



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101583606 B

(45) 授权公告日 2015. 04. 08

(21) 申请号 200780049702. 7

C07D 413/12(2006. 01)

(22) 申请日 2007. 11. 14

A61K 31/4155(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 35/00(2006. 01)

11/600, 332 2006. 11. 15 US

(56) 对比文件

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

W0 2006009869 A1, 2006. 01. 26, 权利要求

2009. 07. 10

67-85、说明书第 71 页第 4-6 行, 实施例 149-150,
154-159, 166-167, 173, 200-203.

(86) PCT国际申请的申请数据

审查员 沙磊

PCT/US2007/023941 2007. 11. 14

(87) PCT国际申请的公布数据

W02008/060569 EN 2008. 05. 22

(73) 专利权人 英菲尼蒂发现公司

地址 美国麻萨诸塞州

(72) 发明人 A·C·喀斯特罗 E·B·霍尔森

B·T·霍普金斯 N·O·科奈

D·A·斯尼德 T·T·蒂比茨

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 林柏楠

(51) Int. Cl.

C07D 261/02(2006. 01)

权利要求书4页 说明书56页

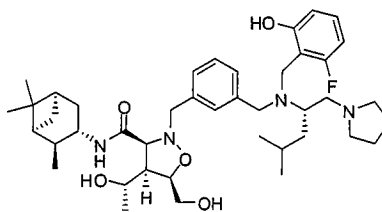
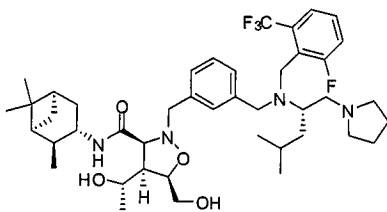
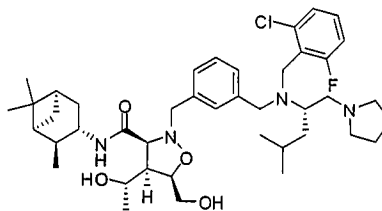
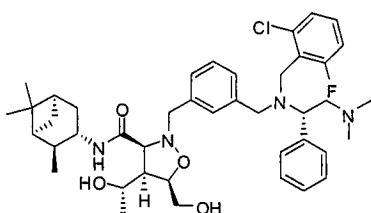
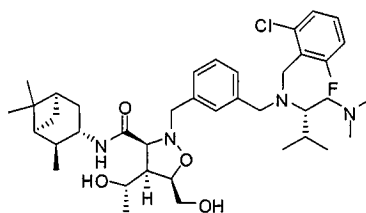
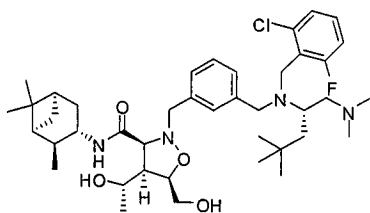
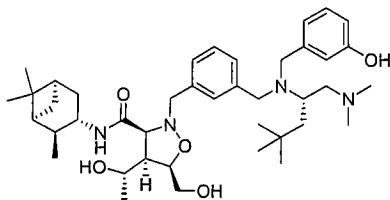
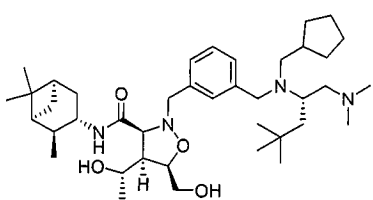
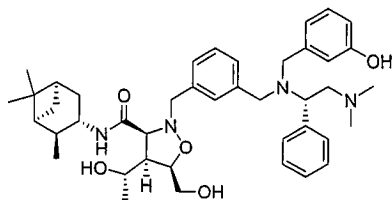
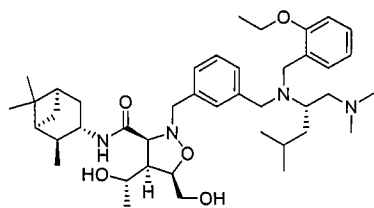
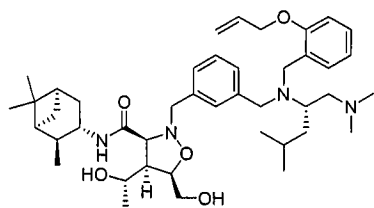
(54) 发明名称

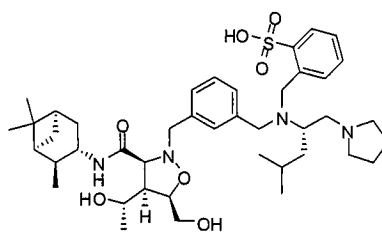
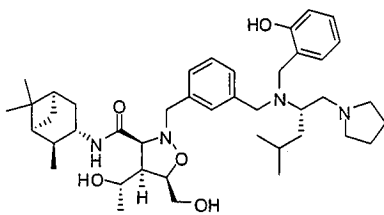
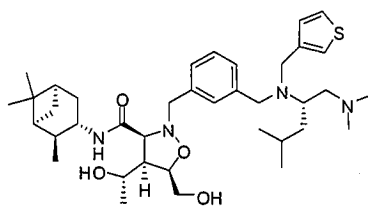
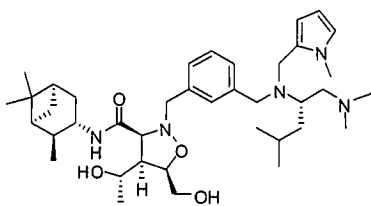
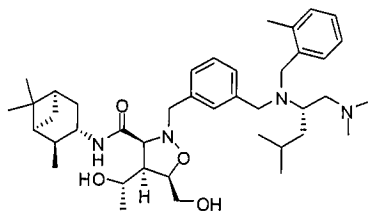
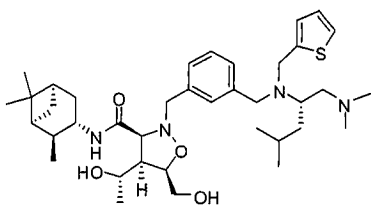
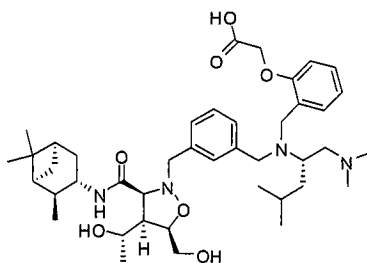
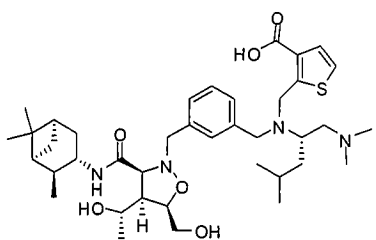
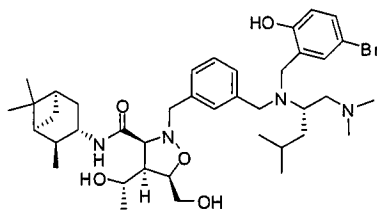
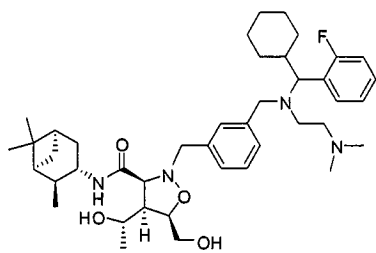
抑制 BCL 蛋白与结合伴侣的相互作用的化合物和方法

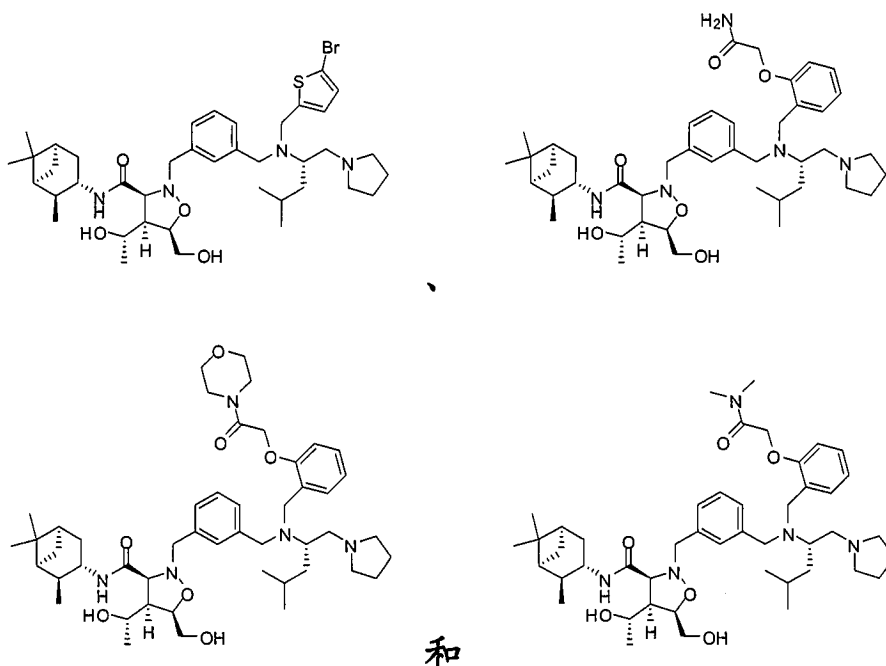
(57) 摘要

本发明的一个方面涉及与 bcl 蛋白结合并抑制 Bcl 功能的杂环化合物。本发明的另一个方面涉及包含本发明杂环化合物的组合物。本发明提供了治疗和调控与增殖过度相关的疾病诸如癌症的方法。

1. 选自以下的化合物：







2. 药物组合物, 该药物组合物包含权利要求 1 的化合物和至少一种可药用的赋形剂。
3. 治疗有效量的权利要求 1 的化合物在制备治疗癌症的药物中的用途。
4. 权利要求 3 的用途, 其中所述癌症是滤泡性淋巴瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、外套细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、前列腺癌、乳腺癌、成神经细胞瘤、结直肠癌、子宫内膜癌、卵巢癌、肺癌、肝细胞癌、多发性骨髓瘤、头颈癌或睾丸癌。
5. 权利要求 3 的用途, 其中所述癌症过量表达 Bcl 蛋白。
6. 权利要求 3 的用途, 其中所述癌症的生长和存活依赖于 Bcl 蛋白。
7. 权利要求 5 或 6 的用途, 其中所述 Bcl 蛋白是 Bcl-2。
8. 权利要求 5 或 6 的用途, 其中所述 Bcl 蛋白是 Bcl-xL。
9. 权利要求 3 的用途, 其中所述癌症展现出 t(14;18) 染色体易位。
10. 治疗有效量的权利要求 1 的化合物在制备治疗 bcl 介导的疾病的药物中的用途。
11. 权利要求 10 的用途, 其中所述 bcl 介导的疾病为癌症或肿瘤疾病。
12. 权利要求 11 的用途, 其中所述的癌症或肿瘤疾病选自: 急性淋巴细胞性白血病、急性髓细胞性白血病、红细胞白血病、慢性髓细胞(粒细胞)性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、真性红细胞增多症、霍奇金氏病、非霍奇金氏淋巴瘤; 多发性骨髓瘤、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症、重链病、纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、成骨肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤因氏瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓样癌、支气管原癌、肾细胞癌、肝细胞癌、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎性癌、维尔姆斯瘤、宫颈癌、子宫癌、睾丸肿瘤、小细胞性肺癌、膀胱癌、上皮癌、星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、成血管细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质瘤、脑膜瘤、黑色素瘤、成神经细胞瘤、成视网膜细胞瘤和子宫内膜癌。
13. 治疗有效量的化疗剂和/或治疗有效量的权利要求 1 的化合物在制备治疗 bcl 介导的疾病的药物中的用途。
14. 权利要求 13 的用途, 其中所述 bcl 介导的疾病为癌症或肿瘤疾病。

15. 权利要求 14 的用途,其中所述的癌症或肿瘤疾病选自:急性淋巴细胞性白血病、急性髓细胞性白血病、红细胞白血病、慢性髓细胞(粒细胞)性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、真性红细胞增多症、霍奇金氏病、非霍奇金氏淋巴瘤;多发性骨髓瘤、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症、重链病、纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、成骨肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤因氏瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓样癌、支气管原癌、肾细胞癌、肝细胞癌、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎性癌、维尔姆斯瘤、宫颈癌、子宫癌、睾丸肿瘤、小细胞性肺癌、膀胱癌、上皮癌、星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、成血管细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质瘤、脑膜瘤、黑色素瘤、成神经细胞瘤、成视网膜细胞瘤和子宫内膜癌。

16. 权利要求 14 的用途,其中所述 bcl 介导的疾病过量表达 Bcl 蛋白。

17. 权利要求 13 的用途,其中所述 bcl 介导的疾病的生长和存活依赖于 Bcl 蛋白。

18. 权利要求 16 或 17 的用途,其中所述 Bcl 蛋白是 Bcl-2。

19. 权利要求 16 或 17 的用途,其中所述 Bcl 蛋白是 Bcl-xL。

20. 权利要求 13 的用途,其中所述 bcl 介导的疾病展现出 t(14;18) 染色体易位。

21. 权利要求 3、10 或 13 的用途,其中肠胃外施用所述化合物。

22. 权利要求 3、10 或 13 的用途,其中通过肌内、静脉内、皮下、口服、局部或鼻内施用所述化合物。

23. 权利要求 3、10 或 13 的用途,其中全身性地施用所述化合物。

24. 权利要求 3、10 或 13 的用途,其中所述癌症或疾病为哺乳动物的癌症或疾病。

25. 权利要求 3、10 或 13 的用途,其中所述癌症或疾病为灵长类动物的癌症或疾病。

26. 权利要求 3、10 或 13 的用途,其中所述癌症或疾病是人的癌症或疾病。

抑制 BCL 蛋白与结合伴侣的相互作用的化合物和方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于 2006 年 11 月 15 日提交的美国专利申请序列号 11/600,332 的优先权,其全文在此引入作为参考。

发明领域

[0003] 本申请属于癌症治疗领域。具体而言,本发明属于应用异噁唑烷类似物促进肿瘤细胞凋亡的癌症治疗领域。本发明的异噁唑烷化合物与 Bcl 蛋白结合并在表达 Bcl 蛋白的癌细胞和肿瘤组织中的阻断 Bcl 抗细胞凋亡功能。该化合物以及包含这些化合物的药物组合物可单独或与化学治疗或其它药物联合用于治疗癌症。

背景技术

[0004] 细胞凋亡或程序性细胞死亡对于正常的胚胎学/解剖学(anatomical)发展、宿主防御和肿瘤生成的抑制而言是很重要的。在癌症和由细胞分裂过程和细胞死亡之间平衡失调产生的许多其它人类疾病中都涉及细胞凋亡调节缺陷。最初在拥有 t(14;18) 染色体断裂位点的 B 细胞淋巴瘤中鉴定了 Bcl-2, 并且 Bcl-2 属于正在增长的调节细胞凋亡的蛋白家族 (Gross, A ;McDonnell, JM ;Korsmeyer, S. J. 细胞凋亡中的 BCL-2 家族成员和线粒体 (BCL-2 family members and the mitochondria in apoptosis), Genes & Development 1999, 13, 1899-1911 ;Cory, S. ;Huang, D. C. S. ;Adams, J. M. Bcl-2 家族 :在细胞存活和癌发生中的作用 (The Bcl-2 family :roles in cell survival and oncogenesis), Oncogene, 2003 22, 8590-8607 ;Danial, N. N. ;Korsmeyer, S. J. 细胞死亡 :关键控制点 (Cell death :Critical control points), Cell 2004, 116, 205-218 ;Chao, D. T. ;Korsmeyer, S. J. Bcl-2 家族 :细胞死亡的调节子 (Bcl-2 family :regulators of cell death), Annu. Rev. Immunol. 1998, 16, 395-419).. 细胞凋亡 (Apoptosis), Christopher Potten, James Wilson, Cambridge University Press, 2004)。蛋白 Bcl-2 家族包括抗细胞凋亡分子 (诸如 Bcl-2 和 Bcl-XL) 和促细胞凋亡分子 (诸如 Bax、Bak、Bid 和 Bad) 两者。Bcl-2 通过阻止由生理学细胞死亡机制造成的正常细胞更新而有助于癌细胞进展。在 70% 的乳腺癌和许多其它形式的癌症中观察到了 Bcl-2 的过度表达 (Buolaniwini, J. K. 新抗癌药物的发现 (Novel anticancer drug discovery), Curr. Opin. Chem. Biol. 1999, 3, 500-509)。Bcl-2 蛋白的表达水平还与许多化疗药物和 γ -放射治疗的抗性相关 (Reed, J. C. ;Miyashita, T. ;Takayama, S. ;Wang, H. -G. ;Sato, T. ;Krajewski, S. ;Aime-Sempe, C. ;Bodrug, S. ;Kitada, S. ;Hanada, M. Bcl-2 家族蛋白 :参与癌症发病和治疗抗性的细胞死亡调控子 (Bcl-2 family proteins :Regulators of cell-death involved in the pathogenesis of cancer and resistance to therapy), J. Cell. Biochem. 1996, 60, 23-32 ;Reed, J. C. Bcl-2 家族蛋白 :克服癌症中化学抗性的策略 (Bcl-2 family proteins :strategies for overcoming chemoresistance in cancer), Advances in Pharmacology 1997, 41, 501-553 ;Strasser, A. ;Huang, D. C. S. ;Vaux, D. L. Bcl-2/ced-9 基因家族在癌症中的作

用以及细胞死亡控制的缺陷对肿瘤发生和化疗抗性的一般含义 (The role of the Bcl-2/ced-9 gene family in cancer and general implications of defects in cell death control for tumorigenesis and resistance to chemotherapy). *Biochem. Biophys. Acta* 1997, 1333, F151-F189 ; DiPaola, R. S. ; Aisner, J. 克服前列腺癌中 Bcl-2 和 p53 介导的抗性 (Overcoming Bcl-2-and p53-mediated resistance in prostate cancer), *Semin. Oncol.* 1999, 26, 112-116)。

[0005] Bcl-2 蛋白家族成员代表细胞凋亡的关键调节子, 具有促凋亡 (例如, Bax、Bak、Bid、Bim、Noxa、Puma) 和抗凋亡功能 (例如, Bcl-2、Bcl-xL、Mcl-1)。该家族促凋亡和抗凋亡成员之间的选择性和竞争性二聚化决定被给与促凋亡刺激的细胞的命运。尽管 Bcl-2 和 Bcl-xL 在癌症中的确切作用现在还不是完全已知, 但已有若干条证据表明 Bcl-2 和 Bcl-xL 不仅通过阻止正常细胞更新而促进癌症恶化, 而且在癌细胞对现有癌症治疗的抗性中也起着重要的作用。Bcl-2 (Bcl-xL) 的实验性过量表达使得细胞对许多化疗剂和放射具有抗性 (Bcl-2 家族蛋白: 参与癌症发病和治疗抗性的细胞死亡调控子 (Bcl-2 family proteins: Regulators of cell-death involved in the pathogenesis of cancer and resistance to therapy), *J. Cell. Biochem.* 1996, 60, 23-32 ; Reed, J. C)。Bcl-2 和 / 或 Bcl-xL 在超过 50% 的下面所示所有肿瘤中过量表达 (来自 Wang, S. ; Yang, D. ; Lippman, M. E. 用非肽小分子拮抗剂靶向 Bcl-2 和 Bcl-xL (Targeting Bcl-2 and Bcl-xL with nonpeptidic small-molecule antagonists), *Seminars in Oncology*, 2003, 5, 133-142)。

[0006]

癌类型	Bcl-2 过量表达 (%)	Bcl-xL 过量表达 (%)
前列腺癌	20-40	100
激素抗性癌	80-100	-
乳腺癌	60-80	40-60
非小细胞性肺癌	20-40	-
小细胞性肺癌	60-80	-
结肠直肠癌	50-100	83
黑色素瘤	65	90
多发性骨髓瘤 (复发)	-	77
头颈部癌	13	52-75
胰腺癌	23	90

