



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118234727 A

(43) 申请公布日 2024. 06. 21

(21) 申请号 202280059586.1

(22) 申请日 2022.07.12

(30) 优先权数据

21306000.7 2021.07.16 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.03.01

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2022/069471 2022.07.12

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/285465 EN 2023.01.19

(71) 申请人 赛诺菲

地址 法国巴黎

(72) 发明人 A·穆林 J-F·佩罗奈尔

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

专利代理师 封新琴

(51) Int.Cl.

C07D 471/14 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

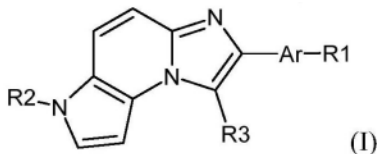
权利要求书3页 说明书13页

(54) 发明名称

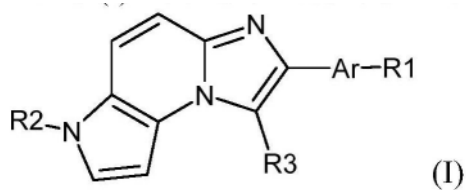
用于疗法的6H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡啶衍生物

(57) 摘要

本发明涉及一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐:其中R1表示氢原子、(C₁-C₄)烷基、卤素原子、或(C₁-C₄)氟烷基,R2表示氢原子、(C₁-C₃)烷基、(C₃-C₆)环烷基、(C₁-C₃)氟烷基、C(0)NHRa基团或卤素原子,其中Ra是(C₁-C₃)烷基,R3表示氢原子、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)氟烷基或卤素原子,并且Ar表示(C₅-C₆)杂亚芳基或二价芳族环。本发明进一步涉及所述化合物或其药学上可接受的盐的治疗用途,特别是作为抗癌剂。



1. 一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐:



其中

R1表示氢原子、(C₁-C₄) 烷基、卤素原子、或 (C₁-C₄) 氟烷基,

R2表示氢原子、(C₁-C₃) 烷基、(C₃-C₆) 环烷基、(C₁-C₃) 氟烷基、C(0)NHRa基团或卤素原子,其中Ra是 (C₁-C₃) 烷基,

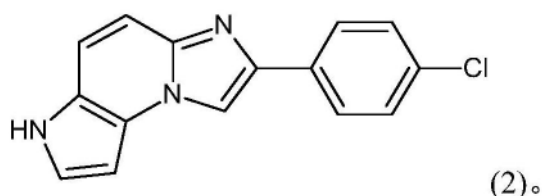
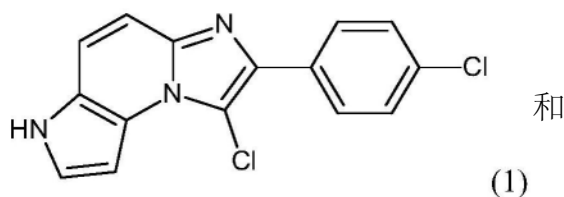
R3表示氢原子、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 氟烷基或卤素原子,并且

Ar表示 (C₅-C₆) 杂亚芳基或二价芳族环。

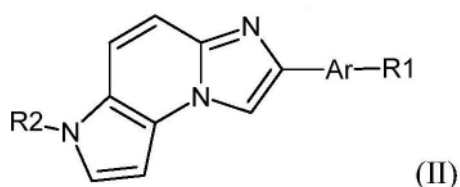
2. 根据权利要求1所述的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐,所述式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐的特征在于Ar是亚苯基。

3. 根据权利要求1或2所述的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐,所述式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐的特征在于R1和R3独立地是氢原子和卤素原子,并且更特别地是氯原子,并且R2是氢原子。

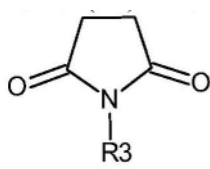
4. 根据权利要求1至3中任一项所述的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐,特别是其甲磺酸盐,选自以下化合物之一:



5. 一种用于制备式 (I) 的化合物的方法,其中Ar、R1和R2是如权利要求1至3中任一项所定义的并且R3是卤素原子,其中使式 (II) 的化合物



其中Ar、R1和R2是如权利要求1至3中任一项所定义的,
与式 (III) 的琥珀酰亚胺衍生物

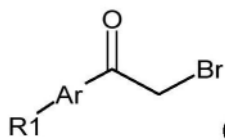


(III),

其中R3是卤素原子,在诸如四氢呋喃、二氯甲烷、氯仿或甲苯的溶

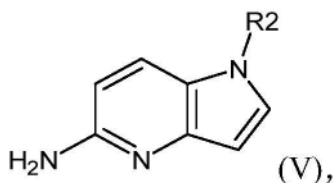
剂中在惰性气氛下反应。

6. 根据权利要求5所述的方法,其中所述式 (II) 的化合物是通过使式 (VI) 的化合物



(VI)

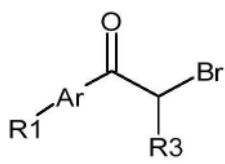
与式 (V) 的化合物反应获得的



(V),

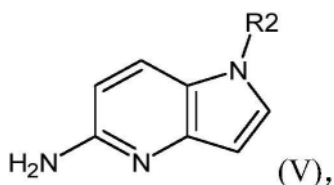
其中Ar、R1和R2是如权利要求1至3中任一项所定义的。

7. 一种用于制备式 (I) 的化合物的方法,其中Ar、R1和R2是如权利要求1至3中任一项所定义的并且R3选自 (C₁-C₄) 烷基或 (C₁-C₄) 氟烷基,其中使式 (VI') 的化合物



(VI'),

其中Ar和R1是如权利要求1至3中任一项所定义的并且R3选自 (C₁-C₄) 烷基或 (C₁-C₄) 氟烷基,与式 (V) 的化合物反应



(V),

其中R2是如权利要求1至3中任一项所定义的。

8. 一种药剂,所述药剂的特征在于所述药剂包含根据权利要求1至4中任一项所述的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐。

9. 一种药物组合物,所述药物组合物的特征在于所述药物组合物包含根据权利要求1至4中任一项所述的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

10. 根据权利要求1至4中任一项所述的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐,所述式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐用作药剂。

11. 根据权利要求1至4中任一项所述的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐,所述式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐用于预防和/或治疗自身免疫性障碍、神经变性疾病、脑外伤、精神疾病、炎症性疾病和/或癌症,更特别是癌症。

12. 根据权利要求11所述的用于所述用途的化合物, 其中所述癌症是实体瘤, 尤其是神经母细胞瘤、结直肠癌、雄激素诱导的膀胱癌、肺癌、肝细胞癌、乳腺癌、食管癌和甲状腺癌。

