(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 113347979 B
(45)授权公告日 2024.08.16

(21)申请号 201980090221.3
(22)申请日 2019.12.03
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113347979 A
(43)申请公布日 2021.09.03
(30)优先权数据
62/774,688 2018.12.03 US
62/798,710 2019.01.30 US
62/798,711 2019.01.30 US
62/798,713 2019.01.30 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.07.23
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/064228 2019.12.03
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/117799 EN 2020.06.11

(73)专利权人 俄亥俄州创新基金会
地址 美国俄亥俄州
(72)发明人 C·C·科斯 C·贝内特
J·帕特里克 王大胜
(74)专利代理机构 北京同达信恒知识产权代理有限公司 11291
专利代理师 黄志华 石磊

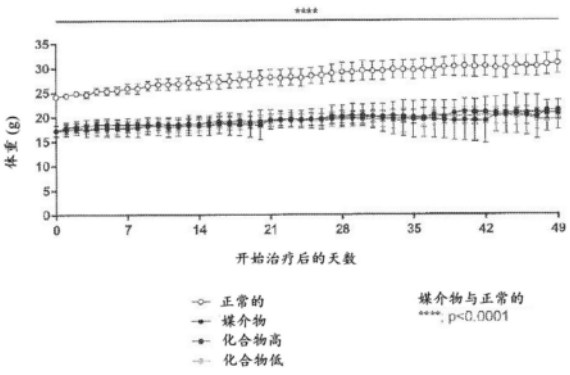
(51)Int.Cl.
A61K 31/69(2006.01)
A61P 35/04(2006.01)
(56)对比文件
CN 108884124 A,2018.11.23
US 6838574 B1,2005.01.04
张强;周光文.雌激素与肝纤维化研究进展.外科理论与实践.2009,(02),第235-237页.
审查员 何丹
权利要求书5页 说明书98页 附图6页

(54)发明名称

碳硼烷化合物、碳硼烷类似物及其使用方法

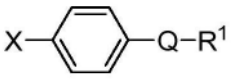
(57)摘要

本发明公开了使用碳硼烷和碳硼烷类似物治疗纤维化病症的方法。本文还公开了包含二碳代-闭式-十二硼烷或二碳代-闭式-十二硼烷类似物的化合物。所述化合物可以是例如雌激素受体β(ERβ)激动剂。在一些实例中,所述化合物可以是选择性ERβ激动剂。本文还提供了治疗、预防或缓解受试者癌症的方法,抑制受试者肿瘤生长的方法,治疗受试者炎症性疾病的方法,治疗受试者神经退行性疾病的方法,治疗受试者精神疾患的方法,或它们的组合,所述方法通过向受试者施用治疗有效量的一种或多种本文所描述的化合物或组合物、或其药学上可接受的盐而实施。



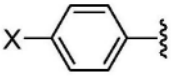
CN 113347979 B

1.碳硼烷用于制备用于治疗纤维化病症的药剂的用途,其中所述碳硼烷为ERβ激动剂,并且其中所述碳硼烷包含式II定义的化合物、式XI定义的化合物、或它们的药学上可接受的盐,



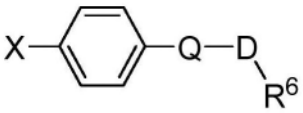
式 II

其中

Q为经取代或未取代的1,12-二碳代-闭式-十二硼烷簇合物,并且和R^1以对位构型连接至Q,

X为OH,并且

R^1为未取代的C_6-C_{10}烷基、C_6-C_{10}羟基烷基、C_3-C_{16}烷基芳基、C_3-C_{16}羟基烷基芳基、未取代的支化的C_4-C_{10}烷基、或支化的C_4-C_{10}羟基烷基;



式 XI

其中

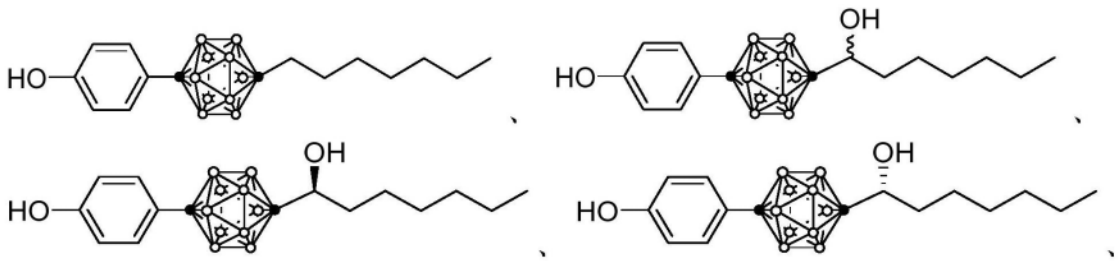
Q为经取代或未取代的1,12-二碳代-闭式-十二硼烷簇合物,

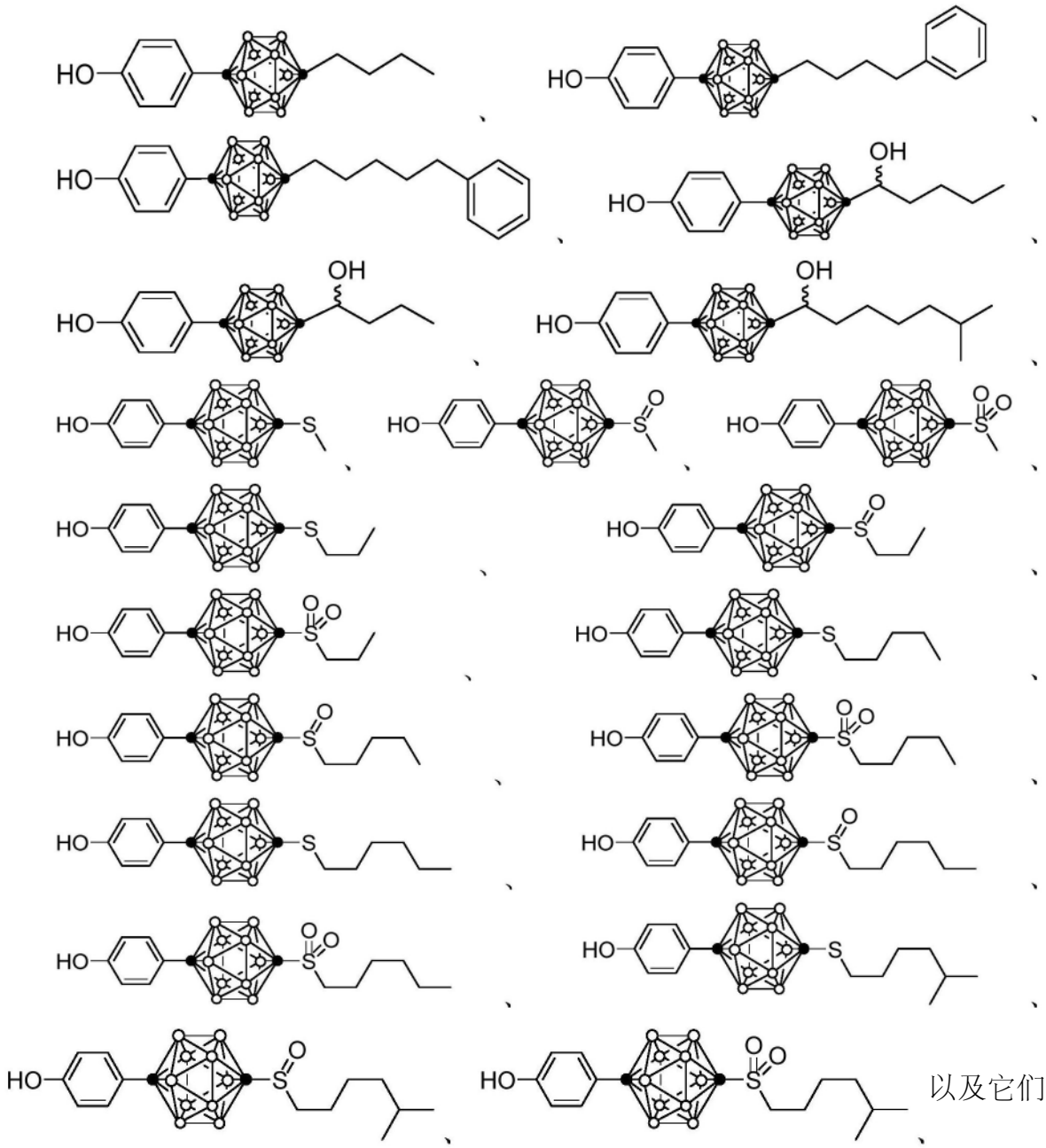
D为-S-、-S(O)-、或-S(O)(O)-,

X为OH,并且

R^6为C_6-C_{10}烷基、C_2-C_{15}烷基芳基、或支化的C_3-C_{10}烷基。

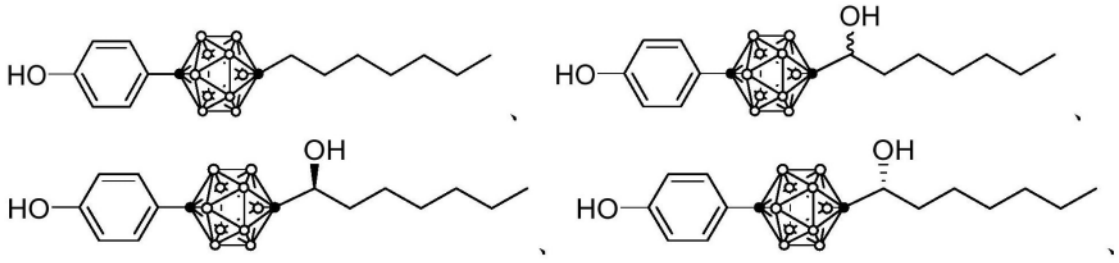
2.根据权利要求1所述的用途,其中所述碳硼烷选自由以下组成的组:

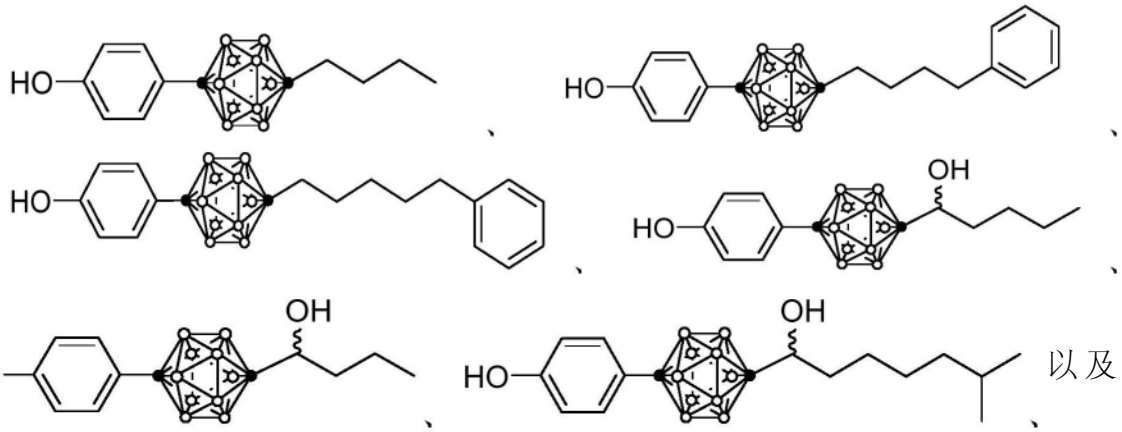




以及它们的药学上可接受的盐。

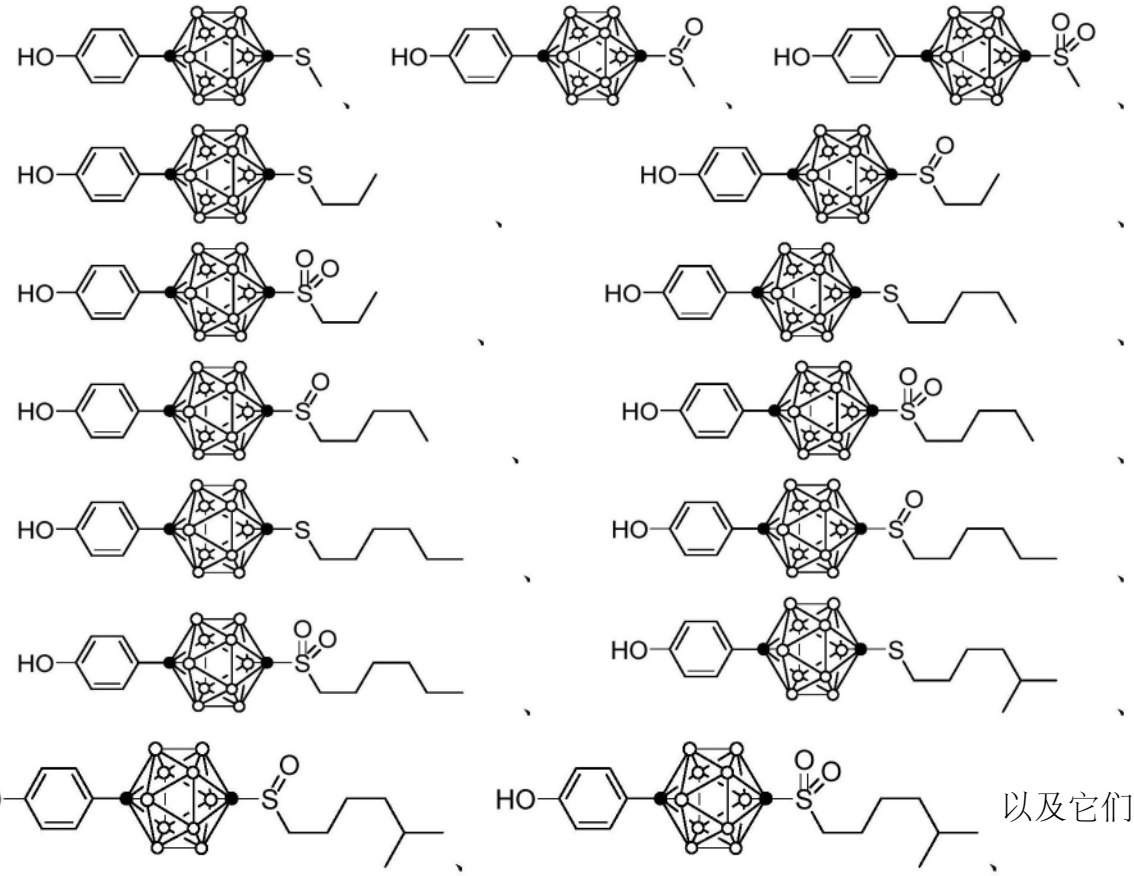
3.根据权利要求1所述的用途,其中所述碳硼烷选自由以下组成的组:





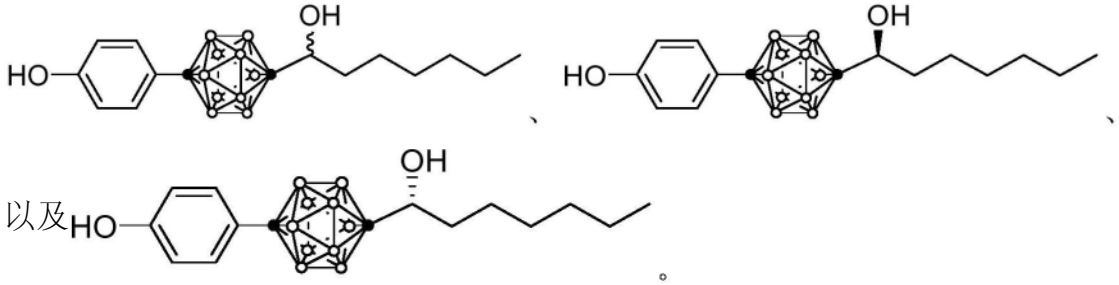
以及它们的药学上可接受的盐。

4.根据权利要求1所述的用途,其中所述碳硼烷选自由以下组成的组:



以及它们的药学上可接受的盐。

5.根据权利要求1所述的用途,其中所述碳硼烷选自由以下组成的组:



以及

。

6.根据权利要求1至5中任一项所述的用途,其中所述碳硼烷为选择性ERβ激动剂。

7.根据权利要求1至5中任一项所述的用途,其中所述碳硼烷对于雌激素受体β(ERβ)具有800nM或更低的EC_{50}、或者6nM或更低的EC_{50}。

8.根据权利要求1至5中任一项所述的用途,其中所述碳硼烷具有8或更大的ERβ与ERα激动剂比率、或者400或更大的ERβ与ERα激动剂比率。

9.根据权利要求1至5中任一项所述的用途,其中治疗所述纤维化病症包括减轻细胞或组织中的纤维化。

10.根据权利要求1至5中任一项所述的用途,其中治疗所述纤维化病症包括减轻以下中的一项或多项:组织纤维化的形成或沉积;或者

减少纤维化病灶的尺寸、细胞性、组成、或胶原含量。

11.根据权利要求1至5中任一项所述的用途,其中所述纤维化病症为肺的纤维化病症、肝的纤维化病症、心脏或血管的纤维化病症、肾的纤维化病症、皮肤的纤维化病症、胃肠道的纤维化病症、骨髓或造血组织的纤维化病症、神经系统的纤维化病症或它们的组合。

12.根据权利要求1至5中任一项所述的用途,其中所述纤维化病症继发于感染性疾病、炎症性疾病、自身免疫性疾病、结缔组织疾病、恶性疾患或克隆增生性疾患;毒素;环境危害、吸烟、伤口;或者

选自手术切口、化疗或放射的医疗措施。

13.根据权利要求1至5中任一项所述的用途,其中所述纤维化病症为肺的纤维化病症。

14.根据权利要求13所述的用途,其中所述肺的纤维化病症选自以下中的一者或多者:肺纤维化、间质性肺病、隐源性致纤维化肺泡炎(CFA)或支气管扩张。

15.根据权利要求13所述的用途,其中所述肺的纤维化病症选自以下中的一者或多者:特发性肺纤维化(IPF)或普通型间质性肺炎。

16.根据权利要求1至5中任一项所述的用途,其中所述纤维化病症为肝的纤维化病症。

17.根据权利要求16所述的用途,其中所述肝的纤维化病症选自脂肪性肝病、脂肪变性、肝硬化、酒精性肝纤维化、胆汁性纤维化、与肝炎感染相关的肝纤维化、自身免疫性肝炎或进行性大块纤维化。

18.根据权利要求16所述的用途,其中所述肝的纤维化病症选自原发性胆汁性肝硬化(PBC)或非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)。

19.根据权利要求16所述的用途,其中所述肝的纤维化病症为非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)。

20.根据权利要求16所述的用途,其中所述肝的纤维化病症为非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

21.根据权利要求1至5中任一项所述的用途,其中所述纤维化病症为心脏或血管的纤维化病症。

22.根据权利要求21所述的用途,其中所述心脏或血管的纤维化病症为心肌纤维化。

23.根据权利要求1至5中任一项所述的用途,其中所述纤维化病症为肾的纤维化病症。

24.根据权利要求23所述的用途,其中所述肾的纤维化病症为与损伤/纤维化相关的肾病、糖尿病性肾病、肾脏硬皮病、肾小球肾炎、局灶节段性肾小球硬化、与人慢性肾病(CKD)相关的IgA肾病肾纤维化、慢性进行性肾病(CPN)、肾小管间质纤维化、慢性尿毒症、慢性间

质性肾炎、放射性肾病、肾小球硬化症、进行性肾小球肾炎(PGN)、内皮/血栓性微血管病损伤或HIV相关肾病。

25.根据权利要求23所述的用途,其中所述肾的纤维化病症为慢性肾纤维化。

26.根据权利要求1至5中任一项所述的用途,其中所述纤维化病症为皮肤的纤维化病症。

27.根据权利要求26所述的用途,其中所述皮肤的纤维化病症选自皮肤纤维化、硬皮病和瘢痕瘤。

28.根据权利要求1至5中任一项所述的用途,其中所述纤维化病症为肾性系统性纤维化。

29.根据权利要求1至5中任一项所述的用途,其中所述纤维化病症为胃肠道的纤维化病症。

30.根据权利要求29所述的用途,其中所述胃肠道的纤维化病症为胃肠道的弥漫型硬皮病。

31.根据权利要求1至5中任一项所述的用途,其中所述纤维化病症为骨髓的纤维化病症。

32.根据权利要求31所述的用途,其中所述骨髓或造血组织的纤维化病症选自以下中的一者或多者:原发性骨髓纤维化;与选自真性红细胞增多症、原发性血小板增多症、脊髓发育不良、毛细胞白血病、淋巴瘤或多发性骨髓瘤的血液系统疾患相关的纤维化;继发于选自实体瘤转移至骨髓或自身免疫性疾患的非血液系统疾患的纤维化。

碳硼烷化合物、碳硼烷类似物及其使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求享有2018年12月3日提交的美国临时申请号62/774,688、2019年1月30日提交的美国临时申请号62/798,713、2019年1月30日提交的美国临时申请号62/798,710以及2019年1月30日提交的美国临时申请号62/798,711的权利,这些临时申请各自通过引用将其全部内容合并于此。

背景技术

[0003] 雌激素可影响许多组织的生长、分化和发挥功能。例如,雌激素在雌性和雄性生殖系统中以及骨维持、中枢神经系统和心血管系统中起重要作用。由于雌激素在非生殖组织(诸如骨骼、大脑和泌尿生殖道)中具有有益作用,因此,如果雌激素没有严重的不良反应(诸如增加患乳腺癌、子宫内膜癌,血栓栓塞和中风的风险),它将会是理想的药物。

[0004] 雌激素化合物的生理功能在很大程度上受到雌激素受体亚型α(ERα)和β(ERβ)的调节。这两种ER亚型的活性通过内源激素17β-雌二醇或合成的非激素化合物与配体结合结构域的结合来控制。

[0005] 在人类中,两种受体亚型均在许多细胞和组织中表达,并且它们可以控制各种器官系统(诸如生殖、骨骼、心血管和中枢神经系统)以及特定组织(诸如乳房以及前列腺和卵巢的亚区室)的生理功能。ERα主要存在于乳腺、子宫、卵巢(卵泡膜细胞)、骨骼、雄性生殖器官(睾丸和附睾)、前列腺(基质)、肝脏和脂肪组织中。相比之下,ERβ主要存在于前列腺(上皮)、膀胱、卵巢(颗粒细胞)、结肠、脂肪组织和免疫系统中。两种亚型都在心血管和中枢神经系统中明显表达。两种雌激素受体亚型都有一些共同的生理作用,诸如在卵巢的发育和功能以及对心血管系统的保护中。α亚型对于乳腺和子宫以及对于骨骼稳态的保持和新陈代谢的调节中具有更为突出的作用。β亚型似乎对于中枢神经和免疫系统有更明显的效果,并且它一般抵消ERα促进的细胞在组织诸如乳腺和子宫中的过度增殖。

[0006] 诱导或抑制细胞雌激素响应的化合物具有潜在的价值,可作为生化工具和药物开发的候选物。大多数雌激素受体调节剂对于ER亚型是非选择性的,但是已经提出具有ER亚型选择性的化合物将是有用的。然而,由于两个亚型的配体结合结构域在结构和氨基酸序列上非常相似,具有ER亚型特异性的化合物的开发仍然极具挑战性。

发明内容

[0007] 本文公开了使用碳硼烷和碳硼烷类似物治疗纤维化病症的方法。碳硼烷和碳硼烷类似物可作为ERβ激动剂。在某些实施例中,纤维化病症可以包括肝的纤维化病症,诸如非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)和非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

[0008] 本文还公开了包含二碳代-闭式-十二硼烷的化合物。例如,提供了由下式定义的化合物,或其药学上可接受的盐:

[0009] $A\text{-}Q\text{-}R^1$

[0010] 其中Q为经取代或未取代的二碳代-闭式-十二硼烷簇合物,并且A和R^1以对位构型

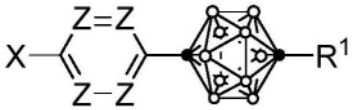
连接至Q;A为经取代或未取代的杂芳基环;R^1为经取代或未取代的C_2-C_{20}烷基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烯基、经取代或未取代的C_2-C_{20}炔基、经取代或未取代的C_3-C_{20}烷基芳基、经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基环烷基、经取代或未取代的C_1-C_{20}酰基、C_1-C_{20}酰基、—C(O)N R^3R^4、—S(O)-R^3、—S(O_2)-R^3、经取代或未取代的C_2-C_{20}杂烷基或NR^3R^4;并且R^3和R^4独立地选自经取代或未取代的C_1-C_{20}烷基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烯基、经取代或未取代的C_2-C_{20}炔基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烷基芳基、经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基环烷基和经取代或未取代的C_2-C_{20}杂烷基。

[0011] 在一些实施例中,Q为

[0012] 

[0013] 其中●为碳原子或硼原子;并且○为C-H、C-卤素、C-烷基、C-OH、C-NH_2、B-H、B-卤素、B-烷基、B-OH或B-NH_2。

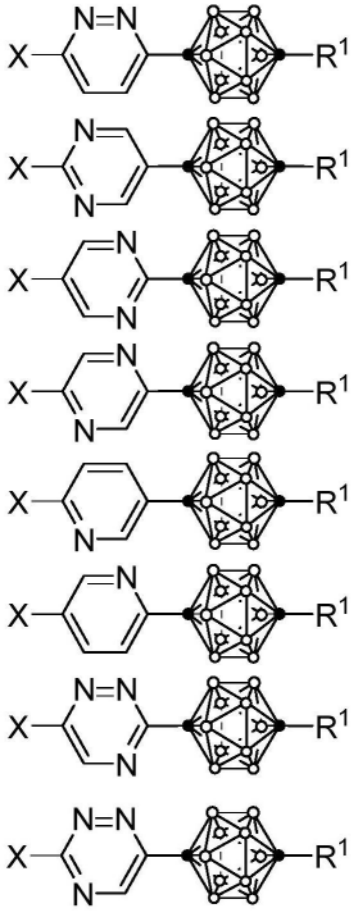
[0014] 在一些情况下,该化合物可以由下式定义,或其药学上可接受的盐:

[0015] 

[0016] 其中●为碳原子;○为B-H、B-卤素、B-烷基、B-OH或B-NH_2;X为OH、NHR^2、SH或S(O)(O)NHR^2;Z在每次出现时单独地为N或CH,前提是Z中的至少一个为N;R^1为经取代或未取代的C_2-C_{20}烷基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烯基、经取代或未取代的C_2-C_{20}炔基、经取代或未取代的C_3-C_{20}烷基芳基、经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基环烷基、经取代或未取代的C_1-C_{20}酰基、C_1-C_{20}酰基、—C(O)N R^3R^4、—S(O)-R^3、—S(O_2)-R^3、经取代或未取代的C_2-C_{20}杂烷基或NR^3R^4;R^2为H、OH、卤素或经取代或未取代的C_1-C_4烷基;并且R^3和R^4单独地选自经取代或未取代的C_1-C_{20}烷基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烯基、经取代或未取代的C_2-C_{20}炔基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烷基芳基、经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基环烷基和经取代或未取代的C_2-C_{20}杂烷基。

[0017] 在一些情况下,Z中的一个可以为N。在某些情况下,Z中的两个或多个可以为N。在某些情况下,Z中的三个可以为N。

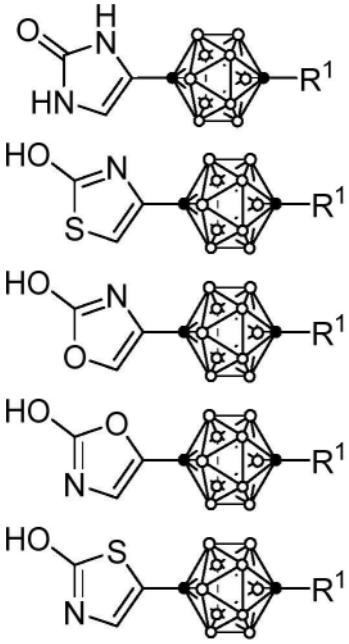
[0018] 在一些实施例中,该化合物可以由下式中的一者定义,或其药学上可接受的盐:

[0019] 

[0020]

[0021] 其中●为碳原子;○为B-H、B-卤素、B-烷基、B-OH或B-NH_2;X为OH、NHR^2、SH或S(O)(O)NHR^2;R^1为经取代或未取代的C_2-C_{20}烷基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烯基、经取代或未取代的C_2-C_{20}炔基、经取代或未取代的C_3-C_{20}烷基芳基、经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基环烷基、经取代或未取代的C_1-C_{20}酰基、C_1-C_{20}酰基、—C(O)N R^3R^4、—S(O)-R^3、—S(O_2)-R^3、经取代或未取代的C_2-C_{20}杂烷基或NR^3R^4;R^2为H、OH、卤素或经取代或未取代的C_1-C_4烷基;并且R^3和R^4独立地选自经取代或未取代的C_1-C_{20}烷基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烯基、经取代或未取代的C_2-C_{20}炔基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烷基芳基、经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基环烷基和经取代或未取代的C_2-C_{20}杂烷基。

[0022] 在一些实施例中,该化合物可以由下式中的一者定义,或其药学上可接受的盐:

[0023] 

[0024] 其中●为碳原子;○为B-H、B-卤素、B-烷基、B-OH或B-NH_2;R^1为经取代或未取代的C_2-C_{20}烷基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烯基、经取代或未取代的C_2-C_{20}炔基、经取代或未取代的C_3-C_{20}烷基芳基、经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基环烷基、经取代或未取代的C_1-C_{20}酰基、C_1-C_{20}酰基、—C(O)N R^3R^4、—S(O)-R^3、—S(O_2)-R^3、经取代或未取代的C_2-C_{20}杂烷基或NR^3R^4;R^2为H、OH、卤素或经取代或未取代的C_1-C_4烷基;并且R^3和R^4独立地选自经取代或未取代的C_1-C_{20}烷基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烯基、经取代或未取代的C_2-C_{20}炔基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烷基芳基、经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基环烷基和经取代或未取代的C_2-C_{20}杂烷基。

[0025] 在以上一些实施例中,X可以为OH。

[0026] 在上述一些实施例中,R^1可以为经取代或未取代的C_6-C_{10}烷基(例如,C_6-C_{10}羟基烷基)。

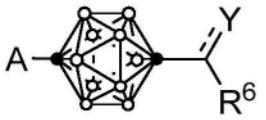
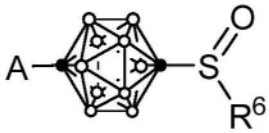
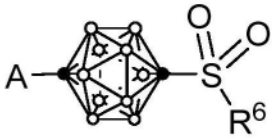
[0027] 在上述一些实施例中,R^1可以为经取代或未取代的C_3-C_{16}烷基芳基(例如,C_3-C_{16}羟基烷基芳基)。

[0028] 在上述一些实施例中,R^1可以为经取代或未取代的C_8-C_{20}烷基芳基(例如,C_8-C_{20}羟基烷基芳基)。

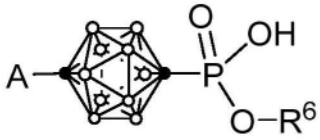
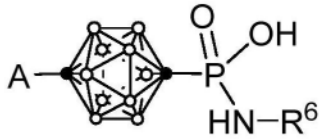
[0029] 在上述一些实施例中,R^1可以为经取代或未取代的C_5-C_{10}酰基。

[0030] 在上述一些实施例中,R^1可以为经取代或未取代的支化的C_4-C_{10}烷基(例如,支化的C_4-C_{10}羟基烷基)。

[0031] 在一些实施例中,该化合物由下式定义,或其药学上可接受的盐:

[0032]

[0033] 其中●为碳原子;○为B-H、B-卤素、B-烷基、B-OH或B-NH_2;到Y的点线表示该键可以为单键或双键,如价态所允许的;A为经取代或未取代的杂芳基环;Y当存在时为O、卤素、$OR^{2'}$、NHR^2、SH或S(O)(O)NHR^2;R^6为经取代或未取代的C_1-C_{19}烷基、经取代或未取代的C_2-C_{19}烯基、经取代或未取代的C_2-C_{19}炔基、经取代或未取代的C_2-C_{19}烷基芳基、经取代或未取代的C_4-C_{19}烷基环烷基和经取代或未取代的C_2-C_{20}杂烷基或NR^3R^4;R^2为H、OH、卤素或景区或未取代的C_1-C_4烷基;$R^{2'}$为H或经取代或未取代的C_1-C_4烷基;并且R^3和R^4独立地选自经取代或未取代的C_1-C_{20}烷基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烯基、经取代或未取代的C_2-C_{20}炔基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烷基芳基、经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基环烷基和经取代或未取代的C_2-C_{20}杂烷基。

[0034] 在这些实施例中的一些中,Y为OH。在这些实施例中的一些中,Y为F。在这些实施例中的一些中,Y为O。

[0035] 在一些实例中,R^6可以为经取代或未取代的C_3-C_{10}烷基,诸如经取代或未取代的C_6-C_9烷基。

[0036] 在一些实例中,R^6可以为经取代或未取代的C_2-C_{15}烷基芳基。

[0037] 在一些实例中,R^6可以为经取代或未取代的支化的C_2-C_9烷基。

[0038] 在一些实例中,R^6可以为经取代或未取代的C_3-C_{10}杂烷基,诸如经取代或未取代的C_6-C_9杂烷基。

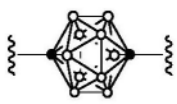
[0039] 还提供了由下式定义的化合物,或其药学上可接受的盐:

[0040] A-Q-R1

[0041] I

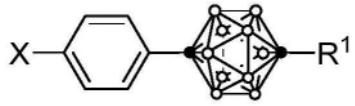
[0042] 其中Q为经取代或未取代的二碳代-闭式-十二硼烷簇合物,并且A和R^1以对位构型连接至Q;A为经取代或未取代的芳基环或经取代或未取代的杂芳基环;R^1为经取代或未取代的C_2-C_{20}杂烷基、—C(O)N R^3R^4、—S(O)-R^3、—S(O_2)-R^3或NR^3R^4;并且R^3和R^4独立地选自经取代或未取代的C_1-C_{20}烷基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烯基、经取代或未取代的C_2-C_{20}炔基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烷基芳基、经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基环烷基和经取代或未取代的C_2-C_{20}杂烷基,前提是当存在时,R^3和R^4中的至少一者为C_2-C_{20}杂烷基。

[0043] 在一些实施例中,Q为

[0044] 

[0045] 其中●为碳原子或硼原子;并且○为C-H、C-卤素、C-烷基、C-OH、C-NH_2、B-H、B-卤素、B-烷基、B-OH或B-NH_2。

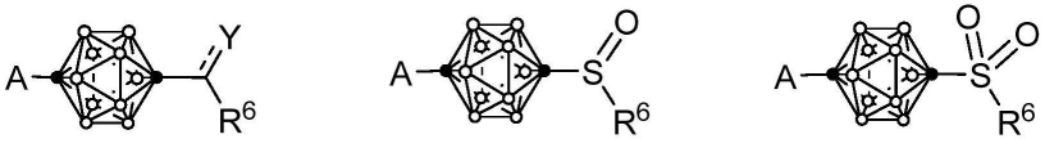
[0046] 在一些实施例中,该化合物可以由下式定义,或其药学上可接受的盐:

[0047] 

[0048] 其中●为碳原子;○为B-H、B-卤素、B-烷基、B-OH或B-NH_2;X为OH、NHR^2、SH或S(O)(O)NHR^2;Z在每次出现时单独地为N或CH,前提是Z中的至少一个为N;R^1为经取代或未取代的C_2-C_{20}杂烷基、—C(O)N R^3R^4、—S(O)-R^3、—S(O_2)-R^3或NR^3R^4;并且R^3和R^4单独地选自经取代或未取代的C_1-C_{20}烷基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烯基、经取代或未取代的C_2-C_{20}炔基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烷基芳基、经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基环烷基和经取代或未取代的C_2-C_{20}杂烷基,前提是当存在时,R^3和R^4中的至少一者为C_2-C_{20}杂烷基。

[0049] 在这些实施例中的一些中,X可以为OH。

[0050] 还提供了由下式中任一者定义的化合物,或其药学上可接受的盐:



[0051]



[0052] 其中●为碳原子;○为B-H、B-卤素、B-烷基、B-OH或B-NH_2;到Y的点线表示该键可以为单键或双键,如价态所允许的;A为经取代或未取代的芳基环或经取代或未取代的杂芳基环;Y当存在时为O、卤素、$OR^{2'}$、NHR^2、SH或S(O)(O)NHR^2;R^6为经取代或未取代的C_1-C_{19}烷基、经取代或未取代的C_2-C_{19}烯基、经取代或未取代的C_2-C_{19}炔基、经取代或未取代的C_2-C_{19}烷基芳基、经取代或未取代的C_4-C_{19}烷基环烷基和经取代或未取代的C_2-C_{20}杂烷基或NR^3R^4;R^2为H、OH、卤素或景区或未取代的C_1-C_4烷基;$R^{2'}$为H或经取代或未取代的C_1-C_4烷基;并且R^3和R^4独立地选自经取代或未取代的C_1-C_{20}烷基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烯基、经取代或未取代的C_2-C_{20}炔基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烷基芳基、经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基环烷基和经取代或未取代的C_2-C_{20}杂烷基。

[0053] 在这些实施例中的一些中,Y为OH。在这些实施例中的一些中,Y为F。在这些实施例中的一些中,Y为O。

[0054] 在一些实例中,R^6可以为经取代或未取代的C_3-C_{10}烷基,诸如经取代或未取代的C_6-C_9烷基。

[0055] 在一些实例中,R^6可以为经取代或未取代的C_2-C_{15}烷基芳基。

[0056] 在一些实例中,R^6可以为经取代或未取代的支化的C_2-C_9烷基。

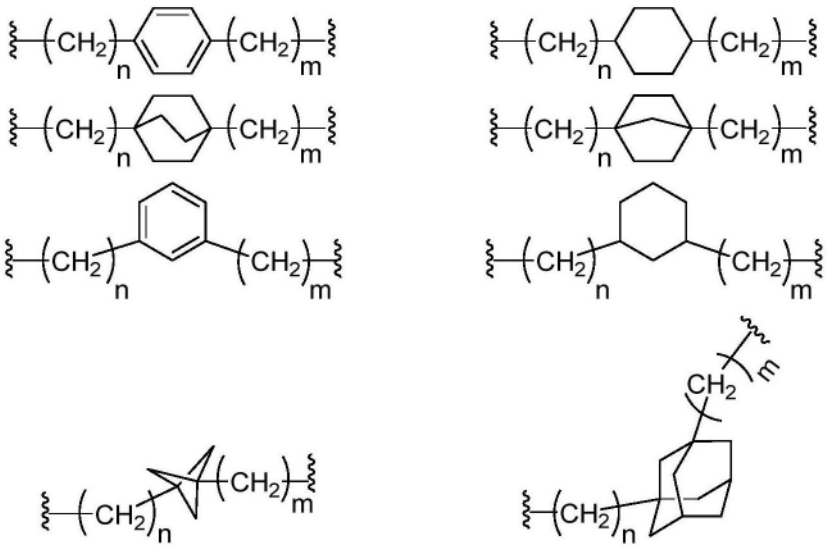
[0057] 在一些实例中,R^6可以为经取代或未取代的C_3-C_{10}杂烷基,诸如经取代或未取代的C_6-C_9杂烷基。

[0058] 在一些实例中,碳硼烷簇合物可以包括杂原子。在一些实例中,碳硼烷簇合物可以包括同位素标记的原子(即,放射性标记的原子)。在一些实例中,碳硼烷簇合物可以包括同位素标记的硼原子(例如,^{10}B)。

[0059] 本文还公开了二碳代-闭式-十二硼烷类似物。例如,本文提供了由下式定义的化合物,或其药学上可接受的盐:

[0060] $A\text{-}Q\text{-}R^1$

[0061] 其中A为经取代或未取代的芳基环或经取代或未取代的杂芳基环;Q为选自以下中的一者的间隔基团:

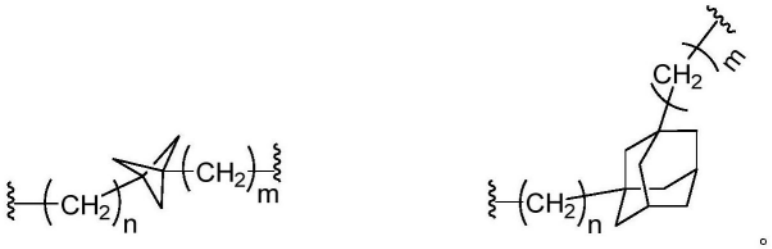
[0062] 

[0063] 其中m和n各自单独地为0、1、2或3;R^1为经取代或未取代的C_4-

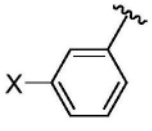
[0064] C_{20}烷基、经取代或未取代的C_4-C_{20}杂烷基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烯基、经取代或未取代的C_2-C_{20}炔基、经取代或未取代的C_3-C_{20}烷基芳基、经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基环烷基、经取代或未取代的C_1-C_{20}酰基、C_1-C_{20}酰基、—C(O)N R^3R^4或NR^3R^4;并且R^3和R^4单独地选自经取代或未取代的C_1-C_{20}烷基、经取代或未取代的C_1-C_{20}杂烷基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烯基、经取代或未取代的C_2-C_{20}炔基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烷基芳基、或经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基环烷基。

[0065] 在某些实施例中,Q可以选自以下中的一者:

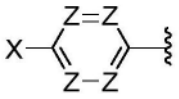
[0066] 

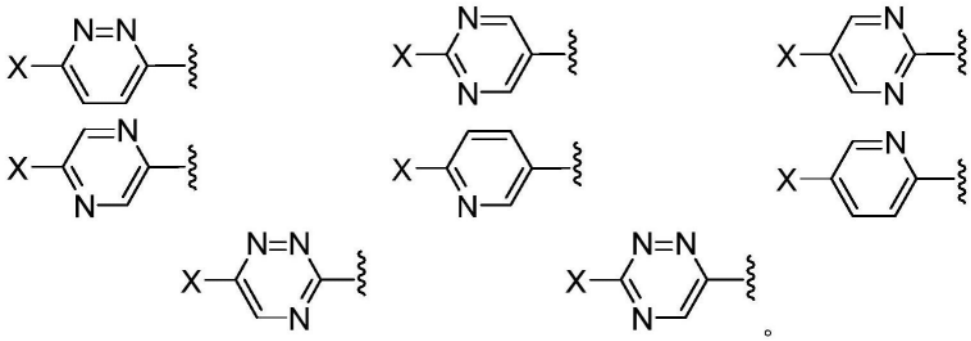
[0067] 。

[0068] 在一些实施例中,A为,其中X为OH、NHR^2、SH或S(O) (O)NHR^2,并且R^2为H、OH、卤素或经取代或未取代的C_1-C_4烷基。在这些实施例中的一些中,X为OH。

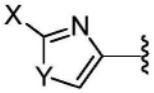
[0069] 在一些实施例中,A为,其中X为OH、NHR^2、SH或S(O) (O)NHR^2,并且R^2为H、

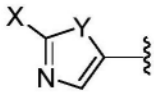
OH、卤素或经取代或未取代的C_1-C_4烷基。在这些实施例中的一些中,X为OH。

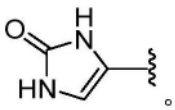
[0070] 在一些实施例中,A为,其中Z在每次出现时单独地为N或CH,前体是Z中的至少一个为N;X为OH、NHR^2、SH或S(O)(O)NHR^2;并且R^2为H、OH、卤素或经取代或未取代的C_1-C_4烷基。在这些实施例中的一些中,A可以为以下中的一者:

[0071] 。

[0072] 在这些实施例中的一些中,X为OH。

[0073] 在一些实施例中,A为,其中Y为S或O;X为OH、NHR^2、SH或S(O)(O)NHR^2;并且R^2为H、OH、卤素或经取代或未取代的C_1-C_4烷基。在这些实施例中的一些中,X为OH。

[0074] 在一些实施例中,A为,其中Y为S或O;X为OH、NHR^2、SH或S(O)(O)NHR^2;并且R^2为H、OH、卤素或经取代或未取代的C_1-C_4烷基。在这些实施例中的一些中,X为OH。

[0075] 在一些实施例中,A为。

[0076] 在上述一些实施例中,R^1可以为经取代或未取代的C_6-C_{10}烷基(例如,C_6-C_{10}羟基烷基)。

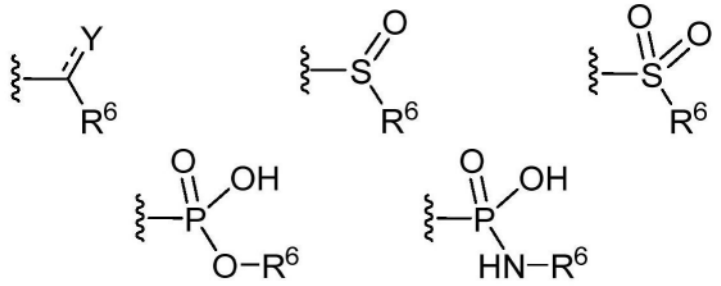
[0077] 在上述一些实施例中,R^1可以为经取代或未取代的C_3-C_{16}烷基芳基(例如,C_3-C_{16}羟基烷基芳基)。

[0078] 在上述一些实施例中,R^1可以为经取代或未取代的C_8-C_{20}烷基芳基(例如,C_8-C_{20}羟基烷基芳基)。

[0079] 在上述一些实施例中,R^1可以为经取代或未取代的C_5-C_{10}酰基。

[0080] 在上述一些实施例中,R^1可以为经取代或未取代的支化的C_4-C_{10}烷基(例如,支化的C_4-C_{10}羟基烷基)。

[0081] 在一些实施例中,R^1可以包括以下中的一者:

[0082] 

[0083] 其中,到Y的点线表示该键可以为单键或双键,如价态所允许的;Y当存在时为O、卤素、$OR^{2'}$、NHR^2、SH或S(O)(O)NHR^2;R^6为经取代或未取代的C_1-C_{19}烷基、经取代或未取代的C_2-C_{19}烯基、经取代或未取代的C_2-C_{19}炔基、经取代或未取代的C_2-C_{19}烷基芳基、经取代或未取代的C_4-C_{19}烷基环烷基和经取代或未取代的C_2-C_{20}杂烷基或NR^3R^4;R^2为H、OH、卤素或景区或未取代的C_1-C_4烷基;$R^{2'}$为H或经取代或未取代的C_1-C_4烷基;并且R^3和R^4独立地选自经取代或未取代的C_1-C_{20}烷基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烯基、经取代或未取代的C_2-C_{20}炔基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烷基芳基、经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基环烷基和经取代或未取代的C_2-C_{20}杂烷基。

