



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111349087 B

(45) 授权公告日 2023.07.14

(21) 申请号 202010244131.X	C07D 417/14 (2006.01)
(22) 申请日 2015.02.19	C07D 401/14 (2006.01)
(65) 同一申请的已公布的文献号	C07D 405/14 (2006.01)
申请公布号 CN 111349087 A	C07D 471/04 (2006.01)
(43) 申请公布日 2020.06.30	C07D 405/04 (2006.01)
(30) 优先权数据	A61P 35/00 (2006.01)
61/942,554 2014.02.20 US	A61P 35/02 (2006.01)
(62) 分案原申请数据	A61K 31/437 (2006.01)
201580009687.8 2015.02.19	A61K 31/427 (2006.01)
(73) 专利权人 康奈尔大学	A61K 31/416 (2006.01)
地址 美国纽约	A61K 31/501 (2006.01)
专利权人 诺维塔制药有限公司	A61K 31/4439 (2006.01)
(72) 发明人 黄新云 克里斯蒂·永·舒尔	A61K 31/422 (2006.01)
(74) 专利代理机构 北京同达信恒知识产权代理	A61K 31/4025 (2006.01)
有限公司 11291	A61K 31/506 (2006.01)
专利代理师 黄志华 石磊	A61K 31/497 (2006.01)
(51) Int. Cl.	A61K 31/4245 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)	A61K 31/4178 (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01)	
C07D 401/12 (2006.01)	(56) 对比文件
C07D 409/12 (2006.01)	CN 101528708 A, 2009.09.09
C07D 417/12 (2006.01)	CN 1589269 A, 2005.03.02
C07D 413/12 (2006.01)	CN 1784396 A, 2006.06.07
C07D 403/12 (2006.01)	CN 1879619 A, 2006.12.20
C07D 209/30 (2006.01)	CN 101594862 A, 2009.12.02
C07D 401/06 (2006.01)	WO 2006015263 A2, 2006.02.09
	AU 2009231258 A1, 2009.10.08

审查员 王少华

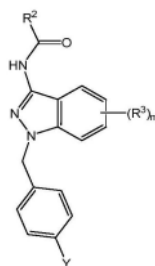
权利要求书4页 说明书89页

(54) 发明名称
用于抑制肌成束蛋白的化合物和方法

(57) 摘要

本发明提供了用于抑制肌成束蛋白的化合物和方法。本发明涉及式IV的化合物或其互变异构体、和/或其药学上可接受的盐用于制备用于治疗由肌成束蛋白活性介导的病症或障碍的药物的用途。本发明提供了用于抑制肌成束蛋白活性或治疗有此需要的受试者中由肌成束蛋白活

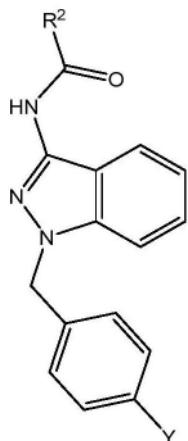
性介导的病症或障碍的化合物、组合物和方法。



式 IV

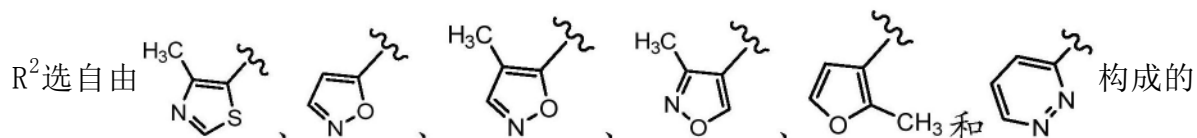
CN 111349087 B

1. 式IV的化合物和/或其药学上可接受的盐用于制备用于治疗由肌成束蛋白活性介导的病症或障碍的药物的用途，



式 IV

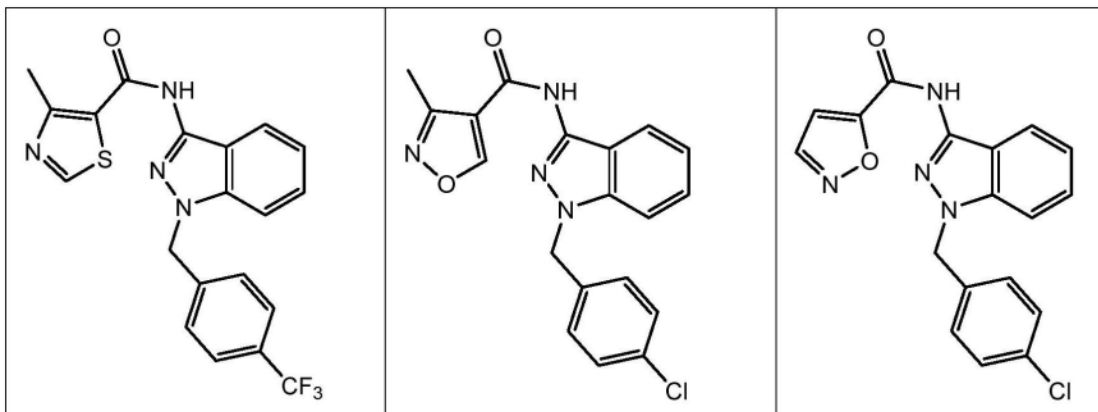
其中，

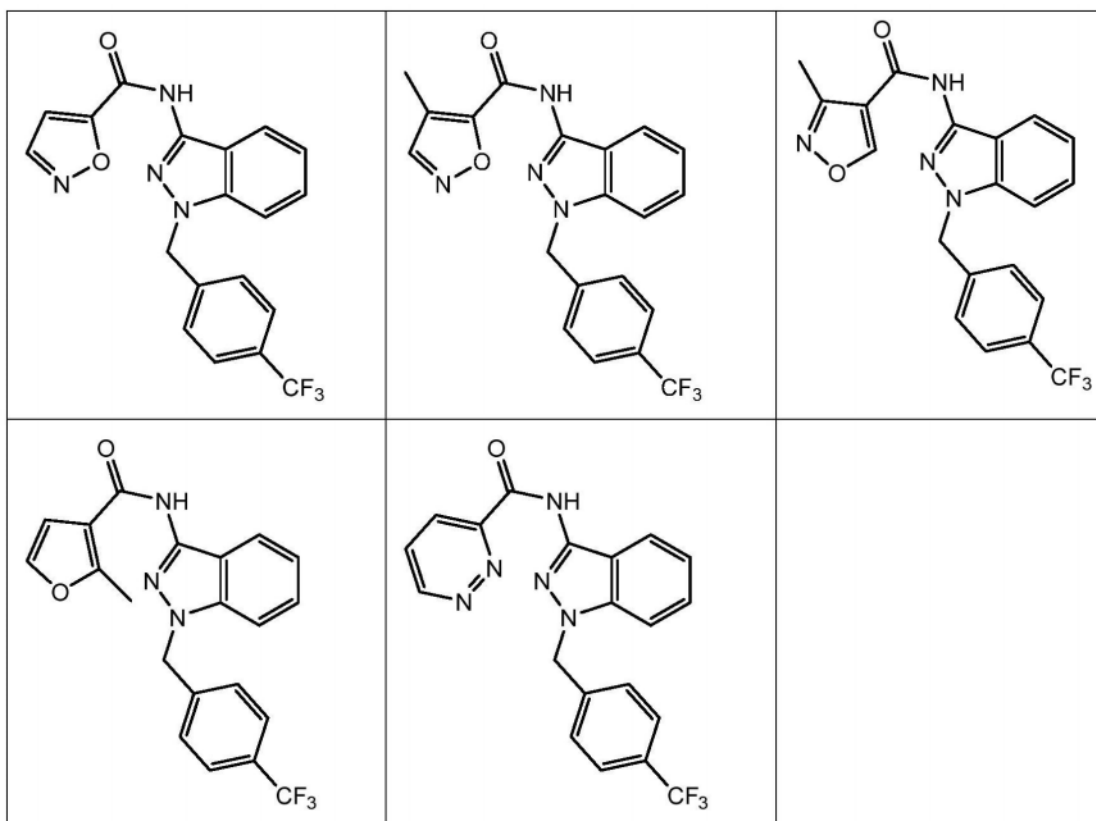


组;和

Y是CF₃或Cl。

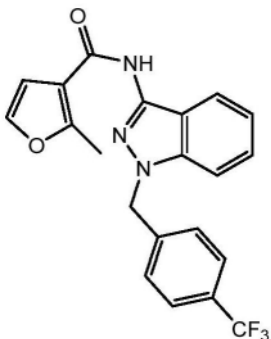
2. 下表中的化合物





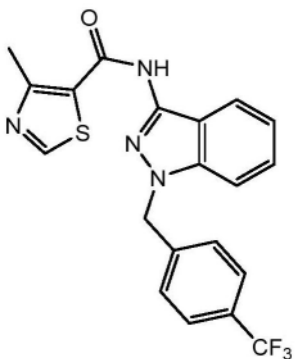
和/或其药学上可接受的盐用于制备用于治疗由肌成束蛋白活性介导的病症或障碍的药物的用途。

3. 根据权利要求2所述的用途,其中,所述化合物为



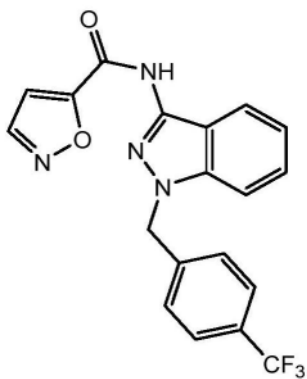
和/或其药学上可接受的盐。

4. 根据权利要求2所述的用途,其中,所述化合物为



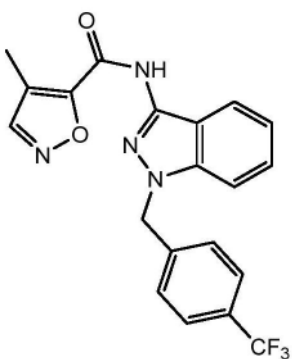
和/或其药学上可接受的盐。

5. 根据权利要求2所述的用途,其中,所述化合物为



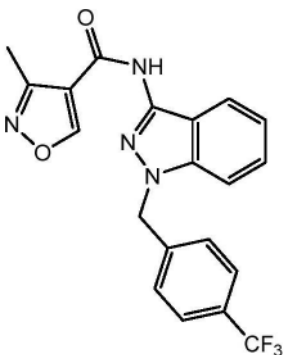
和/或其药学上可接受的盐。

6. 根据权利要求2所述的用途,其中,所述化合物为



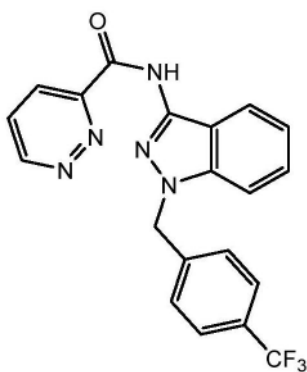
和/或其药学上可接受的盐。

7. 根据权利要求2所述的用途,其中,所述化合物为



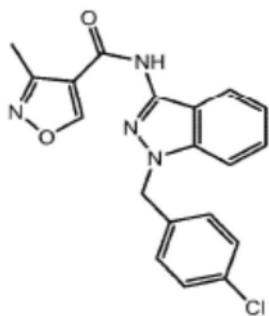
和/或其药学上可接受的盐。

8. 根据权利要求2所述的用途,其中,所述化合物为



和/或其药学上可接受的盐。

9. 根据权利要求2所述的用途,其中,所述化合物为



和/或其药学上可接受的盐。

10. 根据权利要求1至9中的任一项所述的用途,其中,所述由肌成束蛋白活性介导的病症或障碍选自由以下组成的组:转移性癌症、神经元障碍、神经元变性、炎性病症、病毒感染、细菌感染、淋巴样增生、霍奇金病和缺血相关的组织损伤。

11. 根据权利要求10所述的用途,其中,所述由肌成束蛋白活性介导的病症或障碍是转移性癌症。

12. 根据权利要求11所述的用途,其中,所述转移性癌症选自由以下组成的组:肉瘤、黑色素瘤、星形细胞瘤、间皮瘤、胰腺癌、食管癌、泌尿道癌、膀胱癌、乳腺癌、胃癌、白血病、肺癌、结肠癌、中枢神经系统癌、卵巢癌、肾癌和前列腺癌。

13. 根据权利要求11所述的用途,其中,所述转移性癌症是淋巴瘤。

用于抑制肌成束蛋白的化合物和方法

[0001] 本申请是申请日为2015年02月19日、申请号为201580009687.8、发明名称为“用于抑制肌成束蛋白的化合物和方法”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2014年2月20日提交的美国临时专利申请号61/942,554的权益,其整个公开内容在此通过引用并入。

技术领域

[0004] 本技术一般地涉及用于治疗或预防癌症的化合物、组合物和方法。

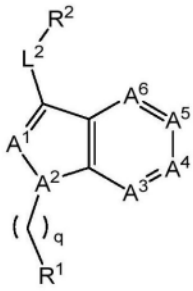
背景技术

[0005] 近年来,已经在癌症的治疗中取得了进展,特别是随着靶向治疗剂的开发。但是,在肿瘤转移的治疗中存在非常小的进展,肿瘤转移仍然是癌症患者的死亡的主要原因。肿瘤转移导致所有癌症死亡的~90% (1, 2)。转移是一个多阶段过程,其中原发肿瘤从它的初始部位扩散至继发组织和器官(3-5)。该转移过程对于在以下方面取得成功的细胞是选择性的:细胞迁移、侵袭、栓塞、存活于循环中、滞留在远端毛细血管床中、和外渗进器官实质中并在其中繁殖。在这些步骤中的任一个处的失败可以阻断整个转移过程。由于肿瘤传播导致癌症患者的死亡的大多数,需要开发抑制肿瘤转移的治疗剂。

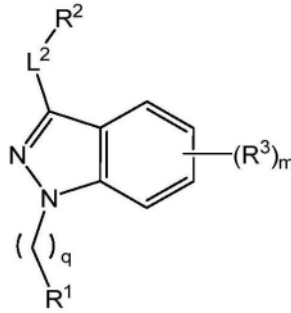
[0006] 转移性癌症的大多数现有治疗目的在于杀死或停止原发癌细胞的生长(6-8)。尽管肿瘤细胞迁移和侵袭是肿瘤转移过程中的关键步骤(9-12),但是肿瘤细胞迁移的抑制剂目前不可用于治疗转移性癌症。因此,合乎需要的是,开发靶向肿瘤细胞迁移的小分子抑制剂。

发明内容

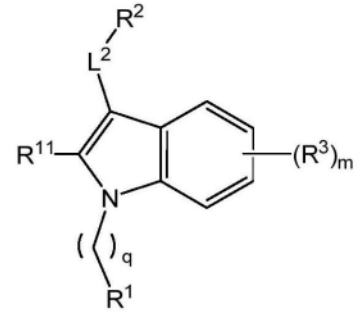
[0007] 在一个方面,本技术提供了式I、式Ia、式Ib、式Ic、式Id或式Ie的化合物:



式 I

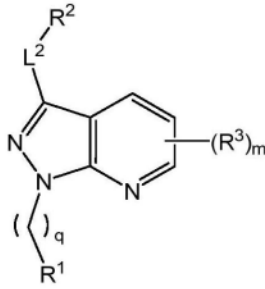


式 Ia

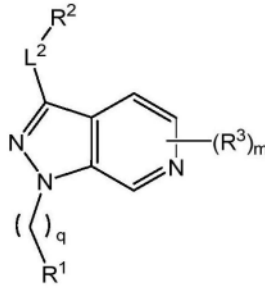


式 Ib

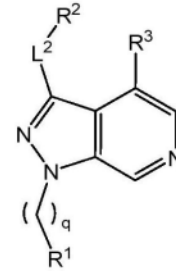
[0008]



式 Ic



式 Id



式 Ie

[0009] 或其互变异构体和/或其药学上可接受的盐；

[0010] 其中

[0011] A¹、A²、A³、A⁴、A⁵和A⁶独立地是CH、CR³或N，前提条件是，A¹、A²、A³、A⁴、A⁵和A⁶中的不超过4个是N；[0012] R¹是苯基、5元杂芳基或6元杂芳基，其中所述苯基、5元杂芳基或6元杂芳基任选地被1-3个R⁶取代；[0013] L²选自：共价键、-NR⁸-、-C(O)NR⁸-、-NR⁸C(O)-、-C(O)CR⁸-、-CR⁸₂C(O)-、-NR⁸CR⁸₂-和-CR⁸₂NR⁸-；[0014] R²是H、低级烷基、6-10元芳基或5-10元杂芳基；其中所述6-10元芳基或5-10元杂芳基任选地被1-4个R⁴取代，其中每个R⁴独立地选自：低级烷基、低级卤代烷基、苯基(任选地被低级烷基、卤代、低级卤代烷基或-OH取代)、-OH、-OR⁷、-SH、-SR⁷、-NR¹⁰R¹⁰、卤代、氰基、硝基、-COH、-COR⁷、-CO₂H、-CO₂R⁷、-CONR¹⁰R¹⁰、-OCOR⁷、-OCO₂R⁷、-OCONR¹⁰R¹⁰、-NR¹⁰COR⁷、-NR¹⁰CO₂R⁷、-SOR⁷、-SO₂R⁷、-SO₂NR¹⁰R¹⁰和-NR¹⁰SO₂R⁷；[0015] 每个R³独立地选自：低级烷基、低级卤代烷基、-OH、-OR⁷、-SH、-SR⁷、-NR¹⁰R¹⁰、卤代、氰基、硝基、-COH、-COR⁷、-CO₂H、-CO₂R⁷、-CONR¹⁰R¹⁰、-OCOR⁷、-OCO₂R⁷、-OCONR¹⁰R¹⁰、-NR¹⁰COR⁷、-NR¹⁰CO₂R⁷、-SOR⁷、-SO₂R⁷、-SO₂NR¹⁰R¹⁰和-NR¹⁰SO₂R⁷；

[0016] m是0、1、2或3；

[0017] q是1、2或3；

[0018] 每个R⁶独立地选自：氰基、卤代、低级烷基(诸如甲基或乙基)、低级卤代烷基和-CH₂OH；[0019] R⁷是低级烷基(诸如甲基或乙基)或低级卤代烷基；[0020] R⁸是氢或低级烷基(诸如甲基或乙基)；[0021] 每个R¹⁰独立地是氢或低级烷基(诸如甲基或乙基)，或者两个R¹⁰与附着于它们的

原子一起形成4-6元环;且

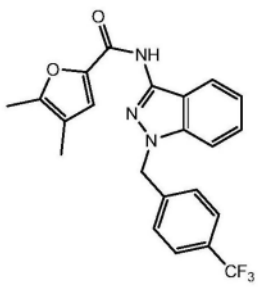
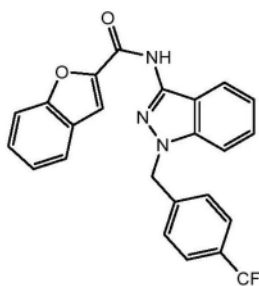
[0022] R¹¹是氢或R³;

[0023] 前提条件是,所述化合物不是N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-3-基)咪喃-2-甲酰胺,且前提条件是,当L²是共价键时,那么R²不是H或低级烷基。

[0024] 在一些实施方案中,本技术提供了选自表1的化合物或其互变异构体和/或药学上可接受的盐:

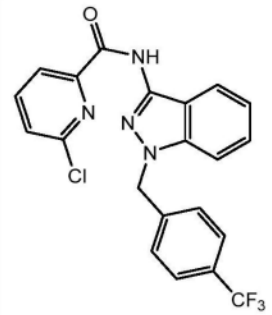
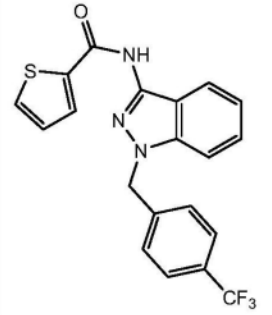
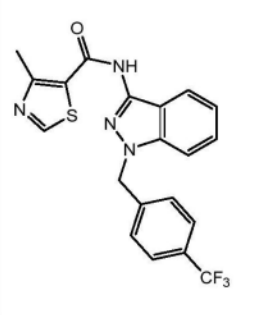
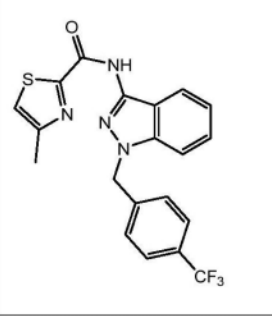
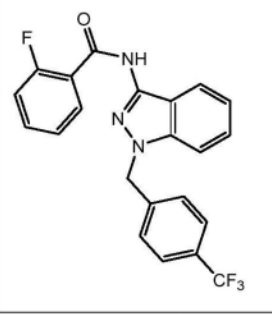
[0025] 表1

[0026]

化合物	结构	名称	抑制*	MS**
1		4,5-二甲基-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-3-基)咪喃-2-甲酰胺	< 10%	414
2		N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-3-基)苯并咪喃-2-甲酰胺	< 10%	436

化合物	结构	名称	抑制*	MS**
3		5-(对甲苯基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺	< 10%	476
4		N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺	50%	396
5		2-氯-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺	50%	430
6		4-氯-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺	< 10%	430
7		3-氯-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺	< 10%	430

[0027]

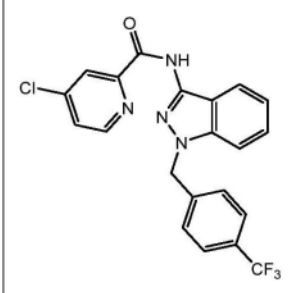
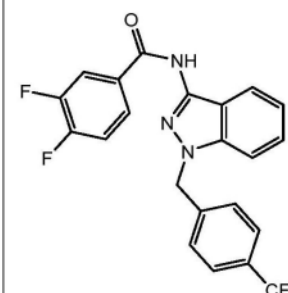
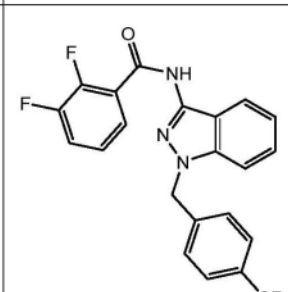
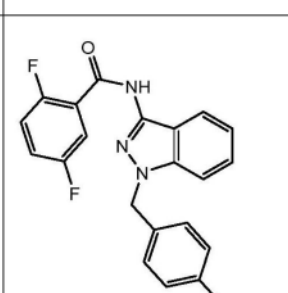
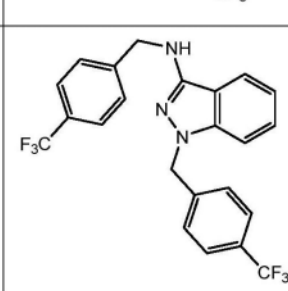
化合物	结构	名称	抑制*	MS**
8		6-氯-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吲唑-3-基)吡啶酰胺	< 10%	431
9		N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吲唑-3-基)噻吩-2-甲酰胺	60%	402
10		4-甲基-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吲唑-3-基)噻唑-5-甲酰胺	90%	417
11		4-甲基-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吲唑-3-基)噻唑-2-甲酰胺	< 10%	417
12		2-氟-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吲唑-3-基)苯甲酰胺	< 10%	414

[0028]

[0029]

化合物	结构	名称	抑制*	MS**
13		4-氟-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺	< 10%	414
14		3-氟-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺	< 10%	414
15		2-甲基-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺	< 10%	410
16		4-甲基-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺	< 10%	410
17		3-甲基-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺	< 10%	410

[0030]

化合物	结构	名称	抑制*	MS**
18		4-氯-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑-3-基)吡啶酰胺	< 10%	431
19		3,4-二氟-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑-3-基)苯甲酰胺	< 10%	431
20		2,3-二氟-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑-3-基)苯甲酰胺	< 10%	431
21		2,5-二氟-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑-3-基)苯甲酰胺	< 10%	431
22		N,1-双(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑-3-胺	< 10%	450

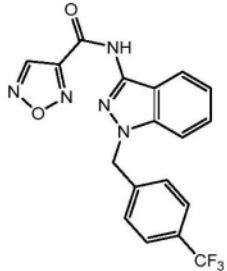
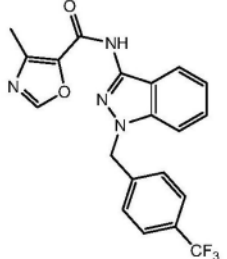
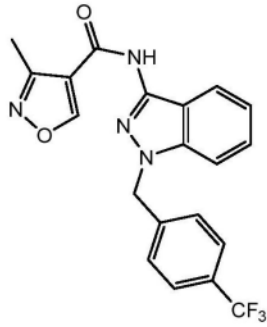
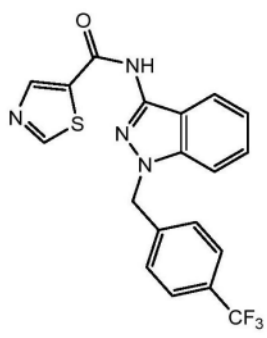
化合物	结构	名称	抑制*	MS**
23		3-甲基-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吲唑-3-基)噻吩-2-甲酰胺	< 10%	416
24		2-氯-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吲唑-3-基)噻唑-4-甲酰胺	< 10%	437
25		N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吲唑-3-基)异噁唑-5-甲酰胺	100%	387
26		N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吲唑-3-基)-1H-咪唑-5-甲酰胺	< 10%	386
27		3-甲基-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吲唑-3-基)-1H-吡咯-2-甲酰胺	< 10%	399

[0031]

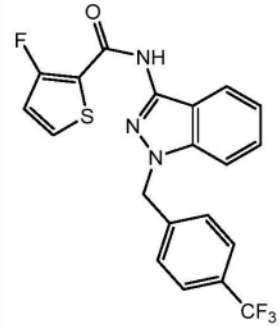
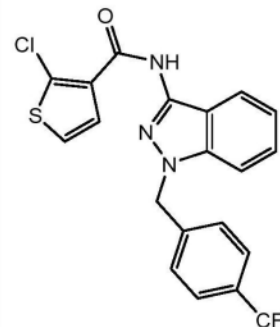
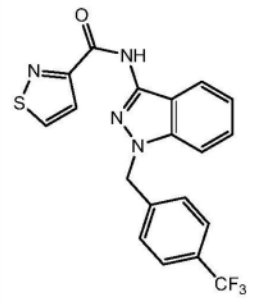
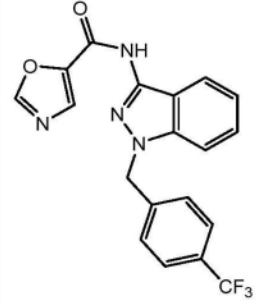
化合物	结构	名称	抑制*	MS**
28		4-甲基-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-3-基)异噁唑-5-甲酰胺	80%	401
29		3-甲基-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-3-基)咪唑-2-甲酰胺	< 10%	400
30		N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-4-甲酰胺	< 10%	403
31		5-甲基-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-3-基)噁唑-4-甲酰胺	60%	401
32		5-甲基-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-3-基)噻唑-4-甲酰胺	< 10%	417

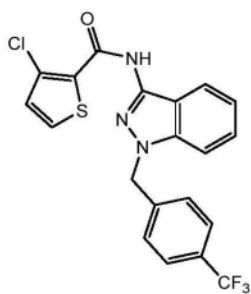
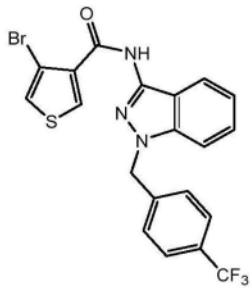
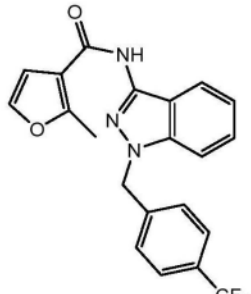
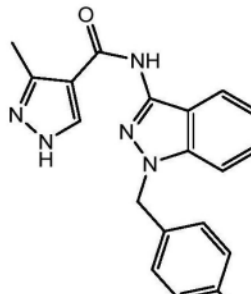
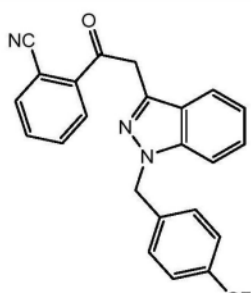
[0032]

[0033]

化合物	结构	名称	抑制*	MS**
33		N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑-3-基)-1,2,5-噁二唑-3-甲酰胺	80%	388
34		4-甲基-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑-3-基)噁唑-5-甲酰胺	80%	401
35		3-甲基-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑-3-基)异噁唑-4-甲酰胺	100%	401
36		N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑-3-基)噻唑-5-甲酰胺	100%	403

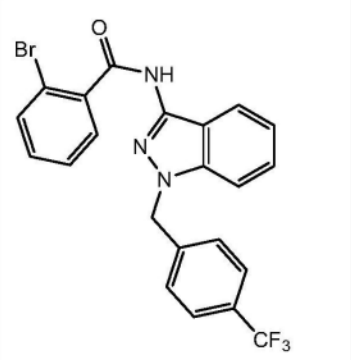
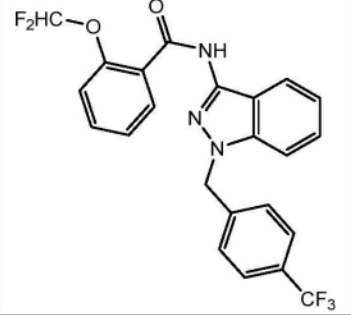
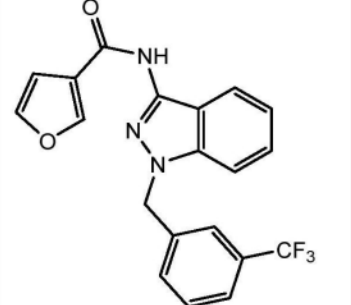
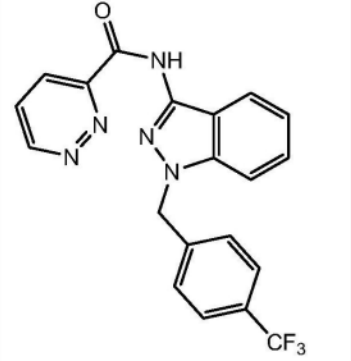
[0034]

