



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106794171 B

(45)授权公告日 2020.03.24

(21)申请号 201580032547.2

C07D 487/10(2006.01)

(22)申请日 2015.04.16

(56)对比文件

(65)同一申请的已公布的文献号

CN 101528223 A, 2009.09.09,

申请公布号 CN 106794171 A

CN 102712650 A, 2012.10.03,

(43)申请公布日 2017.05.31

CN 103635473 A, 2014.03.12,

(30)优先权数据

CN 101400679 A, 2009.04.01,

61/980747 2014.04.17 US

CN 103717605 A, 2014.04.09,

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

CN 103635473 A, 2014.03.12,

2016.12.16

CN 103717605 A, 2014.04.09,

(86)PCT国际申请的申请数据

Antonia F. Stepan等. Application of the Bicyclo[1.1.1]pentane Motif as a Nonclassical Phenyl Ring Bioisostere in the Design of a Potent and Orally Active γ -Secretase Inhibitor.《Journal of Medicinal Chemistry》.2012, 第55卷第3414-3424页.

PCT/US2015/026098 2015.04.16

Antonia F. Stepan等. Application of the Bicyclo[1.1.1]pentane Motif as a Nonclassical Phenyl Ring Bioisostere in the Design of a Potent and Orally Active γ -Secretase Inhibitor.《Journal of Medicinal Chemistry》.2012, 第55卷第3414-3424页.

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/161032 EN 2015.10.22

审查员 范鑫萌

(73)专利权人 密歇根大学董事会

地址 美国密歇根州

权利要求书3页 说明书40页 附图3页

(72)发明人 S.王 A.阿圭拉 L.刘 J.卢

D.麦凯彻恩

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 罗文锋 万雪松

(51)Int.Cl.

A61K 31/407(2006.01)

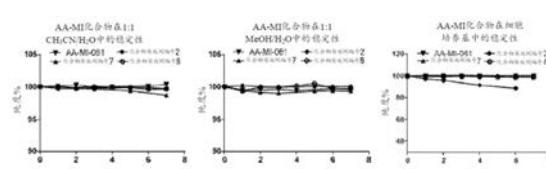
A61P 35/00(2006.01)

(54)发明名称

MDM2抑制剂和使用其的治疗方法

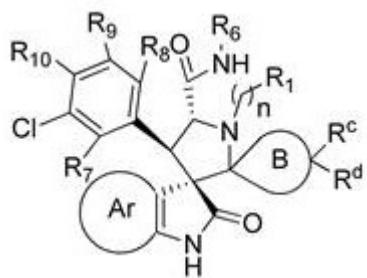
(57)摘要

本发明公开了MDM2和MDM2相关蛋白质的抑制剂以及含有其的组合物。还公开了使用所述MDM2抑制剂治疗其中抑制p53与MDM2之间的相互作用会提供益处的疾病和病况,如癌症的方法。

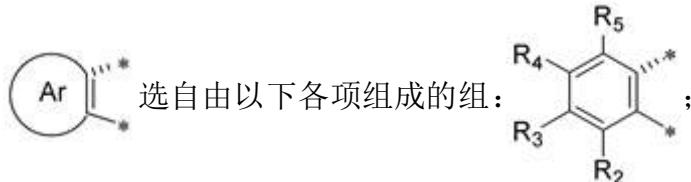


在图1A (1:1 CH₃CN:H₂O)、图1B (1:1 MeOH: H₂O)、以及图1C (细胞培养基) 中AA-MI-061, 化合物实施例编号2, 化合物实施例编号7以及化合物实施例编号8的化学稳定性比较

1. 一种具有以下结构式的化合物：



其中



R2、R3、R4、R5、R7、R8、R9以及R10独立地选自由H、F、Cl以及CH3组成的组；

B是

R^c和R^d是环B的一个碳原子上的取代基，其中

R^c是H、C₁₋₃烷基、C₁₋₃亚烷基OR^a、OR^a或卤代；

R^d是H、C₁₋₃烷基、C₁₋₃亚烷基OR^a、OR^a或卤代；

R₁是H或未取代的C₁₋₄烷基；

n是0、1或2；

R₆是

R^e是-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^aR^b或-C(=O)NHSO₂CH₃，

R^a是氢或未取代的C₁₋₄烷基；并且

R^b是氢或未取代的C₁₋₄烷基；

或其药学上可接受的盐。

2. 如权利要求1所述的化合物，其中n是0或1。

3. 如权利要求2所述的化合物，其中R₁是H或CH₃。

4. 如前述权利要求1至3中任一项所述的化合物，其中-(CH₂)_n-R₁是H、CH₃或CH₂CH₃。

5. 如前述权利要求1至3中任一项所述的化合物，其中R₂是H。

6. 如前述权利要求1至3中任一项所述的化合物，其中R₃是Cl。

7. 如前述权利要求1至3中任一项所述的化合物，其中R₄是H。

8. 如前述权利要求1至3中任一项所述的化合物，其中R₅是H。

9. 如前述权利要求1至3中任一项所述的化合物，其中R₄和R₅是H。

10. 如前述权利要求1至3中任一项所述的化合物，其中R₇是F。

11. 如前述权利要求1至3中任一项所述的化合物，其中R₈、R₉以及R₁₀中的每一个是H。

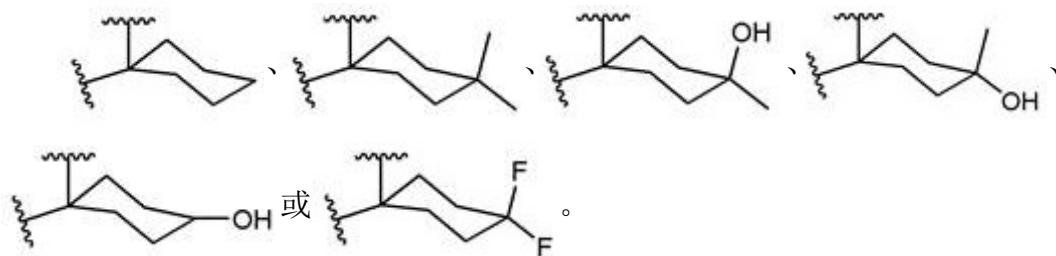
12. 如前述权利要求1至3中任一项所述的化合物，其中R^a和R^b单独地是H、CH₃或CH₂CH₃。

13. 如前述权利要求1至3中任一项所述的化合物，其中R^c和R^d单独地是H、卤代、OH、CH₃、

CH₂CH₃或CH₂OH。

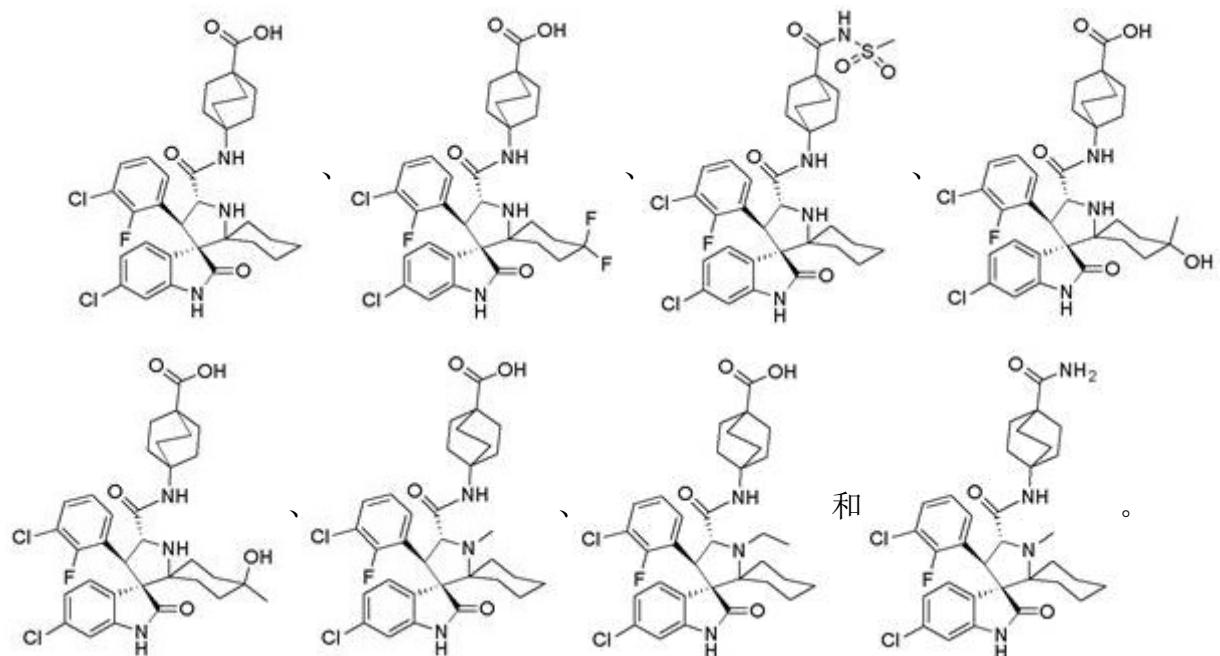
14. 如前述权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中R^c和R^d是F和H和H、OH和CH₃、OH和H、CH₃和CH₃、CH₃和OH、H和OH、CH₂CH₃和CH₂CH₃、或CH₂OH和CH₂OH。

15. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中R^c和R^d连同环B一起形成:



16. 如前述权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中R^e是-C(=O)OH、-C(=O)NH₂或-C(=O)NHSO₂CH₃。

17. 一种化合物,所述化合物选自由以下各项组成的组:



18. 一种组合物,所述组合物包含(a)如权利要求1所述的化合物;(b)任选的可用于治疗其中抑制MDM2和MDM2相关蛋白质将提供益处的疾病或病况的第二治疗剂;以及(c)赋形剂和/或药学上可接受的载体。

19. 如权利要求18所述的组合物,其中所述第二治疗剂包括可用于治疗过度增殖性疾病的化学治疗剂。

20. 根据权利要求1至17中任一项所述的化合物用于制造用于治疗MDM2抑制剂所适用于的疾病或病况的药物的用途。

21. 如权利要求20所述的用途,其中所述疾病或病况是过度增殖性疾病。

22. 如权利要求21所述的用途,其中所述过度增殖性疾病是癌症。

23. 如权利要求20所述的用途,所述治疗还包括施用治疗有效量的可用于治疗所述疾病或病况的第二治疗剂。

24. 如权利要求23所述的用途,其中所述疾病是癌症并且所述第二治疗剂是手术、化学

治疗剂、以及放射中的一种或多种。

25. 一种用于人类药用的试剂盒,所述试剂盒包括(a)容器;(b1)经过包装的组合物,所述组合物包含如权利要求1所述的化合物作为MDM2抑制剂;以及任选的(b2)经过包装的包含可用于治疗所关注的疾病或病况的第二治疗剂的组合物;以及(c)含有所述一种或多种组合物的使用说明的包装插页。

MDM2抑制剂和使用其的治疗方法

技术领域

[0001] 本发明涉及MDM2和MDM2相关蛋白质的抑制剂以及治疗其中抑制MDM2和MDM2相关蛋白质会提供益处的病况和疾病的治疗方法。

背景技术

[0002] 侵袭性癌细胞表型是导致细胞内信号转导通路失调的多种遗传改变和表观遗传改变的结果 (Ponder, *Nature* 411:336 (2001))。癌细胞通常不能执行细胞凋亡程序,并且由于正常的细胞凋亡机制中的缺陷而缺乏适当的细胞凋亡被认为是癌症的标志 (Lowe等, *Carcinogenesis* 21:485 (2000))。癌细胞由于正常的细胞凋亡机制中的缺陷而不能执行细胞凋亡程序往往与对化学治疗、放射、或免疫治疗诱导的细胞凋亡的抗性增加有关。不同来源的人类癌症由于细胞凋亡缺陷而对当前的治疗方案具有原发性抗性或获得性抗性是当前癌症治疗中的一个主要问题 (Lowe等, *Carcinogenesis* 21:485 (2000); Nicholson, *Nature* 407:810 (2000))。因此,当前和未来致力于设计和开发新的分子靶标特异性抗癌治疗以提高癌症患者的存活率和生活质量的努力必须包括特异性靶向对细胞凋亡的癌细胞抗性的策略。

[0003] p53肿瘤抑制因子在控制细胞周期进展、衰老、以及细胞凋亡中起着重要作用 (Vogelstein等, *Nature* 408:307 (2000); Goberdhan, *Cancer Cell* 7:505 (2005))。MDM2和p53是自调节反馈回路的一部分 (Wu等, *Genes Dev.* 7:1126 (1993))。MDM2在转录上是由p53和MDM2激活的,进而,通过至少三种机制来抑制p53活性 (Wu等, *Genes Dev.* 7:1126 (1993))。第一,MDM2蛋白直接结合到p53反式激活结构域,并且因此抑制p53介导的反式激活。第二,MDM2蛋白含有核输出信号序列,并且在结合到p53时,诱导p53的核输出,从而阻止p53与所靶向的DNA结合。第三,MDM2蛋白是一种E3泛素连接酶并且在结合到p53时,能够促进p53降解。

[0004] 尽管基于高亲和力肽的MDM2抑制剂在过去已经被成功设计出 (Garcia-Echeverria等, *Med. Chem.* 43:3205 (2000)),但是这些抑制剂由于它们不佳的细胞渗透性和体内生物利用度而不是合适的治疗分子。在近几年内,已经有报道发现强效的非肽小分子MDM2抑制剂。参见例如美国专利号7,851,626;8,088,815;7,759,383;7,737,174;和8,629,141;美国专利申请公开号2012/0046306;2010/0152190;2011/0112052;2012/0122947;国际专利申请公开WO 2011/153509;WO 2013/049250;文献:Vassilev等, *Science* 2004, 303, 844-48;Vu等, *ACS Med. Chem. Lett.*, 2013, 4 (5), 466-69;Zhang等, *ACS Med. Chem. Lett.*, 2014, 5 (2), 124-27;Ding等, *J. Med. Chem.*, 2013, 56 (14), 5979-83;Shu等, *Org. Process Res. Dev.*, 2013, 17 (2), 247-56;Zhao等, *J. Med. Chem.*, 2013, 56 (13), 5553-61;Zhao等, *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, 135 (19), 7223-34;Sun等, *J. Med. Chem.*, 2014, 57 (4), 1454-72;Turiso等, *J. Med. Chem.*, 2013, 56 (10), 4053-70;以及Rew等, *J. Med. Chem.*, 2012, 55 (11), 4936-54。尽管有这些重大的进展,但是仍需要鉴定强效的非肽MDM2抑制剂,这些抑制剂具有合适的生理化学特性和药理学特性以允许在治疗应用中使用这些抑制剂。

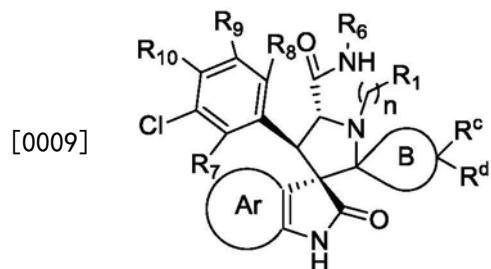
[0005] 本发明提供了被设计成抑制MDM2-p53相互作用，并且因此激活p53和p53相关蛋白的功能以用于治疗应用的化合物。

发明内容

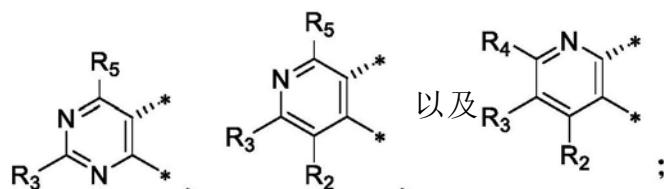
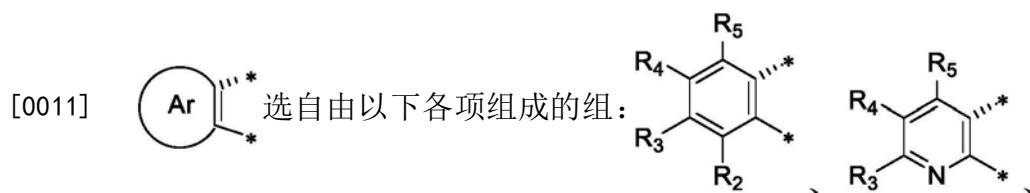
[0006] 本发明涉及MDM2和MDM2相关蛋白质的抑制剂、包含所述抑制剂的组合物、以及使用所述抑制剂治疗性治疗其中抑制MDM2和MDM2相关蛋白质活性会提供益处的病况和疾病的方法。

[0007] 本发明因此提供了结构式(I)的化合物，所述化合物不仅表现出它们的化学溶液稳定性的提高，而且还表现出出乎意料的提高的抗肿瘤活性，包括在人类骨肉瘤的动物模型中实现完全的肿瘤消退。

[0008] 更具体地说，本发明涉及具有结构式(I)的化合物：



[0010] 其中



[0012] B是C4-7碳环；

[0013] R1是H、取代或未取代的C1-4烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、OR^a或NR^aR^b；

[0014] n是0、1或2；

[0015] R₂、R₃、R₄、R₅、R₇、R₈、R₉、以及R₁₀独立地选自由H、F、Cl、CH₃、以及CF₃组成的组；

[0016] R₆是

[0017] R^a是氢或取代或未取代的C₁₋₄烷基；

[0018] R^b是氢或取代或未取代的C₁₋₄烷基；

[0019] R^c和R^d是环B的一个碳原子上的取代基，其中

[0020] R^c是H、C₁₋₃烷基、C₁₋₃亚烷基OR^a、OR^a、或卤代；

[0021] R^d是H、C₁₋₃烷基、C₁₋₃亚烷基OR^a、OR^a、或卤代；或

[0022] R^c 和 R^d 与它们所连接的碳一起形成4元至6元螺环取代基,所述取代基任选地含有氧原子;并且

[0023] R^e 是 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^b$ 、或 $-C(=O)NHSO_2CH_3$,或

[0024] 其药学上可接受的盐。

[0025] 在一个实施方案中,本发明提供了一种治疗病况或疾病的方法,所述方法是通过向有需要的个体施用治疗有效量的结构式(I)的化合物来实现的。所关注的疾病或病况是可通过抑制MDM2和MDM2相关蛋白质来治疗的,例如癌症或过度增殖性病症。

[0026] 结构式(I)的化合物抑制p53或p53相关蛋白质与MDM2或MDM2相关蛋白质之间的相互作用。因此,在另一个实施方案中,提供了在含有功能性p53或p53相关蛋白质的细胞中诱导衰老、细胞周期停滞、和/或细胞凋亡的方法,所述方法包括使所述细胞与结构式(I)的化合物接触。

[0027] 再另一个实施方案提供了在患者中治疗、改善、或预防过度增殖性疾病的方法,所述疾病例如癌症,例如肾上腺皮质癌、晚期癌症、肛门癌、再生障碍性贫血、胆管癌、膀胱癌、骨癌、骨转移、成人脑/CNS肿瘤、儿童脑/CNS肿瘤、乳腺癌、男性乳腺癌、儿童癌症、未知原发性癌症、巨淋巴结增生病(Castleman disease)、宫颈癌、结肠/直肠癌、子宫内膜癌、食道癌、尤文氏肿瘤家族(Ewing family of tumors)、眼癌、胆囊癌、胃肠道类癌肿瘤、胃肠道间质瘤(GIST)、妊娠滋养细胞疾病、霍奇金氏病(Hodgkin disease)、卡波西肉瘤(Kaposi sarcoma)、肾癌、喉和下咽癌、成人急性淋巴细胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓单核细胞性白血病(CMML)、儿童白血病、肝癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、肺类癌肿瘤、皮肤淋巴瘤、恶性间皮瘤、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征、鼻腔和鼻旁窦癌、鼻咽癌、成神经细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、儿童非霍奇金淋巴瘤、口腔和口咽癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、阴茎癌、垂体瘤、前列腺癌、成视网膜细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、肉瘤-成人软组织癌、基底皮肤癌和鳞状细胞皮肤癌、皮肤癌-黑色素瘤、小肠癌、胃癌、睾丸癌、胸腺癌、甲状腺癌、子宫肉瘤、阴道癌、外阴癌、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(Waldenstrom macroglobulinemia)、或韦尔姆斯氏肿瘤(Wilms Tumor),所述方法包括向所述患者施用结构式(I)的化合物。

