所取代; 该杂环的环被羟基甲基和羟基乙基所取代; 和 / 或该杂环的环被酰胺基团所取代。

[0008] 本发明另一方面涉及包含一种或多种本发明的杂环化合物或其盐的药物组合物。本发明的另一方面涉及单独或与治疗癌症的其它活性剂联合使用上述化合物或其可药用盐的方法。具体而言, 本发明提供了一种治疗特征在于哺乳动物细胞病理性增殖的情况的方法, 该方法包括施用有效量本发明的化合物。

[0009] 发明详述

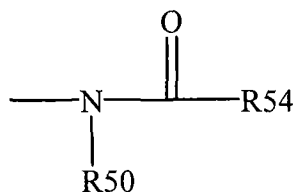
[0010] 定义

[0011] 本文所用术语的定义意在引入化学和药学领域中各术语公认的现有技术状态的定义。在适宜的情况中, 提供了例证。除非在特定情况进行了限制, 否则不管单独或作为较大基团的一部分, 该定义适用于本说明书中所用术语。

[0012] 当在任何结构中出现一次以上时, 本文中所用的各表述例如烷基、m、n 等的定义独立于该结构中其它地方的定义。

[0013] 术语“酰基氨基”是指可以用通式:

[0014]



[0015] 表示的部分,其中 R50 如下面所定义和 R54 表示氢、烷基、链烯基或 $-(CH_2)_m-R61$, 其中 m 和 R61 如下面所定义。

[0016] 术语“链烯基”和“炔基”是指长度和可能的取代与上述烷基类似但是分别包含至少一个双键或三键的不饱和脂族基团。

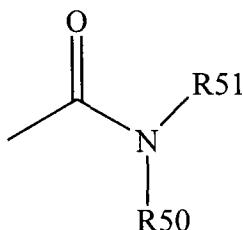
[0017] 术语“烷氧基”是指具有与其相连的氧基的上面所定义的烷基。典型的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、叔-丁氧基等。

[0018] 术语“烷基”是指饱和脂族基团,包括直链烷基、支链烷基、环烷基(脂环族基团)、烷基取代的环烷基和环烷基取代的烷基。在某些实施方案中,直链或支链烷基在其主链中具有等于或低于 30 个碳原子(例如,对于直链而言 C1-C30,对于支链而言 C3-C30),和在另一些实施方案中具有 20 个或更少的碳原子。同样,在某些实施方案中,环烷基在其环结构中具有 3-10 个碳原子,在另一些实施方案中,环烷基在其环结构中具有 5、6 或 7 个碳。在某些实施方案中,环烷基、二环烷基和多环烷基可进一步被一个或多个烷基取代基所取代。

[0019] 术语“烷硫基”是指具有与其相连的硫基团的上面所定义的烷基。在某些实施方案中,“烷硫基”部分由 $-S-$ 烷基、 $-S-$ 链烯基、 $-S-$ 炔基和 $-S-(CH_2)_m-R61$ 中的一种表示,其中 m 和 R61 如下面所定义。典型的烷硫基包括甲硫基、乙硫基等。

[0020] 术语“酰氨基”在现有技术中被认为是氨基-取代的羰基并且包括通式:

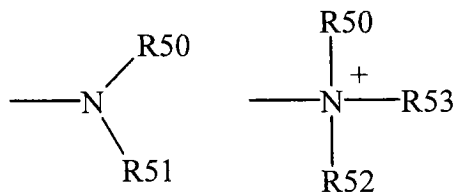
[0021]



[0022] 所示的部分,其中 R50 和 R51 如下面所定义。本发明酰胺的一些实施方案将不包括可能不稳定的二酰亚胺类。

[0023] 术语“胺”和“氨基”在现有技术中是公认的,并且既指未被取代的胺,又指被取代的胺,例如,通式:

[0024]



[0025] 所示的部分,其中 R50、R51 和 R52 各自独立地表示氢、烷基、链烯基、 $-(CH_2)_m-R61$, 或者 R50 和 R51,其与之相结合的 N 原子一起形成在环结构中具有 4 至 8 个原子的杂环;R61

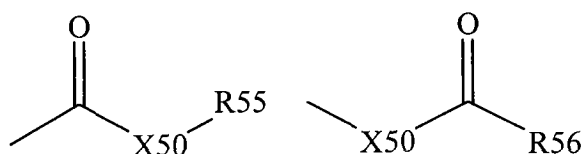
表示芳基、环烷基、环链烯基、杂环或多环；和 m 是 0 或 1 至 8 的整数。在另一些实施方案中， R_{50} 和 R_{51} （并且任选地 R_{52} ）各自独立地表示氢、烷基、链烯基或 $-(CH_2)_m-R_{61}$ 。因此，术语“烷基胺”包括具有连接于其上的被取代或未被取代的烷基的上面所定义的胺基团，即 R_{50} 和 R_{51} 中至少一个是烷基。

[0026] 本文中所用的术语“芳烷基”是指被芳基（例如芳族或杂芳族基团）取代的烷基。

[0027] 本文中所用的术语“芳基”包括包含 0 至 4 个杂原子的 5-、6- 和 7- 元单环芳族基团，例如苯、蒽、萘、茈、吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、噁唑、噻唑、三唑、吡唑、吡啶、吡嗪、哒嗪和嘧啶等。这些在环结构中具有杂原子的芳基也被称为“芳基杂环”或“杂芳族基团”。该芳族环可在一个或多个环位置上被上述该类取代基所取代，所述取代基例如卤素、叠氮化物、烷基、芳烷基、链烯基、炔基、环烷基、羟基、烷氧基、氨基、硝基、硫氢基、亚氨基、酰氨基、膦酸酯、次膦酸酯、羰基、羧基、甲硅烷基、醚、烷硫基、磺酰基、磺酰氨基、酮、醛、酯、杂环基、芳族或杂芳族部分、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 等。术语“芳基”还包括具有两个或多个环的多环环系，在这些环中两个邻接环共用两个或多个碳（这些环是“稠合环”），在所述邻接的环中，其中至少一个环是芳族的，例如另一个环可以是环烷基、环链烯基、环炔基、芳基和 / 或杂环基。

[0028] 术语“羧基”包括通式：

[0029]



[0030] 所示的该类部分，其中 X_{50} 是一种键或表示氧或硫， R_{55} 和 R_{56} 各自独立地表示氢、烷基、链烯基、 $-(CH_2)_m-R_{61}$ 或其可药用的盐，其中 m 和 R_{61} 如上面所定义。

[0031] 本文所用术语“双基”或“二价的”可以互换使用并且是指来自烷基、链烯基、炔基、烷基氨基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂芳基和杂芳烷基的一系列二

价基团中的任何一种。例如， 是一种二价的烷基或烷基双基； 也是一

种二价的烷基或烷基双基； 是一种二价的芳基或芳基双基； 是一种二价的芳烷基或芳烷基双基；

是一种二价的（烷基）杂芳烷基或

（烷基）杂芳烷基双基。典型的实例包括一般结构为 $(CH_2)_x$ 的亚烷基（其中 x 是 1-6）以及相应的具有 2-6 个碳原子和一个或多个双键或三键的亚链烯基和亚炔基连接体；具有 3-8 个环成员的亚环烷基；和其中一个开放价位于芳基环上和另一个位于烷基部分的芳烷基如



[0032] 本文中所用的术语“卤代烷基”是指其中任何地方 1 个至全部氢被卤化物代替的烷基。“全卤代烷基”是其中所有的氢都被卤化物代替的烷基。

[0033] 本文所用的术语“杂原子”是指除碳或氢外任何其它元素的原子。杂原子的实例

包括硼、氮、氧、磷、硫和硒。

[0034] 术语“杂环基”或“杂环基团”是指 3- 至 10- 元环结构,更优选地 3- 至 7- 元环,该环结构包括一至四个杂原子。杂环也可以是多环。杂环基包括例如噻吩、噻蒎、呋喃、吡喃、异苯并呋喃、色烯、咕吨、吩噻嗪 (phenoxathiin)、吡咯、咪唑、吡唑、异噻唑、异噁唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、吡嗪、异吡啶、吡啶、吡唑、嘌呤、喹啉、氮杂萘、2,5- 二氮杂萘、喹啉、喹唑啉、肉脒、蝶啶、咪唑、咪唑、菲啶、吡啶、嘧啶、菲咯啉、吩嗪、吩吡嗪、吩噻嗪、呋喃、吩噻嗪、吡咯烷、氧杂环戊烷、硫杂环戊烷、噁唑、哌啶、哌嗪、吗啉、内酯、内酰胺如 β - 丙内酰胺和吡咯烷酮、磺内酰胺、磺内酯类等。该杂环的环可以在一个或多个位置上被上述取代基所取代,所述取代基例如卤素、烷基、芳烷基、链烯基、炔基、环烷基、羟基、氨基、硝基、硫氢基、亚氨基、酰氨基、膦酸酯、次膦酸酯、羰基、羧基、甲硅烷基、醚、烷硫基、磺酰基、酮、醛、酯、杂环基、芳族或杂芳族部分、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 等。

[0035] 本文中所用的术语“硝基”是指 $-\text{NO}_2$;术语“卤素”指 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 或 $-\text{I}$;术语“硫氢基”指 $-\text{SH}$;术语“羟基”指 $-\text{OH}$;和术语“磺酰基”指 $-\text{SO}_2-$ 。

[0036] 术语“氧代”指羰基氧 ($=\text{O}$)。

[0037] 术语“多环基”或“多环”基团是指两个或多个环 (例如环烷基、环链烯基、环炔基、芳基和 / 或杂环基),其中两个邻接环共用两个或多个碳,例如这些环是“稠合环”。通过非邻接原子相连的环被称为“桥连的”环。该多环的各环可以被上述取代基所取代,所述取代基例如卤素、烷基、芳烷基、链烯基、炔基、环烷基、羟基、氨基、硝基、硫氢基、亚氨基、酰氨基、膦酸酯、次膦酸酯、羰基、羧基、甲硅烷基、醚、烷硫基、磺酰基、酮、醛、酯、杂环基、芳族或杂芳族部分、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 等。

[0038] 本文中所用的短语“保护基团”是指保护潜在的反应性官能团不发生不希望的化学转化的临时性基团。该类保护基团的实例包括羧酸的酯、醇的甲硅烷基醚、以及醛和酮各自的缩醛和缩酮。已经对保护基团化学领域进行了综述 (Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. 有机合成中的保护基团 (Protective Groups in Organic Synthesis), 第 2 版; Wiley: 纽约, 1991)。

[0039] 术语“三氟甲磺酰基 (triflyl)”、“甲苯磺酰基”、“甲磺酰基”和“九氟丁磺酰基 (nonafllyl)”分别指三氟甲烷磺酰基、对 - 甲苯磺酰基、甲烷磺酰基和九氟丁烷磺酰基。术语“三氟甲磺酸酯”、“甲苯磺酸酯”、“甲磺酸酯”和“九氟丁磺酸酯 (nonaflate)”分别是指三氟甲烷磺酰基、对 - 甲苯磺酰基、甲烷磺酰基、和九氟丁烷磺酰基官能团以及包含所述基团的分子。

[0040] 术语“硫代”是指羰基硫 ($=\text{S}$)。

[0041] 缩写 Me、Et、Ph、Tf、Nf、Ts、Ms 分别表示甲基、乙基、苯基、三氟甲磺酰基、九氟丁磺酰基、对 - 甲苯磺酰基和甲磺酰基。在 Journal of Organic Chemistry 每卷的第一期中给出了有机化学领域普通技术人员所用缩写更全面的列表;这种列表通常以标题为标准缩写列表 (Standard List of Abbreviations) 的形式被呈现。

[0042] 应当清楚的是,“取代”或“被……取代”包括暗含如下前提:该类取代是根据被取代原子和取代基所允许的化合价,并且该取代产生稳定化合物 (例如该化合物不会自动进行转化如重排、环化、消去等)。

[0043] 某些化合物可以以特定几何或立体异构体形式存在。本发明包括所有该类化合

物,包括其顺式-和反式-异构体、R-和S-对映异构体、非对映异构体、(d)-异构体、(l)-异构体、其外消旋混合物、以及其它一些混合物,其都落在本发明的范围中。在取代基如烷基中可存在另一些不对称碳原子。所有该类异构体以及其混合物都被包括在本发明的范围内。

[0044] 短语“Bcl-介导的病症”和“由表达 Bcl 蛋白的细胞介导的病症”是指其中 Bcl 蛋白起作用的病理和疾病情况。其作用可直接与病理学情况相关或者可间接与该情况相关。这类情况的共同特征为它们可以通过抑制 Bcl 蛋白活性、功能或与 Bcl 蛋白的关联而得到改善。

[0045] 本文中所用的术语“Bcl”和“Bcl 蛋白”意在包括抗-细胞凋亡蛋白 Bcl-2、Bcl-w、Mcl-1、Bcl-XL、A1、Bfl1、Bcl-B、B00/DIVA 的 Bcl-2 亚家族的一个或多个成员以及其同源物。

[0046] 杂环化合物的合成

[0047] 在一些情况中,本发明的杂环化合物是 5 元杂环。该 5 元杂环可以由三光气、硫光气、亚硫酸氯、磺酰氯等和 1,2 氨基醇、1,2 氨基硫醇或 1,2 二胺的反应来进行制备。在一些情况中,本发明的 5 元杂环可以由 1,2 氨基醇、1,2 氨基硫醇或 1,2 二胺与醛或酮反应来进行制备。在一些情况中,本发明的杂环可以由 γ 氨基酸的环化得到 2-吡啶酮来合成。在一些情况中,本发明的 5 元杂环可以用氮杂烯丙基阴离子或甲亚胺内鎓盐和链烯烃之间的 [3+2] 环加成反应来合成。该甲亚胺内鎓盐底物和链烯烃可以包含适于在合成吡咯烷核后进行化学衍生化的官能团。在一些情况中,向该反应中加入路易斯酸例如 AgOAc。在一些情况中,将该反应混合物加热。一般而言,主题反应是在液体反应介质中进行的,但是其也可以在固相支持体上进行。在一些情况中,该杂环可以由硝酮和烯丙醇的 [3+2] 环加成来合成。然后,可以将所得环加合物 (cycloadduct) 上的 5-甲基醇与甲磺酰氯反应,从而得到 5-甲基-甲磺酸酯-异噁唑烷。在暴露于 SmI 时,如下面实施例所述那样,该异噁唑烷的 N-O 键被还原且该胺自发环化形成吡咯烷(也可参见 U. S. S. N., 11/156364, 申请日为 2005 年 6 月 17 日,公开号为 20060025460,其在这里被全部引入作为参考)。该 N-O 键还原通常是在质子溶剂如甲醇中进行的。

[0048] 在某些实施方案中,本发明的杂环化合物是 6 元杂环。这些化合物可以用许多现有技术中的方法来进行制备。例如,该杂环可以用成环反应策略由包含两个由三个碳分隔的亲核基团的无环前体来进行合成。例如,1,3 二胺、1,3 氨基醇、1,3 二醇、1,3 二硫酮(dithions)、1,3 氨基硫醇或 1,3 硫醇可以用磺酰氯、光气或硫光气环化,从而产生 6 元环。同样,可以由分子间或分子内缩合反应或 [4+2] 环加成反应来制备 6 元环。此外,许多 6 元杂环可商业获得并且可以被修饰,从而得到本发明的化合物。

[0049] 在合成杂环核后,可以用现有技术中已知的许多官能化反应来对该杂环化合物进行衍生化。典型实例包括与链烯基卤化物或芳基卤化物的钯偶联反应、氧化、还原、用亲核试剂进行反应、用亲电子试剂进行反应、周环反应、引入保护基团、除去保护基团等。