[0084] 在这些实施例中的一些中,Y为OH。在这些实施例中的一些中,Y为F。在这些实施例中的一些中,Y为O。

[0085] 在一些实例中,R^6可以为经取代或未取代的C_3-C_{10}烷基,诸如经取代或未取代的C_6-C_9烷基。

[0086] 在一些实例中,R^6可以为经取代或未取代的C_2-C_{15}烷基芳基。

[0087] 在一些实例中,R^6可以为经取代或未取代的支化的C_2-C_9烷基。

[0088] 在一些实例中,R^6可以为经取代或未取代的C_3-C_{10}杂烷基,诸如经取代或未取代的C_6-C_9杂烷基。

[0089] 在一些实例中,本文公开的化合物在雌激素受体β(ERβ)处可具有800nM或更低的EC_{50}。在一些实例中,本文公开的化合物在雌激素受体β(ERβ)处可具有6nM或更低的EC_{50}。在一些实例中,本文公开的化合物可具有在亚纳摩尔范围内的EC_{50}(例如,低于1nM的EC_{50}、0.5nM或更低的EC_{50}、或0.1nM或更低的EC_{50})。

[0090] 在一些实例中,本文公开的化合物可具有8或更大的ERβ与ERα激动剂比率。在一些实例中,本文公开的化合物可具有400或更大的ERβ与ERα激动剂比率。

[0091] 本文公开的一些化合物相对于ERα具有对ERβ的选择性,因此对ERβ发挥激动剂活性而没有不希望的对ERα的作用。因此,所述化合物可用于治疗多种ERβ相关的(ERβ介导的)疾病,例如,癌症、炎性疾病、神经退行性疾病、心血管疾病、良性前列腺增生和骨质疏松。

[0092] 本文还提供了治疗、预防或改善受试者癌症的方法。该方法包括向受试者施用治疗有效量的一种或多种本文所述的化合物或组合物或其药学上可接受的盐。在一些实例中,癌症可选自由乳腺癌、结直肠癌、子宫内膜癌、卵巢癌和前列腺癌组成的组。本文所述的治疗或预防癌症的方法可以进一步包括用一种或多种额外的药剂(例如,抗癌剂或电离辐射)进行治疗。

[0093] 本文还描述了抑制受试者肿瘤生长的方法。该方法包括使肿瘤的至少一部分与治疗有效量的本文所述的化合物或组合物接触,并且任选地包括用治疗有效量的电离辐射照射肿瘤的至少一部分的步骤。

[0094] 本文还描述了治疗受试者炎性疾病的方法。该方法可以包括向受试者施用治疗有效量的本文所述的化合物或组合物。在一些实例中,炎性疾病选自由关节炎和炎症性肠病组成的组。本文所述的治疗炎症性疾病的方法可以进一步包括用一种或多种额外的药剂(例如,抗炎剂)进行治疗。

[0095] 本文还公开了治疗受试者神经退行性疾病的方法。该方法可以包括向受试者施用治疗有效量的本文所述的化合物或组合物。

[0096] 本文还公开了治疗受试者精神疾患的方法。该方法可以包括向受试者施用治疗有效量的本文所述的化合物或组合物。

[0097] 本文还公开了对受试者体内或关于受试者的表达ERβ的细胞或细胞群进行成像的方法。该方法可以包括向受试者施用一定量的本文所述的化合物或组合物;并检测该化合物或组合物。

[0098] 在附图和以下说明中阐述了本发明的一个或多个实施例的细节。本发明的其他特征、目的和优点在说明和附图以及权利要求中将显而易见。

附图说明

[0099] 图1阐明了四个研究组在治疗期间观察到的平均体重变化。

[0100] 图2A为示出在牺牲当天动物体重的图。

[0101] 图2B为示出在牺牲当天动物肝脏重量的图。

[0102] 图2C为示出在牺牲当天动物肝脏重量与体重比率的图。

[0103] 图3A为示出在牺牲当天血浆丙氨酸转氨酶(ALT)水平(以U/L计)的图。

[0104] 图3B为示出在牺牲当天的肝脏甘油三酸酯水平(以mg/g肝脏计)的图。

[0105] 图4为示出在牺牲当天非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)活性得分的图。

[0106] 图5A为示出在牺牲当天脂肪变性得分的图。

[0107] 图5B为示出在牺牲当天炎症得分的图。

[0108] 图5C为示出在牺牲当天鼓胀得分的图。

[0109] 图6为示出在牺牲当天的纤维化面积(天狼星红阳性面积,%)的图。

具体实施方式

[0110] 通过参考以下对本发明所公开的主题及其中包括的实例的具体方面的详细说明,可以更容易地理解本文所述的化合物、组合物和方法。

[0111] 在公开和描述本发明的化合物、组合物和方法之前,应当理解,以下描述的方面不限于特定的合成方法或特定的试剂,当然这种情况可能会有所不同。另外应当理解,本文使用的术语只是为了描述特定方面的目的,并非旨在进行限制。

[0112] 另外,在整个说明书中,引用了各种出版物。这些出版物的全部公开内容据此以引用方式并入本申请,以便更全面地描述本发明所公开的内容所涉及的现有技术。所公开的参考文献也单独并且具体地以引用方式并入本文,参考文献中包含的材料在参考文献所依据的句子中予以讨论。

[0113] 一般定义

[0114] 在本说明书及随后的权利要求书中,将引用多个术语,其被定义为具有以下含义。

[0115] 在本说明书的说明和权利要求书中,字词“包含”和该字词的其他形式诸如“包括”和“具有”意指“包括但不限于”,并不旨在排除例如其他添加物、部件、整数或步骤。

[0116] 如在说明和所附权利要求中所用,单数形式“一个”、“一种”、“该”和“所述”包括复数指代物,除非上下文另有明确规定。因此,例如,对“一种组合物”的提及包括两种或更多种此类组合物的混合物,对“药剂”的提及包括两种或更多种此类药剂的混合物,对“该组分”的提及包括两种或更多种此类组分的混合物,等等。

[0117] “任选的”或“任选地”意指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生,并且该描述包括所述事件或情况发生的情况和该事件或情况不发生的情况。

[0118] 范围可以在本文中表示为从“约”一个特定值和/或到“约”另一特定值。“约”是指在该值的5%以内,例如在该值的4%、3%、2%或1%之内。当表达此类范围时,另一方面包括从一个特定值和/或至另一个特定值。相似地,在利用前词“约”将值表示为近似值时,应当理解,该特定值形成另一方面。还应当理解,每个范围的端点在相对于另一个端点和独立于另一个端点两者的方面都是显著的。

[0119] 应当理解,在整个说明书中,标识符“第一”和“第二”仅用于帮助区分本发明所公开的主题的各种组分和步骤。标识符“第一”和“第二”并非旨在暗示对由这些术语修饰的部件或步骤的任何特定的次序、数量、偏好或重要性。

[0120] 如本文所用,“受试者”是指个体。因此,“受试者”可以包括家畜(例如,猫、狗等)、家畜(例如,牛、马、猪、绵羊、山羊等)、实验动物(例如,小鼠、兔、大鼠、豚鼠等)和鸟类。“受试者”还可以包括哺乳动物,诸如灵长类动物或人。因此,受试者可以是人或兽医患者。术语“患者”是指在临床医生例如医师的治疗下的受试者。

[0121] 如本文所用,“纤维化病症”是指涉及纤维组织的形成和/或沉积的疾病或病症,例如,过多的结缔组织在组织中积累和/或散布或替代正常器官组织(例如,Wynn,Nature Reviews 4:583-594(2004)和Abdel-Wahab,O.等人(2009)Annu.Rev.Med.60:233-45,这两篇文献均以引用方式合并于本文)。在某些实施例中,纤维化病症涉及过量的胶原mRNA产生和沉积。在某些实施例中,纤维化病症至少部分地由损伤例如慢性损伤(例如,手术切口、伤口、毒素、疾病)引起。在某些实施例中,纤维化病症与炎性疾患、自身免疫性疾患或结缔组织疾患相关。例如,组织中的慢性炎症可导致该组织中的纤维化。示例性纤维化组织包括但不限于胆组织、肝组织、肺组织、心脏组织、血管组织、肾组织、皮肤组织、肠组织、腹膜组织、骨髓等。在某些实施例中,组织是上皮组织。

[0122] 术语“抑制”是指活性、响应、病症、疾病或其他生物学参数的降低。这可以包括但不限于活动、反应、病症或疾病的完全消融。这也可以包括,例如,与未经处理的或对照水平相比,活动、反应、病症或疾病减少10%。因此,与未经处理的或对照水平相比,减少量可以是10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%或介于两者之间的任何减少量。

[0123] “减少”或其他形式的单词,是指降低事件或特征(例如,肿瘤生长)。应当理解,这通常是与某个标准或期望值有关的,换言之,这是相对的,但是并非总是需要参考的标准或相对值。例如,“减少肿瘤生长”是指相对于标准或对照,降低肿瘤的生长速率。

[0124] “预防”或其他形式的词是指停止特定事件或特征,稳定或延迟特定事件或特征的发展或进程,或最小化发生特定事件或特征的机会。预防不需要与对照进行比较,因为它通

常比例如减少更绝对。如本文所使用的,某些事情可以减少但不能预防,但是减少的某些事情也可以预防。同样,某些事情可以预防但不能减少,但是预防的某些事情也可以减少。应当理解,在使用减少或预防的情况下,除非另外特别指出,否则还明确公开了另一个词的使用。例如,术语“预防”或“抑制”可以指防止或减缓疾病或病症的发作或减轻疾病或病症的严重性的治疗。因此,如果治疗可以在具有该疾病症状的受试者中治疗疾病,则它还可以在尚未遭受某些或所有症状的受试者中预防或抑制该疾病。

[0125] 术语“治疗”是指旨在治愈、改善、稳定或预防疾病、病理状况或疾患的患者的医学管理。该术语包括积极治疗,即专门针对疾病、病理状况或疾患的改善的治疗,还包括病因治疗,即针对消除相关疾病、病理状况或疾患的原因的治疗。另外,该术语包括姑息性治疗,即旨在缓解症状而不是治愈疾病、病理状况或疾患的治疗;预防性治疗,即旨在最小化或部分或完全地抑制相关疾病、病理状况或疾患发展的治疗;支持性治疗,即用于补充另一种针对相关疾病、病理状况或疾患的改善的特定治疗的治疗。举例来说,在纤维化病况的语境中,本文所用的“治疗”(动名词、动词和名词形式)是指部分或完全地抑制或减轻受试者正在遭受的纤维化病症。在一个实施例中,该术语是指在患者正在遭受或被诊断为具有纤维化病症时发生的动作,其降低了病症的严重性,或延迟或减慢了病症的发展。治疗无需导致对该病症的完全治愈;该术语涵盖对纤维化病症的部分抑制或减轻。

[0126] 如本文所用,“治疗有效量”是指ERβ激动剂的最小量或浓度,当单独或组合施用时,其足以在病症的治疗中提供治疗益处,或延迟或最小化一种或多种与该病症相关的症状。术语“治疗有效量”可以涵盖改善总体疗法、减少或避免病症的症状或原因、或增强另一种治疗剂的治疗功效的量。治疗量无需导致对该病症的完全治愈;该术语涵盖对纤维化病症的部分抑制或减轻。

[0127] 如本文所用,除非另有说明,否则术语“预防”(prevent、preventing和prevention,动名词、动词和名词形式)是指在受试者开始遭受该病症或此类病症的复发之前发生的动作。预防无需导致对该病症的完全治愈;该术语涵盖对纤维化病症的部分预防或减轻。

[0128] 如本文所用,除非另有说明,否则ERβ的“预防有效量”在单独或组合施用时可预防该病症或与该病症相关的一种或多种症状,或防止其复发。术语“预防有效量”可以涵盖改善总体预防或增强另一种预防剂的预防功效的量。预防量无需导致对该病症的完全治愈;该术语涵盖对纤维化病症的部分预防或减轻。

[0129] 术语“抗癌”是指以任何浓度治疗或控制细胞增殖和/或肿瘤生长的能力。

[0130] 术语“药学上可接受的”是指在合理的医学判断范围内适合与人类和动物的组织接触使用而不存在与其合理的获益/风险比率相应的过量毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0131] 化学定义

[0132] 除非另有说明,否则本文中使用的术语将具有其在本领域中的惯常含义。当在本文所述的通式中定义可变位置时提及的有机部分(例如,术语“卤素”)是该有机部分所涵盖的各个取代基的统称。在每种情况下,基团或部分之前的前缀C_n-C_m表示随后的基团或部分中可能存在的碳原子数。

[0133] 如在本文中所使用的术语“被取代的”预期包括有机化合物的所有可允许的取代

基。从广义方面,可允许的取代基包括有机化合物的无环和环状的、支化和非支化的、碳环和杂环的及芳香族和非芳香族的取代基。示例性取代基包括例如下面描述的那些。对于合适的有机化合物,可允许的取代基可以是一个或多个并且是相同或不同的。出于本公开的目的,化合物或部分中存在的杂原子(诸如氮)可以具有氢取代基和/或本文所述的满足杂原子价态的有机化合物的任何可允许的取代基。本公开并不旨在以任何方式受限于有机化合物的可允许的取代基。同样,术语"取代"或"经……取代"包括隐含的前提,即此类取代是根据经取代原子和取代基的允许价态的,并且该取代产生稳定的化合物(例如,不自发进行转化诸如通过重排、环化、消除等进行)。

[0134] "Z^1"、"Z^2"、"Z^3"和"Z^4"在本文中用作表示各种特定取代基的通用符号。这些符号可以是任何取代基,不限于本文公开的那些,并且在一种情况下当将它们定义为某些取代基时,在另一种情况下,可以将它们定义为某些其他取代基。

[0135] 如本文所用,术语"烷基"是指饱和的直链或支化的饱和烃部分。除非另有说明,否则倾向于是C_1-C_{24}(例如,C_1-C_{22}、C_1-C_{20}、C_1-C_{18}、C_1-C_{16}、C_1-C_{14}、C_1-C_{12}、C_1-C_{10}、C_1-C_8、C_1-C_6或C_1-C_4)烷基基团。烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、1-甲基-乙基、丁基、1-甲基-丙基、2-甲基-丙基、1,1-二甲基-乙基、戊基、1-甲基-丁基、2-甲基-丁基、3-甲基-丁基、2,2-二甲基-丙基、1-乙基-丙基、己基、1,1-二甲基-丙基、1,2-二甲基-丙基、1-甲基-戊基、2-甲基-戊基、3-甲基-戊基、4-甲基-戊基、1,1-二甲基-丁基、1,2-二甲基-丁基、1,3-二甲基-丁基、2,2-二甲基-丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1-乙基-1-甲基-丙基和1-乙基-2-甲基-丙基。烷基取代基可以是未取代的或经一个或多个化学部分取代。烷基基团可以经一个或多个基团取代,所述基团包括但不限于羟基、卤素、酰基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、酰基、醛、氨基、羧酸、酯、醚、酮、硝基、甲硅烷基、磺酸基-氧代、磺酰基、砜、亚砜或硫醇,如下所述,前提是取代基在空间上相容并且满足化学键和应变能的规则。烷基基团还可以包括并入烃部分内的一个或多个杂原子(例如,一个至三个杂原子)。杂原子的实例包括但不限于氮、氧、硫和磷。

[0136] 在整个说明书中,"烷基"通常用于指未取代的烷基基团和经取代的烷基基团两者;然而,经取代的烷基基团在本文中还通过鉴定烷基上的特定取代基来具体提及。例如,术语"卤代烷基"具体是指经一个或多个卤化物(卤素;例如,氟、氯、溴或碘)取代的烷基。术语"烷氧基烷基"具体是指经一个或多个烷氧基取代的烷基,如下所述。术语"烷基氨基"具体是指如下所述的经一个或多个烷基取代的氨基。当在一种情况下使用"烷基"而在另一种情况下使用特定术语诸如"烷基醇"时,这并不意味着暗示术语"烷基"也不是指特定术语诸如"烷基醇"等。

[0137] 该实践也用于本文所述的其他基团。也就是说,尽管术语诸如"环烷基"是指未取代的环烷基部分和经取代的环烷基部分两者,但是该经取代的部分可以另外在本文中具体地识别;例如,特定的经取代的环烷基可以称为例如"烷基环烷基"。类似地,经取代的烷氧基可以具体地称为例如"卤代烷氧基",特定的取代的烯基可以是例如"烯基醇"等。再次,使用一般术语诸如"环烷基"和特定术语诸如"烷基环烷基"的实践并不意味着暗示该通用术语也不包括该特定术语。

[0138] 如本文所用,术语"烯基"是指含有双键的不饱和的直链或支化的烃部分。除非另有说明,否则倾向于是C_2-C_{24}(例如,C_2-C_{22}、C_2-C_{20}、C_2-C_{18}、C_2-C_{16}、C_2-C_{14}、C_2-C_{12}、C_2-C_{10}、C_2-C_8、

C_2-C_6或C_2-C_4)烯基基团。烯基可包含一个以上的不饱和键。实例包括乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-甲基乙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-甲基-1-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1-甲基-1-丁烯基、2-甲基-1-丁烯基、3-甲基-1-丁烯基、1-甲基-2-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-甲基-3-丁烯基、2-甲基-3-丁烯基、3-甲基-3-丁烯基、1,1-二甲基-2-丙烯基、1,2-二甲基-1-丙烯基、1,2-二甲基-2-丙烯基、1-乙基-1-丙烯基、1-乙基-2-丙烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、1-甲基-1-戊烯基、2-甲基-1-戊烯基、3-甲基-1-戊烯基、4-甲基-1-戊烯基、1-甲基-2-戊烯基、2-甲基-2-戊烯基、3-甲基-2-戊烯基、4-甲基-2-戊烯基、1-甲基-3-戊烯基、2-甲基-3-戊烯基、3-甲基-3-戊烯基、4-甲基-3-戊烯基、1-甲基-4-戊烯基、2-甲基-4-戊烯基、3-甲基-4-戊烯基、4-甲基-4-戊烯基、1,1-二甲基-2-丁烯基、1,1-二甲基-3-丁烯基、1,2-二甲基-1-丁烯基、1,2-二甲基-2-丁烯基、1,2-二甲基-3-丁烯基、1,3-二甲基-1-丁烯基、1,3-二甲基-2-丁烯基、1,3-二甲基-3-丁烯基、2,2-二甲基-3-丁烯基、2,3-二甲基-1-丁烯基、2,3-二甲基-2-丁烯基、2,3-二甲基-3-丁烯基、3,3-二甲基-1-丁烯基、3,3-二甲基-2-丁烯基、1-乙基-1-丁烯基、1-乙基-2-丁烯基、1-乙基-3-丁烯基、2-乙基-1-丁烯基、2-乙基-2-丁烯基、2-乙基-3-丁烯基、1,1,2-三甲基-2-丙烯基、1-乙基-1-甲基-2-丙烯基、1-乙基-2-甲基-1-丙烯基和1-乙基-2-甲基-2-丙烯基。术语“乙烯基”是指具有-CH=CH_2结构的基团;1-丙烯基是指具有结构-CH=CH-CH_3的基团;以及2-丙烯基是指具有结构-CH_2-CH=CH_2的基团。不对称结构诸如(Z^1Z^2)C=C(Z^3Z^4)旨在同时包括E异构体和Z异构体两者。这可以在本文中存在不对称烯烃的结构式中推定,或者可以由键符号C=C明确表示。烯基取代基可以是未取代的或经一个或多个化学部分取代。合适的取代基的实例包括,例如,烷基、卤代烷基、烷氧基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、酰基、醛、氨基、羧酸、酯、醚、卤化物、羟基、酮、硝基、甲硅烷基、磺酸基-氧代、磺酰基、砜、亚砜或硫醇,如下所述,前提是取代基在空间上相容并且满足化学键和应变能的规则。

[0139] 如本文所用,术语“炔基”表示含有三键的直链或支化的烃部分。除非另有说明,否则倾向于是C_2-C_{24}(例如,C_2-C_{22}、C_2-C_{20}、C_2-C_{18}、C_2-C_{16}、C_2-C_{14}、C_2-C_{12}、C_2-C_{10}、C_2-C_8、C_2-C_6或C_2-C_4)炔基基团。炔基可包含一个以上的不饱和键。实例包括C_2-C_6-炔基,诸如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基(或炔丙基)、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-甲基-2-丙炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、3-甲基-1-丁炔基、1-甲基-2-丁炔基、1-甲基-3-丁炔基、2-甲基-3-丁炔基、1,1-二甲基-2-丙炔基、1-乙基-2-丙炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基、3-甲基-1-戊炔基、4-甲基-1-戊炔基、1-甲基-2-戊炔基、4-甲基-2-戊炔基、1-甲基-3-戊炔基、2-甲基-3-戊炔基、1-甲基-4-戊炔基、2-甲基-4-戊炔基、3-甲基-4-戊炔基、1,1-二甲基-2-丁炔基、1,1-二甲基-3-丁炔基、1,2-二甲基-3-丁炔基、2,2-二甲基-3-丁炔基、3,3-二甲基-1-丁炔基、1-乙基-2-丁炔基、1-乙基-3-丁炔基、2-乙基-3-丁炔基和1-乙基-1-甲基-2-丙炔基。炔基取代基可以是未取代的或经一个或多个化学部分取代。合适的取代基的实例包括,例如,烷基、卤代烷基、烷氧基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、酰基、醛、氨基、羧酸、酯、醚、卤化物、羟基、酮、硝基、甲硅烷基、磺酸基-氧代、磺酰基、砜、亚砜或硫醇,如下所述。

[0140] 如本文所用,术语“芳基”以及衍生术语诸如芳氧基是指包括3个至20个碳原子的单价芳族碳环基团的基团。芳基基团可包括单环或多个稠环。在一些实施例中,芳基包括

C_6-C_{10}芳基基团。芳基基团的实例包括但不限于苯基、联苯基、萘基、四氢萘基、苯基环丙基和茚满基。在一些实施例中，芳基基团可以是苯基、茚满基或萘基基团。术语“杂芳基”定义为包含芳族基团的基团，该芳族基团具有结合在该芳族基团的环内的至少一个杂原子。杂原子的实例包括但不限于氮、氧、硫和磷。包括在术语“芳基”中的术语“非杂芳基”定义为包含芳族基团的基团，该芳族基团不包含杂原子。芳基或杂芳基取代基可以是未取代的或经一个或多个化学部分取代。合适的取代基的实例包括，例如，烷基、卤代烷基、烷氧基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、酰基、醛、氨基、羧酸、环烷基、酯、醚、卤化物、羟基、酮、硝基、甲硅烷基、磺酸基-氧代、磺酰基、砜、亚砜或硫醇，如本文所述。术语“联芳基”是芳基基团的特定类型，并且包括在芳基的定义中。联芳基是指像在萘中那样经由稠合的环结构结合在一起或者像在联苯中那样经由一个或多个碳-碳键连接的两个芳基基团。

[0141] 如在本文中所使用的术语“环烷基”是由至少三个碳原子组成的不基于芳香族碳的环。环烷基基团的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。术语“杂环烷基”是如上定义的环烷基基团，其中环的至少一个碳原子被杂原子(诸如，但不限于氮、氧、硫、硒或磷)取代。环烷基基团和杂环烷基基团可以是被取代的或未被取代的。环烷基基团和杂环烷基基团可以经一个或多个基团取代，其包括但不限于烷基、烷氧基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、酰基、醛、氨基、羧酸、酯、醚、卤化物、羟基、酮、硝基、甲硅烷基、磺酸基-氧代、磺酰基、砜、亚砜或硫醇，如本文所述。

[0142] 如本文所用，术语“环烯基”是由至少三个碳原子组成并且包含至少一个双键即C＝C的非芳族碳基环。环烯基基团的实例包括但不限于环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环戊二烯基、环己烯基、环己二烯基等。术语“杂环烯基”是如上定义的环烯基基团的类型，并且包括在术语“环烯基”的含义内，其中环碳原子中的至少一个被杂原子(诸如但不限于氮、氧、硫或磷)取代。环烯基基团和杂环烯基基团可以是经取代的或未取代的。环烯基基团和杂环烯基基团可以经一个或多个基团取代，其包括但不限于烷基、烷氧基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、酰基、醛、氨基、羧酸、酯、醚、卤化物、羟基、酮、硝基、甲硅烷基、磺酸基-氧代、磺酰基、砜、亚砜或硫醇，如本文所述。

[0143] 本文使用的术语“环状基团”是指芳基、非芳基(即，环烷基，杂环烷基、环烯基和杂环烯基)或两者。环状基团具有一个或多个环系统，该环系统可以为经取代或未取代的。环状基团可包含一个或多个芳基基团、一个或多个非芳基基团、或者一个或多个芳基和一个或多个非芳基。

[0144] 如本文所用，“杂芳基”是指具有至少一个选自硫、氧和氮的杂原子环成员的单环或多环芳香族杂环。在一些实施例中，杂芳基环具有1个、2个、3个或4个独立地选自氮、硫和氧的杂原子环成员。在一些实施例中，杂芳基部分的任何成环的N均可为N-氧化物。在一些实施例中，杂芳基具有5个至10个环原子以及1个、2个、3个或4个独立地选自氮、硫和氧的杂原子环成员。在一些实施例中，杂芳基具有5个至6个环原子以及1个或2个独立地选自氮、硫和氧的杂原子环成员。在一些实施例中，杂芳基为五元或六元杂芳基环。五元杂芳基环为包含具有五个环原子的环的杂芳基，其中一个或多个(例如1个、2个或3个)环原子独立地选自N、O和S。示例性五元环杂芳基为噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、异噻唑基、异噁唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基和1,3,4-噁二唑

基。六元杂芳基环为包含具有六个环原子的环的杂芳基,其中一个或多个(例如1个、2个或3个)环原子独立地选自N、O和S。示例性六元环杂芳基为吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基和哒嗪基。

[0145] 如本文所用,“杂环烷基”是指具有一个或多个选自O、N或S的成环杂原子的非芳香族单环或多环杂环。杂环烷基包括单环4元杂环烷基、5元杂环烷基、6元杂环烷基和7元杂环烷基。杂环烷基基团还可包括螺环。示例性杂环烷基基团包括吡咯烷-2-酮、1,3-异噁唑烷-2-酮、吡喃基、四氢呋喃、氧杂环丁基、氮杂环丁烷基、吗啉代、硫基吗啉代、哌嗪基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、哌啶基、吡咯烷基、异噁唑烷基、异噻唑烷基、吡唑烷基、噁唑烷基、噻唑烷基、咪唑烷基、氮杂环庚烷基、苯并氮杂基(benzazapene)等。杂环烷基基团的成环碳原子和杂原子可任选地被氧代或硫代基(例如,C(O)、S(O)、C(S)或$S(O)_2$)取代。杂环烷基基团可通过成环碳原子或成环杂原子连接。在一些实施例中,杂环烷基基团含有0至3个双键。在一些实施例中,杂环烷基基团含有0至2个双键。杂环烷基的定义中还包括具有一个或多个与环烷基环稠合(即,具有共同的键)的芳香环的部分,例如哌啶、吗啉、吲哚因等的苯并或噻吩基衍生物。包含稠合的芳香环的杂环烷基基团可通过包括稠合的芳香环的成环原子的任何成环原子连接。在一些实施例中,杂环烷基具有4个至10个、4个至7个或4个至6个环原子,这些环原子包含1个或2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子并且具有一个或多个氧化环成员。

[0146] 在某些地方,定义或实施例是指特定的环(例如,氮杂环丁烷环、吡啶环等)。除非另外指明,否则在不超过原子的化合价的前提下,这些环可连接至任何环成员。例如,氮杂环丁烷环可连接在环的任何位置,而吡啶-3-基环则连接在3位。

[0147] 如本文所用,术语“酰基”由-C(O)Z^1表示,其中Z^1可以为氢、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基,如上所述。如本文所用,术语“酰基”可以与“羰基”互换使用。在整个说明书中,“C(O)”或“CO”为C=O的简写形式。

[0148] 如本文所用,术语“烷氧基”是指式Z^1-O-的基团,其中Z^1为如上定义的未取代或经取代的烷基。除非另有说明,否则倾向于是其中Z^1为C_1-C_{24}(例如,C_1-C_{22}、C_1-C_{20}、C_1-C_{18}、C_1-C_{16}、C_1-C_{14}、C_1-C_{12}、C_1-C_{10}、C_1-C_8、C_1-C_6、C_1-C_4)烷基基团的烷氧基基团。实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、1-甲基-乙氧基、丁氧基、1-甲基-丙氧基、2-甲基-丙氧基、1,1-二甲基-乙氧基、戊氧基、1-甲基-丁氧基、2-甲基-丁氧基、3-甲基-丁氧基、2,2-二-甲基-丙氧基、1-乙基-丙氧基、己氧基、1,1-二甲基-丙氧基、1,2-二甲基-丙氧基、1-甲基-戊氧基、2-甲基-戊氧基、3-甲基-戊氧基、4-甲基-戊氧基、1,1-二甲基-丁氧基、1,2-二甲基-丁氧基、1,3-二甲基-丁氧基、2,2-二甲基-丁氧基、2,3-二甲基-丁氧基、3,3-二甲基-丁氧基、1-乙基-丁氧基、2-以及丁氧基、1,1,2-三甲基-丙氧基、1,2,2-三甲基-丙氧基、1-乙基-1-甲基-丙氧基和1-乙基-2-甲基-丙氧基。

[0149] 如本文所用,术语“醛”由式—C(O)H表示。

[0150] 如本文所用,术语“胺”或“氨基”由式—NZ^1Z^2表示,其中Z^1和Z^2各自可以为本文所述的取代基,诸如氢、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基,如上所述。“酰胺基”为—C(O)NZ^1Z^2。

[0151] 如本文所用,术语“羧酸”由式—C(O)OH表示。如本文所用,“羧酸根”或“羧基”基团

由式—C(O)O⁻表示。

[0152] 如本文所用,术语“酯”由式—OC(O)Z^1或—C(O)OZ^1表示,其中Z^1可以为烷基、卤代烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基,如上所述。

[0153] 如本文所用,术语“醚”由式Z^1OZ^2表示,其中Z^1和Z^2可以独立地为烷基、卤代烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基,如上所述。

[0154] 如本文所用,术语“酮”由式$Z^1C(O)Z^2$表示,其中Z^1和Z^2可以独立地为烷基、卤代烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基,如上所述。

[0155] 如本文所用,术语“卤化物”或“卤素”或“卤代”是指氟、氯、溴和碘。

[0156] 如本文所用,术语“羟基”由式—OH表示。

[0157] 如本文所用,术语“硝基”由式—NO_2表示。

[0158] 如本文所用,术语“甲硅烷基”由式—Si$Z^1Z^2Z^3$表示,其中Z^1、Z^2和Z^3可以独立地为氢、烷基、卤代烷基、烷氧基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基,如上所述。

[0159] 如本文所用,术语“磺酰基”是指由式—S(O)$_2Z^1$表示的磺酸基-氧代基团,其中Z^1可以为氢、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基基团,如上所述。

[0160] 如本文所用,术语“磺酰基氨基”或“磺酰胺”由式—S(O)$_2$NH—表示。

[0161] 如本文所用,术语“硫醇”由式-SH表示。

[0162] 如本文所用,术语“硫基”由式-S-表示。

[0163] 如本文所用,Me是指甲基;OMe是指甲氧基;并且i-Pr是指异丙基。

[0164] 如本文所用,“R^1”、“R^2”、“R^3”、“R^n”等(其中n为一些整数)可以独立地具备一个或多个上文所列的基团。例如,如果R^1为直链烷基,则烷基的氢原子中的一个可以任选地被羟基、烷氧基、胺基、烷基、卤化物等取代。取决于所选择的基团,可以将第一基团并入第二基团内,或者可替代地,可以将第一基团悬垂(即连接)到第二基团上。例如,对于短语“包含氨基基团的烷基基团”,可以将氨基基团并入烷基基团的主链内。作为另一种选择,氨基基团可以连接到烷基基团的主链上。所选择的基团的属性将确定第一基团是嵌入第二基团内还是连接到第二基团。

[0165] 除非有相反的说明,否则化学键仅以实线显示而不以楔形或虚线显示的化学式考虑每种可能的立体异构体或立体异构体的混合物(例如,每种对映异构体、每种非对映异构体、每种内消旋化合物、外消旋混合物或不等量混合物)。

[0166] 现在将详细参考所公开的材料、化合物、组合物、制品和方法的具体方面,其实例在所附的实例和附图中示出。

[0167] 碳硼烷和碳硼烷类似物

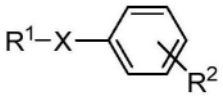
[0168] 二碳代-闭式-十二硼烷(本文也称为“碳硼烷”)是包含两个碳原子和十个硼原子的二十面体簇合物,其中两种原子都是六配位的。在碳硼烷中,根据簇合物中碳原子的位置,存在3种异构体,即,1,2-二碳代-闭式-十二烷基(邻碳硼烷)、1,7-二碳代-闭式-十二硼烷(间碳硼烷)和1,12-二碳代-闭式-十二硼烷(对碳硼烷)。这些结构在硼化合物中是独特的,因为它们可能具有高的热稳定性和疏水性,例如,与烃相当。

[0169] 碳硼烷可用于例如^{10}硼中子捕获疗法(BNCT)。BNCT已经作为针对神经胶质瘤和黑

色素瘤的疗法而开发。当用热中子(慢中子)照射^{10}B时,发射具有2.4MeV能量的α射线,并且原子分解为^{7}Li和^{4}He。α射线的范围为约10μm,其对应于细胞的直径。因此,预期的效果是仅摄取了^{10}B原子的细胞被破坏而其他细胞不被破坏。对于BNCT的开发,重要的是让癌细胞选择性吸收其浓度应能通过中子辐射破坏细胞的^{10}B原子。为此目的,已利用了毒性低且^{10}B含量高并且易于合成的其他碳硼烷骨架。此外,已经合成了含有邻碳硼烷的核酸前体、氨基酸和吡咯,并进行了评估。

[0170] 基于碳硼烷的ERβ激动剂描述于例如授权给Endo的美国专利号6,838,574和授权给Tjarks等人的美国专利申请公开号2018/0264017中,其每一个均通过引用将其全部内容合并于此。

[0171] 在一些实施例中,碳硼烷可由下式I定义

[0172] 

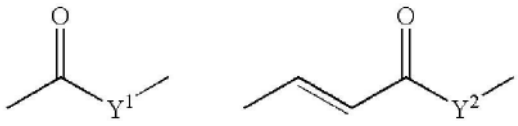
式 I

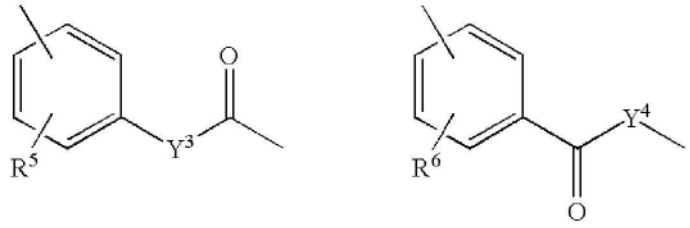
[0173] 其中

[0174] R^1表示二碳代-闭式-十二硼烷-基基团,其可以具有一个或多个选自由以下项组成的组的取代基:烷基基团、烯基基团、羧基基团、烷氧基羰基基团、氨基基团、羟基基团、羟基烷基基团、单或二-烷基氨基甲酰基取代的烷基基团、烷酰基基团、芳基基团和芳烷基基团,其各自可以是经取代或未取代的;

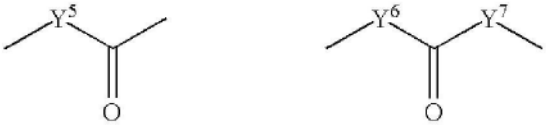
[0175] R^2表示羧基基团、烷氧基羰基基团或羟基基团;

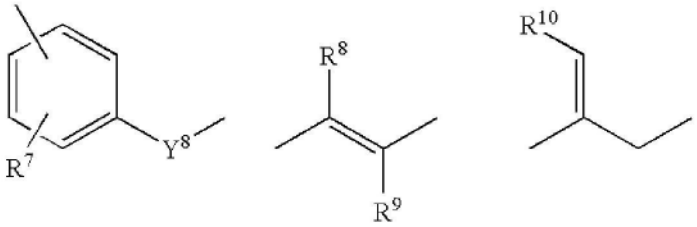
[0176] X表示单键或选自由下列式表示的基团组成的组的连接基团:





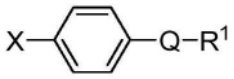
[0177]





[0178] 其中Y^1、Y^2、Y^3、Y^4、Y^5、Y^6和Y^7独立地表示氧原子或—N(R^3)—,其中R^3表示氢原子或烷基基团;Y^8表示氧原子、—N(R^4)—(其中R^4表示氢原子或烷基、—CO—、—CH_2—或—C(=CH^2)—;R^5、R^6和R^7独立地表示氢或所述苯基基团上的一个或多个取代基;R^8表示烷基基团或芳基基团,其可以经取代;R^9表示烷基基团;并且R^{10}表示经取代或未取代的芳基基团。

[0179] 在一些实施例中,碳硼烷可以由式II定义,或其药学上可接受的盐:

[0180] 

式 II

[0181] 其中

[0182] Q为经取代或未取代的二碳代-闭式-十二硼烷簇合物,并且和R^1以对位构型连接至Q;

[0183] X为OH、NHR^2、SH或S(O)(O)NHR^2;

[0184] R^1为经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烯基、经取代或未取代的C_2-C_{20}炔基、经取代或未取代的C_3-C_{20}烷基芳基、经取代或未取代的C_3-C_{20}烷基杂芳基、经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基环烷基、经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基杂环烷基、经取代或未取代的C_1-C_{20}酰基或NR^3R^4;

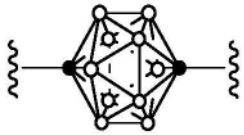
[0185] R^2为H、OH、卤素或经取代或未取代的C_1-C_4烷基;

[0186] R^3和R^4独立地选自经取代或未取代的C_1-C_{20}烷基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烯基、经取代或未取代的C_2-C_{20}炔基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烷基芳基、经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基环烷基、或经取代或未取代的C_1-C_{20}酰基；

[0187] 前提是当X为OH时，R^1不是$(CH_2)_5CH(CH_3)_2$或NH_2。

[0188] 在式II的一些实例中，碳硼烷簇合物可以包括杂原子。在式II的一些实例中，碳硼烷簇合物可以包括同位素标记的原子(即，放射性标记的原子)。在式II的一些实例中，碳硼烷簇合物可以包括同位素标记的硼原子(例如，^{10}B)。

[0189] 在式II的一些实例中，Q可以为：

[0190] 

[0191] 其中

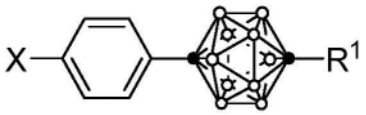
[0192] ●为碳原子或硼原子；并且

[0193] ○为C-H、C-卤素、C-烷基、C-OH、C-NH_2、B-H、B-卤素、B-烷基、B-OH或B-NH_2。

[0194] 在式II的一些实例中，X为OH。

[0195] 在式II的一些实例中，R^1为经取代或未取代的C_6-C_{10}烷基。在式II的一些实例中，R^1为C_6-C_{10}羟基烷基。在式II的一些实例中，R^1为经取代或未取代的C_3-C_{16}烷基芳基。在式II的一些实例中，R^1为C_3-C_{16}羟基烷基芳基。在式II的一些实例中，R^1为经取代或未取代的C_5-C_{10}酰基。在式II的一些实例中，R^1为经取代或未取代的支化的C_4-C_{10}烷基。在式II的一些实例中，R^1为支化的C_4-C_{10}羟基烷基。

[0196] 在式II的一些实例中，该化合物可以为式III的化合物，或其药学上可接受的盐：

[0197] 

式 III

[0198] 其中

[0199] ●为碳原子；

[0200] ○为B-H、B-卤素、B-烷基、B-OH或B-NH_2；

[0201] X为OH、NHR^2、SH或S(O)(O)NHR^2；

[0202] R^1为经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烯基、经取代或未取代的C_2-C_{20}炔基、经取代或未取代的C_3-C_{20}烷基芳基、经取代或未取代的C_3-C_{20}烷基杂芳基、经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基环烷基、经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基杂环烷基、经取代或未取代的C_1-C_{20}酰基或NR^3R^4；

[0203] R^2为H、OH、卤素、或经取代或未取代的C_1-C_4烷基；并且

[0204] R^3和R^4独立地选自经取代或未取代的C_1-C_{20}烷基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烯基、经取代或未取代的C_2-C_{20}炔基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烷基芳基、经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基环烷基、或经取代或未取代的C_1-C_{20}酰基；

[0205] 前提是当X为OH时，R^1不是$(CH_2)_5CH(CH_3)_2$或NH_2。

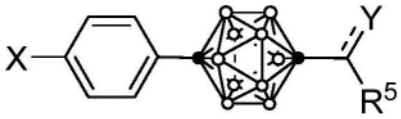
[0206] 在式III的一些实例中，碳硼烷簇合物可以包括杂原子。

[0207] 在式III的一些实例中,碳硼烷簇合物可以包括同位素标记的原子(即,放射性标记的原子)。在式III的一些实例中,碳硼烷簇合物可以包括同位素标记的硼原子(例如,^{10}B)。

[0208] 在式III的一些实例中,X为OH。

[0209] 在式III的一些实例中,R^1为经取代或未取代的C_6-C_{10}烷基。在式III的一些实例中,R^1为C_6-C_{10}羟基烷基。在式III的一些实例中,R^1为经取代或未取代的C_3-C_{16}烷基芳基。在式III的一些实例中,R^1为C_3-C_{16}羟基烷基芳基。在式III的一些实例中,R^1为经取代或未取代的C_5-C_{10}酰基。在式III的一些实例中,R^1为经取代或未取代的支化的C_4-C_{10}烷基。在式III的一些实例中,R^1为支化的C_4-C_{10}羟基烷基。

[0210] 在式III的一些实例中,该化合物可以为式IV的化合物,或其药学上可接受的盐:

[0211] 

式IV

[0212] 其中

[0213] ●为碳原子;

[0214] ○为B-H、B-卤素、B-烷基、B-OH或B-NH_2;

[0215] 到Y的点线表示所述键可以是单键或双键,如价态所允许的;

[0216] X为OH、NHR^2、SH或S(O)(O)NHR^2;

[0217] Y为O、OR^2'、NHR^2、SH或S(O)(O)NHR^2;

[0218] R^5为经取代或未取代的C_2-C_{19}烷基、经取代或未取代的C_2-C_{19}烯基、经取代或未取代的C_2-C_{19}炔基、经取代或未取代的C_2-C_{19}烷基芳基、经取代或未取代的C_2-C_{19}烷基杂芳基、经取代或未取代的C_3-C_{19}烷基环烷基、经取代或未取代的C_3-C_{19}烷基杂环烷基或NR^3R^4;

[0219] R^2为H、OH、卤素或经取代或未取代的C_1-C_4烷基;

[0220] R^2为H、或经取代或未取代的C_1-C_4烷基;并且

[0221] R^3和R^4独立地选自经取代或未取代的C_1-C_{20}烷基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烯基、经取代或未取代的C_2-C_{20}炔基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烷基芳基、经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基环烷基、或经取代或未取代的C_1-C_{20}酰基。

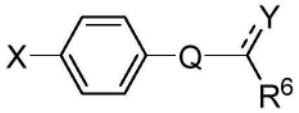
[0222] 在式IV的一些实例中,碳硼烷簇合物可以包括杂原子。在式IV的一些实例中,碳硼烷簇合物可以包括同位素标记的原子(即,放射性标记的原子)。在式IV的一些实例中,碳硼烷簇合物可以包括同位素标记的硼原子(例如,^{10}B)。

[0223] 在式IV的一些实例中,X为OH。

[0224] 在式IV的一些实例中,Y为OH。在式IV的一些实例中,Y为O。

[0225] 在式IV的一些实例中,R^5为经取代或未取代的C_3-C_9烷基。在式IV的一些实例中,R^5为经取代或未取代的C_6-C_9烷基。在式IV的一些实例中,R^5为经取代或未取代的C_2-C_{15}烷基芳基。在式IV的一些实例中,R^5为经取代或未取代的支化的C_2-C_9烷基。

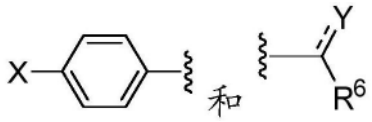
[0226] 本文还公开了式V的化合物,及其药学上可接受的盐:

[0227] 

式V

[0228] 其中

[0229] Q为经取代或未取代的二碳代-闭式-十二硼烷簇合物,并且

[0230] 以对位构型连接至Q;

[0231] 到Y的点线表示所述键可以是单键或双键,如价态所允许的;

[0232] X为OH、NHR^2、SH或S(O)(O)NHR^2;

[0233] Y为O、OR^2'、NHR^2、SH或S(O)(O)NHR^2;

[0234] R^6为经取代或未取代的C_1-C_{20}烷基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烯基、经取代或未取代的C_2-C_{20}炔基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烷基芳基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烷基杂芳基、经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基环烷基、经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基杂环烷基或NR^3R^4;

[0235] R^2为H、OH、卤素或经取代或未取代的C_1-C_4烷基;

[0236] R^2为H、或经取代或未取代的C_1-C_4烷基;并且

[0237] R^3和R^4独立地选自经取代或未取代的C_1-C_{20}烷基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烯基、经取代或未取代的C_2-C_{20}炔基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烷基芳基、经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基环烷基、或经取代或未取代的C_1-C_{20}酰基;

[0238] 前提是当X为OH时,R^6不是CH_2OH、$CH(CH_3)OH$、CH_2CH_2OH、$CH_2CH_2CH_2OH$、$(CH_2)_5CH(CH_3)_2$或NH_2。

[0239] 在式V的一些实例中,碳硼烷簇合物可以包括杂原子。在式V的一些实例中,碳硼烷簇合物可以包括同位素标记的原子(即,放射性标记的原子)。在式V的一些实例中,碳硼烷簇合物可以包括同位素标记的硼原子(例如,^{10}B)。

[0240] 在式V的一些实例中,Q可以为

[0241] 

[0242] 其中

[0243] ●为碳原子或硼原子;并且

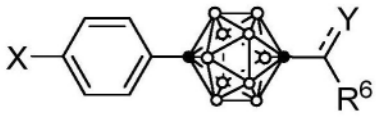
[0244] ○为C-H、C-卤素、C-烷基、C-OH、C-NH_2、B-H、B-卤素、B-烷基、B-OH或B-NH_2。

[0245] 在式V的一些实例中,X为OH。

[0246] 在式V的一些实例中,Y为OH。在式V的一些实例中,Y为O。

[0247] 在式V的一些实例中,R^6为经取代或未取代的C_6-C_{10}烷基。在式V的一些实例中,R^6为经取代或未取代的C_2-C_{15}烷基芳基。在式V的一些实例中,R^6为经取代或未取代的支化的C_3-C_{10}烷基。

[0248] 在式V的一些实例中,该化合物可以为式VI的化合物,或其药学上可接受的盐:

[0249] 

式 VI

[0250] 其中

[0251] ●为碳原子;

[0252] ○为B-H、B-卤素、B-烷基、B-OH或B-NH_2;

[0253] 到Y的点线表示所述键可以是单键或双键,如价态所允许的;

[0254] X为OH、NHR^2、SH或S(O)(O)NHR^2;

