

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480013946.6

C07D 333/36 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 233/54 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

[43] 公开日 2006年6月21日

[11] 公开号 CN 1791591A

[22] 申请日 2004.3.26

[21] 申请号 200480013946.6

[30] 优先权

[32] 2003.3.26 [33] GB [31] 0306907.7

[86] 国际申请 PCT/GB2004/001330 2004.3.26

[87] 国际公布 WO2004/085421 英 2004.10.7

[85] 进入国家阶段日期 2005.11.21

[71] 申请人 安吉奥金尼药品有限公司

地址 英国牛津

共同申请人 格雷实验室癌症研究信托公司

[72] 发明人 P·D·戴维斯 M·A·奈洛尔

P·汤森 S·A·埃弗雷特

M·R·L·斯特拉特福德

P·瓦德曼

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王景朝

权利要求书 6 页 说明书 35 页

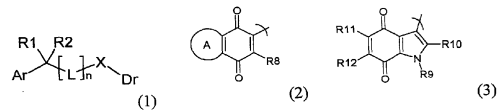
[54] 发明名称

生物还原性 - 活化前体药物

[57] 摘要

本发明涉及一种右式(1)化合物或其药物可接受的盐,其中:Ar为带有至少一个硝基或叠氮基的取代芳基或杂芳基,或者为上式(2)或(3)基团,其中R₁和R₂可以相同或不同,并且独立地为任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、芳基、COR₃,或者与间插碳原子一起构成任选取代的杂环烷基环或碳环;L为-OC(O)-或-OP(O)(OR₆)-;n为0或1;X为O、S、NR₇或一个共价键;R₃为OR₄或NR₄R₅;R₄、R₅、R₆和R₇各自独立地为氢或任选取代的烷基,或者当R₃为NR₄R₅时,R₄和R₅能与间插氮原子结合在一起构成杂环烷基环;R₈为氢、烷氧基或二烷基氨基烷基;R₉为任选取代的烷基;R₁₀为氢、烷基、烷氧基或二烷基氨基烷基;R₁₁和R₁₂独立地为氢、烷基、烷氧基、硫代烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、吗啉代、

哌啶子基、哌嗪子基或1-氮丙啶基;A为任选取代的芳基环或杂芳基环;Dr为致使DrXH代表细胞毒性或细胞抑制性化合物的部分。



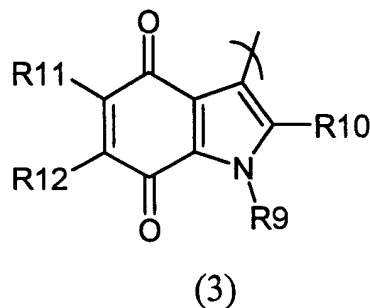
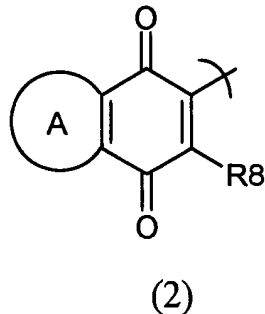
1. 一种下式(1)化合物或其药物可接受的盐,



其中:

- Ar 为带有至少一个硝基或叠氮基的取代芳基或杂芳基, 或者为下式(2)或(3)基团:

10



15

- R₁ 和 R₂ 可以相同或不同, 并且独立地为任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、芳基、COR₃, 或者与间插碳原子一起构成任选取代的杂环烷基环或碳环;

- L 为 -OC(O)- 或 -OP(O)(OR₆)-;

- n 为 0 或 1;

- X 为 O、S、NR₇ 或一个共价键;

20

- R₃ 为 OR₄ 或 NR₄R₅;

- R₄、R₅、R₆ 和 R₇ 各自独立地为氢或任选取代的烷基, 或者当 R₃ 为 NR₄R₅ 时, R₄ 和 R₅ 能与间插氮原子结合在一起构成杂环烷基环;

- R₈ 为氢、烷氧基或二烷基氨基烷基;

- R_9 为任选取代的烷基;
- R_{10} 为氢、烷基、烷氧基或二烷基氨基烷基;
- R_{11} 和 R_{12} 独立地为氢、烷基、烷氧基、硫代烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、吗啉代、哌啶子基、哌嗪子基或 1-氮丙啶基;
- A 为任选取代的芳基环或杂芳基环; 和
- Dr 为致使 DrXH 代表细胞毒性或细胞抑制性化合物的部分。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中所述 R_1 至 R_{12} 取代基中的烷基、烯基和炔基是未取代的或者被 1、2 或 3 个选自以下的未取代的取代基取代: 卤素、氨基、一(C_1 - C_4 烷基)氨基、二(C_1 - C_4 烷基)氨基、羟基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷硫基和(C_1 - C_4 烷基)磺酰基。

3. 前述权利要求中任一项的化合物, 其中 Ar、A 和 R_1 、 R_2 取代基中的芳基和杂芳基是未取代的或者被 1、2 或 3 个选自以下的未取代的取代基取代: 卤素、 C_1 - C_6 烷基、羟基、氨基、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_1 - C_4 烷氧基和 C_1 - C_4 卤代烷氧基。

4. 前述权利要求中任一项的化合物, 其中 R_1 至 R_3 取代基中的杂环烷基环和碳环是未取代的或者被 1、2 或 3 个选自以下的未取代的取代基取代: 卤素、 C_1 - C_6 烷基、羟基、氨基、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_1 - C_4 烷氧基和 C_1 - C_4 卤代烷氧基。

5. 前述权利要求中任一项的化合物, 其中 R_1 和 R_2 与它们所连接的碳一起构成 3-10 元杂环烷基环或 C_{3-10} 碳环, 所述环是未取代的或者被 1、2 或 3 个选自以下的未取代的取代基取代: 卤素、 C_1 - C_6 烷基、羟基、氨基、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_1 - C_4 烷氧基和 C_1 - C_4 卤代烷氧基。

6. 权利要求 5 的化合物, 其中 R_1 和 R_2 与它们所连接的碳一起构成 5-6 元杂环烷基环, 所述环是未取代的或者被一个未取代的 C_1 - C_2 烷基取代。

7. 权利要求 1-4 中任一项的化合物, 其中 R_1 和 R_2 相同或不同, 并且各自代表未取代的 C_1 - C_6 烷基、未取代的 C_1 - C_6 烯基、未取代的

C₁-C₆ 炔基、COR₃ 基团、未取代的苯基或被 1、2 或 3 个选自以下的未取代的取代基取代的苯基：卤素、C₁-C₆ 烷基、羟基、氨基、C₁-C₄ 卤代烷基、C₁-C₄ 烷氧基和 C₁-C₄ 卤代烷氧基。

5 8. 权利要求 7 的化合物，其中 R₁ 和 R₂ 相同或不同，并且各自代表未取代的 C₁-C₄ 烷基、未取代的 C₁-C₄ 烯基、未取代的 C₁-C₄ 炔基、COR₃ 基团、未取代的苯基或被 1、2 或 3 个选自以下的未取代的取代基取代的苯基：卤素、C₁-C₄ 烷基、羟基、氨基、C₁-C₂ 卤代烷基、C₁-C₂ 烷氧基和 C₁-C₂ 卤代烷氧基。

10 9. 权利要求 7 或 8 的化合物，其中 R₃ 为羟基、未取代的 C₁-C₄ 烷氧基或 NR₄R₅，其中 R₄ 和 R₅ 相同或不同，并且各自代表羟基或未取代的 C₁-C₄ 烷氧基，或者 R₄ 和 R₅ 与它们所连接的氮原子一起构成 3-10 元杂环烷基环，所述环是未取代的或者被 1、2 或 3 个选自以下的未取代的取代基取代：卤素、C₁-C₆ 烷基、羟基、氨基、C₁-C₄ 卤代烷基、C₁-C₄ 烷氧基和 C₁-C₄ 卤代烷氧基。

15 10. 权利要求 9 的化合物，其中 R₃ 为羟基、未取代的 C₁-C₂ 烷氧基或 NR₄R₅，其中 R₄ 和 R₅ 相同或不同，并且各自代表氢或未取代的 C₁-C₄ 烷基。

20 11. 权利要求 7-10 中任一项的化合物，其中 R₁ 和 R₂ 相同或不同，并且各自代表未取代的 C₁-C₂ 烷基或未取代的-CO₂-(C₁-C₂ 烷基)基团。

12. 前述权利要求中任一项的化合物，其中 n 为 0，X 为 O 或 S。

13. 权利要求 1-11 中任一项的化合物，其中 n 为 1，X 为 NH。

14. 权利要求 1-11 或 13 中任一项的化合物，其中 n 为 1，L 为-OC(O)-或-OP(O)(OR₆)，其中 R₆ 为氢或未取代的 C₁₋₆ 烷基。

25 15. 权利要求 14 的化合物，其中 L 为-OC(O)-。

16. 前述权利要求中任一项的化合物，其中 Ar 为取代的芳基或杂芳基，所述基团带有一个取代基，所述取代基选自硝基和叠氮基取代基和 0、1 或 2 个选自以下的其它未取代的取代基：卤素、C₁-C₆

烷基、羟基、氨基、C₁-C₄ 卤代烷基、C₁-C₄ 烷氧基和 C₁-C₄ 卤代烷氧基取代基。

17. 权利要求 16 的化合物，其中 Ar 为苯基或者为 5 元或 6 元杂芳基，所述基团仅带有一个取代基，所述取代基选自硝基和叠氮基取代基。

18. 权利要求 17 的化合物，其中 Ar 为选自以下的未取代的基团：硝基苯基、硝基咪唑基、硝基噻吩基和硝基呋喃基。

19. 前述权利要求中任一项的化合物，其中 DrXH 选自蒽环类抗生素、抗代谢药、拓扑异构酶抑制剂、有丝分裂抑制剂、蛋白激酶抑制剂和(6*R*)-5,6,7,8-四氢生物蝶呤拮抗剂。

20. 权利要求 19 的化合物，其中 DrXH 选自多柔比星、表柔比星、柔红霉素、5-氟尿嘧啶、6-巯基嘌呤、6-硫鸟嘌呤、阿糖胞苷、吉西他滨、卡培他滨、氟达拉滨、克拉屈滨、地西他滨即 5-氮杂-2'-脱氧胞苷、曲沙他滨即 2'-脱氧-3'-氧杂胞苷、5-氮杂胞苷、4'-硫阿糖胞苷、tezacitabine、clofarabine、三甲曲沙和甲氧蝶呤、依托泊苷和替尼泊苷、托泊替康、SN38、考布他汀 A4、考布他汀 A1、鬼臼毒素、长春碱、长春新碱、长春瑞滨、紫杉醇和多西他赛、埃博霉素、脱氧埃博霉素 B BMS 247550、多拉司他汀衍生物、cryptophycin 衍生物、吉非替尼、埃罗替尼、ZD6474 和 AZD2171。

21. 权利要求 20 的化合物，其中 DrXH 为考布他汀 A4、依托泊苷、阿糖胞苷或 6-巯基嘌呤。

22. 前述权利要求中任一项的化合物，所述化合物是 1-(4-甲氧基-3-(2-(5-硝基噻吩-2-基)丙-2-基)氧基苯基-2-(3,4,5-三甲氧基)苯基-Z-乙烯、1-(4-甲氧基-3-(2-(4-硝基苯基)丙-2-基)氧基苯基-2-(3,4,5-三甲氧基)苯基-Z-乙烯、9-(7,8-二羟基-2-甲基-六氢-吡喃并[3,2-d][1,3]-二氧杂环己烯-6-基氧基)-5-{3,5-二甲氧基-4-[1-甲基-1-(4-硝基苯基)-乙氧基]-苯基}-5,8,8a,9-四氢-5aH-呋喃并[3',4':6,7]萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊二烯-6-酮、6-(2-(4-硝基苯基)丙-2-基硫基)-9H-嘌呤、1-(4-甲

