



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104011013 B

(45)授权公告日 2018.09.21

(21)申请号 201280060656.1

(22)申请日 2012.10.16

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104011013 A

(43)申请公布日 2014.08.27

(30)优先权数据

61/548,076 2011.10.17 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.06.09

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/060464 2012.10.16

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/059215 EN 2013.04.25

(73)专利权人 拜欧赛里克斯公司

地址 美国纽约州

(72)发明人 凯尔·W·H·陈

弗兰克·默丘里奥

大卫·I·斯特灵

(74)专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理

有限责任公司 11204

代理人 王达佐 阴亮

(51)Int.Cl.

C07C 233/47(2006.01)

C07C 235/08(2006.01)

C07C 235/12(2006.01)

C07C 235/20(2006.01)

C07C 237/12(2006.01)

C07C 237/22(2006.01)

C07D 207/16(2006.01)

C07D 213/40(2006.01)

C07D 239/26(2006.01)

C07D 307/24(2006.01)

C07D 307/46(2006.01)

C07D 307/68(2006.01)

C07D 319/12(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

A61K 31/164(2006.01)

(56)对比文件

WO 2008138561 A1,2008.11.20,

US 2007197481 A1,2007.08.23,

US 2005059705 A1,2005.03.17,

Robert Z. Orlowski et al..Proteasome Inhibitors in Cancer Therapy: Lessons from the First Decade.《Clin Cancer Res》.2008,第14卷(第6期),1649-1657.

Derek F. Ceccarelli et al..An Allosteric Inhibitor of the Human Cdc34 Ubiquitin-Conjugating Enzyme.《Cell》.2011,第145卷(第7期),1075-1087.

审查员 云益鸣

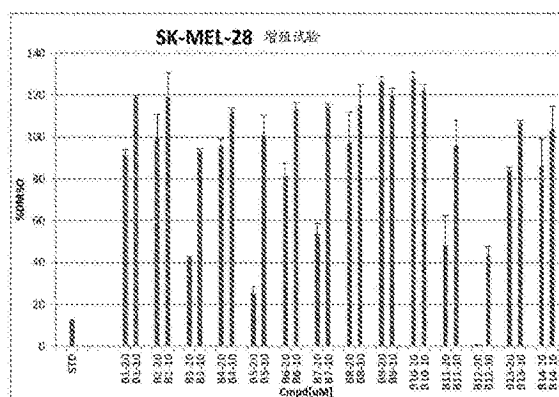
权利要求书5页 说明书68页 附图4页

(54)发明名称

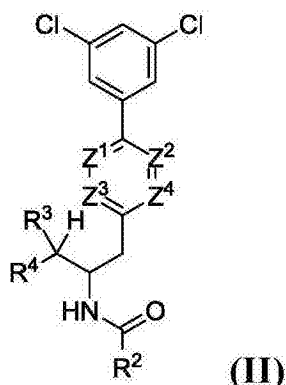
取代的联芳基烷基酰胺

(57)摘要

本文公开了取代的联芳基烷基酰胺化合物、合成取代的联芳基烷基酰胺化合物的方法以及用取代的联芳基烷基酰胺化合物治疗疾病和/或疾病状况的方法。



1. 式 (II) 的化合物或其药物可接受的盐:

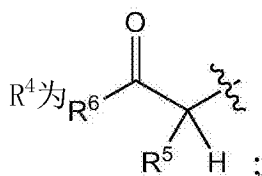


其中:

Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 各自独立地为 $-\text{CH}-$;

R^2 选自 C_{3-7} 杂环基、叔丁氧基羰基取代的 C_{3-7} 杂环基、卤代 (C_{1-6} 烷基)、氨基 (C_{1-6} 烷基) 和叔丁氧基羰基取代的氨基 (C_{1-6} 烷基);

R^3 为 $-\text{OH}$;



R^5 为 $-\text{OH}$; 以及

R^6 选自 C_{1-6} 烃氧基、 C_{6-10} 芳氧基和 C_{6-10} 芳基 (C_{1-6} 烃氧基), 其中所述 C_{1-6} 烃氧基和所述 C_{6-10} 芳基 (C_{1-6} 烃氧基) 中的 C_{1-6} 烃氧基是指式 $-\text{OR}$, 其中 R 为 C_{1-6} 烷基。

2. 如权利要求1所述的化合物, 其中 R^2 为卤代 (C_{1-6} 烷基)。

3. 如权利要求2所述的化合物, 其中 R^2 选自 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}(\text{Cl})\text{CH}_3$ 和 $-\text{CH}(\text{Br})\text{CH}_3$ 。

4. 如权利要求3所述的化合物, 其中 R^2 选自 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 和 $-\text{CH}(\text{Cl})\text{CH}_3$ 。

5. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物, 其中 R^2 选自 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 和 $-\text{CH}(\text{Br})\text{CH}_3$ 。

6. 如权利要求1所述的化合物, 其中 R^2 为 C_{3-7} 杂环基。

7. 如权利要求6所述的化合物, 其中 R^2 为吡咯烷基。

8. 如权利要求1所述的化合物, 其中 R^2 为叔丁氧基羰基取代的 C_{3-7} 杂环基。

9. 如权利要求8所述的化合物, 其中 R^2 为叔丁氧基羰基取代的吡咯烷基。

10. 如权利要求9所述的化合物, 其中所述吡咯烷基中的氮原子由叔丁氧基羰基 (Boc) 保护基取代。

11. 如权利要求1所述的化合物, 其中 R^2 为氨基 (C_{1-6} 烷基)。

12. 如权利要求11所述的化合物, 其中 R^2 选自 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 和 $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$ 。

13. 如权利要求1所述的化合物, 其中 R^2 为叔丁氧基羰基取代的氨基 (C_{1-6} 烷基)。

14. 如权利要求13所述的化合物, 其中 R^2 选自 $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{Boc})$ 和 $-\text{CH}(\text{Boc-NH})\text{CH}_3$ 。

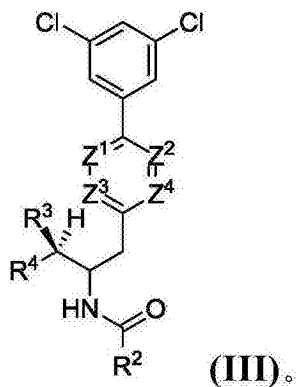
15. 如权利要求1所述的化合物, 其中 R^6 选自 C_{1-6} 烃氧基和 C_{6-10} 芳基 (C_{1-6} 烃氧基), 其中所述 C_{1-6} 烃氧基和所述 C_{6-10} 芳基 (C_{1-6} 烃氧基) 中的 C_{1-6} 烃氧基是指式 $-\text{OR}$, 其中 R 为 C_{1-6} 烷基。

16. 如权利要求15所述的化合物,其中 R^6 选自 $-OCH_2Ph$ 和 $-OCH_2CH_3$ 。

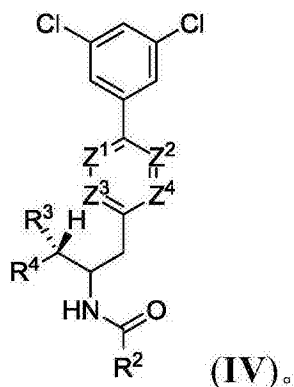
17. 如权利要求16所述的化合物,其中 R^6 为 $-OCH_2CH_3$ 。

18. 如权利要求15所述的化合物,其中 R^6 为 $-OCH_2Ph$ 。

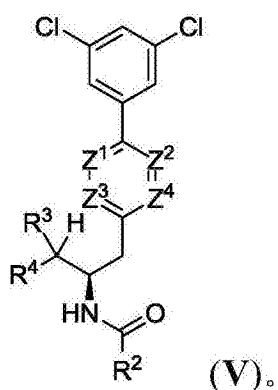
19. 如权利要求1所述的化合物,其中式(II)的化合物具有式(III)的结构,或其药物可接受的盐:



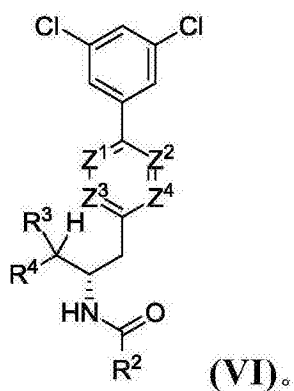
20. 如权利要求1所述的化合物,其中式(II)的化合物具有式(IV)的结构,或其药物可接受的盐:



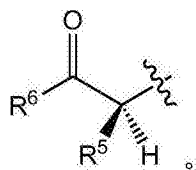
21. 如权利要求1所述的化合物,其中式(II)的化合物具有式(V)的结构,或其药物可接受的盐:



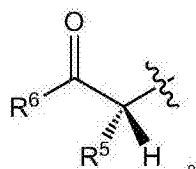
22. 如权利要求1所述的化合物,其中式(II)的化合物具有式(VI)的结构,或其药物可接受的盐:



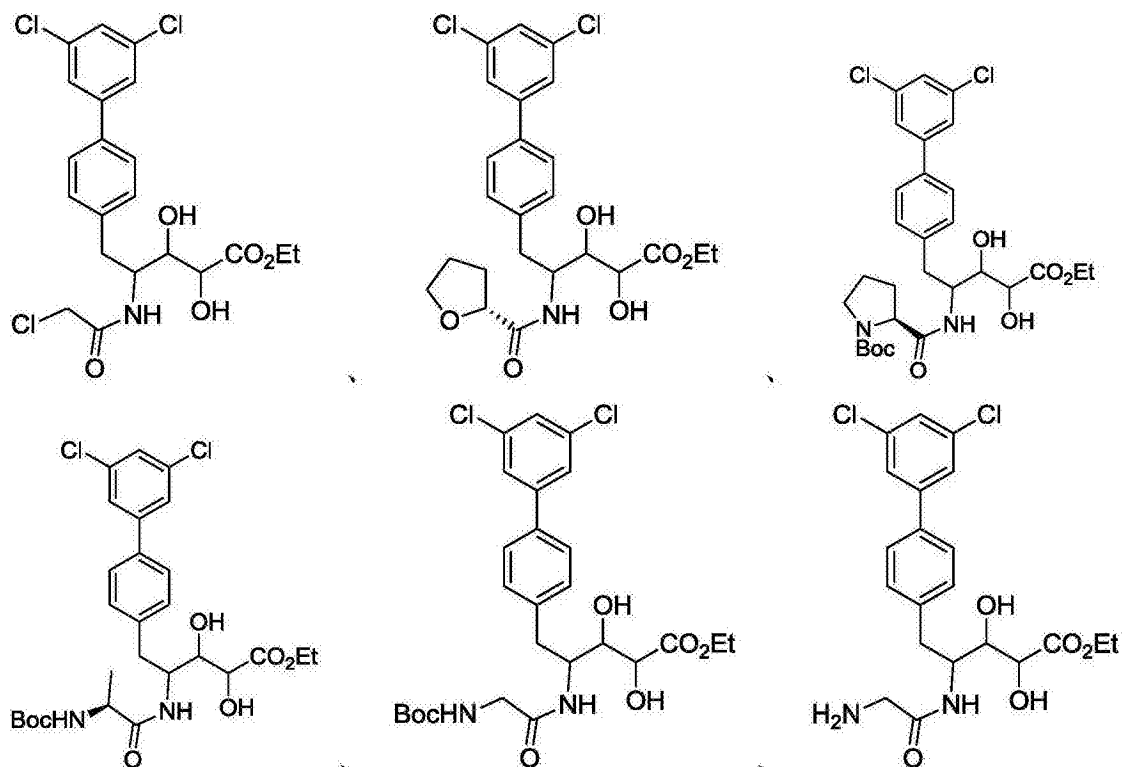
23. 如权利要求1所述的化合物,其中R⁴为:

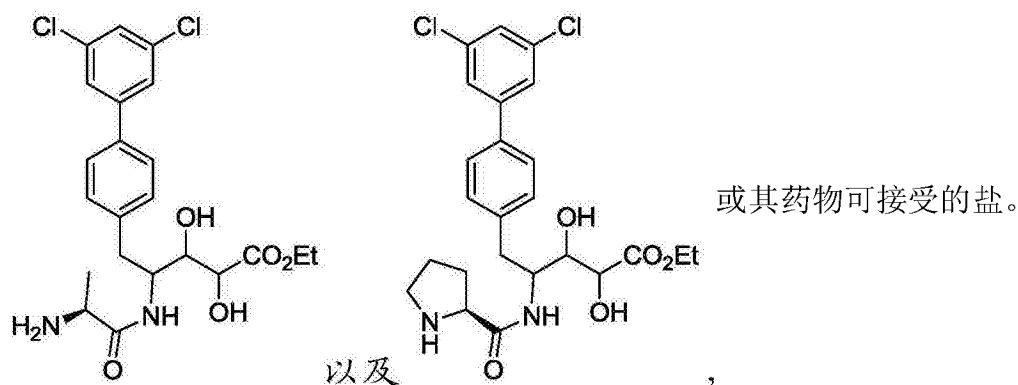


24. 如权利要求1所述的化合物,其中R⁴为:



25. 如权利要求1所述的化合物,其中所述式(II)的化合物具有选自如下的结构:





26. 药物组合物,其包含治疗有效量的权利要求1至25中任一项所述的化合物或其药物可接受的盐,以及药物可接受的赋形剂。

27. 如权利要求26所述的药物组合物,其中所述化合物是两种或多种非对映异构体的混合物。

28. 如权利要求27所述的药物组合物,其中所述化合物富含一种非对映异构体,其含量与其它非对映异构体相比>50%。

29. 如权利要求27所述的药物组合物,其中所述化合物富含一种非对映异构体,其含量与其它非对映异构体相比>60%。

30. 如权利要求27所述的药物组合物,其中所述化合物富含一种非对映异构体,其含量与其它非对映异构体相比>70%。

31. 如权利要求27所述的药物组合物,其中所述化合物富含一种非对映异构体,其含量与其它非对映异构体相比>80%。

32. 如权利要求27所述的药物组合物,其中所述化合物富含一种非对映异构体,其含量与其它非对映异构体相比>90%。

33. 如权利要求27所述的药物组合物,其中所述化合物富含一种非对映异构体,其含量与其它非对映异构体相比>95%。

34. 如权利要求27所述的药物组合物,其中所述化合物富含一种非对映异构体,其含量与其它非对映异构体相比>98%。

35. 药物组合物,其包含治疗有效量的权利要求19至24中任一项所述的化合物,其中所述化合物以所示立体异构体富集,相比于其它立体异构体杂质所示立体异构体的含量>50%。

36. 如权利要求35所述的组合物,其中所述化合物以所示立体异构体富集,相比于其它立体异构体杂质所示立体异构体的含量>60%。

37. 如权利要求35所述的组合物,其中所述化合物以所示立体异构体富集,相比于其它立体异构体杂质所示立体异构体的含量>70%。

38. 如权利要求35所述的组合物,其中所述化合物以所示立体异构体富集,相比于其它立体异构体杂质所示立体异构体的含量>80%。

39. 如权利要求35所述的组合物,其中所述化合物以所示立体异构体富集,相比于其它立体异构体杂质所示立体异构体的含量>90%。

40. 如权利要求35所述的组合物,其中所述化合物以所示立体异构体富集,相比于其它立体异构体杂质所示立体异构体的含量>95%。

41. 如权利要求35所述的组合物,其中所述化合物以所示立体异构体富集,相比于其它立体异构体杂质所示立体异构体的含量>98%。

42. 有效量的权利要求1至25中任一项所述的化合物或其药物可接受的盐或者权利要求26至41中任一项所述的药物组合物在制备用于抑制泛素-蛋白酶体系统的药物中的用途。

43. 有效量的权利要求1至25中任一项所述的化合物或其药物可接受的盐或者权利要求26至41中任一项所述的药物组合物在制备用于抑制对象中Cdc34的药物中的用途。

44. 有效量的权利要求1至25中任一项所述的化合物或其药物可接受的盐或者权利要求26至41中任一项所述的药物组合物在制备用于抑制细胞增殖的药物中的用途。

45. 有效量的权利要求1至25中任一项所述的化合物或其药物可接受的盐或者权利要求26至41中任一项所述的药物组合物在制备用于改善选自肿瘤性疾病、神经性疾病、免疫性疾病以及传染性疾病的疾病状况的药物中的用途。

46. 如权利要求45所述的用途,其中所述肿瘤性疾病为恶性肿瘤。

47. 如权利要求46所述的用途,其中所述恶性肿瘤选自黑色素瘤、乳腺癌、胰腺癌、多发性骨髓瘤、神经胶质瘤、与let-7microRNA的低水平相关的恶性肿瘤、肺癌、结肠癌、非霍奇金淋巴瘤及T细胞急性淋巴细胞白血病。

48. 如权利要求47所述的用途,其中所述非霍奇金淋巴瘤为套细胞淋巴瘤。

取代的联芳基烷基酰胺

[0001] 相关申请的引用

[0002] 本发明要求2011年10月17日提交的第61/548,076号美国专利申请的优先权,由此通过引用将其全部内容并入本文。

[0003] 领域

[0004] 本申请涉及化学、生物化学以及医学领域。更具体地,本文公开了取代的联芳基烷基酰胺化合物、包括一种或多种取代的联芳基烷基酰胺组合物的药物组合物以及其合成方法。本文公开了用取代的联芳基烷基酰胺化合物治疗疾病和/或疾病状况的方法。

[0005] 背景

[0006] 泛素-蛋白酶体系统(UPS)在许多细胞过程中发挥重要的作用。UPS影响了许多生物蛋白的稳定性、相互作用以及定位。诸如肿瘤性疾病、与年龄有关的疾病、神经性疾病、免疫性疾病以及传染性疾病的许多疾病可以扰乱UPS。因此,需要开发可有效调节UPS的化合物和组合物。

[0007] 概述

[0008] 本文所公开的某些实施方案涉及式(I)的化合物或其药物可接受的盐。本文所公开的某些实施方案涉及包括一种或多种式(I)的化合物药物组合物。

[0009] 本文所公开的某些实施方案涉及具有式(II)的结构的式(I)的化合物或其药物可接受的盐。本文所公开的某些实施方案涉及具有式(III)的结构的式(I)的化合物或其药物可接受的盐。本文所公开的某些实施方案涉及具有式(IV)的结构的式(I)的化合物或其药物可接受的盐。本文所公开的某些实施方案涉及具有式(V)的结构的式(I)的化合物或其药物可接受的盐。本文所公开的某些实施方案涉及具有式(VI)的结构的式(I)的化合物或其药物可接受的盐。本文所公开的某些实施方案涉及包括具有式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)和/或式(VI)的结构的一种或多种的式(I)的化合物的药物组合物。

[0010] 本文所公开的某些实施方案涉及式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)或式(Id)的化合物或其药物可接受的盐、或者包括一种或多种式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)或式(Id)的化合物的药物组合物。

[0011] 本文所公开的某些实施方案涉及用于抑制对象中泛素-蛋白酶体系统的方法,其可以包括将式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)和/或式(VI)的化合物或其药物可接受的盐、或者包括一种或多种式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)和/或式(VI)的化合物的药物组合物以足以抑制对象中泛素-蛋白酶体系统的治疗有效量施用于对象。在某些实施方案中,对象可以为人。

[0012] 本文所公开的某些实施方案涉及用于抑制对象中Cdc34的方法,其可以包括将式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)和/或式(VI)的化合物或其药物可接受的盐、或者包括一种或多种式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)和/或式(VI)的化合物的药物组合物以足以抑制对象中Cdc34的治疗有效量施用于对象。在某些实施方案中,对象可以为人。在某些实施方案中,Cdc34可

以为hCdc34。

[0013] 本文所公开的某些实施方案涉及用于抑制对象中细胞增殖的方法,其包括将式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)和/或式(VI)的化合物或其药物可接受的盐、或者包括一种或多种式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)和/或式(VI)的化合物的药物组合物以足以抑制所述对象中细胞增殖的治疗有效量施用于对象。在某些实施方案中,对象可以为人。

[0014] 本文所公开的某些实施方案涉及用于改善选自肿瘤性疾病、神经性疾病、免疫性疾病以及传染性疾病的疾病状况的方法,其可以包括将式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)和/或式(VI)的化合物或其药物可接受的盐、或者包括一种或多种式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)和/或式(VI)的化合物的药物组合物以治疗有效量施用于遭受疾病状况的对象。在某些实施方案中,肿瘤性疾病可以为恶性肿瘤。在某些实施方案中,对象可以为人。

[0015] 本文所公开的某些实施方案涉及用于鉴定候选治疗化合物的方法,其可以包括通过SCF^{Skp2} E3络合物确定式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)和/或式(VI)的化合物或其药物可接受的盐对p27^{Kip1}泛素化的程度的有效量,由此,如果该化合物显著降低了泛素化的程度,则将该化合物鉴定为候选治疗化合物。

[0016] 本文所公开的某些实施方案涉及用于确定候选治疗化合物的作用的方法,其可以包括确定式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)和/或式(VI)的化合物或其药物可接受的盐对泛素链引发程度或泛素链长度的有效量,由此,如果该化合物显著降低了泛素链引发的程度或泛素链长度,则将该化合物鉴定为候选治疗化合物。

[0017] 附图简述

[0018] 图1示例说明了SK-MEL-28(转移性黑色素瘤)细胞系的增殖试验的结果。分别以20 μM和10 μM的浓度测试了的化合物B1至化合物B14。

[0019] 图2A示例说明了MDA-MB-468(乳腺癌)细胞系的增殖试验的结果。分别以20 μM和10 μM的浓度测试了的化合物B3、化合物B5、化合物B7、化合物B11和化合物B12。

[0020] 图2B示例说明了使用Panc-1(胰腺癌)细胞系的增殖试验的结果。分别以20 μM和10 μM的浓度测试了的化合物B3、化合物B5、化合物B7、化合物B11和化合物B12。

[0021] 图3示例说明了MDA-MB-468-NFκB-Luc2p细胞系的TNF-α诱导的NFκB报告基因(reporter)试验结果。分别以20 μM和5 μM的浓度测试了的化合物B1至化合物B14。

[0022] 优选实施方案详述

[0023] 定义

[0024] 本文所用的常见有机化学缩略语定义如下:

[0025]	Ac	乙酰基
[0026]	Ac ₂ O	乙酸酐
[0027]	aq.	水性的
[0028]	Bn	苄基
[0029]	Bz	苯甲酰基
[0030]	BOC或Boc	叔丁氧基羰基

[0031]	Bu	正丁基
[0032]	cat.	催化剂
[0033]	Cbz	苄氧羰基(carbobenzyloxy)
[0034]	CDI	1,1'-羰基二咪唑
[0035]	°C	摄氏温度
[0036]	DBU	1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯
[0037]	DCE	1,2-二氯乙烷
[0038]	DCM	二氯甲烷
[0039]	DIEA	二异丙基乙胺
[0040]	(DHQ) ₂ PHAL	氢化奎宁 1,4-(2,3-二氮杂萘)二醚(Hydroquinidine 1,4-phthalazinediyl diether)
[0041]	DMA	二甲基乙酰胺
[0042]	DME	二甲氧基乙烷
[0043]	DMF	N,N'-二甲基甲酰胺
[0044]	DMSO	二甲亚砜
[0045]	DPPA	叠氮磷酸二苯酯
[0046]	ee%	对映异构体过量
[0047]	Et	乙基
[0048]	EtOAc或EA	乙酸乙酯
[0049]	g	克
[0050]	h或hr	小时
[0051]	HATU	2-(1 <i>H</i> -7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸酯
[0052]	HOBt	N-羟基苯并三氮唑
[0053]	iPr	异丙基
[0054]	LCMS	液相色谱质谱联用
[0055]	LDA	二异丙基氨基锂
[0056]	LiHMDS	双(三甲基硅基)氨基锂
[0057]	m或min	分钟
[0058]	mCPBA	间氯过氧苯甲酸
[0059]	MeOH	甲醇
[0060]	MeCN	乙腈
[0061]	mL	毫升
[0062]	MTBE	甲基叔丁基醚
[0063]	NH ₄ OAc	乙酸铵
[0064]	NMO	N-甲基吗啉-N-氧化物
[0065]	PE	石油醚
[0066]	PG	保护基

[0067]	Pd/C	活性炭负载的钯
[0068]	Pd (dppf) Cl ₂	1,1'-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯(II)
[0069]	Ph	苯基
[0070]	ppt	沉淀
[0071]	PMBC	4-甲氧基苄基氯
[0072]	RCM	闭环复分解反应
[0073]	rt	室温
[0074]	sBuLi	仲丁基锂
[0075]	SFC	超临界流体色谱法
[0076]	TBAF	四丁基氟化铵
[0077]	TEA	三乙胺
[0078]	TCDI	1,1'-硫羰基二咪唑
[0079]	TEMPO	2,2,6,6-四甲基哌啶-1-基氧基
[0080]	Tert/t	叔
[0081]	TFA	三氟乙酸
[0082]	TFAA	三氟乙酸酐
[0083]	THF	四氢呋喃
[0084]	TLC	薄层色谱
[0085]	TMEDA	四甲基乙二胺
[0086]	TMSNCO	三甲基硅基异氰酸酯
[0087]	μL	微升

[0088] 除非另有说明,本文所用的所有技术和科技术语具有与本领域普通技术人员的通常理解相同的含义。除非另有声明,通过引用将本文所引用的所有专利、申请、公开的申请以及其它刊物的全文并入本文。如果文中对一个术语有多个定义,除非另有声明,以这章节的定义为准。

[0089] 除非另有明确的声明,本申请中的术语和短语及其变形(尤其在所附的权利要求中)应当解释为与限制性相反的开放式的。作为前文的实例,术语‘包括(including)’应当理解为意为‘包括但不限于’、‘包括但不限于’等等;本文所用的术语‘包含(comprising)’与‘包括(including)’、‘含有(containing)’或‘特征在于(characterized by)’相同,是包括式或开放式的并不排除额外的未列举的元素或方法步骤;术语‘具有(having)’应被理解为‘至少含有’;术语‘包括(includes)’应当理解为‘包括但不限于’;术语‘实例’被用作提供所讨论的项目的示例性实例并非穷举或其限制性列举;并且术语如‘优选(preferably)’、‘优选(preferred)’、‘期望的(desired)’或‘期望的(desirable)’以及相似含义的词的使用不应理解为表示本发明的结构或功能的关键的、必要的或重要的某些特性,而仅是旨在突出可以或可以不在本发明具体实施方案中使用的替换的或额外的特征。另外,术语“包含(comprising)”应理解为与词组“至少含有”或“至少包括”相同。当在方法的上下文中使用时,术语“包含(comprising)”意为该方法包括至少所列举的步骤,但可以包括额外的步骤。当在化合物或组合物的上下文中使用时,术语“包含(comprising)”意为该化合物或组合物包括至少所列举的特性或组分,但是还可以包括额外的特性或组分。同样,除非另有明确

的声明,用连词‘和’连接的一组项目不应理解为需要那些项目的每一个都出现在组中,而是应当理解为‘和/或’。类似地,除非另有明确的声明,用连词‘或’连接的一组项目不应理解为需要在组中的排他性,而是应当理解为‘和/或’。

[0090] 至于本文中基本上任何复数和/或单数术语的使用,那些本领域技术人员可以在适合的语境和/或应用中将复数转换为单数和/或将单数转换为复数。出于清楚的原因,在本文中可特别地列出多种单数/复数形式的变换。不定冠词“a”或“an”不排除复数。单个处理器(processor)或其它单元可以实现在权利要求中列举的几个项目的功能。在相互不同的从属权利要求中列举了某些措施(measure)的单纯的事实并不表明这些措施的组合不能被用于优化。权利要求中的任何参考标记(reference sign)都不应理解为限制其范围。

[0091] 本文中所用的任何“R”基团,诸如不限于R、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸和R⁹,代表可以附于所示原子的取代基。R基团可以为饱和的或不饱和的。如果两个“R”基团被描述为“一起(taken together)”,那么该R基团与其所附的原子可以形成环烷基、芳基、杂芳基或杂环基。例如,但非限制性的,如果NR^{1a}R^{1b}基团的R^{1a}和R^{1b}被表明“在一起”,则意味着它们彼此以共价键连接从而形成环:



[0093] 无论何时基团被描述为“任选取代的”,那么该基团可以为未取代的或被一个或多个所示取代基所取代。同样,当基团被描述为“未取代或取代的”时,如果被取代,那么取代基可以选自一个或多个所示取代基。如果未指明取代基,意味着所示“任选取代的”或“取代的”基团可以被一种或多种基团所取代,该基团单独地或独立地选自烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基、杂脂环基、芳烷基、杂芳烷基、(杂脂环基)烷基、羟基、保护的羟基、炔氧基、芳氧基、酰基、巯基、烷硫基、芳硫基、氰基、卤素、硫代羰基、O-氨基甲酰、N-氨基甲酰、O-硫代氨基甲酰、N-硫代氨基甲酰、C-酰胺基、N-酰胺基、S-磺酰胺基、N-磺酰胺基、C-羧基、保护的C-羧基、O-羧基、异氰酸基、硫氰酸盐、异硫氰酸基、硝基、甲硅烷基、硫基、亚磺酰基、磺酰基、卤代烷基、卤代炔氧基、三卤代甲烷磺酰基、三卤代甲烷磺酰胺基、氨基、单取代的氨基和二取代的氨基及其被保护的衍生物。

[0094] 本文中所用的“C_a至C_b”,其中“a”和“b”为整数,是指在烷基、烯基或炔基中的碳原子的个数或者在环烷基、环烯基、环炔基或芳基中碳原子的个数或者在杂烷基、杂环基、杂芳基或杂脂环基中碳原子和杂原子的总数。即烷基、烯基、炔基、环烷基的环、环烯基的环、环炔基的环、芳基的环、杂芳基的环或杂脂环基的环可以含有“a”至“b”个碳原子,包括a和b在内。因此,例如,“C₁至C₄烷基”是指所有具有1至4碳的烷基,即CH₃-、CH₃CH₂-、CH₃CH₂CH₂-、(CH₃)₂CH-、CH₃CH₂CH₂CH₂-、CH₃CH₂CH(CH₃)-和(CH₃)₃C-。如果相对于烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基或杂脂环基未指定“a”和“b”,则假设这些定义所描述的最广的范围。

[0095] 本文中使用的“烷基”是指包含完全饱和的(无双键或三键)烃基的直链的或支链的烃链。烷基可以具有1至20个碳原子(无论何时在本文中出现,诸如“1至20”的数值范围是指在所给定的范围内的各个整数;例如“1至20个碳原子”意为烷基可以由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子等等直至包括20个碳原子组成,尽管该定义还涵盖未指明数值范围的术语“烷基”的情况)。烷基还可以为具有1至10个碳原子的中等尺寸烷基。烷基还可以为具有1至

6个碳原子的更低级的烷基。可以指明化合物的烷基为“C₁-C₄烷基”或相似的指明。仅以实例的方式,“C₁-C₄烷基”表明烷基链上有一至四个碳原子,即烷基链选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。通常,烷基包括,但不限于,甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基和己基。烷基可以为取代的或未取代的。

[0096] 本文中所用的“烯基”是指在直链或支链的烃链中含有一个或多个双键的烃基。烯基可以为未取代的或取代的。

[0097] 本文中所用的“炔基”是指在直链或支链的烃链中含有一个或多个三键的烃基。炔基可以为未取代的或取代的。

[0098] 如本文中所用的“环烷基”是指完全饱和的(无双键或三键)单环或多环烃环体系。当由两个或多个环组成时,该环可以以稠合方式连在一起。在环烷基的环上可以含有3至10个或3至8个原子。环烷基可以为未取代的或取代的。通常,环烷基包括,但不限于,环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

[0099] 本文中所用的“环烯基”是指在至少一个环上含有一个或多个双键的单环或多环烃环体系;尽管如果有超过一个的双键不能在整个环内形成完全离域的 π 电子体系(除非该基团为本文中定义的“芳基”)。当由两个或多个环组成时,该环可以以稠合方式连接在一起。环烯基可以为未取代的或取代的。

[0100] 本文中所用的“环炔基”是指在至少一个环上含有一个或多个三键的单环或多环烃环体系。如果存在超过一个三键,则该三键不能在整个环内形成完全离域的 π 电子体系。当由两个或多个环组成时,该环可以以稠合方式连在一起。环炔基可以为未取代的或取代的。

[0101] 本文中所用的“芳基”是指在整个环内具有完全离域的 π 电子体系的碳环(全碳)单环或多环芳香环体系(包括两个碳环共享化学键的稠合环体系)。芳基中的碳原子个数可以变化。例如芳基可以为C₆-C₁₄芳基、C₆-C₁₀芳基或C₆芳基。芳基的实例包括但不限于苯、萘和蒽。芳基可以为取代的或未取代的。

[0102] 本文中所用的“杂芳基”是指含有包括但不限于氮、氧或硫的一种或多种杂原子(即与碳不同的元素)的单环或多环芳香环体系(具有完全离域的 π 电子体系的环体系)。杂芳基的环中的原子数目可以变化。例如,在杂芳基的环上可以含有4至14个、5至10个或5至6个原子。此外,术语“杂芳基”包括稠合环体系,其中两个环诸如至少一个芳基环和至少一个杂芳基环,或者至少两个杂芳基环,共享至少一个化学键。杂芳基环的实例包括但不限于呋喃、呋喃、噻吩、苯并噻吩、酞嗪、吡咯、噁唑、苯并噁唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、噻唑、1,2,3-噻二唑、1,2,4-噻二唑、苯并噻唑、咪唑、苯并咪唑、吡啶、吡啶、苯并吡啶、异噁唑、苯并异噁唑、异噻唑、三唑、苯并三唑、噻二唑、四唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、嘌呤、蝶啶、喹啉、异喹啉、喹唑啉、喹喔啉、噌啉和三嗪。杂芳基可以为取代的或未取代的。

[0103] 本文中所用的“杂环基”或“杂脂环基”是指三元、四元、五元、六元、七元、八元、九元、十元、高至18元的单环、双环和三环体系,其中碳原子与1至5个杂原子构成所述环体系。杂环可以任选地含有以在整个环上不产生完全离域的 π 电子体系的方式位于环上的一种或多种不饱和键。杂原子为包括但不限于氧、硫和氮的不同于碳的元素。杂环还可以含有一种或多种羰基或硫羰基官能团从而使得定义包括诸如内酰胺、内酯、环酰亚胺、环硫代酰亚胺和环氨基甲酸酯的氧代体系和硫代体系。当由两个或多个环组成时,该环可以以稠合方式

