



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102844023 B

(45) 授权公告日 2016. 01. 20

(21) 申请号 201180012863. 5

(22) 申请日 2011. 03. 08

(30) 优先权数据

61/311, 741 2010. 03. 08 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 09. 07

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2011/027619 2011. 03. 08

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/112635 EN 2011. 09. 15

(73) 专利权人 索隆 - 基特林癌症研究协会

地址 美国纽约州

(72) 发明人 马克·G·弗拉蒂尼

哈基姆·贾巴拉哈

托马斯·J·凯利

(74) 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限公司

责任公司 11287

代理人 章蕾

(51) Int. Cl.

A61K 31/122(2006. 01)

(56) 对比文件

Peter Heinstein. Mechanism of action of granaticin: Inhibition of ribosomal RNA maturation and cell cycle specificity.

《Journal of Pharmaceutical Sciences》. 1982, 第 71 卷 (第 2 期), 第 197 页摘要, 左栏第 1 段和最后一段.

Nobuo Tanaka, et al. Lactoquinomycin, a novel anticancer antibiotic I. Taxonomy, isolation and biological activity. 《The Journal of Antibiotics》. 1985, 第 38 卷 (第 10 期), 第 1327 页摘要, 第 1330 页 Table 5, 第 1331 页第 3 段.

审查员 张慧艳

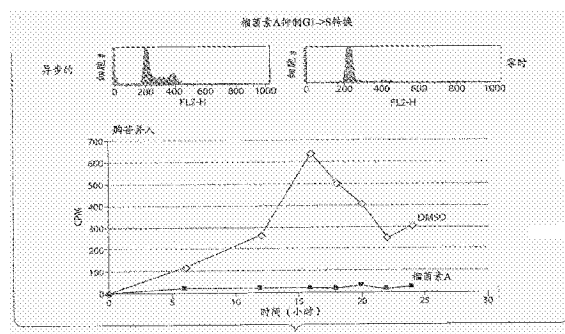
权利要求书 1 页 说明书 56 页 附图 31 页

(54) 发明名称

CDC7 激酶抑制剂以及其用途

(57) 摘要

本发明提供了用于治疗增生性病症如癌症的化合物、方法、药用组合物、以及试剂盒。在一方面, 这些方法包括抑制蛋白激酶如细胞分裂周期 (Cdc) 激酶的活性的化合物。在另一方面, 这些方法包括抑制 Cdc7 和 / 或 Dbf4 活性的化合物。在另一方面, 这些方法包括展现出对治疗疾病如癌症有用的抗增生特性的化合物。对这些方法中的任一种有用的化合物包括式 (A) 或式 (B) 的化合物或它们的药学上可接受的盐。式 (A) 或式 (B) 的示例性化合物包括榴菌素 A、榴菌素 B、二氢榴菌素 A、二氢榴菌素 B、曼德尔霉素以及放线紫红素。



1. 式 (II) 化合物：



或它的一种药学上可接受的盐在制备一种用于治疗或预防有需要的受试者的癌症的药物用途；

所述癌症是肺癌、卵巢癌、甲状腺癌、黑色素瘤、急性髓细胞性白血病、慢性淋巴细胞白血病、急性成淋巴细胞白血病、或双表型急性白血病。

2. 根据权利要求 1 所述的用途，其中该癌症具有一个基因突变。

3. 根据权利要求 2 所述的用途，其中该基因突变包括 RAS 突变、EGFR 突变、KRAS 突变、p53 突变、BRAF 突变、EVI1 突变、Flt-3 突变、WT-1 突变、细胞周期素 D 突变、PTEN 突变或 ABL 激酶突变。

4. 根据权利要求 1 所述的用途，其中该癌症具有染色体异常。

5. 根据权利要求 1 所述的用途，其中该癌症是一种耐多药 (MDR) 癌症。

6. 根据权利要求 1 所述的用途，其中该癌症是复发性和 / 或难治性癌症。

7. 根据权利要求 1 所述的用途，进一步包括给予至少一种其他的疗法或治疗剂。

8. 根据权利要求 7 所述的用途，进一步包括给予放射。

9. 根据权利要求 1 所述的用途，其中所述药物以冲击量输注或持续输注方案系统性静脉内注射。

10. 根据权利要求 1 所述的用途，其中所述癌症是急性髓细胞性白血病。

11. 根据权利要求 10 所述的用途，其中所述急性髓细胞性白血病是急性巨核细胞白血病或早幼粒细胞白血病。

12. 根据权利要求 1 所述的用途，其中所述癌症是慢性淋巴细胞白血病。

13. 根据权利要求 1 所述的用途，其中所述癌症是急性成淋巴细胞白血病。

14. 根据权利要求 1 所述的用途，其中所述癌症是双表型急性白血病。

15. 根据权利要求 1 所述的用途，其中所述癌症是肺癌。

16. 根据权利要求 1 所述的用途，其中所述癌症是卵巢癌。

17. 根据权利要求 1 所述的用途，其中所述癌症是甲状腺癌。

18. 根据权利要求 1 所述的用途，其中所述癌症是黑色素瘤。

CDC7 激酶抑制剂以及其用途

[0001] 发明背景

[0002] 理解真核生物的基因组在每个细胞周期期间如何进行复制是现代生物学的一个基本问题,并且是理解细胞增生控制机制的更普遍性问题的一个重要方面。从 G1 到 S 期的转换是细胞的一个主要决策点,并且该转换受到复杂的控制,这些控制的机制尚未在分子水平上得到理解。(Bell, S. P 和 A. Dutta(2002) 生物化学年评 (Annu Rev Biochem) 71:333-74 ;Dutta, A 和 S. P. Bell(1997) 细胞与发育生物学年评 (Annu Rev Cell Dev Biol) 13:293-332 ;Jallepalli, P. V 和 T. J. Kelly(1997) 细胞生物学新见 (Curr Opin Cell Biol) 9(3):358-63 ;Kelly, T. J. 和 G. W. Brown(2000) 生物化学年评 69:829-80 ;Stillman, B. (1996) 科学 (Science) 274(5293):1659-64) 基因组的稳定性取决于 DNA“复制切换”的精确操作,还取决于 DNA 复制与细胞中其他事件的恰当偶联。已经相当清楚的是对这些机制中任何一个的微扰都会导致癌症。(Sherr, C. J. (1996). 科学 274(5293):1672-7)

[0003] 在过去的十年中,多个实验室的工作已经使我们对细胞 DNA 复制的理解取得了显著的进展 (Bell, S. P. 和 A. Dutta, 等 ;Kelly, T. J. 和 G. W. Brown, 等)。对简单模型系统,特别是对酿酒酵母、粟酒裂殖酵母、以及非洲爪蟾的分析已经导致了对在 DNA 复制起点发挥作用来起始 DNA 合成的蛋白质的鉴定。一个重大的突破是 Stillman 和 Bell 对六亚基起点识别复合物 (ORC) 的发现,该复合物与酿酒酵母中的特定 DNA 复制起点结合并且募集另外的起始因子以便形成预复制复合物 (pre-RC)。ORC 在整个真核生物的进化期间一直是保守的。(Chuang, R. Y., L. Chretien, 等 (2002) 生物化学杂志 (J Biol Chem) 277(19):16920-7 ;Gossen, M., D. T. Pak, 等 (1995) 科学 270(5242):1674-7 ;Moon, K. Y., D. Kong, 等 (1999) 美国国家科学院院刊 (Proc Natl Acad Sci USA) 96(22):12367-12372 ;Rowles, A., J. P. Chong, 等 (1996) 细胞 87(2):287-96 ;Vashee, S., P. Simancek, 等 (2001) 生物化学杂志 276(28):26666-73) 现在我们知道,在所有的真核生物中一组共同的起始蛋白组装在复制起点,并且这些蛋白的活性受特定的蛋白激酶调控。然而,尽管取得了这一进步,但我们对真核生物 DNA 复制起始的生物化学机制的理解仍然相当浅薄。

[0004] 在酵母中的基因研究以及在爪蟾中的生物化学研究已经证明真核生物的 DNA 复制的起始发生在两个阶段之中。(Bell, S. P. 和 A. Dutta, 等 ;Kelly, T. J. 和 G. W. Brown, 等) 在第一阶段中 (该阶段从细胞周期的晚 M 期持续到 G1 期), pre-RCs 被组装在 DNA 复制的起点。在 S 期的开端,pre-RCs 受两个异源二聚体蛋白激酶,即 Cdc7-Dbf4 以及 S 期细胞周期素依赖性激酶 (S-CDK) 的作用而被活化。此事件标志着向第二起始阶段的转换,在此过程中起点是解开的并且另外的蛋白被募集以便形成活性复制叉。细胞周期素依赖性激酶活性 (以及或许其他抑制因子) 的存在防止了 pre-RCs 在起始反应的第二阶段过程中的进一步组装。此机制构成了一个“复制切换”,它保证了 DNA 复制的起点 (fire) 仅将每个细胞周期激发一次,从而保留了基因组的完整性。

[0005] 如上文所指出, pre-RC 的活化需要 Cdc7-Dbf4 和 S-CDK 的活性。当两种激酶各自的调控亚基积聚到足够的水平时,它们在 G1/S 边界被活化,并且两者似乎与 pre-RC 相缔合。(Brown, G. W., P. V. Jallepalli, 等 (1997) 美国国家科学院院刊 94:6142-6147 ;

Dowell, S. J., P. Romanowski, 等 (1994) 科学 265(5176):1243-6;Jallepalli, P. V. 和 T. J. Kelly;Jares, P. 和 J. J. Blow(2000) 基因与发育 (Genes Dev)14(12):528-40; Johnston, L. H., H. Masai, 等 (1999) 细胞生物学趋势 (Trends Cell Biol)9(7):249-52; Leatherwood, J., A. Lopez-Girona, 等 (1996) 自然 (Nature)379(6563):360-3;Walter, J. C. (2000) 生物化学杂志 275(50):39773-8) 虽然 S-CDK 活性的调控由于多个细胞周期素亚基与多个 Cdk 亚基配对而显示出相当复杂,但 Cdc7 的活性严格地受 Dbf4 亚基的表达所调控,而 Dbf4 亚基的表达非常紧密地受细胞周期调控,其中峰值表达发生在 G1/S 边界。(Bell, S. P. 和 A. Dutta, 等) 已经显示 Cdc7 的活性是为进入细胞周期的 S 期所要求的。在酵母中的研究已经显示耗尽了此激酶活性的细胞从 G1 期进展到 M 期而无中间的 S 期,从而导致细胞死亡 (Bell, S. P. 和 A. Dutta, 等;Kelly, T. J. 和 G. W. Brown, 等), 并且最近显示针对 Dbf4 的条件性敲除小鼠胚胎干 (ES) 细胞经历了 S 期阻滞,其中在基因表达沉默时发生细胞凋亡。(Yamashita, N., Kim, J-M, 等 (2005) 细胞遗传 (Genes to Cells):551-563) 遗传学证据已经表明,六亚基微小染色体蛋白维持复合物 (MCM2-7), 即 DNA 复制的起点解开以及起始所要求的假定的解旋酶活性 (Bell, S. P. 和 A. Dutta, 等;Kelly, T. J. 和 G. W. Brown, 等), 是 Cdc7-Dbf4 激酶的调控靶标,并且 Mcm2 蛋白是体外 Cdc7:Dbf4 激酶的优异底物。(Sclafani, R. A. (2000) 细胞科学杂志 (J Cell Sci)113(Pt 12):2111-7) 已经显示 MCM 蛋白和 Cdc7 在包括实体瘤以及血液恶性肿瘤的大多数癌症中被过度表达。(Hess, G. F., Drong, R. F., 等 (1998) 基因 211(1):133-40;Velculescu, V. E., Madden, S. L., 等 (1999) 自然遗传学 (Nature Genetics)23:387-88) 重要的是,最近已经显示皮肤黑色素瘤样品中 Cdc7 的过度表达与低风险疾病以及化疗耐受性有关。(Nambiar, S., Mirmohammadsadegh, A., 等 (2007) 致癌作用 (Carcinogenesis)12:2501-2510) 此外, Cdc7 的过度表达还显示在侵袭性未分化型乳头状甲状腺癌中以及侵袭性头颈癌中,这些头颈癌对人乳头瘤病毒呈阳性 (Fluge, O., Bruland, O., Akslen, L. A., 等 (2006) 甲状腺 (Thyroid)16(2):161-175;Slebos, R. J. C, Yi, Y., Ely, K., 等 (2006) 临床癌症研究 (Clin Cancer Res)12(3):701-709)。事实上,欧洲和美国正在开发敏感的测定系统以便检测泌尿生殖器恶性肿瘤患者以及乳房癌患者尿液内 MCM 蛋白的存在,并且这似乎与一种更具侵袭性的恶性肿瘤相关联。从酵母到人, Cdc7 活性也是保守的,这使得它成为治疗性靶标的有吸引力的候选者。此数据的逻辑解释为, Cdc7:Dbf4 是一个真正的治疗性靶标。

[0006] 发明概述

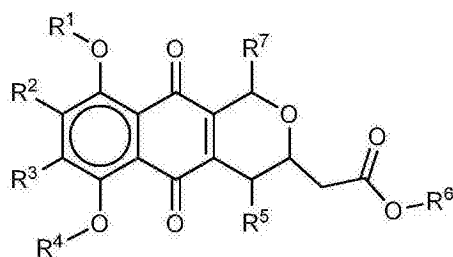
[0007] 本发明来源于对蛋白激酶如 Cdc7 的关键作用的理解,以及对已知的一类化合物—苯并异色烷醌 (BIQs) 如榴菌素抑制蛋白激酶活性的发现。具体来说,发现了榴菌素抑制 Cdc 激酶的活性,这一发现是基于从对超过 300,000 种化合物进行的针对抑制激酶 (Cdc7) 与活化剂 (Dbf4) 的异源二聚体 (它使丝氨酸和苏氨酸的残基磷酸化) 的能力的高通量筛选 (HTS) 中所鉴定出的命中化合物 (hits)。进一步发现了榴菌素可以展现出对治疗增生性病症如癌症有用的特性。

[0008] 榴菌素是称为苯并异色烷醌 (BIQs;Ichinose 等, 日本放线菌学会志 (Actinomycetologica) (1998)12:99-109) 的一类链霉菌属芳香族抗生素的成员,该类链霉菌属芳香族抗生素还包括曼德尔霉素 (也称为乳醌霉素 A) 和放线紫红素。特别相关的是在 C-10 处经由 C-C 键进行的化学修饰,这是通过糖基

化作用（曼德尔霉素和榴菌素）或通过二聚作用（在放线紫红素中）（例如，参见 Hopwood, 化学评论 (Chem Rev) (1997) 97:2465-2497; Floss 等, 天然产物杂志 (J Nat Prod.) (1986) 49:957-70, Toral-Barza 等, 分子癌症治疗学 (Mol. Cancer Ther.) (2007) 6:3028-3038; 以及 Salaski 等, 医疗化学杂志 (J. Med. Chem.) (2009) 23:2181-2184), 或通过榴菌素 A 的 3-甲基-2-氧杂二环 [2.2.2] 辛-5-烯-4,8-二醇基的 8-二醇的化学或酶修饰（例如, 偶联一个碳水化合物或糖部分）,（例如）以便提供化合物如榴菌素 B。苯并异色烷醌、榴菌素, 以及相关的天然产物被并入在此描述的使用方法、药用组合物, 以及试剂盒之中。

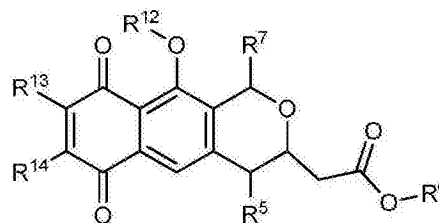
[0009] 在一方面, 本发明是针对式 (A) 或式 (B) 的化合物:

[0010]



[0011]

(A)



(B)

[0012] 或它们的一种药学上可接受的盐,

[0013] 其中:

[0014] R¹和 R⁴的每个实例独立地选自由以下各项组成的组: 氢、羰基、甲硅烷基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基;

[0015] R²和 R³的每个实例独立地选自由以下各项组成的组: 氢、卤素、-OH、取代的羟基、-SH、取代的巯基、-NH₂、取代的氨基、-CN、-NO₂、羰基、甲硅烷基、亚磺酰基、磺酰基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基, 以及任选取代的杂芳基; 或者 R²和 R³连接形成一个任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基;

[0016] R⁵是氢并且 R⁶选自由以下各项组成的组: 氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基; 或者 R⁵和 R⁶连接形成一个直接键;

[0017] R⁷是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基, 以及任选取代的杂芳基;

[0018] R¹²是氢、羰基、甲硅烷基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基; 并且

[0019] R¹³和 R¹⁴的每个实例独立地选自由以下各项组成的组: 氢、卤素、-OH、取代的羟基、-SH、取代的巯基、-NH₂、取代的氨基、-CN、-NO₂、羰基、甲硅烷基、亚磺酰基、磺酰基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基, 以及任选取代的杂芳基; 或者 R¹³和 R¹⁴连接形成一个任选取代的碳环基、任

选取代的杂环基、任选取代的芳基,或任选取代的杂芳基;

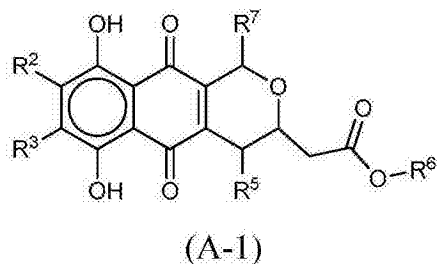
[0020] 该化合物或盐是用于治疗或预防一种增生性病症。

[0021] 在另一方面,本发明提供式 (A) 或式 (B) 的化合物、或它们的一种药学上可接受的盐用于制造用于治疗或预防增生性病症的药物的用途。

[0022] 在又一方面,本发明提供一种用于治疗或预防有需要受试者的增生性病症的方法,其中给予该受试者一种治疗上有效量的式 (A) 或式 (B) 的化合物,或它们的一种药学上可接受的盐。

[0023] 在某些实施方案中,化合物具有式 (A-3) :

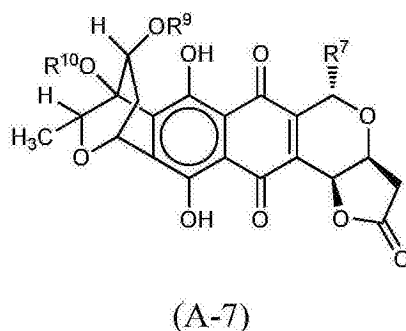
[0024]



[0025] 或它的一种药学上可接受的盐。

[0026] 在某些实施方案中,化合物具有式 (A-7) :

[0027]

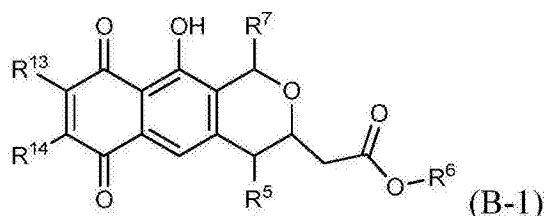


[0028] 或它的一种药学上可接受的盐,

[0029] 其中 R⁹和¹⁰的每个实例独立地选自氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、羰基、甲硅烷基、磺酰基、以及亚磺酰基。

[0030] 在某些实施方案中,化合物具有式 (B-1) :

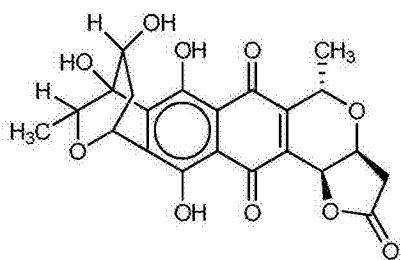
[0031]



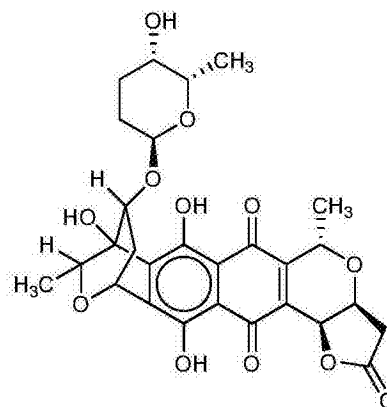
[0032] 或它的一种药学上可接受的盐。

[0033] 在某些实施方案中,化合物选自由以下各项组成的组 :

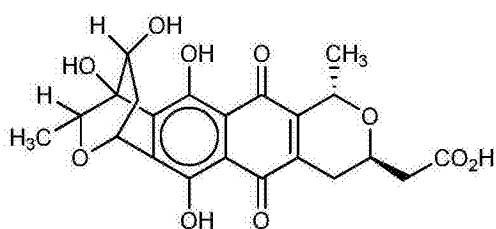
[0034]



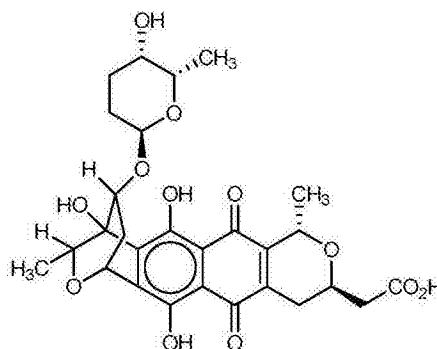
榴菌素 A (I)、



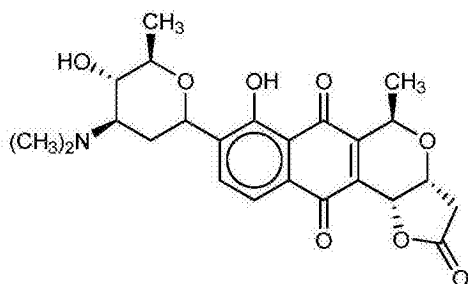
榴菌素 B (II)、



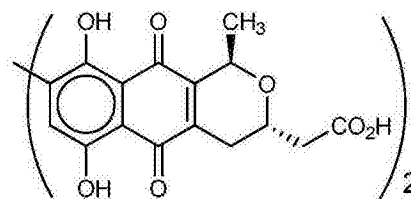
二氢榴菌素 A (III)、



二氢榴菌素 B (IV)、

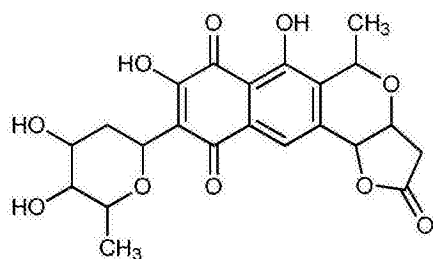


曼德尔霉素 (V)、

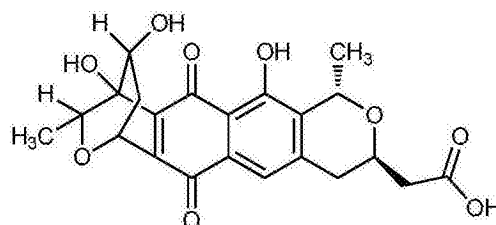


放线紫红素 (VI)、

[0035]



衍生物 1 (VII)



以及衍生物 2 (VIII),

[0036] 或它们的一种药学上可接受的盐。

[0037] 在某些实施方案中,化合物是一种蛋白激酶抑制剂;并且其中抑制蛋白激酶对治疗或预防增生性病症有用。在某些实施方案中,该蛋白激酶是 Cdc7 激酶、或 Cdc7 激酶的 Dbf4 调控亚基,并且其中抑制 Cdc7 激酶、或 Cdc7 激酶的 Dbf4 调控亚基对治疗或预防该增

生性病症有用。

[0038] 在某些实施方案中,增生性病症选自由以下各项组成的组:癌症、骨髓增生性病症、良性前列腺增生症、家族性腺瘤病、息肉病、神经纤维瘤病、银屑病、动脉粥样硬化相关性血管平滑肌细胞增生、纤维化病症、肺纤维化、关节炎、类风湿性关节炎、肾小球性肾炎、以及手术后狭窄、再狭窄、血管增生性病症、系膜细胞增生性病症、代谢性病症、过敏、哮喘、血栓症、神经系统疾病、视网膜病变、糖尿病,以及肌肉退化。在某些实施方案中,增生性病症是癌症。

[0039] 在某些实施方案中,癌症选自由以下各项组成的组:骨、脑、结缔组织、内分泌腺、肾上腺皮质、子宫内膜、生殖细胞、头颈部、喉和下咽部、间皮瘤、肌肉、直肠、肾脏、小肠、软组织、睾丸、输尿管、阴道,以及外阴;膀胱癌;乳房癌;结肠癌;肾癌;肝癌;肺癌;食管癌;胆囊癌;卵巢癌;胰腺癌;胃癌;宫颈癌;甲状腺癌;前列腺癌;乳头状甲状腺癌;泌尿生殖器恶性肿瘤;成视网膜细胞瘤;肾母细胞瘤;骨髓增生异常综合征;浆细胞瘤;副肿瘤综合征;肾细胞癌;尤因氏肉瘤;促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤;间皮瘤;皮肤癌,其中所述皮肤癌是鳞状上皮细胞癌;血液癌[例如,淋巴系造血系统癌症,其中所述癌症是白血病、急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性成淋巴细胞白血病、淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(例如,套细胞淋巴瘤(MCL)、毛细胞淋巴瘤和伯基特氏淋巴瘤);慢性淋巴细胞白血病(CLL);髓系造血系统癌症,其中所述癌症是多发性骨髓瘤、慢性髓细胞性白血病(CML)和急性髓细胞性白血病(AML)(例如,急性巨核细胞白血病(AMKL));骨髓增生异常综合征以及早幼粒细胞白血病];间质源性肿瘤,其中这些肿瘤是纤维肉瘤和横纹肌肉瘤;中枢和周围神经系统肿瘤,其中所述肿瘤是星形细胞瘤、成神经细胞瘤、胶质瘤(如成胶质细胞瘤)和神经鞘瘤;以及其他肿瘤,其中所述肿瘤是黑色素瘤、皮肤黑色素瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、着色性干皮病、角化棘皮瘤、甲状腺滤泡癌、卡波济氏肉瘤、原发部位不明的癌症;实体瘤、血液癌,以及艾滋病相关性恶性肿瘤。

[0040] 在某些实施方案中,该癌症是血液癌、卵巢癌、肺癌、前列腺癌、肾细胞癌、宫颈癌、成胶质细胞瘤、成视网膜细胞瘤、横纹肌肉瘤、促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤、乳房癌、间皮瘤、黑色素瘤、甲状腺癌、尤因氏肉瘤,或一种实体瘤。

[0041] 在某些实施方案中,该癌症包括基因突变。在某些实施方案中,该基因突变包含RAS突变、EGFR突变、KRAS突变、p53突变、BRAF突变、EVI1突变、Flt-3突变、WT-1突变、细胞周期素D突变、PTEN突变、ABL激酶突变,或染色体异常。

[0042] 在某些实施方案中,该癌症是一种耐多药(MDR)癌症。

[0043] 在某些实施方案中,该癌症是复发性和/或难治性癌症。

[0044] 在某些实施方案中,该方法进一步包括给予至少一种其他的疗法或治疗剂。在某些实施方案中,方法进一步包括给予放射。

[0045] 还提供了在任何这些方法中有用的药用组合物以及试剂盒。

[0046] 本发明的一个或多个实施方案的细节在附图以及详细说明中阐述。本发明的其他特征、目的以及优点将从说明书以及从权利要求书中变得更明显。

[0047] 定义

[0048] 对本发明有用的化合物包括Cdc7激酶和/或Dbf4的抑制剂。具体的官能团以及化学术语的定义在下文中更详细地描述。化学元素根据CAS版本,化学和物理手册

(Handbook of Chemistry and Physics), 75th版, 内封面的元素周期表来确定, 并且具体的官能团总体上如其中所描述的来定义。此外, 有机化学的一般原理, 以及具体的官能部分和反应性, 描述在有机化学, Thomas Sorrell, 大学科学书籍 (University Science Books), Sausalito, 1999; Smith 和 March March 的高等有机化学 (Advanced Organic Chemistry), 第 5 版, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, 综合有机转换 (Comprehensive Organic Transformations), VCH Publishers, Inc., New York, 1989; 以及 Carruthers, 近代有机合成的一些方法 (Some Modern Methods of Organic Synthesis), 第三版, Cambridge University Press, Cambridge, 1987 之中。

[0049] 在此描述的化合物可以包含一个或多个不对称中心, 并且因此可以存在各种异构形式, 如对映异构体和 / 或非对映异构体。例如, 在此描述的化合物可以是单个的对映异构体、非对映异构体或几何异构体的形式, 或者可以是立体异构体的混合物的形式, 该混合物包括外消旋混合物以及一种或多种立体异构体富集的混合物。同分异构体可以通过本领域的普通技术人员已知的方法从混合物中分离, 这些方法包括: 手性高压液相色谱法 (HPLC) 以及手性盐的形成和结晶; 或者优选的同分异构体可通过不对称合成来制备。例如, 参见 Jacques 等, 对映异构体、外消旋体和拆分 (Enantiomers, Racemates and Resolutions) (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen 等, 四面体 (Tetrahedron) 33:2725 (1977); Eliel, E. L. 碳化合物的立体化学 (Stereochemistry of Carbon Compounds) (McGraw-Hill, NY, 1962); 以及 Wilen, S. H. 拆分剂和光学拆分表 (Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions) 第 268 页 (E. L. Eliel 编著, 圣母大学出版社 (Univ. of Notre Dame Press), Notre Dame, IN 1972)。本发明还涵盖作为基本上不含其他同分异构体的单个同分异构体, 并且可替代地作为各种同分异构体的混合物的化合物。

[0050] 当列出值的范围时, 旨在涵盖该范围内的每个值以及子范围。例如“C₁₋₆烷基”旨在涵盖 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁₋₆、C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₅、C₂₋₄、C₂₋₃、C₃₋₆、C₃₋₅、C₃₋₄、C₄₋₆、C₄₋₅, 以及 C₅₋₆ 烷基。

[0051] 在此使用的“烷基”是指具有从 1 至 10 个碳原子的直链或支链饱和烃基 (“C₁₋₁₀ 烷基”)。在某些实施方案中, 烷基具有 1 至 9 个碳原子 (“C₁₋₉ 烷基”)。在某些实施方案中, 烷基具有 1 至 8 个碳原子 (“C₁₋₈ 烷基”)。在某些实施方案中, 烷基具有 1 至 7 个碳原子 (“C₁₋₇ 烷基”)。在某些实施方案中, 烷基具有 1 至 6 个碳原子 (“C₁₋₆ 烷基”)。在某些实施方案中, 烷基具有 1 至 5 个碳原子 (“C₁₋₅ 烷基”)。在某些实施方案中, 烷基具有 1 至 4 个碳原子 (“C₁₋₄ 烷基”)。在某些实施方案中, 烷基具有 1 至 3 个碳原子 (“C₁₋₃ 烷基”)。在某些实施方案中, 烷基具有 1 至 2 个碳原子 (“C₁₋₂ 烷基”)。在某些实施方案中, 烷基具有 1 个碳原子 (“C₁ 烷基”)。在某些实施方案中, 烷基具有 2 至 6 个碳原子 (“C₂₋₆ 烷基”)。C₁₋₆ 烷基的实例包括甲基 (C₁)、乙基 (C₂)、正丙基 (C₃)、异丙基 (C₃)、正丁基 (C₄)、叔丁基 (C₄)、仲丁基 (C₄)、异丁基 (C₄)、正戊基 (C₅)、3-戊基 (C₅)、戊基 (C₅)、新戊基 (C₅)、3-甲基-2-丁基 (C₅)、叔戊基 (C₅)、以及正己基 (C₆)。烷基另外的实例包括正庚基 (C₇)、正辛基 (C₈) 等等。除非另外规定, 烷基的每个实例独立地未被取代 (“未取代的烷基”) 或被一个或多个取代基取代 (“取代的烷基”)。在某些实施方案中, 烷基是未取代的 C₁₋₁₀ 烷基 (如, -CH₃)。在某些实施方案中, 烷基是取代的 C₁₋₁₀ 烷基。

[0052] “全卤烷基”是如在此所定义的取代的烷基, 其中所有的氢原子独立地被卤素, 如

氟、溴、氯或碘替代。在某些实施方案中,烷基部分具有 1 至 8 个碳原子 (“C₁₋₈全卤烷基”)。在某些实施方案中,烷基部分具有 1 至 6 个碳原子 (“C₁₋₆全卤烷基”)。在某些实施方案中,烷基部分具有 1 至 4 个碳原子 (“C₁₋₄全卤烷基”)。在某些实施方案中,烷基部分具有 1 至 3 个碳原子 (“C₁₋₃全卤烷基”)。在某些实施方案中,烷基部分具有 1 至 2 个碳原子 (“C₁₋₂全卤烷基”)。在某些实施方案中,所有的氢原子被氟替代。在某些实施方案中,所有的氢原子被氯替代。全卤烷基的实例包括 -CF₃、-CF₂CF₃、-CF₂CF₂CF₃、-CCl₃、-CFCl₂、-CF₂Cl、等等。

[0053] 在此使用的“烯基”是指具有从 2 至 10 个碳原子以及一个或多个碳碳双键的直链或支链烃基 (“C₂₋₁₀烯基”)。在某些实施方案中,烯基具有 2 至 9 个碳原子 (“C₂₋₉烯基”)。在某些实施方案中,烯基具有 2 至 8 个碳原子 (“C₂₋₈烯基”)。在某些实施方案中,烯基具有 2 至 7 个碳原子 (“C₂₋₇烯基”)。在某些实施方案中,烯基具有 2 至 6 个碳原子 (“C₂₋₆烯基”)。在某些实施方案中,烯基具有 2 至 5 个碳原子 (“C₂₋₅烯基”)。在某些实施方案中,烯基具有 2 至 4 个碳原子 (“C₂₋₄烯基”)。在某些实施方案中,烯基具有 2 至 3 个碳原子 (“C₂₋₃烯基”)。在某些实施方案中,烯基具有 2 个碳原子 (“C₂烯基”)。该一个或多个碳碳双键可以在内部 (如在 2-丁烯基中) 或者是在末端 (如在 1-丁烯基中)。C₂₋₄烯基的实例包括乙烯基 (C₂)、1-丙烯基 (C₃)、2-丙烯基 (C₃)、1-丁烯基 (C₄)、2-丁烯基 (C₄)、丁二烯基 (C₄) 等等。C₂₋₆烯基的实例包括前面提到的 C₂₋₄烯基以及戊烯基 (C₅)、戊二烯基 (C₅)、己烯基 (C₆)、等等。烯基另外的实例包括庚烯基 (C₇)、辛烯基 (C₈)、辛三烯基 (C₈)、等等。除非另外规定,烯基的每个实例独立地未被取代 (“未取代的烯基”) 或被一个或多个取代基取代 (“取代的烯基”)。在某些实施方案中,烯基是未取代的 C₂₋₁₀烯基。在某些实施方案中,烯基是取代的 C₂₋₁₀烯基。

[0054] 在此使用的“炔基”是指具有从 2 至 10 个碳原子以及一个或多个碳碳三键的直链或支链烃基 (“C₂₋₁₀炔基”)。在某些实施方案中,炔基具有 2 至 9 个碳原子 (“C₂₋₉炔基”)。在某些实施方案中,炔基具有 2 至 8 个碳原子 (“C₂₋₈炔基”)。在某些实施方案中,炔基具有 2 至 7 个碳原子 (“C₂₋₇炔基”)。在某些实施方案中,炔基具有 2 至 6 个碳原子 (“C₂₋₆炔基”)。在某些实施方案中,炔基具有 2 至 5 个碳原子 (“C₂₋₅炔基”)。在某些实施方案中,炔基具有 2 至 4 个碳原子 (“C₂₋₄炔基”)。在某些实施方案中,炔基具有 2 至 3 个碳原子 (“C₂₋₃炔基”)。在某些实施方案中,炔基具有 2 个碳原子 (“C₂炔基”)。该一个或多个碳碳三键可以在内部 (如在 2-丁炔基中) 或者是在末端 (如在 1-丁炔基中)。C₂₋₄炔基的实例包括但不限于乙炔基 (C₂)、1-丙炔基 (C₃)、2-丙炔基 (C₃)、1-丁炔基 (C₄)、2-丁炔基 (C₄)、等等。C₂₋₆炔基的实例包括前面提到的 C₂₋₄炔基以及戊炔基 (C₅)、己炔基 (C₆)、等等。炔基另外的实例包括庚炔基 (C₇)、辛炔基 (C₈)、等等。除非另外规定,炔基的每个实例独立地未被取代 (“未取代的炔基”) 或被一个或多个取代基取代 (“取代的炔基”)。在某些实施方案中,炔基是未取代的 C₂₋₁₀炔基。在某些实施方案中,炔基是取代的 C₂₋₁₀炔基。

[0055] 在此使用的“碳环基”是指在非芳香族环系统中具有从 3 至 10 个环碳原子 (“C₃₋₁₀碳环基”) 以及 0 个杂原子的非芳香族环状烃基。在某些实施方案中,碳环基具有 3 至 8 个环碳原子 (“C₃₋₈碳环基”)。在某些实施方案中,碳环基具有 3 至 6 个环碳原子 (“C₃₋₆碳环基”)。在某些实施方案中,碳环基具有 3 至 6 个环碳原子 (“C₃₋₆碳环基”)。在某些实施方案中,碳环基具有 5 至 10 个环碳原子 (“C₅₋₁₀碳环基”)。示例性的 C₃₋₆碳环基包括但不限于环丙基 (C₃)、环丙烯基 (C₃)、环丁基 (C₄)、环丁烯基 (C₄)、环戊基 (C₅)、环戊烯基 (C₅)、

环己基 (C_6)、环己烯基 (C_6)、环己二烯基 (C_6)、等等。示例性的 C_{3-8} 碳环基包括但不限于前面提到的 C_3 碳环基以及环庚基 (C_7)、环庚烯基 (C_7)、环庚二烯基 (C_7)、环庚三烯基 (C_7)、环辛基 (C_8)、环辛烯基 (C_8)、二环 [2.2.1] 庚基 (C_7)、二环 [2.2.2] 辛基 (C_8)、等等。示例性的 C_{3-10} 碳环基包括但不限于前面提到的 C_3 碳环基以及环壬基 (C_9)、环壬烯基 (C_9)、环癸基 (C_{10})、环癸烯基 (C_{10})、八氢-1H-茚基 (C_9)、十氢萘基 (C_{10})、螺 [4.5] 癸基 (C_{10})、等等。如前述的实例说明,在某些实施方案中,碳环基是单环的 (“单环碳环基”) 或多环的 (例如,含有一个稠合的,桥接的或螺环的系统如二环系统 (“二环碳环基”) 或三环系统 (“三环碳环基”)), 并且可以是饱和的或可以含有一个或多个碳碳双键或三键。“碳环基”还包括如下的环系统,即: 其中碳环基环,如上文所定义,与一个或多个芳基或杂芳基稠合,其中附着点在碳环基环上,并且在这类实例中,碳的数量继续表示碳环的环系统中碳的数量。除非另外规定,碳环基的每个实例独立地未被取代 (“未取代的碳环基”) 或被一个或多个取代基取代 (“取代的碳环基”)。在某些实施方案中,碳环基是未取代的 C_{3-10} 碳环基。在某些实施方案中,碳环基是取代的 C_{3-10} 碳环基。

