



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113661158 A

(43) 申请公布日 2021. 11. 16

(21) 申请号 201980089744.6

(22) 申请日 2019.12.20

(30) 优先权数据

62/783,741 2018.12.21 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.07.20

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CA2019/051884 2019.12.20

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/124262 EN 2020.06.25

(71) 申请人 多伦多大学管理委员会

地址 加拿大安大略省

申请人 简皮克斯有限公司

(72) 发明人 帕特里克·托马斯·贡宁

西亚瓦什·艾哈迈尔 戴维·罗萨

加里·廷 穆卢·格勒图 朴智星

埃尔文·D·德·阿劳约

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限公司 11240

代理人 杜兆东

(51) Int.Cl.

C07C 311/19 (2006.01)

A61K 31/18 (2006.01)

A61K 31/609 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

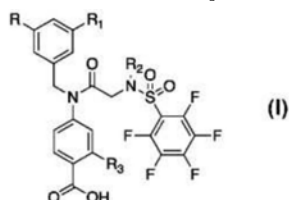
权利要求书2页 说明书38页 附图4页

(54) 发明名称

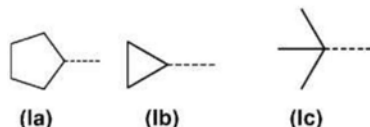
新型水杨酸衍生物、其药学上可接受的盐、其组合物及其使用方法

(57) 摘要

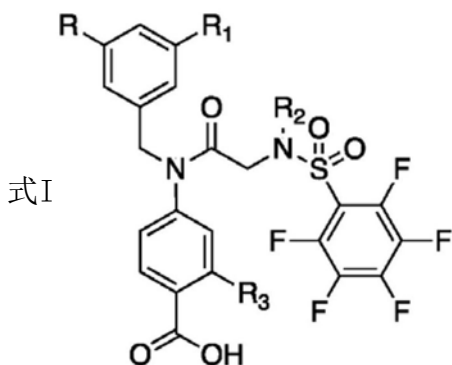
本发明涉及新型化合物、包含其的组合物以及利用式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物用于抑制STAT3和/或STAT5活性或用于治疗细胞增殖性病症诸如癌症的方法，其中，R和R₁不同，选自由-H、(Ia)、(Ib) 和 (Ic) 组成的组，其中当R和R₁中的一个为-H时，R和R₁中的另一个是环戊基基团，R₂是用1-5个卤素、优选-C1、F或-Br取代的苄基，并且R₃选自由-H或-



OH组成的组。=

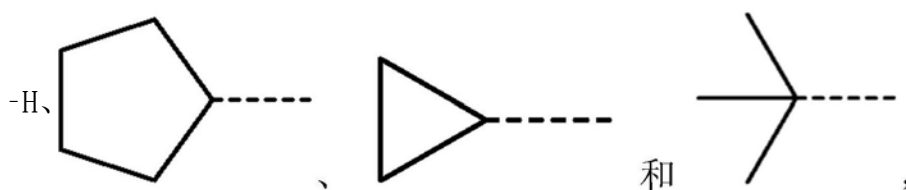


1. 一种式I的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物，



其中，

R与R₁不同，并且R和R₁都选自由以下各项组成的组：



其中，当R和R₁中的一个为-H时，R和R₁中的另一个是环戊基基团，

R₂是用1-5个卤素取代的苄基，并且

R₃选自由-H或-OH组成的组。

2. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物，其中，R₂是用1-5个相同或不同的选自由Cl、F和Br组成的组的卤素取代的苄基。

3. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物，其中，R₂是4-氯苄基基团或4-溴苄基基团。

4. 一种药物组合物，包含权利要求1、2或3中任一项所定义的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物和可接受的赋形剂。

5. 一种治疗细胞增殖性病症的方法，包括向需要其的受试者给予权利要求1、2或3中所定义的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物。

6. 根据权利要求5所述的方法，其中，所述细胞增殖性病症是癌症。

7. 根据权利要求6所述的方法，其中，所述癌症是与pSTAT3和/或pSTAT5过表达相关的癌症。

8. 根据权利要求7所述的方法，其中，所述癌症是血液癌或脑癌。

9. 根据权利要求8所述的方法，其中，所述癌症是急性髓性白血病、慢性髓性白血病或髓母细胞瘤。

10. 一种用于抑制STAT3和/或STAT5活性的方法，包括向患者给予治疗有效量的权利要求1、2或3中所定义的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

11. 一种用于治疗或预防具有携带过表达pSTAT3和/或pSTAT5的癌细胞的癌症的方法，包括向患者给予治疗有效量的权利要求1、2或3中所定义的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

12. 根据权利要求11所述的方法，其中所述癌症来自实体瘤或血液肿瘤。

13. 根据权利要求12所述的方法, 其中, 所述癌症选自由以下各项组成的组: 乳腺癌、脑癌、肝癌、前列腺癌、胰腺癌、血癌、皮肤癌、头癌、颈癌、成胶质细胞瘤、多发性骨髓瘤、急性髓性白血病(AML)和急性成淋巴细胞性白血病。

14. 权利要求1、2或3中所定义的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物用于治疗需要其的受试者的细胞增殖性病症的用途。

15. 根据权利要求14所述的用途, 其中所述细胞增殖性病症是癌症。

16. 根据权利要求6所述的方法, 其中, 所述癌症是与pSTAT3和/或pSTAT5过表达相关的癌症。

17. 根据权利要求15所述的用途, 其中所述癌症是血液癌或脑癌。

18. 根据权利要求17所述的用途, 其中所述癌症是急性髓性白血病、慢性髓性白血病或髓母细胞瘤。

19. 权利要求1、2或3中所定义的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物用于抑制STAT3和/或STAT5活性的用途。

20. 权利要求1、2或3中所定义的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物用于治疗具有携带活化STAT3或STAT5的癌细胞的癌症的用途。

21. 根据权利要求20所述的用途, 其中, 所述癌症来自实体瘤或血液肿瘤。

22. 根据权利要求21所述的用途, 其中, 所述癌症选自由以下各项组成的组: 乳腺癌、脑癌、肝癌、前列腺癌、胰腺癌、血癌、皮肤癌、头癌、颈癌、成胶质细胞瘤、多发性骨髓瘤、急性髓性白血病(AML)和急性成淋巴细胞性白血病。

23. 权利要求4中所定义的组合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物用于治疗需要其的受试者的细胞增殖性病症的用途。

24. 根据权利要求23所述的用途, 其中, 所述细胞增殖性病症是癌症。

25. 根据权利要求24所述的用途, 其中, 所述癌症是血液癌或脑癌。

26. 根据权利要求25所述的用途, 其中, 所述癌症是急性髓性白血病、慢性髓性白血病或髓母细胞瘤。

27. 根据权利要求4所定义的药物组合物, 用于抑制STAT3和/或STAT5活性。

28. 根据权利要求4所定义的药物组合物, 用于治疗具有携带活化STAT3和/或STAT5的癌细胞的癌症。

29. 根据权利要求28所定义的药物组合物, 其中, 所述癌症来自实体瘤或血液肿瘤。

30. 根据权利要求29所定义的药物组合物, 其中, 所述癌症选自由以下各项组成的组: 乳腺癌、脑癌、肝癌、前列腺癌、胰腺癌、血癌、皮肤癌、头癌、颈癌、成胶质细胞瘤、多发性骨髓瘤、急性髓性白血病(AML)和急性成淋巴细胞性白血病。

新型水杨酸衍生物、其药学上可接受的盐、其组合物及其使用方法

技术领域

[0001] 本发明涉及新型水杨酸衍生物化合物、含有其的组合物以及利用所述化合物抑制STAT3活性或用于治疗癌症(其中涉及STAT3/5)的方法,癌症是诸如脑癌、乳腺癌、结肠癌、血液癌、肺癌、卵巢癌和前列腺癌。

背景技术

[0002] STAT3在超过数十种类型的人癌症中持续活化,包括所有主要癌,包括乳腺癌、脑癌、结肠癌、胰腺癌、卵巢癌和头颈(SCCHN)癌的鳞状细胞癌、以及黑素瘤连同一些血液肿瘤(Bowman T, et al (2000) Oncogene 19, 2474-88, and Darnell, J.E. (2005) Nat. Med. 11, 595-596)。因此,在通过抑制持续活性的STAT3来开发抗癌疗法方面存在日益增加的兴趣,尤其是作为一种策略来处理其中医师正在寻求改进结果和/或其中甚至确立令人满意的护理标准在患者护理、生活质量和结果方面具有挑战性的癌症。

[0003] 成胶质细胞瘤(GBM)被认为是最具侵袭性和致死性的脑癌,在治疗后存活中值为约15个月。令人惊讶地,这些适宜结果(modest result)仅可以在相对年轻(即,<70岁)和其他健康的患者中实现。GBM老年患者(有许多)和诊断性能状态差的那些患者在相同治疗后存活短得多。此外,GBM在老化群体中发生的频率越来越高。此外,与更常见的癌症(诸如肺癌、乳腺癌和结肠癌)不同,GBM既不能预防,也不能在预期的早期治疗阶段显著更有效地检测到。此外,尽管几十年进行了深入研究,总体存活率上的主要改进仍然是难以实现的。因此,开发满足这种未满足需求的治疗方法是关键的。

[0004] 已经证明脑肿瘤含有脑肿瘤干细胞(BTSC)的罕见亚群,其具有克隆性自我更新、多能性和致瘤性的基本(cardinal)干细胞特性。BTSC的广泛自我更新和增殖能力连同它们对常规放射疗法和化学疗法的不敏感性表明它们对于GBM的生长和治疗后复发是至关重要的(integral)。这样,BTSC代表“疾病储库”,它要求新颖的治疗方法来有效地消除以便改进GBM的结果。

[0005] STAT蛋白最初是作为介导细胞因子和生长因子应答的潜在细胞质转录因子发现的(Darnell, J.E., Jr. (1996) Recent Prog. Norm. Res. 51, 391-403; Darnell, J.E. (2005) Nat. Med. 11, 595-596)。该家族的七个成员,STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a和STAT5b、和STAT6,介导多种生理效应,包括生长和分化、存活、发育以及炎症。STAT是含有SH2结构域的蛋白质。在配体结合至细胞因子或生长因子受体时,STAT在关键Tyr残基(针对STAT3的Tyr705)上被生长因子受体、细胞质Janus激酶(Jaks)或Src家族激酶磷酸化。两个磷酸化和活化的STAT单体通过互逆pTyr-SH2结构域相互作用二聚化,易位至细胞核,并且结合至靶基因的特异性DNA-应答元件,由此诱导基因转录(Darnell, J.E., Jr. (1996) Recent Prog. Norm. Res. 51, 391-403; Darnell, J.E. (2005) Nat. Med. 11, 595-596)。与正常的STAT信号传导相反,许多人实体瘤和血液肿瘤具有异常的STAT3活性(Turkson, J. Expert Opin. Ther. Targets 2004, 8, 409-422; Darnell, J.E., Jr. (1996) Recent

Prog.Norm.Res.51,391-403;Darnell,J.E.(2005)Nat.Med.11(6),595-596;Bowman,T.et al.(2000)Oncogene 19(21),2474-2488;Buettner,et al.(2002)Clin.Cancer Res.8(4),945-954;Yu,H.and Jove.R.(2004)Nat.Rev.Cancer 4(2),97-105;Haura,E.B.,et al.(2005)Nat.Clin.Pract.Oncol.2(6),315-324)。

[0006] 值得注意的是,STAT3蛋白是转录因子蛋白的STAT家族的七个家族成员之一。STAT3通过酪氨酸705(Y705)的磷酸化而活化,该酪氨酸引发两个磷酸化的STAT3单体(pSTAT3)的络合作用。pSTAT3同源二聚体通过互逆STAT3 Src同源性2(SH2)结构域-pY705 STAT3相互作用而介导。pSTAT3:pSTAT3同源二聚体易位至细胞核并且结合DNA,从而促进STAT3靶基因转录。先前已经用显性阴性构建体、寡核苷酸或最常见的模拟含有结合序列的天然pY705的磷酸试剂实现了靶向STAT3。不幸的是,这些抑制剂在体内快速降解,这限制了它们在临床上的使用。为了避免这些问题,将小分子STAT3抑制剂设计成用于治疗携带过度活化的STAT3蛋白的癌症。基于酸的抑制剂已经在W02012018868中鉴定,其有效且选择性地阻断STAT3二聚和DNA结合活性,即化合物450,也称为BP-1-102(有时在本文中称为化合物1)。W02012018868中的化合物450在多种培养的癌细胞(乳腺、肺、胰腺、前列腺、肺)中有力地抑制多种致癌特性,包括:细胞增殖、锚定非依赖性细胞生长、迁移、侵袭和运动性。它对STAT3具有选择性,与93%同源STAT蛋白STAT1的结合减少超过10倍。它对She、Src、Jak-1/2、Erk1/2或Akt的磷酸化显示很少作用或没有作用,并且对非转化细胞没有作用(NIH 3T3细胞、STAT3无效(null)小鼠胚胎成纤维细胞、或小鼠胸腺基质细胞,它也不影响不具有活化的STAT3的转化细胞)。此外,BP-1-102在肺癌或乳腺癌的鼠异种移植模型中表现出显著的体内抗肿瘤作用,导致肿瘤体积的急剧消退。来自治疗小鼠的残余肿瘤的蛋白质印迹以剂量依赖性方式在pSTAT3、cMyc、Cyclin D1、Bcl-xL、存活素和VEGF中显示阻抑。尽管如此,W02013177534教导了替代性衍生化合物抑制STAT3活性或用于治疗涉及STAT3/5的癌症。

[0007] 此外,遗传和其他分子证据揭示STAT3的持续的Tyr磷酸化由异常的上游Tyr激酶介导,并且显示对于用于肿瘤维持和进展的组成型活性和二聚化的STAT3的癌细胞需求。因此,在许多概念验证研究中(Turkson,J.,et al.Mol.Cancer Ther.2004,3(3),261-269;Turkson,J.,et al.J.Biol.Chem.2001,276(48),45443-45455;Siddiquee,K.;et al.Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.2007,104,7391-7396.;Turkson,J.;et al.Mol.Cancer Ther.2004,3,1533-1542;和Turkson,J.;et al.J.Biol.Chem.2005,280(38),32979-32988),抑制STAT3活化或破坏二聚化诱导癌细胞死亡和肿瘤消退。小分子STAT3抑制剂因此提供了用于探测STAT3的细胞加工的分子动力学的工具,以理解STAT3作为导致癌发生和恶性进展的事件的信号传导中间体和分子介质的作用。此外,因为STAT3途径是在超过十几类人癌症中的关键致癌驱动物,包括所有主要癌,包括乳腺癌、脑癌、结肠癌、胰腺癌、卵巢癌、和头颈(SCCHN)癌的鳞状细胞癌、以及黑色素瘤连同一些血液肿瘤(Bowman T,et al(2000)Oncogene 19,2474-88和Darnell,J.E.(2005)Nat.Med.11,595-596),STAT3的直接抑制将提供分子靶向途径,用于有效地管理这些癌症,尤其是侵袭性形式诸如GBM。

[0008] 在原创性论文中,Cairo等人(Nature,463(7279):318-325,2010)证明,在GBM中异常活性的转录3(STAT3)基因的信号转导子和激活子是GBM中肿瘤生长和治疗抗性的关键重要介质。低度治疗的脑癌诸如神经胶质瘤、星形细胞瘤和成胶质细胞瘤具有组成性活化的STAT3。此外,利用多种不同的小分子(小分子通过靶向上游分子诸如JAK家族成员间接抑制

STAT3) 收集的最近证据的生长体强烈表明STAT3信号传导对于BTSC和GBM在体外和体内存活和增殖都是至关重要的。然而,由于其广泛的靶向性质,用于治疗GBM的现有药物由于许多副作用而具有有限的翻译潜能。因此,具有更特异性阻断STAT3活性的能力的药物可以为GBM患者提供有效的治疗。

[0009] STAT5信号传导(像STAT3信号传导)在正常细胞中是瞬时激活的并且通过许多不同的胞质和核调节物(包括磷酸酶、SOCS、PIAS)以及蛋白酶体降解而失活。像STAT3,STAT5由于其在人癌症和肿瘤发生中的异常作用已臭名昭著,已经发现它在许多癌症(包括乳腺癌、肝癌、前列腺癌、血液癌、皮肤癌、头颈癌)中被组成性激活(Muller, J., et al. ChemBioChem 2008, 9, 723-727)。在癌细胞中,STAT5常规地是组成性磷酸化的,这导致STAT5靶基因的异常表达,从而导致恶性转化。携带持续活化的STAT5的癌细胞过表达抗凋亡蛋白,诸如Bcl-xL、Myc和MCL-1,赋予对天然凋亡诱因和给予的化疗剂的显著抗性。特别感兴趣的是,STAT5已经被鉴定为急性髓细胞性(AML)和急性成淋巴细胞性白血病(ALL)的发展和进展中的关键调节物(Gouilleux-Gruart, V., et al. Leukemia and Lymphoma 1997, 28, 83-88; Gouilleux-Gruart, V., et al. Blood 1996, 87, 1692-1697; Weber-Nordt, R.M., et al. Blood 1996, 88, 809-816)。此外,已经显示上游STAT5活化剂的抑制剂(诸如JAK和FLT3)展现出有希望的抗癌特性(Pardanani, A., et al. Leukemia 2011, 25, 218-225; Quintas-Cardama, A., et al. Nature Reviews Drug Discovery 2011, 10, 127-140)。

[0010] 应注意,通过抑制STAT3/5的医学益处不限于在此所述的各种形式的癌症(其中这些靶标是组成性激活的),而是还将适用于治疗已知这些途径发挥着关键作用的其他病症,例如但不限于自身免疫障碍(Harris, T.J.; et al Immunol. (2007) 179 (7): 4313-4317)、与关节炎相关的炎症(Miyamoto, T., et al, Arthritis Research & Therapy (2012), 14 (Suppl 1): P43)、炎症肠病(IBM) (World J Gastroenterol. (2008) 14 (33): 5110-5114.)、糖尿病(Mashili, F.; et al (2013) Diabetes 62 (2), 457-465)、肠易激综合征(IBM); 肾病(Weimbs, T., (2013) JAK-STAT, 2 (2), 0-1)和器官移植(Debonera, F.; et al (2001) J. Surg. Res. 96 (2), 289-295)。

[0011] 尽管在针对鉴定STAT蛋白活性的抑制剂的药物发现方面取得了进展,但仍缺乏以下化合物,其是STAT3和STAT5的强有力的、有效的和选择性的活化剂并且在治疗癌症和与STAT3、STAT5或两种蛋白质中的功能障碍相关的其他疾病以及涉及STAT3和STAT5中的一种或两种的疾病中也有效。此外,仍然需要优化现有化合物的效力和降低药物代谢动力学不稳定性。本发明满足了这些需求和其他需求。