连在一起。另外,杂脂环基中的任何氮可以为季铵化的。杂环基或杂脂环基可以为未取代的或取代的。这类“杂环基”或“杂脂环基”的实例包括但不限于1,3-二噁英、1,3-二氧六环、1,4-二氧六环、1,2-二氧戊环、1,3-二氧戊环、1,4-二氧戊环、1,3-氧硫杂环己烷、1,4-氧硫杂环己二烯、1,3-氧硫杂环戊烷(oxathiolane)、1,3-二硫杂环戊二烯、1,3-二硫戊环、1,4-氧硫杂环己烷、四氢-1,4-噻嗪、2H-1,2-噻嗪、马来酰亚胺、琥珀酰亚胺、巴比妥酸、硫代巴比妥酸、二氧代哌嗪、乙内酰脲、二氢尿嘧啶、三噁烷、六氢-1,3,5-三嗪、咪唑啉、咪唑烷、异噻唑啉、异噻唑烷、噻唑啉、噻唑烷、噻唑烷酮、噻唑啉、噻唑烷、吗啉、环氧乙烷、哌啶N-氧化物、哌啶、哌嗪、吡咯烷、吡咯烷酮、吡咯烷酮、4-哌啶酮、吡唑啉、吡唑烷、2-氧代吡咯烷、四氢吡喃、4H-吡喃、四氢噻喃、硫代吗啉、硫代吗啉基亚砷、硫代吗啉基砷、以及其苯并稠合类似物(例如、苯并咪唑啉酮、四氢喹啉、3,4-亚甲基二氧苯基)。

[0104] 本文中所述的“烃氧基”是指式-OR,其中R为如上定义的烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基或环炔基。烃氧基的非限制列举为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基(异丙氧基)、正丁氧基、异丁氧基、伯丁氧基和叔丁氧基。烃氧基可以为取代的或未取代的。

[0105] 本文中所述的“酰基”是指作为取代基通过羰基连接的氢、烷基、烯基、炔基或芳基。实例包括甲酰基、乙酰基、丙酰基、苯甲酰基和丙烯酰基。酰基可以为取代的或未取代的。

[0106] 本文中所述的“羟基烷基”是指其中一个或多个氢原子被羟基所代替的烷基。羟基烷基的实例包括但不限于2-羟乙基、3-羟丙基、2-羟丙基和2,2-二羟基乙基。羟基烷基可以为取代的或未取代的。

[0107] 本文中所述的“卤代烷基”是指烷基,其中一个或多个氢原子被卤素所代替(例如单卤代烷基、二卤代烷基和三卤代烷基)。这类基团包括但不限于氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基和1-氯-2-氟甲基和2-氟异丁基。卤代烷基可以为取代的或未取代的。

[0108] 本文中所述的“氨基烷基”是指作为取代基通过低级亚烷基连接的任选取代的氨基。实例包括 $\text{H}_2\text{N}-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$ 或 $(\text{Boc})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-$,其中n为1至6的整数。

[0109] 本文中所述的“卤代烃氧基”是指其中一个或多个氢原子被卤素所代替(例如单卤代烃氧基、二卤代烃氧基和三卤代烃氧基)的烃氧基。这类基团包括但不限于氯甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基和1-氯-2-氟甲氧基和2-氟异丁氧基。卤代烃氧基可以为取代的或未取代的。

[0110] 本文中所述的“芳氧基”和“芳硫基”是指 $\text{RO}-$ 和 $\text{RS}-$,其中R为诸如但不限于苯基的芳基。芳氧基和芳硫基都可以为取代的或未取代的。

[0111] 本文中所述的“芳基烃氧基”是指其中一个或多个氢原子被芳基(例如 $-\text{OCH}_2\text{Ph}$)所代替的烃氧基。

[0112] 本文中所述的术语“氨基”是指 $-\text{NH}_2$ 基团。

[0113] 本文中所述的术语“羟基”是指 $-\text{OH}$ 基团。

[0114] “氰基”是指 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 基团。

[0115] 本文中所述的术语“叠氮基”是指 $-\text{N}_3$ 基团。

[0116] 本文中所述的术语“卤素原子”或“卤素”意为元素周期表第7列的放射稳定的原子中的任一种,诸如氟、氯、溴和碘。

[0117] 在取代基的个数(例如卤代烷基)不指定的情况下,可以存在一个或多个取代基。

例如“卤代烷基”可以包括一个或多个相同或不同的卤素。另举例为“C₁-C₃烃氧基苯基”可以包括一个或多个相同或不同的含有一个、两个或三个原子的烃氧基。

[0118] 除非另有说明,本文中使用的任何保护基、氨基酸或其它化合物的缩写与其常见用法、公认的缩写或IUPAC-IUB委员会的生物化学命名法(参见Biochem.11:942-944 (1972),其公开的全部内容通过引用并入本文)相一致。

[0119] 术语“药物可接受的盐”,尤其当是指式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(II)、式(III)、式(IV)、(V)或(VI)的化合物的药物可接受的盐时,是指化合物的任何药物可接受的盐。盐的实例包括化合物的酸加成盐。可以通过化合物与诸如氢卤酸(例如盐酸或氢溴酸)、硫酸、硝酸和磷酸的无机酸反应获得药用盐。可以通过化合物与诸如脂肪族或芳香族羧酸或脂肪族或芳香族磺酸的有机酸,例如甲酸,乙酸,琥珀酸,乳酸,苹果酸,酒石酸,柠檬酸,抗坏血酸,烟酸,甲磺酸,乙磺酸,对甲苯磺酸,水杨酸或萘磺酸,反应获得药用盐。药用盐还可以通过化合物与碱反应生成盐而获得,诸如铵盐,诸如钠盐或钾盐的碱金属盐,诸如钙盐或镁盐的碱土金属盐,诸如二环己基胺盐、N-甲基-D-葡萄糖胺、三(羟甲基)甲胺、C₁-C₇烷基胺、环己胺、三乙醇胺、乙二胺的有机碱的盐,以及与如精氨酸和赖氨酸的氨基酸形成的盐。药物可接受的盐的实例为碱金属盐(钠或钾),碱土金属盐(钙或镁)或衍生自氨的铵盐或衍生自药物可接受的有机胺(例如C₁-C₇烷基胺、环己胺、三乙醇胺、乙二胺或三-(羟甲基)-氨基甲烷)的铵盐。相对于碱性胺的化合物,药物可接受的盐的实例为药物可接受的无机酸或有机酸的酸加成盐,例如氢卤酸、硫酸、磷酸或者脂肪族或芳香族羧酸或者脂肪族或芳香族的磺酸,例如乙酸、琥珀酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、烟酸、甲磺酸、对甲苯磺酸或萘磺酸。

[0120] 术语“药物组合物”是指本文所公开的一种或多种化合物与诸如稀释剂或载体的其它化学组分的混合物。

[0121] 术语“生理学上可接受的”定义不消除该化合物的生物活性和性质的载体、稀释剂或赋形剂。

[0122] 本文中所用的“载体”是指实现将化合物纳入细胞或组织的化合物。

[0123] 本文中所用的“赋形剂”是指为组合物提供(不限制)体积(bulk)、一致性、稳定性、结合能力、润滑性和崩解能力等而向药物组合物中添加的惰性物质。

[0124] “稀释剂”是赋形剂的一种。“稀释剂”是指药物组合物中的成分,其不具有药物活性但是可以是药用必须的或期望的。

[0125] 本文中所用的术语“对象”是指哺乳动物。哺乳动物的实例包括但不限于人、家畜(如狗、猫等)、农场动物(如牛、羊、猪、马等)或实验用动物(如猴子、大鼠(rat)、小鼠(mouse)、兔子、豚鼠等)。

[0126] 本文中所用的术语“治疗(treating)”、“治疗(treatment)”、“治疗的(therapeutic)”或“治疗方法(therapy)”不必意为完全治愈或消除疾病或疾病状况。疾病或疾病状况中任何不期望的体征或症状在任何程度的任何缓解可以被认为是治疗和/或治疗方法。此外,治疗可以包括可以使患者的健康或外表的整体感觉变差的情况。

[0127] 术语“治疗有效量”用于表示引发生物反应或药物反应的活性化合物或药用试剂的量。

[0128] 应当理解的是,本文中所述的具有一个或多个手性中心的任何化合物,如果没有

特别地表示为绝对立体化学,则各个中心可以独立地为R构型或S构型或其混合物。因此,本文中所提供的化合物可以为对映体纯的、对映体富集的、外消旋混合物、非对映纯的、非对映富集的或立体异构体的混合物。另外,应当理解的是,在本文中所述的具有生成定义为E或Z的立体异构体的具有一个或多个双键的任何化合物中,各个双键可以独立地为E或Z或其混合物。同时,应当理解的是,在任何所述化合物中,还旨在包括所有互变异构形式。

[0129] 应当理解的是,本文中所述的方法或组合物包括结晶形式(也称为多晶型,其包括化合物的相同元素组成的不同晶体堆积排列)、非晶相、盐、溶剂合物和水合物。在某些实施方案中,本文中所述化合物以溶剂化的形式与诸如水、乙醇等的药物可接受的溶剂一起存在。在其它实施方案中,本文中所述化合物以未溶剂化的形式存在。溶剂化物含有化学计量的或非化学计量的量的溶剂,并且可以在用诸如水、乙醇等的药物可接受溶剂进行结晶的过程中形成。当溶剂为水时形成水合物或者当溶剂为醇时形成醇化物。另外,本文中所提供的化合物可以以未溶剂化和溶剂化的形式存在。一般地,出于本文所提供的化合物和方法的目的,溶剂化的形式可以考虑为与未溶剂化的形式等同。

[0130] 在提供了数值范围的情况下,应当理解的是,该上限和下限以及在该范围的上限和下限之间的各个中间值都包括在实施方案中。

[0131] II. 泛素-蛋白酶体系统(UPS)

[0132] 泛素-蛋白酶体系统(UPS)控制了几几乎所有细胞过程中的成千上万的蛋白的稳定性、相互作用和定位。UPS降解受损蛋白并且提供了用于去除由于转录、翻译和/或折叠错误所产生的功能失调蛋白的重要生物学机制。

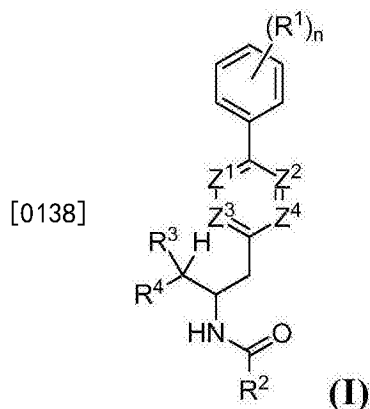
[0133] UPS将泛素缀合至受损蛋白的赖氨酸残基上。泛素是在真核细胞中大量存在的高度保守的76个氨基酸的多肽。通过UPS的泛素缀合是由至少三级酶的酶促级联催化:(i)E1、(ii)E2和(iii)E3。E1酶将泛素活化为硫酯并且将该活化的泛素转运至E2的催化半胱氨酸残基。E2酶作为泛素载体。E3酶是将该活化的泛素附着在受损蛋白上的泛素蛋白连接酶。所获得的泛素化的蛋白可以以溶酶体或蛋白酶体为目标。

[0134] 在某些疾病中,UPS受到危害,导致不期望的蛋白的过度积累或者所需蛋白的不正常降解。UPS的扰动与若干肿瘤性疾病、与年龄有关的疾病、神经性疾病、免疫性疾病以及传染性疾病有关。例如,过度活化的UPS可以导致所需蛋白的降解(诸如肿瘤抑制蛋白的降解)。或者,UPS机能低下可以导致不期望的蛋白的积累(诸如致癌蛋白的积累)。机能失常的UPS可以导致调节失控的细胞增殖和一种或多种肿瘤的形成。因此,需要可以调节UPS的化合物和组合物。这类化合物和组合物的期望的生物性能包括以下的一种或多种:高功效、高效力、低毒性、高稳定性、UPS组分的特异性以及持久的生物半衰期。

[0135] III. 化合物

[0136] 式(I)的化合物可以调节UPS。例如,式(I)的化合物可以抑制Cdc34,其为针对E3酶的cullin-环连接酶(CRL)超家族(cullin-RING ligase superfamily class)的主要的E2酶。在某些实施方案中,式(I)的化合物可以抑制hCdc34。

[0137] 本文所公开的某些实施方案涉及式(I)的化合物或其药物可接受的盐:



[0139] 其中： n 可以选自0、1、2、3、4和5；各个 R^1 可以独立地选自卤素、氰基和叠氮基； Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 可以各自独立地为-CH-或-N-； R^2 可以选自任选取代的(C_{1-6} 烃氧基) C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{6-10} 芳基、任选取代的 C_{5-10} 杂芳基、任选取代的(芳氧基) C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{3-7} 杂环基、任选取代的 C_{3-7} 环烷基、任选取代的卤代烷基和任选取代的氨基烷基； R^3 可以为氢或-OH； R^4 可以选自任选取代的 C_{3-6} 环烷基、任选取代的 C_{3-6} 杂环基、任选取代的 C_{6-10} 芳基、任选取

代的 C_{5-10} 杂芳基、

 以及
 或者 R^3 和 R^4 一起形成任选取代的 C_{3-6}

杂环基环； R^5 可以为氢或-OH； R^6 可以选自-OH、-NHR⁷、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-6} 烃氧基、任选取代的 C_{6-10} 芳基、任选取代的 C_{5-10} 杂芳基、任选取代的芳氧基和任选取代的芳基烃氧基； R^7 可以为氢或任选取代的 C_{1-6} 烷基； t 可以选自0、1、2、3、4和5；条件是如果 n 为2并且

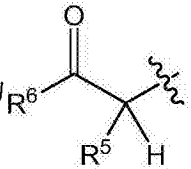
R^1 为氯， R^2 为甲氧基甲基， R^3 为-OH， R^4 为-CH(OH)CH₂OH或
 R^5 为-OH并且 R^6 为-

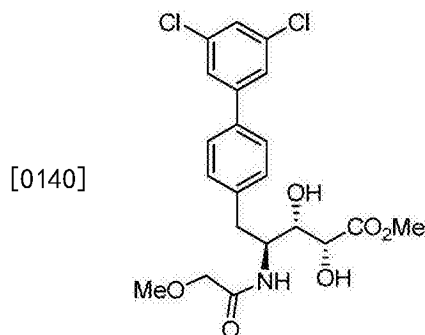
OH、-NHR⁷或甲氧基；则 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 中的至少一个为-N-；进一步条件是如果 n 为2， R^1 都为氯，

R^2 为甲氧基甲基或苯基， R^3 为氢， R^4 为
 R^5 为氢并且 R^6 为-OH；则 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 中的

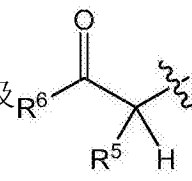
至少一个为-N-；条件是如果 n 为2， R^1 都为氯， R^2 为甲氧基甲基，并且 R^3 和 R^4 一起形成任选取代的杂环基环；则 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 中的至少一个是-N-；条件是如果 n 为2， R^1 都为氯， R^2 为甲氧基

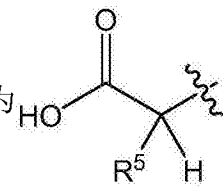
甲基， R^3 为-OH， R^4 为
 R^5 为-OH，则 R^6 不能为-OH、-NH(CH₂)₃OCH₃或-NH(CH₂)₃N

(CH₃)₂; 条件是如果n为2, R¹都为氯, R²为甲氧基甲基, R³为-OH, R⁴为  R⁵为-OH, R⁶为甲氧基, 则所述化合物不能为



[0141] 本文所公开的某些实施方案涉及式(I)的化合物或其药物可接受的盐, 其中:n可以选自0、1、2、3、4和5; 各个R¹可以独立地选自卤素、氰基和叠氮基; Z¹、Z²、Z³和Z⁴可以各自独立地为-CH-或-N-; R²可以选自任选取代的(C₁₋₆烃氧基) C₁₋₆烷基、任选取代的C₆₋₁₀芳基、任选取代的C₅₋₁₀杂芳基; R³为氢或-OH; R⁴可以选自任选取代的C₃₋₆环烷基、任选取代的C₃₋₆杂环

基、任选取代的C₆₋₁₀芳基、任选取代的C₅₋₁₀杂芳基以及  R⁵为氢或-OH; R⁶可以选自-OH、任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₂₋₆烃氧基、任选取代的C₆₋₁₀芳基、任选取代的C₅₋₁₀

杂芳基; R⁷可以为氢或任选取代的C₁₋₆烷基; 条件是如果R⁴为  则R³和R⁵不同。

[0142] 在某些实施方案中, n可以选自0、1、2、3、4和5。在某些实施方案中, n可以为1或2。在某些实施方案中, n可以为2。

[0143] 在某些实施方案中, 各个R¹可以独立地为卤素。在某些实施方案中, 各个R¹可以独立地为氯、氟或溴。在某些实施方案中, 各个R¹可以为氯。

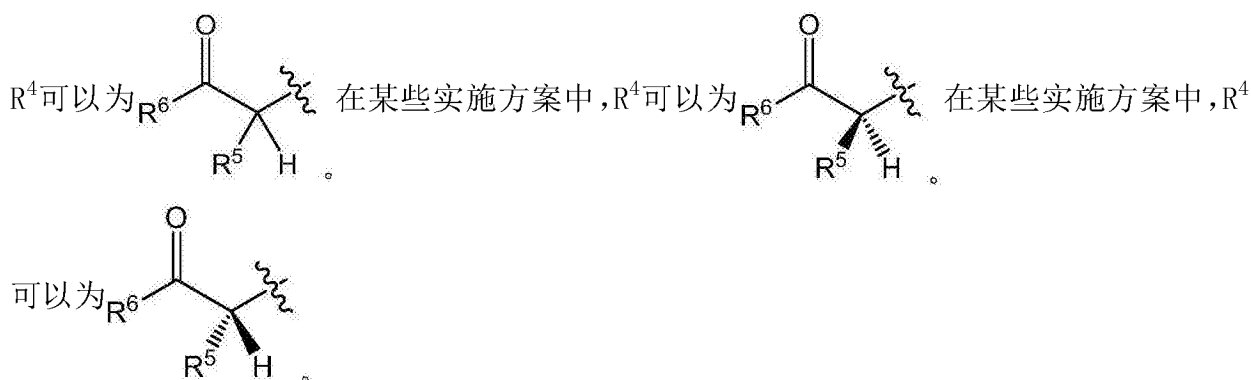
[0144] 在某些实施方案中, Z¹和Z²各自为-CH-。在某些实施方案中, Z³和Z⁴各自为-CH-。在某些实施方案中, Z³和Z⁴各自为-N-。在某些实施方案中, Z³可以为-CH-, 并且Z⁴可以为-N-。在某些实施方案中, Z³可以为-N-, 并且Z⁴可以为-CH-。在某些实施方案中, 各个Z¹、Z²、Z³和Z⁴可以为-CH-。

[0145] 在某些实施方案中, R²可以为(C₁₋₆烃氧基) C₁₋₆烷基。在某些实施方案中, R²可以为甲氧基甲基。在某些实施方案中, R²可以为乙氧基甲基。在某些实施方案中, R²可以为C₆₋₁₀芳基。在某些实施方案中, R²可以为苯基。在某些实施方案中, R²可以为C₅₋₁₀杂芳基。在某些实施方案中, R²可以为呋喃基。在某些实施方案中, R²可以为(芳氧基) C₁₋₆烷基。在某些实施方案中,

案中, R^2 可以为苯氧基甲基。在某些实施方案中, R^2 可以为 C_{3-7} 杂环基。在某些实施方案中, R^2 选自任选取代的四氢呋喃基或任选取代的吡咯烷基。在某些实施方案中, 吡咯烷基的氮原子被叔丁氧基羰基 (Boc) 保护基所保护。在某些实施方案中, R^2 可以为 C_{3-7} 环烷基。在某些实施方案中, R^2 可以为环戊基。在某些实施方案中, R^2 可以为卤代烷基。在某些实施方案中, R^2 可以选自 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}(\text{Cl})\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}(\text{Br})\text{CH}_3$ 。在某些实施方案中, R^2 可以为任选取代的氨基烷基。在某些实施方案中, R^2 可以选自 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{Boc})$ 、 $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$ 和 $-\text{CH}(\text{Boc}-\text{NH})\text{CH}_3$ 。

[0146] 在某些实施方案中, R^3 可以为氢。在某些实施方案中, R^3 可以为 $-\text{OH}$ 。

[0147] 在某些实施方案中, R^4 可以为 C_{3-6} 环烷基。在某些实施方案中, R^4 可以为环己基。在某些实施方案中, R^4 可以为 C_{3-6} 杂环基。在某些实施方案中, R^4 可以为 1,4-二噁烷-2-酮-3-基。在某些实施方案中, R^4 可以为 C_{6-10} 芳基。在某些实施方案中, R^4 可以为苯基。在某些实施方案中, R^4 可以为苯酚-2-基。在某些实施方案中, R^4 可以为 C_{5-10} 杂芳基。在某些实施方案中,



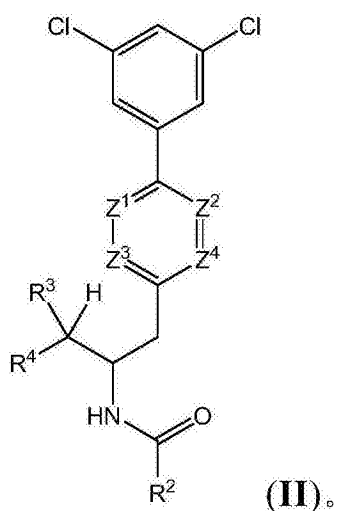
[0148] 在某些实施方案中, R^5 可以为氢。在某些实施方案中, R^5 可以为 $-\text{OH}$ 。

[0149] 在某些实施方案中, R^6 选自 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NHR}^7$ 、任选取代的 C_{1-6} 烃氧基以及任选取代的芳基烃氧基。在某些实施方案中, R^6 可以为 $-\text{OH}$ 。在某些实施方案中, R^6 可以为 $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ 。在某些实施方案中, R^6 可以为 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 。在某些实施方案中, R^6 可以为取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, C_{1-6} 烷基可以被选自卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 C_{1-6} 烃氧基和 C_{5-10} 杂芳基的一种或多种基团所取代; 其中 R^8 和 R^9 各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, C_{1-6} 烷基可以被 $-\text{COOH}$ 或 C_{5-10} 杂芳基所取代。在某些实施方案中, R^6 可以为 C_{6-10} 芳基。在某些实施方案中, R^6 为苯基。在某些实施方案中, R^6 可以为 $-\text{NHR}^7$ 。

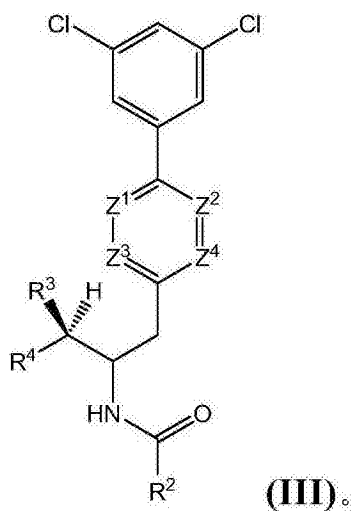
[0150] 在某些实施方案中, R^7 可以为任选取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, C_{1-6} 烷基可以被选自 C_{1-6} 烃氧基和 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 一种或多种基团所取代; 其中 R^8 和 R^9 各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基。

[0151] 在某些实施方案中, R^3 和 R^4 一起形成任选取代的 C_{3-6} 杂环基环。

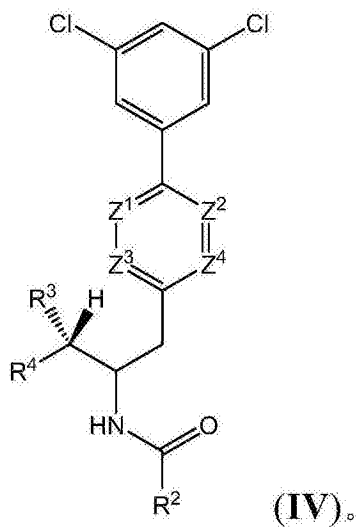
[0152] 在某些实施方案中, 式 (I) 的化合物可以具有式 (II) 的结构或其药物可接受的盐:



[0154] 在某些实施方案中,式(I)的化合物可以具有式(III)的结构或其药物可接受的盐:

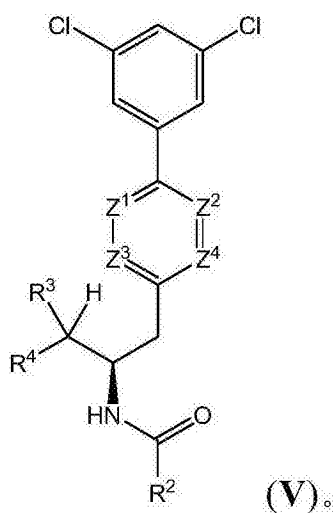


[0156] 在某些实施方案中,式(I)的化合物可以具有式(IV)的结构或其药物可接受的盐:



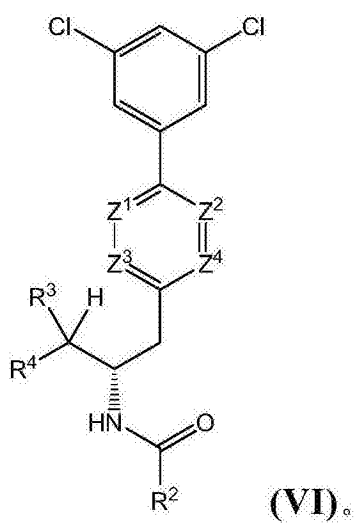
[0158] 在某些实施方案中,式(I)的化合物可以具有式(V)的结构或其药物可接受的盐:

[0159]

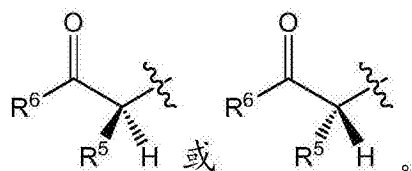


[0160] 在某些实施方案中,式(I)的化合物可以具有式(VI)的结构或其药物可接受的盐:

[0161]

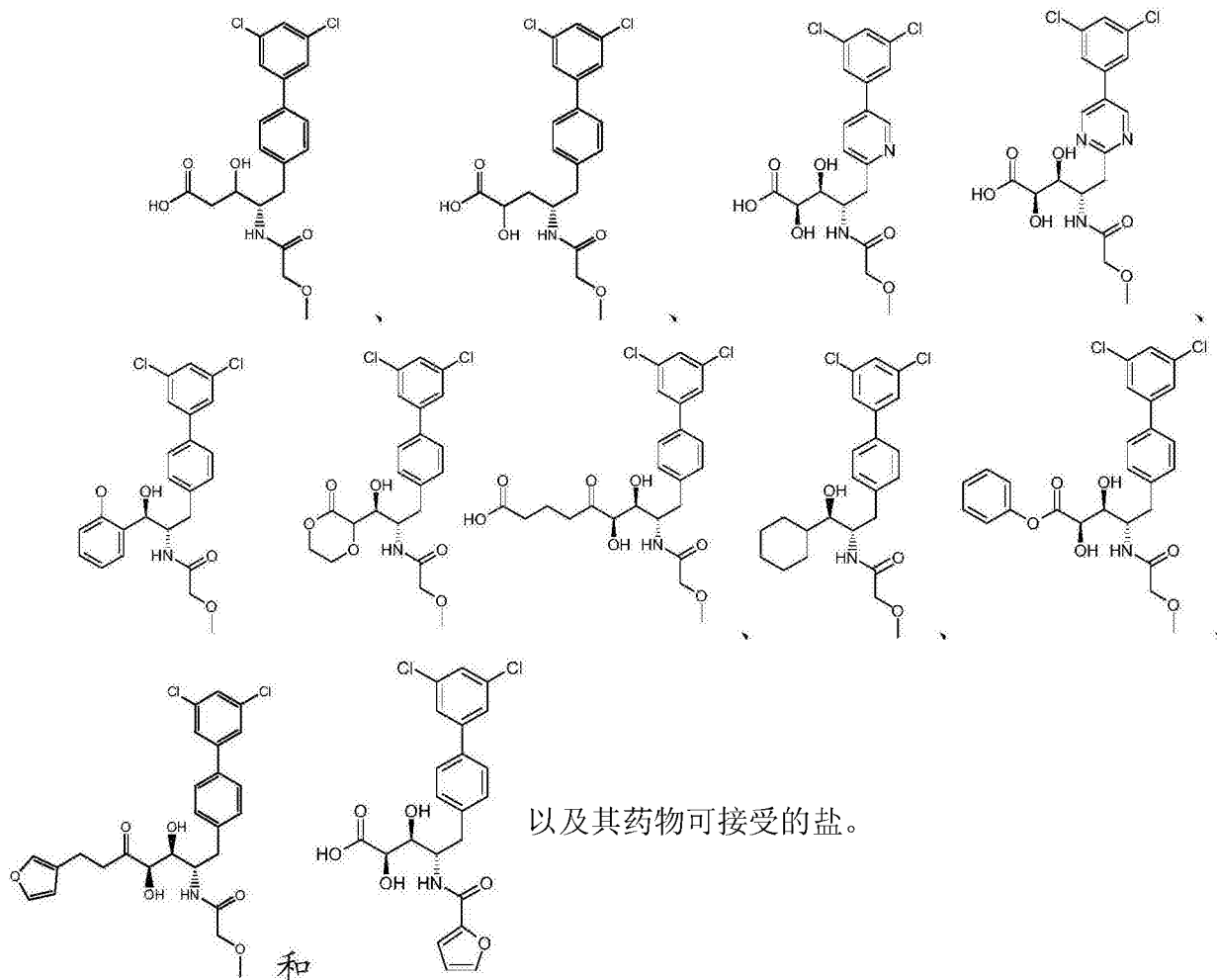


[0162] 在某些实施方案中,式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)或式(VI)的 R^4 可以选自



[0163] 式(I)的化合物的实例包括但不限于以下:

[0164]

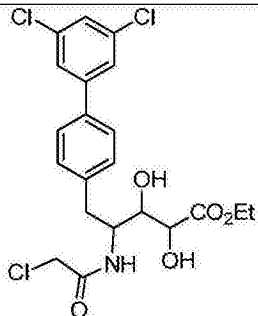
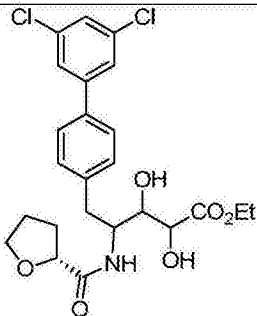
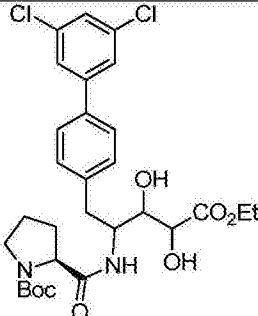
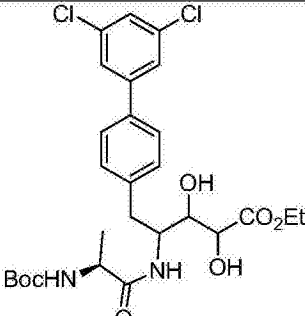
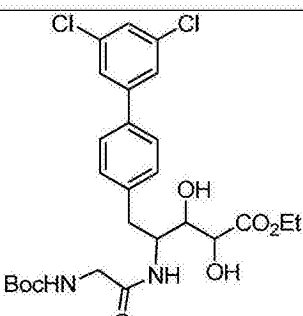
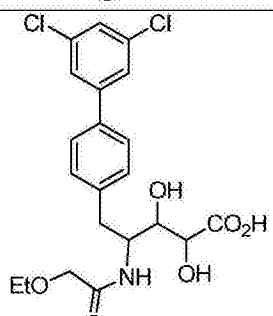
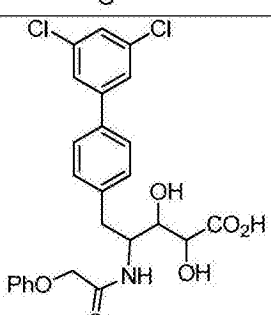
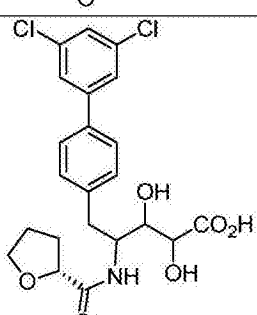
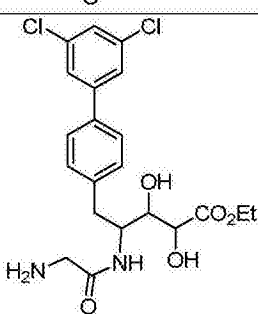
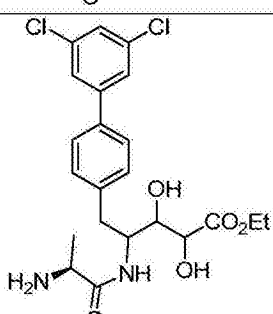


[0165] 在某些实施方案中,式(I)的化合物的实例选自表1,化合物B1至化合物B15。

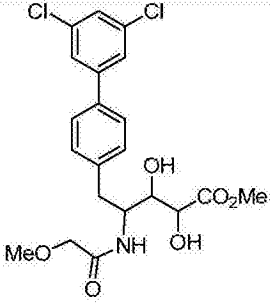
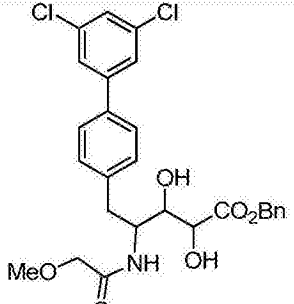
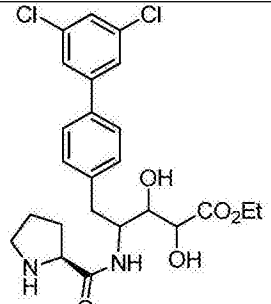
[0166]