[0050] 本发明的杂环化合物与一种或多种 Bcl 蛋白结合并在表达 Bcl 蛋白的癌细胞和肿瘤组织中阻断 Bcl 抗-细胞凋亡功能。在某些实施方案中,本发明化合物仅选择性抑制了抗-细胞凋亡蛋白 Bcl-2 亚家族的一个成员的抗-细胞凋亡活性。可以用本发明的杂环化合物来治疗患有与 Bcl 有关的疾病的患者。在一些情况中,本发明的杂环化合物被用来治

疗癌症患者。

[0051] 生物学活性分析

[0052] 用下面的体外结合和细胞试验来测定本发明化合物在细胞中与 Bcl-2 结合和抑制 Bcl-2 功能的活性和特异性。

[0053] Bcl-2 结合试验

[0054] 可以用许多已知的方法来测定 Bcl-2 和 Bcl-xL 结合。一种该类试验是使用荧光偏振 (FP) 的灵敏和定量的体外结合试验,其如 Wang, J.-L.; Zhang, Z.-J.; Choksi, S.; Sjam, S.; Lu, Z.; Croce, C. M.; Alnemri, E. S.; Komgold, R.; Huang, Z. 可渗透细胞的 Bcl-2 结合肽:一种在肿瘤细胞中诱导细胞凋亡的化学方法 (Cell permeable Bcl-2 binding peptides: a chemical approach to apoptosis induction in tumor cells). Cancer Res. 2000, 60, 1498-1502) 所述。

[0055] 以细胞为基础的试验

[0056] 证明了本发明杂环化合物抑制 Bcl-2 蛋白质过表达的癌细胞中细胞活力的能力。当 RL- 细胞与本发明的杂环化合物接触时,这些抑制剂在 Alamar 蓝细胞毒性试验中表现出剂量依赖性的细胞杀伤性,其 IC_{50} 值为约 100 μ M 至约 1 μ M (见实施例)。当使 Panc1 细胞与本发明的杂环化合物和喜树碱的组合接触时,该抑制剂在排阻碘化丙锭的细胞存活试验中表现出协同的剂量依赖性细胞杀伤性,其 IC_{50} 值为约 100 μ M 至约 1 μ M (见实施例)。

[0057] 已经表明 Bcl-2 抑制剂作为单一活性剂对许多癌细胞系有活性,所述癌症非限制性地包括乳癌 (US 2003/0119894, 公开的 PCT 申请 W002/097053 和 W0 02/13833; 其在这里都被引入作为参考)、淋巴瘤 (Nature (2005) 435, 677-681)、小细胞肺癌 (Nature (2005) 435, 677-681)、头颈癌 (公开的 PCT 申请 W0 02/097053; 其在这里被引入作为参考)、和白血病 (公开的 PCT 申请 W0 02/13833; 其在这里被引入作为参考)。

[0058] 已经表明 Bcl-2 抑制剂与其它抗癌活性剂和辐射联合对许多癌细胞系有活性,所述癌症非限制性地包括乳癌 (与多西他赛联合,公开的 PCT 申请 W0 02/097053; 其在这里被引入作为参考)、前列腺癌 (与多西他赛联合,公开的 PCT 申请 W0 02/097053; 其在这里被引入作为参考)、头颈癌 (与多西他赛联合,公开的 PCT 申请 W0 02/097053; 其在这里被引入作为参考) 和非小细胞肺癌 (与紫杉醇联合, Nature (2005) 435, 677-681)。除上述联合化疗后, Bcl-2 蛋白的小分子抑制剂还与其它抗癌活性剂,非限制性地包括依托泊苷、多柔比星、顺铂、紫杉醇和辐射表现出协同作用 (Nature (2005) 435, 677-681)。

[0059] 治疗和处理方法

[0060] 本发明进一步提供了一些治疗和降低癌症以及其它 Bcl- 介导的病症或情况的严重程度的方法。

[0061] 可以通过施用本发明化合物和组合物治疗的癌症或瘤形成疾病以及相关病症非限制性地包括这些下面所列的疾病 (对于该类病症的综述而言,参见 Fishman 等人, 1985, Medicine, 2d Ed., J. B. Lippincott Co., Philadelphia): 白血病 (包括急性白血病、急性淋巴细胞白血病、急性粒细胞白血病、原始粒细胞白血病、早幼粒细胞白血病、粒单核细胞白血病、单核细胞白血病、红白血病、慢性白血病、慢性粒细胞 (粒细胞性) 白血病、和慢性淋巴细胞白血病); 真性红细胞增多症; 淋巴瘤 (包括何杰金氏病和非-何杰金氏病); 多发性骨髓瘤; 瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症; 重链病; 和实体瘤 (包括纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂

肉瘤、软骨肉瘤、骨源性肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤因氏瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、结肠癌、胰腺癌、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓样癌、支气管原癌、肾细胞癌、肝细胞癌、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎性癌、肾母细胞瘤、宫颈癌、子宫癌、睾丸肿瘤、肺癌、小细胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神经胶质瘤、星形细胞瘤、髓母细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、成血管细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质瘤、脑膜瘤、黑色素瘤、成神经细胞瘤和视网膜母细胞瘤)。

[0062] 在一个优选的实施方案中,本发明的化合物被用来治疗癌症,非限制性地包括淋巴瘤(优选滤泡性淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、外套细胞淋巴瘤或慢性淋巴细胞白血病)、前列腺癌(更优选激素不敏感性前列腺癌)、乳癌(优选雌激素受体阳性的乳癌)、成神经细胞瘤、结肠直肠癌、子宫内膜癌、卵巢癌、肺癌(优选小细胞肺癌)、肝细胞癌、多发性骨髓瘤、头颈癌或睾丸癌(优选生殖细胞睾丸癌)。

[0063] 与化疗或放疗联合进行的癌症治疗

[0064] 还可以将一种或多种本发明的化合物与一种或多种抗癌的化学治疗剂联用来治疗或预防癌症或瘤形成疾病,所述化学治疗剂非限制性地包括甲氨蝶呤、紫杉酚、巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、羟基脲、阿糖胞苷、环磷酰胺、异环磷酰胺、亚硝基脲、顺铂、卡铂、丝裂霉素、达卡巴嗪、丙卡巴肼(procarbazine)、依托泊苷、泼尼松龙、地塞米松、阿糖胞苷(cytarabine)、喜树碱(camptothecins)、博来霉素、多柔比星、伊达比星、柔红霉素、更生霉素、普卡霉素、米托蒽醌、天冬酰胺酶、长春碱、长春新碱、长春瑞滨、紫杉醇、多西他赛、5-FU、依托泊苷、喜树碱、17-AAG或环磷酰胺。在一个优选的实施方案中,将一种或多种本发明化合物与一种或多种化疗或其它抗癌剂联用来治疗或预防癌症或瘤形成性疾病,非限制性地包括下面所示的这些手段:

[0065] 辐射例如, γ -辐射;氮芥类(包括环磷酰胺、异环磷酰胺、氯乙环磷酰胺、苯丁酸氮芥、雌莫司汀和苯丙氨酸氮芥);亚硝基脲类(包括卡莫司汀(BCNU)和罗氮芥(CCNU));烷基磺酸酯类(包括白消安和苏消安);三氮烯类,如达卡巴嗪;含铂的化合物(包括顺铂、卡铂和奥沙利铂(oxaplatin));植物生物碱类(包括长春新碱、长春碱、长春地辛、长春烯碱、紫杉醇和多西他赛(Docetaxol));DNA拓扑异构酶抑制剂(包括依托泊苷、替尼泊苷、拓扑替康、9-氨基喜树碱、伊立替康、和克雷斯托);丝裂霉素C;抗代谢物;抗叶酸剂(包括甲氨蝶呤、曲美沙特、霉酚酸、噻唑呋林、利巴韦林、EICAR、羟基脲、去铁胺);嘧啶类似物(包括5-氟尿嘧啶、氟尿苷、去氧氟尿苷、Ratitrexed、卡培他滨、阿糖胞苷(ara C)、阿糖胞苷和氟达拉滨);嘌呤类似物(包括巯基嘌呤和硫鸟嘌呤);激素疗法;受体拮抗剂(包括他莫昔芬、雷洛昔芬、甲地孕酮、戈舍瑞林(goserelin)、醋酸亮丙瑞林、氟他胺和比卡鲁胺);类视黄醇/Deltoids(包括EB 1089、CB1093、KH 1060、vertoporphin(BPD-MA)、酞菁染料、光敏剂Pc4、脱甲氧基-hypocrellin A、(2BA-2-DMHA)、干扰素 α 、干扰素 γ 、肿瘤坏死因子);及其它(包括洛伐他汀、1-甲基-4-苯基吡啶鎓离子、星形孢菌素、放线菌素D、更生霉素、博来霉素A2、博来霉素B2、培来霉素、柔红霉素、多柔比星(阿霉素)、伊达比星、表柔比星、吡柔比星、佐柔比星、米托蒽醌、维拉帕米、毒胡萝卜内酯、Avastin、Erbix、B细胞单克隆抗体(Rituxan)、Prednisilone、伊马替尼(Imatinib)、沙利度胺、Lenalidomide、硼替佐米(Bortezomib)、吉西他滨、埃罗替尼(Erlotinib)、吉非替尼(Gefitinib)、索拉非尼

(Sorafenib) 和 Sunitinib)。

[0066] 化学治疗剂和 / 或辐射治疗可以根据现有技术中众所周知的治疗方案来进行给药。对本领域技术人员显而易见的是,化学治疗剂和 / 或放疗的给药可以根据所治疗的疾病和化学治疗剂和 / 或放疗对该疾病的已知作用来进行变化。根据本领域技术人员的常识,治疗方案(例如给药剂量和时间)还可以根据所观察到的被给药治疗剂(即抗肿瘤药或辐射)对患者的影响和所观察到的疾病对被给药治疗剂的应答来进行变化。

[0067] 本发明的杂环化合物可以以药物组合物的形式被给药于患者。该药物组合物包含一种或多种本发明的杂环化合物和一种或多种可药用的赋形剂。在一些情况中,该药物组合物包含一种或多种本发明的杂环化合物、一种或多种化学治疗剂和一种或多种可药用的赋形剂。

[0068] 一般而言,本发明的化合物和化学治疗剂不必在相同的药物组合物中被给药,因为不同的物理和化学性质,它们可能必需通过不同的途径进行给药。例如,本发明的化合物可以被静脉内给药以产生和维持良好的血液水平,而化学治疗剂可被口服给药。本领域技术人员凭借掌握的知识能很好地酌情确定相同药物组合物的给药方式和给药的可行性。可以根据现有技术中已经确定的已知方案来进行最初的给药,然后,根据所观察到的作用,熟练的临床医生可以改变给药剂量、方式和给药时间。

[0069] 化学治疗剂或辐射的特定选择将取决于主治医师的诊断以及其对患者情况和适宜治疗方案的判断。

[0070] 根据增殖疾病的性质、患者情况以及与本发明化合物联合给药(即在单一治疗方案中)的化学治疗剂和 / 或辐射的实际选择,本发明的化合物和化学治疗剂和 / 或辐射可以被并行(例如,同时、基本同时或在相同的治疗方案内)或顺序施用。

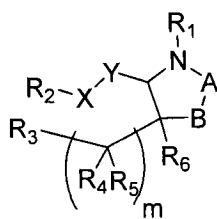
[0071] 如果本发明的化合物和化学治疗剂和 / 或辐射不同时或基本不同时给药,则对于不同肿瘤而言,本发明化合物和化学治疗剂和 / 或辐射的最佳给药次序可能不同。因此,在某些情况中,首先给予本发明的化合物,然后给予化学治疗剂和 / 或辐射;在另一些情况中,可首先给予化学治疗剂和 / 或辐射,然后给予本发明的化合物。可以在一种单一治疗方案重复这种交替给药。在对所治疗疾病和患者情况进行评估后,本领域技术人员能很好地确定治疗方案中各治疗剂的给药次序和重复给药次数。例如,可首先给予化学治疗剂和 / 或辐射,如果其是一种细胞毒性剂的话尤其如此,然后通过给予本发明化合物继续进行治疗,然后,在确定有利的情况中,给予化学治疗剂和 / 或辐射,等等,直至该治疗方案结束。

[0072] 因此,根据经验和知识,在治疗进行中,主治医师可以根据各患者的需求改变组分(治疗剂,即本发明的化合物、化学治疗剂或辐射)的给药方案。

[0073] 本发明化合物

[0074] 本发明一方面涉及式 1 所示化合物:

[0075]

**1**

[0076] 或其不饱和形式或其可药用的盐；

[0077] 其中

[0078] Y 是 $-\text{C}(\text{R}_{10})_2-$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-$ 、 $-(\text{C}=\text{S})-$ 、或 $-\text{C}(=\text{NR}_{10})-$ ；

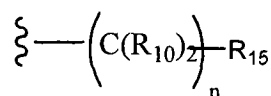
[0079] X 是 $-\text{N}(\text{R}_{10})-$ 、或键；

[0080] m 是 0、1、2、3、4、5 或 6；

[0081] A 是 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{R}_{10})_2)$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}_{10})$ 、或 $-\text{C}(\text{A}_1)(\text{A}_2)-$ ；

[0082] A_1 和 A_2 各自独立地是 H、烷基、链烯基、炔基、芳基、环烷基、芳烷基、杂环基、杂芳基、杂芳烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{10})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}_{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{10}$ ；或者具有式 1a：

[0083]

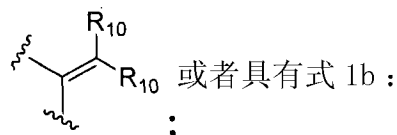
**1a**

[0084] 其中 1a 每次出现是独立的；

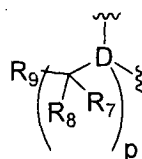
[0085] n 是 1、2、3、4、5 或 6；

[0086] R_{15} 是芳基、环烷基、环链烯基、杂环基、杂芳基、 $-\text{OR}_{10}$ 、 $-\text{SR}_{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{10})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{10})\text{CO}_2\text{R}_{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{10})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{10}$ 、或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})_2$ ；或者是包含 8-14 个碳原子的多环，其中一、二或三个环原子独立地是 S、O 或 N；

[0087] 或者 A_1 和 A_2 一起形成 $=\text{O}$ 或 $=\text{S}$ ；或者 A_1 和 A_2 和它们相连的碳一起形成 5 至 8 元杂环基，其中一或两个环原子独立地是 S、O 或 N；B 是 O、S、 $-(\text{C}=\text{O})-$ 、 $-(\text{C}=\text{S})-$ 或



[0088]

**1b**

[0089] 其中

[0090] D 是 N 或 CR₁₀ ;

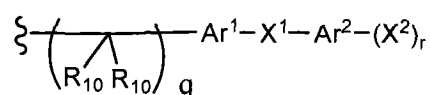
[0091] p 是 0、1、2、3、4 或 5 ;

[0092] R₇ 和 R₈ 每次出现时彼此独立地是 H、烷基、链烯基、炔基、芳烷基、芳基、环烷基、杂环基、环链烯基或杂芳基 ;或者 R₇ 和 R₈ 一起形成 3-8 元环 ;或者 R₇ 和 R₈ 一起形成 4-8 元环 ;

[0093] R₉ 是 H、杂环基、杂芳基、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₀)₂、-N(R₁₀)CO₂R₁₀、-N(R₁₀)C(O)N(R₁₀)₂、-CO₂R₁₀、-OCO₂R₁₀、-OC(O)N(R₁₀)₂、-C(O)N(R₁₀)₂、卤化物、腈、硝基、或酰硫基 ;

[0094] R₁ 具有式 1c :

[0095]



1c

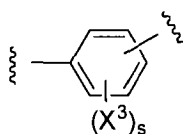
[0096] 其中

[0097] q 是 0、1、2、3、4 或 5 ;

[0098] r 是 0、1、2、3、4 或 5 ;

[0099] Ar¹ 是具有 6-14 个环原子的单环或二环芳基 ;或者是具有 5-14 个环原子的单环或二环杂芳基,其中一、二或三个环原子独立地是 S、O 或 N ;或者 Ar¹ 如式 1d 所示 :