发明内容

[0012] 根据本发明的一个或多个目的,本文体现和广泛描述的,在一方面,本发明涉及用作STAT3抑制剂的化合物。

[0013] 在进一步的方面,所公开的化合物和所公开的制备方法的产物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型物是STAT3和/或STAT5活性的调节剂、其制备方法、包含其的药物组合物、以及利用其治疗与STAT3活性功能障碍相关的病症的方法。

[0014] 在仍进一步的方面,本发明涉及结合STAT3蛋白并且负调节STAT3活性的化合物。

[0015] 在进一步的方面,本发明涉及结合STAT5蛋白并且负调节STAT5活性的化合物。

[0016] 还公开了药物组合物,其包含治疗有效量的所公开的化合物和药学上可接受的载体。

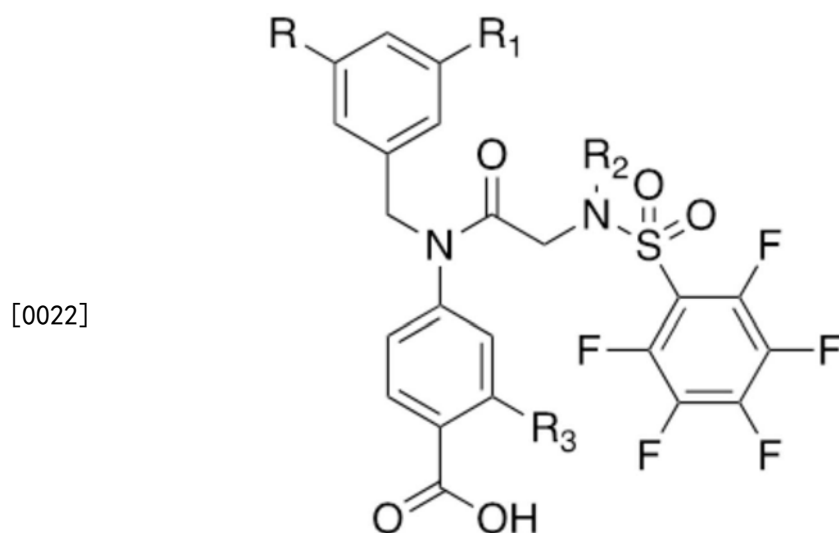
[0017] 公开了用于在哺乳动物中治疗与STAT3/STAT5活性功能障碍、优选过度活性或过度表达相关的病症的方法,包括给予哺乳动物治疗有效量的公开的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、或多晶型物的步骤。

[0018] 还公开了用于在哺乳动物中抑制STAT3和/或STAT5活性的方法,包括给予哺乳动物治疗有效量的至少一种公开的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、或多晶型物的步骤。

[0019] 还公开了用于在至少一种细胞中抑制STAT3和/或STAT5活性的方法,包括使该至少一种细胞与有效量的至少一种公开的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、或多晶型物接触的步骤。

[0020] 还公开了至少一种公开的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物的用途。

[0021] 在一方面,提供了如本文所定义的式I的化合物。



式 I

[0023] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物,其中,

[0024] R与R₁不同,并且R和R₁都选自由以下各项组成的组:



[0026] 其中,当R和R₁之一是-H时,R和R₁中的另一个是环戊基部分,

[0027] R₂是用1-5个卤素、优选-Cl-F或-Br取代的苄基,以及

[0028] R₃选自由H或OH组成的组。

[0029] 在进一步的方面,本发明涉及药物组合物,其包含药学上可接受的载体和有效量的所公开的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

[0030] 在本公开的另一个方面,提供了包含本文所定义的化合物或其药学上可接受的

盐、水合物或溶剂化物以及可接受的赋形剂的药物组合物。

[0031] 在本公开的另一个方面,提供了用于抑制STAT3和/或STAT5活性的方法,包括给予患者治疗有效量的本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0032] 在本公开的又一个方面,提供了用于治疗或预防与STAT3/STAT5活性功能障碍(优选地其活性过度或过度表达)相关的癌症的方法,包括给予患者治疗有效量的本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。在可替代的方面,癌症来自实体或血液肿瘤。仍在其他方面,癌症是具有活化的STAT3和/或STAT5的癌症。这种癌症可以是例如乳腺癌、肝癌、前列腺癌、血液癌、皮肤癌、头癌、颈癌、成胶质细胞瘤或急性髓细胞性(AML)和急性成淋巴细胞性白血病。

[0033] 在本公开的另一个方面,提供了本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物在制造用于抑制STAT3和/或STAT5活性的药物中的用途。

[0034] 在本公开的另一个方面,提供了本文所定义的化合物或药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物在制造用于治疗或预防具有活化的STAT3和/或STAT5的癌症的药物中的用途,诸如癌症来自实体瘤或血液肿瘤、乳腺癌、肝癌、前列腺癌、血癌、皮肤癌、头癌、颈癌、成胶质细胞瘤或急性骨髓性(AML)和急性成淋巴细胞性白血病。

[0035] 在本公开的又一个方面,提供了本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物用于抑制STAT3和/或STAT5活性的用途。

[0036] 在本公开的另一个方面,提供了本文所定义的化合物或药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物用于治疗或预防具有活化的STAT3和/或STAT5的癌症的用途,诸如癌症来自实体瘤或血液肿瘤、乳腺癌、肝癌、前列腺癌、血癌、皮肤癌、头癌、颈癌、成胶质细胞瘤或急性骨髓性(AML)和急性成淋巴细胞性白血病(与STAT3/STAT5活性功能障碍相关),诸如乳腺癌、前列腺癌或脑癌。

[0037] 在本公开的另一个方面,提供了本文所定义的药物组合物,其用于抑制STAT3和/或STAT5活性。

[0038] 在本公开的又一个方面,提供了本文所定义的药物组合物,其用于治疗或预防携带活化的STAT3和/或STAT5的癌症,诸如癌症来自实体或血液肿瘤、乳腺癌、肝癌、前列腺癌,血癌、皮肤癌、头癌、颈癌、成胶质细胞瘤或急性骨髓性(AML)和急性成淋巴细胞性白血病。

[0039] 还公开了制造药物的方法,包括将至少一种公开的化合物或至少一种公开的产品与药学上可接受的载体或稀释剂组合。在进一步的方面,本发明涉及公开的化合物在制造用于治疗与STAT3/STAT5活性功能障碍相关的障碍(例如过度活性或过度表达)的药物中的用途。在仍进一步的方面,本发明涉及所公开的化合物在制造用于治疗携带活化的STAT3和/或STAT5的癌症的药物中的用途,诸如癌症来自实体或血液肿瘤、乳腺癌、肝癌、前列腺癌,血癌、皮肤癌、头癌、颈癌、成胶质细胞瘤或急性骨髓性(AML)和急性成淋巴细胞性白血病。

[0040] 本发明的其他优点将在下面的描述中部分阐述,并且部分将从描述中变得明显,或者可以通过本发明的实施而获知。本发明的优点将通过在所附权利要求中特别指出的要素和组合来实现和获得。应当理解,前面的一般描述和下面的详细描述都仅是示例性和解释性的,而不是对要求保护的本发明的限制。

[0041] 通过参考本发明的以下详细说明以及其中包括的实施例,可以更容易地理解本发明。

附图说明

[0042] 图1是示出了AC-3-19 (现有技术化合物) 和化合物I之间的对比固有清除率的图;
[0043] 图2A示出了JPX-0372 (现有技术) 的化学结构;
[0044] 图2B示出了JPX-0372和化合物I之间的固有对比清除率;
[0045] 图3A示出了JPX-0369 (现有技术) 的化学结构;
[0046] 图3B示出了JPX-0369和化合物I之间的固有对比清除率;
[0047] 图4A示出了JPX-0371 (现有技术) 的化学结构;
[0048] 图4B示出了JPX-0371和化合物I之间的固有对比清除率;
[0049] 图5A示出了JPX-0318 (现有技术) 的化学结构;
[0050] 图5B示出了JPX-0318和化合物II之间的固有对比清除率;以及
[0051] 图6示出了在以20mg/kg (IP) 给药的CD-1小鼠中JPX-0371与化合物I之间的对比清除率。

具体实施方式

[0052] 在公开和描述本发明化合物、组合物、制品、系统、装置和/或方法之前,应当理解,除非另有说明,它们不限于特定的合成方法,或者除非另有说明,它们不限于特定的试剂,因为这些当然可以变化。还应理解,本文中所使用的术语仅用于描述特定方面的目的,且并不意欲为限制性的。尽管在本发明的实践或测试中可以使用与在此描述的那些相似或等效的任何方法和材料,现在描述示例性方法和材料。

[0053] 在此提及的所有出版物都通过引用结合在此,以便结合所引用的出版物公开和描述这些方法和/或材料。在此讨论的出版物仅是本申请的提交日期之前的公开内容。本文中的任何内容都不应被解释为承认本发明由于现有发明而无权先于这样的出版物。进一步,本文提供的公开日可不同于实际公开日,这可能需要独立确认。

[0054] 如本文使用的,化合物(包括有机化合物)的命名法可以使用通用名、IUPAC、IUBMB、或CAS命名法建议给出。当存在一个或多个立体化学特征时,可以采用用于立体化学的Cahn-Ingold-Prelog规则来指定立体化学优先级、EIZ规范等。如果给出名称,本领域的技术人员可以容易地通过以下各项确定化合物的结构:通过使用命名惯例整体还原该化合物结构,或者通过可商购的软件,例如CHEMDRAW™ (Cambridgesoft Corporation, 美国)。

[0055] 如说明书和所附权利要求中使用的,除非另外明确指出,否则单数形式“一个(a)”、“一种(an)”和“该(the)”包括复数形式。因此,例如,“官能团”、“烷基”或“残基”包括两个或更多个这种官能团、烷基或残基等的混合物。

[0056] 本文中可以将范围表达为从“约”一个特定值和/或到“约”另一个特定值。当表达这样的范围时,另一方面包括从一个特定值和/或到另一特定值。类似地,当利用先行词“约”将值表达为大约值时,将理解特定值形成进一步的方面。将进一步理解的是,这些范围中的每一个的端点相对于另一端点并且独立于另一端点是显著的。还应理解存在本文公开的多个值,且每个值除了该值本身还是本文公开的“约”该特定值。例如,如果公开了“10”,

那么还公开了“约10”。还应理解，还公开了两个特定单元之间的每个单元。例如，如果公开了10和15，则还公开了11、12、13和14。

[0057] 在本公开的化合物的制备的描述中使用的缩写：

- [0058] Bu 丁基
- [0059] CDC13 氘代氯仿
- [0060] DCM 二氯甲烷
- [0061] DMAP N,N-二甲基氨基吡啶
- [0062] DME 1,2-二甲氧基乙烷
- [0063] DMEM Dulbecco改性的Eagle培养基
- [0064] DMF N,N-二甲基甲酰胺
- [0065] DMSO 二甲亚砜
- [0066] Et 乙基
- [0067] EtOAc 乙酸乙酯
- [0068] HMQC 异核多量子相干谱
- [0069] mCPBA 间-氯过苯甲酸
- [0070] HRMS 高分辨率质谱
- [0071] Me 甲基
- [0072] MeOH 甲醇
- [0073] NEt₃ 三乙胺
- [0074] NFSI N-氟苯磺酰亚胺
- [0075] NMR 核磁共振
- [0076] Ph 苯基
- [0077] RT 室温
- [0078] THF 四氢呋喃
- [0079] TBAF 四丁基氟化铵
- [0080] TFA 三氟乙酸
- [0081] TMSBr 三甲基甲硅烷基溴
- [0082] RBF 圆底烧瓶

[0083] 在说明书和随附的权利要求书中提及组合物中特定元素或组分的重量份表示该元素或组分与组合物或制品中任何其他元素或组分之间的重量关系，表示为重量份。因此，在包含2重量份组分X和5重量份组分Y的化合物中，X和Y以2:5的重量比存在，并且以该比例存在，而不管该化合物中是否包含另外的组分。

[0084] 除非明确指出相反，否则组分的重量百分数(wt.%)是基于包含该组分的制剂或组合物的总重量。如本文所使用的，“可选的”或“可选地”是指其后描述的事件或情况可以发生或可以不发生，并且该描述包括所述事件或情况发生的状况以及所述事件或情况不发生的状况。

[0085] 如本文所使用的，术语“STAT3”、“信号转导和转录激活剂3(急性期应答)”和“信号转导和转录激活剂3”可以互换使用，并且是指在人中指定为STAT3基因的基因编码的转录因子，其具有17q21的并且描述为Entrez Gene细胞遗传带:17q21.31;Ensembl细胞遗传带:

17q21.2;和HGNC细胞遗传带:17q21的人基因图位点。术语STAT3是指具有770个氨基酸并且具有约88068Da的分子量的人蛋白质。该术语包括剪接异构体或变体,并且还包括通过此类替代命名法称为APRF、MGC 16063、急性期应答因子、DNA结合蛋白APRF、HIES的蛋白,如本领域技术人员使用的由人基因STAT3编码的蛋白。该术语还包括其非人直系同源物(ortholog)或同源物(homolog)。

[0086] 如本文使用的,“STAT5”是指STAT5A和/或STAT5B。如果需要对STAT5A或STAT5B的具体参考,则在此将使用该具体术语。

[0087] 如本文使用的,“STAT5A”和“信号转导剂和转录激活剂5A”可互换使用,指由人中指定为STAT5A基因的基因编码的转录因子,其具有Entrez Gene细胞遗传带:17q1 1.2;Ensembl细胞遗传带:17q21.2;和HGNC细胞遗传带:17q1 1.2描述的人基因图位点。术语STAT5A是指具有794个氨基酸并且具有约90647Da的分子量的人蛋白。该术语包括剪接异构体或变体,并且还包括通过此类替代命名法称为MGF和STAT5的蛋白,如本领域技术人员使用的由人基因STAT5A编码的蛋白。该术语还包括其非人直系同源物或同源物。

[0088] 如本文使用的,“STAT5B”和“信号转导剂和转录激活剂5B”可以互换使用,指由人中指定为STAT5B基因的基因编码的转录因子,其具有Entrez Gene细胞遗传带:17q1 1.2;Ensembl细胞遗传带:17q21.2;和HGNC细胞遗传带:17q1 1.2描述的人基因图位点。术语STAT5A是指具有787个氨基酸并且具有约89866Da的分子量的人蛋白。该术语包括剪接异构体或变体,并且还包括通过此类替代命名法称为转录因子STAT5B的蛋白,如本领域技术人员使用的由人基因STAT5A编码的蛋白。该术语还包括其非人直系同源物或同源物。

[0089] 如本文所使用的,术语“受试者”可以是脊椎动物,诸如哺乳动物、鱼、鸟、爬行动物或两栖动物。因此,在此公开的方法的受试者可以是人、非人灵长类动物、马、猪、兔、狗、绵羊、山羊、牛、猫、豚鼠或啮齿动物。该术语不表示特定的年龄或性别。在一个方面,受试者是哺乳动物。患者在本文中是指患有癌症、优选成胶质细胞瘤的受试者。术语“患者”包括人和动物受试者。

[0090] 如本文所使用的,术语“治疗”是指旨在治愈、改善、稳定或预防疾病、病理状况或病症的患者的医学管理。该术语包括积极治疗,即特别针对疾病、病理状况或病症的改善的治疗,并且还包括因果治疗,即针对去除相关疾病、病理状况或病症的原因的治疗。此外,该术语包括姑息性治疗,即设计用于缓解症状而非治愈疾病、病理状况或病症的治疗;预防性治疗,即针对最小化或部分或完全抑制相关疾病、病理状况或病症的发展的治疗;和支持性治疗,即用于补充针对相关疾病、病理状况或病症的改善的另一种特定疗法的治疗。在多个方面,该术语涵盖对包括哺乳动物(例如人)的受试者的任何治疗,并且包括:(i) 预防疾病在可能易患该疾病但尚未诊断为患有该疾病的受试者中发生;(ii) 抑制疾病,即阻止其发展;或(iii) 缓解疾病,即引起疾病消退。在一个方面,受试者是哺乳动物诸如灵长类动物,并且在另一个方面,受试者是人。术语“受试者”还包括驯养动物(例如猫、狗等)、家畜(例如牛、马、猪、绵羊、山羊等)和实验室动物(例如小鼠、兔、大鼠、豚鼠、果蝇等)。

[0091] 如本文所使用的,术语“防止(prevent)”或“阻止(preventing)”是指特别是通过预先行动来阻止、避免、消除、阻止、终止或阻碍某事的发生。应当理解,除非另外明确指出,否则在本文使用减少、抑制或防止的情况下,还明确地公开了其他两个词语的使用。

[0092] 如本文所使用的,术语“已诊断”是指已接受技术人员(例如医师)的身体检查,并

发现患有可通过本文所公开的化合物、组合物或方法诊断或治疗的病症。例如,“诊断患有可通过STAT3抑制治疗的病症”是指已经接受了技术人员(例如医生)的身体检查,并发现患有可以通过化合物或组合物诊断或治疗的病症,该化合物或组合物可以抑制或负调节STAT3。作为进一步的例子,“诊断为需要抑制STAT3”是指已经接受了技术人员例如医生的身体检查,并且发现患有以STAT3活性功能障碍为特征的症状。这样的诊断可以涉及本文所讨论的病症,诸如肿瘤学病症或疾病、癌症和/或不受控制的细胞增殖病症等。例如,术语“诊断为需要抑制STAT3活性”是指经过技术人员(例如医生)的身体检查,发现患有可以通过抑制STAT3活性诊断或治疗的病症。例如,“诊断为需要调节STAT3活性”是指已经接受了技术人员(例如医生)的身体检查,并发现患有可以通过调节STAT3活性,例如负调节,来诊断或治疗的病症。例如,“诊断为需要治疗一种或多种与STAT3功能障碍相关的不受控制的细胞增殖的病症”是指已接受技术人员(例如医生)的身体检查,并发现患有一种或多种与STAT3功能障碍相关的不受控制的细胞增殖的病症,例如癌症。

[0093] 如本文所使用的,表述“STAT3-或STAT5-依赖性癌症”是指携带组成型激活的STAT3或STAT5的癌症。

[0094] 如本文所使用的,短语“确定需要治疗病症”等是指基于对病症治疗的需要来选择受试者。例如,受试者可以基于技术人员的早期诊断被鉴定为需要治疗病症(例如与STAT3活性相关的病症)并且此后接受该病症的治疗。预期在一个方面,鉴定可由与作出诊断的人不同的人执行。在一个另外的方面,还考虑到该给药可以由随后进行该给药的人进行。