肝细胞癌	-	80
------	---	----

[0007] 用反义寡核苷酸或单链抗体调节 Bcl-2 功能的生物学方法已显示增强了肿瘤细胞的化学敏感性 (Ziegler, A. ;Luedke, G. H. ;Fabbro, D. ;Altmann, K. H. ;Stahel, R. A. ; Zangemeister-Wittke, U. 通过靶向 Bcl-2 编码序列的反义寡脱氧核苷酸在小细胞性肺癌中诱导细胞凋亡 (Induction of apoptosis in small-cell lung cancer cells by an antisense oligodeoxynucleotide targeting the Bcl-2 coding sequence), J. Natl. Cancer. Inst. 1997, 89, 1027-1036 ;Webb, A. ;Cunningham, D. ;Cotter, F. ;Clarke, P. A. ; DiStefano, F. ;Ross, P. ;Corpo, M. ;Dziewanowska, Z. 在非霍奇金淋巴瘤患者中的 Bcl-2 反义治疗 (Bcl-2 antisense therapy in patients with non-hodgkin lymphoma), Lancet 1997, 349, 1137-1141 ;Cotter, F. E. 在非霍奇金淋巴瘤患者中的 Bcl-2 反义寡核苷酸治疗的临床一期及药物代谢动力学研究 (Phase I clinical and pharmacokinetic study of Bcl-2 antisense oligonucleotide therapy in patients with non-hodgkin ' s lymphoma), J. Clin. Oncol. 2000, 18, 1812-1823 ;Piche, A. ;Grim, J. ;Rancourt, C. ; Gomez-Navarro, J. ;Reed, J. C. ;Curiel, D. T. 通过细胞内抗 Bcl-2 单链抗体调节 Bcl-2 蛋白水平升高了乳腺癌细胞系 MCF-7 中的药物诱导细胞毒性 (Modulation of Bcl-2 protein levels by an intracellular anti-Bcl-2 single-chain antibody increases drug-induced cytotoxicity in the breast cancer cell line MCF-7), Cancer Res. 1998, 58, 2134-2140)。

[0008] 现已显示,设计以与 Bcl-2 mRNA 中的序列杂交的反义寡核苷酸 (G3139) (Raynaud, F. I. ;Orr, R. M. ;Goddard, P. M. ;Lacey, H. A. ;Lancashire, H. ;Judson, I. R. ;Beck, T. ; Bryan, B. ;Cotter, F. E. 在静脉内施用或连续皮下输注给小鼠后,针对 Bcl-2 反义的磷硫酰寡脱氧核苷酸 G3139 的药物代谢动力学 (Pharmacokinetics of G3139, a phosphorothioate oligodeoxynucleotide antisense to Bcl-2, after intravenous administration or continuous subcutaneous infusion to mice), J. Pharmacol. Exp. Ther. 1997, 281, 420-427) 在具有 Bcl-2 过量表达的人乳腺癌细胞中抑制 Bcl-2 表达,诱导细胞凋亡并抑制细胞生长 (Chen, H. X. , Marchall, J. L. , Trocky, N. , Baidas, S. , Rizvi, N. , Ling, Y. , Bhagava, P. , Lippman, M. E. , Yang, D. , 和 Hayes, D. F. A 在患有晚期乳腺癌及其它实体瘤的患者中 Bcl-2 反义 G3139 (Genta) 及每周一次多西紫杉醇的 I 期研究 (Phase I study of Bcl-2 antisense G3139 (Genta) and weekly docetaxel in patients with advanced breast cancer and other solid tumors), Proceedings of American Society of Clinical Oncology, 2000)。重要的是,在 G3139 和多西紫杉醇的联合治疗中,在体内观察到了协同效果和完全的肿瘤消退。因此, Bcl-2 是开发用于治疗许多形式的癌症的新疗法的极具吸引力的靶点。

[0009] 与大分子诸如寡核苷酸、蛋白质和多肽作为治疗剂的应用相关的局限性包括差的口服利用度、不良的体内稳定性以及高成本。更合乎需要的治疗法是非肽、细胞可渗透的与 Bcl-2 结合并阻断癌症中的抗凋亡功能及促进肿瘤中细胞死亡的小分子。

[0010] 已经表明许多小分子可以抑制 Bcl-2 的功能。例如,已显示酰基磺酰胺类在生物化学和体外测试中抑制 Bcl-2 和 Bcl-xL 的功能。Nature (2005) 435, 677-681。然而,仍然

需要可以与 Bcl-2 结合并阻断其在癌症中的抗细胞凋亡功能和在肿瘤中促进细胞死亡的其它有机小分子。本发明满足了这一需要并且具有其它相关的优点

[0011] 发明简述

[0012] 一方面,本发明涉及异噁唑烷化合物。在某些实例中,异噁唑烷环的氮原子与取代的芳烷基结合。在某些实例中,所述取代的芳烷基是取代的苄基。在某些实例中,异噁唑烷环被羟基甲基或羟基乙基取代。在某些实例中,异噁唑烷环被羟基甲基和羟基乙基取代。在某些实例中,异噁唑烷环被酰胺基团取代。本发明还提供了上述异噁唑烷化合物的药物活性盐。本发明的另一方面涉及包含本发明的异噁唑烷化合物的药物组合物。本发明的另一方面涉及单独或与其它物质联合应用上述化合物或其药物活性盐治疗癌症的方法。具体而言,本发明提供了治疗方法,该治疗方法包括通过对受到下述疾患折磨的哺乳动物或入施用有效量的本发明化合物从而治疗以哺乳动物细胞(诸如肿瘤细胞)病理性增殖为特征的疾患(例如,乳腺癌和髓性白血病)。在某些实例中,将本发明的化合物与可药用载体一起施用。

[0013] 发明详述

[0014] 本发明广泛地涉及用于治疗癌症的异噁唑烷化合物。本发明的异噁唑烷化合物与一种或多种 Bcl 蛋白结合,并在表达 Bcl 蛋白的癌细胞和肿瘤组织中阻断 Bcl 抗细胞凋亡功能。在某些实施方案中,本发明的某些化合物选择性地仅抑制 Bcl-2 抗细胞凋亡蛋白亚家族的一个成员的抗细胞凋亡活性。本发明的异噁唑烷化合物可用于治疗患有 Bcl 相关疾病的患者。在某些实例中,本发明的异噁唑烷化合物用于治疗患有癌症的患者。本发明的异噁唑烷化合物可以以药物组合物的形式施用。该药物组合物包含本发明的异噁唑烷化合物以及一种或多种可药用赋形剂。在某些实例中,该药物组合物包含本发明的异噁唑烷化合物、化疗剂和一种或多种可药用赋形剂。在某些实例中,所述化疗剂是多西紫杉醇、紫杉醇、顺铂、5-FU、Doxrubicin、表鬼臼毒素、喜树碱、17-AAG 或环磷酰胺。

[0015] 异噁唑烷化合物的合成

[0016] 本发明的异噁唑烷化合物可以采用硝酮和烯烃之间的 [3+2] 环加成反应进行制备。所述硝酮底物和烯烃可以含有适用于在异噁唑烷核合成后进行化学衍生化的官能团。在某些情况下,可以向反应物中加入路易斯酸。在优选的实施方案中,该路易斯酸为 $Ti(Oi-Pr)_4$ 。在某些情况下,可以对该反应混合物进行微波照射。通常,目标反应在液体反应介质中进行,但是也可以在固体载体上进行。反应可以在非质子溶剂中进行,优选各反应成分在其中基本上溶解的非质子溶剂。适当的溶剂包括醚类,例如乙醚、1,2-二甲氧基乙烷、二甘醇二甲醚、叔丁基甲醚、四氢呋喃等;卤化溶剂,诸如氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷、氯苯、四氯化碳等;脂肪族或芳族的烃溶剂,诸如苯、二甲苯、甲苯、己烷、戊烷等;酯类和酮类,例如乙酸乙酯、丙酮和 2-丁酮;极性非质子溶剂,例如乙腈、二甲基亚砷、二甲基甲酰胺、吡啶等;或者两种或多种溶剂的组合。所述反应可以在多种温度下进行。一般而言,在较低的温度下进行的反应将需要更长的时间以完成反应。在某些情况下,在约 15°C 至约 60°C 的范围内进行该环加成反应。在某些情况下,在约 15°C 至约 30°C 的范围内进行该环加成反应。在某些情况下,在约室温下进行该环加成反应。在某些情况下,在约 80°C 至约 150°C 的范围内进行该环加成反应。在某些情况下,在约 90°C 至约 120°C 的范围内进行该环加成反应。在某些情况下,在约 95°C 至约 105°C 的范围内进行该环加成反应。在某些情况下,环加

成反应可以采用与固体载体连接的底物进行。异噁唑烷核合成后,该异噁唑烷化合物可以应用本领域中已知的各种官能化反应进行衍生化。具有代表性的实例包括与链烯基卤化物或芳基卤化物的钯偶联反应、氧化反应、还原反应、与亲核试剂的反应、与亲电试剂的反应、周环反应、保护基团的装配、保护基团的去除等。

[0017] 生物学活性分析

[0018] 下列体外结合和细胞测试可以用于测定本发明化合物在细胞中与 Bcl-2 结合以及抑制 Bcl-2 功能的活性和特异性。

[0019] Bcl-2 结合测试法

[0020] Bcl-2 和 Bcl-xL 结合可以采用各种已知的方法进行测定。一种此类测试法为采用荧光偏振 (FP) 进行的敏感和定量的体外结合测试法,该方法如以下文献所述:Wang, J. -L. ;Zhang, Z.-J. ;Choksi, S. ;Sjam, S. ;Lu, Z. ;Croce, C. M. ;Alnemri, E. S. ;Komgold, R. ;Huang, Z. 细胞可渗透的 Bcl-2 结合肽:一种肿瘤细胞中细胞凋亡诱导的化学方法 (Cell permeable Bcl-2 binding peptides: a chemical approach to apoptosis induction in tumor cells)。Cancer Res. 2000, 60, 1498-1502。

[0021] 基于细胞的测试法

[0022] 对本发明的异噁唑烷化合物在 Bcl-2 蛋白过量表达的癌细胞中抑制细胞存活的能力进行了证实。当 RL- 细胞暴露于本发明的异噁唑烷化合物时,所述的抑制剂在 Alamar blue 细胞毒性 (cytotoxicity) 测试法中表现出剂量依赖性的杀细胞活性,其 IC_{50} 值为约 $100 \mu M$ 至约 $1 \mu M$ (参见实施例)。当使 Panc1 细胞暴露于本发明的异噁唑烷化合物和喜树碱的组合时,该抑制剂在碘化丙啶 (propidium iodide) 排除细胞存活测试法中表现出剂量依赖性的协同杀细胞活性,其 IC_{50} 值为约 $100 \mu M$ 至约 $1 \mu M$ (参见实施例)。

[0023] 已显示 Bcl-2 抑制剂作为单一物质对多种癌细胞系具有活性,包括但不限于乳腺癌 (US 2003/0119894, 公开的 PCT 申请 WO 02/097053 和 W002/13833)、淋巴瘤 (Nature (2005) 435, 677-681)、小细胞性肺癌 (Nature (2005) 435, 677-681)、头颈癌 (公开的 PCT 申请 WO 02/097053) 和白血病 (公开的 PCT 申请 WO 02/13833)。

[0024] 已显示 Bcl-2 抑制剂与其它抗癌剂以及放射联合对多种癌细胞系具有活性,包括但不限于乳腺癌 (与多西紫杉醇联合,公开的 PCT 申请 W002/097053)、前列腺癌 (与多西紫杉醇联合,公开的 PCT 申请 W002/097053)、头颈癌 (与多西紫杉醇联合,公开的 PCT 申请 WO 02/097053) 和非小细胞性肺癌 (与紫杉醇联合, Nature (2005) 435, 677-681)。除了前述联合化疗外, Bcl-2 蛋白的小分子抑制剂与其它抗癌剂也具有协同作用,所述其它抗癌剂包括但不限于依托泊苷、多柔比星、顺铂、紫杉醇和放射 (Nature (2005) 435, 677-681)。

[0025] 治疗和医治方法

[0026] 本发明还提供了用于治疗 and 降低癌症以及其它 Bcl 介导的病症或病患的严重程度的方法。

[0027] 可以通过施用本发明的化合物和组合物进行治疗的癌症或肿瘤疾病以及相关病症包括但不限于表 1 中所列的那些 (对于该类病症的综述,参见:Fishman 等., 1985, Medicine, 第 2 版, J. B. Lippincott Co., Philadelphia) :

[0028] 表 1

[0029]

癌症和肿瘤疾病

白血病

急性白血病

急性淋巴细胞性白血病

急性髓细胞性白血病

成髓细胞性

前髓细胞性

骨髓单核细胞性

单核细胞性

红细胞白血病

慢性白血病

慢性髓细胞(粒细胞)性白血病

慢性淋巴细胞性白血病

真性红细胞增多症

淋巴瘤

霍奇金氏病

非霍奇金氏病

多发性骨髓瘤

瓦尔登斯特伦氏(Waldenstrom's)巨球蛋白血症

重链病

实体瘤

[0030]

肉瘤和癌

纤维肉瘤

粘液肉瘤

脂肪肉瘤

软骨肉瘤

成骨肉瘤

脊索瘤

血管肉瘤

淋巴管肉瘤

淋巴管内皮肉瘤

滑膜瘤

间皮瘤

尤因氏(Ewing's)瘤

平滑肌肉瘤

[0031]

横纹肌肉瘤
结肠癌
胰腺癌
乳腺癌
卵巢癌
前列腺癌
鳞状细胞癌
基底细胞癌
腺癌
汗腺癌
皮脂腺癌
乳头状癌
乳头状腺癌
囊腺癌
髓样癌
支气管原癌
肾细胞癌
肝细胞瘤
胆管癌
绒毛膜癌
精原细胞瘤
胚胎性癌
维尔姆斯(Wilms)瘤
宫颈癌
子宫癌
睾丸肿瘤
肺癌
小细胞性肺癌

[0032]

膀胱癌
上皮癌
神经胶质瘤
星形细胞瘤
成神经管细胞瘤
颅咽管瘤
室管膜瘤
松果体瘤
成血管细胞瘤
听神经瘤
少突神经胶质瘤
脑膜瘤
黑色素瘤
成神经细胞瘤
成视网膜细胞瘤

[0033] 在优选的实施方案中,本发明化合物用于治疗癌症,包括但不限于淋巴瘤(优选滤泡性淋巴瘤、弥散性大 B- 细胞淋巴瘤、外套细胞淋巴瘤或慢性淋巴细胞性白血病)、前列腺癌(更优选对激素不敏感的前列腺癌)、乳腺癌(优选雌激素受体阳性的)、成神经细胞瘤、结直肠癌、子宫内膜癌、卵巢癌、肺癌(优选小细胞性肺癌)、肝细胞癌、多发性骨髓瘤、头颈癌或睾丸癌(优选生殖细胞)。

[0034] 与化疗或放疗联合治疗癌症

[0035] 在某些实施方案中,将一种或多种本发明的化合物与一种或多种抗癌的化疗剂联合用于治疗或预防癌症或肿瘤疾病,所述的化疗剂包括但不限于甲氨蝶呤、紫杉醇、巯嘌呤、硫鸟嘌呤、羟基脲、阿糖胞苷、环磷酰胺、异环磷酰胺、亚硝基脲类、顺铂、卡铂、丝裂霉素、达卡巴嗪、丙卡巴肼(procarbazine)、依托泊苷、泼尼松龙、地塞米松、阿糖胞苷(cytarabine)、喜树碱(camptothecins)、博来霉素、多柔比星、伊达比星、柔红霉素、更生霉素、普卡霉素、米托蒽醌、天冬酰胺酶、长春碱、长春新碱、长春瑞滨、紫杉醇和多西紫杉醇。在优选的实施方案中,将一种或多种本发明的化合物与一种或多种化疗剂或其它抗癌剂联合用于治疗或预防癌症或肿瘤疾病,所述的化疗剂和其它抗癌剂包括但不限于表 2 中所列的那些。

[0036] 表 2

[0037]

化疗剂和其它抗癌剂

放射:	γ -放射线
烷化剂	
氮芥类:	环磷酰胺 异环磷酰胺 曲磷胺 苯丁酸氮芥 雌莫司汀 美法仑
亚硝基脲类:	卡莫司汀(BCNU) 洛莫司汀(CCNU)
烷基磺酸酯类:	白消安 曲奥舒凡
三氮烯类:	达卡巴嗪
含铂化合物:	顺铂 卡铂 奥沙利铂(Oxaplatin)

植物生物碱

长春花生物碱:

长春新碱

长春碱

长春地辛

长春瑞滨

紫杉烷类:

紫杉醇

多西紫杉醇

DNA 拓扑异构酶抑制剂

表鬼臼毒素类

依托泊苷

替尼泊苷

(Etoposides):

托泊替康

9-氨基喜树碱

伊立替康(campto irinotecan)

克立那托

[0038]

丝裂霉素类

丝裂霉素 C

丝裂霉素 C

抗代谢物

抗叶酸剂:

DHFR 抑制剂:

甲氧蝶呤

三甲曲沙

IMP 脱氢酶抑制剂:

麦考酚酸

噻唑呋林(Tiazofurin)

利巴韦林

EICAR**核苷酸还原酶抑制剂:****羟基脲****去铁胺****嘧啶类似物:****尿嘧啶类似物****5-氟尿嘧啶****氟尿苷****去氧氟尿苷****Ratitrexed****卡培他滨****胞嘧啶类似物****阿糖胞苷(ara C)****胞嘧啶阿糖胞苷****氟达拉滨**

[0039]

嘌呤类似物**巯嘌呤****硫鸟嘌呤****激素疗法:****受体拮抗剂:****抗雌激素****他莫昔芬****雷洛昔芬****甲地孕酮****LHRH 激动剂****戈舍瑞林(goserelin)****醋酸亮丙瑞林**

抗雄激素

氟他胺

比卡鲁胺

维甲类/Deltoids

维生素 D3 类似物:

EB 1089

CB 1093

KH 1060

光动力学疗法:

维替泊芬 (vertoporphin)

(BPD-MA)

酞菁

光敏剂 Pc4

脱甲氧基-竹红菌素 A

(2BA-2-DMHA)

[0040]

细胞因子类:

干扰素 α

干扰素 γ

肿瘤坏死因子

其它:

异戊二烯化抑制剂:

洛伐他汀

多巴胺能神经毒素:

1-甲基-4-苯基吡啶鎓离子

细胞周期抑制剂:

星状孢子素

放线菌素类:

放线菌素 D

更生霉素

博来霉素类:

博来霉素 A2

博来霉素 B2

培洛霉素

蒽环类抗生素:

柔红霉素

多柔比星(阿霉素)

伊达比星

表柔比星

吡柔比星

佐柔比星

米托蒽醌

[0041]

MDR 抑制剂:

维拉帕米

Ca²⁺ ATP 酶抑制剂:

毒胡萝卜素

抗体

阿瓦斯丁(Avastin)

艾比特思(Erbitux)

B 细胞单克隆抗体(Rituxan)

其它:

泼尼松龙(Prednisilone)

伊马替尼

沙利度胺

来那度胺(Lenalidomide)

硼替佐米

吉西他滨

厄洛替尼

[0042]

吉非替尼**索拉非尼****Sutinib**

[0043] 可以根据本领域公知的治疗方案施用所述的化疗剂和 / 或放疗。对于本领域技术人员而言显而易见的是,化疗剂和 / 或放疗的施用可以依据被治疗的疾病以及化疗剂和 / 或放疗对该疾病的已知的作用而不同。同样,根据专业临床医师的知识,所述的治疗方案(例如,施用的剂量和时间)也可以根据观察到的所施用的治疗剂(即抗肿瘤剂或放射)对患者的作用和根据所观察到的所述疾病对所施用的治疗剂的响应而变化。

[0044] 同样,一般而言,本发明的化合物和化疗剂不必在相同的药用组合物中施用,并且可能因为它们具有不同的物理和化学特性,必须通过不同的途径施用。例如,本发明的化合物可以通过静脉内施用以产生和维持良好的血液水平,而化疗剂可以通过口服施用。确定施用方式和确定是否适于在相同的药物组合物中施用(当可行的话)是专业临床医师的公知技能。最初的施用可以根据本领域已知的已经确立的方案来进行,然后,根据所观察到的效果,专业临床医师可以调整剂量、施用方式和施用时间。

[0045] 化疗剂或放射的具体选择取决于主治医师的诊断以及其对该患者情况及适宜的治疗方案的判断。

[0046] 根据增生性疾病的性质、患者的状况以及与本发明化合物联合施用(即在一个单一治疗方案内施用)的化疗剂和 / 或放射的实际选择,本发明的化合物、化疗剂和 / 或放射可以并行(例如,同时、基本同时或在相同的治疗方案内)或顺序地施用。

[0047] 如果本发明的化合物和所述的化疗剂和 / 或放射不同时或基本不同时施用,则对于不同的肿瘤而言,本发明化合物和化疗剂和 / 或放射施用的最佳次序可以不同。因此,在某些情况中,可以首先施用本发明的化合物,然后施用化疗剂和 / 或放射;在其它情况中,可以首先施用化疗剂和 / 或放射,然后施用本发明的化合物。可以在单一治疗方案中重复这种交替施用。在对所治疗的疾病和患者的情况进行评估后,专业医师在自己的知识范围内可以很好地确定在治疗方案期间各治疗剂的施用次序和重复施用次数。例如,可以首先施用化疗剂和 / 或放射,特别是如果它为细胞毒类药物时,然后,通过施用本发明的化合物来继续进行治疗,其后,在确定有利的情况下,再施用化疗剂和 / 或放射,并且如此重复直至完成该治疗方案。