用于疗法的6H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡啶衍生物

技术领域

[0001] 本文公开了6H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡啶衍生物、其制备方法以及其治疗用途,特别是作为抗癌剂,特别是经由调节核受体的NR4A亚家族,诸如Nurr1(也称为NR4A2、NOT、TINUR、RNR-1或HZF3)和Nur77(也称为NR4A1;也称为Nur77/TR3/NGFIB)。

[0002] 所述衍生物可以特别地可用于治疗疾病,诸如自身免疫、癌症、神经变性疾病、脑外伤、精神疾病和/或炎症疾病,并且更特别是癌症。

背景技术

[0003] 如本文所用,Nurr1和Nur77是孤儿核受体并且分别属于核受体亚家族4组A成员2(NR4A2)和1(NR4A1)。它们是核受体超家族的成员并且作为早期反应基因表达以调节多个靶基因的表达。

[0004] Nurr1和Nur77具有核受体的典型结构,所述典型结构包含N末端结构域、DNA结合结构域、和配体结合结构域。它们在其DNA结合结构域中具有90%至95%的同源性,但在其N末端结构域中有差异。它们的表达和定位与其在细胞增殖和凋亡中的作用密切相关。此外,它们也在免疫系统中表达并且具有功能(Front.Immunol.,2018年8月3日|<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01797>)。

[0005] Nurr1编码神经生长因子诱导基因B(NGFI-B)转录因子家族的核孤儿受体。

[0006] NR4A亚家族在代谢调控中起作用。Nurr1调节与代谢和糖异生相关的多个基因的表达。Nur77参与脂质和胆固醇代谢、肝脂肪变性、肝糖异生和胰岛 β 细胞增殖。

[0007] NR4A亚家族也在调节炎症反应中起作用。特别地,已经发现Nurr1与炎性关节炎以及软骨和关节炎相关。

[0008] 还已经证明了Nurr1和Nur77在癌症中的活性,其由多种细胞信号传导通路调节。例如,Nurr1的表达与结直肠癌有关,并且Nur77在结肠癌、肺癌和乳腺癌中过表达。Nurr1和Nur77二者表达的失调也可能是肿瘤发生的促成因素。

[0009] NR4A亚家族也与神经和神经系统疾病相关。特别地,Nurr1参与人中枢神经系统的几种生理功能(诸如记忆和学习)的调控,并且在多巴胺合成和代谢中具有已证明的活性。Nur77在脑中的多个区域中表达,并且其过表达改善氧气和葡萄糖剥夺诱导的神经损伤,而其敲低则加剧这些病症。Nurr1和Nur77二者都与帕金森病有关。

[0010] 已知一些化合物调节Nur77,但是需要进一步的研究来鉴定调节Nurr1和Nur77的化合物以及它们的治疗活性。

[0011] 一直需要寻找具有Nur77和/或Nurr1调节作用的新化合物。特别是需要寻找新的癌症治疗,并且特别是用于攻击肿瘤细胞而降低对健康细胞的影响的靶向疗法。

发明内容

[0012] 诸位发明人现在已经发现,如下文式(I)中定义的化合物具有Nur77和Nurr1调节作用。

[0013] 因此,所述式(I)化合物可以用于治疗和/或预防治疗和预防疾病(诸如自身免疫性障碍、癌症、神经变性疾病、脑外伤、精神疾病和/或炎性疾病)。

[0014] 因此,根据第一方面,本发明涉及如下文所定义的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐中的任一种。

[0015] 本文进一步提供了如下文所定义的式(I)的化合物,所述式(I)的化合物用作药剂。

[0016] 本文还提供了如下文所定义的式(I)的化合物,所述式(I)的化合物用于治疗 and/或预防自身免疫性障碍、癌症、神经变性疾病、脑外伤、精神疾病和/或炎性疾病,更特别是癌症。式(I)的化合物还可以用作与干细胞移植和/或移植物相关的治疗。

[0017] 本文还提供了如下文所定义的式(I)的化合物,所述式(I)的化合物用于治疗 and/或预防神经变性疾病、脑外伤、精神疾病和/或炎性疾病。

[0018] 本文还提供了如下文所定义的式(I)的化合物,所述式(I)的化合物用于治疗 and/或预防自身免疫性障碍和癌症。

[0019] 本文还提供了如下文所定义的式(I)的化合物用于制造药剂,特别是用于治疗 and/或预防自身免疫性障碍、癌症、神经变性疾病、脑外伤、精神疾病和/或炎性疾病,更特别是癌症的药剂的用途。

[0020] 本文最后提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐中的任一种以及至少一种药学上可接受的赋形剂,所述药物组合物用于治疗 and/或预防自身免疫性障碍、癌症、神经变性疾病、脑外伤、精神疾病和/或炎性疾病,更特别是癌症。

[0021] 特别地,本发明涉及包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐中的任一种的药剂,所述药剂用于治疗 and/或预防自身免疫性障碍、癌症、神经变性疾病、脑外伤、精神疾病和/或炎性疾病,更特别是癌症。

[0022] 定义

[0023] 如本文所用,术语“患者”是指患有或有潜力患有本文所述的一种或多种疾病的动物(诸如用于繁殖、陪伴或保存目的的有价值的动物)或优选人类或人类儿童。

[0024] 特别地,如本发明申请中所用,术语“患者”是指哺乳动物,诸如啮齿动物、猫、狗、灵长类动物或人,优选地,所述受试者是人。

[0025] 需要治疗本文所述疾病的那些患者的鉴定完全在本领域技术人员的能力和知识范围内。本领域熟练的兽医或医师可以通过使用临床测试、体格检查、医学/家族史或生物学和诊断测试容易地鉴定需要这种治疗的那些患者。

[0026] 如本文所用,在本发明的上下文中,术语“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”意指预防、逆转、缓解疾病及其导致的认知、运动或代谢变化;抑制疾病及其导致的认知、运动或代谢变化的进展;或预防疾病及其导致的认知、运动或代谢变化。

[0027] 因此,术语“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”在本发明的框架内涵盖改善患有如本文、特别是段落“病理学”中所述的疾病的患者的医学病症。