[0095] 如本文所使用的,术语“给予了(administering)”和“给予(administration)”是指向受试者提供药物制剂的任何方法。此类方法是本领域技术人员熟知的,并且包括但不限于口服给药、透皮给药、吸入给药、鼻腔给药、局部给药、阴道内给药、眼部给药,耳内给药、脑内给药、直肠给药、舌下给药、口腔给药以及肠胃外给药,包括可注射的诸如静脉内给药、动脉内给药、肌内给药和皮下给药。给药可以是连续或间歇的。在各个方面,可以治疗性地给予制剂;即,给药以治疗现有的疾病或病症。在另外的不同方面,可以预防性地给予制剂;即,给药用于预防疾病或症状。

[0096] 如本文所使用的,术语“接触”是指将公开的化合物和细胞、靶STAT3蛋白或其他生物实体以该化合物可影响靶标(例如剪接体、细胞等)的活性的方式结合在一起,该结合是直接地,即通过与靶标本身相互作用,或间接地,即通过与靶标的活性所依赖的另一分子、辅因子、因子或蛋白质相互作用。

[0097] 如本文所使用的,术语“有效量”和“有效的量”是指足以实现所需结果或不希望的症状有影响的量。例如,“治疗有效量”是指足以实现期望的治疗结果或不期望的症状有影响但通常不足以引起不良副作用的量。任何特定患者的具体治疗有效剂量水平将取决于多种因素,包括所治疗的病症和病症的严重程度;所用的具体组合物;患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;给药时间;给药途径;所使用的具体化合物的排泄速率;治疗的持续时间;与所使用的具体化合物和医学领域熟知的类似因素组合或同时使用的药物。例如,以低于实现所希望的治疗效果所需的水平的水平开始化合物的剂量并且逐渐增加剂量直到实现所希望的效果是在本领域的技术范围内。如果需要,有效的日剂量可以分成多个剂量用于给药目的。因此,单剂量组合物可以含有这样的量或其约数(submultiple)以构成日剂量。在任何禁忌症候的情况下,可以由个人医师调整剂量。剂量可以变化,并且可以每

天一次或多次剂量给药来给予,持续一天或数天。针对给定类别的药物产品,可以在文献中找到适当剂量的指导。在进一步的各个方面,可以以“预防有效量”给予制剂;即对于预防疾病或症状有效的量。

[0098] 如本文所使用的,“EC₅₀”旨在指生物过程或过程的组分(包括蛋白质、亚基、细胞器(organelle)、核糖核蛋白等)的50%激动或活化所需的物质(例如化合物或药物)的浓度。在一个方面,如本文别处进一步定义的,EC₅₀可以指体内50%激动或活化所需的物质浓度。在一个另外的方面,EC₅₀是指激动剂或活化剂的浓度,该浓度引起在基线和最大应答之间的一半的应答。

[0099] 如本文所用,“IC₅₀”旨在指生物过程或过程的组分(包括蛋白质、亚基、细胞器、核糖核蛋白等)的50%抑制所需的物质(例如化合物或药物)的浓度。在一些情况下,如本文别处进一步定义的,IC₅₀可以指体内50%抑制所需的物质的血浆浓度。更常见地,IC₅₀是指在体外抑制过程或活性所需的物质的半最大(50%)抑制浓度(IC)。

[0100] 如本文所使用的,“STAT3 IC₅₀”是指50%抑制STAT3活性所需的物质(例如化合物或药物)的浓度。在一些情况下,如本文其他地方进一步定义的(例如动物或人中的肿瘤生长),IC₅₀可以指50%抑制体内活性或过程所需的物质的血浆浓度。在其他情况下,STAT3 IC₅₀是指在体外情况例如无细胞或基于细胞的测定下抑制过程或活性所需要的物质或化合物的半最大(50%)抑制浓度(IC)。例如,STAT3 IC₅₀可以是在抑制细胞生长所需的半最大浓度的情况下。如下所讨论的,在具有异常STAT3活性的细胞系中测量应答。可替代地,在具有持续活性的STAT3的细胞系中测量应答。可以使用衍生自人乳腺癌、人胰腺癌和人前列腺癌的细胞系测定应答。例如,可以在选自MDA-MB-231、Panc-1和DU-145的细胞系中测量应答。也可以使用用特定基因转染的细胞系。例如,可以在用v-Src转染的细胞系中测量应答。可替代地,用v-Src转染的细胞系是永久细胞系。在某些情况下,STAT3 IC₅₀是在无细胞测定例如电泳迁移率变化测定(“EMSA”)中抑制STAT3活性所需的半最大浓度。可替代地,STAT3 IC₅₀是抑制细胞生长、细胞活力或细胞迁移活性所需的半最大浓度。

[0101] 如本文所使用的,术语“STAT3 K_d”是指在体外测定中测定的化合物或物质对STAT3的结合亲和力。物质对蛋白质的K_d可以通过本领域技术人员已知的多种方法确定,例如平衡透析、分析超速离心和表面等离子体共振(“SPR”)分析。如本文中通常使用的,STAT3 K_d定义为使用SPR分析使用纯化的STAT3蛋白测定的结合和解离速率常数的比率。

[0102] 如本文所使用的,术语“STAT3 K_i”是指从STAT3蛋白置换STAT3 SH2探针的抑制常数。例如,STAT3 SH2可以是荧光标记的GpYLPQTV。如本文所描述的,荧光标记是5-羧基荧光素,尽管可以使用其他合适的荧光探针,如本领域技术人员确定为有用和方便的。

[0103] 术语“药学上可接受的”描述了在生物学上或其他方面不是不期望的材料,即不会引起不可接受水平的不期望的生物学效应或以有害方式相互作用。

[0104] 如本文所使用的,术语“衍生物”是指具有源自母体化合物(例如本文公开的化合物)的结构的结构并且其结构与本文公开的那些充分相似并且基于该相似性的化合物,将是本领域技术人员预期表现出与要求保护的化合物相同或相似的活性和效用,或者作为前体诱导与要求保护的化合物相同或相似的活性和效用。示例性衍生物包括母体化合物的盐、酯、酰胺、酯或酰胺的盐、和N-氧化物。

[0105] 如本文所使用的,术语“药学上可接受的载体”是指无菌水性或非水性溶液、分散

液、悬浮液或乳液,以及用于在使用前立即重构为无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末。合适的水性和非水性载体、稀释剂、溶剂或载体的实例包括水、乙醇、多元醇(诸如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)、羧甲基纤维素及其合适的混合物、植物油(诸如橄榄油)和可注射有机酯如油酸乙酯。例如,通过使用包衣材料诸如卵磷脂、在分散体的情况下通过维持所需的粒度以及通过使用表面活性剂,可以保持适当的流动性。这些组合物还可以含有佐剂,诸如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。可以通过包含各种抗细菌剂和抗真菌剂诸如对羟基苯甲酸酯(paraben)、氯丁醇、苯酚、山梨酸等来确保防止微生物的作用。还可期望包括等渗剂,诸如糖、氯化钠等。可注射药物形式的延长吸收可以通过包含延迟吸收的试剂(诸如单硬脂酸铝和明胶)来实现。通过在可生物降解的聚合物诸如聚丙交酯-聚乙交酯、聚(原酸酯)和聚(酸酐)中形成药物的微胶囊基质来制备可注射的长效形式(injectable depot form)。根据药物与聚合物的比值以及所采用的具体聚合物的性质,可以控制药物释放的速率。还通过将药物包埋在与身体组织相容的脂质体或微乳液中来制备长效可注射制剂。可注射制剂可以例如通过细菌截留过滤器过滤或通过掺入无菌固体组合物形式的灭菌剂来灭菌,所述无菌固体组合物可以在使用前立即溶解或分散在无菌水或其他无菌可注射介质中。合适的惰性载体可以包括糖诸如乳糖。期望地,按重量计至少95%的活性成分的颗粒具有在0.01至10微米范围内的有效粒径。

[0106] 在说明书和随附的权利要求中使用的化学物质的残基指在特定反应方案或后续配制或化学产品中作为所得的化学物质的产物的部分,而不管该部分实际上是否由该化学物质得到。

[0107] 如本文所使用的,术语“取代的”预期包括有机化合物的所有允许的取代基。在广义的方面,可允许的取代基包括有机化合物的无环和环状、支链和非支链、碳环和杂环以及芳族和非芳族取代基。说明性取代基包括例如以下描述的那些。对于适当的有机化合物,可允许的取代基可以是一个或多个并且是相同或不同的。出于本公开的目的,这些杂原子诸如氮可以具有氢取代基和/或满足这些杂原子的化合价的本文描述的有机化合物的任何可允许的取代基。本公开不旨在以任何方式受限于有机化合物的可允许的取代基。此外,术语“取代”或“取代有”包括这样的隐含条件,即这种取代与取代原子和取代基的允许化合价一致,并且该取代产生稳定的化合物,例如不自发地经历转化,例如通过重排、环化、消除等,的化合物。还预期在某些方面,除非明确指出相反,否则单独的取代基可以进一步可选地被取代(即进一步被取代或未被取代)。

[0108] 限定的各个术语中,“R”、“R₁”、“R₂”和“R₃”在本文中用作通用符号来表示各种特定的取代基。这些符号可以是任何取代基,不限于本文公开的那些,并且当在一种情况下它们被定义为某些取代基时,在另一种情况下它们可以被定义为一些其他取代基。

[0109] 如本文所使用的,术语“烷基”是具有1至24个碳原子的支链或非支链的饱和烃基,诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、异丁基、正戊基、异戊基、异-戊基、新戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十二烷基、十四烷基、十六烷基、二十烷基(eicosyl)、二十四烷基(tetracosyl)等。烷基可以是环状或非环状的。烷基可以是支链的或非支链的。烷基还可以是取代的或未取代的。例如,烷基可以被一个或多个基团取代,这些基团包括但不限于本文所描述的烷基、环烷基、烷氧基、氨基、醚、卤化物、羟基、硝基、甲基硅烷基、磺基-氧基或硫醇。“低级烷基”是含有1至6个(例如1至4个)碳原子的烷基。

[0110] 在整个说明书中,“烷基”通常用于指代未取代的烷基和取代的烷基两者;然而,取代的烷基在本文中还通过鉴定烷基上的特定取代基来具体提及。例如,术语“卤代烷基”或“卤烷基”具体是指被一种或多种卤化物例如氟、氯、溴或碘取代的烷基。如以下所描述的术语“烷氧基烷基”具体是指被一个或多个烷氧基取代的烷基。如以下所描述的术语“烷基氨基”具体是指被一个或多个氨基取代的烷基等。当在一种情况下使用“烷基”而在另一种情况下使用特定术语诸如“烷基醇”时,并不意味着暗示术语“烷基”不指特定术语诸如“烷基醇”等。这种实践还用于本文描述的其他基团。即,虽然诸如“环烷基”的术语是指未取代的和取代的环烷基部分,但是取代的部分可以另外在本文中具体地确定;例如,特定的取代环烷基可称为例如“烷基环烷基”。类似地,取代的烷氧基可以具体地称为例如“卤代烷氧基”,特定的取代的烯基可以是例如“烯基醇”等。同样,使用通用术语诸如“环烷基”和特定术语诸如“烷基环烷基”的实践并不意味着该通用术语也不包括该特定术语。

[0111] 如本文所使用的术语“环烷基”是由至少三个碳原子组成的非芳族碳基环。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、降冰片基等。术语“杂环烷基”是以上定义的一类环烷基,并且包括在术语“环烷基”的含义内,其中环的至少一个碳原子被杂原子取代,诸如但不限于氮、氧、硫或磷。环烷基和杂环烷基可以是取代的或未取代的。环烷基和杂环烷基可以被一个或多个基团取代,基团包括但不限于本文所描述的烷基、环烷基、烷氧基、氨基、醚、卤化物、羟基、硝基、甲硅烷基、磺基-氧基或硫醇。

[0112] 如本文所使用的术语“聚亚烷基”是具有两个或更多个彼此连接的 CH_2 基团的基团。聚亚烷基可由式 $-(\text{CH}_2)_a-$ 表示,其中“a”是2至500的整数。

[0113] 如本文所使用的术语“烷氧基(alkoxy)”和“烷氧基(alkoxyl)”是指通过醚键键合的烷基或环烷基;即,“烷氧基”基团可以定义为 $-\text{OA}^1$,其中 A^1 是如上定义的烷基或环烷基。“烷氧基”还包括刚刚描述的烷氧基的聚合物;即,烷氧基可以是聚醚,诸如 $-\text{OA}^1-\text{OA}^2$ 或 $-\text{OA}^1-(\text{OA}^2)_a-\text{OA}^3$,其中“a”是1至200的整数,以及 A^1 、 A^2 和 A^3 是烷基和/或环烷基。

[0114] 如本文所使用的术语“烯基”是具有2至24个碳原子的烃基,其结构式包含至少一个碳-碳双键。不对称结构诸如 $(\text{A}^1\text{A}^2)\text{C}=\text{C}(\text{A}^3\text{A}^4)$ 旨在包括E和Z异构体两者。这可以推测于此结构式中,其中存在一种不对称的烯烃,或它可以由键符号 $\text{C}=\text{C}$ 明确地指示。烯基可以被一个或多个基团取代,包括但不限于本文所描述的烷基、环烷基、烷氧基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基、杂芳基、醛、氨基、羧酸、酯、醚、卤化物、羟基、酮、叠氮化物、硝基、甲硅烷基、磺基-氧基或硫醇。

[0115] 如本文所使用的术语“环烯基”是由至少三个碳原子组成并含有至少一个碳-碳双键(即 $\text{C}=\text{C}$)的非芳族碳基环。环烯基的实例包括但不限于环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环戊二烯基、环己烯基、环己二烯基、降冰片烯基等。术语“杂环烯基”是如上定义的一类环烯基,并且包括在术语“环烯基”的含义内,其中环的至少一个碳原子被杂原子取代,诸如但不限于氮、氧、硫或磷。环烯基和杂环烯基可以是取代的或未取代的。环烯基基团和杂环烯基基团可以被一个或多个基团取代,该一个或多个基团包括但不限于本文所描述的烷基、环烷基、烷氧基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基、杂芳基、醛、氨基、羧酸、酯、醚、卤化物、羟基、酮、叠氮化物、硝基、甲硅烷基、磺基-氧基或硫醇。

[0116] 如本文所使用的术语“炔基”是具有包含至少一个碳-碳三键的结构式的2至24个碳原子的烃基。炔基可以是未取代的或被一个或多个基团取代,一个或多个基团包括但不

限于本文所描述的烷基、环烷基、烷氧基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基、杂芳基、醛、氨基、羧酸、酯、醚、卤化物、羟基、酮、叠氮化物、硝基、甲硅烷基、磺基-氧基或硫醇。

[0117] 如本文所使用的术语“环炔基”是由至少七个碳原子组成并含有至少一个碳-碳三键的非芳族碳基环。环炔基的实例包括但不限于环庚炔基、环辛炔基、环壬炔基等。术语“杂环炔基”是如上定义的一类环烯基，并且包括在术语“环炔基”的含义内，其中环的至少一个碳原子被杂原子取代，杂原子诸如但不限于氮、氧、硫或磷。环炔基和杂环炔基可以是取代的或未取代的。环炔基和杂环炔基可以被一个或多个基团取代，一个或多个基团包括但不限于本文所描述的烷基、环烷基、烷氧基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基、杂芳基、醛、氨基、羧酸、酯、醚、卤化物、羟基、酮、叠氮化物、硝基、甲硅烷基、磺基-氧基或硫醇。

[0118] 如本文所使用的术语“芳基”是包含任何碳基芳族基团的基团，包括但不限于苯、萘、苯基、联苯基、苯氧基苯等。术语“芳基”还包括“杂芳基”，其定义为包含芳族基团的基团，该芳族基团具有结合在芳族基团的环内的至少一个杂原子。杂原子的实例包括但不限于氮、氧、硫和磷。同样，也包括在术语“芳基”中的术语“非杂芳基”定义了包含不包含杂原子的芳族基团的基团。芳基可以是取代的或未取代的。芳基可以被一个或多个基团取代，一个或多个基团包括但不限于本文所描述的烷基、环烷基、烷氧基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基、杂芳基、醛、氨基、羧酸、酯、醚、卤化物、羟基、酮、叠氮化物、硝基、甲硅烷基、磺基-氧基或硫醇。术语“联芳基”是特定类型的芳基并且包括在“芳基”的定义中。联芳基是指经由稠环结构(如在萘中)结合在一起或经由一个或多个碳-碳键(如在联苯中)连接的两个芳基。

[0119] 如本文所使用术语“醛”由式-C(O)H表示。在本说明书中，“C(O)”是羰基即C=O的简写。

[0120] 如本文所使用的术语“胺”或“氨基”由式-NA¹A²表示，其中A¹和A²可以独立地为氢或本文所描述的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基。

[0121] 如本文所使用的术语“烷基氨基”由式-NH(-烷基)表示，其中烷基是本文所描述的。代表性实例包括但不限于甲氨基、乙氨基、丙氨基、异丙氨基、丁氨基、异丁氨基、(仲丁基)氨基、(叔丁基)氨基、戊氨基、异戊氨基、(叔戊基)氨基、己氨基等。

[0122] 如本文所使用的术语“二烷基氨基”由式-N(-烷基)₂表示，其中烷基是本文所描述的。代表性实例包括但不限于二甲氨基、二乙氨基、二丙氨基、二异丙氨基、二丁氨基、二异丁氨基、二(仲丁基)氨基、二(叔丁基)氨基、二戊基氨基、二异戊基氨基、二(叔戊基)氨基、二己基氨基、N-乙基-N-甲氨基、N-甲基-N-丙氨基、N-乙基-N-丙氨基等。

[0123] 如本文所使用术语“羧酸”由式-C(O)OH表示。

[0124] 如本文所使用术语“酯”由式-OC(O)A¹或-C(O)OA¹表示，其中A¹可是本文所描述的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基。如本文所使用的术语“聚酯”由式-(A¹O-C(O)CA²-C(O)O)_a-或-(A¹O(O)CA²-OC(O))_a-表示，其中A¹和A²可以独立地是本文所述的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基，“a”是1至500的整数。“聚酯”是用于描述通过具有至少两个羧酸基团的化合物与具有至少两个羟基基团的化合物之间的反应产生的基团的术语。

[0125] 如本文所使用的术语“醚”由式A¹OA²表示，其中A¹和A²可以独立地为本文所描述的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基。如本文所使用的术语“聚醚”由