[0048] 因此,执业医师可以根据其经验和知识,在进行所述的治疗时,可以根据各患者的需要而修改施用治疗的组分(治疗剂,即本发明的化合物、化疗剂或放射)的各种方案。

[0049] **定义**

[0050] 为了方便起见,在这时将在本说明书、实施例和所附的权利要求中所用的某些术语进行总结。

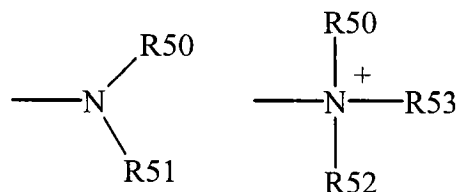
[0051] 术语“共同施用”和“联合施用”是指同时施用(同时给予两种或更多种治疗剂)和不同时间的施用(在与另一种治疗剂或另一些治疗剂的施用时间不同的时间给予一种或多种治疗剂),只要所述的这些治疗剂在相同的时间内在一定程度上存在于患者体内即可。

过非毗邻原子进行连接环被称为“桥”环。所述多环的每一个环可以被上述取代基所取代,所述的取代基例如卤素、烷基、芳烷基、链烯基、炔基、环烷基、羟基、氨基、硝基、巯基、亚氨基、酰氨基、磷酸酯、次磷酸酯、羰基、羧基、甲硅烷基、醚、烷硫基、磺酰基、酮、醛、酯、杂环基、芳族基团或杂芳族基团、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 等。

[0062] 本文所用的术语“硝基”是指 $-\text{NO}_2$; 术语“卤素”代表 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 或 $-\text{I}$; 术语“巯基”是指 $-\text{SH}$; 术语“羟基”是指 $-\text{OH}$; 术语“磺酰基”是指 $-\text{SO}_2-$ 。

[0063] 术语“胺”和“氨基”在现有技术中是公认的并且是指未被取代和被取代的胺,例如可以用下面的通式来进行表示的基团:

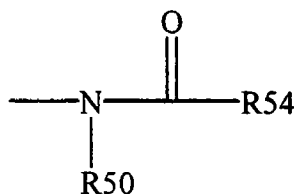
[0064]



[0065] 其中 R50 、 R51 和 R52 彼此独立地表示氢、烷基、链烯基、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{R61}$, 或者 R50 和 R51 与它们所连接的 N 原子一起形成在环结构中具有 4-8 个原子的杂环; R61 表示芳基、环烷基、环烯基、杂环或多环; 且 m 为 0 或 1-8 的整数。在某些实施方案中, R50 或 R51 中仅有一个可以是羰基, 例如, R50 、 R51 和氮不能一起形成酰亚胺。在其它实施方案中, R50 和 R51 (以及任选的 R52) 各自独立地表示氢、烷基、链烯基或 $(\text{CH}_2)_m-\text{R61}$ 。因此, 术语“烷基胺”包括具有与之相连的被取代或未被取代的烷基的上面所定义的胺基团, 即 R50 和 R51 中至少一个是烷基。

[0066] 术语“酰基氨基”在现有技术中是公知的并且是指可以用下面的通式表示的基团:

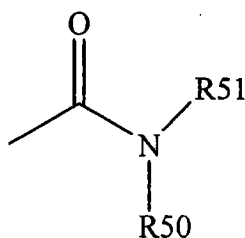
[0067]



[0068] 其中 R50 如上文所定义, R54 代表氢、烷基、链烯基或 $-(\text{CH}_2)_m-\text{R61}$, 其中 m 和 R61 如上文所定义。

[0069] 术语“酰氨基”在现有技术中被公认为氨基-取代的羰基并且包括可以用下面的通式表示的基团:

[0070]

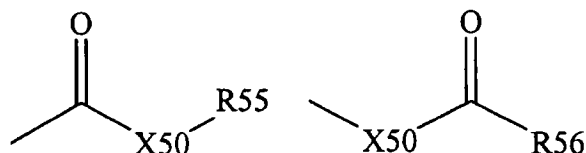


[0071] 其中 R50 和 R51 如上所定义。在本发明中, 酰胺的某些实施方案不包括可能不稳定的酰亚胺类。

[0072] 术语“烷硫基”是指具有与其相连的硫基团的上面所定义的烷基。在某些实施方案中,“烷硫基”基团是用 $-S-$ 烷基、 $-S-$ 链烯基、 $-S-$ 炔基和 $-S-(CH_2)_m-R_{61}$ 之一来进行表示的,其中 m 和 R_{61} 的定义如上所述。代表性的烷硫基包括甲硫基、乙硫基等。

[0073] 术语“羧基”在现有技术中是公知的并且包括用下面的通式来进行表示的基团:

[0074]

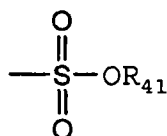


[0075] 其中 X_{50} 为键或表示氧或硫, R_{55} 和 R_{56} 表示氢、烷基、链烯基、 $-(CH_2)_m-R_{61}$ 或可药用的盐, R_{56} 表示氢、烷基、链烯基或 $-(CH_2)_m-R_{61}$, 其中 m 和 R_{61} 如上所定义。当 X_{50} 为氧且 R_{55} 或 R_{56} 不为氢时, 该式表示“酯”。当 X_{50} 为氧, 且 R_{55} 如上所定义时, 所述基团在本文中被称为羧基基团, 并且特别当 R_{55} 为氢时, 该式表示“羧酸”。在 X_{50} 为氧并且 R_{56} 为氢的情况下, 该式表示“甲酸酯”。一般而言, 在上式中的氧原子被硫代替的情况下, 该式表示“硫羧基 (thiolcarbonyl)”。在 X_{50} 为硫并且 R_{55} 或 R_{56} 不为氢的情况下, 该式表示“硫羧酸酯 (thiolester)”。在 X_{50} 为硫并且 R_{55} 为氢的情况下, 该式表示“硫羧酸 (thiolcarboxylic acid)”。在 X_{50} 为硫并且 R_{56} 为氢的情况下, 该式表示“硫羧甲酸酯 (thiolformate)”。另一方面, 在 X_{50} 为键并且 R_{55} 不为氢的情况下, 上式表示“酮”基团。在 X_{50} 为键并且 R_{55} 为氢的情况下, 上式表示“醛”基团。

[0076] 本文所用的术语“烷氧基”是指具有与其相连的氧基团的上面所定义的烷基。典型的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、叔-丁氧基等。“醚”是通过氧共价连接的两个烃。因此, 使得烷基成为醚的烷基的取代基可以是或者类似于烷氧基, 诸如可以用 $-O-$ 烷基、 $-O-$ 链烯基、 $-O-$ 炔基、 $-O-(CH_2)_m-R_8$ 中的一种表示, 其中 m 和 R_8 如上所述。

[0077] 术语“磺酸酯”在现有技术中是公知的并且包括可以用下面通式表示的基团:

[0078]



[0079] 其中 R_{41} 为电子对、氢、烷基、环烷基或芳基。

[0080] 术语三氟甲磺酰基 (triflyl)、甲苯磺酰基、甲磺酰基和九氟丁磺酰基 (nonafllyl) 在现有技术中是公知的, 分别是指三氟甲磺酰基、对-甲苯磺酰基、甲磺酰基和九氟丁磺酰基。术语三氟甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、甲磺酸酯和九氟丁磺酸酯 (nonaflate) 在现有技术中是公知的并且分别是指三氟甲磺酸酯、对-甲苯磺酸酯、甲磺酸酯和九氟丁磺酸酯官能团和包含所述基团的分子。

[0081] 术语“氨基甲酰基”是指 $-O(C=O)NRR'$, 其中 R 和 R' 独立地为 H、脂肪族基团、芳基或杂芳基。

[0082] 术语“烷基氨基”是指 $-NHR$, 其中 R 是烷基。

[0083] 术语“二烷基氨基”是指 $-NRR'$, 其中 R 和 R' 都是烷基。

[0084] 术语“羟基烷基”是指 $-R-OH$, 其中 R 是脂肪族基团。

[0085] 术语“氨基烷基”是指 $-R-NH_2$, 其中 R 是脂肪族基团。

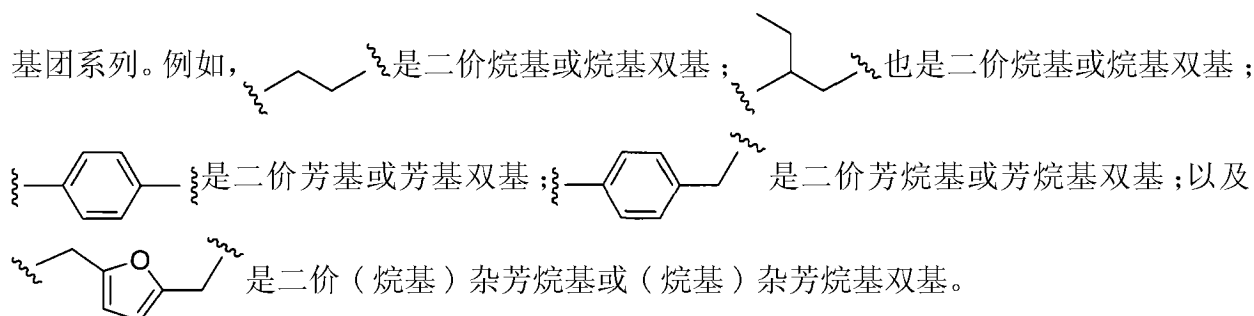
[0086] 术语“烷基氨基烷基”是指 $-R-NH-R'$ ，其中 R 和 R' 都是脂肪族基团。

[0087] 术语“二烷基氨基烷基”是指 $-R-N(R')-R''$ ，其中 R、R' 和 R'' 是脂肪族基团。

[0088] 术语“芳基氨基烷基”是指 $-R-NH-R'$ ，其中 R 是脂肪族基团，R' 是芳基。

[0089] 术语“氧代”是指羰基氧 (=O)。

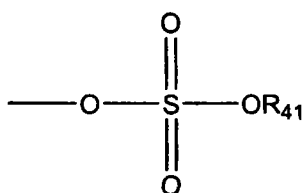
[0090] 本文所使用的术语“双基”或“二价的”可互换使用并且是指来自烷基、烯基、炔基、烷基氨基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂芳基和杂芳烷基的任何二价基团系列。例如，



[0091] 缩写 Me、Et、Ph、Tf、Nf、Ts、Ms 分别表示甲基、乙基、苯基、三氟甲磺酰基、九氟丁磺酰基、对-甲苯磺酰基和甲磺酰基。在 Journal of Organic Chemistry 各卷第一期中给出了本领域普通有机化学人员所用缩写的更全面的列表；该列表通常以标题为“标准缩写列表 (Standard List of Abbreviations)”的表的形式被提供。在所述列表中所包含的缩写以及本领域普通有机化学人员所用的所有缩写在这里都被引入作为参考。

[0092] 术语“硫酸酯”在现有技术中是公知的并且包括可以用下面通式所表示的基团：

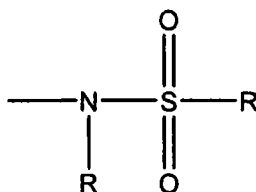
[0093]



[0094] 其中 R_{41} 如上文所定义。

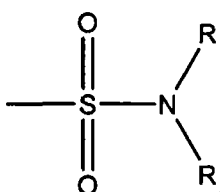
[0095] 术语“磺酰基氨基”在现有技术中是公知的并且包括可以用下面的通式表示的基团：

[0096]



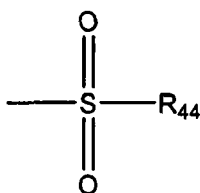
[0097] 术语“氮磺酰基”在现有技术中是公知的并且包括可以用下面的通式表示的基团：

[0098]



[0099] 本文所用的术语“磺酰基”是指可以用下面的通式表示的基团：

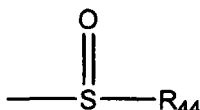
[0100]



[0101] 其中 R_{44} 选自：氢、烷基、链烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基。

[0102] 本文所用的术语“亚砷基 (sulfoxido)”是指可以用下面的通式表示的基团：

[0103]



[0104] 其中 R_{44} 选自：氢、烷基、链烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳烷基或芳基。

[0105] “硒基烷基”是指具有与其相连的被取代的硒基的烷基。可以在所述烷基上被取代的“硒基醚”的实例选自 $-\text{Se}-$ 烷基、 $-\text{Se}-$ 链烯基、 $-\text{Se}-$ 炔基和 $-\text{Se}-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_7$ 中的一种， m 和 R_7 如上所定义。

[0106] 可以对链烯基和炔基进行类似取代，从而得到例如氨基链烯基、氨基炔基、酰氨基链烯基、酰氨基炔基、亚氨基链烯基、亚氨基炔基、硫代链烯基 (thioalkenyls)、硫代炔基 (thioalkynyls)、羰基取代的链烯基或炔基。

[0107] 当在任何结构中出现一次以上时，本文所用的各种表述（例如，烷基、 m 、 n 等）的定义独立于其在相同结构中任何其他地方的定义。

[0108] 应当理解的是，“取代”或“被... 取代的”包括隐含的这样的前提，即该类取代与被取代原子和取代基的化合价相一致，并且该取代可以产生稳定的化合物，例如，其不能自发进行转化，如通过重排、环化、消除等进行转化。

[0109] 本文所用的术语“被取代的”旨在包括有机化合物所有允许的取代基。在广义上，该允许的取代基包括有机化合物的无环和环状、支链和直链的碳环的和杂环的、芳族的和非芳族的取代基。示例性的取代基包括例如本文上面所述的那些取代基。对于适宜的有机化合物而言，该可允许的取代基可以是一个或多个并且可以相同或不同。对于本发明的目的而言，杂原子例如氮可以具有氢取代基和 / 或本文所述的有机化合物的满足该杂原子的化合价要求的任何可允许的取代基。本发明不会以任何方式受到有机化合物可允许取代基的限制。

[0110] 本文所用的短语“保护基团”是指保护可能会发生反应的官能团避免发生不期望的化学转化的临时取代基。此类保护基团的实例分别包括羧酸的酯、醇的甲硅烷基醚以及醛和酮的缩醛和缩酮。对保护基团化学领域已经进行了综述 (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. 有机合成中的保护基团 (Protective Groups in Organic Synthesis), 第 2 版; Wiley: 纽约, 1991)。本发明化合物被保护的形式也包括在本发明的范围内。

[0111] 本发明的某些化合物可以以特定的几何或立体异构体形式存在。本发明包括所有此类化合物，包括顺式 - 和反式 - 异构体、 R - 和 S - 对映异构体、非对映异构体、 (D) - 异构体、 (L) - 异构体、其外消旋混合物及其其它混合物，它们也都包含在本发明的范围内。在取代基如烷基中可以存在额外的不对称碳原子。所有此类异构体及其混合物也都包含在本发

明中。

[0112] 例如,如果希望获得本发明化合物特定的对映异构体,则可以通过不对称合成或通过用手性助剂进行衍生化(其中对所得的非对映异构体混合物进行分离,并将裂除该辅助基团从而得到所需的纯对映异构体)来对其进行制备。或者,在分子包含碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)的情况下,可以用适宜的光学活性的酸或碱形成非对映异构的盐,然后用本领域众所周知的分级结晶或色谱方法对由此形成的非对映异构体进行拆分,随后回收纯对映异构体。

[0113] 所考虑的上述化合物的等同物包括与其相当并且具有相同的一般特性的化合物(例如,用作镇痛药),其中可以对取代基进行一种或多种简单的改变,该改变不会对所述化合物与 σ 受体的结合效力产生不利影响。一般而言,本发明化合物可以采用易于获得的原料、试剂和常规合成方法,根据一般反应流程(例如下述反应流程)中所述的方法或者它们的修改的方法来进行制备。在这些反应中,还可以利用其本身已知但是在这里没有提及的变通方法。

[0114] 对于本发明的目的而言,根据化学与物理学手册(Handbook of Chemistry and Physics),第 67 版 1986-87,内封面的元素周期表,CAS 版定义化学元素。

[0115] 本文所用的术语“个体”是指作为治疗、观察和/或实验目标的动物,通常为哺乳动物或人。当该术语与化合物或药物的施用联合使用时,则该个体是所述化合物或药物治疗、观察和/或施用的目标。

[0116] 本文所用的术语“治疗有效量”是指可以在细胞培养物、组织系统、动物或人体内引起生物学或医学响应的活性化合物或药学成分的量,该响应是研究者、兽医、临床医师或主治医师所寻求的,其包括被治疗疾病、疾患或病症的症状的缓解。在本发明中,该量将足以与细胞中的 bcl-2 结合并且抑制至少该蛋白的部分抗细胞凋亡活性。该量足以为患者提供治疗作用,或者可以提高细胞对其它抗癌剂治疗的敏感度。

[0117] 术语“组合物”旨在包括含有特定量的特定成分的产品以及由特定量的特定成分的组合物直接或间接产生的产品。

[0118] 术语“可药用的载体”是指可用于制备化合物的所需剂型的介质。可药用的载体可以包括一种或多种溶剂、稀释剂或其它液体介质;分散或混悬助剂;表面活性剂;等渗剂;增稠剂或乳化剂;防腐剂;固体粘合剂;润滑剂等。Remington's Pharmaceutical Sciences(雷明顿药物科学),第 15 版,E. W. Martin(Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1975)和药用赋形剂手册(Handbook of Pharmaceutical Excipients),第 3 版,A. H. Kibbe 编辑(American Pharmaceutical Assoc. 2000)公开了用于制备药物组合物的各种载体和可用于其制备的已知技术。

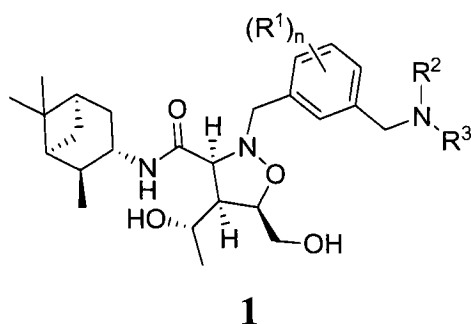
[0119] 术语“Bcl 介导的疾病”和“由表达 Bcl 蛋白的细胞介导的疾病”是指 Bcl 蛋白在其中起作用的病理状况和疾病状况。此类作用可以直接与病理状况相关,或者可以与病理状况间接相关。此类疾病的共同特征为它们可以通过抑制 Bcl 蛋白的活性或功能或与之相关的活性或功能而得到改善。

[0120] 本文所用的术语“Bcl”和“Bcl 蛋白”应当包括一种或多种 Bcl-2 亚家族的抗细胞凋亡蛋白 Bcl-2、Bcl-w、Mcl-1、Bcl-XL、A1、Bfl1、Bcl-B、B00/DIVA 的及其同系物。

[0121] 本发明的化合物

[0122] 在某些实施方案中,本发明涉及式 1 化合物或其可药用盐

[0123]



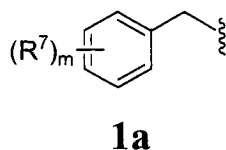
[0124] 其中每次出现时都是独立的；

[0125] n 是 0、1、2、3 或 4；

[0126] R^1 每次出现时独立地为 H、烷基、链烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳烷基、卤素 (halide)、羟基、烷氧基、芳基氧基、酰基氧基、氨基、烷基氨基、芳基氨基、酰基氨基、芳烷基氨基、硝基、酰基硫代 (acylthio)、甲酰胺、羧基、腈、 $-\text{COR}^5$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{SO}_2\text{R}^6$ 或 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ ；

[0127] R^2 和 R^3 每次出现时独立地为 H、烷基、链烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳烷基或 $-\text{[C}(\text{R}^5)(\text{R}^6)]_p-\text{R}^4$ ；或具有式 1a

[0128]



