



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105051041 B

(45)授权公告日 2018.03.30

(21)申请号 201380069950.3

A61P 37/00(2006.01)

(22)申请日 2013.11.15

A61P 25/28(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105051041 A

(56)对比文件

WO 2011143160 A2,2011.11.17,全文.
shimano,Y.,等.syntheses of poly

(43)申请公布日 2015.11.11

(diacylthiosemicarbazide)s from
diacylthioisocyanates and dihydrazides,
and their thermal cyclodehydration.
《kobunshi ronbunshu》.1980,第37卷(第2期),
131-137.

(30)优先权数据

61/727195 2012.11.16 US

61/824434 2013.05.17 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.07.09

Thangavelu et al..Structural basis
for the allosteric inhibitory mechanism of
human kidney-type glutaminase (KGA) and
its regulation by Raf-Mek-Erk signaling
in cancer cell metabolism.《proceedings of
the national academy of sciences of the
united states of america》.2012,第109卷(第
20期),7705-7710.

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2013/070277 2013.11.15

(87)PCT国际申请的公布数据
W02014/078645 EN 2014.05.22

(73)专利权人 卡利泰拉生物科技公司
地址 美国加利福尼亚州

GEHELEN,H.,等.UBER DIE EINWIRKUNG VON
ISOCYANATEN AUF SUBSTITUIERTE 2-AMINO-
1.3.4-OXDIAZOLE.《JUSTUS LIEBIGS ANNALEN
DER CHEMIE》.1966,第692卷151-165.

(72)发明人 J.李 L.陈 B.戈亚尔 G.莱迪
T.F.斯坦顿 E.B.舍格伦

NOBUYUKI ito,等.A medium-term rat
liver bioassay for rapid in vivo
detection of carcinogenic potential of
chemicals.《CANCER SCIENCE》.2003,第94卷3-
8.

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公
司 72001

代理人 温宏艳 彭昶

审查员 陈晓美

(51)Int.Cl.

C07D 417/06(2006.01)

C07D 417/14(2006.01)

A61K 31/501(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

权利要求书10页 说明书74页 附图7页

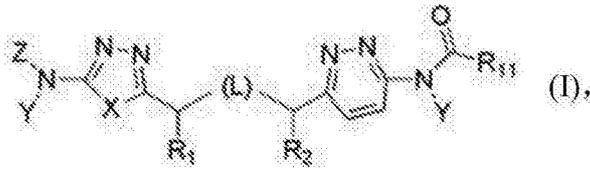
(54)发明名称

杂环谷氨酰胺酶抑制剂

(57)摘要

本文公开的是含有噻二唑和/或哒嗪环的杂
环化合物及其药物制剂。已知本文的化合物进一
步地可用作谷氨酰胺酶抑制剂,具有治疗癌症、
免疫学和神经学疾病的潜在用途。

1. 式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途，



其中：

L代表 CH_2CH_2 ；

X代表S或O；

Y在每次出现时独立地代表H或 CH_2O (CO) R_7 ；

R_7 在每次出现时独立地代表 (C₁-C₆) 烷基；

Z代表H或 R_3 (CO) ；

R_1 和 R_2 各自独立地代表H；

R_3 代表 (C₁-C₆) 烷基、羟基 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 烷氧基 (C₁-C₆) 烷基、(C₅-C₇) 芳基 (C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₈) 环烷基 (C₁-C₆) 烷基、杂环基 (C₁-C₆) 烷基、杂芳基 (C₁-C₆) 烷基、或C (R_8) (R_9) (R_{10}) ；

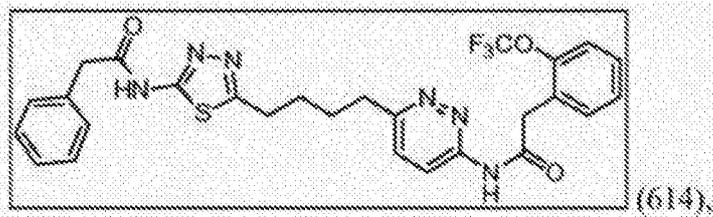
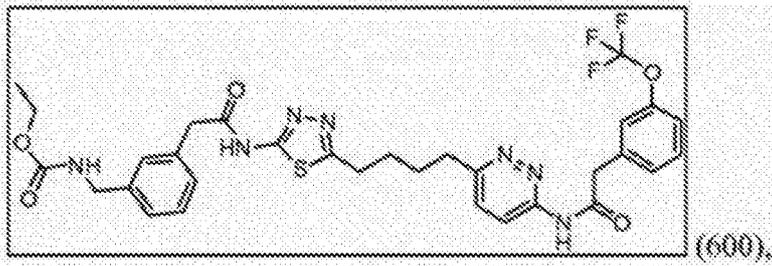
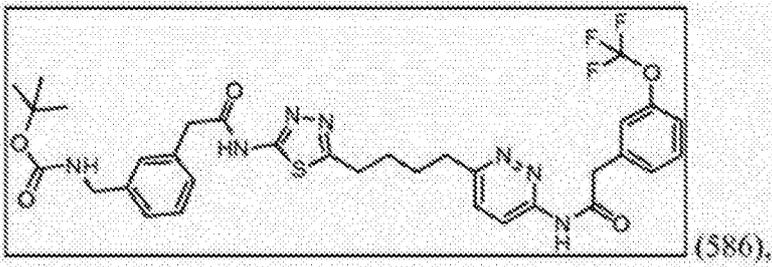
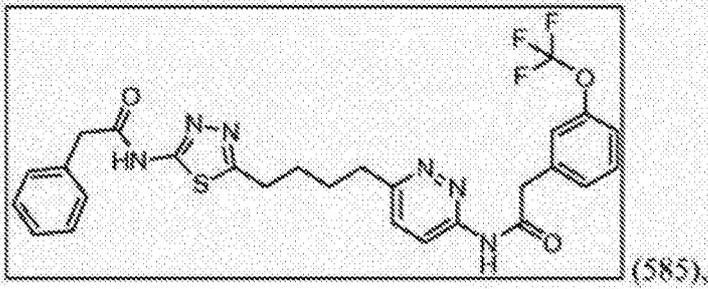
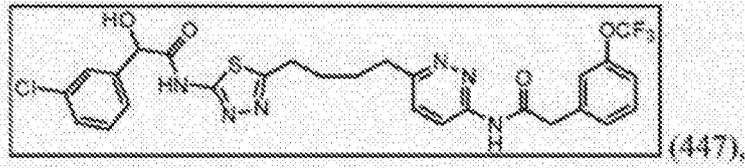
R_8 、 R_9 和 R_{10} 各自在每次出现时独立地代表H或 (C₁-C₆) 烷基、羟基、羟基 (C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 烷氧基 (C₁-C₆) 烷基、(C₅-C₇) 芳基、(C₅-C₇) 芳基 (C₁-C₆) 烷基、(C₅-C₇) 芳氧基、(C₅-C₇) 芳氧基 (C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₈) 环烷基、(C₃-C₈) 环烷基 (C₁-C₆) 烷基、杂环基、杂环基 (C₁-C₆) 烷基、杂芳基、杂芳基 (C₁-C₆) 烷基、杂芳氧基或杂芳氧基 (C₁-C₆) 烷基、或 R_8 和 R_9 与它们所连接的碳一起形成碳环或杂环环系，其中所述碳环为5-7元单环和8-12元双环，其中任何游离羟基可以被酰化以形成 $-\text{OC}$ (O) R_7 ，且其中 R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的至少2个不是H；

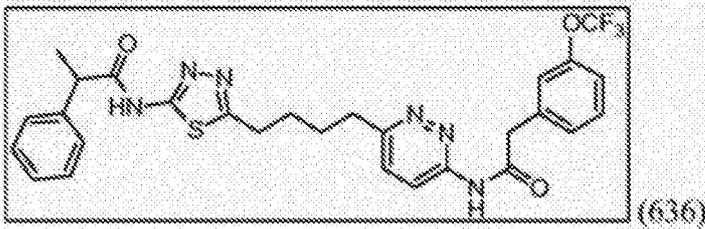
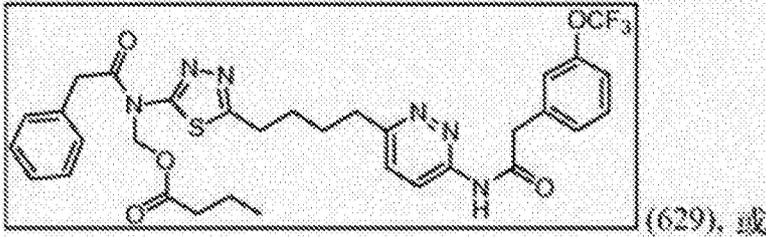
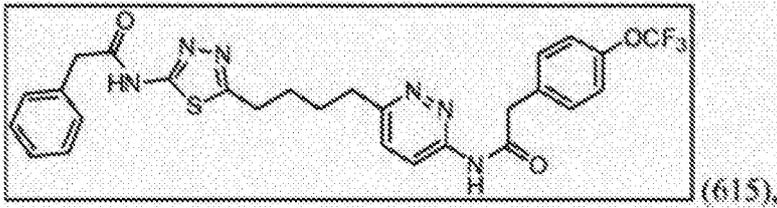
R_{11} 代表 (C₅-C₇) 芳基 (C₁-C₆) 烷基，其中在 (C₅-C₇) 芳基 (C₁-C₆) 烷基中的所述 (C₅-C₇) 芳基环被 $-\text{OCHF}_2$ 或 $-\text{OCF}_3$ 取代且任选地进一步被卤素、羟基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 烷硫基或 (C₅-C₇) 芳基取代；

其中各杂环基或杂环环系是具有1-4个选自氮、氧、和硫的杂原子的3-10元非芳香环；和各杂芳基是具有至少一个选自氮、氧、和硫的杂原子的5-7元芳香环；

其中，在每次出现时，(C₁-C₆) 烷基、羟基 (C₁-C₆) 烷基、氨基 (C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 烷氧基 (C₁-C₆) 烷基、(C₅-C₇) 芳基、(C₅-C₇) 芳基 (C₁-C₆) 烷基、(C₅-C₇) 芳氧基、(C₅-C₇) 芳氧基 (C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₈) 环烷基、(C₃-C₈) 环烷基 (C₁-C₆) 烷基、杂环基、杂环基 (C₁-C₆) 烷基、杂芳基、杂芳基 (C₁-C₆) 烷基、杂芳氧基或杂芳氧基 (C₁-C₆) 烷基是未被取代的或被一个或多个选自下列的取代基取代：卤素、羟基、羧基、(C₁-C₆) 烷氧基羰基、(C₁-C₆) 烷基酰基、(C₁-C₆) 烷氧基、氨基、(C₁-C₆) 烷基酰氨基、 $-\text{C}$ (O) NH_2 、氰基、硝基、(C₁-C₆) 烷基硫基、(C₁-C₆) 烷基磺酰氨基、 $-\text{S}$ (O) $_2\text{NH}_2$ 、(C₁-C₆) 烷基磺酰基、杂环基、(C₅-C₇) 芳基 (C₁-C₆) 烷基、(C₅-C₇) 芳基、和杂芳基；和

进一步地其中所述化合物不是下述之一：





2. 权利要求1所述的用途,其中R₁₁代表(C₅-C₇)芳基(C₁-C₆)烷基,其中所述(C₅-C₇)芳基环被-OCF₃取代。

3. 权利要求2所述的用途,其中R₁₁代表三氟甲氧基苄基。

4. 权利要求3所述的用途,其中R₁₁代表 。

5. 权利要求1所述的用途,其中每个Y代表H。

6. 权利要求1所述的用途,其中X代表S。

7. 权利要求1-6中任一项所述的用途,其中Z代表R₃(CO)。

8. 权利要求1-6中任一项所述的用途,其中Z代表R₃(CO)且R₃代表(C₅-C₇)芳基(C₁-C₆)烷基、杂芳基(C₁-C₆)烷基或杂环基(C₁-C₆)烷基。

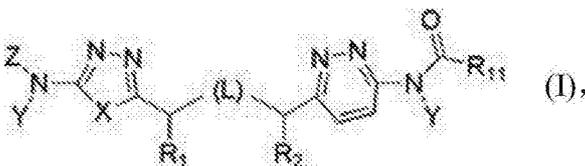
9. 权利要求8所述的用途,其中Z代表R₃(CO)且R₃代表杂芳基(C₁-C₆)烷基。

10. 权利要求9所述的用途,其中Z代表R₃(CO)且R₃代表吡啶基(C₁-C₆)烷基。

11. 权利要求1-4中的任一项所述的用途,其中每个Y代表H,X代表S,Z代表R₃(CO),且R₃代表(C₅-C₇)芳基(C₁-C₆)烷基、杂芳基(C₁-C₆)烷基或杂环基(C₁-C₆)烷基。

12. 权利要求11所述的用途,其中R₃代表杂芳基(C₁-C₆)烷基。

13. 一种药物组合物,其包含一种或多种药学上可接受的赋形剂和式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,



其中:

L代表 CH_2CH_2 ;

X代表S或O;

Y在每次出现时独立地代表H或 CH_2O (CO) R_7 ;

R_7 在每次出现时独立地代表 (C₁-C₆) 烷基;

Z代表H或 R_3 (CO) ;

R_1 和 R_2 各自独立地代表H;

R_3 代表 (C₁-C₆) 烷基、羟基 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 烷氧基 (C₁-C₆) 烷基、(C₅-C₇) 芳基 (C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₈) 环烷基 (C₁-C₆) 烷基、杂环基 (C₁-C₆) 烷基、杂芳基 (C₁-C₆) 烷基、或C (R_8) (R_9) (R_{10}) ;

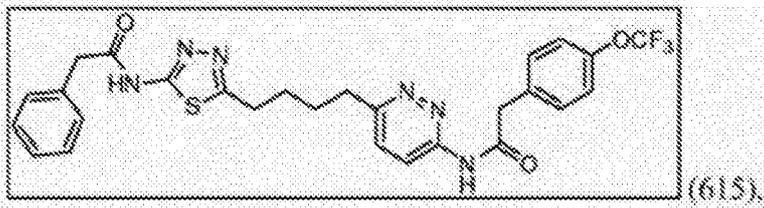
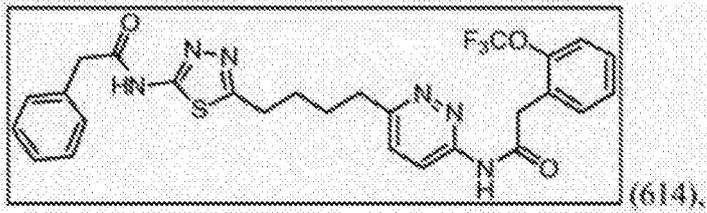
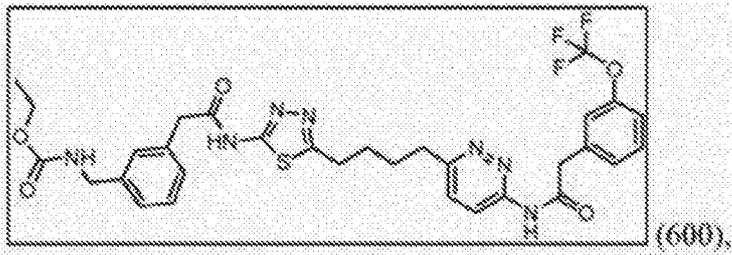
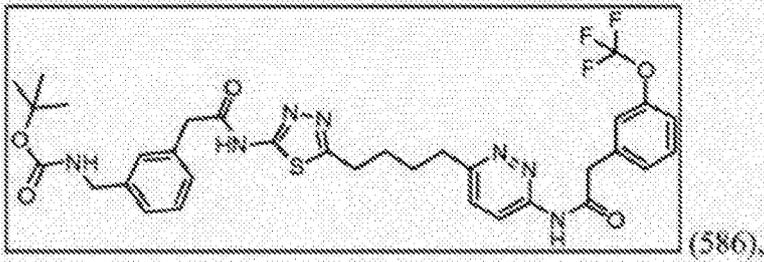
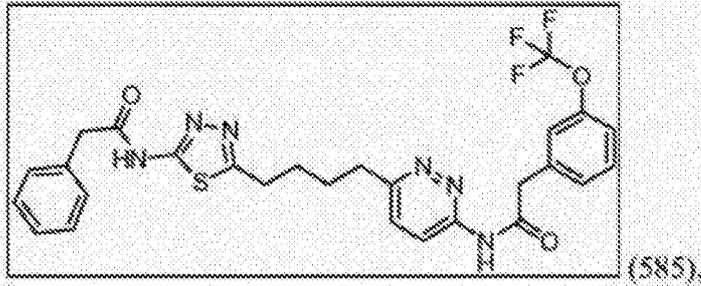
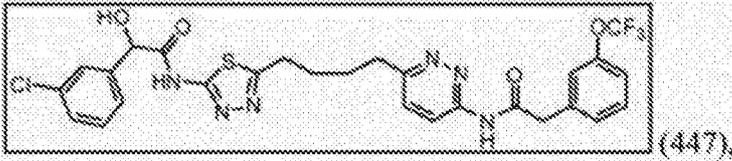
R_8 、 R_9 和 R_{10} 各自在每次出现时独立地代表H或 (C₁-C₆) 烷基、羟基、羟基 (C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 烷氧基 (C₁-C₆) 烷基、(C₅-C₇) 芳基、(C₅-C₇) 芳基 (C₁-C₆) 烷基、(C₅-C₇) 芳氧基、(C₅-C₇) 芳氧基 (C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₈) 环烷基、(C₃-C₈) 环烷基 (C₁-C₆) 烷基、杂环基、杂环基 (C₁-C₆) 烷基、杂芳基、杂芳基 (C₁-C₆) 烷基、杂芳氧基或杂芳氧基 (C₁-C₆) 烷基,或 R_8 和 R_9 与它们所连接的碳一起形成碳环或杂环环系,其中所述碳环为5-7元单环和8-12元双环,其中任何游离羟基可以被酰化以形成 $-\text{OC}(\text{O})R_7$,且其中 R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的至少2个不是H;

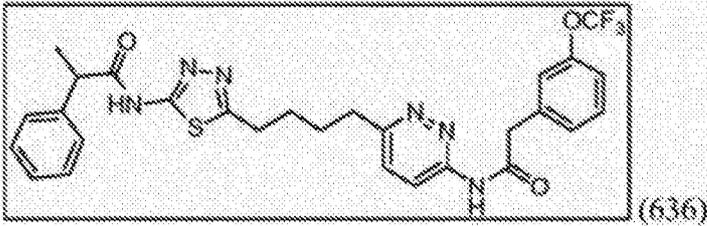
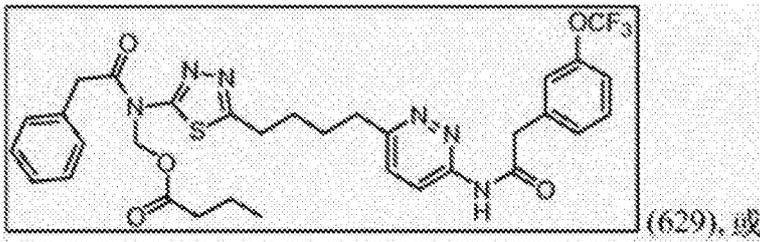
R_{11} 代表 (C₅-C₇) 芳基 (C₁-C₆) 烷基,其中在 (C₅-C₇) 芳基 (C₁-C₆) 烷基中的所述 (C₅-C₇) 芳基环被 $-\text{OCHF}_2$ 或 $-\text{OCF}_3$ 取代且任选地进一步被卤素、羟基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 烷硫基或 (C₅-C₇) 芳基取代;

其中各杂环基或杂环环系是具有1-4个选自氮、氧、和硫的杂原子的3-10元非芳香环;和各杂芳基是具有至少一个选自氮、氧、和硫的杂原子的5-7元芳香环;

其中,每次出现时,(C₁-C₆) 烷基、羟基 (C₁-C₆) 烷基、氨基 (C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 烷氧基 (C₁-C₆) 烷基、(C₅-C₇) 芳基、(C₅-C₇) 芳基 (C₁-C₆) 烷基、(C₅-C₇) 芳氧基、(C₅-C₇) 芳氧基 (C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₈) 环烷基、(C₃-C₈) 环烷基 (C₁-C₆) 烷基、杂环基、杂环基 (C₁-C₆) 烷基、杂芳基、杂芳基 (C₁-C₆) 烷基、杂芳氧基或杂芳氧基 (C₁-C₆) 烷基是未被取代的或被一个或多个选自下列的取代基取代:卤素、羟基、羧基、(C₁-C₆) 烷氧基羰基、(C₁-C₆) 烷基酰基、(C₁-C₆) 烷氧基、氨基、(C₁-C₆) 烷基酰氨基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、氰基、硝基、(C₁-C₆) 烷基硫基、(C₁-C₆) 烷基磺酰氨基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、(C₁-C₆) 烷基磺酰基、杂环基、(C₅-C₇) 芳基 (C₁-C₆) 烷基、(C₅-C₇) 芳基和杂芳基;和

进一步地其中所述化合物不是下述之一:

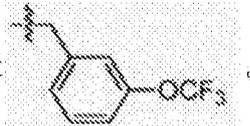




14. 权利要求13所述的药物组合物,其中R₁₁代表(C₅-C₇)芳基(C₁-C₆)烷基,其中所述(C₅-C₇)芳基环被-OCF₃取代。

15. 权利要求14所述的药物组合物,其中R₁₁代表三氟甲氧基苄基。

16. 权利要求15所述的药物组合物,其中R₁₁代表



17. 权利要求13所述的药物组合物,其中每个Y代表H。

18. 权利要求13所述的药物组合物,其中X代表S。

19. 权利要求13-18中的任一项所述的药物组合物,其中Z代表R₃(CO)。

20. 权利要求13-18中的任一项所述的药物组合物,其中Z代表R₃(CO)且R₃代表(C₅-C₇)芳基(C₁-C₆)烷基、杂芳基(C₁-C₆)烷基或杂环基(C₁-C₆)烷基。

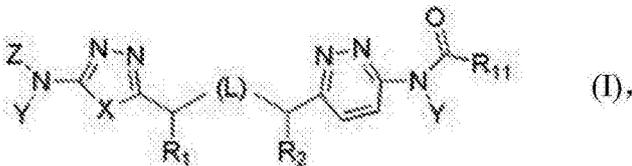
21. 权利要求20所述的药物组合物,其中Z代表R₃(CO)且R₃代表杂芳基(C₁-C₆)烷基。

22. 权利要求21所述的药物组合物,其中Z代表R₃(CO)且R₃代表吡啶基(C₁-C₆)烷基。

23. 权利要求13-16中的任一项所述的药物组合物,其中每个Y代表H,X代表S,Z代表R₃(CO),且R₃代表(C₅-C₇)芳基(C₁-C₆)烷基、杂芳基(C₁-C₆)烷基或杂环基(C₁-C₆)烷基。

24. 权利要求23所述的药物组合物,其中R₃代表杂芳基(C₁-C₆)烷基。

25. 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,



其中:

L代表CH₂CH₂;

X代表S或O;

Y在每次出现时独立地代表H或CH₂O(CO)R₇;

R₇在每次出现时独立地代表(C₁-C₆)烷基;

Z代表H或R₃(CO);

R₁和R₂各自独立地代表H;

R₃代表 (C₁-C₆) 烷基、羟基 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 烷氧基 (C₁-C₆) 烷基、(C₅-C₇) 芳基 (C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₈) 环烷基 (C₁-C₆) 烷基、杂环基 (C₁-C₆) 烷基、杂芳基 (C₁-C₆) 烷基、或C(R₈) (R₉) (R₁₀) ;

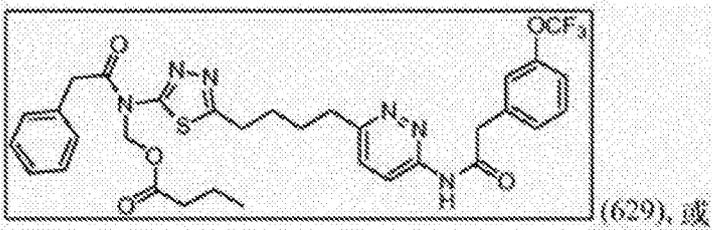
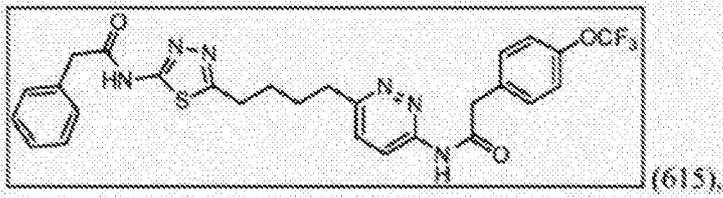
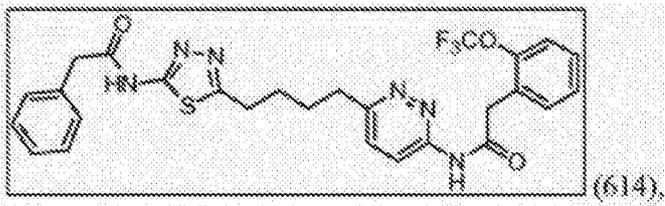
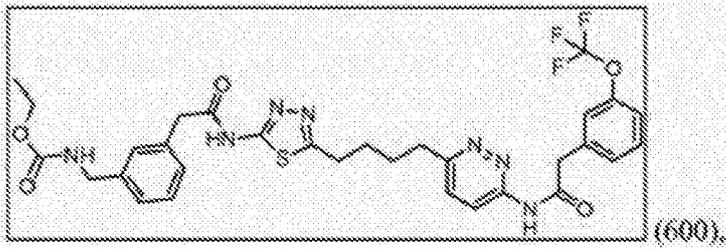
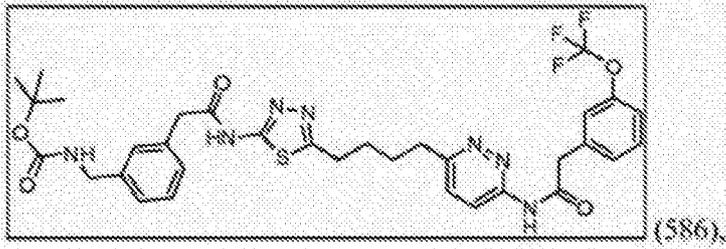
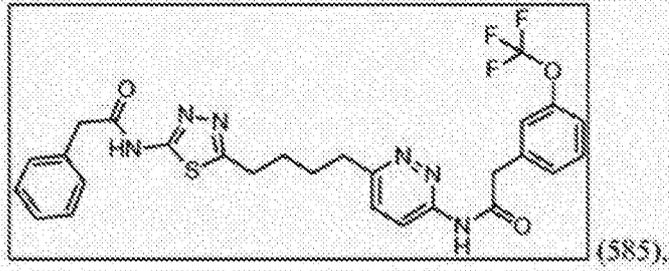
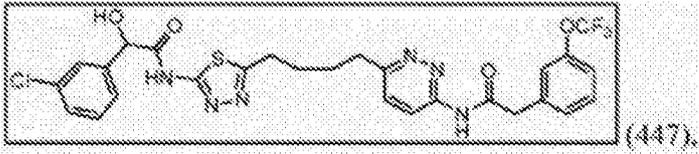
R₈、R₉和R₁₀各自在每次出现时独立地代表H或 (C₁-C₆) 烷基、羟基、羟基 (C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 烷氧基 (C₁-C₆) 烷基、(C₅-C₇) 芳基、(C₅-C₇) 芳基 (C₁-C₆) 烷基、(C₅-C₇) 芳氧基、(C₅-C₇) 芳氧基 (C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₈) 环烷基、(C₃-C₈) 环烷基 (C₁-C₆) 烷基、杂环基、杂环基 (C₁-C₆) 烷基、杂芳基、杂芳基 (C₁-C₆) 烷基、杂芳氧基或杂芳氧基 (C₁-C₆) 烷基,或R₈和R₉与它们所连接的碳一起形成碳环或杂环环系,其中所述碳环为5-7元单环和8-12元双环,其中任何游离羟基可以被酰化以形成-O-C(O)R₇,且其中R₈、R₉和R₁₀中的至少2个不是H;

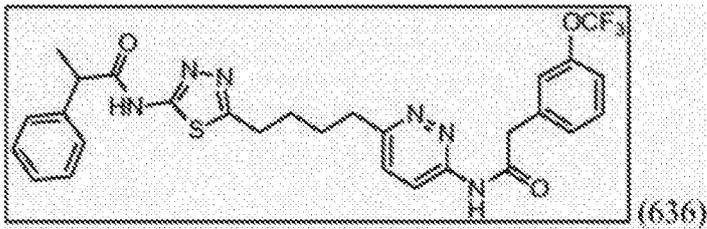
R₁₁代表 (C₅-C₇) 芳基 (C₁-C₆) 烷基,其中在 (C₅-C₇) 芳基 (C₁-C₆) 烷基中的所述 (C₅-C₇) 芳基环被-OCHF₂或-OCF₃取代且任选地进一步被卤素、羟基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 烷硫基或 (C₅-C₇) 芳基取代;

其中各杂环基或杂环环系是具有1-4个选自氮、氧、和硫的杂原子的3-10元非芳香环;和各杂芳基是具有至少一个选自氮、氧、和硫的杂原子的5-7元芳香环;

其中,在每次出现时,(C₁-C₆) 烷基、羟基 (C₁-C₆) 烷基、氨基 (C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 烷氧基 (C₁-C₆) 烷基、(C₅-C₇) 芳基、(C₅-C₇) 芳基 (C₁-C₆) 烷基、(C₅-C₇) 芳氧基、(C₅-C₇) 芳氧基 (C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₈) 环烷基、(C₃-C₈) 环烷基 (C₁-C₆) 烷基、杂环基、杂环基 (C₁-C₆) 烷基、杂芳基、杂芳基 (C₁-C₆) 烷基、杂芳氧基或杂芳氧基 (C₁-C₆) 烷基是未被取代的或被一个或多个选自下列的取代基取代:卤素、羟基、羧基、(C₁-C₆) 烷氧基羰基、(C₁-C₆) 烷基酰基、(C₁-C₆) 烷氧基、氨基、(C₁-C₆) 烷基酰氨基、-C(O)NH₂、氰基、硝基、(C₁-C₆) 烷基硫基、(C₁-C₆) 烷基磺酰氨基、-S(O)₂NH₂、(C₁-C₆) 烷基磺酰基、杂环基、(C₅-C₇) 芳基 (C₁-C₆) 烷基、(C₅-C₇) 芳基、和杂芳基;和

进一步地其中所述化合物不是下述之一:

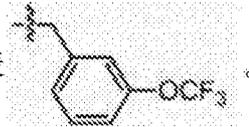




26. 权利要求25所述的化合物,其中R₁₁代表(C₅-C₇)芳基(C₁-C₆)烷基,其中所述芳基环被-OCF₃取代。

27. 权利要求26所述的化合物,其中R₁₁代表三氟甲氧基苄基。

28. 权利要求27所述的化合物,其中R₁₁代表



29. 权利要求25所述的化合物,其中每个Y代表H。

30. 权利要求25所述的化合物,其中X代表S。

31. 权利要求25-30中的任一项所述的化合物,其中Z代表R₃(CO)。

32. 权利要求25-30中的任一项所述的化合物,其中Z代表R₃(CO)且R₃代表(C₅-C₇)芳基(C₁-C₆)烷基、杂芳基(C₁-C₆)烷基或杂环基(C₁-C₆)烷基。

33. 权利要求32所述的化合物,其中Z代表R₃(CO)且R₃代表杂芳基(C₁-C₆)烷基。

34. 权利要求33所述的化合物,其中Z代表R₃(CO)且R₃代表吡啶基(C₁-C₆)烷基。

35. 权利要求25-28中的任一项所述的化合物,其中每个Y代表H,X代表S,Z代表R₃(CO),且R₃代表(C₅-C₇)芳基(C₁-C₆)烷基、杂芳基(C₁-C₆)烷基或杂环基(C₁-C₆)烷基。

36. 权利要求25-28中的任一项所述的化合物,其中每个Y代表H,X代表S,Z代表R₃(CO),且R₃代表C(R₈)(R₉)(R₁₀),其中R₈代表(C₅-C₇)芳基、(C₅-C₇)芳基(C₁-C₆)烷基、杂芳基或杂芳基(C₁-C₆)烷基,R₉代表H,且R₁₀代表羟基、羟基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基或(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基。

37. 权利要求36所述的化合物,其中R₈代表(C₅-C₇)芳基、(C₅-C₇)芳基(C₁-C₆)烷基或杂芳基。

38. 权利要求37所述的化合物,其中R₈代表(C₅-C₇)芳基。

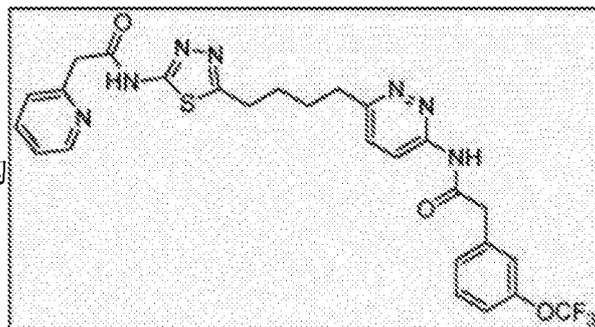
39. 权利要求36所述的化合物,其中R₁₀代表羟基、羟基(C₁-C₆)烷基或(C₁-C₆)烷氧基。

40. 权利要求39所述的化合物,其中R₁₀代表羟基(C₁-C₆)烷基。

41. 权利要求25-28中的任一项所述的化合物,其中Y代表H,X代表S,Z代表R₃(CO),且R₃代表(C₅-C₇)芳基(C₁-C₆)烷基、杂芳基(C₁-C₆)烷基或杂环基(C₁-C₆)烷基。

42. 权利要求41所述的化合物,其中R₃代表杂芳基(C₁-C₆)烷基。

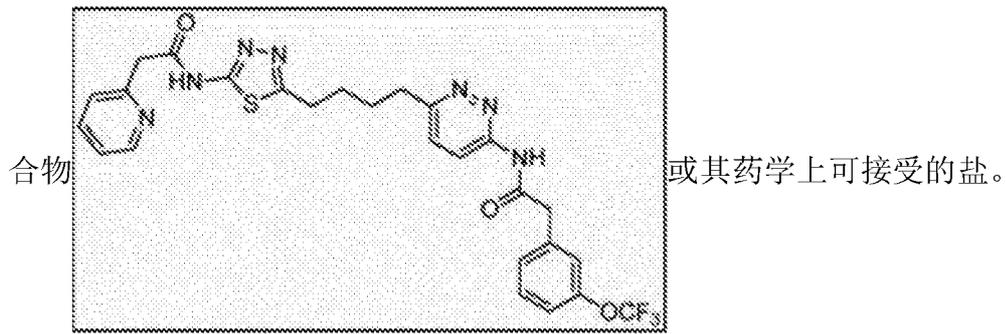
43. 具有结构



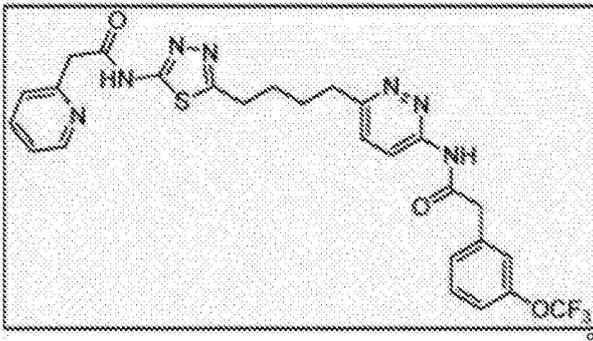
的化合物,

或其药学上可接受的盐。

44. 一种药物组合物,其包含一种或多种药学上可接受的赋形剂和具有以下结构的化



45. 一种化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途,其中所述化合物具有以下结构:



杂环谷氨酰胺酶抑制剂

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2012年11月16日提交的美国临时专利申请号61/727,195和2013年5月17日提交的美国临时专利申请号61/824,434的优先权权益,所述申请特此通过引用以其整体并入。

[0003] 背景

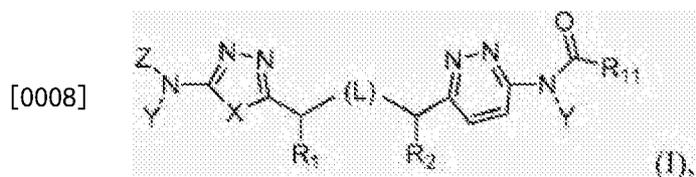
[0004] 谷氨酰胺通过代谢和非代谢机制支持细胞存活、生长和增殖。在活跃增殖的细胞中,谷氨酰胺向乳酸盐的代谢(也被称作“谷氨酰胺酵解(glutaminolysis)”)是NADPH形式的能量的主要来源。谷氨酰胺酵解中的第一步是谷氨酰胺的脱氨而形成谷氨酸盐和氨,其由谷氨酰胺酶催化。因此,经由谷氨酰胺酶的脱氨是谷氨酰胺代谢的控制点。

[0005] 自从Warburg观察到腹水肿瘤细胞在氧的存在下显示出高的葡萄糖消耗和乳酸盐分泌的速率(Warburg,1956)以来,研究人员一直在探索癌细胞如何利用代谢途径以便能够继续活跃增殖。数个报道已经证实谷氨酰胺代谢如何支持细胞复制所必需的大分子合成(Curthoys, 1995; DeBardinis, 2008)。

[0006] 因此,已有理论认为谷氨酰胺酶是治疗以活跃增殖的细胞为特征的疾病(例如癌症)的潜在治疗靶标。合适的谷氨酰胺酶抑制剂的缺乏使得该靶标的验证是不可能的。因此,特异性的且能够配制成用于体内使用的谷氨酰胺酶抑制剂的产生可以导致一类新的治疗剂。

发明内容

[0007] 本发明提供了式I的化合物或其药学上可接受的盐,



[0009] 其中:

[0010] L代表 CH_2SCH_2 、 CH_2CH_2 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 CH_2 、 CH_2S 、 SCH_2 、 CH_2NHCH_2 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 或  优选 CH_2CH_2 , 其中CH或 CH_2 单元的任何氢原子可以被烷基或烷氧基替代,NH单元的任何氢可以被烷基替代,且 CH_2CH_2 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 或 CH_2 的 CH_2 单元的任何氢原子可以被羟基替代;

[0011] X代表S、O或 $\text{CH}=\text{CH}$, 优选S或 $\text{CH}=\text{CH}$, 其中CH单元的任何氢原子可以被烷基替代;

[0012] Y在每次出现时独立地代表H或 CH_2O (CO) R_7 ;

[0013] R_7 在每次出现时独立地代表H或被取代的或未被取代的烷基、烷氧基、氨基烷基、烷基氨基烷基、杂环基烷基、芳基烷基或杂环基烷氧基;

[0014] Z代表H或 R_3 (CO) ;

[0015] R_1 和 R_2 各自独立地代表H、烷基、烷氧基或羟基;

[0016] R_3 代表被取代的或未被取代的烷基、羟基烷基、氨基烷基、酰基氨基烷基、烯基、烷

氧基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、芳氧基、芳氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳氧基、杂芳氧基烷基或C(R₈)(R₉)(R₁₀)、N(R₄)(R₅)或OR₆，其中任何游离羟基可以被酰化以形成C(O)R₇；

[0017] R₄和R₅各自在每次出现时独立地代表H或被取代的或未被取代的烷基、羟基烷基、酰基、氨基烷基、酰基氨基烷基、烯基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、芳氧基、芳氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳氧基或杂芳氧基烷基，其中任何游离羟基可以被酰化以形成C(O)R₇；

[0018] R₆代表被取代的或未被取代的烷基、羟基烷基、氨基烷基、酰基氨基烷基、烯基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、芳氧基、芳氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳氧基或杂芳氧基烷基，其中任何游离羟基可以被酰化以形成C(O)R₇；

[0019] R₈、R₉和R₁₀各自在每次出现时独立地代表H或被取代的或未被取代的烷基、羟基、羟基烷基、氨基、酰基氨基、氨基烷基、酰基氨基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基氨基、烯基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、芳氧基、芳氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳氧基或杂芳氧基烷基，或R₈和R₉与它们所连接的碳一起形成碳环或杂环体系，其中任何游离羟基可以被酰化以形成C(O)R₇，且其中R₈、R₉和R₁₀中的至少2个不是H；

[0020] R₁₁代表芳基、芳基烷基、芳氧基、芳氧基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳氧基或杂芳氧基烷基，其中所述芳基或杂芳基环被-OCHF₂或-OCF₃取代且任选地进一步被取代，或R₁₁代表C(R₁₂)(R₁₃)(R₁₄)、N(R₄)(R₁₄)或OR₁₄，其中任何游离羟基可以被酰化以形成C(O)R₇；

[0021] R₁₂和R₁₃各自独立地代表H或被取代的或未被取代的烷基、羟基、羟基烷基、氨基、酰基氨基、氨基烷基、酰基氨基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基氨基、烯基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、芳氧基、芳氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳氧基或杂芳氧基烷基，其中任何游离羟基可以被酰化以形成C(O)R₇，且其中R₁₂和R₁₃二者不是H；且

[0022] R₁₄代表芳基、芳基烷基、芳氧基、芳氧基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳氧基或杂芳氧基烷基，其中所述芳基或杂芳基环被-OCHF₂或-OCF₃取代且任选地进一步被取代。

[0023] 在某些实施方案中，本发明提供了适合用于人患者的药物制剂，其包含有效量的本文描述的任何化合物(例如，本发明的化合物，诸如式I的化合物)和一种或多种药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中，所述药物制剂可以用于治疗或预防如本文描述的病症或疾病。在某些实施方案中，所述药物制剂具有足够低的热原活性，以适合静脉内用于人患者。

[0024] 本发明还提供了治疗或预防如本文描述的癌症、免疫学或神经学疾病的方法，其包括施用本发明的化合物。

附图说明

[0025] 图1显示了在给雌性CD-1小鼠口服施用50 mg/kg以后化合物585和295随时间变化的血浆浓度。

[0026] 图2显示了在给雌性CD-1小鼠口服施用50 mg/kg以后化合物447和318随时间变化

的血浆浓度。

[0027] 图3显示了在给雌性Sprague Dawley大鼠口服施用500、250、80和25 mg/kg以后化合物670随时间变化的血浆浓度。

[0028] 图4表明,化合物670给小鼠的口服施用在H2122肺腺癌异种移植物模型中导致减小的肿瘤大小。

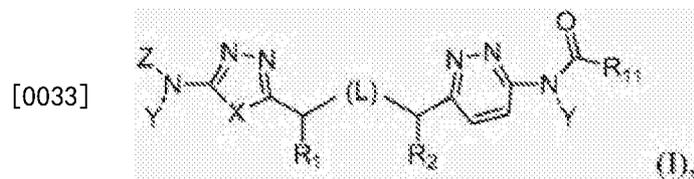
[0029] 图5显示了在JIMT-1三阴乳腺癌异种移植物模型中使用化合物670和紫杉醇的组合研究。

[0030] 图6表明,化合物670给小鼠的口服施用在RPMI-8226多发性骨髓瘤异种移植物模型中导致减小的肿瘤大小。

[0031] 图7表明,化合物670与泊马度胺或地塞米松协同作用以在多发性骨髓瘤细胞中产生抗肿瘤作用。

具体实施方式

[0032] 本发明提供了式I的化合物或其药学上可接受的盐,



[0034] 其中:

[0035] L代表 CH_2SCH_2 、 CH_2CH_2 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 CH_2 、 CH_2S 、 SCH_2 、 CH_2NHCH_2 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 或  优选 CH_2CH_2 , 其中CH或 CH_2 单元的任何氢原子可以被烷基或烷氧基替代, NH单元的任何氢可以被烷基替代, 且 CH_2CH_2 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 或 CH_2 的 CH_2 单元的任何氢原子可以被羟基替代;

[0036] X代表S、O或 $\text{CH}=\text{CH}$, 优选S或 $\text{CH}=\text{CH}$, 其中CH单元的任何氢原子可以被烷基替代;

[0037] Y在每次出现时独立地代表H或 CH_2O (CO) R_7 ;

[0038] R_7 在每次出现时独立地代表H或被取代的或未被取代的烷基、烷氧基、氨基烷基、烷基氨基烷基、杂环基烷基、芳基烷基或杂环基烷氧基;

[0039] Z代表H或 R_3 (CO) ;

[0040] R_1 和 R_2 各自独立地代表H、烷基、烷氧基或羟基;

[0041] R_3 代表被取代的或未被取代的烷基、羟基烷基、氨基烷基、酰基氨基烷基、烯基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、芳氧基、芳氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳氧基、杂芳氧基烷基或C (R_8) (R_9) (R_{10})、N (R_4) (R_5) 或 OR_6 , 其中任何游离羟基可以被酰化以形成C (O) R_7 ;

[0042] R_4 和 R_5 各自在每次出现时独立地代表H或被取代的或未被取代的烷基、羟基烷基、酰基、氨基烷基、酰基氨基烷基、烯基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、芳氧基、芳氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳氧基或杂芳氧基烷基, 其中任何游离羟基可以被酰化以形成C (O) R_7 ;

[0043] R_6 代表被取代的或未被取代的烷基、羟基烷基、氨基烷基、酰基氨基烷基、烯基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、芳氧基、芳氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、

杂芳基、杂芳基烷基、杂芳氧基或杂芳氧基烷基,其中任何游离羟基可以被酰化以形成C(O)R₇;且

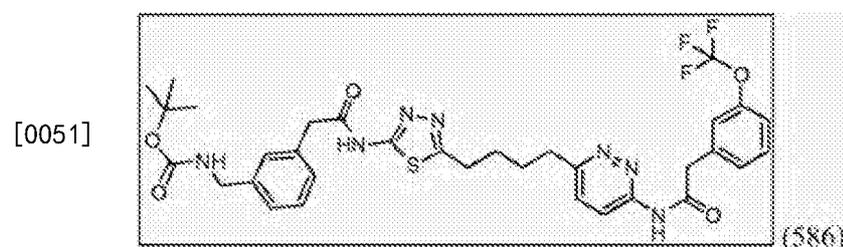
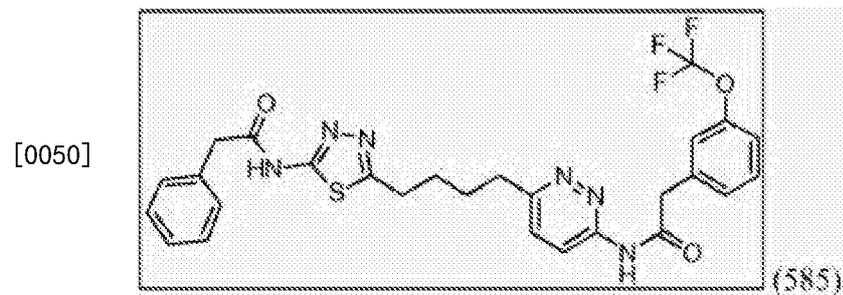
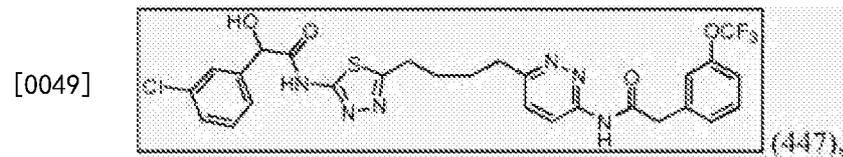
[0044] R₈、R₉和R₁₀各自在每次出现时独立地代表H或被取代的或未被取代的烷基、羟基、羟基烷基、氨基、酰基氨基、氨基烷基、酰基氨基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基氨基、烯基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、芳氧基、芳氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳氧基或杂芳氧基烷基,或R₈和R₉与它们所连接的碳一起形成碳环或杂环环系,其中任何游离羟基可以被酰化以形成C(O)R₇,且其中R₈、R₉和R₁₀中的至少2个不是H;

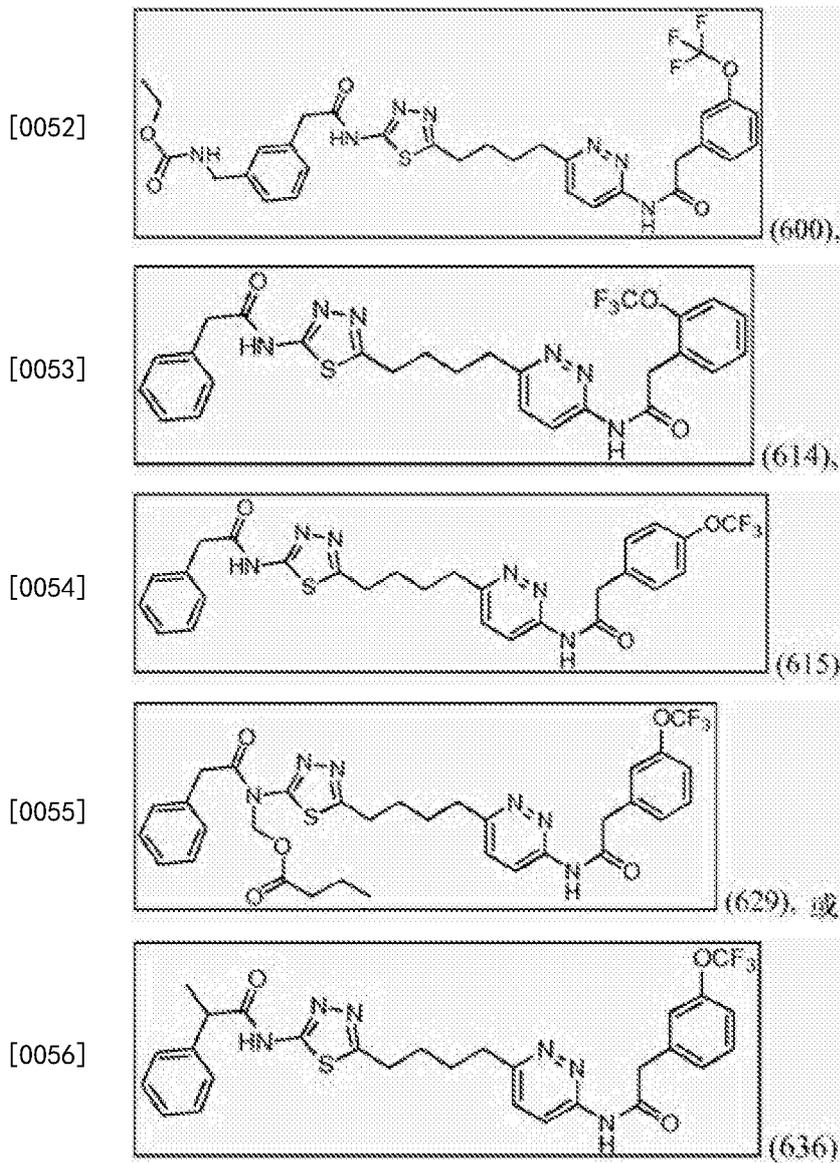
[0045] R₁₁代表芳基、芳基烷基、芳氧基、芳氧基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳氧基或杂芳氧基烷基,其中所述芳基或杂芳基环被-OCHF₂或-OCF₃取代且任选地进一步被取代,或R₁₁代表C(R₁₂)(R₁₃)(R₁₄),N(R₄)(R₁₄)或OR₁₄,其中任何游离羟基可以被酰化以形成C(O)R₇;

[0046] R₁₂和R₁₃各自独立地代表H或被取代的或未被取代的烷基、羟基、羟基烷基、氨基、酰基氨基、氨基烷基、酰基氨基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基氨基、烯基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、芳氧基、芳氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳氧基或杂芳氧基烷基,其中任何游离羟基可以被酰化以形成C(O)R₇,且其中R₁₂和R₁₃二者不是H;且

[0047] R₁₄代表芳基、芳基烷基、芳氧基、芳氧基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳氧基或杂芳氧基烷基,其中所述芳基或杂芳基环被-OCHF₂或-OCF₃取代且任选地进一步被取代。

[0048] 在某些实施方案中,所述化合物不是下述之一:



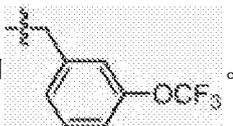


[0057] 在某些其中烷基、羟基烷基、氨基、酰基氨基、氨基烷基、酰基氨基烷基、烯基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、芳氧基、芳氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳氧基或杂芳氧基烷基被取代的实施方案中，它们被一个或多个选自以下的取代基取代：被取代的或未被取代的烷基，诸如全氟烷基（例如，三氟甲基）、烯基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、芳烷基、芳基烷氧基、芳氧基、芳氧基烷基、羟基、卤素、烷氧基，诸如全氟烷氧基（例如，三氟甲氧基）、烷氧基烷氧基、羟基烷基、羟基烷基氨基、羟基烷氧基、氨基、氨基烷基、烷基氨基、氨基烷基烷氧基、氨基烷氧基、酰基氨基、酰基氨基烷基，诸如全氟酰基氨基烷基（例如，三氟甲基酰基氨基烷基）、酰氧基、环烷基、环烷基烷基、环烷基烷氧基、杂环基、杂环基烷基、杂环基氧基、杂环基烷氧基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烷氧基、杂芳氧基、杂芳氧基烷基、杂环基氨基烷基、杂环基氨基烷氧基、酰氨基、酰氨基烷基、脒、亚胺、氧代、羰基（诸如羧基、烷氧基羰基、甲酰基或酰基，包括全氟酰基（例如，C(O)CF₃））、羰基烷基（诸如羧基烷基、烷氧基羰基烷基、甲酰基烷基或酰基烷基，包括全氟酰基烷基（例如，-烷基C(O)CF₃））、氨基甲酸酯、氨基甲酸酯烷基、脒、脒烷基、硫酸酯、磺酸酯、氨磺酰基、砒、磺酰胺、磺酰胺烷基、氰基、硝基、叠氨基、巯基、烷基巯基、硫代羰基（诸

如硫代酸酯、硫代乙酸酯或硫代甲酸酯)、磷酰基、磷酸酯、膦酸酯或次膦酸酯。

[0058] 在某些实施方案中, R_{11} 代表芳基烷基, 诸如苄基, 其中所述芳基被 $-OCF_3$ 取代, 诸如被 $-OCF_3$ 间位取代。在某些这样的实施方案中, 芳基环没有被进一步取代。在某些实施方案

中, R_{11} 代表三氟甲氧基苄基, 诸如



[0059] 在某些实施方案中, L 代表 CH_2SCH_2 、 CH_2CH_2 、 $CH_2CH_2CH_2$ 、 CH_2 、 CH_2S 、 SCH_2 或 CH_2NHCH_2 , 其中 CH_2 单元的任何氢原子可以被烷基或烷氧基替代, 且 CH_2CH_2 、 $CH_2CH_2CH_2$ 或 CH_2 的 CH_2 单元的任何氢原子可以被羟基替代。在某些实施方案中, L 代表 CH_2SCH_2 、 CH_2CH_2 、 CH_2S 或 SCH_2 。在某些实施方案中, L 代表 CH_2CH_2 。在某些实施方案中, L 不是 CH_2SCH_2 。

[0060] 在某些实施方案中, Y 代表 H 。

[0061] 在某些实施方案中, X 代表 S 或 $CH=CH$ 。在某些实施方案中, X 代表 S 。

[0062] 在某些实施方案中, Z 代表 $R_3(CO)$ 。在某些其中 Z 是 $R_3(CO)$ 的实施方案中, R_3 和 R_{11} 是不相同的 (例如, 式 I 的化合物不是对称的)。

[0063] 在某些实施方案中, R_1 和 R_2 各自代表 H 。

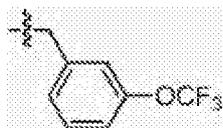
[0064] 在某些实施方案中, Z 代表 $R_3(CO)$ 且 R_3 代表芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基。在某些实施方案中, Z 代表 $R_3(CO)$ 且 R_3 代表杂芳基烷基, 诸如吡啶基烷基 (例如, 吡啶基甲

基)。在某些这样的实施方案中, Z 代表

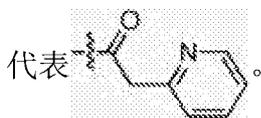


代表 $C(R_8)(R_9)(R_{10})$, 其中 R_8 代表芳基、芳基烷基、杂芳基或杂芳烷基, 诸如芳基、芳基烷基或杂芳基, R_9 代表 H 且 R_{10} 代表羟基、羟基烷基、烷氧基或烷氧基烷基, 诸如羟基、羟基烷基或烷氧基。

[0065] 在某些实施方案中, L 代表 CH_2SCH_2 、 CH_2CH_2 、 CH_2S 或 SCH_2 , 诸如 CH_2CH_2 , Y 代表 H , X 代表 S , Z 代表 $R_3(CO)$, R_1 和 R_2 各自代表 H , R_3 代表芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基, 诸如杂芳基烷基 (例如, 吡啶基烷基), 且 R_{11} 代表芳基烷基, 诸如三氟甲氧基苄基 (例如,

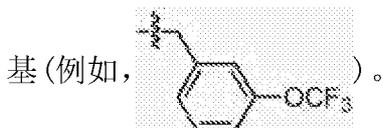


)。在某些这样的实施方案中, Z 代表 $R_3(CO)$ 且 R_3 代表吡啶基甲基, 诸如其中 Z



代表

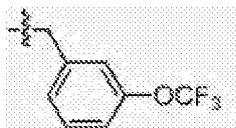
[0066] 在某些实施方案中, L 代表 CH_2SCH_2 、 CH_2CH_2 、 CH_2S 或 SCH_2 , 诸如 CH_2CH_2 , Y 代表 H , X 代表 S , Z 代表 $R_3(CO)$, R_1 和 R_2 各自代表 H , 且每个 R_3 代表 $C(R_8)(R_9)(R_{10})$, 其中 R_8 代表芳基、芳基烷基、杂芳基或杂芳烷基, 诸如芳基、芳基烷基或杂芳基, R_9 代表 H 且 R_{10} 代表羟基、羟基烷基、烷氧基或烷氧基烷基, 诸如羟基、羟基烷基或烷氧基, 且 R_{11} 代表芳基烷基, 诸如三氟甲氧基苄



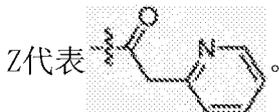
基 (例如,

[0067] 在某些实施方案中, L 代表 CH_2CH_2 , Y 代表 H , X 代表 S 或 $CH=CH$, 诸如 S , Z 代表 $R_3(CO)$, R_1

和R₂各自代表H, R₃代表被取代的或未被取代的芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基, 诸如杂芳基烷基 (例如, 吡啶基烷基), 且R₁₁代表芳基烷基, 诸如三氟甲氧基苄基 (例如,

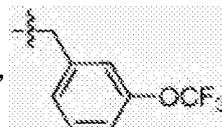


)。在某些这样的实施方案中, Z代表R₃ (CO) 且R₃代表吡啶基甲基, 诸如其中



[0068] 在某些实施方案中, L代表CH₂CH₂, Y代表H, X代表S, Z代表R₃ (CO), R₁和R₂各自代表H, R₃代表C(R₈) (R₉) (R₁₀), 其中R₈代表芳基、芳基烷基或杂芳基, R₉代表H, 且R₁₀代表羟基、羟

基烷基或烷氧基, 且R₁₁代表芳基烷基, 诸如三氟甲氧基苄基 (例如,



些这样的实施方案中, R₈代表芳基且R₁₀代表羟基烷基。

[0069] 在某些实施方案中, 所述化合物选自化合物447、585、586、600、614、615、629、636、657、658、659、660、661、662、663、666、668、669、670、671、672、673、674、675、676、677、678、679、680、681、682、683、684、685、686、687、688、689、690、692、693、694、695、696、697、698、699、700、701、702、703、704、705、706、707、708、709、715、716、717、718、719、720、721、722、723、724、725、726、727、728、729或730。在某些实施方案中, 所述化合物选自化合物657、658、659、660、661、662、663、666、668、669、670、671、672、673、674、675、676、677、678、679、680、681、682、683、684、685、686、687、688、689、690、692、693、694、695、696、697、698、699、700、701、702、703、704、705、706、707、708、709、715、716、717、718、719、720、721、722、723、724、725、726、727、728、729或730。

[0070] 在某些实施方案中, 本发明的化合物可以是式I的化合物的前药, 例如, 其中母体化合物中的羟基作为酯或碳酸酯呈现, 或存在于母体化合物中的羧酸作为酯呈现。在某些这样的实施方案中, 所述前药在体内被代谢为活性母体化合物 (例如, 酯被水解为相应的羟基或羧酸)。

[0071] 在某些实施方案中, 本发明的化合物可以是外消旋的。在某些实施方案中, 本发明的化合物可以富含一种对映异构体。例如, 本发明的化合物可以具有大于30%ee、40%ee、50%ee、60%ee、70%ee、80%ee、90%ee或甚至95%或更大的ee。在某些实施方案中, 本发明的化合物可以具有一个以上的立构中心。在某些这样的实施方案中, 本发明的化合物可以富含一种或多种非对映异构体。例如, 本发明的化合物可以具有大于30%de、40%de、50%de、60%de、70%de、80%de、90%de或甚至95%或更大的de。

[0072] 在某些实施方案中, 本发明涉及用式I的化合物或其药学上可接受的盐治疗的方法。在某些实施方案中, 可以富集治疗制剂以主要提供化合物 (例如, 式I的化合物) 的一种对映异构体。对映异构地富集的混合物可以包含, 例如, 至少60mol%的一种对映异构体, 或更优选至少75、90、95或甚至99 mol%。在某些实施方案中, 富含一种对映异构体的化合物基本上不含其它对映异构体, 其中基本上不含意指, 与例如在组合物或化合物混合物中的其它对映异构体的量比较, 目标物质占小于10%或小于5%或小于4%或小于3%或小于2%或小于

1%。例如,如果组合物或化合物混合物含有98克第一种对映异构体和2克第二种对映异构体,则可以说它含有98mol%的第一种对映异构体和仅2%的第二种对映异构体。

[0073] 在某些实施方案中,可以富集治疗制剂以主要提供化合物(例如,式I的化合物)的一种非对映异构体。非对映异构地富集的混合物可以包含,例如,至少60mol%的一种非对映异构体,或更优选至少75、90、95或甚至99 mol%。

[0074] 在某些实施方案中,本发明涉及用式I的化合物或其药学上可接受的盐治疗的方法。在某些实施方案中,可以富集治疗制剂以主要提供化合物(例如,式I的化合物)的一种对映异构体。对映异构地富集的混合物可以包含,例如,至少60mol%的一种对映异构体,或更优选至少75、90、95或甚至99 mol%。在某些实施方案中,富含一种对映异构体的化合物基本上不含其它对映异构体,其中基本上不含意指,与例如在组合物或化合物混合物中的其它对映异构体的量比较,目标物质占小于10%或小于5%或小于4%或小于3%或小于2%或小于1%。例如,如果组合物或化合物混合物含有98克第一种对映异构体和2克第二种对映异构体,则可以说它含有98mol%的第一种对映异构体和仅2%的第二种对映异构体。

[0075] 在某些实施方案中,可以富集治疗制剂以主要提供化合物(例如,式I的化合物)的一种非对映异构体。非对映异构地富集的混合物可以包含,例如,至少60mol%的一种非对映异构体,或更优选至少75、90、95或甚至99 mol%。

[0076] 在某些实施方案中,本发明提供了适合用于人患者的药物制剂,其包含如上所示的任意化合物(例如,本发明的化合物,诸如式I的化合物),和一种或多种药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中,药物制剂可以用于治疗或预防如本文描述的病症或疾病。在某些实施方案中,药物制剂具有足够低的热原活性,以适合用于人患者。

[0077] 任何以上结构的化合物可以用于制备药物,所述药物用于治疗本文公开的任何疾病或病症。

[0078] 酶抑制剂的用途

[0079] 谷氨酰胺作为氮、碳和能量的载体起着重要的作用。其用于肝脲合成、用于肾脏产氨作用(ammoniogenesis)、用于糖原异生,和作为许多细胞的呼吸燃料。谷氨酰胺向谷氨酸盐的转化通过线粒体酶谷氨酰胺酶(“GLS”)启动。有两种主要形式的酶,K-型和L-型,它们通过其对谷氨酰胺的Km值和对谷氨酸盐的应答来区别,其中Km值或米氏常数(Michaelis constant)是达到最大速度的一半所需的底物浓度。L-型,也被称作“肝-型”或GLS2,具有对谷氨酰胺的高Km并且为谷氨酸盐抗性的。K-型,也被称作“肾-型”或GLS1,具有对谷氨酰胺的低Km并且被谷氨酸盐抑制。GLS1的替代剪接形式,被称作谷氨酰胺酶C或“GAC”,最近已被鉴定并具有GLS1的类似活性特征。在某些实施方案中,所述化合物可选择性地抑制GLS1、GLS2和GAC。在一个优选的实施方案中,所述化合物选择性地抑制GLS1和GAC。

[0080] 除了充当蛋白合成的基础结构单元以外,还已经证实氨基酸对生长的和分裂的细胞至关重要的许多过程有贡献,并且这对于癌细胞尤其如此。几乎所有的癌症定义包括对失调的增殖的提及。对癌症中的谷氨酰胺代谢的大量研究表明,许多肿瘤是饥渴的谷氨酰胺消费者(Souba, Ann. Surg., 1993;Collins等人, J. Cell. Physiol., 1998;Medina, J. Nutr., 2001;Shanware等人, J. Mol. Med., 2011)。本发明的一个实施方案为本文所述的化合物用于治疗癌症的用途。

[0081] 在某些实施方案中,癌症可以是以下的一种或其变体:急性成淋巴细胞性白血病

(ALL)、急性髓性白血病(AML)、肾上腺皮质癌、AIDS相关的癌症(卡波西肉瘤和淋巴瘤)、肛门癌、阑尾癌、非典型畸胎样瘤/横纹肌样瘤(Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor)、基底细胞癌、胆管癌(包括肝外的)、膀胱癌、骨癌(包括骨肉瘤和恶性的纤维组织细胞瘤)、脑肿瘤(诸如星形细胞瘤、脑和脊髓肿瘤、脑干神经胶质瘤、中枢神经系统非典型畸胎样瘤/横纹肌样瘤、中枢神经系统胚胎瘤、颅咽管瘤、室管膜母细胞瘤、室管膜瘤、髓母细胞瘤、髓上皮瘤、中分化松果体实质肿瘤(Pineal Parenchymal Tumors of Intermediate Differentiation)、幕上原始神经外胚层肿瘤和松果体母细胞瘤)、乳腺癌、支气管肿瘤、伯基特淋巴瘤、基底细胞癌、胆管癌(包括肝外的)、膀胱癌、骨癌(包括骨肉瘤和恶性的纤维组织细胞瘤)、类癌瘤、不明原发灶的癌、中枢神经系统(诸如非典型畸胎样瘤/横纹肌样瘤、胚胎瘤和淋巴瘤)、宫颈癌、儿童癌症、脊索瘤、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、慢性髓性白血病(CML)、慢性骨髓增生性障碍、结肠癌、结直肠癌、颅咽管瘤、皮肤T-细胞淋巴瘤(蕈样肉芽肿病和塞扎里综合征)、胆管(Duct, Bile)(肝外的)、原位导管癌(DCIS)、胚胎瘤(中枢神经系统)、子宫内膜癌、室管膜母细胞瘤、室管膜瘤、食管癌、成感觉神经细胞瘤、尤因肉瘤家族的肿瘤、颅外胚细胞瘤、性腺外胚细胞瘤、肝外胆管癌、眼癌(如眼内黑色素瘤、视网膜母细胞瘤)、骨纤维组织细胞瘤(包括恶性的和骨肉瘤)胆囊癌、胃癌、胃肠道类癌瘤、胃肠道间质瘤(GIST)、胚细胞肿瘤(颅外、性腺外、卵巢)、妊娠滋养细胞肿瘤、神经胶质瘤、毛细胞白血病、头颈癌、心脏癌症、肝细胞(肝)癌、组织细胞增多症、朗格汉斯细胞、霍奇金淋巴瘤、下咽癌、眼内黑色素瘤、胰岛细胞瘤(内分泌、胰腺)、卡波西肉瘤、肾(包括肾细胞)、朗格汉斯细胞组织细胞增多症、喉癌、白血病(包括急性成淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、毛细胞白血病)、唇和口腔癌、肝癌(原发性)、原位小叶癌(LCIS)、肺癌(非小细胞和小细胞)、淋巴瘤(AIDS-相关的淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、皮肤T-细胞淋巴瘤(蕈样肉芽肿病和塞扎里综合征)、霍奇金、非-霍奇金、原发性中枢神经系统(CNS)、巨球蛋白血症、瓦尔登斯特伦血症(Waldenström)、男性乳腺癌、骨恶性纤维组织细胞瘤和骨肉瘤、髓母细胞瘤、髓上皮瘤、黑色素瘤(包括眼内(眼))、梅克尔细胞癌、间皮瘤(恶性)、不明原发灶的转移性鳞状颈癌、涉及NUT基因的中线道癌(Midline Tract Cancer Involving NUT Gene)、口腔癌、多发性内分泌肿瘤综合征、多发性骨髓瘤/浆细胞肿瘤、蕈样肉芽肿病、骨髓增生异常综合征、骨髓增生异常/骨髓增生性肿瘤、髓性白血病、慢性(CML)、急性髓样白血病(AML)、骨髓瘤和多发性骨髓瘤、骨髓增生性障碍(慢性)、鼻腔和鼻旁窦癌、鼻咽癌、神经母细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤(B-细胞和T-细胞亚型)、非小细胞肺癌、口癌、口腔癌、唇癌和口咽癌、骨肉瘤和骨恶性纤维组织细胞瘤、卵巢癌(诸如上皮、生殖细胞肿瘤和低度恶性潜能肿瘤)、胰腺癌(包括胰岛细胞瘤)、乳头状瘤病、副神经节瘤、鼻旁窦和鼻腔癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、咽癌、嗜铬细胞瘤、中分化松果体实质肿瘤、松果体母细胞瘤和幕上原始神经外胚层肿瘤、垂体瘤、浆细胞肿瘤/多发性骨髓瘤、胸膜肺母细胞瘤、妊娠与乳腺癌、原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤、前列腺癌、直肠癌、肾细胞(肾)癌(RCC)、肾盂和输尿管移行细胞癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、肉瘤(如尤因肉瘤家族的肿瘤、卡波西肉瘤、软组织肉瘤、子宫肉瘤)、塞扎里综合征、皮肤癌(诸如黑色素瘤、梅克尔细胞癌、非黑色素瘤)、小细胞肺癌、小肠癌、软组织肉瘤、鳞状细胞癌、头和颈的鳞状细胞癌(HNSCC)、不明原发灶的鳞状颈癌、转移性胃(胃部)癌症、幕上原始神经外胚层肿瘤、T-细胞淋巴瘤(皮肤的、蕈样肉芽肿病和塞扎里综合征)、睾丸癌、喉癌、胸腺瘤和胸腺癌、甲状腺

癌、肾盂和输尿管的移行细胞癌、三阴乳腺癌 (TNBC)、滋养层肿瘤 (妊娠) (不明原发灶)、儿童不寻常癌症、输尿管和肾盂移行细胞癌、尿道癌、子宫癌、子宫内膜、子宫肉瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症和维尔姆斯肿瘤。图4、5和6表明,本发明的化合物会在肺腺癌、乳腺癌和多发性骨髓瘤的异种移植物模型中减小肿瘤大小,从而证实本文所述化合物可以用于治疗多种癌症。

[0082] 在某些情况下,致癌突变会促进谷氨酰胺代谢。表达致癌K-Ras的细胞表现出增加的谷氨酰胺利用 (Weinberg等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2010;Gaglio等人, Mol. Syst. Biol., 2011)。在某些实施方案中,癌细胞具有突变的K-Ras基因。在某些实施方案中,癌症与膀胱、骨髓、乳房、结肠、肾、肝、肺、卵巢、胰腺、前列腺、皮肤或甲状腺的组织有关。已知c-Myc基因在许多癌症中发生改变 (Zeller等人, Genome biology, 2003)。增加的Myc蛋白表达已经与增加的谷氨酰胺酶的表达相关,导致谷氨酰胺代谢的上调 (Dang等人, Clin. Cancer Res., 2009;Gao等人, Nature, 2009)。在某些实施方案中,癌细胞具有致癌c-Myc基因或升高的Myc蛋白表达。在某些实施方案中,癌症与膀胱、骨、肠、乳房、中枢神经系统 (如脑)、结肠、胃系统 (例如胃和肠)、肝、肺、卵巢、前列腺、肌肉和皮肤的组织相关。

[0083] 虽然许多癌细胞的存活依赖于外源性谷氨酰胺,但在肿瘤细胞亚型中的谷氨酰胺依赖程度可使得细胞群对谷氨酰胺减少更敏感。作为一个例子,乳腺癌的基因表达分析已鉴定5个内在亚型 (腔 (luminal) A、腔B、基底的 (basal)、HER2+和正常样的) (Sorlie等人, Proc Natl Acad Sci USA, 2001)。虽然谷氨酰胺剥夺对细胞生长和生存力具有影响,基底样细胞似乎对外源性谷氨酰胺的减少更加敏感 (Kung等人, PLoS Genetics, 2011)。这支持了谷氨酰胺是基底样乳腺癌细胞系中的非常重要的能量来源的概念,并提示谷氨酰胺酶的抑制在治疗包含基底样细胞的乳腺癌中将是有利的。三阴乳腺癌 (TNBC) 的特征在于缺乏雌激素受体、黄体酮受体和人表皮生长因子受体2表达。这种癌症在化学疗法后具有较高的复发率,和与其它乳腺癌亚型相比较差的预后 (Dent等人, Clin Cancer res, 2007)。有趣的是,在TNBC细胞和基底样乳腺癌细胞之间的代谢特性中似乎存在显著的相似性 (未公布的资料)。图5表明,如本文中所述的化合物会减小TNBC异种移植物肿瘤。与紫杉醇组合的化合物会进一步减小肿瘤大小。因此,本发明预见到本文所述的化合物用于治疗TNBC和基底-型乳腺癌的用途。

[0084] 恶病质 (即肌肉质量的大量丧失) 常常与癌症患者的差体力状态和高死亡率有关。该过程背后的理论是,肿瘤需要比由膳食正常供应的量更多的谷氨酰胺,所以肌肉 (谷氨酰胺的主要来源) 开始分解以向肿瘤供应足够的营养物。因此,谷氨酰胺酶的抑制可以减少对分解肌肉的需要。本发明的一个实施方案为本发明化合物用于预防、抑制或减轻恶病质的用途。

[0085] 最常见的神经递质是谷氨酸盐,其衍生自谷氨酰胺经由谷氨酰胺酶的酶促转化。已经证实高水平的谷氨酸盐是神经毒性的。在对神经元细胞的创伤性损伤后,出现神经递质 (特别是谷氨酸盐) 释放的升高。因此,谷氨酰胺酶的抑制已被假设为缺血性损伤 (例如中风) 以后的治疗手段 (Newcomb, PCT WO 99/09825, Kostandy, Neurol. Sci., 2011)。亨廷顿氏病是一种进行性的、致命性的神经学病症。在亨廷顿氏病的遗传小鼠模型中,观察到该病的早期表现与失调的谷氨酸盐释放相关 (Raymond等人, Neuroscience, 2011)。在HIV-

