



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101048162 B

(45) 授权公告日 2011. 12. 28

(21) 申请号 200580036380. 3

(22) 申请日 2005. 09. 07

(30) 优先权数据

10/935, 333 2004. 09. 07 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007. 04. 24

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2005/031942 2005. 09. 07

(87) PCT申请的公布数据

W02006/029245 EN 2006. 03. 16

(73) 专利权人 密歇根大学董事会

地址 美国密执安

(72) 发明人 G·D·格利克

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 顾颂迺

(51) Int. Cl.

A61K 31/5513(2006. 01)

(56) 对比文件

WO 96/36361 , 1996. 11. 21, 全文 .

WO 00. 66106 A, 2000. 11. 09, 全文 .

BARRY A. BUNIN, MATTHEW J.

PLUNKETT, ANDJONATHAN A. ELLMAN.

The combinatorial synthesis and chemical andbiologicalevaluation of a 1,4-benzodiazepine library.Proc. Natd. Acad. Sci.vol. 91.1994, vol. 91 全文 .

Algarra et al..Application of the photo-fries rearrangement of aryl N-chloroacetylanthranylates as key step in the synthesis of 5-(2-hydroxyphenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ones. Heterocyclesvol. 36.1993, vol. 91 全文 .

审查员 黄嘉

权利要求书 4 页 说明书 118 页 附图 2 页

(54) 发明名称

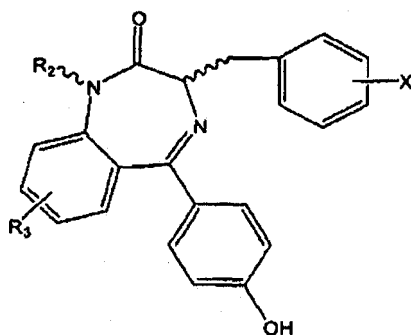
涉及新颖化合物及其靶标的组合物和方法

(57) 摘要

本发明涉及新颖的化合物、它们的发现方法和它们的治疗用途。确切而言,本发明提供苯并二氮杂^革衍生物和相关化合物以及使用苯并二氮杂^革衍生物和相关化合物作为治疗剂治疗一些与细胞凋亡过程的误调节、自身免疫、炎症、过度增殖等有关的病症的方法。

CN 101048162 B

1. 包含下式描述的苯并二氮杂**草**化合物的组合物：



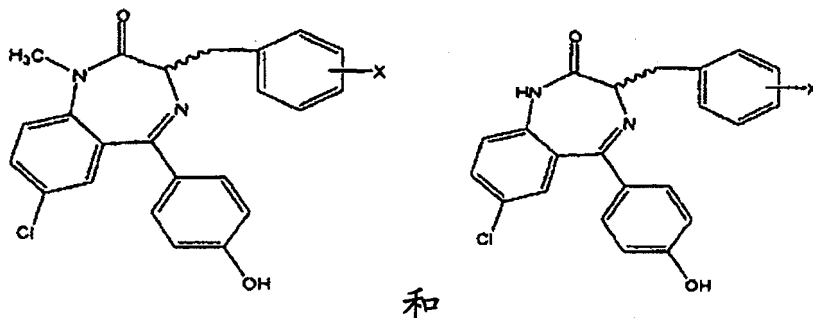
包括其盐类和 R 和 S 对映体形式和外消旋混合物；

其中 X 选自卤素、 $-CH_3$ 和 $-CH_2CH_3$ ；

R_2 选自氢和 CH_3 ；并且

R_3 为卤素。

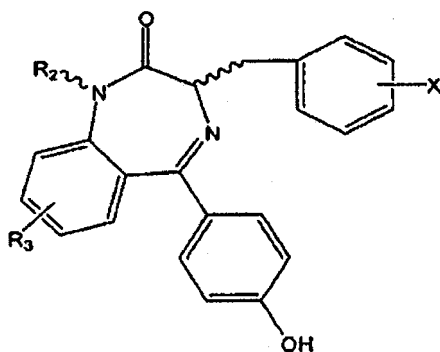
2. 权利要求 1 的组合物，其中所述的化合物由下式描述：



3. 包含权利要求 1 的苯并二氮杂**草**和药学上可接受的载体的药物组合物。

4. 包含权利要求 2 的苯并二氮杂**草**和药学上可接受的载体的药物组合物。

5. 下式的苯并二氮杂**草**化合物用于制备治疗选自免疫障碍、过度增殖性障碍和慢性炎症病症的障碍的药物的用途：



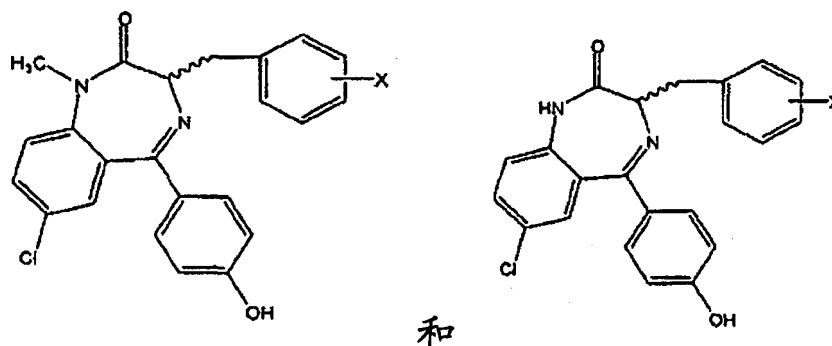
包括其盐类和 R 和 S 对映体形式和外消旋混合物；

其中 X 选自卤素、 $-CH_3$ 和 $-CH_2CH_3$ ；

R_2 选自氢和 CH_3 ；并且

R_3 为卤素。

6. 权利要求 5 的用途，其中所述的化合物由下式描述：



7. 权利要求5的用途,其中所述的免疫障碍选自移植物-宿主疾病、类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮。

8. 权利要求6的用途,其中所述的免疫障碍选自移植物-宿主疾病、类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮。

9. 权利要求5的用途,其中所述的障碍为癌症。

10. 权利要求6的用途,其中所述的障碍为癌症。

11. 权利要求9的用途,其中所述的癌症为肿瘤、赘生物、淋巴瘤或白血病。

12. 权利要求10的用途,其中所述的癌症为肿瘤、赘生物、淋巴瘤或白血病。

13. 权利要求5的用途,其中所述的慢性炎症病症选自哮喘和牛皮癣。

14. 权利要求6的用途,其中所述的慢性炎症病症选自哮喘和牛皮癣。

15. 权利要求7的用途,其进一步包含给予用于治疗所述免疫障碍的其它药剂。

16. 权利要求8的用途,其进一步包含给予用于治疗所述免疫障碍的其它药剂。

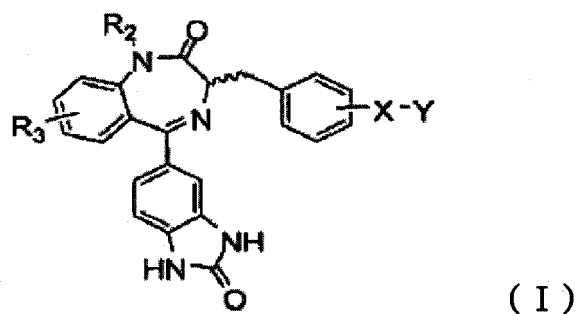
17. 权利要求9的用途,其进一步包含给予用于治疗所述癌症的其它药剂。

18. 权利要求10的用途,其进一步包含给予用于治疗所述癌症的其它药剂。

19. 权利要求13的用途,其进一步包含给予用于治疗所述慢性炎症病症的其它药剂。

20. 权利要求14的用途,其进一步包含给予用于治疗所述慢性炎症病症的其它药剂。

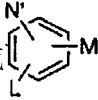
21. 式 I 表示的化合物:



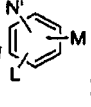
其中

R_2 为氢或烷基;

R_3 为卤素;

X 为 CH_2 、 CH_2CH_2 或  ;

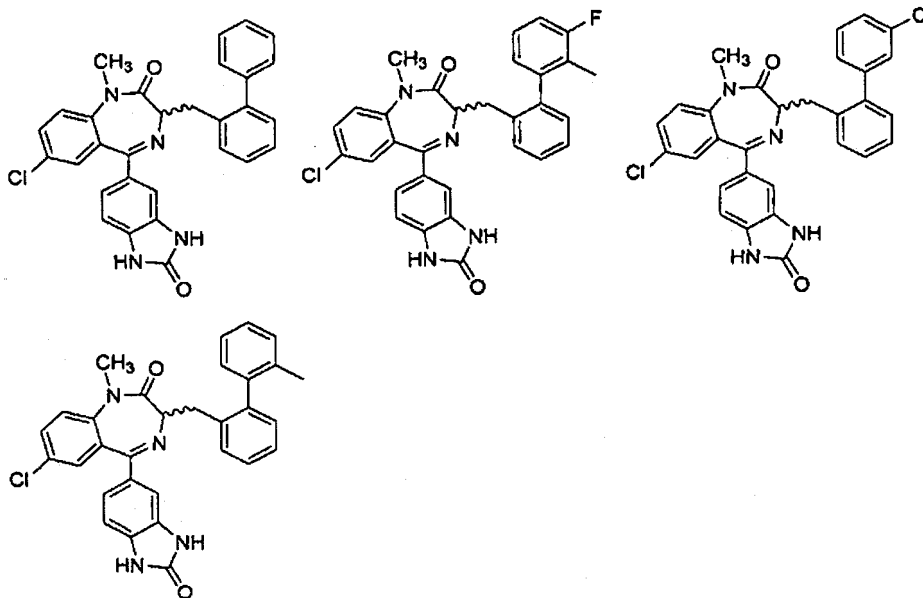
L 和 M 为 H 和 N' 为 H 或烷基 ; 和
Y 为氢或卤素。

22. 权利要求 21 的化合物, 其中 X 为  并且 L、M 和 N' 为 H。

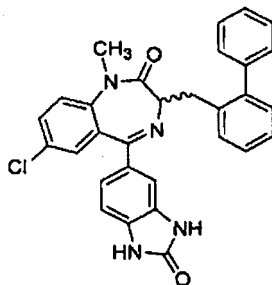
23. 权利要求 22 的化合物, 其中 Y 为氢。

24. 权利要求 22 的化合物, 其中 Y 为卤素。

25. 权利要求 21 的化合物, 其中所述的化合物为下列之一 :



26. 权利要求 21 的化合物, 其中所述的化合物为 :



27. 包含权利要求 21-26 任一项的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。

28. 权利要求 21-26 任一项的化合物用于制备治疗选自表皮增生、过度增殖性障碍、自身免疫障碍和色素沉着的障碍的药物的用途。

29. 权利要求 28 的用途, 其中所述的障碍为过度增殖性障碍。

30. 权利要求 28 的用途, 其中所述的障碍为表皮增生。

31. 权利要求 28 的用途, 其中所述的障碍为牛皮癣。

32. 权利要求 30 的用途, 其中所述的表皮增生为过度角化细胞增生。

33. 权利要求 31 的用途,其中所述的牛皮癣为斑性牛皮癣、滴状牛皮癣、指甲牛皮癣、皮褶牛皮癣或头皮牛皮癣。

34. 权利要求 30-33 任一项的用途,其中所述的药物进一步包含选自甾体、环孢菌素、维生素 D、维生素 D-3 类似物、角质溶解剂、局部类视黄酸和煤焦油的治疗剂。

35. 权利要求 34 的用途,其中的甾体为曲安奈德或二丙酸倍他米松;维生素 D-3 类似物为卡泊三烯;角质溶解剂为地蒽酚;并且局部类维生素 A 为维甲酸或他扎罗汀。

36. 权利要求 21-26 任一项的化合物用于制备诱导对象中细胞的生长停止、死亡或细胞凋亡的药物的用途。

涉及新颖化合物及其靶标的组合物和方法

[0001] 本发明在部分程度上得到 NIH 资助 GM46831 和 AI47450 的支持。美国政府可以在本发明中享有权利。

发明领域

[0002] 本发明涉及新颖的化合物、它们的发现方法和它们的治疗用途。确切而言,本发明提供苯并二氮杂~~萘~~衍生物和结构上与功能上相关的化合物,以及使用苯并二氮杂~~萘~~衍生物与相关化合物作为治疗剂治疗许多与细胞凋亡过程的误调节、自身免疫、炎症、过度增殖、血管异常等有关的病症的方法。

[0003] 发明背景

[0004] 多细胞生物对于细胞数量发挥精确的控制作用。细胞增殖与细胞死亡之间的平衡达到这种内环境稳定。经由坏死或者通过细胞死亡的自杀方式,也称细胞凋亡,细胞死亡发生在几乎每种类型的脊椎动物细胞中。细胞凋亡受到多种细胞外和细胞内信号的触发,这些信号参与共同的遗传编程的死亡机理。

[0005] 多细胞生物利用细胞凋亡来指导受损或不必要的细胞自我破坏以对该生物有利。细胞凋亡过程的控制因此对正常发育是非常重要的,例如手指与脚趾的胚胎发育需要通过细胞凋亡控制除去过量的互连组织,正如同脑内神经突触的形成。与之相似,受控制的细胞凋亡负责月经初期子宫内衬(子宫内膜)的脱落。在细胞凋亡在组织造型和正常细胞维持中扮演重要角色的同时,它也是抵抗威胁生物存在的细胞和入侵者(例如病毒)的主要防御。

[0006] 很多疾病与细胞死亡过程的调节障碍有关不足为奇。实验模型已经在异常细胞凋亡调节与各种肿瘤、自身免疫和病毒疾病的发病机理之间建立了因果关系。例如,在细胞介导的免疫应答中,效应器细胞(例如细胞毒性 T 淋巴细胞“CTLs”)通过诱导被感染的细胞经历细胞凋亡来破坏被病毒感染的细胞。当不再需要效应器细胞时,该生物随后依靠细胞凋亡过程来破坏它们。自身免疫在正常情况下被诱导彼此和甚至自身的细胞凋亡的 CTLs 所防止。这种过程的缺陷与多种自身免疫疾病有关,例如红斑狼疮和类风湿性关节炎。

[0007] 多细胞生物也利用细胞凋亡来指导核酸(例如 DNA)受损的细胞在癌变之前破坏自身。有些致癌性病毒通过重新编程被感染(转化)的细胞以中止正常的细胞凋亡过程来克服这种防护。例如,几种人乳头状瘤病毒(HPVs)通过产生使 p53 细胞凋亡启动子失活的蛋白质(E6),抑制被转化细胞的细胞凋亡性除去,已经在引起宫颈癌中有牵连。与之相似,埃-巴二氏病毒(EBV)是单核细胞增多和 Burkitt 氏淋巴瘤的致病因素,它重新编程被感染的细胞以产生防止异常细胞的正常细胞凋亡性除去的蛋白质,从而允许癌细胞在该生物中增殖和扩散。

[0008] 另有其他病毒破坏性操控细胞的细胞凋亡机器,而不直接导致癌症的形成。例如,被人免疫缺陷病毒(HIV)感染的个体中免疫系统的破坏被认为通过被感染的 CD4⁺T 细胞(约十万分之一)进行,这些被感染细胞指导未感染的姊妹细胞经历细胞凋亡。

[0009] 有些由非病毒手段引起的癌症也已经形成逃避被细胞凋亡破坏的机制。例如,黑

素瘤细胞通过抑制编码 Apaf-1 的基因的表达来避免细胞凋亡。其他癌细胞、尤其肺和结肠癌细胞,分泌高水平的可溶性引诱分子,这些分子抑制 CTL 介导的异常细胞廓清的引发。细胞凋亡机构的误调节也已经与各种变性病症和血管疾病中有牵连。

[0010] 显然,细胞凋亡过程及其细胞机器的受控调节对于多细胞生物的存活是生死攸关的。通常,发生在被指导经历细胞凋亡的细胞中的生化改变以有序的队列 (procession) 发生。不过如上所示,有瑕疵的细胞凋亡调节能够在生物中导致严重的有害后果。

[0011] 为了控制和恢复异常细胞 (例如癌细胞) 中细胞凋亡机器的调节作用,人们已经付出各种努力。例如,为了开发在异常细胞增殖之前就破坏它们的细胞毒性剂,已经进行了大量工作。因此,细胞毒性剂已经广泛应用于人类和动物保健,代表几乎所有形式癌症和过度增殖性自身免疫障碍的一线治疗措施,象红斑狼疮和类风湿性关节炎。

[0012] 很多细胞毒性剂在临床使用中通过损害 DNA (例如顺式 - 二氨基二氯化铂 (II) 交联 DNA, 而博莱霉素诱导链的裂解) 来发挥它们的效应。这种核损害的结果如果被细胞因子、象 p53 系统所识别,则引发细胞凋亡级联,导致受损细胞的死亡。

[0013] 不过,现有细胞毒性化疗剂具有严重的缺点。例如,很多已知的细胞毒性剂在健康与患病细胞之间显示微小的鉴别能力。这种特异性的缺乏经常导致严重的副作用,可能限制功效和 / 或导致过早死亡。而且,很多现有细胞毒性剂的长期给药导致耐受性基因 (例如 bcl-2 家族或多药耐受性 (MDR) 蛋白) 的表达,这使进一步的服药要么效果很小要么无用。有些细胞毒性剂诱导 p53 和相关蛋白质的突变。基于这些考虑,理想的细胞毒性药物应当仅杀死患病细胞,并且不对化学耐受性敏感。

[0014] 一种选择性杀死患病细胞或者阻滞它们生长的策略是开发选择性识别在患病细胞中表达的分子的药物。因而,有效的细胞毒性化疗剂将识别疾病指征性分子,并诱导 (例如直接或间接) 患病细胞的死亡。尽管有些类型癌细胞上的标记已经用治疗性抗体和小分子来鉴别和靶向,不过就大多数癌症而言诊断性和治疗性开发的独特性尚不得而知。而且,就狼疮等疾病而言,尚未鉴别用于药物开发的特定分子靶。

[0015] 所需要的是改进的、用于在患有以这些过程的误调节为特征的疾病和病症 (例如病毒感染、过度增殖性自身免疫障碍、慢性炎症和癌症) 的受治疗者中调节细胞凋亡过程的组合物和方法。

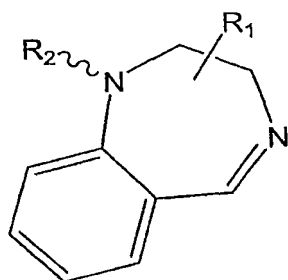
[0016] 概述

[0017] 本发明提供新颖的化合物,它们可用于治疗人类和动物的一些疾病和病症,并且可用于研究、化合物筛选和诊断应用。本发明也提供这些新颖化合物的用途以及引发 (elicit) 特定生物应答的已知化合物的用途 (例如结合特定靶分子和 / 或导致特定细胞事件的化合物)。本申请通篇描述这类化合物和用途,它们代表组合物和应用的不同集合。

[0018] 下面描述某些优选的组合物和用途。本发明不限于这些特定的组合物和用途。

[0019] 本发明提供一些有用的组合物,如本申请通篇所述。本发明的某些优选实施方式包括包含下式的组合物:

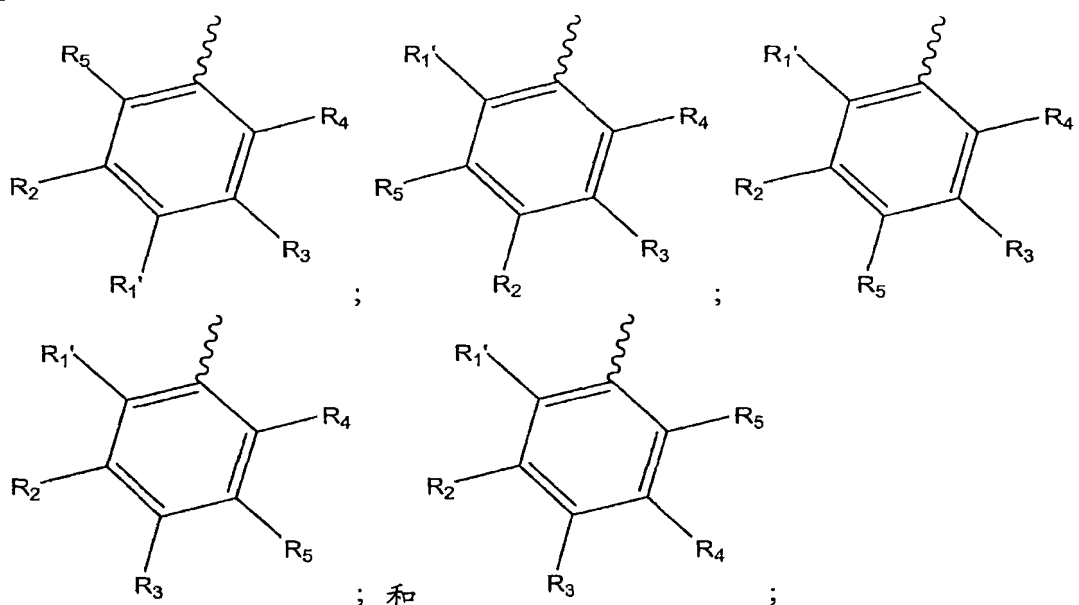
[0020]



[0021] 包括 R 和 S 对映体形式和外消旋混合物；其中 R1 包含一种化学部分，它包含氢键质子的供体（例如羟基、酚基团、酰胺基团、磺酰胺基团、胺基团、苯胺基团、苯并咪唑酮基团、氨基甲酸酯基团和咪唑基团）；并且 R2 包含一种疏水性化学部分。

[0022] 在优选的实施方式中，R1 选自下组：

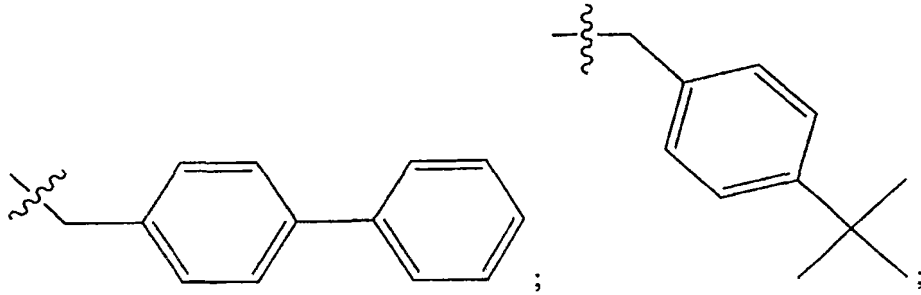
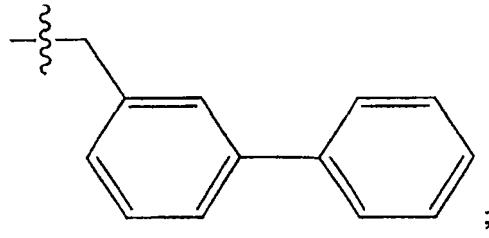
[0023]



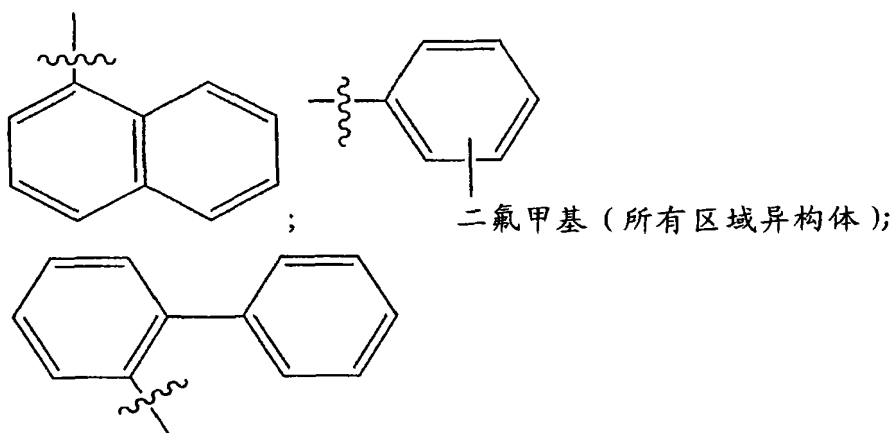
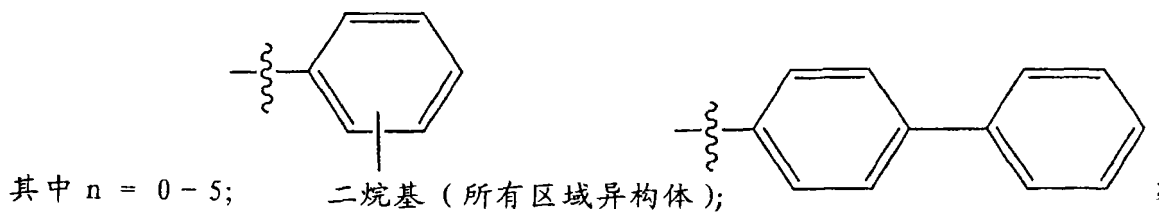
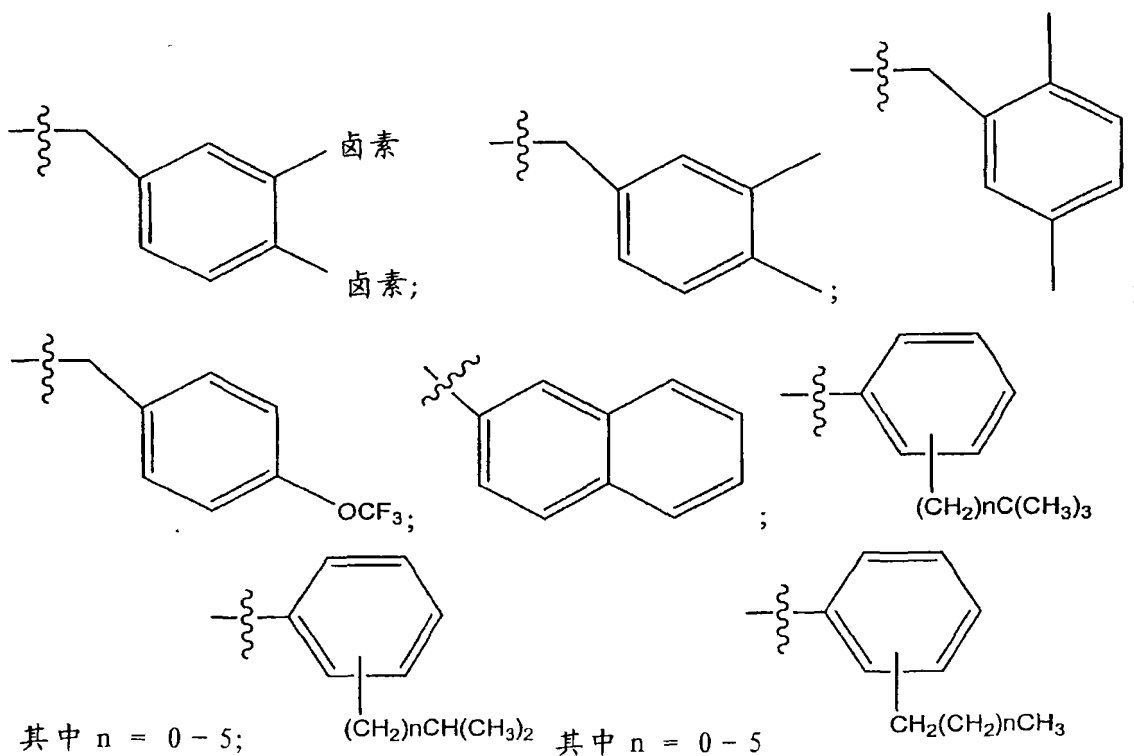
[0024] 其中 R1'、R2、R3 和 R4 选自下组：氢；CH₃；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 1 个碳；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个羟基族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个硫醇族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，其中该脂族链终止于醛族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个酮族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，其中该脂族链终止于羧酸族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个酰胺族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个酰基；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个含氮部分；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个胺族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个醚族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个卤素族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个硝基族基团；并且 R5 是 OH。

[0025] 在优选的实施方式中，R2 选自下组：naphthalalanine；苯酚；1-萘酚；2-萘酚；

[0026]



[0027]

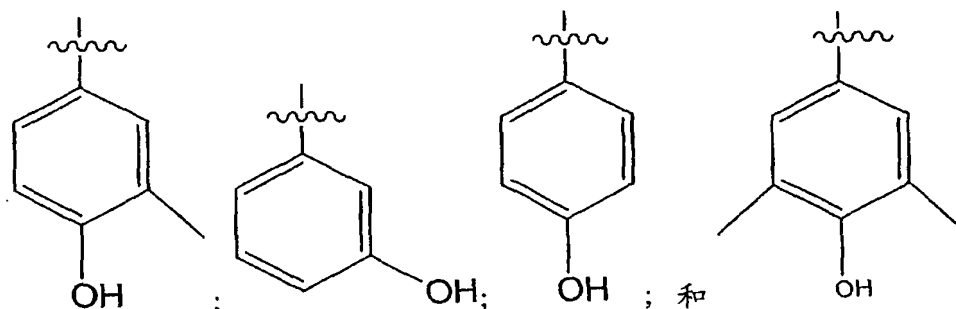


[0028] 喹啉类, 和所有芳族区域异构体。

[0029] 在某些优选的实施方式中, R₂ 包含芳基。在其他优选的实施方式中, R₂ 包含脂族基团。

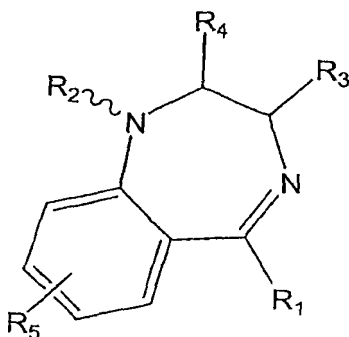
[0030] 在某些优选的实施方式中, R₁ 选自下组:

[0031]



[0032] 在某些优选的实施方式中,该组合物包含下式:

[0033]



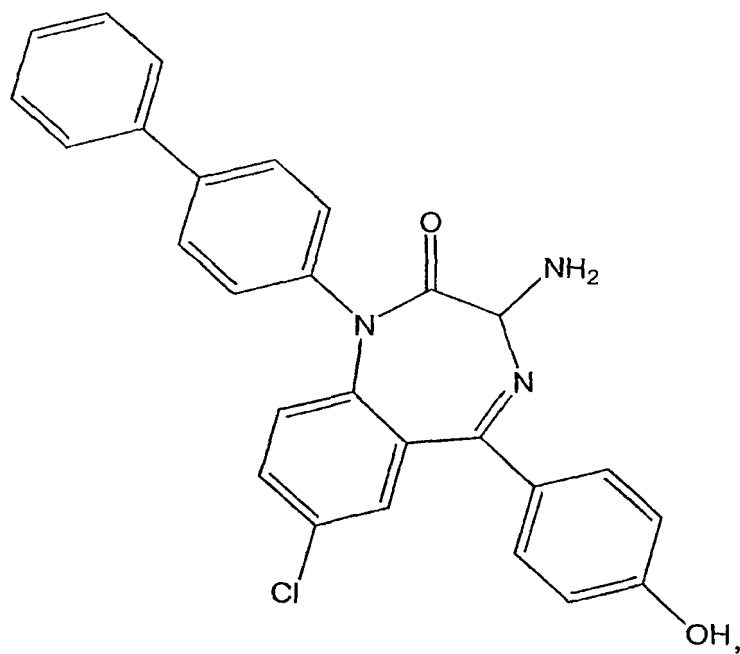
[0034] 其中 R3 选自下组:氢;氨基;直链或支链的饱和或不饱和的取代(例如被胺、酯、酰胺或磷酸酯取代)或非取代的脂族链,具有至少 2 个碳;

[0035] R4 选自下组:H、酮和氮;

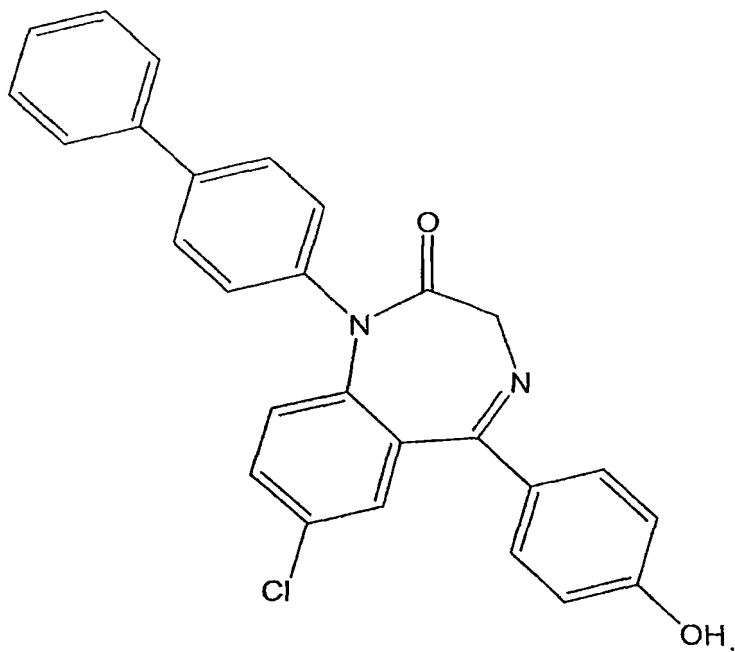
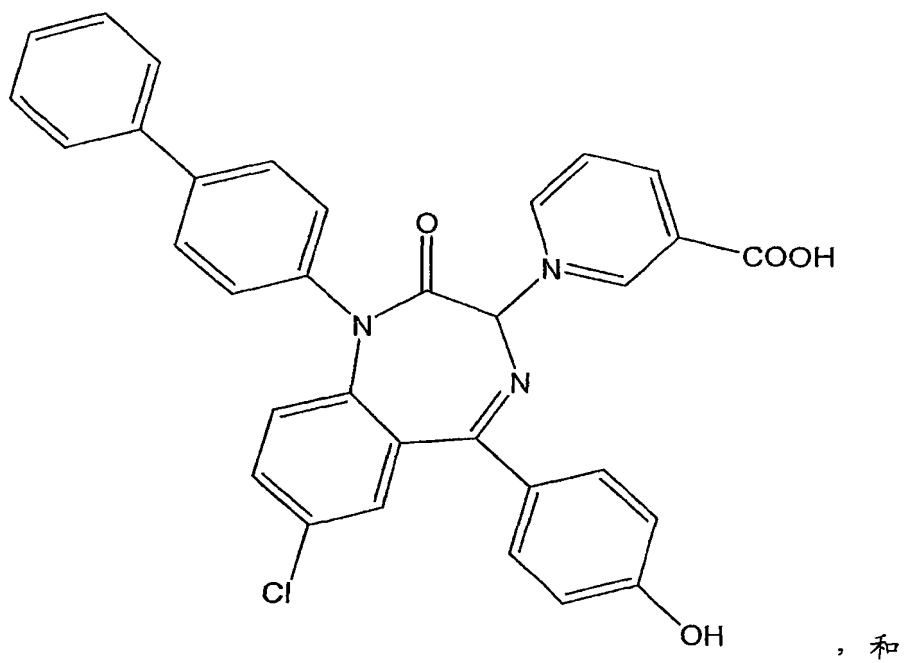
[0036] R5 选自 H、羟基、烷氧基、羧酸、羧酸酯、卤素、硝基、磺酰胺、酰胺、氨基甲酸酯、氨基、低级烷基、取代的氨基、乙酰氨基、羟基氨基、具有 1-8 个碳和 1-20 个氢的脂族基团、相似大小的取代的脂族基团、由少于 10 个碳组成的环脂族基团、取代的环脂族基团、芳基、杂环基、NO₂、SR' 和 NR'₂, 其中 R' 被定义为直链或支链的饱和或不饱和的脂族链,具有至少 1 个碳;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链,具有至少 2 个碳,并且具有至少一个羟基族基团;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链,具有至少 2 个碳,并且具有至少一个硫醇族基团;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链,具有至少 2 个碳,其中该脂族链终止于醛族基团;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链,具有至少 2 个碳,并且具有至少一个酮族基团;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链,具有至少 2 个碳,其中该脂族链终止于羧酸族基团;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链,具有至少 2 个碳,并且具有至少一个酰胺族基团;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链,具有至少 2 个碳,并且具有至少一个酰基;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链,具有至少 2 个碳,并且具有至少一个含氮部分;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链,具有至少 2 个碳,并且具有至少一个胺族基团;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链,具有至少 2 个碳,并且具有至少一个卤素族基团;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链,具有至少 2 个碳,并且具有至少一个硝基族基团。

[0037] 在某些实施方式中,该化合物选自下组:

[0038]

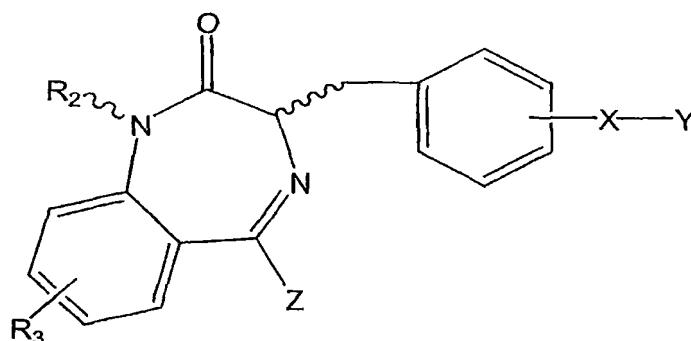


[0039]



[0040] 在优选的实施方式中，该组合物被描述为：

[0041]

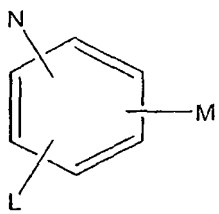


[0042] 其中 R2 选自下组：氢、烷基、取代的烷基和 $(CH_2)_n$ ，其中 $n = 1-6$ ；

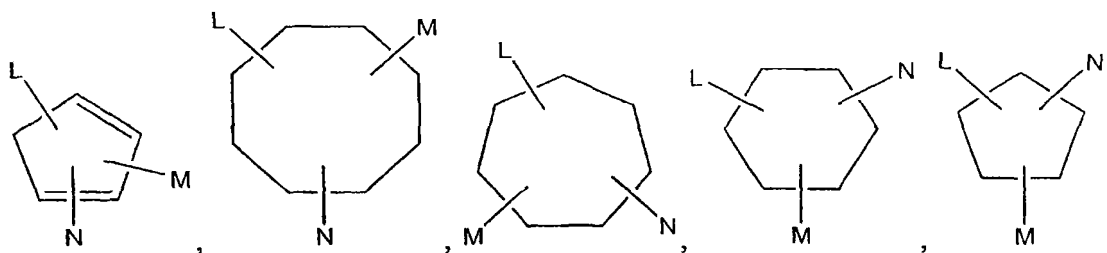
[0043] 其中 R3 选自下组：氢、卤素、烷基、取代的烷基、羧酸、酰胺 SO_2NH_2 、 $NHSO_2$ 烷基和 NO_2 ；

[0044] 其中 X 选自下组：

[0045]



[0046]

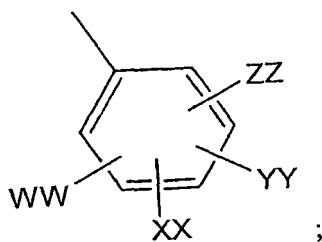


[0047] 烷基、取代的烷基、磺酰胺、 SO_2 烷基、 $NHSO_2$ 、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 SO_2 、 CH_2SO_2 、 SO_2CH_2 、 OCH_2CH_2O 、 SO 、 CH_2CH_2SO 、 $SOCH_2CH_2$ ；并且

[0048] 其中 L、M 和 N 存在或不存在，选自下组：烷基、 NO_2 、卤素、 OH 、 O -烷基、甲基酯、丙基酯、乙基酯、 CO_2H 、 CF_3 、苯胺、硝基、杂环、单取代的烷基、二取代的烷基和三取代的烷基、氢、 SO_2NH_2 、 SO_2NH -烷基、 SO 烷基、 $NHSO_2$ 烷基；

[0049] 其中 Y 选自下组：氢、烷基、取代的烷基、卤素、 OH 、 O -烷基、甲基酯、丙基酯、乙基酯、 CO_2H 、硝基、杂环、单取代的烷基、二取代的烷基和三取代的烷基、氢、 SO 烷基、 SO_2NH_2 、 SO_2NH -烷基、 $NHSO_2$ 烷基和

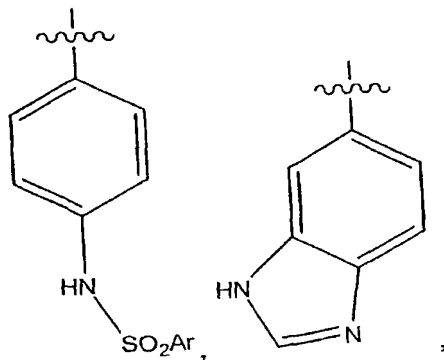
[0050]



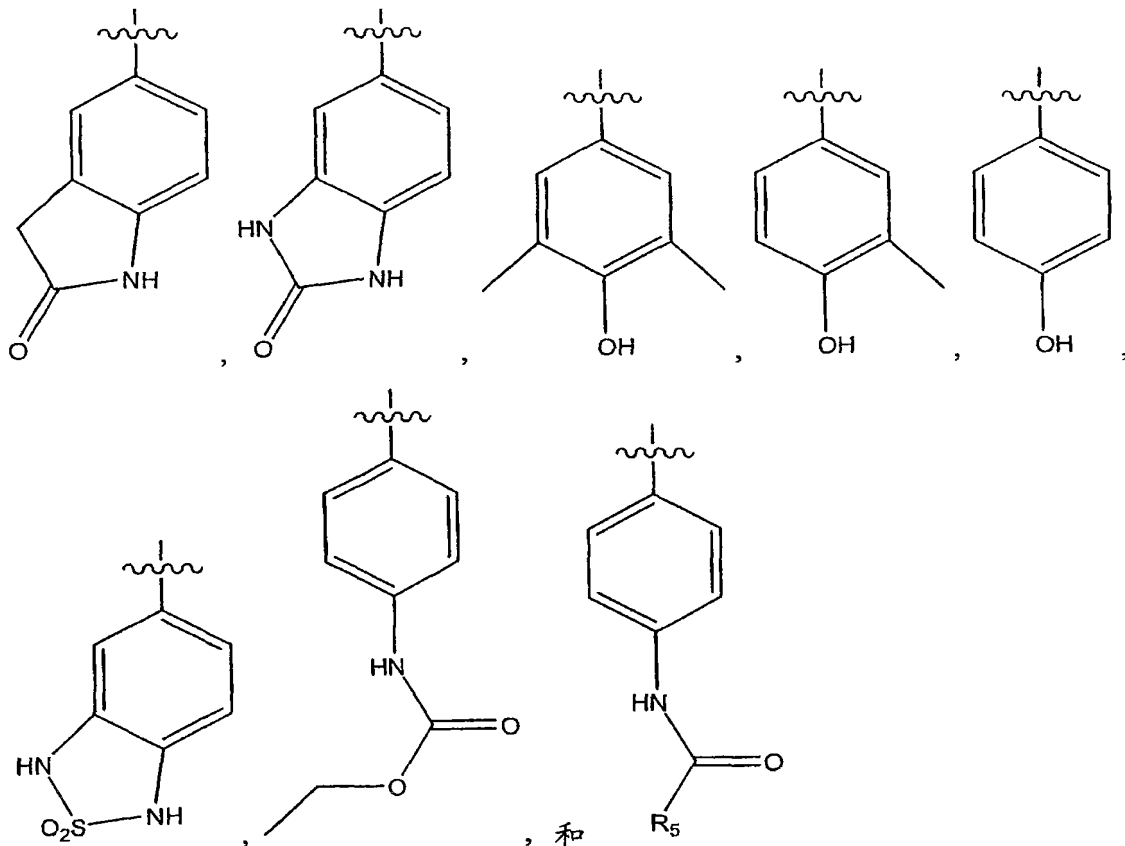
[0051] 其中 WW、XX、YY 和 ZZ 存在或不存在,选自下组:烷基、卤素、OH、O-烷基、甲基酯、丙基酯、乙基酯、CO₂H、苯胺、硝基、杂环、单取代的烷基、二取代的烷基和三取代的烷基、氢、SO₂NH₂、SO₂NH-烷基、NHSO₂烷基;并且

[0052] 其中 Z 选自下组:

[0053]



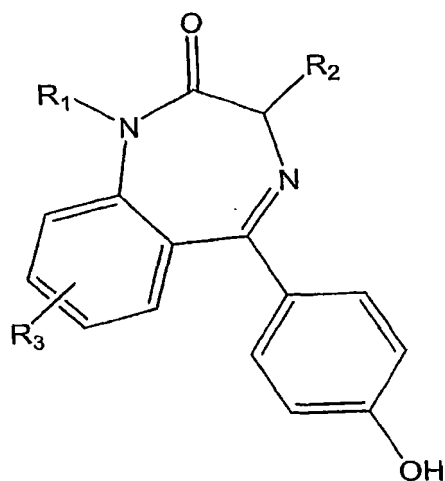
[0054]



[0055] 其中 R₅ 选自下组:烷基、单取代的烷基、二取代的烷基和三取代的烷基。

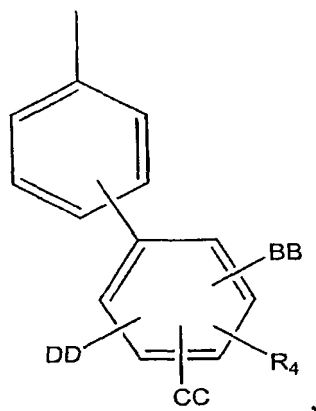
[0056] 在优选的实施方式中,该组合物被描述为:

[0057]



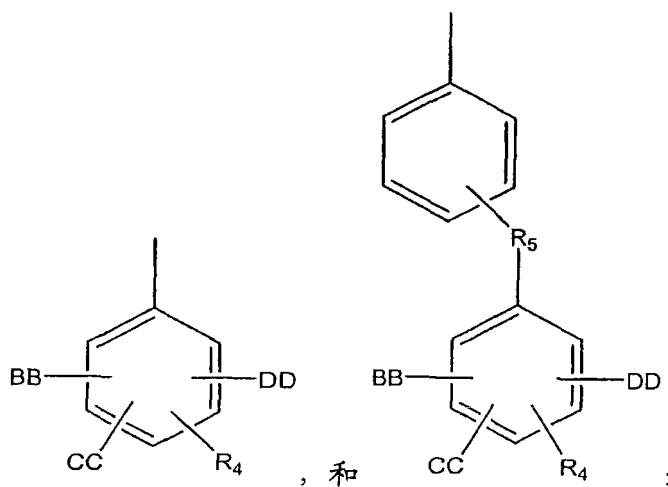
[0058] 其中 R1 选自下组：甲基、氢、烷基和 $(\text{CH}_2)_n$ -吗啉代基，其中 $n = 1-6$ ；

[0059]



[0060] 其中 R2 选自下组：

[0061]

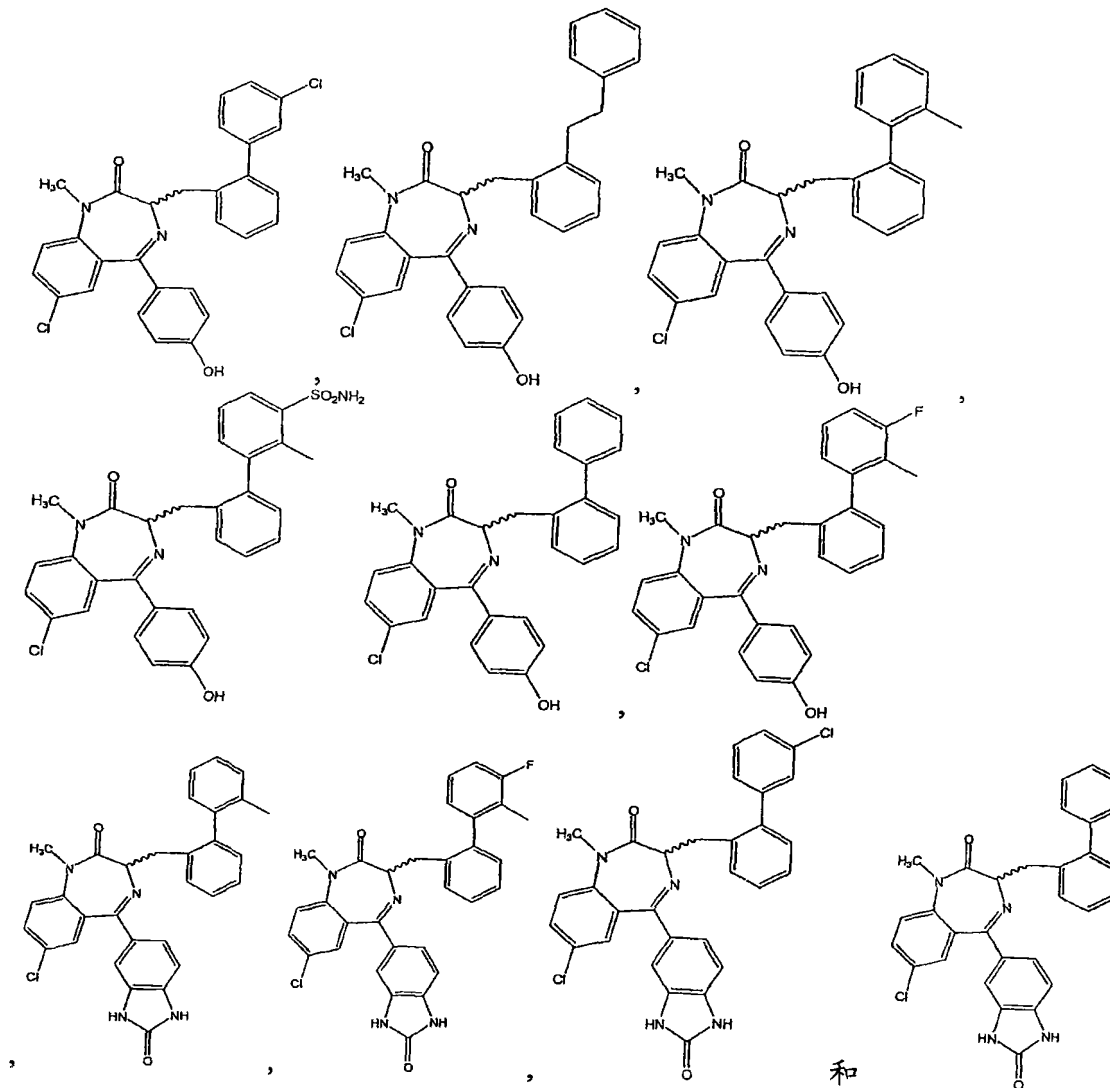


[0062] 其中 R3 选自下组：氢、卤素、烷基、取代的烷基、羧酸、酰胺、 SO_2NH_2 、 NHSO_2 烷基和 NO_2 ；其中 BB、CC、DD 和 R4 存在或不存在，选自下组：氢、 CF_3 、 NO_2 、烷基、卤素、OH、O-烷基、硝基、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 SO_2H 、单取代的烷基、二取代的烷基、三取代的烷基、 CO_2H 、杂环、 SO_2NH_2 、 SO_2NH -烷基、 NHSO_2 烷基、甲基酯、丙基酯和乙基酯；并且