5 氧基-3-(1-甲基-4-(5-硝基噻吩-2-基)哌啶-4-基)氧基羰基氧基)苯基-2-(3,4,5-三甲氧基)苯基-Z-乙烯、1-(4-甲氧基-3-(2-(1-甲基-2-硝基咪唑-5-基)丙-2-基)氧基苯基-2-(3,4,5-三甲氧基)苯基-Z-乙烯、6-(2-(5-硝基噻吩-2-基)丙-2-基硫基)-9H-嘌呤、N⁴-(2-(5-硝基噻吩-2-基)丙-2-基)氧基羰基-1-β-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶、1-(3-(1-乙氧基羰基-1-(5-硝基噻吩-2-基)乙氧基)-4-甲氧基-苯基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-Z-乙烯和 N-(2-{3-[1-甲基-1-(5-硝基-噻吩-2-基)-乙氧基]-苯基}-乙基)-乙酰胺, 或其药物可接受的盐。

10 23. 一种药物组合物, 所述组合物包含前述权利要求中任一项的化合物或其药物可接受的盐以及药物可接受的载体或稀释剂。

24. 权利要求 1-22 中任一项的化合物或其药物可接受的盐, 其用于治疗人或动物体。

25. 权利要求 1-22 中任一项的化合物或其药物可接受的盐在制备用于预防或治疗增殖性疾病的药物中的用途。

15 26. 权利要求 25 的用途, 其中所述增殖性疾病是癌症、类风湿性关节炎、银屑病性病变、糖尿病性视网膜病或年龄相关湿性黄斑变性。

27. 权利要求 25 或 26 的用途, 其中所述增殖性疾病是低氧性疾病。

20 28. 权利要求 25-28 中任一项的用途, 其中所述药物用于预防或治疗实体瘤或白血病。

29. 一种缓解患者的权利要求 25-28 中任一项限定的增殖性疾病或者降低所述疾病的发病率的方法, 所述方法包括给予所述患者有效量的权利要求 1-22 中任一项限定的化合物或其药物可接受的盐。

25 30. 权利要求 29 的方法, 所述方法包括给予所述患者有效量的
(a) 权利要求 1-22 中任一项限定的化合物或其药物可接受的盐;
和

(b) 还原酶、抗体还原酶缀合物、大分子-还原酶缀合物或还原

酶基因编码 DNA。

31. 一种产品，所述产品含有

(a) 权利要求 1-22 中任一项限定的化合物或其药物可接受的盐；

和

- 5 (b) 还原酶、抗体还原酶缀合物、大分子-还原酶缀合物或还原酶基因编码 DNA，供同时、独立或序贯用于治疗权利要求 25-28 中任一项限定的增殖性疾病。

生物还原性-活化前体药物

5 本发明涉及可用于治疗细胞增殖性疾病的化合物。更具体地讲，
本发明涉及一系列在低氧条件下被激活的化合物。

 常规癌症化疗中所用的许多药物对生长中的癌细胞有毒但缺乏
完全特异性。因此，其它正常组织也会受到影响，结果是出现的副
10 作用限制了可以给药的剂量。因此，使癌性肿瘤与化合物接触的治
疗有效性也受到限制。最新的研究表明蛋白激酶抑制剂等化合物的
有前景的临床活性，其作用是有细胞抑制作用。然而，这些化合物的
特异性并不完全，并且因其对正常组织的作用所引起的副作用也
限制了该疗法的有效性。需要更选择性靶向肿瘤的药物。

 许多实体瘤呈现低氧区(低氧张力)。肿瘤中心区的不适当血液供
15 应导致可能出现慢性或急性低氧。这种低氧代表了对辐射或常规化
疗有效治疗的挑战，因为低氧区通常对这些用药方式更耐受。然而，
已经表明，可以用肿瘤低氧靶向肿瘤供药物作用(Kennedy, Cancer Res.
1980, 40, 2356-2360)。应用肿瘤低氧区进行药物靶向的一种特殊的方法
20 是使前体药物在低氧张力条件下被选择性激活。最新的构思是，
细胞毒性化合物的活性可以被触发部分掩蔽，在低氧条件下，能介
导掩蔽细胞毒性化合物断裂成活性细胞毒性剂(Denny, Lancet Oncol
2000, 1, 25-9)。设法利用这一构思的化合物典型地由所连接的触发部
分组成，该触发部分常常通过接头部分与细胞毒性部分(效应部分)相
连接。

25 低氧也是类风湿性关节炎性关节的特征之一(Rothschild Semin
Arthritis Rheum 1982, 12, 11-31)。细胞增殖也是关节炎性关节的特征
之一。系统性抗增殖药(例如甲氧蝶呤)用于治疗类风湿性关节炎，但
因其副作用而受到限制。银屑病性病变的特征也是细胞增殖和低氧

(Dvorak Int Arch Allergy Immunol. 1995, 107, 233-5)。低氧驱动糖尿病性视网膜病的视网膜中以及年龄相关湿性黄斑变性的眼脉络膜中的内皮细胞增殖(Das, Prog Retin Eye Res 2003, 22, 721-48)。除了充分记载的实体瘤低氧之外, 白血病细胞增殖部位例如骨髓和脾脏也可能是低氧的(Jensen, Cell Prolif 2000, 33, 381-95)。

已经公开了许多低氧触发部分, 包括硝基苯、硝基萘、硝基咪唑、硝基咪喃、硝基噻吩、硝基吡咯、硝基吡唑、苯醌、萘醌、吲哚醌和叠氮苯(有关某些实例参见 Naylor, Mini Rev. Med. Chem. 2001 1, 17-29; Tercel, J. Med. Chem. 2001, 44, 3511-3522; 和 Damen, Bioorg. Med. Chem. 2002, 10, 71-77)。

本领域使用了许多效应部分, 包括氮芥、磷酰胺芥、紫杉烷、烯二炔(enediynes)和吲哚衍生物(有关某些实例参见 Naylor, 在上述引文中; 和 Papot, Curr. Med. Chem. Anti Cancer Agents 2002, 2, 155-185)。

通过连接基团与效应部分连接的低氧触发剂已有描述, 其中所述连接基团由碳酸酯或氨基甲酸酯组成(有关某些实例参见 Naylor 和 Papot, 在上述引文中)。在这些情况下, 预计由原始低氧驱动的断裂所形成的中间体碳酸或氨基甲酸会进一步断裂生成活性剂。

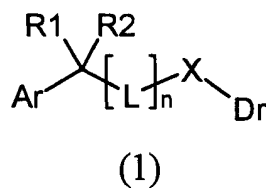
尽管关于化合物在低氧张力下选择性分解以释放抗癌药方面已做了大量工作, 但是这样的化合物还没有进入临床应用阶段。在开发这样的化合物时也遇到了许多问题。最常遇到的问题是前体药物对非生物还原性过程缺乏稳定性。例如 Sartorelli (J Med Chem 1986, 29, 84-89)描述了一系列 5-氟尿嘧啶前体药物, 该-氟尿嘧啶前体药物设计成在低氧条件下断裂得到 5-氟尿嘧啶, 但这些化合物尚未证明在这一方面是有用的, 这是由于这些化合物的化学不稳定性所致。Borch (J Med Chem 2000, 43, 3157-3167)描述了一系列萘醌类, 该萘醌类设计成在醌还原时释放磷酰胺芥, 但是这些化合物在细胞的细胞毒性测定法中是不稳定的, 并且通过不同于醌还原的机制释放活性剂。

同样, 据报道, Damen (在上述引文中)描述的碳酸酯连接的紫杉醇前体药物在细胞测定法中对于酶促水解也是不稳定的, 从而经非还原过程释放紫杉醇。Borch (J Med Chem 2001, 44, 74-77)也描述了一系列低氧活化硝基杂环亚磷酰胺, 这些化合物在体内是不稳定的, 表现出快速代谢, 随之消除, 其半寿期只有几分钟。Wilson (J Med Chem 2001, 44, 3511-3522)公开了一系列作为氮芥的生物还原性前体药物的硝基杂芳基季盐, 但结论是对于非特异性释放用作生物还原剂的氮芥, 这些化合物太不稳定。因此, 显示对非还原过程有改进的稳定的前体药物是一大进步。

另一个考虑是活性药物在低氧条件下的释放速度。为了有疗效, 生物还原性活化前体药物需要以适当的速度传递药物, 以对抗前体药物的清除和药物向实体瘤之外扩散。较本领域的那些更快断裂或通常存在于实体瘤的在氧张力下更有效断裂的前体药物将会是有利的。

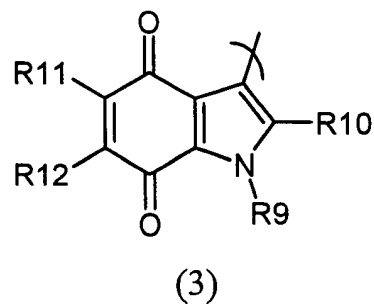
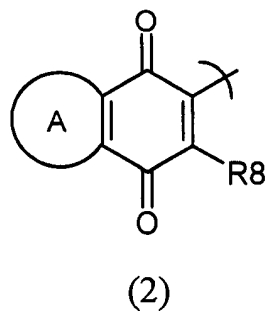
本发明的一个目的是提供生物还原性活化时分解释放细胞毒性剂或细胞抑制剂的前体药物。

因此, 按照本发明的一个方面, 我们提供一种下式(1)化合物或其药物可接受的盐:



其中:

- Ar 为带有至少一个硝基或叠氮基的取代芳基或杂芳基, 或者为下式(2)或(3)基团:



- 5
- R_1 和 R_2 可以相同或不同, 并且独立地为任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、芳基、 COR_3 , 或者与间插碳原子一起构成任选取代的杂环烷基环或碳环;
 - L 为 $-OC(O)-$ 或 $-OP(O)(OR_6)-$;
 - n 为 0 或 1;
 - X 为 O、S、 NR_7 或一个共价键;

10

 - R_3 为 OR_4 或 NR_4R_5 ;
 - R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 各自独立地为氢或任选取代的烷基, 或者当 R_3 为 NR_4R_5 时, R_4 和 R_5 能与间插氮原子结合在一起构成杂环烷基环;
 - R_8 为氢、烷氧基或二烷基氨基烷基;

15

 - R_9 为任选取代的烷基;
 - R_{10} 为氢、烷基、烷氧基或二烷基氨基烷基;
 - R_{11} 和 R_{12} 独立地为氢、烷基、烷氧基、硫代烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、吗啉代、哌啶子基、哌嗪子基或 1-氮丙啶基;

20

 - A 为任选取代的芳基环或杂芳基环; 和
 - Dr 为致使 DrXH 代表细胞毒性或细胞抑制性化合物的部分。

式(1)化合物的实例包括满足下列条件的那些化合物: 其中:

- 25
- Ar 为带有至少一个硝基或叠氮基的取代芳基或杂芳基, 或者为如上所限定的式(2)或(3)基团;

- R_1 和 R_2 可以相同或不同，并且独立地为任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、芳基、 COR_3 ，或者与间插碳原子一起构成任选取代的杂环烷基环或碳环；
- L 为 $-OC(O)-$ 或 $-OP(O)(OR_6)-$;
- 5 - n 为 0 或 1;
- X 为 O、S、 NR_7 或一个共价键；
- R_3 为 OR_4 或 NR_4R_5 ;
- R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 各自独立地为氢或烷基；
- R_8 为氢、烷氧基或二烷基氨基烷基；
- 10 - R_9 为任选取代的烷基；
- R_{10} 为氢、烷氧基或二烷基氨基烷基；
- R_{11} 和 R_{12} 独立地为氢、烷基、烷氧基、硫代烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或 1-氮丙啶基；
- A 为任选取代的芳基环或杂芳基环；和
- 15 - Dr 为致使 $DrXH$ 代表细胞毒性或细胞抑制性化合物的部分。

