



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112189009 B

(45) 授权公告日 2023.09.29

(21) 申请号 201980020981.7

(51) Int.Cl.

(22) 申请日 2019.02.27

C07D 311/58 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

C07D 405/12 (2006.01)

申请公布号 CN 112189009 A

C07D 413/12 (2006.01)

(43) 申请公布日 2021.01.05

A61P 29/00 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61P 35/00 (2006.01)

62/635,834 2018.02.27 US

A61P 37/00 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 17/00 (2006.01)

2020.09.22

A61P 11/06 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61P 3/10 (2006.01)

PCT/US2019/019856 2019.02.27

A61K 31/352 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

A61K 31/496 (2006.01)

W02019/169001 EN 2019.09.06

A61K 31/5377 (2006.01)

(73) 专利权人 阿塔克斯生物制药有限公司

A61K 31/4245 (2006.01)

地址 美国马萨诸塞州

A61K 31/41 (2006.01)

(72) 发明人 J·卡斯特罗 A·加格特马特奥斯

A61K 31/4025 (2006.01)

P·J·梅钦 C·L·范德伍森

A61K 31/4439 (2006.01)

(74) 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限

(56) 对比文件

EP 2623503 A1, 2013.08.07

责任公司 11287

EP 3059231 A1, 2016.08.24

专利代理人 林斯凯

EP 3059232 A1, 2016.08.24

(续)

WO 2013019926 A1, 2013.02.07

审查员 岳蓓蓓

权利要求书11页 说明书87页

(54) 发明名称

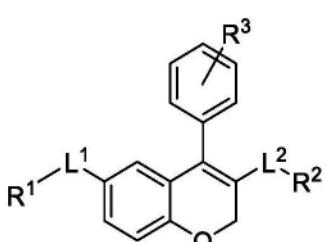
作为TCR-NCK相互作用的抑制剂的色烯衍生物

(57) 摘要

本发明提供了调节TCR与Nck的相互作用的化合物、其组合物以及使用所述化合物进行治疗

CN 112189009 B

的方法。



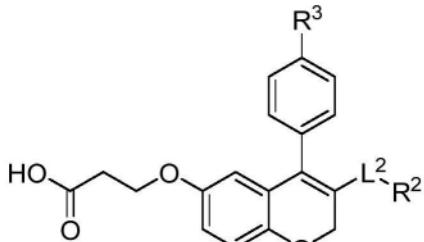
[转续页]

[接上页]

(56) 对比文件

- WO 03016270 A2, 2003.02.27
WO 9933825 A1, 1999.07.08
CN 104844471 A, 2015.08.19
WO 2016166239 A1, 2016.10.20
Teppei Sasaki等. Direct Preparation of
3-Iodochromenes from 3-Aryl- and 3-Alkyl-
2-propyn-1-ols with Diaryliodonium Salts
and NIS.Org. Lett.. 2016, 第18卷第944-947
页.
Aldo Borroto等.First-in-class
inhibitor of the T cell receptor for the
treatment of autoimmune diseases.Sci.
Transl. Med.. 2016, 第8卷第1-16页.

1. 一种式IX的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物是

**IX**

其中

R^2 是 $-N(R)_2$ 或 $-NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$;

R^3 是卤素、-CN或-NO₂;

同一个氮上的两个R与其中间原子一起形成5-6元杂环,所述杂环除了与其连接的氮之外还具有0-1个杂原子,其中该杂原子是氧或氮,其中所述5-6元杂环任选地被C₁₋₃脂肪族或卤素取代1-6次;

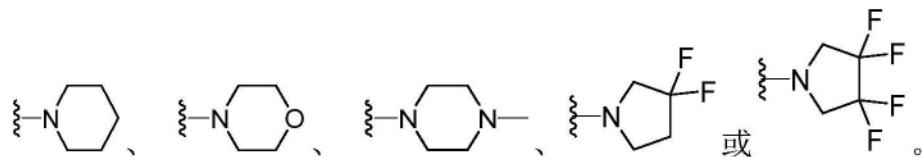
L^2 是C₁₋₄二价直链或支链饱和烃链,其中所述链的1个亚甲基单元任选地被-C(O)-替代。

2. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^2 是 $-N(R)_2$,其中所述氮上的两个R基团与其中间原子一起形成5-6元杂环,所述5-6元杂环除了与其连接的氮之外不具有杂原子,并且其中此5-6元杂环任选地被C₁₋₃脂肪族或卤素取代1-6次。

3. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^3 是卤素。

4. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 L^2 是C₁₋₄二价直链或支链饱和烃链,其中所述链的1个亚甲基单元被-C(O)-替代。

5. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^2 是 $\text{---N}(\text{C}_1\text{H}_4)_2$ 、



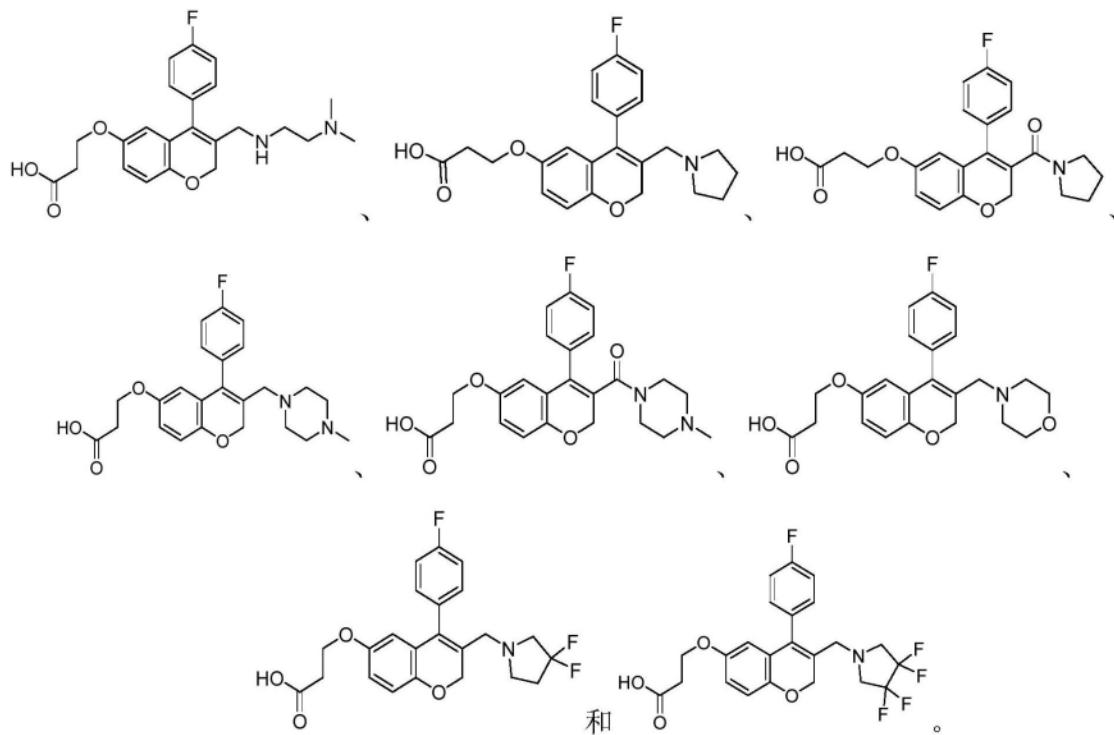
6. 根据权利要求5所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^2 是 $\text{---N}(\text{C}_1\text{H}_4)_2$ 或 $\text{---N}(\text{C}_1\text{H}_4)_2\text{F}$ 。

7. 根据权利要求3所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^3 是氟基。

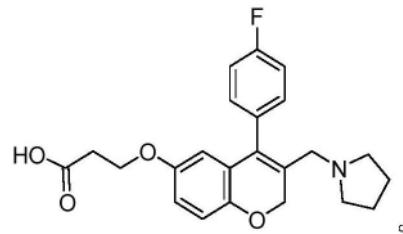
8. 根据权利要求4所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 L^2 是-C(O)-。

9. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 L^2 是-CH₂-或-(CH₂)₂-。

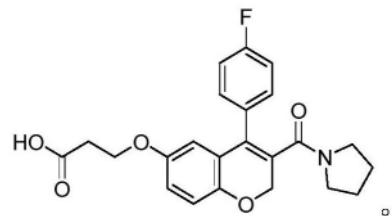
10. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物选自以下的群组:



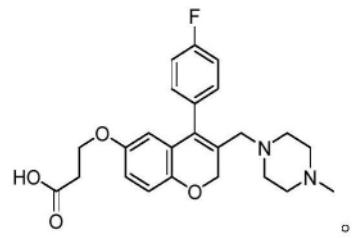
11. 一种化合物或其药学上可接受的盐, 其中所述化合物是



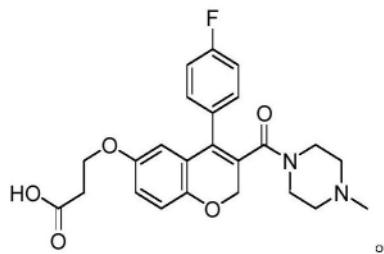
12. 一种化合物或其药学上可接受的盐, 其中所述化合物是



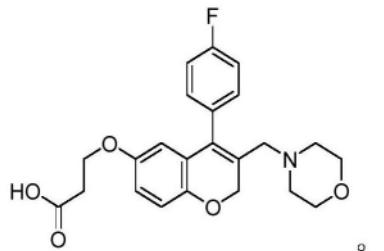
13. 一种化合物或其药学上可接受的盐, 其中所述化合物是



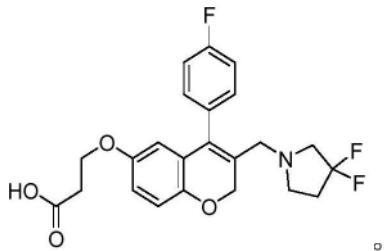
14. 一种化合物或其药学上可接受的盐, 其中所述化合物是



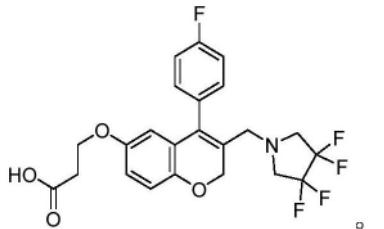
15. 一种化合物或其药学上可接受的盐, 其中所述化合物是



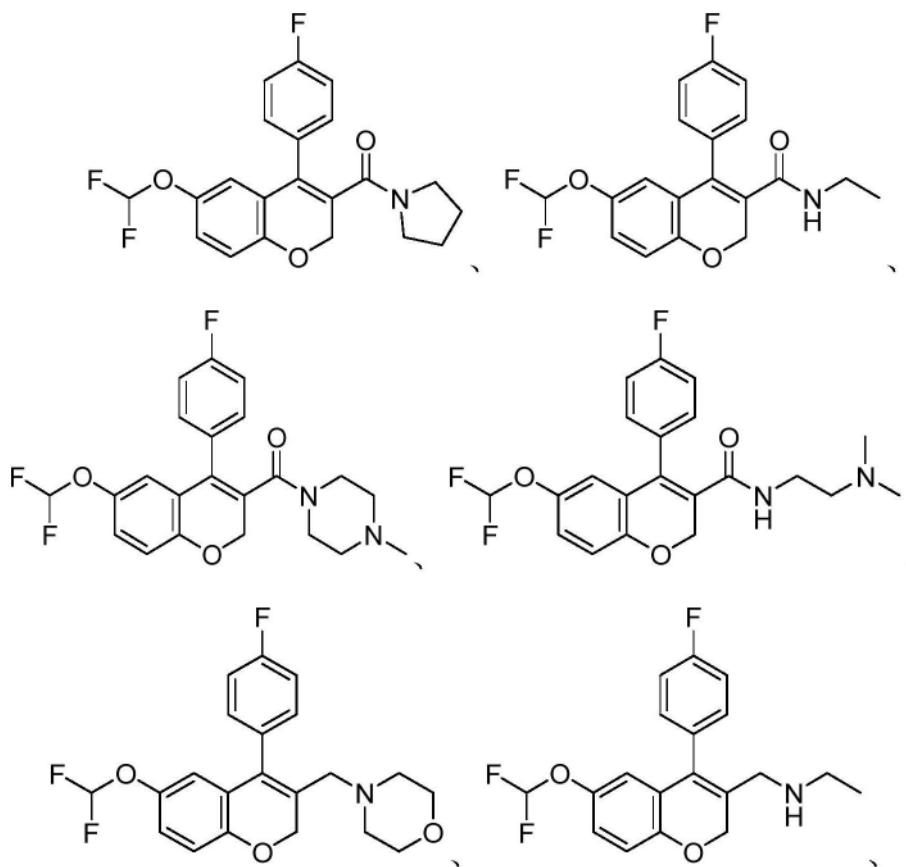
16. 一种化合物或其药学上可接受的盐, 其中所述化合物是

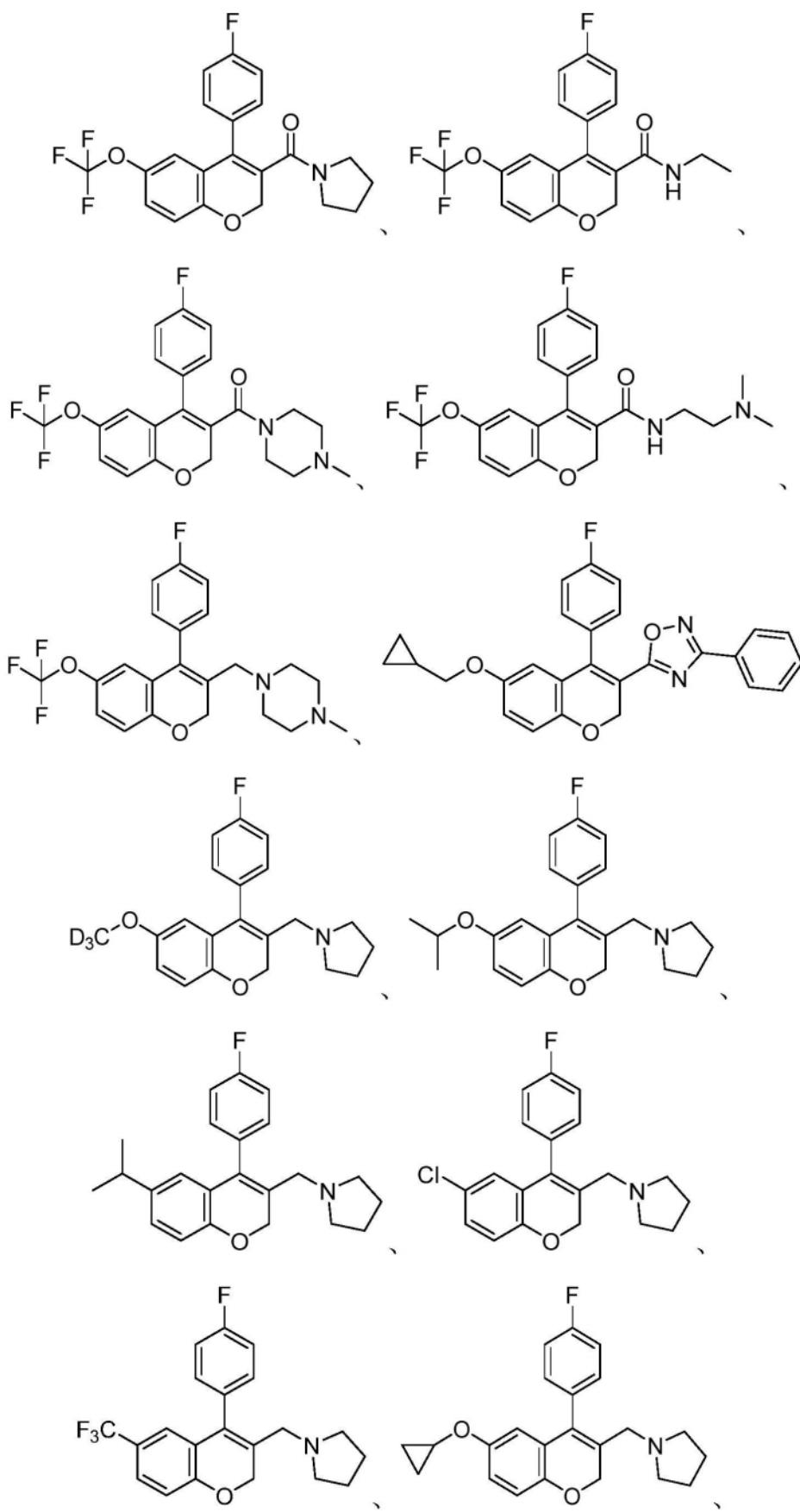


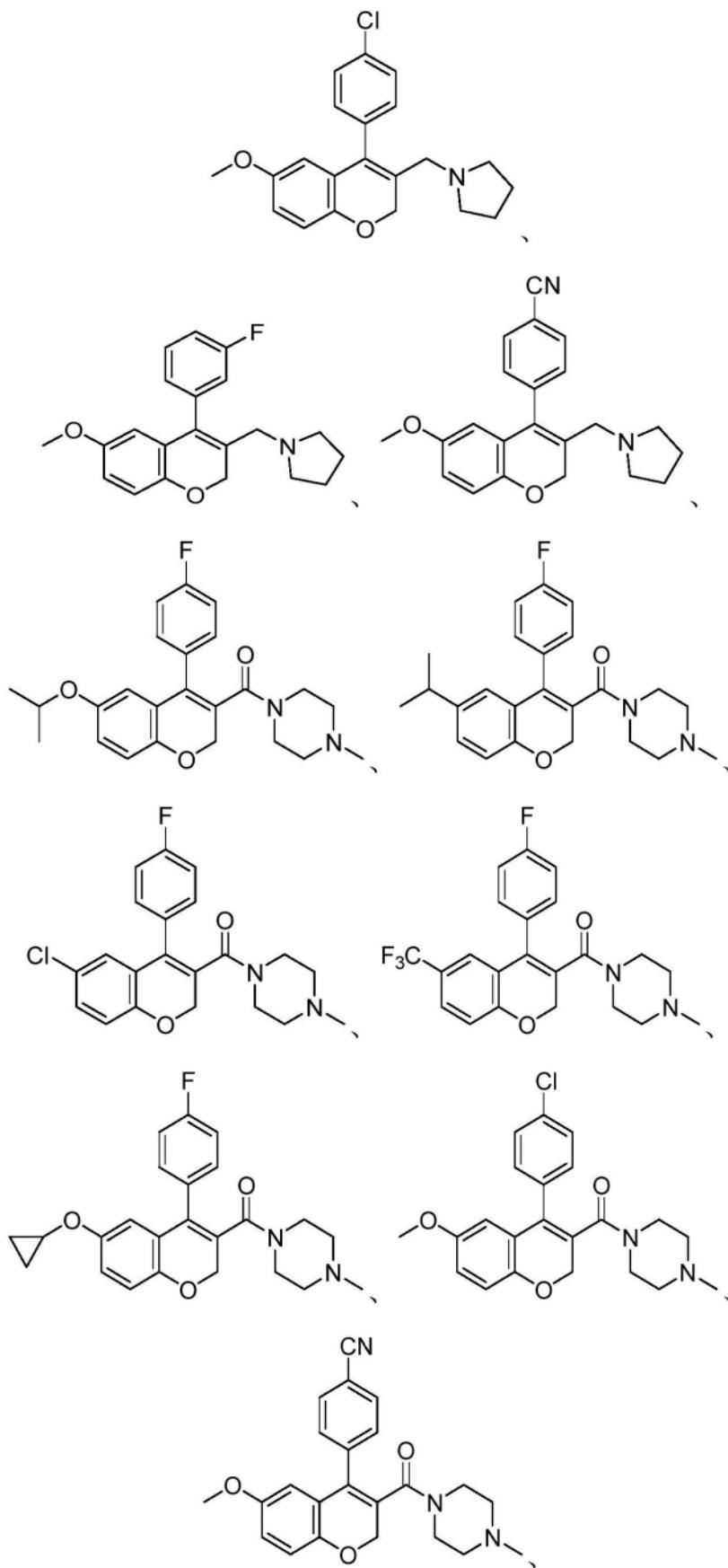
17. 一种化合物或其药学上可接受的盐, 其中所述化合物是

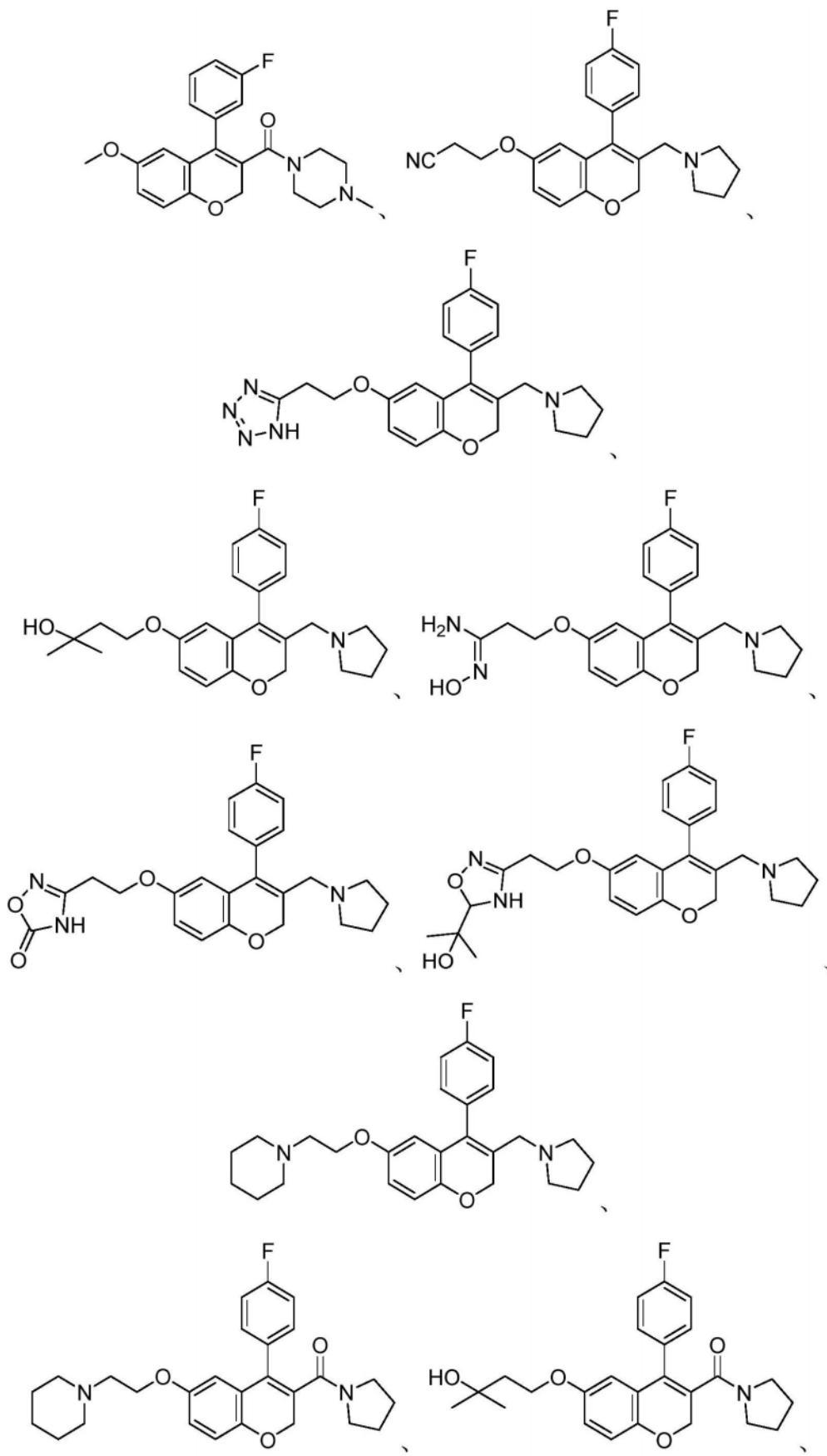


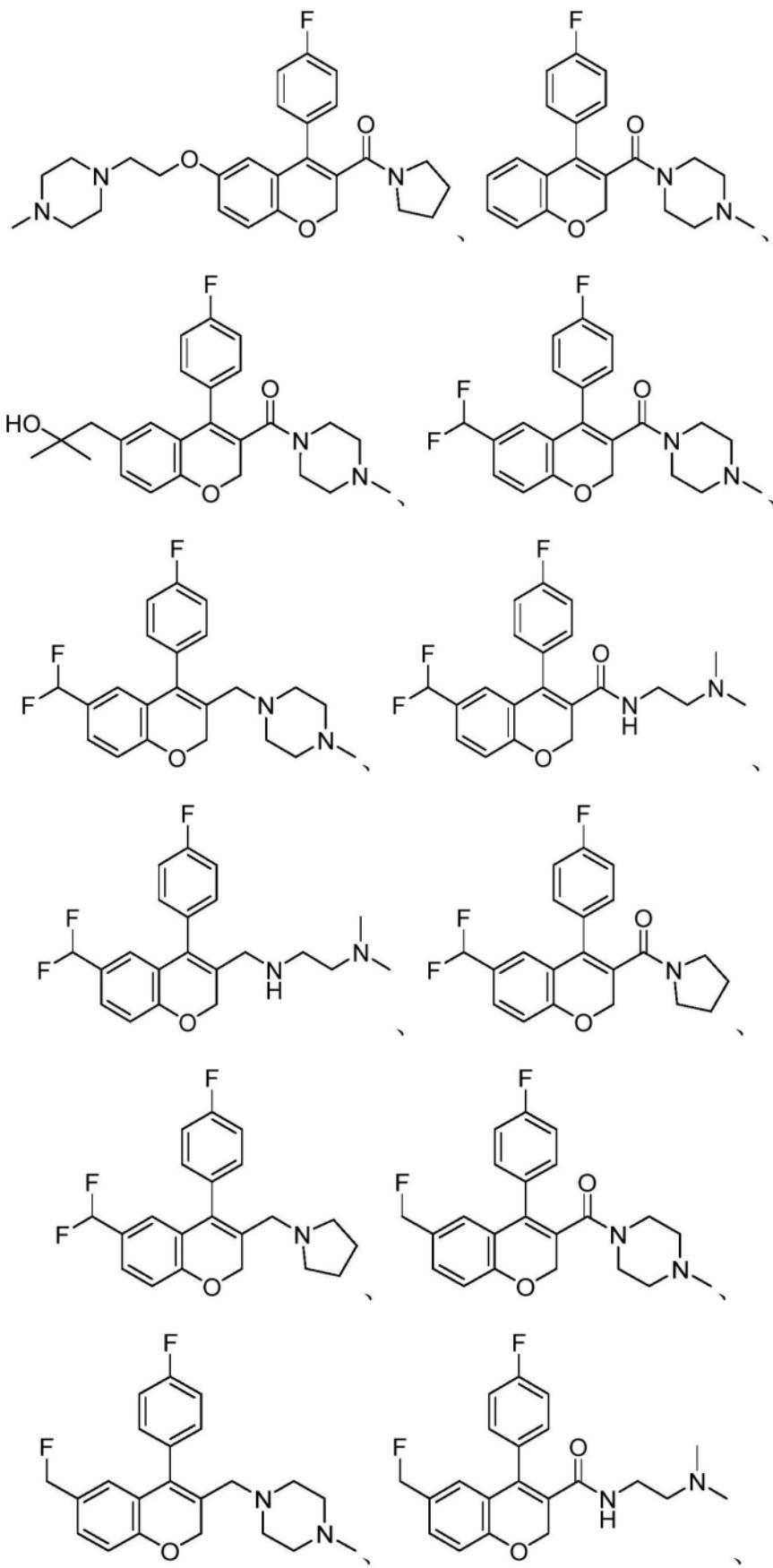
18. 一种化合物或其药学上可接受的盐, 所述化合物选自由以下组成的群组:

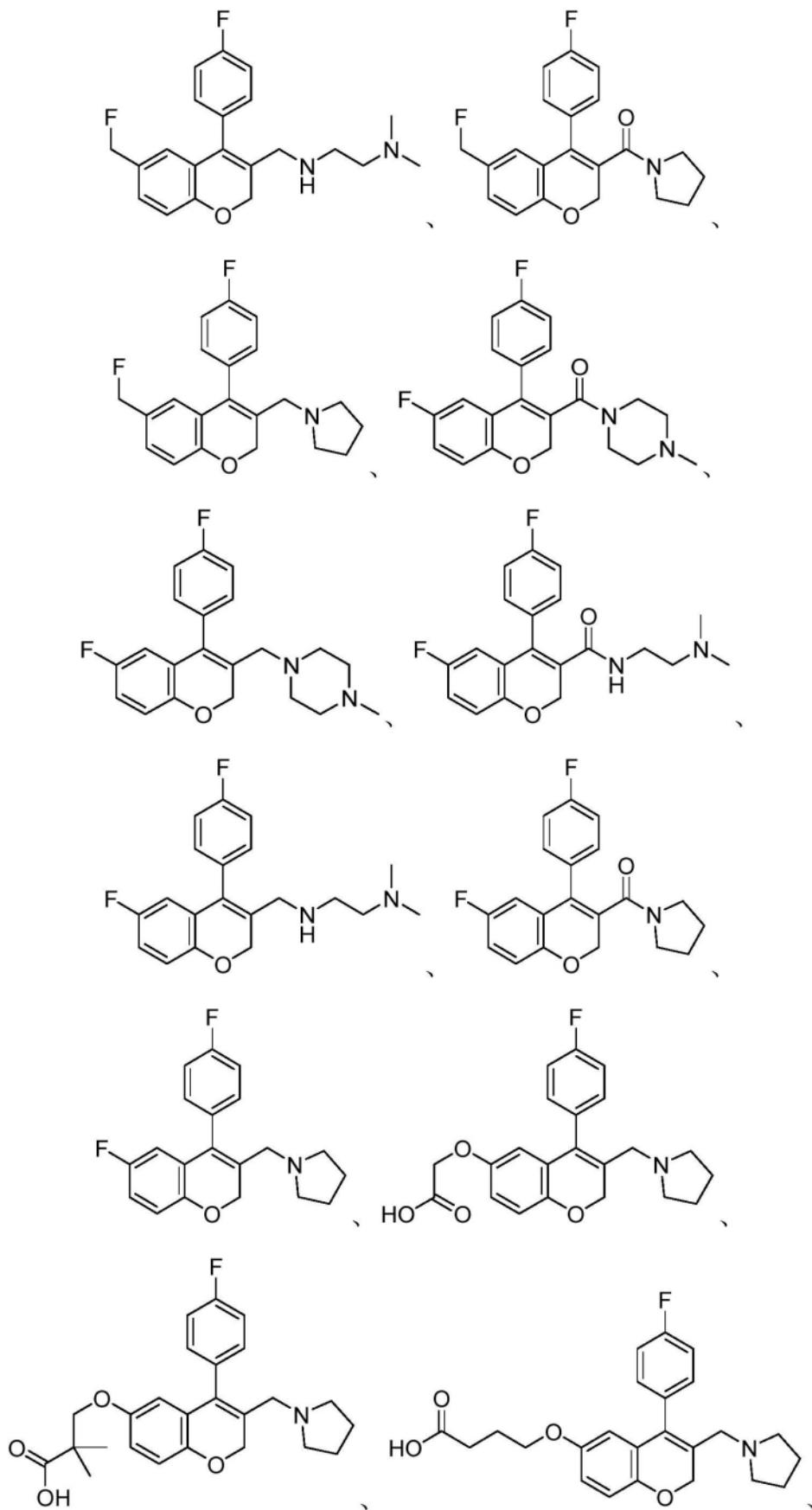


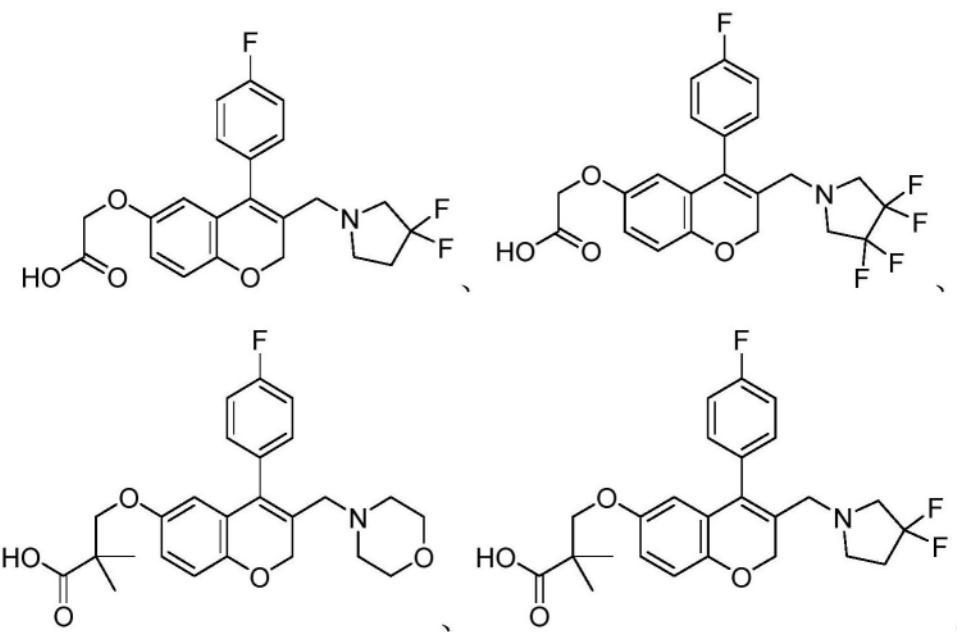












19. 一种药学上可接受的组合物，其包括根据权利要求1到18中任一权利要求所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂、佐剂或媒剂。

20. 一种调节细胞中的蛋白质-蛋白质相互作用的体外方法，所述方法包括使所述细胞与根据权利要求1到18中任一权利要求所述的化合物或其药学上可接受的盐接触。

21. 根据权利要求20所述的方法，其中所述细胞是T淋巴细胞。

22. 根据权利要求21所述的方法，其中所调节的所述蛋白质-蛋白质相互作用包括TCR和至少一种另外的蛋白质。

23. 根据权利要求21所述的方法，其中所调节的所述蛋白质-蛋白质相互作用包括Nck和至少一种另外的蛋白质。

24. 根据权利要求21所述的方法，其中所调节的所述蛋白质-蛋白质相互作用包括TCR和Nck。

25. 一种调节生物样品中TCR-Nck之间的蛋白质-蛋白质相互作用的体外方法，所述方法包括使所述生物样品与根据权利要求1到18中任一权利要求所述的化合物或其药学上可接受的盐接触。

26. 一种根据权利要求1到18中任一权利要求所述的化合物或其药学上可接受的盐的用途，其用于制备用于调节患者中TCR-Nck之间的蛋白质-蛋白质相互作用的药剂。

27. 一种根据权利要求1到18中任一权利要求所述的化合物或其药学上可接受的盐的用途，其用于制备用于治疗有需要的患者的TCR-Nck介导的疾病、病症或病状的药剂。

28. 一种根据权利要求1到18中任一权利要求所述的化合物或其药学上可接受的盐的用途，其用于制备用于治疗有需要的患者的疾病、病症或病状的药剂，其中所述疾病、病症或病状选自类风湿性关节炎、银屑病关节炎、牛皮癣、I型糖尿病、糖尿病并发症、多发性硬化症、全身性红斑狼疮、皮肤性红斑狼疮、异位性皮炎、肥大细胞介导的过敏反应、自身免疫性肝炎、重症肌无力、强直性脊柱炎、克罗恩氏病、白血病、淋巴瘤以及与白血病和淋巴瘤相关的血栓栓塞性和过敏性并发症。

29. 根据权利要求28的用途，其中所述疾病、病症或病状是白血病或淋巴瘤。

30. 根据权利要求29的用途,其中所述白血病选自急性白血病、急性淋巴细胞性白血病、急性髓细胞性白血病、急性早幼粒细胞性白血病、急性髓单核细胞性白血病、急性单核细胞性白血病、急性红白血病、慢性白血病、慢性髓细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病,B细胞幼淋巴细胞性白血病、伯基特白血病和肥大细胞白血病。

31. 根据权利要求29的用途,其中所述淋巴瘤选自弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性淋巴瘤、淋巴浆细胞淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、结外边缘区B细胞淋巴瘤、结边缘区B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤或淋巴瘤样肉芽肿病。

32. 根据权利要求27-31任一项所述的用途,其中所述药剂进一步与另外的治疗剂一起施用。

作为TCR-NCK相互作用的抑制剂的色烯衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及含有色烯核心并且具有通过阻断TCR与Nck的相互作用来抑制淋巴细胞增殖的能力的一组化合物。因此，此类化合物可用于治疗这种相互作用引起如移植排斥反应、免疫或自身免疫疾病或增殖等并发症的疾病、病症或病状。

背景技术

[0002] 如哮喘、多发性硬化症(MS)、过敏、类风湿性关节炎(RA)、克罗恩氏病(Crohn's disease)或牛皮癣等自身免疫和炎性疾病是一组多样化疾病，其中适应性免疫系统尤其通过T淋巴细胞来攻击人体自身的抗原。普遍认为T细胞是所有免疫机制的中心。T细胞可以识别外来和自身抗原并激活针对它们的免疫反应。T细胞通过负责将信号传输到细胞质的T细胞抗原受体(TCR)来识别抗原。实际上，主要组织相容性复合体(MHC)的单倍型是人类自身免疫疾病最重要的遗传风险因素，这一事实将T细胞置于所有免疫病理学事件的中心。

[0003] T细胞通过TCR识别与MHC(pMHC)相关的抗原肽，并且能够将pMHC的化学组成的细微差异转化为不同的定量和定性结果。尽管存在多种控制机制(包含在胸腺成熟期间抑制潜在的自反应性T细胞)来防止具有对负载有自身肽的MHC具有显著亲和力的TCR的T细胞的活化，但是这些机制在患有自身免疫疾病的患者中在一定程度上是不足的并且自身反应性T细胞被激活并扩增，从而破坏了稳态控制。

[0004] 在刺激时，TCR被激活并经历构象变化，所述构象变化引起形成负责信号转导和细胞激活的“TCR信号小体”的不同蛋白质的募集。此复合物包含与TCR的CD3 ϵ 亚基中存在的富含脯氨酸的序列(PRS)基序结合的酪氨酸激酶蛋白(Nck)的胞质蛋白非催化区。结果，TCR构象变化稳定并且激活信号被有效地传输。

[0005] 当前用于免疫疾病的疗法表现为免疫抑制策略，而非致耐受性/免疫调节方法。硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、霉酚酸酯和克拉屈滨具有抑制细胞的作用。其它疗法迫使T细胞耗竭(阿仑单抗(Alemtuzumab)、抗CD25)或迫使其保留在淋巴结中(芬戈莫德(Fingolimod))。可替代地，免疫系统的间接调节也用作一种强有力的因素(BG-12)。因此，尽管TCR信号在自身免疫疾病中激活T细胞起着重要作用，但最近调节T细胞激活的努力集中在调节共刺激信号、细胞因子受体等上，因此缺乏特异性并且具有大量相关的副作用。

[0006] 为了开发特异性免疫调节疗法，许多努力已经集中在通过许多不同的研究组来表征Nck在T细胞激活中的作用。通过在所有组织中均缺乏Nck1且仅在T细胞中有条件地缺乏Nck2的基因敲除小鼠中进行研究，已认为Nck在成熟T细胞的功能方面具有重要作用。在这些模型中，表达对自身抗原具有低亲合力的TCR的外周T细胞的数量急剧下降，并且观察到通过用弱抗原进行刺激而引起的T细胞的激活的普遍恶化。此外，Nck的重要性还通过产生骨髓嵌合体来解决，所述骨髓嵌合体表明PRS基序(TCR中的Nck结合位点)对于通过弱激动剂而不是强激动剂激活成熟T细胞是重要的。类似地，PRS基序的突变改变了小鼠体内激活适应性免疫反应的能力。此外，对Nck的SH3.1结构域具有高亲和力的抑制剂肽改变TCR信号小体的组装，这表明Nck的募集是TCR信号传导中的关键早期步骤，代表了免疫系统调节的

目标。

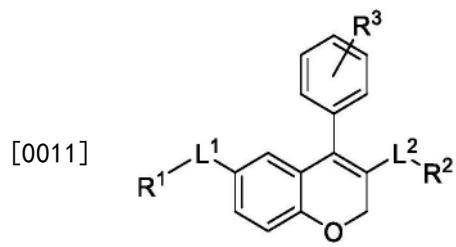
[0007] 文献WO 2010/064707描述了衍生自2H-色烯的一系列化合物,所述一系列化合物用于预防或治疗由通过鞘氨醇-1-磷酸酯(S1P1)介导的不期望的淋巴细胞浸润诱导的疾病。

[0008] 文献WO 2012/042078还描述了具有抑制T细胞中TCR-Nck相互作用的能力的色烯衍生物以及其针对治疗自身免疫疾病、炎性疾病或移植排斥的用途。

[0009] 因此,期望提供能够抑制T淋巴细胞中TCR-Nck相互作用并且是良好候选药物的新型化合物。所述化合物在体内药理学试验中应表现出良好的活性,在口服施用时应表现出良好的口服吸收,并且应代谢稳定并具有有利的药代动力学特征。此外,所述化合物不应有毒且副作用最小。

发明内容

[0010] 现已发现,本发明的化合物和其药学上可接受的组合物在作为TRC与Nck的相互作用的调节剂方面是有效的。此类化合物具有通式I:



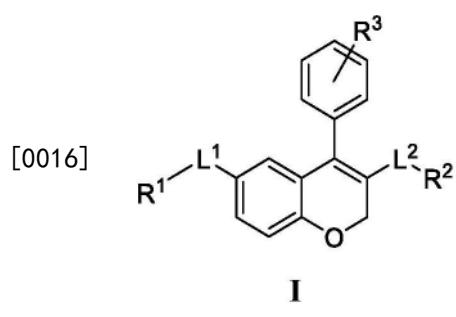
[0012] 或其药学上可接受的盐,其中每个变量如本文所定义和描述。

[0013] 本发明的化合物和其药学上可接受的组合物可用于治疗与T细胞激活相关的各种疾病、病症或病状。此类疾病、病症或病状包含本文所描述的疾病、病症或病状。

具体实施方式

[0014] 本发明的某些实施例的总体描述:

[0015] 在某些实施例中,本发明提供了一种式I的化合物:



[0017] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0018] R¹是R、卤素、-CN、-OR或-N(R)₂;

[0019] R²是R、卤素、-C(O)N(R)₂或-N(R)₂;

[0020] R³是氢或吸电子基团;

[0021] 每个R独立地是氢或选自以下的经任选取代的基团:C₁₋₆脂肪族;3-8元饱和或部分

不饱和的单环碳环；苯基；具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和的单环杂环；具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳环；或