[0063] 其中 R5 选自下组 :NHSO₂、CH₂NHSO₂、CH₂CH₂NHSO₂、CH₂CH₂CH₂NHSO₂、SO₂NH、SO₂NHCH₂、SO₂NHCH₂CH₂、SO₂NHCH₂CH₂CH₂、CH₂、CH₂CH₂、CH₂CH₂CH₂、SO₂、CH₂SO、SOCH₂、OCH₂CH₂O、SO、CH₂CH₂SO 和 SOCH₂CH₂。

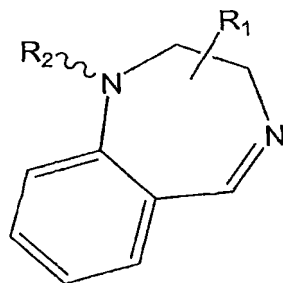
[0064] 在优选的实施方式中,该组合物选自下组 :

[0065]



[0066] 在某些实施方式中,本发明提供处理细胞的方法,包含 a) 提供 i) 靶细胞;和 ii) 包含下式的组合物 :

[0067]

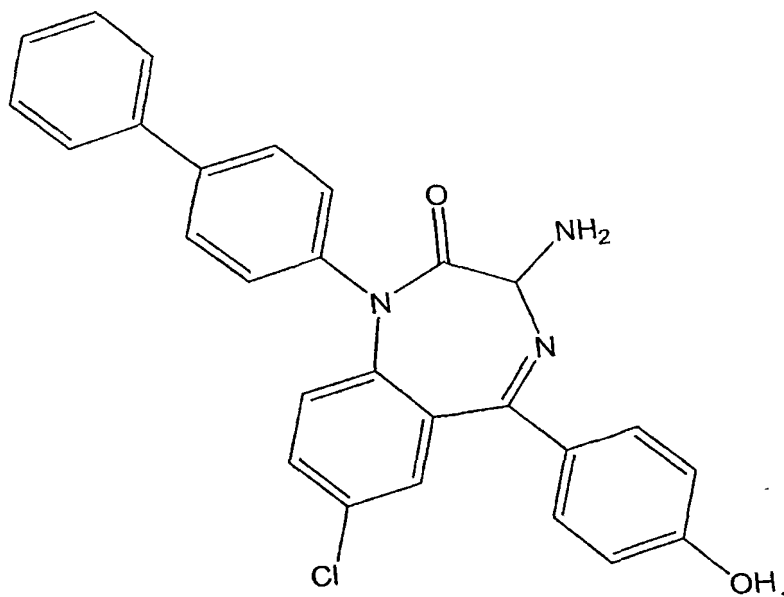


[0068] 包括 R 和 S 对映体形式和外消旋混合物；其中 R1 包含一种化学部分，它包含氢键质子供体（例如羟基、酚基团、酰胺基团、磺酰胺基团、胺基团、苯胺基团、苯并咪唑酮基团、氨基甲酸酯基团和咪唑基团）；并且 R2 包含一种疏水性化学部分；和 b) 在一定条件下使所述靶细胞暴露于所述组合物下，以便所述组合物结合所述线粒体，以在所述细胞中增加超氧化物水平或者改变细胞 ATP 水平。

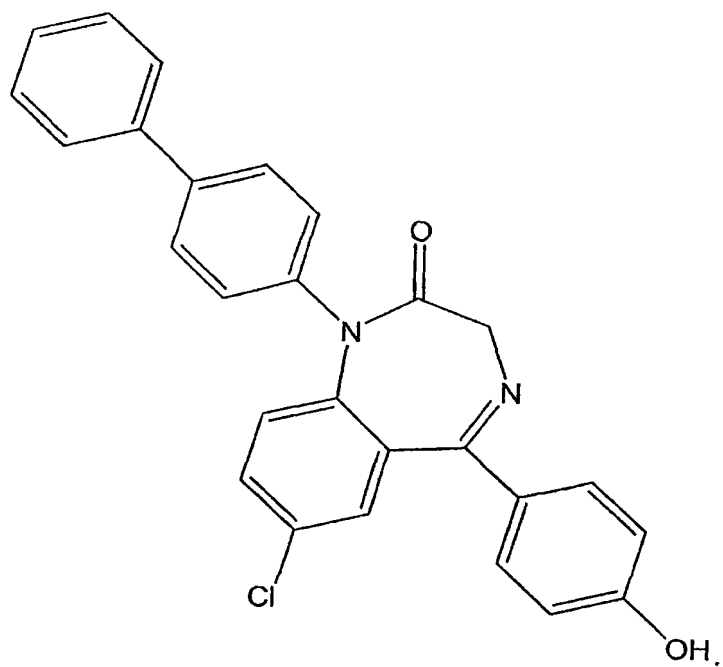
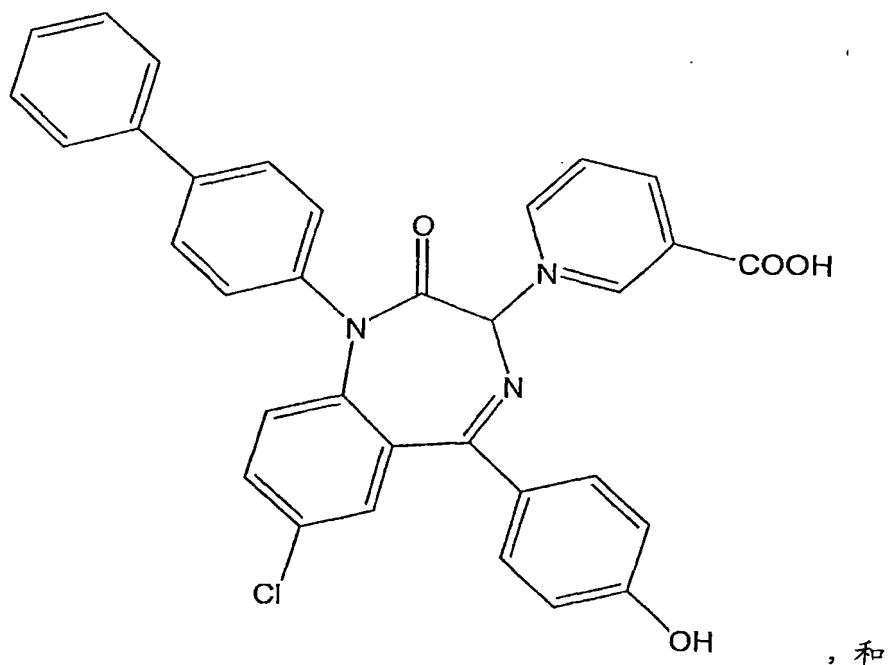
[0069] 在优选的实施方式中，处理选自下组：在所述靶细胞中诱导细胞生长停止、在所述靶细胞中诱导细胞死亡和在所述靶细胞中诱导细胞的细胞凋亡。在优选的实施方式中，所述靶细胞位于患有例如自身免疫障碍、过度增殖障碍、表皮增生障碍、色素障碍、心血管障碍和 / 或病毒障碍的受治疗者中。

[0070] 在优选的实施方式中，该组合物选自下组：

[0071]



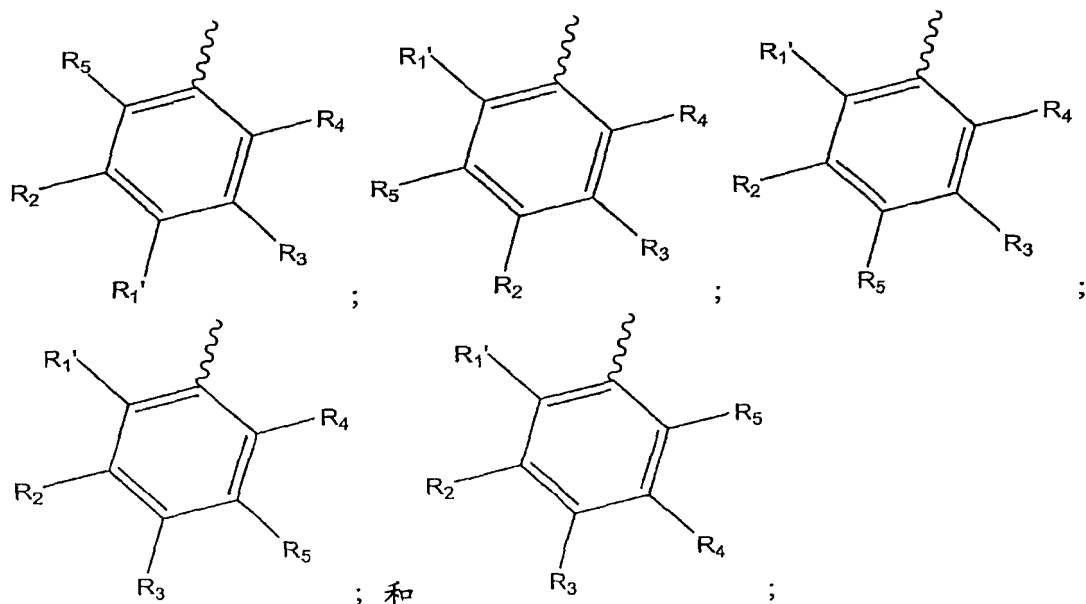
[0072]



[0073] 在优选的实施方式中，该靶细胞选自下组：体外细胞、体内细胞和离体细胞。在其他优选的实施方式中，该靶细胞是癌细胞。在其他优选的实施方式中，该靶细胞选自下组：B 细胞、T 细胞和粒细胞。

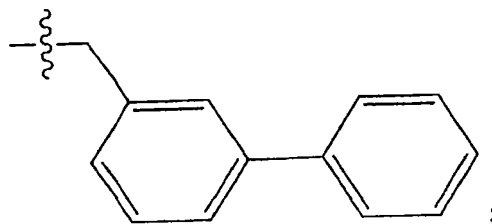
[0074] 在优选的实施方式中，R1 选自下组：

[0075]

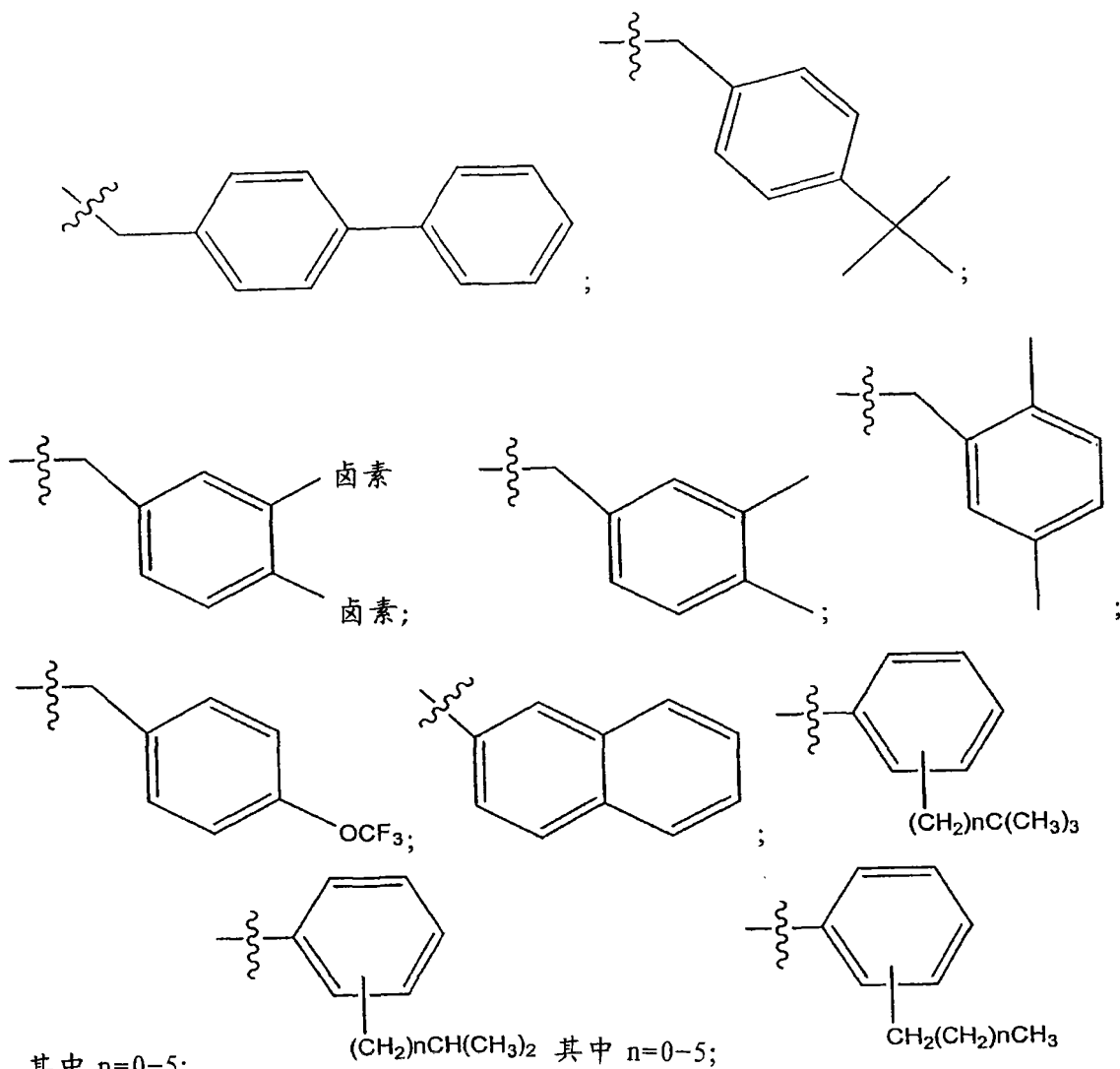


[0076] 其中 R1'、R2、R3 和 R4 选自下组：氢；CH₃；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 1 个碳；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个羟基族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个硫醇族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，其中该脂族链终止于醛族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个酮族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，其中该脂族链终止于羧酸族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个酰胺族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个酰基；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个含氮部分；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个胺族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个醚族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个卤素族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个硝基族基团；并且 R5 是 OH。

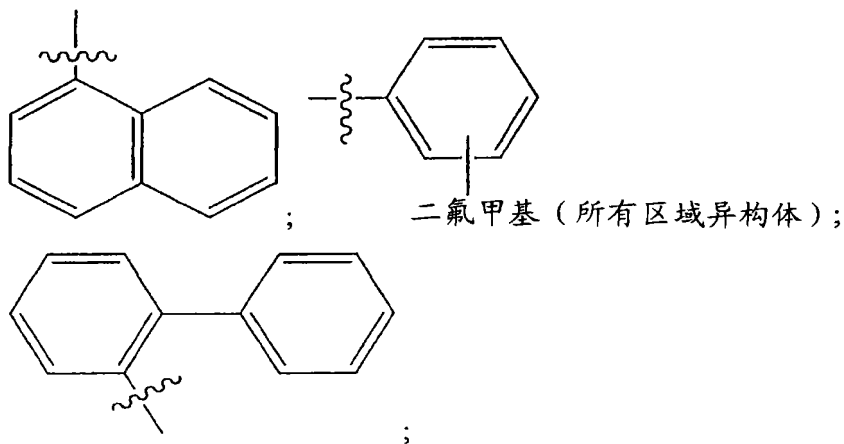
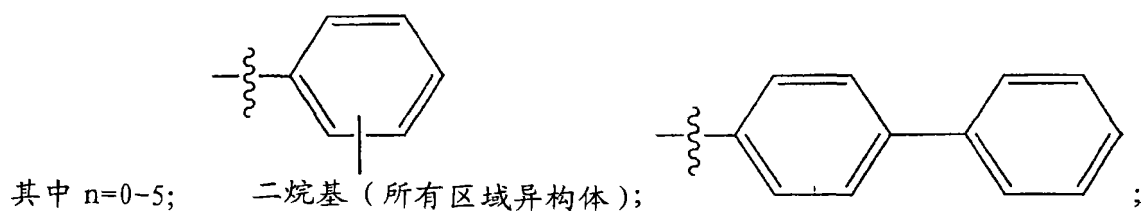
[0077] 在优选的实施方式中，R2 选自下组：naphthalalanine；苯酚；1-萘酚；2-萘酚；
[0078]



[0079]



[0080]

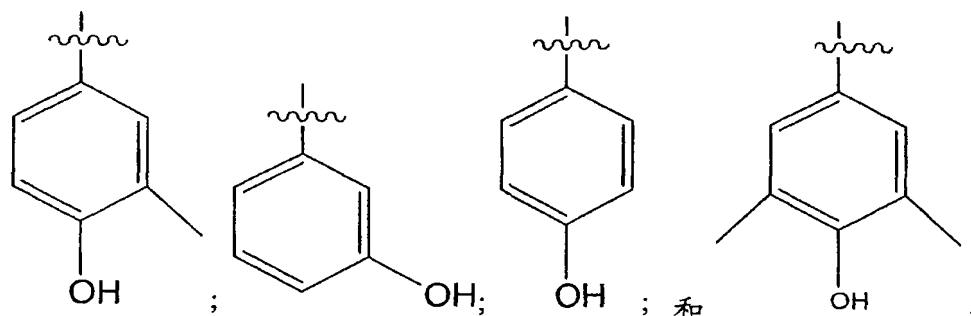


[0081] 喹啉类, 和所有芳族区域异构体。

[0082] 在某些优选的实施方式中, R2 包含芳基。在其他优选的实施方式中, R2 包含脂族基团。

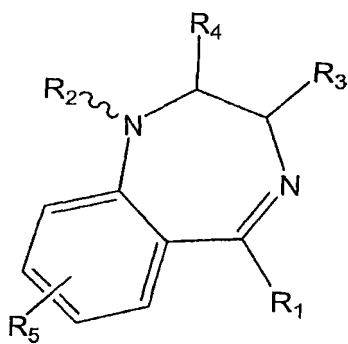
[0083] 在某些优选的实施方式中, R1 选自下组:

[0084]



[0085] 在某些优选的实施方式中, 该组合物包含下式:

[0086]



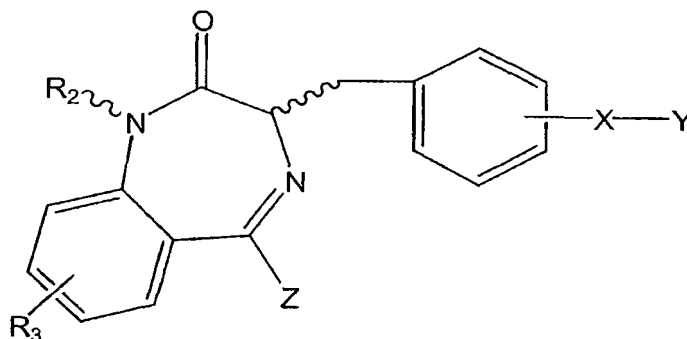
[0087] 其中 R3 选自下组: 氢; 氨基; 直链或支链的饱和或不饱和的取代 (例如被胺、酯、酰胺或磷酸酯取代) 或非取代的脂族链, 具有至少 2 个碳;

[0088] R4 选自下组 :H、酮和氮 ;并且

[0089] R5 选自 H、羟基、烷氧基、羧酸、羧酸酯、卤素、硝基、磺酰胺、酰胺、氨基甲酸酯、氨基、低级烷基、取代的氨基、乙酰氨基、羟基氨基、具有 1-8 个碳和 1-20 个氢的脂族基团、相似大小的取代的脂族基团、由少于 10 个碳组成的环脂族基团、取代的环脂族基团、芳基、杂环基、NO₂、SR' 和 NR' ₂, 其中 R' 被定义为直链或支链的饱和或不饱和的脂族链, 具有至少 1 个碳 ;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链, 具有至少 2 个碳, 并且具有至少一个羟基族基团 ;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链, 具有至少 2 个碳, 并且具有至少一个硫醇族基团 ;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链, 具有至少 2 个碳, 其中该脂族链终止于醛族基团 ;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链, 具有至少 2 个碳, 并且具有至少一个酮族基团 ;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链, 具有至少 2 个碳, 其中该脂族链终止于羧酸族基团 ;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链, 具有至少 2 个碳, 并且具有至少一个酰胺族基团 ;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链, 具有至少 2 个碳, 并且具有至少一个酰基 ;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链, 具有至少 2 个碳, 并且具有至少一个含氮部分 ;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链, 具有至少 2 个碳, 并且具有至少一个胺族基团 ;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链, 具有至少 2 个碳, 并且具有至少一个卤素族基团 ;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链, 具有至少 2 个碳, 并且具有至少一个硝鎊族基团。

[0090] 在优选的实施方式中, 该组合物被描述为 :

[0091]

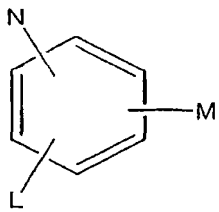


[0092] 其中 R2 选自下组 :氢、烷基、取代的烷基和 (CH₂)_n, 其中 n = 1-6 ;

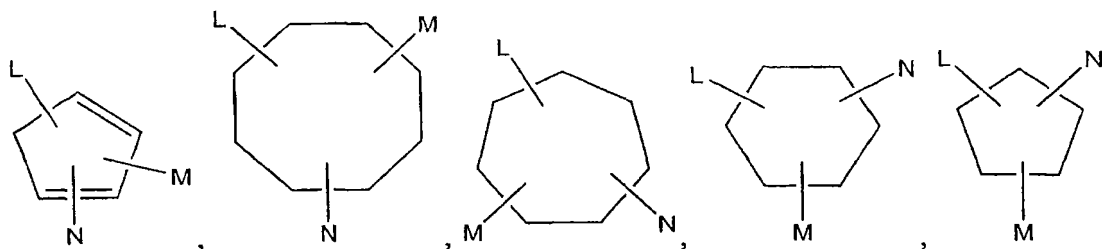
[0093] 其中 R3 选自下组 :氢、卤素、烷基、取代的烷基、羧酸、酰胺 SO₂NH₂、NHSO₂ 烷基和 NO₂ ;

[0094] 其中 X 选自下组 :

[0095]



[0096]

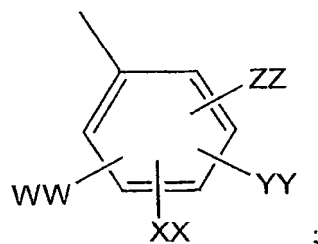


[0097] 烷基、取代的烷基、磺酰胺、 SO_2 烷基、 NHSO_2 、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 SO_2 、 CH_2SO_2 、 SO_2CH_2 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 、 SO 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}$ 、 SOCH_2CH_2 ；

[0098] 其中 L、M 和 N 存在或不存在，选自下组：烷基、 NO_2 、卤素、 OH 、 O - 烷基、甲基酯、丙基酯、乙基酯、 CO_2H 、 CF_3 、苯胺、硝基、杂环、单取代的烷基、二取代的烷基和三取代的烷基、氢、 SO_2NH_2 、 SO_2NH - 烷基、 SO 烷基、 NHSO_2 烷基；

[0099] 其中 Y 选自下组：氢、烷基、取代的烷基、卤素、 OH 、 O - 烷基、甲基酯、丙基酯、乙基酯、 CO_2H 、硝基、杂环、单取代的烷基、二取代的烷基和三取代的烷基、氢、 SO 烷基、 SO_2NH_2 、 SO_2NH - 烷基、 NHSO_2 烷基和

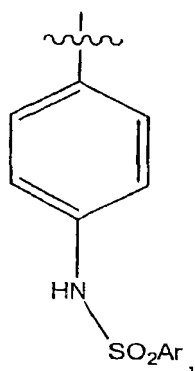
[0100]



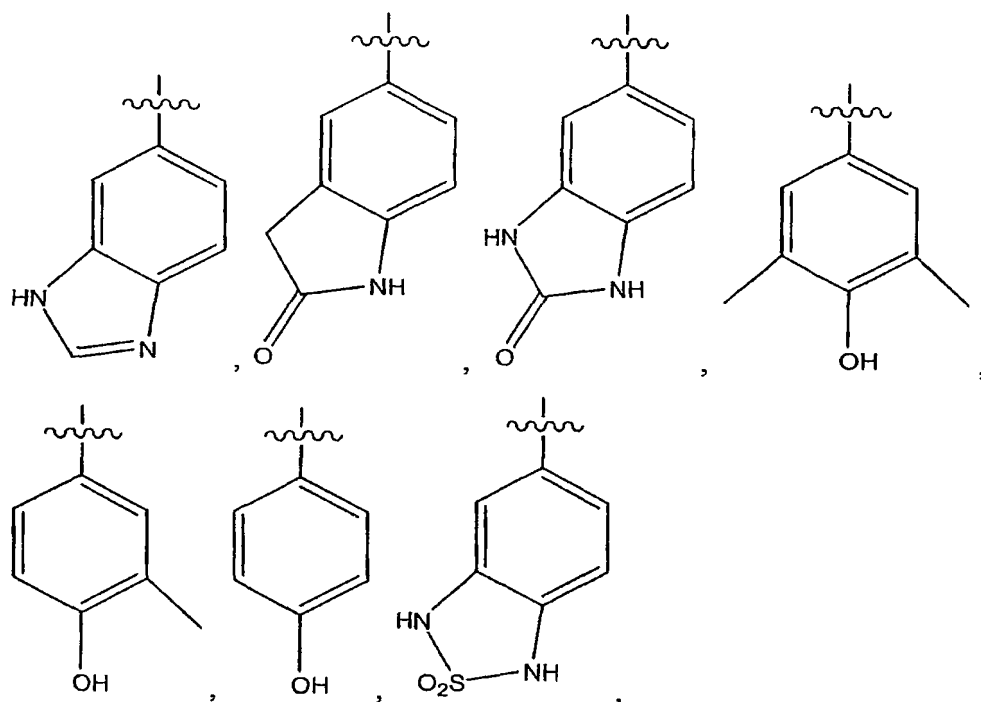
[0101] 其中 WW、XX、YY 和 ZZ 存在或不存在，选自下组：烷基、卤素、 OH 、 O - 烷基、甲基酯、丙基酯、乙基酯、 CO_2H 、苯胺、硝基、杂环、单取代的烷基、二取代的烷基和三取代的烷基、氢、 SO_2NH_2 、 SO_2NH - 烷基、 NHSO_2 烷基；并且

[0102] 其中 Z 选自下组：

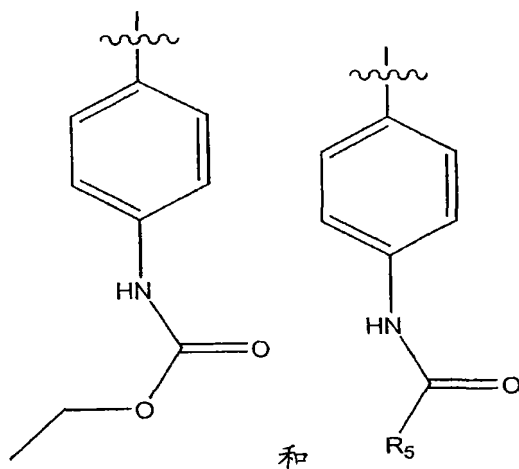
[0103]



[0104]

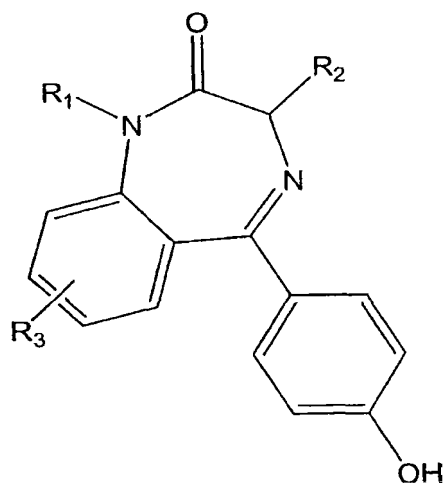


[0105]

[0106] 其中 R₅ 选自下组：烷基、单取代的烷基、二取代的烷基和三取代的烷基。

[0107] 在优选的实施方式中，该组合物被描述为：

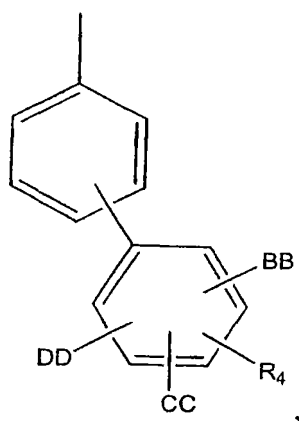
[0108]



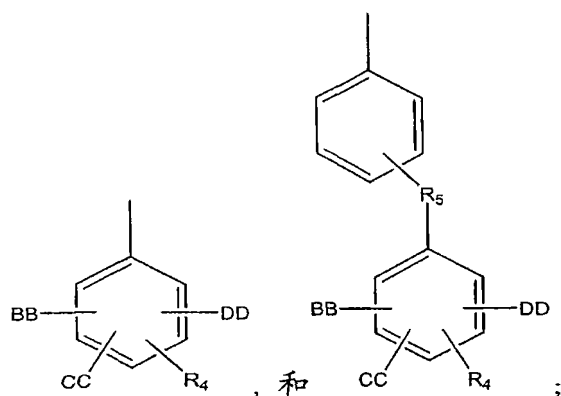
[0109] 其中 R1 选自下组：甲基、氢、烷基和 $(\text{CH}_2)_n$ -吗啉代基，其中 $n = 1-6$ ；

[0110] 其中 R2 选自下组：

[0111]



[0112]



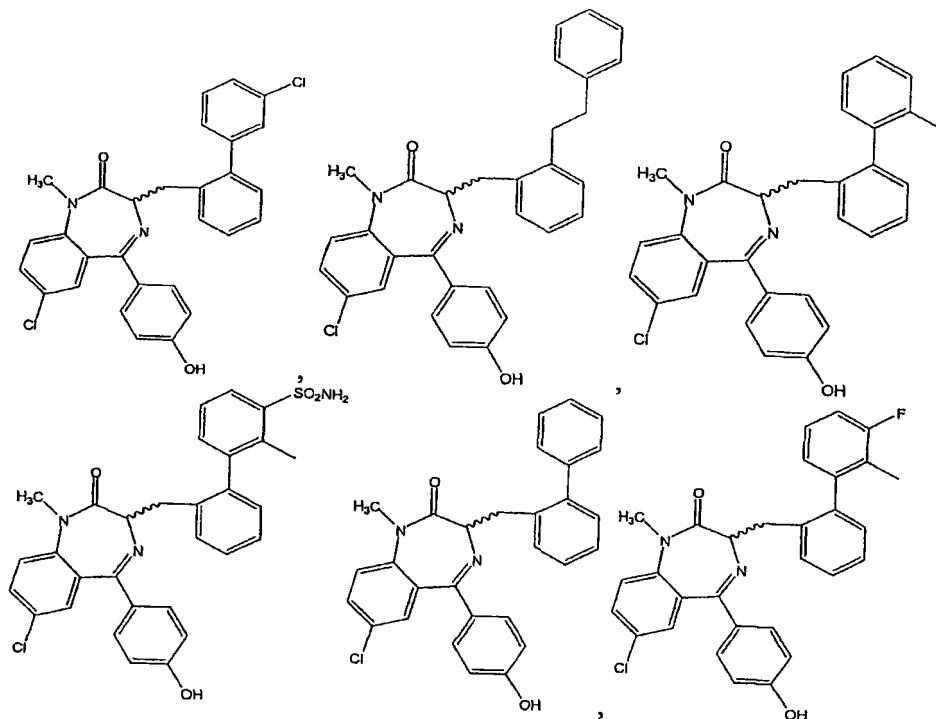
[0113] 其中 R3 选自下组：氢、卤素、烷基、取代的烷基、羧酸、酰胺、 SO_2NH_2 、 NHSO_2 烷基和 NO_2 ；其中 BB、CC、DD 和 R4 存在或不存，选自下组：氢、 CF_3 、 NO_2 、烷基、卤素、OH、O-烷基、硝基、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 SO_2H 、单取代的烷基、二取代的烷基、三取代的烷基、 CO_2H 、杂环、 SO_2NH_2 、 SO_2NH -烷基、 NHSO_2 烷基、甲基酯、丙基酯和乙基酯；并且

[0114] 其中 R5 选自下组： NHSO_2 、 CH_2NHSO_2 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2$ 、 SO_2NH 、 SO_2NHCH_2 、 $\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 SO_2 、 CH_2SO 、 SOCH_2 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 、 SO 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}$

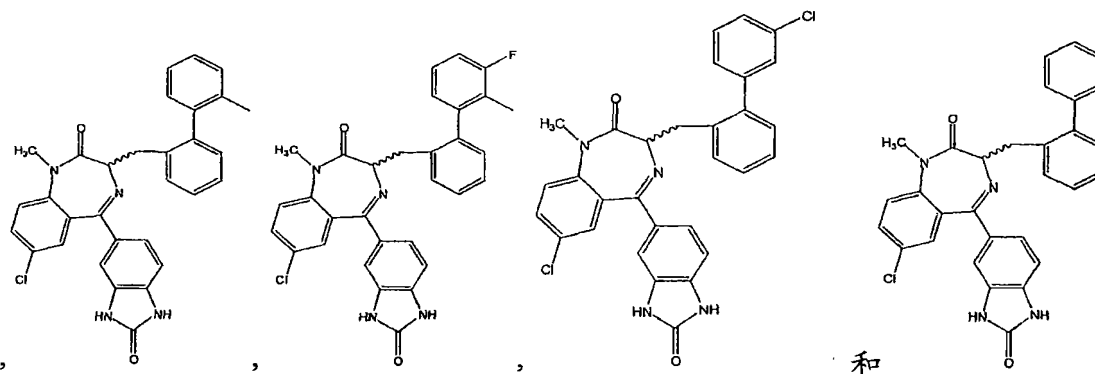
和 SOCH_2CH_2 。

[0115] 在优选的实施方式中,该组合物选自下组:

[0116]

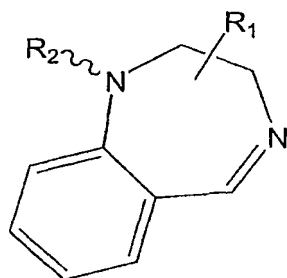


[0117]



[0118] 在某些实施方式中,本发明提供药物组合物,包含选自下组的成分:白藜芦醇、picetannol、雌激素、兰索拉唑;和被描述为下式的化合物:

[0119]

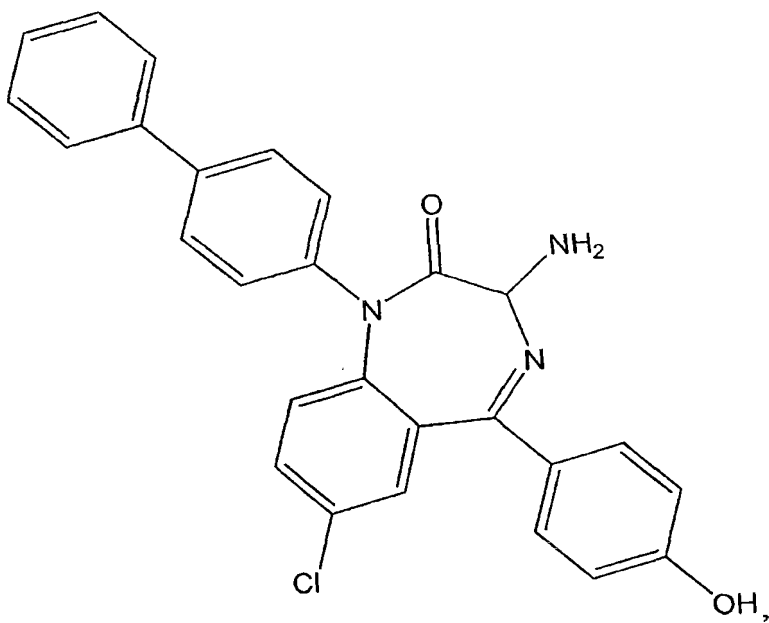


[0120] 包括 R 和 S 对映体形式和外消旋混合物;其中 R1 包含一种化学部分,它包含氢键

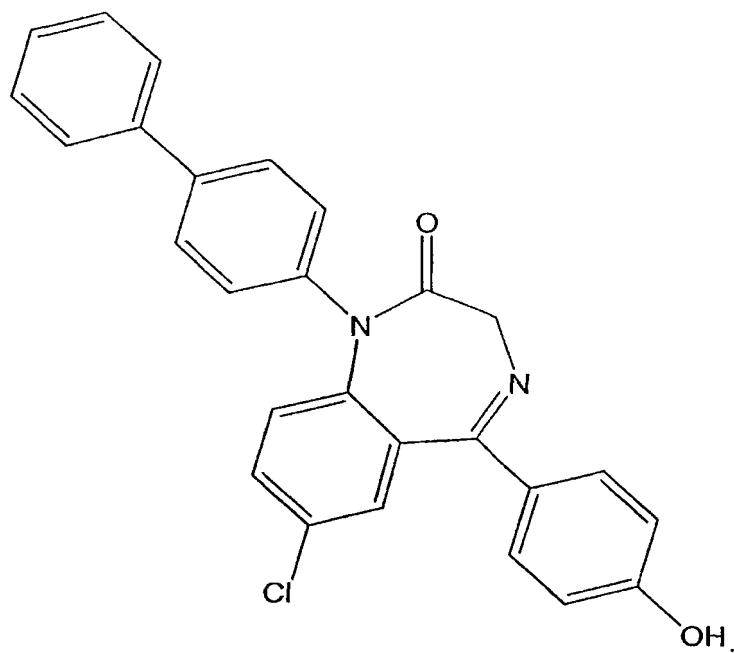
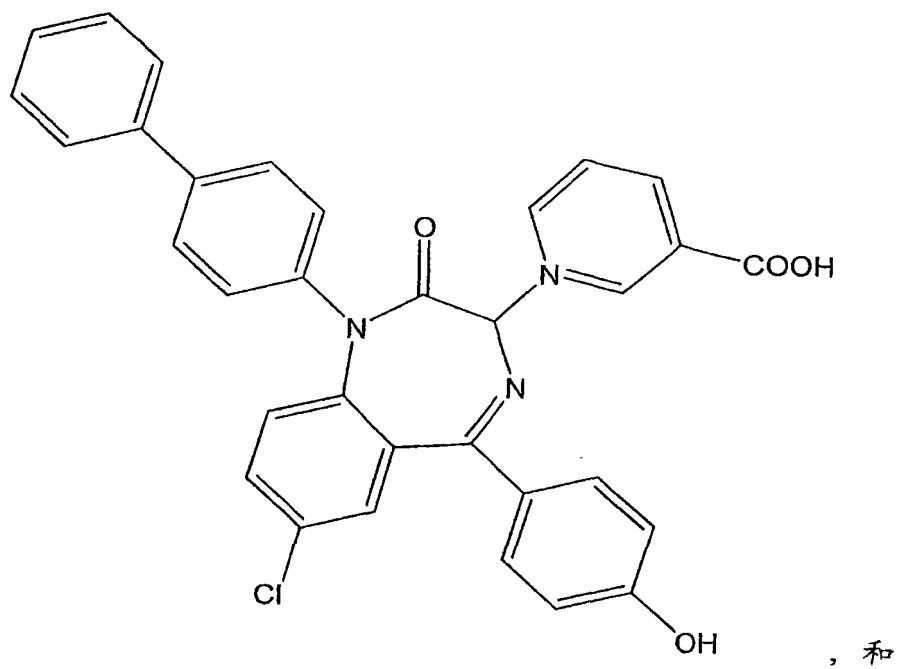
质子供体（例如羟基、酚基团、酰胺基团、磺酰胺基团、胺基团、苯胺基团、苯并咪唑酮基团、氨基甲酸酯基团和咪唑基团）；并且 R2 包含一种疏水性化学部分。

[0121] 在优选的实施方式中，该化合物选自下组：

[0122]

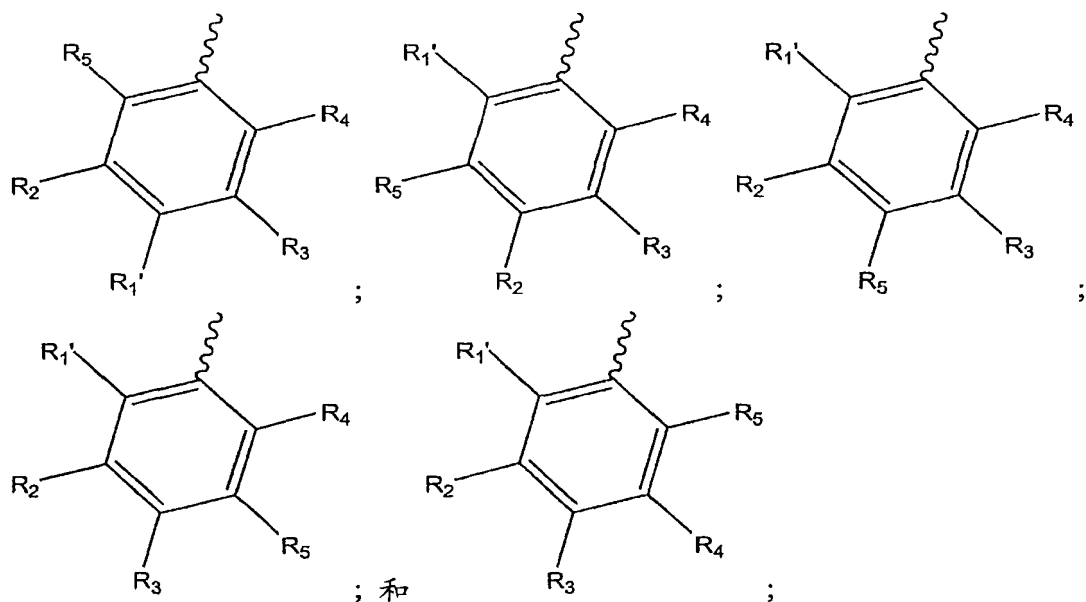


[0123]



[0124] 在优选的实施方式中，R1 选自下组：

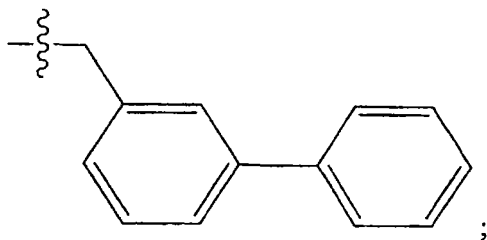
[0125]



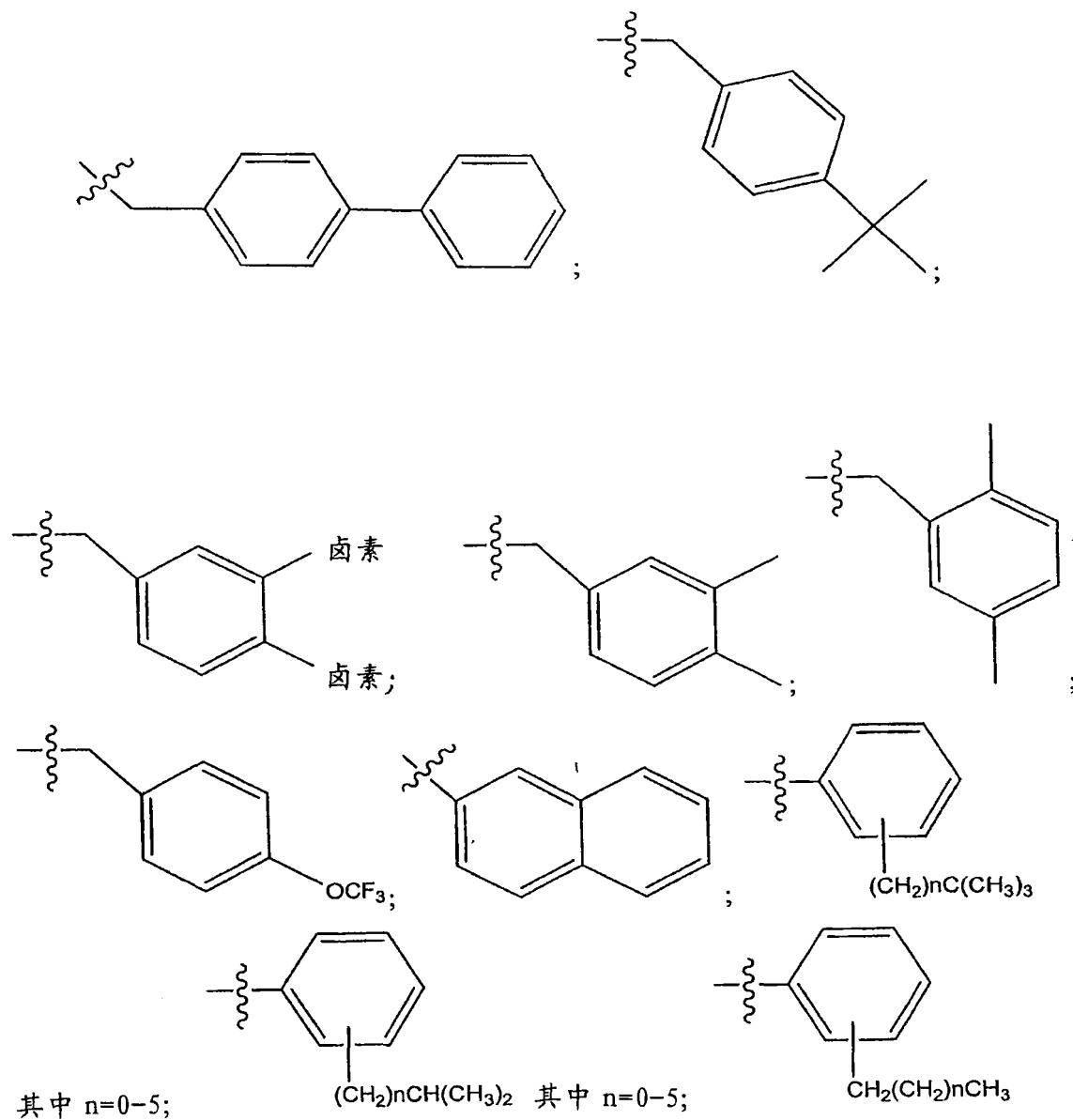
[0126] 其中 R1'、R2、R3 和 R4 选自下组：氢；CH₃；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 1 个碳；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个羟基族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个硫醇族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，其中该脂族链终止于醛族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个酮族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，其中该脂族链终止于羧酸族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个酰胺族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个酰基；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个含氮部分；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个胺族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个醚族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个卤素族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个硝基族基团；并且 R5 是 OH。

[0127] 在优选的实施方式中，R2 选自下组：naphthalalanine；苯酚；1-萘酚；2-萘酚；

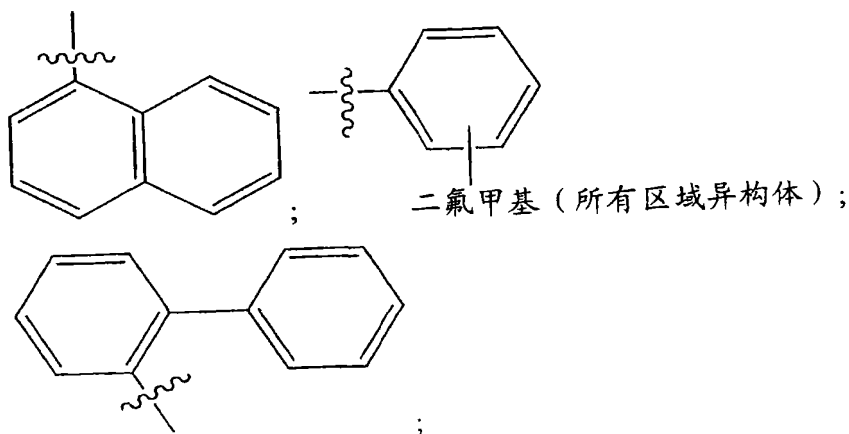
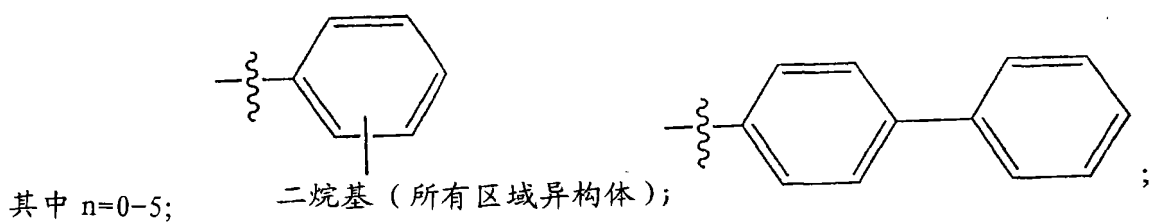
[0128]



[0129]



[0130]

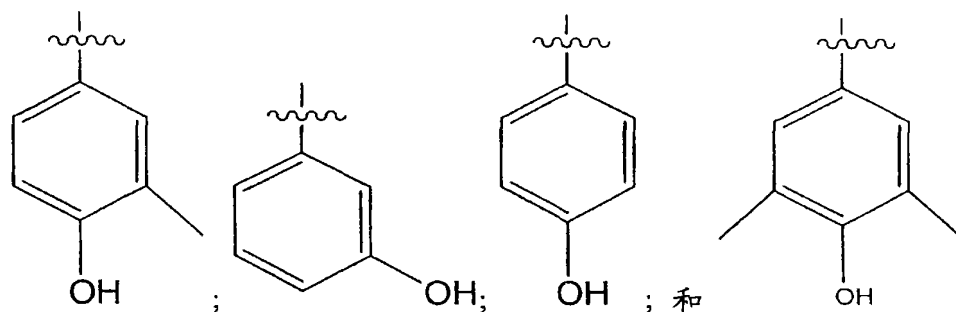


[0131] 喹啉类, 和所有芳族区域异构体。

[0132] 在某些优选的实施方式中, R2 包含芳基。在其他优选的实施方式中, R2 包含脂族基团。

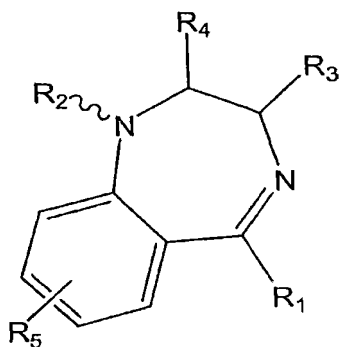
[0133] 在某些优选的实施方式中, R1 选自下组:

[0134]



[0135] 在某些优选的实施方式中, 该组合物包含下式:

[0136]

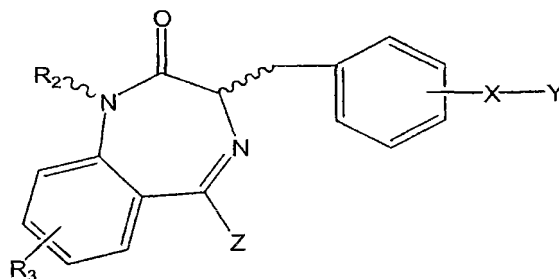


[0137] 其中 R3 选自下组: 氢; 氨基; 直链或支链的饱和或不饱和的取代 (例如被胺、酯、酰胺或磷酸酯取代) 或非取代的脂族链, 具有至少 2 个碳; R4 选自下组: H、酮和氮; 并且 R5

