

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D213/38



[12] 发 明 专 利 说 明 书

C07D213/89 C07D401/12

A61K 31/44 A61K 31/444

A61K 31/4439 A61K 31/4545

A61K 31/496 A61K 31/5377

A61P 35/00

[21] ZL 专利号 00816955.1

[45] 授权公告日 2005 年 2 月 23 日

[11] 授权公告号 CN 1190423C

[22] 申请日 2000. 12. 13 [21] 申请号 00816955. 1

[30] 优先权

[32] 1999. 12. 14 [33] JP [31] 354101/1999

[32] 2000. 7. 4 [33] JP [31] 202393/2000

[86] 国际申请 PCT/JP2000/008781 2000. 12. 13

[87] 国际公布 WO2001/044195 日 2001. 6. 21

[85] 进入国家阶段日期 2002. 6. 10

[71] 专利权人 日本新药株式会社

地址 日本京都府

[72] 发明人 铃木敏之 青木富义

审查员 刘文霞

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所

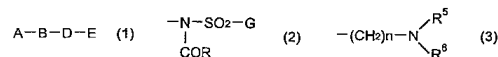
代理人 范 征

权利要求书 1 页 说明书 21 页

[54] 发明名称 杂环衍生物和药物

[57] 摘要

用作药物的通式(1)的杂环衍生物或其盐, 其中 A 是杂芳基或其氧化物; B 是亚乙烯基, D 是任选取代的亚苯基; E 是具有通式(2)的基团 [其中 G 是任选取代的苯基, R 是杂芳基或杂芳基甲基, 或是具有通式(3)的基团(其中 n 表示整数 1-5, R⁵和 R⁶各自独立为氢、1-6 个碳原子的烷基、羟烷基或氨基烷基; 或者, R⁵和 R⁶和邻接的氮原子一起(即 -NR⁵(R⁶) 形成有 5-7 个成员的环状氨基]。

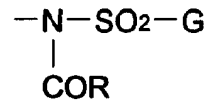


I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

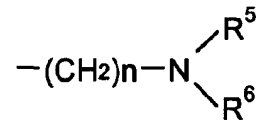
1. 一种式[1]表示的化合物或其盐，



5 其中，A 是 4-吡啶基或 1-氧化-4-吡啶基；B 是亚乙烯基；D 是 亚苯基；E 具有下式：



式中，G 是被羟基或 1-6 个碳原子的烷氧基任选取代的苯基，R 是吡啶基，或是具有下式：



10 式中，n 表示整数 1-5，R⁵ 和 R⁶ 相同或不同，是氢、1-6 个碳原子的烷基；或者，R⁵ 和 R⁶ 和邻接的氮原子一起形成有 5-6 个成员的任选取代的环状氨基-NR⁵(R⁶)，所述环状氨基被 1 或 2 个选自 1-6 个碳原子的烷基、吡啶基、吡咯烷-1-基、哌啶子基的取代基任选取代。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物的盐，所述盐是盐酸盐。

15 3. 一种用于治疗癌症的药物组合物，它含有作为有效成分的权利要求 1 所述的式[1]化合物或其盐，以及无毒载体。

4. 根据权利要求 3 所述的药物组合物，其剂型是注射剂。

杂环衍生物和药物

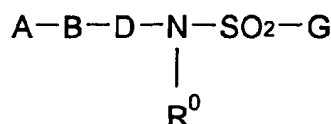
5

技术领域

本发明涉及用作药物的新的杂环衍生物或其盐。

背景技术

10 已知下式中表示的杂环衍生物可用作抗癌药剂(国际公开公报 WO95/27699)。



(其中, A 是任选取代的杂芳基或其氧化物, B 是任选取代的亚乙基, D 是任选取代的亚苯基, G 是任选取代的苯基, R^0 是氢、乙酰基、任选取代的烷基或链烯基)。

15 还知道(E)-4-(2-(2-(N-(4-甲氧基-苯磺酰基)氨基)苯基)乙烯基)吡啶 1-氧化物(以下称为化合物 A)有很强的抑制癌细胞增殖的作用, 以及(E)-4-(2-(2-(N-乙酰基-N-(4-甲氧基苯磺酰基)氨基)苯基)乙烯基)吡啶 1-氧化物(下称化合物 B)有抗癌作用, 毒性低, 已知作为肺癌、乳癌、胃肠癌、前列腺癌、血癌等各种恶性肿瘤的经口治疗剂是非常有用的。然而, 尽管化合物 A 和 B 适合作为经口给药剂, 但是由于它们在注射用溶解液中的溶解性非常低, 因此很难作为静脉注射给药等液体剂来使用。

20 通常, 经口给予的抗癌药的吸收性因个体而有所差异, 因此从可靠性、正确性和安全性的角度来看, 癌症治疗主要采用静脉注射给药。另外, 静脉注射给药对于不能进行口服给药的患者来说也很方便。根据以上事实, 临床上希望有可用作注射剂的抗癌药。

25 发明揭示

本发明的目的是提供一种新的化合物, 该化合物有好的抗癌活性, 有水溶性且能静脉注射给药。

本发明者们为了达到上述目的, 合成并研究了各种化合物。在该过程中, 发现下式[1]表示的化合物具有水溶性, 而且有非常强的抗癌活性, 从而完成了本发明。

30 本发明与下述(1)-(10)有关。

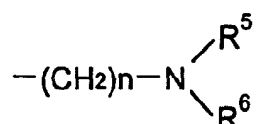
(1)一种式[1]表示的化合物或其盐,



其中, A 是任选取代的杂芳基或其氧化物; B 是任选取代的亚乙烯基; D 是任选取代的亚苯基; E 具有下式:

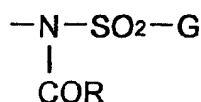


[式中, G 是任选取代的苯基, R 是任选取代的杂芳基或杂芳基甲基, 或是具有下式:



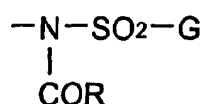
(式中, n 表示整数 1-5, R^5 和 R^6 可相同或不同, 是氢、1-6 个碳原子的烷基、羟烷基、氨基烷基; 或者, R^5 和 R^6 和邻接的氮原子一起形成有 5-7 个成员的任选取代的环状氨基- $\text{NR}^5(\text{R}^6)$ 。除了该氮原子, 该环状氨基还可有一个氧原子、硫原子或氮原子作为环构成原子)。

(2)如上述[1]记载的化合物或其盐, 式[1]中的 A 表示 4-吡啶基或 1-氧化-4-吡啶基; B 是亚乙烯基; D 是任选取代的亚苯基; E 具有下式

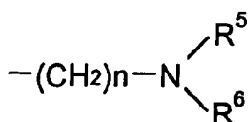


[式中 R 和 G 的定义如上述(1)]。

(3)如上述[1]记载的化合物或其盐, 式[1]中的 A 是 4-吡啶基或 1-氧化-4-吡啶基; B 是亚乙烯基; D 是任选取代的亚苯基; E 具有下式



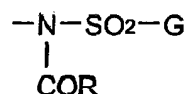
[式中 G 是任选取代的苯基, R 具有下式:



(式中, n、 R^5 和 R^6 的含义与上述(1)相同)]。

(4)如上述(3)记载的化合物或其盐, 其中 R^5 和 R^6 相同或不同, 表示氢或 1-6 个碳原子的烷基; 或者, R^5 和 R^6 与相邻的氮原子一起形成有 5-6 个成员的任选取代的环状氨基- $\text{NR}^5(\text{R}^6)$ 。

(5)如上述(1)记载的化合物或其盐, 式[1]的中 A 是 4-吡啶基或 1-氧化-4-吡啶基, B 是亚乙烯基, D 是亚苯基, E 具有下式



[式中, G 是任选取代的苯基, R 是任选取代的有 5-6 个成员的杂芳基或杂芳基甲基]。

5 (6)如上述(1)记载的化合物的盐, 所述盐是盐酸盐。

(7)含有上述(1)记载的式[1]化合物或其盐作为有效成分的药物组合物。

(8)如上述(7)记载的药物组合物, 其剂型是注射剂。

(9)含有上述(1)记载的式[1]化合物或其盐作为有效成分的抗癌药。

(10)如上述(9)记载的抗癌药, 其剂型是注射剂。

10 本发明化合物在结构上的特征是茚唑环的苯基具有氨基酰基氨基或有氮原子的杂芳酰基氨基或杂芳酰基甲基氨基。

具有上述结构特征的本发明化合物是文献中没有记载的新化合物。本发明的化合物有优秀的抗癌作用, 而且毒性低。

下面将详细描述本发明。

15 在本说明书中使用的各取代基如下定义。

“亚苯基”可以列举 1,2-亚苯基、1,3-亚苯基和 1,4-亚苯基。亚苯基的任意位置上可以有 1-2 个取代基。作为取代基, 能够列举羟基、卤素、氨基、1-6 个碳原子的烷基或烷氧基。其中, 任选取代的 1,2-亚苯基、尤其是无取代基的 1,2-亚苯基是较佳的。

20 “亚乙烯基”的每个碳原子上可以有取代基, 这些取代基可列举氰基、溴和 1-6 个碳原子的烷基。其中任选取代的亚乙烯基、特别是无取代基的亚乙烯基是较佳的。

“杂芳基”可列举有 1-2 个氮原子作为环构成原子的有 5-6 成员的杂芳基。杂芳基的任意位置可任选地有 1 或 2 个取代基。作为取代基, 可列举卤素、1-6 个碳原子的烷基、1-6 个碳原子的烷氧基、羟基和 1-6 个碳原子的氨基烷基。作为 A 的杂芳基
25 包括 6 元杂芳基, 例如 2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、3-哒嗪基、4-哒嗪基和吡嗪基。其中, 无取代基的 4-吡啶基是较佳的。作为 R 的杂芳基为 5-6 元环, 例如可列举 2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、3-哒嗪基、4-哒嗪基、1-咪唑基、2-咪唑基和 4-咪唑基。

“烷基”, 是有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基, 例如可列举甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、正己基、异己基
30 等。其中有 1-3 个碳原子的烷基, 尤其是甲基是较佳的。

“羟基烷基”和“氨基烷基”的烷基部分可列举上述烷基。

“环状氨基”例如可列举吡咯烷-1-基、哌啶子基、六亚甲基亚氨基、四氢吡啶-1-基、八氢吡辛因(azocine)-1-基、哌嗪-1-基、高哌嗪-1-基(homopiperazin-1-yl)、吗啉代基和硫代吗啉代基。环状氨基的任意位置宜有1或2个选自烷基、链烯基、炔基、芳基、芳烷基和有氮原子的杂环基团的取代基。其中无取代基的吡咯烷-1-基、哌啶子基、吗啉代基以及被吡啶基取代的哌嗪-1-基是较佳的。

作为“卤素”，可列举氟、氯、溴、碘等。

“苯基”可具有1或2个取代基。作为取代基，可列举羟基或有1-6个碳原子的烷氧基。其中被烷氧基取代的苯基、尤其是4-甲氧基苯基是较佳的。

10 $[-(\text{CH}_2)_n-]$ 表示的亚烷基的任意位置可有一个氨基或1-6个碳原子的烷基作为取代基。

“烷氧基”是有1-6个碳原子的直链或支链烷氧基，例如可列举甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、正己氧基、异己氧基等。其中1-3个碳原子的烷氧基、尤其是甲氧基是较佳的。

15 “链烯基”是有2-6个碳原子的直链或支链链烯基，例如可列举乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、异丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、异丁烯基、甲代烯丙基、含异戊间二烯基的基(prenyl)、异戊二烯基、1,1-二甲基烯丙基等。2-4个碳原子的链烯基是特别佳的。

20 “炔基”是有2-6个碳原子的直链或支链炔基，例如可列举乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、3-甲基-2-丁炔基等。有2-4个碳原子的炔基是特别佳的。

“芳基”是有6-10个碳原子的芳基，例如可列举苯基、1-萘基和2-萘基。

“芳烷基”是有7-8个碳原子的芳烷基，例如可列举苄基和苯乙基。

25 “有氮原子的杂环”可列举前述环状氨基或杂芳基。该杂环宜有1-2个选自烷基、氨基、羟基和氧代的取代基。

本发明化合物[1]的“盐”是药学上可接受的盐，例如可列举盐酸、硫酸、硝酸、磷酸、氢氟酸、氢溴酸等无机酸的盐，或是乙酸、酒石酸、乳酸、柠檬酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、萘磺酸和樟脑磺酸等有机酸的盐。

30 本发明的化合物存在顺式(Z)和反式(E)异构体。各自的异构体以及它们的混合物也在本发明的范围内。其中E形异构体是较佳的。

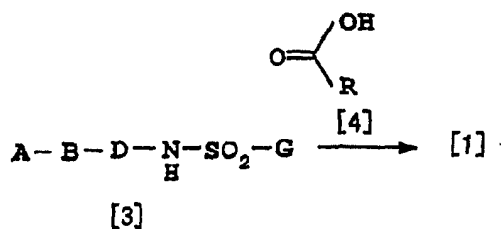
在式[I]表示的本发明化合物中，这样的化合物是较佳的：其中，A是任选取代的

吡啶基或 1-氧化吡啶基, 尤其是无取代基的 4-吡啶基或 1-氧化-4-吡啶基; B 是反式亚乙烯基, 尤其是无取代基的反式亚乙烯基; D 是无取代基的 1,2-亚苯基; E 是 4-取代的苯基, 其中 4-烷氧基取代的苯基、尤其是 4-烷氧基苯基是较佳的。