本文所用的术语“烷基”，单用或联用时是指含有 1-7 个、优选最多 4 个碳原子的直链或支链烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基和戊基。通常，烷基或部分含有 1-6

20 个碳原子的直链或支链烷基或部分，例如 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷基或部分。

本文所用的烷氧基是与氧原子连接的所述烷基。

本文所用的硫代烷氧基是与硫原子连接的所述烷基。

烯基可以是例如含有 2-7 个碳原子的烯属基团，例如乙烯基、正丙烯基、异丙烯基、正丁烯基、异丁烯基、仲丁烯基和叔丁烯基。

25 通常，烯基是 C_2-C_6 烯基，例如 C_2-C_4 烯基。通常，烯基仅含有一个双键。

本文所用的炔基是直链或支链炔基，典型的炔基是 C_2-C_6 ，例如 C_2-C_4 炔基，例如乙炔基、正丙炔基或正丁炔基。通常，炔基仅含有

一个三键。炔基可以是例如乙炔基、丙炔基或丁炔基。

烷基、烯基或炔基上可以存在的任选取代基包括一个或多个选自以下的取代基：卤素、氨基、一烷基氨基、二烷基氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、烷基磺酰基、芳基、杂芳基、酰氨基、烷氧基羰基氨基、烷酰基、酰氧基、羧基、硫酸酯基或磷酸酯基。烷基、烯基或炔基上可以存在的任选取代基的另一个实例是杂环烷基。优选烷基、烯基或炔基上的取代基选自卤素、氨基、一(C₁-C₄烷基)氨基、二(C₁-C₄烷基)氨基、羟基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷硫基或(C₁-C₄烷基)磺酰基。通常，烷基、烯基或炔基是未取代的或者被 1、2 或 3 个取代基取代。通常，烷基、烯基或炔基上可以存在的所述取代基本身是未取代的。更优选烷基、烯基或炔基是未取代的或者被 1、2 或 3 个卤原子取代。

术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

术语芳基是指未取代的苯基或者带有一个或多个、优选 1-3 个取代基的苯基，取代基的实例是卤素、任选取代的烷基、羟基、硝基、叠氮基、氰基、氨基和烷氧基。优选芳基是未取代的苯基或者被 1、2 或 3 个未取代的取代基取代的苯基，所述取代基选自卤素、C₁-C₆烷基、羟基、氨基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基和 C₁-C₄卤代烷氧基。更优选芳基是未取代的苯基或者被 1、2 或 3 个未取代的取代基取代的苯基，所述取代基选自卤素、C₁-C₂烷基、C₁-C₂卤代烷基、C₁-C₂烷氧基和 C₁-C₂卤代烷氧基取代基。

本文所用的卤代烷基或卤代烷氧基是被一个或多个所述卤原子取代的所述烷基或烷氧基。通常，卤代烷基或卤代烷氧基被 1、2 或 3 个所述卤原子取代。优选的卤代烷基和卤代烷氧基包括全卤代烷基和全卤代烷氧基，例如-CY₃和-OCY₃，其中 Y 为所述卤原子，例如氟或氯。特别优选的卤代烷基是-CF₃和-CCl₃。特别优选的卤代烷氧基是-OCF₃和-OCCl₃。

术语杂芳基在本文定义为含有 1-4 个杂原子(以任何组合)的单环

或双环芳基, 所述杂原子选自: N、S 或 O 原子。通常, 双环芳基是稠合的双环芳基。通常, 杂芳基为含有至少一个杂原子, 例如 1、2 或 3 个杂原子的 5-10 元环, 例如 5 元环或 6 元环, 所述杂原子选自 N、S 或 O 原子。杂芳基的实例包括吡啶基、嘧啶基、咪唑基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、三唑基、喹啉基和异喹啉基。杂芳基可以带有一个或多个、优选 1-3 个取代基, 取代基的实例为卤素、任选取代的烷基、羟基、硝基、叠氮基、氰基、氨基和烷氧基。优选杂芳基是未取代的杂芳基或被 1、2 或 3 个未取代的取代基取代的杂芳基, 所述取代基选自卤素、 C_1-C_6 烷基、羟基、氨基、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_1-C_4 烷氧基和 C_1-C_4 卤代烷氧基。更优选杂芳基是未取代的或者被 1、2 或 3 个未取代的取代基取代, 所述取代基选自卤素、 C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 卤代烷基、 C_1-C_2 烷氧基和 C_1-C_2 卤代烷氧基取代基。

通常, 杂环烷基环是非芳族、饱和或不饱和 C_{3-10} 碳环, 其中一个或多个、例如 1、2 或 3 个所述碳原子被选自 N、O 或 S 的杂原子置换。优选饱和杂环烷基。术语杂环烷基环包括含 3-6 个碳原子以及 1 个或 2 个氧原子、硫原子或氮原子的杂环烷基。所述基团的具体实例包括氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、吗啉基或硫代吗啉基。

杂环烷基环上可以存在的取代基包括一个或多个选自以下的基团: 任选取代的烷基、卤素、氧代、羟基、烷氧基、烷硫基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基磺酰基、氨基磺酰基、酰氨基、烷氧基羰基氨基、烷酰基、酰氧基、硫酸酯基、磷酸酯基和烷基磷酸酯基。优选杂环烷基环是未取代的杂环烷基或者被 1、2 或 3 个未取代的取代基取代的杂环烷基, 所述取代基选自卤素、 C_1-C_6 烷基、羟基、氨基、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_1-C_4 烷氧基和 C_1-C_4 卤代烷氧基。更优选杂

环烷基环是未取代的或者被 1、2 或 3 个未取代的取代基取代，所述取代基选自卤素、 C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 卤代烷基、 C_1-C_2 烷氧基和 C_1-C_2 卤代烷氧基取代基。

术语碳环是指含有 3-10 个碳原子的环状脂族基团，例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基。环状脂族基团是饱和的或是不饱和的。通常，环状脂族基团是饱和的。通常，碳环基含有 3-8 个、例如 3-6 个碳原子。碳环上可以存在的取代基包括一个或多个选自以下的基团：任选取代的烷基、卤素、氧代、羟基、烷氧基、烷硫基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基磺酰基、氨基磺酰基、酰氨基、烷氧基羰基氨基、烷酰基、酰氧基、硫酸酯基、磷酸酯基和烷基磷酸酯基。优选碳环基是未取代的杂芳基或者被 1、2 或 3 个未取代的取代基取代的杂芳基，所述取代基选自卤素、 C_1-C_6 烷基、羟基、氨基、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_1-C_4 烷氧基和 C_1-C_4 卤代烷氧基。更优选碳环基是未取代的或者被 1、2 或 3 个未取代的取代基取代，所述取代基选自卤素、 (C_1-C_2) 烷基、 (C_1-C_2) 卤代烷基、 C_1-C_2 烷氧基和 C_1-C_2 卤代烷氧基取代基。

用 DrXH 表示的细胞抑制性或细胞毒性化合物是已知的，或者可以用本领域技术人员已知的标准方法来确定。所述方法包括使用癌细胞系的细胞生长体外测定法。所述方法的实例包括 DNA 合成测定法例如胸苷掺入测定法、蛋白质染色测定法例如磺基罗丹明 B 测定法、活体染色测定法例如中性红测定法、染料还原测定法例如 MTT 测定法以及染料排除测定法例如锥虫蓝测定法。在一个或多个体外测定法中，合适的由 DrXH 表示的细胞毒性或细胞抑制性化合物抑制细胞生长至少 50%。因此，本领域技术人员可以确定式(1)中的基团 Dr。

通常，所述细胞毒性或细胞抑制性化合物的活性可以用下述步骤进行评价：

(a) 在 96 孔板中, 给补充 10%胎牛血清和非必需氨基酸的 Eagles 极限必需培养基按 10^3 细胞/孔接种 A549 细胞;

(b) 孵育 24 小时使细胞贴壁;

(c) 使细胞与试验化合物接触 6 小时, 然后再孵育 72 小时, 该试验化合物溶于 DMSO 中并用细胞培养基稀释; 和

(d) 评价各孔的活细胞数。

通常, 如下进行步骤(d): 向各孔中加入 MTS 四唑鎓化合物(Owen 试剂), 保持 4 小时, 然后用 96 孔板读板仪测量 490nm 的吸光度。

通常, 在上述测定中, 所述细胞毒性或细胞抑制性化合物显示活性的浓度低于 1mM。更通常, 所述细胞毒性或细胞抑制性化合物显示活性的浓度低于 250nM。

在细胞生长的一个或多个体外测定法中, 式(1)中基团 Dr 和 X 的更有用的基团是化合物 DrXH 在浓度低于 1mM 就有活性的那些基团。

依据标准方法确定, 式(1)中基团 Dr 和 X 的更有用的基团是化合物 DrXH 作为细胞毒性剂或细胞抑制剂比相应的式(1)化合物更有效的那些基团。

Dr 部分可以与 X 连接, 致使 DrXH 中的基团 XH 代表酚式羟基或醇式羟基、羧酸 OH 基团、巯基、苯胺基、烷基苯胺基、氨基或烷基氨基。

当 n 为 0 且 X 为一个共价键时, 由 X 表示的化合键在药物部分 Dr 中通常是与杂环氮原子连接的。

DrXH 的非限制性实例包括选自以下的化合物: 萘环类抗生素, 例如多柔比星和柔红霉素; 抗代谢药, 例如 5-氟尿嘧啶、6-巯基嘌呤、6-硫鸟嘌呤、阿糖胞苷、吉西他滨、卡培他滨、氟达拉滨、克拉屈滨、三甲曲沙和甲氨蝶呤; 拓扑异构酶抑制剂, 例如表鬼臼毒素衍生物, 例如依托泊苷和替尼泊苷, 或者例如喜树碱衍生物, 例如托泊替康和 SN38; 和有丝分裂抑制剂, 例如考布他汀衍生物, 例如考布他汀

A4、考布他汀 A1 和鬼臼毒素，长春花生物碱，例如长春碱、长春新碱和长春瑞滨，紫杉烷衍生物，例如紫杉醇和多西他赛，埃博霉素 (epothilone) 衍生物，例如埃博霉素 B、埃博霉素 D、脱氧埃博霉素 B 和 BMS 247550、多拉司他汀衍生物和 cryptophycin 衍生物。DrH 的非限制性实例也包括蛋白激酶抑制剂，例如蛋白酪氨酸激酶的苯胺基喹唑啉抑制剂，例如吉非替尼(gefitinib)、埃罗替尼(erlotinib)、ZD6474 和 AZD2171。DrH 的其它非限制性实例包括(6R)-5,6,7,8-四氢生物蝶呤拮抗剂。合适的蒽环类抗生素的另一个实例是 epirubicin。合适抗代谢药的另一个实例包括地西他滨(5-氮杂-2'-脱氧胞苷)、曲沙他滨(2'-脱氧-3'-氧杂胞苷)、5-氮杂胞苷、4'-硫阿糖胞苷、tezacitabine 和 clofarabine。

当 DrXH 表示 6-巯基嘌呤、6-硫鸟嘌呤或其类似物且 n 为 0 时，式(1)化合物中的基团 $Ar-CR_1R_2$ 可以在药物的 S(6)位常规连接，以便生成硫醚前体药物。

当 DrXH 表示胞嘧啶类似物例如阿糖胞苷、吉西他滨、卡培他滨、地西他滨(5-氮杂-2'-脱氧胞苷)、曲沙他滨(2'-脱氧-3'-氧杂胞苷)、5-氮杂胞苷、4'-硫阿糖胞苷或 tezacitabine 时，基团 $Ar-CR_1R_2C-(L)_n$ 可以在药物的 N⁴-位常规连接。

