



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107698470 A

(43)申请公布日 2018.02.16

(21)申请号 201710907127.5

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2013.11.27

C07C 311/21(2006.01)

(30)优先权数据

A61K 31/18(2006.01)

61/732,218 2012.11.30 US

A61K 45/06(2006.01)

A61K 31/337(2006.01)

(62)分案原申请数据

A61P 35/00(2006.01)

201380071836.4 2013.11.27

A61P 35/02(2006.01)

(71)申请人 诺沃梅迪科斯有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 利亚·M·冯

凯西·A·斯温德赫斯特

凯尔·W·H·陈

罗伯特·W·沙利文

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

代理人 郑霞

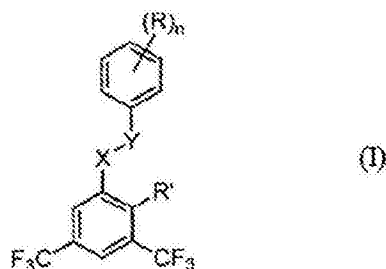
权利要求书5页 说明书66页 附图6页

(54)发明名称

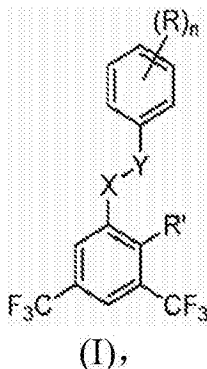
取代的二芳基磺酰胺及其用途

(57)摘要

本文提供了式(I)的取代的二芳基磺酰胺化合物,包含该化合物的药物组合物,其制备方法及其使用方法。本文提供的化合物用于治疗、预防和/或改善各种病症,包括癌症和增殖性病症。在一种实施方式中,本文提供的化合物调节蛋白质翻译的启动。在一种实施方式中,本文提供的化合物与外科手术、放射疗法、免疫疗法和/或一种或多种另外的抗癌药组合用于治疗、预防和/或改善癌症和增殖性病症。



1. 式 (I) 的化合物:



或其对映异构体、对映异构体的混合物、或两种或更多种非对映异构体的混合物;或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药;其中:

X为NH,且Y为S(O)₂;或者X为S(O)₂,且Y为NH;

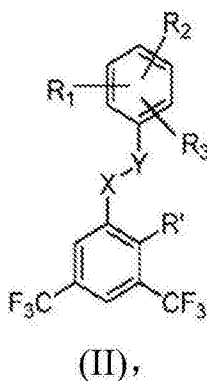
R'为氢、卤素、氰基、OH、OC(O)R_a、C(O)R_a、C(O)OR_a、C(O)NR_aR_b、NR_aC(O)R_b、NR_aR_b、OS(O)R_a、SR_a、S(O)R_a、S(O)₂R_a、S(O)₂NR_aR_b、NR_aS(O)₂R_b、(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基、(C₁-C₈)烷氧基、(C₂-C₈)烯氧基、(C₂-C₈)炔氧基、(C₃-C₈)环烷基、或(C₃-C₈)环烷氧基,其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、环烷基和环烷氧基各自任选地被一个或多个卤素取代;

n为2、3或4;

R每次出现时独立地为氢、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基、或(C₃-C₈)环烷基,其中每个R任选地被一个或多个卤素取代;和

R_a和R_b各自独立地为氢、(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基、(C₁-C₈)杂烷基、(C₃-C₈)环烷基、(C₇-C₁₂)芳烷基、苯基、(5至6元)杂芳基、或(3至7元)杂环基;或者R_a和R_b一起形成3至10元环。

2. 根据权利要求1所述的化合物,具有式 (II):



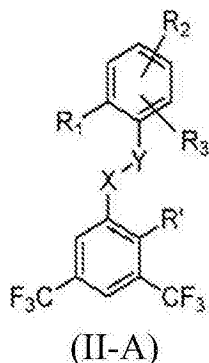
或其对映异构体、对映异构体的混合物、或两种或更多种非对映异构体的混合物;或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药,其中:

R₁独立地为(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基或(C₃-C₈)环烷基,每个R₁任选地被一个或多个卤素取代;

R₂独立地为氢、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基、或(C₃-C₈)环烷基,每个R₂任选地被一个或多个卤素取代;和

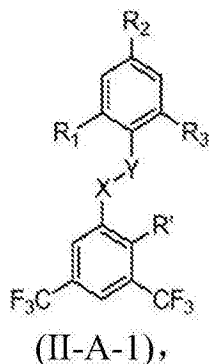
R₃独立地为(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基、或(C₃-C₈)环烷基,每个R₃任选地被一个或多个卤素取代。

3. 根据权利要求1所述的化合物,具有式(II-A):



或其对映异构体、对映异构体的混合物、或两种或更多种非对映异构体的混合物;或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药。

4. 根据权利要求3所述的化合物,具有式(II-A-1):

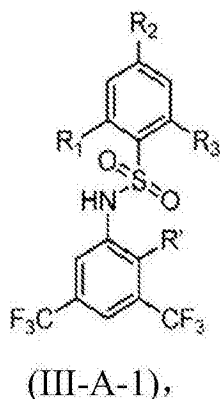


或其对映异构体、对映异构体的混合物、或两种或更多种非对映异构体的混合物;或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药。

5. 根据权利要求1-4中任一项所述的化合物,其中,X为NH,且Y为S(O)₂。

6. 根据权利要求1-4中任一项所述的化合物,其中,X为S(O)₂,且Y为NH。

7. 根据权利要求4所述的化合物,具有式(III-A-1):



或其对映异构体、对映异构体的混合物、或两种或更多种非对映异构体的混合物;或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药。

8. 根据权利要求1-7中任一项所述的化合物,其中,R'为氢、卤素、(C₁-C₄)烷基、或(C₁-

C₄) 烷氧基, 其中所述烷基和烷氧基各自任选地被一个或多个卤素取代。

9. 根据权利要求8所述的化合物, 其中, R' 为氢、卤素或任选地被一个或多个卤素取代的 (C₁-C₄) 烷基。

10. 根据权利要求1-8中任一项所述的化合物, 其中, R' 为氢、F、Cl、Br、(C₁-C₄) 烷基、CF₃ 或 OCF₃。

11. 根据权利要求1-10中任一项所述的化合物, 其中, R' 为氢、Cl、Br 或 (C₁-C₄) 烷基。

12. 根据权利要求1-11中任一项所述的化合物, 其中, R' 为氢、氯、溴或甲基。

13. 根据权利要求1-12中任一项所述的化合物, 其中, R' 为氢。

14. 根据权利要求1-12中任一项所述的化合物, 其中, R' 为甲基。

15. 根据权利要求1-12中任一项所述的化合物, 其中, R' 为氯。

16. 根据权利要求1-12中任一项所述的化合物, 其中, R' 为溴。

17. 根据权利要求2-16中任一项所述的化合物, 其中, R₁、R₂ 和 R₃ 独立地为 (C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₈) 烯基、(C₂-C₈) 炔基、或 (C₃-C₈) 环烷基。

18. 根据权利要求2-17中任一项所述的化合物, 其中, R₁ 为 (C₁-C₄) 烷基。

19. 根据权利要求2-18中任一项所述的化合物, 其中, R₁ 为甲基、乙基或异丙基。

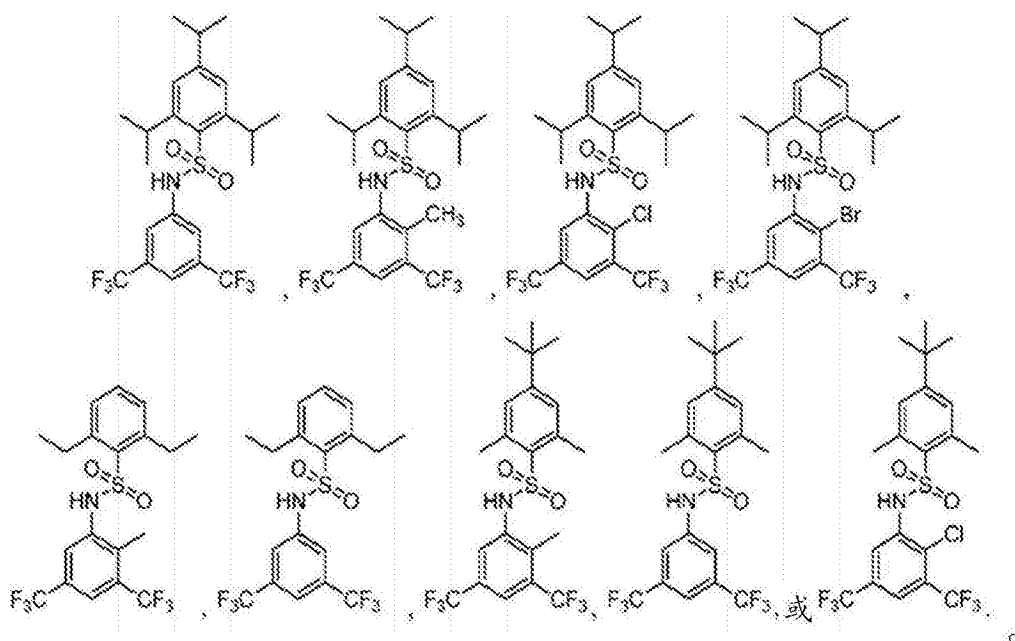
20. 根据权利要求2-19中任一项所述的化合物, 其中, R₂ 为氢或 (C₁-C₄) 烷基。

21. 根据权利要求2-20中任一项所述的化合物, 其中, R₂ 为甲基、异丙基或叔丁基。

22. 根据权利要求2-21中任一项所述的化合物, 其中, R₃ 为 (C₁-C₄) 烷基。

23. 根据权利要求2-22中任一项所述的化合物, 其中, R₃ 为甲基、乙基或异丙基。

24. 根据权利要求7所述的化合物, 其中, 所述化合物为:



25. 根据权利要求4所述的化合物, 其中, X 为 S(O)₂, Y 为 NH, R' 为氢, 且 R₁、R₂ 和 R₃ 为异丙基。

26. 一种药物组合物, 包含权利要求1-25中任一项的化合物、或其对映异构体、对映异构体的混合物、或两种或更多种非对映异构体的混合物, 或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药, 和至少一种可药用赋形剂或载体。

27. 根据权利要求26所述的药物组合物,进一步包含一种或多种另外的活性剂。
28. 根据权利要求27所述的药物组合物,进一步包含紫杉醇或多西他赛。
29. 根据权利要求26所述的药物组合物,其中,所述组合物被配制用于单剂量给药。
30. 根据权利要求26所述的药物组合物,其中,所述组合物被配制成口服、肠胃外、或静脉内剂型。
31. 根据权利要求29所述的药物组合物,其中,所述口服剂型是片剂或胶囊剂。
32. 一种治疗、预防或改善由蛋白质翻译起始介导的病症的一种或多种症状的方法,包括给予权利要求1-25中任一项的化合物、或其对映异构体、对映异构体的混合物、或两种或更多种非对映异构体的混合物、或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药,或权利要求26或27的药物组合物。
33. 一种治疗、预防或改善由eIF4E介导的病症的一种或多种症状的方法,包括给予权利要求1-25中任一项的化合物、或其对映异构体、对映异构体的混合物、或两种或更多种非对映异构体的混合物、或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药、或权利要求26或27的药物组合物。
34. 根据权利要求32-33中任一项所述的方法,其中,所述病症为癌症、转移性癌症、增殖性病症、乳腺癌、三阴性乳腺癌、ER+乳腺癌或ER-乳腺癌、基底细胞癌综合征(Gorlin综合征)、基底细胞癌、皮肤癌、肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、脑癌、髓母细胞瘤、成胶质细胞瘤、结肠直肠癌、卵巢癌、肝癌、胰腺癌、胰腺恶性肿瘤、胰腺血管肉瘤、胰腺腺肉瘤、胃癌、胃食管连接部癌、前列腺癌、子宫颈癌、膀胱癌、头颈癌、淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤、外科手术不能切除的实体瘤、局部晚期实体瘤、转移性实体瘤、白血病、急性髓细胞样白血病(AML)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、慢性髓细胞样白血病(CML)、或复发性或难治性肿瘤。
35. 一种治疗、预防或改善病症的一种或多种症状的方法,包括给药权利要求1-25中任一项的化合物、或其对映异构体、对映异构体的混合物、或两种或更多种非对映异构体的混合物、或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药、或权利要求26或27的药物组合物,其中所述病症为癌症、转移性癌症、增殖性病症、乳腺癌、三阴性乳腺癌、ER+乳腺癌或ER-乳腺癌、基底细胞癌综合征(Gorlin综合征)、基底细胞癌、皮肤癌、肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、脑癌、髓母细胞瘤、成胶质细胞瘤、结肠直肠癌、卵巢癌、肝癌、胰腺癌、胰腺恶性肿瘤、胰腺血管肉瘤、胰腺腺肉瘤、胃癌、胃食管连接部癌、前列腺癌、子宫颈癌、膀胱癌、头颈癌、淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤、外科手术不能切除的实体瘤、局部晚期实体瘤、转移性实体瘤、白血病、急性髓细胞样白血病(AML)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、慢性髓细胞样白血病(CML)、或复发性或难治性肿瘤。
36. 根据权利要求34或35中任一项所述的方法,其中,所述癌症对常规治疗有耐受性。
37. 根据权利要求34或35中任一项所述的方法,其中,所述癌症为长春新碱-耐受性的。
38. 根据权利要求34或35中任一项所述的方法,其中,所述癌症为紫杉酚-耐受性的。
39. 根据权利要求34或35中任一项所述的方法,其中,所述癌症为阿糖胞苷-耐受性的。
40. 根据权利要求34或35中任一项的方法,其中,所述癌症为多柔比星-耐受性的。
41. 一种治疗、预防或改善由蛋白质翻译起始介导的病症的一种或多种症状的方法,包括与一种或多种另外的活性剂一起给予权利要求1-25中任一项的化合物、或其对映异构

体、对映异构体的混合物、或两种或更多种非对映异构体的混合物、或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药,或权利要求26或27的药物组合物。

42. 根据权利要求41所述的方法,其中,所述另外的活性剂包括紫杉醇或多西他赛。

43. 一种预防转移的方法,包括给予权利要求1-25中任一项的化合物、或其对映异构体、对映异构体的混合物、或两种或更多种非对映异构体的混合物、或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药,或权利要求26或27的药物组合物。

44. 一种治疗、预防或改善纤维化的方法,包括使人成纤维细胞接触权利要求1-25中任一项的化合物、或其对映异构体、对映异构体的混合物、或两种或更多种非对映异构体的混合物、或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药,或权利要求26或27的药物组合物。

取代的二芳基磺酰胺及其用途

[0001] 相关申请的引用

[0002] 本申请是申请日为2013年11月27日,申请号为201380071836.4,名称为“取代的二芳基磺酰胺及其用途”的中国发明专利申请的分案申请。本申请要求于2012年11月30日提交的美国专利申请第61/732,218号的优先权,将其全部内容并入本文作为参考。

发明领域

[0003] 本文提供了取代的二芳基磺酰胺化合物,包含其的药物组合物,其制备方法及其使用方法。本文提供的化合物用于治疗、预防和/或改善各种病症,包括癌症、增殖性病症、和血管生成介导的疾病。

背景技术

[0004] 癌症是主要的世界范围公共健康问题;仅在美国,在2010年就有约574,000人死于癌症。参见,例如U.S.Mortality Data 2010,National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention(2010)。医学文献中已经描述了许多类型的癌症。实例包括血癌、骨癌、皮肤癌、肺癌、结肠癌、乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、脑癌、肾癌、膀胱癌、胰腺癌和肝癌、等。随着总人口老龄化和新形式的癌症发展,癌症的发病率继续攀升。对治疗患有癌症的受试者的有效疗法存在持续的需要。乳腺癌是最常见类型的癌症之一,特别是在女性中。在美国,在2012年,约有230,000例新增乳腺癌病例,约40,000例因乳腺癌死亡。参见,例如Breast Cancer Statistics,National Cancer Institute(2012),可在www.cancer.gov获得。在不同类型的乳腺癌中,三阴性乳腺癌(雌激素受体(ER)/孕激素受体/HER-2阴性)比其他乳腺癌亚型更具侵袭性。对于三阴性乳腺癌,没有靶向疗法。三阴性乳腺癌具有较高引起死亡的复发率,但是该肿瘤最初表现出对化疗有反应。显然,存在开发用于三阴性乳腺癌的靶向疗法的需要。

[0005] 蛋白质合成的改变与多种人类癌症直接相关。在许多癌症中,包括淋巴瘤、乳腺癌、头颈癌、结肠直肠癌、肺癌、膀胱癌、子宫颈癌和前列腺癌中,翻译起始发生失调(deregulate)。供养高速的癌细胞生长、增殖和存活的许多蛋白质是从具有二级结构的mRNA翻译的,其对限速翻译因子(rate-limiting translation factor)如真核起始因子4E(eIF4E)具有更大的依赖性。eIF4E在肿瘤内过表达可以是用于与结节状态无关的乳腺癌复发和对辅助化疗耐药性的预测因子。高百分比(>60%)的三阴性乳腺肿瘤表达高水平的eIF4E。具有高水平eIF4E的患者组具有1.6倍的更高复发率和增加2.1倍的癌症死亡相对危险性。高水平的eIF4E驱动负责癌症起始和进展的蛋白质的翻译,产生侵袭性表型和能够使肿瘤更好地抗放射治疗和化疗存活。因此,调节癌症中的蛋白质翻译,尤其是抑制蛋白质翻译中的限速步骤,以控制细胞生长和增殖是合乎需要的。

[0006] eIF4E是真核蛋白质翻译的限速因子,其在多种乳腺癌细胞系中普遍表达。eIF4E的活性和有效性受到例如结合蛋白如4E-BP1的控制。这些结合蛋白的活性又通过磷酸化尤其是mTOR的调控。eIF4E过表达与相应的增强翻译起始一起驱动细胞转化和肿瘤发生。

eIF4E是许多致癌通路的汇聚点(convergence point),以及人癌症组织和试验性癌症模型中恶性肿瘤的关键因素。在恶性乳腺表型中发现翻译起始增强。eIF4E过表达导致乳腺癌血管发生和进展。在回顾性研究和前瞻性研究中,eIF4E升高7倍以上乳腺癌复发和死亡的强的且独立的预后指标。在小鼠的PC-3前列腺和MDA-MB-231乳腺癌模型中,下调eIF4E的反义寡核苷酸疗法导致体内肿瘤生长减慢。当在主要器官中观察到80%敲减(knockdown)时没有观察到任何毒性,表明肿瘤对翻译起始抑制比正常组织更敏感。

[0007] 翻译起始因子eIF4E及其结合蛋白4E-BP1是PI3K/Akt/mTOR通路的主要下游效应物。mTOR及PI3K/Akt/mTOR家族的其他成员控制癌症表型的确立和保持。已经在临床上证实了PI3K/Akt/mTOR通路是癌症疗法的靶点。在很宽的肿瘤类型范围内发现了PI3K和Akt的过度活化。PI3K催化磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸酯的生成。该脂质活化Akt蛋白激酶,Akt蛋白激酶又触发从细胞生长和增殖到生存和运动性的级联反应。PTEN是一种双特异性磷酸酶,其是PI3K通路的抑制剂。PTEN在人肿瘤中仅次于p53最频繁发生突变或缺失。已经在临床试验中开发了一些PI3K抑制剂。mTOR通过4E-BP结合蛋白的磷酸化和失活来控制翻译起始,从而活化eIF4E。eIF4E的活化是具有长结构的'5'-非翻译区的mRNA翻译起始所必需的。不断增加的证据表明,mTOR作为细胞生长和增殖的中枢调节剂控制蛋白质生物合成。mTOR通路控制编码蛋白质如cyclin D1、c-Myc和鸟氨酸脱羧酶的mRNA的翻译,所述蛋白质对于G1细胞-周期进程和S-期开始是必要的。mTOR的抑制导致G1细胞周期停止(arrest)。雷帕霉素是一种mTOR抑制剂,其对于NCI筛选以及人类中的许多肿瘤细胞系具有显著的抗肿瘤活性。然而,制剂、溶解度和稳定性问题阻碍了雷帕霉素的开发。已经开发了雷帕霉素的类似物来解决这些问题,其在II/III期临床试验中显示出有希望的结果。然而,仍然需要有效且安全的可替代的癌症治疗剂,例如具有肿瘤生长的最大抑制、对正常细胞的毒性最小和治疗受试者靶向副作用最小的药剂。

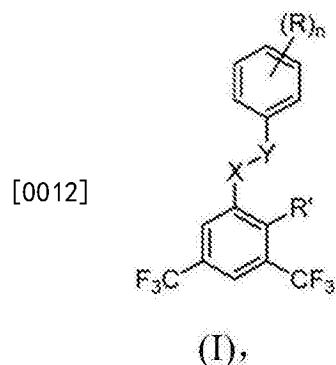
[0008] 细胞的过度和持续活化是癌症和纤维化疾病的特征。纤维化是以补偿性或反应性过程在器官或组织中形成过量的纤维结缔组织,其可能是良性的(例如,伤口愈合)或病理性的。术语纤维化通常用于指结缔组织过量沉积的病理状态,其可导致功能丧失和器官衰竭。在伤口愈合期间,肌成纤维细胞是获得平滑肌特征(包括 α -平滑肌肌动蛋白)的特化细胞(specialized cell)并且是组织修复重要贡献者。肌成纤维细胞可以来源于成纤维细胞、上皮细胞和内皮细胞,且特征在于它们分泌细胞外基质的能力。与其来源无关,TGF- β 是负责分化成肌成纤维细胞活化的表型的主要生长因子(JL Barnes,Y Gorin, Myofibroblast Differentiation During Fibrosis:Role of NAD(P)H Oxidases,Kidney Int.2011,79:944-956)。在正常组织修复期间,肌成纤维细胞以受控和暂时性方式被活化(Hinz B.等人,Recent developments in myofibroblast biology:paradigms for connective tissue remodeling,Am J Pathol.2012,180:1340-55)。然而,肌成纤维细胞的过度和持续活化在纤维化疾病和癌症中都起关键作用。在纤维化疾病中,大量肌成纤维细胞堆积且引起不受控制地产生细胞外基质,这导致功能丧失和器官衰竭。纤维化疾病包括多种临床实体,包括器官特异性纤维化(心脏、肝脏、肺、肾、骨髓、皮肤、胰腺)、其他形式的纤维化(腹膜后的、肾原性的和膀胱的)、和结缔组织病症(动脉粥样硬化、肝硬化、硬皮病、瘢痕瘤、克隆氏病和子宫内膜异位)。在癌症中,肿瘤基质(stroma)微环境含有大量肌成纤维细胞以及其他细胞,其一起称为癌症相关的成纤维细胞。癌症相关的成纤维细胞通过

产生多种生长因子、ECM蛋白、及其他促血管生成和促转移因子在肿瘤起始、进展和转移中起重要作用(Khamis ZI等人,Active roles of tumor stroma in breast cancer metastasis,Int J Breast Cancer,2012,2012:574025)。

[0009] 因此,抑制成纤维细胞向肌成纤维细胞转变的药物具有治疗癌症、预防和治疗转移、以及治疗各种纤维化疾病的潜能。

[0010] 发明简述

[0011] 本文提供了式(I)的化合物、或其对映异构体、对映异构体的混合物或非对映异构体的混合物、或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药:



[0013] 其中R、R'、X和Y为本文在别处所定义的。所述化合物用于治疗、预防和/或改善各种病症,例如癌症和增殖性病症。

[0014] 本文还提供了药物组合物和剂型,其包含本文提供的化合物,例如式(I)的化合物,或其对映异构体、对映异构体的混合物或非对映异构体的混合物,或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药。在一种实施方式中,所述药物组合物和剂型进一步包含一种或多种可药用载体或赋形剂。在一种实施方式中,本文提供的组合物和剂型进一步包含一种或多种另外的活性剂,例如癌症治疗剂。

[0015] 本文还提供了用于治疗、预防和/或改善受试者中病症如癌症或增殖性病症的一种或多种症状的方法,包括向受试者给予治疗有效量的本文提供的化合物,例如式(I)的化合物,或其对映异构体、对映异构体的混合物或非对映异构体的混合物,或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药。在一种实施方式中,受试者为人。本文还提供了本文提供的化合物或组合物在制备用于治疗、预防和/或改善本文提供的各种病症的药物中的用途。本文还提供了用于治疗、预防和/或改善本文提供的各种病症的化合物和组合物。可以治疗、预防和/或改善的病症包括,但不限于,癌症、增生性病症、乳腺癌(例如,三阴性乳腺癌、ER+乳腺癌或ER-乳腺癌)、基底细胞癌综合征(Gorlin综合征)、基底细胞癌、皮肤癌、肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、脑癌、髓母细胞瘤、成胶质细胞瘤、结肠直肠癌、卵巢癌、肝癌、胰腺癌(例如恶性肿瘤、血管肉瘤、腺肉瘤)、胃癌、胃食管连接部癌、前列腺癌、子宫颈癌、膀胱癌、头颈癌、淋巴瘤(例如,套细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤)、外科手术不能除去的实体瘤、局部晚期实体瘤、转移性实体瘤、白血病(例如,急性髓细胞样白血病(AML)、急性淋巴母细胞性白血病(ALL)或慢性髓细胞样白血病(CML))、或复发性或难治性肿瘤。

[0016] 在一种实施方式中,本文提供了一种用于抑制或降低eIF4E活性的方法。在一种实施方式中,所述方法包括用本文提供的化合物,例如式(I)的化合物,或其对映异构体、对映异构体的混合物或非对映异构体的混合物,或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药,破坏

eIF4F复合物。在一种实施方式中,所述方法包括用本文提供的化合物,例如式(I)的化合物,或其对映异构体、对映异构体的混合物或非对映异构体的混合物,或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药来下调蛋白质翻译起始。

[0017] 附图简述

[0018] 图1图示了在正常人肺成纤维细胞(NHLFs)中,化合物1和化合物2对于抑制 α -平滑肌肌动蛋白试管内活性的影响。

[0019] 图2图示了在正常人肺成纤维细胞(NHLFs)中,化合物2和化合物5至10对于抑制 α -平滑肌肌动蛋白试管内活性的影响。

[0020] 图3图示了在裸鼠中用于乳腺癌的MDA-MB-231异种移植物模型中,化合物1对于抑制体内肿瘤生长的影响(例如,平均肿瘤体积)。

[0021] 图4图示了在裸鼠中用于乳腺癌的MDA-MB-231异种移植物模型中,化合物1对于抑制体内肿瘤生长的影响(例如,重量变化%)。

[0022] 图5图示了在停药期间,在裸鼠中用于乳腺癌的MDA-MB-231异种移植物模型中,化合物1对于抑制体内肿瘤生长的影响。

[0023] 图6图示了在裸鼠中用于乳腺癌的MDA-MB-231异种移植物模型中,化合物1和2对于抑制体内肿瘤生长的影响(例如,平均肿瘤尺寸)。

[0024] 详细说明

[0025] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术术语和科技术语具有与如本领域普通技术人员的通常理解相同的含义。将本文引用的所有出版物和专利以其全部内容并入作为参考。

[0026] A. 定义

[0027] 除非上下文另有明确地规定,否则如在说明书和所附权利要求书中使用的不定冠词“一个”和“一种”以及定冠词“所述”包括复数以及单数指示物。

[0028] 如本文使用的,且除非另有说明,否则术语“约”或“接近”是指如本领域普通技术人员确定的具体值的可接受误差,其部分地取决于如何测量或测定该值。在一些实施方式中,术语“约”或“接近”是指在1、2、3或4个标准差之内。在一些实施方式中,术语“约”或“接近”指在给定值或范围的50%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或0.05%之内。

[0029] 如本文使用的,且除非另有说明,否则术语“烷基”是指直链或支链的饱和一价烃基,其中烷基可以任选地被一个或多个取代基取代。除非另有说明,否则术语“烷基”还涵盖直链和支链烷基。在一些实施方式中,烷基为具有1至20(C₁₋₂₀)、1至15(C₁₋₁₅)、1至12(C₁₋₁₂)、1至10(C₁₋₁₀)、或1至6(C₁₋₆)个碳原子的直链饱和一价烃基,或具有3至20(C₃₋₂₀)、3至15(C₃₋₁₅)、3至12(C₃₋₁₂)、3至10(C₃₋₁₀)或3至6(C₃₋₆)个碳原子的支链饱和一价烃基。如本文使用的,直链C₁₋₆烷基和支链C₃₋₆烷基也被称为“低级烷基”。烷基的实例包括,但不限于甲基、乙基、丙基(包括所有同分异构形式)、正丙基、异丙基、丁基(包括所有同分异构形式)、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基(包括所有同分异构形式)和己基(包括所有同分异构形式)。例如,C₁₋₆烷基指1至6个碳原子的直链饱和一价烃基或3至6个碳原子的支链饱和一价烃基。在一种实施方式中,烷基具有2至20(C₂₋₂₀)、2至15(C₂₋₁₅)、2至12(C₂₋₁₂)、2至10(C₂₋₁₀)或2至6(C₂₋₆)个碳原子。在一种实施方式中,烷基具有3至20(C₃₋₂₀)、3至15(C₃₋₁₅)、3至12(C₃₋₁₂)、3至

10 (C₃₋₁₀) 或3至6 (C₃₋₆) 个碳原子。在一种实施方式中,烷基具有2至6 (C₂₋₆)、2至5 (C₂₋₅)、2至4 (C₂₋₄)、2至3 (C₂₋₃)、3至6 (C₃₋₆)、3至5 (C₃₋₅)、3至4 (C₃₋₄)、4至6 (C₄₋₆)、4至5 (C₄₋₅) 或5至6 (C₅₋₆) 个碳原子。

[0030] 如本文使用的,且除非另有说明,否则术语“烯基”是指包含一个或多个碳-碳双键,在一种实施方式中,包含一个至五个碳-碳双键的直链或支链一价烃基。烯基可以任选地被一个或多个取代基取代。术语“烯基”还涵盖具有“顺式”和“反式”构型的基团,或者,“Z”和“E”构型,如本领域普通技术人员理解的。除非另有说明,否则如本文使用的术语“烯基”同时涵盖直链烯基和支链烯基。例如,C₂₋₆烯基指2至6个碳原子的直链不饱和一价烃基或3至6个碳原子的支链不饱和一价烃基。在一些实施方式中,烯基为具有2至20 (C₂₋₂₀)、2至15 (C₂₋₁₅)、2至12 (C₂₋₁₂)、2至10 (C₂₋₁₀) 或2至6 (C₂₋₆) 个碳原子的直链一价烃基,或具有3至20 (C₃₋₂₀)、3至15 (C₃₋₁₅)、3至12 (C₃₋₁₂)、3至10 (C₃₋₁₀) 或3至6 (C₃₋₆) 个碳原子的支链一价烃基。烯基的实例包括,但不限于,乙烯基、丙烯-1-基、丙烯-2-基、烯丙基、丁烯基和4-甲基丁烯基。

[0031] 如本文使用的,且除非另有说明,否则术语“炔基”是指包含一个或多个碳-碳三键,在一种实施方式中,包含1至5个碳-碳三键的直链或支链一价烃基。炔基可以任选地被一个或多个取代基取代。除非另有说明,否则术语“炔基”也同时涵盖直链炔基和支链炔基。在一些实施方式中,炔基为具有2至20 (C₂₋₂₀)、2至15 (C₂₋₁₅)、2至12 (C₂₋₁₂)、2至10 (C₂₋₁₀) 或2至6 (C₂₋₆) 个碳原子的直链一价烃基,或具有3至20 (C₃₋₂₀)、3至15 (C₃₋₁₅)、3至12 (C₃₋₁₂)、3至10 (C₃₋₁₀) 或3至6 (C₃₋₆) 个碳原子的支链一价烃基。炔基的实例包括,但不限于,乙炔基 (-C≡CH) 和炔丙基 (-CH₂C≡CH)。例如,C₂₋₆炔基是指2至6个碳原子的直链不饱和一价烃基或3至6个碳原子的支链不饱和一价烃基。

[0032] 如本文使用的,且除非另有说明,否则术语“环烷基”是指环状饱和桥连和/或非桥连一价烃基,其可以任选地被如本文描述的一个或多个取代基取代。在一些实施方式中,环烷基具有3至20 (C₃₋₂₀)、3至15 (C₃₋₁₅)、3至12 (C₃₋₁₂)、3至10 (C₃₋₁₀) 或3至7 (C₃₋₇) 个碳原子。环烷基的实例包括,但不限于,环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、十氢萘基和金刚烷基。

[0033] 如本文使用的,且除非另有说明,否则术语“杂烷基”是指由固定数目的碳原子和1至3个选自O、N、Si和S的杂原子组成的稳定的直链或支链或环烃基团或其组合,其中所述氮原子和硫原子可选地被氧化且氮杂原子可以任选地被季铵化。杂原子O、N和S可以位于杂烷基的任意内部位置。杂原子Si能够位于杂烷基的任意位置,包括烷基连接至分子其余部分的位置。杂原子O、N或S不能位于烷基连接至分子其余部分的位置。杂原子O、N或S可以位于其中烷基连接至分子其余部分的远侧外部位置。实例包括-CH₂-CH₂-O-CH₃、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃、-CH₂-S-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃、-CH=CH-O-CH₃、-Si(CH₃)₃、-CH₂-CH=N-OCH₃、和-CH=CH-N(CH₃)-CH₃。至多两个杂原子可以相连,例如-CH₂-NH-OCH₃和-CH₂-O-Si(CH₃)₃。描述为“亚杂烷基”和“杂环烷基”的那些基团也包括在术语“杂烷基”中。术语“亚杂烷基”本身或作为另一个取代基的一部分指来源于杂烷基的二价基团,例如-CH₂-CH₂-S-CH₂-CH₂-和-CH₂-S-CH₂-CH₂-NH-CH₂-。更进一步地,对于亚杂烷基连接基以及本文提供的所有其他连接基,没有隐含连接基的取向。