[0255] Y为O、OR^2'、NHR^2、SH或S(O)(O)NHR^2;

[0256] R^6为经取代或未取代的C_1-C_{20}烷基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烯基、经取代或未取代的C_2-C_{20}炔基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烷基芳基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烷基杂芳基、经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基环烷基、经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基杂环烷基或NR^3R^4;

[0257] R^2为H、OH、卤素或经取代或未取代的C_1-C_4烷基;

[0258] R^2为H、或经取代或未取代的C_1-C_4烷基;并且

[0259] R^3和R^4独立地选自经取代或未取代的C_1-C_{20}烷基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烯基、经取代或未取代的C_2-C_{20}炔基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烷基芳基、经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基环烷基、或经取代或未取代的C_1-C_{20}酰基;

[0260] 前提是当X为OH时,R^6不是CH_2OH、$CH(CH_3)OH$、CH_2CH_2OH、$CH_2CH_2CH_2OH$、$(CH_2)_5CH(CH_3)_2$或NH_2。

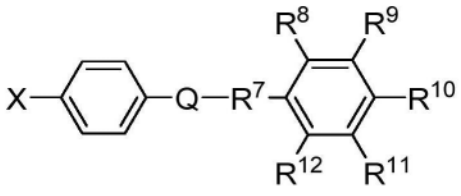
[0261] 在式VI的一些实例中,碳硼烷簇合物可以包括杂原子。在式VI的一些实例中,碳硼烷簇合物可以包括同位素标记的原子(即,放射性标记的原子)。在式VI的一些实例中,碳硼烷簇合物可以包括同位素标记的硼原子(例如,^{10}B)。

[0262] 在式VI的一些实例中,X为OH。

[0263] 在式VI的一些实例中,Y为OH。在式VI的一些实例中,Y为O。

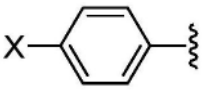
[0264] 在式VI的一些实例中,R^6为经取代或未取代的C_6-C_{10}烷基。在式VI的一些实例中,R^6为经取代或未取代的C_2-C_{15}烷基芳基。在式VI的一些实例中,R^6为经取代或未取代的支化的C_3-C_{10}烷基。

[0265] 本文还公开了式VII的化合物,及其药学上可接受的盐:

[0266] 

式 VII

[0267] 其中

[0268] Q为经取代或未取代的二碳代-闭式-十二硼烷簇合物,并且和R^7以对位构型连接至Q;

[0269] X为OH、NHR^2、SH或S(O)(O)NHR^2；

[0270] R^7为经取代或未取代的C_1-C_{14}烷基、经取代或未取代的C_2-C_{14}烯基、经取代或未取代的C_2-C_{14}炔基、经取代或未取代的C_1-C_{14}酰基或NR^3R^4；

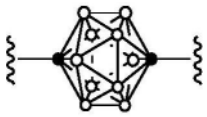
[0271] R^8、R^9、R^{10}、R^{11}和R^{12}独立地为H、OH、卤素、经取代或未取代的C_1-C_{20}烷基、经取代或未经取代的C_2-C_{20}烯基、经取代或未取代的C_2-C_{20}炔基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烷基芳基、经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基环烷基、经取代或未取代的C_1-C_{20}酰基或NR^3R^4，或者其中，如价态所允许的，R^8和R^9、R^9和R^{10}、R^{10}和R^{11}或者R^{11}和R^{12}与它们所连接的原子一起形成3元至10元经取代或未取代的环状部分，其任选地包括1个至3个杂原子；

[0272] R^2为H、OH、卤素、或经取代或未取代的C_1-C_4烷基；并且

[0273] R^3和R^4独立地选自经取代或未取代的C_1-C_{20}烷基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烯基、经取代或未取代的C_2-C_{20}炔基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烷基芳基、经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基环烷基、或经取代或未取代的C_1-C_{20}酰基。

[0274] 在式VII的一些实例中，碳硼烷簇合物可以包括杂原子。在式VII的一些实例中，碳硼烷簇合物可以包括同位素标记的原子(即，放射性标记的原子)。在式VII的一些实例中，碳硼烷簇合物可以包括同位素标记的硼原子(例如，^{10}B)。

[0275] 在式VII的一些实例中，Q可以为

[0276] 

[0277] 其中

[0278] ●为碳原子或硼原子；并且

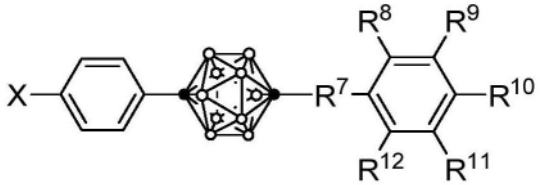
[0279] ○为C-H、C-卤素、C-烷基、C-OH、C-NH_2、B-H、B-卤素、B-烷基、B-OH或B-NH_2。

[0280] 在式VII的一些实例中，X为OH。

[0281] 在式VII的一些实例中，R^7为经取代或未取代的C_1-C_7烷基。在式VII的一些实例中，R^7为C_1-C_7羟基烷基。

[0282] 在式VII的一些实例中，R^8至R^{12}独立地为H、OH、卤素或经取代或未取代的C_1-C_4烷基，或者其中，如价态所允许的，R^8和R^9、R^9和R^{10}、R^{10}和R^{11}或者R^{11}和R^{12}与它们所连接的原子一起形成3元至10元经取代或未取代的环状部分，其任选地包括1个至3个杂原子。在式VII的一些实例中，R^8至R^{12}各自为H。在式VII的一些实例中，R^8、R^{10}和R^{12}各自为H，并且R^9和R^{10}和它们所连接的原子一起形成经取代或未取代的5元至7元环状部分。

[0283] 在式VII的一些实例中，该化合物可以为式VIII的化合物，或其药学上可接受的盐：

[0284] 

式 VIII

[0285] 其中

[0286] ●为碳原子；

[0287] ○为B-H、B-卤素、B-烷基、B-OH或B-NH_2；

[0288] X为OH、NHR^2、SH或S(O)(O)NHR^2；

[0289] R^7为经取代或未取代的C_1-C_{14}烷基、经取代或未取代的C_2-C_{14}烯基、经取代或未取代的C_2-C_{14}炔基、经取代或未取代的C_1-C_{14}酰基或NR^3R^4；

[0290] R^8、R^9、R^{10}、R^{11}和R^{12}独立地为H、OH、卤素、经取代或未取代的C_1-C_{20}烷基、经取代或未经取代的C_2-C_{20}烯基、经取代或未取代的C_2-C_{20}炔基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烷基芳基、经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基环烷基、经取代或未取代的C_1-C_{20}酰基或NR^3R^4，或者其中，如价态所允许的，R^8和R^9、R^9和R^{10}、R^{10}和R^{11}或者R^{11}和R^{12}与它们所连接的原子一起形成3元至10元经取代或未取代的环状部分，其任选地包括1个至3个杂原子；

[0291] R^2为H、OH、卤素、或经取代或未取代的C_1-C_4烷基；并且

[0292] R^3和R^4独立地选自经取代或未取代的C_1-C_{20}烷基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烯基、经取代或未取代的C_2-C_{20}炔基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烷基芳基、经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基环烷基、或经取代或未取代的C_1-C_{20}酰基。

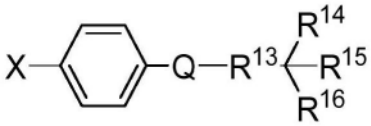
[0293] 在式VIII的一些实例中，碳硼烷簇合物可以包括杂原子。在式VIII的一些实例中，碳硼烷簇合物可以包括同位素标记的原子(即，放射性标记的原子)。在式VIII的一些实例中，碳硼烷簇合物可以包括同位素标记的硼原子(例如，^{10}B)。

[0294] 在式VIII的一些实例中，X为OH。

[0295] 在式VIII的一些实例中，R^7为经取代或未取代的C_1-C_7烷基。在式VIII的一些实例中，R^7为C_1-C_7羟基烷基。

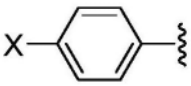
[0296] 在式VIII的一些实例中，R^8至R^{12}独立地为H、OH、卤素或经取代或未取代的C_1-C_4烷基，或者其中，如价态所允许的，R^8和R^9、R^9和R^{10}、R^{10}和R^{11}或者R^{11}和R^{12}与它们所连接的原子一起形成3元至10元经取代或未取代的环状部分，其任选地包括1个至3个杂原子。在式VIII的一些实例中，R^8至R^{12}各自为H。在式VIII的一些实例中，R^8、R^{10}和R^{12}各自为H，并且R^9和R^{10}和它们所连接的原子一起形成经取代或未取代的5元至7元环状部分。

[0297] 本文还公开了式IX的化合物，及其药学上可接受的盐：

[0298] 

式 IX

[0299] 其中

[0300] Q为经取代或未取代的二碳代-闭式-十二硼烷簇合物，并且和R^{13}以对位构型连接至Q；

[0301] X为OH、NHR^2、SH或S(O)(O)NHR^2；

[0302] R^{13}为经取代或未取代的C_1-C_{19}烷基、经取代或未取代的C_2-C_{19}烯基、经取代或未取代的C_2-C_{19}炔基、或经取代或未取代的C_1-C_{20}酰基；

[0303] 并且

[0304] R^{14}、R^{15}和R^{16}独立地为氢、卤素、羟基、经取代或未取代的C_1-C_{18}烷基、经取代或未经取代的C_2-C_{18}烯基、经取代或未取代的C_1-C_{18}炔基、经取代或未取代的C_2-C_{18}芳基、经取代或

未取代的C_3-C_{18}环烷基、经取代或未取代的C_1-C_{20}酰基或NR^3R^4,或者其中,如价态所允许的,R^{14}和R^{15}、R^{14}和R^{16}或者R^{15}和R^{16}与它们所连接的原子一起形成3元至10元经取代或未取代的环状部分,其任选地包括1个至3个杂原子,

[0305] 前提是R^{14}、R^{15}和R^{16}中的至少两者不是氢、卤素或羟基;并且

[0306] 前提是当X为OH且R^{13}为C_5烷基时,R^{14}、R^{15}和R^{16}不是H、甲基和甲基。

[0307] 在式IX的一些实例中,碳硼烷簇合物可以包括杂原子。在式IX的一些实例中,碳硼烷簇合物可以包括同位素标记的原子(即,放射性标记的原子)。在式IX的一些实例中,碳硼烷簇合物可以包括同位素标记的硼原子(例如,^{10}B)。在式IX的一些实例中,X为

[0308] 

[0309] 其中

[0310] ●为碳原子或硼原子;并且

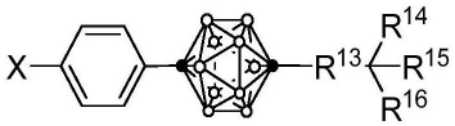
[0311] ○为C-H、C-卤素、C-烷基、C-OH、C-NH_2、B-H、B-卤素、B-烷基、B-OH或B-NH_2。

[0312] 在式IX的一些实例中,X为OH。

[0313] 在式IX的一些实例中,R^{13}为经取代或未取代的C_4-C_8烷基。在式IX的一些实例中,R^{13}为C_4-C_8羟基烷基。

[0314] 在式IX的一些实例中,R^{14}至R^{16}独立地为氢、卤素、羟基、经取代或未取代的C_1-C_4烷基,前提是R^{14}、R^{15}和R^{16}中的至少两者不是氢、卤素或羟嗪;并且前提是当X为OH且R^{13}为C_5烷基时,R^{14}、R^{15}和R^{16}不是H、甲基和甲基。

[0315] 在式IX的一些实例中,该化合物可以为式X的化合物,或其药学上可接受的盐:

[0316] 

式X

[0317] 其中

[0318] ●为碳原子;

[0319] ○为B-H、B-卤素、B-烷基、B-OH或B-NH_2;

[0320] X为OH、NHR^2、SH或S(O)(O)NHR^2;

[0321] R^{13}为经取代或未取代的C_1-C_{19}烷基、经取代或未取代的C_2-C_{19}烯基、经取代或未取代的C_2-C_{19}炔基、或经取代或未取代的C_1-C_{20}酰基;

[0322] 并且

[0323] R^{14}、R^{15}和R^{16}独立地为氢、卤素、羟基、经取代或未取代的C_1-C_{18}烷基、经取代或未经取代的C_2-C_{18}烯基、经取代或未取代的C_1-C_{18}炔基、经取代或未取代的C_2-C_{18}芳基、经取代或未取代的C_3-C_{18}环烷基、经取代或未取代的C_1-C_{20}酰基或NR^3R^4,或者其中,如价态所允许的,R^{14}和R^{15}、R^{14}和R^{16}或者R^{15}和R^{16}与它们所连接的原子一起形成3元至10元经取代或未取代的环状部分,其任选地包括1个至3个杂原子,

[0324] 前提是R^{14}、R^{15}和R^{16}中的至少两者不是氢、卤素或羟基;并且

[0325] 前提是当X为OH且R^{13}为C_5烷基时,R^{14}、R^{15}和R^{16}不是H、甲基和甲基。

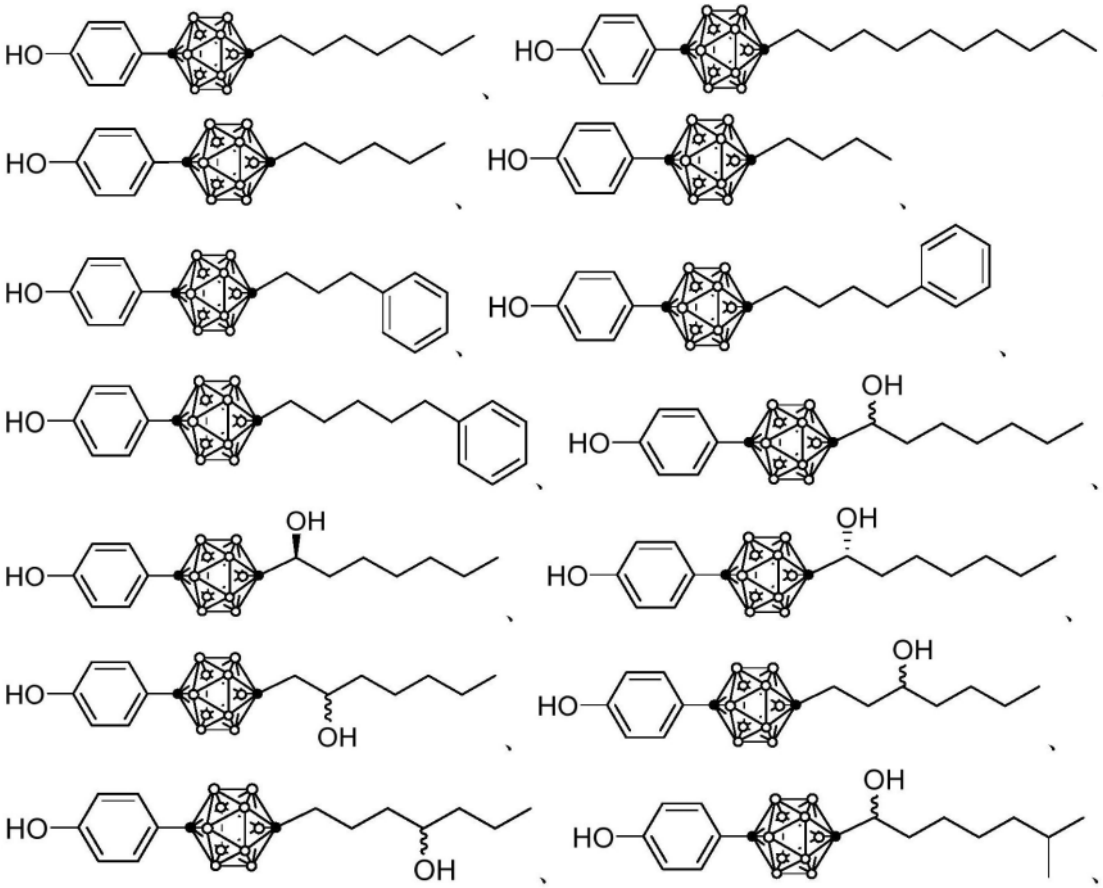
[0326] 在式X的一些实例中,碳硼烷簇合物可以包括杂原子。在式X的一些实例中,碳硼烷簇合物可以包括同位素标记的原子(即,放射性标记的原子)。在式X的一些实例中,碳硼烷簇合物可以包括同位素标记的硼原子(例如,^{10}B)。

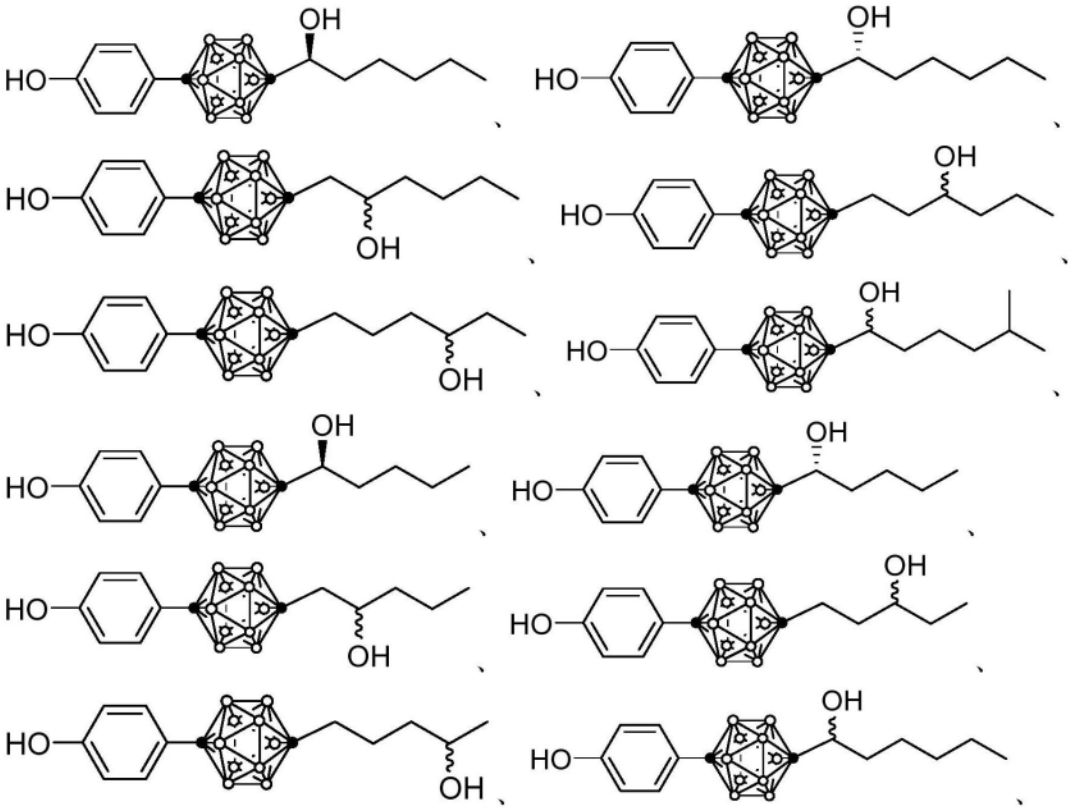
[0327] 在式X的一些实例中,X为OH。

[0328] 在式X的一些实例中,R^{13}为经取代或未取代的C_4-C_8烷基。在式X的一些实例中,R^{13}为C_4-C_8羟基烷基。

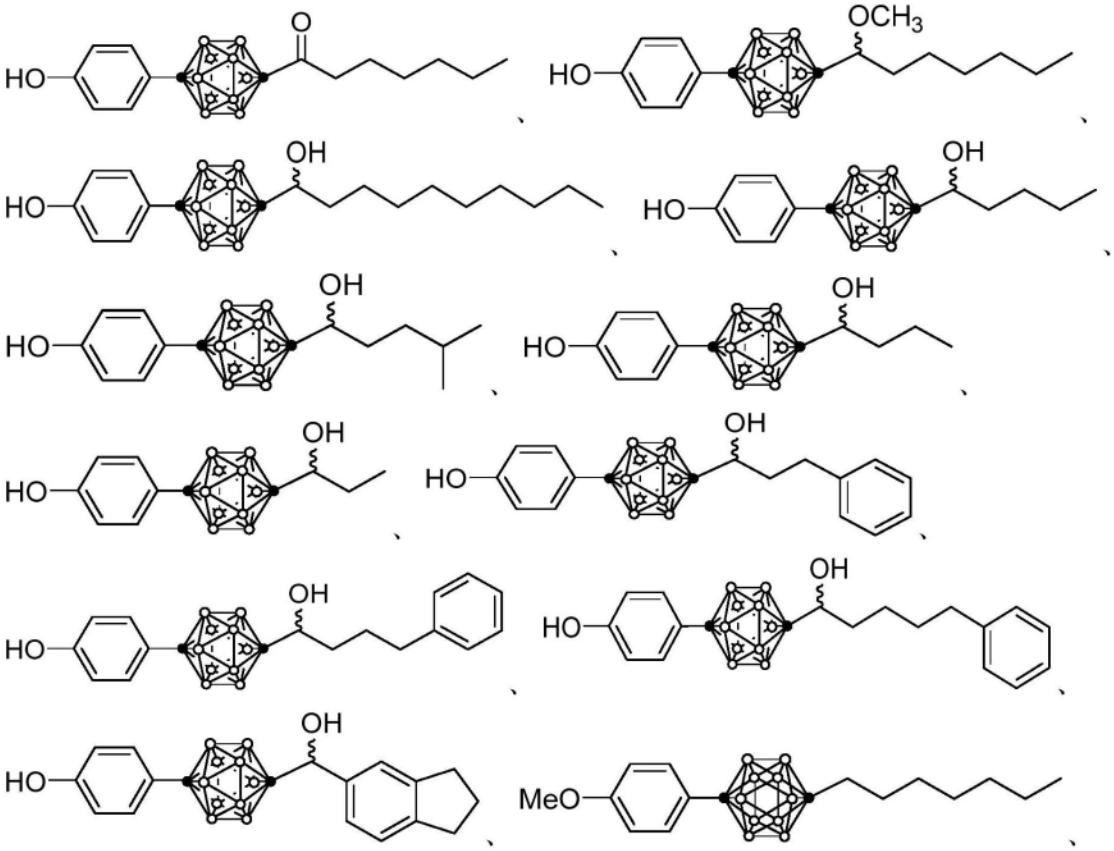
[0329] 在式X的一些实例中,R^{14}至R^{16}独立地为氢、卤素、羟基、经取代或未取代的C_1-C_4烷基,前提是R^{14}、R^{15}和R^{16}中的至少两者不是氢、卤素或羟嗪;并且前提是当X为OH且R^{13}为C_5烷基时,R^{14}、R^{15}和R^{16}不是H、甲基和甲基。

[0330] 在一些实例中,化合物可以选自由以下项组成的组:

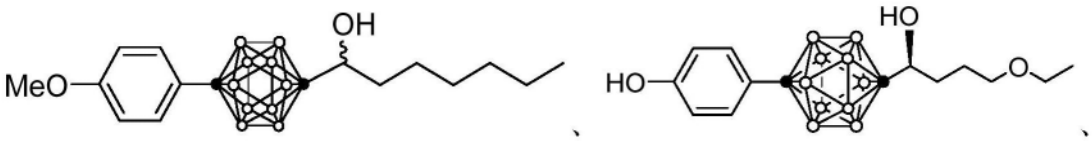
[0331] 

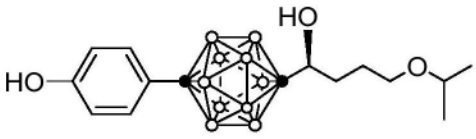
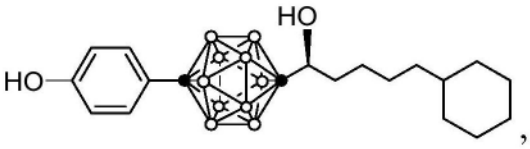


[0332]

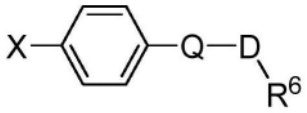


[0333]



[0334]   及其药学上可接受的盐。在一些实例中,碳硼烷簇合物可以包括杂原子。

[0335] 本文还公开了式XI的化合物,及其药学上可接受的盐:

[0336] 

式 XI

[0337] 其中

[0338] Q为经取代或未取代的二碳代-闭式-十二硼烷簇合物;

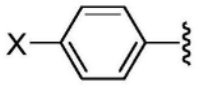
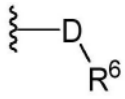
[0339] D为-S-、-S(O)-、-S(O)(O)-、-S(O)(NH)-、-P(O)(OH)O-、-P(O)(OH)NH-或-O-;

[0340] X为OH、NHR^2、SH或S(O)(O)NHR^2;

[0341] R^6为经取代或未取代的C_1-C_{20}烷基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烯基、经取代或未取代的C_2-C_{20}炔基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烷基芳基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烷基杂芳基、经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基环烷基、或经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基杂环烷基;

[0342] 并且

[0343] R^2为H、OH、卤素或经取代或未取代的C_1-C_4烷基。

[0344] 在式XI的一些实例中,和以对位构型连接至Q。

[0345] 在式XI的一些实例中,碳硼烷簇合物可以包括杂原子。在式XI的一些实例中,碳硼烷簇合物可以包括同位素标记的原子(即,放射性标记的原子)。在式XI的一些实例中,碳硼烷簇合物可以包括同位素标记的硼原子(例如,^{10}B)。

[0346] 在式XI的一些实例中,Q可以为

[0347] 

[0348] 其中

[0349] ●为碳原子或硼原子;并且

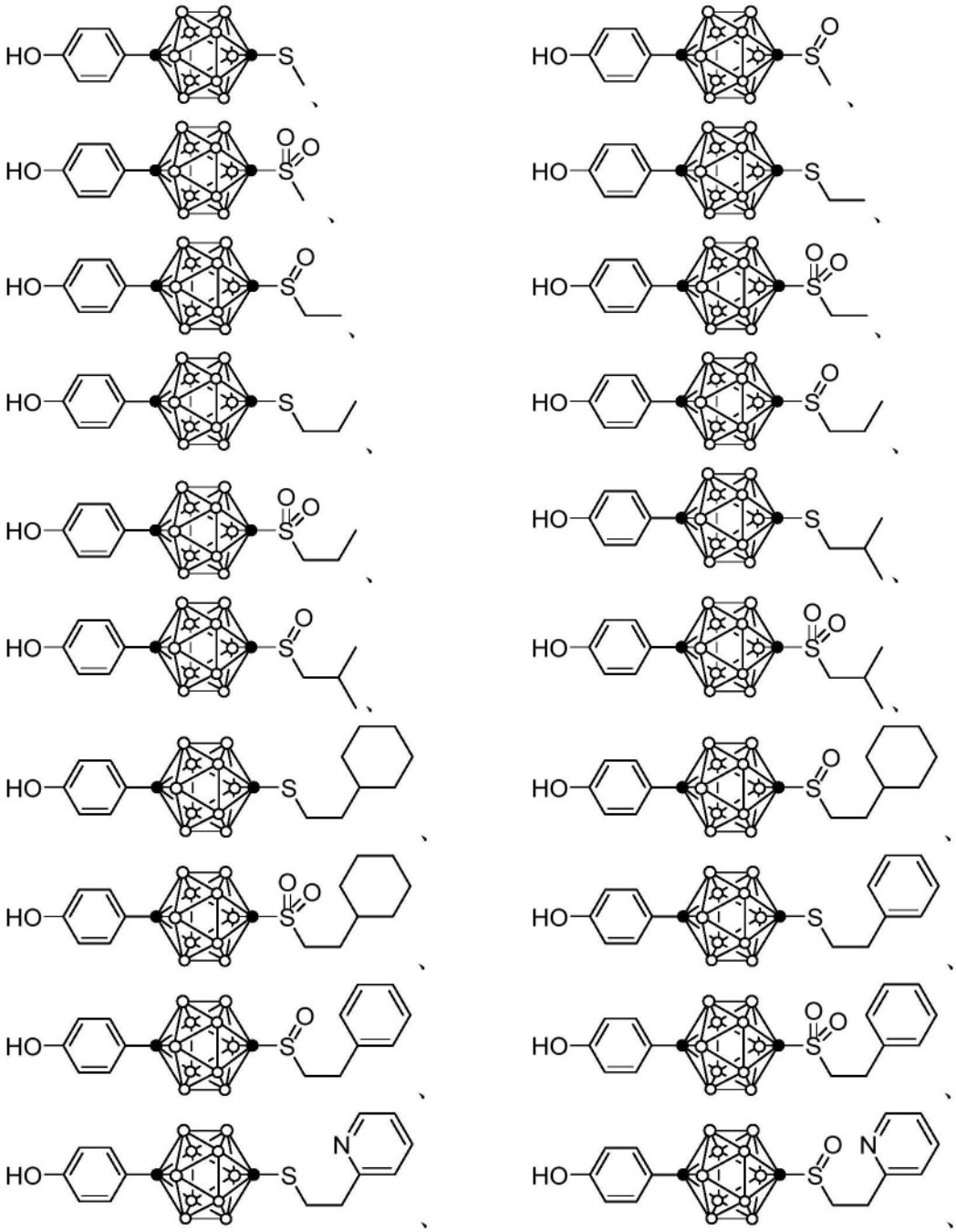
[0350] ○为C-H、C-卤素、C-烷基、C-OH、C-NH_2、B-H、B-卤素、B-烷基、B-OH或B-NH_2。

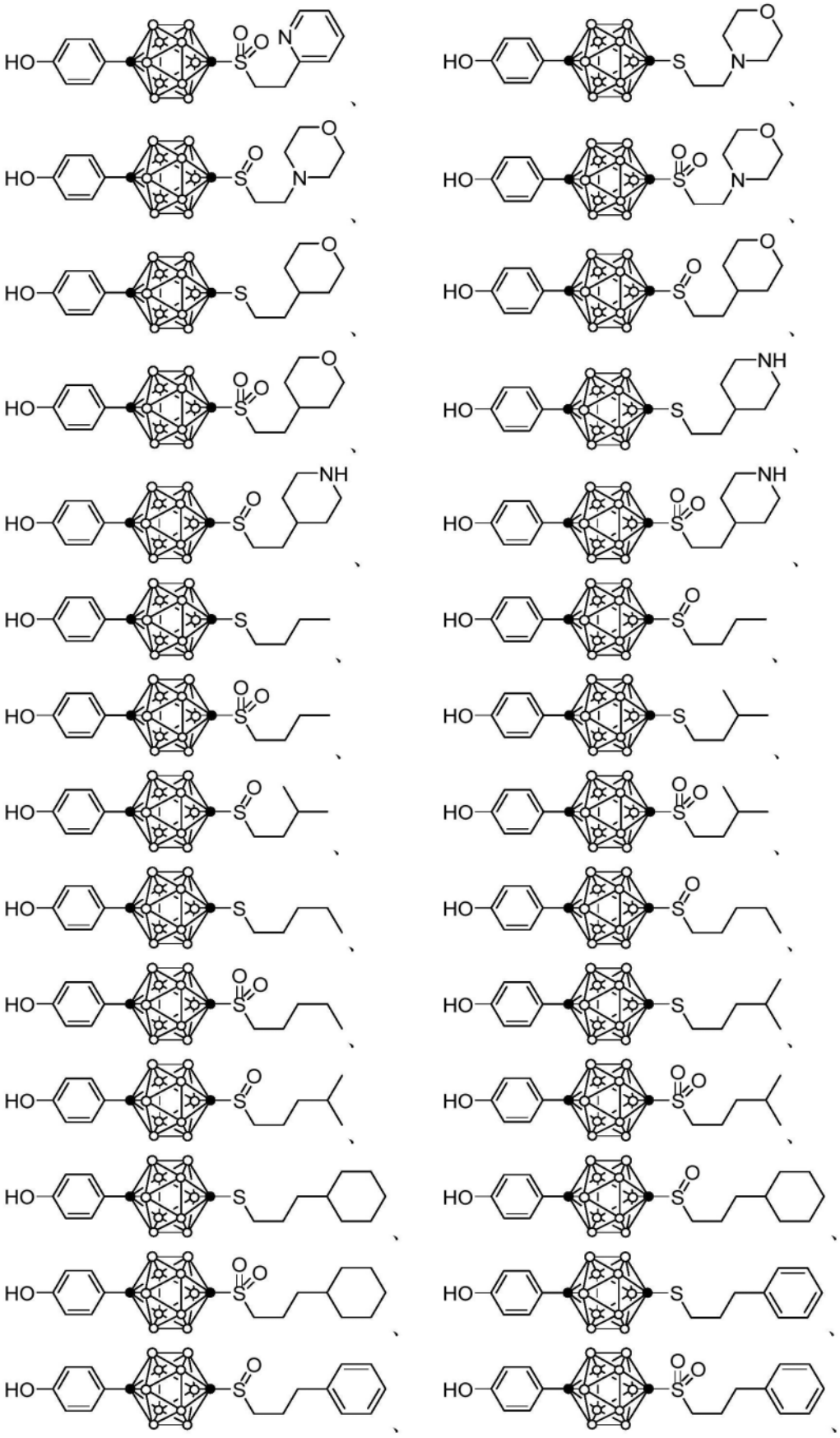
[0351] 在式XI的一些实例中,X为OH。

[0352] 在式XI的一些实例中,R^6为经取代或未取代的C_6-C_{10}烷基。在式XI的一些实例中,R^6为经取代或未取代的C_2-C_{15}烷基芳基。在式XI的一些实例中,R^6为经取代或未取代的支化的C_3-C_{10}烷基。

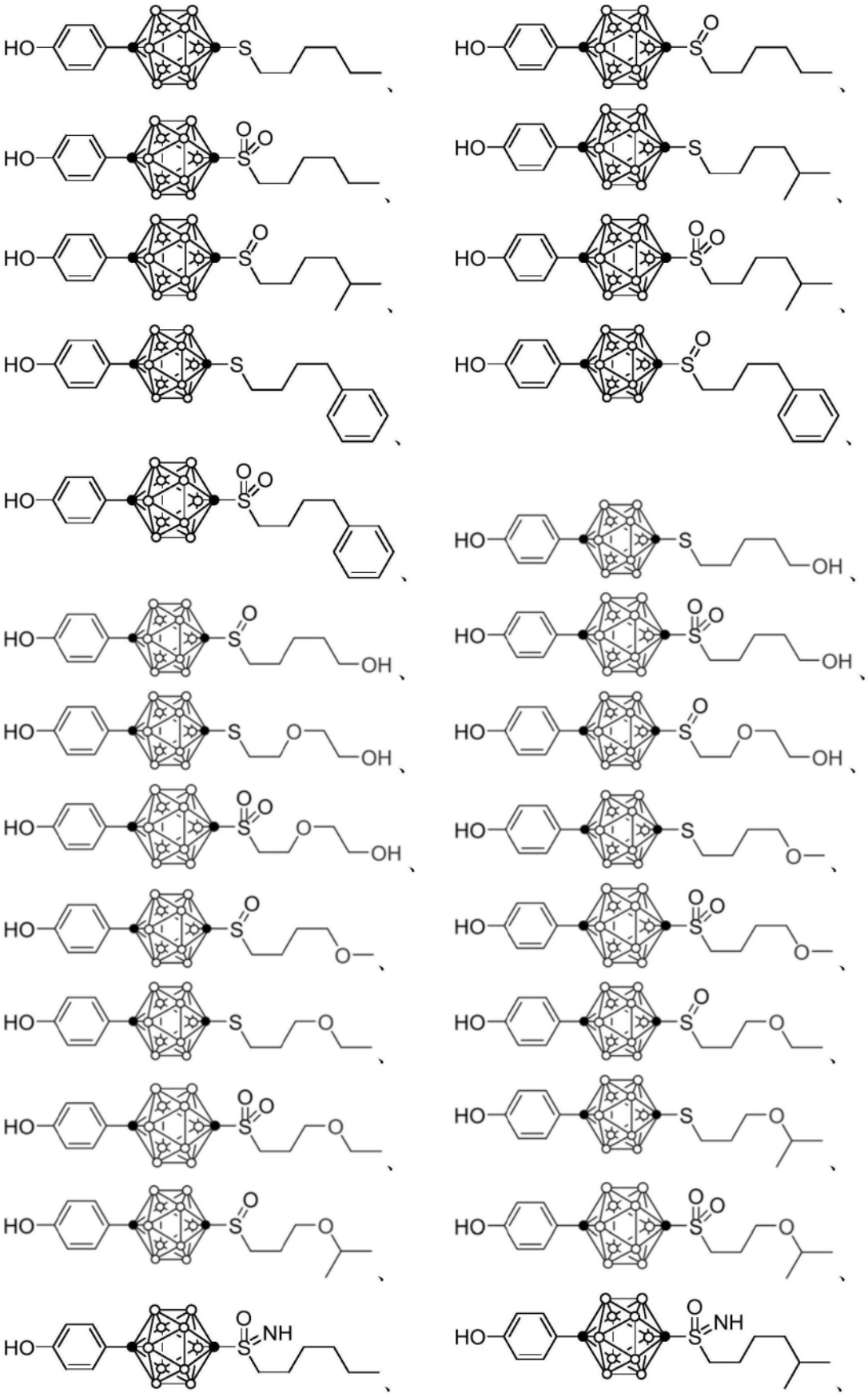
[0353] 在一些实例中,化合物可以选自由以下项组成的组:

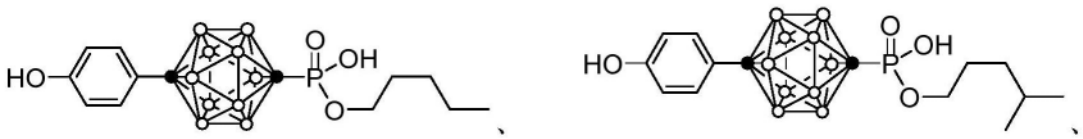
[0354]

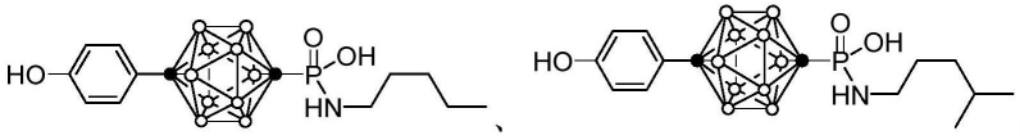


[0355] 

[0356]



[0357] 

[0358]  及其药学上可接受的盐。在一些实例中,碳硼烷簇合物可以包括杂原子。

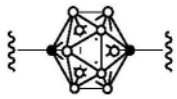
[0359] 在一些实施例中,碳硼烷可以由式XII定义,或其药学上可接受的盐:

[0360] $A\text{-}Q\text{-}R^1$

[0361] 式XII

[0362] 其中Q为经取代或未取代的二碳代-闭式-十二硼烷簇合物,并且A和R^1以对位构型连接至Q;A为经取代或未取代的杂芳基环;R^1为经取代或未取代的C_2-C_{20}烷基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烯基、经取代或未取代的C_2-C_{20}炔基、经取代或未取代的C_3-C_{20}烷基芳基、经取代或未取代的C_3-C_{20}烷基杂芳基、经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基环烷基、经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基杂环烷基、经取代或未取代的C_1-C_{20}酰基、C_1-C_{20}酰基、—C(O)N R^3R^4、—S(O)-R^3、—S(O_2)-R^3、经取代或未取代的C_2-C_{20}杂烷基或NR^3R^4;并且R^3和R^4独立地选自经取代或未取代的C_1-C_{20}烷基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烯基、经取代或未取代的C_2-C_{20}炔基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烷基芳基、经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基环烷基和经取代或未取代的C_2-C_{20}杂烷基。

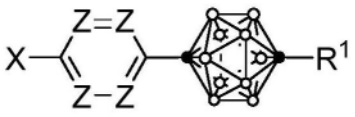
[0363] 在一些实施例中,Q为

[0364] 

[0365] 其中●为碳原子或硼原子;并且○为C-H、C-卤素、C-烷基、C-OH、C-NH_2、B-H、B-卤素、B-烷基、B-OH或B-NH_2。

[0366] 在一些实施例中,A可以为经取代或未取代的五元杂芳基环。例如,A可以包含噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、异噻唑基、异噁唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基或1,3,4-噁二唑基环。在一些实施例中,A可以为经取代或未取代的六元杂芳基环。例如,A可以包含吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基或哒嗪基环。

[0367] 在一些情况下,该化合物可以由式XIIA定义,或其药学上可接受的盐:

[0368] 

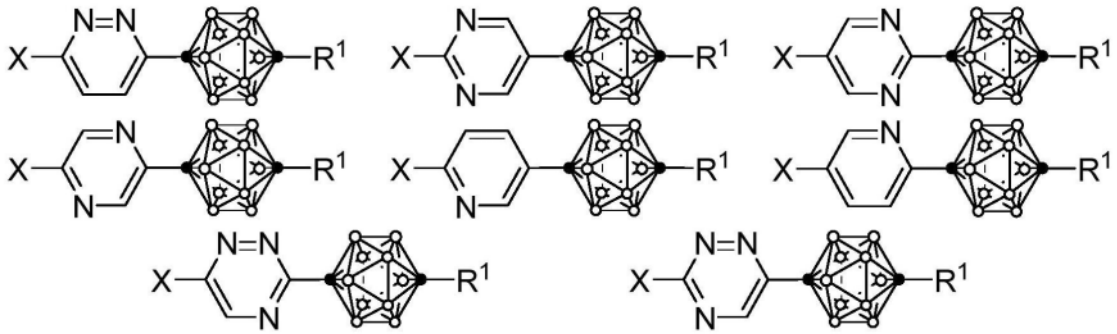
式 XIIA

[0369] 其中●为碳原子;○为B-H、B-卤素、B-烷基、B-OH或B-NH_2;X为OH、NHR^2、SH或S(O)

(O)NHR^2;Z在每次出现时单独地为N或CH,前提是Z中的至少一个为N;R^{1}为经取代或未取代的C_2-C_{20}烷基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烯基、经取代或未取代的C_2-C_{20}炔基、经取代或未取代的C_3-C_{20}烷基芳基、经取代或未取代的C_3-C_{20}烷基杂芳基、经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基环烷基、经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基杂环烷基、经取代或未取代的C_1-C_{20}酰基、C_1-C_{20}酰基、—C(O)N R^{3}R^4、—S(O)-R^3、—S(O_2)-R^3、经取代或未取代的C_2-C_{20}杂烷基或NR^{3}R^4;R^{2}为H、OH、卤素或经取代或未取代的C_1-C_4烷基;并且R^{3}和R^{4}单独地选自经取代或未取代的C_1-C_{20}烷基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烯基、经取代或未取代的C_2-C_{20}炔基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烷基芳基、经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基环烷基和经取代或未取代的C_2-C_{20}杂烷基。

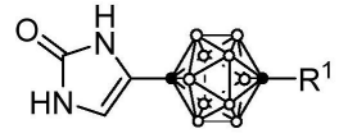
[0370] 在一些情况下,Z中的一个可以为N。在某些情况下,Z中的两个或多个可以为N。在某些情况下,Z中的三个可以为N。

[0371] 在一些实施例中,该化合物可以由下式中的一者定义,或其药学上可接受的盐:

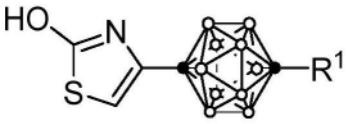
[0372] 

[0373] 其中●为碳原子;○为B-H、B-卤素、B-烷基、B-OH或B-NH_2;X为OH、NHR^2、SH或S(O)(O)NHR^2;R^{1}为经取代或未取代的C_2-C_{20}烷基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烯基、经取代或未取代的C_2-C_{20}炔基、经取代或未取代的C_3-C_{20}烷基芳基、经取代或未取代的C_3-C_{20}烷基杂芳基、经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基环烷基、经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基杂环烷基、经取代或未取代的C_1-C_{20}酰基、C_1-C_{20}酰基、—C(O)N R^{3}R^4、—S(O)-R^3、—S(O_2)-R^3、经取代或未取代的C_2-C_{20}杂烷基或NR^{3}R^4;R^{2}为H、OH、卤素或经取代或未取代的C_1-C_4烷基;并且R^{3}和R^{4}独立地选自经取代或未取代的C_1-C_{20}烷基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烯基、经取代或未取代的C_2-C_{20}炔基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烷基芳基、经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基环烷基和经取代或未取代的C_2-C_{20}杂烷基。

[0374] 在一些实施例中,该化合物可以由式XIIB至XIIF中的一者定义,或其药学上可接受的盐:

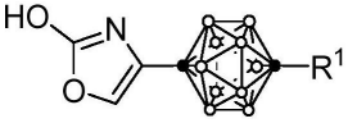


式 XIIB

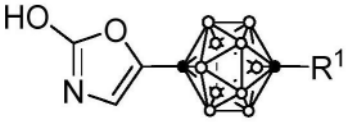


式 XIIC

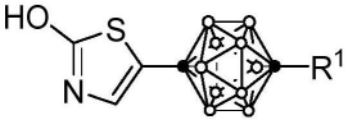
[0375]



式 XIID



式 XIIE



式 XIIF

[0376] 其中●为碳原子;○为B-H、B-卤素、B-烷基、B-OH或B-NH_2;R^1为经取代或未取代的C_2-C_{20}烷基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烯基、经取代或未取代的C_2-C_{20}炔基、经取代或未取代的C_3-C_{20}烷基芳基、经取代或未取代的C_3-C_{20}烷基杂芳基、经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基环烷基、经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基杂环烷基、经取代或未取代的C_1-C_{20}酰基、C_1-C_{20}酰基、—C(O)N R^3R^4、—S(O)-R^3、—S(O_2)-R^3、经取代或未取代的C_2-C_{20}杂烷基或NR^3R^4;R^2为H、OH、卤素或经取代或未取代的C_1-C_4烷基;并且R^3和R^4独立地选自经取代或未取代的C_1-C_{20}烷基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烯基、经取代或未取代的C_2-C_{20}炔基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烷基芳基、经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基环烷基和经取代或未取代的C_2-C_{20}杂烷基。

[0377] 在以上一些实施例中,X可以为OH。

[0378] 在上述一些实施例中,R^1可以为经取代或未取代的C_6-C_{10}烷基(例如,C_6-C_{10}羟基烷基)。

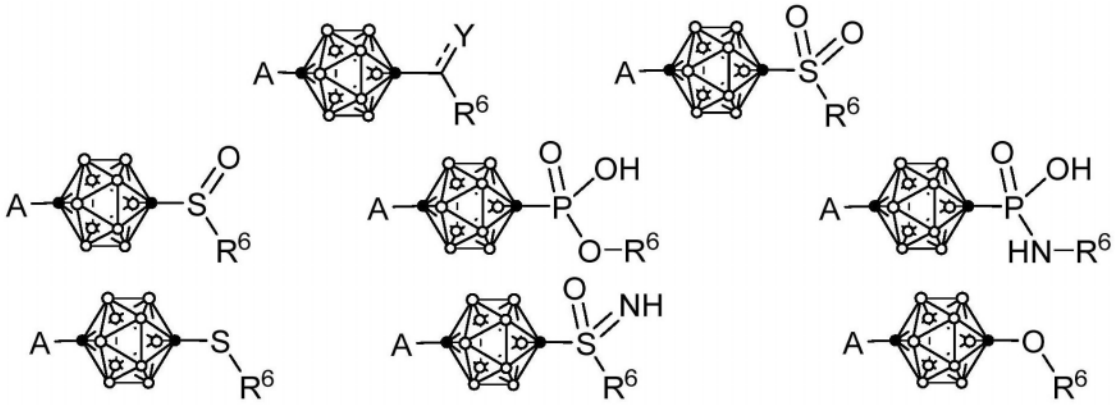
[0379] 在上述一些实施例中,R^1可以为经取代或未取代的C_3-C_{16}烷基芳基(例如,C_3-C_{16}羟基烷基芳基)。

