

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 403/04 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200880016715.9

[43] 公开日 2010 年 3 月 24 日

[11] 公开号 CN 101679380A

[22] 申请日 2008.3.19

[21] 申请号 200880016715.9

[30] 优先权

[32] 2007. 3.20 [33] US [31] 60/919,323

[86] 国际申请 PCT/US2008/003602 2008.3.19

[87] 国际公布 WO2008/115516 英 2008.9.25

[85] 进入国家阶段日期 2009.11.19

[71] 申请人 细胞基因公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 亚历山大·L·卢切尔曼

乔治·W·穆勒 宏-万·曼

[74] 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司

代理人 武晶晶 郑霞

权利要求书 8 页 说明书 104 页

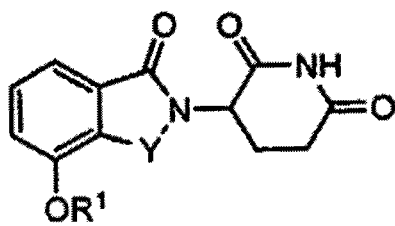
[54] 发明名称

4' - O - 取代的异嘌呤生物和包含它的
组合物及使用方法

[57] 摘要

本发明提供了具有式(1)结构的 4' - O - 取代的异嘌呤化合物, 及其药学上可接受的盐、溶剂化物、包合物、立体异构体和前药。本发明也公开了这些化合物的药物组合物和使用方法。

1. 具有下式结构的化合物：



或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前药、包合物或立体异构体，其中：

Y 是 C=O 或 CH₂；并且

R¹ 是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环烷基、杂芳基、杂芳烷基、芳基氨基羰基、烷基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷氧基羰基、环烷基羰基、杂芳基羰基或杂环基羰基；

并且其中 R¹ 被一个或多个选自烷氧基、卤素、烷基、羧基、烷基氨基羰基、烷氧基羰基、硝基、胺、腈、卤代烷基、羟基和烷基磺酰基的基团任意取代。

2. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 Y 是 C=O。

3. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 Y 是 CH₂。

4. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 R¹ 是芳基、芳烷基或杂芳烷基。

5. 如权利要求 1-4 中任一所述的化合物，其中 R¹ 中的芳基是 5 或 6 元单环芳基。

6. 如权利要求 1-5 中任一所述的化合物, 其中 R^1 中的芳基是含有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子的 5 或 6 元单环杂芳基。

7. 如权利要求 1-6 中任一所述的化合物, 其中 R^1 中的芳基是二环芳基或二环杂芳基。

8. 如权利要求 1-7 中任一所述的化合物, 其中 R^1 被一个或多个选自烷氧基、卤素、烷基和烷基磺酰基的取代基取代。

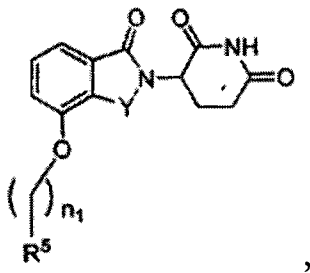
9. 如权利要求 1-8 中任一所述的化合物, 其中 R^1 被一个或两个选自甲氧基、氯、溴、氟、甲基和甲磺酰基的取代基取代。

10. 如权利要求 1-7 中任一所述的化合物, 其中 R^1 被一个或多个选自硝基、氨基、卤代烷基、腈或羟基的取代基取代。

11. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^1 是苯基、苯甲基、萘甲基、喹啉甲基、苯并呋喃甲基、苯并噻吩甲基、呋喃甲基或噻吩甲基。

12. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^1 是 2-甲氧基苯基、苯甲基、3-氯苯甲基、4-氯苯甲基、3,4-二氯苯甲基、3,5-二氯苯甲基、3-氟苯甲基、3-溴苯甲基、3-甲基苯甲基、4-甲磺酰基苯甲基、3-甲氧基苯甲基、萘甲基、3-喹啉甲基、2-喹啉甲基、2-苯并呋喃甲基、2-苯并噻吩甲基、3-氯噻吩-2-基甲基、4-氟苯并噻吩-2-基甲基、2-呋喃甲基、5-氯噻吩-2-基甲基或 1-萘-2-基乙基。

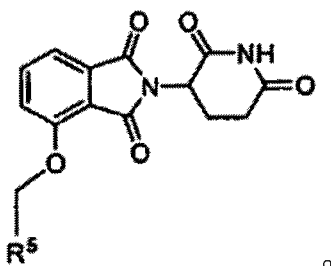
13. 如权利要求 1 所述的化合物，其中所述化合物具下式结构：



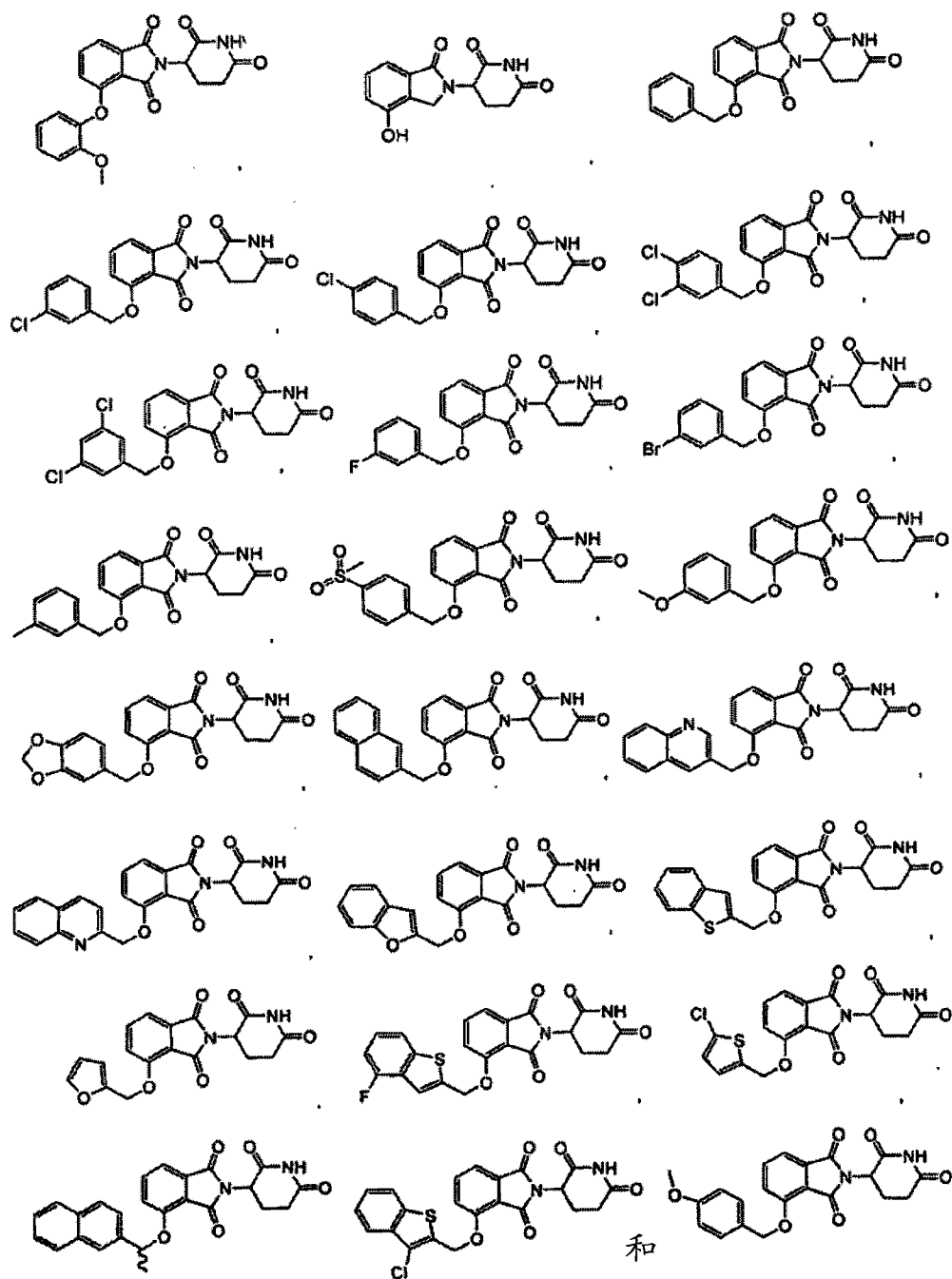
并且其中 R^5 是被一个、两个或三个选自如下的基团任意取代的芳基或杂芳基：烷基、卤素、烷氧基、羧基、烷基氨基羰基、烷氧基羰基、硝基、胺、腈、卤代烷基、羟基和烷基磺酰基；且 n_1 为 0-5。

14. 如权利要求 13 所述的化合物，其中 R^5 选自：被一个或两个选自甲基、甲氧基、氯、氟、溴和甲磺酰基的基团任意取代的苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻吩基和喹啉基。

15. 如权利要求 1 所述的化合物，其中该化合物具有式

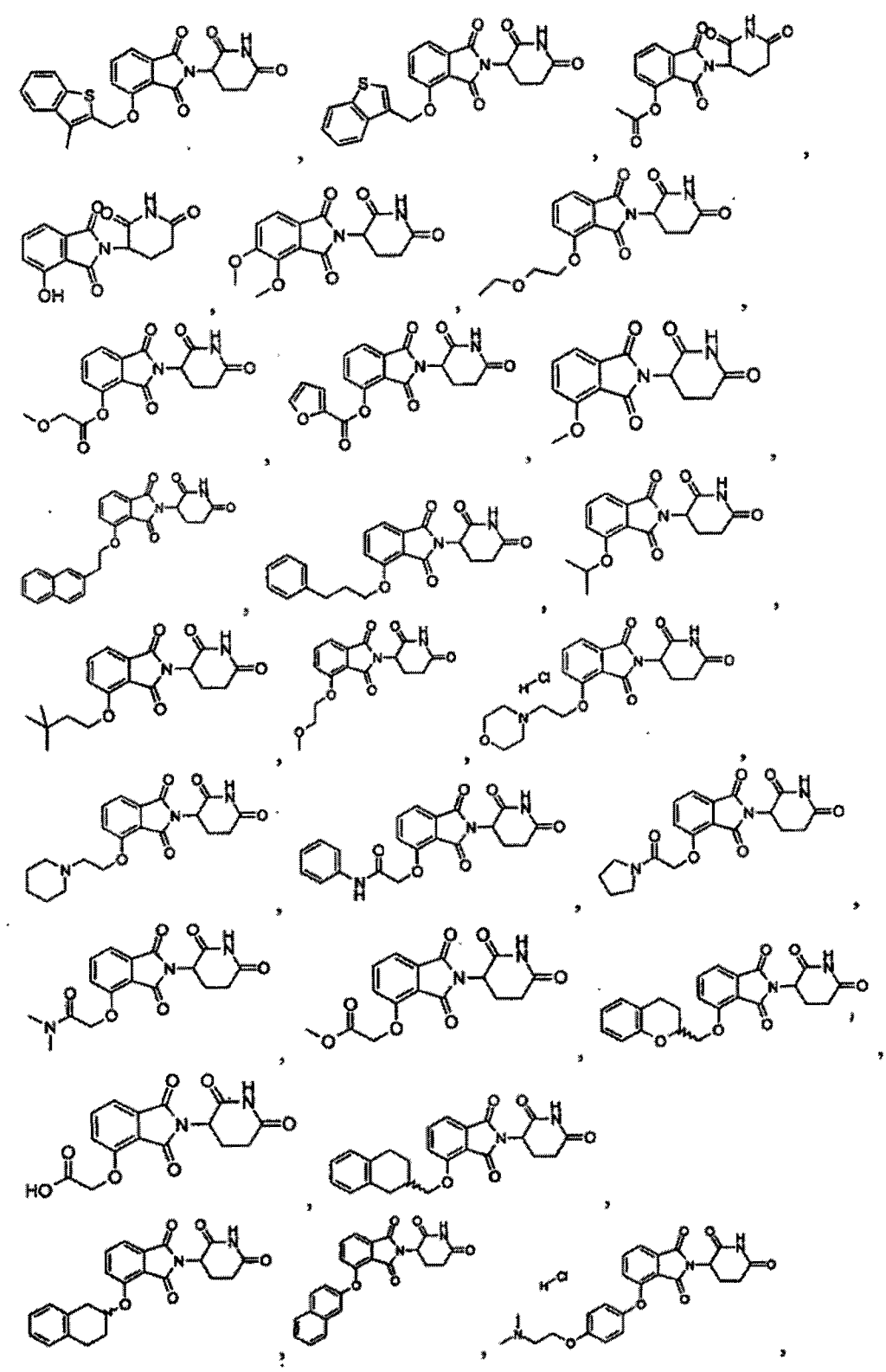


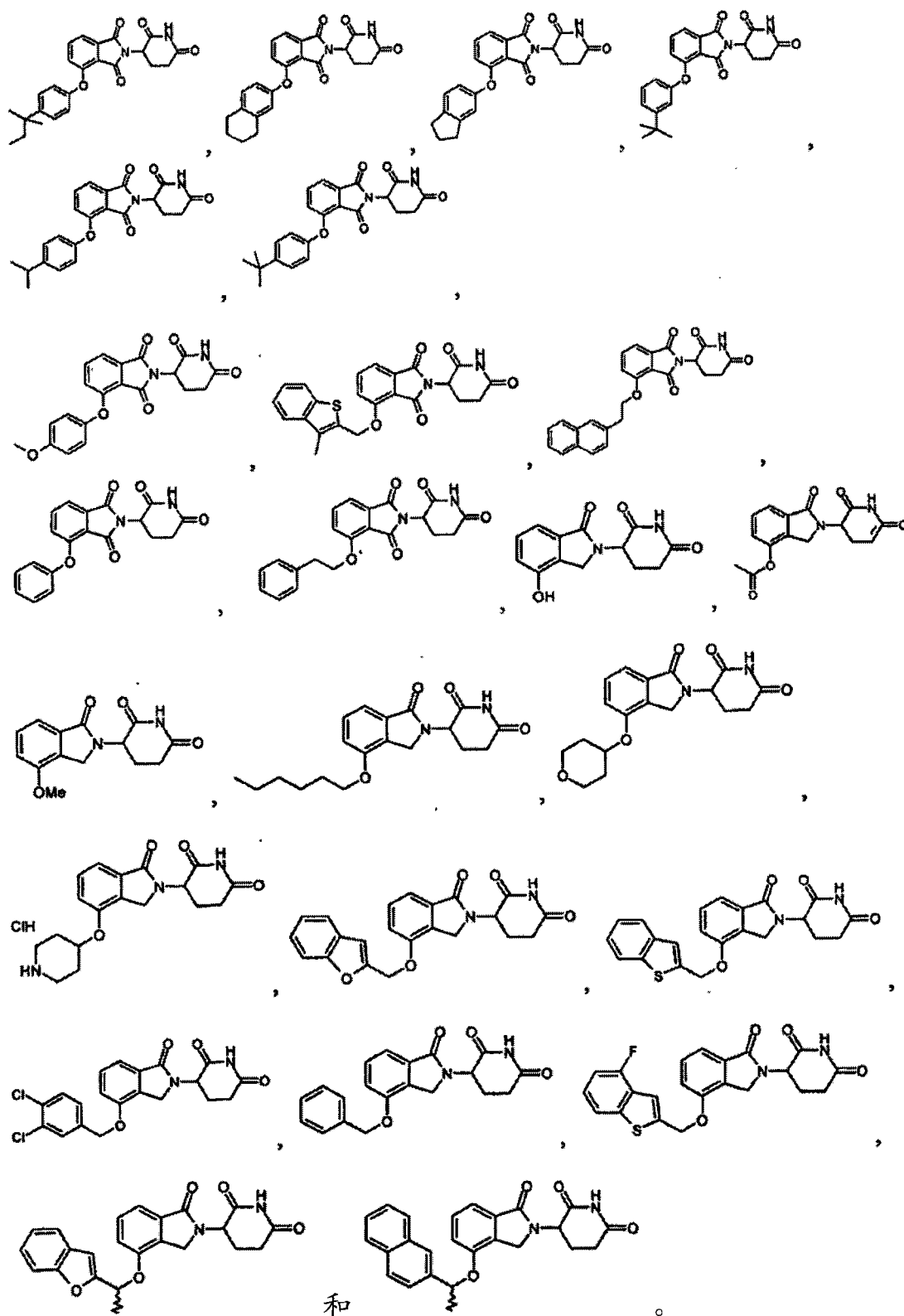
16. 如权利要求 1 所述的化合物，其选自：



或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

17. 如权利要求1所述的化合物，其选自：





18. 药物组合物，其包含如权利要求 1-17 中任一所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

19. 治疗、控制或预防疾病或病症的方法，包括对患者施用权利要求 1-17 中任一所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，其中所述疾病或病症是癌症、与血管生成相关的病症、疼痛、黄斑变性或相关综合征、皮肤病、肺部病症、石棉-相关病症、寄生虫病、免疫缺陷病症、CNS 病症、CNS 损伤、动脉粥样硬化或相关病症、睡眠功能障碍或相关病症、传染性疾病、血红蛋白病或相关病症、或 $\text{TNF}\alpha$ 相关病症。

20. 如权利要求 19 所述的方法，进一步包含施用一种或多种额外活性剂。

21. 如权利要求 20 所述的方法，其中所述疾病是癌症，并且所述额外活性剂是癌症疫苗。

22. 如权利要求 20 所述的方法，其中所述疾病是传染性疾病，并且所述额外活性剂是所述传染性疾病的疫苗。

23. 如权利要求 19 所述的方法，其中所述化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，是口服或肠胃外施用的。

24. 单一单位剂型，其包含如权利要求 1-17 中任一所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

25. 如权利要求 24 所述的单一单位剂型，其适合口服或肠胃外施用。

26. 如权利要求 25 所述的单一单位剂型，其适合口服施用。

27. 如权利要求 26 所述的单一单位剂型，其是片剂或胶囊。

4'-O-取代的异吲哚啉衍生物和包含它的组合物及使用方法

本申请要求 Ruchelman 等 2007 年 3 月 20 日提交的题为“4'-O-Substituted Isoindoline Derivatives And Compositions Comprising And Methods Of Using The Same”的美国临时申请号为 60/919,323 的优先权。

其作为参考被完整地引入本发明。

1. 技术领域

本发明提供了 4'-O-取代的异吲哚啉衍生物。本发明还公开了包含该化合物的药物组合物，以及使用该化合物和组合物治疗、预防和控制各种病症的方法。

2. 发明背景

2.1 癌症和其它疾病的病理学

癌症的主要特征是源于特定正常组织的异常细胞的数量增加、这些异常细胞对相邻组织的入侵、或者恶性细胞经淋巴或血源性扩散到局部淋巴结和远的部位(转移)。临床资料和分子生物学研究显示，癌症是以轻微癌前变化开始的多步骤过程，所述变化可以在一定条件下发展为瘤形成。瘤形成病变可无性繁殖发展，并发展出不断增强的入侵、生长、转移和异质性的能力，尤其是在其中所述瘤细胞逃脱宿主免疫监视的情况下。Roitt, I, Brostoff, J 和 Kale, D., *Immunology*, 17.1-17.12(第 3 版, Mosby, St. Louis, Mo., 1993)。

存在大量不同的癌症，在医学文献中对这些癌症有详细描述。实例包

括肺癌、结肠癌、直肠癌、前列腺癌、乳腺癌、脑癌和肠癌。癌症的发病率随着整体人群的老龄化、新癌症的发展、以及易感人群(例如感染 AIDS 或过度暴露于日光的人)的增加而持续攀升。然而,治疗癌症的选择是有限的。例如,在血癌(例如多发性骨髓瘤)的情况下,几乎没有治疗选择,特别是当常规化疗失败且不能选择骨髓移植时。因此,对能够用于治疗癌症患者的新的方法和组合物存在极大的需要。

许多类型的癌症伴有新血管形成,该过程被称为血管发生。涉及肿瘤诱导的血管发生的一些机制已被阐明。这些机制中最直接的是由肿瘤细胞分泌具有血管发生性质的细胞因子。这些细胞因子的实例包括酸性和碱性成纤维细胞的生长因子(a,b-FGF)、血管生成素、血管内皮生长因子(VEGF)和 $\text{TNF-}\alpha$ 。可选地,肿瘤细胞可以通过蛋白酶的生成以及随后的其中存储某些细胞因子(例如 b-FGF)的细胞外基质的裂解来释放血管发生肽。也可以通过募集炎症细胞(特别是巨噬细胞)及其继发释放的血管发生性细胞因子(例如 $\text{TNF-}\alpha$ 、bFGF)来间接诱导血管发生。

多种其它的疾病和病症也与不期望的血管发生相关,或者以其为特征。例如,血管发生的增加或失调涉及多种疾病和医学病症,其包括,但不限于:眼部新生血管性疾病、脉络膜新生血管性疾病、视网膜新生血管性疾病、潮红(角的新生血管形成)、病毒性疾病、遗传性疾病、炎症疾病、过敏性疾病、和自身免疫性疾病。这样的疾病和病症的实例包括,但不限于:糖尿病性视网膜病、早产性视网膜病、角膜移植排斥、新生血管性青光眼、晶状体后纤维组织增生症、关节炎、和增殖性玻璃体视网膜损伤。

因此,可以控制血管发生或抑制某些细胞因子包括 $\text{TNF-}\alpha$ 生成的化合

物可以用于治疗和预防各种疾病和病症。

2.2 治疗癌症的方法

目前的癌症治疗可包括外科手术、化疗、激素治疗和/或放疗以根除患者中的瘤细胞(参见, 例如 Stockdale, 1998, Medicine, 第 3 卷, Rubenstein 和 Federman 编, 第 12 章, 第 IV 部分)。最近, 癌症疗法也可以包括生物学疗法和免疫疗法。所有这些方法对于患者都具有显著的缺点。例如, 外科手术可能由于患者的健康而是不适当的, 或者对于患者而言可能无法接受。

另外, 外科手术可能无法完全除去肿瘤组织。仅仅当肿瘤组织显示出对放射具有比正常组织更高的敏感性时, 放射疗法才有效。放射疗法通常还会引发严重的副作用。激素疗法很少作为单一药物给予。尽管激素疗法可能有效, 但它通常用于在其它治疗已经除去大部分癌细胞之后预防或延迟癌症的复发。生物学疗法和免疫疗法的数量有限, 并且可能产生副作用比如皮疹或肿胀、流感样症状(包括发热、发冷和疲劳)、消化道问题或过敏反应。

关于化疗, 存在多种可获得的化疗剂以用于治疗癌症。大多数的癌症化疗药通过直接地抑制 DNA 合成或通过抑制脱氧核糖核苷酸三磷酸前体的生物合成间接地抑制 DNA 合成来预防 DNA 复制和伴随的细胞分裂从而发挥作用。Gilman 等, Goodman 和 Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第 10 版(McGraw Hill, New York)。

尽管可利用多种化疗剂, 但是化疗也具有许多缺点。Stockdale, Medicine, 第 3 卷, Rubenstein 和 Federman 编, 第 12 章, 第 10 部分, 1998。几乎所有的化疗剂都有毒, 而且化疗会引起显著的、且通常危险的

副作用，包括严重的恶心、骨髓抑制和免疫抑制。另外，即使施用化疗剂的组合，许多肿瘤细胞仍能耐受化疗剂或发展出对其的耐受性。事实上，对治疗方案中使用的特定化疗剂具有耐受性的那些细胞通常被证明也会耐受其它药物，即使那些试剂通过与具体治疗所用的药物不同的机制起作用。这种现象称为多向耐药性或多药耐药性。因为药物耐受性，许多癌症被证实是或变成标准化疗的治疗方案难以控制的。

与不期望的血管发生相关或以其为特征的其它疾病或病症也是难于治疗的。然而，一些化合物比如鱼精蛋白、肝素和类固醇已被提出可用于治疗某些特定的疾病。Taylor 等人, Nature 297:307(1982); Folkman 等人, Science 221 :719(1983); 和美国专利 No. 5,001,116 和 4,994,443。

仍然显著地需要用于治疗、预防和控制癌症及其它疾病和病症的安全而有效的方法，所述疾病或病症包括用标准治疗比如外科手术、放射疗法、化疗和激素疗法难于控制的疾病，同时降低或避免了与常规治疗相关的毒性和/或副作用。

3. 发明概述

本发明提供了 4'-O-取代的异吲哚啉化合物，及其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、前药、包合物或立体异构体。

本发明还提供了治疗和控制各种疾病或病症的方法。所述方法包括对需要这样的治疗或控制的患者施用治疗有效量的本发明提供的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前药、包合物或立体异构体。

本发明还提供了预防各种疾病或病症的方法，其包括对需要这样的预防的患者施用预防有效量的本发明提供的化合物，或其药学上可接受的

盐、溶剂化物、前药、包合物或立体异构体。

本发明还提供了包含本发明的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前药、包合物或立体异构体的药物组合物、单一单位剂型、给药方案和试剂盒。

4. 发明详述

在一实施方案中，本发明提供了异吲哚啉化合物，及其药学上可接受的盐、溶剂化物、前药、包合物和立体异构体。

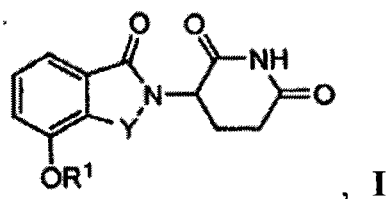
在另一实施方案中，本发明提供了治疗、控制和预防各种疾病和病症的方法，其包括对需要这样的治疗或预防的患者施用治疗或预防有效量的本发明提供的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前药、包合物或立体异构体。疾病和病症的实例在本说明书中进行了描述。

在其它实施方案中，本发明提供的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前药、包合物或立体异构体与另一种药物(“第二活性试剂”)或疗法联合施用。第二活性试剂包括小分子和大分子(例如蛋白质和抗体)以及干细胞，本发明提供这些小分子和大分子的实例。可以与本发明提供的化合物联合施用的方法或疗法包括，但不限于外科手术、输血、免疫疗法、生物学疗法、放射疗法及其它目前用于治疗、预防或控制本发明描述的各种病症的不基于药物的疗法。

本发明还提供了可用于本发明提供的方法的药物组合物(例如单一单位剂型)。在一实施方案中，药物组合物包含本发明提供的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前药、包合物或立体异构体，和任选的第二活性试剂。

4.1 化合物

在一实施方案中，在药物组合物和方法中使用的本发明提供的化合物具有式 I 结构：



或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前药、包合物或立体异构体，其中 Y 是 C=O 或 CH₂，而且 R¹ 是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环烷基、杂芳基、杂芳烷基、芳基氨基羰基、烷基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷氧基羰基、环烷基羰基、杂芳基羰基或杂环基羰基；其中 R¹ 被一个或多个取代基任意取代，在一些实施方案中，被 1、2、3 或 4 个取代基任意取代，一个、两个或三个基团选自烷氧基、卤素、烷基、羧基、烷基氨基羰基、烷氧基羰基、硝基、胺、腈、卤代烷基、羟基和烷基磺酰基。

在一实施方案中，Y 是 C=O。在另一实施方案中，Y 是 CH₂。

在一些实施方案中，R¹ 是烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环烷基、杂芳基或杂芳烷基，其被一个或多个基团任意取代，在一实施方案中，被一个、两个或三个基团任意取代，它们选自烷氧基、卤素、烷基和烷基磺酰基。在一实施方案中，R¹ 是芳基、芳烷基或杂芳烷基。在一些实施方案中，R¹ 基团中的芳基或杂芳基环是 5 或 6 元单环。在一些实施方案中，R¹ 基团中的杂芳基环是含有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子的 5 或 6 元单环。在一些实施方案中，R¹ 基团中的芳基或杂芳基环是双环。在一些实施方案中，杂芳基环含有 1-3 个选自

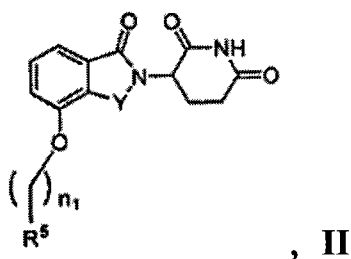
O、N 和 S 的杂原子，并通过环上的杂原子与烷基相连接。在一些实施方案中，杂芳基环通过环上的碳原子与烷基相连接。

在一实施方案中， R^1 是苯基、苯甲基、萘甲基、喹啉甲基、苯并呋喃甲基、苯并噻吩甲基、呋喃甲基或噻吩甲基，被一个或多个基团任意取代，在一实施方案中，被一个、两个或三个基团任意取代，所述基团选自烷氧基、卤素、烷基和烷基磺酰基。在一实施方案中， R^1 被一个或两个选自甲氧基、氯、溴、氟、甲基和甲磺酰基的取代基任意取代。

在其它实施方案中， R^1 是 2-甲氧基苯基、苯甲基、3-氯苯甲基、4-氯苯甲基、3,4-二氯苯甲基、3,5-二氯苯甲基、3-氟苯甲基、3-溴苯甲基、3-甲基苯甲基、4-甲磺酰基苯甲基、3-甲氧基苯甲基、萘甲基、3-喹啉甲基、2-喹啉甲基、2-苯并呋喃甲基、2-苯并噻吩甲基、3-氯噻吩-2-基甲基、4-氟苯并噻吩-2-基甲基、2-呋喃甲基、5-氯噻吩-2-基甲基或 1-萘-2-基乙基。

在一实施方案中， R^1 是杂环基。在一些实施方案中， R^1 基团中的杂环基环是含有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子的 5 或 6 元单环。在一些实施方案中， R^1 基团中的杂环基环是哌啶基或四氢吡喃基。

在一些实施方案中，化合物具有式 II：



其中 Y 是 C=O 或 CH₂，而且 R^5 是芳基或杂芳基、被一个、两个或三个基团任意取代，它们选自烷基、卤素、烷氧基、羧基、烷基氨基羰基、烷氧基羰基、硝基、胺、腈、卤代烷基、羟基和烷基磺酰基； n_1 是 0-5，