选自 H、羟基、烷氧基、羧酸、羧酸酯、卤素、硝基、磺酰胺、酰胺、氨基甲酸酯、氨基、低级烷基、取代的氨基、乙酰氨基、羟基氨基、具有 1-8 个碳和 1-20 个氢的脂族基团、相似大小的取代的脂族基团、由少于 10 个碳组成的环脂族基团、取代的环脂族基团、芳基、杂环基、NO₂、SR' 和 NR'₂, 其中 R' 被定义为直链或支链的饱和或不饱和的脂族链, 具有至少 1 个碳; 直链或支链的饱和或不饱和的脂族链, 具有至少 2 个碳, 并且具有至少一个羟基族基团; 直链或支链的饱和或不饱和的脂族链, 具有至少 2 个碳, 并且具有至少一个硫醇族基团; 直链或支链的饱和或不饱和的脂族链, 具有至少 2 个碳, 其中该脂族链终止于醛族基团; 直链或支链的饱和或不饱和的脂族链, 具有至少 2 个碳, 并且具有至少一个酮族基团; 直链或支链的饱和或不饱和的脂族链, 具有至少 2 个碳, 其中该脂族链终止于羧酸族基团; 直链或支链的饱和或不饱和的脂族链, 具有至少 2 个碳, 并且具有至少一个酰胺族基团; 直链或支链的饱和或不饱和的脂族链, 具有至少 2 个碳, 并且具有至少一个酰基; 直链或支链的饱和或不饱和的脂族链, 具有至少 2 个碳, 并且具有至少一个含氮部分; 直链或支链的饱和或不饱和的脂族链, 具有至少 2 个碳, 并且具有至少一个胺族基团; 直链或支链的饱和或不饱和的脂族链, 具有至少 2 个碳, 并且具有至少一个卤素族基团; 直链或支链的饱和或不饱和的脂族链, 具有至少 2 个碳, 并且具有至少一个硝鎊族基团。

[0138] 在优选的实施方式中, 该组合物被描述为:

[0139]

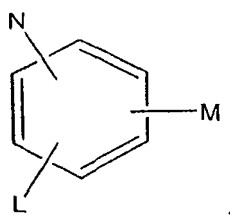


[0140] 其中 R2 选自下组: 氢、烷基、取代的烷基和 (CH₂)_n, 其中 n = 1-6;

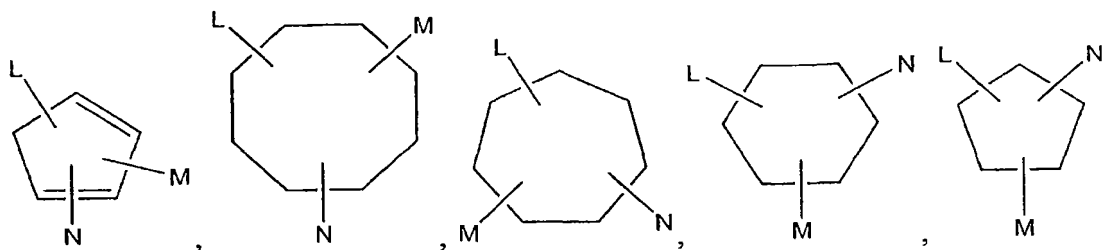
[0141] 其中 R3 选自下组: 氢、卤素、烷基、取代的烷基和 NO₂;

[0142] 其中 X 选自下组:

[0143]



[0144]

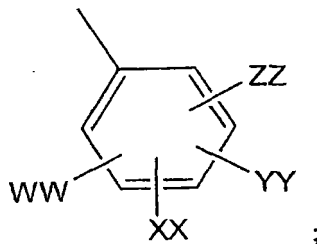


[0145] 烷基、取代的烷基、磺酰胺、 SO_2 烷基、 NHSO_2 、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 SO_2 、 CH_2SO_2 、 SO_2CH_2 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 、 SO 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}$ 、 SOCH_2CH_2 ；

[0146] 其中 L、M 和 N 存在或不存在，选自下组：烷基、 NO_2 、卤素、 OH 、 O- 烷基、甲基酯、丙基酯、乙基酯、 CO_2H 、 CF_3 、苯胺、硝基、杂环、单取代的烷基、二取代的烷基和三取代的烷基、氢、 SO_2NH_2 、 $\text{SO}_2\text{NH-}$ 烷基、 SO 烷基、 NHSO_2 烷基；并且

[0147] 其中 Y 选自下组：氢、烷基、取代的烷基、卤素、 OH 、 O- 烷基、甲基酯、丙基酯、乙基酯、 CO_2H 、硝基、杂环、单取代的烷基、二取代的烷基和三取代的烷基、氢、 SO 烷基、 SO_2NH_2 、 $\text{SO}_2\text{NH-}$ 烷基、 NHSO_2 烷基和

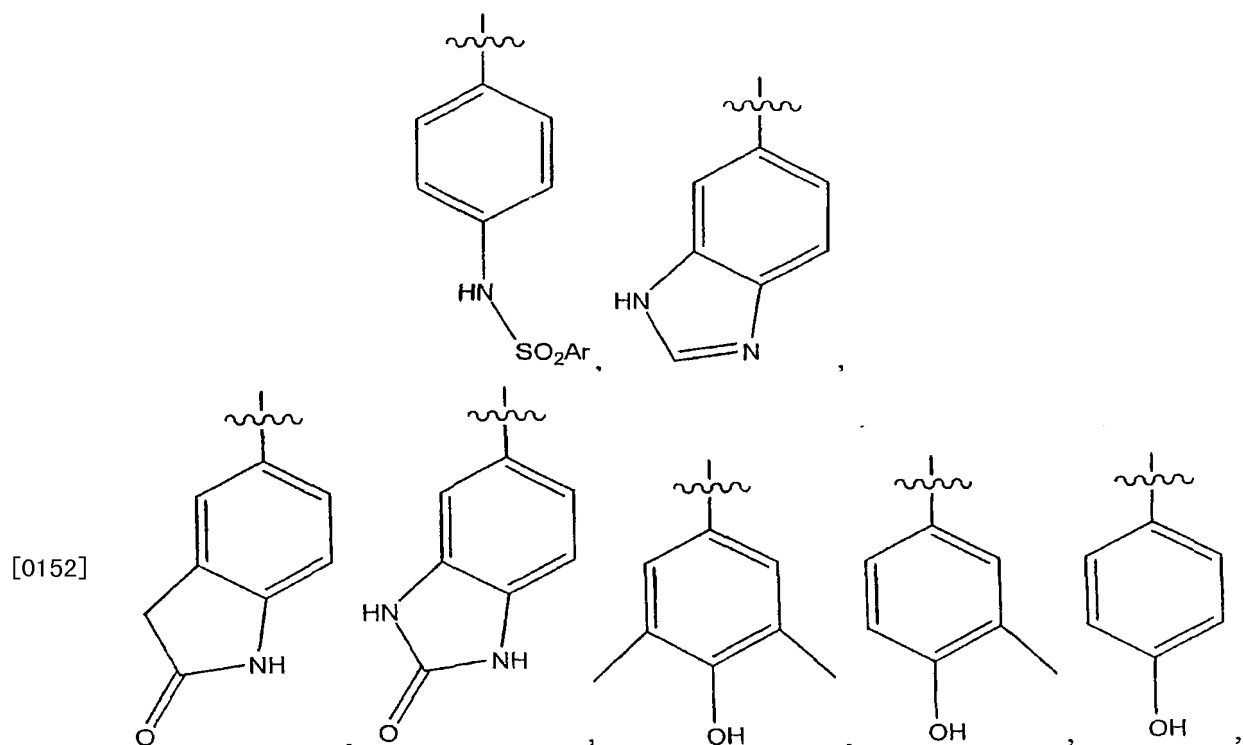
[0148]



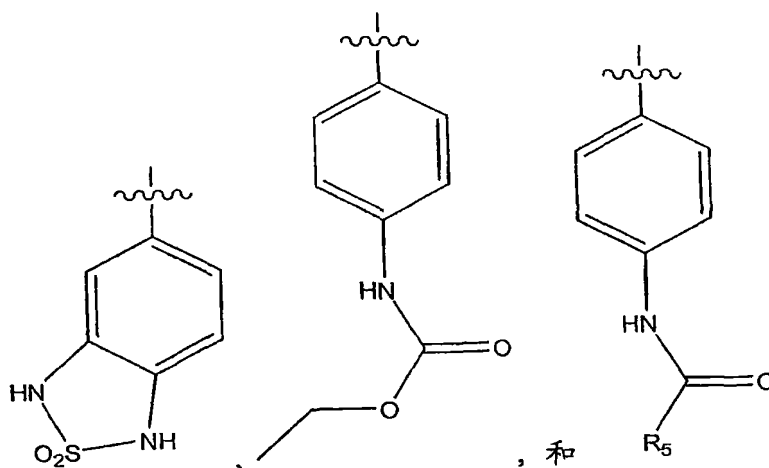
[0149] 其中 WW、XX、YY 和 ZZ 存在或不存在，选自下组：烷基、卤素、 OH 、 O- 烷基、甲基酯、丙基酯、乙基酯、 CO_2H 、苯胺、硝基、杂环、单取代的烷基、二取代的烷基和三取代的烷基、氢、 SO_2NH_2 、 $\text{SO}_2\text{NH-}$ 烷基、 NHSO_2 烷基；并且

[0150] 其中 Z 选自下组：

[0151]



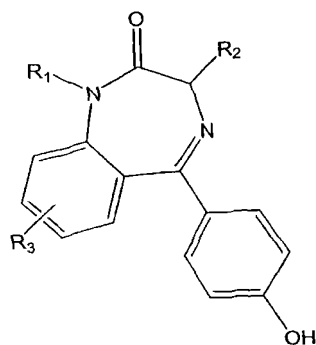
[0153]



[0154] 其中 R5 选自下组：烷基、单取代的烷基、二取代的烷基和三取代的烷基。

[0155] 在优选的实施方式中，该组合物被描述为：

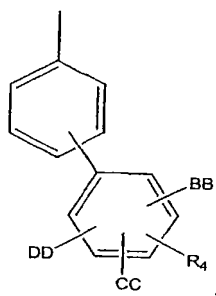
[0156]



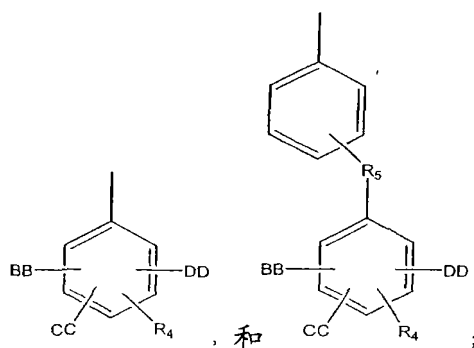
[0157] 其中 R1 选自下组：甲基、氢、烷基和 $(CH_2)_n$ -吗啉代基，其中 $n = 1-6$ ；

[0158] 其中 R2 选自下组：

[0159]



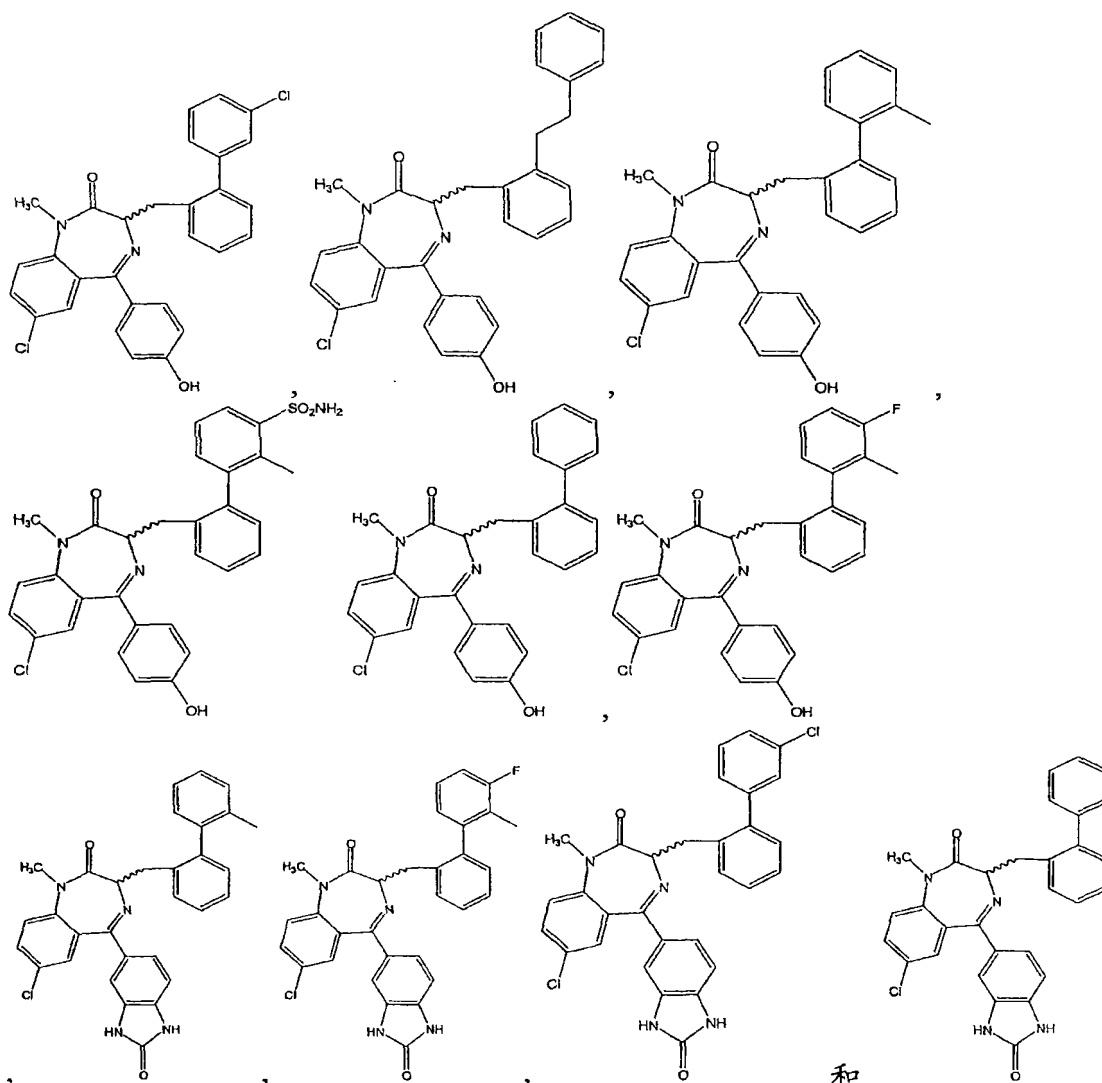
[0160]



[0161] 其中 R3 选自下组：氢、卤素、烷基、取代的烷基、羧酸、酰胺、SO₂NH₂、NHSO₂ 烷基和 NO₂；其中 BB、CC、DD 和 R4 存在或不存在，选自下组：氢、CF₃、NO₂、烷基、卤素、OH、O- 烷基、硝基、OCH₂CH₂OH、SO₂H、单取代的烷基、二取代的烷基、三取代的烷基、CO₂H、杂环、SO₂NH₂、SO₂NH- 烷基、NHSO₂ 烷基、甲基酯、丙基酯和乙基酯；并且其中 R5 选自下组：NHSO₂、CH₂NHSO₂、CH₂CH₂NHSO₂、CH₂CH₂CH₂NHSO₂、SO₂NH、SO₂NHCH₂、SO₂NHCH₂CH₂、SO₂NHCH₂CH₂CH₂、CH₂、CH₂CH₂、CH₂CH₂CH₂、SO₂、CH₂SO、SOCH₂、OCH₂CH₂O、SO、CH₂CH₂SO 和 SOCH₂CH₂。

[0162] 在优选的实施方式中，该组合物选自下组：

[0163]



[0164] 在某些实施方式中,本发明提供鉴别治疗性组合物的方法,包含 a) 提供包含线粒体 F_1F_0 -ATP 酶的样品和分子造模软件;b) 利用该分子造模软件鉴别候选 F_1F_0 -ATP 酶抑制剂;c) 使该抑制剂与该样品接触;d) 测定该线粒体 F_1F_0 -ATP 酶的 k_{cat}/K_m ;和 e) 选择主要结合 F_1F_0 -ATP 酶-底物复合体并且在线粒体 F_1F_0 -ATP 酶结合后不改变线粒体 F_1F_0 -ATP 酶 k_{cat}/K_m 比的组合物作为治疗性组合物。

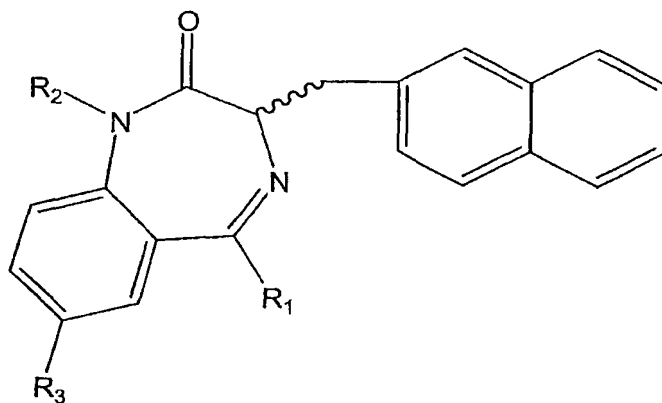
[0165] 在优选的实施方式中,该方法进一步包含步骤 f) 在动物中测试所选择的组合物,以鉴别低毒性和治疗自身免疫障碍的能力。

[0166] 在优选的实施方式中,该样品进一步包含线粒体。在其他优选的实施方式中,该 F_1F_0 -ATP 酶是纯的酶。在其他实施方式中,该 F_1F_0 -ATP 酶位于亚线粒体粒子中。

[0167] 在优选的实施方式中,通过测定作为 ATP 浓度和抑制剂浓度函数的 ATP 水解或合成的速率,来测定 k_{cat}/K_m 比。在其他优选的实施方式中,从 K_m V_{max} 和酶浓度计算 k_{cat}/K_m 比。

[0168] 在某些实施方式中,本发明提供包含下式的组合物:

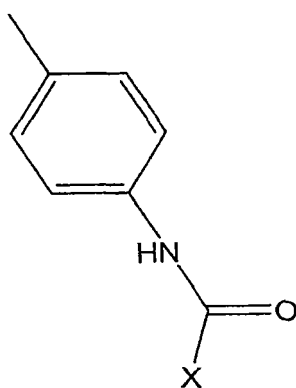
[0169]



[0170] 包括 R 和 S 对映体形式和外消旋混合物；

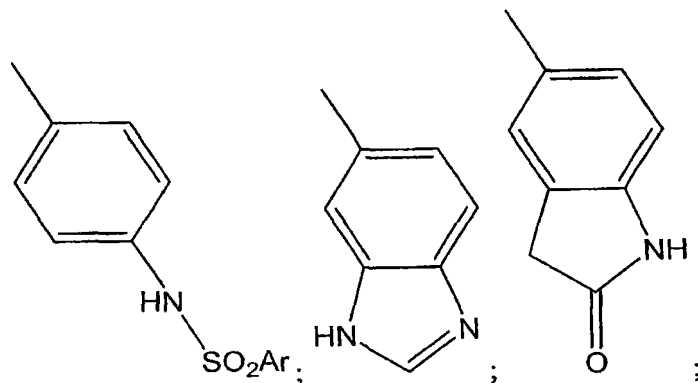
[0171] 其中 R1 选自下组：

[0172]

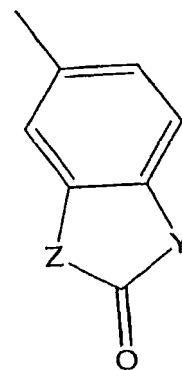


[0173] 其中 X 选自下组：杂原子、烷基、取代的烷基、

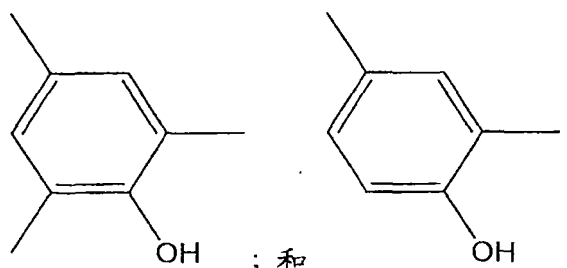
[0174]



[0175]



其中 Z 和 Y 分别选自下组：O、N、S、

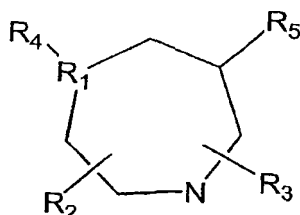


[0176] 其中 R2 选自下组：甲基、H、烷基和 $(\text{CH}_2)_n$ -吗啉代基，其中 $n = 1-6$ ；

[0177] 其中 R3 选自下组：氢、卤素、烷基、取代的烷基、羧酸、酰胺 SO_2NH_2 、 NHSO_2 烷基和 NO_2 。这类化合物可用在例如本发明的方法和药物组合物中。

[0178] 本发明的某些优选实施方式包括包含下式的组合物：

[0179]



[0180] 包括 R 和 S 对映体形式和外消旋混合物；

[0181] 其中 R1 是氮原子或碳原子；

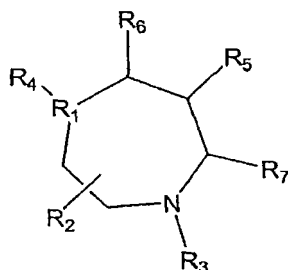
[0182] 其中 R2 包含一种化学部分，它包含含有 3 个或更多个碳原子的杂环基团；

[0183] 其中 R3 包含一种化学部分，它包含含有 3 个或更多个碳原子的杂环基团；

[0184] 其中 R4 和 R5 分别选自下组：氢；卤素； CH_3 ；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳；包含卤素的化学部分，包含硫的化学部分；包含氮的化学部分；芳族化学部分；亲水性化学部分；和疏水性化学部分。

[0185] 在优选的实施方式中，该组合物包含下式：

[0186]

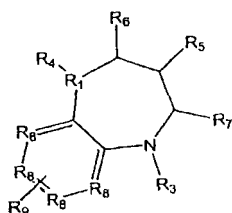


[0187] 其中 R₆ 选自下组 :H 和酮 ;并且

[0188] 其中 R₇ 选自下组 :H 和酮。

[0189] 在优选的实施方式中,该组合物包含下式 :

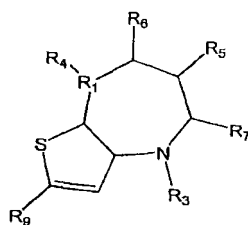
[0190]



[0191] 在这类优选的实施方式中,R₈ 是碳或氮,R₉ 选自 H、羟基、烷氧基、卤素、氨基、低级烷基、取代的氨基、乙酰氨基、羟基氨基、具有 1-8 个碳和 1-20 个氢的脂族基团、相似大小的取代的脂族基团、由小于 10 个碳组成的环脂族基团、取代的环脂族基团、芳基、杂环基、NO₂、SR' 和 NR' ₂, 其中 R' 被定义为直链或支链的饱和或不饱和的脂族链,具有至少 1 个碳 ;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链,具有至少 2 个碳,并且具有至少一个羟基族基团 ;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链,具有至少 2 个碳,并且具有至少一个硫醇族基团 ;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链,具有至少 2 个碳,其中该脂族链终止于醛族基团 ;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链,具有至少 2 个碳,并且具有至少一个酮族基团 ;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链,具有至少 2 个碳,其中该脂族链终止于羧酸族基团 ;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链,具有至少 2 个碳,并且具有至少一个酰胺族基团 ;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链,具有至少 2 个碳,并且具有至少一个酰基 ;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链,具有至少 2 个碳,并且具有至少一个含氮部分 ;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链,具有至少 2 个碳,并且具有至少一个胺族基团 ;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链,具有至少 2 个碳,并且具有至少一个卤素族基团 ;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链,具有至少 2 个碳,并且具有至少一个硝鎊族基团。

[0192] 在优选的实施方式中,该组合物包含下式 :

[0193]



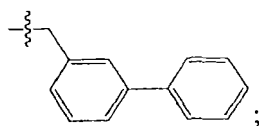
[0194] 其中, R₉ 选自 H、羟基、烷氧基、卤素、氨基、低级烷基、取代的氨基、乙酰氨基、羟基氨基、具有 1-8 个碳和 1-20 个氢的脂族基团、相似大小的取代的脂族基团、由小于 10 个碳组成的环脂族基团、取代的环脂族基团、芳基、杂环基、NO₂、SR' 和 NR' ₂, 其中 R' 被定义为直链或支链的饱和或不饱和的脂族链,具有至少 1 个碳 ;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链,具有至少 2 个碳,并且具有至少一个羟基族基团 ;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链,具有至少 2 个碳,并且具有至少一个硫醇族基团 ;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链,具有至少 2 个碳,其中该脂族链终止于醛族基团 ;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链,具有至少 2 个碳,并且具有至少一个酮族基团 ;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链,

[0200] 其中 R12、R13 和 R14 选自下组：氢；CH₃；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 1 个碳；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个羟基族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个硫醇族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，其中该脂族链终止于醛族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个酮族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，其中该脂族链终止于羧酸族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个酰胺族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个酰基；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个含氮部分；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个胺族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个醚族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个卤素族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个硝基族基团；并且 R11 是 OH。

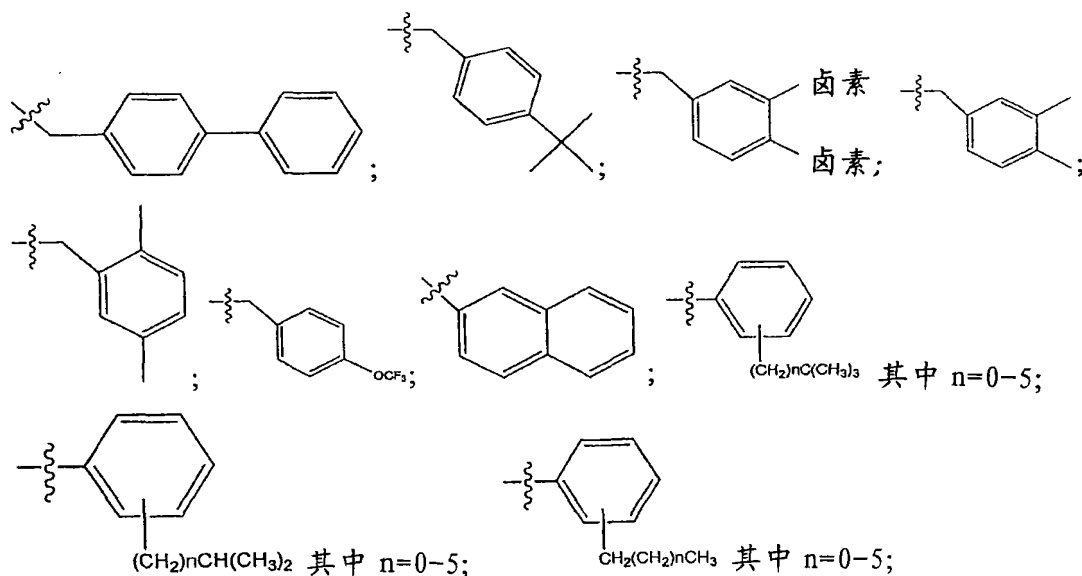
[0201] 在其他优选的实施方式中，R4 或 R5 选自下组：

[0202] 萘胺；苯酚；1-萘酚；2-萘酚；

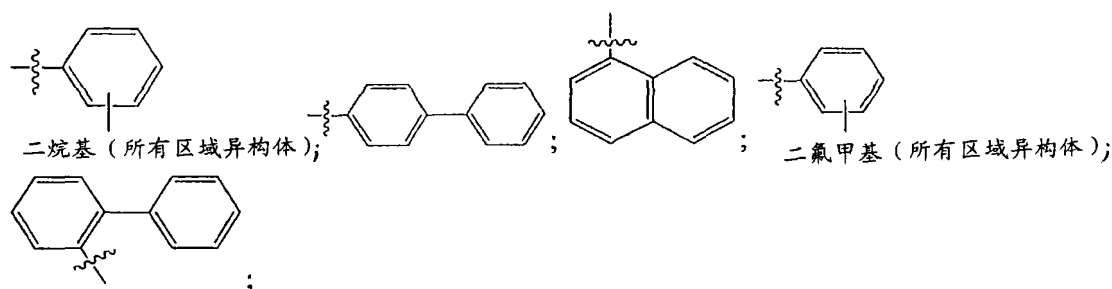
[0203]



[0204]



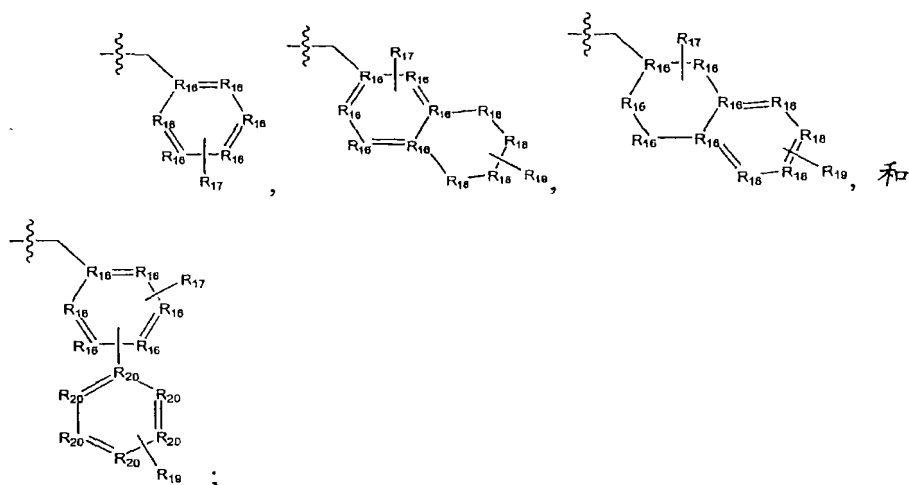
[0205]



[0206] 喹啉类, 和所有芳族区域异构体。

[0207] 在其他优选的实施方式中, R4 或 R5 选自下组:

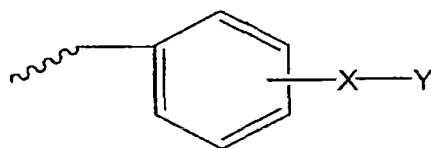
[0208]



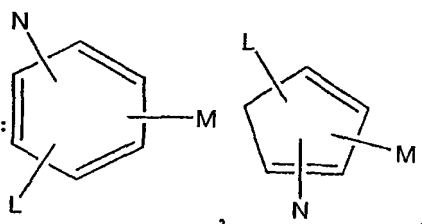
[0209] 其中 R16 是碳或氮; 其中 R17 选自下组: 氢; 卤素; CH₃; 直链或支链的饱和或不饱和的脂族链, 具有至少 2 个碳; 包含卤素的化学部分, 包含硫的化学部分; 包含氮的化学部分; 芳族化学部分; 亲水性化学部分; 和疏水性化学部分; 其中 R18 是碳或氮; 其中 R19 选自下组: 氢; 卤素; CH₃; 直链或支链的饱和或不饱和的脂族链, 具有至少 2 个碳; 包含卤素的化学部分, 包含硫的化学部分; 包含氮的化学部分; 芳族化学部分; 亲水性化学部分; 和疏水性化学部分; 并且, 其中 R20 是碳或氮。

[0210] 在优选的实施方式中, R4 或 R5 是

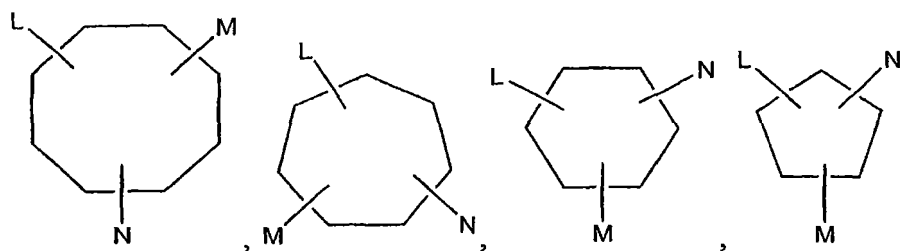
[0211]



[0212] 其中 X 选自下组:



[0213]

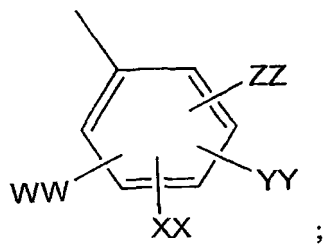


[0214] 烷基、取代的烷基、磺酰胺、SO₂ 烷基、NHSO₂、CH₂、CH₂CH₂、SO₂、CH₂SO₂、SO₂CH₂、OCH₂CH₂O、SO、CH₂CH₂SO、SOCH₂CH₂；并且

[0215] 其中 L、M 和 N 存在或不存在，选自下组：烷基、NO₂、卤素、OH、O- 烷基、甲基酯、丙基酯、乙基酯、CO₂H、CF₃、苯胺、硝基、杂环、单取代的烷基、二取代的烷基和三取代的烷基、氢、SO₂NH₂、SO₂NH- 烷基、SO 烷基、NHSO₂ 烷基；

[0216] 其中 Y 选自下组：氢、烷基、取代的烷基、卤素、OH、O- 烷基、甲基酯、丙基酯、乙基酯、CO₂H、硝基、杂环、单取代的烷基、二取代的烷基和三取代的烷基、氢、SO 烷基、SO₂NH₂、SO₂NH- 烷基、NHSO₂ 烷基和

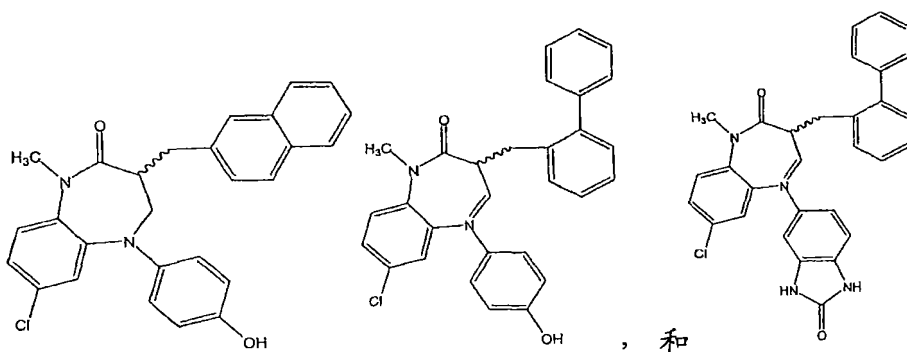
[0217]



[0218] 其中 WW、XX、YY 和 ZZ 存在或不存在，选自下组：烷基、卤素、OH、O- 烷基、甲基酯、丙基酯、乙基酯、CO₂H、苯胺、硝基、杂环、单取代的烷基、二取代的烷基和三取代的烷基、氢、SO₂NH₂、SO₂NH- 烷基、NHSO₂ 烷基。

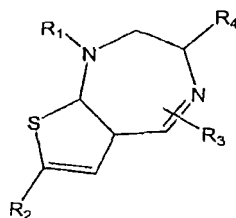
[0219] 在优选的实施方式中，该组合物选自下组：

[0220]



[0221] 在某些实施方式中，本发明提供包含下式的组合物：

[0222]



[0223] 包括 R 和 S 对映体形式和外消旋混合物；

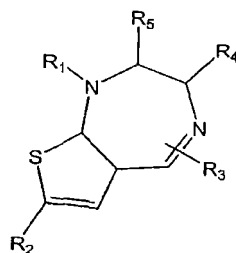
[0224] 其中 R1 和 R4 分别选自下组：氢；卤素；CH₃；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳；包含卤素的化学部分；包含硫的化学部分；包含氮的化学部分；芳族化学部分；亲水性化学部分；和疏水性化学部分；并且，

[0225] 其中 R2 选自 H、羟基、烷氧基、卤素、氨基、低级烷基、取代的氨基、乙酰氨基、羟氨基、具有 1-8 个碳和 1-20 个氢的脂族基团、相似大小的取代的脂族基团、由小于 10 个碳组成的环脂族基团、取代的环脂族基团、芳基、杂环基、NO₂、SR' 和 NR'，其中 R' 被定义为直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 1 个碳；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个羟基族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个硫醇族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，其中该脂族链终止于醛族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个酮族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，其中该脂族链终止于羧酸族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个酰胺族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个酰基；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个含氮部分；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个胺族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个卤素族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个硝鎓族基团；并且，

[0226] 其中 R3 包含一种化学部分，它包含含有 3 个或更多个碳原子的杂环基团。

[0227] 在优选的实施方式中，该组合物包含下式：

[0228]

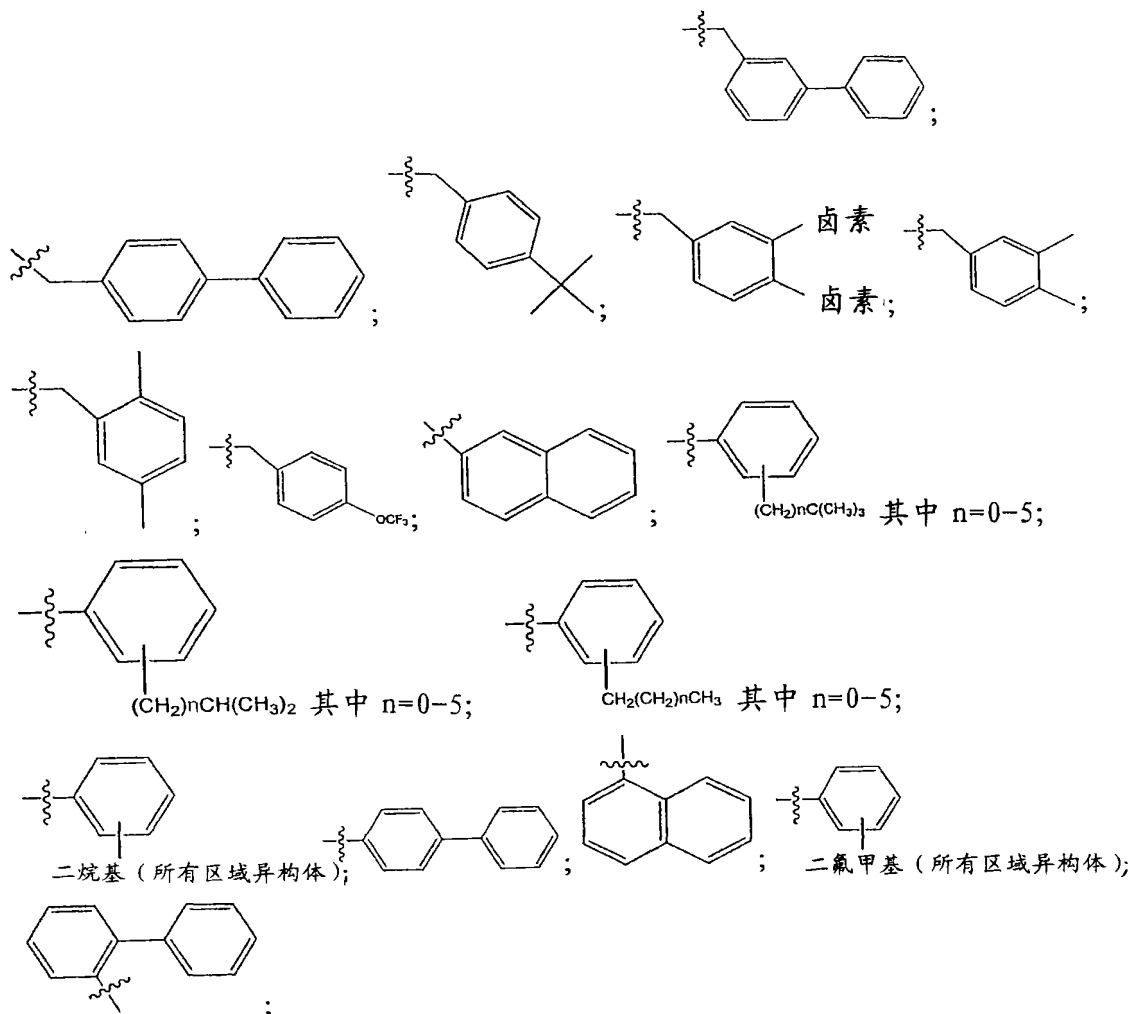


[0229] 其中 R5 选自下组：H 和酮。

[0230] 在优选的实施方式中，R3 选自下组：

[0231]

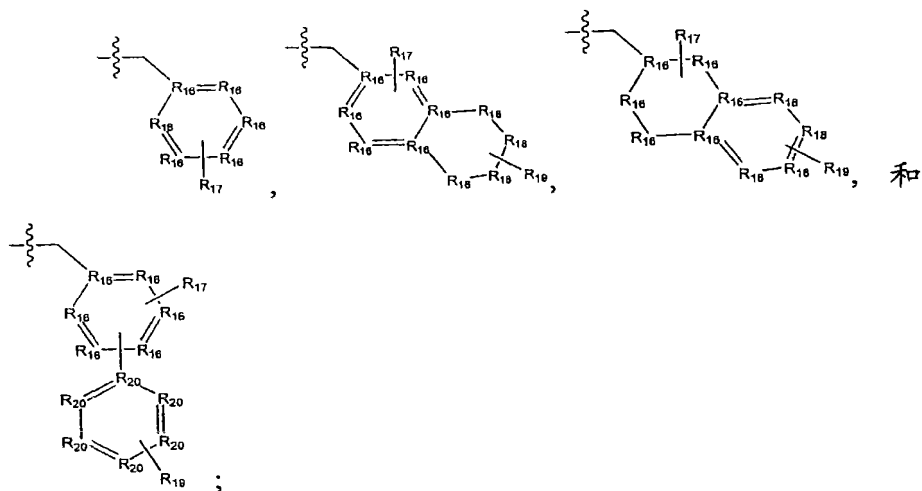
[0236]



[0237] 喹啉类, 和所有芳族区域异构体。

[0238] 在其他优选的实施方式中, R1 或 R4 选自下组:

[0239]



[0240] 其中 R16 是碳或氮;

[0241] 其中 R17 选自下组：氢；CH₃；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳；包含卤素的化学部分，包含硫的化学部分；包含氮的化学部分；芳族化学部分；亲水性化学部分；和疏水性化学部分；

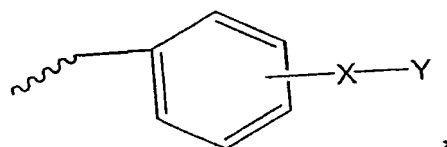
[0242] 其中 R18 是碳或氮；

[0243] 其中 R19 选自下组：氢；CH₃；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳；包含卤素的化学部分，包含硫的化学部分；包含氮的化学部分；芳族化学部分；亲水性化学部分；和疏水性化学部分；

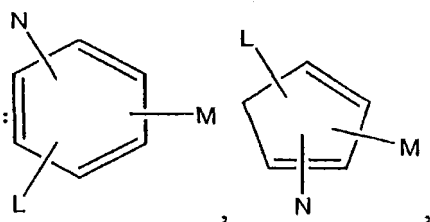
[0244] 其中 R20 是碳或氮。

[0245] 在优选的实施方式中，R4 或 R5 是

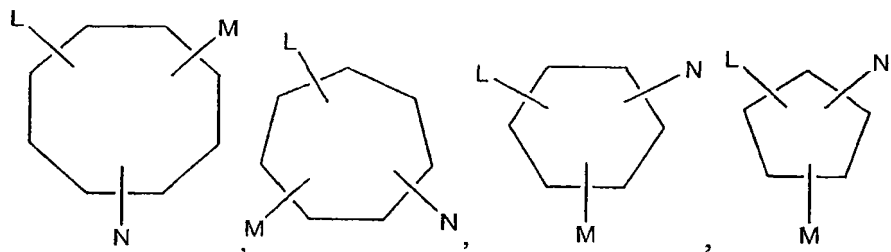
[0246]



[0247] 其中 X 选自下组：



[0248]

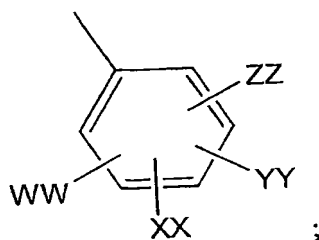


[0249] 烷基、磺酰胺、SO₂ 烷基、NHSO₂、CH₂、CH₂CH₂、SO₂、CH₂SO₂、SO₂CH₂、OCH₂CH₂O、SO、CH₂CH₂SO、SOCH₂CH₂；并且，

[0250] 其中 L、M 和 N 存在或不存在，选自下组：烷基、NO₂、卤素、OH、O- 烷基、甲基酯、丙基酯、乙基酯、CO₂H、CF₃、苯胺、硝基、杂环、单取代的烷基、二取代的烷基和三取代的烷基、氢、SO₂NH₂、SO₂NH- 烷基、SO 烷基、NHSO₂ 烷基；

[0251] 其中 Y 选自下组：氢、烷基、取代的烷基、卤素、OH、O- 烷基、甲基酯、丙基酯、乙基酯、CO₂H、硝基、杂环、单取代的烷基、二取代的烷基和三取代的烷基、氢、SO 烷基、SO₂NH₂、SO₂NH- 烷基、NHSO₂ 烷基和

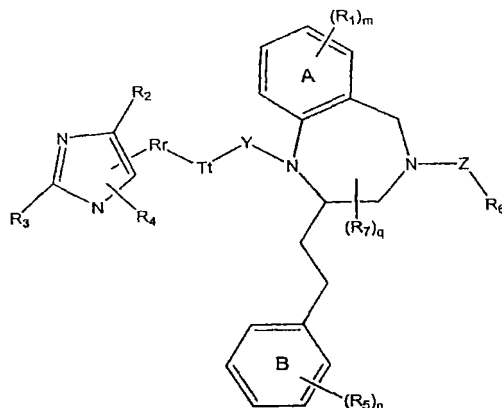
[0252]



[0253] 其中 WW、XX、YY 和 ZZ 存在或不存在,选自下组:烷基、卤素、OH、O-烷基、甲基酯、丙基酯、乙基酯、CO₂H、苯胺、硝基、杂环、单取代的烷基、二取代的烷基和三取代的烷基、氢、SO₂NH₂、SO₂NH-烷基、NHSO₂烷基。

[0254] 在某些实施方式中,本发明提供药物组合物,包含包含下式的化合物:

[0255]



[0256] 或者其立体异构体、药学上可接受的盐、水合物或前体药物,其中:

[0257] R₁ 和 R₅ 分别连接于苯基环 A 和 B 的任意可用碳原子,在每次出现时独立地选自烷基、取代的烷基、卤素、氰基、硝基、OR₈、NR₈R₉、C(=O)R₈、CO₂R₈、C(=O)NR₈R₉、NR₈C(=O)R₉、NR₈C(=O)OR₉、S(O)₂R₉、NR₈SO₂R₉、SO₂NR₈R₉、环烷基、杂环、芳基和杂芳基,和 / 或两个 R₁ 和 / 或两个 R₅ 连接在一起,构成稠合的苯并环;

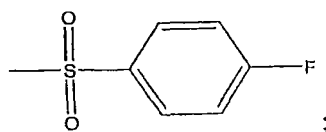
[0258] R₂、R₃ 和 R₄ 独立地选自氢、烷基和取代的烷基,或者 R₂、R₃ 和 R₄ 之一是连接 R、T 或 Y 的价键,并且 R₂、R₃ 和 R₄ 的另一个选自氢、烷基和取代的烷基;

[0259] Z 和 Y 独立地选自 C(=O)-, -CO₂-, -SO₂-, -CH₂-, -CH₂C(=O)- 和 -C(=O)C(=O)-, 或者 Z 可以不存在;

[0260] R 和 T 选自 -CH₂-, -C(=O)- 和 -CH[(CH₂)P(Q)]-, 其中 Q 是 NR₁₀R₁₁、OR₁₀ 或 CN;

[0261] R₆ 选自烷基、链烯基、取代的烷基、取代的链烯基、芳基、环烷基、杂环基和杂芳基;其条件是若 R₂ 是氢,则 Z-R₆ 一起不是 -SO₂-Me 或

[0262]



[0263] R₇ 选自氢、烷基、取代的烷基、链烯基、取代的链烯基、氨基烷基、卤素、氰基、硝基、酮基(=O)、羟基、烷氧基、烷硫基、C(=O)H、酰基、CO₂H、烷氧基羰基、氨甲酰基、磺酰基、磺酰氨基(sulfonamidyl)、环烷基、杂环、芳基和杂芳基;

[0264] R₈ 和 R₉ 独立地选自氢、烷基、取代的烷基、环烷基、杂环、芳基和杂芳基,或者 R₈ 和 R₉ 一起构成杂环或杂芳基,除了 R₉ 当与磺酰基连接成为 SO₂R₉ 时不是氢以外;

[0265] R₁₀ 和 R₁₁ 独立地选自氢、烷基和取代的烷基;并且

[0266] m 和 n 独立地选自 0、1、2 和 3;

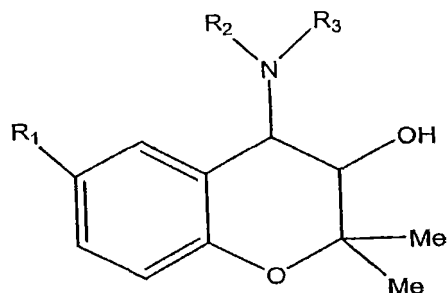
[0267] o、p 和 q 独立地是 0、1 或 2;并且

[0268] r 和 t 是 0 或 1;

[0269] 并且包含细胞凋亡剂。

[0270] 在某些实施方式中,本发明提供药物组合物,包含包含下式的化合物:

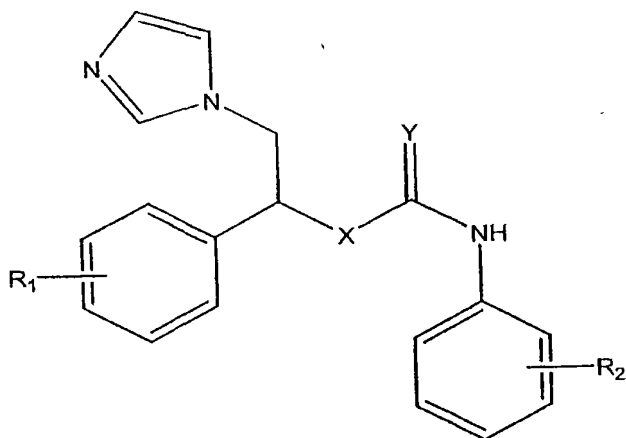
[0271]