[0129] 其中，

[0130] m 是 0、1、2、3、4 或 5；

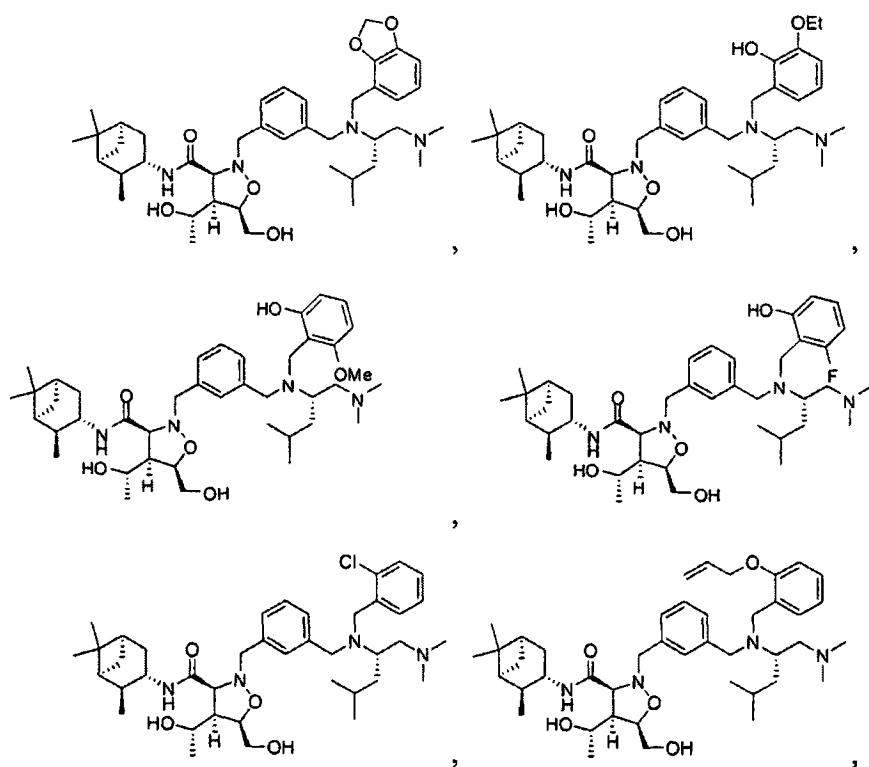
[0131] R^7 每次出现时独立地为 H、烷基、芳基、链烯基、卤素、羟基、烷氧基、链烯基氧基、芳基氧基、酰基氧基、氨基、烷基氨基、芳基氨基、酰基氨基、芳烷基氨基、硝基、酰基硫代、甲酰胺、羧基、腈、 $-\text{OSO}_3\text{R}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{PO}_2\text{OR}^5$ 、 $-\text{OPO}_2\text{OR}^5$ 、 $-\text{COR}^5$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{R}^5$ 或 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ ；或两次出现的 R^7 结合在一起可以形成 5-8 个环原子的单环，其中一个、两个或三个原子独立地为 S、O 或 N；

[0132] R^4 是卤素、羟基、烷氧基、芳基氧基、酰基氧基、氨基、烷基氨基、芳基氨基、酰基氨基、芳烷基氨基、硝基、酰基硫代、甲酰胺、羧基、腈、 $-\text{OSO}_3\text{R}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{PO}_2\text{OR}^5$ 、 $-\text{OPO}_2\text{OR}^5$ 、 $-\text{COR}^5$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{SO}_2\text{R}^6$ 或 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ ；并且

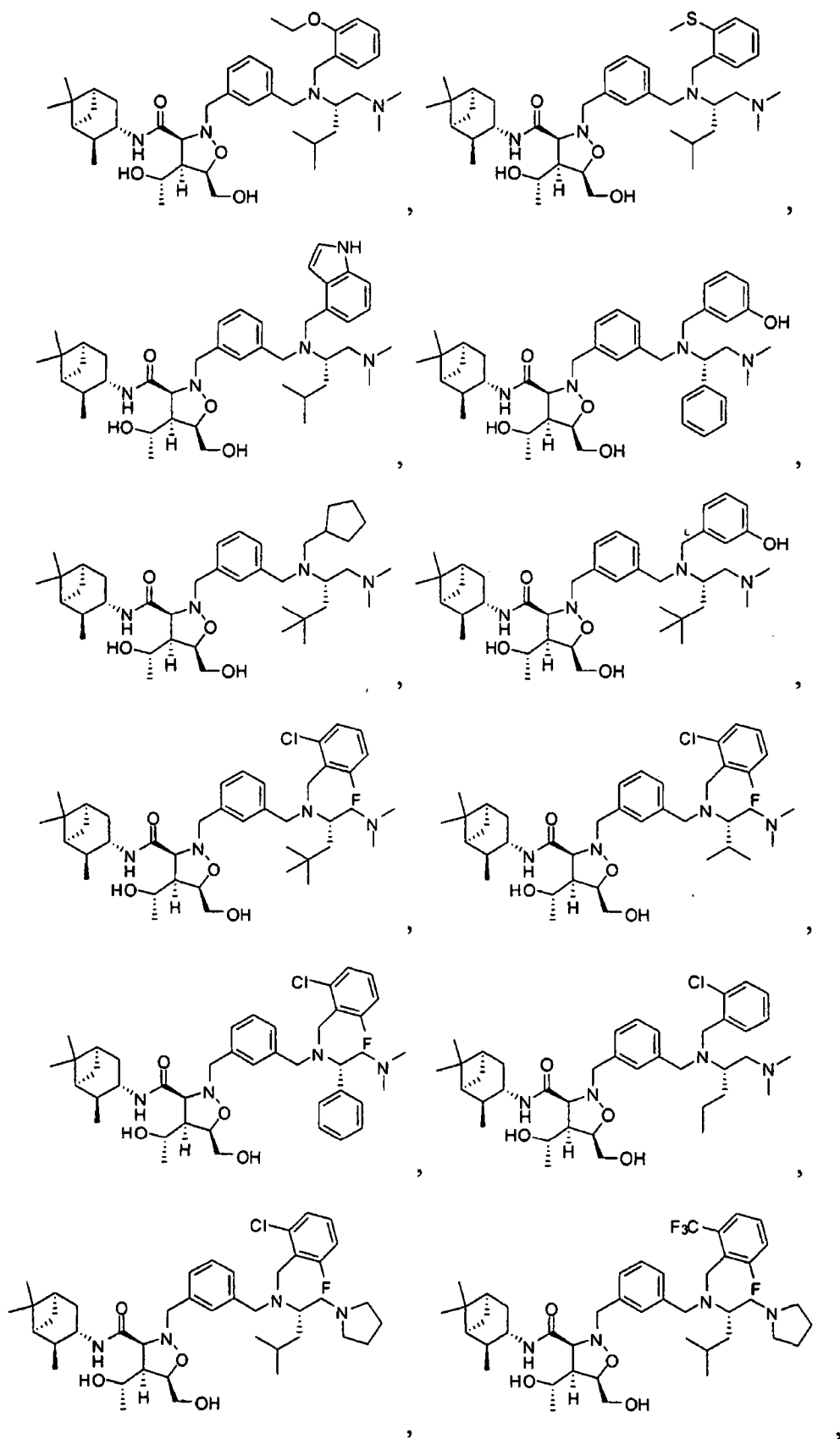
[0133] R^5 和 R^6 各自在每次出现时独立地为 H、烷基、链烯基、炔基、芳基、芳烷基、环烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基；或 R^5 和 R^6 结合在一起形成具有 4-8 个环原子的单环，其中一个、两个或三个环原子独立地为 S、O 或 N。

[0134] 本发明还涉及选自以下的化合物：

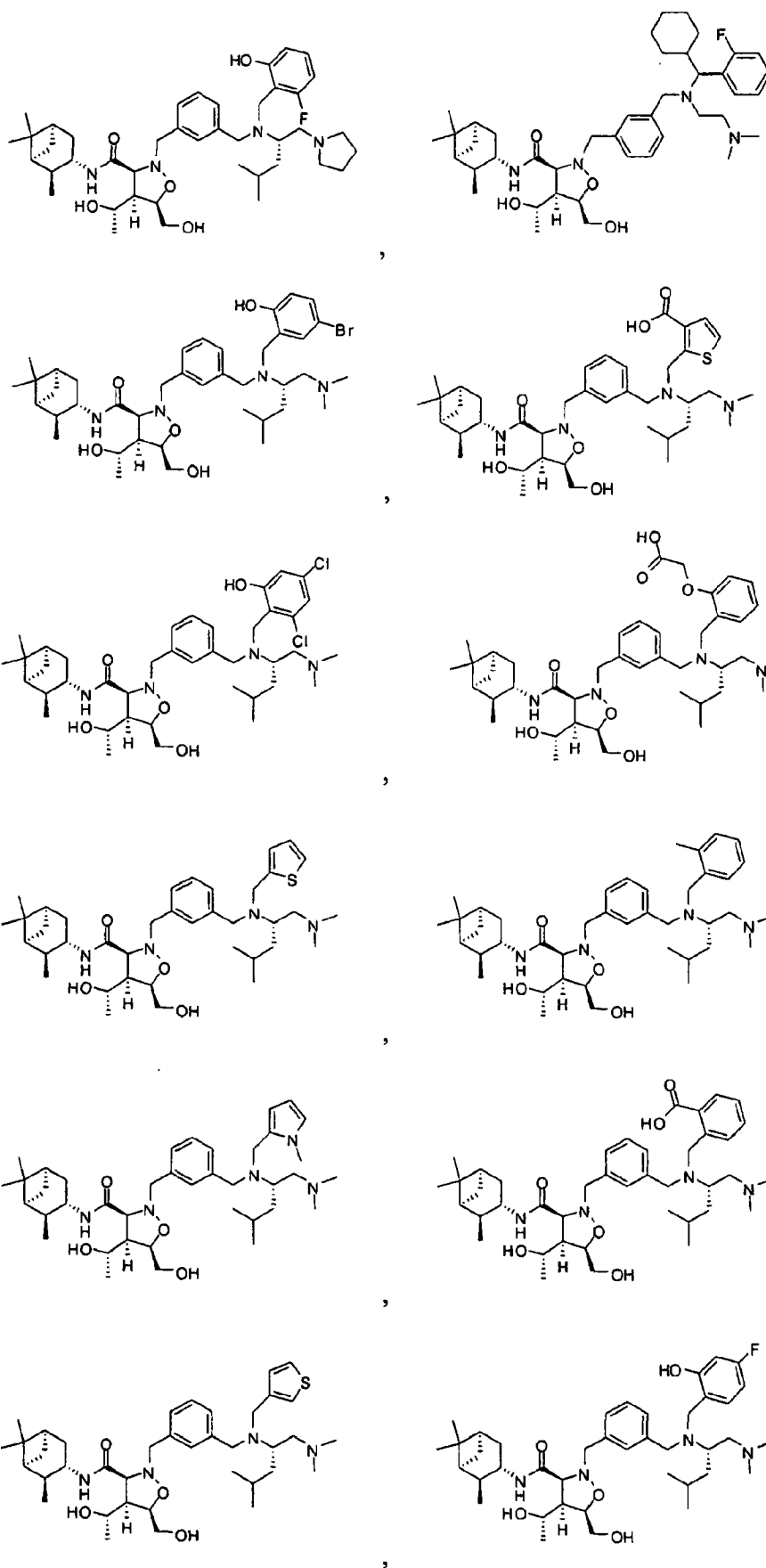
[0135]



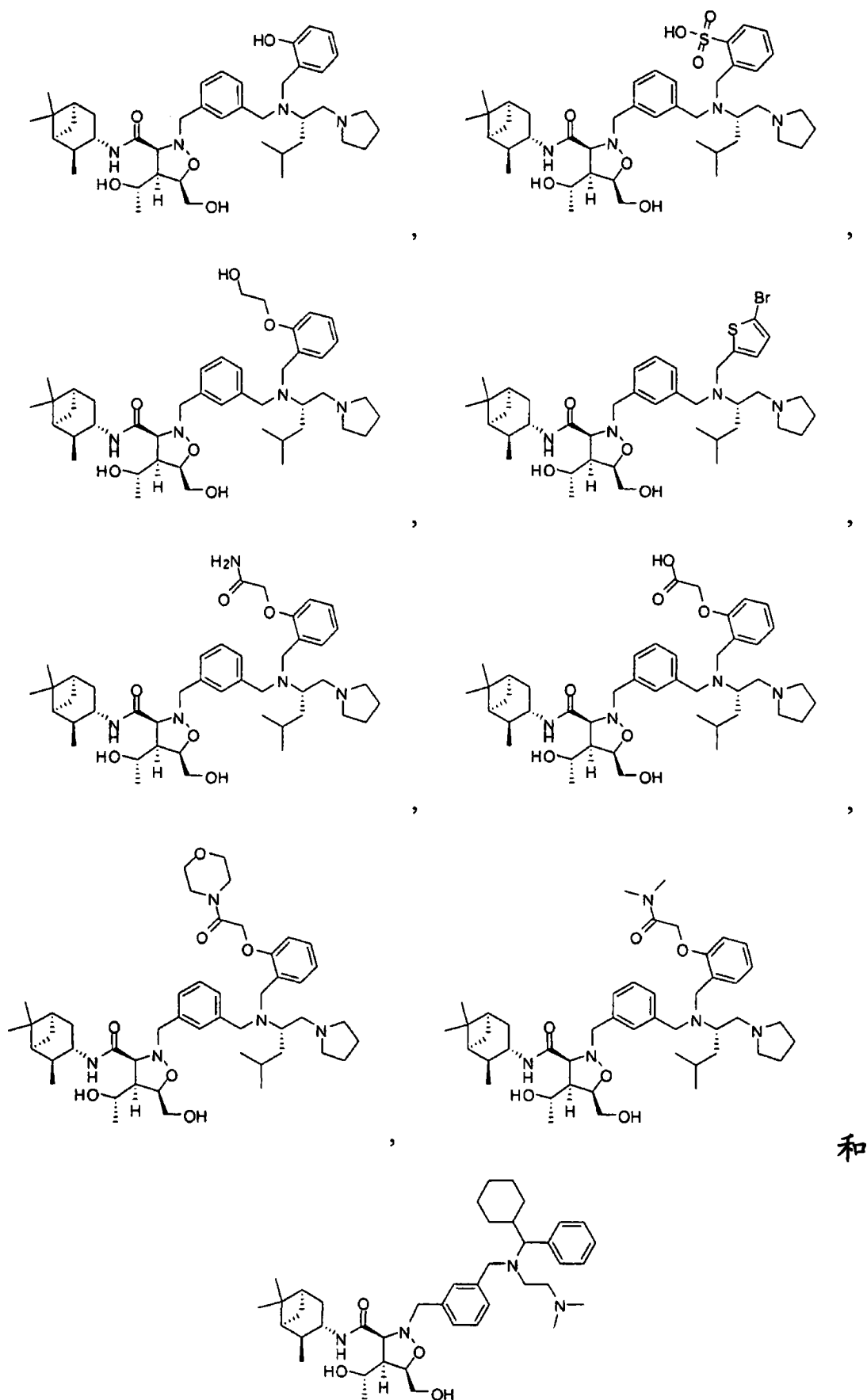
[0136]



[0137]



[0138]



[0139] 本发明另一方面涉及药物组合物,其包含上述化合物,以及至少一种可药用的赋形剂。

[0140] 本发明的方法

[0141] 本发明的一个方面涉及治疗 Bcl 介导的疾病的方法,该方法包括以下步骤:

[0142] 对有其需要的患者施用治疗有效量的上述化合物。

[0143] 在某些实施方案中,本发明涉及前述方法,其中所述的 Bcl 介导的疾病为癌症或肿瘤疾病。

[0144] 在某些实施方案中,本发明涉及前述方法,其中所述的癌症或肿瘤疾病选自:急性白血病、急性淋巴细胞性白血病、急性髓细胞性白血病、成髓细胞性白血病、前髓细胞性白血病、骨髓单核细胞性白血病、单核细胞性白血病、红细胞白血病、慢性白血病、慢性髓细胞(粒细胞)性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、真性红细胞增多症、霍奇金氏病、非霍奇金氏病;多发性骨髓瘤、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症、重链病、纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、成骨肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤因氏瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌(stadenocarcinoma)、髓样癌、支气管原癌、肾细胞癌、肝细胞癌、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞癌、胚胎性癌、维尔姆斯瘤、宫颈癌、子宫癌、睾丸肿瘤、肺癌、小细胞性肺癌、膀胱癌、上皮癌、神经胶质瘤、星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、成血管细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质瘤、脑膜瘤、黑色素瘤、成神经细胞瘤、成视网膜细胞瘤和子宫内膜癌。

[0145] 在某些实施方案中,本发明涉及前述方法,其中所述的癌症是滤泡性淋巴瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、外套细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、前列腺癌、乳腺癌、成神经细胞瘤、结直肠癌、子宫内膜癌、卵巢癌、肺癌、肝细胞癌、多发性骨髓瘤、头颈癌或睾丸癌。

[0146] 在某些实施方案中,本发明涉及前述方法,其中所述的癌症过量表达 Bcl 蛋白。

[0147] 在某些实施方案中,本发明涉及前述方法,其中所述癌症的生长和存活依赖于 Bcl 蛋白。

[0148] 在某些实施方案中,本发明涉及前述方法,其中所述 Bcl 蛋白是 Bcl-2。

[0149] 在某些实施方案中,本发明涉及前述方法,其中所述 Bcl 蛋白是 Bcl-xL。

[0150] 在某些实施方案中,本发明涉及前述方法,其中所述癌症展现出 t(14;18) 染色体易位。

[0151] 在某些实施方案中,本发明涉及前述方法,其中肠胃外施用所述化合物。

[0152] 在某些实施方案中,本发明涉及前述方法,其中通过下列途径施用所述化合物:肌肉内、静脉内、皮下、口服、肺内、鞘内、局部或鼻内。

[0153] 在某些实施方案中,本发明涉及前述方法,其中全身性地施用所述化合物。

[0154] 在某些实施方案中,本发明涉及前述方法,其中所述患者是哺乳动物。

[0155] 在某些实施方案中,本发明涉及前述方法,其中所述患者是灵长类动物。

[0156] 在某些实施方案中,本发明涉及前述方法,其中所述患者是人。

[0157] 另一方面,本发明涉及治疗 Bcl 介导的疾病的方法,该方法包括下列步骤:对有其需要的患者联合施用治疗有效量的化疗剂和治疗有效量的上述化合物。

[0158] 在某些实施方案中,本发明涉及前述方法,其中所述的 Bcl 介导的疾病为癌症或肿瘤疾病。

[0159] 在某些实施方案中,本发明涉及前述方法,其中所述的癌症或肿瘤疾病选自:急性白血病、急性淋巴细胞性白血病、急性髓细胞性白血病、成髓细胞性白血病、前髓细胞性白血病、骨髓单核细胞性白血病、单核细胞性白血病、红细胞白血病、慢性白血病、慢性髓细胞(粒细胞)性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、真性红细胞增多症、霍奇金氏病、非霍奇金氏病;多发性骨髓瘤、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症、重链病、纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、成骨肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤因氏瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓样癌、支气管原癌、肾细胞癌、肝细胞癌、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎性癌、维尔姆斯瘤、宫颈癌、子宫癌、睾丸肿瘤、肺癌、小细胞性肺癌、膀胱癌、上皮癌、神经胶质瘤、星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、成血管细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质瘤、脑膜瘤、黑色素瘤、成神经细胞瘤、成视网膜细胞瘤和子宫内膜癌。

[0160] 在某些实施方案中,本发明涉及前述方法,其中所述的癌症过量表达 Bcl 蛋白。

[0161] 在某些实施方案中,本发明涉及前述方法,其中所述癌症的生长和存活依赖于 Bcl 蛋白。

[0162] 在某些实施方案中,本发明涉及前述方法,其中所述 Bcl 蛋白是 Bcl-2。

[0163] 在某些实施方案中,本发明涉及前述方法,其中所述 Bcl 蛋白是 Bcl-xL。

[0164] 在某些实施方案中,本发明涉及前述方法,其中所述癌症展现出 t(14;18) 染色体易位。

[0165] 在某些实施方案中,本发明涉及前述方法,其中本文所述的化合物的量是这样的量,即其使得 Bcl 客户(client)蛋白的细胞内水平降低;并且所述化疗剂的量是这样的量,即所述化疗剂有效地抑制了所述 Bcl 客户蛋白。

[0166] 在某些实施方案中,本发明涉及前述方法,其中肠胃外施用所述化合物。

[0167] 在某些实施方案中,本发明涉及前述方法,其中通过下列途径施用化合物:肌内、静脉内、皮下、口服、肺内、鞘内、局部或鼻内。

[0168] 在某些实施方案中,本发明涉及前述方法,其中全身性地施用所述化合物。

[0169] 在某些实施方案中,本发明涉及前述方法,其中所述患者是哺乳动物。

[0170] 在某些实施方案中,本发明涉及前述方法,其中所述患者是灵长类动物。

[0171] 在某些实施方案中,本发明涉及前述方法,其中所述患者是人。

[0172] 药用组合物

[0173] 在另一方面,本发明提供了可药用的组合物,它包含与一种或多种可药用载体(添加剂)和/或稀释剂一起配制的治疗有效量的一种或多种上述化合物。如在下面详细描述的那样,本发明的药物组合物可以被特定地配制为用于施用的固体或液体形式,包括适于下面施用的那些:(1)口服施用,例如,灌服剂(drenches)(水性或非水性溶液或混悬液)、片剂(例如,目标在于用于颊、舌下和全身吸收的片剂)、大丸剂(boluses)、粉末剂、颗粒剂、应用于舌的糊剂;(2)胃肠外施用,例如,通过皮下、肌内、静脉内或硬膜外注射来进行施用,例如无菌溶液剂或混悬剂或缓释制剂;(3)局部应用,例如,作为乳膏剂、软膏剂或控释贴剂或应用于皮肤的喷雾剂;(4)阴道内或直肠内施用,例如作为阴道栓、乳膏剂或泡沫剂(foam);(5)舌下施用;(6)眼部施用;(7)经皮施用;(8)鼻施用;(9)肺施用;或(10)

