



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 105829321 B

(45)授权公告日 2018.01.09

(21)申请号 201480069743.2

C07D 491/22(2006.01)

(22)申请日 2014.12.22

C07D 471/04(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

C07D 471/14(2006.01)

申请公布号 CN 105829321 A

A61K 31/4353(2006.01)

A61K 31/4375(2006.01)

(43)申请公布日 2016.08.03

A61P 35/00(2006.01)

(30)优先权数据

A61P 29/00(2006.01)

61/922,227 2013.12.31 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

(56)对比文件

EP 1719771 A1,2006.11.08,

2016.06.20

WO 2012/135944 A1,2012.10.11,

(86)PCT国际申请的申请数据

L. Vargas et al..“Inhibitors of BTK

PCT/US2014/071846 2014.12.22

and ITK: State of the New Drugs for

(87)PCT国际申请的公布数据

Cancer, Autoimmunity and Inflammatory

W02015/102990 EN 2015.07.09

Diseases”.《Scandinavian Journal of

(73)专利权人 靳博涵

页.

地址 美国加利福尼亚州

Anna Maria Almerico et al..“A3

(72)发明人 靳博涵

adenosine receptor: Homology modeling and

(74)专利代理机构 北京市铸成律师事务所

3D-QSAR studies”.《Journal of Molecular

11313

Graphics and Modelling》.2013,第42卷第60-

代理人 郝文博 郝名悦

72页.

审查员 马冲

(51)Int.Cl.

C07D 491/147(2006.01)

权利要求书3页 说明书33页

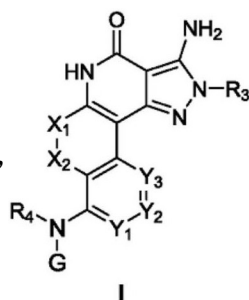
(54)发明名称

用于治疗癌症和炎症疾病的化合物

(57)摘要

本发明涉及可用于治疗和/或预防多种病状的新型化合物及其药物组合物。本发明还提供了制备此类化合物和组合物的方法及其使用方法。

1. 一种式I化合物,



或其药学上可接受的盐,其中:

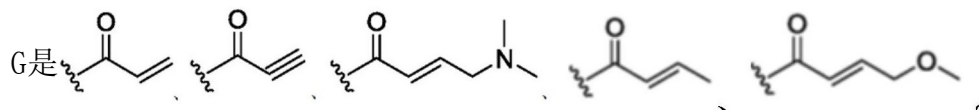
X₁和X₂独立地选自O或CR₁R₂;其中R₁和R₂独立地选自H、卤素和C₁-C₈烷基;

Y₁、Y₂和Y₃独立地选自N或CR₁;

R₃是Ar或  其中L_a是CH₂、O、NH或S;Ar是未取代的或被C₁-C₆烷基、羟基或卤素

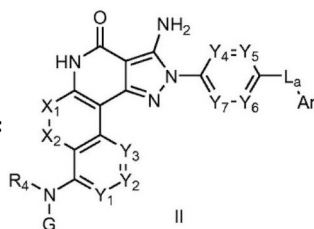
取代的苯基;

R₄独立地选自H、C₁-C₈烷基;且



2. 如权利要求1所述的化合物,其中R₄是H或甲基。

3. 式II的化合物:



或其药学上可接受的盐,其中:

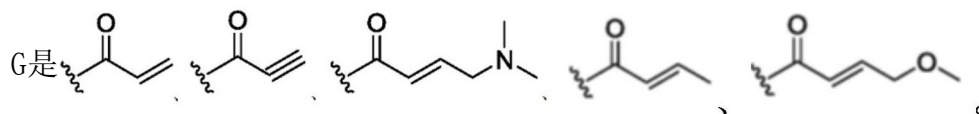
X₁和X₂独立地选自O或CR₁R₂;其中R₁和R₂独立地选自H、卤素和C₁-C₈烷基;

L_a是CH₂、O、NH或S;

Ar是未取代的或被C₁-C₆烷基、羟基或卤素取代的苯基;

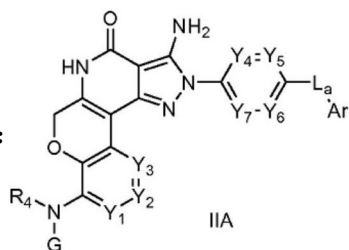
Y₁、Y₂、Y₃、Y₄、Y₅、Y₆和Y₇独立地选自N、CH或CR₁;

R₄独立地选自H、C₁-C₈烷基;且



4. 如权利要求3所述的化合物,其中R₄是H或甲基。

5. 具有式IIA的化合物:



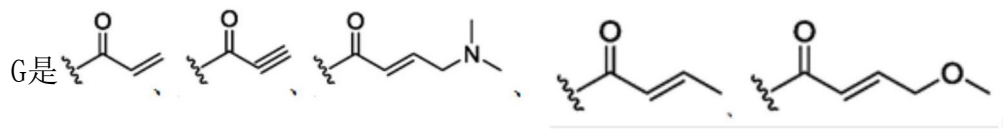
或其药学上可接受的盐,其中:

L_a是CH₂、O、NH或S;

Ar是未取代的或被C₁-C₆烷基、羟基或卤素取代的苯基;

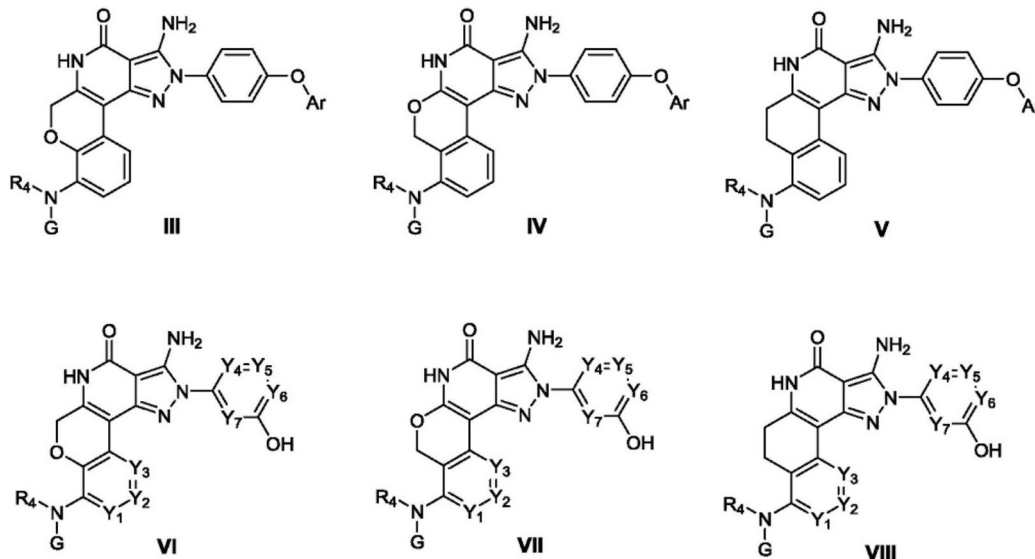
Y₁、Y₂、Y₃、Y₄、Y₅、Y₆和Y₇独立地选自N、CH或CR₁;R₁独立地选自H、卤素和C₁-C₈烷基;

R₄独立地选自H、C₁-C₈烷基；且



6. 如权利要求5所述的化合物，其中R₄是H或甲基。

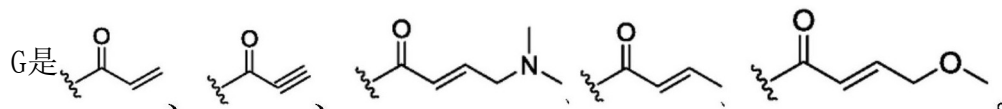
7. 具有式III、式IV、式V、式VI、式VII或式VIII的化合物：



或其药学上可接受的盐，其中：

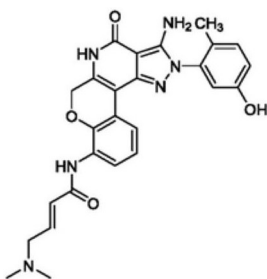
Ar是未取代的或被C₁-C₆烷基、羟基或卤素取代的苯基；Y₁、Y₂、Y₃、Y₄、Y₅、Y₆和Y₇独立地选自N、CH或CR₁；R₁独立地选自H、卤素和C₁-C₈烷基；

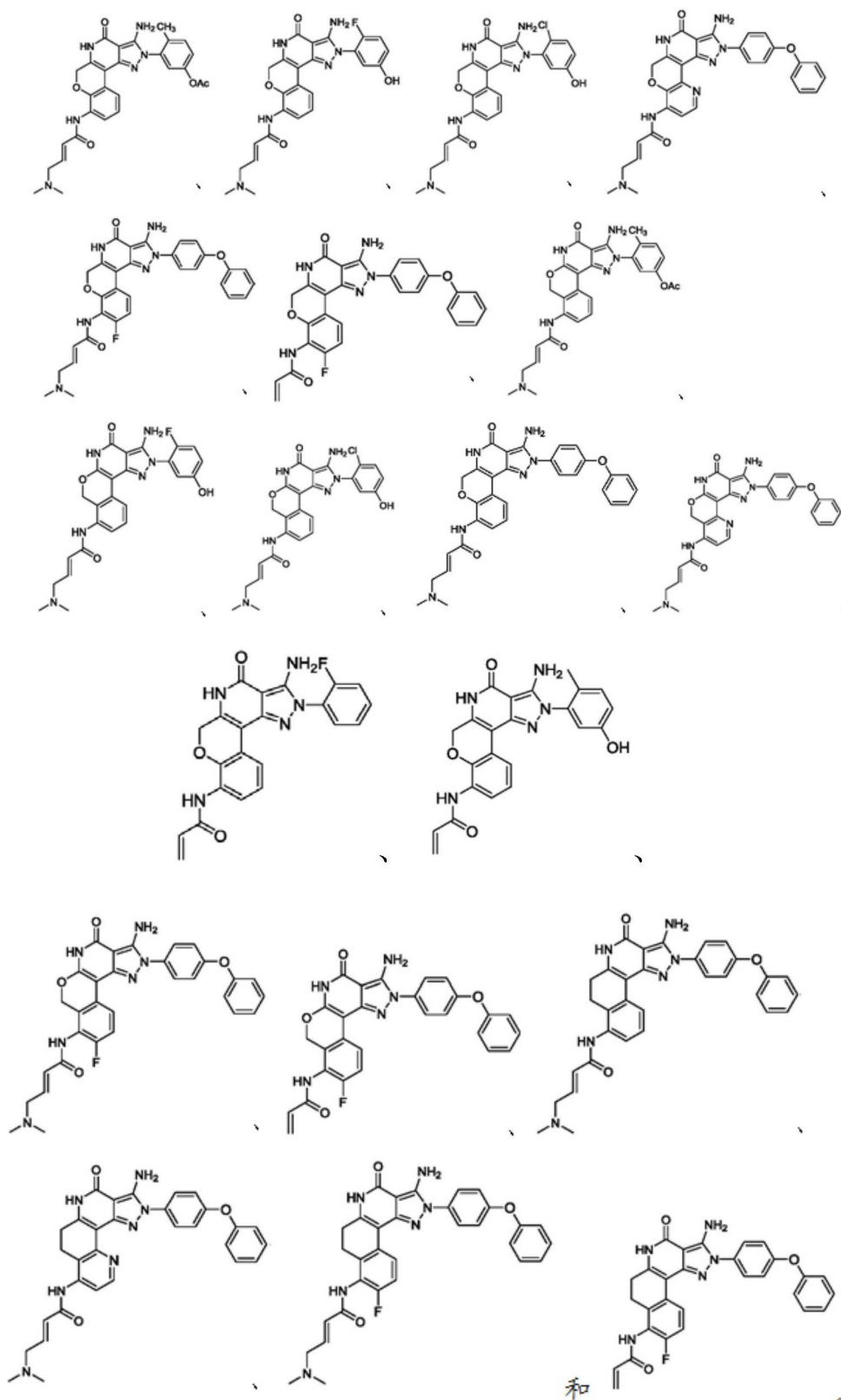
R₄独立地选自H、C₁-C₈烷基；且



8. 如权利要求7所述的化合物，其中R₄是H或甲基。

9. 具有以下结构的化合物：





10. 一种药物组合物,其包含有效量的根据权利要求1-9中任一项所述的化合物。

11. 有效量的根据权利要求1-9中任一项所述的化合物或根据权利要求10所述的组合物在制备治疗有需要的受试者的癌症或炎症疾病的药物中的用途。

用于治疗癌症和炎性疾病的化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请是2014年12月22日提交的国际申请号PCT/US2014/060468的371国家阶段，其要求2013年12月31日提交的美国临时专利申请号61/922,227的优先权，上述申请中的每个在此以全文引用的方式并入。

发明领域

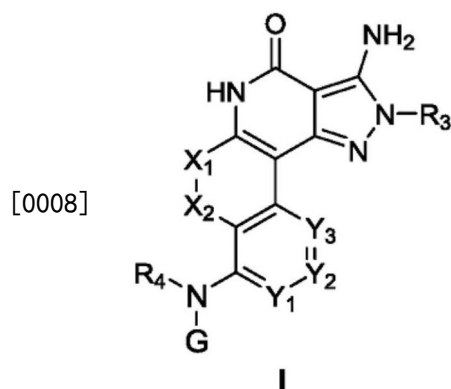
[0003] 本发明涉及可用于治疗和/或预防多种病状的新型化合物及其药物组合物。本发明还提供了制备此类化合物和组合物的方法及其使用方法。

[0004] 发明背景

[0005] 需要具有更佳受体选择性的新型药物疗法以用于治疗罹患本文所述的疾病、病症或病状或对其敏感的受试者。此外，仍需要单独或当与其他药剂组合时相对于当前可用的那些疗法具有一种或多种改良性质(诸如安全性概况、功效或物理性质)的新型药物。

[0006] 发明概述

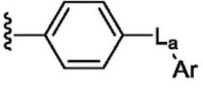
[0007] 在不同的实施方案中，本文提供了式I化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、类似物、前药、异构体或互变异构体：



[0009] 其中：

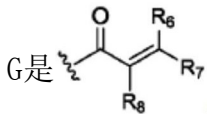
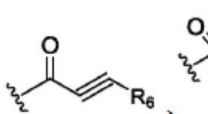
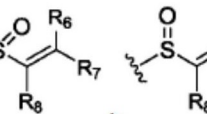
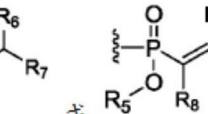

[0010] X_1 和 X_2 独立地选自O、 NR_1 或 CR_1R_2 ；其中 R_1 和 R_2 独立地选自H、卤素、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基和杂烷基、取代的或未取代的 C_3 - C_6 环烷基和杂环烷基；且 R_1 和 R_2 可以接合以形成环；

[0011] Y_1 、 Y_2 和 Y_3 独立地选自N、CH或 CR_1 ；

[0012] R_3 是Ar或，其中 L_a 是 CH_2 、O、NH或S；Ar是取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂芳基；

代的或未取代的杂芳基；

[0013] R_4 和 R_5 独立地选自H、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基；

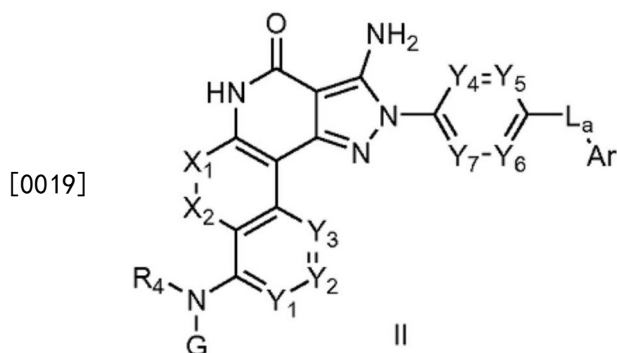
[0014] G是、、、或；其中

[0015] (a) R_7 和 R_8 是H; R_6 是H、取代的或未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代的或未取代的 C_1 - C_4 杂烷基、 C_1 - C_8 烷基氨基烷基、 C_1 - C_8 羟基烷基氨基烷基、 C_1 - C_8 烷氧基烷基氨基烷基、取代的或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基 C_3 - C_6 环烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 杂环烷基、取代的或未取代的杂芳基、 C_1 - C_4 烷基(芳基)、 C_1 - C_4 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_8 烷基醚、 C_1 - C_8 烷基酰胺或 C_1 - C_4 烷基(C_2 - C_8 杂环烷基);

[0016] (b) R_6 和 R_8 是H; R_7 是H、取代的或未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代的或未取代的 C_1 - C_4 杂烷基、 C_1 - C_8 烷基氨基烷基、 C_1 - C_8 羟基烷基氨基烷基、 C_1 - C_8 烷氧基烷基氨基烷基、取代的或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基 C_3 - C_6 环烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 杂环烷基、取代的或未取代的杂芳基、 C_1 - C_4 烷基(芳基)、 C_1 - C_4 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_8 烷基醚、 C_1 - C_8 烷基酰胺或 C_1 - C_4 烷基(C_2 - C_8 杂环烷基);或