[0100]



1d

[0101] 其中

[0102] s 是 0、1、2、3 或 4 ;

[0103] X² 和 X³ 每次出现时彼此独立地是 H、烷基、链烯基、炔基、芳基、环烷基、杂环基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、羟基、酰氧基、腈、硝基、卤化物、OR₁₁、-C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)R₁₁、-CO₂R₁₁、-S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)、SR₁₁、-S(O)R₁₁、-S(O)₂OR₁₁、-S(O)₂R₁₁、-C(=NR₁₀)N(R₁₀)(R₁₁)或 -C(=NR₁₀)(R₁₁) ;或者具有式 1a ;

[0104] Ar² 是具有 6-14 个环原子的单环或二环芳基 ;或者是具有 5-14 个环原子的单环或二环杂芳基,其中一、二或三个环原子独立地是 S、O 或 N ;

[0105] X¹ 是键、-C(R₁₀)₂-、-S-、-(NR₁₀)-、或 -O- ;

[0106] R₂ 是 H、支链或直链烷基或链烯基、环烷基、杂环基、或二环烷基 ;或者具有式 1a :

[0107] R₃ 是 H、杂环基、杂芳基、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₀)₂、-N(R₁₀)CO₂R₁₀、-N(R₁₀)C(O)N(R₁₀)₂、-CO₂R₁₀、-OCO₂R₁₀、-OC(O)N(R₁₀)₂、-C(O)N(R₁₀)₂、卤化物、腈、硝基、或酰硫基 ;

[0108] R₄、R₅ 和 R₁₀ 每次出现时彼此独立地是 H、烷基、链烯基、炔基、芳烷基、芳基、环烷基、环链烯基、二环烷基、杂环基、或杂芳基 ;或者具有式 1a ;或者 R₁₀ 的任何两个实例一起形成

3-8 元环 ;或者 R_4 和 R_5 一起形成 3-8 元环 ;

[0109] R_6 是 H 或烷基 ;

[0110] R_{11} 每次出现时独立地是 H、烷基、链烯基、炔基、芳烷基、芳基、环烷基、环链烯基、二环烷基、杂环基、杂芳基或 $-[C(R_{12})(R_{13})]_t-R_{14}$;

[0111] 其中

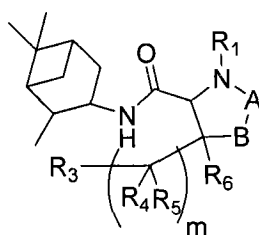
[0112] t 是 0、1、2、3、4 或 5 ;

[0113] R_{12} 和 R_{13} 每次出现时各自独立地是 H、烷基、芳基、芳烷基、环烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基 ;和

[0114] R_{14} 每次出现时独立地是 H、烷基、芳基、杂芳基、杂环基烷基、烷氧基、氨基、酰氨基或羧基。

[0115] 本发明另一方面涉及具有式 10 的化合物 :

[0116]



10

[0117] 或其不饱和形式或其可药用的盐 ;

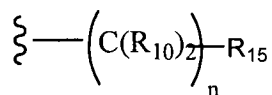
[0118] 其中

[0119] m 每次出现时独立地表示 0、1、2、3、4、5 或 6 ;

[0120] A 是 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $\begin{matrix} O \\ || \\ \xi - P - N(R_{10})_2 \\ | \\ \xi \end{matrix}$ 、 $\begin{matrix} O \\ || \\ \xi - P - OR_{10} \\ | \\ \xi \end{matrix}$ 或 $-C(A_1)(A_2)-$;

[0121] A_1 和 A_2 各自独立地是 H、烷基、链烯基、炔基、芳基、环烷基、芳烷基、杂环基、杂芳基、杂芳烷基、 $-C(O)N(R_{10})_2$ 、 $-C(O)R_{10}$ 、 $-CO_2R_{10}$ 、 $-S(O)_2N(R_{10})_2$ 、 $-S(O)R_{10}$ 、 $-S(O)_2OR_{10}$ 、或 $-S(O)_2R_{10}$;或者具有式 10a :

[0122]



[0123]

10a

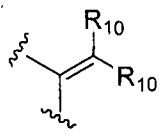
[0124] 其中 10a 每次出现是独立的 ;

[0125] n 是 1、2、3、4、5 或 6 ;和

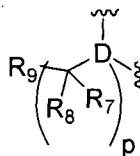
[0126] R_{15} 是芳基、环烷基、环链烯基、杂环基、杂芳基、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})_2$ 、 $-N(R_{10})CO_2R_{10}$ 、 $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$ 、 $-CO_2R_{10}$ 、或 $-C(O)N(R_{10})_2$;或者是包含 8-14 个碳原子的多环,其中一、二或三个环原子独立地是 S、O 或 N ;

[0127] 或者 A_1 和 A_2 一起形成 $=O$ 或 $=S$;或者 A_1 和 A_2 一起与它们相连的碳形成 5 至 8

元杂环基,其中一或两个环原子独立地是 S、O 或 N;

[0128] B 是 O、S、 $-(C=O)-$ 、 $-(C=S)-$ 或  或者具有式 10b:

[0129]



10b

[0130] 其中

[0131] D 是 N 或 CR_{10} ;

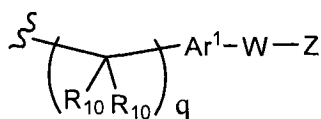
[0132] p 是 0、1、2、3、4 或 5;

[0133] R_7 和 R_8 每次出现时彼此独立地是 H、烷基、链烯基、炔基、芳烷基、芳基、环烷基、杂环基、环链烯基或杂芳基;或者 R_7 和 R_8 一起形成 3-8 元环;或者 R_7 和 R_8 一起形成 4-8 元环;

[0134] R_9 是 H、杂环基、杂芳基、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})_2$ 、 $-N(R_{10})CO_2R_{10}$ 、 $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$ 、 $-CO_2R_{10}$ 、 $-OCO_2R_{10}$ 、 $-OC(O)N(R_{10})_2$ 、 $-C(O)N(R_{10})_2$ 、卤化物、腈、硝基、或酰硫基;

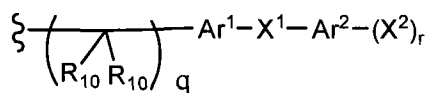
[0135] R_1 具有式 10c 或 10d:

[0136]



[0137]

10c



10d

[0138] 其中

[0139] q 是 0、1、2、3、4 或 5;

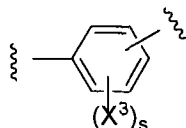
[0140] r 是 0、1、2、3、4 或 5;

[0141] W 是键;或烷基双基、链烯基双基、或炔基双基;

[0142] Z 是 H、 $-SR_{10}$ 、 $-S(O)_2R_{11}$ 、 $-NR_{10}S(O)_2R_{11}$ 、 $-S(O)R_{10}$ 、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)R_{11}$ 、 $-CO_2R_{11}$ 、 $-C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(S)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2C(O)$ 杂环基、 $-NR_{10}C(O)R_{11}$ 、 $-NR_{10}CO_2R_{11}$ 、 $-OC(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-NC(O)CH(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(=NR_{10})N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(=NR_{10})R_{11}$ 、羟基烷基、单环芳基、二环芳基、杂芳基或杂环基;

[0143] Ar^1 是具有 6-14 个环原子的单环或二环芳基;或者是具有 5-14 个环原子的单环或二环杂芳基,其中一、二或三个环原子独立地是 S、O 或 N;或者 Ar^1 如式 10e 所示:

[0144]

**10e**

[0145] 其中

[0146] s 是 0、1、2、3 或 4；

[0147] X^2 和 X^3 每次出现时彼此独立地是 H、烷基、链烯基、炔基、芳基、环烷基、杂环基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、羟基、酰氧基、腈、硝基、卤化物、 OR_{11} 、 $-C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)R_{11}$ 、 $-CO_2R_{11}$ 、 $-S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ 、 SR_{11} 、 $-S(O)R_{11}$ 、 $-S(O)_2OR_{11}$ 、 $-S(O)_2R_{11}$ 、 $-C(=NR_{10})N(R_{10})(R_{11})$ 或 $-C(=NR_{10})(R_{11})$ ；或者具有式 10a；

[0148] Ar^2 每次出现时独立地表示具有 6-14 个环原子的单环或二环芳基；或者是具有 5-14 个环原子的单环或二环杂芳基，其中一、二或三个环原子独立地是 S、O 或 N；

[0149] X^1 是键、 $-C(R_{10})_2-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R_{10})-$ 或 $-O-$ ；[0150] R_2 是 H、支链或直链烷基或链烯基、环烷基、杂环基、或二环烷基；或者具有式 10a；

[0151] R_3 是 H、杂环基、杂芳基、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})_2$ 、 $-N(R_{10})CO_2R_{10}$ 、 $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$ 、 $-CO_2R_{10}$ 、 $-OCO_2R_{10}$ 、 $-OC(O)N(R_{10})_2$ 、 $-C(O)N(R_{10})_2$ 、卤化物、腈、硝基、或酰硫基；

[0152] R_4 、 R_5 和 R_{10} 每次出现时各自独立地是 H、烷基、链烯基、炔基、芳烷基、芳基、环烷基、环链烯基、二环烷基、杂环基、或杂芳基；或者具有式 10a；或者 R_{10} 的任何两个实例一起形成一种 3-8 元环；或者 R_4 和 R_5 一起形成一种 3-8 元环；

[0153] R_6 是 H 或烷基；

[0154] R_{11} 每次出现时独立地是 H、烷基、链烯基、炔基、芳烷基、芳基、环烷基、环链烯基、二环烷基、杂环基、杂芳基或 $-[C(R_{12})(R_{13})]_t-R_{14}$ ；

[0155] 其中

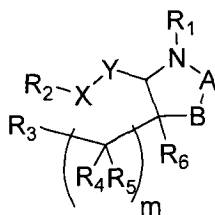
[0156] t 是 0、1、2、3、4 或 5；

[0157] R_{12} 和 R_{13} 每次出现时各自独立地是 H、烷基、芳基、芳烷基、环烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基；和

[0158] R_{14} 每次出现时独立地是 H、烷基、芳基、杂芳基、杂环基烷基、烷氧基、氨基、酰氨基或羧基。

[0159] 本发明另一方面涉及式 14 所示的化合物：

[0160]

**14**

[0161] 或其不饱和形式或其可药用的盐；

[0162] 其中

[0163] Y 是 $-C(R_{10})_2-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-(C=S)-$ 、或 $-C(=NR_{10})-$ ；

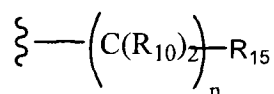
[0164] X 是 $-N(R_{10})-$ 、或键；

[0165] m 每次出现时独立地表示 0、1、2、3、4、5 或 6；

[0166] A 是 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $\zeta-\overset{\overset{O}{\parallel}}{P}-N(R_{10})_2$ 、 $\zeta-\overset{\overset{O}{\parallel}}{P}-OR_{10}$ 、或 $-C(A_1)(A_2)-$ ；

[0167] A_1 和 A_2 每次出现时各自独立地是 H、烷基、链烯基、炔基、芳基、环烷基、芳烷基、杂环基、杂芳基、杂芳烷基、 $-C(O)N(R_{10})_2$ 、 $-C(O)R_{10}$ 、 $-CO_2R_{10}$ 、 $-S(O)_2N(R_{10})_2$ 、 $-S(O)R_{10}$ 、 $-S(O)_2OR_{10}$ 、 $-S(O)_2R_{10}$ ；或者具有式 14a：

[0168]



14a

[0169] 其中 14a 每次出现是独立的；

[0170] n 是 1、2、3、4、5 或 6；和

[0171] R_{15} 是芳基、环烷基、环链烯基、杂环基、杂芳基、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})_2$ 、 $-N(R_{10})CO_2R_{10}$ 、 $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$ 、 $-CO_2R_{10}$ ，或 $-C(O)N(R_{10})_2$ ；或者是包含 8-14 个碳原子的多环，其中一、二或三个环原子独立地是 S、O 或 N；

[0172] 或者 A_1 和 A_2 一起形成 $=O$ 或 $=S$ ；或者 A_1 和 A_2 和它们相连的碳一起形成一种 5 至 8 杂环基，其中一或两个环原子独立地是 S、O 或 N；

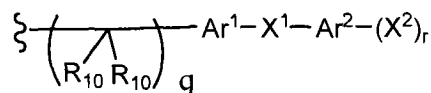
[0173] B 是 $-(C(R)_2X)-$ 、 $-(XC(R)_2)-$ 、或 $-(C(R)_2)_2-$ ；

[0174] X 每次出现时独立地是 S、 $-(NR_{10})-$ 、或 $-O-$ ；

[0175] R 每次出现时独立地是 H、烷基、链烯基、炔基、芳基、环烷基、芳烷基、杂环基、杂芳基或杂芳烷基；或者具有式 14a；

[0176] R_1 具有式 14b：

[0177]



14b

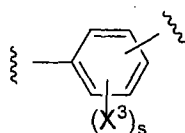
[0178] 其中

[0179] q 是 0、1、2、3、4 或 5；

[0180] r 是 0、1、2、3、4 或 5；

[0181] Ar^1 是具有 6-14 个环原子的单环或二环芳基；或者是具有 5-14 个环原子的单环或二环杂芳基，其中一、二或三个环原子独立地是 S、O 或 N；或者 Ar^1 如式 14c 所示：

[0182]

**14c**

[0183] 其中

[0184] s 是 0、1、2、3 或 4；

[0185] X^2 和 X^3 每次出现时彼此独立地是 H、烷基、链烯基、炔基、芳基、环烷基、杂环基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、羟基、酰氧基、腈、硝基、卤化物、 $-OR_{11}$ 、 $-C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)R_{11}$ 、 $-CO_2R_{11}$ 、 $-S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-SR_{11}$ 、 $-S(O)R_{11}$ 、 $-S(O)_2OR_{11}$ 、 $-S(O)_2R_{11}$ 、 $-C(=NR_{10})N(R_{10})(R_{11})$ 或 $-C(=NR_{10})(R_{11})$ ；或者具有式 14a；

[0186] Ar^2 每次出现时独立地表示具有 6-14 个环原子的单环或二环芳基；或者是具有 5-14 个环原子的单环或二环杂芳基，其中一、二或三个环原子独立地是 S、O 或 N；

[0187] X^1 是键、 $-(C(R_{10})_2)-$ 、 $-S-$ 、 $-(NR_{10})-$ 、或 $-O-$ ；

[0188] R_2 是 H、支链或直链烷基或链烯基、环烷基、杂环基、或二环烷基；或者具有式 14a；

[0189] R_3 是 H、杂环基、杂芳基、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})_2$ 、 $-N(R_{10})CO_2R_{10}$ 、 $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$ 、 $-CO_2R_{10}$ 、 $-OCO_2R_{10}$ 、 $-OC(O)N(R_{10})_2$ 、 $-C(O)N(R_{10})_2$ 、卤化物、腈、硝基、或酰硫基；

[0190] R_4 、 R_5 和 R_{10} 每次出现时各自独立地是 H、烷基、链烯基、炔基、芳烷基、芳基、环烷基、环链烯基、二环烷基、杂环基、或杂芳基；或者具有式 14a；或者 R_{10} 的任何两个实例一起形成 3-8 元环；或者 R_4 和 R_5 一起形成 3-8 元环；

[0191] R_6 是 H 或烷基；

[0192] R_{11} 每次出现时独立地是 H、烷基、链烯基、炔基、芳烷基、芳基、环烷基、环链烯基、二环烷基、杂环基、杂芳基或 $-[C(R_{12})(R_{13})]_t-R_{14}$ ；