[0028] 本发明的另一个实施方案提供了一种组合物,所述组合物包含(a)结构式(I)的MDM2抑制剂以及(b)赋形剂和/或药学上可接受的载体。

[0029] 本发明的另一个实施方案是将包含结构式(I)的化合物和第二治疗活性剂的组合物用于治疗个体的其中抑制MDM2和MDM2相关蛋白质会提供益处的疾病或病况的方法中。

[0030] 在另一个实施方案中,提供了保护哺乳动物的正常(例如非过度增殖性)细胞免受化学治疗剂和治疗的毒性副作用的方法。这种方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的一种或多种结构式(I)的化合物。

[0031] 在另一个实施方案中,本发明提供了包含结构式(I)的MDM2抑制剂和任选的第二治疗剂的组合物用于制造用于治疗所关注的疾病或病况,例如癌症的药物的用途。

[0032] 本发明的再另一个实施方案提供了一种用于人类药用的试剂盒,所述试剂盒包括(a)容器;(b1)经过包装的包含结构式(I)的MDM2抑制剂的组合物;以及任选的(b2)经过包装的包含可用于治疗所关注的疾病或病况的第二治疗剂的组合物;以及(c)含有所述一种或多种组合物的使用说明的包装插页,所述组合物在治疗所述疾病或病况中被同时或依次

施用。

[0033] 结构式(I)的MDM2抑制剂和第二治疗剂(例如抗癌剂)可以作为单一单位剂量被共同施用或作为多单位剂量被单独施用,其中在第二治疗剂之前施用结构式(I)的MDM2抑制剂,或反之亦然。设想的是,可以施用一个或多个剂量的结构式(I)的MDM2抑制剂和/或一个或多个剂量的第二治疗剂。

[0034] 在一个实施方案中,同时施用结构式(I)的MDM2抑制剂和第二治疗剂。在相关的实施方案中,结构式(I)的MDM2抑制剂和第二治疗剂是从单一组合物或从不同的组合物中被施用的。在另一个实施方案中,依次施用结构式(I)的MDM2抑制剂和第二治疗剂。如本发明中所用的结构式(I)的MDM2抑制剂可以每剂约0.005毫克至约500毫克、每剂约0.05毫克至约250毫克、或每剂约0.5毫克至约100毫克的量施用。

[0035] 根据以下对优选的实施方案的详细说明,本发明的这些和其它实施方案和特征将变得显而易见。

附图说明

[0036] 图1A含有在1:1的CH₃CN/H₂O中化合物AA-MI-061、化合物编号2、化合物编号7、以及化合物编号8的纯度%与时间(天数)的关系图表。

[0037] 图1B含有在1:1的MeOH/H₂O中化合物AA-MI-061、化合物编号2、化合物编号7、以及化合物编号8的纯度%与时间(天数)的关系图表。

[0038] 图1C含有在细胞培养基中化合物AA-MI-061、化合物编号2、化合物编号7、以及化合物编号8的纯度%与时间(天数)的关系图表。

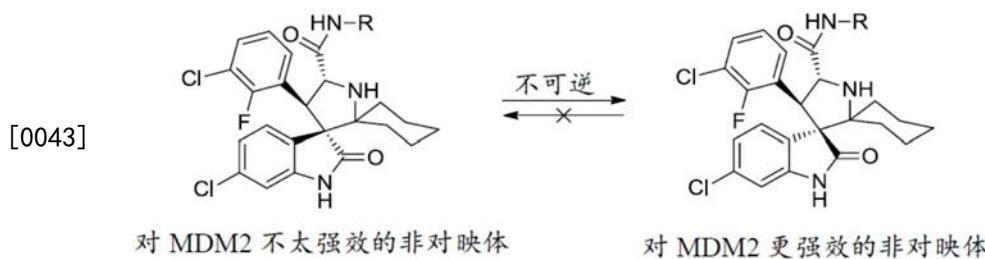
[0039] 图2A含有平均肿瘤体积(mm³)与时间(天数)的关系图表,该图表示出了各种所测试的化合物在SJS-1异种移植模型中的肿瘤消退的功效。

[0040] 图2B含有平均肿瘤体积(mm³)与时间(天数)的关系图表,该图表示出了各种所测试的化合物在SJS-1异种移植模型中的肿瘤消退的功效。

[0041] 图3含有平均肿瘤体积(mm³)与时间(天数)的关系图表,该图表示出了化合物编号8的各种剂量和给药方案在SJS-1异种移植模型中的肿瘤消退的功效。

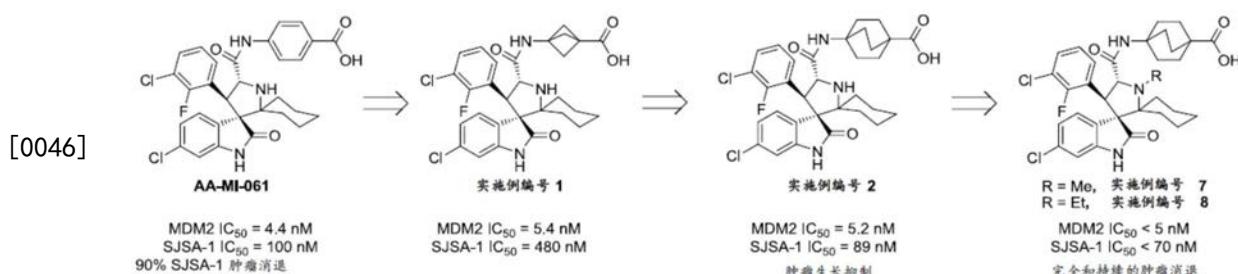
具体实施方式

[0042] 基于螺羟吲哚的拮抗剂是一类p53-MDM2相互作用抑制剂并且描述于美国专利号7,759,383、美国专利号7,737,174、以及美国专利号8,629,141中。一些螺羟吲哚MDM2抑制剂在质子溶液中快速地从一种非对映体转化成三种其它非对映体(Zhao等,J Am Chem Soc.2013,135(19):7223-34)。已作出努力来提高螺羟吲哚MDM2抑制剂的化学稳定性,如美国专利号8,629,141中所述的那些。举例来说,方案1中所示的化合物被证实快速地从不太强效的非对映体异构化成在美国专利号8,629,141中作为MDM2抑制剂的更强效的并且在化学上更稳定的非对映体。



[0044] 方案1: 对MDM2不太强效的非对映体向对MDM2更强效的非对映体的转化。

[0045] 当羧酰胺取代基R是苯甲酸时,如在AA-MI-061中,所述化合物表现出对MDM2的高结合亲和力、在SJSA-1细胞中强效的细胞生长抑制以及在带有SJSA-1异种移植植物的SCID小鼠中90%的肿瘤消退(以100mg/kg,每日给药一次)(图2A)。含有苯甲酸羧酰胺取代基的若干其它类别的螺羟吲哚化合物(美国专利申请公开US 20110130398(2011年);Shu等,Org.Process Res.Dev.,2013,17(2),247-56;以及Zhang等,ACS Med.Chem.Lett.,2014,5(2),124-27)和吡咯烷(Ding等,J.Med.Chem.,2013,56(14),5979-83;以及美国专利申请公开US 20100152190(2010年))已经显示出对MDM2的高结合亲和力、在动物中良好的口服药物代谢动力学、以及在人类癌症的动物模型中的强抗肿瘤活性。这些促使我们去探究对苯甲酸基团的置换以设计新的MDM2抑制剂(方案II)。



[0047] 方案2: 利用苯甲酸基团的置换所设计的新的MDM2抑制剂。

[0048] 根据本发明,AA-MI-061中羧酰胺的苯甲酸取代基被非经典的苯甲酸生物电子等排体(J.Med.Chem.2012,55,3414)置换,所述生物电子等排体诸如双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸基或双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸基,它们分别产生化合物编号1和化合物编号2(方案2)。虽然化合物编号1维持对MDM2蛋白的高结合亲和力,但是与AA-MI-061相比,它在SJSA-1细胞中的细胞生长抑制活性方面具有降低的效力。另一方面,含有双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸基的化合物编号2维持对MDM2蛋白的高结合亲和力以及在SJSA-1细胞中强效的细胞生长抑制活性,所述活性类似于对于AA-MI-061所获得的效力。然而,化合物编号2仍仅显示出不太大的抗肿瘤活性,只是在带有SJSA-1异种移植肿瘤的小鼠中抑制生长而没有实现肿瘤消退(图2B)。

[0049] 为了提高化合物编号2在动物中的抗肿瘤活性,吡咯烷氮的烷基化产生了一系列化合物,包括化合物编号7和化合物编号8。化合物编号7和化合物编号8保持对MDM2的高结合亲和力并且在溶液中是稳定的(图1)。出乎意料的是,化合物编号7和化合物编号8在带有SJSA-1异种移植肿瘤的小鼠中显示出比化合物编号2强得多的抗肿瘤活性。确切地说,化合物编号7和化合物编号8在带有SJSA-1异种移植肿瘤的小鼠中表现出完全和持续的肿瘤消退(图2B)。

[0050] 因此本文提供了结构式(I)的化合物,所述化合物抑制p53或p53相关蛋白质与

MDM2或MDM2相关蛋白质之间的相互作用。通过抑制MDM2或MDM2相关蛋白质对p53或p53相关蛋白质的负效应,本发明的化合物使细胞对细胞凋亡和/或细胞周期停滞的诱导剂增敏。在一个实施方案中,本发明的化合物诱导细胞凋亡和/或细胞周期停滞。因此,本文还提供了使细胞对细胞凋亡和/或细胞周期停滞的诱导剂增敏的方法以及在细胞中诱导细胞凋亡和/或细胞周期停滞的方法。所述方法包括使所述细胞与一种或多种具有结构式(I)的化合物单独接触或与一种或多种具有结构式(I)的化合物和一种或多种另外的药剂,例如细胞凋亡诱导剂或细胞周期破坏剂的组合接触。

[0051] 如本文所用的术语“MDM2相关蛋白质”指的是与MDM2具有至少25%序列同源性并且与p53或p53相关蛋白质相互作用并抑制p53或p53相关蛋白质的蛋白质。MDM2相关蛋白质的实例包括但不限于MDMX。

[0052] 如本文所用的术语“功能性p53”指的是在正常水平、高水平或低水平表达的野生型p53和p53的突变变体或等位基因变体,这些变体保留野生型p53的活性的至少约5%,例如野生型活性的至少约10%、约20%、约30%、约40%、约50%、或更多。

[0053] 如本文所用的术语“p53相关蛋白质”指的是与p53具有至少25%序列同源性,具有肿瘤抑制因子活性,并且通过与MDM2或MDM2相关蛋白质的相互作用而受到抑制的蛋白质。p53相关蛋白质的实例包括但不限于p63和p73。

[0054] 术语“疾病”或“病况”表示通常被认为是病理状态或病理功能并且可以特定的体征、症状和/或功能失调的形式表现出来的紊乱和/或异常。如下文所示,结构式(I)的化合物是p53和p53相关蛋白质与MDM2和MDM2相关蛋白质之间相互作用的强效抑制剂,并且可以用于治疗其中这样的抑制会提供益处的疾病和病况。

[0055] 术语“其中抑制MDM2或MDM2相关蛋白质会提供益处的疾病或病况”涉及其中抑制p53或p53相关蛋白质与MDM2和MDM2相关蛋白质之间的相互作用例如对于该疾病或病况的发作、进展、表现来说是重要的或必要的病况、或已知是通过MDM2抑制剂或MDM2相关蛋白质抑制剂来治疗的疾病或病况。这样的病况的实例包括但不限于癌症。本领域的普通技术人员能够容易地确定化合物是否针对任何特定的细胞类型来治疗由MDM2或MDM2相关蛋白质所介导的疾病或病况,这例如是通过可以便利地用于评估特定化合物的活性的测定来实现。

[0056] 如本文所用的术语“过度增殖性疾病”指的是动物中一群局部的增殖细胞不受正常生长的通常限制所控制的任何病况。过度增殖性病症的实例包括肿瘤、赘生物、淋巴瘤、白血病等。赘生物在不进行侵袭或转移的情况下被认为是良性的,并且在进行这些中的任何一者的情况下被认为是恶性的。“转移性”细胞意指所述细胞可以侵袭邻近的身体结构。增生是细胞增殖的一种形式,它涉及组织或器官中细胞数的增加,而结构或功能没有显著的改变。化生是受控的细胞生长的一种形式,其中一种类型的完全分化的细胞取代另一种类型的分化细胞。

[0057] 激活的淋巴样细胞的病理性生长往往会导致自身免疫性病症或慢性炎症性病况。如本文所用的术语“自身免疫性病症”指的是其中生物体产生识别生物体自身的分子、细胞或组织的抗体或免疫细胞的任何病况。自身免疫性病症的非限制性实例包括自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性肝炎、伯格氏病(Berger's disease)或IgA肾病、乳糜泻、慢性疲劳综合征、克罗恩氏病(Crohn's disease)、皮肌炎、纤维肌痛、移植植物抗宿主病、格雷氏病

(Grave's disease)、桥本氏甲状腺炎 (Hashimoto's thyroiditis)、特发性血小板减少性紫癜、扁平苔藓、多发性硬化、重症肌无力、银屑病、风湿热、风湿性关节炎、硬皮病、休格伦氏综合征 (Sjögren's syndrome)、系统性红斑狼疮、1型糖尿病、溃疡性结肠炎、白癜风等。

[0058] 如本文所用的术语“衰老”指的是非癌二倍体细胞丧失分裂能力并且在某种程度上特征在于端粒功能障碍或缩短的现象。

[0059] 如本文所用的术语“增敏 (sensitize)”和“增敏 (sensitizing)”指的是经由施用第一治疗剂 (例如本文所提供的化合物) 使得动物或动物体内的细胞对第二治疗剂的生物效应 (例如促进或延缓细胞功能的一个方面, 包括但不限于细胞分裂、细胞生长、增殖、侵袭、血管生成、坏死、或细胞凋亡) 更敏感或更具反应性。第一药剂对靶细胞的增敏作用可以被测量为在施用和不施用第一药剂的情况下在施用第二药剂后所观测到的预期生物效应 (例如促进或延缓细胞功能的一个方面, 包括但不限于细胞生长、增殖、侵袭、血管生成、或细胞凋亡) 的差异。增敏细胞的反应相对于在不存在第一药剂的情况下反应可以增加至少约10%、至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约100%、至少约150%、至少约200%、至少约250%、至少300%、至少约350%、至少约400%、至少约450%、或至少约500%。

[0060] 如本文所用的术语“细胞凋亡的失调”指的是细胞经由细胞凋亡进行细胞死亡的能力 (例如倾向性) 中的任何失常。细胞凋亡的失调与多种病况有关或由多种病况所诱导, 所述病况的非限制性实例包括自身免疫性病症 (例如系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、移植植物抗宿主病、重症肌无力、或休格伦氏综合征)、慢性炎症性病况 (例如银屑病、哮喘或克罗恩氏病)、过度增殖性病症 (例如肿瘤、B细胞淋巴瘤、或T细胞淋巴瘤)、病毒感染 (例如疱疹、乳头状瘤、或HIV)、以及其他病况, 如骨关节炎和动脉粥样硬化。应当指出的是, 在所述失调由病毒感染诱导或与病毒感染相关时, 所述病毒感染在失调发生或被观测到时可能是或可能不是可检测的。也就是说, 病毒诱导的失调甚至可以在病毒感染的症状消失之后发生。

[0061] 如本文所用的术语“赘生性疾病”指的是良性 (非癌) 或恶性 (癌) 细胞的任何异常生长。

[0062] 如本文所用的术语“正常细胞”指的是不进行异常生长或分裂的细胞。正常细胞是非癌细胞并且不是任何过度增殖性疾病或病症的一部分。

[0063] 如本文所用的术语“抗赘生物剂”指的是延缓所靶向的 (例如恶性) 赘生物的增殖、生长、或扩散的任何化合物。

[0064] 如本文所用的术语“细胞凋亡调节剂”指的是参与调节 (例如抑制、减少、增加、促进) 细胞凋亡的药剂。细胞凋亡调节剂的实例包括包含死亡结构域的蛋白质, 诸如但不限于 Fas/CD95、TRAMP、TNF RI、DR1、DR2、DR3、DR4、DR5、DR6、FADD、以及 RIP。细胞凋亡调节剂的其它实例包括但不限于 TNF α 、Fas 配体、Fas/CD95 和其它 TNF 家族受体的抗体、TRAIL (也被称为 Apo2 配体或 Apo2L/TRAIL)、TRAIL-R1 或 TRAIL-R2 的抗体、Bcl-2、p53、BAX、BAD、Akt、CAD、PI3 激酶、PP1、以及胱天蛋白酶蛋白质。调节剂广泛地包括 TNF 家族受体和 TNF 家族配体的激动剂和拮抗剂。细胞凋亡调节剂可以是可溶的或膜结合的 (例如配体或受体)。细胞凋亡调节剂包括作为细胞凋亡诱导剂的那些, 如 TNF 或 TNF 相关配体, 特别是 TRAMP 配体、Fas/CD95 配体、TNFR-1 配体、或 TRAIL。

[0065] 术语“第二治疗剂”指的是不同于结构式(I)的MDM2抑制剂并且已知治疗所关注的疾病或病况的治疗剂。举例来说,在癌症是所关注的疾病或病况时,第二治疗剂可以是抗癌剂。

[0066] 如本文所用的术语“抗癌剂”指的是用于治疗过度增殖性疾病,如癌症(例如在哺乳动物中,并且特别是在人类中)的任何治疗剂(例如化学治疗性化合物和/或分子治疗性化合物)、反义治疗、放射治疗、或手术干预。

[0067] 如本文所用的术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”、“治疗(treatment)”等指的是消除、减轻、或改善疾病或病况、和/或与其相关的症状。尽管并不排除,但是治疗疾病或病况并不需要所述疾病、病况、或与其相关的症状被完全消除。如本文所用的术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”、“治疗(treatment)”等可以包括“预防性治疗”,这指的是在未患疾病或病况,但是处于再患疾病或病况或复发疾病或病况风险或易于再患疾病或病况或复发疾病或病况的受试者中降低再患疾病或病况、或先前控制的疾病或病况复发的概率。术语“治疗”和同义词涵盖了向需要这样的治疗的个体施用治疗有效量的本发明的化合物。

[0068] 在本发明的含义内,“治疗”还包括复发预防或阶段预防、以及治疗急性或慢性体征、症状和/或功能失调。治疗可以是以症状为导向的,例如以抑制症状。它可以在短时间内实现、在中期内被导向、或者可以是长期治疗,例如在维持治疗的背景下。

[0069] 如本文所用的术语“治疗有效量”或“有效剂量”指的是在通过本发明的方法施用时足以向有需要的个体有效递送一种或多种活性成分以治疗所关注的病况或疾病的一种或多种活性成分的量。在癌症或其它增殖病症的情况下,治疗有效量的所述药剂可以减少(即在某种程度上延缓并且优选地阻止)有害的细胞增殖;减少癌细胞数目;减小肿瘤大小;抑制(即在某种程度上延缓并且优选地阻止)癌细胞浸润到外周器官中;抑制(即在某种程度上延缓并且优选地阻止)肿瘤转移;在某种程度上抑制肿瘤生长;减少MDM2和MDM2相关蛋白质与p53和p53相关蛋白质的相互作用;和/或在某种程度上将与癌症相关的症状中的一个或多个缓解至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、或100%。就所施用的化合物或组合物阻止生长和/或杀灭现有的癌细胞来说,它可以具有细胞抑制性和/或细胞毒性。

[0070] 术语“容器”意指适用于储存、运输、分配和/或处理药物产品的任何贮器和其闭合件。

[0071] 术语“插页”意指伴随药物产品的信息,所述信息提供了有关如何施用所述产品的说明、以及允许医师、药剂师、以及患者作出有关所述产品的使用的知情决定所需的安全性和功效数据。包装插页一般被认为是药物产品的“标签”。

