



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111417625 A

(43)申请公布日 2020.07.14

(21)申请号 201880077894.0

(74)专利代理机构 青岛联智专利商标事务所有
限公司 37101

(22)申请日 2018.11.09

代理人 阎斌斌 刘丹丹

(30)优先权数据

62/584591 2017.11.10 US

(51)Int.Cl.

C07D 213/61(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

C07D 213/57(2006.01)

2020.06.01

A61P 35/00(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

A61K 31/44(2006.01)

PCT/US2018/059975 2018.11.09

(87)PCT国际申请的公布数据

W02019/094689 EN 2019.05.16

(71)申请人 德克萨斯大学系统董事会

地址 美国德克萨斯州

(72)发明人 W·普里贝 S·斯科拉

I·福克特 R·齐林斯基

A·贾古玛 R·维努戈帕尔

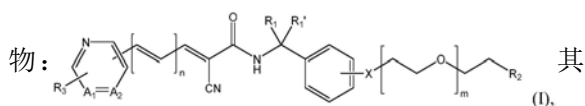
权利要求书5页 说明书37页

(54)发明名称

用于治疗过度增生性疾病的咖啡酸衍生物

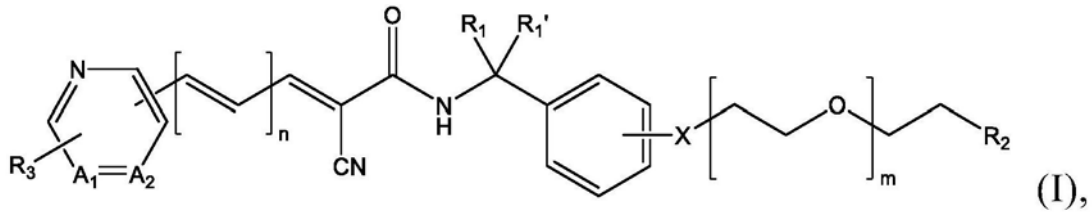
(57)摘要

一方面,本发明提供了下式的咖啡酸衍生



中变量如本文所定义。在另一方面,本公开提供了使用本文公开的化合物的药物组合物和方法,包括用于治疗癌症。

1. 一种下式的化合物:



其中:

A₁和A₂各自独立地为-CH=或-N=, 前提条件是A₁和A₂不都是-N=;

m为0-6;

n为0、1或2;

X是O、S或NR₄;

其中R₄是氢、烷基 (C₁₋₆) 或取代的烷基 (C₁₋₆);

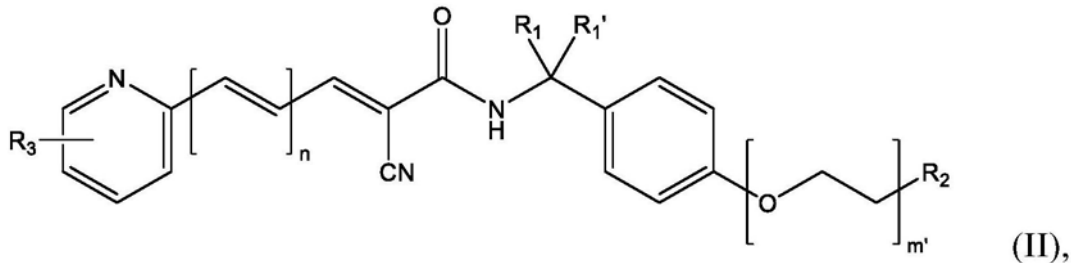
R₁和R₁'各自独立地为烷基 (C₁₋₈)、环烷基 (C₃₋₈)、-烷二基 (C₁₋₈)-环烷基 (C₃₋₈)、烯基 (C₂₋₈)、炔基 (C₂₋₈)、芳基 (C₆₋₁₂)、芳烷基 (C₇₋₁₂)、或这些基团中的任何一个的取代形式, 或者 R₁和R₁'合在一起, 并且是烷二基 (C₂₋₈) 或取代的烷二基 (C₂₋₈);

R₂为杂环烷基 (C₂₋₁₂)、二烷基氨基 (C₂₋₈)、杂芳基 (C₁₋₈)、烷基氨基 (C₁₋₈)、芳基氨基 (C₆₋₈)、烷氧基 (C₁₋₈)、芳氧基 (C₆₋₁₂)、或这些基团中的任何一个的取代形式; 和

R₃是卤素、氢、羟基、氨基、氰基或巯基;

或其药学上可接受的盐。

2. 权利要求1的化合物, 其进一步定义为:



其中:

m'是1-4;

n为0或1;

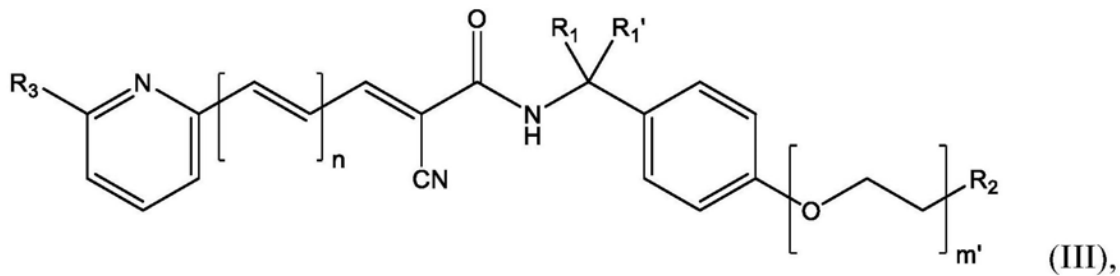
R₁和R₁'各自独立地为烷基 (C₁₋₈)、环烷基 (C₃₋₈)、-烷二基 (C₁₋₈)-环烷基 (C₃₋₈)、烯基 (C₂₋₈)、炔基 (C₂₋₈)、芳基 (C₆₋₁₂)、芳烷基 (C₇₋₁₂)、或这些基团中的任何一个的取代形式;

R₂为杂环烷基 (C₂₋₁₂)、二烷基氨基 (C₂₋₈)、杂芳基 (C₁₋₈)、烷基氨基 (C₁₋₈)、芳基氨基 (C₆₋₈)、烷氧基 (C₁₋₈)、芳氧基 (C₆₋₁₂)、或这些基团中的任何一个的取代形式; 和

R₃是卤素、氢、羟基、氨基、氰基或巯基;

或其药学上可接受的盐。

3. 权利要求1的化合物, 其进一步定义为:



其中：

m是1-4；

n为0或1；

R₁和R₁'各自独立地为烷基(C₁₋₈)、环烷基(C₃₋₈)、-烷二基(C₁₋₈)-环烷基(C₃₋₈)、烯基(C₂₋₈)、炔基(C₂₋₈)、芳基(C₆₋₁₂)、芳烷基(C₇₋₁₂)、或这些基团中的任何一个的取代形式；

R₂为杂环烷基(C₂₋₁₂)、二烷基氨基(C₂₋₈)、杂芳基(C₁₋₈)、烷基氨基(C₁₋₈)、芳基氨基(C₆₋₈)、烷氧基(C₁₋₈)、芳氧基(C₆₋₁₂)、或这些基团中的任何一个的取代形式；和

R₃是卤素、氢、羟基、氨基、氰基或巯基；

或其药学上可接受的盐。

4. 权利要求1的化合物，其中m是0-2。

5. 权利要求4的化合物，其中m为0或1。

6. 权利要求5的化合物，其中m为0。

7. 权利要求5的化合物，其中m是1。

8. 权利要求4的化合物，其中m是2。

9. 根据权利要求2或权利要求3的化合物，其中m'为1-3。

10. 权利要求9的化合物，其中m'为1或2。

11. 权利要求10的化合物，其中m'为1。

12. 权利要求10的化合物，其中m'为2。

13. 权利要求9的化合物，其中m'为3。

14. 根据权利要求1-13中任一项的化合物，其中n是0。

15. 根据权利要求1-13中任一项的化合物，其中n是1。

16. 根据权利要求1-15中任一项的化合物，其中R₁是烷基(C₁₋₈)。

17. 权利要求16的化合物，其中R₁是乙基。

18. 权利要求16的化合物，其中R₁是丙基。

19. 根据权利要求1-18中任一项的化合物，其中R₁'是烷基(C₁₋₈)。

20. 权利要求19的化合物，其中R₁'是乙基。

21. 权利要求19的化合物，其中R₁'是丙基。

22. 根据权利要求1-21中任一项的化合物，其中R₂是杂环烷基(C₂₋₁₂)。

23. 根据权利要求1-21中任一项的化合物，其中R₂是杂环烷基(C₂₋₈)。

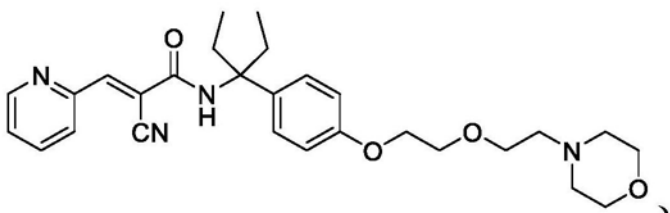
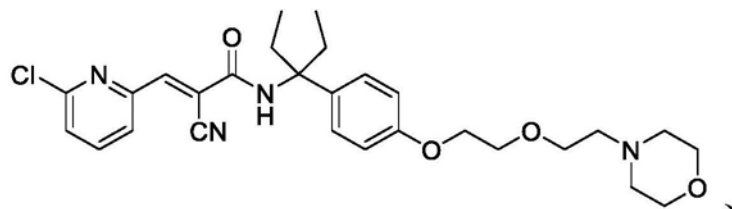
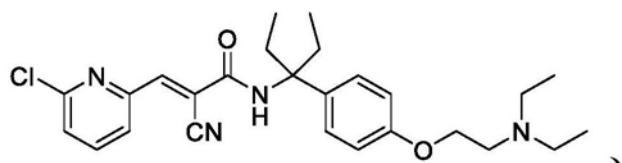
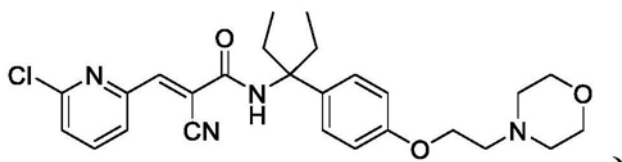
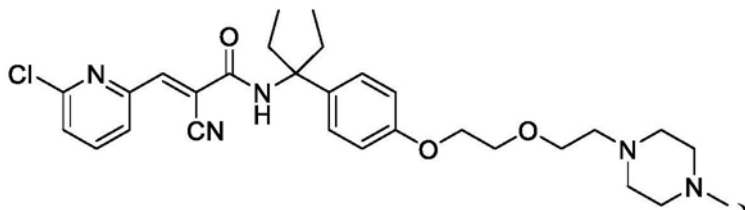
24. 权利要求22的化合物，其中R₂是N-杂环烷基(C₂₋₈)。

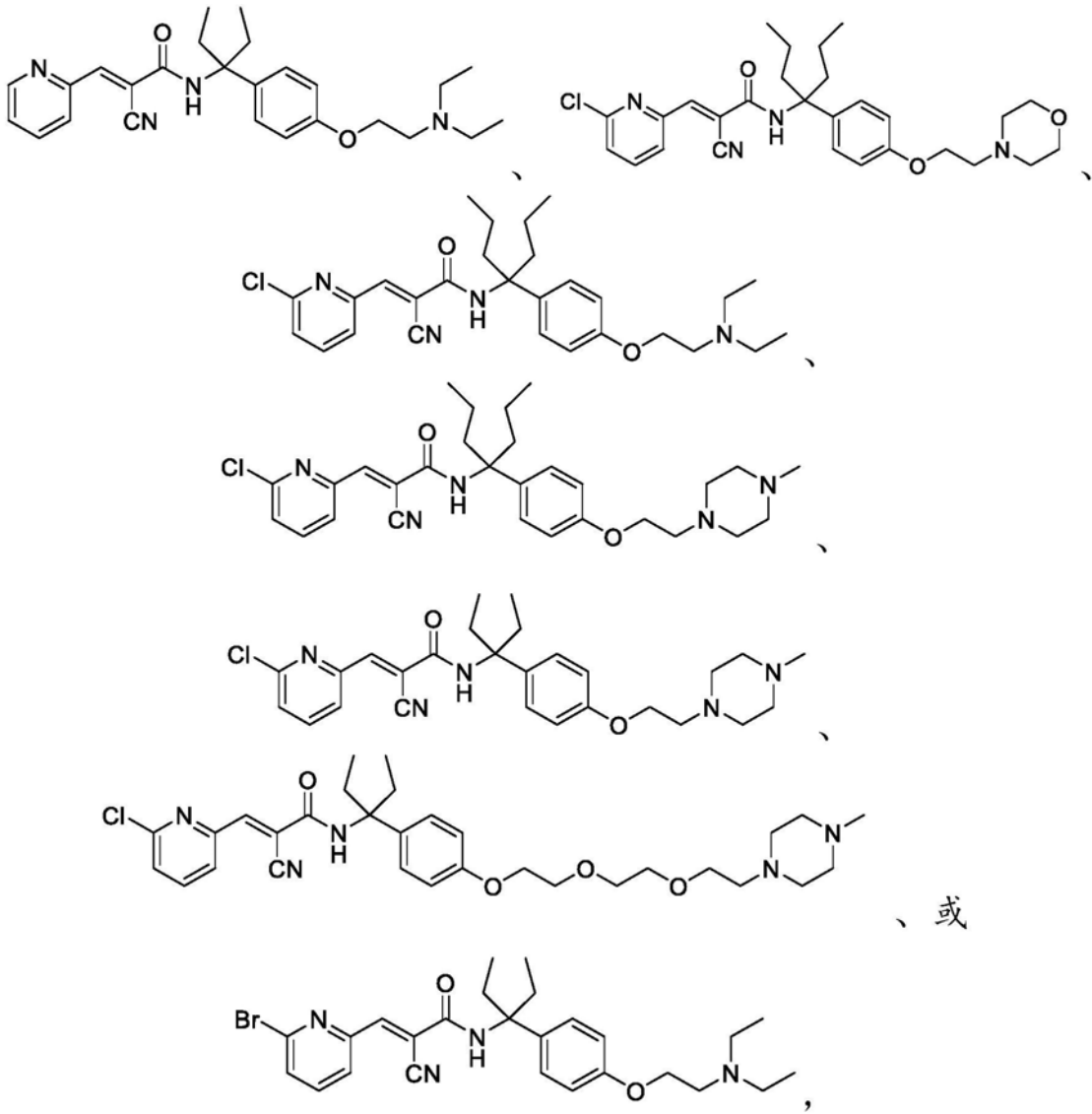
25. 权利要求24的化合物，其中R₂是吗啉基或4-甲基哌嗪-1-基。

26. 根据权利要求1-21中任一项的化合物，其中R₂是二烷基氨基(C₂₋₈)。

27. 根据权利要求26所述的化合物，其中R₂是二乙基氨基。

28. 根据权利要求1-27中任一项的化合物,其中R₃是卤素。
29. 根据权利要求28所述的化合物,其中R₃是氯。
30. 根据权利要求28所述的化合物,其中R₃是溴。
31. 根据权利要求1-27中任一项的化合物,其中R₃是氢。
32. 根据权利要求1-31中任一项的化合物,其中化合物为药学上可接受的盐的形式。
33. 根据权利要求32所述的化合物,其中所述药学上可接受的盐是HCl盐。
34. 根据权利要求32所述的化合物,其中所述药学上可接受的盐是马来酸盐。
35. 根据权利要求1-31中任一项的化合物,其中化合物不是盐的形式。
36. 根据权利要求1所述的化合物,其进一步定义为:

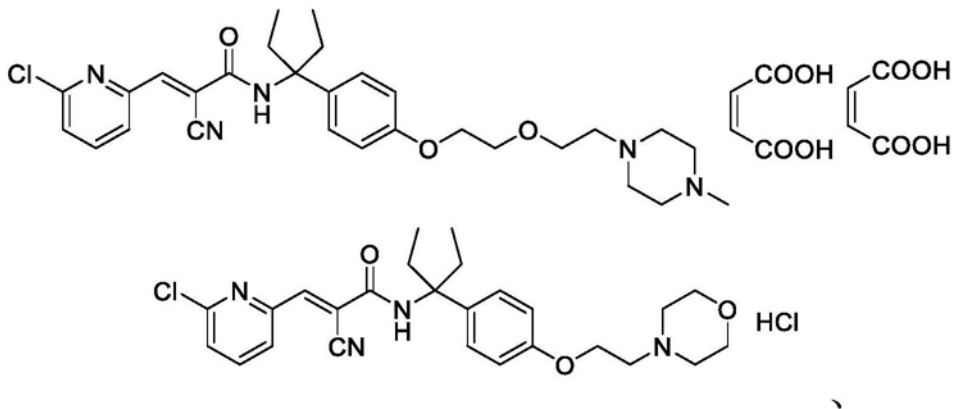


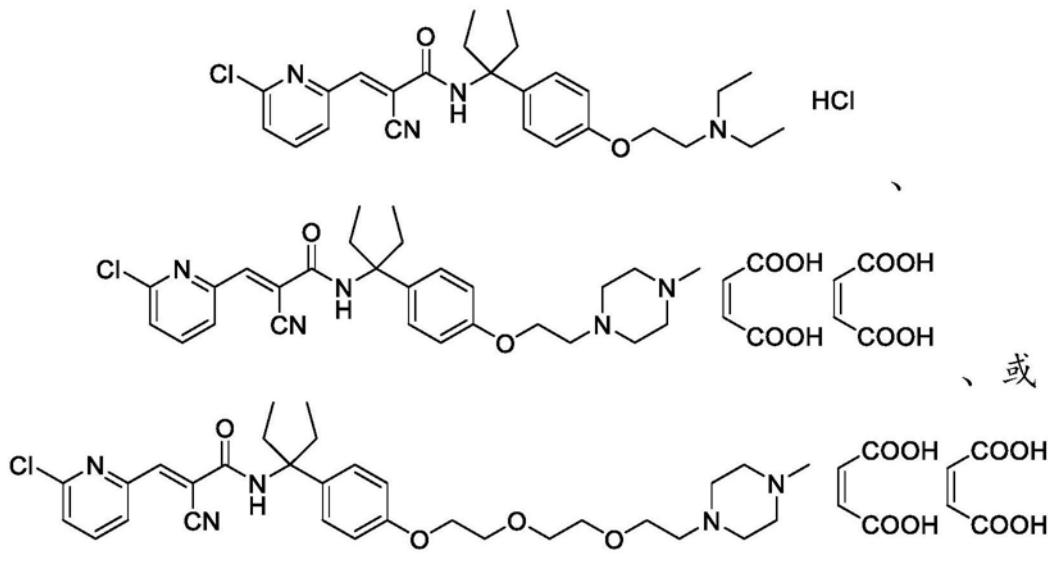


或以上式中任何一个的药学上可接受的盐。

37. 根据权利要求36所述的化合物, 其中所述药学上可接受的盐包括HCl或马来酸。

38. 权利要求37的化合物, 其进一步定义为:





39. 一种药物组合物, 包含:

- a. 根据权利要求1-38中任一项的化合物; 和
- b. 赋形剂。

40. 一种治疗和/或预防有需要的患者的疾病或疾患的方法, 包括向所述患者施用足以治疗和/或预防所述疾病或疾患的量的根据权利要求1-39中任一项的化合物或药物组合物。

41. 根据权利要求40的方法, 其中所述疾病或疾患是过度增生性疾病。

42. 根据权利要求41的方法, 其中所述过度增生性疾病是皮肤病。

43. 根据权利要求42的方法, 其中所述皮肤疾病或疾患是银屑病。

44. 根据权利要求41的方法, 其中所述过度增生性疾病是癌症。

45. 根据权利要求44的方法, 其中所述癌症是癌、肉瘤、淋巴瘤、白血病、黑素瘤、间皮瘤、多发性骨髓瘤或精原细胞瘤。

46. 根据权利要求45的方法, 其中所述癌症是皮肤T细胞淋巴瘤 (CTCL)。

47. 根据权利要求44的方法, 其中所述癌症是膀胱癌、血液癌、骨癌、脑癌、乳腺癌、中枢神经系统癌、子宫颈癌、结肠癌、子宫内膜癌、食道癌、胆囊癌、生殖器癌、泌尿生殖道癌、头癌、肾癌、喉癌、肝癌、肺癌、肌肉组织癌、颈癌、口腔粘膜癌或鼻粘膜癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、皮肤癌、脾脏癌、小肠癌、大肠癌、胃癌、睾丸癌或甲状腺癌。

48. 根据权利要求40-47中任一项的方法, 其中所述化合物或药物组合物经口服、动脉内、静脉内或局部施用。

49. 根据权利要求48所述的方法, 其中所述化合物或药物组合物经局部施用。

用于治疗过度增生性疾病的咖啡酸衍生物

[0001] 本申请要求于2017年11月10日提交的美国临时申请号62/584,591的优先权,其全部内容通过引用纳入本申请。

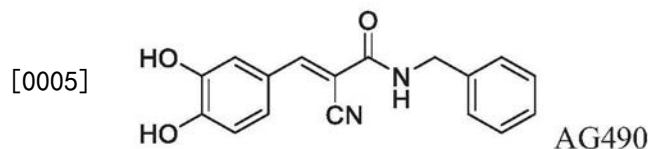
背景技术

1. 技术领域

[0002] 本发明总体上涉及细胞增生性疾病如癌症的治疗。更具体地,本发明涉及可用于治疗细胞增生性疾病如癌症的咖啡酸衍生物、包含这些化合物的药物组合物以及使用这些化合物或组合物的治疗方法。

[0003] 2. 相关技术

[0004] 化合物AG490是一种激酶抑制剂,其抑制Janus激酶2/信号转导子和转录激活子(Jak2/STAT3)信号转导通路。AG490属于母体天然产物咖啡酸及其天然衍生物(如咖啡酸苄酯)定义的一组化合物。



[0006] 用咖啡酸类似物(如AG490)靶向抑制Jak2/STAT3通路抑制肿瘤细胞生长并增加对凋亡性刺激物的敏感性;因此,该通路的抑制剂可用作癌症治疗的潜在治疗剂(Catlett-Falcone et al.,1999;Alas and Bonavida,2003;Burdelya et al.,2002)。AG490在生物基质(血液、组织等)中具有潜在的不稳定性,并且效力相对较低(Kondo,et al.,2007;Burdelya et al.,2002;Meydan et al.,1996;Constantin et al.,1998)。通过促进人肿瘤的存活性增殖和血管生成的诸如EGF、scr和IL-6(多种白介素和细胞因子)的刺激因子的基于受体的或直接的Jak2/STAT3通路的激活(Bharti et al.,2003,Verma et al.,2003,Kerr et al.,2003)要求抑制剂比AG490更有效和更稳定,以具有作为抗癌药的潜力。

[0007] Jak2/STAT3信号传导通路参与多种恶性肿瘤的进展。STAT3在胰腺癌、多形胶质母细胞瘤和头颈部鳞状细胞癌等中被组成性激活,并且已证明其激活会影响体内的VEGF表达、血管生成、肿瘤生长和转移。因此,STAT3仍然是药物开发的绝佳靶标(Yu and Jove,2004)。

[0008] AG490,一种咖啡酸类似物,有时被描述为酪氨酸磷酸化抑制剂(tyrphostin)。美国专利No.6,426,366、7,745,468、8,143,412和8,779,151以及美国专利公开文本No.2003/0013748描述了AG490的衍生物。

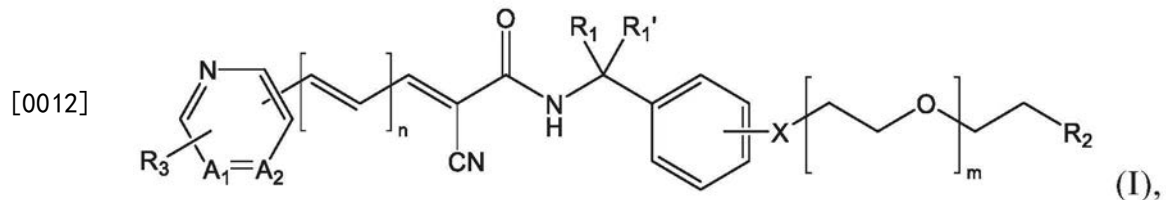
[0009] 但是,AG490在动物研究中的活性有限,必须以高浓度(约50 μ M至100 μ M)使用才能达到抑制Jak2/STAT3信号传导和抗肿瘤的作用。AG490的这种低效力不足以保证该化合物用于治疗癌症的临床研究(Burdelya et al.,2002;Meydan et al.,1996;Constantin et al.,1998)。甚至鉴于过渡时期已经开发出的AG490的其他衍生物,例如WP1066,仍然需要新的治疗剂,这些治疗剂在低治疗浓度下展现出强的抗增生作用,并具有有利的药代动力学

和毒理学属性。

发明内容

[0010] 在一些方面,本公开提供了可用于治疗或预防疾病或疾患的咖啡酸衍生物。在一些实施方案中,化合物进一步由下式定义:

[0011] 在某些方面,本公开提供下式的化合物:



[0013] 其中:

[0014] A₁和A₂各自独立地为-CH=或-N=,前提条件是A₁和A₂不都是-N=;

[0015] m为0-6;

[0016] n为0、1或2;

[0017] X是O、S或NR₄;

[0018] 其中R₄是氢、烷基(C1-6)或取代的烷基(C1-6);

[0019] R₁和R₁'各自独立地为烷基(C1-8)、环烷基(C3-8)、-烷二基(C1-C8)-环烷基(C3-8)、烯基(C2-8)、炔基(C2-8)、芳基(C6-12)、芳烷基(C7-12)、或这些基团中的任何一个的取代形式,或者

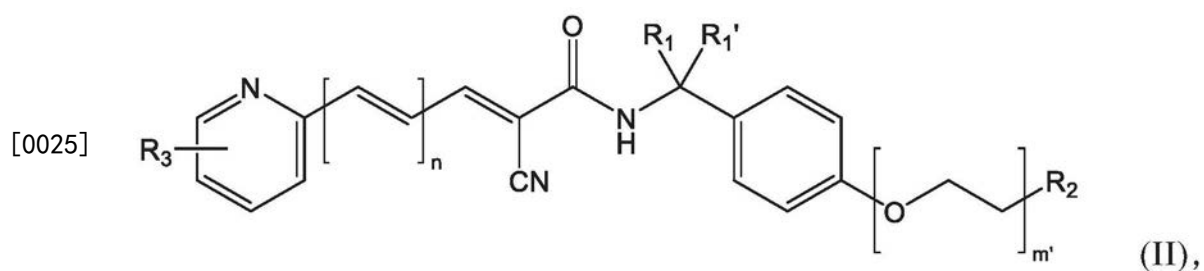
[0020] R₁和R₁'合在一起,并且是烷二基(C2-8)或取代的烷二基(C2-8);

[0021] R₂为杂环烷基(C2-12)、二烷基氨基(C2-8)、杂芳基(C1-8)、烷基氨基(C1-8)、芳基氨基(C6-8)、烷氧基(C1-8)、芳氧基(C6-12)、或这些基团中的任何一个的取代形式;和

[0022] R₃是卤素、氢、羟基、氨基、氰基或巯基;

[0023] 或其药学上可接受的盐。

[0024] 在一些实施方案中,该化合物进一步定义为:



[0026] 其中:

[0027] m'是1-4;

[0028] n为0或1;

[0029] R₁和R₁'各自独立地为烷基(C1-8)、环烷基(C3-8)、-烷二基(C1-C8)-环烷基(C3-8)、烯基(C2-8)、炔基(C2-8)、芳基(C6-12)、芳烷基(C7-12)、或这些基团中的任何一个的取代形式;

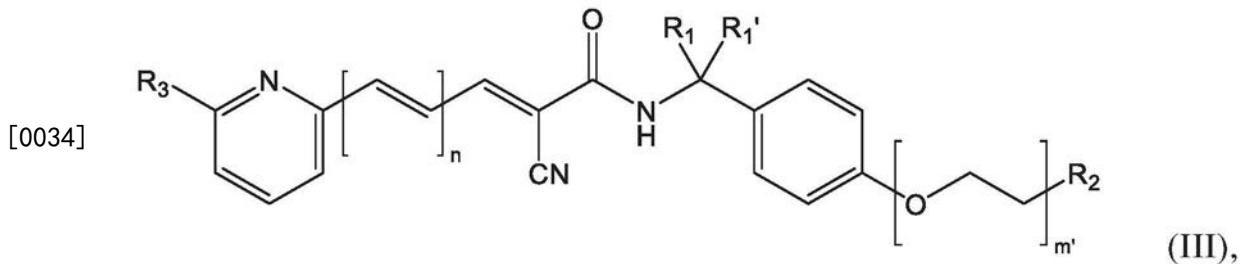
[0030] R₂为杂环烷基(C2-12)、二烷基氨基(C2-8)、杂芳基(C1-8)、烷基氨基(C1-8)、芳基

氨基 (C6-8)、烷氧基 (C1-8)、芳氧基 (C6-12)、或这些基团中的任何一个的取代形式;和

[0031] R_3 是卤素、氢、羟基、氨基、氰基或巯基;

[0032] 或其药学上可接受的盐。

[0033] 在一些实施方案中,该化合物进一步定义为:



[0035] 其中:

[0036] m' 是1-4;

[0037] n 为0或1;

[0038] R_1 和 R_1' 各自独立地为烷基 (C1-8)、环烷基 (C3-8)、-烷二基 (C1-C8)-环烷基 (C3-8)、烯基 (C2-8)、炔基 (C2-8)、芳基 (C6-12)、芳烷基 (C7-12)、或这些基团中的任何一个的取代形式;

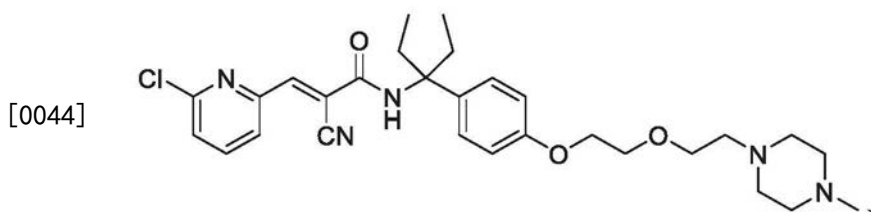
[0039] R_2 为杂环烷基 (C2-12)、二烷基氨基 (C2-8)、杂芳基 (C1-8)、烷基氨基 (C1-8)、芳基氨基 (C6-8)、烷氧基 (C1-8)、芳氧基 (C6-12)、或这些基团中的任何一个的取代形式;和

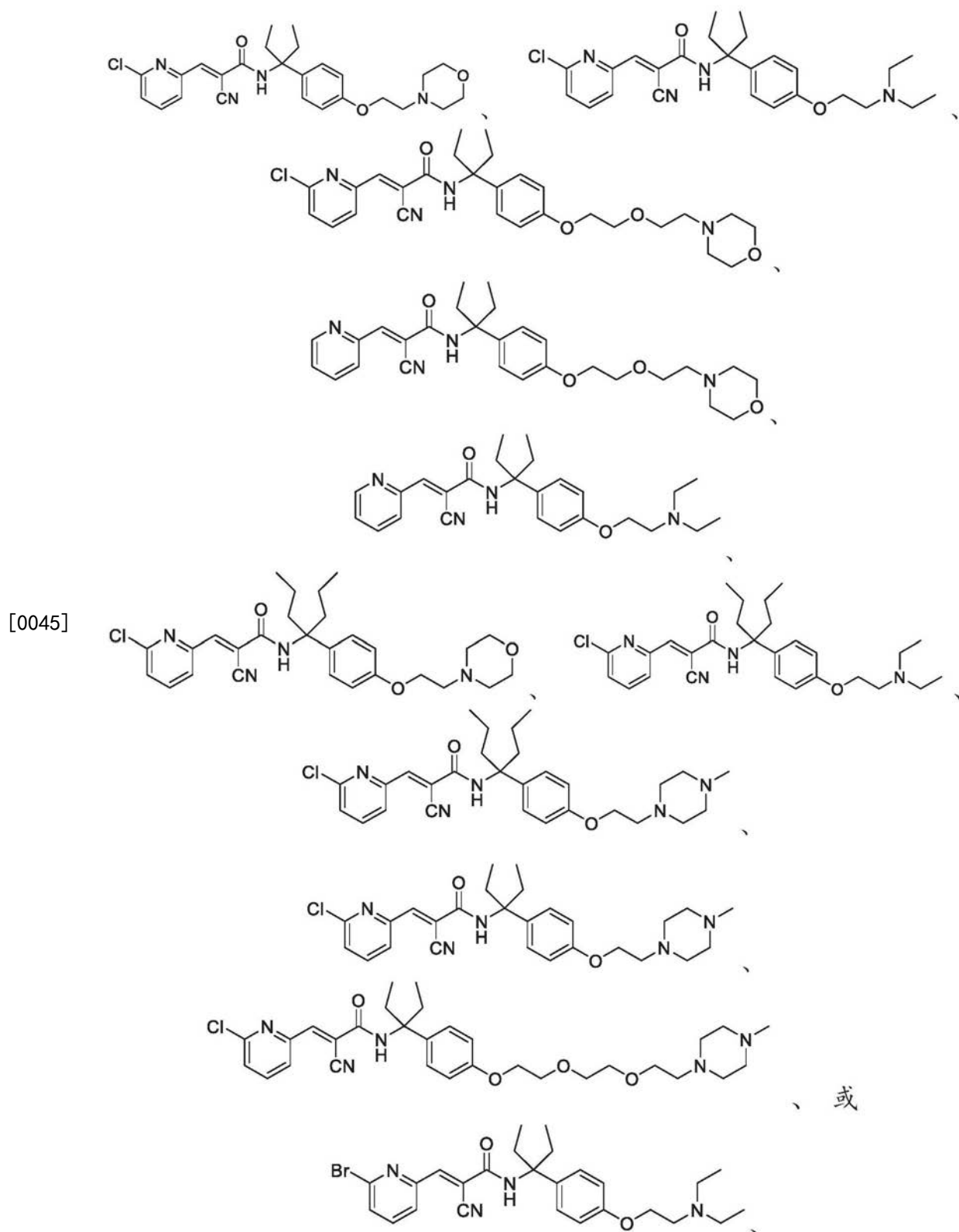
[0040] R_3 是卤素、氢、羟基、氨基、氰基或巯基;

[0041] 或其药学上可接受的盐。

[0042] 在一些实施方案中, m 为0-2。在一些实施方案中, m 为0或1。在一些实施方案中, m 为0。在其他实施方案中, m 为1。在另一些实施方案中, m 为2。在一些实施方案中, m' 为1-3。在一些实施方案中, m' 为1或2。在一些实施方案中, m' 为1。在其他实施方案中, m' 为2。在另一些实施方案中, m' 为3。在一些实施方案中, n 为0。在其他实施方案中, n 为1。在一些实施方案中, R_1 是烷基 (C1-8),例如乙基或丙基。在一些实施方案中, R_1' 是烷基 (C1-8),例如乙基或丙基。在一些实施方案中, R_2 为杂环烷基 (C2-12)。在一些实施方案中, R_2 为杂环烷基 (C2-8)。在一些实施方案中, R_2 是N-杂环烷基 (C2-8),例如吗啉基或4-甲基哌嗪-1-基。在其他实施方案中, R_2 是二烷基氨基 (C2-8),例如二乙基氨基。在一些实施方案中, R_3 是卤素,例如氯或溴。在其他实施方案中, R_3 为氢。在一些实施方案中,所述化合物为药学上可接受的盐的形式,例如盐酸盐或马来酸盐。在其他实施方案中,该化合物不是盐的形式。

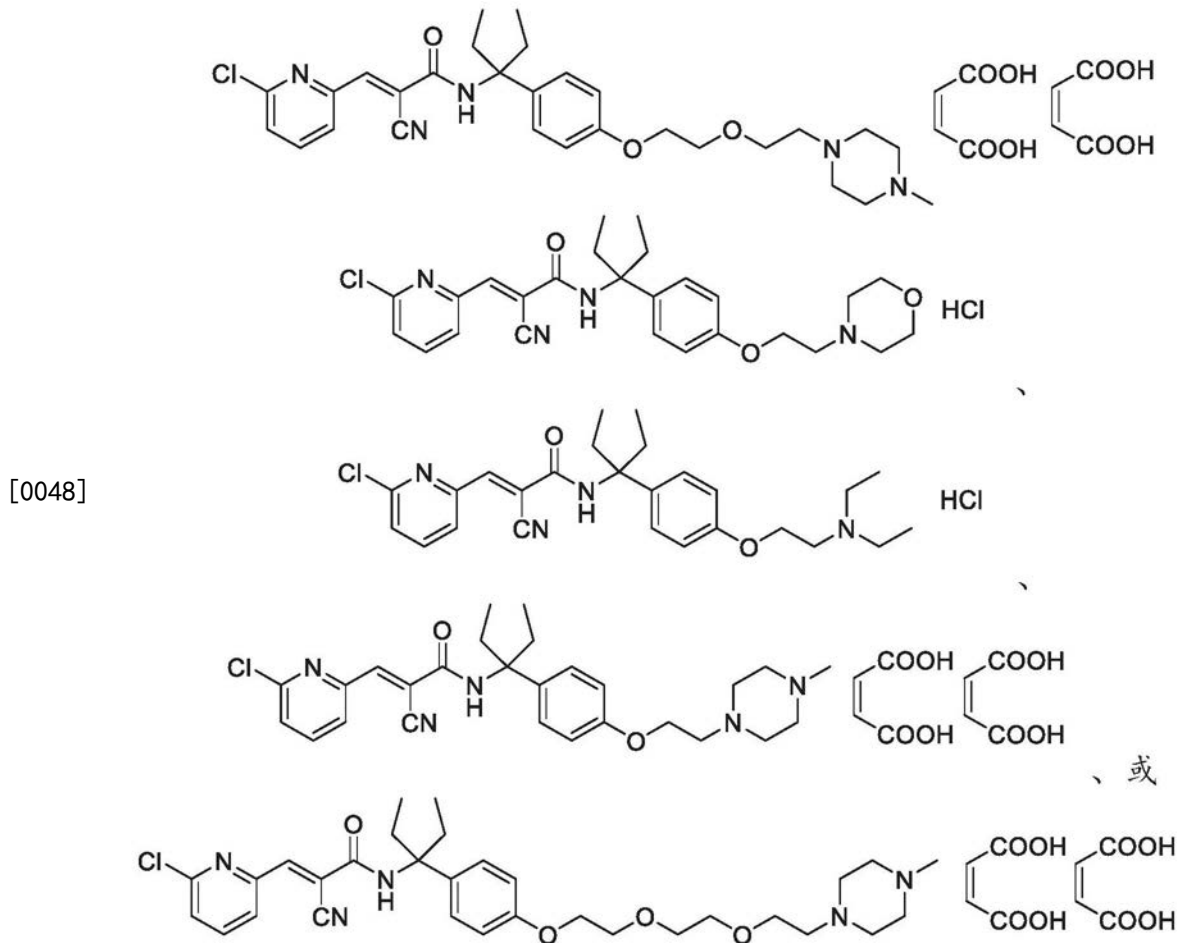
[0043] 在一些实施方案中,该化合物进一步定义为:





[0046] 或任何这些式的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述药学上可接受的盐包括盐酸或马来酸。

[0047] 在一些实施方案中,该化合物进一步定义为:



[0049] 在一些方面,本公开提供了药物组合物,其包含:

[0050] a) 本文公开的化合物;和

[0051] b) 赋形剂。

[0052] 在一些方面,本公开提供了治疗和/或预防有需要的患者的疾病或疾患的方法,包括向所述患者施用足以治疗和/或预防所述疾病或疾患的量的本文公开的化合物或药物组合物。在一些实施方案中,该疾病或疾患是过度增生性疾病。在一些实施方案中,所述过度增生性疾病是皮肤病,例如银屑病。在其他实施方案中,所述过度增生性疾病是癌症。在一些实施方案中,所述癌症是癌、肉瘤、淋巴瘤、白血病、黑素瘤、间皮瘤、多发性骨髓瘤或精原细胞瘤。在一些实施方案中,所述癌症是皮肤T细胞淋巴瘤(CTCL)。在其他实施方案中,所述癌症是膀胱癌、血液癌、骨癌、脑癌、乳腺癌、中枢神经系统癌、子宫颈癌、结肠癌、子宫内膜癌、食道癌、胆囊癌、生殖器癌、泌尿生殖道癌、头癌、肾癌、喉癌、肝癌、肺癌、肌肉组织癌、颈癌、口腔粘膜癌或鼻粘膜癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、皮肤癌、脾脏癌、小肠癌、大肠癌、胃癌、睾丸癌或甲状腺癌。在一些实施方案中,该化合物或药物组合物经口服、动脉内、静脉内或局部施用。在一些实施方案中,该化合物或药物组合物经局部施用。

[0053] 根据以下具体实施方式,本公开的其他目的、特征和优点将变得显而易见。然而,应当理解,尽管具体实施方式和具体实施例指示了本发明的具体实施方案,但是它们仅以说明的方式给出,因为在本发明的精神和范围内相对于所述具体实施方式的各种改变和修改对于本领域技术人员而言是显而易见的。注意,不能仅仅因为某个具体化合物被赋予一

个具体的通用公式就意味着它也不能属于另一个通用公式。

具体实施方式

[0054] 本公开提供了咖啡酸衍生物。另外,本文提供了其药物组合物以及使用这些化合物及其药物组合物的方法。

[0055] I. 化合物及其合成方法

[0056] 本发明的化合物(也称为“本公开的化合物”)在例如上文的发明内容部分和下文的权利要求书中示出。它们可以使用实施例部分中概述的合成方法制备。可以使用本领域技术人员所应用的有机化学的原理和技术来进一步修改和优化这些方法。例如,在Smith的March's Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms,and Structure,(2013)中教导了这些原理和技术,该文献通过引入纳入本文。另外,可以使用本领域技术人员所应用的工艺化学的原理和技术,针对制备性的中试或者大规模生产(分批地或者连续地)对合成方法进行进一步的修改和优化。例如,在Anderson的Practical Process Research&Development-A Guide for Organic Chemists(2012)中教导了这样的原理和技术,其通过引用纳入本文。

[0057] 本发明的所有化合物均可用于预防和/或治疗本文或他处讨论的一种或多种疾病或疾患。但是,在一些实施方案中,在本文中表征或示例为中间体、代谢产物和/或前药的一种或多种化合物也可用于预防和/或治疗一种或多种疾病或疾患。由此,除非有相反的确切说明,否则将本发明的所有化合物视为“活性化合物”和“治疗性化合物”,它们被考虑用作活性药物成分(API)。通常使用临床试验规程和监管规程(例如由食品和药物管理局(FDA)执行的规程)的组合来确定人用或兽用的实际适用性。在美国,FDA负责通过确保人药和兽药、疫苗和其他生物产品以及医疗设备的安全性、有效性、质量和安全性来保护公众健康。

[0058] 在一些实施方案中,本发明的化合物具有的优点是:相对于现有技术已知的化合物,它们可能更有效,毒性更低,作用时间更长,效力更强,产生的副作用更小,更易于吸收和/或具有更好的药代动力学特性(例如更高的口服生物利用度和/或更低的清除率),和/或具有其他有用的药理、物理或化学性质,不管是用于本文所述的适应症还是用于其他适应症。

[0059] 本发明的化合物可以包含一个或多个不对称取代的碳或氮原子,并且可以旋光形式或外消旋形式分离。因此,除非特别指出具体的立体化学或异构形式,否则意指化学式的所有手性、非对映异构、外消旋形式、差向异构形式和所有几何异构形式。化合物可以外消旋体和/或外消旋混合物、单一对映异构体、非对映异构体混合物和单独的非对映异构体形式存在。在一些实施方案中,获得单个非对映异构体。本发明化合物的手性中心可以具有S或R构型。

[0060] 用于表示本发明化合物的化学式通常仅显示可能几种不同的互变异构体之一。例如,已知许多类型的酮基与相应的烯醇基平衡存在。类似地,许多类型的亚胺基与烯胺基平衡存在。不管对于给定的化合物描绘了哪种互变异构体,并且无论哪种是最普遍的,都意指给定化学式的所有互变异构体。

[0061] 另外,构成本发明化合物的原子旨在包括这些原子的所有同位素形式。本文所用的同位素包括具有相同原子序数但质量数不同的那些原子。作为一般示例而非限制,氢的

同位素包括氘和氚,而碳的同位素包括¹³C和¹⁴C。

[0062] 本发明的化合物也可以前药形式存在。由于已知前药可增强许多所需的药物品质(例如溶解度、生物利用度、制造等),因此如果需要,在本发明某些方法中使用的化合物可以前药形式递送。因此,本发明涵盖了本发明化合物的前药以及递送前药的方法。本发明中使用的化合物的前药可以通过以修饰物在常规操作中或在体内裂解为母体化合物的方式修饰化合物中存在的官能团来制备。因此,前药包括例如本文所述的化合物,其中羟基、氨基或羧基键合至当将该前药施用于受试者时裂解分别形成羟基、氨基或羧酸的任何基团。

[0063] 药学上可接受的盐及其制备和使用方法的其他实例在Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (2002)中提出,其通过引用并入本文。

[0064] 应当理解,许多有机化合物可与它们在其中反应或从中沉淀或结晶的溶剂形成复合物。这些复合物称为“溶剂化物”。如果溶剂是水,则该复合物称为“水合物”。还应当理解,许多有机化合物可以以多于一种的固体形式存在,包括结晶形式和非晶态形式。本文提供的化合物的所有固体形式,包括其任何溶剂化物,均在本发明的范围内。

[0065] II. 药物制剂和给药途径

[0066] 为了向需要这种治疗的患者给药,药物制剂(pharmaceutical formulation)(也称为药物制剂(pharmaceutical preparation)、药物组合物、药物产品(pharmaceutical product)、药品(medicinal product)、药物(medicine)、药物(meidication)或药(medicament))包含治疗有效量的本发明化合物,所述化合物与适合于指定的给药途径的一种或多种赋形剂和/或药物载体一起配制。在一些实施方案中,本发明化合物以适合于治疗人类患者和/或兽类患者的方式配制。在一些实施方案中,配制包括将一种或多种本发明的化合物与一种或多种以下赋形剂混合或组合:乳糖、蔗糖、淀粉粉末、链烷酸的纤维素酯、纤维素烷基酯、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁、氧化镁、磷酸和硫酸的钠盐和钙盐、明胶、阿拉伯胶、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮和/或聚乙烯醇。在一些实施方案中,例如对于口服给药,可以将药物制剂制成片剂或胶囊剂。在一些实施方案中,可以将化合物溶解或浆化在水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、苯甲醇、氯化钠和/或各种缓冲剂中。药物制剂可以进行常规的药物操作例如灭菌和/或可以包含药物载体和/或赋形剂,例如防腐剂、稳定剂、湿润剂、乳化剂、包封剂如脂质、树状聚合物、聚合物、蛋白质如白蛋白、或核酸、和缓冲液等。

[0067] 可以通过多种方法例如口服或通过注射(例如、皮下、静脉内、腹膜内等)来施用药物制剂。取决于给药途径,本发明的化合物可以包被在保护该化合物免受酸的作用和可能使该化合物失活的其他自然条件的材料中。为了通过肠胃外给药以外的方式来施用所述活性化合物,有必要用防止其失活的材料包被该化合物或与防止其失活的材料一起共同施用该化合物。例如,可以将活性化合物在适当的载体例如脂质体或稀释剂中给予患者。药学上可接受的稀释剂包括盐水和缓冲水溶液。脂质体包括水包油包水型CGF乳液以及常规脂质体。

[0068] 本发明的化合物还可以肠胃外、腹膜内、脊髓内或脑内给药。可以在甘油、液体聚乙二醇、及其混合物、和油中制备分散液。在正常的储存和使用条件下,这些制剂可含有防腐剂以防止微生物的生长。

[0069] 适于注射用的药物组合物包括无菌水溶液(在水溶的情况下)或分散液、以及用于

临时制备无菌注射溶液或分散液的无菌粉剂。载体可以是溶剂或分散介质,其包含例如水、乙醇、多元醇(包括但不限于甘油、丙二醇和液体聚乙二醇)、其合适的混合物、和植物油。可以例如通过使用诸如卵磷脂的包衣、在分散液的情况下通过维持所需的粒度、以及通过使用表面活性剂来维持适当的流动性。可以通过各种抗菌剂和抗真菌剂来防止微生物的作用,所述抗菌剂和抗真菌剂包括但不限于对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、抗坏血酸和硫柳汞。在许多情况下,优选在组合物中包括等渗剂例如糖、氯化钠、或多元醇例如甘露醇和山梨糖醇。通过在组合物中包括延迟吸收剂例如单硬脂酸铝或明胶,可以实现可注射组合物的延长吸收。

[0070] 本发明的化合物可以与例如惰性稀释剂或可吸收的可食用载体一起口服给药。所述化合物和其他成分也可以装入硬壳或软壳明胶胶囊中、压制成片剂、或者直接掺入受试者的饮食中。对于口服治疗性给药,本发明的化合物可以与赋形剂混合并以可摄取的片剂、含片、锭剂、胶囊、酏剂、悬浮液、糖浆、薄片和类似的口服制剂形式使用。当然,组合物和制剂中治疗化合物的百分比可以发生改变。在这样的药物制剂中治疗化合物的量使得将获得合适的剂量。

[0071] 在一些实施方案中,治疗化合物也可以局部施用于皮肤、眼睛或粘膜。或者,如果需要局部递送至肺,可以以干粉或气雾制剂形式通过吸入来施用治疗化合物。

[0072] 在一些实施方案中,为了易于给药和使剂量均匀,以剂量单位形式配制肠胃外组合物可能是有利的。本文所用的剂量单位形式是指适合于作为待治疗受试者的单位剂量的物理上离散的单位;每个单位包含预定量的经计算与所需的药物载体联合可产生所需的治疗效果的治疗化合物。在一些实施方案中,本发明的剂量单位形式的规格由以下各项决定,并直接依赖于以下各项:(a) 治疗化合物的独特特征和待实现的特定治疗效果,以及(b) 化合这样的用于治疗患者的所选病症的治疗化合物的领域中固有的局限性。在一些实施方案中,以足以治疗与患者病症相关的病症的治疗有效剂量施用活性化合物。例如,可以在动物模型系统中评估化合物的功效,该系统可以预测在人类或其他动物中治疗疾病的功效。

[0073] 在一些实施方案中,治疗化合物的有效剂量范围可以从针对多种不同动物的动物研究中确定的有效剂量外推得到。通常,可以根据下式计算人等效剂量(HED)(单位为mg/kg)(参见,例如,Reagan-Shaw et al.,FASEB J.,22(3):659-661,2008,通过引用纳入本文):

[0074]
$$\text{HED (mg/kg)} = \text{动物剂量 (mg/kg)} \times (\text{动物}K_m / \text{人}K_m)$$

[0075] 在转换中使用 K_m 因子可以得到更准确的HED值,该HED值是基于身体表面积(BSA)而不是仅仅基于体重。人和各种动物的 K_m 值是众所周知的。例如,平均60公斤的人(其BSA为1.6平方米)的 K_m 为37,而20公斤儿童(其BSA为0.8平方米)的 K_m 为25。某些相关动物模型的 K_m 也是众所周知的,包括:小鼠 K_m 为3(假设体重为0.02kg,BSA为0.007);仓鼠 K_m 为5(假设体重为0.08kg,BSA为0.02);大鼠 K_m 为6(假设体重为0.15千克,BSA为0.025),猴 K_m 为12(假设重量为3千克,BSA为0.24)。

[0076] 治疗组合物的精确量取决于从业者的判断,并且是每个个体所特有的。尽管如此,计算出的HED剂量仍可提供一般性指导。影响剂量的其他因素包括患者的身体和临床状态、给药途径、预期的治疗目的及效力、具体治疗制剂的稳定性和毒性。

[0077] 施用给受试者的本公开化合物或包含本公开化合物的组合物的实际剂量可以通

过身体因素和生理因素例如治疗的动物的类型、年龄、性别、体重、病症严重性、所治疗疾病的类型、既往或当前的治疗干预措施、受试者的特发性疾病以及给药途径确定。这些因素可以由技术人员确定。负责给药的医师通常将确定组合中活性成分的浓度和个体受试者的合适剂量。在发生任何并发症的情况下，剂量可以由个体医师进行调整。

[0078] 在一些实施方案中，治疗有效量通常将从约0.001mg/kg至约1000mg/kg、从约0.01mg/kg至约750mg/kg、从约100mg/kg至约500mg/kg、从约1mg/kg至约250mg/kg、从约10mg/kg至约150mg/kg变化，每天一剂给药或多剂给药，持续一天或者几天（取决于给药方式的过程和以上讨论的因素）。其他合适的剂量范围包括每天1mg至10,000mg、每天100mg至10,000mg、每天500mg至10,000mg和每天500mg至1,000mg。在一些具体的实施方案中，所述量小于每天10,000mg，其范围为每天750mg至9,000mg。

[0079] 在一些实施方案中，药物制剂中活性化合物的量为约2重量%至约75重量%。在这些实施方案中的一些实施方案中，该量为约25重量%至约60重量%。

[0080] 考虑了单剂或多剂的剂。本领域普通技术人员仅使用常规实验即可确定用于递送多剂的所需时间间隔。举例来说，可以每天以大约12小时的间隔向受试者施用两剂。在一些实施方案中，该剂每天给药一次。

[0081] 可以按常规时间表施用该剂。如本文所使用的，常规时间表是指预先确定的指定时间段。常规时间表可以包括时长相同或者不同的时间段，只要时间表是预先确定的即可。例如，常规时间表可包括每天给药两次、每天给药一次、每两天给药一次、每三天给药一次、每四天给药一次、每五天给药一次、每六天给药一次、每周给药一次、每月给药一次或其任何设定天数或者周数给药一次。或者，预先确定的常规时间表可以包括在第一周每天给药两次，在随后的几个月里每天给药一次，等等。在其他实施方案中，本发明提供了可以口服的一种或多种剂，口服时机取决于食物摄入，也可以不取决于食物摄入。因此，例如，无论受试者已在何时进食或将在何时进食，均可每天早晨和/或每天晚上服用该剂。

[0082] III. 癌症和其他过度增生性疾病的治疗

[0083] 尽管过度增生性疾病可以与任何导致细胞开始不可控制地增殖的疾病有关，但典型的实例是癌症。银屑病是另一个实例。癌症的关键因素之一是细胞的正常凋亡周期被中断，因此，中断细胞生长的剂作为治疗这些疾病的治疗剂非常重要。在一些实施方案中，本文所述的咖啡酸衍生物可用于减少细胞计数，并因此可用于治疗多种癌症或其他恶性肿瘤。

[0084] 在一些实施方案中，可以通过本文公开的化合物、方法和组合物治疗癌症、癌组织或癌细胞。在某些实施方案中，可以治疗的癌细胞或组织包括但不限于来自膀胱、血液、骨骼、骨髓、脑、乳腺、结肠、食道、胃肠道、牙龈、头部、肾脏、肝脏、肺、鼻咽、颈部、卵巢、前列腺、皮肤、胃、胰腺、睾丸、舌、子宫颈或子宫的细胞或组织。在一些实施方案中，可以被治疗的癌症可以是以下组织学类型：恶性肿瘤；癌；未分化的癌；巨细胞癌和梭形细胞癌；小细胞癌；乳头状癌；鳞状细胞癌；淋巴上皮癌；基底细胞癌；毛母质癌；移行细胞癌；乳头状移行细胞癌；腺癌；恶性胃泌素瘤；胆管癌；肝细胞癌；混合型肝细胞癌和胆管癌；小梁腺癌；腺样囊性癌；腺瘤息肉中的腺癌；家族性结肠息肉腺癌；实体癌；恶性类癌肿瘤；支气管肺泡腺癌；乳头状腺癌；发色细胞癌；嗜酸细胞癌；嗜氧细胞癌；嗜碱细胞癌；明细胞型腺癌；颗粒细胞癌；滤泡状腺癌乳头状和滤泡状腺癌；无包膜形成的硬化性癌；肾上腺皮质癌；子宫内膜样