作为本发明的化合物, (E)-4-(2-(2-(N-(4-甲氧基苯磺酰基)-N-哌啶子基乙酰基氨基)苯基)乙烯基)吡啶 1-氧化物盐酸盐(实施例 5 的化合物)、(E)-4-(2-(2-(N-(N',N'-二甲基甘氨酸基)-N-(4-甲氧基苯磺酰基)氨基)苯基)乙烯基)吡啶 1-氧化物盐酸盐(实施例 8 的化合物)、(E)-4-(2-(2-(N-(4-甲氧基苯磺酰基)-N-(4-(2-吡啶基)哌嗪子基)乙酰基氨基)苯基)乙烯基)吡啶 1-氧化物二盐酸盐(实施例 9 的化合物)、(E)-4-(2-(2-(N-(4-甲氧基苯磺酰基)-N-吗啉代基乙酰基氨基)苯基)乙烯基)吡啶 1-氧化物盐酸盐(实施例 13 的化合物)和(E)-4-(2-(2-(N-(4-甲氧基苯磺酰基)-N-吡咯烷基乙酰基氨基)苯基)乙烯基)吡啶 1-氧化物盐酸盐(实施例 14 的化合物)是较佳的。

本发明的化合物例如可根据以下方法来制备。

制备方法 1



15 (式中 A、B、D、G 和 R 如上定义)

使化合物[3]和羧酸[4]在缩合剂存在下直接缩合, 可制得化合物[1]。该反应可根据众所周知的方法来进行。即, 该反应在 N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC)、羰基二咪唑或二苯基磷酰叠氮(DPPA)等缩合剂存在下, 在合适的溶剂(如二氯甲烷、氯仿等卤代烃, 四氢呋喃和二噁烷等醚类溶剂, 乙腈, N,N-二甲基甲酰胺(DMF)等)中, 在约 30-180
20 °C 下进行。如果需要, 使用 4-二甲基氨基吡啶(DMAP)或 4-吡咯烷基吡啶(4-PPY)作为催化剂。对于 1 摩尔化合物[3], 宜采用从等摩尔到稍稍过量的化合物[4]和缩合剂(例如 DCC)。催化剂的用量为相对于 1 摩尔化合物[3]的 0.1-1 摩尔。反应时间根据使用的原料、溶剂和反应温度而不同, 通常在 5 分钟至 70 小时之间。

另外, 化合物[1]可通过在合适溶剂中化合物[3]与羧酸[4]的反应性衍生物反应来
25 制备。作为反应的溶剂, 宜是不干扰反应的溶剂, 例如可用四氢呋喃、二噁烷和乙醚等醚类; 苯、甲苯等烃类; 二氯甲烷、氯仿等卤代烃类; 丙酮、甲基乙基酮等酮类; N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基乙酰胺等非质子溶剂、吡啶、乙腈或它们的混合物。作为羧酸的反应性衍生物, 可用酰基卤、羧酸酐、活性酰胺化合物、活性酯

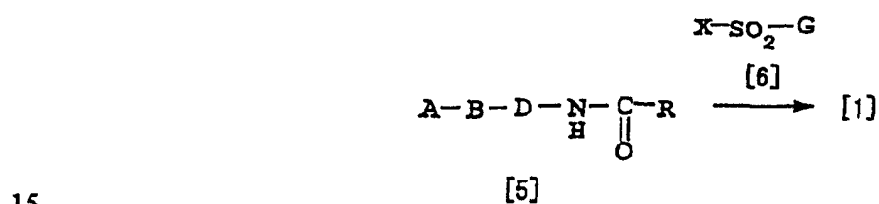
化合物等通常采用的反应性衍生物。其中，酰基卤是较佳的。酰基卤可用酰基氯、酰基溴等。作为酸酐，可用单烷基碳酸混合酸酐、从脂族羧酸(例如乙酸、新戊酸、缬草酸、异缬草酸、三氟乙酸等)制得的混合酸酐以及对称型酸酐。作为活性酰胺化合物，可用咪唑、吡唑、4-取代的咪唑、二甲基吡唑、三唑、四唑和苯并噻唑。作为活

5 性酯，可用甲酯、甲氧基甲酯、炔丙酯、4-硝基苯酯、2,4-二硝基苯酯、三氯苯酯、甲磺酸酯、N-羟基琥珀酰亚胺和 N-羟基邻苯二甲酰亚胺。

在使用酰基卤的场合，本反应宜在合适的碱存在下进行。所述碱可用碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化钾、氢化钠和甲醇钠等碱金属化合物，吡啶、三乙胺和三亚乙基二胺等有机叔胺。通常，在大多数情况下，反应在室温下进行；但是如果需要，该反应也可在-78℃至 150℃、较佳 0℃至 120℃下冷却或加热进行。化合物[4]的用量对于化合物[3]而言宜在 1-10 倍摩尔范围内，更佳的为 1-3 倍摩尔。反应时间根据使用的原料、溶剂、反应温度等变化，通常在 5 分钟至 70 小时之间。另外，化合物[1]也可用化合物[3]和化合物[4]根据光延反应(参见 Synthesis 981, 1)来制备。

10

制备方法 2



(式中 A、B、D、R 和 G 如上定义。X 表示卤素。)

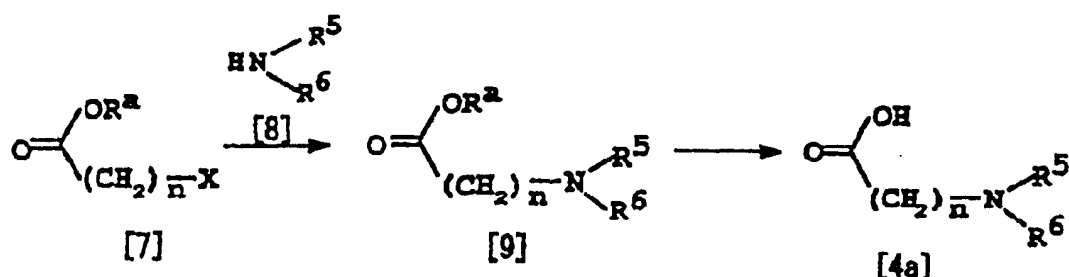
在合适溶剂中，化合物[5]和化合物[6]反应制得本发明化合物[1]。本反应可用基本上与制备方法 1 中化合物[3]与羧酸的反应性衍生物反应的场合相同的方法来进行。

如此生成的化合物[1]可用众所周知的手段，例如浓缩、pH 调节、再分配、溶剂抽提、结晶、重结晶、分馏、色谱法来分离纯化。

20

原料化合物[3]可根据已知方法(国际公开公报 WO95/27699)来制备。

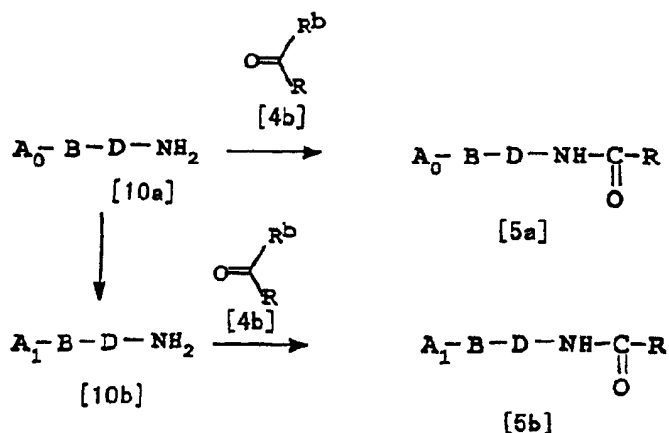
原料化合物[4]中 R 是 $-(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^5\text{R}^6$ 的化合物[4a]可根据下述反应式按照以后描述的参考例来制备。