[0072] “并行施用”、“组合施用”、“同时施用”以及类似的短语意指向所治疗的受试者并行地施用两种或更多种药剂。“并行地”意指同时或者按照任何顺序在不同的时间点依次施用每一种药剂。然而,如果不同时施用,那么意指它们是按一定的顺序向个体施用并且在时间上是足够接近的以提供所期望的治疗作用并且可以起协同作用。举例来说,结构式(I)的MDM2抑制剂可以与第二治疗剂同时或按照任何顺序在不同的时间点依次施用。本发明的MDM2抑制剂和第二治疗剂可以任何适当的形式并且通过任何合适的途径分开施用。在本发

明的MDM2抑制剂和第二治疗剂不是被并行施用时,应当了解的是,它们可以按照任何顺序向有需要的受试者施用。举例来说,本发明的MDM2抑制剂可以在施用第二治疗剂治疗模式(例如放射治疗)之前(例如之前5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周、或12周)、同时、或之后(例如之后5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周、或12周)向有需要的个体施用。在各种实施方案中,结构式(I)的MDM2抑制剂和第二治疗剂是相隔1分钟、相隔10分钟、相隔30分钟、相隔少于1小时、相隔1小时、相隔1小时至2小时、相隔2小时至3小时、相隔3小时至4小时、相隔4小时至5小时、相隔5小时至6小时、相隔6小时至7小时、相隔7小时至8小时、相隔8小时至9小时、相隔9小时至10小时、相隔10小时至11小时、相隔11小时至12小时、相隔不超过24小时或相隔不超过48小时施用的。在一个实施方案中,联合治疗的组分是相隔1分钟至24小时施用的。

[0073] 如本文所用的术语“脉冲式施用”、“脉冲式剂量施用”或“脉冲式给药”指的是向患者间歇性(即不连续)施用结构式(I)的化合物。可用于本公开中的脉冲式剂量施用方案涵盖了向有需要的患者提供治疗有效量的结构式(I)的化合物的任何不连续施用方案。脉冲式给药方案可以使用相较于将用于连续给药方案中的剂量相等的、更低的、或更高的剂量的结构式(I)的化合物。脉冲式剂量施用结构式(I)的化合物的优势包括但不限于安全性提高、毒性降低、暴露增加、功效增加、以及患者依从性提高。当结构式(I)的化合物作为单一药剂被施用或与一种或多种另外的抗癌剂组合施用时,可以实现这些优势。在计划向患者施用结构式(I)的化合物的当天,可以按单次剂量或分次剂量,例如每天一次、每天两次、每天三次、每天四次或更多次来进行施用。在一个实施方案中,具有结构式(I)的化合物在它被计划施用的当天被施用一次(QD)或两次(BID)。

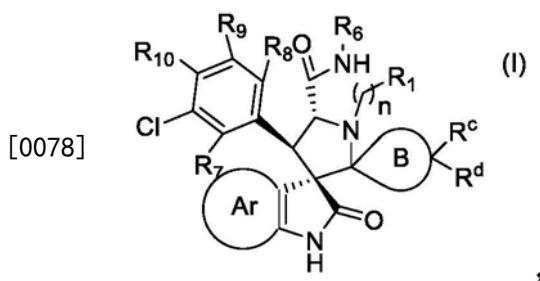
[0074] 除非另外指明,否则在描述本发明的上下文中(特别是在权利要求书的上下文中)术语“一个(种)(a/an)”、“所述”以及类似的指代对象的使用应当被解释成涵盖单数形式和复数形式这两者。除非在本文另外指明,否则在本文对值的范围的表述仅意图用作单独地提及落入该范围内的每一个单独值的简写方法,并且每一个单独值被并入到本说明书中,就如同它在本文中被单独表述一般。除非另外要求保护,否则本文提供的任何和所有实例或示例性语言(例如“如”)的使用意图更好地说明本发明而不对本发明的范围构成限制。本说明书中的任何语言不应当被理解成将任何未要求保护的要素指示为对实施本发明来说是必要的。

[0075] 研究已经确定使用小分子抑制剂靶向p53-MDM2相互作用是一种可行的癌症治疗策略。先前对MDM2抑制剂的发现和早期数据已经证实MDM2-p53相互作用的非肽小分子抑制剂对于治疗其中MDM2和MDM2相关蛋白质起作用的疾病和病况来说具有很大的治疗潜力。

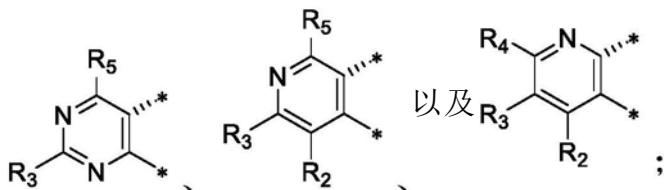
[0076] 本发明涉及MDM2-p53相互作用的一类新的强效并且具特异性的抑制剂。本发明的化合物用作MDM2-p53相互作用的强效拮抗剂。本发明的MDM2抑制剂因此可用于治疗需要这样的治疗的受试者的多种疾病和病况,包括癌症。还提供了治疗具有有害的过度增殖细胞的受试者的方法,所述方法包括向需要这样的治疗的受试者施用治疗有效量的本发明的化合物。还提供了在受试者中预防有害的增殖细胞增殖(如癌症)的方法,所述方法包括以下步骤:向处于患上特征在于有害的增殖细胞的病况风险的受试者施用治疗有效量的结构式

(I)的化合物。

[0077] 本发明涉及具有结构式(I)的MDM2抑制剂：



[0079] 其中



[0081] B是C₄₋₇碳环；

[0082] R₁是H、取代或未取代的C₁₋₄烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、OR^a或NR^aR^b；

[0083] n是0、1、或2；

[0084] R₂、R₃、R₄、R₅、R₇、R₈、R₉、以及R₁₀独立地选自由H、F、Cl、CH₃、以及CF₃组成的组；

[0085] R₆是或；

[0086] R^a是氢或取代或未取代的C₁₋₄烷基；

[0087] R^b是氢或取代或未取代的C₁₋₄烷基；

[0088] R^c和R^d是环B的一个碳原子上的取代基，其中

[0089] R^c是H、C₁₋₃烷基、C₁₋₃亚烷基OR^a、OR^a、或卤代；

[0090] R^d是H、C₁₋₃烷基、C₁₋₃亚烷基OR^a、OR^a、或卤代；或

[0091] R^c和R^d与它们所连接的碳一起形成4元至6元螺环取代基，所述取代基任选地含有氧原子；并且

[0092] R^e是-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^aR^b、或-C(=O)NHSO₂CH₃，或

[0093] 其药学上可接受的盐。

[0094] 结构式(I)的化合物抑制MDM2-p53相互作用并且可用于治疗多种疾病和病况。具体来说，结构式(I)的化合物用于治疗其中抑制MDM2和MDM2相关蛋白质会提供益处的疾病或病况，例如癌症和增殖性疾病的方法中。所述方法包括向有需要的个体施用治疗有效量的结构式(I)的化合物。本发明的方法还包括除结构式(I)的化合物之外还向所述个体施用第二治疗剂。所述第二治疗剂选自已知可用于治疗困扰有需要的个体的疾病或病况的药

物,例如已知可用于治疗特定癌症的抗癌剂。

[0095] 如本文所用的术语“烷基”指的是直链和支链饱和C₁₋₁₀烃基,包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、正己基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、以及2-乙基丁基。术语C_{m-n}意指烷基具有“m”个至“n”个碳原子。术语“亚烷基”指的是具有取代基的烷基。例如甲基的烷基或例如-CH₂-基团的亚烷基可以被独立选择的例如卤代、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、烷氧基、硝基、氰基、烷氨基、或氨基中的一个或多个,并且通常一个至三个取代。

[0096] 如本文所用的术语“卤代”被定义为氟代、氯代、溴代、以及碘代。

[0097] 术语“羟基”被定义为-OH。

[0098] 术语“烷氧基”被定义为-OR,其中R是烷基。

[0099] 术语“氨基”被定义为-NH₂,并且术语“烷氨基”被定义为-NR₂,其中至少一个R是烷基并且第二个R是烷基或氢。

[0100] 术语“氨甲酰基”被定义为-C(=O)NR₂。

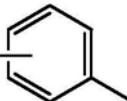
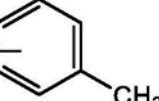
[0101] 术语“羧基”被定义为-C(=O)OH或其盐。

[0102] 术语“硝基”被定义为-NO₂。

[0103] 术语“氰基”被定义为-CN。

[0104] 术语“三氟甲基”被定义为-CF₃。

[0105] 术语“三氟甲氧基”被定义为-OCF₃。

[0106] 如本文所用的诸如的基团是的缩写。

[0107] 如本文所用的术语“芳基”指的是单环或多环芳族基团,优选地单环或双环芳族基团。芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、芴基、薁基、蒽基、菲基、芘基、联苯、以及三联苯。芳基还指的是双环碳环和三环碳环,其中一个环是芳族的并且其它环是饱和的、部分不饱和的、或芳族的,例如二氢萘基、茚基、茚满基、或四氢萘基(萘满基)。除非另外指示,否则芳基可以是未取代的或被一个或多个,并且特别是一个至四个独立地选自例如以下各项的基团取代:卤代、烷基、烯基、-OCF₃、-NO₂、-CN、-NC、-OH、烷氧基、氨基、烷氨基、-CO₂H、-CO₂烷基、-OCO烷基、芳基以及杂芳基。

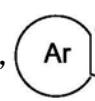
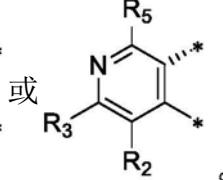
[0108] 如本文所用的术语“杂环”指的是杂芳基环系和杂环烷基环系。

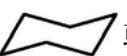
[0109] 如本文所用的术语“杂芳基”指的是含有一个或两个芳环并且在芳环中含有至少一个氮、氧或硫原子的单环系或双环系。杂芳基的每一个环可以含有一个或两个O原子、一个或两个S原子、和/或一个至四个N原子,前提条件是每一个环中杂原子的总数是四个或更少并且每一个环含有至少一个碳原子。在某些实施方案中,杂芳基具有5个至20个、5个至15个、或5个至10个环原子。单环杂芳基的实例包括但不限于呋喃基、咪唑基、异咪唑基、异噁唑基、噁二唑基、噁唑基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、噁二唑基、噁唑基、噁吩基、四唑基、三嗪基、以及三唑基。双环杂芳基的实例包括但不限于苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并异噁唑基、苯并吡喃基、苯并噁二唑基、苯并噁唑基、苯并噁吩基

(benzothienyl)、苯并噻吩基(benzothiophenyl)、苯并三唑基、苯并噁唑基、呋喃并吡啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、吲哚嗪基、吲哚基、吲唑基、异苯并呋喃基、异苯并噻吩基、异吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、萘啶基、噁唑并吡啶基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡啶并吡啶基、吡咯并吡啶基、喹啉基、喹喔啉基、噻二唑并嘧啶基、以及噻吩并吡啶基。除非另外指示,否则杂芳基可以是未取代的或被一个或多个,并且特别是一个至四个选自例如以下各项的取代基取代:卤代、烷基、烯基、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-OH$ 、烷氧基、氨基、烷氨基、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ 烷基、 $-OCO$ 烷基、芳基以及杂芳基。

[0110] 如本文所用的术语“环烷基”意指含有三个至八个碳原子的单环或双环、饱和或部分不饱和的环系,包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、以及环辛基,所述环系任选地被独立选择的例如卤代、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、烷氧基、硝基、氰基、烷氨基、或氨基中的一个或多个,并且通常一个至三个取代。

[0111] 如本文所用的术语“杂环烷基”意指总共含有4个至12个原子的单环或双环、饱和或部分不饱和的环系,其中所述原子中的一个至五个独立地选自氮、氧、以及硫并且其余原子是碳。杂环烷基的非限制性实例是氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、二氢吡咯基、吗啉基、硫代吗啉基、二氢吡啶基、氧杂环庚基、二氧杂环庚基、硫杂环庚基、二氮杂环庚基,它们各自任选地在环的原子上被独立选择的卤代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、氨基、氨甲酰基、硝基、羧基、 C_{2-7} 烯基、 C_{2-7} 炔基等中的一个或多个,并且通常一个至三个取代。

[0112] 在一些优选的实施方案中,  是  或  。

[0113] 在其它实施方案中,B是  或  。

[0114] 在各种实施方案中,n是0或1并且R₁是H或CH₃。在各种实施方案中, $-(CH_2)_n-R_1$ 是H、CH₃、或CH₂CH₃。

[0115] 在各种实施方案中,R₂是H。在其它实施方案中,R₃是卤代,并且优选地是氯代。在再另外的实施方案中,R₄是H,R₅是H,或R₄和R₅这两者均是H。

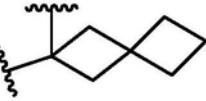
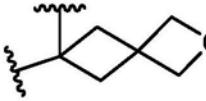
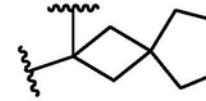
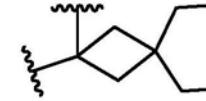
[0116] 在一些优选的实施方案中,R₇是卤代,并且更优选地是氟代。

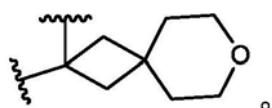
[0117] 在一些实施方案中,R⁸、R⁹、以及R¹⁰中的每一个是H。

[0118] 在各种实施方案中,R^a和R^b单独地是H、CH₃、或CH₂CH₃。

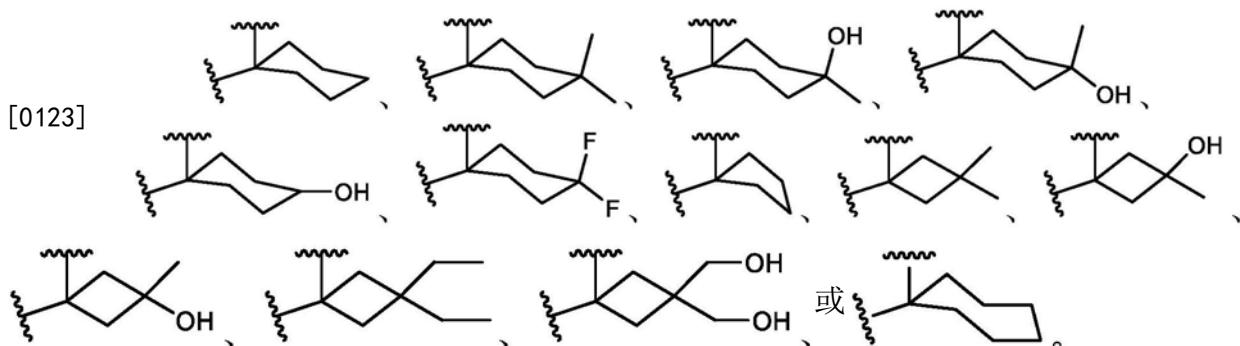
[0119] 在其它实施方案中,R^c和R^d单独地是H、卤代、OH、CH₃、CH₂CH₃或CH₂OH。在一些实施方案中,R^c和R^d是F和H、H和H、OH和CH₃、CH₃和CH₃、CH₃和OH、H和OH、CH₂CH₃和CH₂CH₃、以及CH₂OH和CH₂OH。

[0120] 在其它实施方案中,R^c和R^d与环B一起形成螺环部分,例如

[0121]  、  、  、  以及



[0122] 在其它实施方案中, R^c 和 R^d 与环B一起形成:



[0124] 在一些实施方案中, R^e 是 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、或 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ 。

[0125] 在各种实施方案中, R^6 是 $*-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CO})\text{OH}$ 、

[0126]

或 $*-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CONHSO}_2\text{CH}_3)$ 。

[0127] 此外, 本发明的化合物的盐也被包括在本发明中并且可以用于本文所公开的方法中。本发明还包括结构式(I)的化合物的所有可能的立体异构体和几何异构体。本发明包括外消旋化合物和光学活性异构体这两者。当期望结构式(I)的化合物是单一对映体时, 它可以通过拆分最终产物或通过由异构纯的起始物质或使用手性辅助试剂来进行立体有择合成来获得, 例如参见Z.Ma等, *Tetrahedron: Asymmetry*, 8 (6), 第883-888页 (1997)。可以通过本领域已知的任何合适的方法来实现最终产物、中间体、或起始物质的拆分。此外, 在其中结构式(I)的化合物的互变异构体是可能的情况下, 本发明意图包括化合物的所有互变异构形式。

[0128] 本公开的化合物中的某些可以立体异构体的形式存在, 即仅在原子的空间排列上不同的异构体, 包括光学异构体和构象异构体(或构象体)。本公开包括作为纯的单个立体异构体制剂和每一种的富集制剂的所有立体异构体、以及这些立体异构体的外消旋混合物、以及可以根据本领域技术人员公知的方法分离的单个非对映体和对映体。

[0129] 如本文所用的术语“基本上不含”意指化合物包含少于约25%的其它立体异构体, 例如非对映体和/或对映体, 如使用本领域技术人员通常使用的常规的分析方法所确定。在一个实施方案中, 其它立体异构体的量少于约24%、少于约23%、少于约22%、少于约21%、少于约20%、少于约19%、少于约18%、少于约17%、少于约16%、少于约15%、少于约14%、少于约13%、少于约12%、少于约11%、少于约10%、少于约9%、少于约8%、少于约7%、少

于约6%、少于约5%、少于约4%、少于约3%、少于约2%、少于约1%、或少于约0.5%。

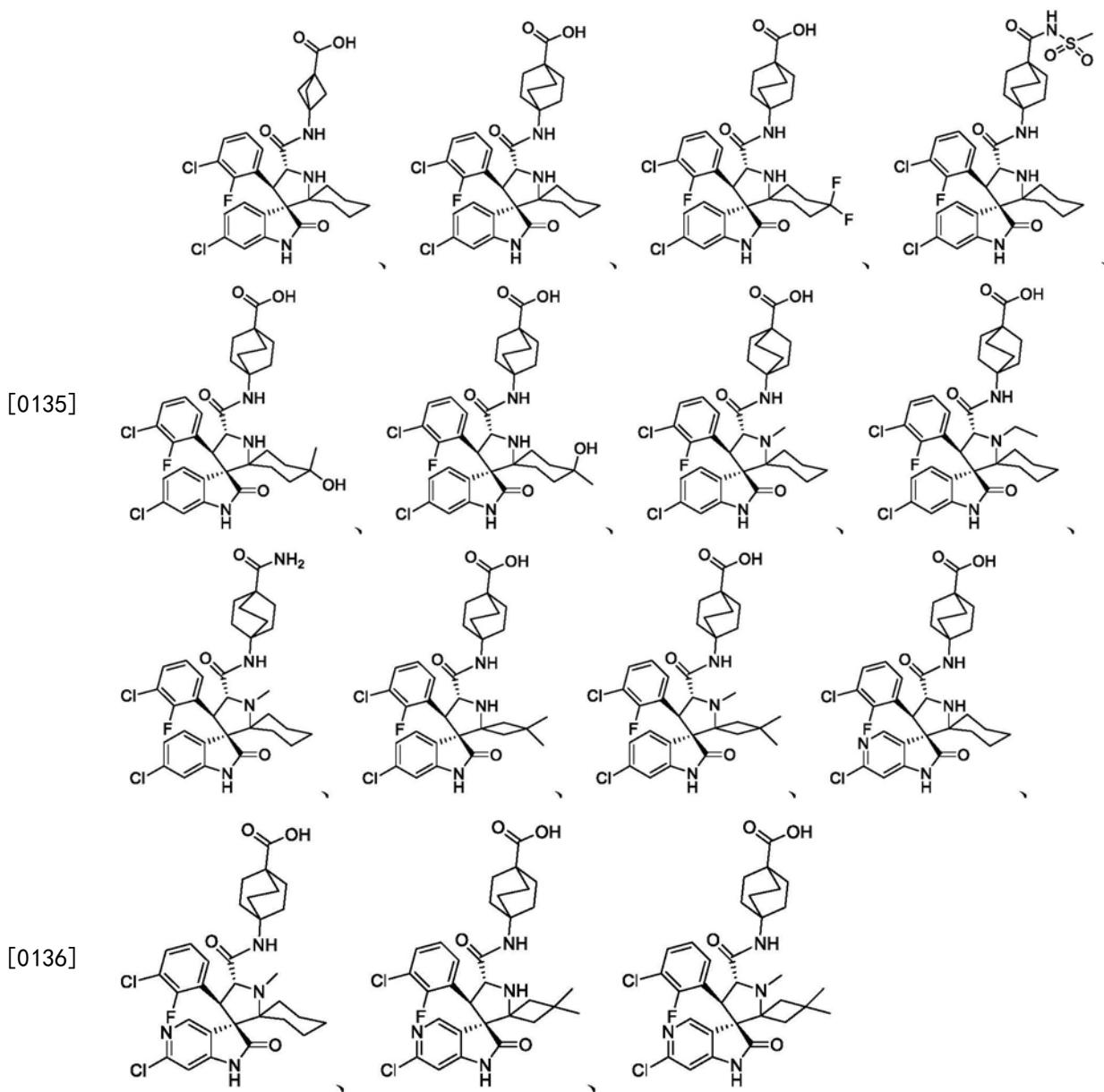
[0130] 含有约95%或更多的所期望的立体异构体,例如约96%或更多、约97%或更多、约98%或更多、或约99%或更多的立体异构富集的化合物在本文被称作“基本上纯的立体异构体”。