癌;皮肤附件癌;顶泌腺腺癌;皮脂腺癌;耵聍腺癌;粘液表皮样癌;囊腺癌;乳头状囊腺癌;乳头状浆液性囊腺癌;粘液性囊腺癌;粘液腺癌;印戒细胞癌;浸润性导管癌;髓样癌;小叶癌;炎性癌;乳腺佩吉特氏病;腺泡细胞癌;腺鳞癌;有鳞状化生的腺癌;恶性胸腺瘤;恶性卵巢间质瘤;恶性泡膜细胞瘤;恶性颗粒细胞瘤;恶性男性母细胞瘤;塞尔托利细胞瘤;恶性睾丸间质细胞瘤;恶性脂质细胞瘤;恶性副神经节瘤;恶性乳腺外副神经节瘤;嗜铬细胞瘤;血管球肉瘤;恶性黑色素瘤;无色素性黑色素瘤;表皮扩散性黑色素瘤;雀斑样恶性黑色素瘤;肢端着色斑性黑色素瘤;结节性黑色素瘤;巨大色素痣内恶性黑色素瘤;上皮样细胞黑色素瘤;恶性蓝痣;肉瘤;纤维肉瘤;恶性纤维组织细胞瘤;粘液肉瘤;脂肪肉瘤;平滑肌肉瘤;横纹肌肉瘤;胚胎性横纹肌肉瘤;小泡型横纹肌肉瘤;间质肉瘤;恶性混合型肿瘤;苗勒氏混合瘤;肾母细胞瘤;肝母细胞瘤;癌肉瘤;恶性间叶瘤;恶性布伦纳瘤;恶性叶状肿瘤;滑膜肉瘤;恶性间皮瘤;无性细胞瘤;胚胎性癌;恶性畸胎瘤;恶性卵巢甲状腺肿;绒毛膜癌;恶性中肾瘤;血管肉瘤;恶性血管内皮瘤;卡波西肉瘤;恶性血管外皮细胞瘤;淋巴管肉瘤;骨肉瘤;股旁骨肉瘤;软骨肉瘤;恶性软骨母细胞瘤;间质性软骨肉瘤;骨巨细胞瘤;尤因肉瘤;恶性牙源性肿瘤;成釉细胞牙质肉瘤;恶性成釉细胞瘤;成釉细胞纤维肉瘤;恶性松果体瘤;脊索瘤;恶性胶质瘤;室管膜瘤;星形细胞瘤;原浆性星形细胞瘤;纤维性星形细胞瘤;星形母细胞瘤;神经胶质母细胞瘤;少突神经胶质细胞瘤;少突神经胶质母细胞瘤;原始神经外胚瘤;小脑肉瘤;神经节神经母细胞瘤;神经母细胞瘤;视网膜母细胞瘤;嗅神经源性肿瘤;恶性脑膜瘤;神经纤维肉瘤;恶性神经鞘瘤;恶性颗粒细胞瘤;恶性淋巴瘤;霍奇金氏病;副肉芽肿;小淋巴细胞性恶性淋巴瘤;大细胞性弥漫性恶性淋巴瘤;滤泡性恶性淋巴瘤;蕈样真菌病;其他特指的非霍奇金淋巴瘤;B细胞淋巴瘤;低级/滤泡性非霍奇金淋巴瘤(NHL);小淋巴细胞(SL)NHL;中级/滤泡性NHL;中级弥漫性NHL;高级免疫母细胞性NHL;高级成淋巴细胞NHL;高级小细胞无核裂NHL;大型疾病NHL;套细胞淋巴瘤;艾滋病相关淋巴瘤;瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症;恶性组织细胞增生症;多发性骨髓瘤;肥大细胞肉瘤;免疫增生性小肠疾病;白血病;淋巴性白血病;浆细胞白血病;红白血病;淋巴肉瘤细胞白血病;髓样白血病;嗜碱细胞白血病;嗜酸细胞白血病;单核细胞白血病;肥大细胞白血病;巨核细胞白血病;髓样肉瘤和多毛细胞白血病。在某些方面、所述肿瘤可包括骨肉瘤、血管肉瘤、横纹肌肉瘤、平滑肌肉瘤、尤因肉瘤、神经胶质母细胞瘤、神经母细胞瘤或白血病、包括多毛细胞白血病;慢性淋巴细胞性白血病(CLL);急性淋巴细胞性白血病(ALL);急性髓样白血病(AML);和慢性成髓细胞性白血病。

[0085] 在另一方面,本文公开的化合物,组合和方法可用于治疗癌症或其他过度增生性疾病。尽管过度增生性疾病可以与任何导致细胞开始不可控制地增殖的疾病有关,但典型的实例是癌症。癌症的关键因素之一是细胞的正常凋亡周期被中断。因此,中断细胞生长的剂作为用于治疗这些疾病的治疗剂是重要的。在本公开中,其本公开的化合物可以用于导致细胞计数减少并且可以用于治疗多种类型的癌症。

[0086] 在某些实施方案中,可以用本公开的化合物或组合物治疗的癌细胞包括但不限于膀胱、血液、骨骼、骨髓、脑、乳腺、结肠、食道、胃肠道、牙龈、头部、肾、肝、肺、鼻咽、颈部、卵巢、前列腺、皮肤、胃、胰腺、睾丸、舌头、子宫颈和子宫的细胞。

[0087] 在一些实施方案中,针对本发明治疗方法可使用的肿瘤包括任何恶性细胞类型,例如在实体瘤或血液肿瘤中发现的那些恶性细胞类型。示例性实体瘤可包括但不限于选自

由以下组成的组的器官的肿瘤：胰腺、结肠、盲肠、胃、脑、头、颈、卵巢、肾、喉、肉瘤、肺、膀胱、黑素瘤、前列腺和乳房。血液肿瘤的例子包括骨髓瘤的肿瘤、T或B细胞恶性肿瘤、白血病、淋巴瘤、母细胞瘤、骨髓瘤等。可以使用本文提供的方法治疗的癌症的其他实例包括但不限于肺癌（包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌、肺腺癌和肺鳞状癌）、腹膜癌、胃癌（包括胃肠道癌和胃肠道间质瘤）、胰腺癌、宫颈癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌或子宫癌、唾液腺癌、肾癌、前列腺癌、外阴癌、甲状腺癌、各种类型的头颈癌、和黑色素瘤。

[0088] 在关于治疗患者癌症的方法的某些实施方案中，包括对患者施用药学有效量的本公开的化合物，所述药学有效量为0.1-1000mg/kg。在某些实施方案中，药学有效量以每天单剂施用。在某些实施方案中，药学有效量以每天两剂或者更多剂施用。例如，可以通过在离体清除期间接触肿瘤细胞来施用化合物。该治疗方法可包括以下任何一个或多个：a) 在肿瘤细胞中诱导细胞毒性；b) 杀死肿瘤细胞；c) 诱导肿瘤细胞的凋亡；d) 诱导肿瘤细胞的分化；或e) 抑制肿瘤细胞的生长。肿瘤细胞可以是任何类型的肿瘤细胞，例如脑细胞。其他类型的细胞包括例如膀胱癌细胞、乳腺癌细胞、肺癌细胞、结肠癌细胞、前列腺癌细胞、肝癌细胞、胰腺癌细胞、胃癌细胞、睾丸癌细胞、脑癌细胞、卵巢癌细胞、淋巴瘤细胞、皮肤癌细胞、脑癌细胞、骨癌细胞或软组织癌细胞。


[0089] 在一些实施方案中，治疗方法还包括监测治疗进展。在这些实施方案中的一些实施方案中，该方法包括确定正在经受与癌症相关的疾患或其症状或者易受与癌症有关的疾患或其症状的困扰的患者中的血液学参数和/或癌症干细胞 (CSC) 分析（其中细胞表面蛋白作为诊断标记或诊断测量（例如筛选、测定））的变化水平的步骤，其中该患者已经被给予治疗量的本文描述的化合物或组合物。该方法中确定的标志物水平可以与健康正常对照者或其他患病患者中已知的标志物水平进行比较，以确定患者的疾病状况。在一些实施方案中，患者中标志物的第二水平在确定第一水平之后的时间点确定，并且将这两个水平进行比较以监测疾病的进程或治疗的功效。在一些实施方案中，根据本文所述的方法，在开始治疗之前确定患者中治疗前的标志物水平。然后可以将该治疗前的标志物水平与治疗开始后患者体内的标志物水平进行比较，以确定治疗的功效。


[0090] 在一些实施方案中，患者是哺乳动物，例如灵长类动物，优选地是高级灵长类动物，例如人（例如，患有本文所述疾患或者处于患本文所述疾患风险的患者）。在一些实施方案中，患者需要增强患者的免疫反应。在某些实施方案中，患者是免疫受损的或有免疫受损的风险。例如，在一些实施方案中，患者正在接受或已经接受了化学治疗和/或放射治疗。替代地或组合地，患者由于感染而免疫受损或处于免疫受损的风险中。

[0091] IV. 定义

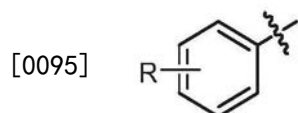
[0092] 当用于化学基团的背景下时：“氢”是指-H；“羟基”是指-OH；“氧代”表示=O；“羰基”是指-C(=O)-；“羧基”是指-C(=O)OH（也书写为-COOH或-CO₂H）；“卤素”独立地指-F、-Cl、-Br或-I；“氨基”是指-NH₂；“羟基氨基”是指-NHOH；“硝基”是指-NO₂；亚氨基=NH；“氰基”是指-CN；“异氰基”是指-N=C=O；“叠氮基”是指-N₃；在单价背景下，“磷酸盐”是指-OP(O)(OH)₂或其去质子形式；在二价背景下，“磷酸盐”是指-OP(O)(OH)₂或其去质子形式；“巯基”是指-SH；“硫代”表示=S；“磺酰基”是指-S(O)₂-；“亚磺酰基”是指-S(O)-。

[0093] 在化学式背景下，符号“-”表示单键，“=”表示双键，“≡”表示三键。符号“----”表

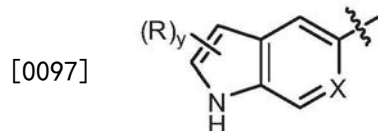
示任选的键,如果存在,为单键或双键。符号“ --- ”表示单键或双键。因此,式  包括例

如 。可以理解,没有一个这样的环原子形成超过一个双键的一部分。此外,应注意,当连接一个或两个立体发生原子时,共价键符号“-”并不表示任何优选的立体化学。相反,它涵盖所有立体异构体及其混合物。当垂直穿过一个键画(例如,对于甲基, ---CH_3)时,符号“ ~ ”表示该基团的连接点。注意,通常仅以这种方式辨别较大基团的连接点,以帮助读者明确地辨别连接点。符号“ > ”表示其中连接到楔形粗端的基团“在页面外”的单键。符号“ < ”表示其中连接至楔形粗端的基团“进入页面”的单键。符号“ ~ ”表示其中双键周围的几何形状(例如E或Z)不确定的单键。因此,这两种选择以及它们的组合都是预期的。在本申请中显示的结构的原子上任何未定义化合价均暗含表示与该原子键合的氢原子。碳原子上的粗体点表示与该碳相连的氢取向为纸平面之外。

[0094] 例如,当一个变量表示为环系统中的“浮动基团”如下式中的基团“R”时:



[0096] 则该变量可以取代与任何环原子相连的任何氢原子,包括所描绘出的、隐含的或明确定义的氢,只要形成稳定的结构即可。当一个变量表示为稠环系统上的“浮动基团”如下式中的基团“R”时:



[0098] 除非另有说明,否则该变量可以取代与任一稠环的任何环原子相连的氢。可取代的氢包括所描绘出的氢(例如,上式中与氮连接的氢)、隐含的氢(例如,上式中未示出但理解为存在的氢)、明确定义的氢、以及其存在取决于环原子属性的任选的氢(例如,当X等于-CH-时,与基团X相连的氢),只要形成稳定的结构即可。在所示的实例中,R可以位于稠环系统的5元环或6元环上。在上式中,括号中包括的R后面紧跟的下标字母“y”表示数字变量。除非另有说明,否则此变量可以是0、1、2或大于2的任何整数,仅受环或环系统的可取代的氢原子的最大数目限制。

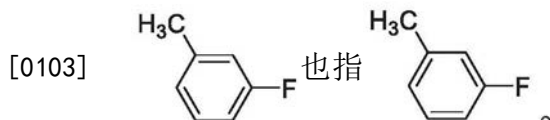
[0099] 对于化学基团和化合物类别,该基团或类别中的碳原子数如下所示:“ C_n ”或“ $\text{C}=\text{n}$ ”定义了该基团/类别中的碳原子的确切数目(n)。“ $\text{C}\leq\text{n}$ ”定义了可存在于该基团/类别中的最大碳原子数(n),并且最小数目对于所讨论的基团/类别而言尽可能小。例如,可以理解的是,基团“烷基($\text{C}\leq 8$)”、“环烷二基($\text{C}\leq 8$)”、“杂芳基($\text{C}\leq 8$)”和“酰基($\text{C}\leq 8$)”中最小的碳原子数是一(1),在基团“烯基($\text{C}\leq 8$)”、“炔基($\text{C}\leq 8$)”和“杂环烷基($\text{C}\leq 8$)”中最小的碳原子数是二(2),基团“环烷基($\text{C}\leq 8$)”中最小的碳原子数为三(3),基团“芳基($\text{C}\leq 8$)”和“芳二基($\text{C}\leq 8$)”中最小的碳原子数为六(6)。“ $\text{C}_n\text{-n}'$ ”定义了基团中的最小碳原子数(n)和最大碳原子数(n')。因此,“烷基($\text{C}_2\text{-10}$)”表示具有2至10个碳原子的那些烷基。这些碳原子数指示符

可以在其修饰的化学基团或类别之前或之后,并且可以包括在括号中,也可以不包括在括号中,而不表示含义有任何更改。因此,术语“C5烯烃”、“C5-烯烃”、“烯烃(C5)”和“烯烃C5”都是同义词。除以下所述外,对每个碳原子均进行计数以确定该基团或化合物是否落入指定的碳原子数。例如,基团二己基氨基是二烷基氨基(C=12)基团的实例;然而,它不是二烷基氨基(C=6)基团的实例。同样,苯乙基是芳烷基(C=8)基团的实例。当本文定义的任何化学基团或化合物类别被术语“取代的”修饰时,取代氢原子的部分中的任何碳原子均不计算在内。因此,总共具有七个碳原子的甲氧基己基是取代的烷基(C1-6)的实例。除非另有说明,否则权利要求书中列出的没有碳原子限制的任何化学基团或化合物类别的碳原子限制为小于或等于十二(12)。

[0100] 当用于修饰化合物或化学基团时,术语“饱和的”是指化合物或化学基团不具有碳-碳双键和碳-碳三键,除非如下所述。当该术语用于修饰原子时,表示该原子不是任何双键或三键的一部分。在饱和基团的取代形式的情况下,可以存在一个或多个碳氧双键或碳氮双键。并且当存在这种键时,不排除可作为酮-烯醇互变异构或亚胺/烯胺互变异构的一部分出现的碳-碳双键。当使用术语“饱和的”来修饰某种物质的溶液时,意味着没有更多的该物质可以溶解在该溶液中。

[0101] 术语“脂(肪)族的”表示如此修饰的化合物或化学基团是无环的或有环状(但非芳族)的化合物或基团。在脂族化合物/基团中,碳原子可以以直链、支链或非芳族环(脂环族)连接在一起。脂族化合物/基团可以是饱和的,即通过碳-碳单键连接在一起(烷烃/烷基),或者可以是不饱和的,具有一个或多个碳-碳双键(烯烃/烯基)或具有一个或多个碳-碳三键(炔烃/炔基)。

[0102] 术语“芳(香)族”表示如此修饰的化合物或化学基团具有一个平面的不饱和原子环,其中在完全共轭的环状 π 系统中有 $4n+2$ 个电子。芳香族化合物或化学基团可描述为单个共振结构;然而,对一个共振结构的描述也指任何其他共振结构。例如:

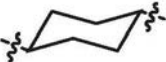


[0104] 芳香族化合物的描绘也可以用圆圈以表示电子在完全共轭的环状 π 系统中的离域性质,其两个非限制性实例如下所示:



[0106] 术语“烷基”在没有“取代的”修饰词的情况下使用时,是指以碳原子作为连接点的一价饱和脂族基团,为直链或支链的无环结构,并且除碳和氢外没有其他原子。基团-CH₃(Me)、-CH₂CH₃(Et)、-CH₂CH₂CH₃(n-Pr或丙基)、-CH(CH₃)₂(i-Pr、¹Pr或异丙基)、-CH₂CH₂CH₂CH₃(n-Bu)、-CH(CH₃)CH₂CH₃(仲丁基)、-CH₂CH(CH₃)₂(异丙基)、-C(CH₃)₃(叔丁基、t-丁基、t-Bu或^tBu)和-CH₂C(CH₃)₃(新戊基)为烷基的非限制性实例。术语“烷二基”在不使用“取代的”修饰词的情况下使用时,是指以一个或两个饱和碳原子作为连接点的二价饱和脂族基团,为直链或支链无环结构,无碳-碳双键或三键,并且除碳和氢外没有其他原子。基团-CH₂- (亚甲基)、-CH₂CH₂-、-CH₂C(CH₃)₂CH₂-和-CH₂CH₂CH₂-是烷二基的非限制性实例。术语“亚烷基”在

没有“取代的”修饰词的情况下使用时,是指二价基团 $=CRR'$,其中R和R'独立地是氢或烷基。亚烷基的非限制性实例包括: $=CH_2$ 、 $=CH(CH_2CH_3)$ 和 $=C(CH_3)_2$ 。“烷烃”是指具有式H-R的化合物的类别,其中R为烷基,该术语如上文所定义。当这些术语中的任何一个与“取代的”修饰词一起使用时,一个或多个氢原子已独立地被 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-OC(O)CH_3$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-S(O)_2OH$ 或 $-S(O)_2NH_2$ 取代。下列基团是取代的烷基的非限制性实例: $-CH_2OH$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-CH_2C(O)OCH_3$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)CH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OC(O)CH_3$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 和 $-CH_2CH_2Cl$ 。术语“卤代烷基”是取代的烷基的子集,其中氢原子取代限于卤代(即 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$),使得不存在除碳、氢和卤素外的其他原子。基团 $-CH_2Cl$ 是卤代烷基的非限制性实例。术语“氟代烷基”是取代的烷基的子集,其中氢原子取代限于氟,使得不存在除碳、氢和氟外的其他原子。基团 $-CH_2F$ 、 $-CF_3$ 和 $-CH_2CF_3$ 是氟代烷基的非限制性实例。

[0107] 术语“环烷基”在没有“取代的”修饰词的情况下使用时,是指以碳原子作为连接点的一价饱和脂族基团,所述碳原子形成一个或多个非芳族环结构的一部分,无碳-碳双键或三键,并且除碳和氢外没有其他原子。非限制性实例包括: $-CH(CH_2)_2$ (环丙基)、环丁基、环戊基或环己基(Cy)。如本文所用,该术语不排除存在连接至非芳族环结构的碳原子的一个或多个烷基(碳数限制允许的情况下)。术语“环烷二基”在没有“取代的”修饰词的情况下使用时,是指以两个碳原子作为连接点的二价饱和脂族基团,没有碳-碳双键或三键,并且除碳和氢外没有其他原子。基团  是环烷二基的非限制性实例。“环烷烃”是指具有式