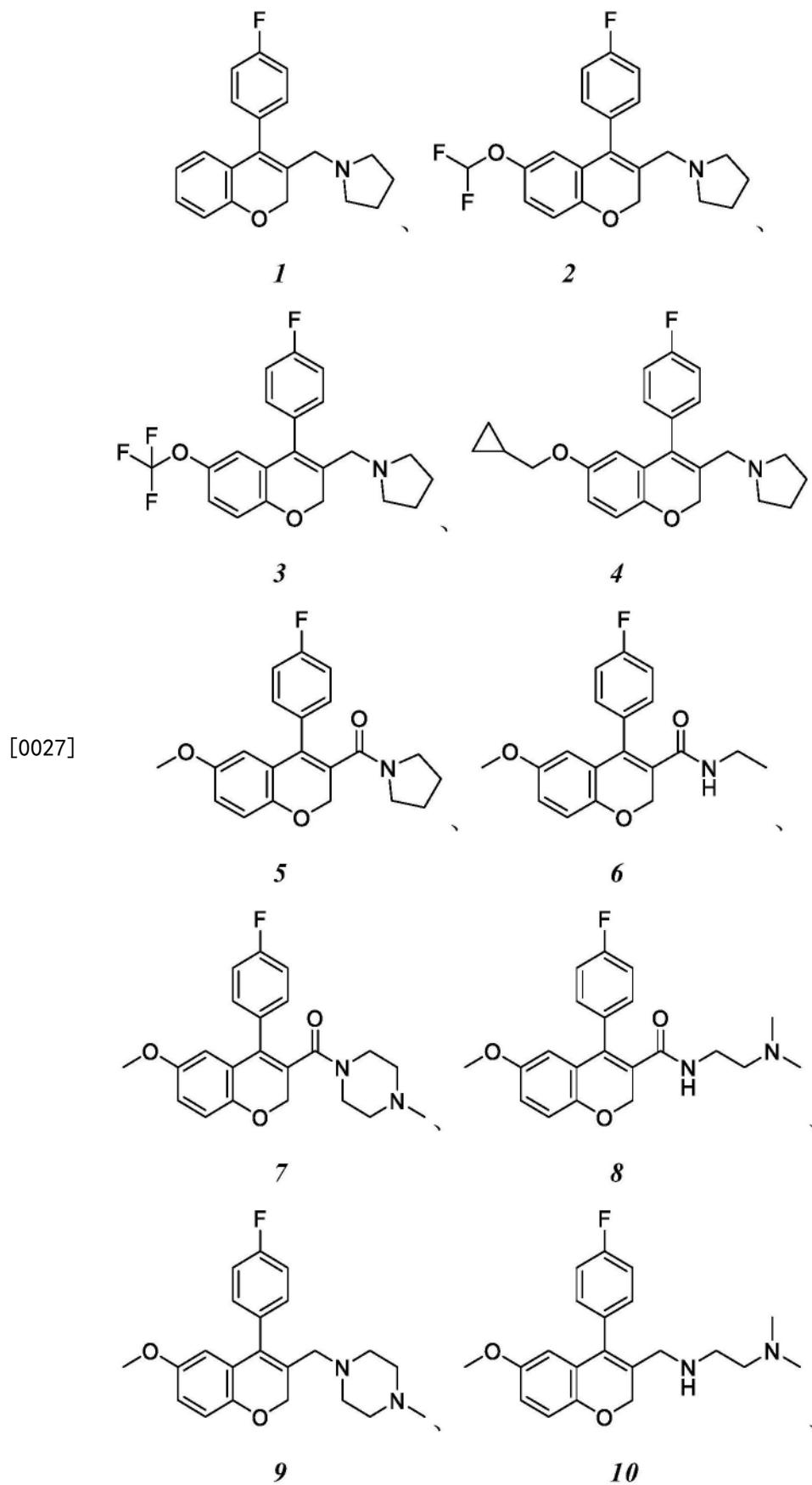
[0022] 同一个氮上的两个R基团与其中间原子一起形成经任选取代的5-6元杂环，所述环除了与其连接的氮之外还具有0-1个杂原子，其中此类杂原子是氧、氮或硫；

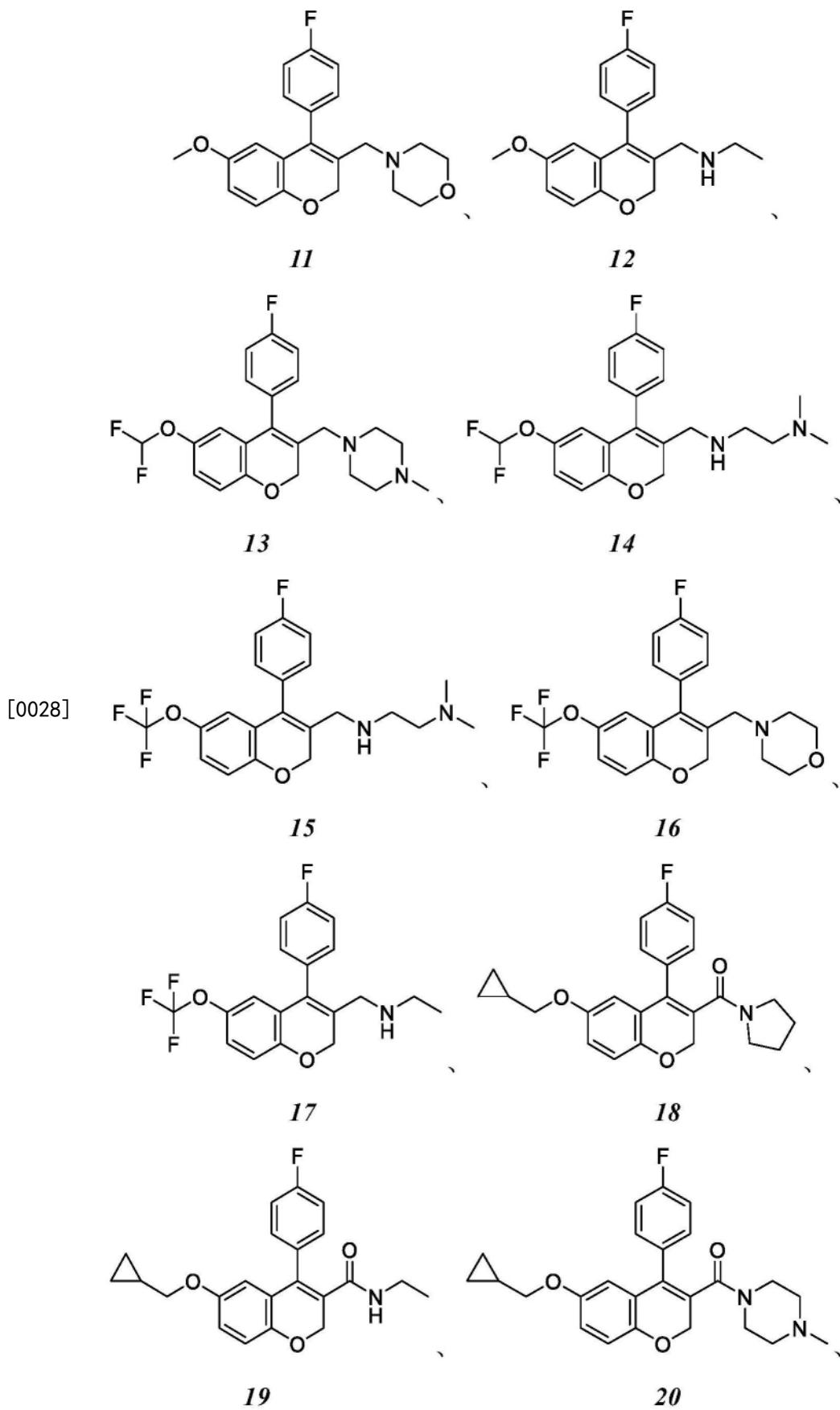
[0023] L^1 是共价键或 C_{1-4} 二价直链或支链饱和或不饱和烃链，其中所述链的1-2个亚甲基单元独立地且任选地被-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(S)-、-C(R)₂-、-C(F)₂-、-N(R)-、-C(O)N(R)-、-RNC(O)-、-OC(O)N(R)-、-N(R)C(O)N(R)-或-Cy-替代；

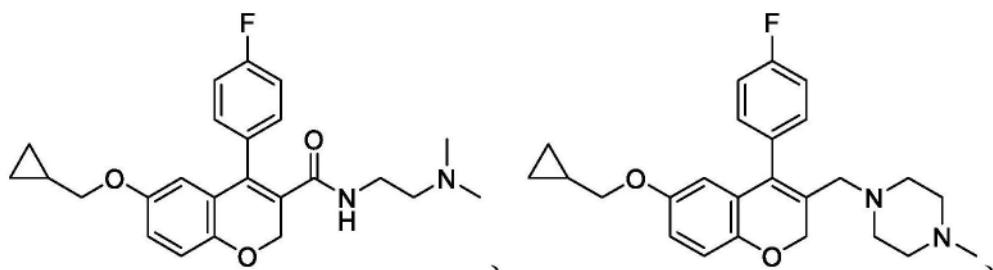
[0024] L^2 是共价键或 C_{1-4} 二价直链或支链饱和或不饱和烃链，其中所述链的1-2个亚甲基单元独立地且任选地被-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(S)-、-C(R)₂-、-CH(R)-、-C(F)₂-、-N(R)-、-C(O)N(R)-、-RNC(O)-、-OC(O)N(R)-或-N(R)C(O)N(R)-替代；并且

[0025] Cy是二价经任选取代的3-8元饱和或部分不饱和的单环碳环；经任选取代的亚苯基；具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的经任选取代的4-8元饱和或部分不饱和的单环杂环；具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的经任选取代的5-6元单环杂芳环。

[0026] 在一些实施例中，本发明提供了一种式I的化合物，其中所述化合物不是：

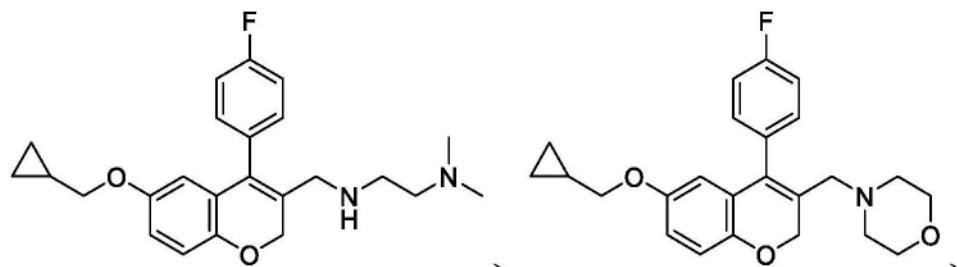






21

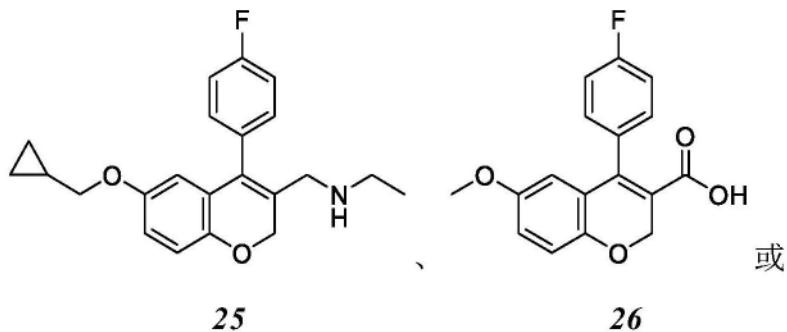
22



23

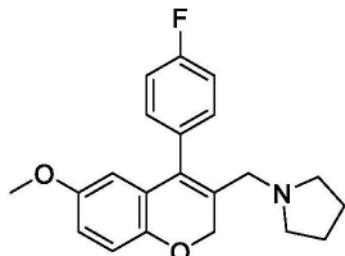
24

[0029]



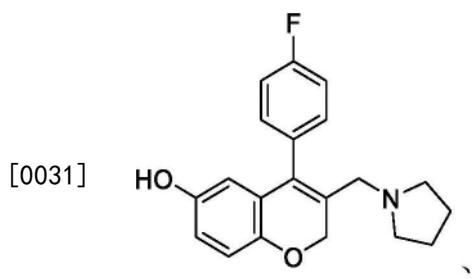
25

26

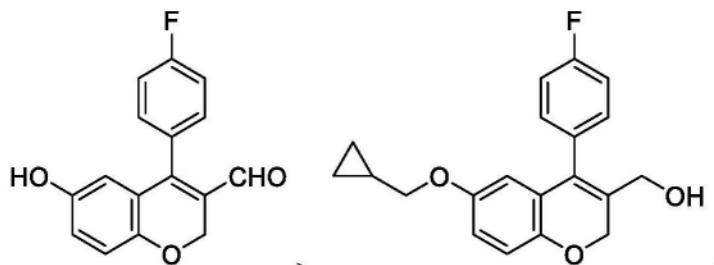


27。

[0030] 在一些实施例中,本发明提供了一种式I的化合物,其中所述化合物不是:

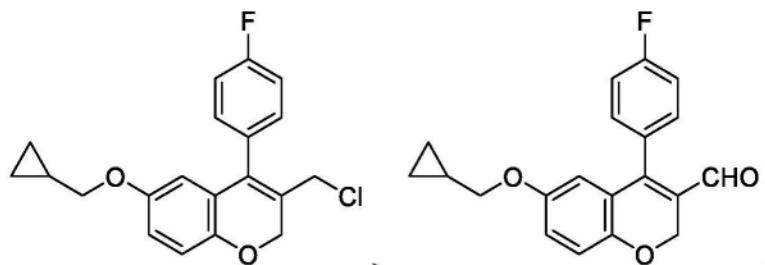


28



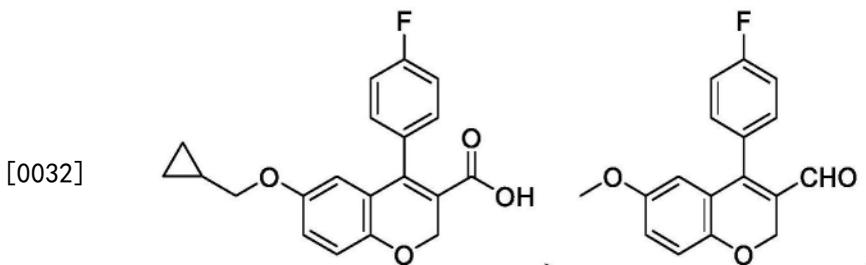
29

30



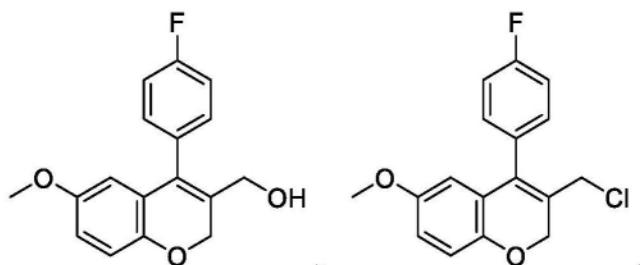
31

32



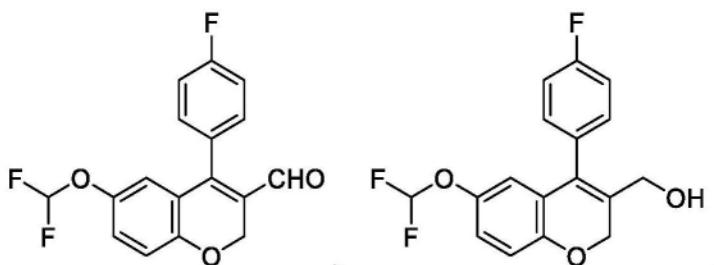
33

34



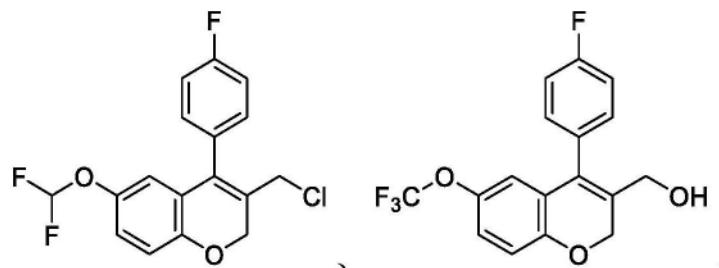
35

36



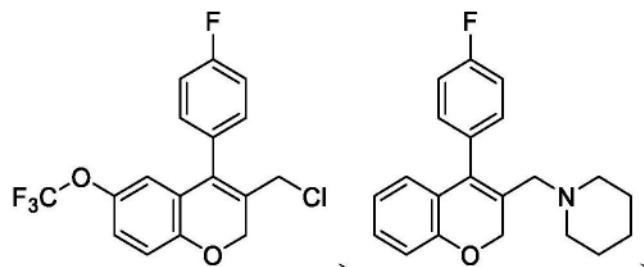
37

38



39

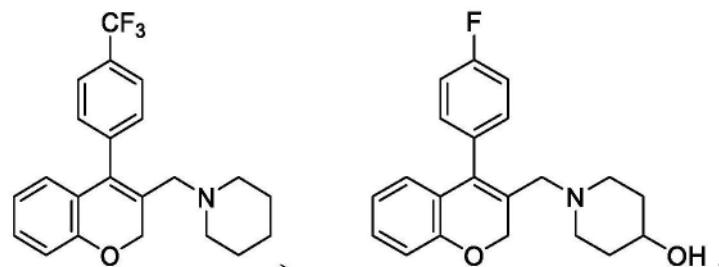
40



41

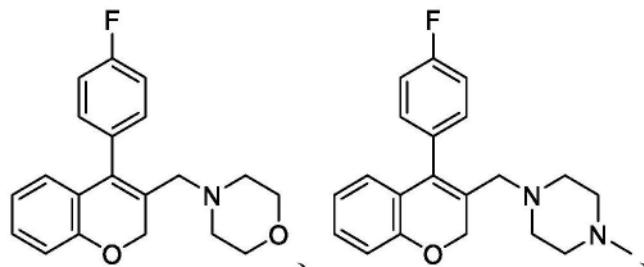
42

[0033]



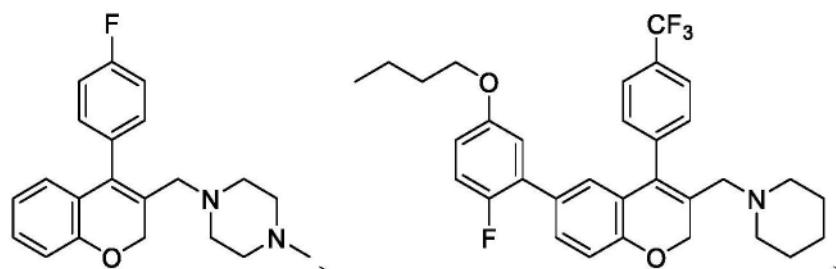
43

44



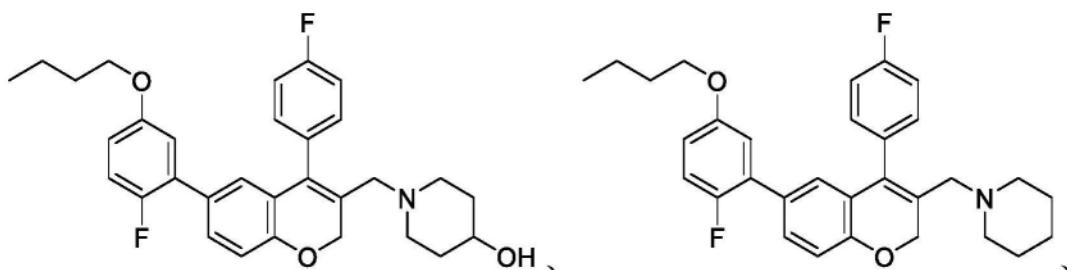
45

46



47

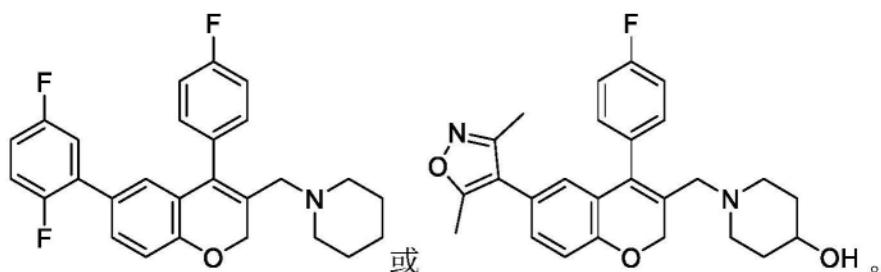
48



49

50

[0034]



51

52

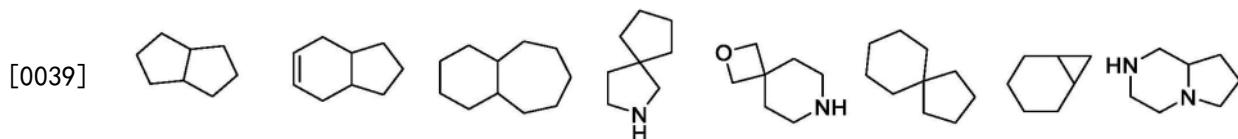
[0035] 化合物和定义：

[0036] 本发明的化合物包含本文总体上描述的化合物，并且通过本文公开的类别、子类和种类进一步说明。除非另外指示，否则本文中使用的以下定义应适用。出于本发明的目的，化学元素是根据元素周期表(Periodic Table of the Elements)、CAS版本、化学和物理学手册(Handbook of Chemistry and Physics)、第75版来标识的。另外，有机化学的一般原理描述于以下文献中：有机化学(Organic Chemistry)，托马斯索雷尔(Thomas Sorrell)，大学科学书籍(University Science Books)，索萨利托(Sausalito)：1999以及玛奇高等有机化学(March's Advanced Organic Chemistry)，第5版，编者：史密斯,M.B.(Smith,M.B.)和玛奇,J.(March,J.)，约翰·威立父子出版公司(John Wiley&Sons)，纽约：2001，这些文献的全部内容通过引用并入本文。

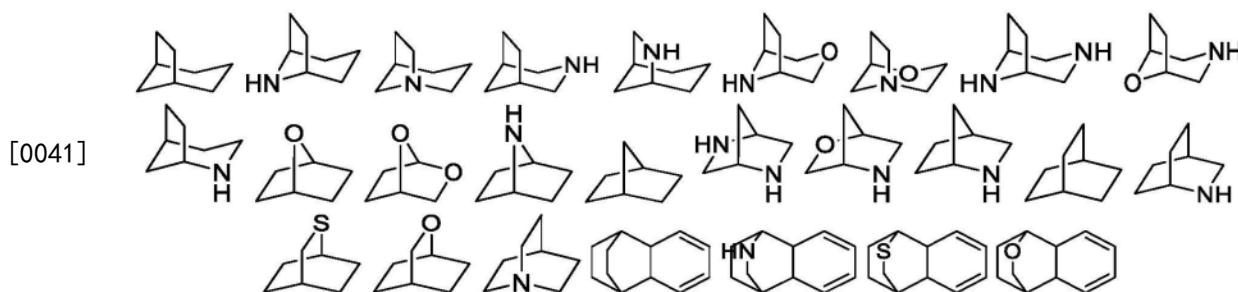
[0037] 本文所使用的术语“脂肪族”或“脂肪族基团”意指完全饱和的或含有一或多个不饱和单元的直链(即，无支链)或支链、经取代或未经取代的烃链，或完全饱和或含有一或多个不饱和单元的但不是与分子的其余部分具有单个连接点的芳香族(在本文中也称为“碳环”、“脂环族”或“环烷基”)的单环烃或双环烃。除非另有说明，否则脂肪族基团含有1-6个脂肪族碳原子。在一些实施例中，脂肪族基团含有1-5个脂肪族碳原子。在其它实施例中，脂肪族基团含有1-4个脂肪族碳原子。在仍其它实施例中，脂肪族基团含有1-3个脂肪族碳原子，并且在又其它实施例中，脂肪族基团含有1-2个脂肪族碳原子。在一些实施例中，“脂环族”(或“碳环”或“环烷基”)是指完全饱和的或含有一或多个不饱和单元的但不是与分子的其余部分具有单个连接点的芳香族的单环C₃-C₆烃。合适的脂肪族基团包含但不限于：直链或支链、经取代或未经取代的烷基、烯基、炔基和其杂化物，如(环烷基)烷基、(环烯基)烷基或(环烷基)烯基。

[0038] 如本文所使用的，术语“双环”或“双环体系”是指在环体系的两个环之间具有一或多个共同原子的任何双环体系，即碳环或杂环，饱和的或具有一或多个不饱和单元。因此，所述术语包含任何允许的环融合，如邻位融合或螺环。如本文所使用的，术语“杂双环”是

“双环”的子集，其要求在双环的一个或两个环中存在一或多个杂原子。此类杂原子可以存在于环结处并被任选取代，并且可以选自氮（包含N-氧化物）、氧、硫（包含氧化形式，如砜和磺酸盐）、磷（包含氧化形式，如磷酸盐）、硼等。在一些实施例中，双环基团具有7-12个环成员和0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子。如本文所使用的，术语“桥连双环”是指具有至少一个桥的任何双环体系，即，碳环或杂环，饱和或部分不饱和的。如IUPAC所定义的，“桥”是无支链的原子链或连接两个桥头的原子或价键，其中“桥头”是环体系的与三个或三个以上骨架原子（不包含氢）结合的任何骨架原子。在一些实施例中，桥连双环基团具有7-12个环成员和0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子。此类桥连双环基团在本领域中是众所周知的，并且包含下文列出的那些基团，其中每个基团在任何可取代碳或氮原子处连接到分子的其余部分。除非另有规定，否则桥连双环基团任选地被一或多个针对脂肪族基团阐述的取代基取代。另外或可替代地，桥连双环基团的任何可取代氮都是经任选取代的。示范性双环包含：



[0040] 示范性桥连双环包含：



[0042] 术语“低级烷基”是指C₁₋₄直链或支链烷基。示范性低级烷基是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基和叔丁基。

[0043] 术语“低级卤代烷基”是指被一或多个卤素原子取代的C₁₋₄直链或支链烷基。

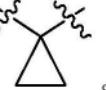
[0044] 术语“杂原子”是指氧、硫、氮、磷或硅中的一或多个（包含氮、硫、磷或硅的任何氧化形式；任何碱性氮的季铵化形式；或杂环的可取代氮，例如，N（如在3,4-二氢-2H-吡咯基中）、NH（如在吡咯烷基中）或NR⁺（如在N取代的吡咯烷基中））。

[0045] 如本文所使用的，术语“不饱和的”意味着某一部分具有一或多个不饱和单元。

[0046] 如本文所使用的，术语“二价C₁₋₄（或C₁₋₆）饱和或不饱和、直链或支链烃链”是指本文所定义的直链或支链的二价亚烷基、亚烯基和亚炔基链。

[0047] 术语“亚烷基”是指二价烷基。“亚烷基链”是聚亚甲基，即，-(CH₂)_n-，其中n是正整数，优选地1到6、1到4、1到3、1到2或2到3。经取代的亚烷基链是一或多个亚甲基氢原子被取代基替代的聚亚甲基。合适的取代基包含下文针对经取代的脂肪族基团描述的取代基。

[0048] 术语“亚烯基”是指二价烯基。经取代的亚烯基链是一或多个氢原子被取代基替代的含有至少一个双键的聚亚甲基。合适的取代基包含下文针对经取代的脂肪族基团描述的取代基。

[0049] 如本文使用的,术语“环丙烯基”是指以下结构的二价环丙基:。

[0050] 术语“卤素”是指F、Cl、Br或I。

[0051] 单独使用或作为较大部分的一部分使用,如在“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”中使用的术语“芳基”是指具有共五到十四个环成员的单环或双环体系,其中所述体系中的至少一个环是芳香族,并且其中所述体系中的每个环含有3到7个环成员。术语“芳基”可以与术语“芳基环”互换使用。在本发明的某些实施例中,“芳基”是指包含但不限于可以携带一或多个取代基的苯基、联苯基、萘基、蒽基等的芳香环体系。如本文所使用的,术语“芳基”的范围还包含芳香族环稠合到一或多个非芳香族环(如茚满基、邻苯二甲酰亚胺基、萘基亚胺基、菲啶基或四氢萘基等)的基团。

[0052] 单独使用或作为较大部分,例如,“杂芳烷基”或“杂芳烷氧基”,的一部分使用的术语“杂芳基”和“杂芳-”是指具有5到10个环原子,优选地5、6或9个环原子;在环阵列中共用6、10或14个π电子;并且除碳原子外,还具有一到五个杂原子的基团。术语“杂原子”是指氮、氧或硫,并且包含氮或硫的任何氧化形式,以及碱性氮的任何季铵化形式。杂芳基包含但不限于:噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、恶唑基、异恶唑基、恶二唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、中氮茚基、嘌呤基、二氮杂萘基和蝶啶基。本文所使用的术语“杂芳基”和“杂芳-”还包含杂芳环与一或多个芳基、脂环族或杂环基环稠合的基团,其中基团或连接点位于杂芳环上。非限制性实例包含:吲哚基、异吲哚基、苯噻噁基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吲唑基、苯并咪唑基、苯噻唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、4H-喹嗪基、咔唑基、吖啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩恶嗪基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基和吡啶并[2,3-b]-1,4-恶嗪-3(4H)-酮。杂芳基可以是单环或双环的。术语“杂芳基(heteroaryl)”可以与术语“杂芳基环”、“杂芳基(heteroaryl group)”或“杂芳香族”互换使用,所述术语中的任何术语包含经任选取代的环。术语“杂芳烷基”是指被杂芳基取代的烷基,其中烷基和杂芳基部分独立地是经任选取代的。

[0053] 如本文所使用的,术语“杂环(heterocycle)”、“杂环基”、“杂环基团”和“杂环(heterocyclic ring)”可互换使用,并且是指饱和或部分不饱和的并且除碳原子外还具有一或多个,优选地一到四个杂原子的稳定的5到7元单环或7到10元双环杂环部分,如上所定义的。当关于杂环的环原子使用时,术语“氮”包括经取代的氮。作为实例,在具有0-3个选自氧、硫或氮的杂原子的饱和或部分不饱和的环中,氮可以是N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或⁺NR(如在N取代的吡咯烷基中)。

[0054] 杂环可以在产生稳定结构的任何杂原子或碳原子处连接到其侧基,并且环原子中的任何环原子可以是经任选取代的。此类饱和或部分不饱和的杂环基团的实例包含但不限于:四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、哌啶基、吡咯啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、恶唑烷基、哌嗪基、二恶烷基、二氧戊环基、二氮杂环基、氧氮杂环基、硫氮杂环基、吗啉基和奎宁环基。术语“杂环”、“杂环基(heterocycliclyl)”、“杂环基环”、“杂环基(heterocyclic group)”、“杂环部分”和“杂环基团”在本文中可互换使用,并且还包含杂环基环稠合到一或多个芳基环、杂芳基环或脂环族环(如二氢吲哚基、3H-吲哚基、苯并二氢吡喃基、菲啶基或四氢喹啉基)的基团。杂环基可以是单环或双环的。术语“杂环烷基”是指被

杂环基取代的烷基,其中烷基和杂环基部分独立地是经任选取代的。

[0055] 如本文所使用的,术语“部分不饱和的”是指包含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,但不旨在包含芳基或杂芳基部分,如本文所定义的。

[0056] 如本文所述,本发明化合物可以含有“经任选取代的”部分。通常,术语“经取代的”,无论前面是否有术语“任选”,都意味着指定部分的一或多个氢被合适的取代基替代。除非另有指示,否则“经任选取代的”基团可以在所述基团的每个可取代位置处具有合适的取代基,并且在任何给定结构中的多于一个位置可以被多于一个选自指定组的取代基取代时,在每个位置处,取代基可以相同或不同。本发明所设想的取代基组合优选地是使稳定或化学上可行的化合物形成的取代基组合。本文使用的术语“稳定”是指这样的化合物:所述化合物在经历允许其被生产、被检测并且在某些实施例中被回收、被纯化并且被用于本文公开的目的中的一或多个目的条件时,其基本上不会发生变化。

[0057] “经任选取代的”基团的可取代碳原子上的合适的单价取代基独立地是卤素;-(CH₂)₀₋₄R°;-(CH₂)₀₋₄OR°;-O(CH₂)₀₋₄R°;-O-(CH₂)₀₋₄C(O)OR°;-(CH₂)₀₋₄CH(OR°)₂;-(CH₂)₀₋₄SR°;-(CH₂)₀₋₄Ph,其可以被R°取代;-(CH₂)₀₋₄O(CH₂)₀₋₁Ph,其可以被R°取代;-CH=CHPh,其可以被R°取代;-(CH₂)₀₋₄O(CH₂)₀₋₁-吡啶基,其可以被R°取代;-NO₂; -CN; -N₃; -(CH₂)₀₋₄N(R°)₂; -(CH₂)₀₋₄N(R°)C(O)R°;-N(R°)C(S)R°;- (CH₂)₀₋₄N(R°)C(O)NR°₂; -N(R°)C(S)NR°₂; -(CH₂)₀₋₄N(R°)C(O)OR°; -N(R°)N(R°)C(O)R°; -N(R°)N(R°)C(O)NR°₂; -N(R°)N(R°)C(O)OR°; -(CH₂)₀₋₄C(O)R°; -C(S)R°; -(CH₂)₀₋₄C(O)OR°; -(CH₂)₀₋₄C(O)SR°; -(CH₂)₀₋₄C(O)OSiR°₃; -(CH₂)₀₋₄OC(O)R°; -OC(O)(CH₂)₀₋₄SRo; SC(S)SR°; -(CH₂)₀₋₄SC(O)R°; -(CH₂)₀₋₄C(O)NR°₂; -C(S)NR°₂; -C(S)SR°; -SC(S)SR°; -(CH₂)₀₋₄OC(O)NR°₂; -C(O)N(OR°)R°; -C(O)C(O)R°; -C(O)CH₂C(O)R°; -C(NOR°)R°; -(CH₂)₀₋₄SSR°; -(CH₂)₀₋₄S(O)R°₂; -(CH₂)₀₋₄S(O)OR°; -(CH₂)₀₋₄OS(O)R°₂; -S(O)R°₂; -S(O)(NR°)R°; -S(O)N=C(NR°)₂; -(CH₂)₀₋₄S(O)R°; -N(R°)S(O)R°₂; -N(R°)S(O)R°; -N(OR°)R°; -C(NH)NR°₂; -P(O)R°₂; -P(O)R°₂; -OP(O)R°₂; -OP(O)(OR°)₂; -SiR°₃; -(C₁₋₄直链或支链亚烷基)O-N(R°)₂; 或-(C₁₋₄直链或支链亚烷基)C(O)O-N(R°)₂,其中每个R°可以像以下限定那样被取代并且独立地是卤素、C₁₋₆脂肪族、-CH₂Ph、-O(CH₂)₀₋₁Ph、-CH₂-(5-6元杂芳基环)或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和的、部分不饱和的或芳基环,或者尽管上文进行了定义,但是两个独立出现的R°与其一或多个中间原子一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-12元饱和的、部分不饱和的或芳基单环或双环,所述杂原子可以像以下限定那样被取代。

[0058] R°上合适的单价取代基(或通过将两个独立出现的R°与中间原子一起形成的环)独立地是卤素;-(CH₂)₀₋₂R°;-(卤代R°);-(CH₂)₀₋₂OH;-(CH₂)₀₋₂OR°;-(CH₂)₀₋₂CH(OR°)₂; -O(卤代R°); -CN; -N₃; -(CH₂)₀₋₂C(O)R°; -(CH₂)₀₋₂C(O)OH; -(CH₂)₀₋₂C(O)OR°; -(CH₂)₀₋₂SR°; -(CH₂)₀₋₂SH; -(CH₂)₀₋₂NH₂; -(CH₂)₀₋₂NHR°; -(CH₂)₀₋₂NR°₂; -NO₂; -SiR°₃; -OSiR°₃; -C(O)SR°; -(C₁₋₄直链或支链亚烷基)C(O)OR°; 或-SSR°,其中每个R°是未经取代的或者在前面为“卤代”的情况下仅被一或多个卤素取代,并且独立地选自:C₁₋₄脂肪族; -CH₂Ph; -O(CH₂)₀₋₁Ph; 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和的、部分不饱和的或芳基环。R°的饱和碳原子上的合适的二价取代基包含=O和=S。

[0059] “经任选取代的”基团的饱和碳原子上的合适的二价取代基包含以下:=O;=S;=

NNR_2^* ; $=\text{NNHC(O)R}^*$; $=\text{NNHC(O)OR}^*$; $=\text{NNHS(O)}_2\text{R}^*$; $=\text{NR}^*$; $=\text{NOR}^*$; $-\text{O}(\text{C(R}_2^*)_{2-3}\text{O}^-$; 或 $-\text{S}(\text{C(R}_2^*)_{2-3}\text{S}^-$; 其中每个独立出现的 R^* 选自氢; 可以像以下限定那样取代的 C_{1-6} 脂肪族或具有 0-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未经取代的 5-6 元饱和的、部分不饱和的或芳基环。结合到“经任选取代的”基团的邻位可取代碳的合适的二价取代基包含: $-\text{O}(\text{CR}_2^*)_{2-3}\text{O}^-$, 其中每个独立出现的 R^* 选自: 氢; 可以像以下限定那样被取代的 C_{1-6} 脂肪族; 或具有 0-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未经取代的 5-6 元饱和的、部分不饱和的或芳基环。

[0060] R^* 的脂肪族基团上的合适的取代基包含卤素; $-\text{R}^\bullet$; $-(\text{卤代R}^\bullet)$; $-\text{OH}$; $-\text{OR}^\bullet$; $-\text{O}(\text{卤代R}^\bullet)$; $-\text{CN}$; $-\text{C(O)OH}$; $-\text{C(O)OR}^\bullet$; $-\text{NH}_2$; $-\text{NHR}^\bullet$; $-\text{NR}_2^\bullet$; 或 $-\text{NO}_2$; 其中每个 R^\bullet 是未经取代的或者在前面为“卤代”的情况下仅被一或多个卤素取代, 并且独立地是: C_{1-4} 脂肪族; $-\text{CH}_2\text{Ph}$; $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$; 或具有 0-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5-6 元饱和的、部分不饱和的或芳基环。

[0061] “经任选取代的”基团的可取代氮上的合适的取代基包含 $-\text{R}^\dagger$; $-\text{NR}_2^\dagger$; $-\text{C(O)R}^\dagger$; $-\text{C(O)OR}^\dagger$; $-\text{C(O)C(O)R}^\dagger$; $-\text{C(O)CH}_2\text{C(O)R}^\dagger$; $-\text{S(O)}_2\text{R}^\dagger$; $-\text{S(O)}_2\text{NR}_2^\dagger$; $-\text{C(S)NR}_2^\dagger$; $-\text{C(NH)NR}_2^\dagger$; 或 $-\text{N(R}^\dagger)\text{S(O)}_2\text{R}^\dagger$; 其中每个 R^\dagger 独立地是氢; 可以像以下限定那样被取代的 C_{1-6} 脂肪族; 未经取代的 $-\text{OPh}$; 或具有 0-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未经取代的 5-6 元饱和的、部分不饱和的或芳基环, 或者尽管上文进行了定义, 但是两个独立出现的 R^\dagger 与其一或多个中间原子一起形成具有 0-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 3-12 元饱和的、部分不饱和的或芳基单环或双环。

[0062] R^\dagger 的脂肪族基团上的合适的取代基独立地是卤素; $-\text{R}^\bullet$; $-(\text{卤代R}^\bullet)$; $-\text{OH}$; $-\text{OR}^\bullet$; $-\text{O}(\text{卤代R}^\bullet)$; $-\text{CN}$; $-\text{C(O)OH}$; $-\text{C(O)OR}^\bullet$; $-\text{NH}_2$; $-\text{NHR}^\bullet$; $-\text{NR}_2^\bullet$; 或 $-\text{NO}_2$; 其中每个 R^\bullet 是未经取代的或者在前面为“卤代”的情况下仅被一或多个卤素取代, 并且独立地是: C_{1-4} 脂肪族; $-\text{CH}_2\text{Ph}$; $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$; 或具有 0-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5-6 元饱和的、部分不饱和的或芳基环。

[0063] 如本文所使用的, 术语“药学上可接受的盐”是指在合理的医学判断范围内适合用于与人和低等动物的组织接触而没有过度毒性、刺激、过敏反应等, 并与合理的利益/风险比相称的那些盐。药学上可接受的盐在本领域中是众所周知的。例如, S.M. 贝尔热 (S.M. Berge) 等人在药物科学杂志 (J. Pharmaceutical Sciences), 1977, 66, 1-19 中详细描述了药学上可接受的盐, 所述文献通过引用并入本文。本发明的化合物的药学上可接受的盐包含衍生自合适的无机和有机酸和碱的盐。药学上可接受的无毒的酸加成盐的实例是用无机酸(如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸以及高氯酸)或用有机酸(如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸)或通过使用本领域中所使用的如离子交换等其它方法形成的具有氨基的盐。其它药学上可接受的盐包含己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑、磺酸盐、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、富马酸盐、葡萄糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸、己酸盐、氢碘酸、2-羟基乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、十二烷基硫酸盐、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、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸钠、十一酸盐、

戊酸盐等。

[0064] 衍生自适当碱的盐包含碱金属盐、碱土金属盐、铵盐和N⁺(C₁₋₄烷基)₄盐。代表性碱金属或碱土金属盐包含钠、锂、钾、钙、镁等。另外药学上可接受的盐包含在适当时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、低级烷基磺酸盐和芳基磺酸盐形成的无毒铵、季铵和胺阳离子。

[0065] 除非另有说明，否则本文描述的结构也意味着包含结构的所有异构(例如，对映体、非对映体和几何体(或构象)形式；例如，每个不对称中心的R和S构型、Z和E双键异构体以及Z和E构象异构体。因此，本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映体、非对映体及几何体(或构象)混合物处于本发明的范围内。除非另外说明，否则本发明化合物的所有互变异构形式均处于本发明的范围内。另外，除非另外说明，否则本文所描述的结构也意在包含不同之处仅为存在一或多个同位素富集原子的化合物。例如，具有包含由氘或氚取代氢或由¹³C-或¹⁴C-富集碳取代碳的本发明结构的化合物处于本发明的范围内。根据本发明，此类化合物可以用作例如分析工具、生物测定中的探针或治疗剂。

[0066] 如本文所使用的，术语“抑制剂”定义为以可测量的亲和力结合到和/或抑制TCR-Nck的化合物。在某些实施例中，抑制剂的IC₅₀和/或结合常数小于约100μM、小于约50μM、小于约1μM、小于约500nM、小于约100nM、小于约10nM或小于约1nM。

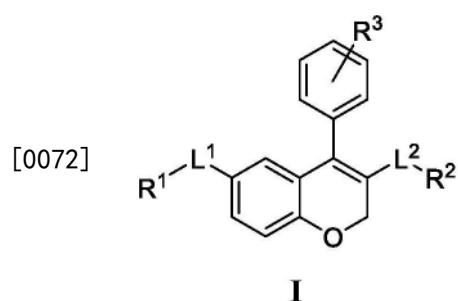
[0067] 本文所使用的术语“可测量的亲和力”和“可测量的抑制”是指包括本发明的化合物或其组合物、TCR和Nck的样品与包括TCR和Nck而不存在所述化合物或其组合物的等效样品之间的可测量的TCR活性变化。