(式中 R^5 、 R^6 、 n 和 X 如上定义。 R^a 是羟基的保护基团。)

另一方面, 原料化合物[4]中 R 是杂芳基或杂芳基甲基的化合物可用市售的杂芳基羧酸或杂芳基乙酸或其衍生物, 或根据众所周知的方法从这些化合物制得。

原料化合物[5]可根据下述反应式来制得。



5

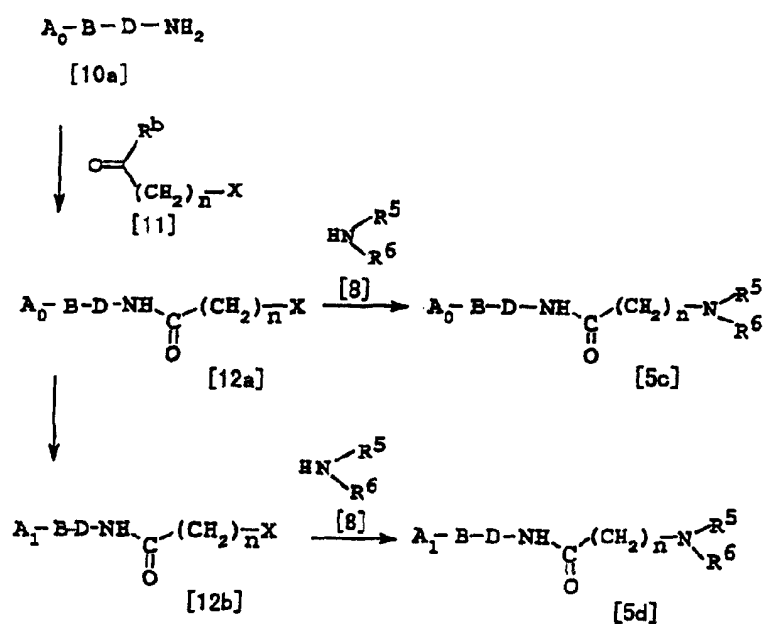
(式中 B 、 D 、 R 如上定义。 A_0 是对应于 A 的杂芳基, A_1 表示 A_0 的氧化物; R^b 表示离去基团。)

作为离去基团, 可列举氯、溴、碘、羟基、烷氧羰基氧基团。

在合适溶剂中, 化合物[10a]和化合物[4b]反应制得化合物[5a](式[5]中 A 是杂芳基的化合物)。本反应可用基本与上述制备方法 1 相同的方法来进行。如果需要, 可根据文献(实验化学讲座 21, 有机化合物的合成 III(下), 295 页, 1958 年)中的已知方法使化合物[10a]与有机过氧化物反应转变成氧化物[10b], 然后和化合物[4b]反应制得化合物[5b](式[5]中 A 是杂芳基氧化物的化合物)。

10

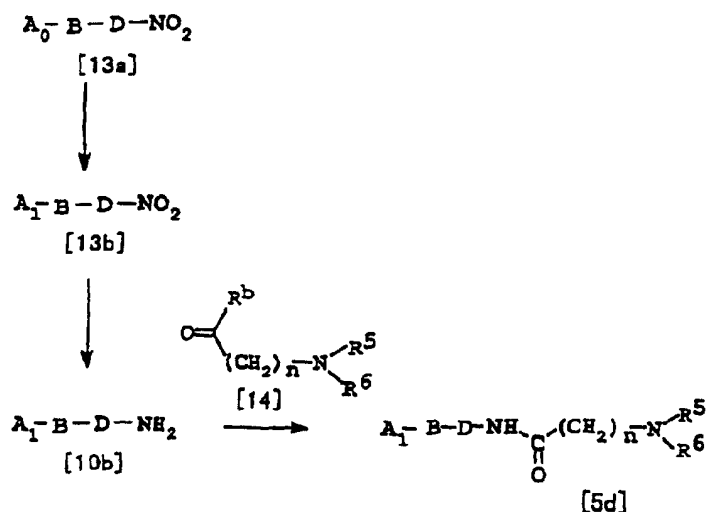
R 是 $-(CH_2)_n-NR^5R^6$ 的化合物也可根据下面的反应式来制备。



(式中, A_0 , A_1 , B , D , R^5 , R^6 , n , X 和 R^b 如上定义)。

- 化合物[12a]可通过化合物[10a]和化合物[11]在合适溶剂中用与制备方法 1 相同的方法来制得;但是在用羧酸的反应性衍生物作为化合物[11]的场合,需要用碱。化合物[12a]在合适的溶剂中(根据需要使用碱)、在 0°C 至 160°C (较佳的为 10°C 至 120°C) 下、与胺[8]反应,得到化合物[5c](式[5]中 R 是 $(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^5\text{R}^6$ 、 A 是杂芳基的化合物)。如果需要,可根据文献(实验化学讲座 21 讲”有机化合物的合成 III(下), 295 页, 1958 年)中的已知方法和有机过氧化物反应转变成氧化物[12b], 然后和上述化合物[8]与上述化合物[12a]反应一样来反应, 制得化合物[5d](式[5]中 R 是 $(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^5\text{R}^6$ 、 A 是杂芳基的化合物)。

化合物[5d]可根据以下反应式来制备。



(式中, $A_0, A_1, B, D, R^5, R^6, n$ 和 R^b 如上定义)。

用上述从化合物[12a]转变成化合物[12b]的相同方法将化合物[13a]转变成氧化物[13b]。然后, 按照文献(实验化学讲座, 有机化合物的合成(III), 1333 页, 1978 年)中的已知方法还原, 得到化合物[10b]。化合物[10b]和化合物[14]如上述化合物[10b]

5 和化合物[4b]反应那样进行反应, 得到化合物[5d]。

原料化合物[4b]和[11]可市售购得, 或用参考例中的相同方法制得。

原料化合物[6]、[7]和[8]可采用市售的原料。

原料化合物[10a]可根据国际公开公报 WO95/27699 来制备。

在上述制备方法中, 氨基或羟基可根据需要用通常采用的保护基团来加以保护。

10 在上述反应后的合适阶段, 用酸处理、碱处理或催化还原等众所周知的方法可使保护基团脱离。作为氨基的保护基团, 例如可用苄基、苄氧羰基、三氟乙酰基。作为羟基的保护基团, 例如可用甲氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、甲硫基甲基、四氢吡喃基、叔丁基、苄基、三甲基甲硅烷基和叔丁基二甲基甲硅烷基。

本发明化合物[1]的盐可用众所周知的方法制得。例如, 本发明化合物[1]的盐酸
15 盐可这样制得: 用氯化氢的醇溶液或乙醚溶液处理, 过滤回收析出的结晶。在没有结晶析出的场合, 浓缩溶液使结晶析出后, 过滤得到该结晶。