[0380] 在上述一些实施例中,R^1可以为经取代或未取代的C_8-C_{20}烷基芳基(例如,C_8-C_{20}羟基烷基芳基)。

[0381] 在上述一些实施例中,R^1可以为经取代或未取代的C_5-C_{10}酰基。

[0382] 在上述一些实施例中,R^1可以为经取代或未取代的支化的C_4-C_{10}烷基(例如,支化的C_4-C_{10}羟基烷基)。

[0383] 在一些实施例中,该化合物由下式定义,或其药学上可接受的盐:

[0384] 

[0385] 其中●为碳原子;○为B-H、B-卤素、B-烷基、B-OH或B-NH_2;到Y的点线表示该键可以为单键或双键,如价态所允许的;A为经取代或未取代的杂芳基环;Y当存在时为O、卤素、$OR^{2'}$、NHR^2、SH或S(O)(O)NHR^2;R^6为经取代或未取代的C_1-C_{19}烷基、经取代或未取代的C_2-C_{19}烯基、经取代或未取代的C_2-C_{19}炔基、经取代或未取代的C_2-C_{19}烷基芳基、经取代或未取代的C_2-C_{19}烷基杂芳基、经取代或未取代的C_4-C_{19}烷基环烷基、经取代或未取代的C_4-C_{19}烷基杂环烷基和经取代或未取代的C_2-C_{20}杂烷基或NR^3R^4;R^2为H、OH、卤素或经取代或未取代的C_1-C_4烷基;$R^{2'}$为H或经取代或未取代的C_1-C_4烷基;并且R^3和R^4独立地选自经取代或未取代的C_1-C_{20}烷基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烯基、经取代或未取代的C_2-C_{20}炔基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烷基芳基、经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基环烷基和经取代或未取代的C_2-C_{20}杂烷基。

[0386] 在一些实施例中,A可以为经取代或未取代的五元杂芳基环。例如,A可以包含噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、异噻唑基、异噁唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基或1,3,4-噁二唑基环。在一些实施例中,A可以为经取代或未取代的六元杂芳基环。例如,A可以包含吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基或哒嗪基环。

[0387] 在这些实施例中的一些中,Y为OH。在这些实施例中的一些中,Y为F。在这些实施例中的一些中,Y为O。

[0388] 在一些实例中,R^6可以为经取代或未取代的C_3-C_{10}烷基,诸如经取代或未取代的C_6-C_9烷基。

[0389] 在一些实例中,R^6可以为经取代或未取代的C_2-C_{15}烷基芳基。

[0390] 在一些实例中,R^6可以为经取代或未取代的支化的C_2-C_9烷基。

[0391] 在一些实例中,R^6可以为经取代或未取代的C_3-C_{10}杂烷基,诸如经取代或未取代的C_6-C_9杂烷基。

[0392] 还提供了由式XIII定义的化合物,或其药学上可接受的盐:

[0393] A-Q-R^1

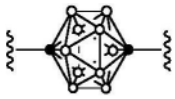
[0394] 式XIII

[0395] 其中Q为经取代或未取代的二碳代-闭式-十二硼烷簇合物,并且A和R^1以对位构型连接至Q;A为经取代或未取代的芳基环或经取代或未取代的杂芳基环;R^1为经取代或未取代的C_2-C_{20}杂烷基、—C(O)N R^3R^4、—S(O)-R^3、—S(O_2)-R^3或NR^3R^4;并且R^3和R^4独立地选自经取代或未取代的C_1-C_{20}烷基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烯基、经取代或未取代的C_2-C_{20}炔基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烷基芳基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烷基杂芳基、经取代或未取代

的C_4-C_{20}烷基环烷基、经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基杂环烷基和经取代或未取代的C_2-C_{20}杂烷基，前提是当存在时，R^3和R^4中的至少一者为C_2-C_{20}杂烷基。

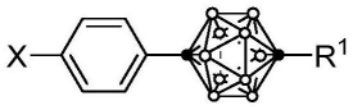
[0396] 在一些实施例中，A可以包含经取代或未取代的芳基环(例如，经取代或未取代的苯基环)。在一些实施例中，A可以为经取代或未取代的五元杂芳基环。例如，A可以包含噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、异噻唑基、异噁唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基或1,3,4-噁二唑基环。在一些实施例中，A可以为经取代或未取代的六元杂芳基环。例如，A可以包含吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基或哒嗪基环。

[0397] 在一些实施例中，Q为

[0398] 

[0399] 其中●为碳原子或硼原子；并且○为C-H、C-卤素、C-烷基、C-OH、C-NH_2、B-H、B-卤素、B-烷基、B-OH或B-NH_2。

[0400] 在一些实施例中，该化合物可以由式XIIIA定义，或其药学上可接受的盐：

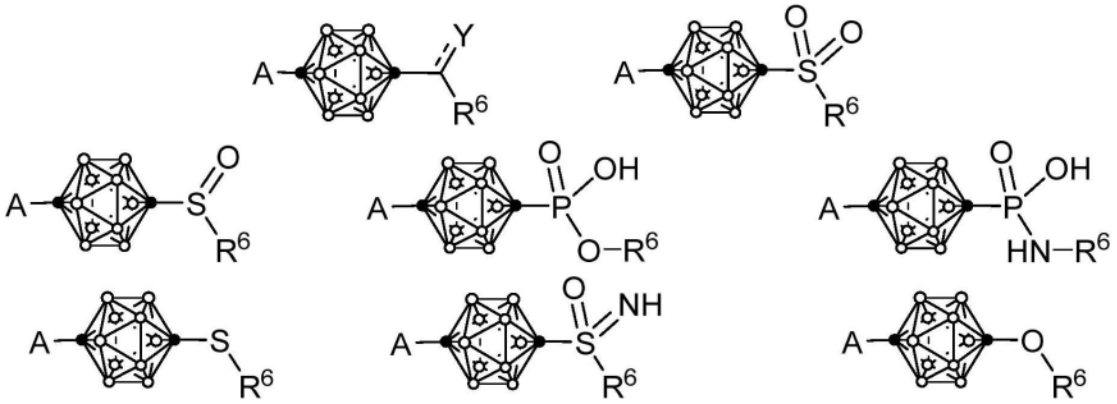
[0401] 

式 XIIIA

[0402] 其中●为碳原子；○为B-H、B-卤素、B-烷基、B-OH或B-NH_2；X为OH、NHR^2、SH或S(O)(O)NHR^2；Z在每次出现时单独地为N或CH，前提是Z中的至少一个为N；R^1为经取代或未取代的C_2-C_{20}杂烷基、—C(O)N R^3R^4、—S(O)-R^3、—S(O_2)-R^3或NR^3R^4；并且R^3和R^4单独地选自经取代或未取代的C_1-C_{20}烷基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烯基、经取代或未取代的C_2-C_{20}炔基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烷基芳基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烷基杂芳基、经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基环烷基、经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基杂环烷基和经取代或未取代的C_2-C_{20}杂烷基，前提是当存在时，R^3和R^4中的至少一者为C_2-C_{20}杂烷基。

[0403] 在这些实施例中的一些中，X可以为OH。

[0404] 还提供了由下式中任一者定义的化合物，或其药学上可接受的盐：

[0405] 

[0406] 其中●为碳原子；○为B-H、B-卤素、B-烷基、B-OH或B-NH_2；到Y的点线表示该键可以为单键或双键，如价态所允许的；A为经取代或未取代的芳基环或经取代或未取代的杂芳基环；Y当存在时为O、卤素、$OR^{2'}$、NHR^2、SH或S(O)(O)NHR^2；R^6为经取代或未取代的C_1-C_{19}烷基、

经取代或未取代的C_2-C_{19}烯基、经取代或未取代的C_2-C_{19}炔基、经取代或未取代的C_2-C_{19}烷基芳基、经取代或未取代的C_2-C_{19}烷基杂芳基、经取代或未取代的C_4-C_{19}烷基环烷基、经取代或未取代的C_4-C_{19}烷基杂环烷基和经取代或未取代的C_2-C_{20}杂烷基或NR^3R^4;R^2为H、OH、卤素或经取代或未取代的C_1-C_4烷基;$R^{2'}$为H或经取代或未取代的C_1-C_4烷基;并且R^3和R^4独立地选自经取代或未取代的C_1-C_{20}烷基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烯基、经取代或未取代的C_2-C_{20}炔基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烷基芳基、经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基环烷基和经取代或未取代的C_2-C_{20}杂烷基。

[0407] 在一些实施例中,A可以包含经取代或未取代的芳基环(例如,经取代或未取代的苯基环)。在一些实施例中,A可以为经取代或未取代的五元杂芳基环。例如,A可以包含噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、异噻唑基、异噁唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基或1,3,4-噁二唑基环。在一些实施例中,A可以为经取代或未取代的六元杂芳基环。例如,A可以包含吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基或哒嗪基环。

[0408] 在这些实施例中的一些中,Y为OH。在这些实施例中的一些中,Y为F。在这些实施例中的一些中,Y为O。

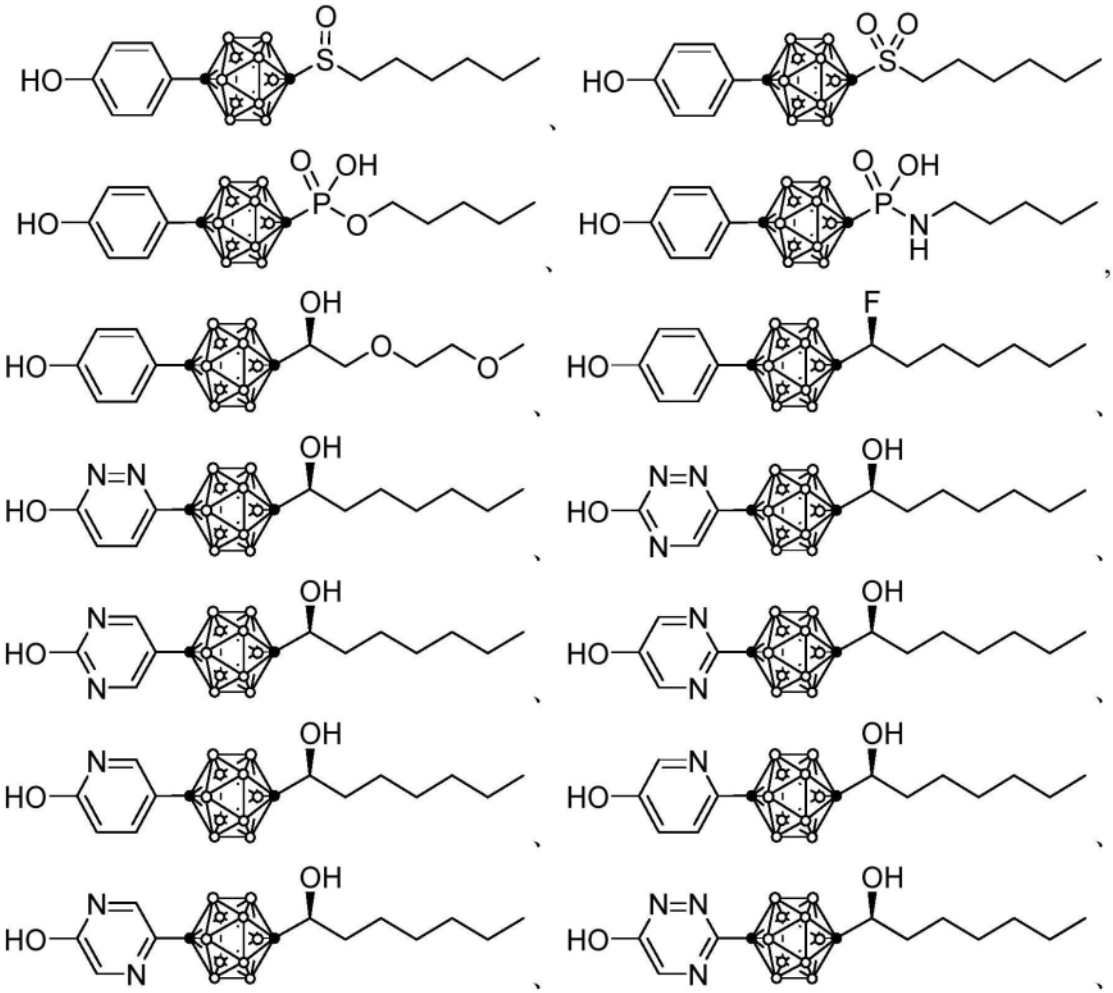
[0409] 在一些实例中,R^6可以为经取代或未取代的C_3-C_{10}烷基,诸如经取代或未取代的C_6-C_9烷基。

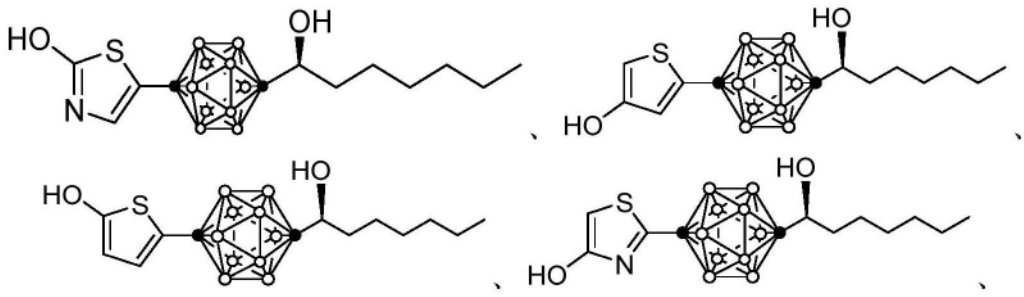
[0410] 在一些实例中,R^6可以为经取代或未取代的C_2-C_{15}烷基芳基。

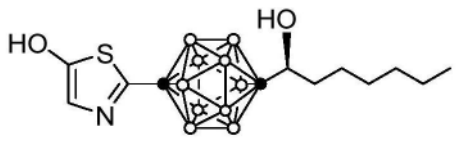
[0411] 在一些实例中,R^6可以为经取代或未取代的支化的C_2-C_9烷基。

[0412] 在一些实例中,R^6可以为经取代或未取代的C_3-C_{10}杂烷基,诸如经取代或未取代的C_6-C_9杂烷基。

[0413] 在一些实例中,碳硼烷可以选自由以下项组成的组:

[0414] 

[0415] 

[0416]  及其药学上可接受的盐。在一些实例中,碳硼烷簇合物可以包括杂原子。

[0417] 在一些实施例中,化合物可以是碳硼烷类似物,诸如授权给Tjarks等人的WO

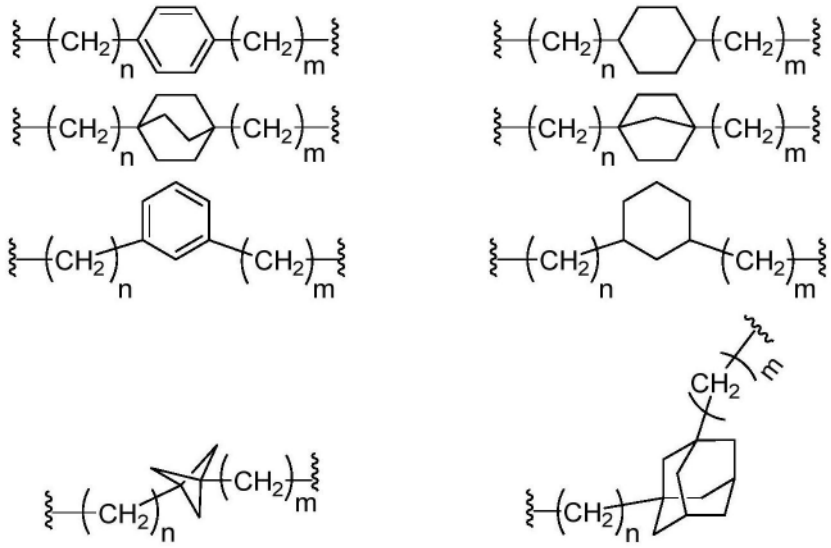
2017/049307中描述的化合物的二碳代-闭式-十二硼烷类似物。该化合物包括间隔基团,其替代其中的化合物中的碳硼烷部分。所得化合物可以表现出与WO 2017/049307中描述的化合物相似的生物学活性。

[0418] 例如,本文提供了由式XIV定义的化合物,或其药学上可接受的盐:

[0419] $A\text{-}Q\text{-}R^1$

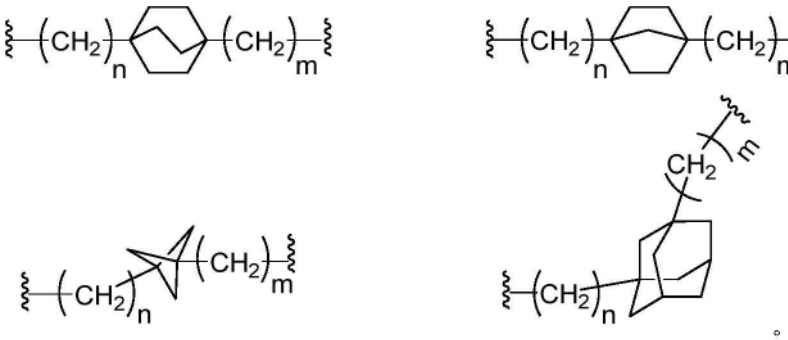
[0420] 式XIV

[0421] 其中A为经取代或未取代的芳基环或经取代或未取代的杂芳基环;Q为选自以下中的一者的间隔基团:

[0422] 

[0423] 其中m和n各自单独地为0、1、2或3;R^1为经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基、经取代或未取代的C_4-C_{20}杂烷基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烯基、经取代或未取代的C_2-C_{20}炔基、经取代或未取代的C_3-C_{20}烷基芳基、经取代或未取代的C_3-C_{20}烷基杂芳基、经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基环烷基、经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基杂环烷基、经取代或未取代的C_1-C_{20}酰基、C_1-C_{20}酰基、—C(O)N R^3R^4或NR^3R^4;并且R^3和R^4独立的的选自经取代或未取代的C_1-C_{20}烷基、经取代或未取代的C_1-C_{20}杂烷基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烯基、经取代或未取代的C_2-C_{20}炔基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烷基芳基、或经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基环烷基。

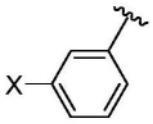
[0424] 在某些实施例中,Q可以选自以下中的一者:

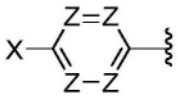
[0425] 

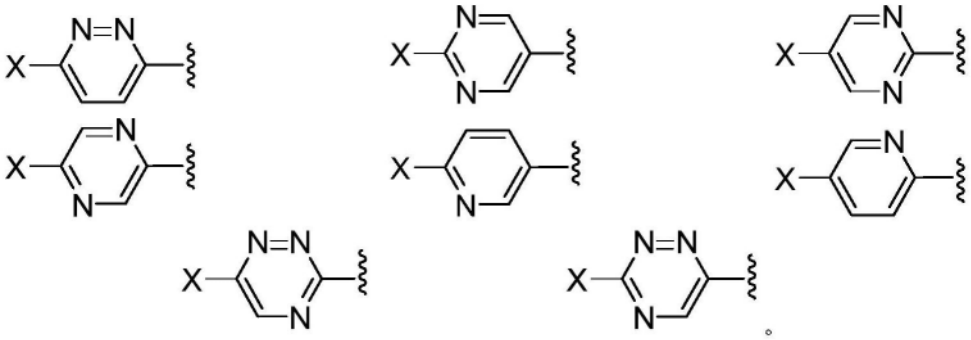
[0426] 在一些实施例中,A可以包含经取代或未取代的芳基环(例如,经取代或未取代的苯基环)。在一些实施例中,A可以为经取代或未取代的五元杂芳基环。例如,A可以包含噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、异噻唑基、异噁唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑

基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基或1,3,4-噁二唑基环。在一些实施例中,A可以为经取代或未取代的六元杂芳基环。例如,A可以包含吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基或哒嗪基环。

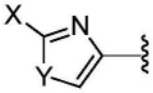
[0427] 在一些实施例中,A为,其中X为OH、NHR^2、SH或S(O)(O)NHR^2,并且R^2为H、OH、卤素或经取代或未取代的C_1-C_4烷基。在这些实施例中的一些中,X为OH。

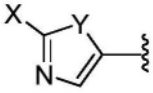
[0428] 在一些实施例中,A为,其中X为OH、NHR^2、SH或S(O)(O)NHR^2,并且R^2为H、OH、卤素或经取代或未取代的C_1-C_4烷基。在这些实施例中的一些中,X为OH。

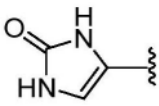
[0429] 在一些实施例中,A为,其中Z在每次出现时单独地为N或CH,前体是Z中的至少一个为N;X为OH、NHR^2、SH或S(O)(O)NHR^2;并且R^2为H、OH、卤素或经取代或未取代的C_1-C_4烷基。在这些实施例中的一些中,A可以为以下中的一者:

[0430] 

[0431] 在这些实施例中的一些中,X为OH。

[0432] 在一些实施例中,A为,其中Y为S或O;X为OH、NHR^2、SH或S(O)(O)NHR^2;并且R^2为H、OH、卤素或经取代或未取代的C_1-C_4烷基。在这些实施例中的一些中,X为OH。

[0433] 在一些实施例中,A为,其中Y为S或O;X为OH、NHR^2、SH或S(O)(O)NHR^2;并且R^2为H、OH、卤素或经取代或未取代的C_1-C_4烷基。在这些实施例中的一些中,X为OH。

[0434] 在一些实施例中,A为。

[0435] 在上述一些实施例中,R^1可以为经取代或未取代的C_6-C_{10}烷基(例如,C_6-C_{10}羟基烷基)。

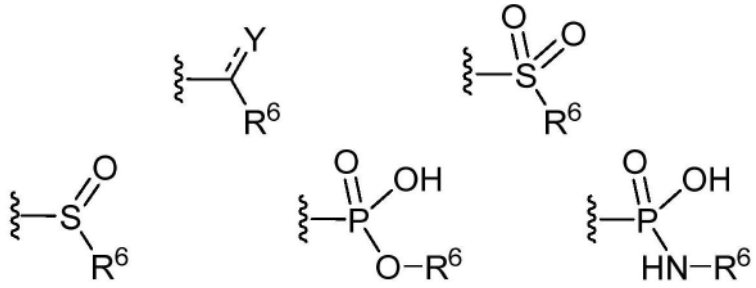
[0436] 在上述一些实施例中,R^1可以为经取代或未取代的C_3-C_{16}烷基芳基(例如,C_3-C_{16}羟基烷基芳基)。

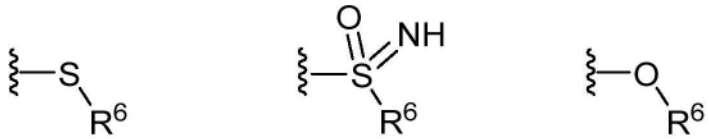
[0437] 在上述一些实施例中,R^1可以为经取代或未取代的C_8-C_{20}烷基芳基(例如,C_8-C_{20}羟基烷基芳基)。

[0438] 在上述一些实施例中,R^1可以为经取代或未取代的C_5-C_{10}酰基。

[0439] 在上述一些实施例中,R^1可以为经取代或未取代的支化的C_4-C_{10}烷基(例如,支化的C_4-C_{10}羟基烷基)。

[0440] 在一些实施例中,R^1可以包括以下中的一者:

[0441] 

[0442] 

[0443] 其中到Y的点线表示该键可以为单键或双键,如价态所允许的;Y当存在时为O、卤素、$OR^{2'}$、NHR^2、SH或S(O)(O)NHR^2;R^6为经取代或未取代的C_1-C_{19}烷基、经取代或未取代的C_2-C_{19}烯基、经取代或未取代的C_2-C_{19}炔基、经取代或未取代的C_2-C_{19}烷基芳基、经取代或未取代的C_2-C_{19}烷基杂芳基、经取代或未取代的C_4-C_{19}烷基环烷基、经取代或未取代的C_4-C_{19}烷基杂环烷基和经取代或未取代的C_2-C_{20}杂烷基或NR^3R^4;R^2为H、OH、卤素或经取代或未取代的C_1-C_4烷基;$R^{2'}$为H或经取代或未取代的C_1-C_4烷基;并且R^3和R^4独立地选自经取代或未取代的C_1-C_{20}烷基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烯基、经取代或未取代的C_2-C_{20}炔基、经取代或未取代的C_2-C_{20}烷基芳基、经取代或未取代的C_4-C_{20}烷基环烷基和经取代或未取代的C_2-C_{20}杂烷基。

[0444] 在一些实施例中,A可以包含经取代或未取代的芳基环(例如,经取代或未取代的苯基环)。在一些实施例中,A可以为经取代或未取代的五元杂芳基环。例如,A可以包含噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、异噻唑基、异噁唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基或1,3,4-噁二唑基环。在一些实施例中,A可以为经取代或未取代的六元杂芳基环。例如,A可以包含吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基或哒嗪基环。

[0445] 在这些实施例中的一些中,Y为OH。在这些实施例中的一些中,Y为F。在这些实施例中的一些中,Y为O。

[0446] 在一些实例中,R^6可以为经取代或未取代的C_3-C_{10}烷基,诸如经取代或未取代的C_6-C_9烷基。

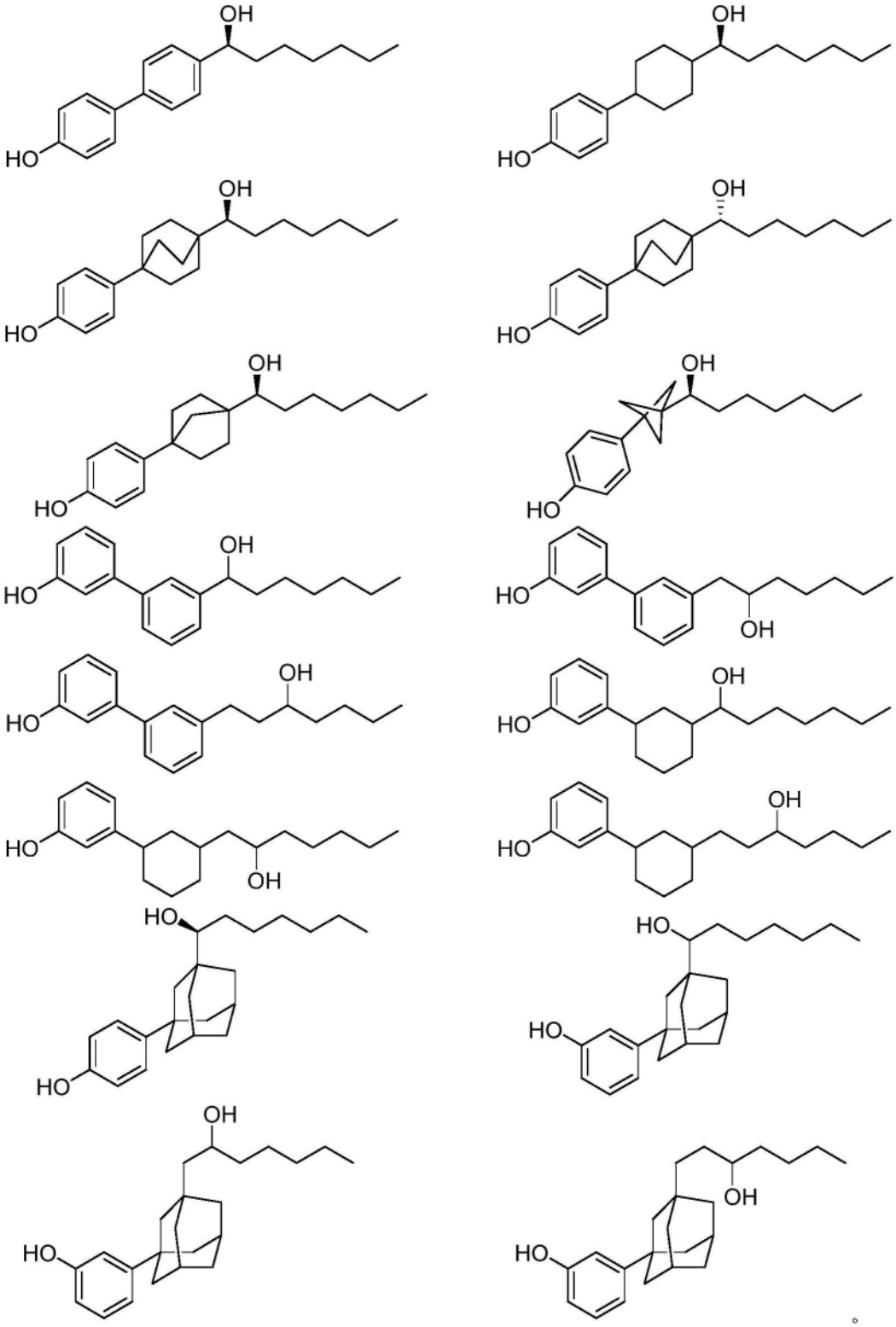
[0447] 在一些实例中,R^6可以为经取代或未取代的C_2-C_{15}烷基芳基。

[0448] 在一些实例中,R^6可以为经取代或未取代的支化的C_2-C_9烷基。

[0449] 在一些实例中,R^6可以为经取代或未取代的C_3-C_{10}杂烷基,诸如经取代或未取代的C_6-C_9杂烷基。

[0450] 在一些实施例中,该化合物可包含以下中的一者:

[0451]



[0452] 本文还公开了本文所述的碳硼烷和碳硼烷类似物的药学上可接受的盐和前药。药学上可接受的盐包括所公开的碳硼烷和碳硼烷类似物的盐,其根据化合物上发现的特定取代基用酸或碱制备。在本文公开的碳硼烷和碳硼烷类似物的碱性或酸性足以形成稳定的无毒酸盐或碱盐的条件下,化合物作为盐给药可能是合适的。药学上可接受的碱加成盐的实例包括钠盐、钾盐、钙盐、铵盐或镁盐。生理上可接受的酸加成盐的实例包括盐酸、氢溴酸、硝酸、磷酸、碳酸、硫酸和有机酸例如乙酸、丙酸、苯甲酸、琥珀酸、富马酸、扁桃酸、草酸、柠

檬酸、酒石酸、丙二酸、抗坏血酸、α-酮戊二酸、α-糖基磷酸、马来酸、甲苯磺酸、甲磺酸等。因此，本文公开的是盐酸盐、硝酸盐、磷酸盐、碳酸盐、碳酸氢盐、硫酸盐、乙酸盐、丙酸盐、苯甲酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、扁桃酸盐、草酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、丙二酸盐、抗坏血酸盐、α-酮戊二酸盐、α-糖磷酸盐、马来酸盐、甲苯磺酸盐和甲磺酸盐。可以使用本领域熟知的标准过程获得化合物的药学上可接受的盐，例如，通过将足够碱性的化合物(诸如胺)与包含生理学上可接受的阴离子的合适的酸反应。也可以制备碱金属(例如，钠、钾或锂)或碱土金属(例如，钙)的羧酸盐。

[0453] 在一些实例中，本文所公开的碳硼烷和碳硼烷类似物在雌激素受体β(ERβ)处可具有800nM或更低(例如，700nM或更低、600nM或更低、500nM或更低、400nM或更低、300nM或更低、200nM或更低、100nM或更低、90nM或更低、80nM或更低、70nM或更低、60nM或更低、50nM或更低、40nM或更低、30nM或更低、20nM或更低、10nM或更低、9nM或更低、8nM或更低、7nM或更低、6nM或更低、5nM或更低、4.5nM或更低、4nM或更低、3.5nM或更低、3nM或更低、2.5nM或更低、2nM或更低、1.5nM或更低、1nM或更低、0.9nM或更低、0.8nM或更低、0.7nM或更低、0.6nM或更低、0.5nM或更低、0.4nM或更低、0.3nM或更低、0.2nM或更低或0.1nM或更低)的EC_{50}。

[0454] 在一些实例中，本文所公开的碳硼烷和碳硼烷类似物在ERβ处可具有1pM或更高(例如，0.1nM或更高、0.2nM或更高、0.3nM或更高、0.4nM或更高、0.5nM或更高、0.6nM或更高、0.7nM或更高、0.8nM或更高、0.9nM或更高、1nM或更高、1.5nM或更高、2nM或更高、2.5nM或更高、3nM或更高、3.5nM或更高、4nM或更高、4.5nM或更高、5nM或更高、6nM或更高、7nM或更高、8nM或更高、9nM或更高、10nM或更高、20nM或更高、30nM或更高、40nM或更高、50nM或更高、60nM或更高、70nM或更高、80nM或更高、90nM或更高、100nM或更高、200nM或更高、300nM或更高、400nM或更高、500nM或更高、600nM或更高或700nM或更高)的EC_{50}。

[0455] 碳硼烷和碳硼烷类似物在ERβ处的EC_{50}可在从上文所述的最小值中的任一者至上文所述的最大值中的任一者的范围内。例如，本文公开的碳硼烷和碳硼烷类似物在ERβ处可具有1pM至800nM(例如，1pM至400nM、400nM至800nM、1pM至300nM、1pM至200nM、1pM至100nM、1pM至50nM、1pM至20nM、1pM至10nM、1pM至6nM、1pM至5nM、1pM至2nM、1pM至1nM、1pM至0.7nM、1pM至0.5nM、1pM至0.2pM或1pM至0.1nM)的EC_{50}。

[0456] 在一些实例中，本文公开的碳硼烷和碳硼烷类似物是选择性ERβ激动剂。在一些实例中，选择性ERβ激动剂是在ERβ处具有比在雌激素受体α(ERα)处更低的EC_{50}的化合物。在一些实例中，化合物的选择性可以表示为ERβ与ERα激动剂比率，其为化合物在ERα处的EC_{50}除以化合物在ERβ处的EC_{50}。在一些实例中，本文公开的化合物可具有8或更高(例如，10或更高、20或更高、30或更高、40或更高、50或更高、60或更高、70或更高、80或更高、90或更高、100或更高、150或更高、200或更高、250或更高、300或更高、350或更高、400或更高、450或更高、500或更高、600或更高、700或更高、800或更高、900或更高、1000或更高、1100或更高、1200或更高、1300或更高、1400或更高、1500或更高、2000或更高、2500或更高)的ERβ与ERα激动剂比率。

[0457] 在一些实例中，碳硼烷和碳硼烷类似物可具有3000或更低(例如，2500或更低、2000或更低、1500或更低、1400或更低、1300或更低、1200或更低、1100或更低、1000或更低、900或更低、800或更低、700或更低、600或更低、500或更低、450或更低、400或更低、350或更低、300或更低、250或更低、200或更低、150或更低、100或更低、90或更低、80或更低、70或更

低、60或更低、50或更低、40或更低、30或更低、20或更低或10或更低)的ERβ与ERα激动剂比率。

[0458] 碳硼烷和碳硼烷类似物在ERβ处的ERβ与ERα激动剂比率可在从上文所述的最小值中的任一者至上文所述的最大值中的任一者的范围内。例如,碳硼烷和碳硼烷类似物可具有8至3000(例如,8至1500、1500至3000、400至3000、500至3000、600至3000、700至3000、800至3000、900至3000、1000至3000或2000至3000)的ERβ与ERα激动剂比率。

[0459] 制备方法

[0460] 如本领域技术人员所理解的,本文描述的化合物可以以有机合成领域的技术人员已知的各种方式或其变型来制备。本文所述的化合物可以由容易获得的起始材料制备。最佳反应条件可以随所使用的特定反应物或溶剂而变化,但是此类条件可以由本领域技术人员确定。

[0461] 本文所述的化合物的变化包括对关于每种化合物所述的各种成分的添加、减去或移动。类似地,当一个分子中存在一个或多个手性中心时,可以改变分子的手性。另外,化合物合成可涉及各种化学基团的保护和脱保护。保护和脱保护的使用以及适当保护基的选择可以由本领域技术人员确定。保护基的化学性质可见于例如Wuts和Greene,Protective Groups in Organic Synthesis,第4版,Wiley&Sons,2006中,该参考文献整体以引用方式并入本文。

[0462] 用于制备所公开的化合物和组合物的起始材料和试剂可从商业供应商处获得,所述商业供应商为诸如Katchem(Prague,Czech Republic)、阿德瑞希化学公司(Aldrich Chemical Co.,(Milwaukee,WI))、Acros Organics(Morris Plains,NJ)、飞世尔科技(Fisher Scientific(Pittsburgh,PA))、西格玛公司(Sigma(St.Louis,MO))、辉瑞公司(Pfizer(New York,NY))、葛兰素史克(GlaxoSmithKline(Raleigh,NC))、默克公司(Merck(Whitehouse Station,NJ))、强生公司(Johnson&Johnson(New Brunswick,NJ))、安万特(Aventis(Bridgewater,NJ))、阿斯利康公司(AstraZeneca(Wilmington,DE))、诺华公司(Novartis(Basel,Switzerland))、惠氏公司(Wyeth(Madison,NJ))、百时美施贵宝公司(Bristol-Myers-Squibb(New York,NY))、罗氏公司(Roche(Basel,Switzerland))、礼来公司(Lilly(Indianapolis,IN))、雅培公司(Abbott(Abbott Park,IL))、先灵葆雅公司(Schering Plough(Kenilworth,NJ))或勃林格殷格翰公司(Boehringer Ingelheim(Ingelheim,Germany));或者是通过本领域技术人员已知的方法按照参考文献中所述的方法制备的,所述参考文献为诸如Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis,第1-17卷(John Wiley and Sons,1991);Rodd's Chemistry of Carbon Compounds,第1-5卷和增刊(Elsevier Science Publishers,1989);Organic Reactions,第1-40卷(John Wiley and Sons,1991);March's Advanced Organic Chemistry,(John Wiley and Sons,第4版);以及Larock's Comprehensive Organic Transformations(VCH Publishers Inc.,1989)。可以从商业来源获得其他材料,诸如本文所公开的药物赋形剂。

[0463] 用于产生本文所述化合物的反应可以在溶剂中进行,该溶剂可以由有机合成领域的技术人员进行选择。在进行反应的条件(即温度和压力)下,溶剂可以基本上不与起始材料(反应物)、中间体或产物反应。反应可以在一种溶剂或多于一种溶剂的混合物中进行。可以根据本领域已知的任何合适的方法来监测产物或中间体的形成。例如,可以通过光谱手

段(诸如核磁共振光谱(例如,^{1}H或^{13}C)红外光谱、分光光度法(例如,紫外-可见光)或质谱法)或者通过色谱法(诸如高效液相色谱(HPLC)或薄层色谱)来监测产物形成。

[0464] 使用方法

[0465] 本文还提供了本文所述的化合物或组合物的使用方法。本文还提供了在有需要的受试者中治疗疾病或病理学的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的本文所述的任何化合物或组合物。

[0466] 本文提供了使用本文所述的碳硼烷和碳硼烷类似物治疗、预防或改善受试者纤维化病症的方法。可以使用本文所述的碳硼烷和碳硼烷类似物(例如,本文所述的ERβ激动剂)治疗或预防的示例性纤维化病症包括但不限于肺、肝、心脏、血管、肾、皮肤、胃肠道、骨髓或其组合的纤维化病症。这些病症中的每一种都将在此处更详细地描述。

[0467] 肺的纤维化(在本文中也称为“肺纤维化”)的特征在于在肺内形成疤痕组织,这导致功能降低。肺纤维化与呼吸急促相关,呼吸急促会导致胸部虚弱和疲劳之类的不适,并最终导致食欲不振和体重快速下降。在美国约有500,000人,在全球有500万人患有肺纤维化,在美国,每年有40,000人死于该疾病。肺纤维化有多种原因,包括放射疗法,但也可能是由于吸烟或遗传因素引起的(Meltzer,E B等人(2008)Orphanet J.Rare Dis.3:8)。

[0468] 肺纤维化可在诸如石棉肺和矽肺病的疾病进展中作为继发效应而发生,并且在暴露于环境污染物是其职业危害的某些职业(诸如煤矿工人、船舶工人和喷砂工)中更为普遍(Green,F H等人(2007)Toxicol Pathol.35:136-47)。导致肺纤维化的其他因素包括吸烟和自身免疫性结缔组织疾患,例如类风湿性关节炎、硬皮病和全身性红斑狼疮(SLE)(Leslie,K O等人(2007)Semin Respir Crit.Care Med.28:369-78;Swigris,J J等人(2008)Chest.133:271-80;和Antoniou,K M等人(2008)Curr Opin Rheumatol.20:686-91)。其他结缔组织疾患(诸如结节病)可包括肺纤维化作为该疾病的一部分(Paramothayan,S等人(2008)Respir Med.102:1-9),并且肺部感染性疾病会引起纤维化,这是感染(尤其是慢性感染)的长期后果。肺纤维化也可能是某些药物治疗的副作用,尤其是对胸部进行放射治疗以及某些药物如博来霉素、甲氨蝶呤、胺碘酮、白消安和呋喃妥因的副作用(Catane,R等人(1979)Int J Radiat Oncol Biol Phys.5:1513-8;Zisman,D A等人(2001)Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.18:243-52;Rakita,L等人(1983)Am Heart J.106:906-16;Twohig,K J等人(1990)Clin Chest Med.11:31-54;和Witten C M.(1989)Arch Phys Med.Rehabil.70:55-7)。在其他实施例中,特发性肺纤维化可在无法鉴定明确的病因或疾病的情况下发生。遗传因素似乎在这些肺纤维化病例中起着越来越重要的作用(Steele,M P等人(2007)Respiration 74:601-8;Brass,D M等人(2007)Proc Am Thorac Soc.4:92-100和du Bois R M.(2006)Semin Respir Crit.Care Med.27:581-8)。

[0469] 在一些实例中,肺的纤维化病症可以选自以下中的一者或多者:肺纤维化、特发性肺纤维化(IPF)、普通型间质性肺炎(UIP)、间质性肺病、隐源性致纤维化肺泡炎(CFA)或支气管扩张。

[0470] 在其他实例中,肺纤维化可以包括但不限于,与以下相关的肺纤维化:慢性阻塞性肺疾病(COPD)、硬皮病、胸膜纤维化、慢性哮喘、急性肺综合征、淀粉样变性、支气管肺发育不良、卡普兰氏病(Caplan’s disease)、德莱斯勒综合征、组织细胞增生症X、特发性肺含铁血黄素沉着症、淋巴管肌瘤增生、二尖瓣狭窄、多肌炎、肺水肿、肺动脉高血压(例如,特发性

肺动脉高血压(IPH))、尘肺病、放疗(例如,放疗引起的纤维化)、类风湿病、谢弗氏病(Shaver's disease)、全身性红斑狼疮、全身性硬化症、热带肺嗜酸性粒细胞增多症、结节性硬化症、结节性脂膜炎(Weber-Christian disease)、韦格纳氏肉芽肿病、惠普耳氏病(Whipple's disease)或暴露于毒素或刺激物(例如,医药性药物诸如胺碘酮、博来霉素、白消安、卡莫司汀、氯霉素、六甲铵、甲氨蝶呤、二甲麦角新碱、丝裂霉素C、呋喃妥因、青霉胺、培洛霉素和心得宁;滑石粉或粉尘例如煤尘、氧化硅的吸入)。在某些实施例中,肺纤维化与肺的炎症性疾患(例如,哮喘、COPD)相关。

[0471] 在一些实施例中,纤维化病症可以是肝的纤维化病症(在本文中也称为"肝纤维化"),诸如脂肪性肝病,例如,脂肪变性诸如非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、胆汁性纤维化、胆汁淤积性肝病(例如,原发性胆汁性肝硬化(PBC)和胆管病(例如,慢性胆管病)。

[0472] 在某些实施例中,肝的纤维化或肝纤维化可以选自以下一种或多种:脂肪性肝病、脂肪变性(例如,非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、胆汁淤积性肝病、原发性胆汁性肝硬化(PBC)、胆汁性纤维化、肝硬化、酒精性肝纤维化、胆管损伤、感染或病毒引起的肝纤维化、先天性肝纤维化、自身免疫性肝炎或胆管病(例如,慢性胆管病))。

[0473] 在某些实施例中,肝纤维化或肝的纤维化包括但不限于,与以下相关的肝纤维化:酒精中毒、病毒感染(例如,肝炎(例如,丙型肝炎、乙型肝炎或丁型肝炎))、自身免疫性肝炎、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、进行性大块纤维化、暴露于毒素或刺激物(例如,酒精、药物和环境毒素诸如砷)、α-1抗胰蛋白酶缺乏症、血色素沉着症、威尔逊氏病(Wilson's disease)、半乳糖血症或糖原贮积病。在某些实施例中,肝纤维化与肝脏的炎症性疾患相关。

[0474] 在一些实施例中,纤维化病症可以是心脏或血管的纤维化病症,诸如心肌纤维化。心脏或血管的纤维化状况可以包括但不限于,心肌纤维化(例如,与放射性心肌炎相关的心肌纤维化、外科手术并发症(例如,术后心肌纤维化)、血管再狭窄、动脉粥样硬化、脑病、周围血管疾病、感染病(例如,恰加斯病、细菌性、旋毛虫病或真菌性心肌炎));肉芽肿性、代谢性存储障碍(例如,心肌病、血色素沉着症);发育性障碍(例如,心内膜弹力纤维增生症);动脉硬化或暴露于毒素或刺激物(例如,药源性心肌病、药源性心脏毒性、酒精性心肌病、钴中毒或暴露)。在某些实施例中,心肌纤维化与心脏组织的炎症性疾患(例如,心肌结节病)相关。

[0475] 在一些实施例中,纤维化病症可以是肾的纤维化病症,诸如肾纤维化(例如,慢性肾纤维化)。肾纤维化可以包括但不限于,与损伤/纤维化相关的肾病(例如,与糖尿病相关的慢性肾病(例如,糖尿病性肾病))、狼疮、肾硬皮病、肾小球肾炎、局灶节段性肾小球硬化、与人类慢性肾病(CKD)相关的IgA肾病肾纤维化、慢性肾纤维化、肾性系统性纤维化、慢性进行性肾病(CPN)、肾小管间质纤维化、输尿管梗阻(例如,胎儿部分输尿管梗阻)、慢性尿毒症、慢性间质性肾炎、放射性肾病、肾小球硬化症(例如,局灶节段性肾小球硬化(FSGS))、进行性肾小球性肾病(PGN)、内皮/血栓性微血管病损伤、肾硬皮病、HIV相关肾病(HIVVAN)或暴露于毒素、刺激物、化疗剂。在一个实施例中,肾纤维化由骨形态发生蛋白(BMP)介导。在某些实施例中,肾纤维化是肾脏炎症性疾患的结果。