[0056] 在某些实施方案中,“碳环基”是具有从 3 至 10 个环碳原子的单环的,饱和的碳环基 (“ C_{3-10} 环烷基”)。在某些实施方案中,环烷基具有 3 至 8 个环碳原子 (“ C_{3-8} 环烷基”)。在某些实施方案中,环烷基具有 3 至 6 个环碳原子 (“ C_{3-6} 环烷基”)。在某些实施方案中,环烷基具有 5 至 6 个环碳原子 (“ C_{5-6} 环烷基”)。在某些实施方案中,环烷基具有 5 至 10 个环碳原子 (“ C_{5-10} 环烷基”)。 C_{5-6} 环烷基的实例包括环戊基 (C_5) 和环己基 (C_6)。 C_{3-6} 环烷基的实例包括前面提到的 C_5 环烷基以及环丙基 (C_3) 和环丁基 (C_4)。 C_{3-8} 环烷基的实例包括前面提到的 C_6 环烷基以及环庚基 (C_7) 和环辛基 (C_8)。除非另外规定,环烷基的每个实例独立地未被取代 (“未取代的环烷基”) 或被一个或多个取代基取代 (“取代的环烷基”)。在某些实施方案中,环烷基是未取代的 C_{3-10} 环烷基。在某些实施方案中,环烷基是取代的 C_{3-10} 环烷基。

[0057] 在此使用的“杂环基”是指具有环碳原子和 1 至 4 个环杂原子其中每个杂原子独立地选自氮、氧以及硫的 3 至 14 元非芳香族环系统的基团 (“3-14 元杂环基”)。在含有一个或多个氮原子的杂环基中,附着点可以是碳或氮原子,只要化合价允许。杂环基可以是单环的 (“单环杂环基”) 或多环的 (例如,一个稠合的,桥接的或螺环的系统如二环系统 (“二环杂环基”) 或三环系统 (“三环杂环基”)), 并且可以是饱和的或可以含有一个或多个碳碳双键或三键。杂环基多环的环系统可以在一个或两个环中包括一个或多个杂原子。“杂环基”还包括如下的环系统,即: 其中杂环基环,如上文所定义,与一个或多个碳环基稠合,其中附着点在碳环基或杂环基环上;或如下的环系统,即: 其中杂环基环,如上文所定义,与一个或多个芳基或杂芳基稠合,其中附着点在杂环基环上,并且在这类实例中,环成员的数量继续表示杂环基环系统中环成员的数量。除非另外规定,杂环基的每个实例独立地未被取代 (“未取代的杂环基”) 或被一个或多个取代基取代 (“取代的杂环基”)。在某些实施方案中,杂环基是未取代的 3-14 元杂环基。在某些实施方案中,杂环基是取代的 3-14 元杂环基。

[0058] 在某些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和 1 至 4 个环杂原子,其中每个杂原子独立地选自氮、氧以及硫的 5-10 元非芳香族环系统 (“5-10 元杂环基”)。在某些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和 1 至 4 个环杂原子,其中每个杂原子独立地选自氮、氧以及硫

的 5-8 元非芳香族环系统 (“5-8 元杂环基”)。在某些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和 1 至 4 个环杂原子,其中每个杂原子独立地选自氮、氧以及硫的 5-6 元非芳香族环系统 (“5-6 元杂环基”)。在某些实施方案中,5-6 元杂环基具有选自氮、氧以及硫的 1 至 3 个环杂原子。在某些实施方案中,5-6 元杂环基具有选自氮、氧以及硫的 1 至 2 个环杂原子。在某些实施方案中,5-6 元杂环基具有选自氮、氧以及硫的 1 个环杂原子。

[0059] 含有 1 个杂原子的示例性 3 元杂环基包括但不限于氮丙啶基 (azirdinyl)、环氧乙烷基、环硫乙烷基 (thiorenlyl)。含有 1 个杂原子的示例性 4 元杂环基包括但不限于氮杂环丁烷基、环氧丙烷基以及硫杂环丁烷基。含有 1 个杂原子的示例性 5 元杂环基包括但不限于四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢苯硫基 (tetrahydrothiophenyl)、二氢噻吩、吡咯烷基、二氢吡咯基以及吡咯基-2,5-二酮。含有 2 个杂原子的示例性 5 元杂环基包括但不限于二氧戊环基、氧硫杂环戊基以及二硫戊环基。含有 3 个杂原子的示例性 5 元杂环基包括但不限于三唑啉基 (triazolinyl)、噁二唑啉基 (oxadiazolinyl) 以及噻二唑啉基 (thiadiazolinyl)。含有 1 个杂原子的示例性 6 元杂环基包括但不限于哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡啶基以及噻烷基。含有 2 个杂原子的示例性 6 元杂环基包括但不限于哌嗪基、吗啉基、二噻烷基、二氧杂环己基。含有 2 个杂原子的示例性 6 元杂环基包括但不限于三嗪烷基。含有 1 个杂原子的示例性 7 元杂环基包括但不限于氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基以及硫杂环庚烷基。含有 1 个杂原子的示例性 8 元杂环基包括但不限于氮杂环辛烷基、氧杂环辛烷基以及硫杂环辛烷基。示例性的二环杂环基包括但不限于二氢吡啶基、异二氢吡啶基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、四氢苯并噻吩基、四氢苯并呋喃基、四氢吡啶基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、十氢异喹啉基、八氢色烯基、八氢异色烯基、十氢萘啶基、十氢-1,8-萘啶基、八氢吡咯并 [3,2-b] 吡咯、二氢吡啶基、邻苯二甲酰亚胺基、萘二甲酰亚胺基、色满基、色烯基、1H-苯并 [e] [1,4] 二氮杂卓基、1,4,5,7-四氢吡喃并 [3,4-b] 吡咯基、5,6-二氢-4H-呋喃并 [3,2-b] 吡咯基、6,7-二氢-5H-呋喃并 [3,2-b] 吡喃基、5,7-二氢-4H-噻吩并 [2,3-c] 吡喃基、2,3-二氢-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶基、2,3-二氢呋喃并 [2,3-b] 吡啶基、4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶基、4,5,6,7-四氢呋喃并 [3,2-c] 吡啶基、4,5,6,7-四氢噻吩并 [3,2-b] 吡啶基、1,2,3,4-四氢-1,6-萘啶基等等。

[0060] 在此使用的“芳基”是指一个单环的或多环的 (例如,二环或三环的) $4n+2$ 芳香族环系统 (例如,具有在环阵列中共享的 6、10 或 14 个 π 电子) 的基团,在该芳香族环系统中具有 6 至 14 个环碳原子以及 0 个杂原子 (“ C_{6-14} 芳基”)。在某些实施方案中,芳基具有 6 个环碳原子 (“ C_6 芳基”;如,苯基)。在某些实施方案中,芳基具有 10 个环碳原子 (“ C_{10} 芳基”;如,萘基如 1-萘基和 2-萘基)。在某些实施方案中,芳基具有 14 个环碳原子 (“ C_{14} 芳基”;如,蒽基)。“芳基”还包括如下的环系统,即:其中芳基环,如上文所定义,与一个或多个碳环基或杂环基稠合,其中基或附着点在芳基环上,并且在这类实例中,碳原子的数量继续表示芳基环系统中碳原子的数量。除非另外规定,芳基的每个实例独立地未被取代 (“未取代的芳基”) 或被一个或多个取代基取代 (“取代的芳基”)。在某些实施方案中,芳基是未取代的 C_{6-14} 芳基。在某些实施方案中,芳基是取代的 C_{6-14} 芳基。

[0061] “芳烷基”是“烷基”的一个子集并且是指被在此定义的芳基取代的在此定义的烷基,其中附着点在烷基部分上。

[0062] 在此使用的“杂芳基”是指一个 5-14 元单环的或多环的 (例如,二环或三环

的) $4n+2$ 芳香族环系统(例如,具有在环阵列中共享的 6、10 或 14 个 π 电子),在该芳香族环系统中具有环碳原子以及 1 至 4 个环杂原子,其中每个杂原子独立地选自氮、氧以及硫(“5-14 元杂芳基”)。在含有一个或多个氮原子的杂芳基中,附着点可以是碳或氮原子,只要化合价允许。杂芳基多环的环系统可以在一个或两个环中包括一个或多个杂原子。“杂芳基”包括如下的环系统,即:其中杂芳基环,如上文所定义,与一个或多个碳环基或杂环基稠合,其中附着点在杂芳基环上,并且在这类实例中,环成员的数量继续表示杂芳基环系统中环成员的数量。“杂芳基”还包括如下的环系统,即:其中杂芳基环,如上文所定义,与一个或多个芳基稠合,其中附着点在芳基或杂芳基环上,并且在这类实例中,环成员的数量表示在稠合的多环(芳基/杂芳基)环系统中环成员的数量。在其中一个环不含有杂原子的多环杂芳基(例如,吡啶基、喹啉基、咪唑基等等)中,附着点可以在任一个环上,即带有杂原子的环(如 2-吡啶基)或不含有杂原子的环(如 5-吡啶基)。

[0063] 在某些实施方案中,杂芳基是在芳香族环系统中具有环碳原子和 1 至 4 个环杂原子,其中每个杂原子独立地选自氮、氧以及硫的 5-10 元芳香族环系统(“5-10 元杂芳基”)。在某些实施方案中,杂芳基是在芳香族环系统中具有环碳原子和 1 至 4 个环杂原子,其中每个杂原子独立地选自氮、氧以及硫的 5-8 元芳香族环系统(“5-8 元杂芳基”)。在某些实施方案中,杂芳基是在芳香族环系统中具有环碳原子和 1 至 4 个环杂原子,其中每个杂原子独立地选自氮、氧以及硫的 5-6 元芳香族环系统(“5-6 元杂芳基”)。在某些实施方案中,5-6 元杂芳基具有选自氮、氧以及硫的 1 至 3 个环杂原子。在某些实施方案中,5-6 元杂芳基具有选自氮、氧以及硫的 1 至 2 个环杂原子。在某些实施方案中,5-6 元杂芳基具有选自氮、氧以及硫的 1 个环杂原子。除非另外规定,杂芳基的每个实例独立地未被取代(“未取代的杂芳基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的杂芳基”)。在某些实施方案中,杂芳基是未取代的 5-14 元杂芳基。在某些实施方案中,杂芳基是取代的 5-14 元杂芳基。

[0064] 含有 1 个杂原子的示例性 5 元杂芳基包括但不限于吡咯基、呋喃基以及苯硫基(thiophenyl)。含有 2 个杂原子的示例性 5 元杂芳基包括但不限于咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基以及异噻唑基。含有 3 个杂原子的示例性 5 元杂芳基包括但不限于三唑基、噁二唑基以及噻二唑基。含有 4 个杂原子的示例性 5 元杂芳基包括但不限于四唑基。含有 1 个杂原子的示例性 6 元杂芳基包括但不限于吡啶基。含有 2 个杂原子的示例性 6 元杂芳基包括但不限于哒嗪基、嘧啶基以及吡嗪基。含有 3 或 4 个杂原子的示例性 6 元杂芳基分别地包括但不限于三嗪基和四嗪基。含有 1 个杂原子的示例性 7 元杂芳基包括但不限于氮杂卓基、氧杂卓基(oxepinyl)以及硫杂卓基(thiepinyl)。示例性的 5,6-二环杂芳基包括但不限于吡啶基、异吡啶基、咪唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基(benzothiophenyl)、异苯并噻吩基(isobenzothiophenyl)、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、吡嗪基、以及嘌呤基。示例性的 6,6-二环的杂芳基包括但不限于萘啶基、蝶啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、酞嗪基,以及喹唑啉基。示例性的三环的杂芳基包括但不限于菲啶基、二苯并呋喃基、咪唑基、吡啶基、吩噻嗪基、吩噁嗪基以及吩嗪基。

[0065] “杂芳烷基”是“烷基”的一个子集并且是指被在此定义的杂芳基取代的在此定义的烷基,其中附着点在烷基部分上。

[0066] 在此使用的术语“部分不饱和的”是指包括至少一个双键或三键的环部分。术语

“部分不饱和的”旨在涵盖具有多个不饱和位点的环,但不旨在包括如在此所定义的芳香族基团(如,芳基或杂芳基部分)。

[0067] 在此使用的“直接键”是指一个基团通过单键的直接附着。

[0068] 在此定义的烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基,以及杂芳基,是任选取代的(如“取代的”或“未取代的”烷基、“取代的”或“未取代的”烯基、“取代的”或“未取代的”炔基、“取代的”或“未取代的”碳环基、“取代的”或“未取代的”杂环基、“取代的”或“未取代的”芳基、或“取代的”或“未取代的”杂芳基)。总体而言,术语“取代的”,无论之前有无术语“可任选地”,意思是一个基团(如碳或氮原子)上存在的至少一个氢被可允许的取代基替代,该可允许的取代基例如是经过取代产生稳定的化合物的取代基,该稳定的化合物例如是不会自发地经历(例如)通过重排、环化、消除或其他反应而实现的转变的化合物。除非另外指明,一个“取代的”基团在该基团的一个或多个可取代的位置具有一个取代基,并且当任何给定的结构中的一个以上的位置被取代时,该取代基在每个位置是相同或不同的。术语“取代的”预期包括借助有机化合物的所有可允许的取代基、如在此所定义的导致稳定化合物形成的任何取代基来完成的取代。本发明涵盖任何和所有这样的组合以便实现稳定的化合物。为了本发明的目的,杂原子如氮可以具有氢取代基和/或在此描述的满足这些杂原子的化合价并且导致一个稳定部分形成的任何合适的取代基。

[0069] 示例性的碳原子取代基包括但不限于卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{ON}(\text{R}^{bb})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{bb})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{bb})_3^+\text{X}^-$ 、 $-\text{N}(\text{OR}^{cc})\text{R}^{bb}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^{aa}$ 、 $-\text{SSR}^{cc}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{aa}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{C}(\text{OR}^{cc})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{aa}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{aa}$ 、 $-\text{OCOR}^{aa}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{bb})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{bb})_2$ 、 $-\text{NR}^{bb}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{aa}$ 、 $-\text{NR}^{bb}\text{CO}_2\text{R}^{aa}$ 、 $-\text{NR}^{bb}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{bb})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{bb})\text{R}^{aa}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{bb})\text{OR}^{aa}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{bb})\text{R}^{aa}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{bb})\text{OR}^{aa}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{bb})\text{N}(\text{R}^{bb})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{bb})\text{N}(\text{R}^{bb})_2$ 、 $-\text{NR}^{bb}\text{C}(=\text{NR}^{bb})\text{N}(\text{R}^{bb})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{bb}\text{SO}_2\text{R}^{aa}$ 、 $-\text{NR}^{bb}\text{SO}_2\text{R}^{aa}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{bb})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{aa}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{aa}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}^{aa}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{aa}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{aa}$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^{aa})_3$ 、 $-\text{OSi}(\text{R}^{aa})_3$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{bb})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{aa}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{aa}$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{aa}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{aa}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{aa}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{aa}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{aa}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{aa}$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{R}^{aa}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{aa})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{aa})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{cc})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{bb})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{bb})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{bb})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{NR}^{bb})_2$ 、 $-\text{NR}^{bb}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{cc})_2$ 、 $-\text{NR}^{bb}\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{bb})_2$ 、 $-\text{P}(\text{R}^{cc})_2$ 、 $-\text{P}(\text{R}^{cc})_3$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{cc})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{cc})_3$ 、 $-\text{B}(\text{R}^{aa})_2$ 、 $-\text{B}(\text{OR}^{cc})_2$ 、 $-\text{BR}^{aa}(\text{OR}^{cc})$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-14} 碳环基、3-14元杂环基、 C_{6-14} 芳基,以及5-14元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基以及杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代;

[0070] 或者在一个碳原子上的两个偕氢被以下各基团替代: $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NN}(\text{R}^{bb})_2$ 、 $=\text{NNR}^{bb}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{aa}$ 、 $=\text{NNR}^{bb}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{aa}$ 、 $=\text{NNR}^{bb}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{aa}$ 、 $=\text{NNR}^{bb}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{aa}$ 、 $=\text{NR}^{bb}$,或 $=\text{NOR}^{cc}$;

[0071] R^{aa} 的每个实例独立地选自 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14元杂环基、 C_{6-14} 芳基,以及5-14元杂芳基,或者两个 R^{aa} 基团连接形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基,以及杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代;

[0072] R^{bb} 的每个实例独立地选自氢、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{aa}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{cc})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{aa}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{cc})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{aa}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{aa}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{cc})\text{OR}^{aa}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{cc})\text{N}(\text{R}^{cc})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{cc})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{cc}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{cc}$ 、 $-\text{SOR}^{aa}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{cc})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{cc}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{cc}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{aa}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{aa})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})$

$O)_2N(R^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{cc})_2$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14 元杂环基、 C_{6-14} 芳基,以及 5-14 元杂芳基,或者两个 R^{bb} 基团连接形成 3-14 元杂环基或 5-14 元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基以及杂芳基独立地被 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{dd} 基团取代;

[0073] R^{cc} 的每个实例独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14 元杂环基、 C_{6-14} 芳基,以及 5-14 元杂芳基,或者两个 R^{cc} 基团连接形成 3-14 元杂环基或 5-14 元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基,以及杂芳基独立地被 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{dd} 基团取代;

[0074] R^{dd} 的每个实例独立地选自卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{ee}$ 、 $-ON(R^{ff})_2$ 、 $-N(R^{ff})_2$ 、 $-N(R^{ff})_3^+X^-$ 、 $-N(OR^{ee})R^{ff}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{ee}$ 、 $-SSR^{ee}$ 、 $-C(=O)R^{ee}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{ee}$ 、 $-OC(=O)R^{ee}$ 、 $-OCO_2R^{ee}$ 、 $-C(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$ 、 $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$ 、 $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$ 、 $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$ 、 $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$ 、 $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$ 、 $-SO_2N(R^{ff})_2$ 、 $-SO_2R^{ee}$ 、 $-SO_2OR^{ee}$ 、 $-OSO_2R^{ee}$ 、 $-S(=O)R^{ee}$ 、 $-i(R^{ee})_3$ 、 $-OSi(R^{ee})_3$ 、 $-C(=S)N(R^{ff})_2$ 、 $-C(=O)SR^{ee}$ 、 $-C(=S)SR^{ee}$ 、 $-SC(=S)SR^{ee}$ 、 $-P(=O)_2R^{ee}$ 、 $-P(=O)(R^{ee})_2$ 、 $-OP(=O)(R^{ee})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{ee})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基,以及杂芳基独立地被 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{ee} 基团取代,或者两个偕 R^{dd} 取代基可以被连接形成 $=O$ 或 $=S$;

[0075] R^{ee} 的每个实例独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、 C_{6-10} 芳基、3-10 元杂环基,以及 3-10 元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基,以及杂芳基独立地被 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{ee} 基团取代;

[0076] R^{ff} 的每个实例独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基以及 5-10 元杂芳基,或者两个 R^{ff} 基团连接形成 3-14 元杂环基或 5-14 元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基,以及杂芳基独立地被 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{ee} 基团取代;并且

[0077] R^{ee} 的每个实例独立地是卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OC_1-6$ 烷基、 $-ON(C_1-6$ 烷基) $_2$ 、 $-N(C_1-6$ 烷基) $_2$ 、 $-N(C_1-6$ 烷基) $_3^+X^-$ 、 $-NH(C_1-6$ 烷基) $_2^+X^-$ 、 $-NH_2(C_1-6$ 烷基) $^+X^-$ 、 $-NH_3^+X^-$ 、 $-N(OC_1-6$ 烷基)(C_1-6 烷基)、 $-N(OH)(C_1-6$ 烷基)、 $-NH(OH)$ 、 $-SH$ 、 $-SC_1-6$ 烷基、 $-SS(C_1-6$ 烷基)、 $-C(=O)(C_1-6$ 烷基)、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1-6$ 烷基)、 $-OC(=O)(C_1-6$ 烷基)、 $-OCO_2(C_1-6$ 烷基)、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(C_1-6$ 烷基) $_2$ 、 $-OC(=O)NH(C_1-6$ 烷基)、 $-NHC(=O)(C_1-6$ 烷基)、 $-N(C_1-6$ 烷基) $C(=O)(C_1-6$ 烷基)、 $-NHCOC_2(C_1-6$ 烷基)、 $-NHC(=O)N(C_1-6$ 烷基) $_2$ 、 $-NHC(=O)NH(C_1-6$ 烷基)、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-C(=NH)O(C_1-6$ 烷基)、 $-OC(=NH)(C_1-6$ 烷基)、 $-OC(=NH)OC_1-6$ 烷基、 $-C(=NH)N(C_1-6$ 烷基) $_2$ 、 $-C(=NH)NH(C_1-6$ 烷基)、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-OC(=NH)N(C_1-6$ 烷基) $_2$ 、 $-OC(NH)NH(C_1-6$ 烷基)、 $-OC(NH)NH_2$ 、 $-NHC(NH)N(C_1-6$ 烷基) $_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-NHSO_2(C_1-6$ 烷基)、 $-SO_2N(C_1-6$ 烷基) $_2$ 、 $-SO_2NH(C_1-6$ 烷基)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2C_1-6$ 烷基、 $-SO_2OC_1-6$ 烷基、 $-OSO_2C_1-6$ 烷基、 $-SOC_1-6$ 烷基、 $-Si(C_1-6$ 烷基) $_3$ 、 $-OSi(C_1-6$ 烷基) $_3$ 、 $-C(=S)N(C_1-6$ 烷基) $_2$ 、 $C(=S)NH(C_1-6$ 烷基)、 $C(=S)NH_2$ 、 $-C(=O)S(C_1-6$ 烷基)、 $-C(=S)SC_1-6$ 烷基、 $-SC(=S)SC_1-6$ 烷基、 $-P(=O)_2(C_1-6$ 烷基)、 $-P(=O)(C_1-6$ 烷基) $_2$ 、 $-OP(=O)(C_1-6$ 烷基) $_2$ 、 $-OP(=O)(OC_1-6$ 烷基) $_2$ 、 C_1-6 烷基、 C_1-6 全卤烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、 C_{6-10} 芳基、3-10 元

杂环基、5-10 元杂芳基；或者两个偕 R^{gg} 取代基可以被连接形成 $=O$ 或 $=S$ ；

[0078] 其中 X 是抗衡离子。

[0079] 在此使用的术语“羟基 (hydroxyl 或 hydroxy)”是指 $-OH$ 。术语“取代的羟基”或“取代的羟基”通过延伸是指其中直接附着在母体分子上的氧原子被非氢基团取代的羟基，并且包括选自以下各项的基团： $-OR^{aa}$ 、 $-ON(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{aa}$ 、 $-OC(=O)R^{aa}$ 、 $-OCO_2R^{aa}$ 、 $-OC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-OS(=O)R^{aa}$ 、 $-OSO_2R^{aa}$ 、 $-OSi(R^{aa})_3$ 、 $-OP(R^{cc})_2$ 、 $-OP(R^{cc})_3$ 、 $-OP(=O)_2R^{aa}$ 、 $-OP(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$ ，以及 $-OP(=O)(NR^{bb})_2$ ，其中 R^{aa} 、 R^{bb} 以及 R^{cc} 如在此所定义。

[0080] 在此使用的术语“巯基 (thiol 或 thio)”是指基团 $-SH$ 。术语“取代的巯基 (thiol 或 thio)”通过延伸是指其中直接附着在母体分子上的硫原子被非氢基团取代的巯基，并且包括选自以下各项的基团： $-SR^{aa}$ 、 $-S=SR^{cc}$ 、 $-SC(=S)SR^{aa}$ 、 $-SC(=O)SR^{aa}$ 、 $-SC(=O)OR^{aa}$ ，以及 $-SC(=O)R^{aa}$ ，其中 R^{aa} 和 R^{cc} 如在此所定义。

[0081] 在此使用的术语“氨基”是指基团 $-NH_2$ 。术语“取代的氨基”通过延伸是指如在此所定义的单取代的氨基或二取代的氨基，或三取代的氨基。在某些实施方案中，“取代的氨基”是单取代的氨基或二取代的氨基。

[0082] 在此使用的术语“单取代的氨基”是指其中直接附着在母体分子上的氮原子被一个氢原子以及一个非氢基团取代的氨基，并且包括选自以下各项的基团： $-NH(R^{bb})$ 、 $-NHC(=O)R^{aa}$ 、 $-NHCO_2R^{aa}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-NHC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-NHSO_2R^{aa}$ 、 $-NHP(=O)(OR^{cc})_2$ ，以及 $-NHP(=O)(NR^{bb})_2$ ，其中 R^{aa} 、 R^{bb} 以及 R^{cc} 如在此所定义，并且其中基团 $-NH(R^{bb})$ 的 R^{bb} 不是氢。

[0083] 在此使用的术语“二取代的氨基”是指其中直接附着在母体分子上的氮原子被两个非氢基团取代的氨基，并且包括选自以下各项的基团： $N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$ 以及 $-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$ ，其中 R^{aa} 、 R^{bb} 以及 R^{cc} 如在此所定义，其条件是直接附着在母体分子上的氮原子不被氢取代。

[0084] 在此使用的术语“三取代的氨基”是指其中直接附着在母体分子上的氮原子被三个基团取代的氨基，并且包括选自以下各项的基团： $-N(R^{bb})_3$ 和 $-N(R^{bb})_3^+X$ ，其中 R^{bb} 和 X 如在此所定义。

[0085] 在此使用的术语“磺酰基”是指选自 $SO_2N(R^{bb})_2$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 以及 $-SO_2OR^{aa}$ 的基团，其中 R^{aa} 和 R^{bb} 如在此所定义。

[0086] 在此使用的术语“亚磺酰基”是指基团 $-S(=O)R^{aa}$ ，其中 R^{aa} 如在此所定义。

[0087] 在此使用的术语“羰基”是指其中直接附着在母体分子上的碳是 sp^2 杂化的基团，并且它被氧、氮或硫原子取代，例如为选自以下各项的基团：酮 ($-C(=O)R^{aa}$)、羧酸 ($-CO_2H$)、醛 ($-CHO$)、酯 ($-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=S)SR^{aa}$)、酰胺 ($-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{bb})_2$)，以及亚胺 ($-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$)、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$)，其中 R^{aa} 和 R^{bb} 如在此所定义。

[0088] 在此使用的术语“甲硅烷基”是指基团 $-Si(R^{aa})_3$ ，其中 R^{aa} 如在此所定义。

[0089] 在此使用的“抗衡离子”是带负电荷的基团，它与带正电荷的季胺缔合，以便维持电子的中性。示例性的抗衡离子包括卤素离子（如 F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- ）、 NO_3^- 、 ClO_4^- 、 OH^- 、 $H_2PO_4^-$ 、

HSO₄、磺酸盐离子（如甲磺酸盐、三氟甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、苯磺酸盐、10-樟脑磺酸盐、萘-2-磺酸盐、萘-1-磺酸-5-磺酸盐、乙烷-1-磺酸-2-磺酸盐等等）以及羧酸盐离子（如乙酸盐、醋酸盐、丙酸盐、苯甲酸盐、甘油酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、乙醇酸盐等等）。

[0090] 只要化合价允许，氮原子可被取代或不被取代并且包括伯、仲、叔以及季氮原子。示例性的氮原子取代基包括但不限于氢、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)₂N(R^{cc})₂、-P(=O)(NR^{cc})₂、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基以及5-14元杂芳基，或者附着在氮原子上的两个R^{cc}基团连接形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环，其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基以及杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代，并且其中R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}以及R^{dd}如在此所定义。

[0091] 在某些实施方案中，氮原子上存在的取代基是氨基保护基。氨基保护基包括但不限于-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{cc})R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、C₁₋₁₀烷基（如芳烷基、杂芳烷基）、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基，以及5-14元杂芳基，其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳烷基、芳基以及杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代，并且其中R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}以及R^{dd}如在此所定义。氨基保护基在本领域是众所周知的，并且包括那些详细描述在以下文献中的保护基，即：有机合成中的保护基(Protecting Groups in organic Synthesis)，T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts，第三版，John Wiley & Sons，1999，该文献通过引用结合在此。

[0092] 这些和其他的示例性取代基在详细说明、实例以及权利要求中更详细地描述。本发明不旨在以任何方式受限于以上示例性的取代基清单。

[0093] 对本发明有用的化合物能以特定的几何或立体异构体形式存在。本发明涵盖所有这类化合物，包括顺式和反式同分异构体、R-对映异构体和S-对映异构体、非对映异构体、(D)-同分异构体、(L)-同分异构体以及它们的外消旋混合物，以及属于本发明范围内的它们的其它混合物。在此使用的术语“同分异构体”包括任何以及所有的几何异构体以及立体异构体。例如，“同分异构体”包括顺式和反式同分异构体、E-同分异构体和Z-同分异构体、R-对映异构体和S-对映异构体、非对映异构体、(D)-同分异构体、(L)-同分异构体、它们的外消旋混合物，以及属于本发明范围内的它们的其它混合物。例如，在某些实施方案中，同分异构体/对映异构体可以提供为大体上不含相对应的对映异构体，并且还可以称为“可任选地富集的”。在此使用的“可任选地富集的”意思是化合物由一个显著较大比例的一种对映异构体构成。在某些实施方案中，本发明的化合物由按重量计至少约90%的特定对映异构体构成。在其他实施方案中，化合物由按重量计至少约95%、98%或99%的特定对映异构体构成。所希望的对映异构体可以通过本领域的普通技术人员已知的任何方法从外消旋混合物中分离，这些方法包括：手性高压液相色谱法(HPLC)或手性盐的形成和结晶，或者该对映异构体可通过不对称合成来制备。例如，参见Jacques等，对映异构体、外消旋体和拆分(Enantiomers, Racemates and Resolutions)(Wiley Interscience, New

York, 1981); Wilen, S. H. 等, 四面体 (Tetrahedron) 33:2725 (1977); Eliel, E. L. 碳化合物的立体化学 (Stereochemistry of Carbon Compounds) (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S. H. 拆分剂和光学拆分表 (Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions) 第268页 (E. L. Eliel 编著, 圣母大学出版社, Notre Dame, IN 1972)。

[0094] 在此使用的“互变异构体”包括由于氢原子的至少一个形式迁移以及至少一个化合价改变(如, 单键变为双键、三键变为单键, 或反之亦然)所导致的两种或更多种可以互变的化合物。互变异构体的精确比率取决于若干因素, 这些因素包括温度、溶剂以及PH。互变异构化(即, 提供互变异构对的反应)可被酸或碱催化。示例性的互变异构化包括酮到烯醇; 酰胺到酰亚胺; 内酰胺到内酰亚胺; 烯胺到亚胺; 以及烯胺到(另一个)烯胺的互变异构化。

[0095] 术语“碳水化合物”是指糖, 或糖类的聚合物。术语“糖类(saccharide)”、“多糖(polysaccharide)”、“碳水化合物(carbohydrate)”以及“寡糖(oligosaccharide)”可以互相交换使用。大多数碳水化合物是具有许多羟基的醛类或酮类, 通常在分子的每个碳原子上具有一个羟基。碳水化合物总体上具有分子式 $C_nH_{2n}O_n$ 。碳水化合物可以是单糖、二糖、三糖、寡糖, 或多糖。大多数基本的碳水化合物是单糖, 如葡萄糖、蔗糖、半乳糖、甘露糖、核糖、阿糖、木糖和果糖。二糖是两个相连接的单糖。示例性的二糖包括蔗糖、麦芽糖、纤维二糖以及乳糖。典型地, 寡糖包括在三到六个之间的单糖单位(如棉子糖、水苏糖), 并且多糖包括六个或更多个单糖单位。示例性的多糖包括淀粉、糖原以及纤维素。碳水化合物可含有被修饰的糖单位如2'-脱氧核糖, 其中羟基被除去; 2'-氟核糖, 其中羟基被氟替代; 或N-乙酰基葡萄糖、胺-葡萄糖的含氮形式。(如2'-氟核糖、脱氧核糖, 以及己糖)。碳水化合物可存在多种不同的形式, 如构象异构体、环形、无环形、立体异构体、互变异构体、端基异构体, 以及同分异构体。

[0096] 在此使用的短语“药学上可接受的衍生物”表示这种化合物的任何药学上可接受的盐、酯、或这类酯的盐, 或任何其他加合物或衍生物, 该加合物或衍生物被给予患者后能够(直接或间接地)提供一种本文在别处描述的化合物, 或它的代谢物或残基。因此, 药学上可接受的衍生物之中包括前驱药。

[0097] 在此使用的术语“药学上可接受的盐”是指那些在合理的医学判断的范围内, 适合于与人和低等动物的组织接触, 而没有不适当的毒性、刺激、过敏反应等的盐, 并且这些盐具有相称的合理的效益/风险比率。药学上可接受的盐在本领域是众所周知的。例如, Berge 等在制药科学杂志 (J. Pharmaceutical Sciences), 1977, 66, 1-19(通过引用结合在此)中详细描述了药学上可接受的盐。对本发明有用的化合物的药学上可接受的盐包括那些衍生于合适的无机和有机酸以及碱的盐。药学上可接受的无毒性酸加成盐的实例是氨基与以下酸形成的盐, 即: 无机酸, 例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸以及高氯酸, 或者有机酸, 例如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸, 或者通过本领域中使用的其他方法例如离子交换形成的盐。其他药学上可接受的盐类包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天门冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸酯、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、

2- 萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3- 苯丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、三甲基乙酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等等。衍生自适当的碱的盐包括碱金属、碱土金属、铵以及 $N^+(C_1_4\text{烷基})_4$ 盐。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等等。其他药学上可接受的盐类,在适当时,包括使用抗衡离子如卤化物、氢氧化物、羧酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、低级烷基磺酸盐,以及芳基磺酸盐形成的无毒性的铵、季铵,以及胺阳离子。

[0098] 另外,在此所用的术语“药学上可接受的酯”是指在体内水解并且包括那些在人体内容易分解而留下母体化合物或其盐的酯。合适的酯基包括(例如)那些衍生于药学上可接受的脂肪族羧酸、尤其是烷酸、烯酸、环烷酸以及烷二酸的酯基,其中每个烷基或烯基部分有利地具有不多于6个碳原子。具体的酯的实例包括甲酸酯、乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、丙烯酸酯以及乙基琥珀酸酯。

[0099] 另外,在此使用的术语“药学上可接受的前驱药”是指对本发明有用的化合物的那些前驱药,这些前驱药在合理的医学判断的范围内,适合用于与人和低等动物的组织接触,而没有不适当的毒性、刺激、过敏反应、等等,具有相称的合理的效益/风险比率,并且对于对本发明有用的化合物的预期用途,以及(在可能的地方)两性离子形式有效。术语“前驱药”是指(例如)通过在血液中水解在体内快速转变以便生成上述化学式的母体化合物的化合物。前驱药是化合物的衍生物,通常具有显著降低的药理活性,它含有一个额外的部分,该部分在体内容易去除从而产生作为药理活性种的母体分子。前驱药的一个实例是酯或醚,该酯或醚在体内裂解产生相关的化合物。多种化合物的前驱药,以及用于使母体化合物衍生以产生前驱药的材料和方法是已知的并且可以适应于本发明。前驱药的生物活性以及前驱药可以通过向化合物附加官能度加以改变,这可以用酶催化。还包括氧化和还原反应,包括酶催化的氧化和还原反应。对前驱药的详尽的讨论提供在 A. C. S. 讨论会丛刊第 14 卷 T. Higuchi 和 V. Stella 的作为新型递药系统的前驱药 (Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A. C. S. Symposium Series) 之中,以及提供在 Edward B. Roche 编,药物设计学中的生物可逆性载体 (Bioreversible Carriers in Drug Design), American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 中,两者都通过引用结合在此。

[0100] 在此使用的术语“抑制”意思是把激酶活性量降低至在统计学上显著小于初始水平的水平或量,该初始水平可以是激酶活性的基线水平。

[0101] 在此使用的术语“治疗 (treatment)”、“治疗了 (treat)”以及“进行治疗 (treating)”是指逆转、减轻、延迟如在此描述的疾病或病症、或其一种或多种症状的发作,或抑制它们的进展。在某些实施方案中,可在一种或多种症状已经发展后再给予治疗。在某些实施方案中,可在没有症状时给予治疗。例如,可在症状发作之前对易感受试者给予治疗(如,根据症状史和/或根据遗传因素或其他易感性因素)。还可以在症状已经得到解决后继续治疗,(例如)以便防止或延迟症状的复发。

[0102] 除非另外规定,在此使用的术语“预防了 (prevent)”、“进行预防 (preventing)”以及“预防 (prevention)”涵盖在受试者开始遭受指定的疾病或病症之前发生的动作,它抑制或降低了该疾病或病症的严重程度。

[0103] 在此使用的术语“给药了 (administer)”、“进行给药 (administering)”或“给

药 (administration)”是指移植、吸收、摄食、注射或吸入化合物。

[0104] 术语“受试者”是指任何动物。受试者可以在任何发育阶段。计划给予的“受试者”包括但不限于人（如任何年龄层的男性或女性、如小儿受试者（如婴儿、儿童或青少年）或成年受试者（如青年人、中年人或老年人））和 / 或其他灵长类动物（如猕猴、恒河猴）；哺乳动物，包括商业相关的哺乳动物如牛、猪、马、绵羊、山羊、猫、和 / 或狗；和 / 或禽类，包括商业相关的禽类如鸡、鸭、鹅、和 / 或火鸡。在一些实施方案中，受试者是啮齿动物。在某些实施方案中，受试者是实验性动物如小鼠、猫、狗或非人灵长类动物。在某些实施方案中，受试者是转基因动物。

[0105] 在此使用的术语“增生性病症”是指与不希望的和 / 或异常的细胞增生相关的任何疾病。细胞可以是在受试者体内发现的任何类型的细胞。增生可以源于任何原因（如，任何基因突变、任何信号）。

[0106] 一种化合物的治疗上有效量包括给予要获得希望的结果所必须的量。所要求的精确量将因受试者而异，取决于受试者的种类、年龄、总体情况、疾病的严重度、具体的抗癌剂、它的给予方式、所希望的成果等等。在本发明的某些实施方案中，化合物或药用组合物的“治疗上有效量”是有效用于抑制受试者体内或生物样品中细胞增生的量。在某些实施方案中，细胞增生被抑制了约 10%、约 20%、约 30%、约 40%、约 50%、约 60%、约 70%、约 80%、约 90%、约 95%，或约 99%。在某些实施方案中，化合物将细胞增生抑制了至少约 25%、至少约 50%、至少约 75%，或至少约 90%。在本发明的某些实施方案中，“治疗上有效量”是指化合物或组合物的足以抑制细胞增生的量，或是指化合物或组合物的足以减少受试者体内肿瘤负荷的量。在某些实施方案中，肿瘤负荷被减少了约 1%、约 5%、约 10%、约 20%、约 30%、约 40%、约 50%、约 60%、约 70%、约 80%、约 90%、约 95%，或约 99%。在某些实施方案中，肿瘤负荷被减少了至少约 25%、至少约 50%、至少约 75%，或至少约 90%。在本发明的某些实施方案中，该化合物或药用组合物的“治疗上有效量”是有效用于减少或抑制肿瘤细胞生长和 / 或杀死肿瘤细胞的量。