[0034] 如本文使用的,且除非另有说明,否则术语“芳基”是指包含至少一个芳香烃环的单环芳香基和/或多环一价芳香基。在一些实施方式中,芳基具有6至20 (C₆₋₂₀)、6至15 (C₆₋₁₅)

或6至10 (C₆₋₁₀) 个环原子。芳基的实例包括,但不限于苯基、萘基、茚基、蒽基、蒽基、菲基、芘基、联苯基和三联苯基。芳基还指二环或三环碳环,其中一个环是芳香族的,其他环可以是饱和的、部分不饱和的或芳香族的,例如二氢萘基、茛基、茛满基或四氢萘基(tetralinyl)。在一些实施方式中,芳基也可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0035] 如本文使用的,且除非另有说明,否则术语“芳基烷基”或“芳烷基”是指被芳基取代的一价烷基。在一些实施方式中,烷基和芳基都可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0036] 如本文使用的,且除非另有说明,否则术语“杂芳基”是指含有至少一个芳香环的单环芳香基和/或多环芳香基,其中至少一个环包含一个或多个独立地选自O、S和N的杂原子。杂芳基的每个环可以含有一个或两个O原子、一个或两个S原子和/或一个至四个N原子;条件是每个环中杂原子的总数为四个以下,且每个环包含至少一个碳原子。在一些实施方式中,杂芳基具有5至20个、5至15个或5至10个环原子。单环杂芳基的实例包括,但不限于呋喃基、咪唑基、异噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、噁唑基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、四唑基、三嗪基和三唑基。二环杂芳基的实例包括,但不限于苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并异噻唑基、苯并吡喃基、苯并噻二嗪基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并苯硫基、苯并三唑基、苯并噻唑基、呋喃并吡啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、吡嗪基、吡唑基、吡啶基、异苯并呋喃基、异苯并噻吩基、异吡啶基、异喹啉基、异噻唑基、萘啶基、噻唑并吡啶基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡啶并吡啶基、吡咯并吡啶基、喹啉基、喹啉基、噻二唑并嘧啶基和噻吩并吡啶基。三环杂芳基的实例包括,但不限于吡啶基、苯并吡啶基、咪唑基、二苯并呋喃基、白啶基(perimidinyl)、菲咯啉基、菲啶基、吩吡嗪基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻嗪基和咕吨基。在一些实施方式中,杂芳基可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0037] 如本文使用的,且除非另有说明,否则术语“杂环基”、“杂环烷基”或“杂环”是指包含至少一个非芳香环的单环非芳香环系和/或多环环系,其中至少一个环包含一个或多个独立地选自O、S或N的杂原子;且其余环原子为碳原子。在一些实施方式中,杂环或杂环基具有3至20、3至15、3至10、3至8、4至7或5到6个环原子。在一些实施方式中,杂环基为单环、二环、三环或四环环系,其可以包括稠合的或桥接的环系,并且其中氮原子或硫原子可以任选地被氧化,氮原子可以任选地季铵化,某些环可以是部分地或完全地饱和的或芳香的。杂环基可以在任何杂原子或碳原子处连接到主结构,从而形成稳定化合物。这样的杂环基的实例包括但不限于,氮杂萘基、苯并二噻烷基、苯并间二氧杂环戊烯基(benzodioxolyl)、苯并呋喃酮基、苯并吡喃酮基、苯并吡喃基、苯并四氢呋喃基、苯并四氢噻吩基、苯并噻喃基、苯丙噻吩基、β-咔啉基、苯并二氢吡喃基、色酮基、噌啉基、香豆素基、十氢异喹啉基、二氢苯并异噻嗪基、二氢苯并异噻嗪基、二氢呋喃基、二氢异吡啶基、二氢吡喃基、二氢吡唑基、二氢吡嗪基、二氢吡啶基、二氢嘧啶基、二氢吡咯基、二氧戊环基、1,4-二噻烷基(1,4-dithianyl)、呋喃酮基、咪唑烷基、咪唑啉基、二氢吡啶基、异苯并四氢呋喃基、异苯并四氢噻吩基、异苯并二氢吡喃基、异香豆素基、异二氢吡啶基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、吗啉基、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、噻唑啉酮基、噻唑烷基、环氧乙烷基、哌嗪基、哌啶基、4-哌啶酮基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡咯烷基、吡咯啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、硫代吗啉基、噻唑烷基、四氢喹啉基和1,3,5-三噻烷基(1,3,5-trithianyl)。在一些实施方式中,杂环可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0038] 如本文使用的,且除非另有说明,否则术语“卤素”、“卤化物”或“卤代”是指氟、氯、溴和/或碘。

[0039] 如本文使用的,且除非另有说明,否则术语“氢”涵盖氕(^1H)、氘(^2H)、氚(^3H)和/或其混合物。

[0040] 如本文使用的,且除非另有说明,否则术语“任选取代的”是指基团如烷基、烯基、炔基、环烷基、杂烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂环基可以被一个或多个独立地选自下述的取代基取代:例如(a) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基和杂环基,各自任选地被一个或多个取代基 Q^1 取代,在一种实施方式中,,被一个、两个、三个或四个取代基 Q^1 取代;和(b) 卤素、氰基($-\text{CN}$)、硝基($-\text{NO}_2$)、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{NR}^d)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$,其中 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 各自独立地为(i) 氢;(ii) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基,其各自任选地被一个或多个取代基 Q^1 取代,在一种实施方式中,被一个、两个、三个或四个取代基 Q^1 取代;或(iii) R^b 和 R^c 与它们连接的N原子一起形成杂芳基或杂环基,任选地被一个或多个取代基 Q^1 取代,在一种实施方式中,被一个、两个、三个或四个取代基 Q^1 取代。

[0041] 在一种实施方式中,每个 Q^1 独立地选自(a) 氰基、卤素和硝基;和(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基和杂环基;和(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^h$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^f\text{R}^h$ 、 $-\text{OR}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^h$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^e)\text{NR}^f\text{R}^h$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^e$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^h$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^f\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{OR}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(=\text{NR}^h)\text{NR}^f\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^h$ 、 $-\text{SR}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^h$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^h$;其中 R^e 、 R^f 、 R^h 和 R^h 各自独立地为(i) 氢;(ii) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基;或(iii) R^f 和 R^g 与它们连接的N原子一起形成杂芳基或杂环基。

[0042] 如本文使用的,且除非另有说明,否则术语“可药用盐”是指由可药用无毒酸制备的盐,包括无机酸和有机酸。适合的无毒酸包括无机酸和有机酸,如但不限于乙酸、海藻酸、邻氨基苯甲酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙烷磺酸、甲酸、富马酸、糠酸、葡糖酸、谷氨酸、葡萄糖醛酸(glucorenic)、半乳糖醛酸、环氧丙酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、扑酸、泛酸、苯乙酸、丙酸、磷酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、对氨基苯磺酸、硫酸、酒石酸、对-甲苯磺酸等。在某些实施方式中,盐是由盐酸、氢溴酸、磷酸或硫酸形成的。在一种实施方式中,盐是由盐酸盐形成的。

[0043] 如本文使用的,且除非另有说明,否则术语“水合物”是指本文提供的化合物或其盐,其进一步包括化学计量的或非化学计量的量的非共价分子间作用力结合的水。

[0044] 如本文使用的,且除非另有说明,否则术语“溶剂化物”是指本文提供的化合物或其盐,其进一步包括化学计量的或非化学计量的量的非共价分子间作用力结合的溶剂。当溶剂为水时,溶剂化物为水合物(例如,一水合物、二水合物、三水合物、四水合物等)。

[0045] 如本文使用的,且除非另有说明,否则术语“立体异构体”涵盖所有对映异构体/立体异构体纯的和/或对映异构体/立体异构体富集的本文提供的化合物。

[0046] 如本文使用的,且除非另有说明,否则术语“立体异构体纯的”是指包含化合物的一种立体异构体,且基本上不含该化合物的其他立体异构体的组合物。例如,具有一个手性中心的化合物的立体异构体纯组合物将基本上不含该化合物的相对对映异构体。具有两个手性中心的化合物的立体异构体纯组合物将基本上不含该化合物的其他非对映异构体。一种典型的立体异构体纯的化合物包含大于约80%重量的化合物的一种立体异构体和少于约20%重量的该化合物的其他立体异构体、大于约90%重量的化合物的一种立体异构体和少于约10%重量的该化合物的其他立体异构体、大于约95%重量的化合物的一种立体异构体和少于约5%重量的该化合物的其他立体异构体、大于约97%重量的化合物的一种立体异构体和少于约3%重量的该化合物的其他立体异构体、或大于约99%重量的化合物的一种立体异构体和少于约1%重量的该化合物的其他立体异构体。

[0047] 如本文使用的,且除非另有说明,否则术语“立体异构体富集的”是指包含大于约55%重量的化合物的一种立体异构体、大于约60%重量的化合物的一种立体异构体、大于约70%重量的化合物的一种立体异构体或大于约80%重量的化合物的一种立体异构体。

[0048] 如本文使用的,且除非另有说明,否则术语“对映异构体纯”是指具有一个手性中心的化合物的立体异构体纯的组合物。类似地,术语“对映异构体富集的”是指具有一个手性中心的化合物的立体异构体富集的组合物。

[0049] 在一些实施方式中,如本文使用的,且除非另有说明,否则“光学活性的”和“对映异构体活性的”是指分子集合,其具有的对映异构体过量不少于约50%、不少于约70%、不少于约80%、不少于约90%、不少于约91%、不少于约92%、不少于约93%、不少于约94%、不少于约95%、不少于约96%、不少于约97%、不少于约98%、不少于约99%、不少于约99.5%或不少于约99.8%。在某些实施方式中,所述化合物包含基于所述外消旋物总重量计约95%以上的期望对映异构体和约5%以下较不优选的对映异构体。

[0050] 在描述光学活性化合物中,前缀R和S用于表示围绕其手性中心的分子绝对构型。(+)和(-)用于表示化合物的旋光性,即其中光学活性化合物旋转偏振光旋转平面的方向。(-)前缀表示化合物为左旋性的,即化合物向左或沿逆时针方向旋转偏振光平面。(+)前缀表示化合物为右旋性的,即化合物向右或沿顺时针方向旋转偏振光平面。然而,旋光性的符号(+)或(-)与分子的绝对构型R或S无关。

[0051] 如本文使用的,且除非另有说明,否则术语“组合物”、“制剂”和“剂型”意味着涵盖包括规定组分(规定量,如果指明的话)的产品,以及由规定量的规定组分的组合直接地或间接地得到的任何产品。

[0052] 如本文使用的,且除非另有说明,否则术语“可药用载体”、“可药用赋形剂”、“生理学可接受的载体”或“生理学可接受的赋形剂”是指可药用物质、组分或载体,如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封材料。在一种实施方式中,每种组分为“可药用”意味着与药物制剂的其他成分相容,且适用于接触人和动物的组织或器官,而没有过度毒性、刺激、变态反应、免疫原性或其他问题或并发症,与合理的益处/风险比例相称。在一种实施方式中,“药用”或“可药用”是指组合物、制剂或剂型中的任何稀释剂、赋形剂或载体都与其他组分相容,且对于其接受者无害。参见,例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy,第21版,Lippincott Williams&Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients,第5版,Rowe等人编著,The Pharmaceutical Press and the

American Pharmaceutical Association:2005;和Handbook of Pharmaceutical Additives,第3版,Ash和Ash编著,Gower Publishing Company:2007;Pharmaceutical Preformulation and Formulation,第2版,Gibson编著,CRC Press LLC:Boca Raton,FL, 2009。

[0053] 如本文使用的,且除非另有说明,否则术语“活性成分”和“活性物质”是指单独或与一种或多种可药用赋形剂组合给药至受试者以治疗、预防、控制或改善病症、障碍或疾病的一种或多种症状的化合物。如本文使用的“活性成分”和“活性物质”可以是本文描述的化合物的旋光异构体。

[0054] 如本文使用的,且除非另有说明,否则术语“药物”、“治疗剂”和“化疗剂”是指给药至受试者以治疗、预防、控制或改善病症、障碍或疾病的一种或多种症状的化合物或其药物组合物。

[0055] 如本文使用的,且除非另有说明,否则术语“治疗”是指根除或改善疾病或病症、或与疾病或病症相关的一种或多种症状。在一些实施方式中,该术语指由于向患有这样的疾病或病症的受试者给药一种或多种预防剂或治疗剂而使疾病或病症的扩散或恶化最小化。在某些实施方式中,该术语指在特定疾病的诊断或症状开始之后,与或不与其他一种或多种另外的活性剂一起给予本文提供的化合物或剂型。

[0056] 如本文使用的,且除非另有说明,否则术语“预防”是指预防疾病或病症、或其一种或多种症状的发病、复发或扩散。在一些实施方式中,该术语指在症状发病之前,特别地用本文提供的化合物或剂型治疗处于本文提供的疾病或病症风险中的患者或向其给予本文提供的化合物或剂型。该术语涵盖抑制或减轻特定疾病的症状。在一些实施方式中,具有疾病家族史的受试者为预防性方案的潜在候选者。在某些实施方式中,具有复发病史史的受试者也是预防的潜在候选物。在这方面,术语“预防”可以与术语“预防性治疗”可互换地使用。

[0057] 如本文使用的,且除非另有说明,否则术语“控制”是指预防或减缓疾病或病症、或其一种或多种症状的进展、扩散或恶化。通常,受试者由预防剂和/或治疗剂得到的有益效果不会引起疾病或病症的治愈。在这方面,该术语“控制”涵盖治疗患有特定疾病的患者,以尝试预防或最小化疾病的复发。

[0058] 如本文使用的,且除非另有说明,否则给药特定药物组合物“改善”具体病症的症状是指可归于给药所述组合物或与其相关的任何减轻,无论是持久性的或暂时性的、永久性的或暂时性的。

[0059] 如本文使用的,且除非另有说明,否则术语化合物的“治疗有效量”或“有效量”是指在疾病或病症的治疗或控制中足够提供治疗益处、或足够延迟或最小化与疾病或病症有关的一种或多种症状的量。化合物的“治疗有效量”或“有效量”指治疗剂单独或与一种或多种其他疗法组合的量,其在治疗或控制疾病或病症中提供治疗益处。术语“治疗有效量”和“有效量”可以涵盖改善整体治疗、减少、延迟或避免疾病或病症的症状或病因、或增强另外治疗剂的治疗效果的量。

[0060] 如本文使用的,且除非另有说明,否则化合物的“预防有效量”为足够预防疾病或病症、或预防其复发的量。化合物的预防有效量是指治疗剂单独或与一种或多种其他疗法组合的量,其在预防疾病中提供预防益处。术语“预防有效量”可以涵盖改善整体预防或提

高另外的预防剂的预防功效的量。

[0061] 如本文使用的,且除非另有说明,否则术语“受试者”在本文中定义为包括动物例如哺乳动物,包括,但不限于灵长类(例如人)、牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠、小鼠等。在具体实施方式中,受试者为人。例如,在提及哺乳动物受试者,如人类受试者时,术语“受试者”和“患者”在本文中可互换使用。

[0062] 如本文使用的,且除非另有说明,否则“肿瘤”是指所有的瘤细胞生长和增殖(无论是恶性的或良性的)以及所有的癌前的和癌的组织。如本文使用的,且除非另有说明,否则“肿瘤的”是指任何形式的失调的或未调节的细胞生长,无论是恶性的或良性的,引起异常组织生长。因此,“瘤细胞”包括具有失调的或未调节的细胞生长的恶性细胞和良性细胞。

[0063] 如本文使用的,且除非另有说明,否则术语“癌症(cancer)”和“癌(cancerous)”是指或描述通常以未调节的细胞生长为特征的哺乳动物生理条件。癌症的实例包括,但不限于,淋巴瘤、白血病和实体瘤,例如肺癌。

[0064] 如本文使用的,且除非另有说明,否则术语“增殖性”病症或疾病指多细胞生物体中细胞的一个或多个亚群的不需要的细胞增殖,导致多细胞生物体损害(即,不适或预期寿命缩短)。例如,如本文使用的增殖性病症或疾病包括肿瘤性病症及其他增殖性病症。

[0065] 如本文使用的,且除非另有说明,否则术语“三阴性乳腺癌”是指临床上雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和人表皮生长因子受体2(HER2)蛋白的表达阴性的特定亚型的乳腺癌。这些亚型的乳腺癌通常是基于存在或缺乏已知向大多数乳腺癌供养的三个受体诊断的:雌激素受体、孕激素受体和人表皮生长因子受体2。在诊断患有三阴性乳腺癌的患者中没有发现任一种这些受体。换言之,三阴性乳腺癌的诊断是指所患有的(offending)肿瘤是雌激素受体-阴性的、孕激素受体-阴性的和HER2-阴性的。

[0066] 如本文使用的,且除非另有说明,否则术语“复发”是指已经在治疗之后癌症缓解的受试者复现癌细胞的情形。

[0067] 如本文使用的,且除非另有说明,否则术语“难控制的”或“耐药性的”是指其中受试者甚至在强化治疗之后体内具有残留癌细胞的情形。

[0068] 如本文使用的,且除非另有说明,否则术语“耐药性”是指当疾病不响应药物治疗的情形。耐药性可以是固有的,其指该疾病对药物从来没有反应,或者其可以是获得性的,其指疾病停止对药物反应,而该疾病之前对该药物有反应。在一些实施方式中,耐药性是固有的。在一些实施方式中,耐药性是获得性的。

[0069] 如本文使用的,且除非另有说明,否则术语“抗癌剂”或“癌症治疗剂”是指包括抗增殖剂和化疗剂,包括但不限于,抗代谢药(例如5-氟尿嘧啶、甲氨蝶呤、氟达拉滨、阿糖胞苷(也称为胞嘧啶阿拉伯糖苷或Ara-C)和高剂量阿糖胞苷)、抗微管剂(例如,长春花生物碱,如长春新碱和长春碱;和紫杉烷,如紫杉醇和多西他赛)、烷化剂(例如,氮芥、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、美法仑、美法仑、异环磷酰胺、卡莫司汀、阿扎胞苷、地西他滨、白消安、环磷酰胺、达卡巴嗪、异环磷酰胺,和亚硝基脲类,如卡莫司汀、洛莫司汀、双氯乙亚硝脲(bis chloro ethy l nitrosourea)、和羟基脲),铂试剂(例如,顺铂、卡铂、奥沙利铂、沙铂(JM-216)和CI-973),蒽环类(例如,多柔比星和柔红霉素),抗肿瘤抗生素(例如,丝裂霉素、博来霉素、伊达比星、阿霉素、柔红霉素(也称为正定霉素、红比霉素或盐酸红比霉素)和米托蒽

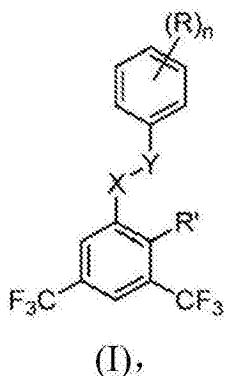
醌), 拓扑异构酶抑制剂(例如依托泊苷和喜树碱), 嘌呤拮抗剂或抗嘧啶拮抗剂(例如, 6-巯基嘌呤、5-氟尿嘧啶、阿糖胞苷、克罗拉滨(clofarabine)和吉西他滨), 细胞催熟剂(cell maturing agents)(例如, 三氧化二砷和维甲酸), DNA修复酶抑制剂DNA(例如鬼臼霉素、依托泊苷、依立替康、托泊替康和替尼泊苷), 预防细胞存活的酶(例如, 门冬酰胺酶和培门冬酶), 组蛋白脱乙酰酶抑制剂(例如, 伏立诺他), 任何其他细胞毒素剂(例如磷酸雌莫司汀、地塞米松、泼尼莫司汀和丙卡巴肼), 激素(例如地塞米松、泼尼松、甲泼尼龙、他莫昔芬、醋酸亮丙瑞林、氟他胺和甲地孕酮), 单克隆抗体(例如, 吉妥珠单抗奥佐米星(gemtuzumab ozogamicin)、阿仑单抗、利妥昔单抗、和钇-90-替伊莫单抗), 免疫调节剂(例如沙利度胺和雷那度胺), Bcr-Abl激酶抑制剂(例如AP23464、AZD0530、CGP76030、PD180970、SKI-606、伊马替尼、BMS354825(达沙替尼)、AMN107(尼罗替尼)、和VX-680), 激素激动剂或拮抗剂, 部分激动剂或部分拮抗剂, 激酶抑制剂, 外科手术, 放疗(例如 γ -辐射、中子束放疗、电子束放疗、质子疗法、近距离治疗和全身性放射性同位素)、内分泌疗法、生物应答修饰物质(例如, 干扰素、白细胞介素和肿瘤坏死因子), 过热和冷冻疗法, 和缓解任何副作用的试剂(例如止吐药)。在一种实施方式中, 抗癌剂或癌症治疗剂为细胞毒素剂、抗代谢药、抗叶酸剂、HDAC抑制剂如MGCD0103(也称为N-(2-氨基苯基)-4-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基氨基)甲基)苯甲酰胺)、DNA插入剂、DNA交联剂、DNA烷化剂、DNA裂解剂、拓扑异构酶抑制剂、CDK抑制剂、JAK抑制剂、抗-血管生成剂、Bcr-Abl抑制剂、HER2抑制剂、EGFR抑制剂、VEGFR抑制剂、PDGFR抑制剂、HGFR抑制剂、IGFR抑制剂、c-Kit抑制剂、Ras通路抑制剂、PI3K抑制剂、多靶点激酶抑制剂、mTOR抑制剂、抗雌激素、抗雄激素、芳香酶抑制剂、促生长素抑制素类似物、ER调节剂、抗-微管蛋白剂、长春花生物碱、紫杉烷、HSP抑制剂、Smoothened拮抗剂、端粒酶抑制剂、COX-2抑制剂、抗-转移剂、免疫抑制剂、生物制品如抗体和激素治疗剂。

[0070] 如本文使用的, 且除非另有说明, 否则术语“共同给药”和“与...组合”包括在没有特定期限之内(除非另有说明)共同、同时或顺序给予两种或更多种治疗剂。在一种实施方式中, 所述试剂同时存在于细胞中或受试者体内或同时发挥其生物学或治疗效果。在一种实施方式中, 治疗剂在同一组合物或单位剂型中。在其他实施方式中, 治疗剂在不同组合物或单位剂型中。在一些实施方式中, 能够在给药第二治疗剂之前(例如5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周或12周之前)、与其基本上同时、或之后(例如5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周或12周之后)给予第一试剂。

[0071] B. 化合物

[0072] 在一种实施方式中, 本文提供了式(I)的化合物:

[0073]



[0074] 或其对映异构体、对映异构体的混合物、或两种或更多种非对映异构体的混合物；或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药；其中：

[0075] X为NH，且Y为S(O)₂；或者X为S(O)₂，且Y为NH；

[0076] R'为氢、卤素、氰基、OH、OC(O)R_a、C(O)R_a、C(O)OR_a、C(O)NR_aR_b、NR_aC(O)R_b、NR_aR_b、OS(O)R_a、SR_a、S(O)R_a、S(O)₂R_a、S(O)₂NR_aR_b、NR_aS(O)₂R_b、(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基、(C₁-C₈)烷氧基、(C₂-C₈)烯氧基、(C₂-C₈)炔氧基、(C₃-C₈)环烷基、或(C₃-C₈)环烷氧基，其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、环烷基和环烷氧基各自任选地被一个或多个卤素取代；

[0077] n为2、3或4；

[0078] R每次出现时独立地为氢、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基或(C₃-C₈)环烷基，其中每个任选地被一个或多个卤素取代；和

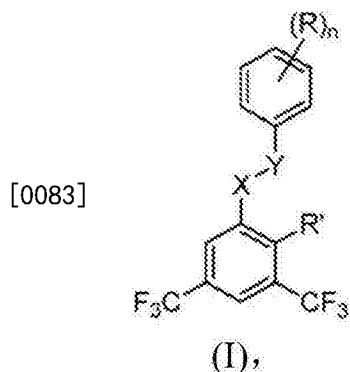
[0079] R_a和R_b各自独立地为氢、(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基、(C₁-C₈)杂烷基、(C₃-C₈)环烷基、(C₇-C₁₂)芳烷基、苯基、(5至6元)杂芳基、或(3至7元)杂环基；或R_a和R_b一起形成3至10元环。在式(I)的化合物的一种实施方式中，X为NH且Y为S(O)₂。在式(I)的化合物的另一种实施方式中，X为S(O)₂且Y为NH。在式(I)的化合物的一种实施方式中，R'为氢、卤素、氰基、(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基、(C₁-C₈)烷氧基、(C₂-C₈)烯氧基、(C₂-C₈)炔氧基、(C₃-C₈)环烷基或(C₃-C₈)环烷氧基，其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、环烷基和环烷氧基各自任选地被一个或多个卤素取代。在式(I)的化合物的一种实施方式中，R'为氢、卤素、(C₁-C₈)烷基、或(C₁-C₈)烷氧基，其中所述烷基和烷氧基各自任选地被一个或多个卤素取代。在式(I)的化合物的一种实施方式中，R'为氢、卤素、(C₁-C₄)烷基、或(C₁-C₄)烷氧基，其中所述烷基和烷氧基各自任选地被一个或多个卤素取代。在式(I)的化合物的一种实施方式中，R'为氢、F、Cl、Br、(C₁-C₄)烷基、CF₃或OCF₃。在式(I)的化合物的一种实施方式中，R'为氢或(C₁-C₄)烷基。在式(I)的化合物的一种实施方式中，R'为氢或甲基。在式(I)的化合物的一种实施方式中，R'为氢。在式(I)的化合物的另一种实施方式中，R'为甲基。在式(I)的化合物的仍然另一种实施方式中，R'为Cl。在式(I)的化合物的一种实施方式中，R'为Br。

[0080] 在式(I)的化合物的一种实施方式中，n为2。在式(I)的化合物的另一种实施方式中，n为3。在式(I)的化合物的仍然另一种实施方式中，n为4。在式(I)的化合物的仍然另一种实施方式中，n为2或3。在式(I)的化合物的又一种实施方式中，n为3或4。

[0081] 在式(I)的化合物的一种实施方式中，R每次出现时独立地为氢、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基或(C₃-C₈)环烷基。在式(I)的化合物的一种实施方式中，R每次出现时

独立地为(C₁-C₄)烷基。在式(I)的化合物的一种实施方式中,R每次出现时独立地为甲基、乙基、异丙基或叔丁基。在式(I)的化合物的一种实施方式中,R每次出现时独立地为异丙基。

[0082] 在一种实施方式中,本文提供了式(I)的化合物:



[0084] 或其对映异构体、对映异构体的混合物、或两种或更多种非对映异构体的混合物;或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药;其中:

[0085] X为NH,且Y为S(O)₂;或者X为S(O)₂,且Y为NH;

[0086] R'为氢、卤素、氰基、OH、OC(O)R_a、C(O)R_a、C(O)OR_a、C(O)NR_aR_b、NR_aC(O)R_b、NR_aR_b、OS(O)R_a、SR_a、S(O)R_a、S(O)₂R_a、S(O)₂NR_aR_b、NR_aS(O)₂R_b、(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基、(C₁-C₈)烷氧基、(C₂-C₈)烯氧基、(C₂-C₈)炔氧基、(C₃-C₈)环烷基、或(C₃-C₈)环烷氧基,其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、环烷基和环烷氧基各自任选地被一个或多个卤素取代;

[0087] n为2、3或4;

[0088] R每次出现时独立地为(C₂-C₆)烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基或(C₃-C₈)环烷基,其中每个任选地被一个或多个卤素取代;和

[0089] R_a和R_b各自独立地为氢、(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基、(C₁-C₈)杂烷基、(C₃-C₈)环烷基、(C₇-C₁₂)芳烷基、苯基、(5至6元)杂芳基、或(3至7元)杂环基;或者R_a和R_b一起形成3至10元环。

[0090] 在式(I)的化合物的一种实施方式中,X为NH,且Y为S(O)₂。在式(I)的化合物的另一种实施方式中,X为S(O)₂,且Y为NH。

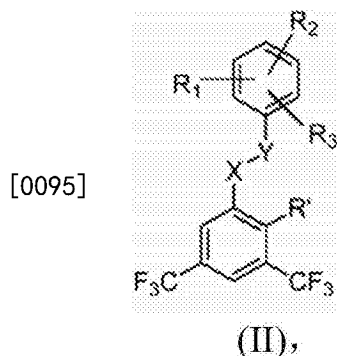
[0091] 在式(I)的化合物的一种实施方式中,R'为氢、卤素、氰基、(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基、(C₁-C₈)烷氧基、(C₂-C₈)烯氧基、(C₂-C₈)炔氧基、(C₃-C₈)环烷基或(C₃-C₈)环烷氧基,其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、环烷基和环烷氧基各自任选地被一个或多个卤素取代。在式(I)的化合物的一种实施方式中,R'为氢、卤素、(C₁-C₈)烷基或(C₁-C₈)烷氧基,其中所述烷基或烷氧基各自任选地被一个或多个卤素取代。在式(I)的化合物的一种实施方式中,R'为氢、卤素、(C₁-C₄)烷基或(C₁-C₄)烷氧基,其中所述烷基或烷氧基各自任选地被一个或多个卤素取代。在式(I)的化合物的一种实施方式中,R'为氢、F、Cl、Br、(C₁-C₄)烷基、CF₃或OCF₃。在式(I)的化合物的一种实施方式中,R'为氢或(C₁-C₄)烷基。在式(I)的化合物的一种实施方式中,R'为氢或甲基。在式(I)的化合物的一种实施方式中,R为氢。在式(I)的化合物的另一种实施方式中,R'为甲基。在式(I)的化合物的另一种实施方式中,R'为Cl。

[0092] 在式(I)的化合物的一种实施方式中,n为2。在式(I)的化合物的另一种实施方式

中, n 为 3。在式 (I) 的化合物的又一种实施方式中, n 为 4。在式 (I) 的化合物的又一种实施方式中, n 为 2 或 3。在式 (I) 的化合物的又一种实施方式中, n 为 3 或 4。

[0093] 在式 (I) 的化合物的一种实施方式中, R 每次出现时独立地为 (C_2-C_6) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基或 (C_3-C_8) 环烷基。在式 (I) 的化合物的一种实施方式中, R 每次出现时独立地为 (C_2-C_4) 烷基。在式 (I) 的化合物的一种实施方式中, R 每次出现时独立地为乙基或异丙基。在式 (I) 的化合物的一种实施方式中, R 每次出现时独立地为异丙基。

[0094] 在一种实施方式中, 本文提供了式 (II) 的化合物:



[0096] 或其对映异构体、对映异构体的混合物、或两种或更多种非对映异构体的混合物; 或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药; 其中:

[0097] X 为 NH , 且 Y 为 $S(O)_2$; 或者 X 为 $S(O)_2$, 且 Y 为 NH ;

[0098] R' 为氢、卤素、氰基、 OH 、 $OC(O)R_a$ 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)OR_a$ 、 $C(O)NR_aR_b$ 、 $NR_aC(O)R_b$ 、 NR_aR_b 、 $OS(O)R_a$ 、 SR_a 、 $S(O)R_a$ 、 $S(O)_2R_a$ 、 $S(O)_2NR_aR_b$ 、 $NR_aS(O)_2R_b$ 、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、 (C_1-C_8) 烷氧基、 (C_2-C_8) 烯氧基、 (C_2-C_8) 炔氧基、 (C_3-C_8) 环烷基、或 (C_3-C_8) 环烷氧基, 其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、环烷基和环烷氧基各自任选地被一个或多个卤素取代;

[0099] R_1 独立地为 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基或 (C_3-C_8) 环烷基, 其中每个任选地被一个或多个卤素取代;

[0100] R_2 独立地为氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基或 (C_3-C_8) 环烷基, 其中每个任选地被一个或多个卤素取代; 和

[0101] R_3 独立地为 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基或 (C_3-C_8) 环烷基, 其中每个任选地被一个或多个卤素取代; 和

[0102] R_a 和 R_b 各自独立地为氢、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、 (C_1-C_8) 杂烷基、 (C_3-C_8) 环烷基、 (C_7-C_{12}) 芳烷基、苯基、(5至6元) 杂芳基、或 (3至7元) 杂环基; 或 R_a 和 R_b 一起形成 3 至 10 元环。

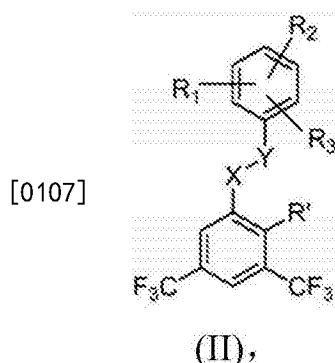
[0103] 在式 (II) 的化合物的一种实施方式中, X 为 NH 且 Y 为 $S(O)_2$ 。在式 (II) 的化合物的另一种实施方式中, X 为 $S(O)_2$ 且 Y 为 NH 。

[0104] 在式 (II) 的化合物的一种实施方式中, R' 为氢、卤素、氰基、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_8) 烯基、 (C_2-C_8) 炔基、 (C_1-C_8) 烷氧基、 (C_2-C_8) 烯氧基、 (C_2-C_8) 炔氧基、 (C_3-C_8) 环烷基或 (C_3-C_8) 环烷氧基, 其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、环烷基和环烷氧基各自任选地被一个或多个卤素取代。在式 (II) 的化合物的一种实施方式中, R' 为氢、卤素、 (C_1-C_8) 烷基或 (C_1-C_8) 烷氧基, 其中所述烷基或烷氧基各自任选地被一个或多个卤素取代。在式 (II)

