

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580010250.2

[51] Int. Cl.

A61K 31/404 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/4188 (2006.01)

A61K 31/429 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 4 月 25 日

[11] 公开号 CN 1953747A

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/407 (2006.01)

A61K 31/4745 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[22] 申请日 2005.4.8

[21] 申请号 200580010250.2

[30] 优先权

[32] 2004.4.8 [33] DK [31] PA200400576

[32] 2004.5.1 [33] DK [31] PA200400693

[32] 2004.7.27 [33] DK [31] PA200401153

[32] 2004.8.11 [33] DK [31] PA200401216

[86] 国际申请 PCT/DK2005/000244 2005.4.8

[87] 国际公布 WO2005/097107 英 2005.10.20

[85] 进入国家阶段日期 2006.9.29

[71] 申请人 顶标公司

地址 丹麦哥本哈根

[72] 发明人 J·费尔丁 H·C·佩德森

C·克罗格-詹森

M·普里斯特加德 S·P·布舍

V·林德 T·S·库尔特

C·蒙特尔贝蒂 M·尤迪恩

S·雷尼尔

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 陈轶兰

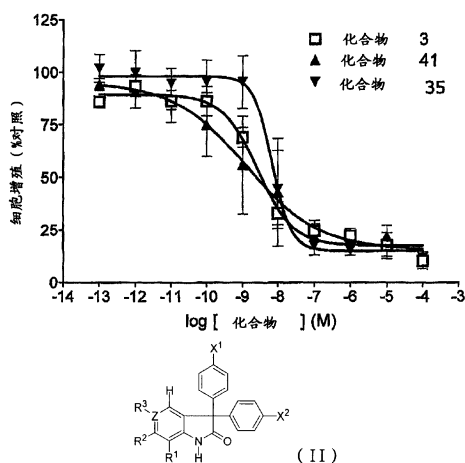
权利要求书 10 页 说明书 71 页 附图 13 页

[54] 发明名称

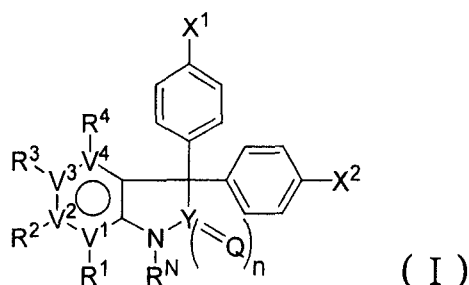
二苯基-吡啶-2-酮化合物及其在治疗癌症
中的用途

[57] 摘要

本发明涉及取代的 3,3-二苯基-1,3-二氢-吡啶-2-酮化合物,以及这种化合物制备用于治疗哺乳动物癌症的药物的用途。提出所述化合物抑制蛋白质合成和/或抑制 mTOR 途径的激活,这是减少细胞生长和治疗癌症的有效方法。这种癌的实例是乳腺癌、肾癌、多发性骨髓瘤、白血病、胶质母细胞瘤、横纹肌肉瘤、前列腺癌、软组织肉瘤、结肠直肠癌、胃癌、头颈部鳞状上皮细胞癌、子宫癌、宫颈癌、黑色素瘤、淋巴瘤和胰腺癌。特定亚类的化合物由式(II)表示,其中至少 X¹和 X²之一是杂原子取代基,例如 6-氯-3,3-双-(4-羟基-苯基)-7-甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮。



1. 通式 (I) 化合物及其可药用盐和前药用于制备治疗哺乳动物癌症的药物的用途:



其中

V^1 、 V^2 、 V^3 和 V^4 独立地选自碳原子、非季氮原子、氧原子和硫原子, 并且 V^4 另外可以选自一条键, 以使 $-V^1-V^2-V^3-V^4-$ 与 V^1 和 V^4 所连接的原子一起形成芳环或杂芳环;

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 , 当连接至碳原子时, 独立地选自氢、任选取代的 C_{1-6} -烷基、任选取代的 C_{2-6} -烯基、羟基、任选取代的 C_{1-6} -烷氧基、任选取代的 C_{2-6} -烯氧基、羧基、任选取代的 C_{1-6} -烷氧羰基、任选取代的 C_{1-6} -烷基羰基, 任选取代的 C_{1-6} -烷基羰基氧基、甲酰基、氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基、氨基甲酰基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基羰基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基磺酰氨基、氰基、脒基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基羰基氨基、 C_{1-6} -烷酰氧基、 C_{1-6} -烷基磺酰基、 C_{1-6} -烷基亚磺酰基、氨基磺酰基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基磺酰基、硝基、任选取代的 C_{1-6} -烷硫基、芳基、芳氧基、芳基羰基、芳基氨基、杂环基、杂环氧基、杂环基氨基、杂环基羰基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳基氨基、杂芳基羰基和卤素, 其中任何作为氨基取代基的 C_{1-6} -烷基任选由羟基、 C_{1-6} -烷氧基、氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基、羧基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基氨基羰基或卤素取代, 并且其中任何芳基、杂环基和杂芳基可以任选被取代;