式- $(A^1O-A^2O)_a$ -表示,其中 A^1 和 A^2 可以独立地为本文所描述的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基,“a”是1至500的整数。聚醚基团的实例包括聚环氧乙烷、聚环氧丙烷和聚环氧丁烷。

[0126] 如本文使用的术语“卤化物”是指卤素氟、氯、溴和碘。

[0127] 如本文所使用的术语“杂环”是指单环和多环芳族或非芳族环系统,其中至少一个环成员不是碳。杂环包括氮杂环丁烷、二噁烷、呋喃、咪唑、异噻唑、异噁唑、吗啉、噁唑、噁唑包括1,2,3-噁二唑、1,2,5-噁二唑和1,3,4-噁二唑,哌嗪、哌啶、吡嗪、吡唑、哒嗪、吡啶,嘧啶、吡咯、吡咯烷、四氢呋喃、四氢吡喃、四嗪(包括1,2,4,5-四嗪)、四唑(包括1,2,3,4-四唑和1,2,4,5-四唑)、噻二唑(包括1,2,3-噻二唑、1,2,5-噻二唑和1,3,4-噻二唑)、噻唑、噻吩、三嗪(包括1,3,5-三嗪和1,2,4-三嗪)、三唑(包括1,2,3-三唑、1,3,4-三唑)等。

[0128] 如本文所使用的术语“羟基”由式-OH表示。

[0129] 如本文所使用的术语“酮”由式 $A^1(C(O)A^2)$ 表示,其中, A^1 和 A^2 独立地是本文所描述的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基。

[0130] 如本文所使用的术语“叠氮化物”由式- N_3 表示。

[0131] 如本文所使用的术语“硝基”由式- NO_2 表示。

[0132] 如本文所使用的术语“腈”由式-CN表示。

[0133] 如本文所使用的术语“磺基-氧基”由式- $S(O)A^1$ 、- $S(O)_2A^1$ 、- $OS(O)_2A^1$ 或- $OS(O)_2OA^1$ 表示,其中 A^1 可以是氢或本文所描述的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基。在整个说明书中,“S(O)”是 $S=O$ 的简写符号。术语“磺酰基”在本文中用于指由- $S(O)_2A^1$ 表示的磺基-氧基,其中 A^1 可以是氢或本文所描述的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基。如本文所使用的术语“砒”由式 $A^1S(O)_2A^2$ 表示,其中 A^1 和 A^2 可以独立地为本文所描述的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基。如本文所使用的术语“亚砒”由式 $A^1S(O)A^2$ 表示,其中 A^1 和 A^2 可以独立地为本文所描述的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基。

[0134] 如本文所使用的术语“硫醇”由式-SH表示。

[0135] 如本文所使用的“ R_1 ”、“ R_2 ”、“ R_3 ”、“ R_n ”(其中n为整数)可独立地具有一个或多个以上所列基团。例如,如果 R^1 是直链烷基,则该烷基的氢原子之一可以可选地被羟基、烷氧基、烷基、卤化物等取代。根据所选择的基团,可以将第一基团结合在第二基团内,或可替代地,该第一基团可以是悬垂(即附接)到该第二基团上。例如,对于短语“包含氨基的烷基”,氨基可并入烷基的主链内。可替代地,氨基可与烷基的主链连接。所选择的(一个或多个)基团的性质将决定第一基团是嵌入还是附接至第二基团。

[0136] 如本文所描述的,本发明的化合物可以包含“可选取代的”部分。一般而言,术语“取代的”,无论是否在术语“可选地”之前,是指指定部分的一个或多个氢被合适的取代基取代。除非另有说明,否则“可选取代的”基团可以在该基团的每个可取代位置具有合适的取代基,并且当任何给定结构中多于一个位置可以被多于一个选自特定基团的取代基取代时,该取代基可以在每个位置相同或不同。本发明所设想的取代基的组合优选是导致形成稳定的或化学上可行的化合物的那些。还预期在某些方面中,除非明确指出相反,否则单独的取代基可进一步可选地被取代(即进一步被取代或未被取代)。

[0137] 如本文所使用的术语“稳定的”是指当经受允许其生产、检测以及在某些方面的回

收、纯化和用于本文公开的一个或多个目的的用途的条件时基本上不改变的化合物。

[0138] “可选取代的”基团的可取代碳原子上合适的单价取代基独立地为卤素； $-(CH_2)_{0-4}R^0$ ； $-(CH_2)_{0-4}OR^0$ ； $-O(CH_2)_{0-4}R^0$ ； $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^0$ ； $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^0)_2$ ；可以被 R^0 取代的 $-(CH_2)_{0-4}Ph$ ；可以被 R^0 取代的 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ ；可以被 R^0 取代的 $-CH=CHPh$ ；可以被 R^0 取代的 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -吡啶基； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-N_3$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)C(O)R^0$ ； $-N(R^0)C(S)R^0$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)C(O)NRO_2$ ； $-N(R^0)C(S)NR^0_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)C(O)OR^0-N(R^0)N(R^0)C(O)R^0$ ； $-N(R^0)N(R^0)C(O)NRO_2$ ； $-N(R^0)N(R^0)C(O)OR^0$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^0$ ； $-C(S)R^0$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^0$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^0$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^0_3$ ； $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^0$ ； $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^0$ ； $-SC(S)SR^0$ ； $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^0$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)NRO_2$ ； $-C(S)NR^0_2$ ； $-C(S)SR^0$ ； $-SC(S)SR^0$ ； $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^0_2$ ； $-C(O)N(OR^0)R^0$ ； $-C(O)C(O)R^0$ ； $-C(O)CH_2C(O)R^0$ ； $-C(NOR^0)R^0$ ； $-(CH_2)_{0-4}SSR^0$ ； $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^0$ ； $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^0$ ； $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^0$ ； $-S(O)_2NR^0_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^0$ ； $-N(R^0)S(O)_2NR^0_2$ ； $-N(R^0)S(O)_2R^0$ ； $-N(OR^0)R^0$ ； $-C(NH)NR^0_2$ ； $-P(O)_2R^0$ ； $-P(O)R^0_2$ ； $-OP(O)R^0_2$ ； $-OP(O)(OR^0)_2$ ； SiR^0_3 ； $-(C_{1-4}$ 直链或支链亚烷基) $O-N(R^0)_2$ ；或 $-(C_{1-4}$ 直链或支链亚烷基) $C(O)ON(R^0)_2$ ，其中每个 R^0 可以如以下定义被取代并且独立地是氢、 C_{1-6} 脂族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、 $-CH_2-$ (5-6元杂芳基环)、或5-6元具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的饱和的、部分不饱和的或芳基环，或尽管有上述定义，但是两个独立出现的 R^0 与它们的中间原子一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-12元饱和、部分不饱和或芳基单环或双环，其可如下文所定义被取代。

[0139] R^0 上的合适的单价取代基(或通过取两个独立出现的 R^0 与它们的中间原子一起形成的环)独立地为卤素、 $-(CH_2)_{0-2}R^*$ 、 $-(\text{卤基}R^*)$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OR^*$ 、 $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^*)_2$ ； $-O(\text{卤基}R^*)$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^*$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^*$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SR^*$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NHR^*$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NR^*_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SiR^*_3$ 、 $-OSiR^*_3$ 、 $-C(O)SR^*$ 、 $-(C_{1-4}$ 直链或支链亚烷基) $C(O)OR^*$ 或 $-SSR^*$ ，其中每个 R^* 是未取代的或前面有“卤基”的基团仅被一个或多个卤素取代，并且独立地选自 C_{1-4} 脂族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和的、部分不饱和的环或芳环。 R^* 的饱和碳原子上的合适的二价取代基包括 $=O$ 和 $=S$ 。

[0140] “可选取代的”基团的饱和碳原子上合适的二价取代基包括以下： $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNR^*_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHC(O)OR^*$ 、 $=NNHS(O)_2R^*$ 、 $=NR^*$ 、 $=NOR^*$ 、 $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$ 或 $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$ ，其中每次独立出现的 R^* 选自氢、可以如以下定义被取代的 C_{1-6} 脂族、或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的5-6元饱和的、部分不饱和的环或芳环。与“可选取代的”基团的邻位可取代碳结合的合适的二价取代基包括： $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$ ，其中每次独立出现的 R^* 选自氢、可以如以下定义被取代的 C_{1-6} 脂族、或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的5-6元饱和的、部分不饱和的环或芳环。

[0141] R^* 的脂族基团上的合适取代基包括卤素、 $-R^*$ 、 $-(\text{卤基}R^*)$ 、 $-OH$ 、 $-OR^*$ 、 $-O(\text{卤基}R^*)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^*$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^*$ 、 $-NR^*_2$ 或 $-NO_2$ ，其中每个 R^* 是未取代的或前面有“卤素”的基团仅被一个或多个卤素取代，并且独立地为 C_{1-4} 脂族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和的、部分不饱和的环或芳环。

[0142] “可选取代的”基团的可取代氮上的合适取代基包括 R^+ 、 $-NR^+_2$ 、 $-C(O)R^+$ 、 $-C(O)OR^+$ 、 $-C(O)C(O)R^+$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^+$ 、 $-S(O)_2R^+$ 、 $-S(O)_2NR^+$ 、 $-C(S)NR^+_2$ 、 $-C(NH)NR^+_2$ 或 $-N(R^+)S(O)_2R^+$ ；

其中每个 R^+ 独立地是氢、可以如以下定义被取代的 C_{1-6} 脂族、未取代的-OPh或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的5-6元饱和、部分不饱和的环或芳环,或尽管有上述定义,但两个独立出现的 R^+ 与它们的中间原子一起形成未取代的具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-12元饱和的、部分不饱和的环、芳基单环或双环。

[0143] R^+ 的脂族基团上合适的取代基独立地为卤素、 $-R^+$ 、 $-(\text{卤基}R^+)$ 、 $-OH$ 、 $-OR^+$ 、 $-O(\text{卤基}R^+)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^+$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^+$ 、 $-NR_2^+$ 或 $-NO_2$,其中每个 R^+ 是未取代的或前面有“卤基”的基团仅被一个或多个卤素取代且独立地为 C_{1-4} 脂族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和的、部分不饱和的环或芳环。

[0144] 术语“离去基团”是指具有吸电子能力的原子(或一组原子),其可以作为稳定的物质被置换,同时带走键合电子。适合的离去基团的实例包括卤化物(包括氯、溴和碘)以及拟卤化物(磺酸酯)(包括三氟甲磺酸酯、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯和溴苯磺酸酯)。还预期羟基部分可经由Mitsunobu反应转化成离去基团。

[0145] 术语“可水解基团”和“可水解部分”是指能够在例如碱性或酸性条件下进行水解的官能团。可水解残基的实例包括但不限于酰卤、活化羧酸和本领域已知的各种保护基团(参见例如“Protective Groups in Organic Synthesis,”T.W.Greene,P.G.M.Wuts,Wiley-Interscience,1999)。

[0146] 术语“有机残基”定义含碳残基,即包含至少一个碳原子的残基,并且包括但不限于上文定义的含碳基团、残基或基团。有机残基可以含有各种杂原子,或通过杂原子(包括氧、氮、硫、磷等)键合至另一分子。有机残基的实例包括但不限于烷基或取代的烷基、烷氧基或取代的烷氧基、单或二取代的氨基、酰胺基等。有机残基可以优选包含1至18个碳原子、1至15个碳原子、1至12个碳原子、1至8个碳原子、1至6个碳原子或1至4个碳原子。在进一步的方面,有机残基可以包含2至18个碳原子、2至15个碳原子、2至12个碳原子、2至8个碳原子、2至4个碳原子或2至4个碳原子。

[0147] 术语“残基”的非常接近的同义词是术语“基团”,如说明书和所附权利要求中所用的,其是指本文所述分子的片段、基团或亚结构,而不管该分子如何制备。在一些实施方式中,可以通过键合到一个或多个“取代基团”来进一步修饰基团(例如烷基)(即取代的烷基)。给定基团中的原子数对于本发明不是关键的,除非本文其他地方指出相反。

[0148] 如本文所定义和使用的术语“有机基团”包含一个或多个碳原子。有机基团可以具有例如1-26个碳原子、1-18个碳原子、1-12个碳原子、1-8个碳原子、1-6个碳原子或1-4个碳原子。在进一步的方面,有机基团可以具有2-26个碳原子、2-18个碳原子、2-12个碳原子、2-8个碳原子、2-6个碳原子或2-4个碳原子。有机基团通常具有键合到该有机基团的至少一些碳原子上的氢。在一些实施方式中,有机基团可以包含与其或其中结合的1-10个无机杂原子,包括卤素、氧、硫、氮、磷等。有机基团的实例包括但不限于烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、单取代的氨基、二取代的氨基、酰氧基、氰基、羧基、烷氧羰基、烷基甲酰胺、取代的烷基甲酰胺、二烷基甲酰胺、取代的二烷基甲酰胺、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、硫代烷基、硫代卤代烷基、烷氧基、取代的烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、芳基、取代的芳基、杂芳基、杂环或取代的杂环基团,其中这些术语在本文别处定义。包含杂原子的有机基团的一些非限制性实例包括烷氧基基团、三氟甲氧基基团、乙酰氧基基团、二甲基氨基基团等。

[0149] 如本文所定义和使用的术语“无机基团”不包含碳原子,因此仅包含除碳之外的原

子。无机基团包括选自氢、氮、氧、硅、磷、硫、硒和卤素诸如氟、氯、溴和碘的原子的键合组合,其可单独存在或以其化学稳定的组合键合在一起。无机基团具有10个或更少、或优选1至6个或1至4个如以上列出的键合在一起的无机原子。无机基团的实例包括但不限于氨基、羟基、卤素、硝基、硫醇基、硫酸根、磷酸根和类似的通常已知的无机基团。无机基团不具有结合在其中的周期表的金属元素(诸如碱金属、碱土金属、过渡金属、镧系金属或铜系金属),尽管此类金属离子有时可以用作阴离子无机基团诸如硫酸根、磷酸根或类似的阴离子无机基团的药理学上可接受的阳离子。无机基团不包含准金属元素诸如硼、铝、镓、锗、砷、锡、铅或铋,或稀有气体元素,除非本文其他地方另有具体说明。

[0150] 本文所描述的化合物可以包含一个或多个双键,并且因此潜在地给出顺式/反式(E/Z)异构体以及其他构象异构体。除非指出相反,本发明包括所有此类可能的异构体以及此类异构体的混合物。

[0151] 除非指出相反,具有仅以实线示出而不以楔形或虚线示出的化学键的化学式考虑了每种可能的异构体,例如,每种对映异构体和非对映异构体,以及异构体的混合物,诸如外消旋混合物(racemic或scalemic mixture)。本文描述的化合物可以包含一个或多个不对称中心并且因此潜在地给出非对映异构体和光学异构体。除非指出相反,本发明包括所有此类可能的非对映异构体及其外消旋混合物、其基本上纯的拆分的对映异构体、所有可能的几何异构体及其药理学上可接受的盐。还包括立体异构体的混合物以及分离的特定立体异构体。在用于制备此类化合物的合成流程的过程中,或在使用本领域技术人员已知的外消旋化或差向异构化程序中,此类流程的产物可以是立体异构体的混合物。

[0152] 许多有机化合物以具有旋转平面偏振光的平面的能力的光学活性形式存在。在描述光学活性化合物时,前缀D和L或R和S用于表示分子关于其一个或多个手性中心的绝对构型。前缀d和l或(+)和(-)用于表示化合物旋转平面偏振光的符号,其中(-)或l表示化合物是左旋的。前缀为(+)或d的化合物是右旋的。对于给定的化学结构,这些化合物(称为立体异构体)是相同的,除了它们是彼此的不可重叠的镜像。特定的立体异构体也可以称为对映异构体,并且这样的异构体的混合物通常称为对映异构体混合物。对映异构体的50:50混合物称为外消旋混合物。本文描述的许多化合物可以具有一个或多个手性中心并且因此能以不同的对映异构体形式存在。如果期望,可以用星号(*)指定手性碳。当与手性碳的键在所公开的化学式中被描绘为直线时,应理解手性碳的(R)和(S)构型两者,因此对映异构体及其混合物两者被包含在化学式内。如在本领域中使用的,当期望指定关于手性碳的绝对构型时,与手性碳的键之一可以被描绘为楔形(与平面上方的原子键合),并且另一个可以被描绘为短平行线的串联(series)或楔形(与平面下方的原子键合)。Cahn-Ingold-Prelog系统可用于将(R)或(S)构型分配给手性碳。

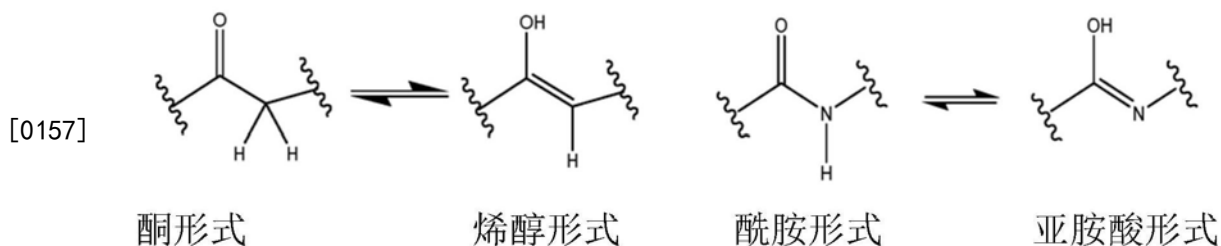
[0153] 本文所描述的化合物包括它们的天然同位素丰度和非天然丰度的原子。所公开的化合物可以是同位素标记的或同位素取代的化合物,这些化合物与所描述的那些相同,但是事实是一个或多个原子被具有与典型地在自然界中发现的原子质量或质量数不同的原子质量或质量数的原子替代。可掺入本发明化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,分别诸如²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁶O、¹⁷O、³⁵S、¹⁸F和³⁶Cl。化合物进一步包括其前药,并且包含上述同位素和/或其他原子的其他同位素的所述化合物或所述前药的药理学上可接受的盐在本发明的范围内。本发明的某些同位素标记的化合物,例如掺入放射性同位

素诸如H和C的那些,可用于药物和/或底物组织分布测定法。氚化的(即 ^3H)和碳-14(即 ^{14}C)的同位素由于其易制备性和可检测性是特别优选的。此外,用较重的同位素诸如氘,即 ^2H 取代可以提供某些治疗优点,这些优点由更大的代谢稳定性例如增加的体内半衰期或减少的剂量要求产生,并且因此在一些情况下该取代可能是优选的。本发明的同位素标记的化合物及其前药通常可以通过实施以下流程制备:用容易获得的同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂。