[0272] 或者其立体异构体、药学上可接受的盐、水合物或前体药物,其中:R₁选自下组:H、CN和SO₂-吡啶;R₂选自下组:H、4-Cl-Ph、Ph和2-Me-咪唑;R₃选自下组:H、CH₂-2-咪唑和CH₂-2-噁唑;和细胞凋亡剂。

[0273] 在某些实施方式中,本发明提供药物组合物,包含包含下式的化合物:

[0274]



[0275] 或者其立体异构体、药学上可接受的盐、水合物或前体药物,其中:

[0276] R₁选自下组:H、2,4-Cl₂、2,4-Me₂和2,5-(CF₃)₂;R₂选自下组:H、4-Cl、4-Me、2,4-Cl₂、2,4-Me₂、3-Cl;X选自下组:O和NH;Y选自下组:S、O、NCN、CO(3-CN-Ph)、CO(4-CN-Ph)、CO(4-Cl-Ph)和COEt;并且,

[0277] 和细胞凋亡剂。

[0278] 本发明不限于特定的细胞凋亡剂。在优选的实施方式中,本发明提供例如下列文献所述细胞凋亡剂:美国临时专利Nos. 60/607, 599和60/641, 040,美国专利申请Nos. 10/935, 333、10/886, 450、10/795, 535、10/634, 114、10/427, 211、10/427, 212、10/217, 878、09/767, 283、09/700, 101和相关申请;各自全文引用在此作为参考。

[0279] 附图的简要说明

[0280] 图1显示苯并二氮杂萘化合物对[ATP]绘制的速度数据。

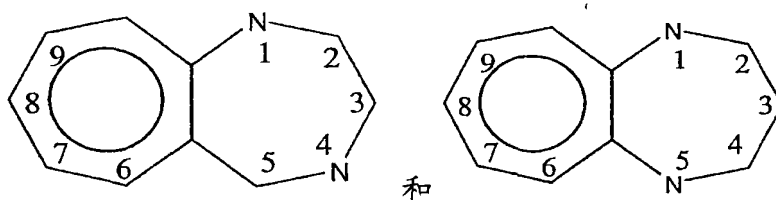
[0281] 图2显示[Bz]-V_{max}图(图2A)、[Bz]-K_m图(图2B)和[Bz]-V_{max}/K_m图(图2C)。

[0282] 定义

[0283] 为了有利于理解本发明,下文定义一些术语和短语。

[0284] 本文所用的术语“苯并二氮杂葑”表示与苯基环稠合的七元非芳族杂环，其中该七元环具有两个氮原子作为杂环的一部分。在某些方面，这两个氮原子位于 1 和 4 位或 1 和 5 位，如下一般结构所示：

[0285]



[0286] 术语“大于苯”表示任意含有 7 个或更多个非氢原子的化学基团。

[0287] 本文所用的术语“取代的脂族基”表示具有少于 10 个碳的烷烃，其中至少一个脂族氢原子已被卤素、氨基、羟基、硝基、巯基、酮、醛、酯、酰胺、低级脂族基、取代的低级脂族基或一种环（芳基、取代的芳基、环脂族基或取代的环脂族基等）所代替。它们的实例包括但不限于 1- 氯乙基等。

[0288] 本文所用的术语“取代的芳基”表示芳族环或稠合的芳族环系，由不多于三个稠合的环组成，其中至少一个是芳族的，并且其中环碳上的至少一个氢原子已被卤素、氨基、羟基、硝基、巯基、酮、醛、酯、酰胺、低级脂族基、取代的低级脂族基或一种环（芳基、取代的芳基、环脂族基或取代的环脂族基）所代替。它们的实例包括但不限于羟基苯基等。

[0289] 本文所用的术语“环脂族基”表示具备少于 8 个碳的环烷烃或者由不多于三个稠合环脂族环组成的稠合环系。它们的实例包括但不限于萘烷等。

[0290] 本文所用的术语“取代的环脂族基”表示具有少于 10 个碳的环烷烃或者由不多于三个稠合环组成的稠合环系，其中至少一个脂族氢原子已被卤素、硝基、巯基、氨基、羟基、酮、醛、酯、酰胺、低级脂族基、取代的低级脂族基或一种环（芳基、取代的芳基、环脂族基或取代的环脂族基）所代替。它们的实例包括但不限于 1- 氯萘烷基、二环庚烷类、辛烷类和壬烷类（例如降冰片基）等。

[0291] 本文所用的术语“杂环基”表示具有少于 8 个碳的环烷烃和 / 或芳基环系，或者由不多于三个稠合环组成的稠合环系，其中至少一个环碳原子被氧、氮或硫所代替。它们的实例包括但不限于吗啉代基等。

[0292] 本文所用的术语“取代的杂环基”表示具有少于 8 个碳的环烷烃和 / 或芳基环系，或者由不多于三个稠合环组成的稠合环系，其中至少一个环碳原子被氧、氮或硫所代替，并且其中至少一个脂族氢原子已被卤素、羟基、巯基、硝基、氨基、酮、醛、酯、酰胺、低级脂族基、取代的低级脂族基或一种环（芳基、取代的芳基、环脂族基或取代的环脂族基）所代替。它们的实例包括但不限于 2- 氯吡喃基。

[0293] 本文所用的术语“连接基团”表示连接两个不同结构部分的含有至多且包括八个邻接原子的链，其中这类原子例如是碳、氮、氧或硫。乙二醇是一种非限制性实例。

[0294] 本文所用的术语“低级烷基 - 取代的氨基”表示任意的含有至多且包括八个碳原子的烷基单元，其中一个脂族氢原子被氨基所代替。它们的实例包括但不限于乙氨基等。

[0295] 本文所用的术语“低级烷基 - 取代的卤素”表示任意的含有至多且包括八个碳原子的烷基单元，其中一个脂族氢原子被卤素所代替。它们的实例包括但不限于氯乙基等。

[0296] 本文所用的术语“乙酰氨基”应当表示任意的被乙酰化的伯氨基或仲氨基。它们的实例包括但不限于乙酰胺等。

[0297] 本文所用的术语化合物的“衍生物”表示经过化学修饰的化合物，其中该化学修饰发生在该化合物的官能团上或芳族环上。

[0298] 本文所用的术语“表皮增生”表示表皮组织中正常排列的正常细胞数量的异常扩大或增加。表皮增生是一些障碍的特征，包括但不限于牛皮癣。

[0299] 本文所用的术语“角化细胞”表示表皮角化层的皮肤细胞。

[0300] 本文所用的术语“成纤维细胞”表示结缔组织的中胚层衍生的驻留细胞，它们分泌原纤维前胶原、纤连蛋白和胶原酶。

[0301] 本文所用的术语“色素障碍”表示牵涉皮肤色素（例如黑素）的障碍。色素障碍的实例包括但不限于所有形式的白化病、黑斑病、皮肤损伤后的色素丢失和白癜风。

[0302] 本文所用的术语“支架”或“药物洗脱性支架”表示任意这样的装置，当被置于与所要治疗的腔壁部位接触时，其也将放置纤维蛋白在腔壁上并且保留在腔壁上。这尤其可以包括经皮递送的装置，以治疗冠状动脉闭塞和封闭脾、颈动脉、髂骨和腓血管的切口或动脉瘤。支架也可以具有基础性聚合或金属结构元件，其上涂有纤维蛋白，或者支架可以是纤维蛋白与聚合物混合的复合体。例如，一种可变形的金属丝支架、例如公开在美国专利 No. 4, 886, 062 中，引用在此作为参考，其可以涂有一层或多层如上所述的纤维蛋白（即通过施用纤维蛋白原溶液和纤维蛋白原-凝固蛋白溶液，在金属框架上聚合纤维蛋白），或者其以具有附加的纤维蛋白预成型品、例如环绕的纤维蛋白膜的形式提供。然后将支架和纤维蛋白放置在气囊导管远端的气囊上，借助常规经皮手段（例如在血管成形术中）递送至所要治疗的受限或闭合部位，在那里它将使气囊充气膨胀与体腔接触。然后可以撤回导管，使本发明的纤维蛋白支架留在治疗部位。支架因此可以在治疗部位为体腔提供支撑结构，也提供支持在腔壁可靠放置纤维蛋白的结构。一般而言，药物-洗脱性支架允许特定药物在支架安装部位处的主动释放。

[0303] 本文所用的术语“导管”一般表示用于接近体腔或血管的管子。

[0304] 本文所用的术语“瓣膜”或“脉管”表示哺乳动物内的任意腔。实例包括但不限于动脉、静脉、毛细管和生物腔。

[0305] 本文所用的术语“再狭窄”表示任意狭窄的瓣膜。实例包括但不限于外周或冠状动脉在由打开狭窄动脉部分的努力所致创伤后的再闭合，例如动脉的气囊扩张、部分切除、经皮腔内斑块旋切 (atherectomy) 或激光处理。

[0306] 本文所用的术语“血管成形术”或“气囊疗法”或“气囊血管成形术”或“经皮经腔冠状血管成形术”表示治疗血管障碍的方法，该方法牵涉气囊导管的使用，以扩大血管，从而提高血流。

[0307] 本文所用的术语“心脏导管插入术”或“冠状血管图”表示利用导管插入手术诊断冠状动脉疾病的试验。这样一种手术可以牵涉例如经由导管向冠状动脉注射对比染剂，以便可视化狭窄或阻滞的动脉。

[0308] 本文所用的术语“受治疗者”表示接受本发明方法治疗的生物。这类生物优选地包括但不限于哺乳动物（例如鼠、猿、马、牛、猪、犬、猫等），最优选地包括人类。在本发明的上下文中，术语“受治疗者”一般表示将接受或者已经接受以细胞凋亡过程调节障碍为特征

的病症治疗（例如本发明化合物和任选的一种或多种其他成分的给药）的个体。

[0309] 本文所用的术语“诊断”表示识别疾病的征兆与症状（例如常规疗法耐受性）或者遗传学分析、病理学分析、组织学分析等。

[0310] 本文所用的术语“抗癌剂”或“常规抗癌剂”表示任意用在癌症治疗中的化学治疗化合物、放射疗法或手术干预。

[0311] 本文所用的术语“体外”表示人工环境和发生在人工环境内的过程或反应。体外环境包括但不限于试管和细胞培养物。术语“体内”表示天然环境（例如动物或细胞）和发生在天然环境内的过程或反应。

[0312] 本文所用的术语“宿主细胞”表示任意真核或原核细胞（例如哺乳动物细胞、鸟类细胞、两栖动物细胞、植物细胞、鱼类细胞和昆虫细胞），无论位于体外或体内。

[0313] 本文所用的术语“细胞培养物”表示细胞的任意体外培养物。在该术语内包括连续细胞系（例如具有无限增殖的表型）、原代细胞培养物、有限细胞系（例如非转化的细胞）和任意其他体外供养的细胞种群，包括卵母细胞和胚胎。

[0314] 在优选的实施方式中，本发明组合物和方法的“靶细胞”包括但不限于淋巴样细胞或癌细胞。淋巴样细胞包括 B 细胞、T 细胞和粒细胞。粒细胞包括嗜曙红细胞和巨噬细胞。在有些实施方式中，靶细胞是连续培养的细胞或者从患者活组织检查所得的未培养的细胞。

[0315] 癌细胞包括肿瘤细胞、赘生细胞、恶性细胞、转移细胞和增生细胞。赘生细胞可以是良性的或恶性的。赘生细胞如果不侵袭或转移，它们就是良性的。恶性细胞是能够侵袭和 / 或转移者。增生是细胞在组织或器官中的病理性蓄积，没有显著的结构或功能改变。

[0316] 在一种具体的实施方式中，靶细胞表现病理性生长或增殖。本文所用的术语“病理性增殖或生长的细胞”表示动物中增殖细胞的局限化种群，其不受普通正常生长限制的控制。

[0317] 本文所用的术语“未活化的靶细胞”表示处于 G₀ 期的细胞或者其中尚未被施加刺激物的细胞。

[0318] 本文所用的术语“活化的靶淋巴样细胞”表示已被适当刺激物启动以导致信号转导级联的淋巴样细胞，或者作为替代选择，不处于 G₀ 期的淋巴样细胞。活化的淋巴样细胞可以增殖、经历活化诱导的细胞死亡或者产生该细胞类型特有的一种或多种细胞毒素、细胞因子或其他相关膜 - 缔合蛋白（例如 CD8⁺ 或 CD4⁺）。它们也能够识别和结合任意在其表面显示特定抗原和随后释放其效应器分子的靶细胞。

[0319] 本文所用的术语“活化的癌细胞”表示已被适当刺激物启动以导致信号转导的癌细胞。活化的癌细胞可以处于或不处于 G₀ 期。

[0320] 活化剂是在作用于靶细胞后导致信号转导级联的刺激物。活化性刺激物的实例包括但不限于小分子、放射能量和与活化细胞表面受体结合分子。由活化刺激物诱导的应答可以以下列指标的变化为特征：细胞内 Ca²⁺、超氧化物或羟基自由基水平；激酶或磷酸酶等酶的活性；或者细胞的能量状态等。就癌细胞而言，活化剂也包括转化性致癌基因。

[0321] 在一方面，活化剂是任意与细胞表面活化受体结合的成分。它们可以选自下组：T 细胞受体配体、B 细胞活化因子 (BAFF)、TNF、Fas 配体 (FasL)、CD40 配体、增殖诱导性配体 (ARPII)、细胞因子、趋化因子、激素、氨基酸（例如谷氨酸）、甾类、B 细胞受体配体、 γ

射线、UV 辐射、增强细胞应激反应的活性剂 (agent) 或条件、或者特异性识别和结合细胞表面活化受体的抗体 (例如抗 -CD4、抗 -CD8、抗 -CD20、抗 -TACI、抗 -BCMA、抗 -TNF 受体、抗 -CD40、抗 -CD3、抗 -CD28、抗 -B220、抗 -CD38、-CD19 和抗 -CD21)。BCMA 是 B 细胞成熟抗原受体, TACI 是跨膜活化剂和 CAML 交互剂 (Gross, A. et al. (2000) ; Laabi, Y. et al. (1992) and Madry, C. et al. (1998))。抗体包括单克隆或多克隆抗体或者它们的混合物。

[0322] T 细胞配体的实例包括但不限于与 MHC 分子结合的肽、肽 MHC 复合体或者识别 T 细胞受体组分的抗体。

[0323] B 细胞配体的实例包括但不限于结合或识别 B 细胞受体组分的分子或抗体。

[0324] 与细胞表面活化受体结合的试剂的实例包括但不限于这些受体的天然配体或者它们的抗体 (例如抗 -CD20)。RITUXIN (Genentech, Inc., San Francisco, CA) 是一种商业上可获得的抗 -CD20 嵌合单克隆抗体。

[0325] 增强细胞应激反应的活性剂或条件的实例包括热、放射、氧化性应激反应或生长因子撤回等。生长因子的实例包括但不限于血清、IL-2、血小板衍生生长因子 (PDGF) 等。

[0326] 本文所用的术语“有效量”表示化合物 (例如本发明化合物) 足以达到有益或所需结果的量。有效量可以在一次或多次给药、施用或剂量中给予, 并且不打算限于特定的制剂或给药途径。

[0327] 本文所用的术语“细胞死亡过程调节障碍”表示细胞经由坏死或细胞凋亡经历细胞死亡的能力 (例如素因) 的任意异常。细胞死亡的调节障碍与多种条件有关或者受多种条件诱导, 例如包括自身免疫障碍 (例如系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、移植物 - 宿主疾病、重症肌无力、斯耶格伦氏综合征等)、慢性炎症 (例如牛皮癣、哮喘和克罗恩氏病)、过度增殖性障碍 (例如肿瘤、B 细胞淋巴瘤、T 细胞淋巴瘤等)、病毒感染 (例如疱疹、乳头状瘤、HIV) 和其他病症, 例如骨关节炎和动脉粥样硬化。

[0328] 应当注意, 当调节障碍受病毒感染诱导或者与病毒感染有关时, 该病毒感染在发生或观察到调节障碍之时可能是可检测的或不可检测的。也就是说, 病毒 - 诱导的调节障碍甚至可以发生在病毒感染症状的消失之后。

[0329] 本文所用的“过度增殖性障碍”表示任意这样的病症, 其中动物中增殖细胞的局限化种群不受普通正常生长限制的控制。过度增殖性障碍的实例包括肿瘤、赘生物、淋巴瘤等。赘生物如果不经历侵袭或转移则是良性的, 如果有此二者之一则是恶性的。转移的细胞或组织意味着该细胞能够侵袭和破坏相邻的机体结构。增生是细胞增殖的一种形式, 牵涉组织或器官中细胞数量的增加, 没有显著的结构或功能改变。组织变形是受控制的细胞生长的一种形式, 其中一种类型的全分化细胞取代另一种类型的分化细胞。组织变形可以发生在上皮或结缔组织细胞中。典型的组织变形牵涉多少有些无序的变形上皮。

[0330] 活化的淋巴样细胞的病理性生长经常导致自身免疫障碍或慢性炎症。本文所用的术语“自身免疫障碍”表示任意这样的病症, 其中生物产生识别该生物自身分子、细胞或组织的抗体或免疫细胞。自身免疫障碍的非限制性实例包括自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性肝炎、贝格尔氏病或 IgA 肾病、口炎性腹泻 (Celiac Sprue)、慢性疲劳综合征、克罗恩氏病、皮肤肌炎、纤维肌痛、移植物 - 宿主疾病、格雷夫氏病、桥本氏甲状腺炎、自发性血小板减少性紫癜、扁平苔癣、多发性硬化、重症肌无力、牛皮癣、风湿热、风湿性关节炎、硬皮病、斯耶格伦氏综合征、系统性红斑狼疮、1 型糖尿病、溃疡性结肠炎、白癜风、肺结核等。

[0331] 本文所用的术语“慢性炎症”表示其中生物免疫细胞被活化的病症。这样一种病症是以持续性炎性应答伴有病理后果为特征的。这种状态是以单核细胞浸润、成纤维细胞与小血管增殖、结缔组织增加和组织破坏为特征的。慢性炎性疾病的实例包括但不限于克罗恩氏病、牛皮癣、慢性阻塞性肺疾病、炎性肠病、多发性硬化和哮喘。类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮等自身免疫疾病也能导致慢性炎性状态。

[0332] 本文所用的术语“共同给药”表示至少两种成分（例如本发明化合物）或疗法对受治疗者的给药。在有些实施方式中，两种或多种成分 / 疗法的共同给药是并行的。在其他实施方式中，给予第一种成分 / 疗法，先于第二种成分 / 疗法。本领域技术人员理解，所用各种成分 / 疗法的制剂和 / 或给药途径可以各不相同。适当的共同给药剂量容易为本领域技术人员所确定。在有些实施方式中，在共同给予成分 / 疗法时，在低于单独给药适用的剂量下给予各成分 / 疗法。因而，共同给药尤其适合于成分 / 疗法的共同给药降低已知潜在有害（例如毒性）成分的必需剂量的实施方式。

[0333] 本文所用的术语“毒性”表示任意对于细胞或组织的危害或有害效应，与该毒性剂给药之前的相同细胞或组织相比。

[0334] 本文所用的术语“药物组合物”表示活性成分与载体（惰性或有活性）的组合，使该组合物尤其适合于体内、体外或离体的诊断或治疗用途。

[0335] 本文所用的术语“药学上可接受的载体”表示任意标准药用载体，例如磷酸盐缓冲盐水溶液、水、乳剂（例如油 / 水乳剂或水 / 油乳剂）和各种类型的湿润剂。组合物也可以包括稳定剂和防腐剂。关于载体、稳定剂和助剂的实例，参见 Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA [1975]。

[0336] 本文所用的术语“药学上可接受的盐”表示本发明化合物的任意药学上可接受的盐（例如酸或碱），它们在对受治疗者给药后，能够提供本发明化合物或者其活性代谢产物或残余物。正如本领域技术人员所知，本发明化合物的“盐”可以从无机或有机酸和碱衍生。酸的实例包括但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、高氯酸、富马酸、马来酸、磷酸、乙醇酸、乳酸、水杨酸、琥珀酸、甲苯 - 对 - 磺酸、酒石酸、乙酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、甲酸、苯甲酸、丙二酸、萘 - 2 - 磺酸、苯磺酸等。其他酸、例如草酸，尽管本身不是药学上可接受的，不过也可以用在盐的制备中，这些盐作为中间体可用于得到本发明化合物和它们药学上可接受的酸加成盐。

[0337] 碱的实例包括但不限于碱金属（例如钠）氢氧化物、碱土金属（例如镁）氢氧化物、氨和式 NW_4^+ 化合物，其中 W 是 C_{1-4} 烷基等。

[0338] 盐的实例包括但不限于：乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、(flucoheptanoate) 甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2- 羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、2- 萘磺酸盐、烟酸盐、草酸盐、扑酸盐、果胶酯酸盐、过硫酸盐、苯丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、十一烷酸盐等。其他盐的实例包括本发明化合物与适合阳离子化合而成的阴离子，所述阳离子例如 Na^+ 、 NH_4^+ 和 NW_4^+ （其中 W 是 C_{1-4} 烷基）等。

[0339] 就治疗用途而言，本发明化合物的盐被认为是药学上可接受的。不过，非药学上可

接受的酸和碱的盐也可以用于例如药学上可接受的化合物的制备或纯化。

[0340] 本文所用的术语“固相载体”或“固体载体”在它们最广泛的含义上用于表示本领域普通技术人员可用的和已知的一些载体。固相载体包括但不限于硅胶、树脂、衍生的塑料膜、玻璃珠粒、棉花、塑料珠粒、氧化铝凝胶等。本文所用的术语“固体载体”也包括合成的抗原-呈递基质、细胞、脂质体等。适合的固相载体可以在所需最终用途和各种方案适合性的基础上加以选择。例如,就肽的合成而言,固相载体可以选择树脂,例如聚苯乙烯(例如 PAM 树脂,得自 Bachem, Inc., Peninsula Laboratories 等)、POLYHIPE 树脂(得自 Aminotech, Canada)、聚酰胺树脂(得自 Peninsula Laboratories)、与聚乙二醇接枝的聚苯乙烯树脂(TENTAGEL, Rapp Polymere, Tubingen, Germany)或聚二甲基丙烯酸酰胺树脂(得自 Milligen/Biosearch, California)。

[0341] 本文所用的术语“病原体”表示导致宿主疾病状态(例如感染、癌症等)的生物成分。“病原体”包括但不限于病毒、细菌、archaea、真菌、原生动物、支原体、朊病毒和寄生生物。

[0342] 术语“细菌”表示所有原核生物,包括原核生物界中的所有门(phyla)。该术语旨在涵盖所有被认为是细菌的微生物,包括支原体、衣原体、放线菌、链霉菌和立克次氏体。所有形式的细菌都包括在这种定义内,包括球菌、杆菌、螺旋体、球状体、原生质体等。在这种术语内也包括革兰氏阴性或革兰氏阳性的原核生物。“革兰氏阴性”和“革兰氏阳性”表示用本领域熟知的革兰-染色过程的染色图案(例如参见 Finegold and Martin, Diagnostic Microbiology, 6th Ed., CV Mosby St. Louis, pp. 13-15 [1982])。“革兰氏阳性细菌”是保留用于革兰染色中的原始染剂的细菌,导致所染色的细胞在显微镜下呈现深蓝色至紫色。“革兰氏阴性细菌”不保留用于革兰染色中的原始染剂,而是被复染剂所染色。因而,革兰氏阴性细菌呈现红色。

[0343] 本文所用的术语“微生物”表示任意品种或类型的微生物,包括但不限于细菌、archaea、真菌、原生动物、支原体和寄生生物。本发明预期包含本文所涵盖的一些微生物对于受治疗者也将是致病性的。

[0344] 本文所用的术语“真菌”用于表示真核生物,例如霉菌和酵母,包括二态真菌。

[0345] 本文所用的术语“病毒”表示微小的感染性成分,除了某些例外,它们不可被光学显微镜观察到,缺乏独立的代谢,并且仅能在活的宿主细胞内复制。个别的粒子(即病毒粒)通常由核酸和蛋白质外壳或被膜组成;有些病毒粒也具有含脂质膜。术语“病毒”涵盖所有类型的病毒,包括动物、植物、噬菌体和其他病毒。

[0346] 本文所用的术语“样品”在其最广泛的含义上使用。怀疑指示有以细胞凋亡功能调节障碍为特征的病症的样品可以包含细胞、组织或体液、从细胞分离的染色体(例如中期染色体的铺展)、基因组 DNA(在溶液中或者与固体载体结合,例如用于 Southern 印迹分析)、RNA(在溶液中或者与固体载体结合,例如用于 Northern 分析)、cDNA(在溶液中或者与固体载体结合)等。怀疑含有蛋白质的样品可以包含细胞、组织的一部分、含有一种或多种蛋白质的提取物等。

[0347] 本文所用的术语“纯化的”或“纯化”表示从样品中除去所不需要的组分。本文所用的术语“基本上纯化的”表示这样的分子,它们至少 60% 不含、优选 75% 不含、最优选 90% 或以上不含其他通常与之缔合的组分。

[0348] 本文所用的术语“抗原结合蛋白”表示与特异性抗原结合的蛋白质。“抗原结合蛋白”包括但不限于免疫球蛋白,包括多克隆、单克隆、嵌合、单一链和人源化抗体、Fab 部分、F(ab')₂ 部分和 Fab 表达文库。本领域已知有各种工艺用于多克隆抗体的产生。就抗体的产生而言,通过注射相当于所需表位的肽,可以使各种宿主动物免疫,包括但不限于兔、小鼠、大鼠、绵羊、山羊等。在优选的实施方式中,该肽缀合于免疫原性载体(例如白喉类毒素、牛血清白蛋白(BSA)或钥孔戚血蓝蛋白[KLH])。依赖于宿主的品种,使用各种佐剂增加免疫应答,包括但不限于弗洛因德佐剂(完全与不完全),矿物质凝胶,例如氢氧化铝,表面活性物质,例如溶血卵磷脂,普朗尼克多元醇,聚阴离子,肽类,油乳剂,钥孔戚血蓝蛋白,二硝基苯酚,和潜在有用的人佐剂,例如 BCG(卡介苗)和 *Corynebacterium parvum*。

[0349] 就单克隆抗体的制备而言,可以采用任意通过连续培养细胞系产生抗体分子的技术(例如参见 Harlow and Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY)。这些技术包括但不限于杂交瘤技术,最初由 Kohler 和 Milstein 所开发(Kohler and Milstein, *Nature*, 256: 495-497 [1975]),以及三源杂交瘤技术,人 B- 细胞杂交瘤技术(例如参见 Kozbor et al, *Immunol. Today*, 4: 72 [1983])和产生人单克隆抗体的 EBV- 杂交瘤技术(Cole et al, in *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, Inc., pp. 77-96 [1985])。

[0350] 按照本发明,根据需要可以采取单链抗体的产生所述技术(U. S. 4, 946, 778; 引用在此作为参考)来产生特异性单链抗体。本发明的附加实施方式利用本领域已知用于 Fab 表达文库构建的技术(Huse et al, *Science*, 246: 1275-1281 [1989])来迅速和简易鉴别具有所需特异性的单克隆 Fab 部分。

[0351] 借助已知技术可以生成含有抗体分子的个体基因型(抗原结合区)的抗体部分。例如,这类部分包括但不限于:F(ab')₂ 部分,其能够借助抗体分子的胃蛋白酶消化作用产生;Fab' 部分,其能够通过还原 F(ab')₂ 部分的二硫桥而生成;和 Fab 部分,其能够通过用木瓜蛋白酶和还原剂处理抗体分子而生成。

[0352] 借助本领域已知的方法可以分离编码抗原结合蛋白的基因。在抗体的产生中,借助本领域已知的技术可以完成所需抗体的筛选(例如放射性免疫测定法、ELISA(酶连免疫吸附测定法)、“三明治”免疫测定法、免疫放射性测定法、凝胶扩散沉淀素反应、免疫扩散测定法、就地免疫测定法(例如使用胶态金、酶或放射性同位素标记)、蛋白质印迹、沉淀反应、凝集测定法(例如凝胶凝集测定法、血细胞凝集测定法等)、补体固定测定法、免疫荧光测定法、A 蛋白测定法和免疫电泳测定法等)。

[0353] 本文所用的术语“免疫球蛋白”或“抗体”表示结合特异性抗原的蛋白质。免疫球蛋白包括但不限于多克隆、单克隆、嵌合和人源化抗体、Fab 部分、F(ab')₂ 部分,包括下列种类的免疫球蛋白:IgG、IgA、IgM、IgD、IbE 和所分泌的免疫球蛋白(sIg)。免疫球蛋白一般包含两条等重的链和两条轻链。不过,术语“抗体”和“免疫球蛋白”也涵盖单链抗体和双链抗体。

[0354] 本文所用的术语“表位”表示抗原与特定免疫球蛋白接触的部分。当使用蛋白质或蛋白质部分使宿主动物免疫时,该蛋白质的大量区域都可以诱导抗体的产生,该抗体与该蛋白质上的既定区域或三维结构特异性结合;这些区域或结构被称为“抗原决定子”。抗原决定子可以与完整抗原(也就是用于引发免疫应答的“免疫原”)竞争抗体结合。

[0355] 术语“特异性结合”或“特异性地结合”在用于表示抗体和蛋白质或肽的相互作用时,意味着该相互作用依赖于该蛋白质上特定结构(也就是抗原决定子或表位)的存在;换句话说,抗体识别和结合特异性蛋白质结构而非一般的蛋白质。例如,如果抗体是表位“A”特异性的,含有表位A(或者游离的未标记A)的蛋白质在含有已标记的“A”和抗体的反应中的存在将减少已标记的A与抗体结合的量。

[0356] 本文所用的术语“非特异性结合”和“背景结合”在用于表示抗体和蛋白质或肽的相互作用时,表示不依赖于特定结构的存在的相互作用(也就是说,该抗体结合一般的蛋白质而非特定结构,例如表位)。

[0357] 本文所用的术语“调控”表示化合物(例如本发明化合物)影响(例如促进或阻碍)某方面细胞功能的活性,包括但不限于细胞生长、增殖、细胞凋亡等。

[0358] 本文所用的术语“竞争结合”用于表示第一种分子(例如第一种本发明化合物),它具有与第二种分子(例如第二种本发明化合物或者其他与线粒体ATP合成酶中的寡霉素敏感性赋予蛋白等结合的分子)结合相同底物(例如线粒体ATP合成酶中的寡霉素敏感性赋予蛋白)的活性。第一种分子结合的效率(例如动力学或热力学)可以等于或大于或小于底物与第二种分子结合的效率。例如,两种分子与底物结合的平衡结合常数(K_D)可以是不同的。

[0359] 本文所用的术语“对受治疗者给予所述化合物的指导”及其同义语包括使用包含在药盒中的组合物的指导,用于治疗以细胞或组织中细胞凋亡过程调节障碍为特征的病症(例如提供剂量、给药途径、主治医师在患者-特异性特征与治疗作用过程之间建立联系的决策树)。该术语也具体表示使用包含在药盒中的组合物治疗下列障碍的指导:自身免疫障碍(例如系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、移植物-宿主疾病、重症肌无力、斯耶格伦氏综合征等)、慢性炎症(例如牛皮癣、哮喘和克罗恩氏病)、过度增殖性障碍(例如肿瘤、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤等)、病毒感染(例如疱疹病毒、乳头状瘤病毒、HIV)和其他病症,例如骨关节炎和动脉粥样硬化等。

[0360] 术语“供试化合物”表示任意化学实体、药物、药品等,它们能够用于治疗或预防疾病、病症、障碍或机体功能障碍,或者改变样品的生理或细胞状态(例如细胞或组织中细胞凋亡调节障碍的水平)。供试化合物包含已知的和潜在的治疗性化合物。利用本发明的筛选方法,可以确定供试化合物是治疗性的。“已知的治疗性化合物”表示已经知道(例如通过动物试验或者前期人类给药实验)在这类治疗或预防中是有效的治疗性化合物。在优选的实施方式中,“供试化合物”是调控细胞中的细胞凋亡的成分。

[0361] 本文所用的术语“第三方”表示任意从事销售、仓储、分销或标价出售供试化合物的实体,预期给予该化合物用于治疗以细胞凋亡过程调节障碍为特征的病症。

[0362] 本发明的一般说明

[0363] 作为一类药物,苯并二氮杂 萘 化合物已经得到广泛研究,据报道是治疗一些疾病的有效药品。例如,各自全文引用在此作为参考的U.S. 4, 076823、4, 110, 337、4, 495, 101、4, 751, 223和5, 776, 946报道了某些苯并二氮杂 萘 化合物是有效的止痛和抗炎剂。与之相似,各自全文引用在此作为参考的U.S. 5, 324, 726和U.S. 5, 597, 915报道了某些苯并二氮杂 萘 化合物是缩胆囊素和胃泌素的拮抗剂,因而可能用于治疗某些胃肠障碍。

[0364] 其他苯并二氮杂 萘 化合物已被研究作为人嗜中性白细胞弹性蛋白酶的抑制剂,治

疗人嗜中性白细胞弹性蛋白酶 - 介导的病症,例如心肌缺血、脓毒性休克综合征(例如参见 U. S. 5, 861, 380, 全文引用在此作为参考)等。全文引用在此作为参考的 U. S. 5, 041, 438 报道了某些苯并二氮杂萘化合物可用作抗逆转录病毒剂。

[0365] 尽管苯并二氮杂萘化合物已经受到关注,不过从下文说明明显看出,本发明提供新颖的苯并二氮杂萘化合物与相关化合物和使用这些新颖化合物以及已知化合物治疗多种疾病的方法。

[0366] 苯并二氮杂萘化合物已知与中枢神经系统(CNS)中的苯并二氮杂萘受体结合,因而已经用于治疗各种 CNS 障碍,包括焦虑和癫痫。外周苯并二氮杂萘受体也已被鉴别,这些受体也可以偶尔存在于 CNS 中。本发明证明,苯并二氮杂萘与相关化合物具有促细胞凋亡和细胞毒性性质,可用于治疗生长在组织培养物中的转化细胞。这些化合物的作用途径并不通过以前所鉴别的苯并二氮杂萘受体。

[0367] 在本发明开发期间所进行的实验已经鉴别了苯并二氮杂萘化合物与相关化合物的新颖生物靶标(其中有些由于它们结合细胞靶分子的能力而非它们的苯并二氮杂萘化合物总体化学结构同源性而相关)。确切而言,本发明提供直接或间接作用于线粒体蛋白质以引发所需生物学效应的化合物。

[0368] 因而在有些实施方式中,本发明提供一些新颖的化合物和以前已知的化合物,它们指向新颖的细胞靶以达到所需生物学结果。在其他实施方式中,本发明提供使用这类化合物调节生物学过程的方法。本发明也提供鉴别和优化化合物的药物 - 筛选方法。本发明进一步提供诊断标记,用于鉴别疾病和病症,用于监测治疗制度,和 / 或用于鉴别最佳治疗作用过程。下面描述这些和其他研究和治疗上的实用性。

[0369] 相似的苯并二氮杂萘相关性化合物描述在美国专利申请 10/886, 450、10/795, 535、10/634, 114、10/427、212、10/427, 211、10/217, 878、09/767, 283、09/700, 101 和美国临时专利申请 No. 60/565, 788 中,各自全文引用在此作为参考,也是以作为细胞死亡调控剂为特征的。这类苯并二氮杂萘相关性化合物的基因表达行为证明了基因的调控指向细胞凋亡。这类苯并二氮杂萘相关性化合物进一步与细胞凋亡剂一起用于药物组合体内。另外,这类苯并二氮杂萘相关性化合物用于治疗应用中(例如治疗过度增殖性障碍)。

[0370] 本发明的详细说明

[0371] 本发明提供新颖的化合物、它们的发现方法和它们的治疗、研究和诊断用途。确切而言,本发明提供苯并二氮杂萘衍生物与相关化合物和使用苯并二氮杂萘衍生物与相关化合物作为治疗剂治疗一些与细胞凋亡过程的误调节、自身免疫、发炎和过度增殖等有关的病症的用途。

[0372] 在下面几节详细描述本发明的示范性组合物和方法:I. 细胞死亡的调控剂;II. 细胞生长和增殖的调控剂;III. 示范性化合物;IV. 药物组合物、制剂和示范性给药途径与剂量考虑;V. 药物筛选;VI. 治疗应用;和 VII. 鉴别治疗性抑制剂的 ATP 酶和方法。

[0373] 本发明引用下列文献作为参考:美国临时专利 Nos. 60/607, 599、60/641, 040 和美国专利申请 Nos. 10/935, 333、10/886, 450、10/795, 535、10/634, 114、10/427, 211、10/427, 212、10/217, 878、09/767, 283、09/700, 101 和相关申请。上述情况所述所有化合物和用途都作为本发明的一部分。另外,苯并二氮杂萘的所有其他已知用途都可以用

于本发明的新制剂。附加参考文献包括但不限于 Otto, M. W., et al., (2005) *J. Clin. Psychiatry* 66 Suppl. 2 :34-38; Yoshii, M., et al., (2005) *Nippon Yakurigaku Zasshi* 125(1) :33-36; Yasuda, K. (2004) *Nippon Rinsho*. 62 Suppl. 12 :360-363; Decaudin, D. (2004) 15(8) :737-745; Bonnot, O., et al. (2003) *Encephale*. 29(6) :553-559; Sugiyama, T. (2003) *Ryoikibetsu Shokogun Shirizu*. 40 :489-492; Lacapere, JJ., et al., (2003) *Steroids*. 68(7-8) :569-585; Galiegue, S., et al., (2003) *Curr. Med. Chem.* 10(16) :1563-1572; Papadopoulo, V. (2003) *Ann. Pharm. Fr.* 61(1) :30-50; Goethals, L, et al., (2002) *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 30(2) :325-328; Castedo, M., et al., (2002) *J. Exp. Med.* 196(9) :1121-1125; Buffett-Jerrott, S. E., et al., (2002) *Curr. Pharm. Des.* 8(1) :45-58; Beurdeley-Thomas, A., et al., (2000) *J. Neurooncol.* 46(1) :45-56; Smyth, W. F., et al., (1998) *Electrophoresis* 19(16-17) :2870-2882; Yoshii, M., et al., (1998) *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*. 18(2) :49-54; Trimble, M. and Hindmarch, I. (2000) *Benzodiazepines*, published by Wrighton Biomedical Publishing; 和 Salamone, S.J. (2001) *Benzodiazepines and GHB-Detection and Pharmacology*, published by Humana Press; 各自全文引用在此作为参考。

[0374] 除非另有指示, 本发明的实施采用有机化学、药理学、分子生物学(包括重组技术)、细胞生物学、生物化学和免疫学的常规技术, 这些都在本领域的技能范围内。这类技术在文献中有充分解释, 例如 "Molecular cloning: a laboratory manual" Second Edition (Sambrook et al, 1989); "Oligonucleotide synthesis" (M.J. Gait, ed., 1984); "Animal cell culture" (R. I. Freshney, ed., 1987); the series "Methods in enzymology" (Academic Press, Inc.); "Handbook of experimental immunology" (D. M. Weir & C. Blackwell, eds.); "Gene transfer vectors for mammalian cells" (J. M. Miller & M. P. Calos, eds., 1987); "Current protocols in molecular biology" (F. M. Ausubel et al, eds., 1987 和 periodic updates); "PCR: the polymerase chain reaction" (Mullis et al, eds., 1994); 和 "Current protocols in immunology" (J. E. Coligan et al, eds., 1991), 各自全文引用在此作为参考。

[0375] I. 细胞死亡的调控剂

[0376] 在优选的实施方式中, 本发明通过细胞暴露于化合物来调节细胞凋亡。通过检测任意细胞变化的数量, 可以测量化合物的效应。细胞死亡可以如本文和本领域所述加以测定。在优选的实施方式中, 在适当的细胞培养条件(例如气体(CO₂)、温度和培养基)下培养细胞系达适当的时间, 以达到指数增殖, 没有密度依赖性约束。利用标准技术测量细胞数量和活力, 例如台盼蓝排除/血细胞测定或MTT染料转化测定法。作为替代选择, 可以分析细胞中与细胞凋亡或坏死异常有关的基因或基因产物的表达。

[0377] 在优选的实施方式中, 本发明暴露于细胞会诱导细胞凋亡。在有些实施方式中, 本发明导致细胞ROS水平(例如O₂⁻)的初始增加。在进一步的实施方式中, 本发明化合物暴露于细胞会导致细胞O₂⁻水平的增加。在更进一步的实施方式中, 由本发明化合物所致细胞O₂⁻水平的增加可用与O₂⁻特异性反应的氧化还原-敏感性试剂(例如dihydroethidium(DHE))检测出来。

[0378] 在其他实施方式中, 预期由本发明化合物所增加的细胞O₂⁻水平在一段时间(例如

10 分钟)后减少。在其他实施方式中,预期由本发明化合物所增加的细胞 O_2^- 水平在一段时间后减少,在以后的时间(例如 10 小时)再次增加。在进一步的实施方式中,由本发明化合物所增加的细胞 O_2^- 水平在 1 小时后减少,在 4 小时后再次增加。在优选的实施方式中,由本发明化合物所导致的细胞 O_2^- 水平的早期增加、继之以细胞 O_2^- 水平的减少、继之以细胞 O_2^- 水平的另一次增加是由于不同的细胞过程(例如双模态细胞机理)。

[0379] 在某些实施方式中,本发明导致细胞线粒体 $\Delta \Psi_m$ 的下跌(collapse)。在优选的实施方式中,由本发明所致细胞线粒体 $\Delta \Psi_m$ 的下跌可用线粒体-选择性电位测定探针(例如 DiOC₆)检测出来。在进一步的实施方式中,由本发明所致细胞线粒体 $\Delta \Psi_m$ 的下跌发生在细胞 O_2^- 水平的初始增加之后。

[0380] 在某些实施方式中,预期本发明能够实现天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶活化。在其他实施方式中,预期本发明导致细胞色素 c 从线粒体中释放。在进一步的实施方式中,预期本发明改变 cystolic 细胞色素 c 水平。在其他实施方式中,预期由本发明所改变的 cystolic 细胞色素 c 水平可用免疫印迹细胞溶质级分检测出来。在优选的实施方式中,预期由本发明所减弱的 cystolic 细胞色素 c 水平可在一段时间(例如 10 小时)后检测出来。在进一步优选的实施方式中,预期由本发明所减弱的 cystolic 细胞色素 c 水平可在 5 小时后检测出来。

[0381] 在其他实施方式中,预期本发明导致线粒体 PT 孔的打开。在优选的实施方式中,预期由本发明所致细胞色素 c 的细胞释放与线粒体 $\Delta \Psi_m$ 的下跌是一致的。在更进一步优选的实施方式中,预期本发明导致在线粒体 $\Delta \Psi_m$ 下跌和细胞色素 c 释放之后的细胞 O_2^- 水平增加。在进一步优选的实施方式中,预期细胞 O_2^- 水平的上升是由本发明所致线粒体 $\Delta \Psi_m$ 下跌和细胞色素 c 释放所导致的。

[0382] 在其他实施方式中,预期本发明导致细胞天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶活化。在优选的实施方式中,预期由本发明所致天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶活化可用泛天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶敏感性荧光底物(例如 FAM-VAD-fmk)检测出来。在更进一步优选的实施方式中,预期由本发明所致天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶活化追随线粒体 $\Delta \Psi_m$ 的下跌。在其他实施方式中,预期本发明导致低二倍 DNA 的出现。在优选的实施方式中,预期由本发明所致低二倍 DNA 的出现略微滞后于天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶活化。

[0383] 在某些实施方式中,预期本发明的分子靶见于线粒体内。在进一步的实施方式中,预期本发明的分子靶牵涉线粒体 ATP 酶。细胞 ROS 的主要来源包括氧化还原酶和线粒体呼吸链(下称 MRC)。在优选的实施方式中,预期细胞色素 c 氧化酶(MRC 的复合体 IV)抑制剂(例如 NaN_3)预防细胞 ROS 水平的本发明依赖性增加。在其他优选的实施方式中,预期 MRC 复合体 III 抑制剂(例如 FK506)的泛醌-细胞色素 c 还原酶组分预防 ROS 水平的本发明依赖性增加。

[0384] 在某些实施方式中,预期细胞 ROS 水平增加由本发明化合物与线粒体内靶结合所导致。在优选的实施方式中,预期本发明化合物氧化 2',7'-二氯二氢荧光素(下称 DCF)二乙酸盐为 DCF。DCF 是能够生成 ROS 的氧化还原-活性品种。在进一步的实施方式中,预期由本发明所致 DCF 产生的速率在滞后阶段后增加。

[0385] 抗霉素 A 通过抑制泛醌-细胞色素 c 还原酶来生成 O_2^- 。在优选的实施方式中,预期本发明以等同于抗霉素 A 的方式增加 ROS 产生的速率。在进一步的实施方式中,预期本

发明在支持 3 态呼吸的需氧条件下以等同于抗霉素 A 的方式增加 ROS 产生的速率。在进一步的实施方式中,预期本发明化合物不直接靶向 MPT 孔。在其它的实施方式中,预期本发明化合物不在亚细胞 S15 级分(例如溶胞产物、微粒体)中生成实质性 ROS。在更进一步的实施方式中,如果线粒体处于 4 态呼吸,则预期本发明化合物不刺激 ROS。

[0386] MRC 复合体 I-III 是线粒体内 ROS 的主要来源。在优选的实施方式中,预期由从属发明所致细胞 ROS 水平增加的主要来源发源于这些复合体,作为抑制线粒体 F_1F_0 -ATP 酶的结果。事实上,在更进一步的实施方式中,预期本发明抑制牛亚线粒体粒子(下称 SMP)的线粒体 ATP 酶活性。在特别优选的实施方式中,预期本发明化合物与线粒体 F_1F_0 -ATP 酶的 OSCP 组分结合。

[0387] 寡霉素是一种大环内酯天然产物,它与线粒体 F_1F_0 -ATP 酶结合,诱导 3 态向 4 态的转变,作为结果生成 ROS(例如 O_2^-)。在优选的实施方式中,本发明化合物与线粒体 F_1F_0 -ATP 酶的 OSCP 组分结合。在优选的实施方式中,本发明化合物结合线粒体 F_1F_0 -ATP 酶的 OSCP 与 F_1 亚单位之间的接合处。在有些实施方式中,本发明化合物结合 F_1 亚单位。在某些实施方式中,本发明的筛选测定法可以检测 OSCP、 F_1 或 OSCP/ F_1 接合处的结合伴侣。OSCP 是一种固有的荧光蛋白。在某些实施方式中,向过度表达 OSCP 的大肠杆菌样品滴定本发明供试化合物溶液导致固有 OSCP 荧光的淬灭。在其他实施方式中,荧光或放射性供试化合物可以用于直接结合测定法中。在其他实施方式中,可以进行竞争结合实验。在这种类型的测定法中,评估供试化合物与 Bz-423 竞争与例如 OSCP 结合的能力。在某些实施方式中,本发明化合物通过 OSCP 基因的调节(例如改变 OSCP 基因的表达),导致细胞 ROS 水平的增加减少和细胞凋亡减少。在进一步的实施方式中,本发明通过改变 ATP 酶运动源(motor)的分子运动来发挥作用。

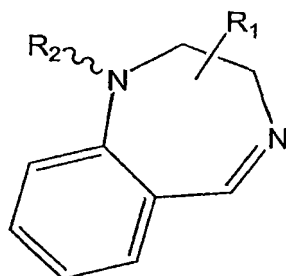
[0388] II. 细胞增殖和细胞生长的调控剂

[0389] 在某些实施方式中,本发明的化合物和方法导致细胞增殖减少。在其他实施方式中,本发明的化合物和方法导致细胞增殖和细胞凋亡减少。

[0390] III. 示范性化合物

[0391] 下面提供本发明的示范性化合物。

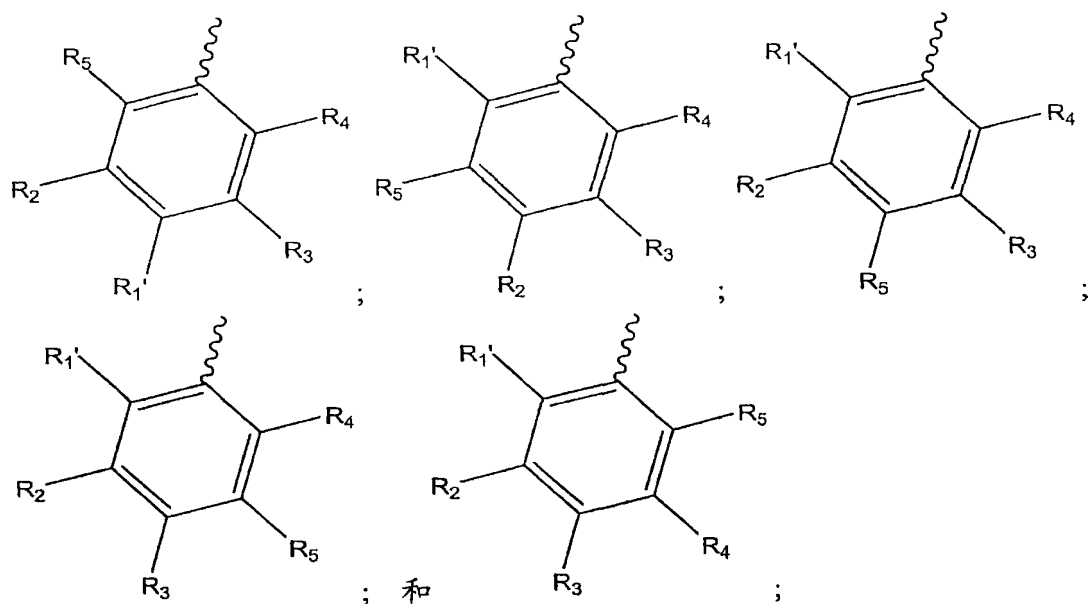
[0392]



[0393] 包括 R 和 S 对映体形式和外消旋混合物;其中 R1 包含一种化学部分,它包含氢键质子供体(例如羟基、酚基团、酰胺基团、磺酰胺基团、胺基团、苯胺基团、苯并咪唑酮基团、氨基甲酸酯基团和咪唑基团);R2 包含一种疏水性化学部分。

[0394] 在优选的实施方式中,R1 选自下组:

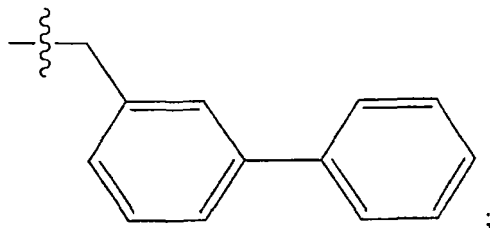
[0395]