[0017] (c) R_7 和 R_8 合起来形成键; R_6 是取代的或未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代的或未取代的 C_1 - C_4 杂烷基、 C_1 - C_8 烷基氨基烷基、 C_1 - C_8 羟基烷基氨基烷基、 C_1 - C_8 烷氧基烷基氨基烷基、取代的或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基 C_3 - C_6 环烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 杂环烷基、取代的或未取代的杂芳基、 C_1 - C_4 烷基(芳基)、 C_1 - C_4 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_8 烷基醚、 C_1 - C_8 烷基酰胺或 C_1 - C_4 烷基(C_2 - C_8 杂环烷基)。

[0018] 在不同的实施方案中,本文提供了式II化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、类似物、前药、异构体或互变异构体:

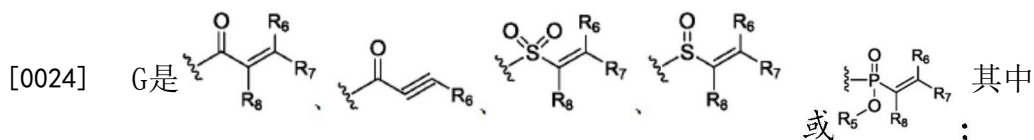


[0020] 其中:

[0021] X_1 和 X_2 独立地选自O、 NR_1 或 CR_1R_2 ;其中 R_1 和 R_2 独立地选自H、卤素、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基和杂烷基、取代的或未取代的 C_3 - C_6 环烷基和杂环烷基;且 R_1 和 R_2 可以接合以形成环;

[0022] Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 Y_5 、 Y_6 和 Y_7 独立地选自N、CH或 CR_1 ;

[0023] R_4 和 R_5 独立地选自H、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基;

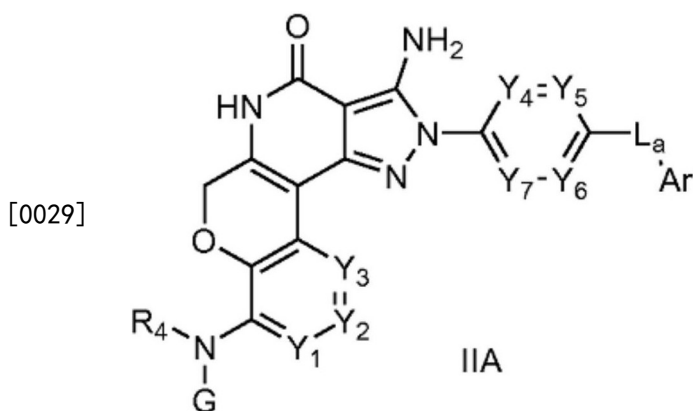


[0025] (a) R_7 和 R_8 是H; R_6 是H、取代的或未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代的或未取代的 C_1 - C_4 杂烷基、 C_1 - C_8 烷基氨基烷基、 C_1 - C_8 羟基烷基氨基烷基、 C_1 - C_8 烷氧基烷基氨基烷基、取代的或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基 C_3 - C_6 环烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 杂环烷基、取代的或未取代的杂芳基、 C_1 - C_4 烷基(芳基)、 C_1 - C_4 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_8 烷基醚、 C_1 - C_8 烷基酰胺或 C_1 - C_4 烷基(C_2 - C_8 杂环烷基);

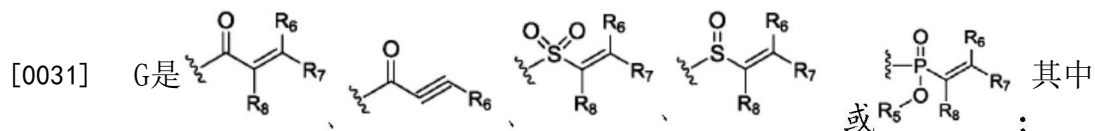
[0026] (b) R_6 和 R_8 是H; R_7 是H、取代的或未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代的或未取代的 C_1 - C_4 杂烷基、 C_1 - C_8 烷基氨基烷基、 C_1 - C_8 羟基烷基氨基烷基、 C_1 - C_8 烷氧基烷基氨基烷基、取代的或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基 C_3 - C_6 环烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 杂环烷基、取代的或未取代的杂芳基、 C_1 - C_4 烷基(芳基)、 C_1 - C_4 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_8 烷基醚、 C_1 - C_8 烷基酰胺或 C_1 - C_4 烷基(C_2 - C_8 杂环烷基);或

[0027] (c) R_7 和 R_8 合起来形成键; R_6 是取代的或未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代的或未取代的 C_1 - C_4 杂烷基、 C_1 - C_8 烷基氨基烷基、 C_1 - C_8 羟基烷基氨基烷基、 C_1 - C_8 烷氧基烷基氨基烷基、取代的或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基 C_3 - C_6 环烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 杂环烷基、取代的或未取代的杂芳基、 C_1 - C_4 烷基(芳基)、 C_1 - C_4 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_8 烷基醚、 C_1 - C_8 烷基酰胺或 C_1 - C_4 烷基(C_2 - C_8 杂环烷基)。

[0028] 本文还提供了式IIA化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、类似物、前药、异构体或互变异构体:



[0030] 其中 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 Y_5 、 Y_6 和 Y_7 独立地选自N、CH或 CR_1 ; R_4 和 R_5 独立地选自H、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基;



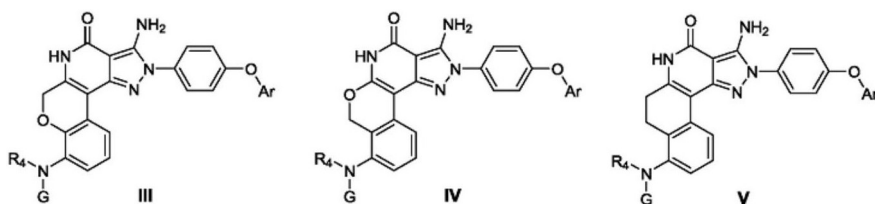
[0032] R_7 和 R_8 是H; R_6 是H、取代的或未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代的或未取代的 C_1 - C_4 杂烷基、 C_1 - C_8 烷基氨基烷基、 C_1 - C_8 羟基烷基氨基烷基、 C_1 - C_8 烷氧基烷基氨基烷基、取代的或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基 C_3 - C_6 环烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 杂环烷基、取代的或未取代的杂芳基、 C_1 - C_4 烷基(芳基)、 C_1 - C_4 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_8 烷基醚、 C_1 - C_8 烷基酰胺或 C_1 - C_4 烷基(C_2 - C_8 杂环烷基);

[0033] R_6 和 R_8 是H; R_7 是H、取代的或未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代的或未取代的 C_1 - C_4 杂烷基、 C_1 - C_8 烷基氨基烷基、 C_1 - C_8 羟基烷基氨基烷基、 C_1 - C_8 烷氧基烷基氨基烷基、取代的或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基 C_3 - C_6 环烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的 C_2 - C_8 杂环烷基、取代的或未取代的杂芳基、 C_1 - C_4 烷基(芳基)、 C_1 - C_4 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_8 烷基醚、 C_1 - C_8 烷基酰胺或 C_1 - C_4 烷基(C_2 - C_8 杂环烷基);或

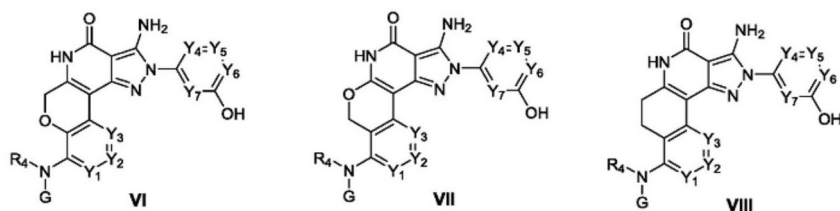
[0034] R_7 和 R_8 合起来形成键; R_6 是取代的或未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代的或未取代的 C_1 - C_4 杂烷基、 C_1 - C_8 烷基氨基烷基、 C_1 - C_8 羟基烷基氨基烷基、 C_1 - C_8 烷氧基烷基氨基烷基、取代的或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基 C_3 - C_6 环烷基、取代的或未取代的芳基、

取代的或未取代的C₂-C₈杂环烷基、取代的或未取代的杂芳基、C₁-C₄烷基(芳基)、C₁-C₄烷基(杂芳基)、C₁-C₈烷基醚、C₁-C₈烷基酰胺或C₁-C₄烷基(C₂-C₈杂环烷基)。

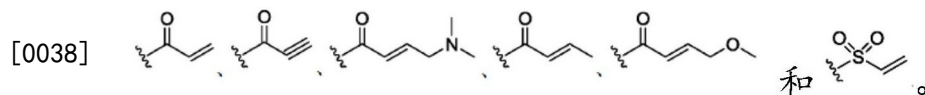
[0035] 在其他或可替代的实施方案中,式(I和II)化合物(I和II)具有式(III-VIII)的以下结构



[0036]

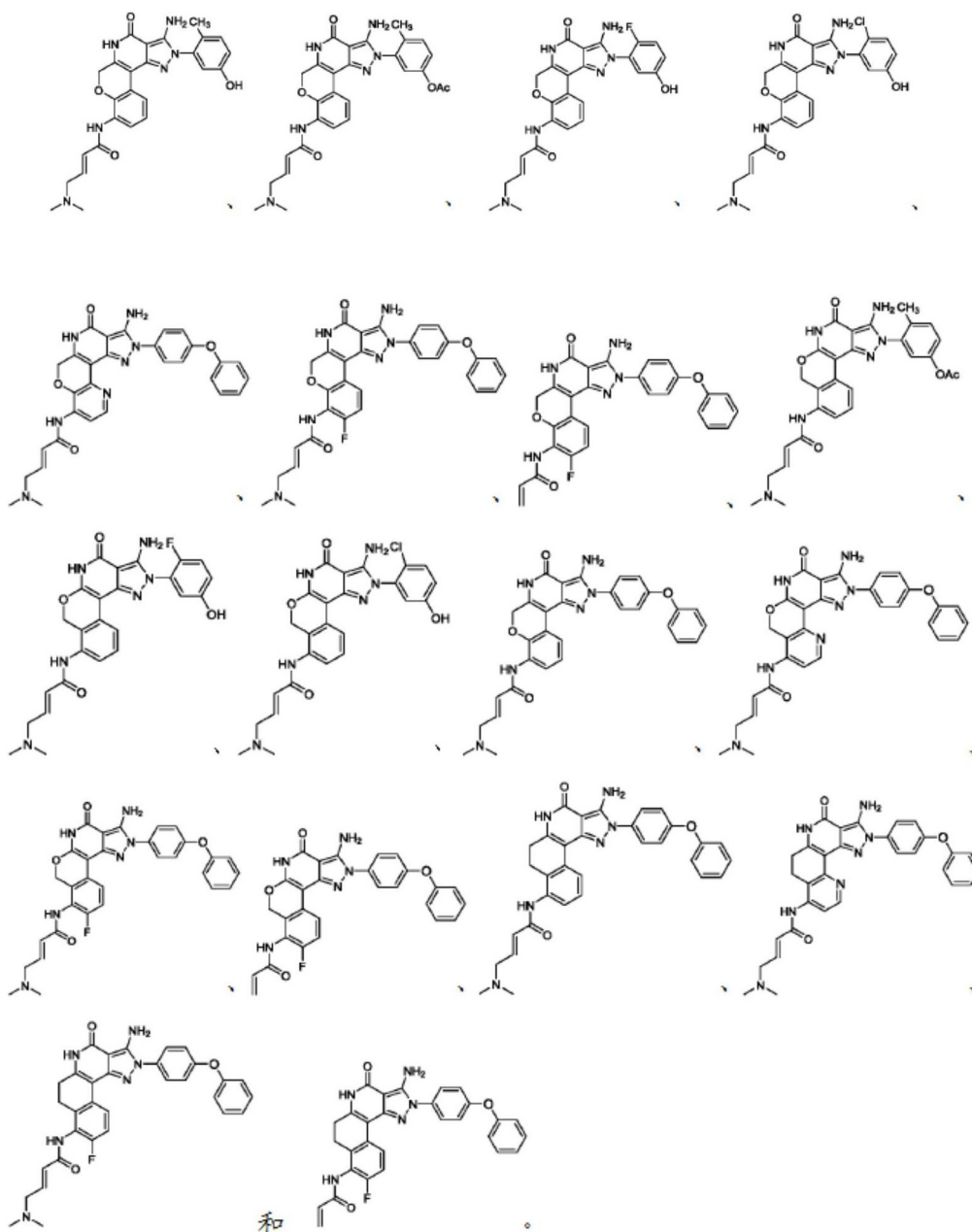


[0037] 在另外或可替代的实施方案中,R₄是H或甲基;且G选自以下:



[0039] 在一些特定实施方案中,所述化合物具有以下结构或其药学上可接受的盐、溶剂合物、类似物、前药、异构体或互变异构体:

[0040]



[0041] 本文还提供了药物组合物,其包含治疗有效量的式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、类似物、前药、异构体或互变异构体与至少一种选自药学上可接受的稀释剂、药学上可接受的赋形剂和药学上可接受的载体的药学上可接受的非活性成分。

[0042] 附图和以下描述中阐述了其他实施方案的细节。所述实施方案的其它特征、目标和优点将由附图和详述及权利要求书中显而易见。

[0043] 发明详述

[0044] 提供了公开的实施方案的以上描述以使得本领域的技术人员能够实施或使用本发明。对这些实施方案的不同修改对于本领域的技术人员将容易地显而易见,并且本文描述的一般原则可以在不背离本发明的精神或范围的情况下应用于其它实施方案中。因此,应理解,本文呈现的描述和附图代表了目前优选的本发明实施方案,并因此代表了本发明在广义上涵盖的主题。还应理解,本发明的范围完全涵盖了对本领域技术人员可能显而易

见的其它实施方案,并且相应地不限制本发明的范围。

[0045] 可通过多种程序制备本发明的化合物,其中一些描述如下。除非另外指明,否则所有取代基都如先前所定义。每一步骤的产物可通过常规方法(包括萃取、蒸发、沉淀、色谱、过滤、研碎、结晶等)回收。该程序可能需要保护某些基团,例如羟基、氨基或羧基基团,以将不需要的反应减至最小。保护基的选择、使用和去除是为人熟知的并且被理解为标准做法,例如T.W.Greene和P.G.M.Wuts in *Protective Groups in Organic Chemistry* (John Wiley和Sons,1991)。

[0046] 某些示例性术语

[0047] 除非另外定义,否则本文中使用的所有技术和科学术语都具有与要求保护的主体所属领域技术人员通常理解的相同的含义。在本文中术语有多个定义的情况下,以本节中的定义为准。当提及URL或其它此类标识或地址时,应理解,此类标识可能变化并且因特网上的具体信息可能变化不定,但可以通过检索因特网来找到等效的信息。其参考文献证明了此类信息的可用性和公众传播性。

[0048] 应理解,上述一般描述和以下详述仅为示例性和说明性的而不限制要求保护的任主题。在本申请中,除非另外特别指明,否则单数的使用包括复数。必须指出,除非上下文另外明确指出,否则如本说明书和随附权利要求书所指定,单数形式“一个”、“一种”和“所述/该”包括复数个指代物。在本申请中,除非另外指明,否则使用“或”意指“和/或”。此外,使用术语“包括(including)”以及其它形式,诸如“包括(include)”/“包括(includes)”和“包括(included)”不具限制性。

[0049] 本文使用的章节标题仅用于编排目的,不应被视为限制所描述的主题。本申请中引用的所有文件或文件的一部分包括但不限于专利、专利申请、论文、书籍、手册及专著,出于任何目而在此以全文引用的方式明确并入明确并入。

[0050] 标准化学术语的定义可见于参考著作中,包括Carey和Sundberg“ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY增刊第4版”A卷(2000)和B卷(2001),Plenum Press,New York。除非另外指明,否则采用在本领域技术范围内的质谱、NMR、HPLC、蛋白质化学、生物化学、重组DNA技术和药理学的常规方法。除非提供了特定定义,否则结合本文所述的分析化学、合成有机化学及医学和药物化学采用的命名法及其实验程序和技术是本领域已知的那些。标准技术可用于化学合成、化学分析、药物制备、配制和递送及患者的治疗。反应和纯化技术可例如使用制造商规范的试剂盒或如本领域通常完成或如本文所述进行。上述技术和程序可通常由本领域熟知和如在本说明书全文中引用和讨论的各种通用和更具体的参考文献中所述的常规方法进行。

[0051] 应理解,本文所述的方法和组合物不限于本文所述的具体方法、方案、细胞系、构建体和试剂,并因而可变化。还应理解,本文所用的术语是仅出于描述具体实施方案的目的,并不意在限制本文所述的方法和组合物的范围。