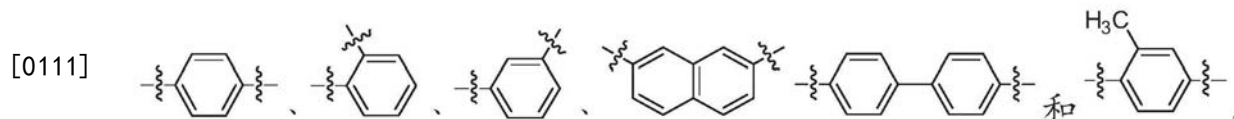
H-R的化合物的类别,其中R为环烷基,该术语如上文所定义。当这些术语中的任何一个与“取代的”修饰词一起使用时,一个或多个氢原子已独立地被 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-OC(O)CH_3$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-S(O)_2OH$ 或 $-S(O)_2NH_2$ 取代。

[0108] 术语“烯基”在没有“取代的”修饰词的情况下使用时,是指以碳原子作为连接点的一价不饱和脂族基团,为直链或支链无环结构,具有至少一个非芳族碳-碳双键,无碳-碳三键,并且除碳和氢外没有其他原子。非限制性实例包括: $-CH=CH_2$ (乙烯基)、 $-CH=CHCH_3$ 、 $-CH=CHCH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH=CH_2$ (allyl)、 $-CH_2CH=CHCH_3$ 和 $-CH=CHCH=CH_2$ 。术语“烯二基”当在没有“取代的”修饰词的情况下使用时,是指以两个碳原子作为连接点的二价不饱和脂族基团,为直链或支链无环结构,具有至少一个非芳族碳-碳双键,没有碳-碳三键,并且没有碳和氢以外的原子。基团 $-CH=CH-$ 、 $-CH=C(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH=CHCH_2-$ 和 $-CH_2CH=CHCH_2-$ 是烯二基的非限制性实例。应当指出,尽管烯二基是脂族的,但是一旦在两端连接,则不排除该基团形成芳族结构的一部分。术语“烯烃(alkene)”和“烯炔(olefin)”是同义的,并且是指具有式H-R的化合物的类别,其中R是烯基,该术语如上文所定义。类似地,术语“末端烯炔”和“ α -烯炔”是同义词,是指仅具有一个碳-碳双键的烯炔,其中该双键是分子末端的乙烯基的一部分。当这些术语中的任何一个与“取代的”修饰词一起使用时,一个或多个氢原子已独立地被 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-OC(O)CH_3$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-S(O)_2OH$ 或 $-S(O)_2NH_2$ 取代。基团 $-CH=CHF$ 、 $-CH=CHCl$ 和 $-CH=CHBr$ 是取代的烯基的非限制性

实例。

[0109] 术语“炔基”在没有“取代的”修饰词的情况下使用时,是指以碳原子作为连接点的一价不饱和脂族基团,为直链或支链无环结构,具有至少一个碳-碳三键,且除碳和氢外没有其他原子。如本文所用,术语炔基不排除一个或多个非芳族碳-碳双键的存在。基团 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv CCH_3$ 和 $-CH_2C\equiv CCH_3$ 是炔基的非限制性实例。“炔烃”是指具有式H-R的化合物的类别,其中R是炔基。当这些术语中的任何一个与“取代的”修饰词一起使用时,一个或多个氢原子已独立地被 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-OC(O)CH_3$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-S(O)_2OH$ 或 $-S(O)_2NH_2$ 取代。

[0110] 术语“芳基”在没有“取代的”修饰词的情况下使用时,是指以芳族碳原子为连接点的一价不饱和芳族基团,所述碳原子形成一个或多个芳族环结构的一部分,每个芳族环结构具有全部为碳的六个环原子,并且其中所述基团除碳和氢以外没有其他原子。如果存在超过一个的环,则这些环可以是稠合的或非稠合的。非稠合的环通过共价键连接。如本文所用,术语芳基不排除存在连接至第一芳族环或存在的任何其他芳族环的一个或多个烷基(碳数限制允许的情况下)。芳基的非限制性实例包括苯基(Ph)、甲苯基、(二甲基)苯基、 $-C_6H_4CH_2CH_3$ (乙苯基)、萘基和衍生自联苯基的一价基团(例如4-苯基苯基)。术语“芳二基”在没有“取代的”修饰词的情况下使用时,是指以两个芳族碳原子作为连接点的二价芳族基团,所述碳原子形成一个或多个六元芳族环结构的一部分,每个六元芳族环结构具有全部为碳的六个环原子,并且其中所述二价基团除碳和氢外不包含其他原子。如本文所用,术语芳二基不排除存在连接至第一芳族环或存在的任何其他芳族环的一个或多个烷基(碳数限制允许的情况下)。如果存在超过一个的环,则这些环可以是稠合的或非稠合的。非稠合的环通过共价键连接。芳二基的非限制性实例包括:



[0112] “芳烃”是指具有式H-R的化合物的类别,其中R为芳基,该术语如上文所定义。苯和甲苯是芳烃的非限制性实例。当这些术语中的任何一个与“取代的”修饰词一起使用时,一个或多个氢原子已独立地被 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-OC(O)CH_3$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-S(O)_2OH$ 或 $-S(O)_2NH_2$ 取代。

[0113] 术语“芳烷基”在没有“取代的”修饰词的情况下使用时,是指一价基团-烷二基-芳基,其中术语烷二基和芳基各自以与上文提供的定义一致的方式使用。非限制性实例是:苯甲基(苄基,Bn)和2-苯乙基。当术语芳烷基与“取代的”修饰词一起使用时,来自烷二基和/或芳基的一个或多个氢原子已独立地被 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-OC(O)CH_3$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-S(O)_2OH$ 或 $-S(O)_2NH_2$ 取代。取代的芳烷基的非限制性实例是:(3-氯苯基)-甲基和2-氯-2-苯基-乙-1-基。

[0114] 术语“杂芳基”在没有“取代的”修饰词的情况下使用时,是指以芳族碳原子或氮原子作为连接点的一价芳族基团,所述碳原子或氮原子形成一个或多个芳族环结构的一部

分,每个芳族环结构具有3至8个环原子,其中芳族环结构的至少一个环原子是氮、氧或硫,并且其中该杂芳基基团除碳、氢、芳族氮、芳族氧和芳族硫以外不包含其他原子。如果存在超过一个的环,则该环是稠合的;然而,术语杂芳基不排除存在连接至一个或多个环原子的一个或多个烷基或芳基(碳数限制允许的情况下)。杂芳基的非限制性实例包括:呋喃基、咪唑基、吡啶基、吡咯基、咪唑基(Im)、异噁唑基、甲基吡啶基(methylpyridinyl)、噁唑基、苯基吡啶基、吡啶基、吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、喹唑基、三唑基、四唑基、噻吩基、噻吩基和三唑基。术语“N-杂芳基”是指以氮原子作为连接点的杂芳基。“杂芳烃”是指具有式H-R的化合物的类别,其中R是杂芳基。吡啶和喹啉是杂芳烃的非限制性实例。当这些术语与“取代的”修饰词一起使用时,一个或多个氢原子已独立地被-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-OC(O)CH₃、-NHC(O)CH₃、-S(O)₂OH或-S(O)₂NH₂取代。

[0115] 术语“杂环烷基”在没有“取代的”修饰词的情况下使用时,是指以碳原子或氮原子作为连接点的一价非芳族基团,所述碳原子或氮原子形成一个或多个非芳族环的一部分,每个非芳族环具有三至八个环原子,其中所述非芳族环结构的至少一个环原子为氮、氧或硫,并且其中所述杂环烷基基团仅由碳、氢、氮、氧和硫原子组成。如果存在超过一个的环,则将这些环是稠合的。如本文所用,该术语不排除存在连接至一个或多个环原子的一个或多个烷基(碳数限制允许的情况下)。同样,该术语不排除在环或环系统中存在一个或多个双键,条件是所得基团依然是非芳族的。杂环烷基的非限制性实例包括:吡丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基、四氢硫代呋喃基、四氢吡喃基、吡喃基、环氧乙烷基和氧杂环丁烷基。术语“N-杂环烷基”是指以氮原子作为连接点的杂环烷基。N-吡咯烷基是这类基团的一个实例。当这些术语与“取代的”修饰词一起使用时,一个或多个氢原子已独立地被-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-OC(O)CH₃、-NHC(O)CH₃、-S(O)₂OH、or-S(O)₂NH₂取代。

[0116] 术语“酰基”在没有“取代的”修饰词的情况下使用时,是指基团-C(O)R,其中R为氢、烷基、环烷基或芳基,这些术语如上文所定义。基团-CHO、-C(O)CH₃(乙酰基,Ac)、-C(O)CH₂CH₃、-C(O)CH(CH₃)₂、-C(O)CH(CH₂)₂、-C(O)C₆H₅和-C(O)C₆H₄CH₃是酰基的非限制性实例。以类似方式定义“硫代酰基”,所不同的是基团-C(O)R的氧原子已被硫原子取代,-C(S)R。术语“醛”对应于连接至-CHO基团的如上定义的烷基。当这些术语中的任何一个与“取代的”修饰词一起使用时,一个或多个氢原子(包括直接与羰基或硫羰基(如果有的话)的碳原子相连的氢原子)已独立地被-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-OC(O)CH₃、-NHC(O)CH₃、-S(O)₂OH、or-S(O)₂NH₂取代。基团-C(O)CH₂CF₃、-CO₂H(羧基)、-CO₂CH₃(甲基羧基)、-CO₂CH₂CH₃、-C(O)NH₂(氨甲酰基)和-CON(CH₃)₂是取代的酰基的非限制性实例。

[0117] 术语“烷氧基”在没有“取代的”修饰词的情况下使用时,是指基团-OR,其中R为烷基,该术语如上文所定义。非限制性实例包括:-OCH₃(甲氧基)、-OCH₂CH₃(乙氧基)、-OCH₂CH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂(异丙氧基)或-OC(CH₃)₃(叔丁氧基)。术语“环烷氧基”、“链烯基氧基”、“炔基氧基”、“芳基氧基”、“芳烷氧基”、“杂芳基氧基”、“杂环烷氧基”和“酰基氧基”在没有“取代的”修饰词的情况下使用时,是指定义为-OR的基团,其中R分别为环烷基、链烯

基、炔基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂环烷基和酰基。术语“烷基硫基”和“酰基硫基”在没有“取代的”修饰词的情况下使用时,是指基团-SR,其中R分别是烷基和酰基。术语“醇”对应于如上所定义的烷烃,其中至少一个氢原子已被羟基取代。术语“醚”对应于如上所定义的烷烃,其中至少一个氢原子已被烷氧基取代。当这些术语中的任何一个与“取代的”修饰词一起使用时,一个或多个氢原子已独立地被-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-OC(O)CH₃、-NHC(O)CH₃、-S(O)₂OH或-S(O)₂NH₂取代。

[0118] 术语“烷基氨基”在没有“取代的”修饰词的情况下使用时,是指基团-NHR,其中R为烷基,该术语如上文所定义。非限制性实例包括:-NHCH₃和-NHCH₂CH₃。术语“二烷基氨基”在没有“取代的”修饰词的情况下使用时,是指基团-NRR',其中R和R'可以是相同或不同的烷基。二烷基氨基的非限制性实例包括:-N(CH₃)₂和-N(CH₃)(CH₂CH₃)。术语“环烷基氨基”、“烯基氨基”、“炔基氨基”、“芳基氨基”、“芳烷基氨基”、“杂芳基氨基”、“杂环烷基氨基”和“烷氧基氨基”在没有“取代的”修饰词的情况下使用时,是指定义为-NHR的基团,其中R分别为环烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂环烷基和烷氧基。芳基氨基的非限制性实例是-NHC₆H₅。术语“酰胺基”(酰基氨基)在没有“取代的”修饰词的情况下使用时,是指基团-NHR,其中R为酰基,该术语如上文所定义。酰胺基的非限制性实例是-NHC(O)CH₃。当这些术语中的任何一个与“取代的”修饰词一起使用时,连接至碳原子的一个或多个氢原子已独立地被-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-OC(O)CH₃、-NHC(O)CH₃、-S(O)₂OH、or-S(O)₂NH₂取代。基团-NHC(O)OCH₃和-NHC(O)NHCH₃是取代的酰胺基的非限制性实例。

[0119] 在权利要求书和/或说明书中与词语“包括”结合使用时,词语“a”或“an”的使用可能表示“一个”,但是也与“一个或多个”、“至少一个”和“一个或多个”的含义一致。

[0120] 在整个本申请中,术语“约”用于表示某个值包括用于确定该数值的设备、方法所固有的误差变化,或研究对象之间存在的变异。

[0121] “活性成分”(AI)(也称为活性化合物、活性物质、活性剂、药物剂、剂、生物活性分子或治疗化合物)是有生物学活性的药物或农药。类似的术语活性药物成分(API)和原料药也用于医药中,术语活性物质可用于农药制剂。

[0122] 术语“包含”、“具有”和“包括”是开放式连接动词。这些动词中的一个或多个动词的任何形式或时态,例如“包含(comprises)”,“包含(comprising)”,“具有(has)”,“具有(having)”,“包含(includes)”和“包含(including)”,也是开放式的。例如,“包括”、“具有”或“包括”一个或多个步骤的任何方法不限于仅具有那些一个或多个步骤,并且还涵盖其他未列出的步骤。

[0123] 在说明书和/或权利要求书中使用的术语“有效(的)”是指足以实现期望的、预期的或想要的结果。当在用某化合物治疗患者或受试者的背景中使用时,“有效量”、“治疗有效量”或“药学有效量”是指当向受试者或患者给药时,足以实现对如这些术语在下文中定义的疾病的所述治疗或预防的化合物的量。

[0124] “赋形剂”是与药物、药物组合物、制剂或药物递送系统的活性成分一起配制的药学上可接受的物质。例如,可以使用赋形剂来稳定组合物,来填充组合物(为此目的通常称

为“填充试剂”、“填充剂”或“稀释剂”),或来赋予最终剂型中的活性成分以治疗增强,例如促进药物吸收、降低粘度或提高溶解度。赋形剂包括药学上可接受形式的抗粘剂、粘合剂、包衣、颜料、崩解剂、调味剂、助流剂、润滑剂、防腐剂、吸附剂、甜味剂和载体。作为用于传输活性成分的介质的主要赋形剂称为载体。赋形剂也可用于制造过程中,以在有助于离体稳定性如在预期的货架期中放置变性或聚集的基础上,例如,进一步帮助对活性物质的处理,例如通过促进粉末的流动性或不粘特性。赋形剂的适用性通常根据给药途径、剂型、活性成分以及其他因素而变化。

[0125] 当用作某化合物的修饰词时,术语“水合物”是指该化合物具有与每个化合物分子缔合(例如为该化合物的固体形式)的少于一个(例如半水合物)、一个(例如一水合物)或多于一个(例如二水合物)水分子。

[0126] 如本文所用,术语“IC₅₀”是指获得50%最大应答的抑制剂量。这种定量量度表明需要多少某具体药物或其他物质(抑制剂)才能将给定的生物过程、生化过程或化学过程(或过程的组成部分,即酶、细胞、细胞受体或微生物)抑制一半。

[0127] 第一化合物的“异构体”是其中每个分子都包含与所述第一化合物相同的组成原子、但是这些原子的三维构型不同的单独的化合物。

[0128] 如本文所用,术语“患者”或“受试者”是指活的哺乳动物有机体,例如人、猴、牛、绵羊、山羊、狗、猫、小鼠、大鼠、豚鼠或其转基因物种。在某些实施方案中、所述患者或受试者是灵长类动物。人类患者的非限制性实例是成人、少年、婴儿和胎儿。

[0129] 如本文中通常使用的“药学上可接受的”是指在合理的医学判断范围内适合与人类和动物的组织、器官和/或体液接触使用的那些化合物、材料、组合物和/或剂型,而没有过度的毒性、刺激性、变态反应、或其他问题或并发症,与合理的收益/风险比相称。

[0130] “药学上可接受的盐”是指如上所定义的药学上可接受的并具有所需药理活性的本发明化合物的盐。这种盐的非限制性实例包括与无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸和磷酸形成的酸加成盐;或与有机酸形成的酸加成盐,所述有机酸例如1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、2-萘磺酸、3-苯丙酸、4,4'-亚甲基双(3-羟基-2-烯-1-羧酸)、4-甲基双环[2.2.2]壬-2-烯-1-羧酸、乙酸、脂族一元羧酸、脂族二元羧酸、脂族硫酸、芳族硫酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、碳酸、肉桂酸、柠檬酸、环戊烷丙酸、乙磺酸、富马酸、葡萄糖庚酸、葡萄糖酸、谷氨酸、乙醇酸、庚酸、己酸、羟基萘甲酸、乳酸、月桂基硫酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、粘康酸、o-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、草酸、对氯苯磺酸、苯基取代的链烷酸、丙酸、对甲苯磺酸、丙酮酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、叔丁基乙酸钠和三甲基乙酸。药学上可接受的盐还包括当存在的酸性质子能够与无机或有机碱反应时可以形成的碱加成盐。可接受的无机碱包括氢氧化钠、碳酸钠、氢氧化钾、氢氧化铝和氢氧化钙。可接受的有机碱的非限制性实例包括乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇和N-甲基葡糖胺。应该认识到,形成本发明的任何盐的一部分的特定阴离子或阳离子不是关键的,只要该盐整体上是药学上可接受的即可。药学上可接受的盐的另外实例及其制备和使用方法在Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (P.H. Stahl & C.G. Wermuth eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002) 中提供。

[0131] “药学上可接受的载体”、“药物载体”或简称的“载体”是与活性成分药物一起配制的药学上可接受的物质,所述物质涉及运载、递送和/或运输化学试剂。药物载体可以用于

改善药物的递送和有效性,包括例如控释技术以调节药物生物利用度、降低药物代谢和/或降低药物毒性。一些药物载体可以提高药物向特定目标部位递送的有效性。载体的实例包括:脂质体、微球(例如,由聚(乳酸-共-乙醇酸)制成)、白蛋白微球、合成聚合物、纳米纤维、蛋白质-DNA复合物、蛋白质缀合物、红细胞、病毒体和树状聚合物。

[0132] “药物 (pharmaceutical drug)” (也称为药物 (pharmaceutical)、药物剂 (pharmaceutical agent)、药物制品 (pharmaceutical preparation)、药物组合物 (pharmaceutical composition)、药物制剂 (pharmaceutical formulation)、药物产品 (pharmaceutical product)、药品 (medicinal product)、药物 (medicine)、医药品 (medication)、药物 (medicament) 或简称的药物 (drug)) 是用于诊断、治愈、治疗或预防疾病的药物。活性成分 (AI) (如上定义) 是具有生物活性的药物或农药中的成分。类似的术语活性药物成分 (API) 和原料药也用于药物中,术语活性物质可用于农药制剂。一些药物和农药产品可包含多于一种的有效成分。与活性成分相反,非活性成分在药学背景中通常称为赋形剂(定义如上)。

[0133] “预防 (prevention)” 或 “预防 (preventing)” 包括: (1) 抑制可能处于患病风险中和/或易患疾病但尚未经历或尚未表现出疾病的任何或全部病理或症状的受试者或患者中的疾病发作,和/或 (2) 减慢可能处于患病风险中和/或易患疾病但尚未经历或尚未表现出疾病的任何或全部病理或症状的受试者或患者中的疾病的病理或症状发作的速度。