相关的痴呆中,HIV感染的巨噬细胞表现出上调的谷氨酰胺酶活性和增加的谷氨酸盐释放,从而导致神经元损伤(Huang等人,J Neurosci., 2011)。类似地,在另一种神经学疾病中,在雷特综合征中的激活的小胶质细胞释放谷氨酸盐,从而引起神经元损伤。过量的谷氨酸盐的释放已与谷氨酰胺酶的上调相关(Maezawa等人, J. Neurosci, 2010)。在经繁殖以具有减少的谷氨酰胺酶水平的小鼠中,对精神病刺激性药物(诸如苯丙胺类)的敏感性被极大地降低,因此提示谷氨酰胺酶抑制在精神分裂症的治疗中可能是有益的(Gaisler-Salomon等人, Neuropsychopharmacology, 2009)。双相型障碍是一种以狂躁和抑郁的循环性发作为标志的破坏性疾病。这种疾病用情绪稳定剂诸如锂和丙戊酸盐治疗;但是,这些药物的长期使用似乎会增加谷氨酸盐受体的丰度(Nanavati等人, J. Neurochem., 2011),其可导致药物的有效性随时间的经过而降低。因此,替代性治疗可以是通过抑制谷氨酰胺酶而减少谷氨酸盐的量。这可以与或不与情绪稳定剂联合使用。美金刚,N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)的部分拮抗剂,是经批准的治疗阿尔茨海默氏病的治疗剂。当前,正在进行将美金刚视为治疗血管性痴呆和帕金森氏病的手段的研究(Oliverares等人, Curr. Alzheimer Res., 2011)。因为已证实美金刚也部分地阻断NMDA谷氨酸盐受体,推测通过抑制谷氨酰胺酶来降低谷氨酸盐水平也可治疗阿尔茨海默氏病、血管性痴呆和帕金森氏病不是没有道理的。阿尔茨海默氏病、双相型障碍、HIV-相关的痴呆、亨廷顿氏病、缺血性损伤、帕金森氏病、精神分裂症、中风、创伤性损伤和血管性痴呆是、但仅是几种与增加的谷氨酸盐水平相关的神经学疾病。因此,用本文描述的化合物抑制谷氨酰胺酶可减轻或预防神经学疾病。因此,在一个实施方案中,所述化合物可以用于治疗或预防神经学疾病。

[0086] T淋巴细胞的激活会诱导细胞生长、增殖和细胞因子产生,从而使细胞具有能量和生物合成需求。谷氨酰胺充当核苷酸合成的胺基团供体,而谷氨酸盐(谷氨酰胺代谢中的第一种组分)在氨基酸和谷胱甘肽合成中起直接的作用,以及能够进入用于能量产生的克雷布斯循环(Carr等人, J. Immunol., 2010)。促分裂原诱导的T细胞增殖和细胞因子产生需要高水平的谷氨酰胺代谢,因此抑制谷氨酰胺酶可充当免疫调节的手段。在多发性硬化(一种炎症性自身免疫病)中,激活的小胶质细胞显示出上调的谷氨酰胺酶和释放增加的细胞外谷氨酸盐水平。脓毒症、损伤、烧伤、外科手术和耐力运动会降低谷氨酰胺水平(Calder等人, Amino Acids, 1999)。这些情形将个体置于免疫抑制的危险中。实际上,一般而言,谷氨酰胺酶基因表达和酶活性两者在T细胞活动期间均增加。骨髓移植后施用谷氨酰胺的患者导致较低的感染水平和减少的移植物抗宿主疾病(Crowther, Proc. Nutr. Soc., 2009)。T细胞增殖和激活涉入许多免疫学疾病,诸如炎症肠病、克罗恩氏病、脓毒症、银屑病、关节炎(包括类风湿性关节炎)、多发性硬化、移植物抗宿主疾病、感染、狼疮和糖尿病。在本发明的一个实施方案中,本文所述化合物可以用于治疗或预防免疫学疾病。

[0087] 肝性脑病(HE)表示肝病患者或门体分流术后患者中的一系列短暂的和可逆的神经学和精神病学功能障碍。HE不是单一的临床实体,并且可以反映可逆的代谢性脑病、脑萎缩、脑水肿或这些因素的组合;但是,目前的假设是,主要来自肠的氨的积聚在病理生理学方面起关键作用(Khunger等人, Clin Liver Dis, 2012)。谷氨酰胺在小肠、肾和肌肉合成中的脱氨都会促进氨产生。由肝细胞清除或门体分流术造成的受损肝清除会引起增加的氨积聚。氨毒性经由谷氨酰胺合成酶而影响脑中的星形胶质细胞,所述谷氨酰胺合成酶使氨代谢以产生增加的谷氨酰胺。谷氨酰胺接着将水吸进星形胶质细胞,从而导致线粒体的膨

胀和氧化性功能障碍。所产生的脑水肿被认为促进在HE中观察到的神经学功能障碍 (Kavitt等人, Clin Gastroenterol Hepatol, 2008)。在本发明的一个实施方案中,本文所述的化合物可以用于治疗或预防HE。

[0088] 已证实背根神经节中的初级感觉神经元在炎症后升高其谷氨酰胺酶活性 (Miller等人, Pain Research and Treatment, 2012)。据信,得到的增加的谷氨酸盐产生会促进中枢和外周致敏,这被鉴定为疼痛。本发明的一个方面为本文的化合物用于治疗或减轻疼痛的用途。在某些实施方案中,所述疼痛可以是神经性疼痛、化学疗法诱导的疼痛或炎症性疼痛。

[0089] 高血糖水平、高胰岛素水平和胰岛素抗性是发展糖尿病的危险因素。类似地,高血压是发展心血管疾病的危险因素。在一项得自大规模人群组研究的最近报告中,这四种危险因素与血流中的谷氨酰胺/谷氨酸盐比率负相关 (Chen等人, Circulation, 2012)。此外,血浆谷氨酰胺/谷氨酸盐比率与糖尿病在12年中的最终发病率负相关 (Cheng等人, Circulation, 2012)。采用动物模型的实验与这些发现一致。用富含谷氨酰胺的饮食饲喂的小鼠在禁食6小时以后在葡萄糖耐量试验中表现出较低的血糖水平,并且谷氨酰胺向小鼠中的腹膜内注射快速地降低其血压 (Cheng等人, Circulation, 2012)。因此,似乎合理的是,谷氨酰胺酶抑制剂(其引起增加的谷氨酰胺水平并降低谷氨酸盐水平)将降低糖尿病和心血管疾病的发病率。具体地,肝和小肠是糖尿病动物的谷氨酰胺利用的主要场所,而谷氨酰胺酶活性在链脲霉素诱导的糖尿病大鼠的这些器官中高于正常 (Watford等人, Biochem J, 1984; Mithieux等人, Am J Physiol Endocrinol Metab, 2004)。在本发明的一个实施方案中,本文所述的化合物可以用于治疗糖尿病。在本发明的另一个实施方案中,本化合物可以用于降低高血压。

[0090] 在一个实施方案中,治疗或预防癌症、免疫学疾病和神经学疾病的方法可以包括与化学治疗剂联合施用本发明的化合物。可以与本发明的化合物联合施用的化学治疗剂包括:氨鲁米特、安吡啶、阿那曲唑、天门冬酰胺酶、卡介苗 (bcg)、比卡鲁胺、博来霉素、硼替佐米、布舍瑞林、白消安、喜树碱、卡培他滨、卡铂、卡非佐米、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、氯喹、顺铂、克拉屈滨、氯膦酸盐、秋水仙碱、环磷酰胺、环丙特龙、阿糖胞苷、达卡巴嗪、更生霉素、柔红霉素、去甲氧绿胶霉素、地塞米松、二氯乙酸盐、己二烯雌酚、己烯雌酚、多西他赛、多柔比星、表柔比星、雌二醇、雌莫司汀、依托泊苷、依维莫司、依西美坦、非格司亭、氟达拉滨、氟氢可的松、氟尿嘧啶、氟甲睾酮、氟他胺、吉西他滨、染料木黄酮、戈舍瑞林、羟基脲、伊达比星、异环磷酰胺、伊马替尼、干扰素、伊立替康、ironotecan、来那度胺、来曲唑、甲酰四氢叶酸、亮丙瑞林、左旋咪唑、洛莫司汀、氯尼达明、氮芥、甲羟孕酮、甲地孕酮、美法仑、巯嘌呤、美司钠、二甲双胍、甲氨蝶呤、丝裂霉素、米托坦、米托蒽醌、尼鲁米特、诺考达唑、奥曲肽、奥沙利铂、紫杉醇、帕米膦酸盐、喷司他丁、哌立福新、普卡霉素、泊马度胺、吡菲尔钠、丙卡巴肼、雷替曲塞、利妥昔单抗、索拉非尼、链佐星、舒尼替尼、舒拉明、他莫昔芬、替莫唑胺、坦罗莫司、替尼泊苷、睾酮、沙利度胺、硫鸟嘌呤、塞替派、二氯环戊二烯钛、托泊替康、曲妥珠单抗、维A酸、长春碱、长春新碱、长春地辛和长春瑞滨。

[0091] 已开发用于治疗癌症的许多组合疗法。在某些实施方案中,本发明的化合物可以与组合疗法联合施用。可以与本发明的化合物联合施用的组合疗法的例子包括在表1中。

[0092] 表1:用于治疗癌症的示例性组合疗法。

[0093]

名称	治疗剂
ABV	多柔比星、博来霉素、长春碱
ABVD	多柔比星、博来霉素、长春碱、达卡巴嗪
AC (乳房)	多柔比星、环磷酰胺
AC (肉瘤)	多柔比星、顺铂
AC (神经母细胞瘤)	环磷酰胺、多柔比星
ACE	环磷酰胺、多柔比星、依托泊苷
ACe	环磷酰胺、多柔比星
AD	多柔比星、达卡巴嗪
AP	多柔比星、顺铂
ARAC-DNR	阿糖胞苷、柔红霉素
B-CAVe	博来霉素、洛莫司汀、多柔比星、长春碱
BCVPP	卡莫司汀、环磷酰胺、长春碱、丙卡巴肼、泼尼松
BEACOPP	博来霉素、依托泊苷、多柔比星、环磷酰胺、长春新碱、丙卡巴肼、泼尼松、非格司亭
BEP	博来霉素、依托泊苷、顺铂
BIP	博来霉素、顺铂、异环磷酰胺、美司钠
BOMP	博来霉素、长春新碱、顺铂、丝裂霉素
CA	阿糖胞苷、天门冬酰胺酶
CABO	顺铂、甲氨蝶呤、博来霉素、长春新碱
CAF	环磷酰胺、多柔比星、氟尿嘧啶
CAL-G	环磷酰胺、柔红霉素、长春新碱、泼尼松、天门冬酰胺酶
CAMP	环磷酰胺、多柔比星、甲氨蝶呤、丙卡巴肼
CAP	环磷酰胺、多柔比星、顺铂
CaT	卡铂、紫杉醇
CAV	环磷酰胺、多柔比星、长春新碱
CAVE ADD	CAV和依托泊苷
CA-VP16	环磷酰胺、多柔比星、依托泊苷
CC	环磷酰胺、卡铂
CDDP/VP-16	顺铂、依托泊苷
CEF	环磷酰胺、表柔比星、氟尿嘧啶
CEPP (B)	环磷酰胺、依托泊苷、泼尼松,有或没有博来霉素
CEV	环磷酰胺、依托泊苷、长春新碱
CF	顺铂、氟尿嘧啶或卡铂氟尿嘧啶
CHAP	环磷酰胺或环磷酰胺、六甲蜜胺、多柔比星、顺铂
Ch1VPP	苯丁酸氮芥、长春碱、丙卡巴肼、泼尼松
CHOP	环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松
CHOP-BLEO	给CHOP添加博来霉素
CTSCA	环磷酰胺、多柔比星、顺铂
CLD-BOMP	博来霉素、顺铂、长春新碱、丝裂霉素
CMF	甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、环磷酰胺
CMFP	环磷酰胺、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、泼尼松
CMFVP	环磷酰胺、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、长春新碱、泼尼松
CMV	顺铂、甲氨蝶呤、长春碱
CNF	环磷酰胺、米托蒽醌、氟尿嘧啶
CNOP	环磷酰胺、米托蒽醌、长春新碱、泼尼松
COB	顺铂、长春新碱、博来霉素
CODE	顺铂、长春新碱、多柔比星、依托泊苷
COMLA	环磷酰胺、长春新碱、甲氨蝶呤、甲酰四氢叶酸、阿糖胞苷
COMP	环磷酰胺、长春新碱、甲氨蝶呤、泼尼松
Cooper Regimen	环磷酰胺、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、长春新碱、泼尼松
COP	环磷酰胺、长春新碱、泼尼松

COPE	环磷酰胺、长春新碱、顺铂、依托泊苷
COPP	环磷酰胺、长春新碱、丙卡巴肼、泼尼松
CP (慢性淋巴细胞白血病)	苯丁酸氮芥、泼尼松
CP (卵巢癌)	环磷酰胺、顺铂
CT	顺铂、紫杉醇
CVD	顺铂、长春碱、达卡巴嗪
CVI	卡铂、依托泊苷、异环磷酰胺、美司钠
CVP	环磷酰胺、长春新碱、泼尼松
CVPP	洛莫司汀、丙卡巴肼、泼尼松
CYVADIC	环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、达卡巴嗪
DA	柔红霉素、阿糖胞苷
DAT	柔红霉素、阿糖胞苷、硫鸟嘌呤
DAV	柔红霉素、阿糖胞苷、依托泊苷
DCT	柔红霉素、阿糖胞苷、硫鸟嘌呤
DHAP	顺铂、阿糖胞苷、地塞米松
DI	多柔比星、异环磷酰胺
DTIC/他莫昔芬	达卡巴嗪、他莫昔芬
DVP	柔红霉素、长春新碱、泼尼松
EAP	依托泊苷、多柔比星、顺铂
EC	依托泊苷、卡铂
EFP	依托泊苷、氟尿嘧啶、顺铂
ELF	依托泊苷、甲酰四氢叶酸、氟尿嘧啶
EMA 86	米托蒽醌、依托泊苷、阿糖胞苷
EP	依托泊苷、顺铂
EVA	依托泊苷、长春碱
FAC	氟尿嘧啶、多柔比星、环磷酰胺
FAM	氟尿嘧啶、多柔比星、丝裂霉素
FAMTX	甲氨蝶呤、甲酰四氢叶酸、多柔比星
FAP	氟尿嘧啶、多柔比星、顺铂
F-CL	氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸
FEC	氟尿嘧啶、环磷酰胺、表柔比星
FED	氟尿嘧啶、依托泊苷、顺铂
FL	氟他胺、亮丙瑞林
FZ	氟他胺、乙酸戈舍瑞林植入物
HDMTX	甲氨蝶呤、甲酰四氢叶酸
Hexa-CAF	六甲蜜胺、环磷酰胺、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶
ICE-T	异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷、紫杉醇、美司钠
IDMTX/6-MP	甲氨蝶呤、巯嘌呤、甲酰四氢叶酸
IE	异环磷酰胺、依托泊苷、美司钠
IfoVP	异环磷酰胺、依托泊苷、美司钠
IPA	异环磷酰胺、顺铂、多柔比星
M-2	长春新碱、卡莫司汀、环磷酰胺、泼尼松、美法仑
MAC-III	甲氨蝶呤、甲酰四氢叶酸、更生霉素、环磷酰胺
MACC	甲氨蝶呤、多柔比星、环磷酰胺、洛莫司汀
MACOP-B	甲氨蝶呤、甲酰四氢叶酸、多柔比星、环磷酰胺、长春新碱、博来霉素、泼尼松
MAID	美司钠、多柔比星、异环磷酰胺、达卡巴嗪
m-BACOD	博来霉素、多柔比星、环磷酰胺、长春新碱、地塞米松、甲氨蝶呤、甲酰四氢叶酸
MBC	甲氨蝶呤、博来霉素、顺铂
MC	米托蒽醌、阿糖胞苷
MF	甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸
MICE	异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷、美司钠
MINE	美司钠、异环磷酰胺、米托蒽醌、依托泊苷

mini-BEAM	卡莫司汀、依托泊苷、阿糖胞苷、美法仑
MOBP	博来霉素、长春新碱、顺铂、丝裂霉素
MOP	氮芥、长春新碱、丙卡巴肼
MOPP	氮芥、长春新碱、丙卡巴肼、泼尼松
MOPP/ABV	氮芥、长春新碱、丙卡巴肼、泼尼松、多柔比星、博来霉素、长春碱
MP (多发性骨髓瘤)	美法仑、泼尼松
MP (前列腺癌)	米托蒽醌、泼尼松
MTX/6-MO	甲氨蝶呤、硫嘌呤
MTX/6-MP/VP	甲氨蝶呤、硫嘌呤、长春新碱、泼尼松
MTX-CDDPAdr	甲氨蝶呤、甲酰四氢叶酸、顺铂、多柔比星
MV (乳腺癌)	丝裂霉素、长春碱
MV (急性粒细胞性白血病)	米托蒽醌、依托泊苷
M-VAC甲氨蝶呤	长春碱、多柔比星、顺铂
MVP丝裂霉素	长春碱、顺铂
MVPP	氮芥、长春碱、丙卡巴肼、泼尼松
NFL	米托蒽醌、氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸
NOVP	米托蒽醌、长春碱、长春新碱
OPA	长春新碱、泼尼松、多柔比星
OPPA	给OPA添加丙卡巴肼。
PAC	顺铂、多柔比星
PAC-I	顺铂、多柔比星、环磷酰胺
PA-CI	顺铂、多柔比星
PC	紫杉醇、卡铂或紫杉醇、顺铂
PCV	洛莫司汀、丙卡巴肼、长春新碱
PE	紫杉醇、雌莫司汀
PFL	顺铂、氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸
POC	泼尼松、长春新碱、洛莫司汀
ProMACE	泼尼松、甲氨蝶呤、甲酰四氢叶酸、多柔比星、环磷酰胺、依托泊苷
ProMACE/cytaBOM	泼尼松、多柔比星、环磷酰胺、依托泊苷、阿糖胞苷、博来霉素、长春新碱、甲氨蝶呤、甲酰四氢叶酸、复方新诺明
PRoMACE/MOPP	泼尼松、多柔比星、环磷酰胺、依托泊苷、氮芥、长春新碱、丙卡巴肼、甲氨蝶呤、甲酰四氢叶酸
Pt/VM	顺铂、替尼泊苷
PVA	泼尼松、长春新碱、天门冬酰胺酶
PVB	顺铂、长春碱、博来霉素
PVDA	泼尼松、长春新碱、柔红霉素、天门冬酰胺酶
SMF	链佐星、丝裂霉素、氟尿嘧啶
TAD	氮芥、多柔比星、长春碱、长春新碱、博来霉素、依托泊苷、泼尼松
TCF	紫杉醇、顺铂、氟尿嘧啶
TIP	紫杉醇、异环磷酰胺、美司钠、顺铂
TTT	甲氨蝶呤、阿糖胞苷、氢化可的松
Topo/CTX	环磷酰胺、托泊替康、美司钠
VAB-6	环磷酰胺、更生霉素、长春碱、顺铂、博来霉素
VAC	长春新碱、更生霉素、环磷酰胺
VACAdr	长春新碱、环磷酰胺、多柔比星、更生霉素、长春新碱
VAD	长春新碱、多柔比星、地塞米松
VATH	长春碱、多柔比星、塞替派、氟甲睾酮
VBAP	长春新碱、卡莫司汀、多柔比星、泼尼松
VBCMP	长春新碱、卡莫司汀、美法仑、环磷酰胺、泼尼松
VC	长春瑞滨、顺铂
VCAP	长春新碱、环磷酰胺、多柔比星、泼尼松
VD	长春瑞滨、多柔比星
VeIP	长春碱、顺铂、异环磷酰胺、美司钠
VIP	依托泊苷、顺铂、异环磷酰胺、美司钠
VM	丝裂霉素、长春碱

VMCP	长春新碱、美法仑、环磷酰胺、泼尼松
VP	依托泊苷、顺铂
V-TAD	依托泊苷、硫鸟嘌呤、柔红霉素、阿糖胞苷
5 + 2	阿糖胞苷、柔红霉素、米托蒽醌
7 + 3	阿糖胞苷+柔红霉素或伊达比星或米托蒽醌
“8合1”	甲泼尼龙、长春新碱、洛莫司汀、丙卡巴肼、羟基脲、顺铂、阿糖胞苷、达卡巴嗪

[0094] 癌细胞的增殖需要脂质合成。正常地,用于脂质合成的乙酰基辅酶A由衍生自糖酵解的丙酮酸的线粒体库形成。但是在低氧条件下,例如通常在肿瘤环境中发现的那些低氧条件下,在线粒体内丙酮酸向乙酰基辅酶A的转化被下调。来自Metallo等人(2011)和Mullen等人(2011)的最近研究揭示在这样的低氧条件下,细胞取而代之地主要转变成使用这样的途径,所述途径涉及 α -酮戊二酸的还原性羧化作用以生产用于脂质合成的乙酰基辅酶A。在这个途径中的第一个步骤涉及经由谷氨酰胺酶将谷氨酰胺转化为谷氨酸盐。随后,谷氨酸盐被转化为 α -酮戊二酸,而生成的 α -酮戊二酸盐在由异柠檬酸脱氢酶介导的还原性羧化步骤中被转化为异柠檬酸盐。转换到该还原性羧化作用途径也发生在某些肾癌细胞系中,所述肾癌细胞系含有受损的线粒体或者减弱的用于诱导负责将糖酵解的丙酮酸转化为乙酰基辅酶A的酶的信号(Mullen等人2011)。一种类似的转换发生在暴露于线粒体呼吸链抑制剂例如二甲双胍、鱼藤酮和抗霉素的细胞中(Mullen等人, 2011)。因此,在本发明的某些实施方案中,我们提议使用线粒体呼吸链抑制剂和谷氨酰胺酶抑制剂的组合以同时地增加癌细胞对用于脂质合成的谷氨酰胺酶-依赖性途径的依赖性,同时恰好抑制那些途径。

[0095] 对肿瘤细胞中糖酵解的依赖性增加很可能是由于低氧的肿瘤环境削弱了线粒体呼吸。此外,葡萄糖的耗尽诱导用MYC致癌基因转化的细胞的细胞凋亡。这些发现提示抑制糖酵解将具有预防癌细胞增殖的治疗价值。目前存在许多文献记载的糖酵解抑制剂(Pelicano等人2006)。但是,如Zhao等人(2012)所指出的,“可获得的糖酵解抑制剂通常不是很有有效的,且需要高剂量,而高剂量可引起高水平的系统毒性”。因为癌细胞通常比正常细胞更高的水平利用葡萄糖和谷氨酰胺二者,那些代谢物的每一种的弱化的利用将可能具有协同作用。因此,在本发明的某些实施方案中,我们提议使用糖酵解途径抑制剂和谷氨酰胺酶抑制剂的组合。这样的糖酵解抑制剂包括2-脱氧葡萄糖、氯尼达明、3-溴丙酮酸、伊马替尼、羟基硫胺素、雷帕霉素及其药理学等价物。糖酵解可通过耗尽NAD⁺,经由通过聚(ADP-核糖)聚合酶激活的途径的DNA烷基化剂而诱导的DNA损伤被间接地抑制(Zong等人2004)。因此,在本发明的一个实施方案中,我们提议使用DNA烷基化剂和谷氨酰胺酶抑制剂的组合。癌细胞利用磷酸戊糖途径连同糖酵解途径一起,以产生衍生自葡萄糖的代谢中间体。因此,在本发明的另一个实施方案中,我们提议使用磷酸戊糖抑制剂例如6-氨基烟酰胺连同谷氨酰胺酶抑制剂的组合。

[0096] 在某些实施方案中,本发明的化合物可以与癌症治疗的非化学方法联合施用。在某些实施方案中,本发明的化合物可以与放射疗法联合施用。在某些实施方案中,本发明的化合物可以与手术、与热消融、与聚焦超声疗法、与冷冻疗法,或与这些疗法的任何组合联合施用。

[0097] 在某些实施方案中,不同的本发明的化合物可以与一种或多种本发明的其它化合物联合施用。而且,这样的组合可以与其它治疗剂(例如其它适合用于治疗癌症、免疫学或神经学疾病的药物,例如上文指定的药物)联合施用。在某些实施方案中,与本发明的化合物联合施用一种或多种其它化学治疗剂会提供协同效应,诸如在图7中所示。在某些实施方

案中,联合施用一种或多种其它化疗剂会提供累加效应。

[0098] 在某些实施方案中,本发明提供了一种试剂盒,其包含:a)一个或多个本发明的化合物的单独剂型;b)一个或多个如上提及的化学治疗剂的单独剂型;和c)关于施用本发明的化合物和化学治疗剂的说明书。

[0099] 本发明提供了一种试剂盒,其包含:

[0100] a) 包含本发明化合物的药物制剂(例如,一个或多个单独剂型);和

[0101] b) 关于施用药物制剂(例如用于治疗或预防上文讨论的任何病症)的说明书。

[0102] 在某些实施方案中,该试剂盒还包括关于与如上提及的化学治疗剂联合施用包含本发明化合物的药物制剂的说明书。在某些实施方案中,试剂盒还包括第二种药物制剂(例如,作为一个或多个单独剂型),其包含如上提及的化学治疗剂。

[0103] 定义

[0104] 术语“酰基”是本领域公知的,且表示由通式烃基C(O)-表示的基团,优选烷基C(O)-。

[0105] 术语“酰基氨基”是本领域公知的,且表示用酰基取代的氨基,并可例如由式烃基C(O)NH-表示。

[0106] 术语“酰基氧基”是本领域公知的,且表示由通式烃基C(O)O-表示的基团,优选烷基C(O)O-。

[0107] 术语“烷氧基”表示其上连接有氧的烷基,优选低级烷基。代表性的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、叔丁氧基等。

[0108] 术语“烷氧基烷基”表示用烷氧基取代的烷基,并可由通式烷基-O-烷基表示。

[0109] 本文使用的术语“烯基”表示含有至少一个双键的脂族基团并意图包括“未被取代的烯基”和“被取代的烯基”二者,其后者指具有替代烯基的一个或多个碳上的氢的取代基的烯基基团。这样的取代基可出现在包括或不包括在一个或多个双键中的一个或多个碳上。而且,这样的取代基包括如下讨论的为烷基所构想的全部取代基,其中稳定性受到抑制的除外。例如,构想了被一个或多个烷基、碳环基、芳基、杂环基或杂芳基取代的烯基。

[0110] “烷基”基团或“烷烃”是完全饱和的直链或支链非芳族烃。通常,直链或支链烷基具有从1至约20个碳原子,优选地从1至约10个碳原子,除非另外限定。直链和支链烷基的例子包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基和辛基。C₁-C₆直链或支链烷基也被称作“低级烷基”基团。

[0111] 此外,如在说明书、实施例和权利要求书通篇中使用的术语“烷基”(或“低级烷基”)意图包括“未被取代的烷基”和“被取代的烷基”二者,其后者指具有替代烃主链的一个或多个碳上的氢的取代基的烷基基团。这样的取代基,如果没有另外指明,可以包括,例如卤素、羟基、羰基(诸如羧基、烷氧基羰基、甲酰基或酰基)、硫代羰基(诸如硫代酸酯、硫代乙酸酯或硫代甲酸酯)、烷氧基、磷酰基、磷酸酯、膦酸酯、次膦酸酯、氨基、酰氨基、脒、亚胺、氰基、硝基、叠氨基、巯基、烷基硫基、硫酸酯、磺酸酯、氨磺酰基、磺酰氨基、磺酰基、杂环基、芳烷基或芳族或杂芳族基团。本领域技术人员将理解,如果合适,在烃链上取代的基团本身可被取代。例如,取代的烷基的取代基可以包括取代的和未被取代的形式的氨基、叠氨基、亚氨基、酰氨基、磷酰基(包括膦酸酯和次膦酸酯)、磺酰基(包括硫酸酯、磺酰氨基、氨磺酰基和磺酸酯)和甲硅烷基、以及醚、烷硫基、羰基(包括酮、醛、羧化物和酯)、-CF₃、-CN等。示例

性的取代的烷基在下文描述。环烷基可用烷基、烯基、烷氧基、烷硫基、氨基烷基、羰基取代的烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 等进一步取代。

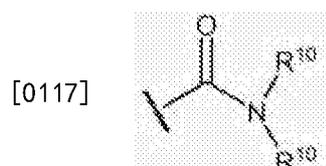
[0112] 术语“ C_{x-y} ”当与化学基团(例如,酰基、酰氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基)结合使用时,意图包括链中含有从x至y个碳的基团。例如,术语“ C_{x-y} 烷基”表示被取代的或未被取代的饱和烃基,包括链中含有从x至y个碳的基团的直链烷基和支链烷基,包括卤代烷基,诸如三氟甲基和2,2,2-三氟乙基等。 C_0 烷基指氢,其中所述基团在末端位置是键(如果在内部的话)。术语“ C_{2-y} 烯基”和“ C_{2-y} 炔基”表示在长度和可能的取代上类似于上述烷基、但是分别含有至少一个双键或三键的被取代的或未被取代的不饱和脂族基团。

[0113] 本文使用的术语“烷基氨基”表示用至少一个烷基取代的氨基。

[0114] 本文使用的术语“烷硫基”表示用烷基取代的硫醇基,并可以由通式烷基S-表示。

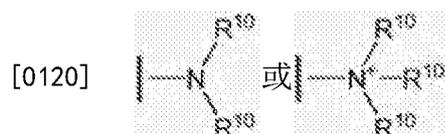
[0115] 本文使用的术语“炔基”表示含有至少一个三键的脂族基团,并意图包括“未被取代的炔基”和“被取代的炔基”二者,其后者指具有替代炔基的一个或多个碳上的氢的取代基的炔基基团。这样的取代基可出现在包括或不包括在一个或多个三键中的一个或多个碳上。而且,这样的取代基包括如上讨论的为烷基所构想的全部取代基,其中稳定性受到抑制的除外。例如,构想了被一个或多个烷基、碳环基、芳基、杂环基或杂芳基取代的炔基。

[0116] 本文使用的术语“酰胺”表示基团:



[0118] 其中每个 R^{10} 独立地表示氢或烃基,或两个 R^{10} 与它们连接的N原子一起完成在环结构中含有4-8个原子的杂环。

[0119] 术语“胺”和“氨基”是本领域公知的,并且指未被取代的和被取代的胺二者及其盐,例如可由下式表示的基团:



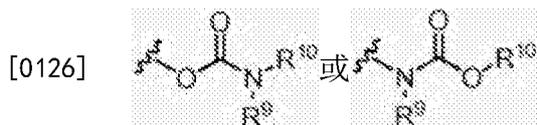
[0121] 其中每个 R^{10} 独立地代表氢或烃基,或两个 R^{10} 与它们连接的N原子一起完成在环结构中含有4-8个原子的杂环。

[0122] 本文使用的术语“氨基烷基”表示用氨基取代的烷基。

[0123] 本文使用的术语“芳烷基”表示用芳基取代的烷基。

[0124] 本文使用的术语“芳基”包括被取代的或未被取代的单环芳族基团,其中环的每个原子是碳。优选所述环是5-至7-元环,更优选6-元环。术语“芳基”也包括具有二个或更多个环的多环环系,其中二个或更多个碳为两个相邻环所共有,其中至少一个环是芳族的,例如其它的环可以是环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和/或杂环基。芳基包括苯、萘、菲、苯酚、苯胺等。

[0125] 术语“氨基甲酸酯”是本领域公知的,且表示基团



[0127] 其中 R^9 和 R^{10} 独立地表示氢或烃基,例如烷基,或 R^9 和 R^{10} 与插入的一个或多个原子一起完成在环结构中含有4-8个原子的杂环。

[0128] 本文使用的术语“碳环”和“碳环的”表示饱和的或不饱和的环,其中环中的每个原子是碳。术语碳环包括芳族碳环和非芳族碳环二者。非芳族碳环包括环烷烃环(其中所有的碳原子都是饱和的)和环烯烃环(其含有至少一个双键)二者。“碳环”包括5-7元单环和8-12元双环。双环碳环的每一个环可以选自饱和的、不饱和的和芳族的环。碳环包括双环分子,其中一个、二个或三个或更多个原子是在两个环之间共享的。术语“稠合的碳环”表示双环碳环,其中每个环与其它环共享两个相邻的原子。稠合碳环的每个环可以选自饱和的、不饱和的和芳族的环。在一个示例性实施方案中,芳族环,例如苯基,可以稠合于饱和的或不饱和的环,例如环己烷、环戊烷或环己烯。饱和的、不饱和的和芳族双环的任何组合,在化学价允许时,包括在碳环的定义中。示例性“碳环”包括环戊烷、环己烷、二环[2.2.1]庚烷、1,5-环辛二烯、1,2,3,4-四氢萘、二环[4.2.0]辛-3-烯、萘和金刚烷。示例性的稠合碳环包括十氢化萘、萘、1,2,3,4-四氢萘、二环[4.2.0]辛烷、4,5,6,7-四氢-1H-茚和二环[4.1.0]庚-3-烯。“碳环”可以在能够携带氢原子的任何一个或多个位置上被取代。

[0129] “环烷基”基团是完全饱和的环烃。“环烷基”包括单环和双环。通常,单环环烷基具有从3至约10个碳原子,更通常3至8个碳原子,除非另外限定。双环环烷基的第二个环可选自饱和的、不饱和的和芳族环。环烷基包括双环分子,其中一个、二个或三个或更多个原子是在两个环之间共享的。术语“稠合的环烷基”表示双环环烷基,其中所述环的每一个与其它环共享两个相邻的原子。稠合双环环烷基的第二个环可选自饱和的、不饱和的和芳族的环。“环烯基”基团是含有一个或多个双键的环烃。

[0130] 本文使用的术语“碳环基烷基”表示用碳环基取代的烷基。

[0131] 术语“碳酸酯”是本领域公知的,且表示基团 $-OCO_2-R^{10}$,其中 R^{10} 表示烃基。

[0132] 本文使用的术语“羧基”表示由式 $-CO_2H$ 表示的基团。

[0133] 本文使用的术语“酯”表示基团 $-C(O)OR^{10}$,其中 R^{10} 表示烃基。

[0134] 本文使用的术语“醚”表示通过氧连接于另一个烃基的烃基。因此,烃基的醚取代基可以是烃基-O-。醚可以是或者对称的或不对称的。醚的例子包括,但不限于杂环-O-杂环和芳基-O-杂环。醚包括“烷氧基烷基”基团,其可以由通式烷基-O-烷基表示。

[0135] 本文使用的术语“卤代”和“卤素”意指卤素并包括氯代、氟代、溴代和碘代。

[0136] 本文使用的术语“杂芳烷基”和“杂芳基烷基”表示用杂芳基取代的烷基。

[0137] 本文使用的术语“杂烷基”指碳原子和至少一个杂原子的饱和或不饱和链,其中没有两个杂原子是相邻的。

[0138] 术语“杂芳基(heteroaryl)”和“杂芳基(hetaryl)”包括被取代的或未被取代的芳族单环结构,优选5-至7-元环,更优选5-至6-元环,其中的环结构包括至少一个杂原子,优选1至4个杂原子,更优选地一个或两个杂原子。术语“杂芳基(heteroaryl)”和“杂芳基(hetaryl)”也包括具有二个或更多个环的多环环系,其中二个或更多个碳为两个相邻的环所共享,其中至少一个环是杂芳族,例如,其它环可以是环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳

基和/或杂环基。杂芳基包括,例如,吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、噁唑、噻唑、吡唑、吡啶、吡嗪、哒嗪和嘧啶等。

[0139] 本文使用的术语“杂原子”意指不是碳或氢的任何元素的原子。优选的杂原子是氮、氧和硫。

[0140] 术语“杂环基”、“杂环”和“杂环的”表示被取代的或未被取代的非芳族环结构,优选3-至10-元环,更优选3-至7-元环,其中的环结构包括至少一个杂原子,优选1至4个杂原子,更优选地一个或两个杂原子。术语“杂环基”和“杂环的”也包括具有二个或更多个环的多环环系,其中二个或更多个碳是两个相邻的环所共享的,其中至少一个环是杂环的,例如,其它的环可以是环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和/或杂环基。杂环基包括,例如,哌啶、哌嗪、吡咯烷、吗啉、内酯、内酰胺等。

[0141] 本文使用的术语“杂环基烷基”表示用杂环基取代的烷基。

[0142] 本文使用的术语“烃基”表示通过碳原子连接的基团,其不具有=O或=S取代基,且通常具有至少一个碳-氢键和一个主要为碳的主链,但是可任选地包括杂原子。因此,基团如甲基、乙氧基乙基、2-吡啶基和三氟甲基被认为是用于本申请目的的烃基,但取代基例如乙酰基(其在连接碳上具有=O取代基)和乙氧基(其通过氧而不是碳连接)不是。烃基包括,但不限于芳基、杂芳基、碳环、杂环基、烷基、烯基、炔基和它们的组合。

[0143] 本文使用的术语“羟基烷基”表示用羟基取代的烷基。

[0144] 术语“低级”当与化学基团(例如酰基、酰基氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基)联用时,意在包括其中取代基有10个或更少,优选6个或更少的非-氢原子的基团。“低级烷基”,例如,指含有10个或更少,优选6个或更少的碳原子的烷基。在某些实施方案中,本文限定的酰基、酰基氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基取代基分别是低级酰基、低级酰基氧基、低级烷基、低级烯基、低级炔基或低级烷氧基,无论它们是单独出现或与其它取代基组合出现,例如在描述羟基烷基和芳烷基中(在这样的情况中,例如,当计数烷基取代基中的碳原子时,不计数芳基中的原子)。

[0145] 术语“多环基”、“多环”和“多环的”表示二个或更多个环(如,环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和/或杂环基),其中二个或更多个原子为两个相邻的环所共享,例如,所述环是“稠合的环”。多环的每个环可以是取代的或未被取代的。在某些实施方案中,多环的每个环在环中含有从3至10个原子,优选从5至7个原子。