[0193] 其中

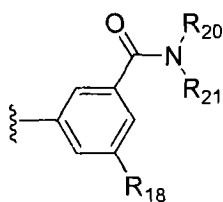
[0194] t 是 0、1、2、3、4 或 5；

[0195] R_{12} 和 R_{13} 每次出现时各自独立地是 H、烷基、芳基、芳烷基、环烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基；和

[0196] R_{14} 每次出现时独立地是 H、烷基、芳基、杂芳基、杂环基烷基、烷氧基、氨基、酰氨基或羧基。

[0197] 上述化合物可具有一种或多种下面的特征（在适用的情况中）： $Ar^2(X^2)_r$ 如式 3 所示：

[0198]

**3**

[0199] 其中

[0200] R_{18} 是烷基、链烯基、卤化物、硝基、或氨基；

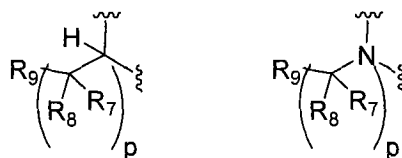
[0201] R_{20} 和 R_{21} 各自独立地是 H、烷基、芳烷基、杂芳烷基、烷氧基或 $-[C(R_{22})(R_{23})]_t-R_{24}$ ；

[0202] t 每次出现时独立地是 0、1、2、3、4 或 5；

[0203] R_{22} 和 R_{23} 每次出现时各自独立地是 H、烷基、芳基、芳烷基、环烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基；和

[0204] R_{24} 每次出现时独立地是 H、烷基、芳基、杂芳基、杂环基烷基、烷氧基、氨基、酰氨基或羧基；Y 是 $-(C=O)-$ 和 X 是 $-NH-$ ；B 具有式 6a 或 6b：

[0205]



[0206]

6a

6b

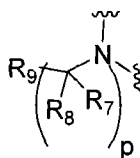
[0207] 其中

[0208] p 是 0、1 或 2；

[0209] R_7 和 R_8 每次出现时各自独立地是 H 或烷基；和

[0210] R_9 是 H、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_{10})_2$ 、 $-N(R_{10})CO_2R_{10}$ 、 $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$ 、 $-OCO_2R_{10}$ ，或 $-OC(O)N(R_{10})_2$ ；B 是 S； A_1 和 A_2 一起形成 $=O$ 并且 B 具有式 8：

[0211]



8

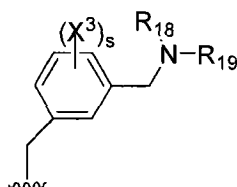
[0212] 其中

[0213] p 是 0、1 或 2；

[0214] R_7 和 R_8 每次出现时各自独立地是 H 或烷基；和

[0215] R_9 是 H、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_{10})_2$ 、 $-N(R_{10})CO_2R_{10}$ 、 $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$ 、 $-OCO_2R_{10}$ ，或 $-OC(O)N(R_{10})_2$ ； A_1 和 A_2 各自是 H； R_1 具有式 11：

[0216]



11

[0217] 其中

[0218] s 是 0、1、2、3 或 4；

[0219] X^3 每次出现时各自独立地是 H 或卤化物；

[0220] R_{18} 和 R_{19} 各自独立地是 H、烷基、链烯基、炔基、芳烷基、芳基、环烷基、环链烯基、二环烷基、杂环基、杂芳基或 $-[C(R_{12})(R_{13})]_t-R_{14}$ ；

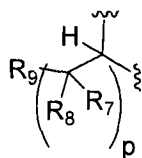
[0221] 其中

[0222] t 是 0、1、2、3、4 或 5；

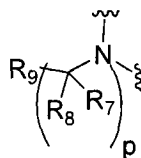
[0223] R_{12} 和 R_{13} 每次出现时各自独立地是 H、烷基、芳基、芳烷基、环烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基；和

[0224] R_{14} 每次出现时独立地是 H、烷基、芳基、杂芳基、杂环基烷基、烷氧基、氨基、酰氨基或羧基；B 具有式 12a 或 12b：

[0225]



12a



12b

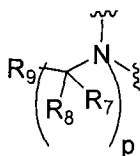
[0226] 其中

[0227] p 是 0、1、2、3 或 4；

[0228] R_7 和 R_8 每次出现时彼此独立地是 H 或烷基；和

[0229] R_9 是 H、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_{10})_2$ 、 $-N(R_{10})CO_2R_{10}$ 、 $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$ 、 $-OCO_2R_{10}$ ，或 $-OC(O)N(R_{10})_2$ ；其中 A 是 $-C(A_1)(A_2)-$ ； A_1 和 A_2 一起形成 $=O$ 且 B 具有式 13：

[0230]



13

[0231] 其中

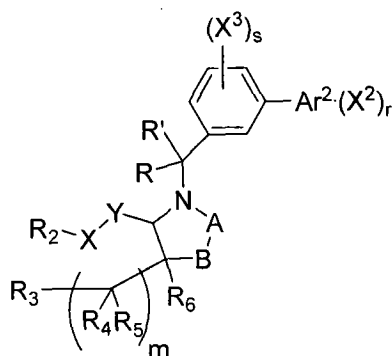
[0232] p 是 0、1、2、3 或 4；

[0233] R_7 和 R_8 每次出现时各自独立地是 H 或烷基；和

[0234] R_9 是 H、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_{10})_2$ 、 $-N(R_{10})CO_2R_{10}$ 、 $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$ 、 $-OCO_2R_{10}$ ，或 $-OC(O)N(R_{10})_2$ ；和 R_2 是二环烷基。

[0235] 该化合物可具有结构 2：

[0236]

**2**

[0237] 其中

[0238] Y 是 $-\text{C}(\text{R}_{10})_2-$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-$ 、或 $-(\text{C}=\text{S})-$ ；[0239] X 是 $-\text{N}(\text{R}_{10})-$ ；

[0240] m 是 0、1、2 或 3；

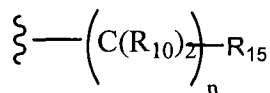
[0241] r 是 0、1、2、3、4 或 5；

[0242] s 是 0、1、2、3 或 4；

[0243] A 是 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $\xi-\text{P}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})_2$ 、 $\xi-\text{P}(\text{O})\text{OR}_{10}$ 、或 $-\text{C}(\text{A}_1)(\text{A}_2)-$ ；

[0244] A_1 和 A_2 各自独立地是 H、烷基、芳基、环烷基、芳烷基、杂环基、杂芳基、杂芳烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{10})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}_{10}$ 、或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{10}$ ；或者具有式 2a：

[0245]

**2a**

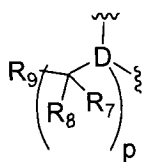
[0246] 其中 2a 每次出现是独立的；

[0247] n 是 1、2、3、4、5 或 6；

[0248] R_{15} 是芳基、环烷基、环链烯基、杂环基、杂芳基、 $-\text{OR}_{10}$ 、 $-\text{SR}_{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{10})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{10})\text{CO}_2\text{R}_{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{10})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{10}$ 、或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})_2$ ；或者是包含 8-14 个碳原子的多环，其中一、二或三个环原子独立地是 S、O 或 N；

[0249] 或者 A_1 和 A_2 一起形成 $=\text{O}$ 或 $=\text{S}$ ；[0250] B 是 $-(\text{C}=\text{O})-$ 、 $-(\text{C}=\text{S})-$ 、O、或 S；或者具有式 2b：

[0251]

**2b**

[0252] 其中

[0253] D 是 N 或 CR₁₀ ;

[0254] p 是 0、1、2 或 3 ;

[0255] R₇ 和 R₈ 每次出现时彼此独立地是 H、烷基、链烯基、炔基、芳烷基、芳基、环烷基、杂环基、环链烯基或杂芳基 ;或者 R₇ 和 R₈ 一起形成 3-8 元环 ;或者 R₇ 和 R₈ 一起形成 4-8 元环 ;

[0256] R₉ 是 H、杂环基、杂芳基、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₀)₂、-N(R₁₀)CO₂R₁₀、-N(R₁₀)C(O)N(R₁₀)₂、-CO₂R₁₀、-OCO₂R₁₀、-OC(O)N(R₁₀)₂、-C(O)N(R₁₀)₂、卤化物、腈、硝基、或酰硫基 ;

[0257] Ar² 是具有 6-10 个环原子的单环或二环芳基 ;或者是具有 5-14 个环原子的单环或二环杂芳基,其中一、二或三个环原子独立地是 S、O 或 N ;

[0258] X² 每次出现时独立地是 H、烷基、链烯基、炔基、芳基、环烷基、杂环基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、羟基、酰氧基、腈、硝基、卤化物、OR₁₁、-C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)R₁₁、-CO₂R₁₁、-S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)、SR₁₁、-S(O)R₁₁、-S(O)₂OR₁₁、-S(O)₂R₁₁、-C(=NR₁₀)N(R₁₀)(R₁₁)或 -C(=NR₁₀)(R₁₁) ;或者具有式 2a ;

[0259] R₄、R₅ 和 R₁₀ 每次出现时各自独立地是 H、烷基、链烯基、炔基、芳烷基、芳基、环烷基、环链烯基、二环烷基、杂环基、或杂芳基 ;或者具有式 2a ;或者 R₁₀ 的任何两个实例一起形成 3-8 元环 ;或者 R₄ 和 R₅ 一起形成 3-8 元环 ;

[0260] X³ 每次出现时独立地是 H、烷基、链烯基、-OR₁₁ 或卤化物 ;或者具有式 2a ;

[0261] R 和 R' 每次出现时各自独立地是 H 或烷基 ;

[0262] R₆ 是 H 或烷基 ;

[0263] R₁₁ 每次出现时独立地是 H、烷基、链烯基、炔基、芳烷基、芳基、环烷基、环链烯基、二环烷基、杂环基、杂芳基或 -[C(R₁₂)(R₁₃)]_t-R₁₄ ;

[0264] 其中

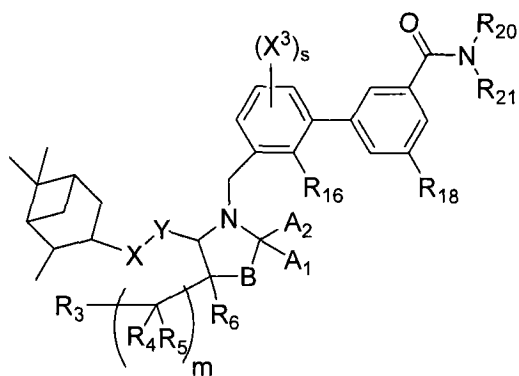
[0265] t 每次出现时独立地是 0、1、2、3、4 或 5 ;

[0266] R₁₂ 和 R₁₃ 每次出现时各自独立地是 H、烷基、芳基、芳烷基、环烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基 ;和

[0267] R₁₄ 每次出现时独立地是 H、烷基、芳基、杂芳基、杂环基烷基、烷氧基、氨基、酰氨基或羧基。

[0268] 或者,该化合物具有式 4

[0269]

**4**

[0270] 其中

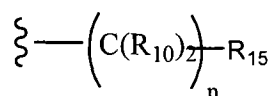
[0271] Y 是 $-\text{C}(\text{R}_{10})_2-$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-$ 、或 $-(\text{C}=\text{S})-$ ；[0272] X 是 $-\text{N}(\text{R}_{10})-$ ；

[0273] m 是 0、1、2、3 或 4；

[0274] s 是 0、1、2、3；

[0275] A_1 和 A_2 各自独立地是 H、烷基、芳基、环烷基、芳烷基、杂环基、杂芳基、杂芳烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{10})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}_{10}$ 、或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{10}$ ；或者具有式 4a：

[0276]

**4a**

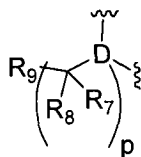
[0277] 其中 4a 每次出现是独立的；

[0278] n 是 1、2、3、4、5 或 6；和

[0279] R_{15} 是芳基、环烷基、环链烯基、杂环基、杂芳基、 $-\text{OR}_{10}$ 、 $-\text{SR}_{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{10})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{10})\text{CO}_2\text{R}_{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{10})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{10}$ 、或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})_2$ ；或者是包含 8-14 个碳原子的多环，其中一、二或三个环原子独立地是 S、O 或 N；

[0280] 或者 A_1 和 A_2 一起形成 $=\text{O}$ 或 $=\text{S}$ ；[0281] B 是 O、S、 $-(\text{C}=\text{O})-$ 、或 $-(\text{C}=\text{S})-$ ；或者具有式 4b：

[0282]

**4b**

[0283] 其中

[0284] D 是 N 或 CR_{10} ；

[0285] p 是 0、1、2、3；

[0286] R_7 和 R_8 每次出现时彼此独立地是 H、烷基、链烯基、炔基、芳烷基、芳基、环烷基、杂环基、环链烯基或杂芳基；或者 R_7 和 R_8 一起形成 3-8 元环；或者 R_7 和 R_8 一起形成 4-8 元环；

[0287] R_9 是 H、杂环基、杂芳基、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})_2$ 、 $-N(R_{10})CO_2R_{10}$ 、 $-N(R_{10})C(O)N(R_{10})_2$ 、 $-CO_2R_{10}$ 、 $-OCO_2R_{10}$ 、 $-OC(O)N(R_{10})_2$ 、 $-C(O)N(R_{10})_2$ 、卤化物、腈、硝基、或酰硫基；

[0288] R_6 是 H 或烷基；

[0289] R_{12} 和 R_{13} 每次出现时各自独立地是 H、烷基、芳基、芳烷基、环烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基；

[0290] R_{14} 每次出现时独立地是 H、烷基、芳基、杂芳基、杂环基烷基、烷氧基、氨基、酰氨基或羧基；

[0291] R_{16} 是 H、烷基、链烯基或 OR_{11} ；具有式 4a；

[0292] X^3 每次出现时各自独立地是 H 或卤化物；

[0293] R_{18} 是烷基、链烯基、卤化物、硝基、或氨基；

[0294] R_{20} 和 R_{21} 各自独立地是 H、烷基、芳烷基、杂芳烷基、烷氧基或 $-[C(R_{22})(R_{23})]_t-R_{24}$ ；