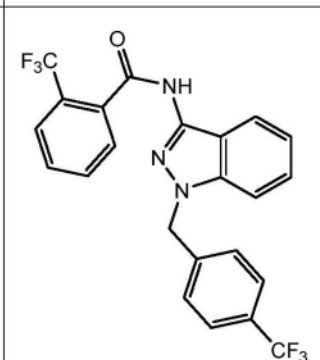
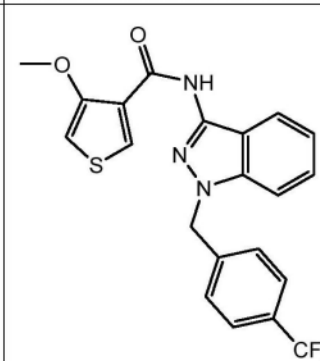
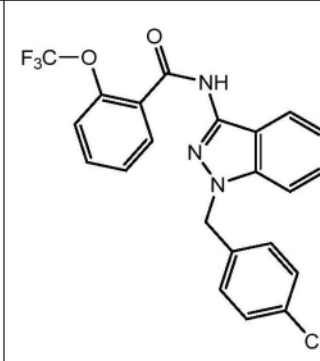
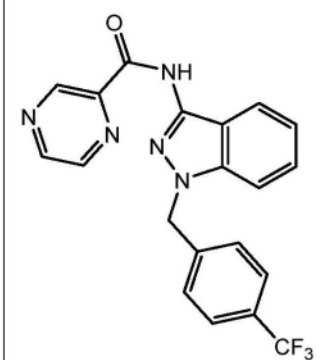
化合物	结构	名称	抑制*	MS**
37		3-氟-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吲唑-3-基)噻吩-2-甲酰胺	< 10%	420
38		2-氯-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吲唑-3-基)噻吩-3-甲酰胺	< 10%	437
39		N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吲唑-3-基)异噻唑-3-甲酰胺	50%	403
40		N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吲唑-3-基)噁唑-5-甲酰胺	100%	387

化合物	结构	名称	抑制*	MS**
41		3-氯-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吲唑-3-基)噻吩-2-甲酰胺	< 10%	436
42		4-溴-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吲唑-3-基)噻吩-3-甲酰胺	< 10%	482
43		2-甲基-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吲唑-3-基)呋喃-3-甲酰胺	90%	400
44		3-甲基-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吲唑-3-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	95%	400
45		2-(2-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吲唑-3-基)乙酰基)苄腈	< 10%	421

[0035]

[0036]

化合物	结构	名称	抑制*	MS**
46		2-溴-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吲唑-3-基)苯甲酰胺	< 10%	475
47		2-(二氟甲氧基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吲唑-3-基)苯甲酰胺	< 10%	462
48		N-(1-(3-(三氟甲基)苄基)-1H-吲唑-3-基)呋喃-3-甲酰胺	< 10%	386
49		N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吲唑-3-基)吡啶-3-甲酰胺	100%	398

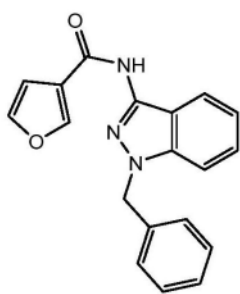
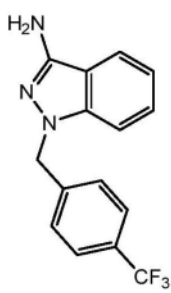
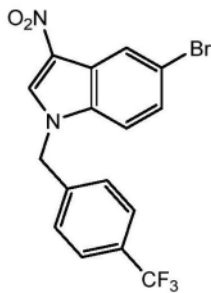
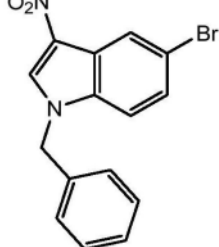
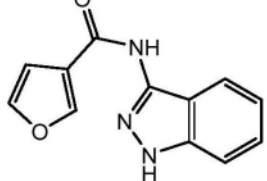
化合物	结构	名称	抑制*	MS**
50		2-(三氟甲基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吲唑-3-基)苯甲酰胺	< 10%	464
51		4-甲氧基-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吲唑-3-基)噻吩-3-甲酰胺	< 10%	432
52		2-(三氟甲氧基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吲唑-3-基)苯甲酰胺	< 10%	480
53		N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吲唑-3-基)吡啶-2-甲酰胺	< 10%	398

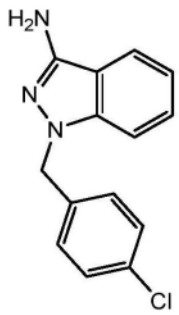
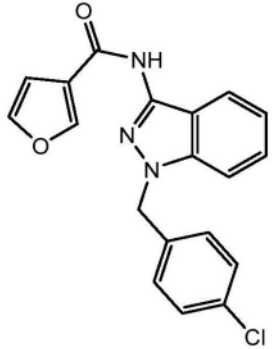
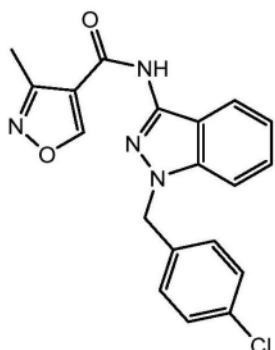
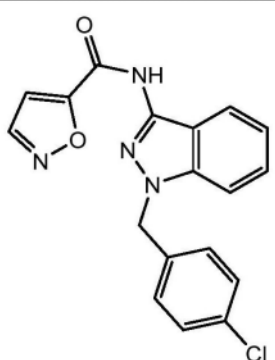
[0037]

化合物	结构	名称	抑制*	MS**
54		N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑-3-基)吡啶-3-基烟酰胺	< 10%	397
55		N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑-3-基)吡啶-2-基烟酰胺	< 10%	397
56		N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑-3-基)吡啶-4-基烟酰胺	90%	398
57		N-(1-(2-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑-3-基)呋喃-3-基烟酰胺	< 10%	386

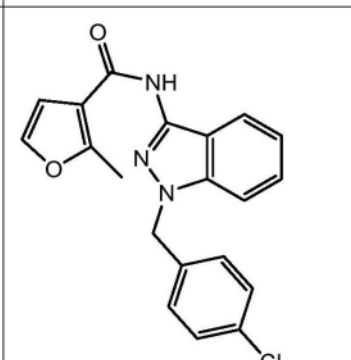
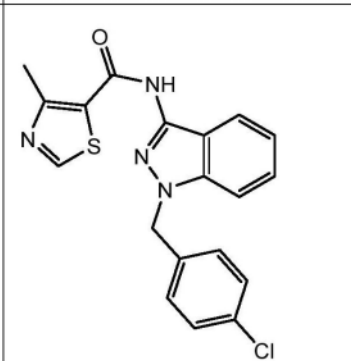
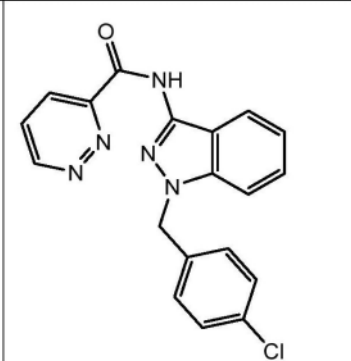
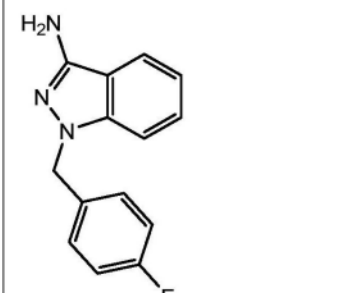
[0038]

[0039]

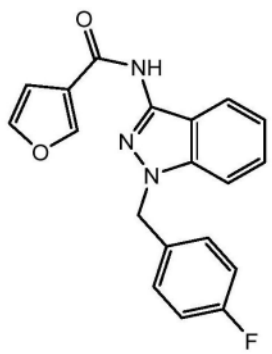
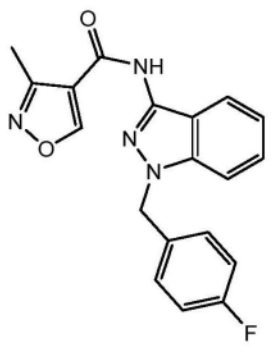
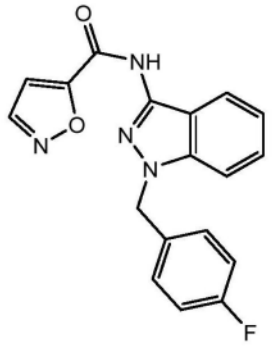
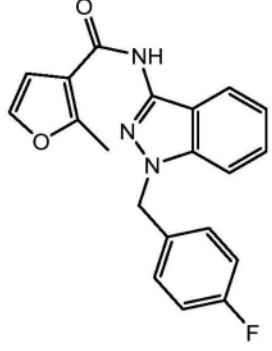
化合物	结构	名称	抑制*	MS**
58		N-(1-苄基-1H-咪唑-3-基)呋喃-3-甲酰胺	< 10%	318
59		1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑-3-胺	< 10%	292
60		5-溴-3-硝基-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑	< 10%	400
61		1-苄基-5-溴-3-硝基-1H-咪唑	< 10%	332
62		N-(1H-咪唑-3-基)呋喃-3-甲酰胺	< 10%	228

化合物	结构	名称	抑制*	MS**
63		1-(4-氯苄基)-1H-吲唑-3-胺	< 10%	
64		N-(1-(4-氯苄基)-1H-吲唑-3-基) 呋喃-3-甲酰胺	50%	
65		N-(1-(4-氯苄基)-1H-吲唑-3-基)-3-甲基异噁唑-4-甲酰胺	90%	
66		N-(1-(4-氯苄基)-1H-吲唑-3-基) 异噁唑-5-甲酰胺	100%	

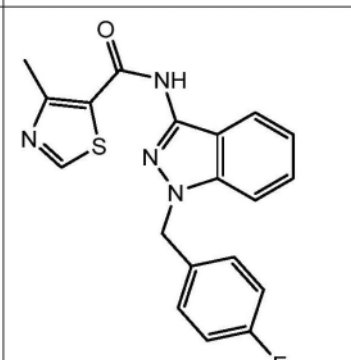
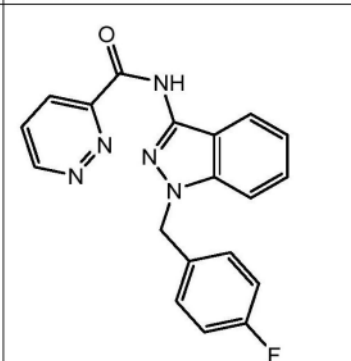
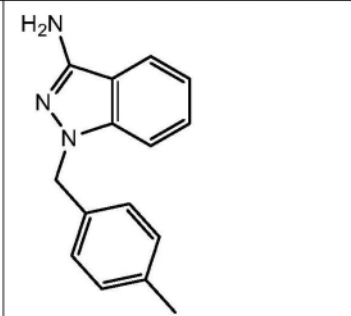
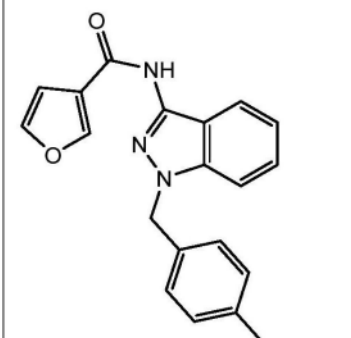
[0040]

化合物	结构	名称	抑制*	MS**
67		N-(1-(4-氯苄基)-1H-咪唑-3-基)-2-甲基噻唑-3-甲酰胺	50%	
68		N-(1-(4-氯苄基)-1H-咪唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-甲酰胺	50%	
69		N-(1-(4-氯苄基)-1H-咪唑-3-基)吡啶-3-甲酰胺	50%	
70		1-(4-氟苄基)-1H-咪唑-3-胺	< 10%	

[0041]

化合物	结构	名称	抑制*	MS**
71		N-(1-(4-氟苄基)-1H-咪唑-3-基)呋喃-3-甲酰胺	< 10%	
72		N-(1-(4-氟苄基)-1H-咪唑-3-基)-3-甲基异噁唑-4-甲酰胺	< 10%	
73		N-(1-(4-氟苄基)-1H-咪唑-3-基)异噁唑-5-甲酰胺	50%	
74		N-(1-(4-氟苄基)-1H-咪唑-3-基)-2-甲基呋喃-3-甲酰胺	< 10%	

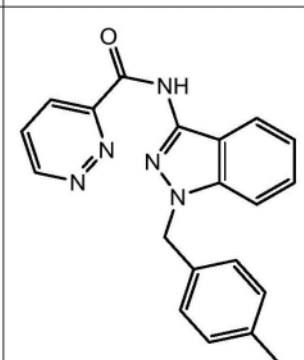
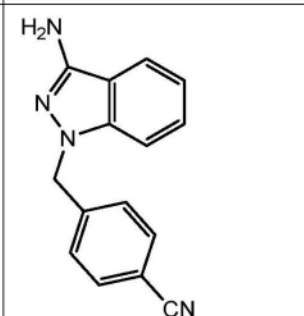
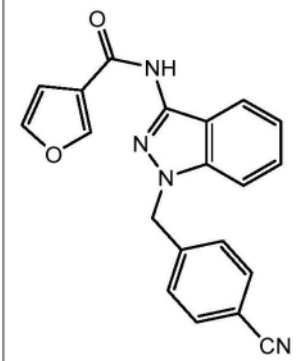
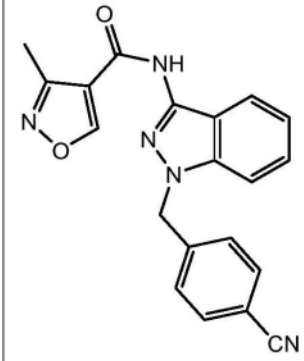
[0042]

化合物	结构	名称	抑制*	MS**
75		N-(1-(4-氟苄基)-1H-咪唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-甲酰胺	< 10%	
76		N-(1-(4-氟苄基)-1H-咪唑-3-基)吡啶-3-甲酰胺	< 10%	
77		1-(4-甲基苄基)-1H-咪唑-3-胺	< 10%	
78		N-(1-(4-甲基苄基)-1H-咪唑-3-基)呋喃-3-甲酰胺	< 10%	

[0043]

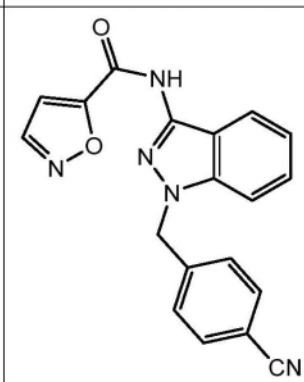
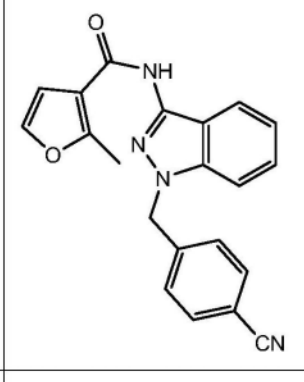
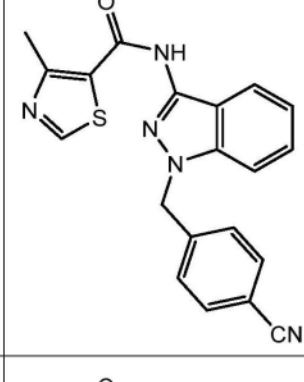
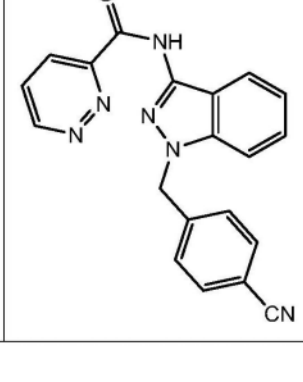
[0044]

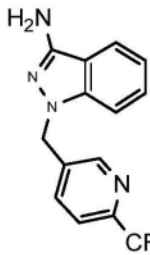
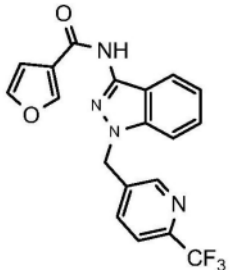
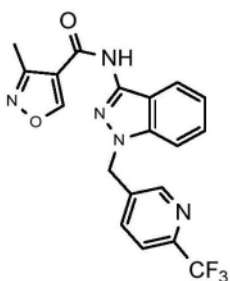
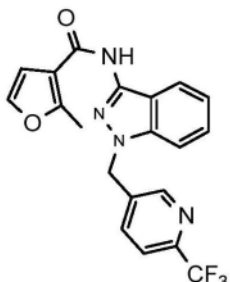
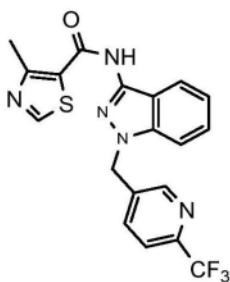
化合物	结构	名称	抑制*	MS**
79		3-甲基-N-(1-(4-甲基苄基)-1H- 吲唑-3-基)异噁唑-4-甲酰胺	< 10%	
80		N-(1-(4-甲基苄基)-1H-吲唑-3- 基)异噁唑-5-甲酰胺	50%	
81		2-甲基-N-(1-(4-甲基苄基)-1H- 吲唑-3-基)咪唑-3-甲酰胺	< 10%	
82		4-甲基-N-(1-(4-甲基苄基)-1H- 吲唑-3-基)噻唑-5-甲酰胺	< 10%	

化合物	结构	名称	抑制*	MS**
83		N-(1-(4-甲基苄基)-1H-咪唑-3-基)咪唑-3-甲酰胺	< 10%	
84		4-((3-氨基-1H-咪唑-1-基)甲基)苄腈	< 10%	
85		N-(1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-3-基)咪唑-3-甲酰胺	< 10%	
86		N-(1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-3-基)-3-甲基异噁唑-4-甲酰胺	< 10%	

[0045]

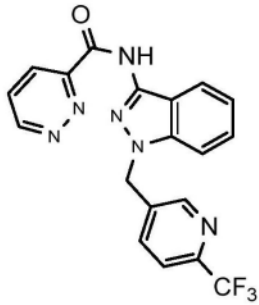
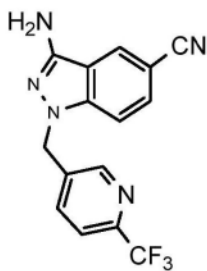
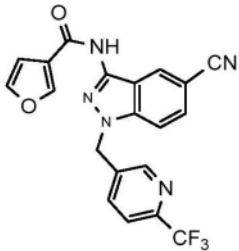
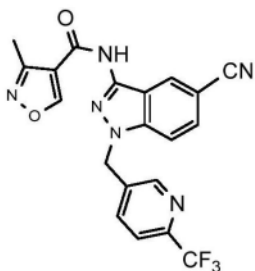
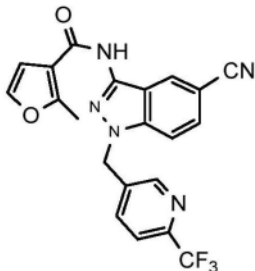
[0046]

化合物	结构	名称	抑制*	MS**
87		N-(1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-3-基)异噁唑-5-甲酰胺	< 10%	
88		N-(1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-3-基)-2-甲基咪喃-3-甲酰胺	< 10%	
89		N-(1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-甲酰胺	< 10%	
90		N-(1-(4-氰基苄基)-1H-咪唑-3-基)哒嗪-3-甲酰胺	< 10%	

化合物	结构	名称	抑制*	MS**
91		1-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-1H-吲唑-3-胺	< 10%	293
92		N-(1-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-1H-吲唑-3-基)吡喃-3-甲酰胺	< 10%	387
93		3-甲基-N-(1-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-1H-吲唑-3-基)异噁唑-4-甲酰胺	< 10%	402
94		2-甲基-N-(1-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-1H-吲唑-3-基)吡喃-3-甲酰胺	< 10%	401
95		4-甲基-N-(1-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-1H-吲唑-3-基)噻唑-5-甲酰胺	< 10%	418

[0047]

[0048]

化合物	结构	名称	抑制*	MS**
96		N-(1-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-1H-咪唑-3-基)吡嗪-3-甲酰胺	< 10%	399
97		3-氨基-1-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-1H-咪唑-5-甲脞	< 10%	318
98		N-(5-氰基-1-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-1H-咪唑-3-基)吡嗪-3-甲酰胺	< 10%	412
99		N-(5-氰基-1-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-1H-咪唑-3-基)-3-甲基异噁唑-4-甲酰胺	< 10%	427
100		N-(5-氰基-1-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-1H-咪唑-3-基)-2-甲基吡嗪-3-甲酰胺	< 10%	426

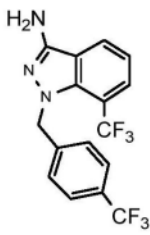
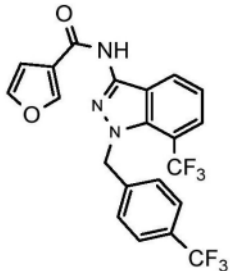
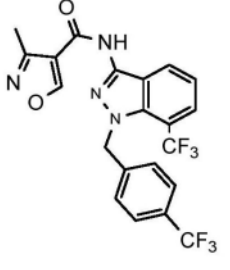
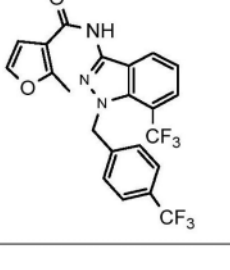
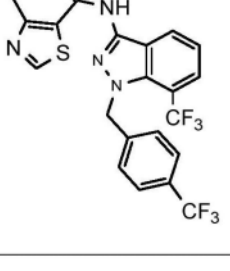
化合物	结构	名称	抑制*	MS**
101		N-(5-氰基-1-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-1H-咪唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-甲酰胺	< 10%	443
102		N-(5-氰基-1-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-1H-咪唑-3-基)噻唑-3-甲酰胺	< 10%	424
103		(4-((3-氨基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)甲醇	< 10%	254
104		N-(1-(4-(羟基甲基)苄基)-1H-咪唑-3-基)咪唑-3-甲酰胺	< 10%	348
105		N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑-3-基)咪唑-3-甲酰胺	< 10%	385

[0049]

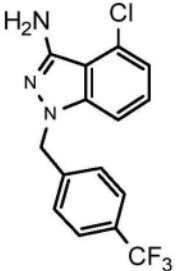
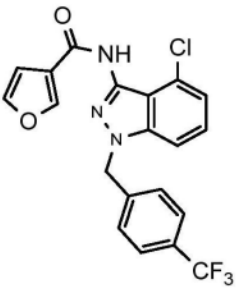
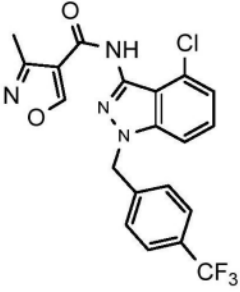
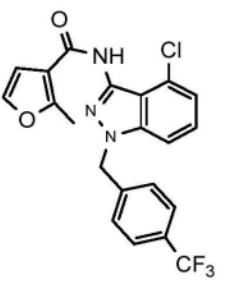
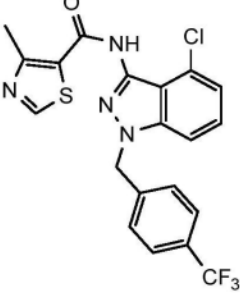
[0050]

化合物	结构	名称	抑制*	MS**
106		6-(三氟甲基)-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑-3-胺	< 10%	360
107		N-(6-(三氟甲基)-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑-3-基)呋喃-3-甲酰胺	< 10%	454
108		3-甲基-N-(6-(三氟甲基)-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑-3-基)异噁唑-4-甲酰胺	< 10%	469
109		2-甲基-N-(6-(三氟甲基)-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑-3-基)呋喃-3-甲酰胺	< 10%	468
110		4-甲基-N-(6-(三氟甲基)-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑-3-基)噻唑-5-甲酰胺	< 10%	485

[0051]

化合物	结构	名称	抑制*	MS**
111		7-(三氟甲基)-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑-3-胺	< 10%	360
112		N-(7-(三氟甲基)-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑-3-基)呋喃-3-甲酰胺	< 10%	454
113		3-甲基-N-(7-(三氟甲基)-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑-3-基)异噁唑-4-甲酰胺	< 10%	469
114		2-甲基-N-(7-(三氟甲基)-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑-3-基)呋喃-3-甲酰胺	< 10%	468
115		4-甲基-N-(7-(三氟甲基)-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑-3-基)噻唑-5-甲酰胺	< 10%	485

[0052]

化合物	结构	名称	抑制*	MS**
116		4-氯-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H- 吲唑-3-胺	< 10%	326
117		N-(4-氯-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吲唑-3-基)咪唑-3-甲酰胺	< 10%	420
118		N-(4-氯-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吲唑-3-基)-3-甲基异噁唑-4-甲酰胺	< 10%	435
119		N-(4-氯-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吲唑-3-基)-2-甲基咪唑-3-甲酰胺	< 10%	434
120		N-(4-氯-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-甲酰胺	< 10%	451

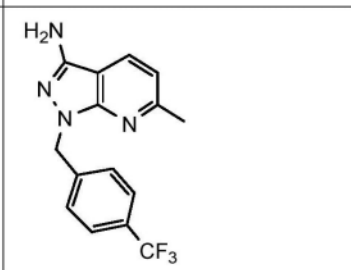
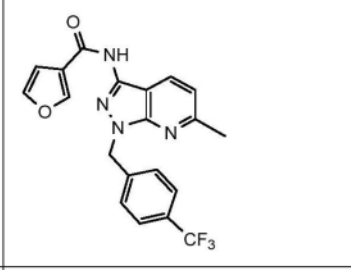
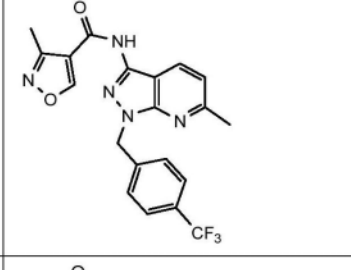
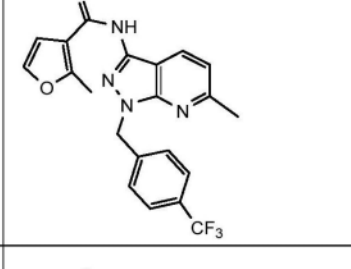
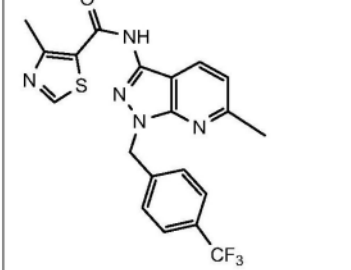
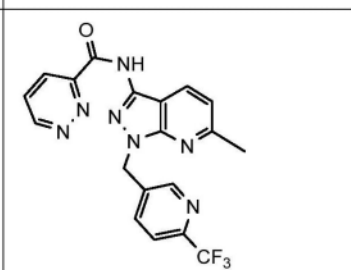
[0053]

化合物	结构	名称	抑制*	MS**
121		N-(4-氯-1-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-1H-咪唑-3-基)哒嗪-3-甲酰胺	< 10%	433
122		5-(三氟甲基)-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑-3-胺	< 10%	360
123		N-(5-(三氟甲基)-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑-3-基)咪喃-3-甲酰胺	< 10%	454
124		3-甲基-N-(5-(三氟甲基)-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑-3-基)异噁唑-4-甲酰胺	< 10%	469
125		2-甲基-N-(5-(三氟甲基)-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑-3-基)咪喃-3-甲酰胺	< 10%	468

化合物	结构	名称	抑制*	MS**
126		4-甲基-N-(5-(三氟甲基)-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑-3-基)噻唑-5-甲酰胺	< 10%	485
127		N-(5-(三氟甲基)-1-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-1H-咪唑-3-基)吡啶-3-甲酰胺	< 10%	467
128		1-苄基-N-苄基-1H-咪唑-3-甲酰胺	< 10%	328
129		1-苄基-N-(噻唑-2-基)-1H-咪唑-3-甲酰胺	< 10%	335
130		1-苄基-N-(吡啶-2-基)-1H-咪唑-3-甲酰胺	< 10%	329

[0054]

[0055]

化合物	结构	名称	抑制*	MS**
131		6-甲基-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-胺	< 10%	307
132		N-(6-甲基-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)咪唑-3-甲酰胺	< 10%	401
133		3-甲基-N-(6-甲基-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)异噁唑-4-甲酰胺	< 10%	416
134		2-甲基-N-(6-甲基-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)咪唑-3-甲酰胺	< 10%	415
135		4-甲基-N-(6-甲基-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)噻唑-5-甲酰胺	< 10%	432
136		N-(6-甲基-1-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)咪唑-3-甲酰胺	< 10%	136

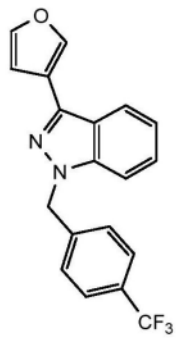
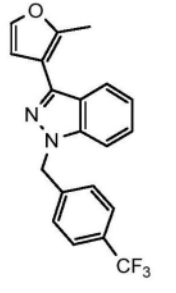
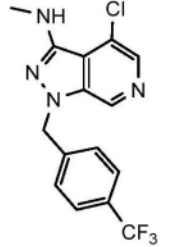
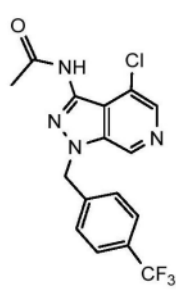
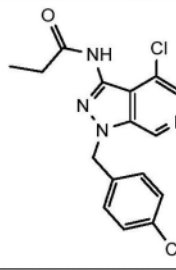
[0056]

化合物	结构	名称	抑制*	MS**
137		4-氯-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-胺	100%	327
138		N-(4-氯-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)-4-甲基噻唑-5-甲酰胺	90%	452
139		N-(4-氯-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)咪唑啉-3-甲酰胺	90%	433
140		N-(4-氯-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)呋喃-3-甲酰胺	< 10%	421
141		N-(4-氯-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)-2-甲基咪唑啉-3-甲酰胺	< 10%	435