[0052] 如本文所用,C₁-C_x包括C₁-C₂、C₁-C₃...C₁-C_x。

[0053] “烷基”基团是指脂族烃基团。烷基部分可为“饱和烷基”基团,其意指其不含有任何烯烃或炔烃部分。烷基部分还可为“不饱和烷基”部分,其意指其含有至少一个烯烃或炔烃部分。“烯烃”部分是指由至少两个碳原子和至少一个碳-碳双键组成的基团,并且“炔烃”部分是指由至少两个碳原子和至少一个碳-碳三键组成的基团。烷基部分无论是饱和还是

不饱和的可为支链、直链或环状的。根据结构,烷基基团可为单价基团或二价基团(即亚烷基基团)。

[0054] “烷基”部分可具有1至10个碳原子(无论其何时在本文中出现,数值范围诸如“1至10”是指给定范围内的每个整数;如“1至10个碳原子”意指烷基基团可由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子等、至多并包括10个碳原子组成,尽管本定义还涵盖出现其中未指定数值范围的术语“烷基”)。烷基基团还可为具有1至6个碳原子的“低级烷基”。

[0055] 本文所述的化合物的烷基基团可被命名为“C₁-C₄烷基”或类似名称。仅举例来说,“C₁-C₄烷基”表明在烷基链中存在一至四个碳原子,即烷基链选自由以下组成的组:甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。典型的烷基基团包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基、乙炔基、丙炔基、丁炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

[0056] “烷氧基”基团是指(烷基)O—基团,其中烷基如本文所定义。“低级烷氧基”具有1至6个碳原子。

[0057] 术语“烯基”是指以下类型的烷基基团,其中该烷基基团的前两个原子形成不是芳族基团的一部分的双键。即,烯基基团以原子—C(R)=CR₂开始,其中R是指烯基基团的其余部分,其可为相同或不同的。烯基基团的非限制性实例包括—CH=CH₂、—C(CH₃)=CH₂、—CH=CHCH₃和—C(CH₃)=CHCH₃。烯基部分可为支链、直链或环状的(在这种情况下,其还被称为“环烯基”基团)。根据结构,烯基基团可为单价基团或二价基团(即亚烯基基团)。“低级烯基”在链中具有2至6个碳原子。

[0058] 术语“烷基胺”是指—N(烷基)_xH_y基团,其中烷基如本文所定义并且x和y选自组x=1、y=1和x=2、y=0。当x=2时,烷基基团与其连接的氮原子一起可任选地形成杂环环系统。

[0059] “酰胺”是具有式—C(=O)NHR或—NHC(=O)R的化学部分,其中R选自由以下组成的组:烷基、环烷基、芳基、杂芳基(通过环碳键合)和杂脂环基(通过环碳键合)。酰胺可为连接至本文所述的化合物诸如例如式(I)化合物的氨基酸或肽分子,从而形成前药。本文所述的化合物上的任何胺或羧基侧链可被酰胺化。制备此类酰胺的程序和特定基团为本领域技术人员已知,并可容易地见于文献来源中,诸如Greene和Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 增刊第3版, John Wiley&Sons, New York, N.Y., 1999, 其以全文引用的方式并入本文。

[0060] 术语“酯”是指具有式—COOR的化学部分,其中R选自由以下组成的组:烷基、环烷基、芳基、杂芳基(通过环碳键合)和杂脂环基(通过环碳键合)。本文所述的化合物上的任何羟基或羧基侧链可被酯化。用于制备此类酯的程序和特定基团为本领域技术人员已知,并可容易地见于文献来源中,诸如Greene和Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 增刊第3版, John Wiley&Sons, New York, N.Y., 1999, 其以全文引用的方式并入本文。

[0061] 如本文所用,术语“环”是指任何共价闭合的结构。环包括例如碳环(如芳基和环烷基)、杂环(如杂芳基和非芳族杂环)、芳香族(如芳基和杂芳基)和非芳香族(如环烷基和非芳香族杂环)。环可任选地被任性地被取代。环可为单环或多环。

[0062] 如本文所用,术语“环系统”是指一个或多于一个环。

[0063] 术语“元环”可涵盖任何环状结构。术语“元”意在表示构成环的骨架原子的数目。因此,例如环己基、吡啶、吡喃和噻喃是6-元环而环戊基、吡咯、呋喃和噻吩是5-元环。

[0064] 术语“稠合”是指其中两个或多个环共用一个或多个键的结构。

[0065] 术语“碳环的”或“碳环”是指其中形成环的每个原子是碳原子的环。碳环包括芳基和环烷基。术语因此区分碳环与其中环骨架含有至少一个不同于碳的原子(即杂原子)的杂环(“杂环的”)。杂环包括杂芳基和杂环烷基。碳环和杂环可任选地被任选地被取代。

[0066] 如本文所用,术语“芳基”是指其中形成环的每个原子是碳原子的芳族环。芳基环可由五个、六个、七个、八个、九个或多于九个碳原子形成。芳基基团可任选地被取代。芳基基团的实例包括但不限于苯基、萘基、菲基、蒽基、茚基和茛基。根据结构,芳基基团可为单价基团或二价基团(即亚芳基基团)。

[0067] 术语“环烷基”是指单环或多环非芳族基,其中形成环的每个原子(即骨架原子)是碳原子。环烷基可为饱和或部分不饱和的。环烷基基团包括具有3至10个环原子的基团。根据结构,环烷基基团可为单价基团或二价基团(如环亚烷基基团)。单环环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。“低级环烷基”具有3至8个环碳原子。

[0068] “环烷基烷基”是指被如本文所定义的环境基取代的如本文所定义的烷基。环烷基烷基包括但不限于环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基、环庚基甲基和环辛基甲基。

[0069] “环烷氧基”是指—O—(环烷基),其中环烷基如本文所定义。低级环烷氧基具有3至8个碳。

[0070] 术语“杂芳基”或可替代的“杂芳族”是指包含一个或多个选自氮、氧和硫的环杂原子的芳基基团。含N“杂芳族”或“杂芳基”部分是指其中环的骨架原子中至少一个是氮原子的芳族基团。多环杂芳基基团可为稠合或非稠合的。根据结构,杂芳基基团可为单价基团或二价基团(即杂亚芳基基团)。

[0071] 术语“杂环”是指含有一至四个各自选自O、S和N的杂原子的杂芳族和杂脂环族基团,其中每个杂环基团在其环系统中具有4至10个原子,并且附带条件是所述基团的环不含有两个相邻的O或S原子。非芳族杂环基团包括在其环系统中仅具有3个原子的基团,但芳族杂环基团在其环系统中必须具有至少5个原子。杂环基团包括苯并-稠合的环系统。

[0072] 3-元杂环基团的一个实例是吡丙啶基。4-元杂环基团的一个实例是氮杂环丁基(衍生自氮杂环丁烷)。5-元杂环基团的一个实例是噻唑基。6-元杂环基团的一个实例是吡啶基,并且10-元杂环基团的一个实例是喹啉基。

[0073] 非芳族杂环基团的实例是吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢噻喃基、哌啶子基、吗啉代、硫代吗啉代、噻噁烷基、哌嗪基、氮杂环丁基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、高哌啶基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、氧氮杂环基、二氮杂卓基、硫氮杂卓基、1,2,3,6-四氢吡啶基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吲哚啉基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二氧杂环己基、1,3-二氧杂环戊基、吡唑啉基、二噻烷基、二硫戊环基、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二氢呋喃基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、3H-吲哚基和喹嗪基。

[0074] 芳族杂环基团的实例是吡啶基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、吡咯基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、

苯丙咪唑基、苯并呋喃基、噌啉基、吡啶基、吡啶酮基、酞嗪基、哒嗪基、三嗪基、异吡啶基、蝶啶基、嘌呤基、噁二唑基、噻二唑基、呋咕基、苯并呋咕基、苯并硫代苯基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹唑啉基、喹喔啉基、茶啉基及呋喃并吡啶基。上述基团在可能的情况下可为C-连接或N-连接的。例如,衍生自吡咯的基团可为吡咯-1-基(N-连接的)或吡咯-3-基(C-连接的)。此外,衍生自咪唑的基团可为咪唑-1-基或咪唑-3-基(都是N-连接的)或咪唑-2-基、咪唑-4-基或咪唑-5-基(都是C-连接的)。杂环基团包括苯并-稠合环系统和被一个或两个氧代(=O)部分取代的环系统,诸如吡咯烷-2-酮。根据结构,杂环基团可为单价基团或二价基团(即亚杂环基团)。

[0075] “杂脂环族”或“杂环烷基”基团是指包含至少一个非碳环原子(即至少一个环原子是选自氮、氧和硫的杂原子)的环烷基基团。杂环烷基基团可与芳基或杂芳基稠合。术语杂脂环族还包括碳水化合物的所有环形式,包括但不限于单糖、二糖和寡糖。杂环烷基在环中具有2至10个碳。“低级杂环烷基”具有2至8个环碳原子。应注意当提及杂环烷基中碳原子数目时,杂环烷基的碳原子数目与构成杂环烷基的原子(包括杂原子)(即杂环烷基环的骨架原子)的总数目不同。

[0076] 术语“卤代”、“卤化物”和“卤素”意指氟代、氯代、溴代和碘代。

[0077] 术语“卤代烷基”、“卤代烯基”、“卤代炔基”和“卤代烷氧基”包括被一个或多个卤素取代的烷基、烯基、炔基和烷氧基结构。卤素可为相同,或它们可为不同。“低级卤代烷基”在链中具有1至6个碳原子。“低级卤代烯基”在链中具有2至6个碳原子。“低级卤代炔基”在链中具有2至6个碳原子。“低级卤代烷氧基”在链中具有1至6个碳原子。

[0078] 术语“氟代烷基”和“氟代烷氧基”分别包括卤代烷基基团和卤代烷氧基基团,其中卤基是氟。“低级氟代烷基”和“低级氟代烷氧基”在链中具有1至6个碳原子。

[0079] 术语“杂烷基”、“杂烯基”和“杂炔基”包括任选地被取代的烷基基、烯基基和炔基基,并且其具有一个或多个选自除碳之外的原子如氧、氮、硫、磷、硅或其组合的骨架链原子。杂原子可在杂烷基基团的任何内部位置处替代。实例包括但不限于 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 。此外,至多两个杂原子可为连续的,诸如举例来说 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 。“低级杂烷基”在链中具有1至6个碳原子。“低级杂烯基”在链中具有2至6个碳原子。“低级杂炔基”在链中具有2至6个碳原子。

[0080] 术语“键”或“单键”是指两个原子之间的化学键或当由该键连接的原子被认为是较大子结构的一部分时介于两个部分之间的化学键。

[0081] 术语“部分”是指分子的具体区段或官能基团。化学部分通常被认为嵌入分子中或附接于分子的化学实体。

[0082] “氰基”基团是指 $-\text{CN}$ 基团。

[0083] “异氰酸根”基团是指 $-\text{NCO}$ 基团。

[0084] “氰硫基异硫氰酸酯基”基团是指 $-\text{NCS}$ 基团。

[0085] “酰基”是指 $\text{RC}(=\text{O})-$ 基团。

[0086] “酰氧基”是指 $\text{RC}(=\text{O})\text{O}-$ 基团。

[0087] “烷硫基”是指--S--部分。

[0088] “亚磺酰基”或“亚砷”是指--S(=O)--部分。

[0089] “磺酰基”是指--S(=O)₂--部分。

[0090] “巯基”基团或“硫代烷氧基”或“烷硫基”是指(烷基)S--基团。

[0091] “氰硫基”基团是指--CNS基团。

[0092] 如本文所用,单独出现而未指定数目的取代基“R”是指选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基(通过环碳键合)和非芳族杂环(通过环碳键合)的取代基。

[0093] 术语“任选地被取代的”或“取代的”意为提及的基团可被一个或多个另外的基团取代,该基团单独且独立地选自C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、芳基、杂芳基、C₂-C₆杂脂环族、羟基、C₁-C₆烷氧基、芳基氧基、C₁-C₆烷硫基、芳硫基、C₁-C₆烷基亚砷、芳基亚砷、C₁-C₆烷基砷、芳基砷、氰基、卤代、C₂-C₈酰基、C₂-C₈酰氧基、硝基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆氟代烷基和氨基,包括C₁-C₆烷基氨基,及其被保护的衍生物。

[0094] 仅举例来说,任选的取代基可为L^SR^S,其中每个L^S独立地选自键、--O--、--C(=O)--、--S--、--S(=O)--、--S(=O)₂--、--NH--、--NHC(=O)--、--C(=O)NH--、S(=O)₂NH--、--NHS(=O)₂--、--OC(=O)NH--、--NHC(=O)O--、--(C₁-C₆烷基)-或--(C₂-C₆烯基)-;并且每个R^S独立地选自H、(C₁-C₄烷基)、(C₈-C₈环烷基)、杂芳基、芳基和C₁-C₆杂烷基。任选地被取代的非芳族基团可被一个或多个氧代(=O)取代。可形成上述取代基的保护衍生物的保护基为本领域技术人员所知。

[0095] 本文呈现的化合物可具有一个或多个立体中心,并且每个中心可以R或S构型存在。本文呈现的化合物包括所有非对映异构体、对映异构体和差向异构体形式以及其适当的混合物。如果需要,立体异构体可通过本领域已知的方法获得,诸如例如通过手性色谱柱或立体选择性合成分离单独的立体异构体。

[0096] 本文所述的方法和制剂包括使用具有式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII的任一个的结构的化合物的N-氧化物、晶型(也称为多晶型物)或药学上可接受的盐以及这些化合物的具有相同类型活性的活性代谢物。在一些情形下,化合物可作为互变异构体存在。所有互变异构体被包含在本文呈现的化合物的范围内。此外,本文所述的化合物可以非溶剂合物以及溶剂合物形式与诸如水、乙醇等药学上可接受的溶剂存在。本文呈现的化合物的溶剂合物形式也被视为在本文中公开。

[0097] 如本文所用,术语“可接受的”在关于制剂、组合物或成分时意指对经治疗的受试者的一般健康状况不具有持续的不利影响。

[0098] 如本文所用,通过施用特定化合物或药物组合物改善特定疾病、病症或病状的症状是指可归因于该化合物或组合物的施用或与其相关的任何严重程度减轻、发作延缓、进展减缓或持续时间缩短,其无论是永久性还是暂时性、持续还是瞬时。

[0099] 如本文所用的术语“调节”意指直接或间接与靶标相互作用以改变靶标的活性,包括仅举例来说增强靶标的活性、抑制靶标的活性、限制靶标的活性或延长靶标的活性。

[0100] 如本文所用,术语“调节剂”是指改变分子活性的化合物。例如,与在不存在调节剂的情况下的活性的量值相比,调节剂可引起分子的某些活性的量值增加或减少。在某些实施方案中,调节剂是降低了分子的一种或多种活性的量值的抑制剂。在某些实施方案中,抑制剂完全防止了分子的一种或多种活性。在某些实施方案中,调节剂是增高了分子的至少

一种活性的量值的活化剂。在某些实施方案中,调节剂的存在产生了在不存在调节剂的情况下并不存在的活性。

[0101] 如本文所用,术语“靶标活性”是指能够由选择性调节剂调节的生物活性。某些示例性靶标活性包括但不限于结合亲和力、信号转导、酶促活性、肿瘤生长、炎症或炎症相关的过程,及改善一种或多种与疾病或病状相关的症状。

[0102] 如本文所用的术语“癌症”是指倾向于以不可控方式增殖并且在一些情况下倾向于转移(扩散)的细胞的异常生长。癌症的类型包括但不限于实体瘤(诸如膀胱肿瘤、肠肿瘤、脑肿瘤、乳房肿瘤、子宫内膜肿瘤、心脏肿瘤、肾肿瘤、肺肿瘤、淋巴组织肿瘤(淋巴瘤)、卵巢肿瘤、胰腺肿瘤或其它内分泌器官(甲状腺)肿瘤、前列腺肿瘤、皮肤肿瘤(黑素瘤)或血液肿瘤(诸如白血病)的那些。参加Ding X Z等,Anticancer Drugs.2005年6月;16(5):467-73.Review;Chen X等,Clin Cancer Res.2004年10月1日;10(19):6703-9,其各自以引用的方式整体并入本文。

[0103] 如本文所用的术语“载体”是指促进将化合物并入细胞或组织中的相对无毒的化合物或试剂。

[0104] 如本文所用的术语“共施用”等意指涵盖向单个患者施用所选的治疗剂,并且意在包括其中通过相同或不同的施用途径或在相同或不同的时间施用药剂的治疗方案。

[0105] 术语“稀释剂”是指用于在递送之前稀释目标化合物的化合物。稀释剂还可用于稳定化合物,因为它们可提供更稳定的环境。溶于缓冲溶液中的盐(其还可提供pH对照或维持)在本领域中用作稀释剂,包括但不限于磷酸盐缓冲盐水溶液。