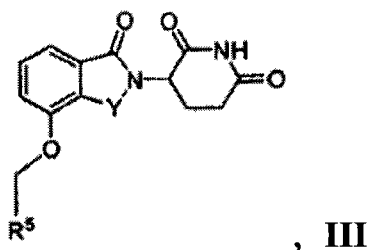
并且其它变量如本发明别处所描述的。

在一实施方案中，Y 是 C=O。在另一实施方案中，Y 是 CH₂。

在一实施方案中，n₁ 是 0 或 1。在一些实施方案中，R⁵ 选自苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻吩基和喹啉基，其被一个或两个选自如下的基团任意取代：甲基、甲氧基、氯、氟、溴和甲磺酰基。在其它实施方案中，R⁵ 是苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、3,4-二氯苯基、3,5-二氯苯基、3-氟苯基、3-溴苯基、3-甲基苯基、4-甲磺酰苯基、3-甲氧基苯基、萘基、3-喹啉基、2-喹啉基、2-苯并呋喃基、2-苯并噻吩基、3-氯噻吩-2-基、4-氟苯并噻吩-2-基、2-呋喃基、5-氯噻吩-2-基或 1-萘-2-基。

在一实施方案中，n₁ 是 0 或 1。在一些实施方案中，R⁵ 选自苯基、苯甲基、萘基、呋喃基、噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻吩基和喹啉基，其被一个或两个选自甲基、甲氧基、氯、氟、溴和甲磺酰基的基团任意取代。

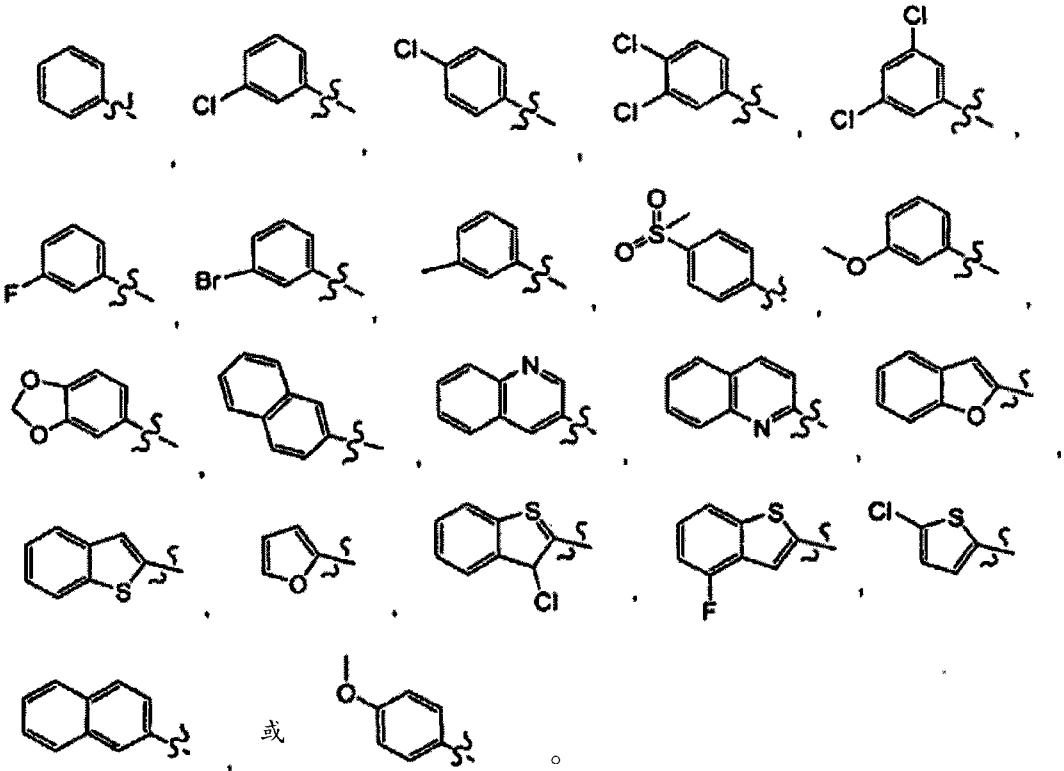
在一实施方案中，化合物具有式 III



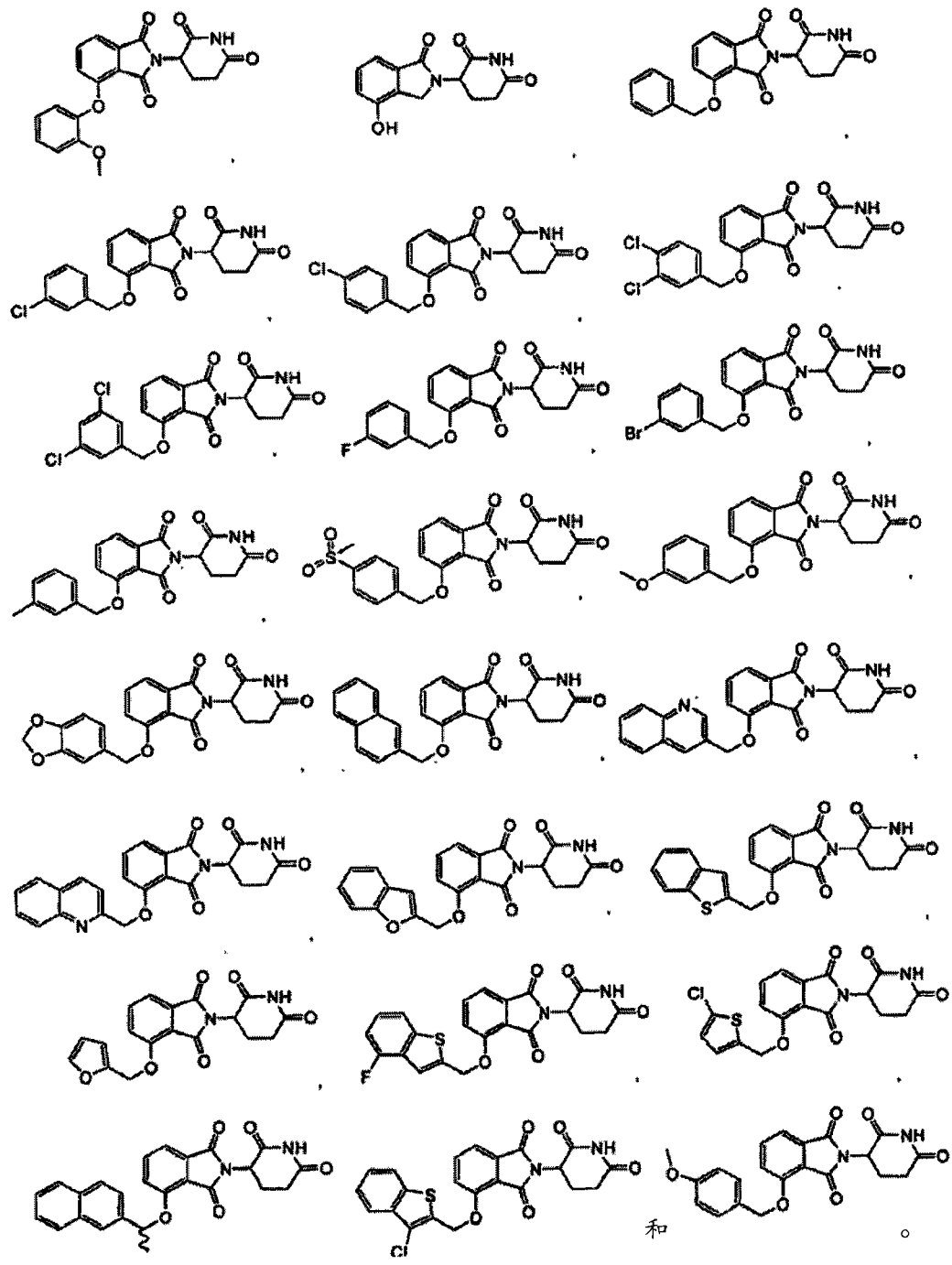
其中变量如本发明别处所描述的。

在一实施方案中，Y 是 C=O。在另一实施方案中，Y 是 CH₂。

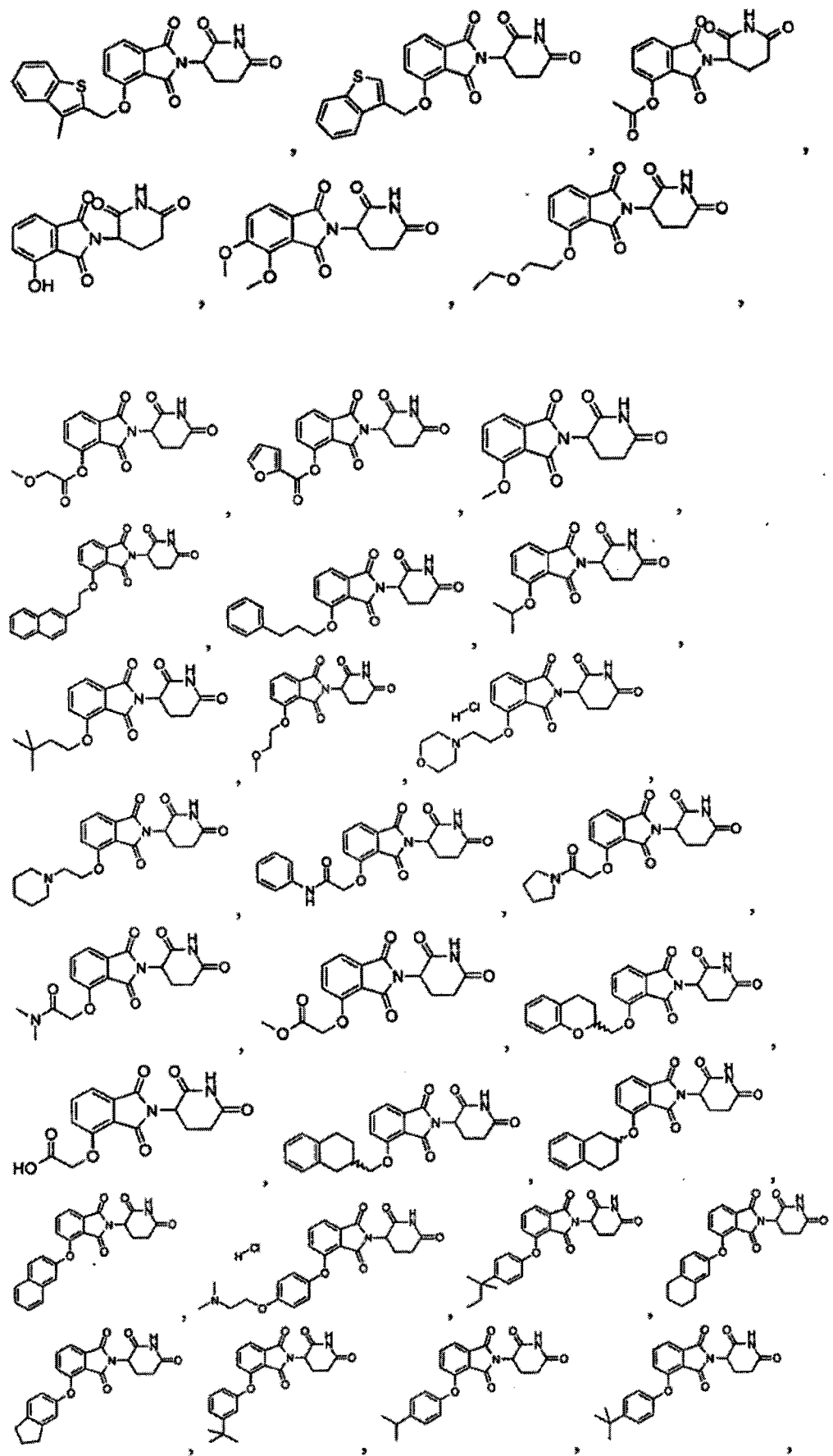
在一实施方案中，R⁵ 是

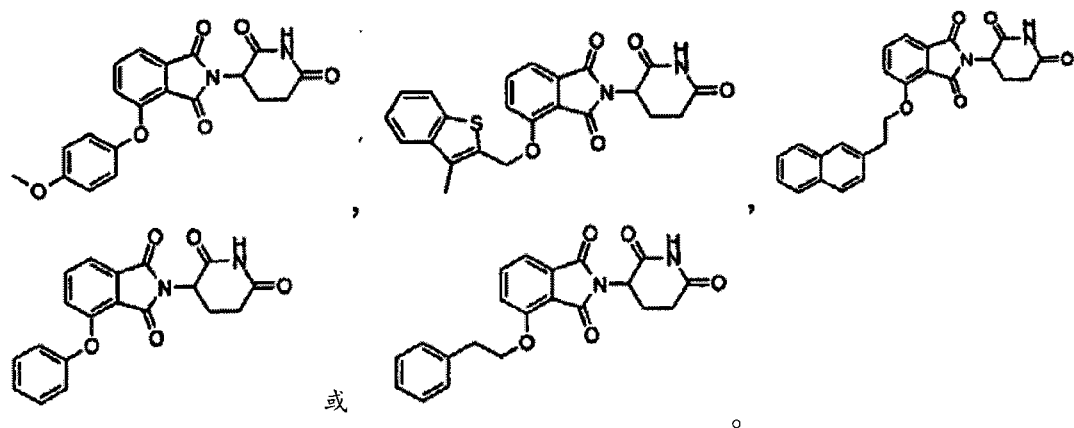


实例包括但不限于下面列举的那些，或其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、前药、包合物或立体异构体：

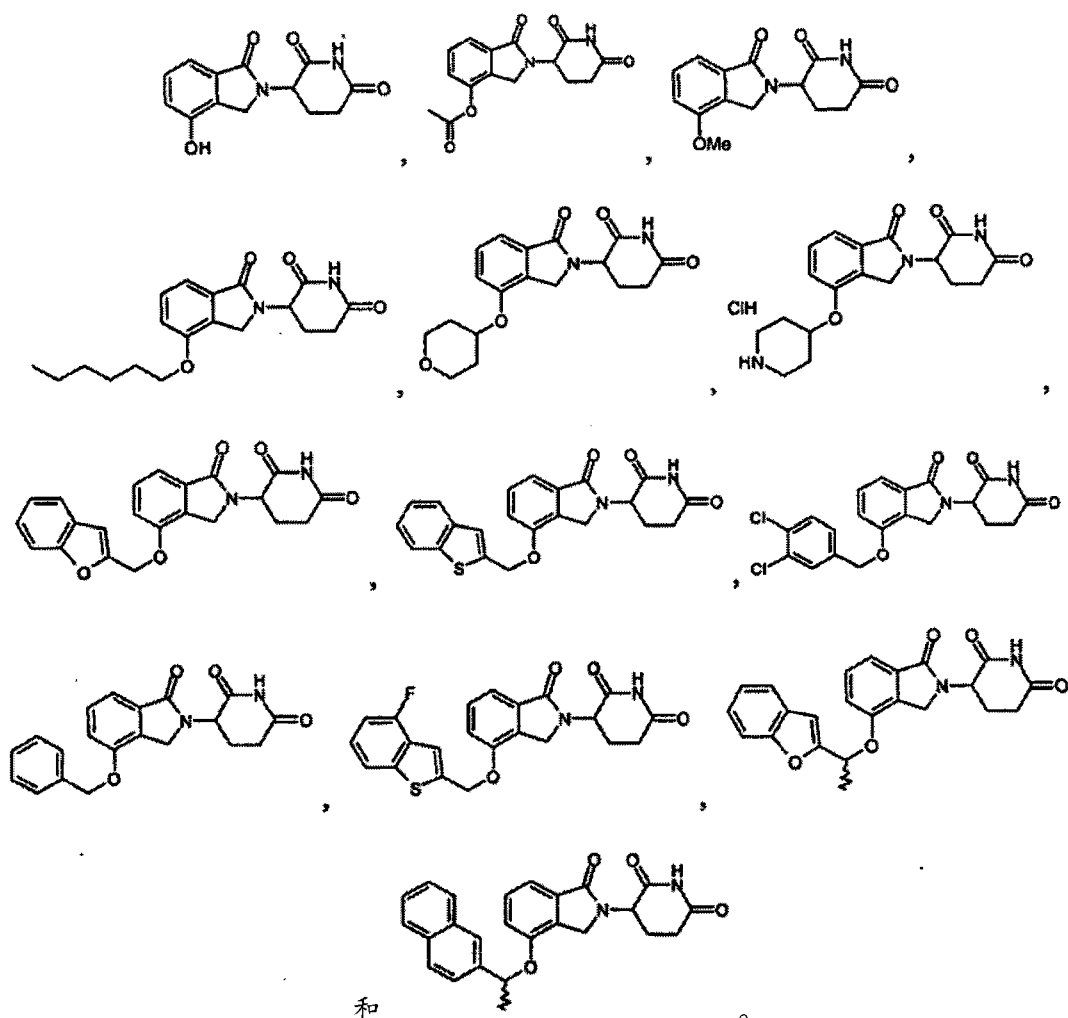


在一些实施方案中，化合物是：





在一实施方案中，化合物选自



除非另有说明，如本发明使用的术语“药学上可接受的盐”指由药学上可接受的无毒酸制备的盐，所述酸包括无机酸和有机酸。合适的无毒酸包括无机酸和有机酸，例如，但不限于：乙酸、海藻酸、邻氨基苯甲酸、苯

磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、甲酸、富马酸、糠酸、葡糖酸、谷氨酸、葡萄糖醛酸、半乳糖醛酸、缩水甘油酸、氢溴酸、盐酸、羧乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘液酸、硝酸、扑酸、泛酸、苯乙酸、丙酸、磷酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、对氨基苯磺酸、硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸等。在一实施方案中，合适的是盐酸、氢溴酸、磷酸和硫酸。

除非另有说明，本发明使用的术语“溶剂化物”指这样的化合物，其进一步包含通过非共价分子间作用力结合的化学计量的或非化学计量量的溶剂。当溶剂为水时，所述溶剂化物为水合物。

除非另有说明，本发明使用的术语“前药”指化合物的衍生物，其可以在生物条件下(体外或体内)水解、氧化或发生其它反应而提供该化合物。前药的实例包括，但不限于：包含可生物水解的部分，比如可生物水解的酰胺、可生物水解的酯、可生物水解的氨基甲酸酯、可生物水解的碳酸酯、可生物水解的酰脲和可生物水解的磷酸酯类似物的化合物。前药的其它实例包括含有-NO、-NO₂、-ONO 或-ONO₂ 部分的化合物。前药可以典型地使用公知的方法来制备，比如在 *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 172-178, 949-982(Manfred E. Wolff 编，第 5 版，1995)和 *Design of Prodrugs*(H. Bundgaard 编，Elsevier, New York 1985)中描述的方法。

除非另有说明，本发明使用的术语“可生物水解的氨基甲酸酯”、“可生物水解的碳酸酯”、“可生物水解的酰脲”和“可生物水解的磷酸酯”分别指化合物的氨基甲酸酯、碳酸酯、酰脲和磷酸酯，它们：1)不会影响该化合物的生物活性，但可赋予该化合物有利的体内性质，比如吸收、作用持续时

间或作用的开始；或 2)是生物学非活性的，但可在体内转化成生物学活性化合物。可生物水解的氨基甲酸酯的实例包括，但不限于包括低级烷基胺、取代的乙二胺、氨基酸、羟基烷基胺、杂环胺和杂芳基胺、及聚醚胺部分的氨基甲酸酯。

除非另有说明，本发明使用的术语“立体异构体”包括所有对映异构/立体异构纯的和/或对映异构/立体异构富集的本发明的化合物。

除非另有说明，如本发明使用的术语“立体异构纯的”指包含化合物的一种立体异构体并且基本上不含该化合物的其它立体异构体的组合物。例如，具有一个手性中心的化合物的立体异构纯的组合物将基本上不含该化合物的相反的对映异构体。具有两个手性中心的化合物的立体异构纯的组合物将基本上不含该化合物的其它非对映异构体。典型的立体异构纯的化合物包括大于约 80%重量的该化合物的一种立体异构体和小于约 20%重量的该化合物的其它立体异构体，更优选大于约 90%重量的该化合物的一种立体异构体和小于约 10%重量的该化合物的其它立体异构体，更优选大于约 95%重量的该化合物的一种立体异构体和小于约 5%重量的该化合物的其它立体异构体，大于约 97%重量的该化合物的一种立体异构体和小于约 3%重量的该化合物的其它立体异构体，大于约 98%重量的该化合物的一种立体异构体和小于约 2%重量的该化合物的其它立体异构体，或大于约 99%重量的该化合物的一种立体异构体和小于约 1%重量的该化合物的其它立体异构体。

除非另有说明，本发明使用的术语“立体异构富集的”指包含大于约 55%重量的化合物的一种立体异构体，大于约 60%重量的化合物的一种立体异构体，大于约 70%重量，或大于约 80%重量的化合物的一种立体异构

体的组合物。

除非另有说明，本发明使用的术语“对映异构纯的”指具有一个手性中心的化合物的立体异构纯的组合物。类似地，术语“对映异构富集的”指具有一个手性中心的化合物的立体异构富集的组合物。

除非另有说明，本发明使用的术语“烷基”指具有本发明指定的碳原子数的饱和直链或支链烃。在一些实施方案中，烷基具有1到15个、1到10个、1到6个、或1到3个碳原子。代表性的饱和直链烷基包括：-甲基、-乙基、-正丙基、-正丁基、-正戊基和-正己基；而饱和支链烷基包括-异丙基、-仲丁基、-异丁基、-叔丁基、-异戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基丁基等。术语“烷基”也包括环烷基。

本发明使用的烯基指包含一个或多个双键的直链或支链烃。代表性的烯基碳链包含2到20个碳，而且在一些实施方案中，包含1到8个双键，以及具有2到16个碳的烯基碳链，在一些实施方案中，包含1到5个双键。

本发明使用的炔基指包含一个或多个三键的直链或支链烃。具有2到20个碳的炔基碳链，在一些实施方案中，包含1到8个三键，以及具有2到16个碳的炔基碳链，在一些实施方案中，包含1到5个三键。本发明代表性的烯基和炔基包括但不限于乙烯、丙烯、丁烯、戊烯、乙炔和己炔。本发明使用的低级烷基、低级烯基和低级炔基指具有约1或约2个碳一直到约6个碳的碳链。

除非另有说明，本发明使用的术语“环烷基”指为环状且包含3到15个、3到9个、3到6个、或3到5个碳原子，并且在碳原子之间没有交替

或谐振(resonating)双键的一类烷基。其可包含 1 至 4 个环。未取代的环烷基的实例包括,但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基和金刚烷基。环烷基可以被一个或多个取代基取代。在一些实施方案中,环烷基可以是与芳基或杂芳基稠合的环烷基。

除非另有说明,本发明使用的术语“杂环烷基”指环烷基中的一个或多个碳原子被杂原子代替,例如但不限于 N、S 和 O。在一些实施方案中,杂环烷基包含 2 到 14 个、2 到 8 个、2 到 7 个、2 到 5 个、或 2 到 4 个碳原子。在一些实施方案中,杂环烷基可以是与芳基或杂芳基稠合的杂环烷基。

本发明使用的术语“芳基”指包含 5 至 14 个环原子的碳环芳香环。碳环芳基的环原子全部为碳原子。芳环结构包括具有一个或多个环状结构的化合物,比如单-、二-或三环化合物以及苯并稠合碳环部分比如 5,6,7,8-四氢萘基等。特别地,所述芳基可以是单-、二-、或三环。代表性的芳基包括苯基、萘基、茚基、茚基、奥基、菲基和蒽基。

本发明使用的“杂芳基”指单环或多环的芳香环系统,在一些实施方案中,是约 5 到约 15 元环,其中,环系统中的一个或多个原子(在一实施方案中是 1 到 3 个原子)是杂原子,即碳以外的元素,包括但不限于氮、氧或硫。杂芳基可以任意与苯环稠合。杂芳基包括但不限于呋喃基、咪唑基、二氢吡啶基、吡咯烷基、嘧啶基、四唑基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-甲基吡咯基、喹啉基和异喹啉基。

本发明使用的“杂环基”指单环或多环的非芳香性环系统,在一实施方案中为 3 到 10 元环,在另一实施方案中为 4 到 7 元环,在另一实施方案中为 5 到 6 元环,其中,环系统中的一个或多个原子(在一些实施方案中为

1 到 3 个原子)是杂原子,即碳以外的元素,包括但不限于氮、氧或硫。在其中杂原子是氮的实施方案中,所述氮原子被烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、环烷基、杂环基、环烷基烷基、杂环烷基、酰基、胍基任意取代,或者所述氮原子可以被季铵化,以形成铵基团,其中所述取代基如上选择。

本发明使用的“芳烷基”指烷基中的一个氢原子被芳基代替的烷基。

本发明使用的“杂芳烷基”指烷基中的一个氢原子被杂芳基代替的烷基。

本发明使用的“烷基氨基羰基”指 $C(O)NHR$, 其中 R 是烷基,包括低级烷基。本发明使用的“二烷基氨基羰基”指 $C(O)NR'R$, 其中 R' 和 R 是独立的烷基,包括低级烷基;“羧胺”指具有式 $-NR'COR$ 的基团,其中 R' 和 R 是独立的烷基,包括低级烷基。

本发明使用的“芳基氨基羰基”指 $-C(O)NHR$, 其中 R 是芳基,包括低级芳基,例如苯基。

本发明使用的“卤代”、“卤素”或“卤化”,指 F 、 Cl 、 Br 或 I 。

当任何给定取代基的数目没有特别说明时(例如“卤代烷基”),则可以存在一个或多个取代基。例如,“卤代烷基”可以包含一个或多个相同或不同的卤素。

应当注意,如果描述的结构和对该结构给出的名称之间存在不一致,则以描述的结构为准。此外,如果结构或结构部分的立体化学没有用例如粗线或虚线来指示,则该结构或结构部分应被理解为包括其所有的立体异构体。

4.2 治疗、预防和控制的方法

本发明提供了使用本发明提供的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物(例如水合物)、前药、包合物或立体异构体来治疗、预防和/或控制各种疾病或病症的方法。

疾病或病症的实例包括，但不限于：癌症、与血管发生相关的病症、疼痛包括但不限于复杂区域性疼痛综合征(“CRPS”)、黄斑变性(“MD”)和相关综合征、皮肤病、肺部病症、石棉相关病症、寄生虫病、免疫缺陷病症、CNS 病症、CNS 损伤、动脉粥样硬化和相关病症、睡眠不良和相关病症、血红蛋白病和相关病症(例如贫血)、TNF α 相关病症、及其它各种疾病和病症。

除非另有说明，本发明使用的术语“治疗”指根除或改善疾病或病症、或者与该疾病或病症相关的一种或多种症状。在某些实施方案中，该术语指向患有这样的疾病或病症的个体施用一种或多种预防或治疗试剂而使所述疾病或病症的扩散或恶化最小化。

除非另有说明，本发明使用的术语“预防”指在症状发作前，特别是对有癌症和/或其它本发明描述的病症风险的患者，在添加或不添加其它活性化合物的情况下，用本发明提供的化合物治疗或施用本发明提供的化合物。术语“预防”包括抑制或减轻特定疾病的症状。在一些实施方案中，尤其是具有家族疾病史的患者为预防方案的候选人。此外，具有复发症状史的患者也是预防的潜在候选人。就这点而言，术语“预防”可以与术语“预防治疗”互换使用。

除非另有说明，本发明使用的术语“控制”指预防或减缓疾病或病症、或其一种或多种症状的进展、扩散或恶化。在某些情形下，个体从预防或治疗试剂得到的有益效果不会导致疾病或病症的治愈。

除非另有说明，本发明使用的化合物的“治疗有效量”指在治疗或控制疾病或病症中足够提供治疗益处、或者足够延迟或最小化与所述疾病或病症相关的一种或多种症状的量。化合物的治疗有效量指单独或与其它疗法联合使用的治疗剂的量，该量在治疗或控制疾病或病症中可提供治疗益处。术语“治疗有效量”可以包括改善整个治疗、减少或避免疾病或病症的症状或病因或者增强另一种治疗剂的治疗效果的量。

除非另有说明，本发明使用的化合物的“预防有效量”指足够抑制或减轻疾病的症状、或者预防疾病复发的量。化合物的预防有效量指单独或与其它试剂联合使用的治疗剂的量，该量在抑制或减轻疾病的症状、或者疾病复发中提供预防益处。术语“预防有效量”可以包括改善整个预防或增强另一种预防试剂的预防功效的量。

癌症和癌前病症的实例包括，但不限于以下文献中描述的那些：Muller 等人的美国专利号 6,281,230 和 5,635,517；Zeldis 的多个美国专利申请，包括 2004 年 11 月 4 日公布的公开号 2004/0220144 A1(骨髓增生异常综合征的治疗(Treatment of Myelodysplastic Syndrome))、2004 年 2 月 12 日公开的 2004/0029832 A1(各类癌症的治疗(Treatment of Various Types of Cancer))、和 2004 年 5 月 6 日公布的 2004/0087546(骨髓增生性疾病的治疗(Treatment of Myeloproliferative Diseases))。实例还包括 2004 年 12 月 2 日公开的 WO2004/103274 中描述的那些。将所有这些参考文献的全部内容通过引用并入本文。

癌症的具体实例包括，但不限于：皮肤癌如黑素瘤、淋巴结癌、乳腺癌、宫颈癌、子宫癌、胃肠道癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、结肠癌、直肠癌、口腔癌、脑癌、头颈癌、咽喉癌、睾丸癌、肾癌、胰腺癌、骨癌、

脾癌、肝癌、膀胱癌、喉癌、鼻道癌、和 AIDS-相关癌症。所述化合物也可用于治疗血癌和骨髓癌，比如多发性骨髓瘤和急性和慢性白血病，例如成淋巴细胞性白血病、成髓细胞性白血病、淋巴细胞性白血病和髓细胞性白血病。本发明提供的化合物可用于治疗、预防或控制原发性或转移性肿瘤。