在本发明化合物作为药物的给药场合, 可将本发明化合物本身、或是作为在药学上可接受的无毒惰性载体中例如含有 0.1-99.5%(较佳的 0.5-90%)该化合物的药物组合物形式给予包括人在内的哺乳动物。

20 作为载体, 采用固体、半固体或液体稀释剂、填充剂和其它配方用助剂。药物组合物宜以单位剂型给药。本发明化合物溶于水, 所以可以固体形式和溶液形式(例如静脉内给药用注射剂、膀胱内给药用注射剂、口服给药糖浆)。该药物组合物能组织内给药、经口给药、局部给药(经皮给药等)或直肠内给药。当然采用适合这些给药方法的剂型。例如, 静脉内给药是特别佳的。

25 作为抗癌剂的用量宜根据年龄、体重、疾病严重程度等患者状况、给药途径来作调整。但是, 对于成人, 在静脉给药场合下本发明的有效成分的每日剂量在 0.1 毫克-1000 毫克/人范围内, 较佳的在 1 毫克-500 毫克/人范围内。根据场合, 低于此剂量是足够的, 在另外场合下可能需要较高的用量。通常希望每日给药一次。另外, 可以进行连续给药或间歇给药。

30 组织内给药可用皮下、肌内、膀胱内或静脉内注射用液体单位剂型(如溶液)来进行。该剂型可这样制得, 将一定量的化合物溶解在适合注射目的的无毒液体载体(如水性和油性溶剂)中, 接着对该溶液进行灭菌。或者, 将一定量的化合物加入小管,

对该小管和其中的化合物进行灭菌、密封。为了就在给药前溶解或混合，除了粉末或冷冻干燥的有效成分，还要准备小管和载体。为了使注射液有等渗性，还可添加无毒的盐或盐溶液。另外，可并用稳定剂、防腐剂、乳化剂等。

- 5 经口给药的固体或液体剂型可采用例如粉末剂、散剂、片剂、糖衣剂、胶囊剂、颗粒剂、悬浮剂、溶液、糖浆、滴剂、舌下片剂、栓剂和其它剂型。粉末剂可通过将活性物质制成合适细度来制得。散剂可通过将活性物质制成合适细度再与同样细的药用载体(如淀粉、甘露糖醇等食用糖类及其它载体)混合来制得。根据需要也可混入调味剂、防腐剂、分散剂、着色剂、香料等其它载体。

- 10 胶囊剂可这样制得，将上述那样制得的粉末状粉末剂或散剂或片剂项目中所述那样颗粒化制得的颗粒填充到诸如明胶胶囊等胶囊外壳中。润滑剂或流动剂(例如胶态二氧化硅、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙、固体聚乙二醇等)与粉末状态的物质混合，然后进行填充操作。通过加入崩解剂或助溶剂(如羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、低取代度的羟丙基纤维素、croscarmellose sodium、羧基淀粉钠、碳酸钙和碳酸钠，可改善胶囊剂摄取后的药效。

- 15 另外，可将本制品的细微粉末悬浮分散在植物油、聚乙二醇、甘油或表面活性剂中，将其包在明胶片内，形成软胶囊。片剂可这样制得：制成粉末混合物，制成颗粒或粒丸，然后加入崩解剂或润滑剂，压片。粉末混合物可通过将适当粉末化的物质与上述稀释剂或碱混合制得，必要时可并用粘合剂(例如羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇等)、溶解
20 延迟剂(例如石蜡、蜡、氢化蓖麻油等)、再吸收促进剂(例如季盐)和吸附剂(例如膨润土、高岭土、磷酸二钙等)。粉末混合物可用诸如糖浆、淀粉糊、阿拉伯胶、纤维素溶液或高分子物质溶液润湿、然后强制通过筛子来制成颗粒。这样，粉末不经过颗粒化而是用压片机压片，然后将所得的形状不全的粒丸破碎，制得颗粒。

- 25 如此获得的颗粒可通过加入作为润滑剂的硬脂酸、硬脂酸盐、滑石粉或矿物油来防止相互粘合。随后将经润滑的颗粒压成片剂。

对如此制得的裸片可进行包膜或包糖衣。

另外，不进行上述颗粒化或粒丸化方法，可在与流动性惰性载体混合后直接对药物进行压片。还可有虫胶密封包衣成的透明或半透明的保护包衣、糖或高分子材料包衣或蜡上光包衣。

- 30 其它口服剂型如溶液、糖浆和酏剂也可以含有一定量的药物的单位剂型形式提供。糖浆可通过将化合物溶解在合适的有香味的水溶液中来制得，而酏剂可用无毒醇载体来制得。

如果需要,用于口服给药的单位剂量配方可以微胶囊化。该配方还可用聚合物、蜡等来微包裹,以延长作用时间或产生持续释放。

直肠给药可用栓剂来进行,该栓剂可通过将化合物与水溶性或不溶性低熔点固体(如聚乙二醇、可可脂或高级酯(如棕榈酸肉豆蔻酯)或它们的混合物)混合制得。

5

实施发明的最佳方式

下面更详细地说明了代表性原料化合物的制备例(参考例)、本发明化合物的制备例(实施例)、配方例和试验例,然而本发明并不局限于这些例子。另外,比旋光度在20℃下测定。

10 参考例 1 4-甲基哌嗪-1-基乙酸的合成

[步骤 1]4-甲基哌嗪-1-基乙酸苄酯的合成

将 2.29 克 N-甲基哌嗪溶解在 20 毫升 DMF 中,在该溶液中加入 2.76 克碳酸钾和 1.20 克溴乙酸苄酯,使该混合物在 80℃下加热 1 小时。减压浓缩反应液,在残余物中加入冰水,用氯仿萃取。萃取物用硫酸镁干燥,减压蒸馏除去溶剂。所得残余物用
15 硅胶柱色谱法提纯(展开溶剂: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3(28\% \text{aq.})=90/10/1$),得到 2.0 克目的物(无色油状物)。

用上述相同步骤制备下列化合物。

4-哌啶子基哌啶子基乙酸苄酯

4-(3-吡啶基)哌嗪-1-基乙酸苄酯

20 4-(2-吡啶基)哌嗪-1-基乙酸苄酯

4-吡咯烷基哌啶子基乙酸苄酯

哌啶子基乙酸苄酯

4-(4-哌啶子基哌啶子基)丁酸乙酯

3-(4-哌啶子基哌啶子基)丙酸乙酯

25 吗啉代乙酸苄酯

吡咯烷乙酸苄酯

2-哌啶子基丙酸乙酯

[步骤 2]

4-甲基哌嗪-1-基乙酸的合成

30 将步骤 1 制得的 4-甲基哌嗪-1-基乙酸苄酯(1.98 克)溶解在 20 毫升甲醇中,在 10 %钯-碳存在下在常温常压下氢解 4 小时。过滤反应液,减压浓缩滤液,得到 1.11 克目的物(无色结晶)。

