



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105324115 A

(43) 申请公布日 2016. 02. 10

(21) 申请号 201480035316. 2 (51) Int. Cl.
(22) 申请日 2014. 06. 18 *A61K 31/397*(2006. 01)
(30) 优先权数据 *A61K 9/20*(2006. 01)
61/836, 901 2013. 06. 19 US *A61K 9/48*(2006. 01)
61/952, 430 2014. 03. 13 US *A61P 35/00*(2006. 01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2015. 12. 21
(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2014/043040 2014. 06. 18
(87) PCT国际申请的公布数据
W02014/205138 EN 2014. 12. 24
(71) 申请人 赛拉根医药股份有限公司
地址 美国加利福尼亚州
(72) 发明人 M·卡拉曼 S·P·戈韦克
N·D·史密斯 J·H·黑格
E·周马内瓦尔
(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 陈桢

权利要求书2页 说明书72页

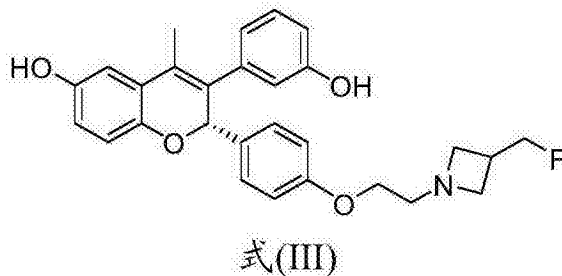
(54) 发明名称

雌激素受体调节剂及其用途

(57) 摘要

本申请描述了作为雌激素受体调节剂的化合物。本申请还描述了包含本申请所述的化合物的药物组合物和药物,以及单独使用所述雌激素受体调节剂和使用其与其他化合物的组合以治疗雌激素受体介导的或依赖性疾病或病症的方法。

1. 化合物,其具有以下式 (III) 的结构:



或其药用盐、溶剂化物或前药。

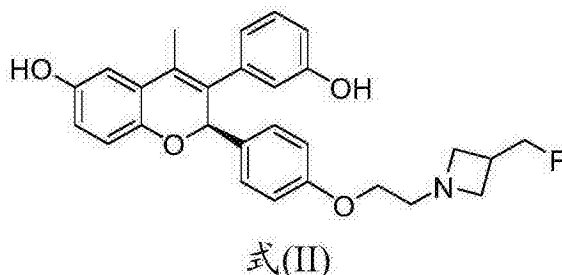
2. 权利要求 1 的化合物的药用盐。

3. 权利要求 2 的药用盐,其中所述化合物的药用盐为酸加成盐。

4. 权利要求 2 的药用盐,其中所述化合物的药用盐为盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、偏磷酸盐、乙酸盐、丙酸盐、己酸盐、环戊烷丙酸盐、羟乙酸盐、丙酮酸盐、乳酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、苹果酸盐、L- 苹果酸盐、马来酸盐、草酸盐、富马酸盐、三氟乙酸盐、酒石酸盐、L- 酒石酸盐、枸橼酸盐、苯甲酸盐、3-(4- 羟基苯甲酰基) 苯甲酸盐、肉桂酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、1,2- 乙二磺酸盐、2- 羟基乙磺酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、2- 萘磺酸盐、4- 甲基二环-[2.2.2] 辛-2- 烯-1- 羧酸盐、葡庚糖酸、4,4'- 亚甲基二-(3- 羟基-2- 烯-1- 羧酸) 盐、3- 苯基丙酸盐、三甲基乙酸盐、叔丁基乙酸盐、月桂基硫酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、羟萘甲酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、粘康酸盐、丁酸盐、苯基乙酸盐、苯基丁酸盐或丙戊酸盐。

5. 权利要求 2 的药用盐,其中所述化合物的药用盐为盐酸盐。

6. 化合物,其具有以下式 (II) 的结构:



或其药用盐、溶剂化物或前药。

7. 权利要求 6 的化合物的药用盐。

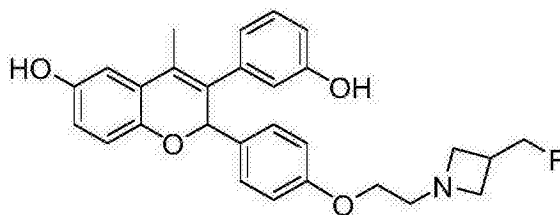
8. 权利要求 7 的药用盐,其中所述化合物的药用盐为酸加成盐。

9. 权利要求 7 的药用盐,其中所述化合物的药用盐为盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、偏磷酸盐、乙酸盐、丙酸盐、己酸盐、环戊烷丙酸盐、羟乙酸盐、丙酮酸盐、乳酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、苹果酸盐、L- 苹果酸盐、马来酸盐、草酸盐、富马酸盐、三氟乙酸盐、酒石酸盐、L- 酒石酸盐、枸橼酸盐、苯甲酸盐、3-(4- 羟基苯甲酰基) 苯甲酸盐、肉桂酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、1,2- 乙二磺酸盐、2- 羟基乙磺酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、2- 萘磺酸盐、4- 甲基二环-[2.2.2] 辛-2- 烯-1- 羧酸盐、葡庚糖酸、4,4'- 亚甲基二-(3- 羟基-2- 烯-1- 羧酸) 盐、3- 苯基丙酸盐、三甲基乙酸盐、叔丁基乙酸盐、月桂基硫酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、羟萘甲酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、粘康酸盐、丁酸盐、苯基乙酸盐、苯基丁

酸盐或丙戊酸盐。

10. 权利要求 7 的药用盐,其中所述化合物的药用盐为盐酸盐。

11. 化合物,其具有以下式 (I) 的结构:



式(I)

或其药用盐、溶剂化物或前药。

12. 权利要求 11 的化合物的药用盐。

13. 权利要求 12 的药用盐,其中所述化合物的药用盐为酸加成盐。

14. 权利要求 12 的药用盐,其中所述化合物的药用盐为盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、偏磷酸盐、乙酸盐、丙酸盐、己酸盐、环戊烷丙酸盐、羟乙酸盐、丙酮酸盐、乳酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、苹果酸盐、L-苹果酸盐、马来酸盐、草酸盐、富马酸盐、三氟乙酸盐、酒石酸盐、L-酒石酸盐、枸橼酸盐、苯甲酸盐、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸盐、肉桂酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、1,2-乙二磺酸盐、2-羟基乙磺酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、2-萘磺酸盐、4-甲基二环-[2.2.2]辛-2-烯-1-羧酸盐、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基二-(3-羟基-2-烯-1-羧酸)盐、3-苯基丙酸盐、三甲基乙酸盐、叔丁基乙酸盐、月桂基硫酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、羟萘甲酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、粘康酸盐、丁酸盐、苯基乙酸盐、苯基丁酸盐或丙戊酸盐。

15. 权利要求 12 的药用盐,其中所述化合物的药用盐为盐酸盐。

16. 药物组合物,其包含权利要求 1 至 15 中任一项的化合物或药用盐、溶剂化物或前药。

17. 权利要求 16 的药物组合物,其中所述药物组合物配制用于静脉内注射、皮下注射、口服给药或局部给药。

18. 权利要求 16 的药物组合物,其中所述药物组合物为片剂、丸剂、胶囊剂、液体、混悬剂、凝胶剂、分散剂、溶液、乳剂、软膏剂或洗剂。

19. 权利要求 1 至 15 中任一项的化合物或其药用盐、溶剂化物或前药在治疗哺乳动物的癌症中的用途。

20. 权利要求 19 的用途,其中所述癌症适于用雌激素受体调节剂治疗。

21. 权利要求 19 的用途,其中所述癌症为乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、前列腺癌、肺癌或子宫癌。

22. 权利要求 19-21 中任一项的用途,其与来自哺乳动物的血样中 CA-125 水平的分析组合使用。

雌激素受体调节剂及其用途

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于 2013 年 6 月 19 日提交的发明名称为“雌激素受体调节剂及其用途”的美国临时专利申请 61/836,901 ;以及于 2014 年 3 月 13 日提交的发明名称为“雌激素受体调节剂及其用途”的美国临时专利申请 61/952,430 的权益,将它们的全部内容通过引用的方式并入本申请。

技术领域

[0003] 本申请描述了化合物,包括其药用盐、溶剂化物、代谢物、前药,制备所述化合物的方法,包含所述化合物的药物组合物,以及使用所述化合物治疗、预防或诊断雌激素敏感的、雌激素受体依赖的或雌激素受体介导的疾病或病症的方法。

背景技术

[0004] 雌激素受体 (“ER”) 是配体激活的转录调节蛋白,它通过与内源性雌激素的相互作用介导多种生物效应的诱导。内源性雌激素包括 17β -雌二醇和雌酮。已发现 ER 具有两种同工型:ER- α 和 ER- β 。

[0005] 雌激素和雌激素受体与众多的疾病或病症有关,例如乳腺癌、肺癌、卵巢癌、结肠癌、前列腺癌、子宫内膜癌、子宫癌以及其它疾病或病症。

发明内容

[0006] 在一个方面,本申请提供了式 (I)、(II) 和 (III) 的化合物或它们的药用盐、溶剂化物或前药,其削弱雌激素与雌激素受体的效应和 / 或降低雌激素受体的浓度,因此可作为药物用于治疗或预防这样的疾病或病症:其中雌激素和 / 或雌激素受体的作用与该疾病或病症的病因学或病理学有关,或者导致该疾病或病症的至少一种症状,并且其中雌激素和 / 或雌激素受体的这样的作用是不期望的。在一些实施方案中,本申请公开的化合物是雌激素受体降解剂化合物 (estrogen receptor degrader compounds)。

[0007] 在一个方面,式 (I)、(II) 和 (III) 的化合物或它们的药用盐、溶剂化物或前药可用于治疗 ER- 相关的疾病或病症,包括但不限于:与癌症 (骨癌、乳腺癌、肺癌、结直肠癌、子宫内膜癌、前列腺癌、卵巢癌和子宫癌) 相关的 ER- α 功能障碍、中枢神经系统 (CNS) 缺陷 (酒精中毒、偏头痛)、心血管系统缺陷 (主动脉瘤、心肌梗死易感性、主动脉瓣硬化、心血管疾病、冠状动脉疾病、高血压)、血液系统缺陷 (深静脉血栓形成)、免疫及炎症疾病 (格雷夫斯病、关节炎、多发性硬化、硬化)、感染易感性 (乙型肝炎、慢性肝病)、代谢缺陷 (骨密度、胆汁淤积、尿道下裂、肥胖症、骨关节炎、骨质减少、骨质疏松症)、神经缺陷 (阿尔茨海默病、帕金森病、偏头痛、眩晕)、精神缺陷 (神经性厌食、注意力缺陷多动障碍 (ADHD)、痴呆、严重抑郁障碍、精神病)、子宫疾病 (如平滑肌瘤、子宫平滑肌瘤、子宫内膜增生、子宫内膜异位症) 和生殖缺陷 (月经初潮年龄、子宫内膜异位症、不育症)。

[0008] 在一个方面,本申请描述了式 (I)、(II) 和 (III) 的化合物,它们的药用盐、溶剂化

物、代谢物和前药。本申请所述的化合物是雌激素受体调节剂。在一些实施方案中,式(I)、(II)或(III)的化合物是雌激素受体拮抗剂。在一些实施方案中,式(I)、(II)或(III)的化合物是雌激素受体降解剂。在一些实施方案中,式(I)、(II)或(III)的化合物是雌激素受体拮抗剂以及雌激素受体降解剂。在一些实施方案中,式(I)、(II)或(III)的化合物不表现或表现出最低的雌激素受体激动剂活性。在一些实施方案中,在癌症治疗方面,式(I)、(II)或(III)的化合物可以提供改善的治疗活性,其特征为完全的或较持久的肿瘤消退、更低的治疗抗性发生率或发展速度和/或肿瘤侵袭性的降低。

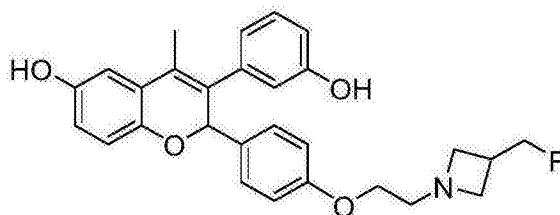
[0009] 在一些实施方案中,本申请公开的化合物对雌激素受体具有高度特异性,并且具有期望的、组织选择性的药理学活性。期望的、组织选择性的药理学活性包括但不限于在乳腺细胞中具有ER拮抗剂活性而在子宫细胞中无ER激动剂活性。在一些实施方案中,本申请公开的化合物是雌激素受体降解剂,其表现出完全的雌激素受体拮抗剂活性,而具有可忽略的或最低的雌激素受体激动剂活性。

[0010] 在一些实施方案中,本申请公开的化合物是雌激素受体降解剂。在一些实施方案中,本申请公开的化合物是雌激素受体拮抗剂。在一些实施方案中,本申请公开的化合物具有最低的或可忽略的雌激素受体激动剂活性。

[0011] 在一些实施方案中,本申请提供了选自式(I)、(II)或(III)的化合物的活性代谢物、互变异构体、药用溶剂化物、药用盐或前药的化合物。

[0012] 在一个方面,本申请描述了式(I)的化合物:

[0013]

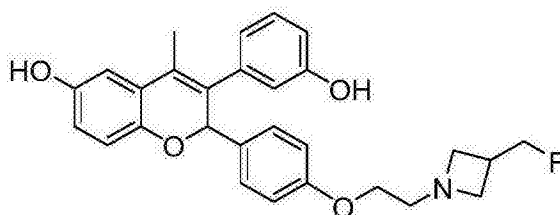


[0014] 式(I)

[0015] 或其药用盐、溶剂化物或前药。

[0016] 在一个方面,本申请描述了具有以下式(I)的结构的化合物:

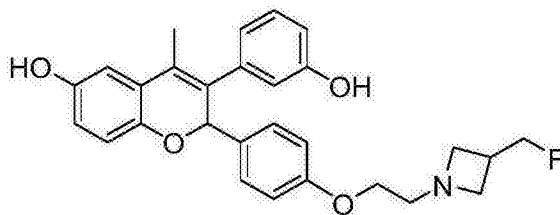
[0017]



[0018] 式(I)。

[0019] 本申请还描述了具有以下式(I)的结构的化合物的药用盐:

[0020]



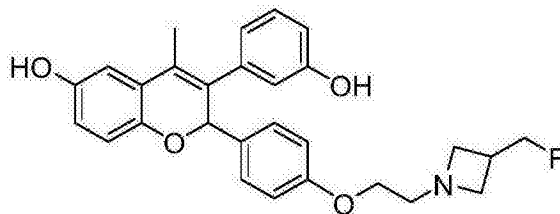
[0021] 式 (I)。

[0022] 在一些实施方案中,所述化合物的药用盐为酸加成盐。

[0023] 在一些实施方案中,所述化合物的药用盐为盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、偏磷酸盐、乙酸盐、丙酸盐、己酸盐、环戊烷丙酸盐、羟乙酸盐、丙酮酸盐、乳酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、苹果酸盐、L-苹果酸盐、马来酸盐、草酸盐、富马酸盐、三氟乙酸盐、酒石酸盐、L-酒石酸盐、枸橼酸盐、苯甲酸盐、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸盐、肉桂酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、1,2-乙二磺酸盐、2-羟基乙磺酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、2-萘磺酸盐、4-甲基二环-[2.2.2]辛-2-烯-1-羧酸盐、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基二-(3-羟基-2-烯-1-羧酸)盐、3-苯基丙酸盐、三甲基乙酸盐、叔丁基乙酸盐、月桂基硫酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、羟萘甲酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、粘康酸盐、丁酸盐、苯基乙酸盐、苯基丁酸盐或丙戊酸盐。在一些实施方案中,所述化合物的药用盐为盐酸盐。在一些实施方案中,所述化合物的药用盐通过使所述化合物与无机酸反应来形成。在一些实施方案中,所述化合物的药用盐通过使所述化合物与无机酸反应来形成,其中所述无机酸为盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸或偏磷酸。在一些实施方案中,所述化合物的药用盐通过使所述化合物与有机酸反应来形成。在一些实施方案中,所述化合物的药用盐通过使所述化合物与有机酸反应来形成,其中所述有机酸为乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、羟乙酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、L-苹果酸、马来酸、草酸、富马酸、三氟乙酸、酒石酸、L-酒石酸、枸橼酸、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-甲基二环-[2.2.2]辛-2-烯-1-羧酸、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基二-(3-羟基-2-烯-1-羧酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸、丁酸、苯基乙酸、苯基丁酸或丙戊酸。在一些实施方案中,本申请描述了具有式 (I) 的结构的化合物的盐酸盐。

[0024] 本申请还描述了具有以下式 (I) 的结构的化合物的前药：

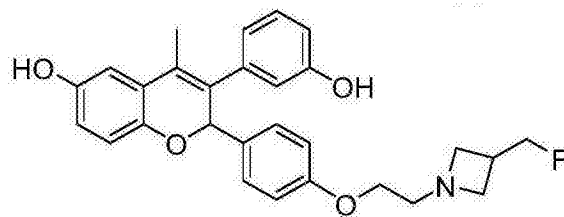
[0025]



[0026] 式 (I)。

[0027] 本申请还描述了具有以下式 (I) 的结构的化合物的前药的药用盐：

[0028]



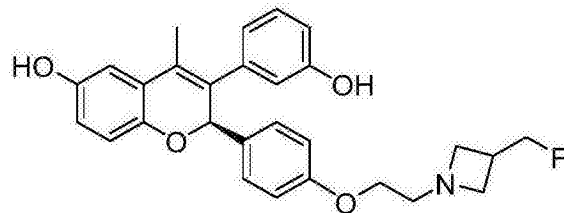
[0029] 式 (I)。

[0030] 在一些实施方案中,所述式 (I) 的化合物的前药的药用盐为盐酸盐。

[0031] 在一些实施方案中,描述了药物组合物,其包含化合物或式 (I) 的化合物的药用盐或前药。在一些实施方案中,所述药物组合物配制用于静脉内注射、皮下注射、口服给药或局部给药。在一些实施方案中,所述药物组合物为片剂、丸剂、胶囊剂、液体、混悬剂、凝胶剂、分散剂、溶液、乳剂、软膏剂或洗剂。

[0032] 本申请还描述了具有以下式 (II) 的结构化合物:

[0033]

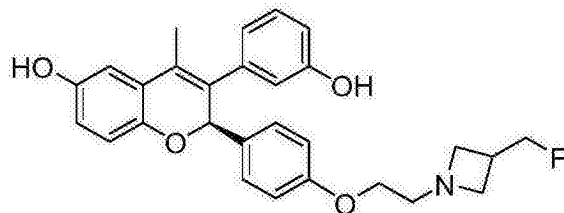


[0034] 式 (II)

[0035] 或其药用盐、溶剂化物或前药。

[0036] 在一个方面,本申请描述了具有以下式 (II) 的结构化合物:

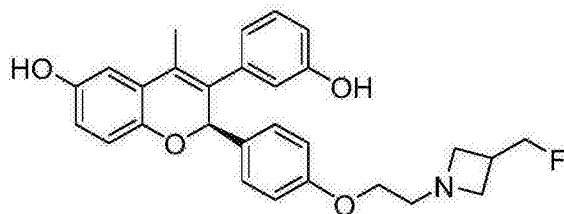
[0037]



[0038] 式 (II)。

[0039] 在另一方面,本申请描述了具有以下式 (II) 的结构化合物的药用盐:

[0040]



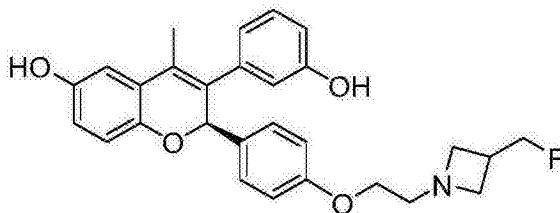
[0041] 式 (II)。

[0042] 在一些实施方案中,所述化合物的药用盐为酸加成盐。在一些实施方案中,所述化合物的药用盐为盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、偏磷酸盐、乙酸盐、丙酸盐、己酸盐、环戊烷丙酸盐、羟乙酸盐、丙酮酸盐、乳酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、苹果酸盐、L-苹果酸盐、马来酸盐、草酸盐、富马酸盐、三氟乙酸盐、酒石酸盐、L-酒石酸盐、枸橼酸盐、苯甲

酸盐、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸盐、肉桂酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、1,2-乙二磺酸盐、2-羟基乙磺酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、2-萘磺酸盐、4-甲基二环-[2.2.2]辛-2-烯-1-羧酸盐、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基二-(3-羟基-2-烯-1-羧酸)盐、3-苯基丙酸盐、三甲基乙酸盐、叔丁基乙酸盐、月桂基硫酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、羟萘甲酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、粘康酸盐、丁酸盐、苯基乙酸盐、苯基丁酸盐或丙戊酸盐。在一些实施方案中,所述化合物的药用盐为盐酸盐。在一些实施方案中,所述化合物的药用盐通过使所述化合物与无机酸反应来形成。在一些实施方案中,所述化合物的药用盐通过使所述化合物与无机酸反应来形成,其中所述无机酸为盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸或偏磷酸。在一些实施方案中,所述化合物的药用盐通过使所述化合物与有机酸反应来形成。在一些实施方案中,所述化合物的药用盐通过使所述化合物与有机酸反应来形成,其中所述有机酸为乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、羟乙酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、L-苹果酸、马来酸、草酸、富马酸、三氟乙酸、酒石酸、L-酒石酸、枸橼酸、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-甲基二环-[2.2.2]辛-2-烯-1-羧酸、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基二-(3-羟基-2-烯-1-羧酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸、丁酸、苯基乙酸、苯基丁酸或丙戊酸。在一些实施方案中,本申请描述了具有式(II)的结构的化合物的盐酸盐。

[0043] 在另一方面,本申请描述了具有以下式(II)的结构的化合物的前药:

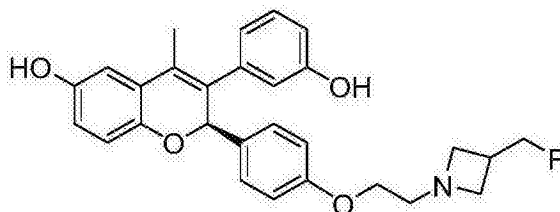
[0044]



[0045] 式(II)。

[0046] 在另一方面,本申请描述了具有以下式(II)的结构的化合物前药的药用盐:

[0047]



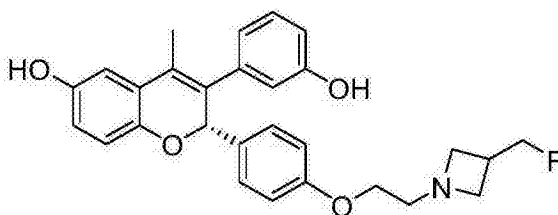
[0048] 式(II)。

[0049] 在一些实施方案中,所述式(II)的化合物的前药的药用盐为盐酸盐。

[0050] 在一些实施方案中,本申请描述了药物组合物,其包含化合物或式(II)的化合物的药用盐或前药。在一些实施方案中,所述药物组合物配制用于静脉内注射、皮下注射、口服给药或局部给药。在一些实施方案中,所述药物组合物为片剂、丸剂、胶囊剂、液体、混悬剂、凝胶剂、分散剂、溶液、乳剂、软膏剂或洗剂。在一些实施方案中,所述化合物的对映异构体比例大于90:10。在一些实施方案中,所述化合物的对映异构体比例大于95:5。在一些实施方案中,所述化合物的对映异构体比例大于99:1。

[0051] 在另一方面,本申请描述了具有以下式 (III) 的结构化合物:

[0052]

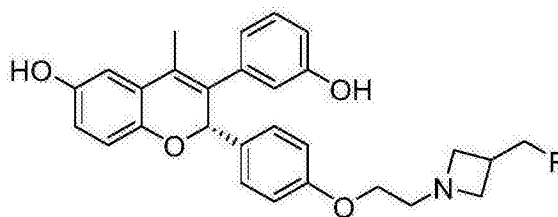


[0053] 式 (III)

[0054] 或其药用盐、溶剂化物或前药。

[0055] 在一个方面,本申请描述了具有以下式 (III) 的结构化合物:

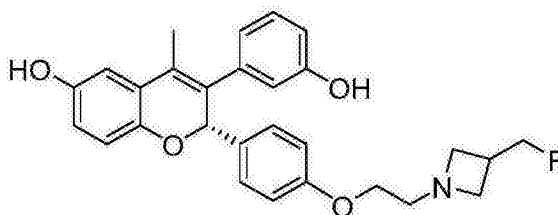
[0056]



[0057] 式 (III)。

[0058] 在另一方面,本申请描述了具有以下式 (III) 的结构化合物的药用盐:

[0059]



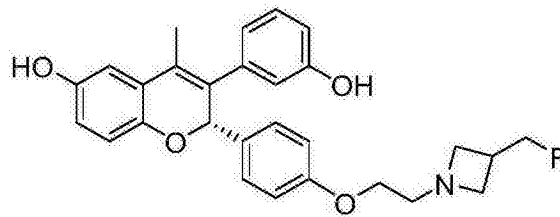
[0060] 式 (III)。

[0061] 在一些实施方案中,所述化合物的药用盐为酸加成盐。在一些实施方案中,所述化合物的药用盐为盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、偏磷酸盐、乙酸盐、丙酸盐、己酸盐、环戊烷丙酸盐、羟乙酸盐、丙酮酸盐、乳酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、苹果酸盐、L-苹果酸盐、马来酸盐、草酸盐、富马酸盐、三氟乙酸盐、酒石酸盐、L-酒石酸盐、枸橼酸盐、苯甲酸盐、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸盐、肉桂酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、1,2-乙二磺酸盐、2-羟基乙磺酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、2-萘磺酸盐、4-甲基二环-[2.2.2]辛-2-烯-1-羧酸盐、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基二-(3-羟基-2-烯-1-羧酸)盐、3-苯基丙酸盐、三甲基乙酸盐、叔丁基乙酸盐、月桂基硫酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、羟萘甲酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、粘康酸盐、丁酸盐、苯基乙酸盐、苯基丁酸盐或丙戊酸盐。在一些实施方案中,所述化合物的药用盐为盐酸盐。在一些实施方案中,所述化合物的药用盐通过使所述化合物与无机酸反应来形成。在一些实施方案中,所述化合物的药用盐通过使所述化合物与无机酸反应来形成,其中所述无机酸为盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸或偏磷酸。在一些实施方案中,所述化合物的药用盐通过使所述化合物与有机酸反应来形成。在一些实施方案中,所述化合物的药用盐通过使所述化合物与有机酸反应来形成,其中所述有机酸为乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、羟乙酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、L-苹果酸、马来酸、草酸、富

马酸、三氟乙酸、酒石酸、L-酒石酸、枸橼酸、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-甲基二环-[2.2.2]辛-2-烯-1-羧酸、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基二-(3-羟基-2-烯-1-羧酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸、丁酸、苯基乙酸、苯基丁酸或丙戊酸。在一些实施方案中,本申请描述了具有式(III)的结构的化合物的盐酸盐。

[0062] 本申请还描述了具有以下式(III)的结构的化合物的前药:

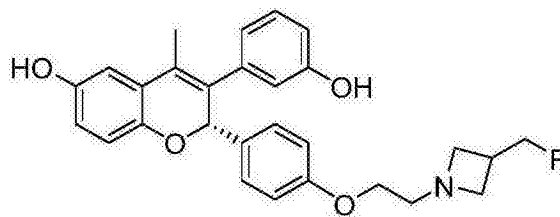
[0063]



[0064] 式(III)。

[0065] 本申请还描述了具有以下式(III)的结构的化合物的前药的药用盐:

[0066]



[0067] 式(III)。

[0068] 在一些实施方案中,所述式(III)的化合物的前药的药用盐为盐酸盐。

[0069] 在一些实施方案中,本申请描述了药物组合物,其包含化合物或式(III)的化合物的药用盐或前药。在一些实施方案中,所述药物组合物配制用于静脉内注射、皮下注射、口服给药或局部给药。在一些实施方案中,所述药物组合物为片剂、丸剂、胶囊剂、液体、混悬剂、凝胶剂、分散剂、溶液、乳剂、软膏剂或洗剂。在一些实施方案中,所述化合物的对映异构体比例大于 90 : 10。在一些实施方案中,所述化合物的对映异构体比例大于 95 : 5。在一些实施方案中,所述化合物的对映异构体比例大于 99 : 1。

[0070] 在一些实施方案中,除了式(I)、(II)或(III)的化合物之外,本申请所述的药物组合物进一步包含一种或多种另外的治疗活性剂,该治疗活性剂选自:皮质类固醇、止吐剂、止痛剂、抗癌剂、抗炎剂、激酶抑制剂、抗体、HSP90 抑制剂、组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂、聚ADP-核糖聚合酶(PARP)抑制剂和芳香酶抑制剂。

[0071] 在一些实施方案中,本申请提供了一种方法,其包括向患有雌激素敏感的、雌激素受体介导的或雌激素受体依赖的疾病或病症的人给予式(I)、(II)或(III)的化合物或其药用盐或前药。在一些实施方案中,该人已给予了除式(I)、(II)或(III)的化合物或其药用盐或前药以外的一种或多种另外的治疗活性剂。在一些实施方案中,该方法进一步包括给予除式(I)、(II)或(III)的化合物或其药用盐或前药以外的一种或多种另外的治疗活性剂。

[0072] 在一些实施方案中,除式(I)、(II)或(III)的化合物或其药用盐或前药以外的一

种或多种另外的治疗活性剂选自：皮质类固醇、止吐剂、止痛剂、抗癌剂、抗炎剂、激酶抑制剂、抗体、HSP90 抑制剂、组蛋白脱乙酰酶 (HDAC) 抑制剂和芳香酶抑制剂。

[0073] 本申请所述的药物制剂以多种方式向哺乳动物给予,包括但不限于口服、肠胃外(例如静脉内、皮下、肌内)、口腔、局部或透皮给药途径。本申请描述的药物制剂包括但不限于水性液体分散体、自乳化分散体、固溶体、脂质体分散体、固体剂型、粉末、立即释放制剂、控制释放制剂、速溶制剂、片剂、胶囊、丸剂、延迟释放制剂、延长释放制剂、脉冲释放制剂、多颗粒制剂,以及混合型的立即释放和控制释放制剂。

[0074] 在一些实施方案中,口服给予所述式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐或前药。

[0075] 在一些实施方案中,全身给予所述式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐或前药。

[0076] 在一些实施方案中,静脉内给予所述式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐或前药。

[0077] 在一些实施方案中,皮下给予所述式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐或前药。

[0078] 在一些实施方案中,局部给予所述式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐或前药。在所述实施方案中,所述式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐或前药被配制为多种可局部给予的组合物,例如溶液、悬浮液、洗剂、凝胶、糊剂、香波、擦洗剂、揉搓剂、涂布剂、药棒、含药绷带、香膏、乳膏或软膏。在一些实施方案中,向哺乳动物的皮肤局部给予所述式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐或前药。

[0079] 在另一方面为式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐或前药在制备药物中的用途,该药物用于治疗以下的疾病、障碍或病症,其中雌激素受体的活性造成疾病或病症的病理和/或症状。在一个方面,该疾病或病症是任意本申请列举的疾病或病症。

[0080] 在任一上述方面为进一步的实施方案,其中,将有效量的式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐 (a) 全身给予于哺乳动物;和/或 (b) 口服给予于哺乳动物;和/或 (c) 静脉内给予于哺乳动物;和/或 (d) 通过注射给予于哺乳动物;和/或 (e) 局部给予于哺乳动物;和/或 (f) 非全身地或局部地给予于哺乳动物。

[0081] 在任一上述方面为包括单一给予有效量的化合物的进一步的实施方案,包括以下进一步的实施方案,其中 (i) 给予一次该化合物;(ii) 在一日内多次向哺乳动物给予该化合物;(iii) 频繁地给予;或 (iv) 连续地给予。

[0082] 在任一上述方面为包括多次给予有效量的化合物的进一步的实施方案,包括以下进一步的实施方案,其中 (i) 连续或间歇地给予该化合物,如在单剂量中;(ii) 多次给予之间的时间是每隔 6 小时;(iii) 每隔 8 小时向哺乳动物给予该化合物;(iv) 每隔 12 小时向哺乳动物给予该化合物;(v) 每隔 24 小时向哺乳动物给予该化合物。在进一步的或可替代的实施方案中,该方法包括休药期,其中暂时中止化合物的给予或暂时减少给予的化合物的剂量;在休药期结束时,恢复化合物的给予。在一个实施方案中,休药期的长度从 2 天到 1 年不等。

[0083] 本申请还提供了降低哺乳动物中的 ER 激活的方法,包括向哺乳动物给予至少一种具有式 (I)、(II) 或 (III) 的结构化合物或其药用盐。在一些实施方案中,该方法包括

降低哺乳动物的乳腺细胞、肺细胞、卵巢细胞、结肠细胞、前列腺细胞、子宫内膜细胞或子宫细胞中的 ER 激活。在一些实施方案中,该方法包括降低哺乳动物的乳腺细胞、卵巢细胞、结肠细胞、前列腺细胞、子宫内膜细胞或子宫细胞中的 ER 激活。在一些实施方案中,降低哺乳动物中的 ER 激活的方法包括降低哺乳动物中的雌激素与雌激素受体的结合。在一些实施方案中,降低哺乳动物中的 ER 激活的方法包括降低哺乳动物中的 ER 浓度。

[0084] 在一个方面为式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐在治疗或预防哺乳动物的子宫的疾病或病症中的用途。在一些实施方案中,所述子宫的疾病或病症是平滑肌瘤、子宫平滑肌瘤、子宫内膜增生或子宫内膜异位症。在一些实施方案中,所述子宫的疾病或病症是子宫的癌性疾病或病症。在一些其它实施方案中,所述子宫的疾病或病症是子宫的非癌性疾病或病症。

[0085] 在一个方面为式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐在制备用于治疗雌激素敏感的、雌激素受体依赖的或雌激素受体介导的疾病或病症的药物中的用途。在一些实施方案中,该疾病或病症是乳腺癌、肺癌、卵巢癌、结肠癌、前列腺癌、子宫内膜癌或子宫癌。在一些实施方案中,该疾病或病症在本申请中描述。

[0086] 在一些情况下,本申请公开了式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐在治疗或预防雌激素敏感的、雌激素受体依赖的或雌激素受体介导的疾病或病症中的用途。在一些实施方案中,该疾病或病症在本申请中描述。

[0087] 在任何本申请公开的实施方案中,所述哺乳动物是人。

[0088] 在一些实施方案中,本申请提供的化合物用来削弱、降低或消除雌激素受体的活性。

[0089] 本申请提供了制品,其包括:包装材料;包装材料内的式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐、活性代谢物、前药或药用溶剂化物或它们的组合物;和标签,该标签指示出所述化合物或其药用盐、活性代谢物、前药或药用溶剂化物或其组合物,或它们的组合物,用于降低、削弱或消除雌激素受体的效应,或者用于治疗、预防或改善将受益于雌激素受体活性降低或消除的疾病或病症的一种或多种症状。