其它具体的癌症包括，但不限于：晚期恶性肿瘤、淀粉样变性、成神经细胞瘤、脑膜瘤、血管外皮细胞瘤、多发性脑转移、多形性成胶质细胞瘤、成胶质细胞瘤、脑干胶质瘤、预后不良恶性脑肿瘤、恶性胶质瘤、复发性恶性胶质瘤、多形性成胶质细胞瘤、多形性少突神经胶质瘤、神经内分泌肿瘤、直肠腺癌、Dukes C & D 结肠直肠癌、不可切除的结肠直肠癌、转移性肝细胞癌、卡波济氏肉瘤、核型急性成髓细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、皮肤 T-细胞淋巴瘤、皮肤 B-细胞淋巴瘤、弥漫性大 B-细胞淋巴瘤、低级滤泡性淋巴瘤、转移性黑素瘤(局部黑素瘤，包括，但不限于眼黑素瘤)、恶性间皮瘤、恶性胸腔积液间皮瘤综合征、腹膜癌、乳头状浆液性癌、妇科肉瘤、软组织肉瘤、硬皮病、皮肤血管炎、朗格汉斯细胞组织细胞增多症、平滑肌肉瘤、进行性骨化性纤维发育不良、激素难治性前列腺癌、切除性高危软组织肉瘤、不可切除的肝细胞癌、Waldenstrom's 巨球蛋白血症、郁积性骨髓瘤、无痛性骨髓瘤、输卵管癌、雄激素非依赖性前列腺癌、雄激素依赖性 IV 期非转移性前列腺癌、激素不敏感性前列腺癌、化疗-不敏感性前列腺癌、乳头状甲状腺癌、滤泡性甲状腺癌、甲状腺髓样癌和平滑肌瘤。在具体的实施方案中，所述癌症是转移癌。在另一实施方案中，所述癌症是化疗或放射难治的或对其有抗性的癌症。

在一实施方案中，本发明提供治疗、预防或控制各种形式的白血病的的方法，所述白血病比如慢性淋巴细胞性白血病、慢性粒细胞性白血病、急性成淋巴细胞性白血病、急性骨髓性白血病和急性成髓细胞性白血病，包括复发的、难治的或有抗性的白血病，如 2006 年 2 月 9 日公开的美国专利公开号 2006/0030594 中所公开的，将其全部内容通过引用并入本文。

术语“白血病”指血液形成组织的恶性肿瘤。白血病包括，但不限于：慢性淋巴细胞性白血病、慢性粒细胞性白血病、急性成淋巴细胞性白血病、急性骨髓性白血病和急性成髓细胞性白血病。所述白血病可以是复发的、难治的或对常规治疗有抗性的。术语“复发的”指在治疗后白血病已经好转的患者的骨髓中白血病细胞重新出现以及正常血细胞减少的情况。术语“难治的或有抗性的”指即使在强化治疗后，患者的骨髓中仍具有残留白血病细胞的情况。

在另一实施方案中，本发明提供了治疗、预防或控制各种类型的淋巴瘤包括非霍奇金淋巴瘤(NHL)的方法。术语“淋巴瘤”指在网状内皮和淋巴系统中产生的异源群肿瘤。“NHL”指在免疫系统的位点淋巴样细胞的恶性单克隆增殖，所述免疫系统的位点包括淋巴结、骨髓、脾、肝和胃肠道。NHL 的实例包括，但不限于：外套细胞淋巴瘤(MCL)、中度分化的淋巴细胞性淋巴瘤、中间淋巴细胞性淋巴瘤(ILL)、弥漫性低分化淋巴细胞性淋巴瘤(PDL)、中心细胞性淋巴瘤(centrocytic lymphoma)、弥漫性小核裂细胞淋巴瘤(DSCCL)、滤泡性淋巴瘤和可在显微镜下看见的任何类型的外套细胞淋巴瘤(结节状、弥漫性、母细胞性(blastic)和外套带淋巴瘤)。

与不期望的血管发生相关的或以其为特征的疾病和病症的实例包括，但不限于：炎症疾病、自身免疫性疾病、病毒性疾病、遗传性疾病、过敏

性疾病、细菌性疾病、眼部新生血管性疾病、脉络膜新生血管性疾病、视网膜新生血管性疾病、以及潮红(角的新生血管形成)。与不期望的血管发生相关的或以其为特征的疾病和病症的具体实例包括，但不限于：关节炎、子宫内膜异位、克隆氏病、心力衰竭、晚期心力衰竭、肾脏损伤、内毒素血症、中毒性休克综合征、骨关节炎、逆转录病毒复制、消瘦、脑膜炎、二氧化硅诱发的纤维化、石棉-诱发的纤维化、兽医病症、恶性肿瘤相关的高钙血症、中风、循环性休克、牙周炎、齿龈炎、大红细胞性贫血、难治性贫血、和 5q-缺失综合征。

疼痛的实例包括，但不限于：在 2005 年 9 月 15 日公开的美国专利公开号 2005/0203142 中描述的那些，将其通过引用并入本文。疼痛的具体类型包括，但不限于：伤害性疼痛、神经性疼痛、伤害性疼痛和神经性疼痛的混合型疼痛、内脏痛、偏头痛、头痛、和术后疼痛。

伤害性疼痛的实例包括，但不限于：与化学或热烧伤相关的疼痛、皮肤割伤、皮肤擦伤、骨关节炎、类风湿性关节炎、腱炎、和筋膜疼痛。

神经性疼痛的实例包括，但不限于：I 型 CRPS、II 型 CRPS、反射交感性营养不良(RSD)、反射神经血管性营养不良、反射性营养不良、交感神经持续性疼痛综合征、灼性神经痛、Sudeck 骨萎缩、痛觉神经营养不良、肩手综合征、创伤后营养不良、三叉神经痛、疱疹后神经痛、癌症相关疼痛、幻肢痛、纤维肌痛、慢性疲劳综合征、脊髓损伤性疼痛、中枢中风后疼痛、神经根病、糖尿病性神经病、中风后疼痛、梅毒性神经病、及其它疼痛性神经性病症，例如由药物如长春新碱和硼替佐米(velcade)引起的那些。

本发明使用的术语“复杂区域性疼痛综合征”、“CRPS”和“CRPS 和相关

综合征”指具有一种或多种下述特征的慢性疼痛病症：疼痛，无论是自发性或诱发性，其包括，异常性疼痛(对通常不引起疼痛的刺激的反应)和痛觉过敏(对通常仅引起轻度疼痛的刺激的夸大反应)；对刺激事件不相称的疼痛(例如踝扭伤后的数年严重疼痛)；不限于单一周围神经分布的局部疼痛；和与营养性皮肤改变(毛发和指甲生长异常，以及皮肤溃疡)相关的自发失调(例如水肿、血流改变和多汗)。

黄斑变性(MD)和相关综合征的实例包括，但不限于：2004年5月13日公开的美国专利公开号 2004/0091455 中描述的那些，将其通过引用并入本文。具体的实例包括，但不限于：萎缩性(干性)MD、渗出性(湿性)MD、老年性相关黄斑病(ARM)、脉络膜新生血管形成(CNVM)、视网膜色素上皮脱落(PED)、和视网膜色素上皮萎缩(RPE)。

皮肤病的实例包括，但不限于：2005年9月29日公开的美国专利公开号 2005/0214328 A1 中描述的那些，将其通过引用并入本文。具体的实例包括，但不限于：角化病和相关症状、以表皮过度生长为特征的皮肤疾病或病症、痤疮和皱纹。

本发明使用的术语“角化病”指以存在角质层的局限性过度生长为标志的任何表皮病变，包括但不限于：光化性角化病、脂溢性角化病、角化棘皮瘤、毛囊角化病(达里耶病)、内翻性毛囊角化病、掌跖角皮病(PPK，掌跖角化症)、毛发角化病和灰泥角化病。术语“光化性角化病”也指老年性角化病、老年角化病、老年疣、老年性扁平疣(plana senilis)、日光性角化病、角皮病、或角质瘤。术语“脂溢性角化病”也指皮脂溢性疣、老年疣或基底细胞乳头状瘤。角化病的特征是具有一个或多个下述症状：暴露表面(例如面部、手、耳朵、颈部、腿和胸)的粗糙外观、鳞皮状、红斑丘疹、

小半鞘翅、小穗或小瘤；被称为皮角的角蛋白小瘤；过度角化；毛细管扩张；弹性组织变性；含色素小痣；棘皮症；角化不全；角化不良症；乳头状瘤病；基底细胞色素过度沉积；细胞异型度；有丝分裂象；异常细胞间粘连；密集炎症渗透和鳞状细胞癌的小范围流行。

以表皮过度生长为特征的皮肤疾病或病症的实例包括，但不限于：以存在表皮过度生长为标志的任何状况、疾病或病症，包括但不限于，与乳头状瘤病毒相关的感染、砷角化病、累-特二氏征、疣状角化不良瘤(WD)、小棘毛壅病(TS)、变异性红角皮病(EKV)、胎儿鱼鳞病(丑角样鱼鳞病)、指拐垫、表皮黑素棘皮瘤、汗孔角化病、银屑病、鳞状细胞癌、融合性网状乳头状瘤(CRP)、软垂疣、皮角、考登病(多发性错构瘤综合征)、黑色丘疹性皮肤病(DPN)、表皮痣综合征(ENS)、寻常性鱼鳞癣、传染性软疣、结节性痒疹、和黑棘皮病(AN)。

肺部病症的实例包括，但不限于：在 2005 年 10 月 27 日公开的美国专利公开号 2005/0239842 A1 中描述的那些，将其通过引用并入本文。具体实例包括肺动脉高血压和相关病症。肺动脉高血压和相关病症的实例包括，但不限于：原发性肺动脉高压(PPH)；继发性肺动脉高压(SPH)；家族性 PPH；偶发性 PPH；前毛细血管肺动脉高血压；肺动脉高血压(PAH)；肺动脉高血压；自发性肺动脉高血压；血栓性肺动脉病(TPA)；致丛性(plexogenic)肺动脉病；功能性 I 至 IV 型肺高压；和与以下疾病相关、涉及以下疾病或由以下疾病继发的肺高压：左心室异常、二尖瓣瓣膜病、缩窄性心包炎、主动脉瓣狭窄、心肌病、纵隔纤维变性、肺静脉异位引流、肺静脉闭塞症、胶原血管病、先天性心脏病、HIV 病毒感染、药物和毒素比如氟苯丙胺、先天性心脏病、肺静脉高压、慢性阻塞性肺病、间质性肺

病、睡眠呼吸障碍、肺泡换气不足、慢性高原病、新生儿肺病、肺泡-毛细血管发育不良、镰状红细胞病、其它凝血障碍、慢性血栓栓塞、结缔组织疾病、狼疮包括全身性和皮肤性狼疮、血吸虫病、结节病或肺毛细血管瘤。

石棉-相关病症的实例包括，但不限于：2005年5月12日公开的美国公开号 2005/0100529 中描述的那些，将其通过引用并入本文。具体的实例包括，但不限于：间皮瘤、石棉沉着病、恶性胸腔积液、良性渗出性积液、胸膜斑块、胸膜钙化、弥漫性胸膜肥厚、圆形肺不张、纤维变性团块、和肺癌。

寄生虫病的实例包括，但不限于：2006年7月13日公开的美国公开号 2006/0154880 中描述的那些，将其通过引用并入本文。寄生虫病包括由人胞内寄生物引起的疾病和病症，所述胞内寄生物比如，但不限于：恶性疟原虫(*P. falciparum*)、卵形疟原虫(*P. ovale*)、间日疟原虫(*P. vivax*)、三日疟原虫(*P. malariae*)、杜氏利什曼原虫(*L. donovani*)、婴儿利什曼原虫(*L. infantum*)、埃塞俄比亚利什曼原虫(*L. aethiopica*)、硕大利什曼原虫(*L. major*)、热带利什曼原虫(*L. tropica*)、墨西哥利什曼原虫(*L. mexicana*)、巴西利什曼原虫(*L. braziliensis*)、猪弓形虫(*T. Gondii*)、仓鼠巴贝西原虫(*B. microti*)、分歧巴贝西原虫(*B. divergens*)、结肠巴贝西原虫(*B. coli*)、小隐孢子虫(*C. parvum*)、环孢子虫(*C. cayetanensis*)、赤痢阿米巴原虫(*E. histolytica*)、贝氏等孢球虫(*I. belli*)、曼氏血吸虫(*S. mansoni*)、肾脏血吸虫(*S. haematobium*)、锥虫(*Trypanosoma ssp.*)、弓形虫(*Toxoplasma ssp.*)、和蟠尾丝虫(*O. volvulus*)。本发明也包括由非人胞内寄生物引起的其它疾病和病症，所述非人胞内寄生物比如，但不限于：牛巴贝西原虫(*Babesia bovis*)、狗巴贝西原虫(*Babesia canis*)、吉氏巴贝西原虫(*Babesia Gibsoni*)、蜥蜴的

球孢子虫(*Besnoitia darlingi*)、*Cytauxzoon felis*、艾美耳球虫(*Eimeria ssp.*)、哈芒球虫(*Hammondia ssp.*)和泰勒虫(*Theileria ssp.*)。具体的实例包括,但不限于:疟疾、巴贝西虫病、锥虫病、利什曼病、弓形体病、脑膜脑炎、角膜炎、阿米巴病、贾第鞭毛虫病、隐孢子虫病、等孢子球虫病、环孢子虫病、微孢子虫病、蛔虫病、鞭虫病、钩虫病、类圆线虫病、弓蛔虫病、旋毛虫病、淋巴丝虫病、盘尾丝虫病、丝虫病、血吸虫病、和由动物血吸虫引起的皮炎。

免疫缺陷病症的实例包括,但不限于:2005年11月30日申请的美国申请号 11/289,723 中描述的那些。具体的实例包括,但不限于:腺苷脱氨酶缺乏、具有正常或升高 Ig 的抗体缺乏、毛细血管扩张性共济失调、淋巴细胞缺乏综合征、普通可变量免疫缺陷、具有过多的 IgM 的 Ig 不足、Ig 重链缺失、IgA 缺乏、具有胸腺瘤的免疫缺陷、网状细胞发育不全、Nezelof 综合征、选择性 IgG 亚类缺乏、婴儿暂时性低丙种球蛋白血症、威-奥(Wiscott-Aldrich)综合征、X-连锁无丙种球蛋白血症、X-连锁重症联合免疫缺陷。

CNS 病症的实例包括,但不限于:2005年6月30日公开的美国公开号 2005/0143344 中描述的那些,将其通过引用并入本文。具体的实例包括,但不限于:肌萎缩性侧索硬化症、阿尔茨海默病、帕金森氏病、亨廷顿氏疾病、多发性硬化症、其它神经免疫性障碍,如 Tourette 综合征、delerium、或短期发生的认知紊乱、以及遗忘症,或在缺少其它中枢神经系统损伤时发生的零散记忆损伤。

CNS 损伤和相关综合征的实例包括,但不限于:2006年6月8日公开的美国公开号 2006/0122228 中描述的那些,将其通过引用并入本文。具体

的实例包括，但不限于：CNS 损伤/伤害和相关综合征，包括但不限于，原发性脑损伤、继发性脑损伤、外伤性脑损伤、局部脑损伤、弥漫性轴突损伤、头部损伤、脑震荡、脑震荡后综合征、脑挫伤和撕裂、硬脑膜下血肿、表皮血肿、创伤后癫痫、慢性植物状态、完全性 SCI、不完全性 SCI、急性 SCI、亚急性 SCI、慢性 SCI、中央脊髓综合征、布朗-塞卡尔(氏)综合征、脊髓前角综合征、脊髓圆锥综合征、马尾综合征、神经源性休克、脊髓休克、认知水平改变、头痛、恶心、呕吐、记忆丧失、眩晕、复视、视力模糊、情绪不稳、睡眠障碍、易激惹、集中不能、紧张、行为损伤、认知缺陷和发作。

其它疾病或病症包括，但不限于：病毒性、遗传性、过敏性和自身免疫性疾病。具体的实例包括，但不限于：HIV、肝炎、成人呼吸窘迫综合征、骨吸收疾病、慢性肺部炎症疾病、皮炎、囊性纤维化、败血症性休克、败血症、内毒素性休克、血液动力学休克、脓毒症综合征、局部缺血后再灌注损伤、脑膜炎、银屑病、纤维变性疾病、恶病质、移植物抗宿主病、移植排斥、自身免疫性疾病、类风湿性脊椎炎、克隆氏病、溃疡性结肠炎、炎性肠病、多发性硬化症、全身性红斑狼疮、麻风的 ENL、放射损伤、癌症、哮喘或高氧性肺泡损伤。

动脉粥样硬化和相关病症的实例包括，但不限于：2002 年 5 月 9 日公开的美国公开号 2002/0054899 中公开的那些，将其通过引用并入本文。具体的实例包括，但不限于：涉及动脉粥样硬化的所有形式的病症，包括，血管介入术(比如血管成形术、支架、经皮腔内斑块旋切术(atherectomy)和移植)后的再狭窄。本发明包括所有形式的血管介入术，包括心血管和肾系统的疾病，例如但不限于：肾血管成形术、经皮冠状动脉介入术(PCI)、经

皮穿刺冠状动脉成形术(PTCA)、颈动脉经皮经腔血管成形术(PTA)、冠状搭桥移植、具有支架移植的血管成形术、髂骨、股动脉或腘动脉的外周经皮经腔介入术、和使用浸渍的人造移植物的外科手术介入。下表提供了可能需要治疗的主要体动脉的列表，本发明包括所有这些：

表 1

动脉	血液供应的身体区域
腋动脉	肩膀和腋窝
臂动脉	前臂
头臂动脉	头、颈和手臂
腹腔动脉	分为左胃动脉、脾动脉和肝动脉
颈总动脉	颈
髂总动脉	分为髂外动脉和髂内动脉
冠状动脉	心脏
股深动脉	大腿
指(趾)动脉	手指
足背动脉	脚
颈外动脉	颈和头外部区域
髂外动脉	股动脉
股动脉	大腿
胃动脉	胃
肝动脉	肝脏、胆囊、胰腺和十二指肠
肠系膜下动脉	降结肠、直肠和骨盆壁
颈内动脉	颈和头内部区域
髂内动脉	直肠、膀胱、外生殖器、臀部肌肉、子宫和阴道
左胃动脉	食道和胃
骶骨中动脉	骶骨

卵巢动脉	卵巢
掌弓动脉	手
腓动脉	小腿肚
膝后动脉	膝
胫后动脉	小腿肚
肺动脉	肺
桡动脉	前臂
肾动脉	肾
脾动脉	胃、胰腺和脾
锁骨下动脉	肩
肠系膜上动脉	胰腺、小肠、升结肠和横结肠
睾丸动脉	睾丸
尺动脉	前臂

睡眠不良和相关综合征的实例包括，但不限于：2005 年 10 月 6 日公开的美国公开号 2005/0222209 A1 中公开的那些，将其通过引用并入本文。具体的实例包括，但不限于：打鼾、睡眠性呼吸暂停、失眠症、发作性睡病、下肢不宁综合征、睡惊症、睡行症、睡眠进食，和与慢性神经性或炎症病症相关的睡眠不良。慢性神经性或炎症病症包括，但不限于：复杂区域性疼痛综合征、慢性腰痛、肌肉骨骼性疼痛、关节炎、神经根病、与癌症相关的疼痛、纤维肌痛、慢性疲劳综合征、内脏痛、膀胱痛、慢性胰腺炎、神经病(糖尿病性的、疱疹后的、外伤性的或炎性的)，和神经变性病比如帕金森症、阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化症、多发性硬化症、亨廷顿氏疾病、运动徐缓、肌肉强直、帕金森震颤、帕金森步态、运动冻结、抑郁症、长期记忆缺失，鲁-泰二氏(Rubinstein-Taybi)综合征

(RTS)、痴呆、姿势不稳定性、运动机能减退性病症、突触核蛋白病症、多系统萎缩、纹状体黑质变性、橄榄桥脑小脑萎缩、夏-德综合征、具有帕金森病特征的运动神经元病、路易体痴呆、Tau 病理学病症、进行性核上性麻痹、皮质基底节变性、额颞性痴呆、淀粉状蛋白病理学病症、轻度认知缺陷、伴有帕金森病的阿尔茨海默病、威尔逊病、哈勒沃登-施帕茨病、Chediak-Hagashi 疾病、SCA-3 脊髓小脑性共济失调、X-连锁张力帕金森病、朊病毒疾病、运动过度性病症、舞蹈病、颤搐、张力病症性震颤、肌萎缩性侧索硬化症(ALS)、CNS 创伤、及肌阵挛。

血红蛋白病和相关病症的实例包括，但不限于：2005 年 6 月 30 日公开的美国公开号 2005/0143420 A1 中描述的那些，将其通过引用并入本文。具体的实例包括，但不限于：血红蛋白病、镰状细胞贫血和与 CD34+ 细胞分化相关的任何其它病症。

TNF α 相关病症的实例包括，但不限于：WO 98/03502 和 WO 98/54170 中描述的那些，将这两篇的全部内容都通过引用并入本文。具体的实例包括，但不限于：内毒素血症或中毒性休克综合征；恶病质；成人呼吸窘迫综合征；骨吸收疾病比如关节炎；高钙血症；移植物抗宿主反应；脑型疟疾；炎症；肿瘤生长；慢性肺部炎症疾病；再灌注损伤；心肌梗死；中风；循环性休克；类风湿性关节炎；克隆氏病；HIV 感染和 AIDS；其它的病症比如类风湿性关节炎、类风湿性脊椎炎、骨关节炎、银屑病性关节炎及其它关节炎性病症、感染性休克、脓毒症、内毒素性休克、移植物抗宿主病、消瘦、克隆氏病、溃疡性结肠炎、多发性硬化、全身性红斑狼疮、麻风病中的 ENL、HIV、AIDS 和 AIDS 中的机会性感染；病症比如感染性休克、脓毒症、内毒素性休克、血液动力学休克和脓毒病

综合征、局部缺血后再灌注损伤、疟疾、分枝杆菌感染、脑膜炎、银屑病、充血性心力衰竭、纤维变性疾病、恶病质、移植排斥、致癌或癌性疾病、哮喘、自身免疫病、放射损伤和高氧性肺泡损伤；病毒感染，如由疱疹病毒引起的那些；病毒性结膜炎；或特应性皮炎。

在其它实施方案中，本发明提供的化合物在各种免疫学应用中的使用，即本发明提供的化合物与疫苗接种联合使用，例如作为疫苗佐剂。尽管本发明提供的化合物与疫苗联合使用的任何方法和方式都是本发明预期的，这类应用的非限制性实例是本发明提供的化合物根据 2005 年 9 月 1 日提交的美国临时申请号 60/712,823 中公开的施用方案来作为疫苗佐剂，将其通过引用并入本文。这些实施方案还涉及本发明提供的化合物与疫苗联合使用，以治疗或预防癌症或感染性疾病，以及本发明提供的化合物的各种用途，例如但不限于过敏性反应的减轻或脱敏。

本发明提供的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、包合物、立体异构体或前药的剂量可以根据如下因素而变化，比如：要治疗、预防或控制的具体指征；患者的年龄和状况；以及，如果与第二活性试剂一起使用，所用第二活性试剂的量。通常，本发明提供的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、包合物、立体异构体或前药可以每天约 0.1 mg 至约 500 mg 的量使用，并可以按照常规方式调整(例如在治疗、预防或控制期间的每天施用相同量)、按周期调整(例如一周用药、一周停药)、或者在治疗、预防或控制的过程中增加或减少用量。在其它的实施方案中，所述剂量可以为约 1 mg 至约 300 mg、约 0.1 mg 至约 150 mg、约 1 mg 至约 200 mg、约 10 mg 至约 100 mg、约 0.1 mg 至约 50 mg、约 1 mg 至约 50 mg、约 10 mg 至约 50 mg、约 20 mg 至约 30 mg、或约 1 mg 至约 20 mg。

4.3 第二活性试剂

在本发明提供的方法和组合物中，本发明提供的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前药、包合物或立体异构体可以与其它药理学活性化合物(“第二活性试剂”)组合使用。某些组合在治疗特定类型的疾病或病症和与这样的疾病或病症相关的病症和症状中可以起协同作用。本发明提供的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、包合物、立体异构体或前药也可以减轻与某些第二活性试剂有关的副作用，反之亦然。

一种或多种第二活性成分或试剂可以用于本发明提供的方法和组合物。第二活性试剂可以是高分子(例如蛋白质)或低分子(例如合成的无机分子、有机金属分子、或有机分子)。

高分子活性剂的实例包括，但不限于：造血生长因子、细胞因子、及单克隆抗体和多克隆抗体。活性剂的具体实例是抗-CD40 单克隆抗体(比如，例如 SGN-40)、组蛋白脱乙酰酶抑制剂(比如，例如 SAHA 和 LAQ 824)、热休克蛋白-90 抑制剂(比如，例如 17-AAG)、胰岛素样生长因子-1 受体激酶抑制剂、血管内皮生长因子受体激酶抑制剂(比如，例如 PTK787)、胰岛素生长因子受体抑制剂、溶血磷脂酸酰基转移酶抑制剂、I κ B 激酶抑制剂、p38MAPK 抑制剂、EGFR 抑制剂(比如，例如吉非替尼和盐酸埃罗替尼)、HER-2 抗体(比如，例如曲妥单抗(Herceptin[®])和帕妥珠单抗(OmnitargTM))、VEGFR 抗体(比如，例如贝伐单抗(AvastinTM))、VEGFR 抑制剂(比如，例如 flk-1 特异性激酶抑制剂、SU5416 和 ptk787/zk222584)、P13K 抑制剂(比如，例如渥曼青霉素)、C-Met 抑制剂(比如，例如 PHA-665752)、单克隆抗体(比如，例如美罗华(Rituxan[®])、托西莫单抗(Bexxar[®])、依决洛单抗(Panorex[®])和 G250)、和抗-TNF- α 抗体。

小分子活性剂的实例包括，但不限于：抗癌剂和抗生素(例如克拉霉素)。

可以与本发明的化合物组合使用的具体第二活性化合物根据要治疗、预防或控制的具体指征而变化。

例如，对于治疗、预防或控制癌症而言，第二活性试剂包括，但不限于：司马沙尼(semaxanib)、环孢菌素、依那西普、多西环素、硼替佐米(Bortezomib)、拉帕替尼(Tykerb[®])、阿西维辛、阿柔比星、盐酸阿考达唑、阿克罗宁、阿多来新、阿地白介素、六甲蜜胺、安波霉素、乙酸阿美萸醌、安吡啶、阿那曲唑、安曲霉素、门冬酰胺酶、曲林菌素、阿扎胞苷、阿扎替派、阿佐霉素、巴马司他、苯佐替派、比卡鲁胺、盐酸比生群、二甲磺酸双奈法德、比折来新、硫酸博来霉素、布喹那钠、溴匹立明、白消安、放线菌素 C、卡普睾酮、卡酯胺、卡贝替姆、卡铂、卡莫司汀、盐酸卡柔比星、卡折来新、西地芬戈、塞来考昔、苯丁酸氮芥、西罗霉素、顺铂、克拉屈滨、甲磺酸克立那托、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、更生霉素、盐酸柔红霉素、地西他滨、右奥马铂、地扎胥宁、甲磺酸地扎胥宁、地吡醌、多西他赛、多柔比星、盐酸多柔比星、屈洛昔芬、柠檬酸屈洛昔芬、丙酸屈他雄酮、达佐霉素、依达曲沙、盐酸依氟鸟氨酸、依沙芦星、恩洛铂、恩普氨酯、依匹哌啶、盐酸表柔比星、厄布洛唑、盐酸依索比星、雌莫司汀、雌莫司汀磷酸钠、依他硝唑、依托泊苷、磷酸依托泊苷、氯苯乙嘧啶、盐酸法罗唑啉、法扎拉滨、芬维 A 胺、氟尿苷、磷酸氟达拉滨、氟尿嘧啶、氟西他滨、磷喹酮、福司曲星钠、吉西他滨、盐酸吉西他滨、羟基脲、盐酸伊达比星、异环磷酰胺、伊莫福新、异丙铂、依立替康、盐酸依立替康、醋酸兰瑞肽、来曲唑、醋酸亮丙瑞林、盐酸利阿唑、洛美曲索钠、洛莫司汀、盐酸洛索萸醌、马索罗酚、美登素、盐酸

氮芥、醋酸甲地孕酮、醋酸美仑孕酮、美法仑、美诺立尔、巯嘌呤、甲氨蝶呤、甲氨蝶呤钠、氯苯氨啉、美妥替哌、米丁度胺、米托卡星(mitocarcin)、丝裂红素、米托洁林、米托马星、丝裂霉素、米托司培、米托坦、盐酸米托蒽醌、麦考酚酸、诺考达唑、诺加霉素、奥马铂、奥昔舒仑、紫杉醇、培门冬酶、培利霉素、戊氮芥(pentamustine)、硫酸培洛霉素、培磷酰胺、哌泊溴烷、哌泊舒凡、盐酸吡罗蒽醌、普卡霉素、普洛美坦、吡吩姆钠、泊非霉素、泼尼莫司汀、盐酸丙卡巴肼、嘌呤霉素、盐酸嘌呤霉素、吡唑呋喃菌素、利波腺苷、沙芬戈、盐酸沙芬戈、司莫司汀、辛曲秦、磷乙酰天冬氨酸钠、司帕霉素、盐酸锗螺胺、螺莫司汀、螺铂、链黑菌素、链佐星、磺氯苯脲、他利霉素、替可加兰钠、泰索帝、替加氟、盐酸替洛蒽醌、替莫泊芬、替尼泊苷、替罗昔隆、鞣内酯、thiamiprine、硫鸟嘌呤、塞替派、塞唑呋林、替拉扎明、柠檬酸托瑞米芬、醋酸曲托龙、磷酸曲西立滨、三甲曲沙、葡糖醛酸三甲曲沙、曲普瑞林、盐酸妥布氯唑、乌拉莫司汀、乌瑞替派、维替泊芬、硫酸长春碱、硫酸长春新碱、长春地辛、硫酸长春地辛、硫酸长春匹定、硫酸长春甘酯、硫酸长春罗辛、酒石酸长春瑞滨、硫酸长春罗定、硫酸长春利定、伏氯唑、折尼铂、净司他丁和盐酸佐柔比星。