鞘内施用。

[0174] 本文所用的术语“治疗有效量”是指化合物、物质或含有本发明化合物的组合物的量,所述量在可适用于任何医学治疗的合理益处/风险比的情况下,能够在动物的至少一种细胞亚群中产生某些需要的治疗作用。

[0175] 本文所用的短语“可药用的”指的是在合理医学判断的范围内,适用于与人类和动物的组织进行接触而不会产生过量的毒性、刺激、变应性反应或其它问题或并发症的并具有合理益处/风险比的那些化合物、物质、组合物和/或剂型。

[0176] 本文所用的短语“可药用的载体”是指可药用的物质、组合物或载体,诸如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、制造助剂(例如,润滑剂、滑石粉、硬脂酸镁、硬脂酸钙或硬脂酸锌或硬脂酸),或在将目标化合物从一个器官或机体的一部分携带或转运到另一个器官或机体的另一部分时所涉及的包封物质的溶剂。各载体在与该制剂的其它成分在可相容的意义上必须是“可接受的”并且不会对患者产生损害。一些可作为可药用载体的物质的实例包括:(1) 糖类,如乳糖、葡萄糖和蔗糖;(2) 淀粉类,如玉米淀粉和马铃薯淀粉;(3) 纤维素及其衍生物,如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素;(4) 粉状黄蓍胶;(5) 麦芽;(6) 明胶;(7) 滑石粉;(8) 赋形剂,如可可豆脂和栓剂蜡类;(9) 油类,如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和豆油;(10) 二醇类,如丙二醇;(11) 多元醇类,如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇;(12) 酯类,如油酸乙酯和月桂酸乙酯;(13) 琼脂;(14) 缓冲剂,如氢氧化镁和氢氧化铝;(15) 藻酸;(16) 无热原的水;(17) 等渗的盐水;(18) 林格氏溶液;(19) 乙醇;(20) pH 缓冲的溶液;(21) 聚酯类、聚碳酸酯类和/或聚酞类;和(22) 用于药物制剂的其它无毒的可相容的物质。

[0177] 如上所述,本发明化合物的某些实施方案可以包含碱性官能团,例如氨基或烷基氨基,因此,它们能够与可药用酸形成可药用盐。在这方面,术语“可药用盐”是指相对无毒的本发明化合物的无机酸和有机酸加成盐。这些盐可以在施用载体或剂型制造过程中在原位制备,或者可以通过独立地将游离碱形式的纯化的本发明化合物与适宜的有机酸或无机酸进行反应,并在随后的纯化中将由此形成的盐分离出来而制备。典型的盐包括氢溴酸盐、盐酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、硝酸盐、乙酸盐、戊酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、磷酸盐、甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、萘二甲酸盐(naphthylate)、甲磺酸盐、葡庚糖酸盐、乳糖酸盐和月桂基磺酸盐等。(参见,例如 Berge 等.(1977)“药用盐”(Pharmaceutical Salts), J. Pharm. Sci 66: 1-19)。

[0178] 目标化合物的可药用盐包括所述化合物的常规无毒的盐或季铵盐,例如,得自无毒有机酸或无机酸的盐。例如,此类常规无毒盐包括得自无机酸的那些盐,所述无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等;和由有机酸制备的盐,所述有机酸如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、棕榈酸、马来酸、羧基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸(salicylic)、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羟乙磺酸(isothionic acid)等。

[0179] 在另一些情况中,本发明的化合物可含有一个或多个酸性官能团,并且因此可以与可药用的碱形成可药用的盐。在这些情况中,术语“可药用的盐”指的是本发明化合物的相对无毒的无机碱和有机碱加成盐。这些盐同样可以在给药载体中或者在剂型制备过程

中在原位制备,或者可以通过独立地将游离酸形式的纯化的化合物与适宜的碱进行反应而制备,所述碱例如可药用金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐、氨或者可药用的有机伯、仲或叔胺。典型的碱金属或碱土金属盐包括锂、钠、钾、钙、镁和铝盐等。用于形成碱加成盐的典型的有机胺包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪等。(参见,例如, Berge 等,同上)。

[0180] 在该组合物中还可以存在润湿剂、乳化剂和润滑剂,诸如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁,以及着色剂、脱模剂(release agents)、包衣剂、甜味剂、矫味剂和香味剂、防腐剂和抗氧化剂。

[0181] 可药用的抗氧化剂的实例包括:(1)可溶于水的抗氧化剂,诸如抗坏血酸、盐酸半胱氨酸、硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钠等;(2)可溶于油的抗氧化剂,诸如抗坏血酸棕榈酸酯、丁基化羟基苯甲醚(BHA)、丁化羟基甲苯(BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、 α -生育酚等;和(3)金属螯合剂,诸如柠檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨醇、酒石酸、磷酸等。

[0182] 本发明的制剂包括那些适用于口服、鼻、局部(包括颊和舌下)、直肠、阴道和/或胃肠外施用的制剂。这些制剂可以方便地以单位剂型的形式存在并且可以以药学领域众所周知的任何方法来进行制备。可以与载体物质混合从而制得单一剂型的活性成分的量取决于被治疗的主体、特定的施用方式。可以与载体物质混合从而制得单一剂型的活性成分的量通常为所述化合物产生治疗作用的量。一般而言,在100%计量方式中,该量的范围为约0.1%至约99%的活性成分,优选为约5%至约70%,最优选为约10%至约30%。

[0183] 在一些实施方案中,本发明的制剂包含赋形剂及本发明的化合物,所述赋形剂选自:环糊精、纤维素、脂质体、胶束形成剂(例如胆酸)以及聚合载体(例如聚酯和聚醚)。在某些实施方案中,前述制剂使得可以口服地生物利用本发明化合物。

[0184] 制备这些制剂或组合物的方法包括使本发明的化合物与载体和任选的一种或多种辅助成分混合的步骤。一般而言,这些制剂如下进行制备:将本发明的化合物与液体载体或微粉化的固体载体或它们两者一起均匀、密切混合,然后,如果需要的话,将该产品成型。

[0185] 适用于口服施用的本发明的制剂可以为下列形式:胶囊、扁囊剂、丸剂、片剂、锭剂(采用矫味基质,通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶)、粉末剂、颗粒剂或在水性或非水性液体中的溶液剂或混悬剂、水包油或油包水乳剂、酏剂或糖浆剂、软锭剂(使用惰性基质,如明胶和甘油、或者蔗糖和阿拉伯胶)和/或漱口剂等,其各自包含预定量的作为活性成分的本发明化合物。本发明的化合物还可以以大丸剂、干药糖剂(electuary)或糊剂的形式进行给药。

[0186] 在用于口服施用的本发明固体剂型(胶囊、片剂、丸剂、糖衣剂、粉末剂、颗粒剂、含片(trouches)等)的情况下,将活性成分与一种或多种可药用载体如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或任何下面物质进行混合:(1)填充剂或膨胀剂,如淀粉类、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和/或硅酸;(2)粘合剂,例如,羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶;(3)湿润剂,如甘油;(4)崩解剂,如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;(5)溶液阻滞剂,如石蜡;(6)吸收促进剂,如季铵化合物和表面活性剂,如泊洛沙姆和月桂基硫酸钠;(7)润湿剂,例如,诸如鲸蜡醇、单硬脂酸甘油酯和非离子表面活性剂;(8)吸收剂,如高岭土和皂土;(9)润滑剂,如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠、硬脂酸锌、硬脂酸钠、硬脂酸以及其混合物;(10)着色剂;和

(11) 控制释放的物质,如交聚维酮或乙基纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况中,所述的药物组合物还可以含有缓冲剂。使用诸如乳糖(lactose)或乳糖类(milk sugars)以及高分子量聚乙二醇等赋形剂,相似类型的固体组合物也可以被用作软和硬壳明胶胶囊中的填充剂。

[0187] 片剂可以通过任选与一种或多种辅助成分一起进行压制或模塑来进行制备。压制片可以用粘合剂(例如,明胶或羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如,羟乙酸淀粉钠或交联羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂来进行制备。模塑片可以在适宜的机器中通过对用惰性稀释剂润湿了的粉状化合物的混合物进行模塑来进行制备。

[0188] 本发明药物组合物的片剂和其它固体剂型,如糖衣剂、胶囊、丸剂和颗粒剂可以任选在上面划有刻痕或者可以用包衣和壳(如药物制剂领域众所周知的肠包衣和其它包衣)来对其进行制备。它们还可以被制备为可以使得其中活性成分缓慢或受控释放的形式,例如可以采用用于提供所需释放模式的各种比例的羟丙基甲基纤维素、其它聚合物基质、脂质体和/或微球来进行制备。它们可以被制备为迅速释放的形式,例如,冷冻干燥形式。例如可以通过下列方法灭菌:用截留细菌的滤器进行过滤,或者向无菌固体组合物中加入灭菌剂,该组合物在使用前可以被溶解于无菌水或其它一些可注射无菌基质中。这些组合物还可以任选含有遮光剂,并且可以是仅在或者优选在胃肠道的某些部位任选以延迟方式释放所述活性成分的组合物。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡类。所述的活性成分还可以为微囊化的形式,如果适宜的话,可以含有一种或多种上述赋形剂。

[0189] 用于本发明化合物口服施用的液体剂型包括可药用的乳剂、微乳剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂和酏剂。除活性成分外,该液体剂型还可以含有本领域常用的惰性稀释剂,例如,水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂,如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油类(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢呋喃醇、聚乙二醇和脱水山梨醇的脂肪酸酯以及其混合物。

[0190] 除惰性稀释剂外,口服组合物还可以含有辅助剂,如润湿剂、乳化剂和助悬剂、甜味剂、矫味剂、着色剂、香味剂和防腐剂。

[0191] 除所述的活性化合物外,混悬剂还可以含有助悬剂,例如,乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯类、微晶纤维素、偏氢氧化铝、皂土、琼脂和黄蓍胶以及其混合物。

[0192] 用于直肠或阴道施用的本发明药物组合物的制剂可以为栓剂的形式,其可以通过将一种或多种本发明化合物与一种或多种适宜的无刺激性的赋形剂或载体混合进行制备,所述的赋形剂或载体包括例如可可豆脂、聚乙二醇、栓剂蜡或水杨酸酯,并且其在室温下是固体,但是在体温下是液体,因此,它们将在直肠或阴道腔内熔化,从而释放出所述的活性化合物。

[0193] 适用于阴道施用的本发明的制剂还包括含有本领域已知的适宜的此类载体的阴道栓、药塞(tampons)、乳膏剂、凝胶剂、糊剂、泡沫剂或喷雾剂。

[0194] 本发明化合物的用于局部或经皮施用的剂型包括粉末剂、喷雾剂、软膏剂、糊剂、乳膏剂、洗剂、凝胶剂、溶液剂、贴剂和吸入剂。可以在无菌条件下将活性化合物与可药用的载体、以及任何防腐剂、缓冲剂或可能需要的抛射剂混合。

[0195] 除本发明的活性化合物外,软膏剂、糊剂、乳膏剂和凝胶剂还可以含有赋形剂,如动物和植物脂肪、油类、蜡类、石蜡、淀粉、黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮类、皂土类、硅酸、滑石粉和氧化锌或其混合物。

[0196] 除本发明的化合物外,粉末剂和喷雾剂还可以含有赋形剂,如乳糖、滑石粉、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末或这些物质的混合物。喷雾剂还可以含有常用抛射剂,例如氯氟烃类和挥发性的未被取代的烃类,如丁烷和丙烷。

[0197] 透皮贴剂具有可以使本发明化合物以受控形式递送至机体的额外优点。此类剂型可以通过将所述化合物溶解或分散于适宜的介质中进行制备。还可以用促吸收剂来增加所述化合物通过皮肤的通量。可以通过提供控速膜或者将所述的化合物分散于聚合物基质或凝胶中来控制此类通量的速率。

[0198] 眼用制剂、眼用软膏、粉末剂、溶液剂等也包含在本发明的范围之内。

[0199] 适于胃肠外给药的本发明的药物组合物含有一种或多种本发明化合物以及一种或多种可药用的无菌的等渗的水性或非水性溶液、分散体、混悬液或乳液,或者无菌粉末,该粉末可以在即将使用前被重构到可注射的无菌溶液或分散体中,其可以含有糖类、醇类、抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、可以使得所述制剂与预期接受者的血液等渗的溶质、或助悬剂或增稠剂。

[0200] 可用于本发明药物组合物的适宜的水性或非水性载体的实例包括水、乙醇、多元醇(如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)及其适宜的混合物、植物油如橄榄油和可注射的有机酯类如油酸乙酯。例如可以通过使用包衣材料如卵磷脂、在分散体的情况中通过维持所需的粒度以及通过使用表面活性剂来维持适宜的流动性。

[0201] 这些组合物还可以含有某些辅助剂,如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。通过加入各种抗菌剂和抗真菌剂如尼泊金酯(paraben)、氯丁醇、苯酚、山梨酸等来确保可以防止微生物对所述化合物的影响。在所述的组合物中还可以含有等渗剂,如糖类、氯化钠等。此外,可以通过引入延迟吸收的物质如单硬脂酸铝和明胶来延长可注射药物形式的吸收。

[0202] 在某些情况中,为了延长药物的作用,需要减缓药物自皮下或肌肉注射的吸收。这可以通过使用水溶性差的晶体或无定形物质的液体混悬液来实现。药物的吸收速率将取决于其溶出速率,而溶出速率又可取决于晶体大小和晶形。或者,可以通过将药物溶解或混悬于油性介质中来延迟胃肠外施用的药物形式的吸收。

[0203] 可注射的储库(depot)形式可以通过形成目标化合物在可生物降解的聚合物(如聚交酯-聚乙醇酸交酯)中的微囊基质进行制备。根据药物与聚合物的比例以及所用特定聚合物的性质,可以控制药物的释放速率。其它可生物降解的聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。可注射的储库制剂也可以通过将药物包埋于与机体组织相容的脂质体或微乳中进行制备。

[0204] 当本发明的化合物作为药物被施用至人和动物时,它们可以以其本身的形式或者药物组合物的形式给与,所述组合物含有例如 0.1-99% (更优选 10-30%) 的活性成分以及可药用的载体。

[0205] 本发明的制剂可以口服、肠胃外、局部或直肠给与。当然以适于每一施用途径的形式施用它们。例如,以片剂或胶囊形式,通过注射、吸入、洗眼剂、软膏剂、栓剂等进行施用,通过注射、输注或吸入施用;通过洗眼剂或软膏剂局部施用;以及通过栓剂直肠施用。优选

口服施用。

[0206] 本文所用的短语“胃肠外施用”和“胃肠外给药”是指除肠内和局部施用之外的施用方式,通常是通过注射施用,并且包括但不限于静脉内、肌内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心内、真皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、椎管内和胸骨内注射和输注。

[0207] 本文所用的短语“全身性施用”、“全身性给药”、“外周施用”和“外周给药”是指化合物、药物或其它物质的除直接进入中枢神经系统之外的施用,从而使得所述的物质进入患者的系统,从而进行代谢和其它类似过程,例如,皮下施用。

[0208] 可以通过任何合适地施用途径将这些化合物施用至人和其它动物用于治疗,包括口服施用;鼻施用,例如通过喷雾剂;直肠施用;阴道内施用;肠胃外施用;脑池内施用和局部施用,例如通过粉末剂、软膏剂或滴剂,包括经颊施用和舌下施用。

[0209] 不管所选择的施用途径如何,均可以通过本领域技术人员已知的常规方法将本发明的化合物(其可以以适宜的水合物形式使用)和/或本发明的药物组合物配制成可药用的剂型。

[0210] 可以改变本发明药物组合物中活性成分的实际剂量水平,从而获得对于特定患者、组合物和施用方式而言可有效达到期望治疗响应但不会对患者产生毒性的活性成分的量。

[0211] 所选择的剂量水平将取决于许多因素,包括所用的本发明特定化合物或其酯、盐或酰胺的活性、施用途径、施用时间、所用特定化合物的排泄或代谢速率、吸收速率和程度、治疗的持续时间、与所用特定化合物联用的其它药物、化合物和/或物质、被治疗患者的年龄、性别、体重、状况、一般健康以及之前的医疗史以及医学领域众所周知的类似因素。

[0212] 具有本领域普通技能的医师和兽医可以容易地确定并开出所需药物组合物的有效量。例如,医师或兽医可以在低于为达到预期治疗作用所需的剂量水平上开始给予在药物组合物中使用的本发明化合物,然后逐渐增加剂量直至获得所需的作用。

[0213] 一般而言,本发明化合物的适宜日剂量是可有效产生治疗作用的最低剂量的化合物的量。该有效剂量通常将取决于上述因素。当用于所示的镇痛作用时,对于患者而言,本发明化合物口服、静脉内、脑室内和皮下施用的剂量通常为约 0.0001 至约 100mg/kg 体重/天。

[0214] 如果需要的话,所述活性化合物的有效日剂量可以在一天中以适宜的时间间隔分别施用的二、三、四、五、六或更多个亚剂量来施用,任选以单位剂型施用。优选的给药方案是每天施用一次。

[0215] 尽管可以单独施用本发明的化合物,但优选以药物制剂(组合物)形式施用该化合物。

[0216] 与其它药物类似,可以配制根据本发明的化合物用于以人类医学或兽医学中使用的任何常规方式施用。

[0217] 在另一方面,本发明提供了可药用的组合物,它包含与一种或多种可药用载体(添加剂)和/或稀释剂一起配制的治疗有效量的一种或多种上述化合物。如在下面详细描述的那样,本发明的药物组合物可以被特定地配制为用于施用的固体或液体形式,包括适于下面施用的那些:(1)口服施用,例如,灌服剂(水性或非水性溶液或混悬液)、片剂、大

丸剂、粉末剂、颗粒剂、应用于舌的糊剂；(2) 胃肠外施用，例如，通过皮下、肌内或静脉内注射来进行施用，例如为无菌溶液剂或混悬剂；(3) 局部施用，例如，为乳膏剂、软膏剂或应用于皮肤、肺或粘膜的喷雾剂；(4) 阴道内或直肠施用，例如作为阴道栓、乳膏剂或泡沫剂；(5) 舌下或口腔施用；(6) 眼施用；(7) 经皮施用；(8) 鼻施用。

[0218] 术语“治疗”还旨在包括预防、治疗和治愈。

[0219] 接受这一治疗的患者是任何有需要的动物，包括灵长类动物，尤其是人，以及其它哺乳动物，诸如马、牛、猪和羊，以及一般而言的家禽和宠物。

[0220] 本发明的化合物可以以其本身或以与可药用载体一起施用，并且还可以与抗微生物剂诸如青霉素类、头孢菌素类、氨基糖苷类和糖肽类联合施用。因此联合治疗包括以下方式依次、同时和分别施用活性化合物，即当施用随后的化合物时，首先施用的活性化合物的治疗效果尚未完全消失。

[0221] 将本发明的活性化合物添加至动物饲料优选通过制备含有有效量的所述活性化合物的合适的饲料预混合物并将该预混合物掺入完全日粮 (complete ration) 中来完成。

[0222] 或者，可将含有活性成分的中间浓缩物或饲料添加剂与饲料混合。可用于制备并施用此类饲料预混合物及完全日粮的方式描述在参考书（诸如，《应用动物营养学》(Applied Animal Nutrition), W. H. Freedman and CO., San Francisco, U. S. A., 1969 或《家畜饲料和饲养》(Livestock Feeds and Feeding), O and B books, Corvallis, Ore., U. S. A., 1977) 中。

[0223] 胶束

[0224] 最近，制药工业引入了微乳化技术以改善一些亲脂（水不溶）药物物质的生物利用度。实例包括 Trimetrine (Dordunoo, S. K., 等, 药物开发和工业药剂学 (Drug Development and Industrial Pharmacy), 17(12), 1685-1713, 1991 和 REV 5901 (Sheen, P. C., 等, J Pharm Sci 80(7), 712-714, 1991)。除了别的优点以外，微乳化通过优先使得吸收至淋巴系统而不是循环系统，由此绕过肝脏并阻止在肝胆循环中破坏化合物，从而提供了提高的生物利用度。