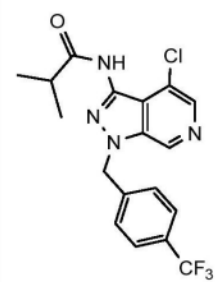
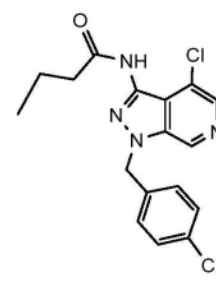
化合物	结构	名称	抑制*	MS**
142		N-(4-氯-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)-3-甲基异噁唑-4-甲酰胺	< 10%	434
143		3-溴-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑	< 10%	356
144		3-苯基-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑	< 10%	353
145		3-(萘-1-基)-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑	< 10%	403
146		3-(5-甲基呋喃-2-基)-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑	< 10%	357

[0057]

[0058]

化合物	结构	名称	抑制*	MS**
147		3-(呋喃-3-基)-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑	< 10%	343
148		3-(2-甲基呋喃-3-基)-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑	< 10%	357
149		4-氯-N-甲基-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-胺	< 10%	341
150		N-(4-氯-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)乙酰胺	< 10%	369
151		N-(4-氯-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)丙酰胺	80%	383

[0059]

化合物	结构	名称	抑制*	MS**
152		N-(4-氯-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)异丁酰胺	100%	397
153		N-(4-氯-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)丁酰胺	< 10%	397

[0060] *如在下面实施例4中所述,以在有50 μ M化合物存在下的集束活性相对于所述化合物不存在时的集束活性的下降百分比的方式测量。

[0061] **通过电喷射电离(ESI)质谱法(MS)得到的(M+H)⁺离子的m/z。

[0062] 在另一个方面,本技术提供了包含至少一种本文所述化合物的药物组合物。

[0063] 在另一个方面,本技术提供了一种治疗有此需要的受试者中由肌成束蛋白活性介导的病症或障碍的方法,所述方法包括给所述受试者施用治疗有效量的至少一种本文所述化合物或组合物。

[0064] 在另一个方面,本技术提供了一种抑制肌成束蛋白活性的方法,所述方法包括:将有效量的本文所述化合物或组合物施用给有此需要的细胞以由此抑制所述细胞中的肌成束蛋白活性。

[0065] 在另一个方面,本技术提供了用于抑制肌成束蛋白活性或用于治疗有此需要的受试者中由肌成束蛋白活性介导的病症或障碍的本文所述化合物或组合物。

[0066] 在另一个方面,本技术提供了本文所述化合物或组合物在制备药物中的用途,所述药物用于治疗有此需要的受试者中由肌成束蛋白活性介导的病症或障碍或用于抑制肌成束蛋白活性。

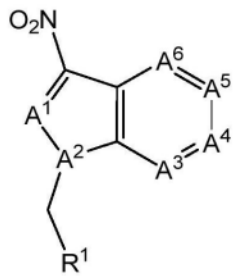
[0067] 在一些实施方案中,所述细胞是在动物中。在一些实施方案中,所述细胞已经从动物取出。在一些实施方案中,所述动物是人。在一些实施方案中,所述人遭受疾病或病症。

[0068] 在一些实施方案中,所述病症或障碍是转移性癌症、神经元障碍、神经元变性、炎症病症、病毒感染、细菌感染、淋巴样增生、霍奇金病或缺血相关的组织损伤。在一些实施方案中,所述病症或障碍是转移性癌症。

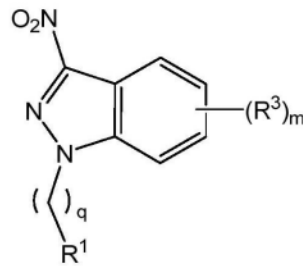
[0069] 在一些实施方案中,所述癌症是癌、淋巴瘤、肉瘤、黑素瘤、星形细胞瘤、间皮瘤细胞、卵巢癌、结肠癌、胰腺癌、食管癌、胃癌、肺癌、泌尿道癌、膀胱癌、乳腺癌、胃癌、白血病、肺癌、结肠癌、中枢神经系统癌、黑素瘤、卵巢癌、肾癌或前列腺癌。

[0070] 在另一个方面,本技术提供了用于制备式I的化合物或其互变异构体、和/或其药

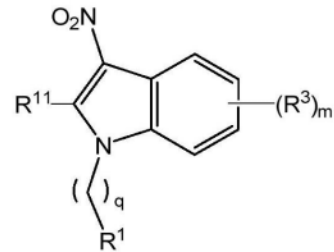
学上可接受的盐的方法和中间体化合物。在一些实施方案中,所述中间体化合物具有下式中的任一个



式 V

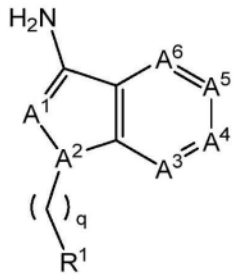


式 Va

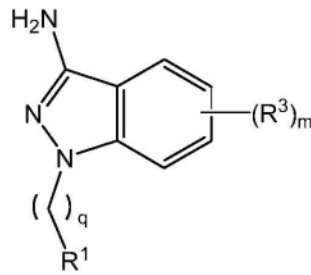


式 Vb

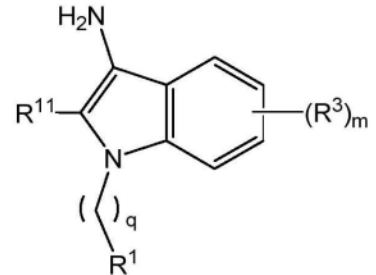
[0071]



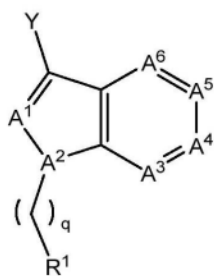
式 VI



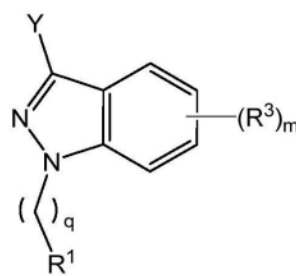
式 VIa



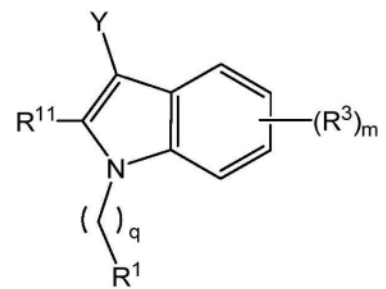
式 VIb



式 VIc

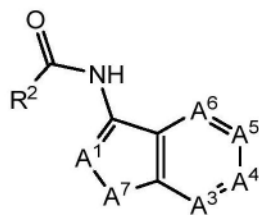


式 VIId

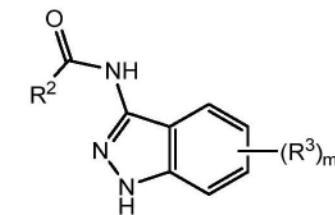


式 VIe

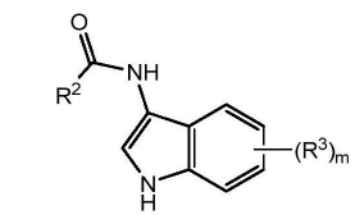
[0072]



式 VII



式 VIIa



式 VIIb

[0073] 其中

[0074] A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^5 和 A^6 独立地是CH、 CR^3 或N,前提条件是, A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^5 和 A^6 中的不超过4个是N;

[0075] A^7 是NH或 CH_2 ;

[0076] Y是F、Cl、Br或I;

[0077] R^1 是苯基、5元杂芳基或6元杂芳基,其中所述苯基、5元杂芳基或6元杂芳基任选地被1-3个 R^6 取代;

[0078] R^2 是6-10元芳基或5-10元杂芳基;其中所述6-10元芳基或5-10元杂芳基任选地被

1-4个R⁴取代,其中每个R⁴独立地选自:低级烷基、低级卤代烷基、苯基(任选地被低级烷基、卤代、低级卤代烷基或-OH取代)、-OH、-OR⁷、-SH、-SR⁷、-NR¹⁰R¹⁰、卤代、氰基、硝基、-COH、-COR⁷、-CO₂H、-CO₂R⁷、-CONR¹⁰R¹⁰、-OCOR⁷、-OCO₂R⁷、-OCONR¹⁰R¹⁰、-NR¹⁰COR⁷、-NR¹⁰CO₂R⁷、-SOR⁷、-SO₂R⁷、-SO₂NR¹⁰R¹⁰和-NR¹⁰SO₂R⁷;

[0079] 每个R³独立地选自:低级烷基、低级卤代烷基、-OH、-OR⁷、-SH、-SR⁷、-NR¹⁰R¹⁰、卤代、氰基、硝基、-COH、-COR⁷、-CO₂H、-CO₂R⁷、-CONR¹⁰R¹⁰、-OCOR⁷、-OCO₂R⁷、-OCONR¹⁰R¹⁰、-NR¹⁰COR⁷、-NR¹⁰CO₂R⁷、-SOR⁷、-SO₂R⁷、-SO₂NR¹⁰R¹⁰和-NR¹⁰SO₂R⁷;

[0080] m是0、1、2或3;

[0081] q是1、2或3;

[0082] 每个R⁶独立地选自:氰基、卤代、低级烷基(诸如甲基或乙基)和低级卤代烷基;

[0083] R⁷是低级烷基(诸如甲基或乙基)或低级卤代烷基;

[0084] R¹¹是氢或R³;且

[0085] 每个R¹⁰独立地是氢或低级烷基(诸如甲基或乙基),或者两个R¹⁰与附着于它们的原子一起形成4-6元环。

具体实施方式

[0086] 在详细描述和权利要求中描述的示例性实施方案无意成为限制性的。可以利用其它实施方案,且可以做出其它变化,而不脱离这里呈现的主题的精神或范围。

[0087] 肌成束蛋白是一种肌动蛋白集束蛋白。为了使细胞迁移进行,肌动蛋白细胞骨架必须通过形成聚合物和束而重新组织以影响细胞形状的动态变化(13-15)。各个肌动蛋白丝是柔性的,且各个丝本身的伸长不足以实现细胞迁移所必需的膜突出。肌动蛋白丝的集束会给肌动蛋白丝提供刚度,用于以片状伪足和丝状伪足的形式突出以对抗来自质膜的压迫力(16)(17)。如指出的,关键肌动蛋白集束蛋白之一是肌成束蛋白(18-22)。肌成束蛋白是丝状伪足中的主要肌动蛋白交联剂,且未与其它肌动蛋白-结合蛋白表现出序列同源性(23)。需要将肌动蛋白丝最大程度地交联成直的、紧凑的且刚性的束(24)。

[0088] 已经在许多类型的转移性肿瘤(包括乳房、前列腺、卵巢、肺、胃、食管和其它)中发现了升高的肌成束蛋白水平,且与临床上侵袭性的表型、预后不良和较短存活相关(25-29)(30,31)(32-34)。肌成束蛋白抑制剂可以靶向肿瘤细胞迁移和侵袭,并提供转移性癌症的治疗。

[0089] 定义

[0090] 在本文中几个定义描述了技术,如在本说明书中所述。

[0091] 术语“一种”、“一个”和“所述/该”以及类似的指代在描述要素的上下文中(尤其在以下权利要求的上下文中)的使用应当解释为覆盖单数和复数,除非在本文中另外指出或与上下文明显矛盾。

[0092] 本文中使用的“约”将被本领域的普通技术人员理解,并根据在其中使用它的上下文在某种程度上变化。如果存在本领域的普通技术人员不清楚的术语的应用,鉴于在其中使用它的上下文,“约”将是指所述特定术语最多加或减10%。

[0093] 不在两个字母或符号之间的短划线(“-”)用于指示取代基的连接点。例如,-CONH₂是通过碳原子连接的。

[0094] “任选的”或“任选地”是指,随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生,并且该描述包括其中事件或情况发生的例子,以及其中事件或情况不发生的例子。例如,“任选地取代的烷基”包括如本文中定义的“烷基”和“取代的烷基”。本领域技术人员将理解,对于含有一个或多个取代基的任何基团,这样的基团无意引入立体不可实现的、合成不可行的和/或本性不稳定的任何取代或取代型式。

[0095] “烷基”包括具有指定数目的碳原子(通常1-20个碳原子,例如1-8个碳原子,诸如1-6个碳原子)的直链和支链。例如 C_1 - C_6 烷基包括1-6个碳原子的直链和支链烷基。烷基的例子包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、2-戊基、异戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基、3-甲基戊基等。亚烷基是烷基的另一个子集,是指与烷基相同的残基,但其具有两个连接点。亚烷基通常具有2-20个碳原子,例如2-8个碳原子,诸如2-6个碳原子。例如, C_0 亚烷基表示共价键,且 C_1 亚烷基是亚甲基。当对具有具体碳数的烷基残基命名时,所有具有该碳数的几何异构体意欲被包括在内;因而,例如,“丁基”意在包括正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基;“丙基”包括正丙基和异丙基。“低级烷基”表示具有1-4个碳的烷基。

[0096] “烯基”表示具有指定数目的碳原子(通常1-8个碳原子,例如2-4个碳原子)和至少1个且优选1-2个乙烯基($>C=C<$)不饱和位点的直链或支链烃基。这样的基团的例子是,例如,乙烯基、烯丙基和丁-3-烯-1-基。在该术语内包括顺式和反式异构体或这些异构体的混合物。“低级烯基”表示具有1-4个碳的烯基,其可以通过 C_2 - C_4 烯基来表示。

[0097] “环烷基”表示具有指定数目的碳环原子(例如,3-10、或3-8、或3-6个环碳原子)的非芳族的部分饱和的、或完全饱和的碳环。环烷基可以是单环或多环(例如,二环、三环)的。环烷基的例子包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基和环己基,以及桥连环基团和笼状环基团(例如,降莰烷、二环[2.2.2]辛烷)。此外,多环环烷基的一个环可以是芳族的,只要所述多环环烷基经由非芳族碳结合至母体结构。例如,1,2,3,4-四氢萘-1-基(其中所述部分经由非芳族碳原子结合至母体结构)是环烷基,而1,2,3,4-四氢萘-5-基(其中所述部分经由芳族碳原子结合至母体结构)不被认为是环烷基。下面描述由与芳族环稠合的环烷基组成的多环环烷基的例子。

[0098] “芳基”表示在环中具有指定数目的碳原子(例如,6-12或6-10个碳原子)的芳族碳环。芳基可以是单环或多环(例如,二环、三环)的。在一些情况下,多环芳基的两个环均是芳族的(例如,萘基)。在其它情况下,多环芳基可以包括与芳族环稠合的非芳族环(例如,环烷基、环烯基、杂环烷基、杂环烯基),只要所述多环芳基经由芳族环中的原子结合至母体结构。因而,1,2,3,4-四氢萘-5-基(其中所述部分经由芳族碳原子结合至母体结构)被认为是芳基,而1,2,3,4-四氢萘-1-基(其中所述部分经由非芳族碳原子结合至母体结构)不被认为是芳基。类似地,1,2,3,4-四氢喹啉-8-基(其中所述部分经由芳族碳原子结合至母体结构)被认为是芳基,而1,2,3,4-四氢喹啉-1-基(其中所述部分经由非芳族氮原子结合至母体结构)不被认为是芳基。但是,术语“芳基”不包括如本文中定义的“杂芳基”或不与如本文中定义的“杂芳基”重叠,无论连接点(例如,喹啉-5-基和喹啉-2-基均是杂芳基)。在一些情况下,芳基是苯基或萘基。在某些情况下,芳基是苯基。下面描述了包含与非芳族环稠合的芳族碳环的芳基的其它例子。

[0099] “羧基(carboxy)”或“羧基(carboxyl)”表示-COOH或其盐。

[0100] “杂芳基”表示含有指定数目的环原子的芳族环(例如,5-12或5-10元杂芳基),所

述环原子由一个或多个选自N、O和S的杂原子(例如,1、2、3或4个杂原子)组成,且其余的环原子为碳。5元杂芳基是具有5个环原子的杂芳基。6元杂芳基是具有6个环原子的杂芳基。杂芳基不含有相邻的S和O原子。在一些实施方案中,在杂芳基中的S和O原子的总数不超过2。在一些实施方案中,在杂芳基中的S和O原子的总数不超过1。除非另有说明,否则杂芳基可以通过碳或氮原子结合至母体结构,只要化合价允许。例如,“吡啶基”包括2-吡啶基、3-吡啶基和4-吡啶基,“吡咯基”包括1-吡咯基、2-吡咯基和3-吡咯基。当氮存在于杂芳基环中时,在相邻的原子和基团的性质允许的情况下,所述氮可以以氧化态(即, N^+-O^-)存在。此外,当硫存在于杂芳基环中时,在相邻的原子和基团的性质允许的情况下,所述硫可以以氧化态(即, S^+-O^- 或 SO_2)存在。杂芳基可以是单环或多环(例如,二环、三环)的。

[0101] 在一些情况下,杂芳基是单环的。例子包括吡咯、吡唑、咪唑、三唑(例如,1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、1,2,4-三唑)、四唑、呋喃、异噁唑、噁唑、噁二唑(例如,1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、1,3,4-噁二唑)、噻吩、异噻唑、噻唑、噻二唑(例如,1,2,3-噻二唑、1,2,4-噻二唑、1,3,4-噻二唑)、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、三嗪(例如,1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪)和四嗪。

[0102] 在一些情况下,多环杂芳基的两个环均是芳族的。例子包括吡啶、异吡啶、吡唑、苯并咪唑、苯并三唑、苯并呋喃、苯并噁唑、苯并异噁唑、苯并噁二唑、苯并噻吩、苯并噻唑、苯并异噻唑、苯并噻二唑、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶、3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶、3H-咪唑并[4,5-c]吡啶、3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶、1H-吡咯并[3,2-c]吡啶、1H-吡唑并[4,3-c]吡啶、1H-咪唑并[4,5-c]吡啶、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶、呋喃并[2,3-b]吡啶、噁唑并[5,4-b]吡啶、异噁唑并[5,4-b]吡啶、[1,2,3]噁二唑并[5,4-b]吡啶、呋喃并[3,2-b]吡啶、噁唑并[4,5-b]吡啶、异噁唑并[4,5-b]吡啶、[1,2,3]噁二唑并[4,5-b]吡啶、呋喃并[2,3-c]吡啶、噁唑并[5,4-c]吡啶、异噁唑并[5,4-c]吡啶、[1,2,3]噁二唑并[5,4-c]吡啶、呋喃并[3,2-c]吡啶、噁唑并[4,5-c]吡啶、异噁唑并[4,5-c]吡啶、[1,2,3]噁二唑并[4,5-c]吡啶、噻吩并[2,3-b]吡啶、噻唑并[5,4-b]吡啶、异噻唑并[5,4-b]吡啶、[1,2,3]噻二唑并[5,4-b]吡啶、噻吩并[3,2-b]吡啶、噻唑并[4,5-b]吡啶、异噻唑并[4,5-b]吡啶、[1,2,3]噻二唑并[4,5-b]吡啶、噻吩并[2,3-c]吡啶、噻唑并[5,4-c]吡啶、异噻唑并[5,4-c]吡啶、[1,2,3]噻二唑并[5,4-c]吡啶、喹啉、异喹啉、噌啉、喹唑啉、喹喔啉、酞嗪、萘啶(例如,1,8-萘啶、1,7-萘啶、1,6-萘啶、1,5-萘啶、2,7-萘啶、2,6-萘啶)、咪唑并[1,2-a]吡啶、1H-吡唑并[3,4-d]噻唑、1H-吡唑并[4,3-d]噻唑和咪唑并[2,1-b]噻唑。

[0103] 在其它情况下,多环杂芳基可以包括与杂芳基环稠合的非芳族环(例如,环烷基、环烯基、杂环烷基、杂环烯基),只要所述多环杂芳基经由芳族环中的原子结合至母体结构。例如,4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基(其中所述部分经由芳族碳原子结合至母体结构)被认为是杂芳基,而4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-5-基(其中所述部分经由非芳族碳原子结合至母体结构)不被认为是杂芳基。下面描述了由与非芳族环稠合的杂芳基环组成的多环杂芳基的例子。

[0104] “杂环烷基”表示具有指定数目的环原子的非芳族的部分饱和的或完全饱和的环

(例如,3-10或3-7元杂环烷基),所述环原子由一个或多个选自N、O和S的杂原子(例如,1、2、3或4个杂原子)组成,且其余的环原子为碳。5元杂环烷基是具有5个环原子的杂环烷基。6元杂环烷基是具有6个环原子的杂环烷基。杂环烷基可以是单环或多环(例如,二环、三环)的。杂环烷基的例子包括氧杂环丙基、氮杂环丙基、氮杂环丁基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡啶烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和硫代吗啉基。当氮存在于杂环烷基环中时,在相邻的原子和基团的性质允许的情况下,所述氮可以以氧化态(即, N^+-O^-)存在。例子包括哌啶基N-氧化物和吗啉基-N-氧化物。此外,当硫存在于杂环烷基环中时,在相邻的原子和基团的性质允许的情况下,所述硫可以以氧化态(即, S^+-O^- 或 $-SO_2^-$)存在。例子包括硫代吗啉S-氧化物和硫代吗啉S,S-二氧化物。此外,多环杂环烷基的一个环可以为芳族的(例如,芳基或杂芳基),只要所述多环杂环烷基经由非芳族碳或氮原子结合至母体结构。例如,1,2,3,4-四氢喹啉-1-基(其中所述部分经由非芳族氮原子结合至母体结构)被认为是杂环烷基,而1,2,3,4-四氢喹啉-8-基(其中所述部分经由芳族碳原子结合至母体结构)不被认为是杂环烷基。下面描述了由与芳族环稠合的杂环烷基组成的多环杂环烷基的例子。

[0105] “烷氧基”是指通过氧桥连接的指定数目的碳原子的烷基,例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、2-戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、己氧基、2-己氧基、3-己氧基、3-甲基戊氧基等。烷氧基还意在包括同样通过氧桥连接的如上定义的环烷基。烷氧基通常具有1-6个通过氧桥连接的碳原子。“低级烷氧基”表示具有1-4个碳的烷氧基。

[0106] 术语“卤代”包括氟代、氯代、溴代和碘代,术语“卤素”包括氟、氯、溴和碘。

[0107] 本文中使用的术语“取代”是指,在指定原子或基团上的任何一个或多个氢被来自指定基团的选择替代,前提条件是,不超过指定原子的正常化合价。当取代基是氧代(即, $=O$)时,则在所述原子上的2个氢被替代。取代基和/或变量的组合是允许的,只要这样的组合产生稳定的化合物或有用的合成中间体。稳定的化合物或稳定的结构意在暗示化合物足够稳健以度过从反应混合物中的分离和随后配制为至少具有实际效用的试剂。除非另外指出,取代基命名至核心结构中。例如,应当理解,当(环烷基)烷基被列为可能的取代基时,该取代基与核心结构的连接点是在烷基部分中。

[0108] “卤代烷基”表示被1-5个、1-3个或1-2个卤代基团取代的烷基,其中,烷基和卤代如本文中定义。低级卤代烷基表示具有1-5个、1-3个或1-2个卤代基团的 C_1-C_4 烷基。

[0109] “低级烷基苯基”表示 C_1-C_4 烷基-苯基。

[0110] “异构体”是具有相同分子式的不同化合物。“立体异构体”是仅在原子的空间排列方式上不同的异构体。“对映异构体”是彼此为不可重叠的镜像的立体异构体。一对对映异构体的1:1混合物是“外消旋的”混合物。在适当的情况下,符号“(±)”可以用于指定外消旋混合物。“非对映异构体”是具有至少两个不对称原子的立体异构体,但它们不是彼此的镜像。“内消旋化合物”或“内消旋异构体”是一组立体异构体的非旋光成员。内消旋异构体含有两个或更多个立体中心,但不是手性的(即,在分子内存在对称面)。根据Cahn-Ingold-Prelog R-S系统指定了绝对立体化学。当化合物是纯对映异构体时,在每个手性碳处的立体化学可以用R或S指定。未知其绝对构型的经拆分的化合物可以被指定(+)或(-),取决于它们在钠D线的波长处旋转平面偏振光的方向(右旋或左旋)。本文公开和/或描述的某些化合物含有一个或多个不对称中心,且因此可以产生对映异构体、非对映异构体、内消旋异构

体和其它立体异构形式。除非另有说明,本文公开和/或描述的化合物包括所有这样的可能的对映异构体、非对映异构体、内消旋异构体和其它立体异构形式,包括外消旋混合物、光学纯的形式和中间体混合物。对映异构体、非对映异构体、内消旋异构体和其它立体异构形式可以使用手性合成子或手性试剂来制备,或使用常规技术来拆分。除非另有说明,当本文公开和/或描述的化合物含有烯族双键或其它几何不对称中心时,这些化合物意图包括E和Z异构体。

[0111] “互变异构体”是通过互变异构化而互变的在结构上不同的异构体。互变异构化是异构化的一种形式,且包括质子转移互变异构化或质子移动互变异构化,这被认为是酸-碱化学的一个子集。质子转移互变异构化或质子移动互变异构化涉及伴随键级改变(经常是单键与相邻的双键的互变)的质子迁移。在互变异构化可行的情况下(例如在溶液中),可以达到互变异构体的化学平衡。互变异构化的的一个例子是酮-烯醇互变异构化。酮-烯醇互变异构化的一个具体例子是戊烷-2,4-二酮和4-羟基戊-3-烯-2-酮互变异构体的互变。互变异构化的另一个例子是酚-酮互变异构化。酚-酮互变异构化的一个具体例子是吡啶-4-醇和吡啶-4(1H)-酮互变异构体的互变。当本文所述化合物含有能够互变异构化的部分时,并且除非另有说明,否则所述化合物意在包括所有可能的互变异构体。

[0112] 本文中列出的化合物的药学上可接受的形式包括药学上可接受的盐、及其混合物。

[0113] “药学上可接受的盐”包括、但不限于:与无机酸的盐,诸如盐酸盐、磷酸盐、二磷酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、亚磺酸盐、硝酸盐和类似的盐;以及与有机酸的盐,诸如苹果酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、乳酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、2-羟基乙基磺酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐和烷酸盐诸如乙酸盐、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ (其中n为0-4)和类似的盐。类似地,药学上可接受的阳离子包括、但不限于:钠、钾、钙、铝、锂和铵。

[0114] 此外,如果本文所述化合物作为酸加成盐得到,则游离碱可以通过碱化酸盐的溶液来得到。相反,如果产物是游离碱,则可以如下生产加成盐、特别是药学上可接受的加成盐:根据用于从碱化合物制备酸加成盐的常规方法,将游离碱溶解在合适的有机溶剂中并用酸处理该溶液。本领域技术人员会认识到可以用于制备无毒的药学上可接受的加成盐的多种合成方法。

[0115] 本文公开和/或描述的化合物可以是富集的同位素形式,例如,在 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 和/或 ^{14}C 的含量方面富集。在一个实施方案中,所述化合物含有至少一个氘原子。这样的氘化形式可以例如通过在美国专利号5,846,514和6,334,997中描述的方法来制备。这样的氘化的化合物可以提高本文公开和/或描述的化合物的效力并增加化合物的作用持续时间。使用多种方法,诸如在以下文献中描述的那些,可以合成氘取代的化合物:Dean, D., *Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development*, *Curr. Pharm. Des.*, 2000; 6 (10); Kabalka, G. 等人, *The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates*, *Tetrahedron*, 1989, 45 (21), 6601-21; 和 Evans, E., *Synthesis of radiolabeled compounds*, *J. Radioanal. Chem.*, 1981, 64 (1-2), 9-32。

[0116] 本文中使用的术语“基团”、“残基”或“片段”是同义的,并且意在表示可连接至键

或其它分子片段上的官能团或分子片段。

[0117] 术语“活性剂”用于表示具有生物活性的物质。在一些实施方案中，“活性剂”是具有药物效用的物质。例如活性剂可以是抗转移治疗剂。

[0118] 术语“治疗有效量”或“有效量”是指这样的量：当施用给人或非人受试者时，其有效地提供治疗益处诸如症状的改善、疾病进展的延缓、或疾病的预防，或者在体外或在体内抑制肌成束蛋白活性，例如，治疗有效量可以是足以响应于肌成束蛋白活性的抑制而减少疾病的症状的量。

[0119] “肌成束蛋白活性的抑制”表示，与在没有本文描述的至少一种化合物或其药学上可接受的盐存在下肌成束蛋白的活性相比，作为对本文描述的至少一种化合物或其药学上可接受的盐的存在的直接或间接应答，肌成束蛋白活性的降低。活性的降低可以是由于本文描述的至少一种化合物或其药学上可接受的盐与肌成束蛋白或与反过来影响肌成束蛋白活性的一种或多种其它因子的直接相互作用。

[0120] 在一些实施方案中，本文所述化合物或其药学上可接受的盐具有约500微摩尔、约100微摩尔、约10微摩尔、约1微摩尔、约500纳摩尔、约400纳摩尔、约300纳摩尔、约200纳摩尔、约100纳摩尔、约50纳摩尔、约10纳摩尔、小于约10纳摩尔或在这些值中的任意两个之间（且包括端点）的范围内的 IC_{50} （抑制50%的肌成束蛋白活性的浓度）值。

[0121] “对肌成束蛋白活性的抑制做出应答的疾病”是这样的疾病：其中抑制肌成束蛋白会提供治疗益处，诸如症状的改善、疾病进展的减缓、疾病发作的预防或延迟、炎症应答的预防或改善、或某些细胞类型（诸如癌细胞）的异常活性和/或死亡的抑制。

[0122] “治疗”是指患者中的疾病的任何治疗，包括：

[0123] a) 预防疾病，也就是说，造成疾病的临床症状不发展；

[0124] b) 抑制疾病的进展；

[0125] c) 减慢或阻止临床症状的发展；和/或

[0126] d) 缓解疾病，也就是说，造成临床症状的消退。

[0127] “受试者”或“患者”表示动物，诸如哺乳动物，其已经成为或将成为治疗、观察或实验的对象。本文所述的方法可能在人疗法和兽医应用中都是有用的。在一些实施方案中，受试者是哺乳动物；在一些实施方案中，受试者是人。

[0128] 本文中使用的术语“癌症”包括实体哺乳动物肿瘤以及血液恶性肿瘤。术语“肿瘤细胞”和“癌细胞”在本文中可互换地使用。

[0129] “实体哺乳动物肿瘤”包括头颈癌、肺癌、间皮瘤、纵隔癌、食管癌、胃癌、胰腺癌、肝胆系统癌、小肠癌、结肠癌、结肠直肠癌、直肠癌、肛门癌、肾癌、尿道癌、膀胱癌、前列腺癌、尿道癌、阴茎癌、睾丸癌、妇科器官癌、卵巢癌、乳腺癌、内分泌系统癌、皮肤癌、中枢神经系统癌；软组织肉瘤和骨肉瘤；以及皮肤黑色素瘤和眼内起源的黑色素瘤。