表 1			
B1		B2	

[0167]

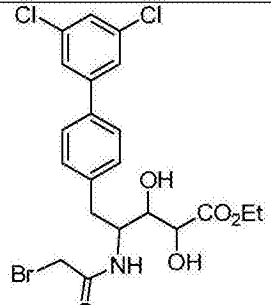
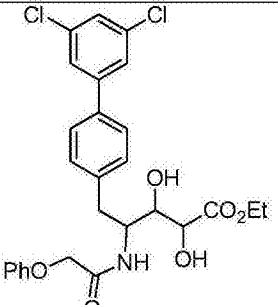
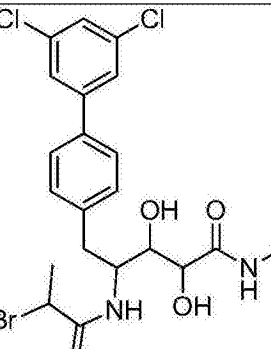
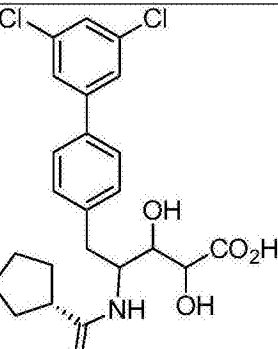
B3		B4	
B5		B6	
B7		B8	
B9		B10	
B11		B12	

[0168]

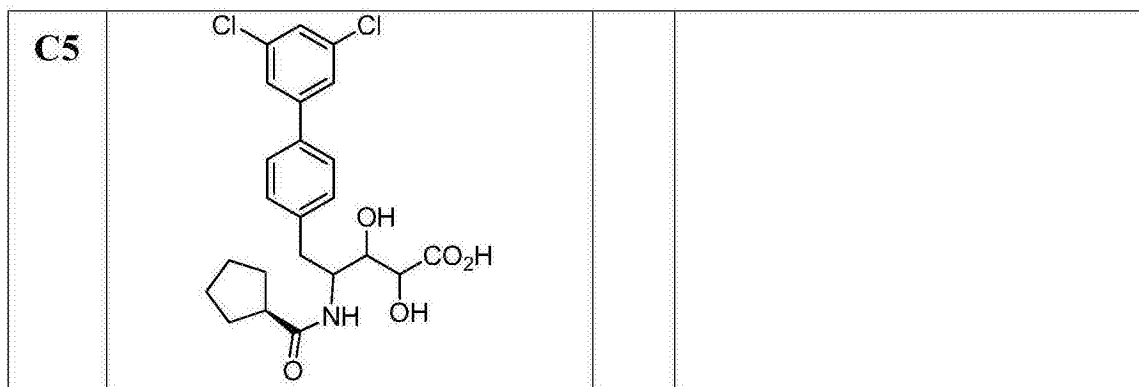
B13		B14	
B15			

[0169] 在某些实施方案中,式(I)的化合物的实例选自表2,化合物C1至化合物C5。

[0170]

表 2			
C1		C2	
C3		C4	

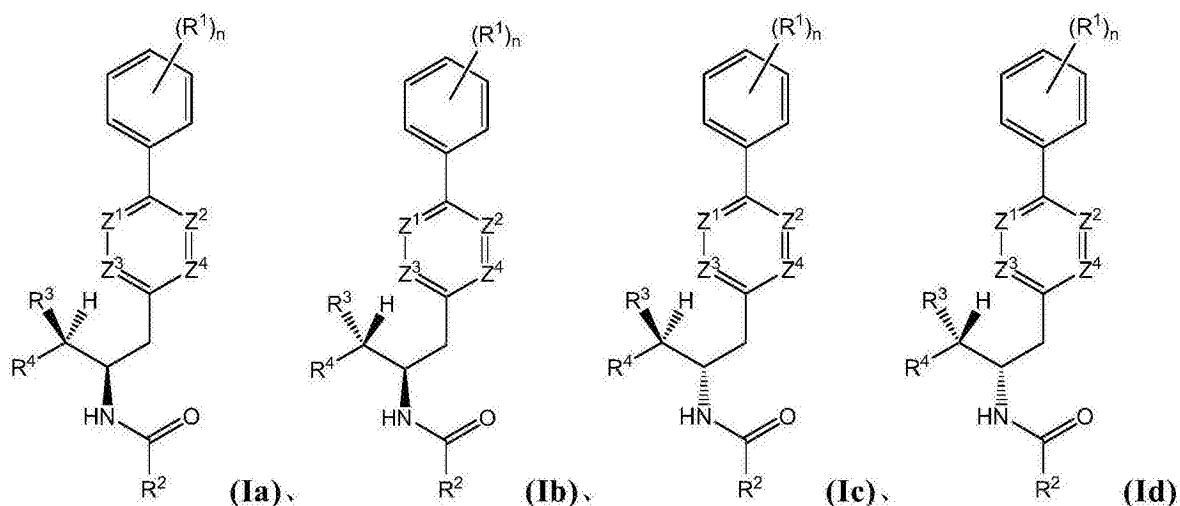
[0171]



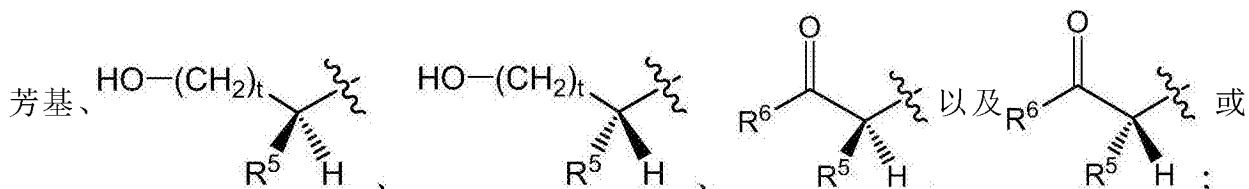
[0172] 在某些实施方案中,示例性的化合物可以以所示立体化学富集,相比于其它立体异构体杂质所示立体化学的含量>50%、≥60%、≥70%、≥80%、≥90%、≥95%或≥98%。

[0173] 本文所公开的某些实施方案涉及式 (Ia)、式 (Ib)、式 (Ic) 或式 (Id) 的化合物或其药物可接受的盐:

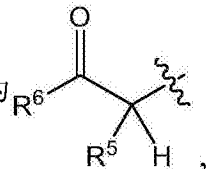
[0174]



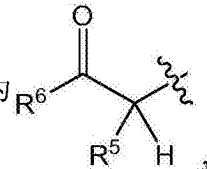
[0175] 其中:n可以选自0、1、2、3、4和5;各个R¹可以独立地选自卤素、氰基和叠氮基;各个Z¹、Z²、Z³和Z⁴独立地为-CH-或-N-;R²可以选自任选取代的(C₁₋₆炔氧基)C₁₋₆烷基、任选取代的C₆₋₁₀芳基、任选取代的C₅₋₁₀杂芳基、任选取代的(芳氧基)C₁₋₆烷基、任选取代的C₃₋₇杂环基、任选取代的C₃₋₇环烷基、任选取代的卤代烷基和任选取代的氨基烷基;R³为氢或-OH;R⁴可以选自任选取代的C₃₋₆环烷基、任选取代的C₃₋₆杂环基、任选取代的C₆₋₁₀芳基、任选取代的C₅₋₁₀杂

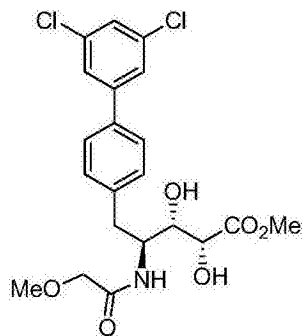


者R³和R⁴一起形成任选取代的C₃₋₆杂环基环;R⁵为氢或-OH;R⁶选自-OH、-NHR⁷、任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₁₋₆炔氧基、任选取代的C₆₋₁₀芳基、任选取代的C₅₋₁₀杂芳基、任选取代的芳氧基和任选取代的芳基炔氧基;R⁷可以为氢或任选取代的C₁₋₆烷基;并且t可以选自0、1、2、

3、4和5,条件是如果n为2,R¹都为氯,R²为甲氧基甲基,R³为-OH,R⁴为  R⁵为-OH,

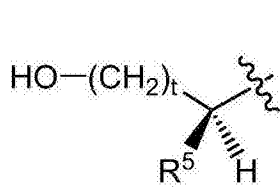
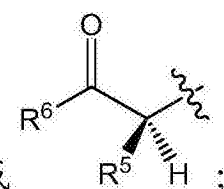
则R⁶不能为-OH、-NH(CH₂)₃OCH₃或-NH(CH₂)₃N(CH₃)₂;条件是如果n为2,R¹都为氯,

R²为甲氧基甲基,R³为-OH,R⁴为  R⁵为-OH,R⁶为甲氧基,则所述化合物不能为



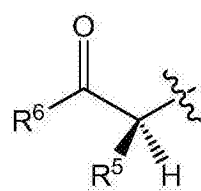
[0176] 本文所公开的某些实施方案涉及式(Ia)的化合物。本文所公开的某些实施方案涉及式(Ib)的化合物。本文所公开的某些实施方案涉及式(Ic)的化合物。本文所公开的某些实施方案涉及式(Id)的化合物。

[0177] 本文所公开的某些实施方案涉及式(Ic)的化合物或其药物可接受的盐,其中:N可以为2;R¹都可以为氯;R²为甲氧基甲基;R³可以为-OH;R⁴可以为

 HO-(CH₂)_t 或  R⁵可以为-OH;R⁶可以为-OH、-NHR⁷或甲氧基;并且Z¹、

Z²、Z³和Z⁴中的至少一个可以为-N-。

[0178] 本文所公开的某些实施方案涉及式(Id)的化合物或其药物可接受的盐,其中:N可以为2;R¹都可以为氯;R²可以为甲氧基甲基或苯基;R³可以为氢;R⁴可以为

 R⁵可以为氢;R⁶可以为-OH;并且Z¹、Z²、Z³和Z⁴中的至少一个

可以为-N-。

[0179] 本文所公开的某些实施方案涉及式(Ia)或式(Ic)的化合物或其药物可接受的盐,其中:N可以为2;R¹都为氯;R²可以为甲氧基甲基;R³和R⁴一起形成任选取代的C₃₋₆杂环基环;并且Z¹、Z²、Z³和Z⁴中的至少一个可以为-N-。

[0180] 在某些实施方案中,n可以选自1、2、3、4和5。在某些实施方案中,n可以为1或2。在某些实施方案中,n可以为2。

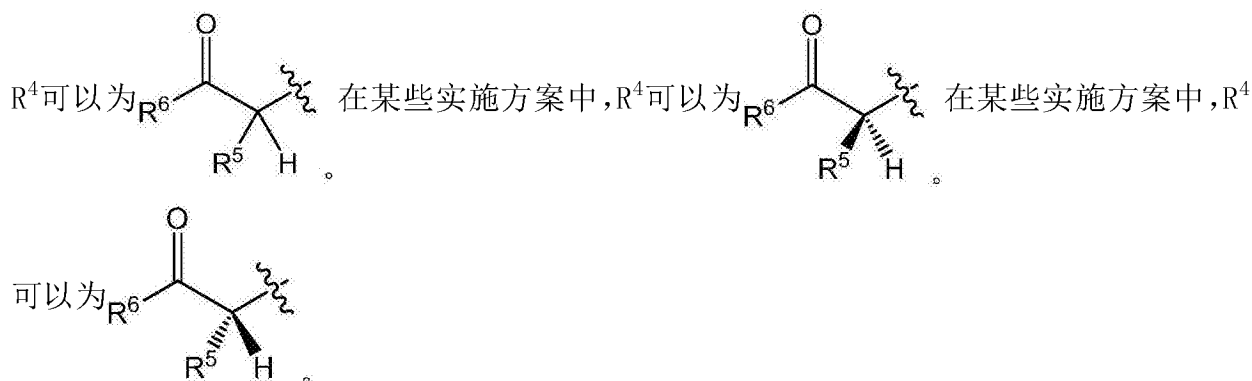
[0181] 在某些实施方案中,各个 R^1 可以独立地为卤素。在某些实施方案中,各个 R^1 可以独立地为氯、氟或溴。在某些实施方案中,各个 R^1 可以为氯。

[0182] 在某些实施方案中, Z^1 和 Z^2 各自为 $-CH-$ 。在某些实施方案中, Z^3 和 Z^4 各自为 $-CH-$ 。在某些实施方案中, Z^3 和 Z^4 各自为 $-N-$ 。在某些实施方案中, Z^3 可以为 $-CH-$,并且 Z^4 可以为 $-N-$ 。在某些实施方案中, Z^3 可以为 $-N-$,并且 Z^4 可以为 $-CH-$ 。在某些实施方案中,各个 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 可以为 $-CH-$ 。

[0183] 在某些实施方案中, R^2 可以为 $(C_{1-6}$ 烃氧基) C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^2 可以为甲氧基甲基。在某些实施方案中, R^2 可以为乙氧基甲基。在某些实施方案中, R^2 可以为 C_{6-10} 芳基。在某些实施方案中, R^2 为苯基。在某些实施方案中, R^2 可以为 C_{5-10} 杂芳基。在某些实施方案中, R^2 可以为呋喃基。在某些实施方案中, R^2 可以为(芳氧基) C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^2 为苯氧基甲基。在某些实施方案中, R^2 可以为 C_{3-7} 杂环基。在某些实施方案中, R^2 选自任选取代的四氢呋喃基或任选取代的吡咯烷基。在某些实施方案中,吡咯烷基的氮原子被叔丁氧基羰基(Boc)保护基所保护。在某些实施方案中, R^2 可以为 C_{3-7} 环烷基。在某些实施方案中, R^2 可以为环戊基。在某些实施方案中, R^2 可以为卤代烷基。在某些实施方案中, R^2 可以选自 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CH_2Br$ 、 $-CH(Cl)CH_3$ 或 $-CH(Br)CH_3$ 。在某些实施方案中, R^2 可以为任选取代的氨基烷基。在某些实施方案中, R^2 可以选自 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NH(Boc)$ 、 $-CH(NH_2)CH_3$ 和 $-CH(Boc-NH)CH_3$ 。

[0184] 在某些实施方案中, R^3 可以为氢。在某些实施方案中, R^3 可以为 $-OH$ 。

[0185] 在某些实施方案中, R^4 可以为 C_{3-6} 环烷基。在某些实施方案中, R^4 可以为环己基。在某些实施方案中, R^4 可以为 C_{3-6} 杂环基。在某些实施方案中, R^4 可以为1,4-二噁烷-2-酮-3-基。在某些实施方案中, R^4 可以为 C_{6-10} 芳基。在某些实施方案中, R^4 可以为苯基。在某些实施方案中, R^4 可以为苯酚-2-基。在某些实施方案中, R^4 可以为 C_{5-10} 杂芳基。在某些实施方案中,



[0186] 在某些实施方案中, R^5 可以为氢。在某些实施方案中, R^5 可以为 $-OH$ 。

[0187] 在某些实施方案中, R^6 可以选自 $-OH$ 、 $-NHR^7$ 、任选取代的 C_{1-6} 烃氧基以及任选取代的芳基烃氧基。在某些实施方案中, R^6 可以为 $-OH$ 。在某些实施方案中, R^6 可以为 $-OCH_2Ph$ 。在某些实施方案中, R^6 可以为 $-OCH_2CH_3$ 。在某些实施方案中, R^6 可以为取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, C_{1-6} 烷基可以被选自卤素、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-NR^8R^9$ 、 C_{1-6} 烃氧基和 C_{5-10} 杂芳基的一种或多种基团所取代;其中 R^8 和 R^9 各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, C_{1-6} 烷基可以被 $-COOH$ 或 C_{5-10} 杂芳基所取代。在某些实施方案中, R^6 可以为 C_{6-10} 芳基。在某些实施方案中, R^6 可以为苯基。在某些实施方案中, R^6 可以为 $-NHR^7$ 。

[0188] 在某些实施方案中, R^7 可以为任选取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, C_{1-6} 烷基可

以被选自 C_{1-6} 烃氧基和 $-NR^8R^9$ 的一种或多种基团所取代；其中 R^8 和 R^9 各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基。

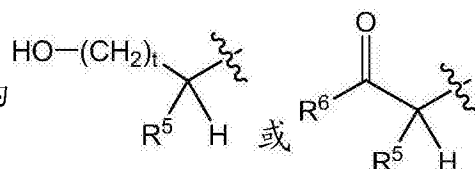
[0189] 在某些实施方案中， R^3 和 R^4 一起形成任选取代的 C_{3-6} 杂环基环。

[0190] 在某些实施方案中，对于式(I) - (VI)的化合物(其可以包括式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)或式(Id)的化合物)中的任何手性碳原子，其可以(R)对映异构体或(S)对映异构体或者非对映异构体富集。例如，式(I) - (VI)的化合物可以任何手性碳原子的(R)构型或(S)构型富集，其含量与其它(R)构型或(S)构型的含量相比为 $>50\%$ 、 $\geq 60\%$ 、 $\geq 70\%$ 、 $\geq 80\%$ 、 $\geq 90\%$ 、 $\geq 95\%$ 或 $\geq 98\%$ 。式(I) - (VI)的某些化合物可以具有两个或多个手性碳原子的非对映异构体富集。在某些实施方案中，该化合物可以包括式(I)的化合物的单个对映异构体或者非对映异构体，其浓度与其它对映异构体或非对映异构体的浓度相比大于99%。在其它实施方案中，该化合物可以包括两种或多种非对映异构体的混合物。例如，该化合物可以包括与其它非对映异构体的总浓度相比浓度为 $>50\%$ 、 $\geq 60\%$ 、 $\geq 70\%$ 、 $\geq 80\%$ 、 $\geq 90\%$ 、 $\geq 95\%$ 或 $\geq 98\%$ 的一种非对映异构体。在某些实施方案中，该化合物包括两种非对映异构体的1:1的混合物。

[0191] 相对于式(I)和式(II)的化合物，在某些实施方案中，该化合物以任何手性碳的(R)对映异构体或(S)对映异构体或者非对映异构体富集。在某些实施方案中，式(I)或式(II)的化合物的与 $-NHC(=O)-$ 基团的氮原子相连的 sp^3 杂化碳可以(R)构型或者(S)构型富集。在某些实施方案中，与其它立体异构体的总浓度相比，富集可以为 $>50\%$ 、 $\geq 60\%$ 、 $\geq 70\%$ 、 $\geq 80\%$ 、 $\geq 90\%$ 、 $\geq 95\%$ 或 $\geq 98\%$ 。

[0192] 在某些实施方案中，式(I)或式(II)的化合物可以富含(R)构型或(S)构型的与 R^3 和 R^4 相连的碳。在某些实施方案中，与其它立体异构体的总浓度相比，富集可以为 $>50\%$ 、 $\geq 60\%$ 、 $\geq 70\%$ 、 $\geq 80\%$ 、 $\geq 90\%$ 、 $\geq 95\%$ 或 $\geq 98\%$ 。

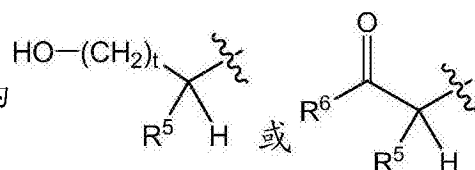
[0193] 在某些实施方案中，当式(I)或式(II)的 R^4 为



时，则式(I)或式(II)的化合物的与 R^5 和 $(CH_2)_t-OH$ 相连的碳可以(R)构型或(S)构型富集或者其与 R^5 和 $C(=O)R^6$ 相连的碳可以(R)构型或(S)构型富集。在某些实施方案中，与其它立体异构体的总浓度相比，富集可以为 $>50\%$ 、 $\geq 60\%$ 、 $\geq 70\%$ 、 $\geq 80\%$ 、 $\geq 90\%$ 、 $\geq 95\%$ 或 $\geq 98\%$ 。

[0194] 在某些实施方案中，式(I)或式(II)的化合物的与 $-NHC(=O)-$ 基团的氮原子相连的 sp^3 杂化碳可以(R)构型或者(S)构型富集；并且该化合物的与 R^3 和 R^4 相连的碳可以(R)构型或者(S)构型富集。在某些实施方案中，与其它立体异构体的总浓度相比，富集可以为 $>50\%$ 、 $\geq 60\%$ 、 $\geq 70\%$ 、 $\geq 80\%$ 、 $\geq 90\%$ 、 $\geq 95\%$ 或 $\geq 98\%$ 。

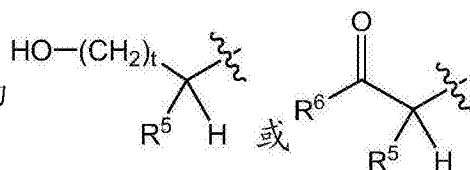
[0195] 在某些实施方案中，当式(I)或式(II)的 R^4 为



时，则式(I)或式(II)的化合物的与 R^5 和 $(CH_2)_t-OH$ 相连的碳可以(R)构型或(S)构型富集或

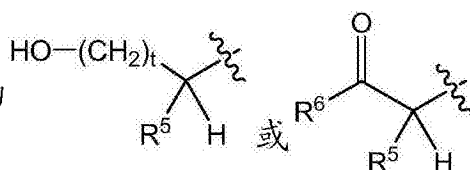
者其与 R^5 和 $C(=O)R^6$ 相连的碳可以(R)构型或(S)构型富集;并且该化合物的与 $-NHC(=O)-$ 基团的氮原子相连的 sp^3 杂化碳可以(R)构型或者(S)构型富集。在某些实施方案中,与其它立体异构体的总浓度相比,富集可以为 $>50\%$ 、 $\geq 60\%$ 、 $\geq 70\%$ 、 $\geq 80\%$ 、 $\geq 90\%$ 、 $\geq 95\%$ 或 $\geq 98\%$ 。

[0196] 在某些实施方案中,当式(I)或式(II)的 R^4 为



时,则式(I)或式(II)的化合物的与 R^5 和 $(CH_2)_t-OH$ 相连的碳可以富含(R)构型或(S)构型富集或者其与 R^5 和 $C(=O)R^6$ 相连的碳可以(R)构型或(S)构型富集;并且该化合物的与 R^3 和 R^4 相连的碳可以(R)构型或者(S)构型富集。在某些实施方案中,与其它立体异构体的总浓度相比,富集可以为 $>50\%$ 、 $\geq 60\%$ 、 $\geq 70\%$ 、 $\geq 80\%$ 、 $\geq 90\%$ 、 $\geq 95\%$ 或 $\geq 98\%$ 。

[0197] 在某些实施方案中,当式(I)或式(II)的 R^4 为



时,则式(I)或式(II)的化合物的与 R^5 和 $(CH_2)_t-OH$ 相连的碳可以(R)构型或(S)构型富集或者其与 R^5 和 $C(=O)R^6$ 相连的碳可以(R)构型或(S)构型富集;并且该化合物的与 $-NHC(=O)-$ 基团的氮原子相连的 sp^3 杂化碳可以(R)构型或者(S)构型富集;并且该化合物的与 R^3 和 R^4 相连的碳可以(R)构型或者(S)构型富集。在某些实施方案中,与其它立体异构体的总浓度相比,富集可以为 $>50\%$ 、 $\geq 60\%$ 、 $\geq 70\%$ 、 $\geq 80\%$ 、 $\geq 90\%$ 、 $\geq 95\%$ 或 $\geq 98\%$ 。

[0198] 在某些实施方案中,式(III)-(VI)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)或式(Id)的化合物可以以所示立体化学富集,相比于其它立体异构体杂质所示立体化学的含量 $>50\%$ 、 $\geq 60\%$ 、 $\geq 70\%$ 、 $\geq 80\%$ 、 $\geq 90\%$ 、 $\geq 95\%$ 或 $\geq 98\%$ 。在某些实施方案中,该化合物可以以所示立体化学富集,与其它立体异构体杂质的含量相比其含量为 $>99\%$ 。

[0199] IV. 筛选

[0200] 根据其抑制Cdc34的能力可以筛选式(I)-(VI)的化合物(其可以包括式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)或式(Id)的化合物)。在某些实施方案中,通过高通量(HTP)兼容试验可以筛选式(I)-(IV)的化合物。通过为Skp1-Cullin1-F-box(SCF)E3的络合物的 SCF^{Skp2} ,该试验可以基于人细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)抑制剂p27^{Kip1}的泛素化。在人恶性肿瘤中SKP2基因座常常被扩增和过表达,因此 SCF^{Skp2} 是治疗性干预的候选物。

[0201] HTP试验可以含有生物素化的泛素、E1酶Uba1、E2酶hCcd34、 SCF^{Skp2} 络合物、细胞周期蛋白依赖性激酶的调节亚基1(Cks1)以及被细胞周期蛋白E-Cdk2磷酸化的p27^{Kip1}。可以通过将其特异结合在抗p27^{Kip1}的抗体亲和表面上并且用铈-链亲和素缀合物定量测定来评估p27^{Kip1}的泛素化。参见Ceccarelli等人,“An allosteric inhibitor of the human Cdc34 ubiquitin-conjugating enzyme”,Cell 145:1075-1087,2011,其公开的全部内容通过引用并入本文。

[0202] 如果式(I)-(VI)的化合物显著降低了p27^{Kip1}泛素化的程度,则该化合物可以成为候选治疗化合物。如果式(I)-(VI)的化合物显著降低了p27^{Kip1}泛素化上的泛素链引发的程

度或泛素链长度,则该化合物可以成为候选治疗化合物。在Ceccarelli等人的“An allosteric inhibitor of the human Cdc34 ubiquitin-conjugating enzyme”,Cell 145:1075-1087,2011中描述了针对其对UPS的作用对式(I)-(VI)的化合物进行筛选的方法,其公开的全部内容通过引用并入本文。

[0203] V. 性质

[0204] 十几年来,研究人员一直在开发以恶性肿瘤中泛素-蛋白酶体途径(ubiquitin-proteasome pathway)为靶向的方法。然而,仅有一个市场化的治疗方法实际作用于该途径,其为Takeda Pharmaceutical Co.Ltd.的Millennium Pharmaceuticals销售的蛋白酶体Velcade bortezomib([(1R)-3-甲基-1-({ (2S)-3-苯基-2-[(吡嗪-2-基羰基) 氨基] 丙酰基)-氨基] 丁基] 硼酸),用以治疗多发性骨髓瘤和套细胞淋巴瘤。Kotz,“Celgene skips SKP2”,SciBX 4(28)2011,其公开的全部内容通过引用并入本文。Velcade的广泛的副作用促使人们探求更好的替代物。

[0205] 研究人员对来自蛋白酶体的上游点位的泛素-蛋白酶体途径为靶向感兴趣。Ceccarelli等人识别了能够在某种程度上调节泛素-蛋白酶体系统(UPS)的小量的化合物。Ceccarelli等人,“An allosteric inhibitor of the human Cdc34 ubiquitin-conjugating enzyme”,Cell 145:1075-1087,2011。特别地,Ceccarelli等人证明了化合物CC0651抑制了E2泛素缀合的酶hCdc34。然而,Ceccarelli组认为难以将CC0651优化用于临床从而随后放弃了该项目。Kotz,“Celgene skips SKP2”,SciBX 4(28)2011。

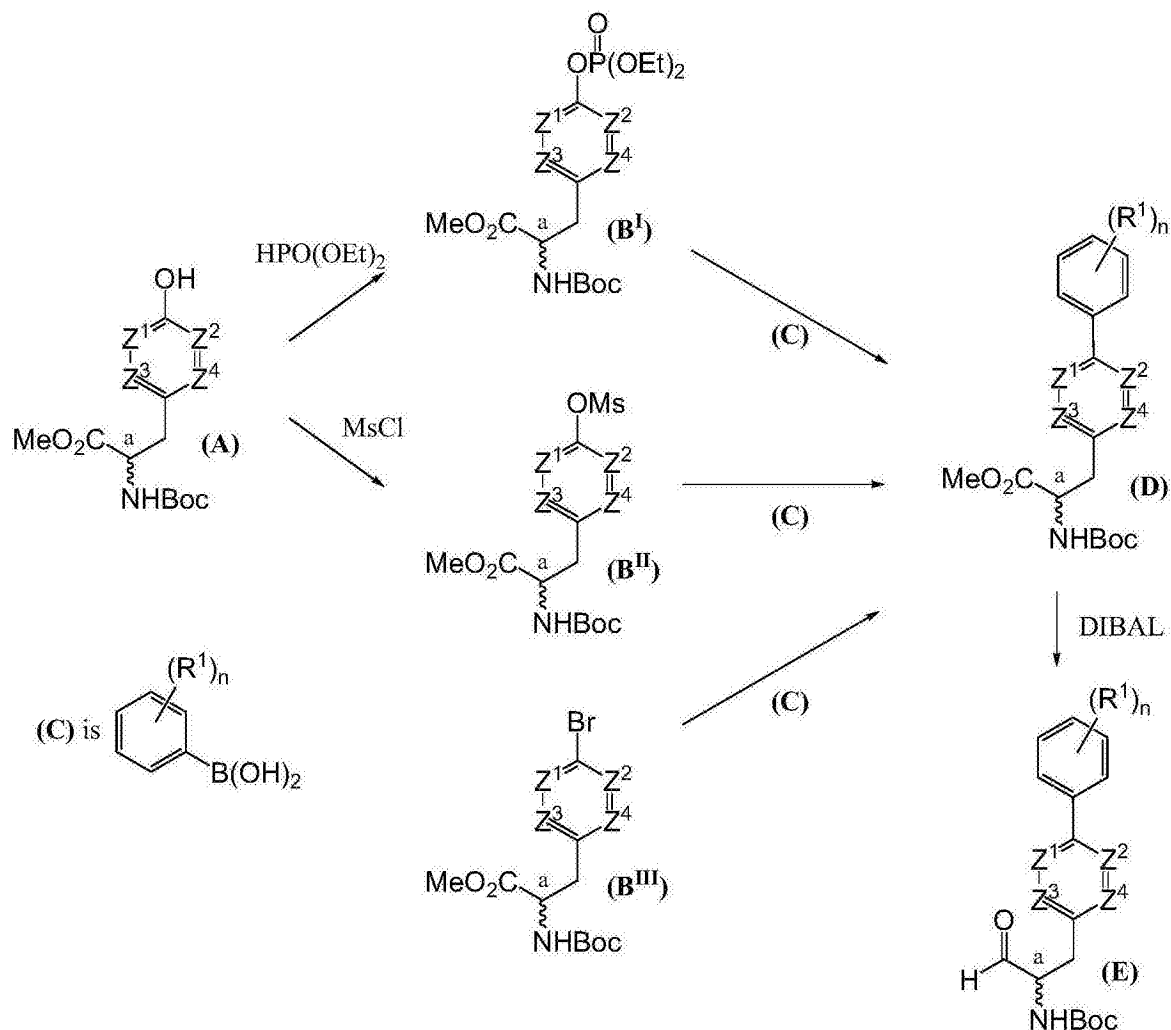
[0206] CC0651仅是迈向靶E2酶的第一步,并且需要用于临床治疗方法的更有效地类药分子。Kotz,“Celgene skips SKP2”,SciBX 4(28)2011第1页。此外,Celgene公司的研发副总裁David Webb声明公司不打算将CC0651作为药物前导物或Cdc34靶向进行研究,因为“很难找到将IC₅₀降至微摩尔以下的方法”。同上文中所引用文章中所述。Webb继续声明“我们需要药物所需的效能,但化学并未如我们所愿”。同上文中所引用文章中所述。7年以来Celgene公司一直致力于此项目,使用了11-蛋白试验,两次对庞大的库(enormous library)进行了筛选,但是没能对任何获得的化合物有所进展。同上文所引用文章中所述。两次尝试生产纳摩效能的抑制剂都失败后,Celgene公司的项目停止了。同上文所引用文章中所述。Webb说:“泛素连接酶自身非常难以成药;相对来说我们认为它们是不能成药的(undruggable)”。同上文所引用文章中所述。

[0207] VI. 合成

[0208] 可以由多种方法制备本文中所述的化合物。示意图1-10示出了式(I)-(VI)的化合物(其可以包括式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)或式(Id)的化合物)的一般合成路线以及式(I)-(VI)的化合物的合成中所用的材料和中间体的某些实例,并且在本文中进行了描述。所示路线以及本文中的描述仅为示例性而不旨在(或被理解为)以任何形式限制权利要求的范围。那些本领域技术人员将能够认识到所公开的合成的修改并且基于本文中的公开设计替代路线;所有这类修改和替代路线都在权利要求的范围内。

[0209] 示意图1

[0210]