[0107] 在此使用的化合物的“预防上有效量”是足以预防疾病或病症，或与该疾病或病症相关的一种或多种症状，或者防止它复发的量。化合物的预防上有效量意思是治疗剂单独使用或与其他试剂结合使用提供预防疾病或病症的预防性益处的量。术语“预防上有效量”可以涵盖提高了整个预防法或加强了另一种预防剂的预防功效的量。

[0108] 附图简要说明

[0109] 图 1. Cdc7 在 G1 → S 期转换中的作用：哺乳动物细胞内的 DNA 复制起始的示意图。该过程可以分为几个不同的期：组装、活化，以及伸长。在组装过程中，DNA 复制起点 (ori) 被 ORC1-6 束缚，ORC1-6 是起点识别复合物，它充当用于预复制复合物 (pre-RC) 在细胞周期的 G1 期过程中组装的平台。这包括辅助蛋白 Cdc6、Cdt1，以及充当复制解旋酶的 MCM2-7 蛋白复合物的结合。在 G1/S 期转换时，pre-RCs 被细胞周期素依赖性激酶 (CDK) 和 Cdc7 二者活化，从而导致复制叉的建立。叉的建立包括募集单链 DNA 结合蛋白 (RPA) 以及引导和滞后链合成所要求的 DNA 聚合酶。分别通过磷酸化作用以及蛋白复合物与孪蛋白的组装进行的 Cdc6 和 Cdt1 调控抑制了功能性 pre-RCs 的进一步组装，从而确保基因组的完整性。

[0110] 图 2. PhALL3.1 的淘析特征曲线 (profile)：使用离心淘析使新近建立的费城染色体阳性急性成淋巴细胞白血病细胞株 (PhALL3.1) 同步。将异步的培养物 (4 升) 成粒，再

悬浮于小体积中 (20ml), 并装载到制造商 (Beckman) 所概述的淘析转子中。在平衡并洗涤后, 根据大小将细胞样品从转子中洗脱, 其中较小的细胞先离开转子。跨梯度取十个比率 (250ml) 并且对 10ml 的每个比率进行标准 FACS 分析, 由此考察 DNA 含量。G1、S 和 G2 期的细胞群被显示在异步特征曲线中。此方法允许期特异性细胞群的分离。

[0111] 图 3. 榴菌素 A 抑制 G1 → S 转换 : 榴菌素 A 诱导 G1 期细胞中的细胞周期阻滞。使 Ph-ALL3.1 细胞经受标准离心淘析条件, 并且将 G1 期比率 (由 FACS 分析测定 (零时)) 释放到榴菌素 A (1mM) 或媒介物对照物 (DMSO) 中, 持续指定的时间。将释放到榴菌素 A 或媒介物对照物 (DMSO) 中后的细胞样品用 ^3H - 胸苷脉冲 2 小时, 并且收集、洗涤样品, 且通过闪烁记数来测量可酸沉淀的计数。X 轴是释放到化合物或对照物中后的时间 (小时) 并且 y 轴是计数 / 分钟 (CPM)。曲线图证明当对照细胞在一个正常的 S 期进展, 其中如从所观察的细胞周期概况中期望的那样出现并入峰值时, 经过榴菌素 A 处理的样品停止并入 ^3H - 胸苷, 其中细胞周期概况显示 G1 期阻滞。这意味着相对应 Cdc7 激酶活性的抑制, 在 G1 群中进入 S 期时存在一个完全的阻断 (并且活化起点激发)。

[0112] 图 4. 榴菌素 A 诱导半胱天冬酶 3 (caspase 3) 介导的细胞凋亡 : 在将 G1 同步的 PhALL3.1 细胞释放到对照物 (DMSO) 或榴菌素 A 中 10 小时后, 取出细胞样品并且使用标准荧光光度测定法测量半胱天冬酶 3 活性, 该标准荧光光度测定法描述在 Gao 等的 “二聚体 Smac/Diablo 肽直接缓解 XIAP 对半胱天冬酶 3 的抑制 (Dimeric Smac/Diablo Peptide Directly Relieves Caspase-3 Inhibition by XIAP)” 生物化学杂志 (2007) 282 : 30718-30727。

[0113] 图 5. 榴菌素 A 诱导 S 期细胞中的阻滞与细胞凋亡 : 榴菌素 A 诱导 S 期细胞中的细胞周期阻滞与细胞凋亡。使 Ph-ALL3.1 细胞经受标准离心淘析条件, 并且将 S 期比率 (由 FACS 分析测定) 释放到榴菌素 A (1 μM) 或媒介物对照物 (DMSO) 中, 持续指定的时间, 并且进行 FACS 分析。显示的 FACS 特征曲线的 x 轴为 DNA 含量, 而 y 轴为细胞数, 这证明了细胞周期在对照样品中的进展, 在经过榴菌素 A 处理的样品中的阻滞, 并且随着亚 G1 比率随时间增加而出现细胞凋亡。在另外的独立的实验中证实了细胞凋亡。异步和零时分别对应异步细胞样品和释放前的被淘析的 S 期比率。

[0114] 图 6. S 期的胸苷并入 : 在以上载玻片中概述的释放实验过程中的 ^3H - 胸苷并入。将释放到榴菌素 A 或媒介物对照物 (DMSO) 中后的细胞样品用 ^3H - 胸苷脉冲 2 小时, 并且收集、洗涤样品, 且通过闪烁记数来测量可酸沉淀的计数。X 轴是释放到化合物或对照物中后的时间 (小时) 并且 y 轴是计数 / 分钟 (CPM)。曲线图证明当对照细胞在一个正常的 S 期进展, 其中如从所观察的细胞周期概况中期望的那样出现并入峰值时, 经过榴菌素 A 处理样品显示明显减少的并入并且最终停止并入 ^3H - 胸苷, 其中细胞周期概况显示 S 期阻滞。这意味着榴菌素 A 不仅抑制了晚期起点激发, 而且抑制了复制叉进展。

[0115] 图 7. 榴菌素 A 抑制 Mcm2 磷酸化作用 : 在 S 期中同步以及释放后, 在释放到对照物 (DMSO) 或榴菌素 A 中后的指定时间收集来自图 5 和图 6 的实验的 PhALL3.1 细胞, 并且对提取物实施蛋白免疫印迹法以便检测总 Mcm2 蛋白。此印迹显示早在释放到榴菌素 A 中后 2 小时时对 Mcm2 磷酸化作用的抑制, 并且证实了榴菌素 A 在细胞中的靶标抑制。

[0116] 图 8. Cdc7 对 Mcm2 的磷酸化作用 : Mcm2 的磷酸化形式在 SDS-PAGE 凝胶中迁移得更快。使用高度纯化的人重组 Cdc7 和 Mcm2, 在放射性 ATP 的存在下进行标准体外激酶反应,

并且将产物（沾有银）在 SDS-PAGE 凝胶上分开，并且进行放射自显影以便检测 Mcm2 的磷酸化形式。对照物是用于激酶活性的阴性对照，DMSO 是用于激酶活性的阳性对照，榴菌素 A 是 Cdc7 激酶活性的小分子抑制剂。

[0117] 图 9. 榴菌素 A 诱导 HeLa S3 细胞中的细胞周期阻滞：使用标准胸苷双重阻断和释放法，在 G1/S 转换过程中使 HeLa S3 细胞（宫颈癌）同步化。将同步的细胞（零时）释放到含有榴菌素 A 的培养基中，持续指定的时间，并且进行标准 FACS 分析由此考察 DNA 含量。此研究显示通过暴露于榴菌素 A，HeLa 细胞中的 S 期进展也被阻断。

[0118] 图 10. 榴菌素 B 诱导 HeLa S3 细胞的细胞周期阻滞：使用榴菌素 B 来进行与描述在图 9 中的实验相同的实验并且显露了类似的结果。

[0119] 图 11. HeLa S3 细胞中的细胞周期阻滞：通过胸苷双重阻断法释放 15 小时后经过对照物（DMSO）、榴菌素 A 以及榴菌素 B 处理的 HeLa S3 细胞的形态学外观。对照细胞看起来正常并健康，而经过榴菌素 A 处理的细胞显得被阻滞，出现与细胞凋亡的诱导相一致的扁平形态以及核周液泡化。此表型 1 在经过榴菌素 B 处理的细胞中更加显著，因为现在看到核起泡以及细胞死亡。示出了相对应的 FACS 概况。

[0120] 图 12-14. 对 HeLa 细胞中榴菌素 A 诱导的半胱天冬酶 -3 活性的抑制。在添加一种底物之后，完成在存在所指示的微摩尔浓度的榴菌素 A 下的生长曲线并且测量半胱天冬酶 -3 活性，该底物在被半胱天冬酶 3 裂解时引起光发射，该光发射通过荧光计（y 轴）与时间（x 轴）的函数关系来量化。图 12：单独的 HeLa 细胞；图 13：过度表达 Bcl-XL 的 HeLa 细胞；以及图 14：在 10 微摩尔浓度 Ac-DEVD-CHO（一种半胱天冬酶 3 肽醛抑制剂）存在下过度表达 Bcl-XL 的 HeLa 细胞证明了在经过榴菌素 A 处理的 HeLa 细胞中半胱天冬酶 3 的活化以及细胞凋亡，这通过 Bcl-XL 的过度表达以及半胱天冬酶 3 活性的化学抑制两者来解救。

[0121] 图 15. 榴菌素 A 不活化 HeLa 细胞中的 S 期检查点：HeLa 细胞暴露于榴菌素 A 不活化 S 期检查点并且导致双链 DNA 断裂的增加。在榴菌素 A 或载体对照物（DMSO）的存在下孵育 HeLa 细胞，持续指定的时间，并且对全细胞提取物进行 SDS-PAGE 和蛋白免疫印迹分析。Asyn = 异步生长的 HeLa 细胞。HU = 暴露于羟基脲指定时间的 HeLa 细胞。HU 用作已知可抑制 DNA 损伤检查点反应的 DNA 损伤剂的对照物。再次，我们发现 Mcm2 移动性在经过榴菌素 A 处理的细胞中发生变动。MCM2 移动性不受 HU 影响。DNA 损伤 / 复制检查点的活化与在 Ser345 处 Chk1 的 ATM/ATR 依赖性磷酸化作用相关联。Chk1 Ser345 水平低于检测极限，表明借助 Cdc7 的抑制，DNA 复制检查点被有效活化或被保持，并且阻止细胞在细胞周期中进展的抑制性信号可能不会被产生。

[0122] 图 16A- 图 16B. 榴菌素 A 和榴菌素 B 抑制多种肿瘤类型：针对列在标准细胞毒性测定（使用 Alamar blue 还原作为细胞活力指示剂的 12 点剂量反应）中的化合物，对所指示的细胞株以及原发性患者样品进行测试。测定在三次重复中完成并且在 10mM 至 5nM 的 12 点连续稀释液中运行 IC50 的测定。显示了 IC50 值，其中分别地，深色调指示低纳摩尔浓度值并且浅色调指示高微摩尔浓度值。图 16A 和 16B 总结了榴菌素 A 和榴菌素 B、以及衍生物 1 和 2 针对多个非小细胞肺癌细胞株、卵巢癌细胞株、间皮瘤、肉瘤以及黑色素瘤细胞株（包括从原发性患者眼黑色素瘤样品（124859-A 与 -SB）分离的细胞）（图 16A）的 IC50 测定。这些包括 ras 和 EGFR 守门员突变（gatekeeper mutation），这些突变含有除 p53 突

变体细胞株以外的细胞株以及其他已知的化疗耐药性细胞株。具体地说,这包括来自多个造血系统和实体瘤细胞株的耐多药表型(过度表达MDR)细胞株。在此提供的表2总结了图16B提供的数据(参见实例)。表1突出了针对榴菌素A和榴菌素B以及衍生物1和衍生物2测试的一系列原发性患者白血病样品—急性和慢性以及初治性的和难治性的(参见实例)。图16A和16B,以及表1-2一起表明榴菌素A、衍生物1和2,并且尤其是榴菌素B针对多个肿瘤细胞株是全活性的,并且在来自慢性和急性、初治性的和化疗难治性的患者的原发性患者样品中是全活性的。

[0123] 图17. t(9:22)(q34;q11)急性淋巴细胞白血病细胞株:基于细胞毒性测定的结果,选择榴菌素A和榴菌素B继续进行使用Ph-ALL3.1小鼠模型的在鼠中的研究。使用标准技术,借助表达GFP萤火虫荧光素酶的构建体对PhALL3.1细胞株进行逆转录病毒转导。被感染的细胞通过FACS分选用于CD19和GFP的共同表达。图片A是转导前细胞的FACS特征曲线,并且图片B是转导后细胞的FACS特征曲线,它证明了CD19-GFP双重阳性细胞,这些细胞随后被用于注射免疫功能不全的SCID-Beige小鼠。Ph+ALL细胞是分离自在白血病服务中心治疗的患者的胸膜液,并且被用于产生在培养中快速生长的细胞株。细胞遗传学通过染色体组型、FISH、RT-PCR,以及用于190bcr-abl的蛋白免疫印迹分析来证实。然后借助逆转录病毒GFP萤火虫荧光素酶构建体对细胞株进行转导。在细胞基础测定中,榴菌素A已经显示对此细胞株非常活跃。

[0124] 图18A-18B. 肿瘤细胞接种后的小鼠存活:将5百万PhALL3.1肿瘤细胞注入一组8个的SCID-Beige免疫功能不全的小鼠的尾部静脉中,并且在指定天数使用体内生物发光成像对疾病进展进行监测。图18A示出了人急性成淋巴细胞白血病的此小鼠模型如实地复制了在人疾病中可见的进展。图18B示出了如果不予治疗,这些小鼠符合41天安乐死的指标,这表明了一种快速的、渐进的并且致命性的白血病。

[0125] 图19A-19B. 榴菌素A抑制体内PhALL3.1的生长:使用PhALL3.1的SCID-Beige小鼠腹膜内肿瘤模型,使用媒介物对照物(DMSO)或指定剂量的榴菌素A在第3、6、9、12天对小鼠进行腹膜内治疗。示出了第16天时的体内生物发光成像(图19A)以及肿瘤体积的量化(图19B),并显示到第16天时,在以最高剂量(3.0mg/kg)治疗的小鼠体内的肿瘤体积减少了90%。分开的尸检数据显露在每个剂量水平检测的所有小鼠中没有显著的(2级或更高)的器官毒性。

[0126] 图20A-20C. 榴菌素B抑制体内Ph-ALL3.1生长:已知肝对榴菌素A的快速静脉内清除,将榴菌素B用于利用PhALL3.1动物模型的持续输注实验中。在通过尾部静脉注射5百万细胞后第+3天,将含有榴菌素B的扩散泵手术植入5个同龄组小鼠的两侧,并且使指定浓度的药物(或对照物-C-DMSO)在移除泵之前扩散七天。在第12天对小鼠成像(图20A-20B),并且计算剩余的肿瘤体积(图20C)。在最高剂量时看到肿瘤减少95%。小鼠忍受了该过程,在尸检时没有看到明显的器官毒性,并且这表明榴菌素B在静脉注射给予时足够稳定以便获得针对此致命性肿瘤模型的功效。

[0127] 图21. HP/MP中的榴菌素B稳定性研究比较:使用榴菌素B进行标准的血浆稳定性研究。榴菌素B的回收使用质谱法来测量。

[0128] 图22A-22C. 榴菌素B对多种实体肿瘤有效:榴菌素B对黑色素瘤(图22A)、非小细胞肺癌(图22B),以及卵巢癌(图22C)的小鼠模型有效。对于卵巢癌实验,SCID-Beige

小鼠被注射了 5 百万 OVCAR3 细胞,这些细胞已利用表达 GFP 萤火虫荧光素酶的质粒进行了转导 (Frattini, M. G. 和 Brentjens, R. J., 未公布的数据)。然后在第 1 天将这些细胞腹膜内注入到 4 个同龄组小鼠之中。从第 7 天至第 14 天每天向这些小鼠的腹膜内空间注射指定浓度的榴菌素 B。在第 42 天时获取成像 (荧光素酶活性),并且在以 3mg/kg 榴菌素 B 治疗的小鼠中基本上未显露疾病。对于黑色素瘤和非小细胞肺癌模型,将 SKMEL-28 和 A459 细胞分别用于标准裸鼠异种移植实验中。使用渗透性扩散泵,用 2.5mg/kg/day 榴菌素 B 以持续方式对裸鼠进行治疗。在第 28 天时实施安乐死以及 H&E 染色后,示出所治疗的异种移植物的截面。对照截面没有显露细胞坏死或细胞死亡 (未示出) 的证据。

[0129] 图 23A-23C. 榴菌素 A 和 B 对正常的二倍体细胞没有细胞毒性:图 23A-23B:榴菌素 B 暴露对正常的二倍体细胞没有细胞毒性。将 HeLa 或 RPE (视网膜色素上皮细胞,一个正常的人二倍体细胞株) 细胞的其中之一在载体对照物 (DMSO) 或榴菌素 B (1 μ M) 中孵育 24 小时,并且使样品经受标准 FACS 分析,其中 x 轴指示 DNA 含量 (图 23A)。RPE 细胞的细胞周期特征曲线基本上不受榴菌素 B 暴露的影响,而 HeLa 细胞周期概况指示凋亡性的细胞死亡,其中含有亚 G1 DNA 的细胞增多,并且正常的细胞周期进展丧失。将在指定时间来自细胞中的提取物 (它被暴露于 DMSO 或榴菌素 B (1 μ M) 其中之一) 用于标准半胱天冬酶 3 活性测定中,以便监测诱导细胞凋亡,并且显示半胱天冬酶 3 只在暴露于榴菌素 B (图 23B) 的 HeLa 细胞中被活化。榴菌素 B 暴露不导致在 RPE 细胞中半胱天冬酶 3 的活化。图 23C:榴菌素 A 暴露对正常二倍体细胞没有细胞毒性。将 HeLa 或 RPE (视网膜色素上皮细胞,一种正常的二倍体细胞株) 细胞的其中之一在载体对照物 (DMSO) 或榴菌素 A 中孵育 24 小时,并且使样品经受标准 FACS 分析,其中 FL2 指示 DNA 含量。RPE 细胞的细胞周期特征曲线不受榴菌素 A 影响,而 HeLa 细胞周期特征曲线指示凋亡性的细胞死亡,其中在含有亚 G1 DNA 的细胞中增多。

[0130] 图 24A-24B. 榴菌素 B 对 JOKE-2 细胞非常有效。JOKE-2 细胞株衍生自具有费城染色体阳性急性成淋巴细胞白血病 (Ph-ALL) 的患者。该患者对伊马替尼甲磺酸盐具有临床耐药性,并且发现 Bcr-Abl 激酶在 Abl 激酶结构域中具有以下的高风险耐受性突变 (F317L、F359V、T315I, 以及 E255K)。图 24A:使 Joke-2 细胞在 DMSO 对照物或榴菌素 B (1 μ M) 的存在下生长,持续指定的时间,并且在台盼蓝 (Sigma-Aldrich) 中对细胞样品进行染色后测量活力。图 24B:在指定时间来自细胞中的提取物 (被暴露于 DMSO 或榴菌素 B (1 μ M) 其中之一) 用于标准半胱天冬酶 3 活性测定中,以便监测细胞凋亡的诱导,并且显示半胱天冬酶 3 只在暴露于榴菌素 B 的细胞中活化。

[0131] 本发明的某些实施方案的详细说明

[0132] 本发明来源于对苯并异色烷醌 (BIQs) 如榴菌素抑制蛋白激酶活性的发现。具体来说,发现了榴菌素抑制 Cdc 激酶的活性,这一发现是基于从对超过 300,000 种化合物进行的针对抑制激酶 (Cdc7) 与活化剂 (Dbf4) 的异源二聚体 (它使丝氨酸和苏氨酸的残基磷酸化) 的能力的高通量筛选 (HTS) 中所鉴定出的命中化合物 (hits)。

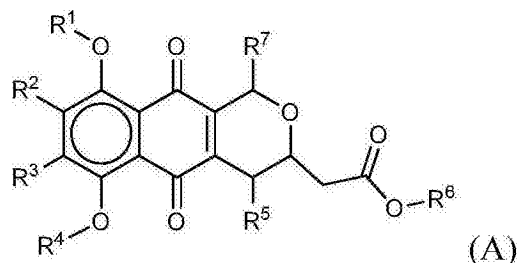
[0133] 本发明提供用于抑制蛋白激酶活性,如 Cdc 激酶活性,并且特别是 Cdc7 激酶活性的方法。对这些方法有用的抑制性化合物包括但不限于在此示出的榴菌素 A、榴菌素 B、二氢榴菌素 A、二氢榴菌素 B、曼德尔霉素、放线紫红素、苯并异色烷醌。本发明的方法对治疗激酶相关性疾病或病症有用。确切地说,这些方法对治疗增生性病症,如癌症、良性肿瘤、炎

症性病症以及它们的并发症有用。本发明还提供用于治疗各种疾病的药用组合物以及试剂盒。

[0134] 对本发明有用的化合物

[0135] 本发明利用式 (A) 的化合物：

[0136]



[0137] 或它们的药学上可接受的盐，

[0138] 其中：

[0139] R^1 和 R^4 的每个实例独立地选自由以下各项组成的组：氢、羰基、甲硅烷基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基；

[0140] R^2 和 R^3 的每个实例独立地选自由以下各项组成的组：氢、卤素、-OH、取代的羟基、-SH、取代的巯基、-NH₂、取代的氨基、-CN、-NO₂、羰基、甲硅烷基、亚磺酰基、磺酰基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基，以及任选取代的杂芳基；或者 R^2 和 R^3 连接形成一个任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基，或任选取代的杂芳基；

[0141] R^5 是氢并且 R^6 选自由以下各项组成的组：氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基；或者 R^5 和 R^6 连接形成一个直接键；并且

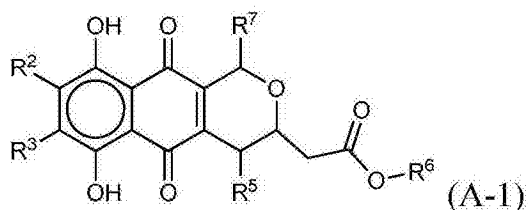
[0142] R^7 是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基，以及任选取代的杂芳基。

[0143] 在某些实施方案中， R^1 是氢。在某些实施方案中， R^1 是羰基、甲硅烷基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基，或任选取代的杂芳基。

[0144] 在某些实施方案中， R^4 是氢。在某些实施方案中， R^4 是任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基，或任选取代的杂芳基。

[0145] 在某些实施方案中， R^1 和 R^4 都是氢，（例如）提供式 (A-1) 的化合物：

[0146]



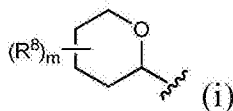
[0147] 或它的一种药学上可接受的盐，

[0148] 其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 以及 R^7 如在此所定义。

[0149] 在某些实施方案中, R^2 是氢。在某些实施方案中, R^2 是任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基。在某些实施方案中, R^2 是任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基。在某些实施方案中, R^2 是任选取代的杂环基 (如, 任选取代的四氢吡喃基)。

[0150] 在某些实施方案中, R^2 是式 (i) 的任选取代的四氢吡喃基:

[0151]



[0152] 其中:

[0153] R^8 的每个实例独立地选自任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、-OH、取代的羟基、-SH、取代的巯基、-NH₂、取代的氨基、-CN、-NO₂、-N₂、羰基、甲硅烷基、磺酰基、以及亚磺酰基; 并且

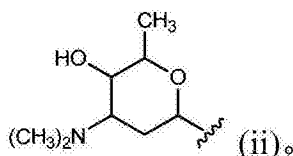
[0154] m 是 0 或在 1 与 5 之间 (包括 1、5) 的一个整数。

[0155] 在某些实施方案中, R^8 的每个实例独立地选自任选取代的烷基、-OH、取代的羟基、-SH、取代的巯基、-NH₂、取代的氨基、羰基, 以及甲硅烷基。在某些实施方案中, R^7 的每个实例独立地选自任选取代的烷基、-OH、取代的羟基、-NH₂ 以及取代的氨基。在某些实施方案中, R^8 的每个实例独立地选自任选取代的烷基、-OH, 以及取代的氨基 (如, 二取代的氨基)。在某些实施方案中, R^8 的每个实例独立地选自 -CH₃、-OH 以及 -N(CH₃)₂。

[0156] 在某些实施方案中, m 是 0 或在 1 与 4 之间 (包括 1、4) 的一个整数。在某些实施方案中, m 是 0 或在 1 与 3 之间 (包括 1、3) 的一个整数。在某些实施方案中, m 是 0 或在 1 与 2 之间 (包括 1、2) 的一个整数。在某些实施方案中, m 是 3。

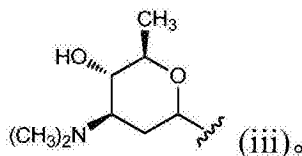
[0157] 在某些实施方案中, R^8 的每个实例独立地选自 -CH₃、-OH 以及 -N(CH₃)₂, 并且 m 是在 1 与 3 之间 (包括 1、3) 的一个整数。例如, 在此实例中, 在某些实施方案中, R^2 是式 (ii) 的取代的四氢吡喃基:

[0158]



[0159] 在某些实施方案中, 式 (ii) 的取代的四氢吡喃基具有式 (iii):

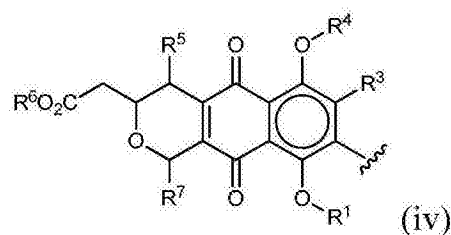
[0160]



[0161] 可替代地, 在某些实施方案中, R^2 是任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。在某些实施方案中, R^2 是任选取代的芳基 (如, 苯并异色烷酮)。

[0162] 在某些实施方案中, R^2 是式 (iv) 的取代的苯并异色烷醌:

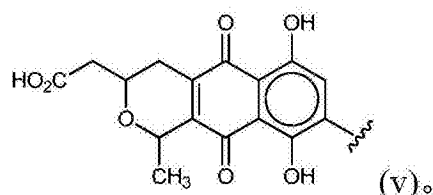
[0163]



[0164] 其中 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 , 以及 R^7 如在此所定义。

[0165] 在某些实施方案中, 式 (iv) 的取代的苯并异色烷醌具有式 (v):

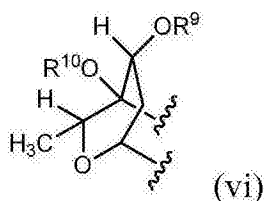
[0166]



[0167] 可替代地, 在某些实施方案中, R^2 和 R^3 连接形成任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基。在某些实施方案中, R^2 和 R^3 连接形成任选取代的碳环基或任选取代的杂环基。在某些实施方案中, R^2 和 R^3 连接形成任选取代的杂环基 (如, 任选取代的 2-氧杂二环 [2.2.2] 辛烯基)。

[0168] 在某些实施方案中, R^2 和 R^3 连接形成式 (vi) 的取代的 2-氧杂二环 [2.2.2] 辛烯基:

[0169]

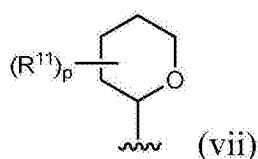


[0170] 其中 R^9 和 R^{10} 的每个实例独立地选自氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、羰基、甲硅烷基、磺酰基、以及亚磺酰基。

[0171] 在某些实施方案中, R^9 是氢。在某些实施方案中, R^9 是任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基, 或任选取代的杂芳基。在某些实施方案中, R^9 是任选取代的碳环基或任选取代的杂环基。在某些实施方案中, R^9 是任选取代的杂环基 (如, 任选取代的四氢吡喃基)。

[0172] 在某些实施方案中, R^9 是式 (vii) 的任选取代的四氢吡喃基:

[0173]



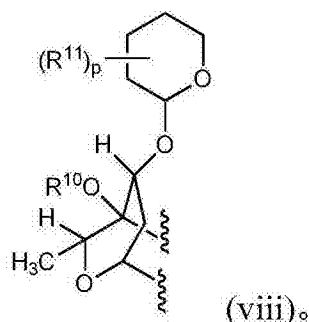
[0174] 其中：

[0175] R^{11} 的每个实例独立地选自任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、-OH、取代的羟基、-SH、取代的巯基、-NH₂、取代的氨基、-CN、-NO₂、-N₂、羰基、甲硅烷基、磺酰基、以及亚磺酰基；并且

[0176] p 是 0 或在 1 与 5 之间（包括 1、5）的一个整数。

[0177] 在此实例中，在某些实施方案中， R^2 和 R^3 连接形成式 (viii) 的取代的 2-氧杂二环 [2.2.2] 辛烯基：

[0178]

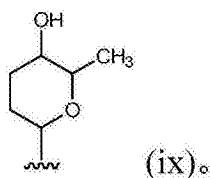


[0179] 在某些实施方案中， R^{11} 的每个实例独立地选自任选取代的烷基、-OH、取代的羟基、-SH、取代的巯基、-NH₂、取代的氨基、羰基，以及甲硅烷基。在某些实施方案中， R^{10} 的每个实例独立地选自任选取代的烷基、-OH，以及取代的羟基。在某些实施方案中， R^{11} 的每个实例独立地选自任选取代的烷基以及 -OH。在某些实施方案中， R^{11} 的每个实例独立地选自 -CH₃ 和 -OH。

[0180] 在某些实施方案中， p 是在 1 与 4 之间（包括 1、4）的一个整数。在某些实施方案中， p 是在 1 与 3 之间（包括 1、3）的一个整数。在某些实施方案中， p 是在 1 与 2 之间（包括 1、2）的一个整数。在某些实施方案中， p 是 2。

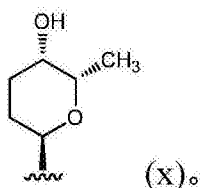
[0181] 在某些实施方案中， R^{11} 的每个实例独立地选自 -CH₃ 和 -OH，并且 p 是在 1 与 2 之间（包括 1、2）的一个整数。例如，在此实例中，在某些实施方案中， R^{11} 是式 (ix) 的取代的四氢吡喃基：

[0182]



[0183] 在某些实施方案中，式 (ix) 的取代的四氢吡喃基具有式 (x)：

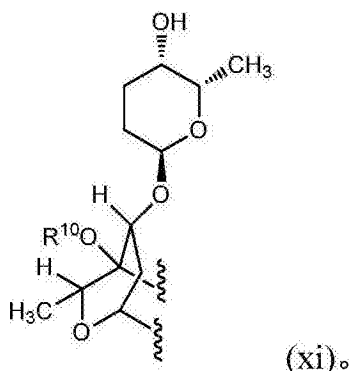
[0184]



[0185] 在此实例中，在某些实施方案中， R^2 和 R^3 连接形成式 (xi) 的取代的 2-氧杂二环

[2. 2. 2] 辛烯基：

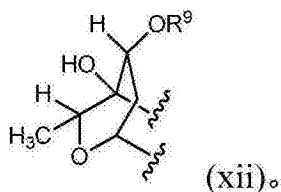
[0186]



[0187] 在某些实施方案中， R^{10} 是任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、羰基、甲硅烷基、磺酰基，或亚磺酰基。

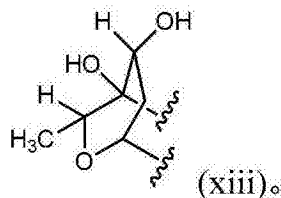
[0188] 然而，在某些实施方案中， R^{10} 是氢。在此实例中，在某些实施方案中， R^2 和 R^3 连接形成式 (xii) 的取代的 2-氧杂二环 [2. 2. 2] 辛烯基：

[0189]



[0190] 在某些实施方案中， R^9 和 R^{10} 都是氢。在此实例中，在某些实施方案中， R^2 和 R^3 连接形成式 (xiii) 的取代的 2-氧杂二环 [2. 2. 2] 辛烯基：

[0191]

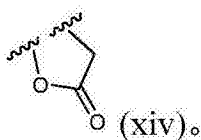


[0192] 在某些实施方案中， R^5 是氢并且 R^6 是选自由以下各项组成的组：氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基。

[0193] 在某些实施方案中， R^5 和 R^6 都是氢。然而，在某些实施方案中， R^5 是氢并且 R^6 是任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基。

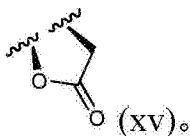
[0194] 可替代地，在某些实施方案中， R^5 和 R^6 连接形成直接键，（例如）得到式 (xiv) 的二氢呋喃-2-酮：

[0195]



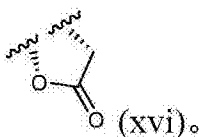
[0196] 在某些实施方案中,式 (xiv) 的二氢呋喃-2-酮具有式 (xv) :

[0197]



[0198] 在某些实施方案中,式 (xiv) 的二氢呋喃-2-酮具有式 (xvi) :

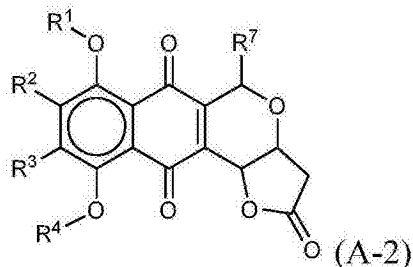
[0199]



[0200] 在某些实施方案中, R^7 是氢。在某些实施方案中, R^7 是任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基,以及任选取代的杂芳基。在某些实施方案中, R^7 是任选取代的烷基(如, $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 等等)。在某些实施方案中, R^7 是 $-\text{CH}_3$ 。

[0201] 在某些实施方案中,其中 R^5 和 R^6 连接形成直接键(例如)得到式 (xiv) 的二氢呋喃-2-酮,式 (A) 的化合物具有式 (A-2) :

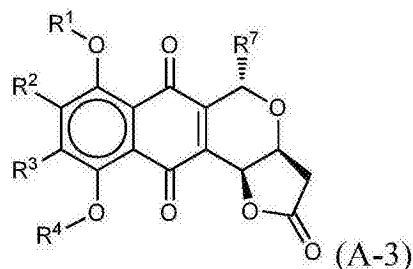
[0202]



[0203] 或它的一种药学上可接受的盐。在某些实施方案中, R^7 是 $-\text{CH}_3$ 。在某些实施方案中, R^1 和 R^4 都是氢。

[0204] 在某些实施方案中,其中 R^5 和 R^6 连接形成式 (xv) 的二氢呋喃-2-酮,式 (A-2) 的化合物具有式 (A-3) :

[0205]

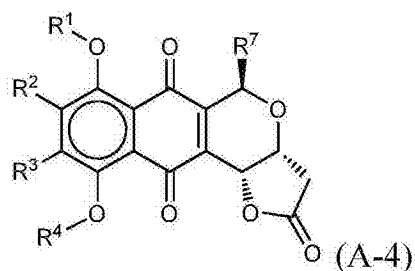


[0206] 或它的一种药学上可接受的盐。在某些实施方案中, R^7 是 $-\text{CH}_3$ 。在某些实施方案

中, R^1 和 R^4 都是氢。

[0207] 在某些实施方案中, 其中 R^5 和 R^6 连接形成式 (xvi) 的二氢呋喃-2-酮, 式 (A-2) 的化合物具有式 (A-4) :

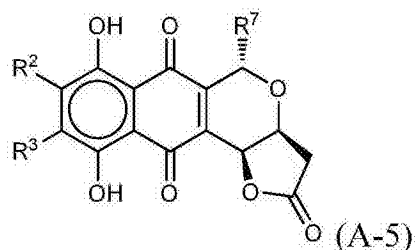
[0208]



[0209] 或它的一种药学上可接受的盐。在某些实施方案中, R^7 是 $-CH_3$ 。在某些实施方案中, R^1 和 R^4 都是氢。

[0210] 在某些实施方案中, 其中 R^1 和 R^4 都是氢, 式 (A-3) 的化合物具有式 (A-5) :

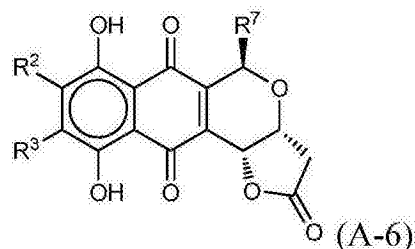
[0211]



[0212] 或它的一种药学上可接受的盐。在某些实施方案中, R^7 是 $-CH_3$ 。

[0213] 在某些实施方案中, 其中 R^1 和 R^4 都是氢, 式 (A-4) 的化合物具有式 (A-6) :

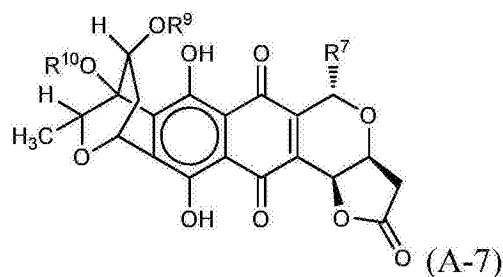
[0214]



[0215] 或它的一种药学上可接受的盐。在某些实施方案中, R^7 是 $-CH_3$ 。

[0216] 在某些实施方案中, 其中 R^2 和 R^3 连接形成式 (vi) 的取代的氧杂二环 [2.2.2] 辛烯基, 式 (A-5) 的化合物具有式 (A-7) :

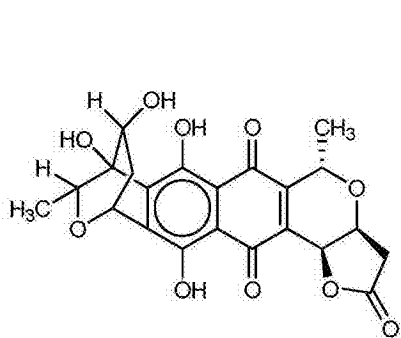
[0217]



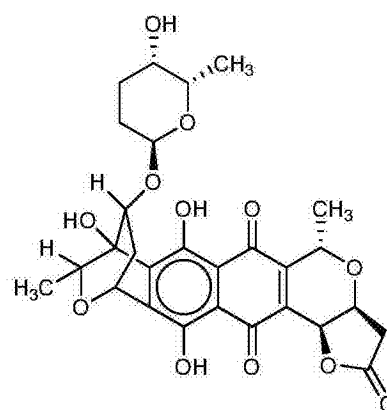
[0218] 或它的一种药学上可接受的盐。在某些实施方案中, R^7 是 $-CH_3$ 。

[0219] 示例性的式 (A) 的化合物包括但不限于：

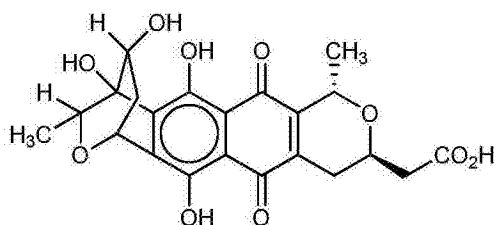
[0220]