[0154] 本发明中描述的化合物可以作为溶剂化物存在。在一些情况下,用于制备溶剂化物的溶剂是水溶液,然后溶剂化物通常称为水合物。这些化合物可以作为水合物存在,该水合物可以例如通过从一种溶剂或从水溶液中结晶而获得。就此而论,一种、两种、三种或任何任意数量的溶剂化物或水分子可以与根据本发明的化合物结合以形成溶剂化物和水合物。除非指出相反,本发明包括所有此类可能的溶剂化物。

[0155] 术语“共晶”是指通过非共价相互作用具有稳定性的两种或更多种分子的物理结合。该分子复合物的一种或多种组分在晶格中提供稳定的骨架。在某些情况下,客体分子作为无水物或溶剂化物掺入晶格中,参见例如“Crystal Engineering of the Composition of Pharmaceutical Phases. Do Pharmaceutical Co-crystals Represent a New Path to Improved Medicines?”Almarasson, O., et. al., The Royal Society of Chemistry, 1889-1896, 2004。共晶的实例包括对甲苯磺酸和苯磺酸。

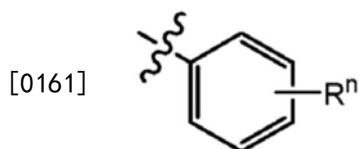
[0156] 还应理解的是,本文描述的某些化合物可以作为互变异构体的平衡存在。例如,具有 α -氢的酮可以以平衡的酮形式和烯醇形式存在。



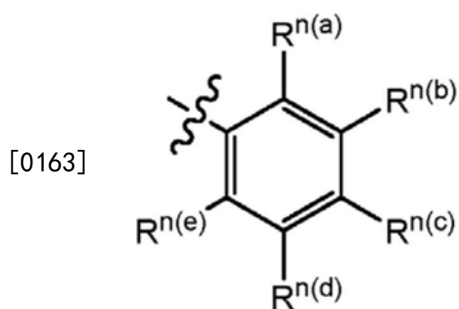
[0158] 同样地,具有N-氢的酰胺可以以平衡的酰胺形式和亚胺酸形式存在。除非指出相反,否则本发明包括所有此类可能的互变异构体。

[0159] 已知化学物质形成固体,固体以不同的顺序状态存在,顺序状态(state of order)被称为多晶型(polymorphic form)或改性物(modification)。多晶型物质的不同改性物在物理性质上可以有很大不同。根据本发明的化合物可以以不同的多晶型物形式存在,其中特定改性物可能是亚稳定的。除非指出相反,否则本发明包括所有这些可能的多晶形式。

[0160] 在一些方面,化合物的结构可以由下式表示:



[0162] 其应理解为等同于下式:



[0164] 其中 n 典型地是整数。即, R^n 应理解为表示五个独立的取代基, $R^n(a)$ 、 $R^n(b)$ 、 $R^n(c)$ 、 $R^n(d)$ 和 $R^n(e)$ 。“独立的取代基”意味着可以独立限定每个 R 取代基。例如,如果在一个实例中 $R^n(a)$ 是卤素,那么在该实例中 $R^n(b)$ 不一定是卤素。

[0165] 如本文限定的化合物可以包括产生对映异构体的手性中心。因此,化合物可以以两种不同的光学异构体的形式存在,即(+)或(-)对映异构体。所有这样的对映异构体及其混合物,包括单个对映异构体的外消旋混合物或其他比例的混合物,都包括在本发明的范围内。可以通过本领域普通技术人员熟知的方法诸如手性HPLC、酶拆分和手性辅助衍生化获得该单一对映异构体。

[0166] 还将理解的是,根据本公开的化合物可以包含多于一个手性中心。因此,本发明的化合物可以以不同的非对映异构体的形式存在。所有此类非对映异构体及其混合物都包括在本发明的范围内。可以通过本领域熟知的方法诸如HPLC、结晶和色谱法获得单一非对映异构体。

[0167] 术语“溶剂化物”意指本文限定的化合物结合一种或多种药学上可接受的溶剂(包括水)以产生水合物。溶剂化物可以含有每分子化合物一个或多个溶剂分子或可以含有每分子溶剂一个或多个化合物分子。水合物的示例性非限制性实例包括一水合物、二水合物、三水合物和四水合物或半水合物。在一个实施方式中,溶剂可以以各种方式保持在晶体中,因此溶剂分子可以占据晶体中的晶格位置,或者它们可以与本文描述的化合物的盐形成键。在对其接受者无害的意义上,溶剂化物必须是“可接受的”。可以通过本领域已知的方法诸如干燥失重技术(LOD)评估溶剂化。

[0168] 公开了用于制备本发明的组合物的组分以及在本文公开的方法中使用的组合物本身。本文公开了这些和其他材料,并且应理解的是,当公开了这些材料的组合、子集、相互作用、组等时,虽然不能明确地公开这些化合物的每种不同的单独的和集体的组合和排列的具体引用,但在此明确地考虑并描述了每种材料。例如,如果公开和讨论了一种具体化合物并且讨论了可以对包括这些化合物的多个分子进行的许多改性,则确切地考虑的是该化合物和这些改性的每个和每个组合和排列都是可能的,除非确切地指出是相反的。该概念适用于本申请的所有方面,包括但不限于制备和使用本发明组合物的方法中的步骤。因此,如果存在可以执行的各种附加步骤,应理解的是,这些附加步骤中的每一个可以用本发明的方法的任何具体实施例或实施例的组合来执行。

[0169] 在一个方面,本发明涉及用作STAT3/STAT5的抑制剂的化合物。在进一步的方面,所公开的化合物和所公开的制造方法的产物是STAT3/STAT5活性的调节剂。在多个方面,本发明涉及结合STAT3蛋白并且负调节STAT3活性的化合物。在其他多个方面,本发明涉及结合STAT5蛋白并且负调节STAT5活性的化合物。在进一步的方面,所公开的化合物表现出

STAT3/5活性的抑制。

[0170] 在一个方面,如本文进一步描述的,本发明的化合物可用于治疗与STAT3/STAT5活性功能障碍相关的癌症,诸如乳腺癌、前列腺癌或脑癌和成胶质细胞瘤,以及其他涉及STAT3/5蛋白的疾病。

[0171] 预期每个公开的衍生物可以可选地进一步被取代。还预期本发明可以可选省略任何一种或多种衍生物。应理解所公开的化合物可以通过所公开的方法来提供。还应理解所公开的化合物可以在所公开的使用方法中使用。

[0172] 在一个方面,本文描述了一系列新型化合物,其表现出有效的抗癌活性、在正常细胞中最小的毒性、在小鼠和人肝细胞中的示例性代谢稳定性、在小鼠中的血浆稳定性。来自这一系列的铅化合物在急性髓性白血病细胞(具有nM IC_{50} 的MV4;11细胞)中表现出强的癌症杀伤效力。两个值得注意的实例,化合物I(JPX-0431)和化合物II(JPX-0432),在急性髓性白血病细胞MV4;11中表现出比来自文献的可比较化合物AC-3-19高约6-8倍的效力。示例性的效力和代谢稳定性归因于特许的支架,该支架包含式I的化合物,该化合物保护五氟苯磺酰胺免受生物亲核体(诸如谷胱甘肽)的攻击。

[0173] 在一些方面,公开了式I的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂化物:

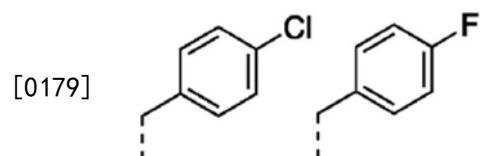


[0175] 其中对于式I:



[0177] 其中当R和R₁中的一个为-H时,R和R₁中的另一个是环戊基部分,

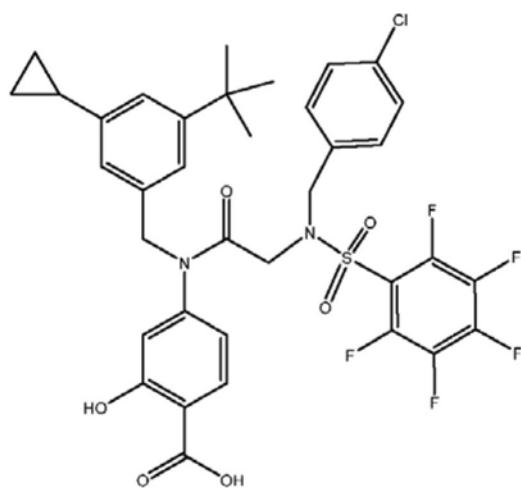
[0178] R₂是被1-5个卤素、优选-Cl、-F或-Br取代的苄基,并且优选地R₂选自:



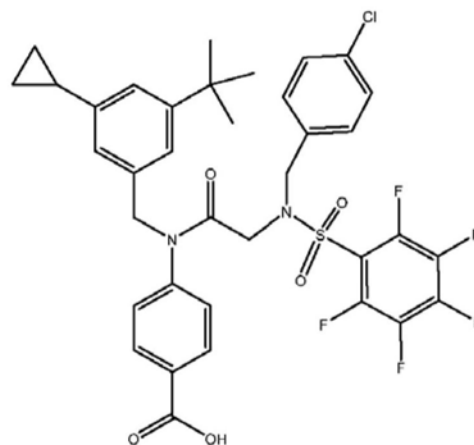
[0180] R₃选自由-H或-OH组成的组。

[0181] 具体实施例

[0182] 在一些方面,式I的化合物选自:

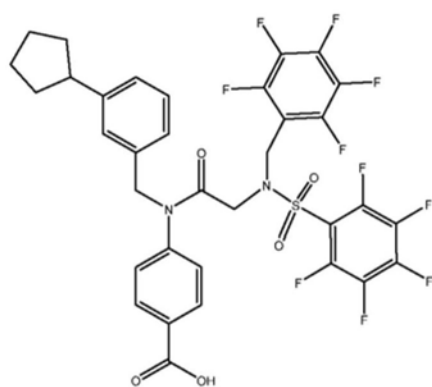


I

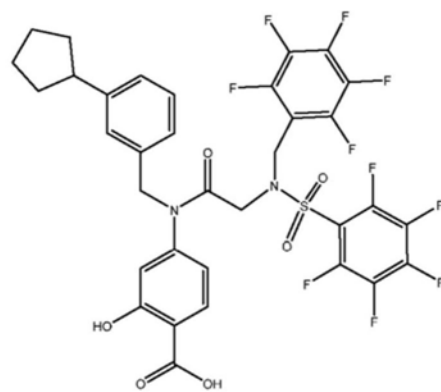


II

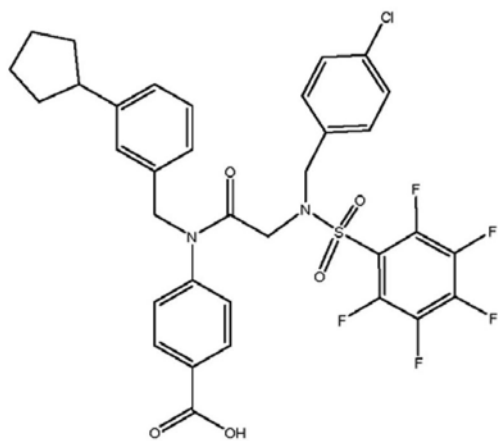
[0183]



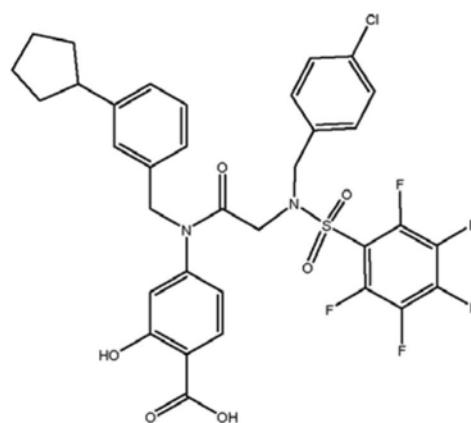
JPX-303



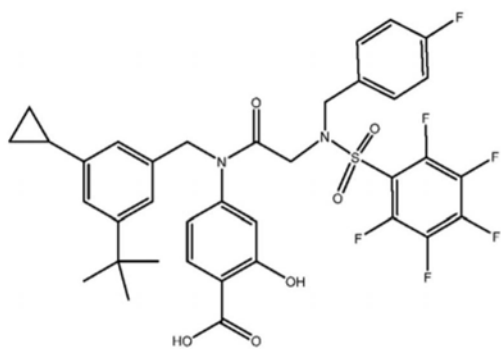
JPX-320



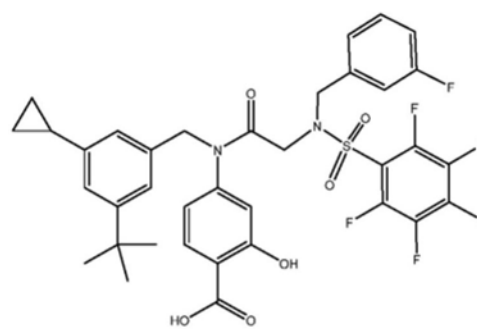
JPX-313



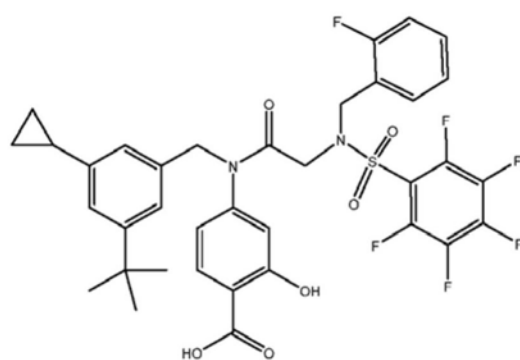
JPX-062.



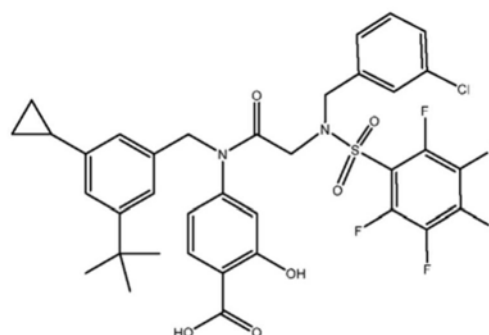
JPX-1



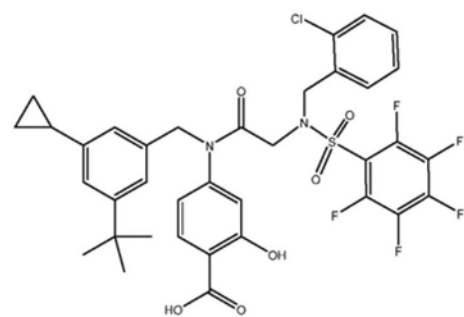
JPX-2



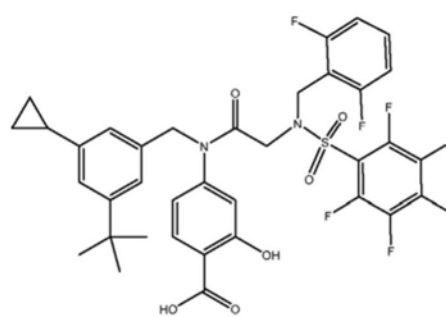
JPX-3



JPX-4

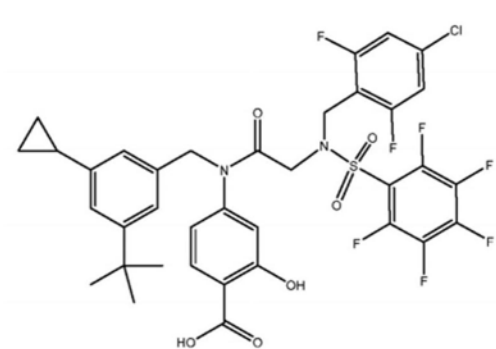


JPX-5

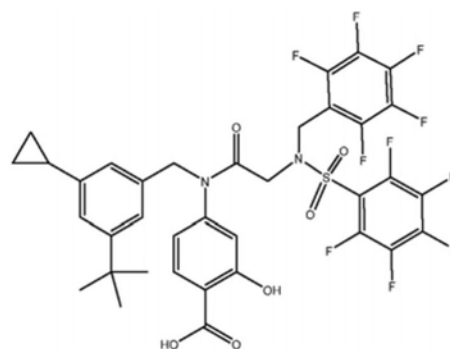


JPX-6

[0184]

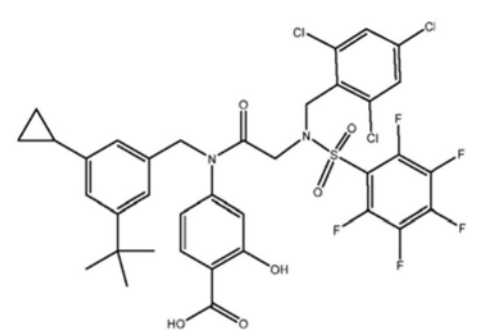


JPX-7

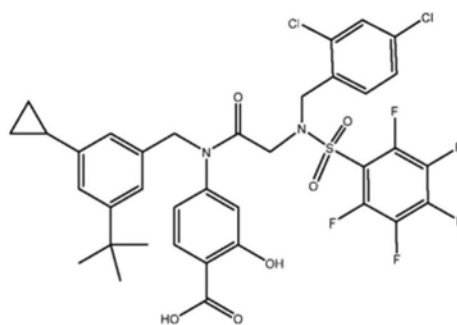


JPX-8

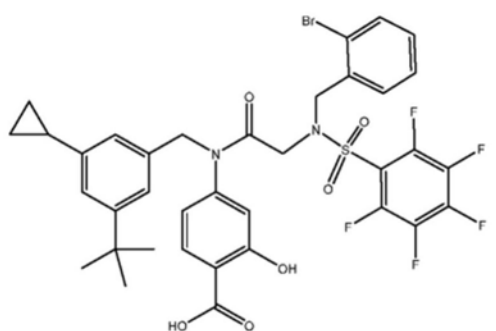
[0185]