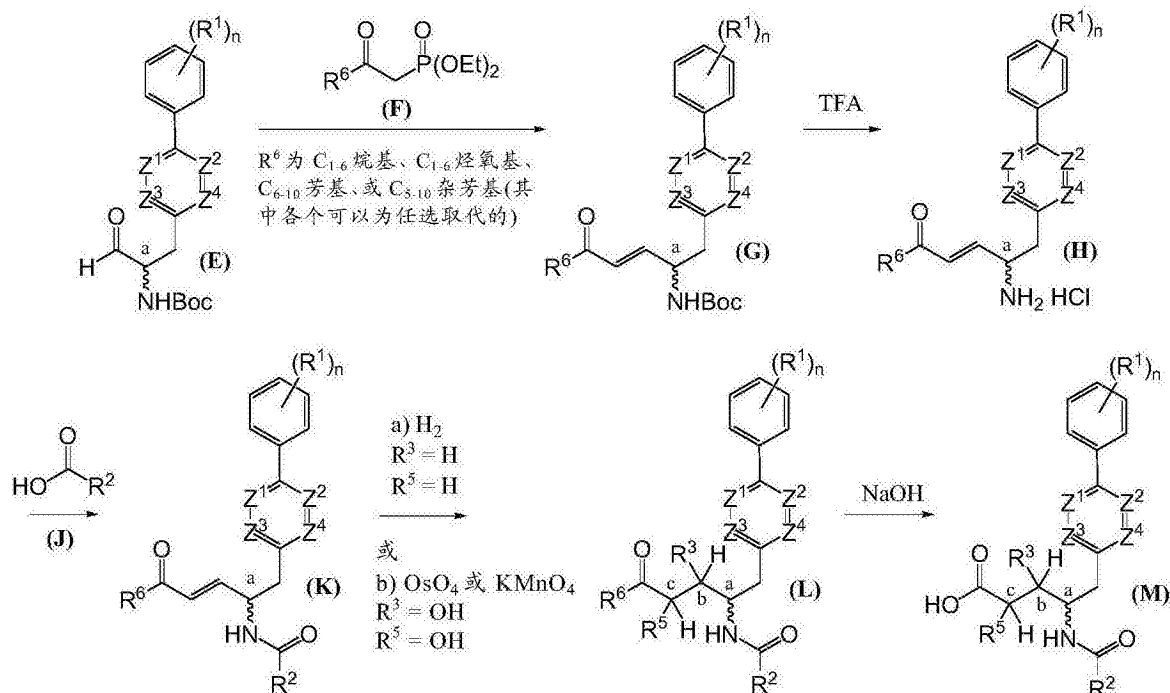


[0211] 示意图1示出了用于制备式(E)的化合物的一些方法。在示意图1中, Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 R^1 和 n 可以与本文中所述的式(I)的 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 R^1 和 n 相同。式(A)的化合物可以为对映异构体的外消旋混合物。在某些实施方案中,式(A)的化合物可以是立体定向的,其中碳‘a’具有(R)构型。在某些实施方案中,式(A)的化合物可以是立体定向的,其中碳‘a’具有(S)构型。可以通过式(A)的化合物与 $\text{HPO}(\text{OEt})_2$ 的反应制备式(B^I)的化合物。可以通过式(A)的化合物与甲磺酰氯(MsCl)的反应制备式(B^{II})的化合物。

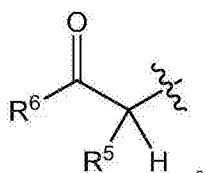
[0212] 可以通过式(B^I)、式(B^{II})或式(B^{III})的化合物与式(C)的化合物的反应制备式(D)的化合物。式(B^I)、式(B^{II})或式(B^{III})的化合物与式(C)的化合物的反应使得碳‘a’的立体化学反转。通过还原式(D)的化合物可以制备式(E)的化合物。适合的还原试剂包括但不限于二异丁基氢化铝(DIBAL)、氢化铝锂(LiAlH_4)和硼氢化钠(NaBH_4)。

[0213] 示意图2

[0214]



[0215] 示意图2示出了用于制备式 (L) 或式 (M) 的化合物的一些方法。在示意图2中, Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 和 n 可以与本文中所述的式 (I) 的 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 和 n 相同。在示意图2中, R^6 可以为任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基、任选取代的 C_{6-10} 芳基、任选取代的 C_{5-10} 杂芳基。在示意图2中, 该化合物可以为对映异构体或非对映异构体的外消旋混合物。在某些实施方案中, 该化合物可以是立体定向的, 其中碳 ‘a’、碳 ‘b’ 和碳 ‘c’ 各自独立地具有 (R) 构型或 (S) 构型。式 (L) 的化合物可以为式 (I) 的化合物, 其中式 (I) 的 R^4 为



[0216] 通过式 (E) 的化合物与式 (F) 的化合物的反应可以制备式 (G) 的化合物。通过从式 (G) 的化合物上去除叔丁氧基羰基 (Boc) 保护基可以制备式 (H) 的化合物。适合的脱保护试剂包括但不限于三氟乙酸 (TFA)、盐酸和硫酸。通过将式 (H) 的化合物与式 (J) 的化合物反应可以制备式 (K) 的化合物。

[0217] 通过用 H_2 还原式 (K) 的化合物可以制备式 (L) 的化合物, 从而使得 R^3 和 R^5 均为氢。

[0218] 或者, 通过将式 (K) 的化合物与 OsO_4 或 KMnO_4 反应可以制备化合物式 (L), 从而使得 R^3 和 R^5 均为羟基。在某些实施方案中, 将式 (K) 化合物与 OsO_4 或 KMnO_4 反应可以将碳 ‘b’ 和碳 ‘c’ 分别为 (R, R) 构型的式 (L) 的化合物分离。在某些实施方案中, 将式 (K) 化合物与 OsO_4 或 KMnO_4 反应可以将碳 ‘b’ 和碳 ‘c’ 分别为 (S, S) 构型的式 (L) 的化合物分离。例如, 在氢化奎宁 1, 4-二氮杂萘二酮 ((DHQ) $_2$ PHAL)、 $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ 和 MeSO_2NH_2 存在下将式 (K) 的化合物与 OsO_4 反应可以得到顺式加成的碳-碳双键。

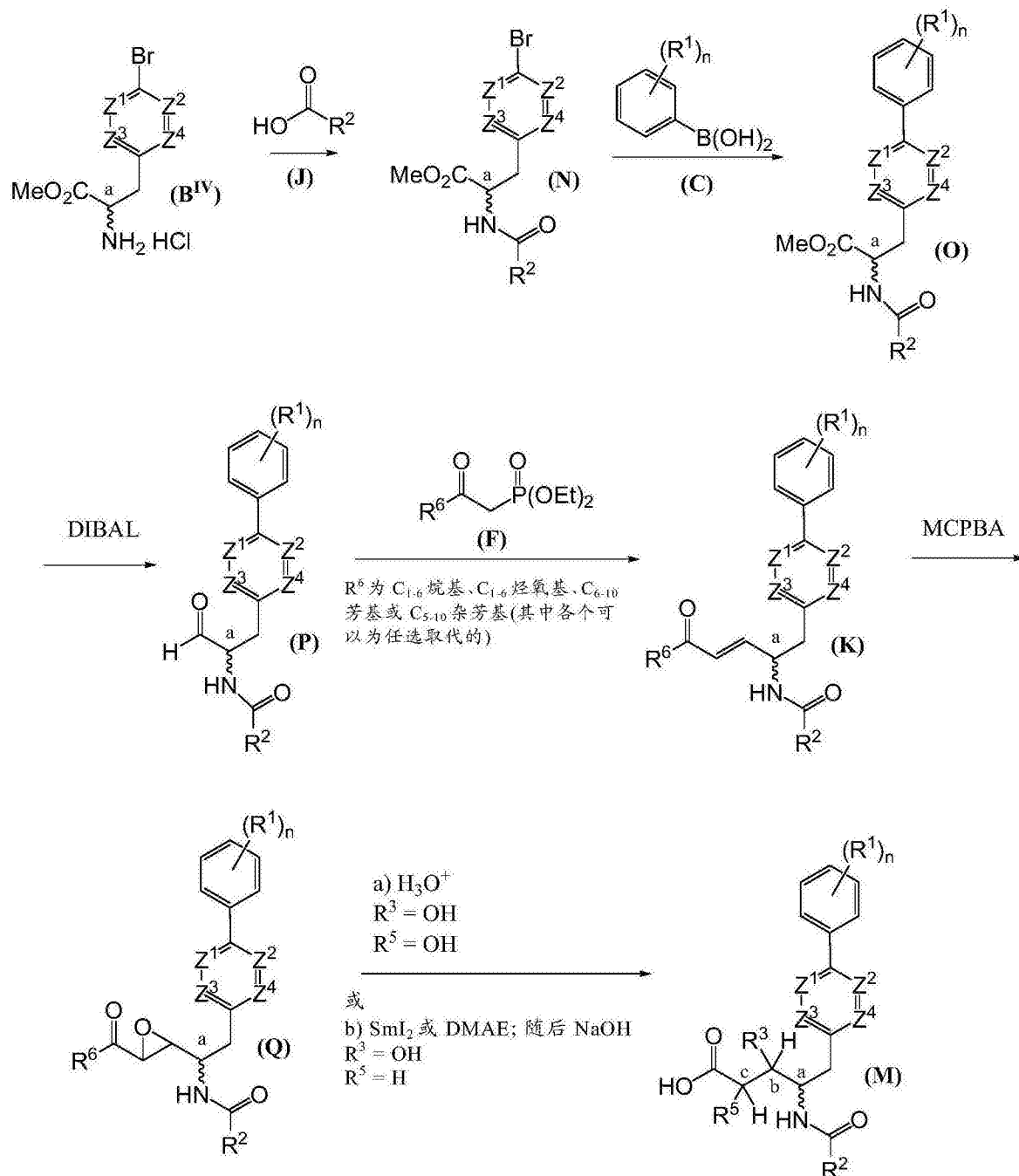
[0219] 在某些实施方案中, 将式 (K) 的化合物与 OsO_4 反应可以将碳 ‘b’ 和碳 ‘c’ 分别为 (R, S) 构型的式 (L) 的化合物分离。在某些实施方案中, 将式 (K) 的化合物与 OsO_4 反应可以将碳

‘b’和碳‘c’分别为(S,R)构型的式(L)的化合物分离。例如,在N-甲基吗啉-N-氧化物(NMO)存在下将式(K)的化合物与OsO₄反应随后用NaHSO₃处理可以得到反式加成的碳-碳双键。

[0220] 通过水解式(L)的化合物可以制备式(M)的化合物。适合的水解试剂包括但不限于NaOH、KOH、LiOH、KHCO₃、H₂SO₄和HCl。

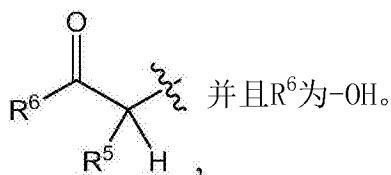
[0221] 示意图3

[0222]



[0223] 示意图3示出了用于制备式(M)的化合物的一些方法。在示意图3中,Z¹、Z²、Z³、Z⁴、R¹、R²、R³、R⁵和n可以与本文所述的式(I)的Z¹、Z²、Z³、Z⁴、R¹、R²、R³、R⁵和n相同。在示意图3中,R⁶可以为任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₁₋₆烷氧基、任选取代的C₆₋₁₀芳基、任选取代的C₅₋₁₀杂芳基。在示意图3中,该化合物可以为对映异构体或非对映异构体的外消旋混合物。

在某些实施方案中,该化合物可以是立体定向的,其中碳‘a’、碳‘b’和碳‘c’各自独立地具有(R)构型或(S)构型。式(M)的化合物可以为式(I)的化合物,其中式(I)的 R^4 为



[0224] 可以通过式(B^{IV})的化合物与式(J)的化合物的反应制备式(N)的化合物。通过将式(N)的化合物与式(C)的化合物反应可以制备式(O)的化合物。式(N)的化合物与式(C)的化合物的反应使得碳‘a’的立体化学反转。

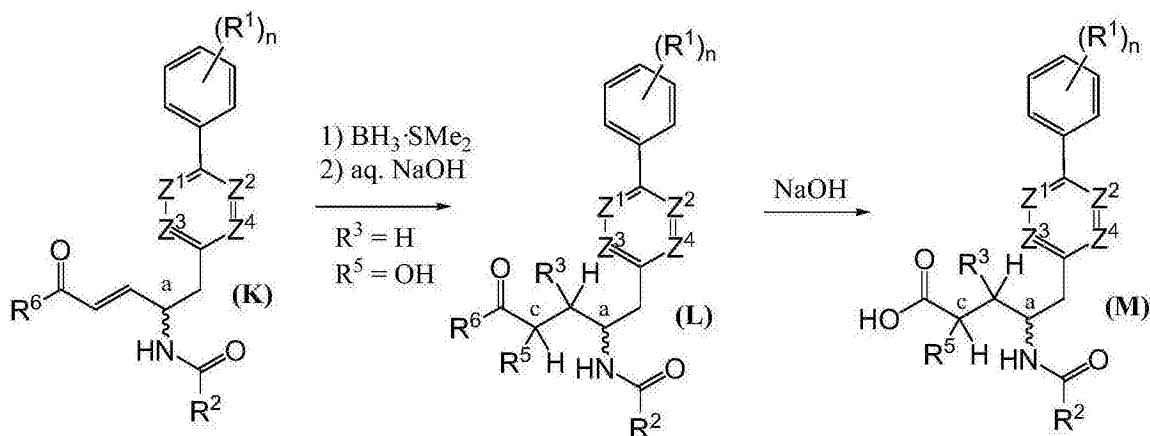
[0225] 通过还原式(O)的化合物可以制备式(P)的化合物。适合的还原试剂包括但不限于二异丁基氢化铝(DIBAL)、氢化铝锂($LiAlH_4$)和硼氢化钠($NaBH_4$)。通过将式(P)的化合物与式(F)的化合物的反应可以制备式(K)的化合物。通过将式(K)的化合物环氧化可以制备式(Q)的化合物。适合的环氧化试剂包括但不限于过氧酸(例如间氯过氧苯甲酸(MCPBA))、过氧化氢以及烷基过氧化氢(例如叔丁基过氧化氢和乙苯过氧化氢)。

[0226] 通过将式(Q)的化合物与水性酸反应可以制备式(M)的化合物,从而使得 R^3 和 R^5 都为羟基。在某些实施方案中,将式(K)化合物与水性酸反应可以将碳‘b’和碳‘c’分别为(R,S)构型的式(M)的化合物分离。在某些实施方案中,将式(K)化合物与水性酸反应可以将碳‘b’和碳‘c’分别为(S,R)构型的式(M)的化合物分离。

[0227] 或者,通过将式(Q)的化合物与 SmI_2 和二甲基乙醇胺(DMAE)反应并且随后与NaOH反应可以制备式(M)的化合物,从而使得 R^3 为羟基并且 R^5 为氢。在某些实施方案中,式(Q)的化合物与 SmI_2 和二甲基乙醇胺(DMAE)的反应以及随后与NaOH的反应可以将碳‘b’为(R)构型的式(M)的化合物分离。在某些实施方案中,式(Q)的化合物与 SmI_2 和二甲基乙醇胺(DMAE)的反应以及随后与NaOH的反应可以将碳‘b’为(S)构型的式(M)的化合物分离。

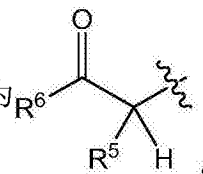
[0228] 示意图4

[0229]



[0230] 示意图4示出了用于制备式(L)或(M)的化合物的一种方法。在示意图4中, Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 和n可以与本文中所述的式(I)的 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 和n相同。在示意图4中, R^6 可以为任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-6} 羟基基、任选取代的 C_{6-10} 芳基、任选取代的 C_{5-10} 杂芳基。在示意图4中,该化合物可以为对映异构体或非对映异构体的外消旋混合物。在某些实施方案中,该化合物可以是立体定向的,其中碳‘a’和碳‘c’各自独立地具有

(R) 构型或 (S) 构型。式 (L) 的化合物可以为式 (I) 的化合物, 其中式 (I) 的 R^4 为

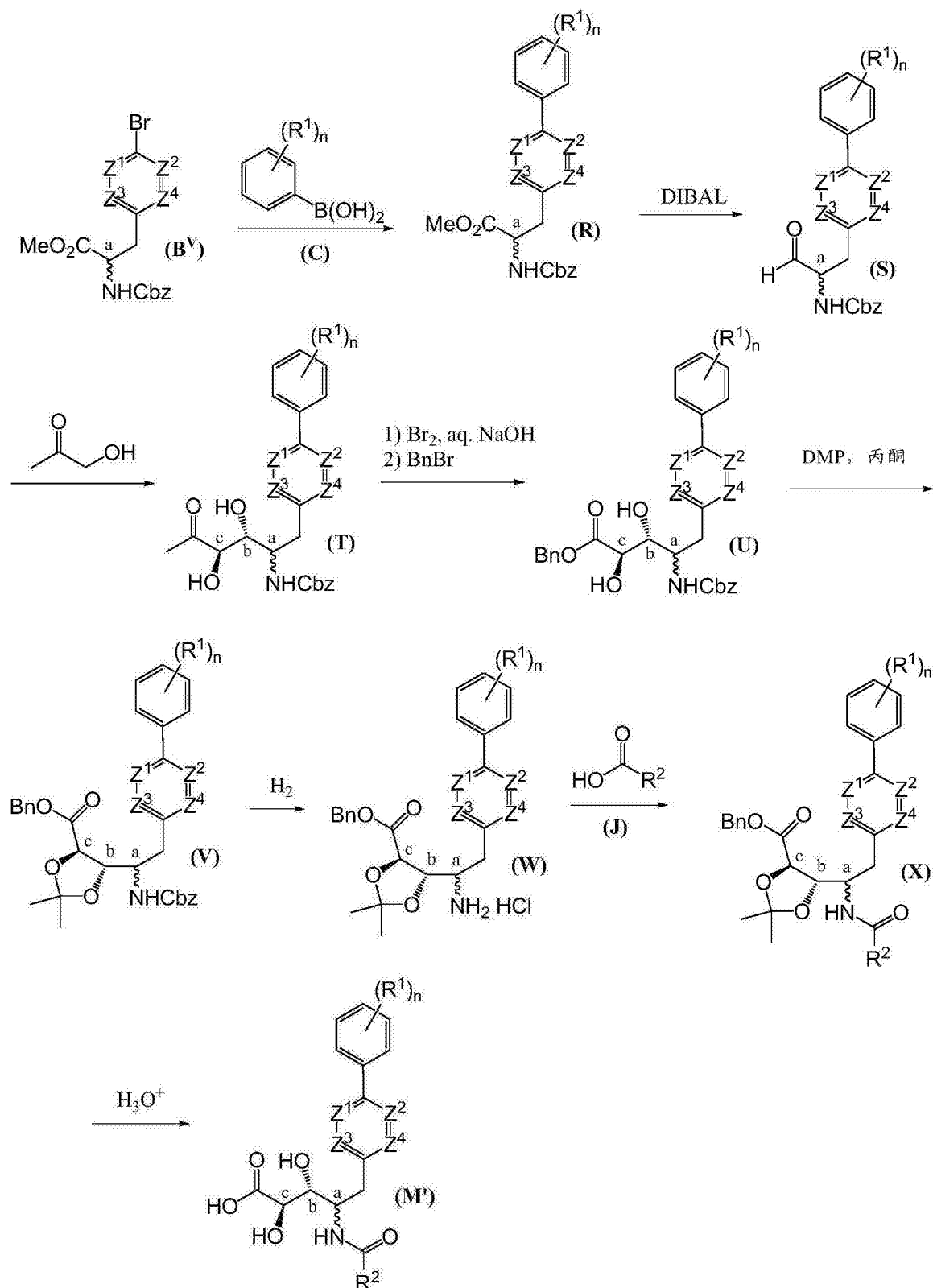


[0231] 通过将式 (K) 的化合物与 $BH_3 \cdot SMe_2$ 反应并且随后与水性 NaOH 反应可以制备式 (L) 的化合物, 从而使得 R^3 为氢并且 R^5 为羟基。在某些实施方案中, 式 (L) 的化合物与 $BH_3 \cdot SMe_2$ 的反应以及随后与水性 NaOH 的反应可以将碳 'c' 为 (R) 构型的式 (L) 的化合物分离。在某些实施方案中, 式 (L) 的化合物与 $BH_3 \cdot SMe_2$ 的反应以及随后与水性 NaOH 的反应可以将碳 'c' 为 (S) 构型的式 (L) 的化合物分离。

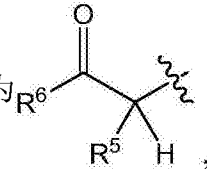
[0232] 通过水解式 (L) 的化合物可以制备式 (M) 的化合物。适合的水解试剂包括但不限于 NaOH、KOH、LiOH、 $KHCO_3$ 、 H_2SO_4 和 HCl。

[0233] 示意图5

[0234]



[0235] 示意图5示出了用于制备式(M')的化合物的方法。在示意图5中, Z¹、Z²、Z³、Z⁴、R¹和n可以与本文中所述的式(I)的Z¹、Z²、Z³、Z⁴、R¹和n相同。在示意图5中,该化合物可以为对映异构体或非对映异构体的外消旋混合物。在某些实施方案中,该化合物可以是立体定向的,其中碳'a'为(R)构型或(S)构型并且碳'b'和碳'c'为所示的立体化学结构。式(M')的化合物

可以为式(I)的化合物,其中式(I)的 R^4 为  并且 R^3 、 R^5 和 R^6 各自为-OH。

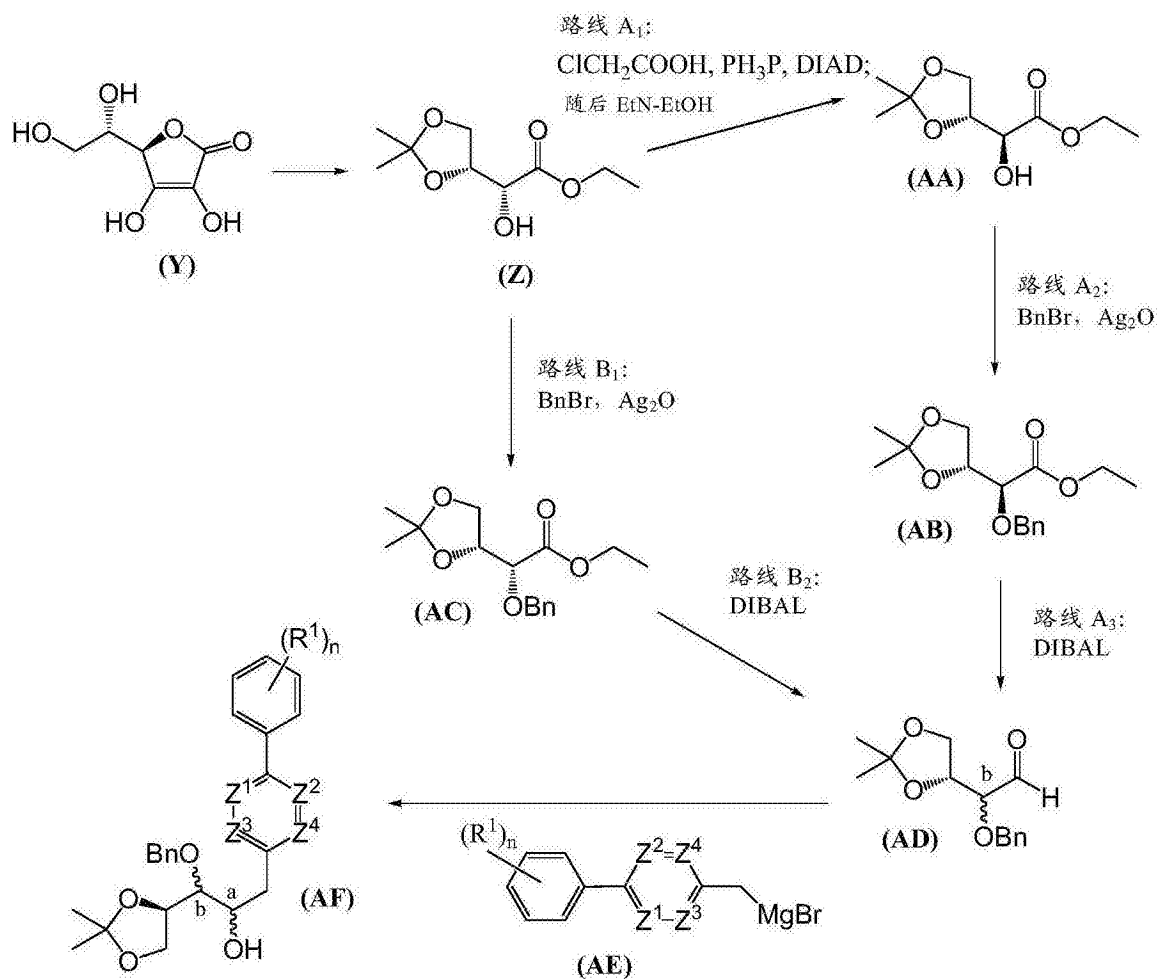
[0236] 通过将式(B^V)的化合物与式(C)的化合物反应可以制备式(R)的化合物。式(B^V)的化合物与式(C)的化合物的反应使得碳‘a’的立体化学反转。通过还原式(R)的化合物可以制备式(S)的化合物。适合的还原试剂包括但不限于二异丁基氢化铝(DIBAL)、氢化铝锂($LiAlH_4$)和硼氢化钠($NaBH_4$)。

[0237] 通过将式(S)的化合物与1-羟基丙-2-酮反应可以制备式(T)的化合物。通过式(T)的化合物与 Br_2 在水性NaOH中反应并且随后用溴化苄处理可以制备式(U)的化合物。通过式(U)的化合物与2,2-二甲氧基丙烷(DMP)在丙酮中反应可以制备式(V)的化合物。

[0238] 通过从式(V)的化合物上去除苄氧羰基(Cbz)保护基可以制备式(W)的化合物。适合的脱保护试剂包括但不限于催化氢解、KOH和HBr。通过式(W)的化合物与式(J)的化合物的反应可以制备式(X)的化合物。通过式(X)的化合物与水性酸的反应可以制备式(M')的化合物。

[0239] 示意图6

[0240]



[0241] 示意图6示出了用于制备式(AF)的化合物的一些方法。在示意图6中, Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、

R^1 和 n 可以与本文中所述的式(I)的 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 R^1 和 n 相同。在示意图6中,该化合物可以为对映异构体或非对映异构体的外消旋混合物。在某些实施方案中,该化合物可以是立体定向的,其中碳‘a’和碳‘b’各自独立地具有(R)构型或(S)构型。

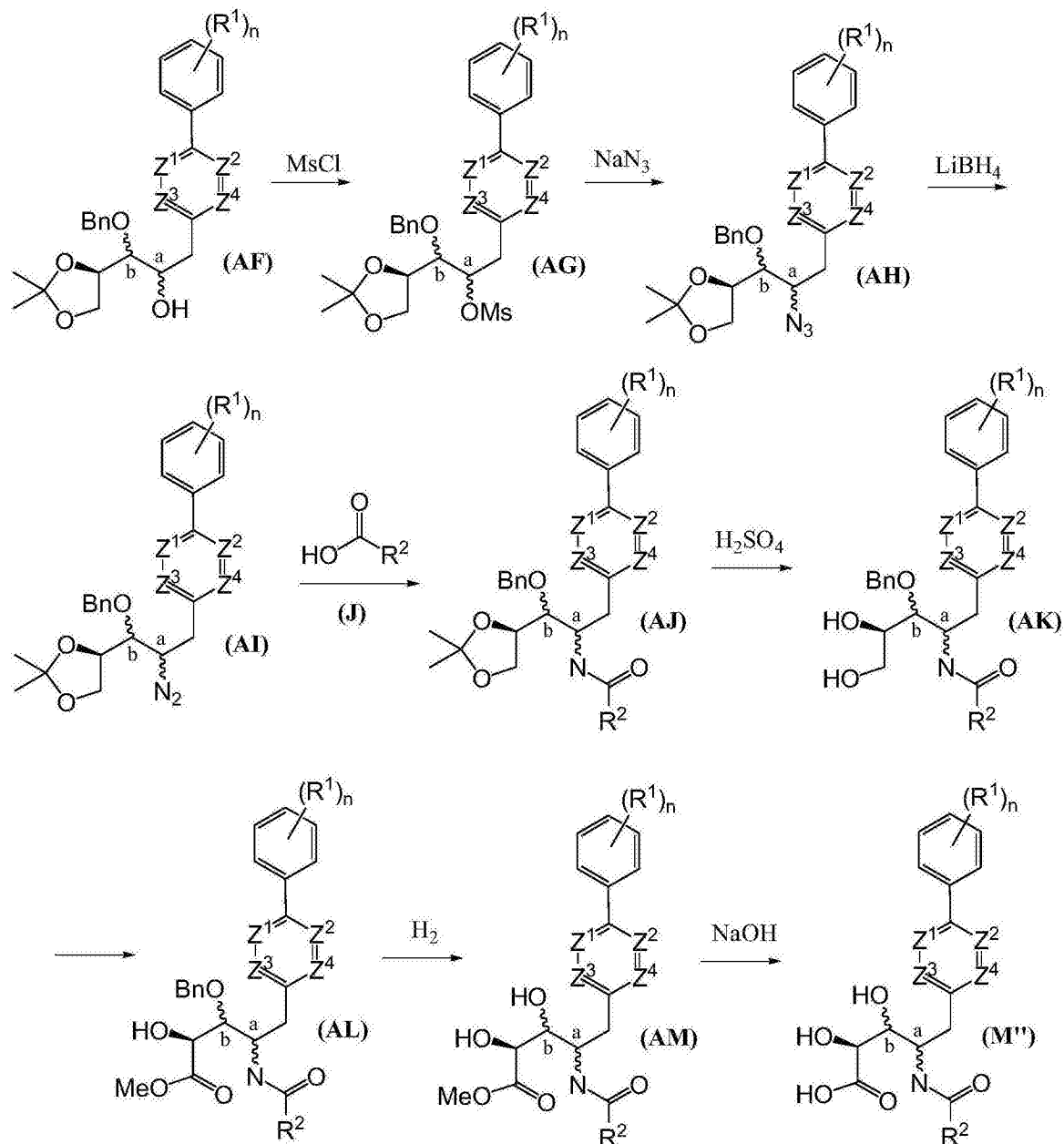
[0242] 通过将式(Y)的化合物与 $CuSO_4$ 在丙酮中反应,随后用 K_2CO_3 和 H_2O_2 处理并且随后用乙基碘处理可以制备式(Z)的化合物。通过将式(Z)的化合物与2-氯乙酸、三苯基膦以及偶氮二异丁腈(DIAD)反应并且随后用三乙胺在乙醇中处理可以制备式(AA)的化合物。通过将式(AA)的化合物与溴化苄和氧化银反应可以制备式(AB)的化合物。通过还原式(AB)的化合物可以制备碳‘b’为(S)立体化学的式(AD)的化合物。适合的还原试剂包括但不限于二异丁基氢化铝(DIBAL)、氢化铝锂($LiAlH_4$)和硼氢化钠($NaBH_4$)。

[0243] 通过将式(Z)的化合物与溴化苄和氧化银反应可以制备(AC)的化合物。通过还原式(AC)的化合物可以制备碳‘b’为(R)立体化学结构的式(AD)的化合物。适合的还原试剂包括但不限于二异丁基氢化铝(DIBAL)、氢化铝锂($LiAlH_4$)和硼氢化钠($NaBH_4$)。

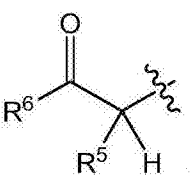
[0244] 通过将式(AD)的化合物与式(AE)的化合物反应可以制备式(AF)的化合物。

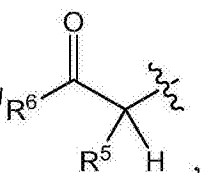
[0245] 示意图7

[0246]



[0247] 示意图7示出了用于制备式 (AM) 或 (M'') 的化合物的方法。在示意图7中, Z¹、Z²、Z³、Z⁴、R¹、R²和n可以与本文中所述的式 (I) 的Z¹、Z²、Z³、Z⁴、R¹、R²和n相同。在示意图7中, 该化合物可以为对映异构体或非对映异构体的外消旋混合物。在某些实施方案中, 该化合物可以是立体定向的, 其中碳 'a' 和碳 'b' 各自独立地具有 (R) 构型或 (S) 构型。式 (AM) 的化合物可以

以为式 (I) 的化合物, 其中式 (I) 的R⁴为  并且R³和R⁵各自为羟基, 并且R⁶为甲氧

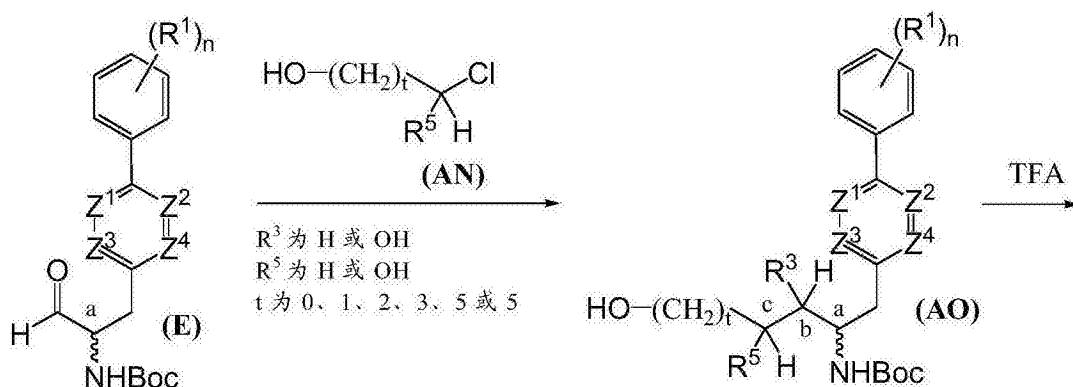
基。式(M'')的化合物可以为式(I)的化合物,其中式(I)的R⁴为  并且R³、R⁵和R⁶各自为羟基。

[0248] 通过将式(AF)的化合物与甲磺酰氯(MsCl)反应可以制备式(AG)的化合物。通过将式(AG)的化合物与叠氮化钠反应可以制备式(AH)的化合物。通过用诸如LiBH₄的还原试剂还原式(AH)的化合物可以制备式(AI)的化合物。通过将式(AI)的化合物与式(J)的化合物反应可以制备式(AJ)的化合物。

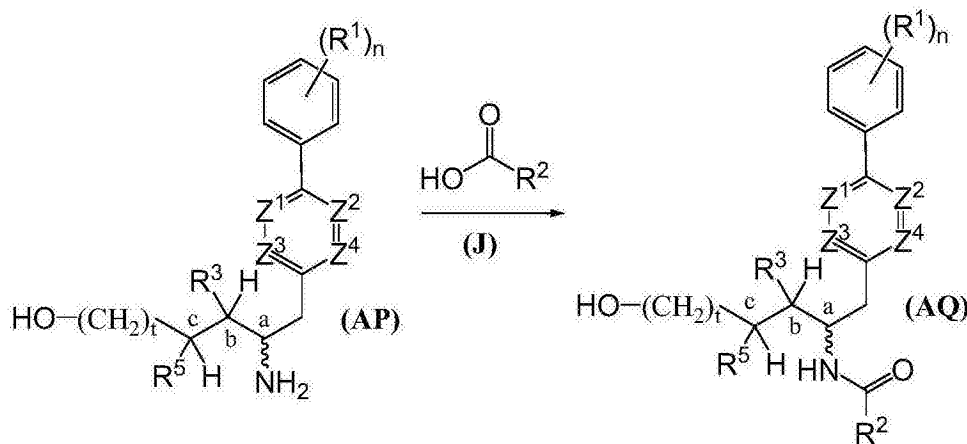
[0249] 通过从式(AJ)的化合物上去除丙酮化合物(acetonide)保护基可以制备式(AK)的化合物。适合的脱保护试剂包括但不限于H₂SO₄、HCl、乙酸、三氟乙酸、盐酸和阳离子交换树脂。通过将式(AK)的化合物与2,2,6,6-四甲基-1-哌啶基氧基(TEMPO)、N-氯代琥珀酰亚胺(NCS)和四丁基氯化铵(TBACl)反应,随后用NaClO₂、NaH₂PO₄和H₂O₂处理并且随后用CH₂N₂处理可以制备式(AL)的化合物。