如上所述制备下列化合物。

4-哌啶子基哌啶子基乙酸

4-(3-吡啶基)哌嗪-1-基乙酸

4-(2-吡啶基)哌嗪-1-基乙酸

5 4-吡咯烷基哌啶子基乙酸

哌啶子基乙酸

吗啉代乙酸

吡咯烷乙酸

10 参考例 2 盐酸 4-(4-哌啶子基哌啶子基)丁酸的合成

将和参考例 1(步骤 1)一样制得的 2.20 克 4-(4-哌啶子基哌啶子基)丁酸溶解在 20 毫升乙醇中。加入 11.7 毫升 1N 氢氧化钠水溶液,使化合物边加热回流边搅拌 4 小时。将反应物浓缩至干。用乙醇稀释残余物,然后在冰冷下加入 1N 盐酸盐,滤取析出的沉淀。该结晶不作进一步纯化而直接用作原料。

15 如上所述制备下列化合物。

盐酸 3-(4-哌啶子基哌啶子基)丙酸

盐酸 3-哌啶子基丙酸

实施例 1

20 (E)-4-(2-(2-(N-甘氨酸基-N-(4-甲氧基苯磺酰基)氨基)苯基)乙烯基)吡啶 1-氧化物
盐酸盐

25 将 1.15 克(E)-4-(2-(2-(N-(4-甲氧基苯磺酰基)氨基)苯基)乙烯基)吡啶 1-氧化物溶解在 25 毫升二氯甲烷中,在其中加入 1.31 克 N-(叔丁氧羰基)甘氨酸和 44 毫克 4-吡咯烷基吡啶。在该混合物中滴加入溶解在二氯甲烷(15 毫升)中的 1.55 克 N,N'-二环己基碳二亚胺,室温下搅拌该混合物过夜。过滤反应液,浓缩滤液。将所得残余物溶解在乙酸乙酯中,用水洗涤。有机层用硫酸镁干燥,减压蒸馏除去溶剂。残余物用硅胶柱色谱法提纯(展开溶剂: $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}=30/1$),得到 2.10 克无色粉末状化合物。将所得产物溶解在 20 毫升乙醇中,然后加入 1N 盐酸(20 毫升),使其回流过夜。浓缩反应溶液,用氯仿和甲醇的温热混合物洗涤析出物,得到 0.70 克目的物(无色粉末)。

30 熔点 235-237°C

元素分析值($\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}\cdot\text{HCl}\cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$)

计算值(%) C:50.67 H: 4.64 N: 8.06

实测值(%) C:50.69 H: 4.62 N: 8.01

实施例 2

(E)-4-(2-(2-(N-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基-N-(4-甲氧基苯磺酰基)氨基)苯基)乙烯基)

5 吡啶 1-氧化物盐酸盐

将 0.96 克(E)-4-(2-(2-(N-(4-甲氧基苯磺酰基)氨基)苯基)乙烯基)吡啶 1-氧化物溶解在 25 毫升二氯甲烷中, 在其中加入参考例 1 中制得的 0.99 克 4-甲基哌嗪-1-基乙酸和 37 毫克 4-吡咯烷基吡啶。在该混合物中滴加入溶解在二氯甲烷(13 毫升)中的 1.29 克 N,N'-二环己基碳二亚胺, 室温下搅拌该混合物过夜。过滤反应液, 浓缩滤液。对
10 所得残余物用硅胶柱色谱法提纯(展开溶剂: CHCl₃/CH₃OH=100/1-10/1), 在所得各级分中加入盐酸-醚溶液, 然后浓缩。用水稀释残余物, 过滤通过滤膜, 冻干得到 1.25 克目的物(无色粉末)。

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ : 2.69 (3H, s), 3.18 ~ 3.52 (9H, m), 3.76 (1H, d), 3.82 (3H, d), 7.08 ~ 7.23 (3H, m), 7.43 ~ 7.72 (6H, m), 7.88 ~ 8.05 (3H, m), 8.54 (2H, d), 11.25 (1H, br)

15 实施例 3

(E)-4-(2-(2-(N-(4-哌啶子基哌啶子基)乙酰基-N-(4-甲氧基苯磺酰基)氨基)苯基)乙烯基)吡啶 1-氧化物二盐酸盐

用与实施例 2 相同的方法使参考例 1 相同方法制得的 1.70 克 4-哌啶子基哌啶子基乙酸进行反应并对其进行后处理, 得到 1.28 克目的物(微黄色粉末)。

20 MS(m/e): 591(M⁺)

元素分析值(C₃₂H₃₈N₄O₅S·2HCl·8H₂O)

计算值(%) C:47.58 H: 6.99 N: 6.94

实测值(%) C:46.95 H: 6.72 N: 6.80

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ : 1.38 ~ 2.21 (12H, m), 2.86 ~ 3.36 (8H, m), 3.80 (3H, s), 3.89 (1H, d), 6.99 ~ 7.12 (3H, m), 7.35 ~ 7.69 (6H, m), 7.93 ~ 8.04 (3H, m), 8.38 (2H, d), 10.45 (1H, br), 11.15 (1H, br)

25

实施例 4

(E)-4-(2-(2-(N-(4-吡咯烷基哌啶子基)乙酰基-N-(4-甲氧基苯磺酰基)氨基)苯基)乙

烯基)吡啶 1-氧化物二盐酸盐

用与实施例 2 相同的方法使参考例 1 相同方法制得的 1.59 克 4-吡咯烷基哌啶子基乙酸进行反应并对其进行后处理, 得到 0.50 克目的物(浅黄色粉末)。

MS(m/e): 577(M⁺)

5 元素分析值(C₃₁H₃₆N₄O₅S·2HCl·7H₂O)

计算值(%) C:48.00 H: 6.76 N: 7.22

实测值(%) C:47.87 H: 6.76 N: 7.10

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ : 1.91 ~ 2.17 (7H, m), 3.00 ~ 3.89 (14H, m),
4.24 (1H, d), 6.97 ~ 7.14 (3H, m), 7.32 ~ 7.69 (6H, m), 7.90 ~
8.05 (3H, m), 8.38 (2H, d), 10.25 (1H, br), 10.60 (1H, br)

10 实施例 5

(E)-4-(2-(2-(N-(4-甲氧基苯磺酰基)-N-哌啶子基乙酰基-氨基)苯基)乙烯基)吡啶 1-氧化物盐酸盐

用与实施例 2 相同的方法使参考例 1 相同方法制得的 0.89 克哌啶子基乙酸进行反应并对其进行后处理, 得到 0.85 克目的物(无色粉末)。

15 MS(m/e): 508(M⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ : 1.67 (6H, br), 2.87 (2H, br), 3.35 (2H, br),
3.62 (3H, s), 3.73 (1H, d), 4.19 (1H, d), 7.06 ~ 7.14 (3H, m), 7.41 ~
7.71 (6H, m), 7.90 ~ 8.07 (3H, m), 8.48 (2H, m), 9.99 (1H, br)

实施例 6

20 (E)-4-(2-(2-(N-(异烟酰基-N-(4-甲氧基苯磺酰基)氨基)苯基)乙烯基)吡啶 1-氧化物二盐酸盐

用 0.20 克异烟酸如实施例 2 那样进行反应并后处理, 得到 0.25 克目的物(微黄色粉末)。

熔点 198-200°C

元素分析值(C₂₆H₂₁N₃O₅S·2HCl·0.5H₂O)