[0106] 如本文所用的术语“有效量”或“治疗有效量”是指施用的试剂或化合物的足以在一定程度上减轻正在治疗的疾病或病状的一种或多种症状的量。结果可能是疾病的体征、症状或病因的减少和/或减轻,或者任何其它所需的生物系统改变。例如,对于治疗用途,“有效量”是提供临床上显著的疾病症状减少所需的包含如本文所述的化合物的组合物的量。在任何个别情况下,适当的“有效”量可使用技术诸如剂量递增研究确定。

[0107] 如本文所用的术语“增强(enhance)”或“增强(enhancing)”意指所需效果的效力或持续时间的增加或延长。因此,就增强治疗剂作用而言,术语“增强”是指在效力或持续时间方面能够增加或延长其它治疗剂对系统的效果。如本文所用的“增强有效量”是指适于增强另一种治疗剂在所需系统中的效果的量。

[0108] 术语“试剂盒”和“制品”用作同义词。

[0109] 本文所公开的化合物的“代谢物”是当化合物被代谢时形成的此化合物的衍生物。术语“活性代谢物”是指当化合物被代谢时形成的该化合物的生物活性衍生物。如本文所用的术语“被代谢”是指生物体改变特定物质的过程(包括但不限于水解反应和由酶催化的反应)的总和。因此,酶可对化合物产生特定的结构改变。例如,细胞色素P450催化了多种氧化和还原反应而尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶催化了经活化的葡萄糖醛酸分子转移至芳族醇、脂族醇、羧酸、胺和游离巯基基团。关于代谢的另外信息可从The Pharmacological Basis of Therapeutics,第9版,McGraw-Hill(1996)获得。本文公开的化合物的代谢物可通过向宿主施用化合物并分析来自于该宿主的组织样本或者通过在体外孵育化合物与肝细胞并分析所得化合物加以鉴定。两种方法是本领域都是熟知的。

[0110] 如本文所用的“药学上可接受的”是指诸如载体或稀释剂之类的材料不会废除化

合物的生物活性或性质且相对无毒,即,该材料可施用给个体而不引起不利的生物学效果或以有害方式与包含其的组合物的任何组分相互作用。

[0111] 术语“药学上可接受的盐”是指不对施用其的生物体造成显著刺激且不会废除化合物的生物活性和性质的化合物制剂。

[0112] 术语“受试者”或“患者”涵盖了哺乳动物和非哺乳动物。哺乳动物的实例包括但不限于哺乳动物类的任何成员:人,非人灵长类诸如黑猩猩及其它猿类和猴类;农场动物,诸如牛、马、绵羊、山羊、猪;家养动物,诸如兔、狗和猫;实验室动物,包括啮齿科动物,诸如大鼠、小鼠和豚鼠等。非哺乳动物的实例包括但不限于鸟、鱼等。在本文提供的方法和组合物的一个实施方案中,哺乳动物是人。

[0113] 如本文所用的术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”包括用预防方式和/或治疗方式减轻、减弱或改善疾病或病状症状、预防另外的症状、改善或预防症状的潜在代谢诱因、抑制疾病或病状(如使疾病或病状发展停滞)、减轻疾病或病状、促使疾病或病状消退、减轻由疾病或病状造成病状或使疾病或病状的症状停止。

[0114] 示例性药物组合物/制剂

[0115] 为了方便,该章节和本文的其它部分所述的药物组合物和制剂使用单式,举例来说诸如“式I”。此外,本文所述的药物组合物和制剂同样适用于本文呈现的属于式(I)范围内的所有式。例如,本文所述的药物组合物和制剂可适用于具有式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII的任一个的结构的化合物以及属于这些通式范围内的所有具体化合物。

[0116] 药物组合物可按常规方式使用一种或多种有助于将活性化合物加工为可药学上使用的制剂的生理学上可接受的载体(包括赋形剂和助剂)来配制。适合的制剂取决于所选的施用途径。熟知的技术、载体和赋形剂的任一种可如本领域所适合和理解的那样使用。本文所述的药物组合物的概要可见于例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第19版(Easton,Pa.:Mack Publishing Company,1995);Hoover,John E., Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Co.,Easton,Pa.1975;Lieberman,H.A.和Lachman,L.编辑,Pharmaceutical Dosage Forms,Marcel Decker,New York,N.Y.,1980;及Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,第7版(Lippincott Williams&Wilkins 1999),其以引用的方式整体并入本文。

[0117] 本文提供了包含本文所述的化合物和药学上可接受的稀释剂、赋形剂和/或载体药物组合物。此外,本文所述的化合物可作为药物组合物施用,其中本文所述的化合物与其它活性成分混合,如在组合疗法中。

[0118] 如本文所用的药物组合物是指本文所述的化合物与诸如载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、助悬剂、增稠剂和/或赋形剂的其它化学组分的混合物。药物组合物有助于向生物体施用化合物。在实施本文中提供的治疗或使用的方法时,将治疗有效量的本文所述的化合物以药物组合物的形式施用于患有待治疗的疾病或病状的哺乳动物。优选地,哺乳动物是人。治疗有效量可以取决于疾病的严重程度、受试者年龄和相对健康状况、所用的化合物的效力及其它因素而广泛变化。化合物可单独使用或与作为混合物组分的一种或多种治疗剂组合使用。

[0119] 对于静脉内注射,本文所述的化合物可配制在水溶液、优选在生理学上相容的缓

冲液中,诸如汉克氏溶液、林格氏溶液或生理盐水缓冲液。对于经粘膜施用,制剂中可使用适用于渗透屏障的渗透剂。此类渗透剂一般是本领域众所周知的。对于其它胃肠外注射,适当的制剂可包含水溶液或非水溶液,优选具有生理学上相容的缓冲液或赋形剂。此类赋形剂一般是本领域众所周知的。

[0120] 对于经口施用,本文所述的化合物可通过将活性化合物与本领域熟知的药学上可接受的载体或赋形剂组合而容易地进行配制。此类载体使得本文所述的化合物被配制为片剂、粉剂、丸剂、糖锭、胶囊剂、液体剂、凝胶剂、糖浆剂、酏剂、浆液、混悬剂等以用于由待治疗的患者经口摄取。

[0121] 用于经口使用的药物制备可通过以下步骤获得:混合一种或多种固体赋形剂与一种或多种本文所述的化合物,任选地研碎所得混合物,及在添加适合的助剂(如果需要)之后加工颗粒的混合物以获得片剂或糖锭核心。适合的赋形剂包括但不限于填充剂诸如糖,包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨糖醇;纤维素制剂,诸如:例如,玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧基甲基纤维素钠;或其它诸如:聚乙烯吡咯烷酮(PVP或聚维酮)或磷酸钙。如果需要,可添加崩解剂,诸如交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或藻酸或其盐诸如藻酸钠。

[0122] 提供了具有适合的包衣的糖锭核心。出于该目的,可使用浓糖溶液,其可任选地含有阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波普凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液及适合的溶剂或溶剂混合物。可向片剂或糖锭包衣中加入染料或颜料以便鉴别或表征活性化合物剂量的不同组合。

[0123] 可经口使用的药物制剂包括由明胶制成的推入式(push-fit)胶囊剂、以及由明胶和例如甘油或山梨糖醇之类的增塑剂制成的软密封胶囊剂。推入式胶囊可含有活性成分与填充剂诸如乳糖,粘合剂诸如淀粉和/或润滑剂如滑石粉或硬脂酸镁以及任选的稳定剂的混合物。在软胶囊剂中,可将活性化合物溶解或悬浮于适合的液体诸如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇中。此外,可添加稳定剂。用于经口施用的所有制剂应有适于此类施用的剂量。

[0124] 对于口腔或舌下施用,组合物可采取以常规方式配制的片剂、口含锭或凝胶剂的形式。肠胃外注射可包括一次性注射或连续输注。用于注射的制剂可以单位剂型形式存在如于安瓿中或存在于加有防腐剂的多剂量容器中。本文所述的化合物的药物组合物可呈适用于胃肠外注射的形式,如于油性或水性媒介物中的无菌混悬剂、溶液或乳剂,并且可含有配制剂诸如助悬剂、稳定剂和/或分散剂。用于胃肠外施用的药物制剂包括呈水溶性形式的活性化合物的水溶液。此外,活性化合物的混悬剂可被制备为适当的油性注射混悬剂。适当的亲脂性溶剂或媒介物包括脂肪油诸如芝麻油,或合成脂肪酸酯例如油酸乙酯或甘油三酯,或脂质体。水性注射混悬剂可含有增加混悬剂粘度的物质,诸如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或葡聚糖。任选地,混悬剂还可含有适当的稳定剂或增加化合物溶解度的试剂以允许制备高浓溶液的试剂。可替代地,活性成分可呈粉剂形式,以在使用前用适合的媒介物如无菌无热原水复水。

[0125] 本文所述的化合物可局部施用,并可配制为多种可局部施用的组合物,诸如溶液剂、混悬剂、洗剂、凝胶剂、糊剂、投药棒、香膏(balms)、乳膏剂或软膏剂。此类药物化合物可含有增溶剂、稳定剂、张力增强剂、缓冲液和防腐剂。

[0126] 适用于经皮施用本文所述的化合物的制剂可采用经皮递送装置和经皮递送贴剂,并且可为溶解和/或分散于聚合物或粘附剂中的亲脂性乳液或缓存水溶液。可构建此类贴剂以用于连续脉动或视需要递送药剂。更进一步来说,本文所述的化合物的经皮递送可借助于离子电渗贴片等方式实现。因此,经皮贴剂可提供本文所述的化合物的控制递送。可通过使用速率控制膜或通过捕获所述化合物在聚合物基质或凝胶内来减缓吸收率。相反,可使用吸收增强剂来增加吸收。吸收增强剂或载体可包含可吸收的药学上可接受的溶剂以有助于通过皮肤。例如,经皮装置呈绷带的形式,所述绷带包括衬垫构件、含有该化合物(任选地与载体一起)的储库、任选地用于在较长时间段内以受控制且预定的速率递送化合物至宿主皮肤的速率控制屏障及用于固定装置至皮肤的工具。

[0127] 对于通过吸入施用,本文所述的化合物可呈气雾剂、雾状物或粉剂的形式。本文所述的化合物的药物组合物在使用适合的推进剂,如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它适合的气体的情况下,以从加压包装或喷雾器中提供气雾剂喷雾的形式方便地递送。在加压气雾剂的情况下,可通过提供阀门以递送经过计量的量来确定剂量单位。仅举例来说,用于吸入器或吹入器中的诸如明胶之类的胶囊和药筒可被配制成含有该化合物与适合的粉末基质诸如乳糖或淀粉的粉末混合物。

[0128] 本文所述的化合物也可配制为含有常规栓剂基质诸如可可脂或其它甘油酯以及合成聚合物(诸如聚乙烯吡咯烷酮、PEG等)的经直肠组合物,诸如灌肠剂、经直肠凝胶剂、经直肠泡沫剂、经直肠气雾剂、栓剂、胶凝栓剂或保留型灌肠剂。在组合物的栓剂泡沫剂中,首先使低熔点蜡诸如但不限于任选地与可可脂组合的脂肪酸甘油酯混合物熔融。

[0129] 药物组合物可以常规方式、使用一种或多种有助于将活性化合物加工成药学上可以使用的生理学上可接受的载体(包含赋形剂和助剂)来配制。适当的制剂取决于所选的施用途径。熟知的技术、载体和赋形剂的任一个可在适合时并且如本领域所理解那样使用。可以熟知的方法制造包含本文所述的化合物的药物组合物,仅举例来说,诸如借助于常规的混合、溶解、造粒、糖锭制造、细研、乳化、囊封、包埋或压制工艺。

[0130] 药物组合物将包含至少一种药学上可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂与在本文中被描述为活性成分的呈游离酸或游离碱形式或药学上可接受的盐形式的化合物。此外,本文所述的方法和药物组合物包括使用N-氧化物、晶型(也称为多晶型物)以及这些化合物的具有相同类型活性的活性代谢物。

[0131] 在一些情形下,化合物可作为互变异构体存在。所有互变异构体包含在本文呈现的化合物的范围内。在一些实施方案中,本文所述的环状化合物与开链形式平衡存在。包括环状和开链形式这两种形式。此外,本文所述的化合物可以非溶剂合物以及溶剂合物形式与具有药学上可接受的溶剂诸如水、乙醇等的溶剂存在。本文呈现的化合物的溶剂化形式也被视为在本文中公开。此外,药物组合物可包含其它医用试剂或药用试剂、载体、佐剂,诸如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、溶液促进剂、用于调节渗透压的盐和/或缓冲剂。此外,药物组合物还可含有其它治疗上有价值的物质。

[0132] 用于制备包含本文所述的化合物的组合物的方法包括配制该化合物与一种或多种惰性的药学上可接受的赋形剂或载体,以形成固体、半固体或液体。固体组合物包括但不限于粉剂、片剂、可分散的颗粒剂、胶囊剂、扁囊剂和栓剂。液体组合物包括其中溶解有化合物的溶液、包含本文所述的化合物的乳剂,或含有包含如本文公开的化合物的脂质体、胶束

或纳米颗粒的溶液。半固体组合物包括但不限于凝胶剂、混悬剂和乳膏剂。组合物可呈液体溶液或混悬剂形式,适用于在使用前溶解或混悬于液体中的固体形式或呈乳剂形式。这些组合物还可含有微量的无毒助剂物质,诸如润湿剂或乳化剂、pH缓冲剂等。

[0133] 包含本文所述的化合物的组合物可说明性地呈液体的形式,其中试剂存在于溶液、悬浮液或两者。通常,当组合物作为溶液或悬浮液施用,第一部分的化合物存在于溶液中而第二部分化合物以颗粒形式存在于悬浮液或液体基质中。在一些实施方案中,液体组合物可包括凝胶制剂。在其它实施方案中,液体组合物是水性的。

[0134] 水性混悬剂还可含有一种或多种聚合物作为助悬剂。有用的聚合物包括水溶性聚合物(诸如纤维素聚合物,如羟丙基甲基纤维素)和水不溶性聚合物(诸如交联的含羧基聚合物)。有用的组合物还可包含粘膜粘附剂聚合物,其选自例如羧甲基纤维素、卡波姆(丙烯酸聚合物)、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚丙烯酰胺、聚卡波非、丙烯酸/丙烯酸丁酯丁共聚物、海藻酸钠和葡聚糖。

[0135] 组合物还可包含增溶剂以有助于本文所述的化合物的溶解度。术语“增溶剂”一般包括形成试剂的胶束溶液或真溶液的试剂。某些可接受的非离子表面活性剂例如聚山梨醇酯80可用作增溶剂,如可使用在眼科上可接受的二醇、聚二醇如聚乙二醇400和二醇醚。

[0136] 组合物还可包含一种或多种pH调节剂或缓冲剂,包括酸诸如乙酸、硼酸、柠檬酸、乳酸、磷酸和盐酸;碱诸如氢氧化钠、碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸钠、硼酸钠、柠檬酸钠、乙酸钠、乳酸钠和三-羟甲基氨基甲烷;及缓冲液诸如柠檬酸盐/右旋糖、碳酸氢钠和氯化铵。此类酸、碱和缓冲液是以维持组合物的pH值处于可接受范围内所需的量包括在内。

[0137] 组合物还可以使组合物的渗透压摩尔浓度在可接受的范围内所需的量包含一种或多种盐。此类盐包括具有钠、钾或铵阳离子及氯离子、柠檬酸根、抗坏血酸根、硼酸根、磷酸根、碳酸氢根、硫酸根、硫代硫酸根或亚硫酸氢根阴离子的那些;适合的盐包括氯化钠、氯化钾、硫代硫酸钠、亚硫酸氢钠和硫酸铵。

[0138] 其它组合物还可包含一种或多种防腐剂以抑制微生物活性。适合的防腐剂包括含汞物质诸如硼酸苯汞和硫柳汞;稳定的二氧化氯;及季铵化合物诸如苯扎氯铵、溴化十六烷基三甲基铵和氯化十六烷基吡啶。

[0139] 其它的组合物还可包含一种或多种表面活性剂以增强物理稳定性或用于其它目的。适合的非离子表面活性剂包括聚氧乙烯脂肪酸甘油酯和植物油,如聚氧乙烯(60)氢化蓖麻油;及聚氧乙烯烷基醚和烷基苯基醚,如辛苯聚醇10、辛苯聚醇40。

[0140] 还有其它的组合物当需要时可包含一种或多种抗氧化剂以增强化学稳定性。仅举例来说,适合的抗氧化剂包括抗坏血酸和焦亚硫酸钠。

[0141] 水性混悬剂组合物可包装在单剂量不可重复闭合的容器中。可替代地,可使用多剂量可重复闭合的容器,在这种情况下,组合物中通常包含防腐剂。

[0142] 可替代地,可采用用于疏水性药物化合物的其它递送系统。脂质体和乳剂是用于疏水性药物的递送媒剂或载体的熟知实例。还可采用某些有机溶剂诸如N-甲基吡咯烷酮,但通常以较大的毒性为代价。此外,可使用持续释放系统,诸如含有治疗剂的固体疏水性聚合物的半渗透性基质,来递送化合物。多种持续释放材料已被本领域技术人员确定并且熟知。根据其化学性质,持续释放胶囊可在4-24小时的时程内释放化合物。根据治疗试剂的化学性质和生物稳定性,可采用用于蛋白质稳定化的另外策略。