的化合物的一种实施方式中, R' 为氢、卤素、(C₁-C₄) 烷基或 (C₁-C₄) 烷氧基, 其中所述烷基或烷氧基各自任选地被一个或多个卤素取代。在式 (II) 的化合物的一种实施方式中, R' 为氢、F、Cl、Br、(C₁-C₄) 烷基、CF₃ 或 OCF₃。在式 (II) 的化合物的一种实施方式中, R' 为氢或 (C₁-C₄) 烷基。在式 (II) 的化合物的一种实施方式中, R' 为氢或甲基。在式 (II) 的化合物的一种实施方式中, R' 为氢。在式 (II) 的化合物的另一种实施方式中, R' 为甲基。在式 (II) 的化合物的另一种实施方式中, R' 为 Cl。在式 (I) 的化合物的一种实施方式中, R' 为 Br。

[0105] 在式 (II) 的化合物的一种实施方式中, R₁ 为 (C₁-C₄) 烷基。在式 (II) 的化合物的一种实施方式中, R₁ 为甲基、乙基或异丙基。在式 (II) 的化合物的一种实施方式中, R₂ 为氢或 (C₁-C₄) 烷基。在式 (II) 的化合物的一种实施方式中, R₂ 为甲基、异丙基或叔丁基。在式 (II) 的化合物的一种实施方式中, R₃ 为 (C₁-C₄) 烷基。在式 (II) 的化合物的一种实施方式中, R₃ 为甲基、乙基或异丙基。

[0106] 在一种实施方式中, 本文提供了式 (II) 的化合物:



[0108] 或其对映异构体、对映异构体的混合物、或两种或更多种非对映异构体的混合物; 或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药; 其中:

[0109] X 为 NH, 且 Y 为 S(O)₂; 或者 X 为 S(O)₂, 且 Y 为 NH;

[0110] R' 为氢、卤素、氰基、OH、OC(O)R_a、C(O)R_a、C(O)OR_a、C(O)NR_aR_b、NR_aC(O)R_b、NR_aR_b、OS(O)R_a、SR_a、S(O)R_a、S(O)₂R_a、S(O)₂NR_aR_b、NR_aS(O)₂R_b、(C₁-C₈) 烷基、(C₂-C₈) 烯基、(C₂-C₈) 炔基、(C₁-C₈) 烷氧基、(C₂-C₈) 烯氧基、(C₂-C₈) 炔氧基、(C₃-C₈) 环烷基、或 (C₃-C₈) 环烷氧基, 其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、环烷基和环烷氧基各自任选地被一个或多个卤素取代;

[0111] R₁、R₂ 和 R₃ 独立地为 (C₂-C₆) 烷基、(C₂-C₈) 烯基、(C₂-C₈) 炔基或 (C₃-C₈) 环烷基, 其中每个任选地被一个或多个卤素取代; 和

[0112] R_a 和 R_b 各自独立地为氢、(C₁-C₈) 烷基、(C₂-C₈) 烯基、(C₂-C₈) 炔基、(C₁-C₈) 杂烷基、(C₃-C₈) 环烷基、(C₇-C₁₂) 芳烷基、苯基、(5 至 6 元) 杂芳基、或 (3 至 7 元) 杂环基; 或者 R_a 和 R_b 一起形成 3 至 10 元环。

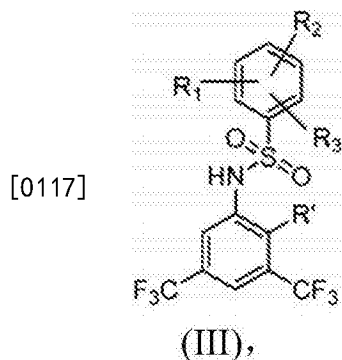
[0113] 在式 (II) 的化合物的一种实施方式中, X 为 NH 且 Y 为 S(O)₂。在式 (II) 的化合物的另一种实施方式中, X 为 S(O)₂ 且 Y 为 NH。

[0114] 在式 (II) 的化合物的一种实施方式中, R' 为氢、卤素、氰基、(C₁-C₈) 烷基、(C₂-C₈) 烯基、(C₂-C₈) 炔基、(C₁-C₈) 烷氧基、(C₂-C₈) 烯氧基、(C₂-C₈) 炔氧基、(C₃-C₈) 环烷基或 (C₃-C₈) 环烷氧基, 其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、环烷基和环烷氧基各自任选地被一个或多个卤素取代。在式 (II) 的化合物的一种实施方式中, R' 为氢、卤素、(C₁-C₈) 烷

基或 (C₁-C₈) 烷氧基, 其中所述烷基或烷氧基各自任选地被一个或多个卤素取代。在式 (II) 的化合物的一种实施方式中, R' 为氢、卤素、(C₁-C₄) 烷基或 (C₁-C₄) 烷氧基, 其中所述烷基或烷氧基各自任选地被一个或多个卤素取代。在式 (II) 的化合物的一种实施方式中, R' 为氢、F、Cl、Br、(C₁-C₄) 烷基、CF₃ 或 OCF₃。在式 (II) 的化合物的一种实施方式中, R' 为氢或 (C₁-C₄) 烷基。在式 (II) 的化合物的一种实施方式中, R' 为氢或甲基。在式 (II) 的化合物的一种实施方式中, R' 为氢。在式 (II) 的化合物的另一种实施方式中, R' 为甲基。在式 (II) 的化合物的另一种实施方式中, R' 为 Cl。

[0115] 在式 (II) 的化合物的一种实施方式中, R₁、R₂ 和 R₃ 独立地为 (C₂-C₆) 烷基、(C₂-C₈) 烯基、(C₂-C₈) 炔基或 (C₃-C₈) 环烷基。在式 (II) 的化合物的一种实施方式中, R₁ 为 (C₂-C₄) 烷基。在式 (II) 的化合物的一种实施方式中, R₁ 为异丙基。在式 (II) 的化合物的一种实施方式中, R₂ 为 (C₂-C₄) 烷基。在式 (II) 的化合物的一种实施方式中, R₂ 为异丙基。在式 (II) 的化合物的一种实施方式中, R₃ 为 (C₂-C₄) 烷基。在式 (II) 的化合物的一种实施方式中, R₃ 为异丙基。

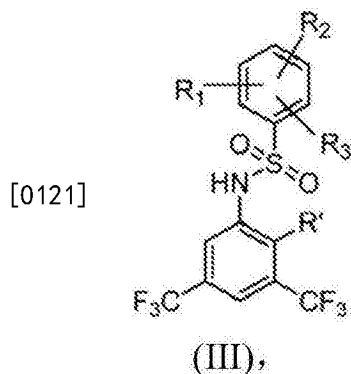
[0116] 在一种实施方式中, 本文提供了式 (III) 的化合物:



[0118] 或其对映异构体、对映异构体的混合物、或两种或更多种非对映异构体的混合物; 或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药。其中 R'、R₁、R₂ 和 R₃ 各自如本文定义的。

[0119] 在式 (III) 的化合物的一种实施方式中, R₁ 为 (C₁-C₄) 烷基。在式 (III) 的化合物的一种实施方式中, R₁ 为甲基、乙基或异丙基。在式 (III) 的化合物的一种实施方式中, R₂ 为氢或 (C₁-C₄) 烷基。在式 (III) 的化合物的一种实施方式中, R₂ 为甲基、异丙基或叔丁基。在式 (III) 的化合物的一种实施方式中, R₃ 为 (C₁-C₄) 烷基。在式 (III) 的化合物的一种实施方式中, R₃ 为甲基、乙基或异丙基。

[0120] 在一种实施方式中, 本文提供了式 (III) 的化合物:



[0122] 或其对映异构体、对映异构体的混合物、或两种或更多种非对映异构体的混合物; 或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药; 其中:

[0123] R'为氢、卤素、氰基、OH、OC(O)R_a、C(O)R_a、C(O)OR_a、C(O)NR_aR_b、NR_aC(O)R_b、NR_aR_b、OS(O)R_a、SR_a、S(O)R_a、S(O)₂R_a、S(O)₂NR_aR_b、NR_aS(O)₂R_b、(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基、(C₁-C₈)烷氧基、(C₂-C₈)烯氧基、(C₂-C₈)炔氧基、(C₃-C₈)环烷基、或(C₃-C₈)环烷氧基,其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、环烷基和环烷氧基各自任选地被一个或多个卤素取代;

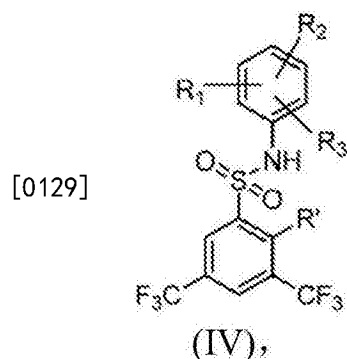
[0124] R₁、R₂和R₃独立地为(C₂-C₆)烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基或(C₃-C₈)环烷基,其中每个任选地被一个或多个卤素取代;和

[0125] R_a和R_b各自独立地为氢、(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基、(C₁-C₈)杂烷基、(C₃-C₈)环烷基、(C₇-C₁₂)芳烷基、苯基、(5至6元)杂芳基、或(3至7元)杂环基;或者R_a和R_b一起形成3至10元环。

[0126] 在式(III)的化合物的一种实施方式中,R'为氢、卤素、氰基、(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基、(C₁-C₈)烷氧基、(C₂-C₈)烯氧基、(C₂-C₈)炔氧基、(C₃-C₈)环烷基或(C₃-C₈)环烷氧基,其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、环烷基和环烷氧基各自任选地被一个或多个卤素取代。在式(III)的化合物的一种实施方式中,R'为氢、卤素、(C₁-C₈)烷基或(C₁-C₈)烷氧基,其中所述烷基或烷氧基各自任选地被一个或多个卤素取代。在式(III)的化合物的一种实施方式中,R'为氢、卤素、(C₁-C₄)烷基或(C₁-C₄)烷氧基,其中所述烷基或烷氧基各自任选地被一个或多个卤素取代。在式(III)的化合物的一种实施方式中,R'为氢、F、Cl、Br、(C₁-C₄)烷基、CF₃或OCF₃。在式(III)的化合物的一种实施方式中,R'为氢或(C₁-C₄)烷基。在式(III)的化合物的一种实施方式中,R'为氢或甲基。在式(III)的化合物的一种实施方式中,R'为氢。在式(III)的化合物的另一种实施方式中,R'为甲基。在式(III)的化合物的又一种实施方式中,R'为Cl。

[0127] 在式(III)的化合物的一种实施方式中,R₁、R₂和R₃独立地为(C₂-C₆)烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基或(C₃-C₈)环烷基。在式(III)的化合物的一种实施方式中,R₁为(C₂-C₄)烷基。在式(III)的化合物的一种实施方式中,R₁为异丙基。在式(III)的化合物的一种实施方式中,R₂为(C₂-C₄)烷基。在式(III)的化合物的一种实施方式中,R₂为异丙基。在式(III)的化合物的一种实施方式中,R₃为(C₂-C₄)烷基。在式(III)的化合物的一种实施方式中,R₃为异丙基。

[0128] 在一种实施方式中,本文提供了式(IV)的化合物:

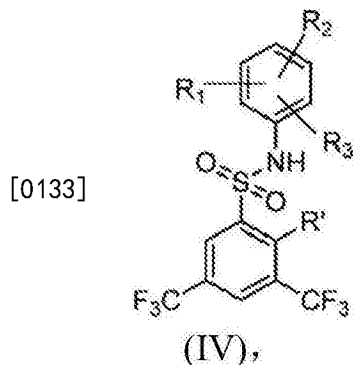


[0130] 或其对映异构体、对映异构体的混合物、或两种或更多种非对映异构体的混合物;或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药;其中R'、R₁、R₂和R₃各自如本文定义的。

[0131] 在式(IV)的化合物的一种实施方式中,R₁为(C₁-C₄)烷基。在式(IV)的化合物的一

种实施方式中, R_1 为甲基、乙基或异丙基。在式 (IV) 的化合物的一种实施方式中, R_2 为氢或 (C₁-C₄) 烷基。在式 (IV) 的化合物的一种实施方式中, R_2 为甲基、异丙基或叔丁基。在式 (IV) 的化合物的一种实施方式中, R_3 为 (C₁-C₄) 烷基。在式 (IV) 的化合物的一种实施方式中, R_3 为甲基、乙基或异丙基。

[0132] 在一种实施方式中, 本文提供了式 (IV) 的化合物:



[0134] 或其对映异构体、对映异构体的混合物、或两种或更多种非对映异构体的混合物; 或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药; 其中:

[0135] R' 为氢、卤素、氰基、OH、OC(O) R_a 、C(O) R_a 、C(O) OR_a、C(O) NR_aR_b、NR_aC(O) R_b 、NR_aR_b、OS(O) R_a 、SR_a、S(O) R_a 、S(O) ₂ R_a 、S(O) ₂NR_aR_b、NR_aS(O) ₂ R_b 、(C₁-C₈) 烷基、(C₂-C₈) 烯基、(C₂-C₈) 炔基、(C₁-C₈) 烷氧基、(C₂-C₈) 烯氧基、(C₂-C₈) 炔氧基、(C₃-C₈) 环烷基、或 (C₃-C₈) 环烷氧基, 其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、环烷基和环烷氧基各自任选地被一个或多个卤素取代;

[0136] R_1 、 R_2 和 R_3 独立地为 (C₂-C₆) 烷基、(C₂-C₈) 烯基、(C₂-C₈) 炔基或 (C₃-C₈) 环烷基, 其中每个任选地被一个或多个卤素取代; 和

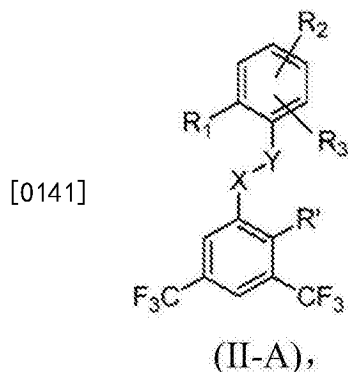
[0137] R_a 和 R_b 各自独立地为氢、(C₁-C₈) 烷基、(C₂-C₈) 烯基、(C₂-C₈) 炔基、(C₁-C₈) 杂烷基、(C₃-C₈) 环烷基、(C₇-C₁₂) 芳烷基、苯基、(5至6元) 杂芳基、或 (3至7元) 杂环基; 或者 R_a 和 R_b 一起形成 3 至 10 元环。

[0138] 在式 (IV) 的化合物的一种实施方式中, R' 为氢、卤素、氰基、(C₁-C₈) 烷基、(C₂-C₈) 烯基、(C₂-C₈) 炔基、(C₁-C₈) 烷氧基、(C₂-C₈) 烯氧基、(C₂-C₈) 炔氧基、(C₃-C₈) 环烷基或 (C₃-C₈) 环烷氧基, 其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、环烷基和环烷氧基各自任选地被一个或多个卤素取代。在式 (IV) 的化合物的一种实施方式中, R' 为氢、卤素、(C₁-C₈) 烷基或 (C₁-C₈) 烷氧基, 其中所述烷基或烷氧基各自任选地被一个或多个卤素取代。在式 (IV) 的化合物的一种实施方式中, R' 为氢、卤素、(C₁-C₄) 烷基或 (C₁-C₄) 烷氧基, 其中所述烷基或烷氧基各自任选地被一个或多个卤素取代。在式 (IV) 的化合物的一种实施方式中, R' 为氢、F、Cl、Br、(C₁-C₄) 烷基、CF₃ 或 OCF₃。在式 (IV) 的化合物的一种实施方式中, R' 为氢或 (C₁-C₄) 烷基。在式 (IV) 的化合物的一种实施方式中, R' 为氢或甲基。在式 (IV) 的化合物的一种实施方式中, R' 为氢。在式 (IV) 的化合物的另一种实施方式中, R' 为甲基。在式 (IV) 的化合物的又一种实施方式中, R' 为 Cl。

[0139] 在式 (IV) 的化合物的一种实施方式中, R_1 、 R_2 和 R_3 独立地为 (C₂-C₆) 烷基、(C₂-C₈) 烯基、(C₂-C₈) 炔基或 (C₃-C₈) 环烷基。在式 (IV) 的化合物的一种实施方式中, R_1 为 (C₂-C₄) 烷基。在式 (IV) 的化合物的一种实施方式中, R_1 为异丙基。在式 (IV) 的化合物的一种实施方式中,

R₂为(C₂-C₄)烷基。在式(IV)的化合物的一种实施方式中,R₂为异丙基。在式(IV)的化合物的一种实施方式中,R₃为(C₂-C₄)烷基。在式(IV)的化合物的一种实施方式中,R₃为异丙基。

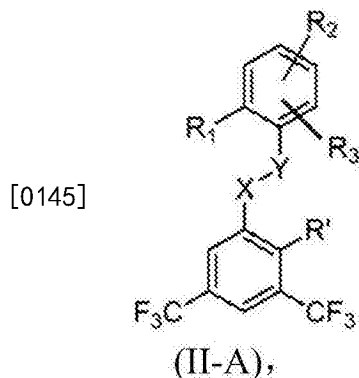
[0140] 在一种实施方式中,本文提供了式(II-A)的化合物:



[0142] 或其对映异构体、对映异构体的混合物、或两种或更多种非对映异构体的混合物;或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药;其中R'、R₁、R₂和R₃各自如本文定义的。

[0143] 在式(II-A)的化合物的一种实施方式中,R₁为(C₁-C₄)烷基。在式(II-A)的化合物的一种实施方式中,R₁为甲基、乙基或异丙基。在式(II-A)的化合物的一种实施方式中,R₂为氢或(C₁-C₄)烷基。在式(II-A)的化合物的一种实施方式中,R₂为甲基、异丙基或叔丁基。在式(II-A)的化合物的一种实施方式中,R₃为(C₁-C₄)烷基。在式(II-A)的化合物的一种实施方式中,R₃为甲基、乙基或异丙基。

[0144] 在一种实施方式中,本文提供了式(II-A)的化合物:



[0146] 或其对映异构体、对映异构体的混合物、或两种或更多种非对映异构体的混合物;或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药;其中:

[0147] X为NH,且Y为S(O)₂;或者X为S(O)₂,且Y为NH;

[0148] R'为氢、卤素、氰基、OH、OC(O)R_a、C(O)R_a、C(O)OR_a、C(O)NR_aR_b、NR_aC(O)R_b、NR_aR_b、OS(O)R_a、SR_a、S(O)R_a、S(O)₂R_a、S(O)₂NR_aR_b、NR_aS(O)₂R_b、(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基、(C₁-C₈)烷氧基、(C₂-C₈)烯氧基、(C₂-C₈)炔氧基、(C₃-C₈)环烷基、或(C₃-C₈)环烷氧基,其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、环烷基和环烷氧基各自任选地被一个或多个卤素取代;

[0149] R₁、R₂和R₃独立地为(C₂-C₆)烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基或(C₃-C₈)环烷基,其中每个任选地被一个或多个卤素取代;和

[0150] R_a和R_b各自独立地为氢、(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基、(C₁-C₈)杂烷基、(C₃-C₈)环烷基、(C₇-C₁₂)芳烷基、苯基、(5至6元)杂芳基、或(3至7元)杂环基;或者R_a和R_b一

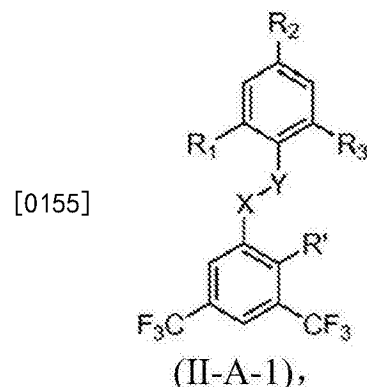
起形成3至10元环。

[0151] 在式(II-A)的化合物的一种实施方式中,X为NH且Y为S(O)₂。在式(II-A)的化合物的另一种实施方式中,X为S(O)₂且Y为NH。

[0152] 在式(II-A)的化合物的一种实施方式中,R'为氢、卤素、氰基、(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基、(C₁-C₈)烷氧基、(C₂-C₈)烯氧基、(C₂-C₈)炔氧基、(C₃-C₈)环烷基或(C₃-C₈)环烷氧基,其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、环烷基和环烷氧基各自任选地被一个或多个卤素取代。在式(II-A)的化合物的一种实施方式中,R'为氢、卤素、(C₁-C₈)烷基或(C₁-C₈)烷氧基,其中所述烷基或烷氧基各自任选地被一个或多个卤素取代。在式(II-A)的化合物的一种实施方式中,R'为氢、卤素、(C₁-C₄)烷基或(C₁-C₄)烷氧基,其中所述烷基或烷氧基各自任选地被一个或多个卤素取代。在式(II-A)的化合物的一种实施方式中,R'为氢、F、Cl、Br、(C₁-C₄)烷基、CF₃或OCF₃。在式(II-A)的化合物的一种实施方式中,R'为氢或(C₁-C₄)烷基。在式(II-A)的化合物的一种实施方式中,R'为氢或甲基。在式(II-A)的化合物的一种实施方式中,R'为氢。在式(II-A)的化合物的另一种实施方式中,R'为甲基。在式(II-A)的化合物的又一种实施方式中,R'为Cl。

[0153] 在式(II-A)的化合物的一种实施方式中,R₁、R₂和R₃独立地为(C₂-C₆)烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基或(C₃-C₈)环烷基。在式(II-A)的化合物的一种实施方式中,R₁为(C₂-C₄)烷基。在式(II-A)的化合物的一种实施方式中,R₁为异丙基。在式(II-A)的化合物的一种实施方式中,R₂为(C₂-C₄)烷基。在式(II-A)的化合物的一种实施方式中,R₂为异丙基。在式(II-A)的化合物的一种实施方式中,R₃为(C₂-C₄)烷基。在式(II-A)的化合物的一种实施方式中,R₃为异丙基。

[0154] 在一种实施方式中,本文提供了式(II-A-1)的化合物:

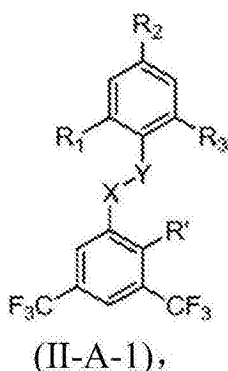


[0156] 或其对映异构体、对映异构体的混合物、或两种或更多种非对映异构体的混合物;或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药;其中R'、R₁、R₂和R₃各自如本文定义的。

[0157] 在式(II-A-1)的化合物的一种实施方式中,R₁为(C₁-C₄)烷基。在式(II-A-1)的化合物的一种实施方式中,R₁为甲基、乙基或异丙基。在式(II-A-1)的化合物的一种实施方式中,R₂为氢、或(C₁-C₄)烷基。在式(II-A-1)的化合物的一种实施方式中,R₂为甲基、异丙基或叔丁基。在式(II-A-1)的化合物的一种实施方式中,R₃为(C₁-C₄)烷基。在式(II-A-1)的化合物的一种实施方式中,R₃为甲基、乙基或异丙基。

[0158] 在一种实施方式中,本文提供了式(II-A-1)的化合物:

[0159]



[0160] 或其对映异构体、对映异构体的混合物、或两种或更多种非对映异构体的混合物；或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药；其中：

[0161] X为NH，且Y为S(O)₂；或者X为S(O)₂，且Y为NH；

[0162] R'为氢、卤素、氰基、OH、OC(O)R_a、C(O)R_a、C(O)OR_a、C(O)NR_aR_b、NR_aC(O)R_b、NR_aR_b、OS(O)R_a、SR_a、S(O)R_a、S(O)₂R_a、S(O)₂NR_aR_b、NR_aS(O)₂R_b、(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基、(C₁-C₈)烷氧基、(C₂-C₈)烯氧基、(C₂-C₈)炔氧基、(C₃-C₈)环烷基、或(C₃-C₈)环烷氧基，其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、环烷基和环烷氧基各自任选地被一个或多个卤素取代；

[0163] R₁、R₂和R₃独立地为(C₂-C₆)烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基或(C₃-C₈)环烷基，其中每个任选地被一个或多个卤素取代；和

[0164] R_a和R_b各自独立地为氢、(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基、(C₁-C₈)杂烷基、(C₃-C₈)环烷基、(C₇-C₁₂)芳烷基、苯基、(5至6元)杂芳基、或(3至7元)杂环基；或者R_a和R_b一起形成3至10元环。

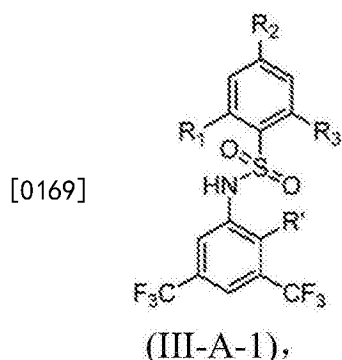
[0165] 在式(II-A-1)的化合物的一种实施方式中，X为NH且Y为S(O)₂。在式(II-A-1)的化合物的另一种实施方式中，X为S(O)₂且Y为NH。

[0166] 在式(II-A-1)的化合物的一种实施方式中，R'为氢、卤素、氰基、(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基、(C₁-C₈)烷氧基、(C₂-C₈)烯氧基、(C₂-C₈)炔氧基、(C₃-C₈)环烷基或(C₃-C₈)环烷氧基，其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、环烷基和环烷氧基各自任选地被一个或多个卤素取代。在式(II-A-1)的化合物的一种实施方式中，R'为氢、卤素、(C₁-C₈)烷基或(C₁-C₈)烷氧基，其中所述烷基或烷氧基各自任选地被一个或多个卤素取代。在式(II-A-1)的化合物的一种实施方式中，R'为氢、卤素、(C₁-C₄)烷基或(C₁-C₄)烷氧基，其中所述烷基或烷氧基各自任选地被一个或多个卤素取代。在式(II-A-1)的化合物的一种实施方式中，R'为氢、F、Cl、Br、(C₁-C₄)烷基、CF₃或OCF₃。在式(II-A-1)的化合物的一种实施方式中，R'为氢或(C₁-C₄)烷基。在式(II-A-1)的化合物的一种实施方式中，R'为氢或甲基。在式(II-A-1)的化合物的一种实施方式中，R'为氢。在式(II-A-1)的化合物的另一种实施方式中，R'为甲基。在式(II-A-1)的化合物的又一种实施方式中，R'为Cl。

[0167] 在式(II-A-1)的化合物的一种实施方式中，R₁、R₂和R₃独立地为(C₂-C₆)烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基或(C₃-C₈)环烷基。在式(II-A-1)的化合物的一种实施方式中，R₁为(C₂-C₄)烷基。在式(II-A-1)的化合物的一种实施方式中，R₁为异丙基。在式(II-A-1)的化合物的一种实施方式中，R₂为(C₂-C₄)烷基。在式(II-A-1)的化合物的一种实施方式中，R₂为异丙基。在式(II-A-1)的化合物的一种实施方式中，R₃为(C₂-C₄)烷基。在式(II-A-1)的化合物

的一种实施方式中, R₃为异丙基。

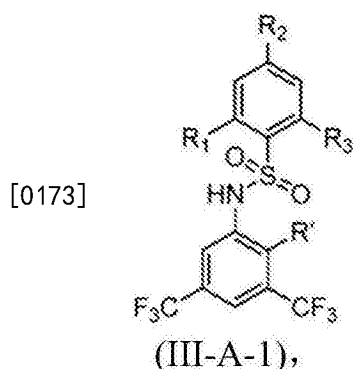
[0168] 在一种实施方式中, 本文提供了式 (III-A-1) 的化合物:



[0170] 或其对映异构体、对映异构体的混合物、或两种或更多种非对映异构体的混合物; 或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药; 其中R', R₁、R₂和R₃各自如定义本文的。

[0171] 在式 (III-A-1) 的化合物的一种实施方式中, R₁为(C₁-C₄) 烷基。在式 (III-A-1) 的化合物的一种实施方式中, R₁为甲基、乙基或异丙基。在式 (III-A-1) 的化合物的一种实施方式中, R₂为氢或(C₁-C₄) 烷基在式 (III-A-1) 的化合物的一种实施方式中, R₂为甲基、异丙基或叔丁基。在式 (III-A-1) 的化合物的一种实施方式中, R₃为(C₁-C₄) 烷基。在式 (III-A-1) 的化合物的一种实施方式中, R₃为甲基、乙基或异丙基。

[0172] 在一种实施方式中, 本文提供了式 (III-A-1) 的化合物:



[0174] 或其对映异构体、对映异构体的混合物、或两种或更多种非对映异构体的混合物; 或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药; 其中:

[0175] X为NH, 且Y为S(O)₂; 或者X为S(O)₂, 且Y为NH;

[0176] R' 为氢、卤素、氰基、OH、OC(O)R_a、C(O)R_a、C(O)OR_a、C(O)NR_aR_b、NR_aC(O)R_b、NR_aR_b、OS(O)R_a、SR_a、S(O)R_a、S(O)₂R_a、S(O)₂NR_aR_b、NR_aS(O)₂R_b、(C₁-C₈) 烷基、(C₂-C₈) 烯基、(C₂-C₈) 炔基、(C₁-C₈) 烷氧基、(C₂-C₈) 烯氧基、(C₂-C₈) 炔氧基、(C₃-C₈) 环烷基、或(C₃-C₈) 环烷氧基, 其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、环烷基和环烷氧基各自任选地被一个或多个卤素取代;

[0177] R₁、R₂和R₃独立地为(C₂-C₆) 烷基、(C₂-C₈) 烯基、(C₂-C₈) 炔基或(C₃-C₈) 环烷基, 其中每个任选地被一个或多个卤素取代; 和

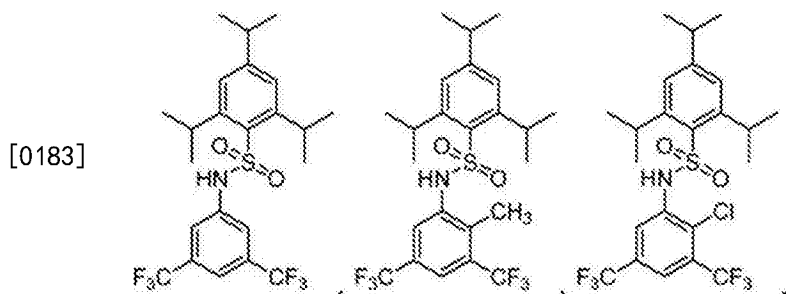
[0178] R_a和R_b各自独立地为氢、(C₁-C₈) 烷基、(C₂-C₈) 烯基、(C₂-C₈) 炔基、(C₁-C₈) 杂烷基、(C₃-C₈) 环烷基、(C₇-C₁₂) 芳烷基、苯基、(5至6元) 杂芳基、或(3至7元) 杂环基; 或R_a和R_b一起形成3至10元环。

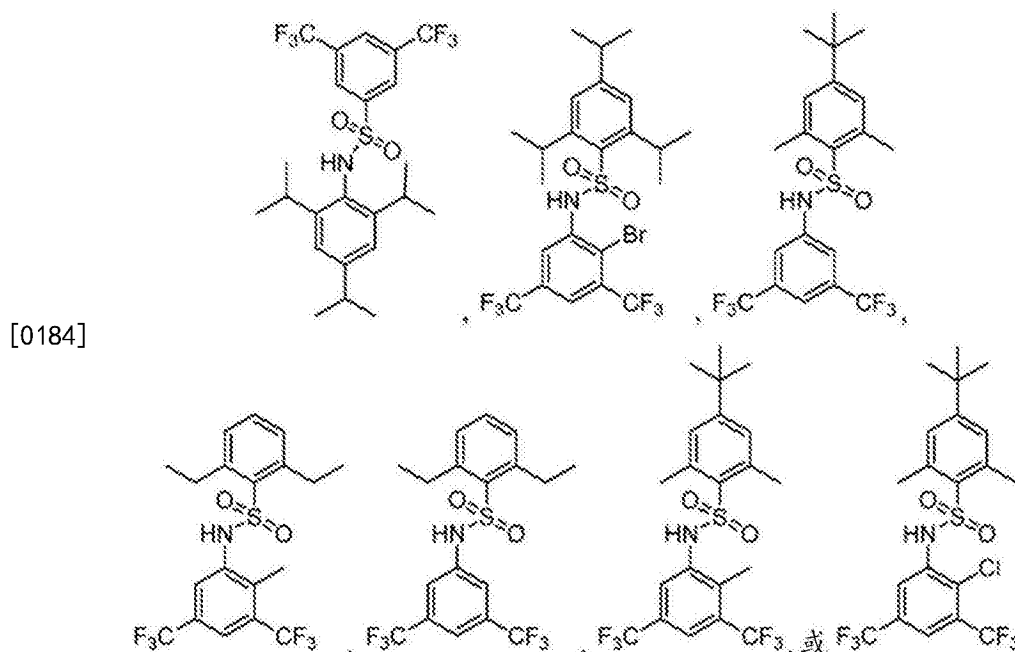
[0179] 在式(III-A-1)的化合物的一种实施方式中,X为NH且Y为S(O)₂。在式(III-A-1)的化合物的另一种实施方式中,X为S(O)₂且Y为NH。