[0250] 通过从式(AL)的化合物上去除苄基保护基可以制备式(AM)的化合物。适合的保护条件例如包括催化氢解。通过水解式(AM)的化合物可以制备式(M'')化合物。适合的水解试剂包括但不限于NaOH、KOH、LiOH、KHCO₃、H₂SO₄和HCl。

[0251] 示意图8



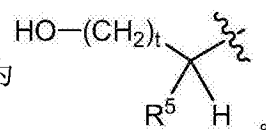
[0252]



[0253] 示意图8示出了用于制备式(AQ)的化合物的一些方法。在示意图8中,Z¹、Z²、Z³、Z⁴、R¹、R²、R³、R⁵、n和t可以与本文中所述的式(I)的Z¹、Z²、Z³、Z⁴、R¹、R²、R³、R⁵、n和t相同。在示意

图8中,该化合物可以为对映异构体或非对映异构体的外消旋混合物。在某些实施方案中,该化合物可以是立体定向的,其中碳‘a’、碳‘b’和碳‘c’各自独立地具有(R)构型或(S)构型。

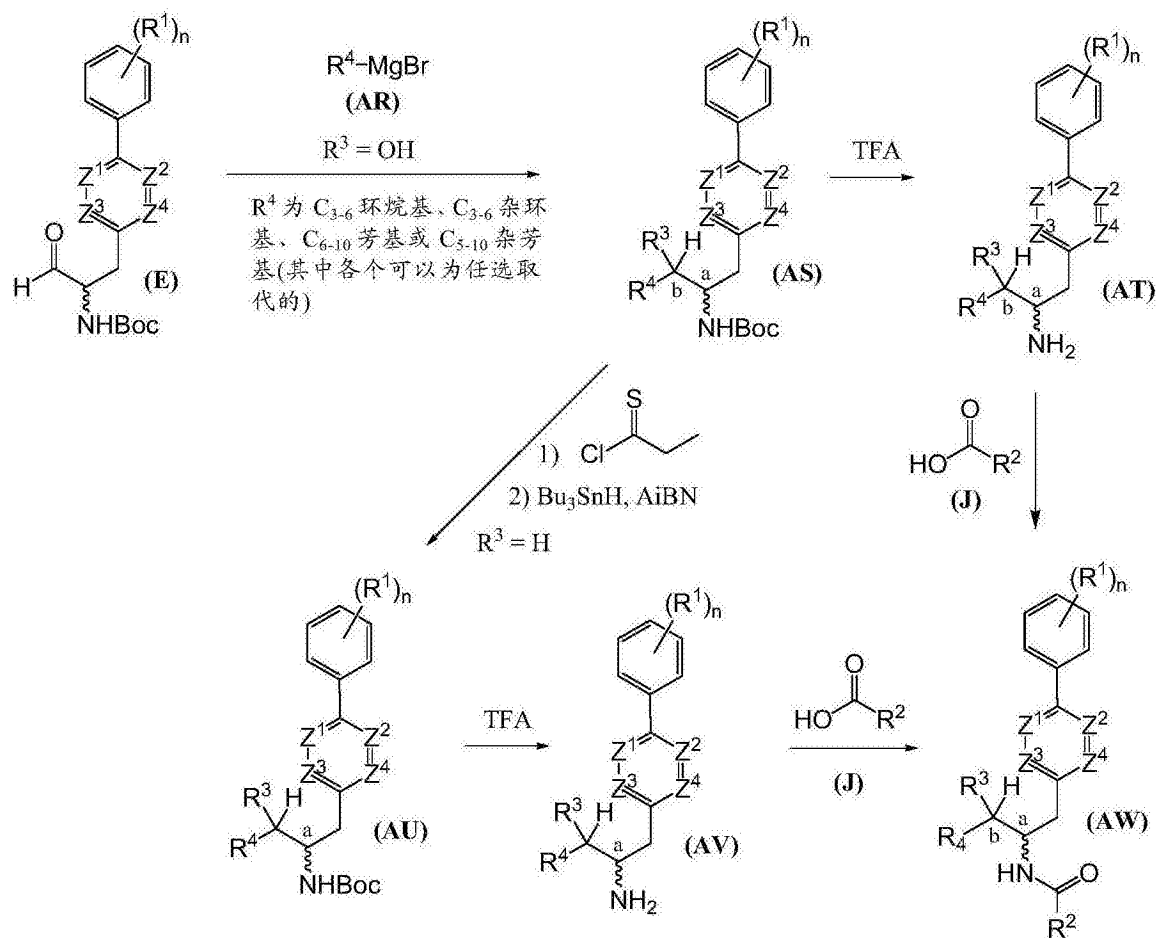
式(AQ)的化合物可以为式(I)的化合物其中式(I)的 R^4 为



[0254] 通过将式(E)的化合物与式(AR)的化合物反应可以制备式(AO)的化合物。可以通过从式(AO)的化合物上去除叔丁氧基羰基(Boc)保护基来制备式(AP)的化合物。适合的脱保护试剂包括但不限于三氟乙酸(TFA)、盐酸和硫酸。通过将式(AP)的化合物与式(J)的化合物反应可以制备式(AQ)的化合物。

[0255] 示意图9

[0256]



[0257] 示意图9示出了用于制备式(AW)的化合物的方法。在示意图9中, Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 n 可以与本文中所述的式(I)的 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 n 相同。在示意图9中,该化合物可以为对映异构体或非对映异构体的外消旋混合物。在某些实施方案中,该化合物可以是立体定向的,其中碳‘a’和碳‘b’各自独立地具有(R)构型或(S)构型。式(AW)的化合物可以为式(I)的化合物,其中式(I)的 R^4 为任选取代的 C_{3-6} 环烷基、任选取代的 C_{3-6} 杂环基、任选取代的 C_{6-10} 芳基或任选取代的 C_{5-10} 杂芳基。

[0258] 通过将式(E)的化合物与式(AR)的化合物反应可以制备 R^3 为羟基的式(AS)的化合物。可以通过从式(AS)的化合物上去除叔丁氧基羰基(Boc)保护基来制备 R^3 为羟基的式

化剂和悬浮剂。

[0265] 在某些实施方案中,药物组合物可以包括式(I)–(VI)的化合物(其可以包括式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)或式(Id)的化合物)或其药物可接受的盐的单一非对映体(例如单一非对映体在药物组合物中的浓度与其它非对映体的总浓度相比大于99%)。在其它实施方案中,药物组合物可以包括式(I)的化合物或其药物可接受的盐的非对映体的混合物。例如,该药物组合物可以包括与其它非对映异构体的总浓度相比浓度为>50%、≥60%、≥70%、≥80%、≥90%、≥95%或≥98%的一种非对映异构体。在某些实施方案中,该药物组合物包括式(I)的化合物或其药物可接受的盐的两种非对映异构体的1:1的混合物。

[0266] 药物组合物可以实现对有机体施用一种或多种本文中所述的化合物。通过将本文中所述的化合物与诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸和水杨酸的无机酸或有机酸反应可以获得药物组合物。一般将药物组合物特制以适合具体给药途径的需要。

[0267] 可以对病人施用本文中所述的药物组合物本身或者其与作为联合治疗中的其它活性组分或载体、稀释剂、赋形剂或其组合混合的药物组合物。适合的配方取决于所选的给药途径。用于本文中所述化合物的配方和给药的技术为本领域技术人员已知。

[0268] 可以将本文所公开的化合物和组合物进行制剂并用作用于口服给药的片剂、胶囊剂或酏剂,用于直肠给药的栓剂,用于注射给药的无菌溶液或悬浮液,用于经皮给药给药的贴剂以及皮下沉积等。可以将注射剂配置成液态溶液或液态悬浮液(适于在注射或注入前溶解或悬浮于液体中的固体形式)或者乳液的常规形式。适合的赋形剂为(例如)水、盐水、葡萄糖、甘露醇、乳糖、卵磷脂、白蛋白、谷氨酸钠、半胱氨酸盐酸盐和人血清白蛋白等。另外,如果需要,该可注射的药物组合物可以含有最小量的诸如润湿剂和pH缓冲剂等无毒辅助物质。如果需要,可以使用增强吸收的制剂(例如脂质体)。

[0269] 用于胃肠外给药的药物配方包括以水可溶的形式的化合物的水性溶液。另外,可以将化合物的悬浮液制备成适合的油性注射悬浮液。适合的亲脂性溶剂或溶媒(vehicles)包括诸如芝麻油的脂肪油或者诸如豆油、葡萄柚油或杏仁油的其它有机油类或者诸如油酸乙酯或甘油三酯的合成的脂肪酸酯或者脂质体。水性注射悬浮液可以含有诸如羧甲基纤维素钠、山梨醇或葡聚糖的增强该悬浮液粘度的物质。任选地,该悬浮液还可以含有适合的稳定剂或增强化合物的稳定性的试剂以使其可以用于制备高浓度溶液。

[0270] 通过以下步骤可以获得口服使用的药物制剂,将化合物与固体赋形剂组合,任选地研磨所获得的混合物并且在加入适合的辅料(如果需要)后将颗粒的混合物加工以获得片剂或糖衣剂的芯。适合的赋形剂具体地为诸如包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇的糖,以及诸如(例如)玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯基吡咯烷酮(PVP)的纤维素制剂的填料。如果需要,可以加入诸如交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其诸如藻酸钠的盐的崩解剂。为糖衣剂的芯提供了适合的包衣。为了这个目的,可以使用浓缩的糖,其可以任选地含有阿拉伯胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波普凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液以及适合的有机溶剂或溶剂混合物。可以添加染料或颜料用于确认或表征活性化合物剂量的不同组合。为了这个目的,可以使用浓缩的糖,其可以任选地含有阿拉伯胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波普凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液以及适合的有机溶剂或溶剂混合物。可以添加

染料或颜料用于确认或表征活性化合物剂量的不同组合。使用本领域已知的方法可以制备这类配方。

[0271] 可以以其已知的方式制备本文所公开的药物组合物,例如,通过常规混合、溶解、造粒、制糖衣剂(dragee-making)、磨细、乳化、包封、包埋或压片过程。另外,含有获得预期目的有效量的活性成分。在本文所公开的药物组合中使用的许多该化合物可以作为与药物可接受的抗衡离子的盐提供。

[0272] 本领域已有的多种化合物的给药技术包括但不限于口服递送、直肠递送、局部递送、气雾剂递送、注射剂递送和肠胃外递送,肠胃外递送包括肌肉注射、皮下注射、静脉内注射、髓内注射、鞘内注射、直接心室内注射、腹膜内注射、鼻内注射和眼内注射。

[0273] 还可以以局部方式而不是系统性方式施用该化合物,例如通过通常以药性持久的配方或持续释放的配方将该化合物直接注射于感染区域。此外,可以以例如涂有组织特异性抗体的脂质体的靶向药物递送系统施用该化合物。该脂质体将针对该组织并且被组织选择性的摄入。

[0274] 如果需要,该化合物或组合物可以存在于可含有一种或多种含有活性成分的剂量单位形式的包装或配药装置内。本文中所述的化合物或组合物可以单独包装或者与另一种化合物或另一种组分或添加剂一起包装。包装可以含有一种或多种填加有一种或多种药物组合物成分的容器。例如包装可以例如包括金属箔或塑料薄膜,诸如泡罩包装。包装或配药装置可以伴有诸如用于将治疗肿瘤疾病的化合物或组合物给药的说明的给药说明。包装或配药还可以与容器一起伴随有以规范制造、使用或销售药品的政府机构规定形式的须知,该须知反映了机构对该药物用于人或兽给药的认可。这类须知例如可以为美国食品和药品管理局认可的处方药标识或者认可的产品插页。还可以制备可包括本文中所述的用兼容药物载体进行配方的化合物的组合物,并将其放置于适合的容器中并且标记用于指示条件的治疗。

[0275] VIII. 使用方法

[0276] 本文所公开的某些实施方案涉及治疗和/或改善疾病或疾病状况的方法,其可以包括将诸如式(I)-(VI)的化合物(其可以包括式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)或式(Id)的化合物)的本文中所述的一种或多种化合物或其药物可接受的盐、或者包括本文中所述的化合物的药物组合物以治疗有效量施用于遭受疾病状况的对象。在某些实施方案中,该疾病或疾病状况可以为肿瘤性疾病、与年龄有关的疾病、神经性疾病、免疫性疾病以及传染性疾病的疾病状况。在实施方案中,肿瘤性疾病可以为恶性肿瘤。在某些实施方案中,恶性肿瘤可以为B-细胞相关恶性肿瘤。在某些实施方案中,肿瘤性疾病可以为诸如实体瘤的肿瘤。在某些实施方案中,恶性肿瘤可以是恶性黑色素瘤。在某些实施方案中,恶性肿瘤可以为乳腺癌或胰腺癌。在某些实施方案中,恶性肿瘤可以是多发性骨髓瘤。在某些实施方案中,恶性肿瘤可以是非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)。在某些实施方案中,恶性肿瘤可以为T细胞急性淋巴细胞白血病(T cell acute lympho-blastic leukemia)。在某些实施方案中,恶性肿瘤可以是套细胞淋巴瘤。在某些实施方案中,肿瘤可以是神经胶质瘤。在某些实施方案中,使用式(I)-(VI)的化合物(其可以包括式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)或式(Id)的化合物)或其药物可接受的盐、或者包括本文中所述化合物的药物组合物,通过抑制泛素-蛋白酶体系统,可以改善本文中所述的具体疾病(例如黑色素瘤、乳腺癌、胰腺癌、多发性骨髓瘤、非霍

奇金淋巴瘤、T细胞急性淋巴细胞白血病、套细胞淋巴瘤,神经胶质瘤)。在某些实施方案中,恶性肿瘤可以为诸如肺癌、结肠癌或乳腺癌的与let-7microRNA的低水平相关的恶性肿瘤。

[0277] 本文所公开的某些实施方案涉及抑制对象中泛素-蛋白酶体系统的方法,其可以包括将诸如式(I)-(VI)的化合物(其可以包括式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)或式(Id)的化合物)的本文中所述的一种或多种化合物或其药物可接受的盐、或者包括本文中所述的化合物的药物组合物以治疗有效量施用于抑制对象中泛素-蛋白酶体系统。

[0278] 本文所公开的某些实施方案涉及抑制对象中Cdc34的方法,其可以包括将诸如式(I)-(VI)的化合物(其可以包括式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)或式(Id)的化合物)的本文中所述的一种或多种化合物或其药物可接受的盐、或者包括本文中所述的化合物的药物组合物以治疗有效量施用于抑制所述对象中Cdc34。在一个实施方案中,Cdc34可以为hCdc34。

[0279] 本文所公开的某些实施方案涉及抑制对象中细胞增殖的方法,其可以包括将诸如式(I)-(VI)的化合物(其可以包括式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)或式(Id)的化合物)的本文中所述的一种或多种化合物或其药物可接受的盐、或者包括本文中所述的化合物的药物组合物以治疗有效量施用于抑制所述对象的细胞增殖。

[0280] 本文所公开的某些实施方案涉及用于鉴定候选治疗化合物的方法,其可以包括通过SCF^{Skp2}E3络合物确定诸如式(I)-(VI)的化合物(其可以包括式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)或式(Id)的化合物)的本文中所述化合物对p27^{Kip1}泛素化的程度的有效量,其中如果该化合物显著降低了所述泛素化的程度,则将该化合物确定为候选治疗化合物。

[0281] 本文所公开的某些实施方案涉及用于确定候选治疗化合物的效果方法包括确定诸如式(I)-(VI)的化合物(其可以包括式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)或式(Id)的化合物)的本文中所述化合物在泛素链引发的程度或泛素链长度上的有效量,其中如果该化合物显著降低了泛素链引发的所述程度或泛素链长度,则将该化合物确定为候选治疗化合物。

[0282] 本文所公开的某些实施方案涉及用于确定候选治疗化合物的效果方法,其可以包括确定诸如式(I)-(VI)的化合物(其可以包括式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)或式(Id)的化合物)的本文中所述化合物对细胞增殖程度的有效量,其中如果该化合物显著降低了所述细胞增殖的程度,则将该化合物确定为候选治疗化合物。

[0283] 本文所公开的某些实施方案涉及改善或治疗肿瘤性疾病的方法,其可以包括将本文中所述的一种或多种化合物(例如式(I)-(VI)的化合物(其可以包括式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)或式(Id)的化合物)或其药物可接受的盐、或者包括本文中所述的化合物的药物组合物以治疗有效量施用于遭受肿瘤性疾病的对象。在实施方案中,肿瘤性疾病可以为恶性肿瘤。在某些实施方案中,肿瘤性疾病可以为诸如实体瘤的肿瘤。在某些实施方案中,恶性肿瘤可以为黑色素瘤、乳腺癌或胰腺癌。在某些实施方案中,恶性肿瘤可以是多发性骨髓瘤。在某些实施方案中,恶性肿瘤可以是非霍奇金淋巴瘤。在某些实施方案中,恶性肿瘤可以为T细胞急性淋巴细胞白血病。在某些实施方案中,恶性肿瘤可以为诸如肺癌、结肠癌或乳腺癌的与let-7microRNA的低水平相关的恶性肿瘤。某些研究表明通过let-7过表达可以很大幅调低Cdc34蛋白水平。报告基因试验已证明了通过let-7直接调节cdc34 3'-非翻译区。参见Legesse-Miller等人,“let-7 Overexpression leads to an increased fraction of cells in G2/M,direct down-regulation of Cdc34 and stabilization of Weelkinase in primary fibroblasts”,J.Biol.Chem.2009,284(11):6605-6609。

[0284] 本文所公开的某些实施方案涉及抑制肿瘤生长的方法,其可以包括将一种或多种本文中所述的化合物(例如式(I)的化合物)或包括一种或多种本文中所述的化合物的药物组合物以治疗有效量施用于患有肿瘤的对象。在某些实施方案中,肿瘤可以是神经胶质瘤。

[0285] 本文所公开的某些实施方案涉及有效量的诸如式(I)-(VI)的化合物(其可以包括式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)或式(Id)的化合物)的本文中所述的化合物、或其药物可接受的盐、或者包括本文中所述化合物的药物组合物在制备抑制泛素-蛋白酶体系统的药物中的用途。

[0286] 本文所公开的某些实施方案涉及有效量的诸如式(I)-(VI)的化合物(其可以包括式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)或式(Id)的化合物)的本文中所述的化合物、或其药物可接受的盐、或者包括本文中所述化合物的药物组合物在制备抑制对象中Cdc34的药物中的用途。在一个实施方案中,Cdc34可以为hCdc34。

[0287] 本文所公开的某些实施方案涉及有效量的诸如式(I)-(VI)的化合物(其可以包括式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)或式(Id)的化合物)的本文中所述的化合物或其药物可接受的盐、或者包括本文中所述化合物的药物组合物在制备抑制细胞增殖的药物中的用途。

[0288] 本文所公开的某些实施方案涉及有效量的诸如式(I)-(VI)的化合物(其可以包括式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)或式(Id)的化合物)的本文中所述的化合物或其药物可接受的盐、或者包括本文中所述化合物的药物组合物在制备改善选自肿瘤性疾病、神经性疾病、免疫性疾病以及传染性疾病的疾病状况的药物中的用途。在某些实施方案中,肿瘤性疾病为恶性肿瘤。在某些实施方案中,恶性肿瘤选自黑色素瘤、乳腺癌、胰腺癌、多发性骨髓瘤、套细胞淋巴瘤、神经胶质瘤、与let-7 microRNA的低水平相关的恶性肿瘤、肺癌、结肠癌、非霍奇金淋巴瘤以及T细胞急性淋巴细胞白血病。

[0289] 本文所公开的某些实施方案涉及诸如式(I)-(VI)的化合物(其可以包括式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)或式(Id)的化合物)的本文中所述的化合物或其药物可接受的盐、或者包括本文中所述化合物的药物组合物,其用于抑制泛素-蛋白酶体系统。

[0290] 本文所公开的某些实施方案涉及诸如式(I)-(VI)的化合物(其可以包括式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)或式(Id)的化合物)的本文中所述的化合物、或其药物可接受的盐、或者包括本文中所述化合物的药物组合物,其用于抑制对象的Cdc34。在一个实施方案中,Cdc34可以为hCdc34。

[0291] 本文所公开的某些实施方案涉及诸如式(I)-(VI)的化合物(其可以包括式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)或式(Id)的化合物)的本文中所述的化合物或其药物可接受的盐、或者包括所述化合物的药物组合物,其用于抑制细胞增殖。

[0292] 本文所公开的某些实施方案涉及诸如式(I)-(VI)的化合物(其可以包括式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)或式(Id)的化合物)的本文中所述的化合物、或其药物可接受的盐、或者包括所述化合物的药物组合物,其用于改善选自肿瘤性疾病、神经性疾病、免疫性疾病以及传染性疾病的疾病状况。在某些实施方案中,肿瘤性疾病为恶性肿瘤。在某些实施方案中,恶性肿瘤选自黑色素瘤、乳腺癌、胰腺癌、多发性骨髓瘤、套细胞淋巴瘤、神经胶质瘤、与let-7microRNA的低水平相关的恶性肿瘤、肺癌、结肠癌、非霍奇金淋巴瘤以及T细胞急性淋巴细胞白血病。

[0293] 在本文中所述的将本文中所述的式(I)-(VI)的化合物(其可以包括式(Ia)、式

(Ib)、式(Ic)或式(Id)的化合物)给药的任何治疗方法中,该方法还可以包括将除了式(I)-(VI)的化合物(其可以包括式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)或式(Id)的化合物)的至少一种额外的治疗剂给药。在某些实施方案中,额外的治疗剂为硼替佐米(Velcade®)。Velcade®是作为化疗剂达到临床使用的第一个蛋白酶体抑制剂。硼替佐米被用于治疗多发性骨髓瘤。在某些实施方案中,额外的治疗剂为利托那韦。利托那韦已显示出对蛋白酶体和自由蛋白酶的抑制。某些研究表明利托那韦可以对神经胶质瘤细胞具有抑制作用。在某些实施方案中,额外的治疗剂为顺铂。已经报道了顺铂通过阻止其泛素依赖的降解增强了ATF5蛋白的表达,这可以与其促进E2泛素缀合酶Cdc34从细胞核到细胞质的易位以及降低ATF5和Cdc34之间相互作用相关联。蛋白酶体介导的ATF5降解的下调可以有助于顺铂诱导的细胞凋亡,提供了顺铂诱导的细胞凋亡的新机制。参见Wei等人,“Cdc34-mediated degradation of ATF5 is blocked by cisplatin”,J.Biol.Chem.2008,283(27):18773-81。

[0294] 治疗有效量的本文所公开的化合物可以阻止、缓和或改善疾病的症状或者延长受治疗的对象的存活时间。在组织、系统、动物或人中可以发生这种响应并且包括缓和所治疗疾病的体征或症状。从本文中所提供的公开来看,确定治疗有效量在本领域技术人员的能力范围内。作为服用量所需的本文所公开的化合物的治疗有效量将依赖于给药途径、所治疗的动物(包括人)的种类以及研究中的具体动物的身体特征。为获得期望的效果可以定制服用量,但是将依赖于如重量、饮食、并用的药物以及本药学领域的技术人员认识到的其它因素的这些因素。

[0295] 如本领域技术人员已理解的,有用的体内用量以及具体给药模式将随着年龄、体重、痛苦的严重程度以及治疗的哺乳动物的种类、所用的具体化合物以及这些化合物所用的具体用途的变化而变化。本领域技术人员使用例如人临床试验和体外研究的常规方法可以实现有效剂量水平(获得期望结果所需的剂量水平)的确定。

[0296] 剂量范围可以很广,其取决于所期望的治疗效果和治疗适应症。可替代地,如本领域技术人员理解的,可以基于患者的表面积并且计算剂量。尽管确切的剂量将基于各种药物本身(drug-by-drug)来确定,在大多数情况下,可以做出考虑剂量的某些概括。成人患者每天剂量方案可以为(例如)每种活性成分口服剂量为0.01mg至3000mg,优选1mg至700mg,例如5至200mg。剂量可以为如对象所需的单个或者两个或多个的一系列在一天或多天中提供。在某些实施方案中,在连续治疗的一段时间内(例如一周或更多或数月或几年)施用化合物。在某些实施方案中,与标准护理中试剂的施用频率相比,式(I)的化合物或其药物可接受的盐的施用频率可以更低。在某些实施方案中,可以每天一次施用式(I)的化合物或其药物可接受的盐。例如,可以每天一次将式(I)的化合物或其药物可接受的盐用于遭受肿瘤性疾病的对象。在某些实施方案中,与标准护理中治疗方案的总时间相比,用式(I)的化合物或其药物可接受的盐的治疗方案的总时间可以更少。

[0297] 如至少某些情况下化合物的人用剂量已被确立的,可以用相同剂量或者约0.1%至500%或优选地约25%至250%的所建立的人用剂量的剂量。在未建立人用剂量的情况(如新公开的药物组合物的例子中)下,可以从ED₅₀或ID₅₀值或者如在动物毒性研究和功效研究中合格的衍生自体外或体内研究的其它合适值得到适合的人用剂量。

[0298] 在药物可接受盐给药的情况下,可以以游离碱来计算剂量。如本领域技术人员将理解的,在某些情况下需要以超过甚至远超过以上所述的优选地计量范围的量施用本文所

公开的化合物以有效地且积极地治疗具体的攻击性的疾病或感染。

[0299] 可以分别地调整剂量和间隔以提供足够保持调节作用或最小有效浓度 (MEC) 的有效部分的血浆水平。各个化合物的 MEC 都不同但是可以从体外数据估计。获得 MEC 的所需的剂量将依赖于个体特征和给药途径。然而, HPLC 试验或生物测定可以用于确定血浆浓度。还可以使用 MEC 值确定剂量间隔。应使用在 10-90%、优选 30-90% 以及最优选 50-90% 的时间里将血浆水平保持高于 MEC 的组合物的给药方案。局部给药或选择性摄入的情况下, 优选的药物局部浓度可以不与血浆浓度相关。

[0300] 从患者的情况角度看可以通过个体特征选择确切的配方、给药途径和剂量。参照例如 Fingl 等人, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1975, 其公开的全部内容通过引用并入本文。应当注意的是主诊医师应当知道如何以及何时根据毒性或器官功能障碍来终止、中断或调整给药。相反地, 如果临床反应不充分 (排除毒性), 主诊医师还应当知道调整至更高的水平的治疗。所关心的紊乱 (disorder) 管理中的给药剂量的放大将随着所治疗的疾病状况的严重程度和给药途径的变化而变化。可以 (例如) 通过标准预后评价方法 (standard prognostic evaluation methods) 评价 (部分地) 疾病状况的严重程度。进一步, 剂量以及也许为剂量频率还将随着年龄、体重以及个别患者的反应变化而变化。确定本文所公开的化合物的有效量是在本领域技术人员的能力范围内的。与以上所述可比的程序可以用于兽药。

[0301] 可以已知方法可以评价本文所公开的化合物的功效和毒性。例如, 可以通过确定对诸如优选人的哺乳动物的细胞系的细胞系的体外毒性来建立具体化合物 (或共享某些化学部分的化合物的子集) 的毒理学。这类研究的结果对诸如哺乳动物或更具体的人的动物毒性常常是预测性的。可替代地, 通过使用已知方法可以确定在诸如小鼠、大鼠、兔或猴的动物模型中具体化合物的毒性。使用诸如体外方法、动物模型或人临床试验的几种公认的方法可以确定具体化合物的功效。当选择确定功效的模型时, 通过现有技术的指导本领域技术人员可以选择适合的模型、剂量给药途径和/或方案。

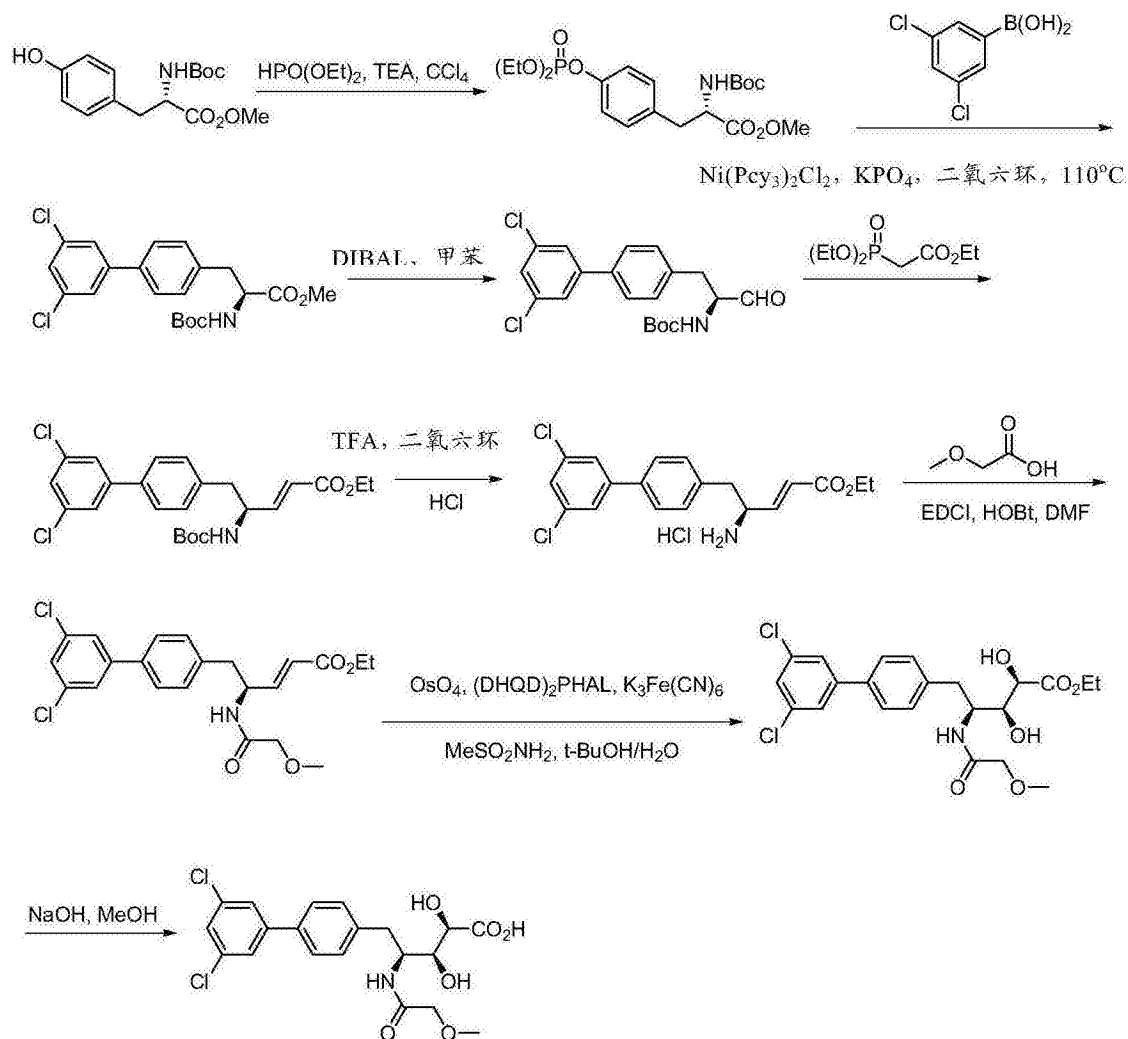
实施例

[0302] 以下实施例中进一步详细公开了附加的实施方案, 其不旨在以任何方式限制权利要求的范围。

[0303] 实施例1

[0304] 根据以下所示反应条件可以制备以下化合物。

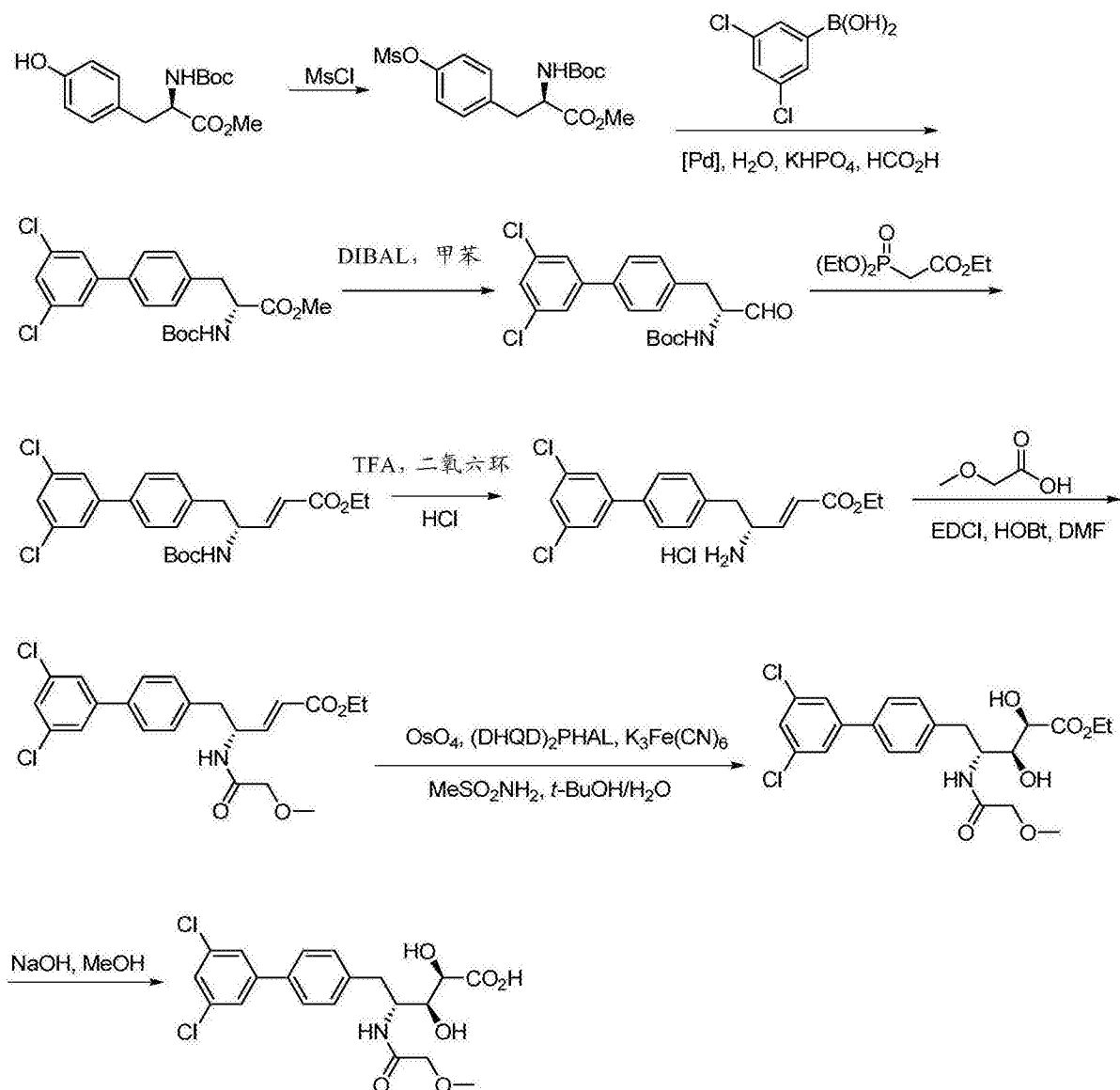
[0305]