[0068] 本文所使用的术语“调节(modulate和modulating)”是指影响或改变活性。调节包括稳定、去稳定、增强和抑制。

[0069] 本文所使用的术语“蛋白质-蛋白质相互作用”(PPI)是指两个或更多个蛋白质分子之间的高特异性物理接触。本领域普通技术人员将理解，这种相互作用包含短期的、瞬时的相互作用以及稳定的相互作用。

[0070] 示范性实施例的描述：

[0071] 在某些实施例中，本发明提供了一种式I的化合物：



[0073] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0074] R¹是R、卤素、-CN、-OR或-N(R)₂；

[0075] R²是R、卤素、-C(O)N(R)₂或-N(R)₂；

[0076] R³是氢或吸电子基团；

[0077] 每个R独立地是氢或选自以下的经任选取代的基团：C₁₋₆脂肪族；3-8元饱和或部分不饱和的单环碳环；苯基；具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不

饱和的单环杂环；具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳环；或

[0078] 同一个氮上的两个R基团与其中间原子一起形成经任选取代的5-6元杂环，所述环除了与其连接的氮之外还具有0-1个杂原子，其中此类杂原子是氧、氮或硫；

[0079] L¹是共价键或C₁₋₄二价直链或支链饱和或不饱和烃链，其中所述链的1-2个亚甲基单元独立地且任选地被-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(S)-、-C(R)₂-、-C(F)₂-、-N(R)-、-C(O)N(R)-、-RNC(O)-、-OC(O)N(R)-、-N(R)C(O)N(R)-或-Cy-替代；

[0080] L²是共价键或C₁₋₄二价直链或支链饱和或不饱和烃链，其中所述链的1-2个亚甲基单元独立地且任选地被-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(S)-、-C(R)₂-、-CH(R)-、-C(F)₂-、-N(R)-、-C(O)N(R)-、-RNC(O)-、-OC(O)N(R)-或-N(R)C(O)N(R)-替代；并且

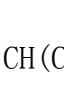
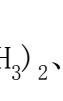
[0081] 每个Cy独立地是二价经任选取代的3-8元饱和或部分不饱和的单环碳环；经任选取代的亚苯基；具有1-3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的经任选取代的4-8元饱和或部分不饱和的单环杂环；具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的经任选取代的5-6元单环杂芳环。

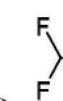
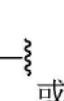
[0082] 如上文所定义且如本文所描述的，R¹是R、卤素、-CN、-OR或-N(R)₂。

[0083] 在一些实施例中，R¹是氢。

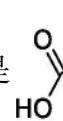
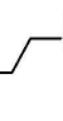
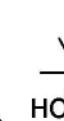
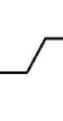
[0084] 在一些实施例中，R¹是卤素或-CN。

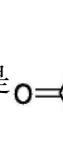
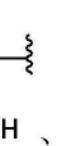
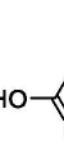
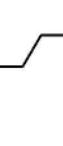
[0085] 在一些实施例中，R¹是R、-OR或-N(R)₂。

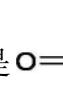
[0086] 在一些实施例中，R¹是-CH₃、-CD₃、-CH(CH₃)₂、或。

[0087] 在一些实施例中，R¹是、或。

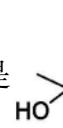
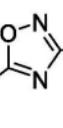
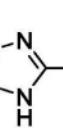
[0088] 在一些实施例中，R¹是R。在一些实施例中，R是经任选取代的C₁₋₆脂肪族。在一些实施例中，R是经任选取代的C₁₋₆烷基。在一些实施例中，R是任选地被卤素或-COOH取代的C₁₋₆烷基。在一些实施例中，R是被卤素取代1-6次的C₁₋₆烷基。在一些实施例中，R是被-COOH取代1次的C₁₋₆烷基。

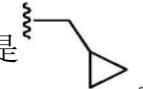
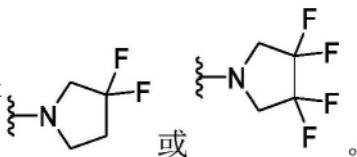
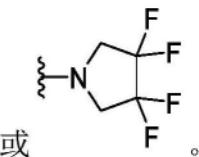
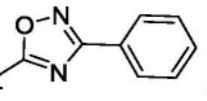
[0089] 在一些实施例中，R¹是、、或。

[0090] 在一些实施例中，R¹是、、或。

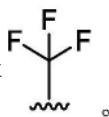
[0091] 在一些实施例中，R¹是。

[0092] 在一些实施例中，R¹是苯基。

[0093] 在一些实施例中，R¹是、、、或。

- [0094] 在一些实施例中, R^1 选自下表1中所描绘的那些。
- [0095] 如上文所定义且如本文所描述的, R^2 是 R 、卤素、 $-C(O)N(R)_2$ 或 $-N(R)_2$ 。
- [0096] 在一些实施例中, R^2 是氢。
- [0097] 在一些实施例中, R^2 是 R 。
- [0098] 在一些实施例中, R^2 是卤素。
- [0099] 在一些实施例中, R^2 是 $-C(O)N(R)_2$ 或 $-N(R)_2$ 。
- [0100] 在一些实施例中, R^2 是 $-C(O)N(R)_2$ 或 $-N(R)_2$, 其中每个 R 独立地是氢或选自以下的经任选取代的基团: C_{1-6} 脂肪族; 3-8元饱和或部分不饱和的单环碳环; 苯基; 具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和的单环杂环; 具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳环。
- [0101] 在一些实施例中, R^2 是 $-C(O)N(R)_2$ 或 $-N(R)_2$, 其中氮上的两个 R 基团与其中间原子一起形成经任选取代的5-6元杂环, 所述环除了与其连接的氮之外还具有0-1个杂原子, 其中此类杂原子是氧、氮或硫。
- [0102] 在一些实施例中, R^2 是 $-N(R)_2$, 其中氮上的两个 R 基团与其中间原子一起形成5-6元杂环, 所述环除了与其连接的氮之外不具有杂原子, 并且其中此5-6元杂环任选地被 C_{1-3} 脂肪族或卤素取代1-6次。
- [0103] 在一些实施例中, R^2 是 $-NCH_2CH_3$ 或 $-N(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 。
- [0104] 在一些实施例中, R^2 是 。
- [0105] 在一些实施例中, R^2 是 $\text{---N}(\text{C}_1\text{H}_4)_2$ 、 $\text{---N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 、 $\text{---N}(\text{C}_3\text{H}_7)_2$ 或 $\text{---N}(\text{C}_4\text{H}_9)_2$ 。
- [0106] 在一些实施例中, R^2 是  或 .
- [0107] 在一些实施例中, R^2 是 .
- [0108] 在一些实施例中, R^2 选自下表1中所描绘的那些。
- [0109] 如上文所定义且如本文所描述的, R^3 是氢或吸电子基团。
- [0110] 在一些实施例中, R^3 是氢。
- [0111] 在一些实施例中, R^3 是吸电子基团。吸电子基团是本领域普通技术人员熟知的, 并且包含在玛奇高等有机化学, 第5版, 编者: 史密斯, M.B. 和玛奇, J., 约翰·威立父子出版公司, 纽约: 2001 中详细描述的那些。
- [0112] 在一些实施例中, R^3 是选自以下的吸电子基团: 卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 或被1-9个卤素取代的 C_{1-4} 脂肪族。
- [0113] 在一些实施例中, R^3 是卤素。
- [0114] 在一些实施例中, R^3 是氟基、氯基或溴基。
- [0115] 在一些实施例中, R^3 是氟基。

[0116] 在一些实施例选择性, R³选自  或。

[0117] 在一些实施例中, R³是 。

[0118] 在一些实施例中, R³选自下表1中所描绘的那些。

[0119] 如上文所定义且如本文所描述的, R独立地是氢或选自以下的经任选取代的基团: C₁₋₆脂肪族; 3-8元饱和或部分不饱和的单环碳环; 苯基; 具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和的单环杂环; 具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳环; 或同一个氮上的两个R基团与其中间原子一起形成经任选取代的5-6元杂环, 所述环除了与其连接的氮之外还具有0-1个杂原子, 其中此类杂原子是氧、氮或硫。

[0120] 在一些实施例中, R选自下表1中所描绘的那些。

[0121] 如上文所定义且如本文所描述的, L¹是共价键或C₁₋₄二价直链或支链饱和或不饱和烃链, 其中所述链的1-2个亚甲基单元独立地且任选地被-O-、-C(0)-、-C(0)O-、-OC(0)-、-C(S)-、-C(R)₂-、-C(F)₂-、-N(R)-、-C(0)N(R)-、-RNC(0)-、-OC(0)N(R)-、-N(R)C(0)N(R)-或-Cy-替代。

[0122] 在一些实施例中, L¹是共价键。

[0123] 在一些实施例中, L¹是C₁₋₄二价直链或支链饱和或不饱和烃链, 其中所述链的1-2个亚甲基单元独立地且任选地被-O-、-C(0)-、-C(0)O-、-OC(0)-、-C(S)-、-C(R)₂-、-C(F)₂-、-N(R)-、-C(0)N(R)-、-RNC(0)-、-OC(0)N(R)-或-N(R)C(0)N(R)-替代。

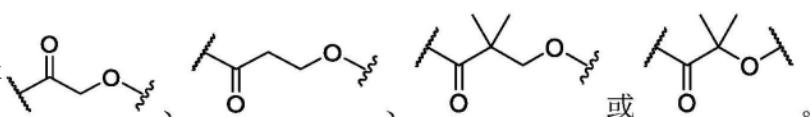
[0124] 在一些实施例中, L¹是C₁₋₄二价直链或支链饱和或不饱和烃链, 其中所述链的1-2个亚甲基单元独立地且任选地被-O-、-C(R)₂-、-C(0)N(R)-或-RNC(0)-替代。

[0125] 在一些实施例中, L¹是C₁₋₄二价直链饱和或不饱和烃链, 其中所述链的1-2个亚甲基单元独立地且任选地被-O-、-C(R)₂-、-C(0)N(R)-或-RNC(0)-替代。

[0126] 在一些实施例中, L¹是C₁₋₄二价支链饱和或不饱和烃链, 其中所述链的1-2个亚甲基单元独立地且任选地被-O-、-C(R)₂-、-C(0)N(R)-或-RNC(0)-替代。

[0127] 在一些实施例中, L¹是-O-。

[0128] 在一些实施例中, L¹是  或。

[0129] 在一些实施例中, L¹是  或。

[0130] 在一些实施例中, L¹选自下表1中所描绘的那些。

[0131] 如上文所定义且如本文所描述的, L²是共价键或C₁₋₄二价直链或支链饱和或不饱和烃链, 其中所述链的1-2个亚甲基单元独立地且任选地被-O-、-C(0)-、-C(0)O-、-OC(0)-、-C(S)-、-C(R)₂-、-CH(R)-、-C(F)₂-、-N(R)-、-C(0)N(R)-、-RNC(0)-、-OC(0)N(R)-或-N(R)C(0)N(R)-替代。

[0132] 在一些实施例中, L²是共价键。

[0133] 在其它实施例中, L^2 是 C_{1-4} 二价直链或支链饱和或不饱和烃链, 其中所述链的 1-2 个亚甲基单元独立地且任选地被 $-O-$ 、 $-C(0)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(0)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(R)_2-$ 、 $-CH(R)-$ 、 $-C(F)_2-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-RNC(O)-$ 、 $-OC(O)N(R)-$ 或 $-N(R)C(O)N(R)-$ 替代。

[0134] 在一些实施例中, L^2 是 C_{1-4} 二价直链或支链饱和或不饱和烃链, 其中所述链的 1 个亚甲基单元被 $-O-$ 、 $-C(0)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(0)-$ 、 $-C(R)_2-$ 、 $-C(F)_2-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-RNC(O)-$ 替代。

[0135] 在一些实施例中, L^2 是 C_{1-4} 二价直链或支链饱和或不饱和烃链。

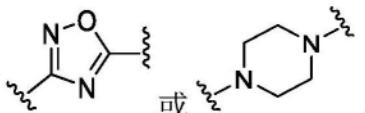
[0136] 在一些实施例中, L^2 是 $-C(0)-$ 。

[0137] 在一些实施例中, L^2 是 $-CH_2-$ 或 $-(CH_2)_2-$ 。

[0138] 在一些实施例中, L^2 选自下表 1 中所描绘的那些。

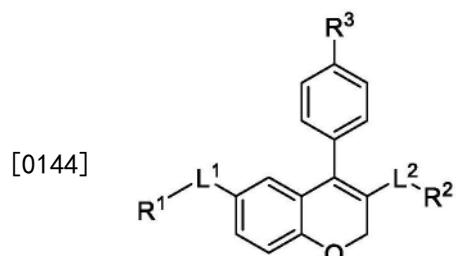
[0139] 如上文一般定义的, 每个 $-Cy-$ 独立地是二价经任选取代的 3-8 元饱和或部分不饱和的单环碳环; 经任选取代的亚苯基; 具有 1-3 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的经任选取代的 4-8 元饱和或部分不饱和的单环杂环; 具有 1-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的经任选取代的 5-6 元单环杂芳环; 具有 1-5 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的经任选取代的 8-10 元双环或桥连双环饱和或部分不饱和的杂环; 或具有 1-5 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的经任选取代的 8-10 元双环或桥连双环杂芳环。

[0140] 在一些实施例中, $-Cy-$ 是二价经任选取代的 3-8 元饱和或部分不饱和的单环碳环。在一些实施例中, $-Cy-$ 是经任选取代的亚苯基。在一些实施例中, $-Cy-$ 是具有 1-3 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的经任选取代的 4-8 元饱和或部分饱和的单环杂环。在一些实施例中, $-Cy-$ 是具有 1-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的经任选取代的 5-6 元单环杂芳环。在一些实施例中, $-Cy-$ 是具有 1-5 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的经任选取代的 8-10 元双环或桥连双环饱和或部分不饱和的杂环。在一些实施例中, $-Cy-$ 是具有 1-5 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的经任选取代的 8-10 元双环或桥连双环杂芳环。

[0141] 在一些实施例中, $-Cy-$ 是  或 。

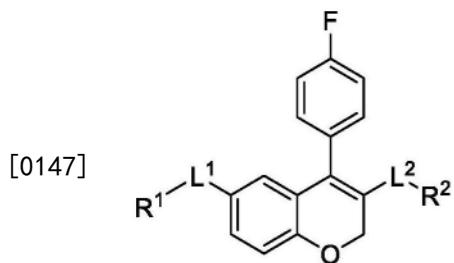
[0142] 在一些实施例中, $-Cy-$ 选自下表 1 中所描绘的那些。

[0143] 在一些实施例中, 本发明提供了一种式 II 的化合物:



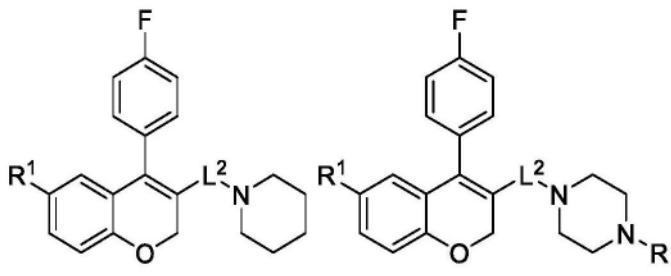
[0145] 或其药学上可接受的盐, 其中每个 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R 、 L^1 、 L^2 和 $-Cy-$ 如上定义且在本文实施例中单独地和组合地进行描述。

[0146] 在一些实施例中, 本发明提供了一种式 III 的化合物:

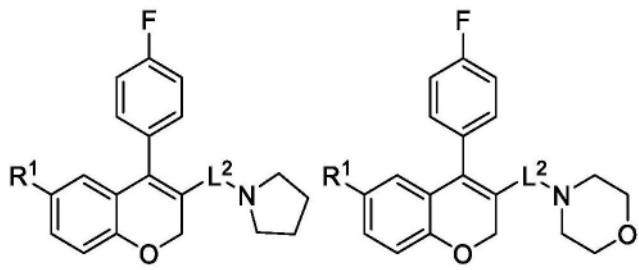
**III**

[0148] 或其药学上可接受的盐,其中每R¹、R²、R、L¹、L²和-Cy-如上定义且在本文实施例中单独地和组合地进行描述。

[0149] 在一些实施例中,本发明提供了一种式IV-a、IV-b、IV-c或IV-d的化合物:

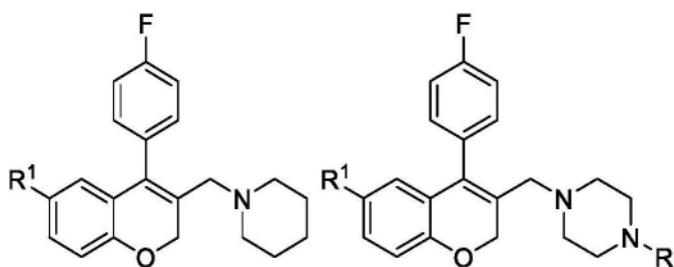
**IV-a****IV-b**

[0150]

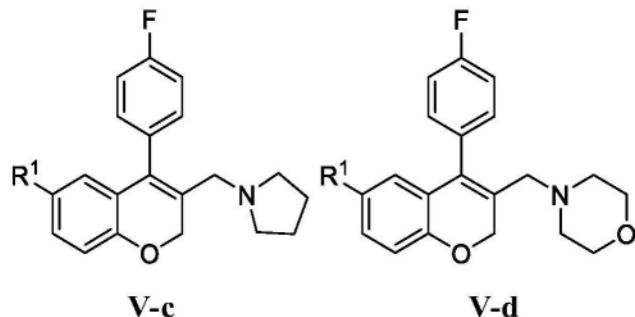
**IV-c****IV-d**

[0151] 或其药学上可接受的盐,其中每个R¹、R和L²如上定义且在本文实施例中单独地和组合地进行描述。

[0152] 在一些实施例中,本发明提供了一种式V-a、V-b、V-c或V-d的化合物:

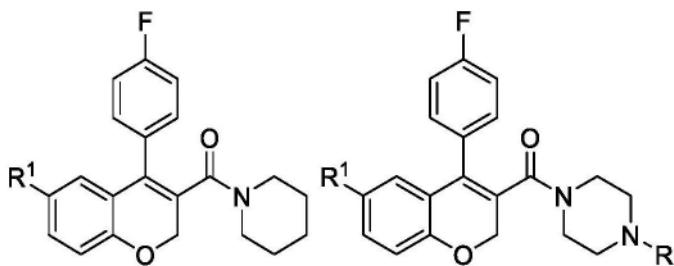


[0153]

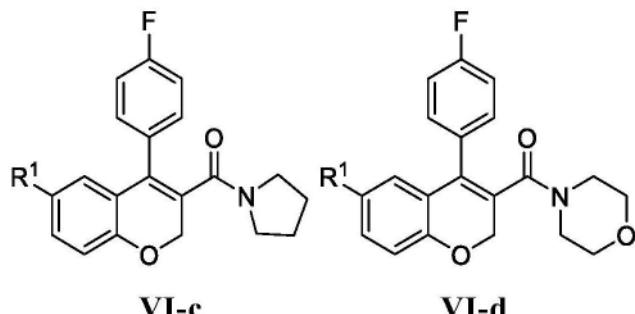
V-a**V-b****V-c****V-d**

[0154] 或其药学上可接受的盐,其中每个R¹和R如上定义且在本文实施例中单独地和组合地进行描述。

[0155] 在一些实施例中,本发明提供了一种式VI-a、VI-b、VI-c或VI-d的化合物:

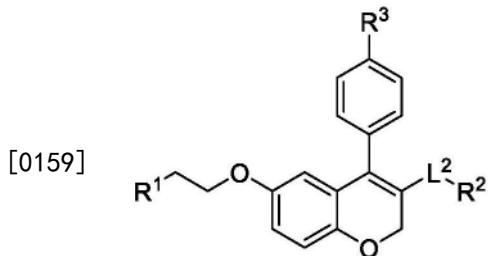
**VI-a****VI-b**

[0156]

**VI-c****VI-d**

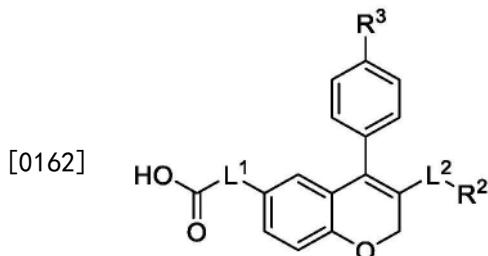
[0157] 或其药学上可接受的盐,其中每个R¹和R如上定义且在本文实施例中单独地和组合地进行描述。

[0158] 在一些实施例中,本发明提供了一种式VII的化合物:

**VII**

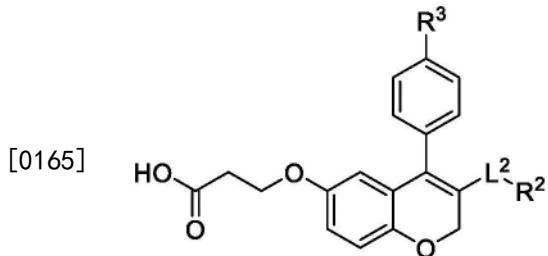
[0160] 或其药学上可接受的盐,其中每个R¹、R²、R³、R和L²如上定义且在本文实施例中单独地和组合地进行描述。

[0161] 在一些实施例中,本发明提供了一种式VIII的化合物:

**VIII**

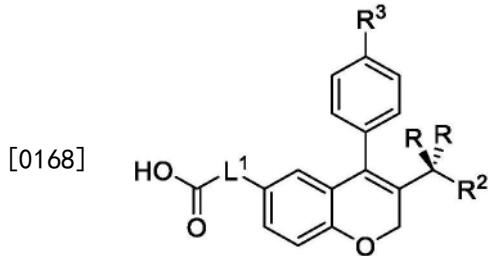
[0163] 或其药学上可接受的盐,其中每个R²、R³、L¹和L²如上定义且在本文实施例中单独地和组合地进行描述。

[0164] 在一些实施例中,本发明提供了一种式IX的化合物:

**IX**

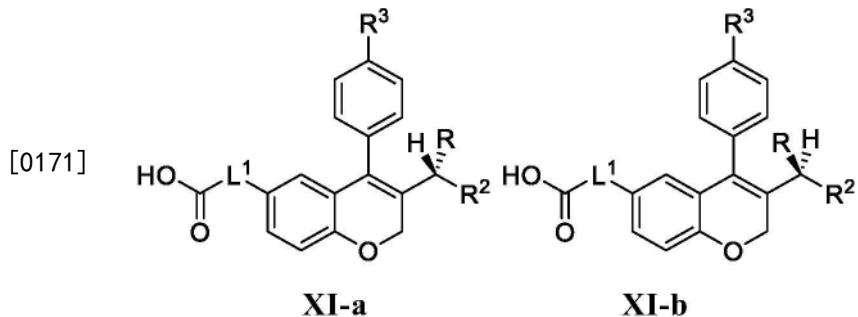
[0166] 或其药学上可接受的盐,其中每个R²、R³和L²如上定义且在本文实施例中单独地和组合地进行描述。

[0167] 在一些实施例中,本发明提供了一种式X的化合物:

**X**

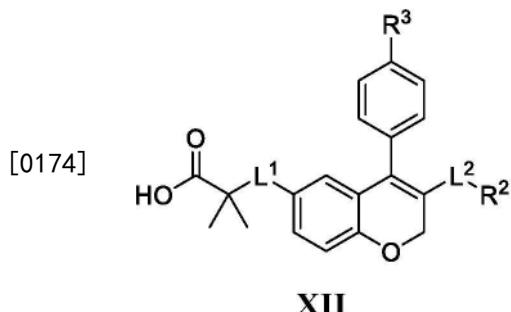
[0169] 或其药学上可接受的盐,其中每个R、R²、R³和L¹如上定义且在本文实施例中单独地和组合地进行描述。

[0170] 在一些实施例中,本发明提供了一种式XI-a或XI-b的化合物:



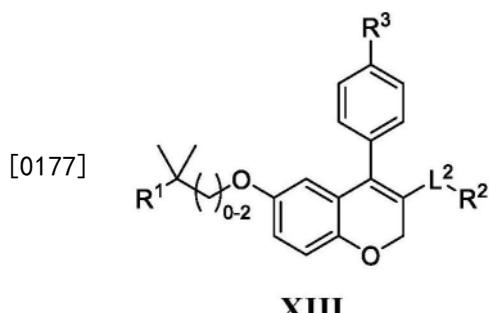
[0172] 或其药学上可接受的盐,其中每个R、R²、R³和L¹如上定义且在本文实施例中单独地和组合地进行描述。

[0173] 在一些实施例中,本发明提供了一种式XII的化合物:



[0175] 或其药学上可接受的盐,其中每个R²、R³、L¹和L²如上定义且在本文实施例中单独地和组合地进行描述。

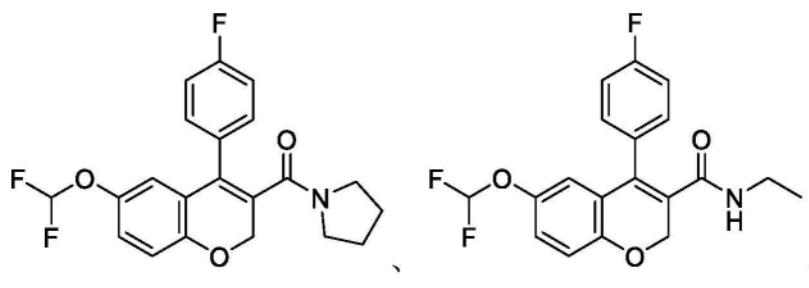
[0176] 在一些实施例中,本发明提供了一种式XIII的化合物:



[0178] 或其药学上可接受的盐,其中每个R¹、R²、R³和L²如上定义且在本文实施例中单独地和组合地进行描述。

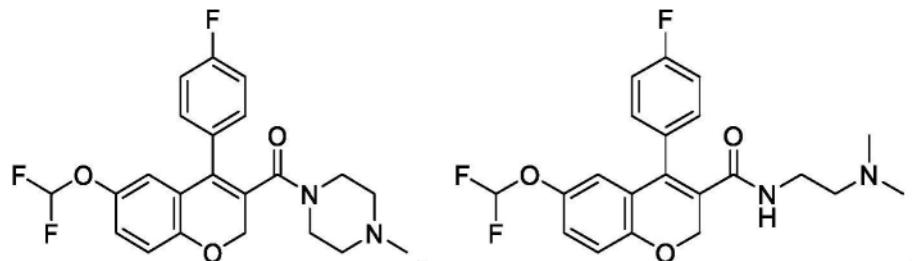
[0179] 下表1列出了本发明的示范性化合物。

[0180] 表1.示范性化合物



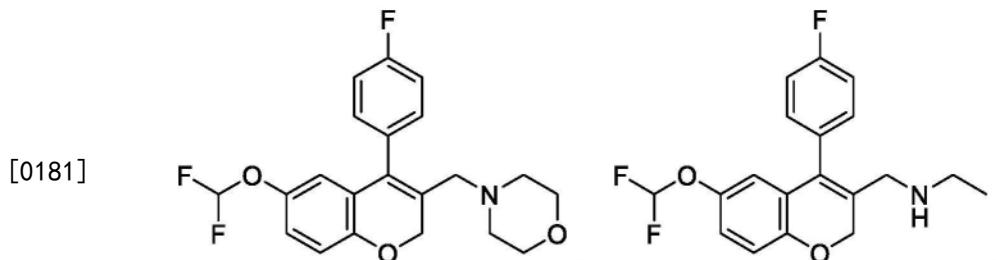
I-1

I-2



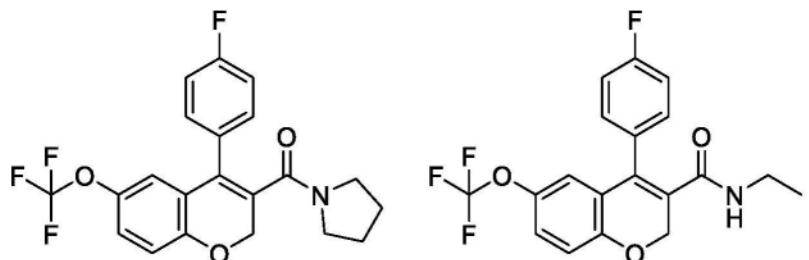
I-3

I-4



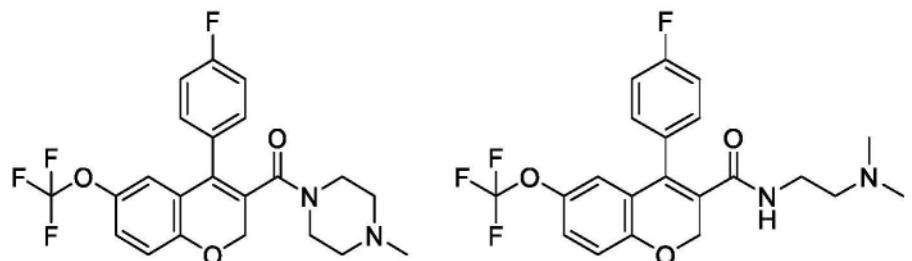
I-5

I-6



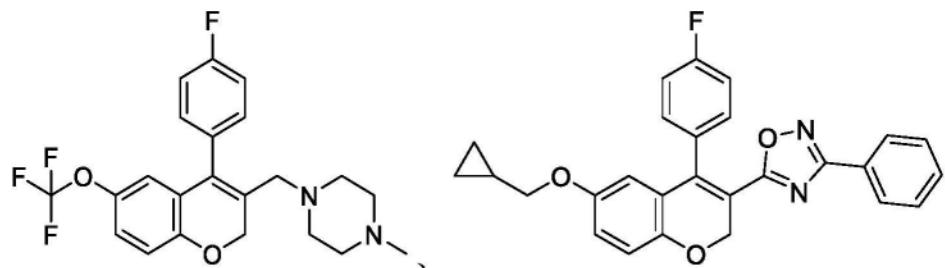
I-7

I-8



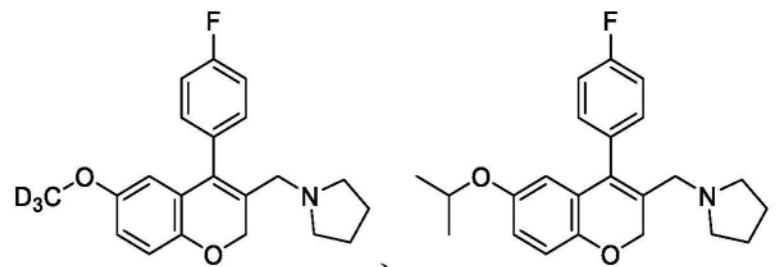
I-9

I-10



I-11

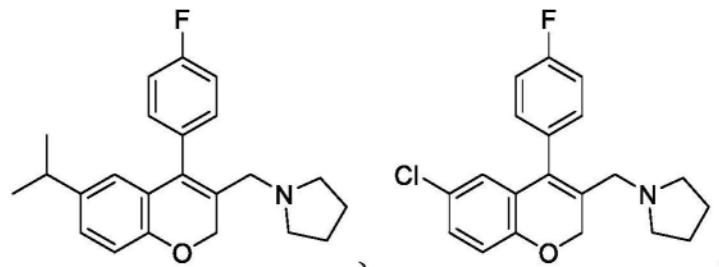
I-12



I-13

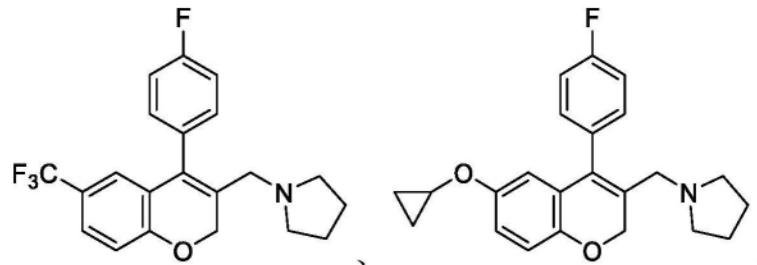
I-14

[0182]



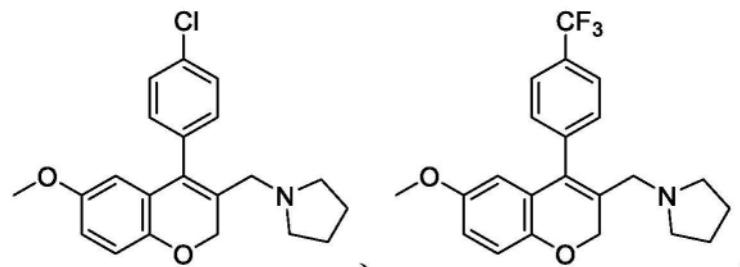
I-15

I-16



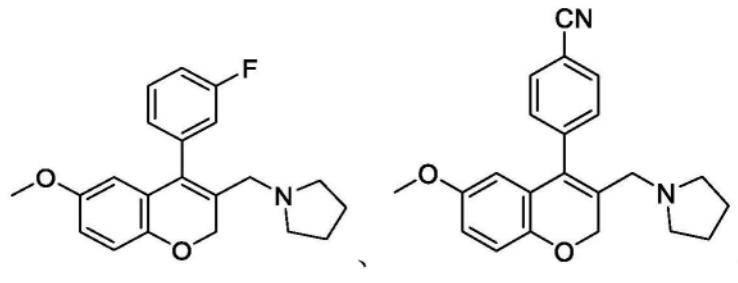
I-17

I-18



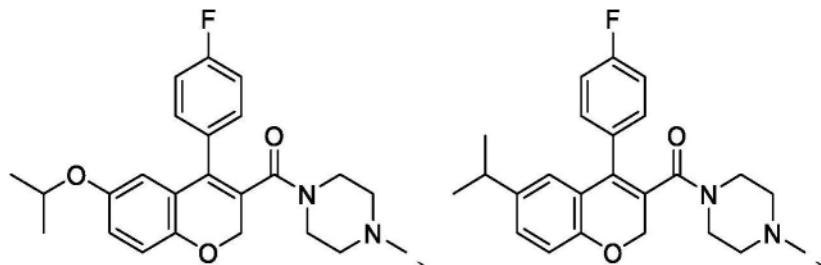
I-19

I-20



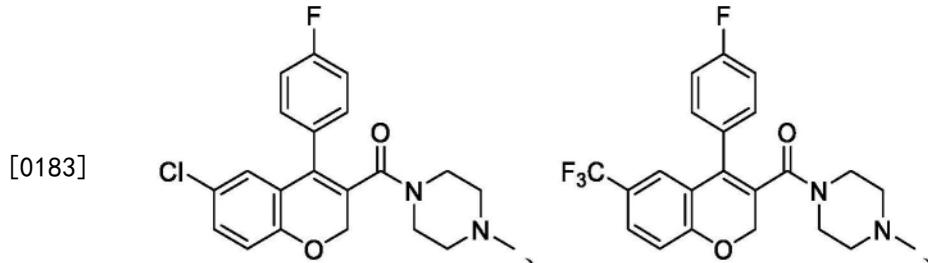
I-21

I-22



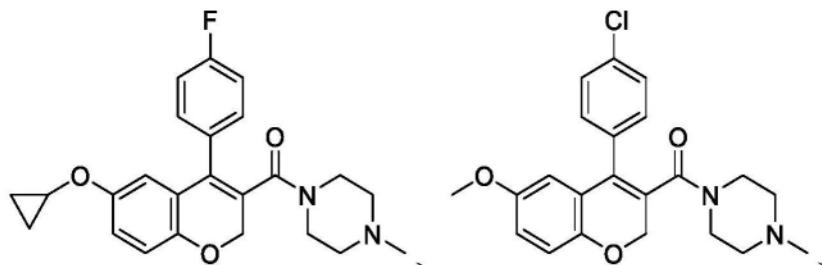
I-23

I-24



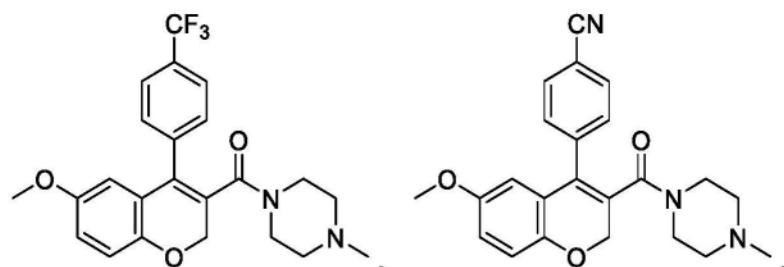
I-25

I-26



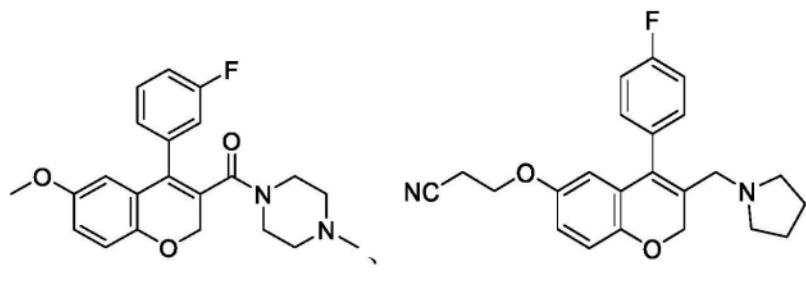
I-27

I-28



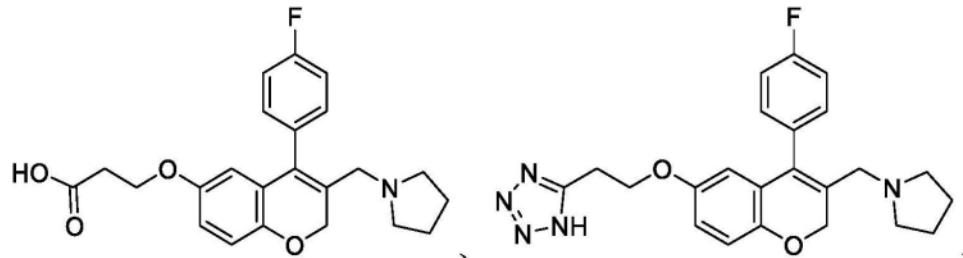
I-29

I-30



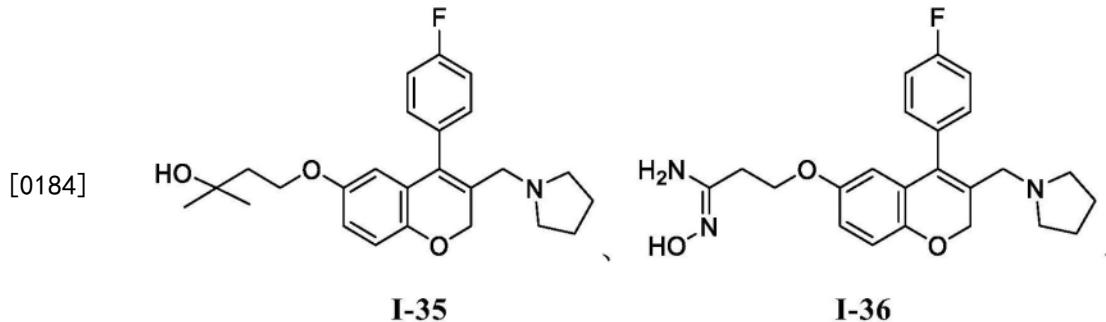
I-31

I-32



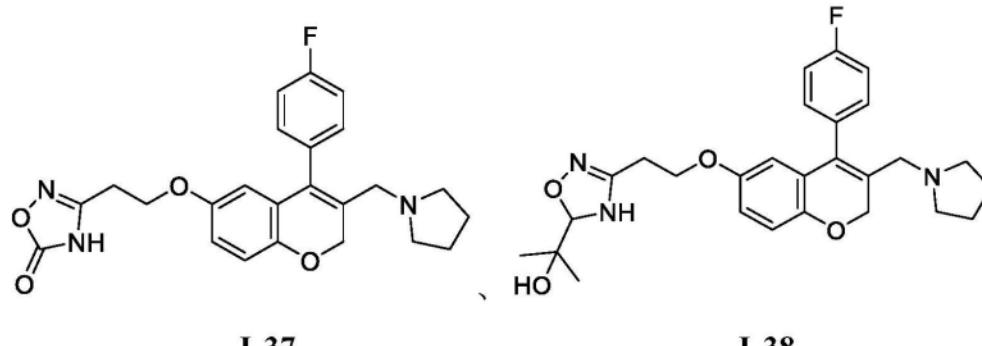
I-33

I-34



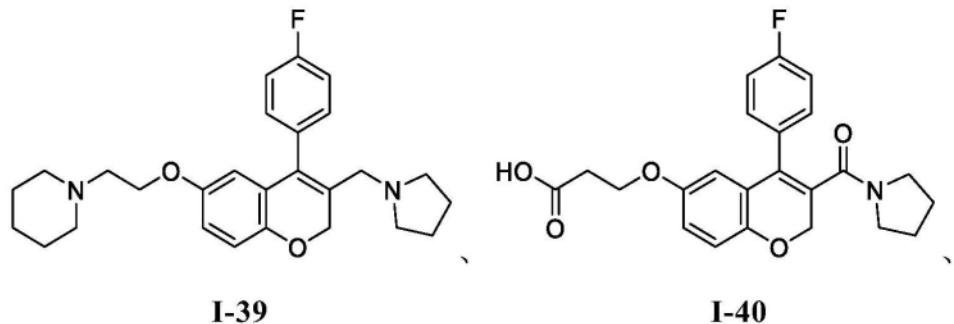
I-35

I-36



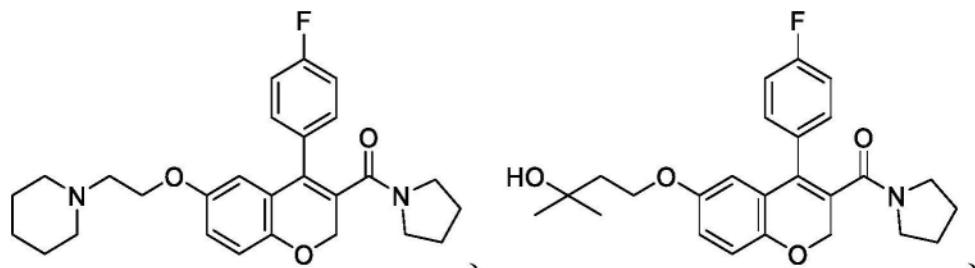
I-37

I-38



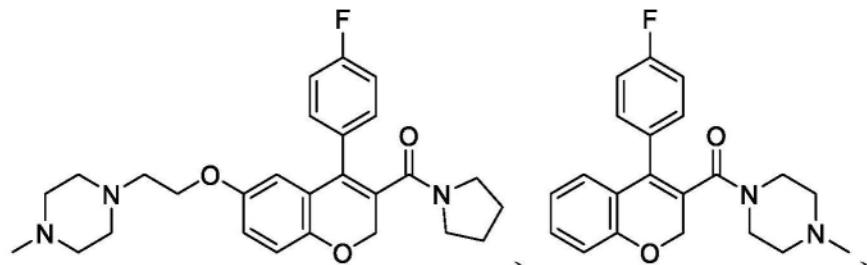
I-39

I-40



I-41

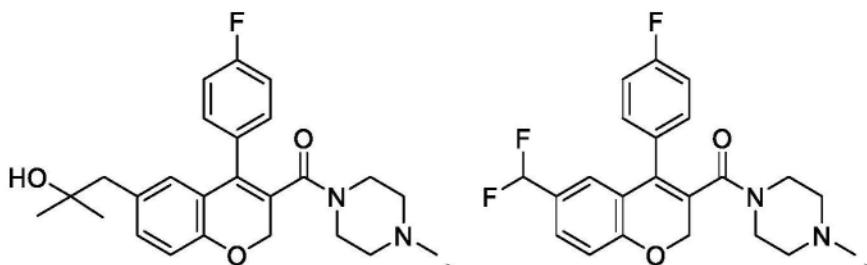
I-42



I-43

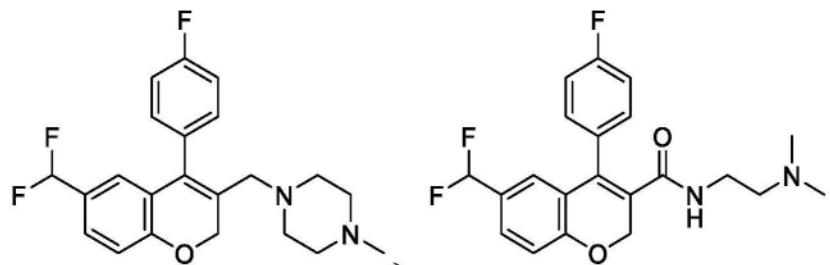
I-44

[0185]