其它第二试剂包括，但不限于：20-表-1,25-二羟维生素 D3、5-乙炔基尿嘧啶、阿比特龙、阿柔比星、酰基富烯、腺环戊醇、阿多来新、阿地白介素、ALL-TK 拮抗剂、六甲蜜胺、氨莫司汀、amidox、氨磷汀、氨基乙酰丙酸、氨柔比星、安吡啶、阿那格雷、阿那曲唑、穿心莲内酯、血管生成抑制剂、拮抗剂 D、拮抗剂 G、antarelix、抗背侧发育形态发生蛋白-1、抗雄激素药（前列腺癌）、抗雌激素药、抗瘤酮、反义寡核苷酸、甘氨酸

阿非迪霉素、细胞凋亡基因调节剂、细胞凋亡调节剂、无嘌呤酸、阿糖-CDP-DL-PTBA、精氨酸脱氨酶、asulacrine、阿他美坦、阿莫司汀、axinastatin 1、axinastatin 2、axinastatin 3、阿扎司琼、阿非迪霉素、重氮酪氨酸、浆果赤霉素 III 衍生物、balanol、巴马司他、BCR/ABL 拮抗剂、benzochlorins、苯甲酰星孢素、 β 内酰胺衍生物、 β -alethine、亚阿克拉霉素 B、白桦脂酸、bFGF 抑制剂、比卡鲁胺、比生群、双氮丙啶基精胺、双奈法德、bistratene A、比折来新、breflate、溴匹立明、布度钛、丁硫氨酸亚砷胺、卡泊三醇、抑激酶素 C、喜树碱衍生物、卡培他滨、甲酰胺-氨基-三唑、羧基酰胺基三唑、CaRest M3、CARN 700、软骨衍生抑制剂、卡折来新、酪蛋白激酶抑制剂(ICOS)、溴粟精胺、杀菌肽 B、西曲瑞克、chlorlins、氯喹啉磺酰胺、西卡前列素、顺卞啉、克拉屈滨、克罗米芬类似物、克霉唑、collismycin A、collismycin B、考布他汀 A4、考布他汀类似物、conagenin、crambescidin 816、克立那托、缩酚酸肽 8、缩酚酸肽 A 衍生物、curacin A、cyclopentantraquinones、cycloplatam、cypemycin、阿糖胞苷十八烷基磷酸钠、细胞溶解因子、cytostatin、达昔单抗、地西他滨、脱氢膜海鞘素 B(dehydrodidemnin B)、地洛瑞林、地塞米松、右异环磷酰胺、右雷佐生、右维拉帕米、地吡醌、膜海鞘素 B、didox、二乙基去甲精胺(diethylnorspermine)、二氢-5-氮胞苷、9-二氢紫杉醇、dioxamycin、二苯基螺莫司汀、多西他赛、二十二烷醇、多拉司琼、去氧氟尿苷、多柔比星、屈洛昔芬、屈大麻酚、倍癌霉素 SA、依布硒啉、依考莫司汀、依地福新、依决可单抗、依氟鸟氨酸、榄香烯、乙嘧替氟、表柔比星、依立雄胺、雌莫司汀类似物、雌激素激动剂、雌激素拮抗剂、依他硝唑、磷酸依托泊苷、依西美坦、法倔唑、法扎拉滨、芬维 A 胺、非格司亭、非那司

提、黄酮类抗肿瘤药、氟卓斯汀、fluasterone、氟达拉滨、盐酸 fluorodaunorubicin、福酚美克、福美坦、福司曲星、福莫司汀、钆替沙林、硝酸镓、加洛他滨、加尼瑞克、明胶酶抑制剂、吉西他滨、谷胱甘肽抑制剂、hepsulfam、heregulin、六亚甲基双乙酰胺、金丝桃素、伊班膦酸、伊达比星、艾多昔芬、伊决孟酮、伊莫福新、伊洛马司他、伊马替尼 (Gleevec[®])、咪喹莫特、免疫刺激肽、胰岛素样生长因子-1 受体抑制剂、干扰素激动剂、干扰素、白介素、碘苄胍、碘阿霉素、4-甘薯苦醇、伊罗普拉、伊索拉定、isobengazole、isohomohalicondrin B、伊他司琼、jasplakinolide、kahalalide F、三醋酸片螺素-N、兰瑞肽、leinamycin、来格司亭、硫酸蘑菇多糖、leptolstatin、来曲唑、白血病抑制因子、白细胞 α 干扰素、亮丙立德+雌激素+黄体酮、亮丙瑞林、左旋咪唑、利阿唑、线状聚胺类似物、亲脂二糖肽、亲脂铂类化合物、lissoclinamide 7、洛铂、胍乙基磷酸丝氨酸、洛美曲索、氯尼达明、洛索萘醌、洛索立宾、勒托替康、德卞淋镱(lutetium texaphyrin)、lysofylline、裂解肽、美坦辛、制霉菌素 A、马立马司他、马索罗酚、乳腺丝抑蛋白(maspin)、基质溶解素抑制剂、基质金属蛋白酶抑制剂、美诺立尔、美巴龙、美替瑞林、甲硫氨酸酶、甲氧氯普胺、MIF 抑制剂、米非司酮、米替福新、米立司亭、米托胍脞、二溴卫矛醇、丝裂霉素类似物、米托蒽胺、mitotoxin 成纤维细胞生长因子-皂草素蛋白、米托蒽醌、莫法罗汀、莫拉司亭、爱必妥、人绒毛膜促性腺激素、单磷酸脂质 A+分支杆菌细胞壁 sk、莫哌达醇、芥子类抗癌剂、印度洋海绵(mycaperoxide)B、分支杆菌细胞壁提取物、myriaporone、N-乙酰基地那林、N-取代的苯甲酰胺、那法瑞林、那瑞替喷、纳洛酮+喷他佐辛、napavin、naphterpin、那托司亭、奈达铂、奈莫柔比星、奈立膦

酸、尼鲁米特、nisamycin、一氧化氮调节剂、硝基氧抗氧化剂、nitrullyn、奥利默森(oblimersen)(Genasense[®])、O6-苄基鸟嘌呤、奥曲肽、okicenone、寡核苷酸、奥那司酮、奥坦西隆、昂丹司琼、oracin、口服细胞因子诱导物、奥马铂、奥沙特隆、奥沙利铂、oxaunomycin、紫杉醇、紫杉醇类似物、紫杉醇衍生物、palauamine、棕榈酰根霉素、帕米磷酸、人参三醇、帕诺米芬、茵铁素、帕折普汀、培得星、戊聚糖多硫酸钠、喷司他丁、pentrozole、全氟溴烷、培磷酰胺、紫苏醇、苯连氮霉素、乙酸苯酯、磷酸酶抑制剂、溶血性链球菌制剂、盐酸毛果芸香碱、吡柔比星、吡曲克辛、placetin A、placetin B、纤溶酶原活化因子抑制剂、铂络合物、铂化合物、铂-三胺络合物、吡菲尔钠、泊非霉素、泼尼松、丙基二吡啶酮、前列腺素 J2、蛋白酶体抑制剂、基于 A 蛋白的免疫调节剂、蛋白激酶 C 抑制剂、微藻蛋白激酶 C 抑制剂、蛋白质酪氨酸磷酸酶抑制剂、嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂、紫红素、吡唑啉吡啶、吡多酸化血红蛋白聚乙二醇缀合物、raf 拮抗剂、雷替曲塞、雷莫司琼、ras-法呢基蛋白转移酶抑制剂、ras 抑制剂、ras-GAP 抑制剂、脱甲基瑞替普汀、依替磷酸铼 Re 186、根霉素、核酶、R11 维甲酰胺、rohitukine、罗莫肽、罗喹美克、rubiginone B1、ruboxyl、沙芬戈、saintopin、SarCNU、肉芝软珊瑚醇(sarcophytol)A、沙格司亭、Sdi 1 模拟物、司莫司汀、衰老衍生抑制剂 1、有义寡核苷酸、信号转导抑制剂、西佐喃、索布佐生、硼卡钠、苯基乙酸钠、solverol、生长调节素结合蛋白、索纳明、膦门冬酸、穗霉素 D、螺莫司汀、脾脏五肽、海绵抑制素 1、角鲨胺、stipiamide、溶基质蛋白酶抑制剂、sulfinosine、超活性血管活性肠肽拮抗剂、suradista、苏拉明、八氢吲嗪三醇、他莫司汀、他莫昔芬甲碘化物、牛磺莫司汀、他扎罗汀、替可加兰钠、替加氟、

tellurapyrylium、端粒酶抑制剂、替莫泊芬、替尼泊苷、十氧化四氯(tetrachlorodecaoxide)、tetrazomine、thaliblastine、噻可拉林、血小板生成素、血小板生成素模拟物、胸腺法新、胸腺生成素受体激动剂、噻可拉林、促甲状腺激素、锡乙基初紫红素、替拉扎明、二氯二茂钛、topsentin、托瑞米芬、翻译抑制剂、维甲酸、三乙酰尿苷、曲西立滨、三甲曲沙、曲普瑞林、托烷司琼、妥罗雄豚、酪氨酸激酶抑制剂、酪氨酸磷酸化抑制剂、UBC 抑制剂、乌苯美司、泌尿生殖窦衍生长抑制因子、尿激酶受体拮抗剂、伐普肽、variolin B、维拉雷琐、藜芦胺、verdins、维替泊芬、长春瑞滨、vinxaltine、牡荆碱、伏氯唑、扎诺特隆、亚苡维 C、和净司他丁斯酯。

具体的第二活性试剂包括，但不限于：2-甲氧雌甾二醇、端粒酶抑制剂、多发性骨髓瘤细胞的凋亡诱导剂(如同，例如 TRAIL)、statins、semaxanib、环孢菌素、依那西普、多西环素、硼替佐米、奥利默森(Genasense[®])、英夫利昔单抗、多西他赛、塞来考昔、美法仑、地塞米松(Decadron[®])、类固醇、吉西他滨、顺铂、替莫唑胺、依托泊苷、环磷酰胺、替莫唑胺、卡铂、丙卡巴肼、格立得(gliadel)、他莫昔芬、托泊替康、甲氨蝶呤、Arisa[®]、泰素、泰索帝、氟尿嘧啶、亚叶酸、依立替康、希罗达、CPT-11、干扰素 α 、聚乙二醇化干扰素 α (例如，聚乙二醇内含子 A(PEG INTRON-A))、卡培他滨、顺铂、塞替派、氟达拉滨、卡铂、脂质体柔红霉素、阿糖胞苷、紫杉特尔(doxetaxol)、紫杉醇、长春碱、IL-2、GM-CSF、达卡巴嗪、长春瑞滨、唑来膦酸、palmitronate、克拉霉素、马利兰、泼尼松、二碳磷酸、三氧化二砷、长春新碱、多柔比星(Doxil[®])、紫杉醇、更昔洛韦、阿霉素、雌莫司汀磷酸钠(Emcy[®])、舒林酸和依托泊

苷。

在另一实施方案中，根据待治疗、预防或控制的指征，可以在下列文献中找到具体第二试剂的实例，所有文献均全文通过引用并入本文：美国专利号 6,281,230 和 5,635,517；美国专利公开号 2004/0220144、2004/0190609、2004/0087546、2005/0203142、2004/0091455、2005/0100529、2005/0214328、2005/0239842、2006/0154880、2006/0122228，以及 2005/0143344；和美国临时申请号 60/631,870。

可用于治疗、预防和/或控制疼痛的第二活性试剂的实例包括，但不限于：用于治疗或预防疼痛的常规治疗药，如抗抑郁剂、抗惊厥药、抗高血压药、抗焦虑剂、钙离子通道阻滞药、肌肉松弛药、非麻醉止痛剂、阿片类镇痛药、抗炎药、COX-2 抑制剂、免疫调节剂、 α -肾上腺素能受体激动剂或拮抗剂、免疫抑制剂、皮质类固醇、高压氧、氯胺酮、其它麻醉剂、NMDA 拮抗剂、和在例如 *Physician's Desk Reference 2003* 中找到的其它治疗药。具体实例包括但不限于：乙酰水杨酸(Aspirin[®])、塞来考昔(Celebrex[®])、Enbrel[®]、氯胺酮、加巴喷丁(Neurontin[®])、苯妥英(Dilantin[®])、卡马西平(Tegretol[®])、奥卡西平(Trileptal[®])、丙戊酸(Depakene[®])、硫酸吗啡、氢吗啡酮、泼尼松、灰黄霉素、溴戊双铵、阿仑膦酸盐、diphenhydramide、胍乙啶、酮咯酸(Acular[®])、降钙素、二甲亚砜(DMSO)、可乐宁(Catapress[®])、溴苄胺、酮色林、利血平、氟哌利多、阿托品、酚妥拉明、布比卡因、利多卡因、对乙酰氨基酚、去甲替林(Pamelor[®])、阿米替林(Elavil[®])、丙咪嗪(Tofranil[®])、多虑平(Sinequan[®])、氯米帕明(Anafranil[®])、氟西汀(Prozac[®])、舍曲林(Zoloft[®])、萘普生、萘法唑酮(Serzone[®])、文拉法辛(Effexor[®])、曲唑酮(Desyrel[®])、安非他酮

(Wellbutrin[®])、美西律、硝苯地平、普萘洛尔、曲马多、拉莫三嗪、伟克适(Vioxx)、齐考诺肽、氯胺酮、美沙芬、苯二氮卓、巴氯芬、替扎尼定和苯氧苄胺。

可以用于治疗、预防和/或控制黄斑变性和相关综合征的第二活性试剂的实例包括,但不限于:甾族化合物、光敏剂、整合素、抗氧化剂、干扰素、黄嘌呤衍生物、生长激素、神经营养因子、新生血管形成调节剂、抗-VEGF 抗体、前列腺素、抗生素、植物雌激素、抗炎化合物或血管生成抑制化合物、或其组合。具体的实例包括但不限于:维替泊芬、purlytin、血管静止甾体、rhuFab、干扰素-2 α 、己酮可可碱、初叶啉锡、莫特沙芬、lucentis、镱、9-氟-11,21-二羟基-16,17-1-甲基次乙基二(氧基)孕-1,4-二烯-3,20-二酮、拉坦前列素(参见美国专利号 6,225,348)、四环素及其衍生物、利福霉素及其衍生物、大环内酯、甲硝唑(美国专利号 6,218,369 和 6,015,803)、染料木黄酮、染料木苷、6'-O-Mal 染料木苷、6'-O-Ac 染料木苷、黄豆苷元、黄豆苷、6'-O-Mal 黄豆苷、6'-O-Ac 黄豆苷、黄豆黄素、大豆球蛋白、6'-O-Mal 大豆球蛋白、鹰嘴豆素 A、芒柄花黄素(美国专利号 6,001,368)、曲安奈德、地塞米松(美国专利 No.5,770,589)、沙立度胺、谷胱甘肽(美国专利 No.5,632,984)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、转化生长因子 b(TGF-b)、脑源神经营养因子(BDNF)、2 型纤溶酶原活化因子(PAI-2)、EYE101(Eyetech Pharmaceuticals)、LY333531(Eli Lilly)、Miravant 和 RETISERT 植入物(Bausch & Lomb)。本节引用的所有参考文献均以其全文方式通过引用纳入本文。

可以用于治疗、预防和/或控制皮肤病的第二活性试剂的实例包括但不限于:角质层分离剂,类视色素、 α -羧基酸、抗生素、胶原、肉毒杆菌毒

素、干扰素、类固醇和免疫调节剂。具体的实例包括但不限于：5-氟尿嘧啶、马索罗酚、三氯乙酸、水杨酸、乳酸、乳酸铵、尿素、维 A 酸、异维 A 酸、抗生素、胶原、肉毒杆菌毒素、干扰素、皮质类固醇、反式视黄酸和胶原，例如人胎盘胶原、动物胎盘胶原、真皮胶原(Dermalogen)、脱细胞真皮基质(Alloderm)、筋膜(Fascia)、人工真皮粉末(Cymetra)、自体胶原(Autologen)、牛胶原(Zyderm)、牛胶原(Zyplast)、Resoplast 和艾斯丽质(Isolagen)。

可以用于治疗、预防和/或控制肺高压和相关病症的第二活性试剂的实例包括，但不限于：抗凝血药、利尿药、强心苷、钙离子通道阻滞药、血管扩张药、前列环素类似物、内皮素拮抗剂、磷酸二酯酶抑制剂(例如 PDE V 抑制剂)、肽链内切酶抑制剂、脂质降低剂、血栓烷抑制剂、及已知可降低肺动脉压的其它治疗药。具体实例包括，但不限于：华法林(Coumadin[®])、利尿药、强心苷、地高辛-氧、地尔硫卓、硝苯地平、血管扩张药，如前列环素(例如前列腺素 12(PGI₂))、依前列醇(EPO, Floran[®])、曲前列尼尔(remodulin[®])、一氧化氮(NO)、波生坦(Tracleer[®])、氨氯地平、依前列醇(Floran[®])、曲前列尼尔((Remodulin[®]))、前列环素、他达那非(Cialis[®])、辛伐他汀(Zocor[®])、奥马曲拉(Vanlev[®])、厄贝沙坦(Avapro[®])、普伐他汀(Pravachol[®])、地高辛、L-精氨酸、伊洛前列素、betaprost 和西地那非(Viagra[®])。

可以用于治疗、预防和/或控制石棉相关病症的第二活性试剂的实例包括，但不限于：蒽环类抗生素、铂、烷化剂、奥利默森(Genasense[®])、顺铂、环磷酰胺、替莫多司、卡铂、丙卡巴肼、格立得、他莫昔芬、托泊替康、甲氨蝶呤、泰索帝、依立替康、卡培他滨、顺铂、噻替派、氟达拉

滨、卡铂、脂质体柔红霉素、阿糖胞苷、紫杉特尔(doxetaxol)、紫杉醇、长春碱、IL-2、GM-CSF、达卡巴嗪、长春瑞滨、唑来膦酸、palmitronate、克拉霉素(biaxin)、白消安、泼尼松、二碳磷酸盐化合物、三氧化二砷、长春新碱、多柔比星(Doxil[®])、紫杉醇、更昔洛韦、阿霉素、博来霉素、透明质酸酶、丝裂霉素 C、米帕林、塞替派、四环素和吉西他滨。

可以用于治疗、预防和/或控制寄生虫病的第二活性试剂的实例包括,但不限于:氯喹、奎宁、奎尼丁、乙胺嘧啶、磺胺嘧啶、多西环素、克林霉素、甲氟喹、卤泛群、伯氨喹、羟氯奎、氯胍、阿托伐醌、阿奇霉素、苏拉明、喷他咪、美拉肿醇、硝呋噻氧、苄硝唑、两性霉素 B、五价锑化合物(例如葡萄糖锑钠)、干扰素 γ 、伊曲康唑、死亡前鞭毛体和 BCG 的组合、亚叶酸、皮质类固醇、磺酰胺、螺旋霉素、IgG(血清学)、甲氧苄啶、和磺胺甲噁唑。

可以用于治疗、预防和/或控制免疫缺陷病症的第二活性试剂的实例包括,但不限于:抗生素(治疗的或预防的),例如但不限于,氨苄青霉素、四环素、青霉素、头孢菌素类、链霉素、卡那霉素、和红霉素;抗病毒药,例如但不限于,金刚烷胺、金刚烷乙胺、阿昔洛韦、和利巴韦林;免疫球蛋白;血浆;免疫增强药,例如但不限于,左旋咪唑和异丙肌苷;生物制剂,例如但不限于, γ 球蛋白、转移因子、白介素和干扰素;激素,例如但不限于,胸腺激素;和其它免疫学试剂,例如但不限于, B 细胞刺激物(例如, BAFF/BlyS)、细胞因子(例如, IL-2、IL-4 和 IL-5)、生长因子(例如 TGF α)、抗体(例如抗-CD40 和 IgM)、包含未甲基化的 CpG 基元的寡核苷酸和疫苗(例如, 病毒和肿瘤肽疫苗)。

可以用于治疗、预防和/或控制 CNS 病症的第二活性试剂的实例包括,但不限于:阿片类药(opioids),多巴胺激动药或拮抗剂,例如但不限于:左旋多巴、L-DOPA、可卡因、 α -甲基酪氨酸、利血平、丁苯那嗪、苯托品、帕吉林、甲磺酸非诺多潘、卡麦角林、二盐酸普拉克索、罗匹尼罗、盐酸金刚烷胺、盐酸司来吉兰、卡比多巴、甲磺酸培高利特、Sinemet CR 和金刚烷胺;MAO 抑制剂,例如但不限于,异丙异肼、氯吉兰、苯乙肼和异卡波肼;COMT 抑制剂,例如但不限于,托卡朋和恩他卡朋;胆碱酯酶抑制剂,例如但不限于,水杨酸毒扁豆碱、硫酸毒扁豆碱、溴化毒扁豆碱、溴化新斯的明、甲基硫酸新斯的明、安贝氯铵、依酚氯铵、他克林、氯解磷定、双复磷、溴化双解磷、diacetyl monoxim、endrophonium、吡啶斯的明和地美溴铵(demecarium);抗炎药,例如但不限于,萘普生钠、双氯酚酸钠、双氯芬酸钾、塞来考昔、舒林酸、奥沙普秦、二氟尼柳、依托度酸、美洛昔康、布洛芬、酮洛芬、萘丁美酮、罗非考昔、甲氨蝶呤、来氟米特、柳氮磺吡啶、金盐、Rho-D 免疫球蛋白、麦考酚酸吗乙酯、环孢菌素、硫唑嘌呤、他克莫司、巴利昔单抗、达克珠单抗、水杨酸、阿司匹林、水杨酸甲酯、二氟尼柳、双水杨酯、奥沙拉嗪、柳氮磺吡啶、对乙酰氨基酚、吲哚美辛、舒林酸、甲芬那酸、甲芬那酸钠、托美丁、酮咯酸、双氯酚酸、氟比洛芬、奥沙普秦、吡罗昔康、美洛昔康、安吡昔康、屈噁昔康、pivoxicam、替诺昔康、保泰松、羟布宗、安替比林、氨基比林、阿扎丙宗、ziteuton、金硫葡萄糖、硫代苹果酸金钠、金诺芬、甲氨蝶呤、秋水仙碱、别嘌醇、丙磺舒、苯磺唑酮和苯溴马隆或倍他米松及其它糖皮质激素;和止吐药,例如但不限于,甲氧氯普胺、多潘立酮、普鲁氯嗪、异丙嗪、氯丙嗪、曲美苳胺、昂丹司琼、格拉司琼、羟嗪、乙酰

亮氨酸单乙醇胺、阿立必利、阿扎司琼、苯喹胺、氨醇醋茶碱、溴必利、布克立嗪、氯波必利、赛克力嗪、茶苯海明、地芬尼多、多拉司琼、美克洛嗪、美沙拉妥、美托哌丙嗪、大麻隆、奥昔喷地、匹哌马嗪、东莨菪碱、舒必利、四氢大麻酚、硫乙拉嗪、硫丙拉嗪、托烷司琼及其混合物。

可以用于治疗、预防和/或控制 CNS 损伤和相关综合征的第二活性试剂的实例包括，但不限于：免疫调节剂、免疫抑制剂、抗高血压药、抗惊厥药、纤维蛋白溶解剂、抗血小板剂、抗精神病药、抗抑郁剂、苯二氮卓类、丁螺环酮、金刚烷胺、及用于患有 CNS 损伤/损害和相关综合征的患者的其它已知或常用试剂。具体地实施例包括，但不限于：类固醇(例如糖皮质激素，例如但不限于，甲泼尼龙、地塞米松和倍他米松)；抗炎剂包括，但不限于：萘普生钠、双氯芬酸钠、双氯芬酸钾、塞来考昔、舒林酸、奥沙普秦、二氟尼柳、依托度酸、美洛昔康、布洛芬、酮洛芬、萘丁美酮、罗非考昔、甲氨蝶呤、来氟米特、柳氮磺吡啶、金盐、Rho-D 免疫球蛋白、麦考酚酸吗乙酯、环孢菌素、硫唑嘌呤、他克莫司、巴利昔单抗、达克珠单抗、水杨酸、阿司匹林、水杨酸甲酯、二氟尼柳、双水杨酯、奥沙拉嗪、柳氮磺吡啶、对乙酰氨基酚、吲哚美辛、舒林酸、甲芬那酸、甲芬那酸钠、托美丁、酮咯酸、双氯酚酸、氟比洛芬、奥沙普秦、吡罗昔康、美洛昔康、安吡昔康、屈噁昔康、pivoxicam、替诺昔康、保泰松、羟布宗、安替比林、氨基比林、阿扎丙宗、齐留通、金硫葡糖、硫代苹果酸金钠、金诺芬、甲氨蝶呤、秋水仙碱、别嘌醇、丙磺舒、苯磺唑酮、和苯溴马隆；cAMP 类似物，包括但不限于：db-cAMP；包含哌甲酯药物的试剂，其包括 l-苏式-哌甲酯、d-苏式-哌甲酯、dl-苏式-哌甲酯、l-赤式-哌甲酯、d-赤式-哌甲酯、dl-赤式-哌甲酯及其混合物；和利尿剂，例

如但不限于，甘露醇、呋塞米、甘油和豚。

可以用于治疗、预防和/或控制睡眠不良和相关综合征的第二活性试剂的实例包括，但不限于：三环抗抑郁药、选择性 5-羟色胺重摄取抑制剂、抗癫痫药(加巴喷丁、普加巴林、卡马西平、奥卡西平、左乙拉西坦、托吡酯)、抗心律失常剂、钠通道阻断剂、选择性炎症介质抑制剂、阿片类试剂、第二免疫调节化合物、组合试剂及用于睡眠疗法的其它已知或常用试剂。具体的实例包括，但不限于：加巴喷丁、奥施康定、吗啡、托吡酯、阿米替林、去甲替林、卡马西平、左旋多巴、L-DOPA、可卡因、 α -甲基酪氨酸、利血平、丁苯那嗪、苯托品、帕吉林、甲磺酸非诺多潘、卡麦角林、二盐酸普拉克索、罗匹尼罗、盐酸金刚烷胺、盐酸司来吉兰、卡比多巴、甲磺酸培高利特、Sinemet CR、金刚烷、异丙异肼、氯吉兰、苯乙肼、异卡波肼、托卡朋、恩他卡朋、水杨酸毒扁豆碱、硫酸毒扁豆碱、溴化毒扁豆碱、溴化新斯的明、甲基硫酸新斯的明、安贝氯铵、氯化滕西隆、他克林、氯解磷定、双复磷、溴化双解磷、二乙酰一肼、endrophonium、吡斯的明、地美溴铵、萘普生钠、双氯酚酸钠、双氯芬酸钾、塞来考昔、舒林酸、奥沙普秦、二氟尼柳、依托度酸、美洛昔康、布洛芬、酮洛芬、萘丁美酮、罗非考昔、甲氨蝶呤、来氟米特、柳氮磺吡啶、金盐、Rho-D 免疫球蛋白、麦考酚酸吗乙酯、环孢菌素、硫唑嘌呤、他克莫司、巴利昔单抗、达克珠单抗、水杨酸、阿司匹林、水杨酸甲酯、二氟尼柳、双水杨酯、奥沙拉嗪、柳氮磺吡啶、对乙酰氨基酚、吲哚美辛、舒林酸、甲芬那酸、甲芬那酸钠、托美丁、酮咯酸、双氯酚酸、氟比洛芬、奥沙普秦、吡罗昔康、美洛昔康、安吡昔康、屈噁昔康、pivoxicam、替诺昔康、保泰松、羟布宗、安替比林、氨基比林、阿扎丙

宗、齐留通、金硫葡萄糖、硫代苹果酸金钠、金诺芬、甲氨蝶呤、秋水仙碱、别嘌醇、丙磺舒、苯磺唑酮、苯溴马隆、倍他米松及其它糖皮质激素、甲氧氯普胺、多潘立酮、普鲁氯嗪、异丙嗪、氯丙嗪、曲美苄胺、昂丹司琼、格拉司琼、羟嗪、乙酰亮氨酸单乙醇胺、阿立必利、阿扎司琼、苯喹胺、氨醇醋茶碱、溴必利、布克立嗪、氯波必利、赛克力嗪、茶苯海明、地芬尼多、多拉司琼、美克洛嗪、美沙拉妥、美托哌丙嗪、大麻隆、奥昔喷地、匹哌马嗪、东莨菪碱、舒必利、四氢大麻酚、硫乙拉嗪、硫丙拉嗪、托烷司琼及其混合物。

可以用于治疗、预防和/或控制血红蛋白病和相关病症的第二活性试剂的实例包括，但不限于：白介素，比如 IL-2(包括重组 IL-II(“rIL2”)和金丝雀痘 IL-2)、IL-10、IL-12 和 IL-18；干扰素，比如干扰素 α -2a、干扰素 α -2b、干扰素 α -n1、干扰素 α -n3、干扰素 β -Ia 和干扰素 γ -Ib；和 G-CSF；羟基脲；丁酸酯或丁酸酯衍生物；一氧化二氮；羟基脲、HEMOXINTM(NIPRISANTM；参见美国专利号 5,800,819)；Gardos 通道拮抗剂，比如克霉唑和三芳基甲烷衍生物；去铁胺；蛋白 C；和输血；或输入血液代用品比如 HemospanTM 或 HemospanTM PS(Sangart)。

可以通过相同的或不同的施用途径同时或按顺序向患者施用本发明提供的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、包合物、立体异构体或前药和第二活性试剂。针对特定活性剂的特定施用途径的适合性将取决于活性剂本身(例如，其是否可以口服施用而不会在进入血流之前分解)和要治疗的疾病。本发明提供的化合物的一种施用途径是口服。第二活性试剂或成分的施用途径是本领域普通技术人员已知的。参见，例如 *Physicians' Desk Reference*, 1755-1760(第 60 版，2006)。

在一实施方案中，第二活性试剂以约 1 至约 1000 mg、约 5 至约 500 mg、约 10 至约 350 mg、或约 50 至约 200 mg 的量每天一次或每天两次通过静脉内或皮下施用。第二活性试剂的具体用量将取决于所用的具体试剂、要治疗或控制的疾病类型、疾病的严重性和阶段、以及本发明提供的化合物和同时施用至患者的任何任选的其它活性剂的量。