[0130] 术语“血液恶性肿瘤”包括儿童白血病和淋巴瘤、霍奇金病、淋巴细胞淋巴瘤和皮肤起源的淋巴瘤、急性和慢性白血病、浆细胞肿瘤和与AIDS相关的癌症。

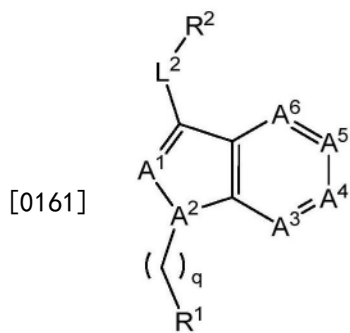
[0131] 并且，在这些实施例和其它地方，缩写具有下述含义：

[0132] °C = 摄氏度

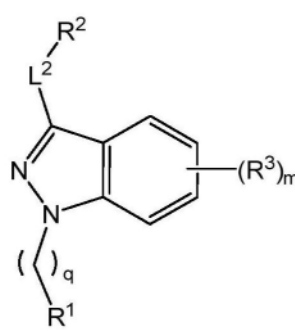
[0133] μ L = 微升

[0134] μ M = 微摩尔

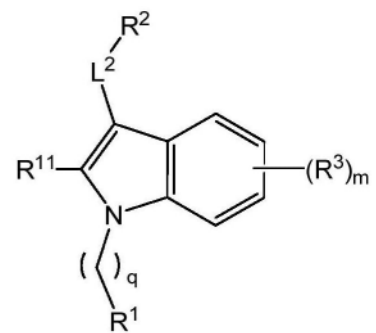
- [0135] DDT=二硫苏糖醇
 [0136] DMSO=二甲亚砜
 [0137] g=克
 [0138] kg=千克
 [0139] hr或h=小时
 [0140] L=升
 [0141] M=摩尔
 [0142] nM=纳摩尔
 [0143] mg=毫克
 [0144] MHz=兆赫兹
 [0145] min=分钟
 [0146] mL=毫升
 [0147] mm=毫米
 [0148] mM=毫摩尔
 [0149] mmol=毫摩尔
 [0150] mol=摩尔
 [0151] PMSF=苯基甲基磺酰基氟
 [0152] N=标准的
 [0153] EDTA=乙二胺四乙酸
 [0154] μm =微米
 [0155] r.p.m=转/分
 [0156] S.D.=标准差
 [0157] v/v=体积/体积
 [0158] wt=重量
 [0159] 化合物
 [0160] 本技术提供了式I、Ia或Ib的化合物：



式 I



式 Ia



式 Ib

[0162] 或其互变异构体和/或其药学上可接受的盐；

[0163] 其中

[0164] A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^5 和 A^6 独立地是CH、 CR^3 或N，前提条件是， A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^5 和 A^6 中的不超过4个是N；

[0165] R^1 是苯基、5元杂芳基或6元杂芳基,其中所述苯基、5元杂芳基或6元杂芳基任选地被1-3个 R^6 取代;

[0166] L^2 选自 $-NR^8-$ 、 $-C(O)NR^8-$ 、 $-NR^8C(O)-$ 、 $-C(O)CR^8_2-$ 、 $-CR^8_2C(O)-$ 、 $-NR^8CR^8_2-$ 和 $-CR^8_2NR^8-$;

[0167] R^2 是氢、低级烷基、6-10元芳基或5-10元杂芳基;其中所述6-10元芳基或5-10元杂芳基任选地被1-4个 R^4 取代,其中每个 R^4 独立地选自:低级烷基、低级卤代烷基、苯基(任选地被低级烷基、卤代、低级卤代烷基或-OH取代)、-OH、 $-OR^7$ 、-SH、 $-SR^7$ 、 $-NR^{10}R^{10}$ 、卤代、氰基、硝基、 $-COH$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-CONR^{10}R^{10}$ 、 $-OCOR^7$ 、 $-OCO_2R^7$ 、 $-OCONR^{10}R^{10}$ 、 $-NR^{10}COR^7$ 、 $-NR^{10}CO_2R^7$ 、 $-SOR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-SO_2NR^{10}R^{10}$ 和 $-NR^{10}SO_2R^7$;

[0168] 每个 R^3 独立地选自:低级烷基、低级卤代烷基、-OH、 $-OR^7$ 、-SH、 $-SR^7$ 、 $-NR^{10}R^{10}$ 、卤代、氰基、硝基、 $-COH$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-CONR^{10}R^{10}$ 、 $-OCOR^7$ 、 $-OCO_2R^7$ 、 $-OCONR^{10}R^{10}$ 、 $-NR^{10}COR^7$ 、 $-NR^{10}CO_2R^7$ 、 $-SOR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-SO_2NR^{10}R^{10}$ 和 $-NR^{10}SO_2R^7$;

[0169] m是0、1、2或3;

[0170] q是1、2或3;

[0171] 每个 R^6 独立地选自:氰基、卤代、低级烷基(诸如甲基或乙基)、低级卤代烷基和 $-CH_2OH$;

[0172] R^7 是低级烷基(诸如甲基或乙基)或低级卤代烷基;

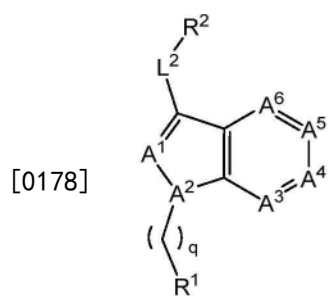
[0173] R^8 是氢或低级烷基(诸如甲基或乙基);

[0174] 每个 R^{10} 独立地是氢或低级烷基(诸如甲基或乙基),或者两个 R^{10} 与附着于它们的原子一起形成4-6元环;且

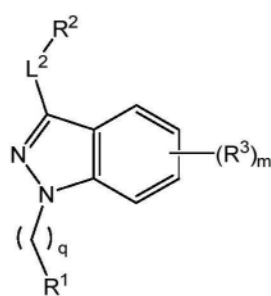
[0175] R^{11} 是氢或 R^3 ;

[0176] 前提条件是,所述化合物不是N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡啶-3-基)呋喃-2-甲酰胺。

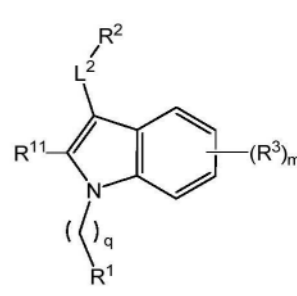
[0177] 本技术提供了式I、Ia或Ib的化合物:



式 I



式 Ia



式 Ib

[0179] 或其互变异构体和/或其药学上可接受的盐;

[0180] 其中

[0181] A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^5 和 A^6 独立地是CH、 CR^3 或N,前提条件是, A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^5 和 A^6 中的不超过4个是N;

[0182] R^1 是苯基、5元杂芳基或6元杂芳基,其中所述苯基、5元杂芳基或6元杂芳基任选地被1-3个 R^6 取代;

[0183] L^2 选自 $-C(O)NR^8-$ 、 $-NR^8C(O)-$ 、 $-C(O)CR^8_2-$ 、 $-CR^8_2C(O)-$ 、 $-NR^8CR^8_2-$ 和 $-CR^8_2NR^8-$;

[0184] R^2 是6-10元芳基或5-10元杂芳基；其中所述6-10元芳基或5-10元杂芳基任选地被1-4个 R^4 取代，其中每个 R^4 独立地选自：低级烷基、低级卤代烷基、苯基（任选地被低级烷基、卤代、低级卤代烷基或-OH取代）、-OH、-OR⁷、-SH、-SR⁷、-NR¹⁰R¹⁰、卤代、氰基、硝基、-COH、-COR⁷、-CO₂H、-CO₂R⁷、-CONR¹⁰R¹⁰、-OCOR⁷、-OCO₂R⁷、-OCONR¹⁰R¹⁰、-NR¹⁰COR⁷、-NR¹⁰CO₂R⁷、-SOR⁷、-SO₂R⁷、-SO₂NR¹⁰R¹⁰和-NR¹⁰SO₂R⁷；

[0185] 每个 R^3 独立地选自：低级烷基、低级卤代烷基、-OH、-OR⁷、-SH、-SR⁷、-NR¹⁰R¹⁰、卤代、氰基、硝基、-COH、-COR⁷、-CO₂H、-CO₂R⁷、-CONR¹⁰R¹⁰、-OCOR⁷、-OCO₂R⁷、-OCONR¹⁰R¹⁰、-NR¹⁰COR⁷、-NR¹⁰CO₂R⁷、-SOR⁷、-SO₂R⁷、-SO₂NR¹⁰R¹⁰和-NR¹⁰SO₂R⁷；

[0186] m是0、1、2或3；

[0187] q是1、2或3；

[0188] 每个 R^6 独立地选自：氰基、卤代、低级烷基（诸如甲基或乙基）、低级卤代烷基和-CH₂OH；

[0189] R^7 是低级烷基（诸如甲基或乙基）或低级卤代烷基；

[0190] R^8 是氢或低级烷基（诸如甲基或乙基）；

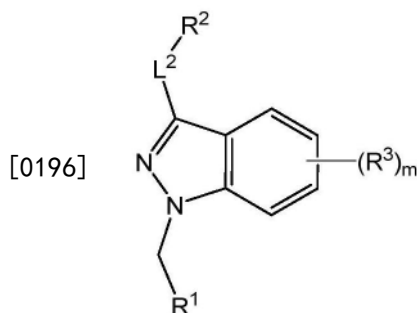
[0191] 每个 R^{10} 独立地是氢或低级烷基（诸如甲基或乙基），或者两个 R^{10} 与附着于它们的原子一起形成4-6元环；且

[0192] R^{11} 是氢或 R^3 ；

[0193] 前提条件是，所述化合物不是N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-3-基)呋喃-2-甲酰胺。

[0194] 在一些实施方案中， R^8 是氢。在一些实施方案中，q是1。

[0195] 在一些实施方案中，提供了式II的化合物



式 II,

[0197] 或其互变异构体和/或其药学上可接受的盐；

[0198] 其中

[0199] R^1 是苯基、5元杂芳基或6元杂芳基，其中所述苯基、5元杂芳基或6元杂芳基任选地被1-3个 R^6 取代；

[0200] L^2 选自-C(O)NH-、-NHC(O)-、-C(O)CH₂-、-CH₂C(O)-、-NHCH₂-和-CH₂NH-；

[0201] R^2 是6-10元芳基或5-10元杂芳基；其中所述6-10元芳基或5-10元杂芳基任选地被1-4个 R^4 取代，其中每个 R^4 独立地选自：低级烷基、低级卤代烷基、苯基（任选地被低级烷基、卤代或低级卤代烷基或-OH取代）、-OH、-OR⁷、-SH、-SR⁷、-NR¹⁰R¹⁰、卤代、氰基、硝基、-COH、-COR⁷、-CO₂H、-CO₂R⁷、-CONR¹⁰R¹⁰、-OCOR⁷、-OCO₂R⁷、-OCONR¹⁰R¹⁰、-NR¹⁰COR⁷、-NR¹⁰CO₂R⁷、-SOR⁷、-SO₂R⁷、-SO₂NR¹⁰R¹⁰和-NR¹⁰SO₂R⁷；

[0202] 每个 R^3 独立地选自：低级烷基、低级卤代烷基、-OH、-OR⁷、-SH、-SR⁷、-NR¹⁰R¹⁰、卤代、

氰基、硝基、 $-\text{COH}$ 、 $-\text{COR}^7$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{10}$ 、 $-\text{OCOR}^7$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{OCONR}^{10}\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{COR}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SOR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ 和 $-\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{R}^7$;

[0203] m是0、1、2或3;

[0204] n是0、1、2或3;

[0205] q是1、2或3;

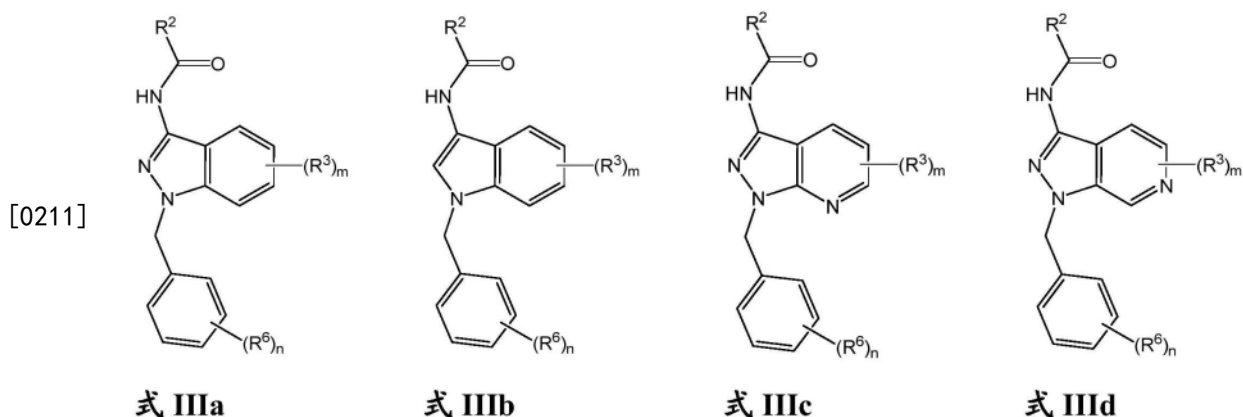
[0206] 每个 R^6 独立地选自:卤代、氰基、低级烷基(优选甲基或乙基)和低级卤代烷基;

[0207] R^7 是低级烷基(优选甲基或乙基)或低级卤代烷基;且

[0208] 每个 R^{10} 独立地是氢或低级烷基(优选甲基或乙基),或者两个 R^{10} 与附着于它们的原子一起形成4-6元环;

[0209] 前提条件是,所述化合物不是N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡啶-3-基)咪唑-2-甲酰胺。

[0210] 在一些实施方案中,提供了式IIIa、IIIb、IIIc或IIId的化合物



[0212] 或其互变异构体和/或其药学上可接受的盐;

[0213] 其中

[0214] R^2 是6-10元芳基或5-10元杂芳基;其中所述6-10元芳基或5-10元杂芳基任选地被1-4个 R^4 取代,其中每个 R^4 独立地选自:低级烷基、低级卤代烷基、苯基(任选地被低级烷基、卤代或低级卤代烷基或 $-\text{OH}$ 取代)、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ 、卤代、氰基、硝基、 $-\text{COH}$ 、 $-\text{COR}^7$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{10}$ 、 $-\text{OCOR}^7$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{OCONR}^{10}\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{COR}^7$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{SOR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ 和 $-\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{R}^7$;

[0215] 每个 R^3 独立地选自:低级烷基、低级卤代烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ 、卤代、氰基、硝基、 $-\text{COH}$ 、 $-\text{COR}^7$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{10}$ 、 $-\text{OCOR}^7$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{OCONR}^{10}\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{COR}^7$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{SOR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ 和 $-\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{R}^7$;

[0216] m是0、1、2或3;

[0217] n是0、1、2或3;

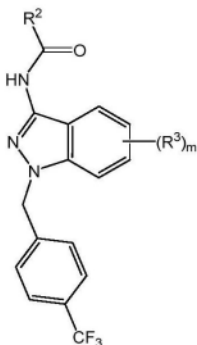
[0218] 每个 R^6 独立地选自:卤代、氰基、低级烷基(优选甲基或乙基)和低级卤代烷基;

[0219] R^7 是低级烷基(优选甲基或乙基);且

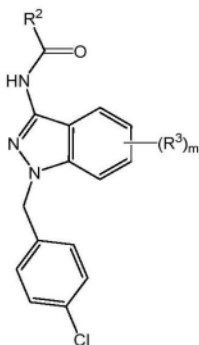
[0220] 每个 R^{10} 独立地是氢或低级烷基(优选甲基或乙基),或者两个 R^{10} 与附着于它们的原子一起形成4-6元环;

[0221] 前提条件是,所述化合物不是N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡啶-3-基)咪唑-2-甲酰胺。

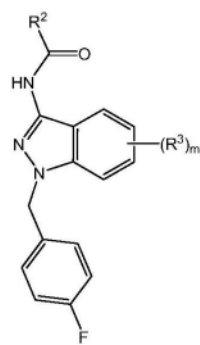
[0222] 在一些实施方案中,提供了式IVa、IVb、IVc或IVd的化合物:



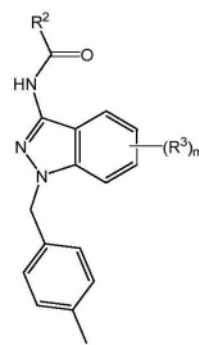
式 IVa



式 IVb

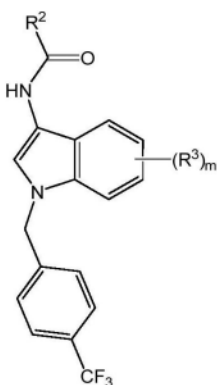


式 IVc

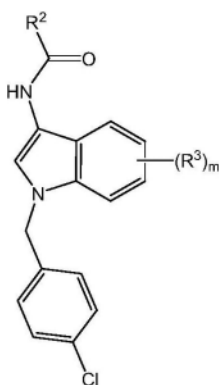


式 IVd

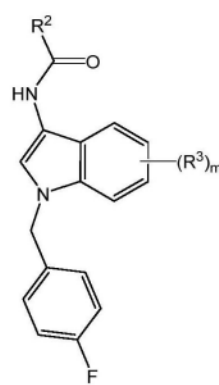
[0223]



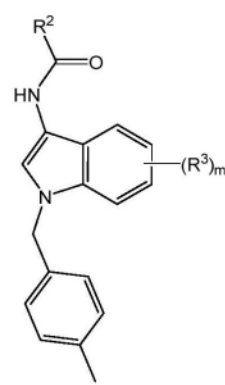
式 IVe



式 IVf



式 IVg



式 IVh

[0224] 或其互变异构体和/或其药学上可接受的盐;

[0225] 其中

[0226] R^2 是6-10元芳基或5-10元杂芳基;其中所述6-10元芳基或5-10元杂芳基任选地被1-4个 R^4 取代,其中每个 R^4 独立地选自:低级烷基、低级卤代烷基、-OH、-OR⁷、-SH、-SR⁷、-NR¹⁰R¹⁰、卤代、氰基、硝基、-COH、-COR⁷、-CO₂H、-CO₂R⁷、-CONR¹⁰R¹⁰、-OCOR⁷、-OCO₂R⁷、-OCONR¹⁰R¹⁰、-NR¹⁰COR¹⁰、-NR¹⁰CO₂R¹⁰、-SOR⁷、-SO₂R⁷、-SO₂NR¹⁰R¹⁰、苯基(任选地被低级烷基、卤代或低级卤代烷基或-OH取代)和-NR¹⁰SO₂R⁷;

[0227] 每个 R^3 独立地选自:低级烷基、低级卤代烷基、-OH、-OR⁷、-SH、-SR⁷、-NR¹⁰R¹⁰、卤代、氰基、硝基、-COH、-COR⁷、-CO₂H、-CO₂R⁷、-CONR¹⁰R¹⁰、-OCOR⁷、-OCO₂R⁷、-OCONR¹⁰R¹⁰、-NR¹⁰COR¹⁰、-NR¹⁰CO₂R¹⁰、-SOR⁷、-SO₂R⁷、-SO₂NR¹⁰R¹⁰和-NR¹⁰SO₂R⁷;

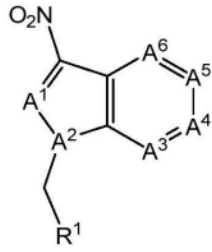
[0228] m 是0、1、2或3;

[0229] R^7 是低级烷基(优选甲基或乙基);且

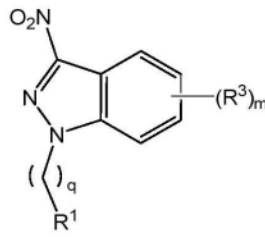
[0230] 每个 R^{10} 独立地是氢或低级烷基(优选甲基或乙基),或者两个 R^{10} 与附着于它们的原子一起形成4-6元环;

[0231] 前提条件是,所述化合物不是N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-3-基)呋喃-2-甲酰胺。

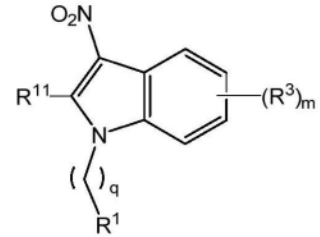
[0232] 在另一个方面,本技术提供了用于制备式I的化合物或其互变异构体、和/或其药学上可接受的盐的中间体化合物。在一些实施方案中,所述中间体化合物具有下式中的一个



式 V

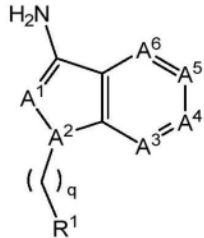


式 Va

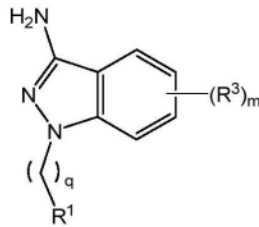


式 Vb

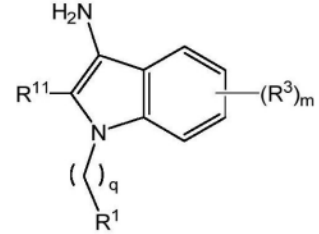
[0233]



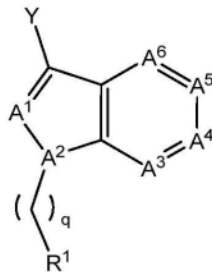
式 VI



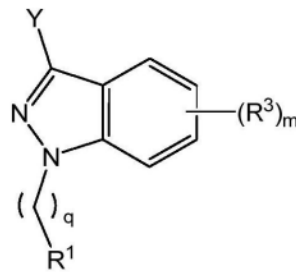
式 VIa



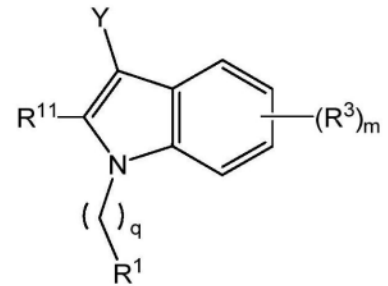
式 VIb



式 VIc

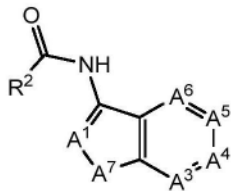


式 VIa

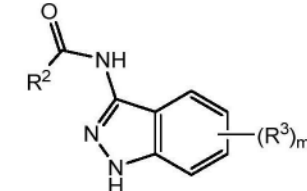


式 VIb

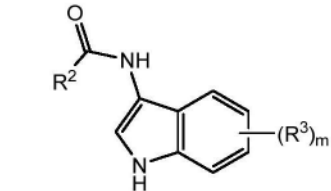
[0234]



式 VII



式 VIIa



式 VIIb

[0235] 其中

[0236] A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 和 A^6 独立地是 CH, CR^3 或 N , 前提条件是, A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 和 A^6 中的不超过 4 个是 N ;

[0237] A^7 是 NH 或 CH_2 ;

[0238] Y 是 F, Cl, Br 或 I ;

[0239] R^1 是苯基、5元杂芳基或6元杂芳基, 其中所述苯基、5元杂芳基或6元杂芳基任选地被 1-3 个 R^6 取代;

[0240] R^2 是 6-10 元芳基或 5-10 元杂芳基; 其中所述 6-10 元芳基或 5-10 元杂芳基任选地被 1-4 个 R^4 取代, 其中每个 R^4 独立地选自: 低级烷基、低级卤代烷基、苯基 (任选地被低级烷基、卤代、低级卤代烷基或 $-OH$ 取代)、 $-OH, -OR^7, -SH, -SR^7, -NR^{10}R^{10}$ 、卤代、氰基、硝基、 $-COH, -COR^7, -CO_2H, -CO_2R^7, -CONR^{10}R^{10}, -OCOR^7, -OCO_2R^7, -OCONR^{10}R^{10}, -NR^{10}COR^7, -NR^{10}CO_2R^7, -SOR^7,$

SO_2R^7 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ 和 $-\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{R}^7$;

[0241] 每个 R^3 独立地选自:低级烷基、低级卤代烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ 、卤代、氰基、硝基、 $-\text{COH}$ 、 $-\text{COR}^7$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{10}$ 、 $-\text{OCOR}^7$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{OCONR}^{10}\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{COR}^7$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{SOR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ 和 $-\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{R}^7$;

[0242] m是0、1、2或3;

[0243] q是1、2或3;

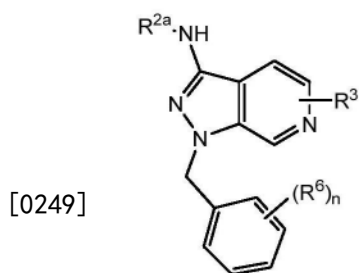
[0244] 每个 R^6 独立地选自:氰基、卤代、低级烷基(诸如甲基或乙基)和低级卤代烷基;

[0245] R^7 是低级烷基(诸如甲基或乙基)或低级卤代烷基;

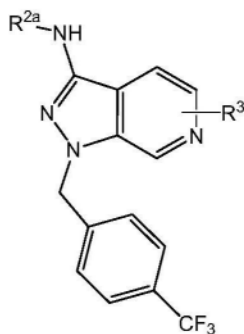
[0246] R^{11} 是氢或 R^3 ;且

[0247] 每个 R^{10} 独立地是氢或低级烷基(诸如甲基或乙基),或者两个 R^{10} 与附着于它们的原子一起形成4-6元环。

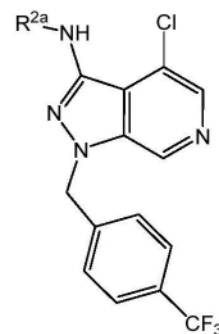
[0248] 本技术提供了式VIII、VIIIa或VIIIb的化合物:



式 VIIIa



式 VIIIb



式 VIIIc

[0250] 或其互变异构体和/或其药学上可接受的盐;

[0251] 其中

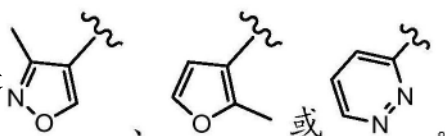
[0252] L^2 选自 $-\text{NR}^8-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8-$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CR}^8_2-$ 、 $-\text{CR}^8_2\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^8\text{CR}^8_2-$ 和 $-\text{CR}^8_2\text{NR}^8-$;

[0253] R^{2a} 是氢或 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^2$,其中 R^2 是低级烷基、6元芳基或5-10元杂芳基;其中所述6-10元芳基或5-10元杂芳基任选地被1-4个 R^4 取代,其中每个 R^4 独立地选自:低级烷基、低级卤代烷基、苯基(任选地被低级烷基、卤代、低级卤代烷基或 $-\text{OH}$ 取代)、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ 、卤代、氰基、硝基、 $-\text{COH}$ 、 $-\text{COR}^7$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{10}$ 、 $-\text{OCOR}^7$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{OCONR}^{10}\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{COR}^7$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{SOR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ 和 $-\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{R}^7$;且

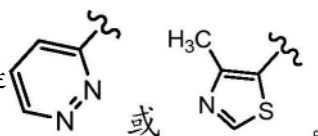
[0254] 每个 R^3 独立地选自:低级烷基、低级卤代烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ 、卤代、氰基、硝基、 $-\text{COH}$ 、 $-\text{COR}^7$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{10}$ 、 $-\text{OCOR}^7$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{OCONR}^{10}\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{COR}^7$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{SOR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ 和 $-\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{R}^7$ 。

[0255] 在一些实施方案中, L^2 是 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 。

[0256] 在一些实施方案中, A^1 是N且 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^5 和 A^6 独立地是CH或 CR^3 。在一些实施方案中, A^2 是N且 A^1 、 A^3 、 A^4 、 A^5 和 A^6 独立地是CH或 CR^3 。在一些实施方案中, A^3 是N且 A^1 、 A^2 、 A^4 、 A^5 和 A^6 独立地是CH或 CR^3 。在一些实施方案中, A^4 是N且 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^5 和 A^6 独立地是CH或 CR^3 。在一些实施方案中, A^5 是N且 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 和 A^6 独立地是CH或 CR^3 。在一些实施方案中, A^6 是N且 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 和 A^5 独立地是CH或 CR^3 。

[0271] 在一些实施方案中, R^2 是 。

[0272] 在式VIIIa、VIIIb或VIIIc的一些实施方案中, R^2 是乙基或异丙基。

[0273] 在式VIIIa、VIIIb或VIIIc的一些实施方案中, R^2 是 。

[0274] 在一些实施方案中, R^2 是任选地被1-4个 R^4 取代的 R^5 , 其中 R^5 选自咪喃、苯并咪喃、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、噁吩、噁唑、异噁唑、噁唑、异噁唑、噁二唑、咪唑、吡咯和吡唑。在一些实施方案中, R^2 是被1个 R^4 取代的 R^5 。在一些实施方案中, R^2 是被2个 R^4 取代的 R^5 。在一些实施方案中, R^2 是被3个 R^4 取代的 R^5 。在一些实施方案中, R^2 是被4个 R^4 取代的 R^5 。

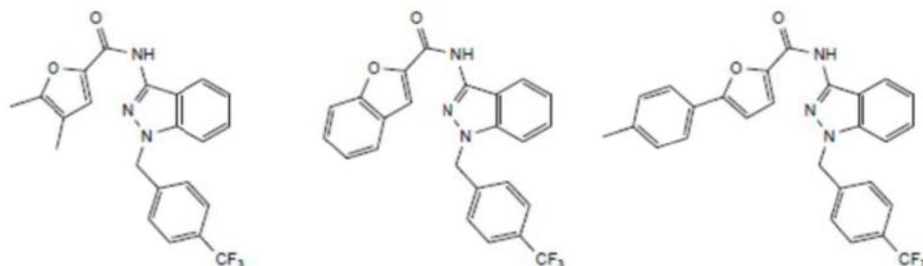
[0275] 在一些实施方案中, R^4 选自低级烷基 (诸如甲基)、卤代、低级卤代烷基、-OH、-OR⁷、氰基和苯基任选地取代的甲基, 其中 R^7 是低级烷基或低级卤代烷基。