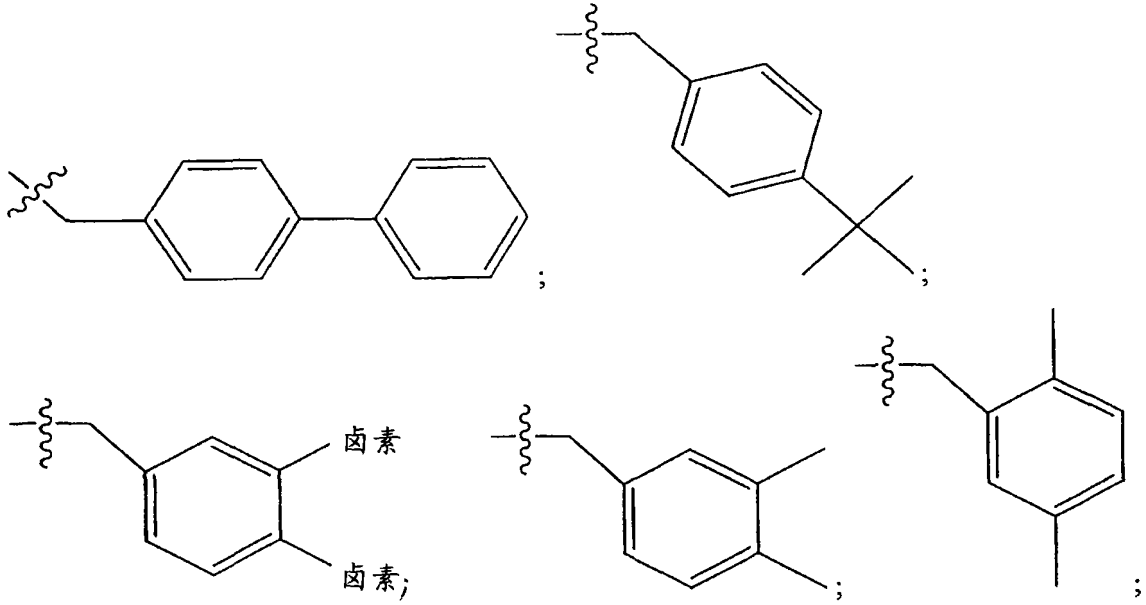
[0396] 其中 R1'、R2、R3 和 R4 选自下组：氢；CH₃；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 1 个碳；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个羟基族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个硫醇族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，其中该脂族链终止于醛族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个酮族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，其中该脂族链终止于羧酸族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个酰胺族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个酰基；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个含氮部分；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个胺族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个醚族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个卤素族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个硝鎊族基团；R5 是 OH。

[0397] 在优选的实施方式中，R2 选自下组：naphthalalanine；苯酚；1-萘酚；2-萘酚；

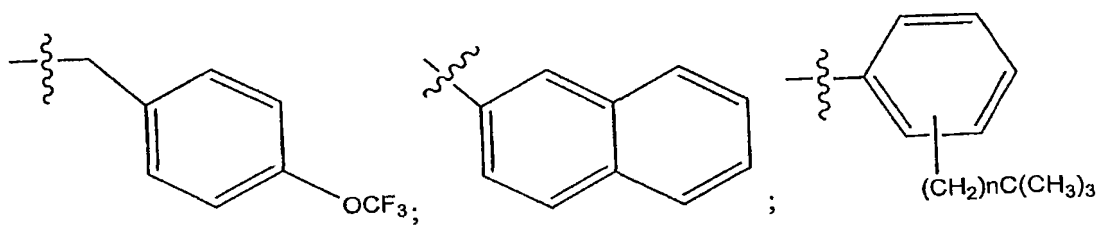
[0398]



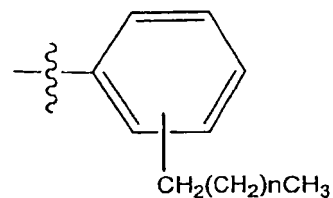
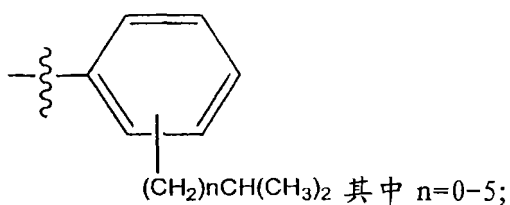
[0399]



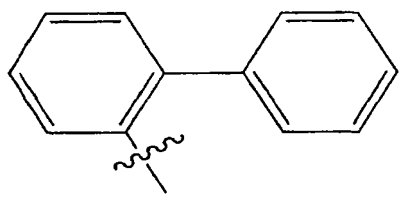
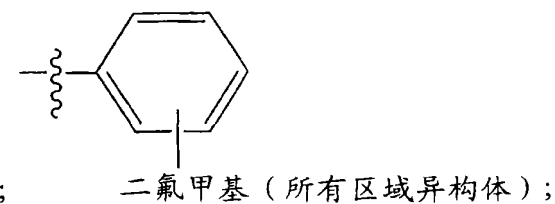
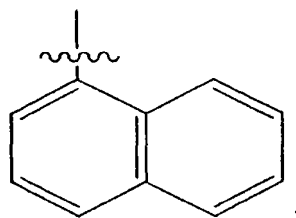
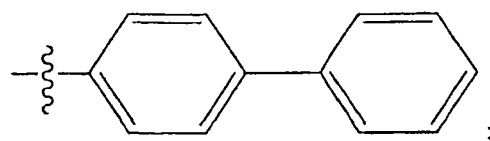
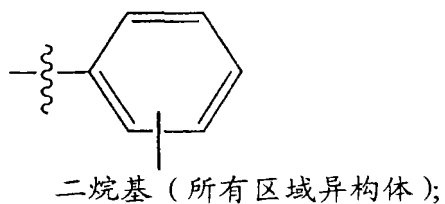
[0400]



其中 $n=0-5$;



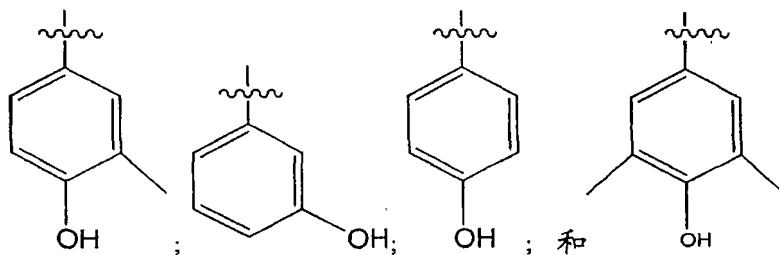
其中 $n=0-5$;



[0401] 和喹啉类。

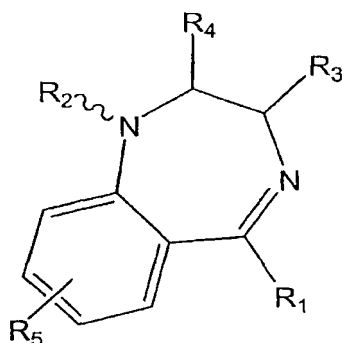
[0402] 在某些优选的实施方式中, R1 选自下组:

[0403]



[0404] 在有些优选的实施方式中, 该组合物包含下式:

[0405]



[0406] 其中 R3 选自下组：氢；氨基；直链或支链的饱和或不饱和的取代（例如被胺、酯、酰胺或磷酸酯取代）或非取代的脂族链，具有至少 2 个碳；

[0407] R4 选自下组：H、酮和氮；并且

[0408] R5 选自 H、羟基、烷氧基、羧酸、羧酸酯、卤素、硝基、磺酰胺、酰胺、氨基甲酸酯、氨基、低级烷基、取代的氨基、乙酰氨基、羟基氨基、具有 1-8 个碳和 1-20 个氢的脂族基团、相似大小的取代的脂族基团、由少于 10 个碳组成的环脂族基团、取代的环脂族基团、芳基、杂环基、NO₂、SR' 和 NR'，其中 R' 被定义为直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 1 个碳；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个羟基族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个硫醇族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，其中该脂族链终止于醛族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个酮族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，其中该脂族链终止于羧酸族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个酰胺族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个酰基；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个含氮部分；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个胺族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个卤素族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个硝基族基团。

[0409] 在其他优选的实施方式中，R2 是允许该化合物结合 OSCP 的任意化学基团。在某些这类实施方式中，R2 包含疏水性芳族基团。在优选的实施方式中，R2 包含大于苯的疏水性芳族基团（例如具有非氢取代基的苯环、具有两个或多个芳族环的部分、具有 7 个或更多个碳原子的部分等）。

[0410] 术语“脂族基”代表普遍称为烷基、链烯基、炔基、脂环基的基团。本文所用的术语“芳基”代表单一的芳族环，例如苯基环，或者两个或多个彼此连接（例如双苯基）或稠合在一起（例如萘或蒽）的芳族环。芳基可以任选地被低级脂族基团（例如 C₁₋₄ 烷基、链烯基、炔基或 C₃-C₆ 脂环基）取代。另外，脂族基和芳基可以进一步被一个或多个官能团取代，例如 -NH₂、-NHCOCH₃、-OH、低级烷氧基（C₁₋₄）、卤代基（-F、-Cl、-Br 或 -I）。优选的是，R1 主要是非极性部分。

[0411] 本文所用的术语“参与氢键的部分”代表能够接受或提供质子生成氢键的基团。

[0412] 参与氢键的部分的一些具体非限制性实例包括氟、含氧和含氮基团，它们是本领域熟知的。参与氢键的含氧基团的一些实例包括：羟基、低级烷氧基、低级羰基、低级羧基、

低级醚和酚型基团。本文所用的限定语“低级”表示连接各含氧官能团的低级脂族基团(C₁₋₄)。

[0413] 因而例如,术语“低级羰基”尤其表示甲醛、乙醛。

[0414] 参与氢键生成的含氮基团的一些非限制性实例包括氨基和酰氨基。另外,既含有氧也含有氮原子的基团也能够参与氢键生成。这类基团的实例包括硝基、N-羟基和亚硝基。

[0415] 本发明中的氢键受体也有可能是芳族环的 π 电子。不过,本发明的氢键参与者不包括含有金属原子的那些基团,例如硼。进而,在实施本发明的范围内所生成的氢键不包括在两个氢之间生成的那些,被称为二氢键(参见 R. H. Crabtree, Science, 282: 2000-2001 [1998] 关于这类二氢键的进一步说明)。

[0416] 术语“杂环基”例如代表含有一个或多个杂原子的 3-6 元芳族或非芳族环。杂原子可以是彼此相同或不同的。优选地,至少一个杂原子是氮。其他能够存在于杂环上的杂原子包括氧和硫。

[0417] 芳族和非芳族杂环是本领域熟知的。芳族杂环的一些非限制性实例包括吡啶、嘧啶、吡咯、咪唑、喹啉和异喹啉。非芳族杂环化合物的非限制性实例包括哌啶、哌嗪、吗啉、吡咯烷和吡唑烷。含氧杂环的实例包括但不限于呋喃、环氧乙烷、2H-吡喃、4H-吡喃、2H-苯并吡喃和苯并呋喃。含硫杂环的实例包括但不限于噻吩、苯并噻吩和对噻吩。

[0418] 含氮环的实例包括但不限于吡咯、吡咯烷、吡唑、吡唑烷、咪唑、咪唑啉、咪唑烷、吡啶、哌啶、吡嗪、哌嗪、嘧啶、吡啶、咪唑、咪唑啉、咪唑烷、三唑和三嗪。

[0419] 含有两个不同杂原子的杂环的实例包括但不限于吩噻嗪、吗啉、对噻嗪、噁嗪、噁唑、噁嗪和噁唑。

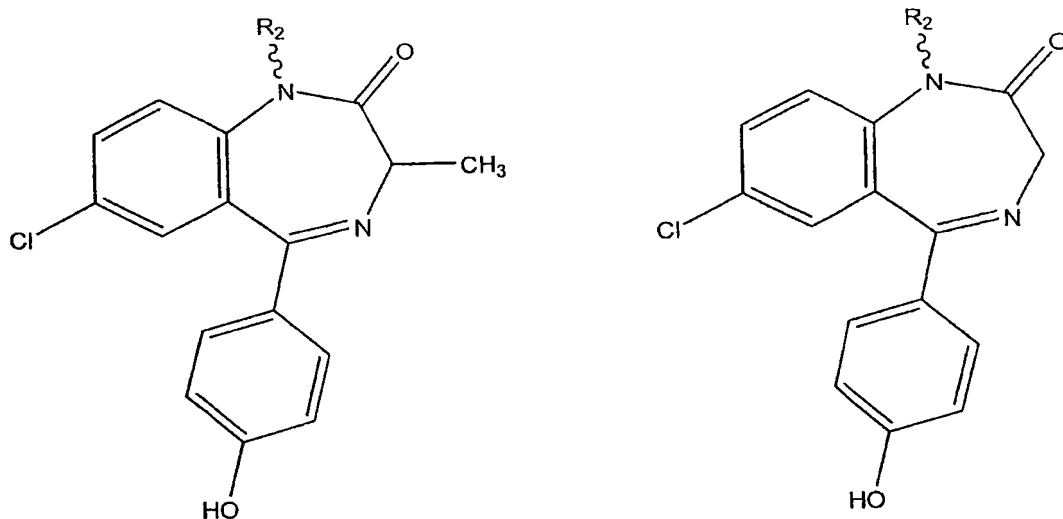
[0420] 杂环任选地进一步被一个或多个选自下组的基团取代:脂族基、硝基、乙酰基(即 $-C(=O)-CH_3$) 或芳基。

[0421] 从上述说明明显看出,上列通式代表很多具体的实例。在每个取代基位置选择特定基团所得多种亚组合都是可能的,所有这类组合都在本发明的范围内。

[0422] 进而应当理解,本文通篇给出的数值范围应当被解释为灵活的范围,涵盖该范围内任意可能的亚范围。例如,具有 1-10 个碳的基团的说明也将涵盖具备亚范围的基团,例如 1-3、1-5、1-8 或 2-3、2-5、2-8、3-4、3-5、3-7、3-9、3-10 个碳等。因而,范围 1-10 应当被理解为代表该范围的外部边界,很多可能的亚范围都明确涵盖在内。在本文通篇可以找到其他上下文预期的范围的其他实例,其中这样的范围在其中包括类似的亚范围。

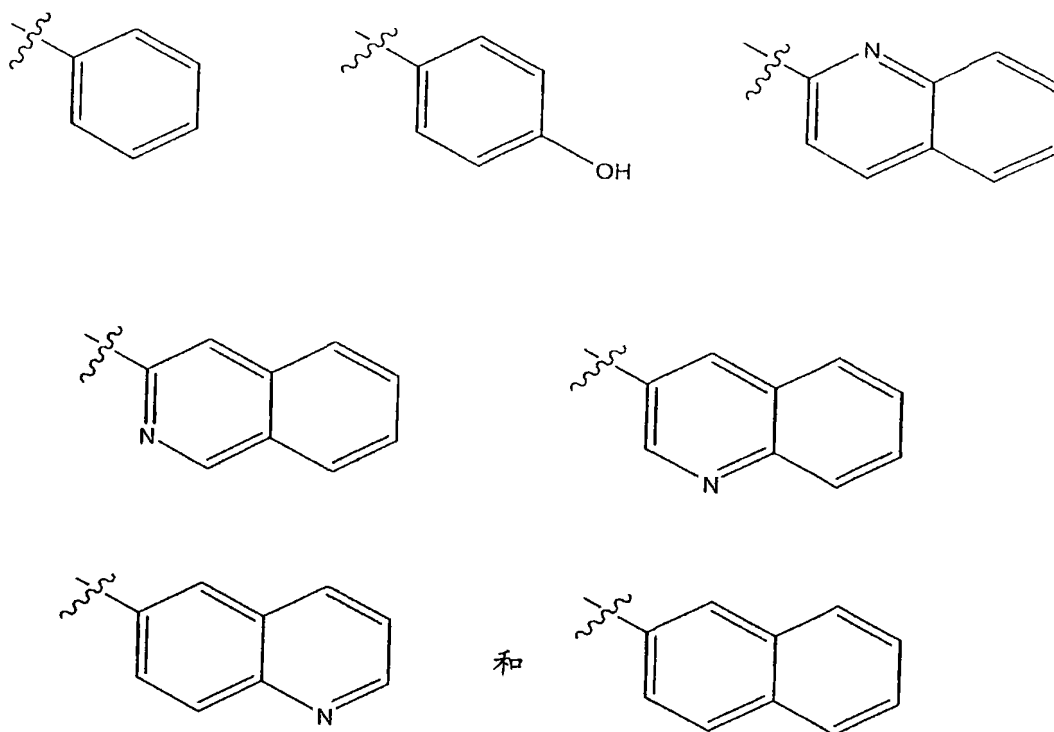
[0423] 本发明化合物的一些具体实例包括:

[0424]



[0425] 其中 R2 是

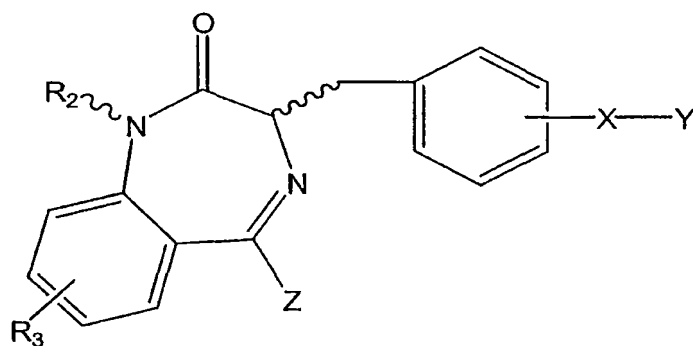
[0426]



[0427] 和二甲基苯基（所有异构体）与二-三氟甲基（所有异构体）。

[0428] 下列示范性化合物也涵盖在本发明中：

[0429]

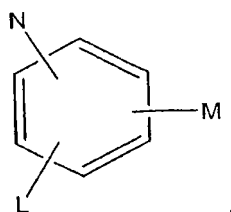


[0430] 其中 R2 选自下组：氢、烷基、取代的烷基和 $(\text{CH}_2)_n$ ，其中 $n = 1-6$ ；

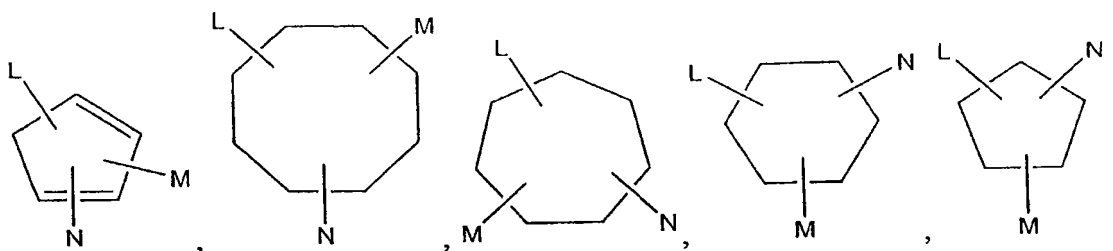
[0431] 其中 R3 选自下组：氢、卤素、烷基、取代的烷基、羧酸、酰胺 SO_2NH_2 、 NHSO_2 烷基和 NO_2 ；

[0432] 其中 X 选自下组：

[0433]



[0434]

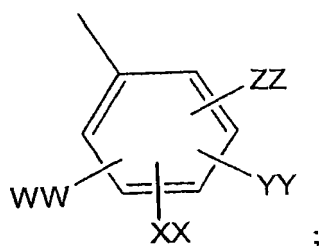


[0435] 烷基、取代的烷基、磺酰胺、 SO_2 烷基、 NHSO_2 、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 SO_2 、 CH_2SO_2 、 SO_2CH_2 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 、 SO 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}$ 、 SOCH_2CH_2 ；并且

[0436] 其中 L、M 和 N 存在或不存在，选自下组：烷基、 NO_2 、卤素、 OH 、 O - 烷基、甲基酯、丙基酯、乙基酯、 CO_2H 、 CF_3 、苯胺、硝基、杂环、单取代的烷基、二取代的烷基和三取代的烷基、氢、 SO_2NH_2 、 SO_2NH - 烷基、 SO 烷基、 NHSO_2 烷基；并且

[0437] 其中 Y 选自下组：氢、烷基、取代的烷基、卤素、 OH 、 O - 烷基、甲基酯、丙基酯、乙基酯、 CO_2H 、硝基、杂环、单取代的烷基、二取代的烷基和三取代的烷基、氢、 SO 烷基、 SO_2NH_2 、 SO_2NH - 烷基、 NHSO_2 烷基和

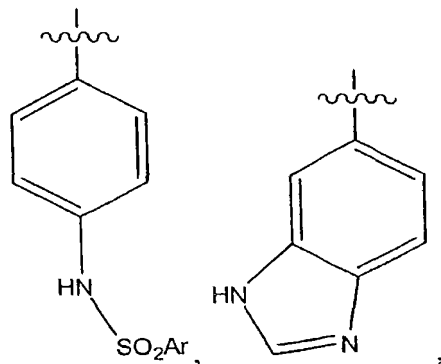
[0438]



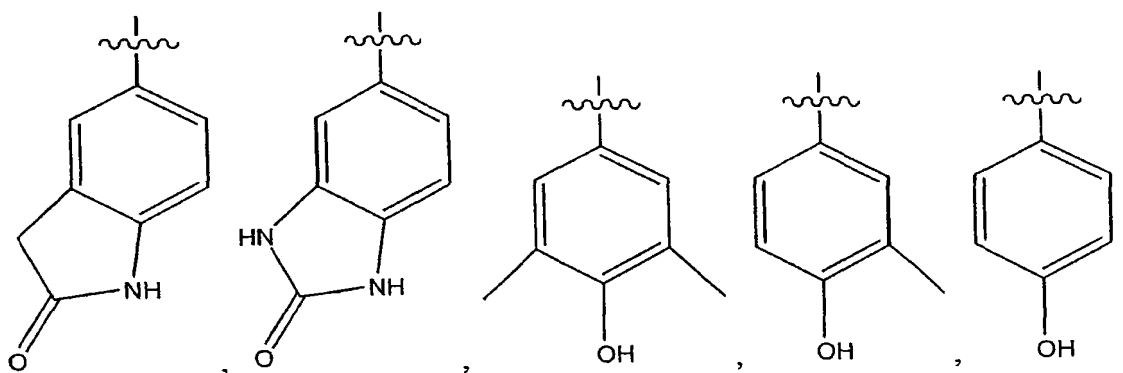
[0439] 其中 WW、XX、YY 和 ZZ 存在或不存在,选自下组:烷基、卤素、OH、O-烷基、甲基酯、丙基酯、乙基酯、CO₂H、苯胺、硝基、杂环、单取代的烷基、二取代的烷基和三取代的烷基、氢、SO₂NH₂、SO₂NH- 烷基、NHSO₂ 烷基;并且

[0440] 其中 Z 选自下组:

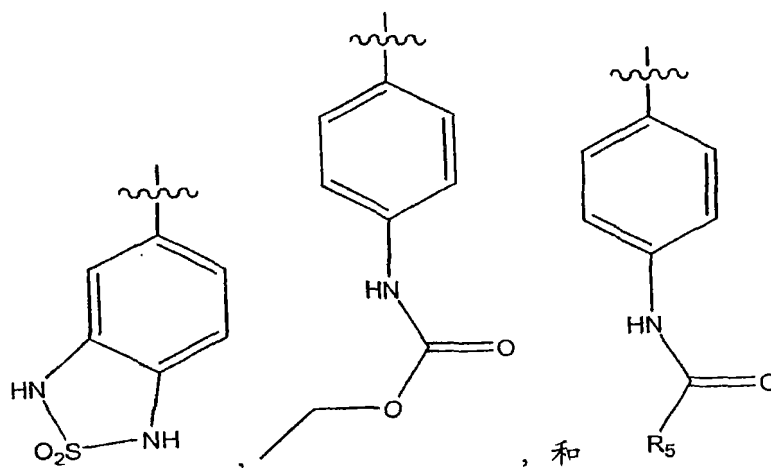
[0441]



[0442]



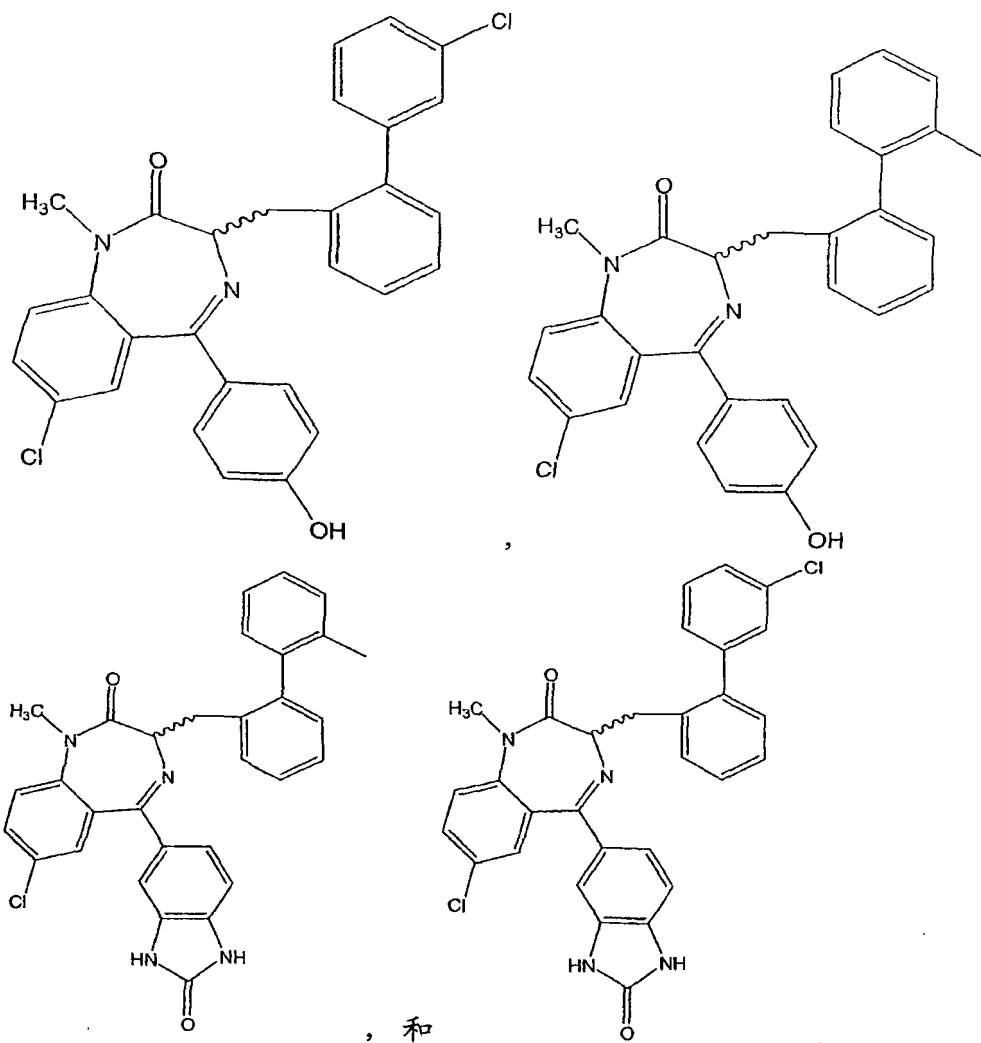
[0443]



[0444] 其中 R₅ 选自下组:烷基、单取代的烷基、二取代的烷基和三取代的烷基。

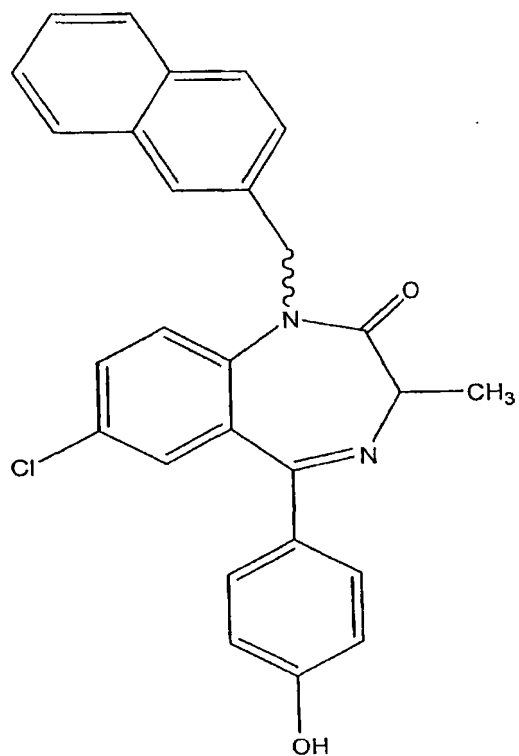
[0445] 本发明的其他示范性化合物包括但不限于:

[0446]



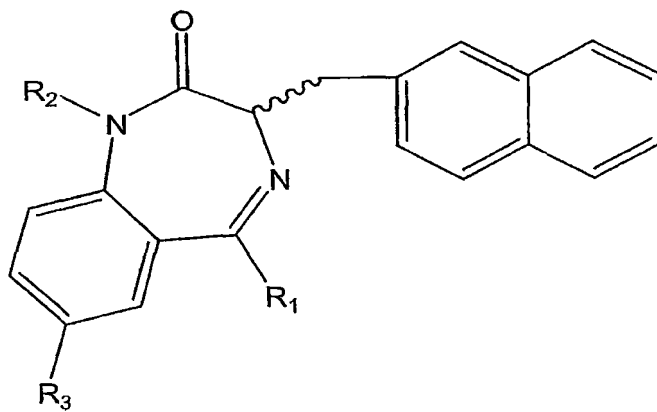
[0447] 也预期下列化合物：

[0448]



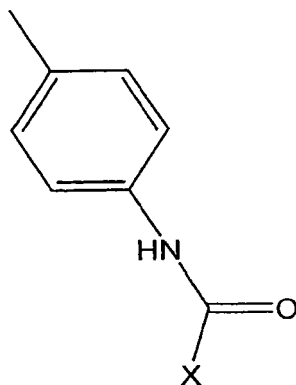
[0449] 预期下列示范性化合物也在本发明中：

[0450]



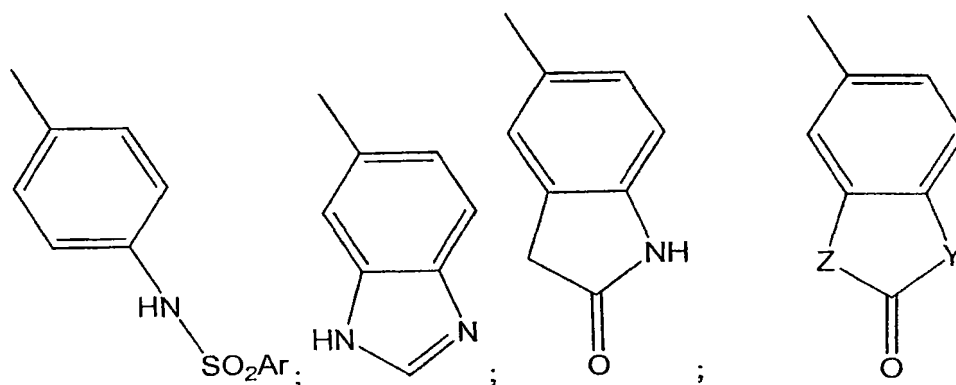
[0451] 包括 R 和 S 对映体形式和外消旋混合物；其中 R1 选自下组：

[0452]



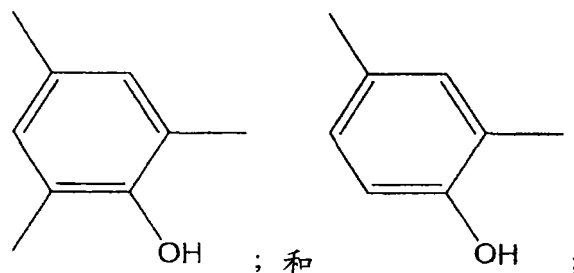
[0453] 其中 X 选自下组：杂原子、烷基、取代的烷基；

[0454]



[0455] 其中 Z 和 Y 分别选自下组：O、N、S、

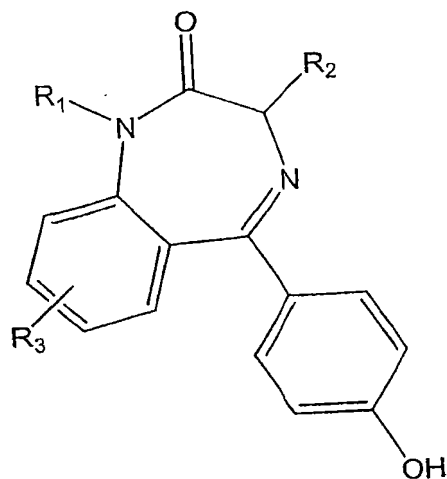
[0456]



[0457] 其中 R2 选自下组：甲基、H、烷基和 $(CH_2)_n$ -吗啉代基，其中 $n = 1-6$ ；并且其中 R3 选自下组：氢、卤素、烷基、取代的烷基、羧酸、酰胺 SO_2NH_2 、 $NHSO_2$ 烷基和 NO_2 。

[0458] 在某些实施方式中，本发明提供包含下式的组合物：

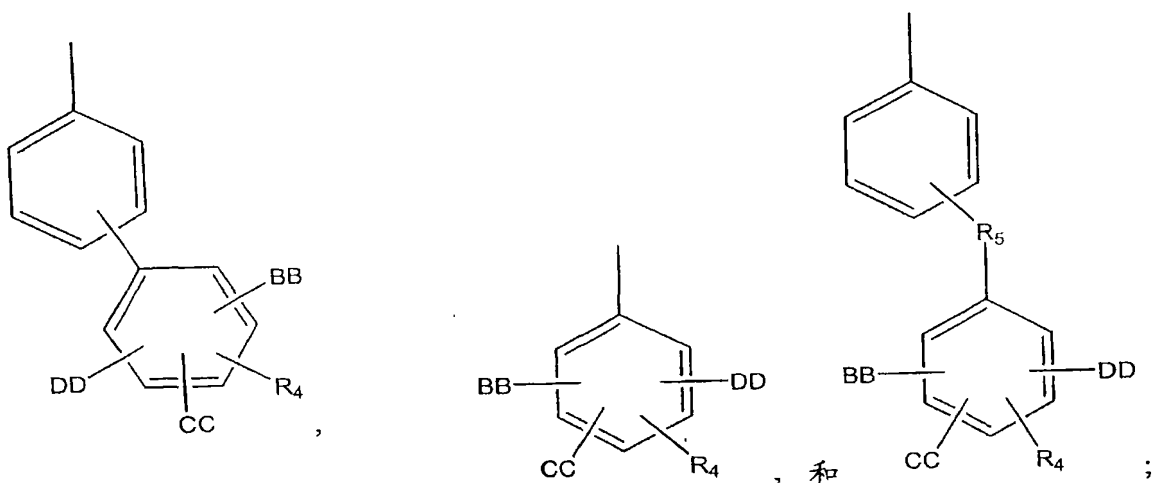
[0459]



[0460] 其中 R1 选自下组：甲基、氢、烷基和 $(CH_2)_n$ -吗啉代基，其中 $n = 1-6$ ；

[0461] 其中 R2 选自下组：

[0462]



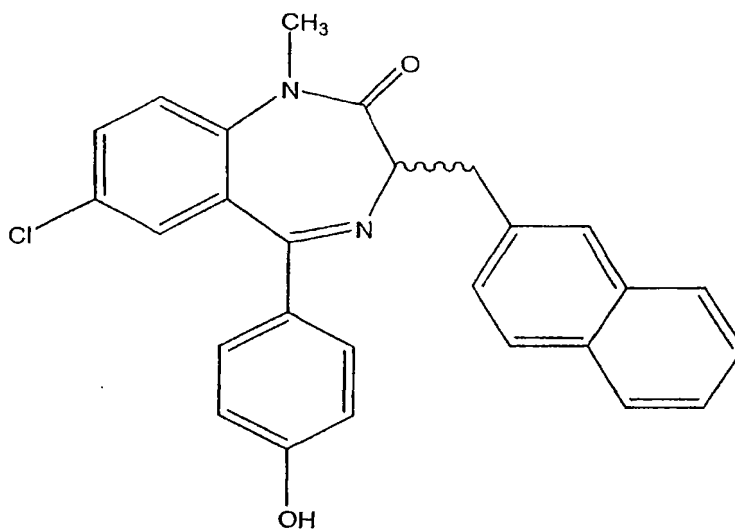
[0463] 其中 R3 选自下组：氢、卤素、烷基、取代的烷基、羧酸、酰胺、 SO_2NH_2 、 NHSO_2 烷基和 NO_2 ；

[0464] 其中 BB、CC、DD 和 R4 存在或不存在，选自下组：氢、 CF_3 、 NO_2 、烷基、卤素、OH、O- 烷基、硝基、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 SO_2H 、单取代的烷基、二取代的烷基、三取代的烷基、 CO_2H 、杂环、 SO_2NH_2 、 SO_2NH - 烷基、 NHSO_2 烷基、甲基酯、丙基酯和乙基酯；并且

[0465] 其中 R5 选自下组： NHSO_2 、 CH_2NHSO_2 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2$ 、 SO_2NH 、 SO_2NHCH_2 、 $\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 SO_2 、 CH_2SO 、 SOCH_2 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 、 SO 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}$ 和 SOCH_2CH_2 。

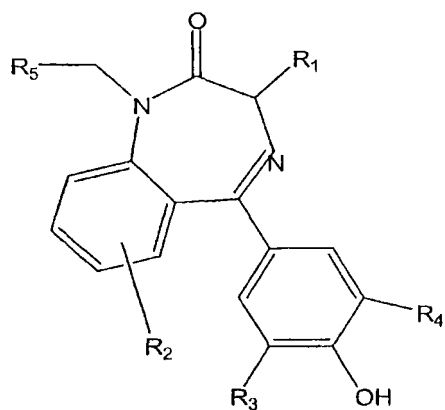
[0466] 预期本发明也涵盖 Bz-423：

[0467]



[0468] 也预期下列化合物：

[0469]



R1 = H、烷基或取代的烷基

R3 = H、烷基或取代的烷基

R4 = H、烷基或取代的烷基

立体化学是 R、S 或外消旋

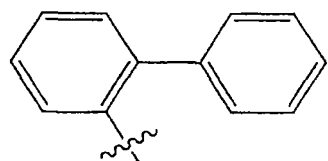
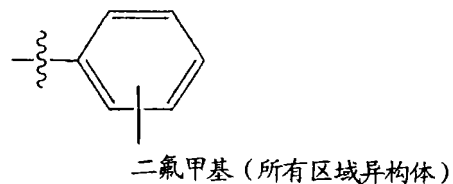
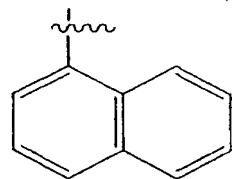
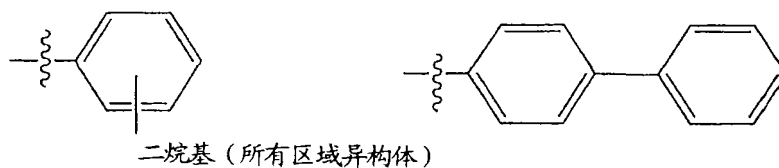
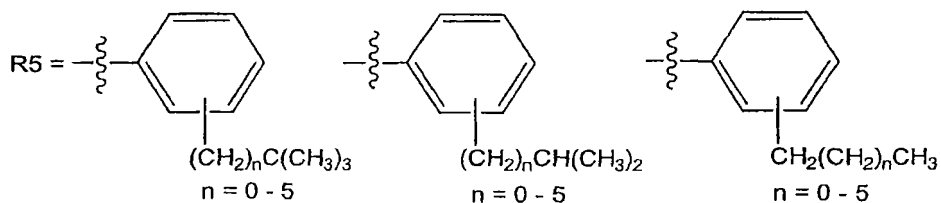
R2 选自氢、羟基、烷氧基、卤代基、氨基、

低级烷基、取代的氨基、乙酰氨基、羟基氨基、

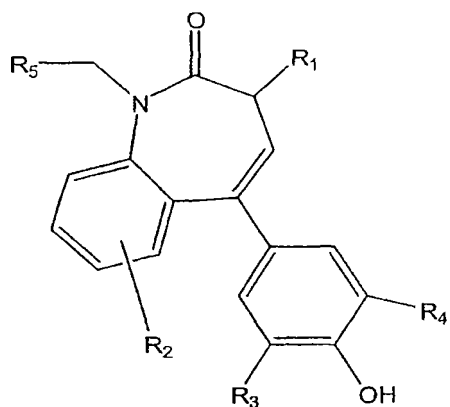
具有 1-8 个碳和 1-20 个氢的脂族基团、相似

大小的取代的脂族基团、由 <10 个碳组成的环脂族

基团、取代的环脂族基团、芳基和杂环基



[0470]



R1 = H、烷基或取代的烷基

R3 = H、烷基或取代的烷基

R4 = H、烷基或取代的烷基

立体化学是 R、S 或外消旋

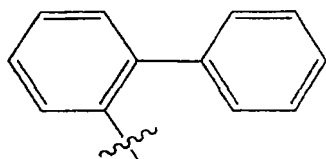
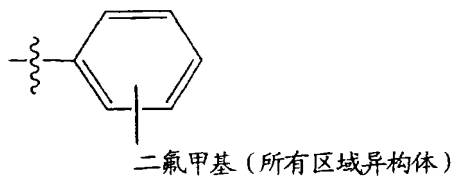
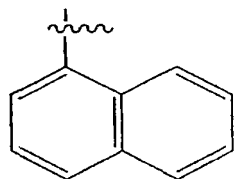
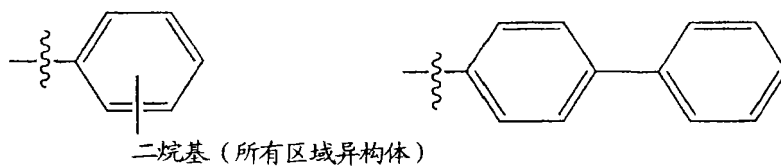
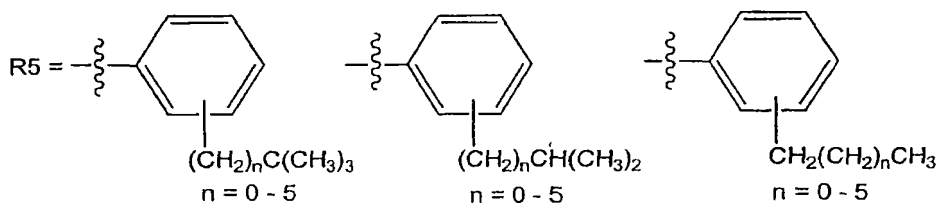
R2 选自氢、羟基、烷氧基、卤代基、氨基、

低级烷基、取代的氨基、乙酰氨基、羟基氨基、

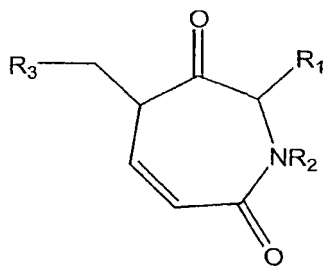
具有 1-8 个碳和 1-20 个氢的脂族基团、相似

大小的取代的脂族基团、由 <10 个碳组成的环脂族

基团、取代的环脂族基团、芳基和杂环基



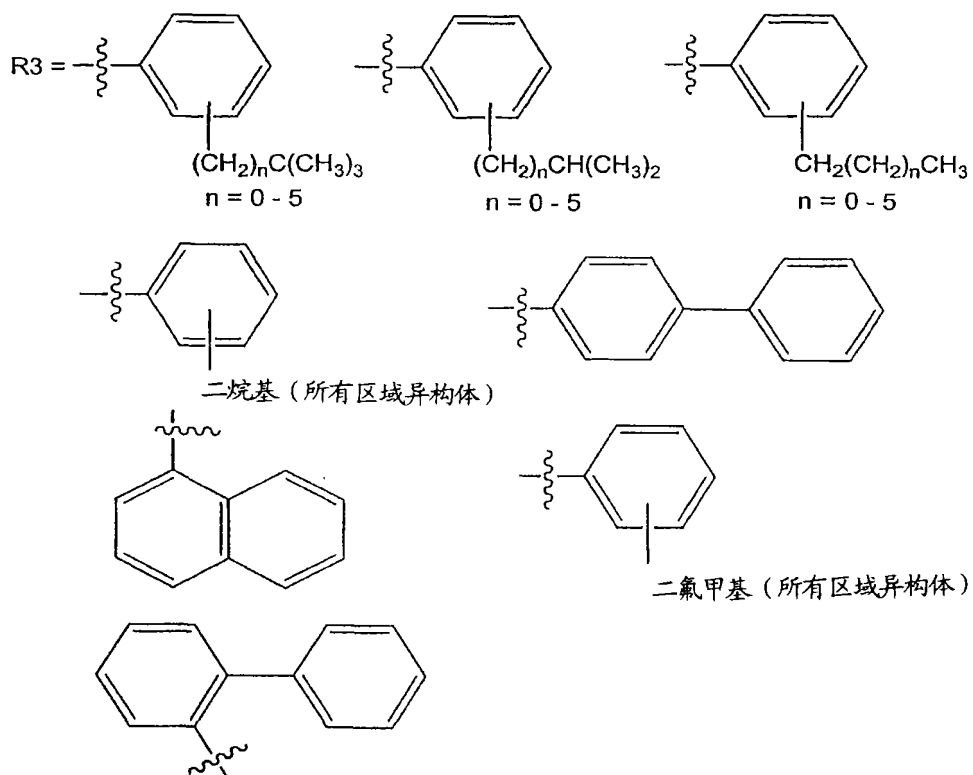
[0471]



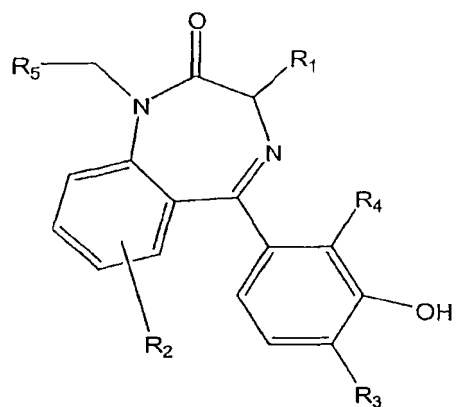
R₁ = H、烷基或取代的烷基

R₂ = H、烷基或取代的烷基

立体化学是 R、S 或外消旋



[0472]



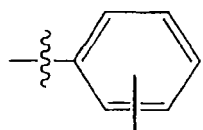
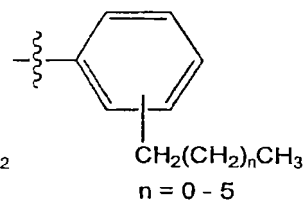
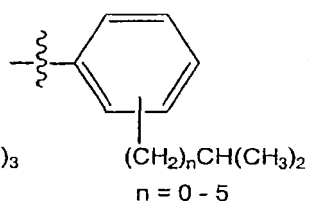
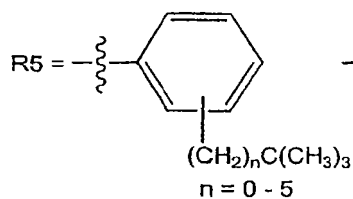
R1 = H、烷基或取代的烷基

R3 = H、烷基或取代的烷基

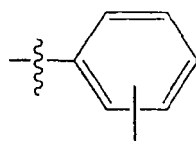
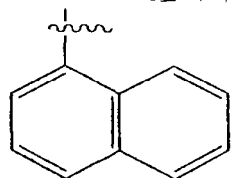
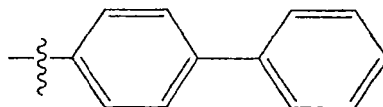
R4 = H、烷基或取代的烷基

立体化学是 R、S 或外消旋

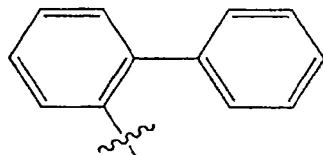
R2 选自氢、羟基、烷氧基、卤代基、氨基、低级烷基、取代的氨基、乙酰氨基、羟基氨基、具有 1-8 个碳和 1-20 个氢的脂族基团、相似大小的取代的脂族基团、由 <10 个碳组成的环脂族基团、取代的环脂族基团、芳基和杂环基



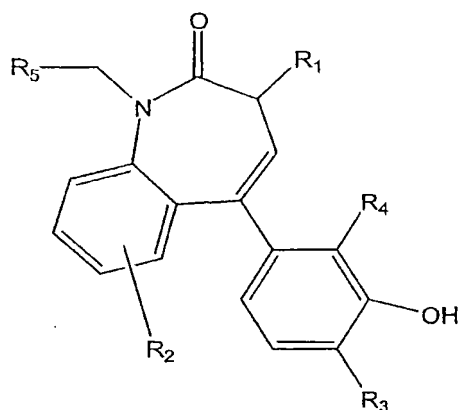
二烷基 (所有区域异构体)



二氟甲基 (所有区域异构体)



[0473]



R1 = H、烷基或取代的烷基

R3 = H、烷基或取代的烷基

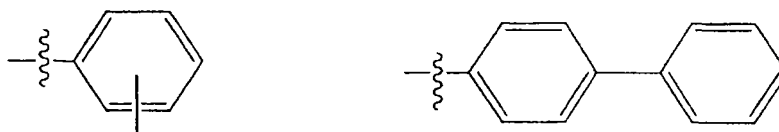
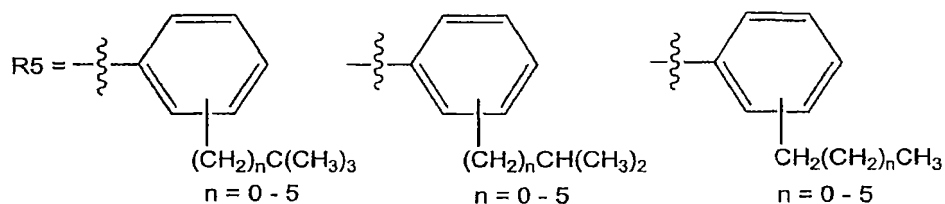
R4 = H、烷基或取代的烷基

立体化学是 R、S 或外消旋

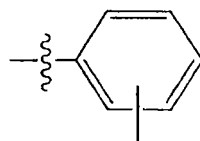
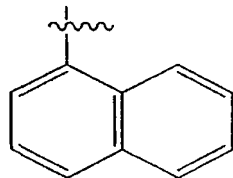
R2 选自氢、羟基、烷氧基、卤代基、氨基、

低级烷基、取代的氨基、乙酰氨基、羟基氨基、

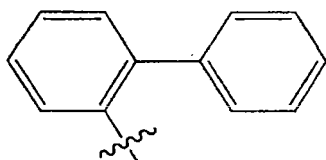
具有 1-8 个碳和 1-20 个氢的脂族基团、相似大小的取代的脂族基团、由 <10 个碳组成的环脂族基团、取代的环脂族基团、芳基和杂环基