[0090] 通过以下详细描述,本申请所述的化合物、方法和组合物的其它目的、特征和优点将变得显而易见。但是,应当理解,尽管说明了具体实施方案,但详细描述和具体实施例仅作为示例给出,因为通过该详细描述,本公开内容的精神和范围内的各种变化和修改对本领域技术人员来说将变得显而易见。

具体实施方式

[0091] 雌激素受体 α (ER- α ; NR3A1) 和雌激素受体 β (ER- β ; NR3A2) 是类固醇激素受体,它们是大核受体超家族的成员。核受体具有相同的模块结构,该结构至少包括 DNA 结合域 (DBD) 和配体结合域 (LBD)。类固醇激素受体是可溶性的细胞内蛋白质,其作为配体调节的转录因子起作用。脊椎动物含有 5 种密切相关的类固醇激素受体(雌激素受体、雄激素受体、孕酮受体、糖皮质激素受体、盐皮质激素受体),它们调节大范围的生殖、代谢和发育活性。通过包括 17 β -雌二醇和雌酮在内的内源性雌激素的结合来控制 ER 的活性。

[0092] ER- α 基因位于 6q25.1 上并且编码 595 个氨基酸的蛋白质。ER- β 基因位于染色体 14q23.3 上并且产生 530 个氨基酸的蛋白质。然而,由于可变剪接和翻译起始位点,这些

基因中的每一个可产生多个同工型。除了 DNA 结合域（称为 C 域）和配体结合域（E 域）以外，这些受体还含有 N- 末端（A/B）域、连接 C 域和 E 域的铰链（D）域以及 C- 末端延伸（F 域）（Gronemeyer 和 Laudet ;Protein Profile 2 :1173-1308,1995）。ER- α 和 ER- β 的 C 域和 E 域非常保守（分别具有 95%和 55%的氨基酸同一性），而 A/B、D 域和 F 域的保守性较差（低于 30%的氨基酸同一性）。两种受体都参与女性生殖道的调节和发育，但是也在中枢神经系统、心血管系统和骨代谢中发挥不同的作用。

[0093] 类固醇激素受体的配体结合袋深埋在配体结合域内。在结合后，配体变成该域的疏水核心的一部分。因此大部分类固醇激素受体在不存在激素的情况下不稳定，并且为了保持激素结合能力需要伴侣蛋白如 Hsp90 的帮助。与 Hsp90 的相互作用也控制这些受体的核转位。配体结合稳定了受体，并且启动连续的构象变化，该构象变化释放伴侣蛋白，改变各个受体结构域之间的相互作用并重建允许这些受体转位到核内的蛋白质相互作用表面，结合 DNA 并参与同染色质重建复合物的相互作用和转录机制。尽管 ER 能够与 Hsp90 相互作用，但是激素结合不需要这种相互作用，并且取决于细胞环境，apo-ER 既可以是细胞质的，也可以是细胞核的。生物物理学研究表明，是 DNA 结合而不是配体结合对受体的稳定性作出贡献（Greenfield et al., Biochemistry 40 :6646-6652,2001）。

[0094] ER 能够通过结合到被称为雌激素应答元件（ERE）的特定 DNA 基序而直接地与 DNA 相互作用（经典途径），也可以通过蛋白质-蛋白质相互作用而间接地与 DNA 相互作用（非经典途径）（Welboren et al., Endocrine-Related Cancer 16 :1073-1089,2009）。在非经典途径中，已证明 ER 栓系到包括 SP-1、AP-1 和 NF- κ B 在内的其它转录因子上。这些相互作用似乎在 ER 调节细胞增殖和分化的能力中起关键作用。

[0095] 两种类型的 ER DNA 相互作用都可以导致基因激活或抑制，这取决于由各自的 ER-ERE 复合物募集的转录共调节剂（Klinge, Steroid 65 :227-251,2000）。共调节剂的募集主要由两种蛋白质相互作用表面即 AF2 和 AF1 来介导。AF2 位于 ER E- 域中，其构象由配体直接调节（Brzozowski et al., Nature 389 :753-758,1997）。完全激动剂似乎促进共激活剂的募集，而弱激动剂和拮抗剂则促进协阻遏物的结合。关于 AF1 对蛋白质的调节知之甚少，但是它可以通过丝氨酸磷酸化来控制（Ward and Weigel, Biofactors 35 :528-536,2009）。一个有关的磷酸化位点（S118）似乎在拮抗剂如他莫昔芬的存在下控制 ER 的转录活性，它在乳腺癌的治疗中起重要作用。完全激动剂似乎将 ER 阻滞于某些构象，而弱激动剂倾向于使 ER 在不同构象之间保持平衡，从而允许共调节剂所有组成成分中依赖于细胞的差别以依赖于细胞的方式调节 ER 的活性（Tamrazi et al., Mol. Endocrinol. 17 :2593-2602,2003）。ER 与 DNA 的相互作用是动态的，包括但不限于蛋白酶体对 ER 的降解（Reid et al., Mol Cell 11 :695-707,2003）。配体对 ER 的降解提供了一种具有吸引力的、针对雌激素敏感的和 / 或对可用的抗激素治疗具有抗性的疾病或病症的治疗策略。

[0096] ER 信号传导对于包括乳房、排卵和子宫内膜增厚在内的女性生殖器官的发育和保持至关重要。ER 信号传导还在骨量、脂类代谢、癌症等中具有作用。大约 70%的乳腺癌表达 ER- α （ER- α 阳性），并且其生长和存活依赖于雌激素。其它癌症的生长和存活也被认为依赖于 ER- α 信号传导，例如卵巢癌和子宫内膜癌。ER- α 拮抗剂他莫昔芬已经用于治疗绝经前和绝经后妇女中的早期和晚期 ER- α 阳性乳腺癌。氟维司群（Faslodex™），一种基于类固醇的 ER 拮抗剂，用于治疗尽管用他莫昔芬治疗但仍然进展的妇女中的乳腺癌。甾类和非甾

类芳香酶抑制剂也用于治疗人类的癌症。在一些实施方案中,甾类和非甾类芳香酶抑制剂阻断绝经后妇女中由雄烯二酮和睾酮生成雌激素,从而阻断了癌症中的 ER 依赖性生长。除了这些抗激素剂以外,在有些情况下还用多种其它化疗剂,例如,蒽环类、铂类、紫杉烷类,来治疗进行性的 ER 阳性乳腺癌。在一些情况下,用单克隆抗体曲妥珠单抗 (Herceptin™) 或小分子全-ERB-B 抑制剂拉帕替尼治疗具有 ERB-B/HER2 酪氨酸激酶受体的基因扩增的 ER 阳性乳腺癌。尽管进行了这一系列抗激素、化学治疗及基于小分子和抗体的靶向治疗,但是许多 ER- α 阳性乳腺癌妇女仍发展为进行性转移性疾病,因而需要新的疗法。重要的是,对于大多数在现有的抗激素以及其它治疗下仍然进展的 ER 阳性肿瘤,认为其生长和存活仍然依赖于 ER- α 。因此,需要在转移性疾病和获得抗性的情况下具有活性的新的 ER- α 靶向剂。在一个方面,本申请描述了作为选择性雌激素受体调节剂 (SERM) 的化合物。在特定实施方案中,本申请描述的 SERM 是选择性雌激素受体降解剂 (SERD)。在一些实施方案中,在基于细胞的试验中,本申请所述的化合物导致稳态 ER- α 水平的降低 (即 ER 降解),并且可用于治疗雌激素敏感的疾病或病症和 / 或已发展了针对抗激素治疗的抗性的疾病或病症。

[0097] 鉴于 ER- α 在乳腺癌发展和进展中的核心作用,本申请公开的化合物可以单独地或与其它能够调节乳腺癌中其它关键途径的药物联合地用于乳腺癌的治疗,所述其它药物包括但不限于靶向 IGF1R、EGFR、erB-B2 和 3、PI3K/AKT/mTOR 轴、HSP90、PARP 或组蛋白脱乙酰酶的药物。

[0098] 鉴于 ER- α 在乳腺癌发展和进展中的核心作用,本申请公开的化合物可以单独地或与其它用来治疗乳腺癌的药物联合地用于乳腺癌的治疗,该其它药物包括但不限于芳香酶抑制剂、蒽环类、铂类、氮芥烷化剂、紫杉烷类。用来治疗乳腺癌的示例性药物包括但不限于紫杉醇、阿那曲唑、依西美坦、环磷酰胺、表柔比星、氟维司群、来曲唑、吉西他滨、曲妥珠单抗、培非司亭、非格司亭、他莫昔芬、多西他赛、托瑞米芬、长春瑞滨、卡培他滨、伊沙匹隆以及本申请所述的其它药物。

[0099] ER- 相关疾病或病症包括与癌症 (骨癌、乳腺癌、肺癌、结直肠癌、子宫内膜癌、前列腺癌、卵巢癌和子宫癌) 相关的 ER- α 功能障碍、中枢神经系统 (CNS) 缺陷 (酒精中毒、偏头痛)、心血管系统缺陷 (主动脉瘤、心肌梗死易感性、主动脉瓣硬化、心血管疾病、冠状动脉疾病、高血压)、血液系统缺陷 (深静脉血栓形成)、免疫及炎症疾病 (格雷夫斯病、关节炎、多发性硬化、硬化)、感染易感性 (乙型肝炎、慢性肝病)、代谢缺陷 (骨密度、胆汁淤积、尿道下裂、肥胖症、骨关节炎、骨质减少、骨质疏松症)、神经缺陷 (阿尔茨海默病、帕金森病、偏头痛、眩晕)、精神缺陷 (神经性厌食、注意力缺陷多动障碍 (ADHD)、痴呆、严重抑郁障碍、精神病) 和生殖缺陷 (月经初潮年龄、子宫内膜异位症、不育症)。

[0100] 在一些实施方案中,本申请公开的化合物用于治疗哺乳动物中的雌激素受体依赖的或雌激素受体介导的疾病或病症。

[0101] 在一些实施方案中,雌激素受体依赖的或雌激素受体介导的疾病或病症选自癌症、中枢神经系统 (CNS) 缺陷、心血管系统缺陷、血液系统缺陷、免疫及炎性疾病、感染易感性、代谢缺陷、神经缺陷、精神缺陷和生殖缺陷。

[0102] 在一些实施方案中,雌激素受体依赖的或雌激素受体介导的疾病或病症选自骨癌、乳腺癌、肺癌、结直肠癌、子宫内膜癌、前列腺癌、卵巢癌、子宫癌、酒精中毒、偏头痛、主动脉瘤、心肌梗死易感性、主动脉瓣硬化、心血管疾病、冠状动脉疾病、高血压、深静脉血栓

形成、格雷夫斯病、关节炎、多发性硬化、硬化、乙型肝炎、慢性肝病、骨密度、胆汁淤积、尿道下裂、肥胖症、骨关节炎、骨质减少、骨质疏松症、阿尔茨海默病、帕金森病、偏头痛、眩晕、神经性厌食、注意力缺陷多动障碍 (ADHD)、痴呆、严重抑郁障碍、精神病、月经初潮年龄、子宫内膜异位症和不育症。

[0103] 在一些实施方案中,本申请公开的化合物用来治疗哺乳动物中的癌症。在一些实施方案中,该癌症是乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、前列腺癌或子宫癌。在一些实施方案中,该癌症是乳腺癌、肺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、前列腺癌或子宫癌。在一些实施方案中,该癌症是乳腺癌。在一些实施方案中,该癌症是激素依赖性癌症。在一些实施方案中,该癌症是雌激素受体依赖性癌症。在一些实施方案中,该癌症是雌激素敏感的癌症。在一些实施方案中,该癌症对于抗激素治疗具有抗性。在一些实施方案中,该癌症是对于抗激素治疗具有抗性的雌激素敏感的癌症或雌激素受体依赖的癌症。在一些实施方案中,该癌症是对于抗激素治疗具有抗性的激素敏感的癌症或激素受体依赖的癌症。在一些实施方案中,抗激素治疗包括使用至少一种选自他莫昔芬、氟维司群、甾类芳香酶抑制剂和非甾类芳香酶抑制剂的药物进行的治疗。

[0104] 在一些实施方案中,本申请公开的化合物用来治疗在抗雌激素治疗后疾病进展的绝经后妇女中的激素受体阳性转移性乳腺癌。

[0105] 在一些实施方案中,本申请公开的化合物用来治疗哺乳动物中乳房或生殖道的激素依赖性良性或恶性疾病。在一些实施方案中,该良性或恶性疾病是乳腺癌。

[0106] 在一些实施方案中,本申请所述的任一种方法中使用的化合物是雌激素受体降解剂;是雌激素受体拮抗剂;具有最低的或可忽略的雌激素受体激动剂活性;或是其组合。

[0107] 在一些实施方案中,用本申请所述的化合物进行治疗的方法包括一种治疗方案,其包括向哺乳动物给予放射疗法。

[0108] 在一些实施方案中,用本申请所述的化合物进行治疗的方法包括在手术之前或之后给予该化合物。

[0109] 在一些实施方案中,用本申请所述的化合物进行治疗的方法包括向哺乳动物给予至少一种另外的抗癌剂。

[0110] 在一些实施方案中,本申请公开的化合物用来治疗哺乳动物中的癌症,其中该哺乳动物是未经化疗的。

[0111] 在一些实施方案中,本申请公开的化合物用于哺乳动物中癌症的治疗。在一些实施方案中,本申请公开的化合物用来治疗哺乳动物中的癌症,其中所述哺乳动物正在用至少一种抗癌剂治疗癌症。在一个实施方案中,该癌症是激素难治性癌症。

[0112] 在一些实施方案中,本申请公开的化合物用于治疗或预防哺乳动物中子宫的疾病或病症。在一些实施方案中,所述子宫的疾病或病症是平滑肌瘤、子宫平滑肌瘤、子宫内膜增生或子宫内膜异位症。在一些实施方案中,所述子宫的疾病或病症是子宫的癌性疾病或病症。在一些其它实施方案中,所述子宫的疾病或病症是子宫的非癌性疾病或病症。

[0113] 在一些实施方案中,本申请公开的化合物用于哺乳动物中的子宫内膜异位症的治疗。

[0114] 在一些实施方案中,本申请公开的化合物用于哺乳动物中的平滑肌瘤的治疗。在一些实施方案中,所述平滑肌瘤是子宫平滑肌瘤、食管平滑肌瘤、皮肤平滑肌瘤或小肠平滑

肌瘤。在一些实施方案中,本申请公开的化合物用于哺乳动物中纤维瘤的治疗。在一些实施方案中,本申请公开的化合物用于哺乳动物中的子宫纤维瘤的治疗。

[0115] 式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物

[0116] 式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物包括其药用盐、前药、活性代谢物和药用溶剂化物为雌激素受体调节剂。在特定实施方案中,本申请所述的化合物是雌激素受体降解剂。在特定实施方案中,本申请所述的化合物是雌激素受体拮抗剂。在特定实施方案中,本申请所述的化合物是没有或具有最低的雌激素受体激动剂活性的雌激素受体降解剂和雌激素受体拮抗剂。

[0117] 在一些实施方案中,本申请公开的化合物是雌激素受体降解剂和雌激素受体拮抗剂,它们表现出:无雌激素受体激动;和/或对乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、宫颈癌细胞系的抗增殖活性;和/或在体外对乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、宫颈细胞系的最大抗增殖效力;和/或在人类子宫内膜 (Ishikawa) 细胞系中的最低激动;和/或在人类子宫内膜 (Ishikawa) 细胞系中的最小激动或无激动;和/或在未成熟大鼠子宫测定中在体内的最小激动或无激动;和/或在未成熟大鼠子宫测定中在体内的反相激动;和/或在体内异种移植测定中或在这些癌症的其它啮齿动物模型中在乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、宫颈癌细胞系中的抗肿瘤活性。

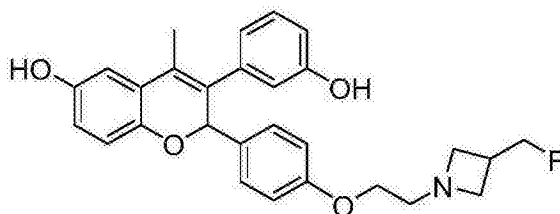
[0118] 在一些实施方案中,本申请所述的化合物与 hERG (人类 Ether-à-go-go 相关基因) 通道具有减少的或最小的相互作用,和/或显示出降低的 QT 延长的可能性和/或降低的室性快速型心律失常比如尖端扭转性室速的风险。

[0119] 在一些实施方案中,式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物具有降低的或最小的进入下丘脑的可能性,和/或具有降低的或最小的调节下丘脑-垂体-卵巢 (HPO) 轴的可能性,和/或显示降低的引起卵巢的超刺激的可能性,和/或显示降低的卵巢毒性的可能性。

[0120] 在一些实施方案中,用于治疗绝经前妇女的疾病或病症的式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物具有降低的或最小的进入下丘脑的可能性,和/或具有降低的或最小的调节下丘脑-垂体-卵巢 (HPO) 轴的可能性,和/或显示降低的引起卵巢的超刺激的可能性,和/或显示降低的卵巢毒性的可能性。在一些实施方案中,所述绝经前妇女的疾病或病症是子宫内膜异位症。在一些实施方案中,所述绝经前妇女的疾病或病症是子宫疾病或病症。

[0121] 在一个方面,本申请描述了式 (I) 的化合物或其药用盐、溶剂化物或前药:

[0122]

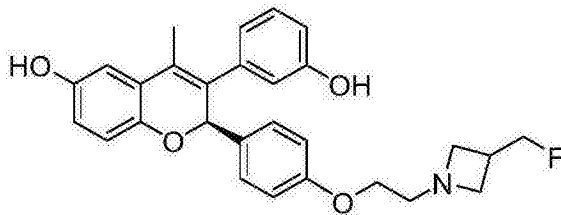


[0123] 式 (I)。

[0124] 提及使用式 (I) 的化合物或包含式 (I) 的化合物的组合物涉及所述化合物的外消旋混合物。

[0125] 在另一方面,本申请描述了式 (I) 的化合物的 (R)-对映异构体,其中所述式 (I) 的化合物的 (R)-对映异构体具有式 (II) 的结构:

[0126]



[0127] 式 (II)

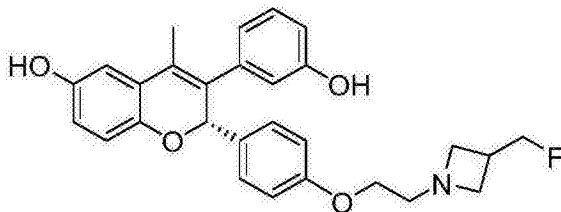
[0128] 或其药用盐、溶剂化物或前药。

[0129] 提及使用式 (II) 的化合物或包含式 (II) 的化合物的组合物涉及组合物中所述式 (II) 的化合物的任何光学纯度,包括但不限于光学纯的化合物。

[0130] 在一些实施方案中,所述式 (II) 的化合物的对映异构体比例大于 90 : 10。在一些实施方案中,所述式 (II) 的化合物的对映异构体比例大于 95 : 5。在一些实施方案中,所述式 (II) 的化合物的对映异构体比例大于 99 : 1。在一些实施方案中,所述式 (II) 的化合物为光学纯的。

[0131] 在另一方面,本申请描述了式 (I) 的化合物的 (S)-对映异构体,其中所述式 (I) 的化合物的 (S)-对映异构体具有式 (III) 的结构:

[0132]



[0133] 式 (III)

[0134] 或其药用盐、溶剂化物或前药。

[0135] 提及使用式 (III) 的化合物或包含式 (III) 的化合物的组合物涉及组合物中所述式 (III) 的化合物的任何光学纯度,包括但不限于光学纯的化合物。

[0136] 在一些实施方案中,所述式 (III) 的化合物的对映异构体比例大于 90 : 10。在一些实施方案中,所述式 (III) 的化合物的对映异构体比例大于 95 : 5。在一些实施方案中,所述式 (III) 的化合物的对映异构体比例大于 99 : 1。在一些实施方案中,所述式 (III) 的化合物为光学纯的。

[0137] 用于本申请所述的方法、用途、制剂或组合物中任一者的另外的化合物为 2-(4-(2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-(4-羟基苯基)-4-甲基-2H-色原烯-6-醇或其药用盐、溶剂化物或前药。在一些实施方案中,2-(4-(2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-(4-羟基苯基)-4-甲基-2H-色原烯-6-醇的 (R) 对映异构体 (即 (R)-2-(4-(2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-(4-羟基苯基)-4-甲基-2H-色原烯-6-醇) 或其药用盐、溶剂化物或前药用于本申请所述的方法、用途、制剂或组合物中的任一者。提及使用 (R)-对映异构体或其药用盐、溶剂化物或前药,或包含 (R)-对映异构体或其药用盐、溶剂化物或前药的组合物,涉及组合物中所述化合物的 (R)-对映异构体或其药用盐、溶剂化物或前药的任何光学纯度,包括但不限于光学纯的化合物或其药用盐、溶剂化物或前药。在一些实施方案中,所述化合物的

(R)-对映异构体或其药用盐、溶剂化物或前药的对映异构体比例大于 90 : 10。在一些实施方案中,所述化合物的 (R)-对映异构体或其药用盐、溶剂化物或前药的对映异构体比例大于 95 : 5。在一些实施方案中,所述化合物的 (R)-对映异构体或其药用盐、溶剂化物或前药的对映异构体比例大于 99 : 1。在一些实施方案中,所述化合物的 (R)-对映异构体或其药用盐、溶剂化物或前药为光学纯的。在一些实施方案中,2-(4-(2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-(4-羟基苯基)-4-甲基-2H-色原烯-6-醇的 (S)对映异构体(即 (S)-2-(4-(2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-(4-羟基苯基)-4-甲基-2H-色原烯-6-醇)或其药用盐、溶剂化物或前药用于本申请所述的方法、用途、制剂或组合物中的任一者。提及使用 (S)-对映异构体或其药用盐、溶剂化物或前药,或包含 (S)-对映异构体或其药用盐、溶剂化物或前药的组合物,涉及组合物中所述化合物的 (S)-对映异构体或其药用盐、溶剂化物或前药的任何光学纯度,包括但不限于光学纯的化合物或其药用盐、溶剂化物或前药。在一些实施方案中,所述化合物的 (S)-对映异构体或其药用盐、溶剂化物或前药的对映异构体比例大于 90 : 10。在一些实施方案中,所述化合物的 (S)-对映异构体或其药用盐、溶剂化物或前药的对映异构体比例大于 95 : 5。在一些实施方案中,所述化合物的 (S)-对映异构体或其药用盐、溶剂化物或前药的对映异构体比例大于 99 : 1。在一些实施方案中,所述化合物的 (S)-对映异构体或其药用盐、溶剂化物或前药为光学纯的。

[0138] 用于本申请所述的方法、用途、制剂或组合物中任一者的另外的化合物为 2-(4-(2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-(3-羟基苯基)-4-甲基-2H-色原烯-7-醇或其药用盐、溶剂化物或前药。在一些实施方案中,2-(4-(2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-(3-羟基苯基)-4-甲基-2H-色原烯-7-醇的 (R)对映异构体(即 (R)-2-(4-(2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-(3-羟基苯基)-4-甲基-2H-色原烯-7-醇)或其药用盐、溶剂化物或前药用于本申请所述的方法、用途、制剂或组合物中的任一者。提及使用 (R)-对映异构体或其药用盐、溶剂化物或前药,或包含 (R)-对映异构体或其药用盐、溶剂化物或前药的组合物,涉及组合物中所述化合物的 (R)-对映异构体或其药用盐、溶剂化物或前药的任何光学纯度,包括但不限于光学纯的化合物或其药用盐、溶剂化物或前药。在一些实施方案中,所述化合物的 (R)-对映异构体或其药用盐、溶剂化物或前药的对映异构体比例大于 90 : 10。在一些实施方案中,所述化合物的 (R)-对映异构体或其药用盐、溶剂化物或前药的对映异构体比例大于 95 : 5。在一些实施方案中,所述化合物的 (R)-对映异构体或其药用盐、溶剂化物或前药的对映异构体比例大于 99 : 1。在一些实施方案中,所述化合物的 (R)-对映异构体或其药用盐、溶剂化物或前药为光学纯的。在一些实施方案中,2-(4-(2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-(3-羟基苯基)-4-甲基-2H-色原烯-7-醇的 (S)对映异构体(即 (S)-2-(4-(2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-(3-羟基苯基)-4-甲基-2H-色原烯-7-醇)或其药用盐、溶剂化物或前药用于本申请所述的方法、用途、制剂或组合物中的任一者。提及使用 (S)-对映异构体或其药用盐、溶剂化物或前药,或包含 (S)-对映异构体或其药用盐、溶剂化物或前药的组合物,涉及组合物中所述化合物的 (S)-对映异构体或其药用盐、溶剂化物或前药的任何光学纯度,包括但不限于光学纯的化合物或其药用盐、溶剂化物或前药。在一些实施方案中,所述化合物的 (S)-对映异构体

或其药用盐、溶剂化物或前药的对映异构体比例大于 90 : 10。在一些实施方案中,所述化合物的 (S)-对映异构体或其药用盐、溶剂化物或前药的对映异构体比例大于 95 : 5。在一些实施方案中,所述化合物的 (S)-对映异构体或其药用盐、溶剂化物或前药的对映异构体比例大于 99 : 1。在一些实施方案中,所述化合物的 (S)-对映异构体或其药用盐、溶剂化物或前药为光学纯的。

[0139] 用于本申请所述的方法、用途、制剂或组合物中任一者的另外的化合物为 2-(4-(2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-(4-羟基苯基)-4-甲基-2H-色原烯-7-醇或其药用盐、溶剂化物或前药。在一些实施方案中,2-(4-(2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-(4-羟基苯基)-4-甲基-2H-色原烯-7-醇的 (R) 对映异构体 (即 (R)-2-(4-(2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-(4-羟基苯基)-4-甲基-2H-色原烯-7-醇) 或其药用盐、溶剂化物或前药用于本申请所述的方法、用途、制剂或组合物中的任一者。提及使用 (R)-对映异构体或其药用盐、溶剂化物或前药,或包含 (R)-对映异构体或其药用盐、溶剂化物或前药的组合物,涉及组合物中所述化合物的 (R)-对映异构体或其药用盐、溶剂化物或前药的任何光学纯度,包括但不限于光学纯的化合物或其药用盐、溶剂化物或前药。在一些实施方案中,所述化合物的 (R)-对映异构体或其药用盐、溶剂化物或前药的对映异构体比例大于 90 : 10。在一些实施方案中,所述化合物的 (R)-对映异构体或其药用盐、溶剂化物或前药的对映异构体比例大于 95 : 5。在一些实施方案中,所述化合物的 (R)-对映异构体或其药用盐、溶剂化物或前药的对映异构体比例大于 99 : 1。在一些实施方案中,所述化合物的 (R)-对映异构体或其药用盐、溶剂化物或前药为光学纯的。在一些实施方案中,2-(4-(2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-(4-羟基苯基)-4-甲基-2H-色原烯-7-醇的 (S) 对映异构体 (即 (S)-2-(4-(2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-(4-羟基苯基)-4-甲基-2H-色原烯-7-醇) 或其药用盐、溶剂化物或前药用于本申请所述的方法、用途、制剂或组合物中的任一者。提及使用 (S)-对映异构体或其药用盐、溶剂化物或前药,或包含 (S)-对映异构体或其药用盐、溶剂化物或前药的组合物,涉及组合物中所述化合物的 (S)-对映异构体或其药用盐、溶剂化物或前药的任何光学纯度,包括但不限于光学纯的化合物或其药用盐、溶剂化物或前药。在一些实施方案中,所述化合物的 (S)-对映异构体或其药用盐、溶剂化物或前药的对映异构体比例大于 90 : 10。在一些实施方案中,所述化合物的 (S)-对映异构体或其药用盐、溶剂化物或前药的对映异构体比例大于 95 : 5。在一些实施方案中,所述化合物的 (S)-对映异构体或其药用盐、溶剂化物或前药的对映异构体比例大于 99 : 1。在一些实施方案中,所述化合物的 (S)-对映异构体或其药用盐、溶剂化物或前药为光学纯的。

[0140] 合成

[0141] 本申请所述的化合物使用标准合成技术或使用本领域已知的方法结合本申请描述的方法进行合成。另外,本申请所述的溶剂、温度和其它反应条件可以变化。

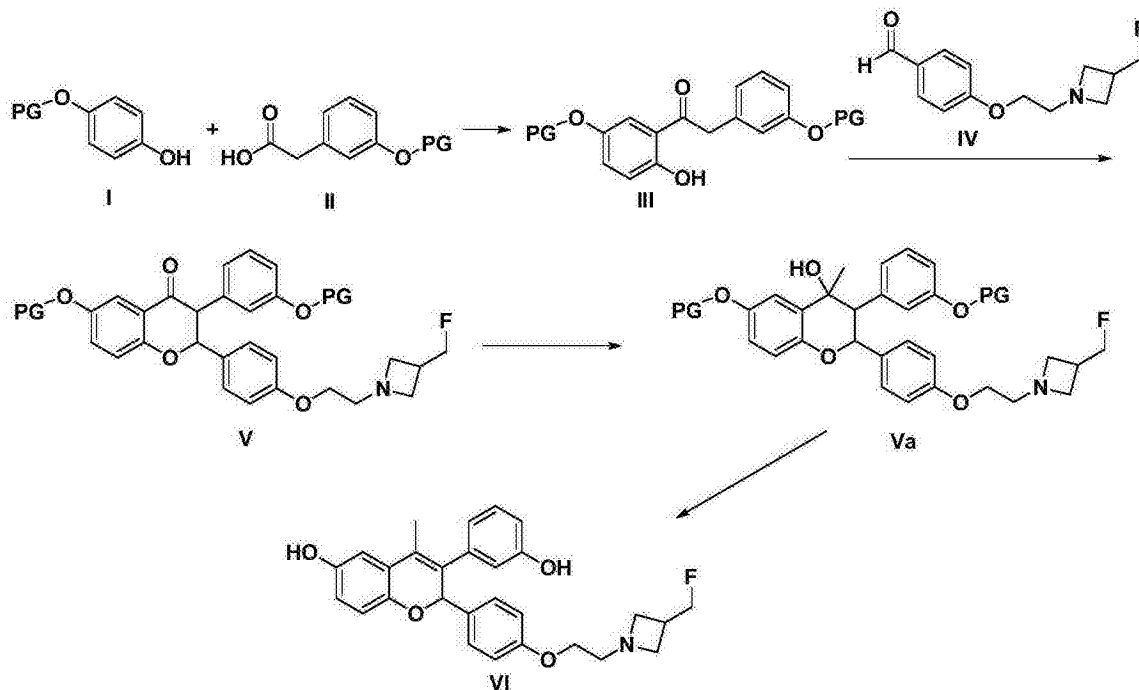
[0142] 用于合成本申请所述的化合物的起始材料是合成的或者从例如但不限于 Sigma-Aldrich、Fluka、Acros Organics、Alfa Aesar 等商业来源获得的。本申请所述的化合物和具有不同取代基的其它相关化合物使用本申请描述的或另外已知的技术和材料合成,包括在 March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 第 4 版 (Wiley 1992); Carey 和 Sundberg,

ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 第 4 版. A 卷和 B 卷 (Plenum 2000, 2001) 以及 Green 和 Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 第 3 版 (Wiley 1999) 中记载的那些。制备化合物的一般方法可以利用适当的试剂和条件进行修改, 以便引入在本申请提供的通式中所见的各种部分。

[0143] 在一些实施方案中, 本申请所述的化合物如在下述方案中所阐述来制备。

[0144] 方案 1:

[0145]



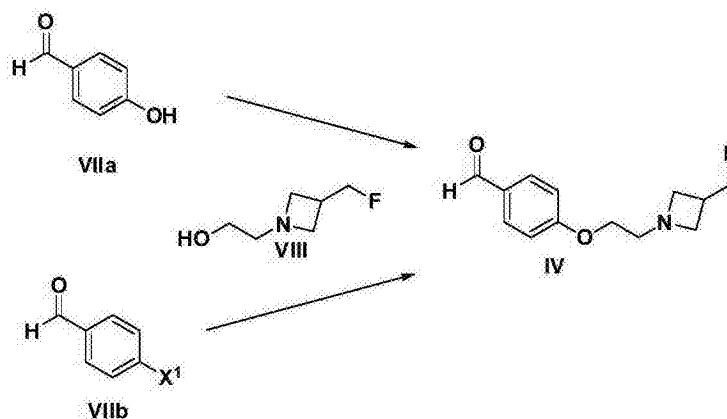
[0146] 将结构 I 的苯酚用结构 II 的苯基乙酸在适当的路易斯酸的存在下在适当溶剂中处理, 得到结构 III 的酮。PG 表示任何适当的苯酚保护基。在一些实施方案中, PG 为甲基、苄基、对甲氧基苄基或四氢吡喃基。在一些实施方案中, 适当的路易斯酸为 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 。在一些实施方案中, 适当的溶剂为甲苯、二氯甲烷或二氯乙烷。在一些实施方案中, 将反应混合物加热。在一些实施方案中, 将反应混合物加热至 $90^\circ\text{C} - 100^\circ\text{C}$ 。使结构 III 的酮与结构 IV 的苯甲醛在适当的碱和适当的溶剂的存在下反应, 得到结构 V 的化合物。在一些实施方案中, 适当的碱为哌啶和 1,8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳 -7- 烯 (DBU)。在一些实施方案中, 适当的溶剂为仲丁醇、正丁醇和 / 或异丙醇。在一些实施方案中, 使结构 III 的酮与结构 IV 的苯甲醛在哌啶、DBU 的存在下在仲丁醇中回流反应 3 小时, 然后加入异丙醇并将反应混合物在室温搅拌 1-3 天。将结构 V 的化合物用适当的有机金属试剂在适当溶剂中处理, 得到结构 Va 的叔醇, 然后将其脱水得到结构 VI 的色原烯。在一些实施方案中, 适当的有机金属试剂为甲基锂、甲基氯化镁、甲基溴化镁或甲基碘化镁。在一些实施方案中, 用于形成叔醇的适当的溶剂为非质子溶剂。在一些实施方案中, 所述非质子溶剂为四氢呋喃。然后将产生的叔醇用乙酸 / 水处理以消除为色原烯。在一些实施方案中, 将叔醇用乙酸 / 水在约 90°C 处理以消除为色原烯。然后将保护基在标准反应条件下移除。例如, 当 PG 为苄基, 则将苄基用 Pd/C、氢气在甲醇、乙酸乙酯或乙酸中移除。可选择地, 当 PG 为苄基, 则将苄基用路易斯酸诸如三氯化铝移除。在一些实施方案中, 当 PG 为对甲氧基苄基, 则将对甲氧基苄基用