[0276] 在一些实施方案中, m 是0。在一些实施方案中, m 是1。在一些实施方案中, R^3 是卤代。在一些实施方案中, R^3 是低级烷基。

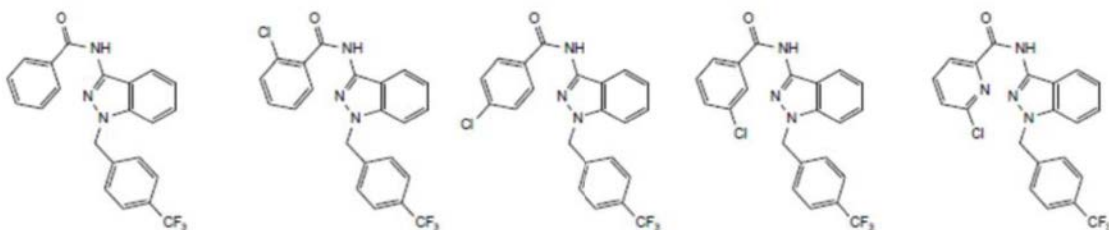
[0277] 在一些实施方案中, n 是1。

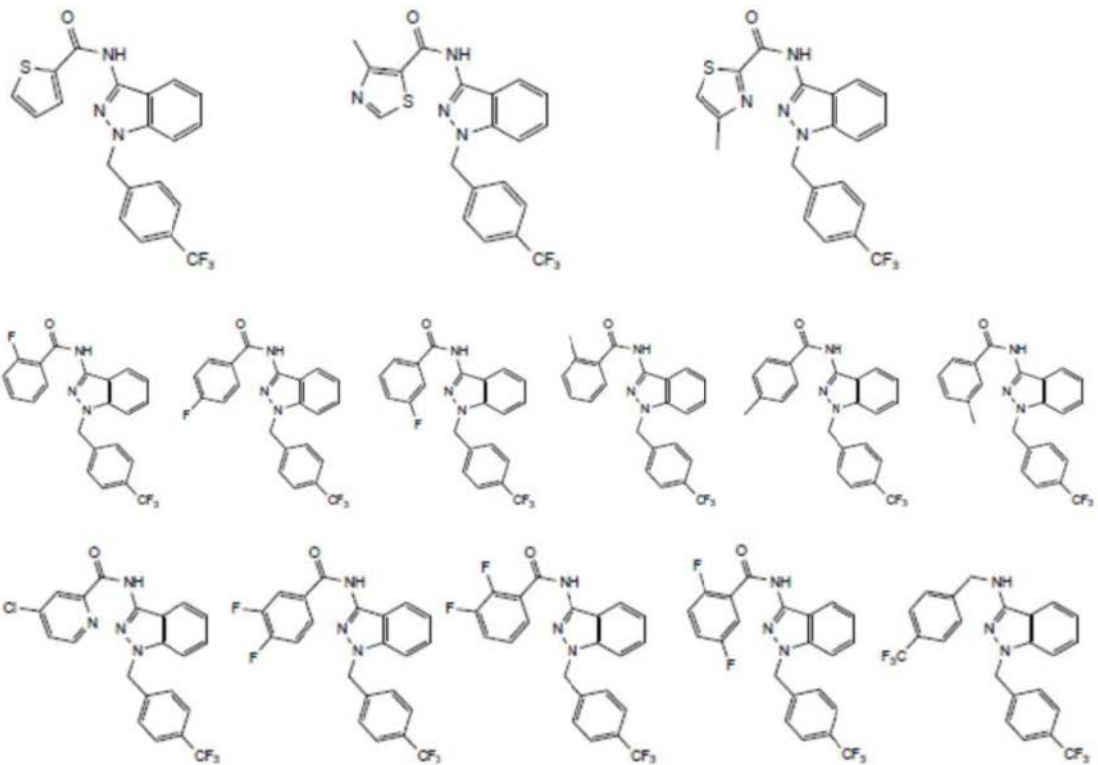
[0278] 在一些实施方案中, R^6 是三氟甲基。在一些实施方案中, R^6 是氟代。在一些实施方案中, R^6 是氯代。在一些实施方案中, R^6 是甲基。在一些实施方案中, R^6 是氰基。在一些实施方案中, R^6 是4-三氟甲基。在一些实施方案中, R^6 是4-氟代。在一些实施方案中, R^6 是4-氯代。在一些实施方案中, R^6 是4-甲基。在一些实施方案中, R^6 是4-氰基。

[0279] 在一些实施方案中, 所述化合物选自

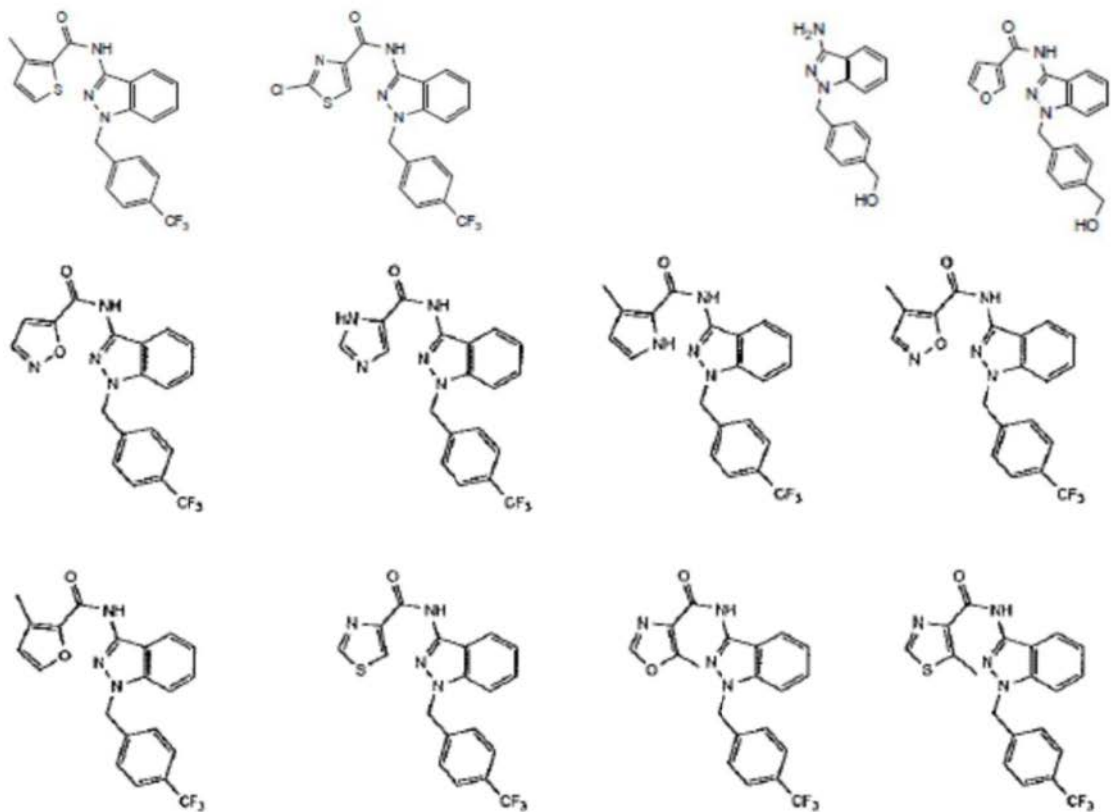


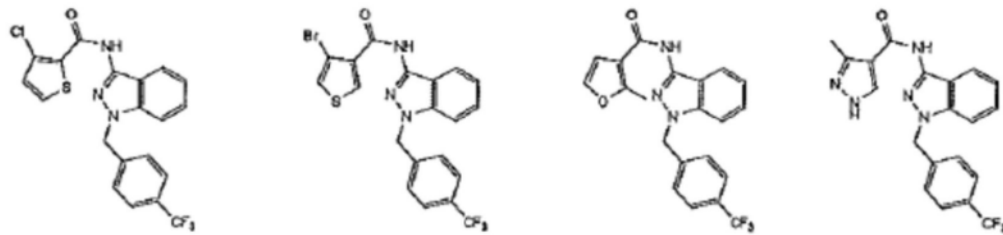
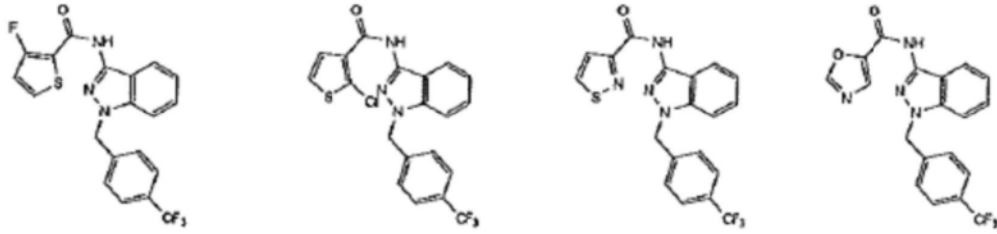
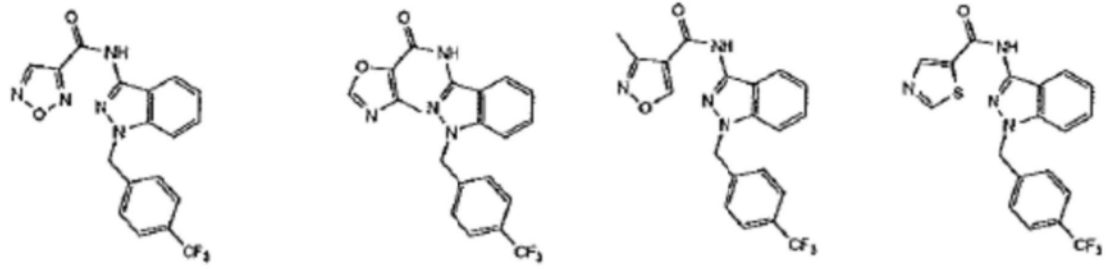
[0280]



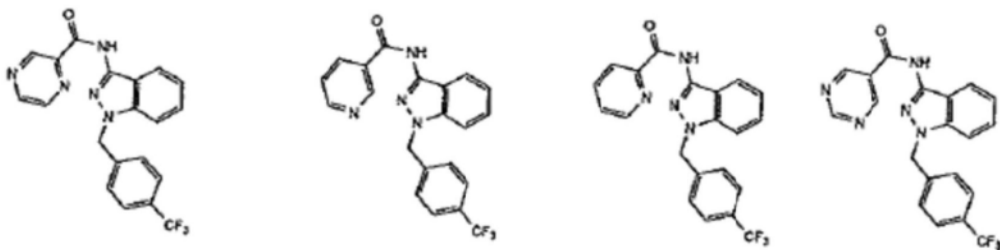
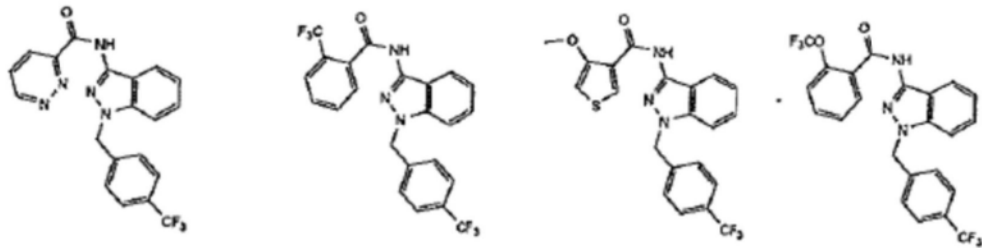
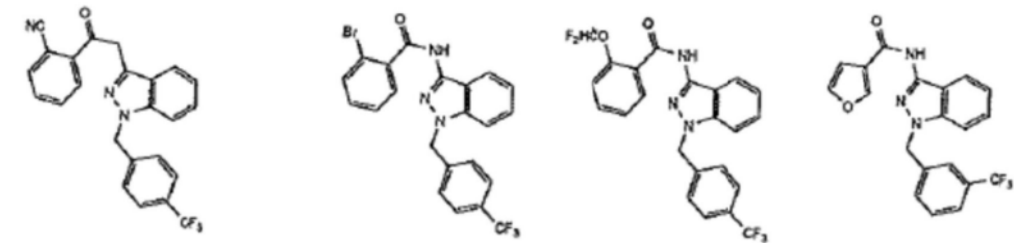


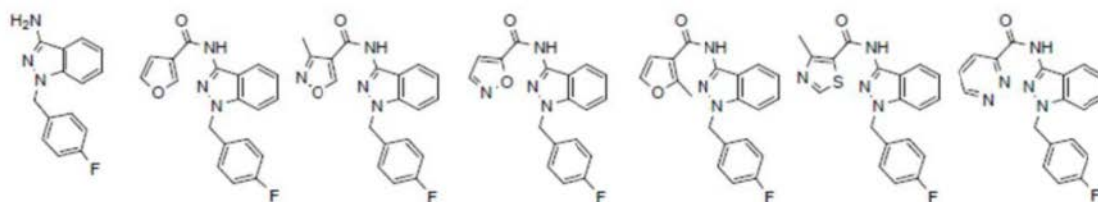
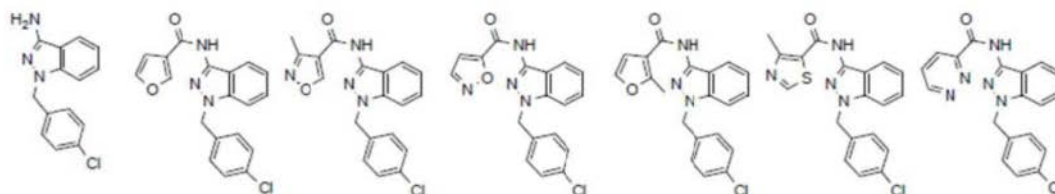
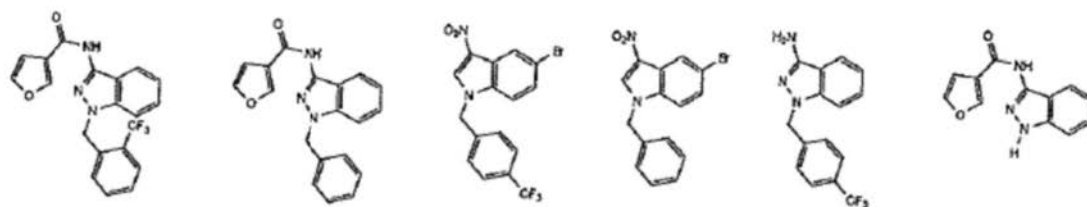
[0281]



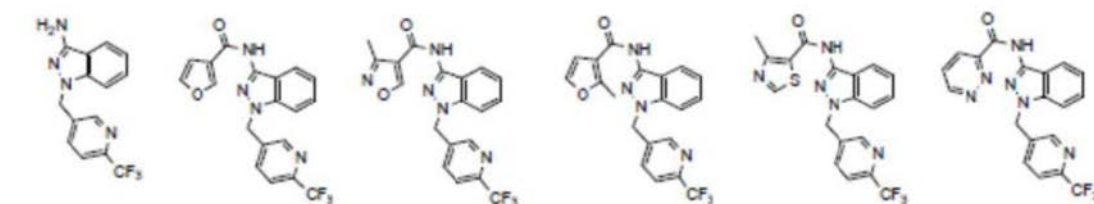
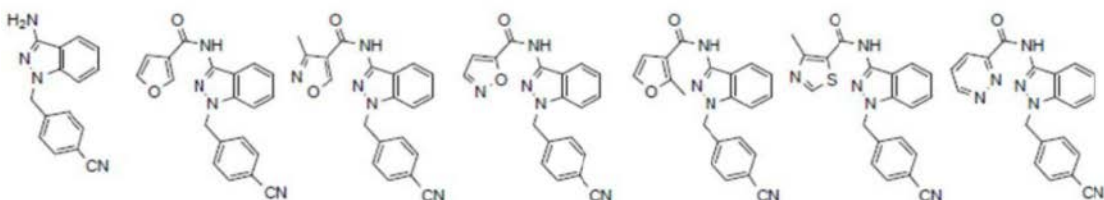
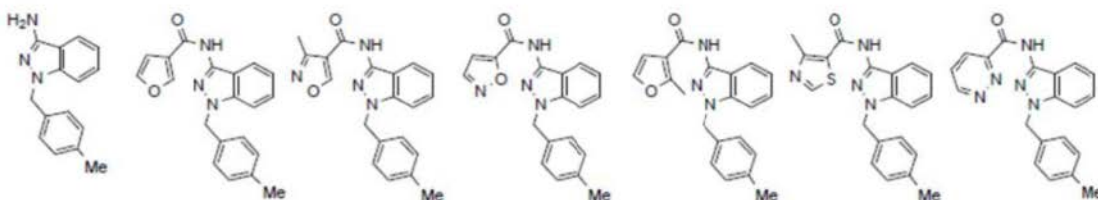


[0282]

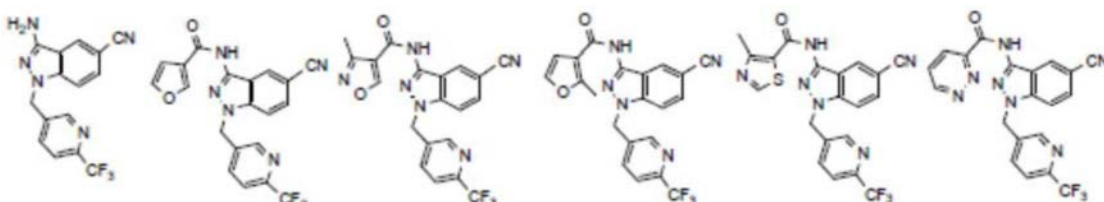




[0283]

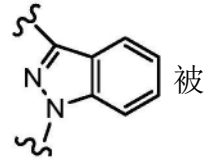


[0284]

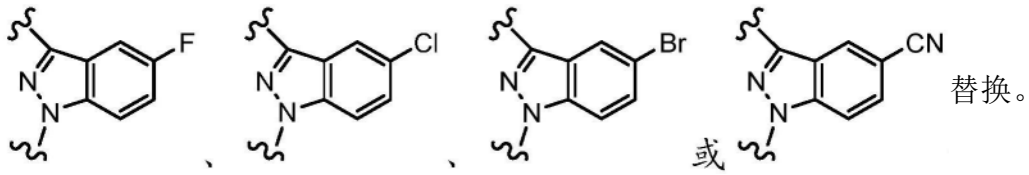


[0285] 或其互变异构体和/或药学上可接受的盐。

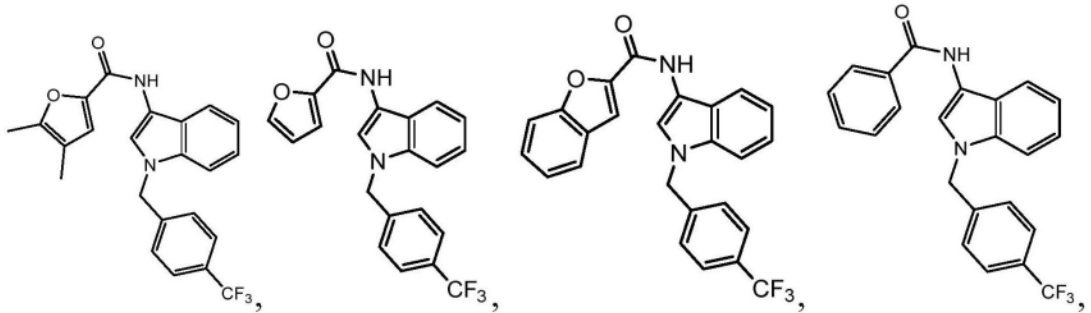
[0286] 在一些实施方案中,在以上化合物中的任一个中的基团



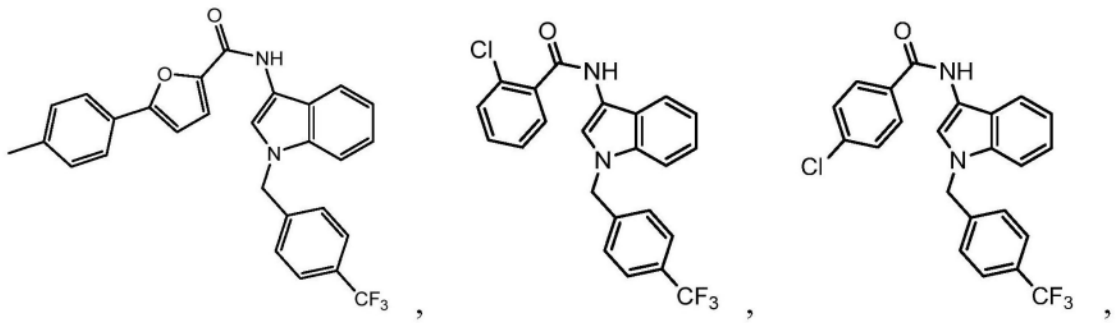
被



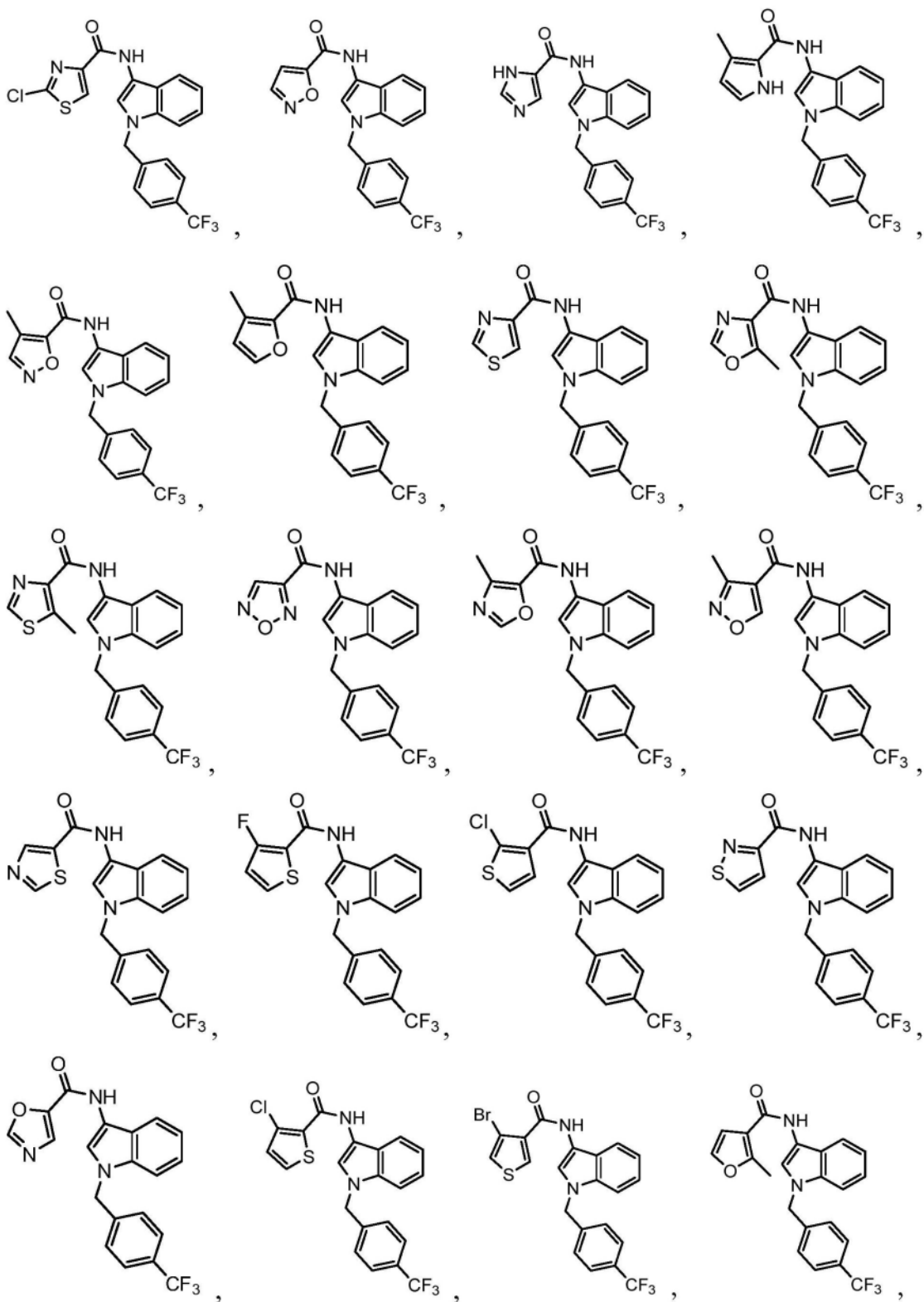
[0287] 在一些实施方案中,所述化合物选自



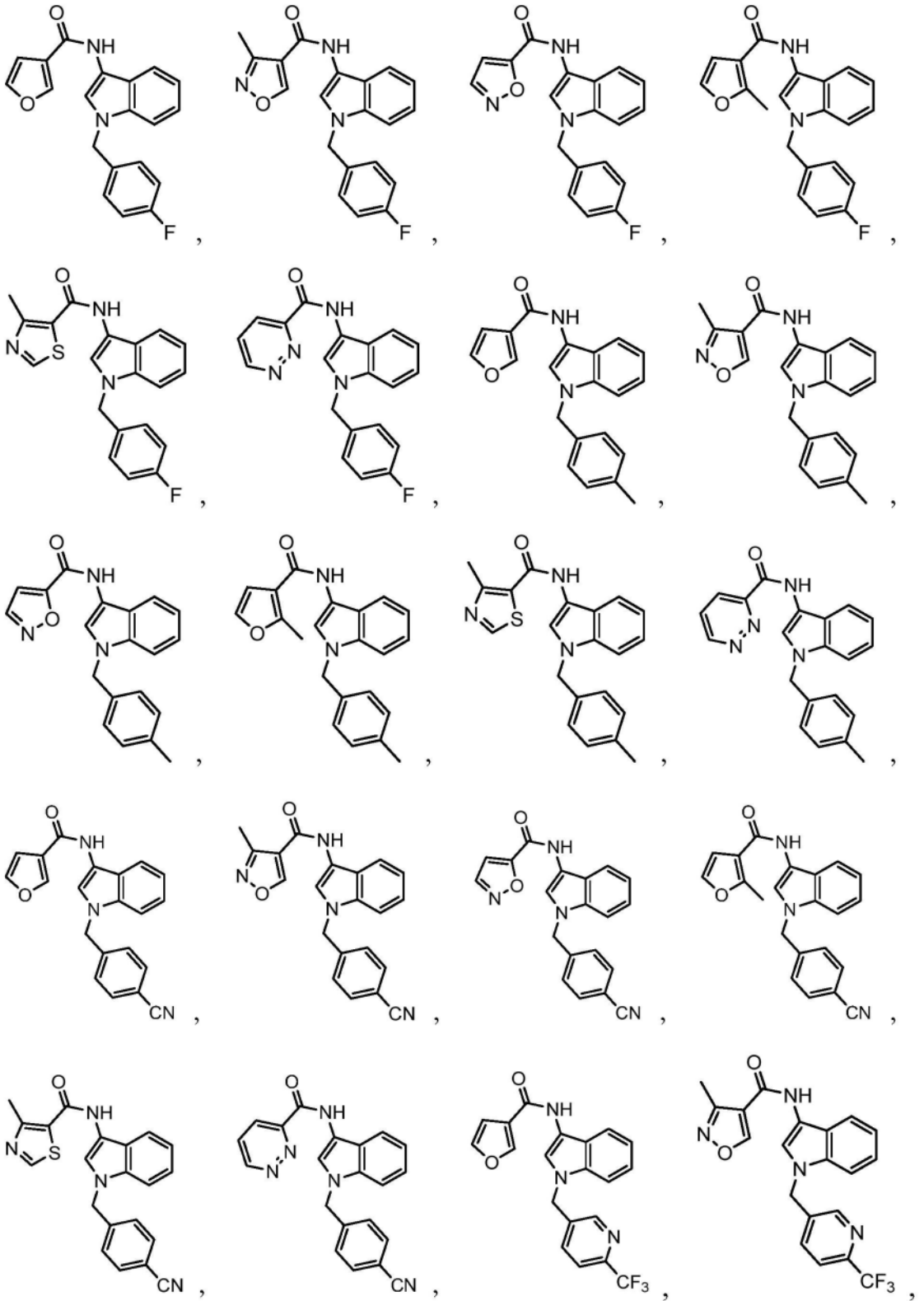
[0288]

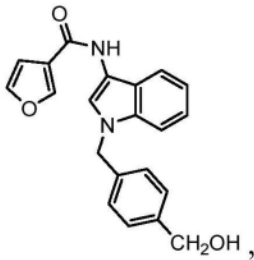
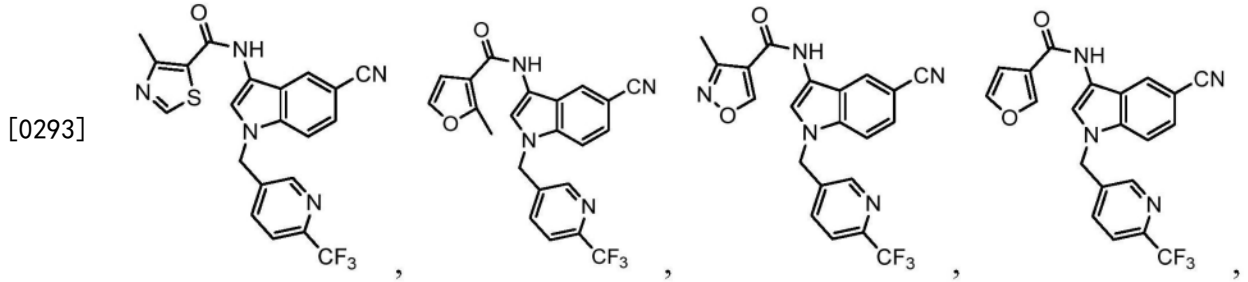
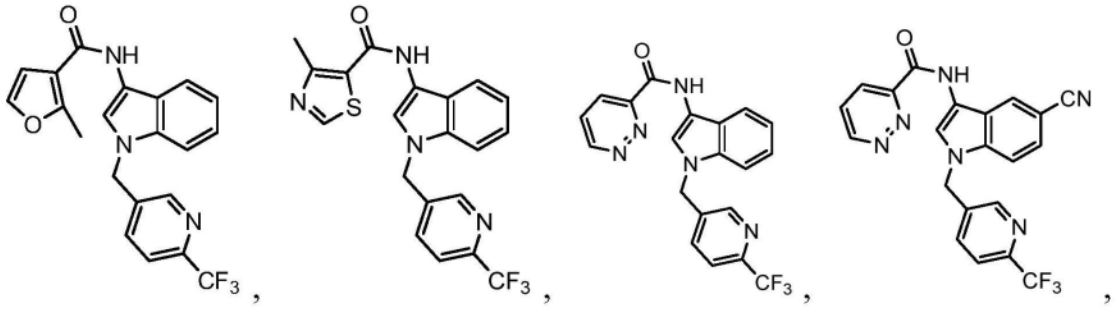