[0028] 如本文所用,“有效量”是指本发明化合物有效预防、降低、消除、治疗或控制本文所述疾病的症状的量。

[0029] 术语“控制”旨在是指其中可能减缓、中断、阻止或停止本文所述疾病的进展的所

有过程,但不一定指示所有疾病和病症症状的完全消除,并且旨在包括预防性治疗。

[0030] 术语“有效量”包括“预防有效量”以及“治疗有效量”。

[0031] 如本文所用,术语“预防”意指降低给定现象(即,在本发明中,如本文所述的疾病)的发作风险或减缓其发生。

[0032] 如本文所用,“预防”还涵盖“降低发生的可能性”或“降低再次发生的可能性”。

[0033] 术语“预防有效量”是指本发明化合物有效抑制、预防本文所述疾病中的任一种的发生、降低本文所述疾病中的任一种的发生的可能性的浓度。

[0034] 同样,术语“治疗有效量”是指化合物有效治疗本文所述疾病的浓度。

[0035] 如本文所用,术语“药学上可接受的”是指在合理的医学判断范围内适合与人类和动物的组织接触而没有过度的毒性、刺激、过敏反应或其他问题并发症,与合理的益处/风险比相称的那些化合物、材料、赋形剂、组合物或剂型。

[0036] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指在合理的医学判断范围内适合用于与人类和低等动物的组织接触而没有过度的毒性、刺激、过敏反应等并且与合理的益处/风险比相称的那些盐。药学上可接受的盐是本领域熟知的。本发明化合物的药学上可接受的盐包括从合适的无机和有机酸和碱衍生的那些,如从下文具体实施方式将变得清楚。

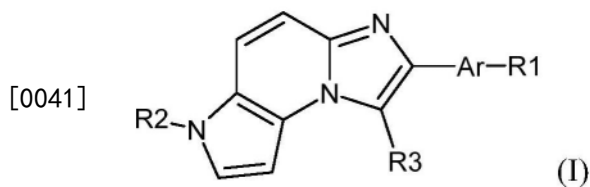
[0037] 术语“药学上可接受的载体、佐剂、或媒介物”可以是指任何药学上可接受的赋形剂,诸如不破坏与其一起配制的化合物的药理活性的无毒载体、佐剂、或媒介物。

具体实施方式

[0038] 式(I)的化合物

[0039] 诸位发明人已经出人意料地发现,如下文所公开的式(I)的化合物可用于预防和/或治疗自身免疫性障碍、癌症、神经变性疾病、脑外伤、精神疾病和/或炎性疾病,更特别是癌症。

[0040] 因此,根据第一方面,本发明的主题涉及一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐:



[0042] 其中

[0043] R1表示氢原子、(C₁-C₄)烷基、卤素原子、或(C₁-C₄)氟烷基,

[0044] R2表示氢原子、(C₁-C₃)烷基、(C₃-C₆)环烷基、(C₁-C₃)氟烷基、C(O)NHRa基团或卤素原子,其中Ra是(C₁-C₃)烷基,

[0045] R3表示氢原子、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)氟烷基或卤素原子,并且

[0046] Ar表示(C₅-C₁₁)杂亚芳基(特别是(C₅-C₆)杂亚芳基)或二价芳族环。

[0047] 在本发明的上下文中,术语:

[0048] -“卤素”应理解为意指氯、溴或碘,并且特别是指氯或溴,

[0049] -如本文所用,(C₅-C₁₁)杂亚芳基是指二价单环芳族基团或指二价二环芳族基团,其中至少一个环是芳族的并且其中一至三个环碳原子被杂原子(诸如氮、氧或硫)替代。在

一个具体的实施方案中,如本文所用的(C₅-C₁₁)杂亚芳基是指二价单环芳族(C₅-C₆)杂亚芳基,其中一至三个环碳原子被杂原子(诸如氮、氧或硫)替代。通过(C₅-C₆)杂亚芳基的例子,可以提及但不限于对应于以下(C₅-C₆)杂芳基的二价基团:噁唑、异噁唑、吡啶、嘧啶、哒嗪、三嗪、吡嗪、噁二唑、呋喃、吡唑、噻唑、异噻唑、噻二唑、咪唑、三唑等。

[0050] -根据休克尔规则(Hückel's rule),芳族环意指分子具有4n+2个 π 电子。根据一个实施方案,二价芳族环是亚苯基。

[0051] -如本文所用,(C₁-C_x)氟烷基是指如上文所定义的(C₁-C_x)烷基,其中一个或多个氢被卤素原子取代。在一个实施方案中,所有氢原子均被氟原子替代,形成全氟烷基,诸如三氟甲基。

[0052] 式(I)的化合物可以以药学上可接受的盐的形式存在,此类盐是本发明的一部分;这些盐可以用药学上可接受的酸(诸如甲磺酸)来制备(P.Stahl,C.Wermuth;Handbook of pharmaceutical salts;Wiley编辑),但是获得的例如用于纯化或分离式(I)的化合物的其他盐是本发明的一部分。

[0053] 特别地,“药学上可接受的盐”是指无机酸加成盐和有机酸加成盐。

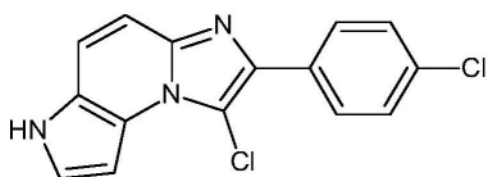
[0054] 式(I)的化合物或其任何药学上可接受的盐可以形成溶剂化物或水合物,并且本发明包括所有此类溶剂化物和水合物。

[0055] 术语“水合物”和“溶剂化物”简单地意指根据本发明的化合物(I)可以呈水合物或溶剂化物的形式,即与一个或多个水或溶剂分子结合或缔合。这仅是此类化合物的化学特征,其可以应用于这种类型的所有有机化合物。

[0056] 在一个实施方案中,在如上文所定义的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐中,Ar是亚苯基。

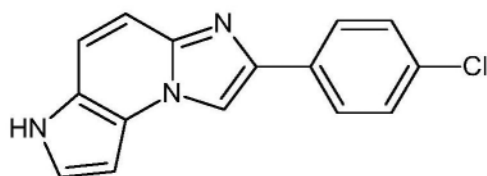
[0057] 在另一个实施方案中,在如上文所定义的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐中,R1和R3独立地是氢原子和卤素原子,并且更特别地是氯原子,并且R2是氢原子。

[0058] 在另一个实施方案中,式(I)的化合物选自以下化合物或其药学上可接受的盐,特别是其甲磺酸盐:



(1) 和

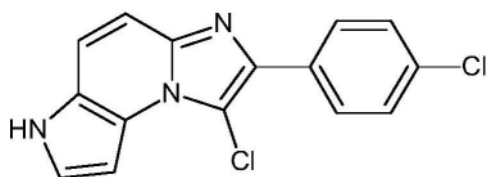
[0059]