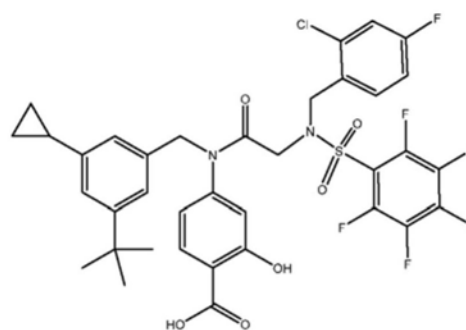
JPX-9



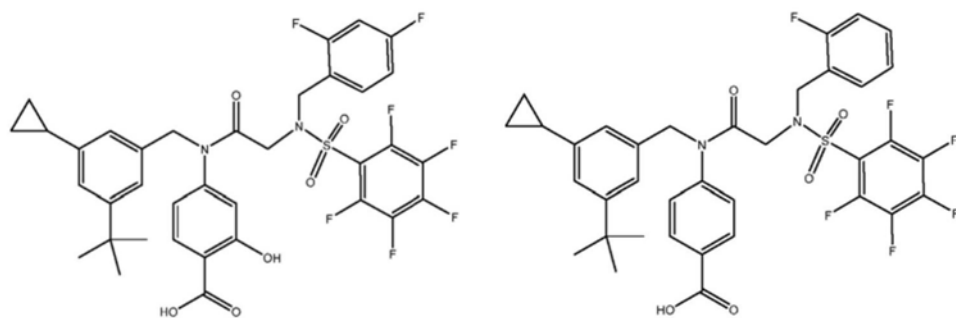
JPX-10



JPX-11



JPX-12

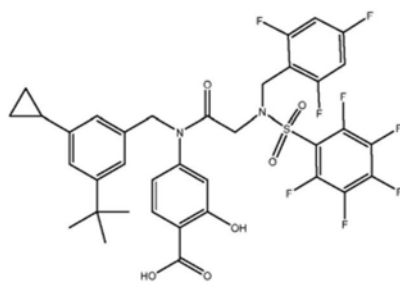


JPX-13

JPX-14

和

[0186]

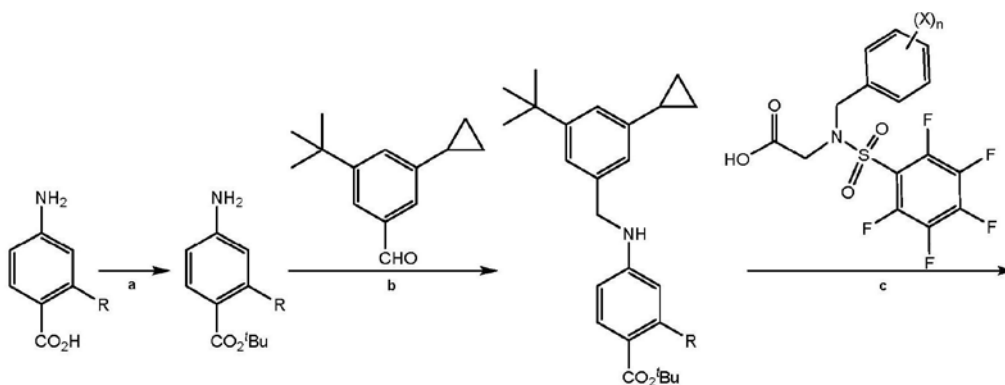


JPX-15

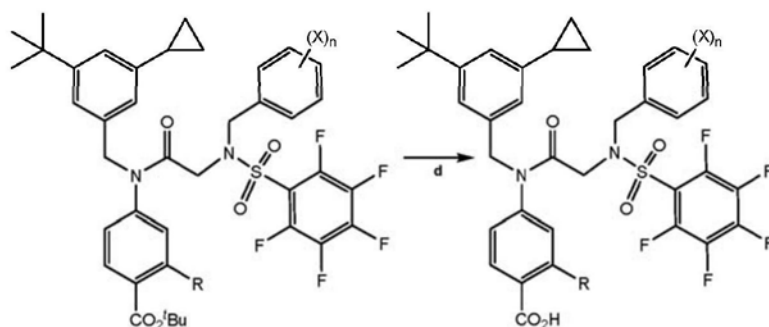
。

[0187] 制备本申请化合物的方法

[0188] 一般方法



[0189]



R = H, OH
X = 卤素
n = 1, 2, 3, 4 或 5

[0190] 方案1。a) 1) SOCl_2 , 回流3h。2) $^t\text{BuOH}$, DMAP (cat.) DCM, 室温, 14h, 62% ; b) 醛, DCE, AcOH, Na (OAc)₃BH, 室温, 12h, 70-88% ; c) PPh_3Cl_2 , CHCl_3 , 30-45min, 100℃微波辅助加热, 33%-85% ; d) DCM:TFA 1:1, 室温, 2h, 90-95%。DMAP=4-(二甲氨基)吡啶, DCM=二氯甲烷, DCE=1,2-二氯乙烷, TFA=三氟乙酸。

[0191] 一般流程a:叔丁基酯化

[0192] 将4-氨基水杨酸(1.0当量)置于圆底烧瓶中,随后在室温下滴加 SOCl_2 (5.0当量)。然后将该反应混合物回流3h。然后在减压下除去过量 SOCl_2 ,并通过与 CHCl_3 共沸而除去痕量。添加在DCM(1M)中的4-(二甲基氨基)吡啶(0.1当量)和 $t\text{BuOH}$ (15当量),并将所得混合物在室温下搅拌14h。通过添加1M NaOH 淬灭该反应,然后用 EtOAc (4X)萃取。将合并的有机馏分用饱和 NaHCO_3 (2X)、饱和 NaCl (IX)洗涤,并用 MgSO_4 干燥。使用Biotage Isolera自动柱色谱仪纯化粗产物,并且用梯度己烷/ EtOAc 洗脱,得到初级苯胺(primary aniline,伯苯胺)。

[0193] 一般流程b:使用三乙酰氧基硼氢化钠的还原胺化

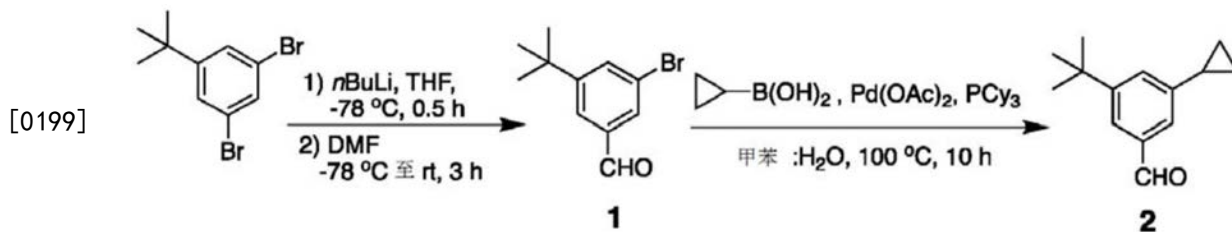
[0194] 向溶解于无水DCE(0.1M)中的初级苯胺(1.0当量)和 AcOH (1.1当量)的溶液中添加相应的醛(1.0当量)。然后将该溶液在室温下搅拌10min,之后添加 $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$ (1.5当量),并允许在室温下搅拌该反应。当如由TLC所指示的初级苯胺完全消耗时,将该反应用DCM稀释并且倾倒在饱和的 NaHCO_3 的溶液中。使分层并且用DCM(3X)萃取水层。将合并的有机部分用盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥并在真空中浓缩。将粗样品直接吸收到二氧化硅上,用于使用梯度己烷和 EtOAc 进行柱层析纯化,提供次级苯胺(secondary aniline,仲苯胺)。

[0195] 一般流程c: Ph_3PCl_2 肽偶联

[0196] 向在 CHCl_3 (0.08M)中的羧酸(1.2当量)的搅拌溶液中加入 Ph_3PCl_2 (2.5当量)。将该反应混合物在室温下搅拌15min直至完全溶解,随后逐滴添加次级苯胺(1.0当量)。然后将该反应混合物在微波中在 100°C 下辐射长达45min。将该反应混合物冷却至 0°C 并且通过添加饱和 NaHCO_3 淬灭。分层两层,并用DCM萃取水层(3X)。将合并的有机馏分用饱和的 NaCl (IX)洗涤,经 MgSO_4 干燥。将粗样品直接吸附到二氧化硅上并且使用适当梯度的己烷和 EtOAc 通过柱层析进行纯化。

[0197] 一般流程d:叔丁酯脱保护

[0198] 将叔丁酯(1当量)的溶液溶解于TFA和DCM(0.1M)溶液的1:1混合物中。将所得溶液搅拌2小时,然后与 MeOH (3X)和 CHCl_3 (3X)共蒸发。



[0200] 方案2.3-(叔丁基)-5-环丙基苯甲醛2的合成。

[0201] 3-溴-5-(叔丁基)苯甲醛(1)

[0202] 将1,3-二溴-5-(叔丁基)苯(2.57mmol)在无水THF(0.3M)中的溶液冷却至 -78°C ,然后滴加 $n\text{BuLi}$ (在己烷中2.5M,2.83mmol)并在该温度下在 N_2 中搅拌0.5h。然后缓慢添加DMF(3.85mmol),并使反应混合物在3h内从 -78°C 逐渐升温至室温。通过添加 NH_4Cl 的饱和溶液(20mL)淬灭反应。分层两层并且用 Et_2O (3X)萃取水层。将合并的有机部分用盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥并在真空中浓缩。将粗产物1分离为黄色油(544mg,88%)并直接用于下一步骤中。

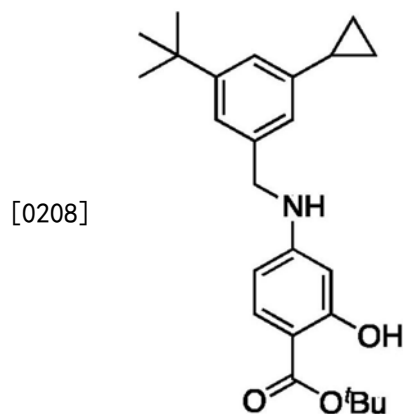
[0203] ^1H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 9.95(s,1H),7.83(s,1H),7.82(s,1H)7.77(t,J=1.8Hz,1H),1.36(s,9H)。

[0204] 3-(叔丁基)-5-环丙基苯甲醛 (2)

[0205] 向配备有搅拌棒的烘箱干燥的圆底烧瓶中装入1 (3.11mmol), 用N₂吹扫环丙基硼酸 (4.35mmol)、三环己基膦 (0.311mmol) 和K₃PO₄ (12.4mmol)。然后添加甲苯 (0.2M) 和H₂O (4M), 随后添加Pd (OAc)₂ (0.156mmol), 并且将该反应混合物置于100℃的油浴中并且允许搅拌10h。将反应冷却回到室温, 通过硅藻土 (celite) 过滤, 并用EtOAc洗涤。将滤液用EtOAc和H₂O稀释并转移至分液漏斗。分两层, 并用EtOAc (3X) 萃取水层。将合并的有机馏分用盐水洗涤, 并用MgSO₄干燥。将粗材料直接吸附到二氧化硅上, 并使用Biotage Isolera自动柱色谱法用己烷/EtOAc梯度进行纯化。获得呈透明油状的3-(叔丁基)-5-环丙基苯甲醛 (452mg, 72%)。

[0206] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ9.97 (s, 1H), 7.69 (t, J=1.7Hz, 1H), 7.44 (t, J=1.9Hz, 1H), 7.34 (t, J=1.5Hz, 1H), 2.00-1.93 (m, 1H), 1.35 (s, 7H), 1.06-0.96 (m, 2H), 0.79-0.70 (m, 2H). ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ192.96, 152.07, 144.85, 136.49, 129.91, 124.20, 123.50, 34.78, 31.25, 15.44, 9.49。

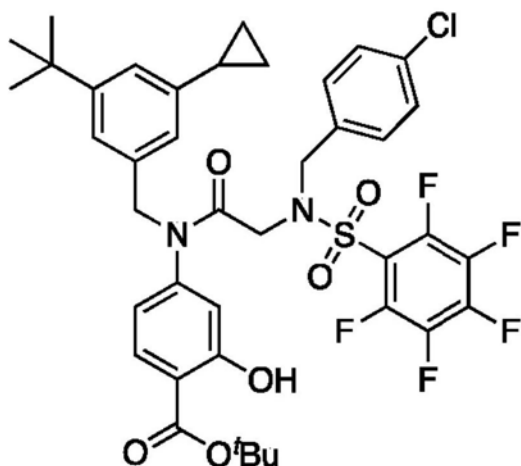
[0207] 4-((3-(叔丁基)-5-环丙基苄基)氨基)-2-羟基-苯甲酸叔丁酯 (3)



[0209] 根据一般流程b制备化合物3, 并且作为无定形白色固体 (78%) 将其分离。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ11.39 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.19-6.15 (m, 2H), 4.50 (宽s, 1H), 4.33 (s, 2H), 2.00-1.93 (m, 1H), 1.66 (s, 9H), 1.39 (s, 9H), 1.05-0.98 (m, 2H), 0.79-0.75 (m, 2H). ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ170.11, 163.96, 153.96, 151.75, 144.23, 137.90, 131.48, 122.40, 122.07, 121.90, 105.32, 103.49, 98.07, 81.42, 48.13, 34.73, 31.47, 28.45, 15.68, 9.37。

[0210] 4-(N-(3-(叔丁基)-5-环丙基苄基)-2-(N-(4-氯苄基)-2,3,4,5,6-五氟苯基)磺酰氨基)乙酰胺基)-2-羟基苯甲酸叔丁酯 (4)

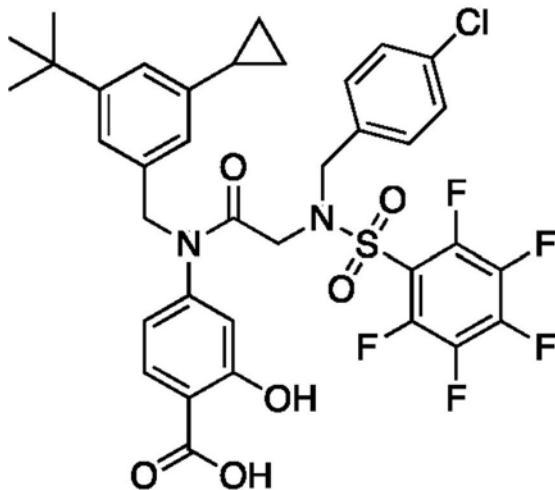
[0211]



[0212] 根据一般流程c制备化合物4,并且作为无定形米色固体(66%)将其分离。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 11.07 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.03 (t, J=1.8Hz, 1H), 6.81 (d, J=1.7Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.21 (d, J=8.3Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 1.89-1.83 (m, 1H), 1.60 (s, 9H), 1.24 (s, 9H), 0.99-0.94 (m, 2H), 0.65-0.61 (m, 2H). ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ 168.80, 165.54, 162.57, 151.35, 145.64, 144.02, 135.36, 134.47, 132.82, 131.66, 130.10, 129.10, 123.16, 122.75, 122.52, 118.43, 116.91, 114.10, 83.73, 53.15, 50.53, 47.74, 34.51, 31.23, 28.13, 15.49, 9.24。

[0213] 4-(N-(3-(叔丁基)-5-环丙基苄基)-2-((-N-(4-氯苄基)-2,3,4,5,6-五氟苯基)磺酰氨基)乙酰氨基)-2-羟基苯甲酸叔丁酯(化合物I)

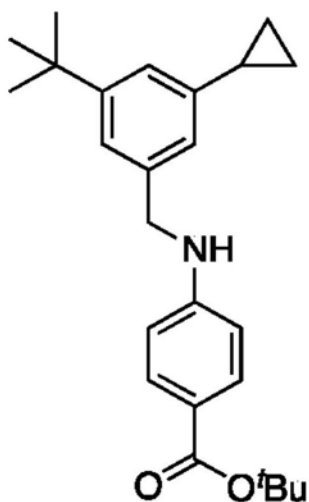
[0214]



[0215] 根据一般流程d制备化合物I,并且作为无定形白色粉末(89%)将其分离。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 10.48 (s, 1H), 7.79 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.30-7.24 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 1.87 (ddd, J=13.6, 8.5, 5.1Hz, 1H), 1.24 (s, 8H), 1.00-0.92 (m, 2H), 0.69-0.56 (m, 2H). HRMS (ESI+) (C₃₆H₃₂ClF₅N₂O₆S+H) 计算值751.1668, 实测值(found) 751.1673。(C₃₆H₃₂ClF₅N₂O₆S+H) 的HRMS (ESI+) 计算值751.1668, 实测值为751.1673。

[0216] 4-((3-(叔丁基)-5-环丙基苄基)氨基)-2-羟基苯甲酸叔丁酯(6)

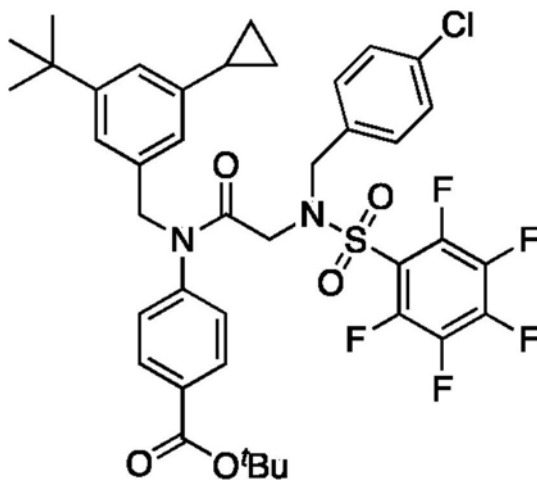
[0217]



[0218] 根据一般流程b制备化合物6,并且作为无定形米色固体(75%)将其分离。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.84 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.16 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.09 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.86 (d, J=1.7Hz, 1H), 6.60 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.37 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 1.90 (tt, J=8.5, 5.1Hz, 1H), 1.59 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 1.01-0.90 (m, 2H), 0.74-0.65 (m, 2H). ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ 166.20, 151.73, 151.60, 144.18, 138.07, 131.34, 122.33, 122.00, 121.79, 120.54, 111.50, 79.85, 48.29, 34.69, 31.40, 28.36, 15.60, 9.27。

[0219] 4-N-(3-(叔丁基)-5-环丙基苄基)-2-((N-(4-氯苄基)-2,3,4,5,6-五氟苯基)磺酰氨基)乙酰胺基)苯甲酸叔丁酯(7)

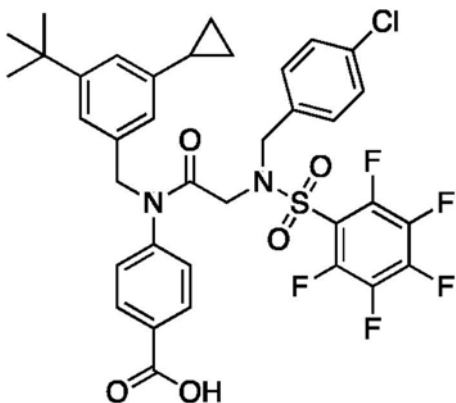
[0220]



[0221] 根据一般流程c制备化合物7,并且作为无定形米色固体(31%)将其分离。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.88 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.28 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.04 (t, J=1.8Hz, 1H), 6.80-6.70 (m, 3H), 6.59 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 1.91-1.85 (m, 1H), 1.60 (s, 9H), 1.24 (s, 9H), 0.99-0.95 (m, 2H), 0.65-0.61 (m, 2H)。