[0290]



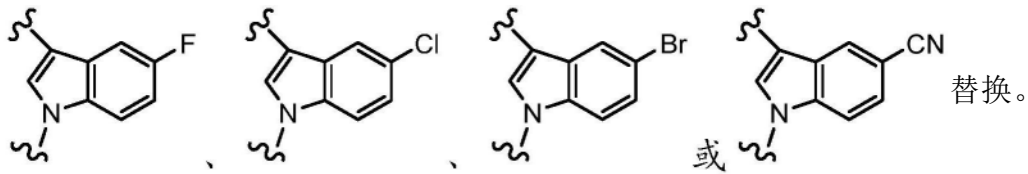
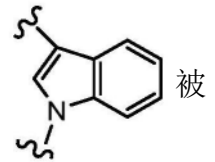
[0292]





[0294] 或其互变异构体和/或药学上可接受的盐。

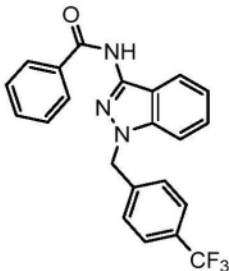
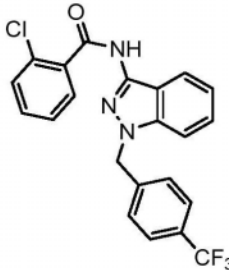
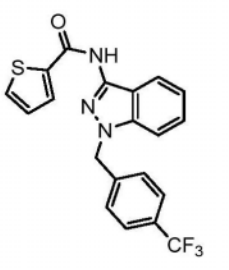
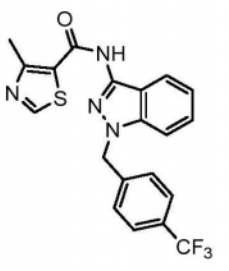
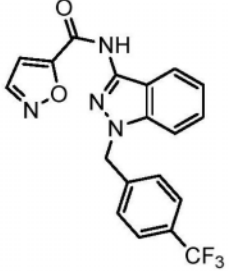
[0295] 在某些实施方案中，在以上化合物中的任一个中的基团

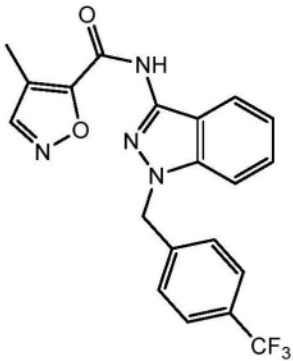
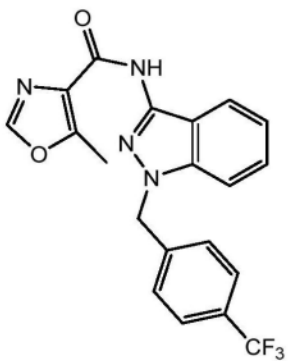
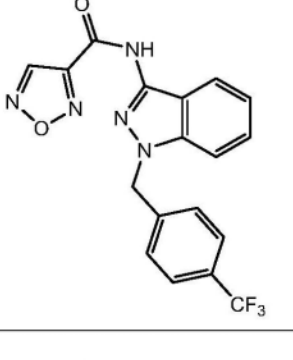
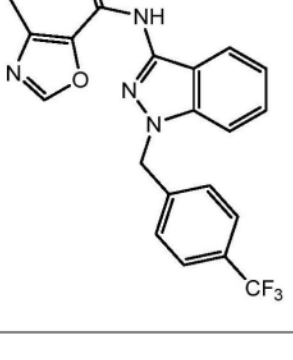


[0296] 在一些实施方案中，本技术提供了选自表2的化合物或其互变异构体和/或药学上可接受的盐：

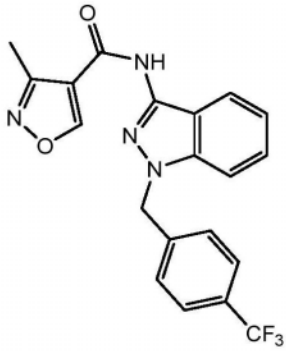
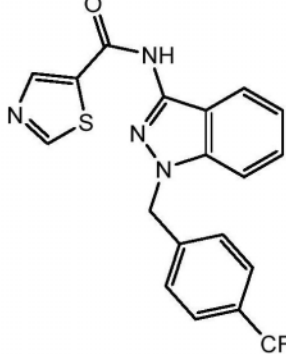
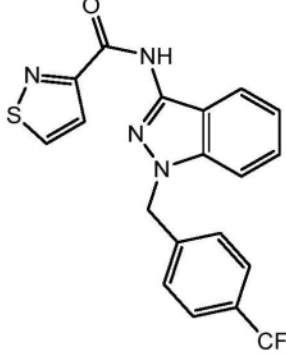
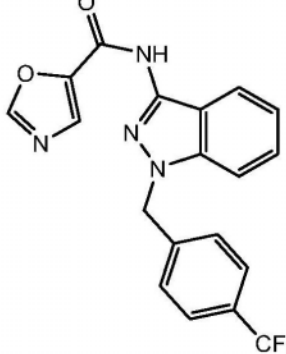
[0297] 表2

[0298]

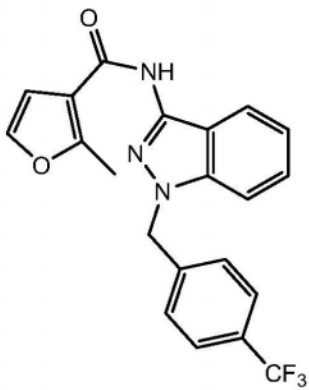
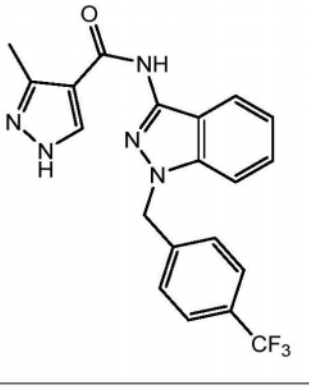
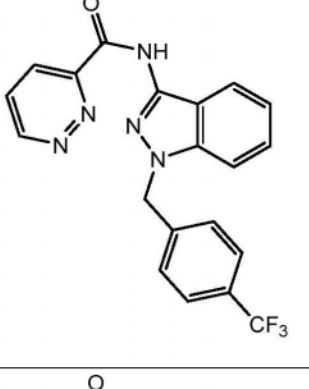
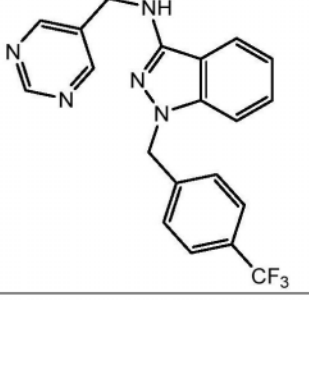
化合物	结构	名称
4		N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑-3-基)苯甲酰胺
5		2-氯-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑-3-基)苯甲酰胺
9		N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑-3-基)噻吩-2-甲酰胺
10		4-甲基-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑-3-基)噻唑-5-甲酰胺
25		N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑-3-基)异噁唑-5-甲酰胺

化合物	结构	名称
28		4-甲基-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑-3-基)异噁唑-5-甲酰胺
31		5-甲基-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑-3-基)噁唑-4-甲酰胺
33		N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑-3-基)-1,2,5-噁二唑-3-甲酰胺
34		4-甲基-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑-3-基)噁唑-5-甲酰胺

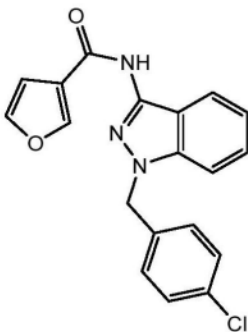
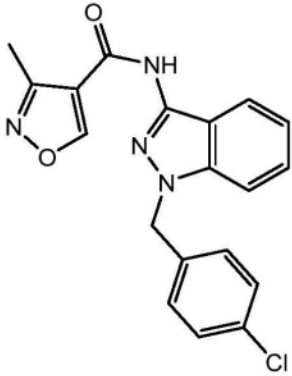
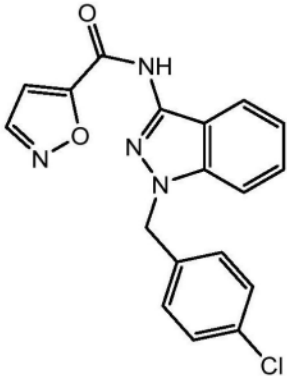
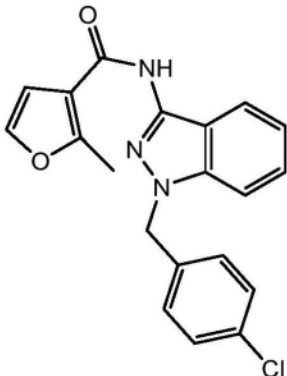
[0299]

化合物	结构	名称
35		3-甲基-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑-3-基)异噁唑-4-甲酰胺
36		N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑-3-基)噻唑-5-甲酰胺
39		N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑-3-基)异噻唑-3-甲酰胺
40		N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑-3-基)噁唑-5-甲酰胺

[0300]

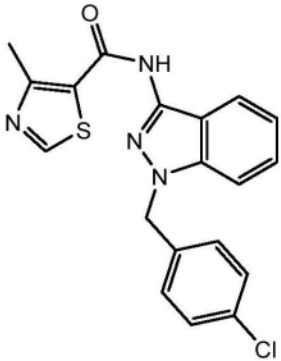
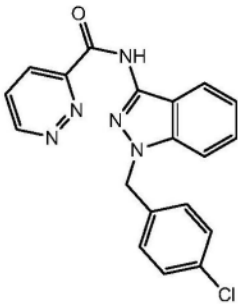
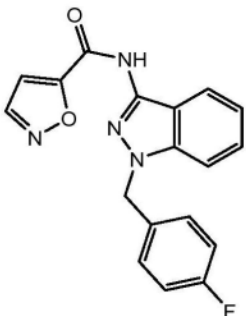
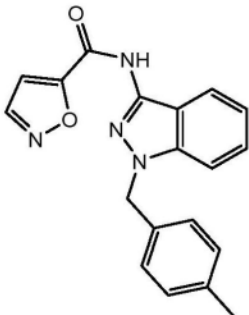
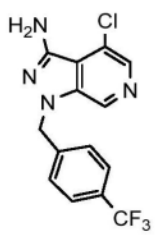
化合物	结构	名称
43		2-甲基-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑-3-基)咪唑-3-甲酰胺
44		3-甲基-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑-3-基)-1H-咪唑-4-甲酰胺
49		N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑-3-基)哒嗪-3-甲酰胺
56		N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-咪唑-3-基)嘧啶-5-甲酰胺

[0301]

化合物	结构	名称
64		N-(1-(4-氯苄基)-1H-吲唑-3-基)呋喃-3-甲酰胺
65		N-(1-(4-氯苄基)-1H-吲唑-3-基)-3-甲基异噁唑-4-甲酰胺
66		N-(1-(4-氯苄基)-1H-吲唑-3-基)异噁唑-5-甲酰胺
67		N-(1-(4-氯苄基)-1H-吲唑-3-基)-2-甲基呋喃-3-甲酰胺

[0302]

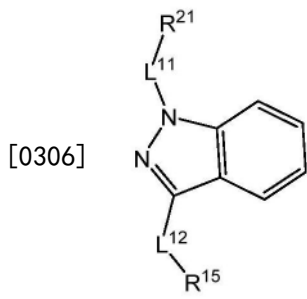
[0303]

化合物	结构	名称
68		N-(1-(4-氯苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-甲基噻唑-5-甲酰胺
69		N-(1-(4-氯苄基)-1H-吲唑-3-基)咪唑-3-甲酰胺
73		N-(1-(4-氟苄基)-1H-吲唑-3-基)异噁唑-5-甲酰胺
80		N-(1-(4-甲基苄基)-1H-吲唑-3-基)异噁唑-5-甲酰胺
137		4-氯-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-3-胺

化合物	结构	名称
138		N-(4-氯-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)-4-甲基噻唑-5-甲酰胺
139		N-(4-氯-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)噻唑-3-甲酰胺
151		N-(4-氯-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)丙酰胺
152		N-(4-氯-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)异丁酰胺

[0304]

[0305] 在一个方面,所述化合物不是式I-j的化合物:



[0307] 或其互变异构体和/或其药学上可接受的盐,其中

[0308] R^{21} 是苯基、5元杂芳基或6元杂芳基,其中所述苯基、5元杂芳基或6元杂芳基任选地被1-3个 R^{16} 取代;[0309] L^{11} 选自 $-(C(R^{18})_2)_j-$ 、 $-(C(R^{18})_2)_q-C(O)-$ 、 $-(C(R^{18})_2)_r-$ 、 $-(C(R^{18})_2)_q-C(O)N(R^{18})-$ 、 $-(C$

$(R^{18})_2$ 、 $-(C(R^{18})_2)_q-N(R^{18})C(O)-(C(R^{18})_2)_r$ 、 $-(C(R^{18})_2)_q-N(R^{18})S(O)_2-(C(R^{18})_2)_r$ 、 $-(CH_2)_q-S(O)_2N(R^{18})-(CH_2)_r$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 和 $-NR^{18}-$;

[0310] q 是0或1;

[0311] r 是0或1;

[0312] L^{12} 选自共价键、 $-C(O)N(R^{18})-$ 、 $-N(R^{18})C(O)-$ 、 $-N(R^{18})S(O)_2-$ 和 $-S(O)_2N(R^{18})-$;

[0313] R^{15} 是苯基、5元杂芳基、6元杂芳基、5元杂环烷基或6元杂环烷基;其中所述苯基、5元杂芳基或6元杂芳基任选地被1-4个 R^{12} 取代,其中每个 R^{12} 独立地选自:低级烷基、低级卤代烷基、 $-OH$ 、 $-OR^{17}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{17}$ 、 $-NR^{20}R^{20}$ 、卤代、氰基、硝基、 $-COH$ 、 $-COR^{17}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{17}$ 、 $-CONR^{20}R^{20}$ 、 $-OCOR^{17}$ 、 $-OCO_2R^{17}$ 、 $-OCONR^{20}R^{20}$ 、 $-NR^{20}COR^{20}$ 、 $-NR^{20}CO_2R^{20}$ 、 $-SOR^{17}$ 、 $-SO_2R^{17}$ 、 $-SO_2NR^{20}R^{20}$ 和 $-NR^{20}SO_2R^{17}$;

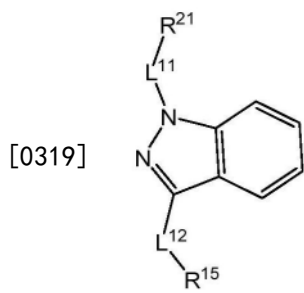
[0314] 每个 R^{16} 独立地选自:卤代和任选地被1-3个卤代取代的低级烷基(优选甲基或乙基);或苯基环上的两个相邻 R^{16} 形成与所述苯基环稠合的5或6元环烷基或杂环烷基;

[0315] R^{17} 是低级烷基(优选甲基或乙基);

[0316] R^{18} 是氢或低级烷基(优选甲基或乙基);且

[0317] 每个 R^{20} 独立地是氢或低级烷基(优选甲基或乙基),或者两个 R^{20} 与附着于它们的原子一起形成4-6元杂环烷基环。

[0318] 在一个方面,所述化合物不是式I-j的化合物:



[0320] 或其互变异构体、和/或其药学上可接受的盐,其中

[0321] R^{21} 是苯基、5元杂芳基或6元杂芳基,其中所述苯基、5元杂芳基或6元杂芳基任选地被1-3个 R^{16} 取代;

[0322] L^{11} 选自 $-C(R^{18})_2-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 和 $-NR^{18}-$;

[0323] L^{12} 选自共价键、 $-C(O)N(R^{18})-$ 、 $-N(R^{18})C(O)-$ 、 $-N(R^{18})S(O)_2-$ 和 $-S(O)_2N(R^{18})-$;

[0324] R^{15} 是苯基、5元杂芳基、6元杂芳基、5元杂环烷基或6元杂环烷基;其中所述苯基、5元杂芳基或6元杂芳基任选地被1-4个 R^{12} 取代,其中每个 R^{12} 独立地选自:低级烷基、低级卤代烷基、 $-OH$ 、 $-OR^{17}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{17}$ 、 $-NR^{20}R^{20}$ 、卤代、氰基、硝基、 $-COH$ 、 $-COR^{17}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{17}$ 、 $-CONR^{20}R^{20}$ 、 $-OCOR^{17}$ 、 $-OCO_2R^{17}$ 、 $-OCONR^{20}R^{20}$ 、 $-NR^{20}COR^{20}$ 、 $-NR^{20}CO_2R^{20}$ 、 $-SOR^{17}$ 、 $-SO_2R^{17}$ 、 $-SO_2NR^{20}R^{20}$ 和 $-NR^{20}SO_2R^{17}$;

[0325] 每个 R^{16} 独立地选自:卤代和任选地被1-3个卤代取代的低级烷基(优选甲基或乙基);

[0326] R^{17} 是低级烷基(优选甲基或乙基);

[0327] R^{18} 是氢或低级烷基(优选甲基或乙基);且

[0328] 每个 R^{20} 独立地是氢或低级烷基(优选甲基或乙基),或者两个 R^{20} 与附着于它们的原子一起形成4-6元环。

[0329] 治疗方法

[0330] 在一个方面,本技术提供了一种治疗有此需要的受试者中由肌成束蛋白活性介导的病症或障碍的方法,所述方法包括给所述受试者施用治疗有效量的本文所述化合物。

[0331] 在一个实施方案中,本技术提供了一种抑制肌成束蛋白活性的方法,所述方法包括:将有效量的肌成束蛋白抑制剂施用给细胞以由此抑制所述细胞中的肌成束蛋白活性,其中所述肌成束蛋白抑制剂是本文所述化合物。在一些实施方案中,所述肌成束蛋白抑制剂具有不超过100 μ M的肌成束蛋白抑制 IC_{50} 。在一些实施方案中,所述肌成束蛋白抑制剂具有不超过50 μ M的肌成束蛋白抑制 IC_{50} 。在一些实施方案中,所述肌成束蛋白抑制剂具有不超过20 μ M的肌成束蛋白抑制 IC_{50} 。在一些实施方案中,所述肌成束蛋白抑制剂具有不超过8 μ M的肌成束蛋白抑制 IC_{50} 。

[0332] 在一些实施方案中,所述病症或障碍是转移性癌症、神经元障碍、神经元变性、炎症病症、病毒感染、细菌感染、淋巴样增生、霍奇金病或缺血相关的组织损伤。

[0333] 在一些实施方案中,所述病症或障碍是转移性癌症。

[0334] 在一些实施方案中,所述癌症是癌、淋巴瘤、肉瘤、黑素瘤、星形细胞瘤、间皮瘤细胞、卵巢癌、结肠癌、胰腺癌、食管癌、胃癌、肺癌、泌尿道癌、膀胱癌、乳腺癌、胃癌、白血病、肺癌、结肠癌、中枢神经系统癌、黑素瘤、卵巢癌、肾癌或前列腺癌。在一些实施方案中,所述癌症是肺癌、乳腺癌或前列腺癌。

[0335] 在另一个方面,本技术提供了抑制肌成束蛋白活性的方法,所述方法包括:将有效量的肌成束蛋白抑制剂施用给细胞以由此抑制所述细胞中的肌成束蛋白活性,其中所述肌成束蛋白抑制剂是本文所述化合物。

[0336] 在一些实施方案中,所述细胞是在动物中。在一些实施方案中,所述细胞已经从动物取出。在一些实施方案中,所述动物是人。在一些实施方案中,所述人遭受疾病或病症。

[0337] 在一些实施方案中,所述病症或障碍是转移性癌症、神经元障碍、神经元变性、炎症病症、病毒感染、细菌感染、淋巴样增生、霍奇金病或缺血相关的组织损伤。在一些实施方案中,所述病症或障碍是转移性癌症。

[0338] 在一些实施方案中,所述癌症是癌、淋巴瘤、肉瘤、黑素瘤、星形细胞瘤、间皮瘤细胞、卵巢癌、结肠癌、胰腺癌、食管癌、胃癌、肺癌、泌尿道癌、膀胱癌、乳腺癌、胃癌、白血病、肺癌、结肠癌、中枢神经系统癌、黑素瘤、卵巢癌、肾癌或前列腺癌。在一些实施方案中,所述癌症是肺癌、乳腺癌或前列腺癌。

[0339] 调节肌成束蛋白的活性的试剂可以用于治疗多种疾病和病症。例如,如本文所示,肌成束蛋白会促进肌动蛋白集束并在细胞迁移和癌细胞转移中发挥关键作用。因此,肌成束蛋白的调节剂和抑制剂可以用于治疗和抑制转移性癌症。

[0340] 但是,肌成束蛋白也在其它疾病和病症中发挥作用。例如,肌成束蛋白调节神经突形状和轨迹(Kraft等人,Phenotypes of Drosophila brain neurons in primary culture reveal a role for fascin in neurite shape and trajectory,J.Neurosci,26(34):8734-47(2006))。肌成束蛋白还涉入神经元变性(Fulga等人,Abnormal bundling and accumulation of F-actin mediates tau-induced neuronal degeneration in vivo Nat Cell Biol.9(2):139-48(2007))。另外,肌成束蛋白在霍奇金病中发挥作用(Pinkus等人,Fascin,a sensitive new marker for Reed-Sternberg cells of

Hodgkin's disease, *Am J Pathol.* 150(2):543-562(1997))。肌成束蛋白还在加工和呈递抗原中发挥作用,例如,在抗原呈递细胞上(Mosialos等人, *Circulating human dendritic cells differentially express high levels of a 55-kd actin-bundling protein.* *Am. J. Pathol.* 148(2):593-600(1996); Said等人. *The role of follicular and interdigitating dendritic cells in HIV-related lymphoid hyperplasia: localization of fascin.* *Mod Pathol.* 10(5):421-27(1997))。此外,肌成束蛋白还在缺血性损伤中发挥作用(Meller等人, *Ubiquitin proteasome-mediated synaptic reorganization: a novel mechanism underlying rapid ischemic tolerance,* *J Neurosci.* 28(1):50-9(2008))。

[0341] 本文提供了这样的试剂:其调节肌成束蛋白活性并且其可以用于治疗和抑制转移性癌症、神经元障碍、神经元变性、炎症病症、病毒感染、细菌感染、淋巴样增生、霍奇金病和缺血相关的组织损伤的方法。

[0342] 肿瘤转移是癌症患者死亡的主要原因(Weiss 2000, Fidler 2003)。因而,肿瘤转移的抑制或预防将显著提高癌症患者的存活率,允许具有更少副作用的更温和的辐射或化疗,并且控制实体肿瘤的进展。

[0343] 肿瘤细胞迁移和侵袭是肿瘤转移过程中的关键步骤(Partin等人.1989, Aznavoorian等人.1993, Condeelis等人.2005)。为了使细胞迁移进行,肌动蛋白细胞骨架必须通过形成聚合物和束而重新组织以影响细胞形状的动态变化(Jaffe等人.2005, Matsudaira 1994, Otto 1994)。各个肌动蛋白丝是柔性的,且各个丝本身的伸长不足以实现细胞迁移所必需的膜突出。肌动蛋白丝的集束会给肌动蛋白丝提供刚度,用于突出以对抗来自质膜的压迫力(Mogilner等人.2005)。

[0344] 关键的肌动蛋白集束蛋白之一是肌成束蛋白。肌成束蛋白是丝状伪足中的主要肌动蛋白交联剂,所述丝状伪足是对于癌细胞的迁移和转移而言重要的膜突出。需要肌成束蛋白才能最大程度地将肌动蛋白丝交联成直的、紧凑的且刚性的束。肌成束蛋白mRNA和蛋白在癌细胞中的高表达已经与侵袭性的临床进程、预后不良和较短的存活相关联。因此,通过施用如本文所述的肌成束蛋白抑制剂可以治疗、预防和/或抑制转移性癌症。

[0345] 另外,通过本技术的方法可以治疗处于任何进展阶段的癌症,诸如原发性癌症、转移性癌症和复发性癌症。在一些实施方案中,在检测到转移之前治疗癌症,例如,以抑制发展成转移性癌症。在其它实施方案中,当检测到转移时治疗癌症,例如,以抑制癌症的进一步转移和进展。

[0346] 本文所述化合物或其药学上可接受的盐还可以用于治疗自身免疫缺陷综合征相关的卡波西氏肉瘤、肾上腺皮质的癌症、子宫颈的癌症、子宫内膜的癌症、食管的癌症、头和颈的癌症、肝的癌症、胰脏的癌症、前列腺的癌症、胸腺的癌症、类癌瘤、慢性淋巴细胞性白血病、尤因肉瘤、妊娠滋养层肿瘤、肝胚细胞瘤、多发性骨髓瘤、非小细胞肺癌、视网膜母细胞瘤、或在卵巢中的肿瘤。可以治疗或检测处于任何进展阶段的癌症,诸如原发性癌症、转移性癌症和复发性癌症。关于众多类型的癌症的信息可以参见,例如,美国癌症学会(www.cancer.org),或,例如, Wilson等人(1991) *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 第12版, McGraw-Hill, Inc。

[0347] 在一些实施方案中,提供了用于治疗或抑制动物中的转移性癌症的方法,例如,用

于人类和兽医应用,所述方法包括给受试者动物(例如,人)施用治疗有效量的本文所述化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述细胞已经从动物取出。

[0348] 疾病或病症(例如,癌症)的治疗、或者治疗疾病或病症(例如,癌症)意图包括减轻或减少通常与所述疾病或病症相关的至少一种症状。所述治疗还包括减轻或减少所述疾病或病症的超过一种症状。所述治疗可以治愈所述疾病或病症,例如,通过消除所述疾病或病症的症状和/或根源。例如,治疗可以如下治愈癌症:基本上抑制癌细胞的转移,使得原发性肿瘤或癌细胞的除去或杀死基本上消除癌症。治疗还可以阻止或抑制癌症和/或肿瘤细胞的转移,而不直接杀死癌细胞或促进癌细胞的细胞凋亡。

[0349] 肌成束蛋白在多种细胞功能中起作用,所述细胞功能在调节细胞的生长、运动和相互作用中发挥关键作用。但是,肌成束蛋白的肌动蛋白集束功能直接涉入肿瘤转移和侵袭性生长。

[0350] 使用本文描述的和本领域技术人员可得到的方法,可以针对多种癌症评价肌成束蛋白的抗转移活性(例如,在有各种试验剂或治疗剂如本文描述的那些存在下)。例如,通过鉴别如本文中所述的化合物或组合物的抑制50%癌细胞转移的剂量(IC_{50}),可以确定抗癌活性。

[0351] 还提供了一种用于评价用本文所述化合物或其药学上可接受的盐治疗癌症(例如,抑制转移)的治疗有效剂量的方法,所述方法包括在体外确定所述试剂的 IC_{50} 。这样的方法允许计算抑制癌细胞迁移每体积所需要的试剂的近似量。例如,通过标准微量稀释方法,可以确定这样的量。在一些实施方案中,如本文中所述的化合物或组合物可以在延长的时间段内以多次剂量施用,或间歇地施用。

[0352] 组合物

[0353] 如本文中所述的化合物(例如,肌成束蛋白抑制剂)可以配制成药物组合物并以适于所选择的施用途径的多种形式施用给哺乳动物宿主(诸如人患者),所述施用途径即口服地或胃肠外地、通过静脉内、肌肉内、局部、透皮、鞘内、经眼、鼻内、腹膜内或皮下途径。

[0354] 本文所述化合物(例如,肌成束蛋白抑制剂)可以全身性地施用,例如,与药学上可接受的媒介物(诸如惰性稀释剂或可同化的可食用的载体)组合地口服施用。它们可以被包封在硬或软壳明胶胶囊中,可以被压缩成片剂,或可以与患者饮食的食物直接掺合。对于口服治疗剂施用,可以将活性化合物与一种或多种赋形剂相组合,并以可摄取的片剂、含服片剂、糖锭、胶囊剂、酞剂、混悬液、糖浆剂、糯米纸囊剂等的形式使用。这样的组合物和制剂应当含有至少0.1%的活性化合物。组合物和制剂的百分比当然可以变化,且可以方便地是在给定单位剂型的重量的约2%至约60%之间。在这样的治疗上有用的组合物中的活性化合物的量使得会得到有效的剂量水平。

[0355] 片剂、糖锭、丸剂、胶囊剂等还可以含有以下物质:粘合剂诸如黄蓍树胶、阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶;赋形剂诸如磷酸二钙;崩解剂诸如玉米淀粉、马铃薯淀粉、海藻酸等;润滑剂诸如硬脂酸镁;和甜味剂诸如蔗糖、果糖、乳糖或阿司帕坦,或者可以加入矫味剂诸如薄荷、冬青油或樱桃矫味剂。当单位剂型是胶囊时,它除了含有上述类型的材料以外,还可能含有液体载体,诸如植物油或聚乙二醇。不同的其它材料可以呈现为包衣剂,或以其它方式修饰固体单位剂型的物理形式。例如,可以给片剂、丸剂或胶囊剂包被明胶、蜡、紫胶或糖等。糖浆剂或酞剂可以含有活性化合物、蔗糖或果糖(作为甜味剂)、对羟基苯甲酸甲酯和

对羟基苯甲酸丙酯(作为防腐剂)、染料和矫味剂(诸如樱桃味或橙味矫味剂)。用于制备任何单位剂型的材料应当是药学上可接受的,且在所用的量是基本上无毒的。另外,活性化合物可以掺入持续释放制剂和装置中。

[0356] 本文描述的活性化合物也可以通过输注或注射静脉内地或腹膜内地施用。活性化合物或其盐的溶液可以在水中制备,任选地与无毒的表面活性剂混合。还可以在甘油、液体聚乙二醇、三醋汀、及其混合物中和在油中制备分散体。在贮存和使用的普通条件下,这些制剂含有防腐剂以阻止微生物的生长。