酸诸如三氟乙酸或盐酸移除。在一些其他实施方案中,当 PG 为四氢吡喃基,则将四氢吡喃基用 80% 乙酸在水中移除。在一些实施方案中,当 PG 为甲基,则将甲基用三氟硼烷 - 二甲基硫化物在二氯甲烷中移除。

[0147] 在一些实施方案中,结构 IV 的苯甲醛如在方案 2 中所阐述来制备。

[0148] 方案 2:

[0149]



[0150] 在一些实施方案中,将结构 VIIa 的 4-羟基苯甲醛与结构 VIII 的化合物在适当的偶联条件下偶联。在一些实施方案中,适当的偶联条件包括使用三苯基膦、偶氮二羧酸二异丙酯和四氢呋喃。在一些实施方案中,所述偶联在室温进行。

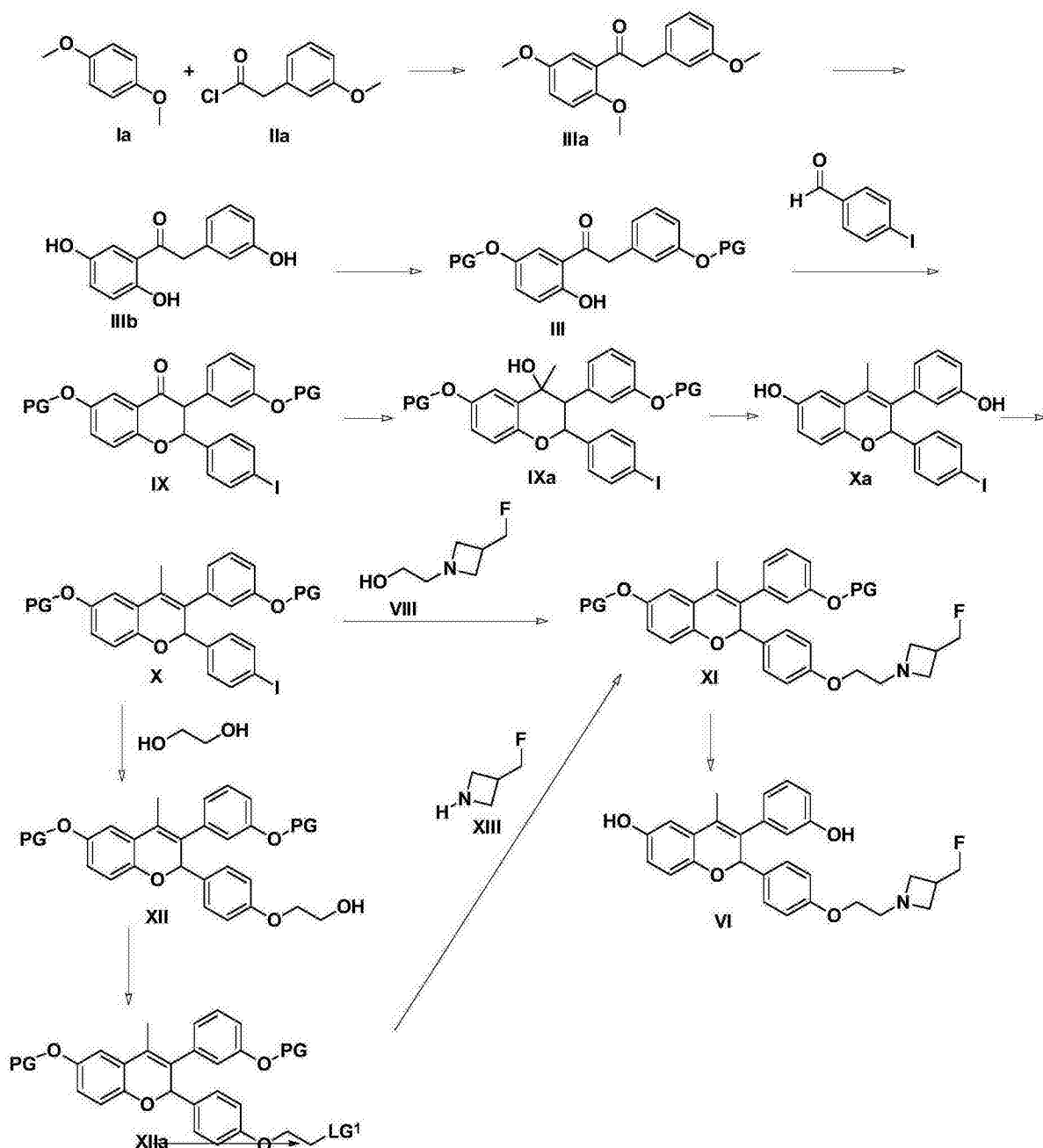
[0151] 在一些实施方案中,将结构 VIIb 的 4-卤代苯甲醛(例如其中 X¹ 为 F、Cl、Br 或 I)与结构 VIII 的化合物在适当的偶联条件下偶联。在一些实施方案中,当 X¹ 为 I,则使用适当的 Ullman 反应条件以偶联结构 VIIb 和 VIII 的化合物得到结构 IV 的化合物。在一些实施方案中,当 X¹ 为 I,则适当的反应条件包括使用 CuI、碳酸钾、丁腈并加热至约 125°C。在可选择的实施方案中,当 X¹ 为 I,则适当的反应条件包括使用 CuI、1,10-菲咯啉、碳酸铯、间二甲苯并加热至约 125°C。在一些其他实施方案中,当 X¹ 为 Cl、Br 或 I,则使用适当的钯介导的反应条件以偶联结构 VIIb 和 VIII 的化合物得到结构 IV 的化合物。在一些实施方案中,当 X¹ 为 Br,则适当的反应条件包括使用 Pd₂(dba)₃、Xantphos、碳酸铯和二噁烷并加热至约 100°C。

[0152] 在一些实施方案中,当 X¹ 为 F 或 Cl,则使用适当的 S_NAR 反应条件以偶联结构 VIIb 和 VIII 的化合物得到结构 IV 的化合物。在一些实施方案中,S_NAR 反应条件的适当的条件包括使用碱诸如氢氧化钠或碳酸铯以及溶剂诸如二甲基甲酰胺、二甲基亚砜或任何其他适当的非质子溶剂。在一些实施方案中,当 X¹ 为 F,则适当的反应条件包括使用氢氧化钠和二甲基甲酰胺或碳酸铯以及二甲基亚砜并加热。在一些实施方案中,当 X¹ 为 Cl,则适当的反应条件包括使用氢氧化钠和二甲基甲酰胺并加热。

[0153] 在一些实施方案中,化合物如在方案 3 中所阐述制备。

[0154] 方案 3:

[0155]



[0156] 在一些实施方案中,结构 III 的酮如在方案 1 中所阐述制备,然后与 4-碘苯甲醛在适当的碱和适当的溶剂的存在下反应,得到结构 IX 的化合物。在一些实施方案中,适当的碱为哌啶和 1,8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳 -7-烯 (DBU)。在一些实施方案中,适当的溶剂为仲丁醇和异丙醇。在其他实施方案中,结构 III 的酮如在方案 3 中阐述制备,起始于 1,4-二甲氧基苯 (Ia) 和 2-(3-甲氧基苯基)乙酰氯 (IIa)。在一些实施方案中,将 1,4-二甲氧基苯和 2-(3-甲氧基苯基)乙酰氯用适当的路易斯酸和适当的溶剂处理,得到结构 IIIa 的三甲氧基酮。在一些实施方案中,适当的路易斯酸为三氯化铝且适当的溶剂为二氯甲烷。由结构 IIIa 的三甲氧基酮移除甲基得到结构 IIIb 的三羟基酮。在一些实施方案中,移除甲基通过使用适当的路易斯酸来完成。在一些实施方案中,用于移除甲基的适当的路易斯酸为三溴化硼。对结构 IIIb 的三羟基酮的较少空间位阻的羟基进行保护得到结构 III 的酮。在一些实施方案中,结构 III 的酮的 PG 为四氢吡喃。还考虑其他适当的保护基。

[0157] 然后将结构 IX 的化合物用适当的有机金属试剂处理,得到结构 IXa 的叔醇,随后将叔醇脱水得到结构 Xa 的色原烯。在一些实施方案中,适当的有机金属试剂为甲基锂、甲基氯化镁、甲基溴化镁或甲基碘化镁。在一些实施方案中,脱水通过使用 80% 乙酸 / 水在约 90°C 的温度来完成。将结构 Xa 的色原烯的游离羟基用保护基保护。在一些实施方案中,适当的保护基为四氢吡喃基。

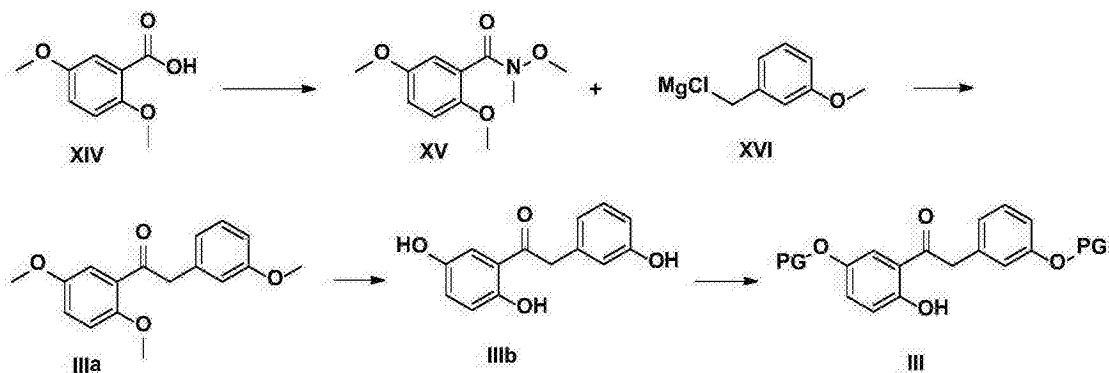
[0158] 在一些实施方案中,使结构 VIII 的化合物与结构 X 的色原烯在 Ullmann 反应条件下反应,得到结构 XI 的化合物,随后移除保护基 PG 得到结构 VI 的色原烯。Ullmann 反应条件包括使用铜盐。在一些实施方案中,Ullmann 反应条件包括使用 CuI、K₂CO₃ 和丁腈并加热至约 125°C。在一些实施方案中,Ullmann 反应条件包括使用 CuI、Cs₂CO₃、1-10- 菲咯啉和间二甲苯并加热至约 125°C。

[0159] 在可选择的实施方案中,使结构 X 的色原烯与乙 -1,2- 二醇在 Ullmann 反应条件下反应,得到结构 XII 的化合物,随后将 -OH 转化为适当的离去基团 (LG¹) 得到结构 XIIa 的色原烯。在一些实施方案中,Ullmann 反应条件包括使用 CuI、1,10- 菲咯啉、碳酸钾和丁腈 (或间二甲苯) 并加热至约 125°C。适当的离去基团 (LG¹) 的实例包括 -Cl、-Br、-I、-OTf、-OMs 和 -OTs。在一些实施方案中,通过将 -OH 用甲磺酰氯和三乙胺在二氯甲烷中在约 0°C 处理将 -OH 转化为 -OMs。然后将结构 XIIa 的色原烯的离去基团用结构 XIII 的氮杂环丁烷置换得到结构 XI 的色原烯。移除结构 XI 的色原烯的保护基 PG 得到结构 VI 的色原烯。

[0160] 在一些实施方案中,结构 III 的酮如在方案 4 中阐述制备:

[0161] 方案 4:

[0162]

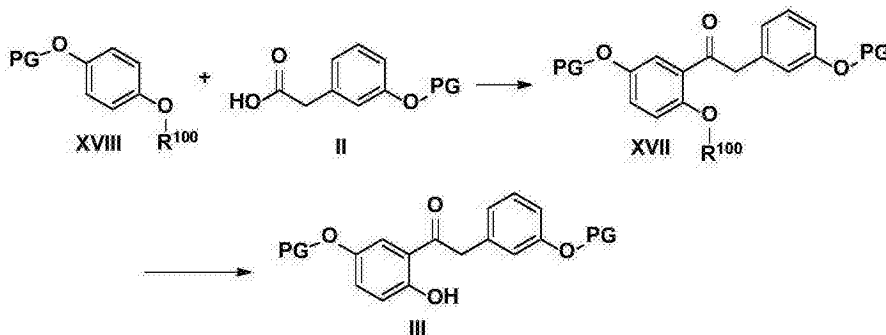


[0163] 将结构 XIV 的苯甲酸化合物转化为结构 XV 的 Weinreb 酰胺。在一些实施方案中,将结构 XIV 的苯甲酸化合物用草酰氯、二甲基甲酰胺 (DMF)、二氯甲烷 (DCM) 在室温处理 2 小时,随后用三乙胺 (Et₃N)、N,0- 二甲基羟基胺 -HCl、DCM 在 0°C 至 rt 处理 1 小时得到结构 XV 的 Weinreb 酰胺。然后将结构 XV 的 Weinreb 酰胺用适当的结构 XVI 的有机金属试剂处理,得到结构 IIIa 的酮。在一些实施方案中,将结构 IIIa 的酮用 BBr₃、DCM 在 -78°C 至 0°C 处理约 30 分钟得到结构 IIIb 的酮。可选择地,将结构 IIIb 的酮用 AlCl₃、DCM 在 0°C 至室温处理约 30 分钟得到结构 IIIb 的酮。在一些实施方案中,将结构 IIIb 的酮的较少空间位阻的羟基用适当的保护基诸如四氢吡喃基保护。

[0164] 在一些实施方案中,结构 III 的酮如在方案 5 中阐述制备:

[0165] 方案 5:

[0166]

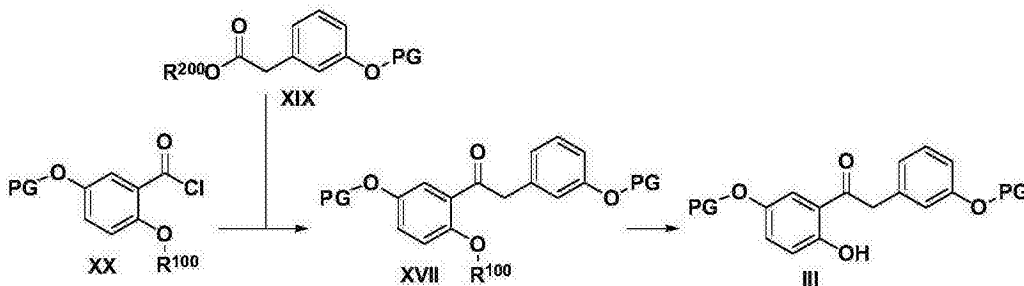


[0167] 在一些实施方案中,将结构 XVIII 的适当保护的苯酚用聚磷酸和结构 II 的苯基乙酸处理,得到结构 XVII 的酮。在一些实施方案中, R¹⁰⁰为苯酚保护基。在一些实施方案中, R¹⁰⁰为甲基。然后将结构 XVII 的酮以与在方案 4 中阐述的类似方式转化为结构 III 的酮。

[0168] 在一些实施方案中,结构 III 的酮如在方案 6 中阐述制备:

[0169] 方案 6:

[0170]

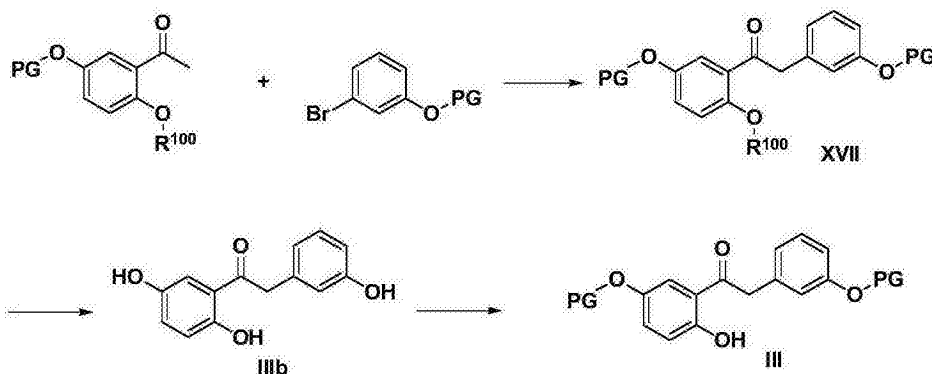


[0171] 将苯基乙酸的烷基酯诸如结构 XIX 的化合物用适当的碱处理,然后与结构 XX 的酰氯反应,得到酮基-酯,将其脱羧得到结构 XVII 的酮。在一些实施方案中, R¹⁰⁰为烷基。在一些实施方案中, R¹⁰⁰为甲基。在一些实施方案中,适当的碱为氢氧化钠。在一些实施方案中,使结构 XIX 的化合物与结构 XX 的酰氯在氢氧化钠的存在下在四氢呋喃中在 0°C 至室温反应。在其他实施方案中,适当的碱为二(三甲基甲硅烷基)氨基锂 (LiHMDS)。在一些实施方案中,将结构 XIX 的化合物用 LiHMDS 在四氢呋喃中在 -78°C 处理,然后与结构 XX 的酰氯反应,并将反应混合物温热至室温。在一些实施方案中,酮基-酯的脱羧使用 Krapcho 脱羧反应条件完成。在一些实施方案中, Krapcho 脱羧反应条件包括二甲基亚砷与盐水或氯化锂并加热至约 150°C。其他脱羧反应条件包括使用浓盐酸在水或乙醇中并加热。然后如在方案 4 中所述将 R¹⁰⁰由结构 XVII 的酮移除得到结构 III 的酮。

[0172] 在一些实施方案中,结构 III 的酮如在方案 7 中阐述制备。

[0173] 方案 7.

[0174]

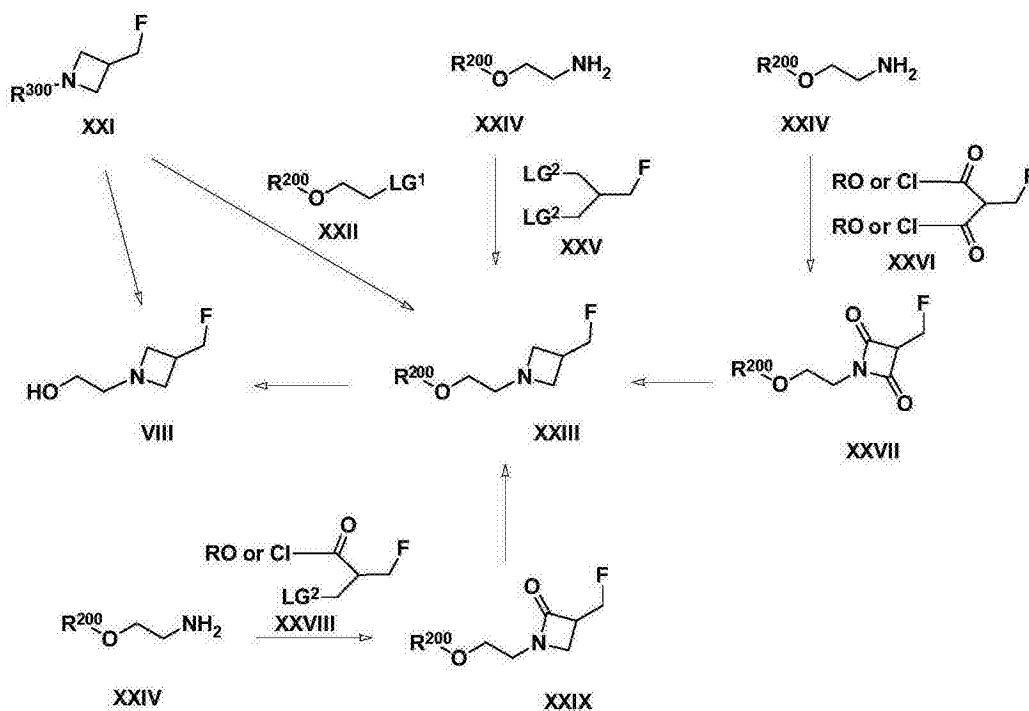


[0175] 在一些实施方案中,适当的苯乙酮和苯基卤之间的钯介导的偶联反应,得到结构 XVII 的酮。在一些实施方案中,钯介导的偶联条件包括在 70°C 使用 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、BINAP、叔丁醇钠、四氢呋喃。然后如前所述将结构 XVII 的酮转化为结构 III 的酮。

[0176] 在一些实施方案中,经取代的氮杂环丁烷如在方案 8 中阐述制备。

[0177] 方案 8 :

[0178]



[0179] 在一些实施方案中,首先将结构 XXI 的氮杂环丁烷(其中 R^{300} 为保护基诸如 t-BOC 或 Cbz)脱保护,然后与结构 XXII 的化合物(其中 LG^1 为离去基团)在适当的反应条件下反应,得到结构 XXIII 的化合物。在一些实施方案中,当 R^{300} 为 t-BOC,则脱保护使用盐酸在甲醇或二噁烷中在室温进行或使用三氟乙酸在二氯甲烷中在室温进行。在一些其他实施方案中,当 R^{300} 为 Cbz,则脱保护使用 Pd/C、氢气、甲醇或盐酸、二噁烷并加热来进行。在一些实施方案中,当 LG^1 为 -OMs,则适当的置换条件包括使用碳酸钾(或碳酸铯或氢氧化钠或二异丙基乙基胺)和乙腈(或甲醇、乙醇、异丙醇、四氢呋喃或二噁烷)并任选加热。在一些实施方案中,当 LG^1 为 -OMs,则适当的反应条件包括进行无水反应(即胺作为溶剂)并加热。在一些实施方案中,当 LG^1 为 -OTf,则适当的反应条件包括使用二异丙基乙基胺和二氯甲烷并且反应最初在 -78°C 进行,然后温热至室温。在一些实施方案中,当 LG^1 为 Br 且 R^{200} 为 H,

则适当的反应条件包括在四氢呋喃 / 水中在室温使用氢氧化钠。在一些其他实施方案中, 当 LG^1 为 Br 且 R^{200} 为 H, 则适当的反应条件包括在四氢呋喃中在室温使用 1,8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳 -7- 烯 (DBU)。在一些其他实施方案中, 当 LG^1 为 Br 且 R^{200} 为 H, 则所述条件包括在无水三乙胺或二异丙基乙基胺中在室温进行反应。

[0180] 在一些实施方案中, R^{200} 为适当的保护基且包括但不限于四氢吡喃 (THP)、苄基、三烷基甲硅烷基或三苯甲基。在一些实施方案中, 将 R^{200} 由结构 XXIII 的化合物移除得到 VIII。在一些实施方案中, 当 R^{200} 为苄基, 则将苄基使用 Pd/C、氢气在甲醇或乙酸乙酯或乙酸中移除。在一些其他实施方案中, 当 R^{200} 为苄基, 则将苄基用路易斯酸诸如 $AlCl_3$ 移除。在一些实施方案中, 当 R^{200} 为 THP, 则将 THP 使用 80% 乙酸在水中移除。在一些实施方案中, 当 R^{200} 为三苯甲基, 则将三苯甲基用盐酸在四氢呋喃 / 水中移除。

[0181] 在另外的实施方案中, 首先将结构 XXI 的氮杂环丁烷的保护基 R^{300} 移除, 并使所得的胺与乙 -1,2- 二醇在过渡金属介导的反应条件下反应, 得到 VIII。在一些实施方案中, 所述过渡金属介导的反应条件包括使用钨或铈催化剂。

[0182] 可选择地, 结构 XXIV 的胺与结构 XXV 的活化烷烃 (其中 LG^2 为适当的离去基团) 在适当的反应条件下反应, 得到结构 XXIII 的化合物。适当的离去基团包括氯、溴、碘、甲苯磺酸酯基 (-OTs)、甲磺酸酯基 (-OMs) 和三氟甲磺酸酯基 (-OTf)。在一些实施方案中, 当 LG^2 为 OMs, 则适当的反应条件包括使用碳酸钾和乙腈并且反应在室温至 80°C 进行。在一些实施方案中, 当 LG^2 为 OTf, 则适当的反应条件包括在 -78°C 使用二氯甲烷和二异丙基乙基胺, 随后加热。在一些实施方案中, 当 LG^2 为卤素, 则适当的反应条件包括在室温使用碳酸钾和乙腈随后加热。在其他实施方案中, 适当的反应条件包括不加入溶剂或碱 (即纯反应条件) 即进行反应。

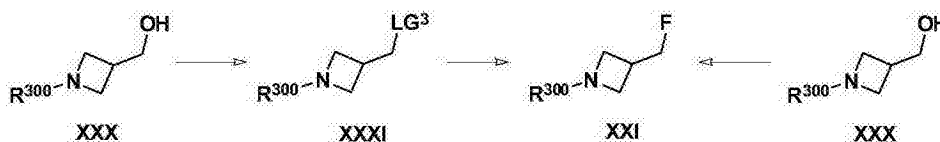
[0183] 可选择地, 结构 XXVI 的二酸与乙酸酐在约 85°C 的约 30 分钟反应, 得到酸酐, 然后将其用结构 XXIV 的胺、随后用乙酸酐处理, 得到结构 XXVII 的亚胺。在一些其他实施方案中, 使结构 XXVI 的二酰氯与结构 XXIV 的胺在二异丙基乙基胺的存在下在二氯甲烷中在 0°C 反应, 得到结构 XXVII 的亚胺。在其他实施方案中, 使结构 XXVI 的烷基二酯与结构 XXIV 的胺在乙醇或异丙醇的存在下在加热下反应或与三氯化铝在甲苯中反应。然后将结构 XXVII 的亚胺还原得到结构 XXIII 的胺。在一些实施方案中, 还原使用氢化铝锂在四氢呋喃中进行或使用 DIBAL 在四氢呋喃中进行。其他适当的还原条件包括使用 BH_3-SMe_2 、二氯甲烷并加热。

[0184] 在一些实施方案中, 使结构 XXIV 的胺与结构 XXVIII 的化合物在适当的反应条件下反应, 得到结构 XXIX 的酰胺化合物。在一些实施方案中, 适当的反应条件包括在四氢呋喃或二甲基甲酰胺中使用碳酸钾。在一些实施方案中, 当 LG^2 为 OMs, 则适当的反应条件包括在室温至约 80°C 使用碳酸钾和乙腈。在一些实施方案中, 当 LG^2 为 OTf, 则适当的反应条件包括在 -78°C 使用二氯甲烷和二异丙基乙基胺并加热。在一些实施方案中, 当 LG^2 为卤素, 则适当的反应条件包括在室温使用碳酸钾和乙腈并加热。在一些实施方案中, 然后如上所述将结构 XXIX 的酰胺还原得到结构 XXIII 的胺。

[0185] 在一些实施方案中, 氟化氮杂环丁烷如在方案 9 中阐述制备。

[0186] 方案 9 :

[0187]

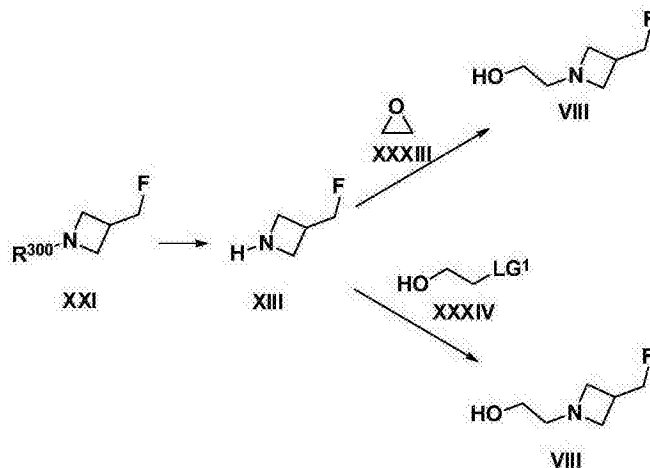


[0188] R^{300} 为氮杂环丁烷的氮原子的适当的保护基。在一些实施方案中, R^{300} 为 t-BOC 或 Cbz。在一些实施方案中,当 R^{300} 为 t-BOC,则将结构 XXX 的化合物用甲磺酰氯、三乙胺和二氯甲烷在 0°C 处理,得到结构 XXXI 的化合物 (其中 LG^3 为 OMs)。在一些实施方案中,当 R^{300} 为 Cbz,则将结构 XXX 的化合物用三氟甲磺酸酐、二异丙基乙基胺和二氯甲烷在 -78°C 处理,得到结构 XXXI 的化合物 (其中 LG^3 为 OTf)。在一些实施方案中,当 R^{300} 为 t-BOC 且 LG^3 为 OMs,则将结构 XXXI 的化合物用四丁基氟化铵在四氢呋喃中回流处理,得到结构 XXI 的化合物。可选择地,结构 XXI 的化合物可直接由结构 XXX 的化合物通过使用二乙基氨基三氟化硫在二氯甲烷中 -78°C 至室温制备。

[0189] 在一些实施方案中,结构 VIII 的氮杂环丁烷如在方案 10 中阐述制备。

[0190] 方案 10 :

[0191]



[0192] 将结构 XXI 的氮杂环丁烷 (其中 R^{300} 为保护基诸如 t-BOC 或 Cbz) 脱保护得到结构 XIII 的氮杂环丁烷。在一些实施方案中,当 R^{300} 为 t-BOC,则脱保护使用盐酸在甲醇或二噁烷中在室温进行或使用三氟乙酸在二氯甲烷中在室温进行。在一些其他实施方案中,当 R^{300} 为 Cbz,则脱保护使用 Pd/C、氢气、甲醇或盐酸、二噁烷进行并加热。

[0193] 在一些实施方案中,使结构 XIII 的氮杂环丁烷与结构 XXXIII 的环氧化物在适当的反应条件下反应,得到结构 VIII 的氮杂环丁烷。在一些实施方案中,适当的反应条件包括在室温使用二异丙基乙基胺和二氯甲烷或适当的反应条件包括在室温使用氢氧化钠和四氢呋喃 / 水,或可选择地,适当的反应条件包括在 0°C 至室温使用三乙胺、 LiClO_4 和乙腈或二氯甲烷。

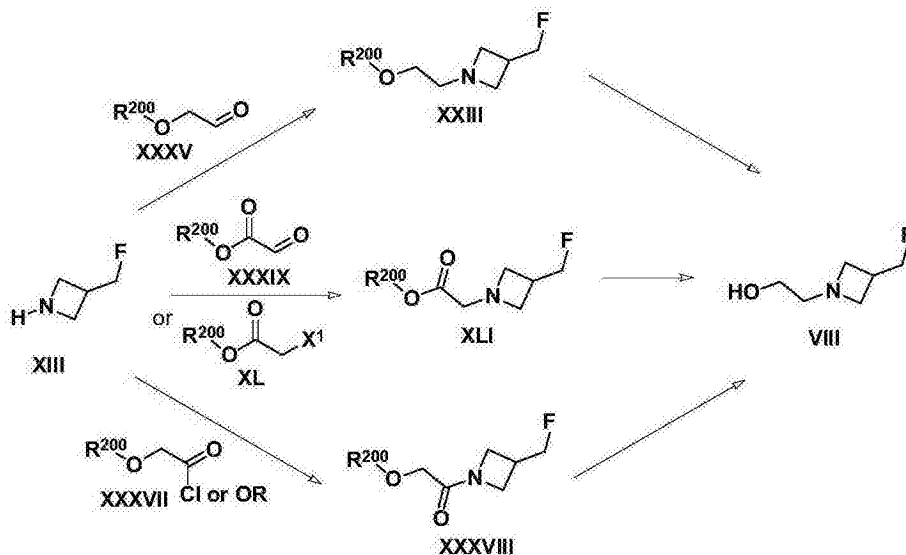
[0194] 在其他实施方案中,使结构 XIII 的氮杂环丁烷与结构 XXXIV 的化合物在适当的反应条件下反应,得到结构 VIII 的氮杂环丁烷。 LG^1 为适当的离去基团。适当的离去基团包括氯、溴、碘、甲苯磺酸酯基 (-OTs)、甲磺酸酯基 (-OMs) 和三氟甲磺酸酯基 (-OTf)。在一些实施方案中,当 LG^1 为 Br 或 I,则适当的反应条件包括使用下述中的任一者:(i) 氢氧化钠、四氢呋喃 / 水;或(ii) 氢氧化钠、碘化钾、四氢呋喃 / 水;或(iii) 氢氧化钠、四丁基碘化铵、四氢呋喃 / 水、室温至 50°C ;或(iv) 二异丙基乙基胺、乙腈、室温至 80°C ;或(v) 三乙

胺、四氢呋喃、室温至回流；或 (vi) DBU、四氢呋喃、室温；或 (vii) 无水胺（例如三乙胺或二异丙基乙基胺）。

[0195] 在一些其他实施方案中，结构 VIII 的氮杂环丁烷如在方案 11 中阐述制备。

[0196] 方案 11：

[0197]



[0198] 在一些实施方案中，使结构 XIII 的氮杂环丁烷与结构 XXXV 的醛在适当的还原条件下反应，得到结构 XXIII 的化合物。适当的还原条件包括使用 (i) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 、乙酸和四氢呋喃；或 (ii) NaCNBH_4 、 NaOAc 和乙醇在 0°C 至室温。移除结构 XXIII 的化合物的 R^{200} 基团可如在方案 8 中阐述进行得到结构 VIII 的氮杂环丁烷化合物。

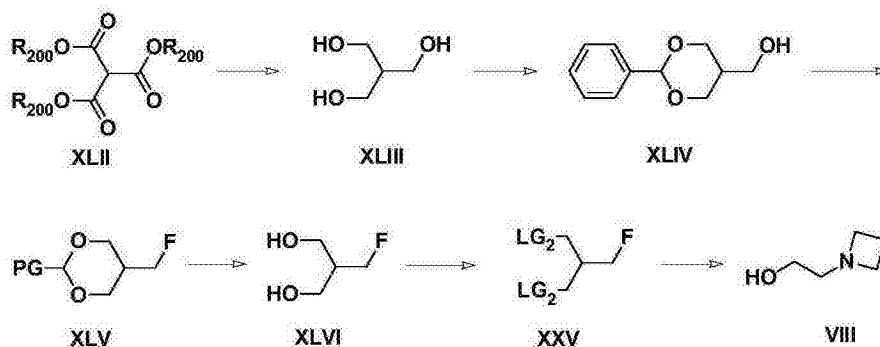
[0199] 在一些其他实施方案中，使结构 XIII 的氮杂环丁烷与结构 XXXVII 的化合物（其中 R^{200} 为适当的醇保护基且 R 为烷基）偶联得到结构 XXXVIII 的化合物。在一些实施方案中，偶联条件包括在 0°C 至室温使用三乙胺和四氢呋喃，或在室温使用二异丙基乙基胺和二氯甲烷，或在 0°C 使用吡啶和二氯甲烷。酰胺的还原和结构 XXXVIII 的化合物的 R^{200} 保护基的脱保护得到结构 VIII 的化合物。在一些实施方案中， R^{200} 为乙酰基且结构 XXXVIII 的化合物的酰胺的还原使用氢化铝锂在四氢呋喃中在 0°C 进行得到结构 VIII 的化合物。