[0306] 实施例2

[0307] 根据以下所示反应条件可以制备以下化合物。

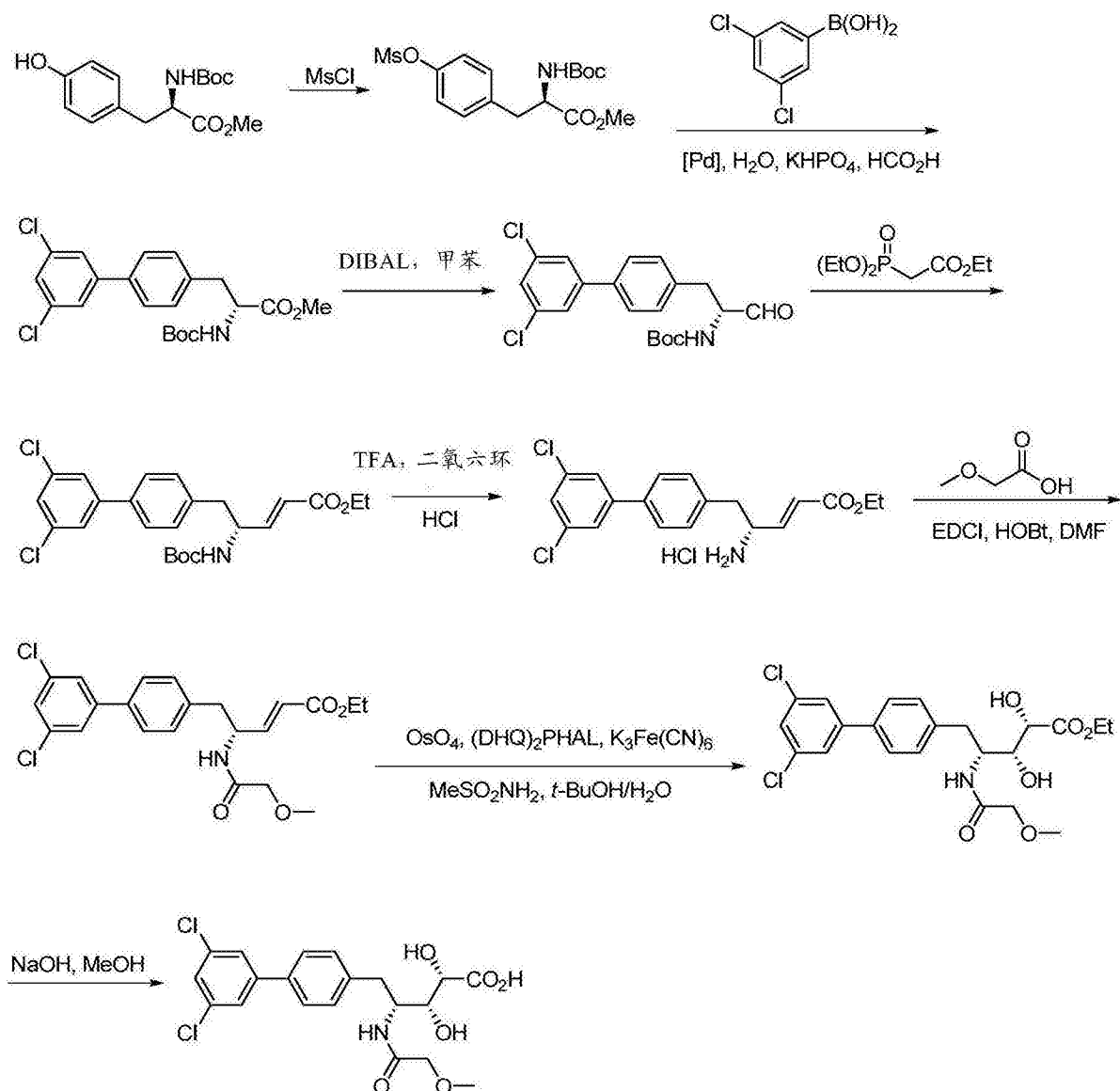
[0308]



[0309] 实施例3

[0310] 根据以下所示反应条件可以制备以下化合物。

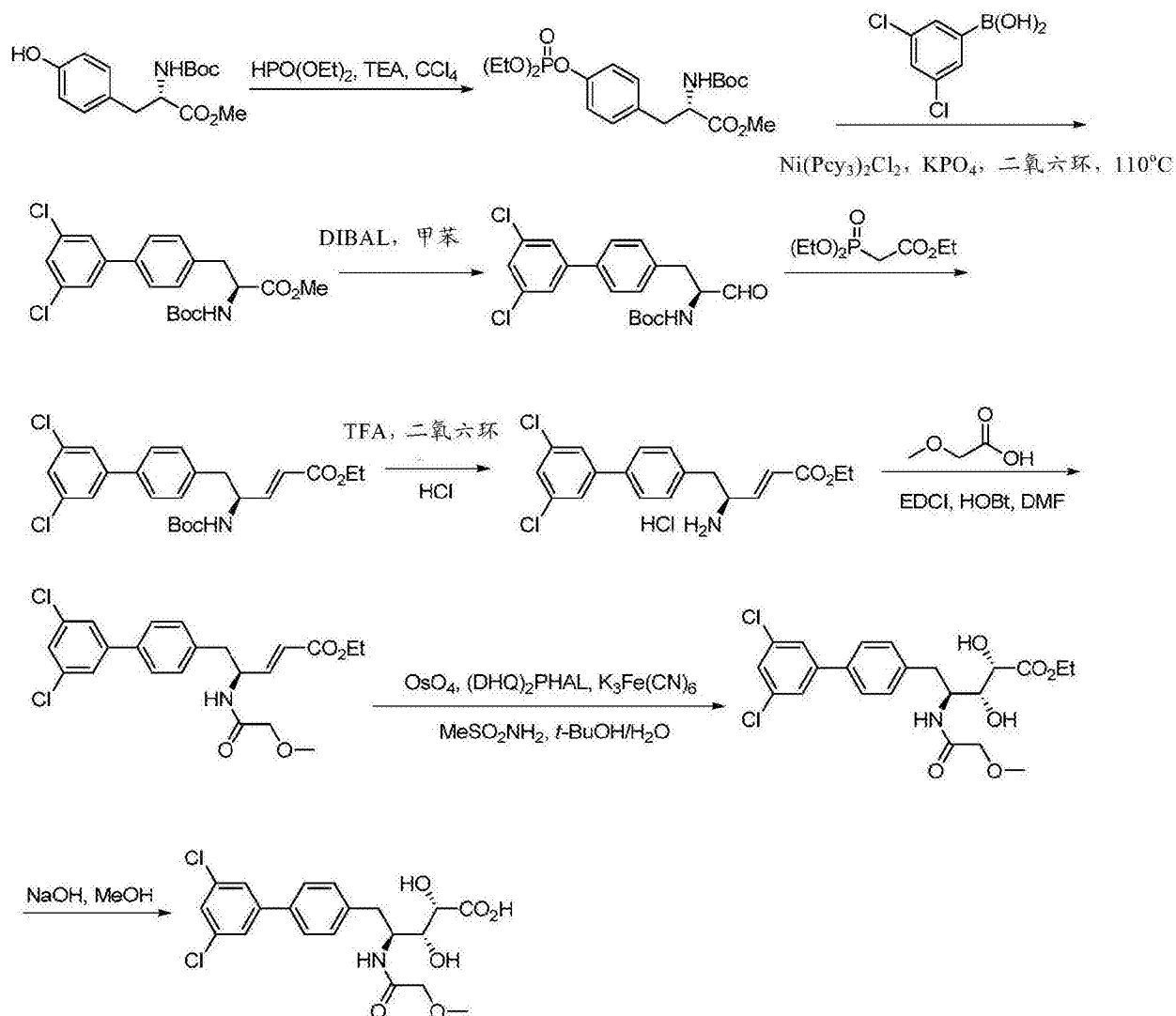
[0311]



[0312] 实施例4

[0313] 根据以下所示反应条件可以制备以下化合物。

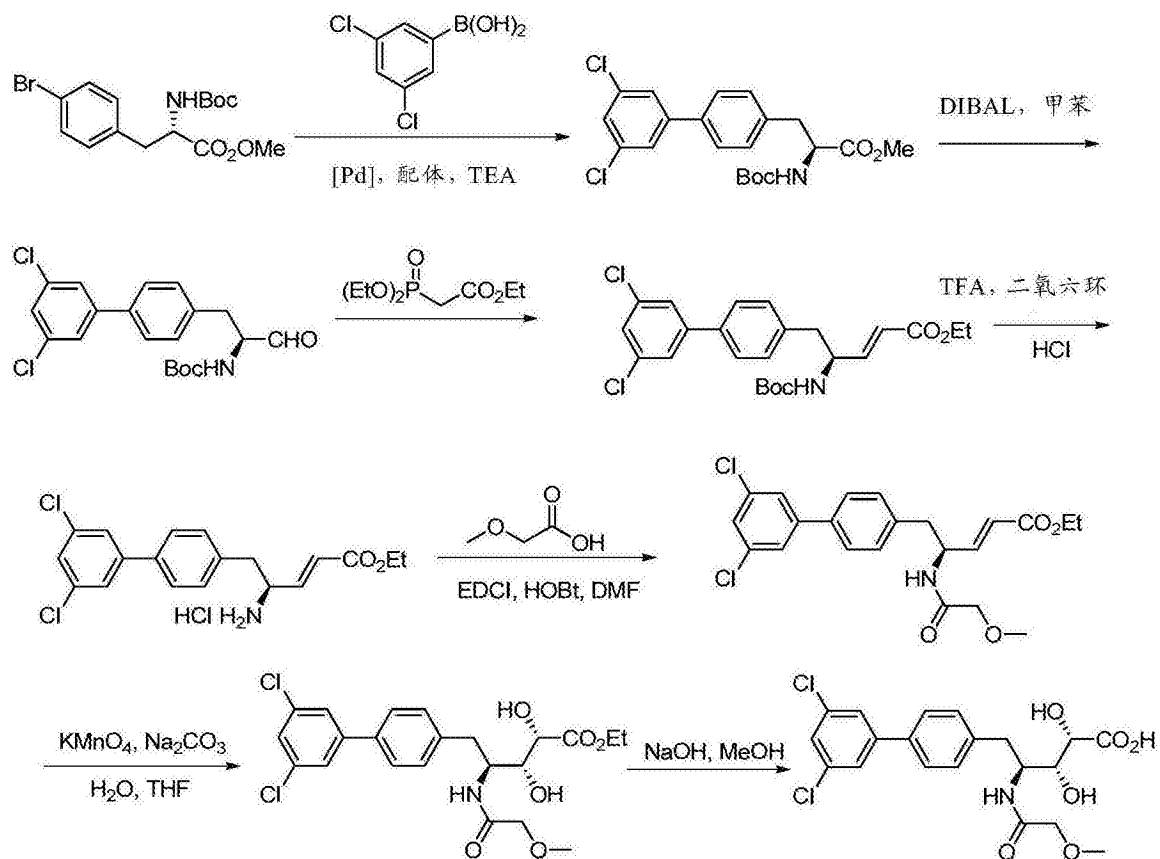
[0314]



[0315] 实施例5

[0316] 根据以下所示反应条件可以制备以下化合物。

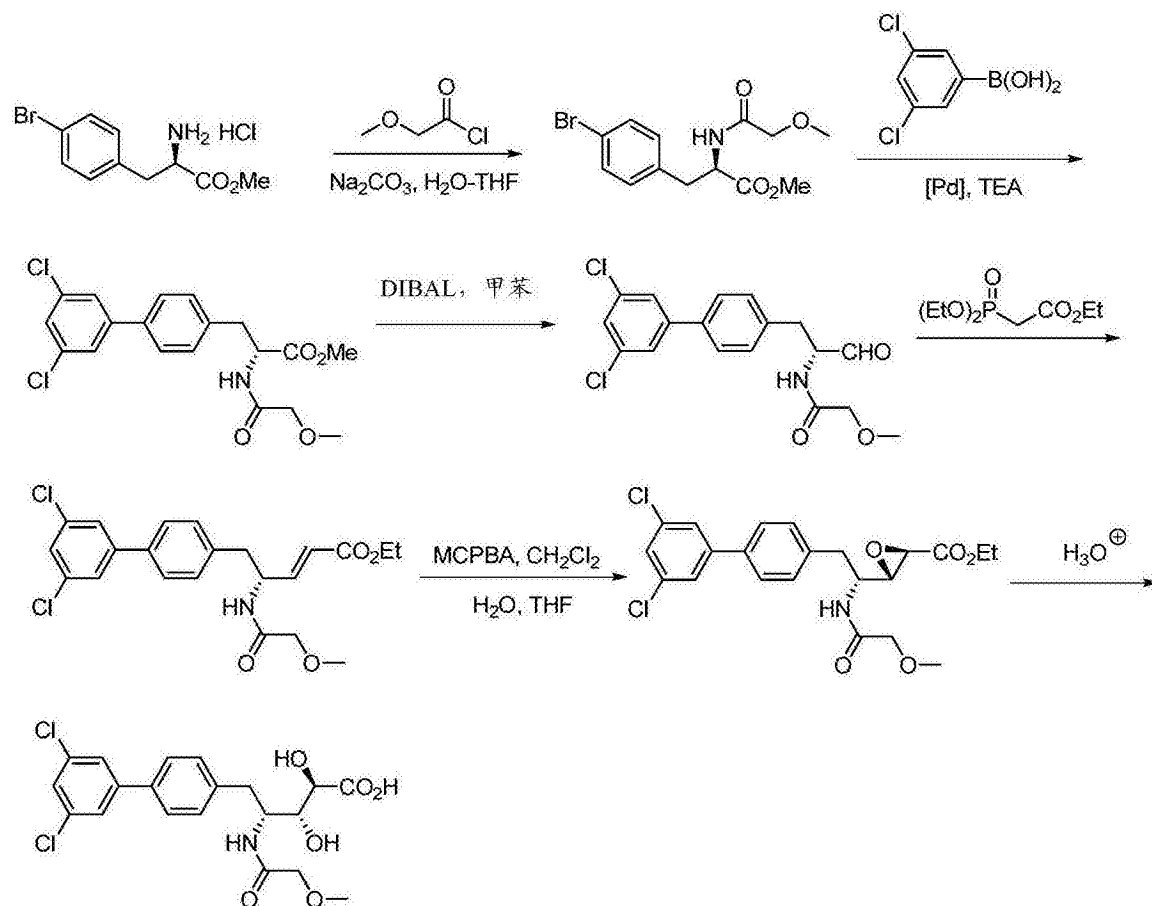
[0317]



[0318] 实施例6

[0319] 根据以下所示反应条件可以制备以下化合物。

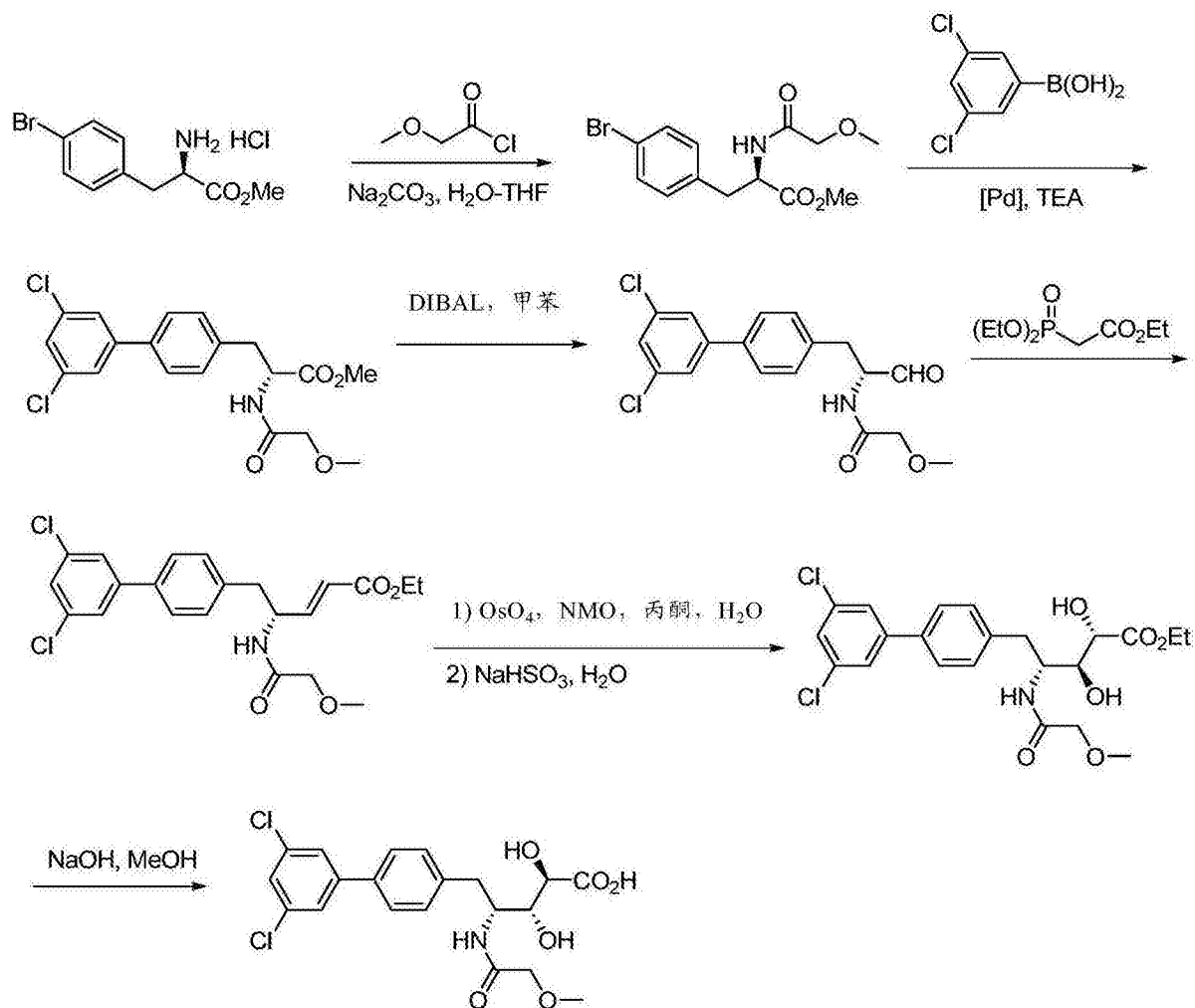
[0320]



[0321] 实施例7

[0322] 根据以下所示反应条件可以制备以下化合物。

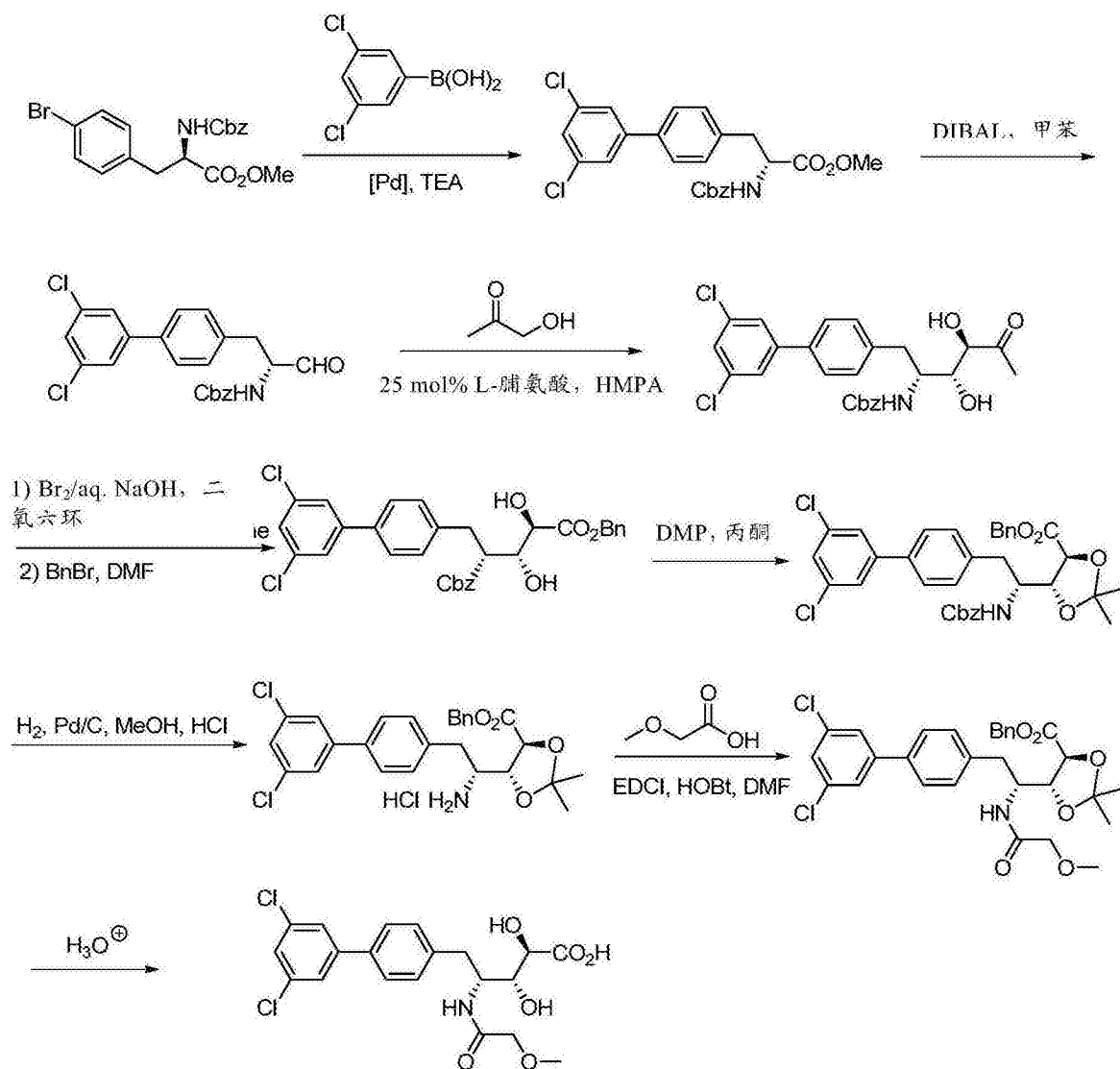
[0323]



[0324] 实施例8

[0325] 根据以下所示反应条件可以制备以下化合物。

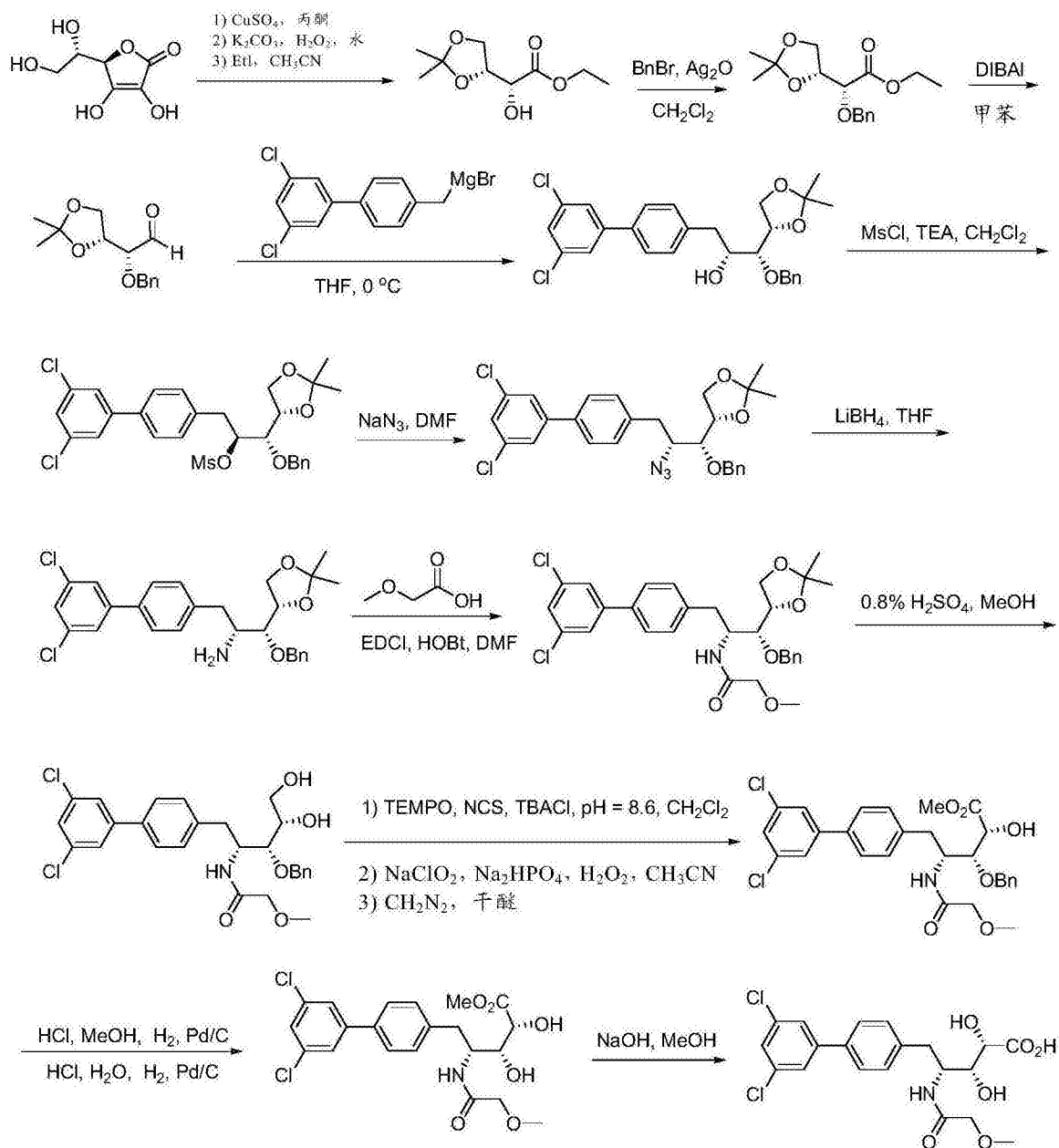
[0326]



[0327] 实施例9

[0328] 根据以下所示反应条件可以制备以下化合物。

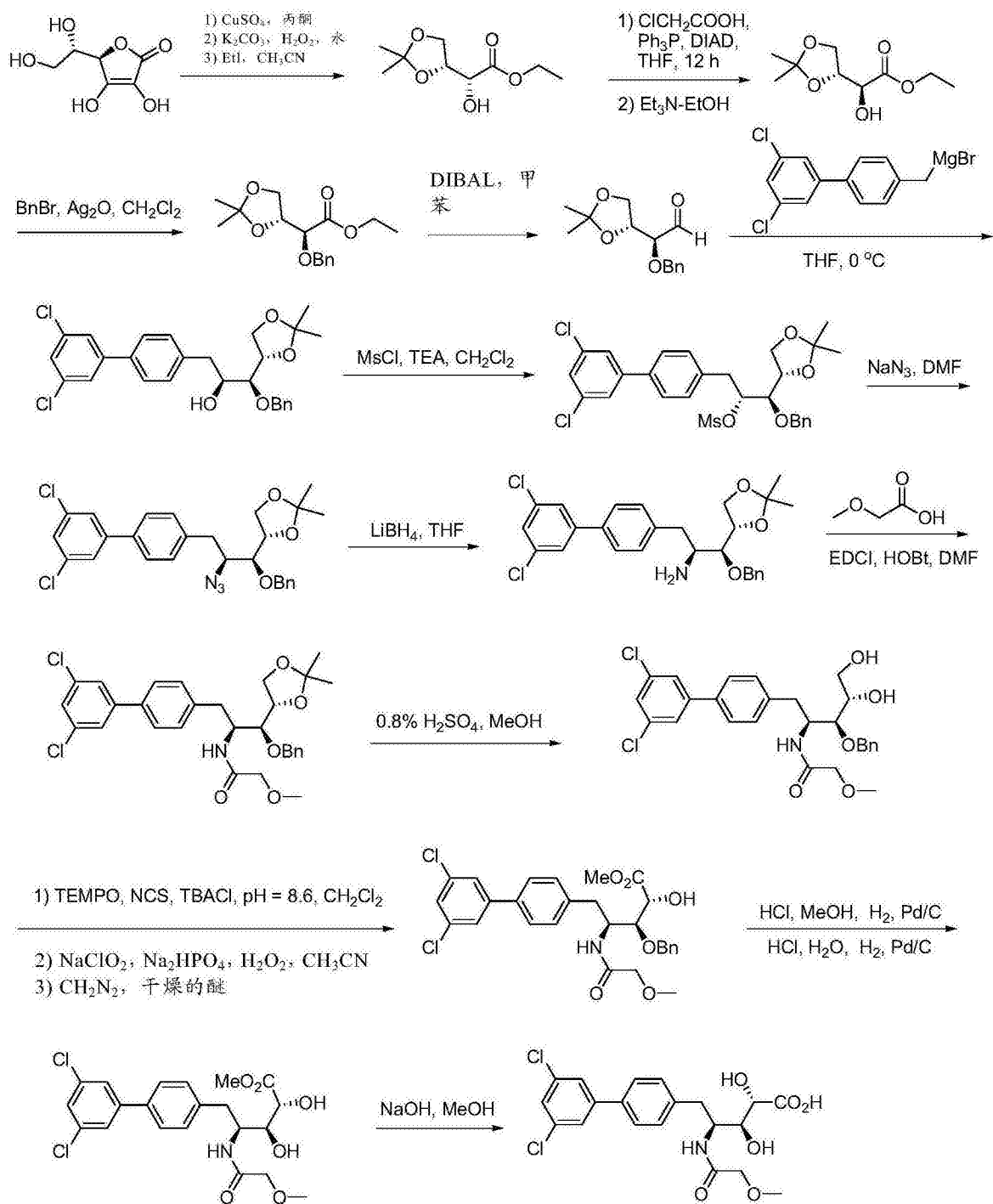
[0329]



[0330] 实施例10

[0331] 根据以下所示反应条件可以制备以下化合物。

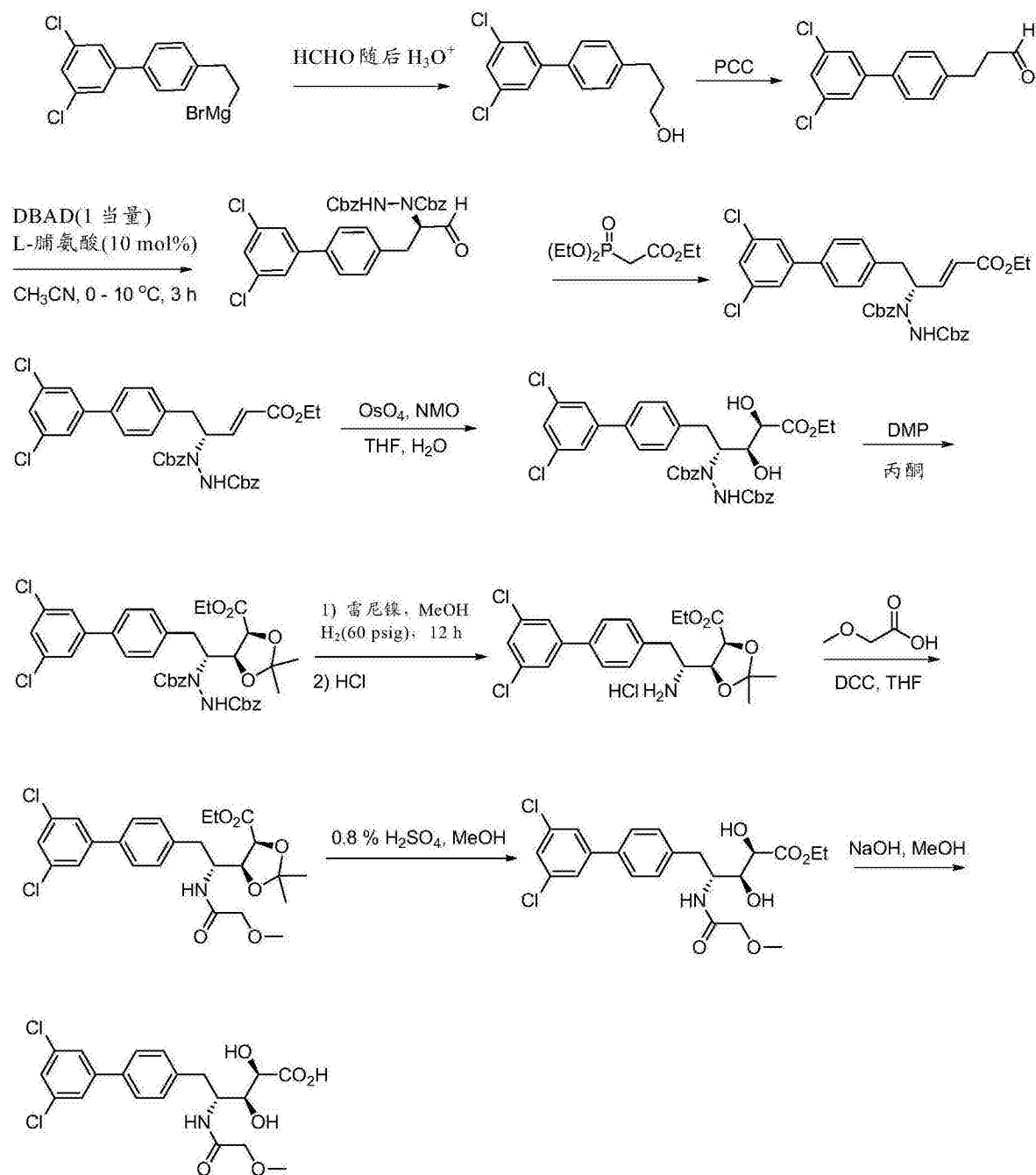
[0332]