[0180] 在式(III-A-1)的化合物的一种实施方式中,R'为氢、卤素、氰基、(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基、(C₁-C₈)烷氧基、(C₂-C₈)烯氧基、(C₂-C₈)炔氧基、(C₃-C₈)环烷基或(C₃-C₈)环烷氧基,其中所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、环烷基和环烷氧基各自任选地被一个或多个卤素取代。在式(III-A-1)的化合物的一种实施方式中,R'为氢、卤素、(C₁-C₈)烷基或(C₁-C₈)烷氧基,其中所述烷基或烷氧基各自任选地被一个或多个卤素取代。在式(III-A-1)的化合物的一种实施方式中,R'为氢、卤素、(C₁-C₄)烷基或(C₁-C₄)烷氧基,其中所述烷基或烷氧基各自任选地被一个或多个卤素取代。在式(III-A-1)的化合物的一种实施方式中,R'为氢、F、Cl、Br、(C₁-C₄)烷基、CF₃或OCF₃。在式(III-A-1)的化合物的一种实施方式中,R'为氢或(C₁-C₄)烷基。在式(III-A-1)的化合物的一种实施方式中,R'为氢或甲基。在式(III-A-1)的化合物的一种实施方式中,R'为氢。在式(III-A-1)的化合物的另一种实施方式中,R'为甲基。在式(III-A-1)的化合物的又一种实施方式中,R'为Cl。

[0181] 在式(III-A-1)的化合物的一种实施方式中,R₁、R₂和R₃独立地为(C₂-C₆)烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基或(C₃-C₈)环烷基。在式(III-A-1)的化合物的一种实施方式中,R₁为(C₂-C₄)烷基。在式(III-A-1)的化合物的一种实施方式中,R₁为异丙基。在式(III-A-1)的化合物的一种实施方式中,R₂为(C₂-C₄)烷基。在式(III-A-1)的化合物的一种实施方式中,R₂为异丙基。在式(III-A-1)的化合物的一种实施方式中,R₃为(C₂-C₄)烷基。在式(III-A-1)的化合物的一种实施方式中,R₃为异丙基。

[0182] 在一种实施方式中,式(III-A-1)的化合物的具体实例包括,但不限于下述化合物:





[0185] 本发明涵盖所有上述实施方式的组合。

[0186] 应当注意到,如果描述的结构和结构提供的名称之间存在矛盾,则以所描述的结构为准。另外,如果结构或结构一部分的立体化学没有以例如粗体或虚线表示,则将该结构或结构部分解释为涵盖其所有立体异构体。当本文提供的化合物包含烯基或亚烯基时,则该化合物可以作为几何学顺式/反式(或Z/E)异构体之一或其混合物存在。当结构异构体为可互变的时,则该化合物可以作为单一互变异构体或互变异构体的混合物存在。这可采用包含例如亚氨基、酮或脒基的化合物的质子互变异构形式;或包含芳香部分的化合物中所谓价互变异构形式。由此可见单个化合物可显示出超过一种异构。

[0187] 本文提供的化合物可以是对映异构体纯的,如单一对映异构体或单一非对映异构体,或立体异构混合物,如对映异构体的混合物,例如两种对映异构体的外消旋混合物;或两种或更多种非对映异构体的混合物。在某些情况下,对于在体内进行差向异构化的化合物而言,本领域技术人员应当认识到给药其(R)形式的化合物等同于给药其(S)形式的化合物。用于制备/分离单独对映异构体的常规方法包括从合适光学纯的前体合成、从非手性起始原料不对称合成、或对映异构体混合物的拆分,例如通过手性色谱法、重结晶、拆分、非对映体盐形成或分离之后衍生成非对映体加合物。

[0188] 当本文提供的化合物包含酸性或碱性部分时,其也可作为可药用盐来提供(参见,例如Berge等人,J.Pharm.Sci.1977,66,1-19;和Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use, Stahl和Wermuth编著,Wiley-VCH和VHCA,苏黎世,2002)。

[0189] 在制备可药用盐中使用的合适的酸包括,但不限于:乙酸、2,2-二氯乙酸、酰基化的氨基酸、己二酸、褐藻酸、抗坏血酸、L-天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、硼酸、(+)-樟脑酸、樟脑磺酸、(+)-(1S)-樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、柠檬酸、环拉酸、环己基氨基磺酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羟基-乙磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖二酸、龙胆酸、葡庚糖酸、D-葡萄糖酸、D-葡萄糖醛酸、L-谷氨酸、 α -酮戊二酸、乙醇酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、氢碘酸、(+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、(-)-L-苹果酸、丙二酸、(±)-DL-扁桃酸、甲磺酸、萘-2-磺酸、萘-1,5-二磺酸、1-羟基-2-萘

甲酸、烟酸、硝酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、扑酸、高氯酸、磷酸、L-焦谷氨酸、糖二酸、水杨酸、4-氨基-水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、单宁酸、(+)-L-酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、十一碳烯酸和戊酸。

[0190] 在制备可药用盐中使用的合适的碱包括,但不限于:无机碱,如氢氧化镁、氢氧化钙、氢氧化钾、氢氧化锌或氢氧化钠;和有机碱,如伯、仲、叔和季、脂肪族和芳香族胺,包括L-精氨酸、苄乙苄胺、苄星、胆碱、丹醇、二乙醇胺、二乙胺、二甲胺、二丙胺、二异丙胺、2-(二乙基氨基)-乙醇、乙醇胺、乙胺、乙二胺、异丙胺、N-甲基-葡萄糖胺、哈胺、1H-咪唑、L-赖氨酸、吗啉、4-(2-羟乙基)吗啉、甲胺、哌啶、哌嗪、丙胺、吡咯烷、1-(2-羟乙基)吡咯烷、吡啶、奎宁环、喹啉、异喹啉、仲胺、三乙醇胺、三甲胺、三乙胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇和氨基丁三醇。

[0191] 在一些实施方式中,本文提供的化合物为本文化合物与一种或多种下述物质的药理学可接受的盐:盐酸、硫酸、磷酸、乙酸、柠檬酸、草酸、丙二酸、水杨酸、苹果酸、富马酸、琥珀酸、抗坏血酸、马来酸、甲磺酸和羟乙基磺酸(isoethonic acids);和碳酸钾、氢氧化钠或氢氧化钾、氨、三乙胺和三乙醇胺中的一种或多种。

[0192] 本文提供的化合物也可以作为前药来提供,其是例如式I的化合物的功能衍生物,并且很容易在体内转化为母体化合物。前药通常是有用的,因为在某些情况下,它们可能比母体化合物更容易给药。它们可以例如被口服给药而生物利用,然而母体化合物则不能口服。前药在药物组合物中也可以比母体化合物具有更高的溶解度。前药可以通过各种机制转化为母体药物,包括酶解过程和新陈代谢水解。参见,例如Harper, *Progress in Drug Research* 1962, 4, 221-294; Morozowich等人,在 *Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs* 中, Roche编著, APHA Acad. Pharm. Sci. 1977; *Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application*, Roche ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1987; *Design of Prodrugs*, Bundgaard, Elsevier, 1985; Wang等人, *Curr. Pharm. Design* 1999, 5, 265-287; Pauletti等人, *Adv. Drug. Delivery Rev.* 1997, 27, 235-256; Mizen等人, *Pharm. Biotech.* 1998, 11, 345-365; Gagnault等人, *Pract. Med. Chem.* 1996, 671-696; Asgharnejad in *Transport Processes in Pharmaceutical Systems*, Amidon等人, ed., Marcell Dekker, 185-218, 2000; Balant等人, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 1990, 15, 143-53; Balimane & Sinko, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1999, 39, 183-209; Browne, *Clin. Neuropharmacol.* 1997, 20, 1-12; Bundgaard, *Arch. Pharm. Chem.* 1979, 86, 1-39; Bundgaard, *Controlled Drug Delivery* 1987, 17, 179-96; Bundgaard, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1992, 8, 1-38; Fleisher等人, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 19, 115-130; Fleisher等人, *Methods Enzymol.* 1985, 112, 360-381; Farquhar等人, *J. Pharm. Sci.* 1983, 72, 324-325; Freeman等人, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1991, 875-877; Friis和Bundgaard, *Eur. J. Pharm. Sci.* 1996, 4, 49-59; Gangwar等人, *Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs*, 1977, 409-421; Nathwani和Wood, *Drugs* 1993, 45, 866-94; Sinhababu和Thakker, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 19, 241-273; Stella等人, *Drugs* 1985, 29, 455-73; Tan等人, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1999, 39, 117-151; Taylor, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 19, 131-148; Valentino和Borchardt, *Drug Discovery Today* 1997, 2, 148-155; Wiebe and Knaus, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1999, 39,

63-80;以及Waller等人,Br.J.Clin.Pharmac.1989,28,497-507。

[0193] C. 合成方法

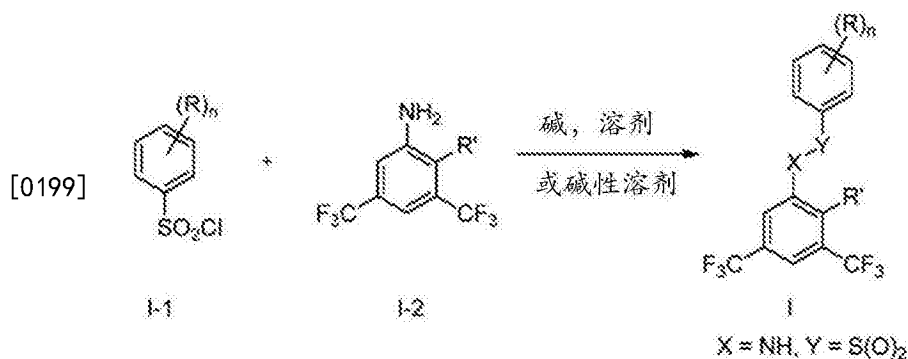
[0194] 下述方案提供用于制备本文提供的化合物的示例性的合成方法。本领域普通技术人员应当理解可以施用类似的方法制备本文提供的化合物。换言之,本领域普通技术人员应当认识到可以对试剂、保护基、反应条件和反应顺序进行适当调整以实施期望的实施方式。反应可以按比例上调或下调,以适合于待制备物质的量。在一种实施方式中,本文提供的化合物可以通过类似于实施例公开的方法和技术制备。在一种实施方式中,本文提供的化合物可以通过用于偶联磺酰氯或酰基氯与胺的本领域已知方法和技术来制备。在一种实施方式中,所述磺酰氯可以通过本领域已知的方法和技术制备。

[0195] 在一种实施方式中,用于制备本文提供的化合物的起始原料可以由商业来源获得。在一种实施方式中,用于制备本文提供的化合物的起始原料可以按照本领域已知的方法或条件制备。

[0196] 在一种实施方式中,本文提供的化合物可以按照方案1制备。在一种实施方式中,所述化合物是通过将过量或近似相等摩尔量的磺酰氯加入到合适的胺和碱(例如N,N-二异丙基乙胺)在溶剂(例如二氯甲烷)中的溶液来制备。在一种实施方式中,所述化合物是通过将过量或近似相等摩尔量的磺酰氯加入到合适的胺在碱性溶剂(例如吡啶)中的溶液来制备。在一种实施方式中,之后,在室温下搅拌反应直到反应完成,如通过例如薄层色谱法监测。在一种实施方式中,该反应物进行用稀HCl的水性处理(workup)洗涤,接着用饱和的NaHCO₃水溶液和盐水洗涤。在一种实施方式中,该反应物进行用0.1N HCl,接着用0.1N NaOH溶液和盐水的水性处理洗涤。在一种实施方式中,在水性处理之后,经MgSO₄干燥反应混合物并浓缩。在一种实施方式中,可以通过柱色谱或通过硅胶填料(使用洗脱液如乙酸乙酯/己烷)进一步纯化该化合物。在一种实施方式中,可以使用用己烷研磨进一步纯化该化合物。在一种实施方式中,通过LCMS分析该化合物。在一种实施方式中,通过¹H NMR分析该化合物。

[0197] 在一种实施方式中,可以按照方案1制备其中X为NH且Y为S(O)₂的式(I)的化合物,其中中间体I-1和I-2可以由商业来源或者可以按照本领域已知的方法制备。R、R'和n为如本文在别处定义的。在一种实施方式中,在方案1的反应中使用的碱为三乙胺或二异丙基乙胺。在一种实施方式中,方案1的反应是在碱性溶剂中进行的。在一种实施方式中,方案1的反应在无水吡啶中进行。

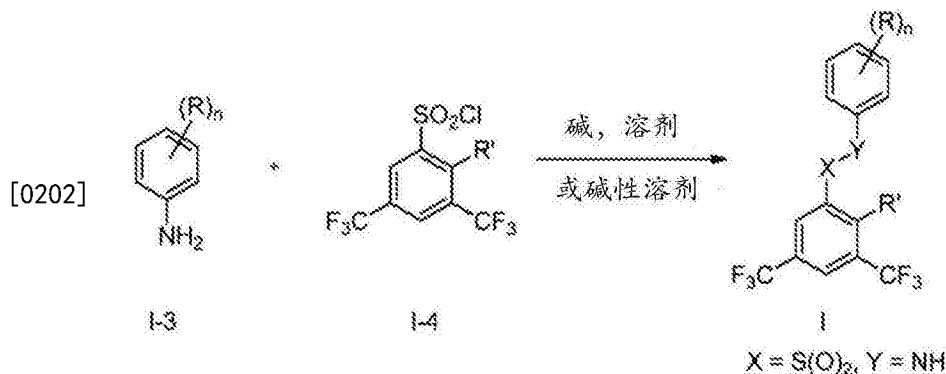
[0198] 方案1



[0200] 在一种实施方式中,以按照方案2制备其中X为S(O)₂且Y为NH的式(I)的化合物,其

中中间体I-3和I-4可以由商业来源或者可以按照本领域已知的方法制备。R、R'和n为如本文在别处定义的。在一种实施方式中,在方案2的反应中使用的碱为三乙胺或二异丙基乙胺。在一种实施方式中,方案2的反应是在碱性溶剂中进行的。在一种实施方式中,方案2的反应在无水吡啶中进行。

[0201] 方案2



[0203] 在一种实施方式中,可以通过实施例公开的方法和技术,以及用于偶联磺酰氯和胺的已知有机合成技术制备本文提供的化合物。

[0204] D. 药物组合物

[0205] 在一种实施方式中,本文提供了药物组合物,其包含如本文别处定义的式(I)的化合物、或其对映异构体、对映异构体的混合物或非对映异构体的混合物、或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药,和至少一种可药用赋形剂、助剂、载体、缓冲剂或稳定剂。

[0206] 在一种实施方式中,所述可药用赋形剂、助剂、载体缓冲剂或稳定剂是无毒的,且不会干扰活性成分的功效。载体或其他物质的精确性质将取决于给药途径,其可以口服或注射,如经皮注射、皮下注射或静脉注射。

[0207] 在一种实施方式中,药物组合物以用于口服给药的剂型提供,其包括本文提供的化合物,例如式(I)的化合物,或其对映异构体、对映异构体的混合物或非对映异构体的混合物、或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药,和一种或多种可药用赋形剂或载体。配制用于口服给药的本文提供的药物组合物可以是片剂、胶囊剂、粉剂或液体形式。片剂可以包括固体载体或助剂。液体药物组合物通常包括液体载体,如水、石油、动物油或植物油、或矿物油或合成油。可以加入生理盐溶液、右旋糖或其他糖类溶液或二醇如乙二醇、丙二醇或聚乙二醇。胶囊剂可以包括固体载体如明胶。

[0208] 在另一种实施方式中,药物组合物和一种或多种可药用赋形剂或载体以用于肠胃外给药的剂型提供。当药物组合物可以配制用于静脉内、经皮或皮下注射时,活性成分将是肠胃外可接受的水溶液形式,其为无热原的,且具有合适的pH、等渗性和稳定性。本领域相应技术人员能够使用例如等渗载体,如氯化钠注射液、林格氏注射剂或乳酸化的林格氏注射剂制备合适的溶液。根据需要,可以加入防腐剂、稳定剂、缓冲剂、抗氧剂和/或其他添加剂。

[0209] 在又一种实施方式中,药物组合物以用于局部给药的剂型提供,其包括本文提供的化合物和一种或多种可药用赋形剂或载体。

[0210] 在一种实施方式中,药物组合物也可以配制成改性释放剂型,包括延迟释放、延缓释放、延长释放、缓释、脉冲释放、控制释放、加速释放和快速释放、靶向释放、程序化释放和

胃滞留剂型。这些剂型可以根据本领域技术人员已知的常规方法和技术制备(参见,例如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, *supra*; Modified-Release Drug Delivery Technology, 第2版, Rathbone 等人编著, Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2008)。

[0211] 在一种实施方式中,本文提供的药物组合物可以以单位剂量形式或多剂量形式提供。如本文使用的单位剂量形式指物理上分散的单位,适于给药至人和动物受试者,并按本领域已知的独立包装。每个单位-剂量包含足以产生期望治疗效果的预定量的活性成分以及所需的药物载体或赋形剂。单位剂量形式的实例包括安瓿瓶、注射剂和单独包装的片剂和胶囊。单位剂量形式可以分次或多次给药。多剂量形式是在单一容器中包装的多个相同单位剂量形式,以隔离的单位剂量形式给药。多剂量形式的实例包括小瓶、片剂或胶囊剂的瓶、或者品脱或加仑的瓶。

[0212] 在一种实施方式中,本文提供的药物组合物可以一次给药,或以时间间隔多次给药。应该理解,精确剂量和治疗时间可以根据待治疗的患者的年龄、体重和病情而变化,并且可以利用已知的试验设计或者从体内或体外试验或诊断数据外推来经验地确定。应当进一步理解,对于任何特定的个体,具体给药方案应当根据个体的需要和给予或监督制剂给药的人员的专业判断随时间调整。

[0213] 在另一种实施方式中,本文提供的药物组合物进一步包括一种或多种如本文定义的化疗剂。

[0214] 在又一种实施方式中,本文提供式(I)的化合物或其对映异构体、对映异构体的混合物或非对映异构体的混合物、或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药在制备用于治疗一种或多种本文公开病症的药物中的用途。在一些实施方式中,药物为片剂、胶囊剂、粉剂或液体形式。在某些实施方式中,药物为如本文描述配制的。

[0215] 1. 口服给药

[0216] 在一种实施方式中,本文提供的用于口服给药的药物组合物可以以用于口服给药的固体、半固体或液体剂型提供。如本文使用的,口服给药还包括口腔、舌和舌下给药。合适的口服剂型包括,但不限于,片剂、速溶片(fastmelts)、咀嚼片、胶囊剂、丸剂、药条、糖锭剂、锭剂、软锭剂、扁囊剂、小药丸、药用口香糖、散装粉、泡腾或非泡腾粉末或颗粒、口服雾剂(oral mists)、溶液、乳剂、混悬剂、糯米纸囊剂、喷剂、酏剂和糖浆。除了活性成分之外,药物组合物可以包含一种或多种可药用载体或赋形剂,包括但不限于粘结剂、填充剂、稀释剂、崩解剂、润湿剂、润滑剂、助流剂、着色剂、染料迁移抑制剂、甜味剂、矫味剂、乳化剂、助悬剂和分散剂、防腐剂、溶剂、非水液体、有机酸和二氧化碳源。

[0217] 在一种实施方式中,粘合剂或制粒剂赋予片剂粘结性,以确保片剂在压缩后完好无损。适合的粘合剂或制粒剂包括,但不限于,淀粉,如玉米淀粉、马铃薯淀粉和预糊化淀粉(例如, STARCH1500);明胶;糖类,如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糖蜜和乳糖;天然和合成树胶,如阿拉伯胶、海藻酸、海藻酸盐、爱尔兰苔提取物、潘瓦尔胶、茄替胶、依莎贝果外皮(isabgol husks)的胶液、羧甲基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、Veegum、落叶松阿拉伯半乳聚糖、粉状西黄蓍胶和瓜尔胶;纤维素类,如乙基纤维素、醋酸纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC);微晶纤维素,如AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-

105 (FMC Corp., Marcus Hook, PA); 及其混合物。适合的填充剂包括,但不限于,滑石粉、碳酸钙、微晶纤维素、粉状纤维素、葡聚糖结合剂(dextrates)、高岭土、甘露醇、硅酸、山梨醇、淀粉、预胶化淀粉及其混合物。粘合剂或填充剂在本文提供的药物组合物中的量随制剂类型而变化,且由本领域技术人员容易地确定。粘合剂或填充剂在本文提供药物组合物中的存在量可以为约50至约99%重量。

[0218] 在一种实施方式中,合适的稀释剂包括,但不限于,磷酸二钙、硫酸钙、乳糖、山梨醇、蔗糖、肌醇、纤维素、高岭土、甘露醇、氯化钠、无水淀粉和粉状糖。某些稀释剂,如甘露醇、乳糖、山梨醇、蔗糖和肌醇,当以足够量存在时,可以赋予一些压制片各种性能,使得能够通过咀嚼在嘴中崩解。这种压制片可以用作咀嚼片。稀释剂在本文提供的药物组合物中的含量随制剂的类型而变化,且容易由本领域普通技术人员确定。

[0219] 在一种实施方式中,合适的崩解剂包括,但不限于琼脂;膨润土;纤维素类,如甲基纤维素和羧甲基纤维素;木制品;天然海绵;阳离子交换树脂;海藻酸;树胶类,如瓜尔豆胶和Veegum HV;柑橘纸浆;交联纤维素类,如交联羧甲基纤维素;交联聚合物,如交联维酮;交联淀粉;碳酸钙;微晶纤维素,如淀粉乙醇酸钠;波拉克林钾;淀粉类,如玉米淀粉、马铃薯淀粉、木薯淀粉和预糊化淀粉;粘土;木质素(aligns);其混合物。崩解剂在本文提供的药物组合物中的含量随制剂的类型而变化,且容易由本领域普通技术人员确定。崩解剂在本文提供的药物组合物中的含量随制剂的类型而变化,且容易由本领域普通技术人员确定。本文提供的药物组合物可以包含约0.5%至约15%,或约1%至约5%重量的崩解剂。

[0220] 在一种实施方式中,合适的润滑剂包括,但不限于,硬脂酸钙;硬脂酸镁;矿物油;轻质矿物油;甘油;山梨醇;甘露醇;二醇类,如甘油山萘酸酯和聚乙二醇(PEG);硬脂酸;十二烷基硫酸钠;滑石;氢化植物油;包括花生油、棉籽油、向日葵油、芝麻油、橄榄油、玉米油和豆油;硬脂酸锌;油酸乙酯;月桂酸乙酯;琼脂;淀粉;石松子;硅石或硅胶,如AEROSIL® 200 (W.R.Grace Co., Baltimore, MD) 和 CAB-O-CAB-O-SIL® (Cabot Co. of Boston, MA); 及其混合物。本文提供的药物组合物可以包含约0.1至约5%重量的润滑剂。

[0221] 在一种实施方式中,合适的助流剂包括,但不限于,胶态二氧化硅、CAB-O-CAB-O-SIL® (Cabot Co. of Boston, MA) 和无石棉滑石粉。合适的着色剂包括,但不限于,任何经批准认证的水溶性的FD&C染料,和在氧化铝水合物上悬浮的水不溶性的FD&C染料和色淀及其混合物。色淀是由水溶性染料吸附到重金属水合氧化物上组合,产生不溶性的染料形式。合适的调味剂包括,但不限于,来自植物如水果中提取的天然香料,和产生愉快味觉的化合物的合成混合物,如薄荷油和水杨酸甲酯。合适的甜味剂包括,但不限于,蔗糖、乳糖、甘露醇、糖浆、甘油和人造甜味剂,如糖精和阿司帕坦。合适的乳化剂包括,但不限于,明胶、阿拉伯胶、西黄蓍胶、膨润土和表面活性剂,如聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯(TWEEN® 20)、聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯80(TWEEN® 80)和油酸三乙醇胺酯。合适的助悬剂和分散剂包括,但不限于,羧甲基纤维素钠、果胶、西黄蓍胶、Veegum、阿拉伯胶、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。合适的防腐剂包括,但不限于,甘油、尼泊金甲酯和尼泊金丙酯、苯甲酸、苯甲酸钠和醇。合适的润湿剂包括,但不限于,单硬脂酸丙二醇酯、脱水山梨醇单油酸酯、单月桂酸二甘醇酯和月桂醇聚氧乙烯醚。合适的溶剂包括,但不限于,甘油、山梨醇、乙醇和糖浆。在乳剂中使用的合适的非水性液体包括,但不限于,矿物油和棉籽油。合适的有机酸包括,但不限于,柠檬酸和酒石酸。合适的二氧化碳

源包括,但不限于,碳酸氢钠和碳酸钠。

[0222] 应当理解许多载体和赋形剂可以发挥多种功能,即使在同一制剂中。

[0223] 在一种实施方式中,本文提供的用于口服给药的药物组合物可以作为压制片、研制片(tablet triturates)、可咀嚼锭剂、迅速溶解片剂、多压制片或肠包衣片剂、糖衣或膜衣片剂提供。肠包衣片是用抵抗胃酸作用,但在肠道内溶解或崩解的物质包衣的压制片,从而在胃部的酸性环境中保护活性成分。肠包衣包括,但不限于脂肪酸、脂肪、水杨酸苯酯、蜡、虫胶、氯化虫胶和醋酸纤维素邻苯二甲酸酯。糖衣片是用糖衣包围的压制片,糖衣可有利地掩盖令人不愉快的味道或气味和保护片剂不被氧化。膜衣片是用水溶性物质的薄层或膜覆盖的压制片。膜衣包括,但不限于羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙二醇4000和醋酸纤维素邻苯二甲酸酯。膜包衣赋予与糖衣相同的一般特性。多压制片是由超过一个的压制周期形成的压制片,包括分层片剂和压制-包衣或干-包衣片剂。

[0224] 在一种实施方式中,片剂剂型可以从粉末、结晶或颗粒状形式的活性成分单独或与一种或多种本文描述的载体或赋形剂(包括粘合剂、崩解剂、控释聚合物、润滑剂、稀释剂和/或着色剂)组合来制备。调味剂和甜味剂特别地用于形成咀嚼片和锭剂。

[0225] 在一种实施方式中,本文提供的用于口服给药的药物组合物可作为软胶囊或硬胶囊提供,可以由明胶、甲基纤维素、淀粉或海藻酸钙制备。硬明胶胶囊,也称为干-填充胶囊(DFC),由两部分组成,一部分滑过覆盖另一部分,从而完全封闭活性成分。软弹性胶囊(SEC)是一种柔软、球状壳,如明胶壳,通过加入甘油、山梨醇或类似的多元醇塑化。软明胶壳可以包含防腐剂,以防止微生物生长。合适的防腐剂是如本文所述的那些,包括尼泊金甲酯和尼泊金丙酯,及山梨酸。本文提供的液体、半固体和固体剂型可以包囊在胶囊中。合适的液体和半固体剂型包括在碳酸亚丙酯、植物油或甘油三酯中的溶液和悬浮液。包含这样的溶液的胶囊可以根据如在美国专利号4,328,245;4,409,239和4,410,545中描述的制备。如本领域技术人员已知的,胶囊也可以被涂布,从而改变或维持活性成分的溶出。

[0226] 在一种实施方式中,本文提供的用于口服给药的药物组合物可以以液体和半固体剂型提供,包括乳剂、溶液、混悬剂、酞剂和糖浆剂。乳剂是一种两相体系,其中一种液体以小球的形式分散在另一种液体中,其可以是水包油型或油包水型。乳剂可以包括可药用非水液体或溶剂、乳化剂和防腐剂。混悬剂可以包括可药用助悬剂和防腐剂。水性醇溶液可以包括可药用缩醛,如低级烷基醛的二(低级烷基)缩醛,例如,乙醛二乙基缩醛;和具有一个或多个羟基的水可混溶溶剂,如丙二醇和乙醇。酞剂是透明的、有甜味的水醇溶液。糖浆剂是糖的浓水溶液,例如蔗糖,也可以包含防腐剂。对于液体剂型,例如,在聚乙二醇中的溶液可以用足够量的可药用液体载体(例如,水)稀释,以方便测定给药。

[0227] 在一种实施方式中,其他有用的液体和半固体剂型包括,但不限于包含本文提供的活性成分和二烷基化的单或聚烷撑二醇的那些,包括1,2-二甲氧基甲烷、二甘醇二甲醚、三甘醇二甲醚、四甘醇二甲醚、聚乙二醇-350-二甲醚、聚乙二醇-550-二甲醚、聚乙二醇-750-二甲醚,其中350、550和750指聚乙二醇的近似平均分子量。这些制剂可以进一步包括一种或多种抗氧化剂,如丁基化羟基甲苯(BHT)、丁基化羟基茴香醚(BHA)、没食子酸丙酯、维生素E、氢醌、羟基香豆素、乙醇胺、卵磷脂、脑磷脂、抗坏血酸、苹果酸、山梨醇、磷酸、亚硫酸氢盐、焦亚硫酸钠、硫代二丙酸及其酯和二硫代氨基甲酸酯。

[0228] 在一种实施方式中,本文提供的用于口服给药的药物组合物也可以以脂质体、胶

束、微球或纳米系统的形式提供。胶束剂型可以如美国专利No.6,350,458中描述的制备。

[0229] 在一种实施方式中,本文提供的用于口服给药的药物组合物可以作为可复配为液体剂型的非泡腾的或泡腾的、颗粒和粉末提供。在非泡腾颗粒或粉末中使用的可药用载体和赋形剂可以包括稀释剂、甜味剂和润湿剂。在泡腾颗粒或粉末中使用的可药用载体和赋形剂可以包括有机酸和二氧化碳源。

[0230] 在一种实施方式中,在所有上述剂型中可以使用着色剂和调味剂。

[0231] 在一种实施方式中,本文提供的用于口服给药的药物组合物可以配制成立即释放或改性剂型,包括延迟释放、缓释、脉冲释放、控制释放、靶向释放和程序化-释放形式。

[0232] 2. 肠胃外给药

[0233] 在一种实施方式中,本文提供的药物组合物可以通过注射、输液或植入而肠胃外给药,用于局部或全身给药。如本文使用的肠胃外给药包括静脉内、动脉内、腹膜内、鞘内、心室内、尿道内、胸骨内、颅内、肌肉、滑膜内、膀胱内和皮下给药。

[0234] 在一种实施方式中,本文提供的用于肠胃外给药的药物组合物可以配制成适合于肠胃外给药的任何剂型,包括溶液、悬浮液、乳液、胶束、脂质体、微球、纳米系统以及在注射之前适合于溶液或悬浮液的固体形式。这样的剂型可以根据药物科学领域技术人员已知的常规方法制备(参见,例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy,同上)。

[0235] 在一种实施方式中,预期用于肠胃外给药的药物组合物可以包括一种或多种可药用载体和赋形剂,包括,但不限于含水赋形剂、水可溶混赋形剂、非水赋形剂、抗微生物剂或抗微生物生长的防腐剂、稳定剂、溶解增强剂、等渗剂、缓冲剂、抗氧剂、局部麻醉剂、助悬剂和分散剂、湿润剂或乳化剂、络合剂、多价螯合剂(sequestering agent)或螯合剂、防冻剂、冻干保护剂、增稠剂、pH调节剂和惰性气体。

[0236] 在一种实施方式中,合适的水性载体包括,但不限于水、盐水、生理盐水或磷酸盐缓冲盐水(PBS)、氯化钠注射液、林格氏注射液、等渗葡萄糖注射液、无菌水注射液、葡萄糖和乳酸化的林格氏注射液。合适的非水性载体包括,但不限于植物来源的不挥发油、蓖麻油、玉米油、棉籽油、橄榄油、花生油、薄荷油、红花油、芝麻油、大豆油、氢化植物油、氢化大豆油、椰子油的中链甘油三酯和棕榈籽油。合适的水混溶性载体包括,但不限于乙醇、1,3-丁二醇、液体聚乙二醇(例如,聚乙二醇300和聚乙二醇400)、丙二醇、甘油、N-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基乙酰胺和二甲基亚砷。

[0237] 在一种实施方式中,合适的抗微生物剂或防腐剂包括,但不限于,苯酚、甲酚、汞剂、苯甲醇、氯丁醇、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、硫柳汞、苯扎氯铵(例如,氯化苄索)、尼泊金甲酯和尼泊金丙酯和山梨酸。合适的等渗剂包括,但不限于,氯化钠、甘油和右旋糖。合适的缓冲剂包括,但不限于,磷酸盐和柠檬酸盐。合适的抗氧化剂是如本文描述的那些,包括亚硫酸氢盐和焦亚硫酸钠。合适的局部麻醉剂包括,但不限于,盐酸普鲁卡因。合适的助悬剂和分散剂为如本文描述的那些,包括羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。合适的乳化剂为本文描述的那些,包括聚氧乙烯脱水山梨醇单月桂酸酯、聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯80和油酸三乙醇胺酯。合适的多价螯合剂或螯合剂包括,但不限于EDTA。合适的pH调节剂包括,但不限于,氢氧化钠、盐酸、柠檬酸和乳酸。合适的络合剂包括,但不限于,环糊精,包括 α -环糊精、 β -环糊精、羟丙基- β -环糊精、磺丁基醚- β -环糊精和磺丁基醚7- β -环糊精(CAPTISOL®, CyDex, Lenexa, KS)。

[0238] 在一种实施方式中,当本文提供的药物组合物配制成用多剂量给药时,多剂量胃肠外制剂必须包含抑菌或抑真菌浓度的抗菌剂。所有肠胃外制剂必须是无菌的,这是本领域中已知的并被实际应用。

[0239] 在一种实施方式中,用于肠胃外给药的药物组合物以即用无菌溶液提供。在另一种实施方式中,药物组合物以无菌无水可溶性产品提供,包括冻干粉末和皮下注射片剂,在使用前用载体复配。在又一种实施方式中,药物组合物以即用无菌悬浮液提供。在又一种实施方式中,药物组合物以无菌无水不溶性产品提供,在使用前用载体复配。在又一种实施方式中,药物组合物以即用无菌乳液提供。