[0200] 在可选择的实施方案中，使结构 XIII 的氮杂环丁烷与以下物质偶联：(i) 结构 XXXIX 的醛，在还原氨化条件下；或 (ii) 结构 XL 的化合物（其中 X^1 为离去基团诸如 Cl 、 Br 或 I ）；得到结构 XLI 的化合物。将结构 XLI 的化合物的烷基酯还原为醇得到 VIII。在一些实施方案中，使结构 XIII 的氮杂环丁烷与结构 XXXIX 的醛在还原氨化条件下偶联，所述条件包括使用 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 、 NaOAc 和二氯甲烷。在一些实施方案中，使结构 XIII 的氮杂环丁烷与结构 XL 的烷基酯通过使用碳酸钾和乙腈在室温偶联，或使用三乙胺和四氢呋喃在 0°C 至室温偶联，或使用二异丙基乙基胺和二氯甲烷在室温偶联。将烷基酯还原为醇的适当的反应条件包括在适当溶剂中使用氢化铝锂、硼氢化锂、硼氢化钠或二异丁基氢化铝。

[0201] 在一些实施方案中，结构 VIII 的氮杂环丁烷如方案 12 在中阐述制备。

[0202] 方案 12：

[0203]



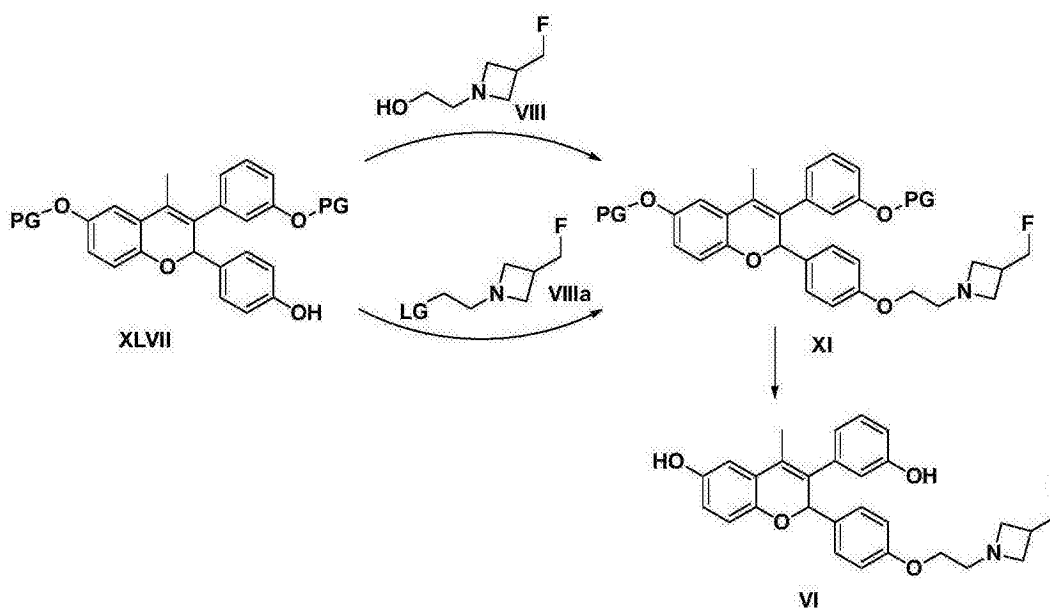
[0204] 将结构 XLIII 的三(羟基甲基)甲烷用苯甲醛、甲苯磺酸、二氯甲烷处理并加热得到结构 XLIV 的化合物。然后将结构 XLIV 的化合物的羟基通过两步法转化为氟基团,该方法包括首先将羟基活化为适当的离去基团,然后用适当的氟离子源处理。在一些实施方案中,将结构 XLIV 的化合物用甲磺酰氯、三乙胺、二氯甲烷在 0℃ 处理,然后用四丁基氟化铵、四氢呋喃回流处理,得到结构 XLV 的化合物。然后将结构 XLV 的化合物用酸处理,得到结构 XLVI 二醇。在一个实施方案中,将结构 XLV 的化合物用以下物质处理:(i) 盐酸、甲醇,在室温;或(ii) 盐酸、水,在室温,得到结构 XLVI 的二醇。

[0205] 在一些实施方案中,将结构 XLVI 的二醇用甲磺酰氯、三乙胺、二氯甲烷在 0℃ 至室温处理,得到结构 XXV 的化合物(其中 LG^2 为 OMs)。可选择地,将结构 XLVI 的二醇用三氟甲磺酸酐、二异丙基乙基胺、二氯甲烷在 -78℃ 至室温处理,得到结构 XXV 的化合物(其中 LG^2 为 OTf)。在一些实施方案中,将结构 XXV 的化合物用 2-氨基乙醇、乙腈、碳酸钾在加热下处理,得到结构 VIII 的氮杂环丁烷。如在方案 8 中所阐述使其他氨基醇(例如 2-(苄氧基)乙胺或结构 XXIV 的化合物)与结构 XXV 的化合物反应,得到结构 VIII 的氮杂环丁烷。在一些实施方案中,当 LG^2 为 OMs ,则将结构 XXV 的化合物用适当的氨基醇在无水条件下处理。

[0206] 在一些实施方案中,结构 VI 的化合物如在方案 13 所述制备。

[0207] 方案 13:

[0208]



[0209] 在一些实施方案中,将结构 XLVII 的化合物用结构 VIII 的化合物在适当的偶联条

件下处理,得到结构 XI 的化合物。在一些实施方案中,适当的偶联条件包括使用三苯基膦、偶氮二羧酸二异丙酯和四氢呋喃。在一些实施方案中,所述偶联在室温进行。在一些实施方案中,PG 为甲基或四氢吡喃基。

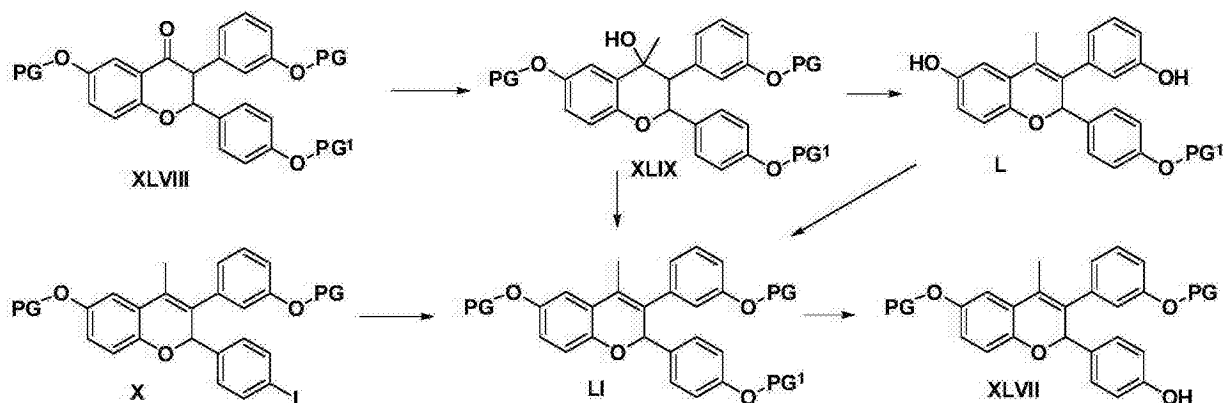
[0210] 可选择地,使结构 XLVII 的苯酚与结构 VIIIa 的活化烷烃(其中 LG 为适当的离去基团)在适当的反应条件下反应,得到结构 XI 的化合物。适当的离去基团包括氯、溴、碘、甲苯磺酸酯基(-OTs)、甲磺酸酯基(-OMs)和三氟甲磺酸酯基(-OTf)。在一些实施方案中,当 LG 为 Cl 或 Br,则适当的反应条件包括使用碳酸钾和乙腈(或丙酮),且反应在室温至回流进行。

[0211] 结构 XI 的化合物的保护基的脱保护得到结构 VI 的化合物。在一些实施方案中,当 PG 为四氢吡喃,则脱保护反应通过使用 80%乙酸在水中在室温进行。在一些实施方案中,当 PG 为甲基,则脱保护反应通过使用三氟化硼-二甲基硫化物在二氯甲烷中在室温进行。

[0212] 在一些实施方案中,结构 XLVII 的苯酚如在方案 14 中所阐述制备。

[0213] 方案 14:

[0214]



[0215] 在一些实施方案中,将结构 XLVIII 的化合物用适当的有机金属试剂在适当溶剂中处理,得到结构 XLIX 的叔醇。在一些实施方案中,适当的有机金属试剂为甲基锂、甲基氯化镁、甲基溴化镁或甲基碘化镁。在一些实施方案中,用于形成叔醇的适当的溶剂为非质子溶剂。在一些实施方案中,所述非质子溶剂为四氢呋喃。

[0216] 在一些实施方案中,当 PG 为四氢吡喃且 PG¹为烯丙基或苄基,则将结构 XLIX 的叔醇用 80%乙酸在水中在约 90°C 处理,得到结构 L 的二羟基化合物。在一些实施方案中,将结构 L 的二羟基化合物用二氢吡喃、对甲苯磺酸吡啶鎓(PPTS)在二氯甲烷中在室温处理,得到结构 LI 的化合物(其中 PG 为四氢吡喃)。

[0217] 在一些实施方案中,由结构 LI 的化合物选择性移除 PG¹保护基得到结构 XLVII 的化合物。在一些实施方案中,当 PG¹为烯丙基且 PG 为四氢吡喃,则将结构 LI 的化合物用四(三苯基膦)钯(0)、吡咯烷在四氢呋喃中在室温处理,得到结构 XLVII 的化合物。在一些实施方案中,当 PG¹为苄基且 PG 为四氢吡喃,则将结构 LI 的化合物用钯/炭、氢气在甲醇中在室温处理,得到结构 XLVII 的化合物。

[0218] 在一些实施方案中,结构 XLIX 的化合物的保护基在酸性条件下是稳定的且在叔醇的脱水步骤中保持完整。在一些实施方案中,在酸性条件下是稳定的适当的保护基包括

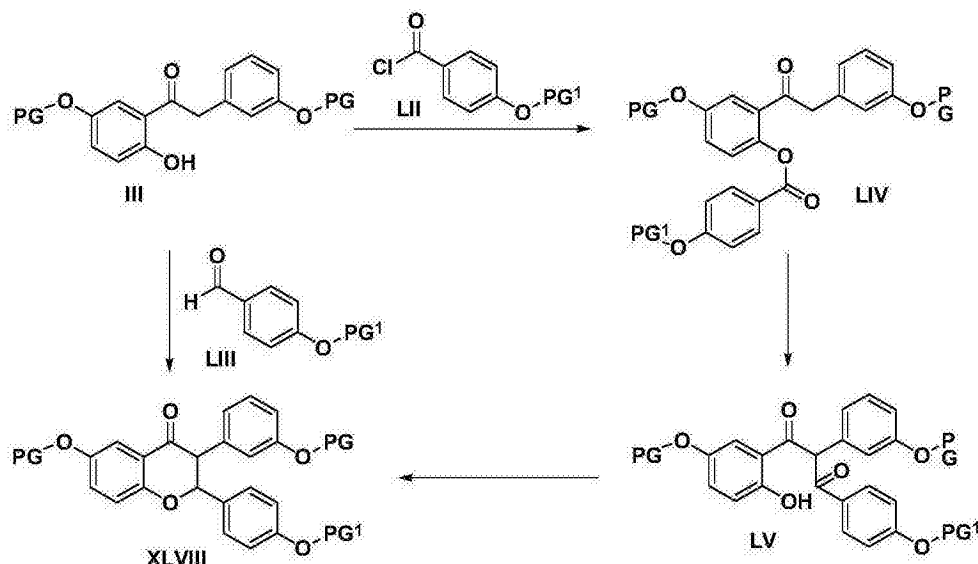
其中 PG 为甲基或苄基的实例以及其中 PG¹ 为烯丙基的实例。

[0219] 获得结构 LI 的化合物的可选择的方法包括结构 X 的化合物与适当的醇在铜催化条件下的反应。在一些实施方案中,使结构 X 的化合物与烯丙基醇或苄基醇在碘化亚铜、碳酸钾、1,10-菲咯啉、甲苯(或二甲苯)的存在下在约 110-120°C 的温度反应,得到结构 LI 的化合物。

[0220] 在一些实施方案中,结构 XLVIII 的化合物如在方案 15 中所阐述制备。

[0221] 方案 15:

[0222]



[0223] 在一些实施方案中,使结构 LII 的苯甲酰氯与结构 III 的化合物反应,得到结构 LIV 的化合物。在一些实施方案中,制备结构 LIV 的化合物的条件包括在四氢呋喃中在 0°C 至室温使用三乙胺。将结构 LIV 的化合物用二异丙基氨基锂或二(三甲基甲硅烷基)氨基锂在四氢呋喃中在 -78°C 至室温处理,得到结构 LV 的化合物。将结构 LV 的化合物用三氟乙酸和三甲基甲硅烷在二氯甲烷中在 0°C 至室温处理,得到结构 XLVIII 的化合物。

[0224] 可选择地,使结构 III 的化合物与结构 LIII 的苯甲醛在适当的反应条件下反应,得到结构 XLVIII 的化合物。在一些实施方案中,适当的反应条件包括在约 120°C 的温度使用 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯、哌啶和仲丁醇。

[0225] 在一个方面,本申请所述的化合物如在实施例中所阐述合成。

[0226] 在整个说明书中,基团及其取代基由本领域技术人员选择,以提供稳定的部分和化合物。

[0227] 关于保护基的产生及其移除的适用技术的详细描述在 Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley&Sons, New York, NY, 1999 以及 Kocienski, *Protective Groups*, Thieme Verlag, New York, NY, 1994 中描述,将所述公开通过引用的方式并入本申请。

[0228] 化合物的其他形式

[0229] 在一个方面,本申请所述的化合物以外消旋混合物或以对映异构体富集的或对映异构体纯的形式存在。在某些实施方案中,本申请所述的化合物以它们的单独的立体异构体制备,其通过使所述化合物的外消旋混合物与旋光拆分剂反应来形成一对非对映异构体

化合物 / 盐, 将所述非对映异构体分离并回收具有旋光的对映异构体。在一些实施方案中, 对映异构体的拆分使用本申请所述的化合物的共价非对映异构体衍生物来进行。在另外的实施方案中, 通过基于溶解度差异的分离 / 拆分技术分离非对映异构体。在某些实施方案中, 本申请所述的化合物通过酶法拆分制备为它们的单独的立体异构体。在一些实施方案中, 单独的立体异构体的拆分使用脂酶或酯酶进行。在一些实施方案中, 单独的立体异构体的拆分通过脂酶或酯酶 - 催化的不对称脱酰作用来进行。在其他实施方案中, 通过色谱法, 或者通过形成非对映异构体的盐并通过重结晶或色谱法或其任意组合来分离, 进行立体异构体的分离。Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981。在一些实施方案中, 通过立体选择性合成获得立体异构体。

[0230] 本申请所述的方法和组合物包括无定形形式和晶体形式 (也称作多晶型物) 的使用。一方面, 本申请所述的化合物为药用盐的形式。同样地, 这些化合物的具有同类型活性的活性代谢物也包括在本公开内容的范围中。另外, 本申请所述的化合物可以以非溶剂化物的形式存在, 也可以以与药用溶剂例如水、乙醇等形成溶剂化物的形式存在。本申请所述的化合物的溶剂化物形式也被认为在本申请中公开。

[0231] 在一些实施方案中, 本申请所述的化合物制备为前药。“前药”是指在体内转化成母体药物的药物。前药通常是有用的, 因为在一些情况下它们可能比母体药物更容易给予。它们通过口服给予可能是例如可生物利用的, 而母体则不是。前药也可能在药物组合物中具有比母体药物改善的溶解性。在一些实施方案中, 前药的设计提高了有效的水溶性。前药的一个非限制性的实例是本申请所述的化合物, 其作为酯 (“前药”) 给予, 但是随后经代谢水解而提供活性实体。在一些实施方案中, 该活性实体是如本申请所述的酚类化合物。前药的一个进一步的实例可以是结合在酸性基团上的短肽 (聚氨基酸), 该肽在此基团处代谢从而暴露出活性部分。在某些实施方案中, 在体内给予后, 前药以化学方式转化成该化合物的生物学、药学或治疗活性形式。在某些实施方案中, 通过一个或多个步骤或过程, 前药以酶学方式代谢成该化合物的生物学、药学或治疗活性形式。

[0232] 本申请所述的化合物的前药包括但不限于酯、醚、碳酸酯、硫代碳酸酯、N-酰基衍生物、N-酰氧基烷基衍生物、叔胺的季胺衍生物、N-曼尼希碱、席夫碱、氨基酸偶联物、磷酸酯和磺酸酯。参见, 例如, Design of Prodrugs, Bundgaard, A. Ed., Elsevier, 1985 and Method in Enzymology, Widder, K. et al., Ed.; Academic, 1985, vol. 42, p. 309-396; Bundgaard, H. "Design and Application of Prodrugs" in A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Ed., 1991, Chapter 5, p. 113-191; 和 Bundgaard, H., Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1-38, 将其各自通过引用的方式并入本申请。在一些实施方案中, 利用本申请公开的化合物中的羟基形成前药, 其中该羟基并入酰氧基烷基酯、烷氧基羰氧基烷基酯、烷基酯、芳基酯、磷酸酯、糖酯、醚等之中。在一些实施方案中, 本申请披露的化合物中的一个或两个羟基用于形成前药, 其中该羟基并入烷基酯中。在一些实施方案中, 烷基酯为异丙酯或叔丁酯。在一些实施方案中, 烷基酯为异丙酯。

[0233] 权利要求的范围内包括本申请所述的化合物的前药形式, 其中前药在体内代谢生成如本申请所述的式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物。在一些情况下, 一些本申请所述的化合

物可以是另一种衍生物或活性化合物的前药。

[0234] 在一些实施方案中,本申请所述的化合物的芳环部分上的位点对各种代谢反应敏感。在芳环结构上引入适当的取代基将降低、最小化或消除该代谢途径。在特定实施方案中,仅作为举例,降低或消除芳环对代谢反应的敏感性的合适的取代基是卤素、氘或烷基。

[0235] 在另一个实施方案中,本申请所述的化合物是同位素(例如放射性同位素)标记的或通过另一种其它手段标记的,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。

[0236] 本申请所述的化合物包括同位素标记的化合物,除了以下事实以外,它们与本申请提供的各种通式和结构中所述的那些化合物是相同的:一个或多个原子被替换成具有的原子质量或质量数与自然界中通常发现的原子质量或质量数不同的原子。可以引入本发明化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、氟和氯的同位素,例如²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl。在一个方面,同位素标记的本申请所述的化合物,例如引入了放射性同位素例如³H和¹⁴C的化合物,在药物和/或底物组织分布测定中是有用的。在一个方面,用同位素例如氘替换提供了由更高的代谢稳定性所带来的一定的治疗优势,例如体内半衰期的延长或剂量需求的减少。在一些实施方案中,存在于本申请所述化合物中的一个或多个氢原子被一个或多个氘原子所替代。

[0237] 在另外的或进一步的实施方案中,本申请所述的化合物在向需要的生物给予后代谢,产生代谢物,该代谢物然后用来产生所需的效果,包括所需的治疗效果。

[0238] 本申请使用的“药用的”是指不消除化合物的生物活性或特性并且相对无毒的材料,例如载体或稀释剂,即,该材料可以向个体施用,而不会引起不希望的生物效应或以有害的方式与含有它的组合物中的任何成分相互作用。

[0239] 术语“药用盐”是指对所给予的生物不引起显著刺激,并且不消除化合物的生物活性和性质的化合物的制剂。在一些实施方案中,通过将本申请所述的化合物与酸反应而获得药用盐。也可以通过将本申请所述的化合物与碱反应形成盐而获得药用盐。

[0240] 本申请所述的化合物可以作为药用盐形成和/或使用。药用盐的类型包括但不限于:(1) 酸加成盐,它是通过将化合物的游离碱形式与药用酸反应而形成的,所述酸包括:无机酸,用以形成盐,例如,盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、偏磷酸盐等;或有机酸,用以形成盐,例如,乙酸盐、丙酸盐、己酸盐、环戊烷丙酸盐、羟乙酸盐、丙酮酸盐、乳酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、苹果酸盐、L-苹果酸盐、马来酸盐、草酸盐、富马酸盐、三氟乙酸盐、酒石酸盐、L-酒石酸盐、枸橼酸盐、苯甲酸盐、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸盐、肉桂酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、1,2-乙二磺酸盐、2-羟基乙磺酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、2-萘磺酸盐、4-甲基二环-[2.2.2]辛-2-烯-1-羧酸盐、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基二-(3-羟基-2-烯-1-羧酸)盐、3-苯基丙酸盐、三甲基乙酸盐、叔丁基乙酸盐、月桂基硫酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、羟萘甲酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、粘康酸盐、丁酸盐、苯基乙酸盐、苯基丁酸盐、丙戊酸盐等;(2) 当母体化合物中存在的酸性质子被置换成金属离子例如碱金属离子(例如锂盐、钠盐或钾盐)、碱土金属离子(例如镁盐或钙盐)或铝离子(例如铝盐)时形成的盐。在一些情况下,本申请所述的化合物制备为盐酸盐。在一些其他情况下,本申请所述的化合物制备为扁桃酸盐。在一些情况下,本申请所述的化合物可以与有机碱配位以形成盐,例如但不限于乙醇胺盐、二乙醇胺盐、三乙醇胺盐、氨丁三醇盐、N-甲基葡糖胺盐、

二环己胺盐或三(羟甲基)甲胺盐。在其它情况下,本申请所述的化合物可以与氨基酸形成盐,例如但不限于精氨酸盐、赖氨酸盐等。用来与包含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。

[0241] 应当理解,得到的药用盐包括其溶剂加成形式。溶剂化物包含化学计量或非化学计量的量的溶剂,并且可以在与药用溶剂例如水、乙醇等结晶的过程中形成。当溶剂是水时,形成水合物,或者,当溶剂是醇时,形成醇化物。本申请所述的化合物的溶剂化物在本申请所述的过程中可以方便地制备或形成。另外,本申请提供的化合物可以以非溶剂化物和溶剂化物的形式存在。在一些实施方案中,本申请所述的化合物制备为水合物。

[0242] 某些术语

[0243] 除非另有说明,在本申请(包括说明书和权利要求书)中使用的以下术语具有下面给出的定义。必须指出,除非上下文另外明确指示,本说明书和所附的权利要求书中使用的单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数的指示物。除非另外指出,使用质谱法、NMR、HPLC、蛋白质化学、生物化学、重组 DNA 技术和药理学等常规方法。在本申请中,除非另外说明,使用“或”或“和”意味着“和/或”。此外,术语“包括”以及其它形式的使用,例如“包含”、“含有”和“具有”,不是限制性的。本申请使用的章节标题仅仅是为了组织的目的,而不应解释为对所描述的主题的限制。

[0244] “烷基”基团是指脂肪族烃基。烷基部分可以是支链的或直链的。“烷基”可以具有 1-6 个碳原子(每当在本申请中出现时,数值范围例如“1-6”是指给定范围中的每个整数;例如,“1-6 个碳原子”表示烷基可以由 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子……直到且包括 6 个碳原子组成,虽然本定义也涵盖未指定数值范围的术语“烷基”的存在)。典型的烷基包括但绝不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、新戊基、己基等。在一些实施方案中,烷基的一个或多个氢原子被一个或多个氘原子所替代。

[0245] 术语“卤代”或者“卤素”或“卤化物”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。

[0246] 术语“键”或“单键”是指两个原子之间的化学键,或当由键连接的原子被视作更大的亚结构的一部分时,指两个部分之间的化学键。一方面,当本申请所述的基团是一个键时,提及的基团不存在,从而允许在剩下的所述基团之间形成一个键。

[0247] 术语“部分”是指分子的特定片段或官能团。化学部分通常被认为是嵌入分子中或附加在分子上的化学实体。

[0248] 本申请所述的方法和制剂包括使用具有式(I)、(II)或(III)结构的化合物的 N-氧化物(如果合适的话)、晶体形式(也称作多晶型物)或药用盐,以及这些化合物的具有相同类型活性的活性代谢物。在一些情况下,化合物可作为互变异构体存在。所有互变异构体都包括在本申请所述的化合物的范围内。在特定实施方案中,本申请所述的化合物以与药用溶剂例如水、乙醇等形成溶剂化物的形式存在。在其它实施方案中,本申请所述的化合物以非溶剂化物的形式存在。

[0249] 术语“对映异构体比例”是指混合物中一个对映异构体与另一个对映异构体的百分比的比例。在一些实施方案中,本申请所述的组合物包含式(III)的化合物或其药用盐、溶剂化物或前药,其中对映异构体比例为至少 80%-(S):20%-(R)、至少 85%-(S):15%-(R)、至少 90%-(S):10%-(R)、至少 95%-(S):5%-(R)、至少 99%-(S):1%-(R)或大于 99%-(S):1%-(R)。在一些实施方案中,本申请所述的组合物包含式(III)的

对映异构体纯的化合物或其药用盐、溶剂化物或前药。在一些实施方案中,本申请所述的组合物包含式 (II) 的化合物或其药用盐、溶剂化物或前药,其中对映异构体比例为至少 80% - (R) : 20% - (S)、至少 85% - (R) : 15% - (S)、至少 90% - (R) : 10% - (S)、至少 95% - (R) : 5% - (S)、至少 99% - (R) : 1% - (S) 或大于 99% - (R) : 1% - (S)。在一些实施方案中,本申请所述的组合物包含式 (II) 的对映异构体纯的化合物或其药用盐、溶剂化物或前药。

[0250] 本申请对于制剂、组合物或成分使用的术语“可接受的”是指对被治疗的受试者的一般健康状况没有持续的不利影响。

[0251] 本申请使用的术语“调节”是指与靶标直接或间接地相互作用,以便改变靶标的活性,仅作为举例,包括增强靶标的活性,抑制靶标的活性,限制靶标的活性,或扩展靶标的活性。

[0252] 本申请使用的术语“调节剂”是指与靶标直接或间接地相互作用的分子。相互作用包括但不限于激动剂、部分激动剂、反向激动剂、拮抗剂、降解剂或其组合的相互作用。在一些实施方案中,调节剂是拮抗剂。在一些实施方案中,调节剂是降解剂。

[0253] 本申请使用的“选择性雌激素受体调节剂”或“SERM”是指有差别地调节不同组织中的雌激素受体活性的分子。例如,在一些实施方案中,SERM 在某些组织中显示 ER 拮抗剂活性而在其它组织中显示 ER 激动剂活性。在一些实施方案中,SERM 在某些组织中显示 ER 拮抗剂活性而在其它组织中不显示或显示最低的 ER 激动剂活性。在一些实施方案中,SERM 在乳腺组织、卵巢组织、子宫内膜组织和 / 或宫颈组织中显示 ER 拮抗剂活性而在子宫组织中不显示或显示最低的 ER 激动剂活性。

[0254] 本申请使用的术语“拮抗剂”是指这样的小分子药物,它与核激素受体结合并随后降低核激素受体的激动剂诱导的转录活性。

[0255] 本申请使用的术语“激动剂”是指这样的小分子药物,它与核激素受体结合并随后在不存在已知激动剂时提高核激素受体的转录活性。

[0256] 本申请使用的术语“反向激动剂”是指这样的小分子药物,它与核激素受体结合并随后降低在不存在已知激动剂时存在的核激素受体转录活性的基础水平。

[0257] 本申请使用的术语“降解剂”是指与核激素受体结合并随后降低所述受体的稳态蛋白质水平的小分子药物。在一些实施方案中,本申请所述的降解剂使稳态雌激素受体水平降低至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90% 或至少 95%。在一些实施方案中,本申请所述的降解剂使稳态雌激素受体水平降低至少 65%。在一些实施方案中,本文所述的降解剂使稳态雌激素受体水平降低至少 85%。

[0258] 本申请使用的术语“选择性雌激素受体降解剂”或“SERD”是指与其它受体相比优先结合雌激素受体并且随后降低稳态雌激素受体水平的小分子药物。

[0259] 本申请使用的术语“ER 依赖的”是指在不存在雌激素受体的情况下将不会发生或者将不会相同程度地发生的疾病或病症。

[0260] 本申请使用的术语“ER 介导的”是指在不存在雌激素受体的情况下将不会发生但在雌激素受体的存在下能够发生的疾病或病症。

[0261] 本申请使用的术语“ER 敏感的”是指在不存在雌激素的情况下将不会发生或者将

不会相同程度地发生的疾病或病症。

[0262] 本申请使用的术语“癌症”是指倾向于以不受控的方式增殖而且在一些情况下转移（扩散）的细胞的异常生长。癌症的类型包括但不限于处于疾病的任何阶段、发生或未发生转移的实体瘤（如膀胱、肠、脑、乳腺、子宫内膜、心、肾、肺、子宫、淋巴组织（淋巴瘤）、卵巢、胰腺或其它内分泌器官（甲状腺）、前列腺、皮肤（黑色素瘤或基底细胞癌）的肿瘤或血液肿瘤（如白血病和淋巴瘤）。

[0263] 癌症的其它非限制性例子包括：急性淋巴细胞白血病、急性髓样白血病、肾上腺皮质癌、肛门癌、阑尾癌、星形细胞瘤、非典型畸胎瘤 / 杆状瘤、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌（骨肉瘤和恶性纤维组织细胞瘤）、脑干胶质瘤、脑瘤、脑和脊髓肿瘤、乳腺癌、支气管肿瘤、伯基特淋巴瘤、宫颈癌、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓性白血病、结肠癌、结直肠癌、颅咽管瘤、皮肤 T 细胞淋巴瘤、胚胎瘤、子宫内膜癌、室管膜母细胞瘤、室管膜瘤、食道癌、尤因肉瘤家族肿瘤、眼癌、视网膜母细胞瘤、胆囊癌、胃癌、胃肠道类癌瘤、胃肠道间质瘤 (GIST)、胃肠道基质细胞瘤、胚细胞瘤、神经胶质瘤、毛细胞白血病、头颈癌、肝细胞（肝）癌、何杰金淋巴瘤、下咽癌、眼内黑色素瘤、胰岛细胞瘤（内分泌胰腺）、卡波西肉瘤、肾癌、朗格罕细胞增生症、喉癌、白血病、急性淋巴细胞白血病、急性髓样白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓性白血病、毛细胞白血病、肝癌、肺癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、伯基特淋巴瘤、皮肤 T 细胞淋巴瘤、何杰金淋巴瘤、非何杰金淋巴瘤、淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、髓母细胞瘤、髓上皮瘤、黑色素瘤、间皮瘤、口腔癌、慢性髓性白血病、髓样白血病、多发性骨髓瘤、鼻咽癌、神经母细胞瘤、非何杰金淋巴瘤、非小细胞肺癌、口癌、口咽癌、骨肉瘤、骨恶性纤维组织细胞瘤、卵巢癌、卵巢上皮癌、卵巢生殖细胞肿瘤、卵巢低度潜在恶性肿瘤、胰腺癌、乳头状瘤、甲状旁腺癌、阴茎癌、咽癌、中度分化的松果体实质瘤、松果体母细胞瘤和幕上原始神经外胚瘤、垂体瘤、浆细胞瘤 / 多发性骨髓瘤、胸膜肺母细胞瘤、主要中枢神经系统淋巴瘤、前列腺癌、直肠癌、肾细胞（肾）癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、肉瘤、尤因肉瘤家族肿瘤、肉瘤、卡波西、Sézary 综合征、皮肤癌、小细胞肺癌、小肠癌、软组织肉瘤、鳞状细胞癌、胃癌、幕上原始神经外胚瘤、T- 细胞淋巴瘤、睾丸癌、喉癌、胸腺瘤和胸腺癌、甲状腺癌、尿道癌、子宫癌、子宫肉瘤、阴道癌、外阴癌、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、肾母细胞瘤。

[0264] 本申请使用的术语“共同给予”或类似用语意在包括对一名患者给予多种选定的治疗剂，并且旨在包括通过相同或不同的给予途径或者在相同或不同的时间给予多种药物的治疗方案。

[0265] 本申请使用的术语“有效量”或“治疗有效量”是指足以在一定程度上缓解所治疗的疾病或病症的一种或多种症状的药物或化合物的给药量。结果可以是疾病的体征、症状或起因的减少和 / 或缓解，或者生物系统的任何其它希望的变化。例如，用于治疗应用的“有效量”是包含本申请公开的化合物的组合物的量，该量是提供疾病症状的临床显著下降所需要的。在任意单独的情况下，可以使用例如剂量递增研究等技术来确定适当的“有效”量。

[0266] 本申请使用的术语“增强”是指所需效果的效能或持续时间的提高或延长。因此，关于增强治疗剂的效果，术语“增强”是指在效能或持续时间上提高或延长其它治疗剂对系统的效果的能力。本申请使用的“增强有效量”是指足以增强另一种治疗剂在所需系统中

的效果的量。

[0267] 本申请使用的术语“药物组合”是指通过混合或组合超过一种活性成分而得到的产品,并且包括活性成分的固定和非固定组合。术语“固定组合”是指活性成分例如式(I)、(II)或(III)的化合物或其药用盐和联合药物以单一实体或剂量的形式同时向患者给予。术语“非固定组合”是指活性成分例如式(I)、(II)或(III)的化合物或其药用盐和联合药物作为单独的实体同时、并行或相继地向患者给予,没有具体的间隔时间限制,其中这样的给予在患者体内提供这两种化合物的有效水平。后者也应用于混合疗法(cocktail therapy),例如三种或更多种活性成分的给予。

[0268] 术语“试剂盒”和“制品”作为同义词使用。

[0269] 本申请公开的化合物的“代谢物”是化合物代谢时形成的该化合物的衍生物。术语“活性代谢物”是指化合物代谢时形成的该化合物的生物活性衍生物。本申请使用的术语“代谢”是指特定物质被生物体改变的过程(包括但不限于水解反应和酶催化的反应)的总和。因此,酶可以对化合物产生特定的结构改变。例如,细胞色素 P450 催化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活化的葡萄糖醛酸分子向芳香醇、脂肪醇、羧酸、胺和游离巯基的转移。任选地通过对宿主给予化合物并分析来自宿主的组织样品,或通过化合物与肝细胞一起在体外孵育并分析得到的化合物,来鉴定本申请公开的化合物的代谢物。