[0333] 实施例11

[0334] 根据以下所示反应条件可以制备以下化合物。

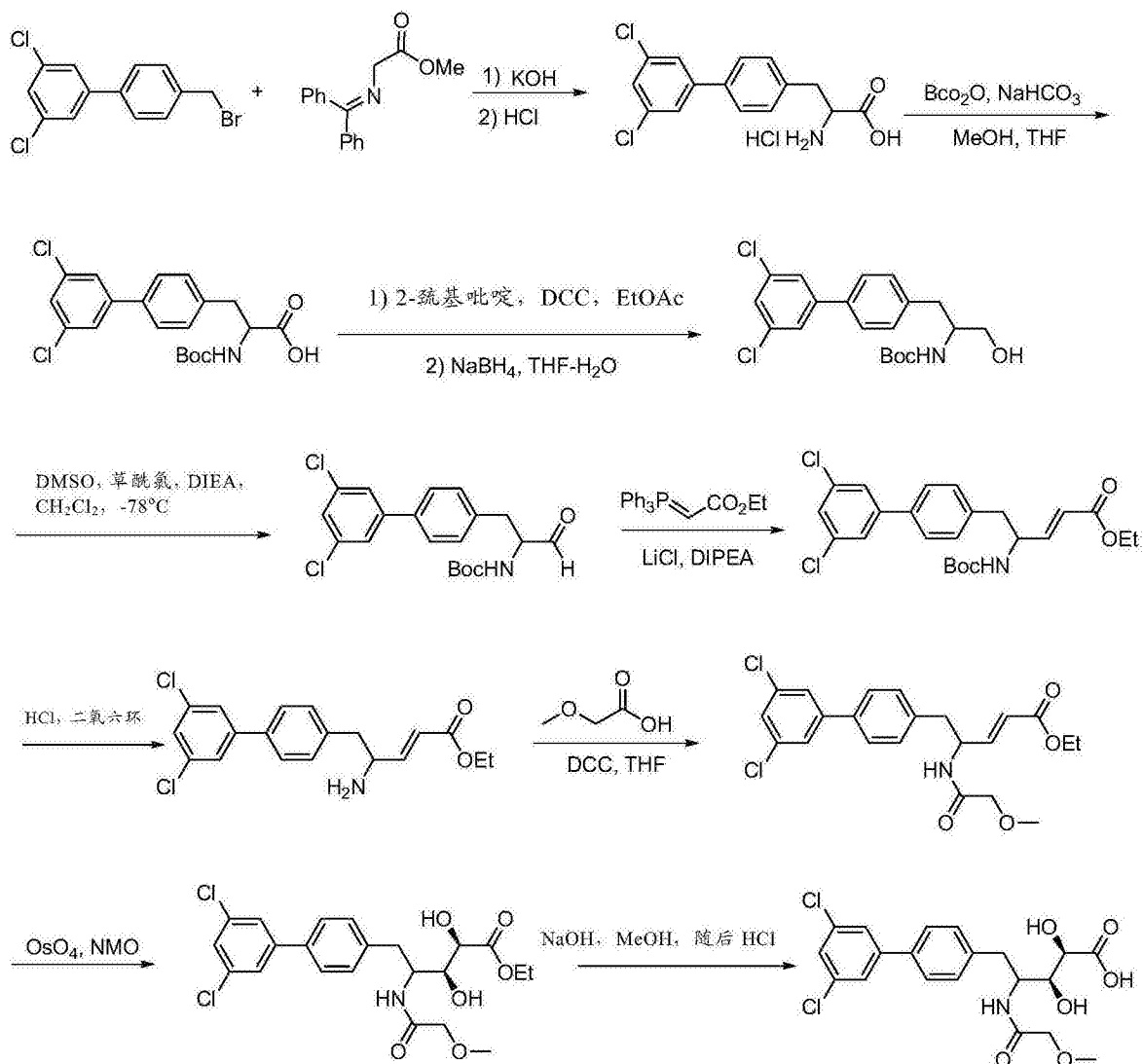
[0335]



[0336] 实施例12

[0337] 根据以下所示反应条件可以制备以下化合物。

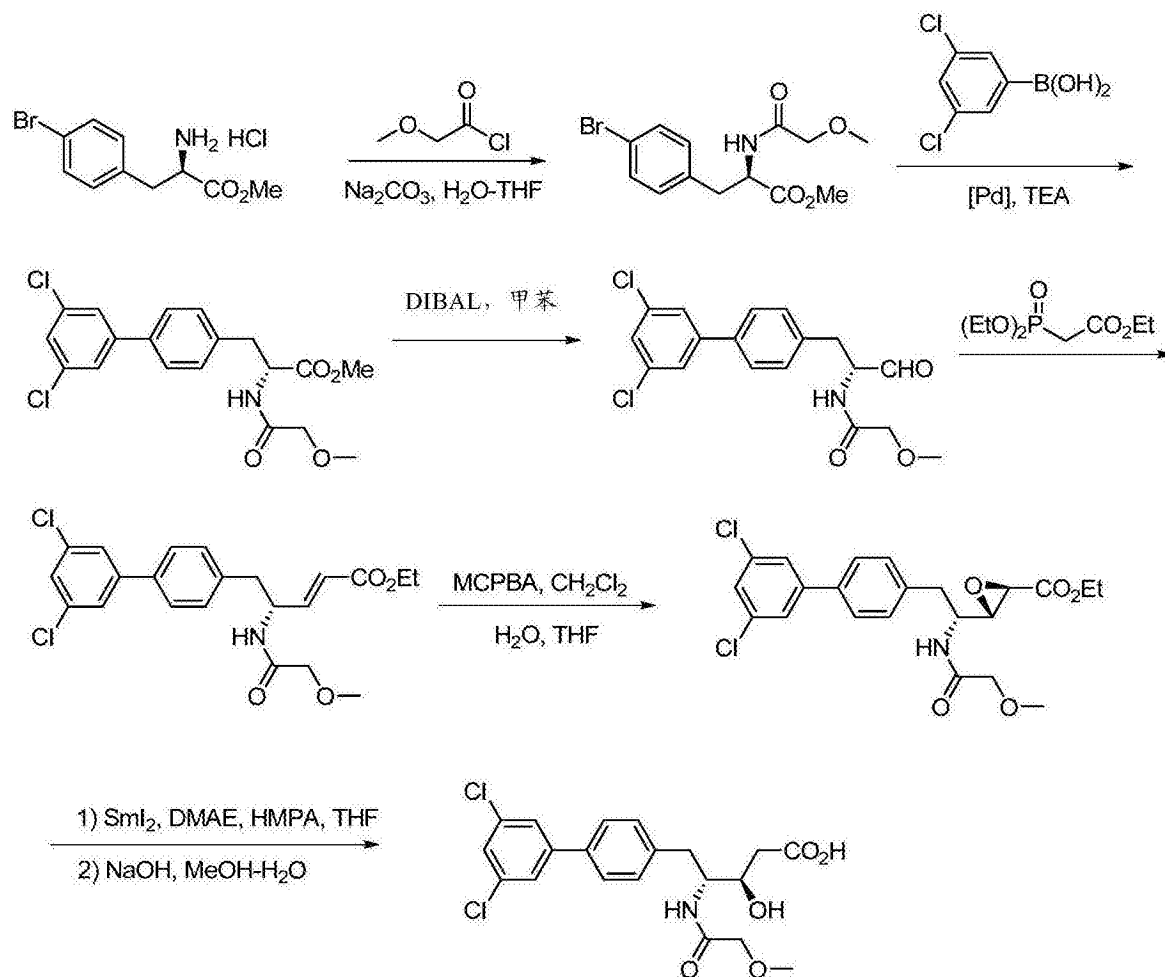
[0338]



[0339] 实施例13

[0340] 根据以下所示反应条件可以制备以下化合物。

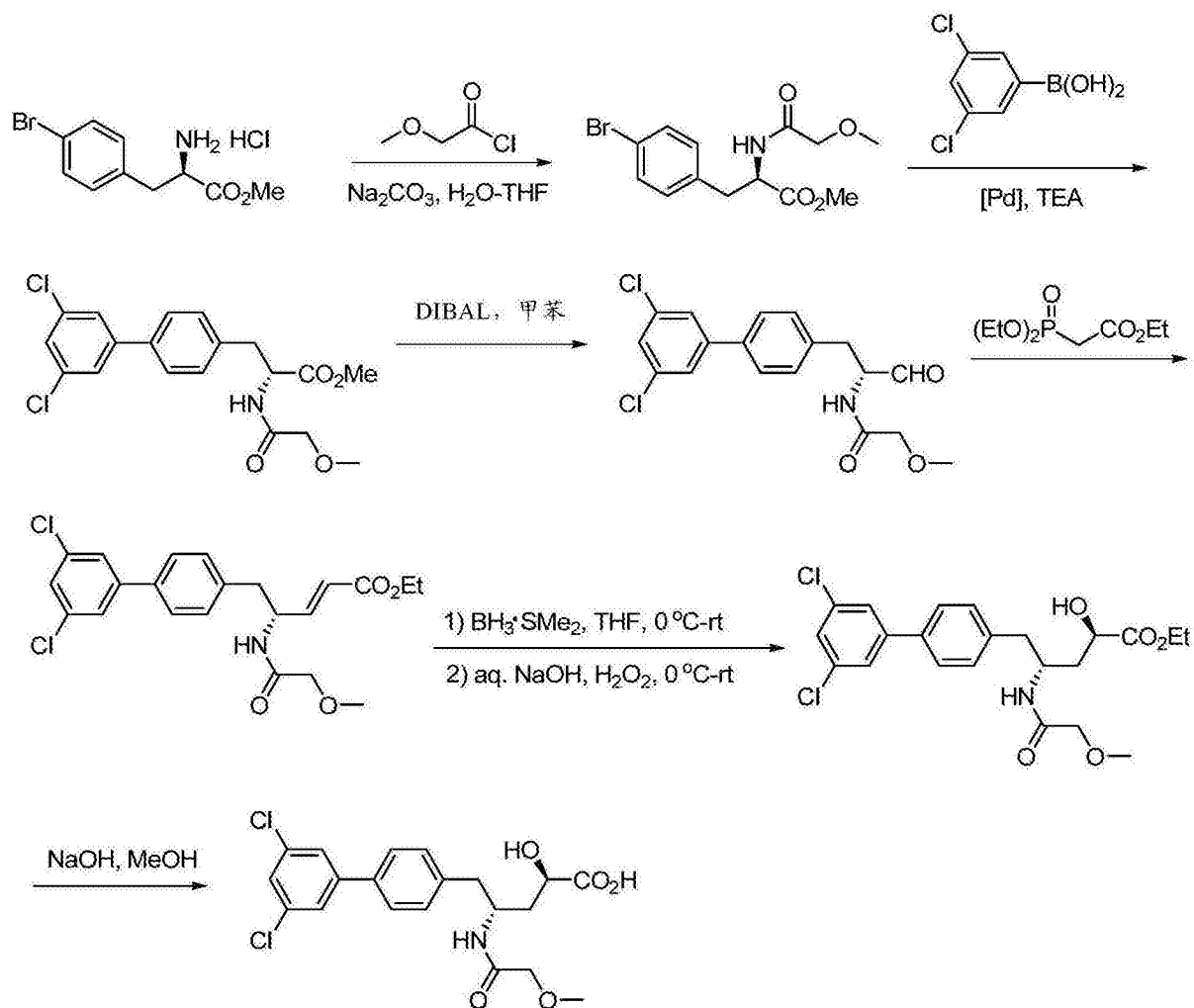
[0341]



[0342] 实施例14

[0343] 根据以下所示反应条件可以制备以下化合物。

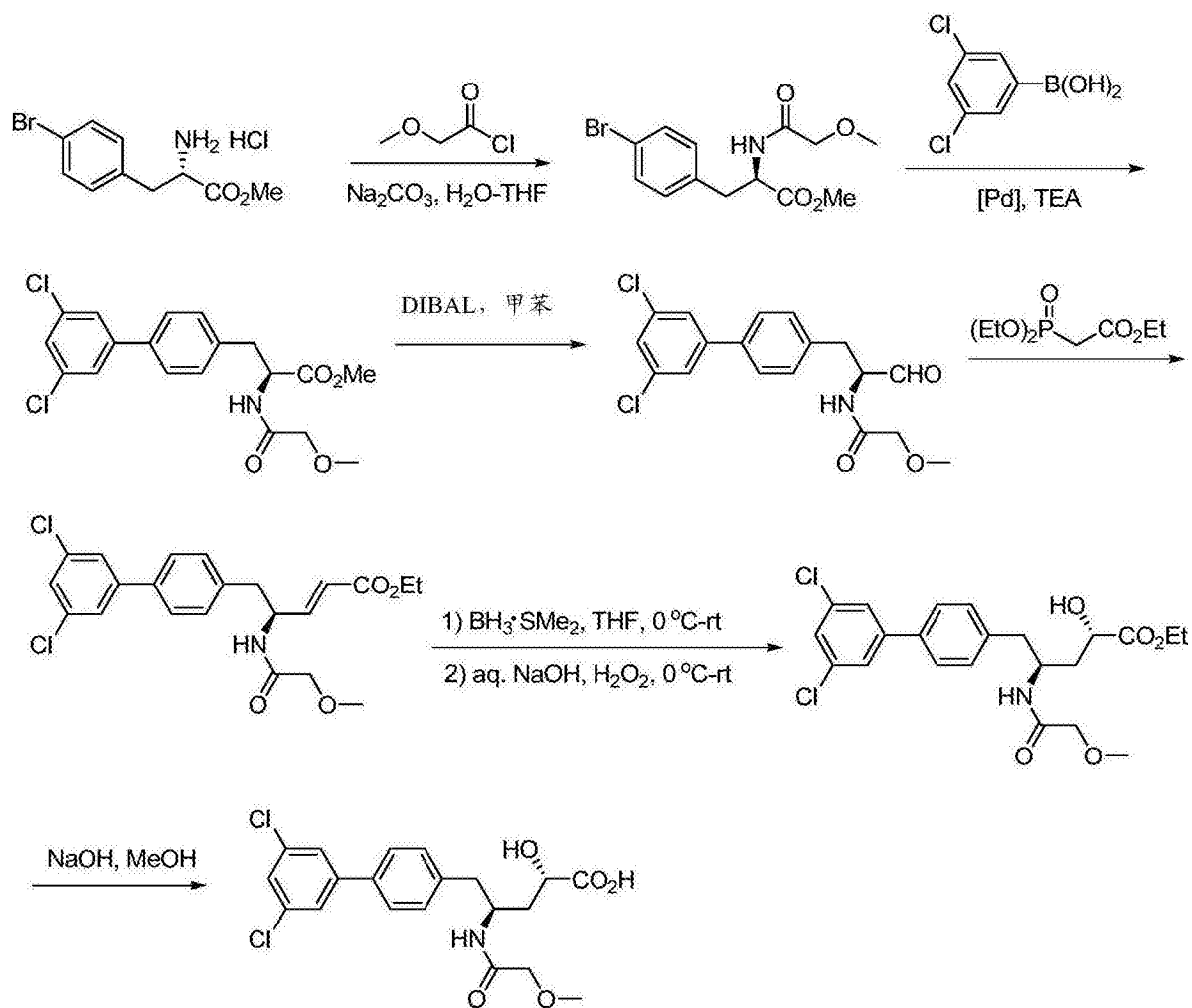
[0344]



[0345] 实施例15

[0346] 根据以下所示反应条件可以制备以下化合物。

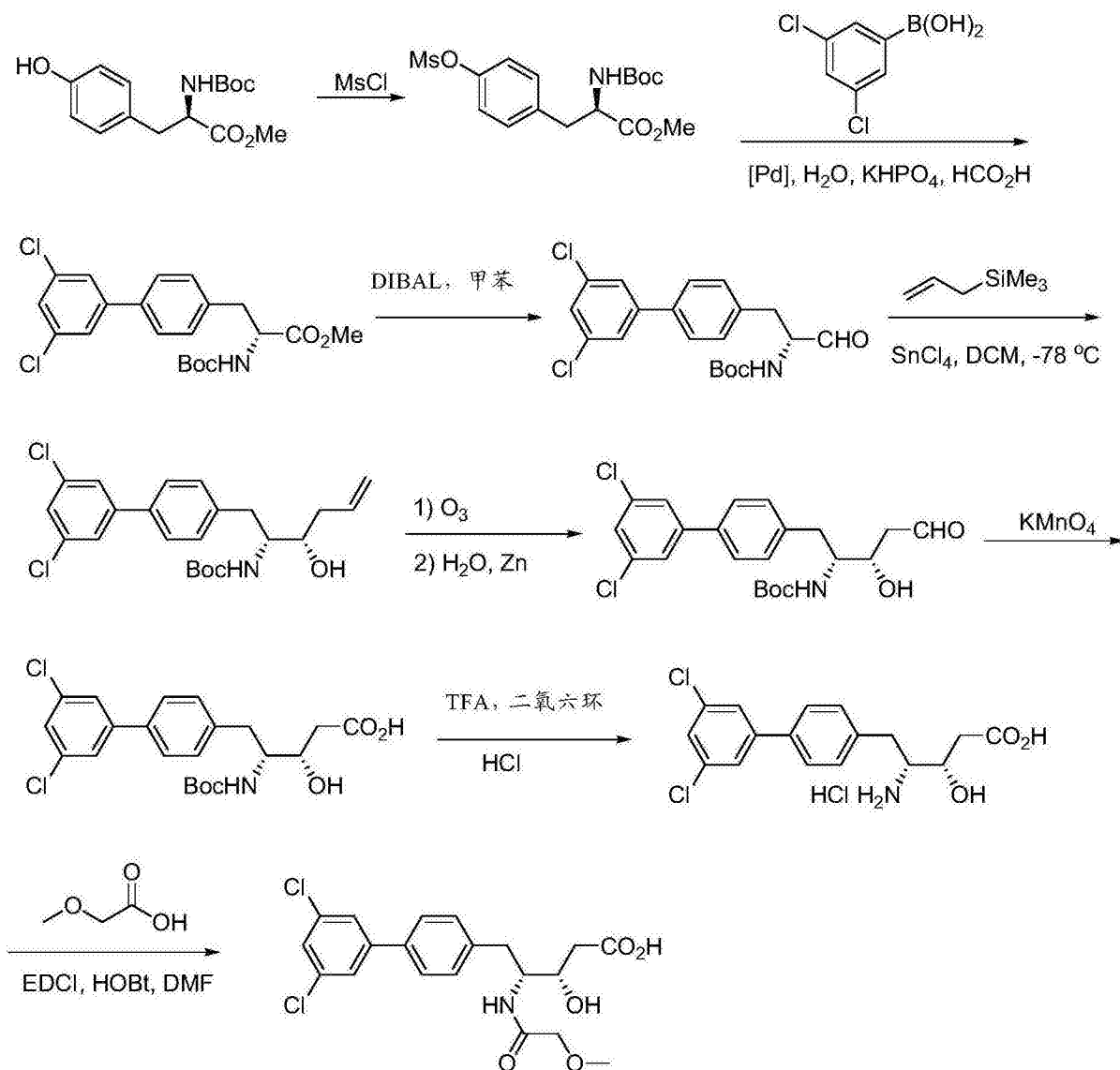
[0347]



[0348] 实施例16

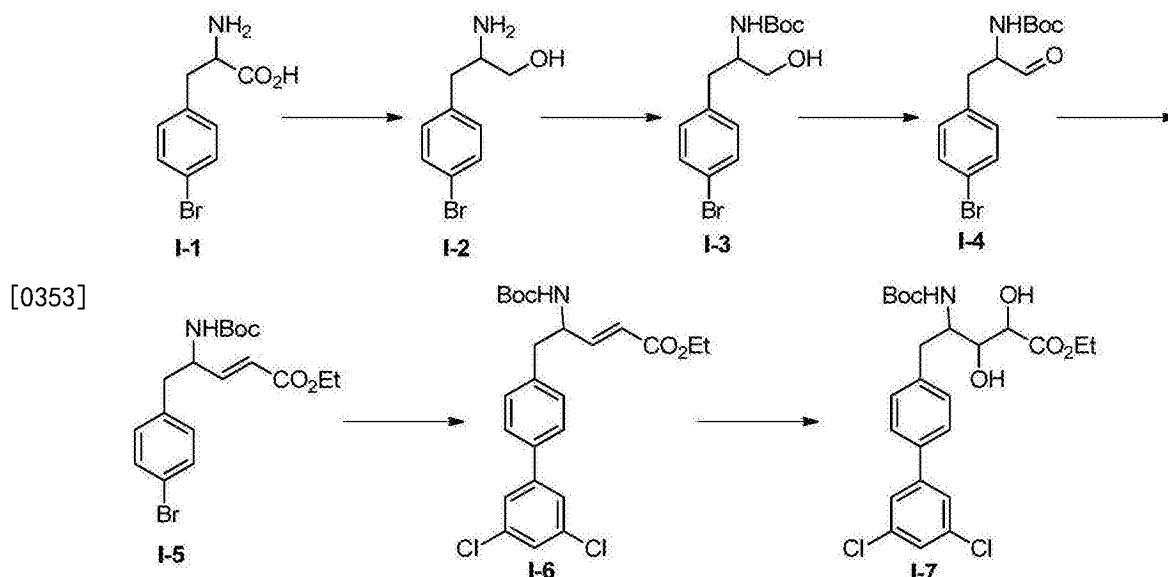
[0349] 根据以下所示反应条件可以制备以下化合物。

[0350]



[0351] 实施例17 (示意图I)

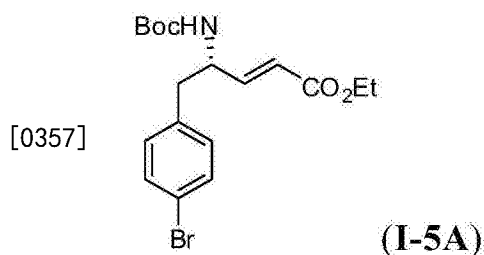
[0352] 根据如下所示合成示意图I制备了以下Boc-保护的化合物。



[0354] 向DL-p-溴苯丙氨酸(I-1)(24.40g,100mmol)的350mL的无水四氢呋喃溶液中加入小份额的硼氢化钠(15.20g,400mmol)。搅拌溶液30分钟。随后将碘(50.80g,200mmol)溶解在85mL的无水四氢呋喃中并且逐滴加入在冰水浴中的原反应烧瓶中。再搅拌30分钟后,将所获得的混合物加热回流30小时,冷却至室温并且逐滴加入300mL的20%KOH。将所获得的溶液在50℃下搅拌2小时,冷却至室温,并且用二氯甲烷(3×300mL)萃取。将合并的有机萃取物用Na₂SO₄干燥。真空去除溶剂获得不需进一步纯化在随后的步骤中使用的残留物I-2。

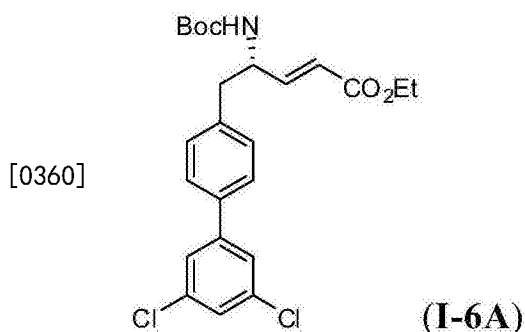
[0355] 在冰水浴下向在200mL的无水MeOH中的以上残留物中逐滴缓慢加入二叔丁基碳酸酯(33.00g,150mmol)。再搅拌30分钟后,将所获得的化合物加热至50℃并且加热1小时。真空去除溶剂获得白色固体,并且用石油醚洗涤两次以获得纯度足够在下一步反应中使用的所需的白色固体(23.00g,70%)产物I-3。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ7.46(d,J=8.4Hz,2H),7.16(d,J=8Hz,2H),6.62(d,J=8.4Hz,1H),3.56(brs,1H),3.36-3.23(m,2H),2.83-2.78(m,1H),2.53(d,J=11.2Hz,1H),1.30(s,9H)。

[0356] 向I-3(23.00g,70mmol)和TEMPO(0.47g,3mmol)的750mL的无水二氯甲烷溶液中加入小份额的三氯异氰尿酸(17.44g,75mmol)。再搅拌20分钟,将所获得的化合物过滤并且用二氯甲烷洗涤。将滤液用饱和硫代硫酸钠(400mL)和饱和盐水(400mL)洗涤。向有机萃取液中加入乙基(三苯基膦)醋酸并且回流2小时。真空去除溶剂获得残留物,并且用快速柱色谱法纯化得到白色固体产物I-5(15.50g,59%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ7.48(d,J=8Hz,2H),7.20(d,J=8Hz,3H),6.88(dd,J=16,5.6Hz,1H),5.85(d,J=15.2Hz,1H),4.34(brs,1H),4.14(q,J=7.2Hz,2H),2.88-2.83(m,1H),2.71-2.64(m,1H),1.30(s,9H),1.20(t,J=7.2Hz,3H)。



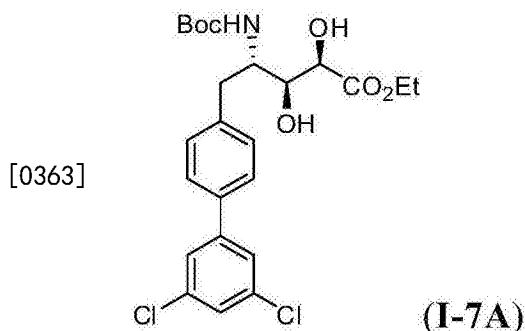
[0358] 按照I-5的合成所描述的一般过程制备的化合物I-5A,产率为65%。¹H-NMR (400MHz,DMSO-d₆): δ 7.48 (d,J=8Hz,2H),7.20 (d,J=8.4Hz,2H),7.16 (s,1H),6.88 (dd,J=15.6,5.6Hz,1H),5.85 (m,1H),4.35 (brs,1H),4.14 (q,J=6.8Hz,2H),2.88-2.83 (m,1H),2.68-2.62 (m,1H),1.30 (s,9H),1.22 (t,J=7.2Hz,3H)。

[0359] 在氮气保护下向I-5 (21.54g,57mmol)和3,5-二氯苯基硼酸(13.00g,68mmol)的260mL的N,N-二甲基甲酰胺的溶液中加入Pd(dppf)Cl₂(0.64g)和2M的Na₂CO₃(75.00g)。将所获得的混合物在95℃下搅拌6小时,冷却至室温,倒入600mL的水中,用乙酸乙酯(2×400mL)萃取并且用饱和盐水洗涤。真空去除溶剂获得残留物,并且用快速柱色谱法纯化得到白色固体产物I-6(15.00g,56%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 7.71-7.67 (m,4H),7.57 (s,1H),7.36 (d,J=8.0Hz,2H),7.23 (d,J=8.4Hz,1H),6.92 (dd,J=15.6,5.2Hz,1H),5.88 (d,J=15.6Hz,1H),4.40 (brs,1H),4.15 (q,J=6.8Hz,2H),2.94-2.90 (m,1H),2.77-2.72 (m,1H),1.31 (s,9H),1.23 (t,J=6.8Hz,3H)。



[0361] 按照I-6的合成所描述的一般过程制备的化合物I-6A,产率为60%。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 7.72-7.67 (m,4H),7.57 (s,1H),7.36 (d,J=8.0Hz,2H),7.23 (d,J=8.8Hz,1H),6.91 (dd,J=15.6,5.2Hz,1H),5.88 (d,J=15.6Hz,1H),4.40 (brs,1H),4.15 (q,J=7.2Hz,2H),2.94-2.90 (m,1H),2.77-2.71 (m,1H),1.31 (s,9H),1.23 (t,J=6.8Hz,3H)。

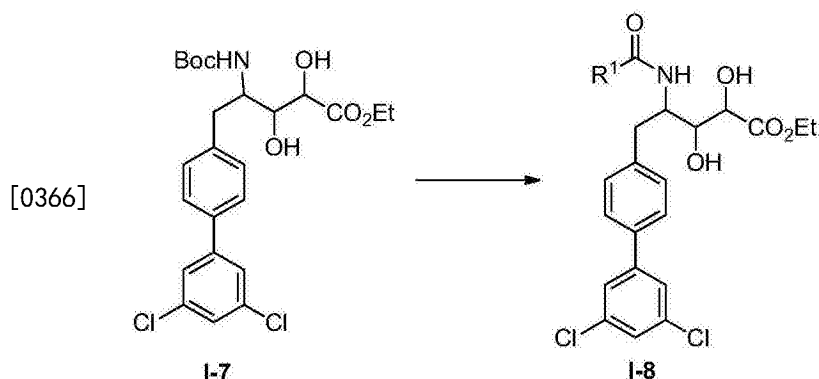
[0362] 在冰水浴下向I-6(9.28g,20mmol)的60mL的四氢呋喃、60mL的丙酮和60mL的水的溶液中加入在甲苯(6mL)中的0.1M OsO₄。将所获得的混合物再搅拌15分钟。向反应中加入NMO(4.68g,40mmol),室温搅拌过夜,倒入硫代硫酸钠(300mL)的稀释溶液,用乙酸乙酯(2×300mL)萃取并且用饱和盐水洗涤。真空去除溶剂获得残留物,并且用快速柱色谱法纯化得到白色固体产物I-7(7.40g,74%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 7.70-7.64 (m,4H),7.56 (s,1H),7.30 (d,J=7.6Hz,2H),6.77 (d,J=8.8Hz,0.5H),6.51 (d,J=8.8Hz,0.5H),4.14-4.05 (m,3H),3.75-3.67 (m,2H),3.12-2.62 (m,2H),1.28-1.13 (m,12H)。



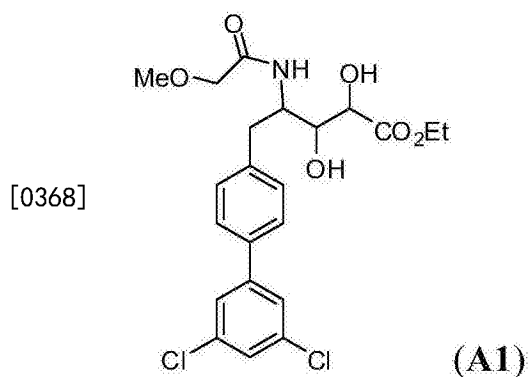
[0364] 在冰水浴下向I-6A(4.64g,10mmol)的40mL的四氢呋喃、40mL的丙酮和40mL的水的

溶液中加入在甲苯 (3mL) 中的 (DHQ) ₂PHAL (0.78g, 1mmol) 和 0.1M 的 OsO₄。将所获得的混合物再搅拌 15 分钟。向反应中加入 NMO (2.34g, 20mmol), 在冰水浴下搅拌过夜, 倒入硫代硫酸钠 (100mL) 的稀释溶液, 用乙酸乙酯 (2×200mL) 萃取并且用饱和盐水洗涤。真空去除溶剂获得残留物, 并且用快速柱色谱法纯化得到白色固体产物 I-7 (3.00g, 60%)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.69–7.64 (m, 4H), 7.55 (s, 1H), 7.29 (d, J=5.2Hz, 2H), 6.74 (d, J=6.0Hz, 1H), 5.00 (brs, 1H), 4.95 (brs, 1H), 4.14–4.10 (m, 3H), 3.76–3.69 (m, 2H), 3.11–3.09 (m, 1H), 2.64–2.60 (m, 1H), 1.28–1.13 (m, 12H)。

[0365] 合成活性酯的一般过程: 在冰水浴下向酸 (30mmol) 和 N-羟基琥珀酰亚胺 (3.68g, 32mmol) 的 120mL 的二氯甲烷溶液中缓慢加入小份额的 DCC (6.60g, 32mmol)。将反应再搅拌 2 小时, 用硅胶垫 (pad) 过滤, 用二氯甲烷洗涤。真空去除溶剂获得不需进一步纯化在随后的步骤中使用的所需产物。