[0143] 本文所述的所有制剂可从抗氧化剂、金属螯合剂、含硫醇化合物及其它一般稳定剂受益。此类稳定剂的实例包括但不限于：(a) 约0.5%至约2%w/v甘油、(b) 约0.1%至约1%w/v甲硫氨酸、(c) 约0.1%至约2%w/v单硫代甘油、(d) 约1mM至约10mM EDTA、(e) 约0.01%至约2%w/v抗坏血酸、(f) 0.003%至约0.02%w/v聚山梨醇酯80、(g) 0.001%至约0.05%w/v聚山梨醇酯20、(h) 精氨酸、(i) 肝素、(j) 葡聚糖硫酸酯、(k) 环糊精、(l) 戊聚糖多硫酸酯及其它肝素类似物、(m) 二价阳离子诸如镁和锌；或(n) 其组合。

[0144] 示例性给药方法和治疗方案

[0145] 为了方便，在该章和本文的其它部分中描述的给药方法和治疗方案以举例的方式使用单式。此外，本文所述的给药方法和治疗方案同样适用于本文提供的属于式(I)范围内的所有式。例如，本文所述的给药方法和治疗方案可适用于具有式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII的任一个的结构的化合物以及属于这些通式范围内的所有具体化合物。

[0146] 本文所述的化合物可用于制备用于治疗或预防具体疾病或病状的药剂。此外，用于在需要此类治疗的受试者中治疗本文所述的任何疾病或病状的方法包括以治疗有效量向受试者施用含有至少一种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、药学上可接受的N-氧化物、药学活性代谢物、药学上可接受的前药或药学上可接受的溶剂合物的药物组合物

[0147] 可施用含有本文所述的化合物的组合物以用于预防性和/或治疗性治疗。在治疗应用中，将组合物以足以治愈或至少部分阻滞疾病或病状的症状的量施用给已罹患疾病或病状的患者。用于该用途的有效量将取决于疾病或病状的严重程度和进程、先前疗法、患者健康状态、体重和对药物的响应及治疗医师的判断。通过常规实验(包括但不限于剂量递增临床试验)确定此类治疗有效量被认为完全在本领域技术人员的能力范围内。

[0148] 在预防性应用中，将含有本文所述的化合物的组合物施用给对特定疾病、病症或病状敏感或另外处于其风险之下的患者。这样的量被定义为“预防有效量或剂量”。在该用途中，精确的量还将取决于患者健康状态、体重等。通过常规实验(如剂量递增临床试验)确定此类预防有效量被认为完全在本领域技术人员的能力范围内。当用于患者中时，用于该用途的有效量将取决于疾病或病状的严重程度和进程、先前疗法、患者健康状态和对药物的响应及治疗医师的判断。

[0149] 在患者的病状并未好转的情况下，在医生斟酌后，本文所述的化合物的施用可长期给予，即较长的时期，包括在患者生命持续的时间内，以缓解或以其他方式控制或限制患者疾病或病状的症状。

[0150] 在患者的状态确实好转的情况下，在医生斟酌后，本文所述的化合物的施用可连续给予；可替代地，正施用的本文所述的化合物的剂量可被暂时减少或暂时中止某一时长(即“药物假期”)。药物假期的长度可在2天与1年之间变化，仅举例来说，包括2天、3天、4天、5天、6天、7天、10天、12天、15天、20天、28天、35天、50天、70天、100天、120天、150天、180天、200天、250天、280天、300天、320天、350天和365天。药物假期期间的剂量减少可为10%–100%，仅举例来说，包括10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%和100%。

[0151] 在患者的病状已经发生了好转之后，必要时施用维持剂量。随后，可根据症状将施用的剂量或频率或两者减至能维持该疾病、病症或病状的好转状态的水平。然而，在症状的

任何复发后,患者可在长期基础上需要间歇性治疗。

[0152] 对应于这样量的指定试剂的量将根据以下因素变化:诸如特定化合物、疾病病状和其严重程度、需要治疗的受试者或宿主的特性(如年龄、体重、性别等),但尽管如此,仍可以根据病例周围的具体情形以本领域已知的方式常规地确定,该具体情形包括如施用的具体试剂、施用途径、治疗的病状及治疗的受试者或宿主。然而,通常,用于成人治疗采用的剂量通常将在0.02-5000mg/天的范围内,在一些实施方案中1-1500mg/天。所需剂量可以便利地以单剂量形式呈现或呈现为同时(或经一段短时间)或以适当间隔施用的分次剂量提供,例如两、三、四或更多个子剂量/天。

[0153] 本文所述的药物组合物可呈适用于单次施用精确剂量的单位剂型。在单位剂型中,制剂被分为含有适当量的一种或多种化合物的单位剂量。单位剂量可呈含有离散量的制剂的包装形式。非限制性实例是经包装的片剂或胶囊剂,及处于小瓶或安瓿中的粉剂。水性悬浮液组合物可包装在不可重复闭合的单剂量容器中。可替代地,可使用可重复闭合的多剂量容器,在这种情况下,组合物中通常包含防腐剂。仅举例来说,用于胃肠外注射的制剂可以单位剂型(包括但不限于安瓿)存在或存在于添加有防腐剂的多剂量容器中。

[0154] 适用于本文所述的化合物的每日剂量为约0.01至2.5mg/kg/体重。所指示的用于大型哺乳动物(包括但不限于人类)的每日剂量在约0.5mg至约100mg的范围内,以分次剂量形式(包括但不限于至多四次/天)或以延缓释放的形式方便地施用。适用于经口施用的单位剂型包含约1mg至约50mg活性成分。上述范围仅是建议性的,因为就单个治疗方案的变量的数目是较大的并且与这些推荐值相当大的偏差(considerable excursion)是不常见的。此类剂型可根据多个变量改变,不限于所用的化合物的活性、待治疗的疾病或病状、施用模式、单个受试者的要求、正治疗的疾病或病状的严重程度及执业医师的判断。

[0155] 可通过标准药物程序在细胞培养物或实验动物中测定此类治疗方案的毒性和治疗功效,包括但不限于测定LD₅₀(对50%的群体致死的剂量)和ED₅₀(在50%的群体中的治疗有效剂量)。毒性与治疗效果之间的剂量比是治疗指数,并且其可表达为LD₅₀与ED₅₀之间的比。展现出高治疗指数的化合物是优选的。从细胞培养物测定和动物研究获得的数据可用于配制用于人类中的剂量范围。此类化合物的剂量优选地位于循环浓度的范围内,其包括处于包括ED₅₀而具有极小毒性。该剂量可在此范围内,这取决于采用的剂型和所用的施用途径。

[0156] 在对需要此类治疗的患者实施治疗时,本发明的化合物可以用使得所述化合物具生物可利用性的任何形式和途径施用。本发明的化合物可通过各种途径施用,包括经口和胃肠外途径、更具体地通过吸入、皮下、肌内、静脉内、经皮、鼻内、经直肠、经阴道、经眼、局部、舌下和经口腔、腹膜内、静脉内、动脉内、经皮、舌下、肌内、经直肠、经口含化、鼻内、脂肪内、鞘内和经由局部递送例如通过导管或支架。

[0157] 本领域的技术人员可容易地选自适合的施用形式和施用途径,这取决于所选化合物的具体特征、待治疗的病症或病状、病症或病状的阶段及其它相关情形。本发明的药物组合物可以例如片剂、胶囊剂、扁囊剂、纸张、口含锭、糯米纸、酏剂、软膏剂、经皮贴剂、气雾剂、吸入剂、栓剂、溶液剂和混悬剂的形式施用给患者。

[0158] 本发明的药物组合物以制药领域中熟知的方式制备,并且包含至少一种本发明的化合物作为活性成分。本发明的化合物的量可根据其具体形式变化并且可适宜地介于单位

剂型的重量的1%至约70%之间。术语“药学上可接受的赋形剂”是指通常被用于制备药物组合物的那些,并且应为药学纯和在所用的量下无毒。它们通常为可充当活性成分的媒剂或介质的固体、半固体或液体材料。

[0159] 药学上可接受的赋形剂的一些实例见于Remington's Pharmaceutical Sciences and the Handbook of Pharmaceutical Excipients中,并且包括稀释剂、媒剂、载体、软膏基质、粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、甜味剂、调味剂、凝胶基质、持续释放基质、稳定剂、防腐剂、溶剂、助悬剂、缓冲剂、乳化剂、染料、推进剂、包覆剂等。

[0160] 本药物组合物优选配制为单位剂型,每种剂型通常含有约0.5mg至约1000mg的本发明化合物。术语“单位剂型”是指适用做单剂型的物理离散单元,每个单元含有与预定量的活性成分结合合适的药物赋形剂,在给药方案期间使用一次或多次以产生所需的治疗效果。

[0161] 在一个具体的变化方案中,组合物是适用于经口施用的药物组合物,诸如适用于经口施用的液体制剂(例如溶液剂或混悬剂),或者片剂或胶囊剂。在又一个具体的变化方案中,药物组合物是适用于胃肠外施用的液体制剂。

[0162] 在另一个实施方案中,本发明提供了治疗与BTK(布鲁顿氏酪氨酸激酶相关的病状)的方法:包括向需要其的患者施用有效量的本发明化合物。在另一个实施方案中,本发明提供抑制BTK的方法,其包括:使该酶与本发明的化合物接触。在另一个实施方案中,本发明提供抑制BTK的方法:包括向受试者施用第一化合物,其在体内转化为本发明的化合物。

[0163] “与BTK相关的病状”包括抑制BTK能提供治疗益处的病症和疾病,诸如癌症、过敏症/哮喘、免疫系统的疾病和病状、炎症、中枢神经系统(CNS)的疾病和病状、心血管疾病、病毒感染、特应性皮炎及与不受控制的血管生成相关的疾病和病状等。在本文中使用一般术语来描述与BTK相关的病状时,应理解,多种诊断手册和其它材料中提及的更具体描述的病状包括在本发明的范围内。

[0164] 例如,应理解癌症治疗包括所有瘤形成的治疗,不论其组织病理学外观。特别地,可治疗的癌症包括但不限于血液癌症,包括骨髓纤维化,白血病(包括急性骨髓性白血病、慢性髓性白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病),皮肤癌包括黑素瘤、基底细胞癌和鳞状细胞癌,骨癌,肝癌,肺癌(包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌和细支气管肺泡癌),脑癌,乳腺癌,前列腺癌,喉癌,胆囊癌,胰腺癌,直肠癌,胆管癌,甲状旁腺癌,甲状腺癌,肾上腺癌,神经组织癌,膀胱癌,脾癌,头颈癌(包括颌癌、口鼻癌),结肠癌,胃癌,睾丸癌,食道癌,子宫癌,宫颈癌和外阴癌,结肠直肠癌,支气管癌,胆管癌,膀胱癌,肾癌,卵巢癌,胰腺癌,多发性骨髓瘤,淋巴瘤,基底细胞癌,溃疡型和乳头型鳞状细胞癌,骨肉瘤,尤文氏肉瘤,网状细胞肉瘤,骨髓瘤,巨细胞瘤,胰岛细胞瘤,急性和慢性淋巴细胞瘤和粒细胞瘤,毛细血管瘤,腺瘤,增生,髓样癌,嗜铬细胞瘤,粘膜神经瘤,肠道神经节细胞瘤,增生性角膜神经肿瘤,类马伐氏症候群肿瘤(marfanoïd habitus tumor),威尔姆氏肿瘤(Wilm's tumor),精原细胞瘤,卵巢肿瘤,平滑肌肿瘤,宫颈异常增生及原位癌,成神经细胞瘤,成视网膜细胞瘤,脊髓发育不良综合征,霉菌病杀真菌剂,横纹肌肉瘤,星形细胞瘤,非霍奇金氏淋巴瘤,卡波西肉瘤,成骨肉瘤和其它肉瘤,恶性高钙血症,真性红细胞增多症,腺癌,多发性成胶质细胞瘤,神经胶质瘤,淋巴瘤,表皮样癌及其它癌和肉瘤。

[0165] 良性肿瘤还可通过本发明的化合物治疗,并且包括但不限于血管瘤、肝细胞腺瘤、

海绵状血管瘤、局灶性结节性增生、听神经瘤、神经纤维瘤、胆管腺瘤、胆管囊瘤、纤维瘤、脂肪瘤、平滑肌瘤、间皮瘤、畸胎瘤、粘液瘤、结节性再生性增生、沙眼、化脓性肉芽肿等,及错构瘤病状诸如波伊茨-耶格 (Peutz-Jeghers) 综合征 (PJS)、考登氏病 (Cowden disease)、班纳扬-莱利-鲁瓦卡巴综合征 (Bannayan-Riley-Ruvalcaba Syndrome, BRRS)、变形杆菌综合征、莱尔米特-杜克洛病 (Lhermitte-Duclos) 病和结节性硬化 (TSC)。

[0166] 本发明的化合物还可用于治疗手术期间由于损害身体组织而导致的异常细胞增殖。这些损害可由于多种手术程序 (诸如关节手术、肠道手术和蟹状肿疤痕) 导致。产生纤维化组织的疾病包括肺气肿。可使用本发明治疗的重复运动损伤包括腕管综合征。

[0167] 本发明的化合物还可用于预防再狭窄,这是在脉管系统疾病的治疗中响应于支架的引入而控制脉管系统中正常细胞的不合需要的增殖。

[0168] 可使用本发明的BTK抑制剂治疗的与器官移植相关的增殖性响应包括导致潜在器官排斥反应或相关并发症的增殖反应。特别地,这些增殖反应可在环心脏、肺、肝、肾和其它身体器官或器官系统的移植期间发生。

[0169] 本发明的化合物还可用于治疗异常血管生成,包括伴随类风湿性关节炎的异常血管生成、缺血性再灌注相关的脑水肿和损伤、脑皮层局部缺血、卵巢增生和血管过多 (多巢卵巢综合征)、子宫内膜异位、银屑病、糖尿病性视网膜病变及其它眼部血管生成疾病诸如早熟性视网膜病变 (晶状体后成纤维形成)、黄斑变性、角膜移植排斥、神经血管性青光眼、奥斯特韦伯综合征、视网膜/脉络膜新生血管化和角膜新生血管形成、贝斯特病 (Best's disease)、近视、视窝、斯达加特病 (Stargart's diseases)、佩吉特氏病 (Pagets disease)、静脉阻塞、动脉阻塞、镰状细胞性贫血、肉样瘤、梅毒、弹性假黄瘤颈动脉阻塞性疾病、慢性葡萄膜炎/玻璃体炎、分枝杆菌感染、莱姆病、全身性红斑狼疮、早产儿视网膜病变、伊尔斯病 (Eales disease)、糖尿病性视网膜病变、黄斑变性、白塞氏病 (Bechets diseases)、造成视网膜炎或脉络膜炎的感染、拟眼部胞浆菌病、睫状体扁平部炎、慢性视网膜脱离、高血稠度综合征、弓形体病、创伤和激光后并发症、与潮红相关的疾病 (房角新血管形成)、由纤维血管或纤维组织的异常增生引起的疾病 (包括所有形式的增殖性玻璃体视网膜病变)、异位性角膜炎、上缘角膜炎、翼状胬肉干燥性角膜炎、舍格伦病 (sjogrens)、红斑痤疮、小水疱病、糖尿病性视网膜病变、早产儿视网膜病变、角膜移植排斥、莫伦氏溃疡 (Mooren's ulcer)、特里安角膜边缘变性 (Terrien's marginal degeneration)、边缘性角质层分离、多动脉炎、韦格纳类肉瘤病 (Wegener sarcoidosis)、巩膜炎、类天疱疮性放射状角膜切开术、新生血管性青光眼和晶体后纤维组织形成、梅毒、分枝杆菌感染、脂质退化、化学灼伤、细菌性溃疡、真菌性溃疡、单纯性疱疹感染、带状疱疹感染、原虫感染和卡波西肉瘤、阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化 (ALS)、癫痫症、癫痫发作、亨廷顿病、聚谷氨酰胺病、外伤性脑损伤、缺血性和出血性中风、大脑局部缺血或神经变性病包括由外伤性损伤、急性缺氧、局部缺血或谷氨酸神经毒性引起的细胞凋亡驱动型神经变性病。

[0170] 例如,应理解,炎症的治疗包括但不限于急性胰腺炎、慢性胰腺炎、哮喘、过敏症、慢性阻塞性肺疾病、成人呼吸窘迫综合征与不受控制的血管生成相关的慢性炎性疾病、炎性肠病诸如克罗恩病和溃疡性结肠炎、银屑病、类肉瘤病和风湿性关节炎、类肉瘤病和多系统肉芽肿症。

[0171] 例如,应理解,自身免疫的治疗包括但不限于肾小球性肾炎、类风湿性关节炎、全

身性红斑狼疮、硬皮病、慢性甲状腺炎、格雷夫斯病、自体免疫性胃炎、糖尿病、自身免疫溶血性贫血、自身免疫性中性白细胞减少、血小板减少、异位性皮炎、慢性活动性肝炎、重症肌无力、多发性硬化、炎性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、银屑病、移植物抗宿主病、多发性硬化或舍格伦氏综合症。