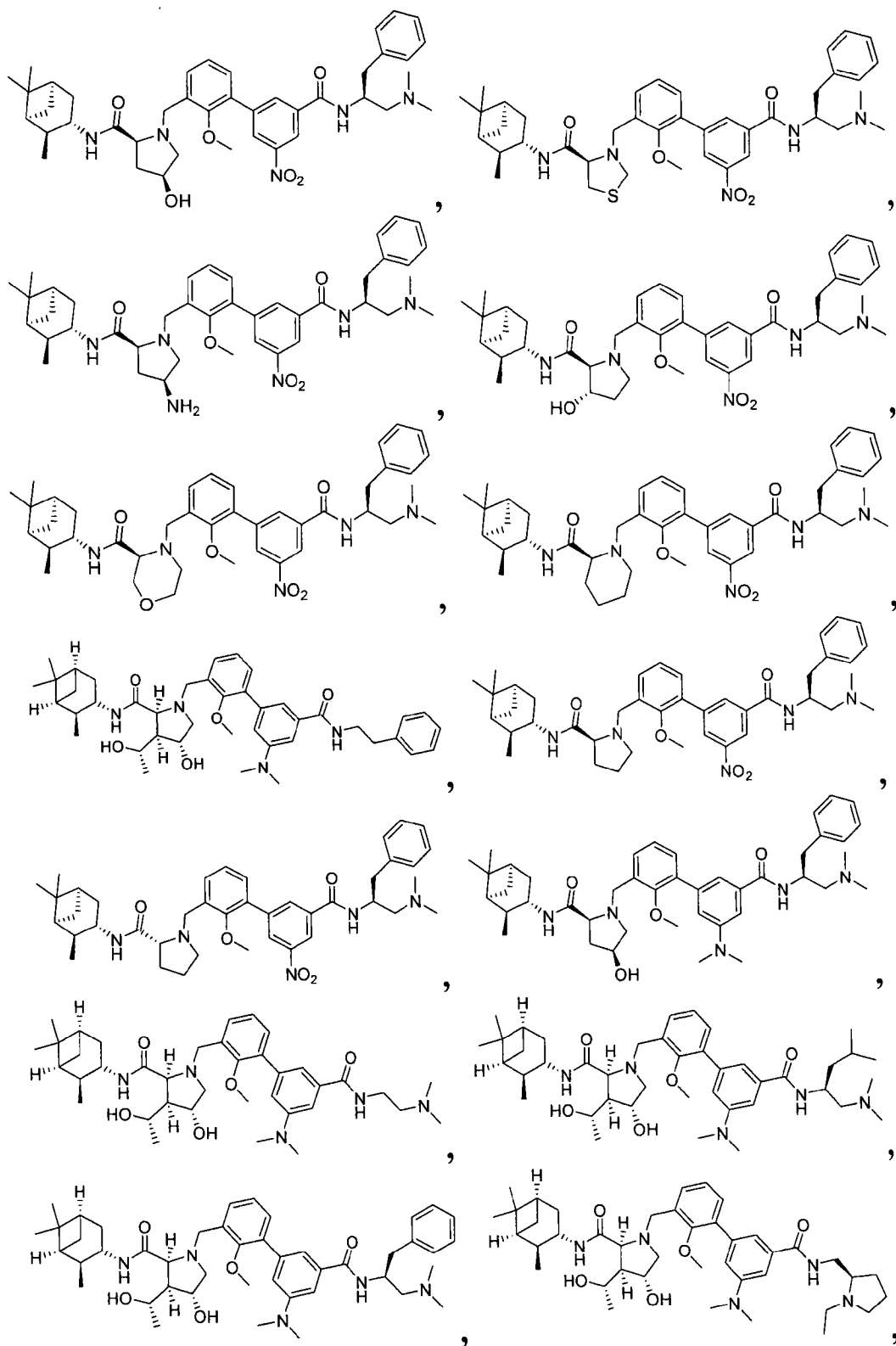
[0295] t 每次出现时独立地是 1、2、3、4 或 5；

[0296] R_{22} 和 R_{23} 每次出现时各自独立地是 H、烷基、芳基、芳烷基、环烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基；和

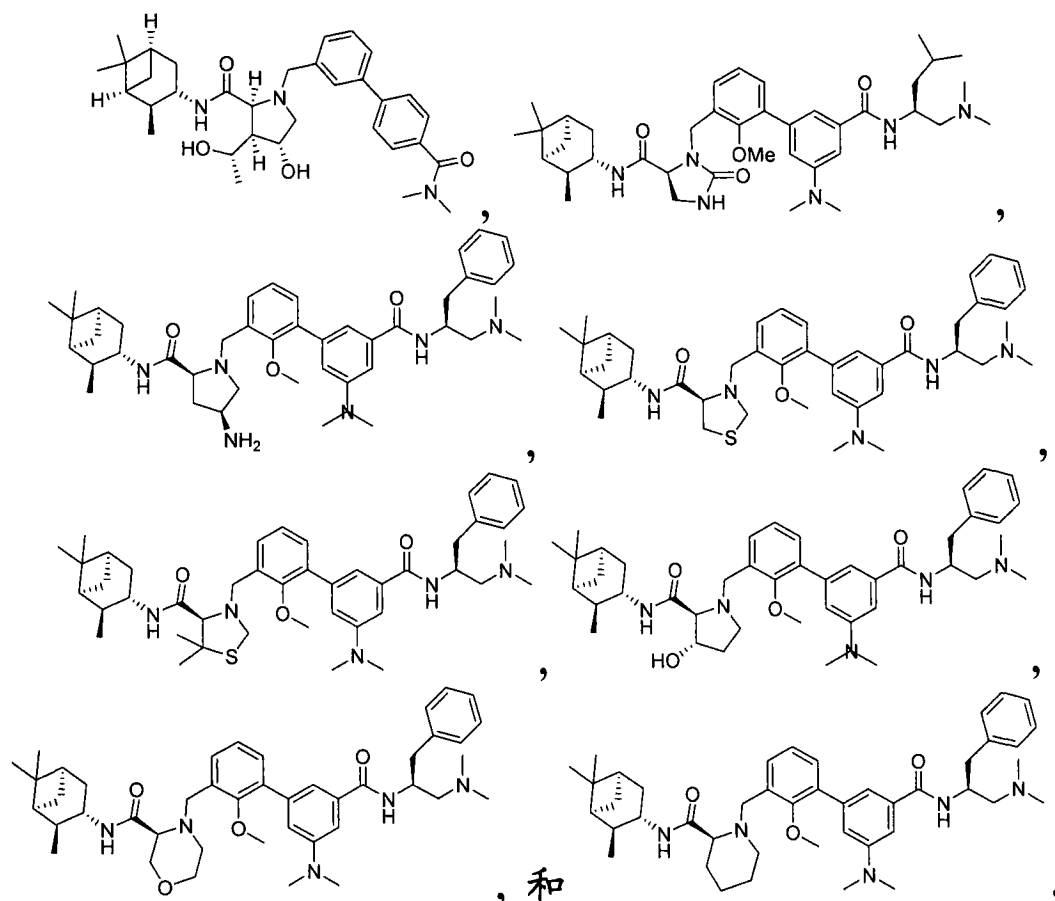
[0297] R_{24} 每次出现时独立地是 H、烷基、芳基、杂芳基、杂环基烷基、烷氧基、氨基、酰氨基或羧基。

[0298] 具体化合物包括下面所示这些化合物；

[0299]



[0300]



[0301] 本发明的方法

[0302] 本发明一方面涉及一种治疗 Bcl- 介导的病症的方法,其包括:给需要其的患者施用治疗有效量上述式 1、10 或 14 的化合物或其盐的步骤。另一方面,本发明涉及一种治疗 Bcl- 介导的病症的方法,其包括:给需要其的患者联合施用治疗有效量化学治疗剂和施用有效量上述式 1、10 或 14 的化合物或其盐的步骤。

[0303] 在任何一方面的某些实施方案中,Bcl- 介导的病症是癌症或瘤形成疾病。该癌症或瘤形成疾病可选自

[0304] 急性白血病、急性淋巴细胞白血病、急性粒细胞白血病、原始粒细胞白血病、早幼粒细胞白血病、粒单核细胞白血病、单核细胞白血病、红白血病、慢性白血病、慢性粒细胞(粒细胞性)白血病、慢性淋巴细胞白血病);真性红细胞增多症;何杰金氏病、非-何杰金氏病;多发性骨髓瘤;瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症;重链病;纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肉瘤、软骨肉瘤、骨源性肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤因氏瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、结肠癌、胰腺癌、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓样癌、支气管原癌、肾细胞癌、肝细胞癌、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎性癌、肾母细胞瘤、宫颈癌、子宫癌、睾丸肿瘤、肺癌、小细胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神经胶质瘤、星形细胞瘤、髓母细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、成血管细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质瘤、脑膜瘤、黑素瘤、成神经细胞瘤、视网膜母细胞瘤和子宫内膜癌。

[0305] 该癌症也可以是滤泡性淋巴瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、外套细胞淋巴瘤、慢性淋

巴细胞白血病前列腺癌、乳癌、成神经细胞瘤、结肠直肠癌、子宫内膜癌、卵巢癌、肺癌、肝癌、多发性骨髓瘤、头颈癌或睾丸癌。

[0306] 在某些实施方案中,该癌症过度表达 Bcl 蛋白和 / 或依赖 Bcl 蛋白来生长和存活。该 Bcl 蛋白可以是例如 Bcl-2 或 Bcl-xL。在另一些实施方案中,该癌症表现出 t(14;18) 染色体易位。

[0307] 所述化合物可以被胃肠外给药、肌内给药、静脉内给药、皮下给药、口服给药、肺给药、鞘内给药、局部给药或鼻内给药。在某些实施方案中,所述化合物被全身给药。在某些实施方案中,所述患者是哺乳动物,优选地是灵长类动物,更优选地是人。

[0308] 药物组合物

[0309] 另一方面,本发明提供了可药用的组合物,其包含与一种或多种可药用载体(添加剂)和 / 或稀释剂一起配制的治疗有效量一种或多种上述化合物。如下面详细描述的那样,本发明的药物组合物特别是可以被配制为以固体或液体形式进行给药,包括这些适于下面给药途径的形式:(1) 口服给药,例如兽用顿服药(drenches)(水性或非水性溶液或混悬液)、片剂,例如,目标在于口含、舌下和全身吸收的这些片剂、大药丸、粉剂、粒剂、应用于舌的糊剂;(2) 胃肠外给药,例如通过皮下、肌内、静脉内或硬膜外注射进行给药,例如以无菌溶液或混悬液或持续释放制剂形式进行给药;(3) 局部应用,例如以应用于皮肤的霜剂、软膏、或控释贴剂或喷雾的形式进行给药;(4) 阴道内或直肠内给药,例如以阴道栓、霜剂或泡沫剂的形式进行给药;(5) 舌下给药;(6) 眼部给药;(7) 经皮给药;(8) 鼻给药;(9) 肺给药;或(10) 鞘内给药。

[0310] 本发明的制剂包括这些适于口服、鼻、局部(包括口腔和舌下)、直肠、阴道和 / 或胃肠外给药的这些制剂。该制剂可方便地以单位剂型形式存在并且可以用药理学领域任何众所周知的方法来进行制备。可以与载体物质组合到一起以制备单剂型的活性成分的数量将根据所治疗的宿主、特定给药方式而变化。可以与载体物质组合到一起以制备单剂型的活性成分的数量通常为产生治疗效果的化合物的数量。一般而言,以一百分之一计,活性成分的数量范围为约 0.1% 至约 99%,优选地为约 5% 至约 70%,最优选地为约 10% 至约 30%。

[0311] 适于口服给药的本发明制剂可以为胶囊剂、扁囊剂、丸剂、片剂、锭剂、粉剂、粒剂形式,或者可以为位于水性或非水性液体中的溶液或混悬液形式,或者可以为水包油或油包水液体乳剂形式,或者可以为酞剂或糖浆、软锭剂和 / 或漱口剂等形式,其各自包含预定数量本发明的化合物作为活性成分。

[0312] 在本发明用于口服给药的固体剂型(胶囊剂、片剂、丸剂、糖锭剂、粉剂、粒剂、含片等)中,将活性成分与一种或多种可药用的载体如柠檬酸钠或磷酸二钙和 / 或任何一种下面的物质混合到一起:(1) 填充剂或膨胀剂,如淀粉类物质、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和 / 或硅酸;(2) 粘合剂,如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和 / 或阿拉伯胶;(3) 保湿剂,如甘油;(4) 崩解剂,如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐类、和碳酸钠;(5) 溶液阻滞剂,如石蜡;(6) 吸收加速剂,如季铵化合物和表面活性剂,如泊洛沙姆和月桂基硫酸钠;(7) 润湿剂,例如鲸蜡醇、甘油单硬脂酸酯、和非离子表面活性剂;(8) 吸收剂,如高岭土和皂土;(9) 润滑剂,如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇类、月桂基硫酸钠、硬脂酸锌、硬脂酸钠、硬脂酸、以及其混合物;(10) 着色剂;和(11) 控释剂如交联聚维酮或乙基纤维素。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况中,该药物组合物还包含

缓冲剂。

[0313] 片剂和本发明药物组合物的其它固体剂型,如糖锭剂、胶囊剂、丸剂和粒剂可任选地被刻痕或用包衣和壳如肠包衣和药物制剂领域众所周知的其它包衣来进行制备。其还可以被配制为提供其中活性成分的缓释或控释,例如用各种比例的羟丙基甲基纤维素配制以提供所需的释放谱来进行配制、使用其它聚合物基质、脂质体和/或微球体。其可以被配制为快速释放,例如冷冻干燥的。例如可以通过用截留细菌的滤器过滤或掺入消毒剂以无菌固体组合物的形式来进行灭菌,所述组合物可以在就在使用前溶解于无菌水或其它可注射的无菌介质中。这些组合物还可以任选地包含遮光剂并且可以是仅在或优选在胃肠道的某些部分释放活性成分,任选地以延迟方式释放活性成分的组合。可以使用的包埋组合物的实例包括高分子物质和蜡类。活性成分还可以为微囊包封形式,如果适宜的话,使用一种或多种上述赋形剂。

[0314] 用于本发明化合物口服给药的液体剂型包括可药用的乳剂、微乳、溶液、混悬液、糖浆和酏剂。除活性成分外,该液体剂型还可包含本领域常用的惰性稀释剂,例如水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂,如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油类(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢呋喃醇、聚乙二醇类和脱水山梨醇的脂肪酸酯、以及其混合物。

[0315] 用于胃肠外给药的本发明的药物组合物包含一种或多种本发明的化合物和一种或多种可药用的等渗的无菌水性或非水性溶液、分散体、混悬液或乳剂、或可以就在使用前用无菌的可注射溶液或分散体重组的无菌粉末,其可包含糖类、醇类、抗氧化剂、缓冲剂、制菌剂、使该制剂与所需领受者的血液等渗的溶质或混悬剂或增稠剂。

[0316] 这些组合物还可包含助剂如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。可以通过包括各种抗菌剂和抗真菌剂例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚山梨酸等来阻止微生物对各化合物发生作用。还希望在该组合物中包括等渗剂如糖类、氯化钠等。此外,可以通过包括延迟吸收的物质如单硬脂酸铝和明胶来使该可注射的药物形式的吸收被延长。

[0317] 在一些情况中,为了延长药物的作用,希望减缓得自皮下或肌肉注射的药物吸收。其可以通过使用水溶性差的结晶或无定形物质的液体混悬液来实现。这时,药物的吸收速率取决于其溶出速率,其溶出速率又取决于结晶大小和晶形。或者,通过将药物溶解或混悬于油性基质中来延迟胃肠外给药药物的吸收。

[0318] 可以通过在可生物降解聚合物如聚丙交酯-聚乙交酯中形成主题化合物的微囊基质来制备可注射的储库制剂形式。根据药物与聚合物的比例和所用特定聚合物的性质,可以控制药物释放速率。其它可生物降解的聚合物的实例包括聚(原酸酯)类和聚(酐)类。可注射的储库制剂还可以通过将药物包埋在可与机体组织相容的脂质体或微乳中来进行制备。

[0319] 用于本发明化合物的局部或经皮给药的剂型包括粉剂、喷雾剂、软膏剂、糊剂、霜剂、洗剂、凝胶剂、溶液剂、贴剂和吸入剂。可以将该活性化合物在无菌条件下与可药用的载体和可能需要的任何防腐剂、缓冲剂或推进剂混合到一起。除本发明的活性化合物外,该软膏、糊剂、霜剂和凝胶还可包含赋形剂如动物和植物脂类、油类、蜡类、石蜡类、淀粉、西黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇类、硅酮类、皂土类、硅酸、滑石粉和氧化锌、或其混合物。

[0320] 除本发明的化合物外,粉剂和喷雾剂还可包含赋形剂如乳糖、滑石粉、硅酸、氢氧

化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末、或这些物质的混合物。喷雾剂还可包含常规推进剂,如氯氟烃类和未被取代的挥发性烃类,如丁烷和丙烷。

[0321] 经皮贴剂具有可为机体提供本发明化合物受控传递的另外的优点。该类剂型可以通过将化合物溶解或分散于适宜介质中来进行制备。还可以用吸收增强剂来增加通过皮肤的化合物通量。可以通过提供一种控速膜或将化合物分散于高分子基质或凝胶中来控制该类流通速率。

[0322] 用于直肠或阴道给药的本发明药物组合物制剂可以以栓剂形式呈现,其可以通过将一种或多种本发明的化合物与一种或多种适宜的无刺激性赋形剂或载体混合到一起来进行制备,所述赋形剂或载体包括例如可可豆脂、聚乙二醇、栓剂蜡或水杨酸酯,其在室温下为固体,但是在体温下为液体,因此,将在直肠或阴道腔中熔化和释放活性化合物。