[0270] 术语“受试者”或“患者”包括哺乳动物。哺乳动物的例子包括但不限于哺乳纲的任意成员:人,非人灵长类动物,例如黑猩猩以及其它猿和猴物种;农畜,例如牛、马、绵羊、山羊、猪;家畜,例如兔、狗和猫;实验动物,包括啮齿动物,例如大鼠、小鼠和豚鼠,等等。在一个方面,哺乳动物是人。

[0271] 本申请使用的术语“治疗”包括预防性地和/或治疗性地缓解、消除或改善疾病或病症的至少一种症状,预防另外的症状,抑制疾病或病症,例如阻止疾病或病症的发展、缓解疾病或病症、使疾病或病症消退、缓解疾病或病症引起的状况,或者停止疾病或病症的症状。

[0272] 给药途径

[0273] 合适的给药途径包括但不限于口服、静脉内、直肠、喷雾、肠胃外、眼、肺、经粘膜、透皮、阴道、耳、鼻和局部给药。另外,仅作为举例,肠胃外递送包括肌肉内、皮下、静脉内、髓内注射以及鞘内、直接心室内、腹膜内、淋巴管内和鼻内注射。

[0274] 在某些实施方案中,如本申请所述的化合物以局部而不是系统方式给药,例如,通过将化合物直接注射到器官中,通常在迟效制剂或持续释放制剂中。在特定实施方案中,通过植入(例如皮下或肌肉内)或通过肌肉内注射给予长效制剂。此外,在其它实施方案中,在定向药物递送系统中,例如,在包被了器官特异性抗体的脂质体中递送药物。在这样的实施方案中,脂质体靶向至器官并且被器官选择性吸收。在另外的实施方案中,以快速释放制剂形式、以延长释放制剂形式或以立即释放制剂形式提供本申请所述的化合物。在另外的实施方案中,局部给予本申请所述的化合物。

[0275] 药物组合物/制剂

[0276] 在一些实施方案中,将本申请所述的化合物配制为药物组合物。药物组合物以常规方式使用一种或多种药用非活性成分来配制,该非活性成分有利于将活性化合物加

工成可以药学使用的制剂。合适的制剂取决于选择的给药途径。本申请所述的药物组合物的概述可见,例如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H. A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N. Y., 1980; 和 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), 将所述公开通过引用的方式并入本申请。

[0277] 本申请提供了包含式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐和至少一种药用非活性成分的药物组合物。在一些实施方案中,本申请所述的化合物作为药物组合物给予,在该药物组合物中,式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐与其它活性成分混合,如同在联合治疗中一样。在其它实施方案中,药物组合物包含其它医学或药学药物、载体、辅料、防腐剂、稳定剂、湿润剂或乳化剂、溶解促进剂、用于调节渗透压的盐和 / 或缓冲剂。在另外的实施方案中,药物组合物包含其它有治疗价值的物质。

[0278] 本申请使用的药物组合物是指式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐与其它化学成分 (即药用非活性成分) 例如载体、赋形剂、粘合剂、填充剂、助悬剂、调味剂、甜味剂、崩解剂、分散剂、表面活性剂、润滑剂、着色剂、稀释剂、增溶剂、润湿剂、增塑剂、稳定剂、渗透促进剂、湿润剂、抗泡沫剂、抗氧化剂、防腐剂或其一种或多种组合的混合物。药物组合物有利于向哺乳动物给予该化合物。

[0279] 取决于疾病的严重程度、受试者的年龄和相对健康、使用的化合物的效能和其它因素,治疗有效量可能差异很大。化合物可以单独使用,或者作为混合物的成分与一种或多种治疗剂联合使用。

[0280] 本申请所述的药物制剂通过适当的给药途径给予于受试者,包括但不限于口服、肠胃外 (例如静脉内、皮下、肌肉内)、鼻内、口腔、局部、直肠或透皮给药途径。本申请所述的药物制剂包括但不限于水性液体分散体、自乳化分散体、固溶体、脂质体分散体、气雾剂、固体剂型、粉末、立即释放制剂、控制释放制剂、速溶制剂、片剂、胶囊、丸剂、延迟释放制剂、延长释放制剂、脉冲释放制剂、多颗粒制剂,和混合的立即释放和控制释放制剂。

[0281] 包含式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐的药物组合物以常规方式制备,例如,仅作为举例,利用常规的混合、溶解、制粒、制锭、研磨、乳化、包封、包埋或压制工艺制备。

[0282] 药物组合物将包含游离酸或游离碱形式或药用盐形式的至少一种式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物作为活性成分。另外,本申请所述的方法和药物组合物包括使用这些化合物的具有相同类型活性的 N-氧化物 (如果合适的话)、晶体形式、无定形相以及活性代谢物。在一些实施方案中,本申请所述的化合物以非溶剂化物的形式存在,或者以与药用溶剂例如水、乙醇等形成溶剂化物的形式存在。本申请所述的化合物的溶剂化物形式也被认为在本申请中公开。

[0283] 包含式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐的本申请所述的药物组合物被配制为任意合适的剂型,包括但不限于水性口服分散体、液体、凝胶、糖浆、酞剂、浆剂、悬浮液、固体口服剂型、控制释放制剂、速溶制剂、泡腾制剂、冻干制剂、片剂、粉末、丸剂、糖锭剂、胶囊、延迟释放制剂、延长释放制剂、脉冲释放制剂、多颗粒制剂,和混合的立即释放和

控制释放制剂。

[0284] 口服给予的药物制剂包括由明胶制成的推入配合式胶囊以及由明胶和增塑剂例如甘油或山梨糖醇制成的密封软胶囊。推入配合式胶囊包含与填充剂例如乳糖、粘合剂例如淀粉和 / 或润滑剂例如滑石或硬脂酸镁以及任选的稳定剂混合的活性成分。在一些实施方案中,推入配合式胶囊除胶囊壳和活性成分以外不包含任何其它成分。在软胶囊中,活性化合物溶解或悬浮在合适的液体例如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇中。在一些实施方案中,加入稳定剂。

[0285] 所有用于口服给予的制剂都处于适合该给予的剂量。

[0286] 在一个方面,通过混合式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐和一种或多种以下成分来制备固体口服剂型:抗氧化剂、调味剂和载体材料,例如粘合剂、助悬剂、崩解剂、填充剂、表面活性剂、增溶剂、稳定剂、润滑剂、湿润剂和稀释剂。

[0287] 在一些实施方案中,本申请公开的固体剂型为片剂(包括混悬片剂、速熔片剂、咀嚼崩解片剂、快速崩解片剂、泡腾片剂或囊片、)、丸剂、粉末、胶囊、固体分散体、固溶体、可生物蚀解剂型、控制释放制剂、脉冲释放剂型、多颗粒剂型、珠子、微丸、颗粒的形式。在其它实施方案中,药物制剂为粉末形式。在另外的实施方案中,药物制剂为片剂形式。在其它实施方案中,药物制剂为胶囊形式。

[0288] 在一些实施方案中,通过混合式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐的颗粒和一种或多种药物赋形剂形成掺混组合物来制备固体剂型,例如片剂、泡腾片剂和胶囊。该掺混物容易细分成等效的单位剂型,例如片剂、丸剂和胶囊。在一些实施方案中,个体单位剂量包含薄膜包衣。这些制剂通过常规配制技术制备。

[0289] 常规配制技术包括例如下列方法之一或其组合:(1) 干混,(2) 直接压制,(3) 碾磨,(4) 干法或非水法制粒,(5) 湿法制粒,或(6) 融合。其它方法包括例如喷雾干燥、锅包衣、熔融制粒、制粒、流化床喷雾干燥或包衣(例如沃斯特(wurster)包衣法)、切向包衣、顶部喷雾、制片、挤出等。

[0290] 在一些实施方案中,片剂将包含围绕最终的压制片剂的薄膜。在一些实施方案中,薄膜包衣可以提供式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐从制剂中的延迟释放。在其它实施方案中,薄膜包衣有助于患者的依从性(例如 Opadry[®] 包衣或糖包衣)。薄膜包衣包括 Opadry[®] 一般为片重的约 1% 到约 3%。

[0291] 例如,通过将上述化合物的制剂的掺混物放置到胶囊内部,可以制备胶囊。在一些实施方案中,将制剂(非水性悬浮液和溶液)放置在明胶软胶囊中。在其它实施方案中,将制剂放置在标准明胶胶囊或非明胶胶囊例如包含 HPMC 的胶囊中。在其它实施方案中,将制剂放置在撒布胶囊中,其中整个吞下该胶囊或者在食用前打开该胶囊并将内容物撒布到食物上。

[0292] 在各个实施方案中,将式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐的颗粒与一种或多种赋形剂干混并压制成块,例如片剂,其具有的硬度足以提供在口服给予后不到约 30 分钟、不到约 35 分钟、不到约 40 分钟、不到约 45 分钟、不到约 50 分钟、不到约 55 分钟或不到约 60 分钟内基本崩解从而将制剂释放到胃肠液中的药物组合物。

[0293] 在另外的实施方案中,还制备了泡腾粉末。已使用泡腾盐来将药物分散在水中以

供口服给予。

[0294] 在一些实施方案中,药物固体口服剂型被配制为提供活性化合物的控制释放。控制释放是指活性化合物依照期望的特征在延长的时间段内从其所掺入的剂型中释放。控制释放特征包括,例如持续释放、延长释放、脉冲释放和延迟释放特征。不同于立即释放组合物,控制释放组合物允许依照预定的特征在延长的时间段内向受试者递送药物。这样的释放速率可以在延长的时间段内提供治疗有效水平的药物,从而与常规的快速释放剂型相比,在提供更长的药理反应时期的同时使副作用最小化。这样的更长的反应时间提供了相应的短效立即释放制剂无法达到的许多固有益处。

[0295] 在一些实施方案中,本申请所述的固体剂型被配制为肠溶衣延迟释放口服剂型,即,如本申请所述的药物组合物的口服剂型,其利用肠溶衣影响在小肠或大肠中的释放。在一个方面,肠溶衣剂型是压制或模制或挤出的片剂/制模(包衣或未包衣的),包含活性成分和/或其它组合物成分的颗粒、粉末、微丸、珠子或颗粒,它们自身包衣或未包衣。在一个方面,肠溶衣口服剂型为包含微丸、珠子或颗粒的胶囊的形式。

[0296] 使用常规包衣技术例如喷雾或锅包衣来施加包衣。包衣厚度必须足以确保口服剂型在到达肠道中的所需局部递送部位前保持完整。

[0297] 在其它实施方案中,使用脉冲剂型递送本申请所述的制剂。脉冲剂型能够在控制的延迟时间后的预定时间点或在特定部位提供一个或多个立即释放脉冲。示例性的脉冲剂型及其制备方法在美国专利 5,011,692、5,017,381、5,229,135、5,840,329 和 5,837,284 中公开。在一个实施方案中,脉冲剂型包括至少两组颗粒(即多颗粒),每组颗粒包含本申请所述的制剂。当被哺乳动物摄入时,第一组颗粒提供基本立即剂量的活性化合物。第一组颗粒可以未包衣,或者包含包衣和/或密封剂。在一个方面,第二组颗粒包含包衣颗粒。第二组颗粒上的包衣在摄入后在第二剂量释放前提供约 2 小时到约 7 小时的延迟。用于药物组合物的合适的包衣在本申请中或在本领域中已有描述。

[0298] 在一些实施方案中,提供了包含式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐的颗粒和至少一种分散剂或助悬剂的药物制剂,用于向受试者口服给予。该制剂可以是用于悬浮的粉末和/或颗粒,并且当与水混合时获得基本均匀的悬浮液。

[0299] 在一个方面,用于口服给予的液体制剂剂型为水性悬浮液的形式,其选自包括但不限于药用水性口服分散体、乳剂、溶液、酞剂、凝胶和糖浆的组。参见,例如 Singh 等, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 第二版, 754-757 页 (2002)。除了式 (I) 的化合物的颗粒以外,液体剂型还包含添加剂,例如:(a) 崩解剂;(b) 分散剂;(c) 湿润剂;(d) 至少一种防腐剂;(e) 增稠剂;(f) 至少一种甜味剂;和 (g) 至少一种调味剂。在一些实施方案中,水性分散体可以进一步包含结晶抑制剂。

[0300] 包含式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐的口控制剂使用多种本领域已知的制剂来给予。例如,这样的制剂包括但不限于美国专利 4,229,447、4,596,795、4,755,386 和 5,739,136。另外,本申请所述的口腔剂型可以进一步包含生物可蚀解(可水解)的聚合物载体,该载体也用于将剂型粘附于口腔粘膜。对于口腔或舌下给予,组合物可以采取以常规方式配制的片剂、锭剂或凝胶的形式。

[0301] 在一些实施方案中,式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐被制备为透皮剂型。在一个实施方案中,本申请所述的透皮制剂包含至少三种成分:(1) 式 (I)、(II) 或

(III) 的化合物或其药用盐的制剂；(2) 渗透促进剂；和 (3) 水性辅料。在一些实施方案中，透皮制剂包含另外的成分，例如但不限于胶凝剂、乳膏和软膏基质等。在一些实施方案中，透皮制剂进一步包含织造或非织造的背衬材料，以增强吸收并防止透皮制剂从皮肤上移除。在其它实施方案中，本申请所述的透皮制剂可以保持饱和或过饱和状态，以促进向皮肤内的扩散。

[0302] 在一个方面，适合透皮给予本申请所述的化合物的制剂采用透皮递送装置和透皮递送贴片，并且可以是溶解和 / 或分散在聚合物或粘合剂中的亲脂性乳剂或缓冲的水溶液。在一个方面，构造这样的贴片以连续、脉冲或按需递送药物。更进一步地，本申请所述的化合物的透皮递送可以通过离子电渗贴片等手段完成。在一个方面，透皮贴片提供了活性化合物的控制递送。在一个方面，透皮装置为绷带的形式，其包含背衬部分；储层，其包含化合物，任选地包含载体；任选的速率控制屏障，以在延长的时间段内以受控的和预定的速率向宿主的皮肤递送化合物；以及将该装置固定在皮肤上的工具。

[0303] 在一个方面，式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐被配制为适合肌肉内、皮下或静脉内注射的药物组合物。在一个方面，适合肌肉内、皮下或静脉内注射的制剂包括生理学上可接受的无菌水性或非水性溶液、分散体、悬浮液或乳剂，以及用于重配成无菌可注射溶液或分散体的无菌粉末。合适的水性和非水性载体、稀释剂、溶剂或媒介物的实例包括水、乙醇、多元醇（丙二醇、聚乙二醇、甘油、克列莫佛等）、植物油和有机酯例如油酸乙酯。在一些实施方案中，适合皮下注射的制剂含有添加剂，例如防腐剂、湿润剂、乳化剂和分散剂。可以通过使用吸收延迟剂例如单硬脂酸铝和明胶来引起可注射的药物形式的延长吸收。

[0304] 对于静脉内注射，本申请所述的化合物被配制到水溶液中，优选生理学相容的缓冲液例如汉克溶液、林格溶液或生理盐水缓冲液中。

[0305] 对于经粘膜给予，在制剂中使用适合将要渗透的屏障的渗透剂。这样的渗透剂是本领域公知的。对于其它肠胃外注射，合适的制剂包括水性或非水性溶液，优选地包含生理学上相容的缓冲剂或赋形剂。这样的赋形剂是已知的。

[0306] 肠胃外注射可以包括快速推注或连续输注。用于注射的制剂可以呈现于单位剂型中，例如在安瓿中或多剂量容器中，其中添加有防腐剂。本申请所述的药物组合物可以为适合肠胃外注射的形式，如在油性或水性媒介物中的无菌悬浮液、溶液或乳剂，并且可以含有配制用剂，例如悬浮剂、稳定剂和 / 或分散剂。在一个方面，活性成分为粉末的形式，用于在使用前用合适的媒介物例如无菌无热原的水重配。

[0307] 在某些实施方案中，可以使用用于药物化合物的递送系统，例如脂质体和乳剂。在某些实施方案中，本申请提供的组合物还可以包含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 / 丙烯酸丁酯共聚物、藻酸钠和葡聚糖的粘膜粘附聚合物。

[0308] 在一些实施方案中，本申请所述的化合物可以局部给予，并且可以配制为多种可局部给予的组合物，例如溶液、悬浮液、洗剂、凝胶、糊剂、药棒、香膏、乳膏或软膏。这样的药物化合物可以包含增溶剂、稳定剂、张力增强剂、缓冲剂和防腐剂。

[0309] 给药方法和治疗方案

[0310] 在一个实施方案中，式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐用于制备治疗哺乳

动物中将受益于雌激素受体活性降低的疾病或病症的药物。在需要这种治疗的哺乳动物中治疗任何本文所述的疾病或病症的方法包括向所述哺乳动物给予治疗有效量的药物组合物,该药物组合物包含至少一种式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐,或其药用盐、活性代谢物、前药或药用溶剂化物。

[0311] 在某些实施方案中,为了预防性和 / 或治疗性处理,给予包含本申请所述的化合物的组合物。在某些治疗性应用中,以足以治愈或至少部分阻止疾病或病症的至少一种症状的量,向已患有该疾病或病症的患者施用该组合物。对于该应用有效的量取决于疾病或病症的严重程度和进程,先前的治疗,患者的健康状况、体重和对药物的响应,以及治疗医生的判断。任选地通过包括但不限于剂量递增临床试验的方法确定治疗有效量。

[0312] 在预防性应用中,向易患特定疾病、障碍或病症或处于患病风险中的患者给予包含本申请所述的化合物的组合物。这样的量被定义为“预防有效量或剂量”。在这种应用中,精确的量也取决于患者的健康状态、体重等。当在患者中使用,针对该应用的有效量将取决于疾病、障碍或病症的严重程度和进程,先前的治疗,患者的健康状况和对药物的响应,以及治疗医生的判断。在一个方面,预防性处理包括向先前经历了所治疗的疾病的至少一种症状而目前处于缓解期的哺乳动物给予包含式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐的药物组合物,以预防该疾病或病症的症状的复发。

[0313] 在患者的状况没有得到改善的某些实施方案中,根据医生的判断,长期进行化合物的给药,即持续延长的一段时间,包括患者生命的整个持续时间,以便改善或者以其它方式控制或限制患者的疾病或病症的症状。

[0314] 在患者的状态得到改善的某些实施方案中,所给予的药物的剂量可以暂时减少或暂时中止某个时间长度(即“休药期”)。在特定实施方案中,休药期的长度为 2 天至 1 年,仅作为举例,包括 2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天、10 天、12 天、15 天、20 天、28 天或 28 天以上。仅作为举例,休药期期间的剂量减少是 10% -100%,仅作为举例,包括 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95% 和 100%。

[0315] 一旦患者状况已发生改善,如果必要的话,给予维持剂量。随后,在特定实施方案中,给予剂量或频率或此二者根据症状减少到疾病、病症或状况保持改善的水平。但是,在某些实施方案中,当症状有任何复发时,患者需要长期的间歇治疗。

[0316] 对应于该量的给定药物的量根据例如具体化合物、疾病状况及其严重程度、需要治疗的受试者或宿主的特性(例如体重、性别)等因素而不同,但是仍然可以根据病例的具体情况确定,包括例如所给予的具体药物、给药途径、所治疗的病症和所治疗的受试者或宿主。

[0317] 但是,通常,成人治疗所用的剂量一般在每天 0.01mg-5000mg 的范围内。在一个方面,成人治疗所用的剂量是每天约 1mg 到约 1000mg。在一些实施方案中,适于本申请所述的式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐的每日剂量是每天约 1mg 至约 1000mg。在一些实施方案中,适于本申请所述的式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐的每日剂量是每天约 10mg 至约 1000mg、约 10mg 至约 900mg、约 10mg 至约 800mg、约 10mg 至约 700mg、约 10mg 至约 600mg、约 10mg 至约 500mg、约 10mg 至约 400mg、约 50mg 至约 500mg,或约 100mg 至约 400mg。在一些实施方案中,适于本申请所述的式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐

的每日剂量是每天约 100mg 至约 300mg。在一些实施方案中,适于本申请所述的式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐的每日剂量是每天约 1mg、5mg、10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、260mg、270mg、280mg、290mg、300mg、310mg、320mg、330mg、340mg、350mg、360mg、370mg、380mg、390mg、400mg、410mg、420mg、430mg、440mg、450mg、460mg、470mg、480mg、490mg、500mg、510mg、520mg、530mg、540mg、550mg、560mg、570mg、580mg、590mg、600mg、610mg、620mg、630mg、640mg、650mg、660mg、670mg、680mg、690mg、700mg、710mg、720mg、730mg、740mg、750mg、760mg、770mg、780mg、790mg、800mg、810mg、820mg、830mg、840mg、850mg、860mg、870mg、880mg、890mg、900mg、910mg、920mg、930mg、940mg、950mg、960mg、970mg、980mg、990mg, 或 1000mg。在一个实施方案中,所需剂量方便地以单一剂量或分份剂量呈现,该分份剂量同时给予或以适当间隔给予,例如每天二次、三次、四次或更多次亚剂量。

[0318] 在一些实施方案中,适于本申请所述的式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐的每日剂量一天给予一次、两次或三次。在一些实施方案中,适于本申请所述的式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐的每日剂量一天给予一次。在一些实施方案中,适于本申请所述的式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐的每日剂量一天给予两次。

[0319] 在一个实施方案中,适于本申请所述的式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐的每日剂量是约 0.01 到约 10mg/kg 体重。在一些实施方案中,基于单个治疗方案相关的许多变量,日剂量或剂型中活性成分的量低于或高于本申请所述的范围。在各种实施方案中,日剂量和单位剂量根据许多变量而改变,包括但不限于所使用的化合物的活性、所治疗的疾病或病症、给药模式、受试个体的需求、所治疗的疾病或病症的严重程度和从业医生的判断。

[0320] 所述治疗方案的毒性和治疗效果在细胞培养或实验动物中通过标准药理学程序来确定,包括但不限于 LD_{50} 和 ED_{50} 的测定。毒性作用和治疗效果之间的剂量比是治疗指数,并且其表示成 LD_{50} 与 ED_{50} 之比。在某些实施方案中,从细胞培养试验和动物研究中获得的数据用于制定在包括人的哺乳动物中使用的治疗有效日剂量范围和 / 或治疗有效的单位剂量。在一些实施方案中,本申请所述的化合物的日剂量处于具有最小毒性的、包括 ED_{50} 的循环浓度范围内。在某些实施方案中,取决于所使用的剂型和所采用的给药途径,日剂量范围和 / 或单位剂量在该范围内变化。

[0321] 在一些实施方案中,CA-125 血液水平在给予式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐的人 (或被认为是用式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐治疗的候选人) 中监测。CA-125 (也称为粘蛋白 -16) 为人中的糖蛋白。在一些实施方案中,CA-125 水平在具有某种类型的癌症的患者的血液中升高。在一些实施方案中,CA-125 用作具有某种类型的癌症的患者的血清生物标记物。在一些实施方案中,某种类型的癌症包括但不限于乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜 (子宫) 癌、前列腺癌和肺癌。在一些实施方案中,监测血液中 CA-125 水平用于确定人中的肿瘤负荷。在一些实施方案中,监测血液中 CA-125 水平用于确定何时对人给予抗癌疗法 (例如式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐)。在一些实施方案中,监测血液中 CA-125 水平用于确定人如何对抗癌疗法 (例如式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐) 进行应答。在一些实施方案中,CA-125 用作诊断和控制卵巢癌的生物标记物。

在放射疗法或手术后 CA-125 水平的升高而无可检测的转移可表明复发的卵巢癌以及需要开始抗癌治疗。

[0322] 在某些实施方案中, CA-125 水平用于选择具有针对用式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐治疗的癌症的患者。在一些实施方案中, 对诊断具有癌症的人给予式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐, 其中来自人血样中的 CA-125 水平升高。在一些实施方案中, 所述癌症是乳腺癌或卵巢癌或子宫内膜癌。在一些实施方案中, 所述癌症是卵巢癌。在一些实施方案中, 具有卵巢癌的人先前进行子宫切除术和 / 或双侧输卵管 - 卵巢切除术。在一些实施方案中, 所述卵巢癌患者先前已经用化学疗法治疗。在一些实施方案中, 所述卵巢癌为复发的卵巢癌。在一些实施方案中, 复发的卵巢癌用内分泌疗法 (例如式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐) 治疗, 之后发展转移并用需要用化学疗法治疗。在一些实施方案中, 用式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐治疗延缓了远处转移的发展。

[0323] 在一些实施方案中, 对诊断具有癌症的人给予式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐, 且所述人的 CA-125 血清浓度倍增时间为小于 10 天、小于 20 天、小于 30 天、小于 40 天、小于 50 天、小于 60 天、小于 70 天、小于 80 天、小于 90 天或小于 100 天。在一些实施方案中, CA-125 倍增时间为小于 40 天。在一些实施方案中, 所述癌症为乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜 (子宫) 癌、前列腺癌或肺癌。在一些实施方案中, 所述癌症为卵巢癌。

[0324] 联合治疗

[0325] 在某些情况下, 至少一种式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐与一种或多种其它治疗剂联合给药是合适的。

[0326] 在一个实施方案中, 辅助剂 (adjuvant) 的给药增强了一种本申请所述的化合物的治疗有效性 (即, 辅助剂本身可能具有极小的治疗益处, 但当与另一种治疗剂联合时, 对患者的总体治疗益处增强)。或者, 在一些实施方案中, 通过给予一种本申请所述的化合物和另一种也具有治疗益处的治疗剂 (也包括治疗方案), 患者获得的益处增加。

[0327] 在一个具体的实施方案中, 式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐与第二治疗剂共同给药, 其中式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐和第二治疗剂调节所治疗的疾病、障碍或病症的不同方面, 从而比任一治疗剂的单独给药提供更大的总体益处。

[0328] 在任何情况下, 不管所治疗的疾病、障碍或病症如何, 患者获得的总体益处可以仅仅是两种治疗剂的累加, 或者, 患者可以获得协同益处。

[0329] 在某些实施方案中, 当本申请公开的化合物与一种或多种另外的药物例如另外的治疗有效药物、辅助剂等联合给药时, 在配制药剂组合中和 / 或在治疗方案中将使用不同治疗有效剂量的本申请公开的化合物。联合治疗方案中使用的药物和其它药物的治疗有效剂量可以通过与上文对于活性剂本身阐述的手段类似的那些手段来确定。此外, 本申请所述的预防 / 治疗方法包括采用节律给药, 即提供更频繁的、更低的剂量, 以使毒副作用最小化。在一些实施方案中, 联合治疗方案包括这样的治疗方案: 其中式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐的给药在用本申请所述的第二药物治疗之前、期间或之后开始, 并且持续到用第二药物治疗期间的任意时间或用第二药物治疗结束后。也包括这样的治疗: 其中式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐和联合使用的第二药物在治疗期间同时或在不同时间和 / 或以减少或增加的间隔给药。联合治疗进一步包括周期性治疗, 其在不同的时间开始和停止, 以帮助患者的临床处理。

[0330] 应当理解,可根据多种因素(例如受试者患有的疾病、障碍或病症;受试者的年龄、体重、性别、饮食和医疗状况)来修改用于治疗、预防或改善所寻求缓解的病症的剂量方案。因此,在一些情况下,实际使用的剂量方案有所变化,并且在一些实施方案中偏离本申请所述的剂量方案。

[0331] 对于本申请所述的联合治疗,共同给予的化合物的剂量根据所用的联合药物的类型、所用的具体药物、所治疗的疾病或病症等而变化。在另外的实施方案中,当与一种或多种其它治疗剂共同给予时,本申请提供的化合物与一种或多种其它治疗剂同时或相继给予。

[0332] 在联合治疗中,多种治疗剂(其中之一是一种本申请所述的化合物)以任意次序给予或甚至同时给予。如果同时给予,仅作为举例,多种治疗剂以单一的统一形式提供,或者以多种形式提供(例如,作为单一丸剂或作为两种分开的丸剂)。

[0333] 在疾病或病症发生之前、期间或之后给予式(I)、(II)或(III)的化合物或其药用盐以及联合治疗,并且给予含有化合物的组合物的时机各异。因此,在一个实施方案中,本申请所述的化合物用作预防剂,并且对具有发展成状况或疾病的倾向的受试者连续施用,以预防该疾病或病症的发生。在另一个实施方案中,在症状发作期间或在症状发作后尽快地对受试者给予化合物和组合物。在特定实施方案中,在检测到或怀疑疾病或病症发作后,在可行的最短时间内施用本申请所述的化合物,并且持续治疗疾病所需的一段时间。在一些实施方案中,治疗需要的时间长短各异,并且调整治疗时间长度以适应各受试者的具体需求。例如,在特定实施方案中,本申请所述的化合物或含有该化合物的制剂给予至少2周、约1个月到约5年。

[0334] 在联合治疗中使用的示例性药物

[0335] 在一些实施方案中,治疗雌激素受体依赖的或雌激素受体介导的病症或疾病例如增殖性病症(包括癌症)的方法包括向哺乳动物联合给予式(I)、(II)或(III)的化合物或其药用盐与至少一种另外的治疗剂。

[0336] 在一些实施方案中,式(I)、(II)或(III)的化合物或其药用盐用于与选自以下的一种或多种另外的治疗活性剂联合,该治疗活性剂选自:皮质类固醇、止吐剂、止痛剂、抗癌剂、抗炎剂、激酶抑制剂、抗体、HSP90抑制剂、组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂、免疫系统调节剂、PD-1抑制剂、聚ADP-核糖聚合酶(PARP)抑制剂和芳香酶抑制剂。

[0337] 在某些情况下,适当的是给予至少一种式(I)、(II)或(III)的化合物或其药用盐联合一种或多种其它治疗剂。在某些实施方案中,所述一种或多种其它治疗剂为抗癌剂。

[0338] 在一些实施方案中,式(I)、(II)或(III)的化合物或其药用盐用于联合芳香酶抑制剂、磷酸肌醇3-激酶(PI3K)/mTOR通路抑制剂、CDK 4/6抑制剂、HER-2抑制剂、EGFR抑制剂、PD-1抑制剂、聚ADP-核糖聚合酶(PARP)抑制剂、组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂、HSP90抑制剂、VEGFR抑制剂、AKT抑制剂、化学治疗或它们的任何组合。

[0339] 在一些实施方案中,式(I)、(II)或(III)的化合物或其药用盐与激素阻断疗法、化学疗法、放射疗法、单克隆抗体或其组合相联合。

[0340] 激素阻断疗法包括使用阻断雌激素的产生或阻断雌激素受体的药物。在一些实施方案中,激素阻断疗法包括使用雌激素受体调节剂和/或芳香酶抑制剂。雌激素受体调节剂包括三苯乙烯衍生物(例如他莫昔芬、托瑞米芬、屈洛昔芬、3-羟基他莫昔芬、艾多昔芬、

TAT-59(4-羟基他莫昔芬的磷酸化衍生物)和GW5638(他莫昔芬的羧酸衍生物);非甾类雌激素受体调节剂(例如雷洛昔芬、LY353381(SERM3)和LY357489);甾类雌激素受体调节剂(例如ICI-182,780)。芳香酶抑制剂包括甾类芳香酶抑制剂和非甾类芳香酶抑制剂。甾类芳香酶抑制剂包括但不限于,如依西美坦。非甾类芳香酶抑制剂包括但不限于,如阿那曲唑和来曲唑。

[0341] 化学疗法包括抗癌剂的使用。

[0342] 单克隆抗体包括但不限于曲妥珠单抗(赫塞汀(Herceptin))。

[0343] 在一些实施方案中,与式(I)、(II)或(III)的化合物或其药用盐联合使用的至少一种另外的治疗剂包括以下一种或多种:阿比特龙;阿巴瑞克;阿霉素;放线菌素D;阿西维辛;阿柔比星;盐酸阿考达唑;阿克罗宁;阿多来新;阿地白介素;阿仑珠单抗;别嘌醇;阿利维A酸;六甲蜜胺;安波霉素;醋酸阿美葱醌;氨鲁米特;氨基酮戊酸;氨磷汀;安吡啶;阿那曲唑;安曲霉素;阿瑞匹坦;三氧化二砷;天冬酰胺酶;曲林菌素;阿扎胞苷;AZD6244;阿扎替派;阿佐霉素;巴马司他;盐酸苯达莫司汀;苯佐替派;贝伐珠单抗;贝沙罗汀;比卡鲁胺;盐酸比生群;二甲磺酸双奈法德;比折来新;博来霉素;硫酸博来霉素;硼替佐米;博舒替尼;布喹那钠;溴匹立明;白消安;卡博替尼;放线菌素C;卡普唑酮;卡醋酸;卡贝替姆;卡铂;卡莫司汀;盐酸卡柔比星;卡折来新;卡培他滨;西地芬戈;西妥昔单抗;苯丁酸氮芥;西罗霉素;顺铂;克拉屈滨;氟达拉滨;甲磺酸克立那托;环磷酰胺;阿糖胞苷;达卡巴嗪;达沙替尼;盐酸柔红霉素;更生霉素;达促红素 α ;地西他滨;地加瑞克;地尼白介素2;dinaciclib;右奥马铂;盐酸右丙亚胺;地扎胍宁;甲磺酸地扎胍宁;地吡啶;多西他赛;多柔比星;盐酸多柔比星;屈洛昔芬;柠檬酸屈洛昔芬;丙酸屈他雄酮;达佐霉素;依达曲沙;盐酸依氟鸟氨酸;依沙芦星;艾曲泊帕乙醇胺;恩洛铂;ENMD-2076;恩普氨酯;依匹哌啶;盐酸表柔比星;促红素 α ;厄布洛唑;盐酸厄洛替尼;盐酸依索比星;雌莫司汀;雌莫司汀磷酸钠;依他硝唑;依托泊苷;磷酸依托泊苷;氯苯乙酰胺;依维莫司;依西美坦;盐酸法倔唑;法扎拉滨;芬维A胺;非格司亭;氟尿苷;磷酸氟达拉滨;氟尿嘧啶;氟西他滨;foretinib;磷喹酮;福司曲星钠;氟维司群;吉非替尼;吉西他滨;盐酸吉西他滨;吉西他滨-顺铂;吉妥珠单抗奥佐米星;醋酸戈舍瑞林;GSK1120212;醋酸组氨瑞林;羟基脲;盐酸伊达比星;异环磷酰胺;伊莫福新;替伊莫单抗;伊达比星;异环磷酰胺;甲磺酸伊马替尼;咪喹莫德;白细胞介素II(包括重组白细胞介素II或rIL2)、干扰素 α -2a;干扰素 α -2b;干扰素 α -n1;干扰素 α -n3;干扰素 β -1a;干扰素 γ -1b;异丙铂;盐酸伊立替康;伊沙匹隆;醋酸兰瑞肽;拉帕替尼;来那度胺;来曲唑;醋酸亮丙瑞林;亚叶酸钙;醋酸亮丙瑞林;左旋咪唑;脂质体阿糖胞苷;盐酸利阿唑;洛美曲索钠;洛莫司汀;盐酸洛索葱醌;马索罗酚;美登素;二氯甲基二乙胺盐酸盐;醋酸甲地孕酮;醋酸美仑孕酮;美法仑;美诺立尔;巯基嘌呤;甲氨蝶呤;甲氨蝶呤钠;甲氧沙林;氯苯氨啶;美妥替哌;米丁度胺;米托克星;丝裂红素;米托洁林;米托马星;丝裂霉素C;丝裂帕菌素;米托坦;盐酸米托葱醌;MM-121;麦考酚酸;苯丙酸南诺龙;奈拉滨;尼洛替尼;诺考达唑;诺非单抗;诺拉霉素;奥法木单抗;奥普瑞白介素;奥马铂;奥沙利铂;奥昔舒仑;紫杉醇;palbociclib(PD-0332991);帕利夫明;盐酸帕洛诺司琼;帕米膦酸二钠;培非司亭;培美曲塞二钠;喷司他丁;帕木单抗;盐酸帕唑帕尼;培美曲塞二钠;普乐沙福;普拉曲沙;培门冬酶;培利霉素;戊氮芥;硫酸培洛霉素;培磷酰胺;哌泊溴烷;哌泊舒凡;盐酸吡罗葱醌;普