[0240] 在一种实施方式中,本文提供的用于肠胃外给药的药物组合物可以配制成立即释放或改性释放剂型,包括延迟释放、缓释、脉冲释放、控制释放、靶向释放和程序化释放形式。

[0241] 在一种实施方式中,本文提供的用于肠胃外给药的药物组合物可以配制为悬浮液、固体、半固体或触变液体,以作为植入贮库给药。在一种实施方式中,本文提供的药物组合物分散在固体内部基质中,被不溶于体液中但允许药物组合物中的活性成分扩散通过的外部聚合物膜包围。

[0242] 在一种实施方式中,合适的内部基质包括,但不限于聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、塑化的或未塑化的聚氯乙烯、塑化的尼龙、塑化的聚对苯二甲酸乙二醇酯、天然橡胶、聚异戊二烯、聚异丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、乙烯-醋酸乙烯酯共聚物、硅酮橡胶、聚二甲基硅氧烷、硅酮碳酸酯共聚物、亲水性聚合物如丙烯酸和甲基丙烯酸的酯的水凝胶、胶原蛋白、交联聚乙烯醇及交联的部分水解的聚乙酸乙烯酯。

[0243] 在一种实施方式中,合适的外部聚合膜包括,但不限于聚乙烯、聚丙烯、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯共聚物、硅酮橡胶、聚二甲基硅氧烷、氯丁橡胶、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、氯化乙烯与乙酸乙烯酯的共聚物、偏二氯乙烯、乙烯和丙烯、离子交联聚合物聚对苯二甲酸乙二醇酯、丁基橡胶氯醇橡胶、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙烯醇三聚物和乙烯/乙烯氧基乙醇共聚物。

[0244] 3. 局部给药

[0245] 在一种实施方式中,本文提供的药物组合物可以局部给药至皮肤、口或粘膜。如本文使用的局部给药包括:真皮(内)、结膜、角膜内、眼内、眼、耳、透皮、鼻、阴道、尿道、呼吸系统和直肠给药。

[0246] 在一种实施方式中,本文提供的药物组合物可以配制成适于局部给药用于局部作用或全身作用的任何剂型,包括乳剂、溶液剂、混悬剂、乳膏剂、凝胶剂、水凝胶、软膏剂、扑粉、敷料、酊剂、洗剂、混悬剂、酊剂、糊剂、泡沫剂、膜剂、气雾剂、冲洗剂、喷雾剂、栓剂、绑带和皮肤贴剂。本文提供的药物组合物的局部制剂还可以包括脂质体、胶束、微球、纳米系统及其混合物。

[0247] 在一种实施方式中,适用于本文提供的局部制剂的可药用载体和赋形剂包括,但不限于水性载体、水可溶混性载体、非水性载体、抗微生物生长的抗菌剂或防腐剂、稳定剂、溶解增强剂、等渗剂、缓冲剂、抗氧剂、局部麻醉剂、助悬剂和分散剂、湿润剂或乳化剂、络合剂、多价螯合剂或螯合剂、渗透促进剂、防冻剂、冻干保护剂、增稠剂和惰性气体。

[0248] 在一种实施方式中,药物组合物也可以以通过电穿孔、离子电渗、超声透入、超声

促渗和显微针或无针注射局部给予,如POWDERJECT™(Chiron Corp., Emeryville, CA) 和 BIOJECT™(Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, OR)。

[0249] 在一种实施方式中,本文提供的药物组合物可以以软膏剂、乳膏剂和凝胶剂的形式提供。合适的软膏剂载体包括油质或烃载体,包括猪油、安息香化猪油、橄榄油、棉籽油和其他油、白凡士林;可乳化或吸收的载体,如亲水性凡士林、羟基硬脂硫酸酯和无水羊毛脂;可除水的载体,如亲水性软膏剂;水溶性软膏剂载体,包括不同分子量的聚乙二醇;乳液载体,油包水(W/O型)乳剂或水包油(O/W型)乳液,包括鲸蜡醇、单硬脂酸甘油酯、羊毛脂和硬脂酸(参见,例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy,同上)。这些载体是润肤的,但通常需要加入抗氧化剂和防腐剂。

[0250] 在一种实施方式中,合适的乳膏剂基质可以是水包油或油包水型的。合适的乳膏剂载体可以是可水洗的,并且包含油相(乳化剂)和水相。油相也被称为“内”相,一般由凡士林和诸如鲸蜡醇或硬脂醇的脂肪醇构成。水相的量一般超过油相,但也不是必须,并通常包含湿润剂。乳膏剂制剂中的乳化剂可以是非离子、阴离子、阳离子或两性表面活性剂。

[0251] 在一种实施方式中凝胶剂是半固体的悬浮型系统。单相凝胶剂包含在液体载体内基本上均匀分布的有机大分子。合适的胶凝剂包括,但不限于交联的丙烯酸聚合物,如卡波姆、羧基聚烷撑、CARBOPOL®;亲水性聚合物类,如聚环氧乙烷、环氧乙烷-环氧丙烷共聚物和聚乙烯醇;纤维素聚合物类,如羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯和甲基纤维素;树胶类,如西黄蓍胶和黄原胶;海藻酸钠;和明胶。为了制备均匀的凝胶,可以加入分散剂如醇或甘油,或可以通过研磨、机械混合和/或搅拌分散胶凝剂。

[0252] 在一种实施方式中,本文提供的药物组合物可以以栓剂、阴道栓、杆剂、泥敷剂或泥罨剂、糊剂、粉剂、敷料、乳膏剂、硬膏剂、避孕剂、软膏剂、溶液剂、乳剂、混悬剂、卫生栓、凝胶剂、泡沫剂、喷雾剂或灌肠剂,经直肠、尿道、阴道或阴道周围给药。这些剂型可以使用常规方法制备,如在Remington: The Science and Practice of Pharmacy,同上中描述的。

[0253] 在一种实施方式中,直肠、尿道和阴道栓剂是用于插入身体腔隙的固体,其在常温下为固体但在体温下熔化或软化从而将活性成分释放在腔隙内。当配制本文提供的药物组合物时,直肠和阴道栓剂中使用的可药用载体包括基质或载体,如硬化剂,其产生接近体温时的熔点;和如本文描述的抗氧化剂,包括酸性亚硫酸盐和焦亚硫酸钠。合适的载体包括,但不限于可可脂(可可豆油)、甘油-明胶、聚乙二醇(聚氧乙炔乙二醇)、鲸蜡、石蜡、白蜡和黄蜡,以及脂肪酸的甘油单酯、二酯和三酯的合适混合物、和水凝胶如聚乙烯醇、甲基丙烯酸羟乙酯、聚丙烯酸;也可以使用各种载体的组合。直肠和阴道栓剂可以通过压制或模压来制备。直肠和阴道栓剂的典型重量为约2g至约3g。

[0254] 在一种实施方式中,本文提供的药物组合物可以以溶液、混悬剂、软膏剂、乳剂、形成凝胶的溶液、形成溶液的粉剂、凝胶剂、眼用嵌入剂和植入物的形式眼眶内给药。

[0255] 在一种实施方式中,本文提供的药物组合物可以鼻内或通过吸入呼吸道给药。药物组合物可以以气雾剂或溶液的形式提供,使用压力容器、泵、喷射器、雾化器(如使用电水动力学以产生薄雾的雾化器)或喷雾器单独或与合适的推进剂如1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷组合递送。药物组合物还可以作为用于喷射的干粉单独或与惰性载体(如乳糖或磷脂)组合;和滴鼻液提供。对于鼻内使用,粉末可以包含生物粘附剂,包括壳聚

糖或环糊精。

[0256] 在一种实施方式中,在压力容器、泵、喷射器、雾化器或喷雾器中使用的溶液或混悬剂可以配制为包含乙醇、含水乙醇或用于分散、增溶或延长本文提供的活性成分释放的合适的可代替试剂;作为溶剂的推进剂;和/或表面活性剂,如脱水山梨糖醇三油酸酯、油酸或低聚乳酸。

[0257] 在一种实施方式中,本文提供的药物组合物可以微粉化至适于吸入递送尺寸,如约50微米以下,或约10微米以下。这种粒径的颗粒可以使用本领域技术人员已知的粉碎方法制备,如螺旋气流磨、流化床气流磨、超临界流体加工形成纳米颗粒、高压均质化或喷雾干燥。

[0258] 在一种实施方式中,用于吸入器或吹入器中的胶囊、泡罩和药筒可以配制成包含本文提供的药物组合物的粉末混合物;合适的粉末基质,如乳糖或淀粉;及性能改善剂,如L-亮氨酸、甘露醇或硬脂酸镁。乳糖可以是无水或一水合物的形式。其他合适的赋形剂或载体包括,但不限于右旋糖苷、葡萄糖、麦芽糖、山梨醇、木糖醇、果糖、蔗糖和藻糖。用于吸入/鼻内给药的本文提供的药物组合物可以进一步包括合适的调味剂,如薄荷醇和左薄荷脑;和/或甜味剂,如糖精或糖精钠。

[0259] 在一种实施方式中,本文提供的用于局部给药的药物组合物可以配制成立即释放或改性释放形式,包括延迟释放、缓释、脉冲释放、控制释放、靶向释放和程序化释放形式。

[0260] 4. 改性释放

[0261] 在一种实施方式中,本文提供的药物组合物可以配制为改性释放剂型。如本文使用的术语“改性释放”指当通过相同的路径给药时,活性成分的释放速率和位置不同于立即释放剂型的剂型。改性释放剂型包括,但不限于延迟释放、延缓释放、延长释放、缓释、脉冲释放、控制释放、加速释放和快速释放、靶向释放、程序化释放和胃滞留剂型。改性释放剂型的药物组合物可以使用本领域技术人员已知的多种改性释放装置和方法制备,所述装置和方法包括,但不限于基质控释装置、渗透控释装置、多颗粒控释装置、离子交换树脂、肠包衣、多层包衣、微球、脂质体及其组合。活性成分的释放速率也可以通过改变颗粒粒径和活性成分的多晶型来改变。

[0262] 改性释放的实例包括,但不限于,描述在美国专利号:3,845,770;3,916,899;3,536,809;3,598,123;4,008,719;5,674,533;5,059,595;5,591,767;5,120,548;5,073,543;5,639,476;5,354,556;5,639,480;5,733,566;5,739,108;5,891,474;5,922,356;5,972,891;5,980,945;5,993,855;6,045,830;6,087,324;6,113,943;6,197,350;6,248,363;6,264,970;6,267,981;6,376,461;6,419,961;6,589,548;6,613,358;和6,699,500中描述的那些。

[0263] (a) 基质控释装置

[0264] 在一种实施方式中,本文提供的改性释放剂型的药物组合物可以使用本领域技术人员已知的基质控释装置制造(参见,例如Takada等人,Encyclopedia of Controlled Drug Delivery,第2卷,Mathiowit编著,Wiley,1999)。

[0265] 在一些实施方式中,改性释放剂型中的本文提供的药物组合物是使用可溶蚀基质装置配制的,该可溶蚀基质装置为水可膨胀性、可溶蚀性或可溶性聚合物,包括但不限于合成聚合物和天然存在的聚合物和衍生物,如多糖和蛋白质。

[0266] 在一种实施方式中,用于形成可溶蚀基质的材料包括,但不限于:甲壳素、壳聚糖、右旋糖苷和支链淀粉;胶琼脂、阿拉伯树胶、刺梧桐树胶、刺槐豆胶、黄蓍树胶、角叉菜胶、印度胶、瓜尔胶、黄原胶和硬葡聚糖;淀粉类,如糊精和麦芽糊精;亲水性胶体,如果胶;磷脂类,如卵磷脂;藻酸盐;藻酸丙二醇酯;明胶;胶原蛋白;纤维素类,如乙基纤维素(EC)、甲基乙基纤维素(MEC)、羧甲基纤维素(CMC)、CMEC、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素(HPC)、醋酸纤维素(CA)、丙酸纤维素(CP)、丁酸纤维素(CB)、醋酸丁酸纤维素(CAB)、CAP、CAT、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、HPMCP、HPMCAS、醋酸羟丙基甲基纤维素偏苯三酸酯(HPMCAT)和乙基羟乙基纤维素(EHEC);聚乙烯吡咯烷酮;聚乙烯醇;聚乙酸乙烯酯;脂肪酸甘油酯;聚丙烯酰胺;聚丙烯酸;乙基丙烯酸或甲基丙烯酸的共聚物(EUDRAGIT®,Rohm America,Inc., Piscataway,NJ);聚(2-羟乙基甲基丙烯酸酯);聚交酯;L-谷氨酸和L-谷氨酸乙酯的共聚物;可降解的乳酸-乙醇酸共聚物;聚D-(-)-3-羟丁酸;和其他丙烯酸衍生物,如甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、丙烯酸乙酯、(2-二甲基氨基乙基)甲基丙烯酸酯和(三甲基氨基乙基)甲基丙烯酸氯化物的均聚物和共聚物。

[0267] 在一些实施方式中,本文提供的药物组合物采用非可溶蚀基质装置配制。活性成分溶解或分散在惰性基质中,并且给药后主要通过扩散穿过惰性基质来释放。适用于非可溶蚀基质装置的材料包括,但不限于不溶性塑料,如聚乙烯、聚丙烯、聚异戊二烯、聚异丁烯、聚丁二烯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、氯乙烯与乙酸乙烯酯的共聚物、偏二氯乙烯、乙烯和丙烯、离子交联聚合物聚对苯二甲酸乙二醇酯、丁基橡胶、表氯醇橡胶、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙烯醇三元共聚物、乙烯/乙烯氧基乙醇共聚物、聚氯乙烯、塑化的尼龙、塑化的聚对苯二甲酸乙二醇酯、天然橡胶、硅酮橡胶、聚二甲基硅氧烷和硅氧烷碳酸酯共聚物;亲水性聚合物,如乙基纤维素、醋酸纤维素、交聚维酮和交联的部分水解的聚乙酸乙烯酯;和脂肪化合物,如巴西棕榈蜡、微晶蜡和甘油三酯。

[0268] 在一种实施方式中,在基质控释系统中,例如可以经由采用的聚合物类型、聚合物粘度、聚合物和/或活性成分的粒子大小、活性成分与聚合物的比例以及组合物中的其他赋形剂或载体来控制期望的释放动力学。

[0269] 在一种实施方式中,在改性释放剂型中的本文提供的药物组合物可以通过本领域技术人员已知的方法制备,包括直接压制、干法制粒或湿法制粒,然后压制,和熔化-制粒之后压制。

[0270] (b) 渗透控释装置

[0271] 在一种实施方式中,可以使用渗透控释装置,包括,但不限于一室系统、二室系统、非对称膜技术(AMT)和挤出核心系统(ECS)制造在改性释放剂型中的本文提供的药物组合物。通常,这样的装置具有至少两个组成部分:(a)包含活性成分的核心;和(b)带有至少一个递送端口并封装核心的半透膜。半透膜控制水从使用的水性环境流入到核心,从而通过递送端口挤出而释放药物。

[0272] 在一种实施方式中,除了活性成分之外,渗透装置的核心任选地包括渗透剂,其产生水从使用的环境转运进装置的核心驱动力。一类渗透剂是水可溶胀的亲水性聚合物,其也被称为“渗透聚合物”和“水凝胶”。作为渗透剂的合适的水-可溶胀的亲水性聚合物包

括,但不限于亲水性乙烯基和丙烯酸类聚合物、多糖如藻酸钙、聚环氧乙烷(PEO)、聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇(PPG)、聚(甲基丙烯酸2-羟乙酯)、聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、交联的PVP、聚乙烯醇(PVA)、PVA/PVP共聚物、PVA/PVP与疏水性单体如甲基丙烯酸甲酯和乙酸乙烯酯的共聚物、包含大的PEO嵌段的亲水性聚氨酯、交联羧甲基纤维素钠、角叉菜胶、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羧甲基纤维素(CMC)和羧乙基纤维素(CEC)、藻酸钠、聚卡波非、明胶、黄原胶和淀粉羟乙酸钠。

[0273] 在一种实施方式中,另一类渗透剂是酶原(osmogen),其能够吸收水而影响周围涂层屏障的渗透压梯度。合适的酶原包括,但不限于无机盐,如硫酸镁、氯化镁、氯化钙、氯化钠、氯化锂、硫酸钾、磷酸钾、碳酸钠、亚硫酸钠、硫酸锂、氯化钾和硫酸钠;糖类,如右旋糖、果糖、葡萄糖、肌醇、乳糖、麦芽糖、甘露醇、棉子糖、山梨醇、蔗糖、藻糖和木糖醇;有机酸,如抗坏血酸、苯甲酸、富马酸、柠檬酸、马来酸、癸二酸、山梨酸、己二酸、依地酸、谷氨酸、对甲苯磺酸、琥珀酸和酒石酸;脲;及其混合物。

[0274] 在一种实施方式中,不同溶出速率的渗透剂可以被用于影响活性成分最初从剂型递送有多快速。例如,非晶形糖如MANNOGEM™ EZ(SPI Pharma, Lewes, DE)可用于提供在最初几个小时的快速递送,以迅速产生期望的治疗效果,并逐步和连续释放其余量以在较长时期内保持治疗或预防效果的理想水平。在这种情况下,以一定的速率释放活性成分,以代替代谢和分泌的活性成分的量。

[0275] 在一种实施方式中,核心还可以包含如本文描述的各种其他赋形剂和载体,以提高剂型的性能或促进稳定性或加工。

[0276] 在一种实施方式中,用于形成半透膜的材料包括各种等级的丙烯酸酯类、乙烯类、醚类、聚酰胺类、聚酯类和纤维素衍生物,它们在生理相应的pH下是水可渗透的和/或不溶性的,或容易通过化学改变如交联变成水不溶性的。用于形成包衣的合适的聚合物的实例包括塑化的、未塑化的和加强的醋酸纤维素(CA)、二醋酸纤维素、三醋酸纤维素、丙酸CA、硝酸纤维素、醋酸丁酸纤维素(CAB)、CA乙基氨基甲酸酯、CA甲基氨基甲酸酯、CA琥珀酸酯、醋酸纤维素偏苯三酸(CAT)、CA二甲基氨基醋酸酯、CA乙基碳酸酯、CA氯乙酸酯、CA乙基草酸酯、CA甲基磺酸酯、CA丁基磺酸酯、CA对甲苯磺酸酯、醋酸琼脂、直链淀粉三醋酸酯、β-葡聚糖醋酸酯、β-葡聚糖三醋酸酯、乙醛二甲基醋酸酯、刺槐豆胶的三醋酸酯、羟基化的乙烯-乙酸乙酯、EC、PEG、PPG、PEG/PPG共聚物、PVP、HEC、HPC、CMC、CMEC、HPMC、HPMCP、HPMCAS、HPMCAT、聚丙烯酸和酯及聚甲基丙烯酸和酯及其共聚物、淀粉、葡聚糖、糊精、壳聚糖、胶原、明胶、聚烯烃、聚醚、聚砜、聚醚砜、聚苯乙烯、聚乙烯卤化物、聚乙烯酯和醚、天然蜡和合成蜡。

[0277] 在一种实施方式中,半透膜也可以是疏水性微孔膜,其中孔基本上充满了气体,且没有被水性介质浸湿,但水蒸汽可透过,如在美国专利号5,798,119中公开的。这样的疏水性但水蒸汽可透过的膜通常由疏水性聚合物构成,如聚烯烃、聚乙烯、聚丙烯、聚四氟乙烯、聚丙烯酸衍生物、聚醚、聚砜、聚醚砜、聚苯乙烯、聚乙烯卤化物、聚偏二氟乙烯、聚乙烯酯和醚、天然蜡和合成蜡。

[0278] 在一种实施方式中,半透膜上的递送端口可以通过机械或激光钻孔在涂布后形成。递送端口也可以通过侵蚀水溶性材料的塞子或通过核心的压痕上使膜的较薄部分破裂而原位形成。此外,递送端口可以在涂布过程中形成,如同在美国专利号5,612,059和5,698,220中公开的非对称膜涂层类型。

[0279] 在一种实施方式中,活性成分的释放总量和释放速率基本上可以通过半透膜的厚度和孔隙度、核心的组成以及递送端口的数量、大小和位置来调节。

[0280] 在一种实施方式中,在渗透控释剂型中的药物组合物可以进一步包括如本文描述的另外的常规赋形剂或载体,以促进制剂的性能或加工。

[0281] 在一种实施方式中,渗透控释剂型可以根据本领域技术人员已知的常规方法和技术制备(参见,例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy,同上;Santus& Baker,J.Controlled Release 1995,35,1-21;Verma等人,Drug Development and Industrial Pharmacy 2000,26,695-708;Verma等人,J.Controlled Release 2002,79,7-27)。

[0282] 在一些实施方式中,本文提供的药物组合物配制为AMT控释剂型,其包括涂布含有活性成分和其他可药用赋形剂或载体的核心的非对称渗透膜。参见,例如美国专利号5,612,059和W02002/17918。AMT控释剂型可以根据本领域技术人员已知的常规方法和技术制备,包括直接压制、干法制粒、湿法制粒以及浸渍涂层法。

[0283] 在一些实施方式中,本文提供的药物组合物配制为ESC控释剂型,其包括涂布含有活性成分、羟乙基纤维素和其他可药用赋形剂或载体的核心的渗透膜。

[0284] (c) 多粒子控释装置

[0285] 在一种实施方式中,在改性释放剂型中的本文提供的药物组合物可以配制成多粒子控释装置,其包括多个粒子、颗粒剂或小球,直径为约10 μ m至约3mm、约50 μ m至约2.5mm或约100 μ m至约1mm。可以通过本领域技术人员已知的方法制备这样的多粒子,包括湿法制粒和干法制粒、挤出/滚圆、辊-压实、熔融-凝固和喷涂种子核心。参见,例如,Multiparticulate Oral Drug Delivery;Marcel Dekker:1994;Pharmaceutical Pelletization Technology;Marcel Dekker:1989。

[0286] 在一种实施方式中,如本文描述的其他赋形剂或载体可以与药物组合物混合,以有助于加工和形成多粒子。得到的粒子本身可以构成多粒子装置或可以通过各种成膜材料涂布,如肠衣聚合物、水可溶胀的和水溶性聚合物。多粒子可以被进一步处理成胶囊或片剂。

[0287] (d) 靶向递送

[0288] 在一种实施方式中,本文提供的药物组合物也可以被配制成靶向特定组织、受体或待治疗的受试者的身体其他区域,包括脂质体-、加封红细胞-及抗体-基递送系统。实例包括,但不限于在美国专利号6,316,652;6,274,552;6,271,359;6,253,872;6,139,865;6,131,570;6,120,751;6,071,495;6,060,082;6,048,736;6,039,975;6,004,534;5,985,307;5,972,366;5,900,252;5,840,674;5,759,542;和5,709,874中公开的那些。

[0289] (e) 用特定载体的靶向递送

[0290] 在一种实施方式中,本文提供的药物组合物也可以配制或设计(engineered)为结合特定的载体,所述载体包括但不限于白蛋白、PEG(聚乙二醇)、PEG化的白蛋白聚合物、PG(聚(1-谷氨酸))聚合物,如此形成聚合物-药物共轭物。实例包括,但不限于,在下述专利中公开的那些:美国专利号:5,977,163;5,648,506;6,703,417;5,439,686;5,498,421;6,096,331;6,506,405;6,537,579;6,749,868;6,753,006;7,820,788;7,923,536;8,034,375;8,138,229;8,268,348;和8,314,156,将其中每篇都并入本文作为参考。

[0291] 5. 试剂盒

[0292] 在一种实施方式中,本发明也提供试剂盒,当由医生使用时,可以简化向受试者给药适量的活性成分。在一些实施方式中,本文提供的试剂盒包括容器和本文提供的化合物的剂型,所述化合物包括单一对映异构体或其对映异构体或非对映异构体的混合物;或其可药用盐、溶剂化物或前药。

[0293] 在一些实施方式中,试剂盒包括含有本文提供的化合物(包括单一对映异构体、其对映异构体或非对映异构体的混合物;或其可药用盐、溶剂化物或前药)的剂型的容器,在容器中含有一种或多种本文描述的其他治疗剂。

[0294] 在一种实施方式中,本文提供的活性成分不能同时或以相同的给药途径给药至患者。在另一种实施方式中,提供可以简化给药合适量活性成分的试剂盒。

[0295] 在一种实施方式中,试剂盒包含本文提供的化合物的剂型。试剂盒可以进一步包括一种或多种如本文描述的第二活性成分,或药理学活性突变体或其衍生物,或其组合。

[0296] 在其他实施方式中,试剂盒可以进一步包括用于给药所述活性成分的装置。这样的装置的实例包括,但不限于注射器、滴袋、贴片和吸入器。

[0297] 在一种实施方式中,试剂盒可以进一步包括用于移植的细胞或血液,以及可用于给药一种或多种活性成分的可药用载体。例如,如果活性成分以必须复配以供肠胃外给药的固体形式提供,则试剂盒可以包括合适的载体的密封容器,活性成分可以在其中溶解以形成适于肠胃外给药的无颗粒无菌溶液。可药用载体的实例包括,但不限于:注射用水USP;含水载体,如但不限于氯化钠注射液、林格氏注射液,葡萄糖注射液、右旋糖和氯化钠注射液、和乳酸化的林格氏注射液;水可混溶性载体,如但不限于乙醇、聚乙二醇和聚丙二醇;以及非水载体,如但不限于玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯和苯甲酸苄酯。

[0298] 在一种实施方式中,本文提供的化合物也可以使用本领域技术人员熟知的包装材料作为制造品提供。参见,例如,美国专利号5,323,907;5,052,558;和5,033,252。药物包装材料的实例包括,但不限于泡罩包装、瓶子、管、吸入器、泵、袋、小瓶、容器、注射器、和任意适于选择的制剂和预期给药和治疗方式的包装材料。

[0299] E. 使用方法

[0300] 1. 体外测定和体内测定

[0301] 在一种实施方式中,本文提供了一种抑制或降低eIF4E活性的方法。在一种实施方式中,本文提供了一种用于用本文提供的化合物,例如式(I)的化合物下调蛋白质翻译起始的方法。在一种实施方式中,不受特定理论的限制,所述方法包括使本文提供的化合物例如式(I)的化合物接触翻译起始复合物eIF4F中的一个或多个分子靶标,其包含eIF4E、eIF4G(一种支架蛋白)和eIF4A(一种RNA解旋酶)。在一种实施方式中,不受特定理论的限制,所述方法包括用本文提供的化合物例如式(I)的化合物破坏eIF4E和7-甲基鸟苷5'-帽之间的相互作用。在一种实施方式中,本文提供的方法包括用本文提供的化合物,例如式(I)的化合物选择性地下调蛋白质翻译起始。在一种实施方式中,本文提供的化合物具有最小的中靶毒性(on-target toxicity)。在一种实施方式中,本文提供的化合物具有大治疗指数。在一种实施方式中,本文提供的化合物抑制癌症生长,同时对于正常细胞具有最小毒性。

[0302] 在一种实施方式中,所述化合物选择性地靶向蛋白质翻译通路。在一种实施方式

中,不受特定理论的限制,所述化合物选择性地破坏eIF4F复合物。

[0303] 在一种实施方式中,本文提供了包括使本文提供的化合物接触某些类型纤维化的一个或多个细胞的步骤的方法,所述纤维化包括但不限于特异性纤维化(心脏、肝脏、肺、肾、骨髓、皮肤、胰腺)、其他形式的纤维化(腹膜后的、肾原性的和膀胱的)、和结缔组织病症(动脉粥样硬化、肝硬化、硬皮病、瘢痕瘤、克隆氏病和子宫内膜异位)。在一种实施方式中,本文提供了包括使本文提供的化合物接触某些类型癌症的一个或多个细胞的步骤的方法,所述癌症包括但不限于转移性癌症、乳腺癌(例如三阴性乳腺癌、ER+乳腺癌或ER-乳腺癌)、基底细胞癌、皮肤癌、肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、脑癌、髓母细胞瘤、成胶质细胞瘤、结肠直肠癌、卵巢癌、肝癌、胰腺癌(例如恶性肿瘤、血管肉瘤、腺肉瘤)、胃癌、胃食管连接部癌、前列腺癌、子宫颈癌、膀胱癌、头颈癌、淋巴瘤(例如套细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤)、外科手术不能除去的实体瘤、局部晚期实体瘤、转移性实体瘤、白血病(例如急性髓细胞样白血病(AML)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)或慢性髓细胞样白血病(CML))、或复发性或难治性肿瘤。在一种实施方式中,本文提供了包括使本文提供的化合物与某些类型病症的一个或多个细胞接触的步骤的方法,所述病症包括但不限于,基底细胞癌综合征(Gorlin综合征)。在一种实施方式中,本文提供包括使本文提供的化合物接触某些类型病症的一个或多个细胞的步骤的方法,所述病症包括但不限于与Gorlin综合征相关的基底细胞癌。在在实施方式中,所述方法可以在体内、体外和/或离体进行。在实施方式中,所述方法可以在动物例如小鼠或大鼠中进行。在实施方式中,本文提供的方法进一步包括使用本领域已知的方法将某些癌细胞类型(例如乳腺癌)植入动物(例如小鼠或大鼠)的步骤,接着用本文提供的化合物处理该动物的步骤。植入步骤和处理步骤之间的时间可以改变,以使得癌能在动物中确立和/或扩散。

[0304] 在一种实施方式中,本文提供的化合物调节来自活化的外周血单核细胞(PBMC)分泌的细胞因子,且增强某些癌细胞系中的细胞毒性,所述癌细胞系包括,但不限于MDA-MB-468(三阴性乳腺癌)、XPA-1(胰腺癌)和Panc-1(胰腺癌)。

[0305] 在一种实施方式中,本文提供一种抑制或降低肿瘤基质中癌症相关成纤维细胞的活性的方法。在一种实施方式中,本文提供的化合物抑制或减少 α -平滑肌肌动蛋白。

[0306] 在一种实施方式中,所述细胞对本文提供的化合物敏感,例如式(I)的化合物、或其对映异构体、对映异构体的混合物或非对映异构体的混合物,其中化合物的 EC_{50} 小于约0.001 μ M、小于约0.005 μ M、小于约0.01 μ M、小于约0.05 μ M、小于约0.1 μ M、小于约0.3 μ M、小于约0.5 μ M、小于约0.7 μ M、小于约1 μ M、小于约3 μ M、小于约5 μ M、小于约10 μ M、小于约15 μ M或小于约30 μ M。在一种实施方式中,所述细胞对本文提供的化合物敏感,例如式(I)的化合物、或其对映异构体、对映异构体的混合物或非对映异构体的混合物,其中化合物的 EC_{50} 在约0.001 μ M至约30 μ M之间、在约0.01 μ M至约30 μ M之间、在约0.1 μ M至约30 μ M之间、在约1 μ M至约30 μ M之间、在约3 μ M至约30 μ M之间、在约10 μ M至约30 μ M之间。在一种实施方式中,所述细胞对本文提供的化合物敏感,例如式(I)的化合物、或其对映异构体、对映异构体的混合物或非对映异构体的混合物,其中化合物的 EC_{50} 为约0.001 μ M、约0.005 μ M、约0.01 μ M、约0.05 μ M、约0.1 μ M、约0.3 μ M、约0.5 μ M、约0.7 μ M、约1 μ M、约3 μ M、约5 μ M、约10 μ M、约15 μ M、约30 μ M或大于30 μ M。

[0307] 2.病症的治疗、预防和/或改善

[0308] 在一种实施方式中,本文提供了一种治疗、预防或改善蛋白质翻译介导的病症的

一种或多种症状的方法,其包括给予本文提供的化合物,例如式(I)的化合物、或其对映异构体、对映异构体的混合物、或两种或更多种非对映异构体的混合物、或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药、或本文提供的药物组合物。在一种实施方式中,本文提供了一种治疗、预防或改善eIF4E介导的病症的一种或多种症状的方法,其包括给药本文提供的化合物,例如式(I)的化合物、或其对映异构体、对映异构体的混合物、或两种或更多种非对映异构体的混合物、或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药、或本文提供的药物组合物。在一种实施方式中,所述病症为癌症、增殖性病症、乳腺癌、三阴性乳腺癌、ER+乳腺癌、ER-乳腺癌、基底细胞癌综合征(Gorlin综合征)、基底细胞癌、皮肤癌、肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、脑癌、髓母细胞瘤、成胶质细胞瘤、结肠直肠癌、卵巢癌、肝癌、胰腺癌(pancreatic cancer)、胰腺恶性肿瘤(pancreatic carcinoma)、胰腺血管肉瘤(pancreatic angiosarcoma)、胰腺肉瘤(pancreatic adenosarcoma)、胃癌、胃食管连接部癌、前列腺癌、子宫颈癌、膀胱癌、头颈癌、淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、外科手术不能除去的实体瘤、局部晚期实体瘤、转移性实体瘤、白血病、急性髓细胞样白血病(AML)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、慢性髓细胞样白血病(CML)或复发性或难治性肿瘤。在一种实施方式中,所述病症为与Gorlin综合征相关的基底细胞癌。

[0309] 在一种实施方式中,本文提供一种用于治疗、预防或改善受试者中的病症的一种或多种症状的方法,所述病症如癌症、增殖性病症、或血管生成介导的病症,所述方法包括向受试者给药治疗有效量的本文提供的化合物,例如式(I)的化合物、或其对映异构体、对映异构体的混合物或非对映异构体的混合物、或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药。在一种实施方式中,受试者为人类。在一种实施方式中,受试者为哺乳动物。在一种实施方式中,受试者为啮齿类动物,例如小鼠或大鼠。在一种实施方式中,受试者为灵长类。在一种实施方式中,受试者为非人灵长类、饲养动物如牛、运动动物如马、或宠物如狗或猫。