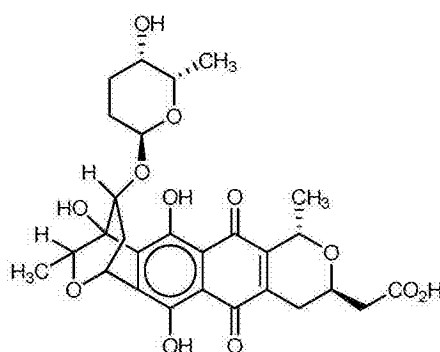
榴菌素 A (I)、



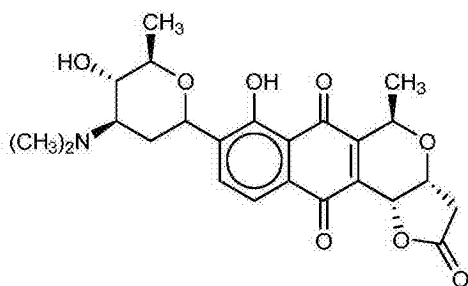
榴菌素 B (II)、



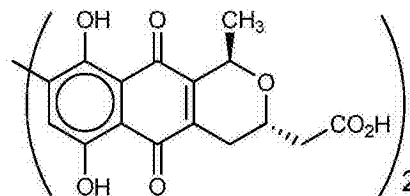
二氢榴菌素 A (III)、



二氢榴菌素 B (IV)、



曼德尔霉素 (V)、

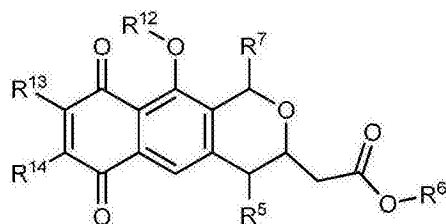


以及放线紫红素 (VI) ,

[0221] 或它们的药学上可接受的盐。

[0222] 本发明还利用式 (B) 的化合物：

[0223]



(B)

[0224] 或它们的药学上可接受的盐，

[0225] 其中：

[0226] R^{12} 是氢、羰基、甲硅烷基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基；

[0227] R^{13} 和 R^{14} 的每个实例独立地选自由以下各项组成的组：氢、卤素、-OH、取代的羟基、-SH、取代的巯基、-NH₂、取代的氨基、-CN、-NO₂、羰基、甲硅烷基、亚磺酰基、磺酰基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基，以及任选取代的杂芳基；或者 R^{13} 和 R^{14} 连接形成一个任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基，或任选取代的杂芳基；

[0228] R^5 是氢并且 R^6 选自由以下各项组成的组：氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基；或者 R^5 和 R^6 连接形成一个直接键；并且

[0229] R^7 是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基，以及任选取代的杂芳基。

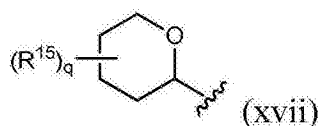
[0230] 在某些实施方案中， R^{12} 是氢。在某些实施方案中， R^{12} 是羰基、甲硅烷基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基，或任选取代的杂芳基。

[0231] 在某些实施方案中， R^{13} 是氢。在某些实施方案中， R^{13} 是卤素、-OH、取代的羟基、-SH、取代的巯基、-NH₂、取代的氨基、-CN、-NO₂、羰基、甲硅烷基、亚磺酰基、磺酰基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基，以及任选取代的杂芳基。在某些实施方案中， R^{13} 是 -OH、取代的羟基、-SH、取代的巯基、-NH₂、取代的氨基。在某些实施方案中， R^{13} 是 -OH 或取代的羟基。在某些实施方案中， R^{13} 是氢。

[0232] 在某些实施方案中， R^{14} 是氢。在某些实施方案中， R^{14} 是任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基，或任选取代的杂芳基。在某些实施方案中， R^{14} 是任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基，或任选取代的杂芳基。在某些实施方案中， R^{14} 是任选取代的杂环基（如，任选取代的四氢吡喃基）。

[0233] 在某些实施方案中， R^{14} 是式 (xvii) 的任选取代的四氢吡喃基：

[0234]



[0235] 其中：

[0236] R^{15} 的每个实例独立地选自任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、-OH、取代的羟基、-SH、取代的巯基、-NH₂、取代的氨基、-CN、-NO₂、羰基、甲硅烷基、磺酰基、以及亚磺酰基；并且

[0237] q 是 0 或在 1 与 5 之间（包括 1、5）的一个整数。

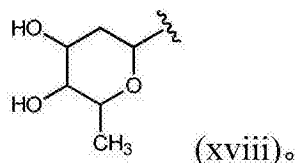
[0238] 在某些实施方案中， R^{15} 的每个实例独立地选自任选取代的烷基、-OH、取代的羟基、-SH、取代的巯基、-NH₂、取代的氨基、羰基，以及甲硅烷基。在某些实施方案中， R^{15} 的每

个实例独立地选自任选取代的烷基、-OH、取代的羟基、-NH₂以及取代的氨基。在某些实施方案中，R¹⁵的每个实例独立地选自任选取代的烷基、-OH，以及取代的羟基。在某些实施方案中，R¹⁵的每个实例独立地选自 -CH₃和 -OH。

[0239] 在某些实施方案中，q 是在 1 与 4 之间（包括 1、4）的一个整数。在某些实施方案中，q 是在 1 与 3 之间（包括 1、3）的一个整数。在某些实施方案中，q 是在 1 与 2 之间（包括 1、2）的一个整数。在某些实施方案中，q 是 3。

[0240] 在某些实施方案中，R¹⁵的每个实例独立地选自 -CH₃、-OH，并且 m 是在 1 与 3 之间（包括 1、3）的一个整数。例如，在此实例中，在某些实施方案中，R¹⁵是式 (xviii) 的取代的四氢吡喃基：

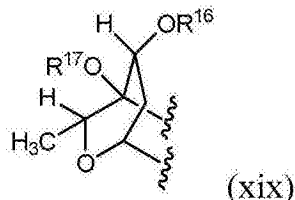
[0241]



[0242] 可替代地，在某些实施方案中，R¹³和 R¹⁴连接形成任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基，或任选取代的杂芳基。在某些实施方案中，R¹³和 R¹⁴连接形成任选取代的碳环基或任选取代的杂环基。在某些实施方案中，R¹³和 R¹⁴连接形成任选取代的杂环基（如，任选取代的 2-氧杂二环 [2.2.2] 辛烯基）。

[0243] 在某些实施方案中，R¹³和 R¹⁴连接形成式 (xix) 的取代的 2-氧杂二环 [2.2.2] 辛烯基：

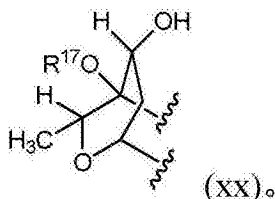
[0244]



[0245] 其中 R¹⁶和 R¹⁷的每个实例独立地选自氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、羰基、甲硅烷基、磺酰基、以及亚磺酰基。

[0246] 在某些实施方案中，R¹⁶是任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基，或任选取代的杂芳基。在某些实施方案中，R¹⁶是任选取代的碳环基或任选取代的杂环基。然而，在某些实施方案中，R¹⁶是氢，（例如）并且 R¹³和 R¹⁴连接形成式 (xx) 的取代的 2-氧杂二环 [2.2.2] 辛烯基：

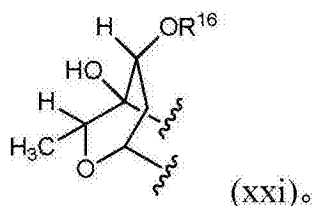
[0247]



[0248] 在某些实施方案中，R¹⁷是任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任

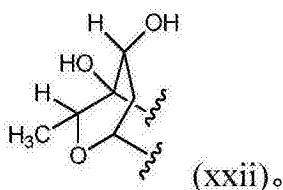
选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基,或任选取代的杂芳基。在某些实施方案中, R^{17} 是任选取代的碳环基或任选取代的杂环基。然而,在某些实施方案中, R^{17} 是氢,(例如)并且 R^{13} 和 R^{14} 连接形成式 (xxi) 的取代的 2-氧杂二环 [2.2.2] 辛烯基:

[0249]



[0250] 在某些实施方案中, R^{16} 和 R^{17} 都是氢。在此实例中,在某些实施方案中, R^{13} 和 R^{14} 连接形成式 (xxii) 的取代的 2-氧杂二环 [2.2.2] 辛烯基:

[0251]

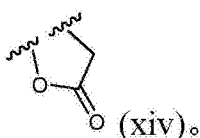


[0252] 在某些实施方案中, R^5 是氢并且 R^6 是选自由以下各项组成的组:氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基。

[0253] 在某些实施方案中, R^5 和 R^6 都是氢。然而,在某些实施方案中, R^5 是氢并且 R^6 是任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基。

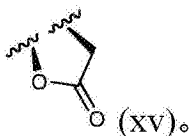
[0254] 可替代地,在某些实施方案中, R^5 和 R^6 连接形成直接键,(例如)提供式 (xiv) 的二氢呋喃-2-酮:

[0255]



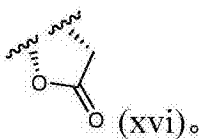
[0256] 在某些实施方案中,式 (xiv) 的二氢呋喃-2-酮具有式 (xv):

[0257]



[0258] 在某些实施方案中,式 (xiv) 的二氢呋喃-2-酮具有式 (xvi):

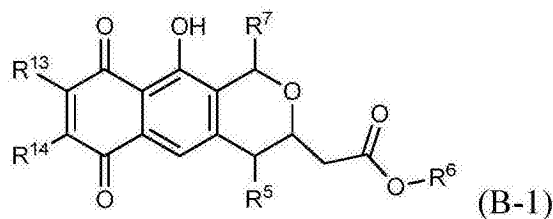
[0259]



[0260] 在某些实施方案中, R^7 是氢。在某些实施方案中, R^7 是任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基, 以及任选取代的杂芳基。在某些实施方案中, R^7 是任选取代的烷基 (如, $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 等等)。在某些实施方案中, R^7 是 $-\text{CH}_3$ 。

[0261] 在某些实施方案中, 其中 R^{12} 是氢, 式 (B) 的化合物具有式 (B-1) :

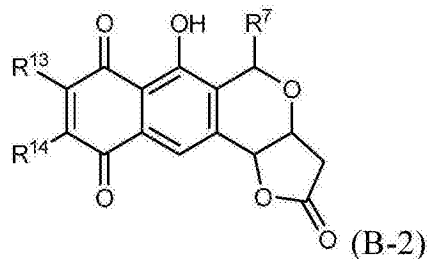
[0262]



[0263] 或它的一种药学上可接受的盐。在某些实施方案中, R^7 是 $-\text{CH}_3$ 。

[0264] 在某些实施方案中, 其中 R^5 和 R^6 连接形成直接键, 式 (B-1) 的化合物具有式 (B-2) :

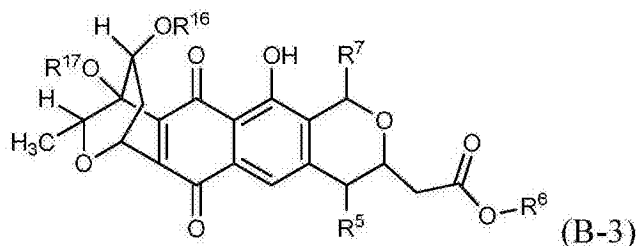
[0265]



[0266] 或它的一种药学上可接受的盐。在某些实施方案中, R^7 是 $-\text{CH}_3$ 。

[0267] 在某些实施方案中, 其中 R^{13} 和 R^{14} 连接形成式 (xix) 的取代的氧杂二环 [2.2.2] 辛烯基, 式 (B-1) 的化合物具有式 (B-3) :

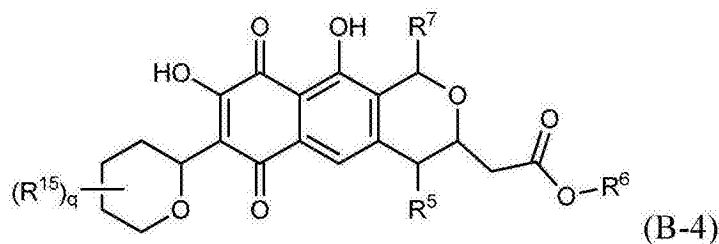
[0268]



[0269] 或它的一种药学上可接受的盐。在某些实施方案中, R^7 是 $-\text{CH}_3$ 。

[0270] 在某些实施方案中, 其中 R^{13} 是 $-\text{OH}$ 并且 R^{14} 是式 (xvii) 的任选取代的四氢吡喃基, 式 (B-1) 的化合物具有式 (B-4) :

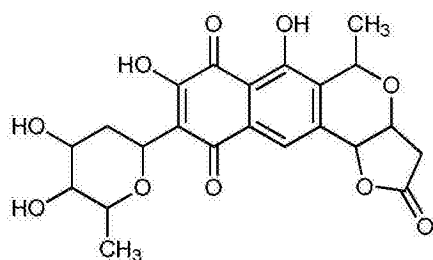
[0271]



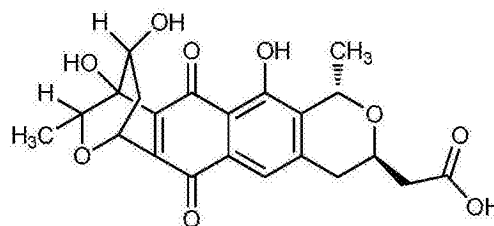
[0272] 或它的一种药学上可接受的盐。在某些实施方案中, R^7 是 $-\text{CH}_3$ 。

[0273] 示例性的式 (B) 的化合物包括但不限于:

[0274]



衍生物 1 (VII)



以及衍生物 2 (VIII),

[0275] 或它们的药学上可接受的盐。

[0276] 在某些实施方案中, 式 (A) 和式 (B) 的化合物具有的 IC_{50} 小于约 $100 \mu\text{M}$, 如小于约 $10 \mu\text{M}$ 、如小于约 $1 \mu\text{M}$ 、如小于约 $0.1 \mu\text{M}$, 或如小于约 $0.01 \mu\text{M}$ 。

[0277] 在此描述的化合物可对 (例如) 用于治疗 and 预防增生性病症, 如癌症、良性肿瘤、炎症性病症以及它们并发症的方法、药用组合物以及试剂盒有用。

[0278] 蛋白激酶 Cdc7 和 Dbf4

[0279] 对本发明有用的化合物是蛋白激酶抑制剂。蛋白激酶构成了一组酶, 这些酶催化对特定的蛋白残基如酪氨酸、丝氨酸或苏氨酸残基的羟基的磷酸化作用。所述磷酸化作用可以广泛地修饰蛋白质的功能; 因此, 蛋白激酶在种类繁多的细胞过程、值得注意地包括新陈代谢、细胞增生、细胞分化或细胞存活的调控中起到重要的作用。在涉及一种蛋白激酶的活性的各种细胞功能中, 某些过程代表用于治疗某些疾病的有吸引力的靶标。例如, 我们可以值得注意地提到血管生成以及对细胞周期的控制, 这其中蛋白激酶可以起到至关重要的作用。这些过程对实体瘤的生长以及对其他疾病的发展至关重要。

[0280] 蛋白激酶参与多个信号事件, 这些事件控制了响应于细胞外介质或环境的变化细胞活化、生长以及分化。总体而言, 这些激酶属于两组: 优先使丝氨酸和 / 或苏氨酸残基磷酸化的那些激酶, 以及优先使酪氨酸残基磷酸化的那些激酶 (S. K. Hanks 和 T. Hunter, FASEB. J., 1995, 9, 第 576-596 页)。丝氨酸 / 苏氨酸激酶 (例如) 是蛋白激酶 C 的亚型 (isoform) (A. C. Newton, 生物化学杂志, 1995, 270, 第 28495-28498 页) 以及一组细胞周期素依赖性激酶如 Cdc2 (Cdk1) (J. Pines, 生化科学动态 (Trends in Biochemical Sciences), 1995, 18, 第 195-197 页)。酪氨酸激酶包括生长因子受体, 如表皮生长因子 (EGF) 受体 (S. Iwashita 和 M. Kobayashi, 细胞信号传导 (Cellular Signalling) 1992, 4, 第 123-132 页), 以及胞质激酶如 p56lck、p59fyn、ZAP-70 和 csk 激酶 (C. Chan 等, 免疫学年度评论 (Ann. Rev. Immunol.), 1994, 12, 第 555-592 页)。

[0281] 异常高水平的蛋白激酶活性与许多疾病有关,从而引起异常的细胞功能。这可以直接或间接地因为激酶活性的控制机制失灵而发生,该控制机制失灵(例如)与该酶的突变、过度表达或不适当的活化有关,或与细胞因子或生长因子的生产过剩或生产不足有关,这些细胞因子或生长因子还涉及激酶上游或下游的信号转导。在所有这些情况下,选择性地抑制激酶的作用提供了获得有利效果的希望。在这些蛋白激酶中,我们可以相当特别地提及蛋白激酶 Cdc7。Cdc7 是一种丝氨酸 / 苏氨酸激酶,它在分子水平上被表征为对于 DNA 复制的起始来说是至关重要的一个因素。

[0282] Cdc7(在整个真核生物中是保守的)的催化活性依赖于它的 Dbf4 调控亚基。虽然 Cdc7 的表达(在信使以及蛋白 RNA 的水平上)在整个细胞周期中是恒定的,但相比之下 Dbf4 的表达水平依赖于细胞周期,这诱导了 Cdc7 激酶活性在 G1-S 转换过程中的增加。为此,将 Cdc7 指定为 DDK(Db f-4 依赖性激酶)。

[0283] Cdc7/Dbf4 复合物的主要活性在 S 期过程中的 DNA 复制起始时出现。它使 MCM2 磷酸化从而活化了 MCM(微小染色体维持)复合物,该复合物是 DNA 解旋酶活性的必要成分。

[0284] Cdc7 在主要是由在 DNA 损伤途经或检查点、尤其是在 ATR 依赖性检查点水平上的作用所诱导的突变发生中也起到重要作用,这防止了响应于由化学试剂如依托泊苷引起的单链类型损伤的 DNA 复制起始。

[0285] Cdc7 和 Dbf4 在人肿瘤细胞株中或在许多肿瘤样品(肺、乳房、甲状腺、结肠直肠、食管、子宫、睾丸、肝脏)中相比于在相对应的正常组织中是过度表达的(Hess, G. F., Drong, R. F. 等 1998)。

[0286] 使用 RNA 干扰物(RNAi)技术来遏抑 Cdc7 表达的实验表明对 Cdc7 表达的抑制诱导了细胞周期的阻滞并且阻止了人肿瘤细胞株 HeLa 和 HCT116 的细胞增生,但对正常细胞(正常的人皮肤成纤维细胞)的影响有限。这反映在 G1 的延长的停止之中,该延长的停止诱导在缺少 p53(>50% 的肿瘤)的细胞内的细胞凋亡,但在正常细胞中是可逆的[A. Montagnoli 等,癌症研究(CANCER RESEARCH)64, 7110-7116, 2004 年 10 月 1 日]。

[0287] Cdc7 激酶活性抑制剂可以构成靶向细胞毒素疗法以及 DNA 复制抑制剂的一个新的种类。这类抑制剂会在复制叉被建立之前抑制复制,从而阻断复制而不损伤 DNA。因此本申请具体地涉及新的蛋白激酶 Cdc7 抑制剂,这些抑制剂可以值得注意地用于治疗异常的细胞增生并且更确切地用在肿瘤学之中。

[0288] 治疗方法

[0289] 本方法涉及式(A)或式(B)的化合物,或它们的药学上可接受的盐或药用组合物的用途。

[0290] 在一方面,本发明提供式(A)或式(B)的化合物,或它们的药学上可接受的盐,该化合物或盐用于治疗或预防增生性病症。

[0291] 在另一方面,本发明提供式(A)或式(B)的化合物,或它们的一种药学上可接受的盐用于制造用于治疗或预防增生性病症的药物的用途。

[0292] 在又一方面,本发明提供一种用于治疗或预防有需要受试者的增生性病症的方法,其中给予该受试者治疗上有效量的式(A)或式(B)的化合物,或它们的一种药学上可接受的盐。

[0293] 在某些实施方案中,受试者是人。

[0294] 在某些实施方案中,化合物诱导细胞凋亡。在某些实施方案中,化合物诱导 S 期阻滞。

[0295] 在某些实施方案中,化合物是一种蛋白激酶抑制剂;并且其中蛋白激酶的抑制对治疗或预防该增生性病症有用。在某些实施方案中,蛋白激酶是 Cdc7 激酶、或 Cdc7 激酶的 Dbf4 调控亚基,并且其中 Cdc7 激酶或 Cdc7 激酶的 Dbf4 调控亚基的抑制对治疗或预防增生性病症有用。在某些实施方案中,蛋白激酶抑制剂是 Cdc7 激酶抑制剂或 Cdc7 激酶的 Dbf4 调控亚基。

[0296] 在某些实施方案中,增生性病症选自由以下各项组成的组:癌症、骨髓增生性病症(如,真性红细胞增多症、原发性血小板增多症、骨髓纤维变性、以及慢性粒细胞性白血病(CML))、良性前列腺增生症、家族性腺瘤病、息肉病、神经纤维瘤病、银屑病、动脉粥样硬化相关性血管平滑肌细胞增生、纤维化病症、肺纤维化、关节炎、类风湿性关节炎、肾小球性肾炎、以及手术后狭窄、再狭窄、血管增生性病症、系膜细胞增生性病症、代谢性病症、过敏、哮喘、血栓症、神经系统疾病、视网膜病变、糖尿病,以及肌肉退化。在某些实施方案中,增生性病症是癌症。

[0297] 在某些实施方案中,该癌症选自由以下各项组成的组:骨、脑、结缔组织、内分泌腺、肾上腺皮质、子宫内膜、生殖细胞、头颈部、喉和下咽部、间皮瘤、肌肉、直肠、肾脏、小肠、软组织、睾丸、输尿管、阴道,以及外阴的癌症;膀胱癌;乳房癌;结肠癌;肾癌;肝癌;肺癌;食管癌;胆囊癌;卵巢癌;胰腺癌;胃癌;宫颈癌;甲状腺癌;前列腺癌;乳头状甲状腺癌;泌尿生殖器恶性肿瘤;成视网膜细胞瘤;肾母细胞瘤;骨髓增生异常综合征;浆细胞瘤;副肿瘤综合征;肾细胞癌;尤因氏肉瘤;促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤;间皮瘤;皮肤癌,其中所述皮肤癌是鳞状上皮细胞癌;血液癌[例如,淋巴系造血系统癌症,其中所述癌症是白血病、急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性成淋巴细胞白血病、淋巴瘤、B 细胞淋巴瘤、T 细胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(例如,套细胞淋巴瘤(MCL)、毛细胞淋巴瘤以及伯基特氏淋巴瘤);慢性淋巴细胞白血病(CLL);髓系造血系统癌症,其中所述癌症是多发性骨髓瘤、慢性髓细胞性白血病(CML)以及急性髓细胞性白血病(AML)(例如,急性巨核细胞白血病(AMKL));骨髓增生异常综合征以及早幼粒细胞白血病];间质源性肿瘤,其中这些肿瘤是纤维肉瘤和横纹肌肉瘤;中枢和周围神经系统肿瘤,其中所述肿瘤是星形细胞瘤、成神经细胞瘤、胶质瘤(如成胶质细胞瘤)以及神经鞘瘤;以及其他肿瘤,其中所述肿瘤是黑色素瘤、皮肤黑色素瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、着色性干皮病、角化棘皮瘤、甲状腺滤泡癌、卡波济氏肉瘤、原发部位不明的癌症;实体瘤、血液癌,以及艾滋病相关性恶性肿瘤。

[0298] 在某些实施方案中,该癌症是一种耐多药(MDR)癌症。

[0299] 在某些实施方案中,该癌症是复发性和/或难治性癌症。复发性癌症是指在患者已经享受缓解后又返回的癌症。难治性癌症是指对其他疗法或治疗剂没有反应的癌症。在某些实施方案中,癌症对疗法或化疗剂具有耐药性(即,对其无反应)。在某些实施方案中,血液癌对疗法或化疗剂具有耐药性。

[0300] 在某些实施方案中,癌症是白血病,淋巴瘤,黑色素瘤,乳房、胃、卵巢、结肠、直肠、肺、脑、喉、淋巴系统、甲状腺、食管、肝、子宫、睾丸、膀胱、前列腺、骨或胰腺的癌症。在某些实施方案中,癌症是白血病,乳房、结肠或肺的癌症。

[0301] 在某些实施方案中,癌症是血液癌。在某些实施方案中,化合物抑制血液癌的生

长。在某些实施方案中,化合物以纳摩尔浓度范围内的 IC₅₀s 抑制血液癌的生长。在某些实施方案中,血液癌是一种淋巴系血液癌。在某些实施方案中,血液癌是复发性和 / 或难治性的淋巴系血液癌。在某些实施方案中,癌症对于多个癌症治疗 (如,包括异基因骨髓移植) 周期是难治性的。在某些实施方案中,血液癌是复发性和 / 或难治性的 ALL、CLL、AML, 或 CML。

[0302] 在某些实施方案中,癌症是卵巢癌。在某些实施方案中,卵巢癌是卵巢癌症 (ovarian carcinoma)。

[0303] 在某些实施方案中,癌症是肺癌。在某些实施方案中,肺癌是非小细胞肺癌。在某些实施方案中,肺癌是小细胞肺癌。在某些实施方案中,肺癌是肺腺癌。

[0304] 在某些实施方案中,癌症是前列腺癌。

[0305] 在某些实施方案中,癌症是肾细胞癌。

[0306] 在某些实施方案中,癌症是宫颈癌。在某些实施方案中,宫颈癌是宫颈腺癌。在某些实施方案中,宫颈癌对人乳头瘤病毒 (HPV) 感染呈阳性。

[0307] 在某些实施方案中,癌症是成胶质细胞瘤。

[0308] 在某些实施方案中,癌症是成视网膜细胞瘤。

[0309] 在某些实施方案中,癌症是横纹肌肉瘤。

[0310] 在某些实施方案中,癌症是促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤。

[0311] 在某些实施方案中,癌症是乳房癌。在某些实施方案中,乳房癌是乳房导管癌。在某些实施方案中,乳房癌是乳房腺癌。在某些实施方案中,乳房癌是转移性乳房腺癌。在某些实施方案中,乳房癌是 HER2 阴性的。在某些实施方案中,乳房癌是 HER2 阳性的。在某些实施方案中,乳房癌是 NEU 受体阴性的。

[0312] 在某些实施方案中,癌症是间皮瘤。

[0313] 在某些实施方案中,癌症是黑色素瘤。

[0314] 在某些实施方案中,癌症是甲状腺癌。

[0315] 在某些实施方案中,癌症是尤因氏肉瘤。

[0316] 在某些实施方案中,癌症是实体瘤。在某些实施方案中,该化合物抑制实体瘤的生长。在某些实施方案中,化合物以纳摩尔浓度范围内的 IC₅₀s 抑制实体瘤的生长。

[0317] 在某些实施方案中,该癌症包括基因突变。

[0318] 在某些实施方案中,该癌症包括 RAS 突变。在某些实施方案中,该癌症包括野生型 RAS。

[0319] 在某些实施方案中,该癌症包括 EGFR 突变。在某些实施方案中,EGFR 突变是 L858R EGFR 突变。在某些实施方案中,EGFR 突变是 De1E746 EGFR 突变。在某些实施方案中,EGFR 突变是 De1E746-A750 EGFR 突变。在某些实施方案中,EGFR 突变是 De1E746-E749 EGFR 突变。在某些实施方案中,EGFR 突变是 T790M EGFR 突变。在某些实施方案中,EGFR 突变是 T790M/L858R EGFR 突变。在某些实施方案中,该癌症包括野生型 EGFR。

[0320] 在某些实施方案中,该癌症包括 KRAS 突变。在某些实施方案中,癌症包括 G13C KRAS 突变。在某些实施方案中,癌症包括 G12C KRAS 突变。在某些实施方案中,癌症包括 G12C KRAS 突变。在某些实施方案中,癌症包括 Q61H KRAS 突变。在某些实施方案中,该癌症包括野生型 KRAS。

[0321] 在某些实施方案中,癌症包括 p53 突变。在某些实施方案中, p53 突变是 R273H p53 突变。在某些实施方案中, p53 突变是 G262V p53 突变。在某些实施方案中, p53 突变是 G16L p53 突变。在某些实施方案中, p53 突变是 C176F p53 突变。在某些实施方案中, p53 突变是 M246I p53 突变。在某些实施方案中,该癌症包括野生型 p53。

[0322] 在某些实施方案中,癌症包括 BRAF 突变。在某些实施方案中, BRAF 突变是 BRAF V600E 突变。

[0323] 在某些实施方案中,癌症包括 EVI1 突变。

[0324] 在某些实施方案中,癌症包括 Flt-3 突变。

[0325] 在某些实施方案中,癌症包括 WT-1 突变。

[0326] 在某些实施方案中,癌症包括细胞周期素 D 突变。

[0327] 在某些实施方案中,癌症包括 PTEN 突变。

[0328] 在某些实施方案中,癌症包括 ABL 激酶突变。

[0329] 在某些实施方案中,突变包括染色体异常。在某些实施方案中,染色体异常是染色体缺失或染色体倒位。在某些实施方案中,癌症包括染色体 17p 缺失。在某些实施方案中,癌症包括 16 号染色体倒位。在某些实施方案中,癌症包括 8 号染色体三体。在某些实施方案中,癌症包括 7 号染色体单体。在某些实施方案中,癌症包括染色体 11q23 异常。在某些实施方案中,癌症包括费城染色体阳性异常。

[0330] 在某些实施方案中,癌症包括融合转录本。在某些实施方案中,融合转录本是交互性 ASPL-TFE3 融合转录本。

[0331] 测定

[0332] 在某些实施方案中,本发明提供使用细胞毒性测定来确定剂量反应的方法。在某些实施方案中,本发明包括一种进行剂量反应研究的方法,该方法包括以下步骤:提供一种待测化合物、使待测化合物与细胞接触,并且在合适的条件下孵育细胞与化合物,以便确定化合物的细胞毒性。然后,可以使用本领域普通技术人员已知的方法测定待测化合物的抗增殖活性。然后可以使用不同浓度的待测化合物重复此过程,以便计算 IC₅₀。在某些实施方案中,待测化合物是一种化合物。在某些实施方案中,细胞是成视网膜细胞瘤细胞。

[0333] 在某些实施方案中,将细胞与测试化合物(如,一种化合物)一起孵育,用时约 1 分钟至约 1 周。在某些实施方案中,将细胞与测试化合物一起孵育,用时约 1 小时至约 1 周。在某些实施方案中,将细胞与测试化合物一起孵育,用时约 12 小时至约 1 周。在某些实施方案中,将细胞与测试化合物一起孵育,用时约 24 小时至约 1 周。在某些实施方案中,将细胞与测试化合物一起孵育,用时约 36 小时至约 1 周。在某些实施方案中,将细胞与测试化合物一起孵育,用时约 48 小时至约 1 周。在某些实施方案中,将细胞与测试化合物一起孵育,用时约 48 小时至约 120 小时。在某些实施方案中,将细胞与测试化合物一起孵育,用时约 48 小时至约 96 小时。在某些实施方案中,将细胞与测试化合物一起孵育,用时约 62 小时至约 82 小时。在某些实施方案中,将细胞与测试化合物一起孵育,用时约 72 小时。在某些实施方案中,将细胞与测试化合物一起孵育,用时约 1、2、3、4、5、6,或 7 天。

[0334] 在某些实施方案中,在规定量的时间(如,72 小时)后添加细胞活力指示剂(如阿尔玛蓝(Alamar Blue)),并且将混合物再孵育另外一段时间。在某些实施方案中,此另外一段时间的范围为从约 1 小时至约 48 小时。在某些实施方案中,此另外一段时间的范围为从

约 12 小时至约 36 小时。在某些实施方案中,此另外一段时间为约 24 小时。

[0335] 可以使用本领域已知的方法或技术对细胞增生的抑制进行测量。在某些实施方案中,使用一种产生可检测的信号的物质对细胞增生的抑制进行测量,该可检测的信号与细胞增生的抑制量成比例。在某些实施方案中,使用本领域普通技术人员已知的任何一种指示剂对细胞增生的抑制进行量化,该指示剂产生可量化的信号,信号的强度是可以检测的并且与抑制量成比例。在某些实施方案中,使用发荧光的指示剂对细胞增生的抑制进行量化。示例性的指示剂包括 Tyramide-Alexa Fluor 488、Alamar Blue 等。

[0336] 在某些实施方案中,化合物的功效是通过在使用所述化合物进行治疗之前、期间和 / 或之后的一段时间测量肿瘤的大小来测量的。在某些实施方案中,肿瘤的大小一周测量一次。在某些实施方案中,肿瘤的大小一周测量两次。在某些实施方案中,每天测量肿瘤的大小。在某些实施方案中,肿瘤的大小一天测量一次。在某些实施方案中,肿瘤的大小一天测量两次。在某些实施方案中,肿瘤的大小隔天测量一次。在某些实施方案中,肿瘤的大小三天测量一次。在某些实施方案中,肿瘤的大小按照本领域普通技术人员已知的任何一种方法所要求的间隔进行测量。在某些实施方案中,使用卡尺从外部测量肿瘤大小,一周两次。在某些实施方案中,使用成像技术(如,MRI、X 射线、CT) 测量肿瘤大小,一周一次。在某些实施方案中,成像技术是生物发光成像。在某些实施方案中,生物发光成像包括对宿主动物进行麻醉、注射生物发光化合物,并且随后测量光子发射。在某些实施方案中,使用医学领域已知的任何方法来完成肿瘤的成像。

[0337] 如在此所详细说明,在用于确定化合物(如,一种化合物)抑制癌细胞生长的能力的测定中,特定的化合物可以展现 IC_{50} 值 $\leq 100 \mu M$ 。在某些其他的实施方案中,化合物展现 IC_{50} 值 $\leq 50 \mu M$ 。在某些其他的实施方案中,化合物展现 IC_{50} 值 $\leq 40 \mu M$ 。在某些其他的实施方案中,化合物展现 IC_{50} 值 $\leq 30 \mu M$ 。在某些其他的实施方案中,化合物展现 IC_{50} 值 $\leq 20 \mu M$ 。在某些其他的实施方案中,化合物展现 IC_{50} 值 $\leq 10 \mu M$ 。在某些其他的实施方案中,化合物展现 IC_{50} 值 $\leq 7.5 \mu M$ 。在某些其他的实施方案中,化合物展现 IC_{50} 值 $\leq 5 \mu M$ 。在某些其他的实施方案中,化合物展现 IC_{50} 值 $\leq 2.5 \mu M$ 。在某些其他的实施方案中,化合物展现 IC_{50} 值 $\leq 1 \mu M$ 。在某些其他的实施方案中,化合物展现 IC_{50} 值 $\leq 0.75 \mu M$ 。在某些其他的实施方案中,化合物展现 IC_{50} 值 $\leq 0.5 \mu M$ 。在某些其他的实施方案中,化合物展现 IC_{50} 值 $\leq 0.25 \mu M$ 。在某些其他的实施方案中,化合物展现 IC_{50} 值 $\leq 0.1 \mu M$ 。在某些其他的实施方案中,化合物展现 IC_{50} 值 $\leq 75nM$ 。在某些其他的实施方案中,化合物展现 IC_{50} 值 $\leq 50nM$ 。在某些其他的实施方案中,化合物展现 IC_{50} 值 $\leq 25nM$ 。在某些其他的实施方案中,化合物展现 IC_{50} 值 $\leq 10nM$ 。在某些其他的实施方案中,化合物展现 IC_{50} 值 $\leq 7.5nM$ 。在某些其他的实施方案中,化合物展现 IC_{50} 值 $\leq 5nM$ 。

[0338] 药用组合物

[0339] 本发明的某些方面包括在以上任一方法中使用一种药用组合物,该药用组合物包含式 (A) 或式 (B) 的化合物或它们的一种药学上可接受的盐以及一种药学上可接受的赋形剂。

[0340] 药学上可接受的赋形剂包括任何以及所有的溶剂、稀释剂或其他液体媒介物、分散或悬浮助剂、表面活性剂、等渗剂、增稠或乳化剂、防腐剂、固体粘合剂、润滑剂等等,只要适合于所希望的具体剂型。配制和 / 或制造药用组合物试剂的总论可以在(例如)

雷氏制药科学 (Remington's Pharmaceutical Sciences), 第十六版, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) 中, 以及雷氏: 药学的理论与实践 (Remington: The Science and Practice of Pharmacy), 第 21 版 (Lippincott Williams & Wilkins, 2005) 中找到。

[0341] 此处描述的药用组合物可以使用药理学领域中已知的任何方法来制备。总体而言, 这类制备方法包括以下步骤: 使活性成分与一种载体和 / 或一种或多种其他辅助成分缔合, 并且然后, 如果必要和 / 或所希望的, 将产物成形和 / 或包装成所希望的单剂量或多剂量单位。

[0342] 药用组合物可以作为单一单位剂量, 和 / 或多个单一单位剂量, 进行制备、包装和 / 或散装销售。在此使用的“单位剂量”是不连续量的药用组合物, 该药用组合物包含预定量的活性成分。活性成分的量总体上等于将要给予受试者的该活性成分的剂量, 和 / 或这个剂量的一个合宜的分数, 如这个剂量的二分之一或三分之一。

[0343] 本发明的药用组合物的活性成分、药学上可接受的载体, 和 / 或任何另外成分的相对量将会变化, 这取决于所治疗受试者的身份、大小和 / 或病状, 并且进一步取决于该组合物被给予的途经。举例来说, 组合物可以包含在 0.1% 与 100% (w/w) 之间的活性成分。

[0344] 用于所提供的药用组合物的制造中的药学上可接受的赋形剂包括惰性稀释剂、分散和 / 或造粒剂、表面活性剂和 / 或乳化剂、崩解剂、粘合剂、防腐剂、缓冲剂、润滑剂和 / 或油。赋形剂如可可油和栓剂蜡、着色剂、包衣剂、甜味剂、调味剂以及芳香剂也可以存在于组合物中。

[0345] 示例性的稀释剂包括碳酸钙、碳酸钠、磷酸钙、磷酸二钙、硫酸钙、磷酸氢钙、磷酸钠、乳糖、蔗糖、纤维素、微晶纤维素、高岭土、甘露糖醇、山梨糖醇、肌醇、氯化钠、干淀粉、玉米淀粉、糖粉等, 以及它们的组合。

[0346] 示例性的造粒和 / 或分散剂包括马铃薯淀粉、玉米淀粉、木薯淀粉、淀粉乙醇酸钠、粘土、藻酸、瓜尔胶、柑橘果泥、琼脂、膨润土、纤维素和木制品、天然海绵、阳离子交换树脂、碳酸钙、硅酸盐、碳酸钠、交联聚(乙烯基吡咯烷酮)(交联维酮)、羧甲基淀粉钠(淀粉乙醇酸钠)、羧甲基纤维素、交联羧甲基纤维素钠(交联羧甲基纤维素)、甲基纤维素、预胶凝淀粉(淀粉 1500)、微晶淀粉、水不溶性淀粉、羧甲基纤维素钙、硅酸镁铝(Veegum)、月桂基硫酸钠、季铵类化合物等, 以及它们的组合。