[0323] 眼用制剂、眼用软膏、粉剂、溶液等也被包括在本发明的范围内。

[0324] 当本发明的化合物以药物形式被给药于人和动物时,其可以以本身形式或药物组合物的形式被给药,所述药物组合物包含例如 0.1 至 99% (更优选 10 至 30%) 的活性成分和可药用的载体。

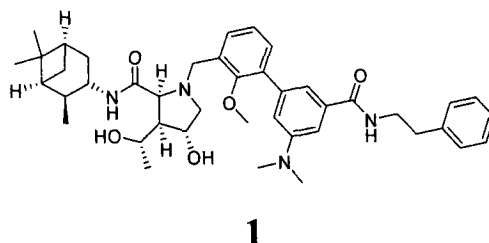
[0325] 不管所选择的给药途径如何,可以用本领域技术人员已知的常规方法将以适宜水合物形式使用的本发明化合物和 / 或本发明的药物组合物配制为可药用的剂型。

[0326] 例证

[0327] 现在已经对本发明进行了一般性描述,通过参考下面的实施例可以更容易地理解本发明,下面的实施例仅仅是为了对本发明的某些方面和实施方案进行说明,并不是要用其对本发明进行限制。

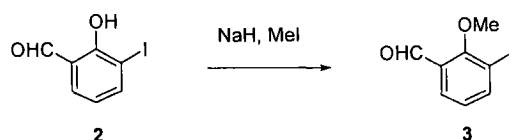
[0328] 实施例 1

[0329]



[0330] 部分 A

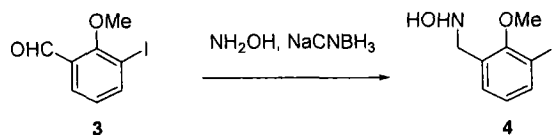
[0331]



[0332] 在 0℃ 下,向酚 2 (750mg, 3mmol, 1eq) 在 DMF (5mL) 中的溶液中加入 NaH (130mg, 3.6mmol, 1.2eq), 然后加入 MeI (280 μL, 4.5mmol, 1.5eq)。将该反应混合物在室温下搅拌 24 小时,然后将其用水淬熄。将该混合物用 EtOAc 稀释,用水洗涤 (两次),然后用盐水洗涤。将该溶液用 MgSO₄ 干燥,过滤,浓缩,从而得到 795mg (100%) 粗品 3。

[0333] 部分 B

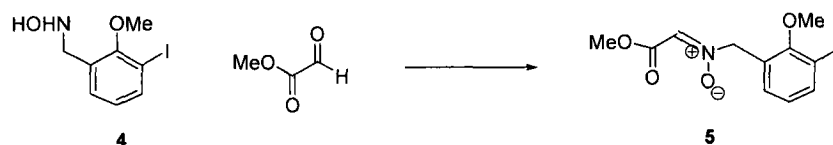
[0334]



[0335] 将醛 3 (795mg, 3.03mmol, 1eq) 和盐酸羟胺 (253mg, 3.64mmol, 1.2eq) 溶解于 THF/MeOH (3 : 2, 10mL) 中。加入水 (2mL) 并用 6.0N KOH 将其 pH 调至 9。将该反应混合物在室温下搅拌一夜。在 16 小时后, 加入氰基硼氢化钠 (381mg, 6.07mmol, 2eq), 然后, 加入甲基橙晶体。将其 pH 调至 2 并在该反应的持续期间通过频繁加入 1N HCl 来维持所得的红宝石红色。在搅拌 2 小时后, 再加入一份氰基硼氢化钠 (381mg)。在一共搅拌 16 小时后, 将该反应混合物的 pH 调至 7 并加入 DCM。将该混合物用水 (三次)、盐水洗涤, 然后用 MgSO_4 干燥。将该粗品用急骤层析纯化 (50% EtOAc 的己烷溶液, 然后 100% EtOAc), 从而得到 706mg (83%) 羟胺 4。

[0336] 部分 C

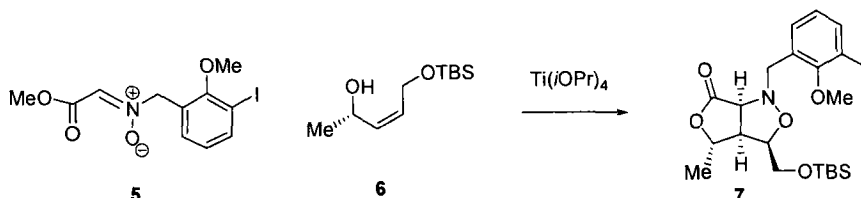
[0337]



[0338] 将羟胺 4 (705mg, 2.53mmol, 1eq) 和乙醛酸甲酯 (445mg, 5.05mmol, 2eq) 在苯 (15mL) 中的溶液用 Dean Stark 捕获器在回流下加热一夜。减压除去过量溶剂, 将所得的硝酮 5 以粗品的形式用于下一步中。

[0339] 部分 D

[0340]



[0341] 将硝酮 5 (882mg, 2.53mmol, 1eq)、烯丙醇 6 (U. S. S. N., 系列号: 11/156364, 于 2005 年 6 月 17 日申请) (820mg, 3.79mmol, 1.5eq) 和 $\text{Ti}(i\text{OPr})_4$ (1.12mL, 3.79mmol, 1.5eq) 溶解于甲苯 (5mL) 中并将其在微波中在 120°C 下加热 10 分钟。将该反应混合物用 EtOAc (15mL) 稀释并加入 3-(二甲基氨基)-1,2-丙二醇 (500 μL)。在搅拌 2 小时后, 加入 EtOAc 并将该混合物用水 (三次) 然后用盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 用硅藻土过滤并将其浓缩。将该粗品残余物用急骤层析纯化 (5 : 1 己烷/EtOAc), 从而得到 575mg (43%) 内酯 7。

[0342] 部分 E

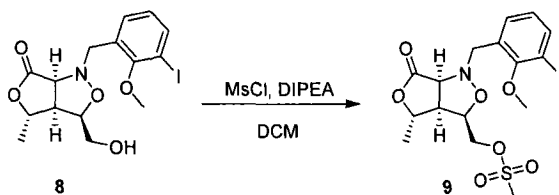
[0343]



[0344] 向 7 (225mg, 0.042mmol, 1eq) 在 THF (6mL) 中的溶液中加入吡啶 (2mL) 和 HF/吡啶 (2mL)。将该混合物在室温下搅拌 4 小时, 然后加入 TMSOMe (8mL)。减压除去溶剂并将该粗品用急骤层析纯化 (EtOAc), 从而得到 128mg (72%) 白色泡沫形式的 8。

[0345] 部分 F

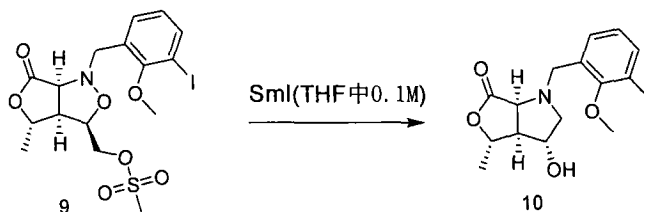
[0346]



[0347] 向 0℃ 的内酯 8 (0.94g, 2.2mmol, 1eq) 在 DCM (22mL) 中的溶液中加入三乙胺 (0.68mL, 4.9mmol, 2.2eq), 然后向其中滴加甲磺酰氯 (0.38mL, 4.9mmol, 2.2eq)。使该反应混合物在 12 小时内加温至室温, 其后, TLC 和 LC/MS 证实醇被完全消耗。然后, 将该混合物倾倒入 DCM (100mL) 和饱和碳酸氢钠溶液 (25mL) 中。进行层分离并将含水层用 DCM 进行萃取 (3×30mL)。将所合并的有机萃取物干燥 (MgSO₄), 过滤, 真空浓缩。将该粗品用梯度急骤层析进行纯化 (100g SiO₂, 30-70% EtOAc/Hex), 从而得到 9 (1.04g, 2.1mmol, 94%)。

[0348] 部分 G

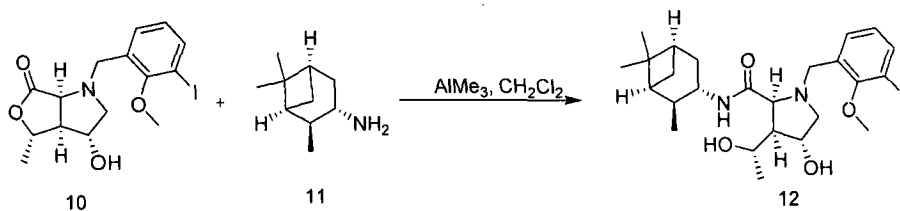
[0349]



[0350] 在室温下, 向无水甲磺酸酯 9 (450mg, 0.91mmol) 中加入碘化钐 (27mL 0.1M 的 THF 溶液, 2.7mmol)。在将其在室温下搅拌 1 小时后, 将该反应用 5% 氯化铵溶液 (10mL) 淬熄, 该反应混合物的颜色立即从深蓝色变为黄色。然后, 将该反应混合物用硅藻土垫过滤, 将滤液用水 (100mL) 和 EtOAc (100mL) 稀释。将水层用 EtOAc 进行萃取 (2×50mL)。将所合并的有机萃取物用盐水洗涤 (50mL), 干燥 (MgSO₄), 过滤, 真空浓缩。将该粗品用梯度急骤层析进行纯化 (75g SiO₂, 30-80% EtOAc/Hex), 从而得到 10 (190mg, 2.1mmol, 产率为 52%)。

[0351] 部分 H

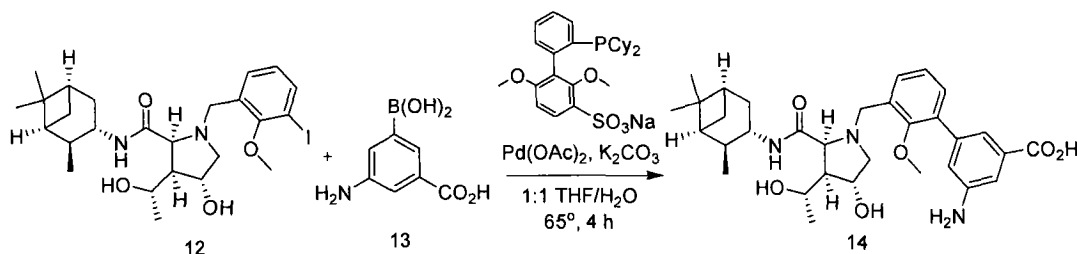
[0352]



[0353] 向室温的 (+)-异松莪胺 (isopinocampheylamine) 11 (0.25 mL, 1.5 mmol) 在 DCM (2 mL) 中的溶液中加入 AlMe_3 (0.71 mL 2M 己烷溶液, 1.4 mmol)。在搅拌 10 分钟后, 加入内酯 10 (190 mg, 0.47 mmol) 在 DCM (3 mL) 中的溶液并将该混合物在室温下进行搅拌。在搅拌 16 小时后, 将该反应用饱和水性 Rochelle 盐溶液 (5 mL) 淬熄并将其在 23°C 下强烈搅拌 2 小时直至出现清澈的两相混合物。将水层分离出来, 用 DCM 萃取 (2 × 25 mL)。将所合并的有机萃取物用盐水 (10 mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤, 真空浓缩。将该粗品用梯度急骤层析进行纯化 (50 g SiO_2 , 2–5% MeOH/DCM), 从而得到 201 mg (77%) 黄色油状物形式的 12。

[0354] 部分 I

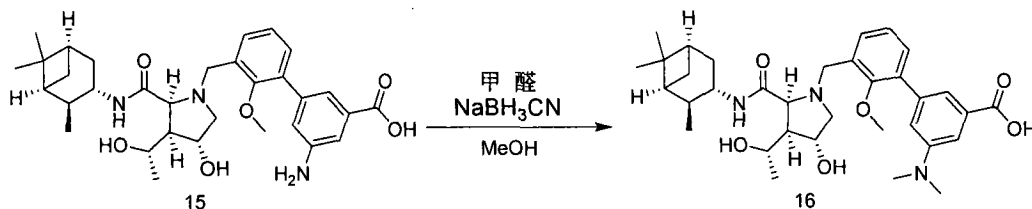
[0355]



[0356] 向脱气 (Ar) 了的吡咯烷 12 (190 mg, 0.34 mmol) 在 THF/ H_2O 混合物 (1 : 1, 4 mL) 中的溶液中加入硼酸 13 (120 mg, 0.68 mmol)、醋酸钯 (12 mg, 0.05 mmol)、碳酸钾 (190 mg, 1.4 mmol), 最后加入膦配体 (Anderson, K. W. 等人, Angew. Chemie 2005, 44, 2922) (54 mg, 0.1 mmol)。将该反应物加热至 65°C。在 65°C 下 4 小时后, 使该反应混合物在一小时内冷却至 23°C, 用 DCM 稀释并用沙和硅藻土垫对其进行过滤。然后, 将滤液用 DCM (50 mL) 从 pH 4 的水溶液 (20 mL) 萃取。将水层分离出来, 用 DCM 萃取 (2 × 20 mL), 将所合并的有机萃取物用盐水 (15 mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤, 真空浓缩。将该粗品残余物在不进行进一步纯化的情况下直接用于随后的反应。

[0357] 部分 I

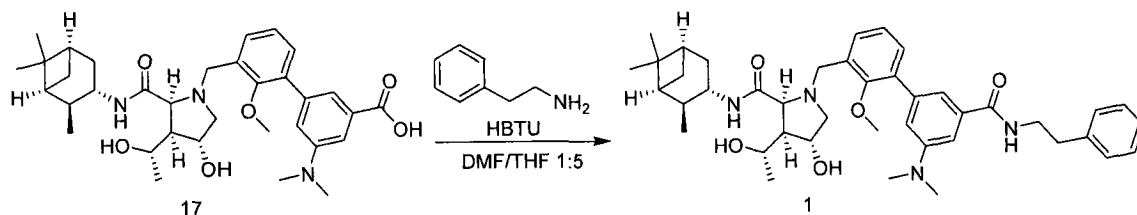
[0358]



[0359] 向吡咯烷 15 粗品 (190 mg, 0.34 mmol) 在 MeOH (4 mL) 中的溶液中加入甲醛 (41 μL 37% 水溶液, 1.37 mmol), 然后一次性加入氰基硼氢化钠 (43 mg, 0.68 mmol)。在将其在 23°C 下搅拌 12 小时后, 将该反应溶液真空浓缩。将该粗品用梯度急骤层析进行纯化 (75 g SiO_2 , 2–10% MeOH/DCM), 从而得到 130 mg (2 步产率为 64%) 白色固体形式的 16。

[0360] 部分 K

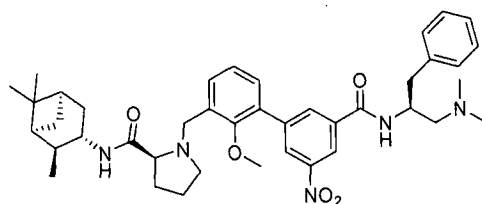
[0361]



[0362] 向吡咯烷 17 (11mg, 0.02mmol) 在 THF/DMF (4 : 1, 1mL) 中的溶液中加入 HBTU (10mg, 0.04mmol), 然后加入苯乙胺 (5μL, 0.04mmol)。在将其在 23℃ 下搅拌 1 小时后, 将该反应混合物用甲醇 (0.5mL) 稀释并将其在制备反相 HPLC 上直接纯化, 用 40mM 碳酸氢铵 / 乙腈梯度洗脱, 从而得到 5mg (40%) 1。MS (ESI(+)) m/z 697. 3. (M+H)⁺。