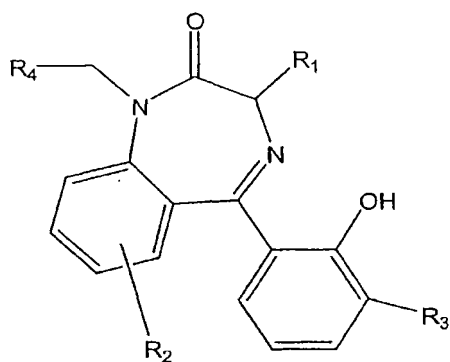
二烷基 (所有区域异构体)



二氟甲基 (所有区域异构体)



[0474]

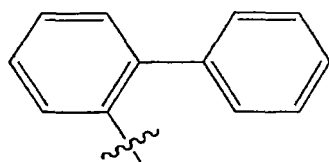
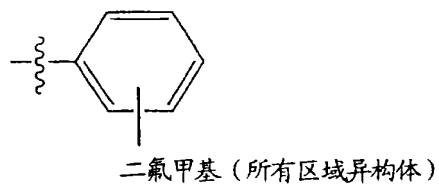
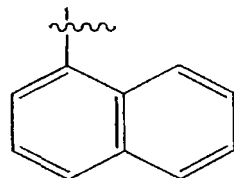
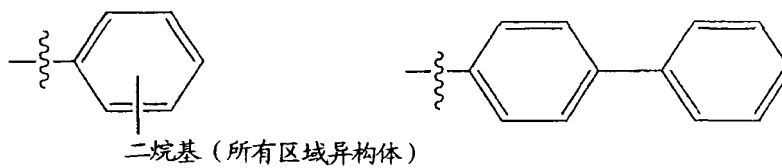
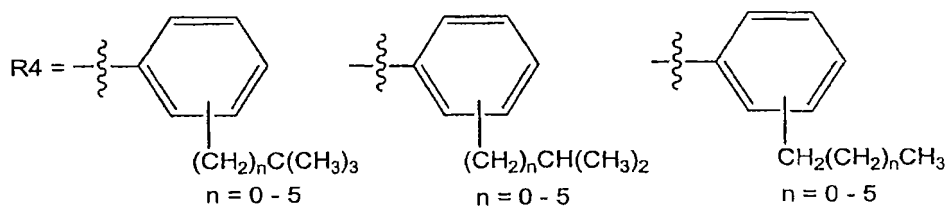


R1 = H、烷基或取代的烷基

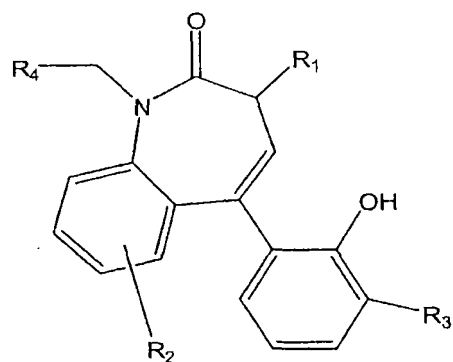
R3 = H、烷基或取代的烷基

立体化学是 R、S 或外消旋

R2 选自氢、羟基、烷氧基、卤代基、氨基、低级烷基、取代的氨基、乙酰氨基、羟基氨基、具有 1-8 个碳和 1-20 个氢的脂族基团、相似大小的取代的脂族基团、由 <10 个碳组成的环脂族基团、取代的环脂族基团、芳基和杂环基



[0475]

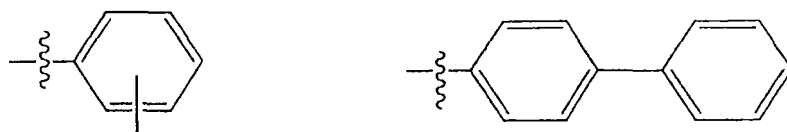
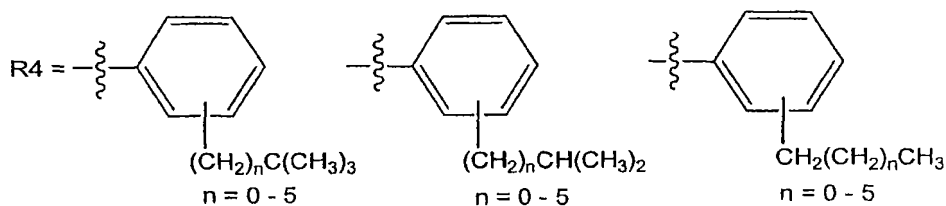


R1 = H、烷基或取代的烷基

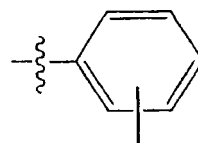
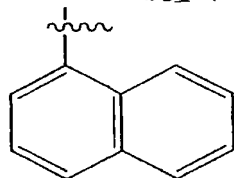
R3 = H、烷基或取代的烷基

立体化学是 R、S 或外消旋

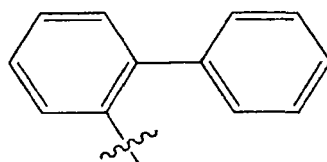
R2 选自氢、羟基、烷氧基、卤代基、氨基、低级烷基、取代的氨基、乙酰氨基、羟基氨基、具有 1-8 个碳和 1-20 个氢的脂族基团、相似大小的取代的脂族基团、由 <10 个碳组成的环脂族基团、取代的环脂族基团、芳基和杂环基



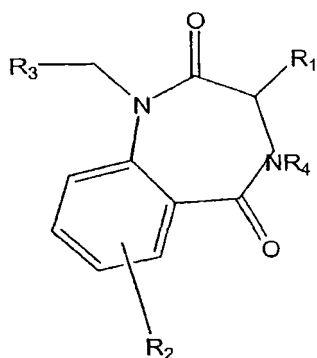
二烷基 (所有区域异构体)



二氟甲基 (所有区域异构体)



[0476]

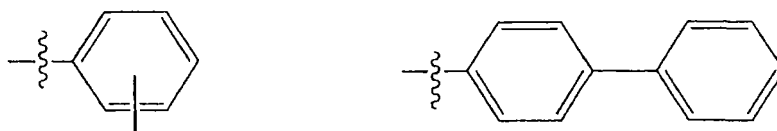
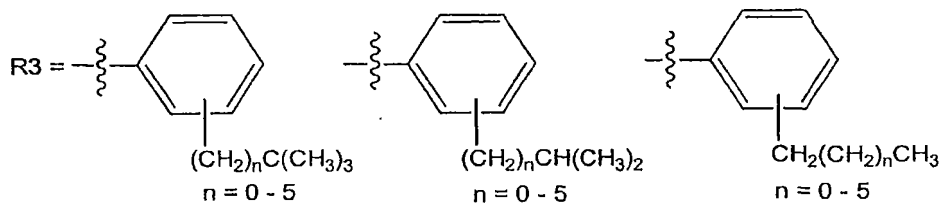


$R_1 = H$ 、烷基或取代的烷基

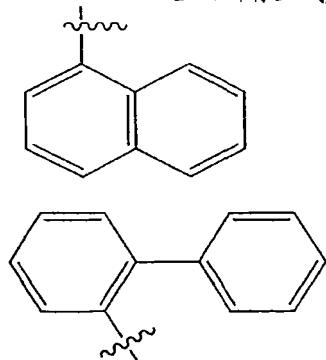
$R_4 = H$ 、烷基或取代的烷基

立体化学是 R、S 或外消旋

R_2 选自氢、羟基、烷氧基、卤代基、氨基、低级烷基、取代的氨基、乙酰氨基、羟基氨基、具有 1-8 个碳和 1-20 个氢的脂族基团、相似大小的取代的脂族基团、由 <10 个碳组成的环脂族基团、取代的环脂族基团、芳基和杂环基

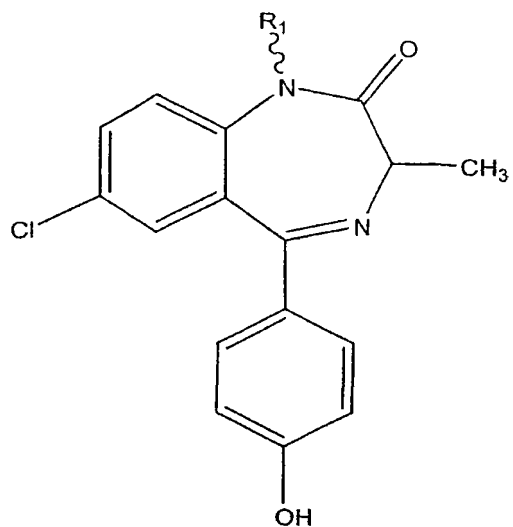


二烷基 (所有区域异构体)



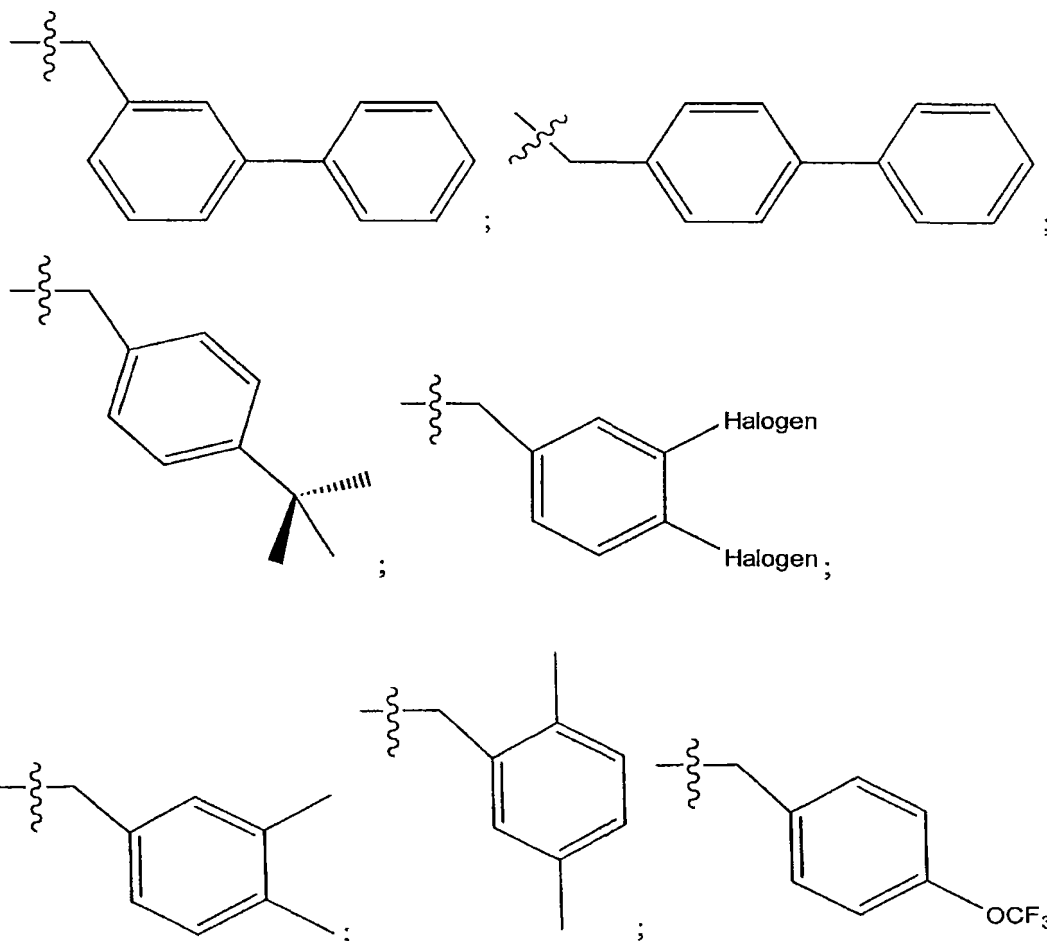
二氟甲基 (所有区域异构体)

[0477]



[0478] 其中 R1 选自 naphthalalanine ; 苯酚 ; 1- 萘酚 ; 2- 萘酚 ;

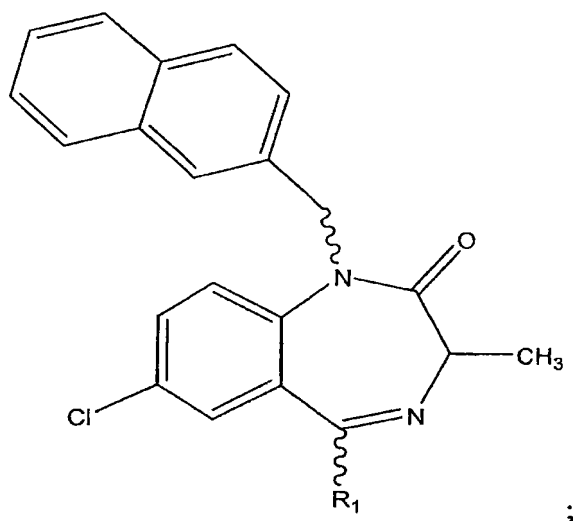
[0479]



[0480] 和喹啉类。

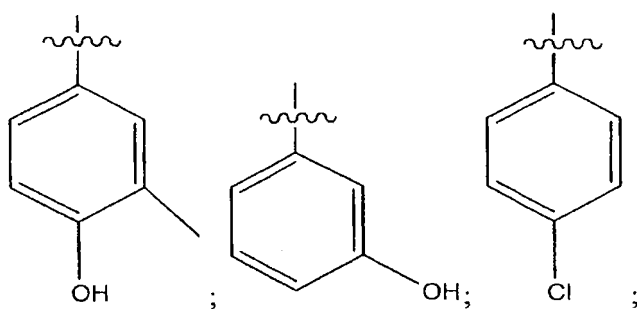
[0481] 组合物包含下式：

[0482]

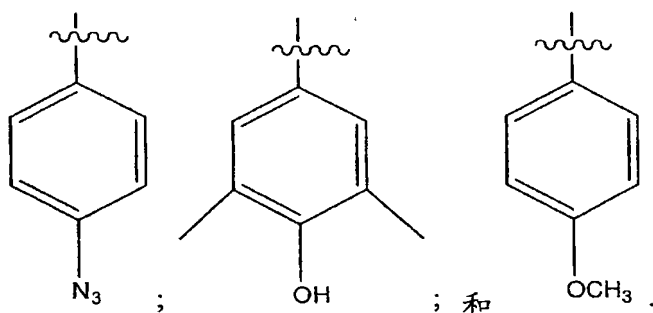


[0483] 其中 R1 选自：

[0484]



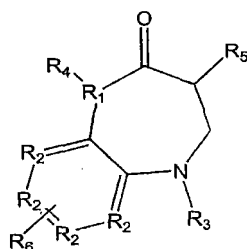
[0485]



[0486] 体现在本发明中的所有衍生物的立体化学都是 R、S 或外消旋。

[0487] 在某些实施方式中，本发明提供包含下式的组合物：

[0488]

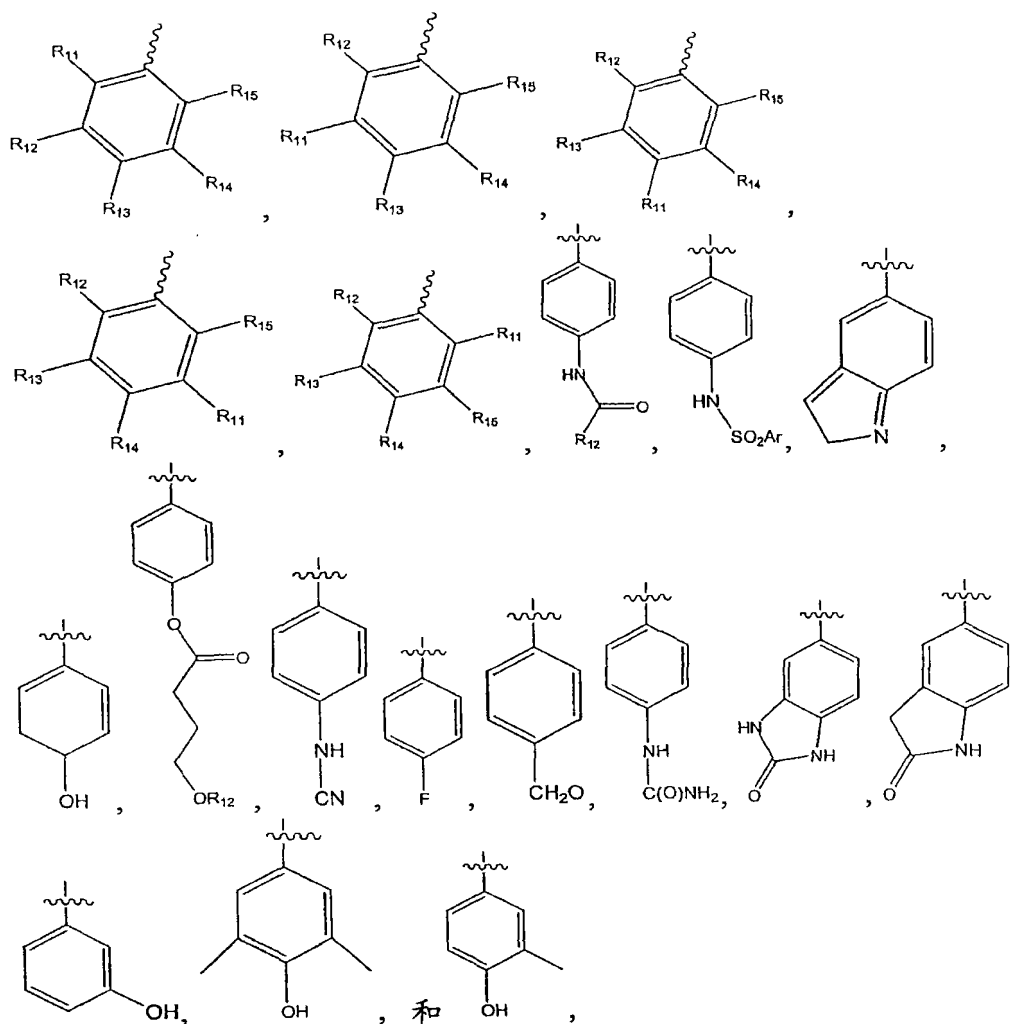


[0489] 包括 R 和 S 对映体和外消旋混合物。在这类优选的实施方式中，R1 是氮原子或碳原子；R2 是碳或氮；R3 包含一种化学部分，它包含含有 3 个或更多个碳原子的杂环基团；

R4 和 R5 分别选自下组：氢；卤素； CH_3 ；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳；包含卤素的化学部分，包含硫的化学部分；包含氮的化学部分；芳族化学部分；亲水性化学部分；和疏水性化学部分；并且，R6 选自 H、羟基、烷氧基、卤素、氨基、低级烷基、取代的氨基、乙酰氨基、羟基氨基、具有 1-8 个碳和 1-20 个氢的脂族基团、相似大小的取代的脂族基团、由少于 10 个碳组成的环脂族基团、取代的环脂族基团、芳基、杂环基、 NO_2 、 SR' 和 NR'_2 ，其中 R' 被定义为直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 1 个碳；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个羟基族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个硫醇族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，其中该脂族链终止于醛族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个酮族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，其中该脂族链终止于羧酸族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个酰胺族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个酰基；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个含氮部分；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个胺族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个卤素族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个硝鎊族基团。

[0490] 在优选的实施方式中，R3 选自下组：

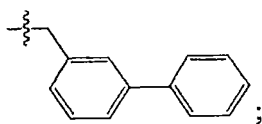
[0491]



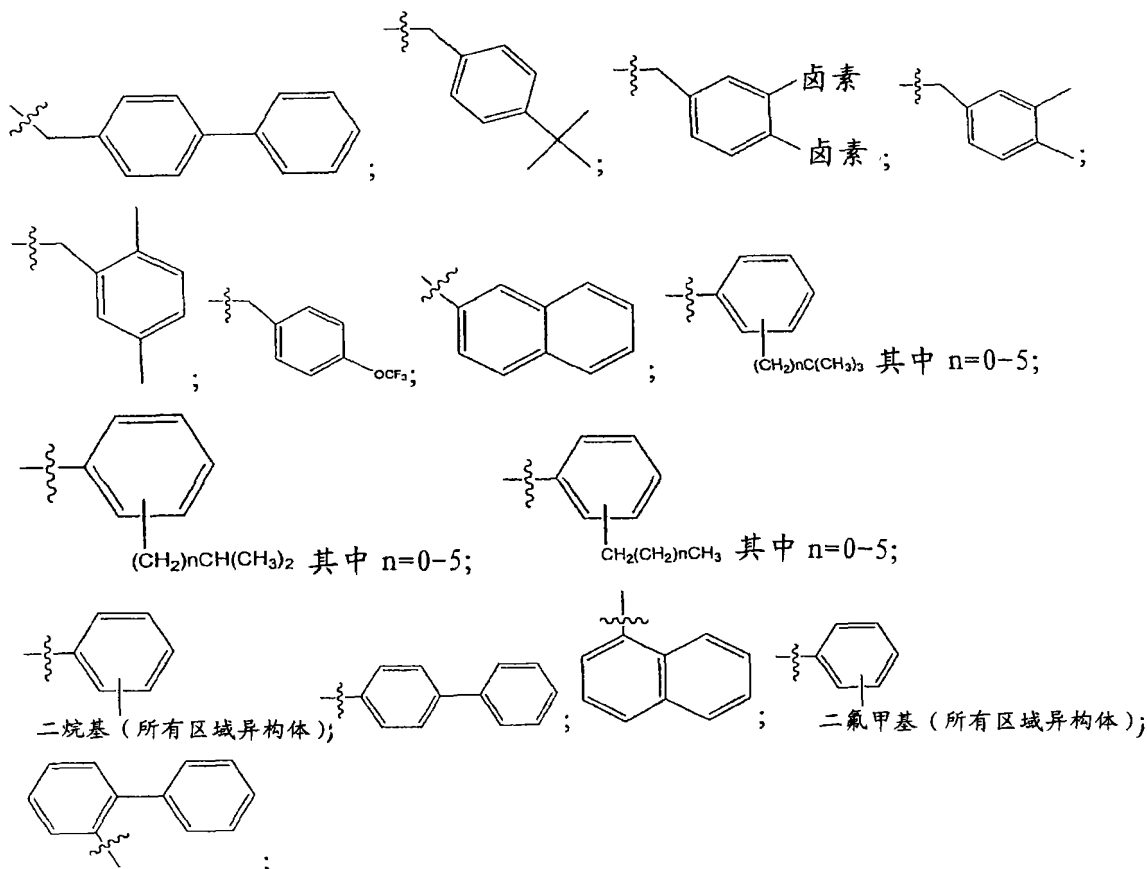
[0492] 其中 R12、R13、R14 和 R15 选自下组：氢； CH_3 ；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 1 个碳；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个羟基族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个硫醇族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，其中该脂族链终止于醛族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个酮族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，其中该脂族链终止于羧酸族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个酰胺族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个酰基；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个含氮部分；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个胺族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个醚族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个卤素族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个硝基族基团；并且 R11 是 OH。

[0493] 在优选的实施方式中，R4 或 R5 选自下组：naphthalalanine；苯酚；1-萘酚；2-萘酚；

[0494]



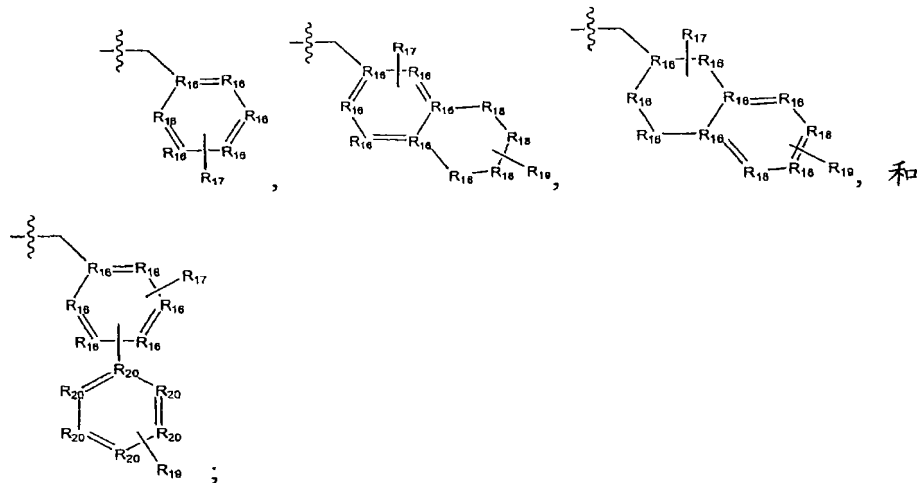
[0495]



[0496] 喹啉类, 和所有芳族区域异构体。

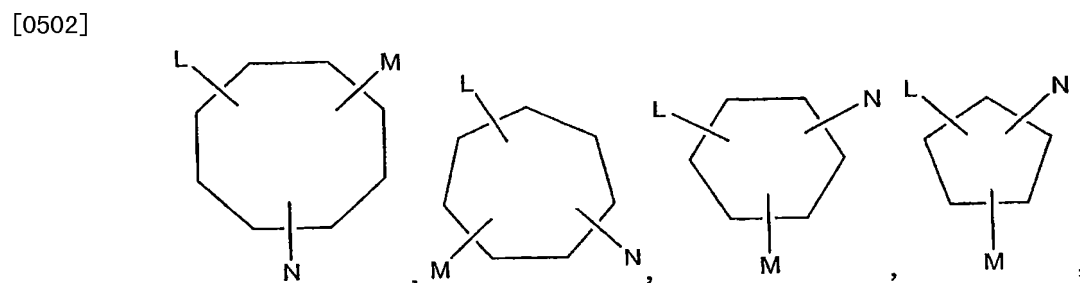
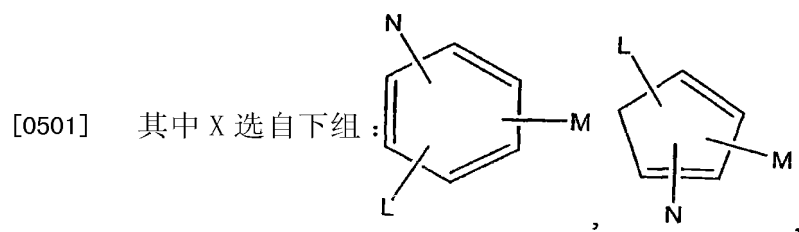
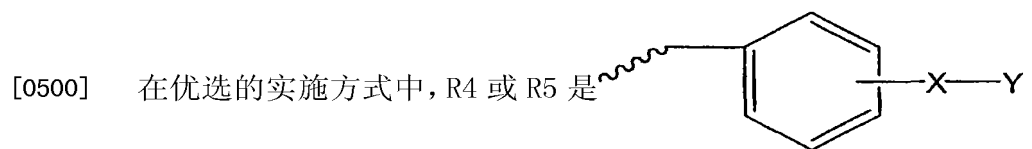
[0497] 在其他优选的实施方式中, R4 或 R5 选自下组:

[0498]



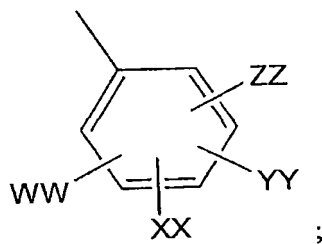
[0499] 其中 R16 是碳或氮; 其中 R17 选自下组: 氢; 卤素; CH_3 ; 直链或支链的饱和或不饱和的脂族链, 具有至少 2 个碳; 包含卤素的化学部分, 包含硫的化学部分; 包含氮的化学部

分 ; 芳族化学部分 ; 亲水性化学部分 ; 和疏水性化学部分 ; 其中 R18 是碳或氮 ; 其中 R19 选自下组 : 氢 ; 卤素 ; CH₃ ; 直链或支链的饱和或不饱和的脂族链, 具有至少 2 个碳 ; 包含卤素的化学部分, 包含硫的化学部分 ; 包含氮的化学部分 ; 芳族化学部分 ; 亲水性化学部分 ; 和疏水性化学部分 ; 并且, 其中 R20 是碳或氮。



[0503] 烷基、取代的烷基、磺酰胺、SO₂ 烷基、NHSO₂、CH₂、CH₂CH₂、SO₂、CH₂SO₂、SO₂CH₂、OCH₂CH₂O、SO、CH₂CH₂SO、SOCH₂CH₂ ; 并且, 其中 L、M 和 N 存在或不存在, 选自下组 : 烷基、NO₂、卤素、OH、O- 烷基、甲基酯、丙基酯、乙基酯、CO₂H、CF₃、苯胺、硝基、杂环、单取代的烷基、二取代的烷基和三取代的烷基、氢、SO₂NH₂、SO₂NH- 烷基、SO 烷基、NHSO₂ 烷基 ; 其中 Y 选自下组 : 氢、烷基、取代的烷基、卤素、OH、O- 烷基、甲基酯、丙基酯、乙基酯、CO₂H、硝基、杂环、单取代的烷基、二取代的烷基和三取代的烷基、氢、SO 烷基、SO₂NH₂、SO₂NH- 烷基、NHSO₂ 烷基和

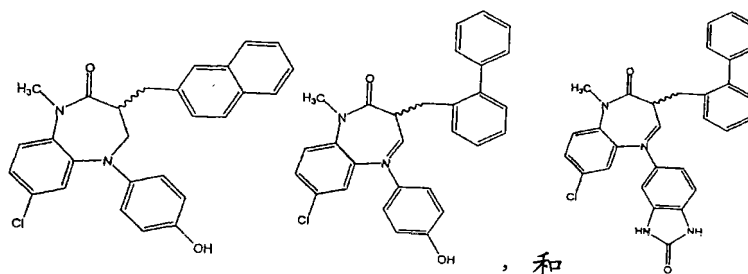
[0504]



[0505] 其中 WW、XX、YY 和 ZZ 存在或不存在, 选自下组 : 烷基、卤素、OH、O- 烷基、甲基酯、丙基酯、乙基酯、CO₂H、苯胺、硝基、杂环、单取代的烷基、二取代的烷基与三取代的烷基、氢、SO₂NH₂、SO₂NH- 烷基、NHSO₂ 烷基。

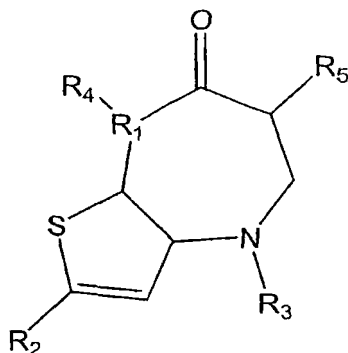
[0506] 在其他优选的实施方式中, 该组合物是 :

[0507]



[0508] 在某些实施方式中,本发明提供包含下式的组合物:

[0509]



[0510] 包括 R 和 S 对映体形式和外消旋混合物。

[0511] 在这类优选的实施方式中, R1 是氮原子或碳原子;

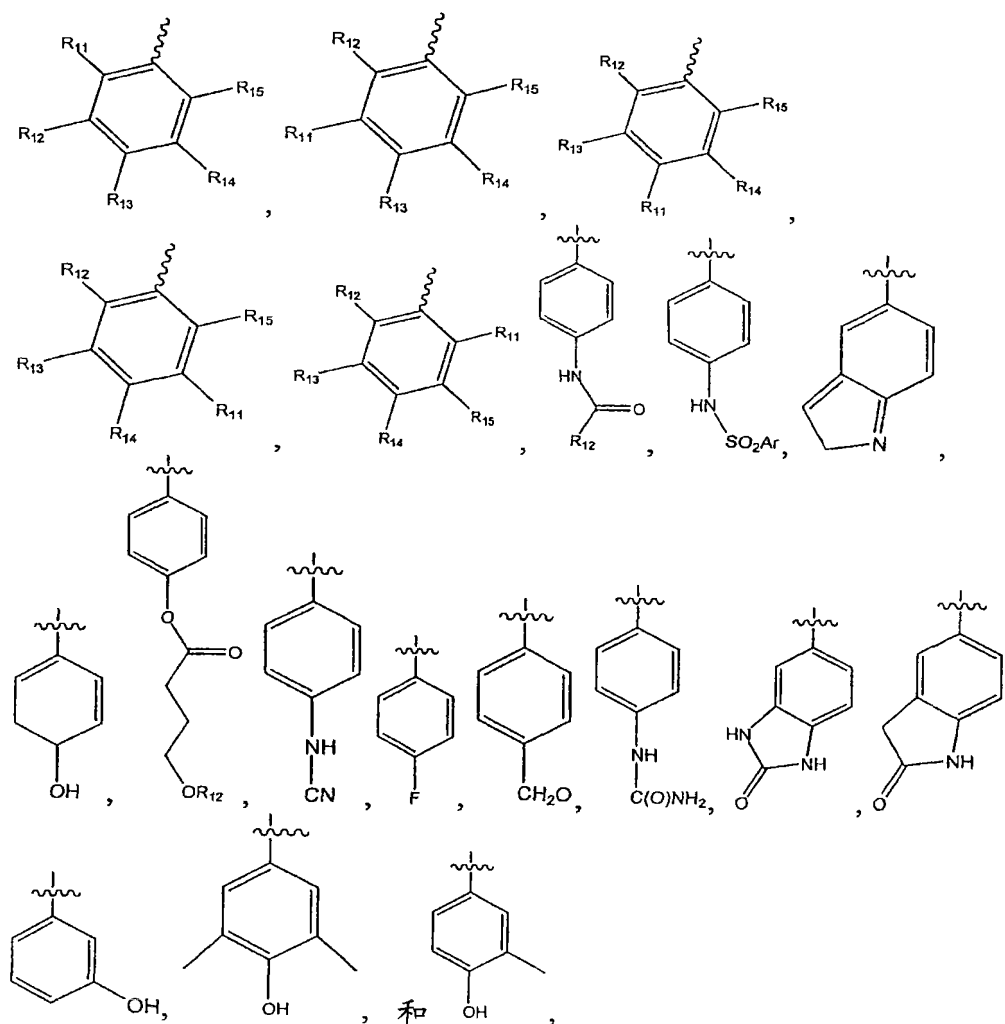
[0512] R2 选自 H、羟基、烷氧基、卤素、氨基、低级烷基、取代的氨基、乙酰氨基、羟基氨基、具有 1-8 个碳和 1-20 个氢的脂族基团、相似大小的取代的脂族基团、由少于 10 个碳组成的环脂族基团、取代的环脂族基团、芳基、杂环基、NO₂、SR' 和 NR' , 其中 R' 被定义为直链或支链的饱和或不饱和的脂族链, 具有至少 1 个碳; 直链或支链的饱和或不饱和的脂族链, 具有至少 2 个碳, 并且具有至少一个羟基族基团; 直链或支链的饱和或不饱和的脂族链, 具有至少 2 个碳, 并且具有至少一个硫醇族基团; 直链或支链的饱和或不饱和的脂族链, 具有至少 2 个碳, 其中该脂族链终止于醛族基团; 直链或支链的饱和或不饱和的脂族链, 具有至少 2 个碳, 并且具有至少一个酮族基团; 直链或支链的饱和或不饱和的脂族链, 具有至少 2 个碳, 其中该脂族链终止于羧酸族基团; 直链或支链的饱和或不饱和的脂族链, 具有至少 2 个碳, 并且具有至少一个酰胺族基团; 直链或支链的饱和或不饱和的脂族链, 具有至少 2 个碳, 并且具有至少一个酰基; 直链或支链的饱和或不饱和的脂族链, 具有至少 2 个碳, 并且具有至少一个含氮部分; 直链或支链的饱和或不饱和的脂族链, 具有至少 2 个碳, 并且具有至少一个胺族基团; 直链或支链的饱和或不饱和的脂族链, 具有至少 2 个碳, 并且具有至少一个卤素族基团; 直链或支链的饱和或不饱和的脂族链, 具有至少 2 个碳, 并且具有至少一个硝鎓族基团;

[0513] R3 包含一种化学部分, 它包含含有 3 个或更多个碳原子的杂环基团;

[0514] R4 和 R5 分别选自下组: 氢; 卤素; CH₃; 直链或支链的饱和或不饱和的脂族链, 具有至少 2 个碳; 包含卤素的化学部分, 包含硫的化学部分; 包含氮的化学部分; 芳族化学部分; 亲水性化学部分; 和疏水性化学部分。

[0515] 在优选的实施方式中, R3 选自下组:

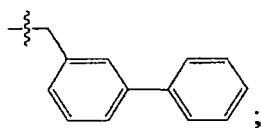
[0516]



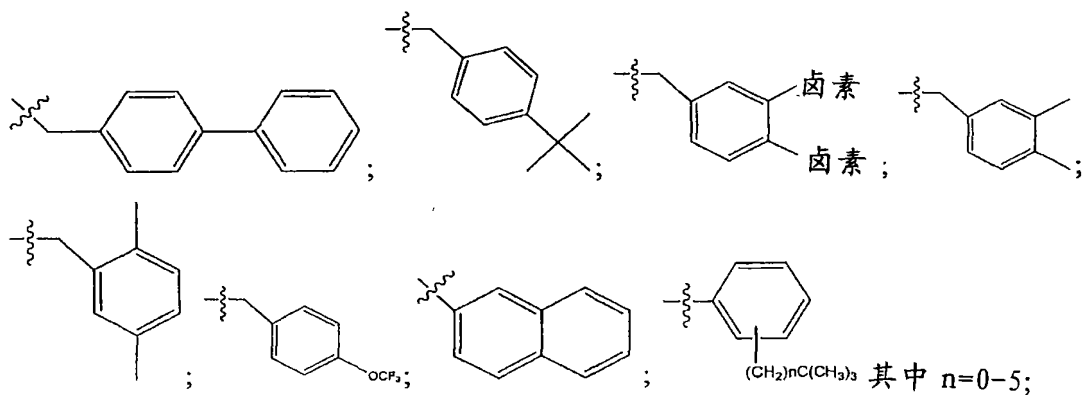
[0517] 其中 R12、R13、R14 和 R15 选自下组：氢；CH₃；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 1 个碳；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个羟基族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个硫醇族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，其中该脂族链终止于醛族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个酮族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，其中该脂族链终止于羧酸族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个酰胺族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个酰基；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个含氮部分；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个胺族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个醚族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个卤素族基团；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳，并且具有至少一个硝基族基团；并且 R11 是 OH。

[0518] 在优选的实施方式中，R4 或 R5 选自下组：naphthalalanine；苯酚；1-萘酚；2-萘酚；

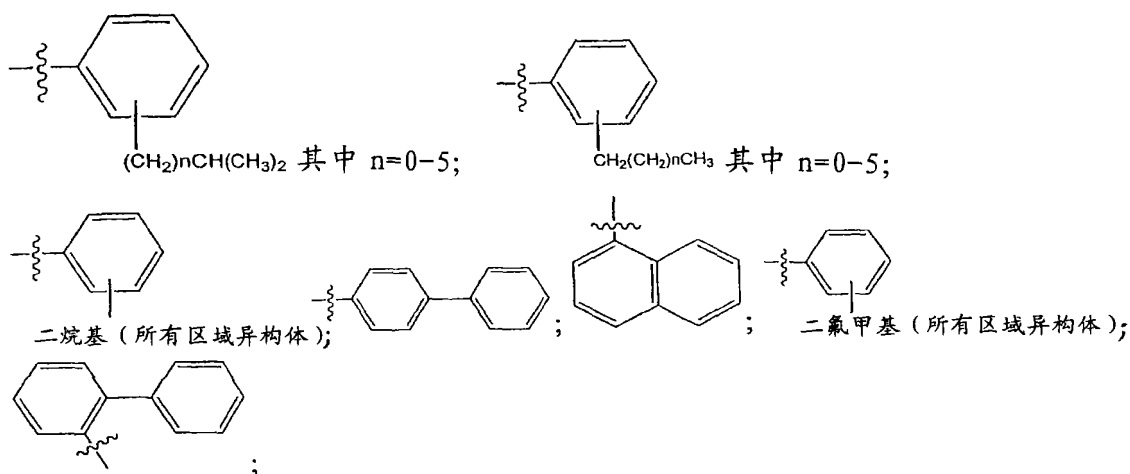
[0519]



[0520]



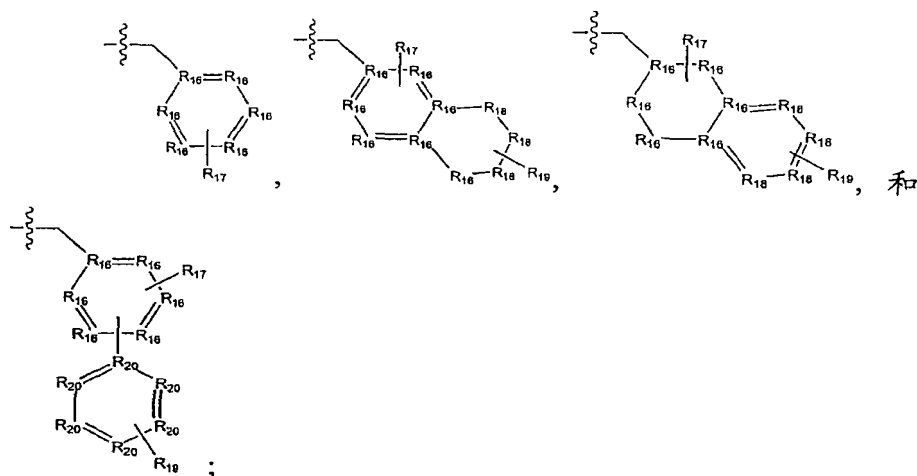
[0521]



[0522] 喹啉类, 和所有芳族区域异构体。

[0523] 在其他优选的实施方式中, R4 或 R5 选自下组:

[0524]



[0525] 其中 R16 是碳或氮;

[0526] 其中 R17 选自下组：氢；卤素；CH₃；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳；包含卤素的化学部分，包含硫的化学部分；包含氮的化学部分；芳族化学部分；亲水性化学部分；和疏水性化学部分；

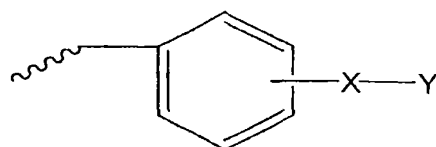
[0527] 其中 R18 是碳或氮；

[0528] 其中 R19 选自下组：氢；卤素；CH₃；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳；包含卤素的化学部分，包含硫的化学部分；包含氮的化学部分；芳族化学部分；亲水性化学部分；和疏水性化学部分；

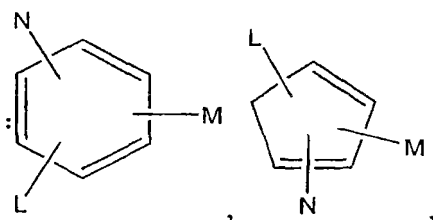
[0529] 其中 R20 是碳或氮。

[0530] 在优选的实施方式中，R4 或 R5 是

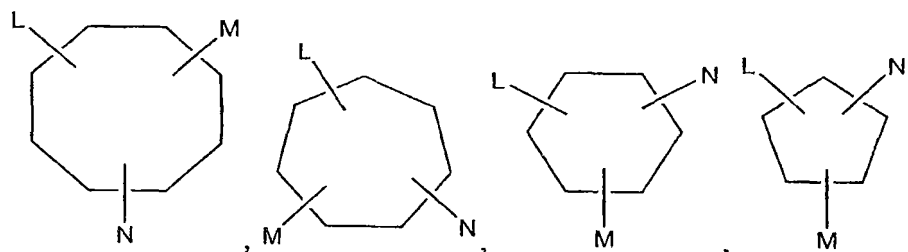
[0531]



[0532] 其中 X 选自下组：



[0533]

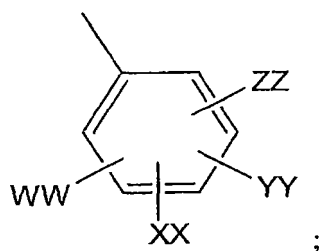


[0534] 烷基、取代的烷基、磺酰胺、SO₂ 烷基、NHSO₂、CH₂、CH₂CH₂、SO₂、CH₂SO₂、SO₂CH₂、OCH₂CH₂O、SO、CH₂CH₂SO、SOCH₂CH₂；

[0535] 其中 L、M 和 N 存在或不存在，选自下组：烷基、NO₂、卤素、OH、O- 烷基、甲基酯、丙基酯、乙基酯、CO₂H、CF₃、苯胺、硝基、杂环、单取代的烷基、二取代的烷基和三取代的烷基、氢、SO₂NH₂、SO₂NH- 烷基、SO 烷基、NHSO₂ 烷基；

[0536] 其中 Y 选自下组：氢、烷基、取代的烷基、卤素、OH、O- 烷基、甲基酯、丙基酯、乙基酯、CO₂H、硝基、杂环、单取代的烷基、二取代的烷基和三取代的烷基、氢、SO 烷基、SO₂NH₂、SO₂NH- 烷基、NHSO₂ 烷基和

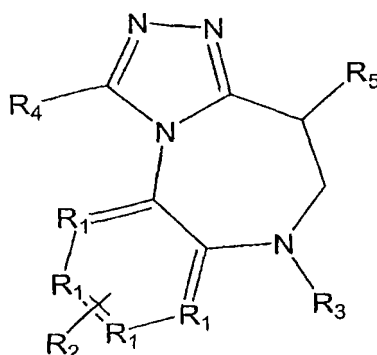
[0537]



[0538] 其中 WW、XX、YY 和 ZZ 存在或不存在,选自下组:烷基、卤素、OH、O-烷基、甲基酯、丙基酯、乙基酯、CO₂H、苯胺、硝基、杂环、单取代的烷基、二取代的烷基和三取代的烷基、氢、SO₂NH₂、SO₂NH-烷基、NHSO₂ 烷基。

[0539] 在某些实施方式中,本发明提供包含下式的组合物:

[0540]



[0541] 包括 R 和 S 对映体形式和外消旋混合物。

[0542] 在这类优选的实施方式中, R1 是碳或氮;

[0543] R2 选自 H、羟基、烷氧基、卤素、氨基、低级烷基、取代的氨基、乙酰氨基、羟基氨基、具有 1-8 个碳和 1-20 个氢的脂族基团、相似大小的取代的脂族基团、由少于 10 个碳组成的环脂族基团、取代的环脂族基团、芳基、杂环基、NO₂、SR' 和 NR' ,其中 R' 被定义为直链或支链的饱和或不饱和的脂族链,具有至少 1 个碳;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链,具有至少 2 个碳,并且具有至少一个羟基族基团;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链,具有至少 2 个碳,并且具有至少一个硫醇族基团;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链,具有至少 2 个碳,其中该脂族链终止于醛族基团;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链,具有至少 2 个碳,并且具有至少一个酮族基团;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链,具有至少 2 个碳,其中该脂族链终止于羧酸族基团;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链,具有至少 2 个碳,并且具有至少一个酰胺族基团;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链,具有至少 2 个碳,并且具有至少一个酰基;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链,具有至少 2 个碳,并且具有至少一个含氮部分;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链,具有至少 2 个碳,并且具有至少一个胺族基团;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链,具有至少 2 个碳,并且具有至少一个卤素族基团;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链,具有至少 2 个碳,并且具有至少一个硝基族基团;

[0544] R3 包含一种化学部分,它包含含有 3 个或更多个碳原子的杂环基团;

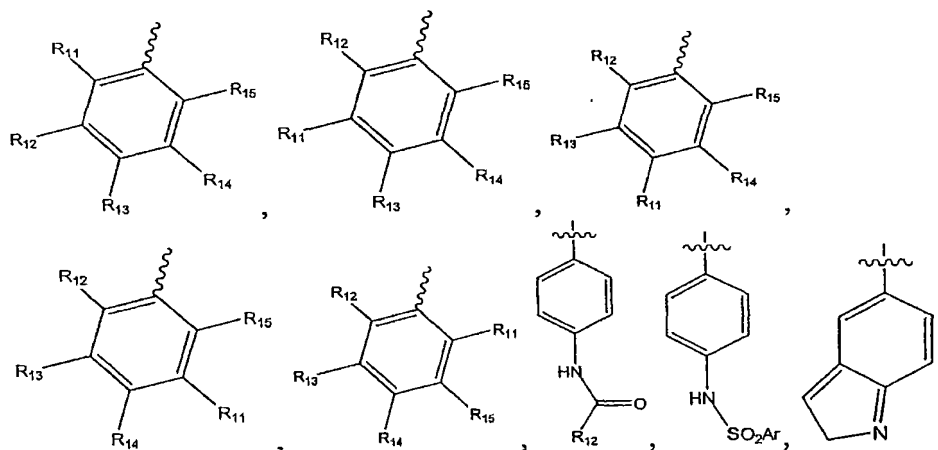
[0545] R4 选自下组:氢;卤素;CH₃;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链,具有至少 2 个碳;包含卤素的化学部分,包含硫的化学部分;包含氮的化学部分;芳族化学部分;亲水性

化学部分 ;和疏水性化学部分 ;并且

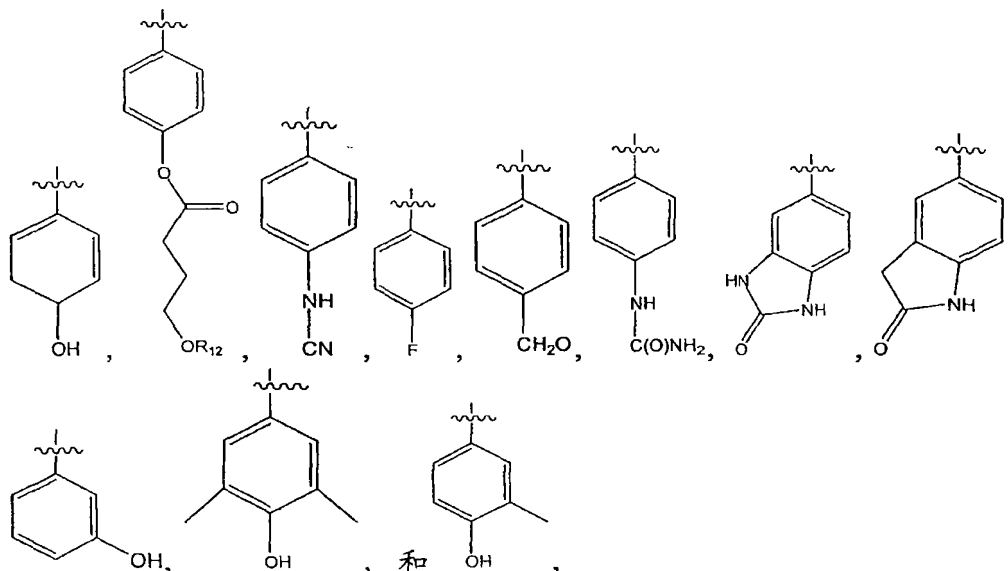
[0546] R5 选自下组 :氢 ;卤素 ;CH₃ ;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链,具有至少 2 个碳 ;包含卤素的化学部分,包含硫的化学部分 ;包含氮的化学部分 ;芳族化学部分 ;亲水性化学部分 ;和疏水性化学部分。

[0547] 在优选的实施方式中,R3 选自下组 :