(2)。

[0060]

下式(1)的化合物

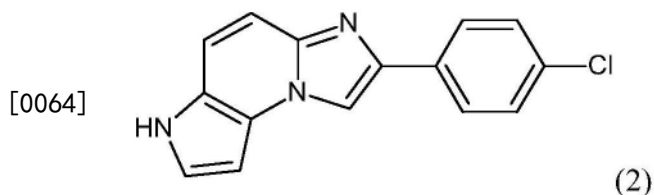


[0061]

(1)

[0062] 也称为1-氯-2-(4-氯苯基)-6H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡啶并且下文成为化合物(1)。

[0063] 下式(2)的化合物



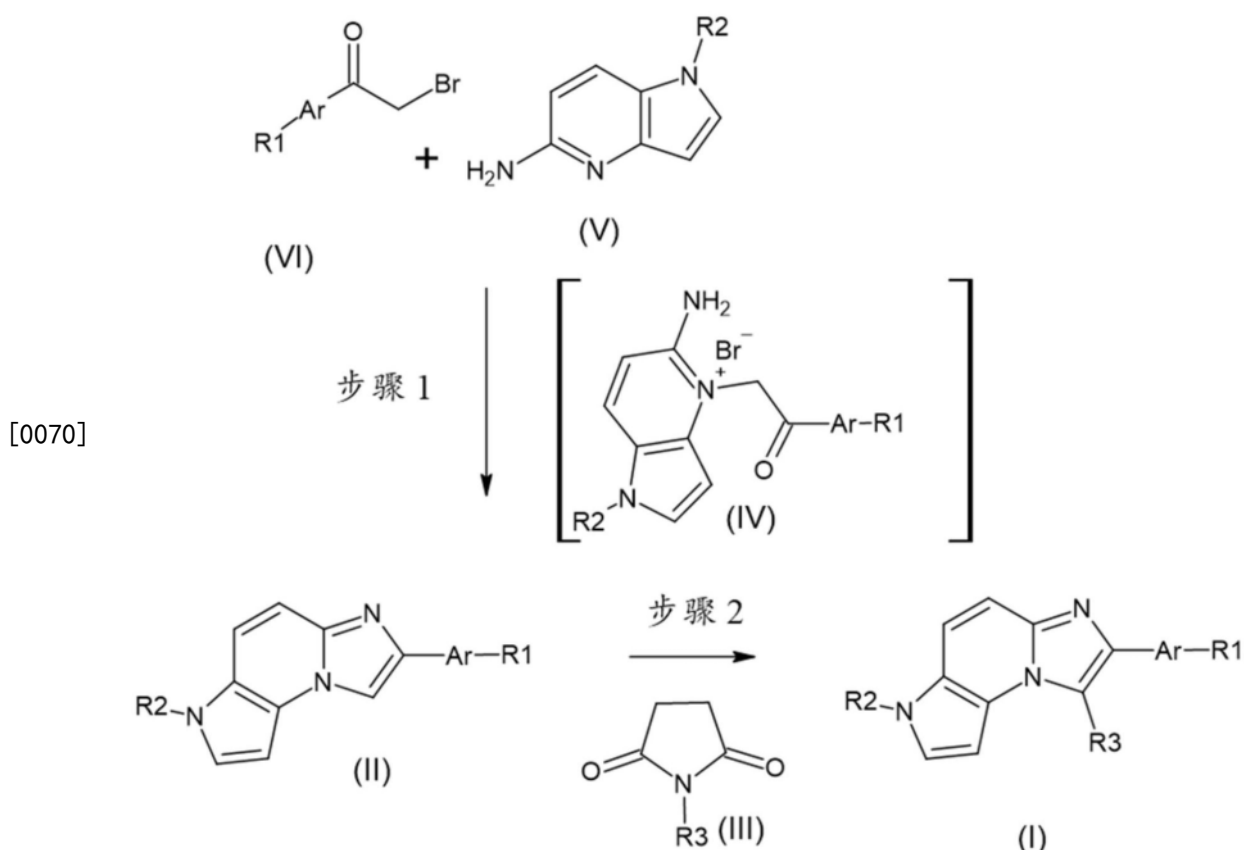
[0065] 也称为2-(4-氯苯基)-6H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡啶。

[0066] 式(I)的化合物可以通过本领域技术人员实践的常规有机合成方法制备。

[0067] 使用下文描述的技术和材料或以本领域技术人员已知的其他方式合成具有不同取代基的式(I)的化合物以及其他相关化合物。另外,下文给出的溶剂、温度和其他反应条件可以根据本领域技术人员认为适当的方式而变化。

[0068] 以下用于制备式(I)的化合物的通用方法可以任选地通过使用适当的试剂和条件以引入如下文所述的式(I)中发现的多个部分来修饰。

[0069] 方案1:化合物(I)的制备,其中R3是卤素原子



[0071] 根据方案1,其中Ar、R1和R2是如上文所定义的并且R3是卤素原子,可以使式(VI)的化合物(其中R1是如上文所定义的)在步骤1中在环境温度下与式(V)的化合物(其中R2是如上文所定义的)在溶剂(诸如二甲氧基乙烷)中反应,以得到式(IV)的化合物,其中Ar、R1和R2是如上文所定义的。

[0072] 允许获得化合物(1)(其可以分离或未分离)的式(IV)的化合物称为2-(5-氨基-

1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-4-鎓-4-基)-1-(4-氯苯基)乙酮溴化物(化合物(IVa))。