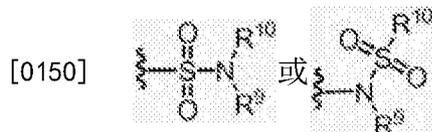
[0146] 术语“甲硅烷基”表示其上连接有三个烃基基团的硅基团。

[0147] 术语“被取代的”表示具有替代在主链的一个或多个碳上的氢的取代基的基团。应理解,“取代”或“用.....取代”包括隐含条件,即这样的取代是根据被取代的原子和取代基的允许化合价,并且所述取代会产生稳定的化合物,例如,其不会自发地经历转换例如通过重排、环化、消去等。构思到本文使用的术语“被取代的”包括有机化合物的所有可允许的取代基。在一个广泛的方面,可允许的取代基包括有机化合物的无环的和环状的、支链的和直链的、碳环的和杂环的、芳族和非芳族取代基。对于适宜的有机化合物,可允许的取代基可以是一个或多个相同的或不同的。对于本发明的目的而言,杂原子(诸如氮)可以具有氢取代基和/或本文描述的有机化合物的任意可允许的取代基,所述取代基满足杂原子的化合价。取代基可以包括本文所述的任何取代基,例如,卤素、羟基、羰基(诸如羧基、烷氧基羰基、甲酰基或酰基)、硫代羰基(诸如硫代酸酯、硫代乙酸酯或硫代甲酸酯)、烷氧基、磷酰基、

磷酸酯、麟酸酯、次麟酸酯、氨基、酰氨基、脒、亚胺、氰基、硝基、叠氮基、巯基、烷基巯基、硫酸酯、磺酸酯、氨磺酰基、磺酰氨基、磺酰基、杂环基、芳烷基或芳族或杂芳族基团。本领域技术人员将理解,如果合适,取代基本身可被取代。除非特别地陈述为“未被取代的”,否则提及本文的化学基团时应理解为包括被取代的变体。例如,对“芳基”基团或部分的提及隐含地包括取代的和未被取代的变体。

[0148] 术语“硫酸酯”是本领域公知的,且表示基团 $-\text{OSO}_3\text{H}$,或其药学上可接受的盐。

[0149] 术语“磺酰胺”是本领域公知的,且表示由以下通式表示的基团:



[0151] 其中 R^9 和 R^{10} 独立地表示氢或烃基,例如烷基,或 R^9 和 R^{10} 与插入的一个或多个原子一起完成在环结构中含有4-8个原子的杂环。

[0152] 术语“亚砷”是本领域公知的,且表示基团 $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^{10}$,其中 R^{10} 代表烃基。

[0153] 术语“磺酸酯”是本领域公知的,且表示基团 SO_3H ,或其药学上可接受的盐。

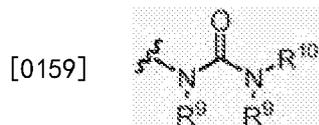
[0154] 术语“砷”是本领域公知的,且表示基团 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{10}$,其中 R^{10} 代表烃基。

[0155] 本文使用的术语“硫代烷基”表示用硫醇基取代的烷基。

[0156] 本文使用的术语“硫代酸酯”表示基团 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^{10}$ 或 $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^{10}$,其中 R^{10} 表示烃基。

[0157] 本文使用的术语“硫醚”是醚的等价物,其中氧被硫替代。

[0158] 术语“脲”为本领域公知的,并可由以下通式表示:



[0160] 其中 R^9 和 R^{10} 独立地表示氢或烃基,例如烷基,或任何存在的 R^9 与 R^{10} 和插入的一个或多个原子一起完成在环结构中含有4-8个原子的杂环。

[0161] “保护基团”表示一组原子,当连接于分子中的反应性官能团时,其遮蔽、减少或防止官能团的反应性。通常,保护基团可以在合成的过程中根据需要被选择性地除去。保护基团的例子可参见Greene和Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 第3版, 1999, John Wiley & Sons, NY和Harrison等人, *Compendium of Synthetic Organic Methods*, 第1-8卷, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY。代表性的氮保护基团包括,但不限于乙酰基、乙酰基、三氟乙酰基、苄基、苄氧基羰基(“CBZ”)、叔丁氧基羰基(“Boc”)、三甲基甲硅烷基(“TMS”)、2-三甲基甲硅烷基-乙烷磺酰基(“TES”)、三苯甲基和取代的三苯甲基、烯丙氧基羰基、9-芴基甲氧基羰基(“FMOC”)、硝基芴基氧基羰基(“NVOC”)等。代表性的羟基保护基团包括,但不限于其中羟基被酰化(酯化)或者烷基化的那些,例如苄基和三苯甲基醚,以及烷基醚、四氢吡喃基醚、三烷基甲硅烷基醚(例如, TMS或TIPS基团)、二醇醚,例如乙二醇和丙二醇衍生物和烯丙基醚。

[0162] 术语“健康护理提供者”指给个人、社区等提供健康护理服务的个人或组织。“健康护理提供者”的例子包括医师、医院、不间断护理退休社区、专业护理设施、亚急性护理设施、诊所、多专科诊所、独立流动式门诊中心(freestanding ambulatory centers)、家庭保健服务机构和HMO's。

[0163] 本文所用的“预防”障碍或病症的治疗剂指在统计样本中,在治疗的样本(相对于未治疗的对照样本)中减少障碍或病症的发生,或相对于未治疗的对照样本延迟障碍或病症的一种或多种症状的发作或减轻其严重性的化合物。

[0164] 术语“治疗”包括预防性的和/或治疗性的处理。术语“预防性的或治疗性的”处理是本领域公知的,且包括给宿主施用一种或更多种主题组合物。如果在不需要的状况(例如,宿主动物的疾病或其它不需要的状态)的临床表现之前施用,那么治疗是预防性的(即,它保护宿主免于出现不需要的状况),而如果在不需要的状况的表现之后施用,则治疗就是治疗性的(即,它意图减轻、缓解或稳定已存在的不需要的状况或其副作用)。

[0165] 术语“前药”意图包括在生理条件下转化为本发明的治疗活性剂(例如,式I的化合物)的化合物。制备前药的一种常见方法包括一个或多个选择的基团,其在生理条件下经水解以暴露所需的分子。在其它的实施方案中,所述前药经宿主动物的酶促活性而转化。例如,酯或碳酸酯(例如,醇或羧酸的酯或碳酸酯)是优选的本发明的前药。在某些实施方案中,在上文所示制剂中的某些或所有的式I的化合物可用相应的合适的前药替代,例如,其中母体化合物中的羟基作为酯或碳酸酯呈现,或者存在于母体化合物中的羧酸作为酯呈现。

[0166] 药物组合物

[0167] 本发明的组合物和方法可用于治疗有需要的个体。在某些实施方案中,所述个体是哺乳动物例如人,或非人哺乳动物。当施用给动物、例如人时,所述组合物或化合物优选地作为包含例如本发明的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物施用。药学上可接受的载体是本领域熟知的并包括,例如,含水溶液例如水或生理缓冲盐水或其它溶剂或媒介物例如二醇、甘油、油(例如橄榄油),或可注射的有机酯。在一个优选的实施方案中,当这样的药物组合物施用给人、特别是用于侵入途径施用(即,避开通过上皮屏障运输或扩散的途径,例如注射或植入)时,含水溶液是无热原的,或基本上无热原的。可选择赋形剂,例如,以实现药物的延迟释放或选择性地靶向一个或多个细胞、组织或器官。药物组合物可呈剂量单位形式例如片剂、胶囊(包括粉末胶囊和明胶胶囊)、颗粒剂、用于重构的亲液胶体、粉剂、溶液剂、糖浆剂、栓剂、注射剂等。组合物也可存在于透皮递送系统、例如皮肤贴剂中。组合物也可存在于适合于局部施用的溶液剂、例如滴眼剂中。

[0168] 药学上可接受的载体可含有生理学上可接受的试剂,其起着例如对化合物例如本发明的化合物稳定化、增加溶解度或增加吸收的作用。这样的生理学上可接受的试剂包括,例如,碳水化合物,例如葡萄糖、蔗糖或右旋糖酐、抗氧化剂,例如抗坏血酸或谷胱甘肽,螯合剂,低分子量蛋白或其它稳定剂或赋形剂。药学上可接受的载体,包括生理学上可接受的试剂的选择取决于,例如,组合物的施用途径。药物组合物的制剂可以是自乳化药物递送系统或自微乳化药物递送系统。药物组合物(制剂)也可以是脂质体或其它聚合物基质,其中可以包含例如本发明的化合物。例如包括磷脂或其它脂质的脂质体是无毒性的、生理学上可接受的和可代谢的载体,其制备和施用都是相对简单的。

[0169] 本文使用的短语“药学上可接受的”表示这样的化合物、物质、组合物和/或剂型:在合理的医学判断范围内,其适用于接触人类和动物的组织,而没有过度的毒性、刺激、变应性应答或其它问题或并发症,与合理的收益/风险比相称。

[0170] 本文使用的短语“药学上可接受的载体”是指药学上可接受的材料、组合物或媒介

物,诸如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或封装材料。每种载体必须是“可接受的”,其含义是,与制剂的其它成分相容,且对患者无害。可以充当药学上可接受的载体的材料的一些例子包括:(1)糖类,诸如乳糖、葡萄糖和蔗糖;(2)淀粉类,诸如玉米淀粉和马铃薯淀粉;(3)纤维素和它的衍生物,诸如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素;(4)黄耆胶粉末;(5)麦芽;(6)明胶;(7)滑石;(8)赋形剂,诸如可可脂和栓剂蜡;(9)油,诸如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;(10)二醇类,诸如丙二醇;(11)多元醇,诸如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇;(12)酯类,诸如油酸乙酯和月桂酸乙酯;(13)琼脂;(14)缓冲剂,诸如氢氧化镁和氢氧化铝;(15)海藻酸;(16)无热原水;(17)等张盐水;(18)林格氏溶液;(19)乙醇;(20)磷酸盐缓冲溶液;和(21)在药物制剂中采用的其它无毒的相容物质。

[0171] 可通过多种施用途径中的任何一种给受试者施用药物组合物(制剂),所述施用途径包括,例如,口服(例如,作为在水性或非水性溶液或混悬液中的灌服药、片剂、胶囊(包括粉末胶囊和明胶胶囊)、大丸剂(boluses)、粉剂、颗粒剂、应用于舌头的糊剂);通过口腔粘膜吸收(如,舌下);肛门、直肠或阴道(例如,作为阴道栓、霜剂或泡沫剂);胃肠外(包括肌肉内、静脉内、皮下或鞘内,作为例如,无菌溶液或混悬液);鼻内;腹膜内;皮下;透皮(例如作为应用于皮肤的贴剂);和局部(例如,作为应用于皮肤的霜剂、软膏剂或喷雾剂,或作为滴眼剂)。所述化合物也可为吸入而配制。在某些实施方案中,化合物可简单地溶于或悬浮于无菌水中。合适的施用途径和适合于所述施用途径的组合物的细节可参见例如美国专利号6,110,973、5,763,493、5,731,000、5,541,231、5,427,798、5,358,970和4,172,896以及在其中引用的专利。

[0172] 制剂可以便利地以单位剂型呈现并可以通过制药领域中熟知的任何方法制备。可与载体材料混合以产生单一剂型的活性成分的量将根据要治疗的宿主、特定的施用方式而变化。可与载体材料混合以产生单一剂型的活性成分的量将通常是产生治疗效果的化合物的量。一般来说,按照百分比计,该量范围为约1%至约99%,优选约5%至约70%,最优选约10%至约30%的活性成分。

[0173] 制备这些制剂或组合物的方法包括使活性化合物,例如本发明的化合物,与载体和任选的一种或多种辅助成分混合的步骤。一般来说,通过使本发明的化合物与液体载体,或细分散的固体载体,或二者均匀和紧密混合,然后如果必要的话,使产物成形来制备制剂。

[0174] 适合于口服施用的本发明的制剂可为以下形式:胶囊(包括粉末胶囊和明胶胶囊)、扁囊剂、丸剂、片剂、锭剂(使用调味基质(flavored basis),通常是蔗糖和阿拉伯胶或黄耆胶)、亲液胶体、粉剂、颗粒剂、或作为在水性或非水性液体中的溶液剂或悬浮剂,或作为水包油或油包水液体乳剂,或作为酞剂或糖浆剂,或作为软锭剂(使用惰性基质,例如明胶和甘油,或蔗糖和阿拉伯胶)和/或作为漱口剂等,其各自含有预定量的本发明化合物作为活性成分。组合物或化合物也可作为大丸剂、药糖剂或糊剂施用。

[0175] 为制备用于口服施用的固体剂型(胶囊(包括粉末胶囊和明胶胶囊)、片剂、丸剂、糖锭剂、粉剂、颗粒剂等),将活性成分与一种或多种药学上可接受的载体混合,所述载体例如柠檬酸钠或磷酸二钙、和/或任何以下的载体:(1)填充剂或增充剂,诸如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和/或硅酸;(2)粘合剂,例如,羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡

咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶；(3) 保湿剂，诸如甘油；(4) 崩解剂，诸如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠；(5) 溶液阻滞剂，诸如石蜡；(6) 吸收促进剂，例如季胺化合物；(7) 润湿剂，例如，鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯；(8) 吸收剂，例如高岭土和膨润土；(9) 润滑剂，例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠，及其混合物；(10) 络合剂，例如，改性和未改性的环糊精；和(11) 着色剂。在胶囊(包括粉末胶囊和明胶胶囊)、片剂和丸剂的情况下，药物组合物也可以包含缓冲剂。也可使用类似类型的固体组合物作为在软-和硬-填充明胶胶囊中的填充剂(使用这样的赋形剂如乳糖(lactose)或奶糖(milk sugars)，以及高分子量聚乙二醇等)。

[0176] 片剂可以通过任选地与一种或多种辅助成分一起压制或模制制得。压制片剂可以使用粘合剂(例如，明胶或羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如，淀粉羟乙酸钠或交联羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂制备。模制片剂可以通过在合适的机器中将经惰性液体稀释剂湿润的粉末化合物的混合物模压成形而制得。

[0177] 片剂和药物组合物的其它固体剂型，例如糖锭剂、胶囊(包括粉末胶囊和明胶胶囊)、丸剂和颗粒剂，可任选被刻痕或用包衣和壳制备，例如肠溶包衣和制药领域熟知的其它包衣。它们也可使用例如各种比例的羟丙基甲基纤维素(以提供所需的释放特征)、其它聚合物基质、脂质体和/或微球体来配制，以提供其中的活性成分的缓慢释放或控制释放。它们可以例如，通过细菌截留过滤器而过滤，或通过包括可溶于无菌水的无菌固体组合物形式的灭菌剂，或通过临用前包括某些其它无菌可注射的介质来灭菌。这些组合物也可任选地含有遮光剂并且可以是这样的组合物：其仅仅或优先地在胃肠道的某些部分，任选地，以延迟方式释放一种或多种活性成分。可以使用的包埋组合物的例子包括聚物质和蜡。活性成分也可以微囊形式存在(如果合适的话，与一种或多种上述赋形剂一起)。

[0178] 可用于口服施用的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、用于重构的亲液胶体、微乳剂、溶液剂、混悬液、糖浆剂和酏剂。除了活性成分，液体剂型还可含有本领域常用的惰性稀释剂，例如，水或其它溶剂、环糊精及其衍生物、增溶剂和乳化剂，例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苜醇、苯甲酸苜酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢呋喃醇、聚乙二醇和脱水山梨醇脂肪酸酯，及其混合物。

[0179] 除惰性稀释剂以外，口服组合物还可以包含佐剂诸如润湿剂、乳化和助悬剂、甜味剂、调味剂、着色剂、芳香剂和防腐剂。

[0180] 除活性化合物以外，混悬液还可以含有助悬剂，如例如乙氧基化的异硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨糖醇酯、微晶纤维素、aluminum metahydroxide、膨润土、琼脂和黄蓍胶、及其混合物。

[0181] 用于直肠、阴道或尿道施用的药物组合物的制剂可以作为栓剂呈现，所述栓剂可以通过使一种或多种活性化合物与一种或多种合适的非刺激性赋形剂或载体混合来制备，所述赋形剂或载体包括，例如，可可脂、聚乙二醇、栓剂蜡或水杨酸酯(水杨酸盐)，并且其在室温为固体，但在体温为液体，并且因此将在直肠或阴道腔中熔化并释放活性化合物。

[0182] 用于口腔施用的药物组合物的制剂可以作为漱口剂，或口腔喷雾剂，或口腔软膏剂呈现。

[0183] 可替换地或额外地，组合物可被配制为用于经由导管、支架、线(wire)，或其它管

腔内装置递送。经由这样的装置递送可以特别用于递送至膀胱、尿道、输尿管、直肠或肠。

[0184] 适合于阴道施用的制剂也包括阴道栓、卫生栓、乳膏剂、凝胶、糊剂、泡沫或喷雾制剂,其含有本领域已知为适合的那些载体。

[0185] 用于局部或透皮施用的剂型包括粉剂、喷雾剂、软膏剂、糊剂、霜剂、洗剂、凝胶剂、溶液剂、贴剂和吸入剂。活性化合物可以在无菌条件下与药学上可接受的载体,和与可能需要的任何防腐剂、缓冲剂或抛射剂混合。

[0186] 除了活性化合物以外,软膏剂、糊剂、霜剂和凝胶剂还可含有赋形剂,诸如动物和植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄耆胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌、或其混合物。

[0187] 除了活性化合物以外,粉剂和喷雾剂还可含有赋形剂诸如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末,或者这些物质的混合物。喷雾剂可以另外含有常规推进剂,诸如氯氟烃和挥发性的未被取代的烃,诸如丁烷和丙烷。

[0188] 透皮贴剂具有提供控制递送本发明的化合物至身体的附加优点。这样的剂型可通过将活性化合物溶解于或分散于适当介质中而制得。也可使用吸收促进剂以增加化合物穿过皮肤的流量。这样的流通速率可通过或者提供速率控制膜,或者将化合物分散于聚合物基质或凝胶中进行控制。

[0189] 在本发明的范围内也涵盖眼用制剂、眼膏剂、粉剂、溶液等。示例性眼科制剂描述于美国公开号2005/0080056、2005/0059744、2005/0031697和2005/004074和美国专利号6,583,124中,其内容通过引用并入本文。如果需要,液体眼科制剂具有类似于泪液、房水或玻璃体液的性质或与这样的液体相容。优选的施用途径是局部施用(例如,局部施用,例如滴眼剂,或经由植入物施用)。

[0190] 本文使用的短语“胃肠外施用”和“胃肠外地施用”意指通常通过注射进行的除了肠内和局部施用以外的施用模式,并且包括、但不限于,静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心内、真皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下的、椎管内和胸骨内注射和输注。

[0191] 适合于胃肠外施用的药物组合物包含与一种或多种药学上可接受的无菌等渗水性或非水性溶液、分散体、混悬液或乳液,或无菌粉末(所述粉末可以在临用前重构成无菌可注射的溶液或分散体)组合的一种或多种活性化合物,其可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、使制剂与计划的接受者的血液等渗的溶质,或助悬剂或增稠剂。

[0192] 可以用于本发明的药物组合物中的合适的水性和非水性载体的例子包括水、乙醇、多元醇(如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)及其适当的混合物,植物油,诸如橄榄油,以及可注射的有机酯,如油酸乙酯。例如,通过使用包衣材料如卵磷脂,在分散体的情况下通过维持所需粒度,以及通过使用表面活性剂,可以维持适当的流动性。

[0193] 这些组合物也可含有辅助剂例如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。预防微生物的作用可以通过包含各种抗菌剂和抗真菌剂,例如,对羟基苯甲酸酯,氯丁醇、苯酚、山梨酸等来确保。在组合物中包含等渗剂,例如糖、氯化钠等也可以是合乎需要的。此外,可注射的药物形式的延长吸收可通过包含延迟吸收的试剂例如单硬脂酸铝和明胶来实现。

[0194] 在某些情况下,为延长药物的作用,期望减慢来自皮下或肌肉注射的药物的吸收。这可通过使用具有差水溶性的结晶或无定形材料的液体混悬液实现。药物的吸收速率则取

决于其溶解速率,这继而可取决于结晶粒度和晶型。可替换地,通过将药物溶解或悬浮在油媒介物中,实现胃肠外地施用的药物形式的延迟吸收。

[0195] 可注射的贮库形式通过在生物可降解的聚合物例如聚乳酸-聚乙醇酸交酯中形成主题化合物的微囊化基质而制得。根据药物与聚合物的比例,和所用的特定聚合物的性质,可控制药物释放的速率。其它生物可降解的聚合物的例子包括聚(原酸酯)和聚(酐)。可注射的贮库制剂也通过使药物嵌入与身体组织相容的脂质体或微乳液中制备。

[0196] 为用于本发明的方法,活性化合物可原样施用或作为含有,例如,与药学上可接受的载体组合的0.1-99.5%(更优选0.5-90%)的活性成分的药物组合物施用。

[0197] 也可由可再充电的或生物可降解的装置提供导入的方法。近年来为药物(包括蛋白的生物药物)的控制递送,已开发了各种缓慢释放聚合物装置并在体内进行了测试。各种生物相容性聚合物(包括水凝胶),包括生物可降解的和非可降解的聚合物二者,可用于形成在特定的靶位点持续释放化合物的植入物。

[0198] 药物组合物中活性成分的实际剂量水平可以变化,以获得有效达到对特定患者的所需治疗反应的一定量的活性成分、组合物和施用方式,而对患者没有毒性。

[0199] 选择的剂量水平将取决于多种因素,包括所用具体化合物或多种化合物的组合,或其酯、盐或酰胺的活性、施用途径、施用时间、所用一种或多种具体化合物的排泄速率、治疗持续时间、与所用一种或多种具体化合物组合使用的其它药物、化合物和/或物质、所治疗患者的年龄、性别、体重、状况、一般健康和先前医疗史,和医学领域熟知的类似因素。

[0200] 具有本领域普通技能的医师或兽医可容易地确定和开具治疗有效量的所需药物组合物。例如,医师或兽医可以低于达到所需治疗效果所需要的水平的药物组合物或化合物的剂量开始并逐渐增加剂量直至达到所需效果。“治疗有效量”意指化合物足以引起所需治疗效果的浓度。一般认为化合物的有效量将根据对象的体重、性别、年龄及医疗史而变化。影响有效量的其它因素可以包括,但不限于患者状况的严重性、所治疗的病症、化合物的稳定性,以及如果需要,与本发明化合物一起施用的另一种类型的治疗剂。较大的总剂量可通过多次施用药物而递送。确定功效和剂量的方法是本领域技术人员已知的(Isselbacher等人(1996) Harrison's Principles of Internal Medicine,第13版,1814-1882,通过引用并入本文)。

[0201] 一般来说,用于本发明的组合物和方法的活性化合物的合适日剂量将是有效产生治疗效果的最低剂量的化合物的量。这样的有效剂量通常将取决于上述因素。

[0202] 如果需要,活性化合物的有效日剂量可作为1、2、3、4、5、6或更多个亚剂量施用,所述亚剂量在一天内以合适间隔,任选地以单位剂型分开施用。在本发明的某些实施方案中,活性化合物可以每日施用2或3次。在优选的实施方案中,活性化合物将每日施用1次。

[0203] 接受这种治疗的患者通常是有需要的任何动物,包括灵长类动物,特别是人,和其它哺乳动物例如马科动物、牛、猪和羊;以及家禽和宠物。

[0204] 在某些实施方案中,本发明的化合物可以单独使用或与另一种类型的治疗剂联合施用。本文所用的短语“联合施用”表示二种或更多种不同的治疗化合物的任何施用形式,以便在先前施用的治疗化合物在体内仍然有效时施用第二化合物(例如,两种化合物在患者中同时有效,这可以包括两种化合物的协同作用)。例如,不同的治疗化合物可以同一制剂或者以分开的制剂,同时地或者顺序地施用。在某些实施方案中,不同的治疗化合物可彼

此在1小时、12小时、24小时、36小时、48小时、72小时或1周内施用。因此,接受这样治疗的个体可得益于不同的治疗化合物的联合作用。

[0205] 本发明包括本发明化合物的药学上可接受的盐在本发明的组合物和方法中的用途。在某些实施方案中,本发明构思的盐包括,但不限于烷基、二烷基、三烷基或四烷基铵盐。在某些实施方案中,本发明构思的盐包括,但不限于L-精氨酸、benenthamine、苜蓿、甜菜碱、氢氧化钙、胆碱、地阿诺、二乙醇胺、二乙胺、2-(二乙基氨基)乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-甲基葡萄糖胺、哈胺(hydrabamine)、1H-咪唑、锂、L-赖氨酸、镁、4-(2-羟基乙基)吗啉、哌嗪、钾、1-(2-羟基乙基)吡咯烷、钠、三乙醇胺、氨丁三醇和锌盐。在某些实施方案中,本发明构思的盐包括,但不限于Na、Ca、K、Mg、Zn或其它金属盐。

[0206] 药学上可接受的酸加成盐也可作为各种溶剂合物,例如与水、甲醇、乙醇、二甲基甲酰胺等的溶剂合物存在。也可制备这样的溶剂合物的混合物。这样的溶剂合物的来源可来自结晶的溶剂,该溶剂是制备或结晶的溶剂中固有的,或对于这样的溶剂而言是外来的。

[0207] 润湿剂、乳化剂和润滑剂,诸如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁,以及着色剂、脱模剂、包衣剂、甜味剂、矫味剂和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂也可存在于组合物中。

[0208] 药学上可接受的抗氧化剂的例子包括:(1)水溶性抗氧化剂,例如抗坏血酸、半胱氨酸盐酸盐、硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠、亚硫酸钠等;(2)油溶性抗氧化剂,如抗坏血酸棕榈酸酯、丁羟茴醚(BHA)、丁羟甲苯(BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、 α -生育酚等;和(3)金属螯合剂,例如柠檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨醇、酒石酸、磷酸等。

[0209] 在某些实施方案中,本发明涉及开展药品业务的方法,其通过制备本发明化合物的制剂或如本文所述的试剂盒,并给健康护理提供者推销使用所述制剂或试剂盒治疗或预防如本文所述的任何疾病或病症的益处来进行。

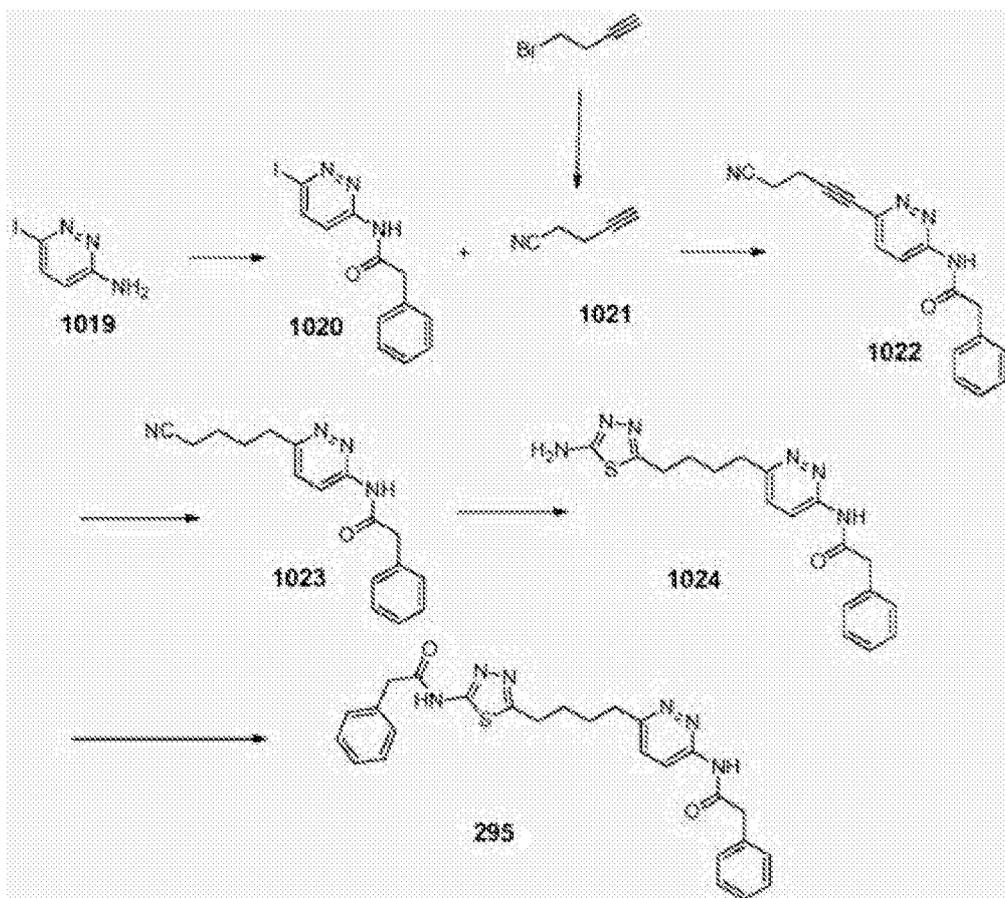
[0210] 在某些实施方案中,本发明涉及开展药品业务的方法,其通过提供销售本发明化合物的制剂,或如本文所述的试剂盒的分销网络,和提供给患者或医师使用所述制剂治疗或预防如本文所述的任何疾病或病症的指导材料来进行。

[0211] 在某些实施方案中,本发明包括开展药品业务的方法,其通过确定本发明的化合物治疗或预防如本文所述的任何疾病或病症的合适的制剂和剂量,在动物中对确定的制剂进行功效和毒性的治疗概况分析(therapeutic profiling),和提供用于销售具有可接受的治疗概况的确定的制剂的分销网络来进行。在某些实施方案中,该方法还包括提供用于将制剂推销给健康护理提供者的销售团体。

[0212] 在某些实施方案中,本发明涉及开展药品业务的方法,其通过确定本发明的化合物治疗或预防本文所述的任何疾病或病症的合适制剂和剂量,和许可第三方进一步开发和销售所述制剂的权利来进行。

实施例

[0213] 实施例1:合成方案



[0214]

[0215] 在0℃向1019 (1.5 g, 6.8 mmol)在CH₂Cl₂ (15 mL)中的混悬液中逐滴加入Et₃N (1.9 ml, 13.6 mmol),随后逐滴加入苯基乙酰氯(1.07 ml, 8.1 mmol)。将得到的混合物在0℃搅拌,然后缓慢地温热至室温保持2天。将粗制物质通过硅胶色谱法纯化,用0-25%的EtOAc在己烷中的溶液洗脱,得到1020。

[0216] 在0℃向4-溴-1-丁炔(7 g, 53 mmol)在DMSO (30 ml)中的溶液中加入NaI (7.94 g, 53 mmol)。将混合物在室温搅拌2 h,然后将它冷却至0℃,随后加入NaCN (5.2 g, 106 mmol)。将得到的混合物在80℃加热2.5 h,然后在室温搅拌过夜。将混合物在水和EtOAc之间分配。将有机萃取物用水洗涤,经硫酸钠干燥、过滤并蒸发,得到1021。

[0217] 在氩气氛下向1020 (400 mg, 1.18 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (41 mg, 0.059 mmol)和CuI (11 mg, 0.059 mmol)在Et₃N (3 ml)和THF (6 ml)中的混合物中加入1021 (187 mg, 2.36 mmol),然后在60℃加热过夜。除去溶剂以后,将残余物通过硅胶色谱法纯化,用0-60%的EtOAc在己烷中的溶液洗脱,得到1022。

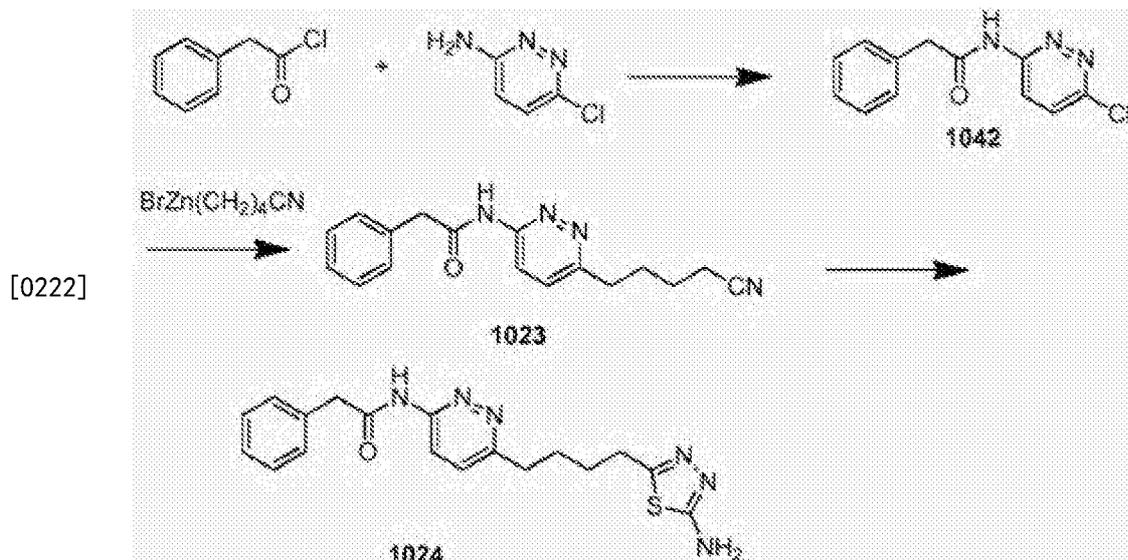
[0218] 向1022 (118 mg, 0.406 mmol)在EtOAc (60 ml)和EtOH (15 ml)的混合物中的溶液中加入Pd(OH)₂/C (50 mg, 0.356 mmol)。用氢气在得到的混合物中鼓泡并搅拌1 h。将Pd催化剂滤出,并将滤液浓缩,得到1023。

[0219] 将1023 (127 mg, 0.431 mmol)和氨基硫脲(51 mg, 0.561 mmol)在TFA (3 mL)中的混合物在85℃加热5 h。将反应物冷却至室温,并倒在冰水的混合物上。将混合物用NaOH颗粒(pH 10)碱化。将粗制物质通过硅胶色谱法纯化,用0-6%的MeOH在CH₂Cl₂中的溶液洗脱,得到1024。

[0220] 在0℃向1024 (38.4 mg, 0.104 mmol)在NMP (1 mL)中的溶液中逐滴加入苯基乙

酰氯 (0.017 mL, 0.125 mmol)。将得到的混合物在0℃搅拌1.5 h, 然后通过加入水 (~10 mL) 将它淬灭。将混合物在水和EtOAc之间分配。将有机萃取物用水洗涤, 经硫酸钠干燥、过滤并蒸发。将粗制物质通过硅胶色谱法纯化, 用0-6%的MeOH在CH₂Cl₂中的溶液洗脱, 得到295。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 8.82 Hz, 1H), 7.58-7.54 (d, J = 9.72 Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 10H), 3.81-3.78 (d, J = 8.43 Hz, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H)。

[0221] 还可以根据下述程序制备化合物1024:

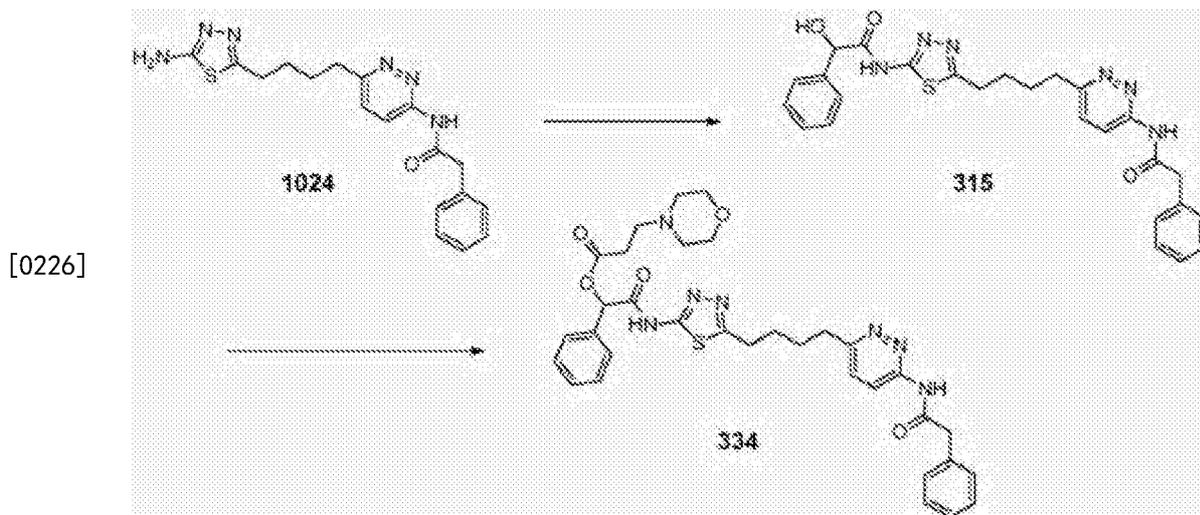


[0223] 在19℃历时5分钟向3-氨基-6-氯吡嗪 (11.14 g, 86.0 mmol) 在NMP (279 mL) 中的溶液中逐滴加入苯基乙酰氯 (18.2 mL, 137.6 mmol), 同时将溶液的内部温度维持为 $T_i \leq 28^\circ\text{C}$ 。将得到的混合物在19℃搅拌90分钟并倒入冰水 (557 mL) 中。将白色沉淀物通过抽滤进行收集, 用水 (2x110 mL) 和乙醚 (110 mL) 冲洗。将产物在高真空下干燥过夜, 得到N-(6-氯吡嗪-3-基)-2-苯基乙酰胺 (xxx, 18.8 g)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.57 (s, 1H), 8.40 (d, J=9.636 Hz, 1H), 7.90 (d, J=9.516 Hz, 1H), 7.36 (m, 5H) 3.82 (s, 2H)。

[0224] 用Ar(g) 清扫配有内部温度探头和加料漏斗的1000 mL 3颈烧瓶。在正氩气压下, 在室温, 将4-氰基丁基溴化锌 (0.5M的在THF中的溶液, 500mL, 250 mmol) 装入加料漏斗中, 然后加入反应容器中。在室温在Ar(g) 气流下将固体N-(6-氯吡嗪-3-基)-2-苯基乙酰胺 (20.6 g, 83.3 mmol) 加入搅拌溶液中, 随后加入NiCl₂(dppp) (4.52 g, 8.33 mmol)。将得到的混合物在19℃搅拌240分钟, 然后用乙醇 (120 mL) 淬灭。将水 (380mL) 加入搅拌的红色溶液中, 产生厚沉淀物。加入乙酸乙酯 (760 mL) 并充分搅拌30分钟。通过穿过硅藻土垫过滤, 将固体除去。然后将母液转移至分液漏斗, 并将有机层用H₂O (380mL)、0.5%乙二醇四乙酸溶液 (380 mL) 洗涤, 并再用H₂O (380mL) 洗涤。通过旋转蒸发将有机层浓缩。将得到的红色油再溶解在EtOAc (200 mL) 中, 并将1M HCl (380 mL) 加入充分搅拌的烧瓶中。30分钟以后, 将混合物转移至分液漏斗并收集水层。将有机层用1M HCl (2x380mL) 萃取。然后使用7.5%碳酸氢钠溶液将水层的pH调至~7, 并将淡黄色沉淀物通过抽滤进行收集, 用水 (200 mL) 和乙醚 (2x200mL) 冲洗。将固体在高真空下干燥过夜, 得到N-(6-(4-氰基丁基) 吡嗪-3-基)-2-苯基乙酰胺 (1023, 14.76 g)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.29 (s, 1H), 8.23 (d, J=