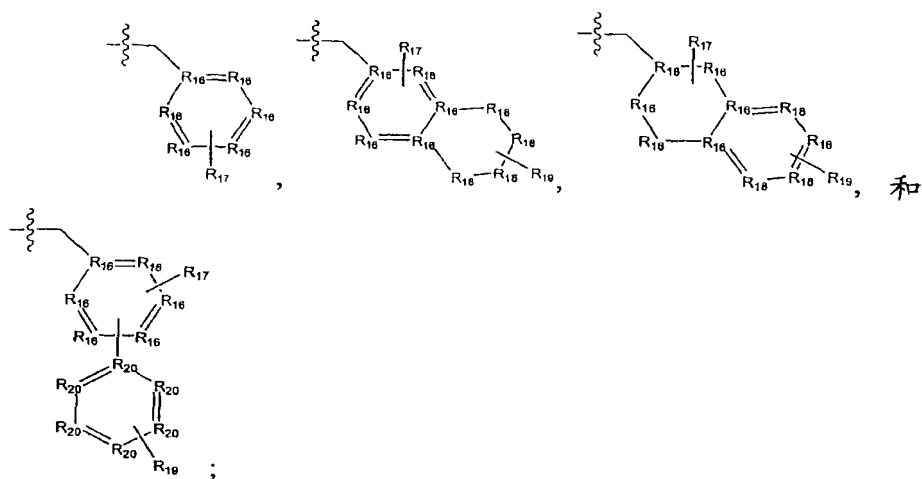
[0548]



[0549]



[0550] 其中 R12、R13、R14 和 R15 选自下组 :氢 ;CH₃ ;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链,具有至少 1 个碳 ;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链,具有至少 2 个碳,并且具有至少一个羟基族基团 ;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链,具有至少 2 个碳,并且具有至少一个硫醇族基团 ;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链,具有至少 2 个碳,其中该脂族链终止于醛族基团 ;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链,具有至少 2 个碳,并且具有至少一个酮族基团 ;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链,具有至少 2 个碳,其中该脂族链终止于羧酸族基团 ;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链,具有至少 2 个碳,并且具有至少一个酰胺族基团 ;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链,具有至少 2 个碳,并且具有至少一个酰基 ;直链或支链的饱和或不饱和的脂族链,具有至少 2 个碳,并且具有至少一个含氮部分 ;直链或



[0557] 其中 R16 是碳或氮；

[0558] 其中 R17 选自下组：氢；卤素；CH₃；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳；包含卤素的化学部分，包含硫的化学部分；包含氮的化学部分；芳族化学部分；亲水性化学部分；和疏水性化学部分；并且

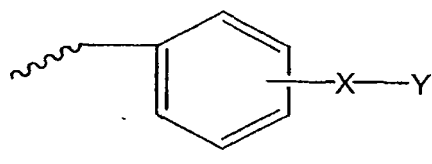
[0559] 其中 R18 是碳或氮；

[0560] 其中 R19 选自下组：氢；卤素；CH₃；直链或支链的饱和或不饱和的脂族链，具有至少 2 个碳；包含卤素的化学部分，包含硫的化学部分；包含氮的化学部分；芳族化学部分；亲水性化学部分；和疏水性化学部分；并且

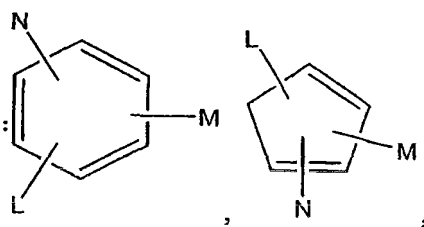
[0561] 其中 R20 是碳或氮。

[0562] 在优选的实施方式中，R4 或 R5 是

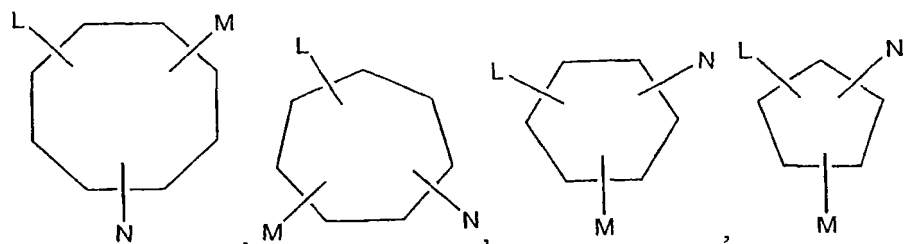
[0563]



[0564] 其中 X 选自下组：



[0565]

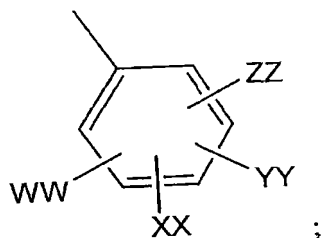


[0566] 烷基、取代的烷基、磺酰胺、SO₂ 烷基、NHSO₂、CH₂、CH₂CH₂、SO₂、CH₂SO₂、SO₂CH₂、OCH₂CH₂O、SO、CH₂CH₂SO、SOCH₂CH₂；并且，

[0567] 其中 L、M 和 N 存在或不存在,选自下组:烷基、NO₂、卤素、OH、O- 烷基、甲基酯、丙基酯、乙基酯、CO₂H、CF₃、苯胺、硝基、杂环、单取代的烷基、二取代的烷基和三取代的烷基、氢、SO₂NH₂、SO₂NH- 烷基、SO 烷基、NHSO₂ 烷基;

[0568] 其中 Y 选自下组:氢、烷基、取代的烷基、卤素、OH、O- 烷基、甲基酯、丙基酯、乙基酯、CO₂H、硝基、杂环、单取代的烷基、二取代的烷基和三取代的烷基、氢、SO 烷基、SO₂NH₂、SO₂NH- 烷基、NHSO₂ 烷基和

[0569]



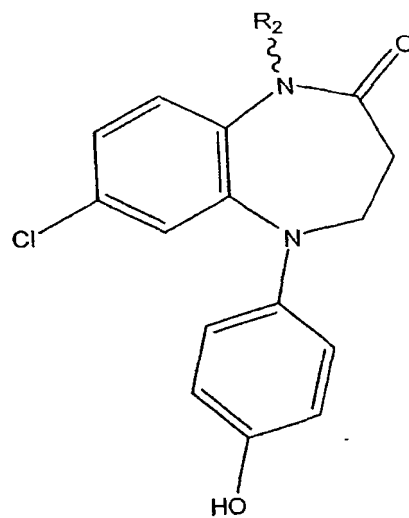
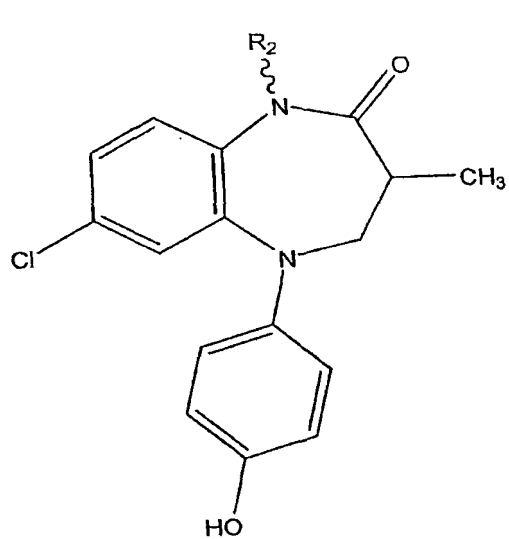
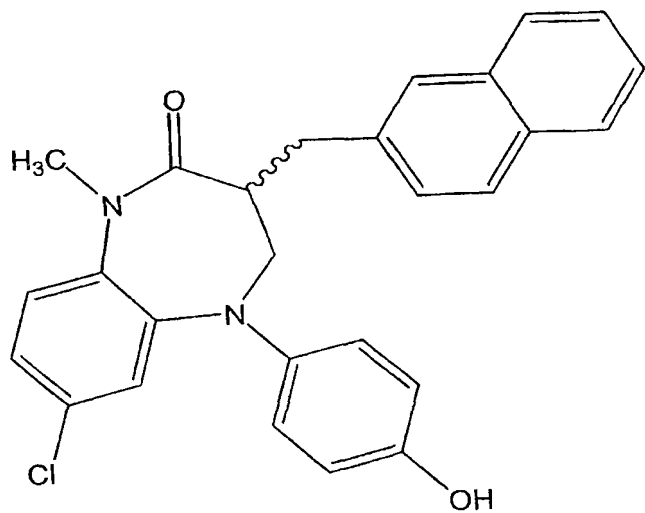
[0570] 其中 WW、XX、YY 和 ZZ 存在或不存在,选自下组:烷基、卤素、OH、O- 烷基、甲基酯、丙基酯、乙基酯、CO₂H、苯胺、硝基、杂环、单取代的烷基、二取代的烷基和三取代的烷基、氢、SO₂NH₂、SO₂NH- 烷基、NHSO₂ 烷基。

[0571] 从上述说明明显看出,上列通式代表很多具体的实例。在每个取代基位置选择特定基团所得多种亚组合都是可能的,并且所有这类组合都在本发明的范围内。

[0572] 进而应当理解,本文通篇给出的数值范围应当被解释为灵活的范围,预期该范围内任意可能的亚范围。例如,具有 1-10 个碳的基团的说明预期也将涵盖具备亚范围的基团,例如 1-3、1-5、1-8 或 2-3、2-5、2-8、3-4、3-5、3-7、3-9、3-10 个碳等。因而,范围 1-10 应当被理解为代表该范围的外部边界,很多可能的亚范围都明确涵盖在内。在本文通篇可以找到预期其他上下文范围的附加实例,其中这类范围在其中包括类似的亚范围。

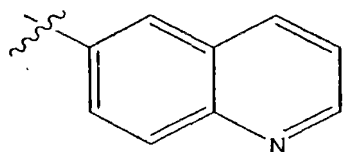
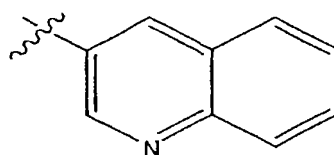
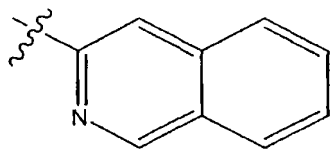
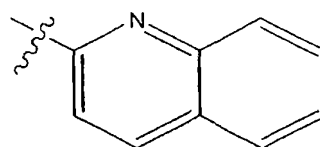
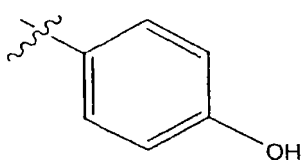
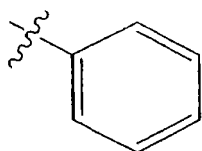
[0573] 本发明化合物的一些具体实例包括但不限于:

[0574]

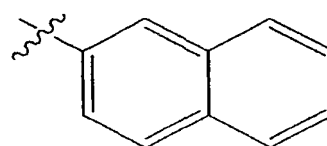


[0575] 其中 R₂ 是

[0576]



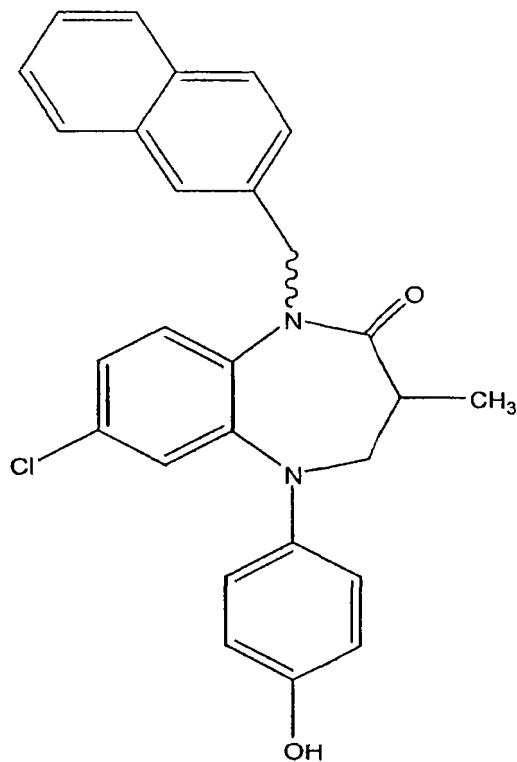
和



[0577] 和二甲基苯基（所有异构体）与二-三氟甲基（所有异构体）。

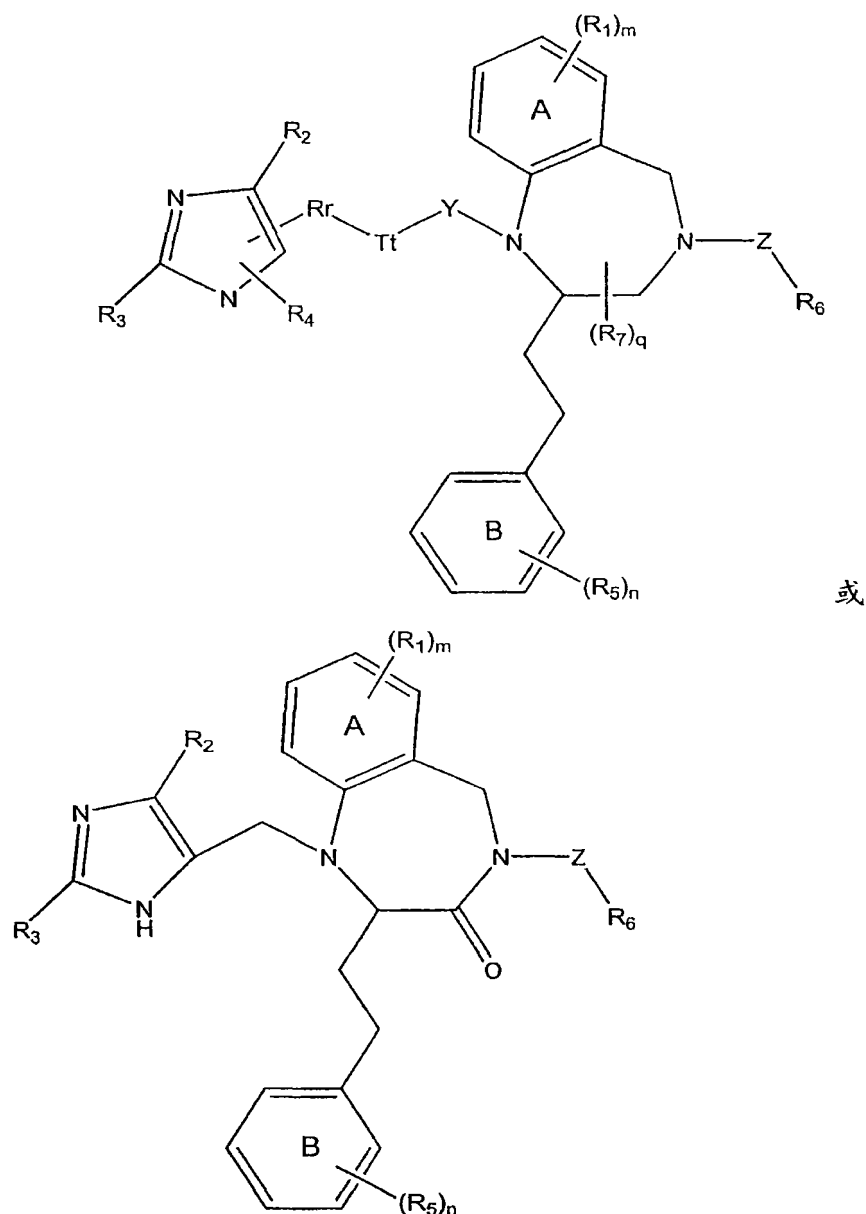
[0578] 还预期下列化合物（GD-423）：

[0579]



[0580] 在某些实施方式中，本发明化合物具有下列结构：

[0581]



[0582] 或者其立体异构体、药学上可接受的盐、水合物或前体药物，其中：

[0583] R_1 和 R_5 分别连接于苯基环 A 和 B 的任意可用碳原子，在每次出现时独立地选自烷基、取代的烷基、卤素、氰基、硝基、 OR_8 、 NR_8R_9 、 $C(=O)R_8$ 、 CO_2R_8 、 $C(=O)NR_8R_9$ 、 $NR_8C(=O)R_9$ 、 $NR_8C(=O)OR_9$ 、 $S(O)OR_9$ 、 $NR_8SO_2R_9$ 、 $SO_2NR_8R_9$ 、环烷基、杂环、芳基和杂芳基，和 / 或两个 R_1 和 / 或两个 R_5 连接在一起，构成稠合的苯并环；

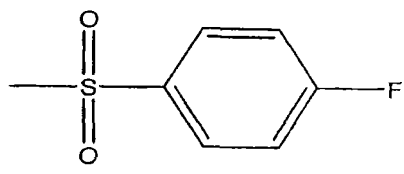
[0584] R_2 、 R_3 和 R_4 独立地选自氢、烷基和取代的烷基，或者 R_2 、 R_3 和 R_4 之一是连接 R、T 或 Y 的价键，并且 R_2 、 R_3 和 R_4 的另一个选自氢、烷基和取代的烷基；

[0585] Z 和 Y 独立地选自 $C(=O)$ 、 $-CO_2-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2C(=O)-$ 和 $-C(=O)C(=O)-$ ，或者 Z 可以不存在；

[0586] R 和 T 选自 $-CH_2-$ 、 $-C(=O)-$ 和 $-CH[(CH_2)_p(Q)]-$ ，其中 Q 是 $NR_{10}R_{11}$ 、 OR_{10} 或 CN；

[0587] R_6 选自烷基、链烯基、取代的烷基、取代的链烯基、芳基、环烷基、杂环基和杂芳基；其条件是若 R_2 是氢，则 Z- R_6 一起不是 $-SO_2-Me$ 或

[0588]



[0589] R_7 选自氢、烷基、取代的烷基、链烯基、取代的链烯基、氨基烷基、卤素、氰基、硝基、酮基 (= O)、羟基、烷氧基、烷硫基、 $C(=O)H$ 、酰基、 CO_2H 、烷氧基羰基、氨甲酰基、磺酰基、磺酰氨基、环烷基、杂环、芳基和杂芳基；

[0590] R_8 和 R_9 独立地选自氢、烷基、取代的烷基、环烷基、杂环、芳基和杂芳基，或者 R_8 和 R_9 一起构成杂环或杂芳基，除了 R_9 当与磺酰基连接成为 SO_2R_9 时不是氢以外；

[0591] R_{10} 和 R_{11} 独立地选自氢、烷基和取代的烷基；

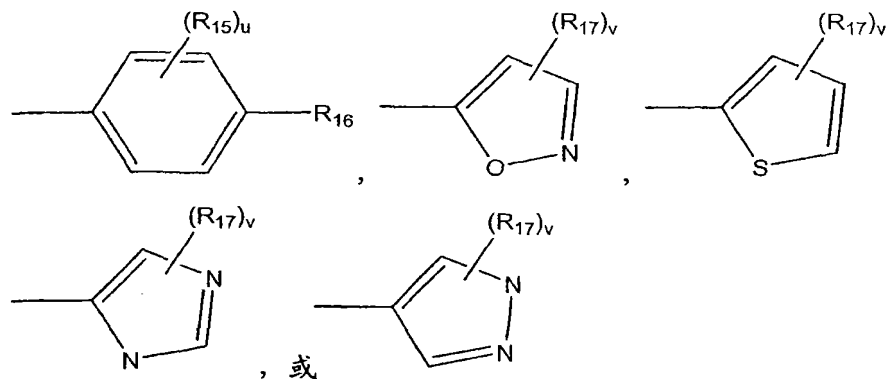
[0592] m 和 n 独立地选自 0、1、2 和 3；

[0593] o 、 p 和 q 独立地是 0、1 或 2；并且，

[0594] r 和 t 是 0 或 1。

[0595] 在进一步的示范性化合物中， $Z-R_6$ 一起选自：i. 噻吩基，任选地被 R_{14} 取代；ii. 咪唑基，任选地被 R_{14} 取代；iii. $-CH(芳基)(CO_2C_{1-6}烷基)$ ；iv. $-CO_2-$ 烷基；v. $-SO_2-$ 烷基，任选地被至多三个卤素和 / 或苯基取代；vi. $-SO_2-$ 链烯基，任选地被苯基取代；和 vii.

[0596]



[0597] 其中 R_{15} 是卤素、烷基、硝基、氰基、羟基、烷氧基、 $NHC(=O)$ 烷基，和 / 或两个 R_{15} 基团一起构成稠合苯并环或五至六元杂芳基；

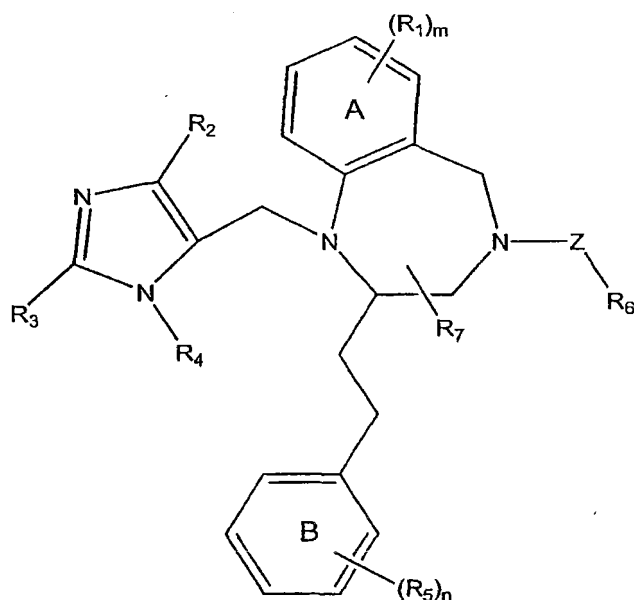
[0598] R_{16} 选自氢、卤素、烷基、硝基、氰基、羟基、烷氧基、 $NHC(=O)$ 烷基和苯氧基或苄氧基，继而任选地被 1 至 3 个卤素、氰基和 C_{1-4} 烷氧基取代；

[0599] R_{17} 选自烷基、烷氧基、 CO_2C_{1-6} 烷基和 SO_2 苯基；并且，

[0600] u 和 v 独立地是 0、1 或 2。

[0601] 其他示范性化合物具有下列结构：

[0602]



[0603] 或者其立体异构体、药学上可接受的盐、水合物或前体药物，其中：

[0604] R_1 和 R_5 分别连接于苯基环 A 和 B 的任意可用碳原子，在每次出现时独立地选自 C_{1-6} 烷基、取代的 C_{1-6} 烷基、卤素、氰基、 $O(C_{1-6}$ 烷基)、 O (苯基)、 O (苄基)、 NH_2 、 $NH(C_{1-6}$ 烷基)、 $N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)(C_{1-6}$ 烷基)、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-6}$ 烷基)、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)NH(C_{1-6}$ 烷基)、 $C(=O)N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 、 $NHC(=O)(C_{1-6}$ 烷基)、 $S(O)_2(C_{1-6}$ 烷基)、 $NHSO_2(C_{1-6}$ 烷基)、 SO_2NH_2 、 $SO_2NH(C_{1-6}$ 烷基)、 $SO_2N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 、 C_{3-7} 环烷基、苯基、五或六元杂芳基或者四至七元杂环基，和 / 或两个 R_1 和 / 或两个 R_5 连接在一起，构成稠合的苯并环；

[0605] R_2 和 R_3 独立地选自氢和 C_{1-4} 烷基；

[0606] Z 是 $-CO_2-$ 、 $-SO_2-$ 或者不存在；

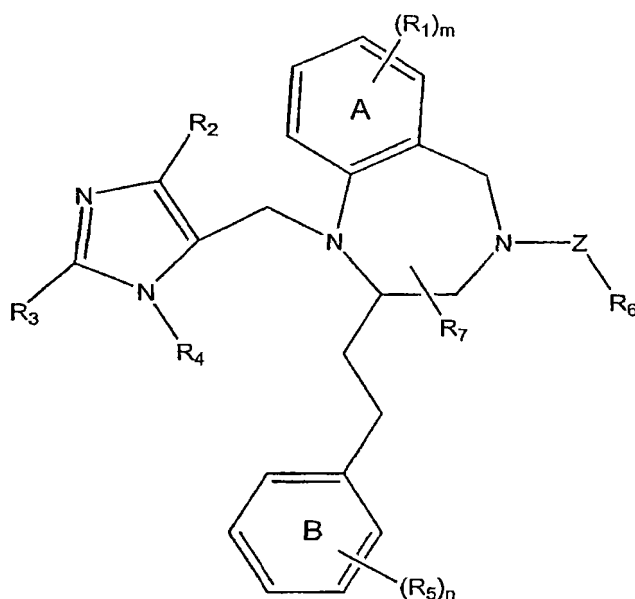
[0607] R^6 选自任选被取代的烷基、链烯基、芳基和杂芳基；

[0608] m 和 n 独立地选自 0、1 和 2；

[0609] q 是 0 或 1。

[0610] 其他示范性化合物具有下列结构：

[0611]



[0612] 或者其立体异构体、药学上可接受的盐、水合物或前体药物,其中:

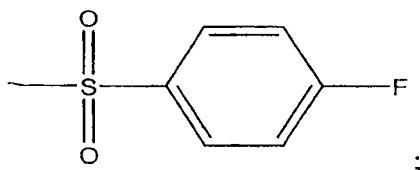
[0613] R_1 和 R_5 分别连接于苯基环 A 和 B 的任意可用碳原子,在每次出现时独立地选自烷基、取代的烷基、卤素、氰基、硝基、羟基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、 $C(=O)H$ 、酰基、 CO_2H 、烷氧基羰基、氨甲酰基、磺酰基、磺酰氨基、环烷基、杂环、芳基和杂芳基,和 / 或两个 R_1 和 / 或两个 R_5 连接在一起,构成稠合的苯并环;

[0614] R_2 、 R_3 和 R_4 独立地选自氢和烷基;

[0615] Z 是 $-CO_2-$ 、 $-SO_2-$ 或者不存在;

[0616] R_6 选自:a) C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 链烯基,任选地被至多三个卤素、芳基和 CO_2C_{1-6} 烷基取代;b) 苯基,任选地被至多三个 R_{12} 取代和 / 或稠合于苯并环或五至六元杂芳基;c) 杂芳基,选自噁吩基、咪唑基、吡唑基和异噁唑基,其中所述杂芳基任选地被至多两个 R_{12} 取代,其条件是若 R_2 是氢,则 $Z-R_6$ 一起不是 $-SO_2-Me$ 或

[0617]



[0618] R_7 选自氢、酮基 ($=O$)、 C_{1-6} 烷基、取代的 C_{1-6} 烷基、卤素、氰基、 $O(C_{1-6}$ 烷基)、 O (苯基)、 O (苄基)、 NH_2 、 $NH(C_{1-6}$ 烷基)、 $N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 、 $C(=O)H$ 、 $C(O)(C_{1-6}$ 烷基)、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-6}$ 烷基);

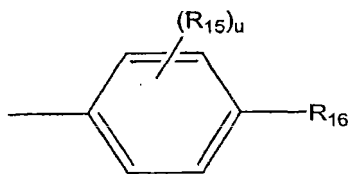
[0619] R_{12} 在每次出现时彼此独立地选自下组: C_{1-6} 烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、烷氧基、 $NHC(=O)$ 烷基、 $-CO_2$ 烷基、 $-SO_2$ 苯基、五至六元单环杂芳基和苯氧基或苄氧基,继而任选地被卤素、 C_{1-4} 烷基和 / 或 $O(C_{1-4}$ 烷基) 取代;

[0620] m 和 n 独立地选自 0、1 或 2。

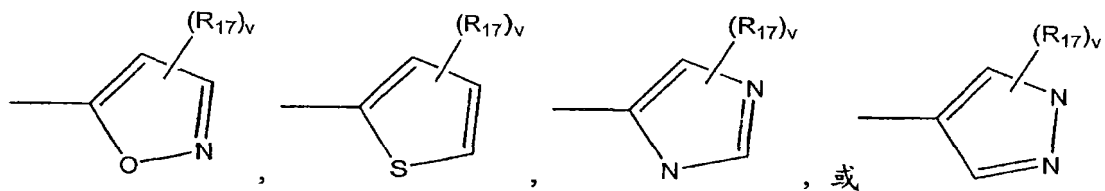
[0621] 在进一步的示范性化合物中,Z 是 $-SO_2-$;

[0622] R_6 选自 C_{1-4} 烷基、三氟甲基、苄基、被苯基取代的 C_{2-3} 链烯基、

[0623]



[0624]



[0625] R_{15} 是卤素、烷基、硝基、氰基、羟基、烷氧基、 $\text{NHC}(=O)$ 烷基, 和 / 或两个 R_{15} 基团一起构成稠合的苯并环或五至六元杂芳基 ;

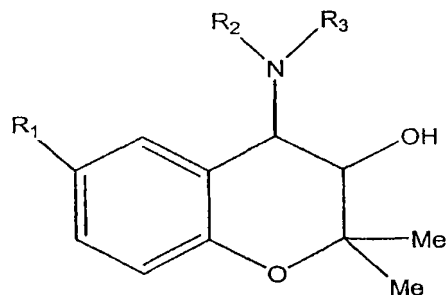
[0626] R_{16} 选自氢、卤素、烷基、硝基、氰基、羟基、烷氧基、 $\text{NHC}(=O)$ 烷基和苯氧基或苄氧基, 继而任选地被 1 至 3 个卤素、氰基和 C_{1-4} 烷氧基取代 ;

[0627] R_{17} 选自烷基、烷氧基、 $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基和 SO_2 苯基 ; 并且

[0628] u 和 v 独立地是 0、1 或 2。

[0629] 其他示范性化合物具有下式 :

[0630]



[0631] 或者其立体异构体、药学上可接受的盐、水合物或前体药物, 其中 :

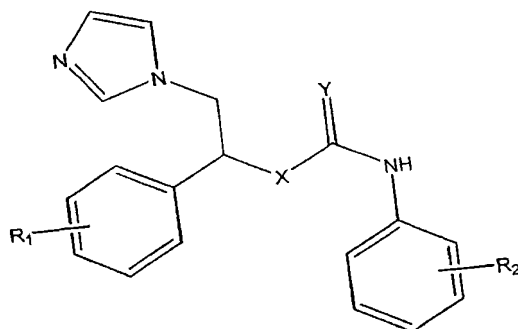
[0632] R_1 选自下组 : H、CN 和 SO_2 - 哌啶 ;

[0633] R_2 选自下组 : H、4-Cl-Ph、Ph 和 2-Me- 咪唑 ;

[0634] R_3 选自下组 : H、 CH_2 -2- 咪唑和 CH_2 -2- 噁唑。

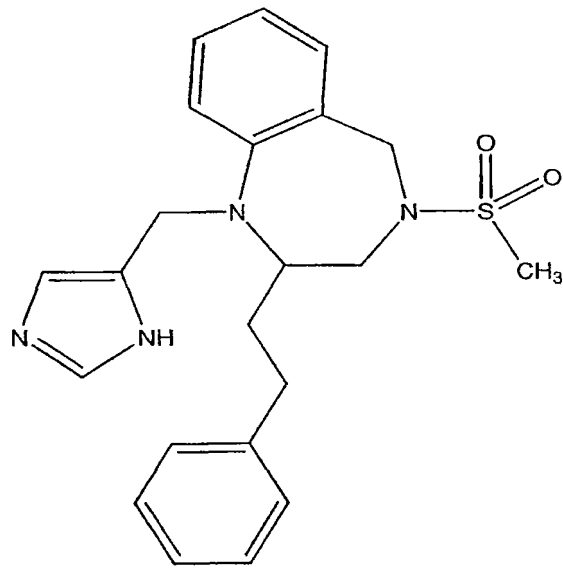
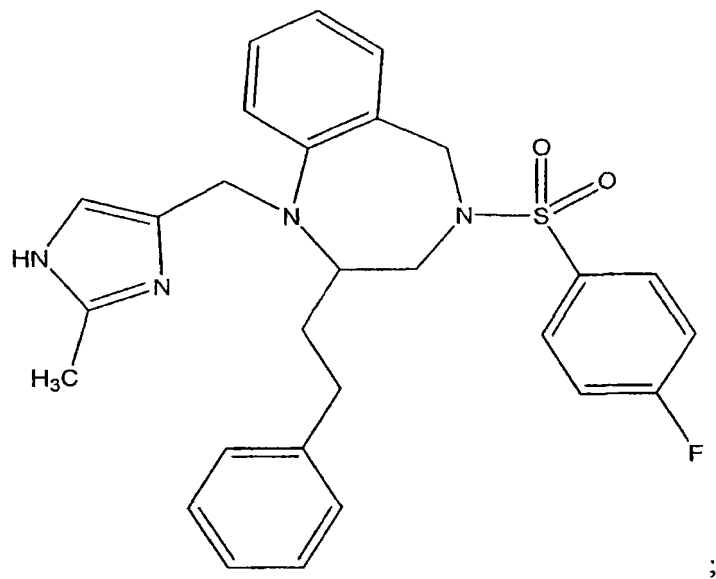
[0635] 其他示范性化合物具有下式 :

[0636]

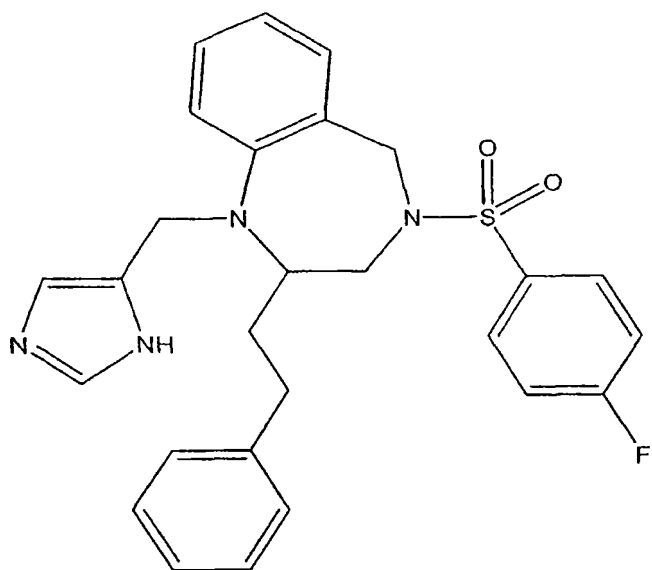


[0637] 或者其立体异构体、药学上可接受的盐、水合物或前体药物, 其中 :

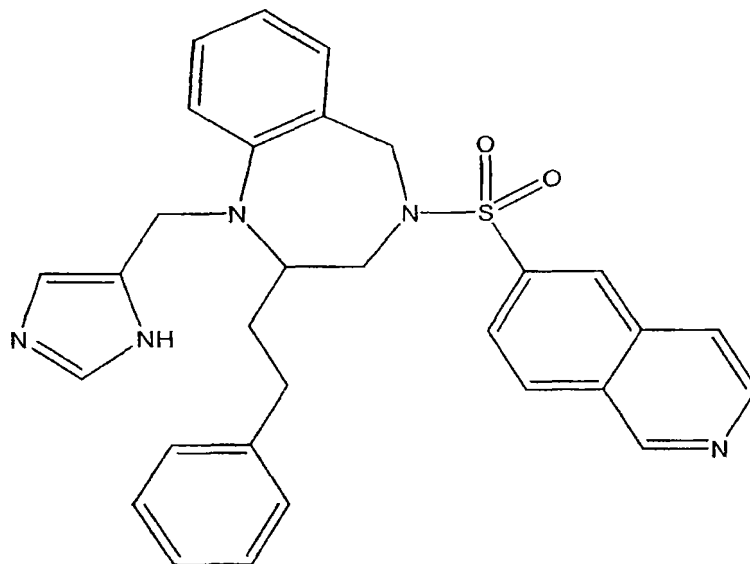
- [0638] R_1 选自下组 :H、2,4- Cl_2 、2,4- Me_2 和 2,5- $(CF_3)_2$;
 [0639] R_2 选自下组 :H、4-Cl、4-Me、2,4- Cl_2 、2,4- Me_2 、3-Cl ;
 [0640] X 选自下组 :O 和 NH ;
 [0641] Y 选自下组 :S、O、NCN、CO(3-CN-Ph)、CO(4-CN-Ph)、CO(4-Cl-Ph) 和 COEt。
 [0642] 本发明的特定示范性化合物包括但不限于 :
 [0643]



[0644]

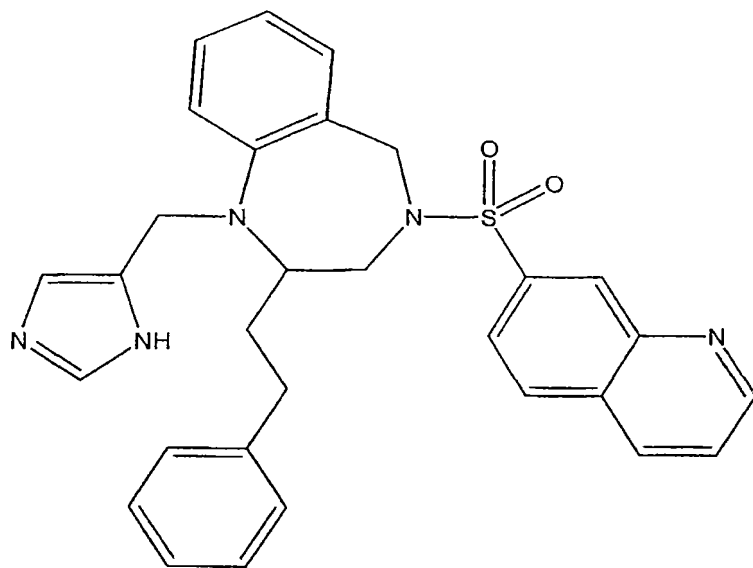


;

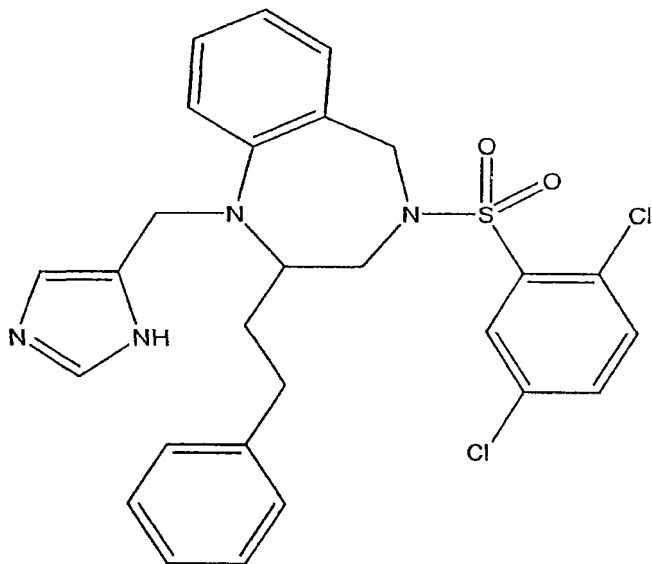


;

[0645]

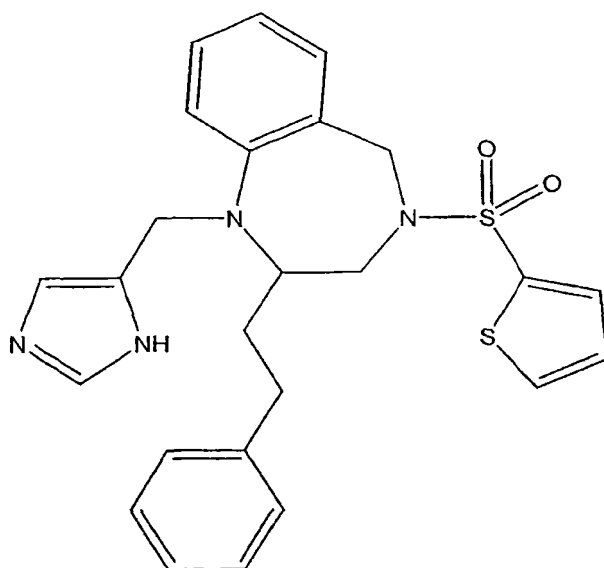


;



;

[0646]



[0647] 在进一步的实施方式中,本发明化合物可以提供苯并二氮杂萘相关性化合物,如美国专利申请 10/886,450、10/795,535、10/634,114、10/427,211、10/217,878、09/767,283 和 09/700,101 所述,各自全文引用在此作为参考。

[0648] 总之,本文列举了大量化合物。任意一种或多种这些化合物可以用于治疗多种涉及细胞死亡的调节障碍,如本文另处所述。另外,任意一种或多种这些化合物可以用于抑制 ATP 水解,而不影响细胞合成或细胞活力。另外,任意一种或多种这些化合物可以与至少一种其他治疗剂(例如钾通道开放剂、钙通道阻滞剂、钠氢交换抑制剂、抗心律失常剂、抗动脉粥样硬化剂、抗凝剂、抗血栓剂、促血栓溶解剂、纤维蛋白原拮抗剂、利尿剂、抗高血压剂、ATP 酶抑制剂、盐皮质激素受体拮抗剂、磷酸二酯酶抑制剂、抗糖尿病剂、抗炎剂、抗氧化剂、血管生成调控剂、抗骨质疏松剂、激素替代疗法、激素受体调控剂、口服避孕药、抗肥胖剂、抗抑郁剂、抗焦虑剂、抗精神病剂、抗增殖剂、抗肿瘤剂、抗溃疡与胃食管反流疾病药物、生长激素药物和 / 或生长激素促分泌剂、甲状腺模拟物、抗感染剂、抗病毒剂、抗细菌剂、抗真菌剂、胆固醇 / 脂质降低剂和脂质行为疗法,和模拟缺血预调节和 / 或心肌昏迷、抗动脉粥样硬化剂、抗凝剂、抗血栓剂、抗高血压剂、抗糖尿病剂的药物,和选自如下的抗高血压剂:ACE 抑制剂、AT-1 受体拮抗剂、ET 受体拮抗剂、双 ET/AT1 受体拮抗剂和血管肽酶抑制剂,或者选自如下的抗血小板剂:GPIIb/IIIa 阻滞剂、P2Y₁ 与 P2Y₁₂ 拮抗剂、血栓噁烷(thromboxane)受体拮抗剂和阿司匹林)以及药学上可接受的载体或稀释剂联合用于药物组合物中。另外,任意一种或多种这些化合物可以用于治疗患者线粒体 F₁F₀-ATP 水解酶有关的障碍(例如心肌梗塞、心室肥大、冠状动脉疾病、非 Q 波 MI、充血性心力衰竭、心律失常、不稳定型心绞痛、慢性稳定型心绞痛、Prinzmetal 氏心绞痛、高血压、间歇性跛行、外周阻塞性动脉疾病、血栓栓塞性中风的血栓或血栓栓塞症状、静脉血栓、动脉血栓、脑血栓、肺栓塞、脑栓塞、血栓形成倾向、播散性血管内凝血、再狭窄、房性纤颤、心室增大、动脉粥样硬化性血管疾病、动脉粥样硬化斑破裂、动脉粥样硬化斑形成、移植术性动脉粥样硬化、血管再造性动脉粥样硬化、癌症、手术、炎症、全身感染、人工表面、干预性心脏病学、固定、药物治疗、妊娠与流产,以及糖尿病并发症,包含视网膜病、肾病和神经病)。上述化合物也可以用在药物筛选测定法和其他诊断与研究方法中。

[0649] IV. 药物组合物、制剂和示范性给药途径与剂量考虑

[0650] 下面提供各种药剂和药物组合物的示范性实施方式。

[0651] A. 制备药剂

[0652] 本发明化合物可用于药剂的制备,所述药剂治疗多种与细胞死亡调节障碍、异常细胞生长和过度增殖有关的病症。

[0653] 另外,这些化合物也可用于制备治疗其他障碍的药剂,其中这些化合物的有效性是已知的或可预测的。这类障碍包括但不限于神经(例如癫痫)或神经肌肉障碍。制备本发明化合物药剂的方法和技术是本领域熟知的。下面描述示范性药物制剂和递送途径。

[0654] 本领域技术人员将领会到,任意一种或多种本文所述化合物、包括很多具体的实施方式,是应用标准药理学制造工艺制备的。这类药剂可以利用药理学领域熟知的递送方法递送至受治疗者。

[0655] B. 示范性药物组合物和制剂

[0656] 在本发明的有些实施方式中,组合物是单独给药的,而在某些其他实施方式中,组合物优选地存在于药物制剂中,其中包含至少一种如上所定义的活性成分/成分,以及固体载体,或者作为替代选择,以及一种或多种药理学上可接受的载体和任选的其他治疗剂(例如下列文献所述的苯并二氮杂革化合物:美国专利申请 10/886,450、10/795,535、10/634,114、10/427,211、10/217,878、09/767,283 和 09/700,101;各自全文引用在此作为参考)。每种载体在与制剂其他成分相容并且对受治疗者无害的意义上必须是“可接受的”。

[0657] 所涉及的制剂包括适合于口服、直肠、鼻、局部(包括透皮、口腔和舌下)、阴道、肠胃外(包括皮下、肌内、静脉内和真皮内)和肺给药的那些。在某些实施方式中,制剂适宜呈现单元剂型,并借助药理学领域已知的任意方法制备。这类方法包括使活性成分与构成一种或多种辅助成分的载体结合的步骤。一般而言,制剂是这样制备的,均匀和紧密地使活性成分与液体载体或细分的固体载体或此二者结合(例如混合),然后如果必要的话使产物成形。

[0658] 适合于口服给药的本发明制剂可以呈现离散的单元,例如胶囊剂、扁囊剂或片剂,其中各自优选地含有预定量的活性成分;粉剂或颗粒剂;在水性或非水性液体中的溶液或悬浮液;或者水包油型液体乳剂或油包水型液体乳剂。在其他实施方式中,活性成分呈现大丸剂、药糖剂或糊剂等。

[0659] 在某些实施方式中,片剂包含至少一种活性成分和任选的一种或多种辅助成分/载体,通过压制或模制各成分制备。在优选的实施方式中,压制片可以这样制备,在适合的机械中压制活性成分的自由流动形式,例如粉末或颗粒,任选地混合有粘合剂(例如聚维酮、明胶、羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如羟乙酸淀粉钠、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂。模制片是这样制备的,在适合的机械中模制用惰性液体稀释剂湿润了的粉碎了的化合物(例如活性成分)的混合物。片剂可以任选地被包衣或刻划,并且经过配制可以提供其中的活性化合物的缓释或控释,例如使用不同比例的羟丙基甲基纤维素,以提供所需的释放行为。片剂可以任选地带有肠溶衣,以提供在肠道而非胃中的释放。

[0660] 适合于口内局部给药的制剂包括锭剂,在经过矫味的基质中包含活性化合物,通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶;软锭剂,在惰性基质中包含活性化合物,例如明胶和甘油或

者蔗糖和阿拉伯胶；和漱口剂，在适合的液体载体中包含活性化合物。

[0661] 根据本发明的局部给药药物组合物任选地被配制成软膏、霜剂、悬浮液、洗剂、粉剂、溶液、糊剂、凝胶、喷雾剂、气雾剂或油剂。在替代的实施方式中，局部制剂可以包含贴剂或敷料，例如浸渍有活性成分和任选的一种或多种赋形剂或稀释剂的绷带或橡皮膏。在优选的实施方式中，局部制剂包括增强活性成分通过皮肤或其他病患区域吸收或渗透的化合物。这类皮肤渗透增强剂的实例包括二甲亚砷（DMSO）和相关类似物。

[0662] 如果需要的话，霜剂基质的水相例如包括至少约 30% w/w 的多元醇，也就是具有两个或更多个羟基的醇，例如丙二醇、丁-1,3-二醇、甘露糖醇、山梨糖醇、甘油和聚乙二醇及其混合物。

[0663] 在某些实施方式中，本发明的油相乳剂是从已知成分按照已知方式构成的。该相通常包含单独的乳化剂（也称为利泄药（emulgent））。在有些实施方式中该相也需要进一步包含至少一种乳化剂与脂肪或油或者脂肪和油的混合物。

[0664] 优选地，包括亲水性乳化剂以及充当稳定剂的亲脂性乳化剂。在某些实施方式中也优选包括油和脂肪。乳化剂和稳定剂一起或者没有稳定剂组成所谓的乳化蜡，该蜡与油和 / 或脂肪一起组成所谓的乳化软膏基质，它构成霜剂的油分散相。

[0665] 适合用在本发明制剂中的乳化剂和乳剂稳定剂包括吐温 60、司盘 80、鲸蜡硬脂醇、肉豆蔻醇、甘油单硬脂酸酯和月桂基硫酸钠。

[0666] 适合于配制的油或脂肪的选择基于实现所需性质（例如美容性质），因为活性化合物 / 成分在大多数可能用在药物乳剂的油中的溶解性是非常低的。因而，霜剂应当优选地是不油腻的、不染色的和可洗涤的产品，具有适合的一致性，以避免从试管或其他容器中渗漏。可以使用直链或支链的一元或二元烷基酯，例如二异己二酸酯、异鲸蜡基硬脂酸酯、椰子脂肪酸的丙二醇酯、异丙基肉豆蔻酸酯、癸基油酸酯、异丙基棕榈酸酯、丁基硬脂酸酯、2-乙基己基棕榈酸酯或者被称为 Crodamol CAP 的支链酯掺合物，后三者是优选的酯。它们可以单独或组合使用，这依赖于所需的性质。作为替代选择，可以使用高熔点脂质，例如白软石蜡和 / 或液体石蜡或者其他矿物油。

[0667] 适合于局部对眼给药的制剂也包括滴眼剂，其中活性成分被溶解或悬浮在适合的载体中，尤其用于该成分的水性溶剂。

[0668] 直肠给药制剂可以呈现栓剂，具有适合的基质，例如包含可可脂或水杨酸酯。

[0669] 适合于阴道给药的制剂可以呈现阴道栓、霜剂、凝胶、糊剂、泡沫或喷雾制剂，除了活性成分以外还含有本领域已知适当的载体。

[0670] 其中载体是固体的适合于鼻给药的制剂，包括粗粉，粒径例如在约 20 至约 500 微米的范围内，按照嗅闻（snuff）的方式给药，也就是通过鼻腔从靠近鼻子的粉剂容器迅速吸入（例如被迫）。其中载体是液体的其他适合于给药的制剂包括但不限于鼻喷雾剂、滴剂或雾化气雾剂，包括各成分的水性或油性溶液。

[0671] 适用于肠胃外给药的药物制剂包括水性与非水性无菌注射溶液，其中可以含有抗氧化剂、缓冲剂、制菌剂和溶质，使得制剂与所治疗的接受者血液等渗；以及水性与非水性无菌悬液，其中可以包括悬浮剂和增稠剂；和脂质体或其他微粒系统，它们被设计成靶向化合物于血液组分或者一种或多种器官。在有些实施方式中，制剂被呈递 / 被配制在单剂量或多剂量密封容器中，例如安瓿和小瓶，并且贮存在冷冻干燥（冻干）状态下，以便仅在使