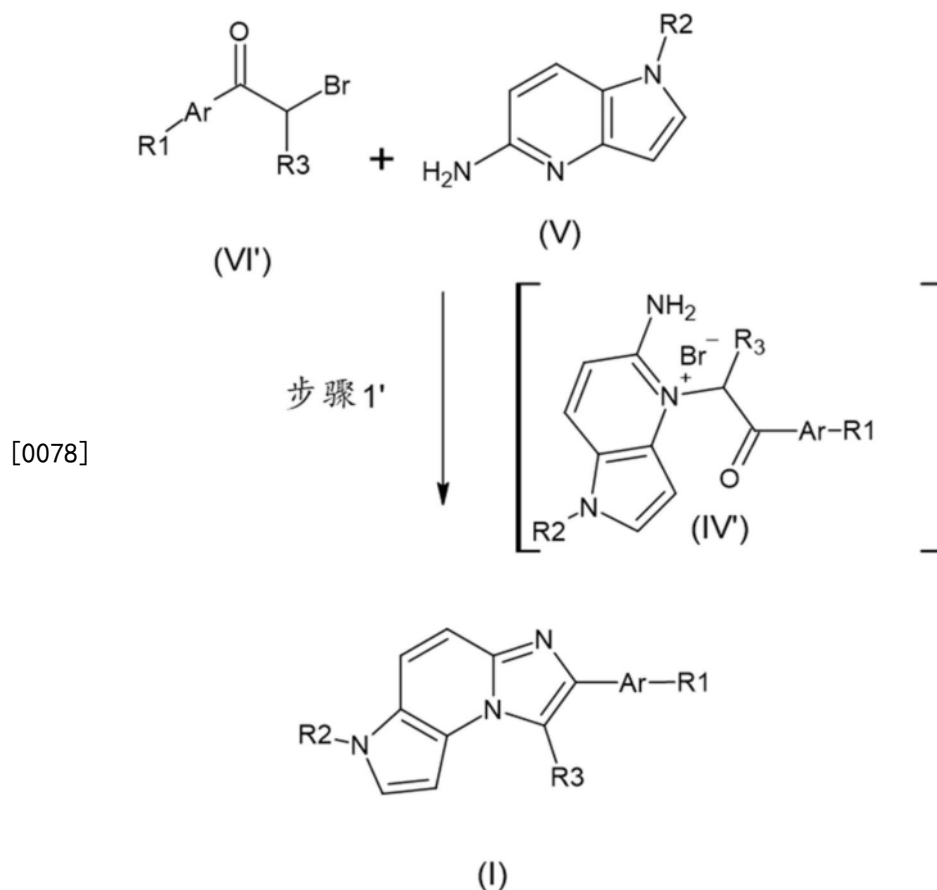
[0073] 然后可以使式(IV)的化合物在溶剂(诸如乙醇或异丙醇)中特别是在范围为100℃至140℃的温度下直接反应例如范围为1小时至3小时的时间段,允许合成式(II)的化合物(其中Ar、R1和R2是如上文所定义的),其对应于其中R3是氢原子的式(I)的化合物。

[0074] 允许获得化合物(1)的式(II)的化合物称为2-(4-氯苯基)-6H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡啶(化合物(2)),其也是新的。

[0075] 然后可以在6H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡啶骨架上引入基团R3取代进行步骤2,其中R3是卤素原子。在所述步骤2中,可以将式(II)的化合物在惰性气氛下(例如在氩气下)特别是在小于-5℃的温度下置于溶剂(诸如四氢呋喃、二氯甲烷、氯仿或甲苯)中。然后将上文的式(III)的琥珀酰亚胺衍生物(其中R3是卤素原子)添加到混合物中,可以将所述混合物特别是在小于-5℃的温度下搅拌例如范围为30分钟至3小时的时间段,并且然后在环境温度下搅拌例如范围为10小时至20小时的时间段,允许获得式(I)的化合物。

[0076] 方案1': 化合物(I)的制备,其中R3选自

[0077] (C₁-C₄) 烷基或 (C₁-C₄) 氟烷基



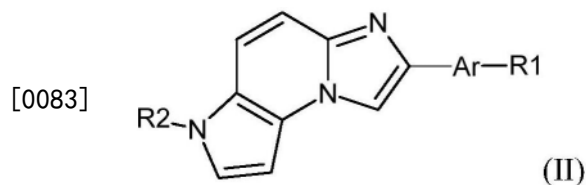
[0079] 可替代地并且根据方案1', 可以使式(VI')的化合物(其中R1是如上文所定义的并且R3选自(C₁-C₄) 烷基或(C₁-C₄) 氟烷基)在步骤1' 中在环境温度下与式(V)的化合物(其中R2是如上文所定义的)在溶剂(诸如二甲氧基乙烷)中反应,以得到式(IV')的化合物,其中Ar、R1和R2是如上文所定义的并且R3选自(C₁-C₄) 烷基或(C₁-C₄) 氟烷基。

[0080] 然后可以使式(IV')的化合物在溶剂(诸如乙醇或异丙醇)中特别是在范围为100℃至140℃的温度下直接反应例如范围为1小时至3小时的时间段,允许合成式(I)的化合

物,其中Ar、R1和R2是如上文所定义的并且R3选自(C₁-C₄)烷基或(C₁-C₄)氟烷基。

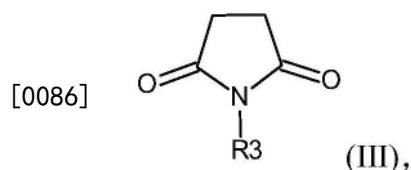
[0081] 式(VI)、(VI')和(V)的化合物是可商购获得的或者可以根据本领域技术人员已知的方法得到。

[0082] 本文还提供了用于制备如上文所述的式(I)的化合物的方法,其中Ar、R1和R2是如上文所定义的并且R3是卤素原子,其中使式(II)的化合物



[0084] 其中Ar、R1和R2是如上文所定义的,

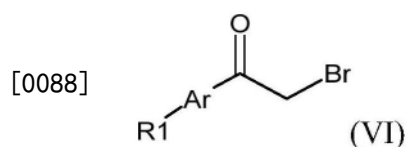
[0085] 与式(III)的琥珀酰亚胺衍生物



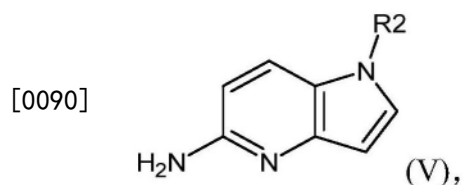
其中R3是卤素原子,在诸如四氢呋喃、二氯甲烷、氯仿或甲苯

的溶剂中在惰性气氛下反应。

[0087] 特别地,本发明提供了如上文所定义的方法,其中式(II)的化合物是通过使式(VI)的化合物

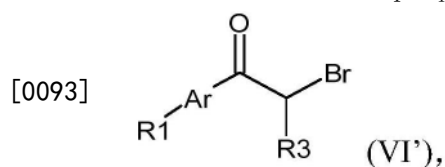


[0089] 与式(V)的化合物反应获得的

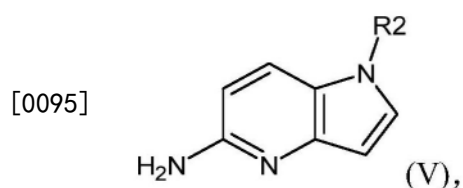


[0091] 其中Ar、R1和R2是如上文所定义的。

[0092] 本文还提供了用于制备如上文所述的式(I)的化合物的方法,其中Ar、R1和R2是如上文所定义的并且R3选自(C₁-C₄)烷基或(C₁-C₄)氟烷基,其中使式(VI')的化合物