[0347] 示例性的表面活性剂和 / 或乳化剂包括天然乳化剂(如, 阿拉伯胶、琼脂、藻酸、藻酸钠、黄蓍胶、chondrux、胆固醇、黄原胶、果胶、明胶、蛋黄、酪蛋白、羊毛脂、胆固醇、蜡, 以及卵磷脂)、胶态粘土(如, 膨润土[硅酸铝]和 Veegum[硅酸镁铝])、长链氨基酸衍生物、高分子量醇(如, 硬脂醇、鲸蜡醇、油醇、单硬脂酸三乙酸甘油酯、二硬脂酸乙二醇酯、单硬脂酸甘油酯、以及单硬脂酸丙二醇酯、聚乙烯醇)、卡波姆(如, 羧基聚亚甲基、聚丙烯酸、丙烯酸聚合物、以及羧基乙烯基聚合物)、角叉菜胶、纤维素衍生物(如, 羧甲基纤维素钠、纤维素粉、羟甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素)、山梨糖醇酐脂肪酸酯(如, 聚氧乙烯山梨糖醇酐单月桂酸酯[Tween 20]、聚氧乙烯山梨糖醇酐单硬脂酸酯[Tween 60]、聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯[Tween 80]、山梨糖醇酐单棕榈酸酯[Span 40]、山梨糖醇酐单硬脂酸酯[Span 60]、山梨糖醇酐三硬脂酸酯[Span 65]、单油酸甘油酯、山梨糖醇酐单油酸酯[Span 80])、聚氧乙烯酯(如, 聚氧乙烯单硬脂酸酯[Myrj45]、聚

氧乙烯氢化蓖麻油、聚乙氧基化蓖麻油、聚甲醛硬脂酸酯、以及 Solutol)、蔗糖脂肪酸酯、聚乙二醇脂肪酸酯(例如 Cremophor)、聚氧乙烯醚(如聚氧乙烯月桂基醚 [Brij 30])、聚(乙烷基吡咯烷酮)、二甘醇单月桂酸酯、油酸三乙醇胺、油酸钠、油酸钾、油酸乙酯、油酸、月桂酸乙酯、月桂基硫酸钠、普郎尼克 F 68、泊洛沙姆 188、十六烷基三甲基溴化铵、氯化十六烷基吡啶、苯扎氯铵、多库酯钠等,和 / 或它们的组合。

[0348] 示例性的粘合剂包括淀粉(如,玉米淀粉和淀粉糊)、明胶、糖(例如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糊精、糖蜜、乳糖、乳糖醇、甘露糖醇等)、天然以及合成树胶(例如阿拉伯胶、藻酸钠、爱尔兰苔提取物、潘瓦尔胶(panwar gum)、茄替胶、伊莎贝果壳(isapol husks)粘液、羧甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素、醋酸纤维素、聚(乙烯基吡咯烷酮)、硅酸镁铝(Veegum)以及落叶松阿拉伯半聚乳糖)、藻酸盐、聚氧化乙烯、聚乙二醇、无机钙盐、硅酸、聚甲基丙烯酸酯、蜡、水、醇等,和 / 或它们的组合。

[0349] 示例性的防腐剂包括抗氧化剂、螯合剂、抗微生物防腐剂、抗真菌性防腐剂、醇类防腐剂、酸性防腐剂,以及其他防腐剂。

[0350] 示例性的抗氧化剂包括 α -生育酚、抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、丁基化羟基茴香醚、丁基化羟基甲苯、单硫代甘油、偏亚硫酸氢钾、丙酸、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、亚硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠,以及亚硫酸钠。

[0351] 示例性的螯合剂包括乙二胺四乙酸(EDTA)以及它的盐和水合物(如,乙二胺四乙酸钠、乙二胺四乙酸二钠、乙二胺四乙酸三钠、乙二胺四乙酸二钠钙、乙二胺四乙酸二钾等等)、柠檬酸以及它的盐和水合物(如,柠檬酸一水合物)、富马酸以及它的盐和水合物、苹果酸以及它的盐和水合物、磷酸以及它的盐和水合物,以及酒石酸以及它的盐和水合物。示例性的抗菌性防腐剂包括苯扎氯铵、苄索氯铵、苄醇、溴硝丙二醇、溴棕三甲胺、十六烷基氯化吡啶、氯己定、氯丁醇、氯甲酚、氯二甲酚、甲酚、乙醇、甘油、海克替啶、咪脲、苯酚、苯氧乙醇、苯乙醇、硝酸苯汞、丙二醇,以及硫柳汞。

[0352] 示例性的抗真菌性防腐剂包括对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸、羟基苯甲酸、苯甲酸钾、山梨酸钾、苯甲酸钠、丙酸钠,以及山梨酸。

[0353] 示例性的醇类防腐剂包括乙醇、聚乙二醇、苯酚、酚类化合物、双酚、氯丁醇、羟基苯甲酸酯,以及苯乙醇。

[0354] 示例性的酸性防腐剂包括维生素 A、维生素 C、维生素 E、 β -胡萝卜素、柠檬酸、乙酸、脱氢乙酸、抗坏血酸、山梨酸,以及植酸。

[0355] 其他防腐剂包括生育酚、醋酸生育酚酯、甲磺酸去铁胺、溴棕三甲胺、丁基化羟基茴香醚(BHA)、丁基化羟基甲苯(BHT)、乙二胺、月桂基硫酸钠(SLS)、月桂基醚硫酸钠(SLES)、亚硫酸氢钠、偏亚硫酸钠、亚硫酸钾、偏亚硫酸氢钾、Glydant Plus、Phenonip、对羟基苯甲酸甲酯、Germall 115、Germaben II、Neolone、Kathon,以及 Euxyl。在某些实施方案中,防腐剂是抗氧化剂。在其他实施方案中,防腐剂是螯合剂。

[0356] 示例性的缓冲剂包括柠檬酸盐缓冲溶液、乙酸盐缓冲液、磷酸盐缓冲溶液、氯化铵、碳酸钙、氯化钙、柠檬酸钙、葡乳醛酸钙、葡庚糖酸钙、葡萄糖酸钙、D 葡糖酸、甘油磷酸钙、乳酸钙、丙酸钙、乙酰丙酸、戊酸、磷酸氢钙、磷酸、磷酸三钙、磷酸氢氧化钙、乙酸钾、氯

化钾、葡萄糖酸钾、钾的混合物、磷酸氢二钾、磷酸二氢钾、磷酸钾的混合物、乙酸钠、碳酸氢钠、氯化钠、柠檬酸钠、乳酸钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、磷酸钠的混合物、氨丁三醇、氢氧化镁、氢氧化铝、藻酸、热原自由水、等渗盐水、林格氏溶液、乙醇等，以及它们的组合。

[0357] 示例性的润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、硅石、滑石、麦芽、甘油山嵛酸酯、氢化植物油、聚乙二醇、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、亮氨酸、十二烷基硫酸镁、月桂基硫酸钠等，以及它们的组合。

[0358] 示例性的油包括杏仁、杏核、鳄梨、巴巴苏、佛手柑、黑加仑籽、琉璃苣、杜松、甘菊、油菜、藏茴香、巴西棕榈蜡、蓖麻、肉桂、可可脂、椰子、鳕鱼肝、咖啡、玉米、棉花籽、鹌鹑、桉树、月见草、鱼、亚麻籽、香叶醇、葫芦、葡萄籽、榛子、牛膝草、肉豆蔻酸异丙酯、荷荷巴油、夏威夷核果、醒目薰衣草、薰衣草、柠檬、山苍子、澳大利亚坚果、锦葵、芒果籽、白芒花籽、水貂、肉豆蔻、橄榄、橘、橘棘鲷、棕榈、棕榈仁、桃仁、花生、罂粟籽、南瓜籽、油菜籽、米糠、迷迭香、红花、檀香、茶梅 (sasquana)、香薄荷、沙棘、芝麻、乳木果、有机硅、大豆、向日葵、茶树、小蓟、山茶 (tsubaki)、岩兰草、核桃，以及小麦胚芽的油。示例性的油包括但不限于硬脂酸丁酯、辛酸甘油三酯、癸酸甘油三酯、环甲硅油、癸二酸二乙酯、二甲硅油 360、肉豆蔻酸异丙酯、矿物油、辛基十二烷醇、油醇、硅油，以及它们的组合。

[0359] 用于口服以及胃肠外给予的液体剂型包括药学上可接受的乳液、微乳液、溶液、混悬液、糖浆以及酞剂。除了活性成分，液体剂型还可以包括在本领域中普遍使用的惰性稀释剂，诸如（例如）水或其他溶剂、增溶剂和乳化剂如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1, 3- 丁二醇、二甲基甲酰胺、油（如，棉籽、花生、玉米、胚芽、橄榄、蓖麻以及芝麻油）、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和山梨糖醇酐脂肪酸酯，以及它们的混合物。除惰性稀释剂之外，口服组合物还可包括佐剂，如润湿剂、乳化以及助悬剂、甜味剂、调味剂、以及芳香剂。在用于胃肠外给予的某些实施方案中，本发明的缀合物与增溶剂如 Cremophor、醇类、油类、改性油类、二醇类、聚山梨醇酯类、环糊精类、聚合物类以及它们的组合相混合。

[0360] 可注射的制剂，例如无菌的可注射的水性或油性混悬液可根据已知领域使用适当的分散或润湿剂以及助悬剂进行配制。该无菌的可注射的制剂可以是在无毒性的胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌的可注射的溶液、混悬液或乳液，如在 1, 3- 丁二醇中的溶液。在这些可接受的媒介物或溶剂中可以使用的是水、林格氏溶液 (U. S. P.) 以及等渗的氯化钠溶液。此外，无菌的、非挥发油常规上用作溶剂或悬浮介质。为此目的，可以使用任何无刺激性的非挥发油，包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外，脂肪酸例如油酸可用于注射剂的制备。

[0361] 可注射的配制物可例如通过细菌阻挡滤膜过滤、或将杀菌剂以无菌的固体组合物（它们在使用前可溶解或分散于无菌水或其他无菌可注射介质中）的形式加入而进行杀菌。

[0362] 为了延长药物的效果，经常希望将药物由皮下或肌肉注射以减缓吸收。这可通过使用水溶性不佳的结晶或非晶态物质的液体混悬液来实现。这样，药物的吸收速率取决于其溶解速率，而溶解速率又取决于晶体大小以及晶型。可替代地，胃肠外给予的药物形式的延迟吸收还可通过将该药物溶解或悬浮在油媒介物中而实现。

[0363] 直肠或阴道给予的组合物典型地是栓剂，这些栓剂可通过将本发明的缀合物与适

当的非刺激性赋形剂或载体相混合来制备,这些赋形剂或载体例如为可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡,它们在室温下为固体但在体温下为液体并且因此可在直肠或阴道腔中融化并释放出活性成分。

[0364] 用于口服给予的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉末、以及颗粒剂。在此类固体剂型中,将该活性成分与以下各项混合,即:至少一种惰性的、药学上可接受的赋形剂或载体,例如柠檬酸钠或磷酸二钙,和/或:a) 填充剂或增充剂类,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、以及硅酸,b) 粘合剂类,例如像羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、以及阿拉伯胶,c) 保湿剂类,例如甘油,d) 崩解剂类,例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐、以及碳酸钠,e) 溶解阻滞剂类,例如石蜡,f) 吸收加速剂类,例如季铵化合物,g) 润湿剂类,例如像鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯,h) 吸收剂类,例如高岭土和膨润土,以及 i) 润滑剂类,例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体的聚乙二醇、月桂基硫酸钠,以及它们的混合物。在胶囊、片剂以及丸剂的情况下,该剂型可以包括缓冲剂。

[0365] 类似类型的固体组合物可以在使用像乳糖或乳类的糖以及高分子量聚乙二醇等等这样的赋形剂的软填充或硬填充的胶囊中被用作填充剂。片剂、糖锭剂、胶囊、丸剂,以及颗粒剂的固体剂型可以被制备有包衣和壳如肠溶包衣或制药领域熟知的其他包衣。它们能够可任选地包括遮光剂并且可以是一种如下的组合物,即:它们仅在或者优先地在肠道的特定部分中可任选地以延迟的方式释放一种或多种活性成分。可加以利用的包埋组合物的例子包括聚合性物质以及蜡。类似类型的固体组合物可以在使用像乳糖或乳类的糖以及高分子量聚乙二醇等等这样的赋形剂的软填充或硬填充的胶囊中被用作填充剂。

[0366] 活性成分可以借助上文所指出的一种或多种赋形剂呈微囊化的形式。片剂、糖锭剂、胶囊、丸剂以及颗粒剂的固体剂型可以被制备有包衣和壳如肠溶包衣、控释包衣以及制药领域熟知的其他包衣。在这类固体剂型中,活性成分可与至少一种惰性稀释剂如蔗糖、乳糖或淀粉相掺混。按照通常的惯例,此类剂型可以包含惰性稀释剂以外的其他物质,如压片润滑剂以及其他的压片助剂,如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂以及丸剂的情况下,剂型可以包含缓冲剂。它们能够可任选地包含遮光剂并且可以是如下的一种组合物,即:它们仅在或者优先地在肠道的特定部分中可任选地以延迟的方式释放一种或多种活性成分。可加以利用的包埋组合物的例子包括聚合性物质以及蜡。

[0367] 用于本发明化合物的局部和/或经皮给予的剂型可包括软膏、糊剂、乳剂、洗液、凝胶、粉末、溶液、喷雾剂、吸入剂和/或贴剂。总体而言,活性成分可以在无菌条件下与药学上可接受的载体和/或任何所需的防腐剂和/或可以要求的缓冲剂进行混合。此外,本发明涵盖经皮贴剂的使用,它们经常具有更多的优点,即:提供活性成分向身体中的控制递送。此类剂型可以通过(例如)在适当的介质中溶解和/或分散活性成分来制备。可替代地或另外地,速率可以通过提供速率控制膜和/或通过在聚合物基质和/或凝胶中分散活性成分来加以控制。

[0368] 用于递送此处描述的皮内药用组合物的合适的装置包括短针装置,如那些描述在美国专利 4,886,499;5,190,521;5,328,483;5,527,288;4,270,537;5,015,235;5,141,496 以及 5,417,662 中的装置。可以使用限制针穿入皮肤的有效长度的装置,如那些描述在 PCT 公布 WO 99/34850 中的装置及其功能同等物来给予皮内组合物。以下的射流注射装置是合适的,即:它们通过液体射流注射器、和/或通过刺穿角质层并且产生到达真皮

的射流的针来向真皮递送液体疫苗。射流注射装置描述在（例如）美国专利 5,480,381；5,599,302；5,334,144；5,993,412；5,649,912；5,569,189；5,704,911；5,383,851；5,893,397；5,466,220；5,339,163；5,312,335；5,503,627；5,064,413；5,520,639；4,596,556；4,790,824；4,941,880；4,940,460；以及 PCT 公布 WO 97/37705 和 WO 97/13537 之中。以下的弹道式 (ballistic) 粉末 / 颗粒递送装置是合适的,即:它们使用压缩气体来将粉末形式的疫苗加速,穿过皮肤外层进入真皮之中。可替代地或另外地,常规的注射器可被用于皮内给药的经典的 mantoux 方法。

[0369] 适合用于局部给药的配制物包括但不限于液体和 / 或半液体制剂,如擦剂、洗剂、水包油型和 / 或油包水乳液如乳剂、软膏和 / 或糊剂,和 / 或溶液和 / 或混悬液。可以局部给药的配制物可以（例如）包含约 1% 至约 10% (w/w) 的活性成分,尽管活性成分的浓度可以和活性成分在溶剂中的溶解限度一样高。用于局部给药的配制物可进一步包含在此描述的一种或多种另外的成分。

[0370] 本发明的药用组合物能以适合用于经过口腔的肺部给予的配制物形式进行制备、包装和 / 或销售。这种配制物可包含干颗粒,这些颗粒包含活性成分,并且它们具有的直径在从约 0.5 至约 7 纳米或约 1 至约 6 纳米的范围内。此类组合物便利地呈干粉的形式以便使用以下各项进行给药,即:使用包括干粉储存器的一种装置,推进剂的物流可被引导至该储存器以便分配这一粉末;和 / 或使用自推进溶剂 / 粉末分配容器,如包含在密封容器中溶解于和 / 或悬浮于低沸点推进剂中的活性成分的装置。此类粉末包括如下的颗粒,即:其中按重量计至少 98% 的颗粒具有的直径大于 0.5 纳米并且按数量计至少 95% 的颗粒具有的直径小于 7 纳米。可替代地,按重量计至少 95% 的颗粒具有的直径大于 1 纳米并且按数量计至少 90% 的颗粒具有的直径小于 6 纳米。干粉组合物可包括固体精细粉末稀释剂如糖,并且便利地以单位剂量形式来提供。

[0371] 低沸点推进剂总体上包括在大气压下具有低于 65° F 的沸点的液体推进剂。总体而言,推进剂可以构成组合物的 50% 至 99.9% (w/w),并且活性成分可以构成组合物的 0.1% 至 20% (w/w)。推进剂可进一步包含另外的成分如液体非离子性和 / 或固体阴离子性表面活性剂和 / 或固体稀释剂(它具有的颗粒大小可以与包含活性成分的颗粒是同数量级的)。

[0372] 被配制用于肺部递送的本发明的药用组合物可以提供呈溶液和 / 或混悬液的液滴形式的活性成分。此类配制物可以作为包含活性成分的水性和 / 或稀醇溶液和 / 或混悬液(可任选地无菌)来制备、包装和 / 或销售,并且可便利地使用任何喷雾和 / 或雾化装置来给予。此类配制物可进一步包含一种或多种另外的成分,这些成分包括但不限于调味剂如糖精钠、挥发性油、缓冲剂、表面活性剂,和 / 或防腐剂如烃基苯甲酸甲酯。以此给予途径提供的液滴具有的平均直径可以在约 0.1 至约 200 纳米的范围内。

[0373] 在此描述的对肺部递送有用的配制物对本发明的药用组合物的鼻内递送有用。适合用于鼻内递送的另一配制物是一种粗粉,该粗粉包含活性成分并且具有的平均颗粒为从约 0.2 至 500 微米。这种配制物是从被保持靠近鼻孔的粉末容器中穿过鼻腔通道快速吸入来给予的。

[0374] 适合用于鼻部给予的配制物可(例如)包含约最少 0.1% (w/w) 以及最多 100% (w/w) 的活性成分,并且可包含在此描述的一种或多种另外的成分。本发明的药用组合物能

以适合用于口腔给予的配制物的形式进行制备、包装和 / 或销售。此类配制物可以 (例如) 呈使用常规方法制成的片剂和 / 或含片的形式, 并且可以含有 (例如) 0.1% 至 20% (w/w) 的活性成分, 其余部分包括口服可溶的和 / 或可降解的组合物以及可任选地, 在此描述的一种或多种另外的成分。可替代地, 适合用于口腔给予的配制物可包含含有活性成分的粉末和 / 或气雾化的和 / 或雾化的溶解和 / 或混悬液。此类粉状的、气雾化的和 / 或雾化的配制物在分散时具有的平均颗粒和 / 或液滴大小可以在约 0.1 至约 200 纳米的范围内, 并且可进一步包含在此描述的一种或多种另外的成分。

[0375] 本发明的药用组合物能以适合用于眼部给予的配制物的形式进行制备、包装和 / 或销售。此类配制物可以 (例如) 是滴眼剂, 这些滴眼剂包括 (例如) 活性成分在水性或油状液体载体中的 0.1/1.0% (w/w) 的溶液或混悬液。此类滴剂可进一步包含缓冲剂、盐、和 / 或在此描述的一种或多种其他另外的成分。其他有用的可以眼部给予的配制物包括那些包含呈微晶形式和 / 或脂质体制剂的活性成分的配制物。滴耳剂和 / 或滴眼剂被涵盖在本发明的范围之内。

[0376] 虽然在此提供的药用组合物的说明主要针对适合给予人的药用组合物, 但熟练的业内人士应理解此类组合物适合给予所有种类的动物。对适合给予人的药用组合物进行修改以便使这些组合物适合给予各种动物是被充分理解的, 并且普通熟练的兽医药理学家可以借助普通的实验法来设计和 / 或实行这类修改。配制和 / 或制造药用组合物的总论可以在 (例如) 雷氏: 药学的理论与实践 (Remington: The Science and Practice of Pharmacy), 第 21 版, Lippincott Williams & Wilkins, 2005 中找到。

[0377] 所提供的化合物可以使用对治疗有效的任何给药数量以及任何给药途经来给予。所要求的精确量因受试者而异, 这取决于受试者的种类、年龄、和总体情况、感染的严重度、具体的组合物、它的给药模式、它的活性模式等等。

[0378] 为了便于给药并且为了剂量的均匀性, 在此提供的化合物典型地以剂量单位形式配制。然而, 应理解为, 本发明组合物的总日用量将在合理的医学判断的范围内由主治医师决定。对于任何具体受试者或生物体的特定的治疗上有效的剂量水平将取决于多种因素, 这些因素包括: 所治疗的疾病、病症或病状以及该病症的严重度; 所使用的特定活性成分的活性; 所使用的特定组合物; 患者的年龄、体重、总体健康状况、性别以及饮食; 给药时间、给药途径、以及所使用的特定活性成分的排泄速率; 治疗的持续时间; 与所使用的特定活性成分结合或同时使用的药物; 以及在医学领域中所熟知的相似因素。

[0379] 在此提供的化合物和组合物可通过以下任何途经来给予, 即: 包括口服、静脉内、肌内、动脉内、髓内、鞘内、皮下、心室内、经皮、皮内、直肠、阴道内、腹腔内、局部 (作为粉剂、软膏、乳剂、和 / 或液滴)、粘膜、鼻、口、肠道、舌下; 通过气管内滴注、支气管滴注、和 / 或吸入; 和 / 或作为口腔喷雾剂、喷鼻剂、和 / 或气雾剂。确切地说, 所预期的途经是以冲击量输注 (bolus infusion) 或持续输注方案, 系统性静脉内注射、通过血液和 / 或淋巴供给的区域性给药、和 / 或向受影响部位的直接给药。总体来说, 最恰当的给药途经将取决于多种因素, 这些因素包括该试剂的性质 (如其在胃肠道环境中的稳定性)、受试者的情况 (如, 受试者是否能够忍受口服给药) 等。

[0380] 达到治疗上有效量所要求的化合物的精确量将因受试者而异, 这取决于 (例如) 受试者的种类、年龄以及总体情况、副作用或病症的严重度、具体的一种或多种组合物的特

性、给药模式等等。所希望的剂量可以通过以下方式递送：一天三次、一天两次、一天一次、两天一次、三天一次、一周一次、两周一次、三周一次，或四周一次。在某些实施方案中，所希望的剂量可以使用多次给药（如二、三、四、五、六、七、八、九、十、十一、十二、十三、十四、或更多次给药）来递送。

[0381] 在某些实施方案中，用于一天一次或多次向 70kg 的成年人给予的化合物的治疗上有有效量可包括每千克约 0.0001mg 至约 3000mg、约 0.0001mg 至约 2000mg、约 0.0001mg 至约 1000mg、约 0.001mg 至约 1000mg、约 0.01mg 至约 1000mg、约 0.1mg 至约 1000mg、约 1mg 至约 1000mg、约 1mg 至约 100mg、约 10mg 至约 1000mg，或约 100mg 至约 1000mg、约 0.001mg 至约 100mg、约 0.01mg 至约 50mg、约 0.1mg 至约 40mg、约 0.5mg 至约 30mg、约 0.01mg 至约 10mg、约 0.1mg 至约 10mg，以及 1mg 至约 25mg 的化合物。应理解在此描述的剂量范围为向成年人给予所提供的药用组合物提供了指导。待给予（例如）儿童或青少年的量可由医师或本领域的普通技术人员确定，并且可以比给予成年人的量低，或与之相等。所希望的剂量可以通过以下方式递送：一天三次、一天两次、一天一次、两天一次、三天一次、一周一次、两周一次、三周一次，或四周一次。在某些实施方案中，所希望的剂量可以使用多次给药（如二、三、四、五、六、七、八、九、十、十一、十二、十三、十四、或更多次给药）来递送。

[0382] 方法包括向宿主受试者给予治疗上有有效剂量的化合物。在某些实施方案中，受试者是动物。在某些实施方案中，治疗上有有效剂量包括的量的范围为从约 0.1mg/kg 至约 50.0mg/kg。在某些实施方案中，治疗上有有效剂量包括的量的范围为从约 0.5mg/kg 至约 50.0mg/kg。在某些实施方案中，治疗上有有效剂量包括的量的范围为从约 0.5mg/kg 至约 40.0mg/kg。在某些实施方案中，治疗上有有效剂量包括的量的范围为从约 0.5mg/kg 至约 30.0mg/kg。在某些实施方案中，治疗上有有效剂量包括的量的范围为从约 1.0mg/kg 至约 25.0mg/kg。在某些实施方案中，治疗上有有效剂量包括的量的范围为从约 1.5mg/kg 至约 15.0mg/kg。在某些实施方案中，局部地给予治疗。在某些实施方案中，经过某一段时间通过持续输注给予治疗。在某些实施方案中，通过动脉内输注来给药。在某些实施方案中，通过对供养所治疗的肿瘤的动脉进行动脉内输注来给药。

[0383] 本发明的某些实施方案进一步包括给予至少一种其他的疗法或治疗剂。化合物或组合物可以在这些其他疗法或治疗剂同时、之前或之后给予。总体来说，每种疗法或试剂将以对该试剂确定的剂量和 / 或时间方案来给予。应进一步理解，在此组合中利用的该另外的治疗活性剂可在单一的组合物中一起给予或在不同的组合物中分开给予。要在一种方案中使用具体的组合将考虑化合物与疗法或治疗剂的相容性和 / 或待实现的所希望的治疗效果。总体来说，期望的是相结合利用的另外的疗法或治疗剂的利用水平应不超过单个利用它们时的水平。在某些实施方案中，相结合利用的水平将比单个利用的水平低。

[0384] 这些化合物或组合物可与一种疗法或治疗剂结合给予，这种疗法或治疗剂提高它们的生物利用率、降低或修改它们的新陈代谢、抑制它们的排泄，和 / 或修改它们在体内的分布。还应理解，所使用的疗法或治疗剂可以实现针对相同疾病或病症的所希望的效果，和 / 或可实现不同的效果（如控制不良的副作用）。

[0385] 癌症疗法包括但不限于手术以及手术治疗、放射疗法，以及治疗剂（如，生物治疗剂以及化学治疗剂）。在某些实施方案中，方法包括给予放射。

[0386] 示例性的生物治疗剂包括但不限于干扰素、细胞因子（如肿瘤坏死因子、干扰

素 α 、干扰素 γ)、疫苗、造血生长因子、单克隆血清疗法、免疫刺激剂和 / 或免疫调节剂 (如 IL-1、2、4、6 或 12)、免疫细胞生长因子 (如, GM-CSF) 以及抗体 (如, HERCEPTIN(曲妥珠单抗)、T-DM1、AVASTIN(贝伐单抗)、ERBITUX(西妥昔单抗)、VECTIBIX(帕尼单抗)、RITUXAN(利妥昔单抗), BEXXAR(托西莫单抗))。

[0387] 示例性的化学治疗剂包括但不限于抗雌激素 (如他莫昔芬、雷洛昔芬以及甲地孕酮)、LHRH 激动剂 (如戈舍瑞林和亮丙瑞林)、抗雄激素 (如氟他胺和比卡鲁胺)、光动力疗法 (如苯并卟啉衍生物单酸 (BPD-MA)、酞菁、光敏剂 Pc4 以及去甲氧基 - 竹红菌甲素 A (2BA-2-DMHA))、氮芥 (如环磷酰胺、异环磷酰胺、氯乙环磷酰胺、瘤可宁、雌氮芥、和美法仑)、亚硝基脲 (例如: 卡莫司汀 (BCNU) 和洛莫司汀 (CCNU))、烷基磺酸酯 (如白消安和曲奥舒凡)、三氮烯 (如氮烯唑胺、替莫唑胺)、含铂化合物 (例如: 顺铂、卡铂、奥沙利铂)、长春花生物碱 (例如: 长春新碱、长春碱、长春地辛、和长春瑞滨)、紫杉烷类二萜类 (如紫杉醇或紫杉醇同等物, 如纳米颗粒白蛋白结合紫杉醇 (ABRAXANE)、二十二碳六烯酸结合紫杉醇 (DHA 紫杉醇、Taxoprexin)、聚谷氨酸结合紫杉醇 (PG- 紫杉醇、紫杉醇 poliglumex、CT-2103、XYOTAX)、肿瘤活化的前驱药 (TAP) ANG1005 (Angiopep-2 与三个分子的紫杉醇结合而成)、紫杉醇-EC-1 (紫杉醇与 erbB2 识别肽 EC-1 结合而成)、以及与葡萄糖缀合的紫杉醇如 2'-紫杉醇甲基-2-吡喃葡萄糖基琥珀酸盐、多西他赛、泰素)、表鬼臼毒素 (epipodophyllin) (如依托泊苷、依托泊苷磷酸盐、替尼泊苷、拓扑替康、9-氨基喜树碱、伊立替康注射液 (camptothecin)、伊立替康、克立那托、丝裂霉素 C)、抗代谢物、DHFR 抑制剂 (如甲氨蝶呤、二氯甲氨蝶呤、三甲曲沙、依达曲沙)、IMP 脱氢酶抑制剂 (如麦考酚酸、噻唑呋林、利巴韦林以及 EICAR)、核糖核苷酸还原酶抑制剂 (如羟基脲以及去铁胺)、尿嘧啶类似物 (如 5-氟尿嘧啶 (5-FU)、氟尿苷、去氧氟尿苷、雷替曲塞、替加氟 - 尿嘧啶、卡培他滨)、胞嘧啶类似物 (例如阿糖胞苷 (ara C)、胞嘧啶阿糖胞苷、以及氟达拉滨)、嘌呤类似物 (如巯基嘌呤和硫鸟嘌呤)、维生素 D3 类似物 (如 EB 1089、CB1093 以及 KH 1060)、异戊二烯化抑制剂 (如洛伐他汀)、多巴胺能神经毒素 (如 1-甲基-4-苯基吡啶离子)、细胞周期抑制剂 (如星形孢菌素)、放线菌素 (如放线菌素 D、更生霉素)、博莱霉素 (例如博莱霉素 A2、博莱霉素 B2、培洛霉素)、蒽环类 (如柔红霉素、阿霉素、聚乙二醇化脂质体阿霉素、伊达比星、表柔比星、吡柔比星、佐柔比星、米托蒽醌)、MDR 抑制剂 (如维拉帕米)、Ca²⁺ATP 酶抑制剂 (如毒胡萝卜素)、伊马替尼、沙利度胺、来那度胺、酪氨酸激酶抑制剂 (如阿西替尼 (AG013736)、博舒替尼 (SKI-606)、西地尼布 (RECENTIN™、AZD2171)、达沙替尼 (SPRYCEL®、BMS-354825)、厄洛替尼 (TARCEVA®)、吉非替尼 (IRESSA®)、伊马替尼 (Gleevec®、CGP57148B、STI-571)、拉帕替尼 (TYKERB®、TYVERB®)、来他替尼 (CEP-701)、来那替尼 (HKI-272)、尼洛替尼 (Tasigna®)、司马尼布 (司马尼布、SU5416)、舒尼替尼 (SUTENT®、SU11248)、托西尼布 (PALLADIA®)、凡德他尼 (ZACTIMA®、ZD6474)、瓦他拉尼 (PTK787、PTK/ZK)、曲妥珠单抗 (HERCEPTIN®)、贝伐单抗 (AVASTIN®)、利妥昔单抗 (RITUXAN®)、西妥昔单抗 (ERBITUX®)、帕尼单抗 (VECTIBIX®)、兰尼单抗 (Lucentis®)、尼罗替尼 (TASIGNA®)、索拉非尼 (NEXAVAR®)、依维莫司 (AFINITOR®)、

阿来组单抗 (CAMPATH®)、吉妥单抗 (MYLOTARG®)、西罗莫司脂化物 (TORISEL®)、ENMD-2076、PCI-32765、AC220、多韦替尼乳酸盐 (TKI258、CHIR-258)、BIBW 2992 (TOVOK™)、SGX523、PF-04217903、PF-02341066、PF-299804、BMS-777607、ABT-869、MP470、BIBF 1120 (VARGATEF®)、AP24534、JNJ-26483327、MGCD265、DCC-2036、BMS-690154、CEP-11981、tivozanib (AV-951)、OSI-930、MM-121、XL-184、XL-647, 和 / 或 XL228)、蛋白酶体抑制剂 (如硼替佐米 (VELCADE))、mTOR 抑制剂 (如雷帕霉素、西罗莫司脂化物 (CCI-779)、依维莫司 (RAD-001)、地磷莫司 (ridaforolimus)、AP23573 (Ariad 制药公司)、AZD8055 (阿斯利康公司)、BEZ235 (诺华公司)、BGT226 (Nrvartis 公司)、XL765 (赛诺菲安万特公司)、PF-4691502 (辉瑞公司)、GDC0980 (Genetech 公司)、SF1126 (Semafoe 公司) 以及 OSI-027 (OSI)、奥利默森、吉西他滨、洋红霉素、亚叶酸、培美曲塞、环磷酰胺、氮烯唑胺、甲基苄肼 (procarbazine)、强的松龙、地塞米松、喜树碱、普卡霉素、天门冬酰胺酶、氨基蝶呤、甲氨蝶呤、泊非霉素、美法仑、异长春碱、长春素、苯丁酸氮芥、曲贝替定、丙卡巴肼、盘皮海绵内酯 (discodermolide)、洋红霉素、氨基蝶呤, 以及六甲基三聚氰胺。

[0388] 试剂盒

[0389] 在又一方面, 本发明还提供用于治疗增生性病症的试剂盒 (如药用包), 这些试剂盒包括式 (A) 或式 (B) 的化合物以及用于对受试者给药来治疗增生性病症的说明书。试剂盒可包括所提供的组合物以及容器 (如小瓶、安瓿、瓶子、注射器, 和 / 或分配包, 或其它合适的容器)。在某些实施方案中, 所提供的试剂盒能够可任选地进一步包括第二容器, 该第二容器包含用于稀释或悬浮所提供的组合物的合适的水性载体, 从而为对患者进行给药做准备。在某些实施方案中, 所提供的配制物容器与溶剂容器中的内容物组合形成至少一个单位剂型。

[0390] 可任选地, 单个容器可包括一个或多个隔室用于盛放所提供的组合物, 和 / 或用于悬浮或稀释的适当的水性载体。在一些实施方案中, 单个容器可以适合修改, 这样使得该容器可以接受物理修改, 以便使隔室和 / 或个别隔室的组分组合。例如, 箔片或塑料包可包括两个或更多个隔室, 这些隔室被打孔的封口分开, 该封口可以被打破使得一旦产生破坏封口的信号, 两个个别隔室中的内容物就组合。因此, 药用包或试剂盒可包括这类多隔室容器, 这些容器包括所提供的组合物以及适当的溶剂和 / 或用于悬浮的适当的水性载体。

[0391] 可任选地, 使用说明书另外地被提供在本发明的此类试剂盒中。此类说明书总体上可以提供 (例如) 用于剂量和给药的说明。在其他实施方案中, 说明书可进一步提供关于对用于给药的具体容器和 / 或系统的专门说明的另外的细节。再者, 说明书可提供用于与另外的疗法结合和 / 或组合的专门说明。

[0392] 实例

[0393] 为了使在此描述的本发明被更完全地理解, 列出以下实例。应理解这些实例只用于说明性意图, 而不应解释为以任何方式限制本发明。

[0394] 实例 1. 对原发性患者样品的抑制

[0395] 表 1 突出了一系列的原发性患者白血病样品 - 急性和慢性以及初治性的和难治性的, 以及榴菌素 A、榴菌素 B、衍生物 1 和衍生物 2 抑制细胞增生的效果。IC₅₀ 数据显露了榴

菌素 B 在针对所有测试样品方面比榴菌素 A 活跃一个对数,并且在低纳摩尔浓度范围内抑制细胞增生。用星号标记的两个样品代表的系列样品取自相同的患者(在他们接受 2 至 3 个周期的另外的高剂量补救化疗后),并且表明尽管对补救化疗是难治性的,但 Cdc7 通路仍然是潜在的有效靶标,因为对这些化合物的敏感性保持不变。重要的是,每个患者样品对所接受的使用此测定的先前疗法具有耐药性。

[0396]

表 1. 对患者白血病样品的抑制				
白血病样品	IC ₅₀ (μM)			
	榴菌素 A	衍生物 1	衍生物 2	榴菌素 B
AML, 新生的 (de novo)	0.72	0.62	2.01	0.18
AML, 原发性难治性 1	0.75	0.62	1.55	0.11
AML, 原发性难治性 1*	0.63	0.47	1.44	0.10
AML, 原发性难治性	0.77	0.84	1.45	0.14
AML, 复发性	1.20	0.70	2.23	0.10
AML, 复发性	0.21	0.23	0.35	0.05
AML 复发性 s/p HSCT	1.88	1.86	8.10	0.62
AMMoL	0.99	0.79	5.88	0.49
ALL, Ph+	0.56	0.47	2.57	0.19
双表型急性白血病 1	0.30	0.69	0.90	0.04
双表型急性白血病 1*	0.54	0.76	1.02	0.10
CML, 未治疗的	0.26	0.33	1.24	0.08
CLL, 未治疗的, 染色体 17p 缺失	0.46	0.36	1.21	0.31
PhALL3.1	0.14	0.12	0.47	0.03

[0397] * 表示在高剂量化疗之后来自相同患者的第二样品

[0398] 表 2 突出了针对榴菌素 A 和榴菌素 B 抑制细胞增生所测试的细胞株以及原发性患者样品(从图 16A 和 16B 中概括)。

[0399]

表 2.			
细胞株	描述	IC ₅₀ (μM)	
		榴菌素 A	榴菌素 B
ALL3	造血系统人急性成淋巴细胞白血病; 费城染色体阳性	0.14	0.03
HL60	造血系统人急性早幼粒细胞白血病	0.14	0.09

[0400]

表 2.