[0172] 本发明的化合物还用于治疗肥胖、糖尿病、胰岛素抗性、代谢综合征和高脂血症。

[0173] 多种治疗剂可与根据本发明的化合物具有治疗加成或协同效应。包含一种或多种本发明的化合物与一种或多种其它治疗剂的组合疗法可以用于例如：(1) 增强一种或多种本发明的化合物和/或一种或多种其它治疗剂的治疗效果；(2) 减少由一种或多种本发明的化合物和/或一种或多种其它治疗剂表现出的副作用；和/或 (3) 减少一种或多种本发明的化合物和/或一种或多种其它治疗剂的有效剂量。应注意，组合疗法意在涵盖试剂在彼此前后施用(依序疗法)以及试剂被同时施用。

[0174] 可与本化合物组合使用的此类治疗剂的实例包括但不限于、抗细胞增殖剂、抗癌剂、烷基化剂、抗生素剂、抗代谢剂、激素剂、植物源试剂及生物剂。

[0175] 可与本文公开的化合物组合使用的此类治疗剂的实例包括但不限于抗细胞增殖剂、抗癌剂、烷基化剂、抗生素剂、抗代谢剂、激素剂、植物源试剂及生物试剂。

[0176] 与本发明的化合物组合使用的抗细胞增殖剂包括但不限于视黄酸及其衍生物，2-甲氧雌二醇、ANGIOSTATIN™蛋白质、ENDOSTATIN™蛋白质、舒拉明、角鲨胺、金属蛋白酶-I的组织抑制剂、金属蛋白酶-2的组织抑制剂、纤溶酶原活化因子抑制剂-1、纤溶酶原活化因子抑制剂-2、软骨源抑制因子、太平洋紫杉醇、血小板因子4、硫酸鱼精蛋白(鲑精蛋白)、硫酸化甲壳素衍生物(由雪花蟹壳制备)、硫酸化多糖肽聚糖复合物(sp-pg)、星孢菌素、基质代谢调节剂、包括例如脯氨酸类似物((1-氮杂环丁烷-2-羧酸(LACA)、顺式羟基脯氨酸、d,1-3,4-脱氢脯氨酸、硫代脯氨酸、β-氨基丙脒延胡索酸盐、4-丙基-5-(4-吡啶基)-2(3H)-噁唑酮、甲氨蝶呤、米托蒽醌、肝素、干扰素、2巨球蛋白血清、chimp-3、糜蛋白酶抑素、β-环糊精十四硫酸酯、伊坡霉素；烟曲霉素、硫代苹果酸金钠、d-青霉胺(CDPT)、β-1-抗胶原酶-血清、α-2-抗纤溶酶、比生群、氯苯扎利二钠、n-(2-羧基苯基-4-氯蒽酮酸二钠或“CCA”、沙利度胺、抑制血管生成的类固醇、羧基氨基咪唑、金属蛋白酶抑制剂诸如BB94。可使用的其它抗血管生剂包括抗体，优选针对以下这些血管生成生长因子的单克隆抗体：bFGF、aFGF、FGF-5、VEGF同种型、VEGF-C、HGF/SF和Ang-1/Ang-2。

[0177] mTOR、PI3K、MEK、MAPK、JAK或ERK激酶的抑制剂可与本发明的化合物组合使用。具体来说，(R)-3-(2,3-二羟丙基)-6-氟-5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮可与本发明的化合物组合使用。刺猬激酶(Hedgehog kinase)抑制剂可与本发明的化合物组合使用。蛋白酶体抑制剂，特别是硼替佐米可与本发明的组合物组合使用。

[0178] NAE抑制剂、VPS34抑制剂、Aurora激酶包括Aurora A抑制剂和EGFR抑制剂(抗体和激酶抑制剂两者)可与本发明的化合物组合使用。

[0179] 可与本文公开的化合物组合的烷基化剂包括但不限于双氯乙胺(氮芥，如苯丁酸氮芥、环磷酰胺、异环磷酰胺、甲二氯二乙胺、美法仑、尿嘧啶氮芥)、氮丙啶(如噻替派)、烷基酮磺酸酯(如白消安)、亚硝基脲(如卡莫司汀、洛莫司汀、链脲霉素)、非典型烷基化剂(六甲蜜胺、达卡巴嗪和丙卡巴肼)、铂化合物(卡铂和顺铂)。预期包括BTK抑制剂和烷基化剂的

组合疗法在治疗癌症时具有治疗协同效应并减少与这些化学治疗剂相关的副作用。

[0180] 可与本文公开的化合物组合使用的抗生素剂的实例包括但不限于蒽环类(如多柔比星、道诺霉素、表柔比星、伊达比星和蒽二酮)、丝裂霉素C、博莱霉素、更生霉素、普卡霉素。这些抗生素通过靶向不同的细胞组分来干扰细胞生长。

[0181] 可与本文公开的化合物组合使用的抗代谢剂包括但不限于氟尿嘧啶(5-FU)、氟尿苷(5-FUdR)、甲氨蝶呤、甲酰四氢叶酸、羟基脲、硫鸟嘌呤(6-TG)、巯基嘌呤(6-MP)、阿糖胞苷、喷司他汀、磷酸氟达拉滨、克拉屈滨(2-CDA)、天冬酰胺酶和吉西他滨。预期包括本文公开的化合物和抗代谢剂的组合疗法对癌症具有治疗协同效应并减少与这些化学治疗剂相关的副作用。

[0182] 可与本文公开的化合物组合使用的激素剂包括合成雌激素(如己烯雌酚)、抗雌激素药(如他莫昔芬、托瑞米芬、氟甲睾醇和雷洛昔芬)、抗雄激素药(比卡米特、尼鲁米特和氟他米特)、芳香酶抑制剂(如氨鲁米特、阿那曲唑和四唑)、酮康唑、醋酸戈舍瑞林、亮丙瑞林、醋酸甲地孕酮和米非司酮。预期包括本文公开的化合物和激素剂的组合疗法对癌症具有治疗协同效应并减少与这些化学治疗剂相关的副作用。

[0183] 可与本文公开的化合物组合使用的植物源试剂包括但不限于长春花生物碱(如长春新碱、长春花碱、长春地辛、长春利定和长春瑞滨)、鬼臼毒素(如依托泊苷(VP-16)和替尼泊苷(VM-26))、紫杉烷(如太平洋紫杉醇和多西他赛)、nab-紫杉醇。这些植物源试剂通常用作结合至微管蛋白并抑制有丝分裂的抗有丝分裂剂。据信鬼臼毒素诸如依托泊苷通过与拓扑异构酶II相互作用而干扰DNA合成,从而导致DNA链断开。预期包括本文公开的化合物和植物源试剂的组合疗法期望对癌症具有治疗协同效应并减少与这些化疗剂相关的副作用。

[0184] 如本文所用,术语“有效量”是指在单剂量或多剂量施用后治疗罹患提及的病状的患者本发明的化合物用量。有效量可容易地由作为本领域技术人员的主治诊断医生通过使用已知的技术和通过观察在类似情况下获得的结果而容易地测定。在确定有效量、剂量的过程中,由主治诊断医生考虑多种因素,包括但不限于:患者的物种;其体型、年龄和一般健康状况;涉及的具体病状、病症或疾病;病状、病症或疾病的牵涉程度或严重程度、个别患者的反应;施用的具体化合物;施用模式;施用的制剂的生物利用率特征;所选的给药方案;伴随药物的使用;及其它相关情形。预期本用途发明(包括本发明的化合物)的有效量从约0.1毫克/体重公斤/天(mg/kg/天)至约40mg/kg/天之间变化。具体的量可由技术人员测定。

[0185] 在一个具体的实施方案中,本发明提供了治疗癌症的方法,其包括:向需要其的患者施用有效量的本发明的化合物。

[0186] 本发明还提供了制品:包括至少一种本发明的化合物和标签。该标签可包括关于制造商、剂量、待治疗的病状和化合物或药物组合物的用途的信息。

[0187] 在另一个实施方案中,本发明提供试剂盒,其包括至少一种本发明的化合物、标签和施用装置。装置可包括混合小瓶,用于形成溶液或悬浮液的液体、管子、注射器等。

[0188] 示例性化合物

[0189] 在整个说明书中,基团和其取代基可由本领域技术人员选择以提供稳定的部分和化合物。

[0190] 示例性另外形式的化合物

[0191] 本文所述的化合物可具有一个或多个立体中心,并且每个中心可以R或S构型存

在。本文呈现的化合物包括所有非对映异构体、对映异构体和差向异构体形式以及其适当的混合物。立体异构体的分离可通过色谱进行。可替代地,使化合物的外消旋混合物与光学活性拆分剂反应以形成一对非对映异构体化合物,分离非对映异构体和回收光学纯对映异构体来获得个别立体异构体。

[0192] 尽管对映异构体的拆分可使用本文所述的化合物的共价非对映异构体衍生物进行,但可离解的络合物也是可能的(如结晶非对映异构体盐)。非对映异构体具有独特的物理性质(如熔点、沸点、溶解度、反应性等),并可通过利用这些不同点容易地分离。可通过手性色谱或通过基于溶解度差异的分离/拆分技术来分离非对映异构体。然后通过不会引起外消旋的任何实用方法来回收光学纯对映异构体以及拆分试剂。适用于从化合物的外消旋混合物中拆分其立体异构体的技术的更详细的描述可见于Jean Jacques,Andre Collet, Samuel H.Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981, 其以引用的方式整体并入本文。还可通过立体选择性合成获得立体异构体。

[0193] 在一些情形下,化合物可作为互变异构体存在。所有互变异构体包含在本文所述的式内。

[0194] 在一些情况下,本文所述的环状化合物可与开链形式平衡。闭环形式以及与闭环形式平衡的相应的开链形式被认为是本公开的一部分。

[0195] 本文所述的方法和制剂包括使用本文所述的化合物的N-氧化物、晶型(也称为多晶型物)或药学上可接受的盐以及这些化合物的具有相同类型活性的活性代谢物。在一些情形下,化合物可作为互变异构体存在。所有互变异构体被包含在本文呈现的化合物的范围内。此外,本文所述的化合物可以非溶剂合物以及溶剂合物形式与具有药学上可接受的溶剂诸如水、乙醇等存在。本文呈现的化合物的溶剂合物形式被认为在本文公开。

[0196] 在一些实施方案中,本文所述的化合物被制备为前药。"前药"是指体内转化为母体药物的药剂。前药通常是有用的,因为在一些情形下,它们可比母体药物更容易施用。它们例如可通过经口施用而具有生物可利用性,而母体则不能。与母体药物相比,前药在药物组合物中具有提高的溶解度。前药的一个实例是但不限于本文所述的化合物,其作为酯("前药")施用以有助于跨细胞膜的传输,其中水溶解度不利于移动,但其然后一旦在细胞(其中水溶性是有益的)内经代谢水解为活性实体羧酸。前药的另一个实例可以是与酸基键合的短肽(聚氨基酸),其中肽被代谢从而露出活性部分。在某些实施方案中,在体内施用后,前药经化学转化为化合物的生物学活性形式、药学活性形式或治疗性活性形式。在某些实施方案中,前药由一个或多个步骤或过程酶促代谢为化合物的生物学活性形式、药学活性形式或治疗活性形式。

[0197] 为了产生前药,对药学活性化合物进行修饰,使得活性化合物将在体内施用后再生。前药可经设计以改变药物的代谢稳定性或输送特征、遮蔽副作用或毒性、改善药物味道或改变药物的其它特征或性质。借助于体内药效学过程和药物代谢的知识,本领域的技术人员一旦了解药学活性化合物,则就可设计所述化合物的前药。参加如Nogrady (1985) Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, 第388-392页; Silverman (1992), The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Academic Press, Inc., San Diego, 第352-401页, Saulnier等, (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 第4卷, p. (1985), 其各自可以引用的方式整体并入本

文。

[0198] 本文所述的化合物的前药形式被包含在权利要求书的范围内,其中前药经体内代谢以产生如本文所示出的衍生物。在一些情况下,本文所述的一些化合物可为另一种衍生物或活性化合物的前药。

[0199] 前药通常是有用的,因为在一些情形下它们比母体药物可更容易施用。它们可例如通过经口施用而具有生物可利用性,而母体则不能。与母体药物相比,前药在药物组合物中还可具有提高的溶解度。前药可被设计为用作修饰剂的可逆药物衍生物以增强药物输送至位点特异性组织。在一些实施方案中,前药的设计增加了有效水溶解度。参加如Fedorak等,Am.J.Physiol,269:G210-218(1995);McLoed等,Gastroenterol,106:405-413(1994);Hochhaus等,Biomed.Chrom.,6:283-286(1992);J.Larsen和H.Bundgaard,Int.J.Pharmaceutics,37,87(1987);J.Larsen等,Int.J.Pharmaceutics,47,103(1988);Sinkula等,J.Pharm.Sci.,64:181-210(1975);T.Higuchi和V.Stella,Pro-drugs as Novel Delivery Systems,Vol.14of the A.C.S.Symposium Series;及Edward B.Roche,Bioreversible Carriers in Drug Design,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,1987,所有文献都以引用的方式整体并入本文。

[0200] 本文所述的化合物的芳族环部分上的位点可对不同的代谢反应敏感,因而在芳族环结构上并入适当的取代基,仅举例来说,诸如卤素,可减少、最小化或消除这个代谢途径。

[0201] 本文所述的化合物可经同位素标记(如用放射性同位素)或通过其它方式(包括但不限于使用发色团或荧光部分、生物发光标记或化学发光标记)标记。

[0202] 本文所述的化合物包括同位素标记的化合物,其与本文呈现的不同式和结构中引用的那些相同,但事实上一个或多个原子被具有不同于通常天然存在的原子质量或质量数的原子质量或质量数的原子取代。可被并入本化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、氟和氯的同位素,诸如例如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 。本文所述的某些同位素标记的化合物,例如并入了放射活性同位素诸如 ^3H 和 ^{14}C 的那些可用于药物和/或底物组织分布测定中。此外,经同位素诸如氘(即 ^2H)取代可提供由较大的代谢稳定性产生的某些治疗优势,例如体内半衰期延长或减少剂量需要。

[0203] 在另外或其它实施方案中,本文所述的化合物在施用至需要的生物体后被代谢以产生代谢物,该代谢物然后用于产生所需效果,包括所需的治疗效果。

[0204] 本文所述的化合物可形成和/或用作药学上可接受的盐。药学上可接受的盐的类型包括但不限于:(1)通酸加成盐,过使游离碱形式的化合物与药学上可接受的以下反应而形成:无机酸,诸如例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、偏磷酸等;或有机酸,诸如例如乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、丁二酸、苹果酸、马来酸、富马酸、三氟乙酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲基双环-[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基双-(3-羟基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘糠酸等;(2)当存在于母体化合物中的酸性质子被金属离子(如碱金属离子(如锂、钠、钾)、碱土离子(如镁或钙)或铝离子)置换或与有机碱配位时形成的盐。可接受的有机碱包括乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、N-甲基葡糖胺、二环己胺、三(羟基甲基)甲胺及与氨

基酸诸如精氨酸、赖氨酸等形成的盐。用于与包括酸性质子的化合物形成盐的可接受的无机碱包括但不限于氢氧化铝、氢氧化钙、氢氧化钾、碳酸钠、氢氧化钠等。

[0205] 应理解,参考药学上可接受的盐包括溶剂加成盐形式或其晶体形式,特别是溶剂合物或多晶型物。溶剂合物含有化学计量量或非-化学计量量的溶剂,并可在与药学上可接受的溶剂诸如水、乙醇等结晶的过程中形成。当溶剂是水时形成水合物,或当溶剂是醇时形成醇化物。本文所述的化合物的溶剂合物可在本文所述的工艺期间制备或形成。此外,本文提供的化合物可以非溶剂合物以及溶剂合物形式存在。通常,对于本文提供的化合物和方法的目的,溶剂合物形式被认为与非溶剂合物形式等效。

[0206] 本文所述的化合物可呈各种形式,包括但不限于非晶形式、磨碎形式和纳米颗粒形式。此外,本文所述的化合物包括结晶形式,也称为多晶型物。多晶型物包括其中化合物的相同元素组成的不同晶体堆积排列。多晶型物通常具有不同的X射线衍射图、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光学和电学性质、稳定性及溶解度。各种因素诸如重结晶溶剂、结晶速率和贮藏温度可造成单晶型占优势。