卡霉素;普洛美坦;吡吩姆钠;泊非霉素;泼尼莫司汀;盐酸丙卡巴肼;嘌呤霉素;盐酸嘌呤霉素;吡唑呋喃菌素;奎纳克林;盐酸雷洛昔芬;拉布立酶;重组 HPV 二价疫苗;重组 HPV 四价疫苗;利波腺苷;罗谷亚胺;利妥昔单抗;罗米地新;罗米司亭;沙芬戈;盐酸沙芬戈;塞卡替尼;沙格司亭;seliciclib;司莫司汀;辛曲秦;sipuleucel-T;索拉非尼;磷乙酰天冬氨酸钠;司帕霉素;盐酸锗螺胺;螺莫司汀;螺铂;链黑菌素;链佐星;磺氯苯脲;苹果酸舒尼替尼;他利霉素;柠檬酸他莫昔芬;替可加兰钠;TAK-733;替加氟;盐酸替洛萸醌;替莫唑胺;替莫泊芬;坦罗莫司;替尼泊苷;替罗昔隆;鞣内酯;沙立度胺;硫咪嘌呤;硫鸟嘌呤;噻替派;噻唑羧胺核苷;替拉扎明;盐酸拓扑替康;托瑞米芬;托西莫单抗和 I131 碘托西莫单抗;曲妥珠单抗;醋酸曲托龙;维甲酸;磷酸曲西立滨;三甲曲沙;三甲曲沙葡萄糖醛酸酯;曲普瑞林;盐酸妥布氯唑;U3-1287;乌拉莫司汀;乌瑞替派;戊柔比星;伐普肽;维替泊芬;长春碱;硫酸长春碱;硫酸长春新碱;长春地辛;硫酸长春地辛;硫酸长春匹定;硫酸长春甘酯;硫酸长春罗新;酒石酸长春瑞滨;硫酸长春罗定;硫酸长春利定;伏林司他;伏氯唑;折尼铂;净司他丁;唑来膦酸;或盐酸佐柔比星。

[0344] 在一些实施方案中,仅作为举例,至少一种另外的化疗剂选自阿仑珠单抗、三氧化二砷、天冬酰胺酶(聚乙二醇化的或非聚乙二醇化的)、贝伐珠单抗、西妥昔单抗、铂基化合物例如顺铂、克拉屈滨、柔红霉素/多柔比星/伊达比星、伊立替康、氟达拉滨、5-氟尿嘧啶、吉妥珠单抗、甲氨蝶呤、泰素、替莫唑胺、硫鸟嘌呤,或包括激素的药物类型(抗雌激素、抗雄激素或促性腺激素释放激素类似物)、干扰素例如 α 干扰素、氮芥例如白消安或美法仑或二氯甲基二乙胺、类维生素 A 例如维甲酸、拓扑异构酶抑制剂例如伊立替康或拓扑替康、酪氨酸激酶抑制剂例如吉非替尼或伊马替尼,或治疗由所述治疗诱发的体征或症状的药物,包括别嘌呤醇、非格司亭、格拉司琼/昂丹司琼/帕洛诺司琼、屈大麻酚。

[0345] 在一个方面,式(I)、(II)或(III)的化合物或其药用盐与一种或多种抗癌剂联合给药或配制。在一些实施方案中,一种或多种抗癌剂是促凋亡剂。抗癌剂的实例包括但不限于以下任一种:棉酚、根纳三思(genasense)、多酚 E、Chlorofusin、全反式维甲酸(ATRA)、苔藓虫素、肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体(TRAIL)、5-氮杂-2'-脱氧胞苷、全反式维甲酸、多柔比星、长春新碱、依托泊苷、吉西他滨、伊马替尼、格尔德霉素、17-N-烯丙基氨基-17-去甲氧基格尔德霉素(17AAG)、夫拉平度、LY294002、硼替佐米、曲妥珠单抗、BAY 11-7082、PKC412 或 PD184352、紫杉醇以及紫杉醇类似物。也已证明具有基本紫杉烷骨架作为共同结构特征的化合物由于稳定化的微管而具有将细胞阻滞在 G2-M 期的能力,并且可用于与本申请所述的化合物联合治疗癌症。

[0346] 与式(I)、(II)或(III)的化合物或其药用盐联合使用的抗癌剂的其它实例包括有丝分裂原激活的蛋白激酶信号传导的抑制剂,例如 U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、渥曼青霉素或 LY294002;Syk 抑制剂;mTOR 抑制剂;和抗体(例如利妥昔单抗(rituxan))。

[0347] 与式(I)、(II)或(III)的化合物或其药用盐联合使用的抗癌剂的其它实例包括芳香酶抑制剂。芳香酶抑制剂包括甾类芳香酶抑制剂和非甾类芳香酶抑制剂。甾类芳香酶抑制剂包括但不限于依西美坦。非甾类芳香酶抑制剂包括但不限于阿那曲唑和来曲唑。在一些实施方案中,芳香酶抑制剂为阿那曲唑、来曲唑或依西美坦。

[0348] 在一些实施方案中,式(I)、(II)或(III)的化合物或其药用盐与 CDK 4/6 抑制

剂联合给药。在一些实施方案中,CDK 4/6 抑制剂为 palbociclib (PD-0332991)、LEE011 或 LY283519。在一些实施方案中,CDK 4/6 抑制剂为 LEE011。在一些实施方案中,LEE011 以每天约 10mg 至约 1000mg 的剂量给予。在一些实施方案中,LEE011 以每天约 400mg、约 500mg 或约 600 的剂量给予。在一些实施方案中,口服给予 LEE011 的每日剂量。在一些实施方案中,每日一次口服给予 LEE011 的每日剂量,给予三周,随后经历一周的休药期,其中不给于 LEE011。

[0349] 在一些实施方案中,式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐与磷酸肌醇 3- 激酶 (PI3K)/mTOR 通路抑制剂联合给药。在一些实施方案中,磷酸肌醇 3- 激酶 (PI3K)/mTOR 通路抑制剂为依维莫司、坦罗莫司、BEZ235、BYL719、GDC0032、BKM120、BGT226、GDC0068、GDC-0980、GDC0941、INK128 (MLN0128)、INK1117、OSI-027、CC-223、AZD8055、SAR245408、SAR245409、PF04691502、WYE125132、GSK2126458、GSK-2636771、BAY806946、PF-05212384、SF1126、PX866、AMG319、ZSTK474、Ca1101、PWT33597、CU-906、AZD-2014 或 CUDC-907。在一些实施方案中,磷酸肌醇 3- 激酶 (PI3K)/mTOR 通路抑制剂为依维莫司。在一些实施方案中,依维莫司以每天约 1mg 至约 20mg 的剂量给予。在一些实施方案中,依维莫司以每天约 2.5mg、约 5mg 或约 10mg 的剂量给予。在一些实施方案中,每日一次给予依维莫司的每日剂量。在一些实施方案中,磷酸肌醇 3- 激酶 (PI3K)/mTOR 通路抑制剂为 BKM120。在一些实施方案中,BKM120 以每天约 5mg 至约 500mg 的剂量给予。在一些实施方案中,BKM120 以每日约 50mg 至约 100mg 的剂量给予。在一些实施方案中,BKM120 以每日约 100mg 的剂量给予。在一些实施方案中,每天一次给予 BKM120 的每日剂量。在一些实施方案中,磷酸肌醇 3- 激酶 (PI3K)/mTOR 通路抑制剂为 BYL719。在一些实施方案中,BYL719 以每天约 25mg 至约 1000mg 的剂量给予。在一些实施方案中,BYL719 以每天约 250mg 或约 350mg 的剂量给予。在一些实施方案中,每天一次给予 BYL719 的每日剂量。

[0350] 在一些实施方案中,式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐与组蛋白脱乙酰酶 (HDAC) 抑制剂联合给药。在一些实施方案中,HDAC 抑制剂为恩替诺特、vorinostat (SAHA)、帕比司他或 mocetinostat。在一些实施方案中,HDAC 抑制剂为恩替诺特。在一些实施方案中,恩替诺特以每天约 0.1mg 至约 100mg 的剂量给予。在一些实施方案中,恩替诺特以每天约 4mg 至约 15mg 的剂量给予。在一些实施方案中,在 28 天周期的第 1 和 15 天口服给予恩替诺特。在一些实施方案中,每周一次口服给予恩替诺特,给予三周,随后在 4 周的周期中经历 1 周的休药期。在一些实施方案中,在 28 天周期的第 3 和 10 天口服给予恩替诺特。在一些实施方案中,在第 1、8、15、22 和 29 天每日给予一次恩替诺特。在一些实施方案中,每隔一周给予 10mg 或 15mg 的恩替诺特或每 28 天在第 1、8 和 15 天给予 15mg 的恩替诺特。在一些实施方案中,在第 1 和 8 天以 4mg 至 8mg 的剂量口服给予恩替诺特。在一些实施方案中,每周一次口服给予 5mg 的恩替诺特。

[0351] 在一些实施方案中,式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐与 HER-2 抑制剂联合给药。在一些实施方案中,HER-2 抑制剂为曲妥单抗、帕妥珠单抗或 TDM-1。

[0352] 在一些实施方案中,式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐与表皮生长因子受体 (EGFR) 抑制剂联合给药。在一些实施方案中,EGFR 抑制剂为拉帕替尼、吉非替尼、厄洛替尼、西妥昔单抗、卡奈替尼、帕尼单抗、尼妥珠单抗、OSI-632、凡德他尼、阿法替尼、MP-412、AEE-788、来那替尼、XL-647、达克米替尼、AZD-8931、CUDC-101、AP-26113、MEHD7945A 或

CO-1686。

[0353] 在一些实施方案中,式(I)、(II)或(III)的化合物或其药用盐与抗血管生成剂联合给药。在一些实施方案中,抗血管生成剂为VEGFR抑制剂。在一些实施方案中,抗血管生成剂为多-激酶靶点药。在一些实施方案中,抗血管生成剂为贝伐单抗、ABR-215050(他喹莫德)、CHIR-258(多韦替尼)、EXEL-7647、OSI-930、BIBF-1120、BAY-73-4506、BMS-582664(布立尼布)、RO-4929097、JNJ-26483327、AZD-2171(西地尼布)、索拉非尼、aflibercept、恩扎妥林、AG-013736(阿西替尼)、GSK-786034(帕唑帕尼)、AP-23573或舒尼替尼。

[0354] 在一些实施方案中,式(I)、(II)或(III)的化合物或其药用盐与抗-PD-1剂联合给药。在一些实施方案中,抗-PD-1剂为MK-3475、Nivolumab、MPDL3280A或MEDI4736。

[0355] 在一些实施方案中,式(I)、(II)或(III)的化合物或其药用盐与AKT抑制剂联合给药。在一些实施方案中,AKT抑制剂为GDC0068、MK-2206、AT7867、GSK2110183、GSK2141795、AZD5363或GSK690693。

[0356] 在一些实施方案中,式(I)、(II)或(III)的化合物或其药用盐与IGFR抑制剂联合给药。在一些实施方案中,IGFR抑制剂为cixutumumab、dalotuzumab、BMS-754807或MEDI-573。

[0357] 在一些实施方案中,式(I)、(II)或(III)的化合物或其药用盐与FGFR抑制剂联合给药。在一些实施方案中,FGFR抑制剂为CHIR-258(多韦替尼)、E-3810或AZD4547。

[0358] 在一些实施方案中,式(I)、(II)或(III)的化合物或其药用盐与多柔比星、环磷酰胺、卡培他滨、长春瑞滨、紫杉醇、多西他赛或顺铂联合给药。

[0359] 与式(I)、(II)或(III)的化合物或其药用盐联合使用的另外一些抗癌剂包括烷化剂、抗代谢物、天然产物或激素,例如氮芥(例如二氯甲基二乙胺、环磷酰胺、苯丁酸氮芥等)、烷基磺酸酯(例如白消安)、亚硝基脲(例如卡莫司汀、洛莫司汀等)或三氮烯(氮烯咪胺等)。抗代谢物的实例包括但不限于叶酸类似物(例如甲氨蝶呤)或嘧啶类似物(例如阿糖胞苷)、嘌呤类似物(例如巯基嘌呤、巯鸟嘌呤、喷司他丁)。

[0360] 与式(I)、(II)或(III)的化合物或其药用盐联合使用的天然产物的实例包括但不限于长春花生物碱(例如长春碱、长春新碱)、表鬼臼毒素(例如依托泊苷)、抗生素(例如柔红霉素、多柔比星、博来霉素)、酶(例如L-天冬酰胺酶)或生物反应调节剂(例如干扰素 α)。

[0361] 与式(I)、(II)或(III)的化合物或其药用盐联合使用的烷化剂的实例包括但不限于氮芥(例如二氯甲基二乙胺、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、美法仑等)、乙烯亚胺和甲基三聚氰胺(例如六甲基三聚氰胺、噻替派)、烷基磺酸酯(例如白消安)、亚硝基脲(例如卡莫司汀、洛莫司汀、司莫司汀、链佐星等)或三氮烯(氮烯咪胺等)。

[0362] 在一些实施方案中,式(I)、(II)或(III)的化合物或其药用盐用来与以下药物联合治疗癌症:第二抗雌激素(例如三苯氧胺)、抗雄激素(例如比卡鲁胺、氟他胺、恩杂鲁胺、JNJ56021927/ARN-509)、促性腺激素释放激素类似物(例如亮丙瑞林)。

[0363] 可以在本申请所述的方法和组合物中用于治疗或预防癌症的其它药物包括铂配位络合物(例如顺铂、卡铂)、葱醌(例如米托葱醌)、取代的脲(例如羟基脲)、甲基胍衍生物(例如丙卡巴胍)、肾上腺皮质抑制剂(例如米托坦、氨鲁米特)。

[0364] 对于通过由于稳定化的微管而将细胞阻滞在 G2-M 期来起作用的抗癌剂,其实例包括但不限于以下市售药物和开发中的药物:厄布洛唑、多拉司他汀 10、羟乙磺酸米伏布林、长春新碱、NSC-639829、圆皮海绵内酯(Discodermolide)、ABT-751、Altorhyrtin(例如 Altorhyrtin A 和 Altorhyrtin C)、海绵抑制素(例如海绵抑制素 1、海绵抑制素 2、海绵抑制素 3、海绵抑制素 4、海绵抑制素 5、海绵抑制素 6、海绵抑制素 7、海绵抑制素 8 和海绵抑制素 9)、盐酸西马多丁、埃博霉素(例如埃博霉素 A、埃博霉素 B、埃博霉素 C、埃博霉素 D、埃博霉素 E、埃博霉素 F、埃博霉素 B N-氧化物、埃博霉素 AN-氧化物、16-氮杂-埃博霉素 B、21-氨基埃博霉素 B、21-羟基埃博霉素 D、26-氟埃博霉素、Auristatin PE、Soblidotin、硫酸长春新碱、Cryptophycin 52、Vitilevuamide、Tubulysin A、Canadensol、矢车菊黄素、Oncocidin A1 Fijianolide B、Laulimalide、诺司卡品(Narcosine)、Nascapine、哈密特林、乙酰丙酮二茂钒、Indanocine Eleutherobin(例如 Desmethyleleutherobin、Desaetylleleutherobin、Isoeleutherobin A 和 Z-Eleutherobin)、Caribaeoside、Caribaeolin、大田软海绵素 B(Halichondrin B)、Diazonamide A、根薯酮内酯 A、Diozostatin、(-)-Phenylahistin、Myoseverin B、Resverastatin 磷酸钠。

[0365] 在一个方面,式(I)、(II)或(III)的化合物或其药用盐与血栓溶解剂(例如阿替普酶、阿尼普酶、链激酶、尿激酶或组织纤溶酶原激活物)、肝素、亭扎肝素、华法林、达比加群(例如达比加群酯)、因子 Xa 抑制剂(例如磺达肝素、draparinux、利伐沙班、DX-9065a、奥米沙班、LY517717 或 YM150)、噻氯匹定、氯吡格雷、CS-747(普拉格雷、LY640315)、希美加群或 BIBR1048 联合给药。

[0366] 在一些实施方案中,式(I)、(II)或(III)的化合物或其药用盐与止吐剂联合使用,以治疗可能由使用式(I)、(II)或(III)的化合物或其药用盐、抗癌剂和/或放射疗法而引起的恶心或呕吐。

[0367] 止吐剂包括但不限于:神经激肽-1受体拮抗剂、5HT₃受体拮抗剂(例如昂丹司琼、格拉司琼、托烷司琼、帕洛诺司琼和扎托司琼)、GABA_B受体激动剂(例如巴氯芬)、皮质类固醇(例如地塞米松、泼尼松、泼尼松龙等)、多巴胺拮抗剂(例如但不限于多潘立酮、氟哌利多、氟哌啶醇、氯丙嗪、异丙嗪、丙氯拉嗪、胃复安)、抗组胺剂(H1组胺受体拮抗剂,例如但不限于苯甲嗪、苯海拉明、茶苯海明、氯苯甲嗪、异丙嗪、羟嗪)、大麻素(例如但不限于大麻、四氢大麻酚、屈大麻酚)及其它(例如但不限于曲美苄胺;姜、愈吐宁(emetrol)、异丙酚)。

[0368] 在一些实施方案中,式(I)、(II)或(III)的化合物或其药用盐与用于治疗贫血的药物联合使用。该贫血治疗剂是,例如连续红细胞生成受体激活剂(例如红细胞生成素- α)。

[0369] 在一些实施方案中,式(I)、(II)或(III)的化合物或其药用盐与用于治疗嗜中性粒细胞减少症的药物联合使用。用于治疗嗜中性粒细胞减少症的药物实例包括但不限于调节中性粒细胞的产生和功能的造血生长因子,例如人粒细胞集落刺激因子(G-CSF)。G-CSF的实例包括非格司亭。

[0370] 在一些实施方案中,式(I)、(II)或(III)的化合物或其药用盐与皮质类固醇一起给予。皮质类固醇包括但不限于:倍他米松、泼尼松、阿氯米松、醛固酮、安西奈德、倍氯米松、倍他米松、布地奈德、环索奈德、氯倍他索、氯倍他松、氯可托龙、氯泼尼醇、可的松、可

的伐唑、地夫可特、脱氧皮质酮、地索奈德、去羟米松、去氧皮质酮、地塞米松、双氟拉松、双氟可龙、二氟泼尼酯、氟氯奈德、氟氢可的松、氟氢缩松、氟米松、氟尼缩松、氟轻松醋酸酯、醋酸氟轻松、氟可丁、氟可龙、氟米龙、氟培龙、氟泼尼定、氟替卡松、福莫可他、哈西奈德、卤米松、氢化可的松 / 皮质醇、醋丙氢化可的松、丙丁酸氢化可的松、丁酸氢化可的松、氯替泼诺、甲羟松、甲泼尼松、甲泼尼龙、醋丙甲泼尼龙、糠酸莫米松、帕拉米松、泼尼卡酯、泼尼松 / 泼尼松龙、利美索龙、替可的松、曲安西龙和乌倍他索。

[0371] 在一个实施方案中，向哺乳动物联合给予式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐与非甾类抗炎药 (NSAID)。NSAID 包括但不限于：阿司匹林、水杨酸、龙胆酸、水杨酸镁胆碱、水杨酸胆碱、水杨酸镁胆碱、水杨酸胆碱、水杨酸镁、水杨酸钠、二氟尼柳、卡洛芬、非诺洛芬、非诺洛芬钙、氟比洛芬、布洛芬、酮洛芬、萘丁美酮、酮咯酸、酮咯酸氨丁三醇、萘普生、奥沙普秦、双氯芬酸、依托度酸、吲哚美辛、舒林酸、托美丁、甲氯灭酸、甲氯灭酸钠、甲芬那酸、吡罗昔康、美洛昔康、COX-2 特异性抑制剂（例如但不限于塞来昔布、罗非昔布、伐地昔布、帕瑞昔布、依托昔布、罗美昔布、CS-502、JTE-522、L-745,337 和 NS398）。

[0372] 在一些实施方案中，式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐与止痛剂共同给予。

[0373] 在一些实施方案中，式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐与放射疗法（或放疗）联合使用。放射疗法是用电离辐射治疗癌症和其它疾病。放射疗法可以用来治疗局部的实体瘤，例如皮肤、舌、喉、脑、乳房、前列腺、结肠、子宫和 / 或子宫颈的癌症。它也可以用来治疗白血病和淋巴瘤（分别是造血细胞和淋巴系统的癌症）。

[0374] 向癌细胞递送辐射的一种技术是直接于肿瘤或体腔中放置放射性植入物。这叫做内放射疗法（短距离放射疗法、间质内照射和腔内照射是内放射疗法的类型）。使用内放射疗法，辐射剂量集中在小的区域，并且患者只住院几天。内放射疗法常常用于舌、子宫、前列腺、结肠和子宫颈的癌症。

[0375] 术语“放射疗法”或“电离辐射”包括所有形式的辐射，包括但不限于 α 、 β 、 γ 辐射和紫外线。

[0376] 在一些实施方案中，式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐与至少一种治疗乳腺癌的额外选择组合以用于治疗乳腺癌。在一些实施方案中，式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐单独使用，或与用于治疗乳腺癌的其他药物组合使用，所述其他药物包括但不限于芳香酶抑制剂、蒽环类药物、铂、氮芥、烷化剂、紫杉烷、核苷类似物、磷酸肌醇 3- 激酶 (PI3K) /mTOR 通路抑制剂、CDK 4/6 抑制剂、HER-2 抑制剂、EGFR 抑制剂、PD-1 抑制剂、聚 ADP- 核糖聚合酶 (PARP) 抑制剂、组蛋白脱乙酰酶 (HDAC) 抑制剂和 HSP90 抑制剂。用于治疗乳腺癌的示例性药物包括但不限于氟维司群、他莫昔芬、阿那曲唑、来曲唑、依西美坦、GDC0032、戈舍瑞林、亮丙瑞林、雷洛昔芬、托瑞米芬、醋酸甲地孕酮、巴多昔芬、顺铂、卡铂、卡培他滨、环磷酰胺、多西他赛、多柔比星、表柔比星、艾日布林、非格司亭、氟尿嘧啶、吉西他滨、伊沙匹隆、LEE011、LY2835219、米托蒽醌、甲氨蝶呤、紫杉醇、氨羟二磷酸二钠、长春瑞滨、聚乙二醇非格司亭、帕妥珠单抗、曲妥单抗、拉帕替尼、依维莫司、贝伐单抗、坦罗莫司及其组合，以及本申请所述的其他药物。本申请还提供了用于治疗乳腺癌的其它非限制性示例性药物。在一些实施方案中，式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐单独使用，或与乳腺癌手术联合使用。在一些实施方案中，乳腺癌手术包括局部病灶切除术、乳房切除术、

信号淋巴结活组织检查或腋窝淋巴结解剖。在一些实施方案中,式(I)、(II)或(III)的化合物或其药用盐单独使用,或与放射疗法联合使用。在一些实施方案中,放射包括外光子束放射或近距离放射疗法。在一些实施方案中,式(I)、(II)或(III)的化合物或其药用盐单独使用,或与激素疗法(即激素阻断疗法)联合使用。在一些实施方案中,激素疗法包括使用选择性雌激素受体调节剂(例如他莫昔芬)、芳香酶抑制剂或氟维司群。在一些实施方案中,式(I)、(II)或(III)的化合物或其药用盐单独使用,或与手术联合使用以移除卵巢或与药物疗法联合使用以终止卵巢产生雌激素。在一些实施方案中,式(I)、(II)或(III)的化合物或其药用盐单独使用,或与曲妥单抗、拉帕替尼或贝伐单抗联合使用。在一些实施方案中,式(I)、(II)或(III)的化合物或其药用盐单独使用,或与骨形成药物联合使用以预防乳腺癌复发(例如唑来膦酸(Reclast, Zometa))。

[0377] 试剂盒/制品

[0378] 为了在本申请所述的治疗性应用中使用,本申请还描述了试剂盒和制品。所述试剂盒可以包括载体、包装或容器,该容器被区室化以接纳一个或多个容器,例如小瓶、试管等,各个容器包含在本申请所述的方法中使用的单独元件中的一种。合适的容器包括例如瓶子、小瓶、注射器和试管。容器由任意可接受的材料形成,包括例如玻璃或塑料。

[0379] 例如,容器可以包含一种或多种本申请所述的化合物,任选地在组合物中或与另一种如本申请所公开的药物联合。容器任选地具有无菌入口(例如容器可以是静脉内溶液袋或带有可被皮下注射针头刺穿的塞子的小瓶)。所述试剂盒任选地包含化合物,以及辨识度说明或标签,或关于其在本申请所述的方法中的用法的说明书。

[0380] 试剂盒一般包含一个或多个另外的容器,各容器含有从商业和使用者的角度来看期望用于本申请所述的化合物的一种或多种不同材料(例如试剂,任选地为浓缩形式,和/或装置)。所述材料的非限制性实例包括但不限于缓冲液、稀释剂、过滤器、针头、注射器;托架、包装、容器、小瓶和/或试管标签——该标签列出了内容物和/或使用说明,以及带有使用说明的包装插入物。一般也包括一套说明书。

[0381] 标签可以位于容器上或与容器相关联。当构成标签的字母、数字或其它字符附着、模塑或铭刻于容器本身上时,标签可以位于容器上;当它存在于也支撑容器的托座或托架内时,标签可以与容器相关联,例如作为包装插入物。标签可以用来指明内容物将用于特定的治疗性应用。标签还可以指出内容物的使用说明,例如在本申请所述的方法中的使用说明。

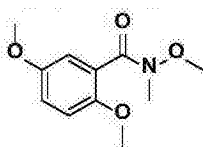
[0382] 实施例

[0383] 这些实施例仅是为了说明性目的而提供的,而不是限制本申请提供的权利要求书的范围。

[0384] 中间体 1

[0385] N,2,5-三甲氧基-N-甲基苯甲酰胺

[0386]



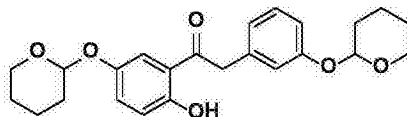
[0387] 在室温将草酰氯(3.6mL,41.3mmol)加入至2,5-二甲氧基苯甲酸(6.00g,

33.0mmol) 在 DCM(100mL) 中的溶液中。然后将 DMF(0.2mL) 加入至混合物中。将所得的溶液在室温搅拌 2 小时,并将溶剂在旋转蒸发器上除去。将粗物质置于真空下 30 分钟以除去残留的草酰氯,得到粗的酰氯。将粗物质溶于 DCM(100mL) 并冷却至 0°C。向该溶液中加入 N,0-二甲基羟基胺盐酸盐(4.03g,41.32mmol) 和三乙胺(6.8mL,48.78mmol)。将所得的混合物在 0°C 搅拌 30 分钟,然后在室温搅拌另外的 30 分钟。将反应混合物用 DCM(50mL) 稀释,用 H₂O(2x100mL) 洗涤,用盐水(100mL) 洗涤,经 Na₂SO₄干燥,滤过,并在旋转蒸发器上浓缩。将粗物质经硅胶色谱纯化,得到 N,2,5-三甲氧基-N-甲基苯甲酰胺(7.32g,99%),其为澄清油状物,其随时间推移固化。¹H NMR(CDCl₃): δ 7.90(m,3H),3.82(s,3H),3.79(s,3H),3.58(br s,3H),3.32(br s,3H)。

[0388] 中间体 2

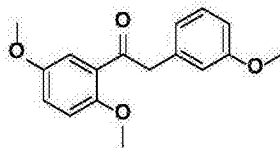
[0389] 1-(2-羟基-5-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)-2-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)乙酮

[0390]



[0391] 步骤 1:1-(2,5-二甲氧基苯基)-2-(3-甲氧基苯基)乙酮

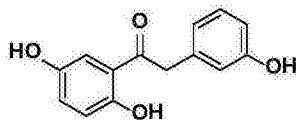
[0392]



[0393] 将 5mL 3-甲氧基苄基氯(12.8mL,88.1mmol) 在 THF(60mL) 中的部分加入至镁(2.88g,118mmol) 和碘(1 晶体) 在 THF(30mL) 中的混合物中。将反应混合物搅拌直到颜色消失并在 45 分钟内逐滴加入剩余的 3-甲氧基苄基氯溶液。将混合物在 60°C 加热 1 小时,然后冷却至 0°C。在 0°C 历时 30 分钟将中间体 1(6.65g 29.6mmol) 在 THF(70mL) 中的溶液加入至该混合物中。将反应混合物在 0°C 搅拌 30 分钟并用盐水(50mL) 淬灭。将混合物用乙酸乙酯(3x100mL) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水(50mL) 洗涤,经 Na₂SO₄干燥,滤过,并在旋转蒸发器上浓缩,得到 1-(2,5-二甲氧基苯基)-2-(3-甲氧基苯基)乙酮(7.99g,95%),其为白色固体。¹H NMR(CDCl₃): δ 7.25(m,2H),7.01(dd,1H),6.92(d,1H),6.83(m,3H),4.30(s,2H),3.90(s,3H),3.82(s,3H),3.79(s,3H)。

[0394] 步骤 2:1-(2,5-二羟基苯基)-2-(3-羟基苯基)乙酮

[0395]

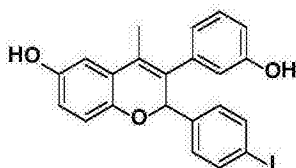


[0396] 在 -78°C 向 1-(2,5-二甲氧基苯基)-2-(3-甲氧基苯基)乙酮(3.35g,11.7mmol) 在 DCM(50mL) 中的溶液中逐滴加入三溴化硼(1M 在 DCM 中的溶液,48.0mL,48.0mmol)。将反应混合物温热至 0°C,搅拌 30 分钟,重新冷却至 -78°C,然后用甲醇(15mL) 淬灭。将反应混合物温热至室温,在旋转蒸发器上浓缩并经硅胶色谱纯化,得到 1-(2,5-二羟基苯

7.21 (d, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.79 (m, 3H), 5.88 (m, 1H), 5.48 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 4.60 (d, 1H), 3.40-3.80 (m, 4H), 1.55-1.90 (m, 12H).

[0406] 步骤 2 :3-(3-羟基苯基)-2-(4-碘苯基)-4-甲基-2H-色原烯-6-醇

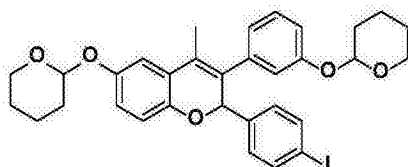
[0407]



[0408] 在 0℃ 将甲基氯化镁 (3M 在 THF 中的溶液, 4.0mL, 12mmol) 逐滴加入至 2-(4-碘苯基)-6-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)色烷-4-酮 (1.99g, 3.18mmol) 在 THF (40mL) 中的溶液。将反应混合物在 0℃ 搅拌 15 分钟并温热至室温。搅拌 2 小时后, 将溶液冷却至 0℃, 用饱和氯化铵淬灭, 然后温热至室温。加入乙酸乙酯 (100mL) 和 H₂O (50mL), 并分离各层。将有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 在旋转蒸发器上浓缩, 并经硅胶色谱纯化, 得到白色泡沫状物 (1.75g)。将该纯化物质在 90℃ 在 80% 乙酸/H₂O (50mL) 中加热过夜。将溶液用乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 用 H₂O (50mL) 洗涤, 用饱和 NaHCO₃ (50mL) 洗涤, 用盐水 (50mL) 洗涤, 并经 Na₂SO₄ 干燥, 滤过, 并在旋转蒸发器上浓缩。将粗物质经硅胶色谱纯化, 得到 3-(3-羟基苯基)-2-(4-碘苯基)-4-甲基-2H-色原烯-6-醇 (0.99g, 68%), 其为米色固体。¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.46 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.17 (t, 1H), 7.01 (d, 2H), 6.70 (m, 4H), 6.51 (s, 2H), 5.90 (s, 1H), 2.03 (s, 3H).

[0409] 步骤 3 :2-(4-碘苯基)-4-甲基-6-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)-2H-色原烯

[0410]

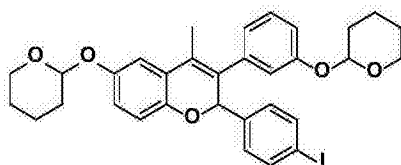


[0411] 将 3,4-二氢-2H-吡喃 (1.1mL, 12mmol) 加入至 3-(3-羟基苯基)-2-(4-碘苯基)-4-甲基-2H-色原烯-6-醇 (990mg, 2.19mmol) 和吡啶鎓对甲苯磺酸盐 (115mg, 0.458mmol) 在 DCM (30mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌 3 小时, 用 DCM (100mL) 稀释, 用饱和 NaHCO₃ (100mL) 洗涤, 用 H₂O (2x50mL) 洗涤, 用盐水 (50mL) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 滤过, 并在旋转蒸发器上浓缩。将粗物质经硅胶色谱纯化, 得到 2-(4-碘苯基)-4-甲基-6-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)-2H-色原烯 (1.30g, 95%), 其为白色泡沫状物。¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.62 (d, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.10 (d, 2H), 6.92 (m, 4H), 6.81 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.04 (d, 1H), 5.43 (m, 1H), 5.36 (s, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.50-1.99 (m, 12H).