[0225] 尽管将所有合适的两亲载体都考虑在内，但目前优选的载体一般为具有公认安全 (GRAS) 地位并且能够溶解本发明的化合物以及在溶液与复杂水相（诸如见于人类胃肠道中的）接触的后期阶段将其微乳化的那些载体。通常，满足这些要求的两亲组分具有 2-20 的 HLB（亲水亲脂平衡）值，并且它们的结构含有 C-6 至 C-20 的直链脂肪族基团。实例是聚乙二醇化脂肪酸甘油酯类和聚乙二醇类。

[0226] 尤其将可商购的两亲载体考虑在内，包括 Gelucire 系列、Labrafil、Labrasol 或 Lauroglycol（全都由 Gattefosse Corporation, Saint Priest, France 制造并分销），PEG-单-油酸酯、PEG-二-油酸酯、PEG-单-月桂酸酯和二-月桂酸酯、卵磷脂、聚山梨酯 80 等（由美国和全球的许多公司制造并分销）。

[0227] 聚合物

[0228] 适用于本发明的亲水性聚合物是容易溶于水、可以与形成囊的 (vesicle-forming) 脂质共价连接并且体内耐受且无毒性作用（即，生物相容）的那些。合适的聚合物包括聚乙二醇 (PEG)、聚乳酸（也称为聚交酯）、聚乙醇酸（也称为聚乙醇酸交酯）、聚乳酸-聚乙醇酸共聚物和聚乙烯醇。优选的聚合物是具有约 100 或 120 道尔顿至

约 5,000 或 10,000 道尔顿、更优选约 300 道尔顿至约 5,000 道尔顿的分子量的那些。在特别优选的实施方案中,聚合物是具有约 100 至约 5,000 道尔顿分子量、更优选具有约 300 至约 5,000 道尔顿分子量的聚乙二醇。在特别优选的实施方案中,聚合物是 750 道尔顿的聚乙二醇 (PEG(750))。聚合物还可以通过其中的单体数定义,本发明的优选实施方案应用至少约 3 个单体的聚合物,诸如由 3 个单体组成的 PEG 聚合物(约 150 道尔顿)。

[0229] 可能适用于本发明的其它亲水聚合物包括聚乙烯吡咯烷酮、聚甲噁唑啉(polymethoxazoline)、聚乙基噁唑啉(polyethyloxazoline)、聚羟基丙基甲基丙稀酰胺、聚甲基丙烯酸酰胺、聚二甲基丙烯酸酰胺以及衍生的纤维素诸如羟甲基纤维素或羟乙基纤维素。

[0230] 在某些实施方案中,本发明的制剂包含选自以下的生物相容的聚合物:聚酰胺类、聚碳酸酯类、聚烯烃类、丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯的聚合物、聚乙烯聚合物、聚乙醇酸交酯、聚硅氧烷类、聚氨基甲酸酯类及其共聚物、纤维素类、聚丙烯、聚乙烯类、聚苯乙烯、乳酸和乙醇酸的聚合物、聚酐类、聚(原)酯类、聚(丁酸)(poly(butic acid))、聚(戊酸)、聚(交酯-共-己内酯)、聚糖类、蛋白质类、聚透明质酸类、聚氰基丙烯酸酯类,以及其掺合物、混合物或共聚物。

[0231] 环糊精

[0232] 环糊精是环状低聚糖,由 6、7 或 8 个葡萄糖单位组成,分别用希腊字母 α 、 β 或 γ 标记。目前不知道存在少于 6 个葡萄糖单位的环糊精。葡萄糖单位由 α -1,4-糖苷键连接。由于糖单位的椅式构象,所有的仲羟基(在 C-2、C-3 处)均位于环的一侧,而所有在 C-6 上的伯羟基位于另一侧。因此,外表面是亲水的,使得环糊精可溶于水。相反,环糊精的内腔是疏水的,因为它们内衬有 C-3 和 C-5 原子的氢和类似醚的氧。这些基质(matrix)允许与各种相对疏水的化合物(例如包括甾类化合物诸如 17. β -雌二醇)络合(例如参见, van Uden 等, Plant Cell Tiss. Org. Cult. 38:1-3-113(1994))。该络合作用通过范德华相互作用以及通过氢键形成而发生。对于环糊精化学的一般综述,参见 Wenz, Agnew. Chem. Int. Ed. Engl., 33:803-822(1994)。

[0233] 环糊精衍生物的物理化学性质严重依赖于取代的种类和程度。例如,它们在水中的溶解度从不溶(例如,三乙酰- β -环糊精)至 147%溶解(w/v)(G-2- β -环糊精)。此外,它们还可以溶解于许多有机溶剂。环糊精的特性使得能够通过升高或降低它们的溶解度来控制各种制剂成分的溶解度。

[0234] 已描述了许多环糊精及它们的制备方法。例如, Parmeter(I), 等(美国专利号 3,453,259)和 Gramera 等(美国专利号 3,459,731)描述了电中性环糊精。其它衍生物包括具有阳离子性质的环糊精[Parmeter(II), 美国专利号 3,453,257]、不溶的交联环糊精(Solms, 美国专利号 3,420,788)以及具有阴离子性质的环糊精[Parmeter(III), 美国专利号 3,426,011]。在具有阴离子性质的环糊精中,将羧酸类、亚磷酸类、三价磷酸类、磷酸类、磷酸类、硫代磷酸类、硫代亚磺酸类(thiosulphinic acids)和磺酸类附加到母体环糊精上[参见, Parmeter(III), 同上]。此外, Stella, 等(美国专利号 5,134,127)描述了磺烷基醚环糊精衍生物。

[0235] 脂质体

[0236] 脂质体由至少一层包封水性内部隔室的脂双层膜组成。可以通过膜类型和通过大

小来表征脂质体。小单层囊泡 (Small unilamellar vesicles) (SUVs) 具有单膜并直径一般为 0.02 至 0.05 μm ; 大单层囊泡 (LUVs) 通常大于 0.05 μm ; 寡层大囊泡和多层囊泡具有多个、通常同心的膜层, 并且通常大于 0.1 μm 。具有数个非同心膜 (即包含在较大囊泡之内的数个较小的囊泡) 的脂质体称为多泡囊泡。

[0237] 本发明的一方面涉及包含含有本发明化合物的脂质体的制剂, 其中配制该脂质体膜以提供具有提高的携带能力的脂质体。备选地或此外, 本发明的化合物可以包含在脂质体的脂质体双层之内, 或吸附在脂质体的脂质体双层上。本发明的化合物可以与脂质表面活性剂聚集并被携带在该脂质体内部空间中; 在这些情况下, 将该脂质体膜配制以抵抗活性物质-表面活性剂聚集体的破裂作用。

[0238] 根据本发明的一个实施方案, 脂质体的脂双层含有用聚乙二醇 (PEG) 衍生的脂质, 由此 PEG 链从脂双层的内表面延伸至脂质体包裹的内部空间, 并且从该脂双层的外表面延伸至周围环境。

[0239] 包含在本发明脂质体内的活性物质为溶解的形式。可将表面活性剂和活性物质的聚集体 (诸如含有感兴趣的活性物质的乳液或胶束) 包埋在根据本发明的脂质体的内部空间内。表面活性剂起分散并溶解活性物质的作用, 并且其可以选自任何合适的脂肪族、脂环族或芳族表面活性剂, 包括但不限于生物相容的各种链长 (例如, 从约 C_{14} 至约 C_{20}) 的溶血磷脂酰胆碱类 (LPCs)。聚合物衍生的脂质诸如 PEG-脂质还可以用于形成胶束, 因为它们能够抑制胶束/膜融合, 而且因为将聚合物加至表面活性剂分子降低了表面活性剂的 CMC 并且有助于胶束的形成。优选的是具有微摩尔范围 CMC 的表面活性剂; 较高 CMC 表面活性剂可用于制备包埋在本发明脂质体内的胶束, 然而, 胶束表面活性剂单体能够影响脂质体双层的稳定性, 并且将是设计具有期望稳定性的脂质体的因素。

[0240] 可根据本领域已知的任意的各种技术制备根据本发明的脂质体。例如, 参见美国专利号 4, 235, 871; 公开的 PCT 申请 WO 96/14057; New RRC, 脂质体: 实践方法 (Liposomes: A practical approach), IRL Press, Oxford (1990), 第 33-104 页; Lasic DD, 脂质体从物理学到应用 (Liposomes from physics to applications), Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam, 1993。

[0241] 例如, 本发明的脂质体可以如下制备: 将用亲水聚合物衍生的脂质扩散至预先形成的脂质体中, 例如以相应于在脂质体中的期望的衍生脂质的终摩尔百分比的脂质浓度, 使预先形成的脂质体暴露于由脂质接枝聚合物组成的胶束。还可以通过本领域已知的均化、脂质场 (lipid-field) 水合或顶出技术 (extrusion techniques) 形成含有亲水聚合物的脂质体。

[0242] 在本发明的一个方面, 将脂质体制备为具有在所选择的大小范围内的基本上均匀的大小。一个有效的分筛方法包括挤压脂质体水性混悬液通过一系列具有所选择的均匀孔径大小的聚碳酸酯膜; 膜的孔径大小将基本上与由挤压通过该膜产生的脂质体的最大尺寸一致。例如, 参见, 美国专利号 4, 737, 323 (1988 年 4 月 12 日)。

[0243] 释放改性剂

[0244] 本发明制剂的释放性质取决于包封 (encapsulating) 材料、被包封药物的浓度以及释放改性剂的存在。例如, 释放可以是 pH 依赖的, 例如, 应用仅在低 pH (如在胃中) 或在较高 pH (如在肠中) 释放的 pH 敏感性包衣。可以应用肠溶衣以阻止发生释放, 直到通过胃

之后。可以应用多层包衣或包裹在不同材料内的氨脲的混合物以获得这样的释放：在胃中开始释放，随后在肠中较后释放。还可以通过引入盐或成孔物质控制释放，所述盐或成孔物质可以增加吸水或药物通过扩散从胶囊的释放。调节药物溶解度的赋形剂也可以用于控制释放速率。还可以引入提高基质降解或从基质释放的物质。可将它们添加至药物，作为单独的相（即，作为微粒）添加，或取决于化合物可以将其共同溶解在聚合物相中。在所有情况下，其量应该是 0.1-30%（w/w 聚合物）。降解促进剂的类型包括无机盐，如硫酸铵和氯化铵；有机酸，如柠檬酸、苯甲酸和抗坏血酸；无机碱，如碳酸钠、碳酸钾、碳酸钙、碳酸锌和氢氧化锌；以及有机碱，如硫酸鱼精蛋白、精胺、胆碱、乙醇胺、二乙醇胺和三乙醇胺；以及表面活性剂，如**Tween®**和**Pluronic®**。将微观结构加至基质中的成孔物质（即，可溶于水的化合物，诸如无机盐和糖类）作为微粒加入。范围应该是 1-30%（w/w 聚合物）。

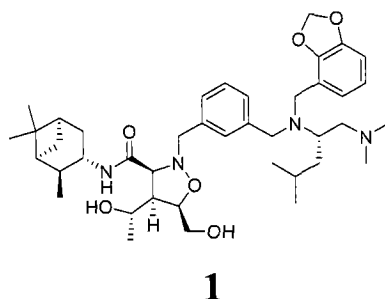
[0245] 还可通过改变颗粒在肠中的停留时间来控制吸收。例如，这可以通过用粘膜粘附聚合物包被颗粒或通过选择粘膜粘附聚合物作为包封材料来实现。实例包括具有游离羧基基团的大多数聚合物，诸如壳聚糖、纤维素，并且尤其是聚丙烯酸酯（在本文使用时，聚丙烯酸酯是指包括丙烯酸酯基团和经修饰的丙烯酸酯基团（诸如氰基丙烯酸酯及甲基丙烯酸酯）的聚合物）。

[0246] 范例

[0247] 通过参考下面的实施例，可以更容易地理解已经进行了一般性描述的本发明，这些实施例仅用于对本发明的某些方面和实施方案进行说明，并不意欲限制本发明。

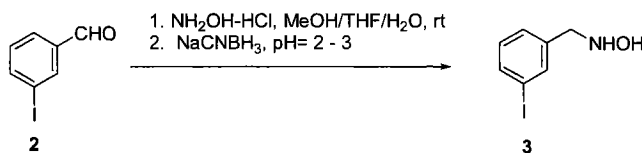
[0248] 实施例 1

[0249]



[0250] 部分 A

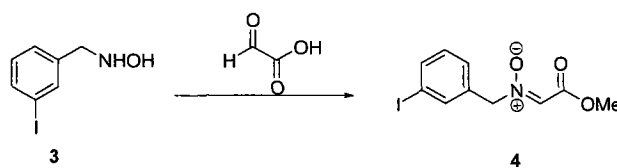
[0251]



[0252] 向 3-碘苯甲醛 **2** (5.8g, 25mmol, 1eq (当量)) 的 MeOH/THF (40mL, 3 : 1) 溶液中加入 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ 的水溶液 (2.04g, 29.5mmol, 1.2eq, 在 10mL 水中)。用 6N KOH 调节 pH 至 9。将反应在室温下搅拌 2h，加入 NaCNBH_3 (1.5g, 25mmol, 1eq)，随后加入甲基橙晶体。通过添加 1N HCl 将 pH 调节至 2 并在该反应的持续时间维持产生的宝石红颜色。2h 后，加入另一部分 NaCNBH_3 (1.5g, 25mmol, 1eq)。搅拌该混合物 14 小时，在此时，蒸发 2/3 的溶剂，并且通过加入 6N KOH 水溶液将 pH 升高至 9-10。用 DCM (3×100mL) 萃取该混合物。合并有机层，用水洗涤，然后用盐水洗涤。用 MgSO_4 干燥有机层，过滤，并在真空中蒸发，得到 5.7g 为灰白色固体的 **3**。85% 产率。

[0253] 部分 B

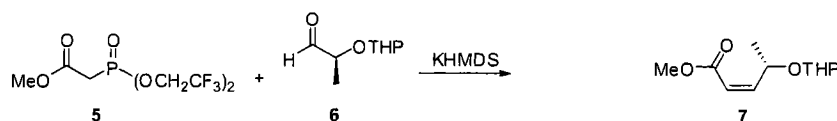
[0254]



[0255] 向 N-(3-碘苄基)羟胺 3 (16g, 64mmol, 1eq) 的苯溶液 (320mL) 溶液中加入乙酐酸甲酯 (6.8g, 80mmol, 1.25eq)。应用 Dean Stark 捕集器将该混合物加热至 120℃, 持续 3h。将溶液冷却至室温并在真空中浓缩溶剂, 得到 19.1g 为黄色固体的 4。93% 产率。

[0256] 部分 C

[0257]



[0258] 在氮气气氛下, 将双 (2,2,2-三氟乙基) 膦酰乙酸甲酯 5 (28g, 0.1mmol, 1eq) 和 18-冠醚 -6 (132g, 0.50mmol, 5eq) 的 THF (2L) 溶液冷却至 -78℃。向该冷却的溶液中加入双 (三甲基甲硅基) 氨基钾的甲苯混合物 ((20g, 在甲苯中 0.6M, 0.1mmol, 1eq)。然后加入 (S)-2-(四氢吡喃基氧基) 丙醛 6 (在 J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1, 1994, 2791 中描述了它的合成) (16g, 0.1mmol, 1eq), 并且在 -78℃ 将得到的混合物搅拌 30 分钟。然后加入 NH₄Cl 饱和水溶液并用乙醚 (3×500mL) 萃取产物。合并有机相, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将粗物质通过硅胶色谱法纯化, 得到 13.5g 为油状物的 13。63% 产率。

[0259] 部分 D

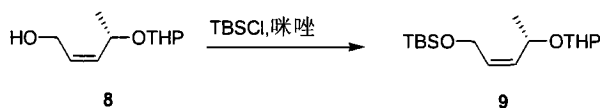
[0260]



[0261] 根据 J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 7, 1994, 2791 中描述的方法, 用 DIBAL-H 还原 4(S)-(四氢-吡喃-2-基氧基)-戊-2-烯酸甲酯 7 (10g, 46.7mmol, 1eq), 得到 7.6g 的 8, 即 4(S)-(四氢-吡喃-2-基氧基)-戊-2-烯-1-醇。88% 产率。

[0262] 部分 E

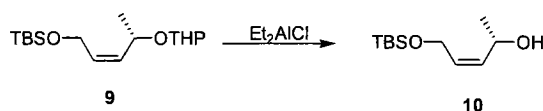
[0263]



[0264] 向 4(S)-(四氢-吡喃-2-基氧基)-戊-2-烯-1-醇 8 (4.0g, 22mmol, 1eq) 的 THF (20mL) 溶液中, 加入咪唑 (3.66g, 53.5mmol, 2.4eq), 随后加入 TBSCl (3.89g, 25.8mmol, 1.2eq)。在室温下将该反应混合物搅拌 4 小时, 用水 (20mL) 淬灭, 并用乙醚 (3×10mL) 萃取。用水 (5×50mL)、盐水 (50mL) 洗涤合并的有机萃取物, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将油状物通过硅胶色谱法 (30% 己烷/EtOAc) 纯化, 得到 5.9g 为油状物的 9。92% 产率。

[0265] 部分 F

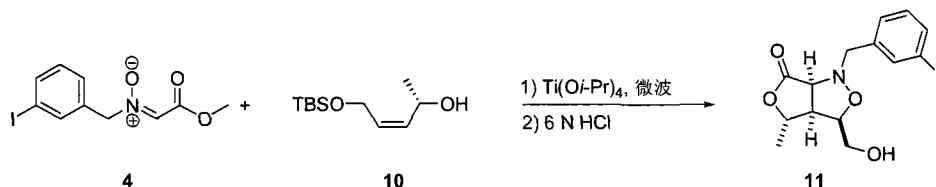
[0266]



[0267] 根据 Tetrahedron Letters 1984,25,663 中描述的方法,从叔丁基-二甲基-[4(S)-(四氢-吡喃-2-基氧基)-戊-2-烯基氧基]-硅烷 9(10g,33mmol,1eq) 中移除 THP 保护基团,得到 5.9g 作为油状物的 10。83% 产率。

[0268] 部分 G

[0269]

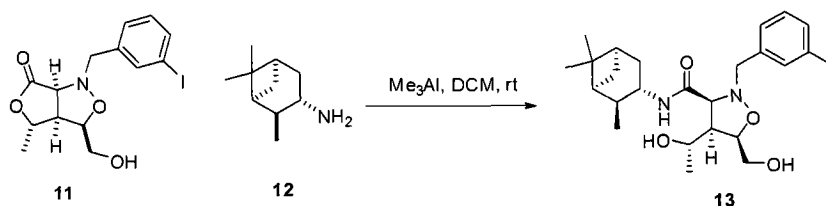


[0270] 向硝酮甲酯 4(8.1g,38mmol,1eq) 和醇 10(12g,38mmol,1eq) 的甲苯(40mL) 溶液中,加入 $\text{Ti}(\text{OCH}(\text{CH}_3)_2)_4$ (16g,17mL,56mmol,1.5eq)。在微波炉中将该悬浮液加热至 140°C ,持续 30 分钟,然后使之冷却至室温。用 EtOAc(150mL) 和 3-(二甲基氨基)-1,2-丙二醇(7g,7mL,58mmol,1.5eq) 稀释该溶液,并且在室温下搅拌 8h。向溶液中加入水(100mL),分离有机相,并且用 EtOAc($3 \times 30\text{mL}$) 洗涤水相。用水(100mL)、盐水(100mL) 洗涤合并的有机萃取物,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(1 : 29Et₂O/DCM) 纯化粗物质,得到 13.5g 作为固体的 11。71% 产率。

[0271] 向 TBS 保护的异噁唑烷(13.5g,26mmol,1eq) 的 THF(120mL) 溶液中加入 6N HCl(67mL)。在室温下将该溶液搅拌 1.5h,用水(25mL) 稀释并用 EtOAc($3 \times 80\text{mL}$) 萃取,合并有机萃取物并用饱和 NaHCO_3 (50mL)、盐水(50mL) 洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(20-33% DCM/ 乙醚) 纯化粗物质,得到 9.5g 作为黄色固体的 9。64% 总产率(两步)。

[0272] 部分 H

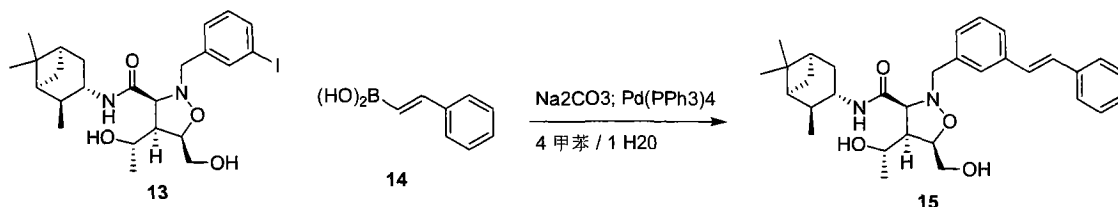
[0273]