9.036 Hz, 1H), 7.59 (d, $J=9.246$ Hz, 1H), 7.32 (m, 5H), 3.79 (s, 2H), 2.90 (t, $J=7.357$ Hz, 2H), 2.56 (t, $J=7.038$ Hz, 2H), 1.79 (t, $J=7.311$ Hz, 2H), 1.63 (t, $J=7.01$ Hz, 2H)。

[0225] 将N-(6-(4-氰基丁基)哒嗪-3-基)-2-苯基乙酰胺(14.7 g, 50.2 mmol)装入配有开放式顶回流冷凝器的250 mL圆底烧瓶中。向烧瓶中加入氨基硫脲(5.03 g, 55.2 mmol)和三氟乙酸(88 mL)。将反应浆在65°C浴中加热2 h。冷却至室温后,加入H₂O (150 mL)并搅拌30分钟。然后将混合物缓慢地转移至在0°C浴中冷却的搅拌的7.5%碳酸氢钠溶液(1400mL)。将沉淀物通过抽滤进行收集,用水(2x200 mL)、乙醚(2x200mL)冲洗,并在高真空下干燥过夜。将灰白色固体在DMSO (200 mL)中制浆,并在80°C浴中加热,直到内部温度达到65°C。使用DMSO (105 mL)冲洗烧瓶的侧壁。缓慢地加入H₂O (120 mL),直到溶液变得稍微混浊,然后从热浴取下混合物,并将其在搅拌下冷却至环境温度。将淡绿色沉淀物通过抽滤进行收集,用水(200 mL)和乙醚(2x200mL)冲洗。将固体在高真空下干燥过夜,得到N-(6-(4-(5-氨基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁基)哒嗪-3-基)-2-苯基乙酰胺(1024, 15.01 g)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.28 (s, 1H), 8.23 (d, $J=8.916$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=8.826$ Hz, 1H), 7.36 (m, 5H), 7.07 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.87 (t, $J=6.799$ Hz, 4H), 1.69 (bm, 4H)。

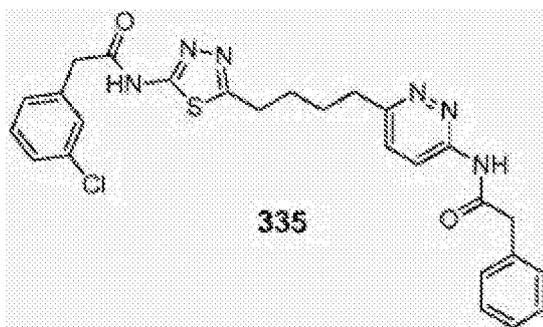


[0227] 在0°C将1024 (500 mg, 1.36 mmol)、DL-扁桃酸(248 mg, 1.63 mmol)在DMF (10 ml)中的溶液装入烧瓶中,加入HOBT (441 mg, 3.26 mmol),随后加入EDCI (781 mg, 4.08 mmol)。将得到的混合物在0°C搅拌10分钟,然后温热至室温并搅拌10分钟,然后通过加入水(~50 mL)将它淬灭。将白色沉淀物通过抽滤进行收集,用更多的水冲洗并干燥,得到315。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, $J=8.82$ Hz, 1H), 7.58-7.50 (m, 3H), 7.36-7.28 (m, 8H), 6.35 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H)。

[0228] 向3-吗啉-4-基-丙酸盐(209 mg, 1.07 mmol)在DMF (10 ml)中的混悬液中加入EDCI (308 mg, 1.61 mmol)。将得到的混合物在0°C搅拌1小时,随后加入315 (447 mg, 0.889 mmol)和4-DMAP (261 mg, 2.14 mmol)。历时6 h的时段将得到的混合物从0°C搅拌至室温,然后通过加入冰水(~50mL)将它淬灭。将白色沉淀物通过抽滤进行收集,用更多的水冲洗。将粗制物质通过硅胶色谱法纯化,用0-6%的MeOH在EtOAc中的溶液洗脱,得到

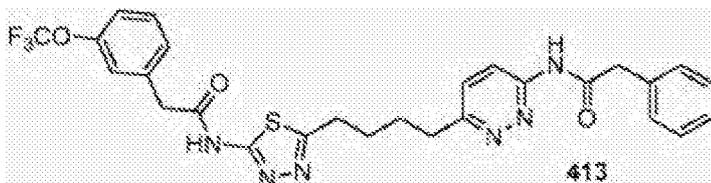
334. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.95 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22–8.19 (d, $J = 9.45$ Hz, 1H), 7.58–7.26 (m, 11H), 6.14 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.54 (bs, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 2.63 (bs, 4H), 2.38 (bs, 4H), 1.73 (bs, 4H)。

[0229]



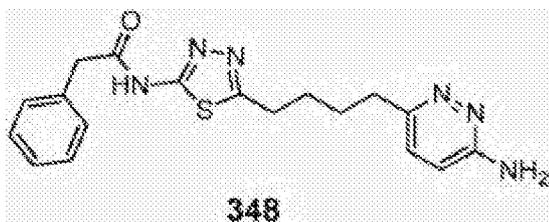
[0230] 在 0°C 将1024 (50 mg, 0.135 mmol)、3-氯苯乙酸 (28 mg, 0.163 mmol) 在DMF (1 ml) 中的溶液装入烧瓶中, 加入HOBt (44 mg, 0.326 mmol), 随后加入EDCI (78 mg, 0.408 mmol)。将得到的混合物缓慢地温热至室温并搅拌1 h, 然后通过加入水 (~5 mL) 将它淬灭。将白色沉淀物通过抽滤进行收集, 用更多的水和乙醚冲洗, 然后干燥, 得到335。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22–8.19 (d, $J = 8.82$ Hz, 1H), 7.58–7.54 (d, $J = 9.72$ Hz, 1H), 7.36–7.28 (m, 9H), 3.84 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H)。

[0231]



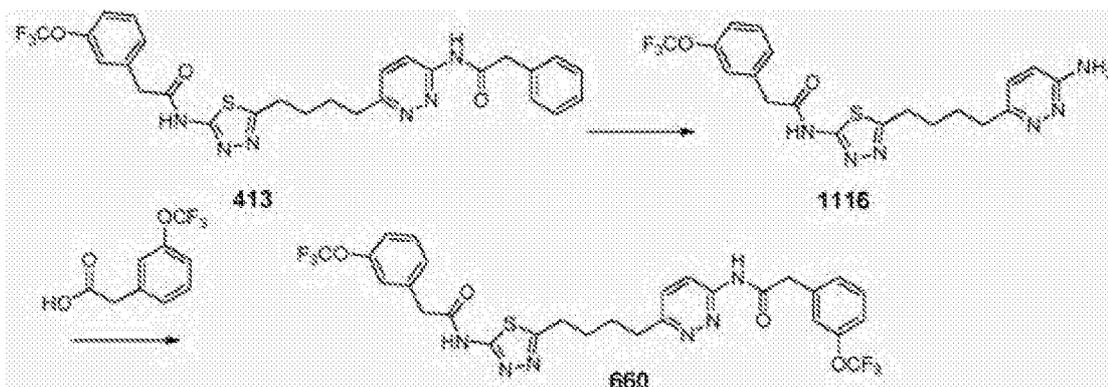
[0232] 根据上述关于制备化合物315的程序, 制备化合物413。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.68 (bs, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 9.46$ Hz, 1H), 7.58–7.26 (m, 10H), 3.90 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.02 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.74 (bs, 4H)。

[0233]



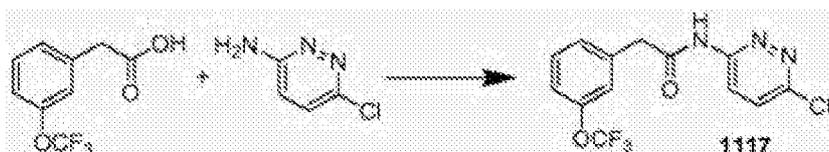
[0234] 在 0°C 向295 (30 mg, 0.0617 mmol) 在MeOH (2 ml) 中的混悬液中加入2N NaOH (2 ml) 溶液。将得到的混合物在室温搅拌过夜。在真空下蒸发溶剂, 并将混合物用1N HCl酸化至pH 6。将白色沉淀物通过抽滤进行收集, 用更多的水冲洗并干燥, 得到348。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.32–7.24 (m, 5H), 7.15–7.12 (d, $J = 9.57$ Hz, 1H), 6.72–6.69 (d, $J = 9.15$ Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.99–2.96 (bs, 2H), 2.76–2.70 (bs, 2H), 1.70 (bs, 4H)。

[0235]



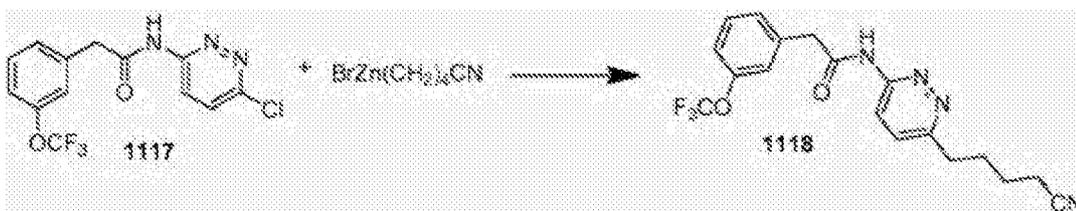
[0236] 在室温向413 (1.62 g)在MeOH (25 mL)、THF (10 mL)和H₂O (10 mL)中的混合物中加入1N的NaOH水溶液 (8 mL)。将该混合物搅拌24 h,然后在减压下除去有机挥发物。将残余物用1N的HCl水溶液中和至pH 7,并用EtOAc (2×20 mL)萃取。将合并的萃取物干燥 (MgSO₄)并浓缩。将粗制物通过硅胶色谱法纯化,用1-15%的MeOH在二氯甲烷 (DCM)中的溶液洗脱,得到胺1116。如关于335所述,将得到的胺1116转化成660。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.68 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.52-7.21 (m, 8H), 3.90 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.06-2.86 (m, 4H), 1.77-1.72 (m, 4H)。

[0237]



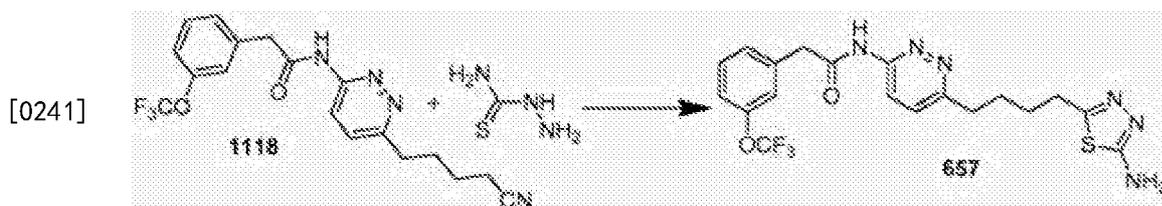
[0238] 在3000 mL 3颈圆底烧瓶中将3-氨基-6-氯吡嗪 (55.5 g, 0.428 mol)和3-(三氟甲氧基)苯乙酸 (1.1当量, 0.471 mol, 104 g)溶解在DMF (30.0体积, 1.66 L)中。历时5分钟通过加料漏斗加入DIEA (1.1当量, 0.471 mol, 82 mL)。将丙基膦酸酐溶液 (300 mL 50%的在DMF中的溶液, 1.1当量, 0.471 mol,)装入500 mL加料漏斗中,并逐滴加入至反应溶液 (保持反应温度≤+30℃)。反应经常在3小时以后结束 (TLC: 6:4己烷类-乙酸乙酯)。然后将反应混合物倒入在冰浴中冷却的7.5%碳酸氢钠 (80.0体积, 4.4 L)中。将灰白色结晶粉末通过布氏漏斗过滤,用水 (20.0体积, 1.1 L)冲洗。在50℃真空中干燥至恒重,得到N-(6-氯吡嗪-3-基)-2-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙酰胺1117:产量为119.6 g (77%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.63 (s, 1H), 8.38 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 7.88 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 7.52 - 7.27 (m, 4H), 3.90 (s, 2H)。

[0239]

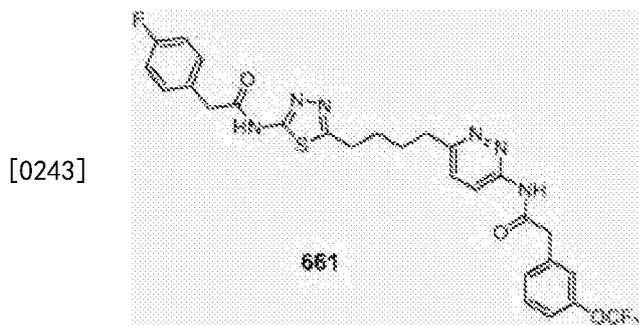


[0240] 将4-氰基丁基溴化锌溶液 (3.0当量, 0.50 mol, 1.0 L)装入氩气清扫的5000 mL 3颈圆底烧瓶中。用氩 (g)清扫5分钟,随后在氩 (g)气垫下加入1117 (1.0当量, 0.167 mol, 55.3 g)和NiCl₂ (dppp) (0.15当量, 0.0251 mol, 13.6 g)。反应经常在4小时以后结束 (TLC: 1:1己烷类-乙酸乙酯)。将EtOAc (15体积, 832 mL)加入深红色溶液。加入水 (15体

积, 832 mL), 形成稠浆。加入1N HCl, 直到浆断裂成淡蓝色层 (~6体积, 333 mL)。转移至分液漏斗, 并将有机层用1N HCl (2x500 mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 并通过旋转蒸发 (浴 ≤ 30°C) 浓缩为固体淡红色油。将油溶解在二氯甲烷 (15体积, 832 mL) 中, 将硅胶 (100g) 在红色溶液中制浆, 通过旋转蒸发 (浴 ≤ 30°C) 将其浓缩成固体淡红色粉末。加载到硅胶床 (5 cm x 11 cm) 上, 用25%的己烷类在乙酸乙酯中的溶液 (3 L) 冲洗, 将合并的有机层通过旋转蒸发 (浴 ≤ 30°C) 进行浓缩。在高真空下干燥至恒重, 得到N-(6-(4-氰基丁基) 哒嗪-3-基)-2-(3-(三氟甲氧基) 苯基) 乙酰胺1118: 产量为58.2 g (92%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.41 (s, 1H), 8.28 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.27 (m, 4H), 3.89 (s, 2H), 2.92 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.56 (t, J=7.0 Hz, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.61 (m, 2H)。

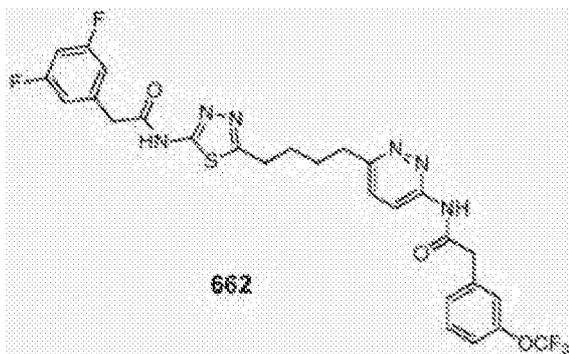


[0242] 将1118 (1.0当量, 0.154 mol, 58.2 g) 与氨基硫脲 (1.2当量, 0.184 mol, 16.8 g) 一起装入500 mL圆底烧瓶中。在搅拌下将TFA (5体积, 291 mL) 缓慢地加入反应容器中。将反应浆在具有开放式顶回流冷凝器的65°C浴中加热。反应经常在5小时以后结束 (通过LC/MS确定)。将甲苯 (10体积, 582 mL) 加入深红色溶液中, 通过旋转蒸发 (浴 ≤ 30°C) 共沸为红色油。将油缓慢地转移至在0°C浴中冷却的、充分搅拌的含有7.5%碳酸氢钠溶液 (69体积, 4.0 L) 的6000 mL锥形瓶中。将晶体通过布氏漏斗过滤并用乙醚 (5体积, 2x250 mL) 冲洗2次。在高真空下干燥至恒重, 得到N-(6-(4-(5-氨基-1,3,4-噻二唑-2-基) 丁基) 哒嗪-3-基)-2-(3-(三氟甲氧基) 苯基) 乙酰胺657; 产量为55.7 g (80%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.33 (s, 1H), 8.21 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.26 (m, 4H), 6.99 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.87 (m, 4H), 1.71 (m, 4H)。



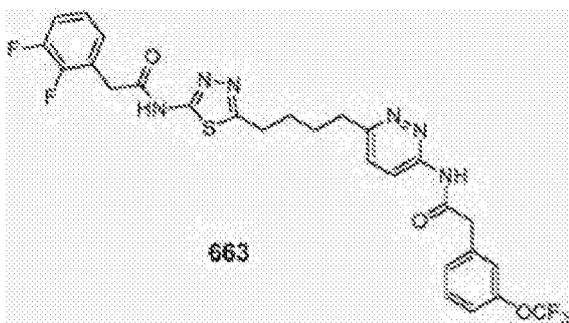
[0244] 在0°C向657 (50 mg, 0.11 mmol) 在DMF (3 mL) 中的溶液中加入4-氟苯基乙酸 (22 mg, 0.14 mmol)、HOBt (30 mg, 0.22 mmol) 和EDCI (42 mg, 0.22 mmol)。将得到的混合物在室温搅拌1.5 h, 然后将它冷却至0°C, 并用H₂O淬灭。将沉淀物通过抽滤进行收集, 并通过硅胶色谱法进一步纯化, 用1-10%的MeOH在DCM中的溶液洗脱, 得到661。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.49-7.14 (m, 8H), 3.87 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.06-2.86 (m, 4H), 1.77-1.72 (m, 4H)。

[0245]



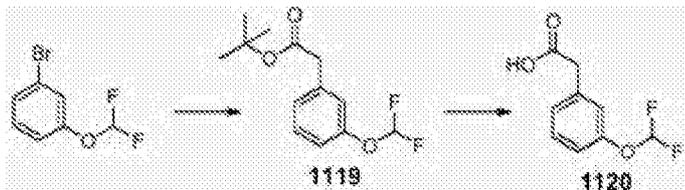
[0246] 通过关于化合物661描述的程序,制备662。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.67 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.51-7.07 (m, 7H), 3.89 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.06-2.86 (m, 4H), 1.77-1.72 (m, 4H)。

[0247]



[0248] 通过关于化合物661描述的程序,制备663。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.74 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.51-7.19 (m, 7H), 3.97 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.06-2.86 (m, 4H), 1.77-1.72 (m, 4H)。

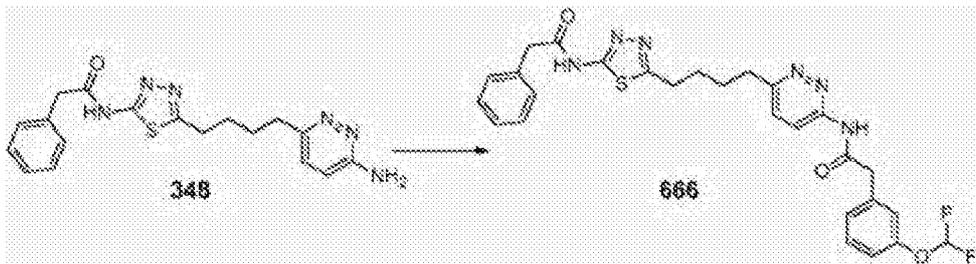
[0249]



[0250] 在氩气氛下向1-溴-3-(二氟甲氧基)苯(1 g, 4.5 mmol)、双(三叔丁基膦)钯(0) (460 mg, 0.9 mmol)在1,4-二氧杂环己烷(30 ml)中的混合物中加入0.5 M 2-叔丁氧基-2-氧代乙基氯化锌在乙醚中的溶液(22.5 ml)。将得到的混合物在室温搅拌过夜。将混合物在饱和NH₄Cl和EtOAc之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥、过滤并蒸发。将粗制物质通过硅胶色谱法纯化,用0-10%的EtOAc在己烷中的溶液洗脱,得到1119。

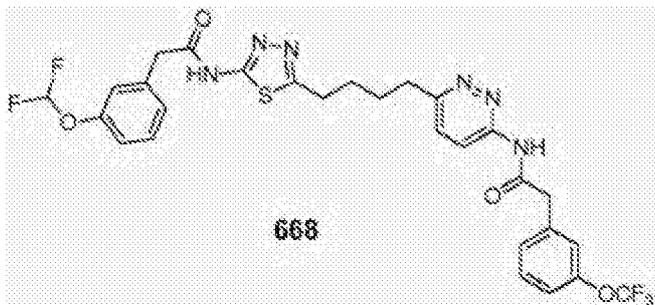
[0251] 在0℃向1119 (300 mg, 1.16 mmol)在DCM (5 ml)中的溶液中逐滴加入TFA (3 ml)。将得到的混合物在室温搅拌过夜,然后将它蒸发至干燥,然后将残余物与乙醚一起研磨,得到1120。

[0252]



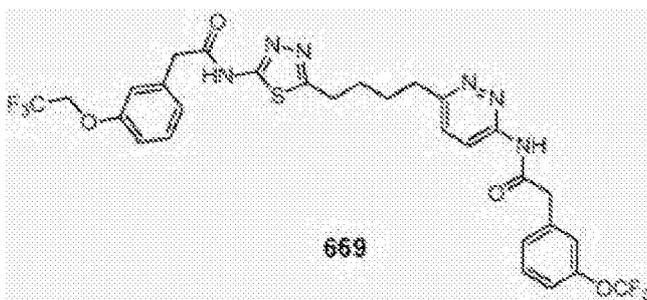
[0253] 在0℃向烧瓶中加入348 (50 mg, 0.135 mmol)、1120 (28 mg, 0.142 mmol)在DMF (1 mL)中的溶液,加入HOBT (39 mg, 0.285 mmol),随后加入EDCI (68 mg, 0.356 mmol)。将得到的混合物缓慢地温热至室温并搅拌过夜,然后通过加入冰水(~5 mL)将它淬灭。将白色沉淀物通过抽滤进行收集,用更多的水冲洗。将粗制物质通过硅胶色谱法纯化,用0-6%的MeOH在DCM中的溶液洗脱,得到666。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.71 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, *J* = 9.12 Hz, 1H), 7.58-7.54 (d, *J* = 9.03 Hz, 1H), 7.48-6.98 (m, 10H), 3.81 (bs, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H)。

[0254]



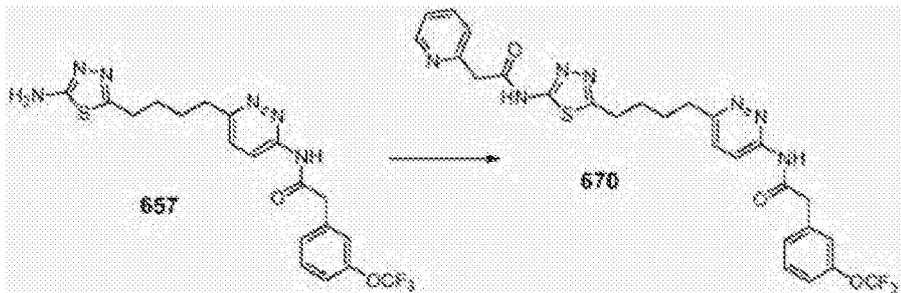
[0255] 使用关于化合物675描述的程序,制备668。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.71 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, *J* = 9.15 Hz, 1H), 7.58-6.99 (m, 10H), 3.87-3.84 (d, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H)。

[0256]



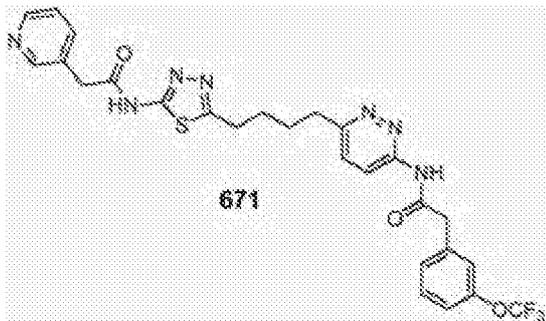
[0257] 使用关于化合物675描述的程序,制备669。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.71 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, *J* = 9.09 Hz, 1H), 7.58-7.54 (d, *J* = 9.37 Hz, 1H), 7.48-7.28 (m, 6H), 7.03-6.97 (m, 2H), 4.77-4.74 (q, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H)。

[0258]



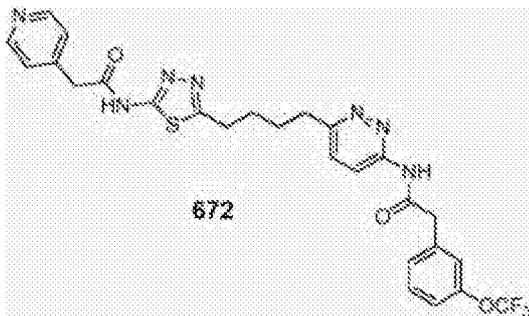
[0259] 在0℃给烧瓶装入657 (50 mg, 0.111 mmol)、2-吡啶乙酸盐酸盐 (20 mg, 0.116 mmol) 在DMF (1 ml) 中的溶液,用丙基膦酸酐溶液 (91 μ l) 处理,随后用三乙胺 (40 μ l, 0.29 mmol) 处理。将得到的混合物缓慢地温热至室温并搅拌1 h,然后通过加入冰水 (~5 mL) 将它淬灭。将黄色沉淀物通过抽滤进行收集,用更多的水冲洗。将粗制物质通过硅胶色谱法纯化,用0-6%的MeOH在DCM中的溶液洗脱,得到670。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.67 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.53-8.49 (m, 1H), 8.22-8.19 (d, $J = 9.12$ Hz, 1H), 7.78-7.76 (t, 1H), 7.58-7.26 (m, 7H), 4.01 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H)。

[0260]



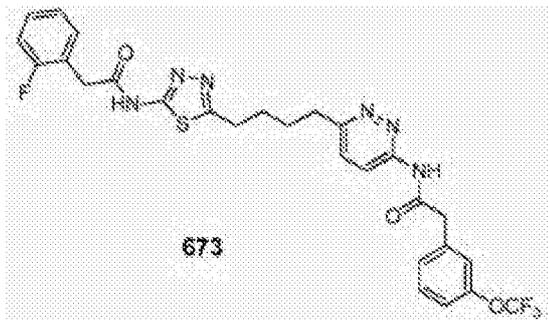
[0261] 使用关于化合物670描述的程序,制备671。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.70 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.53-8.48 (m, 2H), 8.22-8.19 (d, $J = 9.12$ Hz, 1H), 7.76-7.26 (m, 7H), 3.87 (s, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H)。

[0262]



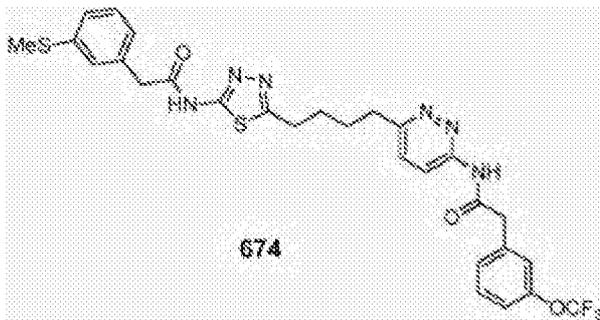
[0263] 使用关于化合物670描述的程序,制备672。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.32 (s, 1H), 8.53-8.52 (bs, 2H), 8.22-8.19 (d, $J = 9.12$ Hz, 1H), 7.58-7.26 (m, 7H), 3.87 (s, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H)。

[0264]



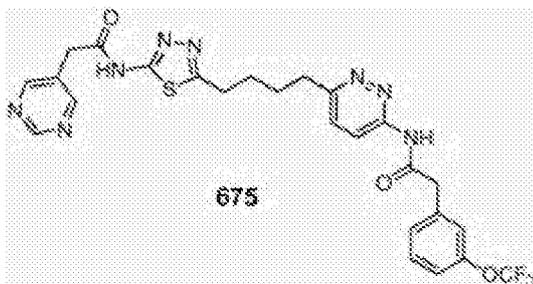
[0265] 通过关于化合物661描述的程序,制备673。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.69 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.51–7.21 (m, 8H), 3.90 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.06–2.86 (m, 4H), 1.77–1.72 (m, 4H)。

[0266]



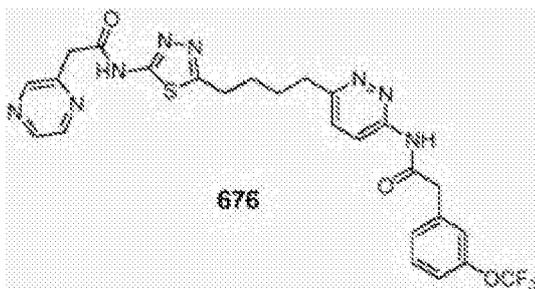
[0267] 通过关于化合物661描述的程序,制备674。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.63 (bs, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.51–7.38 (m, 3H), 7.33–7.09 (m, 5H), 3.87 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.06–2.86 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 1.77–1.72 (m, 4H)。

[0268]



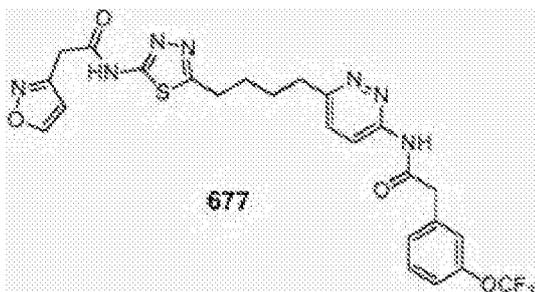
[0269] 在0℃给烧瓶装入657 (70 mg, 0.155 mmol)、5-嘧啶乙酸 (22 mg, 0.162 mmol) 在DMF (1 ml) 中的溶液,加入HOBT (44 mg, 0.326 mmol),随后加入EDCI (78 mg, 0.408 mmol)。将得到的混合物缓慢地温热至室温并搅拌过夜,然后通过加入冰水 (~5 mL) 将它淬灭。将白色沉淀物通过抽滤进行收集,用更多的水冲洗。将粗制物质通过硅胶色谱法纯化,用0–6%的MeOH在DCM中的溶液洗脱,得到675。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.75 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.22–8.19 (d, *J* = 9.12 Hz, 1H), 7.59–7.26 (m, 6H), 3.94 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H)。

[0270]



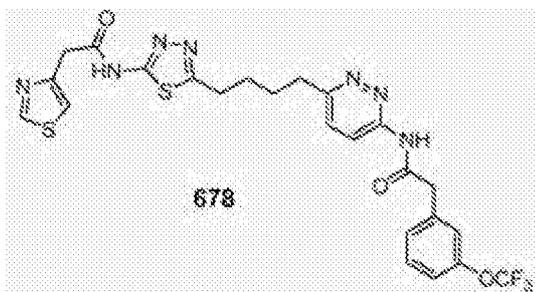
[0271] 使用关于化合物675描述的程序,制备676。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.75 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.61–8.57 (m, 2H), 8.22–8.19 (d, $J = 9.36$ Hz, 1H), 7.59–7.26 (m, 5H), 4.11 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H)。

[0272]



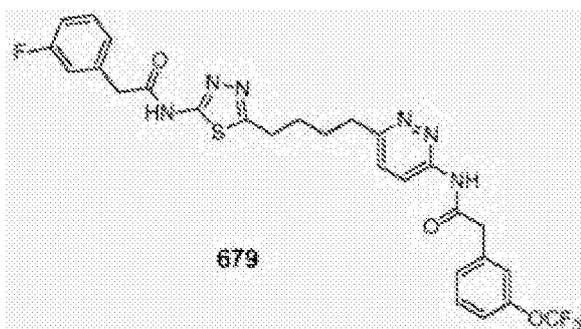
[0273] 使用关于化合物675描述的程序,制备677。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.75 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.22–8.19 (d, $J = 9.15$ Hz, 1H), 7.59–7.26 (m, 5H), 6.62 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H)。

[0274]



[0275] 使用关于化合物675描述的程序,制备678。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.75 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.22–8.19 (d, $J = 9.21$ Hz, 1H), 7.59–7.26 (m, 6H), 4.03 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H)。

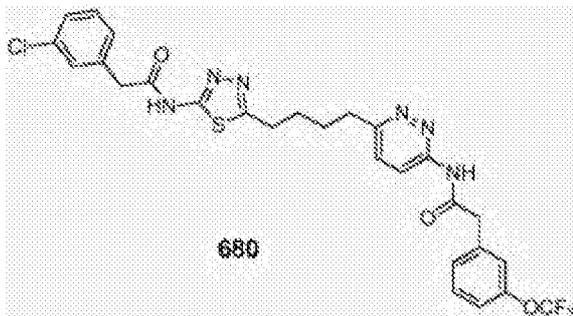
[0276]



[0277] 通过关于化合物661描述的程序,制备679。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.67

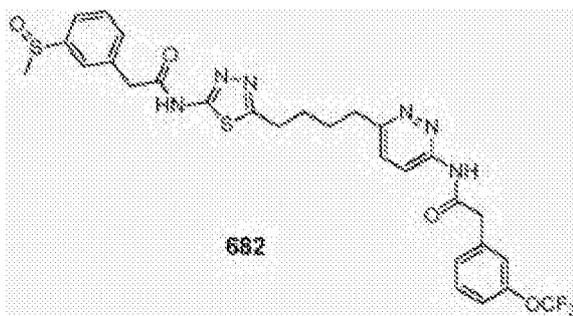
(bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.51–7.36 (m, 4H), 7.29–7.12 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.06–2.86 (m, 4H), 1.77–1.72 (m, 4H)。

[0278]



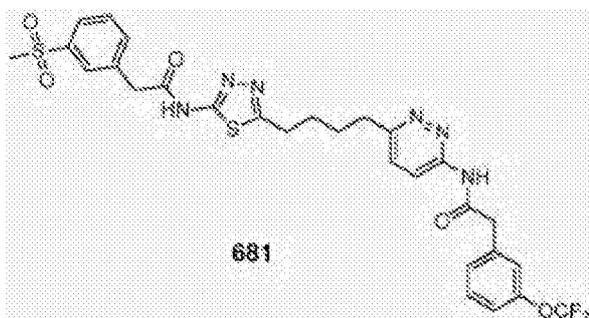
[0279] 通过关于化合物661描述的程序,制备680。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.67 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.51–7.28 (m, 8H), 3.87 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.06–2.86 (m, 4H), 1.77–1.72 (m, 4H)。

[0280]



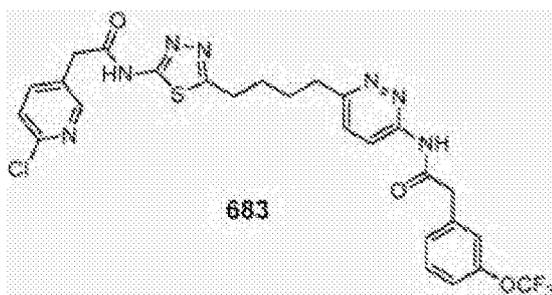
[0281] 在 -78°C 向674 (100 mg, 0.16 mmol)在DCM中的溶液中加入分成4份的*m*-CPBA (60 mg, 0.24 mmol)。将得到的混合物在该温度搅拌1 h,然后将它缓慢地温热至 -10°C ,并用25%的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液淬灭。将反应物用EtOAc稀释,用饱和 NaHCO_3 水溶液 (3×10 mL) 洗涤。将合并的有机层分离,用盐水洗涤,干燥(MgSO_4)并浓缩。通过HPLC纯化粗制物,得到682。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.72 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.60–7.26 (m, 8H), 3.91 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.06–2.86 (m, 4H), 2.76 (s, 3H), 1.77–1.72 (m, 4H)。

[0282]



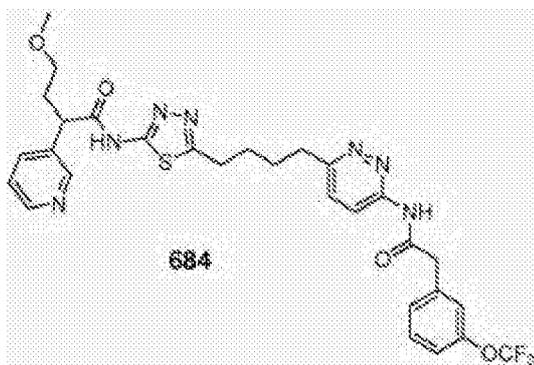
[0283] 通过关于化合物661描述的程序,从657和3-甲基磺酰基苯基乙酸制备681。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.72 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.92 – 7.83 (m, 2H), 7.70–7.26 (m, 7H), 3.93 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.06–2.86 (m, 4H), 1.77–1.72 (m, 4H)。

[0284]



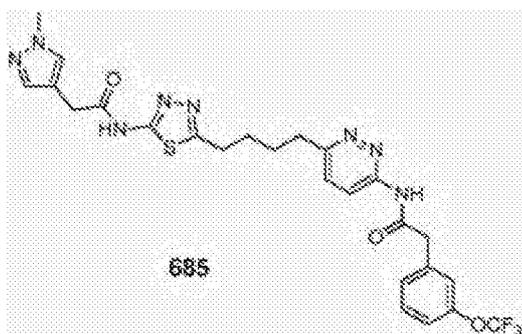
[0285] 使用关于化合物675描述的程序,制备683。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.75 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.21-8.18 (d, *J* = 9.18 Hz, 1H), 7.84-7.80 (d, *J* = 9.36 Hz, 1H), 7.59-7.26 (m, 6H), 3.90-3.87 (d, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H)。