[0310] 在一种实施方式中,本文提供化合物,例如式(I)的化合物、或其对映异构体、对映异构体的混合物或非对映异构体的混合物、或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药、或包含所述化合物的药物组合物在制备用于治疗、预防或改善本文提供的病症的药物中的用途。在一种实施方式中,本文提供用于治疗、预防或改善本文提供的病症的化合物,例如式(I)的化合物、或其对映异构体、对映异构体的混合物或非对映异构体的混合物、或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药、或包含所述化合物的药物组合物。在一种实施方式中,所述病症为癌症。在一种实施方式中,所述病症为增殖性病症。在一种实施方式中,本文提供化合物,例如式(I)的化合物、或其对映异构体、对映异构体的混合物或非对映异构体的混合物、或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药、或包含所述化合物的药物组合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

[0311] 在一种实施方式中,可以治疗、预防或改善的病症为受试者中与eIF4E水平有关的障碍、疾病或病症,其包括向受试者给药治疗有效量的本文提供的化合物,例如式(I)的化合物、或其对映异构体、对映异构体的混合物或非对映异构体的混合物、或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药。在一种实施方式中,可以治疗、预防或改善的病症为受试者中与蛋白质翻译起始有关的障碍、疾病或病症,其包括向受试者给药治疗有效量的本文提供的化合物,例如式(I)的化合物、或其对映异构体、对映异构体的混合物或非对映异构体的混合物、或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药。在一种实施方式中,可以治疗、预防或改善的

病症为受试者中对eIF4E水平的调节有反应的障碍、疾病或病症,其包括向受试者给药治疗有效量的本文提供的化合物,例如式(I)的化合物、或其对映异构体、对映异构体的混合物或非对映异构体的混合物、或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药。在一种实施方式中,可以治疗、预防或改善的病症为受试者中由eIF4F复合物介导的障碍、疾病或病症,其包括向受试者给药治疗有效量的本文提供的化合物,例如式(I)的化合物、或其对映异构体、对映异构体的混合物或非对映异构体的混合物、或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药。

[0312] 在一种实施方式中,可以治疗、预防或改善的病症为癌症或增殖性病症,包括但不限于乳腺癌(三阴性乳腺癌、ER+乳腺癌、或ER-乳腺癌)、基底细胞癌、皮肤癌、肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、脑癌、髓母细胞瘤、成胶质细胞瘤、结肠直肠癌、卵巢癌、肝癌、胰腺癌(例如恶性肿瘤、血管肉瘤、腺肉瘤)、胃癌、胃食管连接部癌、前列腺癌、子宫颈癌、膀胱癌、头颈癌、淋巴瘤(例如套细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤)、外科手术不能除去的实体瘤、局部晚期实体瘤、转移性实体瘤、白血病(例如急性髓细胞样白血病(AML)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、或慢性髓细胞样白血病(CML))、或复发性或难治性肿瘤。在一种实施方式中,可以治疗、预防或改善的病症包括,但不限于基底细胞癌综合征(Gorlin综合征)。在一种实施方式中,可以治疗、预防或改善的病症包括,但不限于,与Gorlin综合征有关的基底细胞癌。

[0313] 在一种实施方式中,本文提供的化合物抑制血管生成且用于治疗由血管生成介导的疾病或病症。在一种实施方式中,本文提供的化合物用于治疗肿瘤,例如实体瘤,例如结肠瘤、肺癌、胰腺瘤、卵巢瘤、乳腺癌和神经胶质瘤。在一种实施方式中,本文提供的化合物用于治疗黄斑变性,例如湿性年龄相关性黄斑变性(AMD)。在一种实施方式中,本文提供的化合物用于治疗炎症/免疫性疾病,例如克隆病、炎症性肠病、舍格伦综合征、哮喘、器官移植排斥反应、全身性红斑狼疮、类风湿性关节炎、银屑病关节炎、银屑病和多发性硬化症。在一种实施方式中,本文提供的化合物用作脱毛剂。

[0314] 在一种实施方式中,本文提供的方法包括鉴定受试者中存在某些类型癌症的步骤。在一种实施方式中,本文提供的方法包括鉴定受试者中存在对eIF4E调节敏感的癌症类型的步骤。在一种实施方式中,本文提供的方法包括向患有某些类型癌症的受试者给药本文提供的化合物,例如式(I)的化合物、或其对映异构体、对映异构体的混合物或非对映异构体的混合物、或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药。

[0315] 在一种实施方式中,本文提供了治疗、预防或改善在原发肿瘤、淋巴结中和/或远端转移之后的癌症的方法,其包括向需要其的受试者给药本文提供的化合物,例如式(I)的化合物、或其对映异构体、对映异构体的混合物或非对映异构体的混合物、或可药用盐、溶剂化物、水合物或前药。在一种实施方式中,本文提供了治疗、预防或改善原发肿瘤中癌症的方法,其包括向需要其的受试者给予本文提供的化合物,例如式(I)的化合物、或其对映异构体、对映异构体的混合物或非对映异构体的混合物、或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药。在一种实施方式中,本文提供了预防转移的方法,包括向需要其的受试者给予本文提供的化合物,例如式(I)的化合物、或其对映异构体、对映异构体的混合物或非对映异构体的混合物、或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药。在一种实施方式中,本文提供了治疗、预防或改善淋巴结中癌症的方法,包括向需要其的受试者给予本文提供的化合物,例如式(I)的化合物、或其对映异构体、对映异构体的混合物或非对映异构体的混合物、或其可

药用盐、溶剂化物、水合物或前药。在一种实施方式中,本文提供了治疗、预防或改善在远端转移之后的癌症的方法,包括向需要其的受试者给予本文提供的化合物,例如式(I)的化合物、或其对映异构体、对映异构体的混合物或非对映异构体的混合物、或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药。

[0316] 在一种实施方式中,本文提供了治疗、预防或改善患有外科手术可切除的癌症、局部晚期癌症、区域性晚期癌症(regionally advanced cancer)和/或远端晚期癌症的受试者中癌症的方法,其包括向需要其的受试者给药本文提供的化合物,例如式(I)的化合物、或其对映异构体、对映异构体的混合物或非对映异构体的混合物、或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药。在一种实施方式中,本文提供治疗、预防或改善患有外科手术可切除的癌症的受试者中癌症的方法,其包括向需要其的受试者给药本文提供的化合物,例如式(I)的化合物、或其对映异构体、对映异构体的混合物或非对映异构体的混合物、或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药。在一种实施方式中,本文提供了治疗、预防或改善患有局部晚期癌症的受试者中癌症的方法,包括向需要其的受试者给药本文提供的化合物,例如式(I)的化合物、或其对映异构体、对映异构体的混合物或非对映异构体的混合物、或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药。在一种实施方式中,本文提供了治疗、预防或改善患有远端转移性癌症的受试者中癌症的方法,包括向需要其的受试者给予本文提供的化合物,例如式(I)的化合物、或其对映异构体、对映异构体的混合物或非对映异构体的混合物、或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药。

[0317] 在一种实施方式中,本文提供了治疗、预防或改善乳腺癌的方法,其包括向患有乳腺癌的受试者给药本文提供的化合物,例如式(I)的化合物、或其对映异构体、对映异构体的混合物或非对映异构体的混合物、或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药。在一种实施方式中,本文提供了一种治疗、预防或改善三阴性乳腺癌的方法,其包括给药本文提供的化合物,例如式(I)的化合物、或其对映异构体、对映异构体的混合物或非对映异构体的混合物、或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药。

[0318] 在一种实施方式中,本文提供了通过向需要其的受试者给药本文提供的化合物治疗、预防或改善乳腺癌的某些期的方法,所述某些期其包括0期、I期、IIA期、IIB期、IIIC期和IV期,所述本文提供的化合物为例如式(I)的化合物、或其对映异构体、对映异构体的混合物或非对映异构体的混合物、或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药。乳腺癌的分期可以根据本领域已知的方法进行定义,例如根据美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer,AJCC)提供的原则。在一种实施方式中,乳腺癌的分期是基于TNM分类指定且分组的,即基于患有乳腺癌的受试者中原发肿瘤(例如TX、T0、Tis、T1、T2、T3、T4)、局部淋巴结(例如NX、N0、N1、N2、N3)和/或远端转移(例如MX、M0、M1)的状态分类。参见,例如Breast in:American Joint Committee on Cancer:AJCC Cancer Staging Manual,第6版,New York,NY,Springer,2002,171-80。

[0319] 在一种实施方式中,本文提供使用本文提供的化合物治疗患有乳腺癌(包括例如特定的乳腺癌亚型)的受试者的方法,所述本文提供的化合物为例如式(I)的化合物、或其对映异构体、对映异构体的混合物或非对映异构体的混合物、或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药。在一种实施方式中,所述肿瘤为雌激素受体-阴性的、孕激素受体-阴性的和

HER2-阴性的。在一种实施方式中,本文提供的方法包括鉴定受试者中特定类型的乳腺癌(包括例如三阴性乳腺癌)存在的步骤,和向受试者给药本文提供的化合物的步骤,所述化合物为例如式(I)的化合物、或其对映异构体、对映异构体的混合物或非对映异构体的混合物、或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药。

[0320] 在一种实施方式中,用本文提供的化合物可治疗的障碍、疾病或病症包括,但不限于,(1) 炎性或过敏性疾病,包括全身性过敏反应和超敏感性疾病、特应性皮炎、荨麻疹、药物过敏、昆虫叮咬过敏、食物过敏(包括乳糜泻等)以及肥大细胞病;(2) 炎性肠疾病,包括克隆氏病、溃疡性结肠炎、回肠炎以及肠炎;(3) 血管炎和白塞综合征;(4) 银屑病和炎性皮肤病,包括皮炎、湿疹、特应性皮炎、过敏性接触性皮炎、荨麻疹,包括来自于人乳头瘤病毒、HIV或RLV感染的病毒性皮肤病变,细菌、真菌和其他寄生虫皮肤病变以及皮肤红斑狼疮;(5) 哮喘和呼吸道过敏性疾病,包括过敏性哮喘、运动诱发的哮喘、过敏性鼻炎、中耳炎、过敏性结膜炎、超敏性肺病和慢性阻塞性肺病;(6) 自身免疫疾病,包括关节炎(包括类风湿性和牛皮癣)、系统性红斑狼疮、I型糖尿病、重症肌无力、多发性硬化、Graves病以及肾小球肾炎;(7) 移植排斥(包括同种异体移植排斥和移植物抗宿主病),例如植皮排斥、实质器官移植排斥、骨髓移植排斥;(8) 发烧;(9) 心血管疾病,包括急性心力衰竭、低血压、高血压、心绞痛、心肌梗死、心肌症、充血性心力衰竭、动脉粥样硬化、冠状动脉病、再狭窄以及血管狭窄;(10) 脑血管障碍,包括外伤性脑损伤、中风、缺血性再灌注损伤和动脉瘤;(11) 乳腺、皮肤、前列腺、子宫颈、子宫、卵巢、睾丸、膀胱、肺、肝、喉头、口腔、结肠和胃肠道(例如,食道、胃、胰腺)、脑、甲状腺、血液以及淋巴系统的癌症;(12) 纤维化、结缔组织疾病和肉样瘤病,(13) 生殖器和生殖性病症,包括勃起机能障碍;(14) 胃肠道障碍,包括胃炎、溃疡、恶心、胰腺炎以及呕吐;(15) 神经性疾病,包括阿尔茨海默氏病;(16) 睡眠障碍,包括失眠、发作性睡眠、睡眠无呼吸综合征以及Pickwick综合症;(17) 疼痛;(18) 肾病;(19) 眼部疾病,包括青光眼;和(20) 传染病,包括HIV。

[0321] 在一种实施方式中,可以用本文提供的方法治疗的癌症包括,但不限于,(1) 白血病,包括但不限于,急性白血病,急性淋巴细胞性白血病,急性成淋巴细胞性白血病,急性髓细胞性白血病如髓细胞、前髓细胞、粒单核性、单核细胞的、红白血病性白血病和骨髓增生异常综合征或其症状(如贫血、血小板减少症、嗜中性白血球减少症、血球减少或全血细胞减少症)、难治性贫血(RA)、环形铁粒幼细胞的RA(RARS)、过量胚细胞的RA(RAEB)、转型中的RAEB(RAEB-T)、白血病前期和慢性骨髓单核细胞性白血病(CMML),(2) 慢性白血病,包括但不限于,慢性髓细胞性(granulocytic)白血病,慢性淋巴细胞性白血病,和毛细胞性白血病;(3) 红细胞增多症;(4) 淋巴瘤,包括但不限于霍奇金病和非霍奇金病;(5) 多发性骨髓瘤,包括但不限于冒烟型多发性骨髓瘤、骨髓瘤、骨硬化型骨髓瘤、浆细胞性白血病、孤立性浆细胞瘤和髓外浆细胞瘤;(6) 瓦尔登斯特巨球蛋白血症;(7) 未确定特异性的单克隆丙种球蛋白病;(8) 良性单克隆丙种球蛋白病;(9) 重链病;(10) 骨骼和结缔组织肉瘤,包括但不限于骨骼瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤、尤文氏肉瘤、恶性巨细胞瘤、骨纤维肉瘤、脊索瘤、骨膜肉瘤、软组织肉瘤、血管肉瘤(血管肉瘤)、纤维肉瘤、卡波西氏肉瘤、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、淋巴管肉瘤、转移性癌症、神经鞘瘤、横纹肌肉瘤和滑膜肉瘤;(11) 脑肿瘤,包括但不限于神经胶质瘤、星形细胞瘤、脑干胶质瘤、室管膜瘤、少突胶质细胞瘤、非神经胶质瘤、听神经瘤、颅咽管瘤、成神经管细胞瘤、脑脊膜瘤、松果体瘤、成松果体细胞瘤和原发脑淋巴瘤;(12) 乳腺

癌,包括但不限于腺癌、小叶(小细胞)癌、导管内癌、髓样腺癌、粘液性腺癌、管状腺癌、乳头状腺癌、原发性Paget病和炎性腺癌;(13)肾上腺癌,包括但不限于嗜铬细胞瘤和肾上腺皮质癌;(14)甲状腺癌,包括但不限于乳头状或滤泡性甲状腺癌、髓样甲状腺癌和未分化甲状腺癌;(15)胰腺癌,包括但不限于胰岛瘤、促胃液素瘤、胰高血糖素瘤、VIP肿瘤、分泌生长抑制素的肿瘤和良性肿瘤或胰岛细胞瘤;(16)垂体癌,包括但不限于库欣氏病、催乳素-分泌性肿瘤、肢端肥大症和尿崩症(diabetes insipidus);(17)眼癌,包括但不限于眼黑色素瘤,如虹膜黑色素瘤、脉络膜黑色素瘤和毛细体黑色素瘤,以及成视网膜细胞瘤;(18)阴道癌,包括但不限于鳞状细胞癌、腺癌和黑色素瘤;(19)外阴癌,包括但不限于鳞状细胞癌、黑色素瘤、腺癌、基底细胞癌、肉瘤和Paget病;(20)子宫颈癌,包括但不限于鳞状细胞癌和腺癌;(21)子宫癌,包括但不限于子宫内膜癌和子宫肉瘤;(22)卵巢癌,包括但不限于卵巢上皮肿瘤、交界瘤、生殖细胞瘤和间质瘤;(23)食道癌,包括但不限于鳞状细胞癌、腺癌、腺样囊性癌、粘液表皮样癌、腺鳞癌、肉瘤、黑色素瘤、浆细胞瘤、疣状癌和燕麦细胞(小细胞)癌;(24)胃癌,包括但不限于腺癌、真菌样生长(息肉)、溃疡型生长、浅表性蔓延、弥漫性扩散、恶性淋巴瘤、脂肪肉瘤、纤维肉瘤和癌肉瘤;(25)结肠癌;(26)直肠癌;(27)肝癌,包括但不限于肝细胞癌和肝母细胞瘤;(28)胆囊癌,包括但不限于腺癌;(29)胆管癌,包括但不限于乳头状、结节状和弥散的;(30)肺癌,包括但不限于非小细胞肺癌、鳞状细胞癌(表皮样癌)、腺癌、大细胞癌和非小细胞肺癌;(31)睾丸癌,包括但不限于生殖细胞瘤、精原细胞瘤、间变性、经典(典型)、精原细胞、非精原细胞瘤、胚胎癌、畸胎瘤和绒毛膜癌(卵黄囊瘤);(32)前列腺癌,包括但不限于腺癌、平滑肌肉瘤和横纹肌肉瘤;(33)阴茎癌;(34)口腔癌,包括但不限于鳞状细胞癌;(35)基底细胞癌;(36)唾液腺癌,包括但不限于腺癌、粘液表皮样癌和腺样囊性癌;(37)咽癌,包括但不限于鳞状细胞癌和疣状;(38)皮肤癌,包括但不限于基底细胞癌、鳞状细胞癌和黑色素瘤、浅表性扩散黑色素瘤、结节性黑色素瘤、雀斑恶性黑色素瘤和肢端雀斑性黑色素瘤;(39)肾癌,包括但不限于肾细胞癌、腺癌、肾上腺样瘤、纤维肉瘤和移行性细胞癌(肾盂和/或子宫);(40)Wilm瘤;(41)膀胱癌,包括但不限于移行性细胞癌、鳞状细胞癌、腺癌和肉瘤;及其他癌症,包括但不限于粘液肉瘤、骨肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管-内皮肉瘤、间皮瘤、滑膜瘤、成血管细胞瘤、上皮癌、囊腺癌、支气管癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌和乳头状腺癌(参见Fishman等人,1985,Medicine,第2版,J.B.Lippincott Co.,Philadelphia和Murphy等人,1997,Informed Decisions:The Complete Book of Cancer Diagnosis,Treatment,and Recovery,Viking Penguin,Penguin Books U.S.A.,Inc.,United States of America)。

[0322] 特定实施方式提供使用本文提供的一种或多种方法与外科手术一起治疗患有癌症的受试者。特定实施方式提供使用本文提供的一种或多种方法与化疗一起治疗患有癌症的受试者。特定实施方式提供使用本文提供的一种或多种方法与免疫疗法一起治疗患有癌症的受试者。具体的实施方式提供了使用本文提供的一种或多种方法与靶向疗法一起治疗患有癌症的受试者。特定实施方式提供使用本文提供的一种或多种方法与放射疗法一起治疗患有癌症的受试者。特定实施方式提供使用本文提供的一种或多种方法与选自外科手术、化疗、免疫疗法、靶向疗法和放射疗法中两种或更多种一起治疗患有癌症的受试者。

[0323] 在一些实施方式中,在给药本文提供的化合物之前,用本文提供的方法之一治疗的受试者还没有用抗癌疗法进行治疗。在一些实施方式中,在给药本文提供的化合物之前,

用本文提供的方法之一治疗的受试者已经用一种或多种抗癌疗法进行治疗。在一些实施方式中,用本文提供的方法之一治疗的受试者已经用如本文描述的癌症治疗剂进行治疗。在一些实施方式中,用本文提供的方法之一治疗的受试者已经发展为对抗癌治疗剂的耐药性。在一些实施方式中,用本文提供的方法之一治疗的受试者患有复发性癌症。在一些实施方式中,用本文提供的方法之一治疗的受试者患有难治性癌症。在一些实施方式中,用本文提供的方法之一治疗的受试者患有转移性癌症。

[0324] 在一种实施方式中,本文提供了用于治疗患有癌症的受试者的方法,包括向受试者给予治疗有效量本文提供的化合物,例如式(I)的化合物、或其对映异构体、对映异构体的混合物或非对映异构体的混合物、或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药;其中所述癌症对常规治疗有抗性(例如对其他抗癌药有耐受性)。在一种实施方式中,本文提供的化合物例如式(I)的化合物治疗的癌症对一种或多种抗癌药有耐药性,所述抗癌药包括,但不限于长春新碱、紫杉醇、阿糖胞苷和/或多柔比星。在一种实施方式中,所述癌症对本文描述的治疗剂有耐药性(例如,如下第5节)。在一种实施方式中,所述癌症为长春新碱-耐药性的。在一种实施方式中,所述癌症为紫杉醇-耐药性的。在一种实施方式中,所述癌症为阿糖胞苷-耐药性的。在一种实施方式中,所述癌症为多柔比星-耐药性的。在一种实施方式中,所述癌症对调节微管形成的治疗剂有耐药性。在一种实施方式中,所述癌症对与p-糖蛋白介导的多药耐药性有关的治疗剂有耐药性。

[0325] 在一种实施方式中,本文提供的方法涵盖治疗受试者,而不考虑患者的年龄,虽然一些疾病或病症是在一定年龄组更为常见。本文进一步提供一种治疗受试者的方法,该受试者已经经历了试图治疗讨论的疾病或病症的手术。本文进一步提供一种治疗受试者的方法,该受试者还没有经历过试图治疗讨论的疾病或病症的手术。因为患有癌症的受试者具有不同种类的临床表现和不同临床结果,因此给予具体受试者的治疗可以根据他/她的预后而变化。有经验的临床医师能够在无过度实验的情况下容易地确定可有效地用于治疗患有癌症的个体受试者的特定第二试剂、外科手术类型和非基于药物的标准疗法的类型。

[0326] 在本文提供的每个实施方式中,所述方法可以进一步包括一种或多种诊断步骤,以确定例如受试者中的癌症类型、具体细胞类型的存在和/或疾病阶段。

[0327] 在本文提供的每个实施方式中,所述方法可以进一步包括在向受试者给药所述化合物或药物组合物之后的疾病评价步骤,以确定例如如本文别处描述的一种或多种分子标记物的变化、肿瘤尺寸和位置的变化、和/或本领域技术人员用于确定受试者中癌症预后所使用的其他基准。

[0328] 3. 生物标志物

[0329] 在一些实施方式中,合适的生物标志物可用于确定或预测本文提供的方法对疾病状况的影响,并提供关于给药方案和剂量的指导。在特定实施方式中,更大的益处是整体生存益处。在特定实施方式中,更大的益处是肿瘤停滞(tumor stasis)和缓解。在特定实施方式中,更大的益处是预防肿瘤复发。在一种实施方式中,本文提供一种通过评价从患者得到的肿瘤活组织检查样品中eIF4E的水平,来确定地诊断患有癌症的患者是否具有从用本文提供的化合物的治疗得到较大益处的增加的概率。在一种实施方式中,本文提供一种通过评价从患者得到的癌细胞对下调蛋白翻译起始的敏感性,来确定地诊断患有癌症的患者是否具有从用本文提供的化合物的治疗得到较大益处的增加的概率。在一种实施方式中,所

述方法包括在体外评价本文提供的化合物在肿瘤活组织检查样品中的活性。在一种实施方式中,所述方法包括评价在癌症进展和翻译减弱(weakly translated)方面重要的一种或多种生长因子和/或细胞因子的水平。在一种实施方式中,生长因子标志物和细胞因子标志物包括,但不限于VEFG、FGF、IL-1和TGF- β 。在一种实施方式中,本文提供了一种通过评价本文描述的一种或多种分子生物标志物来确定患者对本文提供的化合物的治疗反应的方法。在一种实施方式中,在治疗患者中使用的化合物的剂量是基于采用所述化合物初步处理之后特定患者中生物标志物反应的结果来调节的。

[0330] 4. 化合物的给药

[0331] 根据待治疗的紊乱、疾病或病症和受试者的状况,本文提供的化合物或药物组合物可以通过以下给药途径给药:口服、肠胃外(例如,肌内、腹膜内、静脉内、ICV、脑池内注射或输注、皮下注射或植入)、吸入、鼻腔、阴道、直肠、舌下或局部(例如透皮或局部),并且可以单独或与适于每种给药途径的可药用赋形剂、载体、助剂和介质一起配制成合适的剂量单元。还提供给药在储库制剂中的本文提供的化合物或药物组合物,其中活性成分在预定时期内释放。在一种实施方式中,口服给药所述化合物或组合物。在另一种实施方式中,肠胃外给药所述化合物或组合物。在又一种实施方式中,静脉内给药所述化合物或组合物。

[0332] 本文的某些方法提供通过静脉内(IV)、皮下(SC)或口服途径给药本文提供的化合物的给药。本文的某些实施方式提供共同给药本文提供的化合物与一种或多种另外的活性剂,以给需要其的受试者提供协同治疗效果。共同给药试剂可以是如本文描述的癌症治疗剂。在某些实施方式中,共同给药试剂可以剂量给药,例如口服或注射(例如IV或SC)。

[0333] 本文的某些实施方式提供用于治疗异常细胞增殖病症的方法,其包括使用例如IV、SC和/或口服给药方法给药本文提供的化合物。在一些实施方式中,治疗循环包括向需要其的受试者多次剂量给药数天(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或大于14天),任选地接着是治疗停止期(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或大于14天)。用于本文提供的方法的合适的剂量量包括例如治疗有效量和预防有效量。例如,在一些实施方式中,在本文提供的方法中给药本文提供的化合物的量的范围可以为例如在约10mg/天至约2,000mg/天之间、在约20mg/天至约1,000mg/天之间、在约50mg/天至约1,000mg/天之间、在约100mg/天至约1,000mg/天之间、在约100mg/天至约500mg/天之间、在约100mg/天至约200mg/天或在约200mg/天至约500mg/天之间。在一些实施方式中,具体剂量为例如至多约10mg/天、至多约20mg/天、至多约40mg/天、至多约60mg/天、至多约80mg/天、至多约100mg/天、至多约120mg/天、至多约140mg/天、至多约150mg/天、至多约160mg/天、至多约180mg/天、至多约200mg/天、至多约220mg/天、至多约240mg/天、至多约250mg/天、至多约260mg/天、至多约280mg/天、至多约300mg/天、至多约320mg/天、至多约350mg/天、至多约400mg/天、至多约450mg/天、至多约500mg/天、至多约750mg/天、或至多约1000mg/天。在一些实施方式中,具体剂量为例如约10mg/天、约20mg/天、约50mg/天、约75mg/天、约100mg/天、约120mg/天、约150mg/天、约200mg/天、约250mg/天、约300mg/天、约350mg/天、约400mg/天、约450mg/天、约500mg/天、约600mg/天、约700mg/天、约800mg/天、约900mg/天、约1,000mg/天、约1,200mg/天或约1,500mg/天。

[0334] 在一种实施方式中,本文提供的化合物在本文提供的药物组合物或剂型中的量的范围可以为在约5mg至约2,000mg之间、在约10mg至约2,000mg之间、在约20mg至约2,000mg

之间、在约50mg至约1,000mg之间、在约100mg至约500mg之间、在约150mg至约500mg之间、或在约150mg至约250mg之间。在一些实施方式中,本文提供的化合物在本文提供的药物组合物或剂型中的量为例如约10mg、约20mg、约50mg、约75mg、约100mg、约120mg、约150mg、约200mg、约250mg、约300mg、约350mg、约400mg、约450mg、约500mg、约600mg、约700mg、约800mg、约900mg、约1,000mg、约1,200mg或约1,500mg。在一些实施方式中,本文提供的化合物在本文提供的药物组合物或剂型中的量为例如至多约10mg、至多约20mg、至多约50mg、至多约75mg、至多约100mg、至多约120mg、至多约150mg、至多约200mg、至多约250mg、至多约300mg、至多约350mg、至多约400mg、至多约450mg、至多约500mg、至多约600mg、至多约700mg、至多约800mg、至多约900mg、至多约1,000mg、至多约1,200mg或至多约1,500mg。

[0335] 在一种实施方式中,所述化合物或组合物可以作为单剂量递送,例如单次快速推注或口服片剂或丸剂;或随时间递送,例如随时间连续输注或随时间分开推注给药。在一种实施方式中,所述化合物或组合物可以重复给药。如有必要,例如直到患者感受到疾病稳定或消退,或直到患者感受到疾病进展或不可接受的毒性。例如,对于实体瘤的疾病稳定通常指可测量的病变的垂直直径距上次测量没有增加25%以上。参见,例如,Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Guidelines, Journal of the National Cancer Institute 92(3):205-216 (2000)。疾病稳定或其不稳定是通过本领域已知的方法确定的,如评价患者的症状、身体检查、目测使用X射线、CAT、PET或MRI扫描成像的肿瘤及其他通常可接受的评价模式。

[0336] 在一种实施方式中,所述化合物或组合物可以每日给药一次(QD),或分成多次日剂量,如每日两次(BID)、每日三次(TID)和每日四次(QID)。在一种实施方式中,给药可以是连续性的(即,每日给药连续几天或每天给药),周期性的,例如循环给药(包括当没有给药时的数天、数周或数月的停止期)。在一种实施方式中,每日给药所述化合物或组合物,例如每天一次或多于一次,给药一段时间。在一种实施方式中,每日给药所述化合物或组合物,不间断的周期为至少7天,在某些实施方式中,至多52周。在一种实施方式中,周期性地给药所述化合物或组合物,即定期或不定期地停止和开始。在一种实施方式中,每周给药所述化合物或组合物一至六天。在一种实施方式中,按循环给药所述化合物或组合物(例如,每日给药,连续给药两至八周,接着不给药的停止期为至多一周)。在一种实施方式中,隔天给药所述化合物或组合物在一种实施方式中,按循环给药所述化合物或组合物(例如,每天给药或连续给药,间隔某一停止期的时间段)。

[0337] 在一种实施方式中,给药频率范围为约每日至约每月。在一些实施方式中,给药所述化合物或组合物每天一次、每天两次、每天三次、每天四次、每隔一天一次、每周两次、每周一次、每两周一次、每三周一次、或每四周一次。

[0338] 在一种实施方式中,每天给药所述化合物或组合物,给药一天至六个月、一周至三个月、一周至四周、一周至三周、或一周至两周。在某些实施方式中,每天给药所述化合物或组合物,给药一周、两周、三周或四周。在一种实施方式中,给药所述化合物或组合物,每天给药一次,共给药约1周、约2周、约3周、约4周、约6周、约9周、约12周、约15周、约18周、约21周或约26周。在一些实施方式中,周期性地给药所述化合物或组合物。在一些实施方式中,连续地给药所述化合物或组合物。在一些实施方式中,按循环向受试者给药所述化合物或组合物。循环疗法包括给药一段时间的活性剂、然后停止一段时间,并重复该连续给药。循

环疗法可减少耐药性的发展,避免或减少副作用,和/或改善治疗功效。

[0339] 应当理解,治疗的持续时间可以根据待治疗受试者的年龄、体重和病症而变化,并可以使用已知的试验设计或根据提供或监督治疗人员的专业判断凭经验确定。对于治疗患有特定类型癌症的个体受试者,有经验的临床医师将能够在没有过度实验下容易地确定有效药物剂量和治疗持续时间。

[0340] 5. 共同给药的治疗剂

[0341] 在一种实施方式中,本文提供用于治疗、预防或改善本文提供的病症的方法,包括共同给药本文提供的化合物,例如式(I)的化合物、或其对映异构体、对映异构体的混合物或非对映异构体的混合物、或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药,与一种或多种治疗剂,例如癌症治疗剂,以获得协同治疗效果。在一种实施方式中,待治疗、预防或改善的病症为癌症。在一种实施方式中,共同给药的治疗剂包括,但不限于例如细胞毒素剂、抗代谢物、抗叶酸物、HDAC抑制剂如MGCD0 103(也称为N-(2-氨基苯基)-4-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基氨基)甲基)苯甲酰胺)、DNA插入剂、DNA交联剂、DNA烷化剂、DNA裂解剂、拓扑异构酶抑制剂、CDK抑制剂、JAK抑制剂、抗血管生成剂、Bcr-Abl抑制剂、HER₂抑制剂、EGFR抑制剂、VEGFR抑制剂、PDGFR抑制剂、HGFR抑制剂、IGFR抑制剂、c-Kit抑制剂、Ras通路抑制剂、PI3K抑制剂、多-靶激酶抑制剂、mTOR抑制剂、抗雌激素、抗雄激素、芳香酶抑制剂、促生长素抑制素类似物、ER调节剂、抗微管蛋白剂、长春花生物碱、紫杉烷、HSP抑制剂、Smoothened拮抗剂、端粒酶抑制剂、COX-2抑制剂、抗转移剂、免疫抑制剂、生物制品如抗体和激素治疗剂。共同给药的试剂可以剂量给药,例如口服或注射。在一种实施方式中,本文提供的每种方法可以独立地进一步包括给药第二治疗剂(包括例如抗癌剂)的步骤。

[0342] 在一种实施方式中,一种或多种治疗剂为与本文提供的化合物例如式(I)的化合物、或其对映异构体、对映异构体的混合物或非对映异构体的混合物、或其可药用盐、溶剂化物、水合物或前药共同给药的抗癌剂。在一种实施方式中,抗癌剂是抗代谢药,包括,但不限于5-氟尿嘧啶、甲氨蝶呤、阿糖胞苷、高剂量阿糖胞苷和氟达拉滨。在一种实施方式中,抗癌剂是抗微管试剂,包括,但不限于长春花生物碱(例如长春新碱和长春碱)和紫杉烷(例如紫杉醇和多西他赛)。在一种实施方式中,抗癌剂是烷化剂,包括,但不限于环磷酰胺、美法仑、卡莫司汀和亚硝基脲(例如羟基脲和双氯乙亚硝脲)。在一种实施方式中,抗癌剂为铂试剂,包括,但不限于顺铂、卡铂、奥沙利铂、沙铂(JM-216)和CI-973。在一种实施方式中,抗癌剂为蒽环类,包括,但不限于多柔比星(doxorubicin)和柔红霉素。在一种实施方式中,抗癌剂为抗肿瘤抗生素,包括,但不限于丝裂霉素、伊达比星、阿霉素和柔红霉素(也称为正定霉素)。在一种实施方式中,抗癌剂为拓扑异构酶抑制剂,例如依托泊苷和喜树碱。在一种实施方式中,抗癌剂选自阿霉素、白消安、阿糖胞苷、环磷酰胺、地塞米松、氟达拉滨、氟尿嘧啶、羟基脲、干扰素、奥利默森(oblimersen)、铂衍生物、紫杉醇、托泊替康和长春新碱。