当 DrXH 表示腺苷类似物例如氟达拉滨、clofarabine 或克拉屈滨时，基团 $Ar-CR_1R_2-(L)_n$ 可以在药物的 N⁶-位常规连接。

当 DrXH 表示考布他汀类似物例如考布他汀 A4 或考布他汀 A1 时，基团 $Ar-CR_1R_2-(L)_n$ 可以在考布他汀 B-环上通过酚式氧常规连接。

当 DrXH 表示表鬼臼毒素衍生物例如依托泊苷和替尼泊苷时，基团 $Ar-CR_1R_2-(L)_n$ 可以在 4'-去甲基表鬼臼毒素的 4'-位常规连接，作为酚式醚。

当 DrXH 表示喜树碱类似物或高喜树碱类似物时，基团 $Ar-CR_1R_2-(L)_n$ 可以在喜树碱的 10-位在酚式氧或氮上常规连接。

当 DrXH 表示紫杉烷类似物时，基团 $Ar-CR_1R_2-(L)_n$ 可以通过 2'

羟基常规连接。

当 R_1 和 R_2 与它们所连接的碳一起构成杂环烷基环或碳环时，所述环通常是 3-10 元杂环烷基环或 C_{3-10} 碳环，所述环是未取代的或者被 1、2 或 3 个选自以下的未取代的取代基取代：卤素、 C_1-C_6 烷基、羟基、氨基、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_1-C_4 烷氧基和 C_1-C_4 卤代烷氧基。

5

更通常，当 R_1 和 R_2 与它们所连接的碳一起构成杂环烷基环或碳环时，所述环通常是 5-6 元杂环烷基环或 $C_{5,6}$ 碳环，所述环是未取代的或者被 1、2 或 3 个选自以下的未取代的取代基取代：卤素、 C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 卤代烷基、 C_1-C_2 烷氧基和 C_1-C_2 卤代烷氧基。

10

优选当 R_1 和 R_2 与它们所连接的碳一起构成杂环烷基环或碳环时，所述环是 5-6 元杂环烷基环，例如吡啶基环，所述环是未取代的或者被一个未取代的 C_1-C_2 烷基取代。

通常，当 R_1 和 R_2 与它们所连接的碳一起不构成杂环烷基环或碳环时， R_1 和 R_2 相同或不同，并且各自代表未取代的 C_1-C_6 烷基、未取代的 C_1-C_6 烯基、未取代的 C_1-C_6 炔基、 COR_3 基团或苯基，所述苯基是未取代的或者被 1、2 或 3 个选自以下的未取代的取代基取代：卤素、 C_1-C_6 烷基、羟基、氨基、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_1-C_4 烷氧基和 C_1-C_4 卤代烷氧基。

15

更通常，当 R_1 和 R_2 与它们所连接的碳一起不构成杂环烷基环或碳环时， R_1 和 R_2 相同或不同，并且各自代表未取代的 C_1-C_4 烷基、未取代的 C_1-C_4 烯基、未取代的 C_1-C_4 炔基、 COR_3 基团或苯基，所述苯基是未取代的或者被 1、2 或 3 个选自以下的未取代的取代基取代：卤素、 C_1-C_4 烷基、羟基、氨基、 C_1-C_2 卤代烷基、 C_1-C_2 烷氧基和 C_1-C_2 卤代烷氧基。

20

通常， R_3 为羟基、未取代的 C_1-C_4 烷氧基或 NR_4R_5 ，其中 R_4 和 R_5 相同或不同，并且各自代表羟基或未取代的 C_1-C_4 烷氧基，或者 R_4 和 R_5 与它们所连接的氮原子一起构成 3-10 元杂环烷基环，所述环是未取代的或者被 1、2 或 3 个选自以下的未取代的取代基取代：卤素、

25

C₁-C₆烷基、羟基、氨基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基和C₁-C₄卤代烷氧基。

优选R₃为羟基、未取代的C₁-C₂烷氧基或NR₄R₅，其中R₄和R₅相同或不同，并且各自代表氢或未取代的C₁-C₂烷基。

- 5 最优选当R₁和R₂与它们所连接的碳一起不构成杂环烷基环或碳环时，R₁和R₂相同或不同，并且各自代表未取代的C₁-C₂烷基或未取代的-CO₂-(C₁-C₂烷基)-基团。

通常，在式(1)化合物中，L为-OC(O)-或-OP(O)(OR₆)-，其中R₆为氢或未取代的C₁₋₆烷基。优选R₆为氢或未取代的C₁₋₄烷基。优选
10 L为-OC(O)-。

通常，在式(1)化合物中，X为O、S、一个共价键或NR₇，其中R₇为氢或未取代的C₁-C₆烷基，例如未取代的C₁-C₄烷基。X的优选实例为O、S和NH。式(1)化合物的一个特别有用的基团是n为0且X为O或S的那些基团。式(1)化合物的另一个有用的基团是n为1
15 且X为NH的那些基团。

通常，R₈为氢、未取代的C₁-C₄烷氧基或未取代的二(C₁-C₆烷基)氨基(C₁-C₆烷基)。更通常，R₈为氢或未取代的C₁-C₂烷氧基。

通常，R₉是未取代的C₁-C₆烷基，例如未取代的C₁-C₄烷基。

通常，R₁₀为氢、未取代的C₁₋₆烷基、未取代的C₁₋₄烷氧基或未取代的二(C₁-C₆烷基)氨基(C₁-C₆烷基)。更通常，R₁₀为氢、未取代的
20 C₁-C₄烷基或未取代的C₁-C₂烷氧基。

通常，R₁₁和R₁₂各自是未取代的取代基，所述取代基选自氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基、硫代(C₁-C₄)烷氧基、氨基、(C₁-C₆)烷基氨基、二(C₁-C₆)烷基氨基、吗啉代、哌啶子基、哌嗪子基和1-氮丙啶基取代基。更
25 通常，R₁₁和R₁₂各自选自氢、未取代的C₁₋₄烷基和未取代的C₁₋₂烷氧基。

A通常为苯基或者为5元或6元杂芳基环。通常，所述苯基或杂芳基环是未取代的或者被1、2或3个选自以下的未取代的取代基

取代：卤素、 C_1-C_4 烷基、羟基、氨基、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_1-C_4 烷氧基和 C_1-C_4 卤代烷氧基取代基。优选所述苯基或杂芳基环是未取代的或者被 1 或 2 个未取代的取代基取代，所述取代基选自卤素、 C_1-C_2 烷基和 C_1-C_2 卤代烷基。

- 5 通常，在式(1)化合物中，Ar 为带有至少一个硝基或叠氮基的取代芳基或 5-10 元杂芳基。优选 Ar 带有一个选自硝基或叠氮基和 0、1 或 2 个其它未取代的取代基的取代基，所述其它未取代的取代基选自：卤素、 C_1-C_6 烷基、羟基、氨基、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_1-C_4 烷氧基和 C_1-C_4 卤代烷氧基取代基。优选所述其它取代基选自卤素、未取代的 C_1-C_4 烷基、羟基和氨基取代基。通常，当 Ar 为带有至少一个硝基或叠氮基的取代芳基或 5-10 元杂芳基时，其为带有一个取代基的苯基或 5-6 元杂芳基，所述取代基选自硝基或叠氮基和 0、1 或 2 个所述其它取代基。更优选当 Ar 为带有至少一个硝基或叠氮基取代基的取代芳基或 5-10 元杂芳基时，所述基团仅带有一个取代基，所述取代基选自硝基或叠氮基。优选所述取代基是硝基。
- 10
- 15

通常，Ar 为仅被一个取代基取代的苯基或 5 元或 6 元杂芳基，例如咪唑基或噻吩基，所述取代基是硝基。Ar 的优选基团包括选自以下的未取代的基团：硝基苯基、硝基咪唑基、硝基噻吩基和硝基呋喃基。式(1)化合物的一个特别有用的基团是这样的基团：其中 Ar 为 5-硝基噻吩-2-基、5-硝基呋喃-2-基或 1-甲基-2-硝基咪唑-5-基。Ar 的优选实例包括 4-硝基苯基、1-甲基-2-硝基咪唑基-5-基和 5-硝基噻吩-2-基。

20

优选在式(1)化合物中，Dr 为这样的部分，致使 DrXH 为考布他汀 A4、依托泊苷、阿糖胞苷或 6-巯基嘌呤。

- 25 优选在式(1)化合物中，

- 或者(a) R_1 和 R_2 与它们所连接的碳一起构成 3-10 元杂环烷基环或 C_{3-10} 碳环，所述环是未取代的或者被 1、2 或 3 个选自以下的未取代的取代基取代：卤素、 C_1-C_6 烷基、羟基、氨基、 C_1-C_4 卤代烷基、

C_1-C_4 烷氧基和 C_1-C_4 卤代烷氧基; 或者(b) R_1 和 R_2 相同或不同, 并且各自代表未取代的 C_1-C_6 烷基、未取代的 C_1-C_6 烯基、未取代的 C_1-C_6 炔基、 COR_3 基团、苯基, 所述苯基是未取代的或者被 1、2 或 3 个选自以下的未取代的取代基取代: 卤素、 C_1-C_6 烷基、羟基、氨基、
5 C_1-C_4 卤代烷基、 C_1-C_4 烷氧基和 C_1-C_4 卤代烷氧基;

- R_3 为羟基、未取代的 C_1-C_4 烷氧基或 NR_4R_5 , 其中 R_4 和 R_5 相同或不同, 并且各自代表羟基或未取代的 C_1-C_4 烷氧基, 或者 R_4 和 R_5 与它们所连接的氮原子一起构成 3-10 元杂环烷基环, 所述环是未取代的或者被 1、2 或 3 个选自以下的未取代的取代基取代: 卤素、 C_1-C_6 烷基、羟基、氨基、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_1-C_4 烷氧基和 C_1-C_4 卤代烷
10 氧基;

- n 为 0 或 1, 其中当 n 为 1 时, L 为 $-OC(O)-$ 或 $-OP(O)(OR_6)-$;

- R_6 为氢或未取代的 C_1-6 烷基;

- X 为 O、S、一个共价键或 NR_7 ;

15 - R_7 为氢或未取代的 C_1-6 烷基;

- Ar 为带有一个取代基的取代芳基或 5-10 元杂芳基, 所述取代基选自硝基或叠氮基和 0、1 或 2 个其它未取代的取代基, 所述其它未取代的取代基选自卤素、 C_1-C_6 烷基、羟基、氨基、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_1-C_4 烷氧基和 C_1-C_4 卤代烷氧基取代基; 和

20 - Dr 为这样的部分, 致使 $DrXH$ 为蒎环类抗生素、抗代谢药、拓扑异构酶抑制剂、有丝分裂抑制剂、蛋白激酶抑制剂或(6R)-5,6,7,8-四氢生物蝶呤拮抗剂。

更优选在式(1)化合物中,

- 或者(a)当 R_1 和 R_2 与它们所连接的碳一起构成 5-6 元杂环烷基环时, 所述环是未取代的或者被一个未取代的 C_1-C_2 烷基取代; 或者
25 (b) R_1 和 R_2 相同或不同, 并且各自代表未取代的 C_1-C_2 烷基或未取代的 $-CO_2-(C_1-C_2)$ 基团;

- n 为 0 或 1, 其中当 n 为 1 时, L 为 $-OC(O)-$;

- X 为 O、S 或 NH;