[0274] 在 2.5 分钟内,向室温下的(+)-异松莪胺(isopinocampheylamine)12(0.2g,1.3mmol,6.5eq) 的 DCM(10mL) 溶液中滴加加入 AlMe_3 (0.85mL 的 2M 甲苯溶液,1.7mmol,8.5eq)。将该溶液在室温下搅拌 10 分钟,然后滴加内酯 11(0.5g,0.02mmol,1eq) 的 DCM(10mL) 溶液。将反应物搅拌 1h,用 DCM(125mL) 和罗谢尔(Rochelle) 盐的饱和水溶液(125mL) 稀释。将混合物剧烈搅拌 2h,直到形成两相。分离有机相,用水、盐水洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤,并在真空中浓缩,得到固体。该物质未经进一步纯化即可使用。

[0275] 部分 I

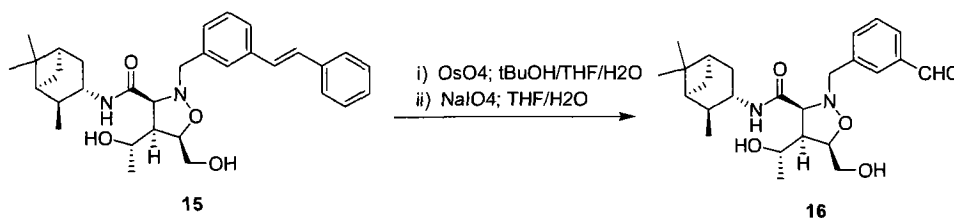
[0276]



[0277] 将芳基碘 13 (1.44g, 2.65mmol, 1eq)、乙烯基硼酸 14 (1.57g, 10.6mmol, 10.0eq)、 Na_2CO_3 (1.12g, 10.6mmol, 10.0eq) 和四(三苯基膦)钯 (0.61g, 0.53mmol, 0.2eq) 称重至 100ml 烧瓶中。然后用氩气清洗该烧瓶, 用 4 : 1 的甲苯 / 水 (30ml) 溶解内容物, 并加热至 65°C , 持续 3h。分离有机层, 并用 EtOAc (3×20ml) 萃取水层。合并有机层, 用盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 并在真空中浓缩。将粗物质通过硅胶色谱法 (溶剂系统) 纯化, 得到 1.17g 的 15。85% 产率。

[0278] 部分 J

[0279]

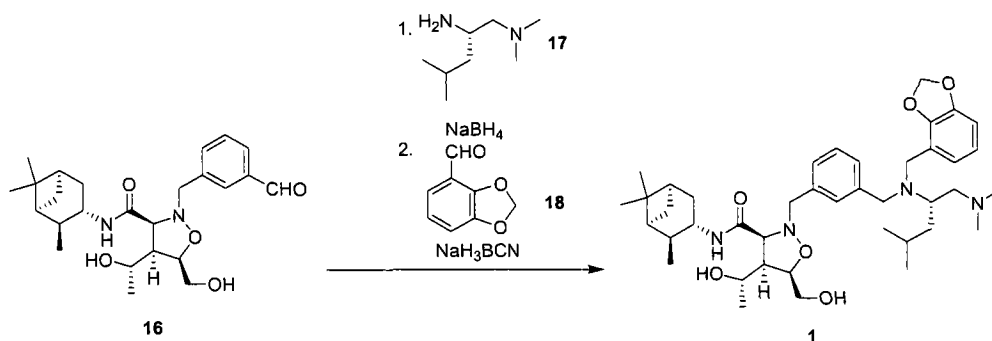


[0280] 向 15 (0.11g, 0.21mmol, 1eq) 的 tBuOH (16ml)、THF (8ml)、水 (2ml) 溶液中加入 NMO (0.11g, 0.82mmol, 4eq) 和 2.5% 的 OsO_4 的 tBuOH 溶液 (2ml, 0.21g, 0.021mmol, 1eq)。搅拌 4h 后, 将反应用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液淬灭, 并在 EtOAc / 盐水之间分配。洗涤水层, 用 MgSO_4 干燥有机物, 过滤并在真空中浓缩, 得到油状物。

[0281] 然后将粗物质 (10mg, $18\mu\text{mol}$, 1eq) 溶解在 THF (0.2ml) 中, 向其中加入水 ($20\mu\text{L}$) 和高碘酸钠 (4.1mg, $19\mu\text{mol}$, 1.05eq), 并将该反应混合物搅拌过夜。将反应物用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液淬灭, 用盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法纯化粗物质, 得到 6.8mg 为灰白色固体的 16。85% 产率。

[0282] 部分 K

[0283]



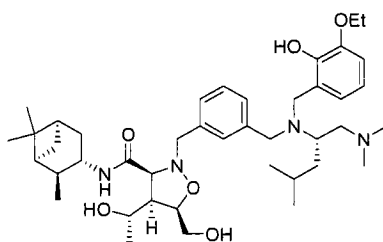
[0284] 用胺 17 ($41\mu\text{L}$, 0.23mmol, 2.6eq.) 处理在 1% MeOH 水溶液 (2ml) 中的醛 16 (40mg, $90\mu\text{mol}$, 1eq) 的溶液, 并搅拌 1h。加入 NaBH_4 (4mg, $90\mu\text{mol}$, 1eq.) 并将混合物搅拌 0.5 小时, 用 AcOH ($10\mu\text{L}$) 淬灭反应。

[0285] 用 2,3-亚甲二氧基苯甲醛 18 (34mg, 0.23mmol, 5eq.) 处理一半的上述粗反应混合物, 0.25h 后, 加入 NaBH_3CN (12mg, 0.23mmol, 5eq.) 并持续搅拌过夜。直接通过反相 HPLC (含

有 40mM NH_4HCO_3 的 CH_3CN / 水) 纯化反应混合物, 得到 20mg 作为白色固体的 1。63% 产率。
MS (ESI (+)) m/z 707. 76 (M+H)⁺。

[0286] 实施例 2

[0287]

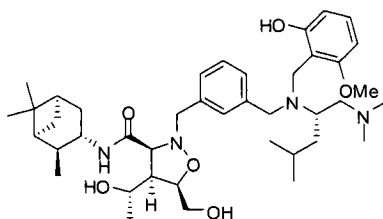


19

[0288] 根据实施例 1 所述的方法, 用 3- 乙氧基水杨醛替代 2,3- 亚甲二氧基苯甲醛, 合成化合物 19。34% 产率。MS (ESI (+)) m/z 723. 82 (M+H)⁺。

[0289] 实施例 3

[0290]

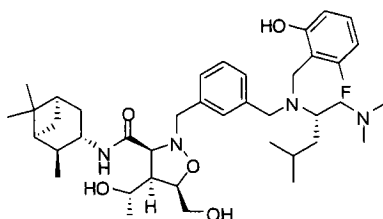


20

[0291] 根据实施例 1 所述的方法, 用 6- 甲氧基水杨醛替代 2,3- 亚甲二氧基苯甲醛, 合成化合物 20。29% 产率。MS (ESI (+)) m/z 709. 79 (M+H)⁺。

[0292] 实施例 4

[0293]

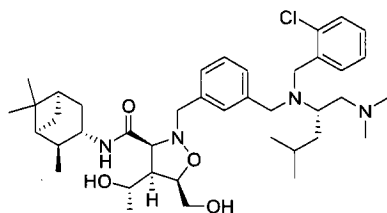


21

[0294] 根据实施例 1 所述的方法, 用 6- 氟水杨醛替代 2,3- 亚甲二氧基苯甲醛, 合成化合物 21。38% 产率。MS (ESI (+)) m/z 711. 83 (M+H)⁺。

[0295] 实施例 5

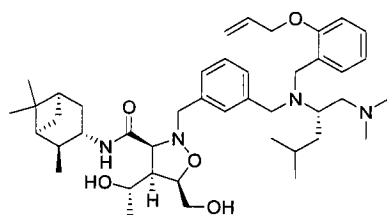
[0296]

**22**

[0297] 根据实施例 1 所述的方法,用 2-氯苯甲醛替代 2,3-亚甲二氧基苯甲醛,合成化合物 22。35%产率。MS (ESI(+))m/z 740.68 (M+H)⁺。

[0298] 实施例 6

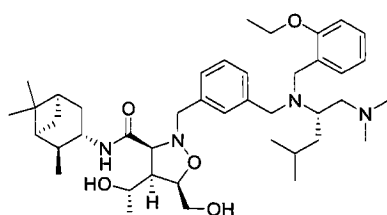
[0299]

**23**

[0300] 根据实施例 1 所述的方法,用 2-烯丙氧基苯甲醛替代 2,3-亚甲二氧基苯甲醛,合成化合物 23。50%产率。MS (ESI(+))m/z 719.82 (M+H)⁺。

[0301] 实施例 7

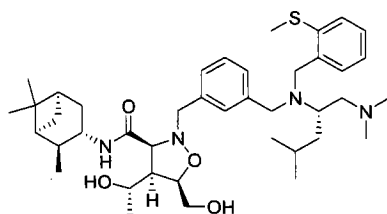
[0302]

**24**

[0303] 根据实施例 1 所述的方法,用 2-乙氧基苯甲醛替代 2,3-亚甲二氧基苯甲醛,合成化合物 24。25%产率。MS (ESI(+))m/z 707.82 (M+H)⁺。

[0304] 实施例 8

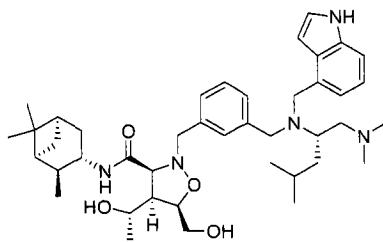
[0305]

**25**

[0307] 根据实施例 1 所述的方法,用 2-(甲硫基)苯甲醛替代 2,3-亚甲二氧基苯甲醛,合成化合物 25。38%产率。MS (ESI(+))m/z 709.72 (M+H)⁺。

[0308] 实施例 9

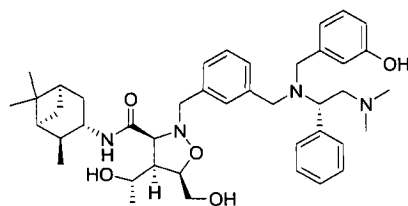
[0309]

**26**

[0310] 根据实施例 1 所述的方法,用 4-甲酰基吡啶替代 2,3-亚甲二氧基苯甲醛,合成化合物 26。25%产率。MS (ESI(+)) m/z 702.80 (M+H)⁺。

[0311] 实施例 10

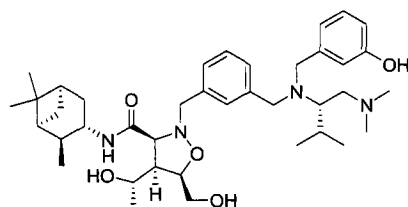
[0312]

**27**

[0313] 根据实施例 1 所述的方法,用 3-羟基苯甲醛替代 2,3-亚甲二氧基苯甲醛,并用 (S)-N¹, N¹-二甲基-2-苯基乙烷-1,2-二胺替代胺 17,合成化合物 27。45%产率。MS (ESI(+)) m/z 666.89 (M+H)⁺。

[0314] 实施例 11

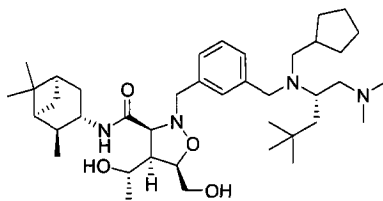
[0315]

**28**

[0316] 根据实施例 1 所述的方法,用 3-羟基苯甲醛替代 2,3-亚甲二氧基苯甲醛,并用 (S)-N¹, N¹, 3-三甲基丁烷-1,2-二胺替代胺 17,合成化合物 28。47%产率。MS (ESI(+)) m/z 665.85 (M+H)⁺。

[0317] 实施例 12

[0318]

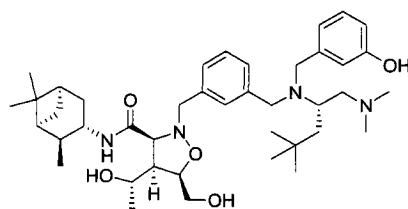
**29**

[0319] 根据实施例 1 所述的方法,用环戊烷甲醛替代 2,3-亚甲二氧基苯甲醛,并用

(S)-N¹,N¹,4,4-四甲基戊烷-1,2-二胺替代胺 17,合成化合物 29。37%产率。MS (ESI(+))
m/z 669.91 (M+H)⁺。

[0320] 实施例 13

[0321]

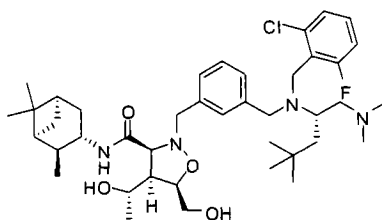


30

[0322] 根据实施例 1 所述的方法,用 3-羟基苯甲醛替代 2,3-亚甲二氧基苯甲醛,并用 (S)-N¹,N¹,4,4-四甲基戊烷-1,2-二胺替代胺 17,合成化合物 30。48%产率。MS (ESI(+))
m/z 693.92 (M+H)⁺。

[0323] 实施例 14

[0324]

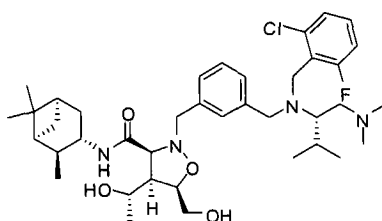


31

[0325] 根据实施例 1 所述的方法,用 2-氯-6-氟苯甲醛替代 2,3-亚甲二氧基苯甲醛,并用 (S)-N¹,N¹,4,4-四甲基戊烷-1,2-二胺替代胺 17,合成化合物 31。52%产率。MS (ESI(+))
m/z 729.86 (M+H)⁺。

[0326] 实施例 15

[0327]



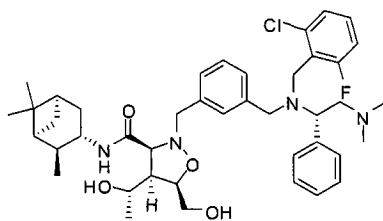
[0328]

32

[0329] 根据实施例 1 所述的方法,用 2-氯-6-氟苯甲醛替代 2,3-亚甲二氧基苯甲醛,并用 (S)-N¹,N¹,3-三甲基丁烷-1,2-二胺替代胺 17,合成化合物 32。35%产率。MS (ESI(+))
m/z 701.79 (M+H)⁺。

[0330] 实施例 16

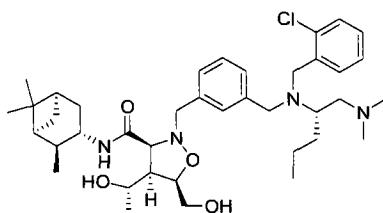
[0331]

**33**

[0332] 根据实施例 1 所述的方法,用 2-氯-6-氟苯甲醛替代 2,3-亚甲二氧基苯甲醛,并用 (S)-N¹, N¹-二甲基-2-苯基乙烷-1,2-二胺替代胺 17,合成化合物 44。21% 产率。MS (ESI(+)) m/z 735.83 (M+H)⁺。

[0333] 实施例 17

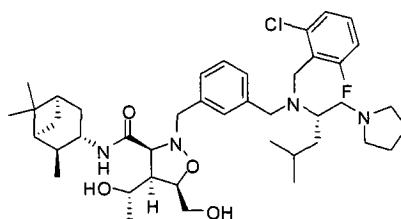
[0334]

**34**

[0335] 根据实施例 1 所述的方法,用 2-氯苯甲醛替代 2,3-亚甲二氧基苯甲醛,并用 (S)-N¹, N¹-二甲基戊烷-1,2-二胺替代胺 17,合成化合物 34。53% 产率。MS (ESI(+)) m/z 683.75 (M+H)⁺。

[0336] 实施例 18

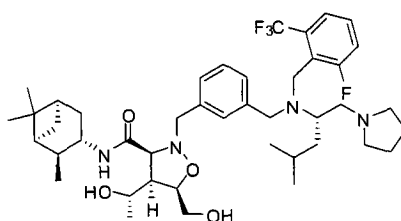
[0337]

**35**

[0338] 根据实施例 1 所述的方法,用 2-氯-6-氟苯甲醛替代 2,3-亚甲二氧基苯甲醛,并用 (S)-1-(1-吡咯烷基)-2-氨基-4-甲基-戊烷替代胺 17,合成化合物 35。30% 产率。MS (ESI(+)) m/z 741.86 (M+H)⁺。

[0339] 实施例 19

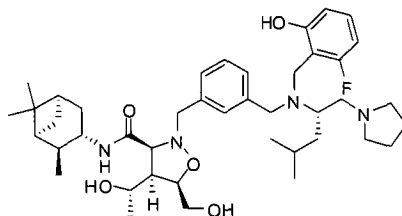
[0340]

**36**

[0341] 根据实施例 1 所述的方法,用 2-三氟甲基-6-氟苯甲醛替代 2,3-亚甲二氧基苯甲醛,并用 (S)-1-(1-吡咯烷基)-2-氨基-4-甲基-戊烷替代胺 17,合成化合物 36。23% 产率。MS(ESI(+)) m/z 775.90 (M+H)⁺。

[0342] 实施例 20

[0343]

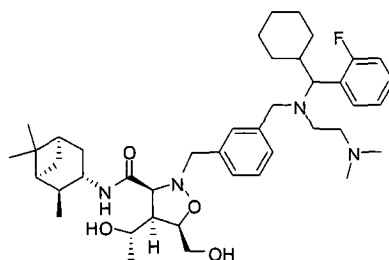


37

[0344] 根据实施例 1 所述的方法,用 6-氟水杨醛替代 2,3-亚甲二氧基苯甲醛,并用 (S)-1-(1-吡咯烷基)-2-氨基-4-甲基-戊烷替代胺 17,合成化合物 37。31% 产率。MS(ESI(+)) m/z 723.89 (M+H)⁺。

[0345] 实施例 21

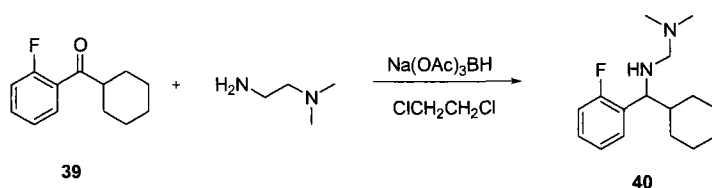
[0346]



38

[0347] 部分 A

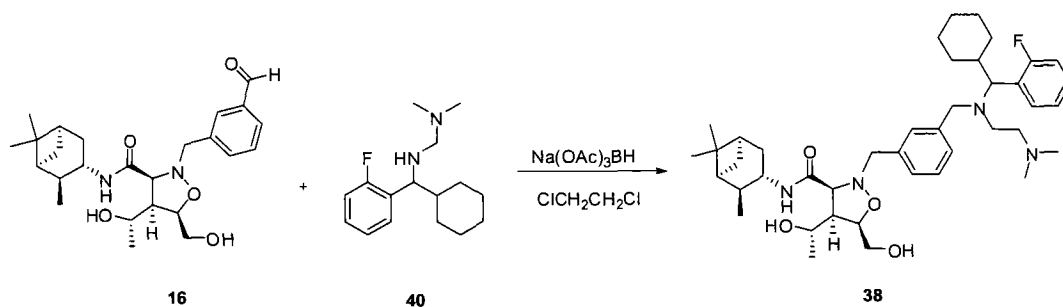
[0348]



[0349] 向酮 39 (500mg, 2.42mmol, 1eq) 的 DCE (5mL) 溶液中加入 N¹, N¹-二甲基乙烷-1, 2-二胺 (641mg, 7.27mmol, 3eq), 随后加入 Na(OAc)₃BH (771mg, 3.64mmol, 1.5eq), 并将反应物加热至 40℃。搅拌 48h 后,用水 (100mL)、EtOAc (100mL)、盐水 (100mL) 稀释反应混合物,并用 6N NaOH 将 pH 调节至 12。用 EtOAc (2×100mL) 萃取混合物,用 MgSO₄ 干燥合并的有机物,过滤,并在真空中浓缩,得到 200mg 为暗褐色油状物的二胺 40。该粗制的油状物未经进一步纯化直接使用。

[0350] 部分 B

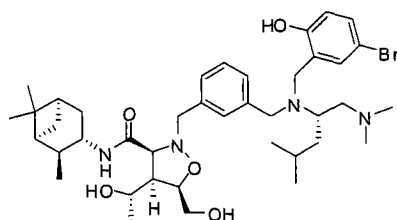
[0351]