[0131] 含有约99%或更多的所期望的立体异构体的立体异构富集的化合物在本文被称作“纯”立体异构体。任何立体异构富集的化合物的纯度可以使用常规的分析方法来测定,例如像正相HPLC、反相HPLC、手性HPLC、以及¹H NMR和¹³C NMR。

[0132] 本发明的化合物可以盐的形式存在。本发明的化合物的药学上可接受的盐在本发明的方法中常常是优选的。如本文所用的术语“药学上可接受的盐”指的是结构式(I)的化合物的盐形式或两性离子形式。式(I)的化合物的盐可以在化合物的最终分离和纯化期间制得或单独地通过使化合物与具有合适的阳离子的酸反应来制得,所述阳离子诸如但不限于碱金属离子和碱土金属离子,例如Na⁺、K⁺、Ca²⁺和Mg²⁺;以及有机阳离子,诸如但不限于铵离子和取代的铵离子,例如NH₄⁺、NHMe₃⁺、NH₂Me₂⁺、NHMe₃⁺以及NMe₄⁺。单价的和二价的药学上可接受的阳离子的实例论述于例如Berge等,J.Pharm.Sci.,66:1-19(1997)中。

[0133] 结构式(I)的化合物的药学上可接受的盐可以是与药学上可接受的酸形成的酸加成盐。可以用于形成药学上可接受的盐的酸的实例包括无机酸,如硝酸、硼酸、盐酸、氢溴酸、硫酸、和磷酸;以及有机酸,如草酸、顺丁烯二酸、丁二酸、以及柠檬酸。本发明的化合物的盐的非限制性实例包括但不限于盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、2-羟基乙磺酸盐、磷酸盐、磷酸氢盐、乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、二葡萄糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、甲酸盐、丁二酸盐、反丁烯二酸盐、顺丁烯二酸盐、抗坏血酸盐、羟乙基磺酸盐、水杨酸盐、甲磺酸盐、均三甲苯磺酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、2-萘磺酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、三氯乙酸盐、三氟乙酸盐、磷酸盐、谷氨酸盐、碳酸氢盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、葡萄糖酸盐、甲磺酸盐、乙二磺酸盐、苯磺酸盐、以及对甲苯磺酸盐。此外,本发明的化合物中存在的可供使用的氨基可以被以下各项季铵化:甲基、乙基、丙基、以及丁基氯化物、溴化物以及碘化物;硫酸二甲酯、硫酸二乙酯、硫酸二丁酯、以及硫酸二戊酯;癸基、十二烷基、十四烷基、以及硬脂基氯化物、溴化物以及碘化物;以及苯甲基溴和苯乙基溴。根据上文,本文出现的任何对本发明的化合物的提及均意图包括结构式(I)的化合物以及其药学上可接受的盐。

[0134] 本发明的具体化合物包括但不限于具有以下所示的结构的化合物。



[0137] 本发明提供了如由结构式(I)的化合物所举例说明的MDM2抑制剂,所述MDM2抑制剂用于治疗其中抑制MDM2和MDM2相关蛋白质具有有益作用的多种疾病和病况。在一个实施方案中,本发明涉及一种治疗患有其中抑制MDM2和MDM2相关蛋白质会提供益处的疾病或病况的个体的方法,所述方法包括向有需要的个体施用治疗有效量的结构式(I)的化合物。

[0138] 本发明的方法考虑到使患有癌症的动物或患者暴露于治疗有效量的提高p53和p53相关蛋白质(例如p63、p73)的一种或多种功能的一种或多种药物(例如小分子)会抑制癌细胞或支持细胞的生长。本文所提供的本发明的MDM2抑制剂抑制p53或p53相关蛋白质与MDM2或MDM2相关蛋白质(例如MDMX)之间的相互作用。抑制p53或p53相关蛋白质与MDM2或MDM2相关蛋白质之间的相互作用抑制了癌细胞或支持细胞的生长和/或使得这些细胞成为对癌症治疗药物或放射治疗的细胞死亡诱导活性更敏感的群体。在一个实施方案中,本文所提供的MDM2抑制剂通过干扰通常将促进p53降解的p53-MDM2相互作用来延长p53的半衰期。在作为单药治疗施用以在癌细胞中诱导衰老、细胞生长抑制、细胞凋亡和/或细胞周期停滞时、或在与另外的一种或多种药剂,如其它细胞死亡诱导或细胞周期破坏癌症治疗药

物或放射治疗以一定的时间关系施用时(联合治疗),本文所提供的化合物满足了对于治疗多种癌症类型的未满足的需要,以使得与仅单独接受癌症治疗药物或放射治疗所治疗的动物或患者中细胞的相应比例相比,更大比例的癌细胞或支持细胞易于执行细胞凋亡程序。

[0139] 在一个实施方案中,与那些单独接受化合物或抗癌药/放射治疗的患者相比,用治疗有效量的一种或多种结构式(I)的化合物和一种或多种抗癌剂治疗患者在这些患者中产生了更大的抗肿瘤活性和临床益处。换句话说,在与本发明的化合物中的一种或多种组合使用时,由于本发明的化合物降低了表达p53或p53相关蛋白质的细胞的细胞凋亡阈值,因此成功地响应于抗癌药/放射的细胞凋亡诱导活性执行细胞凋亡程序的细胞的比例将增加。结构式(I)的化合物因此可以用于允许施用更低的,并且因此更低毒性的和更可耐受的剂量的抗癌药和/或放射以与单独的常规剂量的抗癌药/放射产生相同的肿瘤反应/临床益处。由于被批准的抗癌药和放射治疗的剂量是已知的,因此本文提供的化合物、组合物、以及方法可以与一种或多种被批准的抗癌药和/或放射治疗一起使用。而且,由于结构式(I)的化合物可以至少部分地通过刺激p53和p53相关蛋白质的促细胞凋亡活性和/或细胞周期抑制活性来起作用,因此使癌细胞和支持细胞暴露于治疗有效量的这些化合物可以在时间上有关以与试图使细胞响应于抗癌药或放射治疗执行细胞凋亡程序相重合。因此,在一个实施方案中,施用本文所提供的化合物或药物组合物与其它已知的抗癌药的组合提供了特别有效的治疗措施。

[0140] 在一个实施方案中,p53或p53相关蛋白质与MDM2和MDM2相关蛋白质之间的相互作用的结构式(I)的抑制剂可以保护正常(例如非过度增殖)细胞免受某些化学治疗剂和放射的毒性作用,这可能是经由所述抑制剂诱导正常细胞的细胞周期停滞的能力而实现的。举例来说,本文提供的MDM2抑制剂可以在包含野生型p53或功能性p53(和/或野生型或功能性p53相关蛋白质)的细胞中引起细胞周期停滞,而对包含突变、缺失、或另外非功能性或不太具有功能的p53(和/或突变、缺失、或另外非功能性或不太具有功能的p53相关蛋白质)的癌细胞没有影响或有更小的影响。在与本文提供的抑制剂组合施用时,这种差异性保护作用可以通过允许使用更高剂量或更长时间的化学治疗剂或治疗的治疗而不增加这样的治疗的毒性副作用来允许更有效的癌症治疗。

[0141] 本文还提供了使用结构式(I)的化合物使细胞对另外的一种或多种药剂,如衰老、细胞凋亡、和/或细胞周期停滞的诱导剂增敏的方法。结构式(I)的化合物还可以用于在用化学治疗剂治疗之前经由诱导细胞周期停滞来对正常细胞提供化学保护。在一个实施方案中,提供了使得正常细胞对化学治疗剂或治疗具有抗性的方法,所述方法包括使所述细胞与一种或多种结构式(I)的化合物接触。在另一个实施方案中,提供了保护患有过度增殖性疾病的动物的正常细胞免受化学治疗剂或治疗的毒性副作用的方法,所述方法包括向所述动物施用结构式(I)的化合物。本文还提供了用于治疗、改善、或预防由向正常细胞施用化学治疗剂所引起的病症、副作用、或病况的方法,所述方法包括向接受化学治疗的动物施用结构式(I)的化合物。由化学治疗所引起的这些病症和病况的实例包括但不限于粘膜炎、口腔炎、口腔干燥、胃肠道病症、以及脱发。

[0142] 结构式(I)的化合物可用于治疗、改善、或预防病症,如对诱导细胞凋亡性细胞死亡有反应的那些病症,例如特征在于细胞凋亡失调的病症,包括过度增殖性疾病,如癌症。在一个实施方案中,这些化合物可以用于治疗或改善特征在于对癌症治疗具有抗性的癌症

(例如那些具有化学抗性、放射抗性、激素抗性等的癌细胞)。在另一个实施方案中,本发明的化合物可以用于治疗特征在于表达功能性p53或p53相关蛋白质的过度增殖性疾病。在另一个实施方案中,本发明的化合物可以用于保护正常(例如非过度增殖)细胞免受化学治疗剂和治疗的毒性副作用,这是通过在那些细胞中诱导细胞周期停滞而实现的。

[0143] 在一个实施方案中,结构式(I)的化合物诱导细胞周期停滞和/或细胞凋亡并且还增强单独的或响应于另外的细胞凋亡诱导信号的细胞周期停滞和/或细胞凋亡的诱导。因此,预期本发明的化合物使细胞对细胞周期停滞和/或细胞凋亡的诱导增敏,所述细胞包括对这样的诱导刺激具有抗性的细胞。通过抑制p53或p53相关蛋白质与MDM2或MDM2相关蛋白质之间的相互作用,本发明的化合物可以用于在可以通过诱导细胞凋亡来治疗、改善、或预防的任何病症中诱导细胞凋亡。在一个实施方案中,结构式(I)的化合物可以用于在包含功能性p53或p53相关蛋白质的细胞中诱导细胞凋亡。

[0144] 结构式(I)的化合物与一种或多种另外的细胞凋亡调节剂,例如抗癌剂组合以调节细胞凋亡。细胞凋亡调节剂的实例包括但不限于Fas/CD95、TRAMP、TNF RI、DR1、DR2、DR3、DR4、DR5、DR6、FADD、RIP、TNF α 、Fas配体、TRAIL、TRAIL-R1或TRAIL-R2的抗体、Bcl-2、p53、BAX、BAD、Akt、CAD、PI3激酶、PP1、以及胱天蛋白酶蛋白质。还包括参与细胞凋亡的起始阶段、决定阶段以及降解阶段的其它药剂。细胞凋亡调节剂的实例包括如下的药剂,所述药剂的活性、存在、或浓度的变化可以调节受试者的细胞凋亡。细胞凋亡调节剂包括作为细胞凋亡诱导剂的那些,如TNF或TNF相关配体,特别是TRAMP配体、Fas/CD95配体、TNFR-1配体、或TRAIL。

[0145] 本文的化合物、组合物、以及方法用于治疗动物(例如哺乳动物患者,包括但不限于人类和兽医动物)的患病细胞、组织、器官、或病理状况和/或疾病状态。在这方面,各种疾病和病状适合于使用本发明的方法和组合物来治疗或预防。这些疾病和病况的非限制性示例性清单包括但不限于乳腺癌、前列腺癌、淋巴瘤、皮肤癌、胰腺癌、结肠癌、黑色素瘤、恶性黑色素瘤、卵巢癌、脑癌、原发性脑癌、头颈部癌、胶质瘤、成胶质细胞瘤、肝癌、膀胱癌、非小细胞肺癌、头部或颈部癌、乳腺癌、卵巢癌、肺癌、小细胞肺癌、韦尔姆斯氏肿瘤、宫颈癌、睾丸癌、膀胱癌、胰腺癌、胃癌、结肠癌、前列腺癌、泌尿生殖器癌、甲状腺癌、食道癌、骨髓瘤、多发性骨髓瘤、肾上腺癌、肾细胞癌、子宫内膜癌、肾上腺皮质癌、恶性胰腺胰岛素瘤、恶性类癌、绒毛膜癌、蕈样真菌病、恶性高钙血症、宫颈增生、白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病(CLL),包括B-CLL;急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性粒细胞性白血病、急性粒细胞性白血病、毛细胞白血病、成神经细胞瘤、肉瘤,如脂肪肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、骨肉瘤、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、平滑肌肉瘤、以及横纹肌肉瘤、卡波西肉瘤;真性红血球增多症、原发性血小板增多症、霍奇金氏病、非霍奇金氏淋巴瘤、软组织肉瘤,如脂肪瘤;以及恶性神经鞘瘤、成骨肉瘤、原发性巨球蛋白血症、以及成视网膜细胞瘤等、T细胞和B细胞介导的自身免疫性疾病;炎症性疾病;感染;过度增殖性疾病;AIDS;变性病况、血管疾病等。在一个实施方案中,所治疗的癌细胞是转移性的。在另一个实施方案中,所治疗的癌细胞对其他抗癌剂具有抗性。

[0146] 本文的化合物、组合物、以及方法用于治疗表达功能性或野生型p53或p53相关蛋白质的癌症。在一个实施方案中,本文提供的化合物、组合物、以及方法用于治疗表达升高水平的MDM2或MDM2相关蛋白质的癌症。

[0147] 本文的化合物、组合物、以及方法可以用于治疗患有肉瘤的患者，所述肉瘤包括例如脂肪肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、骨肉瘤、以及横纹肌肉瘤。在另一个实施方案中，本文提供的化合物、组合物、以及方法可以用于治疗患有软组织肿瘤的患者，所述软组织肿瘤包括例如尤文氏肉瘤、平滑肌肉瘤、脂肪瘤、以及恶性神经鞘瘤。在另一个实施方案中，本文提供的化合物、组合物、以及方法可以用于治疗患有肺癌、乳腺癌、肝癌、或结肠癌的患者。在另一个实施方案中，本文提供的化合物、组合物、以及方法可以用于治疗患有B细胞慢性淋巴细胞性白血病和急性骨髓性白血病的患者。

[0148] 在此提供的化合物、组合物、以及方法还可以用于治疗患有黑色素瘤、肺癌、肉瘤、结肠癌、前列腺癌、绒毛膜癌、乳腺癌、成视网膜细胞瘤、胃癌、急性骨髓性白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、或白血病的患者。

[0149] 在此提供的化合物、组合物、以及方法还可以用于治疗患有脂肪肉瘤或黑色素瘤的患者。

[0150] 适用于使用本文的化合物、组合物、以及方法治疗的感染包括但不限于由病毒、细菌、真菌、支原体、朊病毒等所引起的感染。

[0151] 本发明的结构式(I)的化合物或包含结构式(I)的化合物的药物组合物可用于治疗过度增殖性疾病，如癌症。

[0152] 所述方法提供用于施用有效量的结构式(I)的化合物与至少一种第二治疗剂(包括但不限于化学治疗抗肿瘤生物药、细胞凋亡调节剂、抗微生物剂、抗病毒剂、抗真菌剂、以及抗炎剂)和/或治疗技术(例如手术干预和/或放射治疗)的组合。在优选的实施方案中，所述一种或多种第二治疗剂是抗癌剂。

[0153] 许多合适的第二治疗剂或抗癌剂被考虑用于本发明的方法中。的确，本文提供的方法可以包括但不限于施用许多治疗剂，诸如：诱导细胞凋亡的药剂；多核苷酸(例如反义、核糖酶、siRNA)；多肽(例如酶和抗体)；生物模拟物(例如棉酚或BH3模拟物)；与Bcl-2家族蛋白质(如Bax)结合(例如低聚化或复合)的药剂；生物碱；烷化剂；抗肿瘤抗生素；抗代谢物；激素；铂化合物；单克隆抗体或多克隆抗体(例如与抗癌药、毒素、防御素缀合的抗体)、毒素；放射性核素；生物反应调节剂(例如干扰素(例如IFN- α)和白细胞介素(例如IL-2))；过继性免疫治疗剂；造血生长因子；诱导肿瘤细胞分化的药剂(例如全反式视黄酸)；基因治疗试剂(例如反义治疗试剂和核苷酸)；肿瘤疫苗；血管生成抑制剂；蛋白体抑制剂；NF- κ B调节剂；抗CDK化合物；HDAC抑制剂；等。适用于与所公开的化合物共同施用的治疗剂，如化学治疗化合物和抗癌治疗的许多其它实例是本领域技术人员已知的。

[0154] 抗癌剂包括诱导或刺激细胞凋亡的药剂。诱导或刺激细胞凋亡的药剂包括例如与DNA相互作用或修饰DNA的药剂，如通过嵌入、交联、烷基化、或以其它方式损伤或化学修饰DNA。诱导细胞凋亡的药剂包括但不限于放射(例如X射线、 γ 射线、UV)；肿瘤坏死因子(TNF)相关因子(例如TNF家族受体蛋白、TNF家族配体、TRAIL、TRAIL-R1或TRAIL-R2的抗体)；激酶抑制剂(例如表皮生长因子受体(EGFR)激酶抑制剂)。另外的抗癌剂包括：血管生长因子受体(VGFR)激酶抑制剂、成纤维细胞生长因子受体(FGFR)激酶抑制剂、血小板衍生生长因子受体(PDGFR)激酶抑制剂、以及Bcr-Abl激酶抑制剂(如格列卫(GLEEVEC))；反义分子；抗体(例如赫赛汀(HERCEPTIN)、利妥昔单抗(RITUXAN)、泽娃灵(ZEVALIN)、以及阿瓦斯汀(AVASTIN))；抗雌激素剂(例如雷洛昔芬(raloxifene)和他莫昔芬(tamoxifen))；抗雄激素

剂(例如氟他胺 (flutamide)、比卡鲁胺 (bicalutamide)、非那雄胺 (finasteride)、氨鲁米特 (aminoglutethamide)、酮康唑 (ketoconazole) 以及皮质类固醇)；环加氧酶2 (COX-2) 抑制剂(例如塞内昔布 (celecoxib)、美洛昔康 (meloxicam)、NS-398、以及非类固醇抗炎药 (NSAID))；抗炎药(例如布他酮 (butazolidin)、地卡特隆 (DECADRON)、德耳塔松 (DELTASONE)、地塞米松 (dexamethasone)、地塞米松浓缩口服液 (dexamethasone intensol)、德沙美松 (DEXONE)、海瑟卓 (HEXDROL)、羟氯喹、美替考顿 (METICORTEN)、欧乐得爽 (ORADEXON)、欧乐松 (ORASONE)、羟基保泰松 (oxyphenbutazone)、泼尼松磷酸钠制剂 (PEDIAPRED)、苯基保泰松 (phenylbutazone)、必赖克癃 (PLAQUENIL)、泼尼松龙 (prednisolone)、泼尼松 (prednisone)、普利隆 (PRELONE)、以及坦特利尔 (TANDEARIL))；以及癌症化学治疗药物(例如伊立替康 (irinotecan) (CAMPTOSAR)、CPT-11、氟达拉滨 (fludarabine) (FLUDARA)、达卡巴嗪 (dacarbazine) (DTIC)、地塞米松、米托蒽醌 (mitoxantrone)、麦罗塔 (MYLOTARG)、VP-16、顺铂 (cisplatin)、卡铂 (carboplatin)、奥沙利铂 (oxaliplatin)、5-FU、多柔比星 (doxorubicin)、吉西他滨 (gemcitabine)、硼替佐米 (bortezomib)、吉非替尼 (gefitinib)、贝伐单抗 (bevacizumab)、泰索帝 (TAXOTERE) 或紫杉醇 (TAXOL))；细胞信号转导分子；神经酰胺和细胞因子；星形孢菌素等。