细胞株	描述	IC ₅₀ (μM)	
		榴菌素 A	榴菌素 B
HL60 MX1	造血系统人急性早幼粒细胞白血病；用米托蒽醌克隆 1 选择的 HL60 的 MDR 变体	0.17	0.08
HL60 MX2	造血系统人急性早幼粒细胞白血病；用米托蒽醌克隆 2 选择的 HL60 的 MDR 变体	0.11	0.07
HL60 RV	造血系统人急性早幼粒细胞白血病；用长春新碱选择的 HL60 的 MDR 变体	0.09	0.07
JEKO	造血系统人套细胞淋巴瘤	0.04	0.02
JURKAT E61	造血系统人急性成淋巴细胞 T 细胞白血病	0.05	0.02
K562	转化为急性红白血病的造血系统人慢性粒细胞性白血病	0.12	0.08
KASUMI4	转化为 EVI1 过度表达的急性髓细胞性白血病的造血系统人慢性粒细胞性白血病	0.30	0.18
MEG01	转化为急性成巨核细胞白血病的造血系统人慢性粒细胞性白血病	0.17	0.08
MOLT3	造血系统人急性成淋巴细胞 T 细胞白血病	0.03	0.01
NCEB1	造血系统人套细胞淋巴瘤	0.33	0.26
132	慢性淋巴细胞白血病原发性患者样品	0.13	0.01
ALBU	转化为难治性急性粒细胞性白血病的特发性血小板增多症的原发性患者样品	0.43	0.03

[0401]

表 2.

细胞株	描述	IC ₅₀ (μM)	
		榴菌素 A	榴菌素 B
DOGO	具有 12 号染色体三体以及未突变的 Ig 重链基因座的慢性淋巴细胞白血病的原发性患者样品	0.15	0.07
GLHU	慢性粒细胞性白血病的原发性患者样品	0.26	0.08
JABR	具有正常的细胞遗传学以及 Flt-3 ITD 的复发性/难治性急性粒细胞性白血病的原发性患者样品	0.21	0.05
JAKL	具有 12 号染色体三体以及未突变的 Ig 重链基因座的慢性淋巴细胞白血病的原发性患者样品	0.05	0.01
JAMC	具有 16 号染色体倒位的急性粒细胞性白血病的原发性患者样品	0.06	0.04
JAQU	复发性/难治性前 B 细胞急性成淋巴细胞白血病的原发性患者样品	0.05	0.01
JOBL	复发性/难治性急性粒细胞性白血病的原发性患者样品	0.56	0.19
JOHO	具有 inv3 以及 7 号单体（对同种异体 BMT 是难治性的）的原发性难治性急性粒细胞性白血病的原发性患者样品	0.88	0.17
JOQU	具有 8 号染色体三体以及 Flt-3 ITD 的复发性/难治性急性粒细胞性白血病的原发性患者样品	0.77	0.14

[0402]

表 2.

细胞株	描述	IC ₅₀ (μM)	
		榴菌素 A	榴菌素 B
JUCO	具有涉及 MLL 基因的 t(4;11) 的前 B 细胞急性成淋巴细胞白血病的原发性患者样品	0.08	0.01
MAWI	具有正常的细胞遗传学的复发性/难治性急性粒细胞性白血病的原发性患者样品	0.72	0.18
MAWI B	继发性慢性粒细胞性白血病的原发性患者样品	0.42	0.16
MIHA	复发性/难治性急性双表型白血病的原发性患者样品 (患者对异基因骨髓移植是难治性的)	0.30	0.04
PAPR	复发性急性粒单细胞性白血病的原发性患者样品	0.99	0.49
RADO	具有多个染色体异常 (-5, -7) 的原发性难治性急性粒细胞性白血病的原发性患者样品	0.06	0.03
RORI	具有 8 号染色体三体的复发性/难治性急性粒细胞性白血病的原发性患者样品	1.20	0.10
SOPA	具有染色体 11q23 异常的继发性急性粒细胞性白血病的原发性患者样品	0.10	0.09
STGL	具有多个染色体异常的难治性急性粒细胞性白血病的原发性患者样品 (对异基因的 BMT 是难治性的)	1.88	0.62
A2780	实体人卵巢癌	0.12	0.02
A549	实体人肺腺癌; G12S KRAS 突变	0.28	0.09

[0403]

表 2.

细胞株	描述	IC ₅₀ (μM)	
		榴菌素 A	榴菌素 B
BE(2) C	实体人成神经细胞瘤; p53 突变体	0.07	0.04
CWR22	实体人前列腺癌	0.09	0.04
FUUR1	具有交互性 ASPL-TFE3 融合转录本的实体人肾细胞癌	0.48	0.34
H11-18	实体人肺腺癌; L858R EGFR 突变	0.42	0.06
H1650	实体人肺腺癌; DelE746-A750 EGFR 突变; 野生型 RAS; PTEN 空 (null)	0.29	0.06
III734	实体人肺腺癌; G13C KRAS 突变	0.24	0.04
H1975	实体人肺腺癌; T790M/L858R EGFR 突变; R273H p53 突变; PTEN 空; 野生型 KRAS	0.12	0.03
H2030	实体人肺腺癌; 野生型 EGFR; G12C KRAS 突变; G262V P53 突变; PTEN 空	0.49	0.22
H2122	实体人肺腺癌; G12C KRAS 突变; Q16L 和 C176F P53 突变	1.19	0.21
H23	实体人肺腺癌; G12c KRAS 突变; M246I P53 突变	0.12	0.05
H2444	实体人肺腺癌; G12V KRAS 突变	0.31	0.03
H3255	实体人肺腺癌; L858R EGFR 突变; 野生型 KRAS; 野生型 P53	0.21	0.07
H358	实体人肺腺癌; G13C KRAS 突变	0.21	0.05
H460	实体人肺腺癌; Q61H KRAS 突变	0.39	0.08
H820	实体人肺腺癌; Del E746-E749 和 T790M EGFR 突变	0.09	0.05

[0404]

表 2.

细胞株	描述	IC ₅₀ (μM)	
		榴菌素 A	榴菌素 B
HCC4011	实体人肺腺癌; L858R EGFR 突变; 野生型 KRAS	0.14	0.05
HCC827	实体人肺腺癌; DelE746-A750 EGFR 突变	0.28	0.12
HELA N10	实体人子宫颈腺癌 (对人乳头瘤病毒感染呈阳性)	1.27	0.97
HPLD1	具有 SV-40 大 T 抗原的实体永生化支气管上皮细胞	0.18	0.04
HTB15	实体人成胶质细胞瘤 (U-118MG), 分级为级 IV	0.65	0.46
JNDSRCT1	实体人促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤细胞株	0.07	0.05
MCF-10A	实体人正常的乳房上皮	0.26	0.24
MCF-7	实体人浸润性乳房导管癌, 对雌激素和黄体酮受体呈阳性	0.17	0.13
MDA-MB-231	实体人转移性乳房腺癌; 对雌激素、黄体酮以及 HER2/NEU 受体呈阴性	0.47	0.29
MESO47	实体人间皮瘤; WT-1 过度表达	0.61	0.38
OVCAR3	实体人卵巢腺癌	0.21	0.11
PC9	实体人肺腺癌; DelE746-A750 EGFR 突变	0.30	0.07
RB355	实体人成视网膜细胞瘤	0.09	0.04
RH30	实体人横纹肌肉瘤; P53 突变	0.13	0.08
SKMEL28	实体人黑色素瘤	0.54	0.34
SKOV3	源于腹水的卵巢的实体人腺癌; 亚二倍体	0.12	0.04

[0405]

表 2.			
细胞株	描述	IC ₅₀ (μM)	
		榴菌素 A	榴菌素 B
SW1736	具有 BRAF V600E 突变的实体人未分化甲状腺癌	0.16	0.02
TC71	实体人尤因氏肉瘤	0.15	0.09
Y79	实体人成视网膜细胞瘤	0.06	0.05

[0406] 实例 3. 使用榴菌素 A 的稳定性研究

[0407] 标准的肝微粒体稳定性测试使用榴菌素 A 对小鼠以及人微粒体进行, 并且显露了此药被肝快速清除。榴菌素 A 的稳定性在小鼠以及人肝微粒体中确定。在小鼠肝微粒体中, 在 30 分钟时的回收是 3.68%。在小鼠肝微粒体中, 在 60 分钟时的回收是 3.84%。在人肝微粒体中, 在 30 分钟时的回收是 23.89%。在人肝微粒体中, 在 60 分钟时的回收是 12.01%。

[0408] 实例 4. 对榴菌素 B 的初步筛选

[0409] 使用榴菌素 B 进行标准的溶解度研究。在水溶液中, 4.0mg/ml 的榴菌素 B 是可溶的。在酒精中, >188mg/ml 的榴菌素 B 是可溶的。在甲醇中, >252mg/ml 的榴菌素 B 是可溶的。

[0410] 还测试了榴菌素 B 的不同配制物并且测量了 PK 数据 (参见表 3)。

[0411]

表 3. 初步小鼠 PK 筛选				
榴菌素 B, 小鼠 PK 筛选 5 mg/kg	AUC _{inf} (hr- μg/mL)	半衰期 (t _{2/1} ^B)	C _{max} (μg/mL)	CL (mL/hr/kg)
A: 1.25%的乙醇和 Tween-20	3532.5	6.9	2834.7	1415.4
B: 0.6%的 GDO-12	477981.5	3445.5	2537.2	10.5
C: 5%的 GDP-12	2689.9	6.6	2449.9	1858.8
D: DMSO	2724.5	2.1	2210.9	1835.2

[0412] 其他实施方案

[0413] 在此引用的所有的专利、专利申请, 以及引用文献通过引用结合在此。

[0414] 前述内容是本发明的非限制性实施方案的描述。本领域普通技术人员应理解可以对此描述做出各种变化和修改, 而不脱离如在所附的权利要求中所定义的本发明的精神和范围。