- Ar 为 4-硝基苯基、1-甲基-2-硝基咪唑基-5-基或 5-硝基噻吩-2-基; 和

5 - Dr 为这样的部分, 致使 DrXH 为考布他汀 A4、依托泊苷、阿糖胞苷或 6-巯基嘌呤。

最优选所述式(1)化合物选自 1-(4-甲氧基-3-(2-(5-硝基噻吩-2-基)丙-2-基)氧基苯基-2-(3,4,5-三甲氧基)苯基-Z-乙烯、1-(4-甲氧基-3-(2-(4-硝基苯基)丙-2-基)氧基苯基-2-(3,4,5-三甲氧基)苯基-Z-乙烯、9-(7,8-二羟基-2-甲基-六氢-吡喃并[3,2-d][1,3]-二氧杂环己烯-6-基氧基)-5-{3,5-二甲氧基-4-[1-甲基-1-(4-硝基苯基)-乙氧基]-苯基}-5,8,8a,9-四氢-5aH-咪喃并[3',4':6,7]萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊二烯-6-酮、6-(2-(4-硝基苯基)丙-2-基硫基)-9H-嘌呤、1-(4-甲氧基-3-(1-甲基-4-(5-硝基噻吩-2-基)哌啶-4-基)氧基羰基氧基)苯基-2-(3,4,5-三甲氧基)苯基-Z-乙烯、1-(4-甲氧基-3-(2-(1-甲基-2-硝基咪唑-5-基)丙-2-基)氧基苯基-2-(3,4,5-三甲氧基)苯基-Z-乙烯、6-(2-(5-硝基噻吩-2-基)丙-2-基硫基)-9H-嘌呤、N⁴-(2-(5-硝基噻吩-2-基)丙-2-基)氧基羰基-1-β-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶、1-(3-(1-乙氧基羰基-1-(5-硝基噻吩-2-基)乙氧基)-4-甲氧基-苯基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-Z-乙烯和 N-(2-{3-[1-甲基-1-(5-硝基-噻吩-2-基)-乙氧基]-苯基}-乙基)-乙酰胺。

20 当式(1)化合物中的一个或多个官能团具有足够的碱性或酸性时, 生成盐是可能的。合适的盐包括药物可接受的盐, 例如酸加成盐, 包括盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、烷基磺酸盐、芳基磺酸盐、乙酸盐、苯甲酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、乳酸盐和酒石酸盐; 衍生自无机碱的盐, 包括
25 碱金属盐例如钠盐或钾盐、碱土金属盐例如镁盐或钙盐; 和衍生自有机胺的盐, 例如吗啉盐、哌啶盐或二甲胺盐。

本领域技术人员将会认识到, 式(1)化合物可以立体异构体和/或几何异构体存在, 因此, 本发明包括所有这些具有抗癌活性的异构

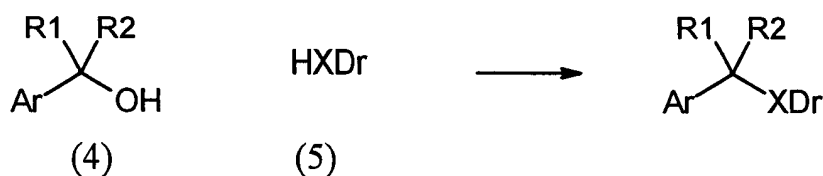
体及其混合物。

本发明的化合物的关键性和一致的特征是存在取代基 R_1 和 R_2 。尽管这并不构成对本发明的限制，但认为在该位置存在这两个取代基赋予所述化合物在空间/电子效应方面的优势。例如，由这两个取代基提供的空间体积增大可以稳定所述化合物抵抗因不是所需生物还原过程的化学或酶促过程而释放细胞毒性或细胞抑制药物部分。另一方面，不存在芳族基团的 α 氢原子防止在该位置上的氧化作用；该 α 位置上的氧化会导致在低氧区之外释放效应剂。另一方面，取代基 R_1 和 R_2 可以扩大在该位置上释放细胞毒性或细胞抑制部分的含氧量低的氧张力的范围，如果增加将细胞毒性或细胞抑制性化合物传递到实体瘤的话。

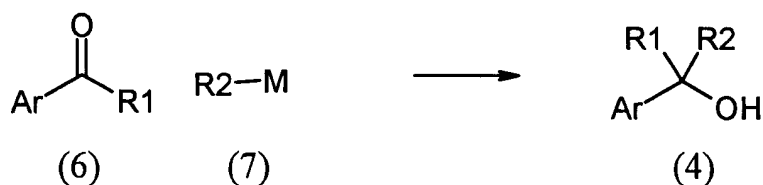
本发明的另一个目的是提供式(1)化合物的制备方法。

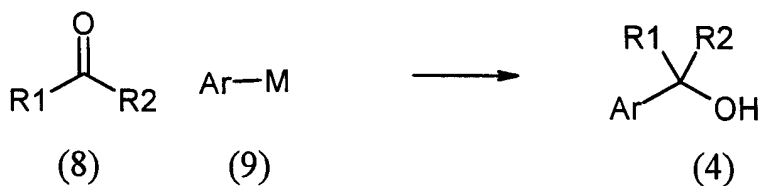
式(1)化合物可以按下文所述的许多方法进行制备，更准确地讲，可以按下文实施例给出的方法进行制备。在以下方法的描述中，符号 Ar、 R_1 、 R_2 、Dr、X、n、 R_7 和 R_8 当用于式中描述时，应理解为表示那些上面对于式(1)中所描述的基团，除非另有说明。在下文所描述的方案中，必要时可能需要使用保护基，其后在合成的最后阶段再将保护基除去。对于本领域技术人员来说，这些保护基的适当使用及其除去方法是显而易见的。

X 为 O 或 S 且 n 为 0 的式(1)化合物可以如下制备：在溶剂例如醚溶剂例如四氢呋喃、乙醚或二噁烷中，或者在溶剂例如芳烃例如苯或甲苯中，或者在溶剂例如非质子溶剂例如二甲基甲酰胺中，在磷例如三苯基磷或三正丁基磷存在下，以及在偶氮化合物例如偶氮二羧酸二乙酯、偶氮二羧酸二异丙酯或 1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶存在下，在约 0°C 至约溶剂回流温度下，常规在室温下，使式(4)的叔醇与式(5)的苯酚、苯硫酚、羧酸、硫代羧酸、醇或硫醇进行 Mitsunobu 反应。



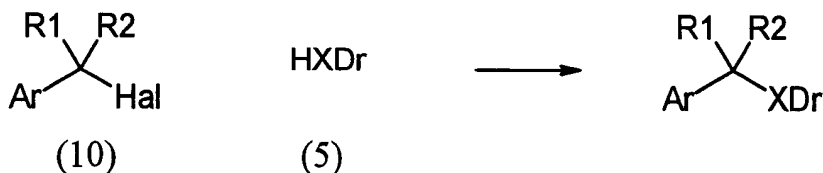
式(4)醇或者是已知的，或者可以通过本领域技术人员显而易见的标准方法来制备。所述方法包括：在溶剂例如醚溶剂例如四氢呋喃或乙醚中，或者在芳族溶剂例如苯或甲苯中，在约-78℃至约溶剂回流温度下，优选在约0℃至室温的温度下，用式(7)的有机金属化合物处理式(6)的酮，其中M表示金属、金属卤化物或二烷基金属，例如，Li、ZnBr、AlR₂、MgBr或MgI。所述方法也包括：在溶剂例如醚溶剂例如四氢呋喃或乙醚中，或者在芳族溶剂例如苯或甲苯中，在约-78℃至约溶剂回流温度下，优选在约0℃至室温的温度下，用式(9)的有机金属化合物处理式(8)的酮，其中M表示金属、金属卤化物或二烷基金属，例如，Li、ZnBr、MgBr或MgI或二烷基铝。当Ar为带有至少一个硝基的取代芳基或杂芳基时，所述方法也包括：在约-78℃和室温的温度下，用合适的硝化剂使合适的芳基底物芳族亲电硝化。合适的硝化剂是例如硝酸，其溶于溶剂例如酸酐例如乙酸酐中，或者溶于溶剂例如酸例如硫酸或乙酸中；四氟硼酸硝鎓，其溶于溶剂例如醚溶剂例如四氢呋喃或乙醚中，或者溶于溶剂例如乙腈或冰乙酸中，或者溶于溶剂例如氯化溶剂例如二氯甲烷中；或四氧化二氮，其溶于溶剂例如醚溶剂例如四氢呋喃或乙醚中，或者溶于溶剂例如乙腈或冰乙酸中，或者溶于溶剂例如氯化溶剂例如二氯甲烷中，或者溶于芳族溶剂例如苯或甲苯中。





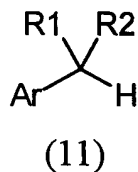
5 $n = 0$ 的式(1)化合物也可以如下制备：在溶剂例如非质子溶剂例如二甲基甲酰胺，或者在醚溶剂例如乙醚或四氢呋喃中，或者在酮溶剂例如丙酮中，在碱例如金属碳酸盐例如碳酸钾或碳酸银(I)或碱例如金属氢化物例如氢化钠或氢化钾存在下，在约 -78°C 至约溶剂回流温度下，优选在 0°C 和室温的温度下，用式(5)化合物处理式(10)的卤化物，其中 Hal 表示氯原子、溴原子或碘原子。

10



15 式(10)的卤化物或者是已知的，或者可以通过本领域技术人员显而易见的标准方法来制备。所述方法包括：在溶剂例如氯化溶剂例如二氯甲烷或四氯化碳中，在约 0°C 至约溶剂回流温度下，用卤化剂例如 N-溴代琥珀酰亚胺、N-氯代琥珀酰亚胺或溴，卤化式(11)化合物。

20



25 n 为 0 且 X 表示与 Dr 连接的羧基的氧原子的式(1)化合物可以如下制备：在溶剂例如氯化溶剂例如二氯甲烷或三氯甲烷中，在约 0°C 至溶剂回流温度下，常规在碱例如胺碱例如吡啶或三乙胺存在下，用式 $\text{DrC}(\text{O})\text{Cl}$ 的酰氯处理式(4)的醇。

Ar-CR₁R₂-O-C(O)Cl 的酰氯与硫醇 DrSH 反应。

通过采用标准方法，包括取代反应、官能团转化、成键反应和本领域已知的环化反应，也可以由其它式(1)化合物合成式(1)化合物。

上述方案的原料是市售的，或者可以采用标准技术合成。

- 5 由对映体纯原料或中间体或者用常规方法拆分最终产物，可以制备式(1)化合物的单一对映体，或者合适时制备式(1)化合物的非对映体。

- 本发明的化合物可以作为单一疗法给药或者与其它治疗联用。对于实体瘤的治疗，本发明化合物可以与放疗联用或者与其它抗肿瘤药联用，所述抗肿瘤药例如选自以下的那些抗肿瘤药：有丝分裂抑制剂，例如长春碱、长春新碱、长春瑞滨、紫杉醇和多西他赛；烷化剂，例如顺铂、卡铂、奥沙利铂、氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安和环磷酰胺；抗代谢药，例如 5-氟尿嘧啶、阿糖胞苷、吉西他滨、卡培他滨、甲氧蝶呤和羟基脲；嵌入剂，例如阿霉素和博来霉素；酶，例如天冬氨酸酶；拓扑异构酶抑制剂，例如依托泊苷、替尼泊苷、托泊替康和伊立替康；胸苷酸合酶抑制剂，例如雷替曲塞(raltitrexed)；生物反应调节剂，例如干扰素；抗体例如依决洛单抗(edrecolomab)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、倍伐单抗(bevacizumab)和西妥昔单抗；受体酪氨酸激酶抑制剂，例如吉非替尼、伊马替尼和埃罗替尼；和抗激素药，例如他莫昔芬。所述联合疗法可包括同时或序贯使用治疗的各组分。
- 10
15
20