[0476] 在一些实施例中,纤维化病症可以为骨髓的纤维化病症。在某些实施例中,骨髓的纤维化病症为骨髓纤维化(例如,原发性骨髓纤维化(PMF))、髓样化生、慢性特发性骨髓纤

维化或原发性骨髓纤维化。在其他实施例中,骨髓纤维化与选自毛细胞白血病、淋巴瘤或多发性骨髓瘤中的一种或多种的血液系统疾患相关。

[0477] 在其他实施例中,骨髓纤维化可以与一种或多种选自以下的骨髓增生性肿瘤(MPN)相关:原发性血小板增多症(ET)、真性红细胞增多症(PV)、肥大细胞增多症、慢性嗜酸性粒细胞白血病、慢性嗜中性粒细胞白血病或其他MPN。

[0478] 在一些实例中,纤维化病症可以为原发性骨髓纤维化。原发性骨髓纤维化(PMF)(在文献中也称为特发性髓样化生和无源性髓样化生)是一种多能造血祖细胞的克隆性疾患(综述于Abdel-Wahab,O.等人(2009)Annu.Rev.Med.60:233-45;Varicchio,L.等人(2009)Expert Rev.Hematol.2(3):315-334;Agrawal,M.等人(2010)Cancer 1-15中)。该疾病的特征在于贫血、脾肿大和髓外造血,并以进行性骨髓纤维化和非典型性巨核细胞增生为特征。CD34+干细胞/祖细胞在外周血中异常运输和多器官髓外红细胞生成是该疾病的标志,尤其是在脾脏和肝脏中。骨髓结构由于进行性纤维化、新血管生成和增加的骨沉积而被改变。很大比例的PMF患者在调节造血功能的基因中具有功能获得性突变,包括Janus激酶2(JAK2)(约50%)(例如,$JAK2^{V617F}$)或血小板生成素受体(MPL)(5%至10%),导致巨核细胞异常生长和分化。研究表明,克隆性造血障碍导致成纤维细胞的继发性增殖和过多的胶原蛋白沉积。减少的骨髓纤维化可以改善临床体征和症状,包括贫血、白细胞计数异常和脾肿大。

[0479] 可以在其他几种血液系统疾患中观察到骨髓纤维化,该血液系统疾患包括但不限于毛细胞白血病、淋巴瘤和多发性骨髓瘤。但是,这些病症中的每一种都具有一系列特征性的临床、病理学和分子生物学发现,而PMF则没有这些特征(参见Abdel-Wahab,O.等人(2009),同上,第235页)。

[0480] 在其他实施例中,骨髓纤维化可以继发于非血液系统疾患,该非血液系统疾病包括但不限于,骨髓实体瘤转移、自身免疫性疾患(全身性红斑狼疮、硬皮病、混合性结缔组织疾患、多肌炎)和与维生素D缺乏症相关的继发性甲状旁腺功能亢进(参见Abdel-Wahab,O.等人(2009),同上,第235页)。在大多数情况下,可以区分这些疾患与PMF,但在极少数情况下,可以使用JAK2V617F或MPLW515L/K突变来证明克隆性MPN的存在并排除反应性纤维化的可能性。

[0481] 任选地,可以通过以下一项或多项来评估监测患有骨髓纤维化的受试者的临床改善:监测外周血计数(例如,红细胞、白细胞、血小板),其中外周血计数的增加指示改善的结果。在其他实施例中,可以通过监测以下一项或多项来评估患有骨髓纤维化的受试者的临床改善:脾脏大小、肝脏大小和髓外造血的大小,其中这些参数中一项或多项的减少指示改善的结果。

[0482] 在其他实施例中,纤维化病症可以为皮肤的纤维化病症。在某些实施例中,纤维化病症选自以下一种或多种:皮肤纤维化和/或瘢痕形成、手术后粘连、硬皮病(例如,全身性硬皮病)或皮肤病变诸如瘢痕瘤。

[0483] 在某些实施例中,纤维化病症可以是胃肠道的纤维化病症。此类纤维化病症可与胃肠道的炎症性疾患有关,例如,与硬皮病相关的纤维化;辐射引起的肠纤维化;与前肠炎症性疾患(例如,巴雷特(Barrett)氏食管和慢性胃炎)相关的纤维化;和/或与后肠炎症性疾患(例如,炎症性肠病(IBD)、溃疡性结肠炎和克罗恩病)相关的纤维化。在某些实施例中,

纤维化病症可以是弥漫性硬皮病。

[0484] 纤维化病症可以进一步包括表现为阴茎纤维化病的疾病,包括佩罗尼氏病(Peyronie's disease)(海绵体鞘纤维化,导致皮下筋膜挛缩,导致勃起偏离和疼痛)。

[0485] 在一些情况下,纤维化病症可能包括杜普伊特伦(Dupuytren)氏挛缩(掌纤维瘤病)。

[0486] 在一些情况下,纤维化病症可以包含与类风湿性关节炎相关的纤维化。

[0487] 在某些实施例中,所述纤维化病症可以选自肺纤维化、支气管扩张、间质性疾病;脂肪性肝病;胆汁淤积性肝病、胆汁性纤维化、肝纤维化;心肌纤维化;和肾纤维化。

[0488] 在某些实施例中,纤维化病症可以选自胆汁性纤维化、肝纤维化、肺纤维化、心肌纤维化和肾纤维化。

[0489] 在某些实施例中,纤维化病症可以选自非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)和非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

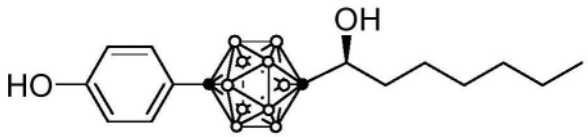
[0490] 可以用本发明的方法和组合物治疗的其他纤维化病症包括囊性纤维化、心肌内膜纤维化、纵隔纤维化、结节病、硬皮病、脊髓损伤/纤维化。

[0491] 在本领域中可获得许多在其中诱导纤维化的模型。碳硼烷和碳硼烷类似物的施用可以很容易地用于评估在此类模型中纤维化是否得到改善。此类模型的实例包括但不限于,肾纤维化的单侧输尿管阻塞模型(参见Chevalier等人,"Ureteral Obstruction as a Model of Renal Interstitial Fibrosis and Obstructive Nephropathy"Kidney International(2009)75:1145-1152)、博来霉素诱导的肺纤维化模型(参见Moore和Hogaboam"Murine Models of Pulmonary Fibrosis"Am.J.Physiol.Lung.Cell.Mol.Physiol.(2008)294:L152-L160)、各种肝/胆汁性纤维化模型(参见Chuang等人,"Animal Models of Primary Biliary Cirrhosis"Clin Liver Dis(2008)12:333-347;Omenetti,A.等人(2007)Laboratory Investigation 87:499-514(胆管结扎模型))或如Varicchio,L.(2009)(同上)中所述的许多骨髓纤维化小鼠模型。不管使用哪种模型,碳硼烷和碳硼烷类似物基本上可以通过三种范式进行评估:1)测试碳硼烷和碳硼烷类似物是否可以抑制纤维化状态;2)测试碳硼烷和碳硼烷类似物一旦启动后是否可以停止纤维化进程;和/或3)测试碳硼烷和碳硼烷类似物一旦启动后是否可以逆转纤维化状态。

[0492] 在某些实施例中,在组织(例如,胆组织、肝组织、肺组织、心脏组织、肾组织、皮肤组织、肠组织或神经组织)中提供纤维化病症。在某些实施例中,该组织是胆组织。在某些实施例中,该组织是肝组织。在某些实施例中,该组织是肺组织。在某些实施例中,该组织是心脏组织。在某些实施例中,该组织是肾组织。在某些实施例中,该组织是皮肤组织。在某些实施例中,该组织是肠组织。在某些实施例中,该组织是骨髓组织。在某些实施例中,组织是上皮组织。在某些实施例中,该组织是神经组织。

[0493] 还提供了供使用的组合物以及单独或与另一种药剂组合使用的本文所述的碳硼烷和碳硼烷类似物用于制备用于减少纤维化或治疗纤维化病症的一种或多种药物的用途。

[0494] 实例检查了化合物25在治疗NASH中的体内功效。

[0495] 

25

[0496] 非酒精性脂肪性肝炎(NASH)日益被公认为是世界上最流行的慢性肝病,也是肝细胞癌的重要先决条件(J.Gastroenterol.(2018)53:362-376)。分别在很大程度上有效实施了有效的乙型肝炎和丙型肝炎治疗和疫苗接种计划后,NASH介导的HCC有望很快取代所有其他已知的HCC原因(Cell.Metab.2019Jan 8;29(1):18-26)。人们认为,NASH在肥胖成年人中的患病率接近40%,整体发病率随着肥胖率日益增加而上升,是医学界最大的未满足医学需求之一。迄今为止,尚无有效的、经FDA批准的疗法来解决肝脏脂肪变性、随后的炎症以及由此引起的与NASH进展相关的肝纤维化的病理过程。然而,抗NASH治疗仍然是制药行业的关注焦点(J Gastroenterol(2018)53:362-376)。

[0497] 与其他肝脏疾病一样,脂肪性肝病也表现出明显的性别二态性,即使控制了已知的危险因素,男性的发病率也比女性高(Adv Ther.2017Jun;34(6):1291-1326.)。这种二态性暗示了性激素信号传导的重要作用,因此可以合理地假设男性激素可以支持NASH的发展,相反,女性激素则有望起到保护作用。几条证据表明,施用外源雌激素可以减轻与高脂饮食相关的脂肪积累和不利的代谢变化(FASEB J.2017Jan;31(1):266-281.;Mol Cell Endocrinol.2019Jan 5;479:147-158.),减轻与高脂饮食相关的肝脂肪变性(Exp Biol Med(Maywood).2017Mar;242(6):606-616;Mol Med Rep.2016Jul;14(1):425-31.),并预防与高脂饮食(Exp Biol Med(Maywood).2017 Mar;242(6):606-616)或其他肝损伤(World J Gastroenterol.20020ct;8(5):883-7.;J Gastroenterol Hepatol.2018Mar;33(3):747-755)两者相关的纤维化。这些数据共同突出了施用治疗性雌激素在NASH中的多种潜在有益作用机制。然而,施用纯净、有效的雌激素并非没有限制。

[0498] 甾体内源性雌激素制剂的治疗性施用与许多局限性有关,包括但不限于:药物样特性极差、新陈代谢转换为其他不需要的激素、以及不需要的严重雌激素副作用。例如,在绝经后女性NASH患者中,施用有效的外源性雌激素伴随着对刺激新生乳腺癌的恐惧,正如在妇女健康倡议中显示为问题的那样,存在公认的争议(J Steroid Biochem Mol Biol.2014Jul;142:4-11.)。同样,在男性患者中,施用外源性雌激素与深静脉血栓形成的严重风险相关联,正如DES被广泛用作前列腺癌治疗剂时所显示的那样(Urology.2001Aug;58(2Suppl 1):108-13.)。

[0499] 关于选择性雌激素受体调节剂(SERMS)的最早的描述揭示了可以将所需的雌激素药理学与不良的雌激素药理学分开(Curr Clin Pharmacol.2013 May;8(2):135-55.)。雌激素药理学进一步发展,其特征为额外的、高度相关的ERβ同种型,该ERβ同种型展示不同于ERα的组织分布和生物学性质,而ERα是最初描述的内源性雌激素受体(Proc Natl Acad Sci USA 93:5925-5930)。随着ERβ生物学性质变得越来越好地表征,它伴随着对治疗性雌激素的发展的极大兴趣,这些治疗性雌激素相对于ERα以及其他密切相关的核激素受体而选择性地靶向ERβ(Expert Opin Ther Pat.2010Apr;20(4):507-34.)。一种此类配体(化合物25)是基于碳硼烷的高ERβ选择性SERM。

[0500] 据推测,化合物25可通过组合的抗代谢疾病、抗脂肪变性和抗纤维化作用提供抗

NASH功效。为了检验该假设,将化合物25每天一次以另种剂量水平通过口服管饲法施用至雄性STAM模型小鼠(Cell Metab.2019Jan 8;29(1):18-26,slide#2)。为STAM小鼠提供药理性β细胞功能障碍以模仿1型糖尿病,然后给予67%的脂肪饮食以概括NASH的进展。在脂肪变性阶段治疗7周的小鼠对两种剂量水平的耐受性都很好。10mpk剂量水平和100mpk剂量水平两者的化合物25均与预防血浆ALT和与疾病进展相关的肝甘油三酸酯水平相关,这表明化合物25可以预防肝细胞过度坏死和肝脂质蓄积。值得注意的是,这种功效与Bristol Meyer Squibb(BMS)目前正在开发的FGF21模仿物相当。至关重要的是,如通过胶原蛋白染色(Sirius Red)所测量的,施用100mpk化合物25也与肝纤维化的显著减少有关。这种抗纤维化作用的程度类似于针对Novartis(LJN452)临床开发的FXR激动剂以及BMS FGF21模拟物在同一模型中报道的。

[0501] 由于这是对ERβ配体在STAM模型中的功效的首次证明,因此这些发现为化合物25(或其他基于碳硼烷或碳硼烷类似物SERM)与其他抗NASH方法的结合提供了可观的前景,所述其他抗NASH方法包括但不限于:SGLT抑制剂、PPARα/γ/δ激动剂、ACC抑制剂、FXR配体、FGF-19和FGF-21或模拟物、GLP-1R激动剂、LOXL-2抑制剂、半乳糖凝集素-3抑制剂、HSP-47抑制剂、ASK-1抑制剂、VAP-1抑制剂、SCD抑制剂、CCR2/5拮抗剂和半胱天冬酶抑制剂(J Gastroenterol(2018)53:362-376)。

[0502] 同样,由于这是对基于碳硼烷的SERM的抗纤维化作用的首次证明,这些发现表明化合物25(或其他基于碳硼烷的或碳硼烷类似物SERM)可广泛用于许多纤维化疾病,包括但不限于:IPF、钙调磷酸酶诱导的肾纤维化、肾纤维化NOS、与慢性心力衰竭(CHF)相关的心脏纤维化、与MI后心脏重塑相关的纤维化、杜普伊特伦挛缩、与RA相关的纤维化、肝纤维化(病毒性、酒精性、来源不明的)、佩罗尼氏病、瘢痕瘤或其他疤痕(手术后等)。

[0503] 本文还提供了治疗、预防或改善受试者癌症的方法。该方法包括向受试者施用治疗有效量的一种或多种本文所述的化合物或组合物或其药学上可接受的盐。本文所述的化合物和组合物或其药学上可接受的盐可用于治疗人(例如,儿科和老年人群)以及动物(例如,兽医应用)的癌症。所公开的方法可以任选地包括鉴定正在或可能需要治疗癌症的患者。可通过本文所述的化合物和组合物治疗的癌症类型的实例包括膀胱癌、脑癌、乳腺癌、结直肠癌、宫颈癌、胃肠道癌、泌尿生殖道癌、头颈癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、皮肤癌和睾丸癌。进一步的实例包括肛门、胆管、骨骼、骨髓、肠(包括结肠和直肠)、眼、胆、肾、口、喉、食管、胃、睾丸、子宫颈、间皮瘤、神经内分泌、阴茎、皮肤、脊髓、甲状腺、阴道、外阴、子宫、肝、肌肉、血细胞(包括淋巴细胞和其他免疫系统细胞)的癌症和/或肿瘤。可通过本文所述的化合物和组合物治疗的癌症的进一步实例包括癌、卡波西氏肉瘤、黑素瘤、间皮瘤、软组织肉瘤、胰腺癌、肺癌、白血病(急性淋巴细胞性、急性髓细胞性、慢性淋巴细胞性、慢性髓细胞系等)以及淋巴瘤(霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤)和多发性骨髓瘤。在一些实例中,癌症可以选自由乳腺癌、结直肠癌和前列腺癌所组成的组。

[0504] 本文所述的治疗或预防癌症的方法可以进一步包括用一种或多种额外的药剂(例如,抗癌剂或电离辐射)进行治疗。本文所述的一种或多种额外的药剂及其化合物和组合物或其药学上可接受的盐可以以任何顺序施用,包括同时施用以及在时间上间隔至多几天的间隔。该方法还可包括不止单次施用一种或多种额外的药剂和/或本文所述的化合物和组合物或其药学上可接受的盐。如本文所述的一种或多种额外的药剂及其化合物和组合物或

其药学上可接受的盐的施用可以通过相同或不同的途径进行。当用一种或多种额外的药剂治疗时,本文所述的化合物和组合物或其药学上可接受的盐可以组合成包括一种或多种额外的药剂的药物组合物。

[0505] 例如,本文所述的化合物或组合物或其药学上可接受的盐可以与诸如以下的额外抗癌剂组合为药物组合物:13-顺-视黄酸、2-氨基-6-巯基嘌呤、2-CdA、2-氯脱氧腺苷、5-氟尿嘧啶、6-硫鸟嘌呤、6-巯基嘌呤、异维甲酸(Accutane)、放线菌素-D、阿霉素、氟尿嘧啶(Adrucil)、盐酸阿那格雷、Ala-Cort、阿地白介素、阿伦单抗、阿利维甲酸(Alitretinoin)、硫酸长春碱(Alkaban-AQ)、爱克兰(Alkeran)、全反式维甲酸、α干扰素、六甲蜜胺、氨甲蝶呤、氨磷汀、氨鲁米特、阿那格雷(Anagrelide)、尼鲁米特(Anandron)、阿那曲唑、阿拉伯糖基胞嘧啶、安然埃斯普(Aranesp)、阿可达(Aredia)、瑞宁得(Arimidex)、依西美坦(Aromasin)、三氧化二砷、天冬酰胺酶、ATRA、阿伐斯汀、BCG、BCNU、贝伐单抗、蓓萨罗丁、比卡鲁胺、BiCNU、硫酸博来霉素(Blenoxane)、博来霉素、硼替佐米、白消安、白舒非(Busulfex)、C225、甲酰四氢叶酸钙、阿伦单抗(Campath)、伊立替康(Camptosar)、喜树碱-11、卡培他滨、Carac、卡铂、卡莫司汀、卡莫司汀植入膜剂、康士得(Casodex)、CCNU、CDDP、CeeNU、柔红霉素(Cerubidine)、西妥昔单抗、苯丁酸氮芥、顺铂、嗜橙菌因子、克拉屈滨、可的松、更生霉素(Cosmegen)、CPT-11、环磷酰胺、氨鲁米特(Cytadren)、阿糖胞苷、阿糖胞苷脂质体、Cytosar-U、环磷酰胺(Cytoxan)、达卡巴嗪、放线菌素D(Dactinomycin)、阿法达贝泊汀(Darbepoetin alfa)、道诺霉素、柔红霉素(Daunorubicin)、盐酸柔红霉素、柔红霉素脂质体、DaunoXome、地塞米松(Decadron)、δ-氢化可的松(Delta-Cortef)、Deltasone、地尼白介素(Denileukin diftitox)、DepoCyt、地塞米松、醋酸地塞米松、地塞米松磷酸钠、地塞米松制剂(Dexasone)、右雷佐生、DHAD、DIC、Diodex、多西他赛、阿霉素脂质体(Doxil)、多柔比星(Doxorubicin)、多柔比星脂质体、羟基脲(Droxia)、DTIC、DTIC-Dome、盐酸泼尼松龙(Duralone)、氟尿嘧啶(Efudex)、醋酸亮丙瑞林(Eligard)、表柔比星(Ellence)、乐沙定(Eloxatin)、Elspar、Emcyt、表柔比星(Epirubicin)、阿法依泊汀(Epoetin alfa)、爱必妥(Erbitux)、欧文氏菌L-天冬酰胺酶、雌莫司汀、阿米福汀(Ethyol)、磷酸依托泊苷(Etopophos)、依托泊苷、磷酸依托泊苷(Etoposide phosphate)、氟他胺(Eulexin)、雷洛昔芬(Evista)、依西美坦、法乐通、氟维司群(Faslodex)、来曲唑(Femara)、非格司亭、氟尿苷、氟达拉滨(Fludara)、氟达拉滨、Fluoroplex、氟尿嘧啶、氟尿嘧啶(霜剂)、氟甲睾酮、氟他米特、亚叶酸、FUDR、氟维司群、G-CSF、吉非替尼、吉西他滨、吉妥单抗(Gemtuzumab ozogamicin)、健择(Gemzar)、格列卫(Gleevec)、立普安(Lupron)、立普安长效注射剂、甲基苄肼(Matulane)、Maxidex、氮芥、盐酸氮芥、甲基泼尼松龙(Medralone)、甲基强的松龙、甲地孕酮(Megace)、甲地孕酮(Megestrol)、醋酸甲地孕酮、米尔法兰、巯基嘌呤、美司钠、美钠针剂(Mesnex)、甲氨蝶呤、甲氨蝶呤钠、甲基强的松龙、羟基脲(Mylocel)、来曲唑、环磷酰胺(Neosar)、培非格司亭(Neulasta)、重组人白介素(Neumega)、非格司亭(Neupogen)、尼兰德龙(Nilandron)、尼鲁米特、氮芥、它莫西芬(Novaldex)、米托蒽醌(Novantrone)、奥曲肽、醋酸奥曲肽、天冬酰胺酶(Oncospar)、长春新碱(Oncovin)、地尼白介素(Ontak)、紫杉醇(Onxal)、奥普瑞白介素(Oprevelkin)、泼尼松龙(Orapred)、泼尼松(Orasone)、奥沙利铂、紫杉醇(Paclitaxel)、帕米膦酸盐(Pamidronate)、阿利维甲酸(Panretin)、卡铂(Paraplatin)、泼尼松龙(Pediapred)、PEG干扰素、培门冬酶、聚乙二醇非格司亭、PEG-

INTRON、PEG-L-天冬酰胺酶、苯丙氨酸氮芥、顺铂(Platinol)、顺铂-AQ、泼尼松龙、强的松、泼尼松龙(Prelone)、丙卡巴肼(Procarbazine)、PROCRIT、阿地白介素(Proleukin)、具有卡莫司汀植入剂的Prolifeprospan 20、巯基嘌呤(Purinethol)、雷洛昔芬、甲氨蝶呤(Rheumatrex)、美罗华(Rituxan)、利妥昔单抗、Roveron-A(干扰素α-2a)、Rubex、盐酸柔红霉素、善得定(Sandostatin)、善得定LAR、沙格司亭、类固醇(Solu-Cortef)、甲强龙(Solu-Medrol)、STI-571、链脲佐菌素、它莫西芬、蓓萨罗丁(Targretin)、泰素(Taxol)、泰索帝(Taxotere)、替莫唑胺(Temodar)、替莫唑胺、替尼泊苷、TESPA、沙利度胺、沙利度胺(Thalomid)、TheraCys、硫鸟嘌呤、硫鸟嘌呤小片、硫磷酰胺(Thiophosphoamide)、噻替派粉针剂(Thioplex)、噻替派、TICE、Toposar、拓扑替康、托瑞米芬、曲妥珠单抗、维甲酸(Tretinoin)、甲氨蝶呤(Trexall)、三氧化二砷(Trisenox)、TSPA、VCR、长春花碱(Velban)、万珂(Velcade)、凡毕士(VePesid)、维甲酸(Vesanoid)、Viadur、长春碱、硫酸长春碱、Vincasar Pfs、长春新碱、长春瑞滨、酒石酸长春瑞滨、VLB、VP-16、替尼泊苷(Vumon)、希罗达(Xeloda)、链脲佐菌素冻干粉(Zanosar)、泽娃灵(Zevalin)、右雷佐生(Zinecard)、诺雷德(Zoladex)、唑来膦酸、泽泰(Zometa)、卡莫司汀植入膜剂(Gliadel wafer)、格列卫(Glivec)、GM-CSF、戈舍瑞林、粒细胞集落刺激因子、氟甲睾酮(Halotestin)、赫赛汀(Herceptin)、地塞米松(Hexadrol)、克瘤零(Hexalen)、六甲基蜜胺、HMM、和美新(Hycamtin)、羟基脲(Hydrea)、醋酸氢化可的松(Hydrocort Acetate)、氢化可的松、氢化可的松磷酸钠、氢化可的松琥珀酸钠、磷酸氢化可的松(Hydrocortone phosphate)、羟基脲、依莫单抗(Ibritumomab)、替依莫单抗(Ibritumomab Tiuxetan)、伊达比星、去甲氧柔红霉素、Ifex、IFN-α、异环磷酰胺、IL 2、IL-11、甲磺酸伊马替尼、咪唑甲酰胺、干扰素α、干扰素α-2b(PEG缀合物)、白介素2、白介素-11、内含子A(干扰素α-2b)、亚叶酸、苯丁酸氮芥、沙格司亭(Leukine)、亮丙瑞林(Leuprolide)、醛基长春碱(Leurocristine)、克拉屈滨注射液(Leustatin)、脂质体Ara-C、Liquid Pred、洛莫司汀、L-PAM、L-苯丙氨酸氮芥、泼尼松(Meticorten)、丝裂霉素、丝裂霉素-C、米托蒽醌、M-醋酸泼尼松龙(M-Prednisol)、MTC、MTX、氮芥(Mustargen)、氮芥(Mustine)、突变霉素(Mutamycin)、马利兰、易瑞沙、伊立替康、异维甲酸、天冬酰胺酶(Kidrolase)、Lanacort、L-天冬酰胺酶和LCR。额外的抗癌剂还可以包括生物药物,例如,抗体。

[0506] 许多肿瘤和癌症的肿瘤或癌细胞中都存在病毒基因组。例如,爱泼斯坦-巴尔病毒(EBV)与许多哺乳动物的恶性肿瘤有关。本文公开的化合物也可以单独使用或与抗癌剂或抗病毒剂(诸如更昔洛韦、叠氮胸苷(AZT)、拉米夫定(3TC)等)组合使用,以治疗被可引起细胞转化的病毒感染的患者和/或治疗患有与细胞中存在病毒基因组相关的肿瘤或癌症的患者。本文公开的化合物也可以与基于病毒的肿瘤疾病治疗结合使用。

[0507] 本文还描述了抑制受试者肿瘤生长的方法。该方法包括使肿瘤的至少一部分与治疗有效量的本文所述的化合物或组合物接触,并且任选地包括用治疗有效量的电离辐射照射肿瘤的至少一部分的步骤。如本文所用,术语电离辐射是指包括粒子或光子的辐射,所述粒子或光子具有足够能量或可经由核相互作用产生足够能量以产生电离作用。电离辐射的一个实例为x射线。治疗有效量的电离辐射是指当与本文所述的化合物组合施用时产生细胞损伤或死亡增加的电离辐射的剂量。可以根据本领域已知的方法递送电离辐射,包括施用放射性标记的抗体和放射性同位素。

[0508] 本文还描述了治疗受试者炎性疾病的方法。该方法可以包括向受试者施用治疗有效量的本文所述的化合物或组合物。炎性疾病包括但不限于寻常痤疮、强直性脊柱炎、哮喘、自身免疫性疾病、乳糜泻、慢性前列腺炎、克罗恩病、肾小球性肾炎、化脓性汗腺炎、炎症性肠病、盆腔炎症性疾病、牛皮癣、再灌注损伤、类风湿性关节炎、结节病、血管炎、间质性膀胱炎、1型超敏反应、全身性硬化症、皮肌炎、多肌炎和包涵体肌炎。在一些实例中,炎性疾病选自由关节炎和炎症性肠病组成的组。

[0509] 本文所述的治疗炎症性疾病的方法可以进一步包括用一种或多种额外的药剂(例如,抗炎剂)进行治疗。本文所述的一种或多种额外的药剂及其化合物和组合物或其药学上可接受的盐可以以任何顺序施用,包括同时施用以及在时间上间隔至多几天的间隔。该方法还可包括不止单次施用一种或多种额外的药剂和/或本文所述的化合物和组合物或其药学上可接受的盐。如本文所述的一种或多种额外的药剂及其化合物和组合物或其药学上可接受的盐的施用可以通过相同或不同的途径进行。当用一种或多种额外的药剂治疗时,本文所述的化合物和组合物或其药学上可接受的盐可以组合成包括一种或多种额外的药剂的药物组合物。

[0510] 本文还公开了治疗受试者神经退行性疾病的方法。该方法可以包括向受试者施用治疗有效量的本文所述的化合物或组合物。神经退行性疾病包括但不限于阿尔茨海默氏症、肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS)、阿尔珀斯氏症(Alpers'disease)、贝敦氏症、本森氏综合征、脑-眼-面-骨骼(COFS)综合征、皮质基底节变性、克雅二氏症(Creutzfeldt-Jakob disease)、痴呆,弗里德里希共济失调、格斯特曼氏综合征(Gerstmann-Strussler-Scheinker disease),亨廷顿氏症、路易体综合征、利氏症、单肢肌萎缩、运动神经元疾病、多系统萎缩、斜视性眼肌阵挛、进行性多灶性白质脑病、帕金森氏症、朊病毒病、原发性进行性失语、进行性核上性麻痹、脊髓小脑性共济失调、脊髓性肌萎缩、库鲁病和希-德二氏综合征(Shy-Drager syndrome)。

[0511] 本文还公开了治疗受试者精神疾患的方法。该方法可以包括向受试者施用治疗有效量的本文所述的化合物或组合物。精神疾患包括但不限于注意缺陷障碍(ADD)、注意缺陷多动障碍(ADHD)、神经性厌食症、焦虑症、躁郁症、贪食症、抑郁症、失眠、神经性疼痛、躁狂症、强迫症(OCD)、恐慌症、经前焦虑症(PMDD)、情绪障碍、血清素综合征、精神分裂症和季节性情感障碍。

[0512] 本文所述的化合物还可以用于治疗其他ERβ相关的(ERβ介导的)疾病,包括心血管疾病(例如,心脏病、心力衰竭、缺血性中风、心律不齐)、良性前列腺增生和骨质疏松。

[0513] 本文还公开了对受试者体内或关于受试者的表达ERβ的细胞或细胞群进行成像的方法。该方法可以包括向受试者施用一定量的本文所述的化合物或组合物;并检测该化合物或组合物。该检测可以涉及本领域已知的方法,例如,正电子发射断层扫描*PET)、单光子发射计算机断层扫描(SPECT)、磁共振成像(MRI)、X射线、显微镜检查,计算机断层扫描(CT)。在一些实例中,化合物或组合物可进一步包含可检测的标记,诸如放射性标记、荧光标记、酶标记等。在一些实例中,可检测的标记可以包含放射性标记,诸如^{10}B。此类成像方法可以用于例如评定疾病的程度和/或治疗剂的靶标。

[0514] 本文所述的方法和化合物可用于预防性治疗和治疗性治疗两者。如本文所用,术语治疗(treating或treatment,动名词或名词形式)包括预防;延迟发作;发作后体征或症

状减轻、消除或延迟加重;以及预防复发。对于预防性用途,在发作之前(例如,在疾病或疾患的明显体征之前)、在发作早期(例如,在疾病或疾患的初始体征和症状时)或在疾病或病症的既定发展之后,将治疗有效量的本文所述的化合物和组合物或其药学上可接受的盐施用于受试者。)。预防性施用可在疾病或疾患症状出现之前数天至数年发生。治疗性治疗包括在诊断出疾病或疾患之后,向受试者施用治疗有效量的本文所述的化合物及其组合物或其药学上可接受的盐。

[0515] 组合物、制剂和施用方法

[0516] 所公开的化合物和包含该化合物的组合物的体内应用可以通过本领域技术人员目前或预期已知的任何合适的方法和技术来完成。例如,可以以生理上或药学上可接受的形式配制所公开的化合物,并通过本领域已知的任何合适途径(包括例如口服、鼻内、直肠内、和肠胃外施用途径)施用。如本文所用,术语肠胃外包括皮下、皮内、静脉内、肌内、腹膜内和胸骨内施用,诸如通过注射施用。如本领域的技术人员可容易确定的,所公开的化合物或组合物的施用可以是单次施用,或以连续或不同的间隔进行施用。

[0517] 本文公开的化合物以及包含该化合物的组合物也可以利用脂质体技术、缓释胶囊、可植入泵和可生物降解的容器来施用。这些递送方法可以有利地在延长的时间段内提供均匀的剂量。所述化合物也可以其盐衍生物形式或晶体形式施用。

[0518] 可以根据用于制备药学上可接受的组合物的已知方法来配制本文所公开的化合物。在对于本领域技术人员而言众所周知并且容易获得的许多来源中对配方进行了详细描述。例如E.W.Martin所著的Remington's Pharmaceutical Science(1995)描述了可以与所公开的方法结合使用的配方。通常,本文所公开的化合物可以被配制为使得治疗有效量的该化合物与合适的赋形剂组合以便促进该化合物的有效施用。所使用的组合物也可以为多种形式。这些形式包括例如固体、半固体和液体剂型,诸如片剂、丸剂、粉末剂、液体溶液或混悬剂、栓剂、可注射和可输注的溶液剂,以及喷雾剂。优选的形式取决于预期的施用模式和治疗应用。所述组合物还优选地包含本领域技术人员已知的常规药学上可接受的载体和稀释剂。用于与该化合物一起使用的载体或稀释剂的示例包括乙醇、二甲基亚砜、甘油、氧化铝、淀粉、盐水,以及等效的载体和稀释剂。为了提供此类剂量的施用以进行期望治疗处理,基于包含载体或稀释剂的总组合物的重量,本文所公开的组合物可以有利地包含介于约0.1重量%与100重量%之间的一种或多种主题化合物的总重量。

[0519] 适于施用的制剂包括例如无菌注射水溶液,该无菌注射水溶液可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和溶质,所述溶质使该制剂与预期接受者的血液等渗;以及水性和非水性无菌混悬剂,该水性和非水性无菌混悬剂可包含悬浮剂和增稠剂。所述制剂可以存在于单位剂量或多剂量容器(例如密封的安瓿瓶和小瓶)中,并且可以在使用前在仅需要无菌液体载体(例如注射用水)条件的冷冻干燥(冻干)条件下贮藏。临时的注射溶液和悬浮液可以由无菌粉末、颗粒、片剂等制备。应当理解,除了上述特别提及的赋形剂,考虑到所讨论的制剂的类型,本文公开的组合物还可以包括本领域中常规的其他药剂。

[0520] 本文公开的化合物和包含所述化合物的组合物可以通过与细胞直接接触或经由载体手段递送至细胞。用于将化合物和组合物递送至细胞的载体手段是本领域中已知的,并且包括例如将组合物包封在脂质体部分中。用于将本文公开的化合物和组合物递送至细胞的另一种方法包括将化合物附着于靶向递送至靶细胞的蛋白质或核酸。美国专利号6,

960,648以及美国申请公布号20030032594和20020120100公开了可以与另一种组合物偶联并使该组合物跨生物膜移位的氨基酸序列。美国申请公布号20020035243还描述了用于跨细胞膜转运生物部分以进行细胞内递送的组合物。化合物也可以掺入聚合物中,所述聚合物的示例包括用于颅内肿瘤的聚(D-L丙交酯-共聚-乙交酯)聚合物;20:80摩尔比率的聚[双(对羧基苯氧基)丙烷:癸二酸](如用于GLIADEL的);软骨素;几丁质;和壳聚糖。

[0521] 为了治疗肿瘤性疾患,本文公开的化合物可以与其他抗肿瘤或抗癌物质和/或与放射和/或光动力疗法和/或与外科手术疗法联合使用,施用于需要治疗的患者以去除肿瘤。这些其他物质或治疗可以与本文公开的化合物在相同或不同的时间给予。例如,本文公开的化合物可以与有丝分裂抑制剂诸如紫杉酚或长春碱、烷基化剂诸如环磷酰胺或异环磷酰胺、抗代谢物诸如5-氟尿嘧啶或羟基脲、DNA嵌入剂诸如阿霉素或博来霉素、拓扑异构酶抑制剂诸如依托泊苷或喜树碱、抗血管生成剂诸如血管抑素、抗雌激素剂诸如他莫昔芬和/或其他抗癌药物或抗体(例如,分别为GLEEVEC(诺华制药公司)和赫赛汀(HERCEPTIN,基因泰克公司))或免疫治疗剂诸如伊匹单抗和硼替佐米联合使用。

[0522] 在某些实例中,本文公开的化合物和组合物可以在一个或多个解剖部位诸如不需要的细胞生长部位上局部施用(诸如肿瘤部位或良性皮肤生长,例如,注射或局部施用于肿瘤或皮肤生长),任选地与药学上可接受的载体诸如惰性稀释剂组合。本文公开的化合物和组合物可以全身性施用,诸如静脉内或口服施用,任选地与药学上可接受的载体诸如惰性稀释剂或可同化的可食用载体组合用于口服递送。它们可以装入硬壳或软壳明胶胶囊中,可以压制成片剂,也可以与患者饮食中的食物直接混合。对于口服治疗性施用,可以将活性化合物与一种或多种赋形剂组合,并以可摄取的片剂、颊含片剂、锭剂、胶囊剂、酏剂、悬浮体、糖浆剂、膜片剂、气溶胶喷雾等形式使用。

[0523] 片剂、锭剂、丸剂、胶囊剂等还可包含以下物质:粘合剂,诸如黄芪胶、阿拉伯胶,玉米淀粉或明胶;稀释剂,诸如磷酸二钙;崩解剂,诸如玉米淀粉、马铃薯淀粉,海藻酸等;润滑剂,诸如硬脂酸镁;还可以添加甜味剂,诸如蔗糖、果糖、乳糖或阿斯巴甜或者调味剂,诸如薄荷味、冬青油味或樱桃味。当单位剂型为胶囊时,除了上述类型的材料外,它还可以包含液体载体,诸如植物油或聚乙二醇。各种其他材料可以作为包衣存在或以其他方式改变固体单位剂型的物理形式。例如,片剂、丸剂或胶囊剂可以用明胶、蜡、虫胶或糖等包衣。糖浆剂或酏剂可以包含活性化合物、作为甜味剂的蔗糖或果糖作为、作为防腐剂的对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、染料和调味料诸如樱桃味或橙味。当然,用于制备任何单位剂型的任何材料应是药学上可接受的,并且在使用量上基本上是无毒的。另外,可以将活性化合物掺入缓释制剂和装置中。

[0524] 本文公开的化合物和组合物,包括其药学上可接受的盐或前药,可以通过输注或注射而静脉内、肌内或腹膜内地施用。活性剂或其盐的溶液可以在水中制备,任选地与无毒的表面活性剂混合。分散体也可在甘油、液体聚乙烯二醇、三醋精以及它们的混合物中和在油中制备。在一般的储存和使用条件下,这些制剂可含有防腐剂以防止微生物的生长。

[0525] 适于注射或输注的药物剂型可包括包含活性成分的无菌水溶液或分散液或无菌粉末,所述药物剂型适于临用时制备无菌可注射或可输注溶液或分散液,任选地包封在脂质体中。最终剂型应是在制造和储存条件下无菌的、流动的且稳定的。液体载体或媒介物可以是溶剂或液体分散介质,该溶剂或液体分散介质包括例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙

二醇、液体聚乙二醇等)、植物油、无毒甘油酯,以及它们的合适混合物。适当的流动性可以例如通过形成脂质体、通过在分散液的情况下维持所需的粒径或通过使用表面活性剂来维持。任选地,可以通过各种其他抗细菌剂和抗真菌剂(例如,对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞等)来防止微生物的作用。在许多情况下,将优选地包括等渗剂,例如糖、缓冲剂或氯化钠。可以通过包含延迟吸收的药剂(例如单硬脂酸铝和明胶)来实现可注射组合物的延长吸收。

[0526] 通过将所需量的本文所公开的化合物和/或药剂与根据需要的上文列举的各种其他成分一起掺入适当的溶剂中,之后进行过滤灭菌来制备无菌注射溶液。在用于制备无菌注射溶液的无菌粉末的情况下,优选的制备方法是真空干燥和冷冻干燥技术,所述技术产生了活性成分加上在先前经无菌过滤的溶液中存在的任何额外所需成分的粉末。

[0527] 对于局部施用,本文公开的化合物和药剂可以以液体或固体形式应用。然而,通常期望将它们作为组合物与皮肤病用载体组合地局部施用至皮肤,所述载体可以是固体或液体。本文公开的化合物、药剂和组合物可以局部应用于受试者的皮肤,以减少恶性或良性生长的大小(并可以包括完全去除)或治疗感染部位。本文公开的化合物和药剂可以直接应用于生长或感染部位。优选地,将化合物和药剂以诸如软膏、霜剂、洗剂、溶液、酊剂等制剂形式应用于生长或感染部位。

[0528] 有用的固体载体包括极细分散的固体,诸如滑石、粘土、微晶纤维素、二氧化硅、氧化铝等。有用的液体载体包括水、醇或二醇或水-醇/二醇共混物,其中化合物可以以有效水平溶解或分散,任选地借助无毒表面活性剂溶解或分散。可以添加佐剂诸如香料和额外的抗微生物剂,以优化给定使用的特性。所得的液体组合物可以从吸收垫上应用,用于浸渍绷带和其他敷料,或使用例如泵式或气溶胶喷雾器喷雾到患处。

[0529] 增稠剂(诸如合成聚合物、脂肪酸、脂肪酸盐和酯、脂肪醇、改性纤维素或改性矿物材料)也可以与液体载体一起使用,以形成可涂抹的糊剂、凝胶剂、软膏剂、肥皂等,以直接应用于用户的皮肤。

[0530] 本文所公开的化合物和药剂及药物组合物的有用剂量可通过在动物模型中比较它们的体外活性和体内活性来确定。将小鼠和其他动物中的有效剂量外推至人类的方法是本领域中已知的。

[0531] 组合物的施用剂量范围是大到足以产生所需的影响症状或疾患的效应的施用剂量。剂量不应太大以致引起不利副作用,例如不需要的交叉反应、过敏反应等。通常,剂量将随患者的年龄、病症、性别和疾病程度而变化,并且可以由本领域技术人员确定。如果有任何禁忌症,也可以由个体医生来调整剂量。剂量可以变化,并且可以每天一剂量或多剂量给予,持续一天或几天。

[0532] 还公开了包含本文所公开的化合物与药学上可接受的赋形剂的组合的药物组合物。包含一定量的化合物的适用于口服、局部或肠胃外施用的药物组合物构成了优选的方面。施用于患者,特别是人的剂量应足以在合理的时间范围内在患者体内实现治疗反应,而没有致死毒性,并且优选地引起不超过可接受水平的副作用或发病率。本领域技术人员将认识到剂量将取决于多种因素,该多种因素包括受试者的状况(健康)、受试者的体重、同时治疗的种类(如果有的话)、治疗频率、治疗比率,以及病理状况的严重程度和阶段。

[0533] 还公开了在一个或多个容器中包含本文所公开的化合物的试剂盒。所公开的试剂

盒可任选地包含药学上可接受的载体和/或稀释剂。在一个实施例中,试剂盒包含一种或多种如本文所述的其他组分、辅助剂或佐剂。在另一个实施例中,试剂盒包含一种或多种抗癌剂,诸如本文所述的那些抗癌剂。在一个实施例中,试剂盒包括描述如何施用该试剂盒的化合物或组合物的说明书或包装材料。试剂盒的容器可以为任何合适的材料,例如玻璃、塑料、金属等,并且可以是任何合适的尺寸、形状或构造。在一个实施例中,本文所公开的化合物和/或药剂是作为固体(诸如片剂、丸剂或粉末剂形式)在试剂盒中提供的。在另一个实施例中,本文所公开的化合物和/或药剂是作为液体或溶液在试剂盒中提供的。在一个实施例中,试剂盒包括含有液体或溶液形式的本文所公开的化合物和/或药剂的安瓿瓶或注射器。

[0534] 描述了本发明的多个实施例。然而,应该理解,在不脱离本发明的精神和范围的情况下,可以进行各种修改。因此,其他实施例在以下权利要求的范围内。

[0535] 实例

[0536] 以下实例用于示出根据本发明所公开的主题的方法和结果。这些实例并非旨在包括本文所公开的主题的所有方面,而是示出代表性的方法和结果。这些实例并非旨在排除对本领域的技术人员显而易见的等同物和变型。

[0537] 已经努力确保数字(例如,数量、温度等)的准确性,但是应该考虑一些误差和偏差。除非另有说明,否则份数为重量份,温度为℃或处于环境温度,并且压力为大气压或接近大气压。反应条件存在多种变型和组合,例如,组分浓度、温度、压力以及可用于优化由所述工艺获得的产物纯度和产率的其他反应范围和条件。只需要通过合理的常规实验即可优化此类工艺条件。

[0538] ^{1}H和^{13}C NMR光谱是在俄亥俄州立大学药学院使用Bruker AVIII400HD NMR光谱仪或Bruker DRX400 NMR光谱仪记录的,或在俄亥俄州立大学校园化学仪器中心使用Bruker Ascend 700MHz NMR记录的。化学位移(δ)相对于内标氘代氯仿或氘代丙酮以ppm表示。耦合常数以Hz为单位报告。^{13}C NMR光谱完全解耦。NMR光谱用Mnova Lite SE(Mestrelab Research,Bajo,Spain)分析。在Thomas Hoover“UNI-MELT”毛细管熔融设备上获得熔点。旋光度在JASCO J-810分光旋光计上测量。使用Waters Micromass Q-TOF显微分析仪从俄亥俄州立大学校园化学仪器中心获得准确和高分辨率的质谱图,或使用Waters Micromass LCT质谱仪或Waters Micromass Q-TOF II质谱仪从俄亥俄州立大学药学院获得,或使用Waters Micromass 70-VSE质谱仪或Thermo LTQ Orbitrap质谱仪从伊利诺伊大学厄本那-香槟分校的质谱实验室质谱仪获得。对于所有含碳硼烷的化合物,报告了对应于理论同位素模式的最强峰的实测质量。测量模式与计算模式一致。

[0539] 硅胶60(0.063mm至0.200mm),用于重力柱色谱法。试剂级溶剂用于硅胶柱色谱法。TLC使用的是预涂玻璃背衬的TLC板,该板带有来自Dynamic Adsorbents(Norcross,GA)的硅胶60F254(层厚度为0.25mm)。TLC的常规化合物可视化是通过紫外光实现的。通过向平板上喷涂0.06%$PdCl_2$/1%HCl溶液并在120℃加热,由于Pd^{2+}还原为Pd^{0}而引起灰点形成的缓慢时间(15s至45s),从而可以选择性地观察到含碳硼烷的化合物。使用Chiral Technologies,PA,USA提供的CHIRAL PAK® IB-3柱(250x4.6mm,3μm粒径)在配备基于Windows的数据采集和Hitachi二极管阵列检测器(L-2455)的Hitachi HPLC系统(L-2130)上实施手性分析HPLC。HPLC级溶剂用于HPLC。

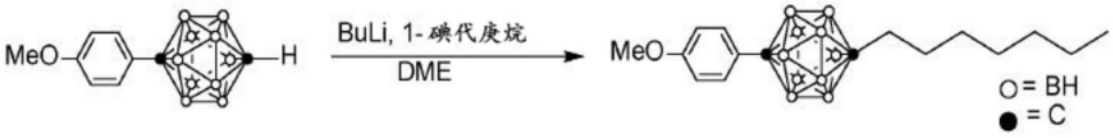
[0540] 用于反应的无水溶剂直接购自Acros Organics(Morris Plains,NJ)或Sigma