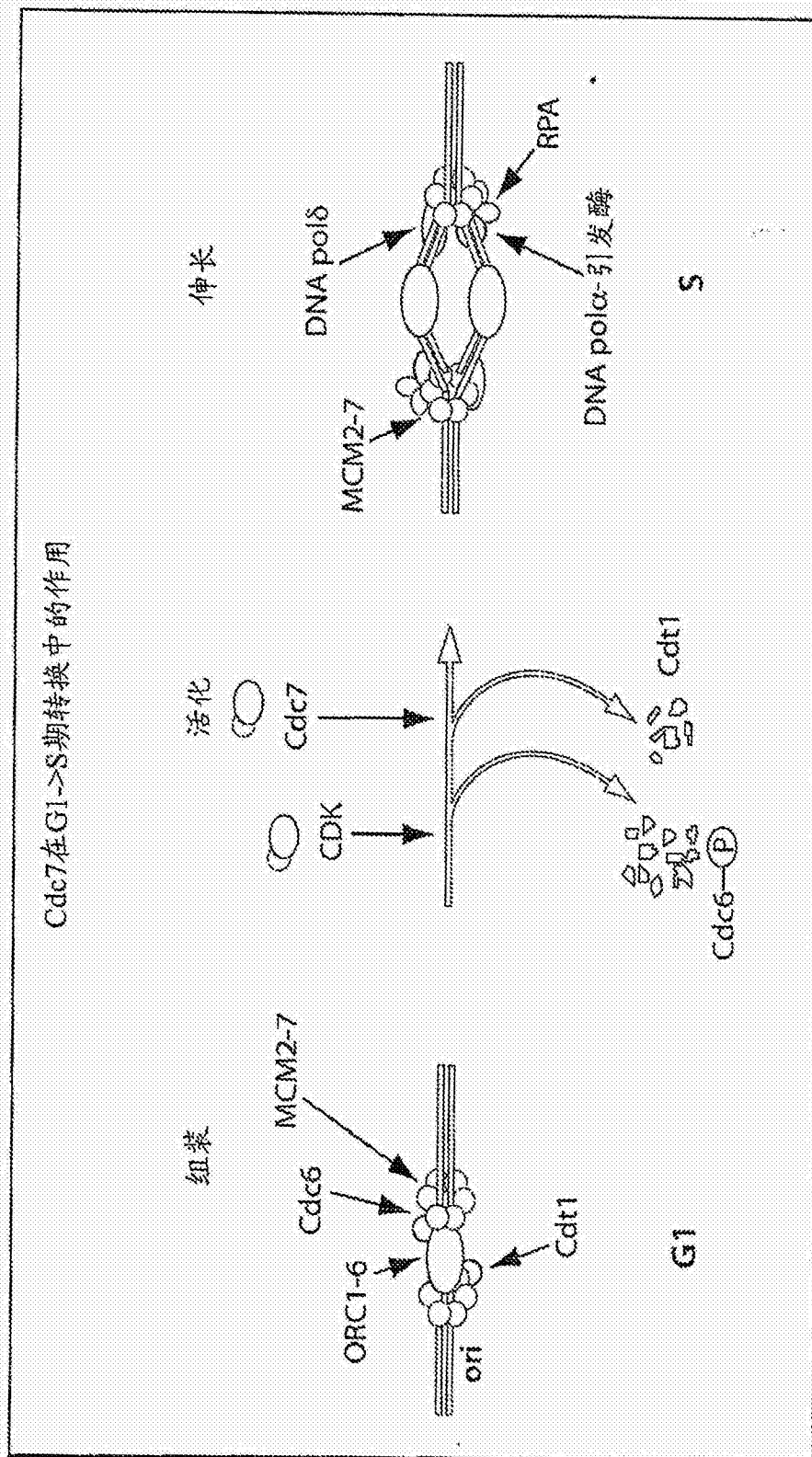


图 1

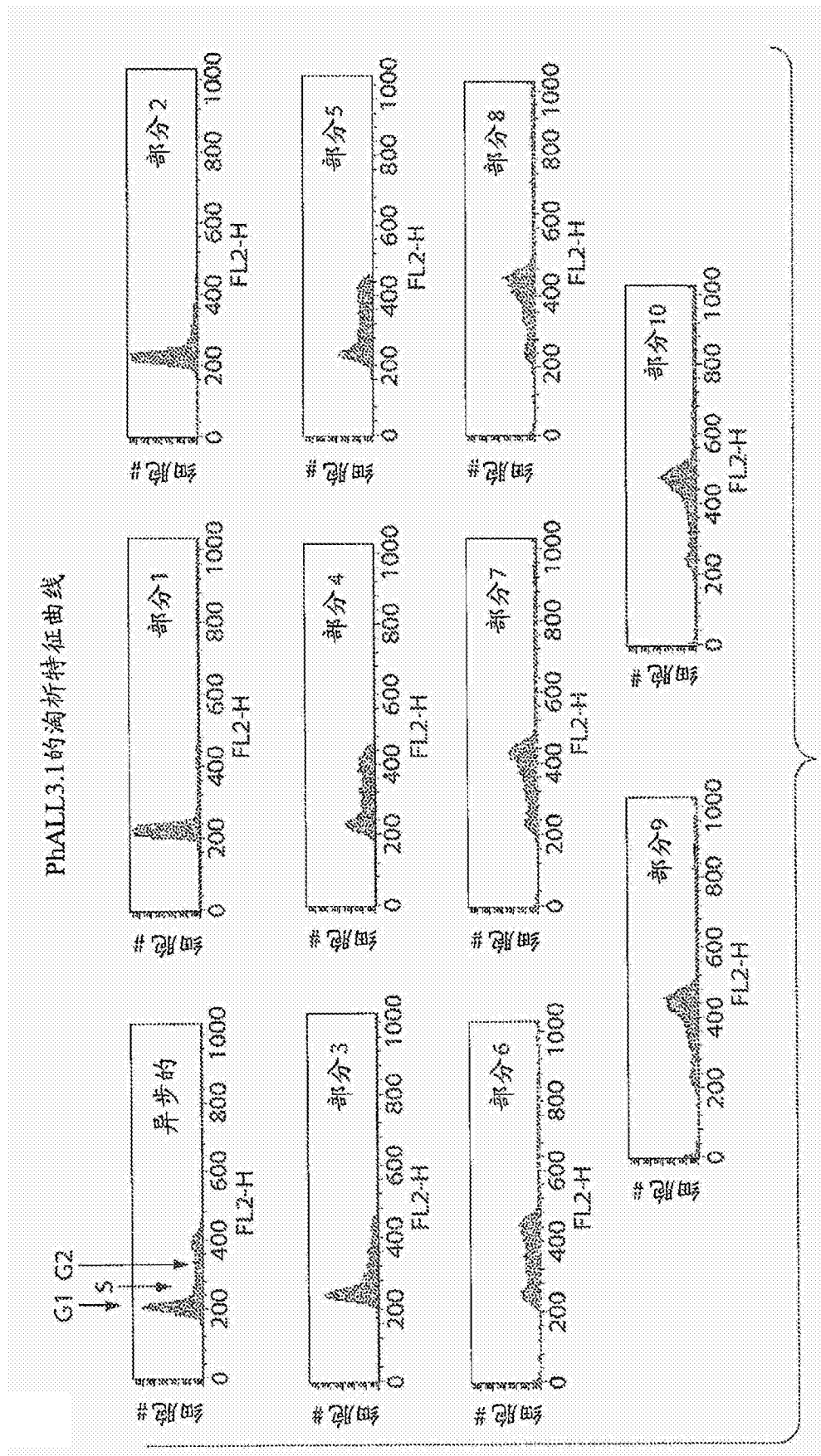


图 2

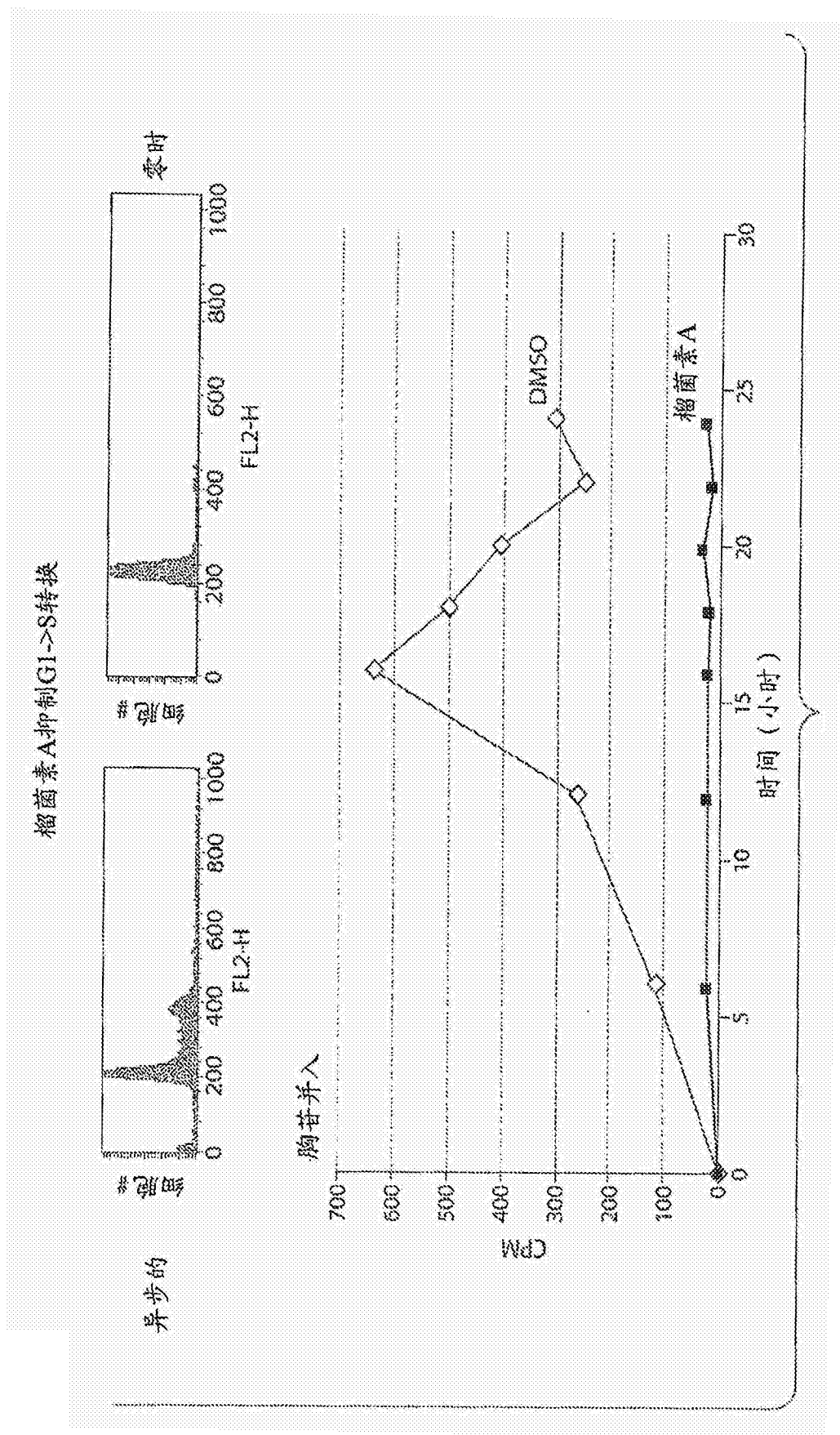


图 3

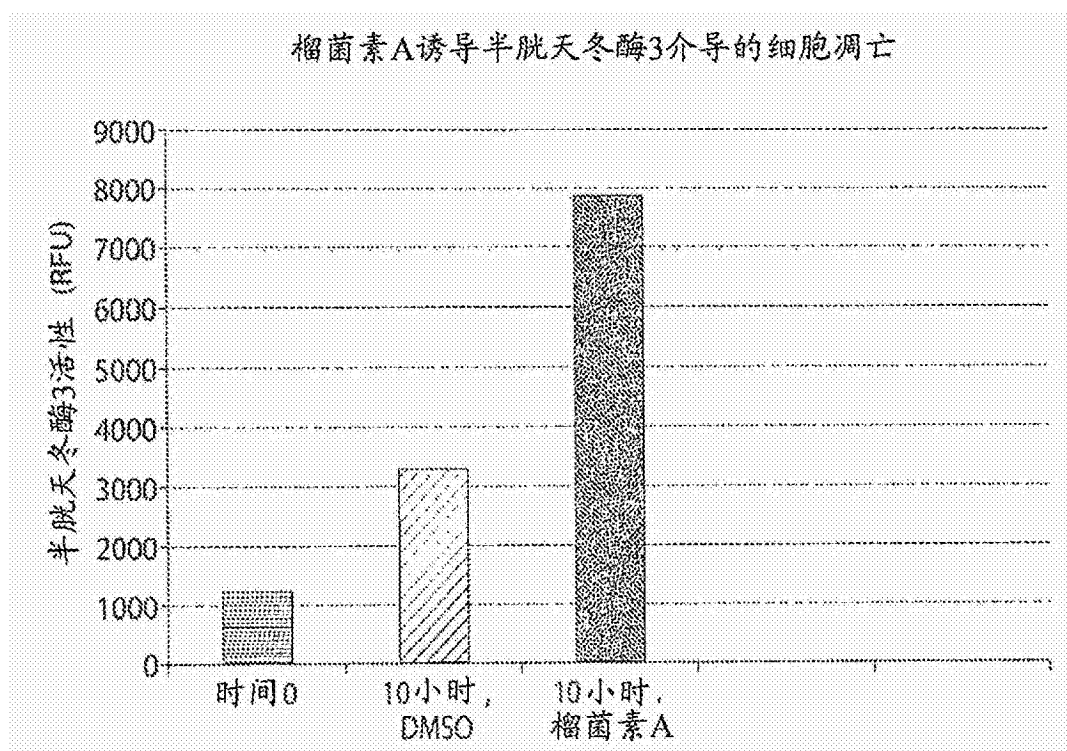


图 4

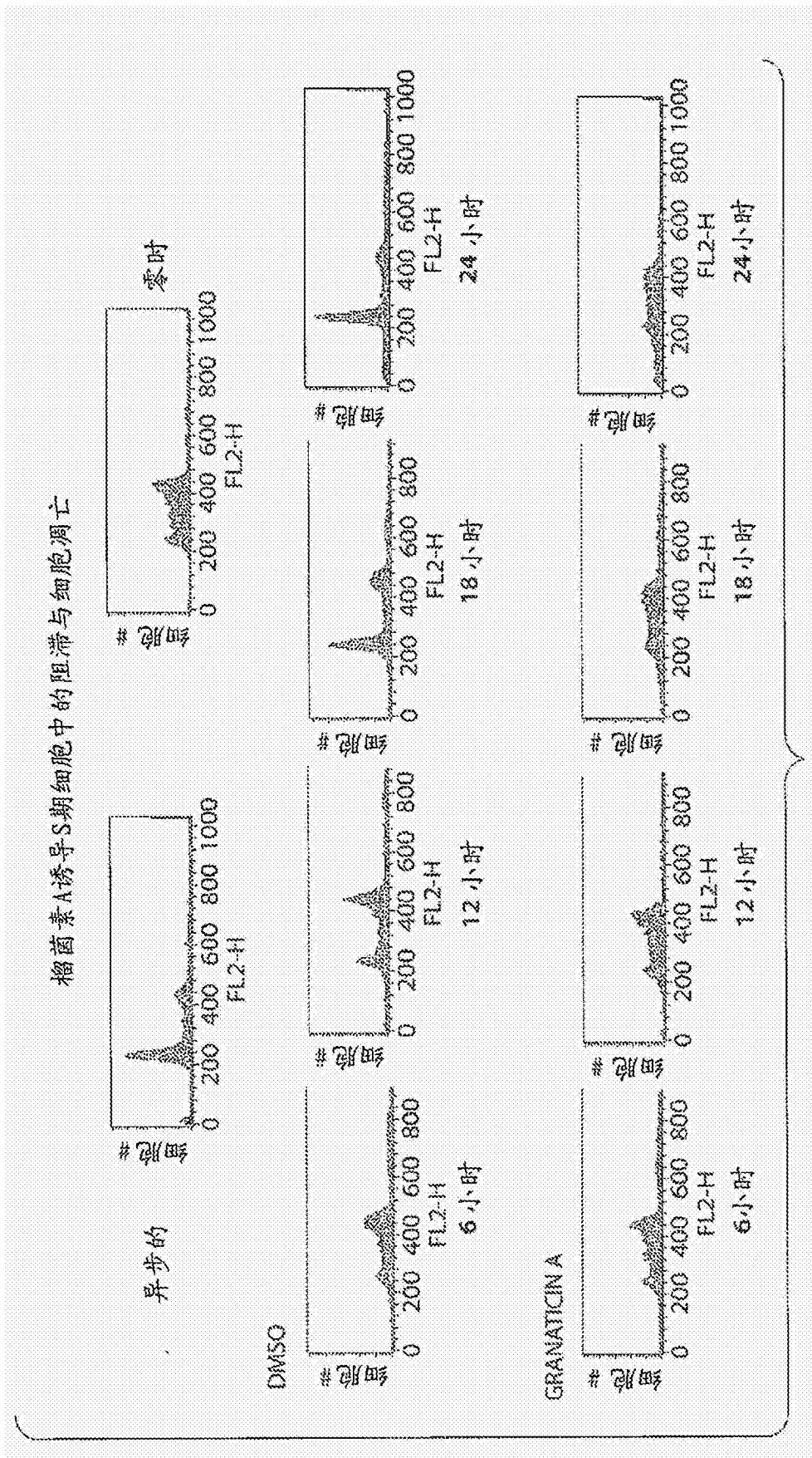


图 5

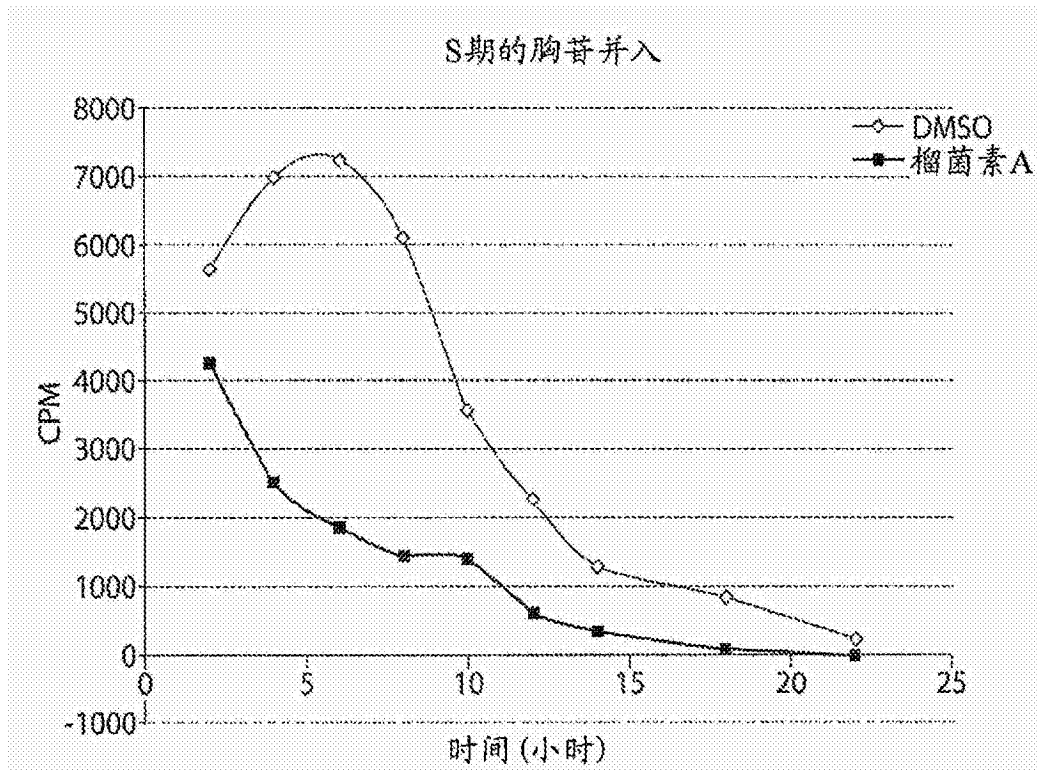


图 6

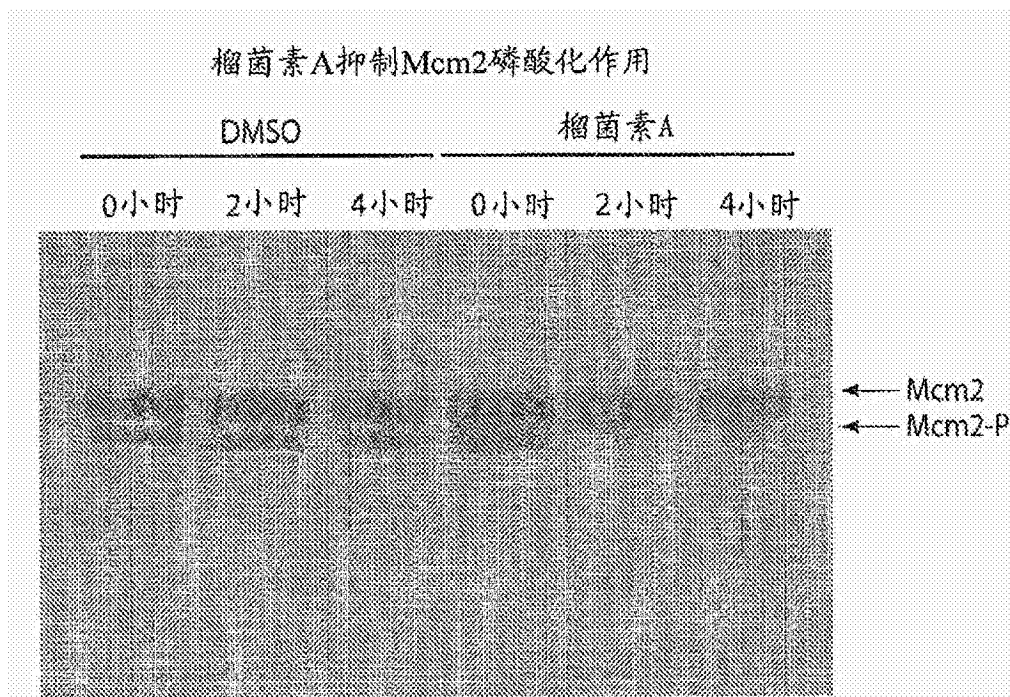


图 7

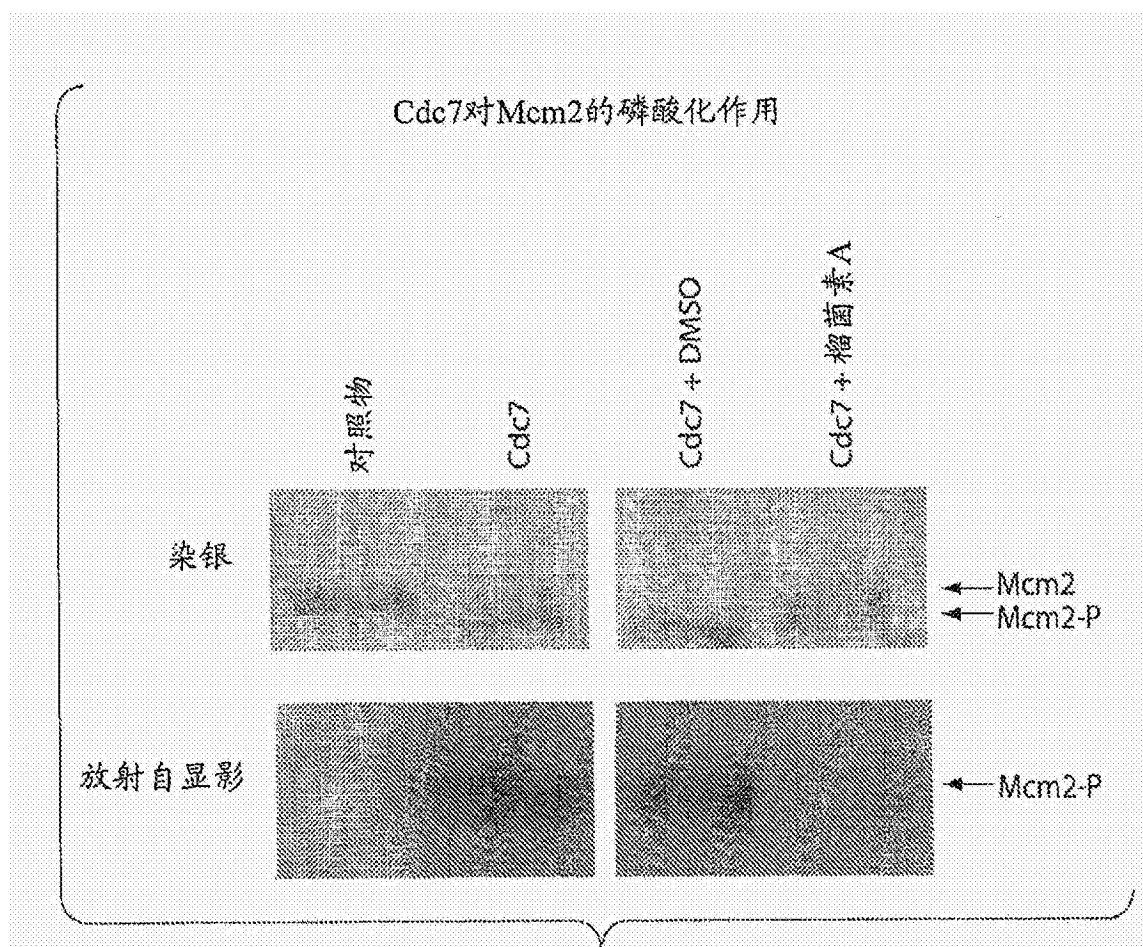


图 8

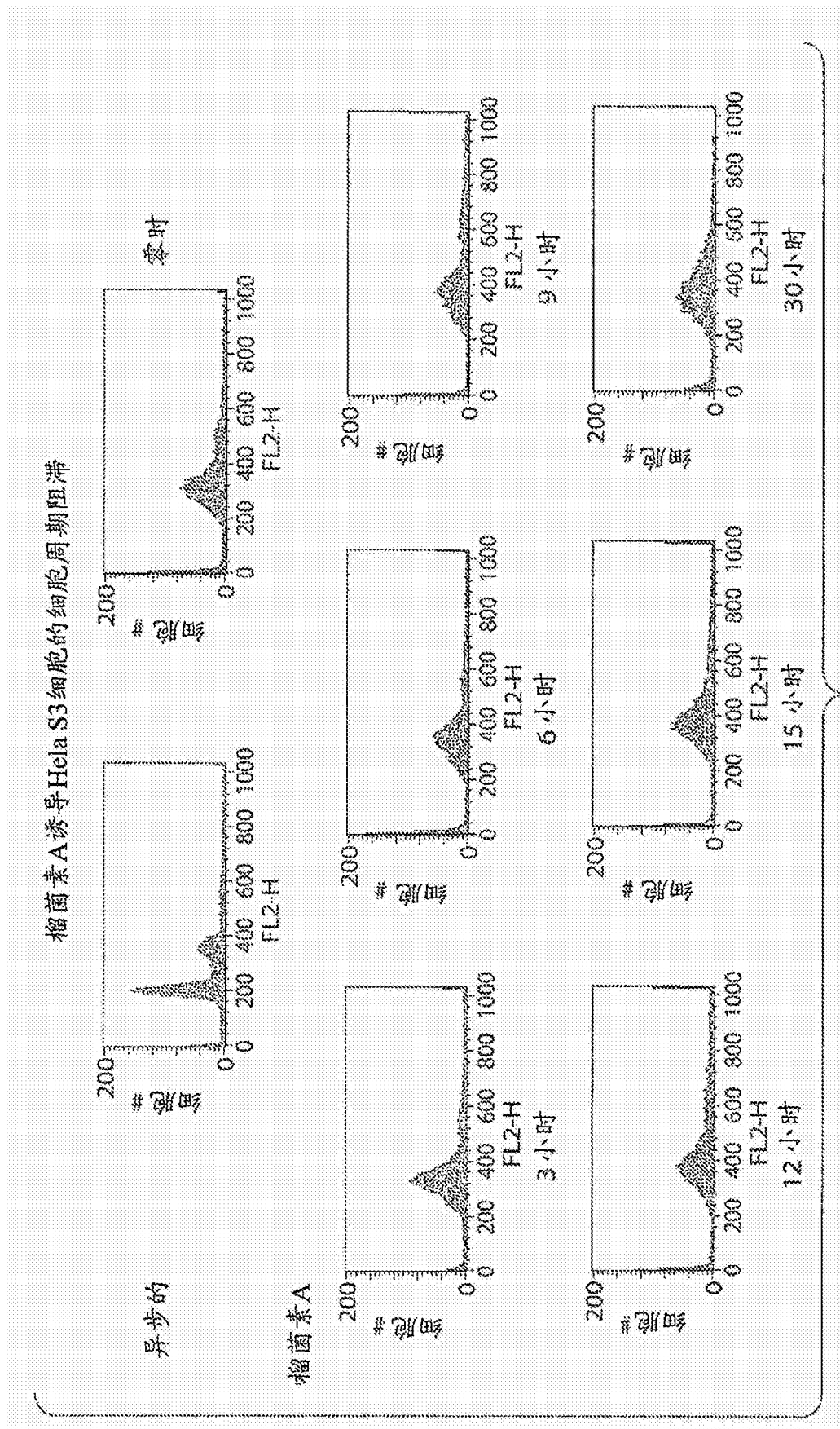


图 9

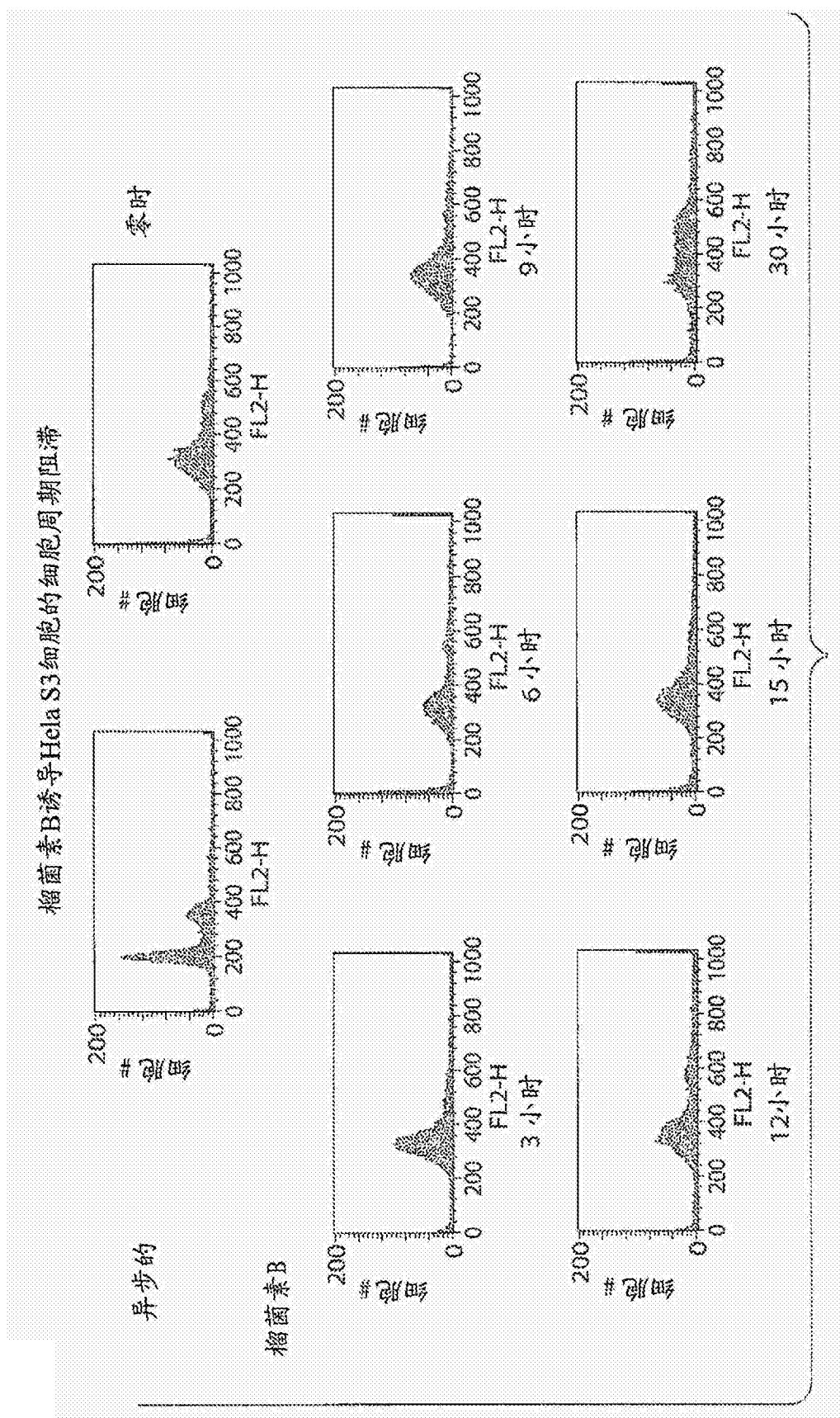


图 10

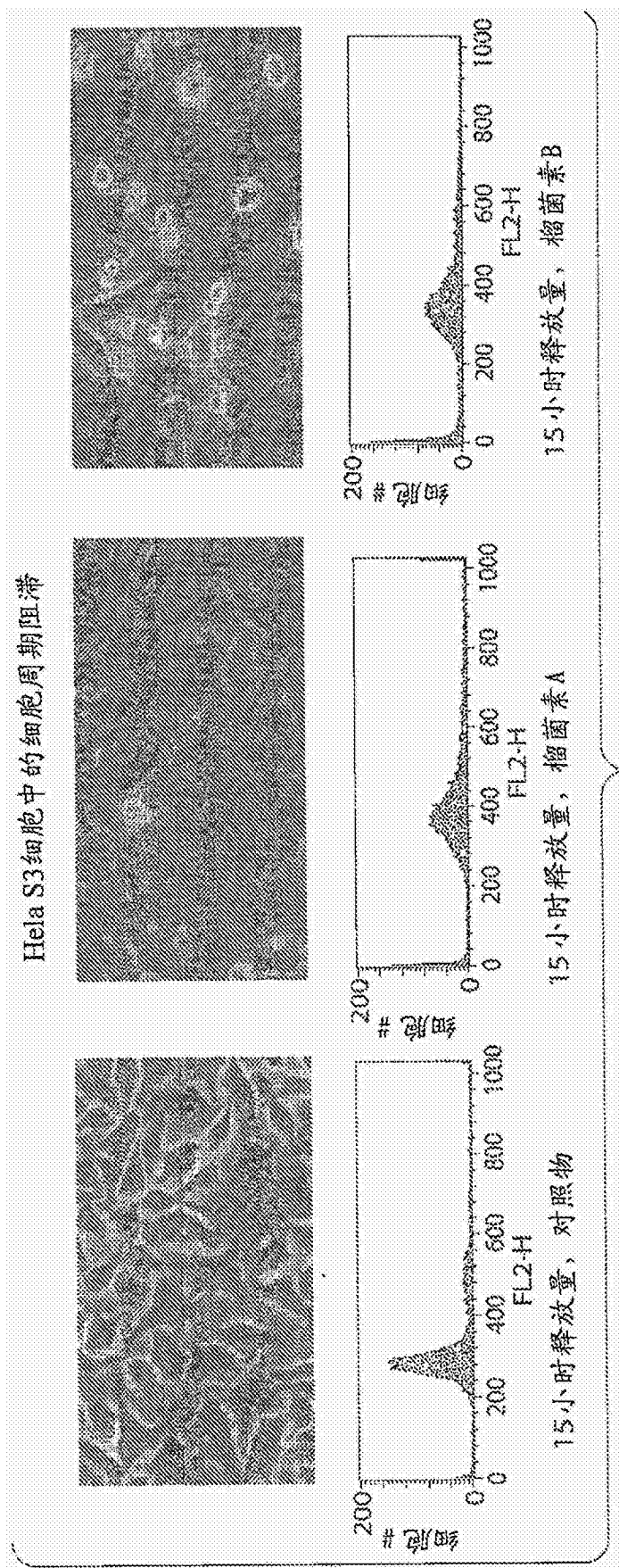


图 11

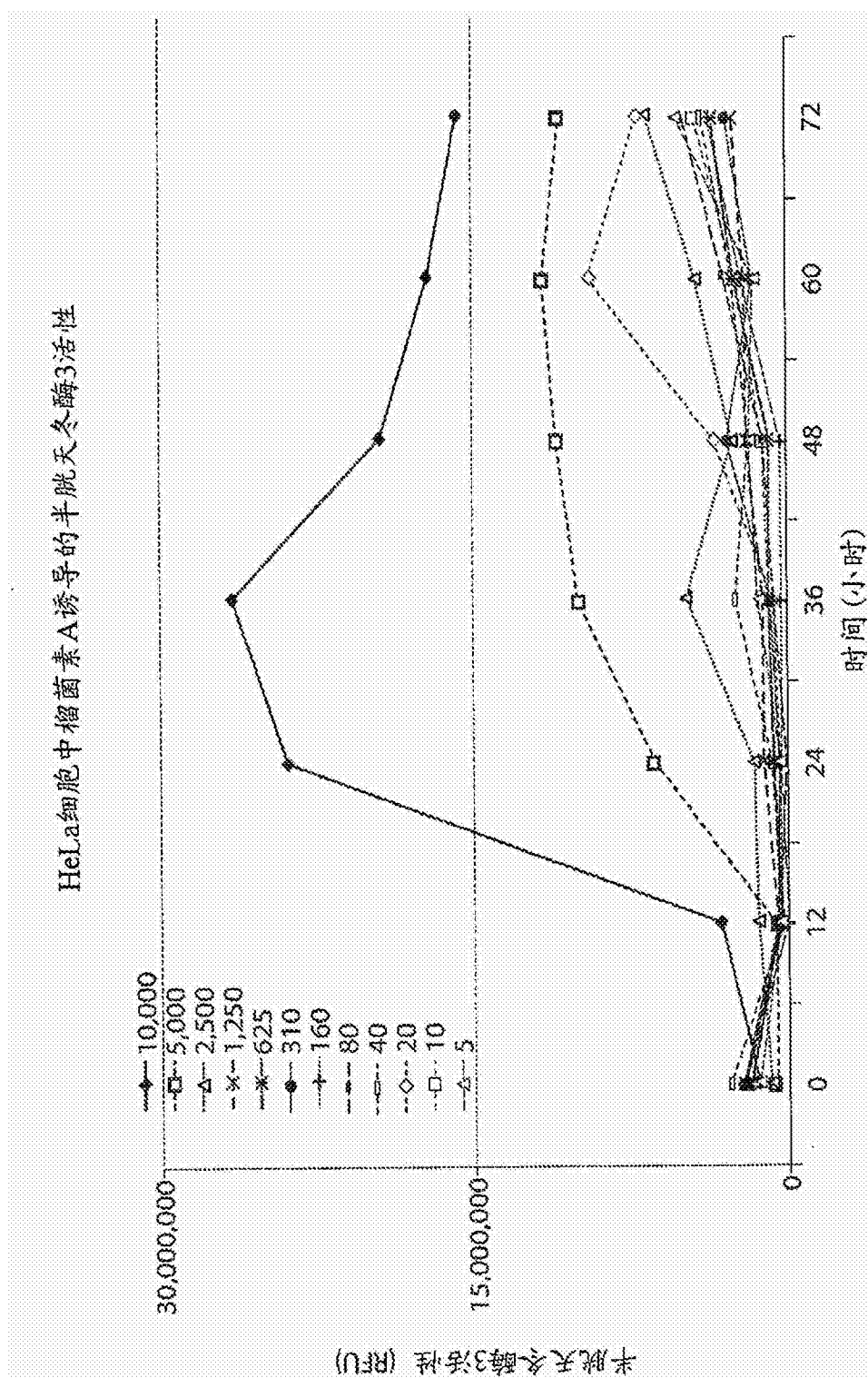


图 12

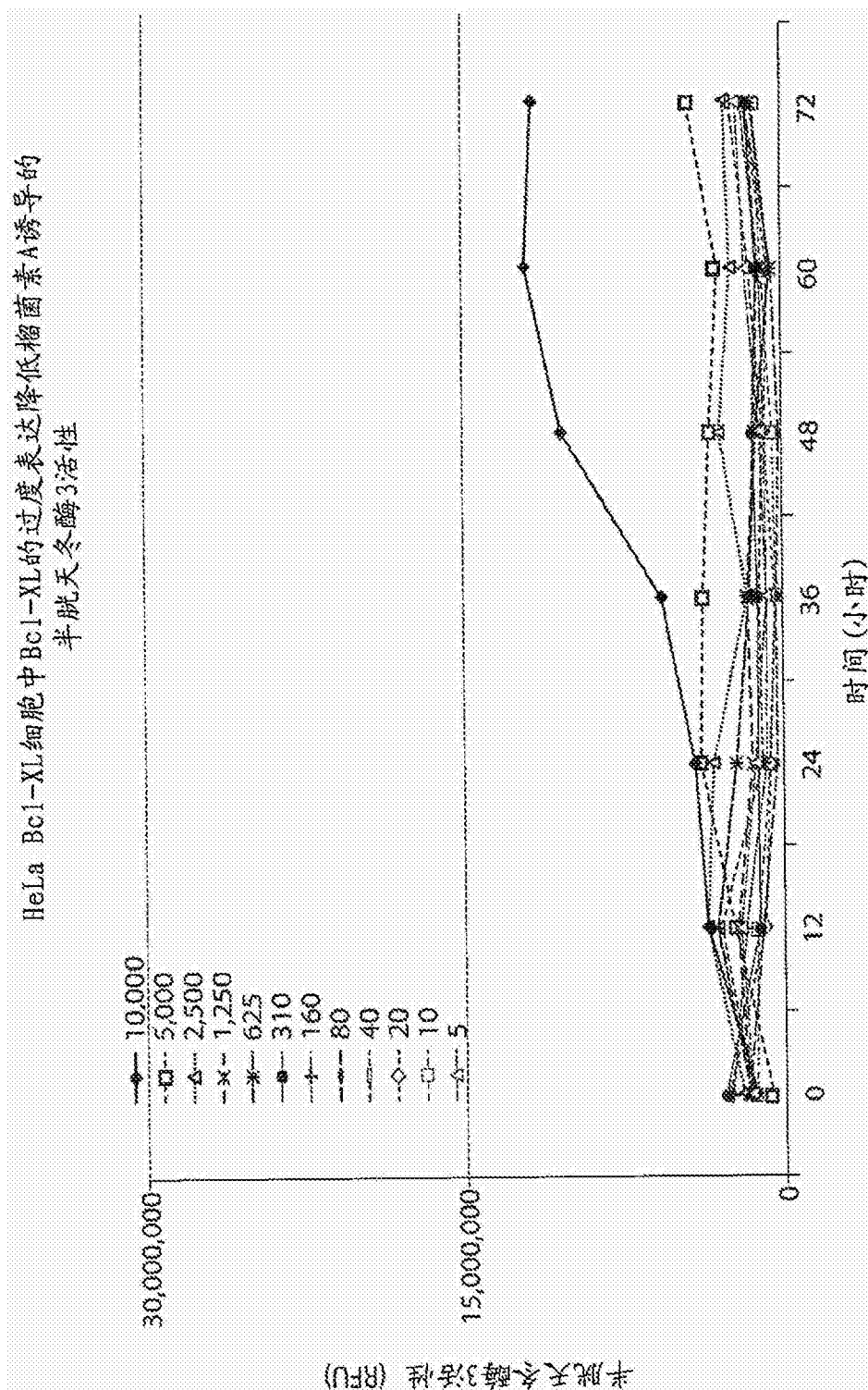


图 13

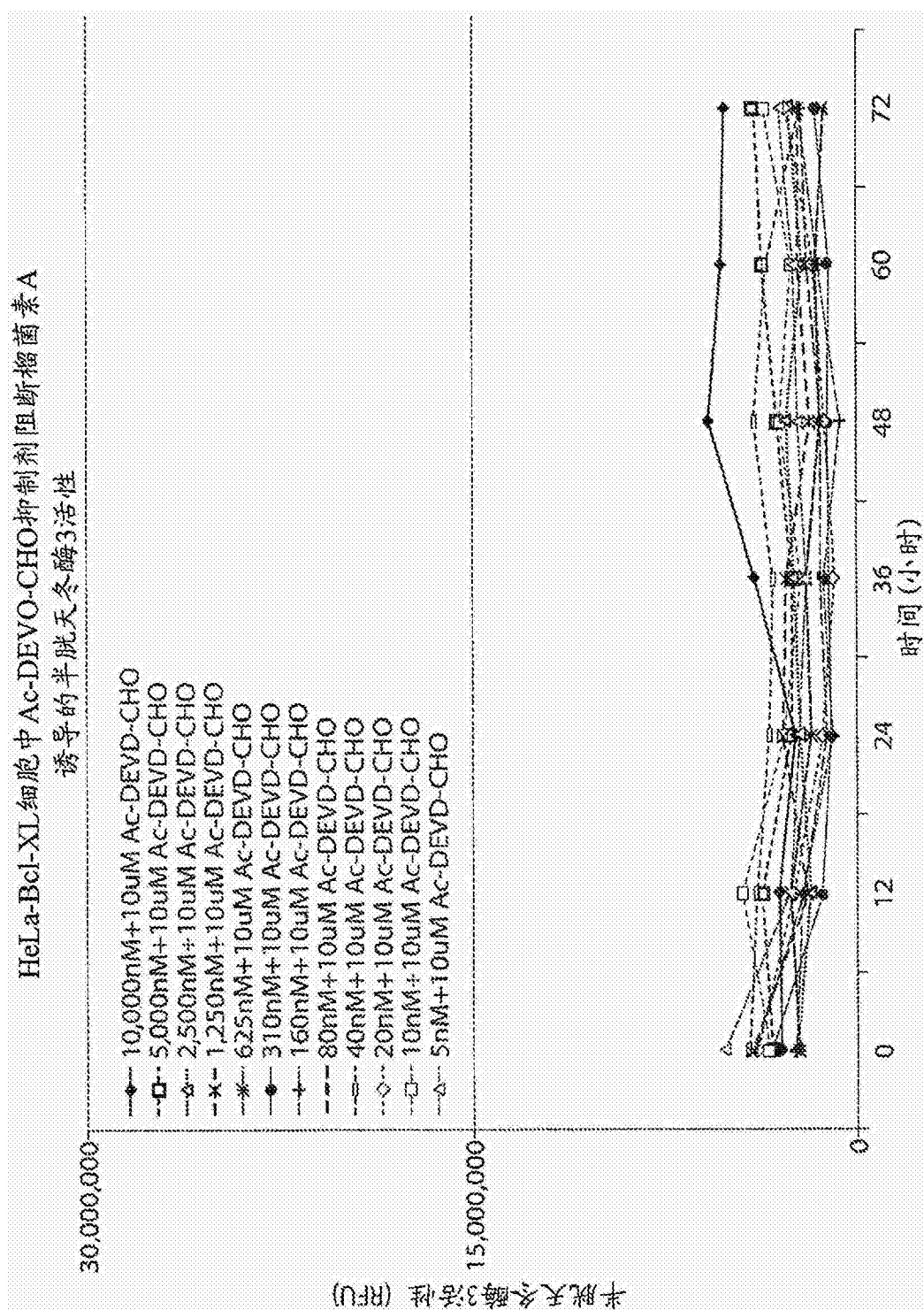


图 14

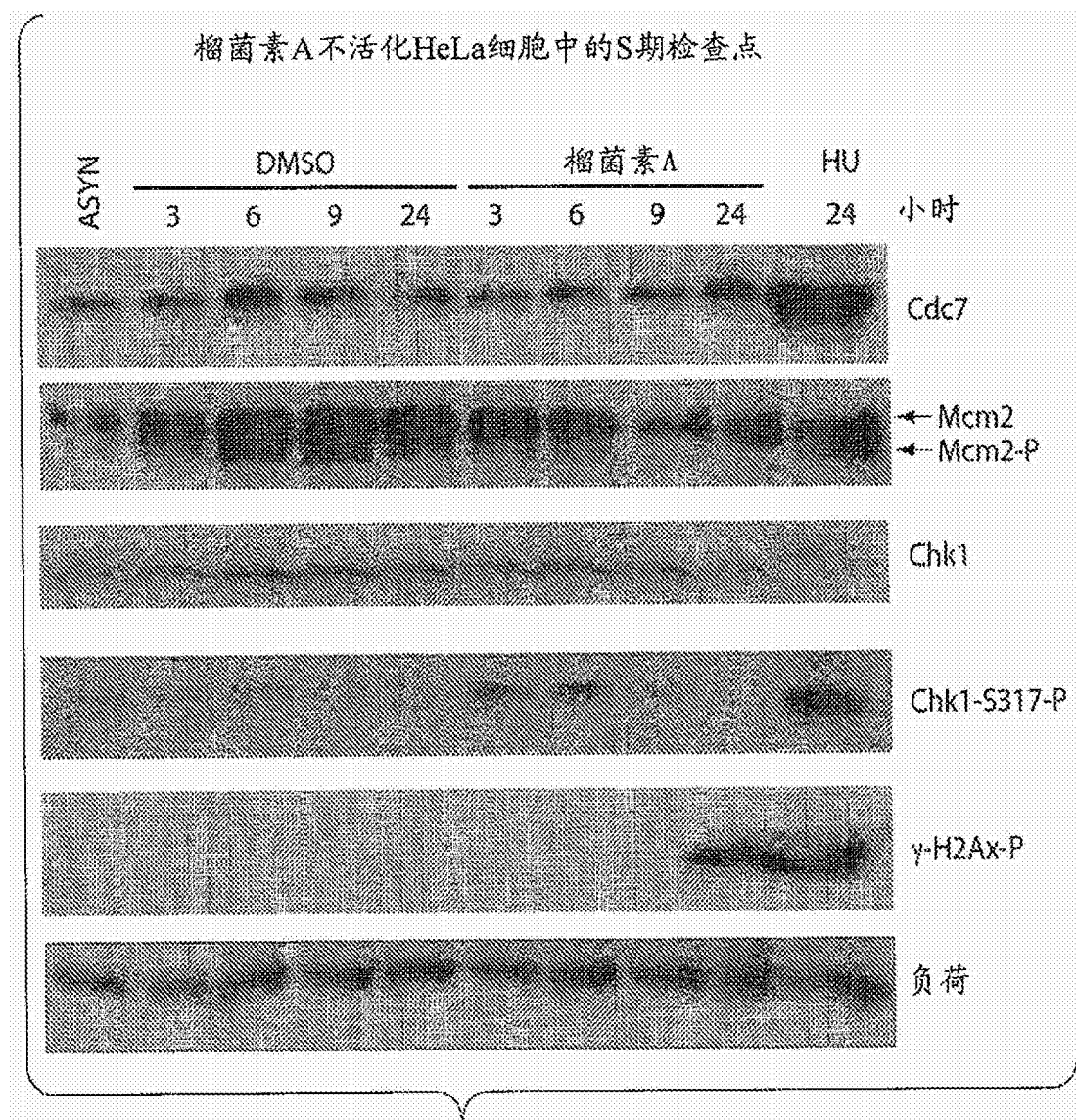


图 15

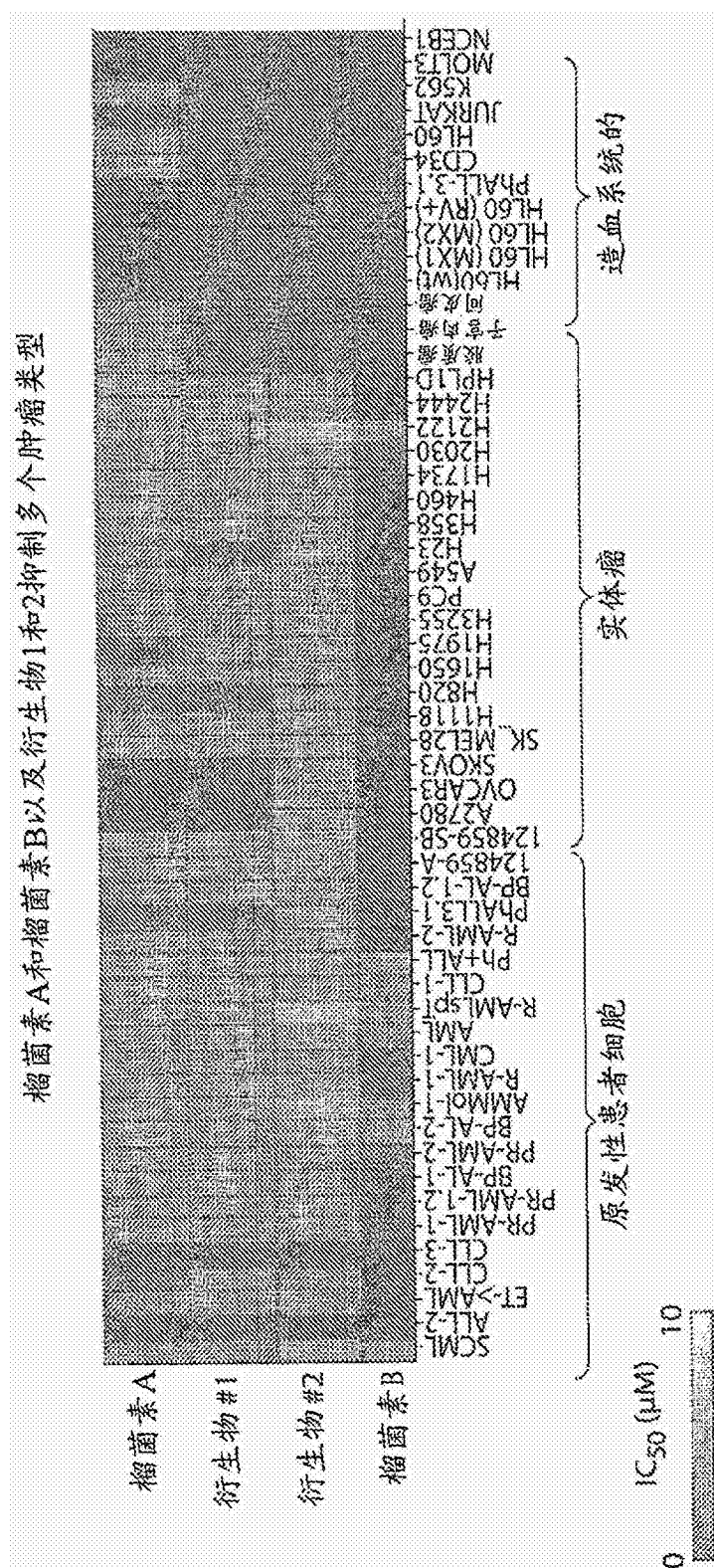


图 16A

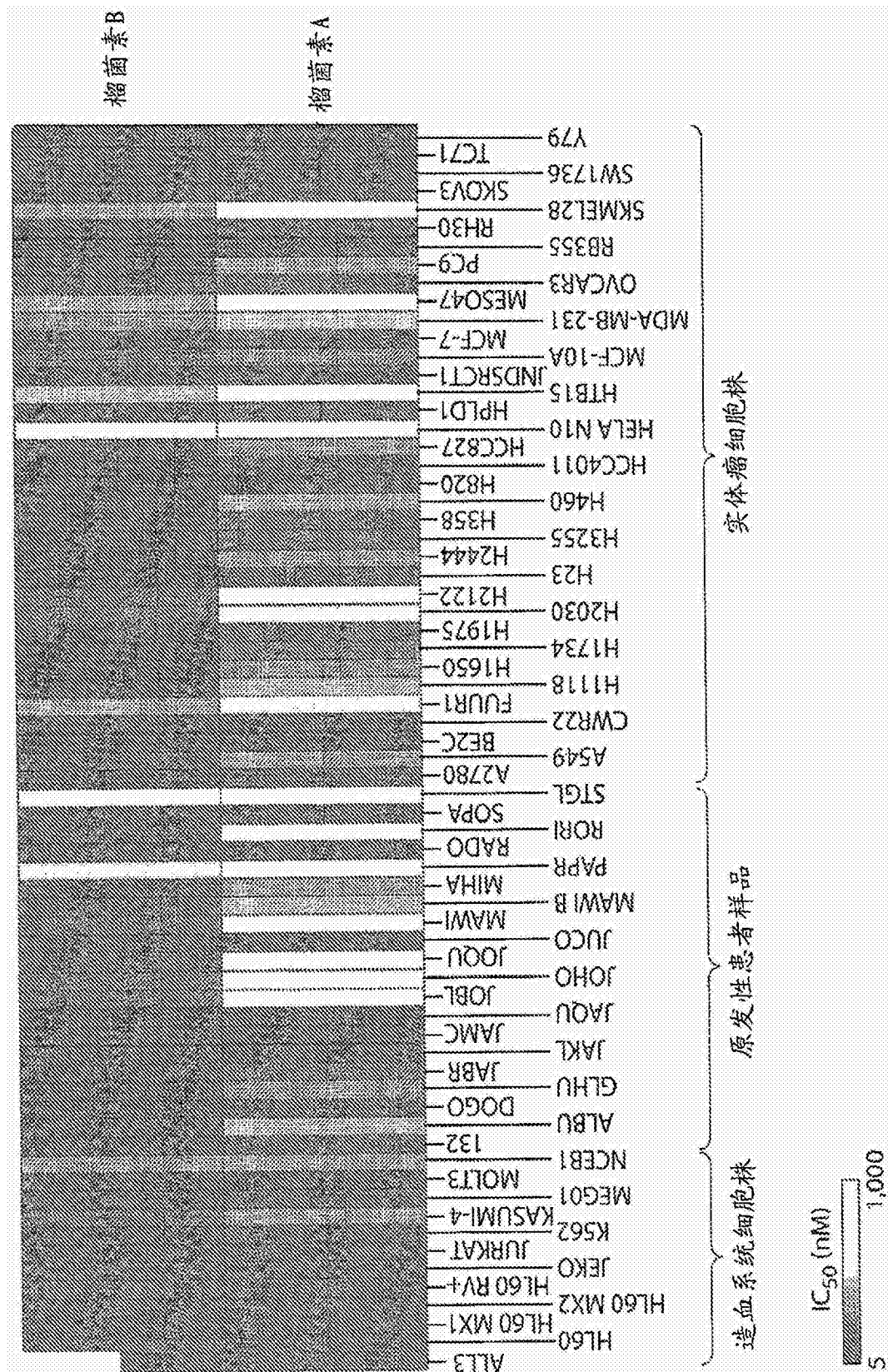


图 16B

t(9;22)(q34;q11)急性淋巴细胞白血病细胞株PhALL3.1

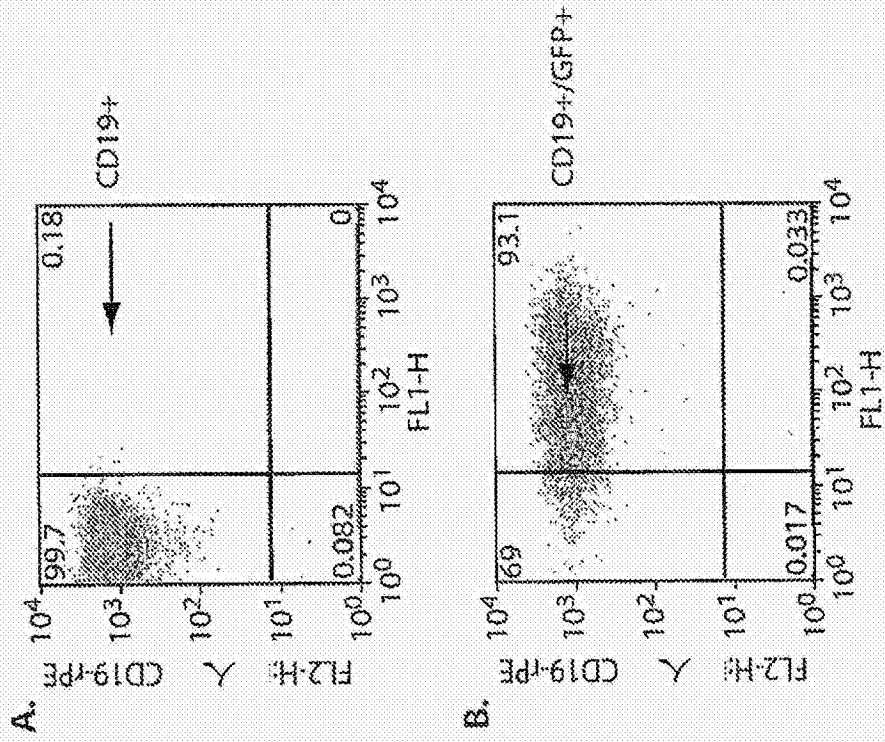


图 17

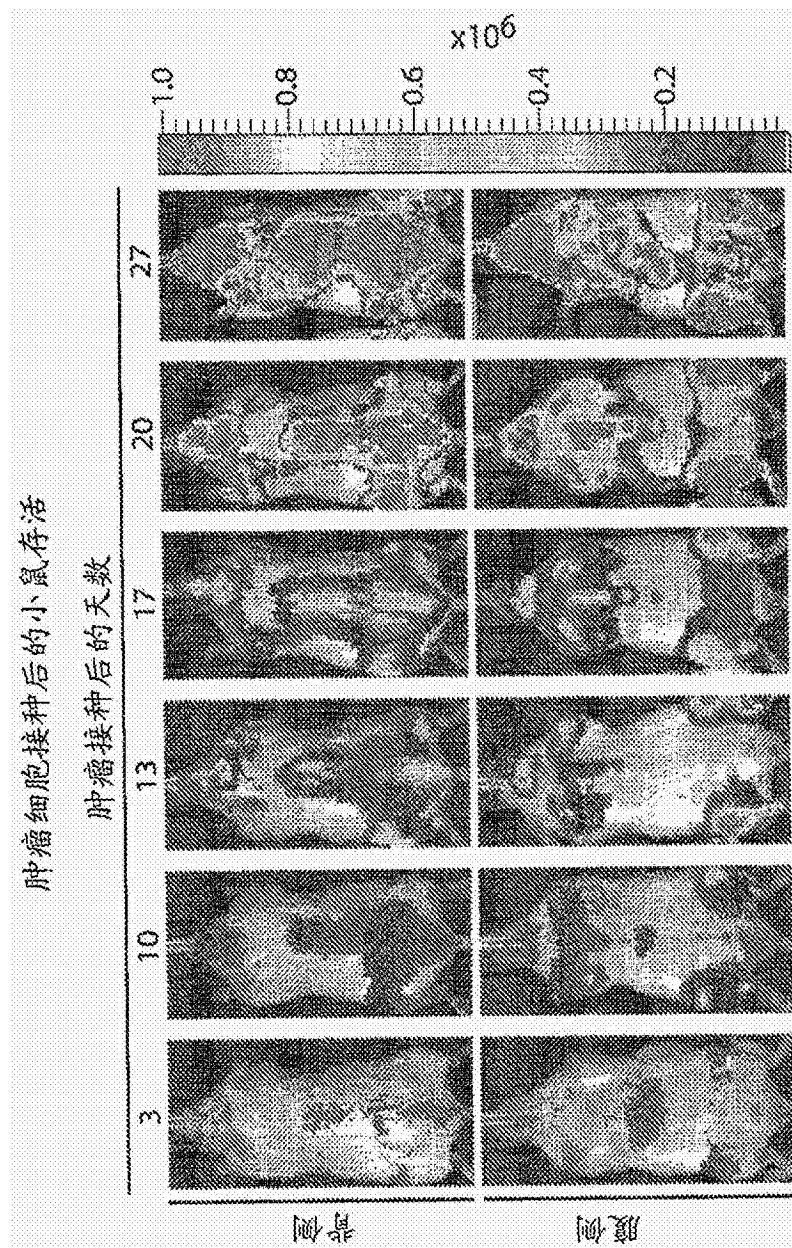


图 18A

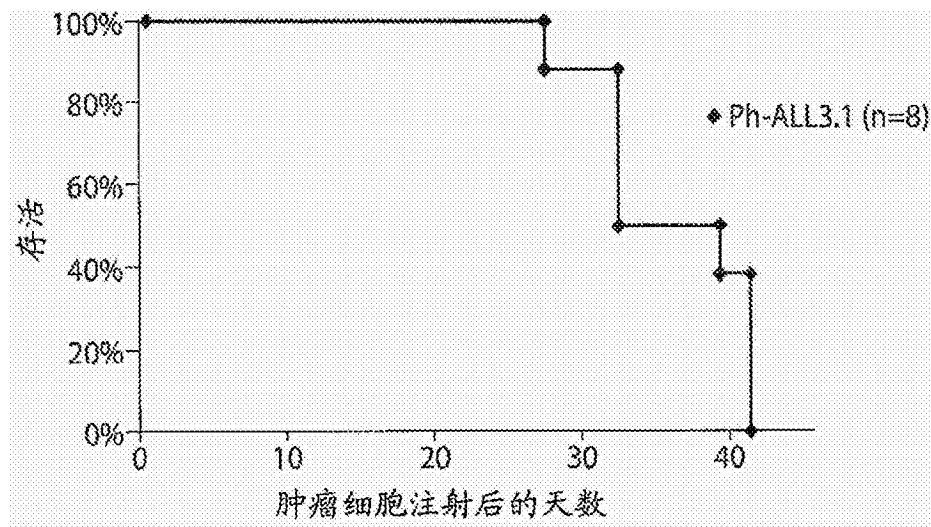


图 18B

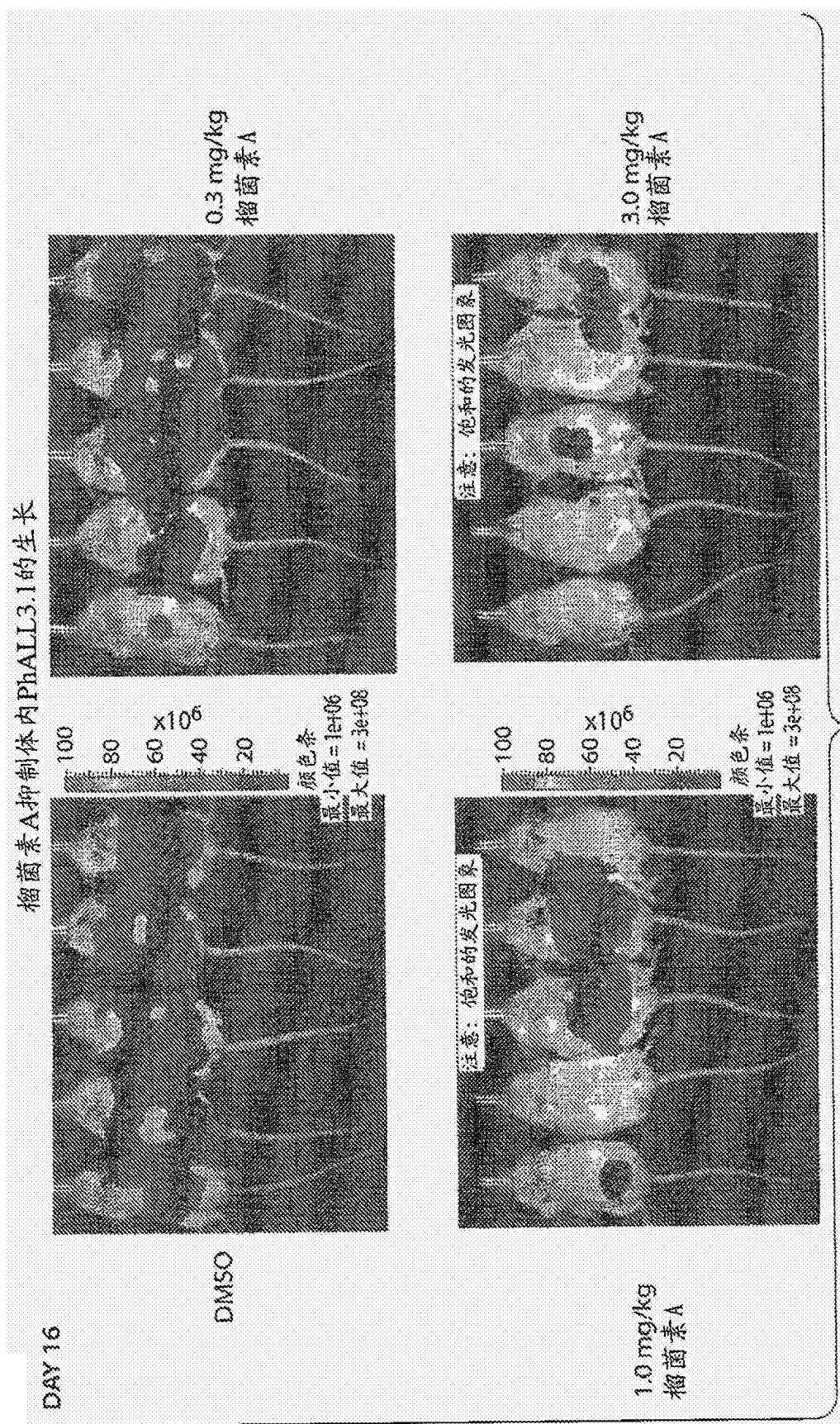


图 19A

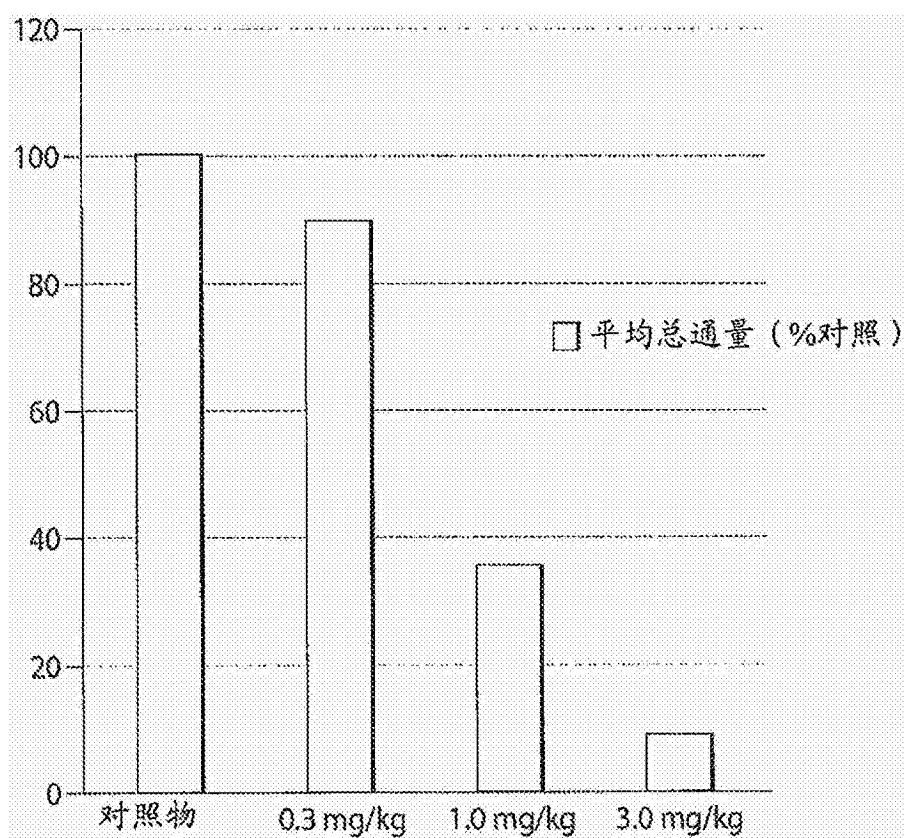


图 19B