[0286]



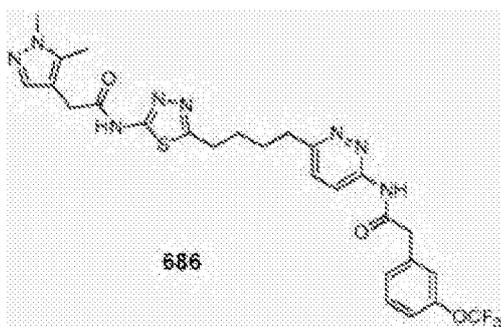
[0287] 使用关于化合物675描述的程序,制备684。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.75 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.51-8.49 (d, *J* = 9.18 Hz, 1H), 8.21-8.18 (d, *J* = 9.06 Hz, 1H), 7.79-7.75 (d, *J* = 9.36 Hz, 1H), 7.59-7.26 (m, 6H), 4.07 (t, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.30-3.28 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 2.3-2.5 (m, 1H), 1.99-1.96 (m, 1H), 1.73 (bs, 4H)。

[0288]



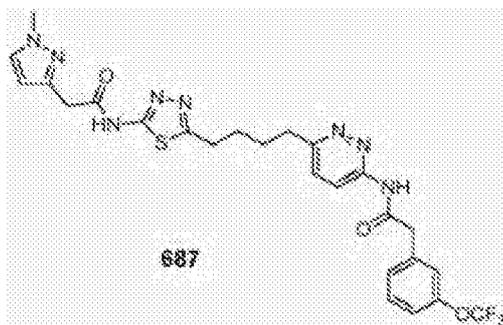
[0289] 通过关于化合物661描述的程序,制备685。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.52 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.61-7.25 (m, 7H), 3.87 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.06-2.86 (m, 4H), 1.77-1.72 (m, 4H)。

[0290]



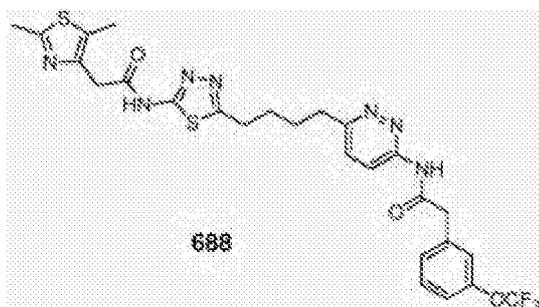
[0291] 通过关于化合物661描述的程序,制备686。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.53 (bs, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.52–7.26 (m, 4H), 5.96 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.06–2.86 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.77–1.72 (m, 4H)。

[0292]



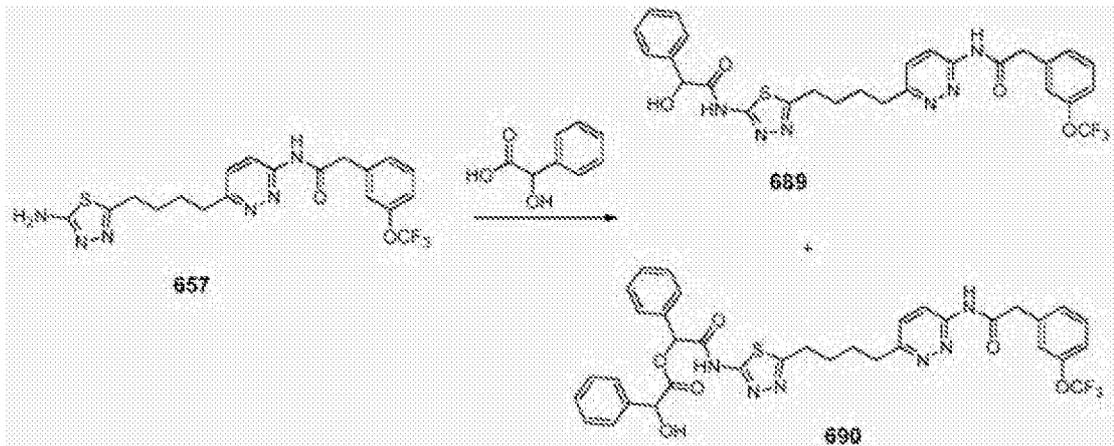
[0293] 通过关于化合物661描述的程序,制备687。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.56 (bs, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.61–7.38 (m, 6H), 6.17 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.03–2.90 (m, 4H), 1.7–1.72 (m, 4H)。

[0294]



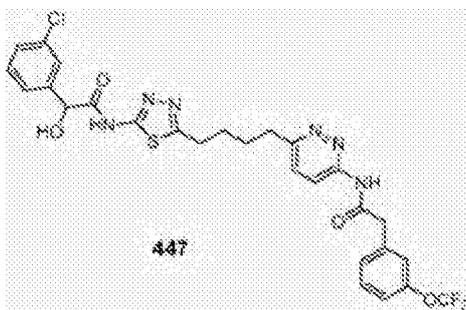
[0295] 通过关于化合物661描述的程序,制备688。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.61 (bs, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.51–7.26 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.07–2.86 (m, 4H), 1.77–1.72 (m, 4H)。

[0296]



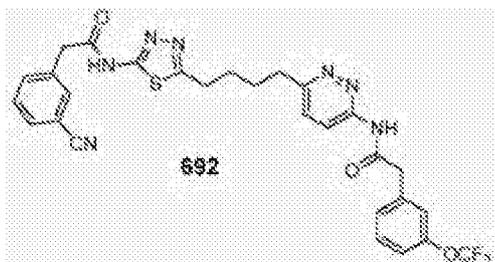
[0297] 在0℃向657 (200 mg, 0.44 mmol) 在DMF (4 mL) 中的溶液中加入扁桃酸 (124 mg, 0.66 mmol)、HOBt (119 mg, 0.88 mmol) 和EDCI (170 mg, 0.88 mmol)。将得到的混合物在室温搅拌1.5 h, 然后将它冷却至0℃并用H₂O淬灭。将沉淀物通过抽滤进行收集, 并通过硅胶色谱法进一步纯化, 用1-10%的MeOH在DCM中的溶液洗脱, 得到690和更极性的689。689:¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.42 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.58-7.27 (m, 10H), 6.35 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 5.34 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.03-2.89 (m, 4H), 1.77-1.73 (m, 4H)。690:¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.05 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.59-7.26 (m, 15H), 6.26 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.38 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.03-2.88 (m, 4H), 1.76-1.73 (m, 4H)。

[0298]



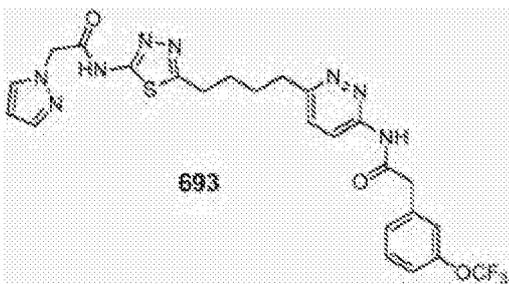
[0299] 通过关于化合物689描述的程序, 从657和3-氯扁桃酸制备447。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.48 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.59-7.26 (m, 9H), 6.53 (m, 1H), 5.36 (t, *J* = 0.7 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.03-2.90 (m, 4H), 1.75-1.71 (m, 4H)。

[0300]



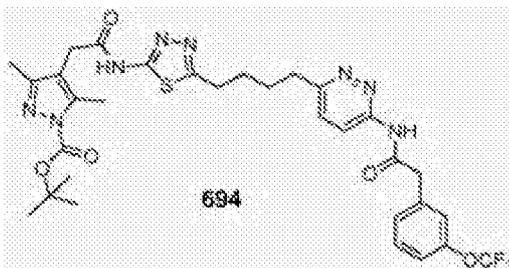
[0301] 使用关于化合物675描述的程序, 制备692。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.75 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.21-8.18 (d, *J* = 9.18 Hz, 1H), 7.80-7.26 (m, 9H), 3.92 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H)。

[0302]



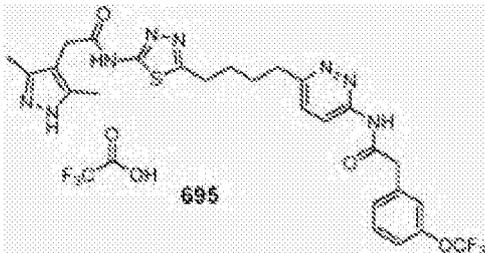
[0303] 使用关于化合物675描述的程序,制备693。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.75 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.22–8.19 (d, *J* = 9.06 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.59–7.26 (m, 6H), 6.31 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H)。

[0304]



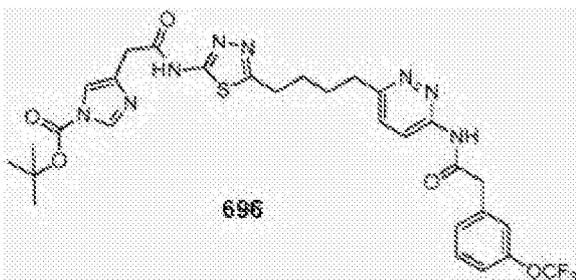
[0305] 使用关于化合物675描述的程序,制备694。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.71 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.22–8.18 (d, *J* = 9.15 Hz, 1H), 7.58–7.54 (d, *J* = 9.18 Hz, 1H), 7.48–7.26 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.73 (bs, 4H), 1.57 (s, 9H)。

[0306]



[0307] 在0℃向694 (50 mg, 0.081 mmol)在DCM (2 ml)中的溶液中加入TFA (2 ml)。将得到的混合物在室温搅拌1 h,然后将它在真空下蒸发至干燥。加入乙醚,并将白色沉淀物通过抽滤进行收集,用更多的乙醚冲洗,得到695。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.71 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.22–8.19 (d, *J* = 9.36 Hz, 1H), 7.60–7.57 (d, *J* = 9.27 Hz, 1H), 7.51–7.28 (m, 4H), 3.88 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.73 (bs, 4H)。

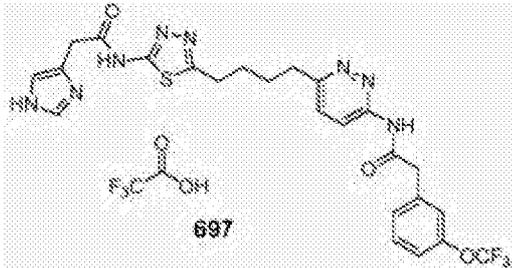
[0308]



[0309] 使用关于化合物695描述的程序,制备696。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.71

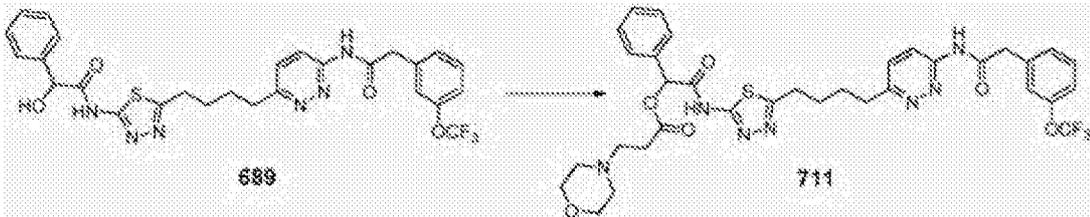
(s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.22–8.19 (d, $J = 9.30$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.58–7.54 (d, $J = 9.30$ Hz, 1H), 7.48–7.28 (m, 5H), 3.87 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H), 1.59 (s, 9H)。

[0310]



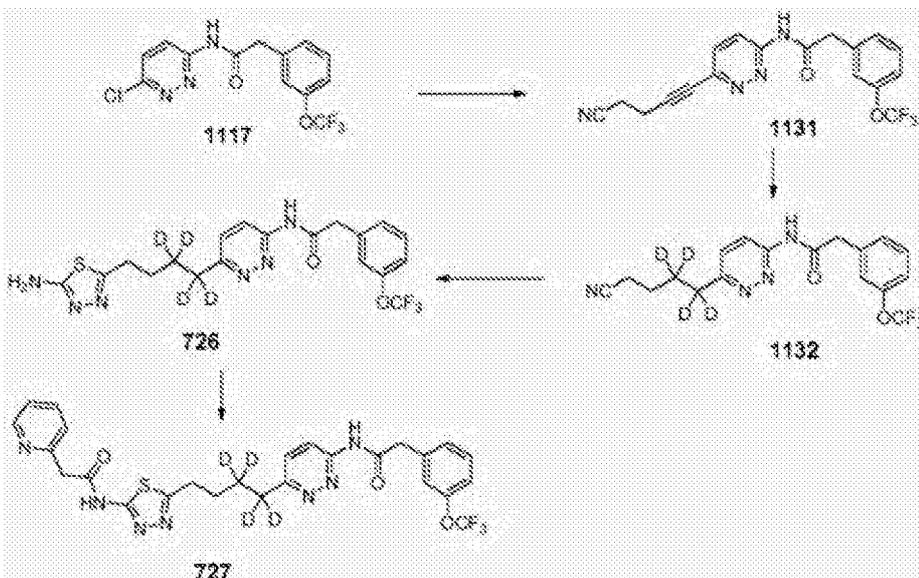
[0311] 使用关于化合物695描述的程序,制备697。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 14.22 (s, 1H), 12.71 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.22–8.19 (d, $J = 9.15$ Hz, 1H), 7.59–7.26 (m, 6H), 4.04 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H)。

[0312]



[0313] 在0℃向3-吗啉-4-基-丙酸盐(113 mg, 0.58 mmol)在DMF (8 mL)中的混悬液中加入*N*-(3-二甲基氨基丙基)-*N'*-乙基碳二亚胺盐酸盐(130 mg, 0.67 mmol)。将得到的混合物在0℃搅拌40 min,随后加入689 (300 mg, 0.48 mmol)和4-DMAP (165 mg, 1.35 mmol)。历时3.5 h的时段将得到的混合物从0℃搅拌至室温,然后将它用EtOAc和冷水稀释。将有机层分离,并用水(3×15 mL)、盐水洗涤,干燥(MgSO₄)并浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法纯化,用0–15%的MeOH在CH₂Cl₂中的溶液洗脱,得到作为白色固体的711 (297 mg)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.75 (bs, 1H), 8.49 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.50–7.26 (m, 7H), 7.16–7.15 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.80–3.72 (m, 4H), 3.88–2.81 (m, 8H), 2.75–2.71 (m, 5H), 1.89 (m, 4H)。

[0314]



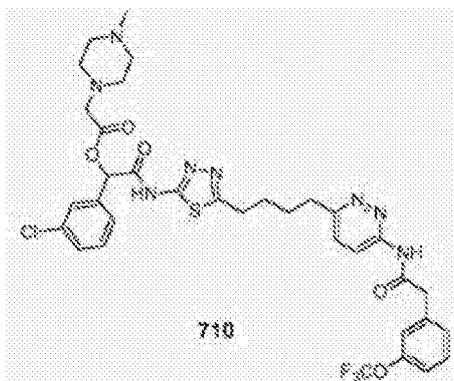
[0315] 在55℃将1117 (4.00 g, 12.06 mmol)、4-戊炔腈(2.11 mL, 24.12 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (847 mg, 1.21 mmol)、CuI (184 mg, 0.96 mmol)和Et₃N (13.44 mL, 96.48 mmol)在DMF (18 mL)中的混合物加热5 h。将反应物冷却至室温,并倒入冰水的混合物中。将沉淀物通过抽滤进行收集,并风干。将粗产物首先从i-PrOH-H₂O的混合物、然后从i-PrOH进一步重结晶,得到炔烃1131。

[0316] 将在EtOAc (150 mL)、THF (75 mL)和MeOH (75 mL)的混合物中的炔烃1131 (6.00 g)和Pd(OH)₂/C (1.00 g)的混合物在1大气压的D₂下在室温搅拌3 h,然后将催化剂用SiO₂短塞滤出并用EtOAc冲洗。将滤液浓缩得到粗产物,将其从EtOAc和乙醚的混合物进一步重结晶,得到作为灰白色固体的期望的烷烃1132 (6.01 g)。

[0317] 将腈1132 (5.20 g, 13.61 mmol)和氨基硫脲(1.61 g, 17.69 mmol)在TFA (75 mL)中的混合物在80℃加热4 h。将反应物冷却至室温,并倒入冰水的混合物。将混合物用NaOH颗粒碱化(pH 14)。将白色沉淀物通过抽滤进行收集,用水冲洗并干燥,得到726 (5.87 g)。

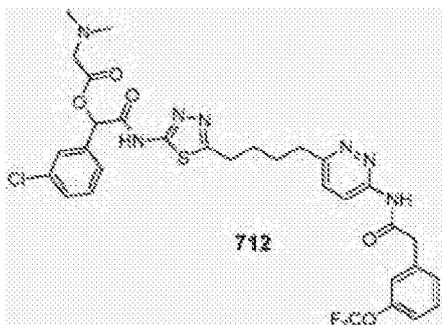
[0318] 在0℃向726 (1.40 g, 3.07 mmol)和2-吡啶基乙酸HCl盐(1.49 g, 8.59 mmol)在DMF (20 mL)中的溶液中加入Et₃N (1.50 mL, 10.73 mmol),随后加入1-丙烷膦酸酐(2.73 mL, 50%的在DMF中的溶液,4.29 mmol)。将该混合物在室温搅拌2.5 h,然后将它冷却回0℃并用冰-H₂O淬灭。将沉淀物通过抽滤进行收集并风干。将该粗产物通过硅胶色谱法进一步纯化,用0-15%的MeOH在DCM中的溶液洗脱,得到727 (0.97 g)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.67 (s, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.52-8.50 (m, 1H), 8.20 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.78 (dt, *J* = 1.8, 7.6 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.51-7.26 (m, 6H), 4.02 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.03 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.73 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H)。

[0319]



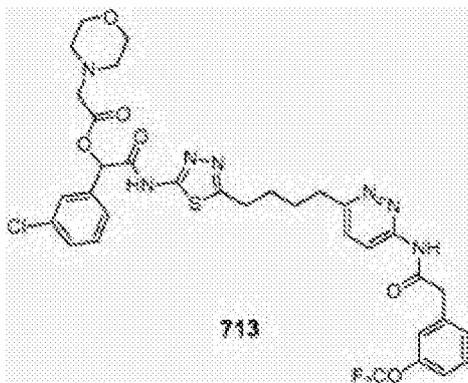
[0320] 使用与用于制备化合物711的程序类似的程序,从化合物447制备化合物710。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.32 (s, 1H), 8.21-8.18 (d, *J* = 9.06 Hz, 1H), 7.62-7.26 (m, 9H), 6.16 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.52-3.50 (d, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 2.80-2.71 (m, 11H), 1.73 (bs, 4H)。

[0321]



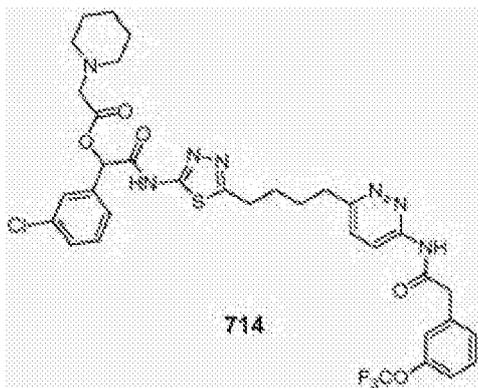
[0322] 使用与用于制备化合物711的程序类似的程序,从化合物447制备化合物712。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.32 (s, 1H), 8.21–8.18 (d, *J* = 9.06 Hz, 1H), 7.62–7.26 (m, 9H), 6.16 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.38–3.36 (d, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.73 (bs, 4H)。

[0323]



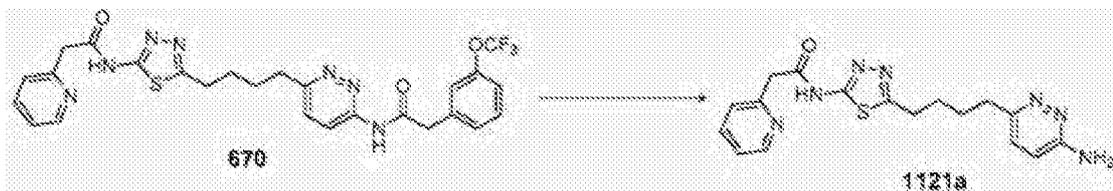
[0324] 使用与用于制备化合物711的程序类似的程序,从化合物447制备化合物713。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.11 (bs, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.21–8.18 (d, *J* = 9.06 Hz, 1H), 7.62–7.26 (m, 9H), 6.16 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.60–3.57 (m, 4H), 3.44–3.42 (d, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 2.55–2.51 (m, 4H), 1.73 (bs, 4H)。

[0325]

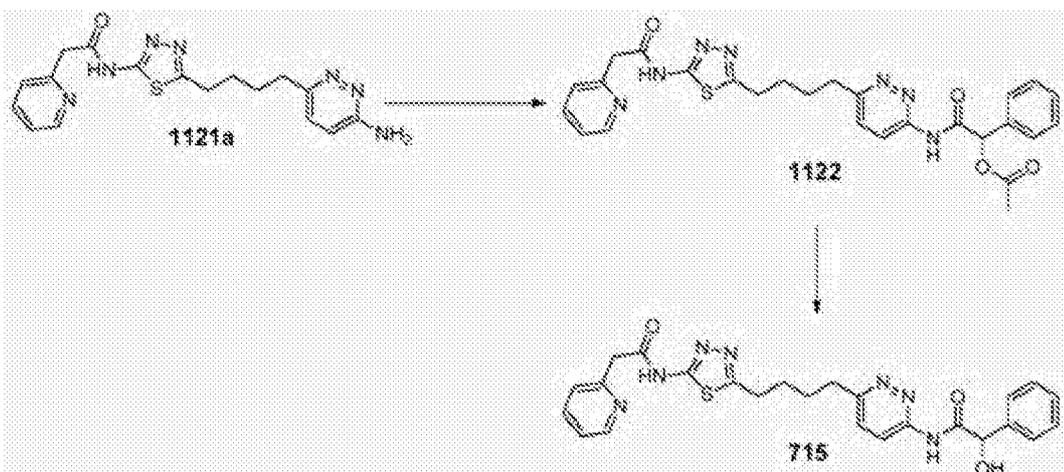


[0326] 使用与用于制备化合物711的程序类似的程序,从化合物447制备化合物714。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.32 (s, 1H), 8.21–8.18 (d, *J* = 9.06 Hz, 1H), 7.62–7.26 (m, 9H), 6.16 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.38–3.31 (d, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 2.49–2.47 (m, 4H), 1.93 (bs, 4H), 1.73 (bs, 4H), 1.72 (bs, 2H)。

[0327]



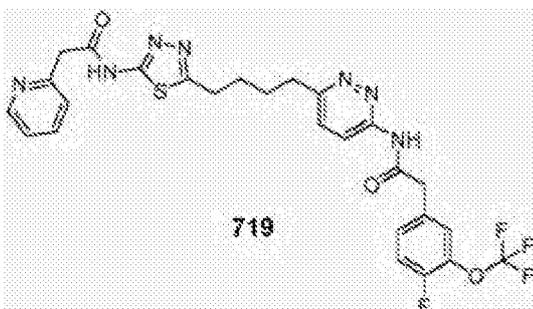
[0328] 在0℃向670 (3 g, 5.24 mmol)在MeOH (50 ml)中的混悬液中加入2N NaOH (20 ml)溶液。将得到的混合物在室温搅拌过夜。在真空下蒸发溶剂,并将混合物用1N HCl酸化至pH 6。将白色沉淀物通过抽滤进行收集,用更多的水冲洗并干燥,得到1121a。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.66 (s, 1H), 8.51–8.50 (m, 1H), 7.81–7.76 (m, 1H), 7.42–7.28 (m, 2H), 7.16–7.13 (d, 1H), 6.73–6.70 (d, 1H), 6.10 (s, 2H), 4.0 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.71 (bs, 2H), 1.70 (bs, 4H)。



[0329]

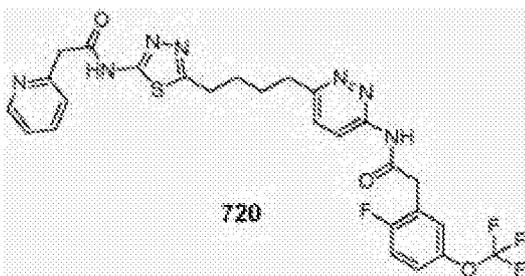
[0330] 在0℃向1121a (20 mg, 0.054 mmol) 在DMF (1 ml) 中的溶液中逐滴加入三乙胺 (11 μ l, 0.081 mmol), 随后逐滴加入邻-乙酰基扁桃酰氯 (15 μ l, 0.065 mmol)。将得到的混合物缓慢地温热至室温并搅拌1 h, 然后通过加入水 (~3 mL) 将它淬灭。将混合物在水和EtOAc之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥、过滤并蒸发。将粗制物质通过硅胶色谱法纯化, 用0-5%的MeOH在DCM中的溶液洗脱, 得到1122。

[0331] 给烧瓶装入1122 (20 mg, 0.037 mmol) 和2N的氨在MeOH中的溶液 (5 ml)。将混合物在室温搅拌2小时。在真空下蒸发溶剂, 并将混合物与乙醚一起研磨。将白色沉淀物通过抽滤进行收集, 用乙醚冲洗并干燥, 得到715。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.66 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 8.51-8.50 (m, 1H), 8.21-8.18 (d, J = 9.06 Hz, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.61-7.53 (m, 3H), 7.42-7.28 (m, 5H), 6.49-6.47 (d, 1H), 5.30-5.28 (d, 1H), 4.0 (s, 2H), 3.02 (bs, 2H), 2.91 (bs, 2H), 1.75 (bs, 4H)。



[0332]

[0333] 使用与用于制备化合物670的程序类似的程序, 制备化合物719。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.66 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.51-8.50 (m, 1H), 8.21-8.18 (d, J = 9.06 Hz, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.59-7.30 (m, 6H), 4.0 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.75 (bs, 4H)。

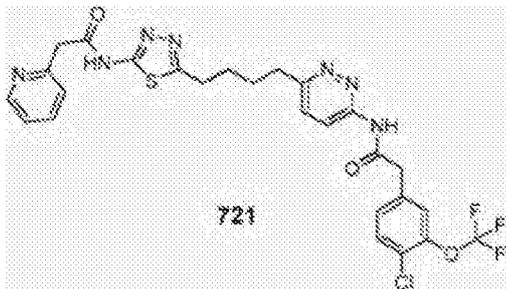


[0334]

[0335] 使用与用于制备化合物670的程序类似的程序, 制备化合物720。¹H NMR (300

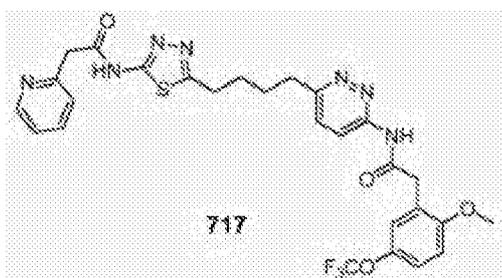
MHz, DMSO- d_6) δ 12.66 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.51–8.50 (m, 1H), 8.19–8.16 (d, $J = 9.06$ Hz, 1H), 7.79–7.76 (m, 1H), 7.59–7.30 (m, 6H), 4.01 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.03 (bs, 2H), 2.91 (bs, 2H), 1.76 (bs, 4H)。

[0336]



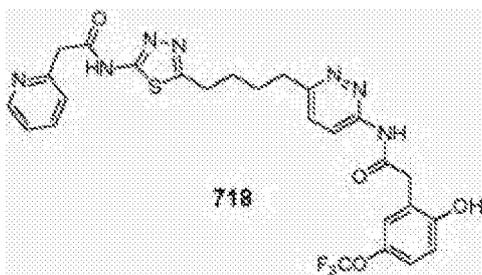
[0337] 使用与用于制备化合物670的程序类似的程序,制备化合物721。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.66 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.51–8.50 (m, 1H), 8.21–8.16 (d, $J = 9.06$ Hz, 1H), 7.81–7.28 (m, 7H), 4.01 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.03 (bs, 2H), 2.91 (bs, 2H), 1.76 (bs, 4H)。

[0338]



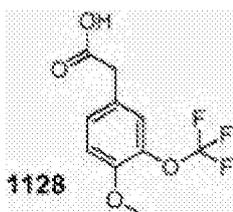
[0339] 使用与用于制备化合物670的程序类似的程序,制备化合物717。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.66 (s, 1H), 11.17 (s, 1H), 8.52–8.50 (m, 1H), 8.19–8.16 (d, $J = 9.06$ Hz, 1H), 7.81–7.76 (m, 1H), 7.58–7.55 (d, 1H), 7.42–7.09 (m, 4H), 7.08–7.06 (d, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.03 (bs, 2H), 2.91 (bs, 2H), 1.76 (bs, 4H)。

[0340]



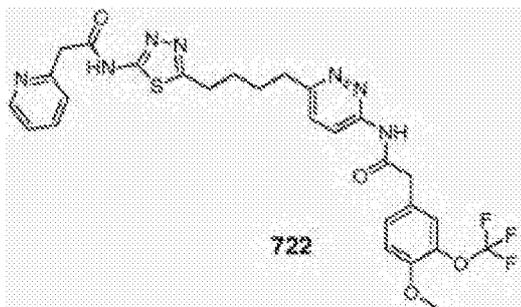
[0341] 在 0°C 向717 (10 mg, 0.017 mmol)在DCM (3 ml)中的溶液中逐滴加入三溴化硼溶液(1N的在DCM中的溶液) (2 ml)。将得到的混合物缓慢地温热至室温并搅拌4.5 h,然后通过加入水(~3 mL)将它淬灭。然后将混合物用1N NaOH碱化至pH 8。将混合物在水和DCM之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥、过滤并蒸发。将粗制物质通过硅胶色谱法纯化,用0–10%的MeOH在DCM中的溶液洗脱,得到718。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.17 (s, 1H), 8.52–8.50 (m, 1H), 8.21–8.18 (d, $J = 9.06$ Hz, 1H), 7.81–7.76 (m, 1H), 7.58–7.55 (d, 1H), 7.51–7.09 (m, 4H), 6.88–6.85 (d, 1H), 4.0 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.03 (bs, 2H), 2.91 (bs, 2H), 1.76 (bs, 4H)。

[0342]



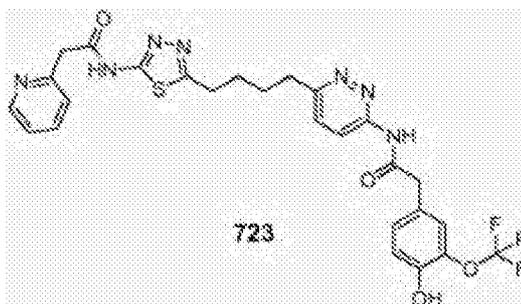
[0343] 使用与下面的化合物1124的程序类似的程序,从4-溴-2-三氟甲氧基茴香醚制备化合物1128。

[0344]



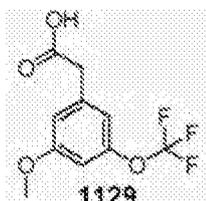
[0345] 使用与化合物670的程序类似的程序,用化合物1128制备化合物722。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.66 (s, 1H), 11.17 (s, 1H), 8.52–8.50 (m, 1H), 8.21–8.18 (d, *J* = 9.06 Hz, 1H), 7.81–7.76 (m, 1H), 7.58–7.55 (d, 1H), 7.42–7.19 (m, 5H), 4.0 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.03 (bs, 2H), 2.91 (bs, 2H), 1.76 (bs, 4H)。

[0346]



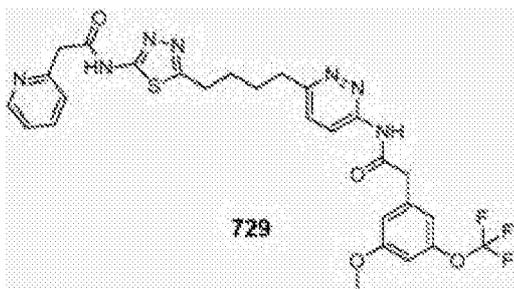
[0347] 使用与上面制备化合物718的程序类似的程序,从化合物722制备化合物723。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.66 (s, 1H), 11.17 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.52–8.50 (m, 1H), 8.21–8.18 (d, *J* = 9.06 Hz, 1H), 7.81–7.76 (m, 1H), 7.58–7.55 (d, 1H), 7.42–7.19 (m, 4H), 6.99–6.96 (d, 1H), 4.0 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.03 (bs, 2H), 2.91 (bs, 2H), 1.76 (bs, 4H)。

[0348]



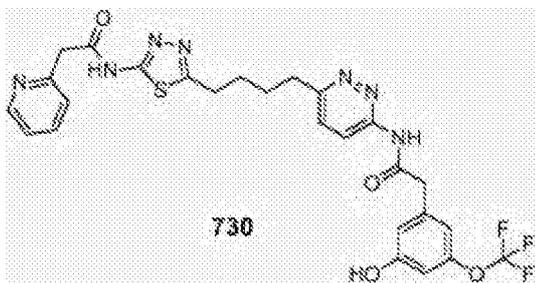
[0349] 使用与下面的化合物1126的程序类似的程序,从3-溴-5-三氟甲氧基茴香醚制备化合物1129。

[0350]



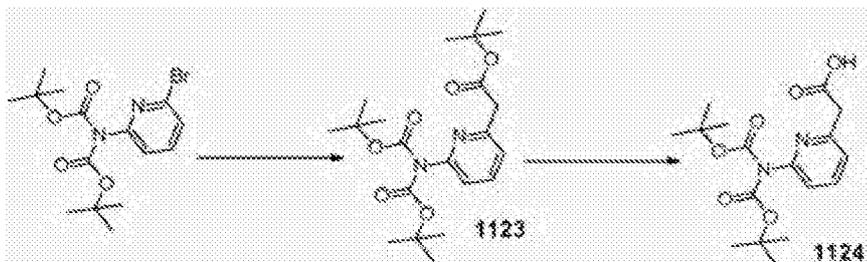
[0351] 使用与化合物670的程序类似的程序,用化合物1129制备化合物729。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.66 (s, 1H), 11.28 (s, 1H), 8.52-8.50 (m, 1H), 8.21-8.18 (d, *J* = 9.06 Hz, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.58-7.55 (d, 1H), 7.42-7.29 (m, 2H), 6.99-6.95 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.0 (s, 2H), 3.80 (m, 5H), 3.03 (bs, 2H), 2.91 (bs, 2H), 1.76 (bs, 4H)。

[0352]



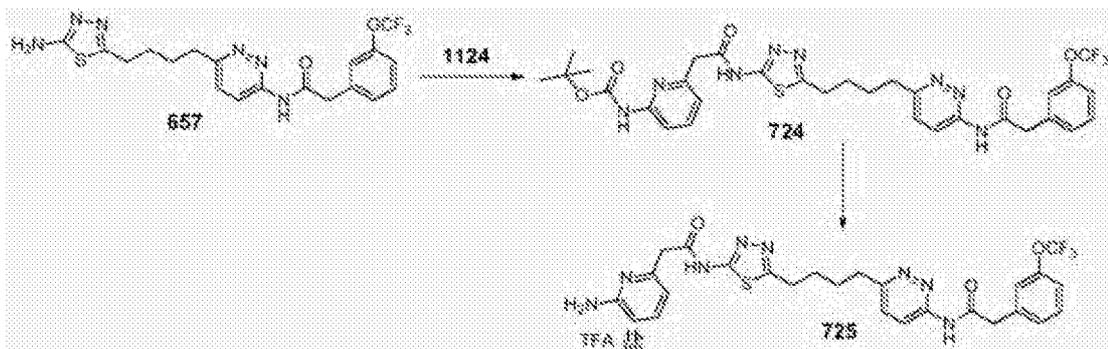
[0353] 使用与上面制备化合物718的程序类似的程序,从化合物729制备化合物730。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.66 (s, 1H), 11.28 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.52-8.50 (m, 1H), 8.21-8.18 (d, *J* = 9.06 Hz, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.58-7.55 (d, 1H), 7.42-7.29 (m, 2H), 6.81-6.78 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 4.0 (s, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.03 (bs, 2H), 2.91 (bs, 2H), 1.76 (bs, 4H)。

[0354]



[0355] 在氩气氛下向6-(二-Boc-氨基)-2-溴吡啶(1 g, 2.9 mmol)、双(三叔丁基膦)钯(0) (300 mg, 0.59 mmol)在1,4-二氧杂环己烷(30 ml)中的混合物中加入0.5 M的2-叔丁氧基-2-氧代乙基氯化锌在乙醚中的溶液(15 ml)。将得到的混合物在室温搅拌过夜。将混合物在饱和NH₄Cl和EtOAc之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥、过滤并蒸发。将粗制物质通过硅胶色谱法纯化,用0-20%的EtOAc在己烷中的溶液洗脱,得到1123。

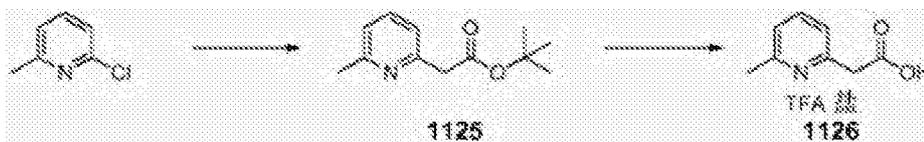
[0356] 在0℃向1123 (150 mg, 0.37 mmol)在MeOH (6 ml)和水(2 ml)中的溶液中加入氢氧化锂一水合物(100 mg, 2.38 mmol)。将得到的混合物在室温搅拌2天,然后将它蒸发至干燥。然后将混合物用1N HCl酸化(pH 4),并将它在水和EtOAc之间分配。将有机萃取物用水洗涤,经硫酸钠干燥、过滤并蒸发,得到1124。