[0412] 中间体 3 的大规模合成

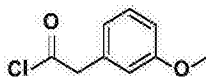
[0413] 2-(4-碘苯基)-4-甲基-6-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)-2H-色原烯

[0414]



[0415] 步骤 1 :2-(3-甲氧基苯基)乙酰氯

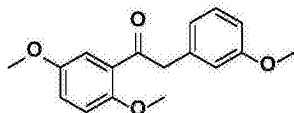
[0416]



[0417] 历时 30 分钟将亚硫酸氯 (1L) 加入至 2-(3-甲氧基苯基)乙酸 (530g, 3.19mol) 和无水二氯甲烷 (3L) 在冰浴中的混悬液中。历时 10 分钟逐滴加入 N, N-二甲基甲酰胺 (15mL), 保持内部温度低于 20°C。移去冰浴, 并将反应混合物搅拌直到气体放出终止。将混合物回流加热 (~ 50°C) 3 小时, 在室温搅拌过夜, 然后浓缩, 得到黄色油状物, 其直接用于下一步中。

[0418] 步骤 2 :1-(2,5-二甲氧基苯基)-2-(3-甲氧基苯基)乙酮

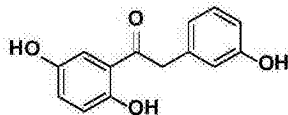
[0419]



[0420] 将 1,4-二甲氧基苯 (400g, 3.19mol) 加入至 AlCl₃ (400g, 3.5mol) 和无水二氯甲烷 (10L) 在冰浴 / 干冰浴中的混悬液中。历时 3 小时逐滴加入 2-(3-甲氧基苯基)乙酰氯 (606g, 3.19mol) 在二氯甲烷 (1L) 中的溶液, 保持内部温度低于 0°C。将所得的混合物在 0°C 搅拌 1 小时, 历时 30 分钟在搅拌 (放热) 的同时倒入冰水 (5L) 中, 然后用二氯甲烷 (5L×2) 萃取。将合并的有机层用 1N HCl 水溶液 (2L)、饱和 NaHCO₃ 水溶液 (2L)、然后盐水 (2L) 洗涤。将所得的溶液干燥 (MgSO₄), 浓缩, 并经硅胶色谱纯化 [石油醚 (bp : 60-90°C) / EtOAc-5 : 1] 得到 1-(2,5-二甲氧基苯基)-2-(3-甲氧基苯基)乙酮 (500g)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) : δ 7.19 (dd, 1H), 7.05-7.10 (m, 3H), 6.74-6.79 (m, 3H), 4.22 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.71 (s, 6H)。

[0421] 步骤 3 :1-(2,5-二羟基苯基)-2-(3-羟基苯基)乙酮

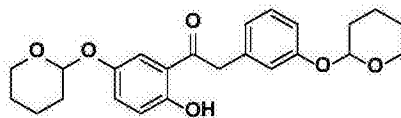
[0422]



[0423] 在 -78°C 将三溴化硼 (332mL, 3.5mol) 逐滴加入 (内部温度 < -60°C) 至 1-(2,5-二甲氧基苯基)-2-(3-甲氧基苯基)乙酮 (264g, 0.92mol) 在无二氯甲烷 (1L) 中的溶液中。将混合物在 -78°C 搅拌 30 分钟, 历时 30 分钟温热至 0°C, 然后在 0°C 搅拌另外一小时。逐滴加入甲醇 (100mL)、然后水 (100mL), 保持内部温度低于 20°C, 并将混合物在室温搅拌 1 小时。将所得的析出物经滤过收集, 用水 (500mL) 洗涤, 并干燥得到 1-(2,5-二羟基苯基)-2-(3-羟基苯基)乙酮 (125g)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) : δ 11.50 (br, 1H), 9.29 (br, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 6.99 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.70-6.62 (m, 3H), 4.24 (s, 2H)。LCMS : 243.0 [M-H]。

[0424] 步骤4:1-(2-羟基-5-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)-2-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)乙酮

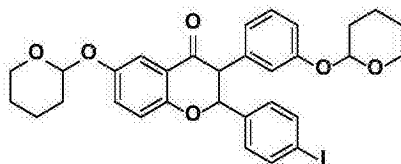
[0425]



[0426] 在5-8℃历时1小时将吡啶鎓对甲苯磺酸盐(53.6g,0.2mol)加入至1-(2,5-二羟基苯基)-2-(3-羟基苯基)乙酮(280g,1.06mol)、3,4-二氢-2H-吡喃(628g,7.48mol)和二氯甲烷(2.5L)的溶液中。将混合物在室温搅拌4小时,浓缩,然后经硅胶色谱纯化[石油醚(bp:60-90℃)/EtOAc-10:1]得到1-(2-羟基-5-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)-2-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)乙酮(305g)。¹H NMR(DMSO-d₆,300MHz): δ 11.37(s,1H),7.58(d,1H),7.19-7.27(m,2H),6.87-6.94(m,4H),5.39-5.42(m,2H),4.37(s,2H),3.75-3.79(m,2H),3.51-3.56(m,2H),1.46-1.85(m,12H);LCMS:413.2[M+H]⁺。

[0427] 步骤5:2-(4-碘苯基)-6-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)色烷-4-酮

[0428]



[0429] 将1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(54.3g,0.32mol)、4-碘苯甲醛(264g,1.09mol)和哌啶(30.3g,0.32mol)加入至1-(2-羟基-5-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)-2-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)乙酮(446g,1.08mol)在n-BuOH(600mL)中的溶液中。将混合物在120℃加热6小时,在室温搅拌2天,然后浓缩。将石油醚(2L)加入至残留物中,将混合物搅拌30分钟,并将所得的析出物经滤过收集得到2-(4-碘苯基)-6-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)色烷-4-酮(400g)。将滤液浓缩并经硅胶色谱纯化[石油醚(bp:60-90℃)/EtOAc-20:1]得到另外的110g。¹H NMR(DMSO-d₆,300MHz): δ 7.62(d,2H),7.41-7.43(m,1H),7.32-7.33(m,1H),7.05-7.30(m,4H),6.71-6.81(m,3H),5.83-5.87(m,1H),5.46-5.48(m,1H),5.30-5.32(m,1H),4.58(d,1H),3.51-3.75(m,4H),1.51-1.85(m,12H)。

[0430] 步骤6:2-(4-碘苯基)-4-甲基-6-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)色烷-4-醇

[0431]

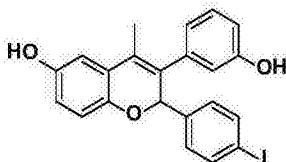


[0432] 在氮气下历时1小时将甲基氯化镁(3M在THF中的溶液,485mL,1.42mol)加入(内部温度<0℃)至2-(4-碘苯基)-6-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)色烷-4-酮(230g,0.367mol)和无水四氢呋喃(1L)在冰浴/干冰

浴中的溶液中。将混合物在 0℃ 搅拌 30 分钟,在室温搅拌 4 小时,然后在冰浴中重新冷却。历时 30 分钟加入饱和 NH_4Cl 水溶液 (300mL),并将混合物用 EtOAc (300mL×3) 萃取。将合并的有机层干燥 (MgSO_4),浓缩,然后经硅胶色谱纯化 [石油醚 (bp :60-90℃)/EtOAc-20 : 1] 得到 2-(4-碘苯基)-4-甲基-6-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)色烷-4-醇 (230g)。CMS :643.0[M+H]⁺。

[0433] 步骤 7 :3-(3-羟基苯基)-2-(4-碘苯基)-4-甲基-2H-色原烯-6-醇

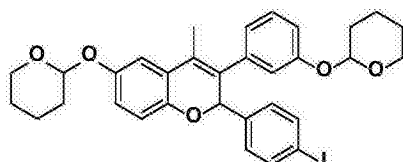
[0434]



[0435] 将乙酸 (3.2L) 加入至 2-(4-碘苯基)-4-甲基-6-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)色烷-4-醇 (200g,0.31mol) 在水 (0.8L) 中的混悬液中。将反应混合物在 90℃ 加热 48 小时,然后浓缩除去大部分 AcOH。将水性残留物用 EtOAc (1L×2) 萃取。将合并的有机层用饱和 NaHCO_3 水溶液 (500mL) 洗涤,用盐水 (500mL) 洗涤,干燥 (Na_2SO_4),浓缩,然后经硅胶色谱纯化 [石油醚 (bp :60-90℃)/EtOAc-4 : 1] 得到 3-(3-羟基苯基)-2-(4-碘苯基)-4-甲基-2H-色原烯-6-醇 (95g)。¹H NMR(DMSO- d_6 ,400MHz) : δ 9.46 (s,1H),8.99 (s,1H),7.61 (d,2H),7.14 (t,1H),7.08 (d,2H),6.75-6.62 (m,4H),6.51 (s,2H),5.90 (s,1H),2.03 (s,3H)。LCMS :455.0[M-H]。

[0436] 步骤 8 :2-(4-碘苯基)-4-甲基-6-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)-2H-色原烯

[0437]

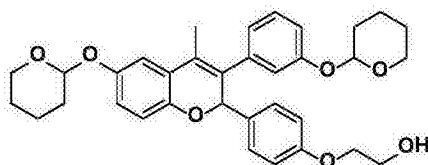


[0438] 历时 10 分钟将吡啶鎓对甲苯磺酸盐 (32g,0.13mol) 加入 (5-8℃) 至 3-(3-羟基苯基)-2-(4-碘苯基)-4-甲基-2H-色原烯-6-醇 (150g,0.42mol)、3,4-二氢-2H-吡喃 (218g,2.53mol) 和二氯甲烷 (3.5L) 在冰浴中的溶液中。将所得的混合物在室温搅拌 2 小时,浓缩,并经硅胶色谱纯化 [石油醚 (bp :60-90℃)/EtOAc-40 : 1 → 20 : 1] 得到 2-(4-碘苯基)-4-甲基-6-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)-2H-色原烯 (145g)。¹H NMR(DMSO- d_6 ,400MHz) : δ 7.62 (dd,2H),7.27 (t,1H),7.10 (d,2H),7.00 (t,1H),6.90-6.94 (m,3H),6.80 (dd,1H),6.64 (dd,1H),6.04 (d,1H),5.39-5.45 (m,1H),5.35 (t,1H),3.70-3.81 (m,2H),3.50-3.58 (m,2H),3.70-3.81 (m,2H),2.06 (s,3H),1.52-1.87 (m,10H)。

[0439] 中间体 4

[0440] 2-(4-(4-甲基-6-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)-2H-色原烯-2-基)苯氧基)乙醇

[0441]

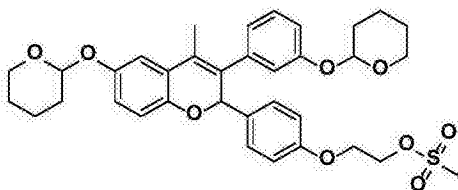


[0442] 将中间体 3 (1.0g, 1.6mmol)、乙-1,2-二醇 (0.49g, 8.0mmol)、碘化亚铜 (0.03g, 0.16mmol)、1,10-菲咯啉 (0.058g, 0.32mmol)、碳酸钾 (0.44g, 3.2mmol) 在丁腈 (3.2mL) 中的混合物用三次真空 / 氮气循环脱气。将反应混合物在 125℃ 加热 2 天, 冷却至室温, 并用乙酸乙酯稀释。该混合物经硅藻土滤过。将有机相用水洗涤, 用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 滤过, 并浓缩, 得到粗产物。然后将该粗产物经硅胶色谱纯化, 得到 2-(4-(4-甲基-6-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)-2H-色原烯-2-基)苯氧基)乙醇。¹H NMR(DMSO-d₆) : δ 7.27-7.13(m, 3H), 6.98(t, 1H), 6.93-6.84(m, 3H), 6.80-6.76(m, 3H), 6.59(d, 1H), 5.97(d, 1H), 5.43(dt, 1H), 5.34(br, 1H), 4.79(t, 1H), 3.88(t, 2H), 3.80-3.70(m, 2H), 3.64(q, 2H), 3.54-3.50(m, 2H), 2.06(s, 3H), 1.86-1.66(m, 6H), 1.59-1.51(m, 6H).

[0443] 中间体 5

[0444] 甲磺酸 2-(4-(4-甲基-6-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)-2H-色原烯-2-基)苯氧基)乙酯

[0445]

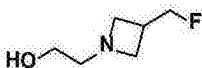


[0446] 在 0℃ 向中间体 4 (0.7g, 1.25mmol) 在 DCM (25mL) 中的溶液中先后加入三乙胺 (0.26mL, 1.87mmol) 和甲磺酰氯 (0.146mL, 1.87mmol)。将反应混合物在 0℃ 搅拌 1 小时, 然后用 DCM 稀释。向该混合物中加入水 (20mL) 和饱和氯化铵 (20mL)。分离各层并将有机层用水洗涤, 用饱和 NaHCO₃ 洗涤, 用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 并浓缩, 得到甲磺酸 2-(4-(4-甲基-6-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)-2H-色原烯-2-基)苯氧基)乙酯 (0.7g)。¹H NMR(DMSO-d₆) : δ 7.25(d, 3H), 6.99-6.98(m, 1H), 6.93-6.87(m, 3H), 6.85-6.78(m, 2H), 6.77-6.75(dd, 1H), 6.61(d, 1H), 5.98(d, 1H), 5.43(d, 1H), 5.34(br, 1H), 4.47-4.45(m, 2H), 4.16(br, 2H), 3.83-3.70(m, 2H), 3.56-3.47(m, 2H), 3.18(s, 3H), 2.05(s, 3H), 1.92-1.65(m, 6H), 1.60-1.40(m, 6H).

[0447] 中间体 6

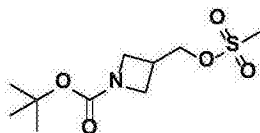
[0448] 2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙醇

[0449]



[0450] 步骤 1 : 3-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯

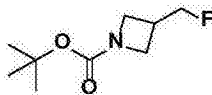
[0451]



[0452] 在 0℃ 历时 30 分钟将甲磺酰氯 (32mL, 401mmol) 加入至 3-(羟基甲基) 氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (50g, 267mmol)、三乙胺 (74mL, 534mmol) 和二氯甲烷 (500mL) 的溶液中。将所得的浑浊橙色混合物在 0℃ 搅拌 1 小时, 然后用 10% 枸橼酸水溶液 (200mL) 稀释。分离各层, 并将有机相用 10% 枸橼酸水溶液 (200mL)、饱和碳酸氢钠 (200mL×2)、然后水 (100mL) 洗涤。将有机相经硫酸钠干燥, 滤过, 并浓缩, 得到 3-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯, 其为深橙色油状物。该物质无需进一步纯化即可使用。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 4.33 (d, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.89 (m, 1H), 1.37 (s, 9H)。

[0453] 步骤 2 : 3-(氟甲基) 氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯

[0454]



[0455] 将 3-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (70g, 267mmol) 溶于 TBAF 溶液 (1M 在 THF 中的溶液, 500mL, 500mmol) 中。将所得的橙色溶液回流 1 小时, 然后冷却至室温。将一半溶剂在旋转蒸发器上除去。将所得的粘稠油状物用乙酸乙酯 (300mL) 稀释, 然后用盐水 (200mL×2) 洗涤。将合并的盐水层用乙酸乙酯 (200mL) 萃取。合并有机层并用水 (200mL) 洗涤。将该水相用乙酸乙酯 (150mL×3) 萃取。合并有机层, 经硫酸钠干燥, 滤过, 浓缩, 并经硅胶色谱纯化 (0-40% 乙酸乙酯/己烷) 得到 42g 3-(氟甲基) 氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯, 其为黄色油状物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 4.52 (dd, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 2.83 (m, 1H), 1.37 (s, 9H)。

[0456] 步骤 3 : 3-(氟甲基) 氮杂环丁烷盐酸盐

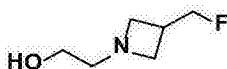
[0457]



[0458] 在 0℃ 将 HCl 水溶液 (6M, 111mL, 666mmol) 缓慢加入至 3-(氟甲基) 氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (42g, 222mmol) 和甲醇 (450mL) 的溶液中。将反应混合物搅拌过夜 (随着冰浴失效, 温热至室温), 然后浓缩。将残留的水与甲醇 (400mL×3) 在旋转蒸发器上共沸除去直到得到粘稠油状物。将该油状物在高真空下固化得到 27g 3-(氟甲基) 氮杂环丁烷盐酸盐, 其为吸湿性白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.18 (bs, 2H), 4.56 (dd, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.11 (m, 1H)。

[0459] 步骤 4 : 2-(3-(氟甲基) 氮杂环丁烷-1-基) 乙醇

[0460]



[0461] 在室温将 NaOH 水溶液 (5M, 102mL, 510mmol) 加入至 3-(氟甲基) 氮杂环丁烷盐酸盐 (20.0g, 159mmol) 和 THF (640mL) 的混合物中。搅拌 10 分钟后, 逐滴加入 2-溴乙醇 (12.4mL, 175mmol)。将所得的混合物搅拌过夜, 然后分离各层。将有机层用饱和 K₂CO₃

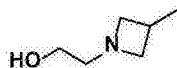
水溶液 (200mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 滤过, 并浓缩, 得到淡黄色油状物。减压蒸馏 (bp : 68-71°C, 2torr) 得到 2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙醇, 其为澄清的油状物。¹H NMR(DMSO-d₆) : δ 4.48(dd, 2H), 4.35(t, 1H), 3.31-3.30(m, 2H), 3.23(dt, 2H), 2.90(t, 2H), 2.75-2.62(m, 1H), 2.40(t, 2H).

[0462] 注意: 2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙醇也可经硅胶色谱纯化 [乙酸乙酯 / 己烷 (10 : 7) → 乙酸乙酯 / 己烷 / 甲醇 / 三乙胺 (10 : 7 : 2 : 1)]。

[0463] 中间体 7

[0464] 2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙醇

[0465]

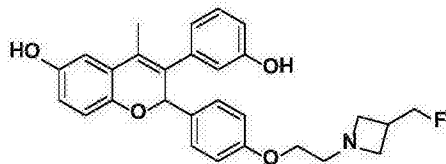


[0466] 将 3-甲基氮杂环丁烷盐酸盐 (2.5g, 23.2mmol)、2-溴乙醇 (5.80g, 46.4mmol) 和 1,8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (10.61g, 69.7mmol) 在无水 THF (46mL) 中的混合物在室温搅拌 40 小时。将所得的固体滤出并将滤液在旋转蒸发器上浓缩, 得到残留物, 将其在硅胶柱上纯化 (用己烷 : 乙酸乙酯 : 甲醇 : TEA = 10 : 7 : 2 : 1 洗脱) 得到淡黄色油状物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) : δ 4.32(br, 1H), 3.33-3.26(m, 4H), 2.62(t, 2H), 2.42-2.34(m, 1H), 2.37(t, 2H), 1.07(d, 3H).

[0467] 实施例 1

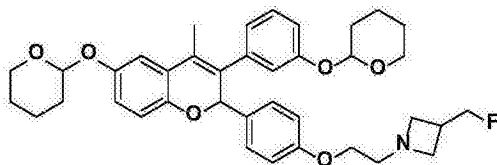
[0468] (±)-2-(4-(2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-(3-羟基苯基)-4-甲基-2H-色原烯-6-醇

[0469]



[0470] 步骤 1 : (±)-3-(氟甲基)-1-(2-(4-(4-甲基-6-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)-2H-色原烯-2-基)苯氧基)乙基)氮杂环丁烷

[0471]



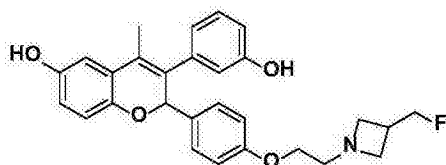
[0472] 将中间体 3 (30.0g, 48.0mmol)、中间体 6 (9.6g, 72.1mmol)、碘化亚铜 (1.83g, 9.6mmol) 和碳酸钾 (13.3g, 96.1mmol) 在丁腈 (95mL) 中的混合物用三次真空 / 氮气循环脱气。将反应混合物在 135°C 加热 3 天, 冷却至室温, 并用乙酸乙酯稀释。将反应混合物经硅藻土滤过, 并将硅藻土用乙酸乙酯洗涤。将滤液用水洗涤三次, 用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 滤过, 并减压浓缩。将粗物质经硅胶色谱纯化 (0-100% EtOAc / 己烷) 得到 (±)-3-(氟甲基)-1-(2-(4-(4-甲基-6-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)-2H-色原烯-2-基)苯氧基)乙基)氮杂环丁烷 (25.0g, 82%), 其为米色

泡沫状物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) : δ 7.27-7.19(m, 3H), 6.98(t, 1H), 6.93-6.88(m, 3H), 6.79-6.75(m, 3H), 6.59(d, 1H), 5.97(d, 1H), 5.44-5.38(dt, 1H), 5.34(m, 1H), 4.47(dd, 2H), 3.87-3.68(m, 4H), 3.54-3.46(m, 2H), 3.26(t, 2H), 2.94(t, 2H), 2.75-2.56(m, 3H), 2.06(s, 3H), 1.95-1.45(m, 12H) ;LCMS :630.1(M+H)⁺.

[0473] 注意:(±)-3-(氟甲基)-1-(2-(4-(4-甲基-6-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)-2H-色原烯-2-基)苯氧基)乙基)氮杂环丁烷也已经由中间体5,3-(氟甲基)氮杂环丁烷盐酸盐和碳酸钾在乙腈中在80℃制备。

[0474] 步骤2:(±)-2-(4-(2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-(3-羟基苯基)-4-甲基-2H-色原烯-6-醇

[0475]

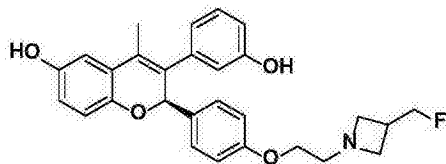


[0476] 将(±)-3-(氟甲基)-1-(2-(4-(4-甲基-6-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)-2H-色原烯-2-基)苯氧基)乙基)氮杂环丁烷(25.8g, 41.0mmol)在80%乙酸/H₂O(200.0mL)中在室温搅拌2天。将溶剂在旋转蒸发器上除去,并将残留物溶于乙酸乙酯。将有机层用饱和NaHCO₃洗涤,用水洗涤,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,滤过,并减压浓缩。然后将该粗物质经硅胶色谱纯化(0-5% MeOH/DCM)得到(±)-2-(4-(2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-(3-羟基苯基)-4-甲基-2H-色原烯-6-醇(16.1g, 85%),其为米色泡沫状物。¹H NMR(DMSO-d₆) : δ 9.43(s, 1H), 8.94(s, 1H), 7.18(d, 2H), 7.12(t, 1H), 6.76-6.72(m, 3H), 6.69-6.60(m, 2H), 6.60(m, 1H), 6.47(m, 2H), 5.82(s, 1H), 4.47(dd, 2H), 3.81(t, 2H), 3.26(t, 2H), 2.95(t, 2H), 2.73-2.60(m, 3H), 2.02(s, 3H) ;LCMS :462.0(M+H)⁺.

[0477] 实施例2

[0478] (R)-2-(4-(2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-(3-羟基苯基)-4-甲基-2H-色原烯-6-醇

[0479]

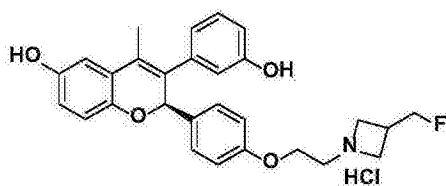


[0480] 标题化合物为在将实施例1在KegisCell柱[CO₂/甲醇+0.5%二乙胺(75/25, 也为72/28), 也为CO₂/乙醇+0.5%二乙胺(73/27)]上分离时第一个洗脱出的对映异构体。对映异构体比例:99 : 1。¹H NMR(DMSO-d₆) : δ 9.43(s, 1H), 8.94(s, 1H), 7.18(d, 2H), 7.12(t, 1H), 6.76-6.72(m, 3H), 6.69-6.60(m, 2H), 6.60(m, 1H), 6.47(m, 2H), 5.82(s, 1H), 4.47(dd, 2H), 3.81(t, 2H), 3.26(t, 2H), 2.95(t, 2H), 2.73-2.60(m, 3H), 2.02(s, 3H) ;LCMS :462.0(M+H)⁺.

[0481] (R)-2-(4-(2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-(3-羟基苯基)-4-甲基-2H-色原烯-6-醇

基)-4-甲基-2H-色原烯-6-醇盐酸盐

[0482]

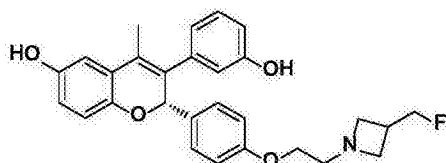


[0483] 在 0 °C 将盐酸在乙醚中的溶液 (10.7mL, 2M, 21.4mmol) 加入至 (R)-2-(4-(2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-(3-羟基苯基)-4-甲基-2H-色原烯-6-醇 (6.6g, 14.3mmol) 在乙酸乙酯中的溶液中。将所得的析出物在 0°C 搅拌 10 分钟。然后该混合物在旋转蒸发器上浓缩, 保持浴温约为 0°C, 得到 (R)-2-(4-(2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-(3-羟基苯基)-4-甲基-2H-色原烯-6-醇盐酸盐, 其为淡黄色固体。将该固体进一步减压干燥 2 天 (6.2g)。¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 10.55 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.12 (t, 1H), 6.83 (d, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.68-6.62 (m, 3H), 6.50-6.44 (m, 2H), 5.86 (s, 1H), 4.72-4.46 (m, 2H), 4.17-4.12 (m, 4H), 3.99-3.94 (m, 2H), 3.56-3.49 (m, 2H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.03 (s, 3H) ; LCMS : 462.1 (M+H)⁺。

[0484] 实施例 3

[0485] (S)-2-(4-(2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-(3-羟基苯基)-4-甲基-2H-色原烯-6-醇

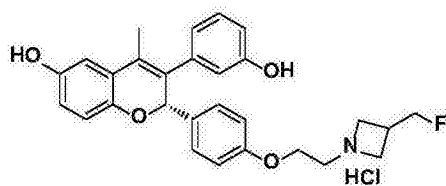
[0486]



[0487] 标题化合物为在将实施例 1 在 RegisCell 柱 [CO₂/ 甲醇 +0.5% 二乙胺 (75/25, 也为 72/28), 也为 CO₂/ 乙醇 +0.5% 二乙胺 (73/27)] 上分离时第二个洗脱出的对映异构体。对映异构体比例 : 99 : 1。¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 9.43 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.12 (t, 1H), 6.76-6.72 (m, 3H), 6.69-6.60 (m, 2H), 6.60 (m, 1H), 6.47 (m, 2H), 5.82 (s, 1H), 4.47 (dd, 2H), 3.81 (t, 2H), 3.26 (t, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.73-2.60 (m, 3H), 2.02 (s, 3H) ; LCMS : 462.0 (M+H)⁺。

[0488] (S)-2-(4-(2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-(3-羟基苯基)-4-甲基-2H-色原烯-6-醇盐酸盐

[0489]



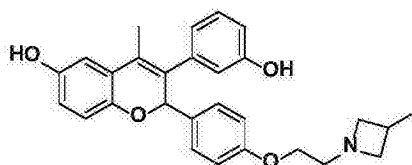
[0490] 在 0 °C 将盐酸在乙醚中的溶液 (10.7mL, 2M, 21.4mmol) 加入至 (S)-2-(4-(2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-(3-羟基苯基)-4-甲

基-2H-色原烯-6-醇 (6.6g, 14.3mmol) 在乙酸乙酯中的溶液中。将所得的析出物在 0℃ 搅拌 10 分钟。然后将该混合物在旋转蒸发器上浓缩, 保持浴温约为 0℃, 得到淡黄色固体。将该固体进一步减压干燥 2 天 (6.23g)。¹H NMR(DMSO-d₆): δ 10.51(s, 1H), 9.48(s, 1H), 8.98(s, 1H), 7.23(d, 2H), 7.12(t, 1H), 6.83(d, 2H), 6.74(d, 1H), 6.69-6.62(m, 3H), 6.50-6.44(m, 2H), 5.86(s, 1H), 4.72-4.46(m, 2H), 4.17-4.12(m, 4H), 3.99-3.94(m, 2H), 3.56-3.49(m, 2H), 3.15-3.05(m, 1H), 2.03(s, 3H); LCMS: 462.1 (M+H)⁺。

[0491] 实施例 4

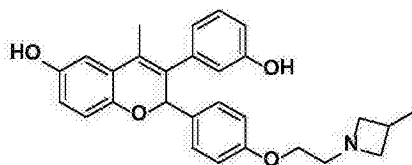
[0492] 3-(3-羟基苯基)-4-甲基-2-(4-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-2H-色原烯-6-醇

[0493]



[0494] 步骤 1: 3-(3-羟基苯基)-4-甲基-2-(4-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-2H-色原烯-6-醇

[0495]

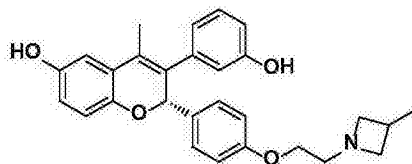


[0496] 将 2-(4-碘苯基)-4-甲基-6-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-(3-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)-2H-色原烯)-2-基)苯氧基)乙基)氮杂环丁烷, 其为粘稠胶状物。将该粗物质悬浮于 80% 乙酸在水中的溶液 (10mL) 中并在室温搅拌 16 小时。将过量的溶剂在旋转蒸发器上除去得到残留物, 将其重新溶于乙酸乙酯中, 用水、饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 并经硫酸钠干燥, 滤过并浓缩。将粗物质在硅胶柱上纯化 (用 0-10% 甲醇在二氯甲烷中的溶液洗脱) 得到 3-(3-羟基苯基)-4-甲基-2-(4-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-2H-色原烯-6-醇: ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ : 9.43(s, 1H), 8.94(s, 1H), 7.18(m, 2H), 7.12(t, 1H), 6.80-6.73(m, 3H), 6.69-6.60(m, 3H), 6.52-6.45(m, 2H), 5.76(s, 1H), 3.81(t, 2H), 3.37(t, 2H), 2.72(t, 2H), 2.66(t, 2H), 2.44-2.36(m, 1H), 2.02(s, 3H), 1.06(d, 3H); LCMS: 444.0 [M+H]⁺。

[0497] 实施例 5

[0498] (S)-3-(3-羟基苯基)-4-甲基-2-(4-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-2H-色原烯-6-醇

[0499]

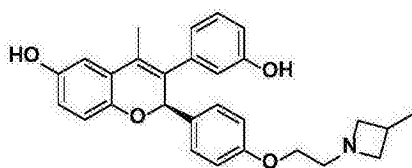


[0500] 将对映异构体由实施例 4 的外消旋混合物分离得到标题化合物。适当的分离技术包括手性色谱法（例如 RegisCell 柱 [CO₂/ 甲醇 w/ 二乙胺] 或 CHIRALPAK IA 柱 [己烷/乙醇/四氢呋喃 w/ 二乙胺]）。

[0501] 实施例 6

[0502] (R)-3-(3-羟基苯基)-4-甲基-2-(4-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-2H-色原烯-6-醇

[0503]



[0504] 将对映异构体由实施例 4 的外消旋混合物分离得到标题化合物。适当的分离技术包括手性色谱法（例如 RegisCell 柱 [CO₂/ 甲醇 w/ 二乙胺] 或 CHIRALPAK IA 柱 [己烷/乙醇/四氢呋喃 w/ 二乙胺]）。

[0505] 实施例 7 :3x ERE MCF-7 报道分子测定

[0506] MCF7 细胞保持在补充有 10% FCS 的 RPMI 1640 中。转录测定如下进行：将 100 μL 细胞以 250,000 个细胞/mL 的密度接种到 96 孔细胞培养板中，于补充有 10% 经炭吸附的血清的 RPMI 1640 中，并使其附着过夜。使用 Lipofectin (Life Technologies)，按照制造商的方案瞬时转染细胞。使用 300ng 3X ERE-TK-Luc (报道载体)、50ng CMVpRL (标准化载体) 和 130ng pCMX (填充 DNA) 一式三份进行转染。将转染的细胞培养过夜，然后用配体处理。对于 ER 激动剂测定，连续稀释化合物，并向细胞添加 50 μL 化合物 + 补充有经炭吸附的血清的 RPMI 1640。对于 ER 拮抗剂测定，连续稀释化合物，并向细胞添加 50 μL 化合物以及补充有经炭吸附的血清的 RPMI+17β-雌二醇。拮抗剂测定中使用的 17β-雌二醇终浓度为 0.1nM。培养 24 小时后，移除培养基，在 40 μL 裂解缓冲液 (25mM Tris 磷酸盐, 2mM CDTA, 10% 甘油, 0.5% Triton X-100, 2mM DTT) 中裂解细胞。添加 40 μL 萤光素酶缓冲液 (20mM 三(羟甲基)甲基甘氨酸, 0.1mM EDTA, 1.07mM (MgCO₃)₄Mg(OH)₂ · 5H₂O, 2.67mM MgSO₄, 33.3mM DTT, 270 μM 辅酶 A, 470 μM 萤光素, 530 μM ATP) 后，立即测定萤火虫萤光素酶活性。添加 40 μL 腔肠素 (coelenterazine) 缓冲液 (1.1M NaCl, 2.2mM Na₂EDTA, 0.22M K₂PO₄ (pH 5.1), 0.44mg/mL BSA, 1.3mM NaN₃, 1.43 μM 腔肠素, 终 pH 调节至 5.0) 后，测定海肾萤光素酶。

[0507] 实施例 8 :乳腺癌细胞存活测定

[0508] 将 MCF-7 细胞在含有 10% FBS 和 20mM HEPES 的 RPMI 中调节至 40,000 个细胞/mL 的浓度。向 384 孔板的各孔中添加 16 微升细胞悬浮液 (640 个细胞)，并培养细胞过夜，以使细胞附着。次日，将各化合物的 10 点连续半对数稀释液以 10^{-0.000005} μM 的终浓度以 16 μL 加至细胞中。5 天的化合物暴露后，向细胞添加 16 μL CellTiter-GLo (Promega,

Madison WI), 并确定各孔的相对发光单位 (RLU)。利用加至 32 μ L 不含细胞的培养基的 CellTiter-Glo 获得背景值。如下确定每种样品的存活百分比: (样品 RLU- 背景 RLU/ 未处理细胞的 RLU- 背景 RLU) x 100 = % 存活。

[0509] “相对于氟维司群的 % 存活” 如下计算: $100 - \{100 * [(100 - \text{实施例的 \% 存活}) / (100 - \text{氟维司群的 \% 存活})]\}$ 。

[0510] 在包括 BT474、CAMA1、MDA-MB-361、ZR-75-1、T47D 在内的其它 ER+ 乳腺癌细胞系中的存活效应可以在类似于实施例 8 的测定中进行概况分析。

[0511] 本申请公开的代表性化合物的说明性生物学数据在下表中给出:

[0512] 表 1.