25 计算值(%) C:54.84 H: 4.24 N: 7.37

实测值(%) C:54.98 H: 4.41 N: 7.39

实施例 7

(E)-4-(2-(2-(N-烟酰基-N-(4-甲氧基苯磺酰基)氨基)苯基)乙烯基)吡啶 1-氧化物二盐酸盐

用 0.20 克烟酸如实施例 2 那样进行反应并后处理, 得到 0.24 克目的物(微黄色粉末)。

熔点 187-189°C

元素分析值($C_{26}H_{21}N_3O_5S \cdot 2HCl$)

计算值(%) C:55.72 H: 4.14 N: 7.50

实测值(%) C:55.45 H: 4.30 N: 7.38

实施例 8

(E)-4-(2-(2-(N-(N',N'-二甲基甘氨酸基)-N-(4-甲氧基苯磺酰基)氨基)苯基)乙烯基)吡啶 1-氧化物盐酸盐

如实施例 2 所述, 用 0.65 克 N,N-二甲基甘氨酸进行反应。过滤反应溶液, 浓缩滤液。残余物用甲苯和异丙醚稀释, 并搅拌。滤去析出的结晶, 用水洗涤, 干燥并用乙腈重结晶。将所得白色结晶悬于水中, 然后加入 1N 盐酸水溶液并搅拌。用膜过滤器过滤, 冻干, 得到 0.62 克目的物(无色粉末)。

熔点 158-162°C

MS(m/e):468(M^+)

元素分析值($C_{24}H_{25}N_3O_5S \cdot HCl \cdot 4H_2O$)

计算值(%) C:50.04 H: 5.95 N: 7.29

实测值(%) C:49.73 H: 5.67 N: 7.37

1H -NMR ($DMSO-d_6$): δ : 2.70 (6H, s), 3.75~4.18 (2H, m), 3.84 (3H, s), 6.95 ~ 7.15 (3H, m), 7.36 ~ 7.70 (6H, m), 7.91 ~ 8.05 (3H, m), 8.26 (2H, d), 9.87 (1H, br)

实施例 9

(E)-4-(2-(2-(N-(4-甲氧基苯磺酰基)-N-(4-(2-哌啶基)哌嗪基)乙酰基氨基)苯基)乙烯基)吡啶 1-氧化物二盐酸盐

用参考例 1 相同方法得到的 1.10 克 4-(2-吡啶基)哌嗪-1-基乙酸, 如实施例 2 那样进行反应。反应液用与实施例 8 相同的方法进行后处理, 得到 0.67 克目的物(无色粉

末)。

熔点 167°C(分解)

MS(m/e):586(M⁺)

元素分析值(C₃₁H₃₁N₅O₅S·2HCl·4H₂O)

5 计算值(%) C:50.96 H: 5.66 N: 9.58

实测值(%) C:51.40 H: 6.00 N: 9.46

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ : 3.0 ~ 4.0(12H, m), 4.19(1H, d), 6.82 ~ 7.15(5H, m), 7.37 ~ 7.82(7H, m), 7.94(2H, d), 8.02 ~ 8.10(2H, m), 8.33(2H, d)

实施例 10

10 (E)-4-(2-(2-(N-(4-(3-吡啶基)哌嗪基)乙酰基-N-(4-甲氧基苯磺酰基)氨基)苯基)乙烯基)吡啶 1-氧化物二盐酸盐

用参考例 1 相同方法得到的 1.39 克 4-(3-吡啶基)哌嗪-1-基乙酸,如实施例 2 所述那样进行反应和后处理,得到 1.30 克目的物(微黄色粉末)。

熔点 167°C(分解)

15 MS(m/e):586(M⁺)

元素分析值(C₃₁H₃₁N₅O₅S·2HCl·4H₂O)

计算值(%) C:50.96 H: 5.66 N: 9.58

实测值(%) C:51.31 H: 6.00 N: 9.40

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ : 3.0 ~ 4.0(12H, m), 4.22(1H, d), 6.98 ~ 7.14(3H, m), 7.36 ~ 7.69(6H, m), 7.80 ~ 8.08(5H, m), 8.23 ~ 8.50(4H, m)

20

实施例 11

(E)-4-(2-(2-(N-(3-(4-哌啶子基哌啶子基)丙酰基-N-(4-甲氧基苯磺酰基)氨基)苯基)乙烯基)吡啶 1-氧化物二盐酸盐

25 用参考例 2 相同方法得到的 3-(4-哌啶子基哌啶子基)丙酸盐和三乙胺如实施例 2 所述那样进行反应和后处理,得到 0.13 克目的物(微黄色粉末)。

MS(m/e):605(M⁺)

元素分析值(C₃₃H₄₀N₄O₅S·2HCl·4H₂O)

计算值(%) C:52.87 H: 6.72 N: 7.47

实测值(%) C:52.13 H: 7.24 N: 7.47

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ : 1.10~2.40 (10H, m), 2.6~3.05 (6H, m), 3.06~3.80 (7H, m), 3.84 (3H, s), 6.88~7.21 (3H, m), 7.38~7.64 (6H, m), 7.89~8.04 (3H, m), 8.34 (2H, d), 10.5 (1H, br), 10.7 (1H, br)

5 实施例 12

(E)-4-(2-(2-(N-(4-(4-哌啶子基哌啶子基)丁酰基-N-(4-甲氧基苯磺酰基)氨基)苯基)乙烯基)吡啶 1-氧化物二盐酸盐

用参考例 2 相同方法得到的 3-(4-哌啶子基哌啶子基)丁酸盐和三乙胺如实施例 2 所述那样进行反应和后处理, 得到 0.88 克目的物(微黄色粉末)。

10 MS(m/e) :619(M^+)

元素分析值($\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}\cdot 2\text{HCl}\cdot 8\text{H}_2\text{O}$)

计算值(%) C:48.86 H: 7.24 N: 6.70

实测值(%) C:48.54 H: 6.60 N: 6.61

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ : 1.64~2.26 (15H, m), 2.85 (6H, br), 3.30~3.63 (4H, m), 3.83 (3H, s), 7.05~7.13 (3H, m), 7.36~7.61 (6H, m), 7.88~8.03 (3H, m), 8.30 (2H, d), 10.84 (2H, br)

15

实施例 13

(E)-4-(2-(2-(N-(4-甲氧基苯磺酰基)-N-吗啉代乙酰基-氨基)苯基)乙烯基)吡啶 1-氧化物盐酸盐

用参考例 1 相同方法得到的吗啉代乙酸如实施例 2 那样进行制备。

20 MS(m/e) :510(M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.80~3.30 (4H, m), 3.55~4.20 (9H, m), 6.95 (1H, d), 7.09~7.15 (2H, m), 7.36~7.96 (6H, m), 7.89~8.05 (3H, m), 8.24 (2H, d), 10.40 (1H, br)