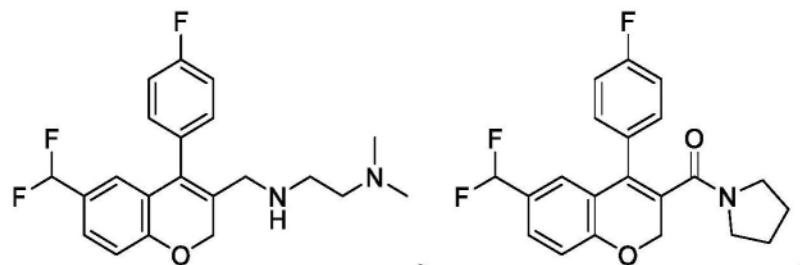
I-45

I-46



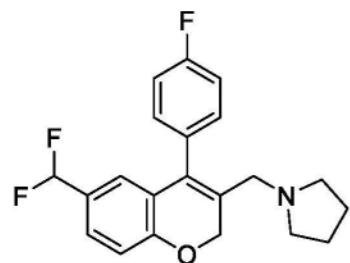
I-47

I-48

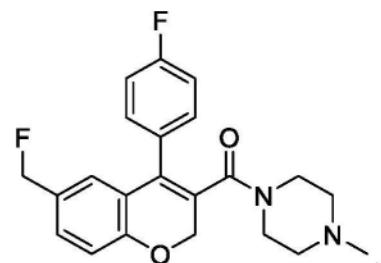


I-49

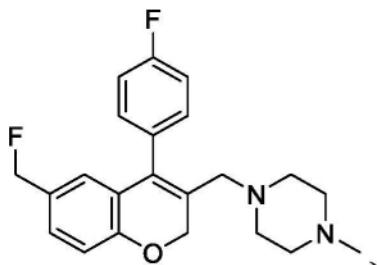
I-50



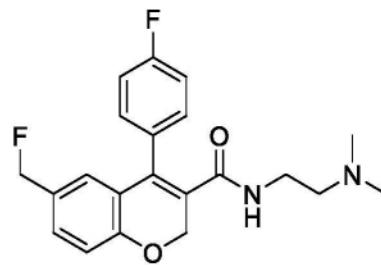
I-51



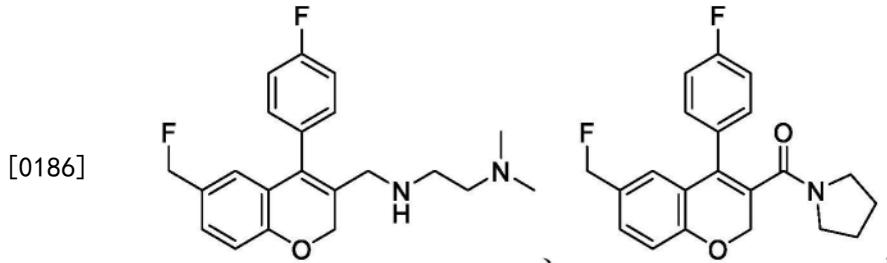
I-52



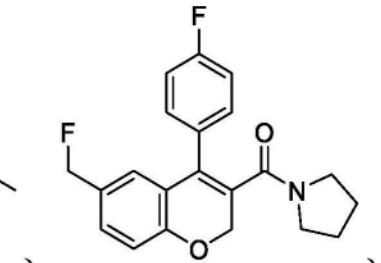
I-53



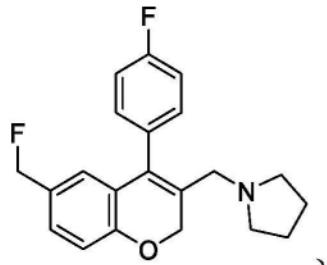
I-54



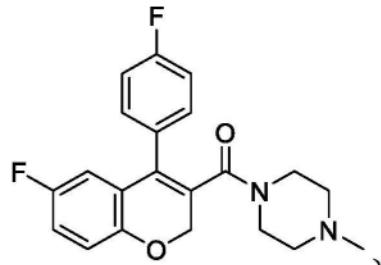
I-55



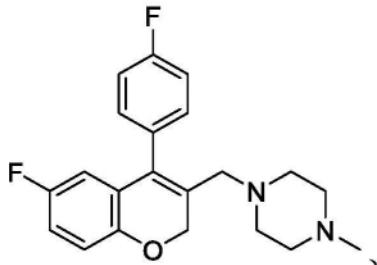
I-56



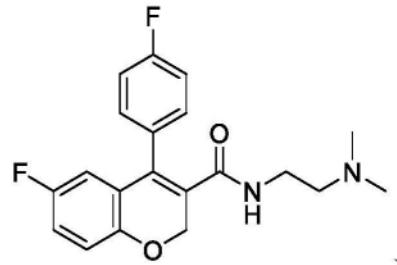
I-57



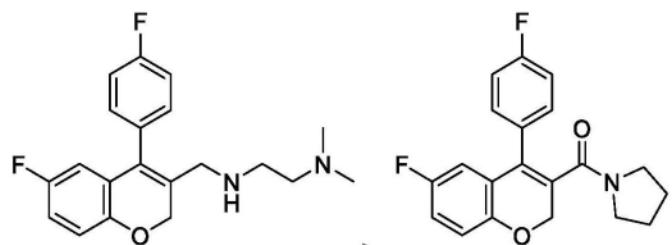
I-58



I-59

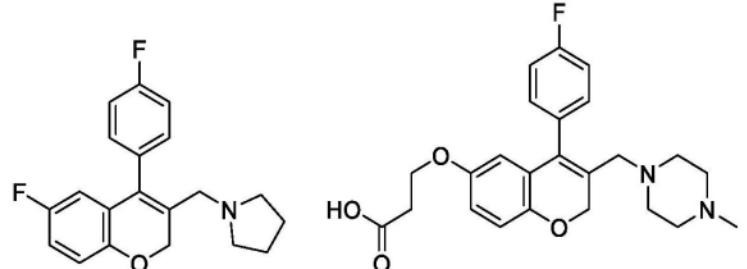


I-60



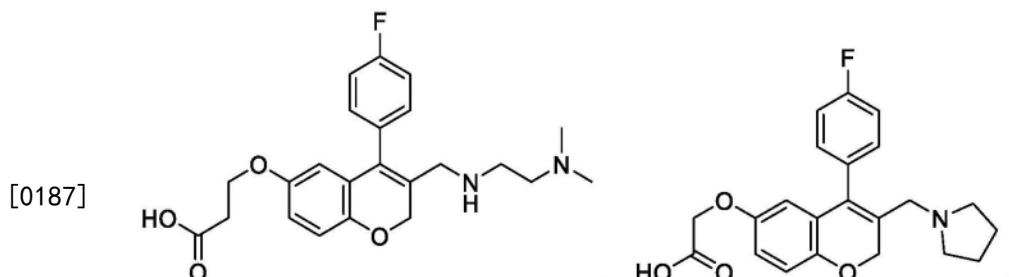
I-61

I-62



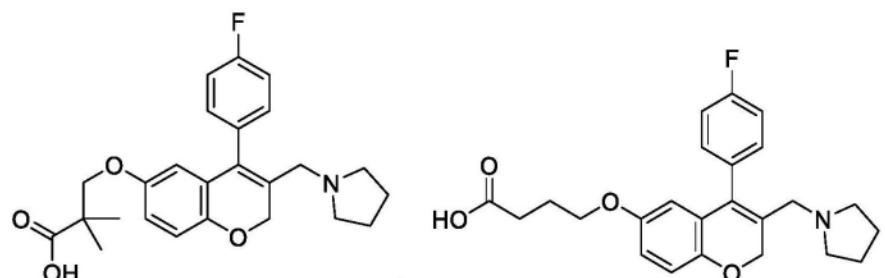
I-63

I-64



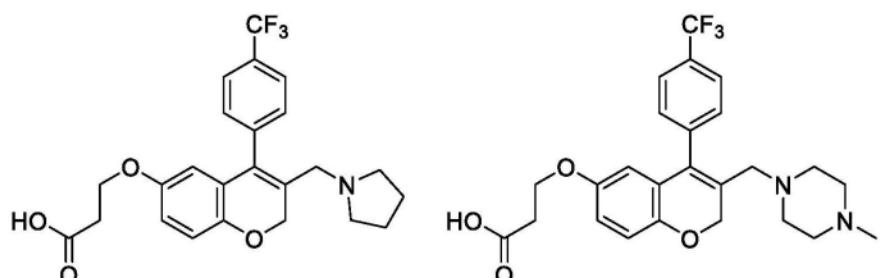
I-65

I-65



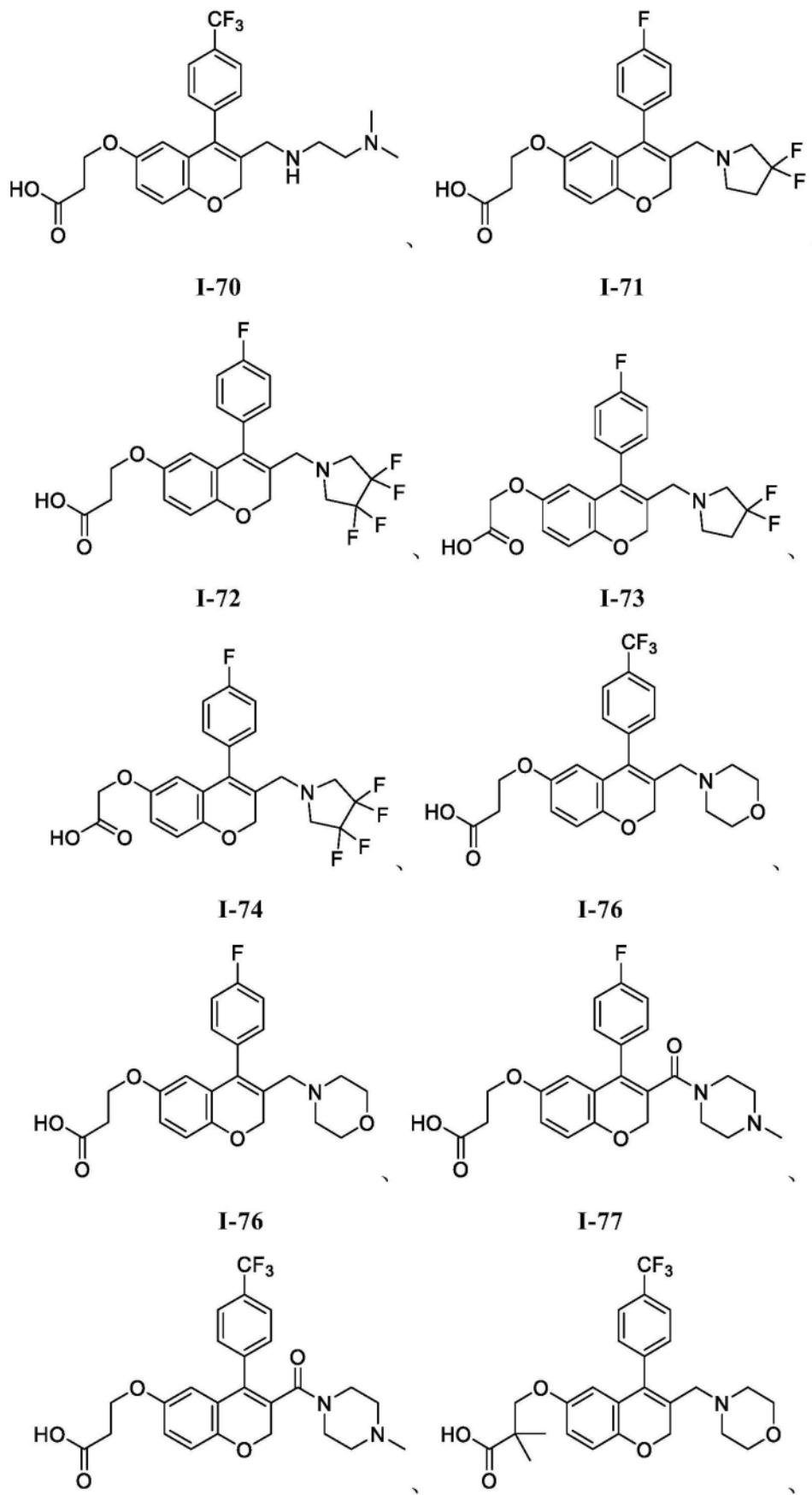
I-66

I-67

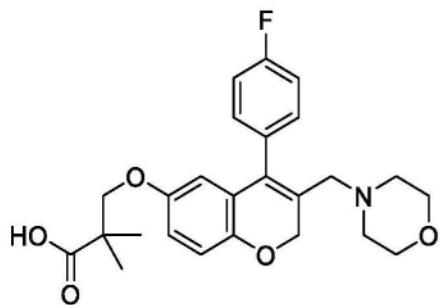


I-68

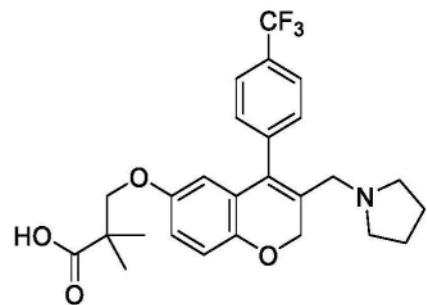
I-69



I-78



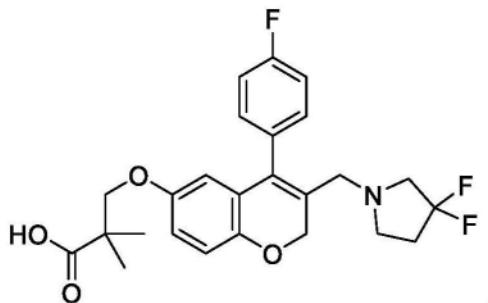
I-79



或

[0189]

I-80



I-81

。

I-82

[0190] 在一些实施例中,本发明提供了一种上表1中列出的化合物或其药学上可接受的盐。

[0191] 用途、调配和施用

[0192] 药学上可接受的组合物

[0193] 根据另一个实施例,本发明提供了一种组合物,所述组合物包括本发明的化合物或其药学上可接受的衍生物以及药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂。本发明的组合物中的化合物的量为使得有效地在生物样品或患者中可测量地调节TCR与Nck之间的相互作用。在某些实施例中,本发明的组合物中的化合物的量为使得有效地在生物样品或患者中可测量地调节TCR与Nck之间的相互作用。在某些实施例中,本发明的组合物被调配成向需要此类组合物的患者施用。在一些实施例中,本发明的组合物被调配成向患者口服施用。

[0194] 本文所使用的术语“患者”是指动物,优选地是哺乳动物,并且最优选地是人。

[0195] 术语“药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂”是指不会破坏与其一起调配的化合物的药理学活性的无毒载剂、佐剂或媒剂。可以在本发明的组合物中使用的药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂包含但不限于:离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(如人血清白蛋白)、缓冲物质(如磷酸盐)、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质(如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐)、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇以及羊毛脂。

[0196] 本发明的组合物可以口服施用、肠胃外施用、通过吸入喷雾施用、局部施用、经直肠施用、经鼻施用、经颊施用、经阴道施用或通过植入式储药器施用。本文所使用的术语“胃肠外”包含皮下、静脉内、肌内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、病灶内和颅内注射或输

注技术。优选地，组合物是口服、腹膜内或静脉内施用。本发明的组合物的无菌可注射形式可以是水性或油性悬浮液。这些悬浮液可以使用合适的分散剂或湿润剂以及悬浮剂根据本领域中已知的技术进行调配。无菌可注射制剂还可以是无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液，例如，作为1,3-丁二醇中的溶液。可以采用的可接受的媒剂和溶剂有水、林格氏溶液(Ringer's solution)和等渗氯化钠溶液。另外，无菌的固定油通常用作溶剂或悬浮介质。

[0197] 出于此目的，可以采用任何温和的固定油，包含合成的甘油单酯或甘油二酯。如油酸等脂肪酸和其甘油酯衍生物可用于制备可注射制剂，天然的药学上可接受的油类(如橄榄油或蓖麻油)，尤其是其聚氧乙基化的形式也是如此。这些油溶液或悬浮液还可以含有长链醇稀释剂或分散剂，如羧甲基纤维素或通常用于调配药学上可接受的剂型(包含乳液和悬浮液)的类似分散剂。其它常用的表面活性剂(如吐温(Tween)、司盘(Span)和其它乳化剂)或通常用于制造药学上可接受的固体、液体或其它剂型的生物利用度增强剂也可以用于调配目的。

[0198] 本发明的药学上可接受的组合物可以以任何口服可接受的剂型口服施用，所述剂型包含但不限于胶囊、片剂、水性悬浮液或溶液。在用于口服使用的片剂的情况下，常用的载剂包含乳糖和玉米淀粉。还典型地添加了润滑剂如硬脂酸镁。对于以胶囊形式口服施用，有用的稀释剂包含乳糖和干玉米淀粉。当口服使用需要水性悬浮液时，将活性成分与乳化剂和悬浮剂组合。如果需要，还可以添加某些甜味剂、调味剂或着色剂。

[0199] 可替代地，对于直肠施用，本发明的药学上可接受的组合物可以以栓剂的形式施用。可以通过将药剂与合适的非刺激性赋形剂混合来制备所述栓剂，所述赋形剂在室温下呈固体但在直肠温度下呈液体并且因此将在直肠中融化以释放药物。此类材料包含可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0200] 本发明的药学上可接受的组合物还可以局部施用，尤其是在治疗靶标包含易于通过局部施涂接近的包含眼部、皮肤或下部肠道的疾病的区域或器官时。用于这些区域或器官中的每个区域或器官的合适的局部调配物是易于制备的。

[0201] 针对下部肠道的局部施涂可以以直肠栓剂调配物(见上文)或合适的灌肠剂调配物的形式实现。还可以使用局部透皮贴剂。

[0202] 对于局部施涂，所提供的药学上可接受的组合物可以调配在合适的软膏中，所述软膏含有悬浮或溶解于一或多种载剂中的活性组分。用于本发明化合物的局部施用的载剂包含但不限于：矿物油、液体凡士林、白凡士林、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蜡以及水。可替代地，所提供的药学上可接受的组合物可以调配在合适的洗液或乳膏中，所述洗液或乳膏含有悬浮或溶解于一或多种药学上可接受的载剂中的活性组分。合适的载剂包含但不限于：矿物油、山梨醇酐单硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、十六烷基酯蜡、鲸蜡硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苯甲醇和水。

[0203] 对于眼科使用，所提供的药学上可接受的组合物可以调配为等渗pH调节的无菌盐水中的微粒化悬浮液，或优选地等渗pH调节的无菌盐水中的溶液，具有或不具有如苯扎氯铵等防腐剂。可替代地，对于眼科使用，可以将药学上可接受的组合物调配在如凡士林等软膏中。

[0204] 本发明的药学上可接受的组合物还可以通过鼻用气溶胶或通过吸入施用。此类化

合物根据药物调配领域中熟知的技术制备，并且可以使用苯甲醇或其它合适的防腐剂、用于增强生物利用度的吸收促进剂、氟碳化合物和/或其它常规增溶剂或分散剂制备为盐水中的溶液。

[0205] 更优选地，本发明的药学上可接受的组合物被调配用于口服施用。此类调配物可以与或不与食物一起施用。在一些实施例中，本发明的药学上可接受的组合物不与食物一起施用。在其它实施例中，本发明的药学上可接受的组合物与食物一起施用。

[0206] 可以与载剂材料组合以产生单一剂型的组合物的本发明化合物的量将根据被治疗的主体、具体的施用方式而不同。优选地，所提供的组合物应当被调配为使得可以向接受这些组合物的患者施用0.01-100mg/kg体重/天之间的剂量的抑制剂。

[0207] 还应当理解的是，用于任何特定患者的具体剂量和治疗方案将取决于各种因素，包含所采用的具体化合物的活性、年龄、体重、总体健康状况、性别、饮食、施用时间、排泄率、药物组合和治疗医生的判断以及被治疗的特定疾病的严重程度。所述组合物中本发明化合物的量还将取决于所述组合物中的具体化合物。

[0208] 化合物和药学上可接受的组合物的用途

[0209] 本文描述的化合物和组合物通常可用于通过调节TCR与Nck之间的相互作用来调节TCR信号传导和T细胞激活。

[0210] 本发明中用作TCR-Nck相互作用的调节剂的化合物的活性可以在体外、体内或细胞系中测定。体外测定法包含例如：测量T淋巴细胞的增殖的测定法（例如，谢，W.T. (Tse, W.T.) 等人, Transplantation (移植), 2003, 75 (3) : 389-97, 其内容在此通过引用并入）；测量在TCR刺激后在T细胞中诱导的肌动蛋白细胞骨架的聚合的测定法（例如，富勒, C.L. (Fuller, C.L.) 等人, 免疫学评论 (Immunol. Rev.) 2003, 292: 220-36, 其内容在此通过引用并入）；以及测量由TCR刺激引起的T细胞分泌的细胞因子的测定法（例如，芬科, D. (Finco, D.) 等人, 细胞因子 (Cytokine), 2014, 66 (2) : 143-55, 其内容在此通过引用并入）。体内测定法包含：用于免疫和自身免疫疾病的标准动物模型，所述免疫和自身免疫疾病是众所周知的并且是现有技术的一部分，例如迟发型超敏反应（例如，库德拉茨, E. (Kudlacz, E.) 等人, 美国移植杂志 (Am. J. Transplant.), 2004, 4 (1) : 51-7, 其内容在此通过引用并入）；用于类风湿关节炎的模型（例如，霍尔姆达尔, R. (Holmdahl, R.) 等人, APMIS, 1989, 97 (7) : 575-84, 其内容在此通过引用并入）；多发性硬化症（实验性自身免疫性脑脊髓炎）的模型（例如，冈萨雷斯·雷伊, E. (Gonzalez-Rey, E.) 等人, 美国病理学杂志 (Am. J. Pathol.) 2006, 168 (4) : 1179-88, 其内容在此通过引用并入）；以及移植排斥的模型（参见，例如，以上参考文献中关于移植排斥的治疗所述的各种动物模型，其在此通过引用并入）。

[0211] 如本文所使用的，术语“治疗 (treatment、treat和treating)”是指逆转、缓解、延迟如本文所述的疾病或病症或其一或多种症状的发作或抑制其进展。在一些实施例中，可以在产生一或多种症状后施用治疗。在其它实施例中，可以在不存在症状的情况下施用治疗。例如，可以在症状发作之前（例如，根据症状历史和/或根据遗传或其它易感因素）向易感个体施用治疗。还可以在症状消退后继续治疗，例如以预防或延缓其复发。

[0212] 所提供化合物是TCR-Nck相互作用的调节剂，并且因此可用于治疗一或多种与TCR的活性相关的病症。因此，在某些实施例中，本发明提供了一种用于治疗TCR-Nck介导的病症的方法，所述方法包括以下步骤：向有需要的患者施用本发明化合物或其药学上可接受

的组合物。

[0213] 如本文所使用的,术语“TCR-Nck介导的”病症、疾病和/或病状是指已知TCR在其中发挥作用的任何疾病或其它有害病状。因此,本发明的另一个实施例涉及治疗已知TCR在其中发挥作用的一或多种疾病或减轻其严重程度。此类TCR-Nck介导的病症包含但不限于自身免疫和炎性病症;与移植相关的病症;增殖性病症;以及神经系统病症。(参见,例如,奥西,J.(O'Sea,J.)等人,自然·评论·药物发现(Nat.Rev.Drug Discov.)2004,3(7):555-64;切特科维奇,M.(Cetkovic-Cvrlje,M.)等人,当今药物设计(Curr.Pharm.Des.)2004,10(15):1767-84;切特科维奇,M.等人,免疫档案与实验疗法(Arch.Immunol.Ther.Exp.)2004,52(2):69-82)。

[0214] 自身免疫和炎性病症

[0215] 如本文所使用的,“自身免疫和炎性病症”是指当宿主的系统受到宿主自身的免疫系统攻击时引起的那些疾病、病或病状。自身免疫相互作用的靶标的范围大概可以为细胞水平(例如,多发性硬化症中的髓磷脂碱性蛋白或格雷夫斯氏病(Graves'disease)中的促甲状腺激素受体)到类风湿性关节炎或克罗恩氏病中的器官特异性作用到全身性红斑狼疮中所见的全身作用。在自身免疫疾病的诱因方面所假定的事件中的一些事件包含细胞因子过表达(例如,炎性肠病中的TNF- α 、IL-2或IL-2受体)或欠表达(1型糖尿病中的IL-10欠表达)、等位基因表达中的缺陷(强直性脊柱炎中的HLA I类B27)、凋亡蛋白的表达改变(在I型自身免疫性淋巴细胞增生综合征(ALPS 1)中Fas的欠表达)。参见“哈里森内科学原理(Harrison's Principles of Internal Medicine)”,第16版,纽约州麦格劳-希尔(McGraw-Hill,N.Y.),2005;第295章以获得关于自身免疫疾病的另外的信息。

[0216] 在某些实施例中,自身免疫或炎性病症是艾迪生氏病(Addison's disease)、血中丙球蛋白贫乏、斑秃、普秃、淀粉样变性、强直性脊柱炎、抗GBM/抗TBM肾炎、抗磷脂综合征、自身免疫性血管水肿、自身免疫性家族性自主神经异常、自身免疫性脑脊髓炎、自身免疫性肝炎、自身免疫性内耳疾病(美尼尔氏病(Meniere's disease))、自身免疫性心肌炎、自身免疫性胰腺炎、自身免疫性视网膜病、自身免疫性荨麻疹、轴突和神经元神经病、Baló病(Baló disease)、贝赛特氏病(Behçet's disease)、良性黏膜类天疱疮、大疱性类天疱疮、卡斯特曼病(Castleman disease)、腹腔疾病、查加斯病(Chagas disease)、慢性炎性脱髓鞘多发性神经病、慢性复发性多灶性骨髓炎、变应性肉芽肿血管炎(Churg-Strauss)、瘢痕性天疱疮、科干综合征(Cogan's syndrome)、冷凝集素病、先天性心脏传导阻滞、柯萨奇病毒性心肌炎、CREST综合征、克罗恩氏病、疱疹样皮炎、皮肌炎、德维克氏病(Devic's disease)(视神经脊髓炎)、盘状狼疮、德勒综合征(Dressler's syndrome)、子宫内膜异位、嗜酸性食管炎、嗜酸性筋膜炎、结节性红斑、混合性冷凝球蛋白血症、伊文氏综合征(Evan's syndrome)、纤维肌痛、纤维化性肺泡炎、巨细胞性动脉炎、巨细胞性心肌炎、血管球性肾炎、肺出血肾炎综合征(Goodpasture's syndrome)、肉芽肿性血管炎、格雷夫斯氏病、格林-巴利综合征、桥本氏甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、溶血性贫血、亨-舍二氏紫癜(Henoch-Schonlein purpura)、妊娠疱疹或妊娠性类天疱疮、低丙球蛋白血症、IgA肾病、IgG4相关硬化性疾病、免疫性血小板减少性紫癜、包涵体肌炎、炎性肠病、间质性膀胱炎、幼年型关节炎、幼年型糖尿病、幼年型肌炎、川崎病、兰伯特-伊顿综合征、白细胞碎裂性血管炎、扁平苔藓、硬化性苔藓、木样结膜炎、线性IgA病、红斑狼疮、慢性莱姆病、神经莱姆病、显

微镜下多发性血管炎、混合性结缔组织病、蚕蚀性角膜溃疡 (Mooren's ulcer)、穆-哈二氏病 (Mucha-Habermann disease)、多发性硬化症、重症肌无力、肌炎、视神经脊髓炎、中性粒细胞减少症、眼瘢痕性天疱疮、视神经炎、复发性风湿症、PANDAS、副肿瘤性小脑变性、阵发性夜间血红素尿症、帕-罗二氏综合征 (Parry-Romberg syndrome)、睫状体扁平部炎、帕森那-特纳综合征 (Parsonage-Turner syndrome)、天疱疮、周围神经病变、静脉周围脑脊髓炎、恶性贫血、POEMS综合征、结节性多发性动脉炎、I、II、III型多腺体综合征、风湿性多肌痛、多肌炎、心肌梗死后综合征、心包切开术后综合征、原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、孕酮皮炎、牛皮癣、银屑病关节炎、纯红细胞再生障碍性贫血、坏疽性脓皮病、雷诺现象 (Raynaud's phenomenon)、反应性关节炎、反射性交感神经营养不良、复发性多软骨炎、多动腿综合征、腹膜后纤维化、风湿热、类风湿性关节炎、结节病、施密特综合征、巩膜炎、硬皮病、干燥综合征 (Sjogren's syndrome)、精子和睾丸自身免疫、僵人综合征、亚急性细菌性心内膜炎 (SBE)、苏萨克氏综合征 (Susac's syndrome)、交感性眼炎、大动脉炎 (Takayasu's arteritis)、颞动脉炎、血小板减少性紫癜 (TTP)、痛性眼肌麻痹综合征、横贯性脊髓炎、1型糖尿病、溃疡性结肠炎、未分化结缔组织病、葡萄膜炎、血管炎、白癜风以及韦格纳氏肉芽肿病 (或肉芽肿性多血管炎)。

[0217] 与移植相关的病症

[0218] 在一些实施例中，病症与移植相关。在一些实施例中，与移植相关的病症是移植排斥。在一些实施例中，与移植相关的病症是移植植物抗宿主病。

[0219] 增殖性病症

[0220] 在一些实施例中，病症是增殖性病症。在一些实施例中，增殖性病症是癌症。

[0221] 如本文所使用的，术语“癌症”是指具有自主生长能力的细胞，即以快速增殖的细胞生长为特征的异常状态或病状。所述术语意在包含所有类型的癌性生长或致癌过程、转移性组织或恶性转化的细胞、组织或器官，而不论组织病理学类型或侵袭性阶段。本文所使用的术语“肿瘤”是指癌细胞，例如大量癌细胞。术语“癌”是领域公认的，并且是指上皮或内分泌组织的恶性肿瘤，包括呼吸系统癌、胃肠道系统癌、泌尿生殖系统癌、睾丸癌、乳腺癌、前列腺癌、内分泌系统癌、和黑色素瘤。“腺癌”是指源自腺体组织的癌或其中肿瘤细胞形成可识别的腺体结构的癌。术语“肉瘤”是领域公认的，并且是指间充质衍生的恶性肿瘤。

[0222] 癌症包含但不限于：白血病 (例如，急性白血病、急性淋巴细胞性白血病、急性髓细胞性白血病、急性成髓细胞性白血病、急性早幼粒细胞性白血病、急性髓单核细胞性白血病、急性单核细胞性白血病、急性红白血病、慢性白血病、慢性髓细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病)、真性红细胞增多症、淋巴瘤 (例如，霍奇金氏病 (Hodgkin's disease) 或非霍奇金氏病 (non-Hodgkin's disease))、华氏巨球蛋白血症 (Waldenstrom's macroglobulinemia)、多发性骨髓瘤、重链病以及实体瘤，如肉瘤和癌 (例如，纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、成骨性肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤文氏瘤 (Ewing's tumor)、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓样癌、支气管癌、肾细胞癌、肝癌、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎癌、维尔姆斯氏瘤 (Wilms' tumor)、宫颈癌、子宫癌、睾丸癌、肺癌、小细胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、胶质瘤、星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、

血管母细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、脑膜瘤、黑素瘤、神经母细胞瘤和视网膜母细胞瘤)。

[0223] 在一些实施例中,增殖性病症是血液系统癌症。在一些实施例中,增殖性病症是白血病。在一些实施例中,白血病是T细胞白血病。

[0224] 神经系统病症

[0225] 在一些实施例中,病症是神经系统病症。在一些实施例中,神经系统病症是Balo病(Balo's disease)、慢性炎性脱髓鞘多发性神经病、德维克视神经脊髓炎、马尔堡急性多发性硬化症、多发性硬化症、谢耳德氏病(Schilder's disease)或静脉周围脑脊髓炎。

[0226] 可接受的组合物

[0227] 本发明的药学上可接受的组合物可以根据所治疗的感染的严重程度通过口服、经直肠、肠胃外、脑池内、阴道内、腹腔内、局部(如通过粉末、软膏或滴剂)、经颊、以口腔喷雾或鼻用喷雾的形式等向人和其它动物施用。在某些实施例中,本发明化合物可以以受试者体重的约0.01mg/kg到约50mg/kg并且优选地约1mg/kg到约25mg/kg的剂量水平每天口服或肠胃外施用,每天一或多次,以获得期望治疗效果。

[0228] 用于口服施用的液体剂型包含但不限于药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。除了活性化合物以外,液体剂型可以含有本领域中常用的惰性稀释剂,例如水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂,如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(具体地,棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和山梨醇酐的脂肪酸酯和其混合物。除了惰性稀释剂,所述口服组合物还可以包含佐剂,如湿润剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂以及芳香剂。

[0229] 可注射制剂,例如无菌可注射水性或油性悬浮液,可以使用合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂根据已知技术进行调配。无菌可注射制剂还可以是无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、悬浮液或乳液,例如像1,3-丁二醇中的溶液。可以采用的可接受的媒剂和溶剂是水、林格氏溶液、U.S.P.和等渗氯化钠溶液。另外,无菌的固定油通常用作溶剂或悬浮介质。出于此目的,可以采用任何温和的固定油,包含合成的甘油单酯或甘油二酯。另外,使用脂肪酸(如油酸)来制备可注射物。

[0230] 可注射调配物可以例如通过滤过细菌截留过滤器,或通过并入呈无菌固体组合物形式的灭菌剂来灭菌,这些无菌固体组合物可以在使用前溶解或分散于无菌水或其它无菌可注射介质中。

[0231] 为了延长本发明化合物的效果,通常期望减缓来自皮下或肌内注射的化合物的吸收。这可以通过使用水溶性差的晶体或无定形材料的液体悬浮液来实现。由此,化合物的吸收速率取决于其溶解速率,所述溶解速率进而可以取决于晶体大小和晶型。可替代地,通过将化合物溶解或悬浮在油性媒剂中来实现肠胃外施用的化合物形式的延迟吸收。通过在可生物降解的聚合物如聚丙交酯-聚乙交酯中形成化合物的微囊基质来制备可注射储库型(depot)形式。根据化合物与聚合物的比率以及所采用的特定聚合物的性质,可以对化合物释放速率进行控制。其它可生物降解的聚合物的实例包含聚(原酸酯)和聚(酸酐)。储库型可注射调配物还通过将化合物截留在与人体组织相容的脂质体或微乳液中来制备。

[0232] 用于直肠或阴道施用的组合物优选地是栓剂,其可通过将本发明化合物与合适的

非刺激性赋形剂或载体(如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡)相混合来制备,所述赋形剂或载体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活性化合物。

[0233] 用于口服施用的固体剂型包含胶囊、片剂、丸剂、粉末以及颗粒剂。在此类固体剂型中,活性化合物与以下混合:至少一种惰性的药学上可接受的赋形剂或载体,如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或a)填充剂或增充剂,如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇以及硅酸;b)粘合剂,例如,羧甲纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、以及阿拉伯胶;c)保湿剂,如甘油;d)崩解剂,如琼脂-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)溶液阻滞剂,如石蜡;f)吸收促进剂,如季铵化合物;g)湿润剂,例如,鲸蜡醇和甘油单硬脂酸酯;h)吸附剂,如高岭土和膨润土;以及i)润滑剂,如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠和其混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型还可以包括缓冲剂。

[0234] 类似类型的固体组合物也可以用作软填充明胶胶囊和硬填充明胶胶囊中的填充剂,所述明胶胶囊使用如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等赋形剂。片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂以及颗粒剂的固体剂型可以制备有包衣和外壳,如肠溶包衣和药物调配领域中所熟知的其它包衣。所述剂型可以任选地含有乳浊剂并且其组成还可以使得所述剂型仅或者优先在肠道的特定部分中任选地以延迟的方式释放一或多种活性成分。可以使用的包埋组合物的实例包含聚合物质和蜡。类似类型的固体组合物也可以用作软填充明胶胶囊和硬填充明胶胶囊中的填充剂,所述明胶胶囊使用如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等赋形剂。

[0235] 活性化合物还可以与如上所述的一或多种赋形剂一起呈微包囊形式。片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂以及颗粒剂的固体剂型可以制备有包衣和外壳,如肠溶包衣、释放控制包衣和药物调配领域中所熟知的其它包衣。在此类固体剂型中,活性化合物可以与至少一种惰性稀释剂(如蔗糖、乳糖或淀粉)混合。在正常的情况下,除了惰性稀释剂以外,此类剂型还可以包括另外的物质,例如压片润滑剂和其它压片助剂,如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,所述剂型还可以包括缓冲剂。所述剂型可以任选地含有乳浊剂并且其组成还可以使得所述剂型仅或者优先在肠道的特定部分中任选地以延迟的方式释放一或多种活性成分。可以使用的包埋组合物的实例包含聚合物质和蜡。

[0236] 用于本发明化合物的局部或经皮施用的剂型包含软膏、糊剂、霜剂、洗剂、凝胶、粉末、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴剂。活性组分在无菌条件下与药学上可接受的载体和任何所需要的防腐剂或可能需要的缓冲液混合。眼科调配物、滴耳剂和滴眼剂也被设想为处于本发明的范围内。另外,本发明设想了透皮贴剂的用途,所述透皮贴剂具有使化合物以受控方式递送到身体的附加优点。此类剂型可以通过将化合物溶解或分散于适当介质中来制备。还可以使用吸收促进剂来增加所述化合物穿过皮肤的流量。速率可以通过提供速率控制膜或将所述化合物分散于聚合物基质或凝胶中来控制。

[0237] 本文所使用的术语“生物样品”包含但不限于细胞培养物或其提取物;从哺乳动物或其提取物中获得的活检材料;以及血液、唾液、尿液、粪便、精液、眼泪或其它体液或其提取物。

[0238] 治疗方法

[0239] 在其它实施例中,本发明提供了一种用于治疗有需要的患者的由TCR-Nck相互作用介导的病症的方法,所述方法包括以下步骤:向所述患者施用根据本发明的化合物或其

药学上可接受的组合物。在一些实施例中,调节TCR-Nck的方法用于治疗自身免疫和炎性病症;与移植相关的病症;增殖性病症;以及神经系统病症。

[0240] 在一些实施例中,调节TCR-Nck的方法用于治疗斑秃。(参见例如,佩图霍娃,L.(Petukhova,L.)等人,自然(Nature),2010,466(7302):113-17)。因此,在一些实施例中,本发明提供了一种治疗有需要的患者的斑秃的方法,所述方法包括以下步骤:向所述患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐。

[0241] 在一些实施例中,调节TCR-Nck的方法用于治疗强直性脊柱炎。(参见例如,史密斯,J.A.(Smith,J.A.),最新过敏症与哮喘报告(Curr Allergy Asthma Rep.)2015,15(1):489)。因此,在一些实施例中,本发明提供了一种治疗有需要的患者的强直性脊柱炎的方法,所述方法包括以下步骤:向所述患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐。

[0242] 在一些实施例中,调节TCR-Nck的方法用于治疗哮喘。(参见例如,罗宾逊,D.S.(Robinson,D.S.),过敏和临床免疫学期刊(J.Allergy Clin.Immunol.),2010,126(6):1081-91)。因此,在一些实施例中,本发明提供了一种治疗有需要的患者的哮喘的方法,所述方法包括以下步骤:向所述患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐。

[0243] 在一些实施例中,调节TCR-Nck的方法用于治疗自身免疫性肝炎。(参见例如,曼斯,M.P.(Manns,M.P.)等人,肝脏病学(Hepatology),2010,51(6),2193-213)。因此,在一些实施例中,本发明提供了一种治疗有需要的患者的自身免疫性肝炎的方法,所述方法包括以下步骤:向所述患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐。

[0244] 在一些实施例中,调节TCR-Nck的方法用于治疗自身免疫性淋巴增殖综合征(ALPS)。(参见例如,斯纳勒,M.C.(Sneller,M.C.)等人,风湿病学新见(Curr.Opin.Rheumatology),2003,15(4):417-21)。因此,在一些实施例中,本发明提供了一种治疗有需要的患者的ALPS的方法,所述方法包括以下步骤:向所述患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐。

[0245] 在一些实施例中,调节TCR-Nck的方法用于自身免疫性心肌炎。(参见例如,卡福里奥,A.L.(Caforio,A.L.)和伊利斯托,S.(Iliceto,S.),心血管病学新见(Curr.Opin.Cardiol.),2008,23(3):219-26)。因此,在一些实施例中,本发明提供了一种治疗有需要的患者的自身免疫性心肌炎的方法,所述方法包括以下步骤:向所述患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐。

[0246] 在一些实施例中,调节TCR-Nck的方法用于自身免疫性睾丸炎。(参见例如,席尔瓦,C.A.(Silva,C.A.)等人,自身免疫评论(Autoimmun Rev.),2014,13(4-5):431-34)。因此,在一些实施例中,本发明提供了一种治疗有需要的患者的自身免疫性睾丸炎的方法,所述方法包括以下步骤:向所述患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐。