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 , 当连接至氮原子时, 独立地选自氢、任选取代的 C_{1-6} -烷基、羟基、任选取代的 C_{1-6} -烷氧基、任选取代的 C_{1-6} -烷氧基羰

基、任选取代的 C_{1-6} -烷基羰基、甲酰基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基羰基、氨基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基、 C_{1-6} -烷基磺酰基、 C_{1-6} -烷基亚磺酰基、芳基、芳氧基、芳基羰基、芳基氨基、杂环基、杂环基氧基、杂环基羰基、杂环基氨基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳基羰基和杂芳基氨基；其中任何作为氨基取代基的 C_{1-6} -烷基任选由羟基、 C_{1-6} -烷氧基、氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基、羧基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基氨基羰基或卤素取代，并且其中任何芳基、杂环基和杂芳基可以任选被取代；

或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的碳原子一起形成一个环，例如芳环、碳环、杂环或杂芳环，特别是芳环、杂环或杂芳环；

X^1 和 X^2 独立地选自卤素、羟基、任选取代的 C_{1-6} -烷氧基、任选取代的 C_{1-6} -烷基羰基氧基、氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基磺酰基氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基羰基氨基、 C_{1-6} -烷酰氧基、巯基、任选取代的 C_{1-6} -烷基硫基、 C_{1-6} -烷基磺酰基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基磺酰基、芳基氧基、芳基氨基、杂环基氧基、杂环基氨基、杂芳基氧基和杂芳基氨基，其中任何作为氨基或硫取代基的 C_{1-6} -烷基任选由羟基、 C_{1-6} -烷氧基、氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基、羧基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基氨基羰基或卤素取代，并且其中任何芳基、杂环基和杂芳基可以任选被取代；

$>Y(=O)_n$ 选自 $>C=O$ 、 $>C=S$ 、 $>S=O$ 和 $>S(=O)_2$ ；并且

R^N 选自氢、任选取代的 C_{1-6} -烷基、羟基、任选取代的 C_{1-6} -烷氧基、任选取代的 C_{1-6} -烷氧基羰基、任选取代的 C_{1-6} -烷基羰基、甲酰基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基羰基、氨基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基、 C_{1-6} -烷基磺酰基和 C_{1-6} -烷基亚磺酰基；其中任何作为氨基取代基的 C_{1-6} -烷基任选由羟基、 C_{1-6} -烷氧基、氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基、羧基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基氨基羰基或卤素取代。

2. 根据权利要求 1 的用途，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 不全是氢。

3. 根据前述权利要求任一项的用途，其中所述环选自苯环和其中氮原子代表 V^3 的吡啶环。

4. 根据前述权利要求任一项的用途, 其中当 V^1 是碳原子时, R^1 选自氢、卤素、 C_{1-6} -烷基、三氟甲基和 C_{1-6} -烷氧基。

5. 根据前述权利要求任一项的用途, 其中当 V^2 是碳原子时, R^2 选自氢、卤素、任选取代的芳基、任选取代的芳氧基和任选取代的杂芳基。

6. 根据前述权利要求任一项的用途, 其中当 V^3 是碳原子时, R^3 选自氢、任选取代的 C_{1-6} -烷氧基、卤素、氰基、任选取代的芳基、任选取代的芳氧基、任选取代的杂芳基、氨基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基磺酰基氨基和单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基磺酰基。

7. 根据前述权利要求任一项的用途, 其中当 V^4 是碳原子时, R^4 是氢。

8. 根据前述权利要求任一项的用途, 其中 X^1 和 X^2 独立地选自羧基、OAc、 NH_2 、 NMe_2 、NHAc、 $NHSO_2Me$ 和 $NHCONMe_2$ 。

9. 根据前述权利要求任一项的用途, 其中 X^1 和 X^2 相同。

10. 根据前述权利要求任一项的用途, 其中 Y 是碳原子而 Q 是氧原子, 即 $>Y(=Q)_n$ 是 $>C=O$, 以及 R^n 选自氢、 C_{1-6} -烷基、氨基和 C_{1-6} -烷基羰基氨基。

11. 根据前述权利要求任一项的用途, 其中 V^1 、 V^2 、 V^3 、 V^4 全部是碳原子, $>Y(=Q)_n$ 是 $>C=O$ 以及 R^n 是氢。