[0357] 适合用于注射或输注的药物剂型可以包括含有活性成分的无菌水性溶液或分散体或者无菌粉剂,它们适用于无菌可注射溶液或可输注溶液或分散体(任选地包封在脂质体中)的即时制备。在所有情况下,最后的剂型在生产和储存条件下应该是无菌的、流体的和稳定的。所述液体载体或媒介物可以是溶剂或液体分散介质,包括,例如,水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇、液体聚乙二醇等)、植物油、无毒的甘油酯及其合适的混合物。可以维持适当的流动性,例如,通过形成脂质体,在分散体的情况下通过维持所需的颗粒尺寸,或通过使用表面活性剂。通过不同的抗菌剂和抗真菌剂,例如,对羟基苯甲酸酯、三氯叔丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞等,可以防止微生物的作用。在许多情况下,优选地包括等渗剂,例如,糖、缓冲剂或氯化钠。通过在组合物中使用延长吸收的试剂(例如,单硬脂酸铝和明胶),可以延长可注射组合物的吸收。

[0358] 如下制备无菌可注射溶液:在含有上述其它成分中的几种的适当溶剂中掺入所需量的活性化合物,如果需要,随后过滤灭菌。就用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末而言,优选的制备方法是真空干燥和冷冻干燥技术,其产生活性成分和存在于以前无菌过滤的溶液中的任何另外期望成分的粉末。

[0359] 对于局部施用,本发明的化合物可以以纯的形式施用,即当它们是液体时。但是,一般希望将所述化合物作为组合物或制剂(与皮肤病学上可接受的载体组合,所述载体可能是固体或液体)施用于皮肤。

[0360] 有用的固体载体包括精细粉碎的固体如滑石、粘土、微晶纤维素、硅石、氧化铝等。有用的液体载体包括水、醇或二醇或水-醇/二醇掺合物,在其中本发明化合物可以以有效水平溶解或分散,任选地借助于无毒的表面活性剂。可加入佐剂如芳香剂和其它的抗微生物剂,以优化适于指定用途的性能。得到的液体组合物可以从吸收垫施用,用于浸渗绷带和其它敷料,或者使用泵型或气雾剂喷雾器喷洒在受影响的区域上。

[0361] 增稠剂(诸如合成的聚合物、脂肪酸、脂肪酸盐和酯、脂肪醇、改性纤维素或改性矿物质)也可以与液体载体一起使用,以形成可涂抹的糊剂、凝胶剂、软膏剂、肥皂等,用于直接施用于使用者的皮肤。

[0362] 可以用于将本文所述化合物或其药学上可接受的盐递送至皮肤的有用皮肤病学组合物的例子是本领域已知的;例如,参见Jacquet等人(美国专利号4,608,392)、Geria(美国专利号4,992,478)、Smith等人(美国专利号4,559,157)和Wortzman(美国专利号4,820,508)。

[0363] 通过对比它们的体外活性和在动物模型中对比它们的体内活性,可以确定本文所述化合物或其药学上可接受的盐的有用剂量。将在小鼠和其它动物中的有效剂量外推至人类的方法是本领域已知的;例如,参见美国专利号4,938,949。

[0364] 通常,本文所述化合物或其药学上可接受的盐在液体组合物(诸如洗剂)中的浓度将为约0.01重量%、约0.1重量%、约1.0重量%、约2.0重量%、约3.0重量%、约4.0重量%、约5.0重量%、约10.0重量%、约25.0重量%或在这些值中的任意两个之间(且包括端点)的范围。在半固体或固体组合物(诸如凝胶或粉末)中的浓度将为约0.01重量%、约0.1重量%、约1.0重量%、约2.0重量%、约3.0重量%、约4.0重量%、约5.0重量%、约10.0重量%、约25.0重量%或在这些值中的任意两个之间(且包括端点)的范围。

[0365] 在治疗中使用需要的化合物或其活性盐或衍生物的量将不仅随选择的具体盐而变化,而且随施用途径、正在治疗的病症的性质以及患者的年龄和状况而变化,所述量最终由主治医师或临床医师决定。但是,一般而言,合适的剂量将在约1.0至约200mg/kg的范围内,例如,约1至约100mg/kg体重/天,诸如约2.0至约100mg/kg体重/天,诸如约3.0至约50mg/千克接受者体重/天,或在约5-20mg/kg/天的范围内。可替换地,所述组合物可以每周在连续五天中施用五次并停止两天,或每周在连续四天中施用四次并停止三天,或每隔一天施用。

[0366] 用于将在小鼠和其它动物中的有效剂量外推至人类的方法是本领域已知的(参见,例如,美国专利号4,938,949)。例如,在一些实施方案中,本文所述化合物或其药学上可接受的盐(例如可用于治疗结肠癌和/或卵巢癌的那些)可以在以下剂量水平施用:每天约0.01mg/kg至约300mg/kg、约0.1mg/kg至约250mg/kg、约1mg/kg至约200mg/kg、约1mg/kg至约150mg/kg、约1mg/kg至约100mg/kg、约1mg/kg至约90mg/kg、约1mg/kg至约80mg/kg、约1mg/kg至约70mg/kg、约1mg/kg至约60mg/kg、约1mg/kg至约50mg/kg、约1mg/kg至约40mg/kg、约1mg/kg至约30mg/kg、约1mg/kg至约20mg/kg、约5mg/kg至约100mg/kg、约5mg/kg至约90mg/kg、约5mg/kg至约80mg/kg、约5mg/kg至约70mg/kg、约5mg/kg至约60mg/kg、约5mg/kg至约50mg/kg、约5mg/kg至约40mg/kg、约5mg/kg至约30mg/kg、约5mg/kg至约20mg/kg、约10mg/kg至约100mg/kg、约10mg/kg至约90mg/kg、约10mg/kg至约80mg/kg、约10mg/kg至约70mg/kg、约10mg/kg至约60mg/kg、约10mg/kg至约50mg/kg、约10mg/kg至约40mg/kg、约10mg/kg至约30mg/kg、约10mg/kg至约20mg/kg、约20mg/kg至约100mg/kg、约20mg/kg至约90mg/kg、约20mg/kg至约80mg/kg、约20mg/kg至约70mg/kg、约20mg/kg至约60mg/kg、约20mg/kg至约50mg/kg、约20mg/kg至约40mg/kg、约20mg/kg至约30mg/kg受试者体重,每天一次或多次,以得到期望的治疗效果。在一些实施方案中,可以以以下剂量施用化合物:约1mg/kg体重或更大、5mg/kg体重或更大;10mg/kg体重或更大、15mg/kg体重或更大、20mg/kg体重或更大、25mg/kg体重或更大、30mg/kg体重或更大、35mg/kg体重或更大、40mg/kg体重或更大、45mg/kg体重或更大、50mg/kg体重或更大、60mg/kg体重或更大、70mg/kg体重或更大。还应当理解,可以给受试者施用小于0.01mg/kg或大于70mg/kg(例如70-200mg/kg)的剂量。

[0367] 在一些实施方案中,本文所述化合物可以用在化学疗法中(即,抑制转移),并且可以以更高的剂量施用。例如,要在化学疗法中使用的化合物可以以每天约100mg/kg至约300mg/kg、约120mg/kg至约280mg/kg、约140mg/kg至约260mg/kg、约150mg/kg至约250mg/kg、约160mg/kg至约240mg/kg受试者体重施用,每天一次或多次,以得到期望的治疗效果。

[0368] 在某些其它实施方案中,本文所述化合物可以用在支持疗法中(例如,作为对在常见肿瘤类型范围内的外科手术或辐照的佐剂),并且可以以较低的剂量施用。例如,要在支

持疗法中使用的化合物可以以每天约1mg/kg至约30mg/kg、约1mg/kg至约25mg/kg、约5mg/kg至约20mg/kg受试者体重施用,每天一次或多次,以得到期望的治疗效果。

[0369] 在某些其它实施方案中,本文所述化合物可以用于治疗转移性癌症(例如,卵巢癌和/或结肠癌),并且可以以中间剂量施用。例如,要用于支持疗法中的化合物可以以每天约1mg/kg至约100mg/kg、约1mg/kg至约80mg/kg、约5mg/kg至约70mg/kg、约10mg/kg至约70mg/kg、约10mg/kg至约60mg/kg、约20mg/kg至约70mg/kg、约20mg/kg至约60mg/kg受试者体重施用,每天一次或多次,以得到期望的治疗效果。

[0370] 所述化合物方便地以单位剂型施用;例如,每单位剂型含有45-3000mg活性成分、方便地90-2250mg活性成分、最方便地450-1500mg活性成分。在一些实施方案中,所述化合物以约1至约100mg/kg的剂量施用。

[0371] 理想地,应当施用活性成分以达到约0.5nM至约10 μ M、或约1nM至1 μ M、或约10nM至约0.5 μ M的活性化合物的峰血浆浓度。这可以例如如下实现:例如,静脉内注射0.05-5%的活性成分的溶液(任选地在盐水中),或作为含有约20-2000mg活性成分的丸剂口服施用。可以如下维持合乎需要的血液水平:通过连续输注以提供约0.2-1.0mg/kg/hr,或通过含有约0.4-20mg/kg的活性成分的间歇输注。期望的剂量可以方便地呈现在单次剂量中,或呈现为在适当间隔施用的分份剂量,例如,作为每天的2、3、4或更多个亚剂量。亚剂量本身可以进一步分割,例如分成许多离散的松散间隔的施用;诸如从吸入器多次吸入或通过滴施用进眼睛中。

[0372] 本文所述化合物或其药学上可接受的盐可用作为抑制细胞迁移和治疗转移性癌症而施用的治疗剂。这样的癌症包括、但不限于:例如,涉及动物的头、颈、肺、间皮瘤、纵隔、食管、胃、胰腺、肝胆系统、小肠、结肠、结肠直肠、直肠、肛门、肾、输尿管、膀胱、前列腺、尿道、阴茎、睾丸、妇科器官、卵巢、乳腺、内分泌系统、皮肤或中枢神经系统的癌症。因而,例如,所述癌症可以是乳腺癌、白血病、肺癌、结肠癌、中枢神经系统癌、黑素瘤、卵巢癌、肾癌或前列腺癌。

[0373] 另外,本文所述化合物或其药学上可接受的盐,诸如本文描述的示例性的盐,可以用作药理学工具用于进一步研究细胞迁移的抑制。

[0374] 本文所述化合物或其药学上可接受的盐还可以与其它治疗剂组合施用,所述其它治疗剂对于治疗或控制癌细胞或肿瘤细胞的扩散是有效的。

[0375] 此外,可以在适当的动物模型中试验本文所述化合物或其药学上可接受的盐。例如,可以在具有已知肿瘤的动物或已经被注射肿瘤细胞至局部区域的动物中试验本文所述化合物或其药学上可接受的盐。随时间形成的继发性肿瘤的程度或数目是转移的量度,并且可以相对于具有原发性肿瘤、但是没有接受试验化合物的对照动物评价所述化合物抑制这样的转移的能力。

[0376] 本文所述化合物或其药学上可接受的盐还将用于治疗脑障碍(Kraft等人, J. Neurosci. 2006年8月23日; 26(34): 8734-47); 霍奇金病(Pinkus等人, Am J Pathol. 1997年2月; 150(2): 543-62); 病毒感染(Mosialos等人, Am J Pathol. 1996年2月; 148(2): 593-600); 神经元变性(Fulga等人, Nat Cell Biol. 2007年2月; 9(2): 139-48); 淋巴样增生(Said等人, Mod Pathol. 1997年5月; 10(5): 421-7); 和缺血(Meller等人, J Neurosci. 2008年1月2日; 28(1): 50-9.)。

[0377] 一般合成方法

[0378] 本文所述化合物是商购可得的,或者可以使用下述一般方法和操作从容易得到的起始原料制备。应当理解,在给出典型的或优选的工艺条件(即,反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力等)的情况下,也可以使用其它工艺条件,除非另有说明。最适反应条件可以随使用的特定反应物或溶剂而变化,但是这样的条件可以由本领域技术人员通过常规优化操作来确定。

[0379] 另外,本领域技术人员会明白,可能需要常规保护基以防止某些官能团发生不希望的反应。各种官能团的合适保护基以及用于保护和去保护特定官能团的合适条件是本领域众所周知的。例如,众多保护基描述在T.W.Greene和G.M.Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第三版, Wiley, New York, 1999, 和其中引用的参考文献。

[0380] 此外,本文所述化合物可以含有一个或多个手性中心。因此,如果需要的话,这样的化合物可以制备或分离成纯的立体异构体,即,作为各个对映异构体或非对映异构体,或作为立体异构体富集的混合物。所有这样的立体异构体(和富集的混合物)都被包括在本发明范围内,除非另外指出。可以制备纯的立体异构体(或富集的混合物),例如,使用本领域众所周知的光学活性的起始原料或立体选择性的试剂。可替换地,使用例如手性柱色谱法、手性拆分剂等可以分离这样的化合物的外消旋混合物。

[0381] 用于以下反应的起始原料通常是已知的化合物,或者可以通过已知的操作或其显而易见的改进方案来制备。例如,许多起始原料可得自商业供应商诸如Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA)、Bachem (Torrance, California, USA)、Emka-Chemce或Sigma (St. Louis, Missouri, USA)。其它物质可以通过在标准参考文献诸如Fieser和Fieser's Reagents for Organic Synthesis, 第1-15卷(John Wiley and Sons, 1991)、Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, 第1-5卷和增刊(Elsevier Science Publishers, 1989)、Organic Reactions, 第1-40卷(John Wiley and Sons, 1991)、March's Advanced Organic Chemistry(John Wiley and Sons, 第4版)和Larock's Comprehensive Organic Transformations(VCH Publishers Inc., 1989)中描述的操作或其显而易见的改进方案来制备。

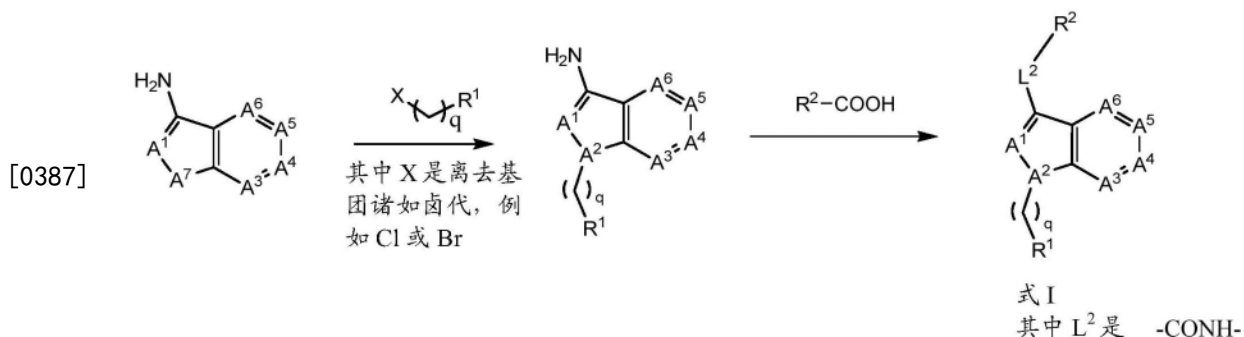
[0382] 在适当的情况下,使用常规技术诸如沉淀、过滤、结晶、蒸发、蒸馏和色谱法,可以分离和纯化本文描述的各种起始原料、中间体和化合物。使用常规方法诸如通过熔点、质谱图、核磁共振和多种其它光谱分析,可以执行这些化合物的表征。

[0383] 酰胺偶联剂是本领域已知的,且可以包括,但不限于:基于铵(aminium)和磷的试剂。铵盐包括N-[(二甲基氨基)-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-1-基亚甲基]-N-甲基甲铵六氟磷酸盐N-氧化物(HATU)、N-[(1H-苯并三唑-1-基)(二甲基氨基)亚甲基]-N-甲基甲铵六氟磷酸盐N-氧化物(HBTU)、N-[(1H-6-氯苯并三唑-1-基)(二甲基氨基)亚甲基]-N-甲基甲铵六氟磷酸盐N-氧化物(HCTU)、N-[(1H-苯并三唑-1-基)(二甲基氨基)亚甲基]-N-甲基甲铵四氟硼酸盐N-氧化物(TBTU)和N-[(1H-6-氯苯并三唑-1-基)(二甲基氨基)亚甲基]-N-甲基甲铵四氟硼酸盐N-氧化物(TCTU)。磷盐包括7-氮杂苯并三唑-1-基-N-氧基-三(吡咯烷子基)磷六氟磷酸盐(PyAOP)和苯并三唑-1-基-N-氧基-三(吡咯烷子基)磷六氟磷酸盐(PyBOP)。酰胺形成步骤可以在极性溶剂诸如二甲基甲酰胺(DMF)中进行,且也可以包括有机碱诸如二异丙基乙胺(DIEA)或二甲基氨基吡啶(DMAP)。

[0384] 交叉偶联反应是本领域众所周知的,且例如,报道在:Anna Roglans, 等人 .Diazonium Salts as Substrates in Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, Chem.Rev., 2006, 106 (11):4622-4643; Brad M. Rosen, 等人, Nickel-Catalyzed Cross-Couplings Involving Carbon-Oxygen Bonds, Percec Chem.Rev., 2011, 111 (3): 1346-1416; Jean-Pierre Corbet, 等人, Selected Patented Cross-Coupling Reaction Technologies, Chem.Rev., 2006, 106 (7):2651-2710; Gwilherm Evano 等人, Copper-Mediated Coupling Reactions and Their Applications in Natural Products and Designed Biomolecules Synthesis, Chem.Rev., 2008, 108 (8):3054-3131; Benny Bogoslavsky, 等人, Formation of a Carbon-Carbon Triple Bond by Coupling Reactions In Aqueous Solution, Science 308 (5719):234-235 (2005); 和 M. Lafrance, 等人, Catalytic Intermolecular Direct Arylation of Perfluorobenzenes, J. Am. Chem. Soc. 128 (27):8754-8756 (2006); Norio Miyaura, 等人, "A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides," Tetrahedron Letters, 1979, 20(36):3437-3440; P.E. Fanta, "The Ullmann Synthesis of Biaryls", Synthesis, 1974, 1974:9-21; M. Gomberg, 和 W.E. Bachmann, J. Am. Chem. Soc., 1924, 42 (10):2339-2343; R.J.P. Corriu 和 Masse, J.P. "Activation of Grignard reagents by transition-metal complexes. A new and simple synthesis of trans-stilbenes and polyphenyls," Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, 1972, (3):144a.

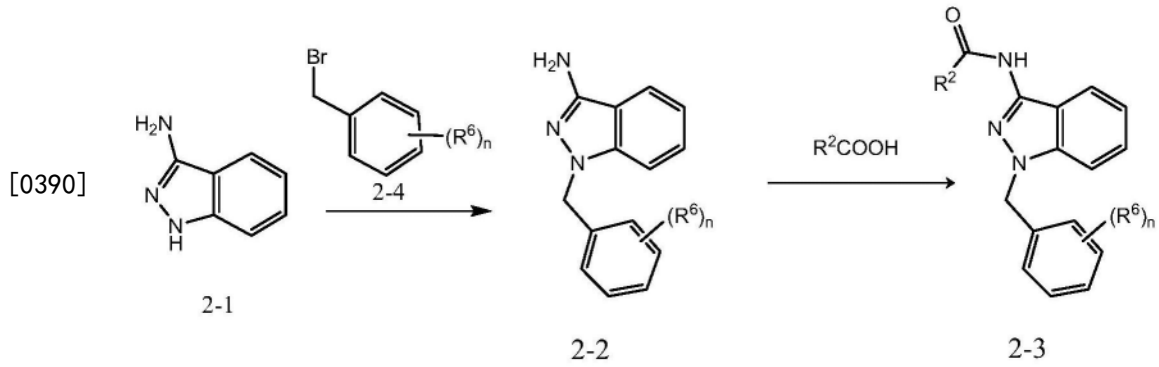
[0385] 在一些方面,根据方案1或本文描述的其它方法,可以制备式I的化合物。

[0386] 方案1



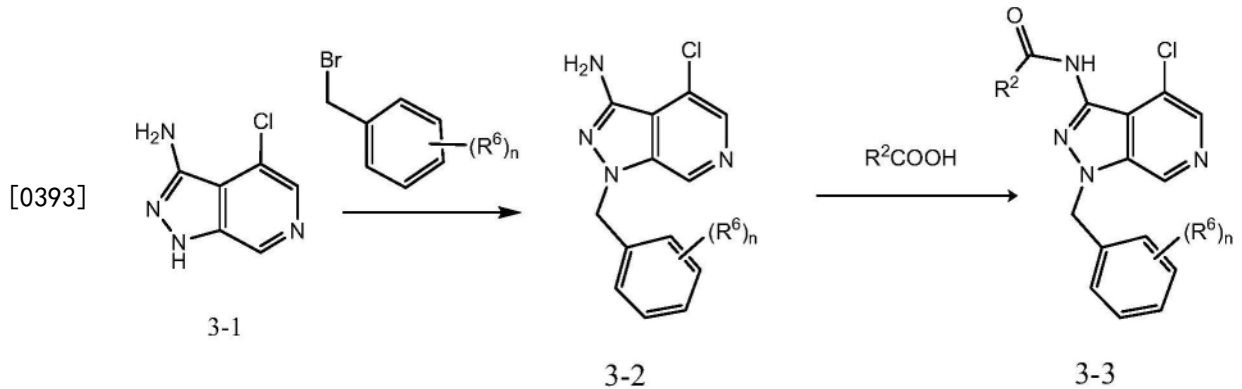
[0388] 在一些方面,根据方案2或本文描述的其它方法,可以从1H-吡唑-3-胺(化合物2-1,可得自例如烯胺LLC)制备式IIIa的化合物,其中R³是氢(化合物2-3)。

[0389] 方案2



[0391] 在一些方面,根据方案3或本文描述的其它方法,可以从4-氯-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-胺(化合物3-1,可得自,例如,Novasyn Organics PVT.Ltd.)制备式VIIIa的化合物,其中 R^3 是4-氯代(化合物3-2或3-3)。式2-4的化合物通常可得自商业来源,或可以通过本领域已知的方法制备。例如,4-(溴甲基)苄胺、3-(溴甲基)苄胺、2-氟苄基溴、3-氟苄基溴、3-氯苄基溴、4-氯苄基溴、4-氟苄基溴、4-甲基苄基溴、3,4-二氟苄基溴和2,3-二氟-4-甲基苄基溴等可得自Sigma-Aldrich Co.LLC。

[0392] 方案3



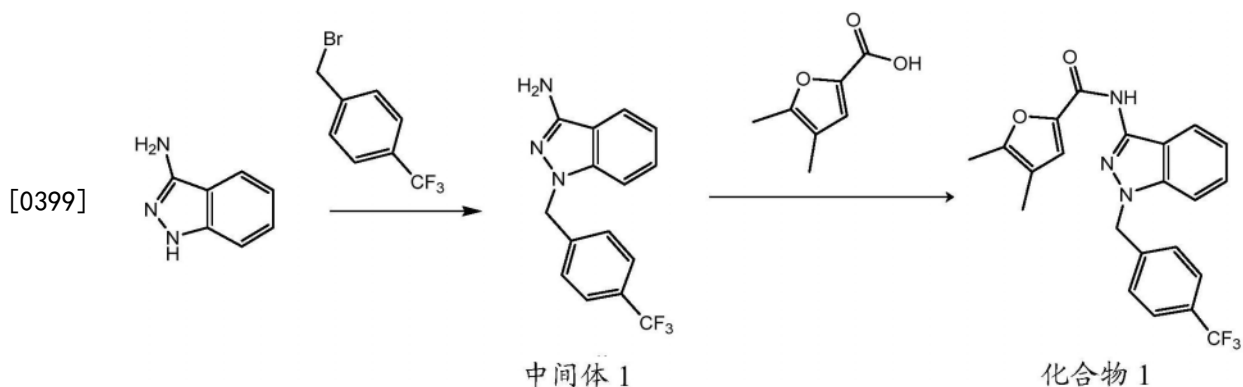
[0394] 在本说明书中提及的所有出版物、专利申请、授权的专利和其它文件通过引用并入本文,如同明确地且单独地指出每篇单独的出版物、专利申请、授权的专利或其它文件通过引用整体并入。在通过引用并入的文本中所含的定义在它们与本公开内容中的定义相矛盾的情况下被排除。

[0395] 因而一般地描述的本技术通过参考以下实施例会更容易地理解,以下实施例通过举例说明而提供,且不意图成为本技术的限制。类似地或通过本领域已知的方法制备或可以制备其它化合物。

[0396] 实施例

[0397] 实施例1:化合物制备

[0398] A.



[0400] 制备中间体1:1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-3-胺

[0401] 将KOH(6.95g,124mmol)在DMSO(165mL)中的混合物在室温搅拌5min。然后一次性加入1H-吡唑-3-胺(8.25g,62.0mmol)。将得到的混合物在室温搅拌5min。然后历时30min逐滴加入4-三氟甲基苄基溴(15.6g,65.1mmol)在DMSO(83mL)中的溶液。当加入结束时,将得到的混合物在室温搅拌另外1h。通过加入水(200mL)来淬灭混合物。然后将混合物用CH₂Cl₂(3X100mL)萃取。将合并的萃取物用H₂O(2X 100mL)、盐水(1X 100mL)洗涤,然后经MgSO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱法(硅胶,200g,10-100%EtOAc/己烷)纯化,得到作为灰白色结晶固体的1-(三氟甲基苄基)-1H-吡唑-3-胺(21.79g,56.6mmol,91.3%收率)。MS(ESI)m/z:292(M+H)⁺

[0402] 制备化合物1:4,5-二甲基-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-3-基)呋喃-2-甲酰胺

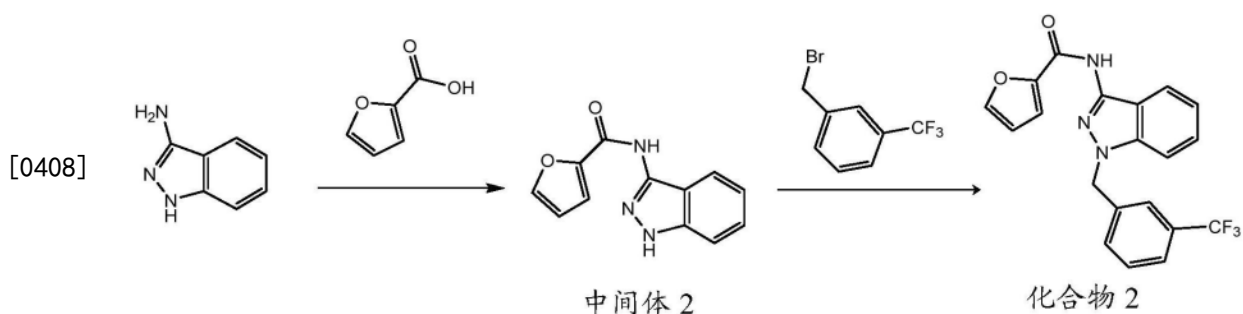
[0403] 向中间体1(29.2mg,0.10mmol)、4,5-二甲基呋喃-2-甲酸(15.4mg,0.11mmol)和三乙胺(45.2μL,0.30mmol)在二氯甲烷(2mL)中的溶液中加入2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷杂环己烷2,4,6-三氧化物(118.6μL,0.20mmol)。将得到的反应混合物在室温搅拌3h,然后除去溶剂。

[0404] 通过制备型HPLC(sunfire 5μ100mm柱,MeOH/H₂O作为溶剂)纯化粗产物。得到作为固体的26mg 4,5-二甲基-N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-3-基)呋喃-2-甲酰胺。MS(ESI)m/z:414(M+H)⁺

[0405] 制备表1中的化合物2-47和49-56

[0406] 按照与上述操作类似的操作以类似收率制备这些化合物。

[0407] B:



[0409] 制备中间体2:N-(1H-吡唑-3-基)呋喃-3-甲酰胺

[0410] 向1H-吡唑-3-胺(1.33g,10mmol)、呋喃-2-甲酸(1.23g,11mmol)和三乙胺(452μL,30mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中加入2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷杂环

己烷2,4,6-三氧化物(1.12mL,20mmol)。将得到的反应混合物在室温搅拌3h,然后除去溶剂。通过快速色谱法(硅胶,100g,10-100%EtOAc/DCM)纯化粗产物,得到作为白色结晶固体的N-(1H-吡唑-3-基)咪喃-3-甲酰胺(1.27g,5.6mmol,56%收率)。MS (ESI) m/z: 228 (M+H)⁺

[0411] C:

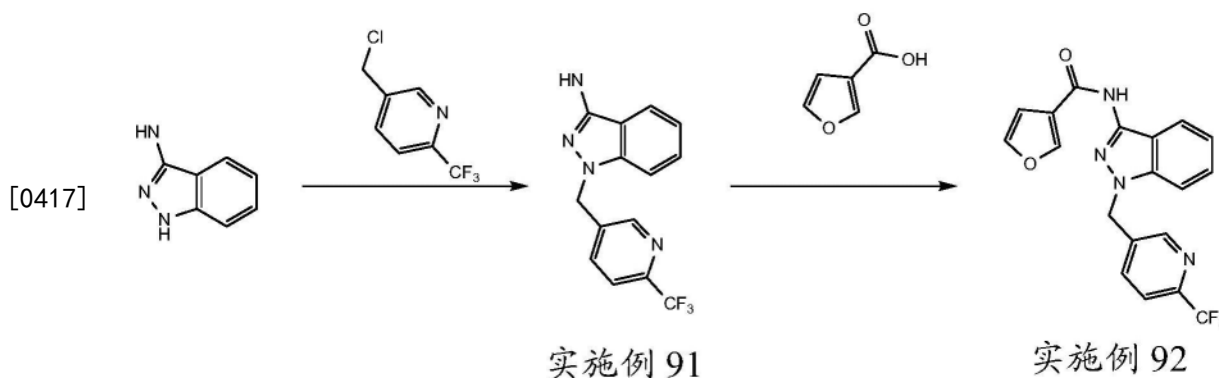
[0412] 制备化合物48:N-(1-(3-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-3-基)咪喃-3-甲酰胺