[0352] 向醛 16 (30mg, 0.07mmol) 的 DCE (1mL) 溶液中加入二胺 40 (0.02mg, 0.07mmol), 随后加入 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (20mg, 0.1mmol), 并将反应物加热至 40℃。搅拌 48h 后, 加入另外部分的醛 (30mg, 0.02mmol) 和 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (20mg, 0.1mmol), 并在 40℃ 搅拌该反应物。24h 后, 直接通过反相 HPLC (含有 40mM NH_4HCO_3 的 CH_3CN /水) 纯化反应混合物, 得到 20mg 的 38。产率 42%。MS (ESI(+)) m/z 707.5. $(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0353] 实施例 22

[0354]



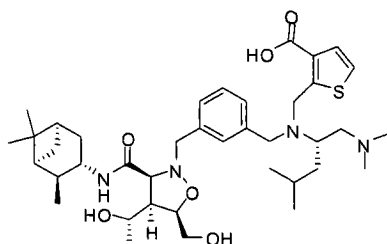
[0355]

41

[0356] 根据实施例 1 所述的方法, 用 2-溴-5-(羟基)苯甲醛替代 2,3-亚甲二氧基苯甲醛, 合成化合物 41。产率 38%。MS (ESI(+)) m/z 757.6 $(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0357] 实施例 23

[0358]

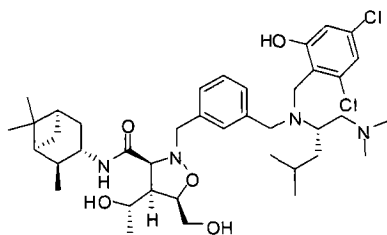


42

[0359] 根据实施例 1 所述的方法, 用 2-甲酰基噻吩-2-甲酸替代 2,3-亚甲二氧基苯甲醛, 合成化合物 42。产率 48%。MS (ESI(+)) m/z 713.8 $(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0360] 实施例 24

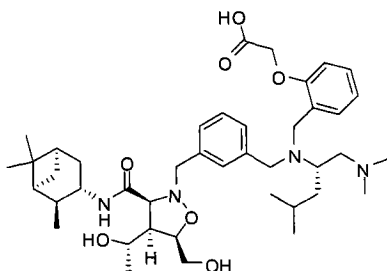
[0361]

**43**

[0362] 根据实施例 1 所述的方法,用 2,4-二氯-6-羟基苯甲醛替代 2,3-亚甲二氧基苯甲醛,合成化合物 43。产率 27%。MS (ESI (+)) m/z 747.8 (M+H)⁺。

[0363] 实施例 25

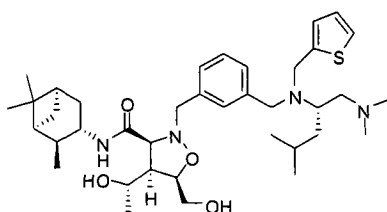
[0364]

**44**

[0365] 根据实施例 1 所述的方法,用 2-甲酰基苯氧基乙酸替代 2,3-亚甲二氧基苯甲醛,合成化合物 44。产率 47%。MS (ESI (+)) m/z 737.7 (M+H)⁺。

[0366] 实施例 26

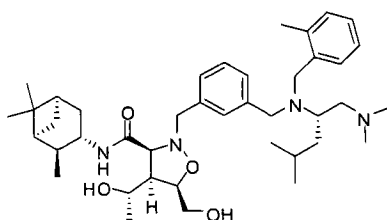
[0367]

**45**

[0368] 根据实施例 1 所述的方法,用噻吩-2-甲醛替代 2,3-亚甲二氧基苯甲醛,合成化合物 45。产率 69%。MS (ESI (+)) m/z 669.8 (M+H)⁺。

[0369] 实施例 27

[0370]

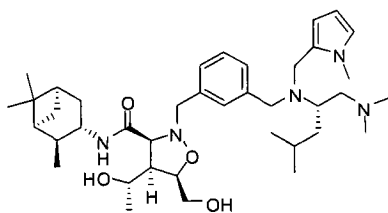
**46**

[0371] 根据实施例 1 所述的方法,用邻甲苯甲醛替代 2,3-亚甲二氧基苯甲醛,合成化合

物 46。产率 51%。MS (ESI (+)) m/z 677.9 (M+H)⁺。

[0372] 实施例 28

[0373]

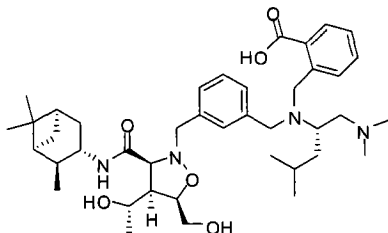


47

[0374] 根据实施例 1 所述的方法,用 1-甲基吡咯-2-甲醛替代 2,3-亚甲二氧基苯甲醛,合成化合物 47。产率 43%。MS (ESI (+)) m/z 666.9 (M+H)⁺。

[0375] 实施例 29

[0376]

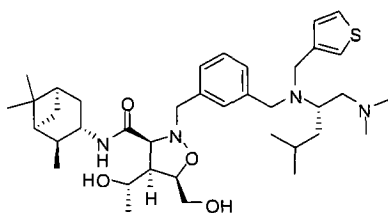


48

[0378] 根据实施例 1 所述的方法,用 2-羧基苯甲醛替代 2,3-亚甲二氧基苯甲醛,合成化合物 48。产率 65%。MS (ESI (+)) m/z 707.9 (M+H)⁺。

[0379] 实施例 30

[0380]

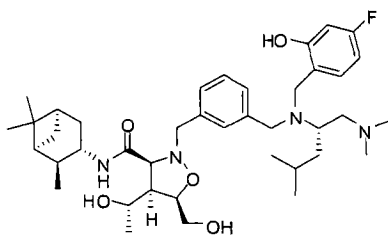


49

[0381] 根据实施例 1 所述的方法,用噻吩-3-甲醛替代 2,3-亚甲二氧基苯甲醛,合成化合物 49。产率 69%。MS (ESI (+)) m/z 669.8 (M+H)⁺。

[0382] 实施例 31

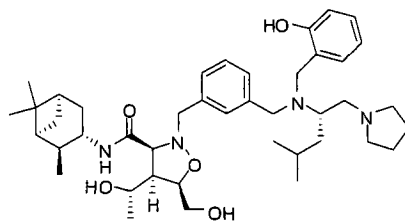
[0383]

**50**

[0384] 根据实施例 1 所述的方法,用 4-氟-2-羟基苯甲醛替代 2,3-亚甲二氧基苯甲醛,合成化合物 50。产率 15%。MS (ESI(+)) m/z 697.8 (M+H)⁺。

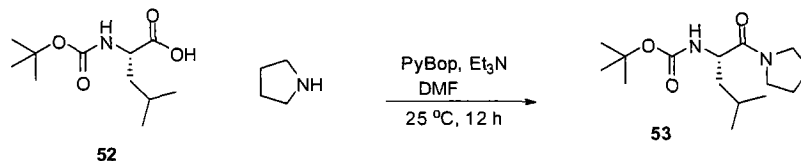
[0385] 实施例 32

[0386]

**51**

[0387] 部分 A

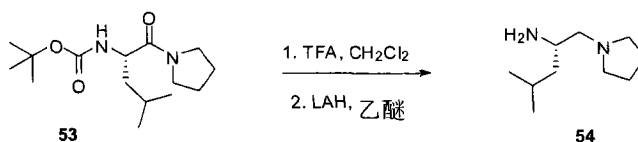
[0388]



[0389] 在 0 °C 向 Boc-L-亮氨酸 53 (5g, 22mmol, 1eq) 和 PyBop (15g, 28mmol, 1.3) 的 DCM (60mL) 溶液中加入吡咯烷。将溶液搅拌 10 分钟,然后滴加加入 DIPEA (6g, 8mL, 48mmol, 2.2eq)。搅拌 6h 后,用饱和 NaHCO₃ (40mL) 稀释该溶液,并且用 DCM (2×50mL) 萃取水相。用盐水洗涤合并的有机相,分离,用 MgSO₄ 干燥,过滤并在真空中浓缩,得到油状物。将得到的油状物通过硅胶色谱法 (50-100% 己烷 /EtOAc) 纯化,得到为澄清油状物的 53。

[0390] 部分 B

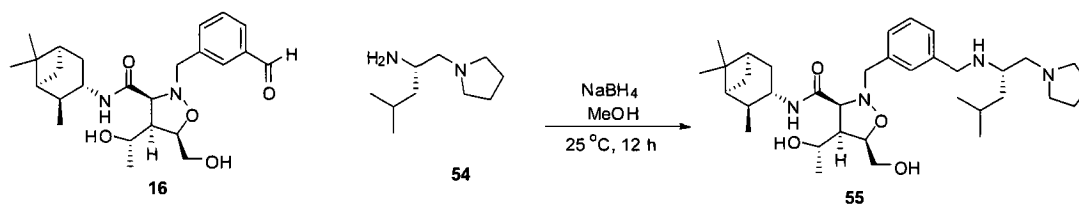
[0391]



[0392] 在 0 °C 向酰胺 53 (4.5g, 15.8mmol, 1eq) 的 DCM (100mL) 溶液中加入 TFA (10mL)。在室温下搅拌 2h 后,在真空中移除溶剂,得到油状物。将得到的油状物混悬于 THF 中并冷却至 0 °C,向其中分次加入 LiAlH₄ (4g, 108mmol, 6.8eq),在氩气氛下加热回流 12h。使溶液冷却至室温并用水 (4mL) 淬灭,搅拌 5 分钟,随后加入 15% NaOH (4mL),并再搅拌 5 分钟,最后加入水 (12mL) 并搅拌悬浮液直到形成白色沉淀。过滤固体并用 EtOAc 洗涤,并在真空下浓缩滤液,得到为油状物的 54,其未经进一步纯化即可使用。

[0393] 部分 C

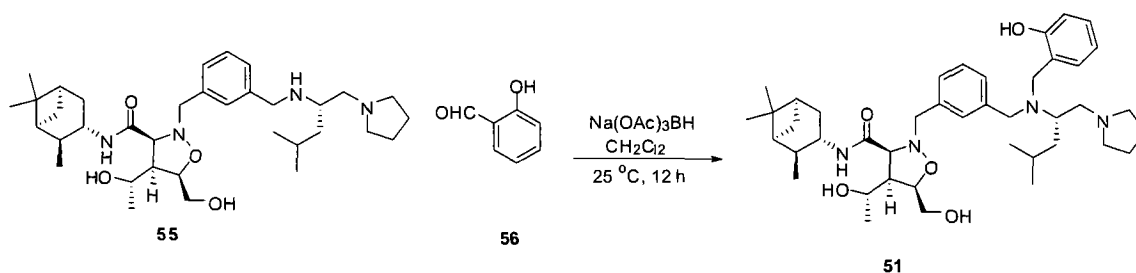
[0394]



[0395] 向 16 (250mg, 0.56mmol, 1eq) 的 MeOH (25mL) 溶液中加入 54 (96mg, 0.56mmol, 1eq), 并在室温下搅拌 3h, 随后加入 NaBH_4 (21mg, 0.56mmol, 1eq)。在室温下搅拌 12h 后, 用 AcOH (0.08mL) 稀释反应混合物, 并在真空中浓缩, 得到油状物, 其进一步纯化后使用。

[0396] 部分 D

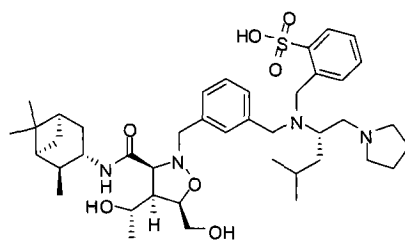
[0397]



[0398] 向 55 (15mg, 25 μmol , 1eq) 的 DCM (1.0mL) 溶液中加入 2-羟基苯甲醛 (5mg, 38 μmol , 1.5eq), 随后加入 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (11mg, 50 μmol , 2eq)。在室温下搅拌 12h 后, 用 AcOH (0.1mL) 稀释反应混合物, 并搅拌 10 分钟。用 DCM (2.5mL) 稀释反应混合物, 并用饱和 NaHCO_3 (2.5mL) 洗涤, 分离有机相, 用 Na_2SO_4 干燥并在真空中浓缩, 得到油状物。直接通过反相 HPLC (含有 40mM NH_4HCO_3 的 CH_3CN /水) 纯化该油状物, 得到 7mg 为白色固体的 51。产率 40%。MS (ESI (+)) m/z 705.9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[0399] 实施例 33

[0400]

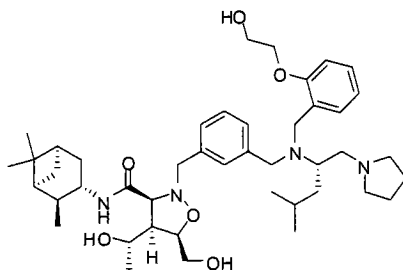


57

[0401] 根据实施例 32 所述的方法, 用 2-甲酰基苯磺酸替代 2-羟基苯甲醛, 合成化合物 57。产率 39%。MS (ESI (+)) m/z 705.9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[0402] 实施例 34

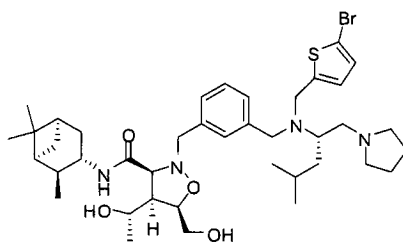
[0403]

**58**

[0404] 根据实施例 32 所述的方法,用 2-(2-羟基乙氧基)苯甲醛替代 2-羟基苯甲醛,合成化合物 58。产率 32%。MS (ESI(+)) m/z 749.9 (M+H)⁺。

[0405] 实施例 35

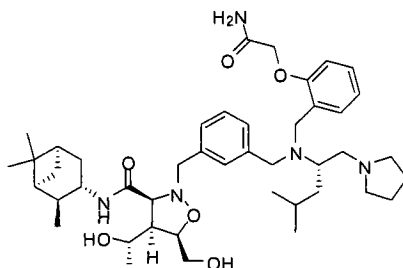
[0406]

**59**

[0407] 根据实施例 32 所述的方法,用 5-溴噻吩-2-甲醛替代 2-羟基苯甲醛,合成化合物 59。产率 54%。MS (ESI(+)) m/z 775.7 (M+H)⁺。

[0408] 实施例 36

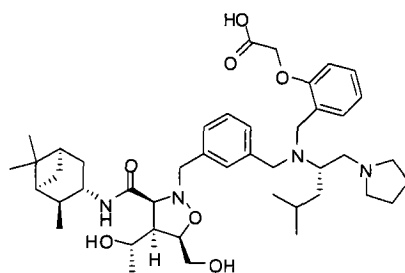
[0409]

**60**

[0410] 根据实施例 32 所述的方法,用 2-(2-甲酰基-苯氧基)-乙酰胺替代 2-羟基苯甲醛,合成化合物 60。产率 35%。MS (ESI(+)) m/z 762.9 (M+H)⁺。

[0411] 实施例 37

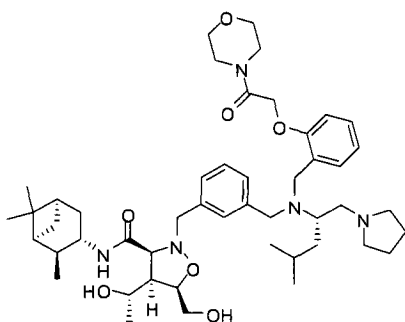
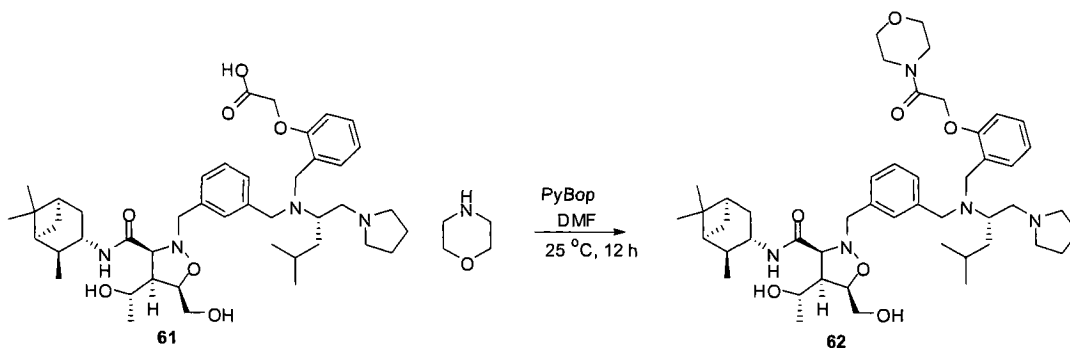
[0412]

**61**

[0413] 根据实施例 32 所述的方法,用 2-甲酰基苯氧基乙酸替代 2-羟基苯甲醛,合成化合物 61。产率 59%。MS (ESI (+)) m/z 775.7 (M+H)⁺。

[0414] 实施例 38

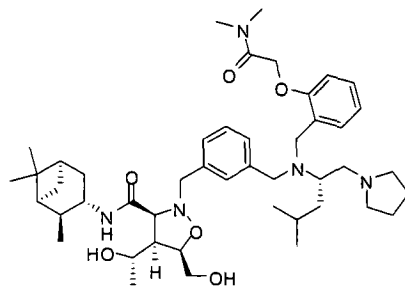
[0415]

**62**

[0416] 向 61 (10mg, 10 μ mol, 1eq) 的 DMF (0.5mL) 溶液中加入 PyBop (10mg, 20 μ mol, 2eq)、吗啉 (2mg, 30 μ mol, 3eq) 和 Et₃N (4mg, 5 μ L, 40 μ mol, 4eq)。将该溶液搅拌 12h, 用水 (0.5mL) 稀释, 直接通过反相 HPLC (含有 40mM NH₄HCO₃ 的 CH₃CN/水) 纯化反应混合物, 得到 3mg 为白色固体的 62。产率 28%。MS (ESI (+)) m/z 833 (M+H)⁺。

[0417] 实施例 39

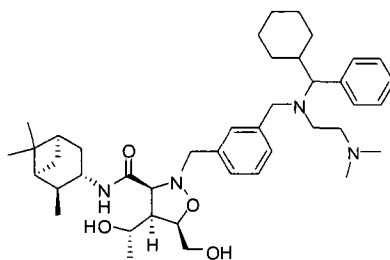
[0418]

**63**

[0419] 根据实施例 38 所述的方法,用二甲胺替代吗啉,合成化合物 63。产率 59%。
MS (ESI (+)) m/z 775.7 (M+H)⁺。

[0420] 实施例 40

[0421]

**63**

[0422] 根据实施例 21 所述的方法,用环己基 (苯基) 甲酮替代环己基 (2-氟苯基) 甲酮,合成化合物 64。产率 29%。MS (ESI (+)) m/z 689.49 (M+H)⁺。

[0423] 实施例 41

[0424] 将本发明各种化合物的 Bcl-2 结合亲和力数据提供在下面。如下表所示,“***”表示 K_i 为 < 1nM,“**”表示 K_i 为 1-5nM,“*”表示 K_i 为 5-9nM,且“*”表示 K_i 为 > 9nM。

[0425] 将本发明各种化合物的 Bcl-xL 结合亲和力数据提供在下面。如下表所示,“+++”表示 K_i 为 < 0.2 μ M,“++”表示 K_i 为 0.2-1 μ M,且“+”表示 K_i 为 > 1 μ M。

[0426]

Bcl-2 活性	符号
< 1nM	***
1-5nM	**
5-9nM	*
> 9nM	

[0427]

Bcl-XL 活性	符号
< 0.2 uM	+++
0.2-1 uM	++
> 1 uM	+

[0428]

化合物	Bcl-2	Bcl-XL
1	***	++
19	***	++
20	**	++
21	*	++
22	*	+++
23	***	++
24	***	++
25	***	++
26	*	++
27	**	+++
28	**	++
29	****	++
30	***	+++
31	****	+++
32	***	+++
33	***	+++
34	**	+++
35	***	+++
36	**	+++
37	***	+++
38	***	++
41	**	+++
42	***	+++
43	*	+++
44	**	+++
45	***	+++
46	***	+++

[0429]

47	***	+++
48	***	++
49	***	++
50	***	++
51	***	+++
57	**	++
58	*	++
59	***	+++
60	***	+++
62	***	+++
63	***	+++
64	***	+

[0430] 引入参考

[0431] 将本文中所引用的所有美国专利、美国专利申请公开文本在此引入作为参考。

[0432] 等同方案

[0433] 在至多采用常规实验的情况下,本领域技术人员将识别或者能够确定本文所公开的发明的具体实施方案的许多等同方案。该类等同方案也包括在下面权利要求书的范围中。