[0155] 本文的组合物和方法包括一种或多种结构式 (I) 的化合物和至少一种抗过度增殖剂或抗癌剂，例如烷化剂、抗代谢物、以及天然产品(例如草药和其它植物和/或动物衍生的化合物)。

[0156] 适用于本发明的组合物和方法中的烷化剂包括但不限于：1) 氮芥 (nitrogen mustard) (例如二氯甲基二乙胺 (mechlorethamine)、环磷酰胺 (cyclophosphamide)、异环磷酰胺 (ifosfamide)、美法仑 (melphalan) (L-溶肉瘤素)、以及苯丁酸氮芥 (chlorambucil))；2) 乙烯亚胺和甲基三聚氰胺(例如六甲三聚氰胺和噻替哌 (thiotepa))；3) 烷基磺酸盐(例如白消安 (busulfan))；4) 亚硝基脲(例如卡莫司汀 (carmustine) (BCNU)、洛莫司汀 (lomustine) (CCNU)、司莫司汀 (semustine) (甲基-CCNU)、以及链脲霉素 (streptozocin) (链脲佐菌素 (streptozotocin)))；以及5) 三氮烯(例如达卡巴嗪 (DTIC；二甲基三氮烯基咪唑甲酰胺))。

[0157] 适用于本发明的组合物和方法中的抗代谢物包括但不限于：1) 叶酸类似物(例如甲氨蝶呤 (methotrexate) (氨甲蝶呤 (amethopterin)))；2) 嘧啶类似物(例如氟尿嘧啶 (fluorouracil) (5-氟尿嘧啶；5-FU)、氟尿苷 (floxuridine) (氟脱氧尿苷 (fluorodeoxyuridine)；FudR)、以及阿糖胞苷 (cytarabine) (胞嘧啶阿拉伯糖苷 (cytosine arabinoside)))；以及3) 嘌呤类似物(例如巯基嘌呤 (6-巯基嘌呤；6-MP)、硫鸟嘌呤 (6-硫鸟嘌呤；TG)、以及喷司他丁 (pentostatin) (2'-脱氧柯福霉素))。

[0158] 适用于本发明的组合物和方法中的化学治疗剂包括但不限于：1) 长春花生物碱(例如长春花碱 (vinblastine) (VLB)、长春新碱 (vincristine))；2) 表鬼臼毒素(例如依托泊苷 (etoposide) 和替尼泊苷 (teniposide))；3) 抗生素(例如更生霉素 (dactinomycin) (放线菌素D (actinomycin D))、柔红霉素 (daunorubicin) (道诺霉素 (daunomycin))、红比霉素 (rubidomycin))、多柔比星 (doxorubicin)、博来霉素 (bleomycin)、普卡霉素 (plicamycin) (光神霉素 (mithramycin))、以及丝裂霉素 (mitomycin) (丝裂霉素C))；4) 酶(例如L-天冬酰胺酶)；5) 生物反应调节剂(例如干扰素- α)；6) 铂配位络合物(例如顺铂 (顺式-DDP) 和卡

铂) ;7) 葷二酮(例如米托蒽醌) ;8) 取代的脲(例如羟基脲) ;9) 甲肼衍生物(例如丙卡巴肼(procarbazine) (N-甲肼;MIH)) ;10) 肾上腺皮质抑制剂(例如米托坦(mitotane) (o,p'-DDD) 和氨鲁米特) ;11) 肾上腺皮质类固醇(例如泼尼松) ;12) 孕激素(例如己酸羟孕酮(hydroxyprogesterone caproate) 、醋酸甲羟孕酮(medroxyprogesterone acetate) 、以及醋酸甲地孕酮(megestrol acetate)) ;13) 雌激素(例如己烯雌酚(diethylstilbestrol) 和乙炔雌二醇) ;14) 抗雌激素药(例如他莫昔芬) ;15) 雄激素(例如丙酸睾酮和氟甲睾酮(fluoxymesterone)) ;16) 抗雄激素药(例如氟他胺) ;以及17) 促性腺激素释放激素类似物(例如亮丙瑞林(leuprolide)) 。

[0159] 在癌症治疗背景下常规使用的任何抗癌剂可用于本发明的组合物和方法中。表1提供了示例性抗赘生物剂的列表。本领域技术人员了解的是,所有的美国批准的化学治疗剂上所需的“产品标签”说明了示例性药剂的被批准的适应症、给药信息、毒性数据等。

[0160] 表1

[0161]	阿地白介素 (Aldesleukin) (脱-丙氨酸-1 丝氨酸-125 人类白细胞介素-2)	Proleukin
	阿仑单抗 (Alemtuzumab) (IgG1κ 抗 CD52 抗体)	Campath
	阿利维 A 酸 (Alitretinoin) (9-顺式-视黄酸)	Panretin
	别嘌呤醇 (Allopurinol) (1,5-二氢-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮单钠盐)	Zyloprim
	六甲蜜胺 (Altretamine) (N,N,N',N",N"-六甲基-1,3,5-三嗪-2,4,6-三胺)	Hexalen
	氨磷汀 (Amifostine) (2-[(3-氨基)氨基]-乙硫醇磷酸二氢酯(酯))	Ethyol
	阿那曲唑 (Anastrozole) (a,a,a',a'-四甲基-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)1,3-苯二乙腈)	Arimidex
	三氧化二砷	Trisenox
	天冬酰胺酶 (L-天冬酰胺酰胺水解酶, EC-2 型)	Elspar
	活 BCG (牛分枝杆菌 (<i>Mycobacterium bovis</i>) (卡介苗 (<i>Bacillus Calmette-Guérin</i>) [BCG], 蒙特利尔亚株 (substrain Montreal)) 的减毒株的冻干制剂)	TICE BCG

106794171	博来霉素 (由轮枝链霉菌 (<i>Streptomyces verticillus</i>) 产生的细胞毒性糖肽抗生素; 博来霉素 A ₂ 和博来霉素 B ₂)	Blenoxane
	卡培他滨 (Capecitabine) (5'-脱氧-5-氟-N-[(戊基氨基)羧基]-胞苷)	Xeloda
	卡铂 ((SP-4-2)-二氯[1,1-环丁烷二羧酸根合(2-)0,0']-铂)	Paraplatin
	卡莫司汀 (1,3-双(2-氯乙基)-1-亚硝基脲)	BCNU、BiCNU
	卡莫司汀-聚苯丙生 20 植入剂	Gliadel Wafer
	塞内昔布 (4-[5-(4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺)	Celebrex
	苯丁酸氮芥 (4-[双(2-氯乙基)氨基]苯丁酸)	Leukeran
	顺铂 (PtCl ₂ H ₆ N ₂)	Platinol
	克拉屈滨 (Cladribine) (2-氯-2'-脱氧-b-D-腺苷)	Leustatin、2-CdA
	环磷酰胺 (2-[双(2-氯乙基)氨基]四氢-2H-13,2-氧化物一水合物)	Cytoxan、Neosar
0162]	阿糖胞苷 (1-b-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶, C ₉ H ₁₃ N ₃ O ₅)	Cytosar-U
	阿糖胞苷脂质体	DepoCyt
	达卡巴嗪 (5-(3,3-二甲基-1-三氟烯)-咪唑-4-甲酰胺 (DTIC))	DTIC-Dome
	更生霉素、放线菌素 D (由微小链霉菌 (<i>Streptomyces parvullus</i>) 产生的放线菌素, C ₆₂ H ₈₆ N ₁₂ O ₁₆)	Cosmegen
	达依泊汀 α (Darbepoetin alfa) (重组肽)	Aranesp
	柔红霉素脂质体 (8S-顺式)-8-乙酰基-10-[(3-氨基-2,3,6-三脱氧-α-L-来苏-己吡喃糖基)氨基]-7,8,9,10-四氢-6,8,11-三羟基-1-甲氨基-5,12-萘并萘二酮盐酸盐)	Danuoxome
	盐酸柔红霉素、道诺霉素 (1S,3S)-3-乙酰基-1,2,3,4,6,11-六氢-3,5,12-三羟基-10-甲氨基-6,11-二氧代-1-萘并萘基-3-氨基-2,3,6-三脱氧-(α-L-来苏-己吡喃糖苷盐酸盐)	Cerubidine
	地尼白介素 (Denileukin dittox) (重组肽)	Ontak
	右雷佐生 (Dexrazoxane) (S)-4,4'-(1-甲基-1,2-乙二基)双-2,6-哌嗪二酮)	Zinecard
	多烯紫杉醇 (Docetaxel) (5b-20-环氧-12a,4,7b,10b,13a-六羟基紫杉-11-烯-9-酮 4-乙酸酯 2-苯甲酸酯 (2R,3S)-N-羧基-3-苯基异丝氨酸 N-叔丁酯 13-酯三水合物)	Taxotere
	盐酸多柔比星 (8S,10S)-10-[(3-氨基-2,3,6-三脱氧-α-L-来苏-己吡喃糖基)氨基]-8-乙醇酰基-	阿霉素 (Adriamycin)、

[0163]

7,8,9,10-四氢-6,8,11-三羟基-1-甲氧基-5,12-萘并萘二酮盐酸盐)	Rubex
多柔比星	阿霉素 PFS 静脉内注射剂
多柔比星脂质体	Doxil
丙酸屈他雄酮 (dromostanolone propionate) (17b-羟基-2a-甲基-5a-雄甾-3-酮丙酸酯)	Dromostanolone
丙酸屈他雄酮	Masterone 注射剂
埃利奥 B 溶液 (Elliott's B Solution)	埃利奥 B 溶液
表柔比星 (Epirubicin) (^{8S} -顺式)-10-[³ -氨基-2,3,6-三脱氧-a-L-阿拉伯-己吡喃糖基)氨基]-7,8,9,10-四氢-6,8,11-三羟基-8-(羟基乙酰基)-1-甲氧基-5,12-萘并萘二酮盐酸盐)	Ellence
阿法依泊汀 (Epoetin alfa) (重组肽)	Epogen
雌莫司汀 (Estramustine) (雌-1,3,5(10)-三烯-3,17-二醇(β)-3-[双(2-氯乙基)氨基甲酸酯]17-(磷酸二氢酯)二钠盐一水合物或雌二醇 3-[双(2-氯乙基)氨基甲酸酯]17-(磷酸二氢酯)二钠盐一水合物)	Emcyt
磷酸依托泊苷 (4'-脱甲基表鬼臼毒素 9-[4,6-O-(R)-亚乙基-(β)-D-吡喃葡萄糖苷]4'-(磷酸二氢酯))	Etopophos
依托泊苷、VP-16 (4'-脱甲基表鬼臼毒素 9-[4,6-O-(R)-亚乙基-(β)-D-吡喃葡萄糖苷])	Vepesid
依西美坦 (Exemestane) (6-亚甲基雄甾-1,4-二烯-3,17-二酮)	Aromasin
非格司亭 (Filgrastim) (r-metHuG-CSF)	Neupogen
氟尿苷 (动脉内) (2'-脱氧-5-氟尿苷)	FUDR
氟达拉滨 (抗病毒剂阿糖腺苷 9-b-D-阿拉伯呋喃糖基腺嘌呤 (ara-A) 的氟化核苷酸类似物)	Fludara
氟尿嘧啶、5-FU (5-氟-2,4(1H,3H)-嘧啶二酮)	Adrucil
氟维司群 (Fulvestrant) (7- α -[9-(4,4,5,5-五氟戊基亚磺酰基)壬基]雌-1,3,5-(10)-三烯-3,17- β -二醇)	Faslodex
吉西他滨 (2'-脱氧-2',2'-二氟胞苷一盐酸盐 (b-异构体))	Gemzar
奥吉妥珠单抗奥佐米星 (Gemtuzumab Ozogamicin) (抗 CD33 hP67.6)	Mylotarg
醋酸戈舍瑞林 (Goserelin acetate)	Zoladex 植入剂
羟基脲	Hydrea
替坦异贝莫单抗 (Ibritumomab Tiuxetan) 由单克隆抗体异贝莫单抗与接头-螯合剂替坦[N-[2-双(羧甲基)氨基]-3-(对异硫氰酸根合苯基)-丙基]-[N-[2-双(羧甲基)氨基]-2-(甲基)-乙基]甘氨酸之间的硫脲共价键产生的免疫缀合物)	Zevalin
伊达比星 (Idarubicin) (^{7S} -顺式)9-乙酰基-7-[(3-氨基-2,3,6-三脱氧-(α)-L-来苏-己吡喃糖基)氨基]-	Idamycin

[0164]

7,8,9,10-四氢-6,9,11-三羟基 5,12-萘并萘二酮盐酸盐)	
异环磷酰胺 (3-(2-氯乙基)-2-[(2-氯乙基)氨基]四氢-2H-1,3,2-氧化物)	IFEX
甲磺酸伊马替尼 (Imatinib Mesilate) (4-[(4-甲基-1-哌嗪基)甲基]-N-[4-甲基-3-[[4-(3-吡啶基)-2-嘧啶基]氨基]-苯基]苯甲酰胺甲磺酸酯)	Gleevec
干扰素 α -2a (重组肽)	Roferon-A
干扰素 α -2b (重组肽)	Intron A (冻干的倍泰龙 (Betaseron))
盐酸伊立替康 (4S)-4,11-二乙基-4-羟基-9-[(4-(1-哌啶基)(1-哌啶基))羧基氨基]-1H-吡喃并[3',4':6,7]吲哚并[1,2-b]喹啉-3,14(4H,12H)二酮盐酸盐三水合物)	Camptosar
来曲唑 (Letrozole) (4,4'-(1H-1,2,4-三唑-1-基亚甲基)二苯甲腈)	Femara
甲酰四氢叶酸 (N-[4-[(2-氨基-5-甲酰基-1,4,5,6,7,8-六氢-4-氧代-6-蝶啶基)甲基]氨基]苯甲酰基]L-谷氨酸钙盐 (1:1))	Wellcovorin、甲酰四氢叶酸
盐酸左旋咪唑 (Levamisole HCl) ((-)-(S)-2,3,5,6-四氢-6-苯基咪唑并[2,1-b]噻唑-1-盐酸盐, C ₁₁ H ₁₂ N ₂ S·HCl)	Ergamisol
洛莫司汀 (1-(2-氯-乙基)-3-环己基-1-亚硝基脲)	CeeNU
二氯甲基二乙胺、氮芥 (2-氯-N-(2-氯乙基)-N-甲基乙胺盐酸盐)	Mustargen
醋酸甲地孕酮 17 α (乙酰氨基)-6-甲基孕-4,6-二烯-3,20-二酮	Megace
美法仑、L-PAM (4-[双(2-氯乙基)氨基]-L-苯丙氨酸)	Alkeran
巯基嘌呤、6-MP (1,7-二氢-6H-嘌呤-6-硫酮一水合物)	Purinethol
美司钠 (Mesna) (2-巯基乙磺酸钠)	Mesnex
甲氨蝶呤 (N-[4-[(2,4-二氨基-6-蝶啶基)甲基]甲基氨基]苯甲酰基]-L-谷氨酸)	甲氨蝶呤
甲氧沙林 (Methoxsalen) (9-甲氧基-7H-呋喃并[3,2-g][1]-苯并吡喃-7-酮)	Uvadex
丝裂霉素 C	Mutamycin
丝裂霉素 C	Mitozytrex
米托坦 (1,1-二氯-2-(邻氯苯基)-2-(对氯苯基)乙烷)	Lysodren
米托蒽醌 (1,4-二羟基-5,8-双[[2-[(2-羟乙基)氨基]乙基]氨基]-9,10-蒽二酮二盐酸盐)	Novantrone
苯丙酸诺龙 (Nandrolone phenpropionate)	Durabolin-50
诺莫单抗 (Nofetumomab)	Verluma
奥普瑞白介素 (Oprelvekin) (IL-11)	Neumega
奥沙利铂	Eloxatin

	(顺式-[(1R,2R)-1,2-环己烷二胺-N,N'][草酸根合(2)-O,O']铂)	
	紫杉醇 (Paclitaxel)	
	(5 β ,20-环氧-1,2a,4,7 β ,10 β ,13a-六羟基紫杉-11-烯-9-酮 4,10-二乙酸酯 2-苯甲酸酯 13-酯-(2R,3S)-N-苯甲酰基-3-苯基异丝氨酸)	TAXOL
	帕米膦酸盐 (Pamidronate)	Aredia
	((3-氨基-1-羟基丙酰基)双-膦酸二钠盐五水合物 (APD))	
	培加酶 (Pegademase)	Adagen (牛培加酶)
	((单甲氧基聚乙二醇丁二酰亚胺基)11-17-腺苷脱氨酶)	
	培加帕酶 (Pegaspargase)	Oncaspar
	(单甲氧基聚乙二醇丁二酰亚胺基 L-天冬酰胺酶)	
	培非格司亭 (Pegfilgrastim)	
	(重组甲硫氨酰基人类 G-CSF (非格司亭) 和单甲氧基聚乙二醇的共价缀合物)	Neulasta
	喷司他丁 (Pentostatin)	Nipent
	哌泊溴烷 (Pipobroman)	Vercyte
	普卡霉素、光神霉素 (由褶皱链霉菌 (<i>Streptomyces plicatus</i>) 产生的抗生素)	Mithracin
	卟吩姆钠 (Porfimer sodium)	Photofrin
	丙卡巴肼 (N-异丙基- μ -(2-甲基肼基)-对甲苯甲酰胺一盐酸盐)	Matulane
	奎纳克林 (Quinacrine)	
	(6-氯-9-(1-甲基-4-二乙基-胺)丁基氨基-2-甲氧基吖啶)	Atabrine
[0165]	拉布立酶 (Rasburicase) (重组胰)	Elitek
	利妥昔单抗 (重组抗 CD20 抗体)	Rituxan
	沙格司亭 (Sargramostim) (重组胰)	Prokine
	链脲霉素 (链脲霉素 2-脱氧-2-[(甲基亚硝基氨基)羧基]氨基]-a(和 b)-D-吡喃葡萄糖和 220 mg 柠檬酸 (无水))	Zanosar
	滑石粉 (Mg ₃ Si ₄ O ₁₀ (OH) ₂)	Sclerosol
	他莫昔芬 (Z)2-[4-(1,2-二苯基-1-丁烯基)苯氧基]-N,N-二甲基乙胺 2-羟基-1,2,3-丙烷三甲酸酯 (1:1))	Nolvadex
	替莫唑胺 (Temozolomide) (3,4-二氯-3-甲基-4-氧化咪唑并[5,1-d]-as-四嗪-8-甲酰胺)	Temodar
	替尼泊苷、VM-26 (4'-脱甲基表鬼臼毒素 9-[4,6-0-(R)-2-噻吩亚甲基-(β)-D-吡喃葡萄糖苷])	Vumon
	睾内酯 (13-羟基-3-氧化-13,17-断雄甾-1,4-二烯-17-酸[dgr]-内酯)	Teslac
	硫鸟嘌呤、6-TG (2-氨基-1,7-二氢-6H-嘌呤-6-硫酮)	硫鸟嘌呤
	噻替哌 (1,1',1"-硫次膦基三-氮丙啶或三(1-氮丙啶基)硫化膦)	Thioplex
	盐酸拓扑替康 (Topotecan HCl)	Hycamtin