[0513]

实施例	MCF7 存活测定: IC ₅₀	MCF7 存活测定: 相对于氟维司群的 % 存活
1	0.21 nM	4
2	4.3 nM	4
3	0.07 nM	2
4	0.2	13
2-(4-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-(3-羟基苯基)-4-甲基-2H-色原烯-6-醇	0.2	25
2-(4-((S)-2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)丙氧基)苯基)-3-(3-羟基苯基)-4-甲基-2H-色原烯-6-醇	0.5	16
2-(4-((S)-2-(氮杂环丁烷-1-基)丙氧基)苯基)-3-(3-羟基苯基)-4-甲基-2H-色原烯-6-醇	0.1	30

[0514]

实施例	MCF7 存活测定: IC ₅₀	MCF7 存活测定: 相对于氟维司群的 % 存活
(S)-3-(3-羟基苯基)-4-甲基-2-(4-((S)-2-((R)-3-甲基吡咯烷-1-基)丙氧基)苯基)-2H-色原烯-6-醇	0.13 nM	8
氟维司群	0.57 nM	0

[0515] 实施例 9: 乳腺癌细胞 ER- α 细胞内 Western 测定 (SP1)

[0516] 将 MCF-7 细胞用胰蛋白酶处理并在含有 5% 活性炭 / 葡聚糖处理血清与 20mM HEPES 和 NEAA 的无酚红 RPMI 中洗涤两次, 然后调节至 200,000 个细胞 / mL 的浓度。然后向聚-D-赖氨酸 384 孔板的各孔中添加 16 微升细胞悬浮液 (3200 个细胞), 并在 37°C 培养细胞 4 天, 以使细胞附着和生长。在第四天, 将各化合物的 10 点连续 1 : 5 稀释液以对于氟维司群而言的 10^5 M 至 5.12×10^{12} M 或 10^6 M 至 5.12×10^{13} M 的终浓度以 16 μ L 加至细胞中。在添加化合物后 4 小时, 通过将 16 μ L 30% 福尔马林加入至 32 μ L 细胞和化合物中 (10%

福尔马林终浓度),将细胞固定 20 分钟。然后用 PBS Tween 0.1%洗涤细胞两次,并在 PBS 0.1% Triton(50 μ l/孔)中透化另外的 15 分钟。弃去 PBS 0.1% triton,并洗涤细胞,加入 LICOR 封闭缓冲液(50 μ l/孔),以 3000rpm 旋转板,然后弃去封闭缓冲液。加入另外的 LI-COR 封闭缓冲液(50 μ l/孔),并将细胞在 4°C 孵育过夜。弃去封闭缓冲液,并与在 LICOR 封闭缓冲液/0.1%吐温-20 中 1:1000 稀释的 SP1(Thermo Scientific)抗-ER 兔单克隆抗在 4°C 培养过夜。用含吐温而不含抗体的封闭缓冲液处理的孔用作背景对照。用 PBS 吐温 0.1%洗涤各孔以除去游离的 SP1 抗体,然后在用含有 0.1%吐温-20 和 0.01% SDS 的 LICOR 封闭缓冲液中稀释的 LI-COR 山羊抗兔 IRDye™ 800CW(1:1000)和 DRAQ5 DNA 染料(1:10000,对于 5mM 储备液)中在室温孵育 60-90 分钟。然后用 0.1%吐温-20/PBS 洗涤细胞三次。在 LICOR Odyssey 红外成像系统上对板进行扫描。测量在 800nm 波道和 700nm 波道的累积强度,从而分别确定 ER- α 和 DNA 的水平。如下确定 ER 百分比水平:

[0517] $(800\text{nm 样品累积强度} / 700\text{nm 样品累积强度}) / (800\text{nm 未处理细胞的累积强度} / 700\text{nm 未处理细胞的累积强度}) \times 100 = \% \text{ER-}\alpha \text{ 水平}$ 。

[0518] “相对于氟维司群的 % ER- α 剩余”如下计算: $100 - \{100 * [(100 - \text{实施例的 \% ER 水平}) / (100 - \text{氟维司群的 \% ER 水平})]\}$ 。

[0519] 对包括 BT474、CAMA1、MDA-MB-361、ZR-75-1、T47D 在内的其它 ER+ 乳腺癌细胞系中的 ER- α 稳态水平的影响可以在类似于实施例 9 的测定中进行概况分析。

[0520] 本申请公开的代表性化合物的说明性生物学数据在下表中给出:

[0521] 表 2.

[0522]

实施例	ER- α 细胞内 Western 测定 (SP1): IC ₅₀	ER- α 细胞内 Western 测定 (SP1): 相对于氟维司群的 % ER- α 剩余
1	0.20 nM	3
2	3.4 nM	3
3	0.05 nM	3
4	0.3	14
2-(4-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)苯基)-3-(3-羟基苯基)-4-甲基-2H-色原烯-6-醇	0.3	24
2-(4-((S)-2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)丙氧基)苯基)-3-(3-羟基苯基)-4-甲基-2H-色原烯-6-醇	0.1	8
2-(4-((S)-2-(氮杂环丁烷-1-基)丙氧基)苯基)-3-(3-羟基苯基)-4-甲基-2H-色原烯-6-醇	0.1	33
(S)-3-(3-羟基苯基)-4-甲基-2-(4-((S)-2-((R)-3-甲基吡咯烷-1-基)丙氧基)苯基)-2H-色原烯-6-醇	0.11 nM	9
氟维司群	0.39 nM	0

[0523] 实施例 10 :Ishikawa 子宫细胞碱性磷酸酶测定

[0524] 在 T225 中亚汇合的 Ishikawa 细胞在不含雌激素的基础培养基 (EFBM) 中培养 24 小时,该EFBM由含有5%经炭葡聚糖处理的FBS和20mM HEPES的DMEM:Ham's F-12 50:50 无酚红基础培养基组成。次日,将细胞以 2.5×10^5 个细胞/mL、 $16 \mu\text{L}$ /孔 (4000 个细胞/孔) 的浓度接种到透明 384 孔板的 EFBM 中。在 DMSO 中进行各化合物的 12 点半对数稀释,随后在 EFBM 中稀释。细胞接种后立即加入等体积的在 EFBM 中的化合物,并培养细胞 3 天。用 5% 福尔马林固定细胞,并用 PBS 漂洗。将碱性磷酸酶底物 4-硝基苯基磷酸二钠盐六水合物 (1mg/mL 终浓度) 加至含有 2mM MgCl_2 、1M 二乙醇胺的溶液中,并调节至 pH 9.0。将底物溶液加至细胞培养物中 ($16 \mu\text{L}$ /孔),当用 1-30nM 浓度范围的 17β -雌二醇处理的细胞在 405nm 波长处的光密度达到 1.0-1.2 个吸光度单位时,在多孔板分光光度计中测量 OD405。仅用 DMSO 处理的细胞作为背景对照。如下测量减除背景的样品中的活性百分比: %活性 = 样品的 OD405/ 17β -雌二醇处理的细胞的 OD405 最大值 $\times 100$ 。

[0525] 实施例 11 :卵巢癌细胞存活测定

[0526] 将 BG-1 细胞在含有 10% FBS 和 20mM HEPES 的 RPMI 中稀释。向 384 孔板的各孔中添加 16 微升细胞悬浮液,并将细胞培养过夜。次日,将各化合物的十一点连续半对数稀释液以 0.3-0.000003 μM 的终浓度以 $16 \mu\text{L}$ 加至细胞中。在 5 至 7 天的化合物暴露后,向细胞添加 $16 \mu\text{L}$ CellTiter-Glo (Promega, Madison WI), 并确定各孔的相对发光单位 (RLU)。利用加至 $32 \mu\text{L}$ 不含细胞的培养基的 CellTiter-Glo 获得背景值。如下确定各样品的存活百分比: (样品 RLU-背景 RLU/未处理细胞的 RLU-背景 RLU) $\times 100$ = % 存活。

[0527] 在包括 OVKATE、OVSAHO、A1847、SKOV3、SW626、A2780 在内的其它 ER+ 乳腺癌细胞系中的存活效应可以在类似于实施例 11 的测定中进行概况分析。

[0528] 实施例 12 :卵巢癌细胞 ER- α 细胞内 Western 测定

[0529] 将 BG-1 细胞在含有 10% 经炭吸附的 FBS 和 20mM HEPES 的 RPMI 中稀释。向聚-D-赖氨酸 384 孔板的各孔中添加 16 微升细胞悬浮液,并将细胞培养过夜。次日,将各化合物的十一点连续半对数稀释液以 0.3-0.000003 μM 的终浓度以 $16 \mu\text{L}$ 加至细胞中。在添加化合物后 4 或 24 小时,将细胞固定 (含 10% 福尔马林的 PBS) 20 分钟。固定后,在 PBS 0.1% Triton 中透化细胞,并用 LICOR 封闭缓冲液 ($50 \mu\text{L}$ /孔, 90') 封闭。然后各孔在 4°C 与在 LICOR 封闭缓冲液/0.1% 吐温-20 中 1:100 稀释的 SP1 兔单克隆 Ab (Thermo Scientific) 孵育过夜。用含吐温而不含抗体的封闭缓冲液处理的孔用作背景对照。用 0.1% 吐温-20/PBS 洗涤各孔,然后在用含有 0.1% 吐温-20 和 0.01% SDS 的 LICOR 封闭缓冲液中稀释的山羊抗小鼠 IRDye™ 800CW (LICOR Inc.; 1:1000) 和 DRAQ5DNA 染料 (1:2000, 对于 2mM 储备液) 中孵育 60 分钟。在 0.1% 吐温-20/PBS 中洗涤 ($50 \mu\text{L}$ /孔, 各 5') 细胞。在 LICOR Odyssey 红外成像系统上对板进行扫描。测量在 800nm 波道和 700nm 波道的累积强度,以分别确定 ER 和 DNA 的水平。如下确定 ER 百分比水平:

[0530] $(800\text{nm 样品累积强度} / 700\text{nm 样品累积强度}) / (800\text{nm 未处理细胞的累积强度} / 700\text{nm 未处理细胞的累积强度}) \times 100 = \% \text{ ER 水平}$ 。

[0531] 对包括 A1847、SKOV3、SW626、A2780 在内的其它 ER+ 卵巢癌细胞系中 ER- α 稳态水平的影响可以在类似于实施例 12 的测定中进行概况分析。

[0532] 计划用于测试本申请所述的化合物的其它癌细胞系包括: ER- 阳性子宫内膜细胞

系 (Ishikawa、ECC1、HEC-1、EnCa-101) 和 ER- 阳性宫颈细胞系 (Caski、HeLa、SiHa)。

[0533] 实施例 13 :PEO 细胞存活测定

[0534] 将 PEO-1、PEO-4 和 PEO-6 卵巢癌细胞系在含有 10 % FBS 的 RPMI 中调节至 20,000 个细胞 /mL 的浓度。向 384 孔板的各孔中添加 16 微升细胞悬浮液 (320 个细胞), 将细胞培养过夜, 以使细胞附着。次日, 将各化合物的 10 点连续 1 : 5 稀释液以 1-0.0000005 μ M 的终浓度以 16 μ L 加至细胞中。在 7 天的化合物暴露后, 向细胞添加 16 μ L CellTiter-Glo (Promega, Madison WI), 并确定各孔的相对发光单位 (RLU)。利用加至 32 μ L 不含细胞的培养基的 CellTiter-Glo 获得背景值。如下确定各样品的存活百分比: (样品 RLU- 背景 RLU/ 未处理细胞的 RLU- 背景 RLU) x 100 = % 存活。

[0535] 实施例 14 :PEO ER Western 分析

[0536] 将细胞接种至 RPMI 5% CSS 中 48 小时, 随后用化合物处理 4 或 24 小时。在改良的放射免疫沉淀缓冲液 (mRIPA ;10mM Tris, 150mM NaCl, 1% (v/v) NP-40, 0.5% 脱氧胆酸盐, 0.1% SDS, 5mM EDTA, pH 7.4) 中裂解细胞, 该缓冲液含有停止蛋白酶和磷酸酶单次使用抑制剂混合物 (Halt Protease&Phosphatase Single-Use Inhibitor Cocktail) (Thermo Scientific, 目录号 78442)。使用 Lowry 测定 (Biorad DC 蛋白质测定) 定量澄清的裂解液的蛋白质总量。将 NuPAGE® LDS 样品缓冲液和样品还原剂加入至该裂解液中并加热至 70°C 10 分钟。在处于 MOPS SDS 电泳缓冲液中的 NuPAGE 4-12% Bis Tris 凝胶中电泳分离 15ug 的总细胞蛋白质, 然后使用 XCell II 印迹模块将其转移至在转移缓冲液内的硝酸纤维素膜。在室温, 将膜在封闭缓冲液 (LI-COR, Lincoln, NE) 中孵育 30 分钟, 随后与抗 ER α (SP-1, Thermo Fisher Scientific, 目录号 RM-9101)、ER β (Cell Signaling Technology, 目录号 5513) 的兔抗体或抗 α 微管蛋白的鼠抗体 (Sigma, 目录号 T6199) 孵育 60 分钟。与 IRDye® 偶联的山羊抗小鼠或抗兔 IgG (LI-COR) 孵育后, 用 Odyssey® 红外成像系统对蛋白质带进行定量。用 Graphpad PRISM® 软件对数据进行图形绘制以确定 ER 水平。如下计算 % ER 水平:

[0537] % ER = (样品的荧光 ER 带 - 背景 / 样品的荧光微管蛋白带 - 背景) / (未处理细胞的荧光 ER 带 - 背景 / 未处理细胞的荧光微管蛋白 - 背景)

[0538] 实施例 15 :乳腺癌模型 :异种移植测定 (MCF-7)

[0539] 将含有 0.72mg 17- β 雌二醇的延时释放微丸皮下植入到 nu/nu 小鼠中。MCF-7 细胞在含有 10% FBS 的 RPMI 中于 5% CO₂、37°C 生长。离心细胞, 并以 1X10⁷ 个细胞 /mL 重悬浮于 50% RPMI (不含血清) 和 50% Matrigel 中。在微丸植入后 2-3 天, 将 MCF-7 细胞皮下注射 (100 μ L/ 动物) 到右肋。每两周监测一次肿瘤体积 (长度 x 宽度²/2)。当肿瘤达到约 200mm³ 的平均体积时, 将动物随机分组并开始治疗。每天用媒介物或化合物治疗动物, 持续 4 周。在整个研究中每两周监测一次肿瘤体积和体重。在治疗期结束时, 采集血浆和肿瘤样品分别进行药代动力学和药效学分析。

[0540] 实施例 16 :乳腺癌模型 :异种移植测定 (MCF-7 衍生物)

[0541] 通过经口管饲用他莫昔芬 (柠檬酸盐) 治疗荷有 MCF-7 肿瘤 (平均肿瘤体积为 200mm³) 的雌性 nu/nu 小鼠 (带有补充的 17- β 雌二醇微丸 ;0.72mg ;60 天缓释)。每周监测两次肿瘤体积 (长度 x 宽度²/2) 和体重。在肿瘤体积保持不变的显著的抗肿瘤反应后,

在治疗的大约第 100 天第一次观察到明显的肿瘤生长。在治疗的第 120 天,提高他莫昔芬剂量。快速生长的肿瘤被认为是他莫昔芬抗性的,并且选择它用于体内传代至新的宿主动物。将来自他莫昔芬抗性肿瘤的肿瘤片段(约 100mm³/动物)皮下植入到雌性 nu/nu 小鼠(具有 17-β 雌二醇微丸(0.72mg ;60 天缓释))的右肋。传代的肿瘤在恒定他莫昔芬选择下保持,并每周监测一次肿瘤体积(长度 x 宽度²/2)。当肿瘤体积达到约 150-250mm³时,将动物随机分入治疗组(平均肿瘤体积为 200mm³),并终止他莫昔芬治疗(除了他莫昔芬对照组以外)。每天用媒介物或化合物治疗动物,持续 4 周。在整个研究中每周监测两次肿瘤体积和体重。在治疗期结束时,采集血浆和肿瘤样品分别进行药代动力学和药效学分析。

[0542] 表 3.

[0543]

实施例	在 t=27 天的肿瘤小于研究开始时(t=0 天)的个数			
	媒介物	10mpk*	30mpk*	100mpk*
3	0/8	0/5	2/8	5/8
(S)-3-(3-羟基苯基)-4-甲基-2-(4-((S)-2-((R)-3-甲基吡咯烷-1-基)丙氧基)苯基)-2H-色原烯-6-醇	0/8	0/8	1/8	1/8

[0544] *:对动物每天给予的口服剂量

[0545] 实施例 17:卵巢癌模型:异种移植测定(BG-1)

[0546] 将延时释放微丸(0.72mg 17-β 雌二醇/60 天)皮下植入雌性 nu/nu 小鼠中。BG-1 细胞在含有 10% FBS、10mM 丙酮酸钠、10mM 非必需氨基酸的 DMEM Ham's F-1250/50 中于 5% CO₂、37°C 生长。注射前,用胰蛋白酶处理细胞,并以 5X10⁷个细胞/mL 重悬浮于 50% DMEM Ham's F-12(不含血清)和 50% Matrigel 中。在微丸植入后 2-3 天,将 BG-1 细胞皮下注射(100 μL/动物)到右肋。每两周监测一次肿瘤体积(长度 x 宽度²/2)。当肿瘤达到约 250mm³的平均体积时,将动物随机分组并开始治疗。每天用媒介物或化合物治疗动物。在整个研究中每两周监测一次肿瘤体积和体重。在治疗期结束时,采集血浆和肿瘤样品分别进行药代动力学和药效学分析。

[0547] 实施例 18:子宫内膜癌模型:异种移植测定(ECC-1)

[0548] 使 ECC-1 细胞在 10% CO₂、37°C 在含有 10% FBS、1% 非必需氨基酸和 100 单位的青霉素/链霉素的 DMEM(酚红、4.5g/L 葡萄糖和 L-谷氨酰胺)中生长。离心细胞,并以 5X10⁷个细胞/mL 重悬浮于 50% DMEM(无血清)和 50% Matrigel(BD,高浓度)中。将延时释放微丸(0.72mg 17-β 雌二醇/60 天)经皮下植入至雌性 nu/nu 小鼠中。在微丸植入后 2-3 天,将 ECC-1 细胞经皮下注射(100 μL/动物)到右肋。监测肿瘤体积,并当肿瘤达到适合移植的大小时,将它们切除。将切除的肿瘤切成小片(约 100mm³)并连续地植入(10G 套管针,右肋)至含有雌二醇微丸(0.72mg 17-β 雌二醇/60 天)的雌性 nu/nu 2-3 天。监测肿瘤体积(长 x 宽 x 宽/2),并当观察到明显的肿瘤时,将动物随机分组并开始治疗。每天用媒介物或化合物治疗动物,持续 4 周或直到肿瘤体积达到 2000mm³(以先到者为准)。在整个研究中每两周监测一次肿瘤体积和体重。在治疗期结束时,采集血浆和肿瘤样品分别进行药代动力学和药效学分析。

[0549] 实施例 19:未成熟的子宫湿重-拮抗剂模式

[0550] 治疗雌性未成熟 CD-IGS 大鼠（到达时年龄为 21 天）三天。动物每天给药，持续三天。通过管饲经口给予媒介物或测试化合物，15 分钟后口服 0.1mg/kg 乙炔雌二醇。第四天，给药后 24 小时，采集血浆进行药代动力学分析。血浆采集后立即处死动物，取出子宫并称重。

[0551] 实施例 20：未成熟的子宫湿重 - 激动剂模式

[0552] 治疗雌性未成熟 CD-IGS 大鼠（到达时年龄为 21 天）三天。动物每天给药，持续三天。通过管饲经口给予媒介物或测试化合物。第四天，给药后 24 小时，采集血浆进行药代动力学分析。血浆采集后立即处死动物，取出子宫并称重。

[0553] 实施例 21：成年子宫湿重 -10 天

[0554] 购买雌性 CD-IGS 大鼠（年龄为 69 天，Charles River Laboratories）并分组。在年龄为 60 天时，在供应商（Charles River Laboratories）处切除第 1 组的卵巢，并在手术后 2 周开始进行研究，而第 2-8 组保持完整。口服媒介物或测试化合物 10 天。在第 10 个和最终剂量后 2 小时，进行心脏穿刺，收集血清进行药代动力学和雌二醇分析。血清收集后立即对动物施行安乐死，取出子宫和卵巢并称重。将每组两只动物的子宫和卵巢在 10% 中性缓冲的福尔马林中固定，并送出进行石蜡包埋、切片和 H&E 染色（SDPath）。将染色的组织在实验室内进行分析，然后发送给委员会认证的病理学家进行读取。将每组 4 只动物的子宫和卵巢快速冷冻于液氮中用于转录分析，研究由雌激素受体调节的选定的一组基因。

[0555] 实施例 22：乳腺癌临床试验

[0556] 目的：本研究的目的是评估式 (I)、(II) 或 (III) 化合物或其药用盐作为雌激素受体 (ER) 阳性转移性乳腺癌的一线或二线治疗的疗效，收集关于该化合物可能引起的任何副作用的信息，并评价该化合物的药代动力学性质。

[0557] 干预：向患者给予 1-50mg/kg 的式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐，每天一次或一天两次。

[0558] 结果测量指标：主要结果测量指标：肿瘤反应和 / 或疾病控制。

[0559] 次要结果测量指标：(a) 副作用；(b) 药代动力学性质；(c) 在定义的时间点具有完全或部分反应或病情稳定的患者的比例；(d) 进展时间和总生存期；和 (e) 预示临床反应的生物标记物。

[0560] 详细描述：给予患者式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐，一天一次或一天两次口服。在每个给药周期之前，进行身体检查、血液检查和任何副作用的评估。每 12 周用 CT 扫描或 MRI 重新评估患者的癌症以确定该治疗是否起作用。将会持续参与这项研究直到出现病情恶化或不可接受的毒性。

[0561] 资格：18 岁及年龄更大的女性受试者。

[0562] 入选标准：组织学或细胞学上确诊的浸润性乳腺癌，IV 期疾病；先前未采用局部疗法治的由 RECIST 定义的至少一个可测量的靶病变；绝经后状态；ER 阳性乳腺癌；HER2- 阴性乳腺癌；针对晚期或转移性疾病的多达一个先前的激素疗法；ECOG 体力状态 0-1；预期寿命 > 12 周；充分的肝脏和骨髓功能：AST < 2.5xULN；胆红素 < 1.5xULN；ANC > 1,500/u1；血小板计数 > 100,000/u1；正常的 PT 和 PTT；自先前的辐射起至少 2 周并从治疗相关毒性中恢复。

[0563] 排除标准：HER2- 阳性乳腺癌；先前的针对转移性疾病的化疗方案；脑转移的病史

或出现 ;并行的测定药物治疗 ;先前的骨髓或干细胞移植 ;在过去 5 年内有其它恶性肿瘤病史,不包括宫颈或非黑色素瘤皮肤癌的治愈性治疗的原位癌 ;不受控制的感染 ;活动性出血,或需要输血的出血史 ;活动性心脏疾病 ;严重的医学或精神疾病。

[0564] 实施例 23 :子宫内膜癌临床试验

[0565] 目的:本研究的目的是评估式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐在晚期或转移性子宫内膜癌治疗中的疗效,收集关于该化合物可能引起的任何副作用的信息,并评价该化合物的药代动力学性质。

[0566] 干预:向患者给予 1-50mg/kg 的式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐,每天一次或一天两次。

[0567] 结果测量指标:主要结果测量指标 :肿瘤反应和 / 或疾病控制。次要结果测量指标 : (a) 副作用 ; (b) 药代动力学性质 ; (c) 在定义的时间点具有完全或部分反应或病情稳定的患者的比例 ; (d) 进展时间和总生存期 ; 和 (e) 预示临床反应的生物标记物。

[0568] 详细描述:给予患者式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐,一天一次或一天两次口服。在每个给药周期之前,进行身体检查、血液检查和任何副作用的评估。每 12 周用 CT 扫描或 MRI 重新评估患者的癌症以确定该治疗是否起作用。将会持续参与这项研究直到出现病情恶化或不可接受的毒性。

[0569] 资格:18 岁及年龄更大的女性受试者。

[0570] 入选标准:组织学或细胞学上确诊的晚期或转移性子宫内膜癌 ;先前未采用局部疗法治疗的由 RECIST 定义的至少一个可测量的靶病变 ;激素受体阳性子宫内膜癌 ; ECOG 体力状态 0-1 ;预期寿命 > 12 周 ;充分的肝脏和骨髓功能 :AST < 2.5xULN ;胆红素 < 1.5xULN ;ANC > 1,500/u1 ;血小板计数 > 100,000/u1 ;正常的 PT 和 PTT ;自先前的辐射起至少 2 周并从先前的手术或治疗相关的毒性中恢复。

[0571] 排除标准:脑转移的病史或出现 ;并行的测定药物治疗 ;先前的骨髓或干细胞移植 ;在过去 5 年内有其它恶性肿瘤病史,不包括宫颈或非黑色素瘤皮肤癌的治愈性治疗的原位癌 ;不受控制的感染 ;活动性出血,或需要输血的出血史 ;活动性心脏疾病 ;严重的医学或精神疾病。

[0572] 实施例 24 :卵巢癌临床试验

[0573] 目的:本研究的目的是评估式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐在晚期卵巢癌治疗中的疗效,收集关于该化合物可能引起的任何副作用的信息,并评价该化合物的药代动力学性质。

[0574] 干预:向患者给予 1-50mg/kg 的式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐,每天一次或一天两次。

[0575] 结果测量指标:主要结果测量指标 :肿瘤反应和 / 或疾病控制。

[0576] 次要结果测量指标 : (a) 副作用 ; (b) 药代动力学性质 ; (c) 在定义的时间点具有完全或部分反应或病情稳定的患者的比例 ; (d) 进展时间和总生存期 ; 和 (e) 预示临床反应的生物标记物。

[0577] 详细描述:给予患者式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐,一天一次或一天两次口服。在每个给药周期之前,进行身体检查、血液检查 (包括肿瘤标志物,例如, CA-125) 和任何副作用的评估。每 12 周用 CT 扫描或 MRI 重新评估患者的癌症以确定该治

疗是否起作用。将会持续参与这项研究直到出现病情恶化或不可接受的毒性。

[0587] **资格:**18 岁及年龄更大的女性受试者。

[0579] **入选标准:**组织学或细胞学上确诊的晚期卵巢癌 ; 先前未采用局部疗法治疗的由 RECIST 定义的至少一个可测量的靶病变 ; ER 阳性卵巢癌 ; ECOG 体力状态 0-1 ; 预期寿命 > 12 周 ; 充分的肝脏和骨髓功能 : AST < 2.5xULN ; 胆红素 < 1.5xULN ; ANC > 1,500/u1 ; 血小板计数 > 100,000/u1 ; 正常的 PT 和 PTT ; 自先前的辐射起至少 2 周和从先前的手术或治疗相关的毒性中恢复。

[0580] **排除标准:**脑转移的病史或出现 ; 并行的测定药物治疗 ; 先前的骨髓或干细胞移植 ; 在过去 5 年内有其它恶性肿瘤病史, 不包括宫颈或非黑色素瘤皮肤癌的治愈性治疗的原位癌 ; 不受控制的感染 ; 活动性出血, 或需要输血的出血史 ; 活动性心脏疾病 ; 严重的医学或精神疾病。

[0581] **实施例 25 : ER- 阳性 NSCLC 临床试验**

[0582] **目的:**本研究的目的是评估式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐作为单一药物或组合用于治疗晚期或转移性雌激素受体 (ER) 阳性非小细胞肺癌 (NSCLC) 的疗效, 收集关于该化合物作为单一药物或组合可能引起的任何副作用的信息, 并评价该化合物作为单一药物或组合的药代动力学性质。

[0583] **干预:**向患者给予 1-50mg/kg 的式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐, 作为单一药物或组合每天一次或一天两次给予。

[0584] **结果测量指标:**主要结果测量指标 : 肿瘤反应和 / 或疾病控制。次要结果测量指标 : (a) 副作用 ; (b) 药代动力学性质 ; (c) 在定义的时间点具有完全或部分反应或病情稳定的患者的比例 ; (d) 进展时间和总生存期 ; 和 (e) 预示临床反应的生物标记物。

[0585] **详细描述:**给予患者式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐, 作为单一药物或组合一天一次或两次口服。在每个给药周期之前, 进行身体检查、血液检查和任何副作用的评估。每 12 周用 CT 扫描或 MRI 重新评估患者的癌症以确定该治疗是否起作用。将会持续参与这项研究直到出现病情恶化或不可接受的毒性。

[0586] **资格:**18 岁及年龄更大的男性和女性受试者。

[0587] **入选标准:**组织学或细胞学上确诊的晚期或转移性 ER- 阳性 NSCLC ; 先前未采用局部疗法治疗的由 RECIST 定义的至少一个可测量的靶病变 ; ECOG 体力状态 0-1 ; 预期寿命 > 12 周 ; 充分的肝脏和骨髓功能 : AST < 2.5xULN ; 胆红素 < 1.5xULN ; ANC > 1,500/u1 ; 血小板计数 > 100,000/u1 ; 正常的 PT 和 PTT ; 自先前的辐射起至少 2 周并从先前的手术或治疗相关的毒性中恢复。

[0588] **排除标准:**脑转移的病史或出现 ; 并行的测定药物治疗 ; 先前的骨髓或干细胞移植 ; 在过去 5 年内有其它恶性肿瘤病史, 不包括宫颈或非黑色素瘤皮肤癌的治愈性治疗的原位癌 ; 不受控制的感染 ; 活动性出血, 或需要输血的出血史 ; 活动性心脏疾病 ; 严重的医学或精神疾病。

[0589] **实施例 26 : 子宫内膜异位症临床试验**

[0590] **目的:**本研究的目的是评估式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐作为单一药物或组合用于治疗患有症状性 / 重度子宫内膜异位症的患者们的疗效, 收集关于该化合物作为单一药物或组合可能引起的任何副作用的信息, 并评价该化合物作为单一药物或组合的

药代动力学性质。

[0591] 干预:向患者给予 1-50mg/kg 的式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐,作为单一药物或组合每天一次或一天两次给予。

[0592] 结果测量指标:本研究的结果测量指标是症状改善和 / 或疼痛缓解和子宫内膜组织收缩。

[0593] 详细描述:给予患者式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐,作为单一药物或组合一天一次或两次口服。在每个给药周期之前,进行身体检查、血液检查和任何副作用的评估。

[0594] 资格:18 岁及年龄更大的女性受试者。

[0595] 入选标准:诊断有症状性子官内膜异位症 ;绝经前或围绝经期状态 ;ECOG 体力状态 0-1 ;充分的肝脏和骨髓功能 :AST < 2.5xULN ;胆红素 < 1.5xULN ;ANC > 1,500/u1 ;血小板计数 > 100,000/u1 ;正常的 PT 和 PTT ;自先前的手术或治疗相关的毒性起至少 2 周。

[0596] 排除标准:妊娠或哺乳 ;在过去 5 年内有其它恶性肿瘤病史,不包括宫颈或非黑色素瘤皮肤癌的治愈性治疗的原位癌 ;并行的测定药物治疗 ;不受控制的感染 ;活动性心脏疾病 ;严重的医学或精神疾病。

[0597] 实施例 27 :子宫平滑肌瘤临床试验

[0598] 目的:本研究的目的是评估式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐作为单一药物或组合用于治疗患有症状性子官平滑肌瘤的患者的疗效,收集关于该化合物作为单一药物或组合可能引起的任何副作用的信息,并评价该化合物作为单一药物或组合的药代动力学性质。

[0599] 干预:向患者给予 1-50mg/kg 的式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐,作为单一药物或组合每天一次或一天两次给予。

[0600] 结果测量指标:本研究的结果测量指标是症状改善和 / 或疼痛缓解和平滑肌瘤收缩。

[0601] 详细描述:给予患者式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐,作为单一药物或组合一天一次或两次口服。在每个给药周期之前,进行身体检查、血液检查和任何副作用的评估。

[0602] 资格:18 岁及年龄更大的女性受试者。

[0603] 入选标准:诊断有症状性子官平滑肌瘤 ;绝经前或围绝经期状态 ;ECOG 体力状态 0-1 ;充分的肝脏和骨髓功能 :AST < 2.5xULN ;胆红素 < 1.5xULN ;ANC > 1,500/u1 ;血小板计数 > 100,000/u1 ;正常的 PT 和 PTT ;自先前的手术或治疗相关的毒性起至少 2 周。

[0604] 排除标准:妊娠或哺乳 ;在过去 5 年内有其它恶性肿瘤病史,不包括宫颈或非黑色素瘤皮肤癌的治愈性治疗的原位癌 ;并行的测定药物治疗 ;不受控制的感染 ;活动性心脏疾病 ;严重的医学或精神疾病。

[0605] 实施例 28 :肠胃外药物组合物

[0606] 为了制备适合通过注射 (皮下、静脉内) 给予的肠胃外药物组合物,将 100mg 式 (I)、(II) 或 (III) 的水溶性化合物或其药用盐溶解在无菌水中,然后与 10mL 0.9% 无菌盐水混合。将该混合物引入到适合通过注射给予的剂量单位形式中。

[0607] 在另一个实施方案中,混合以下成分以形成可注射的制剂 :1.2g 式 (I)、(II) 或

(III) 的化合物或其药用盐, 2.0mL 乙酸钠缓冲溶液 (0.4M), HCl (1N) 或 NaOH (1M) (适量, 加至合适的 pH), 水 (蒸馏水, 无菌的) (适量, 加到 20mL)。混合除了水以外的所有以上成分, 搅拌, 必要时稍微加热。然后加入足量的水。

[0608] 实施例 29 : 口服溶液

[0609] 为了制备经口递送的药物组合物, 制备 20% 丙二醇水溶液。向其中加入足量的式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐, 以提供 20mg/mL 溶液。

[0610] 实施例 30 : 口服胶囊

[0611] 为了制备经口递送的药物组合物, 将 100-500mg 式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐与淀粉混合。将该混合物引入适合经口给予的口服剂量单位如明胶硬胶囊中。

[0612] 在另一个实施方案中, 将 100-500mg 式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐置于 4 号胶囊或 1 号胶囊 (羟丙甲纤维素或硬明胶) 中, 并封闭胶囊。

[0613] 实施例 31 : 口服片剂

[0614] 如下制备片剂: 混合 48 重量% 的式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐, 45 重量% 的微晶纤维素, 5 重量% 的低取代的羟丙基纤维素, 和 2 重量% 的硬脂酸镁。通过直接压制制备片剂。所压制的片剂的总重量保持在 250-500mg。

[0615] 实施例 32 : 局部凝胶组合物

[0616] 为了制备药物局部凝胶组合物, 将式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药用盐与羟丙基纤维素、丙二醇、肉豆蔻酸异丙酯和纯化的醇 USP 混合。然后将得到的凝胶混合物引入适合局部给予的容器如管中。

[0617] 本申请所述的实施例和实施方案仅用于说明目的, 并且本领域技术人员想到的各种修改或改变将包括在本申请的精神和范围内以及所附权利要求书的范围内。