[0413] 将KOH(11.2mg,0.20mmol)在DMSO(1mL)中的混合物在室温搅拌5min。然后一次性加入中间体2(22.7mg,0.10mmol)。将得到的混合物在室温搅拌5min。然后逐滴加入3-三氟甲基苄基溴(23.9mg,0.10mmol)在DMSO(1mL)中的溶液。将得到的反应混合物在室温搅拌过夜。通过制备型HPLC(sunfire 5 μ 100mm柱,MeOH/H₂O作为溶剂)纯化粗产物。得到12mg作为固体的N-(1-(3-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-3-基)咪喃-3-甲酰胺。MS (ESI) m/z: 386 (M+H)⁺

[0414] D:制备化合物57和58

[0415] 按照与关于制备化合物48描述的操作类似的操作以类似收率制备化合物57和58。

[0416] E:制备化合物91:1-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-1H-吡唑-3-胺

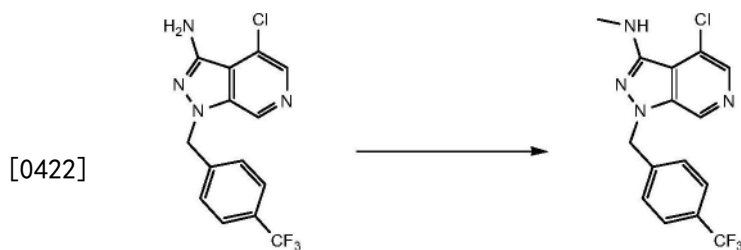


[0418] 将KOH(6.95g,124mmol)在DMSO(165mL)中的混合物在室温搅拌5min。然后一次性加入1H-吡唑-3-胺(8.25g,62.0mmol)。将得到的混合物在室温搅拌5min。然后历时30min逐滴加入5-(氯甲基)-2-(三氟甲基)吡啶(12.7g,65.1mmol)在DMSO(83mL)中的溶液。当加入结束时,将得到的混合物在室温搅拌另外1h。通过加入水(200mL)淬灭混合物。然后将混合物用CH₂Cl₂(3X 100mL)萃取。将合并的萃取物用H₂O(2X 100mL)、盐水(1X100mL)洗涤,然后经MgSO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱法(硅胶,200g,10-100%EtOAc/己烷)纯化,得到作为灰白色结晶固体的1-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-1H-吡唑-3-胺(14.9g,50.9mmol,82%收率)。MS (ESI) m/z: 293 (M+H)⁺。

[0419] F:制备化合物92:N-(1-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-1H-吡唑-3-基)咪喃-3-甲酰胺

[0420] 向实施例91(29.3mg,0.10mmol)、咪喃-3-甲酸(15.4mg,0.11mmol)和三乙胺(45.2 μ l,0.30mmol)在二氯甲烷(2mL)中的溶液中加入2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷杂环己烷2,4,6-三氧化物(118.6 μ l,0.20mmol)。将得到的反应混合物在室温搅拌3h,然后除去溶剂。通过制备型HPLC(sunfire 5 μ 100mm柱,MeOH/H₂O作为溶剂)纯化粗产物。得到26mg作为固体的N-(1-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-1H-吡唑-3-基)咪喃-3-甲酰胺。MS (ESI) m/z: 387 (M+H)⁺。

[0421] G:制备化合物93-142



实施例 137

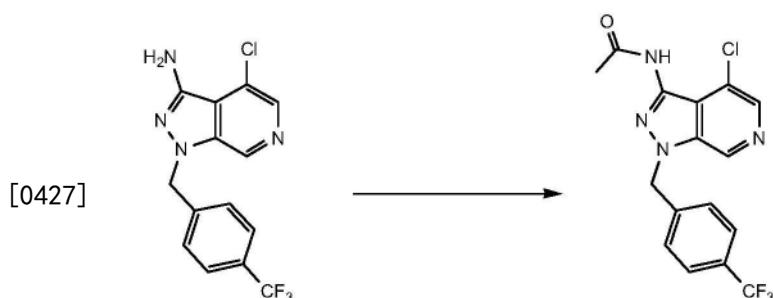
实施例 149

[0423] 按照与关于制备实施例91和92描述的操作类似的操作以类似收率制备其它实施例(93-142)。

[0424] H:制备化合物149:1-(4-(三氟甲基)苄基)-4-氯-1H-吡唑并(3,4-c)吡啶-3-甲基胺

[0425] 向实施例137(32.6g,0.10mmol)在THF(2mL)中的溶液中加入碘甲烷(42.6mg,0.30mmol)和三乙胺(30.5mg,0.30mmol)。将得到的反应混合物密封并在100度加热3天,然后除去溶剂。将粗产物通过制备型HPLC(sunfire5u 100mm柱,MeOH/H₂O作为溶剂)纯化,得到作为胶质的1-(4-(三氟甲基)苄基)-4-氯-1H-吡唑并(3,4-c)吡啶-3-甲基胺(16mg,0.047mmol,47%收率)。MS(ESI)m/z:341(M+H)⁺。

[0426] I:制备化合物150:N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-4-氯-1H-吡唑并(3,4-c)吡啶基)-3-乙酰胺



实施例 137

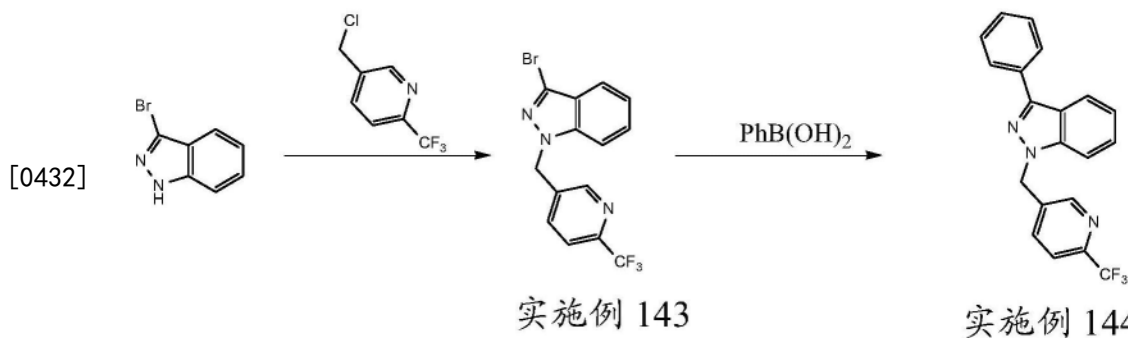
实施例 150

[0428] 向实施例137(32.6g,0.10mmol)在THF(2mL)中的溶液中加入乙酰氯(15.6mg,0.20mmol)和三乙胺(30.5mg,0.30mmol)。将得到的反应混合物在室温搅拌5小时,然后除去溶剂。将粗产物通过制备型HPLC(sunfire 5u 100mm柱,MeOH/H₂O作为溶剂)纯化,得到作为白色固体的N-(1-(4-(三氟甲基)苄基)-4-氯-1H-吡唑并(3,4-c)吡啶基)-3-乙酰胺(23mg,0.0625mmol,62.5%收率)。MS(ESI)m/z:369(M+H)⁺。

[0429] J:制备化合物151-153

[0430] 按照与关于制备实施例150描述的操作类似的操作以类似收率制备实施例151-153。

[0431] K:制备化合物143:3-溴-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑



[0433] 将KOH (1.12g, 20mmol) 在DMSO (50mL) 中的混合物在室温搅拌5min。然后一次性加入3-溴-1H-吲唑 (1.97g, 10mmol)。将得到的混合物在室温搅拌5min。然后历时10min逐滴加入1-(溴甲基)-4-(三氟甲基)苯 (3.6g, 15mmol) 在DMSO (5mL) 中的溶液。当加入结束时, 将得到的混合物在室温搅拌另外1h。通过加入水 (200mL) 淬灭混合物。然后将混合物用CH₂Cl₂ (3X 100mL) 萃取。将合并的萃取物用H₂O (2X 100mL)、盐水 (1X 100mL) 洗涤, 然后经MgSO₄干燥, 过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱法 (硅胶, 200g, 10-100%EtOAc/己烷) 纯化, 得到作为灰白色结晶固体的3-溴-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吲唑 (3.1g, 8.7mmol, 87%收率)。MS (ESI)m/z: 355和357 (M+H)⁺。

[0434] L: 制备化合物144: 3-苯基-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吲唑

[0435] 将碳酸铯 (65mg, 0.20mmol)、3-溴-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吲唑 (35.6mg, 0.10mmol)、苯基硼酸 (18.2mg, 0.15mmol) 和PdCl₂(dppf) (7.2mg, 0.01mmol) 悬浮于二氧杂环己烷 (5mL) 中并用氩气脱气5分钟。将反应物密封并在90度加热过夜。通过制备型HPLC (sunfire 5u 100mm柱, MeOH/H₂O作为溶剂) 纯化粗产物。得到23mg作为固体的3-苯基-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吲唑。MS (ESI)m/z: 353 (M+H)⁺。

[0436] M: 制备化合物145-148

[0437] 按照与关于制备实施例144描述的操作类似的操作以类似收率制备实施例145-148。

[0438] 实施例2: 人肌成束蛋白-1表达和纯化

[0439] 将重组人肌成束蛋白1在BL21大肠杆菌中表达为GST融合蛋白。给1升含有氨苄西林的2YT培养基接种3mL用pGEX4T-肌成束蛋白1质粒转化的BL21/DE3培养物过夜, 并在37°C生长直到在600nm (D₆₀₀) 的衰减率达到约0.8。然后将培养物转移至18°C, 并通过加入0.1mM异丙基β-d-硫代半乳糖苷 (IPTG) 诱导12h。通过在5,000r.p.m. 离心10min, 收获细菌。将沉淀物悬浮于30mL补充了0.2mM PMSF、1mM DTT、1% (v/v) Triton X-100和1mM EDTA的PBS中。在声处理以后, 将悬浮液在15,000r.p.m. 离心30min以除去细胞碎片。然后将上清液与4mL谷胱甘肽珠子 (Sigma) 一起在4°C温育2h。用PBS充分洗涤以后, 将所述珠子再悬浮于10mL凝血酶裂解缓冲液 (20mM Tris-HCl pH 8.0, 150mM NaCl, 2mM CaCl₂, 1mM DTT) 中。通过与40-100U的凝血酶一起在4°C温育过夜, 从所述珠子释放肌成束蛋白。离心以后, 将0.2mM PMSF加入上清液中以灭活残余的凝血酶活性。将肌成束蛋白用Centricon[®] (Boca Raton, FL) 过滤器进一步浓缩至约50mg/mL。

[0440] 实施例3: 肌成束蛋白表达水平的定量

[0441] 分别通过实时PCR和蛋白质印迹可以确定肌成束蛋白mRNA和蛋白的水平。对于定

量实时PCR,将来自癌症患者的样品用于RNA分离。将对肌成束蛋白mRNA特异性的寡核苷酸引物用于PCR反应。对于蛋白质印迹,用抗-肌成束蛋白抗体评估来自癌症患者的样品。通过图像文件编制(documentation)和量化软件来定量代表肌成束蛋白的带的强度。

[0442] 实施例4:化合物分析

[0443] 针对肌成束蛋白抑制活性试验了本文描述的代表性化合物。使用Thermo Multidrop Combi(Fisher)将在缓冲液(100mM KCl,20mM Tris/HCl,pH 7.5,2mM MgCl₂)中的纯化的肌成束蛋白(15μL,0.5μM)加入到透明384-孔平底板(Corning)的每个孔中。将化合物溶液(5mM储备液,180nL)从储备液384-孔板用针转移到384-孔测定板并温育30min。然后加入15μL 0.5μM聚合的肌动蛋白(在100mM KCl,20mM Tris/HCl,pH 7.5,2mM MgCl₂,1mM DTT,1mM ATP中)(Cytoskeleton Inc.),从而得到化学化合物的30μM终浓度。在另外30min之后,加入10μL Alexa Fluro 488鬼笔环肽(在100%甲醇中的储备液稀释25倍,Invitrogen)以染色F-肌动蛋白,并在暗处温育1小时。然后将混合的溶液(25μL)转移至用聚-D-赖氨酸包被的黑色384-孔板的一个孔中,染色的肌动蛋白束或F-肌动蛋白会粘到聚-D-赖氨酸板上。在将板用1×PBS彻底洗涤3次之后,使用ImageXpress Micro High Content Screening System(Molecular devices)将板成像。并使用MetaMorph软件对图像进行分析和分析。将每个孔的原始图像数据通过减去在板上的所有孔的中间强度而进行背景校正。将背景校正过的数据用于计算每个孔的束长度。阴性对照孔用于质量控制:多个仅DMSO的对照孔(16孔/板)存在于每个测定板上。

[0444] 在化合物的验证筛选中,使用另一种肌动蛋白集束蛋白质(丝束蛋白)的对照可以用于消除对肌成束蛋白没有特异性的化合物。此外,在验证筛选中,可以将每种化合物一式两份地在同一平板上试验。

[0445] 某些化合物的%抑制值显示在上面的表1中。

[0446] 实施例5:Boyden-室细胞迁移测定

[0447] 可以使用用于细胞迁移的Boyden室测定来证实本文所述化合物在抑制肿瘤细胞(诸如乳腺肿瘤细胞、前列腺肿瘤细胞和肺肿瘤细胞)的迁移中的活性。下面列出了某些具有肌成束蛋白表达的肿瘤细胞。

[0448]

4T1乳腺肿瘤细胞
MDA-MB-231乳腺肿瘤细胞
DU145前列腺肿瘤细胞
PC-3前列腺肿瘤细胞
LLC肺肿瘤细胞

[0449] 示例操作:将MDA-MB-231细胞(5×10^4)或4T1细胞(1×10^5)悬浮于100μl饥饿培养基中,并加入到插入物(6.5mm直径,8μm孔径;Becton Dickson)的上室。将所述插入物放入含有700μL饥饿培养基(具有或不具有10%FBS)的24-孔板中。当使用时,将抑制剂加入到下室。进行迁移测定6h,并且用3.7%甲醛固定细胞。将细胞用结晶紫染色溶液染色,并用棉花拭子除去在插入物的上侧上的细胞。对插入物的下侧上的三个随机选择的视野(×10物镜)拍摄照片,并对迁移的细胞计数。将迁移表达为在视野中迁移的细胞的平均数。

[0450] 以下是当使用MDA-MB-231人乳腺肿瘤细胞试验时选择的化合物的IC₅₀数据。

[0451] 化合物10:31μM

[0452] 化合物25:54 μ M

[0453] 化合物35:18 μ M

[0454] 化合物43:12 μ M

[0455] 化合物49:13 μ M

[0456] 化合物65:64 μ M

[0457] 化合物66:161 μ M

[0458] 已知在这样的测定中得到的体外数据与从体内模型得到的结果相关联。参见,例如,Shan,D.,等人,Synthetic analogues of migrastatin that inhibit mammary tumor metastasis in mice,Proc.Nat.Acad.Sci.102:3772-3776(2005)。

[0459] 实施例6:在小鼠模型中的肿瘤转移

[0460] 肿瘤细胞迁移是肿瘤转移所必不可少的。针对它们对肿瘤转移的影响,在动物模型中研究了本文描述的代表性化合物。将肿瘤细胞(4T1乳腺肿瘤细胞)注射进小鼠的乳房脂肪垫中。通过克隆测定来监测这些乳腺肿瘤细胞从乳腺至肺的转移。

[0461] Balb/c小鼠购自Charles River。所有动物操作被Weill Cornell Medical College的动物照料和使用委员会(Animal Care and Use Committees of the Weill Cornell Medical College)批准,并根据制度政策来执行。对于异种移植物肿瘤转移研究,将 5×10^5 个4T1细胞悬浮于100 μ L PBS中,并皮下注射进6-8周龄雌性Balb/c小鼠的乳腺中。在注射后监测肿瘤发病率21天。每周测量肿瘤大小三次,并使用公式长度 \times 宽度² \times 0.5计算体积。在肿瘤植入以后7天开始化合物治疗;每天给动物施用指定剂量持续2周。在第28天,处死小鼠。通过克隆测定来确定在肺中的转移性4T1细胞的数量。简而言之,在第28天将肺从每只小鼠取出,精细切碎,并在振荡器上在5mL含有PBS和1mg/mL胶原酶IV型的酶混合液在37 $^{\circ}$ C消化2h。在温育之后,将样品穿过70- μ m尼龙细胞过滤网过滤,并用PBS洗涤两次。将所得细胞悬浮,与一系列稀释液一起铺板在10-cm组织培养皿内的含有60 μ M硫鸟嘌呤的RPMI-1640培养基中,转移的肿瘤细胞在14天之后形成病灶,在此时将它们用甲醇固定,并用0.03%亚甲蓝染色用于计数。将数据表示为平均值 \pm 标准差,并通过Student氏t检验进行分析,将显著性定义为 $p < 0.05$ 。

[0462] 当在该动物模型中以100mg/kg试验时,化合物10和43表现出超过90%的肿瘤转移抑制。预见到本文所述化合物可用于治疗由肌成束蛋白活性介导的病症或障碍和/或肿瘤转移。

[0463] 实施例7:前列腺肿瘤转移的体内小鼠模型

[0464] 将从Charles River(Wilmington,MA)购买的5-6周龄雄性重症复合性免疫缺陷的小鼠($n=20$)随机分成两组(每组 $n=10$ 只动物)。在两组中,在1.75%异氟烷/空气麻醉下通过心脏内注射将人前列腺肿瘤细胞PC-3Luc细胞(用萤光素酶基因稳定地转染)(2×10^5 个细胞在100 μ l不含 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} 的Dulbecco磷酸盐缓冲盐水[PBS]中)引入动物中。在整个实验持续期间,在组1中的动物在肿瘤细胞接种之前1周开始每天接受腹膜内(i.p.)施用的在0.2mL无菌生理盐水中的试验化合物。在组2(未经处理的对照组)中,动物每天接受0.2mL的媒介物(无菌生理盐水)的腹膜内注射。每周使用IVIS系统(Xenogen Corp,Alameda,CA)对小鼠连续成像持续5周,并使用Living Image软件(Xenogen)分析结果。对于成像,在1.75%异氟烷/空气麻醉下给小鼠腹膜内注射萤光素(40mg/mL),并在注射以后15分钟获取腹侧图

像。在实验结束时,将动物杀死,并将组织收集用于骨转移的组织病理学确认。预见到,与在组2动物中发现的结果相比,在用本文所公开的肌成束蛋白抑制化合物治疗的组1动物中发现了更少的骨转移。因此,所述试验化合物可用于治疗癌症,特别是前列腺肿瘤转移。

[0465] 实施例8:肺肿瘤转移的体内小鼠模型

[0466] 将20只小鼠分成两组,并将 2×10^6 个A549人肺肿瘤细胞经尾静脉注射进每只小鼠中。一组用本文公开的化合物治疗,另一组用作对照。在8周之后,将肺收获、固定并包埋于石蜡中。在用H&E染色的系列组织切片中对转移性肺小结节的数量计数。使用Paint.NET软件在用H&E染色的肿瘤切片的扫描图像中测量转移性肺小结节的面积。预见到,在治疗的动物中转移性肺小结节的数量和面积小于未治疗的对照动物的数量和面积。因此,所述试验化合物可用于治疗癌症,特别是肺肿瘤转移。

[0467] 实施例9:人类中肿瘤转移的治疗

[0468] 在随机化的标签公开试验中,给具有转移性乳腺癌的人患者静脉内地施用本文公开的肌成束蛋白抑制化合物或安慰剂。将患者分成5个组。在3周的周期中给每个组中的患者分别施用0mg(安慰剂)、100mg、200mg、500mg或1000mg化合物的日剂量。在每个周期结束时用已知技术测量至疾病进展的时间、总应答率(ORR)、应答的持续时间和总存活(OS)率。预见到,施用肌成束蛋白抑制化合物的患者具有比施用安慰剂的患者更长的至疾病进展的中值或平均时间和/或应答的持续时间、更高的中值或平均总应答率和/或总存活率。在施用肌成束蛋白抑制化合物的患者中比在施用安慰剂的患者中形成更少的远离原始肿瘤位点的新肿瘤。在一个优选的实施方案中,一个或多个结果是剂量-响应性的。监测并记录副作用。因此,所述试验化合物可用于治疗人类中的肿瘤转移。

[0469] 参考文献

[0470] 1.Hanahan,D.,和Weinberg,R.A.(2000)The hallmarks of cancer,Cell100,57-70.

[0471] 2.Christofori,G.(2006)New signals from the invasive front,Nature 441,444-450.

[0472] 3.Weiss,L.(2000)Metastasis of cancer:a conceptual history from antiquity to the 1990s,Cancer Metastasis Rev 19,I-XI,193-383.

[0473] 4.Fidler,I.J.(2003)The pathogenesis of cancer metastasis:the 'seed and soil' hypothesis revisited,Nat Rev Cancer 3,453-458.

[0474] 5.Valastyan,S.,和Weinberg,R.A.(2011)Tumor metastasis:molecular insights and evolving paradigms,Cell 147,275-292.

[0475] 6.Fornier,M.N.(2011)Approved agents for metastatic breast cancer,Semin Oncol 38Suppl 2,S3-10.

[0476] 7.Davies,J.M.,和Goldberg,R.M.(2011)Treatment of metastatic colorectal cancer,Semin Oncol 38,552-560.

[0477] 8.Sondak,V.K.,Han,D.,Deneve,J.,和Kudchadkar,R.(2011)Current and planned multicenter trials for patients with primary or metastatic melanoma,J Surg Oncol 104,430-437.

[0478] 9.Partin,A.W.,Schoeniger,J.S.,Mohler,J.L.,和Coffey,D.S.(1989)Fourier

analysis of cell motility:correlation of motility with metastatic potential, Proc Natl Acad Sci U S A 86,1254-1258.

[0479] 10.Aznavoorian,S.,Murphy,A.N.,Stetler-Stevenson,W.G.,和Liotta,L.A. (1993)Molecular aspects of tumor cell invasion and metastasis,Cancer 71,1368-1383.

[0480] 11.Condeelis,J.,Singer,R.H.,和Segall,J.E. (2005)The great escape:when cancer cells hijack the genes for chemotaxis and motility,Annu Rev Cell Dev Biol 21,695-718.

[0481] 12.Roussos,E.T.,Condeelis,J.S.,和Patsialou,A. (2011)Chemotaxis in cancer,Nat Rev Cancer 11,573-587.

[0482] 13.Jaffe,A.B.,和Hall,A. (2005)Rho GTPases:biochemistry and biology, Annu Rev Cell Dev Biol 21,247-269.

[0483] 14.Matsudaira,P. (1994)Actin crosslinking proteins at the leading edge,Semin Cell Biol 5,165-174.

[0484] 15.Otto,J.J. (1994)Actin-bundling proteins,Curr Opin Cell Biol 6,105-109.

[0485] 16.Mogilner,A.,和Rubinstein,B. (2005)The physics of filopodial protrusion,Biophys J 89,782-795.

[0486] 17.Mattila,P.K.,和Lappalainen,P. (2008)Filopodia:molecular architecture and cellular functions,Nat Rev Mol Cell Biol 9,446-454.

[0487] 18.Otto,J.J.,Kane,R.E.,和Bryan,J. (1979)Formation of filopodia in coelomocytes:localization of fascin,a 58,000dalton actin cross-linking protein,Cell 17,285-293.

[0488] 19.Bryan,J.,和Kane,R.E. (1978)Separation and interaction of the major components of sea urchin actin gel,J Mol Biol 125,207-224.

[0489] 20.Yamashiro-Matsumura,S.,和Matsumura,F. (1985)Purification and characterization of an F-actin-bundling 55-kilodalton protein from HeLa cells,J Biol Chem 260,5087-5097.

[0490] 21.Vignjevic,D.,Yarar,D.,Welch,M.D.,Peloquin,J.,Svitkina,T.,和Borisy,G.G. (2003)Formation of filopodia-like bundles in vitro from a dendritic network,J Cell Biol 160,951-962.

[0491] 22.Vignjevic,D.,Kojima,S.,Aratyn,Y.,Danciu,O.,Svitkina,T.,和Borisy,G.G. (2006)Role of fascin in filopodial protrusion,J Cell Biol 174,863-875.

[0492] 23.Adams,J.C. (2004)Roles of fascin in cell adhesion and motility,Curr Opin Cell Biol 16,590-596.

[0493] 24.Tilney,L.G.,Connelly,P.S.,Vranich,K.A.,Shaw,M.K.,和Guild,G.M. (1998)Why are two different cross-linkers necessary for actin bundle formation in vivo and what does each cross-link contribute?,J Cell Biol 143, 121-133.

- [0494] 25. Darnel, A.D., Behmoaram, E., Vollmer, R.T., Corcos, J., Bijian, K., Sircar, K., Su, J., Jiao, J., Alaoui-Jamali, M.A., 和 Bismar, T.A. (2009) Fascin regulates prostate cancer cell invasion and is associated with metastasis and biochemical failure in prostate cancer, *Clin Cancer Res* 15, 1376-1383.
- [0495] 26. Pelosi, G., Pasini, F., Fraggetta, F., Pastorino, U., Iannucci, A., Maisonneuve, P., Arrigoni, G., De Manzoni, G., Bresola, E., 和 Viale, G. (2003) Independent value of fascin immunoreactivity for predicting lymph node metastases in typical and atypical pulmonary carcinoids, *Lung Cancer* 42, 203-213.
- [0496] 27. Hashimoto, Y., Shimada, Y., Kawamura, J., Yamasaki, S., 和 Imamura, M. (2004) The prognostic relevance of fascin expression in human gastric carcinoma, *Oncology* 67, 262-270.
- [0497] 28. Cao, D., Ji, H., 和 Ronnett, B.M. (2005) Expression of mesothelin, fascin, and prostate stem cell antigen in primary ovarian mucinous tumors and their utility in differentiating primary ovarian mucinous tumors from metastatic pancreatic mucinous carcinomas in the ovary, *Int J Gynecol Pathol* 24, 67-72.
- [0498] 29. Rodriguez-Pinilla, S.M., Sarrio, D., Honrado, E., Hardisson, D., Calero, F., Benitez, J., 和 Palacios, J. (2006) Prognostic significance of basal-like phenotype and fascin expression in node-negative invasive breast carcinomas, *Clin Cancer Res* 12, 1533-1539.
- [0499] 30. Grothey, A., Hashizume, R., Sahin, A.A., 和 McCrea, P.D. (2000) Fascin, an actin-bundling protein associated with cell motility, is upregulated in hormone receptor negative breast cancer, *Br J Cancer* 83, 870-873.
- [0500] 31. Hashimoto, Y., Skacel, M., 和 Adams, J.C. (2005) Roles of fascin in human carcinoma motility and signaling: prospects for a novel biomarker?, *Int J Biochem Cell Biol* 37, 1787-1804.
- [0501] 32. Maitra, A., Iacobuzio-Donahue, C., Rahman, A., Sohn, T.A., Argani, P., Meyer, R., Yeo, C.J., Cameron, J.L., Goggins, M., Kern, S.E., Ashfaq, R., Hruban, R.H., 和 Wilentz, R.E. (2002) Immunohistochemical validation of a novel epithelial and a novel stromal marker of pancreatic ductal adenocarcinoma identified by global expression microarrays: sea urchin fascin homolog and heat shock protein 47, *Am J Clin Pathol* 118, 52-59.
- [0502] 33. Yoder, B.J., Tso, E., Skacel, M., Pettay, J., Tarr, S., Budd, T., Tubbs, R.R., Adams, J.C., 和 Hicks, D.G. (2005) The expression of fascin, an actin-bundling motility protein, correlates with hormone receptor-negative breast cancer and a more aggressive clinical course, *Clin Cancer Res* 11, 186-192.
- [0503] 34. Zigeuner, R., Droschl, N., Tauber, V., Rehak, P., 和 Langner, C. (2006) Biologic significance of fascin expression in clear cell renal cell carcinoma: systematic analysis of primary and metastatic tumor tissues using a

tissue microarray technique, Urology 68, 518-522.

[0504] 等同方案

[0505] 本文示例性地描述的实施方案可以在没有本文未具体公开的任何要素、限制存在下适当地实践。因而，例如，术语“包含”、“包括”、“含有”等应当被宽泛地且没有限制地解读。另外，本文使用的术语和表达已经被用作描述而不是限制的术语，并且在这样的术语和表达的应用中不意图排除所示和所述的特征或其部分的任何等价物，但是应当认识到，多种修改在要求保护的技术的范围内是可能的。另外，短语“基本上由……组成”应当理解为包括具体列举的那些要素以及不会实质上影响要求保护的技術的基本和新颖特征的那些另外要素。短语“由……组成”排除没有指定的任何要素。

[0506] 本公开内容不以在本申请中描述的具体实施方案的方式受到限制，所述具体实施方案意图作为各个方面的举例说明。可以做出许多修改和变化而不脱离其精神和范围，这是本领域技术人员显而易见的。除了在本文中列举的那些之外，在本公开内容的范围内在功能上等价的组合物、设备和方法是本领域技术人员从前述描述中显而易见的。这样的修改和变化意图落入所附权利要求的范围内。本公开内容仅以所附权利要求以及这样的权利要求所赋予的等同方案的整个范围的方式受到限制。应当理解，本公开内容不限于具体的方法、试剂、化合物、组合物或生物系统，它们当然可以变化。还应该理解，本文中使用的术语仅用于描述特定实施方案的目的，且无意进行限制。

[0507] 另外，在以马库什群组的方式描述本公开内容的特征或方面的情况下，本领域技术人员会认识到，本公开内容由此也以马库什群组的任何单个成员或成员亚组的方式来描述。

[0508] 本领域技术人员会理解，对于任意的和所有的目的，特别是以提供书面描述的方式，本文公开的所有范围还包括其任何和所有可能的子范围及子范围的组合。可以容易地认为任何列出的范围充分地描述并能够使相同范围分成至少相等的两份、三份、四份、五份、十份等。作为一个非限制性例子，本文所讨论的每个范围可以容易地分成较低的三分之一、中间的三分之一和较高的三分之一等。本领域技术人员还理解，所有语言诸如“至多”、“至少”、“大于”、“小于”等包括陈述的数目，并表示可以随后分成如上面讨论的子范围的范围。最后，本领域技术人员会理解，范围包括每个单独的成员。

[0509] 尽管已经举例说明和描述了某些实施方案，但是应当理解，根据本领域的普通技术可以在其中作出变化和修改，而不脱离如在以下权利要求中以其更宽广方面定义的技术。