如本发明中别处所讨论的，本发明还包括减轻、治疗和/或预防与常规疗法相关的有害或不期望的效果的方法，所述常规疗法包括，但不限于：外科手术、化疗、放疗、激素疗法、生物学疗法和免疫疗法。可以在与常规疗法相关的副作用发生之前、发生过程中或发生之后，向患者施用本发明提供的化合物及其它活性成分。

4.4 循环疗法

在某些实施方案中，将本发明提供的预防或治疗试剂循环施用至患者。循环疗法包括施用一段时间的活性剂、然后停止(即，中止施用)一段时间，并重复该顺序施用。循环疗法可减少对一种或多种疗法发展出抗性，避免或减轻其中一种疗法的副作用，和/或改善治疗的功效。

因此，在一实施方案中，本发明提供的化合物在四至六周的循环中，以单剂量或分开剂量每日施用，并伴随约一周或两周的停止期。循环疗法还允许增加给药循环的频率、数量和长度。因此，另一实施方案包括，以比单独施用时典型循环数更多的循环施用本发明提供的化合物。在另一实施方案中，本发明提供的化合物以更多循环次数来施用，该循环次数在未同时施用第二活性成分的患者中通常会造成剂量限制毒性。

在一实施方案中，本发明提供的化合物以约 0.1 mg/天至约 500 mg/天

的剂量每日施用并连续施用三或四周，然后中止一或两周。在其它实施方案中，所述剂量可以为约 1 mg 至约 300 mg、约 0.1 mg 至约 150 mg、约 1 mg 至约 200 mg、约 10 mg 至约 100 mg、约 0.1 mg 至约 50 mg、约 1 mg 至约 50 mg、约 10 mg 至约 50 mg、约 20 mg 至约 30 mg、或约 1 mg 至约 20 mg，接着中止。

在一实施方案中，在四至六周循环期间，本发明提供的化合物和第二活性成分是口服施用的，在第二活性成分之前 30 至 60 分钟，施用本发明提供的化合物。在另一实施方案中，在约 90 分钟的每个循环中，本发明提供的化合物和第二活性成分的组合通过静脉内输注来施用。

通常，向患者施用联合治疗期间的循环次数为约 1 至约 24 个循环，更通常为约 2 至约 16 个循环，甚至更通常为约四至约三个循环。

4.5 药物组合物和剂型

药物组合物可用于制备独立的单一单位剂型。本发明提供的药物组合物和剂型包含本发明提供的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、包合物或前药。药物组合物和剂型可以进一步包含一种或多种赋形剂。

本发明提供的药物组合物和剂型还可以包括一种或多种其它的活性成分。在上面 4.3 节中公开了任选的第二或其它活性成分的实例。

本发明的单一单位剂型适于口服、粘膜(例如鼻腔、舌下、阴道、口腔或直肠)、胃肠外(例如皮下、静脉内、推注、肌内、或动脉内)、局部(例如滴眼剂或其它眼科制剂)、透皮或经皮施用至患者。剂型的实例包括，但不限于：片剂；囊片剂；胶囊，比如弹性软明胶胶囊；扁囊剂；糖锭剂；锭

剂；分散剂；栓剂；粉剂；气雾剂(例如，鼻腔喷雾剂或吸入剂)；凝胶剂；适于口服或粘膜施用至患者的液体剂型，包括悬浮液(例如水性或非水液体悬浮液、水包油型乳剂、或油包水液体乳剂)、溶液剂、和酞剂；适于胃肠外施用至患者的液体剂型；适于局部施用的滴眼剂或其它眼科制剂；和可以重新构建以提供适于胃肠外施用至患者的液体剂型的无菌固体(例如晶体或非晶形固体)。

剂型的组成、形状和类型将根据其用途而改变。例如，用于急性治疗疾病的剂型所包含的一种或多种活性成分的量大于用于慢性治疗同样疾病的剂型所包含的量。类似地，胃肠外剂型包含的活性成分的量少于用于治疗相同疾病的口服剂型所包含的量。对于本领域技术人员而言，其中本发明的具体剂型彼此不同的这些方面或其它方面是显而易见的。参见，例如 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第 20 版, Mack Publishing, Easton PA(2000)。

在一实施方案中，药物组合物和剂型包含一种或多种赋形剂。合适的赋形剂是药学领域技术人员已知的，本发明提供了合适赋形剂的非限制性实例。特定的赋形剂是否适于掺入药物组合物或剂型中取决于本领域众所周知的多种因素，其包括但不限于：将该剂型施用至患者的方式。例如，口服剂型比如片剂可包含不适于在胃肠外剂型中使用的赋形剂。特定赋形剂的适合性也可取决于剂型中的具体活性成分。例如，某些活性成分的分解可通过某些赋形剂，比如乳糖，或当暴露于水时来加速。包括伯胺或仲胺的活性成分特别易于发生这种加速分解。因此，本发明提供的药物组合物和剂型包含有很少(如果有的话)乳糖和其它单糖或二糖。如本发明使用的术语“无乳糖”指乳糖存在的量(如果有的话)不足以实质上增加活性成分

的降解速率。

无乳糖组合物可以包括本领域公知的赋形剂，这些赋形剂列在例如美国药典(USP)25-NF20(2002)中。通常，无乳糖组合物包括药学可相容的或药学可接受量的活性成分、粘合剂/填充剂、和润滑剂。在一实施方案中，无乳糖剂型包括活性成分、微晶纤维素、预糊化淀粉和硬脂酸镁。

本发明还提供含有活性成分的无水药物组合物和剂型，因为水可促进某些化合物的降解。例如，加入水(例如 5%)是药物领域中广泛接受的作为一种模拟长期储存的方式，以测定特征，如制剂随时间的保质期或稳定性。参见，例如 Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 第 2 版, Marcel Dekker, NY, NY, 1995, 第 379-80 页。实际上，水和热加速某些化合物分解。因此，水对制剂的作用可能非常显著，因为在剂型的制备、加工、包装、贮存、运输和使用期间，通常会遇到水气和/或湿气。

可以使用无水或水分含量低的成分并在低水分或低湿度条件下制备无水药物组合物和剂型。如果预期在制备、包装和/或贮存期间将实质性地接触水气和/或湿气，则包含乳糖和包含伯胺或仲胺的至少一种活性成分的药物组合物和剂型是无水的。

无水药物组合物应当以保持其无水性质的方式来制备和贮藏。因此，在一实施方案中，使用已知可防止暴露于水的材料来包装无水组合物，从而将它们装在合适的剂型试剂盒中。合适的包装的实例包括，但不限于：密封的箔、塑料、单位剂量容器(例如小药瓶)、泡罩包装、和窄条包装。

还提供包含有一种或多种可降低活性成分分解速率的化合物的药物组合物和剂型。这样的化合物在本发明中称为“稳定剂”，其包括，但不限于：抗氧化剂，如抗坏血酸、pH 缓冲液、或盐缓冲液。

如赋形剂的用量和种类，剂型中活性成分的用量和种类可根据多种因素而改变，所述因素为，例如，但不限于：向患者施用的途径。在一实施方案中，剂型包含含量为约 0.10 到约 500 mg 的本发明提供的化合物。在一实施方案中，剂型包含含量为约 0.1、1、2、5、7.5、10、12.5、15、17.5、20、25、50、100、150、200、250、300、350、400、450 或 500 mg 的本发明提供的化合物。

在其它实施方案中，剂型包含含量为约 1 至约 1000 mg、约 5 至约 500 mg、约 10 至约 350 mg 或约 50 至约 200 mg 的第二活性成分。当然，第二活性试剂的具体含量将取决于所用的具体试剂、要治疗或控制的疾病或病症、以及本发明提供的化合物和同时施用至患者的任选的另一种活性剂的用量。

4.5.1 口服剂型

适于口服施用的药物组合物可以制成分散的剂型，比如，但不限于：片剂(例如咀嚼片)、囊片剂、胶囊和液体剂(例如调味糖浆剂)。这样的剂型包含预定量的活性成分，并可以用本领域技术人员公知的制药方法来制备。通常参见 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第 20 版, Mack Publishing, Easton PA(2000)。

本发明提供的口服剂型是根据常规配药技术，通过将活性成分与至少一种赋形剂密切混合来制备的。根据期望施用的制剂形式，赋形剂可以采用多种形式。例如，适用于口服液体剂或气雾剂剂型的赋形剂包括，但不限于：水、乙二醇、油、醇、调味剂、防腐剂、和着色剂。适用于固体口服剂型(例如粉剂、片剂、胶囊和囊片剂)的赋形剂的实例包括，但不限

于：淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、造粒剂、润滑剂、粘合剂和崩解剂。

在一实施方案中，口服剂型是片剂或胶囊，在这些情况下，使用固体赋形剂。在另一实施方案中，可以采用标准的水性或非水性技术来包衣片剂。这样的剂型可以通过任何制药方法来制备。通常，药物组合物和剂型是通过均匀地和紧密地将所述活性成分与液体载体、细分的固体载体、或两者组合进行混合来制备的，然后，如有必要，将所述产物制成期望的形状。

例如，可以通过压制或模制来制备片剂。压制片可以通过：在适宜的机器中压制呈自由流动形式的活性成分，如粉末或颗粒，并且其任选地与赋形剂混合来制备。模压片可以通过在适宜的机器中将用惰性液体稀释剂润湿的粉末化合物的混合物压模来制备。

可以用于本发明提供的口服剂型的赋形剂的实例包括，但不限于：粘合剂、填充剂、崩解剂和润滑剂。适用于药物组合物和剂型的粘合剂包括，但不限于：玉米淀粉、马铃薯淀粉或其它淀粉、明胶、天然和合成树脂比如阿拉伯胶、海藻酸钠、海藻酸、其它藻酸盐、粉末西黄蓍胶、瓜尔胶、纤维素及其衍生物(例如乙基纤维素、醋酸纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠)、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、预糊化淀粉、羟丙基甲基纤维素(例如 No. 2208、2906、2910)、微晶纤维素及其混合物。

微晶纤维素的适宜形式包括，但不限于：作为 AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105(可购于 FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA)出售的物质及其混合物。具体的粘合剂是作为 AVICEL RC-581 出售的微晶

纤维素和羧甲基纤维素钠的混合物。合适的无水或低水分赋形剂或添加剂包括 AVICEL-PH-103TM 和淀粉 1500 LM。

适合用于本发明提供的药物组合物和剂型的填充剂的实例包括，但不限于：滑石、碳酸钙(例如颗粒或粉末)、微晶纤维素、粉末纤维素、葡聚糖结合剂、高岭土、甘露醇、硅酸、山梨醇、淀粉、预糊化淀粉及其混合物。在一实施方案中，药物组合物中的粘合剂或填充剂通常占药物组合物或剂型的约 50 至约 99 重量%。

在所述组合物中使用崩解剂以提供当暴露于水相环境时发生崩解的片剂。包含太多崩解剂的片剂可能会在储存时崩解，而包含太少崩解剂的片剂可能不会以期望的速率或在期望的条件下发生崩解。因此，可以使用足够量的崩解剂来形成固体口服剂型，所述量既不太多也不太少，以至于不会不利地改变活性成分的释放。所用崩解剂的量根据制剂的类型而改变，并可由本领域技术人员容易地确定。在一实施方案中，药物组合物包括约 0.5 至约 15 重量%的崩解剂，或约 1 至约 5 重量%的崩解剂。

可以用于药物组合物和剂型的崩解剂包括，但不限于：琼脂-琼脂、海藻酸、碳酸钙、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮、聚克立林钾、淀粉羟乙酸钠、马铃薯淀粉或木薯淀粉、其它淀粉、预糊化淀粉、其它淀粉、粘土、其它海藻素、其它纤维素、树胶及其混合物。

可以用于药物组合物和剂型的润滑剂包括，但不限于：硬脂酸钙、硬脂酸镁、矿物油、轻质矿物油、甘油、山梨醇、甘露醇、聚乙二醇、其它二醇、硬脂酸、十二烷基硫酸钠、滑石、氢化植物油(例如花生油、棉籽油、葵花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和豆油)、硬脂酸锌、油酸乙酯、月桂酸乙酯、琼脂及其混合物。其它润滑剂包括，例如 syloid 硅胶

(AEROSIL200,由 W.R. Grace Co. of Baltimore, MD 制备)、合成二氧化硅的凝固气雾剂(由 Degussa Co. of Piano, TX 销售)、CAB-O-SIL(由 Cabot Co. of Boston, MA 销售的热解二氧化硅产品)及其混合物。如果使用,润滑剂可以以小于其掺入的药物组合物或剂型的约 1 重量%的量使用。

在一实施方案中,固体口服剂型包括本发明提供的化合物、无水乳糖、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、硬脂酸、胶体无水二氧化硅和明胶。

4.5.2 控释剂型

活性成分例如本发明提供的化合物可以通过本领域技术人员公知的控释方式或通过递送装置施用。实例包括,但不限于:在下列美国专利中描述的那些:3,845,770、3,916,899、3,536,809、3,598,123、和 4,008,719、5,674,533、5,059,595、5,591,767、5,120,548、5,073,543、5,639,476、5,354,556、5,639,480、5,733,566、5,739,108、5,891,474、5,922,356、5,972,891、5,980,945、5,993,855、6,045,830、6,087,324、6,113,943、6,197,350、6,248,363、6,264,970、6,267,981、6,376,461、6,419,961、6,589,548、6,613,358、6,699,500 中描述的那些,所有上述专利均被通过引用并入本文。这样的剂型可用于提供一种或多种活性成分的缓释或控释,其使用例如羟丙基甲基纤维素、其它聚合基质、凝胶、渗透膜、渗透系统、多层包衣、微粒、脂质体、微球或其组合来提供可变比例的期望释放特征。本领域普通技术人员公知的那些控释制剂,包括本发明描述的那些,可被容易地选择来与本发明提供的活性成分来使用。因此,提供的组合物包括适于口服施用的单一单位剂型,比如但不限于适合于控制释放的片剂、胶囊、胶囊锭(gelcap)和囊片剂。

所有控释药物产品都具有共同目标,即改善药物的疗效,使其优于其非控释药物所获得的疗效。理想地,在药物治疗中使用的优化设计控释制剂的特征为,能够在最短的时间内用最少的药物来治愈或控释病症。控释制剂的优点包括延长药物活性、降低施用频率、和提高个体的顺应性。另外,控释制剂可用于影响起效时间或其它特性,比如血药水平,从而可以影响副作用(例如不良作用)的发生。

大多数控释制剂被设计成最初释放能快速产生期望的治疗效果的一定量的药物(活性成分),然后逐渐和持续释放其它药物量,以在延长的时间段内维持这种治疗或预防作用的水平。为了在体内维持药物的这种恒定的水平,药物必须以替代被代谢或排出体外的药物量的量从剂型中释放。活性成分的控释可以通过各种条件来刺激,包括,但不限于: pH、温度、酶、水或其它生理条件或化合物。

在一些实施方案中,可以使用静脉灌注、可植入的渗透泵、透皮贴片、脂质体、或其它施用模式来施用药物。在一实施方案中,可以使用泵(参见 Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14: 201(1987); Buchwald 等, *Surgery* 88: 507 (1980); Saudek 等, *N. Engl. J. Med.* 321: 574(1989))。在另一实施方案中,可以使用聚合材料。在又一实施方案中,控释系统可以被放置在个体内由专业技术人员确定的适当位置,即因此仅仅需要全身剂量的一部分(参见例如 Goodson, *Medical Applications of Controlled Release*, 第 2 卷, 115-138 页(1984))。其它控释系统在 Langer 的综述(*Science* 249: 1527-1533(1990))中进行了讨论。活性成分可以分散在固体内部基质中,例如聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、增塑的或未增塑的聚氯乙烯、增塑的尼龙、增塑的聚对苯二甲酸乙二醇酯、天然橡胶、

聚异戊二烯、聚异丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、乙烯-醋酸乙烯共聚物、硅橡胶、聚二甲基硅氧烷、硅碳酸酯共聚物、亲水聚合物例如丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯的水凝胶、胶原、交联聚乙烯醇和交联的部分水解的聚醋酸乙烯，其被外部的聚合膜包围，例如聚乙烯、聚丙烯、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、乙烯/醋酸乙烯共聚物、硅橡胶、聚二甲基硅氧烷、氯丁橡胶、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、氯乙烯和醋酸乙烯共聚物、偏二氯乙烯、乙烯和丙烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯共聚物、丁基橡胶表氯醇橡胶、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/醋酸乙烯/乙烯醇三元共聚物、和乙烯/乙烯氧基乙醇共聚物，其不能在体液中溶解。然后，活性成分在释放速率控制步骤中通过外部的聚合膜扩散。在这样的肠胃外组合物中，活性成分的百分比高度地取决于其具体性质以及个体的需求。

4.5.3 胃肠外剂型

胃肠外剂型可以通过各种途径施用至患者，包括，但不限于：皮下、静脉内(包括推注)、肌肉内和动脉内。在一实施方案中，胃肠外剂型的施用绕过了患者对污染物的天然防御，因此，在这些实施方案中，胃肠外剂型为无菌的或者能够在施用至患者前被灭菌的。胃肠外剂型的实例包括，但不限于：注射用溶液、可溶解或悬浮于注射用药学上可接受的赋形剂中的干产品、注射用悬浮液和乳剂。

可用于提供胃肠外剂型的合适载体是本领域技术人员公知的。实例包括，但不限于：USP 注射用水；水性载体，比如但不限于：氯化钠注射液、林格氏注射液、葡萄糖注射液、葡萄糖和氯化钠注射液和乳酸林格氏注射液；水混溶的载体，比如但不限于：乙醇、聚乙二醇和聚丙二醇；以

及非水性载体，比如但不限于：玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯和苯甲酸苄酯。

本发明公开的提高一种或多种活性成分溶解性的化合物也可以加入到胃肠外剂型中。例如，环糊精及其衍生物可以用来提高本发明提供的化合物的溶解性。参见，例如美国专利号 5,134,127，将其通过引用并入本文。

4.5.4 局部和粘膜剂型

本发明提供的局部和粘膜剂型包括，但不限于：喷雾剂、气雾剂、溶液剂、乳剂、悬浮液、滴眼剂或其它眼科制剂，或本领域技术人员已知的其它形式。参见，例如 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第 18 和 20 版，Mack Publishing, Easton PA(1990 和 2000)；和 *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 第 4 版，Lea & Febiger, Philadelphia(1985)。适用于治疗口腔粘膜组织的剂型可以配制成漱口药或口腔凝胶剂。

可用于提供本发明的局部和粘膜剂型的合适赋形剂(例如载体和稀释剂)及其它材料是制药领域的技术人员所公知的，并取决于给定药物组合物或剂型将施用的具体组织。在一实施方案中，赋形剂包括，但不限于：水、丙酮、乙醇、乙二醇、丙二醇、1,3-丁二醇、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、矿物油及其混合物，以形成无毒的和药学上可接受的溶液剂、乳剂或凝胶剂。也可以向药物组合物和剂型中加入增湿剂或保湿剂。这样的其它成分的实例是本领域公知的。参见，例如 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第 18 和 20 版，Mack Publishing, Easton PA(1990 和 2000)。

还可以调节药物组合物或剂型的 pH 来改善一种或多种活性成分的递送。类似地，可以调节溶剂载体的极性、其离子强度或张力来改善递送。

可以将化合物比如硬脂酸酯加入药物组合物或剂型中，以改变一种或多种活性成分的亲水性或亲油性，从而改善递送。在其它实施方案中，硬脂酸酯可以作为制剂的脂质载体、作为乳化剂或表面活性剂、以及作为递送增强剂或渗透增强剂。在其它实施方案中，还可以使用活性成分的盐、溶剂化物、前药、包合物或立体异构体来进一步调节得到的组合物的性质。

4.6 试剂盒

在一实施方案中，本发明提供的活性成分未同时或未通过相同的施用途径施用至患者。在另一实施方案中，提供试剂盒，其可简便地将合适量的活性成分施用至患者。

在一实施方案中，试剂盒包括本发明提供的化合物的剂型。试剂盒可以进一步包括其它活性成分，比如奥利默森(Genasense[®])、美法仑、G-CSF、GM-CSF、EPO、托泊替康、达卡巴嗪、依立替康、泰索帝、IFN、COX-2 抑制剂、己酮可可碱、环丙沙星、地塞米松、IL2、IL8、IL18、Ara-C、长春瑞滨、异维 A 酸、13 顺式-视黄酸或其药理学活性变体或衍生物、或其组合。所述其它活性成分的实例包括，但不限于：本发明公开的那些(参见，例如 4.3 节)。

在其它实施方案中，试剂盒可以进一步包括用来施用所述活性成分的装置。这样的装置的实例包括，但不限于：注射器、滴袋、贴片和吸入器。

试剂盒可以进一步包括供移植的细胞或血液，以及能用于施用一种或多种活性成分的药学上可接受的载体。例如，如果活性成分以必须重新构建用于胃肠外施用的固体形式来提供，那么该试剂盒可以包括合适载体的

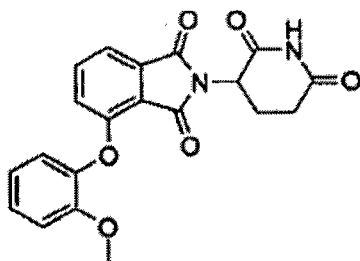
密封容器，其中所述活性成分可溶解以形成适于胃肠外施用的无颗粒的无菌溶液。药学上可接受的载体的实例包括，但不限于：USP 注射用水；水性载体，比如但不限于：氯化钠注射液、林格氏注射液，葡萄糖注射液、葡萄糖和氯化钠注射液、和乳酸林格氏注射液；水混溶的载体，比如但不限于：乙醇、聚乙二醇和聚丙二醇；以及非水性载体，比如但不限于：玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯、和苯甲酸苄酯。

5. 实施例

要求保护的主体的一些实施方案通过以下非限制性实施例来说明。

实施例 1

2-(2,6-二氧-哌啶-3-基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-异吲哚-1,3-二酮



步骤 1:

在室温下将碘甲烷(30.2 g, 213 mmol)加入到 3-硝基邻苯二甲酸(15.0 g, 71.0 mmol)和碳酸氢钠(23.9 g, 284 mmol)在 DMF (150 mL)中的搅拌混合物中，然后将混合物在设置为 60℃的油浴中加热 4 小时。然后将混合物倒入 700 mL 冰水中。冰融化后，用乙酸乙酯(3×150 mL)萃取混合物，并且用水(7×500 mL)洗涤有机相，干燥(MgSO₄)并蒸发，获得了 16.2 g 的呈淡黄色固体的 3-硝基邻苯二甲酸二甲酯，产率 95%；¹H NMR (CDCl₃) δ 3.95 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 7.69 (t, J=8.1 Hz, 1H), 8.36 (m, 2H)。

步骤 2:

将乙醇-浓 HCl 的 3: 1 混合物(200 mL)冷却到 0°C, 然后加入 3-硝基邻苯二甲酸二甲酯(15.0 g, 62.8 mmol)。保持冷却, 在 15 分钟时间内分批加入氯化亚锡(II)(70.8 g, 314 mmol)。加入完成后, 移除冷却槽, 在室温下进行搅拌。2 小时后, 通过加入固体碳酸氢钠来中和混合物, 得到的混合物用乙酸乙酯(3×150 mL)萃取, 用水(5×250 mL)洗涤合并的萃取液, 干燥(MgSO₄)并蒸发, 获得 11.3 g 的呈黄色油状的 3-氨基邻苯二甲酸二甲酯, 产率 86%; ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.84 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 5.20 (br, 2H), 6.78 (dd, J=8.5 Hz, J=1.0 Hz, 1H), 6.90 (dd, 1H, J=7.3 Hz, J=1.0 Hz, 1H), 7.24 (t, J=7.8 Hz, 1H)。

步骤 3:

将 3-氨基邻苯二甲酸二甲酯(9.5 g, 45.4 mmol)在 1: 1 的水-浓 HCl (300 mL)中的溶液冷却到 0°C; 在冷却期间, 沉淀形成。然后缓慢加入 10 mL 的 NaNO₂(3.5 g, 50.0 mmol)水溶液, 在加入过程中, 保持温度在 0-5°C 之间。加入完成后, 混合物在这一温度下搅拌 10 分钟, 之后加入 30 mL 的 KI (11.3 g, 68.3 mmol)在 1: 1 水-浓 HCl 中的溶液。该溶液是一次全部加入的, 然后将反应烧瓶立即转移到预热到 65°C 的油浴中。混合物在加热下搅拌 10 分钟, 然后在冰浴中冷却。混合物用 CH₂Cl₂(3×150 mL)萃取, 合并的有机萃取液用水(3×150 mL)洗涤, 干燥(MgSO₄)并蒸发, 残余物使用己烷-乙酸乙酯梯度进行色谱分析。产物用 17: 3 的己烷-乙酸乙酯洗脱, 产物为淡紫色固体, 然后用己烷研磨, 过滤并干燥, 以得到 9.7g(67%) 的呈无色固体的 3-碘代邻苯二甲酸二甲酯; ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.90 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.19 (t, J=7.9 Hz, 1H), 8.02 (d, J=7.9 Hz, 2H)。

步骤 4:

将愈创木酚(0.77 g, 6.2 mmol)、溴化亚铜(I)(0.89 g, 6.2 mmol)和氢化钠(0.3 g, 60%分散液, 7.5 mmol)在 100 mL 吡啶中的混合物, 在氮气下加热回流并搅拌 15 min。加入 3-碘代邻苯二甲酸二甲酯(2.0 g, 6.2 mmol), 得到的混合物在回流下搅拌 20 小时。混合物冷却到室温, 通过加入饱和 NH_4Cl (15 mL)淬灭。减压去除易挥发物。残余物在稀释的 HCl 水溶液(100 mL)和乙酸乙酯(100 mL)之间分配, 用乙酸乙酯(100 mL)萃取水相。合并的有机萃取液用稀释的 HCl 水溶液(2×100 mL)洗涤, 用饱和 Na_2CO_3 (2×100 mL)洗涤, 再次用稀释的 HCl 水溶液(2×100 mL)洗涤, 最后用水(100 mL)洗涤, 并蒸发。己烷-乙酸乙酯梯度色谱生成了 0.75 g 的 3-(2-甲氧基-苯氧基)-邻苯二甲酸二甲酯, 用 25-30%乙酸乙酯洗脱, 产率 38%; ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.79 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.86-6.91 (m, 1H), 6.93-7.01 (m, 2H), 7.05 (dd, $J=7.9$ Hz, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.13-7.20 (m, 1H), 7.30 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.66-7.69 (m, 1H)。

步骤 5:

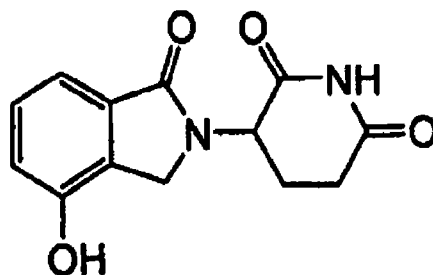
将 3-(2-甲氧基-苯氧基)-邻苯二甲酸二甲酯(0.75 g, 2.4 mmol)和 3N NaOH (50 mL)在乙醇(100 mL)中的混合物加热回流 2 小时。冷却混合物, 在真空下移除溶剂。残余物在水(100 mL)中溶解, 用 CH_2Cl_2 (2×100 mL)洗涤, 酸化(HCl), 并用乙酸乙酯(3×75 mL)萃取。合并的有机萃取液用水(3×75 mL)洗涤, 干燥(MgSO_4)并蒸发, 获得 0.53 g 的 3-(2-甲氧基-苯氧基)-邻苯二甲酸, 产率 78%; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.76 (s, 3H), 6.82 (dd, $J=8.4$ Hz, $J=0.9$ Hz, 1H), 6.95-6.98 (m, 2H), 7.16-7.23 (m, 2H), 7.39 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=8.2$ Hz, 1H)。

步骤 6:

3-(2-甲氧基-苯氧基)-邻苯二甲酸(0.51 g, 1.8 mmol)和 *rac*- α -氨基戊二酰亚胺盐酸盐(0.29 g, 1.8 mmol)在吡啶(10 mL)中的混合物加热回流 16 小时。冷却混合物, 在真空下蒸发。将残余物在乙酸乙酯(100 mL)中溶解, 用稀释的 HCl 水溶液(2×100 mL)和水(100 mL)洗涤, 并蒸发。残余物使用 CH₂Cl₂-甲醇梯度色谱, 用 95: 5 的 CH₂Cl₂-甲醇洗脱题示化合物, 0.59 g, 产率 88%; mp 223-225 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3.9×150 mm, 5 μ m, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 6.06 (99.46%); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.06-2.11 (m, 1H), 2.53-2.64 (m, 2H), 2.83-2.90 (m, 1H), 3.75 (s, 1H), 5.15 (dd, J=12.4 Hz, J=5.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.06 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.21-7.37 (m, 3H), 7.54 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.72 (t, J=7.9 Hz, 1H), 11.13 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 21.9, 31.0, 48.9, 55.7, 113.7, 116.5, 116.7, 120.7, 121.5, 122.3, 127.2, 133.3, 137.0, 141.3, 151.2, 154.7, 165.0, 166.6, 170.0, 172.8; C₂₀H₁₆N₂O₆ 的分析计算值: C, 63.16; H, 4.24; N, 7.37。实测值: C, 63.00; H, 4.24; N, 7.29。

实施例 2

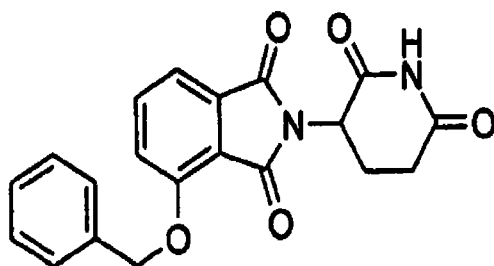
3-(4-羟基-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