实施例 14

(E)-4-(2-(2-(N-(4-甲氧基苯磺酰基)-N-吡咯烷基乙酰基氨基)苯基)乙烯基)吡啶 1-

氧化物盐酸盐

用参考例 1 相同方法得到的吡咯烷基乙酸如实施例 2 所述那样进行制备。

MS(m/e):494(M⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.65-2.00 (4H, m), 2.80-3.10 (2H, m), 3.20-3.60 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.84-3.93 (1H, m), 4.19-4.28 (1H, m), 7.04 (1H, d), 7.10-7.16 (2H, m), 7.34-7.69 (6H, m), 7.88-8.04 (3H, m), 8.25 (2H, d), 10.11 (1H, br)

5

实施例 15

(E)-4-(2-(2-(N-(3-吡啶基乙酰基)-N-(4-甲氧基苯磺酰基)氨基)苯基)乙烯基)吡啶 1-氧化物盐酸盐

用 3-吡啶基乙酸盐和三乙胺如实施例 2 所述那样进行反应和后处理, 制得 10 1.06 克目的物。

MS(m/e):502(M⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.59 (1H, d), 3.84 (3H, s), 3.85 (1H, d), 7.01 (2H, d), 7.35-8.10 (11H, m), 8.40 (1H, d), 8.54 (2H, d), 8.77 (1H, s), 8.82 (1H, d), 9.90 (1H, br)

实施例 16

15 (E)-4-(2-(2-(N-(3-吗啉代丙酰基)-N-(4-甲氧基苯磺酰基)氨基)苯基)乙烯基)吡啶 1-氧化物二盐酸盐

用参考例 2 相同方法得到的 3-吗啉代丙酸盐和三乙胺如实施例 2 所述那样进行反应和后处理, 制得 1.08 克目的物。

MS(m/e):524(M⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.57-3.92 (15H, m), 7.12 (2H, d), 7.25 (1H, d), 7.42-7.67 (6H, m), 7.91 (2H, d), 8.02 (1H, d), 8.45 (2H, d), 20 11.04 (1H, br)

实施例 17(其它合成方法)

(E)-4-(2-(2-(N-吗啉代乙酰基)-N-(4-甲氧基苯磺酰基)氨基)苯基)乙烯基)吡啶 1-氧

化物盐酸盐

将参考例 1 相同方法得到的 5.18 克吗啉代乙酸溶解在 230 毫升二氯甲烷中，加入 4.86 克三乙胺，冰冷下滴加入 5.21 克氯碳酸乙酯，在室温下搅拌 30 分钟。在该反应液中加入 7.65 克(E)-4-(2-(2-(N-(4-甲氧基苯磺酰基)氨基)苯基)乙烯基)吡啶 1-氧化物，再在室温下搅拌 3 小时。水洗反应液，用硫酸镁干燥后浓缩。将残余物溶解在乙腈中，加入盐酸-甲醇，室温下搅拌过夜。滤取析出的结晶，用乙腈、乙醚洗涤，得到粗结晶。在甲醇中重结晶，得到 8.16 克目的物。

实施例 18

(E)-4-(2-(2-(N-(N',N'-二甲基氨基丙酰基)-N-(4-甲氧基苯磺酰基)氨基)苯基)乙烯基)吡啶 1-氧化物盐酸盐

用 N,N-二甲基氨基丙酸盐盐酸盐和三乙胺如实施例 2 所述那样进行反应和后处理，制得目的物。

试验例 1

对水的溶解性

本发明化合物的水溶性在 25℃ 下测定。对照化合物采用(E)-4-(2-(2-(N-(4-甲氧基苯磺酰基)氨基)苯基)乙烯基)吡啶 1-氧化物(化合物 A)和(E)-4-(2-(2-(N-乙酰基-N-(4-甲氧基苯磺酰基)氨基)苯基)乙烯基)吡啶 1-氧化物(化合物 B)。结果发现，本发明化合物(实施例 1-16 的化合物)的溶解度在 10 毫克/毫升以上。化合物 A 和化合物 B 的溶解度分别为 29 微克/毫升和 18 微克/毫升。

试验例 2

对于移植到小鼠的 Colon-26(小鼠结肠癌)的抗癌作用

用注射器将体外培养的 Colon-26 细胞移植到 Balb/c 小鼠(5 周龄，雄性)右侧腋窝皮下，每只小鼠移植 5×10^5 个细胞。当肿瘤体积达到约 120mm³(实验 1)或 100mm³(实验 2)时，将小鼠分成 6 只/组。静脉内给予溶解在 5% 葡萄糖溶液中的试验药物，每日一次，间隔 4 日，共 5 次。对照组用 5% 葡萄糖溶液作同样给药。在给定间隔内用游标卡尺测定肿瘤的长径和短径，根据式 1 计算出肿瘤的体积。

[式 1] 体积 = $1/2 \times \text{长径} \times \text{短径}^2$

根据算出的肿瘤体积用式 2 求出增殖率，再用式 3 计算出药物给药组相对于对照组的增殖抑制率。

[式 2]增殖率=第 n 日的肿瘤体积/给药开始时的肿瘤体积

[式 3]增殖抑制率(%)=(1-给药组的增殖率/对照组的增殖率)×100

表 1 中显示了给药开始后第 21 日的肿瘤增殖抑制率和生存数。

5

表 1			
化合物	给药量(毫克/千克)	肿瘤增殖抑制率(%)	生存数
试验 1			
对照组			6/6
实施例 5 的化合物	50	78.0	6/6
	75	87.7	6/6
实施例 8 的化合物	50	87.0	5/6
	75	95.9	5/6
实施例 9 的化合物	50	80.8	6/6
	75	93.6	5/6
试验 2			
对照组			6/6
实施例 13 的化合物	50	73.8	6/6
	75	92.6	6/6
实施例 14 的化合物	50	78.6	6/6
	75	84.1	6/6

本发明化合物表现出非常强的肿瘤增殖抑制作用。

- 制剂例 1
- 注射剂(1 毫升中)
- 10 实施例 9 的化合物 10 毫克
- 甘露糖醇 50 毫克
- 注射用水 适量
- 1 毫升
- 配制方法
- 15 将本发明化合物和甘露糖醇溶解在注射用水中后，用膜过滤器(0.22 微米)进行无茵过滤，填充到小管中后，进行冷冻干燥，得到用时溶解型注射剂。

制剂例 2

注射剂(1 毫升中)

实施例 9 的化合物 10 毫克

麦芽糖 100 毫克

5 注射用水 适量

1 毫升

配制方法

将本发明化合物和麦芽糖溶解在注射用水中后，用膜过滤器(0.22 微米)进行无菌过滤，填充到小管中后，进行冷冻干燥，得到用时溶解型注射剂。

10

产业上的利用可能性

本发明化合物有水溶性，有非常优秀的抗癌作用，且毒性低，所以它可以液剂、尤其是静脉注射给药制剂的形式作为肺癌、乳癌、胃肠癌、前列腺癌、血癌等各种恶性肿瘤的治疗剂让不能口服给药的患者长期安全地使用。