[0207] 药学上可接受的盐、多晶型物和/或溶剂合物的筛选和表征可使用各种技术实现,包括但不限于热分析、X射线衍射、光谱、气相吸附和显微术。热分析方法解决了热化学降解或热物理学过程,包括但不限于多晶型转变,并且此类方法用于分析多晶型物之间的关系、测定重量损失、发现玻璃转化温度或用于赋形剂相容性研究。此类方法包括但不限于差示扫描量热法(DSC)、调制式差示扫描量热法(MDSC)、热重分析(TGA)及热重红外联用分析(TG/IR)。X射线衍射方法包括但不限于单晶体和粉末衍射仪及同步加速辐射源。所用的各种分光法包括但不限于Raman、FTIR、UV-VIS和NMR(液态和固态)。各种显微术技术包括但不限于偏振光显微术、扫描电子显微术(SEM)联用能量分散X射线分析(EDX)、环境扫描电子显微术与EDX(在气体或水蒸汽氛围中)、IR显微术和Raman显微术。

[0208] 在整个说明中,基团及其取代基可由本领域技术人员选择以提供稳定的部分和化合物。

[0209] 化合物的示例性制备

[0210] 本文所述的化合物的合成可使用化学文献中所述的方法、使用本文所述的方法或通过其组合实现。

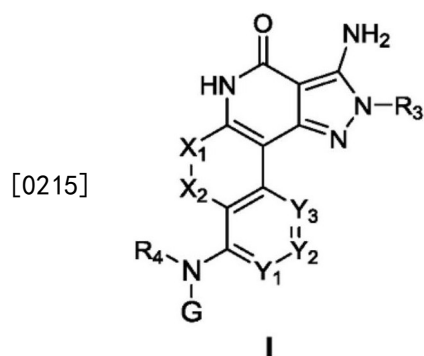
[0211] 本文所述的化合物可使用本领域技术人员已知的标准合成技术或使用本领域已知的方法与本文所述的方法组合合成。此外,本文呈现的溶剂、温度和其它反应条件可根据本领域的技术人员而变化。

[0212] 用于合成本文所述的化合物的原料可合成或从商业来源获得,诸如但不限于Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.)或Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.)。本文所述的化合物及具有不同取代基的其它相关的化合物可使用本文所述的技术和材料以及本领域技术人员已知的那些合成,诸如描述于例如March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY增刊第4版, (Wiley 1992); Carey和Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY增刊第4版., 卷A和B (Plenum 2000, 2001) 及Green和Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS增刊第3版, (Wiley 1999), 其各自以引用的方式整体并入本文。

[0213] 用于制备如本文所公开的化合物的一般方法可来源于本领域已知的反应,并且如本领域技术人员所认可的,该反应可使用适当的试剂和条件来引入如本文提供的式中存在

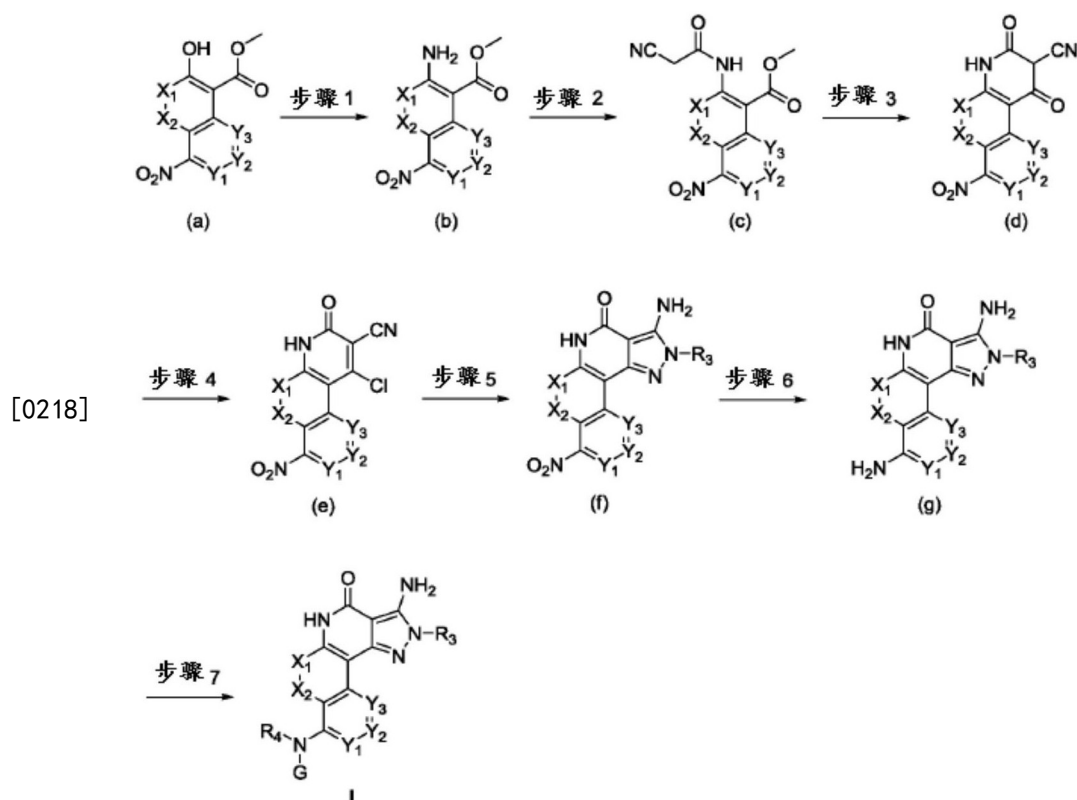
的多种部分加以修改。作为指导,可使用以下合成方法。

[0214] 在不同的实施方案中,本文提供了式I化合物:



[0216] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、类似物、前药、异构体或互变异构体,其中X₁、X₂、R₃、R₄、Y₁、Y₂、Y₃和G如本文所定义。本发明的这些实施方案可使用本领域已知的方法合成。用于制备式I化合物的特定合成方法显示于以下方案A中:

[0217] 方案A



[0219] 在方案A中,步骤1描绘了式(a)化合物与铵源诸如NH₄OAC在适合的溶剂诸如MeOH中在加热条件下产生式(b)化合物的缩合反应。

[0220] 步骤2描绘了适当的式(b)化合物进行酰化反应以得到式(c)化合物。此类酰化反应被很好理解和体会。

[0221] 步骤3描绘了式(c)化合物在适当的溶剂中在不同碱性条件下进行环化反应以得到式(d)化合物。此类环化偶联反应被很好理解和体会。

[0222] 步骤4描绘了式(d)化合物进行氯化以得到式(e)化合物。此类羰基氯化为相应的氯乙烯的反应被很好理解和体会。

[0223] 步骤5描绘了式(e)化合物与适当的肼($\text{NH}_2\text{-NH}_2\text{-R}_3$)进行缩合反应以得到式(f)化合物。形成氨基吡唑的此类缩合反应被很好理解和体会。

[0224] 步骤6描绘了式(f)化合物进行还原反应以得到式(g)化合物。此类 -NO_2 基团还原为相应的 -NH_2 基团可在多种条件下进行。

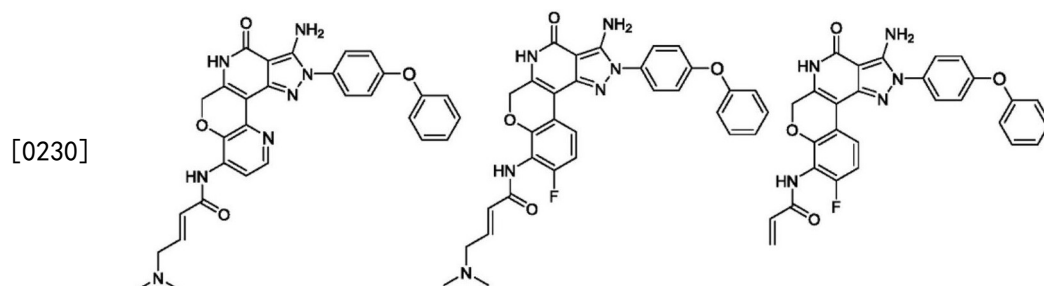
[0225] 步骤7描绘了式(g)化合物进行酰化反应以得到式I化合物。此类酰化反应可在多种条件下进行。

[0226] 本领域的普通技术人员应认识到方案A至I中的步骤可经改变以提供式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII的化合物。特别地,需要产生式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII化合物的步骤的顺序取决于合成的具体化合物、起始化合物及经取代部分的相对易变性。

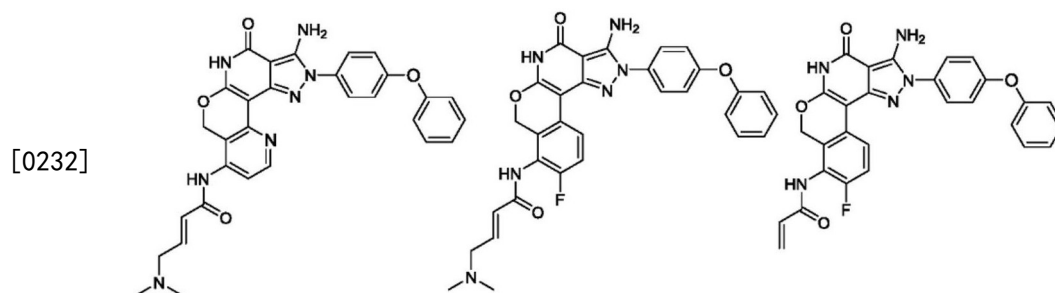
[0227] 还应理解一些式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII的化合物可被以未显示的另外步骤合成为式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII的其它化合物。式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII的化合物可以多种其它方式合成。此类反应包括水解、氧化、还原、烷化、酰胺化、磺化、炔化、烯化(alkenyations)等。此外,在任选的步骤(未显示)中,式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII化合物可被通过本领域熟知和理解的方法转化为药学上可接受的盐。

[0228] 示例性化合物

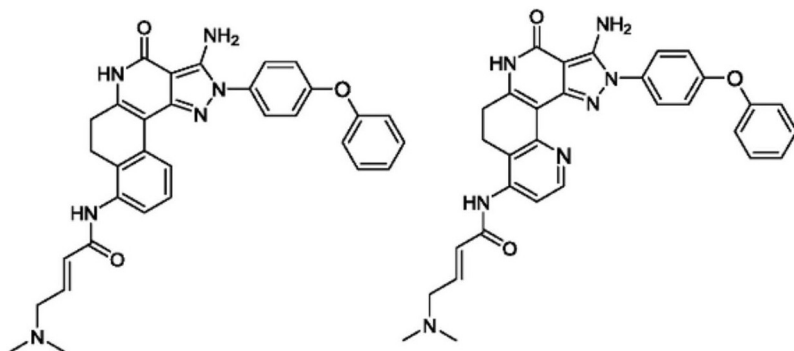
[0229] 属于式III范围内的化合物的特定的非限制性实例是:



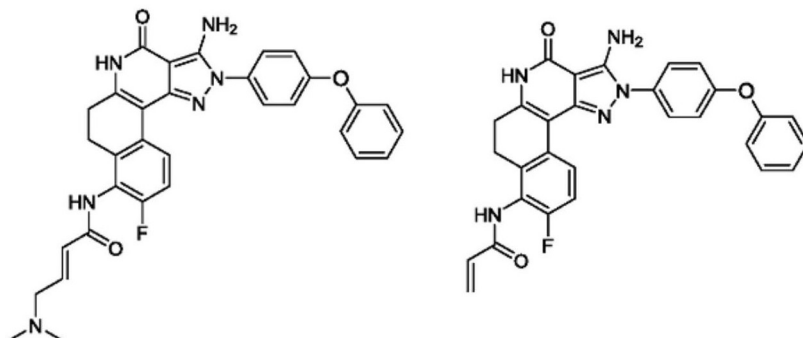
[0231] 属于式IV范围内的化合物的特定的非限制性实例是:



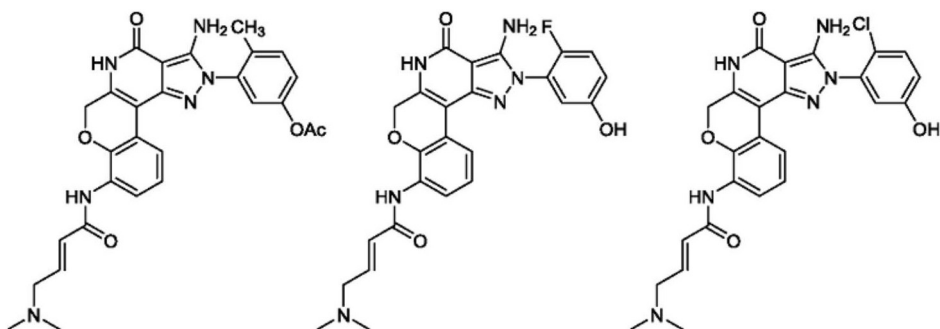
[0233] 属于式V范围内的化合物的特定的非限制性实例是:



[0234]

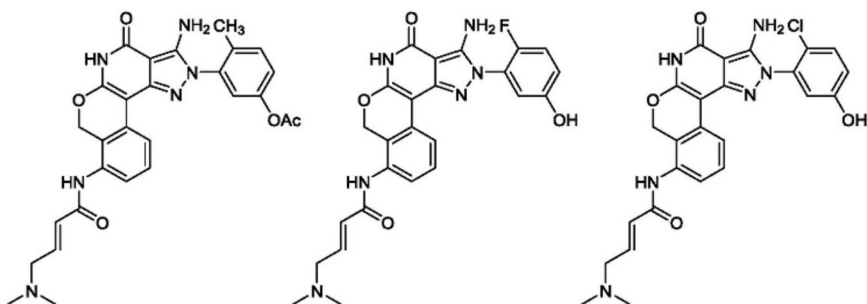


[0235] 属于式VI范围内的化合物的特定的非限制性实例是：



[0236]

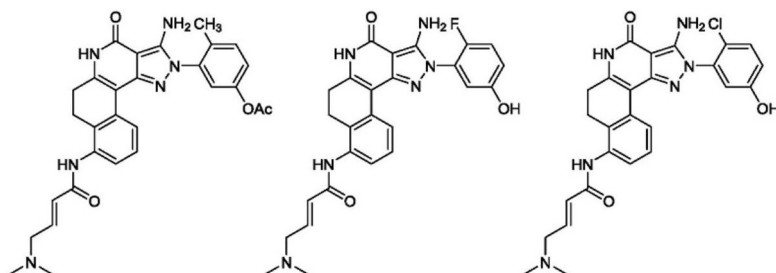
[0237] 属于式VII范围内的化合物的特定的非限制性实例是：



[0238]

[0239] 在一些特定实施方案中,本文提供了式VIII化合物：

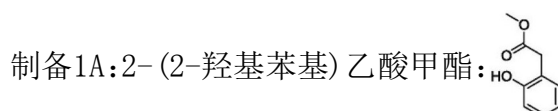
[0240]



[0241] 通过参考以下实施例将更容易理解现在已经大体描述的本发明,除非指出,否则实施例以说明方式提供且并非意在限制本发明。

实施例

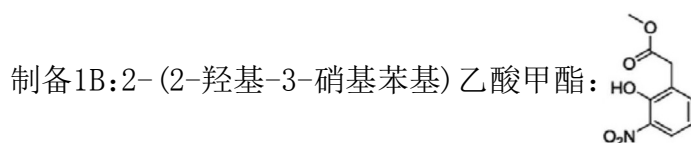
[0242]



[0243] 向2-(2-羟基苯基)乙酸(400g, 2.63mmol)在MeOH(3.0L)中的溶液在室温下鼓入HCl(g)达2小时。将所得的混合物浓缩、真空干燥以得到呈黄色油状物的化合物1A(415g,产率95%),并且将该油状物在静置过夜后固化。

[0244] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 7.20–7.16(m, 1H), 7.11–7.09(m, 1H), 6.93–6.86(m, 2H), 4.48(br s, 1H), 3.74(s, 2H), 3.69(s, 3H)。

[0245]

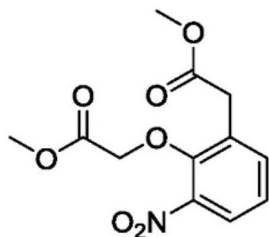


[0246] 向化合物1A(415g, 2.50mol)在石油醚(PE)(3.0L)中的混悬液在0℃下经3小时滴加 HNO_3 (68%wt)/ Ac_2O (250mL 12.5L)并将温度保持在10–30℃。将反应混合物倾倒至碎冰中,用EtOAc萃取。将有机层用水和盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥、过滤和浓缩。将残余物用石油醚/EtOAc(5:1)研碎并通过用PE/EtOAc(15:1)洗脱的硅胶上的柱色谱纯化以得到呈黄色固体的化合物1B(240g,产率46%)。 ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 10.93(s, 1H), 8.06(dd, J =4.8, 2.0Hz, 1H), 7.52(dd, J =7.2, 1.2Hz, 1H), 6.97(dd, J =8.0, 7.6Hz, 1H), 3.76(s, 2H), 3.73(s, 3H)。

[0247]

制备1C:2-[2-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-6-硝基苯氧基]乙酸甲酯:

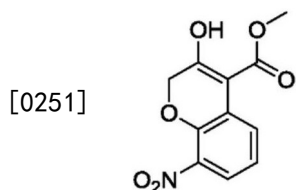
[0248]