用 3-(4-氨基-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮和 H_2O (10 体积)装满 250mL-3N-RBF, 并冷却到 $0-5^\circ\text{C}$ 。加入 NaNO_2 (1.1 当量)和 HCl (1.1 当量), 混合物搅拌 30 分钟。然后混合物加热到 $75-80^\circ\text{C}$ 2 小时。混合物冷却到室温, 过滤并在真空中干燥(18 小时, $35-40^\circ\text{C}$)。粗产物通过制备型 HPLC(条件: C18 Symmetry 柱, 90: 10 水: MeCN 等强度, 流速 60 mL/min, 产物保持时间~30 min)纯化, 以得到灰白色固体(240 mg, 2.4%, 99.5 HPLC AP); mp 296.39°C ; HPLC: Hypersil DBS C8 5m 柱, 250×4.6 mm, 35°C ; 99: 1 至 85: 15 梯度的 $\text{CH}_3\text{CN}/10\text{mM KH}_2\text{PO}_4$ 水溶液, 20 分钟内 1.0 mL/min; 7.60 min, 99.5% AP 在 210/240 nm: $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: 10.97(1H, br s), 10.11(1H, br s), 7.34(1H, t), 7.17 (1H, d), 7.03 (1H, d), 5.09(1H, dd), 4.25(2H, dd), 2.97-2.85(1H, m), 2.62-2.36(2H, m), 2.03-1.96(1H, m) ppm; $^{13}\text{C-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: 172.85, 171.04, 168.27, 152.55, 133.41, 129.44, 127.94, 117.97, 113.71, 51.59, 45.09, 31.22, 22.42 ppm; LC-MS ES^+ (M+1) 261; CHN-分析, $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$ 的计算值: C, 60.00%; H, 4.65%; N, 10.76%。实测值: C, 59.54%; H, 4.88%; N, 10.48%。

实施例 3

4-苯甲氧基-2-(2,6-二氧-哌啶-3-基)-异吲哚-1,3-二酮



步骤 1:

3-羟基邻苯二甲酸酐(4.96 g, 30.2 mmol)在甲醇(60 mL)中的混合物回流 3 小时, 冷却到室温, 在真空下蒸发溶剂。残余物和碳酸氢钠(7.11 g, 84.6 mmol)在 DMF(40 mL)中悬浮。加入碘甲烷(4.53 mL, 72.5 mmol), 反应混合物在 50℃加热 2 小时。在真空下移除溶剂, 残余物在乙酸乙酯(120 mL)和水(100 mL)之间分配。有机相用水(2×100 mL)洗涤, 并蒸发。残余物使用己烷-乙酸乙酯梯度色谱, 用 6: 4 的己烷-乙酸乙酯洗脱产物, 得到 4.83 g 的 3-羟基-邻苯二甲酸二甲酯, 产率 76%; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.97 (dd, $J=7.9$ Hz, $J=0.9$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J=8.6$ Hz, $J=1.0$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J=8.3$ Hz, 1H), 10.58 (s, 1H)。

步骤 2:

将碳酸钾(1.78 g, 12.9 mmol)和苯甲基溴(0.92 mL, 7.7 mmol)加入到 3-羟基-邻苯二甲酸二甲酯(1.35 g, 6.40 mmol)在 DMF(15 mL)中的搅拌溶液中。反应混合物在室温下搅拌过夜, 然后用冷水(60 mL)淬灭。用乙酸乙酯(3×40 mL)萃取水层。合并的有机层用水(4×50 mL)和盐水(50 mL)洗涤, 干燥(MgSO_4), 在真空下蒸发溶剂。残余物使用己烷-乙酸乙酯梯度色谱, 用 7: 3 的己烷-乙酸乙酯洗脱产物, 得到 1.66 g 的 3-苯甲氧基-邻苯二甲酸二甲酯, 产率 86%; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 3.89 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 7.15 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.28-7.41 (m, 6H), 7.62 (d, $J=7.9$ Hz, 1H)。

步骤 3:

将 3-苯甲氧基-邻苯二甲酸二甲酯(1.64 g, 5.50 mmol)和 3N NaOH(50 mL)在乙醇(100 mL)中的混合物加热回流 1 小时, 冷却到室温。在真空下移除溶剂, 残余物在水(100 mL)中溶解, 用 CH_2Cl_2 (2×100 mL)洗涤, 用 6N

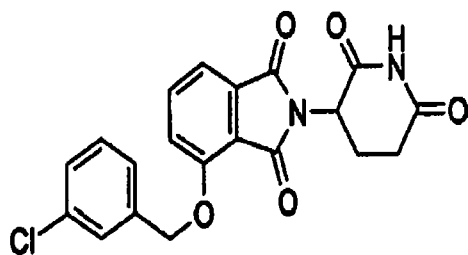
HCl 酸化到 pH 1-2。过滤沉淀，用水(100 mL)洗涤，以得到 3-苯甲氧基-邻苯二甲酸，为白色固体(1.10 g，产率 74%)；¹H NMR(DMSO-d₆) δ 5.20 (s, 2H), 7.29-7.51 (m, 8H), 13.02 (br, 2H)。

步骤 4:

将 3-苯甲氧基-邻苯二甲酸(1.08 g, 4.00 mmol)和 *rac*-α-氨基戊二酰亚胺盐酸盐(0.65 g, 4.0 mmol)在吡啶(10 mL)中的混合物加热回流 4 小时。冷却反应混合物，在真空下蒸发溶剂。残余物在乙酸乙酯(200 mL)中悬浮，用稀释的 HCl 水溶液(100 mL)洗涤。有机相与不可溶的沉淀结合，蒸发至干燥。得到的固体用乙酸乙酯(100 mL)研磨，过滤，用额外的乙酸乙酯(50 mL)洗涤，并干燥，以得到题示化合物(1.66 g，产率 86%)；mp 238-240 °C；HPLC, Waters Symmetry C-18, 3.9×150 mm, 5 μm, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 7.23 (96.71%)；¹H NMR(DMSO-d₆) δ 1.99-2.08 (m, 1H), 2.45-2.62 (m, 2H), 2.81-2.94 (m, 1H), 5.10 (dd, J=12.6 Hz, J=5.3 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 7.32-7.53 (m, 6H), 7.60 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.83 (t, J=8.2 Hz, 1H), 11.12 (s, 1H)；¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 22.0, 30.9, 48.8, 70.0, 115.6, 116.6, 120.2, 127.3, 128.0, 128.5, 133.3, 136.2, 137.0, 155.5, 165.3, 166.8, 169.9, 172.8；C₂₀H₁₆N₂O₅ 的分析计算值：C, 65.93；H, 4.43；N, 7.69。实测值：C, 65.54；H, 4.35；N, 7.63。

实施例 4

4-(3-氯-苯甲氧基)-2-(2,6-二氧-哌啶-3-基)-异吲哚-1,3-二酮



步骤 1:

向 3-羟基邻苯二甲酸二甲酯(1.3 g, 6.3 mmol)在丙酮(20 mL)和碳酸钾(2.1 g, 15.2 mmol)中的搅拌悬浮液中, 加入 3-氯苯甲基溴(1.0 mL, 7.6 mmol), 回流过夜。蒸发溶剂, 残余物在水(100 mL)和乙酸乙酯(150 mL)之间分配, 用水(2×100 mL)洗涤。合并的有机相干燥, 浓缩, 并通过快速柱色谱(EtOAc/己烷)纯化, 以得到 3-(3-氯-苯甲氧基)-邻苯二甲酸二甲酯(1.9 g, 产率 92%)。产物在下一步中使用, 无需进一步纯化。

步骤 2:

将 3-(3-氯-苯甲氧基)-邻苯二甲酸二甲酯(1.9 g, 5.8 mmol)在乙醇试剂(100 mL)和 3N 氢氧化钠(60 mL)中的溶液, 回流两小时。蒸发溶液, 残余物在水(100 mL)中溶解, 用二氯甲烷(3×100 mL)洗涤, 然后酸化到 pH 大约 4。得到的混合物用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取, 合并的有机层用水(2×100 mL)洗涤, 干燥并浓缩, 以得到呈灰白色固体的 3-(3-氯-苯甲氧基)-邻苯二甲酸(1.6 g, 产率 87%)。产物在下一步中使用, 无需进一步纯化。

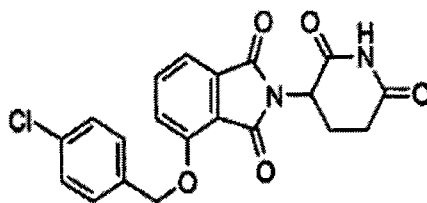
步骤 3:

3-(3-氯-苯甲氧基)-邻苯二甲酸(1.6 g, 5.1 mmol)和 α -氨基-戊二酰亚胺盐酸盐(0.87 g, 5.3 mmol)在吡啶中的混合物回流过夜。蒸发混合物, 残余物通过快速柱色谱(甲醇/二氯甲烷)纯化, 以得到呈白色固体的 4-(3-氯-苯甲氧基)-2-(2,6-二氧-哌啶-3-基)-异吲哚-1,3-二酮(0.74g, 产率 37%); HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μ m, 3.9×150 mm, 1 mL/min, 240 nm,

50/50 CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 6.44 min (99.8%); mp, 249-251 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.02-2.07 (m, 1H, CHH), 2.54-2.62 (m, 2H, CH₂), 2.83-2.91 (m, 1H, CHH), 5.12 (dd, J=6, 12 Hz, 1H, CH), 5.39 (s, 2H, CH₂), 7.40-7.87 (m, 7H, Ar), 11.12 (s, 1H, NH); ¹³C NMR(DMSO-d₆) δ 21.96, 30.92, 48.77, 69.05, 115.72, 116.69, 120.10, 125.65, 126.85, 127.84, 130.42, 133.18, 133.26, 137.07, 138.76, 155.19, 165.32, 166.74, 169.89, 172.75。C₂₀H₁₅N₂O₅Cl+0.1 H₂O 的分析计算值: C, 59.96; H, 3.82; N, 6.99; Cl, 8.85。实测值: C, 59.93; H, 3.54; N, 6.91; Cl, 9.00。

实施例 5

4-(4-氯-苯甲氧基)-2-(2,6-二氧-哌啶-3-基)-异吲哚-1,3-二酮



步骤 1:

向 3-羟基邻苯二甲酸二甲酯(1.3 g, 6.3 mmol)在丙酮(20 mL)和碳酸钾(2.6 g, 19 mmol)中的搅拌悬浮液中, 加入 4-氯苯甲基氯(1.1 g, 6.6 mmol), 回流过夜。蒸发溶剂, 残余物在水(100 mL)和乙酸乙酯(150 mL)之间分配, 用水(2×100 mL)洗涤。将合并的有机相干燥, 浓缩, 并通过快速柱色谱(EtOAc/己烷)纯化, 以得到 3-(4-氯-苯甲氧基)-邻苯二甲酸二甲酯(2.3 g, 粗产率 110%)。产物在下一步中使用, 无需进一步纯化。

步骤 2:

将 3-(4-氯-苯甲氧基)-邻苯二甲酸二甲酯(2.2 g, 6.3 mmol)在乙醇试剂

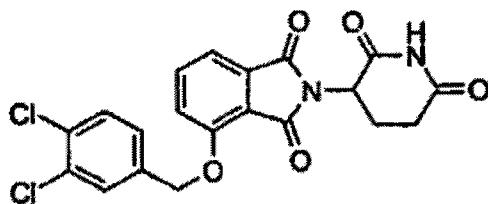
(100 mL)和 3N 氢氧化钠(60 mL)中的溶液,回流两小时。蒸发溶液,残余物在水(100 mL)中溶解,用二氯甲烷(3×100 mL)洗涤,然后酸化到 pH 大约 4。得到的混合物用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取,合并的有机层用水(2×100 mL)洗涤,干燥并浓缩,以得到呈灰白色固体的 3-(4-氯-苯甲氧基)-邻苯二甲酸 (1.9 g, 产率 98%)。产物在下一步中使用,无需进一步纯化。

步骤 3:

将 3-(4-氯-苯甲氧基)-邻苯二甲酸(1.9 g, 6.2 mmol)和 α -氨基-戊二酰亚胺盐酸盐(1.1 g, 6.5 mmol)在吡啶中的混合物回流过夜。蒸发混合物,残余物通过快速柱色谱(甲醇/二氯甲烷)纯化,以得到呈白色固体的 4-(4-氯-苯甲氧基)-2-(2,6-二氧-哌啶-3-基)-异吲哚-1,3-二酮 (1.2 g, 产率 49%); HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μ m, 3.9 $\times$ 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 50/50 CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 6.64 min (99.9%); mp, 239-241 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.00-2.07 (m, 1H, CHH), 2.54-2.62 (m, 2H, CH₂), 2.83-2.95 (m, 1H, CHH), 5.12 (dd, J=6, 12 Hz, 1H, CH), 5.38 (s, 2H, CH₂), 7.48-7.86 (m, 7H, Ar), 11.12 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 21.96, 30.91, 48.75, 69.18, 115.66, 116.65, 120.16, 128.50, 129.02, 132.52, 133.25, 135.22, 137.03, 155.27, 165.30, 166.74, 169.89, 172.75。C₂₀H₁₅N₂O₅Cl 的分析计算值: C, 60.24; H, 3.79; N, 7.02; Cl, 8.89。实测值: C, 60.41; H, 3.63; N, 7.02; Cl, 8.72。

实施例 6

4-(3,4-二氯-苯甲氧基)-2-(2,6-二氧-哌啶-3-基)-异吲哚-1,3-二酮



步骤 1:

将三乙胺(2.70 mL, 19.4 mmol)加入到 3-羟基邻苯二甲酸酐(3.00 g, 18.3 mmol)和 *rac*- α -氨基戊二酰亚胺盐酸盐(3.01 g, 18.3 mmol)在 DMF(60 mL)中的混合物中。将反应混合物加热到 90℃ 过夜, 然后冷却到室温, 在真空下蒸发溶剂。残余物在 CH₂Cl₂(100 mL)中搅拌 30 min, 在真空下去除溶剂。残余物在水(120 mL)中搅拌 2 小时, 过滤得到的固体, 用水(50 mL)洗涤并干燥。加入 1,4-二氧杂环己烷(200 mL), 将得到的悬浮液搅拌 16 小时并过滤; 保留不可溶的材料。滤液用脱色碳(2 g)处理, 并加热回流 1 小时。冷却到 50℃ 后, 反应混合物通过硅藻土过滤, 用额外的 1,4-二氧杂环己烷(50 mL)洗涤过滤器。滤液与不可溶的沉淀结合, 蒸发至干燥。得到的固体用乙酸乙酯(100 mL)研磨, 过滤并干燥, 以得到 2-(2,6-二氧-哌啶-3-基)-4-羟基-异吲哚-1,3-二酮, 4.18 g, 产率 56%; ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 1.99-2.06 (m, 1H), 2.45-2.61 (m, 2H), 2.82-2.96 (m, 1H), 5.08 (dd, J=12.6 Hz, J=5.3 Hz, 1H), 7.23-7.33 (m, 2H), 7.66 (dd, J=8.2 Hz, J=7.2 Hz, 1H), 11.10 (s, 1H), 11.19 (s, 1H)。

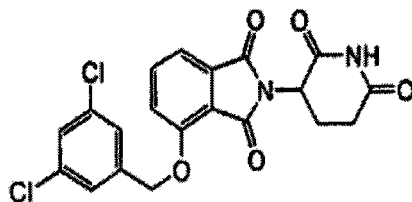
步骤 2:

将聚合物负载的三苯基膦(1.46 g, ~4.4 mmol)和 3,4-二氯苯甲醇(0.65 g, 3.6 mmol)的混合物在 0℃ 在 THF(10 mL)中搅拌。反应混合物保持在 0℃, 滴加偶氮二甲酸二异丙酯(0.87 mL, 4.4 mmol)在 THF(2.1 mL)中的溶液。然后将 2-(2,6-二氧-哌啶-3-基)-4-羟基-异吲哚-1,3-二酮(1.00 g, 3.60

mmol)以固体形式加入,反应混合物在 0℃搅拌 1 小时,然后在室温下搅拌过夜。在真空下蒸发溶剂,残余物使用甲醇-CH₂Cl₂梯度色谱,用 95: 5 的 CH₂Cl₂-甲醇洗脱产物。该材料在乙酸乙酯(150 mL)中溶解,加入水(100 mL)。然后用 10%的稀释碳酸钠水溶液(2×50 mL)和水(3×50 mL)洗涤有机相。在真空下去除溶剂,得到的固体用乙醚研磨,过滤并干燥,以获得呈白色固体的题示化合物 (0.41 g, 产率 26%); mp 245-247℃; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3.9×150 mm, 5 μm, 1 mL/min, 240 nm, 60/40 CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 3.50 (99.78%); ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 2.02-2.07 (m, 1H), 2.45-2.62 (m, 2H), 2.82-2.96 (m, 1H), 5.12 (dd, J=12.6 Hz, J=5.4 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 7.49-7.51 (m, 2H), 7.57 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.81-7.88 (m, 2H), 11.12 (s, 1H); ¹³C NMR(DMSO-d₆) δ 22.0, 30.9, 48.8, 68.5, 115.9, 116.8, 120.1, 127.3, 129.0, 130.5, 130.8, 131.2, 133.3, 137.1, 137.5, 155.1, 165.3, 166.8, 169.9, 172.8; C₂₀H₁₄N₂O₅Cl₂+0.3 H₂O 的分析计算值: C, 54.76; H, 3.35; N, 6.39。实测值: C, 54.48; H, 3.07; N, 6.29。

实施例 7

4-(3,5-二氯-苯甲氧基)-2-(2,6-二氧-哌啶-3-基)-异吲哚-1,3-二酮



步骤 1:

向冰浴中的 3-羟基邻苯二甲酸二甲酯(0.5 g, 2.4 mmol)、(3,5-二氯-苯基)-甲醇(0.84 g, 4.8 mmol)和聚合物负载的三苯基膦(1.5 g, 4.8 mmol)在

THF(30 mL)中的搅拌悬浮液中，缓慢加入偶氮二甲酸二异丙酯(1.0 mL, 4.8 mmol)，在室温下搅拌过夜。过滤混合物，用乙酸乙酯(10 mL)洗涤固体。蒸发滤液，残余物通过快速柱色谱(EtOAc/己烷)纯化，以得到 3-(3,5-二氯-苯甲氧基)-邻苯二甲酸二甲酯(0.42 g, 产率 48%)。产物在下一步中使用，无需进一步纯化。

步骤 2:

将 3-(3,5-二氯-苯甲氧基)-邻苯二甲酸二甲酯(0.42 g, 1.2 mmol)在乙醇试剂(10 mL)和 3N 氢氧化钠(10 mL)中的溶液，回流两小时。蒸发溶液，残余物在水(10 mL)中溶解，用二氯甲烷(2×10 mL)洗涤，然后酸化到 pH 大约 4。得到的混合物用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取，合并的有机层用水(2×10 mL)洗涤，干燥并浓缩，以得到呈灰白色固体的 3-(3,5-二氯-苯甲氧基)-邻苯二甲酸(0.34 g, 产率 88%)。产物在下一步中使用，无需进一步纯化。

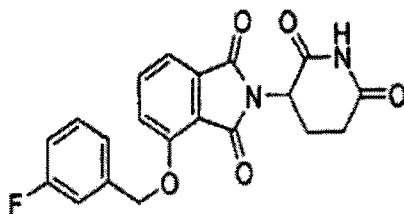
步骤 3:

将 3-(3,5-二氯-苯甲氧基)-邻苯二甲酸(0.3 g, 0.9 mmol)和 α -氨基-戊二酰亚胺盐酸盐(0.15 g, 0.92 mmol)在吡啶(10 mL)中的混合物回流过夜。蒸发混合物，残余物通过快速柱色谱(甲醇/二氯甲烷)纯化，以得到呈白色固体的 4-(3,5-二氯-苯甲氧基)-2-(2,6-二氧-吡啶-3-基)-异吲哚-1,3-二酮 (0.30 g, 产率 84%); HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μ m, 3.9×150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 70/30 CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 3.6 min (98.0%); mp, 278-280 °C; ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 2.01-2.08 (m, 1H, CHH), 2.54-2.63 (m, 2H, CH₂), 2.84-2.96 (m, 1H, CHH), 5.13 (dd, J=6, 12 Hz, 1H, CH), 5.40 (s, 2H, CH₂), 7.50-7.89 (m, 6H, Ar), 11.12 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 21.95, 30.92, 48.79, 68.37, 115.90, 116.79,

120.02, 125.58, 127.45, 133.25, 134.18, 137.14, 140.61, 154.93, 165.34, 166.73, 169.88, 172.73。C₂₀H₁₄N₂O₅Cl₂ 的分析计算值: C, 55.45; H, 3.26; N, 6.47; Cl, 16.37。实测值: C, 55.20; H, 3.13; N, 6.38; Cl, 16.63。

实施例 8

4-(3-氟-苯甲氧基)-2-(2,6-二氧-哌啶-3-基)-异吲哚-1,3-二酮



步骤 1:

向 3-羟基邻苯二甲酸二甲酯(1.4 g, 6.7 mmol)在丙酮(30 mL)和碳酸钾(2.8 g, 20 mmol)中的搅拌悬浮液中, 加入 3-氟苯甲基溴(0.89 mL, 7.0 mmol), 回流过夜。蒸发溶剂, 残余物在水(100 mL)和乙酸乙酯(150 mL)之间分配, 用水(2×100 mL)洗涤。合并的有机相干燥, 浓缩, 并通过快速柱色谱(EtOAc/己烷)纯化, 以得到 3-(3-氟-苯甲氧基)-邻苯二甲酸二甲酯(2.4 g, 粗产率 113%)。产物在下一步中使用, 无需进一步纯化。

步骤 2:

将 3-(3-氟-苯甲氧基)-邻苯二甲酸二甲酯(2.4 g 粗产物, 6.7 mmol)在乙醇试剂(100 mL)和 3N 氢氧化钠(60 mL)中的溶液, 回流两小时。蒸发溶液, 残余物在水(100 mL)中溶解, 用二氯甲烷(3×100 mL)洗涤, 然后酸化到 pH 大约 4。得到的混合物用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取, 合并的有机层用水(2×100 mL)洗涤, 干燥并浓缩, 以得到呈白色固体的 3-(3-氟-苯甲氧基)-

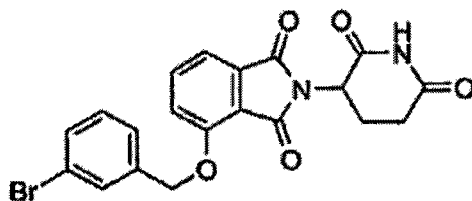
邻苯二甲酸 (1.9 g, 粗产率 101%)。产物在下一步中使用, 无需进一步纯化。

步骤 3:

3-(3-氟-苯甲氧基)-邻苯二甲酸(1.9 g, 6.7 mmol)和 α -氨基-戊二酰亚胺盐酸盐(1.2 g, 7.0 mmol)在吡啶中的混合物回流过夜。蒸发混合物, 残余物通过快速柱色谱(甲醇/二氯甲烷)纯化, 以得到呈白色固体的 4-(3-氟-苯甲氧基)-2-(2,6-二氧-哌啶-3-基)-异吲哚-1,3-二酮(2.3 g, 产率 89%); HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μ m, 3.9 $\times$ 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 60/40 CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 2.22 min (99.9%); mp, 241-243 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.01-2.08 (m, 1H, CHH), 2.55-2.62 (m, 2H, CH₂), 2.83-2.95 (m, 1H, CHH), 5.11 (dd, J=6, 12 Hz, 1H, CH), 5.40 (s, 2H, CH₂), 7.15-7.87 (m, 7H, Ar), 11.12 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 21.96, 30.92, 48.77, 69.11, 113.61, 113.90, 114.52, 114.80, 115.71, 116.70, 120.13, 122.96, 122.99, 130.49, 130.60, 133.25, 137.05, 139.08, 139.18, 155.21, 160.59, 163.81, 165.33, 166.74, 169.89, 172.73。C₂₀H₁₅N₂O₅F 的分析计算值: C, 62.83; H, 3.95; N, 7.33; F, 4.97。实测值: C, 62.72; H, 3.75; N, 7.27; F, 5.02。

实施例 9

4-(3-溴-苯甲氧基)-2-(2,6-二氧-哌啶-3-基)-异吲哚-1,3-二酮



步骤 1:

向 3-羟基邻苯二甲酸二甲酯(1.3 g, 6.2 mmol)在丙酮(30 mL)和碳酸钾(2.5 g, 18.4 mmol)中的搅拌悬浮液中, 加入 3-溴苯甲基溴(1.6 g, 6.4 mmol), 回流过夜。蒸发溶剂, 残余物在水(100 mL)和乙酸乙酯(150 mL)之间分配, 并用水(2×100 mL)洗涤。合并的有机相干燥, 浓缩, 并通过快速柱色谱(EtOAc/己烷)纯化, 以得到 3-(3-溴-苯甲氧基)-邻苯二甲酸二甲酯(2.5 g, 粗产率 109%)。产物在下一步中使用, 无需进一步纯化。

步骤 2:

将 3-(3-溴-苯甲氧基)-邻苯二甲酸二甲酯(1.9 g, 5.8 mmol)在乙醇试剂(100 mL)和 3N 氢氧化钠(60 mL)中的溶液, 回流两小时。蒸发溶液, 残余物在水(100 mL)中溶解, 用二氯甲烷(3×100 mL)洗涤, 然后酸化到 pH 大约 4。得到的混合物用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取, 合并的萃取液用水(2×100 mL)洗涤, 干燥并浓缩, 以得到呈灰白色固体的 3-(3-溴-苯甲氧基)-邻苯二甲酸(2.5g, 粗产率 109%)。产物在下一步中使用, 无需进一步纯化。

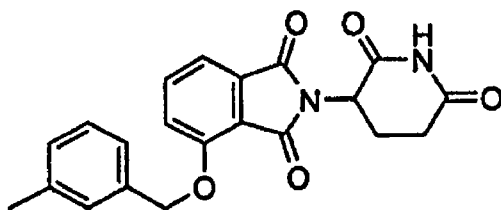
步骤 3:

将 3-(3-溴-苯甲氧基)-邻苯二甲酸(2.4 g, 6.7mmol)和 α -氨基-戊二酰亚胺盐酸盐(1.2 g, 7.1 mmol)在吡啶中的混合物回流过夜。蒸发混合物, 残余物通过快速柱色谱(甲醇/二氯甲烷)纯化, 以得到呈白色固体的 4-(3-溴-苯甲氧基)-2-(2,6-二氧-哌啶-3-基)-异吲哚-1,3-二酮 (1.8 g, 产率 62%); HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μ m, 3.9×150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 60/40 CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 3.55 min (99.9%); mp, 246-248°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.03-2.08 (m, 1H, CHH), 2.54-2.62 (m, 2H, CH₂), 2.83-2.95 (m, 1H, CHH), 5.12 (dd, J=6, 12 Hz, 1H, CH), 5.39 (s, 2H, CH₂), 7.37-7.88 (m, 7H, Ar), 11.12 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆)

δ 21.96, 30.92, 48.77, 69.00, 115.72, 116.69, 120.10, 121.76, 126.05, 129.75, 130.69, 130.74, 133.26, 137.07, 138.99, 155.19, 165.31, 166.74, 169.89, 172.74。C₂₀H₁₅N₂O₅Br 的分析计算值: C, 54.19; H, 3.41; N, 6.32; Br, 18.03。实测值: C, 54.02; H, 3.22; N, 6.27; Br, 17.81。

实施例 10

2-(2,6-二氧-哌啶-3-基)-4-(3-甲基-苯甲氧基)-异吲哚-1,3-二酮



步骤 1:

向 3-羟基邻苯二甲酸二甲酯(1.4 g, 6.4 mmol)在丙酮(30 mL)和碳酸钾(2.7 g, 19.3 mmol)中的搅拌悬浮液中, 加入 1-溴甲基-3-甲基-苯(0.91 mL, 6.7 mmol), 回流过夜。蒸发溶剂, 残余物在水(100 mL)和乙酸乙酯(150 mL)之间分配, 用水(2×100 mL)洗涤。合并的有机相干燥, 浓缩, 并通过快速柱色谱(EtOAc/己烷)纯化, 以得到 3-(3-甲基-苯甲氧基)-邻苯二甲酸二甲酯(2.3 g, 粗产率 115%)。产物在下一步中使用, 无需进一步纯化。

步骤 2:

将 3-(3-甲基-苯甲氧基)-邻苯二甲酸二甲酯(2.0 g 粗产物, 6.4 mmol)在乙醇试剂(100 mL)和 3N 氢氧化钠(60 mL)中的溶液, 回流两小时。蒸发溶液, 残余物在水(100 mL)中溶解, 用二氯甲烷(3×100 mL)洗涤, 然后酸化到 pH 大约 4。得到的混合物用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取, 合并的有机层用

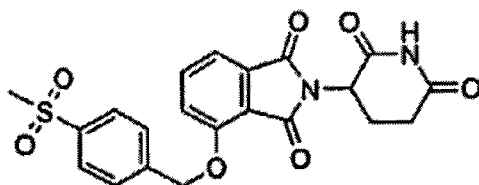
水(2×100 mL)洗涤,干燥并浓缩,以得到呈灰白色固体的 3-(3-甲基-苯甲氧基)-邻苯二甲酸 (3.0 g, 粗产率 130%)。产物在下一步中使用,无需进一步纯化。

步骤 3:

将 3-(3-甲基-苯甲氧基)-邻苯二甲酸 (1.8 g, 6.4 mmol) 和 α -氨基-戊二酰亚胺盐酸盐 (1.1 g, 6.8 mmol) 在吡啶中的混合物回流过夜。蒸发混合物, 残余物通过快速柱色谱(甲醇/二氯甲烷)纯化, 以得到呈白色固体的 2-(2,6-二氧-哌啶-3-基)-4-(3-甲基-苯甲氧基)-异吲哚-1,3-二酮 (1.2 g, 产率 48%); HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μ m, 3.9×150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 60/40 CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 3.16 min (99.9%); mp, 195-197°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.00-2.07 (m, 1H, CHH), 2.33 (s, 3H, CH₃), 2.54-2.62 (m, 2H, CH₂), 2.83-2.95 (m, 1H, CHH), 5.10 (dd, J=6, 12 Hz, 1H, CH), 5.33 (s, 2H, CH₂), 7.15-7.85 (m, 7H, Ar), 11.12 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 21.00, 21.96, 30.92, 48.74, 70.08, 115.49, 116.58, 120.19, 124.40, 127.85, 128.40, 128.60, 133.26, 136.03, 136.98, 137.64, 155.53, 165.30, 166.77, 169.91, 172.75。C₂₁H₁₈N₂O₅ 的分析计算值: C, 66.66; H, 4.79; N, 7.40。实测值: C, 66.50; H, 4.79; N, 7.34。

实施例 11

2-(2,6-二氧-哌啶-3-基)-4-(4-甲磺酰基-苯甲氧基)-异吲哚-1,3-二酮



步骤 1:

向 3-羟基邻苯二甲酸二甲酯(1.3g, 6.1 mmol)在丙酮(25 mL)和碳酸钾(2.5g, 18 mmol)中的搅拌悬浮液中, 加入 1-溴甲基-4-甲磺酰基-苯(1.6 g, 6.4 mmol), 回流过夜。蒸发溶剂, 残余物在水(100 mL)和乙酸乙酯(150 mL)之间分配, 用水(2×100 mL)洗涤。将合并的有机相干燥, 浓缩, 并通过快速柱色谱(EtOAc/己烷)纯化, 以得到 3-(4-甲磺酰基-苯甲氧基)-邻苯二甲酸二甲酯(2.4 g, 粗产率 104%)。产物在下一步中使用, 无需进一步纯化。

步骤 2:

将 3-(4-甲磺酰基-苯甲氧基)-邻苯二甲酸二甲酯(2.3 g, 6.1 mmol)在乙醇试剂(140 mL)和 3N 氢氧化钠(70 mL)中的溶液, 回流两小时。蒸发溶液, 残余物在水(100mL)中溶解, 用二氯甲烷(3×100 mL)洗涤, 然后酸化到 pH 大约 4。得到的混合物用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取, 合并的有机层用水(2×100 mL)洗涤, 干燥并浓缩, 以得到呈灰白色固体的 3-(4-甲磺酰基-苯甲氧基)-邻苯二甲酸 (2.15g, 粗产率 101%)。产物在下一步中使用, 无需进一步纯化。

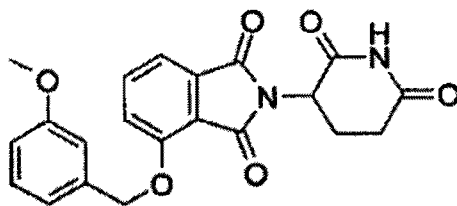
步骤 3:

将 3-(4-甲磺酰基-苯甲氧基)-邻苯二甲酸(2.1 g, 6.1 mmol)和 α -氨基-戊二酰亚胺盐酸盐(1.1 g, 6.4 mmol)在吡啶中的混合物回流过夜。蒸发混合物, 残余物通过快速柱色谱(甲醇/二氯甲烷)纯化, 以得到呈白色固体的 2-(2,6-二氧-哌啶-3-基)-4-(4-甲磺酰基-苯甲氧基)-异吲哚-1,3-二酮 (1.3 g, 产率 47%); HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μ m, 3.9×150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 35/65 CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 2.09 min (99.9%); mp, 293-

295℃; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.03-2.07 (m, 1H, CHH), 2.54-2.63 (m, 2H, CH_2), 2.85-2.90 (m, 1H, CHH), 3.23 (s, 3H, CH_3SO_2), 5.11 (dd, $J=6, 12$ Hz, 1H, CH), 5.52 (s, 2H, CH_2), 7.49-8.00 (m, 7H, Ar), 11.13 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 21.97, 30.91, 43.46, 48.78, 69.09, 115.82, 116.73, 120.11, 127.21, 127.62, 133.28, 137.10, 140.26, 142.17, 155.12, 165.30, 166.73, 169.89, 172.75。
 $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}+0.2\text{H}_2\text{O}$ 的分析计算值: C, 56.55; H, 4.16; N, 6.28; S, 7.19。实测值: C, 56.32; H, 3.80; N, 6.16; S, 7.20。

实施例 12

2-(2,6-二氧-哌啶-3-基)-4-(3-甲氧基-苯甲氧基)-异吲哚-1,3-二酮



步骤 1:

向 3-羟基邻苯二甲酸二甲酯(1.1g, 5.2 mmol)在丙酮(45 mL)和碳酸钾(2.2g, 15.7 mmol)中的搅拌悬浮液中, 加入 1-溴甲基-3-甲氧基-苯(0.77 mL, 5.5 mmol), 回流三小时。蒸发溶剂, 残余物在水(50 mL)和乙酸乙酯(80 mL)之间分配, 用水(2×50 mL)洗涤。将合并的有机相干燥, 浓缩, 并通过快速柱色谱(EtOAc/己烷)纯化, 以得到 3-(3-甲氧基-苯甲氧基)-邻苯二甲酸二甲酯(2.1 g, 粗产率 118%)。产物在下一步中使用, 无需进一步纯化。

步骤 2:

将 3-(3-甲氧基-苯甲氧基)-邻苯二甲酸二甲酯(2.0 g 粗产物, 5.5 mmol)

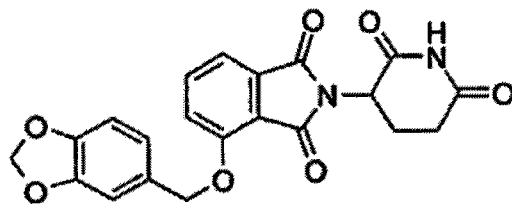
在乙醇试剂(100 mL)和 3N 氢氧化钠(35 mL)中的溶液,回流两小时。蒸发溶液,残余物在水(80 mL)中溶解,用二氯甲烷(3×70 mL)洗涤,然后酸化到 pH 大约 4。得到的混合物用乙酸乙酯(2×60 mL)萃取,合并的有机层用水(2×70 mL)洗涤,干燥并浓缩,以得到呈灰白色固体的 3-(3-甲氧基-苯甲氧基)-邻苯二甲酸 (1.6 g, 粗产率 98%)。产物在下一步中使用,无需进一步纯化。

步骤 3:

将 3-(3-甲氧基-苯甲氧基)-邻苯二甲酸(1.5 g, 5.2 mmol)和 α -氨基-戊二酰亚胺盐酸盐(0.89 g, 5.4 mmol)在吡啶中的混合物回流过夜。蒸发混合物,残余物通过快速柱色谱(甲醇/二氯甲烷)纯化,以得到呈白色固体的 2-(2,6-二氧-哌啶-3-基)-4-(3-甲氧基-苯甲氧基)-异吲哚-1,3-二酮 (0.25 g, 产率 12%); HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μ m, 3.9×150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 60/40 CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 2.41 min (99.1%); mp, 197-201 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.02-2.06 (m, 1H, CHH), 2.59-2.62 (m, 2H, CH₂), 2.83-2.90 (m, 1H, CHH), 3.77 (s, 3H, CH₃), 5.10 (dd, J=6, 12 Hz, 1H, CH), 5.35 (s, 2H, CH₂), 6.89-7.85 (m, 7H, Ar), 11.11 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 21.95, 30.92, 48.75, 55.01, 69.80, 112.72, 113.27, 115.55, 116.66, 119.17, 120.21, 129.61, 133.25, 136.98, 137.74, 155.42, 159.35, 165.32, 166.77, 169.90, 172.74。C₂₁H₁₈N₂O₆+0.1 H₂O 的分析计算值: C, 63.67; H, 4.63; N, 7.07。实测值: C, 63.49; H, 4.40; N, 7.00。

实施例 13

4-(苯并[1,3]二氧戊环-5-基甲氧基)-2-(2,6-二氧-哌啶-3-基)-异吲哚-1,3-二酮



步骤 1:

向冰浴中的 3-羟基邻苯二甲酸二甲酯(1.0 g, 4.8 mmol)、苯并[1,3]二氧戊环-5-基-甲醇(1.4 g, 9.5 mmol)和聚合物负载的三苯基膦(3.0 g, 9.5 mmol)在 THF(30 mL)中的搅拌悬浮液中, 缓慢加入偶氮二甲酸二异丙酯(1.9 mL, 9.5 mmol), 在室温下搅拌过夜。过滤混合物, 用乙酸乙酯(10 mL)洗涤过滤器。蒸发滤液, 残余物通过快速柱色谱(EtOAc/己烷)纯化, 以得到 3-(苯并[1,3]二氧戊环-5-基甲氧基)-邻苯二甲酸二甲酯(1.7 g, 粗产率 102%)。产物在下一步中使用, 无需进一步纯化。

步骤 2:

将 3-(苯并[1,3]二氧戊环-5-基甲氧基)-邻苯二甲酸二甲酯(1.6 g 粗产物, 4.8 mmol)在乙醇试剂(100 mL)和 3N 氢氧化钠(35 mL)中的溶液, 回流两小时。蒸发溶液, 残余物在水(80 mL)中溶解, 用二氯甲烷(3×70 mL)洗涤, 然后酸化到 pH 大约 4。得到的混合物用乙酸乙酯(2×60 mL)萃取, 合并的有机层用水(2×70 mL)洗涤, 干燥并浓缩, 以得到呈灰白色固体的 3-(苯并[1,3]二氧戊环-5-基甲氧基)-邻苯二甲酸 (1.2g, 粗产率 80%)。产物在下一步中使用, 无需进一步纯化。

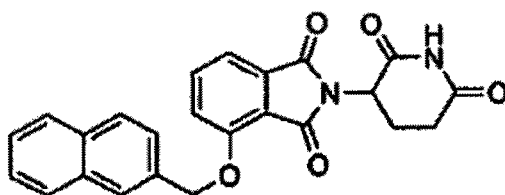
步骤 3:

将 3-(苯并[1,3]二氧戊环-5-基甲氧基)-邻苯二甲酸(1.2 g, 3.8 mmol)和 α -氨基-戊二酰亚胺盐酸盐(0.66 g, 4.0 mmol)在吡啶中的混合物回流过夜。

蒸发混合物，残余物通过快速柱色谱(甲醇/二氯甲烷)纯化，以得到呈白色固体的 4-(苯并[1,3]二氧戊环-5-基甲氧基)-2-(2,6-二氧-哌啶-3-基)-异吲哚-1,3-二酮 (0.45g, 产率 29%); HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μ m, 3.9 $\times$ 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 50/50 CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 4.06 min (98.6%); mp, 229-231 $^{\circ}$ C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.02-2.05 (m, 1H, CHH), 2.55-2.62 (m, 2H, CH₂), 2.82-2.94 (m, 1H, CHH), 5.10 (dd, J=6, 12 Hz, 1H, CH), 5.26 (s, 2H, CH₂), 6.03 (s, 2H, CH₂), 6.93-7.85 (m, 6H, Ar), 11.11 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 21.95, 30.91, 48.74, 70.00, 101.05, 108.10, 108.18, 115.49, 116.61, 120.28, 121.25, 129.78, 133.24, 136.95, 147.04, 147.38, 155.44, 165.30, 166.76, 169.89, 172.74。C₂₁H₁₆N₂O₇ 的分析计算值: C, 61.77; H, 3.95; N, 6.86。实测值: C, 61.44; H, 3.72; N, 6.79。

实施例 14

2-(2,6-二氧-哌啶-3-基)-4-(萆-2-基甲氧基)-异吲哚-1,3-二酮

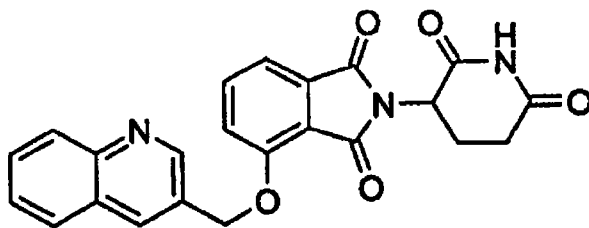


将三苯基膦(1.15 g, 4.40 mmol)和 2-萆甲醇(0.58 g, 3.6 mmol)的混合物在 0 $^{\circ}$ C 在 THF(10 mL)中搅拌。反应混合物保持在 0 $^{\circ}$ C, 滴加偶氮二甲酸二异丙酯(0.87 mL, 4.4 mmol)在 THF(2.1 mL)中的溶液。然后将 2-(2,6-二氧-哌啶-3-基)-4-羟基-异吲哚-1,3-二酮(1.00 g, 3.60 mmol)以固体形式加入, 将反应混合物在 0 $^{\circ}$ C 搅拌 1 小时, 然后在室温下搅拌过夜。过滤沉淀, 用额外的 THF(10 mL)洗涤, 并干燥。将得到的固体在己烷(50 mL)中

搅拌 2 小时, 过滤并干燥。将得到的固体在甲醇(50 mL)中加热回流 1 小时, 过滤并干燥, 以获得呈白色固体的产物 (0.46g, 产率 30%); mp>260 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3.9×150 mm, 5 μm, 1 mL/min, 240 nm, 50/50 CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 6.20 (99.48%); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.02-2.07 (m, 1H), 2.44-2.62 (m, 2H), 2.82-2.97 (m, 1H), 5.12 (dd, J=12.5 Hz, J=5.3 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 7.46-8.05 (m, 10H), 11.13 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 22.0, 31.0, 48.8, 70.3, 115.6, 116.7, 120.4, 125.3, 126.1, 126.3, 126.4, 127.7, 127.8, 128.2, 132.6, 132.7, 133.3, 133.8, 137.0, 155.6, 165.4, 166.8, 169.9, 172.8; C₂₄H₁₈N₂O₅ 的分析计算值: C, 69.39; H, 4.02; N, 6.61。实测值: C, 69.56; H, 4.38; N, 6.76。

实施例 15

2-(2,6-二氧-哌啶-3-基)-4-(喹啉-3-基甲氧基)-异吲哚-1,3-二酮



步骤 1:

将 3-喹啉甲醛(2.00 g, 12.7 mmol) 溶解在 25 mL 甲醇中。在 20 分钟时间内向该溶液中分小份加入硼氢化钠(0.24 g, 6.4 mmol)。然后加入 2 mL 水, 蒸发混合物。将残余物溶解在乙酸乙酯(75 mL)中, 用水(3×75 mL)洗涤, 干燥(MgSO₄)并蒸发, 获得 1.8 g 的喹啉-3-基-甲醇, 产率 90%; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 4.89 (s, 2H), 7.53 (t, J=7.1 Hz, 1H), 7.64-7.71 (m,

1H), 7.77 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.04-8.12 (m, 2H), 8.83 (d, J=2.0 Hz, 1H)。

步骤 2:

将聚合物负载的 PPh_3 (3.1 g, ~9.5 mmol) 和喹啉-3-基-甲醇 (0.76 g, 4.8 mmol) 在 20 mL THF 中的混合物在 N_2 下冷却到 0°C 。滴加偶氮二甲酸二异丙酯 (1.9 g, 9.5 mmol), 随后将 3-羟基-邻苯二甲酸二甲酯 (1.0 g, 4.8 mmol) 以固体形式加入。混合物在 0°C 搅拌额外一小时, 然后让它升温到室温。搅拌 16 小时后, 过滤混合物。用乙酸乙酯 (25 mL) 洗涤过滤器, 蒸发合并的滤液。

步骤 3:

将来自步骤 2 的粗产物溶解在 3N NaOH (50 mL) 和乙醇 (100 mL) 的混合物中, 将得到的溶液加热回流 2 小时。冷却混合物, 并在真空下去除溶剂。残余物在水 (100 mL) 中溶解, 用 CH_2Cl_2 (3×100 mL) 洗涤, 酸化到 pH 2-3 (HCl)。过滤得到的沉淀, 用额外的水洗涤, 然后用乙酸乙酯洗涤, 在真空下干燥。

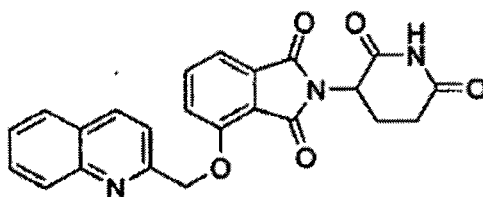
步骤 4:

将来自步骤 3 的粗产物和 *rac*- α -氨基戊二酰亚胺盐酸盐 (0.78 g, 4.8 mmol) 在吡啶 (10 mL) 中加热回流 16 小时。冷却混合物, 在真空下蒸发。残余物使用 CH_2Cl_2 -甲醇梯度色谱, 用 95: 5 的 CH_2Cl_2 -甲醇洗脱题示化合物, 得到 0.37 g 产物, 经过 3 步后产率为 20%; mp $263-265^\circ\text{C}$; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3.9×150 mm, $5\ \mu\text{m}$, 1 mL/min, 240 nm, 40/60 CH_3CN /水, 3.75 (97.84%); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.02-2.06 (m, 1H), 2.55-2.62 (m, 2H), 2.81-2.90 (m, 1H), 5.11 (dd, J=12.3 Hz, J=5.3 Hz,

1H), 5.61 (s, 2H), 7.51 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.62-7.71 (m, 2H), 7.77-7.90 (m, 2H), 8.00-8.08 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 9.04 (d, J=1.8 Hz, 1H), 11.12 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 22.0, 30.9, 48.8, 68.3, 115.9, 116.8, 120.4, 127.1, 127.2, 128.1, 128.8, 129.3, 129.8, 133.3, 134.5, 137.1, 147.3, 150.3, 155.3, 165.3, 166.8, 169.9, 172.8; $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 0.4 \text{ H}_2\text{O}$ 的分析计算值: C, 65.37; H, 4.25; N, 9.94。实测值: C, 65.35; H, 4.06; N, 9.92。

实施例 16

2-(2,6-二氧-哌啶-3-基)-4-(喹啉-2-基甲氧基)-异吲哚-1,3-二酮



步骤 1:

将 2-喹啉甲醛(2.00 g, 12.7 mmol) 溶解在 25 mL 甲醇中。在 20 分钟时间内向该溶液中分小份加入硼氢化钠(0.24 g, 6.4 mmol)。然后加入 2 mL 水, 蒸发混合物。将残余物溶解在乙酸乙酯(75 mL)中, 用水(3×75 mL)洗涤, 并蒸发。残余物经 CH_2Cl_2 -甲醇梯度色谱, 用 97: 3 的 CH_2Cl_2 -甲醇洗脱产物, 获得 1.7 g 的喹啉-2-基-甲醇, 产率 85%; ^1H NMR (CDCl_3) δ 4.92 (s, 2H), 7.26 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.30-7.57 (m, 1H), 7.68-7.75 (m, 1H), 7.82 (dd, J=8.0 Hz, J=0.9 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J=8.5 Hz, 1H)。

步骤 2:

将聚合物负载的 PPh_3 (3.1 g, ~9.5 mmol)和喹啉-2-基-甲醇(0.76 g, 4.8

mmol)在 20 mL THF 中的混合物在 N₂ 下冷却到 0℃。滴加偶氮二甲酸二异丙酯(1.9 g, 9.5 mmol), 随后将 3-羟基-邻苯二甲酸二甲酯(1.0 g, 4.8 mmol)以固体形式加入。混合物在 0℃搅拌额外一小时, 然后让它升温到室温。搅拌 16 小时后, 过滤混合物。用乙酸乙酯(25 mL)洗涤过滤器, 蒸发合并的滤液。

步骤 3:

将来自步骤 2 的粗产物溶解在 3N NaOH(50 mL)和乙醇(100 mL)的混合物中, 将得到的溶液加热回流 2 小时。冷却混合物, 在真空下去除溶剂。残余物在水(100 mL)中溶解, 用 CH₂Cl₂(3×100 mL)洗涤, 酸化到 pH 2-3(HCl)。过滤得到的沉淀, 用额外的水洗涤, 然后用乙酸乙酯洗涤, 并在真空下干燥。

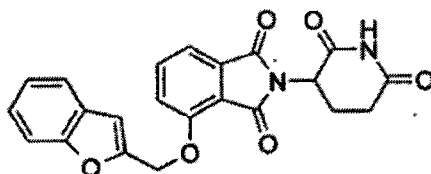
步骤 4:

将来自步骤 3 的产物和 *rac*-α-氨基戊二酰亚胺盐酸盐(0.78 g, 4.8 mmol)在吡啶(10 mL)中加热回流 16 小时。冷却混合物, 在真空下蒸发。残余物使用 CH₂Cl₂-甲醇梯度色谱, 用 95: 5 的 CH₂Cl₂-甲醇洗脱产物。该材料在 DMF(5 mL)中研磨, 过滤, 用额外 2 mL DMF 洗涤, 并在真空下干燥。然后该材料通过制备型 HPLC 纯化, 流动相使用乙腈-水 35/65, 获得 75 mg 的题示化合物, 经 3 步后产率为 4%; mp 254-256℃; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3.9×150 mm, 5 μm, 1 mL/min, 240 nm, 30/70 CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 7.02 (94.00%); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.03-2.08 (m, 1H), 2.57-2.64 (m, 2H), 2.85-2.96 (m, 1H), 5.13 (dd, J=12.2 Hz, J=4.9 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 7.50 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.62-7.66 (m, 2H), 7.77-7.87 (m, 3H), 8.00-8.03 (m, 2H), 8.48 (d, J=8.5 Hz, 1H), 11.13

(s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 22.0, 31.0, 48.8, 71.4, 115.8, 116.8, 119.1, 120.3, 126.7, 127.2, 128.0, 128.5, 130.0, 133.3, 137.1, 137.2, 146.9, 155.3, 156.7, 165.4, 166.8, 169.9, 172.8; $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 1.6 \text{ H}_2\text{O}$ 的分析计算值: C, 62.19; H, 4.58; N, 9.46。实测值: C, 62.20; H, 3.97; N, 9.15。

实施例 17

4-(苯并呋喃-2-基甲氧基)-2-(2,6-二氧-哌啶-3-基)-异吲哚-1,3-二酮



步骤 1:

将 2-苯并呋喃甲醛(2.2 g, 15 mmol)溶解在 25 mL 甲醇中。在 20 分钟时间内向该溶液中分小份加入硼氢化钠(0.28 g, 7.5 mmol)。然后加入 2 mL 水, 蒸发混合物。残余物在乙酸乙酯(75 mL)中溶解, 用水(3×75 mL)洗涤, 干燥(MgSO_4)并蒸发, 获得 2.1g 的苯并呋喃-2-基-甲醇, 产率 95%; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.03 (t, $J=6.1$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 7.19-7.32 (m, 2H), 7.45-7.50 (m, 1H), 7.53-7.57 (m, 1H)。

步骤 2:

将聚合物负载的 PPh_3 (3.1 g, ~9.5 mmol)和苯并呋喃-2-基-甲醇(0.70 g, 4.8 mmol)在 20 mL THF 中的混合物在 N_2 下冷却到 0°C 。滴加偶氮二甲酸二异丙酯(1.9 g, 9.5 mmol), 随后将 3-羟基-邻苯二甲酸二甲酯(1.0 g, 4.8 mmol)以固体形式加入。将混合物在 0°C 搅拌额外一小时, 然后让它升温到室温。搅拌 16 小时后, 过滤混合物。用乙酸乙酯(25 mL)洗涤过滤

器，蒸发合并的滤液。将残余物溶解在 75 mL 乙酸乙酯中，用 Na_2CO_3 (2×75 mL) 和水 (2×75 mL) 洗涤，干燥 (MgSO_4)，并蒸发。

步骤 3:

将来自步骤 2 的粗产物溶解在 3N NaOH (50 mL) 和乙醇 (100 mL) 的混合物中，将得到的溶液加热回流 2 小时。冷却混合物，在真空下去除溶剂。残余物在水 (100 mL) 中溶解，用 CH_2Cl_2 (3×100 mL) 洗涤，酸化 (HCl)，用乙酸乙酯 (3×75 mL) 萃取。合并的有机萃取液用水 (3×75 mL) 洗涤，干燥 (MgSO_4) 并蒸发，获得 0.86 g 的 3-(苯并呋喃-2-基甲氧基)-邻苯二甲酸，经两步后产率为 57%； ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 5.35 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.22-7.37 (m, 2H), 7.45-7.67 (m, 5H)。

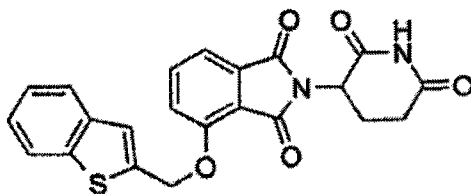
步骤 4:

将 3-(苯并呋喃-2-基甲氧基)-邻苯二甲酸 (0.55 g, 1.8 mmol) 和 *rac*- α -氨基戊二酰亚胺盐酸盐 (0.30 g, 1.8 mmol) 在吡啶 (10 mL) 中的混合物加热回流 16 小时。冷却混合物，在真空下蒸发。残余物在 CH_2Cl_2 (100 mL) 中溶解，用稀释的 HCl 水溶液 (2×100 mL) 和水 (2×100 mL) 洗涤，并蒸发。残余物使用 CH_2Cl_2 -甲醇梯度色谱，用 95: 5 的 CH_2Cl_2 -甲醇洗脱题示化合物，0.46 g，产率 65%；mp 234-236 °C；HPLC, Waters Symmetry C-18, 3.9×150 mm, 5 μm , 1 mL/min, 240 nm, 50/50 CH_3CN /0.1% H_3PO_4 , 4.16 (98.58%); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.99-2.04 (m, 1H), 2.43-2.61 (m, 2H), 2.81-2.95 (m, 1H), 5.08 (dd, $J=12.7$ Hz, $J=5.3$ Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.23-7.37 (m, 2H), 7.50 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.86 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 11.11 (s, 1H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 23.9, 30.9, 48.8,

63.1, 107.4, 111.3, 115.9, 116.7, 120.2, 121.6, 123.1, 125.0, 127.5, 133.3, 137.0, 152.0, 154.6, 155.0, 165.2, 166.7, 169.9, 172.7;
 $C_{22}H_{16}N_2O_6 \cdot 0.15 H_2O$ 的分析计算值: C, 64.91; H, 4.04; N, 6.88。实测值: C, 64.89; H, 3.99; N, 6.84。

实施例 18

4-(苯并[b]噻吩-2-基甲氧基)-2-(2,6-二氧-哌啶-3-基)-异吲哚-1,3-二酮



步骤 1:

将聚合物负载的 PPh_3 (3.1 g, ~9.5 mmol) 和 1-苯并噻吩-2-基-甲醇 (1.0 g, 6.1 mmol) 在 20 mL THF 中的混合物在 N_2 下冷却到 $0^\circ C$ 。滴加偶氮二甲酸二异丙酯 (1.9 g, 9.5 mmol)，随后将 3-羟基-邻苯二甲酸二甲酯 (1.0 g, 4.8 mmol) 以固体形式加入。将混合物在 $0^\circ C$ 搅拌额外一小时，然后让它升温到室温。搅拌 16 小时后，过滤混合物。用乙酸乙酯 (25 mL) 洗涤过滤器，蒸发合并的滤液。

步骤 2:

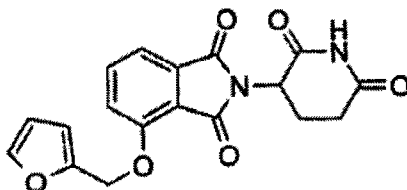
将来自步骤 1 的粗产物溶解在 3N NaOH (50 mL) 和乙醇 (100 mL) 的混合物中，将得到的溶液加热回流 2 小时。冷却混合物，在真空下去除溶剂。残余物在水 (100 mL) 中溶解，用 CH_2Cl_2 (3×100 mL) 洗涤，酸化 (HCl)，用乙酸乙酯 (3×75 mL) 萃取。合并的有机萃取液用水 (3×75 mL) 洗涤，干燥 ($MgSO_4$)，并蒸发。

步骤 3:

将来自步骤 2 的粗产物和 *rac*- α -氨基戊二酰亚胺盐酸盐(0.40 g, 2.5 mmol)在吡啶(10 mL)中加热回流 16 小时。冷却混合物, 在真空下蒸发。残余物使用 CH_2Cl_2 -甲醇梯度色谱, 用 95: 5 的 CH_2Cl_2 -甲醇洗脱产物, 获得 0.40 g 产物, 经 3 步后产率为 30%; mp 247-249°C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3.9×150 mm, 5 μm , 1 mL/min, 240 nm, 50/50 $\text{CH}_3\text{CN}/0.1\% \text{H}_3\text{PO}_4$, 5.68 (100.00%); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.01-2.06 (m, 1H), 2.44-2.61 (m, 2H), 2.82-2.96 (m, 1H), 5.10 (dd, $J=12.6$ Hz, $J=5.3$ Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 7.32-7.42 (m, 2H), 7.49 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.68 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.80-7.87 (m, 2H), 7.96 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 11.11 (s, 1H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 22.0, 30.9, 48.8, 66.1, 115.9, 116.9, 120.4, 122.6, 123.8, 123.9, 124.5, 124.7, 133.3, 136.9, 138.9, 139.5, 154.9, 165.2, 166.7, 169.9, 172.8; $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ 的分析计算值: C, 62.85; H, 3.84; N, 6.66。实测值: C, 62.88; H, 3.46; N, 6.57。

实施例 19

2-(2,6-二氧-哌啶-3-基)-4-(呋喃-2-基甲氧基)-异吲哚-1,3-二酮

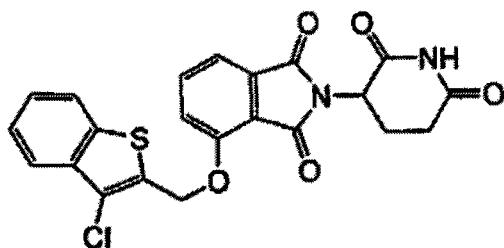


向三苯基膦(630 mg, 2.4 mmol)和呋喃-2-基-甲醇(0.17 mL, 2.0 mmol)在 THF(10 mL)中的溶液中, 在 0°C 加入 DEAD(0.38 mL, 2.4 mmol)在 THF(0.6 mL)中的溶液。5 分钟后, 向混合物中加入 4-羟基-2-(2,6-二氧(3-哌啶基))异吲哚啉-1,3-二酮(550 mg, 2.0 mmol)。让混合物升温到室温, 保