[0247] 在一些实施例中,调节TCR-Nck的方法用于自身免疫性胰腺炎。(参见例如,范,B.G.(Fan,B.G.)和安德伦·桑德伯格,A.(Andren-Sandberg,A.),北美医学科学杂志(N.Am.J.Med.Sci.)2009,1(2):148-51)。因此,在一些实施例中,本发明提供了一种治疗有需要的患者的自身免疫性胰腺炎的方法,所述方法包括以下步骤:向所述患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐。

[0248] 在一些实施例中,调节TCR-Nck的方法用于治疗异位性皮炎。(参见例如,诺格莱斯,K.E.(Nogales,K.E.)等人,过敏和临床免疫学期刊,2009,123(6):1244-52)。因此,在

一些实施例中,本发明提供了一种治疗有需要的患者的全身性异位性皮炎的方法,所述方法包括以下步骤:向所述患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐。

[0249] 在一些实施例中,调节TCR-Nck的方法用于治疗贝赛特氏病。(参见例如,迪雷斯涅利,H.(Direskeneli,H.) ,国际遗传学研究(Genetics Research International),2013,文献ID 249157doi:10.1155/2013/249157)。因此,在一些实施例中,本发明提供了一种治疗有需要的患者的贝赛特氏病的方法,所述方法包括以下步骤:向所述患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐。

[0250] 在一些实施例中,调节TCR-Nck的方法用于治疗卡斯特曼病。(参见例如,艾尔·马格拉比,J.(Al-Maghribi,J.)等人,组织病理学(Histopathology),2005,48(3):233-38)。因此,在一些实施例中,本发明提供了一种治疗有需要的患者的卡斯特曼病的方法,所述方法包括以下步骤:向所述患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐。

[0251] 在一些实施例中,调节TCR-Nck的方法用于治疗腹腔疾病。(参见例如,马扎雷拉,G.(Mazzarella,G.) ,世界胃肠病学杂志(World J.Gastroenterol.),2015,21(24):7349-56)。因此,在一些实施例中,本发明提供了一种治疗有需要的患者的腹腔疾病的方法,所述方法包括以下步骤:向所述患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐。

[0252] 在一些实施例中,调节TCR-Nck的方法用于治疗慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病。(参见例如,诺图尔诺,F.(Notturno,F.)等人,神经免疫学期刊(J.Neuroimmunol.) 2008,197(2):124-7)。因此,在一些实施例中,本发明提供了一种治疗有需要的患者的慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病的方法,所述方法包括以下步骤:向所述患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐。

[0253] 在一些实施例中,调节TCR-Nck的方法用于治疗科干综合征。(参见例如,格列柯,A.(Greco,A.)等人,自身免疫评论(Autoimmunity Rev.) 2013,12(3):396-400)。因此,在一些实施例中,本发明提供了一种治疗有需要的患者的科干综合征的方法,所述方法包括以下步骤:向所述患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐。

[0254] 在一些实施例中,调节TCR-Nck的方法用于治疗变应性肉芽肿血管炎(Churg-Strauss syndrome)。(参见例如,圭达,G.(Guida,G.)等人,临床免疫学(Clin.Immunol.),2008128(1):94-102)。因此,在一些实施例中,本发明提供了一种治疗有需要的患者的变应性肉芽肿血管炎的方法,所述方法包括以下步骤:向所述患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐。

[0255] 在一些实施例中,调节TCR-Nck的方法用于治疗克罗恩氏病。(参见例如,洛希,J.K.(Roche,J.K.)等人,临床研究杂志(J.Clin.Invest.) 1985,75(2):522-530;马克斯,D.J.(Marks,D.J.)和西格尔,A.W.(Segal,A.W.) 病理学杂志(J.Pathol.) 2008,214(2):260-66;科布林,G.M.(Cobrin,G.M.) 和阿布鲁,M.T.(Abreu,M.T.) 免疫学评论(Immunol.Rev.) 2005,206(1):277-95)。因此,在一些实施例中,本发明提供了一种治疗有需要的患者的克罗恩氏病的方法,所述方法包括以下步骤:向所述患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐。

[0256] 在一些实施例中,调节TCR-Nck的方法用于治疗伊文氏综合征。(参见例如,提切里,D.T.(Teachery,D.T.)等人,血液(Blood),2004,105(6):2443-48)。因此,在一些实施例中,本发明提供了一种治疗有需要的患者的伊文氏综合征的方法,所述方法包括以下步骤:

向所述患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐。

[0257] 在一些实施例中,调节TCR-Nck的方法用于治疗包涵体肌炎。(参见例如,北泽,M.(Kitazawa,M.)等人,神经科学杂志(J.Neuroscience),2009,29(19):6132-41)。因此,在一些实施例中,本发明提供了一种治疗有需要的患者的包涵体肌炎的方法,所述方法包括以下步骤:向所述患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐。

[0258] 在一些实施例中,调节TCR-Nck的方法用于治疗炎性肠病。(参见例如,泽尼维奇,L.A.(Zenewicz,L.A.)等人,分子医学趋势(Trends Mol.Med.),2009,15(5):199-207)。因此,在一些实施例中,本发明提供了一种治疗有需要的患者的炎性肠病的方法,所述方法包括以下步骤:向所述患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐。

[0259] 在一些实施例中,调节TCR-Nck的方法用于治疗川崎病。(参见例如,小野内,Y.(Onouchi,Y.)等人,自然遗传学(Nature Genetics),2008,40:35-42)。因此,在一些实施例中,本发明提供了一种治疗有需要的患者的川崎病的方法,所述方法包括以下步骤:向所述患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐。

[0260] 在一些实施例中,调节TCR-Nck的方法用于治疗(慢性)莱姆病。(参见例如,辛格,S.K.(Singh,S.K.)和吉尔希克,H.J.(Girschick,H.J.)儿科风湿病学(Paediatric Rheumatology),2004,10(7):598-614;拉韦什,E.S.(Raveche,E.S.)等人,临床微生物学杂志(J.Clin.Microbiol.)2005,43(2):850-56)。因此,在一些实施例中,本发明提供了一种治疗有需要的患者的(慢性)莱姆病的方法,所述方法包括以下步骤:向所述患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐。

[0261] 在一些实施例中,调节TCR-Nck的方法用于治疗多发性硬化症。(参见例如,巴贝,H.(Babbe,H.)等人,实验医学杂志(J.Exp.Med.),2000,192(3):393-404;戴,K.Z.(Dai,K.Z.)等人,基因和免疫(Genes Immun.)2001,2(5):263-8)。因此,在一些实施例中,本发明提供了一种治疗有需要的患者的多发性硬化症的方法,所述方法包括以下步骤:向所述患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐。

[0262] 在一些实施例中,调节TCR-Nck的方法用于治疗重症肌无力。(参见例如,梅里焦利,M.N.(Meriggioli,M.N.)和桑德斯,D.B.S.(Sanders,D.B.S.),柳叶刀神经病学(Lancet Neurology),2009,8(5):475-90)。因此,在一些实施例中,本发明提供了一种治疗有需要的患者的重症肌无力的方法,所述方法包括以下步骤:向所述患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐。

[0263] 在一些实施例中,调节TCR-Nck的方法用于治疗牛皮癣。(参见例如,蔡,Y.(Cai,Y.)等人,细胞与分子免疫(Cell Mol.Immunol.),2012,9(4):302-09)。因此,在一些实施例中,本发明提供了一种治疗有需要的患者的牛皮癣的方法,所述方法包括以下步骤:向所述患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐。

[0264] 在一些实施例中,调节TCR-Nck的方法用于治疗银屑病关节炎。(参见例如,乔伊,E.(Choy,E.),最新风湿病学报告(Curr.Rheumatol.Rep.),2007,9(6):437-41)。因此,在一些实施例中,本发明提供了一种治疗有需要的患者的银屑病关节炎的方法,所述方法包括以下步骤:向所述患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐。

[0265] 在一些实施例中,调节TCR-Nck的方法用于治疗类风湿性关节炎。(参见例如,科普,A.P.(Cope,A.P.)等人,临床和实验风湿病学杂志(Clin.Exp.Rheumatol.),2007,25

(5) :S4-11)。因此,在一些实施例中,本发明提供了一种治疗有需要的患者的类风湿性关节炎的方法,所述方法包括以下步骤:向所述患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐。

[0266] 在一些实施例中,调节TCR-Nck的方法用于治疗全身性红斑狼疮。(参见例如,克里斯平,J.C.(Crispin,J.C.)等人,免疫学杂志(J.Immunol.),2008,181(12):8761-66;林特曼,M.A.(Linterman,M.A.)等人,实验医学杂志(J.Exp.Med.)2009,206(3):561-76)。因此,在一些实施例中,本发明提供了一种治疗有需要的患者的全身性红斑狼疮的方法,所述方法包括以下步骤:向所述患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐。

[0267] 在一些实施例中,调节TCR-Nck的方法用于治疗I型糖尿病。(参见例如,罗普,B.O.(Roep,B.O.),糖尿病学(Diabetologia),46(3):305-21)。因此,在一些实施例中,本发明提供了一种治疗有需要的患者的I型糖尿病的方法,所述方法包括以下步骤:向所述患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐。

[0268] 在一些实施例中,调节TCR-Nck的方法用于治疗溃疡性结肠炎。(参见例如,卡佩勒,A.(Kappeler,A.)和穆勒,C.(Mueller,C.),组织学和病理组织学(Histol Histopathol.),2000,15(1):167-72)。因此,在一些实施例中,本发明提供了一种治疗有需要的患者的溃疡性结肠炎的方法,所述方法包括以下步骤:向所述患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐。

[0269] 在一些实施例中,调节TCR-Nck的方法用于治疗葡萄膜炎。(参见例如,宝来,R.(Horai,R.)等人,免疫力(Immunity),2015,43(2):343-53)。因此,在一些实施例中,本发明提供了一种治疗有需要的患者的葡萄膜炎的方法,所述方法包括以下步骤:向所述患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐。

[0270] 在一些实施例中,调节TCR-Nck的方法用于治疗白癜风。(参见例如,范登·维恩加德,R.(Van den Wijngaard,R.)等人,实验室研究(Lab Invest.)2000,80(8):1299-309)。因此,在一些实施例中,本发明提供了一种治疗有需要的患者的白癜风的方法,所述方法包括以下步骤:向所述患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐。

[0271] 在一些实施例中,调节TCR-Nck的方法用于治疗移植物的排斥。(参见例如,伊萨,F.(Issa,F.)等人,临床免疫学专家评论(Expert Rev.Clin.Immunol.)2010,6(1):155-69)。因此,在一些实施例中,本发明提供了一种治疗有需要的患者的移植物的排斥的方法,所述方法包括以下步骤:向所述患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐。

[0272] 在一些实施例中,调节TCR-Nck的方法用于治疗肉芽肿性血管炎(韦格纳氏肉芽肿病)。(参见例如,摩根,M.D.(Morgan,M.D.)等人,关节炎与风湿病(Arthritis & Rheumatism),2011,63(7):2127-37)。因此,在一些实施例中,本发明提供了一种治疗有需要的患者的肉芽肿性血管炎(韦格纳氏肉芽肿病)的方法,所述方法包括以下步骤:向所述患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐。

[0273] 在一些实施例中,调节TCR-Nck的方法用于治疗血液系统癌症。因此,在一些实施例中,本发明提供了一种治疗有需要的患者的血液系统癌症的方法,所述方法包括以下步骤:向所述患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐。

[0274] 在一些实施例中,调节TCR-Nck的方法用于治疗移植排斥。(参见例如,伊萨,F.等人,临床免疫学专家评论2010,6(1):155-69)。在一些实施例中,调节TCR-Nck的方法用于治

疗移植物抗宿主病。(参见例如,W.D.,自然综述免疫学(Nature Rev.Immunology),2007,7:340-52)。因此,在一些实施例中,本发明提供了一种治疗有需要的患者的与移植相关的病症的方法,所述方法包括以下步骤:向所述患者施用所提供的化合物或其药学上可接受的盐。

[0275] 组合物

[0276] 本发明的化合物可以单独施用或与一或多种其它治疗化合物组合施用,可能的组合疗法采取固定组合的形式或本发明的化合物与一或多种其它治疗化合物的施用交错或彼此独立给予或固定组合与一或多种其它治疗化合物的组合施用。如本文所使用的,通常为了治疗特定疾病或病状而施用的另外的治疗剂被称为“适合于所治疗的疾病或病状”。

[0277] 这些另外的药剂可以作为多剂量方案的一部分与含本发明化合物的组合物单独施用。可替代地,那些药剂可以是单一剂型的与本发明的化合物一起混合在单一组合物中的一部分。如果作为多剂量方案的一部分施用,则所述两种活性剂可以同时、顺序地或在彼此相隔一段时间(通常彼此相隔五小时)内递送。

[0278] 如本文所使用的,术语“组合”、“组合的”和相关术语是指根据本发明的治疗剂的同时或顺序施用。例如,可以将本发明的化合物与另一种治疗剂同时地或者以单独的单位剂型顺序地或者以单一单位剂型一起施用。因此,本发明提供了一种单一单位剂型,所述剂型包括本发明的化合物、另外的治疗剂以及药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂。

[0279] 可以与载剂材料组合以产生单一剂型的本发明化合物和另外的治疗剂(在包括如上所述的另外的治疗剂的那些组合物中)的量将根据所治疗的主体和特定施用模式而变化。优选地,本发明的组合物应当被调配成使得可以施用0.01-100mg/kg体重/天剂量的本发明的化合物。

[0280] 在那些包括另外的治疗剂的组合物中,所述另外的治疗剂和本发明的化合物可以协同起作用。因此,此类组合物中另外的治疗剂的量将小于仅利用所述治疗剂的单一疗法中所需的量。在此类组合物中,可以施用剂量为0.01-1,000 μ g/kg体重/天的另外的治疗剂。

[0281] 存在于本发明的组合物中的另外的治疗剂的量将不超过通常在包括所述治疗剂作为唯一活性剂的组合物中施用的量。优选地,本发明公开的组合物中另外的治疗剂的量的范围将为包括所述药剂作为唯一治疗活性剂的组合物中通常存在的量的约50%到100%。

[0282] 在一个实施例中,本发明提供了一种包括式I化合物和一或多种另外的治疗剂的组合物。治疗剂可以与式I化合物一起施用或者可以在式I化合物施用之前或之后施用。下文进一步详细地描述了合适的治疗剂。在某些实施例中,可以在施用治疗剂前至多5分钟、10分钟、15分钟、30分钟、1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、11小时、12小时、13小时、14小时、15小时、16小时、17小时或18小时施用式I化合物。在其它实施例中、可以在施用治疗剂后至多5分钟、10分钟、15分钟、30分钟、1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、11小时、12小时、13小时、14小时、15小时、16小时、17小时或18小时施用式I化合物。

[0283] 在另一个实施例中,本发明提供了一种通过向有需要的患者施用式I化合物和一或多种另外的治疗剂来治疗TCR-Nck介导的疾病、病症或病状的方法。此类另外的治疗剂可以是小分子或重组生物药剂并且包含例如对乙酰氨基酚、非甾体抗炎药(NSAIDS)(如阿司

匹林、布洛芬、萘普生、依托度酸(Lodine®)和塞来昔布)、秋水仙碱(Colcrys®)、皮质类固醇(如泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙、氢化可的松等)、丙磺舒、别嘌呤醇、非布索坦(Uloric®)、柳氮磺吡啶(Azulfidine®)、抗疟疾药(如羟基氯喹(Plaquenil®)和氯喹(Aralen®)、甲氨蝶呤(Rheumatrex®))、金盐(如硫代葡萄糖金(Solganal®)、硫代苹果酸金(Myochrysine®)和金诺芬(Ridaura®))、D-青霉胺(Depen®或Cuprimine®)、硫唑嘌呤(Imuran®)、环磷酰胺(Cytoxan®)、苯丁酸氮芥(Leukeran®)、环孢菌素(Sandimmune®)、来氟米特(Arava®)和“抗TNF”药剂(如依那西普(Enbrel®)、英夫利昔单抗(Remicade®)、戈利木单抗(Simponi®)、赛妥珠单抗聚乙二醇(Cimzia®)和阿达木单抗(Humira®))、“抗IL-1”药剂(如阿那白滞素(Kineret®)和利纳西普(Arcalyst®))、卡那单抗(Ilaris®)、抗Jak抑制剂(如托法替尼)、抗体(如利妥昔单抗(Rituxan®))、“抗T细胞”药剂(如阿巴西普(Orencia®))、“抗IL-6”药剂(如托珠单抗(Actemra®))、双氯芬酸、可的松、透明质酸(Synvisc®或Hyalgan®)、单克隆抗体(如他尼珠)、抗凝剂(如肝素)(Calcinparine®或Liquaemin®)和华法林(Coumadin®)、止泻药(如地芬诺酯(Lomotil®)和洛哌丁胺(Imodium®))、胆汁酸结合剂(如消胆胺)、阿洛司琼(Lotronex®)、鲁比前列酮(Amitiza®)、泻药(如镁乳剂、聚乙二醇(MiraLax®)、Dulcolax®、Correctol®和Senokot®)、抗胆碱能药或抗痉挛药(如双环胺(Bentyl®)、Singulair®)、β-2激动剂(如沙丁胺醇(Ventolin®HFA、Proventil®HFA)、左旋沙丁胺醇(Xopenex®)、奥西那林(Alupent®)、醋酸吡布特罗(Maxair®)、硫酸特布他林(Brethaire®)、昔萘酸沙美特罗(Serevent®)和福莫特罗(Foradil®))、抗胆碱能药(如异丙托溴铵(Atrovent®)和噻托溴铵(Spiriva®))、吸入性皮质类固醇(如二丙酸倍氯米松(Beclovent®、Qvar®和Vanceril®)、曲安奈德(Azmacort®)、莫米松(Asthmanex®)、布地奈德(Pulmicort®)和氟尼缩松(Aerobid®)、Afviar®、Symbicort®、Dulera®、色甘酸钠(Intal®))、甲基黄嘌呤(如茶碱(Theo-Dur®、Theolair®、Slo-bid®、Uniphyll®、Theo-24®)和氨茶碱)、IgE抗体(如奥马珠单抗(Xalair®))、核苷逆转录酶抑制剂(如齐多夫定(Retrovir®)、阿巴卡韦(Ziagen®)、阿巴卡韦/拉米夫定(Epzicom®)、阿巴卡韦/拉米夫定/齐多夫定(Trizivir®)、地达诺新(Videx®)、恩曲他滨(Emtriva®)、拉米夫定(Epivir®)、拉米夫定/齐多夫定(Emtriva®)、司他夫定(Zerit®)和扎西他滨(Hivid®))、非核苷类逆转录酶抑制剂(如地拉夫定(Descriptor®)、依法韦仑(Sustiva®)、奈韦拉平(Viramune®)和依曲韦林(Intelence®))、核苷酸逆转录酶抑制剂(如替诺福韦(Viread®))、蛋白酶抑制剂(如氨普那韦(Agenerase®)、阿扎那韦(Reyataz®)、达鲁那韦(Prezista®)、膦沙那韦(Lexiva®)、茚地那韦(Crixivan®)、洛匹那韦和利托那韦(Kaletra®)、奈非那韦(Viracept®)、利托那韦(Norvir®)、沙奎那韦(Fortovase®或Invirase®)和替拉那韦(Aptivus®))、进入抑制剂(如恩夫韦肽(Fuzeon®)和马拉韦罗(Selzentry®))、整合酶抑制剂(如雷特格韦(Isentress®)、阿霉素(Hydrodaunorubicin®)、长春新碱(Oncovin®)、硼替佐米(Velcade®)和与来那度胺(Revlimid®)组合的地塞米松(Decadron®))或其任何一或多种组合。

[0284] 在另一个实施例中，本发明提供了一种治疗类风湿性关节炎的方法，所述方法包括向有需要的患者施用式I化合物和一或多种选自以下的另外的治疗剂：非甾体抗炎药(NSAIDS)(如阿司匹林、布洛芬、萘普生、依托度酸(Lodine®)和塞来昔布)、皮质类固醇(如泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙、氢化可的松等)、柳氮磺吡啶(Azulfidine®)、抗疟疾药(如

羟基氯喹(Plaquenil®)和氯喹(Aralen®)、甲氨蝶呤(Rheumatrex®)、金盐(如硫代葡萄糖金(Solganal®)、硫代苹果酸金(Myochrysine®)和金诺芬(Ridaura®))、D-青霉胺(Depen®或Cuprimine®)、硫唑嘌呤(Imuran®)、环磷酰胺(Cytoxan®)、苯丁酸氮芥(Leukeran®)、环孢菌素(Sandimmune®)、来氟米特(Arava®)和“抗TNF”药剂(如依那西普(Enbrel®)、英夫利昔单抗(Remicade®)、戈利木单抗(Simponi®)、赛妥珠单抗聚乙二醇(Cimzia®)和阿达木单抗(Humira®))、“抗IL-1”药剂(如阿那白滞素(Kineret®)和利纳西普(Arcalyst®))、抗体(如利妥昔单抗(Rituxan®))、“抗T细胞”药剂(如阿巴西普(Orencia®))以及“抗IL-6”药剂(如托珠单抗(Actemra®))。

[0285] 在一些实施例中,本发明提供了一种治疗骨关节炎的方法,所述方法包括向有需要的患者施用式I化合物和一或多种选自以下的另外的治疗剂:对乙酰氨基酚、非甾体抗炎药(NSAIDS)(如阿司匹林、布洛芬、萘普生、依托度酸(Lodine®)和塞来昔布)、双氯芬酸、可的松、透明质酸(Synvisc®或Hyalgan®)以及单克隆抗体(如他尼珠)。

[0286] 在一些实施例中,本发明提供了一种治疗全身性红斑狼疮的方法,所述方法包括向有需要的患者施用式I化合物和一或多种选自以下的另外的治疗剂:对乙酰氨基酚、非甾体抗炎药(NSAIDS)(如阿司匹林、布洛芬、萘普生、依托度酸(Lodine®)和塞来昔布)、皮质类固醇(如泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙、氢化可的松等)、抗疟疾药(如羟基氯喹(Plaquenil®)和氯喹(Aralen®)、环磷酰胺(Cytoxan®)、甲氨蝶呤(Rheumatrex®)、硫唑嘌呤(Imuran®)和抗凝剂(如肝素)(Calcinparine®或Liquaemin®)和华法林(Coumadin®))。

[0287] 在一些实施例中,本发明提供了一种治疗克罗恩氏病、溃疡性结肠炎或炎性肠病的方法,所述方法包括向有需要的患者施用式I化合物和一或多种选自以下的另外的治疗剂:氨水杨酸(Asacol®)、柳氮磺吡啶(Azulfidine®)、止泻药(如地芬诺酯(Lomotil®)和洛哌丁胺(Imodium®))、胆汁酸结合剂(如消胆胺)、阿洛司琼(Lotronex®)、鲁比前列酮(Amitiza®)、泻药(如镁乳剂、聚乙二醇(MiraLax®)、Dulcolax®、Correctol®和Senokot®)以及抗胆碱能药或抗痉挛药(如双环胺(Bentyl®))、抗TNF疗法、类固醇和抗生素(如甲硝唑或环丙沙星)。

[0288] 在一些实施例中,本发明提供了一种治疗哮喘的方法,所述方法包括向有需要的患者施用式I化合物和一或多种选自以下的另外的治疗剂:Singulair®、β-2激动剂(如沙丁胺醇(Ventolin®HFA、Proventil®HFA)、左旋沙丁胺醇(Xopenex®)、奥西那林(Alupent®)、醋酸吡布特罗(Maxair®)、硫酸特布他林(Brethaire®)、昔萘酸沙美特罗(Serevent®)和福莫特罗(Foradil®))、抗胆碱能药(如异丙托溴铵(Atrovent®)和噻托溴铵(Spiriva®))、吸入性皮质类固醇(如泼尼松、泼尼松龙、二丙酸倍氯米松(Beclovent®、Qvar®和Vanceril®)、曲安奈德(Azmacort®)、莫米松(Asthmanex®)、布地奈德(Pulmicort®)和氟尼缩松(Aerobid®)、Aflviar®、Symbicort®和Dulera®、色甘酸钠(Intal®))、甲基黄嘌呤(如茶碱(Theo-Dur®、Theolair®、Slo-bid®、Uniphyl®、Theo-24®)和氨茶碱)以及IgE抗体(如奥马珠单抗(Xalair®))。

[0289] 在另一个实施例中,本发明提供了一种治疗血液系统恶性肿瘤的方法,所述方法包括向有需要的患者施用式I化合物和一或多种选自以下的另外的治疗剂:利妥昔单抗

(Rituxan®)、环磷酰胺(Cytoxin®)、阿霉素(Hydrodaunorubicin®)、长春新碱(Oncovin®)、泼尼松、刺猬信号传导抑制剂、BTK抑制剂、JAK/泛JAK抑制剂、PI3K抑制剂、SYK抑制剂和其组合。

[0290] 在另一个实施例中，本发明提供了一种治疗疾病或减轻其严重程度的方法，所述方法包括向有需要的患者施用式I化合物和BTK抑制剂，其中所述疾病选自炎性肠病、关节炎、全身性红斑狼疮(SLE)、血管炎、特发性血小板减少性紫癜(ITP)、类风湿性关节炎、银屑病关节炎、骨关节炎、史迪尔氏病(Still's disease)、幼年型关节炎、糖尿病、重症肌无力、桥本氏甲状腺炎、奥德氏甲状腺炎(Ord's thyroiditis)、格里夫氏病(Graves'disease)、自身免疫性甲状腺炎、干燥综合征、多发性硬化症、系统性硬化、神经莱姆病、格林-巴利综合征、急性播散性脑脊髓炎、爱迪生氏病、眼阵挛-肌阵挛综合征、强直性脊柱炎、抗磷脂抗体综合征、再生障碍性贫血、自身免疫性肝炎、自身免疫性胃炎、恶性贫血、腹腔疾病、肺出血肾炎综合征、特发性血小板减少性紫癜、视神经炎、硬皮病、原发性胆汁性肝硬化、瑞特氏综合征(Reiter's syndrome)、大动脉炎、颞动脉炎、温自身免疫性溶血性贫血、韦格纳氏肉芽肿病、牛皮癣、普秃、贝赛特氏病、慢性疲劳、自主神经紊乱、膜性肾小球肾病、子宫内膜异位症、间质性膀胱炎、寻常天疱疮、大疱性类天疱疮、神经性肌强直、硬皮病、外阴痛、过度增生性疾病、移植器官或组织排斥、获得性免疫缺陷综合征(AIDS, 还称为HIV)、1型糖尿病、移植物抗宿主病、移植、输血、过敏反应、过敏(例如，对植物花粉、乳胶、药物、食物、昆虫毒物、动物毛发、动物皮屑、尘螨或蟑螂等过敏)、I型超敏反应、过敏性结膜炎、过敏性鼻炎和异位性皮炎、哮喘、阑尾炎、异位性皮肤炎、哮喘、过敏、睑缘炎、毛细支气管炎、支气管炎、粘液囊炎、宫颈炎、胆管炎、胆囊炎、慢性移植物排斥、结肠炎、结膜炎、克罗恩氏病、膀胱炎、泪腺炎、皮炎、皮肌炎、脑炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上髁炎、附睾炎、筋膜炎、纤维织炎、胃炎、胃肠炎、亨-舍二氏紫癜、肝炎、化脓性汗腺炎、免疫球蛋白A肾病、间质性肺病、喉炎、乳腺炎、脑膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、肾炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、静脉炎、肺炎、肺部感染、多肌炎、直肠炎、前列腺炎、肾盂肾炎、鼻炎、输卵管炎、鼻窦炎、口腔炎、滑膜炎、肌腱炎、扁桃体炎、溃疡性结肠炎、葡萄膜炎、阴道炎、血管炎或外阴炎、B细胞增殖性病状例如弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、急性淋巴细胞性白血病、B细胞幼淋巴细胞性白血病、淋巴浆细胞淋巴瘤/沃登斯通巨球蛋白血症(Waldenstrom macroglobulinemia)、脾边缘区淋巴瘤、多发性骨髓瘤(也称为浆细胞骨髓瘤)、非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、浆细胞瘤、结外边缘区B细胞淋巴瘤、结边缘区B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤/白血病或淋巴瘤样肉芽肿病、乳腺癌、前列腺癌或肥大细胞癌(例如，肥大细胞瘤、肥大细胞白血病、肥大细胞肉瘤、系统性肥大细胞增多症)、骨癌、结肠直肠癌、胰腺癌、骨和关节疾病，包含但不限于类风湿性关节炎、血清阴性脊椎关节病(包含强直性脊柱炎、银屑病关节炎和瑞特氏病)、贝赛特氏病、干燥综合征、系统性硬化症、骨质疏松症、骨癌、骨转移、血栓栓塞性病状(例如，心肌梗塞、心绞痛、血管成形术后再闭塞、血管成形术后再狭窄、主动脉冠状动脉旁路术后再闭塞、主动脉冠状动脉旁路术后再狭窄、中风、短暂性缺血、外周动脉闭塞性病状、肺栓塞、深静脉血栓形成)、炎性骨盆疾病、尿道炎、皮肤晒伤、鼻窦炎、肺炎、脑炎、脑膜炎、心肌炎、肾炎、骨髓炎、肌炎、

肝炎、胃炎、肠炎、皮炎、牙龈炎、阑尾炎、胰腺炎、胆囊炎(cholocystitus)、低丙种球蛋白血症、牛皮癣、过敏、克罗恩氏病、肠易激综合征、溃疡性结肠炎、干燥综合征、组织移植植物排斥、移植器官超急性排斥、哮喘、过敏性鼻炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、自身免疫性多腺体疾病(还称为自身免疫性多腺体综合征)、自身免疫性脱发、恶性贫血、肾小球肾炎、皮肌炎、多发性硬化症、硬皮病、血管炎、自身免疫性溶血性和血小板减少症、肺出血肾炎综合征、动脉粥样硬化、爱迪生氏病、帕金森氏病(Parkinson's disease)、阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease,)、糖尿病、败血性休克、全身性红斑狼疮(SLE)、类风湿性关节炎、银屑病关节炎、幼年型关节炎、骨关节炎、慢性特发性血小板减少性紫癜、沃登斯通巨球蛋白血症、重症肌无力、桥本氏甲状腺炎、异位性皮肤炎、退行性关节疾病、白癜风、自身免疫性垂体功能减退、格林-巴利综合征、贝赛特氏病、硬皮病、蕈样肉芽肿、急性炎症反应(如急性呼吸窘迫综合征和缺血/再灌注损伤)和格里夫氏病。

[0291] 在另一个实施例中，本发明提供了一种治疗疾病或减轻其严重程度的方法，所述方法包括向有需要的患者施用式I化合物和PI3K抑制剂，其中所述疾病选自癌症、神经退行性疾病、血管生成性疾病、病毒性疾病、自身免疫性疾病、炎性疾病、激素相关疾病、与器官移植相关的病状、免疫缺陷性疾病、破坏性骨病症、增殖性疾病、感染性疾病、与细胞死亡相关的病状、凝血酶诱导的血小板聚集、慢性粒细胞性白血病(CML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、肝病、涉及T细胞激活的病理免疫病状、心血管病症和CNS病症。

[0292] 在一些实施例中，本发明提供了一种治疗疾病或减轻其严重程度的方法，所述方法包括向有需要的患者施用式I化合物和Bcl-2抑制剂，其中所述疾病是炎性疾病、自身免疫性疾病、增殖性疾病、内分泌病症、神经系统病症或与移植相关的病症。

[0293] 本发明的化合物还可以与抗增殖化合物组合使用以产生优势。此类抗增殖化合物包含但不限于：芳香酶抑制剂；抗雌激素；拓扑异构酶I抑制剂；拓扑异构酶II抑制剂；微管活性化合物；烷基化化合物；组蛋白脱乙酰酶抑制剂；诱导细胞分化过程的化合物；环加氧酶抑制剂；MMP抑制剂；mTOR抑制剂；抗肿瘤抗代谢物；铂化合物；靶向/降低蛋白质或脂质激酶活性的化合物和另外的抗血管生成化合物；靶向蛋白质或脂质磷酸酶、降低或抑制其活性的化合物；促性腺激素释放激素激动剂；抗雄激素；甲硫氨酸氨肽酶抑制剂；基质金属蛋白酶抑制剂；二磷酸盐；生物反应调节剂；抗增殖抗体；乙酰肝素酶抑制剂；Ras致癌同种型的抑制剂；端粒酶抑制剂；蛋白酶体抑制剂；用于治疗血液系统恶性肿瘤的化合物；靶向Flt-3、降低或抑制其活性的化合物；Hsp90抑制剂，如来自康福玛医药(Conforma Therapeutics)的17-AAG(17-烯丙基氨基格尔德霉素，NSC330507)、17-DMAG(17-二甲基氨基乙基氨基-17-去甲氧基-格尔德霉素，NSC707545)、IPI-504、CNF1010、CNF2024、CNF1010；替莫唑胺(Temodal[®])；驱动蛋白纺锤体蛋白抑制剂，如来自葛兰素史克(GlaxoSmithKline)的SB715992或SB743921、或来自康拜那托雷克斯(CombinatoRx)的喷他脒/氯丙嗪；MEK抑制剂，如来自阿莱生物制药(Array BioPharma)的ARRY142886、来自阿斯利康(AstraZeneca)的AZD6244、来自辉瑞(Pfizer)的PD181461以及甲酰四氢叶酸。如本文所使用的，术语“芳香酶抑制剂”涉及抑制雌激素产生，例如分别将底物雄烯二酮和睾酮转化为雌酮和雌二醇的化合物。所述术语包含但不限于：类固醇，尤其是阿他美坦(atamestane)、依西美坦(exemestane)和福美司坦(formestane)，以及特别是非类固醇，尤其是氨鲁米特(aminoglutethimide)、洛太米特(roglethimide)、吡啶吡多米特(pyridoglutethimide)、

曲洛司坦(trilostane)、睾内酯(testolactone)、酮康唑(ketokonazole)、伏氯唑(vorozole)、法倔唑(fadrozole)、阿那曲唑(anastrozole)和来曲唑(letrozole)。依西美坦以商标名AromasinTM销售。福美司坦以商标名LentaronTM销售。法倔唑以商标名AfemaTM销售。阿那曲唑以商标名ArimidexTM销售。来曲唑以商标名FemaraTM或FemarTM销售。氨鲁米特以商标名OrimetenTM销售。包括作为芳香酶抑制剂的化学治疗剂的本发明的组合物尤其可用于治疗激素受体阳性肿瘤,如乳腺肿瘤。

[0294] 本文所使用的术语“抗雌激素”涉及拮抗雌激素受体水平的雌激素的作用的化合物。所述术语包含但不限于它莫西芬(tamoxifen)、氟维司群(fulvestrant)、雷洛昔芬(raloxifene)和盐酸雷洛昔芬(raloxifene hydrochloride)。它莫西芬以商标名NolvadexTM销售。盐酸雷洛昔芬以商标名EvistaTM销售。氟维司群以商标名FaslodexTM销售。

[0295] 本文所使用的术语“抗雄激素”涉及能够抑制雄激素的生物学作用的任何物质,并且包含但不限于比卡鲁胺(bicalutamide)(CasodexTM)。本文所使用的术语“促性腺激素释放激素激动剂”包含但不限于阿巴瑞克(abarelix)、戈舍瑞林(goserelin)和乙酸戈舍瑞林(goserelin acetate)。戈舍瑞林以商标名ZoladexTM销售。

[0296] 本文所使用的术语“拓扑异构酶I抑制剂”包含但不限于:拓扑替康(topotecan)、吉马替康(gimatecan)、伊立替康(irinotecan)、喜树碱(camptothecian)和其类似物、9-硝基喜树碱和大分子喜树碱共轭物PNU-166148。伊立替康可以例如按照例如以商标CamptosarTM销售的形式施用。拓扑替康以商标名HycamtinTM销售。

[0297] 本文所使用的术语“拓扑异构酶II抑制剂”包含但不限于蒽环霉素,如阿霉素(包含脂质体调配物,如CaelyxTM)、道诺霉素(daunorubicin)、表柔比星(epirubicin)、伊达比星(idarubicin)和奈莫柔比星(nemorubicin)、蒽醌——米托蒽醌(mitoxantrone)和洛索蒽醌(losoxantrone)、以及波多菲洛毒素(podophyllotoxine)——依托泊苷(etoposide)和替尼泊苷(teniposide)。依托泊苷以商标名EtopophosTM销售。替尼泊苷以商标名VM 26-百时(VM26-Bristol)销售。阿霉素以商标名AcriblastinTM或AdriamycinTM销售。表柔比星以商标名FarmorubicinTM销售。伊达比星以商标名ZavedosTM销售。米托蒽醌以商标名Novantron销售。

[0298] 术语“微管活性剂”涉及微管稳定化合物、微管去稳定化合物和微管蛋白聚合抑制剂,包含但不限于:紫杉烷(taxane),如紫杉醇(paclitaxel)和多西他赛(docetaxel);长春花生物碱,如长春碱或硫酸长春碱、长春新碱或硫酸长春新碱和长春瑞滨(vinorelbine);圆皮海绵内酯;秋水仙碱和埃坡霉素和其衍生物。紫杉醇以商标名TaxolTM销售。多西他赛以商标名TaxotereTM销售。硫酸长春碱以商标名Vinblastin R.PTM销售。硫酸长春新碱以商标名FarmistinTM销售。

[0299] 本文所使用的术语“烷化剂”包含但不限于环磷酰胺、异环磷酰胺、美法仑(melphalan)或亚硝基脲(BCNU或Gliadel)。环磷酰胺以商标名CyclostinTM销售。异环磷酰胺以商标名HoloxanTM销售。

[0300] 术语“组蛋白脱乙酰酶抑制剂”或“HDAC抑制剂”涉及抑制组蛋白脱乙酰酶并具有抗增殖活性的化合物。这包含但不限于辛二酰苯胺异羟肟酸(SAHA)。

[0301] 术语“抗肿瘤代谢物”包含但不限于:5-氟尿嘧啶或5-FU、卡培他滨(capecitabine)、吉西他滨(gemcitabine)、DNA去甲基化化合物,如5-氮杂胞苷和地西他滨

(decitabine)、甲氨蝶呤和依达曲沙(edatrexate)和叶酸拮抗剂,如培美曲塞(pemetrexed)。卡培他滨以商标名XelodaTM销售。吉西他滨以商标名GemzarTM销售。

[0302] 如本文所使用的术语“铂化合物”包含但不限于卡铂、顺铂(cis-platin)、顺铂(cisplatinum)和奥沙利铂。卡铂可以以例如以商标CarboplatinTM销售的形式施用。奥沙利铂可以以例如以商标EloxatinTM销售的形式施用。

[0303] 本文所使用的术语“靶向/降低蛋白质或脂质激酶活性;或蛋白质或脂质磷酸酶活性的化合物;或另外的抗血管生成化合物”包含但不限于:蛋白酪氨酸激酶和/或丝氨酸和/或苏氨酸激酶抑制剂或脂质激酶抑制剂,如a) 靶向、降低或抑制血小板衍生生长因子受体(PDGFR)的活性的化合物,如靶向、降低或抑制PDGFR的活性的化合物,尤其是抑制PDGF受体的化合物,如N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物,如伊马替尼、SU101、SU6668和GFB-111;b) 靶向、降低或抑制成纤维细胞生长因子受体(FGFR)的活性的化合物;c) 靶向、降低或抑制胰岛素样生长因子受体I(IGF-IR)的活性的化合物,如靶向、降低或抑制IGF-IR的活性的化合物,尤其是抑制IGF-I受体的激酶活性的化合物、或靶向IGF-I受体或其生长因子的细胞外结构域的抗体;d) 靶向、降低或抑制Trk受体酪氨酸激酶家族的活性的化合物或肝配蛋白B4抑制剂;e) 靶向、降低或抑制Axl受体酪氨酸激酶家族的活性的化合物;f) 靶向、降低或抑制Ret受体酪氨酸激酶的活性的化合物;g) 靶向、降低或抑制Kit/SCFR受体酪氨酸激酶的活性的化合物,如伊马替尼;h) 靶向、降低或抑制作为PDGFR家族的一部分的C-kit受体酪氨酸激酶的活性的化合物,如靶向、降低或抑制c-Kit受体酪氨酸激酶家族的活性的化合物,尤其是抑制c-Kit受体的化合物,如伊马替尼;i) 靶向、降低或抑制c-Abl家族成员、其基因融合产物(例如,BCR-Abl激酶)和突变体的活性的化合物,如靶向、降低或抑制c-Abl家族成员及其基因融合产物,如N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物的活性的化合物,如伊马替尼或尼罗替尼(AMN107);PD180970;AG957;NSC 680410;来自帕克戴维(ParkeDavis)的PD173955;或达沙替尼(dasatinib)(BMS-354825);j) 靶向、降低或抑制丝氨酸/苏氨酸激酶的蛋白激酶C(PKC)和Raf家族的成员;MEK、SRC、JAK/泛JAK、FAK、PDK1、PKB/Akt、Ras/MAPK、PI3K、SYK、TYK2、BTK和TEC家族的成员;和/或包含星形孢菌素衍生物的细胞周期蛋白依赖性激酶家族(CDK)的成员的活性的化合物,如米哚妥林;另外的化合物的实例包含UCN-01、沙芬戈(safingol)、BAY 43-9006、苔藓抑素1(Bryostatin 1)、哌立福辛(Perifosine);伊莫福新(IImofosine);R0 318220和R0 320432;G0 6976;Isis 3521;LY333531/LY379196;异喹啉化合物;FTI;PD184352或QAN697(P13K抑制剂)或AT7519(CDK抑制剂);k) 靶向、降低或抑制蛋白酪氨酸激酶抑制剂的活性的化合物,如靶向、降低或抑制蛋白酪氨酸激酶抑制剂的活性的化合物包含甲磺酸伊马替尼(GleevecTM)或酪氨酸磷酸化抑制剂,如酪氨酸磷酸化抑制剂A23/RG-50810;AG 99;酪氨酸磷酸化抑制剂AG 213;酪氨酸磷酸化抑制剂AG 1748;酪氨酸磷酸化抑制剂AG 490;酪氨酸磷酸化抑制剂B44;酪氨酸磷酸化抑制剂B44 (+) 对映体;酪氨酸磷酸化抑制剂AG 555;AG 494;酪氨酸磷酸化抑制剂AG 556、AG957和阿达弗斯汀(adaphostin)(4-[(2,5-二羟基苯基)甲基]氨基)-苯甲酸金刚烷基酯;NSC 680410、阿达弗斯汀);l) 靶向、降低或抑制受体酪氨酸激酶(作为同源或异源二聚体的EGFR₁、ErbB2、ErbB3、ErbB4)及其突变体的表皮生长因子家族的活性的化合物,如靶向、降低或抑制表皮生长因子受体家族的活性的化合物尤其是抑制EGF受体酪氨酸激酶家族成员,如EGF受体、ErbB2、ErbB3和ErbB4或结合到EGF或EGF相关配体、CP 358774、ZD 1839、ZM 105180的化合