Aldrich(Milwaukee,WI)。其他溶剂和化学药品可从标准供应商处获得。除非另有说明,否则所有反应均在氩气气氛下进行。

[0541] 实例1

[0542] 在0℃,向1-(4-甲氧基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷(Endo Y等人Chemistry&Biology,2001,8,341-355)(500mg,2mmol)在无水二甲氧基乙烷(DME,40mL)中的溶液中加入正丁基锂(1mL,2.5mmol,2.5M已烷溶液)。将反应混合物在室温搅拌1.5小时。在0℃加入一定量的0.49mL(3.0mmol)1-碘代庚烷。在室温搅拌4小时之后,将反应混合物小心地倒入60mL的1M HCl中,并且用乙酸乙酯萃取。有机相用10%硫代硫酸钠溶液和盐水洗涤,并经$MgSO_4$干燥。蒸发溶剂,并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(已烷,R_f:0.38)得到550mg(79%)产物,为白色固体,其熔点为45℃至46℃。

[0543] 方案1.1-(4-甲氧基苯基)-12-庚基-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷的合成。

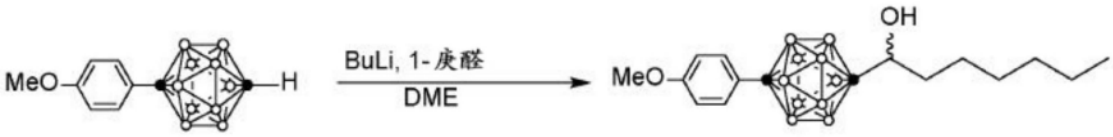
[0544] 

[0545] ^1H NMR($CDCl_3$):δ0.87(t,3H,CH_3),1.08-1.28(m,10H,5×CH_2),1.64(m,2H,$C_{碳硼烷}$-CH_2),1.85-3.0(br.m,10H,BH),3.74(s,3H,OCH_3),6.67(d,2H,arom.,J=9.0Hz),7.11(d,2H,arom.,J=9.0Hz)。^{13}C NMR($CDCl_3$):δ14.21,22.73,29.02,29.24,29.67,31.82,38.05,55.39,80.92,113.36,128.49,128.97,159.61。精确质量HRMS(EI+):m/z:对于$C_{16}H_{32}B_{10}O(M)^+$,计算值为348.3465,实测值为348.3461。

[0546] 实例2

[0547] 在0℃,向1-(4-甲氧基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷(Endo Y等人Chemistry&Biology,2001,8,341-355)(500mg,10mmol)在无水二甲氧基乙烷DME(100mL)中的溶液中加入正丁基锂(4.8mL,12mmol,2.5M已烷溶液)。将反应混合物在室温搅拌1.5小时。在0℃加入一定量的1.83mL(13mmol)1-庚醛。在室温搅拌过夜之后,将反应混合物小心地倒入150mL的1M HCl中,并且用乙酸乙酯萃取。将有机相用盐水洗涤,并且经$MgSO_4$干燥。蒸发溶剂,并将残余物通过柱色谱法纯化(已烷/EtOAc,19/1,v/v,R_f:0.43)得到3.0g(82%)产物,为白色固体,熔点为104℃至105℃。

[0548] 方案2.(RS)-1-[1-(4-甲氧基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷-12-基]庚烷-1-醇的合成。

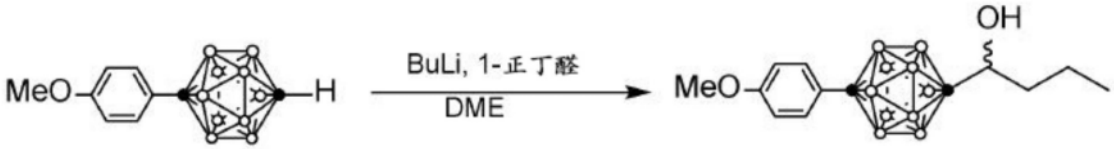
[0549] 

[0550] ^1H NMR($CDCl_3$):δ0.88(t,3H,CH_3),1.15-1.30(m,8H,4×CH_2),1.38-1.47(m,2H,CH_2),1.59(br.s,1H,OH),1.85-3.0(br.m,10H,BH),3.47(m,1H,CH),3.74(s,3H,OCH_3),6.68(d,2H,arom.,J=9.0Hz),7.12(d,2H,arom.,J=9.0Hz)。^{13}C NMR($CDCl_3$):δ14.20,22.71,26.59,28.98,31.83,36.92,55.39,73.10,83.53,86.36,113.41,128.43,128.84,159.73。精确质量HRMS(EI+):M/z:对于:对于$C_{16}H_{32}B_{10}O_2(M)^+$,计算值为364.3414,实测值为364.3423。

[0551] 实例3

[0552] 对于(RS)-1-[1-(4-甲氧基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷-12-基]丁烷-1-醇的合成,采取用于合成(RS)-1-[1-(4-甲氧基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷-12-基]庚烷-1-醇的过程和条件,使用500mg(2mmol)1-(4-甲氧基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷(Endo Y等人Chemistry&Biology,2001,8,341-355)作为起始材料。

[0553] 方案3.(RS)-1-[1-(4-甲氧基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷-12-基]丁烷-1-醇的合成。

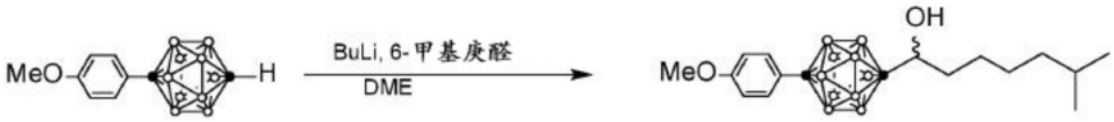
[0554] 

[0555] 产量:500毫克(78%,白色固体),R_f:0.33(已烷/EtOAc,19/1,v/v),m.p.:96℃至97℃。^{1}H NMR($CDCl_3$):δ0.87(t,3H,CH_3),1.16-1.27(m,4H,2x CH_2),1.35-1.39(m,2H,CH_2),1.45-152(m,2H,CH_2),1.59(br.s,1H,OH),1.85-3.0(br.m,10H,BH),3.49(m,1H,CH),3.74(s,3H,OCH_3),6.68(d,2H,arom.,J=9.0Hz),7.12(d,2H,arom.,J=9.0Hz)。^{13}C NMR($CDCl_3$):δ13.75,19.82,38.94,55.40,72.84,83.54,86.34,113.42,128.43,128.84,159.73。精确质量HRMS(EI+):M/z:对于:对于$C_{13}H_{26}B_{10}O_2$(M)$^+$,计算值为322.2943,实测值为322.2929。

[0556] 实例4

[0557] 对于(RS)-1-[1-(4-甲氧基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷-12-基]-6-甲基庚烷-1-醇的合成,采取用于合成(RS)-1-[1-(4-甲氧基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷-12-基]庚烷-1-醇的过程和条件,使用1g(4mmol)1-(4-甲氧基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷(Endo Y等人Chemistry&Biology,2001,8,341-355)和0.75g(5.85mmol)的6-甲基庚醛(Kuhnke J&Bohlman F.,Tetrahedron Lett.1985,26,3955-3958)作为起始材料。

[0558] 方案4:(RS)-1-[1-(4-甲氧基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷-12-基]-6-甲基庚烷-1-醇的合成

[0559] 

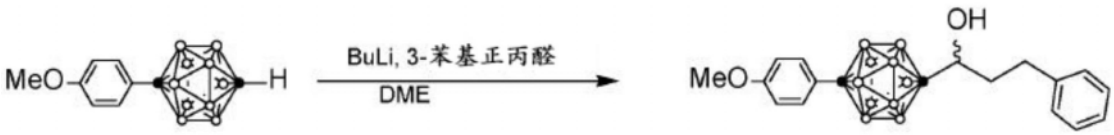
[0560] 产量:1.16毫克(77%,白色固体),R_f:0.49(已烷/EtOAc,19/1,v/v),m.p.:95℃至96℃。^{1}H NMR($CDCl_3$):δ0.85(s,3H,CH_3),0.86(s,3H,CH_3),1.11-1.28(m,6H,3x CH_2),1.39-1.44(m,2H,CH_2),1.47-1.53(m,1H,CH),1.45-152(m,2H,CH_2),1.58(br.s,1H,OH),1.85-3.0(br.m,10H,BH),3.47(m,1H,CH),3.74(s,3H,OCH_3),6.68(d,2H,arom.,J=9.0Hz),7.12(d,2H,arom.,J=9.0Hz)。^{13}C NMR($CDCl_3$):δ22.71,22.78,26.89,27.08,28.04,36.94,38.95,55.40,73.10,83.54,86.39,113.42,128.43,128.84,159.73。精确质量HRMS(EI+):M/z:对于:对于$C_{17}H_{34}B_{10}O_2$(M)$^+$,计算值为378.3571,实测值为378.3576。

[0561] 实例5

[0562] 对于(RS)-1-[1-(4-甲氧基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷-12-基]-3-苯基丙烷-1-醇的合成,采取用于合成(RS)-1-[1-(4-甲氧基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷-12-基]庚烷-1-醇的过程和条件,使用250mg(1mmol)1-(4-甲氧基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷(Endo Y等人Chemistry&Biology,2001,8,341-355)和0.17g(1.5mmol)的3-

苯基庚醛作为起始材料。

[0563] 方案5:(RS)-1-[1-(4-甲氧基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷-12-基]-3-苯基丙烷-1-醇的合成

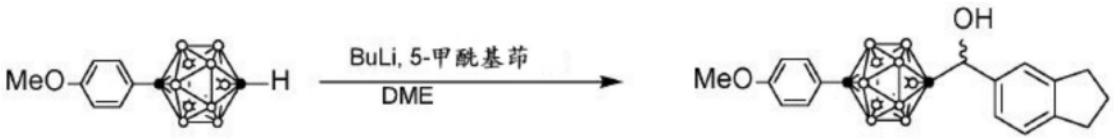
[0564] 

[0565] 产量:344毫克(90%,白色固体),R_f:0.27(已烷/EtOAc,19/1,v/v),m.p.:123℃至124℃。^{1}H NMR($CDCl_3$):δ01.49-1.77(m,2H,CH_2),1.69(br.s,1H,OH),1.85-3.0(br.m,10H,BH),2.51-2.83(m,2H,CH_2),3.48(m,1H,CH),3.74(s,3H,OCH_3),6.68(d,2H,arom.,J=9.0Hz),7.11(d,2H,arom.,J=9.0Hz),7.14(d,2H,arom.),7.20(t,1H,arom.),7.28(t,2H,arom.)。^{13}C NMR($CDCl_3$):δ32.69,38.29,55.39,72.31,83.64,86.02,113.42,126.19,128.41,128.52,128.61,128.77,141.15,159.74。精确质量HRMS(EI+):M/z:对于:对于$C_{18}H_{28}B_{10}O_2$(M)$^+$,计算值为384.3102,实测值为38.3101。

[0566] 实例6

[0567] 对于(RS)-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-[1-(4-甲氧基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷-12-基]甲醇的合成,采取用于合成(RS)-1-[1-(4-甲氧基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷-12-基]庚烷-1-醇的过程和条件,使用450mg(1.8mmol)1-(4-甲氧基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷(Endo Y等人Chemistry&Biology,2001,8,341-355)和100g(0.69mmol)的5-甲酰基茚满作为起始材料。反应之后,最初通过仅使用已烷的柱色谱法回收过量的1-(4-甲氧基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷。

[0568] 方案6:(RS)-(2,3-二氢-1H-茚-5-yl)-[1-(4-甲氧基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷-12-基]甲醇的合成

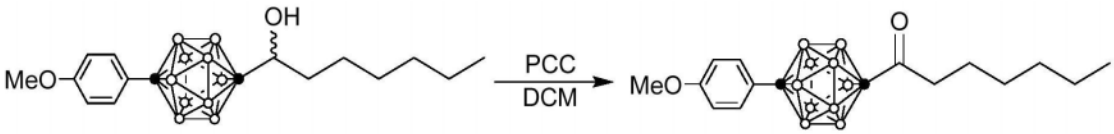
[0569] 

[0570] 产量:240毫克(79%,白色固体),R_f:0.28(已烷/EtOAc,19/1,v/v),m.p.:123℃至124℃。^{1}H NMR($CDCl_3$):δ1.85-3.0(br.m,10H,BH),2.06-2.10(m,3H,CH_2,OH),2.89(m,4H,2xCH_2),3.74(s,3H,OCH_3),4.46(s,1H,CH),6.66(d,2H,arom.,J=9.0Hz),6.92(d,1H,arom.),7.03(s,1H,arom.),7.09(d,2H,arom.,J=9.0Hz),7.15(d,2H,arom.)。^{13}C NMR($CDCl_3$):δ25.56,32.77,32.95,55.39,76.11,83.65,85.84,113.39,122.74,123.95,124.92,128.41,128.86,138.24,144.29,144.95,159.71。精确质量HRMS(EI+):M/z:对于:对于$C_{19}H_{28}B_{10}O_2$(M)$^+$,计算值为396.3102,实测值为396.3096。

[0571] 实例7

[0572] 将氯铬酸吡啶鎓(PCC,2.0g,9.34mmol)悬浮在无水DCM(50mL)中。随后加入(RS)-1-[1-(4-甲氧基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷-12-基]庚烷-1-醇(1.7g,4.67mmol)在无水DCM(15mL)中的溶液,以给出深色反应混合物,将其在室温搅拌过夜。加入乙醚(60mL),随后加入分子筛,然后搅拌1小时。倒出上清液,并用干燥乙醚(3x20mL)洗涤不溶残渣。将合并的有机相通过短的florisil柱,然后蒸发。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(已烷,R_f:0.13)得到1.6g(95%)产物,为白色蜡状固体,熔点为36℃至37℃。

[0573] 方案7.1-[1-(4-甲氧基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷-12-基]庚烷-1-酮的合成。

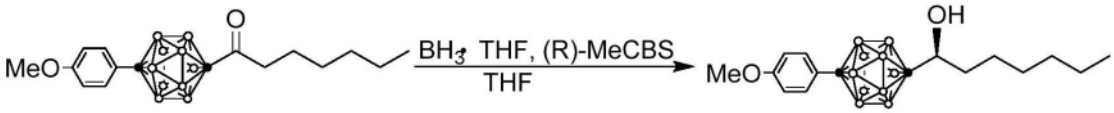
[0574] 

[0575] ^{1}H NMR($CDCl_3$):δ0.87(t,3H,CH_3),1.14-1.46(m,8H,4×CH_2),1.85-3.0(br.m,10H,BH),2.39(m,2H,C(O)-CH_2),3.74(s,3H,OCH_3),6.69(d,2H,arom.,J=9.0Hz),7.10(d,2H,arom.,J=8.9Hz)。^{13}C NMR($CDCl_3$):δ14.14,22.58,23.60,28.51,31.60,39.39,55.41,83.75,85.64,113.50,128.28,128.73,159.92,195.48。精确质量HRMS(EI+):M/z:对于:对于$C_{16}H_{30}B_{10}O_2$(M)$^+$,计算值为362.3257,实测值为362.3254。

[0576] 实例8

[0577] 将硼烷-四氢呋喃络合物(16.5mL,16.5mmol,1.0M THF溶液,用0.005M N-异丙基-N-甲基-叔丁基胺(NIMBA)稳定)和(S)-2-甲基-CBS-噁唑硼烷[(S)-MeCBS](1.65mL,1.65mmol,1.0M甲苯溶液)先后加入到15mL无水THF中。将反应混合物在室温搅拌10分钟,并且在25℃于2小时内缓慢加入1-[1-(4-甲氧基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷-12-基]庚烷-1-酮(600mg,1.65mmol)在15mL无水THF中的溶液。将反应混合物在室温额外搅拌6小时,然后小心地通过少量分批加入2.0M HCl(30mL)将其淬灭,以控制H_2的发展。加入乙醚(50mL),并且有机相用盐水和饱和$NaHCO_3$洗涤。有机相经$MgSO_4$干燥、过滤并蒸发。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(己烷/EtOAc,19/1,v/v),得到白色固体。基于手性HPLC(CHIRALPAK IB-3[Chiral Technologies,INC.],己烷/DCM[9/1],1mL流速)和对相应Mosher酯的^{1}H NMR光谱分析,对映体过量(ee)估计为>85%。通过分析相应的Mosher酯的^{1}H NMR光谱确定绝对构型。

[0578] 方案8.(R)-1-[1-(4-羟基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷-12-基]庚烷-1-醇的合成。

[0579] 

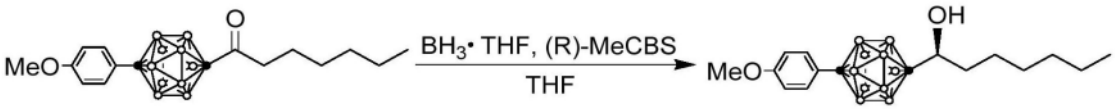
[0580] 产量:440mg(73%),R_f:0.43(己烷/EtOAc,19/1,v/v),m.p.:95℃至96℃,$[\alpha]_D^{20℃}$=+27°(0.1,DCM)。^{1}H NMR($CDCl_3$):δ0.87(t,3H,CH_3),1.15-1.31(m,8H,4x CH_2),1.38-1.48(m,2H,CH_2),1.58(br.s,1H,OH),1.85-3.0(br.m,10H,BH),3.47(m,1H,CH),3.74(s,3H,OCH_3),6.68(d,2H,arom.,J=9.0Hz),7.12(d,2H,arom.,J=9.0Hz)。^{13}C NMR($CDCl_3$):δ14.20,22.72,26.60,28.98,31.83,36.92,55.40,73.10,83.53,86.39,113.42,128.43,128.85,159.73。精确质量HRMS(EI+):M/z:对于:对于$C_{16}H_{32}B_{10}O_2$(M)$^+$,计算值为364.3414,实测值为364.3417。

[0581] 实例9

[0582] 对于(R)-1-[1-(4-甲氧基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷-12-基]庚烷-1-醇的合成,采取用于合成(s)-1-[1-(4-甲氧基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷-12-基]庚烷-1-醇的过程和条件,使用500mg(1.38mmol)的1-[1-(4-甲氧基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷-12-基]庚烷-1-酮和1.38mL(1.38mmol,1.0M甲苯溶液)的(R)-MeCBS。残余物

通过硅胶柱色谱法纯化(已烷/EtOAc,19/1,v/v),得到白色固体。基于手性HPLC(CHIRALPAK IB-3[Chiral Technologies,INC.],已烷/DCM[9/1],1mL流速),对映体过量(ee)估计为>85%。绝对构型的分配是通过对(S)-1-[1-(4-甲氧基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷-12-基]庚烷-1-醇的Mosher酯的^{1}H-NMR光谱分析得出的。

[0583] 方案9:(R)-1-[1-(4-甲氧基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷-12-基]庚烷-1-醇的合成

[0584] 

[0585] 产量:400mg(80%),R_f:0.43(已烷/EtOAc,19/1,v/v),m.p.:95℃至96℃,$[\alpha]_D^{20℃}$=-24°(0.1,DCM)。^{1}H NMR($CDCl_3$):δ0.87(t,3H,CH_3),1.15-1.31(m,8H,4x CH_2),1.38-1.47(m,2H,CH_2),1.57(br.s,1H,OH),1.85-3.0(br.m,10H,BH),3.47(m,1H,CH),3.74(s,3H,OCH_3),6.68(d,2H,arom.,J=9.0Hz),7.12(d,2H,arom.,J=9.0Hz)。^{13}C NMR($CDCl_3$):δ14.20,22.72,26.60,28.99,31.83,36.92,55.40,73.10,83.54,86.39,113.42,128.43,128.85,159.73。精确质量HRMS(EI+):M/z:对于:对于$C_{16}H_{32}B_{10}O_2$(M)$^+$,计算值为364.3414,实测值为364.3406。

[0586] 实例10

[0587] 在0℃,向1-(4-甲氧基苯基)-12-庚基-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷(600mg,1.72mmol)在无水DCM(40mL)中的溶液中加入三溴化硼(3.4mL,3.4mmol,1M DCM溶液)。将反应混合物在室温搅拌过夜,小心地倒入冰冷的1M HCl(60mL)中,并且用DCM萃取。有机相用10%硫代硫酸钠溶液和盐水洗涤,并经$MgSO_4$干燥。蒸发溶剂,并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(已烷/EtOAc,9/1,v/v),得到白色固体。通过从戊烷或已烷(-20℃)重结晶可以实现进一步纯化。

[0588] 方案10.1-(4-羟基苯基)-12-庚基-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷的合成。

[0589] 

[0590] 产量:380mg(66%),R_f:0.36(已烷/EtOAc,9/1,v/v),m.p.:114℃至115℃。^{1}H NMR($CDCl_3$):δ0.87(t,3H,CH_3),1.08-1.29(m,10H,5×CH_2),1.64(m,2H,$C_{碳硼烷}$-CH_2),1.85-3.0(br.m,10H,BH),4.68(br.s,1H,OH),6.60(d,2H,arom.,J=8.8Hz),7.07(d,2H,arom.,J=8.8Hz)。^{13}C NMR($CDCl_3$):δ14.20,22.73,29.02,29.23,29.67,31.87,38.04,80.82,80.98,81.21,114.83,128.76,129.30,155.59。精确质量HRMS(ESI):m/z:对于$C_{15}H_{29}B_{10}O$(M-1)$^-$,计算值为333.3216,实测值为333.3213。

[0591] 实例11

[0592] 在0℃,向(RS)-1-[1-(4-甲氧基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷-12-剂]庚烷-1-醇(570mg,1.57mmol)在无水DCM(40mL)中的溶液中加入三溴化硼(4.7mL,4.7mmol,1M DCM溶液)。将反应混合物在室温搅拌过夜,小心地倒入冰冷的1M HCl(60mL)中,并且用DCM萃取。有机相用10%硫代硫酸钠溶液和盐水洗涤,并经$MgSO_4$干燥。蒸发溶剂,并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(已烷/EtOAc,9/1,v/v),得到白色固体。通过从已烷/异丙醇[24:1]中重结晶并用冰冷的戊烷洗涤得到的残余物,可以实现进一步的纯化。

[0593] 方案11.(RS)-1-[1-(4-羟基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷-12-基]庚烷-1-醇的合成。

[0594] 

[0595] 产量:400mg(73%),R_f:0.23(已烷/EtOAc,9/1,v/v),m.p.:129℃至130℃。^{1}H NMR($CDCl_3$):δ0.87(t,3H,CH_3),1.14-1.30(m,8H,4×CH_2),1.38-1.45(m,2H,CH_2),1.62-1.63(m,~2H,OH&H_2O),1.85-3.0(br.m,10H,BH),3.46(m,1H,CH),4.96(br.s,1H,OH),6.61(d,2H,arom.,J=8.8Hz),7.07(d,2H,arom.,J=8.9Hz)。^{13}C NMR($CDCl_3$):δ14.19,22.71,26.58,28.97,31.82,36.91,73.14,83.57,86.37,114.90,128.68,129.06,155.82。精确质量HRMS(ESI):m/z:对于$C_{15}H_{31}B_{10}O_2(M+1)^-$,计算值为351.3329,实测值为351.3322。

[0596] 实例12

[0597] 采取用于合成(RS)-1-[1-(4-羟基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷-12-基]庚烷-1-醇的过程和条件,使用450mg(1.4mmol)(RS)-1-[1-(4-甲氧基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷-12-基]丁烷-1-醇作为起始材料。产物的纯化通过硅胶柱色谱法(已烷/EtOAc,9/1,v/v)进行,得到白色固体。通过从已烷/异丙醇[24:1]中重结晶并用冰冷的戊烷洗涤得到的残余物,可以实现进一步的纯化。

[0598] 方案12.(RS)-1-[1-(4-甲氧基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷-12-基]丁烷-1-醇的合成。

[0599] 

[0600] 产量:265mg(62%),R_f:0.22(已烷/EtOAc,9/1,v/v),m.p.:184℃至185℃。^{1}H NMR($CDCl_3$):δ0.87(t,3H,CH_3),1.15-1.26(m,2H,CH_2),1.33-1.51(m,2H,CH_2),1.55(br.s,~2H,OH&H_2O),1.85-3.0(br.m,10H,BH),3.48(m,1H,CH),4.69(br.s,~1H,OH),6.61(d,2H,arom.,J=8.8Hz),7.07(d,2H,arom.,J=8.8Hz)。^{13}C NMR($CDCl_3$):δ13.75,19.82,38.95,72.86,83.41,86.39,114.90,128.71,129.15,155.75。精确质量HRMS(ESI):m/z:对于$C_{12}H_{23}B_{10}O_2(M-1)^-$,计算值为307.2701,实测值为307.2700。

[0601] 实例13

[0602] 采取用于合成(RS)-1-[1-(4-羟基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷-12-基]庚烷-1-醇的过程和条件,使用550mg(1.46mmol)(RS)-1-[1-(4-甲氧基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷-12-基]-6-甲基庚烷-1-醇作为起始材料。产物的纯化通过硅胶柱色谱法(已烷/EtOAc,9/1,v/v)进行,得到白色固体。通过从已烷/异丙醇[24:1]中重结晶并用冰冷的戊烷洗涤得到的残余物,可以实现进一步的纯化。

[0603] 方案13.(RS)-1-[1-(4-羟基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷-12-基]-6-甲基庚烷-1-醇的合成。

[0604] 

[0605] 产量:340mg(72%),R_f:0.23(已烷/EtOAc,9/1,v/v),m.p.:120℃至121℃。^{1}H NMR($CDCl_3$):δ0.84(s,3H,CH_3),δ0.85(s,3H,CH_3),1.10-1.28(m,6H,3x CH_2),1.38-1.45(m,2H,CH_2),1.46-1.52(m,1H,CH),1.61(br.s,~2H,OH&H_2O),1.85-3.0(br.m,10H,BH),3.47(m,1H,CH),4.88(br.s,~1H,OH),6.61(d,2H,arom.,J=8.8Hz),7.07(d,2H,arom.,J=8.8Hz)。^{13}C NMR($CDCl_3$):δ22.71,22.78,26.88,27.07,28.04,36.93,38.94,73.13,83.33,86.38,114.90,128.69,129.09,155.80。精确质量HRMS(ESI):m/z:对于$C_{16}H_{31}B_{10}O_2$(M-1)$^-$,计算值为363.3322,实测值为363.3331。

[0606] 实例14

[0607] 采取用于合成(RS)-1-[1-(4-羟基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷-12-基]庚烷-1-醇的过程和条件,使用250mg(0.65mmol)(RS)-1-[1-(4-甲氧基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷-12-基]-3-苯基丙烷-1-醇作为起始材料。产物的纯化通过硅胶柱色谱法(已烷/EtOAc,9/1,v/v)进行,得到白色固体。通过从已烷/异丙醇[24:1]中重结晶并用冰冷的戊烷洗涤得到的残余物,可以实现进一步的纯化。

[0608] 方案14:(RS)-1-[1-(4-羟基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷-12-基]-3-苯基丙烷-1-醇的合成

[0609] 

[0610] 产量:200mg(83%),R_f:0.15(已烷/EtOAc,9/1,v/v),m.p.:135℃至136℃。^{1}H NMR($CDCl_3$):δ01.49-1.77(m,2H,CH_2),1.70(br.s,~1H,OH),1.85-3.0(br.m,10H,BH),2.50-2.78(m,2H,CH_2),3.48(m,1H,CH),4.81(br.s,1H,OH),6.60(d,2H,arom.,J=8.8Hz),7.06(d,2H,arom.,J=8.8Hz),7.14(d,2H,arom.),7.19(t,1H,arom.),7.28(t,2H,arom.)。^{13}C NMR($CDCl_3$):δ32.68,38.29,72.35,83.56,86.01,126.20,128.52,128.61,128.68,129.04,141.12,155.78。精确质量HRMS(ESI):m/z:对于$C_{17}H_{25}B_{10}O_2$(M-1)$^-$,计算值为369.2852,实测值为369.2851。

[0611] 实例15

[0612] 采取用于合成(RS)-1-[1-(4-羟基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷-12-基]庚烷-1-醇的过程和条件,使用280mg(0.63mmol)(RS)-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-[1-(4-甲氧基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷-12-基]甲醇作为起始材料。产物的纯化通过硅胶柱色谱法(已烷/EtOAc,9/1,v/v)进行,得到白色固体。通过将产物的悬浮液在已烷/异丙醇[24:1]中回流,然后将悬浮液冷却至0℃,用冰冷的戊烷洗涤所得残留物,即可实现进一步纯化。

[0613] 方案15:(RS)-(2,3-二氢-1H-茚-5-yl)-[1-(4-羟基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷-12-基]甲醇的合成

[0614] 

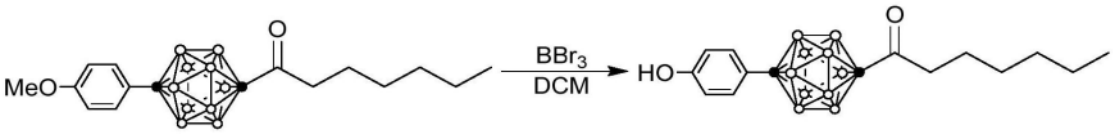
[0615] 产量:240mg(89%),R_f:0.19(已烷/EtOAc,9/1,v/v),m.p.:231℃(decomp.)。^{1}H

NMR(Acetone-d_6):δ1.9-3.0(br.m,10H,BH),2.06(m,~2H,CH_2),2.88(m,~4H,2x CH_2),4.68(s,H,OH),4.99(m,1H,CH),6.66(d,2H,arom.,J=8.6Hz),6.97(d,1H,arom.),7.05(d,2H,arom.,J=8.9Hz),7.08(s,1H,arom.),7.13(d,2H,arom.),8.51(s,H,OH)。^{13}C NMR(丙酮-d_6):δ26.41,33.09,33.31,75.96,84.58,88.01,115.65,123.59,124.21,125.86,128.30,129.09,140.63,144.24,144.71,158.58。精确质量HRMS(ESI):m/z:对于$C_{18}H_{25}B_{10}O_2$(M-1)$^-$,计算值为381.2852,实测值为381.2855。

[0616] 实例16

[0617] 在0℃,向1-[1-(4-甲氧基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷-12-剂]庚烷-1-酮(630mg,1.74mmol)在无水DCM(40mL)中的溶液中加入三溴化硼(5.2mL,5.2mmol,1M DCM溶液)。将反应混合物在室温搅拌过夜,小心地倒入冰冷的1M HCl(60mL)中,并且用DCM萃取。有机相用10%硫代硫酸钠溶液和盐水洗涤,并经$MgSO_4$干燥。蒸发溶剂,并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(已烷/EtOAc,9/1,v/v),得到白色固体。通过从戊烷或已烷(-20℃)重结晶可以实现进一步纯化。

[0618] 方案16.1-[1-(4-羟基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷-12-基]庚烷-1-酮的合成。

[0619] 

[0620] 产量:520mg(86%),R_f:0.31(已烷/EtOAc,9/1,v/v),m.p.:79℃至80℃。^{1}H NMR($CDCl_3$):δ0.86(t,3H,CH_3),1.12-1.27(m,6H,3×CH_2),1.39-1.46(m,2H,CH_2),1.55-3.40(br.m,10H,BH),2.39(t,2H,C(O)-CH_2),5.11(br.s,1H,OH),6.62(d,2H,arom.,J=8.7Hz),7.05(d,2H,arom.,J=8.9Hz)。^{13}C NMR($CDCl_3$):δ14.09,22.52,23.53,28.44,31.54,39.40,83.61,85.83,114.95,128.49,128.87,155.99,195.87。精确质量HRMS(ESI):m/z:对于$C_{15}H_{27}B_{10}O_2$(M-1)$^-$,计算值为347.3001,实测值为347.3014。

[0621] 实例17

[0622] 采取用于合成(RS)-1-[1-(4-羟基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷-12-基]庚烷-1-醇的过程和条件,使用300mg(0.825mmol)(S)-1-[1-(4-甲氧基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷-12-基]庚烷-1-醇作为起始材料。产物的纯化通过硅胶柱色谱法(已烷/EtOAc,9/1,v/v)进行,得到白色固体。通过将产物的悬浮液在已烷/异丙醇[24:1]中回流,然后将悬浮液冷却至0℃,用冰冷的戊烷洗涤所得残留物,即可实现进一步纯化。根据相应Mosher酯的^{1}H-NMR谱分析,对映体过量(ee)估计为>85%。通过分析相应的Mosher酯的^{1}H NMR光谱确定绝对构型。

[0623] 方案17:(S)-1-[1-(4-羟基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷-12-基]庚烷-1-醇的合成

[0624] 

[0625] 产量:220mg(76%),R_f:0.23(已烷/EtOAc,9/1,v/v),m.p.:120℃至121℃,$[\alpha]_D^{20℃}$=+23°(0.1,DCM)。^{1}H NMR($CDCl_3$):δ0.87(t,3H,CH_3),1.15-1.30(m,8H,4x CH_2),1.39-1.45

(m,2H,CH_2),1.66-1.71(m,～2H,OH&H_2O),1.85-3.0(br.m,10H,BH),3.46(m,1H,CH),5.08(br.s,1H,OH),6.61(d,2H,arom.,J＝8.8Hz),7.07(d,2H,arom.,J＝8.9Hz)。^{13}C NMR($CDCl_3$):δ14.19,22.70,26.58,28.97,31.81,36.90,73.16,83.49,86.33,114.90,128.67,129.03,155.84。精确质量HRMS(ESI):m/z:对于$C_{15}H_{29}B_{10}O_2(M-1)^-$,计算值为349.3165,实测值为349.3162。

[0626] 实例18

[0627] 采取用于合成(RS)-1-[1-(4-羟基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷-12-基]庚烷-1-醇的过程和条件,使用300mg(0.825mmol)(R)-1-[1-(4-甲氧基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷-12-基]庚烷-1-醇作为起始材料。产物的纯化通过硅胶柱色谱法(己烷/EtOAc,9/1,v/v)进行,得到白色固体。通过将产物的悬浮液在己烷/异丙醇[24:1]中回流,然后将悬浮液冷却至0℃,用冰冷的戊烷洗涤所得残留物,即可实现进一步纯化。根据相应Mosher酯的^1H-NMR谱分析,对映体过量(ee)估计为>85%。通过分析相应的Mosher酯的^1H NMR光谱确定绝对构型。

[0628] 方案18:(R)-1-[1-(4-羟基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷-12-基]庚烷-1-醇的合成

[0629] 

[0630] 产量:180mg(62%),R_f:0.23(己烷/EtOAc,9/1,v/v),m.p.:120℃至121℃,$[\alpha]_D^{20℃}$＝-28°(0.1,DCM)。^1H NMR($CDCl_3$):δ0.87(t,3H,CH_3),1.15-1.30(m,8H,4x CH_2),1.39-1.45(m,2H,CH_2),1.68-1.76(m,～2H,OH&H_2O),1.9-3.0(br.m,10H,BH),3.47(m,1H,CH),5.17(br.s,1H,OH),6.61(d,2H,arom.,J＝8.8Hz),7.07(d,2H,arom.,J＝8.9Hz)。^{13}C NMR($CDCl_3$):δ14.19,22.70,26.58,28.96,31.81,36.90,73.17,83.50,86.31,114.90,128.67,129.01,155.86。精确质量HRMS(ESI):m/z:对于$C_{15}H_{29}B_{10}O_2(M-1)^-$,计算值为349.3165,实测值为349.3158。

[0631] 实例19

[0632] 雌激素受体β(ERβ)激动剂在治疗癌症(诸如乳腺癌、结肠癌和前列腺癌)中具有潜在的作为肿瘤抑制剂作用。此类药剂也可以用于治疗炎症性疾病,诸如关节炎和炎症性肠病,以及用于某些神经退行性疾患和精神疾患。

[0633] 合成了22种化合物(表2)的文库(例如,如上所述或使用从其衍生的方法),并在体外对雌激素受体β(ERβ)选择性激动剂活性进行了生物学评估。基于参考化合物合成了22种化合物的文库(表1)。在合成的结构中(表2),内源性配体E2的B环和C环被碳硼烷簇合物替代。碳硼烷的疏水特性和球形几何形状可在增强配体对雌激素受体的结合亲和力方面起作用。

[0634] 除了三种参考化合物(表1)和22种合成化合物的文库(表2)之外,Thirumamagal,BTS等人(Bioconj.Chem.2006,17,114-1150)描述的三种化合物也包括在对ERβ选择性激动剂活性的体外评价中(表3)。

[0635] 各种化合物的选择性和效力在基于ERα和ERβ细胞的报告基因测定中经由体外测试来进行。所选化合物的活性是在HEK293细胞中基于细胞的报告基因测定中确定的。选择

了HEK293细胞系,因为它不会大量表达内源性ERα或ERβ。

[0636] HEK293细胞在以10％胎牛血清、2mM Glutamax和青霉素/链霉素补充的无酚红DMEM(赛默飞世尔科技公司(Thermo Fisher Scientific,MA,USA))中单层繁殖,并在5％CO_2的湿润环境中于37℃孵育。就在转染前,将生长培养基更改为以4％HyClone胎牛血清、木炭/右旋糖酐处理(通用医疗集团生命科学部(GE Healthcare Life Sciences,USA))和2mM Glutamax(饥饿培养基)的无酚红DMEM。用编码人全长ERα或ERβ的表达载体和包含3个重复的雌激素响应元件(ERE)的报告基因载体转染细胞,然后在pGL4载体(Promega,美国)中将来自单纯疱疹病毒的最小胸苷激酶启动子转染到细胞中。荧光素酶充当报告基因。在饥饿培养基中于10cm培养皿(Nunc)中进行转染。24小时后,将细胞用胰蛋白酶消化,计数并接种到经细胞培养处理的白色实心1536孔板(康宁公司(Corning Inc.,NY,USA))中,以1500个细胞/孔加入4μl的总培养基中。将待测试的化合物稀释在DMSO中,然后使用声学分配器Echo 520(Labcyte)转移到细胞中。一式三份,至少在10μM至100pM范围内的12个不同浓度点对化合物进行了测试。根据制造商的规程,将化合物与Britelite加荧光素酶报告基因测定试剂(铂金埃尔默公司(Perkin Elmer,USA))一起孵育24小时后,确定荧光素酶活性。荧光素酶信号在Envison多模式读板仪(铂金埃尔默公司,美国)上测量。使用内部构建的LIMS系统ScreenX和GraphPad Prism软件收集和处理数据。使用回归函数(剂量响应,可变斜率)计算EC_{50}值。分析说明总结在表4中。

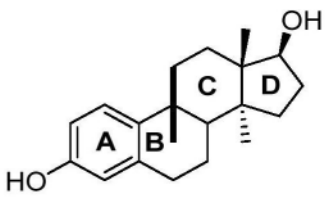
[0637] 表5总结了该化合物对雌激素受体β(ERβ)选择性激动剂活性的体外评估结果。对化合物04进行的实验表明,它在ERα处具有的EC_{50}>5000nM,而在ERβ处的EC_{50}为46nM,表明ERβ选择性很高。对化合物05进行的实验表明,它在ERα处具有的EC_{50}>5000nM,而在ERβ处的EC_{50}为64nM,表明ERβ选择性很高。

[0638] 结果(表5)表明,合成文库的活性碳硼烷基化合物是其中保留了E2的对氢苯基环(A环)以允许与受体的氢键和π堆积相互作用的那些。结果进一步表明,来自合成文库的活性化合物是其中含有17β-羟基基团的E2的D环、经烷基或1-羟基烷基基团取代的那些化合物。后者的结构元件似乎与对ERβ的选择性有关。

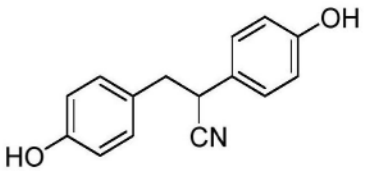
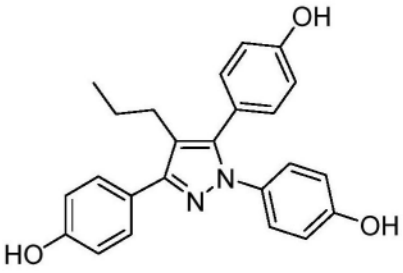
[0639] 该文库的一种有前途的化合物是1-(4-羟基苯基)-12-(1-羟基庚基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷(06)。在人胚胎肾(HEK)细胞中基于荧光素酶报告基因的细胞测定法中对该化合物的评估(Sedlak,D.等人Comb.Chem.High T.Scr.2011,14,248-266)导致在ERβ处的EC_{50}为5nM,并且ERβ与ERα激动剂比率为1,800。为了进行比较,标准的ERβ选择性激动剂二芳基丙腈(DPN)的EC_{50}为6.3nM,ERβ与ERα激动剂比率为358。

[0640] 表1.参考化合物.

[0641]

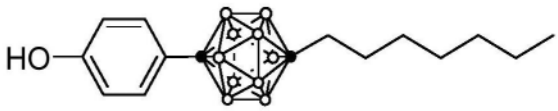
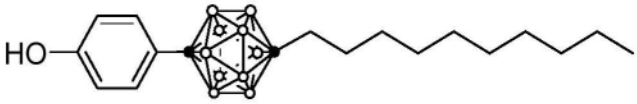
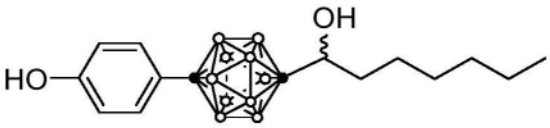
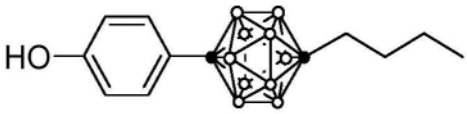
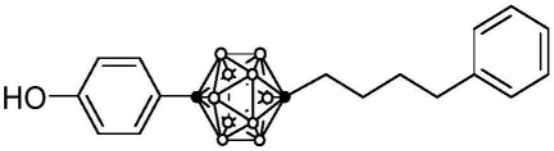
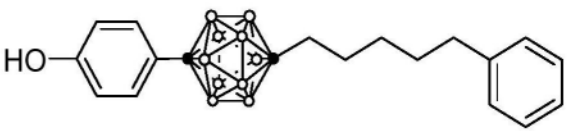
化合物名称	结构
雌二醇(E2)	

[0642]

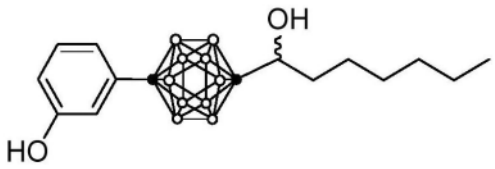
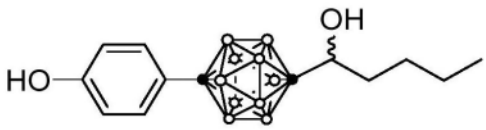
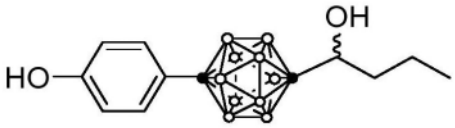
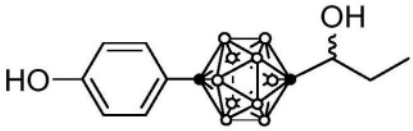
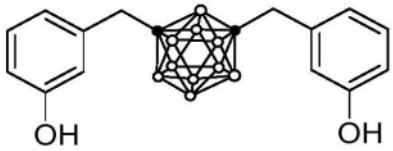
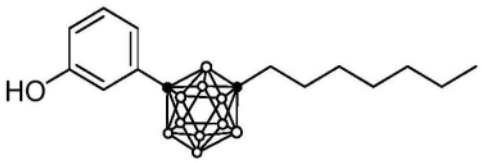
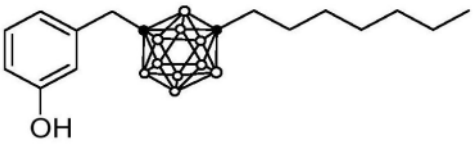
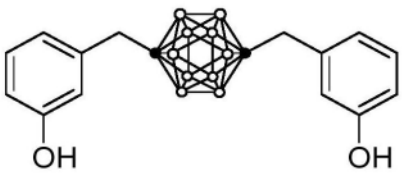
二芳基丙腈 (DPN) （ERβ 选择性激动剂）	
丙基吡唑三醇 (PPT) （ERα 选择性激动剂）	

[0643] 表2.合成的化合物文库.

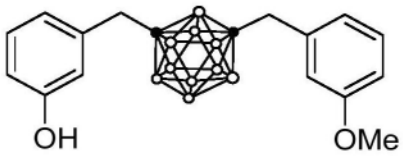
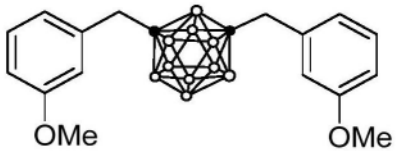
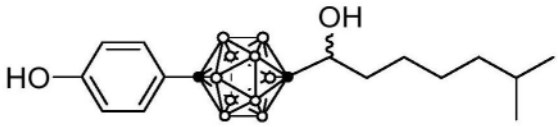
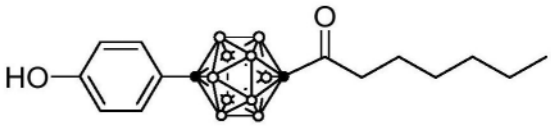
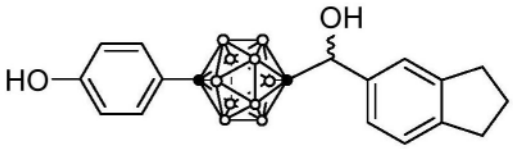
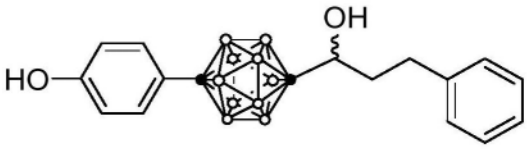
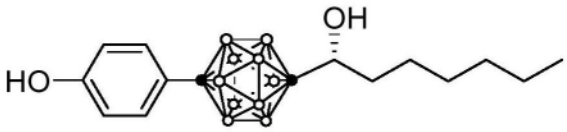
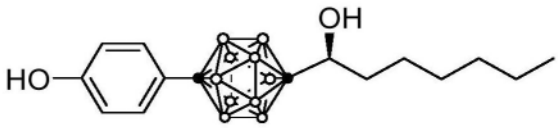
[0644]

化合物	结构
04	
05	
06	
07	
08	
09	

[0645]

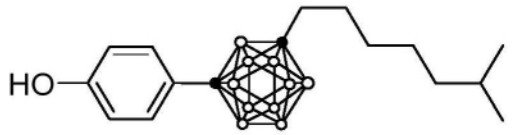
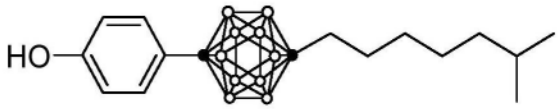
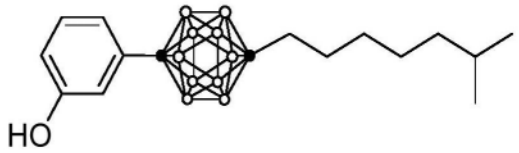
化合物	结构
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	

[0646]

化合物	结构
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	

[0647] 表3.来自Thirumamagal BTS等人Bioconj.Chem.2006,17,114-1150的化合物。

[0648]

化合物	结构
01	
02	
03	

[0649]

表 4.分析说明

测定	报告基因模式	类固醇受体	报告基因载体	细胞	基因修饰
ERα	激动剂	人全长 ERα	pGL4-3xERE-Luc2	HEK293	瞬时转染的细胞
ERβ	激动剂	人全长 ERβ	pGL4-3xERE-Luc2	HEK293	瞬时转染的细胞
AR	激动剂	人全长 AR	pGL4-MMTV-Luc2	U2OS	稳定的转染子，克隆体 22
AR	拮抗剂	人全长 AR	pGL4-MMTV-Luc2	U2OS	稳定的转染子，克隆体 22
GR	激动剂	人全长 GR	pGL4-MMTV-Luc2	U2OS	稳定的转染子，克隆体 26
GR	拮抗剂	人全长 GR	pGL4-MMTV-Luc2	U2OS	稳定的转染子，克隆体 26
可行性	-	-	-	HEK293	-

[0650]

测定	有化合物的细胞孵育	拮抗剂模式	测定读数	测定试剂
ERα	24 小时	-	荧光素酶（发光）	Britelite Plus（珀金埃尔默公司）
ERβ	24 小时	-	荧光素酶（发光）	Britelite（珀金埃尔默公司）
AR	24 小时		荧光素酶（发光）	Britelite（珀金埃尔默公司）
AR	24 小时	2 nM 双氢睾酮	荧光素酶（发光）	Britelite（珀金埃尔默公司）
GR	24 小时		荧光素酶（发光）	Britelite（珀金埃尔默公司）
GR	24 小时	10 nM 地塞米松	荧光素酶（发光）	Britelite（珀金埃尔默公司）
可行性	24 小时		荧光素酶（发光）	ATPlite 1step（珀金埃尔默公司）

[0651]

表5.化合物在基于ERα和ERβ细胞的报告基因测定中的体外测试结果.