[0166]	((S)-10-[(二甲氨基)甲基]-4-乙基-4,9-二羟基-1H-吡喃并[3',4':6,7]吲哚并[1,2-b]喹啉-3,14-(4H,12H)-二酮一盐酸盐)	
	托瑞米芬 (Toremifene) (2-(p-[(Z)-4-氯-1,2-二苯基-1-丁烯基]-苯氧基)-N,N-二甲基乙胺柠檬酸盐 (1:1))	Fareston
	托西莫单抗 (Tositumomab) 、I 131 托西莫单抗 (重组鼠类免疫治疗单克隆 IgG _{2a} λ 抗 CD20 抗体 (I 131 是放射免疫治疗性抗体))	Bexxar
	曲妥珠单抗 (Trastuzumab) (重组单克隆 IgG ₁ κ 抗 HER2 抗体)	Herceptin
	维 A 酸、ATRA (全反式视黄酸)	Vesanoid
	尿嘧啶氮芥	尿嘧啶氮芥胶囊
	戊柔比星 (Valrubicin) 、N-三氟乙酰基阿霉素-14-戊酸酯 ((2S-顺式)-2-[1,2,3,4,6,11-六氢-2,5,12-三羟基-7-甲氧基-6,11-二氧代-[[4-2,3,6-三 脱氧-3-[(三氟乙酰基)-氨基-α-L-来苏-己吡喃糖基]氨基]-2-萘并萘基]-2-氧代乙基 戊酸酯)	Valstar
	长春花碱、醛基长春碱 (Leurocristine) (C ₄₆ H ₅₆ N ₄ O ₁₀ ·H ₂ SO ₄)	Velban
	长春新碱 (C ₄₆ H ₅₆ N ₄ O ₁₀ ·H ₂ SO ₄)	Oncovin
	长春瑞滨 (Vinorelbine) (3',4'-二脱氢-4'-脱氧-C'-去甲长春碱[R-(R*,R*)-2,3-二羟基丁二酸盐 (1:2) (盐)])	Navelbine
	唑来膦酸盐 (Zoledronate) 、唑来膦酸 (Zoledronic acid) (1-羟基-2-咪唑-1-基-膦酰基乙基)膦酸一水合物)	Zometa

[0167] 抗癌剂还包括已经被鉴定为具有抗癌活性的化合物。实例包括但不限于3-AP、12-0-十四烷酰基佛波尔-13-乙酸酯、17AAG、852A、ABI-007、ABR-217620、ABT-751、ADI-PEG 20、AE-941、AG-013736、AGR0100、丙氨菌素 (alanosine)、AMG 706、抗体G250、抗瘤酮 (antineoplaston)、AP23573、阿帕兹醌 (apaziquone)、APC8015、阿替莫德 (atiprimod)、ATN-161、阿曲生坦 (atrasenten)、阿扎胞苷 (azacitidine)、BB-10901、BCX-1777、贝伐单抗、BG00001、比卡鲁胺、BMS 247550、硼替佐米、苔藓抑素-1、布舍瑞林 (buserelin)、骨化三醇、CCI-779、CDB-2914、头孢克肟 (cefixime)、西妥昔单抗 (cetuximab)、CG0070、西仑吉肽 (cilengitide)、氯法拉滨 (clofarabine)、考布他汀 (combretastatin) A4磷酸盐、CP-675, 206、CP-724, 714、CpG 7909、姜黄素、地西他滨 (decitabine)、DENSPM、度骨化醇 (doxercalciferol)、E7070、E7389、海鞘素743、乙丙昔罗 (efaproxiral)、依氟鸟氨酸 (eflornithine)、EKB-569、恩扎妥林 (enzastaurin)、埃罗替尼 (erlotinib)、依昔舒林 (exisulind)、芬维A胺 (fenretinide)、夫拉平度 (flavopiridol)、氟达拉滨、氟他胺、福莫司汀 (fotemustine)、FR901228、G17DT、加利昔单抗 (galiximab)、吉非替尼、染料木素 (genistein)、葡磷酰胺 (glufosfamide)、GTI-2040、组胺瑞林 (histrelin)、HKI-272、高三尖杉酯碱 (homoharringtonine)、HSPPC-96、hu14.18-白细胞介素-2融合蛋白、HuMax-CD4、伊洛前列素 (iloprost)、咪喹莫特 (imiquimod)、英夫利昔单抗 (infliximab)、白细胞介素-12、IPI-504、伊罗夫文 (irofulven)、伊沙匹隆 (ixabepilone)、拉帕替尼 (lapatinib)、来那度胺 (lenalidomide)、来他替尼 (lestaurtinib)、亮丙瑞林、LMB-9免疫毒素、洛那法尼 (lonafarnib)、鲁昔单抗 (luniliximab)、马磷酰胺 (mafosfamide)、MB07133、MDX-010、MLN2704、单克隆抗体3F8、单克隆抗体J591、莫特沙芬 (motexafin)、MS-275、MVA-MUC1-IL2、尼鲁米特 (nilutamide)、硝基喜树碱 (nitrocamptothecin)、诺拉曲沙二盐酸盐

(nolatrexed dihydrochloride)、诺瓦得士(nolvadex)、NS-9、06-苯甲基鸟嘌呤、奥利默森钠(oblimersen sodium)、ONYX-015、奥戈伏单抗(oregovomab)、OSI-774、帕尼单抗(panitumumab)、伯尔定(paraplatin)、PD-0325901、培美曲塞(pemetrexed)、PHY906、吡格列酮(pioglitazone)、吡非尼酮(pirfenidone)、匹克生琼(pixantrone)、PS-341、PSC 833、PXD101、吡唑啉吖啶(pyrazoloacridine)、R115777、RAD001、豹蛙酶(ranpirnase)、蝴蝶霉素(rebeccamycin)类似物、rhu血管抑素蛋白质、rhuMab 2C4、罗格列酮/rosiglitazone)、鲁比替康(rubitecan)、S-1、S-8184、赛特铂(satraplatin)、SB-15992、SGN-0010、SGN-40、索拉非尼(sorafenib)、SR31747A、ST1571、SU011248、辛二酰苯胺异羟肟酸、苏拉明(suramin)、塔拉司他(talabostat)、他仑帕奈(talampane)、他立唑达(tariquidar)、替西罗莫司(temsirolimus)、TGF α -PE38免疫毒素、沙利度胺、胸腺法新(thymalfasin)、替吡法尼(tipifarnib)、替拉扎明(tirapazamine)、TLK286、曲贝替定(trabectedin)、三甲曲沙葡萄糖醛酸盐(trimetrexate glucuronate)、TroVax、UCN-1、丙戊酸、长春氟宁(vinflunine)、VNP40101M、伏洛昔单抗(volociximab)、伏立诺他(vorinostat)、VX-680、ZD1839、ZD6474、齐留通(zileuton)、以及左苏奎达三盐酸盐(zosuquidar trihydrochloride)。

[0168] 对于抗癌剂和其它治疗剂的更详细说明,本领域技术人员参考许多指导手册,包括但不限于《医师案头参考(Physician's Desk Reference)》以及Goodman和Gilman的“治疗学的药学基础(Pharmaceutical Basis of Therapeutics)”,第10版,Hardman等编著,2002。

[0169] 本文提供的方法包括施用一种或多种结构式(I)的化合物与放射治疗的组合。本文提供的方法不受用于向动物递送治疗剂量的放射的类型、量、或递送和施用系统的限制。举例来说,哺乳动物可以接受光子放射治疗、粒子束放射治疗、其它类型的放射治疗、以及其组合。在一个实施方案中,使用线性加速器向动物递送放射。在另一个实施方案中,使用伽玛刀(gamma knife)递送放射。

[0170] 放射源可以在哺乳动物的外部或内部。外部放射治疗是最常见的并且涉及使用例如线性加速器将高能放射束穿过皮肤引导到肿瘤部位。虽然放射束局限于肿瘤部位,但是几乎不可能避免正常健康组织的暴露。然而,外部放射通常被哺乳动物良好耐受。内部放射治疗涉及将放射发射源,如珠粒、线、球粒、胶囊、颗粒等在肿瘤部位处或附近植入到体内,包括使用特异性靶向癌细胞的递送系统(例如使用与癌细胞结合配体连接的颗粒)。这样的植入物可以在治疗后被取出,或留在体内而无放射性。内部放射治疗的类型包括但不限于近距离放射治疗、组织间辐照、腔内辐照、放射免疫治疗等。

[0171] 哺乳动物任选地可以接受放射增敏剂(例如甲硝唑(metronidazole)、迷索硝唑(misonidazole)、动脉内BudR、静脉内碘脱氧尿苷(IudR)、硝基咪唑、5-取代-4-硝基咪唑、2H-异吲哚二酮、[[(2-溴乙基)-氨基]甲基]-硝基-1H-咪唑-1-乙醇、硝基苯胺衍生物、DNA亲和性缺氧选择性细胞毒素、卤化DNA配体、1,2,4-苯并三嗪氧化物、2-硝基咪唑衍生物、含氟硝基咪唑衍生物、苯甲酰胺、烟酰胺、吖啶嵌入剂、5-硫代四唑衍生物、3-硝基-1,2,4-三唑、4,5-二硝基咪唑衍生物、羟基化德卟啉(hydroxylated texaphrin)、顺铂、丝裂霉素、替拉扎明(tirapazamine)、亚硝基脲、巯基嘌呤、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、博来霉素、长春新碱、卡铂、表柔比星、多柔比星、环磷酰胺、长春地辛(vindesine)、依托泊苷、紫杉醇、热(高温)

等)、放射防护剂(例如半胱胺、氨基烷基硫代磷酸二氢酯、氨磷汀(amifostine) (WR 2721)、IL-1、IL-6等)。放射增敏剂增强对肿瘤细胞的杀灭。放射防护剂保护健康组织免受放射的有害影响。

[0172] 可以向哺乳动物施用任何类型的放射,只要放射的剂量由哺乳动物耐受而没有不可接受的负面副作用即可。合适类型的放射治疗包括例如电离(电磁)放射治疗(例如X射线或 γ 射线)或粒子束放射治疗(例如高线性能量放射)。电离放射被定义为包含具有足以产生电离,即获得或失去电子的能量的粒子或光子的放射(如例如U.S.5,770,581中所述,该文献以引用的方式整体并入本文)。放射的作用可以至少部分地由临床医师控制。在一个实施方案中,放射的剂量被分次以获得最大的靶细胞暴露和降低毒性。

[0173] 在一个实施方案中,向动物施用的放射的总剂量是约0.01戈瑞(Gy)至约100Gy。在另一个实施方案中,在治疗过程期间施用约10Gy至约65Gy(例如约15Gy、20Gy、25Gy、30Gy、35Gy、40Gy、45Gy、50Gy、55Gy、或60Gy)。虽然在一些实施方案中,可以在一天的过程中施用完全剂量的放射,但是理想地将总剂量分次并且在数日内施用。理想的是,在至少约3天,例如至少5天、7天、10天、14天、17天、21天、25天、28天、32天、35天、38天、42天、46天、52天、或56天(约1周-8周)的过程中施用放射治疗。因此,放射的日剂量将包括约1Gy-5Gy(例如约1Gy、1.5Gy、1.8Gy、2Gy、2.5Gy、2.8Gy、3Gy、3.2Gy、3.5Gy、3.8Gy、4Gy、4.2Gy、或4.5Gy)、或1Gy-2Gy(例如1.5Gy-2Gy)。放射的日剂量应当足以诱导对靶向的细胞的破坏。在一个实施方案中,如果持续一段时间,那么不每天施用放射,从而允许哺乳动物休息并且实现治疗的作用。举例来说,对于每一周的治疗来说,理想地在连续5天施用放射,而在2天不施用放射,从而允许每周休息2天。然而,可以1天/周、2天/周、3天/周、4天/周、5天/周、6天/周、或全部7天/周施用放射,这取决于哺乳动物的反应性和任何潜在的副作用。放射治疗可以在治疗阶段内的任何时间开始。在一个实施方案中,在第1周或第2周内开始放射,并且在治疗阶段的其余持续时间内施用。举例来说,在治疗例如实体肿瘤的包含6周的治疗阶段的第1周-第6周或第2周-第6周内施用放射。或者,在包含5周的治疗阶段的第1周-第5周或第2周-第5周内施用放射。然而,这些示例性放射治疗施用方案并不意图限制本文提供的方法。

[0174] 抗微生物治疗剂也可以与结构式(I)的化合物组合用作治疗剂。可以使用可以杀灭微生物生物体、抑制、或以其它方式减弱微生物生物体的功能的任何药剂以及预期具有这样的活性的任何药剂。抗微生物剂包括但不限于天然抗生素和合成抗生素、抗体、抑制蛋白(例如防御素)、反义核酸、膜破坏剂等,它们单独使用或组合使用。实际上,可以使用任何类型的抗生素,包括但不限于抗细菌剂、抗病毒剂、抗真菌剂等。

[0175] 在本发明的方法中,向有需要的哺乳动物施用一种或多种结构式(I)的化合物。在所述方法的另一个实施方案中,在以下条件中的一个或多个下向有需要的哺乳动物施用一种或多种化合物和一种或多种第二治疗剂,即作为抗癌剂:例如以不同的周期、以不同的持续时间、以不同的浓度、通过不同的施用途径。在一个实施方案中,在治疗剂或抗癌剂之前,例如在施用第二治疗剂或抗癌剂之前0.5小时、1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、10小时、12小时、或18小时、1天、2天、3天、4天、5天、或6天、或1周、2周、3周、或4周施用结构式(I)的化合物。在另一个实施方案中,在第二治疗剂或抗癌剂之后,例如在施用所述抗癌剂之后0.5小时、1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、10小时、12小时、或18小时、1天、2天、3天、4天、5天、或6天、或1周、2周、3周、或4周施用结构式(I)的化合物。在另一个实施方案中,结构式

(I)的化合物和第二治疗剂或抗癌剂并行施用,但是按不同的方案施用,例如所述化合物每天施用一次,而第二治疗剂或抗癌剂每周一次、每两周一次、每三周一次、或每四周一次施用。在另一个实施方案中,本发明的化合物每周施用一次并且第二治疗剂或抗癌剂每天一次、每周一次、每两周一次、每三周一次、或每四周一次施用。

[0176] 在一个实施方案中,治疗或改善患者的癌症的方法包括向所述患者脉冲式施用治疗有效量的结构式(I)的化合物。

[0177] 结构式(I)的化合物的毒性和治疗功效可以通过在细胞培养物或实验动物中进行标准药学程序,例如以确定化合物的最大耐受剂量(MTD)来确定,所述最大耐受剂量被定义为在动物中不产生毒性的最高剂量。最大耐受剂量与治疗作用(例如抑制肿瘤生长)之间的剂量比是治疗指数。剂量可以在这一范围内变化,这取决于所使用的剂型和所利用的施用途径。确定治疗有效量完全在本领域技术人员的能力范围之内,特别是根据本文所提供的详细公开内容。

[0178] 用于治疗所需的结构式(I)的化合物的治疗有效量随所治疗的病况的性质、期望具有活性的时间长度、以及患者的年龄和状况而变,并且最终由主治医师确定。剂量和时间间隔可以单独地调整以提供足以维持所期望的治疗作用的血浆水平的MDM2抑制剂。所期望的剂量可以便利地按单次剂量或按以适当的时间间隔施用的多次剂量,例如按每天一次、两次、三次、四次或更多次亚剂量施用。往往期望或需要多次剂量。举例来说,本发明的MDM2抑制剂可以按以下频率来施用:以四天时间间隔按每天一次剂量递送四次剂量(q4d×4);以三天时间间隔按每天一次剂量递送四次剂量(q3d×4);以五天时间间隔每天递送一次剂量(qd×5);在三周内每周一次剂量(qwk3);五次日剂量,休息两天,以及另外五次日剂量(5/2/5);或根据情况确定合适的任何剂量方案。

[0179] 本文提供的药物组合物包含有效实现它的预期目的的量的一种或多种结构式(I)的化合物。虽然个体需要不同,但是确定每一种组分的有效量的最佳范围在本领域的技术范围内。通常,可以向哺乳动物(例如人类)口服施用每天每公斤哺乳动物体重0.0025mg至50mg的剂量的化合物或等同量的其药学上可接受的盐,所述哺乳动物正针对对诱导细胞凋亡有反应的病症接受治疗。在一个实施方案中,口服施用约0.01mg/kg至约25mg/kg以治疗或改善病症。对于肌内注射,剂量一般是口服剂量的约一半。举例来说,合适的肌内剂量是约0.0025mg/kg至约25mg/kg、或约0.01mg/kg至约5mg/kg。

[0180] 单位口服剂量可以包括约1mg至约2000mg,例如约100mg至约1000mg的本发明的化合物。单位剂量可以作为各自含有约5mg至约500mg,便利地约50mg至250mg的化合物或它的盐的一个或多个片剂或胶囊每天一次或多次施用。

[0181] 在局部用制剂中,所述化合物可以每克载体约0.01mg至100mg的浓度存在。在一个实施方案中,所述化合物以约5mg/ml-100mg/ml的浓度存在。

[0182] 除了将所述化合物作为热化学品(heat chemical)施用之外,结构式(I)的化合物还可以作为药物制剂或组合物的组分施用。药物组合物包含一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂和/或辅剂。所述一种或多种载体、赋形剂以及辅剂有助于将结构式(I)的化合物加工成在药学上可以使用的制剂。可以用于一种类型的施用的组合物,特别是可以口服或局部施用的组合物,如片剂、糖衣丸、缓慢释放糖锭以及胶囊、口腔冲洗剂和漱口剂、凝胶、液体悬浮液、毛发冲洗剂、发胶、洗发剂以及可以直肠施用的制剂(如栓剂)、以及通过静脉

内输注、注射、局部或口服施用的合适的溶液含有约0.01%至99%、或约0.25%至75%的结构式(I)的化合物以及一种或多种载体、赋形剂和/或辅剂。

[0183] 本文提供的药物组合物可以向可以受到结构式(I)的化合物的有益作用的任何患者施用。在这些患者中最主要的是哺乳动物,例如人类,尽管本文提供的方法和组合物不意图受这样的限制。其它患者包括兽医动物(牛、绵羊、猪、马、狗、猫等)。

[0184] 结构式(I)的化合物和其药物组合物可以通过实现它们的预期目的的任何方式来施用。结构式(I)的化合物可以通过任何合适的途径施用,例如通过口服、经颊面、吸入、舌下、经直肠、经阴道、脑池内或鞘内(经由腰椎穿刺)、经尿道、经鼻、经皮(即透皮)、或肠胃外(包括静脉内、肌内、皮下、冠状动脉内、真皮内、乳房内、腹膜内、关节内、鞘内、眼球后、肺内注射和/或在特定部位手术植入)施用。肠胃外施用可以使用针和注射器或使用高压技术来实现。或者或同时,可以通过口服途径施用。施用的剂量将取决于接受者的年龄、健康情况、以及体重、并行治疗(如果有的话)的种类、治疗频率、以及所期望的作用的性质。

[0185] 本发明的药物组合物和制剂是通过常规的混合、造粒、制备糖衣丸、溶解、或冻干工艺来制造。用于口服使用的药物组合物可以通过将本发明的化合物与固体赋形剂组合,任选地研磨所得混合物,并且如果需要或必要的话,添加合适的辅剂之后对颗粒混合物进行加工以获得片剂或糖衣丸核心来获得。

[0186] 合适的赋形剂包括例如填充剂,如糖,例如乳糖或蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇、纤维素制剂和/或磷酸钙,例如磷酸三钙或磷酸氢钙、以及粘合剂,如淀粉糊,使用例如玉米淀粉、小麦淀粉、米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、和/或聚乙烯吡咯烷酮。如果需要的话,可以添加崩解剂,如上述淀粉以及羧甲基淀粉、交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂、或藻酸或其盐,如藻酸钠。辅剂可以是合适的流动调节剂和润滑剂。合适的辅剂包括例如二氧化硅、滑石粉、硬脂酸或其盐,如硬脂酸镁或硬脂酸钙、和/或聚乙二醇。糖衣丸核心具有合适的包衣,如果需要的话,所述包衣能抵抗胃液。为了这个目的,可以使用浓缩的糖溶液,所述溶液任选地可以含有阿拉伯树胶、滑石粉、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液以及合适的有机溶剂或溶剂混合物。为了产生能抵抗胃液的包衣,使用合适的纤维素制剂,如邻苯二甲酸乙酰纤维素或邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素的溶液。可以将染料或颜料添加到片剂或糖衣丸包衣中,例如以标识或表征活性化合物剂量的组合。