物、蛋白质或抗体；曲妥珠单抗(trastuzumab) (HerceptinTM)、西妥昔单抗(cetuximab) (ErbituxTM)、易瑞沙(Iressa)、特罗凯(Tarceva)、OSI-774、C1-1033、EKB-569、GW-2016、E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3或E7.6.3和7H-吡咯并-[2,3-d]嘧啶衍生物;m)靶向、降低或抑制c-Met受体的活性的化合物,如靶向、降低或抑制c-Met的活性的化合物,尤其是抑制c-Met受体的激酶活性的化合物、或靶向c-Met的细胞外结构域或结合到HGF的抗体;n)靶向、降低或抑制一或多种JAK家族成员(JAK1/JAK2/JAK3/TYK2和/或泛JAK)的激酶活性的化合物,包含但不限于PRT-062070、SB-1578、巴瑞克替尼(baricitinib)、帕克替尼(pacritinib)、莫美罗替尼(momelotinib)、VX-509、AZD-1480、TG-101348、托法替尼(tofacitinib)以及鲁索替尼;o)靶向、降低或抑制PI3激酶(PI3K)的激酶活性的化合物,包含但不限于ATU-027、SF-1126、DS-7423、PBI-05204、GSK-2126458、ZSTK-474、布帕尼西(buparlisib)、皮克特尼西(pictrelisib)、PF-4691502、BYL-719、达托尼西(dactolisib)、XL-147、XL-765和艾代拉尼西;以及q)靶向、降低或抑制刺猬蛋白(Hh)或平滑受体(SMO)途径的信号传导作用的化合物,包含但不限于环杷明、维莫德吉、伊曲康唑(itraconazole)、伊莫德吉(erismodegib)和IPI-926(萨瑞德吉(saridegib))。

[0304] 本文所使用的术语“PI3K抑制剂”包含但不限于对磷脂酰肌醇-3-激酶家族中的一或多种酶具有抑制活性的化合物,所述酶包含但不限于PI3K α 、PI3K γ 、PI3K δ 、PI3K β 、PI3K-C2 α 、PI3K-C2 β 、PI3K-C2 γ 、Vps34、p110- α 、p110- β 、p110- γ 、p110- δ 、p85- α 、p85- β 、p55- γ 、p150、p101和p87。可在本发明中使用的PI3K抑制剂的实例包含但不限于:ATU-027、SF-1126、DS-7423、PBI-05204、GSK-2126458、ZSTK-474、布帕尼西、皮克特尼西、PF-4691502、BYL-719、达托尼西、XL-147、XL-765和艾代拉尼西。

[0305] 本文所用的术语“Bcl-2抑制剂”包含但不限于对B细胞淋巴瘤2蛋白(Bcl-2)具有抑制活性的化合物,包含但不限于ABT-199、ABT-731、ABT-737、阿朴棉子酚(apogossypol)、艾森塔(Ascenta)的泛Bcl-2抑制剂、姜黄素(和其类似物)、双Bcl-2/Bcl-xL抑制剂(无限制药/诺华制药(Infinity Pharmaceuticals/Novartis Pharmaceuticals))、奥利默森钠(Genasense) (G3139)、HA14-1(和其类似物;参见WO 2008118802)、纳威托克斯(navitoclax)(和其类似物,参见US7390799)、NH-1(沈阳药科大学(Shenyang Pharmaceutical University))、奥巴托克斯(obatoclax)(和其类似物,参见WO 2004106328)、S-001(誉衡药业(Gloria Pharmaceuticals))、TW系列化合物(密歇根大学(Univ. of Michigan))和维奈托克斯(venetoclax)。在一些实施例中,Bcl-2抑制剂是小分子治疗剂。在一些实施例中,Bcl-2抑制剂是拟肽。

[0306] 本文所使用的术语“BTK抑制剂”包含但不限于对布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)具有抑制活性的化合物,包含但不限于AVL-292和依鲁替尼(ibrutinib)。

[0307] 如本文所使用的,术语“SYK抑制剂”包含但不限于对脾酪氨酸激酶(SYK)具有抑制活性的化合物,包含但不限于PRT-062070、R-343、R-333、埃克塞尔(Excellair)、PRT-062607和福坦替尼(fostamatinib)。

[0308] BTK抑制化合物的另外的实例和可通过此类化合物组合本发明化合物治疗的病状可以在WO 2008/039218和WO 2011/090760中找到,所述文献的全部内容通过引用并入本文。

[0309] SYK抑制化合物的另外的实例和可通过此类化合物组合本发明化合物治疗的病状

可以在WO 2003/063794、WO 2005/007623和WO 2006/078846中找到,所述文献的全部内容通过引用并入本文。

[0310] PI3K抑制化合物的另外的实例和可通过此类化合物组合本发明化合物治疗的病状可以在WO 2004/019973、WO 2004/089925、WO 2007/016176、US8138347、W02002/088112、WO 2007/084786、WO 2007/129161、WO 2006/122806、WO 2005/113554和WO 2007/044729中找到,所述文献的全部内容通过引用并入本文。

[0311] JAK抑制化合物的另外的实例和可通过此类化合物组合本发明化合物治疗的病状可以在WO 2009/114512、WO 2008/109943、WO 2007/053452、WO 2000/142246和W02007/070514中找到,所述文献的全部内容通过引用并入本文。

[0312] 另外的抗血管生成化合物包含具有针对其活性的另一种机制的化合物,例如,与蛋白质或脂质激酶抑制无关,例如沙利度胺(thalidomide) (ThalomidTM) 和TNP-470。

[0313] 可用于与本发明化合物组合使用的蛋白酶体抑制剂的实例包含但不限于:硼替佐米(bortezomib)、双硫仑(disulfiram)、表棓儿茶素-3-没食子酸盐(epigallocatechin-3-gallate,EGCG)、盐孢菌酰胺A(salinosporamide A)、卡非佐米(carfilzomib)、ONX-0912、CEP-18770和MLN9708。

[0314] 靶向蛋白质或脂质磷酸酶、降低或抑制其活性的化合物是例如磷酸酶1、磷酸酶2A或CDC25的抑制剂,如冈田酸或其衍生物。

[0315] 诱导细胞分化过程的化合物包含但不限于视黄酸、α-γ-或δ-生育酚或α-γ-或δ-生育三烯酚。

[0316] 本文所使用的术语环氧酶抑制剂包含但不限于:Cox-2抑制剂、5-烷基取代的2-芳基氨基苯乙酸和衍生物,如塞来昔布(CelebrexTM)、罗非昔布(rofecoxib) (VioxxTM)、依托昔布(etoricoxib)、伐地昔布(valdecoxib) 或5-烷基-2-芳基氨基苯乙酸,如5-甲基-2-(2'-氯-6'-氟苯氨基)苯乙酸、罗美昔布(lumiracoxib)。

[0317] 本文所使用的术语“二膦酸盐”包含但不限于依替膦酸(etridronic acid)、氯膦酸(clodronate acid)、替鲁膦酸(tiludronate acid)、帕米膦酸(pamidronate acid)、阿仑膦酸(alendronate acid)、伊班膦酸(ibandronate acid)、利塞膦酸(risedronate acid) 和唑来膦酸(zoledronate acid)。依替膦酸以商标名DidronelTM销售。氯膦酸以商标名BonefosTM销售。替鲁膦酸以商标名SkelidTM销售。帕米膦酸以商标名ArediaTM销售。阿仑膦酸以商标名FosamaxTM销售。伊班膦酸以商标名BondranatTM销售。利塞膦酸以商标名ActoneTM销售。唑来膦酸以商标名ZometaTM销售。术语“mTOR抑制剂”涉及抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR) 并具有抗增殖活性的化合物,如西罗莫司(sirolimus) (Rapamune[®])、依维莫司(everolimus) (CerticanTM)、CCI-779和ABT578。

[0318] 本文所使用的术语“乙酰肝素酶抑制剂”是指靶向、降低或抑制硫酸肝素降解的化合物。所述术语包含但不限于PI-88。本文所使用的术语“生物反应调节剂”是指淋巴因子或干扰素。

[0319] 本文所使用的术语“Ras致癌同种型的抑制剂”如H-Ras、K-Ras或N-Ras是指靶向Ras、降低或抑制Ras的致癌活性的化合物;例如,“法呢基转移酶抑制剂”,如L-744832、DK8G557或R115777(ZarnestraTM)。本文所使用的术语“端粒酶抑制剂”是指靶向端粒酶、降低或抑制其活性的化合物。靶向端粒酶、降低或抑制其活性的化合物尤其是抑制端粒酶受

体的化合物,如端粒抑素。

[0320] 本文所使用的术语“甲硫氨酸氨肽酶抑制剂”是指靶向甲硫氨酸氨肽酶、降低或抑制其活性的化合物。靶向甲硫氨酸氨肽酶、降低或抑制其活性的化合物包含但不限于班格酰胺(bengamide)或其衍生物。

[0321] 本文所使用的术语“蛋白酶体抑制剂”是指靶向蛋白酶体、降低或抑制其活性的化合物。靶向蛋白酶体、降低或抑制其活性的化合物包含但不限于硼替佐米(VelcadeTM)和MLN 341。

[0322] 本文所使用的术语“基质金属蛋白酶抑制剂”或(“MMP”抑制剂)包含但不限于:胶原拟肽和非拟肽抑制剂、四环素衍生物,例如异羟肟酸拟肽抑制剂巴马司他(batimastat)和其可口服生物利用类似物马马司他(marimastat)(BB-2516)、普马司他(prinomastat)(AG3340)、马他司他(metastat)(NSC 683551)、BMS-279251、BAY 12-9566、TAA211、MMI270B或AAJ996。

[0323] 本文所使用的术语“用于治疗血液系统恶性肿瘤的化合物”包含但不限于:FMS样酪氨酸激酶抑制剂,其是靶向FMS样酪氨酸激酶受体(F1t-3R)、降低或抑制其活性的化合物;干扰素、1-β-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶(arabinofuransylcytosine,ara-c)和硫亚砜(bisulfan);以及ALK抑制剂,其是靶向、减少或抑制间变型淋巴瘤激酶的化合物。

[0324] 靶向FMS样酪氨酸激酶受体(F1t-3R)、降低或抑制其活性的化合物尤其是抑制F1t-3R受体激酶家族的成员的化合物、蛋白质或抗体,如PKC412、米哚妥林、星形孢菌素衍生物、SU11248和MLN518。

[0325] 本文所使用的术语“HSP90抑制剂”包含但不限于靶向HSP90、降低或抑制其固有ATP酶活性的化合物;通过泛素蛋白酶体途径降解、靶向、降低或抑制HSP90客户蛋白的化合物。靶向HSP90、降低或抑制其固有ATP酶活性的化合物尤其是抑制HSP90的ATP酶活性的化合物、蛋白质或抗体,如17-烯丙基氨基、17-去甲氧基格尔德霉素(17AAG)、格尔德霉素衍生物;其它格尔德霉素相关化合物;根赤壳菌素和HDAC抑制剂。

[0326] 本文所使用的术语“抗增殖抗体”包含但不限于:曲妥珠单抗(HerceptinTM)、曲妥珠单抗DM1、爱必妥(erbitux)、贝伐珠单抗(bevacizumab)(AvastinTM)、利妥昔单抗(Rituxan[®])、PR064553(抗CD40)和2C4抗体。抗体是指完整的单克隆抗体、多克隆抗体、由至少2种完整抗体形成的多特异性抗体和抗体片段,只要其表现出期望的生物活性即可。

[0327] 对于急性髓性白血病(AML)的治疗,本发明化合物可以与标准白血病疗法组合使用,特别是与用于治疗AML的疗法组合使用。具体地,本发明的化合物可以与例如法呢基转移酶抑制剂和/或可用于治疗AML的如道诺霉素、亚德里亚霉素、Ara-C、VP-16、替尼泊苷、米托蒽醌、伊达比星、卡铂(Carboplatinum)和PKC412等其它药物组合施用。

[0328] 其它抗白血病化合物包含,例如,Ara-C,一种嘧啶类似物,其是脱氧胞昔的2'-α-羟基核糖(阿拉伯糖昔)衍生物。还包含次黄嘌呤、6-巯基嘌呤(6-MP)和磷酸氟达拉滨的嘌呤类似物。靶向组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂、降低或抑制其活性的化合物如丁酸钠和辛二酰苯胺异羟肟酸(SAHA)抑制被称为组蛋白脱乙酰酶的酶的活性。特异性HDAC抑制剂包含:MS275、SAHA、FK228(原名为FR901228)、曲古抑菌素A和US 6,552,065中公开的化合物,包含但不限于:N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)-乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺或其药学上可接受的盐和N-羟基-3-[4-[(2-羟基乙基){2-(1H-吲哚-3-基)

乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺或其药学上可接受的盐,尤其是乳酸盐。如本文所使用的,生长抑素受体拮抗剂是指靶向、治疗或抑制生长抑素受体的化合物,如奥曲肽和SOM230。肿瘤细胞损伤方法指的是如电离辐射等方法。上文和下文所提及的术语“电离辐射”是指作为电磁射线(如X射线和 γ 射线)或粒子(如 α 和 β 粒子)产生的电离辐射。电离辐射在辐射疗法中提供,但不限于此,并且是本领域已知的。参见赫尔曼(Hellman),“放射疗法的原则(Principles of Radiation Therapy)”,癌症:肿瘤学原理与实践(Cancer, in Principles and Practice of Oncology),编者德维塔(Devita)等人,第4版,第1卷,第248-275页(1993)。

[0329] 还包含EDG粘合剂和核糖核苷酸还原酶抑制剂。本文所使用的术语“EDG粘合剂”是指一类调节淋巴细胞再循环的免疫抑制剂,如FTY720。术语“核糖核苷酸还原酶抑制剂”是指嘧啶或嘌呤核苷类似物,包含但不限于:氟达拉滨(fludarabine)和/或胞嘧啶阿拉伯糖苷(ara-C)、6-硫鸟嘌呤、5-氟尿嘧啶、克拉屈滨、6-巯基嘌呤(特别是针对ALL与ara-C组合使用)和/或喷司他丁(pentostatin)。核糖核苷酸还原酶抑制剂特别是羟基脲或2-羟基-1H-异吲哚-1,3-二酮衍生物。

[0330] 还特别地包含VEGF的那些化合物、蛋白质或单克隆抗体,如1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)酞嗪或其药学上可接受的盐、1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)酞嗪琥珀酸盐;AngiostatinTM;EndostatinTM;邻氨基苯甲酸酰胺;ZD4190;ZD6474;SU5416;SU6668;贝伐珠单抗;或抗VEGF抗体或抗VEGF受体抗体,如rhuMAb和RHUFab、VEGF适体如玛库刚(Macugon);FLT-4抑制剂、FLT-3抑制剂、VEGFR-2IgGI抗体、血管增生核酶(Angiozyme)(RPI 4610)和贝伐珠单抗(AvastinTM)。

[0331] 本文所使用的光动力疗法是指使用被称为光敏化合物的某些化学物质来治疗或预防癌症的疗法。光动力疗法的实例包含用如VisudyneTM和卟吩姆钠(porfimer sodium)等化合物进行的治疗。

[0332] 本文所使用的血管生成抑制类固醇是指阻断或抑制血管生成的化合物,例如阿奈可他(anecortave)、去炎松(triamcinolone)、氢化可的松、11- α -表氢化皮质醇(11- α -epihydrocortisol)、脱氧皮甾醇(cortexolone)、17 α -羟孕酮、皮质酮、去氧皮质酮、睾酮、雌酮和地塞米松。

[0333] 含有皮质类固醇的植入物是指如氟轻松和地塞米松等化合物。

[0334] 其它化学治疗化合物包含但不限于植物生物碱、激素化合物和拮抗剂;生物反应调节剂,优选地淋巴因子或干扰素;反义寡核苷酸或寡核苷酸衍生物;shRNA或siRNA;或其它化合物或具有其它或未知作用机理的化合物。

[0335] 通过代号、通用名或商标名标识的活性化合物的结构可以取自标准纲要“默克索引(The Merck Index)”的实际版本或数据库,例如国际专利(Patents International)(例如,IMS世界出版物(IMS World Publications))。

[0336] 本发明的化合物还可以与已知的治疗方法,例如施用激素或放射物组合使用。在某些实施例中,所提供的化合物用作放射增敏剂,尤其用于治疗对放射疗法表现出不良敏感性的肿瘤。

[0337] 本发明的化合物或其药物组合物还可以掺入到用于涂覆可植入医疗装置如假体、人工瓣膜、血管移植物、支架和导管的组合物中。例如,血管支架已被用于克服再狭窄(损伤

后血管壁的再狭窄)。然而,使用支架或其它可植入装置的患者会有形成凝块或血小板活化的风险。这些不期望的效果可以通过用包括激酶抑制剂的药学上可接受的组合物预涂覆装置从而进行防止或减轻。涂有本发明化合物的可植入装置是本发明的另一个实施例。

[0338] 例示

[0339] 以下实例旨在说明本发明并且不应被解释为对其进行限制。除非另有说明,否则此后描述的实例的化合物的一或多种互变异构形式可以在原位和/或隔离地制备。此后描述的实例的化合物的所有互变异构形式应当被视为已公开。温度以摄氏度给出。如果没有另外提及,则所有蒸发在减压下执行,优选地在15mm Hg与100mm Hg (=20-133mbar)之间执行。最终产物、中间物和起始材料的结构通过标准分析方法,例如微量分析和光谱学特性例如MS、IR、NMR确认。所使用的缩写是本领域中常规的缩写。

[0340] 将理解的是,尽管通用方法描绘了本发明的某些化合物的合成,但是以下通用方法以及本领域普通技术人员已知的其它方法可以应用于如本文所描述的所有化合物和这些化合物中的每一种的子类和种类。

[0341] 本文所描述的某些化合物也可以使用在先的美国专利,例如美国专利第8,614,231号、第9,120,764号、第10,131,647号和第10,106,518号中描述的合成方法来制备,所述美国专利中的每个美国专利通过全文引用的方式并入本文。

[0342] 实验部分中使用的常见缩写的列表

[0343] 4A MS:4Å分子筛

[0344] AcOH:乙酸

[0345] Anhyd:无水

[0346] aq:含水

[0347] BH₃-THF:硼烷四氢呋喃络合物

[0348] BINAP:(2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘)

[0349] Bn:苄基

[0350] Boc:叔丁氧羰基

[0351] (Boc)₂O:二碳酸二叔丁酯

[0352] BrettPhos:2-(二环己基膦基)3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯

[0353] CbzCl:氯甲酸苄酯

[0354] Cbz-OSU:N-(苄氧基羰基氧基)琥珀酰亚胺

[0355] CHIRAL-HPLC:手性高效液相色谱法

[0356] CMBP:(氰基亚甲基)三丁基正膦

[0357] Conc.:浓缩的

[0358] CuCN:氰化铜

[0359] d:天

[0360] DAST:三氟二乙氨基硫

[0361] DavePhos:2-二环己基膦基-2'-(N,N-二甲基氨基)联苯

[0362] dba:二亚苄基丙酮

[0363] DBU:1,8-重氮双环[5.4.0]十一碳-7-烯

[0364] DCE:1,2-二氯乙烷

- [0365] DCM:二氯甲烷
[0366] DEA:二乙胺
[0367] DIBAL-H:氢化二异丁基铝
[0368] DIPEA:N,N-二异丙基乙胺
[0369] DMA:N,N-二甲基乙酰胺
[0370] DMAP:4-二甲氨基吡啶
[0371] DMF:N,N-二甲基甲酰胺
[0372] DMPU:1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2-嘧啶酮
[0373] DMSO:二甲基亚砜
[0374] DPPA:叠氮磷酸二苯酯
[0375] dppf:1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁
[0376] EA:乙酸乙酯
[0377] EDCI:1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐
[0378] EDTA:乙二胺四乙酸
[0379] ee:对映体过量
[0380] ESI:电喷射离子化
[0381] Et₃N:三乙胺
[0382] Et₂O:二乙醚
[0383] EtOAc:乙酸乙酯
[0384] EtOH:乙醇
[0385] Fmoc:芴基甲氧基羰基
[0386] Fmoc-OSu:N-(9-芴基甲氧基羰基)琥珀酰亚胺
[0387] h:小时
[0388] HATU:N,N,N',N'-四甲基-0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸铀
[0389] HOEt:羟基苯并三唑
[0390] HPLC:高效液相色谱法
[0391] HCl:盐酸
[0392] IBX:2-碘氧基苯甲酸
[0393] IPA:异丙醇
[0394] JackiePhos:2-{双[3,5-双(三氟甲基)苯基]膦基}-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯、双(3,5-双(三氟甲基)苯基)(2',4',6'-三异丙基-3,6-二甲氧基联苯-2-基)膦
[0395] LDA:二异丙基氨基锂
[0396] M:摩尔的
[0397] mCPBA:间氯过氧苯甲酸
[0398] Me:甲基
[0399] MeCN:乙腈
[0400] MeOH:甲醇
[0401] MgO:氧化镁

- [0402] min:分钟
[0403] mL:毫升
[0404] mM:毫摩尔的
[0405] mmol:毫摩尔
[0406] MOM:甲氧基甲基
[0407] MsCl:甲磺酰氯
[0408] MTBE:甲基叔丁基醚
[0409] NMP:N-甲基-2-吡咯烷酮
[0410] n-BuLi:正丁基锂
[0411] NBS:N-溴代琥珀酰亚胺
[0412] NIS:N-碘代琥珀酰亚胺
[0413] NMO:4-甲基吗啉N-氧化物
[0414] NMP:N-甲基吡咯烷
[0415] NMR:核磁共振
[0416] °C:摄氏度
[0417] PBS:磷酸盐缓冲盐水
[0418] Pd/C:钯碳
[0419] Pd₂(dba)₃:三(二亚苄基丙酮)二钯(0)
[0420] PE:石油醚
[0421] prep-HPLC:制备型高效液相色谱法
[0422] P(o-tol)₃:三(邻甲苯基)膦
[0423] PTFE:聚四氟乙烯
[0424] Rel:相对
[0425] rt:室温
[0426] RuPhos:2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基联苯
[0427] sat:饱和
[0428] SFC:超临界流体色谱法
[0429] SGC:硅胶色谱法
[0430] STAB:三乙酰氧基硼氢化钠
[0431] TBAB:四正丁基溴化铵
[0432] TBAF:四正丁基氟化铵
[0433] TBSCl:叔丁基二甲基氯硅烷
[0434] tBuOK:叔丁醇钾
[0435] tBuONa:叔丁醇钠
[0436] TEA:三乙胺
[0437] TEBAC:苄基三乙基氯化铵
[0438] Tf:三氟甲磺酸盐
[0439] TfAA:三氟甲磺酸酐
[0440] TFA:三氟乙酸

- [0441] TIPS:三异丙基甲硅烷基
- [0442] TLC:薄层色谱法
- [0443] THF:四氢呋喃
- [0444] TMSCN:三甲基甲硅烷基氰化物
- [0445] pTSA:对甲苯磺酸
- [0446] TsOH:对-甲苯磺酸
- [0447] XantPhos:4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咁吨
- [0448] XPhos:2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯
- [0449] 提供本发明化合物的一般方法
- [0450] 以下描述所提供的化合物的代表性非限制性实例的制备。
- [0451] 本发明的化合物通常可以通过本领域的技术人员已知的针对类似化合物的合成和/或半合成方法以及通过本文实例中详细描述的方法制备或分离。
- [0452] 在下述方案中,在描绘了特定保护基团(“PG”)、离去基团(“LG”)或转化条件的情况下,本领域的普通技术人员将认识到其它保护基团、离去基团和转化条件也是合适的并且是预期的。此类基团和转化在以下文献中详细描述:玛奇高等有机化学:反应、机理与结构(March’s Advanced Organic Chemistry:Reactions, Mechanisms, and Structure), M.B. 史密斯(M.B.Smith)和J.马奇(J.March),第5版,约翰·威立父子出版公司,2001;综合有机转化(Comprehensive Organic Transformations), R.C. 拉罗克(R.C.Larock),第2版,约翰·威立父子出版公司,1999;以及有机合成中的保护基团(Protecting Groups in Organic Synthesis), T.W. 格林(T.W.Greene)和P.G.M. 伍兹(P.G.M.Wuts),第3版,约翰·威立父子出版公司,1999,所述文献中的每个文献的全部内容通过引用并入本文。
- [0453] 如本文所使用的,短语“离去基团”(LG)包含但不限于:卤素(例如,氟化物、氯化物、溴化物、碘化物)、磺酸酯(例如,甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、苯磺酸酯、对溴苯磺酸酯、硝基苯磺酯、三氟甲磺酸酯)、重氮基等。
- [0454] 如本文所使用的,短语“氧保护基团”包含例如羰基保护基团、羟基保护基团等。羟基保护基团在本领域中是熟知的,并且包含在以下文献中详述的基团:有机合成中的保护基团,T.W. 格林和P.G.M. 伍兹,第3版,约翰·威立父子出版公司,1999,所述文献的全部内容通过引用并入本文。合适的羟基保护基团的实例包含但不限于:酯、烯丙基醚、醚、甲硅烷基醚、烷基醚、芳基烷基醚和烷氧基烷基醚。此类酯的实例包含甲酸盐、乙酸盐、碳酸盐和磺酸盐。具体实例包含:甲酸盐、苯酰甲酸酯、氯醋酸盐、三氟醋酸盐、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、对氯苯氧基乙酸钠、3-苯基丙酸乙酯、4-氧代戊酸甲脂、4,4-(亚乙基二硫代)戊酸盐、新戊酸酯(三甲基乙酰基)、巴豆酸酯、4-甲氧基-巴豆酸酯、苯酸盐、对苯甲酸苄酯(p-benzylbenzoate)、2,4,6-三甲基苯甲酸乙酯、如甲基、9-芴基甲基、乙基、2,2,2-三氯乙酯、2-(三甲硅烷基)乙基、2-(苯磺酰)乙基、乙烯基、烯丙基、和对硝基苄基的碳酸盐。此类甲硅烷基醚的实例包含:三甲硅烷基、三乙基硅烷、叔丁基二甲基硅烷基、叔丁基二苯基硅烷基、三异丙基氯硅烷和其它三烷基甲硅烷基醚。烷基醚包含:甲基、苄基、对甲氧苯甲基、3,4-二甲氧基苄基、三苯甲基、叔丁基、烯丙基和烯丙氧基羰基醚或衍生物。烷氧基烷基醚包含:缩醛,如甲氧基甲基醚、甲基硫代甲基醚、(2-甲氧基乙氧基)甲基醚、苄氧基甲基醚、β-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基醚以及四氢吡喃醚。芳基烷基醚的实例包含:苄基、对甲氧

基苄基 (MPM)、3,4-二甲氧基苄基、邻硝基苄基、对硝基苄基、对-卤代苄基、2,6-二氯苄基、对氰基苄基以及2-吡啶甲基和4-吡啶甲基。

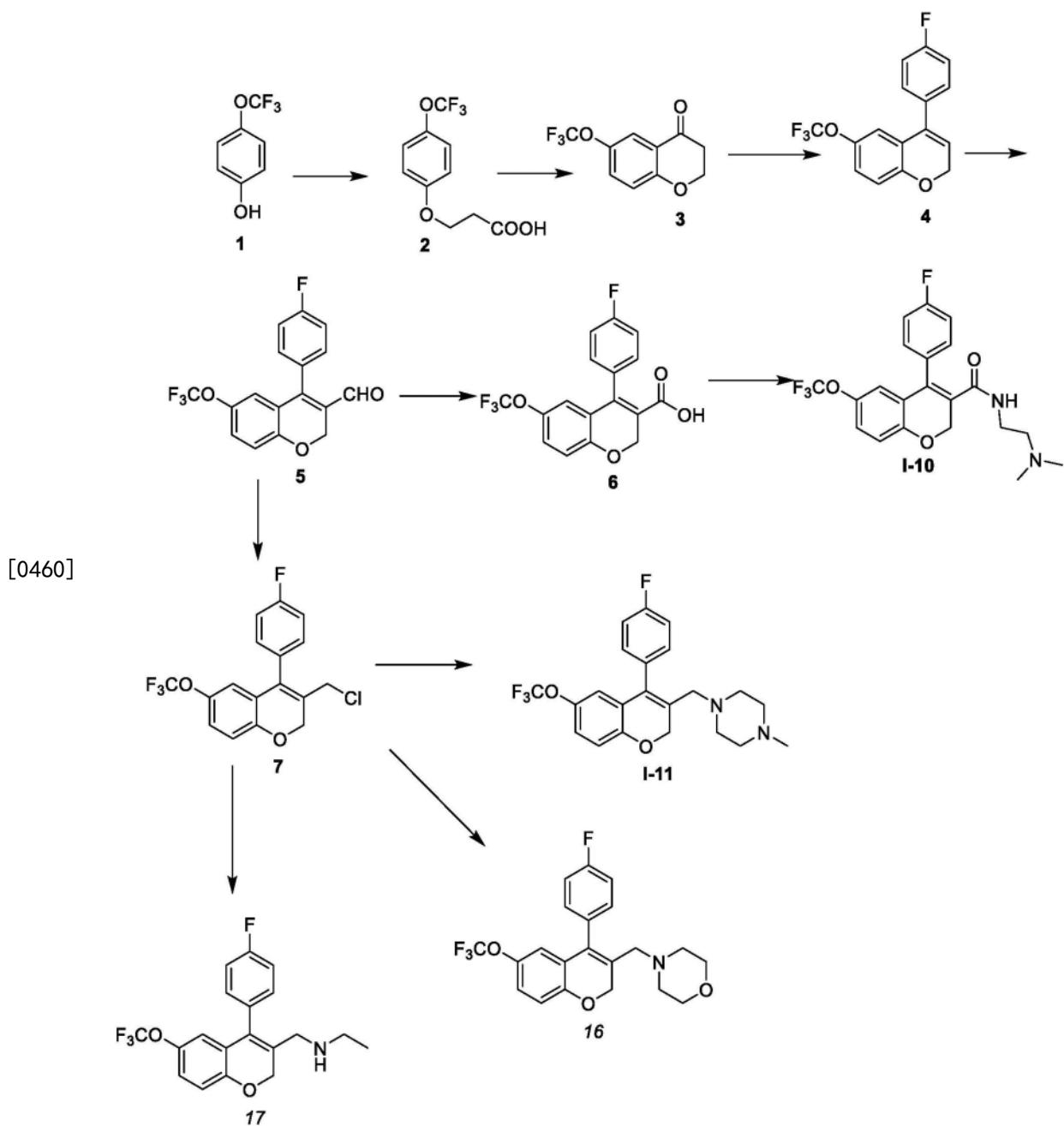
[0455] 氨基保护基团在本领域中是众所周知的，并且包含在有机合成中的保护基团，T.W. 格林和P.G.M. 伍兹，第3版，约翰·威立父子出版公司，1999中详细描述的那些，所述文献的全部内容通过引用并入本文。合适的氨基保护基团包含但不限于：芳烷基胺、氨基甲酸酯、环状酰亚胺、烯丙胺、酰胺等。此类基团的实例包含：叔丁氧羰基 (BOC)、乙氧羰基、甲氧羰基、三氯乙氧基羰基、烯丙氧基羰基 (Alloc)、苄氧羰基 (CBZ)、烯丙基、邻苯二甲酰亚胺、苄基 (Bn)、芴基甲基羰基 (Fmoc)、甲酰基、乙酰基、氯乙酰基、二氯乙酰基、三氯乙酰基、苯乙酰基、三氟乙酰基、苯甲酰基等。

[0456] 用于合成本发明的化合物的所有起始材料、结构单元、试剂、酸、碱、脱水剂、溶剂和催化剂是可商购的或者可以通过本领域普通技术人员已知的有机合成方法产生。(胡本-外尔 (Houben-Weyl) 第4版1952, 有机合成方法 (Methods of Organic Synthesis), 蒂姆 (Thieme), 第21卷)。进一步地，本发明的化合物可以通过如以下实例中示出的本领域普通技术人员已知的有机合成方法产生。

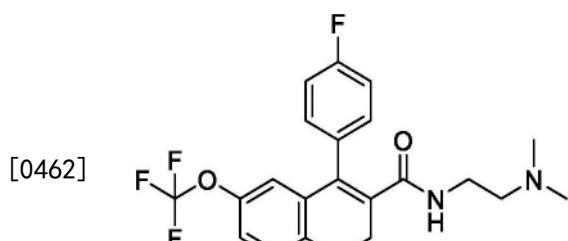
[0457] 本领域的技术人员应理解，本发明的化合物中存在的如脂肪族基团、醇、羧酸、酯、酰胺、醛、卤素和腈等各种官能团可以通过本领域熟知的技术相互转化，所述技术包含但不限于还原、氧化、酯化、水解、部分氧化、部分还原、卤化、脱水、部分水合和水合。(参见例如，玛奇高等有机化学，第5版，编者：史密斯, M.B. 和玛奇, J., 纽约：2001)。此类相互转化可能需要上述技术中的一或多种技术，并且在下文中描述了用于合成本发明的化合物的某些方法。

[0458] 实例

[0459] 合成方案1：



[0461] 实例1:N- (2- (二甲氨基)乙基) -4- (4- 氟苯基) -6- (三氟甲氧基) -2H- 色烯-3-羧酰胺

**I-10**

[0463] 步骤1:3- (4- (三氟甲氧基) 苯氧基) 丙酸的合成:

[0464] 将含氯丙酸(24.49g, 224.7mmol)的2N NaOH(100mL)在100℃下经10分钟逐滴添加

到4-(三氟甲氧基)苯酚(化合物1;20g,112.35mmol)的充分搅拌的混合物中。将反应在100℃下搅拌4小时。在完成后,将反应混合物冷却到室温,并使用1N HCl酸化到pH 2-3。通过过滤收集沉淀的所得固体;从而得到4g的粗化合物2,所述粗化合物在不进行任何进一步纯化的情况下直接用于下一个步骤。

[0465] 步骤2:6-(三氟甲氧基)苯并二氢吡喃-4-酮(化合物3)的合成:

[0466] 将三氟甲磺酸(2.14mL)在0℃下经10分钟逐滴添加到化合物2(4g,16.06mmol)于TFA(4.56g,40.0mmol)中的充分搅拌的混合物中。将反应混合物搅拌24小时。在完成后,将反应混合物倒入冷H₂O(100mL)中并用EtOAc(2×150mL)萃取。将合并有机层用H₂O(100mL)和盐水(100mL)洗涤、分离并且然后经无水Na₂SO₄干燥。通过柱色谱法(己烷:EtOAc;95:5)对粗产物进行纯化,得到化合物3(2.8g)。

[0467] 步骤3:4-(4-氟苯基)-6-(三氟甲氧基)-2H-色烯的合成:

[0468] 将n-BuLi(4.9mL,1.6M于己烷中,8.0mmol)在-78℃下历经10分钟逐滴添加到4-氟-溴苯(1.0g,8.0mmol)于THF(20mL)中的充分搅拌的混合物中。将反应在-78℃下搅拌30分钟。将化合物3(4.5g,30.4mmol)溶解于THF(20mL)中并在-78℃下经10分钟逐滴添加到反应中。将反应温度逐渐升高到-50℃并搅拌直到起始材料被消耗,如通过TLC所监测的。在4小时后,使反应温度达到-30℃。在完成后,将NH₄Cl水溶液(50mL)添加到反应混合物中并用EtOAc(2×150mL)萃取。将合并有机层用H₂O(100mL)和盐水(100mL)洗涤、分离并且然后经无水Na₂SO₄干燥。将有机层在减压下蒸发,得到粗产物,所述粗产物在不进行任何纯化或分析的情况下直接用于下一个步骤。向此粗产物中添加20%H₂SO₄水溶液(5mL)和1,4-二恶烷(5mL),并且将反应在95℃下回流6小时,然后将内容物用NaOH(1%,20mL)洗涤并用EtOAc(2×100mL)萃取。将合并有机层用H₂O(100mL)和盐水(100mL)洗涤、分离并且然后经无水Na₂SO₄干燥。通过柱色谱法(己烷)对粗产物进行纯化,得到化合物4(0.525g)。

[0469] 步骤5:4-(4-氟苯基)-6-(三氟甲氧基)-2H-色烯-3-甲醛的合成:

[0470] 将DMF(368mg,5.03mmol)逐滴添加到圆底烧瓶中的POCl₃(770mg,5.03mmol)中,并且将内容物加热到40℃,持续45分钟。将化合物4(520mg,1.677mmol)于DMF(1mL)中的溶液逐滴添加到同一反应烧瓶中,并且将内容物加热到60℃,持续15小时。将反应混合物冷却到室温并用饱和NaHCO₃水溶液(pH~8)稀释且用EtOAc(2×50mL)萃取。将合并有机层用H₂O(100mL)和盐水(100mL)洗涤、分离并且然后经无水Na₂SO₄干燥。通过柱色谱法(己烷)对粗产物进行纯化,得到化合物5(0.455g)。

[0471] 步骤6:4-(4-氟苯基)-6-(三氟甲氧基)-2H-色烯-3-羧酸的合成:

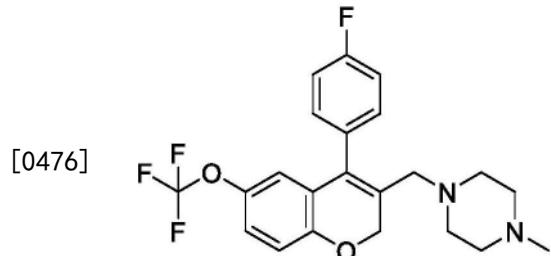
[0472] 将NaH₂PO₄·2H₂O(551mg,3.99mmol)、NaClO₂(359mg,3.99mmol)和2-甲基-2-丁烯(932mg,13.3mmol)在室温下添加到化合物5(450mg,1.33mmol)于t-BuOH(25mL)中的充分搅拌的溶液中,然后添加水(2mL)。然后将反应搅拌20分钟。通过TLC监测反应;在完成后,将内容物蒸发,并且通过添加2N HCl将反应pH调节到2-3。所得固体产物沉淀并通过过滤进行分离并且干燥,以得到化合物6(0.463g)。

[0473] 步骤7:N-(2-(二甲氨基)乙基)-4-(4-氟苯基)-6-(三氟甲氧基)-2H-色烯-3-羧酰胺(I-10)的合成:

[0474] 将HOBt(175mg,1.29mmol)在室温下添加到化合物6(460mg,1.29mmol)、二胺(138mg,1.95mmol)、EDC.HCl(374mg,1.95mmol)和DIPEA(838mg,6.49mmol)于THF(5mL)中的

混合物中。然后将反应混合物辐照(μ -波)持续3分钟。在完成后,将内容物倒入冷H₂O(20mL)中并用EtOAc(2×30mL)萃取。将合并有机层用H₂O(20mL)和盐水(10mL)洗涤并分离并且然后经无水Na₂SO₄干燥。通过制备型HPLC对粗产物进行纯化,得到I-10(31mg)。

[0475] 实例2:1-((4-(4-氟苯基)-6-(三氟甲氧基)-2H-色烯-3-基)甲基)-4-甲基哌嗪

**I-11**

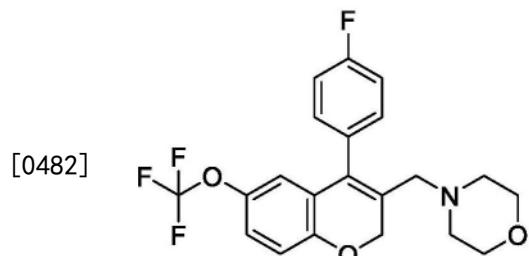
[0477] 步骤1:3-(氯甲基)-4-(4-氟苯基)-6-(三氟甲氧基)-2H-色烯的合成:

[0478] 将含硼氢化钠(0.5当量)的甲苯(20mL)在室温下逐滴滴加到化合物5(3g,1当量)于甲醇(2mL)中的混合物中。将反应在室温下搅拌2小时。通过TLC监测反应;在完成后,将反应混合物倒入冷水(100mL)中并用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。将合并有机层用水(20mL)和盐水溶液(10mL)洗涤,然后经无水Na₂SO₄干燥。将有机层在减压下蒸发,得到2.7g期望产物。此材料在不进行任何纯化或分析的情况下直接用于下一个步骤。将粗化合物(2.7g)溶解于甲苯(30mL)中。在0°C下向此混合物中逐滴添加亚硫酰氯(1.78g,1.4当量),并在室温下搅拌2小时。通过TLC监测反应;在完成后,将反应混合物倒入冰冷的水(25mL)中并用乙酸乙酯(2×25mL)萃取。将合并有机层用水(30mL)和盐水溶液(10mL)洗涤并且经无水Na₂SO₄干燥。将有机层在减压下蒸发,得到2.4g粗化合物7。此材料在不进行任何纯化或分析的情况下直接用于下一个步骤。

[0479] 步骤2:1-((4-(4-氟苯基)-6-(三氟甲氧基)-2H-色烯-3-基)甲基)-4-甲基哌嗪(I-11)的合成:

[0480] 将化合物7(0.2g,1当量)、K₂CO₃(0.2g,3当量)和吡咯烷(0.05g,1.2当量)于二异丙醚(4mL)中的混合物在室温下搅拌15小时。通过TLC监测反应;在完成后,将反应混合物倒入冷水(20mL)中并用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。将合并有机层用水(20mL)和盐水溶液(10mL)洗涤并且然后经无水Na₂SO₄干燥。通过柱色谱法对粗产物进行纯化,得到22mg的I-11。

[0481] 实例3:4-((4-(4-氟苯基)-6-(三氟甲氧基)-2H-色烯-3-基)甲基)吗啉

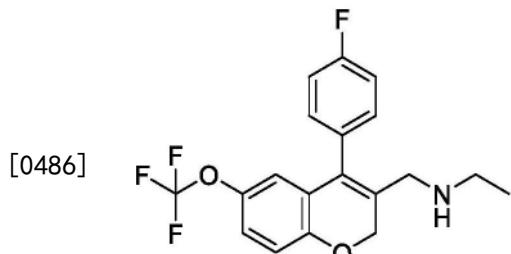
**I-16**

[0483] 4-((4-(4-氟苯基)-6-(三氟甲氧基)-2H-色烯-3-基)甲基)吗啉(I-16)的合成:

[0484] 将化合物7(0.4g,1当量)、K₂CO₃(0.5g,3当量)和吗啉(0.13g,1.2当量)于二异丙醚(4mL)中的混合物在室温下搅拌15小时。通过TLC监测反应;在完成后,将反应混合物倒入冷

水(20mL)中并用乙酸乙酯($2 \times 30\text{mL}$)萃取。将合并有机层用水(20mL)和盐水溶液(10mL)洗涤并且然后经无水硫酸钠干燥。通过柱色谱法对粗产物进行纯化,得到20mg的I-16。