[0094] 其中Ar和R1是如上文所定义的并且R3选自(C₁-C₄)烷基或(C₁-C₄)氟烷基,与式(V)的化合物反应



[0096] 其中R2是如上文所定义的。

[0097] 病理学

[0098] 如本文所用,并且除非另有说明,否则“癌症”可以涉及与异常细胞生长相关的任何障碍,因此其包括恶性肿瘤和良性肿瘤、转移性肿瘤和非转移性肿瘤、实体瘤和非实体瘤。特别地,它涵盖转移和/或发育异常以及癌前病症、早期癌症或非转移性癌症。

[0099] “早期癌症”或“早期肿瘤”意指非侵袭性或非转移性癌症,或者被分类为0期、I期或II期癌症。

[0100] 术语“癌前”是指典型地在癌症之前或发展成癌症的病症或生长。“癌前”生长将具有以异常细胞周期调控、增殖或分化为特征的细胞,其可以通过细胞周期调控、细胞增殖或分化的标记物来确定。

[0101] 除非另有说明,否则术语“癌症”还涵盖青少年和非青少年癌症、复发性和非复发性癌症以及癌症复发。

[0102] “转移”意指癌症从其原发部位向身体的其他位置的扩散。癌细胞从原发性肿瘤脱离,穿透到淋巴管和血管中,通过血液循环,并且在身体其他地方的正常组织中的远端病灶中生长(转移)。转移可以是局部的或远端的。

[0103] “非转移性”意指良性的或保留在原发部位并且尚未穿透到淋巴或血管系统或除原发部位以外的组织中的癌症。通常,非转移性癌症是0、I或II期癌症中的任一种癌症。

[0104] 提及肿瘤或癌症为“0期”、“I期”、“II期”、“III期”或“IV期”指示使用本领域已知的总体分期分组(Overall Stage Grouping)或罗马数字分期(Roman Numeral Staging)方法对肿瘤或癌症进行分类。尽管癌症的实际分期取决于癌症的类型,但是一般来说,0期癌症是原位病变,I期癌症是小的局部肿瘤,II期是局部晚期肿瘤,III期癌症是淋巴结或周围组织的侵袭,并且IV期癌症表示转移性癌症。每种类型的肿瘤的具体分期是熟练的临床医生已知的。

[0105] 如本文所用,“肿瘤”是指所有赘生性细胞(无论是恶性还是良性)生长和增殖,以及所有癌前和癌性细胞和组织。

[0106] “原发性肿瘤”或“原发性癌症”意指原始癌症,而不是位于受试者体内另一个组织、器官或位置的转移性病变。

[0107] 本文中的“癌症复发”是指治疗之后癌症的复现,并且包括原发器官中癌症的复现,以及远端复发,其中在原发器官外的癌症复现。

[0108] 如上文所定义的式(I)的化合物可以用于治疗和/或预防癌症,特别是用于治疗/或预防实体瘤,尤其是神经母细胞瘤、结直肠癌、雄激素诱导的膀胱癌、肺癌、肝细胞癌、前列腺癌、乳腺癌、食管癌和甲状腺癌。

[0109] 所述自身免疫性障碍可以包括慢性炎性疾病。本文提供了一组此类炎性疾病:炎性肠病、系统性红斑狼疮、儿童急性成淋巴细胞白血病、炎性肌病和类风湿性关节炎。

[0110] 可以在本发明框架中引用的其他自身免疫性疾病包括多发性硬化(MS)、1型糖尿病、吉兰-巴雷综合征(Guillain-Barre syndrome)、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病和银屑病。

[0111] 如上文所定义的式(I)的化合物可以用于治疗和/或预防神经变性疾病,例如像帕金森病、阿尔茨海默病或 τ 蛋白病(例如,进行性核上性麻痹、额颞叶痴呆、皮质基底节变性

或匹克病(Pick's disease));脑外伤,诸如局部缺血和颅骨损伤和癫痫;精神疾病,诸如精神分裂症、抑郁症、物质依赖或注意力缺陷多动障碍;中枢神经系统的炎性疾病,诸如多发性硬化、脑炎、脊髓炎和脑脊髓炎,以及其他炎性疾病,诸如血管病症、动脉粥样硬化、关节炎、关节病或类风湿性关节炎;骨关节炎、克罗恩病、溃疡性结肠炎;变应性炎性疾病,诸如哮喘;自身免疫性疾病,诸如1型糖尿病、狼疮、硬皮病、吉兰-巴雷综合征、艾迪生病和其他免疫介导的疾病;骨质疏松症;或癌症。

[0112] 本文进一步描述了用于治疗 and/或预防神经变性障碍的如上文所定义的式(I)的化合物。本文进一步描述了用于所述用途的如上文所定义的式(I)的化合物,其中所述神经变性障碍是帕金森病。本文进一步描述了用于所述用途的如上文所定义的式(I)的化合物,其中所述神经变性障碍是阿尔茨海默病。本文进一步描述了用于所述用途的如上文所定义的式(I)的化合物,其中所述神经变性障碍是 τ 蛋白病。

[0113] 本文进一步描述了用于所述用途的如上文所定义的式(I)的化合物,其中所述 τ 蛋白病是进行性核上性麻痹。本文进一步描述了用于所述用途的如上文所定义的式(I)的化合物,其中所述 τ 蛋白病是额颞叶痴呆。本文进一步描述了用于所述用途的如上文所定义的式(I)的化合物,其中所述 τ 蛋白病是皮质基底节变性。本文进一步描述了用于所述用途的如上文所定义的式(I)的化合物,其中所述 τ 蛋白病是匹克病。

[0114] 本文进一步描述了用于治疗 and/或预防脑外伤的如上文所定义的式(I)化合物。本文进一步描述了用于所述用途的如上文所定义的式(I)的化合物,其中所述脑创伤是局部缺血。本文进一步描述了用于所述用途的如上文所定义的式(I)的化合物,其中所述脑创伤是颅骨损伤。本文进一步描述了用于所述用途的如上文所定义的式(I)的化合物,其中所述脑创伤是癫痫。

[0115] 本文进一步描述了用于治疗 and/或预防精神疾病的如上文所定义的式(I)的化合物。本文进一步描述了用于所述用途的如上文所定义的式(I)的化合物,其中所述精神疾病是精神分裂症。本文进一步描述了用于所述用途的如上文所定义的式(I)的化合物,其中所述精神疾病是抑郁症。本文进一步描述了用于所述用途的如上文所定义的式(I)的化合物,其中所述精神疾病是物质依赖。本文进一步描述了用于所述用途的如上文所定义的式(I)的化合物,其中所述精神疾病是注意力缺陷多动障碍。