[0187] 可以口服使用的其它药物制剂包括由明胶制成的推入配合式胶囊(push-fit capsule)以及由明胶和增塑剂(如甘油或山梨糖醇)制成的软密封胶囊。推入配合式胶囊可以含有呈颗粒形式的活性化合物,所述活性化合物可以与填充剂(如乳糖)、粘合剂(如淀粉)和/或润滑剂(如滑石粉或硬脂酸镁)以及任选的稳定剂混合。在软胶囊中,活性化合物可以溶解或悬浮于合适的液体,如脂肪油或液体石蜡中。此外,可以添加稳定剂。

[0188] 可以直肠使用的可能的药物制剂包括例如栓剂,所述栓剂由活性化合物中的一种或多种与栓剂基质的组合组成。合适的栓剂基质是例如天然或合成甘油三酯或链烷烃。此外,还有可能使用明胶直肠胶囊,所说明胶直肠胶囊由活性化合物与基质的组合组成。可能的基质材料包括例如液体甘油三酯、聚乙二醇、或链烷烃。

[0189] 用于肠胃外施用的合适的制剂包括呈水溶性形式(例如水溶性盐)的活性化合物的水溶液和碱性溶液。此外,可以施用活性化合物的悬浮液,如适当的油性注射悬浮液。合

适的亲脂性溶剂或媒介物包括脂肪油,例如芝麻油、或合成脂肪酸酯,例如油酸乙酯或甘油三酯或聚乙二醇-400。水性注射悬浮液可以含有提高悬浮液的粘度的物质,包括例如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇和/或葡聚糖。任选地,悬浮液还可以含有稳定剂。

[0190] 在一个实施方案中,通过选择适当的载体将局部用组合物配制成油剂、乳膏剂、洗剂、软膏剂等。合适的载体包括植物油或矿物油、白矿脂(白色软石蜡)、支链脂肪或油、动物脂肪以及高分子量醇(大于C₁₂)。载体可以是其中活性成分可溶的那些。如果需要的话,还可以包括乳化剂、稳定剂、湿润剂和抗氧化剂以及赋予颜色或香味的试剂。此外,在这些局部用制剂中可以使用透皮渗透增强剂。这些增强剂的实例可以见于美国专利号3,989,816和4,444,762中,这些美国专利以引用的方式并入本文。

[0191] 软膏剂可以通过将活性成分在诸如杏仁油的植物油中的溶液与温热的软石蜡混合并且使混合物冷却来配制。这样的软膏剂的典型实例是包括约30重量%的杏仁油和约70重量%的白色软石蜡的软膏剂。洗剂是便利地通过将活性成分溶解在合适的高分子量醇,如丙二醇或聚乙二醇中来制备的。

[0192] 以下实施例说明了,而非限制了本文提供的化合物、组合物、以及方法。在临床治疗中通常遇到的并且对于本领域技术人员来说显而易见的多种条件和参数的其它合适的改动方案和修改方案落入本文提供的方法、化合物以及组合物的精神和范围内。

[0193] 还提供了试剂盒,所述试剂盒包括结构式(I)的化合物和任选的可用于治疗其中抑制MDM2和MDM2相关蛋白质会提供益处的疾病和病况的第二治疗剂,它们是分开包装或包装在一起的;以及具有关于使用这些活性剂的说明的插页。

[0194] 在许多实施方案中,结构式(I)的化合物是结合可用于治疗其中抑制MDM2和MDM2相关蛋白质会提供益处的疾病或病况的第二治疗剂施用。第二治疗剂不同于结构式(I)的化合物。结构式(I)的化合物和第二治疗剂可以同时或依次施用以实现所期望的作用。此外,结构式(I)的化合物和第二治疗剂可以从单一组合物或两种不同的组合物施用。

[0195] 第二治疗剂是以提供它的所期望的治疗作用的量施用的。每一种第二治疗剂的有效剂量范围是本领域已知的,并且在这样的确立的范围内向有需要的个体施用第二治疗剂。

[0196] 结构式(I)的化合物和第二治疗剂可以作为单一单位剂量共同施用或作为多单位剂量单独施用,其中在第二治疗剂之前施用结构式(I)的化合物或反之亦然。可以施用一个或多个剂量的结构式(I)的化合物和/或一个或多个剂量的第二治疗剂。结构式(I)的化合物因此可以结合一种或多种第二治疗剂使用,所述第二治疗剂例如但不限于抗癌剂。

[0197] 作为另一个实施方案,本发明包括试剂盒,所述试剂盒包括一种或多种化合物或组合物,所述化合物或组合物以有助于将它们用于实施本发明的方法的方式包装。在一个简单的实施方案中,所述试剂盒包括可用于实施方法的本文所述的化合物或组合物(例如包含结构式(I)的化合物和任选的第二治疗剂的组合物),所述化合物或组合物被包装在容器,如密封瓶或器皿中,具有贴附于容器上或纳入试剂盒中的标签,所述标签说明了使用所述化合物或组合物来实施本发明的方法。优选地,所述化合物或组合物以单位剂量型包装。所述试剂盒还可以包括适用于根据预期施用途径施用所述组合物的装置。

[0198] 如下文所述,MDM2抑制剂具有阻碍它们被开发成为治疗剂的特性。根据本发明的重要特征,结构式(I)的化合物被合成并且评价为MDM2和MDM2相关蛋白质的抑制剂。举例来

说,本发明的化合物通常具有小于50nM、小于25nM、小于10nM、以及小于5nM的对MDM2的结合亲和力(IC_{50})。

[0199] b化合物的合成

[0200] 如下制备本发明的化合物。以下合成方案代表了用于合成结构式(I)的化合物的反应。通过在下文所示的合成中用适当的反应物和试剂替代,制备本发明的MDM2抑制剂的改动方案和替代方案容易在本领域技术人员的能力范围之内。

[0201] 溶剂和试剂是商购获得的并且不经进一步纯化而被使用。NMR谱的化学位移(δ)被报告为相对于内标向低场方向移动的 δ 值(ppm),其中以通常的方式报告多重性。

[0202] 除非另有说明,否则所有温度均是以摄氏度为单位的。

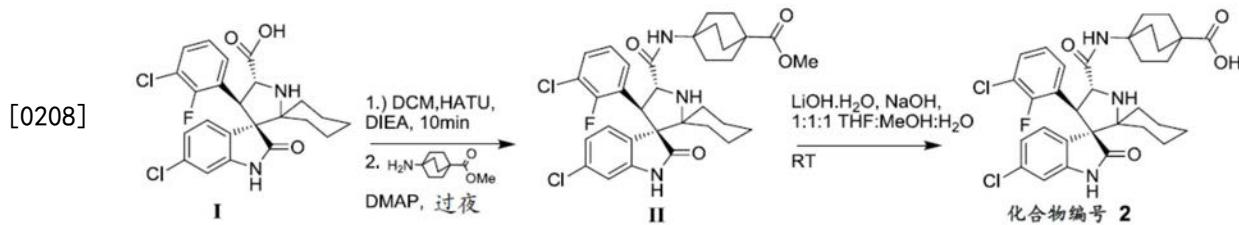
[0203] 在合成方法、实施例以及整个说明书中,缩写具有以下含义。

[0204]	min	分钟
	CH ₂ Cl ₂ /DCM	二氯甲烷
[0205]	MeOH	甲醇
	AcOH	乙酸
	MS	质谱分析
	h	小时
	g	克
	HATU	[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶 3-氧化物六氟磷酸盐
	DIEA	N,N-二异丙基乙胺
	CH ₃ CN	乙腈
	CDI	羰基二咪唑
	NaBH(OAc) ₃	三乙酰氧基硼氢化钠
	mol	摩尔
	mmol	毫摩尔
	mL	毫升
	CD ₃ OD/MeOD	氘化甲醇
	M	摩尔/升
	N	克当量/升
	RT/rt	室温
	NMR	核磁共振光谱测定法
	THF	四氢呋喃
	Hz	赫兹
	H ₂ O	水
	DMAP	4-二甲氨基吡啶
	LiOH	氢氧化锂
	TLC	薄层色谱
	TFA	三氟乙酸
	HPLC	高效液相色谱
	Pd/C	钯碳

[0206] 最终的化合物是呈三氟乙酸盐形式。

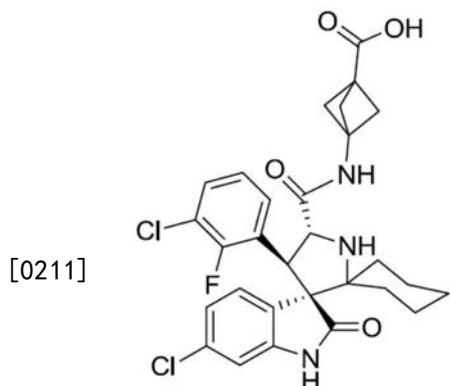
[0207] 结构式(I)的化合物还可以通过不对称合成方法来制备,如美国专利号7,759,383和7,737,174(各自以引用的方式并入本文)以及Ding等,J.Am.Chem.Soc.127:10130-10131(2005)中所述。在不对称合成的情况下,可以通过本领域公知的手性拆分法,例如手性柱色

谱来分离结构式(I)的化合物。用于手性拆分的合适的手性柱包括例如Daicel CHIRALCEL[®] OD-H、Daicel CHIRAKPAK[®] AD-H、以及Regis Technologies ULM0手性柱。其它手性拆分法也是可能的。



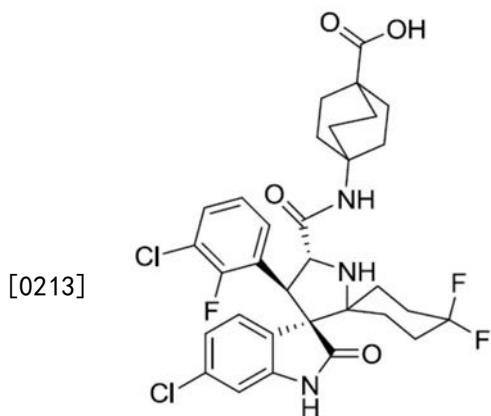
[0209] 将HATU (616mg, 1.62mmol)、DIEA (0.550mL, 3.24mmol) 添加到酸I (500mg, 1.08mmol) 于DCM (15mL) 中的悬浮液中并且搅拌。在10分钟之后, 将4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯 (396mg, 2.16mmol) 和DMAP (132mg, 1.08mmol) 添加到反应物中。在过夜之后, 在真空中去除溶剂并且将粗制物通过柱色谱纯化, 得到549mg的中间体II。

[0210] 将LiOH • H₂O (110mg, 2.62mmol) 和氢氧化钠 (105mg, 2.62mmol) 添加到中间体II (549mg, 0.873mmol) 溶解在THF (3mL) 、H₂O (3mL) 以及MeOH (3mL) 的混合物中的溶液中。在如通过TLC所测定, 水解完成之后, 用TFA (3mL) 泽灭反应并且搅拌。在5分钟之后, 将溶液在真空中浓缩(不到干燥) 并且将所得的油状物重新溶解在CH₃CN和H₂O (1:1) 中并且将溶液通过制备型HPLC纯化。将纯化的级分合并, 在真空中浓缩, 重新溶解在H₂O中, 冷冻并且冻干, 得到呈白色粉末状的化合物编号2 (三氟乙酸盐)。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD) δ ppm 7.63 (t, J=6.84Hz, 1H) , 7.45 (d, J=6.76Hz, 1H) , 7.35 (t, J=7.21Hz, 1H) , 7.18-7.04 (m, 2H) , 6.77 (dd, J=1.26Hz, 1H) , 4.68 (d, J=10.61Hz, 1H) , 2.73-2.48 (m, 1H) , 2.16-1.98 (m, 1H) , 1.98-1.43 (m, 18H) , 1.27-1.02 (m, 2H) ; ESI-MS m/z 614.92 (M+H)⁺。



化学式: C₂₉H₂₈Cl₂FN₃O₄
精确质量: 571.14
分子量: 572.45

[0212] 使用与对于化合物编号2所述相同的合成策略来获得化合物编号1。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD) δ ppm 7.61 (t, J=6.55Hz, 1H) , 7.49 (dd, J=2.34, 8.20Hz, 1H) , 7.39 (t, J=6.90Hz, 1H) , 7.15 (t, J=8.53Hz, 1H) , 7.10 (dd, J=1.94, 8.22Hz, 1H) , 6.78 (d, J=1.88Hz, 1H) , 4.98 (d, J=10.87Hz, 1H) , 4.78 (d, J=10.92Hz, 1H) , 2.84-2.71 (m, 1H) , 2.26 (s, 6H) , 2.14 (d, J=13.90Hz, 1H) , 2.02-1.67 (m, 5H) , 1.60-1.38 (m, 1H) , 1.31-1.10 (m, 2H) ; ESI-MS m/z 572.25 (M+H)⁺。



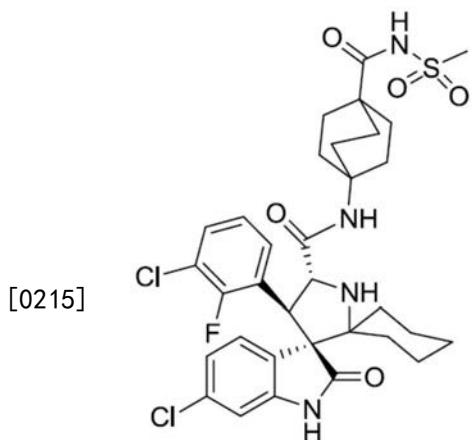
化合物编号 3

化学式: $C_{32}H_{32}Cl_2F_3N_3O_4$

精确质量: 649.17

分子量: 650.52

[0214] 使用与对于化合物编号2所述相同的合成策略来获得化合物编号3。 1H -NMR (300MHz, CD₃OD) δ ppm 7.71 (s, 1H) , 7.63 (t, J =6.61Hz, 1H) , 7.50 (dd, J =2.08, 8.18Hz, 1H) , 7.36 (t, J =7.54Hz, 1H) , 7.18-7.05 (m, 2H) , 6.79 (d, J =1.83Hz, 1H) 4.96 (d, J =10.48Hz, 1H) , 4.71 (d, J =10.51Hz, 1H) , 2.78 (d, J =14.25Hz, 1H) , 2.59-1.91 (m, 6H) , 1.91-1.70 (m, 12H) , 1.53-1.33 (m, 1H) ; ESI-MS m/z 650.92 (M+H)⁺。



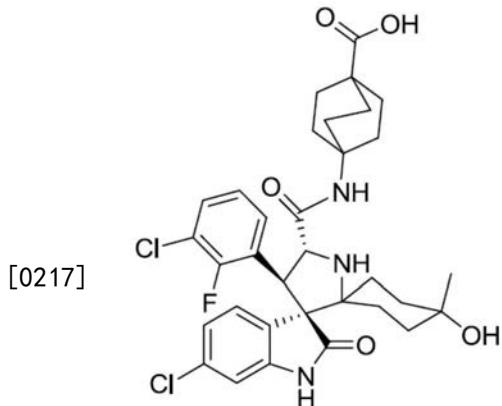
化合物编号 4

化学式: $C_{33}H_{37}Cl_2FN_4O_5S$

精确质量: 690.18

分子量: 691.64

[0216] 化合物编号4: 将CDI (49mg, 0.303mmol)、DIEA (88 μ L, 0.505mmol)、以及DMAP (催化剂) 添加到化合物编号2 (62mg, 0.101mmol) 于1,2-二氯乙烷 (10mL) 中的溶液中并且将反应物加热到40℃。在20分钟之后, 添加甲磺酰胺 (96mg, 1.01mmol) 并且使反应物回流。在过夜之后, 在真空中去除溶剂并且将粗制物通过制备型HPLC纯化, 得到呈白色固体状的化合物编号4 (三氟乙酸盐)。 1H -NMR (300MHz, CD₃OD) δ ppm 7.64 (t, J =7.23Hz, 1H) , 7.45 (dd, J =1.93, 8.22Hz, 1H) , 7.36 (t, J =7.23Hz, 1H) , 7.18-7.04 (m, 2H) , 6.77 (d, J =1.66Hz, 1H) , 4.69 (d, J =10.70Hz, 1H) , 3.19 (s, 3H) , 2.75-2.52 (m, 1H) , 2.21-1.99 (m, 1H) , 1.99-1.44 (m, 17H) , 1.41-1.27 (m, 1H) , 1.27-1.03 (m, 2H) ; ESI-MS m/z 691.42 (M+H)⁺。



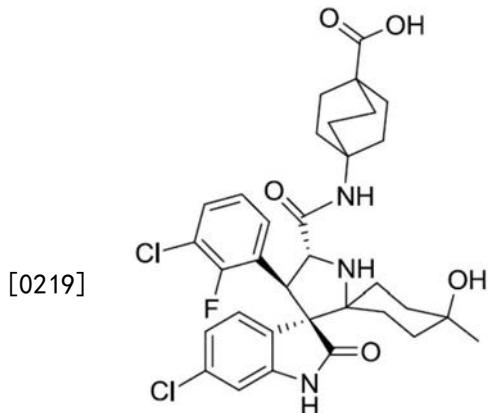
化合物编号 5

化学式: $C_{33}H_{36}Cl_2FN_3O_5$

精确质量: 643.20

分子量: 644.56

[0218] 使用与对于化合物编号2所述相同的合成策略来获得化合物编号5。 1H -NMR (300MHz, CD₃OD) δ ppm 7.69–7.60 (m, 2H), 7.48 (, dd, J =2.09, 8.23Hz, 1H), 7.40 (t, J =6.93Hz, 1H), 7.16 (t, J =8.05Hz, 1H), 7.09 (dd, J =1.91, 8.21Hz, 1H), 6.79 (d, J =1.87Hz, 1H), 5.07 (d, J =11.01Hz, 1H), 4.72 (d, J =11.08Hz, 1H), 2.60 (d, J =12.07Hz, 1H), 2.30 (dt, J =4.11, 13.45Hz, 1H), 2.11–1.93 (m, 2H), 1.92–1.52 (m, 16H), 1.25 (s, 3H); ESI-MS m/z 644.25 (M+H)⁺。



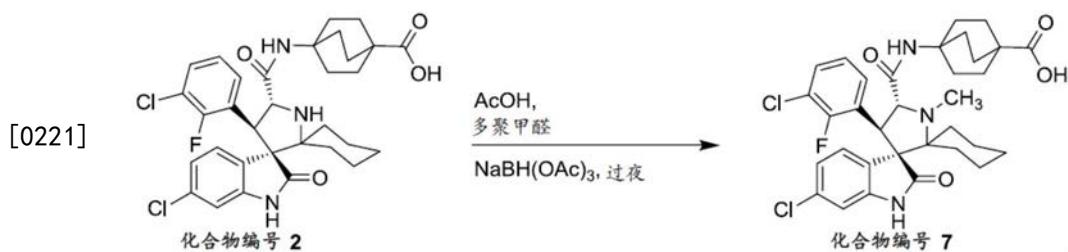
化合物编号 6

化学式: $C_{33}H_{36}Cl_2FN_3O_5$

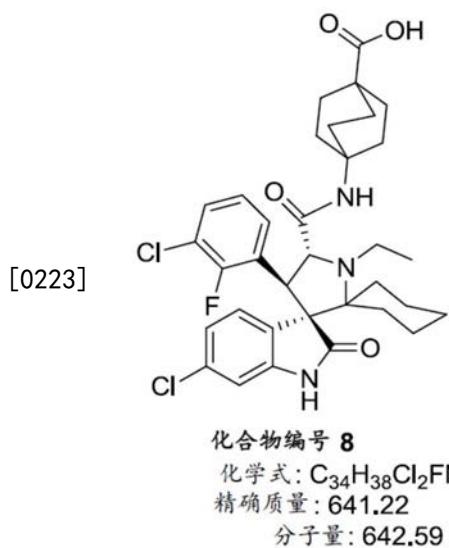
精确质量: 643.20

分子量: 644.56

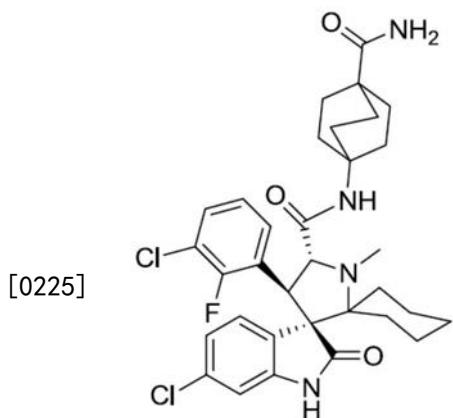
[0220] 使用与对于化合物编号2所述相同的合成策略来获得化合物编号6。 1H -NMR (300MHz, CD₃OD) δ ppm 7.70 (s, 1H), 7.62 (t, J =7.05Hz, 1H), 7.52 (dd, J =2.08, 8.21Hz, 1H), 7.38 (t, J =7.41Hz, 1H), 7.15 (d, J =7.93Hz, 1H), 7.10 (dd, J =1.76, 8.19Hz, 1H), 6.79 (d, J =1.83Hz, 1H), 4.99 (d, J =11.35Hz, 1H), 4.70 (d, J =11.00Hz, 1H), 2.76–2.59 (m, 1H), 2.22–1.91 (m, 3H), 1.89–1.19 (m, 16H), 1.03 (s, 3H); ESI-MS m/z 644.75 (M+H)⁺。