化合物	ERα					ERβ					ERβ 选择性
	Log(EC_{50}) (M)	SD	EC_{50} (nM)	功效 (%)	SD	Log(EC_{50}) (M)	SD	EC_{50} (nM)	功效 (%)	SD	
E2	-10.16	0.16	0.07	99	6.1	-10.58	0.1	0.03	93	2.7	2.7
DPN	-5.78	0.11	1668	95	8.7	-8.88	0.0 6	1.33	113	2.4	1252
PPT	-8.48	0.13	3.3	101	7.2	低		低			
01	-5.11	0.02	7810	80	1.7	低		低			
02 试验 1	-5.49	0.08	3268	120	7.9	-7.48	0.0 5	33	110	2.5	99
02 试验 2	-5.17	0.01	6684	93	1.3	-6.56	0.0 7	277	95	4.3	24
03	-4.20	1.98	92635			-5.56	0.0 7	2780	64	4.5	
04 试验 1	-4.46	0.03	35000	57	2.7	-5.89	0.0 1	1292	47	0.4	
04 试验 2	-5.90	0.11	1251	113	9.7	-7.10	0.0 7	80	96	3.4	16
05	低		低			-5.22	0.0 4	5997	77	2.6	
06 试验 1	-5.78	0.31	1647	30	9.4	-7.71	0.0 8	19	100	3.5	85
06 试验 2	-5.51	0.02	3092	66	1.9	-7.76	0.0 7	17	103	4.0	177
07	-7.12	0.03	75	104	3.0	-8.02	0.1 5	10	90	5.0	7.8
08	-4.75	1.09	17985			-7.05	0.0 8	90	68	3.1	200
09	-4.58	2.61	26034			-6.60	0.0 5	253	55	2.0	103
10	低		低			-6.76	0.0 7	175	55	3.2	>571
11	-6.77	0.10	168	96	7.8	-8.57	0.0 7	2.7	86	2.9	62
11 试验 1	-7.45	0.08	36	101	4.8	-8.89	0.1 1	1.3	85	4.1	28
12 试验 2	-7.53	0.09	30	94	5.3	-8.94	0.0 7	1.14	104	2.8	26
13	-7.13	0.07	74	94	4.3	-8.86	0.1 1	1.4	97	4.1	54
14	低		低			低		低			
15	低		低			低		低			
16	低		低			低		低			
17	低		低			低		低			

[0652]

化合物	ERα					ERβ					ERβ 选择性
	Log(EC_{50}) (M)	SD	EC_{50} (nM)	功效 (%)	SD	Log(EC_{50}) (M)	SD	EC_{50} (nM)	功效 (%)	SD	
18	低		低			低		低			
19	低		低			低		低			
20	-4.89	0.15	12815			-7.46	0.05	35	81	2.6	368
21	-5.55	0.04	2808	54	2.7	-6.82	0.06	151	66	2.5	19
22	-6.07	0.07	857	65	6.0	-7.54	0.08	29	32	1.9	30
23	-5.96	0.01	1096			-7.45	0.03	36	75	1.5	31
24	-5.00	0.11	10112			-7.40	0.04	40	91	1.9	253
25	-5.51	0.04	3114			-7.54	0.06	29	83	2.5	108

试验 1、试验2 = 对于报告多项试验的化合物，试验 2 的数据被认为更可靠，但此处都是出于完整性考虑而报告全部数据。

低 = 检测到活性，但活性太低以至于未报告确切值。

>、<= 无法从测试浓度范围中确定确切值。

[0653] 实例20

[0654] 类固醇受体家族由六种高度进化的保守但与结构相关的受体组成。类固醇受体的

天然配体在结构上甚至更加相关,尽管它们具有高度相似性,但它们可以非常选择性地结合至其专用靶标。例如,皮质醇是糖皮质激素受体的配体,并且它不与雌激素受体相互作用。

[0655] 如上所述,基于宽浓度范围内的分析,碳硼烷衍生物的文库显示出ERβ优先于ERα的活化。但是,这些碳硼烷衍生物可能是一类新的人工制备的ERβ配体,并且在结构上与天然雌激素激素无关,它们可能具有不同的活性谱,并且可以与类固醇受体家族的其余成员相互作用(诸如与雄激素受体相互作用)。此类不需要的活性将产生深远的生物学后果。

[0656] 为了评估碳硼烷化合物对其他类固醇受体的脱靶活性,以与上述雌激素受体(ER)报告基因测定相同的方式进行了基于雄激素受体(AR)和糖皮质激素受体(GR)细胞的荧光素酶报告基因测定(Sedlak,D.等人Comb.Chem.High T.Scr.2011,14,248-266)。所测试的化合物为E2,DPN,PPT,01、02、03、04、05、06、07、08、09、10、11、12、13、20、21、22、23、24和25。AR和GR测定说明总结在表4中。用在骨肉瘤U2OS细胞系中表达全长AR或GR而没有这些受体的内源性表达的稳定报告基因细胞系进行这些测定。实验以激动剂和拮抗剂模式执行,以检测化合物与受体的所有可能的相互作用。在拮抗剂模式下,在化合物添加后1小时,将双氢睾酮(DHT)或地塞米松添加到细胞培养物中,使其最终浓度分别为2nM或10nM,分别用于AR和GR报告基因测定。在所测试的浓度范围(100μM至100pM)中,对于所测试的化合物,未检测到对AR或GR的激动或拮抗活性,表明碳硼烷衍生物的活性仅限于ERβ。

[0657] 实例21

[0658] 通过平行于ERα和ERβ报告基因测定在HEK293细胞上进行活力测定来评定化合物的体外细胞毒性,以确保获得的结果具有可比性。将未转染的HEK293细胞以5000个细胞/孔的浓度接种到384孔板中,加入化合物,所有后续步骤的时间与报告基因测定中的时间完全相同。所测试的化合物为E2,DPN,PPT,01、02、03、04、05、06、07、08、09、10、11、12、13、20、21、22、23、24和25。将化合物与细胞孵育24小时后,使用荧光素酶细胞活力测定法ATPlite 1step(铂金埃尔默公司,美国)确定样品中的ATP水平,从而测量细胞的活力。结果总结在表6中,表明该化合物无毒或在最高测试浓度下显示出很小的细胞毒性(IC_{50}>20μM)。

[0659] 表6.该化合物在HEK293活力测定中的体外细胞毒性结果。

[0660]

化合物		HEK293 活力 IC_{50} (μM)
E2		低
DPN		低
PPT		低
01		37
02	试验 1	低
	试验 2	42
03		84
04	试验 1	25
	试验 2	45
05		低
06	试验 1	18
	试验 2	17
07		33
08		33
09		35
10		16
11		34
12	试验 1	34
	试验 2	32
13		47
20		16
21		24
22		21
23		18
24		20
25		19

[0661] 试验1、试验2＝对于报告多项试验的化合物,试验2的数据被认为更可靠,但此处都是出于完整性考虑而报告全部数据。

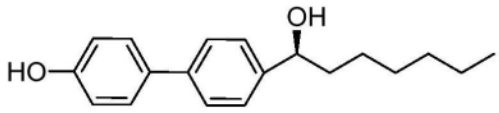
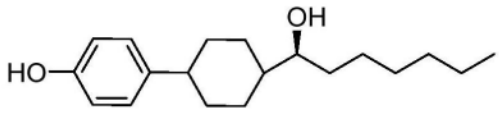
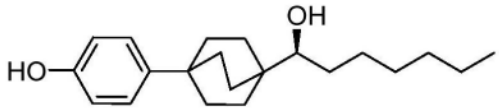
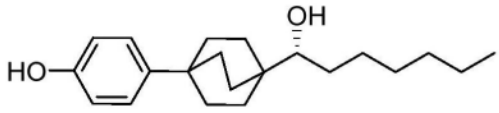
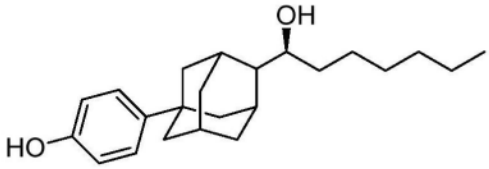
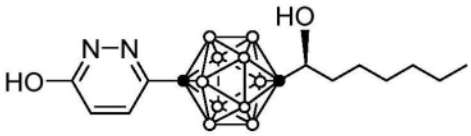
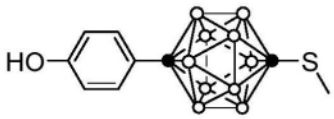
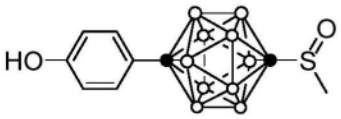
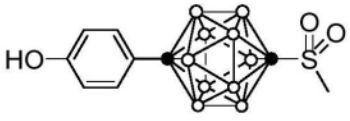
[0662] 低＝检测到活性,但活性太低以至于未报告确切值。

[0663] 实例22

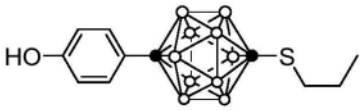
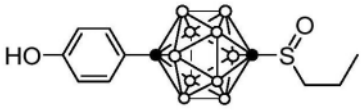
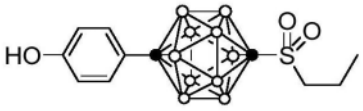
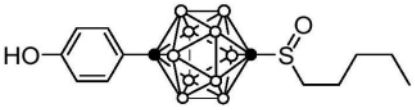
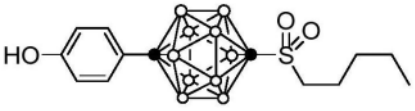
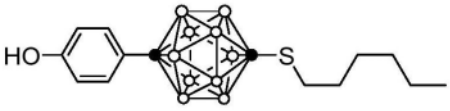
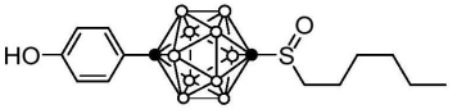
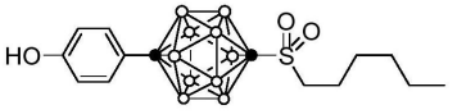
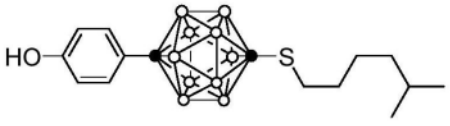
[0664] 第二化合物文库,包括(i)经杂芳基基团取代的碳硼烷;(ii)含有硫化物(硫醚)、亚砜和砜基团的碳硼烷;(iii)合成碳硼烷类似物,并对其雌激素受体β(ERβ)选择性激动剂活性进行体外生物学评估。

[0665] 表7.合成的化合物文库.

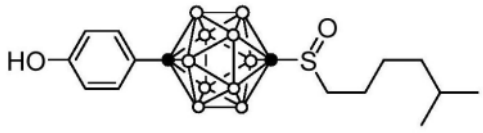
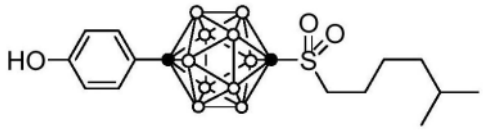
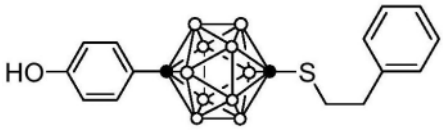
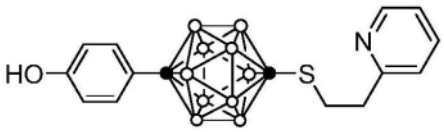
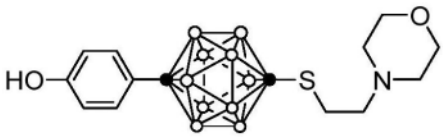
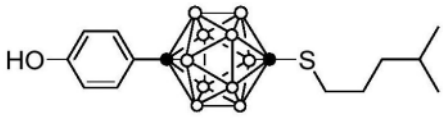
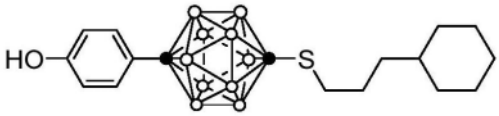
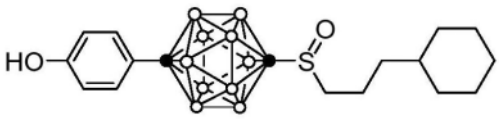
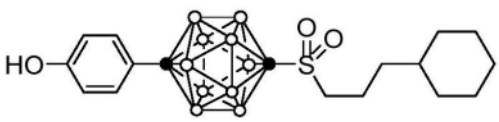
[0666]

化合物	结构
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	

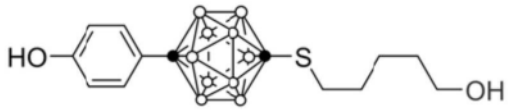
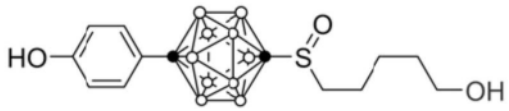
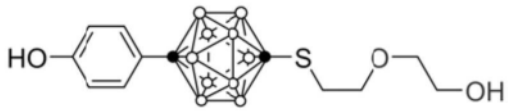
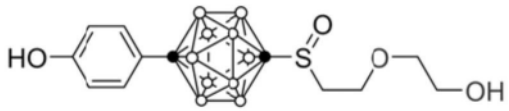
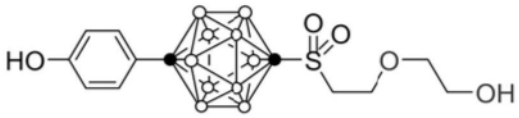
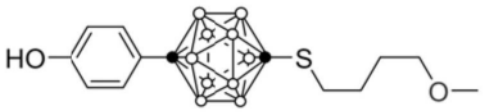
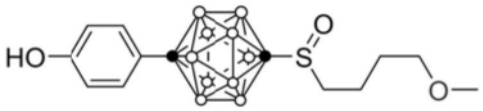
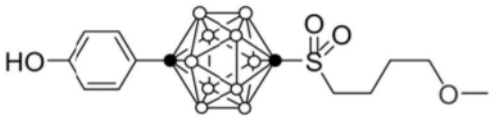
[0667]

化合物	结构
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	
43	
44	

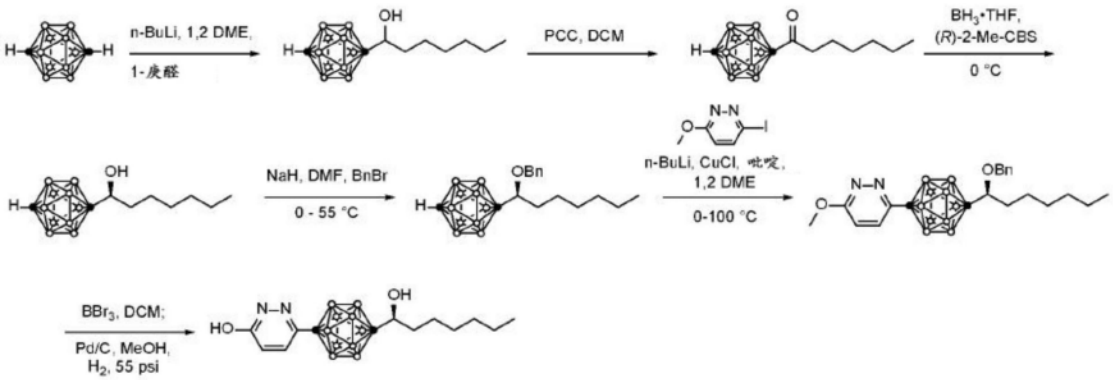
[0668]

化合物	结构
45	
46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	
53	

[0669]

化合物	结构
54	
55	
56	
57	
58	
59	
60	
61	

[0670] 如下所述制备第二文库中的化合物。

[0671] 

[0672] 1-(庚烷-1-基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷的合成

[0673] 在0℃,于Ar下向1,12-二碳代-闭式-十二硼烷(1.44g,10mmol)在1,2二甲氧基乙烷(50ml)中的溶液中逐滴加入n-BuLi溶液(2.5M已烷,4.4ml)。将混合物在室温搅拌1小时,然后在0℃加入1-庚醛(1.55ml,11mmol)。将混合物在室温搅拌过夜,然后倒入1M HCl水溶液(100ml)中,用乙酸乙酯(3X 25ml)萃取。合并的有机相用盐水洗涤,并经$MgSO_4$干燥。蒸发溶剂,并将残余物通过Teledyne Isco(RediSepRf柱)纯化,得到无色油状物。产量1.4g。^1H NMR($CDCl_3$)δ3.38-3.45(m,1H),3.35-1.14(m,22H),0.88(t,3H),MS 258.291。

[0674] 1-(庚烷-1-酮)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷的合成

[0675] 将氯铬酸吡啶鎓(PCC,1.7g,7.71mmol)悬浮在无水DCM(50mL)中。然后加入1-(庚烷-1-基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷(1.3g,5.04mmol)在DCM(10ml)中的溶液,并将反应混合物在室温搅拌过夜。加入乙醚(50ml),随后加入分子筛,然后搅拌1小时。倒出上清液,并用干燥乙醚(3x20ml)洗涤不溶残渣。将合并的有机相通过短的Celite柱,然后蒸发。残余物通过Teledyne Isco(RediSepRf柱)纯化,得到无色油状物,产量为1.2g。^1H NMR($CDCl_3$)δ1.16(m,21H),0.88(t,3H),MS 256.189。

[0676] (R)-1-(庚烷-1-基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷的合成

[0677] 将硼烷-四氢呋喃络合物(51mL,51mmol,1.0M THF溶液,用0.005M N-异丙基-N-甲基-叔丁基胺(NEVIBA)稳定)和(R)-2-甲基-CBS-噁唑硼烷[(2-MeCBS](5.1mL,5.1mmol,1.0M甲苯溶液)先后加入到50mL无水THF中。将反应混合物在室温搅拌15分钟,并且在0℃于2小时内缓慢加入1-(庚烷-1-酮)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷(1.3g,5.08mmol)在25mL无水THF中的溶液。将反应混合物在室温搅拌过夜,然后小心地通过少量分批加入2.0M HCl(80mL)将其淬灭,以控制H_2的发展。加入乙醚(100mL),并且有机相用盐水和饱和$NaHCO_3$洗涤。将有机相经$MgSO_4$干燥、过滤并蒸发。残余物通过Teledyne Isco(RediSepRf柱)纯化,得到无色油状物,产量为1.1g 81%。^1H NMR($CDCl_3$)δ3.38-3.45(m,1H),3.35-1.14(m,22H),0.88(t,3H),MS 258.291。

[0678] (R)-1-(1-苄氧基)庚基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷的合成

[0679] 在0℃向(R)-1-(庚烷-1-基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷(900mg,3.49mmol)在无水DMF(10ml)中的溶液中一次性加入NaH(60%,在矿物油中,175mg,4.36mmol),然后在相同温度搅拌30分钟。加入BnBr(746mg,4.36mmol),将反应混合物在55℃搅拌3小时,冷却至室温,缓慢加入甲醇(0.5ml),用乙酸乙酯(50ml)稀释,用水、盐水洗涤,并且用Na_2SO_4干燥。蒸发溶剂,并且将残余物通过Teledyne Isco(RediSepRf柱)纯化,得到无色油状物,产量为1.1g 93%。^1H NMR($CDCl_3$)δ7.28(d,2H),7.73(d,2H),4.63(d,1H),3.76(s,3H),2.61-3.62

(m,5H),2.53(s,3H),1.50-2.45(m,5H),MS计算值为329.200,实测值为329.189。

[0680] (R)-1-(1-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-12-(1-苄氧基)庚基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷的合成

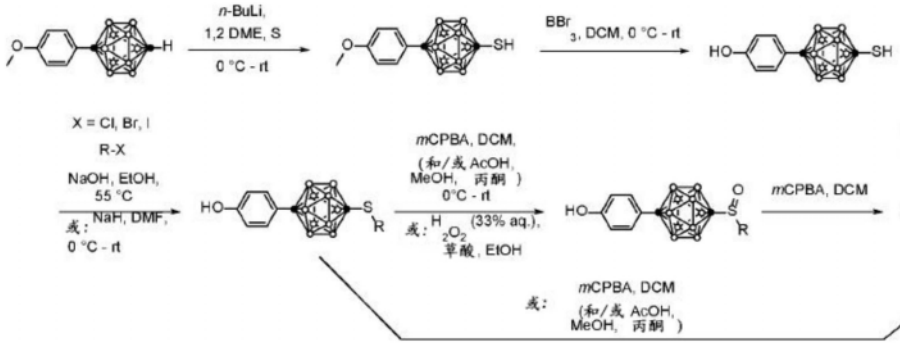
[0681] 在0℃,于Ar下向(R)-1-(1-苄氧基)庚基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷(106mg,0.19mmol)在1,2二甲氧基乙烷(5ml)中的溶液中逐滴加入n-BuLi溶液(2.5M已烷,92μl,0.23mmol)。将混合物在室温搅拌1小时,并一次性加入CuCl(46mg,0.23mmol)。在室温继续搅拌1小时,然后加入吡啶(218μl),并进一步一次性加入3-碘-6-甲氧基哒嗪(35mg,0.23mmol),并将混合物加热至80℃,持续48小时。冷却后,将反应混合物用Et_2O稀释,并在室温搅拌3小时。通过Celite过滤不溶性物质。滤液用$Na_2S_2O_3$、H_2O和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,然后浓缩,并且将残余物通过Teledyne Isco(RediSepRf柱)纯化,得到纯产物。

[0682] (R)-1-(1-(6-羟基哒嗪-3-基)-12-(1-苄氧基)庚基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷的合成

[0683] 在0℃,向(R)-1-(1-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-12-(1-苄氧基)庚基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷(35mg,0.08mmol)在CH_2Cl_2(1ml)中的溶液中逐滴加入BBr_3在CH_2Cl_2中的1M溶液(0.28ml)。将混合物在室温搅拌2小时,然后倒入冰水中,并且用CH_2Cl_2萃取。合并的有机相使用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩。通过Teledyne Isco(RediSepRf柱)纯化,得到纯产物,为黄色固体。^{1}H NMR($CDCl_3$)δ7.27(d,2H),6.82(d,2H),3.26(d,1H),1.50-3.1(m,22H)0.88(t,3H),MS计算值为441.351,实测值为441.362。

[0684] (R)-1-[1-(6-羟基哒嗪-3-基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷-12-基]庚烷-1-醇的合成

[0685] 使(R)-1-(1-(6-羟基哒嗪-3-基)-12-(1-苄氧基)庚基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷(26mg,0.06mmol)、碳载Pd/C(5mg)在甲醇(5ml)中的混合物与H_2在Parr振荡器中于55psi反应48小时。过滤,用甲醇洗涤,将合并的滤液浓缩,并且将残余物通过Teledyne Isco(RediSepRf柱)纯化,得到纯产物,为棕色固体。^{1}HNMR($CDCl_3$)δ7.27(d,2H),6.82(d,2H),3.26(d,1H),1.50-3.1(m,22H)0.88(t,3H),MS计算值为351.310,实测值为351.310。



[0686]

[0687] 1-巯基-12-(4-甲氧基苯基)-1,12-二碳代-闭式十二硼烷的合成

[0688] 在0℃,于Ar下向1-(4-甲氧基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷(1.58g,6.3mmol)在1,2二甲氧基乙烷(50ml)中的溶液中逐滴加入n-BuLi溶液(2.5M已烷,2.8ml)。将混合物在室温搅拌1小时,然后在0℃加入元素硫(250mg,7.8mmol)。将混合物在室温搅拌3小时,并加入50ml水。分离有机层,然后用50ml的10%NaOH水溶液萃取。将水层与萃取液合并,并且将混合物用HCl酸化至pH约为1。产物用100ml乙醚萃取两次;有机相经Na_2SO_4干燥。

蒸发溶剂,并将残余物通过Teledyne Isco(RediSepRf柱)纯化,得到纯产物1-巯基-12-(4-甲氧基苯基)-1,12-二碳代-闭式十二硼烷黄色固体1.53g,为黄色固体。

[0689] 1-巯基-12-(4-羟基苯基)-1,12-二碳代-闭式十二硼烷的合成

[0690] 在0℃,向1-巯基-12-(4-甲氧基苯基)-1,12-二碳代-闭式十二硼烷(1.5g,5.3mmol)在CH_2Cl_2(20ml)中的溶液中加入BBr_3在CH_2Cl_2中的1M溶液(20ml)。将混合物在室温搅拌16小时,然后倒入冰水中,并且用CH_2Cl_2萃取。合并的有机相使用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩。通过Teledyne Isco(RediSepRf柱)纯化,得到纯产物1-巯基-12-(4-羟基苯基)-1,12-二碳代-闭式十二硼烷1.17g,为白色固体。

[0691] 1-甲硫基-12-(4-羟基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷的合成

[0692] 向1-巯基-12-(4-羟基苯基)-1,12-二碳代-闭式十二硼烷(112mg,0.42mmol)在乙醇(10ml)中的溶液中加入NaOH(34mg,0.84mmol),将反应混合物在55℃搅拌15分钟,然后加入碘甲烷(60mg,0.42mmol)。将最终反应混合物在55℃搅拌过夜,冷却至室温并调节pH值为1至3。去除乙醇,将残余物溶于乙酸乙酯,用盐水洗涤,将有机层经Na_2SO_4干燥,真空浓缩,并将残余物通过硅胶柱纯化。得到纯产物1-甲硫基-12-(4-羟基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷,100mg(收率85%),为黄色固体。^1H NMR($CDCl_3$)δ7.04(d,2H),6.60(d,2H),2.15(s,3H),1.16-3.62(m,11H),MS(-ESI)计算值为281.392(M-1),实测值为281.200。

[0693] 替代性常规S-烷基化过程:

[0694] 在0℃,向氢化钠(在矿物油中的60%分散液,2.1或3.1当量)在DMF中的悬浮液中加入1-巯基-12-(4-羟基苯基)-1,12-二碳代-闭式十二硼烷溶液(1.0当量)在DMF中的溶液。将所得混合物搅直到起泡停止。在0℃,在几分钟内将卤代烷(0.95当量)在DMF中的溶液逐滴加入到该混合物中。(在烷基氯的情况下,此后添加催化剂碘化钠。)将最终反应混合物在室温搅拌1小时至过夜,用H_2O淬灭,并用2N HCl调节至pH 2。将水层用乙醚或乙酸乙酯萃取3次,将有机层用H_2O(4次)和盐水(1次)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。残余物通过CombiFlash Teledyne Isco(RediSepRf柱)纯化。

[0695] 1-甲基亚磺酰基-12-(4-羟基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷的合成

[0696] 向1-甲硫基-12-(4-羟基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷(34mg,0.12mmol)在EtOH(2ml)中的溶液中加入过氧化氢(33%,90μl),然后加入草酸(11.4mg,0.12mmol)。将最终反应混合物在室温搅拌48小时,用乙酸乙酯(20ml)稀释,用水、$NaHCO_3$和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱纯化,得到1-甲基亚磺酰基-12-(4-羟基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷,18mg(收率50%),为灰白色固体。^1H NMR($CDCl_3$)δ7.05(d,2H),6.64(d,2H),3.54(s,3H),2.55-3.62(m,5H),1.16-2.53(m,6H),MS(-ESI)计算值为297.1948(M-1),实测值为297.1947。

[0697] 替代性亚砜形成过程:

[0698] 在0℃,向硫化物(1.0当量)在二氯甲烷中的溶液(0.1M)中逐滴加入mCPBA(77%,1.0当量)在二氯甲烷中的溶液(0.1M)。注意:在选择的情况下,可以使用助溶剂,诸如AcOH、MeOH或丙酮。将反应混合物在0℃搅拌1小时。然后将反应混合物用二氯甲烷稀释,用NaS_2O_3、$NaHCO_3$和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,并真空浓缩。或者,可以用温和的氩气流干燥反应,然后可以用乙酸乙酯进行相同的后处理过程。残余物通过CombiFlash Teledyne Isco(RediSepRf柱)纯化。

[0699] 砜形成过程：

[0700] 向亚砜(1.0当量)在二氯甲烷中的溶液(0.1M)中加入mCPBA(77％,1.0至2.0当量)。注意:在选择的情况下,可以使用助溶剂,诸如AcOH、MeOH或丙酮。将反应混合物搅拌1小时至过夜。然后将反应混合物用二氯甲烷稀释,用$Na_2S_2O_3$、$NaHCO_3$和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,并真空浓缩。或者,可以用温和的氩气流干燥反应,然后可以用乙酸乙酯进行相同的后处理过程。残余物通过CombiFlash Teledyne Isco(RediSepRf柱)纯化。

[0701] 1-甲基磺酰基-12-(4-羟基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷的合成

[0702] 向1-甲硫基-12-(4-羟基苯基)-1,12-二碳代-闭式十二硼烷(35mg,0.12mmol)在DCM(2ml)中的溶液中加入mCPBA(63mg,0.36mmol)。将反应混合物在室温搅拌4小时,用$Na_2S_2O_3$、$NaHCO_3$和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,真空浓缩。将残余物通过硅胶柱纯化,得到1-甲基磺酰基-12-(4-羟基苯基)-1,12-二碳代-闭式十二烷硼烷,31mg(收率80％),为灰白色固体。^{1}H NMR($CDCl_3$)δ7.02(d,2H),6.62(d,2H),2.93(s,3H),2.95-3.62(m,3H),1.16-2.92(m,8H),MS(-ESI)计算值为313.1896(M-1),实测值为313.1896。

[0703] 1-丙硫基-12-(4-羟基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷的合成

[0704] 通过类似的过程制备1-丙硫基-12-(4-羟基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷。^{1}H NMR($CDCl_3$)δ7.02(d,2H),6.58(d,2H),2.56(t,2H),1.45-1.53(m,2H),1.16-3.62(m,11H),0.91(t,3H),MS(-ESI)计算值为309.448(M-1),实测值为309.233。

[0705] 1-丙基亚磺酰基-12-(4-羟基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷的合成

[0706] 通过类似的过程制备1-丙基亚磺酰基-12-(4-羟基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷。^{1}H NMR($CDCl_3$)δ7.03(d,2H),6.63(d,2H),2.98(t,2H),1.84-1.92(m,2H),1.16-3.62(m,11H),1.07(t,3H),MS(-ESI)计算值为325.447(M-1),实测值为325.228。

[0707] 1-丙基磺酰基-12-(4-羟基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷的合成

[0708] 通过类似的过程制备1-丙基磺酰基-12-(4-羟基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷。^{1}H NMR($CDCl_3$)δ7.05(d,2H),6.63(d,2H),2.98(t,2H),2.43-2.622(m,2H),1.60-1.85(m,2H),1.16-3.62(m,11H),1.06(t,3H),MS(-ESI)计算值为341.2185(M-1),实测值为341.2217。

[0709] 1-戊硫基-12-(4-羟基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷的合成

[0710] 通过类似的过程制备1-戊硫基-12-(4-羟基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷。^{1}H NMR($CDCl_3$)δ7.05(d,2H),6.63(d,2H),2.98(t,2H),2.43-2.622(m,2H),1.26-1.49(m,6H),1.16-3.62(m,11H),0.86(t,3H),MS(-ESI)计算值为337.502(M-1),实测值为337.328。

[0711] 1-丙基亚磺酰基-12-(4-羟基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷的合成

[0712] 1-丙基亚磺酰基-12-(4-羟基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷

[0713] 是通过类似的过程准备的。^{1}H NMR($CDCl_3$)δ7.03(d,2H),6.62(d,2H),2.45-2.61(m,2H),1.65-1.79(m,4H),1.27-1.44(m,5H),1.00-3.62(m,8H),0.90(t,3H),MS(-ESI)计算值为353.2573(M-1),实测值为353.2585。

[0714] 1-丙基磺酰基-12-(4-羟基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷的合成

[0715] 通过类似的过程制备1-丙基磺酰基-12-(4-羟基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷。^{1}H NMR($CDCl_3$)δ7.02(d,2H),6.62(d,2H),2.96-3.02(m,2H),2.43-2.62(m,2H),1.79-1.84(m,2H),1.33-1.41(m,4H),1.00-3.62(m,11H),0.91(t,3H),MS(-ESI)计算值为

369.2522(M-1),实测值为369.2527。

[0716] 1-己硫基-12-(4-羟基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷的合成

[0717] 通过类似的过程制备1-己硫基-12-(4-羟基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷。^{1}H NMR($CDCl_3$)δ7.04(d,2H),6.60(d,2H),2.59(t,2H),1.20-1.49(m,8H),1.16-3.62(m,11H),0.86(t,3H),MS(-ESI)计算值为351.529(M-1),实测值为351.347。

[0718] 1-己基亚磺酰基-12-(4-羟基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷的合成

[0719] 通过类似的过程制备1-己基亚磺酰基-12-(4-羟基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷。^{1}H NMR($CDCl_3$)δ7.06(d,2H),6.63(d,2H),2.47-2.62(m,2H),1.30-3.62(m,19H),0.90(t,3H),MS(-ESI)计算值为368.2807(M),实测值为367.2737M-1)。

[0720] 1-己基磺酰基-12-(4-羟基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷的合成

[0721] 通过类似的过程制备1-己基磺酰基-12-(4-羟基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷。^{1}H NMR($CDCl_3$)δ7.04(d,2H),6.63(d,2H),4.93(bs,1H),2.97-3.01(m,2H),1.30-3.63(m,18H),0.91(t,3H),MS(-ESI)计算值为384.2756(M),实测值为383.2687(M-1)。

[0722] 1-(5-甲基-己基)硫基-12-(4-羟基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷的合成

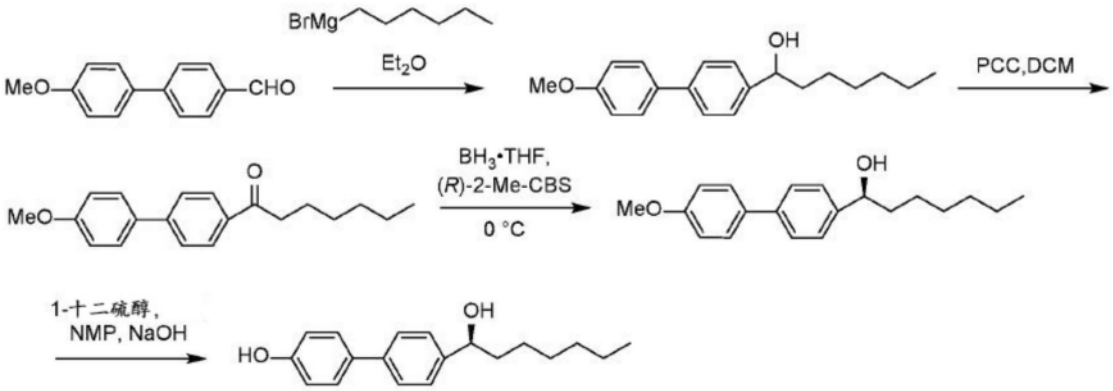
[0723] 通过类似的过程制备1-(5-甲基-己基)硫基-12-(4-羟基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷。^{1}H NMR($CDCl_3$)δ7.05(d,2H),6.61(d,2H),2.59(t,2H),1.16-3.62(m,17H),0.88(d,6H),MS(-ESI)计算值为333.3015(M),实测值为365.2944(M-1)。

[0724] 1-(5-甲基-己基)亚磺酰基-12-(4-羟基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷的合成

[0725] 通过类似的过程制备1-(5-甲基-己基)亚磺酰基-12-(4-羟基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷。^{1}H NMR($CDCl_3$)δ7.06(d,2H),6.63(d,2H),4.94(bs,1H),2.50-2.59(m,2H),1.19-3.62(m,17H),0.88(d,6H),MS(-ESI)计算值为382.2964(M),实测值为381.2900M-1)。

[0726] 1-(5-甲基-己基)磺酰基-12-(4-羟基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷的合成

[0727] 通过类似的过程制备1-(5-甲基-己基)磺酰基-12-(4-羟基苯基)-1,12-二碳代-闭式-十二硼烷。^{1}H NMR($CDCl_3$)δ7.03(d,2H),6.63(d,2H),5.00(bs,1H),2.97-3.02(m,2H),1.16-3.63(m,17H),0.88(d,6H),MS(-ESI)计算值为398.2913(M),实测值为397.2851(M-1)。

[0728] 

[0729] 1-(4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基)庚烷-1-醇的合成

[0730] 在0℃,向4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-甲醛(0.69g,3.25mmol)在无水乙醚(25ml)

中的溶液中逐滴加入己基溴化镁(2M乙醚,1.95ml,3.9mmol)。加入后将反应混合物再搅拌1小时,并通过添加0.1N HCl(10ml)淬灭,分离有机层,水层用乙醚(2x20ml)萃取。用水、$NaHCO_3$和盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥。蒸发溶剂,并将残余物通过Teledyne Isco(RediSepRf柱)纯化,得到黄色固体。0.85g纯产品。

[0731] 1-(4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基)庚烷-1-酮的合成

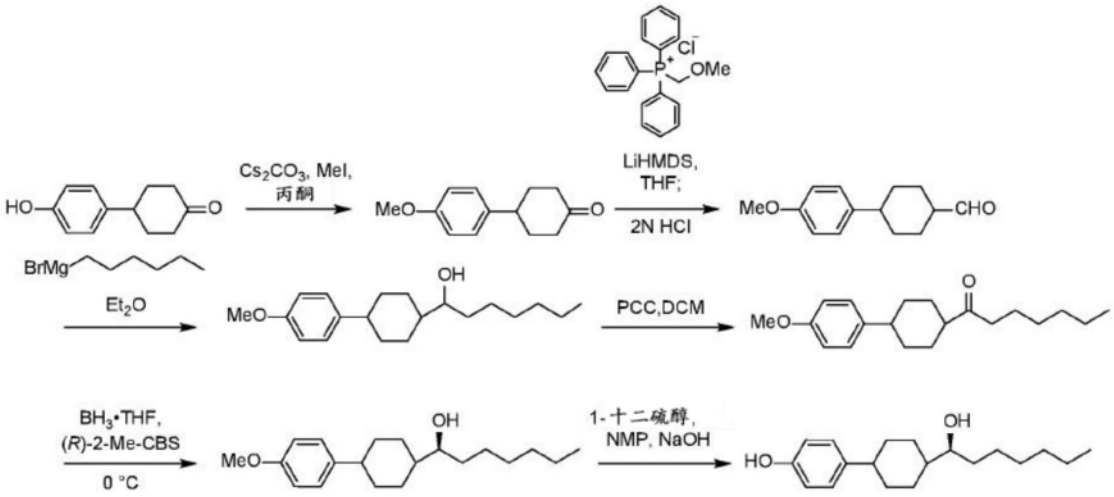
[0732] 将氯铬酸吡啶鎓(PCC,0.9g,4.1mmol)悬浮在无水DCM(25mL)中。然后加入1-(4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基)庚烷-1-醇(0.8g,2.68mmol)在DCM(10ml)中的溶液,并将反应混合物在室温搅拌过夜。加入乙醚(25ml),随后加入分子筛,然后搅拌1小时。倒出上清液,并用干燥乙醚(3x20ml)洗涤不溶残渣。将合并的有机相通过短的Celite柱,然后蒸发。残余物通过Teledyne Isco(RediSepRf柱)纯化,得到白色蜡样固体,产量为0.64g。

[0733] (S)-1-(4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基)庚烷-1-醇的合成

[0734] 将硼烷-四氢呋喃络合物(10mL,10mmol,1.0M THF溶液,用0.005M N-异丙基-N-甲基-叔丁基胺(NEVIBA)稳定)和(R)-2-甲基-CBS-噁唑硼烷[(2-MeCBS](1.0mL,1.0mmol,1.0M甲苯溶液)先后加入到10mL无水THF中。将反应混合物在室温搅拌15分钟,并且在0℃于2小时内缓慢加入1-(4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基)庚烷-1-酮(0.29g,1.0mmol)在10mL无水THF中的溶液。将反应混合物在室温搅拌过夜,然后小心地通过少量分批加入2.0M HCl(15mL)将其淬灭,以控制H_2的发展。加入乙醚(15mL),并且有机相用盐水和饱和$NaHCO_3$洗涤。将有机相经$MgSO_4$干燥、过滤并蒸发。残余物通过Teledyne Isco(RediSepRf柱)纯化,得到白色蜡样固体。产量0.21g。

[0735] (S)-4'-(1-羟基庚基)-[1,1'-联苯]-4-醇的合成

[0736] 向(S)-1-(4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基)庚烷-1-醇(72mg,0.24mmol)、1-十二硫醇(75mg,89μl,0.37mmol)在NMP(N-甲基吡咯烷酮,2ml)中的溶液中加入NaOH(29mg,0.73mmol),并将反应混合物在100℃搅拌过夜。冷却至室温,用乙酸乙酯(15ml)稀释,用1N HCl(10ml)、水和盐水洗涤,并经Na_2SO_4干燥。蒸发溶剂,并将残余物通过Teledyne Isco(RediSepRf柱)纯化,得到白色固体,42mg纯产物。^1H NMR($CDCl_3$)δ7.48-7.55(m,4H),7.42(d,2H)6.93(d,2H),4.74(brs,2H),1.30-1.81(m,11H),0.89(t,3H),HRMS计算值为283.17708(M-1),实测值为283.17184。

[0737] 

[0738] 4-(4-甲氧基苯基)环己烷-1-酮的合成

[0739] 将4-(4-羟苯基)环己烷-1-酮(2.4g,12.62mmol)、Cs_2CO_3(6.16g,18.91mmol)和碘甲烷(6ml,18.91mmol)在丙酮(50ml)中的反应混合物加热至回流3小时,冷却至室温,过滤,并用丙酮(2x20ml)洗涤。将合并的丙酮滤液浓缩,并将残余物通过Teledyne Isco(RediSepRf柱)纯化,得到白色固体,2.58g纯产物。

[0740] 4-(4-甲氧基苯基)环己烷-1-甲醛的合成

[0741] 在-78℃,向(甲氧基甲基)氯化三鏻(3.8g,11mmol)在无水THF(950ml)中的溶液中逐滴加入双(三甲基硅基)酰胺锂(1.0M THF,11ml)。将反应混合物搅拌1小时,并逐滴加入4-(4-甲氧基苯基)环己烷-1-酮(2.04g,10mmol)的溶液。加入后将反应混合物搅拌30分钟,温热至室温,并搅拌过夜。加入2N HCl(50ml)并搅拌2小时。反应混合物用乙酸乙酯(3x30ml)萃取,合并的有机层用水、$NaHCO_3$和盐水洗涤,并经Na_2SO_4干燥。蒸发溶剂,并将残余物通过Teledyne Isco(RediSepRf柱)纯化,得到黄色固体。1.25g纯产品。

[0742] 1-(4-(4-甲氧基苯基)环己基)庚烷-1-醇的合成

[0743] 在0℃,向4-(4-甲氧基苯基)环己烷-1-甲醛(0.86g,3.94mmol)在无水乙醚(50ml)中的溶液中逐滴加入己基溴化镁(2M乙醚,2.46ml,4.52mmol)。加入后将反应混合物再搅拌1小时,并通过添加0.1N HCl(20ml)淬灭,分离有机层,水层用乙醚(2x25ml)萃取。用水、$NaHCO_3$和盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥。蒸发溶剂,并将残余物通过Teledyne Isco(RediSepRf柱)纯化,得到黄色固体。0.99g纯产品。

[0744] 1-(4-(4-甲氧基苯基)环己基)庚烷-1-酮的合成

[0745] 将氯铬酸吡啶鎓(PCC,0.97g,4.42mmol)悬浮在无水DCM(25mL)中。然后加入1-(4-(4-甲氧基苯基)环己基)庚烷-1-醇(0.88g,2.89mmol)在DCM(10ml)中的溶液,并将反应混合物在室温搅拌过夜。加入乙醚(25ml),随后加入分子筛,然后搅拌1小时。倒出上清液,并用干燥乙醚(3x20ml)洗涤不溶残渣。将合并的有机相通过短的Celite柱,然后蒸发。残余物通过Teledyne Isco(RediSepRf柱)纯化,得到白色蜡样固体,产量为0.72g。