[0116] 本文进一步描述了用于治疗 and/或预防中枢神经系统的炎性疾病的如上文所定义的式(I)的化合物。本文进一步描述了用于所述用途的如上文所定义的式(I)的化合物,其中所述中枢神经系统的炎性疾病是多发性硬化。本文进一步描述了用于所述用途的如上文所定义的式(I)的化合物,其中所述中枢神经系统的炎性疾病是脑炎。本文进一步描述了用于所述用途的如上文所定义的式(I)的化合物,其中所述中枢神经系统的炎性疾病是脊髓炎。本文进一步描述了用于所述用途的如上文所定义的式(I)的化合物,其中所述中枢神经系统的炎性疾病是脑脊髓炎。

[0117] 本文进一步描述了用于治疗 and/或预防其他炎性疾病的如上文所定义的式(I)的化合物。本文进一步描述了用于所述用途的如上文所定义的式(I)的化合物,其中所述其他炎性疾病是血管病症。本文进一步描述了用于所述用途的如上文所定义的式(I)的化合物,其中所述其他炎性疾病是动脉粥样硬化。本文进一步描述了用于所述用途的如上文所定义的式(I)的化合物,其中所述其他炎性疾病是关节炎症。本文进一步描述了用于所述用途的

如上文所定义的式(I)的化合物,其中所述其他炎性疾病是关节病。本文进一步描述了用于所述用途的如上文所定义的式(I)的化合物,其中所述其他炎性疾病是类风湿性关节炎。本文进一步描述了用于所述用途的如上文所定义的式(I)的化合物,其中所述其他炎性疾病是骨关节炎。本文进一步描述了用于所述用途的如上文所定义的式(I)的化合物,其中所述其他炎性疾病是克罗恩病。本文进一步描述了用于所述用途的如上文所定义的式(I)的化合物,其中所述其他炎性疾病是溃疡性结肠炎。

[0118] 本文进一步描述了用于治疗 and/或预防骨质疏松症的如上文所定义的式(I)的化合物。

[0119] 如上文所定义的式(I)的化合物可以用于治疗和/或预防类风湿性关节炎、动脉粥样硬化、糖尿病、帕金森病、精神疾病(诸如精神分裂症、抑郁症、物质依赖或注意力缺陷多动障碍)和癌症。

[0120] 式(I)的化合物的施用

[0121] 如上文所定义的式(I)化合物可以配制成药物组合物,特别是配制成适合于施用于患者的药剂。

[0122] 因此,本发明进一步涉及包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物或药剂。

[0123] 本发明还涉及一种药物组合物,所述药物组合物包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐中的任一种以及至少一种药学上可接受的赋形剂,所述药物组合物用于治疗 and/或预防自身免疫性障碍、癌症、神经变性疾病、脑外伤、精神疾病和/或炎性疾病,更特别是癌症。

[0124] 特别地,本发明涉及包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐中的任一种的药剂,所述药剂用于治疗 and/或预防自身免疫性障碍、癌症、神经变性疾病、脑外伤、精神疾病和/或炎性疾病,更特别是癌症。

[0125] 可替代地,本发明涉及如上文所定义的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐中的任一种用于制备药物组合物或药剂的用途,所述药物组合物或药剂用于治疗 and/或预防自身免疫性障碍、癌症、神经变性疾病、脑外伤、精神疾病和/或炎性疾病,更特别是癌症。

[0126] 根据另一个方面,本文还提供了一种治疗以上指示的病理病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在此治疗方法的一个实施方案中,受试者是人。

[0127] 药学上可接受的赋形剂更特别地选自药学载体、佐剂或媒介物。

[0128] 与如本文所定义的式(I)的化合物组合使用的一种或多种可接受的赋形剂的选择是配制药物组合物,特别是药剂的普通技术人员的常识的一部分。

[0129] 此类赋形剂是本领域技术人员熟知的并且值得注意地描述在“Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry,第6版”(多名编辑,1989-1998,Marcel Dekker)和“Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems”(ANSEL等人,1994,WILLIAMS&WILKINS)中。

[0130] 根据剂型和所希望的施用方式选择上述赋形剂。

[0131] 本发明的化合物和组合物可以以任何方式施用,包括但不限于口服、肠胃外、舌下、透皮、阴道、直肠、透粘膜、外用、经由吸入鼻内、经由颊或鼻内施用、眼科或经由植入的

储器或其组合。肠胃外施用包括但不限于静脉内、动脉内、腹膜内、皮下、肌肉内、鞘内、关节内、滑膜内、胸骨内、肝内、病灶内、气管内和颅内注射或输注技术。本发明的组合物还可以以植入物的形式施用,其允许组合物的缓慢释放以及缓慢受控的静脉内输注。

[0132] 例如,式 (I) 的化合物可以以与适当的赋形剂结合的适合于经肠或肠胃外施用的任何药物形式(例如以普通或包衣片剂,硬明胶、软壳胶囊和其他胶囊,栓剂或可饮用的(诸如混悬剂、糖浆),或可注射溶液或混悬剂的形式)存在。

[0133] 本发明组合物的无菌可注射形式可以是水性或油脂性混悬剂。可以根据本领域已知的技术使用合适的分散剂或润湿剂和助悬剂来配制这些混悬剂。无菌可注射制剂还可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或混悬剂。可以采用的可接受的媒介物和溶剂包括水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外,常规地采用无菌固定油作为溶剂或助悬介质。

[0134] 口服可接受的剂型包括但不限于胶囊、片剂、水性混悬剂或溶液。在口服片剂的情况下,常用的载体包括乳糖和玉米淀粉。典型地还添加润滑剂,诸如硬脂酸镁。对于胶囊形式的口服施用,有用的稀释剂包括乳糖和干燥玉米淀粉。当口服使用需要水性混悬剂时,将活性成分与乳化剂和助悬剂组合。如果希望,还可以添加某些甜味剂、调味剂或着色剂。

[0135] 可替代地,本发明的药学上可接受的组合物可以以用于直肠施用的栓剂的形式施用。这些可以通过将药剂与合适的无刺激性赋形剂混合来制备,所述赋形剂在室温下是固体而在直肠温度下是液体,并且因此将在直肠中融化以释放药物。此类材料包括可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0136] 此类组合物根据药物配制品领域中熟知的技术制备,并且可以采用苧醇或其他合适的防腐剂、增强生物利用度的吸收促进剂、碳氟化合物和/或其他常规增溶剂或分散剂将其制备成在盐水中的溶液。