- 对于疾病的预防和治疗，本发明的化合物可以作为根据计划给药途径和标准药物实践所选出的药物组合物给药。所述药物组合物可以采取适合于口服、口腔含化、鼻腔、局部、直肠或胃肠外形式给药，并且可以以常规方式、采用常规赋形剂来制备。例如，对于口服给药，所述药物组合物可以采取片剂或胶囊剂形式。口服给药用组合物也可为锭剂、水性或油性混悬剂、分散粉剂或颗粒剂形式。对于鼻腔给药或吸入给药，所述化合物可以作为粉剂或溶液剂常规
- 25

给药。局部给药可以是软膏剂或乳膏剂，直肠给药可以是栓剂。对于胃肠外注射(包括静脉内、皮下、肌内、血管内或输注)，所述组合物可以采取例如无菌的溶液剂、混悬剂或乳剂形式。本发明的化合物也可以作为栓剂给药。

5 预防或治疗具体病症所需的本发明化合物的剂量可以变动，这将取决于所选的化合物、给药途径、病症的形式和严重程度、所述化合物是单用还是与其它药物联用。因此，准确剂量将由主治医师决定，但是，一般而言，日剂量范围可以是 0.001-100mg/kg，优选 0.1-10mg/kg。通常，日剂量水平为 0.05mg-2g，例如 5 mg-1g。

10 因此，本发明提供一种药物组合物，所述组合物包含式(1)化合物或其药物可接受的盐，以及药物可接受的载体或稀释剂。

 本发明的再一特征是式(1)化合物或其药物可接受的盐或溶剂合物，其用作药物。具体地说，本发明提供式(1)化合物或其药物可接受的盐，其用于治疗人或动物体。

15 本发明的化合物治疗性用于治疗、预防、缓解增殖性疾病或者降低所述疾病的发病率。通常，所述增殖性疾病是低氧性疾病。低氧性疾病通常是在低氧环境下存在患病细胞的疾病。可以进行治疗、预防、缓解的疾病或者可以降低其发病率的疾病包括癌症、类风湿性关节炎、银屑病性病变、糖尿病性视网膜病或年龄相关湿性黄斑变性。

20 通常，所述疾病是癌症。优选所述癌症是低氧性癌症。低氧性癌症自然是癌性细胞处于低氧环境的癌症。最优选所述癌症是实体瘤或白血病。通常，所述白血病是涉及脾脏和骨髓的白血病。

 按照本发明的再一方面，提供式(1)化合物或其药物可接受的盐
25 或溶剂合物在制备用于治疗罹患以下疾病的温血动物例如人的药物中的用途：增殖性疾病，例如癌症。具体地说，本发明提供式(1)化合物或其药物可接受的盐在制备用于治疗人或动物体、预防或治疗所述增殖性疾病的药物中的用途。

按照本发明的再一方面，提供式(1)化合物或其药物可接受的盐或溶剂合物，其用于人或动物体的治疗方法。具体地说，本发明提供缓解患者的增殖性疾病或降低所述疾病的发病率的方法，所述方法包括给予所述患者有效量的式(1)化合物或其药物可接受的盐。

5 许多酶都能够还原芳基硝基和杂芳基硝基。因此，增加实体瘤内这些酶活性的策略可以进一步增加依赖于硝基还原的前体药物的活性。同样，许多酶都能够还原醌和吲哚醌，因此，同样的策略也可以增加需要被醌还原活化药物的有效性。这些策略包括将这些酶与肿瘤靶向抗体连接在一起，将该酶抗体缀合物给予带有实体瘤的
10 宿主，于是，在所述缀合物定位到肿瘤后，就给予了前体药物。该方法称为抗体定向的酶前体药物疗法(ADEPT)。或者，可以选择性给予编码酶的基因和/或使该基因在肿瘤内选择性表达，然后给予前体药物。该方法称为基因定向的酶前体药物疗法(GDEPT)。当基因通过病毒载体传递时，该方法有时也称为病毒定向的酶前体药物疗法
15 (VDEPT)。

Anlezark 公开了硝基还原酶及其在 ADEPT 策略中的应用。也公开了用于该策略的前体药物(US5633158 和 US5977065)。在 WO 00 047725 中，Anlezark 提供了硝基还原酶的其他公开内容及其在 GDEPT 策略中的应用。Denny (WO 00 064864)公开了用于 GDEPT 策略的硝
20 基芳基和硝基杂芳基前体药物。醌-还原酶在 ADEPT、GDEPT 和 MDEPT (大分子定向的酶前体药物疗法)中的应用在以下文献中有论述：Skelly 等, *Mini Rev Med Chem.* 2001, *1*, 293-306。

因此，本发明的再一个目的是提供式(1)化合物与还原酶、抗体-还原酶缀合物、大分子-还原酶缀合物或还原酶基因编码 DNA 联合
25 用于人体的治疗方法中的用途。因此，本发明提供一种缓解患者的所述增殖性疾病或降低所述疾病发病率的方法，所述方法包括给予所述患者有效量的

(a) 式(1)化合物或其药物可接受的盐；和

(b) 还原酶、抗体还原酶缀合物、大分子-还原酶缀合物或还原酶基因编码 DNA。

此外, 本发明提供一种产品, 所述产品含有

(a) 式(1)化合物或其药物可接受的盐; 和

5 (b) 还原酶、抗体还原酶缀合物、大分子-还原酶缀合物或还原酶基因编码 DNA,

供同时、独立或序贯用于治疗增殖性疾病。

可以通过采用下面给出的一种或多种方法, 对本发明化合物在低氧条件下选择性释放细胞毒性剂或细胞抑制剂的能力进行评价:

10

辐射分解

在实体瘤的低氧环境下, 前体药物可以被在正常组织的常氧环境下受到抑制的单电子过程还原。辐射分解证明生物还原性-活化前体药物在单电子还原后释放活性药物的能力。将化合物溶于异丙醇/水混合物(50:50)中, 其浓度为 50 μ M 或以下。将气密注射器中的溶液用氧化亚氮饱和, 然后用 ^{60}Co 源以 3.9Gy/min 的剂量速率照射(依据 Fricke 剂量测定法确定: H. Fricke 和 E.J. Hart, "Chemical Dosimetry", Radiation Dosimetry, 第 2 卷(F.H. Attrib 和 W.C. Roesch 编著), 第 167-239 页, Academic Press New York, 1966)。通过 HPLC 分析溶液中所释放的药物。在该项测定中用所选实施例化合物所获得的辐射化学产率见下表 1。

15

20

表 1. 稳态辐射分解的辐射化学产率

实施例化合物编号	所释放的药物	G ($\mu\text{moles}\cdot\text{J}^{-1}$)
1	考布他汀 A4	0.36
2	考布他汀 A4	0.16
4	6-巯基嘌呤	0.44
5	考布他汀 A4	0.46
6	考布他汀 A4	0.07
8	阿糖胞苷	0.38
9	考布他汀 A4	0.50

用细胞色素 p450 还原酶释放药物

细胞色素 p450 还原酶在人体肿瘤以及在许多正常组织中广泛表达，并且是可以催化生物还原的许多酶之一。该项测定说明前体药物在低氧条件下被细胞色素 p450 选择性催化而释放活性药物的能力。将化合物溶于 DMSO 中至浓度为 $625\mu\text{M}$ ，然后将 $20\mu\text{L}$ 加入到 $50\text{ mmol}/\text{dm}^3$ 磷酸钾缓冲液 pH 7.4 (2.4mL)、NADPH ($20\mu\text{L}$ 10mM 溶液)和 $60\mu\text{L}$ SupersomalTM p450 还原酶(Gentest; 产品目录号 P244)的混合物中，于 37°C 孵育。为了在氮气下做实验，将混合物用氮气脱气 20 分钟，然后加入化合物，在孵育期间通入过量氮气。按常规间隔取样，加入到等体积的乙腈溶液中，然后混合，以 $14,300\text{ RPM}$ 离心 2 分钟，最后用 HPLC 分析产物。在这个实验中，实施例 1 化合物在氮气下以 $710\text{ pmol}/\text{min}/\text{mg}$ 蛋白的速率生成考布他汀 A4，而在空气下仅以 $110\text{ pmol}/\text{min}/\text{mg}$ 蛋白的速率生成考布他汀 A4。

肿瘤匀浆物中的代谢

在该项测定中，在低氧条件下，在肿瘤匀浆物存在下，有用的生物还原性前体药物可以显示选择性释放活性药物。将刚刚切下的 CaNT 肿瘤(约 0.5-1g)在 15 ml 冰冷的 $50\text{ mmol}/\text{dm}^3$ 磷酸钾缓冲液 pH

7.4 中匀浆。匀浆物以 1000 RPM 离心 10 分钟，上清液放在冰上保存。将 0.5 ml 肿瘤匀浆物(~ 3 mg 蛋白，据 Bradford 测定测得)与 100 $\mu\text{mol}/\text{dm}^3$ NADPH 一起在 50 mmol/dm^3 磷酸钾缓冲液 pH 7.4 中于 37 $^\circ\text{C}$ 孵育，让 5 $\mu\text{mol}/\text{dm}^3$ 前体药物在空气和 N_2 下进行代谢。按常规间隔取样(60 μl)，加入到等体积的乙腈中，然后混合，以 14,300 RPM 离心 2 分钟，最后通过 HPLC 分析产物。在这个实验中，实施例 1 化合物在氮气下以 120 $\text{pmol}/\text{min}/\text{mg}$ 蛋白的速率生成考布他汀 A4，而在空气下仅以 8 $\text{pmol}/\text{min}/\text{mg}$ 蛋白的速率生成布他汀 A4。

10 细胞的细胞毒性

在本发明的一个优选的实施方案中，式(1)化合物作为细胞毒性剂或细胞抑制剂低于在低氧条件释放的相应式 DrXH 细胞毒性或细胞抑制性化合物的有效性。例如，通过应用该项测定，可以对式(1)化合物和式 DrXH 化合物的细胞毒性或细胞抑制特性进行评价。在增殖或细胞毒性测定法中，使用 Celltiter 96[®] Aqueous 单溶液细胞增殖测定试剂盒(Promega Corporation, USA)，这是一种用于测定活细胞数的比色法。在该项测定中，MTS 四唑𨾏化合物(Owen 试剂)可被活细胞生物还原成甲臆有色产物，甲臆有色产物在组织培养基中是可溶的，并且可以通过用 96 孔板读板仪记录 490 nm 的吸光度进行测定。在 96 孔板中，将 A549 细胞按 10^3 细胞/孔接种到补充 10%胎牛血清和非必需氨基酸的 Eagles 极限必需培养基中，让其贴壁 24 小时。将化合物溶于 DMSO 中，用细胞培养基稀释，然后加入。使细胞与试验化合物(0-2 $\mu\text{mol}/\text{dm}^3$)接触 6 小时，然后再孵育 72 小时。向各孔中加入 MTS 试剂，保持 4 小时，然后用 96 孔板读板仪测出 490 nm 的吸光度。在该项测定中，实施例 1 化合物在浓度高达 2 μM 时还没有活性，而考布他汀 A4 在浓度约为 250nM 时就使细胞数降至对照的 50%。

肝匀浆物中的代谢

例如，通过应用该项测定，可以对化合物的代谢稳定性和药物通过有氧肝脏的不利释放进行评价。将刚刚切下的小鼠肝(约1g)在15 ml 冰冷的 50 mmol/dm³ 磷酸钾缓冲液 pH 7.4 中匀浆。匀浆物以 1000 RPM 离心 10 分钟，上清液放在冰上保存。将 0.5 ml 肝匀浆物(~4 mg 蛋白，据 Bradford 测定测得)与 100 μmol/dm³ NADPH 一起在 50 mmol/dm³ 磷酸钾缓冲液 pH 7.4 中于 37°C 孵育，让 5 μmol/dm³ 前体药物在空气下进行代谢。按常规间隔取样(60 μl)，加入到等体积的乙腈中，然后混合，以 14,300 RPM 离心 2 分钟，最后通过 HPLC 分析产物。在这个实验中，实施例 1 化合物仅以 3 pmol/min/mg 蛋白的速率生成考布他汀 A4。相比之下，相应的化合物 1-(4-甲氧基-3-(5-硝基噻吩-2-基)甲氧基)苯基-2-(3,4,5-三甲氧基)苯基-Z-乙烯(缺乏本发明的关键性特征)以 20 pmol/min/mg 蛋白的较高速率生成考布他汀。