[0222] 4-(N-(3-(叔丁基)-5-环丙基苄基)-2-((N-(4-氯苄基)-2,3,4,5,6-五氟苯基)磺酰氨基)乙酰胺基)苯甲酸(化合物II)

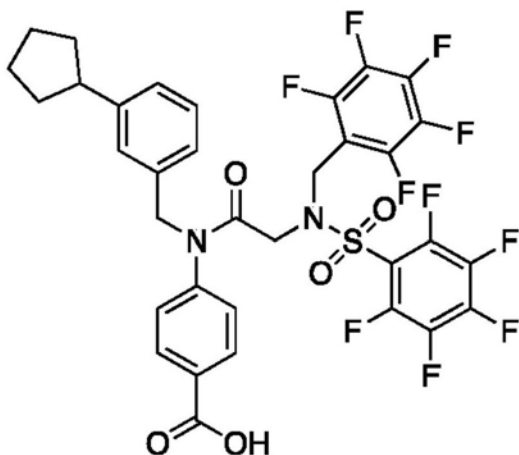
[0223]



[0224] 根据一般流程d制备化合物II,并且作为白色无定形粉末(82%)将其分离。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.00 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.27 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.04 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.1Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.59 (d, J=1.7Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 1.86 (tt, J=8.5, 5.1Hz, 1H), 1.22 (s, 9H), 1.01-0.92 (m, 2H), 0.62 (dt, J=6.6, 4.7Hz, 2H)。

[0225] 4-(N-(3-环戊基苄基)-2-((2,3,4,5,6-五氟-N-((全氟苯基)甲基)苯基)磺酰氨基)乙酰氨基)苯甲酸(JPX-303)

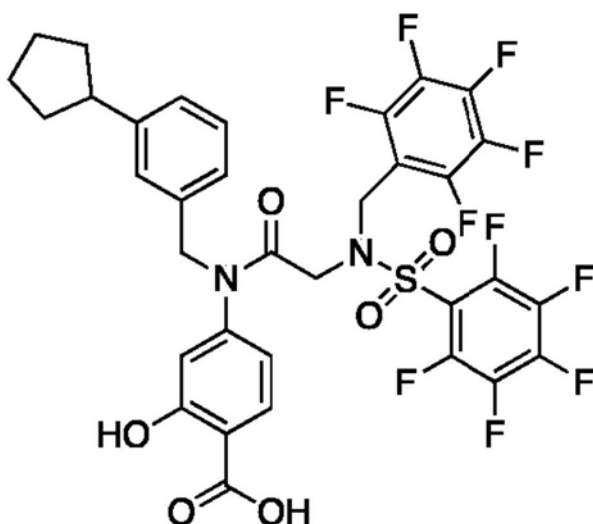
[0226]



[0227] 根据一般流程d制备化合物JPX-303,并且作为无定形白色粉末(88%)将其分离。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.08 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.21-7.14 (m, 2H), 7.05 (d, J=8.1Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.85 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.91 (ddd, J=17.4, 9.7, 7.5Hz, 1H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.69-1.64 (m, 2H), 1.52-1.43 (m, 2H)。 ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ 170.10, 165.31, 147.07, 146.35, 145.68, 144.98, 144.69, 144.53, 144.19, 143.24, 142.31, 140.86, 138.53, 138.24, 137.07, 136.80, 135.28, 132.10, 129.76, 128.56, 128.35, 127.51, 126.74, 125.91, 116.02, 108.77, 53.42, 49.06, 45.69, 39.29, 34.47, 25.40。

[0228] 4-N-(3-环戊基苄基)-2-((2,3,4,5,6-五氟-N-((全氟苯基)甲基)苯基)磺酰氨基)乙酰氨基)-2-羟基苯甲酸(JPX-320)

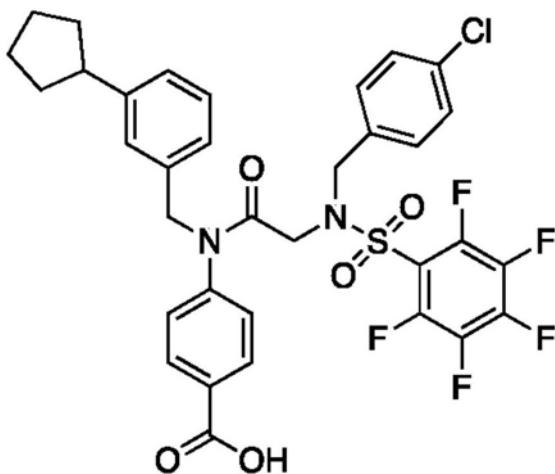
[0229]



[0230] 根据一般流程d制备化合物JPX-320,并且作为无定形白色粉末(89%)将其分离。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ10.54(s,1H),7.86(d,J=8.4Hz,1H),7.20-7.14(m,2H),6.92-6.87(m,2H),6.62(s,1H),6.51(d,J=8.4Hz,1H),4.81(s,2H),4.76(s,2H),3.98(s,2H),2.92(q,J=7.2,2.4Hz,1H),2.02-1.99(m,2H),1.77-1.74(m,2H),1.69-1.65(m,2H),1.52-1.46(m,2H)。

[0231] 4-(2-(-N-(4-氯苄基)-2,3,4,5,6-五氟苯基)磺酰氨基)-N-(3-环戊基苄基)乙酰氨基)苯甲酸(JPX-313)

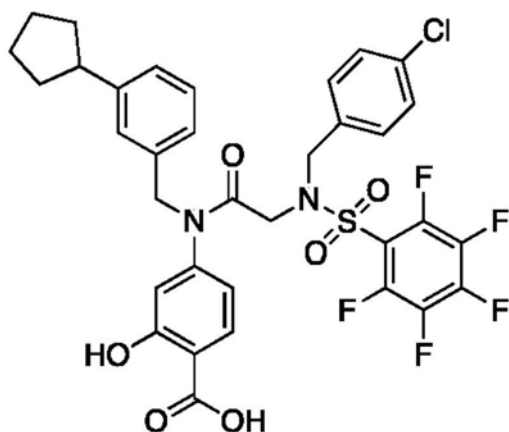
[0232]



[0233] 根据一般流程d制备化合物JPX-313,并且作为无定形白色粉末(92%)将其分离。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ7.98(d,J=8.0Hz,2H),7.26(d,J=2.8Hz,1H),7.20-7.17(m,4H),6.87-6.85(m,4H),4.72(s,2H),4.64(s,2H),3.74(s,2H),2.94-2.89(m,1H),2.02-1.99(m,2H),1.77-1.74(m,2H),1.68-1.65(m,2H),1.50-1.47(m,2H)。

[0234] 4-(2-(N-(4-氯苄基)-2,3,4,5,6-五氟苯基)磺酰氨基)-N-(3-环戊基苄基)乙酰氨基)-2-羟基苯甲酸(JPX-062)

[0235]



[0236] 根据一般流程d制备化合物JPX-062,并且作为无定形白色粉末(82%)将其分离。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 10.49 (s, 1H), 7.77 (d, 8.4Hz, 1H), 7.29-7.27 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 4H), 6.90-6.87 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.03-1.99 (m, 2H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.69-1.65 (m, 2H), 1.51-1.48 (m, 2H)。

[0237] 本申请的化合物与来自文献的可比较的化合物相比具有出乎意料的代谢稳定性。

[0238] 体外细胞活力研究

[0239] 在不同癌细胞系中体外评估本申请的示例性化合物的抗癌效力。在不同浓度的抑制剂(0.097656-50 μ M)下处理后,使用细胞Titer-Blue细胞活力测定检查细胞活力。将 1×10^4 细胞/孔接种在培养基中的96孔测定板中。使所有细胞在补充有10%FBS的DMEM、IMDM和RPMI-1640中生长。24小时后,将测试化合物和载体对照添加到合适的孔中,使得每个孔中的最终体积为100 μ l。在37 $^{\circ}$ C和5%CO₂下将细胞培养所希望的测试暴露期(72小时)。将测定板从37 $^{\circ}$ C培养箱中移出并且添加20 μ l/孔的CellTiter-Blue[®]试剂。使用标准细胞培养条件温育板1-4小时,摇动板10秒,并在560/590nm下记录荧光。

[0240] 本申请的示例性化合物示出针对癌细胞诸如MV4-11、MOLM-13和K562在0.4-8.0 μ M、优选0.4-5.0 μ M范围内的IC₅₀值。健康细胞诸如MRC9的IC₅₀值通常大于20 μ M。

[0241] 使用上述方案测试化合物I和II针对选定的慢性髓性白血病、急性髓性白血病和健康人肺细胞系的效力。

[0242] 表1呈现了化合物I针对不同细胞系的IC₅₀值。

[0243] 表1:本文描述的化合物针对不同癌症和健康细胞系的IC₅₀值

[0244]

IC50 (μM)						
	癌症类型				健康细胞系	
	CML	AML				
细胞系	K562	MV-4-11	MOLM-13	NIH 3T3	HaCat	MRC-9
化合物 I	4.1	0.56	1.7-2.5		20	30
化合物 II		0,48				
JPX-303	2,6	0,21		5,19		
JPX-320		1,1	0,8			
JPX-313		0,93	1,1			
JPX-062		7,9	6,4			
JPX-1		3.779				
JPX-2		5.898				
JPX-3		2.182				
JPX-4		6.186				
JPX-5		2.739				
JPX-6		3.799				
JPX-7		5.046				
JPX-8		0.354				
JPX-9		7.419				
JPX-10		4.844				
JPX-11		2.3				
JPX-12		1.833				
JPX-13		2.425				
JPX-14		0.527				
JPX-15		3				

[0245] 与来自文献的可比较的化合物相比,本申请的化合物在抗癌效力方面具有出乎意料的改进。作为急性髓性白血病细胞(MV-4-11细胞)中式I类化合物的示例性活性的实例,化合物I和化合物II与类似化合物AC-3-19(描述于W02015179956中)相比具有分别为0.56和0.48μM的IC₅₀,该类似化合物示出显著更低的功效,IC₅₀为约3-5μM。

[0246] 通过MV4-11细胞的细胞毒性测定的实例,MV4-11细胞在补充有10%胎牛血清(FBS)的Iscove's Modified Dulbecco's Medium(IMDM)中生长。将10000个细胞/孔接种在具有低蒸发盖的96孔平底无菌培养板中。24h后,添加抑制剂和载体对照(0.5%DMSO),并将细胞在37℃下在5%CO₂中温育72h。以50μM的最大浓度一式三份地检查抑制剂,随后在随后的孔(25、12.5、6.25、3.125、1.5625、0.78125、0.390625、0.195313和0.097656μM)中进行1:2稀释。72h后,将所述孔用CellTiter-Blue®(20μL/孔)处理,并且所述板使用标准细胞培养条件温育1小时。在560/590nm下测量荧光。使用非线性回归分析确定IC₅₀值。将类似的流程用于其他细胞系。

[0247] 药物代谢动力学-ADME研究

[0248] 小鼠肝细胞中化合物I和II的内在清除

[0249] 确定化合物I的体外T_{1/2}(min)为100min。

[0250] 通过用50%乙腈和50%水的溶液稀释DMSO中的10μM测试化合物来制备100μM测试化合物的储备液。在96孔未涂覆的板中,移取198μL的肝细胞,并且将板置于定轨振荡器上

的培养箱中以加温肝细胞10分钟。向该溶液中加入2μL的100μM测试化合物来开始反应,并将板置于定轨振荡器上。在0、15、30、60、90和120分钟的时间点,将等分试样与乙腈和内标物(100nM阿普唑仑、200nM拉贝洛尔和2mM酮洛芬)的溶液混合来终止反应。然后将反应溶液涡旋10分钟并且在4℃下以4000rpm离心30分钟。将400μL的上清液转移至一个新的96孔板中,在4℃下以4000rpm离心30分钟,并将100μL的上清液转移至新的96孔板,确保小球粒(pellet)不受干扰。将100μL超纯水添加到所有样品中以通过LC-MS/MS分析。

[0251] 通过母体药物的剩余百分比对温育时间曲线的自然对数的线性回归来确定体外半衰期($T_{1/2}$)。然后将曲线的斜率值(k)代入以下方程中来确定体外半衰期。

$$[0252] \quad \text{体外 } T_{1/2} = -\left(\frac{0.693}{k}\right)$$

[0253] 通过以下方程确定体外固有清除率(体外 CL_{int} ,以μL/min/ 10^6 细胞计)。

$$[0254] \quad \text{体外 } CL_{int} = \left(\frac{0.693}{T_{1/2}}\right) * \left(\frac{\text{温育体积}}{\text{肝细胞数}}\right)$$

[0255] 其中温育体积=0.2mL,并且每孔的肝细胞数目= 0.1×10^6 细胞。

[0256] 生物分析方法:柱-Phenomenex Synergi 4μHydro-PR 80A(2.0x30mm)。流动相-在水中的0.1%甲酸(溶剂A)和在乙腈中的0.1%甲酸(溶剂B)。柱温-室温。注射体积-10μL。MS分析-来自AB Inc(加拿大)的具有ESI接口的API 4000仪器。

[0257] 由图1可知,化合物I具有101min的 $T_{1/2}$,而含有AC-3-19的五氟苯磺酰胺具有83min的 $T_{1/2}$ 。化合物I表现出比来自文献的可比较的化合物更慢的清除速率。作为化学式I类化合物的示例性稳定性的实例,类似的化合物JPX-0372(结构示于图2A)(其中叔丁基被省略)示出显著更快的清除, $T_{1/2}$ 为16.4min(图2B)(Pharmaron,中国)。

[0258] 作为由式I的化合物提供的代谢稳定性的另一个实例,其中去除化合物I的c-Pr基团的化合物JPX-0369(图3A)示出显著更快的清除率, $T_{1/2}$ =36.5min(图3B)。

[0259] 作为由式I的化合物提供的代谢稳定性的另一个实例,具有对称双取代的3,5-二-c-Pr基团而不是非对称双取代的化合物I的化合物JPX-0371(图4A)再次示出差得多的清除率, $T_{1/2}$ =25.1min(图4B)。

[0260] 作为由式I的化合物提供的代谢稳定性的另一个实例,具有苯甲酸和单取代的3-叔丁基而不是非对称双取代的具有苯甲酸的化合物II的化合物JPX-0318(图5A)与化合物II的 $T_{1/2}$ =46min相比,再次示出差得多的清除率, $T_{1/2}$ =10.3min的(图5B)。

[0261] 因此可理解,本文所描述的式I化合物在小鼠肝细胞中具有优于含五氟苯磺酰胺化合物的先前实例的清除率。

[0262] 使用谷胱甘肽(GSH)的反应性曲线。

[0263] 将3.5μL的5mM抑制剂在DMSO中的储备溶液添加到697.5μL的补充有10%FBS和抗生素抗霉菌溶液、5mM谷胱甘肽的Iscove's Modified Dulbecco's Medium(IMDM)中,以提供具有0.5%DMSO的25μM抑制剂的终浓度。然后将溶液立即置于25℃的样品托盘中。以预先定义的间隔(典型地每1.5小时)通过HPLC分析样品,持续最高达四次注射,包括在时间零点,无需进一步预处理。对于每种抑制剂,将其峰在不同的时间点积分并且与时间零点注射进行比较,以便获得剩余百分比。根据公式: $\ln[A] = \ln[A]_0 - kt$,其中[A]是每个时间点积分

所得的值, [A]0为在时间零时的值, 并且t为时间, 使用公式: $t_{1/2} = \ln(2) / k$, 其中k是Ln[抑制剂]对时间的线性曲线的斜率, 根据一级反应动力学计算半衰期, 考虑抑制剂的剩余百分比高于40%的那些时间点。对于每种抑制剂, 将两个重复进行平均, 并且通过用GSH温育长于针对样品分析的最新时间点来确认在不存在GSH的相同溶液中报告的抑制剂的所得 $t_{1/2}$, 以及具体地针对GSH的时间选择性反应性后的单次分析。

[0264] 使用以上过程, 获得化合物JPX-1至JPX-15的 $t_{1/2}$, 如下文中在表2中报告的。

[0265] 表2

[0266]

编号	IUPAC 名称	T1/2 GSH (min)
JPX-1	4-(N-(3-(叔丁基)-5-环丙基苄基)-2-(N-(4-氟苄基)-2,3,4,5,6-五氟苯基)磺酰氨基)乙酰氨基)-2-羟基苯甲酸	73
JPX-2	4-(N-(3-(叔丁基)-5-环丙基苄基)-2-(N-(3-氟苄基)-2,3,4,5,6-五氟苯基)磺酰氨基)乙酰氨基)-2-羟基苯甲酸	
JPX-3	4-(N-(3-(叔丁基)-5-环丙基苄基)-2-(N-(2-氟苄基)-2,3,4,5,6-五氟苯基)磺酰氨基)乙酰氨基)-2-羟基苯甲酸	137
JPX-4	4-(N-(3-(叔丁基)-5-环丙基苄基)-2-(N-(3-氯苄基)-2,3,4,5,6-五氟苯基)磺酰氨基)乙酰氨基)-2-羟基苯甲酸	

[0267]

JPX-5	4-(N-(3-(叔丁基)-5-环丙基苄基)-2-(N-(2-氯苄基)-2,3,4,5,6-五氟苄基)磺酰氨基)乙酰氨基)-2-羟基苯甲酸	204
JPX-6	4-(N-(3-(叔丁基)-5-环丙基苄基)-2-(N-(2,6-二氟苄基)-2,3,4,5,6-五氟苄基)磺酰氨基)乙酰氨基)-2-羟基苯甲酸	
JPX-7	4-(N-(3-(叔丁基)-5-环丙基苄基)-2-(N-(4-氯-2,6-二氟苄基)-2,3,4,5,6-五氟苄基)磺酰氨基)乙酰氨基)-2-羟基苯甲酸	
JPX-8	4-(N-(3-(叔丁基)-5-环丙基苄基)-2-(N-((全氟苄基)甲基)-2,3,4,5,6-五氟苄基)磺酰氨基)乙酰氨基)苯甲酸	177
JPX-9	4-(N-(3-(叔丁基)-5-环丙基苄基)-2-(N(2,4,6-三氯苄基)-(2,3,4,5,6-五氟苄基)磺酰氨基)乙酰氨基)-2-羟基苯甲酸	
JPX-10	4-(N-(3-(叔丁基)-5-环丙基苄基)-2-(N-(2,4-二氯苄基)-(2,3,4,5,6-五氟苄基)磺酰氨基)乙酰氨基)-2-羟基苯甲酸	
JPX-11	4-(2-(N-(2-溴苄基)-(2,3,4,5,6-五氟苄基)磺酰氨基)-N-(3-(叔丁基)-5-环丙基苄基)乙酰氨基)-2-羟基苯甲酸	212
JPX-12	4-(N-(3-(叔丁基)-5-环丙基苄基)-2-(N-(2-氯-4-氟苄基)-2,3,4,5,6-五氟苄基)磺酰氨基)乙酰氨基)-2-羟基苯甲酸	238
JPX-13	4-(N-(3-(叔丁基)-5-环丙基苄基)-2-(N-(2,4-二氟苄基)-2,3,4,5,6-五氟苄基)磺酰氨基)乙酰氨基)-2-羟基苯甲酸	99
JPX-14	4-(N-(3-(叔丁基)-5-环丙基苄基)-2-(N-(2-氟苄基)-2,3,4,5,6-五氟苄基)磺酰氨基)乙酰氨基)苯甲酸	61
JPX-15	4-(N-(3-(叔丁基)-5-环丙基苄基)-2-(N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,6-五氟苄基)磺酰氨基)乙酰氨基)-2-羟基苯甲酸	