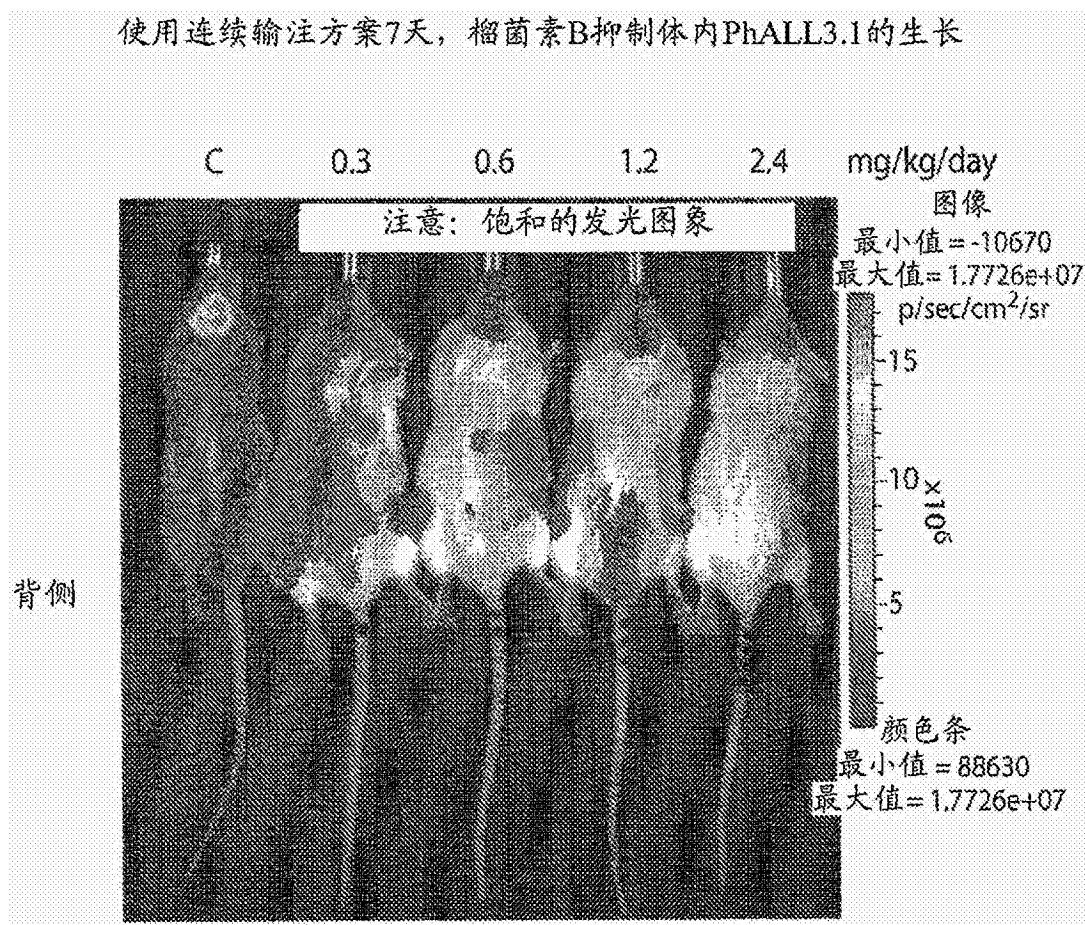


图 20A

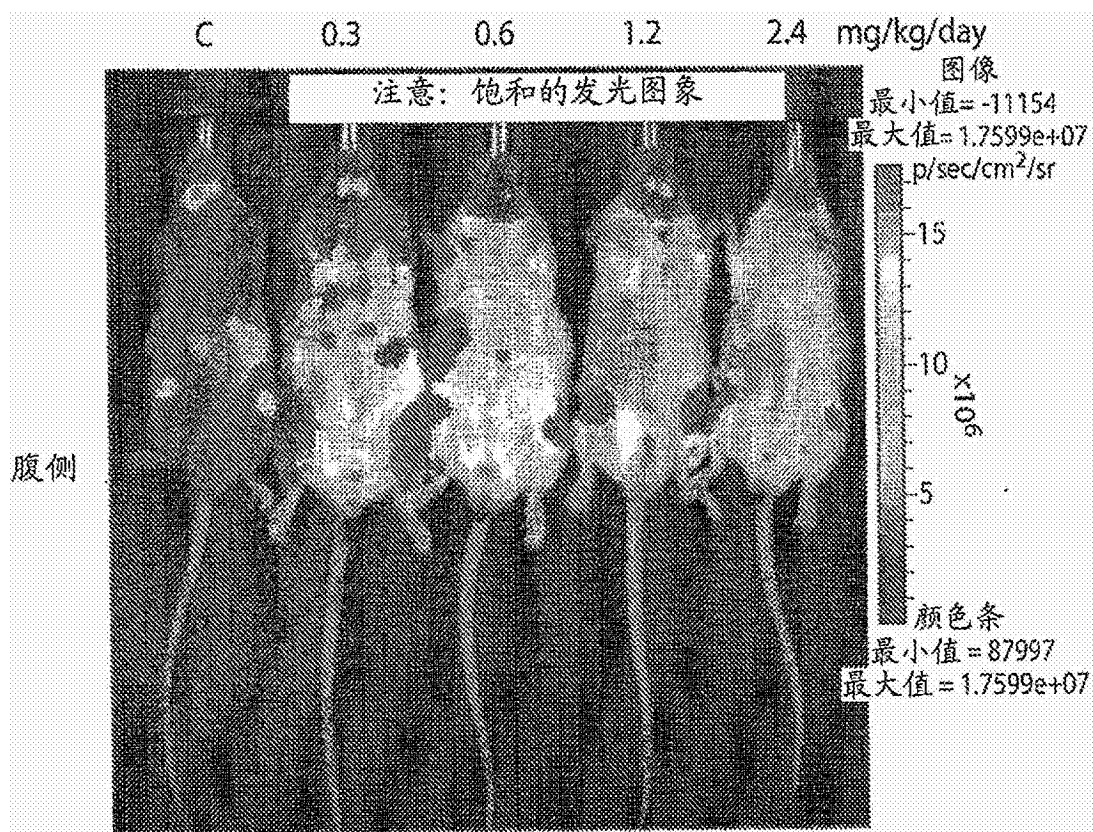


图 20B

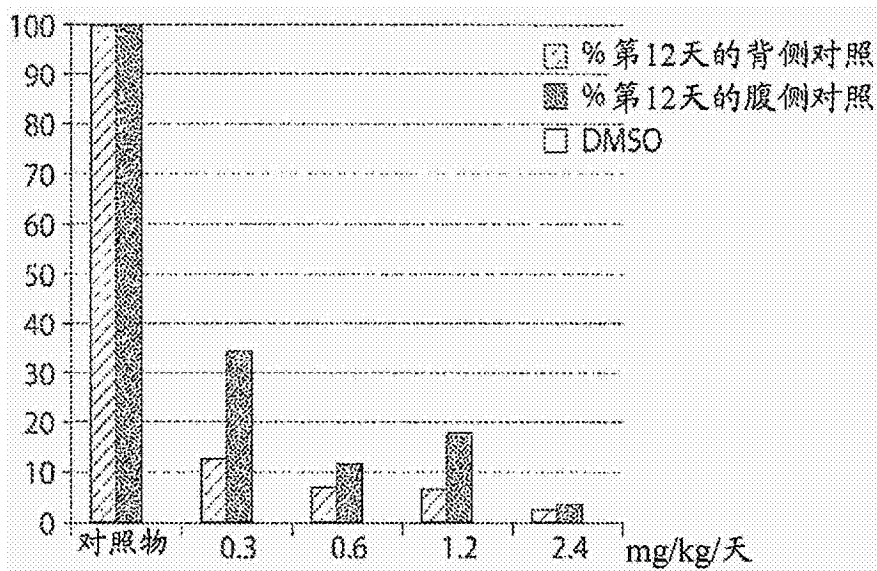


图 20C

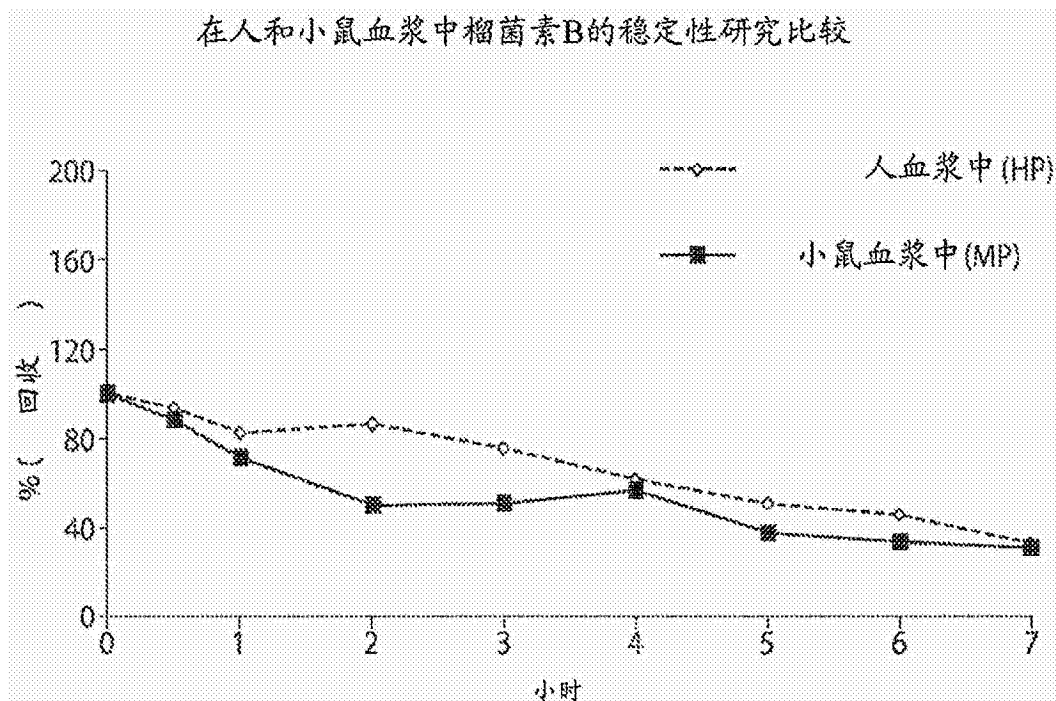


图 21

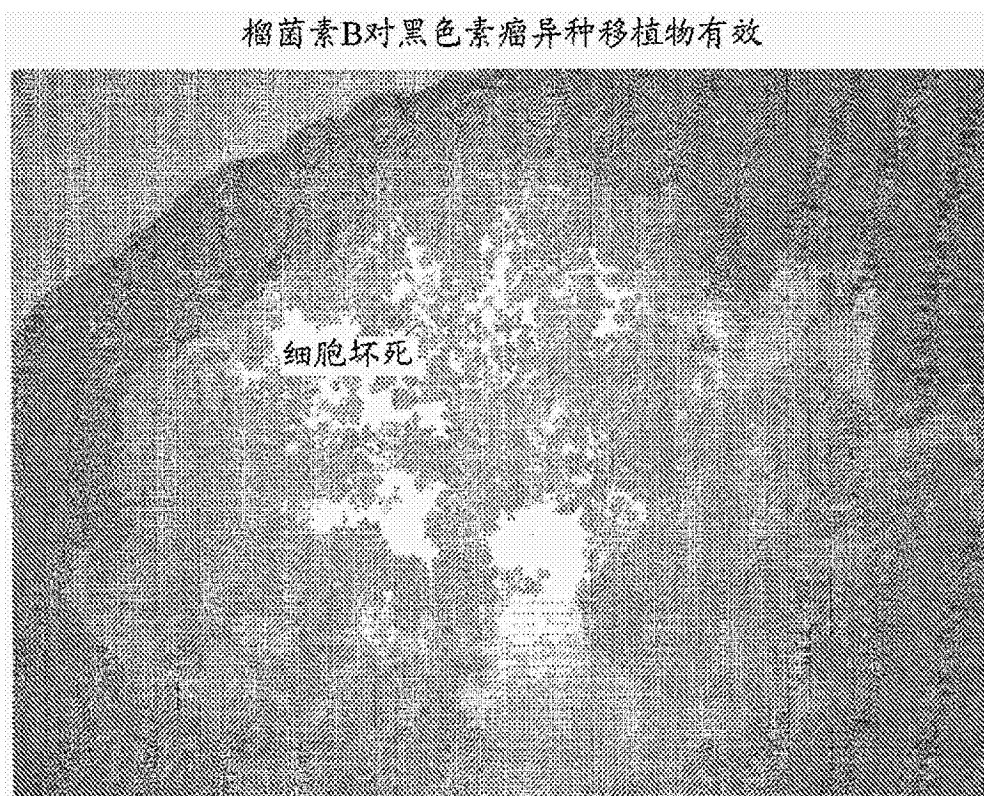


图 22A

榴菌素B对非小细胞肺癌异种移植物有效



图 22B

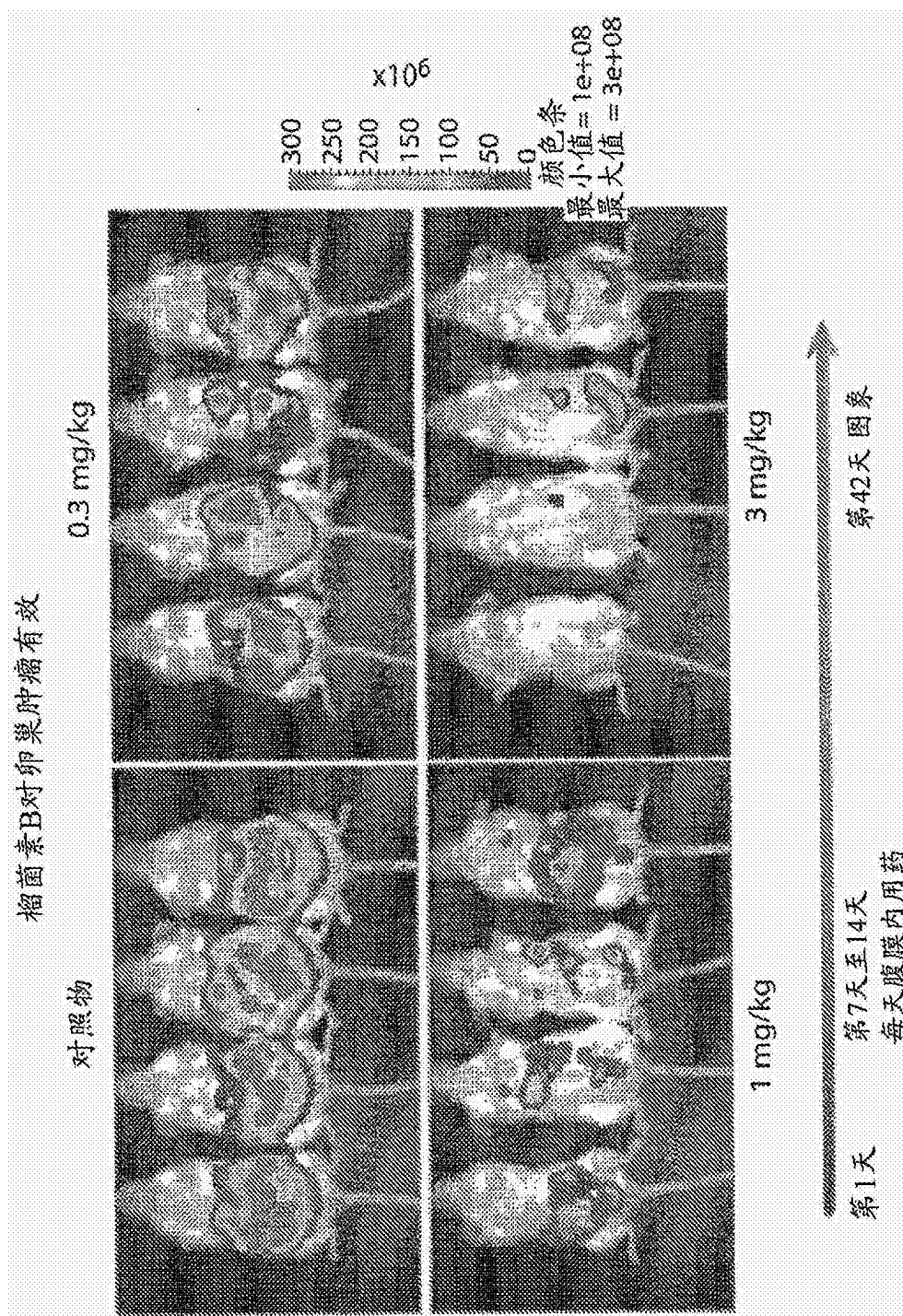
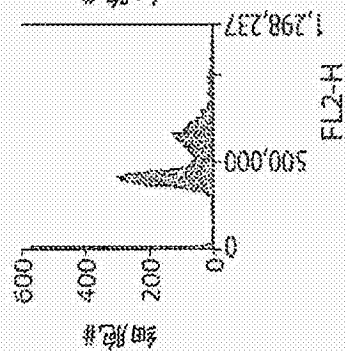


图 22C

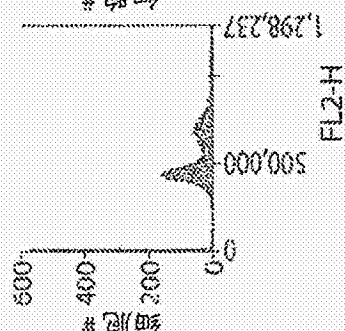
细胞毒素B对正常的二倍体细胞没有细胞毒性

RPE-正常的人二倍体细胞

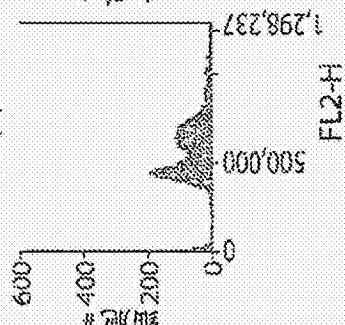
零时



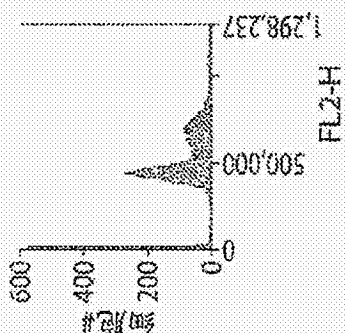
12小时,
DMSO



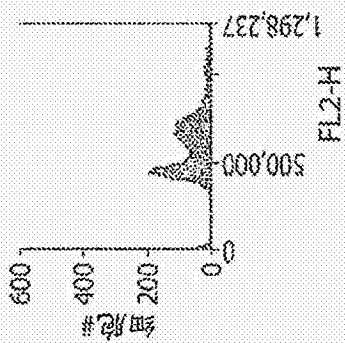
12小时,
细胞毒素B



24小时,
DMSO

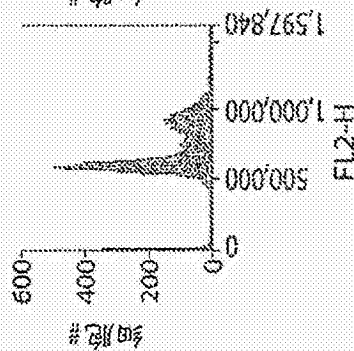


24小时,
细胞毒素B

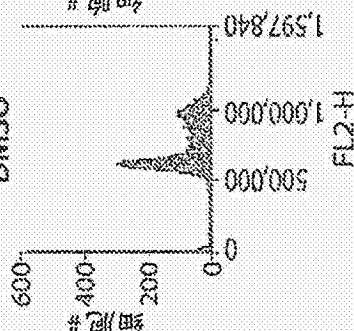


HeLa 细胞

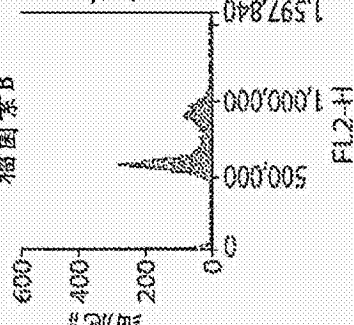
零时



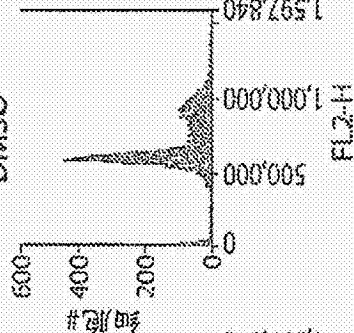
12小时,
DMSO



24小时,
细胞毒素B



24小时,
DMSO



24小时,
细胞毒素B

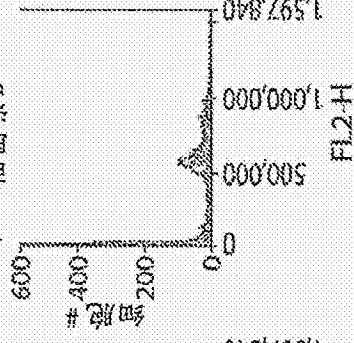


图 23A

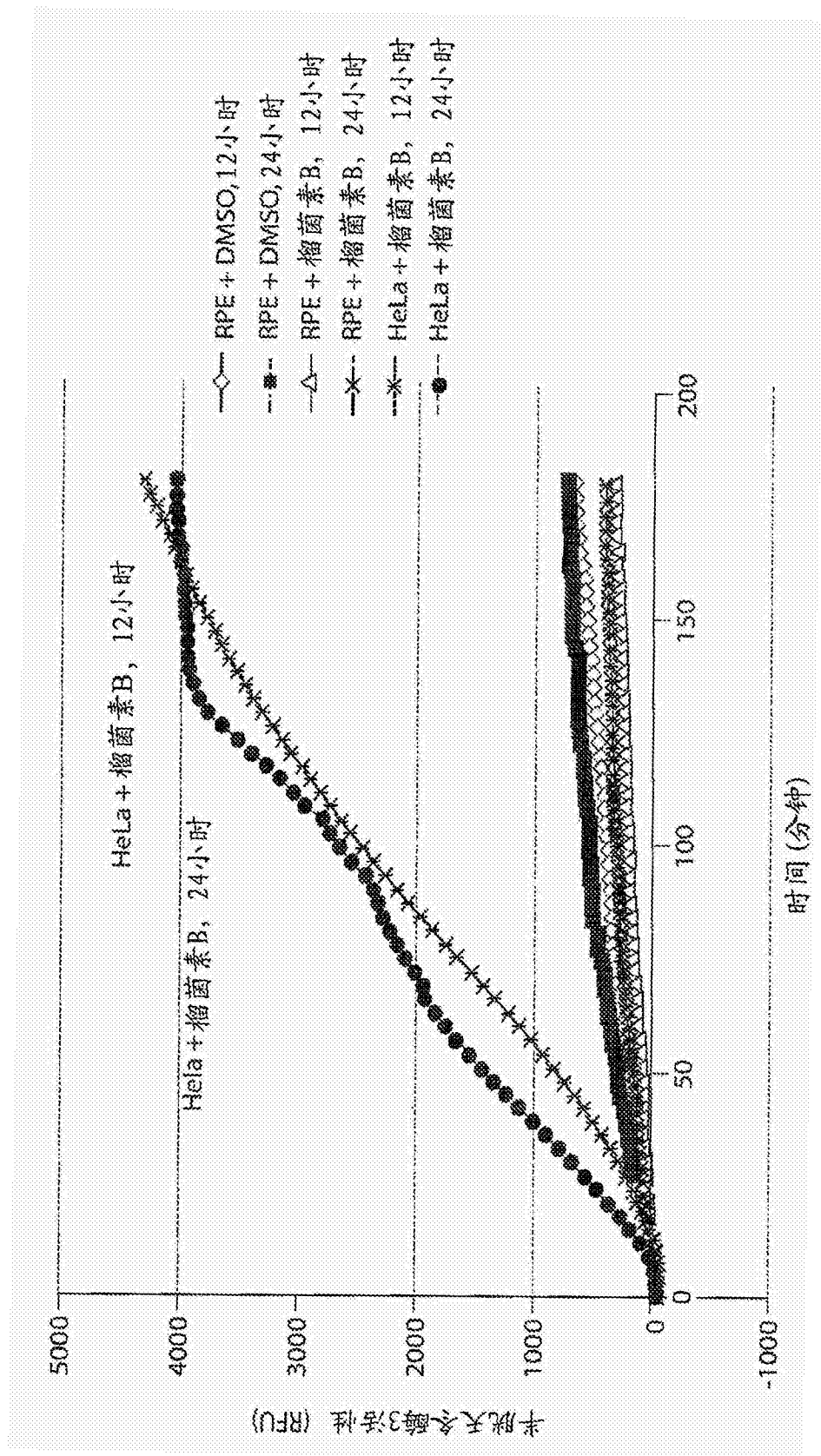


图 23B

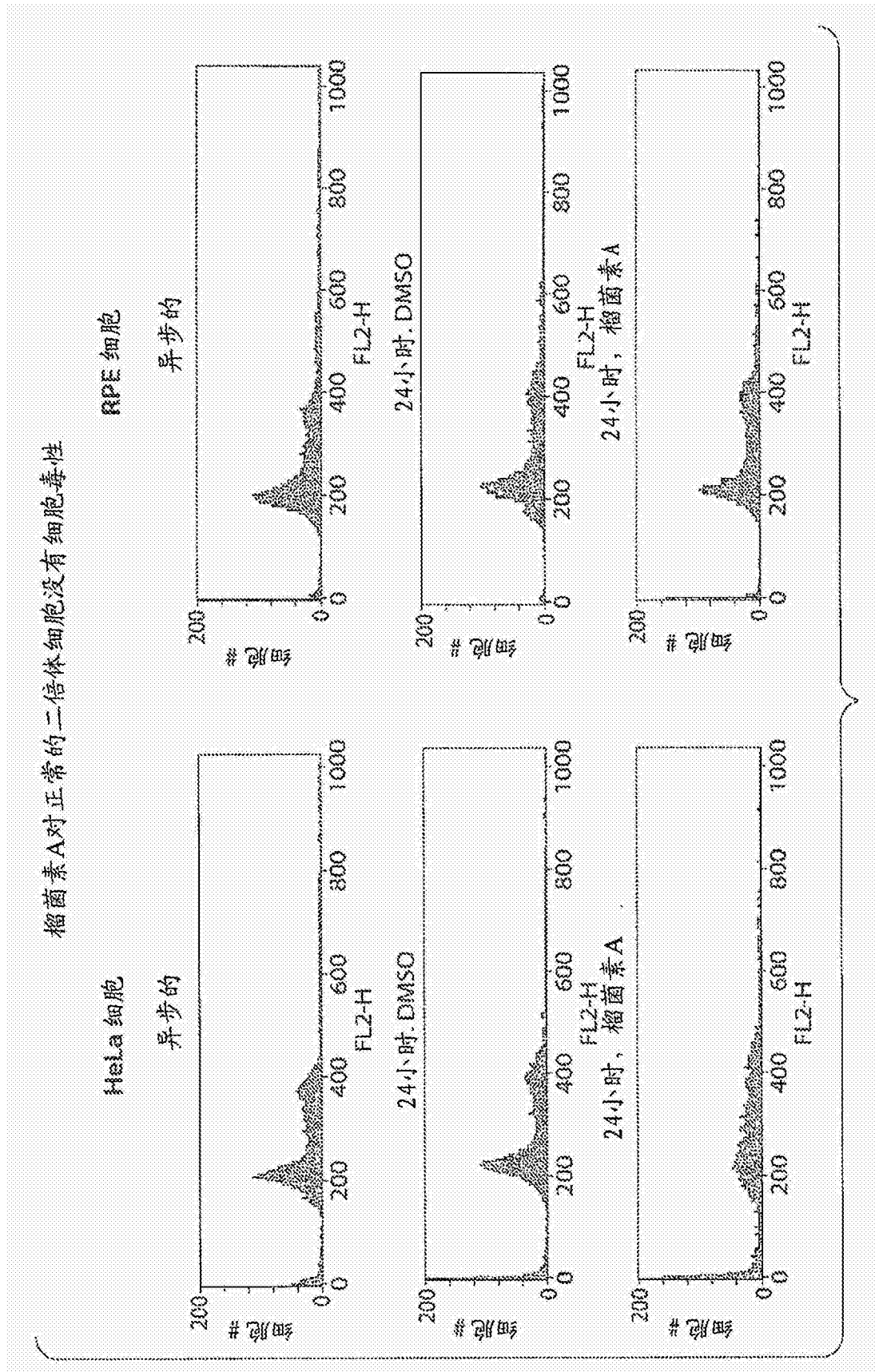


图 23C

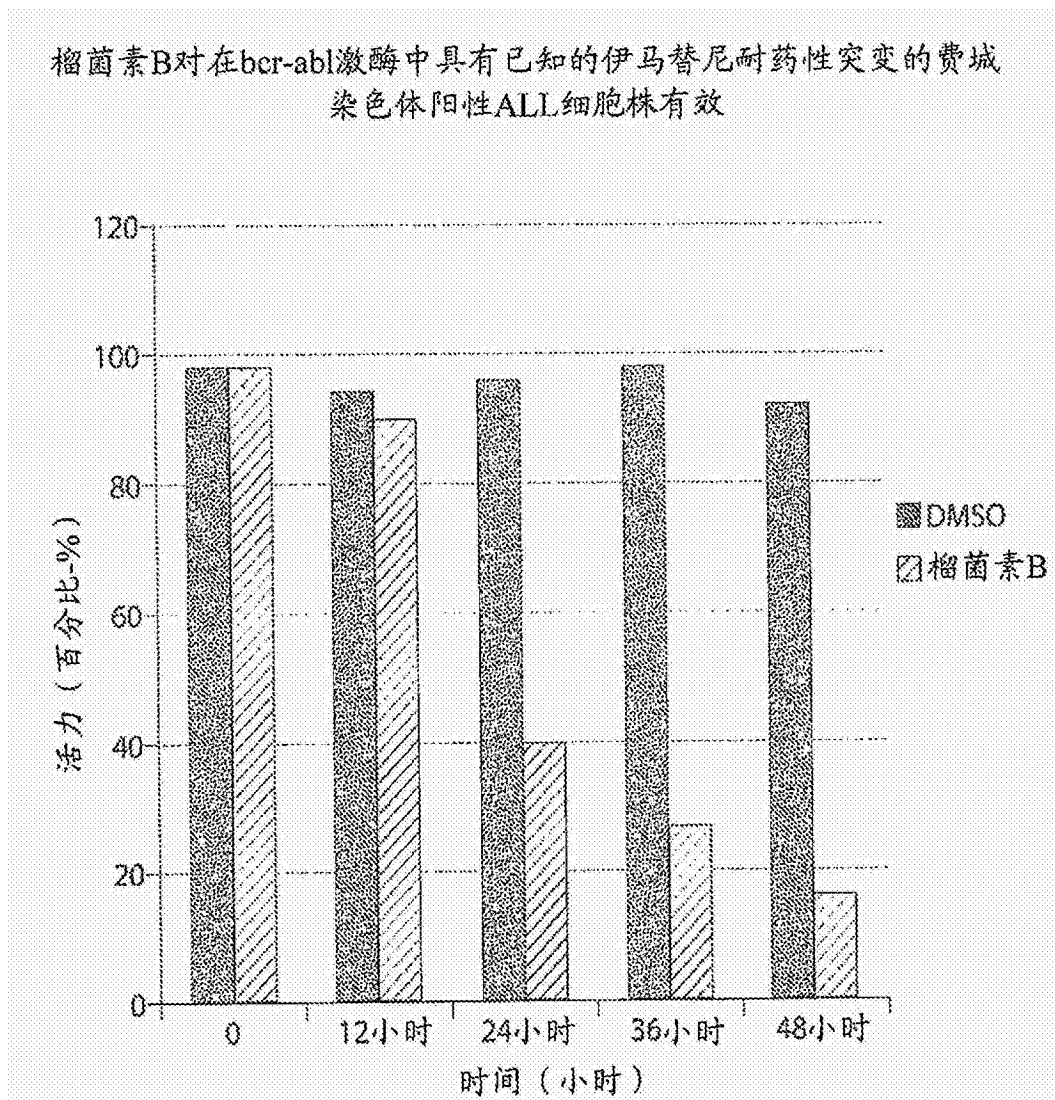


图 24A

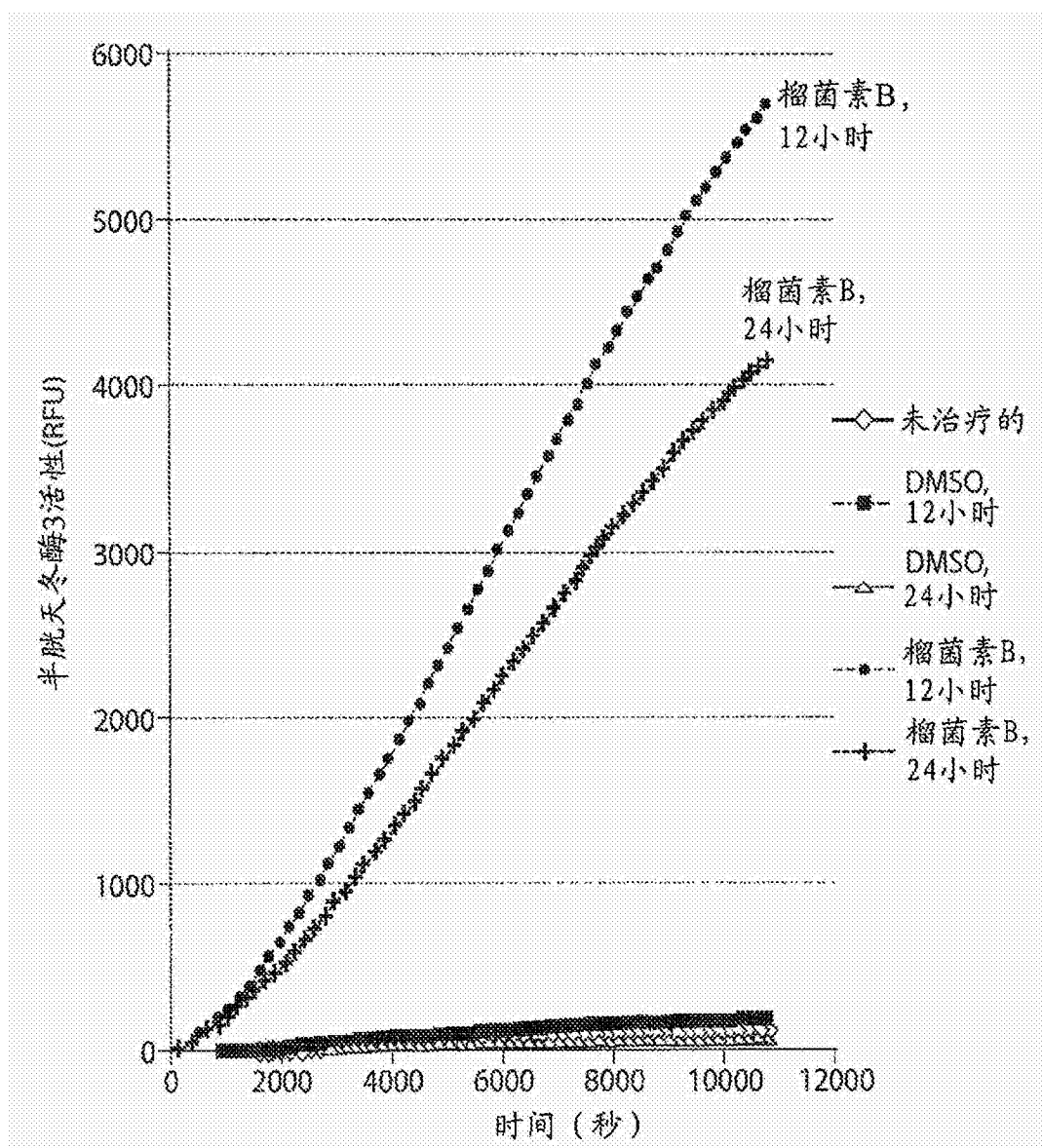


图 24B