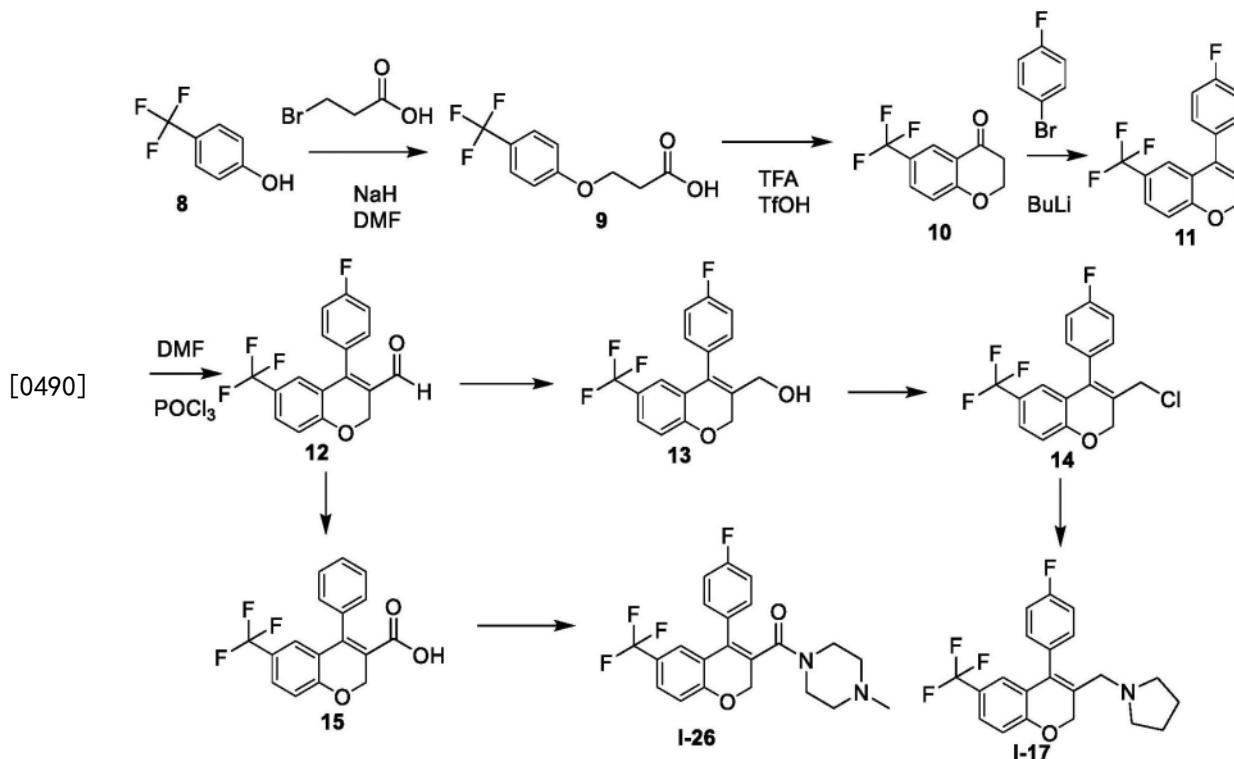
[0485] 实例4:N-((4-(4-氟苯基)-6-(三氟甲氧基)-2H-色烯-3-基)甲基)乙胺



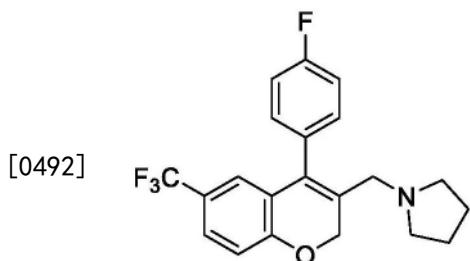
[0487] N-((4-(4-氟苯基)-6-(三氟甲氧基)-2H-色烯-3-基)甲基)乙胺(17)的合成:

[0488] 将化合物7(0.4g,1当量)、 K_2CO_3 (0.5g,3当量)和乙胺· HCl (0.12g,1.2当量)于二异丙醚(4mL)中的混合物在室温下搅拌15小时。通过TLC监测反应;在完成后,将反应混合物倒入冷水(20mL)中并用乙酸乙酯($2 \times 30\text{mL}$)萃取。将合并有机层用水(20mL)和盐水溶液(10mL)洗涤并且然后经无水硫酸钠干燥。通过柱色谱法对粗产物进行纯化,得到22mg的17。

[0489] 合成方案2:



[0491] 实例5:1-((4-(4-氟苯基)-6-(三氟甲基)-2H-色烯-3-基)甲基)吡咯烷

**I-17**

[0493] 步骤1:3- (4- (三氟甲基) 苯氧基) 丙酸的合成:

[0494] 将3- 溴- 丙酸 (7.0g, 0.046mol) 在0℃下经10分钟逐滴添加到化合物8 (5.0g, 0.033mol) 于DMF (100mL) 中的充分搅拌的混合物中, 然后将温度缓慢升高到室温。在完成后, 添加NH₄Cl水溶液 (200mL), 并且用EtOAc (2×150mL) 对反应混合物进行萃取。将合并有机层用H₂O (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤、分离并且然后经无水Na₂SO₄干燥。将有机层在减压下蒸发, 得到2.9g粗化合物9, 所述粗化合物在不进行任何纯化或分析的情况下直接用于下一个步骤。

[0495] 步骤2:6- (三氟甲基) 苯并二氢吡喃-4-酮的合成:

[0496] 将三氟甲磺酸 (1.64mL) 在0℃下经10分钟逐滴添加到化合物9 (2.9g, 0.012mmol) 于TFA (2.38mL, 0.03mol) 中的充分搅拌的混合物中。将反应在此温度下搅拌24小时。在完成后, 将内容物倒入冷H₂O (100mL) 中并用EtOAc (2×100mL) 萃取。将合并有机层用H₂O (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤、分离并且然后经无水Na₂SO₄干燥。通过柱色谱法 (己烷:EtOAc; 95:5) 对粗产物进行纯化, 得到化合物10 (1.5g)。

[0497] 步骤3:4- (4- 氟苯基) -6- (三氟甲基) -2H- 色烯的合成:

[0498] 将n-BuLi (16.0mL, 在己烷中1.6M, 6.94mol) 在-78℃下经10分钟逐滴添加到3- 氟- 溴苯 (1.2g, 6.94mol) 于THF (20mL) 中的充分搅拌的混合物中。使反应温度缓慢升高到-50℃, 并且然后搅拌1小时。将化合物10 (1.5g, 6.94mol) 溶解于THF (20mL) 中, 并在-78℃下经10分钟逐滴添加到反应中, 并且将反应混合物温热到室温, 并且然后搅拌2小时。在完成后, 将NH₄Cl水溶液 (200mL) 添加到反应混合物中, 然后EtOAc (2×150mL) 萃取。将合并有机层用H₂O (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤、分离并且然后经无水Na₂SO₄干燥。将有机层在减压下蒸发, 得到2g粗产物, 所述粗产物在不进行任何纯化或分析的情况下直接用于下一个步骤。向此粗产物添加H₂SO₄水溶液 (15mL, 20%) 和1,4- 二恶烷 (15mL), 并且将混合物在105℃下回流2小时。然后将内容物用NaOH水溶液 (20mL, 1%) 洗涤并用EtOAc (2×100mL) 萃取。将合并有机层用H₂O (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤、分离并且然后经无水Na₂SO₄干燥。通过柱色谱法 (己烷:EtOAc; 98:2) 对粗产物进行纯化, 得到化合物11 (1.8g)。

[0499] 步骤4:4- (4- 氟苯基) -6- (三氟甲基) -2H- 色烯-3- 甲醛的合成:

[0500] 将DMF (1.18mL, 15.3mol) 和POCl₃ (1.14mL, 12.2mol) 在0℃下搅拌30分钟。然后将含化合物11 (1.8g, 6.12mol) 的DCM (5mL) 在0℃下添加到充分搅拌的反应混合物中。将反应混合物在45℃下回流7小时。在完成后, 将反应混合物倒入冷H₂O (50mL) 中并用EtOAc (2×100mL) 萃取。将合并有机层用饱和碳酸氢钠溶液 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤、分离并且然后经无水Na₂SO₄干燥。将有机层在减压下蒸发, 得到2g粗产物12, 所述粗产物通过柱色谱法 (己烷:EtOAc; 98:2) 进行纯化, 以得到化合物12 (0.6g)。

[0501] 步骤5: (4-(4-氟苯基)-6-(三氟甲基)-2H-色烯-3-基)甲醇的合成:

[0502] 将硼氢化钠(52mg, 1.39mol)在室温下分批添加到化合物12(0.3g, 0.9mol)于甲醇(10mL)中的充分搅拌的混合物中。然后将反应在室温下搅拌1小时。通过TLC监测反应; 在完成后, 将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠溶液(50mL)中并用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将合并有机层用水(50mL)和盐水溶液(20mL)洗涤、分离并且然后经 Na_2SO_4 干燥。将有机层在减压下蒸发, 然后通过柱色谱法(己烷:EtOAc; 85:15)进行纯化, 得到化合物13(0.3g)。

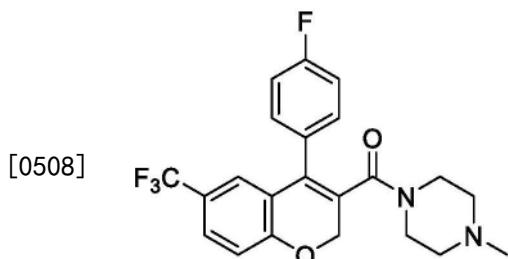
[0503] 步骤6: 3-(氯甲基)-4-(4-氟苯基)-6-(三氟甲基)-2H-色烯的合成:

[0504] 将化合物13(0.3g)溶解于甲苯(6mL)中, 并且在0℃下逐滴添加亚硫酰氯(0.1mL, 1.2mol)。然后将反应混合物在室温下搅拌1小时并通过TLC监测。在完成后, 将混合物倒入冰冷的水(25mL)中并用EtOAC(2×25mL)萃取。将合并有机层用水(30mL)和盐水(10mL)洗涤、分离并且经无水 Na_2SO_4 干燥。将有机层在减压下蒸发, 得到(0.3g)粗产物14, 所述粗产物在不进行任何纯化或分析的情况下直接用于下一个步骤。

[0505] 步骤7: 1-((4-(4-氟苯基)-6-(三氟甲基)-2H-色烯-3-基)甲基)吡咯烷(I-17)的合成:

[0506] 将化合物14(0.3g, 0.87mol)、 K_2CO_3 (0.36g, 2.62mol)和吡咯烷(93mg, 1.31mol)的混合物在室温下在二异丙醚(15mL)中搅拌。通过TLC监测反应; 在完成后, 将混合物倒入冷水(20mL)中并用EtOAc(2×30mL)萃取。将合并有机层用水(20mL)和盐水(10mL)洗涤、分离并且然后经无水 Na_2SO_4 干燥。通过柱色谱法(己烷:EtOAc; 85:15)对粗产物进行纯化, 得到I-17(28mg)。

[0507] 实例6: (4-(4-氟苯基)-6-(三氟甲基)-2H-色烯-3-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮



I-26

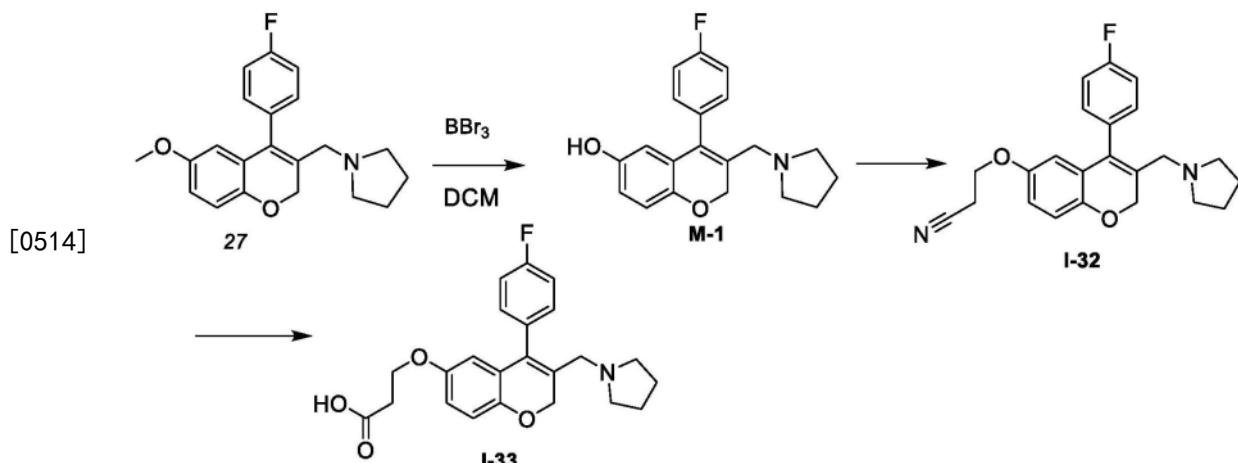
[0509] 步骤1: 4-苯基-6-(三氟甲基)-2H-色烯-3-羧酸的合成:

[0510] 将水(0.9mL)在室温下逐滴添加到含化合物12(0.3g, 0.96mol)的t-BuOH(10mL)、2-甲基-2-丁烯(1.08g, 9.62mol)、亚氯酸钠(0.26g, 2.88mol)和 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.34g, 2.88mol)的充分搅拌的混合物中, 然后搅拌1.5小时。通过TLC监测反应; 在完成后, 将混合物蒸发, 并且通过添加2N HCl将混合物的pH调节到2-3。所得固体产物沉淀并通过过滤进行分离并且干燥, 以得到化合物15(0.2g)。

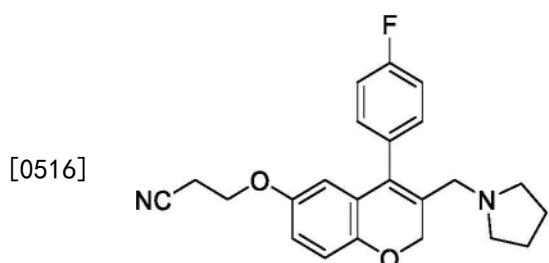
[0511] 步骤2: (4-(4-氟苯基)-6-(三氟甲基)-2H-色烯-3-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(I-26)的合成:

[0512] 将化合物15(0.2g, 0.59mol)、EDC(0.17g, 0.88mol)、N-甲基哌嗪(89mg, 0.88mol)、HOEt(90mg, 0.59mol)和DIPEA(0.3mL, 1.77mol)的混合物在室温下在THF(10mL)中搅拌。通过TLC监测反应; 在完成后, 将混合物倒在冰上并搅拌30分钟。将所得固体沉淀过滤并用水洗涤。通过柱色谱法(DCM:MeOH; 96:4)对粗产物进行纯化, 得到I-26(22mg)。

[0513] 合成方案3:



[0515] 实例7:3- ((4- (4-氟苯基) -3- (吡咯烷-1-基甲基) -2H-色烯-6-基) 氧基) 丙腈



[0517] 步骤1:4- (4-氟苯基) -3- (吡咯烷-1-基甲基) -2H-色烯-6-醇的合成:

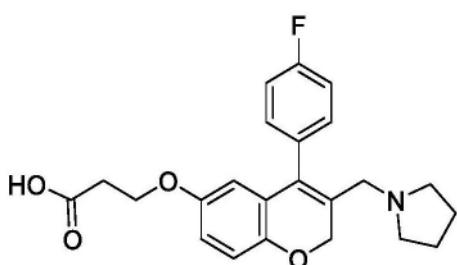
[0518] 将 BBr_3 (11.4g,1.3当量)在0℃下逐滴添加到1- ((4- (4-氟苯基) -6-甲氧基-2H-色烯-3-基) 甲基) 吡咯烷27(10g,1当量)于无水DCM(150mL)中的溶液中,然后在室温下搅拌过夜。通过TLC监测反应;在完成后,将反应混合物倒入冰冷的水中并用DCM($2 \times 150\text{mL}$)萃取。将合并有机层用水($2 \times 70\text{mL}$)和盐水溶液(20mL)洗涤并且经 Na_2SO_4 干燥。通过柱色谱法(含40%乙酸乙酯的己烷)对粗产物进行纯化,得到4.7g的M-1。

[0519] 步骤2:3- ((4- (4-氟苯基) -3- (吡咯烷-1-基甲基) -2H-色烯-6-基) 氧基) 丙腈(I-32)的合成:

[0520] 将 K_2CO_3 (380mg,2.7mmol)添加到化合物M-1(0.3g,0.92mmol)于丙烯腈(1.5mL)和DMF(1.5mL)中的充分搅拌的混合物中。将反应混合物在85℃下回流24小时。在完成后,将混合物倒入冷 H_2O (200mL)中并用甲苯($2 \times 300\text{mL}$)萃取。将合并有机层用 H_2O (200mL)和盐水(100mL)洗涤、分离并且然后经无水 Na_2SO_4 干燥。将有机层在减压下蒸发,得到150mg粗产物I-32,所述粗产物在不进行任何进一步纯化的情况下直接用于下一个步骤。

[0521] 实例8:3- ((4- (4-氟苯基) -3- (吡咯烷-1-基甲基) -2H-色烯-6-基) 氧基) 丙酸

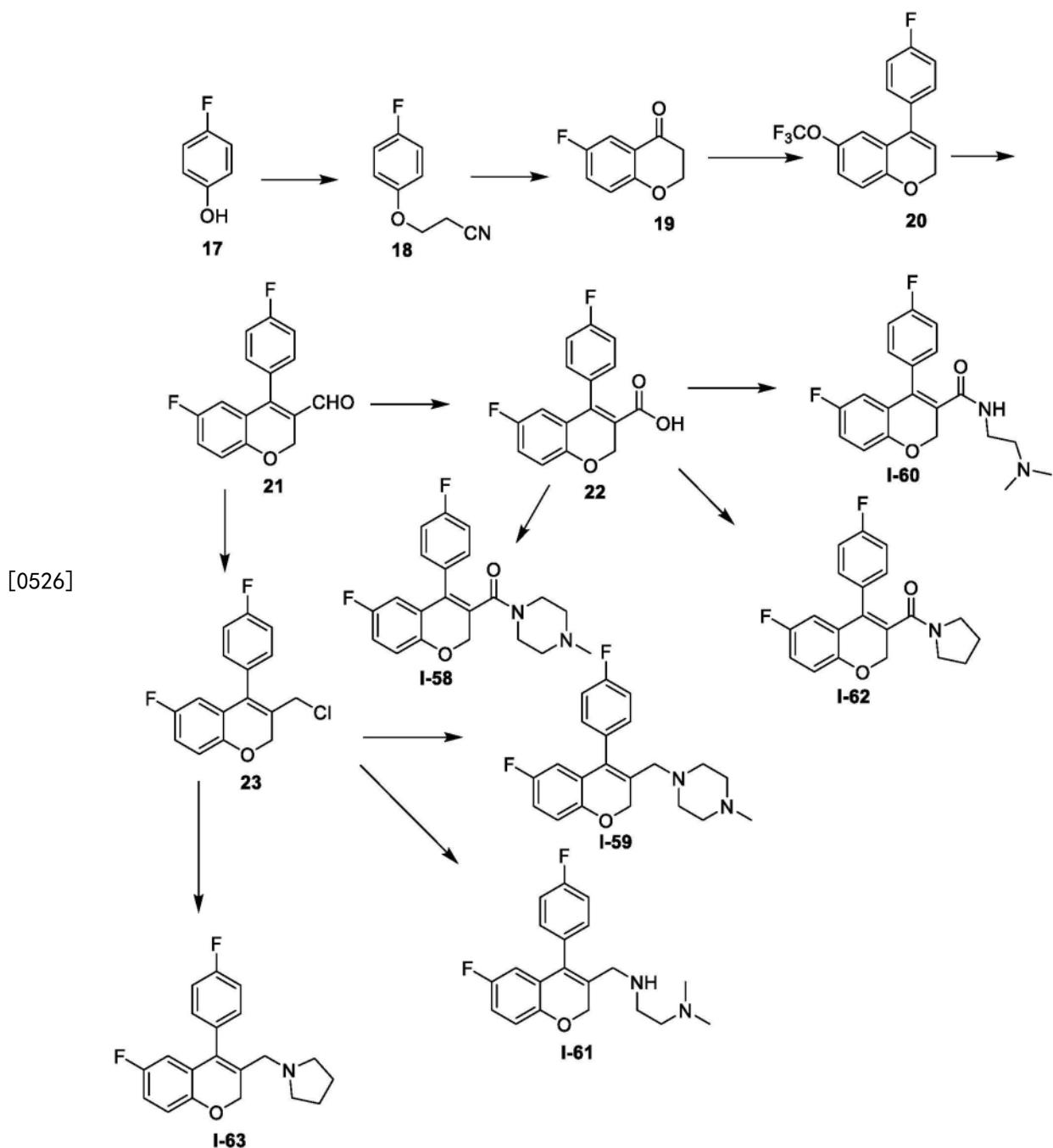
[0522]

**I-33**

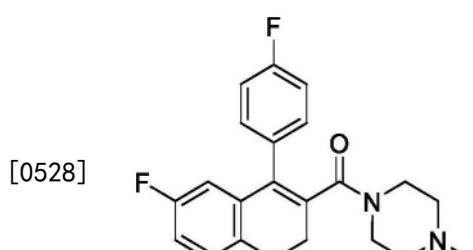
[0523] 3-((4-(4-氟苯基)-3-(吡咯烷-1-基甲基)-2H-色烯-6-基)氧基)丙酸(I-33)的合成:

[0524] 将化合物I-32(150mg)于浓HCl(0.75mL)中的混合物在100℃下回流1小时。在完成后,将混合物倒入冷H₂O(200mL)中,并且通过过滤收集所得固体沉淀。通过柱色谱法纯化得到I-33(100mg)。

[0525] 合成方案4:



[0527] 实例9:6-氟-4-(4-氟苯基)-2H-色烯-3-基(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮



I-58

[0529] 步骤1:3-(4-氟苯氧基)丙腈的合成:

[0530] 将 K_2CO_3 (44.4g,322mmol)添加到4-氟苯酚(化合物17;12g,107.1mmol)于丙烯腈

(120mL) 中的充分搅拌的混合物中。将反应在85℃下回流24小时。在完成后，将混合物倒入冷H₂O(200mL) 中并用甲苯(2×300mL) 萃取。将合并有机层用H₂O(200mL) 和盐水(100mL) 洗涤、分离并且然后经无水Na₂SO₄干燥。将有机层在减压下蒸发，得到7.2g粗化合物18，所述粗化合物在不进行任何进一步纯化的情况下直接用于下一个步骤。

[0531] 步骤2:6-氟苯并二氢吡喃-4-酮的合成：

[0532] 将三氟甲磺酸(5.78mL) 在0℃下经10分钟逐滴添加到化合物18(7.2g, 43.6mmol) 于TFA(19.89g, 174.4mmol) 中的充分搅拌的混合物中。将反应搅拌24小时。在完成后，将混合物倒入冷H₂O(100mL) 中并用EtOAc(2×150mL) 萃取。将合并有机层用H₂O(100mL) 和盐水(100mL) 洗涤、分离并且然后经无水Na₂SO₄干燥。通过柱色谱法(己烷:EtOAc; 95:5) 对粗产物进行纯化，得到化合物19(4.6g)。

[0533] 步骤3:4-(4-氟苯基)-6-(三氟甲氧基)-2H-色烯的合成：

[0534] 将n-BuLi(26mL, 在己烷中1.6M, 42.0mmol) 在-78℃下经10分钟添加到4-氟-溴苯(7.3g, 42.0mmol) 于THF(60mL) 中的充分搅拌的混合物中。将反应在-78℃下搅拌30分钟。将化合物19(4.6g, 27.8mmol) 溶解于THF(20mL) 中并在-78℃下经10分钟逐滴添加到反应中，然后将反应温度逐渐升高到-50℃。通过TLC监测反应；在起始材料被消耗(4小时)后，将反应温度升高到-30℃，并且在完成时，添加NH₄Cl水溶液(50mL)，并且然后用EtOAc(2×150mL) 对反应混合物进行萃取。将合并有机层用H₂O(100mL) 和盐水(100mL) 洗涤、分离并且然后经无水Na₂SO₄干燥。将有机层在减压下蒸发，得到粗产物，所述粗产物在不进行任何纯化或分析的情况下直接用于下一个步骤。向此粗产物添加H₂SO₄水溶液(20mL, 20%) 和1,4-二恶烷(50mL)，并且将反应在95℃下回流6小时。然后将混合物用NaOH水溶液(20mL, 1%) 洗涤并用EtOAc(2×100mL) 萃取。将合并有机层用H₂O(100mL) 和盐水(100mL) 洗涤、分离并且然后经无水Na₂SO₄干燥。通过柱色谱法(己烷) 对粗产物进行纯化，得到化合物20(3.9g)。

[0535] 步骤4:6-氟-4-(4-氟苯基)-2H-色烯-3-甲醛的合成：

[0536] 将DMF(2.92g, 40.0mmol) 逐滴添加到圆底烧瓶中的POCl₃(4.90g, 31.92mmol) 中，然后将混合物加热到40℃，持续45分钟。将化合物20(3.9g, 15.98mmol) 于DCM(10mL) 中的溶液逐滴添加到同一反应烧瓶中，并且将混合物加热到60℃，持续15小时。将反应混合物冷却到室温，用饱和NaHCO₃溶液(pH~8) 稀释并用EtOAc(2×50mL) 萃取。将合并有机层用H₂O(100mL) 和盐水(100mL) 洗涤、分离并且然后经无水Na₂SO₄干燥。通过柱色谱法(己烷) 对粗产物进行纯化，得到化合物21(1.5g)。

[0537] 步骤5:6-氟-4-(4-氟苯基)-2H-色烯-3-羧酸的合成：

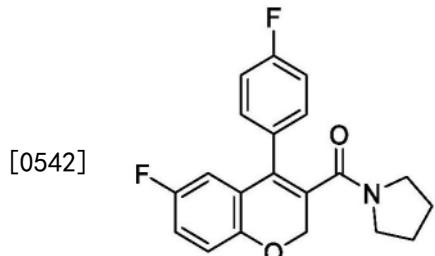
[0538] 将NaH₂PO₄·2H₂O(3.97g, 28.7mmol)、NaClO₂(2.6g, 28.7mmol) 和2-甲基-2-丁烯(6.72g, 96.0mmol)，然后将水(2.6mL) 在室温下添加到化合物21(2.6g, 9.5mmol) 于t-BuOH(52mL) 中的充分搅拌的溶液中，然后搅拌20分钟。通过TLC监测反应；在完成后，将混合物蒸发，并且通过添加2N HCl将pH调节到2-3。所得固体产物沉淀通过过滤进行分离并且干燥，以得到化合物22(1.463g)。

[0539] 步骤6:(6-氟-4-(4-氟苯基)-2H-色烯-3-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(I-58) 的合成：

[0540] 将HOBT(159mg, 1.04mmol) 在室温下添加到化合物22(300mg, 1.04mmol)、N-甲基哌嗪(156mg, 1.56mmol)、EDC HCl(299mg, 1.56mmol) 和DIPEA(400mg, 3.13mmol) 于THF(10mL)

中的混合物中。然后将反应混合物辐照(μ -波)持续3分钟。在完成后,将反应混合物倒入冷H₂O(20mL)中并用EtOAc(2×30mL)萃取。将合并有机层用H₂O(20mL)和盐水(10mL)洗涤并分离并且然后经无水Na₂SO₄干燥。通过柱色谱法对粗产物进行纯化,得到25mg的I-58。

[0541] 实例10:1-((6-氟-4-(4-氟苯基)-2H-色烯-3-基)甲基)吡咯烷

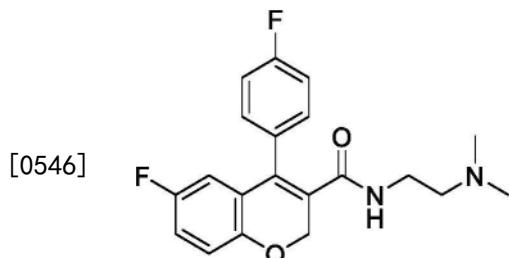


I-62

[0543] 1-((6-氟-4-(4-氟苯基)-2H-色烯-3-基)甲基)吡咯烷(I-62)的合成:

[0544] 将HOBT(159mg,1.04mmol)在室温下添加到化合物22(300mg,1.04mmol)、吡咯烷(110mg,1.56mmol)、EDC HCl(299mg,1.56mmol)和DIPEA(400mg,3.13mmol)于THF(10mL)中的溶液混合物中。然后将反应混合物辐照(μ -波)持续3分钟。在完成后,将反应混合物倒入冷H₂O(20mL)中并用EtOAc(2×30mL)萃取。将合并有机层用H₂O(20mL)和盐水(10mL)洗涤并分离并且然后经无水Na₂SO₄干燥。通过柱色谱法对粗产物进行纯化,得到28mg的I-62。

[0545] 实例11:N¹-((6-氟-4-(4-氟苯基)-2H-色烯-3-基)甲基)-N²,N²-二甲基乙烷-1,2-二胺

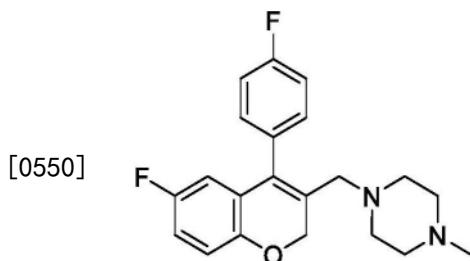


I-60

[0547] N¹-((6-氟-4-(4-氟苯基)-2H-色烯-3-基)甲基)-N²,N²-二甲基乙烷-1,2-二胺(I-60)的合成:

[0548] 将HOBT(159mg,1.04mmol)在室温下添加到化合物22(300mg,1.04mmol)、二胺(140mg,1.56mmol)、EDC HCl(299mg,1.56mmol)和DIPEA(400mg,3.13mmol)于THF(10mL)中的溶液混合物中。然后将反应混合物辐照(μ -波)持续3分钟。在完成后,将反应混合物倒入冷H₂O(20mL)中并用EtOAc(2×30mL)萃取。将合并有机层用H₂O(20mL)和盐水(10mL)洗涤并分离并且然后经无水Na₂SO₄干燥。通过柱色谱法对粗产物进行纯化,得到22mg的I-60。

[0549] 实例12:1-((6-氟-4-(4-氟苯基)-2H-色烯-3-基)甲基)-4-甲基哌嗪

**I-59**

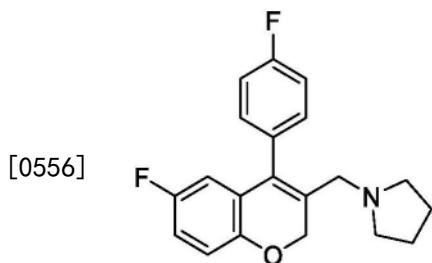
[0551] 步骤1:3- (氯甲基) -6-氟-4- (4-氟苯基) -2H-色烯的合成:

[0552] 将甲醇(10mL)在室温下逐滴添加到化合物22(1.5g,1当量)和硼氢化钠(0.2g,1当量)于甲苯(20mL)中的充分搅拌的混合物中。将反应在室温下搅拌2小时。通过TLC监测反应;在完成后,将反应混合物倒入冷水(100mL)中并用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。将合并有机层用水(20mL)和盐水溶液(10mL)洗涤并且经无水硫酸钠干燥。将有机层在减压下蒸发,得到0.6g期望产物。此材料在不进行任何纯化或分析的情况下直接用于下一个步骤。将粗化合物(0.6g)溶解于甲苯(6mL)中,并且在0℃下逐滴添加亚硫酰氯(0.344g,1.4当量)。然后将反应温热并在室温下搅拌2小时。通过TLC监测反应;在完成后,将反应混合物倒入冷冷的水(25mL)中并用乙酸乙酯(2×25mL)萃取。将合并有机层用水(30mL)和盐水溶液(10mL)洗涤并且经无水Na₂SO₄干燥。将有机层在减压下蒸发,得到1.5g粗化合物23。此材料在不进行任何纯化或分析的情况下直接用于下一个步骤。

[0553] 步骤2:1- ((6-氟-4- (4-氟苯基) -2H-色烯-3-基) 甲基) -4-甲基哌嗪(I-59)的合成:

[0554] 将化合物23(0.3g,1当量)、K₂CO₃(0.43g,3当量)和N-甲基哌嗪(0.134g,1.3当量)于二异丙醚(10mL)中的混合物在室温下搅拌15小时。通过TLC监测反应;在完成后,将反应混合物倒入冷水(20mL)中并用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。将合并有机层用水(20mL)和盐水溶液(10mL)洗涤并且经无水Na₂SO₄干燥。通过制备型TLC纯化对粗产物进行纯化,得到25mg的I-59。

[0555] 实例13:1- ((6-氟-4- (4-氟苯基) -2H-色烯-3-基) 甲基) 吡咯烷

**I-63**

[0557] 1- ((6-氟-4- (4-氟苯基) -2H-色烯-3-基) 甲基) 吡咯烷(I-63)的合成:

[0558] 将化合物23(0.3g,1当量)、K₂CO₃(0.43g,3当量)、吡咯烷(0.09g,1.2当量)于二异丙醚(4mL)中的混合物在室温下搅拌15小时。通过TLC监测反应;在完成后,将反应混合物倒入冷水(20mL)中并用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。将合并有机层用水(20mL)和盐水溶液(10mL)洗涤并且经无水Na₂SO₄干燥。通过柱色谱法对粗产物进行纯化,得到28mg的I-63。

[0559] 实例14:N¹- ((6-氟-4- (4-氟苯基) -2H-色烯-3-基) 甲基) -N²,N²-二甲基乙烷-1,2-

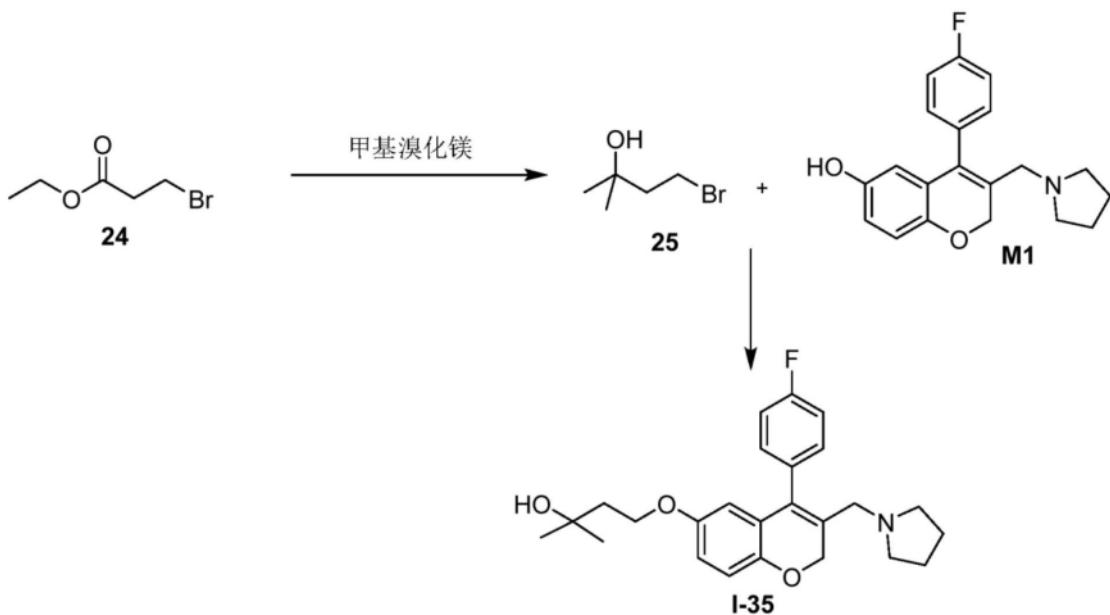
二胺



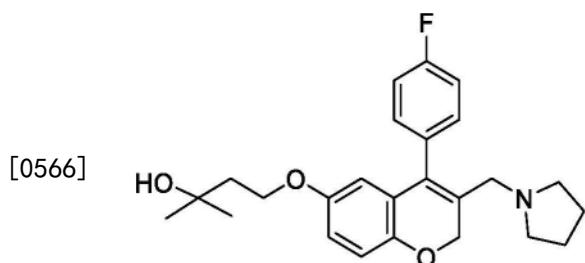
[0561] N^1 -((6-氟-4-(4-氟苯基)-2H-色烯-3-基)甲基)- N^2 , N^2 -二甲基乙烷-1,2-二胺(I-61)的合成:

[0562] 将硼氢化钠(0.017g,0.5当量)添加到化合物23(0.25g,1当量)和乙胺·HCl(0.08g,1.2当量)于无水MeOH(5mL)中的混合物中,并且将混合物在室温下搅拌0.5小时。通过TLC监测反应;在完成后,将反应混合物倒入冷水(20mL)中并用乙酸乙酯(2×30 mL)萃取。将合并有机层用水(20mL)和盐水溶液(10mL)洗涤并且经无水 Na_2SO_4 干燥。通过制备型TLC纯化对粗产物进行纯化,得到15mg的I-61。

[0563] 合成方案5:



[0565] 实例15:4-((4-(4-氟苯基)-3-(吡咯烷-1-基甲基)-2H-色烯-6-基)氧基)-2-甲基丁-2-醇



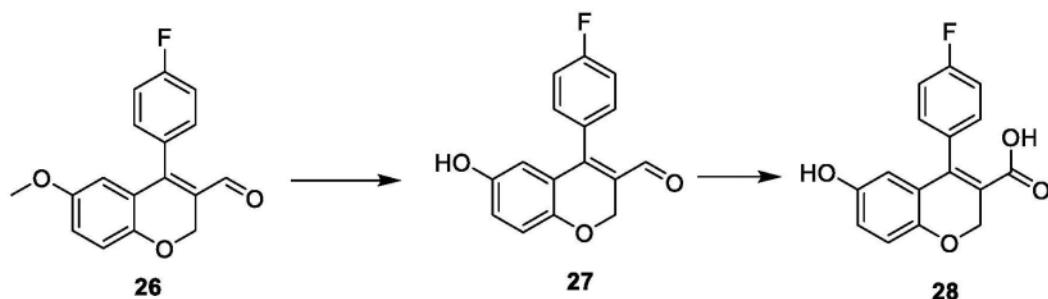
[0567] 步骤1:4-溴-2-甲基丁-2-醇的合成:

[0568] 将甲基溴化镁(11.04mL, 33.14mmol)在-20℃下经10分钟逐滴添加到3-溴丙酸乙酯(化合物24; 2.0g, 11.04mmol)于二乙醚(25mL)中的充分搅拌的混合物中。将反应混合物在室温下搅拌超过2小时。在完成后, 将反应混合物倒入NH₄Cl水溶液(25mL)中并用EtOAc(2×25mL)萃取。将合并有机层用H₂O(100mL)和盐水(100mL)洗涤、分离并且然后经无水Na₂SO₄干燥。在减压下蒸发得到2.1g粗化合物25, 所述粗化合物在不进行任何进一步纯化的情况下直接用于下一个步骤。

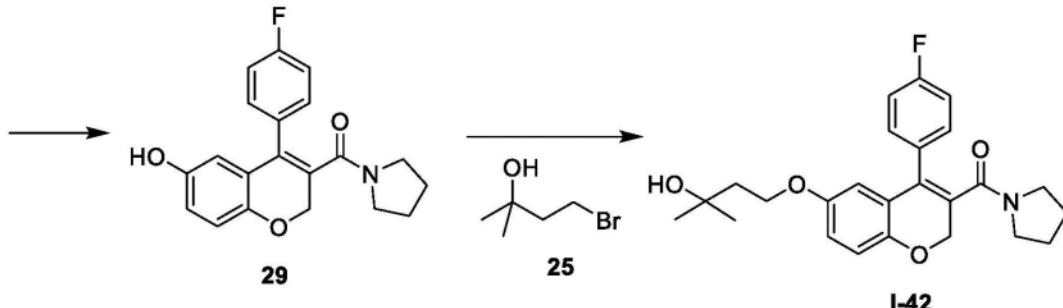
[0569] 步骤2: 4-((4-(4-氟苯基)-3-(吡咯烷-1-基甲基)-2H-色烯-6-基)氧基)-2-甲基丁-2-醇(I-35)的合成:

[0570] 将化合物25(0.24g, 1.4mmol)和K₂CO₃(44.4g, 322mmol)添加到化合物M1(0.1g, 0.3mmol)于乙腈(10mL)中的充分搅拌的混合物中。将混合物在85℃下回流24小时。在完成后, 将反应混合物倒入冷H₂O(200mL)中并用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。将合并有机层用H₂O(20mL)和盐水(20mL)洗涤、分离并且然后经无水Na₂SO₄干燥。通过制备型TLC对粗产物进行纯化, 得到I-35(20mg)。

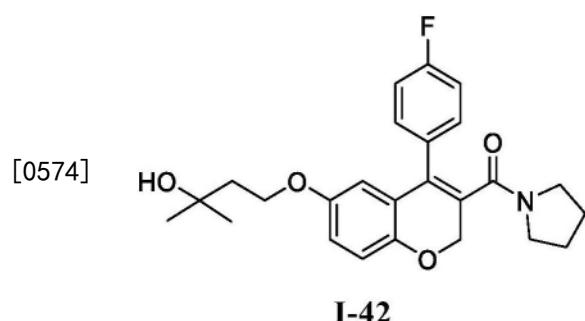
[0571] 合成方案6:



[0572]



[0573] 实例16: (4-(4-氟苯基)-6-(3-羟基-3-甲基丁氧基)-2H-色烯-3-基)(吡咯烷-1-基)甲酮



[0575] 步骤1: 4-(4-氟苯基)-6-羟基-2H-色烯-3-甲醛的合成:

[0576] 将BBr₃(2.17g, 1.3当量)在0℃下逐滴添加到4-(4-氟苯基)-6-甲氧基-2H-色烯-

3-甲醛(化合物26;5g,1当量)于无水DCM(50mL)中的充分搅拌的溶液中。然后将反应在室温下搅拌过夜。通过TLC监测反应;在完成后,将反应混合物倒入冰冷的水中并用DCM($2 \times 150\text{mL}$)萃取。将合并有机层用水($2 \times 70\text{mL}$)和盐水溶液(20mL)洗涤并且经 Na_2SO_4 干燥。通过柱色谱法(含40%乙酸乙酯的己烷)对粗产物进行纯化,得到1.6g的化合物27。

[0577] 步骤2:4-(4-氟苯基)-6-羟基-2H-色烯-3-羧酸的合成:

[0578] 将 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2.44g,17.7mmol)、 NaClO_2 (1.6g,17.7mmol)和2-甲基-2-丁烯(6.25mL,59.0mmol)在室温下添加到化合物27(1.6g,5.9mmol)于t-BuOH(15mL)中的充分搅拌的溶液中,然后添加水(1.6mL)。将反应在室温下搅拌20分钟并通过TLC监测反应。在完成后,将反应混合物蒸发,并且通过添加2N HCl将pH调节到2-3。所得固体产物沉淀通过过滤进行分离并且干燥,以得到化合物28(670mg)。