[0268] 在CD-1小鼠 (IP注射) 中的生物利用度研究。

[0269] 针对化合物I、II的PK的研究组和使用AC-3-19和JPX-0371实验的比较实验示于表3中。

[0270] 表3

[0271]

组	治疗	剂量水平 (mg/kg)	浓度 (mg/mL)	剂量体积 (mL/kg)	给药途径	动物编号
1	化合物 I	20	4	5	IP	3M

[0272]

2	化合物 II	20	4	5	IP	3M
3	AC-3-19	20	4	5	IP	3M
4	JPX-0371	20	4	5	IP	3M
5	JPX-303	20	4	5	IP	3M
6	JPX-320	20	4	5	IP	3M
7	JPX-313	20	4	5	IP	3M
8	JPX-062	20	4	5	IP	3M

[0273] 所有动物自由获取食物和水。在给药过程中的剂量制剂处理：在给药之前和在给药过程中，这些制剂将在室温下保持搅拌至少15分钟。药物代谢动力学 (PK) 方案示于下表4中。

[0274] 表4

[0275]

组	PK时间点
IP	血浆：给药后5,15,30min,1,2,4,8和24小时

[0276] 在每个时间点收集大约0.03mL血液。将每个样品的血液转移到含有肝素-Na作为抗凝血剂的塑料微量离心管中。将具有血液样品和抗凝血剂的收集管倒置几次以适当地混合管内容物，然后在离心血浆之前置于湿冰上。将血样在4℃下以4000g离心5分钟以获得血浆。在分析之前，将样品储存在-75±15℃的冰箱中。该研究使用CD-1小鼠（雄性），n=3，年龄约6-8周（20-30g）。

[0277] 剂量制剂

[0278] 表5。

[0279]

制剂频率：	给药当天新制备的
载体组成：	IP：10% DMA/65% PEG400/25% 盐水
储存条件：	给药剂量制剂：室温

[0280] 使用LC-MS/MS方法分析血浆样品中化合物的浓度。WinNonlin (Phoenix™, 版本6.1)。其他类似的软件也可以用于药物代谢动力学计算。每当可能时从血浆浓度对时间数据计算药物代谢动力学参数：计算IP参数，包括 $T_{1/2}$ 、 C_{max} 、 T_{max} 、 AUC_{last} 、 AUC_{inf} 、MRT。

[0281] 图6示出了化合物I和对比化合物JPX-0371的清除率。化合物I具有3.9小时的计算 $T_{1/2}$ ，而含有JPX-0371的五氟苯磺酰胺具有0.66小时的 $T_{1/2}$ 。本申请的化合物出乎意料地具有比表6和7中所示的可比较的类似化合物慢得多的清除率、更高的生物利用度，其中PK参数是化合物I (表6) 和JPX-0371 (表7) 的概述。

[0282] 表6

[0283] 化合物I的PK数据

[0284]

动物	用于 $t_{1/2}$ 的 No pts	$t_{1/2}$ (h)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h*ng/mL)	AUC_{Inf} (h*ng/mL)	AUC_{Extr} (%)	MRT (h)	AUC/D (h*mg/mL)
小鼠 1	3.00	3.92	0.500	3010	5803	5823	0.346	1.87	290
小鼠 2	3.00	3.91	0.500	3290	7217	7245	0.385	1.99	361
小鼠 3	3.00	3.97	0.500	3480	6545	6566	0.325	1.81	327
N	3	3	3	3	3	3	3	3	3
平均值	3.00	3.93	0.500	3260	6522	6545	0.352	1.89	326
SD	0.000	0.03	0.000	236	708	711	0.030	0.09	35
CV%	0.000	0.785	0.000	7.25	10.8	10.9	8.65	4.90	10.8

[0285] 表7

[0286] JPX-0371的PK数据

[0287]

动物	用于 $t_{1/2}$ 的 No pts	$t_{1/2}$ (h)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h*ng/mL)	AUC_{Inf} (h*ng/mL)	AUC_{Extr} (%)	MRT (h)	AUC/D (h*mg/mL)
小鼠 1	3.00	0.574	0.250	1600	1895	1912	0.875	0.911	94.7
小鼠 2	3.00	0.503	0.500	2050	2830	2845	0.528	0.920	142
小鼠 3	3.00	0.906	0.083	2290	2709	2713	0.157	1.02	135
N	3	3	3	3	3	3	3	3	3
平均值	3.00	0.661	0.278	1980	2478	2490	0.520	0.95	124
SD	0.00	0.215	0.210	350	509	505	0.359	0.06	25
CV%	0.000	32.5	75.6	17.7	20.5	20.3	69.1	6.21	20.5

[0288] 类似地,对于化合物JPX-303、JPX-320、JPX-313和JPX-062获得的 $t_{1/2}$ (hr)分别是0.35、0.861、0.31和0.94。

[0289] 将理解,治疗中所需的本发明化合物的量不仅随所选择的特定化合物而变化,而且随给予途径、需要治疗的症状的性质和患者的年龄和症状变化,并且最终将由主治医师决定。通常,给予的量将凭经验确定,典型地在约10 μ g至100mg/kg接受者体重的范围内。

[0290] 所期望的剂量可以方便地以单次剂量或以适当间隔给予的分开剂量提供(例如每天两次、三次、四次或更多次剂量)。

[0291] 药物组合物包括但不限于适于口服(包括口腔和舌下)、透皮或肠胃外(包括肌内、皮下和静脉内)给予或适于通过吸入给予的形式的那些。

[0292] 在适当情况下,制剂可以方便地以离散剂量单位存在并且可以通过药学领域中熟知的任何方法来制备。用于制备药物组合物的方法可以包括以下步骤:使本文限定的化合物与药学上可接受的赋形剂结合,然后如果必要的话,将产品成型为所希望的制剂,包括当希望时施用包衣。

[0293] 适合口服给予的药物组合物可以方便地作为离散单位存在,诸如各自含有预定量的活性成分的胶囊、扁囊剂或片剂;作为粉末或颗粒;作为溶液、悬浮液或作为乳液。用于口服给予的片剂和胶囊可以含有常规的赋形剂,诸如粘合剂、填料、润滑剂、崩解剂或润湿剂。片剂可以根据本领域熟知的方法进行包衣。口服液体制剂可以呈例如水性或油性悬浮液、溶液、乳液、糖浆或酏剂的形式,或可以呈用于在使用前用水或其他适合的载体构建的干燥产品存在。此类液体制剂可以含有常规添加剂,诸如悬浮剂、乳化剂、非水性载体(其可以包括食用油)或防腐剂。本文所定义的化合物和组合还可配制用于肠胃外给予(例如通过注射,例如快速注射(bolus injection)或连续输注),并且可以单位剂型存在于安瓿、预填充注射器、小体积输注或具有添加的防腐剂的多剂量容器中。组合物可以采取这样的形式,如

在油性或水性载体中的悬浮液、溶液或乳液,并且可以包含配制剂,诸如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。可替代地,该活性成分可以以粉末形式,通过无菌固体的无菌分离或通过从溶液中冻干而获得,用于与一种适合的载体(例如无菌水或盐水)在使用前一起构建。

[0294] 适合于在口中局部给予的组合物包括锭剂,这些锭剂包括在调味基质(通常是蔗糖和阿拉伯胶或黄芪胶)中的活性成分;糖果锭剂(pastilles),其包含在惰性基质如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶中的活性成分;和在合适的液体载体中包含活性成分的漱口剂。

[0295] 对于通过吸入给予,本文限定的化合物和组合可以采取干粉组合物的形式,例如化合物和适合的粉末基质(诸如乳糖或淀粉)的粉末混合物。该粉末组合物可以以单位剂型存在于例如胶囊或药筒(cartridge)或例如粉末可借助吸入器或吹入器从其给予的明胶或泡罩包装中。

[0296] 这些化合物是STAT3/STAT5抑制剂,非常像在W02013177534中描述的那些,预期本文描述的化合物将具有相同的效用,具有相似或更高的用于治疗癌症的活性,如例如胰腺癌、多发性骨髓瘤、脑癌和乳腺癌,同时具有更长的清除率,使这些化合物成为更好的候选药物。

[0297] 虽然已经结合其具体实施例描述了本公开,但应理解的是它能够进一步修改并且本申请旨在覆盖任何变体,总体上遵循本公开的原理并且包括在已知范围内的与本公开的此类偏离来使用或适配本公开,或本公开所属领域的常规实践,并且可应用于上文所述的必要特征,以及如下所述在所附权利要求的范围内。

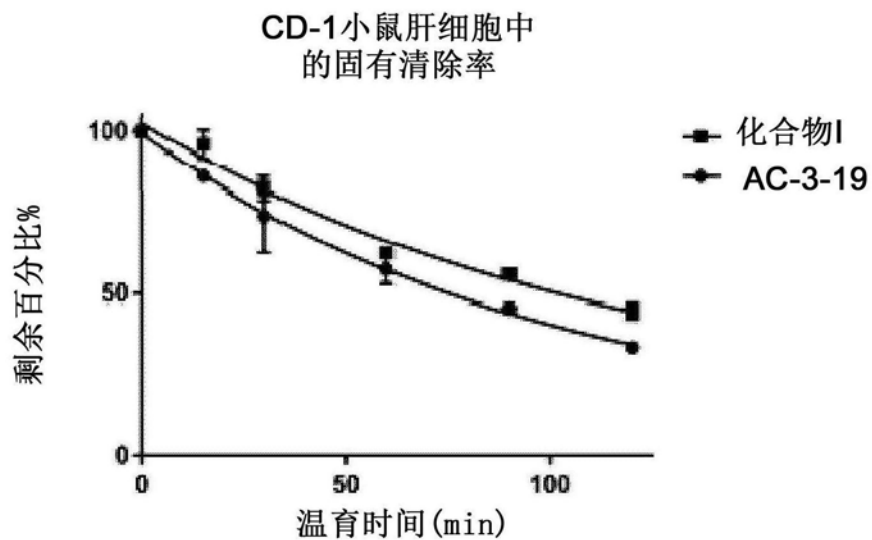


图1

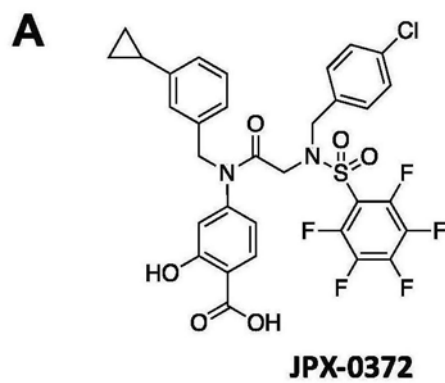


图2A

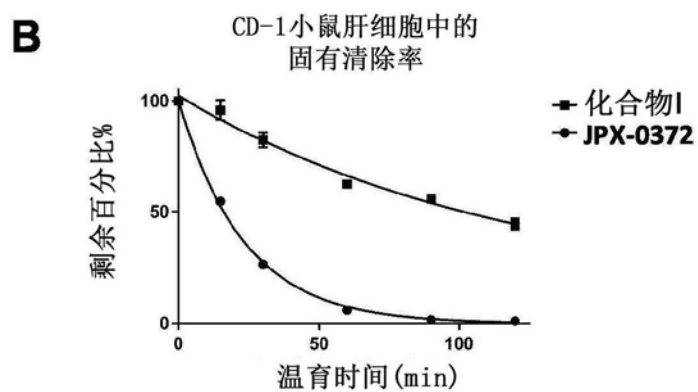


图2B

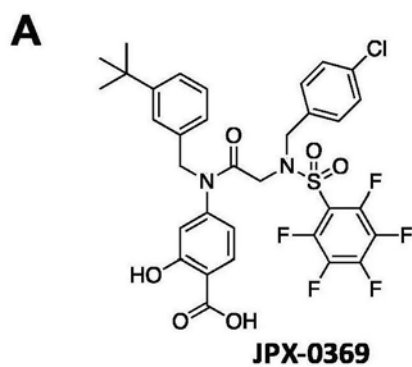


图3A

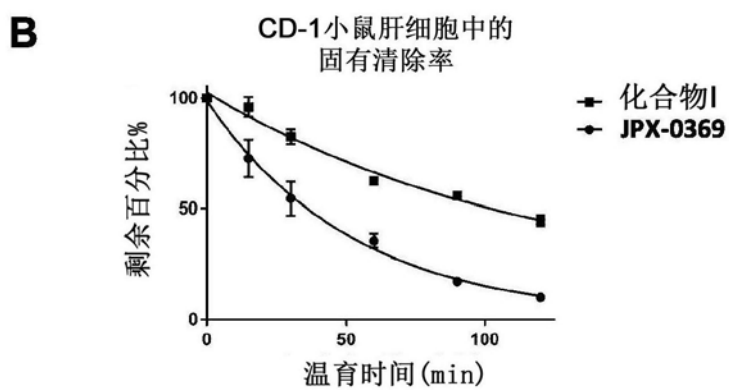


图3B

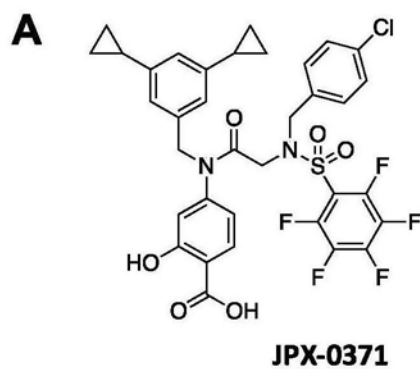


图4A

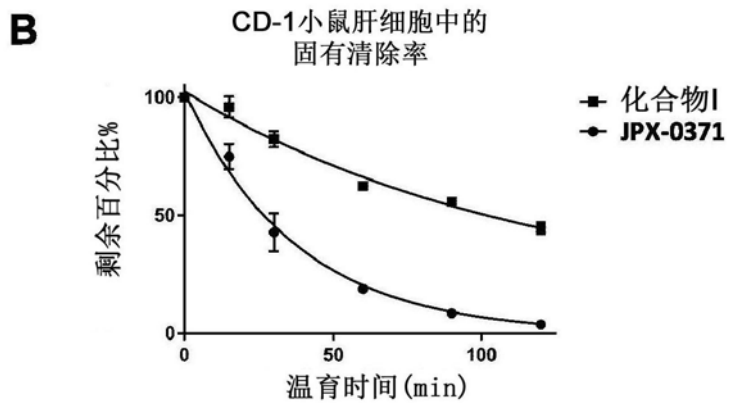


图4B

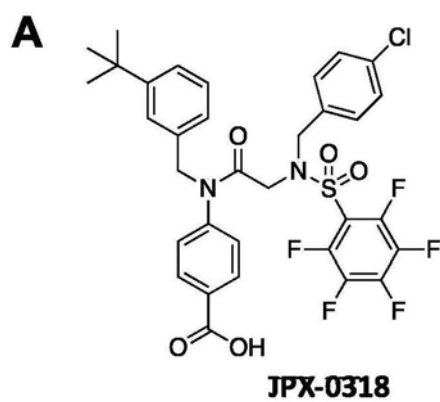


图5A

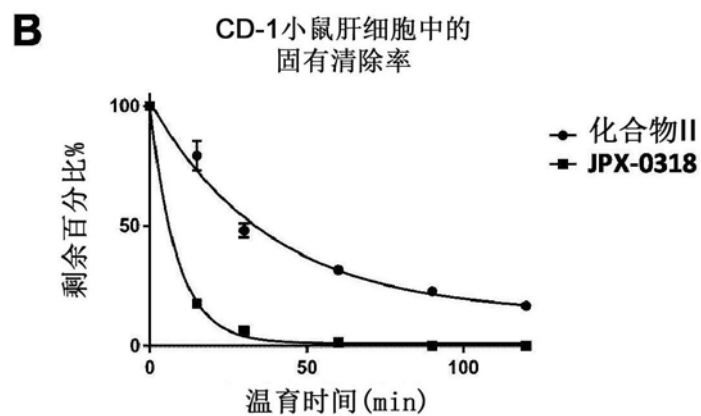


图5B

IP给予之后CD-1小鼠中的PK研究

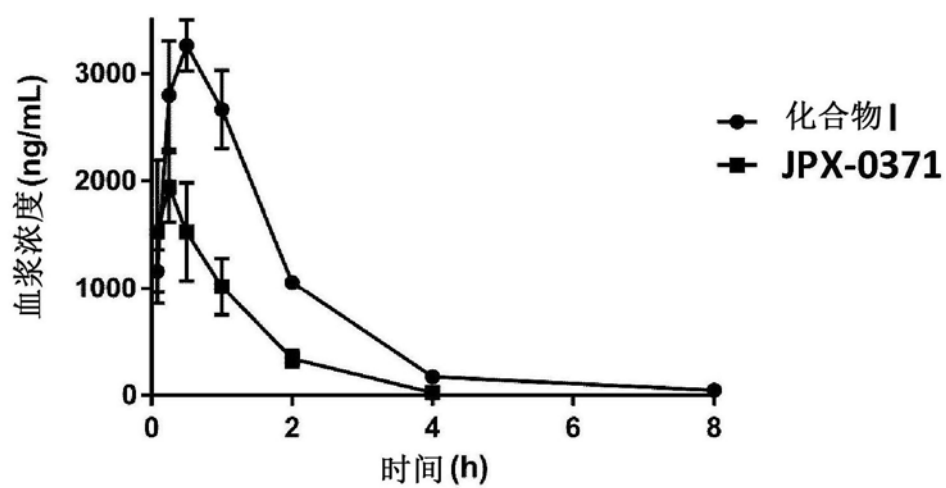


图6