[0249] 使化合物1B(240g, 1.14mol)、2-溴乙酸甲酯(210g, 1.37mol)和 K_2CO_3 (236g, 1.71mol)于 CH_3CN 中的混合物回流过夜。浓缩后,将残余物用水洗脱、用EtOAc萃取。将有机层用水和盐水洗涤、经 Na_2SO_4 干燥、过滤和浓缩。残余物通过用PE/EtOAc(10:1)洗脱的硅胶上的柱色谱纯化,以得到呈黄色油状物的化合物1C(170g,产率53%)。 ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz): δ 7.86–7.84(m, 1H), 7.56–7.53(m, 1H), 7.28–7.23(m, 1H), 4.67(s, 2H), 3.91(s,

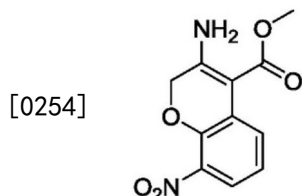
2H), 3.82 (s, 3H), 3.71 (s, 3H)。

[0250] 制备1D:3-羟基-8-硝基-2H-色烯-4-羧酸甲酯:



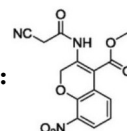
[0252] 向化合物1C (30.0g, 0.106mol) 于无水THF (300mL) 中的溶液在室温下分批添加t-BuOK (17.8g, 0.159mol)。在室温下搅拌2小时后, 浓缩反应混合物。将残余物溶解于水 (500mL) 中, 用EtOAc (250mL*3, 丢弃) 洗涤, 将水层用6N HCl酸化至pH<3并过滤。将收集的固体在高真空中干燥以得到呈黄色固体的化合物1D (14.0g, 产率52%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 12.99 (s, 1H), 7.96 (dd, J=10.8, 2.0Hz, 1H), 7.60 (dd, J=10.8, 2.0Hz, 1H), 7.04 (t, J=10.8Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.98 (s, 3H)。

[0253] 制备1E:3-氨基-8-硝基-2H-色烯-4-羧酸甲酯:



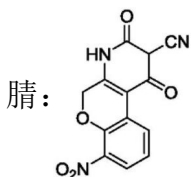
[0255] 使化合物1D (14.0g, 55.8mmol) 和NH₄OAc (21.5g, 0.279mol) 于MeOH (200mL) 中的溶液回流过夜。在冷却至室温后, 将反应混合物用水 (200mL) 稀释并浓缩以去除MeOH。将所得的混合物过滤, 将滤饼用水稀释、真空浓缩以得到呈黄色固体的化合物1E (12.8g, 产率92%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz): δ 8.03 (dd, J=8.1, 0.6Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.1, 1.2Hz, 1H), 7.06 (t, J=8.1Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.75 (s, 3H)。

[0256] 制备实施例1F:3-(2-氰基乙酰氨基)-8-硝基-2H-色烯-4-羧基甲酯:



[0257] 向化合物1E (33.0g, 0.132mol) 和2-氰基乙酸 (23.0g, 0.264) 于无水甲苯 (350mL) 中的混合物添加POCl₃ (10mL) 并回流2小时。在冷却至室温后, 将反应混合物浓缩并添加碎冰。将所得的混合物用饱和NaHCO₃碱化, 过滤。将滤饼用更少的EtOAc研碎、过滤并将收集的固体真空干燥以得到呈黄色固体的化合物1F (24.8g, 产率59%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz): δ 10.61 (s, 1H), 7.80-7.77 (m, 2H), 7.16 (t, J=8.1Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.82 (s, 3H)。

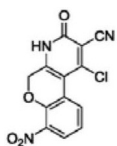
[0258] 制备实施例1G:7-硝基-1,3-二氧化-1H,2H,3H,4H,5H-色烯并[3,4-b]吡啶-2-甲



[0259] 向化合物1F (25.0g, 78.9mmol) 于无水THF (200mL) 中的溶液在-78℃下滴加LiHMDS (197mL, 0.197mol) 并搅拌5分钟。将反应混合物用饱和NH₄Cl猝灭并过滤。将滤饼用水洗涤、

真空干燥以得到呈黄色固体的化合物1G (19.0g, 产率84%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz): δ 11.47 (s, 1H), 8.70 (dd, J=7.8, 1.2Hz, 1H), 7.67 (dd, J=8.4, 1.5Hz, 1H), 7.15 (t, J=8.1Hz, 1H), 5.00 (s, 2H)。

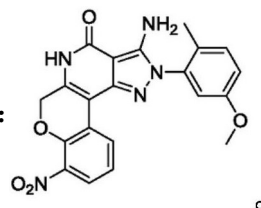
[0260] 制备实施例1H: 1-氯代-7-硝基-3-氧代-3H, 4H, 5H-色烯并[3, 4-b]吡啶-2-甲腈:



[0261] 向化合物1G (19.5g, 68.4mmol) 在POCl₃ (120mL) 中的溶液在室温下滴加TEA (17.3g, 0.171mol) 并加热至75℃持续30分钟。在冷却至室温后, 将反应混合物浓缩。将残余物用水性NaHCO₃碱化, 将所得的混合物过滤, 将滤饼用水洗涤、真空干燥以得到呈黄色固体的化合物1H (12.4g, 产率60%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 8.26 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.67 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.19 (t, J=8.4Hz, 1H), 4.82 (s, 2H)。

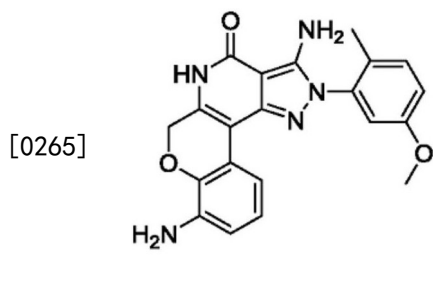
[0262] 制备实施例1I: 14-氨基-15-(5-甲氧基-2-甲基苯基)-6-硝基-8-氧杂-11, 15, 16-

三氮杂四环[8.7.0.0^{2,7}.0^{13,17}]十七-1(10), 2(7), 3, 5, 13, 16-己-12-酮:



[0263] 使化合物1H (1.21g, 4.0mmol)、(5-甲氧基-2-甲基苯基)肼-HCl (根据专利EP 1719771A1, 2006中存在的程序制备) (0.80g, 4.24mmol) 和K₂CO₃ (1.1g, 8.0mmol) 于EtOH (50mL) 中的混合物回流过夜。在冷却至室温后, 将反应混合物用水稀释、过滤, 将滤饼用水洗涤、真空干燥以得到呈黄色固体的粗化合物1I (1.1g), 其不经进一步纯化就用于下一步骤中。

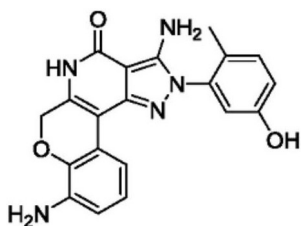
[0264] 制备实施例1J: 6, 14-二氨基-15-(5-甲氧基-2-甲基苯基)-8-氧杂-11, 15, 16-三氮杂四环[8.7.0.0^{2,7}.0^{13,17}]十七-1(10), 2(7), 3, 5, 13, 16-己-12-酮:



[0266] 使化合物1I (1.10g, 2.63mmol) 和SnCl₂·2H₂O (0.644g, 5.72mmol) 于EtOH中的混悬液回流1小时。在冷却至室温后, 将反应混合物用水性Na₂CO₃溶液碱化, 并将所得的混合物过滤。将收集的固体用水洗涤并用制备型-HPLC纯化以得到呈白色固体的化合物1J (100mg, 产率10%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 10.59 (s, 1H), 7.52 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.34 (d, J=11.6Hz, 1H), 7.04 (d, J=11.2Hz, 1H), 6.94 (d, J=3.6Hz, 1H), 6.65 (d, J=10.0Hz, 1H), 6.50 (t, J=10.8Hz, 1H), 6.19 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.01 (s, 3H)。

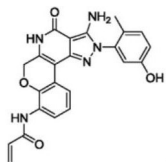
[0267] 制备实施例1K: 6, 14-二氨基-15-(5-羟基-2-甲基苯基)-8-氧杂-11, 15, 16-三氮杂四环[8.7.0.0^{2,7}.0^{13,17}]十七-1(10), 2(7), 3, 5, 13, 16-己-12-酮:

[0268]



[0269] 向化合物1J (100mg, 0.26mmol) 和甲硫氨酸 (20mg, 0.133mmol) 于甲磺酸 (1mL) 中的溶液在100℃下搅拌2小时。在冷却至室温后,将反应混合物用水性NaOH (40%) 碱化至pH=3。将所得的混合物过滤并将滤饼溶解于MeOH中并浓缩。将残余物通过制备型-HPLC纯化以得到呈棕褐色固体的化合物1K (86mg, 产率88%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz): δ10.58 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 7.52 (dd, J=7.8, 1.5Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.86 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 6.74 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.68 (t, J=4.5Hz, 1H), 6.50 (dd, J=8.1, 1.5Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 2.08 (s, 3H)。

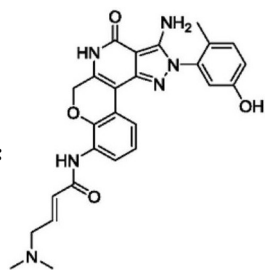
[0270] 制实施例1: N-[14-氨基-15-(5-羟基-2-甲基苯基)-12-氧代-8-氧杂-11, 15, 16-三氮杂四环[8.7.0.0^{2,7}.0^{13,17}]十七-1(10), 2(7), 3, 5, 13, 16-己-6-基]丙-2-烯酰胺:



[0271] 向化合物1J (150mg, 0.40mmol) 和TEA (81mg, 0.80mmol) 于无水THF (2mL) 中的溶液在0℃下滴加于THF (1mL) 中的丙-2-烯酰氯 (44mg, 0.44mmol) 并搅拌1小时。将所得的混合物用MeOH (2mL) 猝灭, 浓缩并通过制备型-HPLC纯化以得到呈白色固体的化合物1 (11mg, 产率6%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz): δ10.66 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.03 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.83-7.81 (m, 1H), 7.23 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.97-6.86 (m, 2H), 6.75 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.69-6.64 (m, 1H), 6.27-6.20 (m, 3H), 5.73 (dd, J=9.9, 1.2Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 1.98 (s, 3H)。[M+H]⁺实测值430。

[0272] 制备实施例2: (2E)-N-[14-氨基-15-(5-羟基-2-甲基苯基)-12-氧代-8-氧杂-11, 15, 16-三氮杂四环[8.7.0.0^{2,7}.0^{13,17}]十七-1(10), 2(7), 3, 5, 13, 16-己-6-基]-4-(二甲基

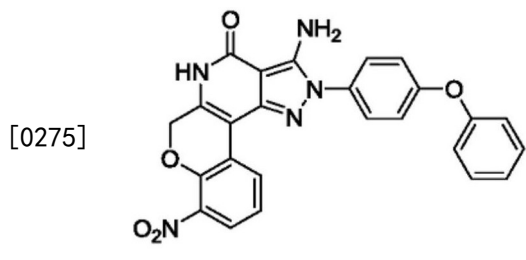
氨基) 丁-2-烯酰胺:



[0273] 向 (2E)-4-(二甲基氨基) 丁-2-烯酸 (250mg, 1.2mmol) 在DCM中的溶液添加一滴DMF, 然后在0℃下滴加草酰氯 (150mg, 1.15mmol) 并在室温下搅拌30分钟并浓缩。将残余物溶解于THF (1mL) 中, 在0℃下滴加至化合物1J (120mg, 0.32mmol) 于THF (3mL) 中的溶液并搅拌2小时。将所得的混合物用MeOH猝灭、浓缩, 并将残余物通过制备型-HPLC纯化以得到呈白色固体的2 (28mg, 产率18%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz): δ10.66 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.02 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.83-7.80 (m, 1H), 7.23 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.95-6.86 (m, 2H),

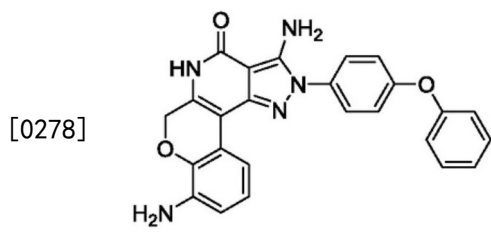
6.76-6.67 (m, 2H) , 6.50 (d, J=15.6Hz, 1H) , 6.20 (s, 2H) , 5.02 (s, 2H) , 3.04 (d, J=5.7Hz, 1H) , 2.18 (s, 6H) , 1.98 (s, 3H) 。[M+H]⁺实测值487。

[0274] 制备实施例3A:14-氨基-6-硝基-15-(4-苯氧基苯基)-8-氧杂-11,15,16-三氮杂四环[8.7.0.0^{2,7}.0^{13,17}]十七-1(10),2(7),3,5,13,16-己-12-酮:



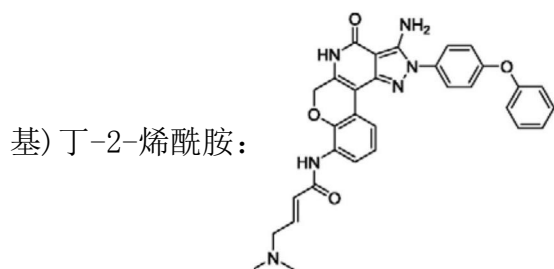
[0276] 将化合物1H (1.00g, 3.29mmol)、(4-苯氧基苯基) 胍-HCl (0.86g, 3.6mmol) 和K₂CO₃ (0.91g, 6.6mmol) 于EtOH (50mL) 中的混合物回流过夜。在冷却至室温后, 将反应混合物用水稀释, 过滤, 将滤饼用水洗涤、真空干燥以得到呈黄色固体的粗化合物3A (280mg, 产率18%), 其不经进一步纯化就用于下一步中。[M+H]⁺ 实测值468。

[0277] 制备实施例3B:6,14-二氨基-15-(4-苯氧基苯基)-8-氧杂-11,15,16-三氮杂四环[8.7.0.0^{2,7}.0^{13,17}]十七-1(10),2(7),3,5,13,16-己-12-酮:



[0279] 使化合物3A (250mg, 0.540mmol) 和 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (483mg, 2.14mmol) 于EtOH和NMP中的混悬液回流2小时。在冷却至室温后, 将反应混合物用水性 Na_2CO_3 溶液, 并将所得的混合物过滤。将经收集的固体用水洗涤并用制备型-HPLC纯化以得到呈白色固体的化合物3B (90mg, 产率38%)。[M+H]⁺实测值438。

[0280] 制备实施例3: (2E)-N-[14-氨基-12-氧代-15-(4-苯氧基苯基)-8-氧杂-11,15,16-三氮杂四环[8.7.0.0^{2,7}.0^{13,17}]十七-1(10),2(7),3,5,13,16-己-6-基]-4-(二甲基氨

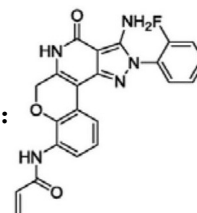


[0281] 向 (2E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸 (124mg, 0.96mmol) 于DCM中的溶液添加一滴DMF, 然后在0℃下滴加草酰氯 (72.4mg, 0.57mmol) 并在0℃下搅拌30分钟且浓缩。将残余物溶解于THF (0.5mL) 中, 在0℃下滴加至化合物3B (130mg, 0.300mmol) 于THF (1.5mL) 中的溶液, 并搅拌2小时。将所得的混合物用MeOH猝灭、浓缩, 并将残余物通过制备型-HPLC纯化以得到呈白色固体的3 (33.8mg, 产率21%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz): 610.74-10.73 (br, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.09 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.83 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.60 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.45

(t, J=8.1Hz, 2H), 7.22-7.17 (m, 3H), 7.11 (d, J=7.8Hz, 2H), 6.96 (t, J=7.8Hz, 1H), 6.74-6.66 (m, 1H), 6.52-6.49 (m, 3H), 5.02 (s, 2H), 3.06-3.04 (m, 2H), 2.18 (s, 6H)。[M+H]⁺实测值 549。

[0282] 制备实施例4:N-[14-氨基-15-(2-氟苯基)-12-氧代-8-氧杂-11,15,16-三氮杂四

环[8.7.0.0^{2,7}.0^{13,17}]十七-1(10),2(7),3,5,13,16-己-6-基]丙-2-烯酰胺:



[0283] 实施例4按照与实施例1类似的化学顺序,在氨基吡唑形成步骤中使用(2-氟苯基)肼制备。[M+H]⁺实测值418。

[0284] 实施例5:BTK活性使用Invitrogen's **SelectScreen**[®] Biochemical Kinase Profiling Service使用Z'-LYTE筛选方案和测定条件(在K_m下的ATP浓度)测定。

[0285] 示例性化合物在实施例5的测定中抑制了人BTK,如表1所示,其IC₅₀为:+++小于约10nM,++在10与100nM之间,及+大于100nM。

[0286] 表1

[0287]

实施例编号	BTK IC ₅₀ (nM)
1	+++
2	+++
3	+++
4	++