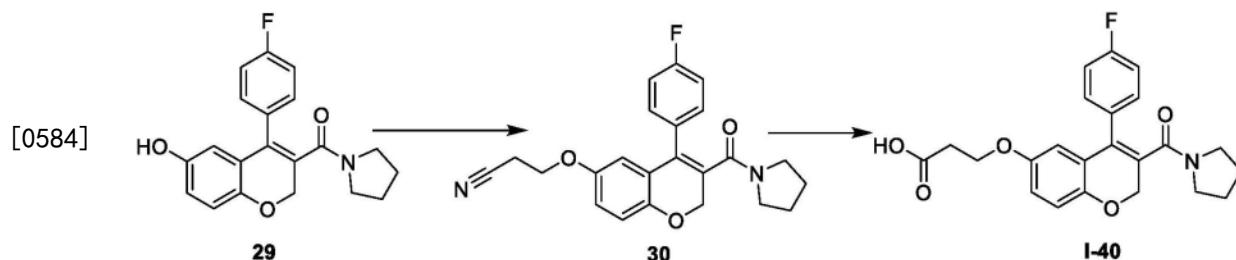
[0579] 步骤3:(4-(4-氟苯基)-6-羟基-2H-色烯-3-基)(吡咯烷-1-基)甲酮的合成:

[0580] 将HOt(358mg,2.34mmol)在室温下添加到化合物28(670mg,2.34mmol)、吡咯烷(240mg,3.56mmol)、EDC HCl(673mg,3.56mmol)和DIPEA(1.2mL,7.0mmol)于THF(10mL)中的溶液混合物中。然后将反应混合物辐照(μ -波)持续3分钟。在完成后,将混合物倒入冷 H_2O (20mL)中并用EtOAc($2 \times 30\text{mL}$)萃取。将合并有机层用 H_2O (20mL)和盐水(10mL)洗涤、分离并且然后经无水 Na_2SO_4 干燥。对粗产物进行纯化,得到化合物29(200mg)。

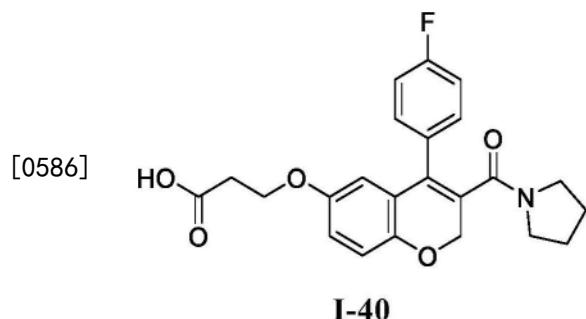
[0581] 步骤4:(4-(4-氟苯基)-6-(3-羟基-3-甲基丁氧基)-2H-色烯-3-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(I-42)的合成:

[0582] 将化合物25(0.39g,2.3mmol)和 K_2CO_3 (0.1g,0.76mmol)添加到化合物29(0.2g,0.58mmol)于乙腈(10mL)中的充分搅拌的混合物中。将反应在85°C下回流24小时。在完成后,将混合物倒入冷 H_2O (200mL)中并用乙酸乙酯($2 \times 20\text{mL}$)萃取。将合并有机层用 H_2O (20mL)和盐水(20mL)洗涤、分离并且然后经无水 Na_2SO_4 干燥。通过柱色谱法对粗产物进行纯化,得到I-42(25mg)。

[0583] 合成方案7:



[0585] 实例17:3-((4-(4-氟苯基)-3-(吡咯烷-1-羰基)-2H-色烯-6-基)氧基)丙酸



[0587] 步骤1:3-((4-(4-氟苯基)-3-(吡咯烷-1-羰基)-2H-色烯-6-基)氧基)丙腈的合

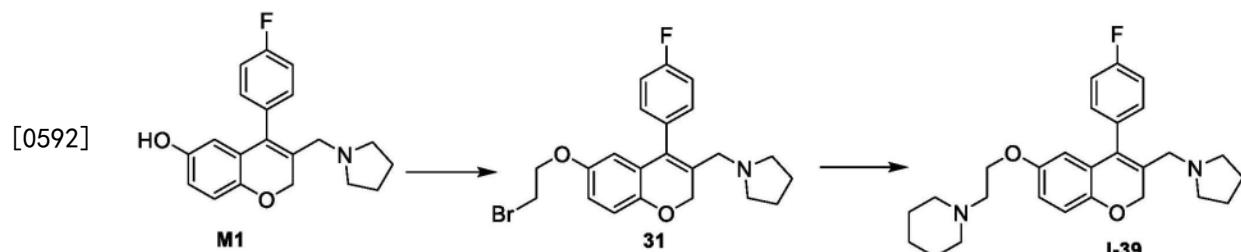
成：

[0588] 将 K_2CO_3 (0.24g, 2.94mmol)添加到(4-(4-氟苯基)-6-羟基-2H-色烯-3-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(化合物29; 0.2g, 0.58mmol)于丙烯腈(5mL)中的充分搅拌的混合物中。将反应在85℃下回流24小时。在完成后，将混合物倒入冷 H_2O (200mL)中并用乙酸乙酯($2\times25mL$)萃取。将合并有机层用 H_2O (20mL)和盐水(20mL)洗涤、分离并且然后经无水 Na_2SO_4 干燥。通过柱色谱法(己烷:EtOAc; 50:50)对粗产物进行纯化，得到化合物30(0.1g)。

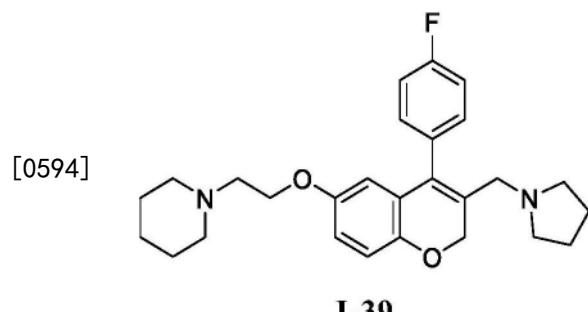
[0589] 步骤2:3-((4-(4-氟苯基)-3-(吡咯烷-1-羰基)-2H-色烯-6-基)氧基)丙酸(I-40)的合成：

[0590] 将化合物29(0.1g)于浓 HCl (0.5mL)中的混合物在100℃下回流1小时。在完成后，将混合物倒入冷 H_2O (200mL)中，并且通过过滤收集所得固体沉淀。通过柱色谱法进行进一步纯化，得到I-40(25mg)。

[0591] 合成方案8：



[0593] 实例18:1-(2-((4-(4-氟苯基)-3-(吡咯烷-1-基甲基)-2H-色烯-6-基)氧基)乙基)哌啶



[0595] 步骤1:1-((6-(2-溴乙氧基)-4-(4-氟苯基)-2H-色烯-3-基)甲基)吡咯烷的合成：

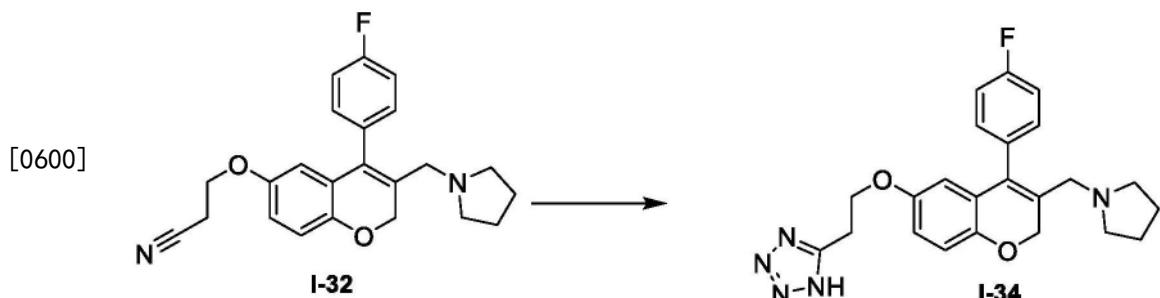
[0596] 将 Na_2CO_3 (4.78g, 45.2mmol)添加到化合物M1(2.45g, 9.04mmol)和二溴乙烷(0.93mL, 10.8mmol)于THF(20mL)中的充分搅拌的混合物中。将反应在65℃下回流24小时。在完成后，将反应混合物倒入冷 H_2O (200mL)中并用乙酸乙酯($2\times25mL$)萃取。将合并有机层用 H_2O (20mL)和盐水(20mL)洗涤、分离并且然后经无水 Na_2SO_4 干燥。通过柱色谱法(己烷:EtOAc; 40:60)对粗产物进行纯化，得到化合物31(0.5g)。

[0597] 步骤2:1-(2-((4-(4-氟苯基)-3-(吡咯烷-1-基甲基)-2H-色烯-6-基)氧基)乙基)哌啶(I-39)的合成：

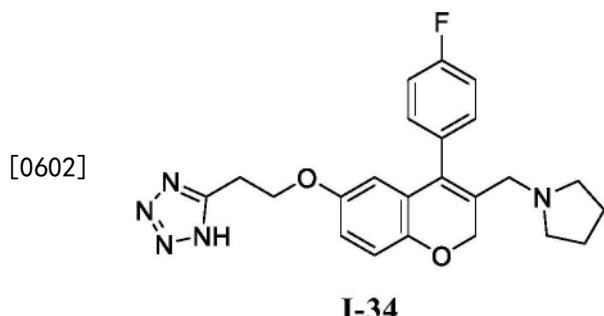
[0598] 将 K_2CO_3 (0.75g, 0.55mmol)添加到化合物31(0.16g, 0.42mmol)和哌啶(0.16mL, 1.69mmol)于乙腈(10mL)中的充分搅拌的混合物中。将反应在85℃下回流24小时。在完成后，将反应混合物倒入冷 H_2O (200mL)中并用乙酸乙酯($2\times25mL$)萃取。将合并有机层用 H_2O (20mL)和盐水(20mL)洗涤、分离并且然后经无水 Na_2SO_4 干燥。通过制备型TLC对粗产物进行

纯化,得到化合物I-39(18mg)。

[0599] 合成方案9:



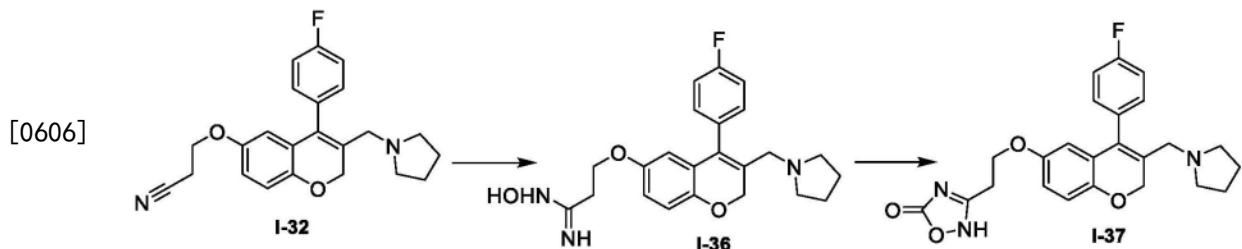
[0601] 实例19:5-((2-((4-(4-氟苯基)-3-(吡咯烷-1-基甲基)-2H-色烯-6-基)氧基)乙基)-1H-四唑



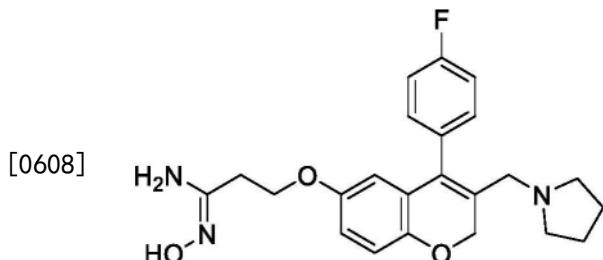
[0603] 5-((2-((4-(4-氟苯基)-3-(吡咯烷-1-基甲基)-2H-色烯-6-基)氧基)乙基)-1H-四唑(I-34)的合成:

[0604] 将催化量的CuI添加到I-32(0.1g,0.26mmol)和NaN₃(0.13g,0.52mmol)于DMF(10mL)中的充分搅拌的混合物中。将反应在120℃下加热5小时。在完成后,将反应混合物倒入冷H₂O(200mL)中并用乙酸乙酯(2×25mL)萃取。将合并有机层用H₂O(20mL)和盐水(20mL)洗涤、分离并且然后经无水Na₂SO₄干燥。通过制备型HPLC对粗产物进行纯化,得到化合物I-34(15mg)。

[0605] 合成方案10:



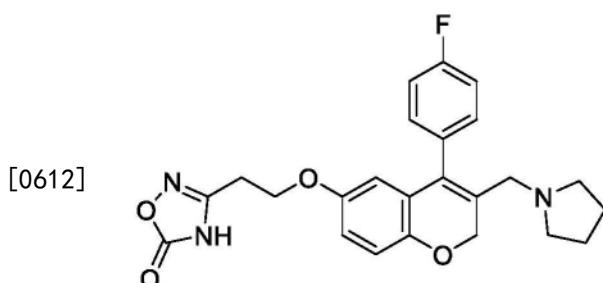
[0607] 实例20:3-((4-(4-氟苯基)-3-(吡咯烷-1-基甲基)-2H-色烯-6-基)氧基)-N-羟基丙酰亚胺



[0609] 3-((4-(4-氟苯基)-3-(吡咯烷-1-基甲基)-2H-色烯-6-基)氧基)-N-羟基丙酰亚胺(I-36)的合成:

[0610] 将I-32(300mg, 0.79mmol)、盐酸羟胺(110mg, 1.58mmol)和碳酸钠(84mg, 0.79mmol)于乙醇(5mL)和水(1mL)中的溶液回流过夜。将反应混合物在减压下蒸发,以完全去除乙醇。通过过滤收集产物并风干,以得到I-36(100mg)。

[0611] 实例21:3-((2-(4-(4-氟苯基)-3-(吡咯烷-1-基甲基)-2H-色烯-6-基)氧基)乙基)-1,2,4-恶二唑-5(2H)-酮



[0613] 3-((2-(4-(4-氟苯基)-3-(吡咯烷-1-基甲基)-2H-色烯-6-基)氧基)乙基)-1,2,4-恶二唑-5(2H)-酮(I-37)的合成:

[0614] 将I-36(100mg, 0.24mmol)和羰基二咪唑(47mg, 0.29mmol)于THF(5mL)中的溶液回流4小时。去除溶剂,并且通过制备型TLC对残余物进行纯化,以得到化合物I-37(20mg)。

[0615] 实例22:微粒体稳定性测定

[0616] 根据本领域众所周知的方法,使用小鼠、大鼠和人细胞系执行微粒体稳定性测定。表2中示出了本发明的所选化合物的微粒体稳定性结果。化合物编号对应于表1中的化合物编号。具有标记“A”的化合物提供的半衰期大于三十(>30)分钟;具有标记“B”的化合物提供的半衰期介于十(10)与三十(30)分钟之间;并且具有标记“C”的化合物提供的半衰期小于十(<10)分钟。“N/A”指示未测定。

[0617] 表2:微粒体稳定性

[0618]

化合物 #	微粒体稳定性($T_{1/2}$ 分钟) 小鼠	微粒体稳定性($T_{1/2}$ 分钟) 大鼠	微粒体稳定性($T_{1/2}$ 分钟) 人
I-1	C	C	C
I-2	C	C	B
I-3	C	C	B
I-4	B	B	A
I-5	B	B	B
I-6	A	C	A
I-7	C	C	B
I-8	C	C	A
I-9	B	C	B
I-10	A	A	A
I-11	A	A	A
I-12	A	A	B
I-13	C	C	B
I-14	C	C	B
I-15	C	C	B
I-16	B	C	A
I-17	A	B	A
I-18	N/A	N/A	N/A
I-19	C	C	B
I-20	C	C	B
I-21	C	C	B
I-22	C	C	B
I-23	C	B	B
I-24	C	C	C
I-25	C	C	B
I-26	C	C	B
I-27	C	C	C
I-28	C	C	C
I-29	C	B	C
I-30	C	B	A
I-31	C	C	B
I-32	B	C	B
I-33	A	A	A
I-34	A	A	A
I-35	B	C	A
I-36	B	B	A

化合物 #	微粒体稳定性($T_{1/2}$ 分钟) 小鼠	微粒体稳定性($T_{1/2}$ 分钟) 大鼠	微粒体稳定性($T_{1/2}$ 分钟) 人
I-37	A	B	A
I-38	N/A	N/A	N/A
I-39	A	A	A
I-40	A	A	A
I-41	A	A	C
I-42	C	B	C
I-43	C	A	C
I-44	C	C	C
I-45	N/A	N/A	N/A
I-46	N/A	N/A	N/A
I-47	N/A	N/A	N/A
I-48	N/A	N/A	N/A
I-49	N/A	N/A	N/A
I-50	N/A	N/A	N/A
I-51	N/A	N/A	N/A
I-52	N/A	N/A	N/A
I-53	N/A	N/A	N/A
I-54	N/A	N/A	N/A
I-55	N/A	N/A	N/A
I-56	N/A	N/A	N/A
I-57	N/A	N/A	N/A
I-58	C	C	A
I-59	B	C	A
I-60	N/A	N/A	N/A
I-61	C	C	B
I-62	N/A	N/A	N/A
I-63	B	C	A

[0619]

[0620] 实例23: 竞争性结合

[0621] 使用已建立的方法,通过基于干涉光学检测方法(IODM)的生物传感器的光学读出来测量Nck SH3结构域与TCR亚基CD3 ϵ 的富含脯氨酸的序列相互作用的抑制(WO2010/026269; WO 2014/020159; 拉古纳,M. (Laguna,M.)等人,传感器(Sensors),2015,15(8):19819-29; 和霍尔加多,M. (Holgado,M.)等人,传感器,2014,14(2):3675-89)。

[0622] 简要地,将基于法布里-珀罗干涉仪(Fabry-Perot interferometer)的生物光子单元(Biophotonic Cell,BICELL)用作光子换能器。根据已知方法使用在环戊酮中的SU8制作BICELL(例如,拉古纳,M.F. (Laguna,M.F.)等人,传感器,2014,14(4):6695-6700)。然后将固化的膜用95%硫酸处理10秒。然后在37°C下经20分钟在磷酸盐缓冲盐水(PBS;pH 7.4)中将链霉亲和素固定在感测表面上,然后用含5%脱脂乳的PBS(pH 7.4)阻断表面。将含生物素化的CD3 ϵ 肽(SEQ ID NO:001)的PBS(pH 7.4)与经链霉亲和素涂覆的膜一起温育以使感测表面生物功能化(在37°C下20分钟)。

[0623] 执行竞争性结合测定以确定抑制剂的亲和反应。使用Nck SH3结构域与抑制剂之间的1:1比率执行筛选。通过傅立叶变换可见红外(FT-VIS-IR)光谱仪完成生物传感器的光学读出。表3中示出了本发明的所选化合物的竞争性结合结果。化合物编号对应于表1中的化合物编号。具有标记“A”的化合物提供的增加的相对光功率(Δ IROP)小于或等于百分之三十($\leq 30\%$) ;具有标记“B”的化合物提供的 Δ IROP介于百分之三十与百分之五十之间($> 30\%$ 到 $\leq 50\%$) ;具有标记“C”的化合物提供的 Δ IROP介于百分之五十与百分之七十之间($>$

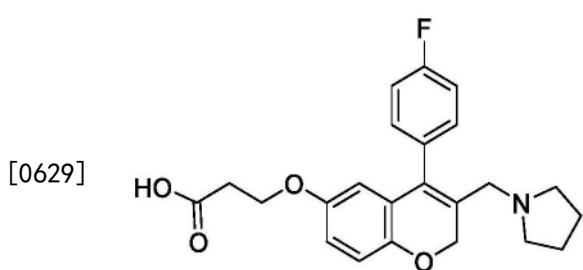
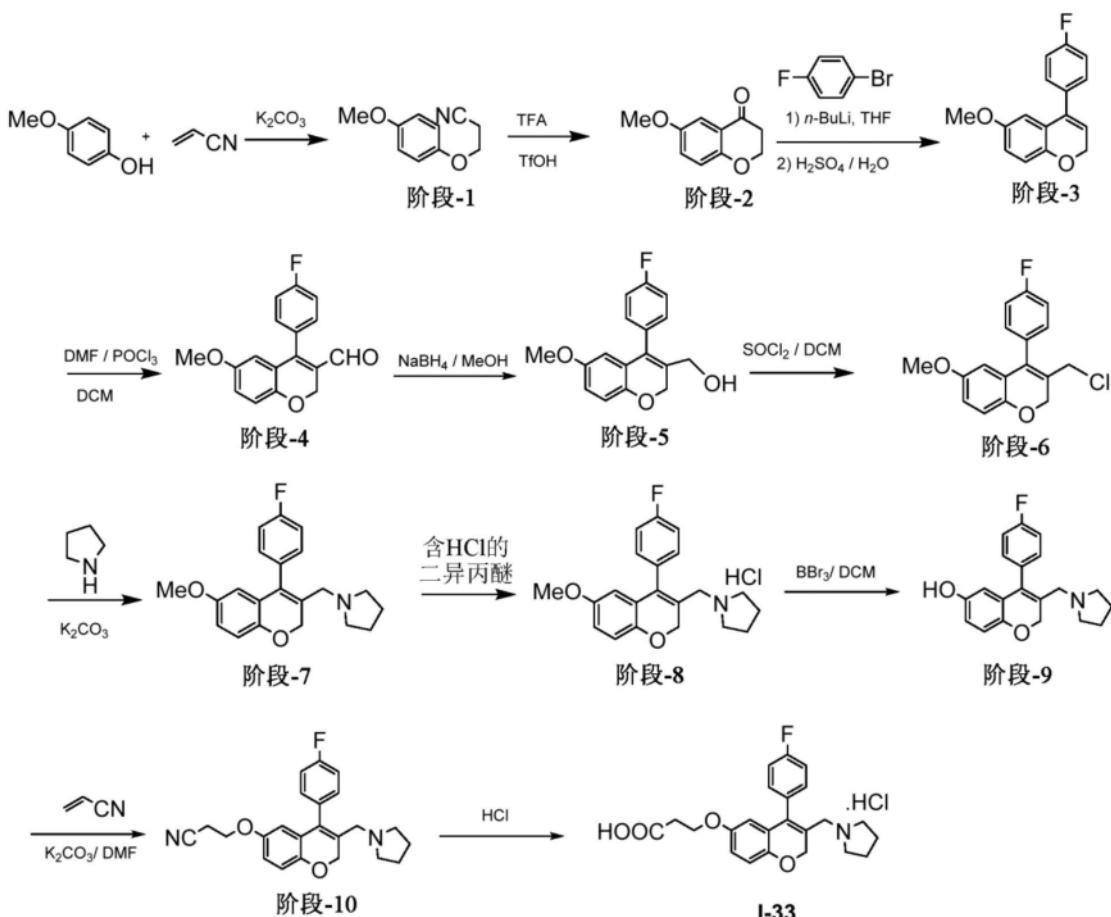
50%到≤70%) ;并且具有标记“D”的化合物提供的Δ IROP大于百分之七十(>70%)。

[0624] 表3: 竞争性结合

[0625]

化合物#	Δ IROP
I-1	C
I-2	C
I-3	B
I-4	B
I-5	B
I-6	C
I-8	B
I-9	D
I-10	A
I-12	C
I-13	A
I-14	C
I-15	C
I-16	B
I-17	C
I-19	C
I-20	B
I-21	C
I-22	B
I-23	A
I-24	C
I-25	B
I-26	C
I-28	D
I-29	B
I-30	C
I-31	C
I-32	B
I-33	A
I-40	D
I-44	D

[0626] 合成方案11:

**I-33**

[0630] 步骤1:3- (4-甲氧基苯氧基)丙腈的合成:

[0631] 在25℃下将4-甲氧基苯酚(125g,1.0mol)和丙烯腈(198mL,3.0mol)投入反应器中,并添加K₂CO₃(417g,3.0mol),然后添加叔丁醇(90mL)。将物质加热到80-85℃,持续24小时。然后将反应混合物冷却到室温并过滤以去除无机物。将澄清的滤液用冰水(300mL)淬灭,并且用DCM(300mL×2)对水层进行萃取。将合并有机层经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩,以得到3- (4-甲氧基苯氧基)丙腈(160g,90%)。

[0632] 步骤2:6-甲氧基苯并二氢吡喃-4-酮的合成:

[0633] 将3- (4-甲氧基苯氧基)丙腈(160g,0.90mol)和TFA(277mL,3.6mol)添加到反应容器中,并冷却到0℃。经20-30分钟的时段通过加料漏斗缓慢添加三氟甲磺酸(120mL,1.35mol)。在添加完成后,将反应在25-30℃下搅拌22-24小时。然后将反应用水(480mL)淬灭。将所得混合物用EtOAc(500mL×2)萃取。将合并有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并

真空浓缩,以获得褐色胶状物质6-甲氧基-4-苯并二氢吡喃酮。将二异丙醚(800mL)添加到胶状物质6-甲氧基-4-苯并二氢吡喃酮中,并搅拌5-10分钟。将混合物冷却到0℃并搅拌30分钟。然后将反应混合物用布氏漏斗过滤以分离浅黄色固体。将化合物在25-30℃下真空干燥以产生6-甲氧基苯并二氢吡喃-4-酮(120g,75%)。

[0634] 步骤3:4-(4-氟苯基)-6-甲氧基-2H-色烯的合成:

[0635] 向反应容器中装入1-溴-4-氟苯(153mL)和THF(1.125L),并且冷却到-78℃到-70℃。经15-20分钟的时段通过加料漏斗在-78℃到-70℃下将含Bu-Li的己烷(1.6M;1.0L)逐滴添加到反应中。经15-20分钟的时段通过加料漏斗在-78℃到-70℃下将溶解于THF(1.125L)中的6-甲氧基苯并二氢吡喃-4-酮(225g,1.26mol)逐滴添加到反应中,并将反应在相同温度下搅拌2小时。在反应完成后,在-78℃到-70℃下将10%NH₄Cl溶液添加到反应中,并将反应混合物逐渐温热到室温。用乙酸乙酯(1.125L)对反应混合物进行萃取,并将组合的有机物经无水Na₂SO₄干燥。将溶剂蒸馏除去,以得到胶状物质4-(4-氟苯基)-6-甲氧基苯并二氢吡喃-4-醇。将粗醇溶解于1,4-二恶烷中,并添加20%H₂SO₄溶液(1.125L)。将混合物加热到回流并保持1小时。在反应完成后,将反应冷却到室温并用乙酸乙酯(1.125L)萃取。将有机相经无水Na₂SO₄干燥,并将溶剂完全蒸馏除去,以得到粗的褐色胶状物质4-(4-氟苯基)-6-甲氧基-2H-色烯。将甲醇(500mL)添加到粗物质4-(4-氟苯基)-6-甲氧基-2H-色烯中并冷却到0℃。将沉淀的固体过滤,以得到纯的4-(4-氟苯基)-6-甲氧基-2H-色烯(160g,49%)。

[0636] 步骤4:4-(4-氟苯基)-6-甲氧基-2H-色烯-3-甲醛的合成:

[0637] 将DMF(75mL)添加到反应器中并冷却到0℃。缓慢添加POCl₃(73mL),同时将温度保持在0-5℃之间,并搅拌30分钟。在0-10℃下逐滴添加含4-(4-氟苯基)-6-甲氧基-2H-色烯(100g,0.39mol)的DCM(250mL)。使反应温热到室温,并且然后加热到45℃,持续7小时。在完成后,将反应冷却到20-25℃,并且然后将其倒入冰冷的水中,用乙酸乙酯(400mL×2)萃取,然后将有机物经无水Na₂SO₄干燥。将溶剂完全蒸馏除去,以获得黄色固体,作为粗产物。将产物在二异丙醚中重结晶,以获得纯的4-(4-氟苯基)-6-甲氧基-2H-色烯-3-甲醛(77g,69%)。

[0638] 步骤5:(4-(4-氟苯基)-6-甲氧基-2H-色烯-3-基)甲醇的合成:

[0639] 将甲醇(50mL)在25-30℃下添加到4-(4-氟苯基)-6-甲氧基-2H-色烯-3-甲醛(100g,0.35mol)于甲苯(400mL)中的溶液中。将反应冷却到5-10℃,并且在5-10℃下经10分钟的时段分小批将硼氢化钠添加到反应物料中。在添加完成后,将反应温热到室温并搅拌超过1小时。在此时间之后,将200mL水添加到混合物中,并且将有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩,以得到标题化合物(4-(4-氟苯基)-6-甲氧基-2H-色烯-3-基)甲醇(90g,90%)。

[0640] 步骤6:3-(氯甲基)-4-(4-氟苯基)-6-甲氧基-2H-色烯的合成:

[0641] 将亚硫酰氯(33mL)在5-10℃下添加到(4-(4-氟苯基)-6-甲氧基-2H-色烯-3-基)甲醇(90g,0.31mmol)于甲苯(200mL)中的混合物中,并且然后在5-10℃下搅拌1小时。将反应用水(2500mL)淬灭并搅拌15分钟,并且将有机层经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩,以获得呈浅褐色胶状物质形式的3-(氯甲基)-4-(4-氟苯基)-6-甲氧基-2H-色烯(83g,88%)。

[0642] 步骤7:1-((4-(4-氟苯基)-6-甲氧基-2H-色烯-3-基)甲基)吡咯烷的合成:

[0643] 将吡咯烷(33mL)添加到3-(氯甲基)-4-(4-氟苯基)-6-甲氧基-2H-色烯(100g, 0.33mmol)于二异丙醚(400mL)中的溶液中, 并且将混合物冷却到5-10℃。在5-10℃下添加无水碳酸钾(138g, 1.0mol), 并且然后将反应加热到55-60℃, 持续1小时。在此时间之后, 将反应物料冷却到25-30℃并过滤。将澄清的滤液用水(250mL)洗涤, 并且将有机层用无水硫酸钠干燥并浓缩, 以获得浅褐色胶状物质1-((4-(4-氟苯基)-6-甲氧基-2H-色烯-3-基)甲基)吡咯烷(100g, 89%)。

[0644] 步骤8:1-((4-(4-氟苯基)-6-甲氧基-2H-色烯-3-基)甲基)吡咯烷盐酸盐的合成:

[0645] 将含HCl的二异丙醚(250mL)在5-10℃下经1小时的时段以逐滴的方式添加到1-((4-(4-氟苯基)-6-甲氧基-2H-色烯-3-基)甲基)吡咯烷(100g, 0.29mol)于二异丙醚(400mL)中的溶液中, 然后在5-10℃下搅拌30分钟。将沉淀的固体过滤并在40-45℃下真空干燥, 以得到1-((4-(4-氟苯基)-6-甲氧基-2H-色烯-3-基)甲基)吡咯烷盐酸盐(100g, 91%)。

[0646] 步骤9:4-(4-氟苯基)-3-(吡咯烷-1-基甲基)-2H-色烯-6-醇的合成:

[0647] 将纯BBr₃(100g, 38mL, 0.4mol)在0-10℃下添加到1-((4-(4-氟苯基)-6-甲氧基-2H-色烯-3-基)甲基)吡咯烷盐酸盐(100g, 0.27mol)于无水DCM(1500mL)中的溶液中, 并且在添加完成后, 将混合物在室温下搅拌16小时。将DCM层倾析以分离胶状产物物质。将产物用甲醇淬灭并用水稀释以沉淀析出产物。将沉淀的固体过滤并吸干, 以得到4-(4-氟苯基)-3-(吡咯烷-1-基甲基)-2H-色烯-6-醇(75g, 86%)。

[0648] 步骤10:3-((4-(4-氟苯基)-3-(吡咯烷-1-基甲基)-2H-色烯-6-基)氧基)丙腈的合成:

[0649] 将DMF(125mL)和碳酸钾(25.5g, 185.0mmol)添加到4-(4-氟苯基)-3-(吡咯烷-1-基甲基)-2H-色烯-6-醇(25g, 61.7mmol)于丙烯腈(250mL)中的溶液中。将混合物加热到80-85℃, 持续24小时。在此时间之后, 将反应混合物真空浓缩。将所得残余物用水淬灭并用乙酸乙酯(300mL)萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩, 以获得浅褐色胶状物质, 将所述浅褐色胶状物质通过柱色谱法进一步纯化, 以得到呈浅褐色固体形式的3-((4-(4-氟苯基)-3-(吡咯烷-1-基甲基)-2H-色烯-6-基)氧基)丙腈(11g, 47%)。

[0650] 步骤11:3-((4-(4-氟苯基)-3-(吡咯烷-1-基甲基)-2H-色烯-6-基)氧基)丙酸盐酸盐的合成:

[0651] 将浓HCl(1.0L)添加到3-((4-(4-氟苯基)-3-(吡咯烷-1-基甲基)-2H-色烯-6-基)氧基)丙腈(100g, 26mol)中, 并将反应加热到95-100℃, 持续4小时。然后将反应冷却到室温并搅拌3小时。将沉淀的固体过滤并吸干, 以获得粗产物I-33(60g), 所述粗产物的HPLC纯度为92-95% a/a。

[0652] 实例25:Jurkat细胞中ZAP70的CD3介导的磷酸化

[0653] 通过使用Total ZAP-70HTRF试剂盒的基于细胞的均相时间分辨荧光(HTRF)测定法来测量Jurkat细胞中ZAP70的CD3介导的磷酸化的抑制。HTRF测定法中使用的材料总结在下表4中。

[0654] 表4:pZAP70抑制材料

材料	目录号	供应商
RPMI 1640 细胞培养基	R6504	西格玛-奥德里奇公司(Sigma-Aldrich)
PBS	10010031	赛默飞世尔科技公司(Thermo Fisher Scientific)
BSA	B6917	西格玛-奥德里奇公司
[0655] ProxiPlate-384 Plus 浅孔微孔板(白色) CD3 单克隆抗体(OKT3)功能等级 Histopaque-1077 Total ZAP-70 HTRF 试剂盒 HBSS	6008281	PerkinElmer(珀金埃尔默)
	16-0037-81	赛默飞世尔科技公司
	10771	西格玛-奥德里奇公司
	64ZATPEG	Cisbio
	14025092	Thermo fisher(赛默飞世尔)

[0656] 简要地,在实验当天收获Jurkat细胞($\sim 1.3 \times 10^6$ 个细胞/mL)。将细胞用PBS洗涤,并重悬于测定缓冲液(RPMI 1640培养基加10%FBS)中并计数。

[0657] 通过首先用90 μ L的培养基/PBS(1:10)稀释10 μ L细胞来执行细胞计数。然后将二十(20) μ L稀释的细胞悬浮液添加到20 μ L台盼蓝溶液(1:1)中,并小心混合以避免形成气溶胶。然后将细胞培养混合物加载到血细胞计数器上,直到盖玻片下面的区域足够满,并且在计数之前使悬浮液在血细胞计数器中沉降至少10分钟。在四(4)个角(1mm正方形)中对活细胞(透明)和死细胞(蓝色)进行计数,包含触及任何角正方形的顶线或竖直周界线的细胞,但不包含触及任何角正方形的底线或右侧竖直周界线的细胞。

[0658] 对于计算活细胞数/mL:

[0659] 细胞/mL=所有四个正方形中的细胞 $\times 10 \times 2 \times 104 / 4$

[0660] 10^4 =相对于1mL的体积转换因子;10=细胞悬浮液的稀释因子;2=台盼蓝的稀释因子

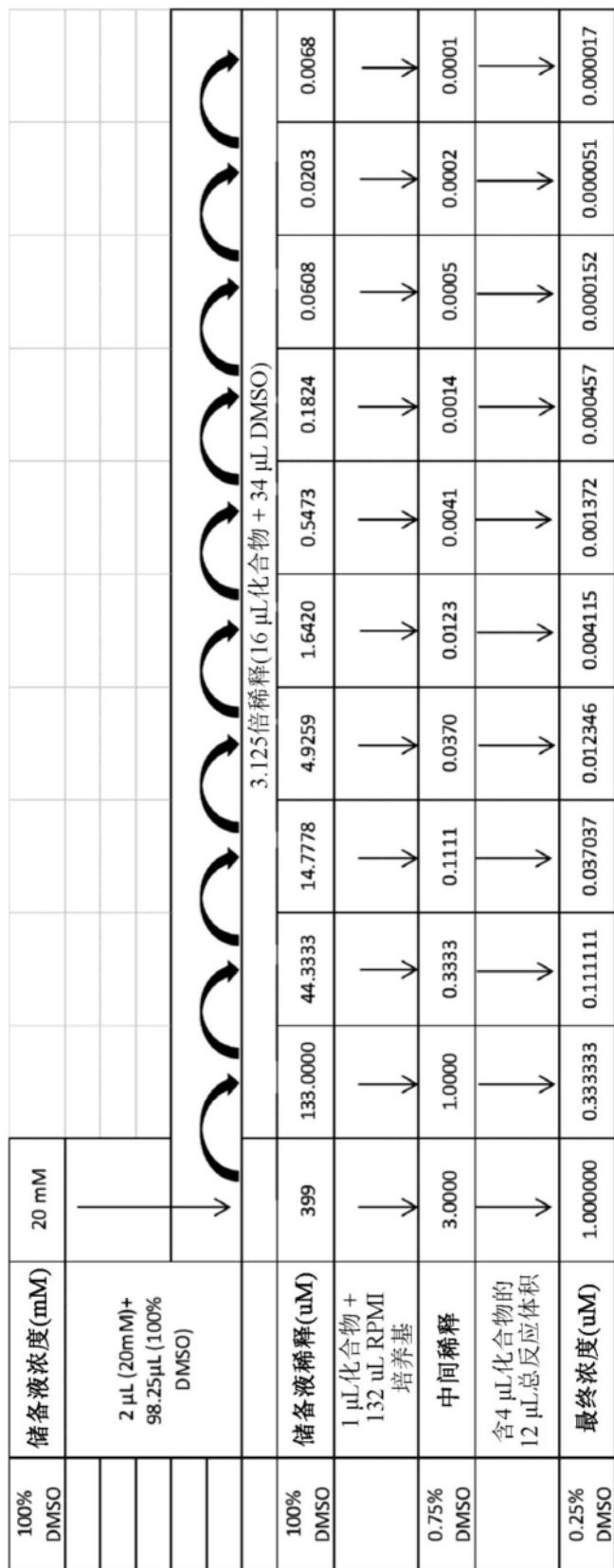
[0661] 总细胞计数=细胞/mL \times 细胞悬液的总体积(mL)

[0662] 细胞存活率%=(计数的存活细胞数/计数的细胞总数(存活+死亡)) $\times 100$

[0663] 将Jurkat细胞以4 μ L/孔(40K个细胞/孔)的总体积接种在384-低体积白色平底板中的测定培养基中。然后将细胞在37°C/5%CO₂下温育30分钟。然后分别用总体积为4 μ L的测试化合物(3x)和参考化合物(3x)一式两份处理细胞。化合物稀释方案在下表5中例示。

[0664] 表5:示范性化合物稀释方案

[0665]



[0666] 然后将板转移到保持在37°C/5%CO₂下的温育器中持续2分钟。在温育后,用20μg/mL的抗CD3抗体(1mg/mL的储备液)刺激细胞,并使用测定培养基将总孔体积设为4μL/孔。然后将板转移到保持在37°C/5%CO₂下的温育器中持续2.5分钟。在温育后,将试剂盒中提供的4μL裂解缓冲液(4x)添加到每个孔中。然后将板在室温下在轻轻振荡下温育1小时。在温

育后,将4 μ L的检测混合物添加到每个孔中,并且用板密封器将板密封并在室温下在黑暗中放置过夜。

[0667] 针对Eu³⁺穴状化合物设置Envision读数器,并且在两个不同的波长(620nm和665nm)下读取荧光发射。

[0668] 激发滤光片:UV2(TRF) 320nm

[0669] 发射滤光片:665nm

[0670] 第2发射滤光片:铕615nm

[0671] 测量高度(mm):6.5

[0672] 激发光(%):100

[0673] 延迟(微秒):50

[0674] 窗口时间(微秒):400

[0675] 闪烁间隔时间(微秒):2000

[0676] 闪烁次数:100

[0677] 第2检测器的闪烁次数:100

[0678] 数据由来自两个波长的信号表示:

[0679]
$$\frac{\text{信号}_{665\text{ nm}}}{\text{信号}_{620\text{ nm}}} \times 10^4$$

[0680] 针对每个单独的孔计算信号比率:

[0681]
$$\frac{\text{标准偏差}}{\text{平均比率}} \times 100$$

[0682] 使用Graph Pad Prism绘制数据。通过单向方差分析和Bonferroni后检验比较图表中所有列,评估未治疗组与治疗组之间的显著性。

[0683] 表6中示出了本发明的所选化合物的ZAP70 IC₅₀结果。化合物编号对应于表1中的化合物编号。具有标记“A”的化合物提供的IC₅₀小于一纳摩尔(<1nm)。具有标记“B”的化合物提供的IC₅₀介于一与小于十纳摩尔之间(1nm≤x<10nm)。具有标记“C”的化合物提供的IC₅₀介于十与小于五十纳摩尔之间(10nm≤x<50nm)。具有标记“D”的化合物提供的IC₅₀大于五十纳摩尔或更大(≥50nm)。“ND”指示未确定。

[0684] 表7中示出了本发明的所选化合物的ZAP70最大抑制百分比结果。化合物编号对应于表1中的化合物编号。具有标记“A”的化合物提供的最大抑制百分比大于百分之五十(>50%)。具有标记“B”的化合物提供的最大抑制百分比介于百分之五十与大于百分之四十之间(50%≥x>40%)。具有标记“C”的化合物提供的最大抑制百分比介于百分之四十与大于百分之三十之间(40%≥x>30%)。具有标记“D”的化合物提供的最大抑制百分比为百分之三十或更小(≤30%)。

[0685] 表6:pZAP70抑制IC₅₀

化合物#	IC ₅₀ (nM)
I-3	A
I-11	B
I-12	ND
I-13	B
I-14	A
I-15	A
I-16	A
I-19	B
I-20	A
I-21	B
I-22	ND
I-23	B
I-24	B
I-27	D
I-30	B
I-33	B
I-34	A
I-35	B
I-36	A
I-37	B
I-39	B
I-40	B
I-41	B
I-42	D
I-43	C
I-44	B
I-58	D
I-59	A
I-61	B
I-62	B
I-63	B
I-64	B
I-65	A
I-66	B
I-67	C
I-68	A
I-69	B
I-70	B
I-76	B
I-76	B
I-79	B

[0686]

I-80	B
I-81	B

[0687]

表7:pZAP70抑制-最大抑制百分比

[0689]

化合物#	抑制%

I-3	D
I-11	D
I-12	D
I-13	B
I-14	C
I-15	C
I-16	C
I-19	A
I-20	B
I-21	B
I-22	D
I-23	A
I-24	B
I-27	D
I-30	B
I-33	A
I-34	C
I-35	D
I-36	B
I-37	C
I-39	D
I-40	C
I-41	C
I-42	D
I-43	C
I-44	C
I-58	C
I-59	C
I-61	B
I-62	C
I-63	C
I-64	C
I-65	A
I-66	A
I-67	A
I-68	A
I-69	A
I-70	B
I-76	A

I-76	B
I-79	A
I-80	A
I-81	A