[0134] “前药” 是指在体内可代谢转化为根据本发明的抑制剂的化合物。前药本身可以具有与给定靶标蛋白相关的活性,也可以不具备与给定靶标蛋白相关的活性。例如,包含羟基的化合物可以在体内通过水解转化为该羟基化合物的酯的形式施用。可以在体内转化为羟基化合物的合适酯的非限制性实例包括乙酸酯、柠檬酸酯、乳酸酯、磷酸酯、酒石酸酯、丙二酸酯、草酸酯、水杨酸酯、丙酸酯、琥珀酸酯、富马酸酯、马来酸酯、亚甲基-双- β -羟基萘酸酯、龙胆酸酯、羟乙基磺酸酯、二-对甲苯酰基酒石酸酯、甲烷磺酸酯、乙烷磺酸酯、苯磺酸酯、对甲苯磺酸酯、环己基磺酸酯、奎宁酸酯和氨基酸的酯。类似地,包含胺基的化合物可以在体内通过水解转化为该胺基化合物的酰胺的形式施用。

[0135] “立体异构体” 或 “光学异构体” 是给定化合物中相同的原子与相同的其他原子键合、但这些原子的三维构型不同的异构体。“对映异构体” 是给定化合物彼此互为镜像(如左手和右手)的立体异构体。“非对映异构体” 是给定化合物不为对映异构体的立体异构体。手性分子含有手性中心,也称为立体中心或立体发生中心,其是带有使得任何两个基团的互换会导致立体异构体的基团的分子中的任何点,尽管不一定是原子。在有机化合物中,手性中心通常是碳、磷或硫原子,但是其他原子也可以是有机和无机化合物中的立体中心。一个分子可以具有多个立体中心,从而赋予其许多立体异构体。在立体异构是由于四面体立体发生中心(例如四面体碳)所致的化合物中,假定可能的立体异构体的总数将不超过 2^n ,其中 n 是四面体立体中心的数目。具有对称性的分子通常少于立体异构体的最大可能数目。对映异构体的50:50混合物称为外消旋混合物。或者,对映异构体的混合物可以对映体富集,使得一种对映异构体的存在量大于50%。通常,对映异构体和/或非对映异构体可以使用本领域已知的技术解析或分离。可以考虑到,对于立体化学没有被定义的任何立体中心或手性轴,其立体中心或手性轴可以其R形式、S形式、或R和S形式的混合物(包括外消旋混合物和非外消旋形式混合物)存在。如本文所用,短语“基本上不含其他立体异构体”是指该组合

物含有 $\leq 15\%$ 、更优选 $\leq 10\%$ 、甚至更优选 $\leq 5\%$ 、或最优选 $\leq 1\%$ 的另一种立体异构体。

[0136] “治疗(treatment)”或“治疗(treating)”包括(1)抑制正在经历或表现出某种疾病的病理或症状的受试者或患者中的该疾病(例如,阻止该病理和/或症状的进一步发展), (2)改善正在经历或表现出某种疾病的病理或症状的受试者或患者中的该疾病(例如如,逆转该病理和/或症状),和/或(3)在正在经历或表现出某种疾病的病理或症状的受试者或患者中实现该疾病的任何可测量的减少。

[0137] 在通过引用纳入本文的任何参考文献中存在任何有冲突的定义的情况下,以上文的定义为准。但是,某些术语已定义的事实不应视为表示未定义的任何术语是不确定的。相反,所使用的所有术语被认为是以本领域普通技术人员可以理解范围和实施本发明的术语来描述本发明。

[0138] V. 实施例

[0139] 包括以下实施例以说明本公开的优选实施方案。本领域技术人员应理解,以下实施例中公开的技术代表发明人发现的在实施本公开中良好发挥作用的技术,因此可以认为构成其实施的优选方式。然而,本领域技术人员应当理解,鉴于本公开,可以在所公开的具体实施方案中进行许多改变并且仍可获得相似或相似的结果,而不脱离本公开的精神和范围。

[0140] 咖啡酸衍生物的设计与合成

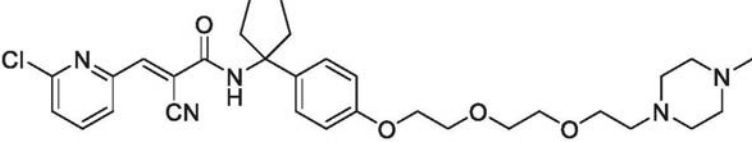
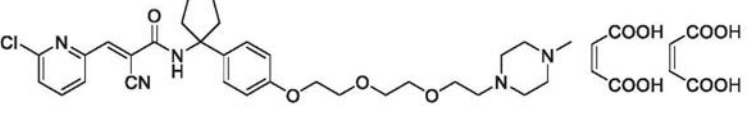
[0141] 表1. 咖啡酸衍生物的结构。

化合物标识	化学式
WP1721	
WP1722	
WP1723	
[0142] WP1724	
WP1727	
WP1730	
WP1731	

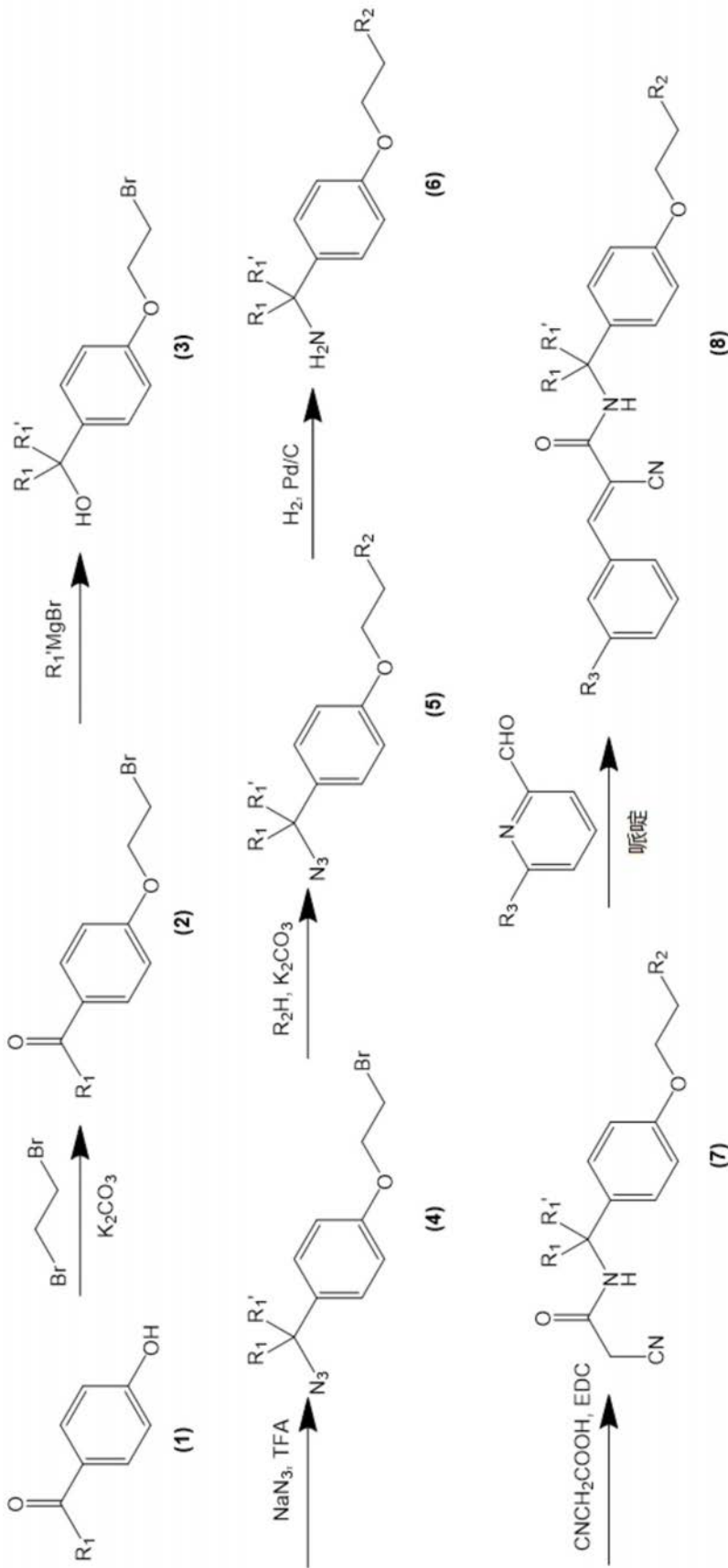
化合物标识	化学式
WP1732	
WP1733	
WP1734	
WP1735	
WP1793	
WP1794	
WP1795	
WP1796	

[0143]

[0144]

化合物标识	化学式
WP1797	 <p>The chemical structure of WP1797 consists of a 3-chloropyridine ring connected via a trans-vinyl bridge to a carbon atom. This carbon atom is also bonded to a nitrile group (-CN) and an amide group (-NH-). The nitrogen of the amide group is attached to a quaternary carbon atom, which is also bonded to two ethyl groups and a para-substituted phenyl ring. The phenyl ring is connected to a polyoxyethylene chain (-O-CH2-CH2-O-CH2-CH2-O-CH2-CH2-O-), which is terminated by a methylpiperazine ring.</p>
WP1798	 <p>The chemical structure of WP1798 is identical to WP1797, but it includes an additional structure to its right: a fumaric acid derivative, specifically (E)-butenedioic acid, represented as a double bond with two carboxylic acid groups (-COOH) attached to each carbon of the double bond.</p>

[0145]



方案 1. 在合成类别 8 的咖啡酸衍生物中使用的一般合成路线。根据方案 1 中所示的方法获得了化合物 **WP1721**、**WP1722**、**WP1730**、**WP1733**、**WP1734** 和 **WP1735**。

[0146] 合成类型 (2) 化合物

[0147] 将适当的 4-羟基烷基苯甲酮 (40mmol)、二溴乙烷 (200mmol)、碳酸钾 (15g) 和丙酮

(150mL) 混合在一起, 并将得到的反应混合物回流, 直到通过TLC判断反应完成为止。然后将反应混合物冷却, 通过过滤除去无机盐, 并将溶剂蒸发至干。粗产物通过使用甲苯/乙酸乙酯梯度的LC纯化。将含有产物的级分汇集在一起并蒸发至干。根据此步骤制备了以下化合物:

[0148] 1-(4-(2-溴乙氧基) 苯基) 丙-1-酮 (2a, $R_1=R_1'=Et$):

[0149] 产率为85%, 1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz, δ) ppm, 7.98-7.93 (m, 2H), 6.97-6.92 (m, 2H), 4.35 (dd, 2H, $J=6.1Hz$, $J=6.3Hz$), 3.66 (dd, 1H, $J=6.3Hz$, $J=6.2Hz$), 2.95 (q, 2H, $J=7.2Hz$), 1.22 (t, 3H, $J=7.2Hz$)

[0150] 1-(4-(2-溴乙氧基) 苯基) 丁-1-酮 (2b, $R_1=R_1'=Pr$):

[0151] 产率为83%, 1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz, δ) ppm, 7.98-7.92 (m, 2H), 6.97-6.91 (m, 2H), 4.35 (dd, 2H, $J=6.1Hz$, $J=6.2Hz$), 3.66 (dd, 1H, $J=6.2Hz$, $J=6.3Hz$), 1.83-1.69 (m, 2H), 1.0 (t, 3H, $J=7.2Hz$, $J=7.4Hz$)

[0152] 合成类型 (3) 的化合物

[0153] 将适当的烷基溴化镁 (14mmol) 滴加到剧烈搅拌的适当1-(4-(2-溴乙氧基) 苯基) 烷基-1-酮 (12mmol) 的THF (90mL) 溶液中。将所得反应混合物在室温搅拌1小时, 并通过TLC监测反应进展。在判断反应完成后, 将反应混合物倒入冰冷的1N HCl溶液 (60ml) 中。搅拌20分钟后, 将产物用乙酸乙酯萃取。有机萃取物先用10%的碳酸氢钠溶液洗涤, 然后用盐水洗涤, 所得溶液用无水 Na_2SO_4 干燥。除去干燥剂和溶剂, 并将产物通过使用洗脱用甲苯/乙酸乙酯梯度的LC纯化。将含有产物的级分汇集在一起并蒸发至干。根据此步骤制备了以下化合物:

[0154] 3-(4-(2-溴乙氧基) 苯基) 戊-3-醇 (3a, $R_1=R_1'=Et$):

[0155] 产率为72%, 1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz, δ) ppm, 7.32-7.27 (m, 2H), 6.91-6.85 (m, 2H), 4.29 (dd, 2H, $J=6.4Hz$, $J=6.3Hz$), 3.64 (dd, 2H, $J=6.3Hz$, $J=6.3Hz$), 1.90-1.71 (m, 4H), 0.75 (t, 6H, $J=7.4Hz$)

[0156] 4-(4-(2-溴乙氧基) 苯基) 庚-4-醇 (3b, $R_1=R_1'=Pr$)

[0157] 产率为65%, 1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz, δ) ppm; 7.33-7.24 (m, 2H), 6.91-6.83 (m, 2H), 4.22 (dd, 2H, $J=6.3Hz$, $J=6.3Hz$), 3.63 (dd, 2H, $J=6.3Hz$, $J=6.3Hz$), 1.85-1.66 (m, 4H), 1.40-1.18 (m, 2H), 1.153-0.97 (m, 2H), 0.85 (t, 6H, $J=7.2Hz$)

[0158] 合成类型 (4) 的化合物

[0159] 制备化合物 (3) (6mmol)、 NaN_3 (24mmol) 和氯仿 (20mL) 的混合物, 剧烈搅拌并冷却至0°C。加入三氟乙酸 (40mmol), 并将反应混合物在0°C搅拌。通过TLC判断反应完成后, 将混合物用氯仿 (30mL) 稀释, 然后加入水 (30mL)。分离有机层和水层。有机层用水洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。产物通过使用洗脱用己烷/乙酸乙酯梯度的柱色谱法来纯化。将含有产物的级分汇集在一起并蒸发至干。根据此步骤制备了以下化合物:

[0160] 1-(3-叠氮基戊-3-基) -4-(2-溴乙氧基) 苯 (4a, $R_1=R_1'=Et$):

[0161] 产率为85.6%, 1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz, δ) ppm, 7.29-7.21 (m, 2H), 6.94-6.85 (m, 2H), 4.29 (dd, 2H, $J=6.3Hz$, $J=6.3Hz$), 3.64 (dd, 2H, $J=6.3Hz$, $J=6.3Hz$), 2.05-1.82 (m, 4H), 0.78 (t, 6H, $J=7.4Hz$)

[0162] 1-(4-叠氮基 (azido) 庚-4-基) -4-(2-溴乙氧基) 苯 (4b, $R^1=R^1=Pr$):

[0163] 产率为84.8%，¹H NMR (CDCl₃, 300MHz, δ) ppm; 7.28-7.21 (m, 2H), 6.91-6.84 (m, 2H), 4.28 (dd, 2H, J=6.3Hz, J=6.3Hz), 3.63 (dd, 2H, J=6.3Hz, J=6.3Hz), 1.96-1.75 (m, 4H), 1.40-1.18 (m, 2H), 1.40-1.16 (m, 2H), 1.16-1.00 (m, 2H), 0.88 (t, 6H, J=7.2Hz)

[0164] 合成类型(5)的化合物

[0165] 制备适当的化合物(4) (2mmol)、胺(2.2mmol)、碳酸钾(20mmol)和乙腈(10mL)的混合物,并在剧烈搅拌下回流该混合物。通过TLC监测反应进展。判断反应完成后,将反应混合物冷却,然后用氯仿稀释。通过过滤除去无机盐、蒸发掉溶剂,并将粗产物通过使用洗脱用氯仿/甲醇梯度的LC来纯化。将含有产物的级分汇集在一起并蒸发至干。根据此步骤制备了以下化合物:

[0166] 4-(2-(4-(3-叠氮基戊-3-基)苯氧基)乙基)吗啉(5a, R₁=R₁'=Et, R₂=吗啉基):

[0167] 产率为80%。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz, δ) ppm; 7.25-7.20 (m, 2H), 6.92-6.85 (m, 2H), 4.11 (dd, 2H, J=5.7Hz, J=5.7Hz), 3.74 (dd, 2H, J=4.4Hz, J=4.6Hz), 2.81 (dd, 2H, J=5.7Hz, J=5.7Hz), 2.58 (dd, 2H, J=4.7Hz, J=4.6Hz), 2.03-1.82 (m, 4H), 0.78 (t, 6H, J=7.4Hz)

[0168] 2-(4-(3-叠氮基戊-3-基)苯氧基)-N,N-二乙基乙-1-胺(5b, R₁=R₁'=Et, R₂=二乙胺):

[0169] 产率为95%。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz, δ) ppm; 7.25-7.18 (m, 2H), 6.92-6.83 (m, 2H), 4.04 (dd, 2H, J=6.3Hz, J=6.3Hz), 2.89 (dd, 2H, J=6.3Hz, J=6.3Hz), 2.65 (q, 4H, J=7.1Hz), 2.14-1.80 (m, 4H), 1.80 (t, 6H, J=7.1Hz), 0.78 (t, 6H, J=7.4Hz)

[0170] 4-(2-(4-(4-叠氮基庚-4-基)苯氧基)乙基)吗啉(5c, R₁=R₁'=Pr, R₂=吗啉基):

[0171] 产率为95.3%。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz, δ) ppm; 7.25-7.20 (m, 2H), 6.92-6.83 (m, 2H), 4.10 (dd, 2H, J=5.7Hz, J=5.7Hz), 3.73 (dd, 2H, J=4.6Hz, J=4.7Hz), 2.80 (dd, 2H, J=5.7Hz, J=5.7Hz), 2.58 (dd, 2H, J=4.7Hz, J=4.7Hz), 1.95-1.74 (m, 4H), 1.38-1.00 (m, 4H), 0.86 (t, 6H, J=7.3Hz)

[0172] 1-(2-(4-(4-叠氮基庚-4-基)苯氧基)乙基)-4-甲基哌嗪(5d, R₁=R₁'=Pr, R₂=4-甲基-哌嗪基):

[0173] 产率为78.3%。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz, δ) ppm; 7.25-7.18 (m, 2H), 6.90-6.83 (m, 2H), 4.10 (dd, 2H, J=5.9Hz, J=5.9Hz), 2.81 (dd, 2H, J=5.9Hz, J=5.9Hz), 2.70-2.36 (m, 5H), 2.39 (s, 3H), 1.96-1.75 (m, 4H), 1.38-1.00 (m, 4H), 0.86 (t, 6H, J=7.3Hz)

[0174] 合成类型(6)的化合物

[0175] 将适当的化合物(5) (1g)溶解在THF/EtOH(1:1v/v) (15ml)的混合物中。加入Pd/C (10%湿Degussa型, 100mg), 并使用Paar装置将反应混合物过夜暴露于氢气(40p.s.i.)。反应完成后,将反应混合物通过硅藻土过滤,蒸发溶剂,并通过使用氯仿/甲醇梯度作为洗脱剂的LC系统纯化产物。将含有产物的级分汇集在一起并蒸发至干。根据此步骤制备了以下化合物:

[0176] 3-(4-(2-(二乙基氨基)乙氧基)苯基)戊-3-胺(6a, R₁=R₁'=Et, R₂=二乙胺):

[0177] 产率为约100%。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz, δ) ppm; 7.32-7.25 (m, 2H), 6.89-6.83 (m, 2H), 4.04 (dd, 2H, J=6.5Hz, J=6.4Hz), 2.89 (dd, 2H, J=6.4Hz, J=6.4Hz), 2.65 (q, 4H, J=7.1Hz), 1.87-1.73 (m, 2H), 1.72-1.55 (m, 2H), 1.07 (t, 6H, J=7.1Hz), 0.72 (t, 6H, J=

7.4Hz)

[0178] 4-(4-(2-吗啉代乙氧基)苯基)庚-4-胺(6b, $R_1=R_1'=Pr$, $R_2=$ 吗啉基):

[0179] 产率为75.4%。 1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz, δ) ppm; 7.32-7.26 (m, 2H), 6.88-6.83 (m, 2H), 4.10 (dd, 2H, $J=5.7Hz$, $J=5.7Hz$), 3.73 (dd, 2H, $J=4.5Hz$, $J=4.8Hz$), 2.80 (dd, 2H, $J=5.7Hz$, $J=5.7Hz$), 2.58 (dd, 2H, $J=4.7Hz$, $J=4.7Hz$), 1.85-1.58 (m, 2H), 1.30-1.00 (m, 2H), 0.84 (t, 6H, $J=7.2Hz$)

[0180] 4-(4-(2-(二乙基氨基)乙氧基)苯基)庚-4-胺(6c, $R_1=R_1'=Pr$, $R_2=$ 二乙基氨基):

[0181] 产率为73.8%。 1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz, δ) ppm; 7.32-7.26 (m, 2H), 6.88-6.81 (m, 2H), 4.04 (dd, 2H, $J=6.4Hz$, $J=6.4Hz$), 2.87 (dd, 2H, $J=6.4Hz$, $J=6.4Hz$), 2.64 (q, 4H, $J=7.1Hz$), 1.80-1.54 (m, 8H), 1.30-1.12 (m, 2H), 1.12-0.90 (m, 2H), 1.07 (t, 3H, $J=7.1Hz$), 0.83 (t, 3H, $J=7.1Hz$)

[0182] 4-(4-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)庚-4-胺(6d, $R_1=R_1'=Pr$, $R_2=$ 4-甲基-哌啶基)

[0183] 产量为65.7%。 1H NMR ($DMSO-d_6$, 300MHz, δ) ppm; 8.52 (bs, 2H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.72-6.95 (m, 2H), 4.20-4.0 (m, 2H), 3.50-3.30 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.20-2.55 (m, 8H), 2.00-1.72 (m, 2H), 1.28-1.00 (m, 2H), 1.07 (t, 3H, $J=7.0Hz$), 0.83 (t, 3H, $J=7.3Hz$)

[0184] 合成类型(7)的化合物

[0185] 先后将EDC(2.0mmol)和DMAP(0.01mmol)添加至适当的化合物(6)(1mmol)和氰基乙酸(2.5mmol)的DCM(10mL)溶液中,并将所得混合物在室温下搅拌过夜。粗产物通过使用氯仿/甲醇梯度作为洗脱剂的LC来纯化。将含有产物的级分汇集在一起并蒸发至干。根据此步骤制备了以下化合物:

[0186] 2-氰基-N-(3-(4-(2-(吗啉代乙氧基)苯基)戊-3-基)乙酰胺(7a, $R_1=R_1'=Et$, $R_2=$ 吗啉代)

[0187] 产率为60%。 1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz, δ) ppm; 7.25-7.17 (m, 2H), 6.92-6.85 (m, 2H), 6.14 (bs, 1H), 4.10 (dd, 2H, $J=5.7Hz$, $J=5.7Hz$), 3.73 (dd, 2H, $J=4.6Hz$, $J=4.8Hz$), 3.34 (s, 2H), 2.79 (dd, 2H, $J=5.6Hz$, $J=5.8Hz$), 2.58 (dd, 2H, $J=4.7Hz$, $J=4.6Hz$), 2.22-1.95 (m, 2H), 0.75 (t, 6H, $J=7.4Hz$)

[0188] 2-氰基-N-(3-(4-(2-(二乙基氨基)乙氧基)苯基)戊-3-基)乙酰胺(7b, $R_1=R_1'=Et$, $R_2=$ 二乙基氨基)

[0189] 产率为70.4%。 1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz, δ) ppm; 7.25-7.17 (m, 2H), 6.92-6.85 (m, 2H), 6.15 (bs, 1H), 4.03 (dd, 2H, $J=6.4Hz$, $J=6.4Hz$), 3.37 (s, 2H), 2.87 (dd, 2H, $J=6.4Hz$, $J=6.4Hz$), 2.65 (q, 2H, $J=7.1Hz$), 2.22-2.00 (m, 2H), 1.07 (t, 6H, $J=7.1Hz$), 0.74 (t, 6H, $J=7.4Hz$)

[0190] 2-氰基-N-(4-(4-(2-(二乙基氨基)乙氧基)苯基)庚-4-基)乙酰胺(7c, $R_1=R_1'=Pr$, $R_2=$ 二乙基氨基)

[0191] 产率为60.4%。 1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz, δ) ppm; 7.25-7.17 (m, 2H), 6.92-6.85 (m, 2H), 6.18 (bs, 1H), 4.04 (dd, 2H, $J=6.4Hz$, $J=6.4Hz$), 3.33 (s, 2H), 2.90 (dd, 2H, $J=6.3Hz$, $J=6.3Hz$), 2.68 (q, 2H, $J=7.1Hz$), 2.22-1.98 (m, 4H), 1.22-1.08 (m, 4H), 1.08 (t, 6H, $J=$

7.1Hz), 0.87 (t, 6H, J=7.3Hz)

[0192] 2-氰基-N-(4-(4-(2-(吗啉代乙氧基)苯基)庚-4-基)乙酰胺 (7d, R₁=R₁'=Pr, R₂=吗啉基)

[0193] 产率为93.4%。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz, δ) ppm; 7.25-7.17 (m, 2H), 6.92-6.85 (m, 2H), 6.14 (bs, 1H), 4.10 (dd, 2H, J=5.7Hz, J=5.7Hz), 3.73 (dd, 2H, J=4.7Hz, J=4.7Hz), 3.33 (s, 2H), 2.80 (dd, 2H, J=5.7Hz, J=5.7Hz), 2.58 (dd, 4H, J=4.7Hz, J=4.7Hz), 2.19-1.90 (m, 4H), 1.22-1.03 (m, 4H), 0.88 (t, 6H, J=7.1Hz)

[0194] 2-氰基-N-(4-(4-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)庚-4-基)乙酰胺 (7e, R₁=R₁'=Pr, R₂=4-甲基哌嗪基)

[0195] 产率为65.5%。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz, δ) ppm; 7.25-7.17 (m, 2H), 6.88-6.85 (m, 2H), 6.21 (bs, 1H), 4.10 (dd, 2H, J=5.7Hz, J=5.7Hz), 3.49 (s, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.13 (dd, 8H, J=J=5.7Hz), 2.91 (dd 2H, J=5.0Hz, J=5.1Hz), 2.19-1.90 (m, 4H), 1.22-1.03 (m, 4H), 0.88 (t, 6H, J=7.1Hz)

[0196] 合成类型 (8) 的化合物

[0197] 制备适当的化合物 (7) (1mmol)、适当的6-取代的吡啶甲醛 (1.2mmol)、哌啶 (0.1mmol) 和乙腈 (20mL) 的混合物, 并在搅拌下回流。通过TLC监测反应进程。判断反应完成后, 将反应混合物蒸发至干, 并将粗产物通过使用氯仿/甲醇梯度作为洗脱剂的LC来纯化。将含有产物的级分汇集在一起并蒸发至干。根据此步骤制备以下化合物:

[0198] (E)-3-(6-氯吡啶-2-基)-2-氰基-N-(3-(4-(2-吗啉代乙氧基)苯基)戊-3-基)丙烯酰胺 (WP1721)

[0199] 产率为86.3%。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz, δ) ppm; 8.13 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H, J=J=7.7Hz), 7.48 (d, 1H, J=7.1Hz), 7.42 (dd, 1H, J=8.0Hz, J=0.6Hz), 7.30-7.20 (m, 2H), 6.92-6.85 (m, 2H), 6.71 (bs, 1H), 4.10 (dd, 2H, J=5.7Hz, J=5.7Hz), 3.73 (dd, 2H, J=4.6Hz, J=4.7Hz), 2.79 (dd, 2H, J=5.7Hz, J=5.7Hz), 2.57 (dd, 4H, J=4.7Hz, J=4.7Hz), 2.30-2.23 (m, 4H), 0.78 (t, 6H, J=7.3Hz)

[0200] (E)-3-(6-氯吡啶-2-基)-2-氰基-N-(3-(4-(2-(二乙氨基)乙氧基)苯基)戊-3-基)丙烯酰胺 (WP1722)

[0201] 产率为84.2%。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz, δ) ppm; 8.14 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H, J=J=7.7Hz), 7.49 (d, 1H, J=7.2Hz), 7.42 (dd, 1H, J=8.0Hz, J=0.8Hz), 7.30-7.20 (m, 2H), 6.92-6.86 (m, 2H), 6.71 (bs, 1H), 4.03 (dd, 2H, J=6.4Hz, J=6.4Hz), 2.88 (dd, 2H, J=6-4Hz, J=6.4Hz), 2.63 (q, 4H, J=7.1Hz), 2.29-2.04 (m, 4H), 1.05 (t, 6H, J=7.1Hz), 0.77 (t, 6H, J=7.3Hz)

[0202] (E)-2-氰基-N-(3-(4-(2-(二乙氨基)乙氧基)苯基)戊-3-基)-3-(吡啶-2-基)丙烯酰胺 (WP1727)

[0203] 产率为65.3%。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz, δ) ppm; 8.82 (dd, 1H, J=4.7Hz, J=0.8Hz), 8.21 (s, 1H), 7.80 (ddd, 1H, J=J=7.7Hz, J=1.8Hz), 7.55 (d, 1H, J=7.8Hz), 7.39 (ddd, 1H, J=7.7Hz, J=4.7Hz, J=1.0Hz), 7.30-7.22 (m, 2H), 6.93-6.85 (m, 2H), 6.72 (bs, 1H), 4.03 (dd, 2H, J=6.4Hz, J=6.4Hz), 2.86 (dd, 2H, J=6.4Hz, J=6.4Hz), 2.63 (q, 4H, J=7.2Hz), 2.28-2.21 (m, 4H), 1.06 (t, 6H, J=7.2Hz), 0.78 (t, 6H, J=7.3Hz)

[0204] (E)-3-(6-氯吡啶-2-基)-2-氰基-N-(4-(4-(2-吗啉代乙氧基)苯基)庚-4-基)丙烯酸酰胺 (WP1733)

[0205] 产率为83.7%。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz, δ) ppm; 8.13 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H, J=J=7.8Hz), 7.49 (d, 1H, J=7.2Hz), 7.42 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.29-7.22 (m, 2H), 6.92-6.86 (m, 2H), 6.73 (bs, 1H), 4.10 (dd, 2H, J=6.7Hz, J=6.7Hz), 3.73 (dd, 2H, J=4.7Hz, J=4.7Hz), 2.79 (dd, 2H, J=4.7Hz, J=4.7Hz), 2.58 (dd, 4H, J=4.6Hz, J=4.7Hz), 2.22-1.97 (m, 4H), 0.89 (t, 6H, J=7.1Hz)

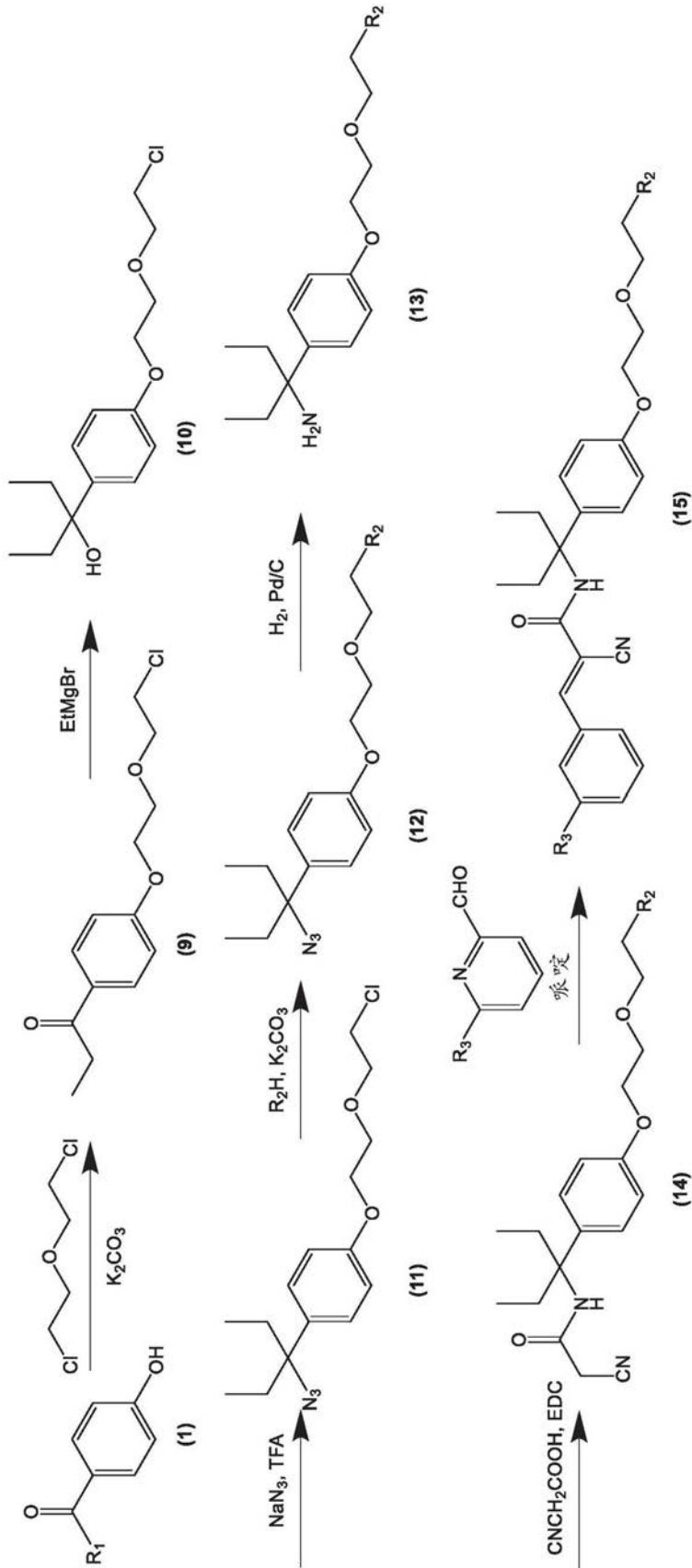
[0206] (E)-3-(6-氯吡啶-2-基)-2-氰基-N-(4-(4-(2-(二乙基氨基)乙氧基)苯基)庚-4-基)丙烯酸酰胺 (WP1734)

[0207] 产率为74%。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz, δ) ppm; 8.14 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H, J=J=7.7Hz), 7.49 (d, 1H, J=7.2Hz), 7.42 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.28-7.21 (m, 2H), 6.92-6.86 (m, 2H), 6.73 (bs, 1H), 4.07 (dd, 2H, J=6.4Hz, J=6.4Hz), 2.90 (dd, 2H, J=6.3Hz, J=6.3Hz), 2.67 (q, 4H, J=7.1Hz), 2.23-1.97 (m, 4H), 1.30-1.07 (m, 4H), 1.08 (t, 6H, J=7.2Hz), 0.87 (t, 6H, J=7.1Hz)

[0208] (E)-3-(6-氯吡啶-2-基)-2-氰基-N-(4-(4-(2-(二乙基氨基)乙氧基)苯基)庚-4-基)丙烯酸酰胺 (WP1735)

[0209] 产率为84%。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz, δ) ppm; 8.13 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H, J=J=7.7Hz), 7.49 (d, 1H, J=7.4Hz), 7.42 (dd, 1H, J=8.0Hz, J=0.5Hz), 7.28-7.20 (m, 2H), 6.92-6.86 (m, 2H), 6.72 (bs, 1H), 4.09 (dd, 2H, J=5.8Hz, J=5.8Hz), 2.81 (dd, 2H, J=5.6Hz, J=5.6Hz), 2.75-2.40 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.20-1.97 (m, 4H), 1.30-1.07 (m, 4H), 0.87 (t, 6H, J=7.4Hz)

[0210]



方案 2. 用于合成类型 15 的化合物的通用合成路线, 其中 1 中的 R₁ 是乙基。根据方案 2 中所述的路线合成化合物 WP1723、WP1724、WP1730、WP1731 和 WP1732。

[0211] 合成 1-(4-(2-(2-氯乙氧基)乙氧基)苯基)丙-1-酮 (9)

[0212] 根据文献 (Koning 等人, 2011) 获得了中间体 9。简而言之, 制备 4-羟基苯丙酮

(20mmol)、碳酸钾(33mmol)、KI(2.2mmol)和2-氯乙醚(20mL)的混合物,并在剧烈搅拌下回流48小时。将反应混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释,通过过滤除去无机盐,并用水洗涤滤液,然后用无水硫酸钠干燥。除去干燥剂和溶剂,并通过LC纯化粗产物。产率为83.7%。¹H NMR(CDCl₃,300MHz,δ) ppm;7.98-7.89(m,2H),6.98-6.92(m,2H),4.21(dd,2H,J=6.0Hz,J=4.9Hz),3.91(dd,2H,J=4.8Hz,J=4.9Hz),3.83(dd,2H,J=6.0Hz,J=5.4Hz),3.67(dd,2H,J=5.9Hz,J=5.4Hz),2.95(q,2H,J=7.3Hz),1.21(t,3H,J=7.2Hz)

[0213] 合成3-(4-(2-(2-氯乙氧基)乙氧基)苯基)戊-3-醇(10)

[0214] 将乙基溴化镁(33mmol)逐滴添加到剧烈搅拌的9(10mmol)的THF(80mL)溶液中。将所得混合物在室温搅拌1小时。通过TLC判断反应完成后,将反应混合物倒入冰冷的1N HCl溶液(100mL)中。搅拌20分钟后,产物用乙酸乙酯萃取。有机萃取物用10%碳酸氢钠溶液洗涤,然后用盐水洗涤,并将有机萃取物用无水Na₂SO₄干燥。除去干燥剂和溶剂,并将粗产物通过使用洗脱用甲苯/乙酸乙酯梯度的LC纯化。将含有产物的级分汇集在一起并蒸发至干。产率为86.1%。¹H NMR(CDCl₃,300MHz,δ) ppm;7.32-7.23(m,2H),6.92-6.85(m,2H),4.14(dd,2H,J=6.1Hz,J=4.9Hz),3.94-3.80(m,4H),3.65(dd,2H,J=6.1Hz,J=5.6Hz),1.9-1.7(m,4H),1.60(d,1H,J=7.1Hz),0.75(t,3H,J=7.4Hz)。