[0222] 将多聚甲醛(15mg, 0.506mmol)添加到化合物化合物编号2(20mg, 0.028mmol)溶解在AcOH(1mL)中的溶液中。在15分钟之后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(59mg, 0.28mmol)并且在反应过夜之后,用饱和氯化铵溶液淬灭反应并且用乙酸乙酯萃取。在真空中去除乙酸乙酯溶剂并且将所得的油状物重新溶解在乙腈和水(1:1, 含0.1% TFA)的溶液中并且通过制备型HPLC纯化。将纯的化合物编号7级分合并,在真空中浓缩,重新溶解在水(含最少量的乙腈)中,冷冻并且冻干,得到呈白色粉末状的化合物编号7(三氟乙酸盐)。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD) δ ppm 7.94 (s, 1H), 7.61–7.52 (m, 2H), 7.40 (t, J=7.32Hz, 1H), 7.19–7.08 (m, 2H), 6.78 (d, J=1.56Hz, 1H), 4.99 (d, J=11.86Hz, 1H), 4.63 (d, J=12.06Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.61–2.48 (m, 1H), 2.32–2.14 (m, 2H), 1.88–1.40 (m, 18H), 1.37–1.12 (m, 1H); ESI-MS m/z 628.83 (M+H)⁺。



[0224] 使用与对于化合物编号7所述相同的合成策略来获得化合物编号8。¹H-NMR (300MHz, CD₃OD) δ ppm 7.63 (t, J=7.04Hz, 1H), 7.56–7.48 (m, 2H), 7.42 (t, J=7.39Hz, 1H), 7.18 (t, J=7.96Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.06Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.08–4.96 (m, 1H), 4.57 (d, J=11.85Hz, 1H), 4.18–3.99 (m, 1H), 3.87–3.69 (m, 1H), 2.70–2.54 (m, 1H), 2.36–2.13 (m, 2H), 1.94–1.45 (m, 18H), 1.39 (t, J=6.65Hz, 3H), 1.32–1.14 (m, 1H); ESI-MS m/z 642.50 (M+H)⁺。



化合物编号 9

化学式: $C_{33}H_{37}Cl_2FN_4O_3$

精确质量: 626.22

分子量: 627.58

[0226] 使用与对于化合物编号4所述相同的合成策略来获得化合物编号9 (添加氢氧化铵溶液代替甲磺酰胺)。 1H -NMR (300MHz, CD₃OD) δ ppm; ESI-MS m/z 627.58 ($M+H$)⁺。

[0227] 为了证实体本发明的MDM2抑制剂结合MDM2蛋白质的能力,进行竞争性FP结合测定。还使用本发明的MDM2抑制剂进行稳定性测试、细胞生长测定、药物代谢动力学研究、以及在SJS-1异种移植模型中的体内功效研究。

[0228] 荧光偏振MDM2结合测定

[0229] 使用基于荧光偏振(基于FP)的结合测定,使用重组人类标记His的MDM2蛋白质(残基1-118)和荧光标记的基于p53的肽来测定本文所公开的MDM2抑制剂的结合亲和力。

[0230] 荧光探针的设计是基于先前报道的被称作PMDM6-F的高亲和力基于p53的拟肽化合物(García-Echeverría等, J. Med. Chem. 43:3205-3208 (2000))。PMDM6-F与重组MDM2蛋白质的K_d值是根据饱和曲线确定的。将MDM2蛋白质在Dynex 96孔黑色圆底板中连续2倍稀释,并且添加1nM浓度的PMDM6-F肽。在以下缓冲液中进行测定:100mM磷酸钾, pH 7.5; 100 μ g/mL牛丙种球蛋白;0.02%叠氮化钠、0.01% Triton X-100,并且在孵育3小时之后使用ULTRA读数器(北卡罗来纳州三角研究园的Tecan美国公司(Tecan U.S. Inc., Research Triangle Park, NC))测量偏振值。通过在S形剂量反应曲线(可变斜率)中用非线性回归拟合mP值来获得IC₅₀值,并且确定为1.40nM \pm 0.25。使用以下方程式计算K_d值:K_d值=IC₅₀-L₀/2。L₀/2是游离配体(PMDM6-F)的浓度。由于使用1nM最终浓度的PMDM6-F,因此L₀/2是0.5nM。

[0231] 用测试化合物在DMSO中的连续稀释液进行剂量依赖性竞争结合实验。将测试化合物的5 μ L样品以及预先孵育的MDM2蛋白质(10nM)和PMDM6-F肽(1nM)于测定缓冲液(100mM磷酸钾, pH 7.5; 100 μ g/mL牛丙种球蛋白;0.02%叠氮化钠、0.01% Triton X-100)中添加到Dynex96孔黑色圆底板中以产生125 μ L的最终体积。对于每一个测定,对照包括MDM2蛋白质和PMDM6-F(相当于0%抑制)、单独的PMDM6-F肽(相当于100%抑制)。在孵育3小时之后测量偏振值。使用非线性最小二乘分析根据曲线图来确定IC₅₀值,即在50%的结合肽被置换时的抑制剂浓度。使用GRAPHPAD PRISM软件(加利福尼亚州圣地亚哥的GraphPad软件公司(GraphPad Software, Inc., San Diego, CA))进行曲线拟合。这一测定的结果汇总于表2中。

[0232] 细胞生长测定

[0233] 同基因HCT-116结肠癌细胞系是来自Bert Vogelstein教授(马里兰州巴尔的摩的

约翰·霍普金斯大学 (Johns Hopkins, Baltimore, MD) 的惠赠并且被维持在含有10%FBS的McCoy's 5A培养基中。SJSA-1细胞系是从ATCC (弗吉尼亚州的马纳萨斯 (Manassas, VA)) 获得的并且被维持在含有10%FBS的RPMI-1640培养基中。

[0234] 将细胞以 $2-3 \times 10^3$ 个细胞/孔的密度与化合物一起接种到96孔平底细胞培养板中并且孵育4天。通过WST-8 (2-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-3-(4-硝基苯基)-5-(2,4-二磺基苯基)-2H-四唑 钠单钠盐) (马里兰州盖瑟斯堡的Dojindo分子技术公司 (Dojindo Molecular Technologies Inc., Gaithersburg, Maryland)) 测定在用递增浓度的测试化合物处理后的细胞生长抑制率。将WST-8以10%的最终浓度添加到每一个孔中,然后将板在37°C孵育2小时-3小时。使用TECAN ULTRA读数器在450nm测量样品的吸光度。通过使用GraphPad Prism软件 (美国加利福尼亚州拉霍亚 (邮编:92037) 的GraphPad软件公司 (GraphPad Software, La Jolla, CA 92037, USA)) 比较未处理的细胞的吸光度与经过化合物处理的细胞的吸光度来计算将细胞生长抑制50%的化合物的浓度 (IC_{50})。这一测定的结果呈现于表2中。

[0235] 表2

[0236]	化合物 ID	化学结构	MDM2 (FP 结合测定)		细胞生长抑制 IC_{50} (μM)		
			IC_{50} (nM)	K_i (nM)	SJSA-1	HCT116 p53 WT	HCT116 p53 缺失

[0237]	(1)		5.4	<1	0.48	3.7	12.6
	(2)		5.2	<1	0.089±0.033	0.137±0.031	14.0±2
	(3)		8.8	<1	0.165		
	(4)		7.9	<1	0.373		
	(5)		131	30			
	(6)		7.3	<1			
	(7)		4.5	<1	0.070±0.021	0.117±0.033	18.0±8
	(8)		3.8	<1.0	0.060±0.022	0.104±0.036	8.0±1
	(9)		5.2	<1.0	0.173±0.031	0.266±0.127	9.0±1
[0238]	(9)		5.2	<1.0	0.173±0.031	0.266±0.127	9.0±1

[0239] 使用SJSA-异种移植模型进行的体内功效研究

[0240] 用胰蛋白酶(0.05%)-EDTA(0.53mM) (GIBCOTM, 英杰公司(Invitrogen Corp.))收

集SJS-1(骨肉瘤)肿瘤细胞,添加生长培养基,并且将细胞放在冰上。将细胞样品与台盼蓝(GIBCOTM,英杰公司)1:1混合并且在血细胞计数器上计数以确定活/死细胞数。将细胞用1×PBS(GIBCOTM,英杰公司)洗涤一次并且重悬于PBS中。对于基质胶注射,在PBS中洗涤后,将细胞重悬于1:1的PBS和基质胶(碧迪生物科技公司(BD Biosciences),英杰公司)的冰冷混合物中达到5mg/ml的最终基质胶蛋白质浓度。将SJS-1肿瘤用基质胶以0.1ml中的 5×10^6 个细胞接种到C.B-17 SCID小鼠体内。使用27号针将细胞皮下注射到每一只小鼠的侧腹区中。

[0241] 使用卡尺在两个维度上测量在小鼠体内生长的肿瘤的大小。肿瘤体积(mm^3) = $(A \times B^2) / 2$,其中A和B分别是肿瘤长度和宽度(以mm为单位)。在处理期间,每周三次测量肿瘤体积和体重。在停止处理之后,每周至少一次测量肿瘤体积和体重。将小鼠再保持60天以进一步观测肿瘤生长和毒性。化合物编号1、编号7以及编号8的抗肿瘤活性示于图2中。化合物编号8(经由经口灌胃施用)在不同的剂量以及根据不同的给药方案的抗肿瘤活性示于图3中,所述给药方案包括每周一次,持续3周(qw × 3wk);每隔一天一次,持续3周;每周中有3天每天一次,持续3周(qd1-3/w × 3wk);以及每天一次,持续2周(qd × 14d)。

[0242] 用于体内施用本文提供的化合物的合适的媒介物包括但不限于10%PEG 400:3%克列莫佛(Cremophor):87%PBS;98%PEG 200:2%聚山梨醇酯80;98%PEG 200:2%TPGS;以及0.5%聚山梨醇酯80:0.6%甲基纤维素:98.9%水。

[0243] 化合物在溶液中的稳定性

[0244] 使用超高效液相色谱在1:1MeOH:H₂O、1:1CH₃CN:H₂O、以及细胞培养基中测定化合物的稳定性。

[0245] 以下表3、表4以及表5汇总了显示出化合物化合物编号2、化合物编号7、以及化合物编号8的微粒体稳定性、口服药物代谢动力学以及细胞生长抑制的另外的测试结果。

[0246] 表3:代表性化合物在小鼠、大鼠、狗以及人类微粒体中的微粒体稳定性

化合物	T _{1/2} (min)			
	小鼠	大鼠	狗	人类
化合物编号2	>60	>60	>60	>60
化合物编号7	>60	>60	>60	>60
化合物编号8	>60	>60	>60	>60

[0248] 表4:在斯普拉格-多雷大鼠(Sprague-Dawley Rat)中的口服药物代谢动力学数据的汇总

化合物	剂量 (mg/kg)	途径	Cmax(ng/mL)	Tmax (h)	AUC0-t (ng·h/mL)	AUC0-∞(ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	F(AUC0-∞)
化合物编号 2	25	口服	8234 ± 278	3.33 ± 1.15	73603 ± 5022	74319 ± 5260	4.29 ± 0.371	35.0 ± 2.48
化合物编号 7	25	口服	4391 ± 2826	4.00 ± 0.0	35205 ± 15223	35426 ± 15489	3.89 ± 1.02	48.6 ± 21.3
化合物编号 8	25	口服	5453 ± 894	4.00 ± 0.0	39083 ± 8473	39528 ± 8521	4.61 ± 1.35	40.3 ± 8.69

[0250] 表5:代表性化合物对细胞生长的抑制。将细胞处理4天并且使用WST测定确定细胞生长。

[0251]

细胞系	肿瘤类型	p53 状态	化合物 ID		
			化合物编号 2	化合物编号 7	化合物编号 8
细胞生长抑制 (IC50)					
SJSA-1	骨肉瘤	野生型	89±33 (nM)	70±21 (nM)	60±22 (nM)
Saos2	骨肉瘤	缺失	26.7±5.1 (μM)	25±6 (μM)	22.7±4.7 (μM)

[0252]

RS4;11	白血病	野生型	62±26 (nM)	56±18 (nM)	38±5 (nM)
LNCaP	前列腺癌	野生型	36±19 (nM)	30±15 (nM)	18±13 (nM)
PC3	前列腺癌	缺失	12.3±2.5 (μM)	24±5 (μM)	22±7.2 (μM)
HCT116	结肠癌	野生型	137±31 (nM)	117±33 (nM)	104±36 (nM)
HCT116 p53-/-	结肠癌	敲除	14±2 (μM)	18±8 (μM)	8±1 (μM)
ZR-75-1	乳腺癌	野生型	677±252 (nM)	713±165 (nM)	462±36 (nM)

[0253] 本发明涵盖了结构式 (I) 的化合物以及包含结构式 (I) 的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0254] 本发明还涵盖了一种治疗患者的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的结构式 (I) 的化合物,其中所述患者患有过度增殖性疾病,其中所述过度增殖性疾病,如癌症的细胞表达功能性p53,所述方法还包括向所述患者施用一种或多种抗癌剂,例如化学治疗剂或放射治疗。

[0255] 本发明是结合优选的实施方案来说明的。然而,应当了解的是,本发明不限于所公开的实施方案。应当了解的是,鉴于本文对本发明的实施方案的说明,本领域技术人员可以作出各种修改。这些修改由以下权利要求书所涵盖。

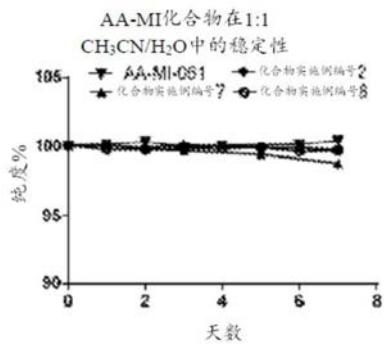


图1A

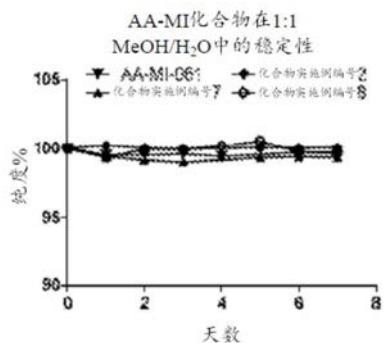


图1B

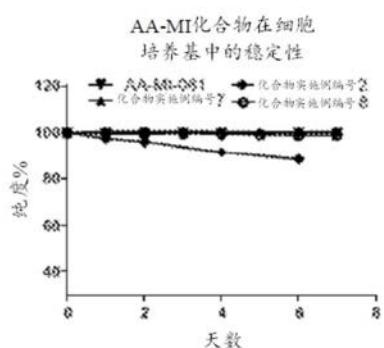


图1C

在图1A(1:1CH₃CN:H₂O)、图1B(1:1MeOH:H₂O)、以及图1C(细胞培养基)中AA-MI-061、化合物实施例编号2、化合物实施例编号7以及化合物实施例编号8的化学稳定性比较

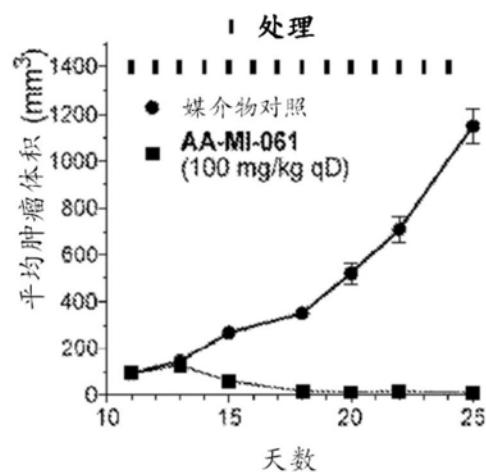


图2A

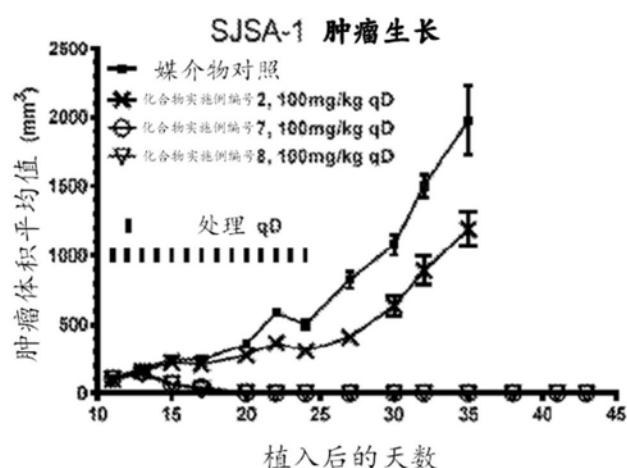


图2B

以下化合物在SJSA-1小鼠异种移植模型中的功效:图2A:AA-MI-061实现90%肿瘤消退;以及图2B:化合物编号2显示出部分的肿瘤生长抑制,并且化合物编号7和编号8显示出完全(100%)肿瘤消退。

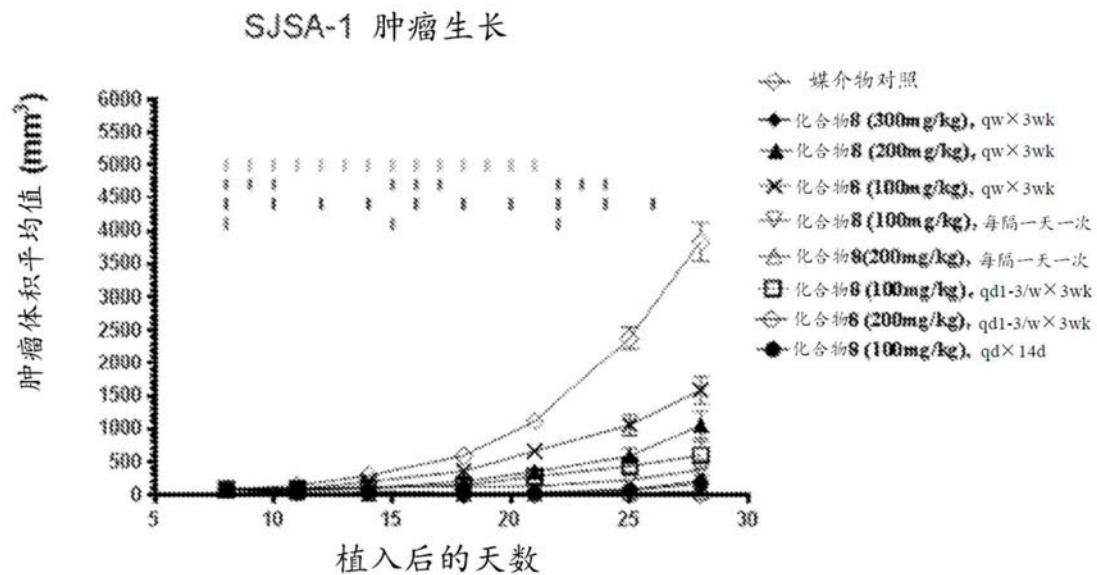


图3

化合物编号8在SJSA-1小鼠异种移植模型中的功效。化合物编号8在不同的给药方案(例如以100mg/kg每天一次;以200mg/kg每隔一天一次;以及每周第1-3天给药)下表现出肿瘤消退。