[0746] (S)-1-(4-(4-甲氧基苯基)环己基)庚烷-1-醇的合成

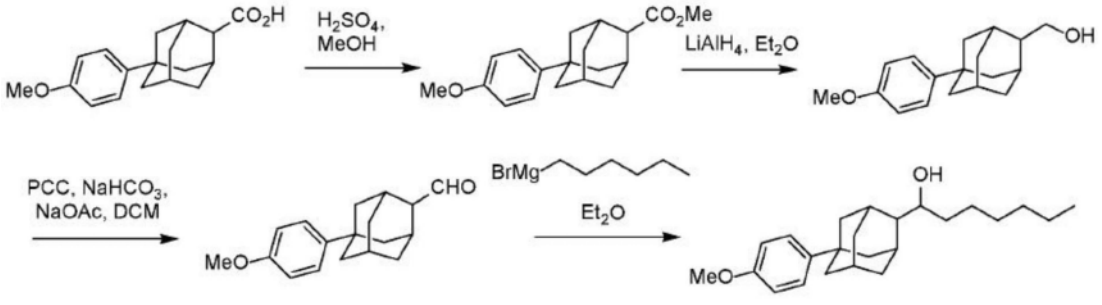
[0747] 将硼烷-四氢呋喃络合物(21.5mL,21.5mmol,1.0M THF溶液,用0.005M N-异丙基-N-甲基-叔丁基胺(NEVIBA)稳定)和(R)-2-甲基-CBS-噁唑硼烷[(2-MeCBS](2.15mL,2.15mmol,1.0M甲苯溶液)先后加入到20mL无水THF中。将反应混合物在室温搅拌15分钟,并且在0℃于2小时内缓慢加入1-(4-(4-甲氧基苯基)环己基)庚烷-1-酮(0.65g,2.15mmol)在15mL无水THF中的溶液。将反应混合物在室温搅拌过夜,然后小心地通过少量分批加入2.0M HCl(25mL)将其淬灭,以控制H_2的发展。加入乙醚(25mL),并且有机相用盐水和饱和$NaHCO_3$洗涤。将有机相经$MgSO_4$干燥、过滤并蒸发。残余物通过Teledyne Isco(RediSepRf柱)纯化,得到白色蜡样固体。产量0.50g。

[0748] (S)-4-(4-(1-羟基庚基)环己基)苯酚的合成

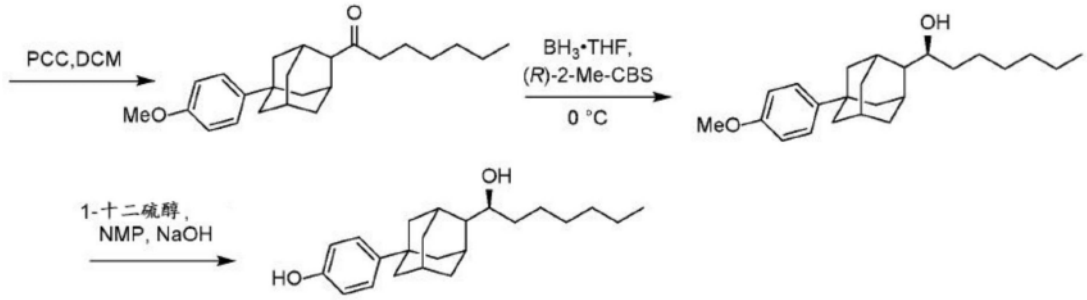
[0749] 向(S)-1-(4-(4-甲氧基苯基)环己基)庚烷-1-醇(0.25g,0.82mmol)、1-十二硫醇(0.26g,0.3ml,1.26mmol)在NMP(N-甲基吡咯烷酮,5ml)中的溶液中加入NaOH(100mg,2.48mmol),并将反应混合物在100℃搅拌过夜。冷却至室温,用乙酸乙酯(15ml)稀释,用1N HCl(10ml)、水和盐水洗涤,并经Na_2SO_4干燥。蒸发溶剂,并将残余物通过Teledyne Isco(RediSepRf柱)纯化,得到白色固体,96mg纯产物。

[0750] ^{1}HNMR($CDCl_3$)δ7.10(d,2H),6.79(d,2H),4.53(s,1H),3.45(m,1H),2.42(m,1H),

1.96(m,3H),1.83(m,1H),1.31-1.56(m,18H),0.91(t,3H),HRMS计算值为289.21621(M-1),实测值为289.21902。



[0751]



[0752] (1R,3S,5s,7s)-5-(4-甲氧基苯基)金刚烷-2-羧酸甲酯的合成

[0753] 将(1R,3S,5s,7s)-5-(4-甲氧基苯基)金刚烷-2-羧酸(0.59g,2.06mmol)、浓H_2SO_4(1ml)在甲醇(50ml)中的混合物加热回流过夜。冷却至室温,蒸发甲醇,并将残余物用饱和碳酸氢钠溶液中和,并用乙酸乙酯(3x2ml)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥。蒸发溶剂,得到灰白色固体。0.62g粗产物。直接用于下一步反应,无需进一步纯化。

[0754] ((1R,3S,5s,7s)-5-(4-甲氧基苯基)金刚烷-2-基)甲醇的合成

[0755] 将(1R,3S,5s,7s)-5-(4-甲氧基苯基)金刚烷-2-羧酸甲酯(来自最后反应的粗产物,0.62g,2.06mmol)溶于无水乙醚(50ml)中,并用LAH(160mg,4.21mmol)在0℃处理2小时。逐滴加入2N NaOH直至形成白色沉淀物,过滤,并用乙醚(3x30ml)洗涤。合并的有机层经Na_2SO_4干燥。蒸发溶剂,并将残余物通过Teledyne Isco(RediSepRf柱)纯化,得到白色固体,498mg纯产物。

[0756] (1R,3S,5s,7s)-5-(4-甲氧基苯基)金刚烷-2-甲醛的合成

[0757] 向((1R,3S,5s,7s)-5-(4-甲氧基苯基)金刚烷-2-基)甲醇(0.46g,1.7mmol),$NaHCO_3$(0.14g,1.7mmol)、NaOAc(143mg,1.7mmol)在无水DCM中的混合物中加入氯铬酸吡啶鎓(PCC,0.37g,1.7mmol)。将反应混合物在室温搅拌3小时。过滤,滤液用1N HCl、水、$NaHCO_3$和盐水洗涤,并用Na_2SO_4干燥。蒸发溶剂,并将残余物通过Teledyne Isco(RediSepRf柱)纯化,得到白色固体,290mg纯产物。

[0758] 1-((1R,3S,5s,7s)-5-(4-甲氧基苯基)金刚烷-2-基)庚烷-1-醇的合成

[0759] 在0℃,向(1R,3S,5s,7s)-5-(4-甲氧基苯基)金刚烷-2-甲醛(0.26g,0.96mmol)在无水乙醚(20ml)中的溶液中逐滴加入己基溴化镁(2M乙醚,0.6ml,1.2mmol)。加入后将反应混合物再搅拌1小时,并通过添加0.1N HCl(10ml)淬灭,分离有机层,水层用乙醚(2x20ml)萃取。用水、$NaHCO_3$和盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥。蒸发溶剂,并将残余物通过Teledyne Isco(RediSepRf柱)纯化,得到黄色固体。287mg纯产品。

[0760] 1-((1R,3S,5s,7s)-5-(4-甲氧基苯基)金刚烷-2-基)庚烷-1-酮的合成

[0761] 将氯铬酸吡啶鎓(PCC,0.25g,1.16mmol)悬浮在无水DCM(25mL)中。然后加入1-((1R,3S,5s,7s)-5-(4-甲氧基苯基)金刚烷-2-基)庚烷-1-醇(0.27g,0.76mmol)在DCM(10ml)中的溶液,并将反应混合物在室温搅拌过夜。加入乙醚(25ml),随后加入分子筛,然后搅拌1小时。倒出上清液,并用干燥乙醚(3x20ml)洗涤不溶残渣。将合并的有机相通过短的Celite柱,然后蒸发。残余物通过Teledyne Isco(RediSepRf柱)纯化,得到白色蜡样固体,产量为235mg。

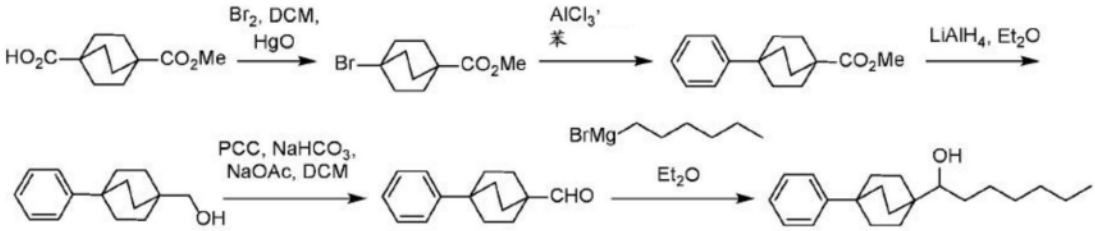
[0762] (1S)-1-((1R,3S,5R,7R)-5-(4-甲氧基苯基)金刚烷-2-基)庚烷-1-醇的合成

[0763] 将硼烷-四氢呋喃络合物(5.9mL,21.5mmol,1.0M THF溶液,用0.005M N-异丙基-N-甲基-叔丁基胺(NEVIBA)稳定)和(R)-2-甲基-CBS-噁唑硼烷[(2-MeCBS](0.59mL,0.59mmol,1.0M甲苯溶液)先后加入到20mL无水THF中。将反应混合物在室温搅拌15分钟,并且在0℃于2小时内缓慢加入1-((1R,3S,5s,7s)-5-(4-甲氧基苯基)金刚烷-2-基)庚烷-1-酮(0.21g,0.59mmol)在10mL无水THF中的溶液。将反应混合物在室温搅拌过夜,然后小心地通过少量分批加入2.0M HCl(25mL)将其淬灭,以控制H_2的发展。加入乙醚(25mL),并且有机相用盐水和饱和$NaHCO_3$洗涤。将有机相经$MgSO_4$干燥、过滤并蒸发。残余物通过Teledyne Isco(RediSepRf柱)纯化,得到白色蜡样固体。产量158mg。

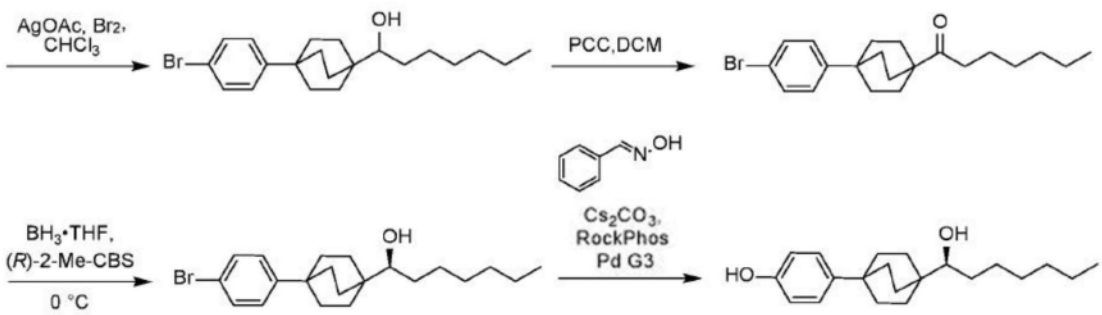
[0764] 4-((1R,3R,5S,7R)-4-((S)-1-羟基庚烷)金刚烷-1-基)苯酚的合成

[0765] 向(1S)-1-((1R,3S,5R,7R)-5-(4-甲氧基苯基)金刚烷-2-基)庚烷-1-醇的合成

[0766] (132mg,0.37mmol)、1-十二硫醇(0.21g,0.24ml,0.56mmol)在NMP(N-甲基吡咯烷酮,5ml)中的混合物中加入NaOH(67.2mg,1.68mmol),并且将反应混合物用Ar脱气,然后加热至130℃过夜。冷却至室温,用乙酸乙酯(15ml)稀释,用1N HCl(10ml)、水和盐水洗涤,并经Na_2SO_4干燥。蒸发溶剂,并将残余物通过Teledyne Isco(RediSepRf柱)纯化,得到白色固体,62mg纯产物。^1H NMR($CDCl_3$)δ7.27(d,2H),6.81(d,2H),4.56(s,1H),3.12(brs,1H),2.22(brs,2H),1.55-1.85(m,24H),0.90(t,3H),HRMS计算值为341.2319(M-1),实测值为315.2372。



[0767]



[0768] 4-溴双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯的合成

[0769] 在10分钟内将溴(3.3g,20.6mmol)在二氯甲烷(20ml)中的溶液逐滴加入到4-(甲氧羰基)双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸(3.0g,13.90mmol)和氧化汞(5.12g)在二氯甲烷(60ml)中的溶液中,并继续加热3.5小时。使反应混合物冷却至室温后,过滤,将所得的浅橙色滤液用$MgSO_4$处理并再次过滤。去除挥发物,并且将残余物通过Teledyne Isco(RediSepRf柱)纯化,得到白色蜡样固体,产量为1.93g。

[0770] 4-苯基双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯的合成

[0771] 在15分钟内将4-溴双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯的苯(30ml)溶液(1.90g,7.7mmol)逐滴加入到冷却(约-12℃)的苯(100ml)和氯化铝(5.0g,35mmol)的混合物中。将非均匀的混合物搅拌1小时,同时使冷却浴逐渐升温至3℃,然后在室温搅拌过夜。用乙醚(100ml)稀释,用1N HCl、水和盐水洗涤,并经Na_2SO_4干燥。蒸发溶剂,并将残余物通过Teledyne Isco(RediSepRf柱)纯化,得到白色固体,1.6g纯产物。

[0772] (4-苯基双环[2.2.2]辛烷-1-基)甲醇的合成

[0773] 将4-苯基双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯(0.51g,2.1mmol)溶于无水乙醚(25ml)中,在0℃用LAH(159mg,4.2mmol)处理2小时。逐滴加入2N NaOH直至形成白色沉淀,过滤,用乙醚(3x30ml)洗涤。合并的有机层经Na_2SO_4干燥。蒸发溶剂,并将残余物通过Teledyne Isco(RediSepRf柱)纯化,得到白色固体,0.45g纯产物。

[0774] 4-苯基双环[2.2.2]辛烷-1-甲醛的合成

[0775] 向(4-苯基双环[2.2.2]辛烷-1-基)甲醇(0.43g,1.99mmol),$NaHCO_3$(166mg,1.99mmol)、NaOAc(163mg,1.99mmol)在无水DCM中的混合物中加入氯铬酸吡啶鎓(PCC,0.43g,1.99mmol)。将反应混合物在室温搅拌3小时。过滤,滤液用1N HCl、水、$NaHCO_3$和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥。蒸发溶剂,并将残余物通过Teledyne Isco(RediSepRf柱)纯化,得到白色固体,405mg纯产物。

[0776] 1-(4-苯基双环[2.2.2]辛烷-1-基)庚烷-1-醇的合成

[0777] 在0℃,向4-苯基双环[2.2.2]辛烷-1-甲醛(0.4g,1.87mmol)在无水乙醚(25ml)中的溶液中逐滴加入己基溴化镁(2M乙醚,02.0ml,4.0mmol)。加入后将反应混合物再搅拌1小时,并通过添加0.1N HCl(10ml)淬灭,分离有机层,水层用乙醚(2x20ml)萃取。用水、$NaHCO_3$和盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥。蒸发溶剂,并将残余物通过Teledyne Isco(RediSepRf柱)纯化,得到黄色固体。0.48g纯产品。

[0778] 1-(4-(4-溴苯基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)庚烷-1-醇的合成

[0779] 在0℃,向1-(4-苯基双环[2.2.2]辛烷-1-基)庚烷-1-醇(0.28,0.94mmol)、乙酸银(0.24,1.09mmol)在氯仿(25ml)中的混合物中逐滴加入溴(0.16g,0.99mmol)在氯仿(10ml)中的溶液,并搅拌3小时,然后温热至室温。用$NaHCO_3$、水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥。蒸发溶剂,并将残余物通过Teledyne Isco(RediSepRf柱)纯化,得到黄色固体。0.28g纯产品。

[0780] 1-(4-(4-溴苯基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)庚烷-1-酮的合成

[0781] 将氯铬酸吡啶鎓(PCC,0.27g,1.27mmol)悬浮在无水DCM(25mL)中。然后加入1-(4-(4-溴苯基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)庚烷-1-醇(0.16g,0.42mmol)在DCM(10ml)中的溶液,并将反应混合物在室温搅拌过夜。加入乙醚(25ml),随后加入分子筛,然后搅拌1小时。倒出上清液,并用干燥乙醚(3x20ml)洗涤不溶残渣。将合并的有机相通过短的Celite柱,然后蒸发。残余物通过Teledyne Isco(RediSepRf柱)纯化,得到白色蜡样固体,产量为135mg。

[0782] (S)-1-(4-(4-溴苯基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)庚烷-1-醇的合成

[0783] 将硼烷-四氢呋喃络合物(3.2mL,3.2mmol,1.0M THF溶液,用0.005M N-异丙基-N-甲基-叔丁基胺(NEVIBA)稳定)和(R)-2-甲基-CBS-噁唑硼烷[(2-MeCBS](0.32mL,0.32mmol,1.0M甲苯溶液)先后加入到20mL无水THF中。将反应混合物在室温搅拌15分钟,并且在0℃于2小时内缓慢加入1-(4-(4-溴苯基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)庚烷-1-酮(0.12g,0.32mmol)在10mL无水THF中的溶液。将反应混合物在室温搅拌过夜,然后小心地通过少量分批加入2.0M HCl(25mL)将其淬灭,以控制H_2的发展。加入乙醚(25mL),并且有机相用盐水和饱和$NaHCO_3$洗涤。将有机相经$MgSO_4$干燥、过滤并蒸发。残余物通过Teledyne Isco(RediSepRf柱)纯化,得到白色蜡样固体。产量98mg。

[0784] (S)-4-(4-(1-羟基庚基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)苯酚的合成

[0785] 将(S)-1-(4-(4-溴苯基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)庚烷-1-醇(72mg,0.19mmol)、苯甲醛肟(30mg,0.25mmol)、Cs_2CO_3(136.2mg,0.42mmol)和RockPhos Pd G3(8mg)在DMF(1ml)中的混合物用Ar脱气15分钟。然后,将混合物加热至80℃,持续18小时。然后将混合物冷却至室温,用乙酸乙酯(10ml)稀释,用1N HCl(10ml)、水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并蒸发。残余物通过Teledyne Isco(RediSepRf柱)纯化,得到白色固体,98mg。^1H NMR($CDCl_3$)δ 7.21(d,2H),6.79(d,2H),3.22(d,1H),1.81(t,6H),1.28-1.61(m,18H),0.90(t,3H),HRMS计算值为315.23186(M-1),实测值为315.23676。

[0786] 第二文库中的各种实例化合物的选择性和效力在基于ERα和ERβ细胞的报告基因测定中经由体外测试来进行。结果包括在下表8中。

[0787] 表8.化合物在基于ERα和ERβ细胞的报告基因测定中的体外测试结果。

[0788]

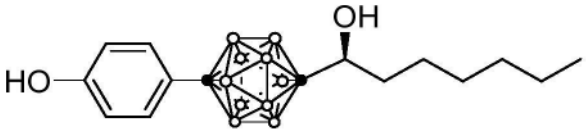
化合物	EC_{50} (nM)		选择性
	ERα 激动	ERβ 激动	
26	> 10,000	> 10,000	-
27	> 10,000	> 10,000	-
28	> 10,000	4,125	-
29	> 10,000	> 10,000	-
30	> 10,000	> 10,000	-

[0789]

31	> 10,000	4,452	-
32	92.3	2.2	41.95
33	1,800	72.5	24.83
34	318.5	20.9	15.24
35	59.02	3.9	15.13
36	634.8	73.2	8.67
37	4,575	103	44.42
38	109.3	5.3	20.62
39	128.6	10.7	12.02
40	1,297	118.8	10.92
41	60.6	2.7	22.44
42	265.8	17	15.64
43	153.6	12.4	12.39
44	1,490	17.9	83.24
45	62.2	2.4	25.92
46	327.9	30	10.93

[0790] 实例23.对于碳硼烷实例治疗纤维化病症的评价

[0791] 在非酒精性脂肪性肝炎(NASH,一种纤维化病症)的STAM模型中评估了化合物25(如下所示)的体内功效。

[0792] 

25

[0793] 材料和方法

[0794] 如上所述制备化合物25。为了制备定量加药溶液,将化合物25称重并将其悬浮在媒介物中(5%DMSO、5% Tween®20、水)。以10mL/kg的体积口服施用化合物25。每天一次以10mg/kg和100mg/kg两种剂量水平施用化合物25。

[0795] 获得了无病原的怀孕14天的C57BU6小鼠用于本研究。根据行业标准对本研究中使用的所有动物进行圈养和照料。小鼠出生后两天,单次皮下注射200μg链脲佐菌素(STZ,西格玛-阿德瑞希公司,美国)建立NASH,并且在4周龄(第28天)后随意取食高脂饮食(HFD,57kcal%脂肪,Cat#HFD32,日本CLEA公司,日本)。在治疗开始前一天,根据体重,将五周龄(第35±2天)NASH小鼠随机分为三组,每组八只。出于对照的目的,建立了没有STZ启动作用的同窝出生对照小鼠(n=8)。在治疗期间每天测量个体体重。每天还监测小鼠的存活、临床体征和行为。

[0796] 血浆生物化学的测量。为了评估血浆生物化学,将非禁食的血液收集在带有抗凝剂的聚丙烯试管中(新肝素,池田制药株式会社(Mochida Pharmaceutical Co.Ltd.),日本),并在4℃以1,000xg离心15分钟。收集上清液并储存在-80℃直至使用。血浆ALT水平通过FUJI DRI-CHEM 7000(Fujifilm,日本)测量。

[0797] 肝脏生物化学的测量。肝总脂质提取物通过Folch法获得(Folch J.等人,J.Biol.Chem.1957;226:497)。将肝脏样品在氯仿-甲醇(2:1,v/v)中均质化,并在室温孵育过夜。用氯仿-甲醇-水(8:4:3,v/v/v)洗涤后,将萃取液蒸发至干,并溶于异丙醇中。肝甘油三酸酯含量通过甘油三酸酯E-测试(日本和光纯药工业株式会社)测量。

[0798] 组织学分析。对于HE染色,从预固定在布恩(Bouin)氏溶液的肝脏组织石蜡块上切下切片,并用Lillie-Mayer苏木精(武藤化学株式会社(Muto Pure Chemicals Co.,Ltd.),日本)和曙红溶液(和光纯药工业株式会社)染色。根据Kleiner(Kleiner DE.等人,Hepatology,2005;41:1313)的策略计算NAFLD活性得分(NAS)。为了观察胶原蛋白的沉积,使用天狼星红溶液(瓦尔德克,德国)对布恩氏溶液固定的肝脏切片进行染色。为了定量分析纤维化区域,使用数码相机(DFC295;莱卡公司,德国)以200倍的放大倍率在中心静脉周围捕获天狼星红染色切片的明场图像,并使用ImageJ软件(美国国立卫生研究院)测量5个视野/切片中的阳性区域。

[0799] 样品采集。对于血浆样品,将非禁食血液收集在带有抗凝剂(新肝素)的聚丙烯试管中,并在4℃以1,000xg离心15分钟。收集上清液并保存在-80℃以备生物化学处理(20μL)和运输(剩余)。

[0800] 对于肝脏样品,收集左侧叶并切成六片。将两片左外侧叶、左内侧叶、右内侧叶和尾状叶在液氮中速冻并保存在-80℃以备运输。另外两片左外侧叶固定在布恩氏溶液中,然后包埋在石蜡中。将石蜡块在室温保存以备组织学分析。其余的左侧叶包埋入O.C.T.化合物中,并在液氮中快速冷冻。O.C.T.块在-80℃储存。右叶在液氮中速冻并保存在-80℃以备肝生化检查。

[0801] 统计测试。使用GraphPad Prism 6(GraphPad Software Inc.,美国)上的Bonferroni多重比较测试进行统计分析。P值<0.05被视为统计学上显著的。当单尾t检验返回P值<0.1时,假定为趋势或趋向性。结果表示为平均值±SD。

[0802] 实验设计与治疗

[0803] 研究小组。小鼠群体分为四个研究组:

[0804] 组1:正常的。保持八只正常小鼠,不进行任何治疗直至牺牲。

[0805] 组2:媒介物。从5周龄至12周龄,每天一次以10mL/kg的体积向八只NASH小鼠口服施用媒介物(5%DMSO,5%Tween®20,水)。

[0806] 组3:化合物高。从5周龄至12周龄,每天一次以100mL/kg的剂量向八只NASH小鼠口服施用以化合物25补充的媒介物。

[0807] 组4:化合物低。从5周龄至12周龄,每天一次以10mL/kg的剂量向八只NASH小鼠口服施用以化合物25补充的媒介物。

[0808] 下表总结了治疗时间表。

[0809]

组	小鼠数量	小鼠	测试物质	剂量 (mg/kg)	体积 (mL/kg)	方案	牺牲 (周)
1	8	正常的	-	-	-	-	12
2	8	STAM	媒介物	-	10	PO, QD, 5周至12周	12
3	8	STAM	化合物25	100	10	PO, QD, 5周至12周	12
4	8	STAM	化合物25	10	10	PO, QD, 5周至12周	12
PO=口服; QD=每天一次							

[0810] 动物监测和牺牲。每天监测生存力、临床体征和行为。治疗前记录体重。每次施用后约60分钟,观察到小鼠具有明显的毒性、垂死性和死亡的临床体征。在12周龄时,在异氟烷(辉瑞公司)麻醉下通过直接心脏穿刺放血,牺牲动物。

[0811] 结果

[0812] 体重变化和一般状况。图1阐明了四个研究组在治疗期间观察到的平均体重变化。在治疗期间,所有组的平均体重逐渐增加。从第0天到第49天,媒介物组的平均体重明显低于正常组。在媒介物组和化合物治疗组之间,在治疗期间的任何一天中,平均体重没有显著差异。

[0813] 在治疗期间,在到达第49天之前发现死亡的小鼠如下:“媒介物”组中的8只小鼠有三只死亡。“化合物高”组和“化合物低”组中的8只小鼠中有两只死亡。

[0814] 牺牲当天的体重和肝脏重量。图2A为示出在牺牲当天动物体重的图。与正常组相比,媒介物组在牺牲当天的平均体重显著下降。在媒介物组和化合物治疗组之间,在牺牲当天的平均体重没有显著差异。

[0815] 图2B为示出在牺牲当天动物肝脏重量的图。与正常组相比,媒介物组的平均肝脏重量显著增加。在媒介物组和化合物治疗组之间,肝脏重量没有显著差异。

[0816] 图2C为示出在牺牲当天动物肝脏重量与体重比率的图。与正常组相比,媒介物组的平均肝脏重量与体重的比率显著增加。与媒介物组相比,化合物高组的平均肝脏重量与体重的比率趋于增加。在媒介物组和化合物低组之间,肝脏重量与体重的比率没有显著差异。

[0817] 这些研究的结果总结在下表中。

[0818]

参数（平均值±SD）	正常的 (n=8)	媒介物 (n=5)	化合物高 (n=6)	化合物低 (n=6)
体重 (g)	31.0±2.2	21.3±2.0	20.8±0.5	19.6±2.3
肝脏重量 (mg)	1375±163	1683±302	1809±106	1631±208
肝脏重量与体重的比率 (%)	4.4±0.4	7.9±1.2	8.7±0.5	8.4±1.7

[0819] 生物化学。图3A为显示在牺牲当天血浆丙氨酸转氨酶(ALT)水平的图。与正常组相比,媒介物组的血浆ALT水平显著增加。与媒介物组相比,化合物高组和化合物低组的血浆ALT水平显著降低

[0820] 图3B为示出在牺牲当天的肝脏甘油三酸酯水平(以mg/g肝脏计)的图。与正常组相比,媒介物组显示肝脏甘油三酸酯含量显著增加。与媒介物组相比,化合物高组和化合物低组的肝脏甘油三酸酯显著降低。

[0821] 这些研究的结果总结在下表中。

[0822]

参数（平均值±SD）	正常的 (n=8)	媒介物 (n=5)	化合物高 (n=6)	化合物低 (n=6)
血浆 ALT (U/L)	27±5	59±9	35±4	40±10
肝脏甘油三酸酯（mg/g 肝脏）	5.2±1.4	59.7±9.9	18.2±8.0	34.0±9.3

[0823] 组织学分析。如上所述对肝脏切片进行HE染色并成像。评估脂肪变性、小叶炎症和肝细胞鼓胀,以计算NAFLD活性得分。下表中包含NAS组成部分的定义。

[0824]

项目	得分	程度
脂肪变性	0 1 2 3	<5% 5-33% >33-66% >66%
小叶炎症	0 1 2 3	无病灶 <2个病灶/200x 2个至4个病灶/200x >4个病灶/200x
肝细胞鼓胀	0 1 2	无 鼓胀细胞很少 许多细胞/鼓胀占优势

[0825] 与正常组相比,媒介物组的肝脏切片表现出微泡和大泡脂肪沉积、肝细胞鼓胀和炎性细胞浸润。与正常组相比,媒介物组的NAS显著增加。与媒介物组相比,化合物高组和化合物低组中的NAS趋于减少。

[0826] 图4为示出在牺牲当天非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)活性得分的图。图5A为示出在牺牲当天脂肪变性得分的图。图5B为示出在牺牲当天炎症得分的图。图5C为示出在牺牲当天鼓胀得分的图。这些研究的结果总结在下表中。

[0827]

组	n	得分										
		脂肪变性				小叶炎症				肝细胞鼓胀		
		0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2
正常的	8	8	-	-	-	8	-	-	-	8	-	-
媒介物	5	-	5	-	-	-	-	2	3	2	3	-
化合物高	6	5	1	-	-	-	1	2	3	2	2	2
化合物低	6	3	3	-	-	-	-	5	1	5	-	1

[0828] 天狼星红染色和纤维化区域。肝脏切片用天狼星红染色并成像,并如上所述确定阳性区域。与正常组相比,媒介物组的肝脏切片显示肝小叶中心周围区域的胶原蛋白沉积增加。与正常组相比,媒介物组显示出纤维化区域(天狼星红阳性区域)显著增加。与媒介物组相比,化合物高组的纤维化面积显著减少。

[0829] 图6为示出在牺牲当天的纤维化面积(天狼星红阳性面积,%)的图。

[0830] 这些研究的结果总结在下表中。

[0831]

参数 (平均值±SD)	正常的 (n=8)	媒介物 (n=5)	化合物高 (n=6)	化合物低 (n=6)
天狼星红阳性面积 (%)	0.25±0.13	0.86±0.08	0.50±0.10	0.73±0.29

[0832] 总结与结论

[0833] 与媒介物组相比,用化合物25进行的治疗显示血浆ALT水平和肝甘油三酸酯含量显著降低。与媒介物组相比,用化合物25进行的治疗显示NAFLD活性得分(NAS)具有下降趋势。与媒介物组相比,用高剂量的化合物25进行的治疗显示纤维化面积以剂量依赖性模式显著减少。

[0834] 总之,在该NASH模型中,化合物25具有保肝潜力、抗脂肪变性和抗纤维化作用

[0835] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的技术人员通常理解相同的含义。本文引用的出版物以及那些出版物所引用的材料以引用方式明确地并入本文。

[0836] 本领域的技术人员将认识到或者能够使用不超过常规的实验确定本文所述的本发明的具体实施例的许多等同物。此类等同物旨在被以下权利要求书所涵盖。

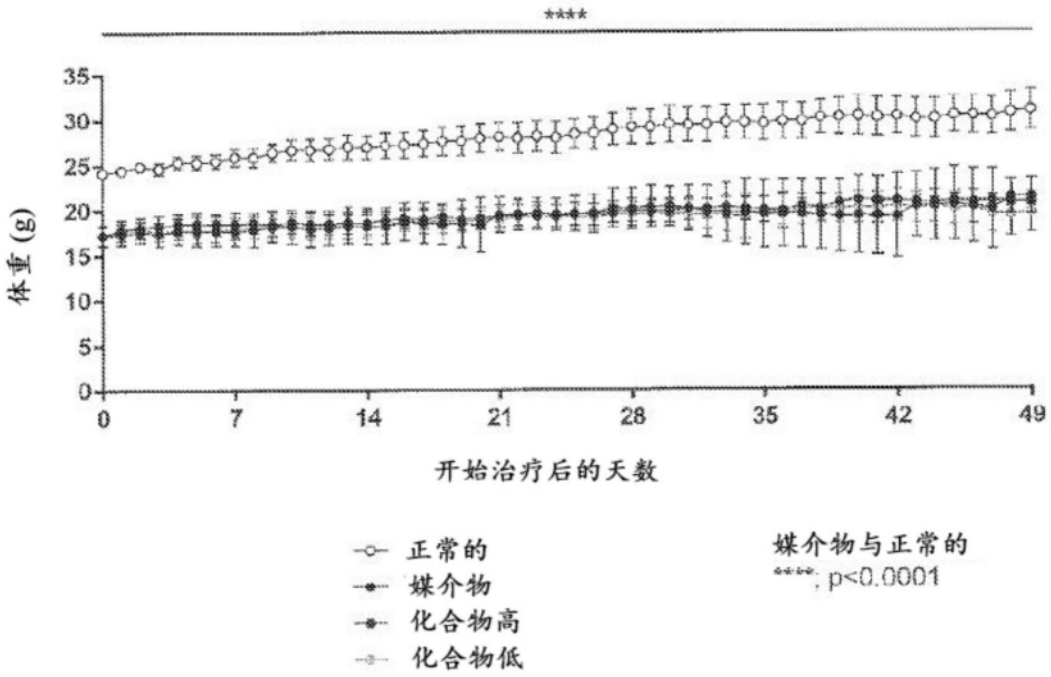

****
体重 (g)
开始治疗后的天数
正常的
媒介物
化合物高
化合物低
媒介物与正常的
****; p<0.0001

图1

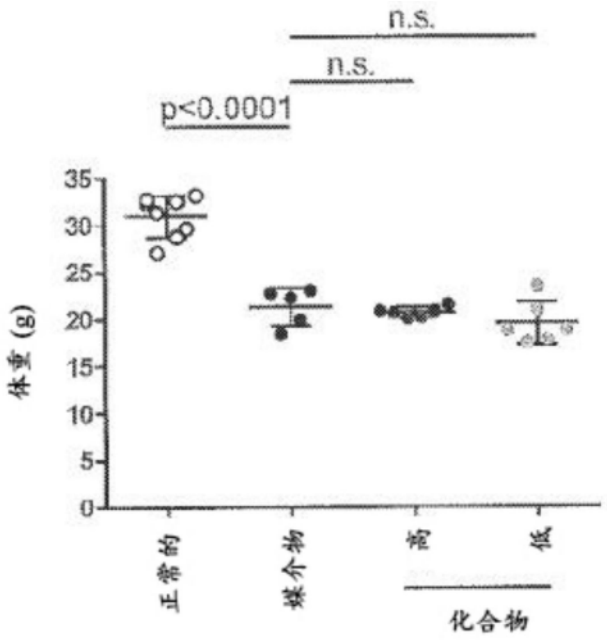

n.s.
n.s.
p<0.0001
体重 (g)
正常的
媒介物
化合物

图2A

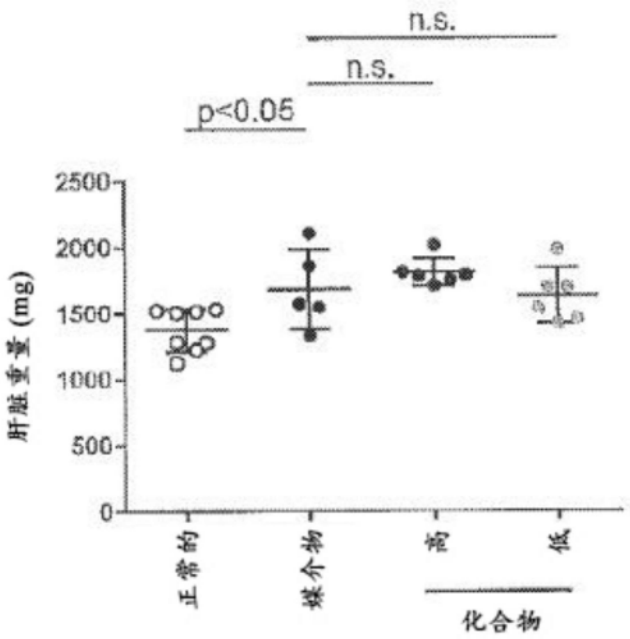

n.s.
n.s.
p<0.05
肝脏重量 (mg)
2500
2000
1500
1000
500
0
正常的
媒介物
低
化合物

图2B

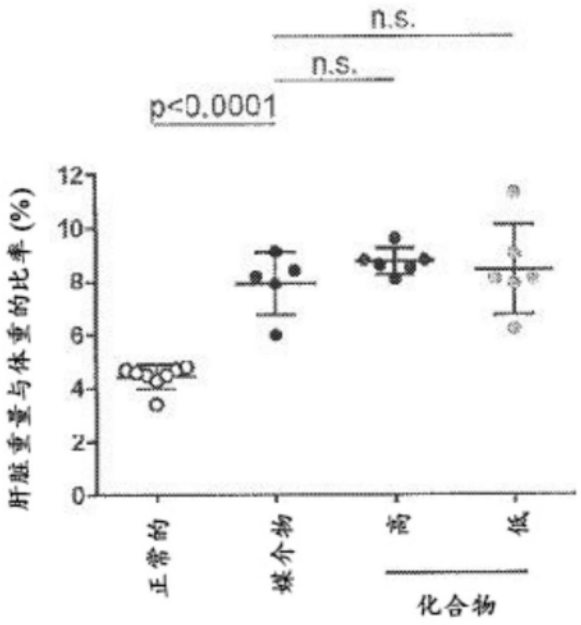

n.s.
n.s.
p<0.0001
肝脏重量与体重的比率 (%)
12
10
8
6
4
2
0
正常的
媒介物
低
化合物

图2C

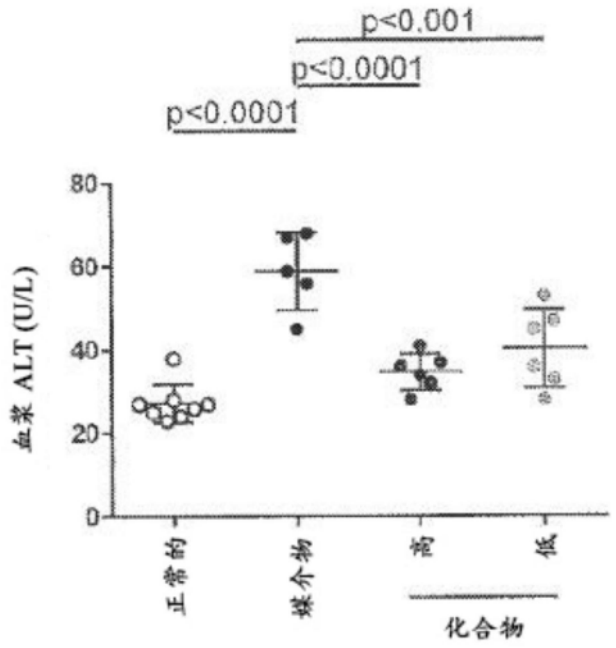

p<0.001
p<0.0001
p<0.0001
血浆 ALT (U/L)
80
60
40
20
0
正常的
媒介物
低
化合物

图3A

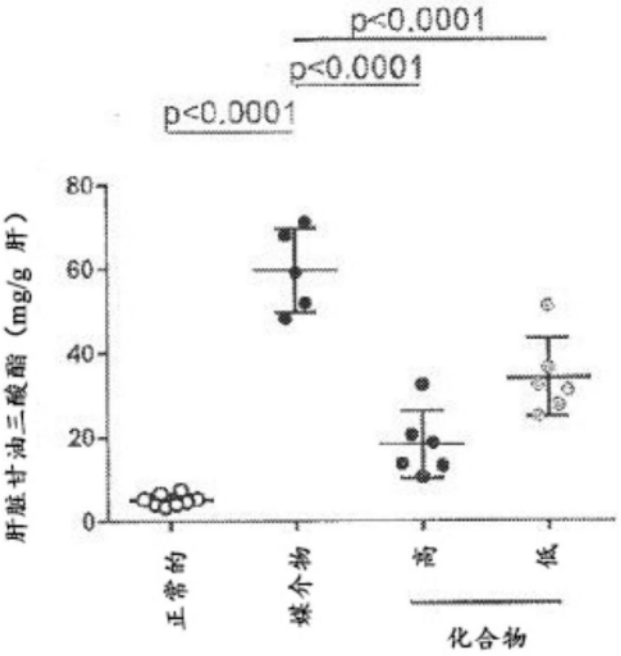

p<0.0001
p<0.0001
p<0.0001
肝脏甘油三酸酯（mg/g 肝）
80
60
40
20
0
正常的
媒介物
低
化合物

图3B

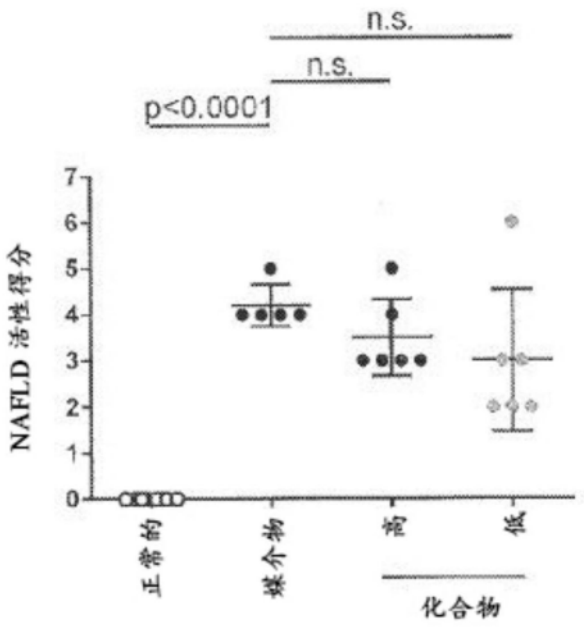

n.s.
n.s.
p<0.0001
NAFLD 活性得分
0
1
2
3
4
5
6
7
正常的
媒介物
化合物

图4

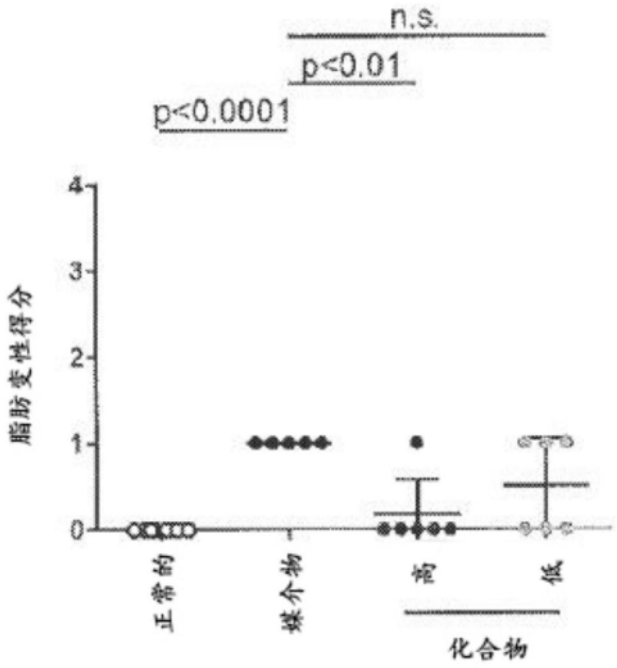

n.s.
p<0.01
p<0.0001
脂肪变性得分
0
1
2
3
4
正常的
媒介物
化合物

图5A

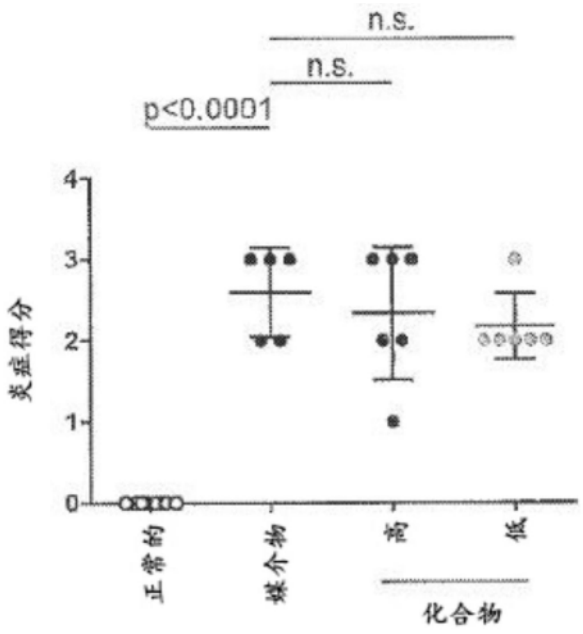

n.s.
n.s.
p<0.0001
4
3
2
1
0
炎症得分
正常的
媒介物
高
低
化合物

图5B

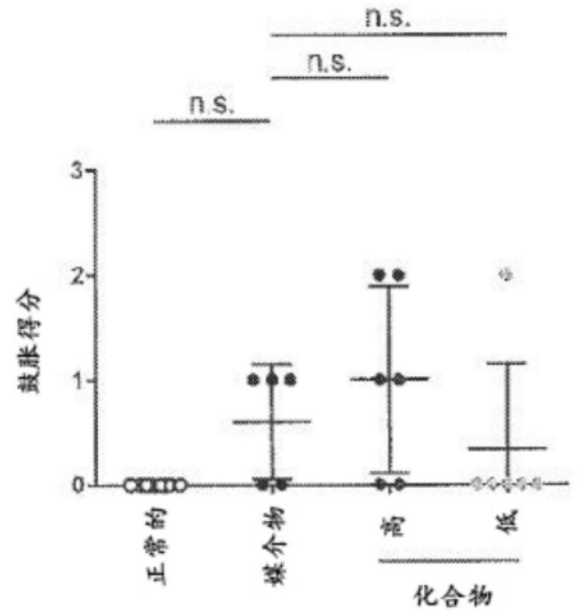

n.s.
n.s.
n.s.
3
2
1
0
鼓胀得分
正常的
媒介物
高
低
化合物

图5C

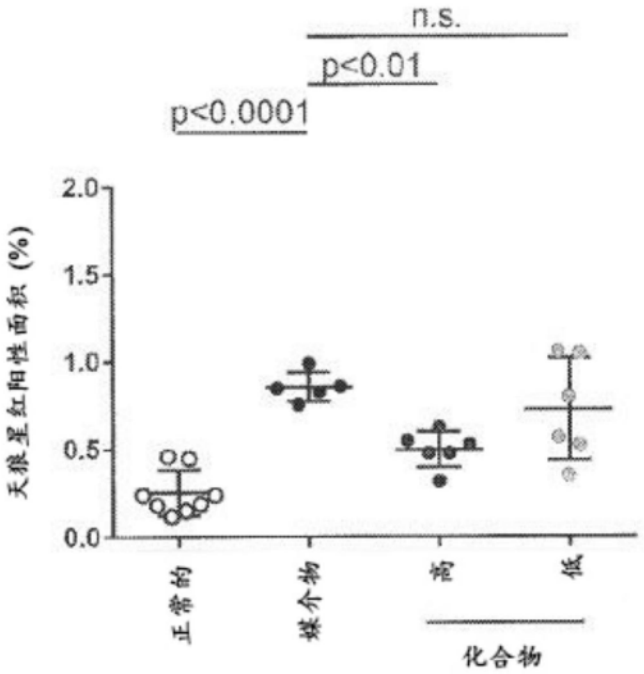


图6