[0343] 在一种实施方式中,本文提供的化合物的给药途径与第二治疗剂的给药途径无关。在一种实施方式中,本文提供的化合物经口服给药。在另一种实施方式中,本文提供的化合物经静脉内给药。根据这些实施方式,即本文提供的化合物经口服或静脉内给药,第二治疗剂可以经如下途径给药:口服、肠胃外、腹膜内、静脉内、动脉内、透皮、舌下、肌肉注射、直肠、经口含、鼻内、脂质体、经吸入、阴道、眼内、经导管或支架的局部递送、皮下、脂肪内、关节内、鞘内或缓释剂型。在一种实施方式中,本文提供的化合物和第二治疗剂是通过相同

给药方式给药,例如口服或静脉内。在另一种实施方式中,本文提供的化合物通过一种给药方式(例如口服)给药,而第二试剂(例如抗癌剂)是经另一种给药方式(例如静脉内)给药。在另一种实施方式中,本文提供的化合物是经一种给药方式(例如静脉内)给药,而第二试剂(例如抗癌剂)是经另一种给药方式(例如口服)给药。

[0344] 合适的其他治疗剂也可以包括,但不限于,(1) α -肾上腺素能试剂;(2) 抗心律失常剂;(3) 抗动脉粥样硬化剂,如ACAT抑制剂;(4) 抗生素,如蒽环类、博来霉素、丝裂霉素、更生霉素和普卡霉素;(5) 抗癌剂和细胞毒素剂,例如烷化剂如氮芥、烷基磺酸盐、亚硝基脲、氮丙啶和三氮烯;(6) 抗凝血药,如醋硝香豆素、阿加曲班、比伐卢定、来匹卢定、磺达肝癸(fondaparinux)、肝素、苯茆二酮、华法林和希美加群(ximelagatran);(7) 抗糖尿病试剂,如双胍(例如二甲双胍)、糖苷酶抑制剂(例如阿卡波糖)、胰岛素、氯茴苯酸类(例如,瑞格列奈)、磺酰脲类(例如,格列美脲、格列本脲和格列吡嗪)、噻唑烷二酮类(例如,曲格列酮、罗格列酮和吡格列酮)和PPAR- γ 激动剂;(8) 抗真菌剂,如阿莫罗芬、两性霉素B、阿尼芬净、联苯苄唑、布替萘芬、布康唑、卡泊芬净、环吡酮、克霉唑、益康唑、芬替康唑、非律平、氟康唑、异康唑、伊曲康唑、酮康唑、米卡芬净、咪康唑、萘替芬、那他霉素、制霉菌素、奥昔康唑、雷夫康唑、泊沙康唑、龟裂霉素、舍他康唑、硫康唑、特比萘芬、特康唑、噻康唑和伏立康唑;(9) 抗炎药,例如,非甾体抗炎剂,如醋氯芬酸、阿西美辛、amoxiprin、阿司匹林、阿扎丙宗、贝诺酯、溴芬酸、卡洛芬、塞来考昔、水杨酸胆碱镁、双氯芬酸、二氟尼柳、依托度酸、艾托考昔、faislamine、芬布芬、非诺洛芬、氟比洛芬、布洛芬、吡罗昔康、酮洛芬、酮咯酸、氯诺昔康、洛索洛芬、鲁米昔布、甲氯灭酸、甲芬那酸、美洛昔康、安乃近、水杨酸甲酯、水杨酸镁、萘丁美酮、萘普生、尼美舒利、羟布宗、帕瑞考昔、保泰松、吡罗昔康、双水杨酯、舒林酸、苯磺唑酮、舒洛芬、替诺昔康、噻洛芬酸和托美丁;(10) 抗代谢药,如叶酸拮抗剂、嘌呤类似物和嘧啶类似物;(11) 抗血小板剂,如GPIIb/IIIa阻滞剂(例如,阿昔单抗、依替巴肽和替罗非班)、P2Y₁₂(AC)拮抗剂(例如,氯吡格雷、噻氯匹定和CS-747)、西洛他唑、潘生丁和阿司匹林;(12) 抗增殖药,如甲氨蝶呤、FK506(他克莫司)和霉酚酸酯;(13) 抗-TNF抗体或可溶性TNF受体,如依那西普、雷帕霉素和来氟米特;(14) α P2抑制剂;(15) β -肾上腺素能药物,如卡维地洛和美托洛尔;(16) 胆汁酸螯合剂,如消胆胺;(17) 钙通道阻滞剂,如苯磺酸氨氯地平;(18) 化疗剂;(19) 环氧合酶-2(COX-2)抑制剂,如塞来考昔和罗非考昔;(20) 环孢菌素;(21) 细胞毒性药物,如硫唑嘌呤和环磷酰胺;(22) 利尿剂,如氯噻嗪、氢氯噻嗪、氟甲噻嗪、氢氟甲噻、苄氟噻嗪、甲基氯噻嗪、三氯噻嗪、泊利噻嗪、苄噻嗪、依他尼酸、替尼酸、氯噻酮、腹安酸、莫唑胺、布美他尼、氨苯喋啶、阿米洛利和螺内酯;(23) 内皮素转化酶(ECE)抑制剂,如磷酸阿米酮;(24) 酶,如L-天冬酰胺酶;(25) 因子VIIa抑制剂和因子Xa抑制剂;(26) 法尼基-蛋白转移酶抑制剂;(27) 贝特类;(28) 生长因子抑制剂,如PDGF活性调节剂;(29) 生长激素促分泌素受体;(30) HMG CoA还原酶抑制剂,如普伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀、辛伐他汀、NK-104(又名,伊伐他汀、尼伐他汀或nisbastatin)和ZD-4522(也称为罗苏伐他汀、阿托伐他汀或visastatin);中性肽链内切酶(NEP)抑制剂;(31) 激素剂,如糖皮质激素(例如,可的松)、雌激素/抗雌激素、雄激素/抗雄激素、孕激素和促黄体激素释放激素拮抗剂和醋酸奥曲肽;(32) 免疫抑制剂;(33) 盐皮质激素受体拮抗剂,如螺内酯和依普利酮;(34) 微管干扰素剂,如海鞘素(ecteinascidin);(35) 微管稳定剂,如紫杉醇、多西他赛和埃博霉素A-F;(36) MTP抑制剂;(37) 烟酸;(38) 磷酸二酯酶抑制剂,如PDE III抑制剂(例如,西洛他唑)和PDE V抑

制剂(例如,西地那非、他达拉非和伐地那非);(39)植物衍生产物,如长春花生物碱、表鬼臼脂素和紫杉烷;(40)血小板活化因子(PAF)拮抗剂;(41)铂配合物,如顺铂、沙铂和卡铂;(42)钾通道开放剂;(43)异戊二烯基蛋白转移酶抑制剂;(44)蛋白酪氨酸激酶抑制剂;(45)肾素抑制剂;(46)角鲨烯合成酶抑制剂;(47)类固醇,如醛固酮、倍氯米松、倍他米松、醋酸去氧皮质酮、氟氢可的松、氢化可的松(皮质醇)、泼尼松龙、泼尼松、甲泼尼龙、地塞米松和曲安西龙;(48)TNF- α 抑制剂,如替尼达普;(49)凝血抑制因子,如水蛭素;(50)血栓溶解剂,如阿尼普酶、瑞替普酶、替奈普酶、组织纤溶酶原激活物(tPA)、重组tPA、链激酶、尿激酶、尿激酶原和苯甲酰纤溶酶原激酶激活物(APSAC);(51)血栓素受体拮抗剂,如伊非曲班;(52)拓扑异构酶抑制剂;(53)血管肽酶抑制剂(双NEP-ACE抑制剂),如奥马曲拉和格莫曲拉;和(54)其他各种试剂,如羟基脲、丙卡巴肼、米托坦、六甲蜜胺和金化合物。

[0345] 在一种实施方式中,可以与本文提供的化合物共同使用的其他疗法或抗癌剂包括外科手术、放射疗法(例如, γ -放射、中子束放射疗法、电子束放射疗法、质子疗法、近距离疗法和全身放射性同位素)、激素疗法、生物反应调节剂(例如,干扰素、白细胞介素和肿瘤坏死因子(TNF))、高温和冷冻疗法、缓解任何副作用的试剂(例如止吐药)、及其他批准的化疗药物,包括,但不限于烷基化药物(氮芥、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、美法仑和异环磷酰胺)、抗代谢药(阿糖胞苷、高剂量阿糖胞苷和甲氨蝶呤)、嘌呤拮抗剂和抗嘧啶类(6-巯基嘌呤、5-氟尿嘧啶、阿糖胞苷和吉西他滨)、纺锤体抑制剂(长春碱、长春新碱、长春瑞滨和紫杉醇)、鬼臼霉素(依托泊苷、依立替康和托泊替康)、抗生素(柔红霉素、多柔比星、博来霉素和丝裂霉素)、亚硝基脲(卡氮芥和洛莫司汀)、无机离子(顺铂和卡铂)、酶类(门冬酰胺酶)和激素(他莫昔芬、醋酸亮丙瑞林、氟他胺和甲地孕酮)、伊马替尼、阿霉素、地塞米松和环磷酰胺。对于另外可获得的癌症治疗剂,参见例如<http://www.nci.nih.gov/>;对于FDA批准的肿瘤学药物目录,参见例如,<http://www.fda.gov/>,The Merck Manual,第18版.2006,和PDR:Physician Desk Reference 2010,第64版.2009;将其中每篇全部内容都并入本文作为参考。

实施例

[0346] 通过下述非限制性实例来阐述某些实施方式。

[0347] A. 化合物的合成

[0348] 在下述实施例中,除非另有说明,否则所有的温度都以摄氏温度给出,所有的份数和百分数都以重量计。试剂可以购自供应商,如Sigma-Aldrich Chemical Company,可以使用而无需进一步纯化,除非另有说明。否则也可以按照本领域技术人员已知的标准文献方法制备试剂。溶剂可以从Aldrich以Sure-Seal瓶形式购买,并按原样使用。除非另有说明,否则可以使用本领域技术人员已知的标准方法纯化所有溶剂。

[0349] 除非另有说明,否则通常在环境温度下进行下述反应。在一种实施方式中,反应烧瓶装橡胶隔片,以用于经由注射器引入底物和试剂。在一种实施方式中,使用玻璃-背板硅胶预涂感光板(Merck Art5719)进行分析薄层色谱(TLC),并以合适的溶剂比(v/v)洗脱。在一种实施方式中,通过TLC、HPLC或LCMS测定反应,并根据起始原料的消耗判断反应终止。在一种实施方式中,采用紫外线灯(254波长)或合适的TLC显色剂如加热活化的碱性KMnO₄水溶液进行TLC板的显色。在一种实施方式中,使用硅胶60(Merck Art9385)或各种MPLC系

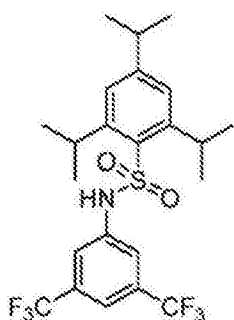
统进行快速柱色谱(参见,例如,Still等人,J.Org.Chem.,43:2923(1978))。

[0350] 通过一种或多种下述方法确认下述实施例中化合物的结构:质子核磁共振光谱、质谱、元素微量分析和熔点。在一种实施方式中,使用NMR光谱仪测定质子核磁共振(^1H -NMR)光谱,在某些场强下操作。化学位移报告为内标准如TMS的百万分率(ppm, δ)低磁场。可选地, ^1H -NMR光谱是参考氘化溶剂中其余质子的信号,如下: $\text{CDCl}_3=7.25\text{ppm}$; $\text{DMSO}-d_6=2.49\text{ppm}$; $\text{C}_6\text{D}_6=7.16\text{ppm}$; $\text{CD}_3\text{OD}=3.30\text{ppm}$ 。峰多样性指定如下:s,单峰;d,二重峰;dd,双二重峰;t,三重峰;dt,三重峰的二重峰;q,四重峰;br,增宽;和m,多重峰。耦合常数以赫兹(Hz)给出。在一种实施方式中,使用具有APCI或ESI离子化的质谱仪获得质谱(MS)数据。

[0351] 实施例1

[0352] 化合物1:N-[3,5-双(三氟甲基)苯基]-2,4,6-三异丙基-苯磺酰胺

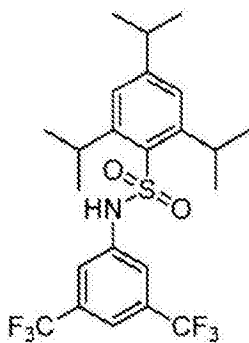
[0353]



[0354] 方法A。将2,4,6-三异丙基-苯磺酰氯(0.210g,0.693mmol)加入到3,5-双-三氟甲基-苯胺(0.159g,0.693mmol)在无水吡啶(1mL)中的溶液中。在室温下搅拌1天之后,在真空下浓缩反应物。向其中加入乙酸乙酯(30mL),并用稀HCl(2×30mL)洗涤该混合物,接着用饱和的 NaHCO_3 (2×30mL)洗涤,然后用盐水(饱和的 NaCl ,2×30mL)洗涤。在经 MgSO_4 干燥有机层之后,在真空下浓缩该混合物。通过使用己烷/乙酸乙酯(10:1)的硅胶色谱纯化粗化合物,得到标题化合物(0.046g,产率13%)。ES-MS负Q1(m/z)494.7。 ^1H NMR(CDCl_3) 7.55(s,1H), 7.31(s,2H), 7.18(s,2H), 6.98(s,1H), 4.10(m,2H), 2.90(m,1H), 1.23(m,18H)。

[0355] 化合物1:N-[3,5-双(三氟甲基)苯基]-2,4,6-三异丙基-苯磺酰胺

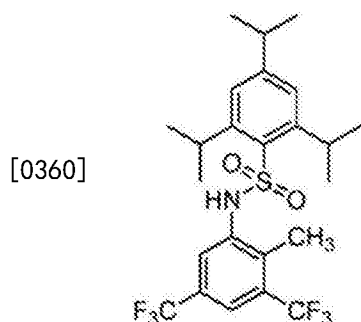
[0356]



[0357] 方法B。将2,4,6-三异丙基-苯磺酰氯(5.00g,16.5mmol)加入到3,5-双-三氟甲基-苯胺(3.79g,16.5mmol)在无水吡啶(4mL)中的溶液中。反应加盖,并在室温下搅拌2天,然后在真空中浓缩。向其中加入乙醚(100mL),并用0.1N HCl(2×30mL)洗涤该混合物,接着用饱和的 NaHCO_3 (2×30mL)洗涤,然后用饱和的 NaCl (2×30mL)洗涤。在经 MgSO_4 干燥有机层之后,在真空下浓缩该混合物。使粗化合物穿过硅胶塞,用醚洗脱并浓缩。用己烷研磨得到的固体,得到标题化合物(3.72g,产率43%)。ES-MS负Q1(m/z)494.7。 ^1H NMR(CDCl_3) 7.55(s,1H), 7.32(s,2H), 7.18(s,2H), 6.99(s,1H), 4.09(m,2H), 2.90(m,1H), 1.23(m,18H)。

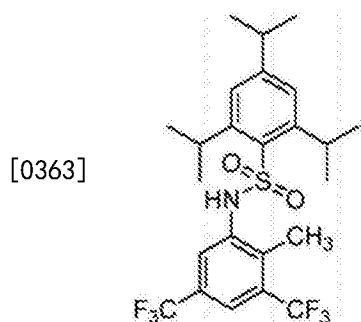
[0358] 实施例2

[0359] 化合物2:N-[2-甲基-3,5-双(三氟甲基)苯基]-2,4,6-三异丙基-苯磺酰胺



[0361] 方法A。将2,4,6-三异丙基苯磺酰氯 (0.150g, 0.495mmol) 加入到2-甲基-3,5-双-三氟甲基-苯胺 (0.120g, 0.495mmol) 在无水吡啶 (1mL) 中的溶液中。在室温下搅拌1天之后, 在真空下浓缩反应物。向其中加入乙酸乙酯 (30mL), 并用稀HCl (2×30mL) 洗涤该混合物, 接着用饱和的NaHCO₃ (2×30mL) 洗涤, 然后用盐水 (饱和的NaCl, 2×30mL) 洗涤。在经MgSO₄干燥有机层之后, 在真空下浓缩该混合物。通过使用己烷/乙酸乙酯 (10:1) 的硅胶色谱纯化粗化合物, 得到标题化合物 (0.050g, 产率20%)。ES-MS负Q1 (m/z) 508.5。¹H NMR (CDCl₃) 7.67 (s, 1H), 7.19 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.97 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.25 (d, 6H), 1.18 (d, 12H)。

[0362] 化合物2:N-[2-甲基-3,5-双(三氟甲基)苯基]-2,4,6-三异丙基-苯磺酰胺

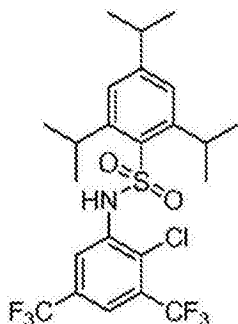


[0364] 方法B。将2,4,6-三异丙基苯磺酰氯 (2.49g, 8.23mmol) 加入到2-甲基-3,5-双(三氟甲基)苯胺 (2.00g, 8.23mmol) 和无水吡啶 (3mL) 在20mL的闪烁瓶中的溶液中。给反应盖上盖子, 并在室温下搅拌1天, 然后在30℃下搅拌1天。之后, 在真空中浓缩反应物。向其中加入乙醚 (125mL), 并用0.1N HCl (2×30mL) 洗涤该混合物, 接着用0.1N NaOH (2×30mL) 洗涤, 然后用饱和的NaCl (2×30mL) 洗涤。在经MgSO₄干燥有机层之后, 将该溶液过滤并在真空下浓缩。用己烷 (3×10mL) 研磨粗化合物, 然后在真空下干燥, 得到标题化合物 (1.68g, 产率40%)。ES-MS负Q1 (m/z) 508.5。LCMS (M+Na) 532。¹H NMR (CDCl₃) 7.67 (s, 1H), 7.19 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.98 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.25 (d, 6H), 1.18 (d, 12H)。

[0365] 实施例3

[0366] 化合物3:N-[2-氯-3,5-双(三氟甲基)苯基]-2,4,6-三异丙基-苯磺酰胺

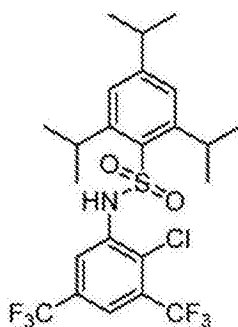
[0367]



[0368] 方法A。将2,4,6-三异丙基-苯磺酰氯 (0.520g, 1.97mmol) 加入到2-氯-3,5-双(三氟甲基)苯胺 (0.597g, 1.97mmol) 和无水吡啶 (4mL) 在无水吡啶 (4mL) 中的溶液中。在78℃下在氮气下搅拌1天之后,在真空中浓缩反应物。向其中加入乙酸乙酯 (90mL),并用稀HCl (2×60mL) 洗涤该混合物,接着用饱和的NaHCO₃ (2×60mL) 洗涤,然后用盐水 (饱和的NaCl, 2×60mL) 洗涤。在经MgSO₄干燥有机层之后,在真空中浓缩该混合物。通过使用己烷/乙酸乙酯 (10:1) 的硅胶色谱纯化粗化合物,并从己烷/醚 (2:1) 中重结晶,得到标题化合物 (0.175g, 产率18%)。ES-MS负Q1 (m/z) 528.9。¹H NMR (CDCl₃) 7.64 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.45 (bs, 1H), 7.19 (s, 2H), 4.10 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 1.24 (m, 18H)。

[0369] 化合物3:N-[2-氯-3,5-双(三氟甲基)苯基]-2,4,6-三异丙基-苯磺酰胺

[0370]

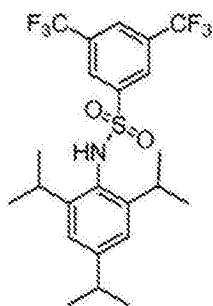


[0371] 方法B。将2,4,6-三异丙基-苯磺酰氯 (2.49g, 8.23mmol) 加入到2-氯-3,5-双(三氟甲基)苯胺 (2.17g, 8.23mmol) 和无水吡啶 (3mL) 在20mL的闪烁瓶中的溶液中。反应加盖,并在室温下搅拌1天,然后在30℃下搅拌1天。之后,在真空中浓缩反应物。向其中加入乙醚 (125mL),并用0.1N HCl (2×30mL) 洗涤该混合物,接着用0.1N NaOH (2×30mL) 洗涤,然后用饱和的NaCl (2×30mL) 洗涤。在经MgSO₄干燥有机层之后,将该溶液过滤并在真空中浓缩。用己烷 (3×10mL) 研磨粗化合物,然后在真空中干燥,得到标题化合物 (1.26g, 产率29%)。ES-MS负Q1 (m/z) 528.9。¹H NMR (CDCl₃) 7.64 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.45 (bs, 1H), 7.19 (s, 2H), 4.10 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 1.24 (m, 18H)。

[0372] 实施例4

[0373] 化合物4:3,5-双(三氟甲基)-N-(2,4,6-三异丙基苯基)苯磺酰胺

[0374]

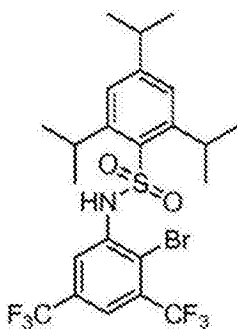


[0375] 将3,5-双(三氟甲基)苯磺酰氯(0.037g,0.12mmol)加入到2,4,6-三异丙基苯胺(0.025g,0.11mmol)在无水吡啶(1mL)中的溶液中。在室温下搅拌1天之后,在真空下浓缩反应物。向其中加入乙酸乙酯(30mL),并用0.1N HCl(2×20mL)洗涤该混合物,接着用饱和的NaHCO₃(2×20mL)洗涤,然后用饱和的NaCl(2×20mL)洗涤。在经MgSO₄干燥有机层之后,在真空下浓缩该混合物。通过使用己烷/乙酸乙酯(4:1)的硅胶色谱纯化粗化合物,得到标题化合物(0.040g,产率71%)。ES-MS负Q1 (m/z) 494.6。¹H NMR (CDCl₃) 8.14 (s,2H), 8.05 (s,1H), 6.96 (s,2H), 6.05 (s,1H), 2.97 (m,2H), 2.88 (m,1H), 1.23 (d,6H), 0.98 (d,12H)。

[0376] 实施例5

[0377] 化合物5:N-[2-溴-3,5-双(三氟甲基)苯基]-2,4,6-三异丙基-苯磺酰胺

[0378]

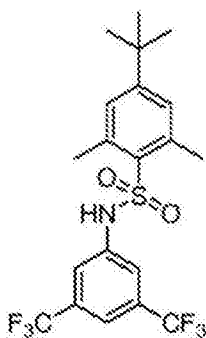


[0379] 将2,4,6-三异丙基苯磺酰氯(0.491g,1.59mmol)加入到2-溴-3,5-双(三氟甲基)苯胺(0.483g,1.59mmol)在无水吡啶(1mL)中的溶液中。给反应盖上盖子,并在室温下搅拌1天,然后在30℃下搅拌1天。之后,在真空中浓缩反应物。向其中加入乙醚(100mL),并用0.1N HCl(3×30mL)洗涤该混合物,接着用0.1N NaOH(2×30mL)洗涤,然后用饱和的NaCl(2×30mL)洗涤。在经MgSO₄干燥有机层之后,将该溶液过滤并在真空下浓缩。通过使用己烷/乙酸乙酯(10:1)的硅胶色谱纯化粗化合物,得到标题化合物(0.036g,产率4%)。LCMS (M+Na) 597。

[0380] 实施例6

[0381] 化合物6:N-[3,5-双(三氟甲基)苯基]-4-叔丁基-2,6-二甲基-苯磺酰胺

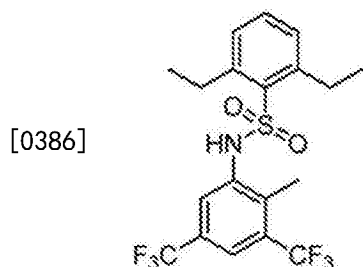
[0382]



[0383] 将4-叔丁基-2,6-二甲基-苯磺酰氯 (0.100g, 0.383mmol) 加入到3,5-双(三氟甲基)苯胺 (0.089g, 0.387mmol) 在无水吡啶 (1mL) 中的溶液中。反应加盖, 并在室温下搅拌1天, 然后在30℃下搅拌1天。之后, 在真空中浓缩反应物。向其中加入乙醚 (60mL), 并用0.1N HCl (3×20mL) 洗涤该混合物, 接着用0.1N NaOH (2×20mL) 洗涤, 然后用饱和的NaCl (2×20mL) 洗涤。在经MgSO₄干燥有机层之后, 将该溶液过滤并在真空下浓缩。用己烷 (2×10mL) 研磨粗化合物, 得到标题化合物 (0.040g, 产率23%)。LCMS (M+Na) 476。

[0384] 实施例7

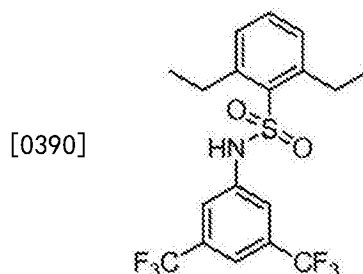
[0385] 化合物7: 2,6-二乙基-N-[2-甲基-3,5-双(三氟甲基)苯基]苯磺酰胺



[0387] 将2,6-二乙基苯磺酰氯 (0.100g, 0.430mmol) 加入到2-甲基-3,5-双(三氟甲基)苯胺 (0.106g, 0.434mmol) 在无水吡啶 (1mL) 中的溶液中。反应加盖, 并在室温下搅拌1天, 然后在30℃下搅拌1天。之后, 在真空中浓缩反应物。向其中加入乙醚 (60mL), 并用0.1N HCl (3×20mL) 洗涤该混合物, 接着用0.1N NaOH (2×20mL) 洗涤, 然后用饱和的NaCl (2×20mL) 洗涤。在经MgSO₄干燥有机层之后, 将该溶液过滤并在真空下浓缩。通过使用己烷/乙酸乙酯 (4:1) 的硅胶色谱纯化粗化合物, 得到标题化合物 (0.080g, 产率42%)。LCMS (M+Na) 461。

[0388] 实施例8

[0389] 化合物8: N-[3,5-双(三氟甲基)苯基]-2,6-二乙基-苯磺酰胺

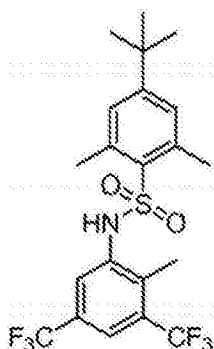


[0391] 将2,6-二乙基苯磺酰氯 (0.100g, 0.430mmol) 加入到3,5-双(三氟甲基)苯胺 (0.099g, 0.434mmol) 在无水吡啶 (1mL) 中的溶液中。反应加盖, 并在室温下搅拌1天, 然后在30℃下搅拌1天。之后, 在真空中浓缩反应物。向其中加入乙醚 (60mL), 并用0.1N HCl (3×20mL) 洗涤该混合物, 接着用0.1N NaOH (2×20mL) 洗涤, 然后用饱和的NaCl (2×20mL) 洗涤。在经MgSO₄干燥有机层之后, 将该溶液过滤并在真空下浓缩。用己烷 (2×10mL) 研磨粗化合物, 得到标题化合物 (0.037g, 产率20%)。LCMS (M+Na) 447。

[0392] 实施例9

[0393] 化合物9: 4-叔丁基-2,6-二甲基-N-[2-甲基-3,5-双(三氟甲基)苯基]苯磺酰胺

[0394]

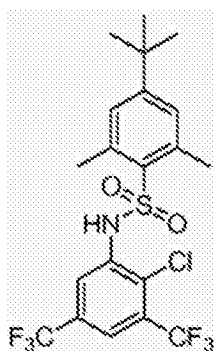


[0395] 将4-叔丁基-2,6-二甲基-苯磺酰氯 (0.100g, 0.383mmol) 加入到2-甲基-3,5-双(三氟甲基)苯胺 (0.094g, 0.387mmol) 在无水的吡啶 (1mL) 中的溶液中。反应加盖, 并在室温下搅拌1天, 然后在30℃下搅拌1天。之后, 在真空中浓缩反应物。向其中加入乙醚 (60mL), 并用0.1N HCl (3×20mL) 洗涤该混合物, 接着用0.1N NaOH (2×20mL) 洗涤, 然后用饱和的NaCl (2×20mL) 洗涤。在经MgSO₄干燥有机层之后, 将该溶液过滤并在真空中浓缩。用己烷 (3×10mL) 研磨粗化合物, 得到标题化合物 (0.051g, 产率28%)。LCMS (M+Na) 490。

[0396] 实施例10

[0397] 化合物10: 4-叔丁基-N-[2-氯-3,5-双(三氟甲基)苯基]-2,6-二甲基-苯磺酰胺

[0398]



[0399] 将4-叔丁基-2,6-二甲基-苯磺酰氯 (0.100g, 0.383mmol) 加入到2-氯-3,5-双(三氟甲基)苯胺 (0.101g, 0.387mmol) 在无水的吡啶 (1mL) 中的溶液中。反应加盖, 并在室温下搅拌1天, 然后在30℃下搅拌1天。之后, 在真空中浓缩反应物。向其中加入乙醚 (60mL), 并用0.1N HCl (3×20mL) 洗涤该混合物, 接着用0.1N NaOH (2×20mL) 洗涤, 然后用饱和的NaCl (2×20mL) 洗涤。在经MgSO₄干燥有机层之后, 将该溶液过滤并在真空中浓缩。用己烷 (2×10mL) 研磨粗化合物, 得到标题化合物 (0.027g, 产率14%)。LCMS (M+Na) 510。

[0400] B. 在基于细胞的试验中IC₅₀的测定

[0401] 在一种实施方式中, 在基于细胞的试验中, 使用粘附细胞测定本文提供的化合物的IC₅₀。在一种实施方式中, 在基于细胞的试验中, 使用三阴性乳腺癌细胞系MDA-MB-468测定本文提供的化合物的活性。在基于细胞的试验中, 使用三阴性乳腺癌细胞系MDA-MB-231测定本文提供的化合物的活性。在一种实施方式中, 使用三阴性乳腺癌细胞系4T1测定本文提供的化合物的活性。

[0402] 在一种实施方式中, 可以如本文提供的进行基于细胞的试验。在第0天, 将细胞以在100μL培养基中20,000个细胞/孔接种到96-孔组织培养板的独立孔中。第二天, 将化合物稀释至期望最终浓度的两倍, 并加入到100μL培养基中至最终体积200μL。以1000x浓度制备每种化合物在DMSO中的标准溶液。最高浓度为30mM。1:1系列稀释液由6-或9-点曲线 (例如

20mM、10mM、5mM等)制得。然后,将化合物以1:500稀释在介质中,并向每孔中加入100μL得到的溶液,最终稀释为1:1000。测定每种浓度的化合物,一式三份。在37℃与5%CO₂条件下培养细胞。在72小时之后,向每孔中加入20μL的CellTiter 96Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay (Promega)。将细胞放回孵育箱中,并在2-3小时之后读取在490nm处的吸光度。测量使代谢活性细胞的数量降低50%的化合物浓度,并记录为IC₅₀。通过减去平均背景值(仅仅培养基)确定“生存力%”,并将其表示为与仅由DMSO处理的细胞获得的平均值之比。

[0403] 在粘附细胞类型的基于细胞的试验组中测试本文提供的化合物。还表征本文提供的化合物的药代动力学。数据概括在表1和表2中。

[0404] 表1:在三阴性乳腺癌细胞系中的IC₅₀ (μM)

[0405]

化合物编号	1	2	3
分子量	496	510	529
MDA-MB-469IC ₅₀	5μM	2μM	4.5μM
MDA-MB-231IC ₅₀	13μM	6μM	3μM
4T1IC ₅₀	15μM	5μM	

[0406] 表2:在含有递增的eIF4E的粘附细胞系中的IC₅₀ (μM)

[0407]

细胞系	IC ₅₀ : 1、2或3
SK-MEL-2 (恶性黑色素瘤)	2-16μM
SK-MEL-5 (恶性黑色素瘤) ¹	3-17μM
SK-MEL-28 (恶性黑色素瘤) ¹	5-20μM
Panc-1 (导管胰腺癌)	5-20μM

[0408] ¹B-RAF突变体

[0409] 在一种实施方式中,在基于细胞的试验中,使用悬浮细胞测定本文提供的化合物的IC₅₀。在一种实施方式中,在基于细胞的试验中,使用B细胞急性成淋巴细胞性白血病细胞系 (Nalm-6、SupB-15、MHH-CALL-4)、急性髓性白血病细胞系 (K562) 或多发性骨髓瘤细胞系 (NCI-H929或U266) 测定本文提供的化合物的活性。在一种实施方式中,在基于细胞的试验中使用的悬浮细胞可以是选自表3的细胞类型。与采用悬浮细胞的试验类似,不同在于向每个孔中加入40,000-60,000个细胞,并在细胞铺板之后立即加入化合物。