[0357]

[0358] 在0℃给烧瓶装入657 (105 mg, 0.232 mmol)、1124 (90 mg, 0.255 mmol)在DMF (1 ml)中的溶液,加入丙基膦酸酐溶液(300 μ l),随后加入三乙胺(89 μ l, 0.64 mmol)。将得到的混合物缓慢地温热至室温并搅拌3 h,然后通过加入冰水(~5 mL)将它淬灭。将沉淀物通过抽滤进行收集,用更多的水冲洗。将粗制物质通过硅胶色谱法纯化,用0-6%的MeOH在DCM中的溶液洗脱,得到724。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.67 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 9.12 Hz, 1H), 7.72-7.01 (m, 8H), 3.91-3.87 (d, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.75 (bs, 4H) 1.47 (s, 9H)。

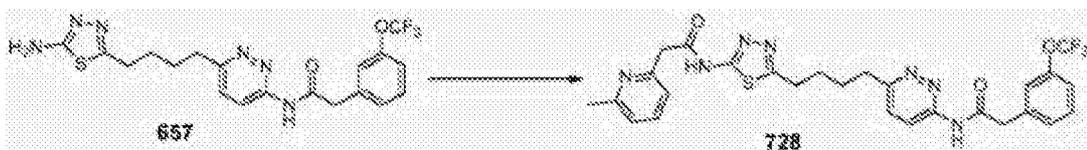
[0359] 在0℃向724 (50 mg, 0.07 mmol)在DCM (3 ml)中的溶液中逐滴加入TFA (3 ml)。将得到的混合物在室温搅拌3 h,然后将它蒸发至干燥,然后将残余物与乙醚一起研磨,得到725。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.67 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J = 9.12 Hz, 1H), 7.88-7.77 (m, 3H), 7.59-7.26 (m, 5H), 6.90-6.80 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.75 (bs, 4H)。



[0360]

[0361] 在0℃在氩气下向乙酸叔丁酯(789 μ l, 5.88 mmol)、2-氯-6-甲基吡啶(428 μ l, 3.92 mmol)、氯代(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三-1-丙基-1,1'-二-苯基)[2-(2-氨基乙基)苯基]钪(II) (27 mg, 0.039 mmol)在甲苯(10 ml)中的搅拌溶液中加入预冷却至0℃的LHMDS的溶液(1M的在甲苯中的溶液) (12 ml, 12 mmol)。将得到的混合物搅拌1 h。将混合物在饱和的NH₄Cl和EtOAc之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥、过滤并蒸发。将粗制物质通过硅胶色谱法纯化,用0-15%的EtOAc在己烷中的溶液洗脱,得到1125。

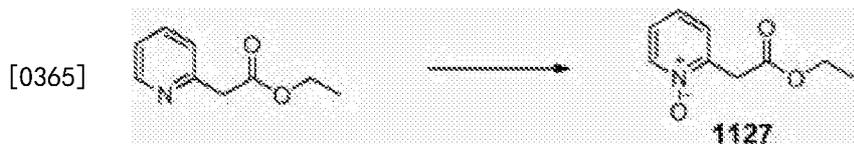
[0362] 在0℃向1125 (267 mg, 1.29 mmol)在DCM (3 ml)中的溶液中逐滴加入TFA (1.5 ml)。将得到的混合物在室温搅拌过夜,然后将它蒸发至干燥,然后将残余物与乙醚一起研磨,得到1126。



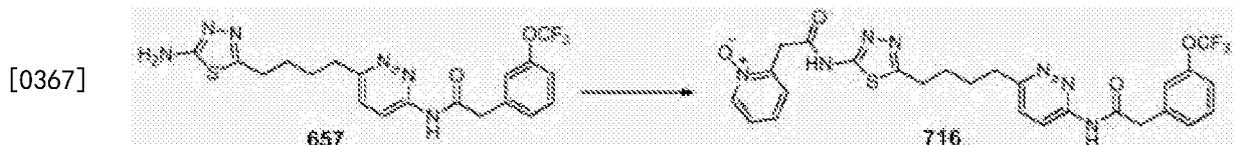
[0363]

[0364] 在0℃给烧瓶装入657 (50 mg, 0.111 mmol)、1126 (35 mg, 0.133 mmol)在DMF (1 ml)中的溶液,加入丙基膦酸酐溶液(155 μ l),随后加入三乙胺(57 μ l, 0.4 mmol)。将得到的混合物缓慢地温热至室温并搅拌3 h,然后通过加入冰水(~5 mL)将它淬灭。将沉淀物通过抽滤进行收集,用更多的水冲洗。将粗制物质通过硅胶色谱法纯化,用0-6%的MeOH

在DCM中的溶液洗脱,得到728。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.67 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.22–8.19 (d, *J* = 9.12 Hz, 1H), 7.69–7.15 (m, 8H), 3.96 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.75 (bs, 4H)。



[0366] 在0℃向2-吡啶基乙酸乙酯(1 g, 6.05 mmol)在DCM (20 ml)中的溶液中加入MCPBA (77%最大值) (1.77 g, 10.2 mmol)。将得到的混合物温热至室温保持3 h,然后将它在饱和的碳酸氢钠和DCM之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥、过滤并蒸发。将粗制物质通过硅胶色谱法纯化,用0–12%的MeOH在EtOAc中的溶液洗脱,得到1127。



[0368] 向657 (331 mg, 0.73 mmol)在甲苯中的混悬液中加入1127 (278 mg, 1.53 mmol),随后加入三甲基铝(2M的在甲苯中的溶液) (732 ul, 1.46 mmol)。将得到的混合物在60℃搅拌过夜。将反应混合物在水和DCM之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥、过滤并蒸发。将粗制物质通过硅胶色谱法纯化,用0–5%的MeOH在DCM中的溶液洗脱,然后用0–15%的MeOH在EtOAc中的溶液洗脱,得到716。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.67 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.29–8.27 (m, 1H), 8.21–8.19 (d, *J* = 9.12 Hz, 1H), 7.61–7.26 (m, 8H), 4.03 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.75 (bs, 4H)。

[0369] 实施例2: 化合物测定

[0370] 如下在体外生化测定和细胞增殖测定中测定化合物。在表2中提供了IC₅₀结果。

[0371] 重组酶测定

[0372] 使用将谷氨酸盐的产生(经GAC释放)与谷氨酸脱氢酶(GDH)偶联的生物化学测定,并测量由于NAD⁺还原为NADH的吸光度的变化,针对它们的抑制重组形式的谷氨酰胺酶1(GAC)的酶活性的能力评估化合物。制备底物溶液(50 mM Tris-HCl pH 8.0, 0.2 mM EDTA, 150 mM K₂HPO₄, 0.1 mg/ml BSA, 1 mM DTT, 20mM L-谷氨酰胺, 2 mM NAD⁺,和10 ppm消泡剂),并将50μL加入到96-孔半区透明板(Corning #3695)中。加入化合物(2μL),得到2X所需化合物浓度的2%的最终DMSO浓度。通过加入50μL酶溶液(50 mM Tris-HCl pH 8.0, 0.2 mM EDTA, 150 mM K₂HPO₄, 0.1 mg/ml BSA, 1 mM DTT, 10 ppm消泡剂, 4单位/ml GDH, 4 mM二磷酸腺苷,和4 nM GAC),开始酶促反应,并于20℃在Molecular Devices M5读板仪中读数。读板仪被构造成以动力学模式读取吸光度(λ=340 nm)达15分钟。将数据记录为毫-吸光度单位/分钟,并在相同的板上将斜率与对照化合物和仅有DMSO的对照进行比较。具有小于DMSO对照的斜率的化合物被认为是抑制剂,并使用对照化合物评估板的差异性。

[0373] 数种本发明的化合物的该测定的结果显示在表2中,表示为IC₅₀或半数最大抑制浓度,其中IC₅₀是指示使给定生物学活性抑制一半需要多少化合物的定量量度。

[0374] 重组酶测定-时间依赖性

[0375] 使用将谷氨酸盐的产生(经GAC释放)与谷氨酸脱氢酶(GDH)偶联的生物化学测定,并测量由于NAD⁺还原为NADH的吸光度的变化,针对它们的抑制重组形式的谷氨酰胺酶1(GAC)的酶活性的能力评估化合物。制备酶溶液(50 mM Tris-HCl pH 8.0, 0.2 mM EDTA, 150 mM K₂HPO₄, 0.1 mg/ml BSA, 1 mM DTT, 10 ppm消泡剂, 4单位/ml GDH, 4 mM二磷酸腺苷,和4 nM GAC),并将50 μ L加入到96-孔半区透明板(Corning #3695)中。加入化合物(2 μ L),得到2X所需化合物浓度的2%的最终DMSO浓度。用密封箔(USA Scientific)密封酶/化合物混合物,并允许在20 $^{\circ}$ C、在温和搅动下温育60分钟。通过加入50 μ L底物溶液(50 mM Tris-HCl pH 8.0, 0.2 mM EDTA, 150 mM K₂HPO₄, 0.1 mg/ml BSA, 1 mM DTT, 20mM L-谷氨酰胺, 2 mM NAD⁺,和10 ppm消泡剂),开始酶促反应,并于20 $^{\circ}$ C在Molecular Devices M5读板仪上读数。读板仪被构造成以动力学模式读取吸光度(λ =340 nm)达15分钟。将数据记录为毫-吸光度单位/分钟,并在相同的板上将斜率与对照化合物和仅有DMSO的对照进行比较。具有小于DMSO对照的斜率的化合物被认为是抑制剂,并使用对照化合物评估板的差异性。

[0376] 数种化合物的该测定的结果显示在表2中,表示为IC₅₀或半数最大抑制浓度,其中IC₅₀是指示使给定生物学活性抑制一半需要多少化合物的定量量度。

[0377] 细胞增殖测定

[0378] 于37 $^{\circ}$ C及5%CO₂下,将P493-6 (myc“on”)细胞维持在生长培养基(RPMI-1640, 10%FBS, 2mM谷氨酰胺, 100单位/ml青霉素和100 μ g/ml链霉素)中。对于化合物测定,在化合物添加当天,将P493-6细胞以200,000个细胞/ml(10,000个细胞/孔)的细胞密度铺板在96-孔V-底板内的50 μ l生长培养基中。将化合物在100%DMSO中以200-倍最终浓度系列稀释。将化合物在生长培养基中稀释100-倍,然后将50 μ l该混合物加入细胞板中,使得DMSO的最终浓度为0.5%。将细胞与化合物一起于37 $^{\circ}$ C和5%CO₂下温育72小时,并且通过Cell Titer Glo (Promega)或者通过在Guava设备上使用Viacount (Millipore)试剂盒的FACS分析来分析抗增殖作用。

[0379] 数种化合物的该测定的结果显示在表2中,表示为IC₅₀或半数最大抑制浓度,其中IC₅₀是指示使给定生物学活性抑制一半需要多少化合物的定量量度。

[0380] 改进的重组酶测定-时间依赖性

[0381] 使用将Glu的产生(经谷氨酰胺酶释放)与GDH偶联的生物化学测定,并测量由于NADP⁺还原为NADPH引起的荧光的增加,针对它们的抑制重组形式的谷氨酰胺酶的酶活性的能力评估化合物。

[0382] 测定方案:制备谷氨酰胺酶反应缓冲液[50 mM Tris-HCl pH 8.8, 150 mM K₂HPO₄, 0.25 mM EDTA, 0.1 mg/ml BSA (Calbiochem no. 2960), 1 mM DTT, 2 mM NADP⁺ (Sigma Aldrich no. N5755),和0.01%TX-100],并用于制备3x-含有酶的溶液、3x-含有底物的溶液和3x-含有抑制剂的溶液(参见下面)。如下制备含有抑制剂的溶液:将化合物的DMSO储备液在谷氨酰胺酶反应缓冲液中稀释以建立3x含有6%DMSO的抑制剂溶液。如下制备3x-含有酶的溶液:将重组谷氨酰胺酶和GDH(得自变形菌属种)(Sigma Aldrich no. G4387)在谷氨酰胺酶缓冲液中稀释以建立6 nM谷氨酰胺酶+ 18单位/mL GDH溶液。如下制备3x含有Gln、Glu或NADPH的底物溶液:将Gln (Sigma Aldrich no. 49419)、Glu (Sigma Aldrich no. 49449)或NADPH (Sigma Aldrich no. N1630)的储备液在谷氨酰胺酶反应缓冲

液中稀释以建立3x-底物溶液。如下将反应物装入384-孔低容量黑色微量滴定板 (Molecular Devices no. 0200-5202) 中:将5 μL含有抑制剂的溶液与5 μL含有底物的溶液混合,随后在不需预温育时与5 μL含有酶的溶液混合。当试验化合物抑制的时间依赖性的效应时,用含有抑制剂的溶液处理含有酶的溶液指定的时间,然后加入含有底物的溶液。

[0383] 谷氨酰胺酶活性的测量:在所有3种组分的混合物以后,使用Spectromax M5e (Molecular Devices) 在室温记录荧光增加(激发:340 nm, 发射:460 nm) 15 min。

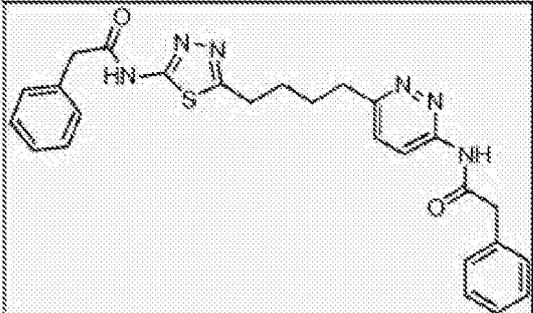
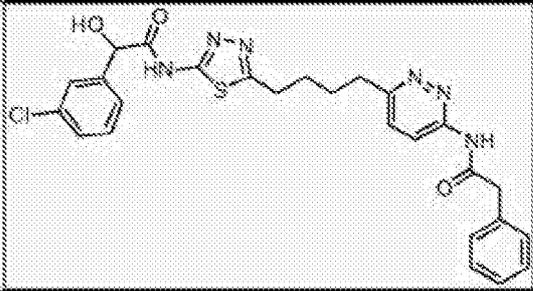
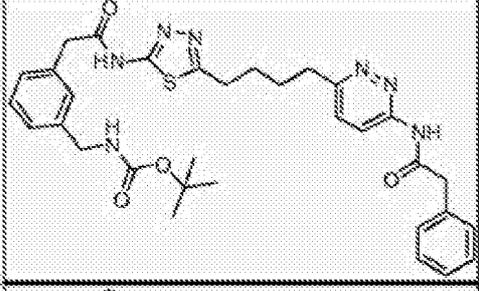
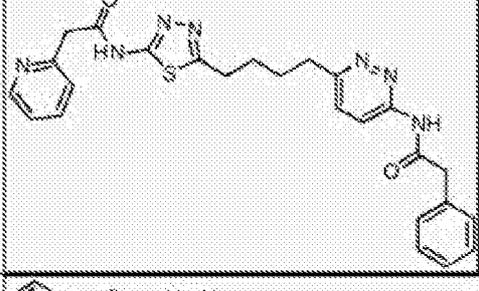
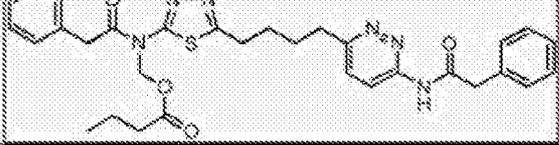
[0384] IC50确定:使用直线方程式 (Y=Y轴截距+ (斜率) * X) 计算每个发展曲线的初速度。将初速度值相对于化合物浓度绘图,并拟合至4参数剂量响应方程式 (%活性=底+ (顶-底) / (1+10^{^((LogIC50-X) * HillSlope))})) 以计算IC50值。

[0385] 数种化合物的该测定的结果显示在表2中,表示为IC50或半数最大抑制浓度,其中IC50是指示使给定生物学活性抑制一半需要多少化合物的定量量度。

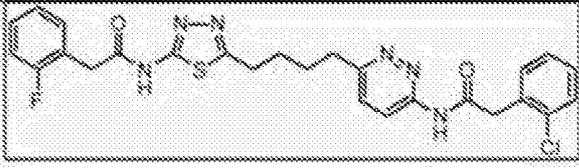
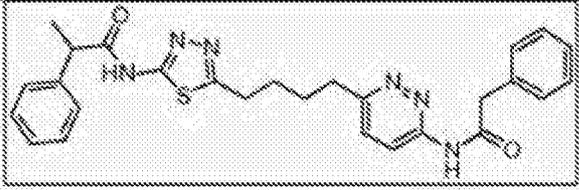
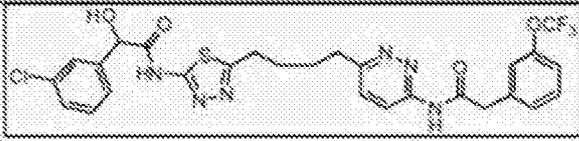
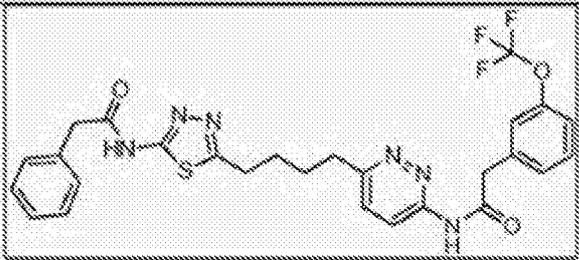
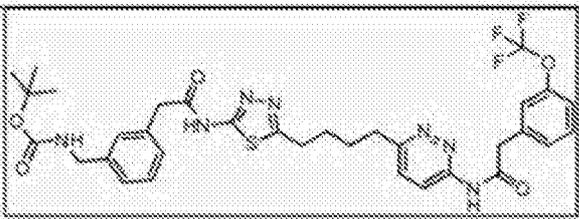
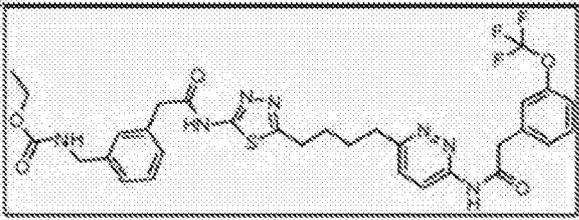
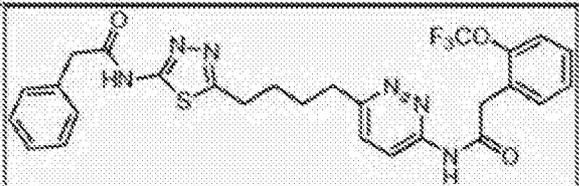
表2:

[0386]	化合物 ID	结构	修饰的 GAC δ N2 IC50 60 min 预温育 (μM)	GAC δ N2 IC50 60 min 预温育 (μM)	GAC δ N2 IC50 60 min 预温育 (μM)	细胞增殖 P493 72h IC50 (μM)

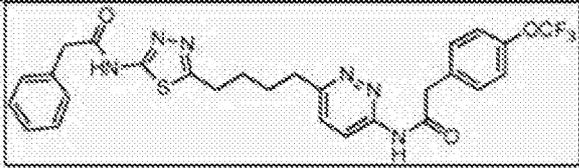
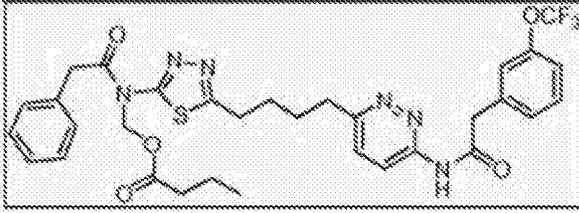
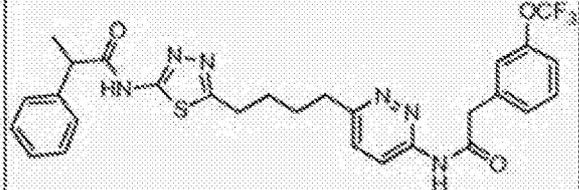
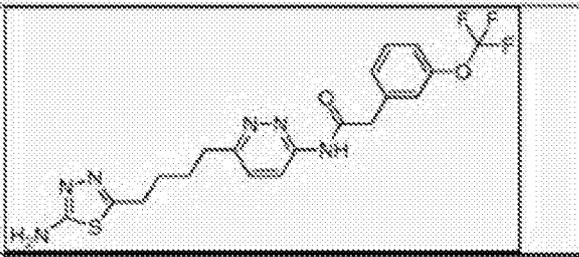
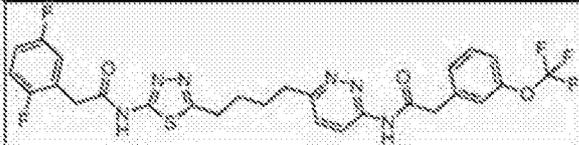
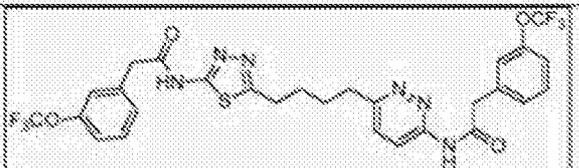
[0387]

1		0.10	0.20	0.47
295		0.01	0.057	0.039
318		0.006	0.18	0.017
339		0.005	0.16	0.009
354			0.10	0.047
402		1.1		0.054
436		0.006		0.010

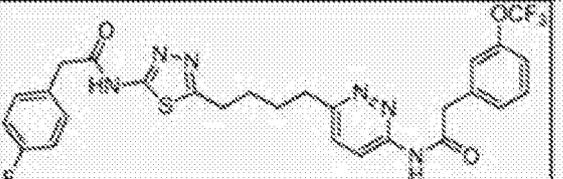
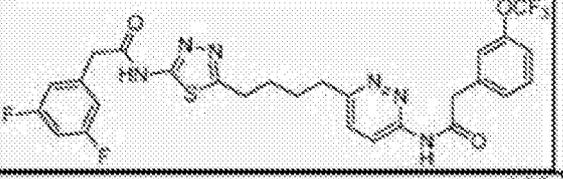
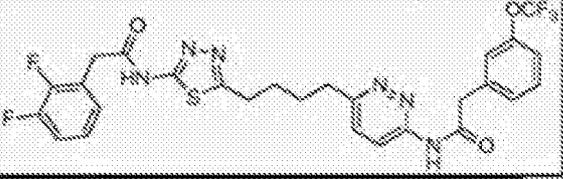
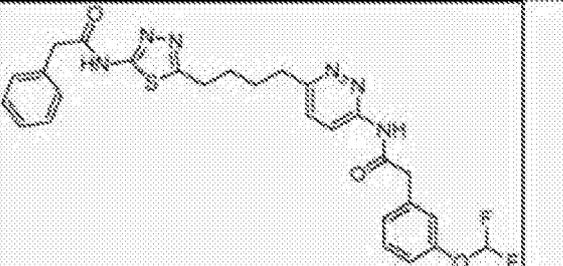
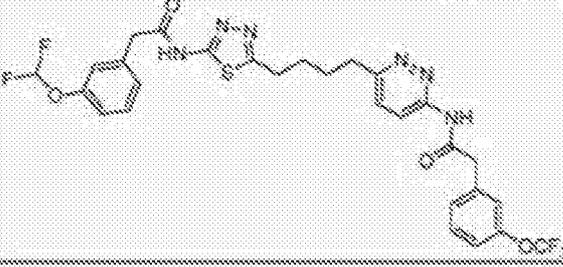
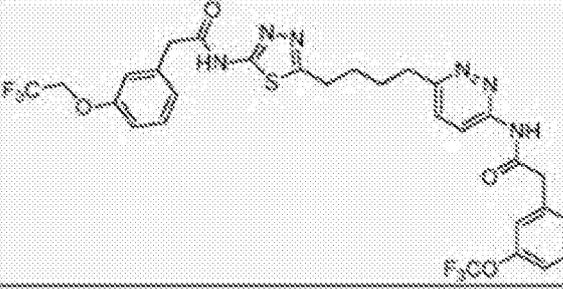
[0388]

533		0.007	0.041
616		0.008	0.13
447		0.005	0.016
585		0.006	0.070
586		0.013	0.031
600		0.005	0.008
614		0.008	0.082

[0389]

615		0.009	0.12
629		>20	0.065
636		0.008	0.059
657		0.24	1.5
658		0.005	0.040
659		0.010	0.058
660		0.025	0.037

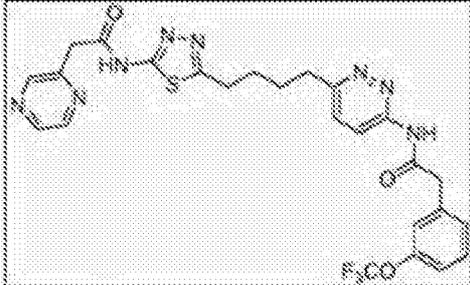
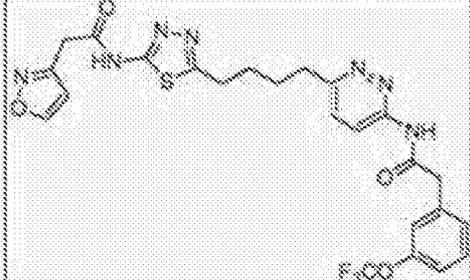
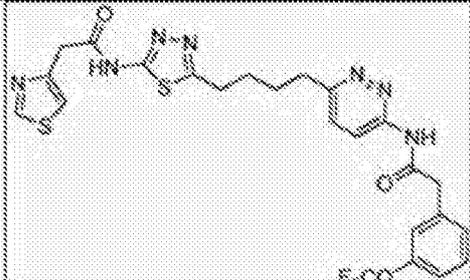
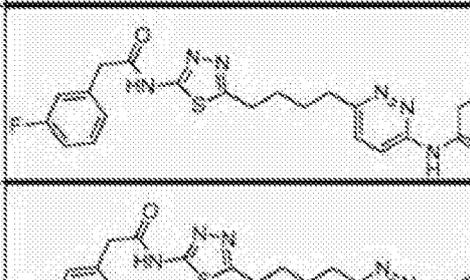
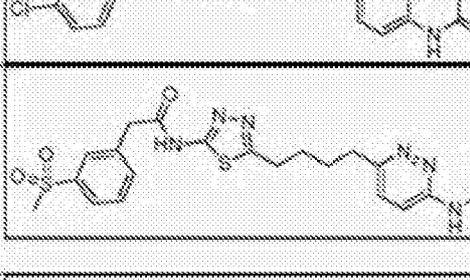
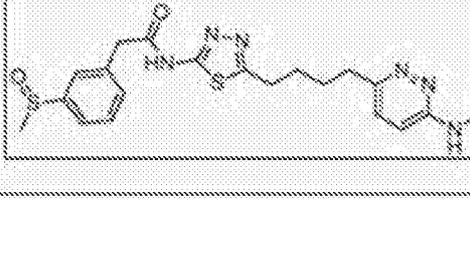
[0390]

661		0.007	0.12
662		0.007	0.055
663		0.007	0.089
666		0.004	0.058
668		0.009	0.026
669		0.021	0.026

[0391]

670			0.005		0.030
671			0.004		0.035
672			0.010		0.045
673			0.006		0.033
674			0.008		0.024
675					0.040

[0392]

676						0.030
677						0.056
678						0.026
679						0.036
680						0.033
681						0.019
682						0.017

[0393]

683						0.024
684						0.042
685						0.022
686						0.010
687						0.011
688						0.012
689						0.013

[0394]

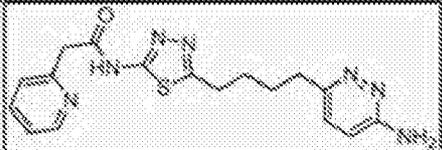
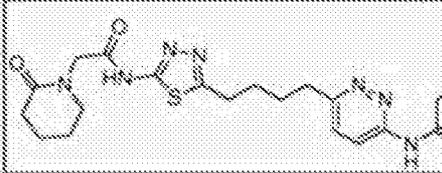
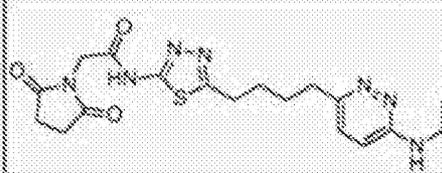
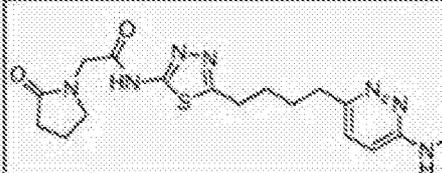
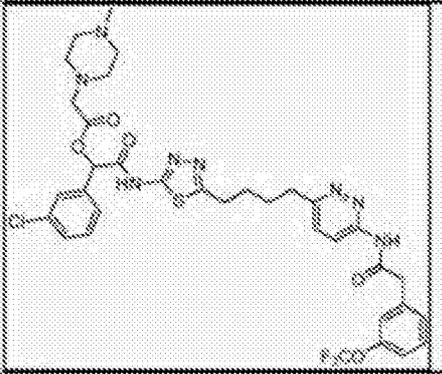
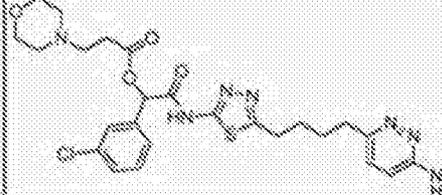
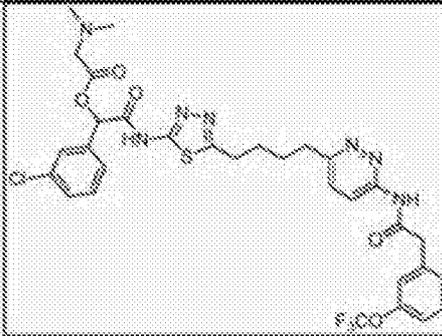
690					0.017
692					0.020
693					0.070
694					0.029
695					0.030

[0395]

696						0.034
697						0.050
698						0.098
699						0.12
700						0.17

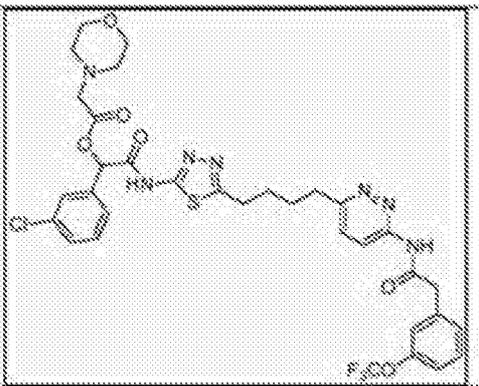
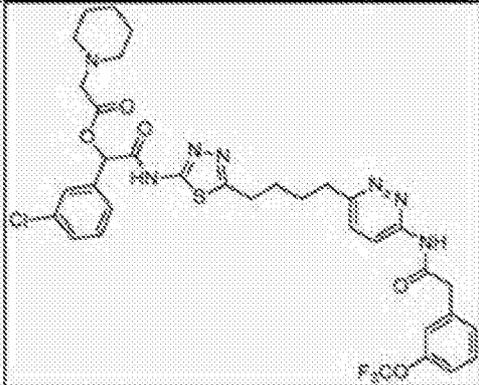
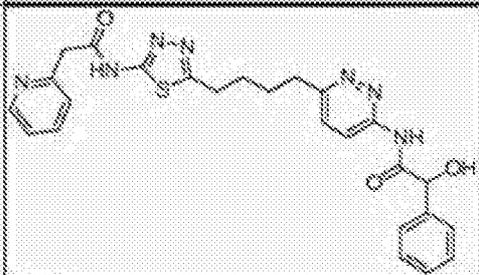
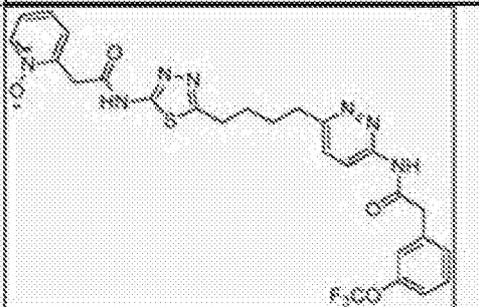
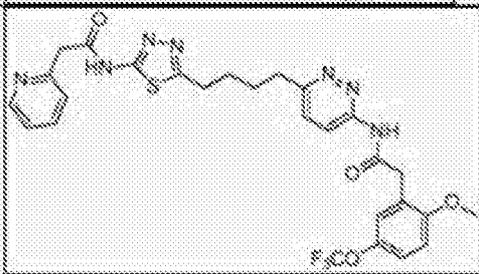
[0396]

701					0.11
702					0.31
703					0.012
704					0.88
705					0.032

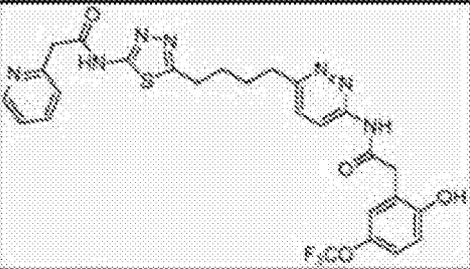
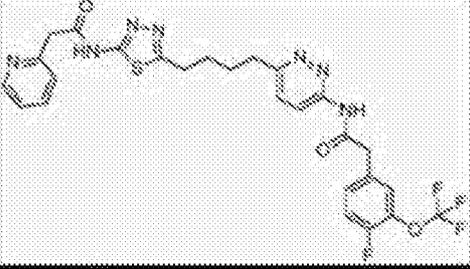
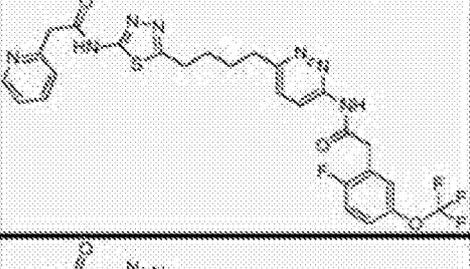
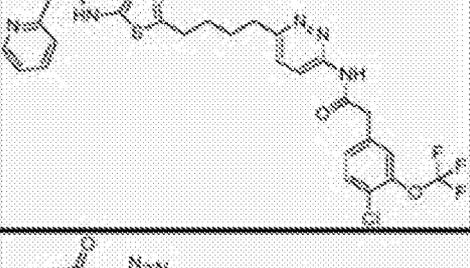
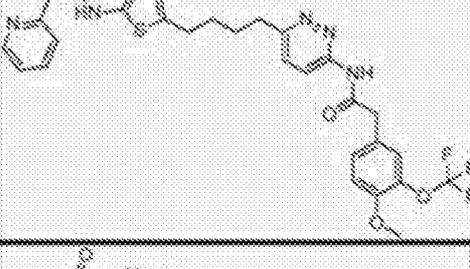
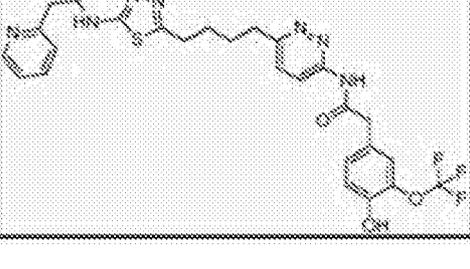
706					14
707					0.085
708					2.8
709					0.14
710					
711					
712					

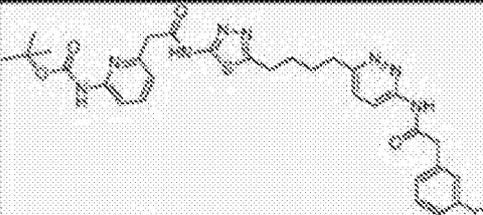
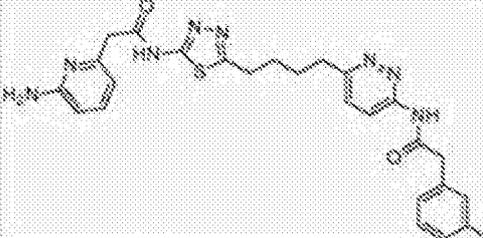
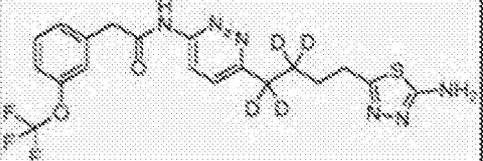
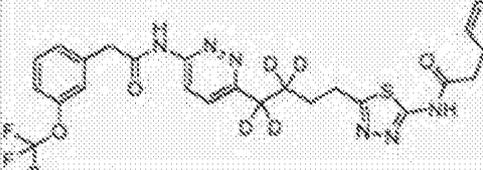
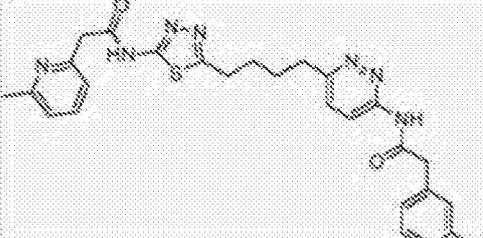
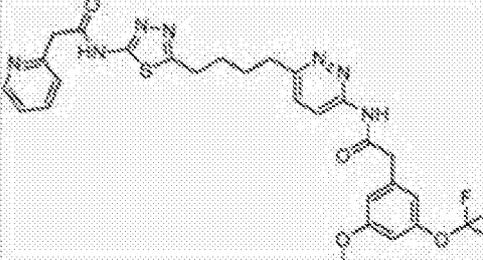
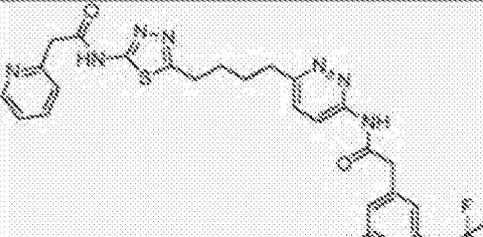
[0397]

[0398]

713						
714						
715		0.19				0.39
716						0.18
717		0.034				0.019

[0399]

718		0.026		0.015
719		0.033		0.01
720		0.020		0.92
721		0.016		0.022
722		0.024		0.016
723		0.042		0.02

724		0.14		0.034
725		0.050		0.15
726		0.54		0.61
[0400] 727		0.023		0.012
728		0.012		0.018
729		0.016		0.026
[0401] 730		0.013		0.025