本发明以下面的非限制性实施例为例加以说明，除非另有说明：

DMF 表示二甲基甲酰胺

THF 表示四氢呋喃

MeOH 表示甲醇

EtOAc 表示乙酸乙酯

DCM 表示二氯甲烷

TLC 表示薄层色谱法

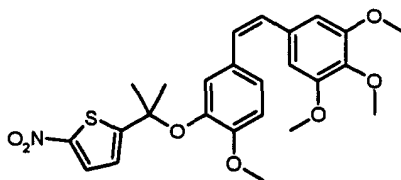
MeCN 表示乙腈

TFA 表示三氟乙酸

LC-RT 表示高效液相色谱法给出的保留时间，使用 Waters Integrity 系统，用质谱法和电子轰击电离，色谱法采用 Hichrom RPB 柱(100 x 3.2 mm)，使用不同的溶剂梯度 A: 10%乙腈、水，或 B: 5% 乙腈、0.1% TFA，C: 乙腈；流速为 0.5 ml/min。

实施例 1

1-(4-甲氧基-3-(2-(5-硝基噻吩-2-基)丙-2-基)氧基苯基-2-(3,4,5-三甲氧基)苯基)-Z-乙烯



5

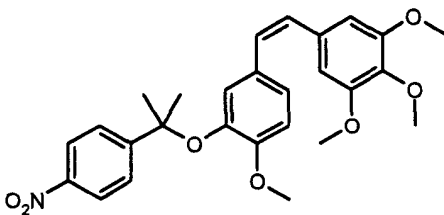
将 1-甲基-1-(5-硝基噻吩-2-基)乙醇(200 mg, 1.07 mmol)与考布他汀 A4 (320 mg, 1 mmol)和 1,1-(偶氮二羰基)二哌啉(ADDP, 250 mg, 1 mmol)一起溶于苯(2.5 ml)中, 并将所得溶液保持在氩气下并搅拌。然后在氩气下, 通过注射器加入三丁基膦(200 mg, 1 mmol, 溶于苯(0.5 ml))。将溶液于 20℃ 搅拌 24 小时, 然后用 EtOAc/水(100 ml)分配, 有机层用盐水(50 ml)洗涤, 干燥(MgSO₄)并蒸发。残余物先用快速硅胶色谱法纯化(33% EtOAc/己烷), 然后用第二硅胶柱纯化(DCM), 得到浅黄色油状物(150 mg, 31%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 5 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 5 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.475 (d, J = 5 Hz, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.60 (s, 3H) ppm。MS (m/z, %) 485 (M⁺, 4.3%), 316 (100%), 301 (56%)。LC-RT 4.34 分钟(100% MeCN)。

15

20

实施例 2

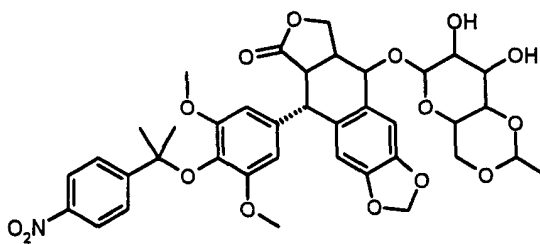
1-(4-甲氧基-3-(2-(4-硝基苯基)丙-2-基)氧基苯基-2-(3,4,5-三甲氧基)苯基)-Z-乙烯



将氢氧化钠(9 mg, 0.22 mmol)加入到考布他汀 A4 (60 mg, 0.19 mmol) 的 DMF (0.2mL)溶液中。向其中加入 2-溴-2-(4-硝基)苯基丙烷(54 mg, 0.22 mmol)的 DMF (0.2 mL)溶液, 然后反应物搅拌 72 小时。使反应混合物分配(EtOAc 和盐水), 萃取水相(EtOAc), 合并有机相, 然后干燥(MgSO₄)并蒸发。用制备型 TLC 纯化, 使用 10% EtOAc/己烷作为溶剂, 得到蜡状产物(8 mg, 9%); TLC R_f=0.15, 10% EtOAc/己烷; LC-RT 4.14 分钟(100% MeCN)。MS (m/z, %) 479 (M⁺, 15%), 316 (100%), 301 (66%), 163 (15%), 149 (9%), 133 (40%)。¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (2H, s, ArH), 7.33 (1H, s, ArH), 7.04 (1H, dd, J=8.3, 1.9, ArH), 6.87 (2H, m, 2 x ArH), 6.41 (2H, s, CH=CH, 2 x ArH), 6.33 (3H, m, CH=CH, ArH), 3.95 (3H, s, OCH₃), 3.89 (3H, s, OCH₃), 3.76 (6H, s, 2 x OCH₃), 1.71 (6H, s, 2 x CH₃) ppm。

实施例 3

9-(7,8-二羟基-2-甲基-六氢-吡喃并[3,2-d][1,3]-二氧杂环己烯-6-基氧基)-5-(3,5-二甲氧基-4-[1-甲基-1-(4-硝基苯基)-乙氧基]-苯基)-5,8,8a,9-四氢-5aH-咪喃并[3',4':6,7]萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊二烯-6-酮



20

将氢氧化钠(40 mg, 0.84 mmol)加入到依托泊苷(144 mg, 0.56 mmol)、2-溴-2-(4-硝基)苯基丙烷(204 mg, 0.84 mmol)在 DMF (0.5 mL)的混合物中, 反应物搅拌 72 小时。使反应混合物分配(EtOAc 和盐水), 萃取水相(EtOAc), 合并有机相, 然后干燥(MgSO₄)并蒸发。用制备型 TLC 纯化, 使用 EtOAc 作为溶剂, 然后用制备型 HPLC 纯化, 得到蜡状产物(8 mg, 2%); TLC R_f=0.7, EtOAc. LC-RT 6.29 分钟(TFA

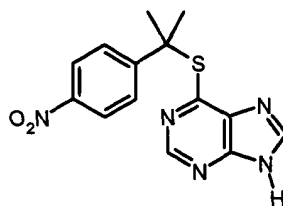
25

50-100%)。MS (m/z, %) 663 (1%), 401 (1%), 398 (1%), 382 (5%), 353 (1%), 324 (3%), 163 (100%), 150 (20%), 133 (80%)。¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (2H, d, J=7.0, ArH), 7.91 (2H, d, J=7.0, ArH), 6.84 (1H, s, ArH), 6.56 (1H, s, ArH), 6.47 (1H, s, ArH), 6.41 (1H, s, ArH), 6.03 (1H, d, J=1.3, OCH₂O), 6.02 (1H, d, J=1.3, OCH₂O), 5.00 (1H, d, J=3.0, OCHO), 4.79 (1H, q, J=4.8, OCHO), 4.59 (2H, m, ArCHAr, ArCHCH), 4.27 (1H, d, J=4.8, OCH), 4.22 (1H, dd, J=4.8, OCH), 3.97 (1H, d, J=7.6,), 3.71 (6H, s, OCH₃), 3.63 (2H, t, J=10.2, CO₂CHH), 3.54 (1H, t, J=7.9, CHOH), 3.39 (1H, t, J=9.3, CHOH), 3.22 (2H, m, OCH, ArCHCH), 3.02 (1H, m, CH), 2.81 (1H, bs, OH), 2.69 (1H, bs, OH), 1.72 (3H, s, CH₃), 1.70 (3H, s, CH₃), 1.42 (3H, d, J=5.0, CH₃) ppm.

实施例 4

6-(2-(4-硝基苯基)丙-2-基硫基)-9H-嘌呤

15



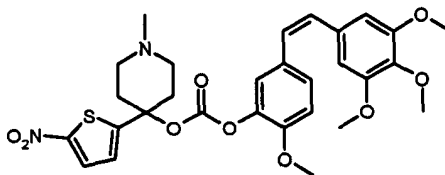
将氢化钠(80 mg, 1.96 mmol)加入到 6-巯基嘌呤(308 mg, 1.88 mmol)的 DMF (2 mL)溶液中。向其中加入 2-溴-2-(4-硝基)苯基丙烷(400 mg, 0.98 mmol)的 DMF (2 mL)溶液, 反应物搅拌 24 小时。使反应混合物分配(EtOAc 和盐水), 萃取水相(EtOAc), 合并有机相, 然后洗涤(水, 然后盐水), 干燥(MgSO₄)并蒸发。用快速色谱法纯化, 先用 50%和 75% EtOAc/己烷洗脱, 然后用 100% EtOAc 洗脱, 得到松散的白色固体(101 mg, 33%); TLC R_f=0.48, EtOAc; mp 206-208°C; LC-RT 4.2 分钟(TFA 50-100%)。MS (m/z, %) 315 (M⁺, 8%), 163 (40%), 152 (100%), 133 (25%), 125 (20%)。¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (1H, s, N=CH), 8.27 (1H, s, N=CH), 8.18 (2H, d, J=7.0, ArH), 7.92 (1H,

25

d, $J=7.0$, ArH), 2.16 (6H, s, 2 x CH₃) ppm.

实施例 5

5 1-(4-甲氧基-3-(1-甲基-4-(5-硝基噻吩-2-基)哌啶-4-基)氧基羰基氧基)苯基-2-(3,4,5-三甲氧基)苯基-Z-乙烯



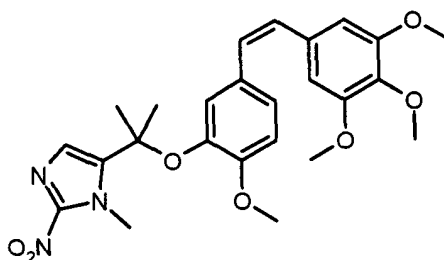
在 0°C, 将光气(0.1 mL, 0.20 mmol, 20%的甲苯溶液)加入到 DCM
 10 (0.5 mL)溶液中。向其中加入考布他汀 A4 (56 mg, 0.18 mmol)的 DCM
 (0.5 mL)溶液, 1 小时后再加入三乙胺(28 μ L, 0.20 mmol)。6 小时后,
 将反应混合物滴加到冷的(0°C) 4-羟基-1-甲基-4-(5-硝基噻吩-2-基)哌
 啶(44 mg, 0.18 mmol)、吡啶(15 μ L, 0.18 mmol)、DCM (1 mL)和 DMF (1
 15 mL)溶液中。使反应混合物达到环境温度, 再搅拌 2 小时。使褐色溶
 液分配(EtOAc, 盐水), 萃取水相(EtOAc), 洗涤有机相(H₂O, 盐水),
 干燥(MgSO₄)并真空浓缩。用快速色谱法纯化, 依次用 50% EtOAc/
 己烷、100% EtOAc、50% MeOH/EtOAc 洗脱, 得到所需产物(39 mg,
 37%,橙褐色蜡状物)。R_f=0.34 (50% MeOH/EtOAc); ¹H NMR (500MHz,
 CDCl₃) δ 7.87 (d, 1H, $J=5.0$ Hz, Ar-H), 7.18 (d, 1H, $J=5.0$ Hz, Ar-H), 7.12
 20 (s, 1H, Ar-H), 7.10 (s, 1H, $J=5.0$ Hz, Ar-H), 6.88 (d, 1H, $J=5.0$ Hz, CH),
 6.53 (s, 2H, Ar-H), 6.50 (d, 2H, $J=5.0$ Hz, Ar-H, CH), 3.87 (s, 3H, O-CH₃),
 3.82 (s, 3H, O-CH₃), 3.74 (s, 6H, O-CH₃), 2.82 (bd, 2H, $J=15.0$ Hz, CH₂),
 2.68 (bd, 2H, $J=15.0$ Hz, CH₂), 2.52 (bt, 2H, $J=10.0$ Hz, CH₂), 2.42 (s, 2H,
 N-CH₃), 2.25 (bt, 2H, $J=10.0$ Hz, CH₂) ppm; LC-RT 5.14 分钟(TFA 50-
 25 100%); MS (m/z, %) 584 (M⁺, 1%), 316 (33%), 301 (40%), 225 (100%)。