[0363] 实施例 2

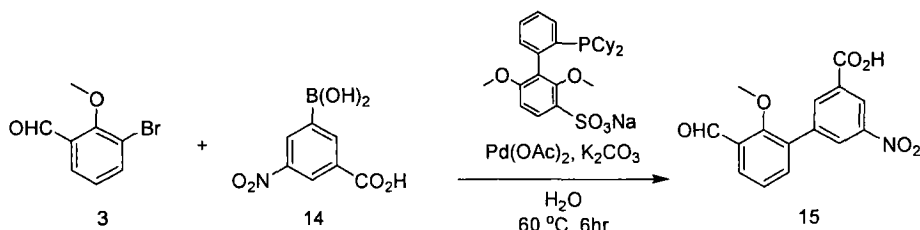
[0364]



13

[0365] 部分 A

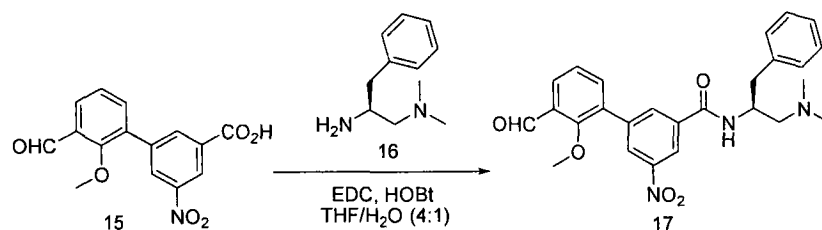
[0366]



[0367] 在氩气气氛下, 将芳基溴 3 (2.32mmol)、硼酸 14 (2.8mmol)、膦配体 (0.1mmol)、醋酸钯 (0.5mmol) 和碳酸钾 (9.3mmol) 混悬于脱气的水中并将其在搅拌的情况下在 60℃ 下加热 8 小时 (K. W. Anderson 和 S. L. Buchwald, Ang. Chem. Int. Ed., 2005, 44, 2)。将该混合物倾倒入 DCM (40mL) 和水 (20mL) 中, 用 2N HCl 将水层的 pH 调至 3。将层混合和分离, 将水层用 DCM (20mL) 进行萃取。将有机层合并, 用饱和 NaCl 水溶液洗涤, 用硫酸钠干燥并将其浓缩, 获得淡黄色油状物。用硅胶色谱进行纯化 (0.5% HOAc/20-40% 乙酸乙酯 / 己烷), 得到淡黄色固体 (产率为 33%)。

[0368] 部分 B

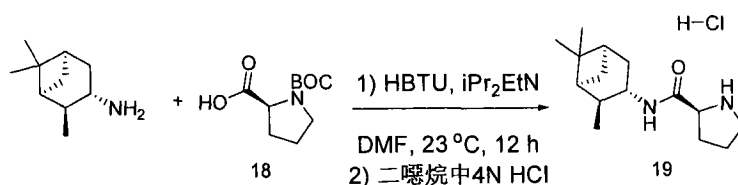
[0369]



[0370] 将联苯基酸 15 (0.76mmol) 和 (S)-二胺 16 (1.1mmol) 溶解于 THF/水 (10mL, 4 : 1) 中并用 HOBT (0.9mmol) 和 EDC-HCl (0.9mmol) 对其进行处理。在将其在 23℃ 下搅拌 12 小时后, 将该混合物倾倒入乙酸乙酯 (30mL) 和水 (15mL) 中。将有机层用 5% NaHCO₃、饱和 NaCl 水溶液洗涤, 然后用硫酸钠干燥并将其浓缩。将残余物用硅胶色谱进行纯化 (0.5% NH₄OH/2-8% MeOH/DCM), 从而得到淡黄色油状物 (产率为 65%)。

[0371] 部分 C

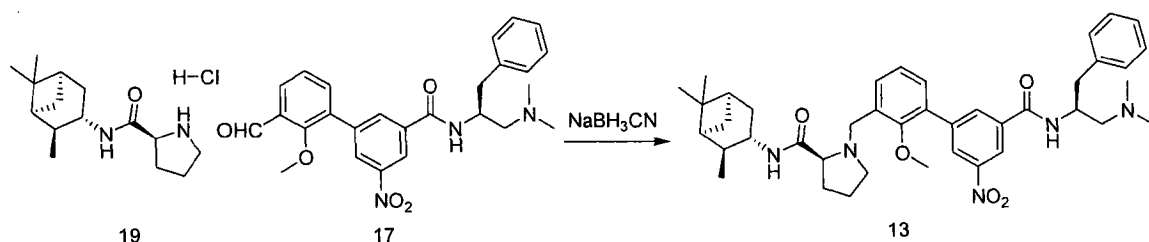
[0372]



[0373] 用二异丙基乙胺将 Boc-L-脯氨酸 18 (0.46mmol) 和 (+)-异松蒎胺 (0.46mmol) 溶解于 DMF (2mL) 和 DCM (1mL) 中并用 HBTU (0.46mmol) 对其进行处理。将该混合物在 23℃ 下搅拌 12 小时, 然后将其倾倒入乙醚 (40mL) 和水 (20mL) 中。将有机层再用额外的水 (20mL)、5% NaHCO₃、1N HCl、饱和 NaCl 水溶液洗涤, 然后用 MgSO₄ 干燥。将由浓缩制得的油状物回收到乙醚 (5mL) 中并将其与 HCl 一起在二噁烷 (4N, 5mL) 中搅拌 4 小时。将该溶液真空浓缩, 干燥, 从而得到一种白色固体。 (产率为 80%)

[0374] 部分 D

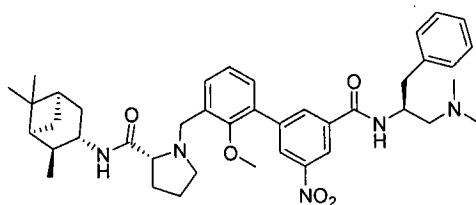
[0375]



[0376] 将胺 19 (0.16mmol) 和醛 17 (0.54mmol) 溶解于甲醇 (1.2mL) 中并用乙酸 (0.05mL) 和氰基硼氢化钠 (0.16mmol) 对其进行处理。在将其搅拌 12 小时后, 将产物用反相 HPLC 进行纯化 (MeCN/0.1% NH₄HCO₃ 的水溶液) 并将其冷冻干燥, 从而得到一种白色固体 (6.2mg)。MS (ESI (+)) m/z 696.4 (M+H)⁺。

[0377] 实施例 3

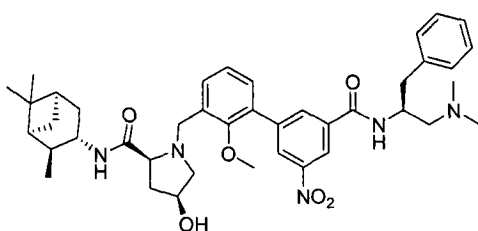
[0378]

**18**

[0379] 化合物 18 是根据实施例 2 所述的步骤,用 Boc-D- 脯氨酸代替 Boc-L- 脯氨酸合成的。MS (ESI(+)) m/z 696. 4 (M+H)⁺。

[0380] 实施例 4

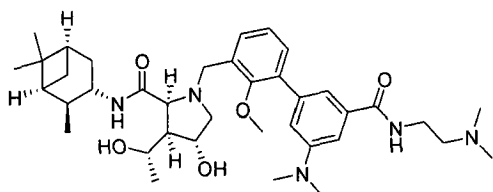
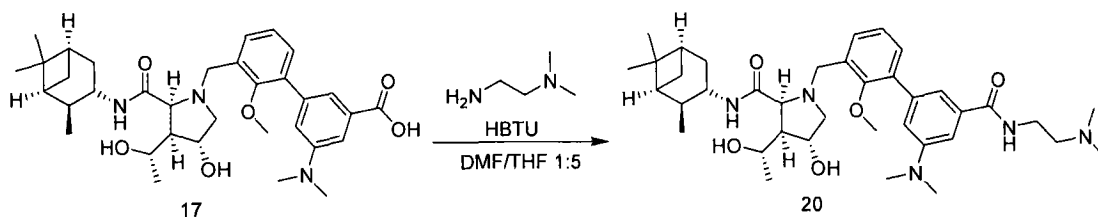
[0381]

**19**

[0382] 化合物 19 是根据实施例 2 所述的步骤,用羟基 -Boc-L- 脯氨酸代替 Boc-L- 脯氨酸来合成的。

[0383] 实施例 5

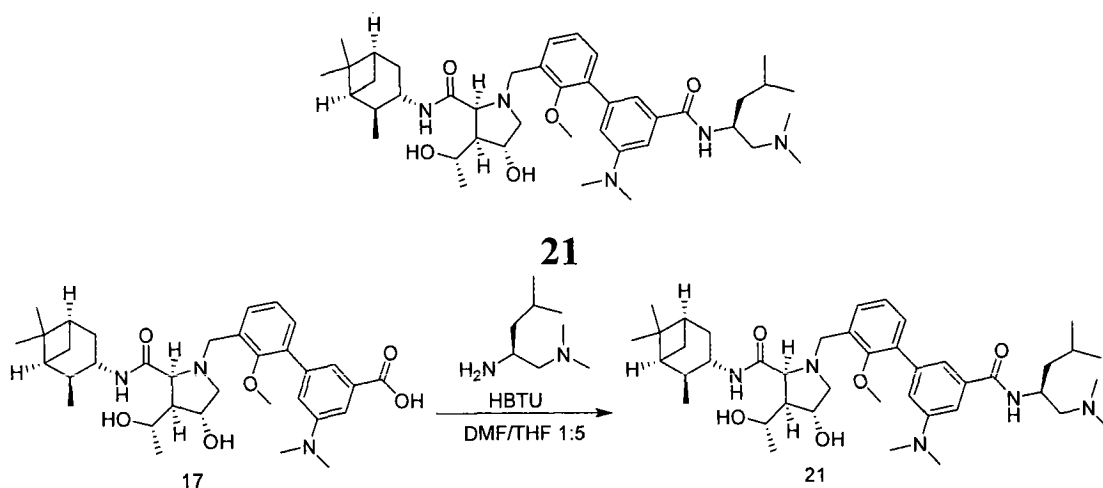
[0384]

**20**

[0385] 化合物 20 是根据实施例 1 所述的步骤,用 N, N- 二甲基氨基乙基胺代替苯乙胺来合成的。总产率为 70 %。母体 MS (ESI(+)) m/z 664. 16 (M+H)⁺, 主要离子片段 m/z 332. 56 (M+2H/2)⁺。

[0386] 实施例 6

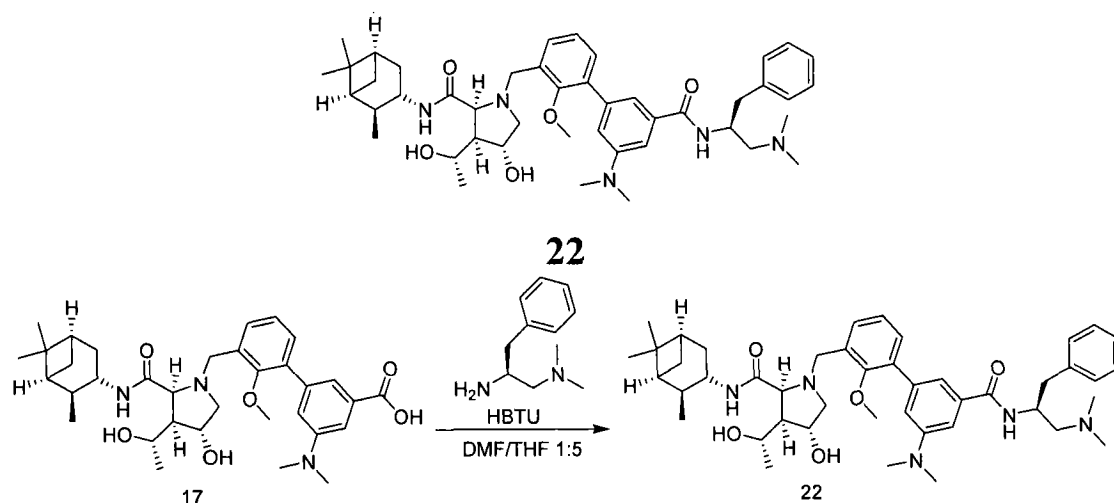
[0387]



[0388] 化合物 21 是根据实施例 1 所述的步骤,用 (S)-N' N' -4- 三甲基戊烷 -1,2- 二胺代替苯乙胺来合成的。总产率为 70%。母体 MS (ESI(+)) m/z 720. 25 (M+H)⁺, 主要离子片段 m/z 360. 52 (M+2H/2)⁺。

[0389] 实施例 7

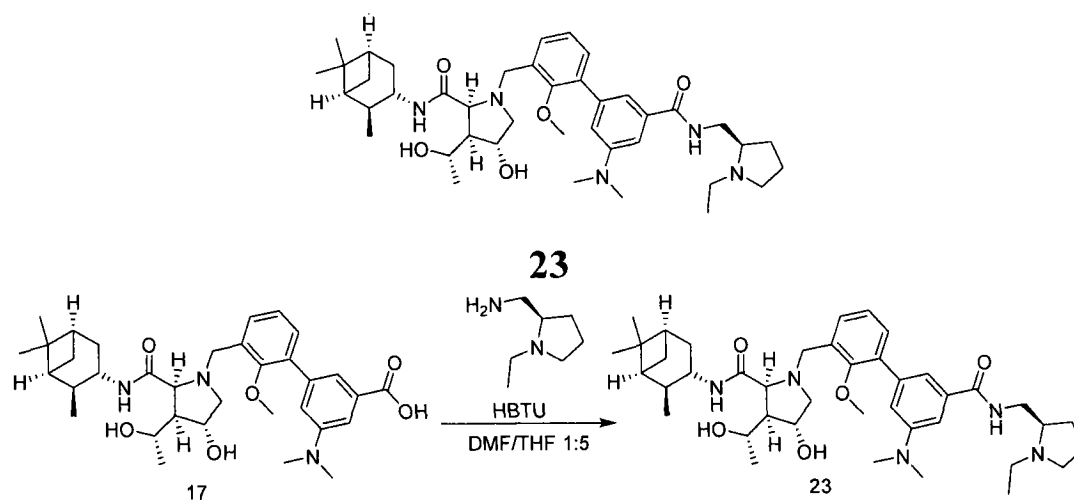
[0390]



[0391] 化合物 22 是根据实施例 1 所述的步骤,用 (S)-N' N' -二甲基 -3- 苯基丙烷 -1,2- 代替苯乙胺来合成的。总产率为 70%。母体 MS (ESI(+)) m/z 754. 23 (M+H)⁺, 主要离子片段 m/z 377. 59 (M+2H/2)⁺。

[0392] 实施例 8

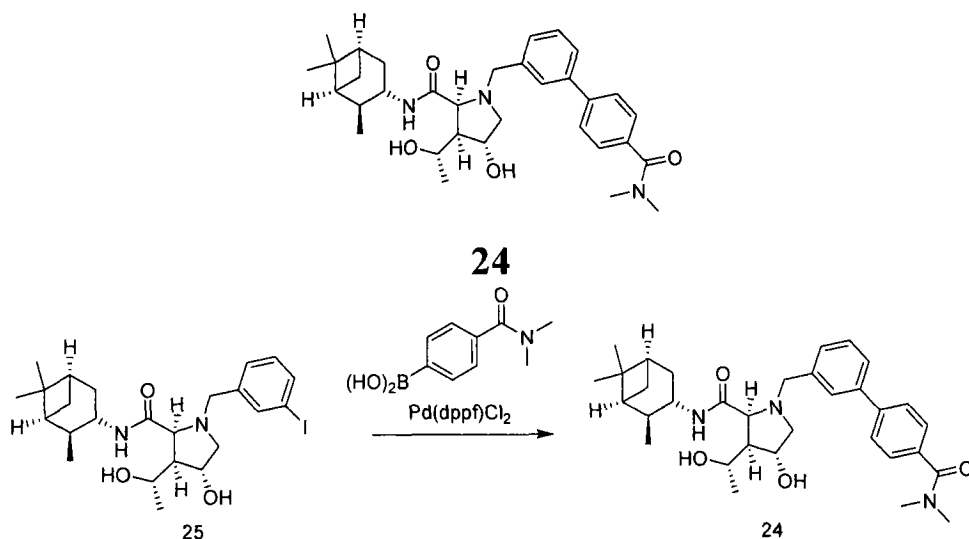
[0393]