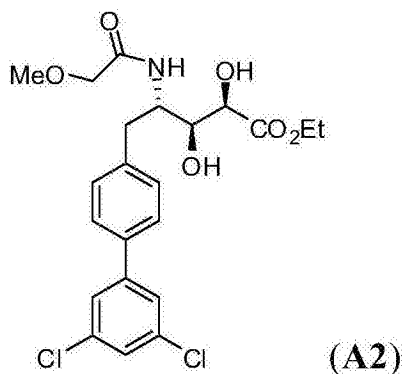


[0367] 向 I-7 (1.00g, 2mmol) 的 8mL 的二氯甲烷和 8mL 乙醇溶液中加入在二氧六环 (6mL) 中的 6M 的 HCl。将反应在 30℃ 下搅拌 2 小时。真空去除溶剂获得残留物, 在冰水浴下溶解在 10mL 的 N,N-二甲基甲酰胺中。将 14% Na₂CO₃ (3.03g, 4mmol) 和活性酯 (3mmol) 加入反应, 在室温下搅拌 3 小时, 倒入氯化铵的稀释溶液 (100mL) 中, 用乙酸乙酯 (2×100mL) 萃取并且用饱和盐水洗涤。真空去除溶剂获得残留物, 并且用快速柱色谱法纯化得到 I-8。



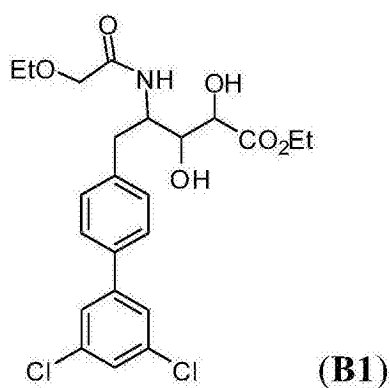
[0369] 按照 I-8 的合成所描述的一般过程制备 A1, 产率为 64%。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.83 (d, J=9.2Hz, 0.5H), 7.72–7.65 (m, 4H), 7.56 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.8Hz, 0.5H), 7.30 (d, J=7.6Hz, 2H), 4.16–4.04 (m, 4H), 3.75–3.64 (m, 3H), 3.24 (s, 1.5H), 3.20 (s, 1.5H), 3.12–2.79 (m, 2H), 1.22–1.14 (m, 3H)。

[0370]



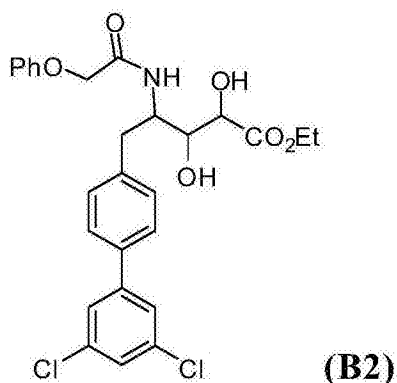
[0371] 按照I-8的合成所描述的一般过程制备A2,产率为60%。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.83 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.72-7.65 (m, 4H), 7.56 (s, 1H), 7.31 (d, J=8.0Hz, 2H), 4.16-4.10 (m, 4H), 3.79-3.60 (m, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.12-3.07 (m, 1H), 2.82-2.76 (m, 1H), 1.23 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0372]



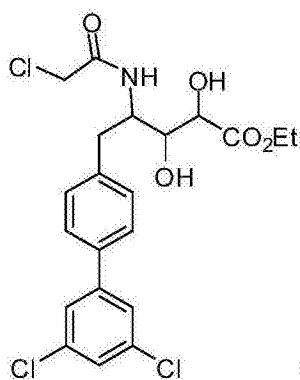
[0373] 按照I-8的合成所描述的一般过程制备B1,产率为70%。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.72-7.65 (m, 4H), 7.56 (s, 1H), 7.37-7.28 (m, 3H), 4.17-4.03 (m, 4H), 3.78-3.70 (m, 3H), 3.39-3.31 (m, 2H), 2.90-2.79 (m, 2H), 1.21-1.08 (m, 6H)。

[0374]



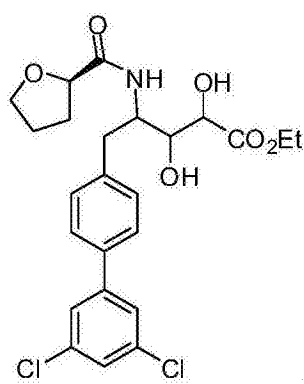
[0375] 按照I-8的合成所描述的一般过程制备B2,产率为55%。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.09-7.56 (m, 6H), 7.29-7.23 (m, 4H), 6.93-6.84 (m, 3H), 4.41-4.36 (m, 2H), 4.18-4.06 (m, 4H), 3.78-3.77 (m, 1H), 2.89-2.73 (m, 2H), 1.22-1.15 (m, 3H)。

[0376]



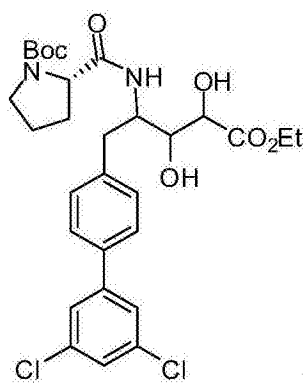
[0377] 按照I-8的合成所描述的一般过程制备B3,产率为50%。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.19 (d, J=6.0Hz, 0.4H), 8.02 (d, J=5.6Hz, 0.6H), 7.72-7.56 (m, 5H), 7.30 (d, J=5.2Hz, 2H), 5.35-5.07 (m, 2H), 4.08-3.95 (m, 6H), 3.25 (brs, 1H), 3.10-2.73 (m, 2H), 1.21-1.15 (m, 3H)。

[0378]



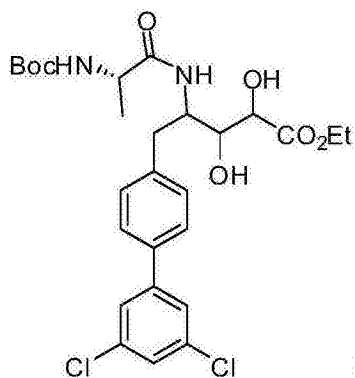
[0379] 按照I-8的合成所描述的一般过程制备B4,产率为58%。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.73-7.64 (m, 5H), 7.55 (s, 1H), 7.29-7.27 (m, 2H), 4.15-4.06 (m, 5H), 3.78-3.69 (m, 3H), 3.15-2.78 (m, 2H), 1.40-1.16 (m, 7H)。

[0380]



[0381] 按照I-8的合成所描述的一般过程制备B5,产率为66%。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.09-7.56 (m, 5H), 7.36-7.30 (m, 3H), 4.17-3.70 (m, 6H), 3.28-3.13 (m, 2H), 2.89-2.73 (m, 2H), 1.91-1.14 (m, 3H), 0.85-0.82 (m, 13H)。

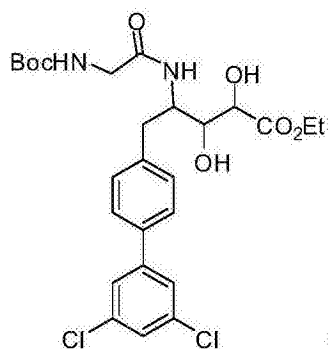
[0382]



(B6)

[0383] 按照I-8的合成所描述的一般过程制备B6,产率为72%。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.01 (d, J=6.0Hz, 0.5H), 7.69-7.61 (m, 4.5H), 7.56 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 6.81-6.74 (m, 1H), 4.23-3.67 (m, 6H), 3.20-3.14 (m, 1H), 2.82-2.68 (m, 1H), 1.21-0.89 (m, 15H)。

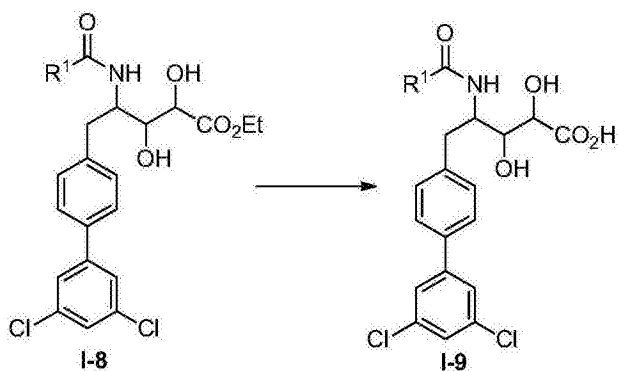
[0384]



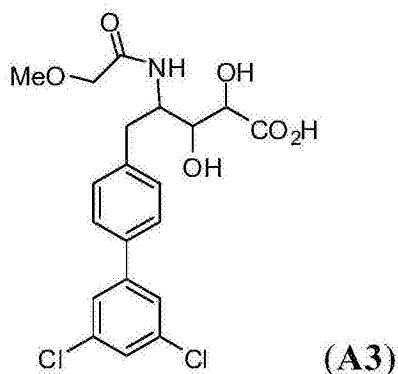
(B7)

[0385] 按照I-8的合成所描述的一般过程制备B7,产率为46%。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.80-7.62 (m, 5H), 7.56 (s, 1H), 7.30 (m, J=5.2Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.07 (brs, 1H), 4.90 (brs, 1H), 4.17-3.69 (m, 4H), 3.08-3.05 (m, 1H), 2.83-2.68 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.21-1.18 (t, J=4.8Hz, 3H)。

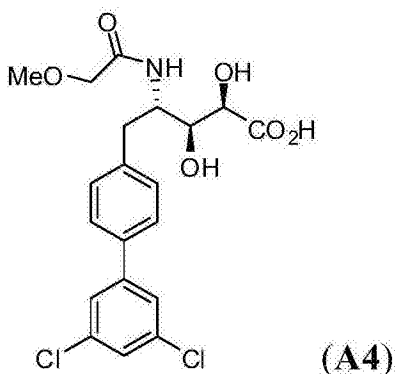
[0386] 合成I-9的一般过程:向I-8 (1mmol) 的10mL的四氢呋喃和0.2mL的水溶液中加入一水合氢氧化锂 (0.21g, 5mmol)。将反应在35℃下搅拌1小时,倒入稀释的盐酸 (60mL) 中,用乙酸乙酯 (2×60mL) 萃取并且用饱和盐水洗涤。真空去除溶剂获得残留物,并且用快速柱色谱法纯化得到期望的产物I-9。



[0387]



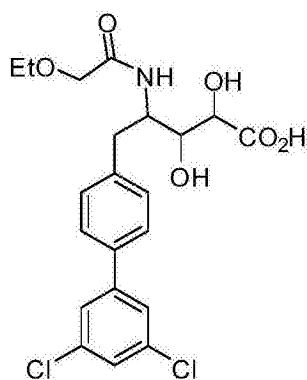
[0388] 按照I-9的合成所描述的一般过程制备A3,产率为40%。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.80 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.72-7.65 (m, 4H), 7.56 (s, 1H), 7.31 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.16-4.05 (m, 2H), 3.78-3.61 (m, 3H), 3.22-3.20 (ss, 3H), 3.11-3.08 (m, 1H), 2.82-2.76 (m, 1H)。



[0389]

[0390] 按照I-9的合成所描述的一般过程制备A4,产率为43%。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.80 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.72-7.65 (m, 4H), 7.56 (s, 1H), 7.31 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.04 (brs, 1H), 4.85 (brs, 1H), 4.17-4.09 (m, 2H), 3.75-3.65 (m, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.11-3.07 (m, 1H), 2.82-2.76 (m, 1H)。

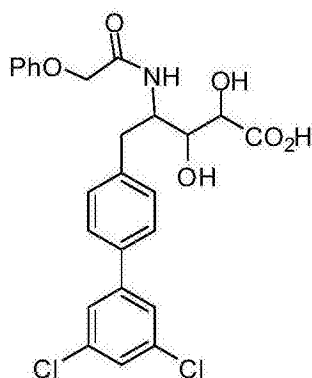
[0391]



(B8)

[0392] 按照I-9的合成所描述的一般过程制备B8,产率为50%。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.82-7.61 (m, 4H), 7.54 (s, 1H), 7.45-7.30 (m, 3H), 3.92-3.55 (m, 4H), 3.39-3.14 (m, 3H), 2.94-2.82 (m, 2H), 1.09-0.99 (m, 3H)。

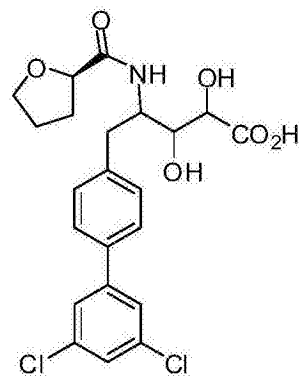
[0393]



(B9)

[0394] 按照I-9的合成所描述的一般过程制备B9,产率为48%。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.09-7.56 (m, 6H), 7.30-7.23 (m, 4H), 6.92-6.85 (m, 3H), 4.40-4.38 (m, 2H), 4.20-4.11 (m, 2H), 3.82-3.80 (m, 1H), 3.09-2.79 (m, 2H)。

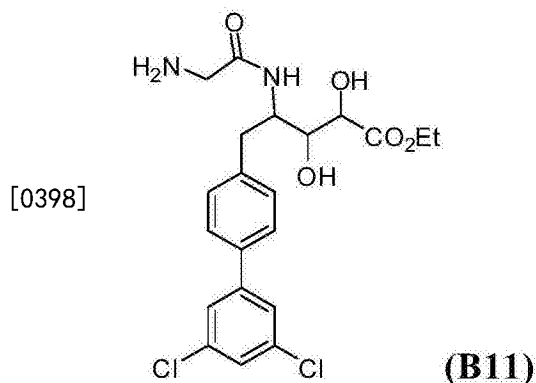
[0395]



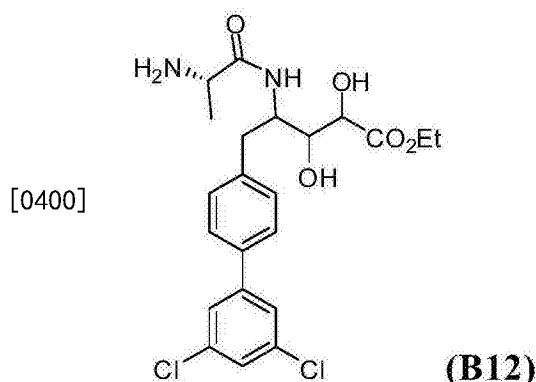
(B10)

[0396] 按照I-9的合成所描述的一般过程制备B10,产率为60%。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.69-7.65 (m, 5H), 7.56 (s, 1H), 7.29 (brs, 2H), 4.11-4.04 (m, 3H), 3.78-3.70 (m, 3H), 3.10-2.78 (m, 2H), 1.98-1.17 (m, 4H)。

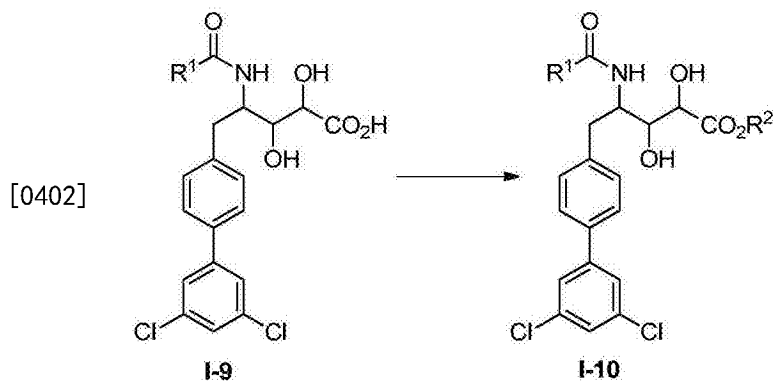
[0397] 从Boc-酰胺合成胺的一般过程:向酰胺(250mg)的10mL的乙酸乙酯溶液中加入在乙酸乙酯(5mL)中的5.8M的HCl。将反应在25℃下搅拌2小时,倒入饱和碳酸氢钠(60mL)中,用乙酸乙酯(2×50mL)萃取并且用无水硫酸钠干燥。真空去除溶剂获得残留物,并且用快速柱色谱法纯化得到期望的产物。



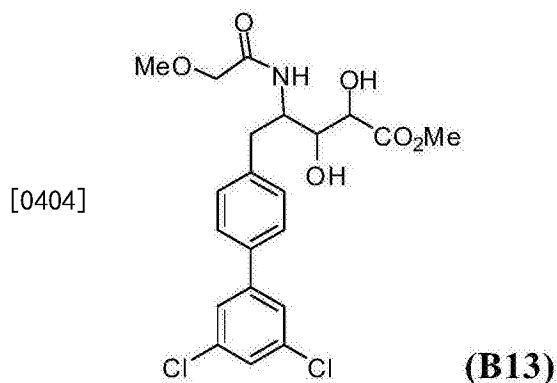
[0399] 按照以上所述的一般过程制备的B11,产率为43%。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.71-7.56 (m, 6H), 7.36-7.31 (m, 2H), 4.19-4.12 (m, 4H), 3.73-3.65 (m, 1H), 3.39-3.09 (m, 3H), 2.75 (brs, 1H), 1.21 (brs, 3H)。



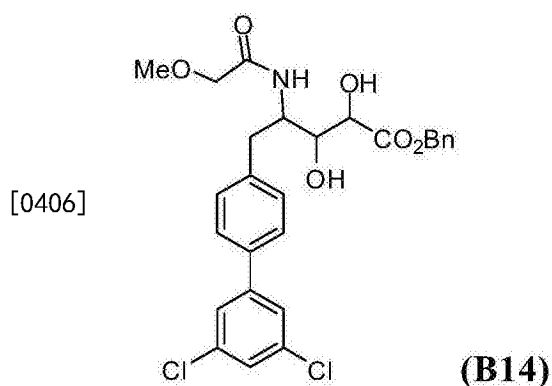
[0401] 按照以上所述的一般过程制备的B12,产率为55%。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.93-7.64 (m, 5H), 7.55 (s, 1H), 7.31 (d, J=4.4Hz, 2H), 4.17-4.03 (m, 4H), 3.73-3.70 (m, 1H), 3.45-3.08 (m, 2H), 2.81-2.75 (m, 1H), 1.21 (brs, 3H), 0.95 (brs, 3H)。



[0403] 合成酯I-10的一般过程:向I-9 (0.9mmol) 的5mL的乙醇溶液中加入在乙酸乙酯 (5mL) 中的5.8M的HCl。将反应在25℃下搅拌3小时,倒入饱和的碳酸氢钠 (60mL) 中,用乙酸乙酯 (2×50mL) 萃取并且用无水硫酸钠干燥。真空去除溶剂获得残留物,并且用快速柱色谱法纯化得到期望的产物I-10。



[0405] 按照I-10的合成所描述的一般过程制备的化合物B13,产率为60%。¹H-NMR (400MHz,DMSO-d₆): δ 7.80 (d,J=6.0Hz,1H),7.71-7.65 (m,4H),7.55 (s,1H),7.30 (d,J=5.2Hz,2H),5.12 (d,J=5.2Hz,2H),4.18-4.14 (m,2H),3.80-3.61 (m,6H),3.19 (s,3H),3.11-3.08 (m,1H),2.81-2.77 (m,1H)。



[0407] 按照I-10的合成所描述的一般过程制备的化合物B14,产率为57%。¹H-NMR (400MHz,DMSO-d₆): δ 7.70 (d,J=0.8Hz,2H),7.65 (d,J=5.2Hz,2H),7.56 (s,1H),7.46 (d,J=6.0Hz,1H),7.38-7.22 (m,7H),5.15-5.05 (m,3H),4.17 (brs,2H),3.78-3.63 (m,3H),3.21 (s,3H),2.93-2.90 (m,1H),2.81-2.78 (m,1H)。

[0408] 实施例18

[0409] 试验

[0410] 增殖试验

[0411] 进行增殖试验以评估本文中所述化合物对肿瘤性细胞的生长速率的作用。对于本文中所述的各个增殖试验,使SK-MEL-28、MDA-MB-468或Panc-1细胞在辅以10%的FBS的RPMI培养液中生长并且以20,000个细胞/孔在无菌96-孔组织培养板上涂板并且使其附着过夜。在SK-MEL-28增殖试验(图1)中分别以20 μ M和10 μ M加入化合物B1至化合物B14。在MDA-MB-468(图2A)和Panc-1增殖试验(图2B)中分别以20 μ M和10 μ M加入化合物B3、B5、B7、B11和B12。将板培养72小时(37 $^{\circ}$ C,5%CO₂)。使用MTS试验(CellTiter 96 Aqueous,Promega)根据生产商的标准协议(manufacturer's standard protocol)确定与DMSO对照相比的百分比可行性。在SK-MEL-28试验中使用的标准是浓度为10 μ M的MG132(蛋白酶体抑制剂)。将其用作细胞杀伤的阳性对照。所有试验都参照作为100%增殖对照的DMSO。

[0412] 具体的,证明了化合物B12在浓度为20 μ M时的优异的抑制作用,这比对照更有效约20倍(图1)。化合物B3、B5、B7和B11也表现了良好的抑制作用。

[0413] 证明了在MDA-MB-468试验和Panc-1试验中化合物B3在两种浓度下的良好的抑制作用,在MDA-MB-468试验中在20 μ M和10 μ M浓度下分别表现出5.5%和6.0%的生长速率并且在Panc-1试验中表现出5.2%和4.8%的生长速率。在MDA-MD-468试验中当使用浓度为20 μ M时,化合物B5和化合物B12分别表现出33.5%和11.0%的生长速率。在Panc-1试验中当使用浓度为20 μ M时,化合物B12表现出24.4%的生长速率。

[0414] TNF- α 诱导的NFkB报告基因试验:

[0415] 稳定的MDA-MB-468-NFkB-Luc2p报告基因细胞系的生成:

[0416] 使用MDA-MB-468NFkB-Luc2p报告基因细胞系(图3)评价本文中所述化合物对TNF-介导途径的作用。为构建该细胞系,根据生产商的标准协议使用TransFast转染试剂(Promega)将MDA-MB-468细胞用pGL4.32[luc2P/NF-kB-RE/Hygro]载体(Promega)转染。简要地,使细胞在辅以10%的FBS的RPMI培养液中生长并且在无菌6-孔板(Nunc)上涂板。当细胞为~75%融合时,去除各个孔中的介质用含有pGL4.41[luc2P/NFkB/Hygro]载体和TransFast的1mL的RPMI(不含FBS)培养液替代并且在37 $^{\circ}$ C下转染1小时。随后向孔中加入2mL的具有FBS的RPMI,并且24小时后,加入500ug/ml的潮霉素用于选择以生成稳定的报告基因细胞系。

[0417] 试验结果

[0418] 将稳定的MDA-MB-468-NFkB-Luc2p细胞以10,000个细胞/孔涂在光底(optical-bottom)白壁96-孔板上并且使其附着过夜。分别以20 μ M和5 μ M的浓度加入化合物B1至化合物B14,1小时后用10ng/ml的重组人TNF- α 处理6小时。用荧光素酶试验系统(Promega)和光度计确定荧光素酶的信号。图3中提供了结果。具体地,证明了在20 μ M的浓度下化合物B12的优异的抑制作用。化合物B1、B4和B5也表现了良好的结果。

[0419] 此外,虽然为了清楚和理解的目的,前面已经通过说明和示例的方式进行了详细地描述,但是本领域的技术人员将会理解,不偏离本发明的主旨的情况下可以作出大量和多种修改。因此,应当清楚地理解本文所公开的形式仅为说明并且不旨在限制本公开的范围,而且还覆盖了在本发明的真实范围和主旨内的所有修改和替换。

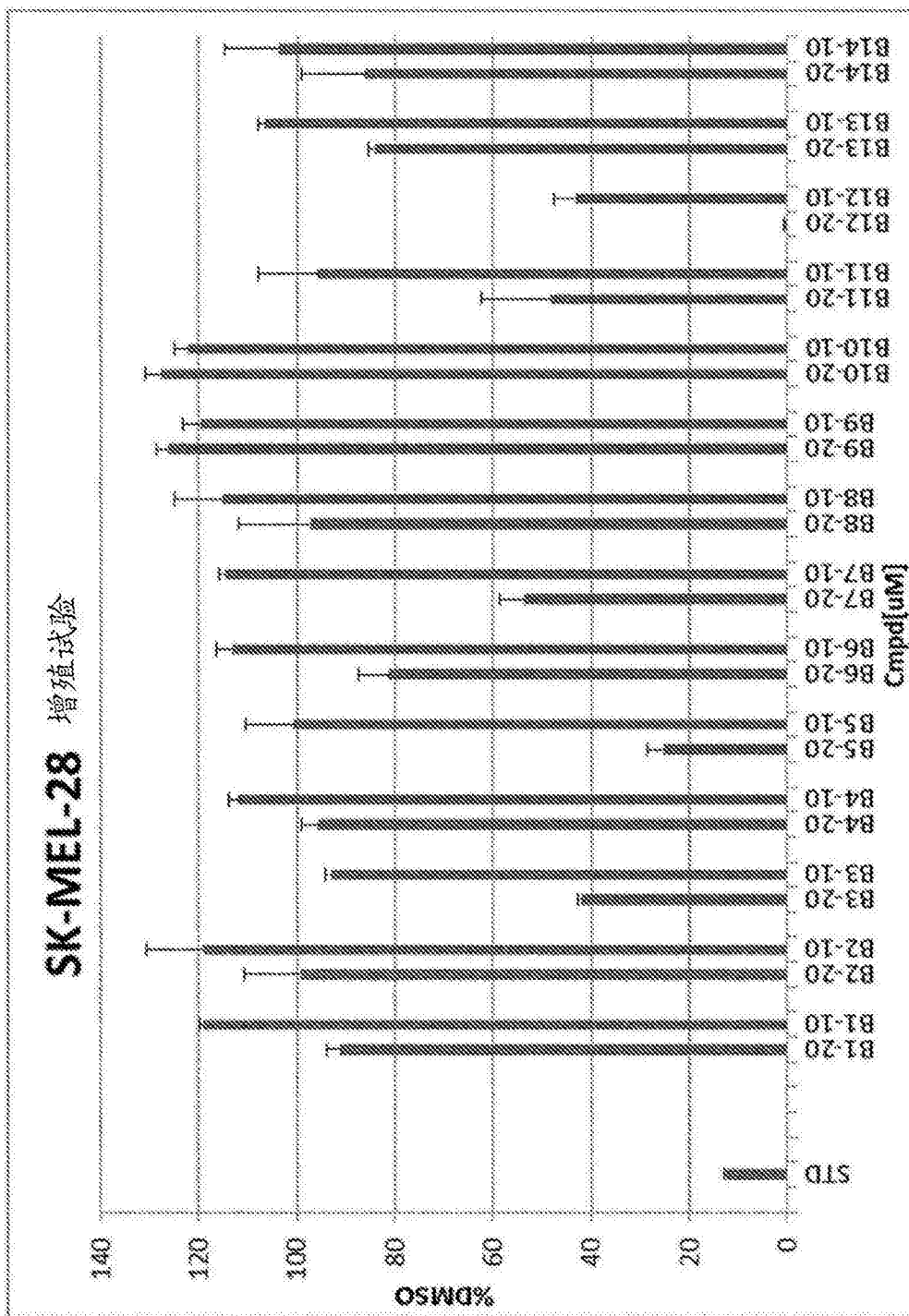


图1

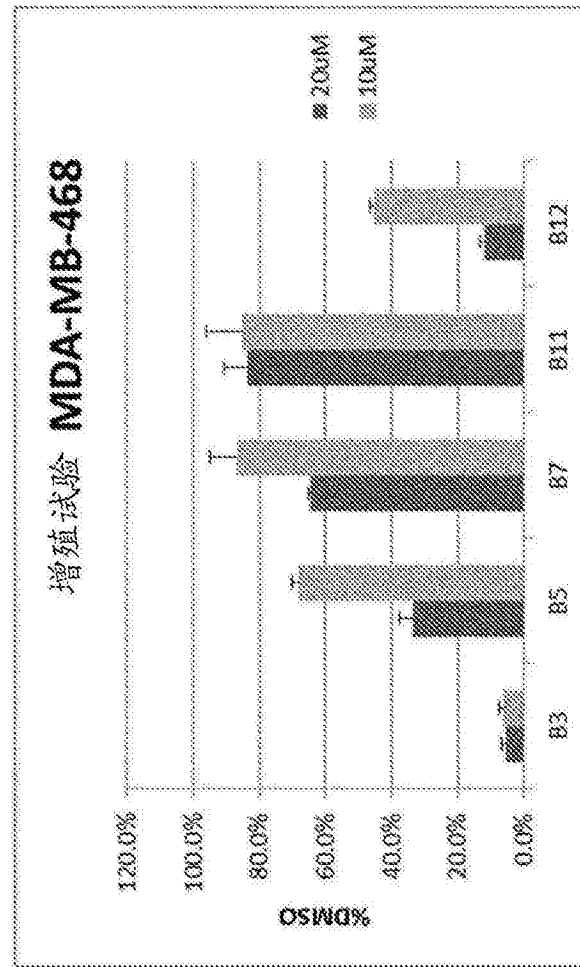


图2A

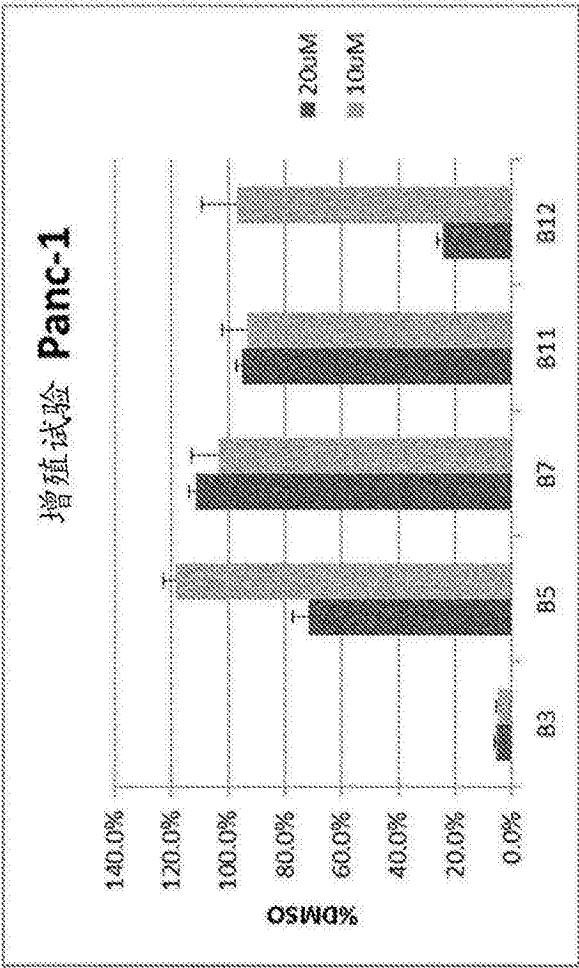


图2B

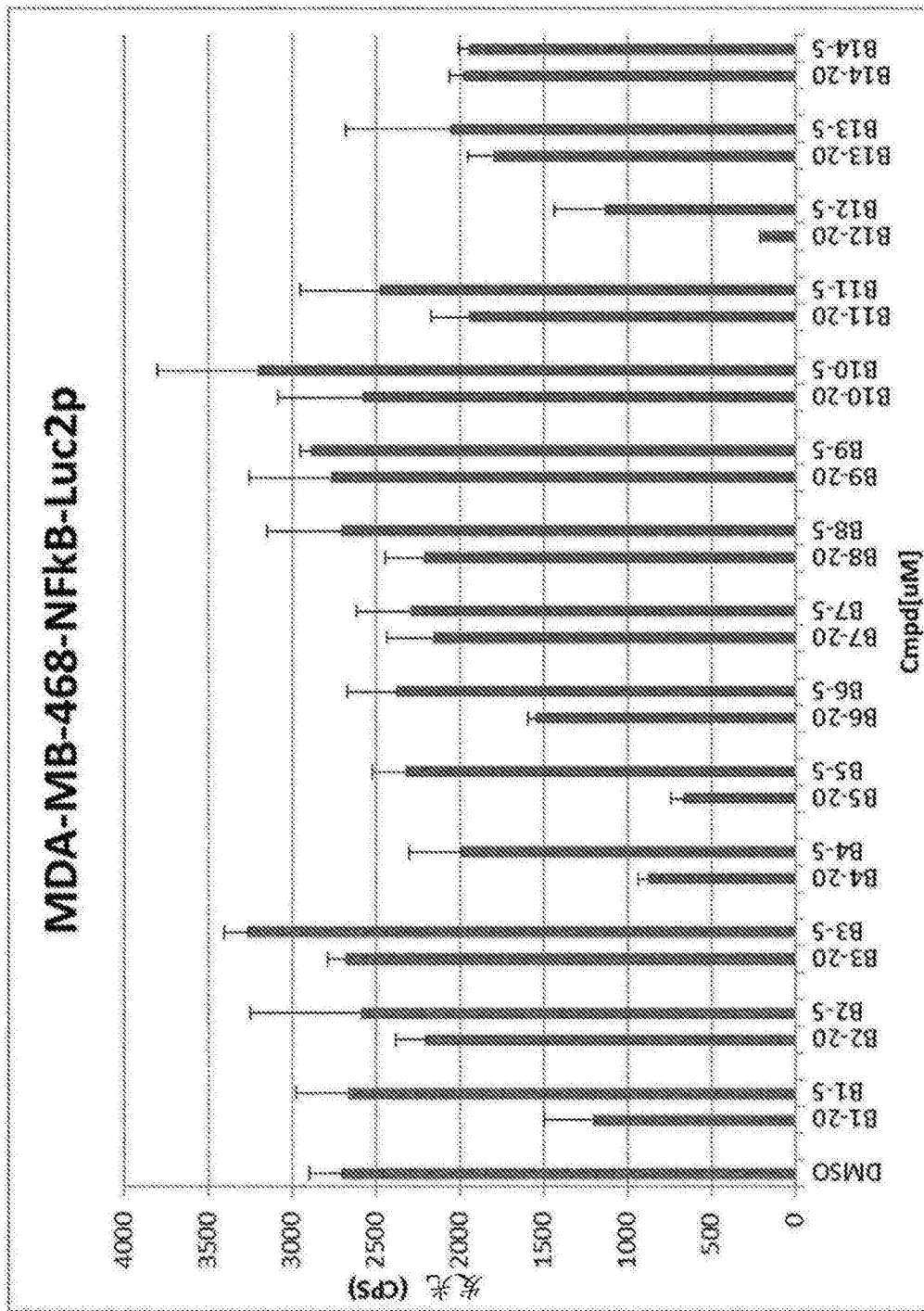


图3