持 4 小时。在真空中去除溶剂，残余物通过柱色谱(硅胶)纯化，以得到油。油在甲醇(10 mL)中浆化 3 小时，以得到悬浮液。过滤悬浮液，用甲醇(20 mL)洗涤，以得到呈黄色固体的 2-(2,6-二氧-哌啶-3-基)-4-(呋喃-2-基甲氧基)-异吲哚-1,3-二酮 (310 mg, 产率 44%): mp, 184-186°C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.99-2.04 (m, 1H, CHH), 2.42-2.61 (m, 2H, CH_2), 2.80-2.95 (m, 1H, CHH), 5.07 (dd, $J=5, 13$ Hz, 1H, NCH), 5.35 (s, 2H, CH_2), 6.49 (dd, $J=2, 3$ Hz, 1H, Ar), 6.68 (d, $J=8$ Hz, 1H, Ar), 7.47 (d, $J=7$ Hz, 1H, Ar), 7.68-7.71 (m, 2H, Ar), 7.83 (t, $J=8$ Hz, 1H, Ar), 11.10 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 21.96, 30.93, 48.77, 62.55, 110.72, 111.38, 115.72, 116.64, 120.35, 133.35, 136.89, 143.99, 149.15, 155.12, 165.21, 166.73, 169.88, 172.76; $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6+0.1 \text{ H}_2\text{O}$ 的分析计算值: C, 60.71; H, 4.02; N, 7.87; H_2O , 0.51。实测值: C, 60.47; H, 3.97; N, 7.73; H_2O , 0.38。

实施例 20

4-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基甲氧基)-2-(2,6-二氧-哌啶-3-基)-异吲哚-1,3-二酮



步骤 1:

在 0°C 向 3-氯-苯并[b]噻吩-2-羧酸(3.5 g, 16.6 mmol)在 THF(40 mL)中的溶液，通过滴液漏斗滴加含 1M 甲硼烷的 THF(33 mL, 33.2 mmol)。混合物在室温下搅拌过夜。通过滴加水(6 mL)，淬灭反应。在真空中蒸发溶

剂，残余物在饱和碳酸钠和乙酸乙酯之间分配。用乙酸乙酯(100 mL)萃取水相，合并的有机相用水(3×100 mL)洗涤，干燥并浓缩，以得到呈淡黄色固体的(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-甲醇(3.4 g，粗产率 103%)；¹H NMR (DMSO-d₆) δ 4.8 (d, J=5.8 Hz, 2H, CH₂OH), 5.87 (t, J=5.8 Hz, 1H, CH₂OH), 7.42-8.04 (m, 4H, Ar)。产物在下一步中使用，无需进一步纯化。

步骤 2:

向冰浴中的 3-羟基邻苯二甲酸二甲酯(1.0 g, 4.8 mmol)、(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-甲醇(1.9 g, 9.5 mmol)和聚合物负载的三苯基磷(3.0 g, 9.5 mmol)在 THF(30 mL)中的搅拌悬浮液中，缓慢加入偶氮二甲酸二异丙酯(1.9 mL, 9.5 mmol)，在室温下搅拌过夜。过滤混合物，用乙酸乙酯(10 mL)洗涤固体。蒸发滤液，残余物通过快速柱色谱(EtOAc/己烷)纯化，以得到 3-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基甲氧基)-邻苯二甲酸二甲酯(2.1g，粗产率 109%)。产物在下一步中使用，无需进一步纯化。

步骤 3:

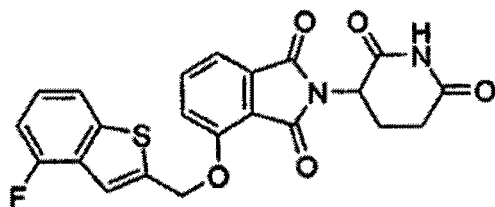
将 3-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基甲氧基)-邻苯二甲酸二甲酯(1.9 g, 4.8 mmol)在乙醇试剂(120 mL)和 3N 氢氧化钠(60 mL)中的溶液，回流两小时。蒸发溶液，残余物在水(100 mL)中溶解，用二氯甲烷(3×100 mL)洗涤，然后酸化到 pH 大约 4。得到的混合物用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取，合并的有机层用水(2×100 mL)洗涤，干燥并浓缩，以得到呈灰白色固体的 3-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基甲氧基)-邻苯二甲酸 (1.6g，产率 92%)。产物在下一步中使用，无需进一步纯化。

步骤 4:

将 3-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基甲氧基)-邻苯二甲酸(1.6 g, 4.4 mmol)和 α -氨基-戊二酰亚胺盐酸盐(0.76 g, 4.6 mmol)在吡啶中的混合物回流过夜。蒸发混合物, 残余物通过快速柱色谱(甲醇/二氯甲烷)纯化, 以得到呈白色固体的 4-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基甲氧基)-2-(2,6-二氧-哌啶-3-基)-异吲哚-1,3-二酮 (0.76 g, 产率 38%); HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μ m, 3.9 $\times$ 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 60/40 CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 5.26 min (98.7%); mp, 240-242 $^{\circ}$ C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.02-2.06 (m, 1H, CHH), 2.54-2.62 (m, 2H, CH₂), 2.83-2.95 (m, 1H, CHH), 5.10 (dd, J=6, 12 Hz, 1H, CH), 5.74 (s, 2H, CH₂), 7.49-8.10 (m, 7H, Ar), 11.12 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 21.94, 30.90, 48.79, 63.99, 116.26, 116.98, 118.36, 120.46, 121.39, 123.36, 125.57, 126.19, 132.93, 133.34, 135.42, 136.91, 137.04, 154.62, 165.05, 166.64, 169.85, 172.73。C₂₂H₁₅N₂O₅SCl+0.1 H₂O 的分析计算值: C, 58.09; H, 3.32; N, 6.16; S, 7.05; Cl, 7.79。实测值: C, 57.77; H, 3.06; N, 6.08; S, 6.87; Cl, 8.05。

实施例 21

2-(2,6-二氧-哌啶-3-基)-4-(4-氟-苯并[b]噻吩-2-基甲氧基)-异吲哚-1,3-二酮



步骤 1:

向冰浴中的 3-羟基邻苯二甲酸二甲酯(1.1 g, 5.2 mmol)、(4-氟-苯并[b]

噻吩-2-基)-甲醇(0.96 g, 10.5 mmol)和聚合物负载的三苯基膦(3.0 g, 10.5 mmol)在 THF(35 mL)中的搅拌悬浮液中, 缓慢加入偶氮二甲酸二异丙酯(2.1 mL, 10.5 mmol), 在室温下搅拌过夜。过滤混合物, 用乙酸乙酯(10 mL)洗涤固体。蒸发滤液, 残余物通过快速柱色谱(EtOAc/己烷)纯化, 以得到 3-(4-氟-苯并[b]噻吩-2-基甲氧基)-邻苯二甲酸二甲酯(1.5 g, 产率 76%)。产物在下一步中使用, 无需进一步纯化。

步骤 2:

将 3-(4-氟-苯并[b]噻吩-2-基甲氧基)-邻苯二甲酸二甲酯(1.5 g, 4.0 mmol)在乙醇试剂(120 mL)和 3N 氢氧化钠(60 mL)中的溶液, 回流两小时。蒸发溶液, 残余物在水(100 mL)中溶解, 用二氯甲烷(3×100 mL)洗涤, 然后酸化到 pH 大约 4。得到的混合物用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取, 合并的有机层用水(2×100 mL)洗涤, 干燥并浓缩, 以得到呈灰白色固体的 3-(4-氟-苯并[b]噻吩-2-基甲氧基)-邻苯二甲酸 (1.2 g, 产率 84%)。产物在下一步中使用, 无需进一步纯化。

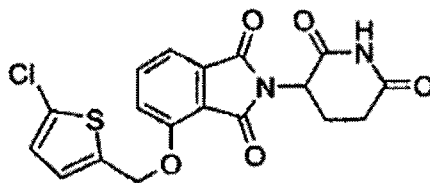
步骤 3:

将 3-(4-氟-苯并[b]噻吩-2-基甲氧基)-邻苯二甲酸(1.2 g, 3.4 mmol)和 α -氨基-戊二酰亚胺盐酸盐(0.58 g, 3.6 mmol)在吡啶中的混合物回流过夜。蒸发混合物, 残余物通过快速柱色谱(甲醇/二氯甲烷)纯化, 以得到呈白色固体的 2-(2,6-二氧-哌啶-3-基)-4-(4-氟-苯并[b]噻吩-2-基甲氧基)-异吲哚-1,3-二酮 (0.66g, 产率 44%); HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μ m, 3.9×150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 60/40 CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 3.08 min (97.5%); mp, 264-266°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.01-2.08 (m, 1H, CHH), 2.54-2.95 (m, 2H, CHHCH₂), 5.11 (dd, J=6, 12 Hz, 1H, CH), 5.73 (s,

2H, CH₂), 7.18-7.88 (m, 7H, Ar), 11.12 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 21.98, 30.95, 48.82, 65.85, 109.57, 109.81, 116.04, 116.91, 118.02, 119.02, 119.07, 120.37, 125.98, 126.08, 127.39, 127.65, 133.38, 137.02, 140.81, 141.98, 142.06, 154.81, 155.10, 158.41, 165.17, 166.71, 169.91, 172.78。C₂₂H₁₅N₂O₅SF 的分析计算值: C, 60.27; H, 3.45; N, 6.39; S, 7.31; F, 4.33。实测值: C, 60.40; H, 3.26; N, 6.29; S, 7.24; F, 4.32。

实施例 22

4-(5-氯-噻吩-2-基甲氧基)-2-(2,6-二氧-哌啶-3-基)-异吲哚-1,3-二酮



步骤 1:

向 3-羟基邻苯二甲酸二甲酯(1.4g, 6.8 mmol)在丙酮(70 mL)和碳酸钾(2.8g, 20 mmol)中的搅拌悬浮液中, 加入 2-氯-5-氯甲基-噻吩(0.83 mL, 7.1 mmol), 回流两小时。蒸发溶剂, 残余物在水(100 mL)和乙酸乙酯(150 mL)之间分配, 并用水(2×100 mL)洗涤。将合并的有机相干燥, 浓缩, 并通过快速柱色谱(EtOAc/己烷)纯化, 以得到 3-(5-氯-噻吩-2-基甲氧基)-邻苯二甲酸二甲酯(2.3 g, 粗产率 100%)。产物在下一步中使用, 无需进一步纯化。

步骤 2:

将 3-(5-氯-噻吩-2-基甲氧基)-邻苯二甲酸二甲酯(2.3 g, 6.7 mmol)在乙醇试剂(100 mL)和 3N 氢氧化钠(60 mL)中的溶液, 回流两小时。蒸发溶

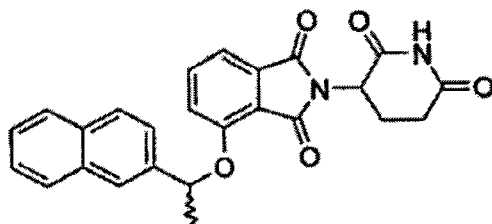
液，残余物在水(100 mL)中溶解，用二氯甲烷(3×100 mL)洗涤，然后酸化到 pH 大约 4。得到的混合物用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取，合并的有机层用水(2×100 mL)洗涤，干燥并浓缩，以得到呈灰白色固体的 3-(5-氯-噻吩-2-基甲氧基)-邻苯二甲酸 (1.6g, 产率 76%)。产物在下一步中使用，无需进一步纯化。

步骤 3:

将 3-(5-氯-噻吩-2-基甲氧基)-邻苯二甲酸(1.6 g, 5.1 mmol)和 α -氨基-戊二酰亚胺盐酸盐(0.88 g, 5.4 mmol)在吡啶中的混合物回流过夜。蒸发混合物，残余物通过快速柱色谱(甲醇/二氯甲烷)纯化，以得到呈白色固体的 4-(5-氯-噻吩-2-基甲氧基)-2-(2,6-二氧-哌啶-3-基)-异吲哚-1,3-二酮 (0.76 g, 产率 36%); HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μ m, 3.9×150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 60/40 CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 2.63 min (99.3%); mp, 217-219°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.01-2.07 (m, 1H, CHH), 2.54-2.57 (m, 2H, CH₂), 2.62-2.95 (m, 1H, CHH), 5.10 (dd, J=6, 12 Hz, 1H, CH), 5.50 (s, 2H, CH₂), 7.07-7.87 (m, 5H, Ar), 11.11 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 21.93, 30.90, 48.75, 65.38, 115.94, 116.80, 120.44, 126.55, 127.83, 129.09, 133.31, 136.93, 137.54, 154.76, 165.14, 166.68, 169.77, 169.86, 172.73。C₁₈H₁₃N₂O₅SCl 的分析计算值: C, 53.41; H, 3.24; N, 6.92; S, 7.92%; Cl, 8.76。实测值: C, 53.39; H, 2.95; N, 6.80; S, 7.62%; Cl, 9.01。

实施例 23

2-(2,6-二氧-哌啶-3-基)-4-(1-萘-2-基-乙氧基)-异吲哚-1,3-二酮



步骤 1:

将聚合物负载的 PPh_3 (3.1 g, ~ 9.5 mmol) 和 α -甲基-2-萘甲醇 (0.82 g, 4.8 mmol) 在 20 mL THF 中的混合物在 N_2 下冷却到 0°C 。滴加偶氮二甲酸二异丙酯 (1.9 g, 9.5 mmol)，然后将 3-羟基-邻苯二甲酸二甲酯 (1.0 g, 4.8 mmol) 以固体形式加入。将混合物在 0°C 搅拌额外一小时，然后让它升温到室温。搅拌 16 小时后，过滤混合物。用乙酸乙酯 (20 mL) 洗涤过滤器，蒸发合并的滤液。残余物经己烷-乙酸乙酯梯度色谱，用 20-30% 乙酸乙酯洗脱 1.2g 的 3-(1-萘-2-基-乙氧基)-邻苯二甲酸二甲酯，产率 66%； ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.70 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 5.49 (q, $J=6.5$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.42-7.53 (m, 4H), 7.76-7.84 (m, 4H)。

步骤 2:

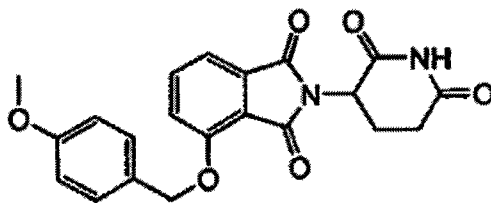
将 3-(1-萘-2-基-乙氧基)-邻苯二甲酸二甲酯 (0.9 g, 2.5 mmol) 和 3N NaOH (50 mL) 在乙醇 (100 mL) 中的混合物加热回流 2 小时。冷却混合物，在真空下去除溶剂。残余物在水 (100 mL) 中溶解，用 CH_2Cl_2 (3×100 mL) 洗涤，酸化 (HCl)，用乙酸乙酯 (3×75 mL) 萃取。合并的有机萃取液用水 (3×75 mL) 洗涤，干燥 (MgSO_4)，并蒸发，获得 0.50g 的 3-(1-萘-2-基-乙氧基)-邻苯二甲酸，产率 60%； ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.60 (d, $J=6.2$ Hz, 3H), 5.79 (q, $J=6.2$ Hz, 1H), 7.21-7.31 (m, 2H), 7.38 (dd, $J=7.1$ Hz, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.46-7.57 (m, 3H), 7.83-7.93 (m, 4H)。

步骤 3:

将 3-(1-萘-2-基-乙氧基)-邻苯二甲酸(0.36 g, 1.0 mmol)和 *rac*- α -氨基戊二酰亚胺盐酸盐(0.16 g, 1.0 mmol)在吡啶(10 mL)中的混合物加热回流 16 小时。冷却混合物, 在真空下蒸发。残余物在乙酸乙酯(100 mL)中溶解, 用稀释的 HCl 水溶液(2×100 mL)和水(100 mL)洗涤, 并蒸发。残余物使用 CH₂Cl₂-甲醇梯度色谱, 用 95:5 的 CH₂Cl₂-甲醇洗脱产物, 0.27g, 产率 64%; mp 174-176 °C; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3.9×150 mm, 5 μ m, 1 mL/min, 240 nm, 60/40 CH₃CN/0.1% H₃PO₄, 3.69 (99.65%); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.71 (d, J=6.0 Hz, 3H), 1.99-2.09 (m, 1H), 2.51-2.65 (m, 2H), 2.84-2.97 (m, 1H), 5.13 (dd, J=12.5 Hz, J=5.3 Hz, 1H), 6.00 (q, J=6.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.44-7.53 (m, 3H), 7.62 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.69 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.87-7.96 (m, 3H), 8.00 (s, 1H), 11.15 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 22.0, 23.7, 31.0, 48.8, 76.5, 115.5, 117.2, 121.5, 123.6, 124.5, 126.2, 126.4, 127.6, 127.8, 128.5, 132.5, 132.7, 133.4, 136.7, 139.4, 154.8, 165.3, 166.7, 170.0, 172.8; C₂₅H₂₀N₂O₅ 的分析计算值: C, 70.08; H, 4.71; N, 6.54。实测值: C, 69.71; H, 4.51; N, 6.28。

实施例 24

2-(2,6-二氧-哌啶-3-基)-4-(4-甲氧基-苯甲氧基)-异吲哚-1,3-二酮



步骤 1:

将 3-羟基邻苯二甲酸酐(20.5 g, 125 mmol)在甲醇(100 mL)中的搅拌混合物加热回流三小时。在真空中蒸发溶剂, 残余物在含碳酸氢钠(29.4 g, 350 mmol)的 DMF(250 mL)中悬浮, 随后加入碘甲烷(19 mL, 300 mmol), 在 55°C 加热四小时。混合物冷却到室温, 在真空中蒸发溶剂, 残余物在水(200 mL)和乙酸乙酯(200 mL)之间分配。有机层用水(2×200 mL)洗涤, 干燥, 在真空中浓缩, 然后通过快速柱色谱(硅胶, EtOAc/己烷, 0%-100%梯度, 30 min)纯化, 以得到 3-羟基邻苯二甲酸二甲酯(20.2 g, 产率 77%)。产物在下一步中使用, 无需进一步纯化。

步骤 2:

向 3-羟基邻苯二甲酸二甲酯(1.1g, 5.2 mmol)在丙酮(45 mL)和碳酸钾(2.2g, 15.7 mmol)中的搅拌悬浮液中, 加入 1-溴甲基-4-甲氧基-苯(0.79 mL, 5.5 mmol)。混合物回流六小时。在真空中蒸发溶剂, 残余物在水(50 mL)和乙酸乙酯(80 mL)之间分配。有机层用水(2×50 mL)洗涤, 干燥, 在真空中浓缩, 并通过快速柱色谱(硅胶, EtOAc/己烷, 0%-100%梯度, 30 min)纯化, 以得到 3-(4-甲氧基-苯甲氧基)-邻苯二甲酸二甲酯(2.0 g, 粗产率 115%)。产物在下一步中使用, 无需进一步纯化。

步骤 3:

将 3-(4-甲氧基-苯甲氧基)-邻苯二甲酸二甲酯(2.0 g 粗产物, 5.5 mmol)在乙醇试剂(100 mL)和 3N 氢氧化钠(35 mL)中的搅拌溶液, 回流两小时。溶液在真空中蒸发, 残余物在水(80 mL)中溶解, 用二氯甲烷(3×70 mL)洗涤, 然后用 HCl 酸化到 pH 大约 4。得到的混合物用乙酸乙酯(2×60 mL)萃取, 合并的有机层用水(2×70 mL)洗涤, 干燥, 在真空中浓缩, 以得到呈灰

白色固体的 3-(4-甲氧基-苯甲氧基)-邻苯二甲酸 (1.6 g, 粗产率 100%)。产物在下一步中使用, 无需进一步纯化。

步骤 4:

将 3-(4-甲氧基-苯甲氧基)-邻苯二甲酸(1.5 g, 5.2 mmol)和 α -氨基-戊二酰亚胺盐酸盐(0.90 g, 5.4 mmol)在吡啶中的搅拌混合物回流过夜。混合物在真空中蒸发, 残余物通过快速柱色谱(硅胶, 甲醇/二氯甲烷, 0%-10%梯度, 30 min)纯化, 以得到呈白色固体的 2-(2,6-二氧-哌啶-3-基)-4-(4-甲氧基-苯甲氧基)-异吲哚-1,3-二酮 (0.83 g, 产率 40%); HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 μ m, 3.9 $\times$ 150 mm, 1 mL/min, 240 nm, 50/50 CH₃CN/0.1% H₃PO₄, RT=4.17 min (98.6%); mp, 178-180 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.99-2.06 (m, 1H, CHH), 2.51-2.82 (m, 2H, CHHCH₂), 3.76 (s, 3H, CH₃), 5.08 (dd, J=6, 12 Hz, 1H, CH), 5.29 (s, 2H, CH₂), 6.95-7.84 (m, 7H, Ar), 11.11 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 21.96, 30.91, 48.72, 55.08, 69.92, 113.88, 115.41, 116.55, 120.29, 127.93, 129.21, 133.25, 136.92, 155.57, 159.10, 165.28, 166.77, 169.90, 172.75。C₂₁H₁₈N₂O₆ 的分析计算值: C, 63.96; H, 4.60; N, 7.10。实测值: C, 63.86; H, 4.30; N, 6.92。

5.1 测定

5.1.1 PMBC 中的 TNF α 抑制测定

通过 Ficoll Hypaque(Pharmacia, Piscataway, NJ, USA)密度离心获得来自正常供体的外周血单核细胞(PBMC)。在添加有 10% AB+人血清(Gemini Bio-products, Woodland, CA, USA)、2 mM L-谷氨酰胺、100 U/ml 青霉素和

100 µg/ml 链霉素(Life Technologies)的 RPMI 1640(Life Technologies, Grand Island, NY, USA)中培养细胞。

将 PBMC(2×10^5 细胞)铺板在 96 孔平底 Costar 组织培养板(Corning, NY, USA)上,一式三份。用 LPS(来自 *Salmonella abortus equi*, Sigma 目录号 L-1887, St.Louis, MO, USA),以 1 ng/ml 的终浓度,在不存在或存在化合物时,刺激细胞。将本发明提供的化合物溶于 DMSO(Sigma)中,并在使用前立即用培养基进行进一步稀释。所有测定中的最终 DMSO 浓度可以为约 0.25%。在 LPS 刺激之前 1 小时,将化合物加入细胞中。然后,在 37°C 下,在 5%的 CO₂ 中将细胞培养 18-20 小时,然后收集上清液,用培养基稀释,并通过 ELISA(Endogen, Boston, MA, USA)测定其 TNFα 水平。使用非线性回归、S 形曲线剂量-反应计算 IC₅₀,限定顶部至 100%,底部为 0%,允许可变斜率(GraphPad Prism v3.02)。

5.1.2 T 细胞的 IL-2 和 MIP-3α 生成

在每个 10 cm 的组织培养皿中,将 1×10^8 PBMC 放入 10 ml 完全培养基(RPMI 1640,添加有 10%热灭活胎牛血清、2 mM L-谷氨酰胺、100 U/ml 青霉素和 100 µg/ml 链霉素),并在 37°C 下,在 5%的 CO₂ 培养箱中培养 30-60 分钟,使 PBMC 没有贴壁单核细胞。用培养基洗涤培养皿以除去所有非贴壁 PBMC。对每 1×10^8 非贴壁 PBMC 使用下列抗体(Pharmingen)和 Dynabead(Dynal)混合物进行负选择,来纯化 T 细胞: 0.3 ml 绵羊抗小鼠 IgG 珠、15 µl 抗-CD 16、15 µl 抗-CD33、15 µl 抗-CD56、0.23 ml 抗-CD 19 珠、0.23 ml 抗-HLA II 类珠和 56 µl 抗-CD 14 珠。在 4°C 下,将细胞和珠/抗体混合物上下旋转 30-60 分钟。使用 Dynal 磁体从珠中除去纯化的 T 细

胞。通过流式细胞计数法确定典型的收率为约 50%的 T 细胞, 87-95%的 CD3⁺。

用 100 μ l/孔, 含有 5 μ g/ml 的抗-CD3 抗体 OKT3 的 PBS 溶液包被 96-孔平底组织培养板, 在 37°C 下培养 3-6 小时, 然后在加入 T 细胞之前立即用 100 μ l/孔完全培养基洗涤四次。在圆底组织培养 96-孔板中, 将化合物稀释至最终浓度的 20 倍。最终浓度为约 10 μ M 至约 0.00064 μ M。将本发明提供的化合物的 10 mM 储液全部以 1 : 50 梯度稀释, 获得最初的 200 μ M 在 2% DMSO 中的 20 $\times$ 稀释液, 然后以 1 : 5 梯度稀释到 2% 的 DMSO 中。每 200 μ l 培养基中加入 10 μ l 化合物, 得到 0.1% 的最终 DMSO 浓度。在 37°C、5% 的 CO₂ 中将培养物培养 2-3 天, 通过 ELISA(R&D Systems)分析上清液中的 IL-2 和 MIP-3 α 。将 IL-2 和 MIP-3 α 的水平标准化成在一定量的本发明提供的化合物存在时产生的量, 并且使用非线性回归、S 形曲线剂量-反应计算 EC₅₀, 限定顶部至 100%, 底部 0%, 允许可变斜率 (GraphPad Prism v3.02)。

5.1.3 细胞增殖测定

从 Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH(Braunschweig, Germany)获得细胞系 Namalwa、MUTZ-5 和 UT-7。从 American Type Culture Collection(Manassas, VA, USA)获得细胞系 KG-1。在所有细胞系中, 通过 ³H-胸苷的掺入所表示的细胞增殖均按照如下测量。

以 6000 细胞/孔将细胞铺板在 96-孔板的培养基中。在 37°C 下, 在 5% CO₂ 的湿润培养箱中, 以约 0.25% DMSO 的最终浓度, 用约 100、10、1、

0.1、0.01、0.001、0.0001 和 0 μ M 的化合物将细胞预处理 72 小时，一式三份。然后，向各孔中加入一微居里的 ^3H -胸苷(Amersham)，在 37°C 下，在 5% CO_2 的湿润培养箱中，将细胞再培养 6 小时。使用细胞收集器(Tomtec)将细胞收获到 UniFilter GF/C 过滤板(Perkin Elmer)上，使该板干燥过夜。加入 Microscint 20(Packard)(25 μl /孔)，在 TopCount NXT(Packard)中分析板。将各孔计数 1 分钟。通过平均所有三份重复样品并对 DMSO 对照(0% 抑制)进行标准化来计算细胞增殖的抑制百分数。在三个独立的试验中，在每种细胞系中测定每种化合物。使用非线性回归、S 形曲线剂量-反应计算最终 IC_{50} ，限定顶部为 100%，底部为 0%，允许可变斜率(GraphPad Prism v3.02)。

5.1.4 免疫沉淀和免疫印迹

用 DMSO 或一定量的本发明提供的化合物处理 Namalwa 细胞 1 小时，然后用 10 U/ml 的 Epo(R&D Systems)刺激 30 分钟。制备细胞裂解产物，用 Epo 受体 Ab 进行免疫沉淀或者立即通过 SDS PAGE 分离。用 Akt、磷酸化-Akt(Ser473 或 Thr308)、磷酸化-Gab1(Y627)、Gab1、IRS2、肌动蛋白和 IRF-1 Ab 探查免疫印迹，并使用 ImageQuant 软件(Molecular Dynamics)在 Storm 860 Imager 上分析。

5.1.5 细胞周期分析

用 DMSO 或一定量的本发明提供的化合物处理细胞过夜。根据制造商的方案，使用 CycleTEST PLUS(Becton Dickinson)进行细胞周期碘化丙啶染色。在染色后，使用 ModFit LT 软件(Becton Dickinson)通过 FACSCalibur 流式细胞仪分析细胞。

5.1.6 细胞凋亡分析

在不同的时间点，用 DMSO 或一定量的本发明提供的化合物处理细胞，然后用膜联蛋白-V 洗涤缓冲液(BD Biosciences)洗涤。用膜联蛋白-V 结合蛋白和碘化丙啶(BD Biosciences)将细胞培养 10 分钟。使用流式细胞计数法分析样品。

5.1.7 荧光素酶测定

根据制造商的说明书，用 4 μ g AP1-荧光素酶(Stratagene)/ 1×10^6 细胞和 3 μ l Lipofectamine 2000(Invitrogen)试剂转染 Namalwa 细胞。在转染 6 小时后，用 DMSO 或一定量的本发明提供的化合物处理细胞。使用荧光素酶裂解缓冲液和底物(Promega)测定荧光素酶活性，并使用光度计(Turner Designs)来测量。

5.1.8 TNF α 抑制和 IL-2 生成

使用与上述 5.1.1 节提供的那些基本类似的步骤，来测定本发明提供的某些化合物的 TNF α 抑制的 IC₅₀ 值。测得的 IC₅₀ 值范围从低于 0.2nM 到约 10-100 μ M。这些结果显示本发明提供的化合物可用作 TNF α 抑制剂。

也使用与上述 5.1.2 节中描述的那些基本类似的步骤，来测定本发明提供的某些化合物的 IL-2 生成的 EC₅₀ 值。测得的 EC₅₀ 值范围从高于 1nM 到低于 1 μ M。这些结果显示本发明提供的化合物可用作 IL-2 生成的刺激剂。

如上所述的实施方案仅仅用于示例，仅使用常规实验，本领域技术人员将认识到，或者将能够确定具体化合物、材料和方法的许多等同物。所

有这些等同物都被认为在要求保护的主体范围内，并被所附的权利要求所涵盖。

将本发明参考的所有专利、专利申请和出版物的全部内容引入本发明。本申请中的任何参考文献的引用或说明并非承认这样的参考文献是所述要求保护的主体现有技术。参考所附的权利要求，将更好地理解本发明的全部范围。