在上述制备中用作原料的 4-羟基-1-甲基-4-(5-硝基咪吩-2-基)-哌啶如下制备:

在-78℃, 将正丁基锂(14 mL, 22.4 mmol)加入到 *N,N*-二异丙基胺(2.26 g, 22.4 mmol)的 THF (80 mL)溶液中。5 分钟后滴加 2-硝基咪吩(2.47 g, 19.18 mmol)的 THF (10 mL)溶液。再过 5 分钟后, 加入 1-甲基-哌啶-4-酮(2.53 g, 22.4 mmol)的 THF (10 mL)溶液, 反应混合物再搅拌 1 小时。用饱和 NH_4Cl (水溶液)和浓盐酸(2 mL)猝灭反应物, 然后使其达到环境温度。使反应混合物分配(EtOAc, H_2O), 萃取水相(EtOAc), 中和(饱和 NaHCO_3 (水溶液)), 然后反萃取(EtOAc)。然后洗涤有机相(H_2O , 盐水), 干燥(MgSO_4)并真空浓缩至褐色油状物。用快速色谱法纯化, 依次用 EtOAc、50% MeOH/EtOAc 和 100% MeOH 洗脱, 得到所需产物(572 mg, 12%, 奶油样褐色固体), mp 156-157℃; ^1H NMR (60MHz, CDCl_3) δ 7.81 (d, 1H, $J=4.2\text{Hz}$, Ar-H), 6.91 (d, 1H, $J=4.2\text{Hz}$, Ar-H), 2.68 (s, 3H, N- CH_3), 2.33-1.94 (m, 8H, CH_2) ppm; LC-RT 2.97 分钟(TFA 20-50%); MS (m/z, %) 242 (M^+ , 100%), 224 (50%), 197 (29%)。

实施例 6

1-(4-甲氧基-3-(2-(1-甲基-2-硝基咪唑-5-基)丙-2-基)氧基苯基-2-(3,4,5-三甲氧基)苯基-*Z*-乙烯

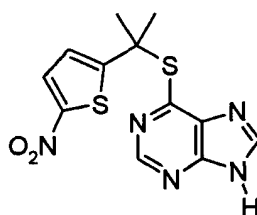


将 5-(1-羟基-1-甲基乙基)-1-甲基-2-硝基-1H-咪唑(10 mg, 0.054 mmol)与三苯基膦(42 mg, 0.16 mmol)和考布他汀 A4 (51 mg, 0.16

mmol)一起溶于 THF (1.5 mL)中。然后加入偶氮二羧酸二乙酯(28 mg, 0.16 mmol), 将溶液在室温下搅拌 18 小时。再加入适量的 5-(1-羟基-1-甲基乙基)-1-甲基-2-硝基-1H-咪唑(10 mg, 0.054 mmol), 再过 18 小时后, 将溶液直接上样到硅胶柱上并用 25% EtOAc/己烷洗脱, 得到标题化合物(30 mg, 15%, 黄色树脂状物)。LC-RT 6.55 分钟(TFA 50-100%); MS (m/z, %) 484 (M⁺, 6%), 438 (6%), 317 (100%), 302 (54%), 170 (16%)。¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (1H, s, HarH), 7.03 (1H, dd, J=8.5, 2.0, ArH), 6.86 (2H, t, J=4.8, ArH), 6.49 (4H, m, CH=CH, 2 x ArH), 3.91 (3H, s, OCH₃), 3.81 (3H, s, OCH₃), 3.77 (6H, s, 2 x OCH₃), 3.70 (3H, s, NCH₃), 1.68 (6H, s, 2 x CH₃) ppm。

实施例 7

6-(2-(5-硝基噻吩-2-基)丙-2-基硫基)-9H-嘌呤



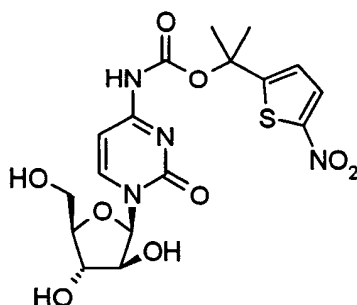
15

将氢氧化钠(16mg, 0.40mmol)加入到 6-巯基嘌呤水合物(34mg, 0.20mmol)的 DMF (1mL)溶液中, 反应物搅拌 2 小时。用 Pasteur 移液管将反应混合物加到 2-氯-2-(5-硝基噻吩-2-基)丙烷和 DMF (1mL)溶液中。2 小时后, 使混合物分配(乙酸乙酯和盐水), 萃取水相(乙酸乙酯), 合并有机相, 洗涤(水, 然后盐水), 然后吸附到真空快速硅胶上。用快速色谱法纯化, 依次用 DCM、2%甲醇/DCM 洗脱, 得到黄色油状物(25mg, 40%); TLC R_f=0.3, 10%甲醇/DCM。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.62 (1H, s, N=CH), 8.16 (1H, s, N=CH), 7.78 (1H, d, J=5.0, ArH), 7.17 (1H, d, J=5.0, ArH), 2.19 (6H, s, 2 x CH₃) ppm。

25

实施例 8

N⁴-(2-(5-硝基噻吩-2-基)丙-2-基)氧基羰基-1-β-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶



5

将碳酸钾(2mg, 0.01mmol)加入到 N⁴-(2-(5-硝基噻吩-2-基)丙-2-基)氧基羰基-1-β-D-三乙酰氧基阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶(50mg, 0.05mmol)的 THF (0.13mL)和甲醇(0.13mL)溶液中。反应物搅拌 12 小时, 然后通过快速硅胶垫过滤; 垫子用甲醇洗涤, 滤液蒸发。用快速色谱法纯化, 用乙酸乙酯洗脱, 然后连续地用 2%、5%、15%和 20%甲醇/乙酸乙酯洗脱, 得到标题化合物(16mg, 67%, 蜡状白色固体); TLC R_f=0.5, 10%甲醇/乙酸乙酯; mpt 127-129°C。¹H NMR (500MHz, d6-DMSO) δ 10.78 (1H, s, NH), 8.04 (1H, d, J=5.0, HarH), 8.00 (1H, d, J=10, NCH), 7.26 (1H, d, J=5.0, HarH), 6.87 (1H, d, J=10.0, NCH=CH), 6.04 (1H, d, J=5.0, NCHO), 5.45 (2H, s, J=5.0, 2 x OH), 5.02 (1H, t, J=5.0, OH), 4.06 (1H, bs, CHOH), 3.92 (1H, bs, OCHCH₂OH), 3.92 (1H, bs, CHOH), 3.61 (2H, m, J=5.0, CH₂OH), 1.88 (6H, s, 2 x CH₃) ppm.

15

上述制备所用的 N⁴-(2-(5-硝基噻吩-2-基)丙-2-基)氧基羰基-1-β-D-三乙酰氧基阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶如下制备:

20

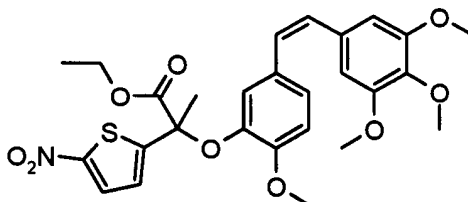
在 0°C, 将 2-(5-硝基噻吩-2-基)丙-2-醇(152mg, 0.81mmol)、三乙酰基-Ara-C (300mg, 0.74mmol)、吡啶(126μL, 1.55mmol)和 DCM (2mL)进行搅拌。向反应混合物中滴加光气(0.8mL, 1.48mmol, 2M 的甲苯溶液)溶液, 然后继续搅拌 72 小时。使反应混合物分配(乙酸乙酯和水),

萃取水相(乙酸乙酯), 合并有机相, 洗涤(水, 然后盐水), 然后干燥 (Na_2SO_4)并蒸发。用快速色谱法纯化, 依次用 20%和 60%乙酸乙酯/己烷、100%乙酸乙酯洗脱, 得到黄色油状物(50mg, 11%); TLC $R_f=0.6$, 乙酸乙酯。

5

实施例 9

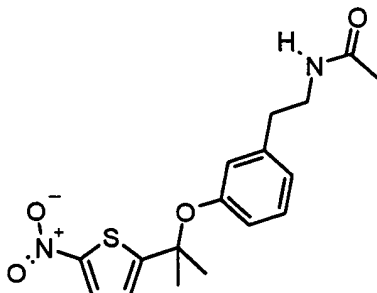
1-(3-(1-乙氧基羰基-1-(5-硝基噻吩-2-基)乙氧基)-4-甲氧基-苯基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-Z-乙烯



10

将偶氮二羧酸二异丙酯(128mg, 0.63mmol)滴加到 2-羟基-2-(5-硝基噻吩-2-基)丙酸乙酯(54mg, 0.22mmol)、考布他汀 A4 (100mg, 0.32mmol)和三苯基膦(166mg, 0.63mmol)的 THF (1mL)溶液中。反应混合物搅拌 16 小时, 然后吸附到真空快速硅胶上。用快速色谱法纯化, 用洗脱 25% EtOAc/己烷, 得到考布他汀 A4 和所需产物的混合物。用快速色谱法进一步纯化, 用 3% EtOAc/DCM 洗脱, 得到标题化合物(50mg, 42%, 黄色油状物)。TLC $R_f=0.2$, 30% EtOAc/己烷; LC-RT 5.74 分钟(TFA 50-100%); MS m/z 543 (M^+), 497 ($M^+-\text{NO}_2$), 316, 301, 283, 252, 241. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (1H, d, $J=4.3$, HarH), 7.06 (1H, dd, $J=8.4, 2.1$, ArH), 7.02 (1H, d, $J=4.3$, HarH), 6.87 (1H, d, $J=1.7$, ArH), 6.85 (1H, d, $J=8.3$, ArH), 6.49 (4H, s, $\text{CH}=\text{CH}$, 2 x ArH), 4.26 (2H, q, $J=7.3$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.89 (3H, s, OCH_3), 3.85 (3H, s, OCH_3), 3.76 (6H, s, 2 x OCH_3), 1.78 (6H, s, 2 x CH_3), 1.27 (3H, t, $J=7.2$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm.

25

实施例 10**N-(2-{3-[1-甲基-1-(5-硝基-噻吩-2-基)-乙氧基]-苯基}-乙基)-乙酰胺**

5

在氮气气氛下，将 2-(5-硝基噻吩-2-基)丙-2-醇(50 mg, 0.27 mmol)与 *N*-乙酰基-3-(2-氨基乙基)苯酚(66 mg, 0.44 mmol)一起溶于苯(1ml)中。然后加入 1,1'-(偶氮二羰基)-二哌啶(68 mg, 0.27 mmol)，再通过注射器加入三正丁基膦(55 mg, 0.27 mmol)的苯(0.5 ml)溶液。溶液在回流下加热 7 天，冷却，直接上样到硅胶柱上，柱子用乙酸乙酯洗脱。所得产物用 NaOH (0.1 M)洗涤，然后再上柱以除去残留的 *N*-乙酰基-3-(氨基乙基)苯酚，得到 43 mg (46%)标题化合物，为黄色蜡状固体。MS (m/z, %) 348 (M⁺, 1%), 179 (75%), 170 (100%) LC-RT 5.34 分钟(TFA 50-100%)。

10