[0394] 化合物 22 是根据实施例 1 所述的步骤,用 1-乙基-(S)-2-吡咯烷甲胺代替苯乙胺来合成的。总产率为 70%。母体 MS(ESI(+)) m/z 704.3 (M+H)⁺, 主要离子片段 m/z 352.65 (M+2H/2)。

[0395] 实施例 9

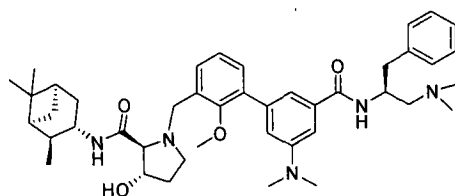
[0396]



[0397] 在氩气气氛下,将化合物 25(根据实施例 1 所述步骤合成的,化合物 12)(100mg)、4-(二甲基氨基羰基)苯基硼酸(71mg)、 Cs_2CO_3 (120mg)、K₂Ac(20mg)和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (10mg) 混悬于 DMSO(6mL) 中并将其在 60℃ 下加热 3 小时。在 2.5 小时后,再向该反应混合物中加入 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (5mg)。然后,将该反应混合物冷却至室温,用 DCM(25mL) 稀释,然后用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{CNMe}_2$ 的水溶液(8mL) 对其进行萃取。将水层分离出来并用 DCM 对其进行萃取(3×25mL)。将所合并的有机物用水(25mL) 和盐水(25mL) 洗涤,在 Na_2SO_4 上干燥并将其减压浓缩。将该粗品用硅胶柱色谱进行纯化,从而得到所需产物。

[0398] 实施例 10

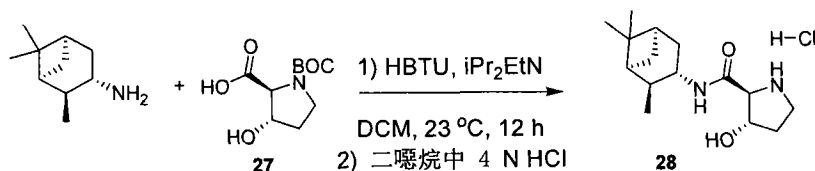
[0399]



26

[0400] 部分 A

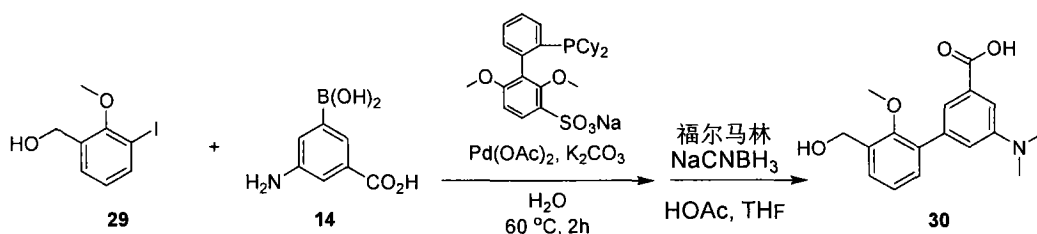
[0401]



[0402] 将 Boc-L-3-反式-羟基脯氨酸 27 (250mg, 1.08mmol, 1.0eq) 和 (+)-异松莪胺 (166mg, 1.08mmol, 1.0eq) 与二异丙基乙胺 (280mg, 2.16mmol, 2.0eq) 溶解于 DCM (5mL) 中并用 HBTU (492.0mg, 1.3mmol, 1.2eq) 对其进行处理。将该混合物在室温下搅拌 12 小时, 然后将其倾倒入乙醚 (40mL) 和水 (20mL) 中。将有机层再用水 (20mL)、5% 碳酸氢钠、1M 盐酸、饱和氯化钠水溶液顺序洗涤, 然后用硫酸钠干燥。将由浓缩制得的油状物回收至乙醚 (5mL) 中并将其与盐酸一起在二噁烷 (4M, 5mL) 中搅拌 4 小时。将该溶液真空浓缩, 干燥, 从而制得白色固体形式的 3。产率为 80%。

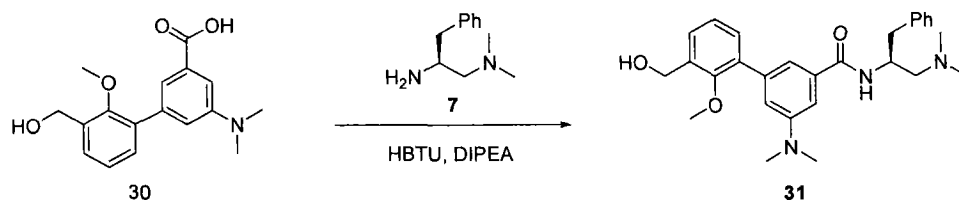
[0403] 部分 B

[0404]



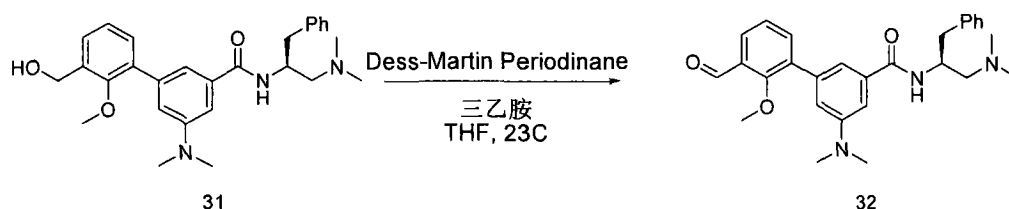
[0405] 向碘化物 29 (1.0g, 3.8mmol, 1.0eq) 和硼酸 5 (1.37g, 7.6mmol, 2.0eq) 在 THF/水混合物 (1 : 5, 18mL) 中的脱气的溶液中加入醋酸钯 (22mg, 0.09mmol, 0.025eq)、碳酸钾 (2.1g, 15mmol, 4eq), 最后加入硫酸化的 S-Phos 配体 (100mg, 0.19mmol, 0.050eq) (Anderson, K. W. 等人, Angew. Chemie 2005, 44, 2922)。在氩气气氛下, 将该澄清的混合物在剧烈搅拌的情况下在 65°C 下加热 2 小时。使该反应混合物冷却至室温, 然后用 THF (3mL) 和乙酸 (3mL) 对其进行稀释。向这种进行着搅拌的混合物中加入福尔马林溶液 (2.4mL, 30mmol, 8.0eq) 和氰基硼氢化钠 (710.0mg, 11mmol, 3.0eq)。在搅拌 15 小时后, 将该混合物用水 (50mL) 稀释并用 EtOAc 萃取两次 (2×75mL)。将所合并的有机层用饱和氯化钠水溶液 (30mL) 洗涤并将其用硫酸钠干燥。真空浓缩, 得到淡黄色油状物形式的 30, 将其在不进行进一步纯化的情况下直接用于随后的反应。

[0406]



[0407] 用二胺 7 (810mg, 4.5mmol, 1.2eq) 和二异丙基乙胺 (2.0mL, 11mmol, 3.0eq) 将得自前一步的黄色油状物 30 (3.8mmol, 1.0eq) 溶解于 DCM (10mL) 中并用 HBTU (1.7g, 4.5mmol, 1.2eq) 对其进行处理, 将其在室温下搅拌 2 小时。将该澄清的溶液与 5% 碳酸氢钠水溶液 (50mL) 混合到一起并将其用 DCM 萃取两次 (2×50mL)。将所合并的有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥并将其真空浓缩。将该粗品混合物用硅胶色谱进行纯化 (0.5% 氢氧化铵 / 3-10% 甲醇 / DCM), 从而得到白色泡沫形式的 31 (610mg, 三步的产率为 35%)。MS (ESI (+)) 462. 4m/z (M+H)⁺。

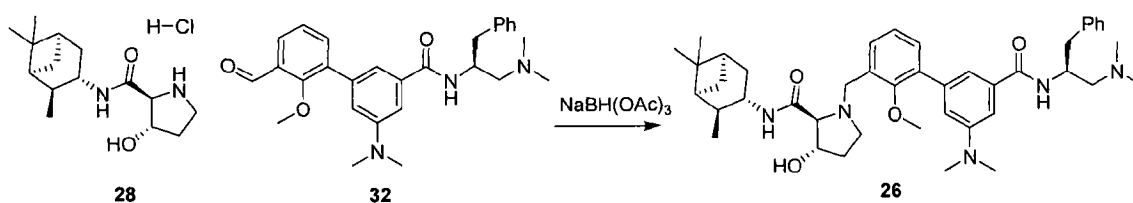
[0408]



[0409] 向醇 31 (165mg, 0.35mmol, 1.0eq) 的 DCM 溶液 (4mL) 中加入三乙胺 (0.3mL, 2.1mmol, 6.0eq), 然后加入 Dess-Martin periodinane (212mg, 0.5mmol, 1.4eq)。将该反应物在室温下搅拌 1.5 小时, 然后用 DCM (30mL) 稀释。将该有机混合物顺序用 5% 硫代硫酸钠水溶液、5% 碳酸氢钠、水和盐水 (各 25mL) 洗涤并用硫酸钠干燥。真空浓缩, 制得淡琥珀色油状物形式的 32, 将其直接用于下一步。MS (ESI (+)) 460. 4m/z (M+H)⁺。

[0410] 部分 C

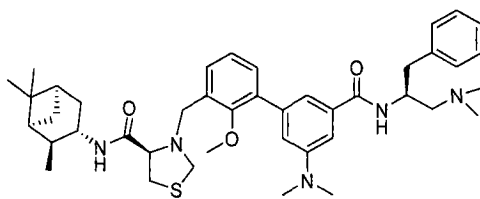
[0411]



[0412] 将盐酸胺 28 (60.0mg, 0.2mmol, 3.0eq) 和醛 32 (30.0mg, 0.065mmol, 1.0eq) 溶解于甲醇 (1.2mL) 中并用三乙胺 (20.0mg, 0.2mL, 3.0eq) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (55.0mg, 0.26mmol, 4.0eq) 进行处理。在搅拌 12 小时后, 将产物用反相 HPLC (MeCN/0.1% 甲酸水溶液) 纯化并通过冷冻干燥将其浓缩, 从而得到白色粉末形式的 26 (4.0mg)。MS (ESI (+)) 710. 7m/z (M+H)⁺。

[0413] 实施例 11

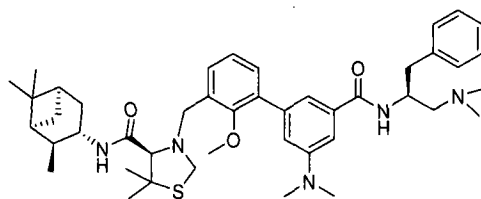
[0414]

**33**

[0415] 化合物 33 是根据实施例 10 所述步骤,用 Boc-L-4- 硫代脯氨酸代替 Boc-L-3- 反式 - 羟基脯氨酸来合成的。MS (ESI (+)) m/z 712.5 (M+H)⁺。

[0416] 实施例 12

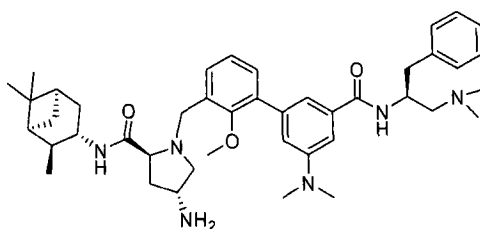
[0417]

**34**

[0418] 化合物 34 是根据实施例 10 所述步骤,用 Boc-L-3- 二甲基 -4- 硫代 (thia) 脯氨酸代替 Boc-L-3- 反式 - 羟基脯氨酸来合成的。MS (ESI (+)) m/z 740.5 (M+H)⁺。

[0419] 实施例 13

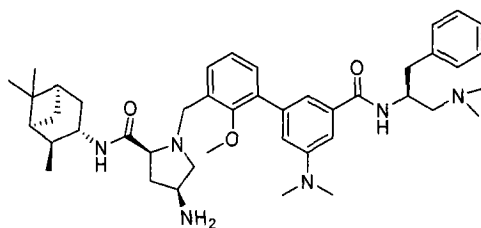
[0420]

**35**

[0421] 化合物 35 是根据实施例 10 所述步骤,用 Boc-L-4- 反式 -Fmoc- 氨基脯氨酸代替 Boc-L-3- 反式 - 羟基脯氨酸来合成的。在最终纯化前,通过用 15% 哌啶 (piperidine) 的甲醇溶液进行处理来除去 Fmoc 基团。将这种甲醇溶液直接用反相 HPLC 进行处理。MS (ESI (+)) m/z 708.5 (M+H)⁺。

[0422] 实施例 14

[0423]

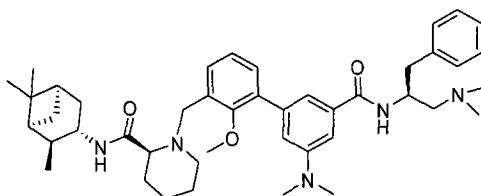


36

[0424] 化合物 36 是根据实施例 10 所述步骤,用 Boc-L-4- 顺式 -Fmoc- 氨基脯氨酸代替 Boc-L-3- 反式 - 羟基脯氨酸来合成的。在最终纯化前,通过用 15% 哌啶 (piperidine) 的甲醇溶液进行处理来除去 Fmoc 基团。将这种甲醇溶液直接用反相 HPLC 进行处理。MS (ESI (+)) m/z 708.5 (M+H)⁺。

[0425] 实施例 15

[0426]

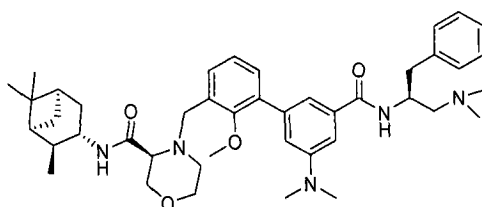


37

[0427] 化合物 37 是根据实施例 10 所述步骤, 用 Boc-L-2- 哌啶酸代替 Boc-L-3- 反式 - 羟基脯氨酸来合成的。MS (ESI (+)) m/z 708.5 (M+H)⁺。

[0428] 实施例 16

[0429]



38

[0430] 化合物 38 是根据实施例 1 所述的步骤, 用 Boc-S-2- 吗啉甲酸代替 Boc-L-3- 反式-羟基脯氨酸来合成的。MS(ESI(+)) m/z 710.5 (M+H)⁺。

[0431] 实施例 17

[0432] 在下面列出了本发明多种化合物的 Bcl-2 结合亲和力分析数据。注意“****”表示 $K_i < 0.1 \mu M$; “***”表示 K_i 是 $0.1-0.3 \mu M$; “**”表示 K_i 是 $0.3-50 \mu M$; 和“*”表示 $K_i > 50 \mu M$ 。

[0433]

化合物	Bcl Ki
-----	--------

1	* * * *
13	*
18	* *
23	* * * *
24	*
26	* * * *
33	* * * *
34	* * * *
35	* * * *
36	* * * *
37	*
38	* *

[0434] 引入作为参考

[0435] 这里所列举的所有美国专利、美国专利申请公布和指定美国的 PCT 专利申请公布都被引入作为参考。

[0436] 等同方案

[0437] 本领域技术人员将意识到或者能至多用常规实验确定这里所述本发明具体实施方案的许多等同方案。下面的权利要求书包括该类等同方案。