[0410] 在悬浮细胞类型的基于细胞的试验组中测试本文提供的化合物。将数据概括在表3中。

[0411] 表3:化合物在悬浮细胞类型中的IC₅₀ (μM)

[0412]

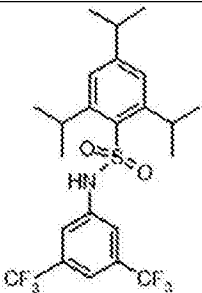
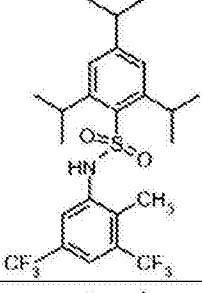
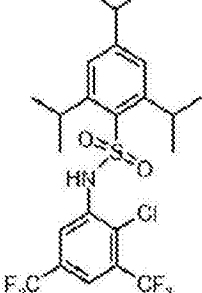
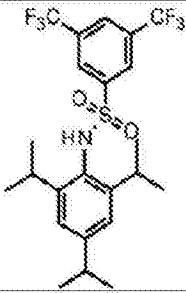
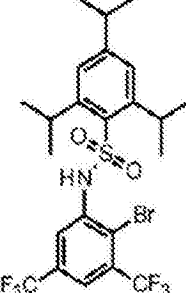
细胞系	IC ₅₀ : 1、2或3
白血病	
Nalm-6 (B-ALL)	5-8μM
SupB-15 (B-ALL)	14μM
MHH-CALL-4 (B-ALL)	16μM

KG1a (AML)	5-15 μ M
NIC-H929 (多发性骨髓瘤)	6-16 μ M
U266 (多发性骨髓瘤)	11-20 μ M

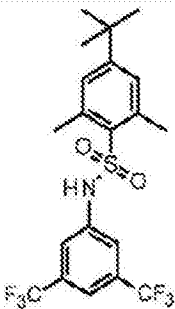
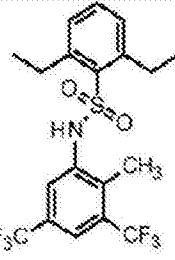
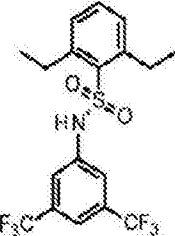
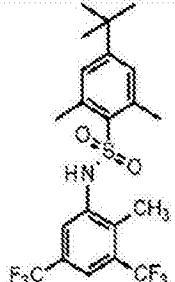
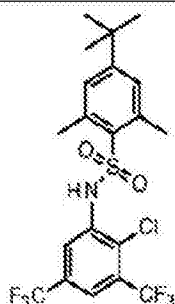
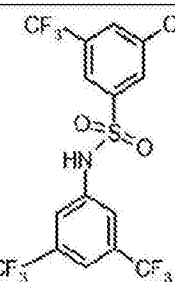
[0413] 在基于细胞的试验中,使用三重阴性腺癌细胞系MDA-MB-468测定本文提供的化合物和一些参考化合物的IC₅₀。将结果概括在表4中。

[0414] 表4:化合物在MDA-MB-468细胞中的IC₅₀

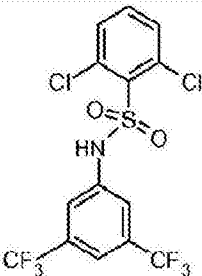
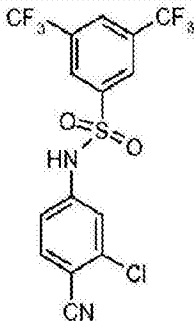
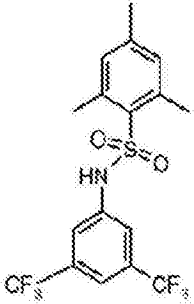
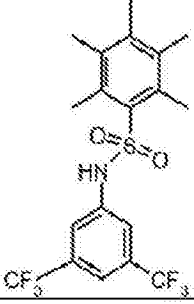
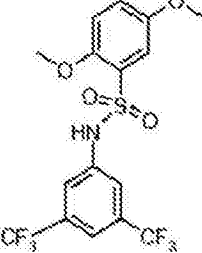
[0415]

化合物编号	结构	MDA-MB-468 IC ₅₀ (μM)
1		5
2		2
3		4.5
4		12
5		5

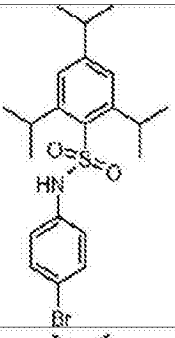
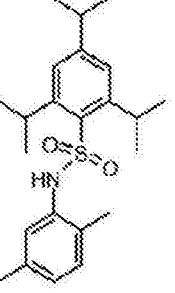
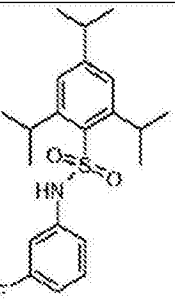
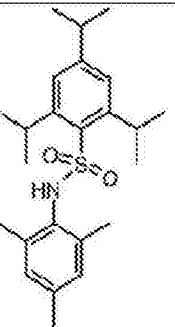
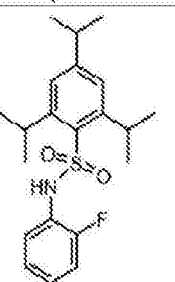
[0416]

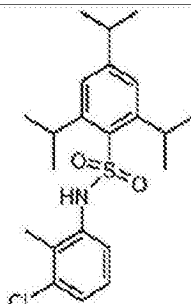
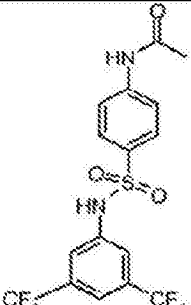
6		7
7		2
8		1.5
9		5
10		3
参比化合物 1		>20

[0417]

参比化合物 2		10
参比化合物 3		>20
参比化合物 4		17
参比化合物 5		>20
参比化合物 6		>20

[0418]

参比化合物 7		14
参比化合物 8		>20
参比化合物 9		>20
参比化合物 10		>20
参比化合物 11		>20

[0419] 参比化合物 12		19
参比化合物 13		>20

[0420] C. 另外的试验

[0421] 在一种实施方式中,使用含有m7GpppN-封端的荧光素酶mRNA报告子的体外HeLa细胞提取物翻译系统来测定本文提供的化合物的翻译抑制活性。在一种实施方式中,在10 μ M下,化合物1抑制荧光素酶活性相对于DMSO为97.4%,相比之下环己酰亚胺抑制为99.3%。不受任何特定理论的限制,荧光素酶活性的抑制对于翻译抑制是特异性的,因为所述化合物显示在100 μ M下不抑制纯化的荧光素酶蛋白质。

[0422] 细胞周期蛋白D是一种在乳腺癌中最常见的过表达基因之一,并且与预后不良高度相关。而且,细胞周期蛋白D的过表达与三阴性基底样肿瘤相关。在一种实施方式中,评价本文提供的化合物对细胞周期蛋白D过表达的影响。用2 μ M和10 μ M的化合物1和20 μ M的环己酰亚胺(CHX)处理MDA-MB-231细胞12小时。通过蛋白质印迹分析测定细胞周期蛋白D3条带与相应的 β -肌动蛋白条带的密度比,并标准化为DMSO(100%)。在一种实施方式中,10 μ M的化合物1显示在18和24小时细胞周期蛋白D3的水平下降。

[0423] 驱动癌症生长和存活(包括细胞周期蛋白、c-myc和Pim-1)的许多蛋白质在其mRNA的5'-UTR中具有次级结构,其限制翻译起始的速率。在一种实施方式中,评价在没有高度结构化的5'-UTR下,本文提供的化合物对于这样的mRNA相对于mRNA的翻译的影响。在一种实施方式中,化合物1显示优先抑制高度结构化的5'-UTR HB3(三茎环)报告子。

[0424] 在一种实施方式中,测定本文提供的化合物对于肿瘤基质中癌症相关成纤维细胞的抑制。在一个试验设计中,将正常人肺成纤维细胞(NHLF)无血清培养24小时,然后用或不用TGF- β 和0.1%DMSO(对照)或10 μ M或20 μ M化合物1或化合物2处理48小时。将细胞裂解,通过SDS-PAGE分离,在PVDF膜上形成印迹,并且用抗- α SMA抗体或抗- β -肌动蛋白抗体培养(图1)。

[0425] 在另一个典型的试验设计中:在6孔板中以~50%汇合用DMEM(不含FBS)将正常人肺成纤维细胞(NHLF)无血清培养24小时,并用TGF- β [30ng/ml]和本文提供的化合物[μ M]处理48小时。用200 μ l的MPER+HALT/孔裂解。使12-孔SDS PAGE小型凝胶(mini gels)负载类似量的总蛋白,如通过Bradford测定(每个泳道15-17 μ l)。半干传递到PVDF,用TBST+1%BSA

(RT)、1:5000小鼠抗 α -SMAO/N 4C阻断1小时,以及用1:5000抗小鼠HRP (RT)阻断1小时。在TBST+1%BSA中(图2)。

[0426] D. 在小鼠异种移植物的乳腺癌模型中的肿瘤生长抑制

[0427] 在一种实施方式中,评价在小鼠动物模型中本文提供的化合物对肿瘤生长的影响。在特定实施方式中,所述小鼠动物模型为MDA-MB-231异种移植物的乳腺癌模型。研究以评价本文提供的化合物对小鼠中MDA-MB-231乳腺肿瘤生长的影响。使用的试验系统概述如下:

[0428]

种类/系	小鼠/裸
生理状态:	免疫妥协的
年龄/研究开始时的体重范围:	5至6周龄动物,体重约20g
动物供应商:	Charles River Laboratories
动物的数量/性别:	40/雌性
识别:	在服药开始之前,通过耳朵穿孔识别动物。在随机化之后,用试验设计编号标记所有的笼,分组,并用合适的编号颜色对动物编号。
随机化:	在肿瘤诱导之前,将动物随机和预期分成动物的处理组。
细胞系:	MDA-MB-231 乳腺细胞癌
细胞系来源:	ATCC (HTB-26)
细胞培养条件:	Liebovitz's L-15, 10% FBS, 1% pen/strep
肿瘤细胞植入:	5.0×10^6 个细胞,以 50% Matrigel 皮下植入

[0429] 将动物以10只小鼠/笼饲养在小隔离器中,其中有无菌玉米芯垫料、食物和水。使小鼠适应3天,随意获取食物和饮用水。在研究开始之前,检查动物,以确保足够健康和适合性。被认为患病或不适合的动物没有分配进行研究。在研究期间,保持12小时光/12小时暗循环。保持正常温度范围20-23℃,相对湿度为30%至70%。在研究期间,随意提供LabDiet5053-鉴定的PicoLab Rodent Diet和无菌水。

[0430] 示例性的试验设计:给每组十只小鼠的左腹s.c.接种 5×10^6 MDA-MB-231细胞。当肿瘤达到平均体积约100mm³时,开始用本文提供的化合物处理动物(参见表4)。通过IP注射每日一次给予测试制品或载体,达31天。每周一、周三和周五评价肿瘤,并每日评价体重和身体状况。

[0431] 表5:用化合物处理的研究组

[0432]

组	动物数量	接种物	试验制品	剂量	时间表*
1	10♀	MDA-MB-231, 5×10 ⁶ 细胞	载体	NA	每天一次, 第 1 至 31 天
2	8♀	MDA-MB-231, 5×10 ⁶ 细胞	化合物	50/25 mg/kg	每天一次, 第 1 至 31 天
3	8♀	MDA-MB-231, 5×10 ⁶ 细胞	化合物	6 mg/kg	每天一次, 第 1、3、5 天

[0433] *当肿瘤达到100mm³时开始治疗;给药方案和给药量可以根据单独的化合物/试验调节(例如,在开始化合物处理之后)。

[0434] 细胞培养:在含有10%胎牛血清和1%pen/strep的Liebowitz's L-15中培养MDA-MB-231乳腺癌细胞。将细胞按常规进行胰蛋白酶处理,并进行1:3传代。在植入当天之后,将细胞在PBS中洗涤,经胰蛋白酶处理,并且重悬浮于完全培养基中。将细胞在无血清培养基中洗涤3x(以1000rpm离心5分钟)。将细胞重悬浮至密度1×10⁸细胞/mL,并用Matrigel 1:1稀释。使用体积0.1 mL的23G针s.c.植入细胞。

[0435] 肿瘤测量:每日监测肿瘤。如果在每日评价期间,动物的肿瘤看起来超过1500mm³,则测量肿瘤;将具有肿瘤大于1500mm³和/或肿瘤坏死和或干扰运动的动物处以安乐死。通过测量每个肿瘤的2个维度:沿最大维度(长度,L)和该维度的垂直维度(宽度,W)来测量肿瘤,每周两次。使用标准公式计算肿瘤重量:(L×W²)/2。在每个时间点,计算每组的平均肿瘤重量和该平均值的标准差。使用ANOVA比较原发肿瘤体积的差异。

[0436] 动物体重:在整个研究期间,称重所有的动物,每周两次。将各组重量变化表示为每组平均重量。将体重损失大于其全部开始体重20%的动物处以安乐死。

[0437] 在一种实施方式中,给小鼠以例如每日50mg/kg的剂量服药化合物1,并且在第7天剂量减少至25mg/kg。在一种实施方式中,在第31天,载体组的平均肿瘤体积为898±260mm³,而在第31天,用化合物1处理的小鼠组的平均肿瘤体积为276±119mm³。在一种实施方式中,载体组的平均重量增加为4.2%,而用化合物1处理的小鼠组的平均重量增加为0.1%。

[0438] 在第32天,将用化合物1处理的小鼠组再分成2组。在接下来的10天,一组继续接受处理,而另一组不接受处理。在一种实施方式中,在化合物停药1的10天之内,肿瘤生长没有重新开始。

[0439] 在研究终止时,向仍然接受处理的小鼠给予最后剂量的化合物,并且2小时后处死。测定在血浆和肿瘤中化合物的平均浓度。在一种实施方式中,在第31天,来自停止处理的小鼠的血浆和肿瘤样品中都发现了可检测水平的化合物1,表明低频率给药化合物1将有可能是一种选择。

[0440] 在一种实施方式中,给三阴性乳腺癌异种移植物(MDA-MB-231)进行化合物1和化合物2的IP和PO给药。由长度和宽度测量计算随时间的平均肿瘤体积。当平均肿瘤尺寸达到100mm³时,开始处理。以50mg/kg IP和100mg/kg PO给药化合物1和化合物2。对于体重损失>15%的那些小鼠,剂量停止(skip)剂量或将剂量减半。将肿瘤生长抑制数据概括在图3-6和表6中。

[0441] 表6:在处死时先导化合物的血浆和肿瘤浓度

[0442]

化合物 编号	处理持续 到结束?	动物数量	处理剂量	处死 天数	平均血浆浓 度(μM)	平均肿瘤浓度 ($\mu\text{M/g}$ 肿瘤组织)
1	是	3	50/25mg/kg	45	2.33 $\pm$ 0.27	1.25 $\pm$ 0.09
1	否	4	在第 31 天 之后没有	45	0.05 $\pm$ 0.02	0.07 $\pm$ 0.04

[0443] 表7:化合物1和2的全面PK研究和口服生物利用率

[0444]

化合物	IV 给药 (5mg/kg) C0 (ng/mL)	IV 给药 (5mg/kg) T1/2 (h)	PO 给药 (5mg/kg) C0 (ng/mL)	PO 给药 (5mg/kg) T1/2 (h)
化合物 1 小鼠	54,647	2.1	5150	1.5
化合物 2 小鼠	53,652	2.9	3613	2.4
化合物 2 大鼠	68,933	1.6	27,600	ND ($>>6$)

[0445] 以5mg/kg IV和25mg/kg PO向动物给药。在从0至6小时的时间范围收集血浆样品,并通过LC-MS/MS分析。提供上述实施例用于向本领域普通技术人员提供充分公开和说明如何制造和使用要求保护的实施方式,而不是意欲限制本发明公开的范围。对本领域技术人员而言显而易见的修饰都在下述权利要求书的范围内。说明书中引用的所有出版物、专利和专利申请全部并入本文作为参考,就如同每个这样的出版物、专利或专利申请均被具体和单独地并入本文作为参考。

在正常人肺成纤维细胞 (NHLE) 上的
 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA) 蛋白质印迹

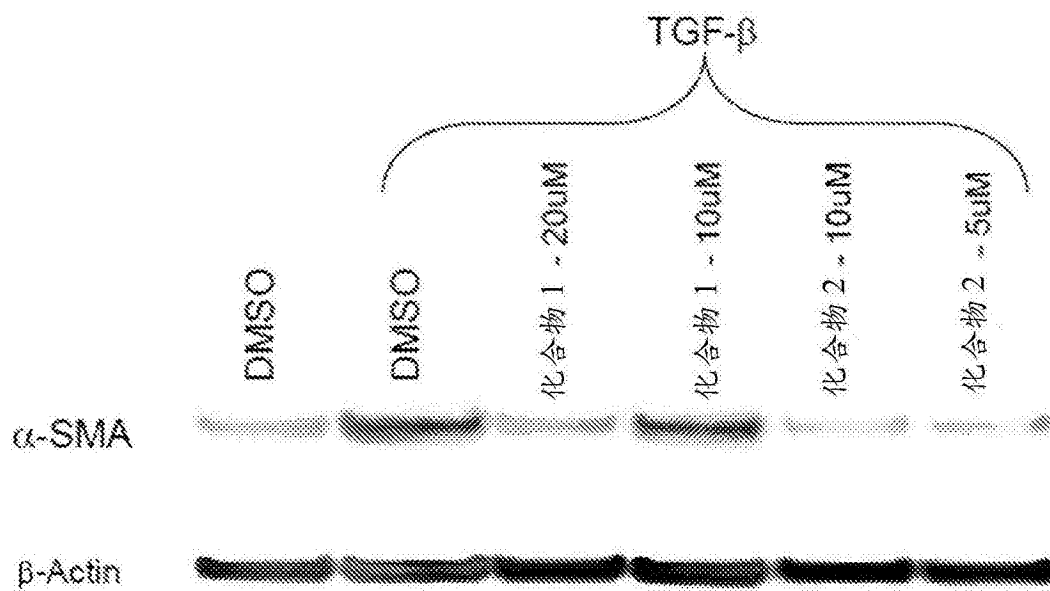


图1

在正常人肺成纤维细胞 (NHLF) 上的
 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA) 蛋白质印迹

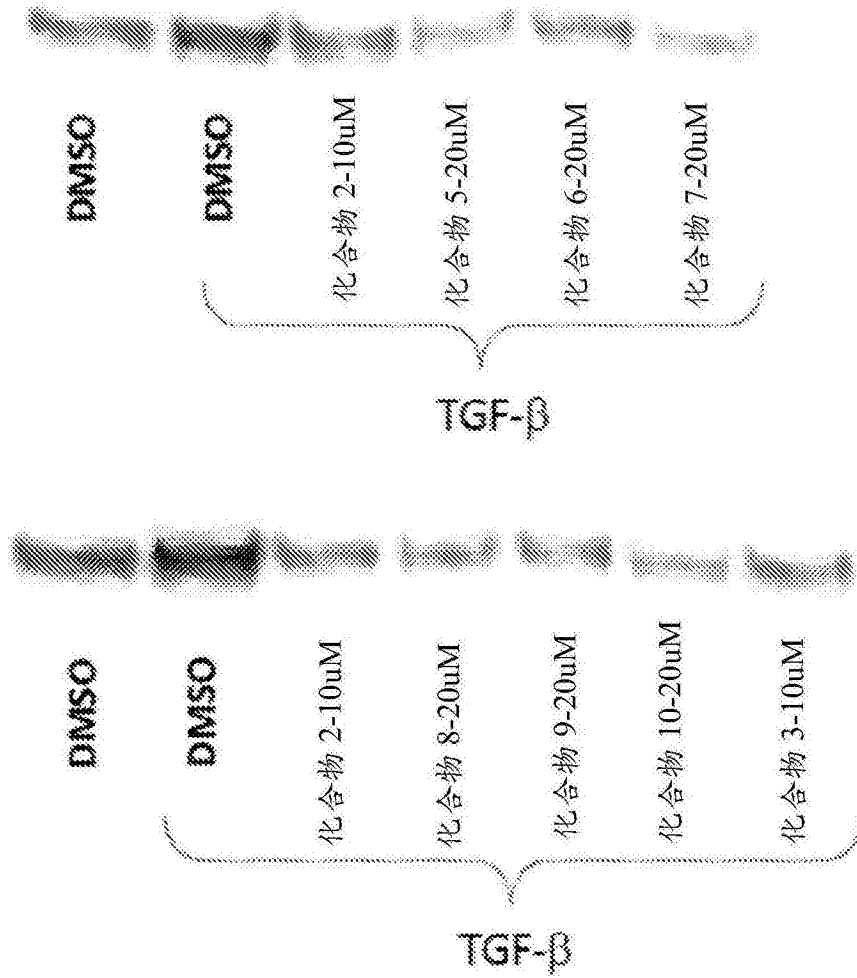


图2

MDA-MB-231 异种移植

随时间的平均肿瘤体积

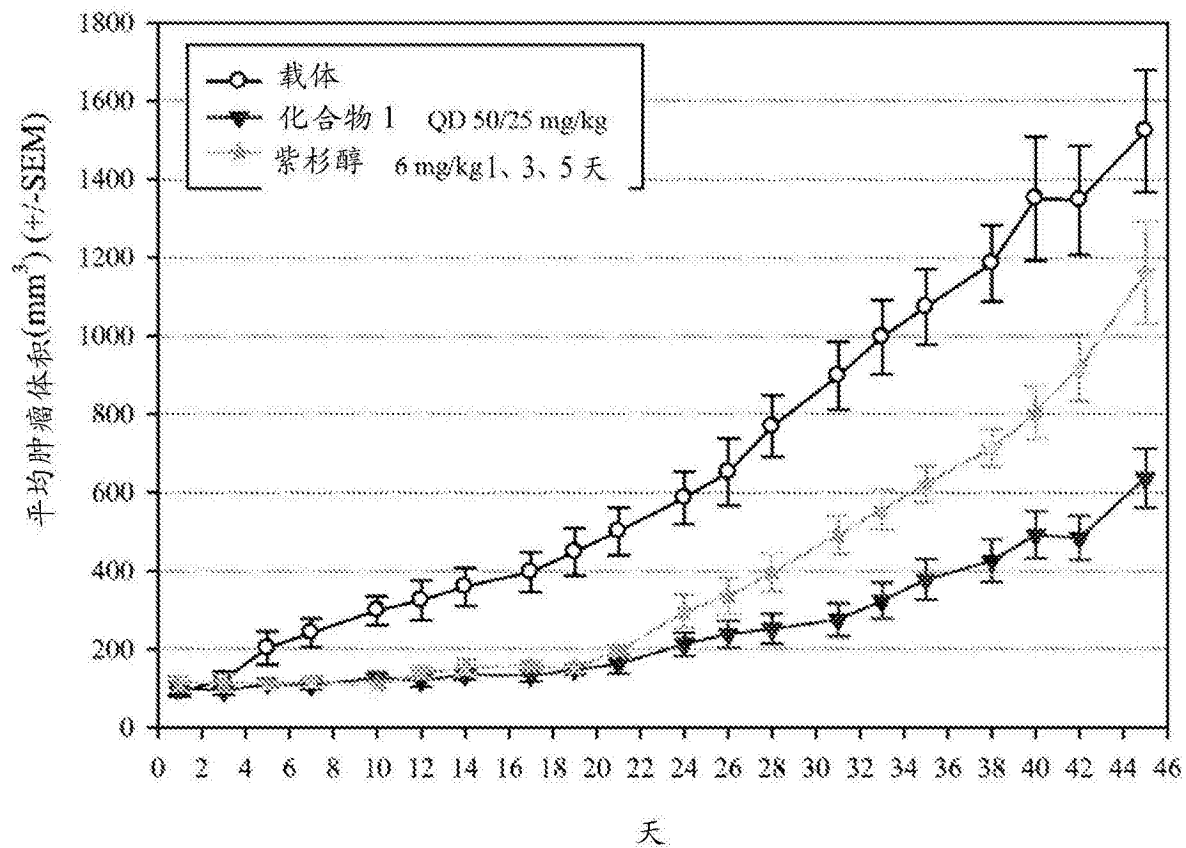


图3

MDA-MB-231 异种移植

随时间的重量变化百分比

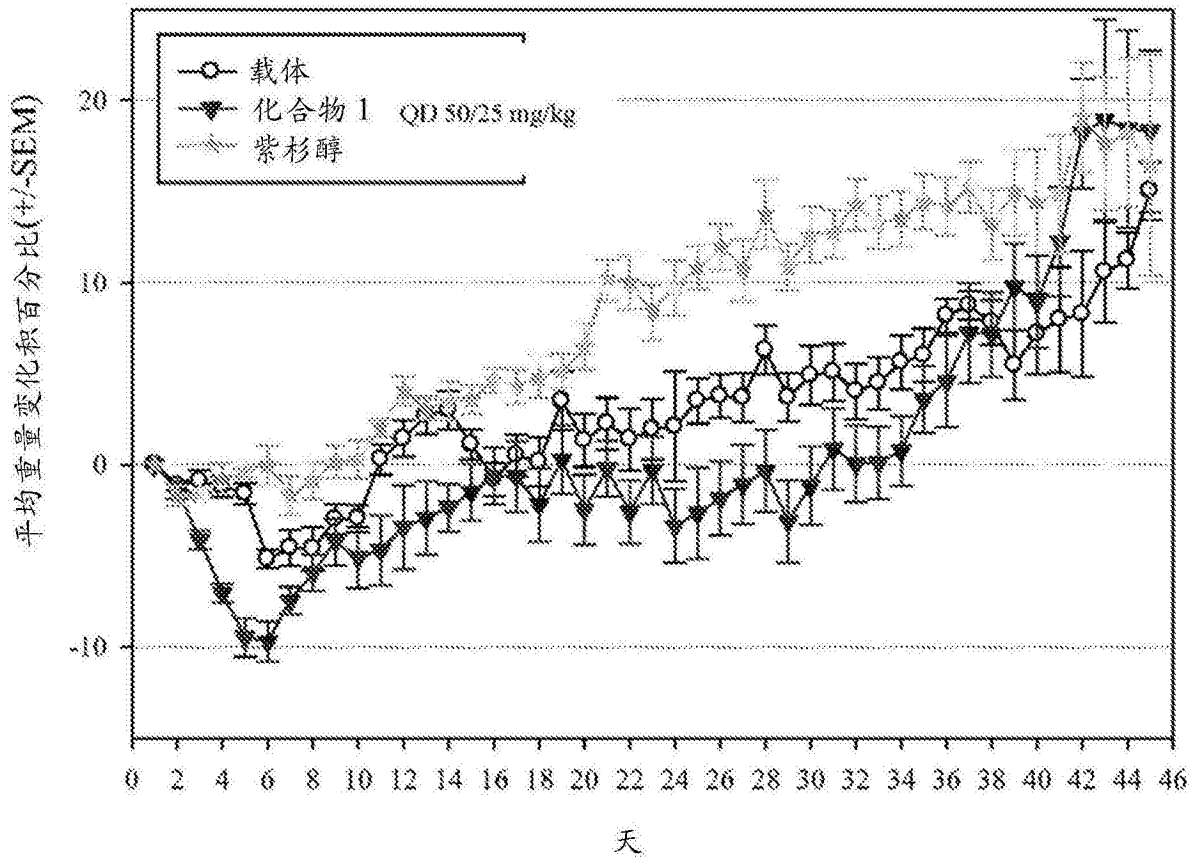


图4

MDA-MB-231 异种移植

停药期

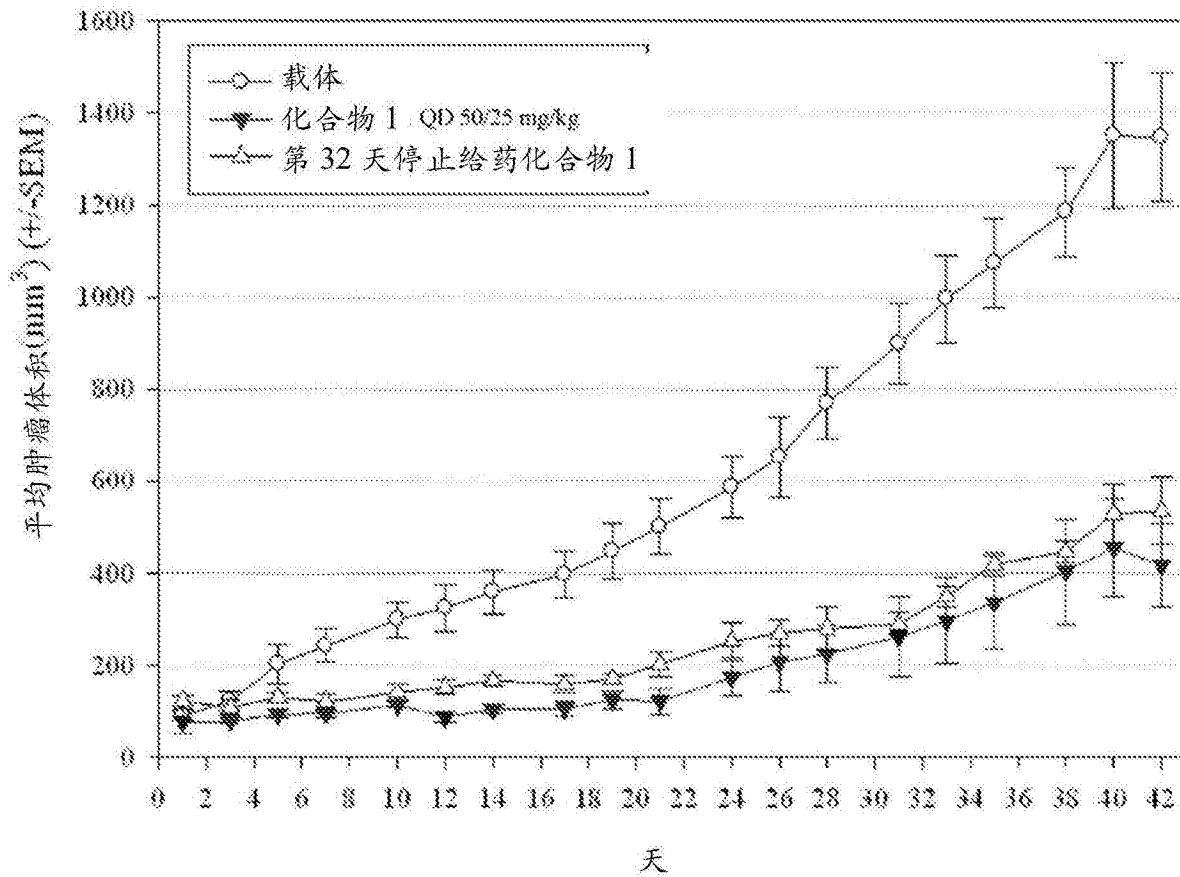


图5

MDA-MB-231 异种移植

化合物 1 和 2 的口服功效

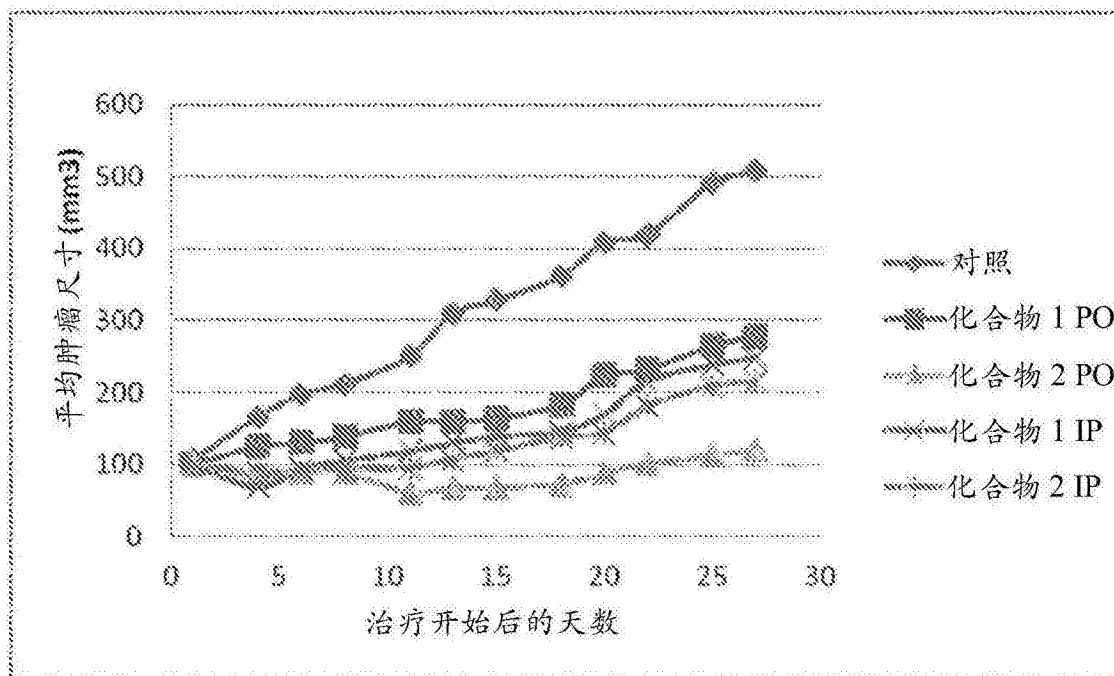


图6