[0137] 在一个具体的实施方案中,口服或静脉内施用根据本发明的式 (I) 的化合物。

[0138] 此类药学上可接受的组合物也可以被认为与其他活性化合物组合,或者可替代地可以包括与其他活性剂组合的根据本发明的化合物。

[0139] 可以与一种或多种赋形剂组合以产生呈单一剂型的组合物的本发明化合物的量将根据所治疗的宿主和特定的施用方式而变化。

[0140] 在用于口服、舌下、皮下、肌肉内、静脉内、外用、局部、气管内、鼻内、透皮或直肠施用的药物组合物中,上述式 (I) 的化合物或其碱、酸、两性离子或盐可以以单位施用形式在与常规药物赋形剂的混合物中施用于动物和人类,用于治疗以上障碍或疾病。

[0141] 适当的单位施用形式包括口服形式,诸如片剂、软或硬凝胶胶囊、散剂、颗粒和口服溶液或混悬剂;舌下、经颊、气管内、眼内和鼻内施用形式;用于吸入、外用、透皮、皮下、肌肉内或静脉内施用的形式;直肠施用形式和植入物。对于外用应用,有可能使用呈乳膏、凝胶、软膏或洗剂的式 (I) 的化合物。

[0142] 作为例子,呈片剂形式的式 (I) 的化合物的单位施用形式可以包含以下组分:

	式 (I) 的化合物	50.0 mg
	甘露糖醇	223.75 mg
[0143]	交联羧甲基纤维素钠	6.0 mg
	玉米淀粉	15.0 mg
	羟丙基甲基纤维素	2.25 mg
	硬脂酸镁	3.0 mg

[0144] 可能存在特定的情况,其中更高或更低剂量是适当的。根据通常的实践,适于每位患者的剂量由医生根据施用方式和所述患者的体重和反应来确定。

[0145] 还应当理解,针对任何特定患者的具体剂量和治疗方案将取决于多种因素,包括所采用的特定化合物的活性、年龄、体重、总体健康状况、性别、饮食、施用时间、排泄率、药物组合以及治疗医师的判断和所治疗的特定疾病的严重程度。组合物中的本发明化合物的量还将取决于组合物中的特定化合物。

[0146] 提供以下实施例作为说明并且绝不限制本发明的范围。

[0147] 实施例

[0148] 实施例1:1-氯-2-(4-氯苯基)-6H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡啶(1)的合成

[0149] 1,2-(4-氯苯基)-6H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡啶

[0150] 在圆底烧瓶中,将2.0g 1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-胺和3.5g 2-溴-4'-氯苯乙酮置于50ml二甲氧基乙烷中。将混合物在环境温度下搅拌15h,并且在减压下浓缩。获得5.51g 2-(5-氨基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-4-基)-1-(4-氯苯基)乙酮。添加50ml异丙醇。将反应混合物在120℃下搅拌75分钟,冷却至环境温度并且在减压下浓缩。获得4.0g化合物。

[0151] ^1H NMR (CDCl_3 ,以ppm计的 δ):8.7(d,1H);8.0(d,2H);7.5(d,2H);7.49(s,1H);7.4(d,1H);7.2(d,1H);6.8(d,1H)。M+H=268

[0152] 2,1-氯-2-(4-氯苯基)-6H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡啶

[0153] 在圆底烧瓶中,在-10℃下并且在氩气下将380mg步骤1中获得的化合物置于6ml四氢呋喃中。在搅拌下分部分添加180mg N-氯琥珀酰亚胺。将混合物在-10℃下搅拌一小时。然后添加蒸馏水。将反应混合物在环境温度下搅拌15小时。将沉淀形式通过过滤回收,用水洗涤并且在减压下烘箱干燥。获得380mg化合物。

[0154] ^1H NMR (CDCl_3 ,以ppm计的 δ):7.22(m,1H);7.3(d,1H);7.45(m,1H);7.52to 7.62(m,3H);8.12(m,2H);11.9(s,1H)。M+H=205;M+H=303;MP:252℃

[0155] 实施例2:生物学活性

[0156] 2.1.对HEK的活性-Nur77调节

[0157] a)材料和方法

[0158] 通过有限稀释获得表达Gal4-DBD-FL-NOT、-hNur77、-hNOR1和Pfr-Luc的稳定HEK293细胞。使HEK细胞在75cm²烧瓶中在含有10%小牛血清、含量为250μg/ml的潮霉素、含量为2μg/ml的多西环素(以诱导表达)和0.4mg/ml青霉素的DMEM高葡萄糖30-2002™中生长。在培养一周后,通过胰蛋白酶消化收获细胞,然后将其以每孔20000个细胞的密度铺板到96孔培养皿上的75μl培养基中。在24小时后,添加不同浓度的化合物(每孔25μl),再持续24小时。去除培养基,并且通过每孔添加50μl Steadyglo(Promega,E2510)和50μl PBS持续15分钟进行测量,并且使用微板发光读取器读板。

[0159] b) 结果

[0160] 如上文所定义的式 (1) 的化合物的 IC_{50} 活性为10pM。

[0161] 如上文所定义的式 (2) 的化合物的 IC_{50} 活性为0.3pM。

[0162] 2.2.对神经母细胞瘤细胞系的活性-Nurr1调节

[0163] a) 材料和方法

[0164] 用与萤光素酶报告基因串联偶联的NBRE8x (50-AAGGTCA-30) 稳定转染从ATCC获得的N2A细胞。将每个NBRE序列用5个核苷酸隔开。使N2A在75cm²烧瓶中在含有10%小牛血清、4.5g/L葡萄糖和0.4mg/ml遗传霉素的DMEM中生长。在培养一周后,通过胰蛋白酶消化(0.25%,30分钟)收获细胞,然后将其以每孔60000个细胞的密度铺板到96孔培养皿上的75μl不含酚红的DMEM(含有4.5g/l葡萄糖、10%来自Hyclone的无脂质血清)中。在24小时后,添加不同浓度的化合物(25μl/孔),再持续24小时。通过每孔添加100μl Steadylite持续30分钟进行测量,并且使用微板荧光读数器读板。

[0165] b) 结果

[0166] 如上文所定义的式 (1) 的化合物的 EC_{50} 活性为0.2nM。

[0167] 如上文所定义的式 (2) 的化合物的 EC_{50} 活性为0.03nM。