[0402] 实施例3: Caco-2渗透性测定

[0403] Caco-2细胞通常用于细胞培养插入式过滤器上的汇合单层。当以这种形式和在特定条件下培养时,细胞变成分化的和极化的,以致它们的表型在形态学上和在功能上类似于

小肠内衬的肠细胞。细胞单层为小分子的通过提供物理和生物化学屏障,并被广泛用于制药工业中作为人小肠粘膜的体外模型,以预测口服施用的药物的吸收(Hidalgo等人, Gastroenterology, 1989; Artursson, J. Pharm. Sci., 1990)。已完全建立穿过Caco-2单层的体外表观渗透性(P_{app})和体内吸收之间的关联(Artursson等人, Biochem. Biophys. Res. Comm., 1991)。

[0404] 本测定用于确定本发明的化合物穿过Caco-2细胞单层的双向渗透性。Caco-2细胞在汇合单层中生长,其中顶侧(A)和基侧(B)的培养基是在pH 7.4。在有200 μ M荧光黄存在下施用1 μ M的化合物,一式两份地在顶侧(A \rightarrow B)或基侧(B \rightarrow A)进行评估。在120分钟暴露后,从A和B侧取样,并使用具有最小四点校准曲线的通用LC-MS/MS方法,确定化合物浓度(报告为%回收率)。

[0405] 将化合物的吸收潜力分类为低($P_{app} < 1 \times 10^{-6}$ cm/s)或高($P_{app} > 1 \times 10^{-6}$ cm/s)。将流出率计算为($P_{app} B \rightarrow A$) / ($P_{app} A \rightarrow B$),当 $P_{app} (B \rightarrow A)$ 大于或等于 1×10^{-6} cm/s时,流出率在大于或等于3时是显著的。本发明的某些化合物的结果显示在表3中。

表3: Caco-2渗透性结果

化合物	方向	回收率 (%)	P_{app} (平均)	流出率	渗透性分类	显著流出
533	A \rightarrow B	41	4.94	7.6	高	是
	B \rightarrow A	52	37.5			
585	A \rightarrow B	42	7.52	3.1	高	是
	B \rightarrow A	53	23.4			
616	A \rightarrow B	65	8.23	6.0	高	是
	B \rightarrow A	76	49.5			
295	A \rightarrow B	89	8.17	7.3	高	是
	B \rightarrow A	96	59.8			
318	A \rightarrow B	73	2.45	18	高	是
	B \rightarrow A	82	44.5			
339	A \rightarrow B	73	2.39	17	高	是
	B \rightarrow A	80	41.6			
354	A \rightarrow B	117	1.38	33	高	是
	B \rightarrow A	101	45.0			
436	A \rightarrow B	44	3.75	6.6	高	是
	B \rightarrow A	57	24.7			
660	A \rightarrow B	56	0.61	3.9	低	是
	B \rightarrow A	68	2.37			
670	A \rightarrow B	70	9.64	6.2	高	是
	B \rightarrow A	72	59.6			
679	A \rightarrow B	34	7.59	2.6	高	否
	B \rightarrow A	42	19.6			
447	A \rightarrow B	71	7.76	3.5	高	是
	B \rightarrow A	56	27.2			
703	A \rightarrow B	51	6.26	6.6	高	是
	B \rightarrow A	66	41.0			
705	A \rightarrow B	60	8.52	6.0	高	是
	B \rightarrow A	67	51.0			

[0406]

[0407] 实施例4: 溶解度

[0408] 将约1mg份的试验物与120 μ L溶剂在96 x 2 mL聚丙烯板的孔中组合。在室温(约20 $^{\circ}$ C)将板剧烈涡旋混合18小时,并目测检查每个孔的未溶解固体;向不含可见固体的孔装填额外的固体试验物,并在室温涡旋混合另外6小时,此后所有的孔均显示可见固体。然后穿过0.45 μ m GHP滤板过滤所有孔的内容物,得到澄清的滤液。将各5 μ L的滤液稀释到100 μ L DMF中,并涡旋混合以得到HPLC样品。通过将称量的固体试验物的部分在测量体积的DMF中稀释,制备每种试验物的一式两份定量标准品。使用在表4中概述的方法,通过HPLC分析2 μ L的每个HPLC样品和定量标准品。通过相对于合适的定量标准品的峰面积比率,计算溶解的试验物浓度。溶解度结果呈现在表5中。

表4: HPLC 方法的概要

仪器	具有二极管阵列紫外/可见光检测器的 Shimadzu Prominence UFLC	
柱	VWR Sonoma C8(2), 3.5 μ m, 2.1 x 50 mm	
柱温	40 $^{\circ}$ C	
流动相 A	0.1%(v/v)的甲酸在水中的溶液	
流动相 B	0.1%(v/v)的甲酸在乙腈中的溶液	
流速	0.4 mL/min	
梯度	时间(min)	%流动相 B
	0	20
	8	100
	8.5	100
	8.6	20
	9.6	结束

[0409]

表5: 测量的溶解度

溶剂	溶解度(mg/mL)			
	1	295	402	585
水	< 0.002	< 0.002	< 0.004	< 0.002
0.9% NaCl	< 0.002	< 0.002	< 0.004	< 0.002
0.1 M HCl	< 0.002	0.003	< 0.004	< 0.002
50 mM Cit pH 2.3	< 0.002	< 0.002	< 0.004	< 0.002
50 mM Cit pH 3.3	< 0.002	< 0.002	< 0.004	< 0.002
50 mM Cit	< 0.002	< 0.002	< 0.004	< 0.002

[0410]

[0411]

pH 4.4				
50 mM Cit				
pH 5.4	< 0.002	< 0.002	< 0.004	< 0.002
PBS	< 0.002	< 0.002	< 0.004	< 0.002
0.1 M				
NaOH	14.420	0.268	< 0.004	0.192
10% PS80 /				
50 mM cit	0.050	0.027	0.153	0.261
10% CrEL				
/ 50 mM cit	0.076	0.055	0.157	0.228
20%				
SBECD /				
50 mM cit	0.046	0.090	0.019	0.125
20%				
HPBCD /				
50 mM cit	0.042	0.167	0.056	0.327
Labrasol				
(辛酸癸酸聚乙				
二醇甘油酯)	0.258	0.918	31.032	5.004
Capryol				
PGMC	0.042	1.540	11.210	1.780
Capryol 90	0.081	0.215	13.676	1.744
芥花油	< 0.002	< 0.002	0.529	0.072
PEG400	0.451	1.644	30.179	3.944
PG	0.048	0.234	1.365	1.422
EiOH	0.040	0.083	2.958	1.991
溶剂	溶解度 (mg/mL)			
	670	447	703	
水	0.007	< 0.004	< 0.004	
0.9% NaCl	< 0.002	0.005	< 0.004	
0.1 M HCl	0.005	< 0.004	< 0.004	
50 mM Cit				
pH 2.3	0.066	< 0.004	< 0.004	
50 mM Cit				
pH 3.3	0.003	< 0.004	< 0.004	
50 mM Cit				
pH 4.4	< 0.002	< 0.004	< 0.004	
50 mM Cit				
pH 5.4	< 0.002	< 0.004	< 0.004	
PBS	< 0.002	< 0.004	< 0.004	
0.1 M				
NaOH	0.227	0.192	0.656	
10% PS80 /				
50 mM cit	1.204	0.851	0.378	
10% CrEL				
/ 50 mM cit	0.458	0.732	0.309	
20%				
SBECD /	5.256	2.718	0.476	

[0412]

50 mM cit			
20% HPBCD / 50 mM cit	9.685	2.177	0.651
辛酸癸酸 聚乙二醇 甘油酯	5.042	77.164	20.727
Capryol PGMC	1.519	7.916	3.683
Capryol 90	1.974	11.114	7.409
芥花油	0.012	0.071	0.014
PEG400	9.901	57.334	22.419
PG	2.569	8.265	4.698
EtOH	0.964	3.921	2.645

[0413] 实施例5: 药代动力学研究

[0414] 对于在小鼠中进行的PK研究,通过管饲法(10 mL/kg体积)给5-8周龄的雌性CD-1小鼠口服施用试验化合物。在给药后的预定时间点(例如1、3和6小时),通过CO₂吸入处死3只小鼠的组,并通过心脏穿刺收集血液。将血液样品置于K₂ EDTA包被的试管中并保持在冰上。将样品在4°C在2000 x g离心10分钟并分离血浆。在生物分析之前在-70°C保存血浆。图1和2显示了在给雌性CD-1小鼠口服施用50 mg/kg以后,化合物585、295、447和318随时间变化的血浆浓度。

[0415] 对于在大鼠中进行的PK研究,通过管饲法(5-10 mL/kg)给3只7-10周龄的具有颈静脉插管的雌性Sprague-Dawley大鼠的组口服地施用试验化合物。在给药之前和之后的多个时间点,通过颈静脉插管收集系列血液样品。将血液样品放在保持在冰上的K₂ EDTA包被的试管中。将样品在4°C在2500 x g离心10分钟并分离血浆。在生物分析之前在-70°C保存血浆。图3显示了在给雌性Sprague Dawley大鼠口服施用在25%羟丙基-β-环糊精中的500、250、80和25 mg/kg (HPBCD制剂)以后,化合物670随时间变化的血浆浓度。

[0416] 几个研究的结果显示在表6中。使用液相色谱法串联质谱法(LC/MS/MS)方法分析血浆样品。将冷冻的血浆样品在冰上或室温解冻。在含有内部标准品的有机溶剂(甲醇、乙腈或DMF)中淬灭研究血浆样品和在与研究样品相同的基质中制备的校准样品的等分试样。然后将混合物离心和过滤,并将滤液注射至LC/MS/MS系统以确定试验化合物的浓度。

表 6: 药代动力学研究和结果

化合物	剂量 (mg/kg)	物种	媒介物	溶液/混悬液	时间点(h)	C _{max} (nM)	T _{max} (h)
295	50	小鼠	Eudragit L100-55 固体分散体	混悬液	1, 6	0.02	6
585	50	小鼠	Eudragit L100-55 固体分散体	混悬液	0.5, 1, 3, 6	0.93	3
585	50	小鼠	1%NMP/99% Gelucire	溶液	0.5, 1, 3, 6	5.16	1
585	50	大鼠	Eudragit L100-55 固体分散体	混悬液	0.5, 1, 2, 4, 8, 24	1.15	2
670	25	大鼠	20%HPBCD/10mM 柠檬酸盐 pH 2.0	溶液	给药前, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24	4.4	1
670	80	大鼠	65%HPBCD/10mM 柠檬酸盐 pH 2.6	溶液	给药前, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24	12.5	1
670	250	大鼠	40%HPBCD/10 mM 柠檬酸盐 pH 2.2	溶液	给药前, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24	9.9	24
670	500	大鼠	40%HPBCD/10 mM 柠檬酸盐 pH 2.2	溶液	给药前, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24	15.3	2
670	100	小鼠	25%HPBCD/10 mM 柠檬酸盐 pH 2.2	溶液	1, 2, 4, 8, 24	5.75	1
670	200	小鼠	25%HPBCD/10 mM 柠檬酸盐 pH 2.2	溶液	1, 2, 4, 8, 24	5.05	1
447	50	小鼠	2%NMP/98% Gelucire	溶液	1, 3, 6	1.13	1
318	50	小鼠	0.5%CMC/0.1%PSS0	混悬液	0.5, 1, 3, 6	0.01	1
318	50	小鼠	Capryol PGMC	混悬液	0.5, 1, 3, 6	0.08	3

[0417]

[0418] 实施例6: 肺腺癌异种移植物效力研究。

[0419] 给6-8周龄的雌性scid/beige小鼠 (n=20) 皮下地植入 1×10^7 个悬浮于PBS中的H2122肺腺癌细胞/小鼠。将小鼠随机化进以下两个n=10只小鼠/组的组中: 1) 媒介物对照 (25%羟丙基-β-环糊精) 和2) 以200 mg/kg口服地施用的化合物670 (以20 mg/mL配制在25%HP-β-CD中)。对于两个组, 在植入后24小时开始给药, 并继续每天2次 (BID) 口服持续23天。每周用测径器测量肿瘤3次, 并使用以下公式计算肿瘤体积: 肿瘤体积 (mm³) = (a x b²/2), 其中 'b' 是最小直径, 且 'a' 是最大垂直直径。*P-值 < 0.01 (双侧T-检验)。结果显示在图4中。

[0420] 实施例7: 三阴乳腺癌异种移植物研究。

[0421] 给8-12周龄的雌性CB.17 SCID小鼠 (n=40) 皮下地植入与Matrigel以1:1混合的 1×10^7 个JIMT-1三阴乳腺癌细胞/小鼠。当肿瘤体积达到100-150mm³时, 将小鼠随机化进以下4个n=10只小鼠/组的组中: 1) 每天2次 (BID) 口服施用媒介物对照 (25%羟丙基-β-环糊精) 持续35天; 2) 每天2次 (BID) 以200 mg/kg口服施用化合物670持续35天 (以20 mg/mL配制在25%

HP- β -CD中);3)每隔一天以10 mg/kg静脉内地施用紫杉醇共计5剂;和4)化合物670 (200 mg/kg,口服,每天2次(BID) x 35天)和紫杉醇(10 mg/kg,静脉内,隔日1次(qod) x 5)。每周用测径器测量肿瘤2次,并使用以下公式计算肿瘤体积:肿瘤体积(mm^3) = $(a \times b^2/2)$,其中‘b’是最小直径,且‘a’是最大垂直直径。**P-值 < 0.01 (相对于媒介物的单因素方差分析)。## P-值 < 0.01 (相对于单独紫杉醇的双侧T-检验)。结果显示在图5中。

[0422] 实施例8:多发性骨髓瘤异种移植物研究。

[0423] 给8-12周龄的雌性CB.17 SCID小鼠(n=20)皮下地植入与Matrigel以1:1混合的 1×10^7 个RPMI-8226骨髓瘤细胞/小鼠。将小鼠随机化进以下2个n=10只小鼠/组的组中:1)媒介物对照(25%羟丙基- β -环糊精),和2)以200 mg/kg口服施用的化合物670 (以20 mg/mL配制在25%HP- β -CD中)。对于两组,当肿瘤达到100-150 mm^3 的体积时开始给药,并继续每天2次(BID)口服28天。每周用测径器测量肿瘤2次,并使用以下公式计算肿瘤体积:肿瘤体积(mm^3) = $(a \times b^2/2)$,其中‘b’是最小直径,且‘a’是最大垂直直径。**P-值 < 0.01 (双侧T-检验)。结果显示在图6中。

[0424] 实施例9:用药物组合治疗多发性骨髓瘤细胞

[0425] 如在图7中所示,在生长培养基中将MM1S细胞(图A和B)和RPMI-8226细胞(图C和D)用化合物670、泊马度胺或其混合物(图A和C)或化合物670、地塞米松或其混合物(图B和D)的剂量调整处理72小时。在温育结束时,使用Cell Titer Glo按照生产商的方案(Promega, Madison, WI)测量细胞生存力。将化合物处理过的细胞的测量值标准化为DMSO处理过的细胞,并将数据报告为细胞存活比,其中1 (一)的值对应于最大细胞存活,且0 (零)的值对应于无细胞存活。将所有化合物处理的细胞存活比表示为条形图。使用Calcsyn程序(biosoft.com)计算联合指数,并针对化合物670和泊马度胺[POM]的各种混合物(图A和C)以及化合物670和地塞米松[DEX]的各种混合物(图B和D)进行报告。突出显示了产生协同抗肿瘤活性的化合物混合物。

[0426] 通过引用并入

[0427] 在本文中提及的所有出版物和专利特此通过引用以其整体并入,如同明确地且单独地指出每篇单独的出版物或专利通过引用并入。在冲突的情况下,以本申请(包括本文中的任何定义)为准。

[0428] 等同方案

[0429] 尽管已经讨论了主题发明的具体实施方案,以上的说明书是示例性的,并非限制性的。本领域技术人员在阅读本说明书和下面的权利要求书以后会明白本发明的许多变化。本发明的完整的范围应当通过参考权利要求及其等同方案的全部范围、以及说明书连同此类变化来确定。

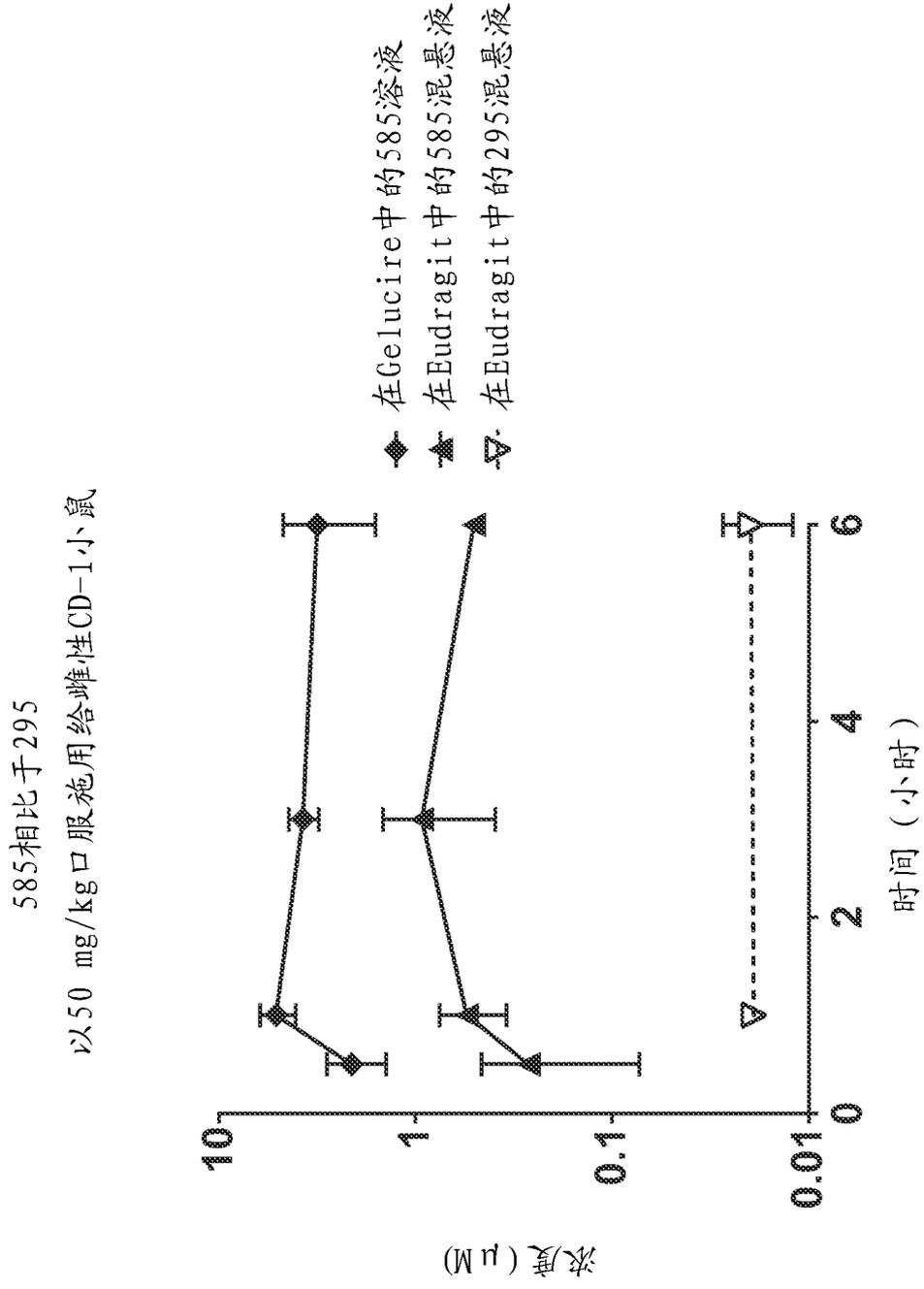


图 1

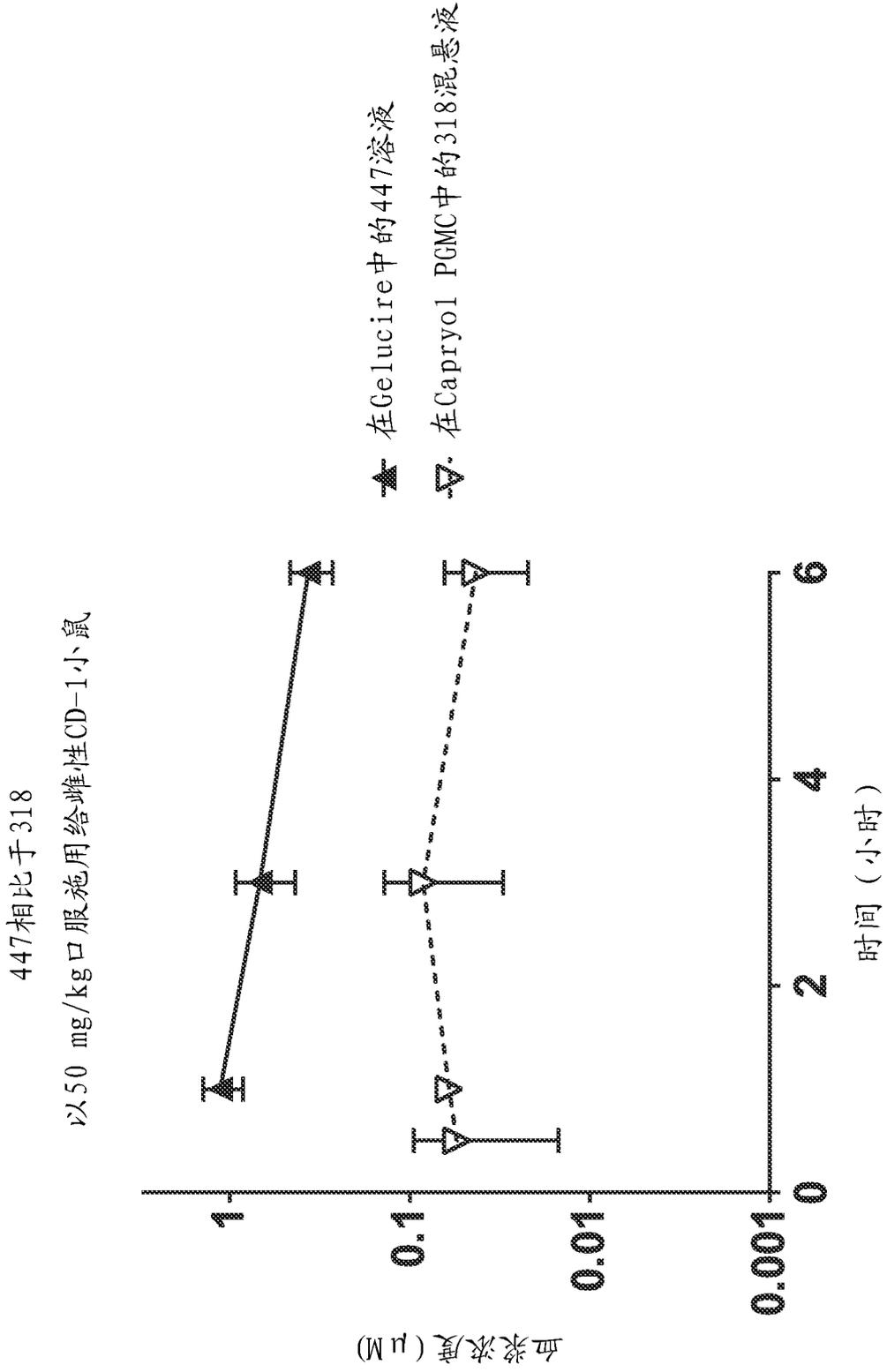


图 2

670
口服施用给雌性Sprague Dawley大鼠
(HPBCD 制剂)

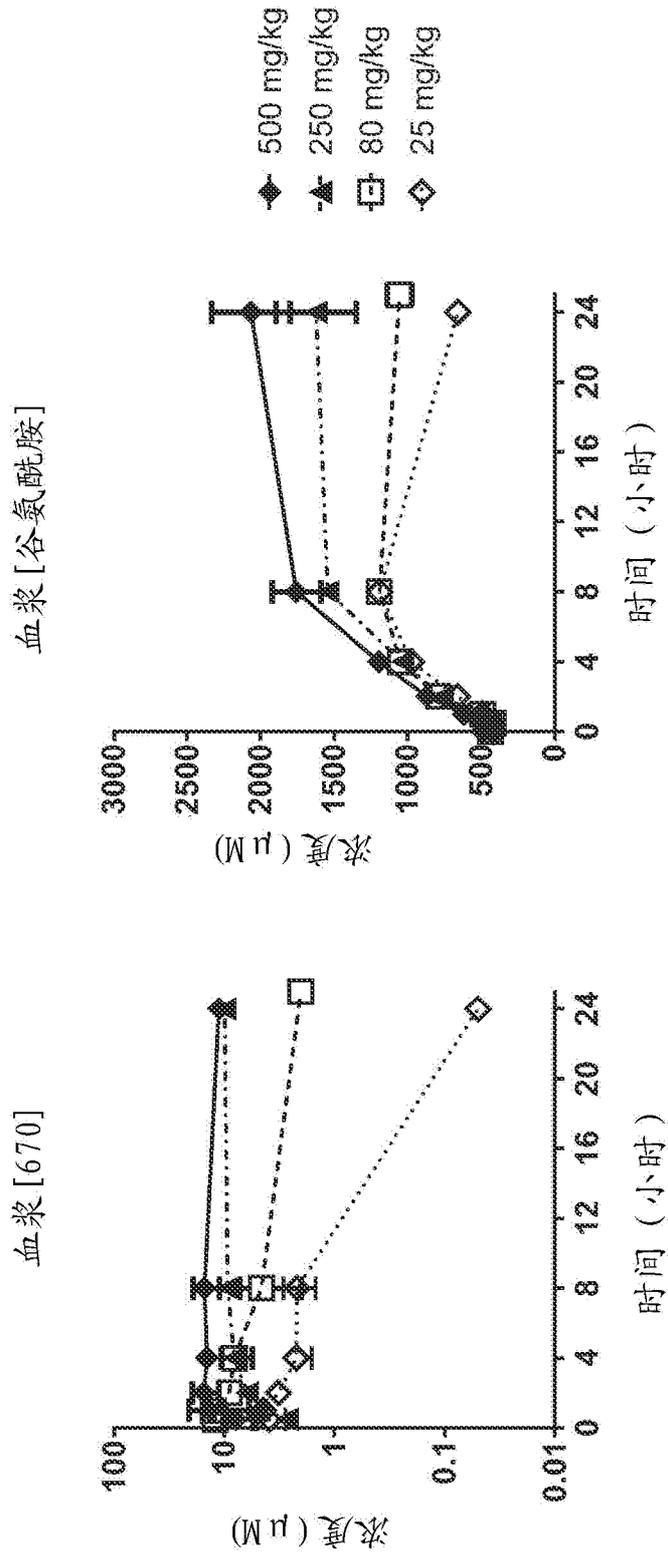


图 3

H2122 肺腺癌异种移植物

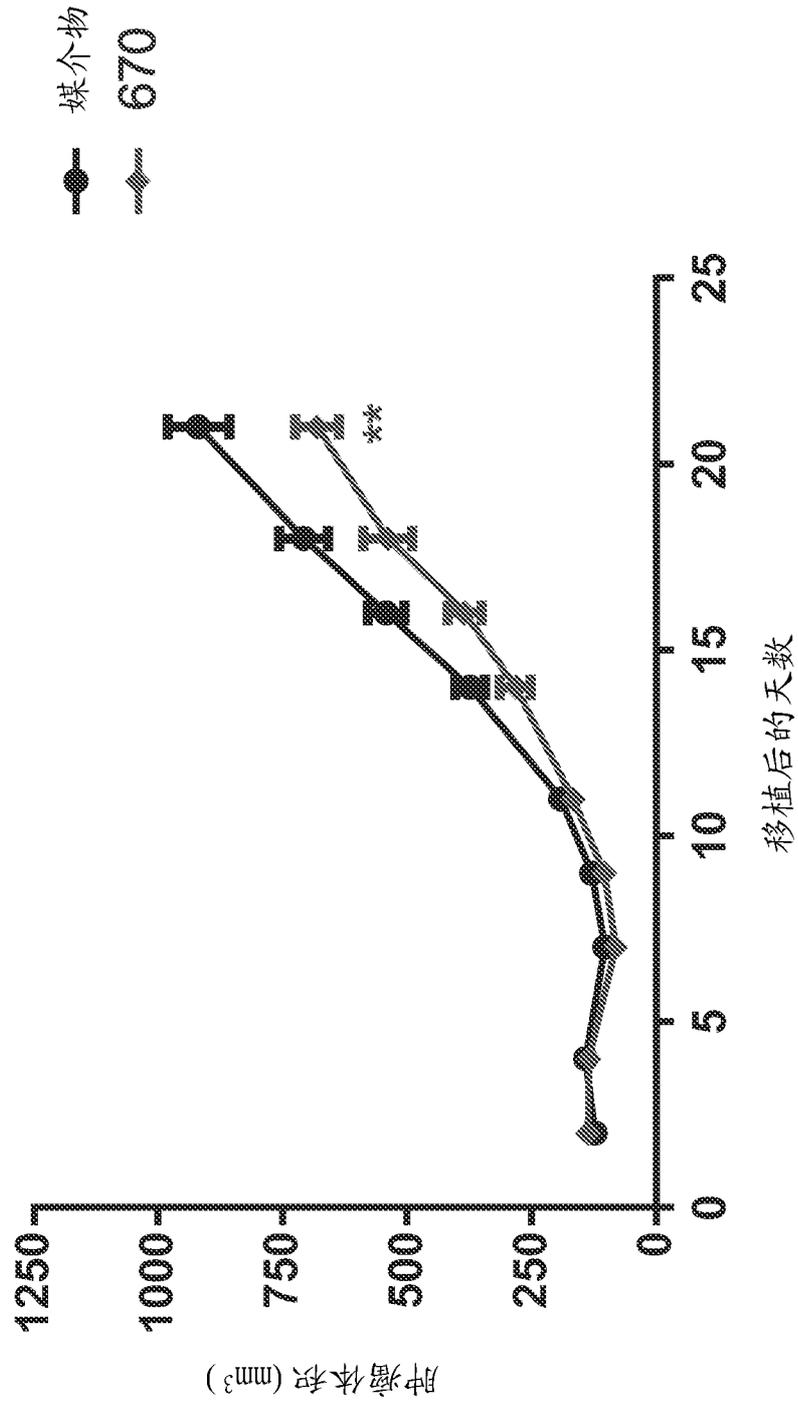


图 4

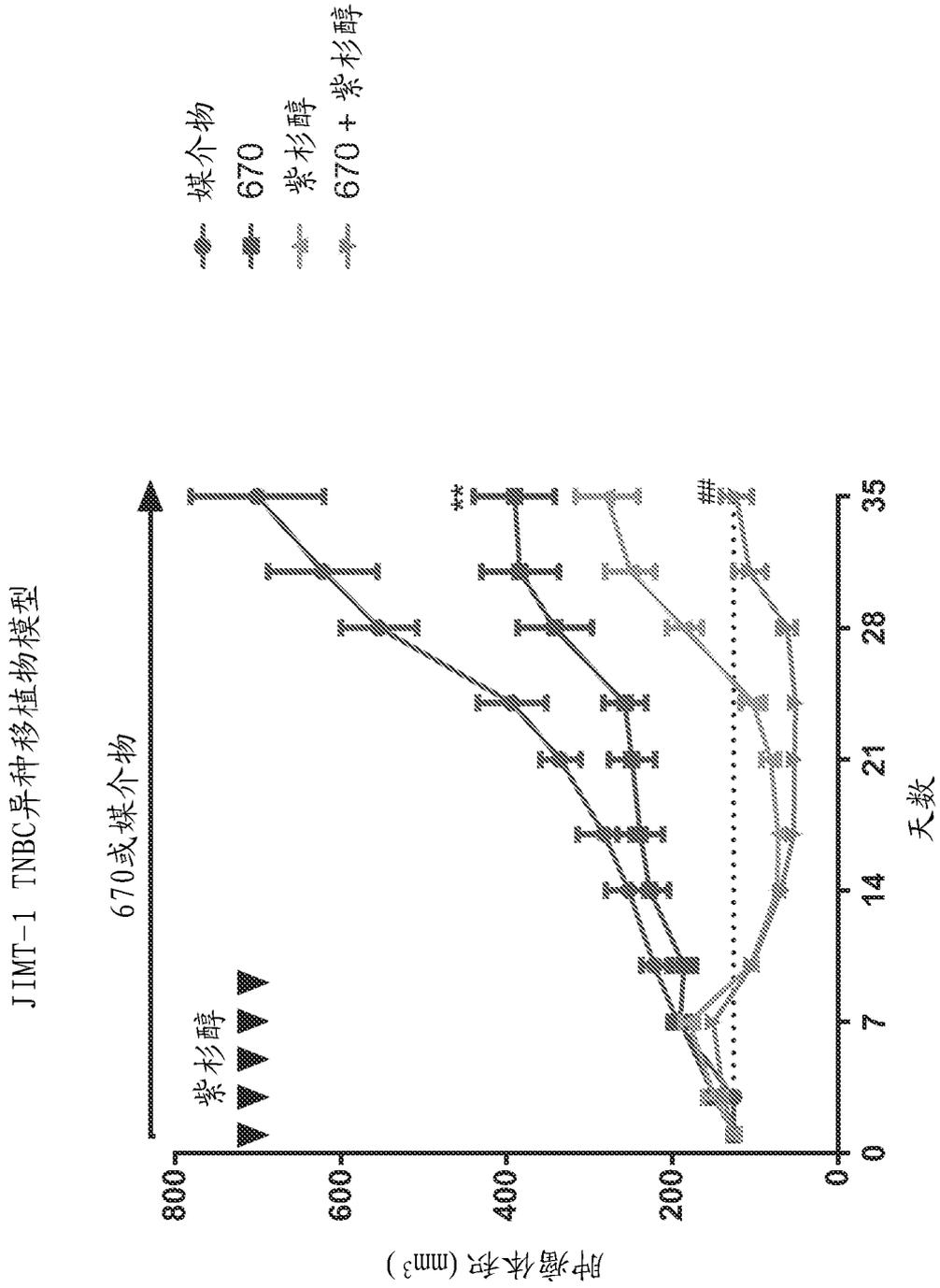


图 5

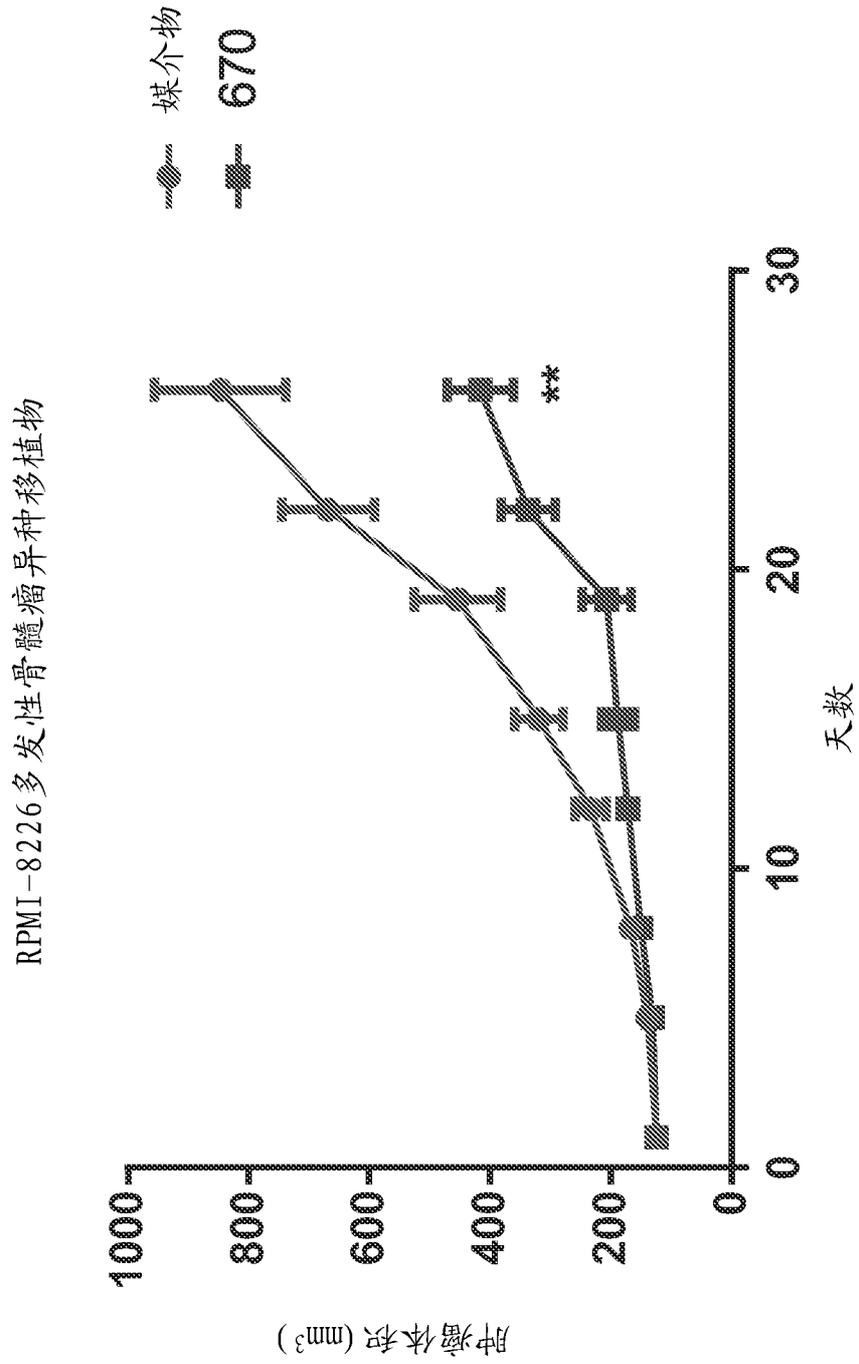


图 6