用前不久才加入无菌载体液体,例如注射用水。从前述种类的无菌粉剂、颗粒和片剂可以制备临时注射溶液和悬浮液。

[0672] 优选的单元剂量制剂是含有如上所述的药剂的每日剂量或单元、每日亚剂量或其适当级分活性成分的那些。

[0673] 应当理解,除了上文特别提到的成分以外,考虑有关制剂的类型,本发明制剂可以包括其他本领域常用成分,例如适合于口服给药的那些可以包括甜味剂、增稠剂和矫味剂等进一步的成分。本发明的成分、组合物和方法也打算与其他适合的组合物和疗法联合使用。其他制剂任选地包括食品添加剂(适合的甜味剂、矫味剂、着色剂等)、植物养分(例如亚麻籽油)、矿物质(例如 Ca、Fe、K 等)、维生素和其他可接受的组合物(例如共轭亚油酸)、膨胀剂和稳定剂等。

[0674] 在某些实施方式中,本发明化合物以未溶剂化形式提供或者在非水性溶液中(例如乙醇)提供。通过产生与制剂相容的特定多晶型,可以生成允许这类制剂的化合物。这类组合物和方法描述在 2005 年 6 月 1 日提交的美国临时专利申请 No. 60/686,348 中,全文引用在此作为参考。

[0675] C. 示范性给药途径和剂量考虑

[0676] 已知有各种递送系统都可以用于给予本发明的治疗剂(例如上节 III 所述示范性化合物),例如包封在脂质体、微粒、微囊中、受体-介导的胞吞作用等。递送方法包括但不限于动脉内、肌内、静脉内、鼻内和口服途径。在具体的实施方式中,可能需要在需要治疗的部位局部给予本发明的药物组合物;这可以如下实现,例如但非限制的在手术期间的局部输注、注射或者借助导管。

[0677] 所鉴别的成分可以对易感于或者面临形成靶细胞病理生长和相关病症危险的受治疗者或个体给药。当该成分对受治疗者给药时,例如小鼠、大鼠或人类患者,该成分可以被加入到药学上可接受的载体中,再全身或局部对受治疗者给药。为了确定能够有益地治疗患者,从患者中取出组织样品,测定细胞对该成分的敏感性。

[0678] 治疗量凭经验确定,因所治疗的病变、受治疗者和该成分的功效与毒性而异。在递送至动物时,该方法可用于进一步证实该成分的功效。一种动物模型实例是 MLR/MpJ-1pr/1pr("MLR-1pr")(可从 Jackson Laboratories, Bar Harbor, Maine 获得)。MLR-1pr 小鼠形成全身性自身免疫疾病。作为替代选择,通过诱导肿瘤生长可以开发其他动物模型,例如向裸鼠皮下接种约 10^5 至约 10^9 个如本文所定义过度增殖性癌或靶细胞。当肿瘤确立时,给予本文所述化合物,例如皮下注射在肿瘤周围。每周两次利用 vernier 测径器测量肿瘤的两维尺寸,以测定肿瘤的缩小。也可以酌情采用其他动物模型。用于上述疾病和病症的这类动物模型是本领域熟知的。

[0679] 在某些实施方式中,体内给药是以一种剂量进行的,连续或间歇地贯穿治疗过程。确定最有效的给药手段和剂量的方法是本领域技术人员熟知的,因用于疗法的组合物、疗法的目的、所治疗的靶细胞和受治疗者而异。由主治医师选择剂量水平和模式进行单次或多次给药。

[0680] 本领域技术人员容易确定适合于给予各成分的剂量和方法。优选地,组合物的给药剂量为约 0.01mg/kg 至约 200mg/kg,更优选约 0.1mg/kg 至约 100mg/kg,进而更优选约 0.5mg/kg 至约 50mg/kg。在本文所述化合物与另一种成分共同给药时(例如作为致敏剂),

有效量可以小于单独使用的情况。

[0681] 药物组合物可以被口服、鼻内、肠胃外或者借助吸入疗法给药,并且可以采取片剂、锭剂、颗粒剂、胶囊剂、丸剂、安瓿、栓剂或气雾剂的形式。它们也可以采取活性成分在水性或非水性稀释剂中的悬浮液、溶液和乳液、糖浆剂、颗粒剂或粉剂的形式。除了本发明的成分以外,药物组合物也可以含有其他药学活性化合物或多种本发明化合物。

[0682] 更确切地,在本文中也被称为活性成分的本发明成分可以借助任意适合的途径给药供治疗,包括但不限于口服、直肠、鼻、局部(包括但不限于透皮、气雾剂、口腔和舌下)、阴道、肠胃外(包括但不限于皮下、肌内、静脉内和真皮内)和肺。也可以认识到的是,优选的途径因接受者的条件与年龄和所治疗的疾病而异。

[0683] 理想地,给予该成分应当在疾病部位达到活性化合物的峰浓度。这可以如下实现,例如静脉内注射该成分,任选为盐水溶液,或者口服给予例如含有活性成分的片剂、胶囊剂或糖浆剂。

[0684] 通过连续输注可以维持该成分的所需血液水平,以在疾病组织内提供治疗量的活性成分。手术组合的应用可提供治疗组合,每种组分抗病毒剂的总剂量低于每种个别治疗性化合物或药物单独使用的情况,从而减少不良效应。

[0685] D. 示范性共同给药途径和剂量考虑

[0686] 本发明也包括牵涉本文所述化合物与一种或多种附加活性成分的共同给药。事实上,本发明在进一方面提供通过共同给予本发明化合物来增强在先技术疗法和/或药物组合物的方法。在共同给药过程中,各成分可以是并行或先后给药的。在一种实施方式中,本文所述化合物先于其他活性成分给药。药物制剂和给药方式可以是任意如上所述那些。另外,利用不同的方式或不同的制剂,可以分别给予两种或多种共同给药的化学成分、生物成分或辐射。

[0687] 所共同给药的成分依赖于所治疗病症的类型。例如,当所治疗的病症是癌症时,附加成分可以是化疗剂或放射。当所治疗的病症是自身免疫障碍时,附加成分可以是免疫抑制剂或抗炎剂。当所治疗的病症是慢性炎症时,附加成分可以是抗炎剂。所共同给药的附加成分、例如抗癌剂、免疫抑制剂、抗炎剂,可以是本领域中的任意熟知成分,包括但不限于目前处于临床应用中的那些。适当的放射治疗类型和剂量的确定也在本领域的技能范围内或者可以相对容易地确定。

[0688] 各种与异常细胞凋亡有关的病症的治疗一般受到下列两种主要因素的限制:(1)药物耐受性的形成,和(2)已知治疗剂的毒性。例如在某些癌症中,对于化学品和放射疗法的耐受性已经显示与细胞凋亡的抑制有关。有些治疗剂具有有害的副作用,包括非特异性淋巴毒性、肾和骨髓毒性。

[0689] 本文所述方法致力于这两种问题。若需要增加剂量以达到治疗益处,药物耐受性通过共同给予本文所述化合物和已知成分得以克服。本文所述化合物使靶细胞敏感于已知成分(反之亦然),因此需要更少的这些成分即可达到治疗益处。

[0690] 所要求保护的化合物的致敏功能也致力于与已知治疗剂的毒性作用有关的问题。在已知成分有毒的情形中,需要在所有情况下限制给药剂量,特别是在因药物耐受性而增加必需剂量的那些情况下。在所要求保护的化合物与已知成分共同给药时,它们减少所需剂量,这继而减少有害效应。进而,因为所要求保护的化合物在大剂量下是有效的和无毒

的,共同给予相应多于已知毒性治疗剂的这些化合物将达到所需效果,同时最小化毒性作用。

[0691] V. 药物筛选

[0692] 在本发明的优选实施方式中,筛选本发明化合物和其他潜在有用的化合物对于线粒体 ATP 合成酶复合体的寡霉素敏感性赋予蛋白 (OSCP) 部分的结合亲和性。在特别优选的实施方式中,通过测量对于重组 OSCP 蛋白的结合亲和性,选择化合物用于本发明的方法中。一些适合于测量药物和其他小分子对受体的结合亲和性的筛选法是本领域已知的。在某些实施方式中,结合亲和性筛选是在体外系统中进行的。在其他实施方式中,这些筛选是在体内或离体系统中进行的。尽管在某些实施方式中量化本发明化合物给药后的细胞内 ATP 水平会提供这些方法功效的指征,不过本发明的优选实施方式不需要细胞内 ATP 或 pH 水平的量化。

[0693] 附加实施方式涉及测量细胞和 / 或组织中超氧化物水平 (例如细胞内),以测量本发明的特定方法和化合物的有效性。在这一点上,本领域技术人员将领会和能够提供一些可用于测量细胞和 / 或组织中超氧化物水平的测定法和方法。

[0694] 在某些实施方式中,基于结构的病毒筛选方法用于预测本发明化合物与 OSCP 的结合亲和性。在某些优选的实施方式中,从分子造模软件 (例如 MacroModel) 预测化合物结构。

[0695] 可以采用任意适合于测量本发明示范性化合物对 OSCP 的结合速率或亲和性。实例包括但不限于使用示范性化合物的竞争结合、表面原生质共振 (SPR) 和放射性免疫沉淀测定法 (Lowman et al, J. Biol. Chem. 266 :10982 [1991])。表面胞质基因组共振技术牵涉涂有导电金属薄膜的表面,例如金、银、铬或铝,其中在金属玻璃界面上以特定角度、称为表面胞质基因组共振角入射的光束可以诱导电磁波,称为表面胞质基因组。调控所捕获的大分子的结合之后溶液与金属表面之间界面区域的折射率会导致 SPR 角的改变,这可以直接测量,或者导致从金属表面下侧反射的光的量改变。这类改变可以直接与质量和与 SPR 装置表面结合的分子的其他光学性质相关。若干基于这类原理的生物传感器系统已有公开 (例如参见 WO 90/05305)。也有若干商业上可获得的 SPR 生物传感器 (例如 BiaCore, Uppsala, Sweden)。

[0696] 在某些实施方式中,在细胞培养物或体内 (例如非人类或人类哺乳动物) 筛选化合物调控线粒体 ATP 合成酶活性的能力。可以采用任意适合的测定法,包括但不限于细胞增殖测定法 (在商业上可从例如 Promega, Madison, WI and Stratagene, La Jolla, CA 获得) 和基于细胞的二聚作用测定法 (例如参见 Fuh et al, Science, 256 :1677 [1992]; Colosi et al, J. Biol. Chem., 268 :12617 [1993])。其他可用于本发明的测定形式包括但不限于测量细胞 ATP 水平和细胞超氧化物水平的测定法。

[0697] 本发明也提供修饰和衍生本发明组合物的方法,以增加所需性质 (例如结合亲和性、活性等),或者最小化不可取的性质 (例如非特异性反应性、毒性等)。化学衍生的原理是熟知的。在某些实施方式中,利用反复设计和化学合成近似从母化合物衍生子化合物文库。在其他实施方式中,在用常规实验证实结果之前利用理性设计方法预测和模拟 *in silico* 配体 - 受体相互作用。

[0698] VI. 治疗应用

[0699] A. 一般治疗应用

[0700] 在特别优选的实施方式中,预期本发明组合物为患有任意一种或多种一些病症(例如以细胞或组织中坏死和/或细胞凋亡过程调节障碍为特征的疾病、以异常细胞生长和/或过度增殖为特征等疾病等)的患者提供治疗益处,这通过调控(例如抑制或促进)病患细胞或组织中线粒体 ATP 合成酶(被称为线粒体 F_0F_1 -ATP 酶)复合体的活性。在进一步优选的实施方式中,本发明组合物用于治疗自身免疫/慢性炎症(例如牛皮癣)。在更进一步的实施方式中,本发明组合物与狭窄疗法联合用于治疗有害(例如闭合)血管。

[0701] 在特别优选的实施方式中,预期本发明组合物抑制线粒体 ATP 合成酶复合体的活性,这通过结合这种多亚单位蛋白质复合体的特异性亚单位。尽管本发明不限于任意特定机理,也不限于对给药成分的作用的任意理解,不过在某些实施方式中,本发明组合物结合线粒体 ATP 合成酶复合体的寡霉素敏感性赋予蛋白(OSCP)部分、OSCP/ F_1 接合处或者 F_1 亚单位。同样,当本发明组合物结合 OSCP 时,最初的影响是线粒体 ATP 合成酶复合体的总体抑制,而且结合的下游后果是 ATP 或 pH 水平的改变和反应性氧属(例如 O_2^-)的产生。在其他优选的实施方式中,尽管本发明不限于任意特定机理,也不限于对给药成分的作用的任意理解,不过自由基的生成最终导致细胞杀死。在其他实施方式中,尽管本发明不限于任意特定机理,也不限于对给药成分的作用的任意理解,预期使用本发明组合物和方法抑制线粒体 ATP 合成酶复合体提供治疗上有用的细胞增殖抑制。

[0702] 因此,体现在本发明中的优选方法为患者提供治疗益处,该方法提供本发明化合物,它们经由与线粒体 ATP 合成酶复合体的寡霉素敏感性赋予蛋白(OSCP)部分结合,调控(例如抑制或促进)病患细胞或组织中线粒体 ATP 合成酶复合体的活性。重要的是,OSCP、OSCP/ F_1 接合处或者 F_1 亚单位本身没有生物活性。

[0703] 因而在一种广泛的意义上,本发明的优选实施方式涉及这样的发现,很多以细胞或组织中坏死和/或细胞凋亡过程调节障碍为特征的疾病或者以异常细胞生长和/或过度增殖为特征等疾病等能够通过调控线粒体 ATP 合成酶复合体的活性加以治疗,包括但不限于与其寡霉素敏感性赋予蛋白(OSCP)组分结合。不过,本发明不打算限于本文详尽描述的组合物和方法的实施。事实上,本领域技术人员将领会到,本文没有具体引述的一些附加化合物适合用于本文公开的调控线粒体 ATP 合成酶活性的方法中。

[0704] 本发明因而具体预期本领域目前已知的或者以后开发的任意数量适合的化合物能够任选地用在本发明的方法中。例如,化合物、包括但不限于寡霉素、奥萨霉素、cytovaricin、apoptolidin、bafilomycin、resveratrol、piceatannol 和二环己基碳二亚胺(DCCD)等可用在本发明的方法中。不过,本发明不打算限于上面指定的方法或化合物。在一种实施方式中,潜在可用于本发明方法的化合物可以选自在科技文献中描述过的那些(例如参见 K. B. Wallace and A. A. Starkov, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 40 :353-388[2000]; A. R. Solomon et al, *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.*, 97(26) : 14766-14771[2000])。

[0705] 在某些实施方式中,根据 National Cancer Institute's (NCI-60) 癌症细胞系筛选潜在可用于本发明方法的化合物的功效(例如参见 A. Monks et al, *J. Natl. Cancer hist.*, 83 :757-766[1991]; and K. D. Paull et al, *J. Natl. Cancer hist.*, 81 : 1088-1092[1989])。其他适合的筛选法(例如自身免疫疾病模型等)均在本领域的技能范

围内。

[0706] 一方面,示范性化合物或其他适合的化合物的衍生物(例如药学上可接受的盐、类似物、立体异构体等)也可用于本发明的方法。

[0707] 在其他优选的实施方式中,预期本发明组合物用于治疗药物敏感性和/或药物耐受性分枝杆菌结核。

[0708] 在其他优选的实施方式中,预期本发明组合物用在血管生成的治疗中。

[0709] 在其他优选的实施方式中,预期本发明组合物用在心血管疾病的治疗中。

[0710] 在其他优选的实施方式中,预期本发明组合物与狭窄疗法联合用于治疗有害(例如闭合)血管。

[0711] 在进一步的实施方式中,预期本发明组合物与狭窄疗法联合用于治疗有害心脏血管。

[0712] 血管狭窄是一种形成于血管(例如主动脉瓣膜)变窄时的病症。例如,主动脉瓣膜狭窄是一种形成于心脏下部左腔(左心室)与被称为主动脉的主要血管之间的瓣膜变窄时的心脏病症。这种变窄(例如狭窄)产生过于狭小的空间,使血液不能流至机体。在正常情况下,左心室通过主动脉泵送富氧血液至机体,主动脉分支成为遍及机体的动脉系统。在心脏泵送时,主动脉瓣膜的3个挡板或小叶向一个方向开放,允许血液从心室流入主动脉。在心跳之间,挡板关闭,形成紧密的密封,以便血液不会通过瓣膜回渗。如果主动脉瓣膜受损,它可能变窄(狭窄),流向机体器官、包括心脏本身的血液可能减少。一旦症状形成,主动脉瓣膜狭窄者的长期展望是很差的。形成心力衰竭症状的主动脉瓣膜狭窄者若不治疗,通常仅有3年或以下的寿命预期。

[0713] 治疗有害瓣膜现有若干类型的治疗措施(例如气囊扩张、部分切除、动脉粥样硬化斑切除或激光治疗)。一种类型的有害心脏瓣膜治疗是血管成形术。血管成形术牵涉向狭窄或阻滞的动脉插入气囊端试管或导管,试图开放之。通过充气和放气气囊若干次,医师通常能够加宽动脉。

[0714] 血管成形术或瓣膜扩充手术的常见限制是再狭窄。再狭窄是外周或冠状动脉在创伤后的再闭合,所述创伤是由开放动脉狭窄部分的努力所导致的,例如动脉的气囊扩张、部分切除、动脉粥样硬化斑切除或激光治疗。就这些血管成形手术而言,再狭窄的发生率为约20-50%,这依赖于定义、血管位置、损伤长度和一些其他形态与临床变量。再狭窄据信是由血管成形手术所致动脉壁损伤的天然愈合反应。愈合反应开始于损伤部位的血栓形成机理。愈合过程的复杂步骤的最终结果可以是内膜增生、失控的中层平滑肌细胞移行与增殖、合并有它们的细胞外基质产生,直至动脉再次狭窄或闭合。

[0715] 一种防止再狭窄的努力是在冠状或外周血管中永久性植入金属血管内支架。支架通常被导管插入到血管腔内,扩充而与动脉壁的患病部分接触,从而为腔提供机械支撑。不过,已经发现在这类支架位置仍然能够发生再狭窄。而且,支架本身能够导致不可取的局部血栓形成。为了致力于血栓形成的问题,接受支架的人也接受了广泛的抗凝药和抗血小板药的系统治疗。

[0716] 为了致力于再狭窄问题,有人已经提出提供用内皮细胞接种的支架(Dichek, D. A. et al ;Circulation 1989 ;80 :1347-1353)。在该实验中,向不锈钢支架上接种已经经历逆病毒-介导的细菌 β -半乳糖苷酶或人组织型纤溶酶原激活物基因转移的绵羊内皮细

胞,使细胞生长直至覆盖支架。细胞因此能够被递送至血管壁,在那里它们能够提供治疗性蛋白质。也有人提出其他借助支架向血管壁提供治疗物质的方法(例如参见国际专利申请 WO 91/12779 和 WO 90/13332 ;各自全文引用在此作为参考)。这些申请提示能够在支架中供应抗血小板剂、抗凝剂、抗微生物剂、抗炎剂、抗代谢剂和其他药物,以减少再狭窄的发生。进而,也能够使用其他血管反应剂,例如一氧化氮释放剂。

[0717] 再狭窄的另一原因是所治疗组织的过度增殖。在优选的实施方式中,本发明的抗增殖性质抑制再狭窄。药物-洗脱性支架是本领域熟知的(例如参见美国专利 No. 5, 697, 967 ;美国专利 No. 5, 599, 352 和美国专利 No. 5, 591, 227 ;各自引用在此作为参考)。在优选的实施方式中,在有害(例如闭合)血管的治疗中从药物-洗脱性支架上洗脱本发明组合物。在进一步的实施方式中,在有害心脏血管的治疗中从药物-洗脱性支架上洗脱本发明组合物。

[0718] 制备药物化合物和制剂领域的技术人员将领会到,在选择任选用在本文公开的方法中的化合物时,适合与否的考虑因素包括但不限于特定化合物的毒性、安全性、功效、可用性和成本。

[0719] 在优选的实施方式中,药物组合物包含本发明化合物和例如治疗剂(例如抗动脉粥样硬化剂、抗凝剂、抗血栓剂、抗高血压剂、钠通道开放剂、钙通道阻滞剂、钠氢交换抑制剂、抗心律失常剂、促血栓溶解剂、纤维蛋白原拮抗剂、利尿剂、ATP 酶抑制剂、盐皮质激素受体拮抗剂、磷酸二酯酶抑制剂、抗炎剂、抗氧化剂、血管生成调控剂、抗骨质疏松剂、激素替代疗法、激素受体调控剂、口服避孕药、抗肥胖剂、抗抑郁剂、抗焦虑剂、抗精神病剂、抗增殖剂、抗肿瘤剂、抗溃疡与胃食管反流疾病药物、生长激素药物和 / 或生长激素促分泌剂、甲状腺模拟物、抗感染剂、抗病毒剂、抗细菌剂、抗真菌剂、胆固醇 / 脂质降低剂和脂质行为疗法,和模拟缺血预调节和 / 或心肌昏迷的药物和抗糖尿病剂)。抗高血压剂包括但不限于 ACE 抑制剂、AT-1 受体拮抗剂、ET 受体拮抗剂、双 ET/AT1 受体拮抗剂和血管紧张素抑制剂,或者选自如下的抗血小板剂:GPIIb/IIIa 阻滞剂、P2Y₁ 与 P2Y₁₂ 拮抗剂、血栓噁烷受体拮抗剂和阿司匹林。

[0720] 在优选的实施方式中,本发明化合物可用于治疗患者与线粒体 F₁F₀-ATP 水解酶有关的障碍(例如心肌梗塞、心室肥大、冠状动脉疾病、非 Q 波 MI、充血性心力衰竭、心律失常、不稳定型心绞痛、慢性稳定型心绞痛、Prinzmetal 氏心绞痛、高血压、间歇性跛行、外周阻塞性动脉疾病、血栓栓塞性中风的血栓或血栓栓塞症状、静脉血栓、动脉血栓、脑血栓、肺栓塞、脑栓塞、血栓形成倾向、播散性血管内凝血、再狭窄、房性纤颤、心室增大、动脉粥样硬化性血管疾病、动脉粥样硬化斑破裂、动脉粥样硬化斑形成、移植术性动脉粥样硬化、血管再造性动脉粥样硬化、癌症、手术、炎症、全身感染、人工表面、干预性心脏病学、固定、药物治疗、妊娠与流产和糖尿病并发症,包含视网膜病、肾病和神经病)。

[0721] B. 自身免疫障碍和慢性炎症治疗应用

[0722] 自身免疫障碍和慢性炎症经常由功能障碍性细胞增殖调节和 / 或细胞凋亡调节所导致。线粒体在细胞凋亡的控制和执行中扮演关键角色。线粒体渗透性转变孔 (MPTP) 是在促细胞凋亡粒子的调节中跨越内部和外部线粒体膜的孔。短暂的 MPTP 开放导致线粒体膜间空间释放细胞色素 c 和细胞凋亡诱导因子,导致细胞的细胞凋亡。

[0723] 寡霉素敏感性赋予蛋白 (OSCP) 是 F₀F₁ 线粒体 ATP 合成酶 /ATP 酶的亚单位,在跨

越线粒体膜中酶的 F_0 区段的质子梯度偶联中发挥作用。在优选的实施方式中,本发明化合物结合 OSCP、OSCP/ F_1 接合处或者 F_1 亚单位,增加超氧化物和细胞色素 c 水平,增加细胞的细胞凋亡,和抑制细胞增殖。腺嘌呤核苷酸易位物 (ANT) 是一种 30kDa 的蛋白质,它跨越内部线粒体膜,是线粒体渗透性转变孔 (MPTP) 的核心。硫醇氧化剂或烷基化剂是强大的 MPTP 激活物,通过修饰 ANT 基质一侧中三个未成对半胱氨酸的一个或多个来发挥作用。4-(N-(S-谷胱甘肽基乙酰基)氨基)苯基氧化砷抑制 ANT。

[0724] C. 表皮增生的治疗

[0725] 表皮增生(例如过度角化细胞增殖)引起显著的表皮增厚,与增厚表皮的脱落有关,是牛皮癣等疾病的特征(例如参见 Krueger GC, et al., (1984) *J. Am. Acad. Dermatol.* 11:937-947; Fry L. (1988), *Brit. J. Dermatol.* 119:445-461;各自全文引用在此作为参考),也发生在生理条件下(例如在伤口愈合期间)。

[0726] 用全反式视黄酸 (RA) 或其前体全反式视黄醇 (ROL) 局部治疗皮肤也导致表皮增生(例如参见 Varani J, et al., (2001) *J. Invest. Dermatol.* 117:1335-1341;全文引用在此作为参考)。尽管基础病因是不同的,不过所有这些增生都在增殖中的角化细胞中具有共同的表皮生长因子 (EGF) 受体活化(例如参见 Varani J, et al., (2001) *J. Invest. Dermatol.* 117:1335-1341; Baker BS, et al., (1992) *Brit. J. Dermatol.* 126:105-110; Gottlieb AB, et al., (1988) *J. Exp. Med.* 167:670-675; Elder JT, et al., (1989) *Science* 243:811-814; Piepkorn M, et al., (1998) *J Invest Dermatol* 111:715-721; Piepkorn M, et al., (2003) *Arch Dermatol Res* 27:27; Cook PW, et al., (1992) *Cancer Res* 52:3224-3227;各自全文引用在此作为参考)。正常的表皮生长似乎不如增生性生长那么依赖于 EGF 受体功能(例如参见 Varani J, et al., (2001) *J. Invest. Dermatol.* 117:1335-1341; Varani J, et al., (1998) *Pathobiology* 66:253-259;各自全文引用在此作为参考)。同样,完整皮肤中真皮的功能不依赖于 EGF 受体功能(例如参见 Varani J, et al., (2001) *J. Invest. Dermatol.* 117:1335-1341;全文引用在此作为参考)。

[0727] EGF 受体在调节增生性上皮生长中的核心角色使 EGF 受体酪氨酸激酶成为抗增殖剂的靶标。同样,这种受体下游的信号传导分子系列是能够干扰角化细胞生长的额外位置。有丝分裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 级联受 EGF 受体的活化(例如参见 Marques, S. A., et al., (2002) *J Pharmacol Exp Ther* 300,1026-1035;全文引用在此作为参考)。在过度增殖性表皮而非正常表皮中,细胞外信号调节激酶 1/2 (Erk1/2) 在基底和基底上角化细胞中被活化,对表皮过度增殖作出贡献(例如参见 Haase, L, et al., (2001) *J Clin Invest* 108, 527-536; Takahashi, H., et al., (2002) *J Dermatol Sci* 30,94-99;各自全文引用在此作为参考)。在培养物模型中,通过 EGF 受体的角化细胞生长调节导致 MAPK 活性增加。在角化细胞中,生长因子-刺激的 MAPK 活性也依赖于整联蛋白的参与,结合整联蛋白的细胞外基质分子能够独立地活化 MAPK 和增加角化细胞增殖(例如参见 Haase, L, et al., (2001) *J Clin Invest* 108,527-536;全文引用在此作为参考)。其他皮肤细胞、包括成纤维细胞的增殖不太依赖于 Erk 1/2 活性,使 Erk 抑制作用成为潜在可用于评价前导化合物潜在对抗表皮增生的特征。

[0728] 在优选的实施方式中,本发明化合物可用于治疗表皮增生。

[0729] 在优选的实施方式中,本发明化合物(例如 Bz-423)可用于治疗牛皮癣。牛皮癣是

常见的慢性表皮增生。斑性牛皮癣是最常见的牛皮癣类型,以覆盖有银屑的红色皮肤和炎症为特征。瘙痒或烧灼感的环形至卵形红斑是斑性牛皮癣的象征。这些斑通常见于手臂、腿、躯干或头皮,但是也可见于任意皮肤部分。最典型的区域是膝盖和手肘。牛皮癣不是接触传染的,能够遗传。环境因素、例如吸烟、曝晒、酒精中毒和 HIV 感染可以影响牛皮癣发生的频率和突发持续的时间。

[0730] 牛皮癣的治疗包括局部甾类、煤焦油、角质溶解剂、维生素 D-3 类似物和局部类视黄酸。局部甾类是用于减少斑形成的药物。局部甾类成分具有抗炎作用,可以导致突出的和变化的代谢活动。另外,局部甾类成分修改机体对不同刺激物的免疫应答。局部甾类的实例包括但不限于曲安奈德 (Artiscort, Kenalog) 0.1% 霜剂和倍他米松二丙酸盐 (Diprolene, Diprosone) 0.05% 霜剂。煤焦油是在香波或洗剂柜台可获得的廉价治疗,广泛用于多种区域。煤焦油特别可用于带毛发的区域。煤焦油的实例是煤焦油 2-10% (DHS Tar, Doctar, Theraplex T) 抗瘙痒剂。角质溶解剂用于除去瘢痕,使皮肤光滑,和治疗角化过度。角质溶解剂的实例是蒽林 0.1-1% (Driithocrema, Anthra-Derm)。维生素 D-3 类似物用在患有耐受于原有疗法的损伤或者患有面部或暴露区域损伤的患者,其中皮肤变薄将造成美容问题。维生素 D-3 类似物的实例是 calcipotriene (Dovonex)。局部类视黄酸是减少滤泡上皮细胞粘着性和刺激有丝分裂活性的成分,导致滤泡上皮细胞的周转率增加。局部类视黄酸的实例包括但不限于 tretinoin (Retin-A, Avita) 和 tazarotene (Tazorac)。

[0731] 美国有大约 1-2% 人或约五百五十万人患有斑性牛皮癣。多达 30% 的斑性牛皮癣患者也患有牛皮癣性关节炎。牛皮癣性关节炎个体具有关节炎,并且可能具有其他关节炎症状。有时候,斑性牛皮癣能够进展为更严重的疾病,例如脓疱性牛皮癣或牛皮癣红皮病。在脓疱性牛皮癣中,皮肤上的红色区域含有带脓的水疱。在牛皮癣红皮病中,广泛的红色区域和剥脱性皮肤是典型的,并且可能是瘙痒和疼痛的。本发明可用于治疗其他类型的牛皮癣,包括但不限于滴状牛皮癣、指甲牛皮癣、反向牛皮癣和头皮牛皮癣。

[0732] 在有些实施方式中,本发明化合物可用于治疗色素沉着障碍(例如白化病、黑斑病和白癜风)。本发明不限于治疗色素障碍的特定机理。在优选的实施方式中,通过本发明化合物的 F_1F_0 -ATP 酶靶向作用治疗色素障碍。在进一步的实施方式中,通过本发明化合物的酪氨酸酶途径再选择作用治疗色素障碍。在进一步的实施方式中,通过本发明化合物的 prohibitin 靶向作用治疗色素障碍。

[0733] VII. ATP 酶抑制剂和鉴别治疗性抑制剂的方法

[0734] 本发明提供靶向 F_1F_0 -ATP 酶的化合物。另外,本发明提供靶向 F_1F_0 -ATP 酶以治疗自身免疫障碍的化合物,特别是低毒性化合物。本发明进一步提供鉴别靶向 F_1F_0 -ATP 酶的化合物的方法。另外,本发明提供靶向 F_1F_0 -ATP 酶的化合物的治疗应用。

[0735] 真核细胞内的大部分 ATP 是由线粒体 F_1F_0 -ATP 酶合成的(例如参见 C. T. Gregory et al, J. Immunol., 139 :313-318 [1987]; J. P. Portanova et al, Mol. Immunol., 32 : 117-135 [1987]; M. J. Shlomchik et al, Nat. Rev. Immunol., 1 :147-153 [2001]; 各自全文引用在此作为参考)。尽管 F_1F_0 -ATP 酶合成和水解 ATP,不过在正常的生理条件期间, F_1F_0 -ATP 酶仅合成 ATP(例如参见 Nagyvary J, et al, Biochem. Educ. 1999 ;27 :193-99; 全文引用在此作为参考)。线粒体 F_1F_0 -ATP 酶由三个主要的结构域组成: F_0 、 F_1 和外周定子。 F_1 是含有催化部位的酶部分,它位于基质中(例如参见 Boyer, PD, Annu Rev Biochem. 1997 ;66 :717-49 ;

全文引用在此作为参考)。这种结构域是高度保守的,其亚单位组成为 $\alpha_3\beta_3\gamma\delta\epsilon$ 。牛 F_1 的标志性 X- 射线结构揭示, $\alpha_3\beta_3$ 构成六棱柱, γ 亚单位位于柱体的中心。 F_0 位于内部线粒体膜内,含有质子通道。质子从内膜空间到基质的易位作用提供驱动 ATP 合成的能量。外周定子由若干蛋白质组成,这些蛋白质在物理上和功能上连接 F_0 和 F_1 。定子传递来自 F_0 的构型变化至调节 ATP 合成的催化结构域(例如参见 Cross RL, *Biochim Biophys Acta* 2000 ;1458 :270-75 ;全文引用在此作为参考)。

[0736] 线粒体 F_1F_0 -ATP 酶抑制剂是 F_1F_0 -ATP 酶机械论研究的重要工具(例如参见 James AM, et al, *J Biomed Sci* 2002 ;9 :475-87 ;全文引用在此作为参考)。因为 F_1F_0 -ATP 酶抑制剂经常是细胞毒性的,它们已被开发作为癌症和其他过度增殖障碍的药物。大环内酯(例如寡霉素和 apoptolidin)是 F_1F_0 -ATP 酶的非竞争性抑制剂(例如参见 Salomon AR, et al, *PNAS* 2000 ;97 :14766-71 ;Salomon AR, et al, *Chem Biol* 2001 ;8 :71-80 ;全文引用在此作为参考)。大环内酯与 F_0 结合,阻滞质子通过通道流动,导致 F_1F_0 -ATP 酶的抑制。大环内酯是有效力的(例如寡霉素 $IC_{50} = 10nM$),引起 [ATP] 大大降低。因此,大环内酯的治疗指数之窄是不可接受的,并且是高度毒性的(例如在啮齿动物中,0.5mg/kg 下的寡霉素 LD_{50} 是两日剂量)(例如参见 KramarR, et al, *Agents & Actions* 1984,15 :660-63 ;全文引用在此作为参考)。 F_1F_0 -ATP 酶的抑制剂包括本发明化合物。

[0737] 在主动呼吸(被称为 3 态呼吸)的细胞中,抑制 F_1F_0 -ATP 酶会阻滞呼吸,使线粒体处于静息状态(被称为 4 态)。在 4 态中, MRC 相对于 3 态而言减少了,这有利于在复合体 III 下 O_2 向 O_2^- 的还原(例如参见 N. Zamzami et al, *J. Exp. Med.* ,181 :1661-1672[1995] ;全文引用在此作为参考)。例如,用寡霉素或者本发明化合物处理细胞,作为抑制复合体 V 的结果引起细胞内 O_2^- 的上升。在寡霉素的情况下,向细胞补充 ATP 保护免于死亡,而抗氧化剂则不然,这表明细胞死亡来自 ATP 的下降(例如参见 Zhang JG, et al, *Arch Biochem Biophys* 2001 ;393 :87-96 ;McConkey DJ, et al, *The ATP switch in apoptosis*. In :Nieminen La, ed. *Mitochondria in pathogenesis*. New York :Plenum, 2001 :265-77 ;各自全文引用在此作为参考)。由本发明化合物诱导的细胞死亡被抗氧化剂所阻滞,但不受向细胞补充 ATP 的影响,这提示本发明化合物参与 ROS- 依赖性死亡应答(例如参见 N. B. Blatt, et al, *J. Clin. Invest*, 2002, 110, 1123 ;全文引用在此作为参考)。因此, F_1F_0 -ATP 酶抑制剂要么是有毒性的(例如寡霉素),要么预期是治疗性的(例如本发明化合物)。

[0738] 本发明提供区分毒性 F_1F_0 -ATP 酶抑制剂和治疗性 F_1F_0 -ATP 酶抑制剂的方法。具有治疗潜力的 F_1F_0 -ATP 酶抑制剂(例如本发明化合物)呈现新颖的抑制方式。具体而言,预期具有有益性质的 F_1F_0 -ATP 酶抑制剂(例如本发明化合物)是无竞争性抑制剂,它仅在高底物浓度下结合酶-底物复合体,并且不改变 k_{cat}/K_m 比。这种认识构成鉴别和区分具有治疗潜力的 F_1F_0 -ATP 酶抑制剂与毒性化合物的基础。

[0739] 本发明提供靶向 F_1F_0 -ATP 酶以治疗自身免疫障碍的化合物。确切而言,本发明提供鉴别靶向 F_1F_0 -ATP 酶而不改变 k_{cat}/K_m 比的化合物的方法。另外,本发明提供靶向 F_1F_0 -ATP 酶的化合物的治疗应用。

[0740] A. ATP 酶抑制性化合物

[0741] 本发明提供抑制 F_1F_0 -ATP 酶的化合物。在某些实施方式中,这些化合物不结合游离 F_1F_0 -ATP 酶,而是与 F_1F_0 -ATP 酶-底物复合体结合。这些化合物在高底物浓度下显示最

大活性,在低底物浓度下显示最小活性(例如 F_1F_0 -ATP 酶抑制活性)。在优选的实施方式中,预期这些化合物不改变 F_1F_0 -ATP 酶的 k_{cat}/K_m 比。预期本发明 F_1F_0 -ATP 酶抑制剂的性质与寡霉素相反,后者是严重毒性和致死性的 F_1F_0 -ATP 酶抑制剂。寡霉素是一种非竞争性抑制剂,它既与游离 F_1F_0 -ATP 酶也与 F_1F_0 -ATP 酶-底物复合体结合,并且改变 k_{cat}/K_m 比。

[0742] 预期抑制 F_1F_0 -ATP 酶而不改变 k_{cat}/K_m 比的本发明化合物在某些实施方式中具有本文另处所述的结构。不过,被本发明方法鉴别为治疗性抑制剂的其他结构化合物也为本发明所涵盖。

[0743] B. 鉴别 ATP 酶抑制剂

[0744] 本发明提供鉴别(例如筛选)可用于治疗自身免疫障碍的化合物的方法。本发明不限于特定类型的化合物。在优选的实施方式中,本发明化合物包括但不限于药物组合、小分子、抗体、大分子、合成分子、合成多肽、合成多核苷酸、合成核酸、适体 (aptamer)、多肽、核酸和多核苷酸。本发明不限于特定的鉴别可用于治疗自身免疫障碍的化合物的方法。在优选的实施方式中,可用于治疗自身免疫障碍的化合物被鉴别为具备抑制 F_1F_0 -ATP 酶的能力而不改变 k_{cat}/K_m 比。

[0745] C. F_1F_0 -ATP 酶抑制剂的治疗应用

[0746] 本发明提供治疗障碍(例如神经变性疾病、阿尔茨海默氏病、缺血再灌注损伤、神经运动障碍、非何杰金氏淋巴瘤、淋巴细胞性白血病、皮肤 T 细胞性白血病、自身免疫障碍、癌症、实体肿瘤、淋巴瘤、白血病和结核)的方法。本发明不限于特定的治疗形式。在优选的实施方式中,治疗包括但不限于症状改善、症状预防、障碍预防和障碍改善。本发明提供可用在体内、体外和 / 或离体环境的治疗自身免疫障碍的方法。

[0747] 在某些实施方式中,本发明通过抑制靶细胞治疗自身免疫障碍。本发明不限于特定的细胞抑制形式。在优选的实施方式中,细胞抑制包括但不限于细胞生长的防止、细胞增殖的防止和细胞死亡。在优选的实施方式中,通过使靶细胞与抑制 F_1F_0 -ATP 酶的化合物接触,完成靶细胞的抑制。在进一步的实施方式中,通过用抑制 F_1F_0 -ATP 酶的化合物靶向 F_1F_0 -ATP 酶,完成靶细胞的抑制。本发明不限于特定的 F_1F_0 -ATP 酶抑制剂。在优选的实施方式中, F_1F_0 -ATP 酶抑制剂具备抑制 F_1F_0 -ATP 酶的能力而不改变 k_{cat}/K_m 比。

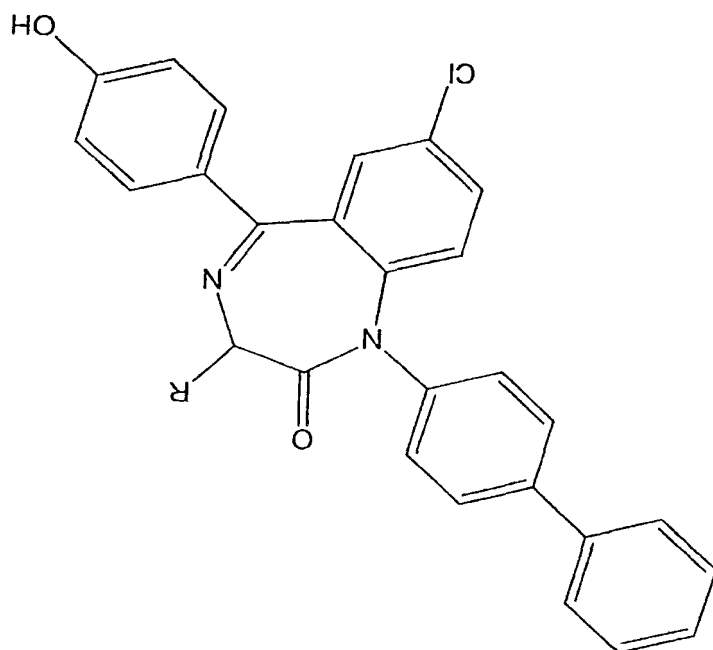
[0748] 本发明进一步提供在需要治疗的受治疗者中选择性抑制靶细胞病变的方法。本发明不限于特定的抑制靶细胞病变的方法。在优选的实施方式中,预期通过给予有效量的本发明化合物,抑制靶细胞病变。本发明不限于特定的化合物。在优选的实施方式中,预期该化合物是 F_1F_0 -ATP 酶抑制剂。在进一步优选的实施方式中,预期该化合物抑制 F_1F_0 -ATP 酶而不改变 k_{cat}/K_m 比。

[0749] 实施例

[0750] 实施例 I. 细胞死亡的检测

[0751] 使 Jurkat T 细胞暴露于下列化合物:

[0752]



[0753] 其中 R 是 H、NH₂ 或烟碱。每种化合物导致 Jurkat T 细胞的细胞死亡。确切而言，R = H 导致 90% 细胞死亡；R = NH₂ 导致 90% 细胞死亡；并且 R = 烟碱导致 50% 细胞死亡。离心 (300g, 5min) 收集处于对数期生长的细胞，交换到新鲜培养基中 (含有 1% 或 0.2% FBS)，稀释至 100,000 与 300,000 细胞/mL 之间的浓度。加入药物的 50x 储备溶液，培养细胞 (37°C, 5% CO₂) 达 24h，然后分析。借助 MTT 染料转化测定法分析细胞，以测定相对细胞数/活力，借助流式细胞术计算细胞活力。

[0754] 实施例 II. 动力学测定法

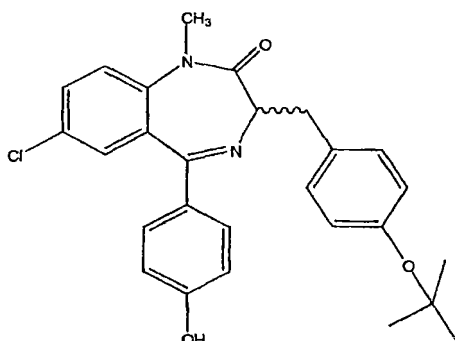
[0755] 利用 NADH- 偶联测定法测定由 Bz-423 和 Bz-423 衍生物诱导的 ATP 水解抑制的机理。经由丙酮酸激酶和乳酸脱氢酶反应偶联 ADP 的产生和 NADH 的氧化，测量亚线粒体粒子 (下称 SMPs) 的 ATP 水解活性。简而言之，向水解缓冲液 (100mM Tris-HCl pH 8.0, 25°C, 4mM MgCl₂, 50mM EDTA, 0.2mM EDTA) 加入 ATP 水解 SMPs (0.8mg; 7.14 μg/孔)，涡旋。向含有 50x 药物或 DMSO 载体对照的 96-孔平板的每孔加入 125 μL 这种悬浮液 (最终 1% DMSO)。然后将 96-孔平板放置在 30°C Molecular Devices Versamax 调谐微量平板读数器中，温育 5min。在此 5min 期间，制备底物-偶联混合物 (在水解缓冲液中含有 XmM ATP、0.2mM NADH、1mM 磷酸烯醇丙酮酸 (PEP)、2U/mL 丙酮酸激酶 (PK) 和 2U/mL 乳酸脱氢酶 (LDH))。在每种 [Bz] 下，测定一定范围的 ATP 浓度 (0.1-4.0mM) 的水解速率。向每孔加入 125 μL 底物-偶联混合物，在 340nm、30°C 下监测 NADH 氧化速率。测量吸光度随时间的降低 (以 OD/min 计)，转换为 μmol 水解 ATP/min/mg SMP (ε = 6220)。将每种浓度 [Bz] (例如 1-8 μM) 的速度数据对 [ATP] 作图 (例如参见图 1)，然后带入 Michaelis-Menten 方程：

$$[0756] \quad m_1 * m_0 / (1 + m_0 / m_2)$$

[0757] 其中 $m_1 = V_{\max} / K_m$ ，并且 $m_2 = K_m$ 。

[0758] 从这些曲线获得每种 [Bz] 的表观动力学参数，生成二级 [Bz]-V_{max} 图、[Bz]-K_m 图和 [Bz]-V_{max}/K_m 图 (例如参见图 2)。下示邻-叔丁基衍生物

[0759]



[0760] 降低 V_{\max} 和 K_m , 而 V_{\max}/K_m 保持不变, 这是无竞争性抑制机理的象征。相反, 也降低 V_{\max}/K_m 的 Bz 衍生物是混合型抑制的象征。为了获得 K_i 值和证实无竞争性抑制模型最适合于数据, 进行速度、[ATP] 和 [Bz] 的三维分析, 以解决 V_{\max} 、 K_m 、 K_i 和 K_i^* [其中 K_i 表明 Bz 与 ATP 酶的结合, 具有第三催化部位空白 (仅混合型抑制), 并且 K_i^* 表明全部三个部位都有底物结合时的结合 (无竞争性和混合型抑制)]。使用下列方程:

[0761] 竞争性抑制:

$$[0762] \quad V_0 = V_{\max} [S] / ((1 + [I]/K_i) K_m + [S])$$

[0763] 无竞争性抑制:

$$[0764] \quad V_0 = V_{\max} [S] / ((1 + [I]/K_i^*) [S] + K_m)$$

[0765] 混合或非竞争性抑制:

$$[0766] \quad V_0 = V_{\max} [S] / ((1 + [I]/K_i) K_m + (1 + [I]K_i^*) [S])$$

[0767] Bz-423 的邻-叔丁基衍生物的结果如表 1 所示, 证实这种衍生物以无竞争性结合机理结合 ATP 酶, 与 Bz-423 相似。

[0768] 表 1

[0769]

竞争性		抑制	
Bz	K_m	V_{\max}	K_i
Bz-423	0.40 ± 0.1	2.62 ± 0.9	13.32 ± 0.1
邻-叔丁基	0.25 ± 0.02	1.25 ± 0.01	9.35 ± 2.4
无竞争性		抑制	
Bz	K_m	V_{\max}	K_i^*
Bz-423	0.68 ± 0.1	3.34 ± 1.3	19.03 ± 5.8
邻-叔丁基	0.39 ± 0.3	1.53 ± 0.03	12.68 ± 1.1

[0770]

非竞争性	抑制			
Bz	Km	Vmax	Ki	Ki*
Bz-423	0.68±0.1	3.37±1.4	没有拟合 (fit)	18.9±6.3
邻-叔丁基	0.39±.02	1.53±.03	没有拟合 (fit)	12.68±1.1

[0771] 在上述说明中提到的所有出版物和专利都引用在此作为参考。尽管已经在具体优选的实施方式中描述了本发明, 不过应当理解, 所要求保护的发明不应当限于这类具体的实施方式。事实上, 在下列权利要求书的范围内涵盖所述实施发明的方式的各种变化, 这对有关领域技术人员而言是显而易见的。

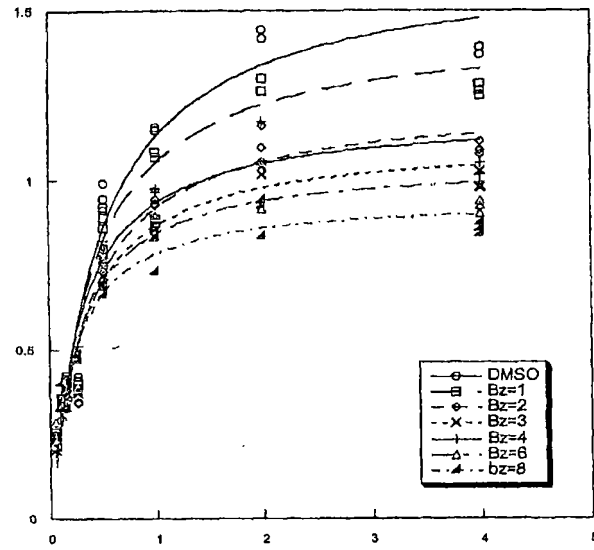


图 1

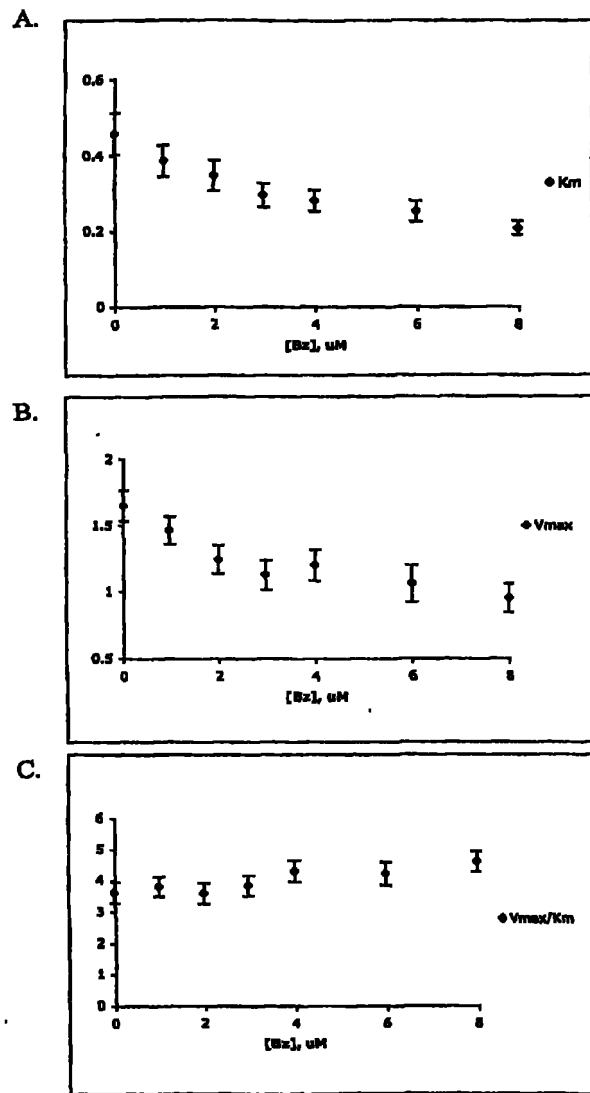


图 2