[0215] 合成1-(3-叠氮基戊-3-基)-4-(2-(2-氯乙氧基)乙氧基)苯(11)

[0216] 制备化合物3(8.6mmol)、NaN₃(26mmol)和氯仿(20mL)的混合物,并剧烈搅拌冷却至0℃。加入三氟乙酸(43mmol),并将反应混合物在0℃搅拌。通过TLC判断反应完成后,将混合物用氯仿(30mL)稀释,然后加入水(30mL)。分离有机层和水层,有机层用水洗涤并干燥。粗产物通过使用洗脱用己烷/乙酸乙酯梯度的柱色谱法进行纯化。将含有产物的级分汇集在一起并蒸发至干。产率为96%。¹H NMR(CDCl₃,300MHz,δ) ppm;7.27-7.20(m,2H),6.92-6.86(m,2H),4.14(dd,2H,J=6.0Hz,J=4.9Hz),3.92-3.80(m,4H),3.66(dd,2H,J=6.0Hz,J=5.6Hz),2.3-1.9(m,4H),0.78(t,3H,J=7.4Hz)

[0217] 合成类型(12)的化合物

[0218] 制备适当的化合物11(2mmol)、适当的胺(4.0mmol)、碳酸钾(20mmol)和乙腈(15mL)的混合物,并在剧烈搅拌下回流混合物。通过TLC判断反应完成后,将反应混合物冷却,然后用氯仿稀释。通过过滤除去无机盐,蒸发溶剂,并将粗产物通过使用洗脱用氯仿/甲醇梯度的LC纯化。将含有产物的级分汇集在一起并蒸发至干。根据此步骤制备以下化合物:

[0219] 4-(2-(2-(4-(3-叠氮基戊-3-基)苯氧基)乙氧基)乙基)吗啉(12a,R₁=Et,R₂=吗啉代)

[0220] 产率为96%。¹H NMR(CDCl₃,300MHz,δ) ppm;7.27-7.19(m,2H),6.92-6.85(m,2H),4.12(dd,2H,J=5.0Hz,J=4.6Hz),3.82(dd,2H,J=5.9Hz,J=5.0Hz),3.75-3.67(m,4H),2.67(dd,2H,J=5.7Hz,J=5.7Hz),2.54(dd,2H,J=4.7Hz,J=4.6Hz),2.3-1.8(m,4H),0.78(t,3H,J=7.4Hz)

[0221] 1-(2-(2-(4-(3-叠氮基戊-3-基)苯氧基)乙氧基)乙基)-4-甲基哌嗪(12b,R₁=Et,R₂=4-甲基哌嗪基)

[0222] 产率为98%。¹H NMR(CDCl₃,300MHz,δ) ppm;7.25-7.19(m,2H),6.92-6.85(m,2H),4.12(dd,2H,J=5.0Hz,J=4.7Hz),3.82(dd,2H,J=5.0Hz,J=5.0Hz),3.70(dd,2H,J=5.8Hz,J=5.8Hz),2.62(dd,2H,J=5.8Hz,J=5.8Hz),2.70-2.33(m,8H),2.27(s,3H),2.3-

1.8 (m, 4H), 0.78 (t, 3H, J=7.4Hz)

[0223] 合成类型 (13) 的化合物

[0224] 将适当的化合物12 (1g) 溶解在THF/EtOH (1:1v/v, 15mL) 的混合物中。加入Pd/C (10%湿Degussa型, 100mg), 并使用Paar装置将混合物过夜暴露于氢气 (40p.s.i.)。通过Celite®过滤反应混合物, 蒸发溶剂, 并将粗产物通过使用氯仿/甲醇梯度作为洗脱剂的LC来纯化。将含有产物的级分汇集在一起并蒸发至干。根据此步骤制备以下化合物:

[0225] 3-(4-(2-(2-吗啉代乙氧基)乙氧基)苯基)戊-3-胺 (13a, R₁=Et, R₂=吗啉代)

[0226] 产率为89%。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz, δ) ppm; 7.35-7.27 (m, 2H), 6.90-6.83 (m, 2H), 4.16 (dd, 2H, J=5.1Hz, J=4.6Hz), 3.82 (dd, 2H, J=5.8Hz, J=5.0Hz), 3.75-3.68 (m, 6H), 2.62 (dd, 2H, J=5.8Hz, J=5.8Hz), 2.52 (dd, 4H, J=4.7Hz, J=4.6Hz), 1.92-1.65 (m, 4H), 0.74 (t, 3H, J=7.4Hz)

[0227] 3-(4-(2-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)苯基)戊-3-胺 (13b, R₁=Et, R₂=4-甲基哌嗪基)

[0228] 产率为86%。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz, δ) ppm; 7.32-7.26 (m, 2H), 6.90-6.83 (m, 2H), 4.11 (dd, 2H, J=5.1Hz, J=4.7Hz), 3.81 (dd, 2H, J=5.9Hz, J=4.7Hz), 3.70 (dd, 2H, J=5.9Hz, J=5.9Hz), 2.63 (dd, 2H, J=5.8Hz, J=5.8Hz), 2.70-2.33 (m, 8H), 2.27 (s, 3H), 1.88-1.56 (m, 4H), 0.71 (t, 3H, J=7.3Hz)

[0229] 合成类型 (14) 的化合物

[0230] 将EDC (1.7mmol) 和DMAP (0.01mmol) 先后添加至适当的化合物13 (1.66mmol) 和氰基乙酸 (3.33mmol) 的DCM (10mL) 溶液中, 并将所得混合物在室温搅拌过夜。粗产物通过使用氯仿/甲醇梯度作为洗脱剂的LC纯化。将含有产物的级分合并在一起, 然后蒸发至干。根据此步骤制备以下化合物:

[0231] 2-氰基-N-(3-(4-(2-(2-吗啉代乙氧基)乙氧基)苯基)戊-3-基)乙酰胺 (14a, R₁=Et, R₂=吗啉代)

[0232] 产率为65%。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz, δ) ppm; 7.26-7.17 (m, 2H), 6.93-6.85 (m, 2H), 6.12 (bs, 1H), 4.11 (dd, 2H, J=5.1Hz, J=4.6Hz), 3.82 (dd, 2H, J=4.7Hz, J=5.0Hz), 3.75-3.66 (m, 6H), 3.34 (s, 2H), 2.61 (dd, 2H, J=5.8Hz, J=5.8Hz), 2.51 (dd, 4H, J=4.7Hz, J=4.6Hz), 2.20-1.98 (m, 4H), 0.74 (t, 3H, J=7.4Hz)

[0233] 2-氰基-N-(3-(4-(2-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)苯基)戊-3-基)乙酰胺 (14b, R₁=Et, R₂=4-甲基哌嗪基)

[0234] 产率为83%。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz, δ) ppm; 7.26-7.17 (m, 2H), 6.92-6.84 (m, 2H), 6.33 (bs, 1H), 4.10 (dd, 2H, J=4.9Hz, J=3.5Hz), 3.79 (dd, 2H, J=4.8Hz, J=6.0Hz), 3.67 (dd, 2H, J=4.6Hz, J=5.5Hz), 3.37 (s, 2H), 2.64 (dd, 2H, J=5.6Hz, J=5.5Hz), 2.70-2.46 (m, 8H), 2.36 (s, 3H), 2.20-1.94 (m, 4H), 0.74 (t, 3H, J=7.4Hz)

[0235] 合成类型 (15) 的化合物

[0236] 制备适当的化合物14 (1mmol)、适当的6-取代的吡啶甲醛 (1.2mmol)、哌啶 (0.1mmol) 和乙腈 (20mL) 的混合物, 并在搅拌下回流。通过TLC判断反应完成后, 将反应混合物蒸发至干, 并将粗产物通过使用氯仿/甲醇梯度作为洗脱剂的LC纯化。将含有产物的级分汇集在一起并蒸发至干。根据此步骤制备以下化合物:

[0237] (E)-3-(6-氯吡啶-2-基)-2-氰基-N-(3-(4-(2-(2-吗啉代乙氧基)乙氧基)苯基)戊-3-基)丙烯酰胺 (WP1723)

[0238] 产率为68.4%。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz, δ) ppm; 8.13 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H, J=J=7.8Hz), 7.49 (d, 1H, J=7.3Hz), 7.43 (dd, 1H, J=8.0Hz, J=0.6Hz), 7.30-7.20 (m, 2H), 6.93-6.85 (m, 2H), 6.71 (bs, 1H), 4.11 (dd, 2H, J=5.1Hz, J=4.6Hz), 3.81 (dd, 2H, J=4.7Hz, J=5.0Hz), 3.74-3.66 (m, 6H), 2.61 (dd, 2H, J=5.7Hz, J=5.7Hz), 2.52 (dd, 4H, J=4.7Hz, J=4.6Hz), 2.30-2.02 (m, 4H), 0.77 (t, 3H, J=7.3Hz)

[0239] (E)-2-氰基-N-(3-(4-(2-(2-吗啉代乙氧基)乙氧基)苯基)戊-3-基)-3-(吡啶-2-基)丙烯酰胺 (WP1724)

[0240] 产率为73.5%。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz, δ) ppm; 8.83 (dd, 1H, J=4.7Hz, J=0.9Hz), 8.21 (s, 1H), 7.79 (ddd, 1H, J=J=7.8Hz, J=1.8Hz), 7.55 (d, 1H, J=7.8Hz), 7.39 (ddd, 1H, J=11.6Hz, J=4.7Hz, J=1.1Hz), 7.30-7.23 (m, 2H), 6.93-6.85 (m, 2H), 6.72 (bs, 1H), 4.15 (dd, 2H, J=5.0Hz, J=4.7Hz), 3.82 (dd, 2H, J=4.7Hz, J=5.0Hz), 3.75-3.65 (m, 6H), 2.61 (dd, 2H, J=5.7Hz, J=5.7Hz), 2.52 (dd, 4H, J=4.7Hz, J=4.6Hz), 2.30-2.03 (m, 4H), 0.77 (t, 3H, J=7.3Hz)

[0241] (E)-3-(6-氯吡啶-2-基)-2-氰基-N-(3-(4-(2-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)苯基)戊-3-基)丙烯酰胺 (WP1731)

[0242] 产率为64%。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz, δ) ppm; 8.13 (s, 1H), 7.77 (dd, 1H, J=J=7.8Hz), 7.49 (d, 1H, J=7.3Hz), 7.42 (dd, 1H, J=8.0Hz, J=0.6Hz), 7.28-7.20 (m, 2H), 6.98-6.85 (m, 2H), 6.71 (bs, 1H), 4.11 (dd, 2H, J=5.1Hz, J=4.7Hz), 3.88 (dd, 2H, J=5.1Hz, J=4.8Hz), 3.72-3.65 (m, 4H), 2.88 (dd, 2H, J=4.7Hz, J=4.7Hz), 2.62 (dd, 2H, J=5.8Hz, J=5.8Hz), 2.70-2.33 (m, 8H), 2.28 (s, 3H), 2.26-2.22 (m, 4H), 0.77 (t, 3H, J=7.4Hz)

[0243] 合成WP1732

[0244] 将0.25M的马来酸的乙腈溶液 (40mL) 添加到WP1731 (2.58g, 4.78mmol) 的乙腈溶液 (5mL) 中。添加二乙醚 (50mL), 并将所得灰白色固体过滤并用二乙醚洗涤至pH约7。减压干燥固体, 得到2.48g的WP1732。产率为67%。¹H NMR (600MHz, DMSO, δ) ppm: 8.18 (s, 1H), 8.07 (dd, ¹H, J=J=7.86Hz), 8.01 (s, 1H), 7.86 (d, 1H, J=7.44Hz), 7.68 (d, 1H, J=8.28Hz), 7.26 (d, 2H, J=8.88Hz), 6.88 (d, 2H, J=8.8Hz), 6.15 (s, 4H), 4.09 (dd, 2H, J=4.74Hz, J=4.38Hz), 3.74 (dd, 2H, J=J=4.55Hz), 3.64 (dd, 2H, J=J=5.28Hz), 3.50-2.80 (m, 8H), 2.74 (bs, 2H), 2.67 (bs, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 0.69 (t, 6H, J=7.32)。

[0245] 合成的咖啡酸衍生物的生物学评估

[0246] i. 细胞培养

[0247] 胶质母细胞瘤U87和胰腺癌细胞系AsPc-1、Panc-1、Colo357-FG和Colo357-L3.6在含有10%胎牛血清 (FBS)、100mg/ml链霉素和100IU/ml青霉素的DMEM中维持于37°C 5% CO₂。

[0248] 将肿瘤细胞系在含有10%胎牛血清 (FBS)、100μg/ml链霉素和100IU/ml青霉素的DMEM中维持于37°C 5% CO₂。

[0249] AsPc-1: 一种人胰腺肿瘤细胞系, 由患有经组织病理学确诊的胰头腺癌患者的腹

水建立。参见Chen et al., (1982)。

[0250] Panc-1:一种上皮样细胞系,起源于人胰腺导管细胞来源的癌。Lieber et al. (1975)。

[0251] Colo357源自胰腺腺癌的转移。参见Morgan et al. (1980)。

[0252] Colo357-FG和Colo357-L3:Colo357-FG是一种快速生长的变体,在皮下植入和生长后,有58%的裸鼠产生了局部淋巴结转移。脾脏内植入肿瘤细胞后,有64%的裸鼠发生了肝转移,有43%的裸鼠发生了肺转移。参见Vezeridis et al. (1990)。

[0253] Colo357-L3.5,通过人胰腺癌细胞系通过裸鼠肝脏的系列传代建立。参见Vezeridis et al. (1992)。

[0254] WM793人黑素瘤肿瘤细胞系用于不同进展阶段,并用于生物学和分子分析。参见Satyamoorthy et al. (1997)。

[0255] ii. 细胞毒性测定

[0256] 对于细胞毒性测定,将1,500个肿瘤细胞在完全培养基中接种到96孔平底组织培养板中(参见表2和表3)。20小时后,加入含有不同浓度的本文公开的化合物的新鲜培养基。72小时后,通过使用MTS测定法(Promega CellTiter AQ Non-Radioactive Cell Proliferation Assay kit, Madison, WI, USA),通过用96孔板读数器测量490nm处的吸光度来对细胞数进行计数。数据表示为IC₅₀值,该值来自于八次测量的相对增殖抑制+SD。在DMSO存在下的细胞数取为100%。

[0257] 表2. WP化合物在肿瘤细胞系中的细胞毒性

化合物	细胞系 (IC ₅₀ [μ M])	
	Colo357-FG	MDA-PATC-53
WP 1066	2.1	2.4
WP 1721	1.1	1.1
WP 1722	1.2	1.1
[0258] WP 1793	0.8	1.0
WP 1794	0.6	0.9
WP 1723	1.2	1.4
WP 1724	2.8	3.5
WP 1727	2.2	3.0
WP 1731	1.5	1.8

[0259]

WP 1732	2.6	1.8
WP 1733	0.95	1.1
WP 1734	1.5	1.6
WP 1735	1.2	1.0
WP 1736	1.7	2.9

[0260] 表3.WP1732和WP1066的细胞毒性比较

[0261]

肿瘤	细胞系	IC ₅₀ [μ M]	
		WP1066	WP1732
GBM	LNZ-428	1.5	2.3
GBM	D423		1.4
GBM	D423 enol		2.5
GBM	LN319		2.8
GBM	D423		1.4
GBM	D423 enol		2.5
GBM	LN319		2.8
GBM	U87MG	1.7	1.8
Panc	Colo357-FG	2.0	2.6
Panc	MDA-PATC-53	2.4	1.8
Panc	MIA-PaCa-2	1.7	1.6
Panc	SU.86.86	2.5	1.5
Panc	MDA-PATC-148		1.9
Panc	MDA-PATC-153		2.6
Panc	MDA-PATC-108	2.4	1.6

	肿瘤	细胞系	IC ₅₀ [μM]	
			WP1066	WP1732
	CTCL	HH	2.3	3.2
	CTCL	HuT78	1.9	2.9
	骨髓瘤	HD2	1.7	3.8
	黑素瘤	WM35	1.3	2.3
	黑素瘤	A375	1.5	1.1
[0262]	黑素瘤	SK-MEL-28	2.0	1.8
	黑素瘤	WM793	2.1	1.8
	室管膜瘤	BT-58	1.8	1.8
	卵巢的	Ovcar-5	1.7	1.7
	前列腺的	PC3	2.3	1.4
	乳腺的	4T1	4.4	4.5
	乳腺的	231-MB	1.2	1.5
	乳腺的	231	4.8	2.8
	乳腺的	BT483	4.2	2.3

[0263] *****

[0264] 根据本公开内容,无需过度实验即可制备和实施本文公开和要求保护的所有化合物、组合物和/或方法。尽管已经根据优选实施方案描述了本公开的化合物、组合物和方法,但是对于本领域技术人员显而易见的是,在不背离本公开的概念、精神和范围的情况下,可以将对本文公开的组合物和/或方法以及该方法的步骤或顺序施加改变。更具体地,显而易见的是,化学和生理相关的某些试剂可以代替本文所述的试剂,同时将获得相同或相似的结果。对于本领域技术人员显而易见的所有这些类似的替代和修改都被认为在所附权利要求所限定的本公开的精神、范围和概念之内。

[0265] 参考文献

[0266] 下列参考文献在一定程度上提供了补充本文给出细节的示例性的程序性的或其他细节,并通过引用明确地并入本文:

[0267] 美国专利6,426,366

[0268] 美国专利7,745,468

[0269] 美国专利8,143,412

- [0270] 美国专利8,779,151
- [0271] 美国专利申请公开2003/0013748
- [0272] Alas and Bonavida, *Clin. Cancer Res.*, 9(1):316-26, 2003.
- [0273] Bharti et al., *J. Immunol.*, 171(7):3863-3871, 2003.
- [0274] Burdelya et al., *Mol. Cancer Ther.*, 1(11):893-9, 2002.
- [0275] Catlett-Falcone et al., *Immunity*, 10(1):105-15, 1999.
- [0276] Constantin et al., *Eur. J. Immunol.*, 28(11):3523-9, 1998.
- [0277] Kerr et al., *FEBS Lett.*, 546(1):1-5, 2003.
- [0278] Koning et al., *Toxicol. Lett.*, 206(1):54-59, 2011.
- [0279] Kondo, et al., *Oncogene*, 26(17):2435-44, 2007.
- [0280] Meydan et al., *Nature*, 379(6566):645-8, 1996.
- [0281] Reagan-Shaw et al., *FASEB J.*, 22(3):659-661, 2008.
- [0282] Verma et al., *Cancer Metastasis Rev.*, 22(4):423-34, 2003.
- [0283] Yu and Jove, *Nature Rev. Cancer*, 4(2):97-105, 2004.