12. 根据前述权利要求任一项的用途, 其中 R^4 是氢。

13. 根据权利要求 12 的用途, 其中 R^3 和 R^4 都是氢。

14. 根据权利要求 11-13 任一项的用途, 其中 R^1 是 C_{1-4} -烷基以及 R^2 是卤素。

15. 根据权利要求 11-13 任一项的用途, 其中 R^1 和 R^2 与它们所连接的碳原子一起形成芳环或碳环。

16. 根据权利要求 11-15 任一项的用途, 其中 X^1 和 X^2 各自独立地选自卤素、羟基、 C_{1-4} -烷氧基、氨基和二甲氨基。

17. 根据权利要求 12 的用途, 其中 R^1 、 R^2 和 R^4 都是氢。

18. 权利要求 11 和 17 任一项的用途, 其中 R^3 选自氢、卤素、硝

基、 C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基、三氟甲氧基、氨基、羧基和二甲氨基羰基。

19. 根据权利要求 17-18 任一项的用途, 其中 X^1 和 X^2 各自独立地选自卤素、羟基、 C_{1-4} -烷氧基、氨基和二甲氨基。

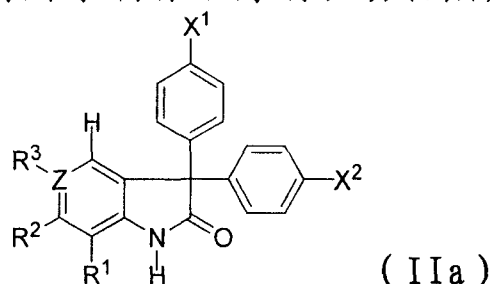
20. 根据权利要求 12 的用途, 其中 R^2 、 R^3 和 R^4 都是氢。

21. 权利要求 11 和 20 任一项的用途, 其中 R^1 选自氟、氯、溴、 C_{1-4} -烷基、三氟甲基、 C_{1-4} -烷氧基和二甲氨基羰基。

22. 根据权利要求 20-21 任一项的用途, 其中 X^1 和 X^2 各自独立地选自卤素、羟基、 C_{1-4} -烷氧基、氨基和二甲氨基。

23. 根据权利要求 11 和 12 任一项的用途, 其中 R^1 选自卤素、 C_{1-4} -烷基、三氟甲基、 C_{1-4} -烷氧基和二甲氨基羰基, R^2 选自氢和卤素, 以及 R^3 选自氢、卤素、 C_{1-4} -烷基和氨基; 其中 R^2 和 R^3 不都是氢。

24. 式 (IIa) 的 3, 3-二苯基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮类型的化合物及其可药用盐和前药用于制备治疗哺乳动物癌症的药物的用途:



其中

R^1 选自氢、卤素、 C_{1-6} -烷基、三氟甲基和 C_{1-6} -烷氧基;

R^2 选自氢、卤素、任选取代的芳基、任选取代的芳氧基以及任选取代的杂芳基;

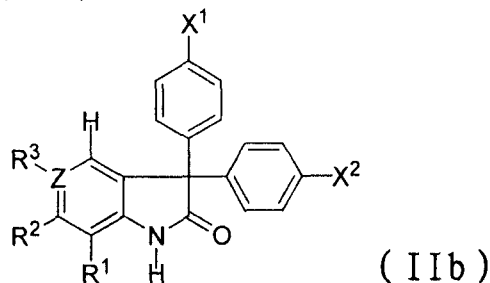
R^3 选自氢、任选取代的 C_{1-6} -烷氧基、卤素、氰基和任选取代的芳基、任选取代的芳氧基、任选取代的杂芳基、氨基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基磺酰基氨基和单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基磺酰基;

Z 是 CH 或 N; 以及

X^1 和 X^2 独立地选自卤素、 OR^6 、 $OCOR^5$ 、 $N(R^6)_2$ 、 $NHCO R^5$ 、 $NHSO_2 R^5$ 和 $NHCON(R^6)_2$, 其中 R^5 选自 C_{1-6} -烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基, 以及每个 R^6 独立地选自氢、 C_{1-6} -烷基、任选取代的芳基和任

选取代的杂芳基。

25. 式 (IIb) 的 3, 3-二苯基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮类型的化合物及其可药用盐和前药用于制备治疗哺乳动物癌症的药物的用途:



其中

R^1 、 R^2 和 R^3 , 当连接至碳原子时, 独立地选自氢、任选取代的 C_{1-6} -烷基、任选取代的 C_{2-6} -烯基、羟基、任选取代的 C_{1-6} -烷氧基、任选取代的 C_{2-6} -烯氧基、羧基、任选取代的 C_{1-6} -烷氧基羰基、任选取代的 C_{1-6} -烷基羰基、任选取代的 C_{1-6} -烷基羰基氧基、甲酰基、氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基、氨基甲酰基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基羰基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基磺酰基氨基、氰基、脒基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基羰基氨基、 C_{1-6} -烷酰氧基、 C_{1-6} -烷基磺酰基、 C_{1-6} -烷基亚磺酰基、氨基磺酰基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基磺酰基、硝基、任选取代的 C_{1-6} -烷硫基和卤素, 其中作为氨基取代基的任何 C_{1-6} -烷基任选由羟基、 C_{1-6} -烷氧基、氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基、羧基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基氨基羰基或卤素取代; 而

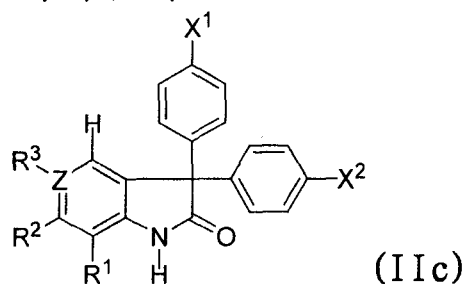
R^1 、 R^2 和 R^3 , 当连接至氮原子时, 独立地选自氢、任选取代的 C_{1-6} -烷基、羟基、任选取代的 C_{1-6} -烷氧基、任选取代的 C_{1-6} -烷氧基羰基、任选取代的 C_{1-6} -烷基羰基、甲酰基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基羰基、氨基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基、 C_{1-6} -烷基磺酰基和 C_{1-6} -烷基亚磺酰基; 其中作为氨基取代基的任何 C_{1-6} -烷基任选由羟基、 C_{1-6} -烷氧基、氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基、羧基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基氨基羰基或卤素取代, 并且其中任何芳基、杂环基和杂芳基可以任选被取代;

或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的碳和/或氮原子一起形成杂环、杂芳环、芳环或碳环;

Z 是 CH 或 N; 以及

X^1 和 X^2 独立地选自卤素、 OR^6 、 $OCOR^5$ 、 $N(R^6)_2$ 、 $NHCO R^5$ 、 $NHSO_2R^5$ 和 $NHCON(R^6)_2$, 其中 R^5 选自 C_{1-6} -烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基, 以及每个 R^6 独立地选自氢、 C_{1-6} -烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基。

26. 式 (IIc) 的 3, 3-二苯基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮类型的化合物及其可药用盐和前药 (如上进一步定义的) 用于制备治疗哺乳动物癌症的药物的用途:



其中

R^1 选自氢、卤素、 C_{1-6} -烷基、三氟甲基和 C_{1-6} -烷氧基;

R^2 选自氢、卤素、任选取代的芳基、任选取代的芳氧基以及任选取代的杂芳基;

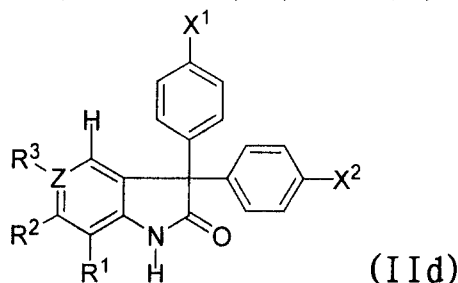
R^3 选自氢、任选取代的 C_{1-6} -烷氧基、卤素、氰基和任选取代的芳基、任选取代的芳氧基、任选取代的杂芳基、氨基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基磺酰基氨基和单-和二 (C_{1-6} -烷基) 氨基磺酰基;

Z 是 CH 或 N; 以及

X^1 和 X^2 之一选自卤素、 OR^6 、 $OCOR^5$ 、 $N(R^6)_2$ 、 $NHCO R^5$ 、 $NHSO_2R^5$ 和 $NHCON(R^6)_2$, 其中 R^5 选自 C_{1-6} -烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基, 以及每个 R^6 独立地选自氢、 C_{1-6} -烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基; 并且 X^1 和 X^2 中另外一个选自任选取代的 C_{1-6} -烷基、任选取代的 C_{2-6} -烯基、羧基、任选取代的 C_{1-6} -烷氧基羰基、任选取代的 C_{1-6} -烷基羰基、甲酰基、氨基甲酰基、单-和二 (C_{1-6} -烷基) 氨基羰基、氰基、芳基、芳基羰基、杂环基、杂环基羰基、杂芳基、杂芳基羰基, 其中作为氨基取代基的任何 C_{1-6} -烷基任选由羟基、 C_{1-6} -烷氧基、氨基、单-和二 (C_{1-6} -烷基) 氨基、羧基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基氨基羰基

基或卤素取代, 以及其中任何芳基、杂环基和杂芳基可任选被取代。

27. 式 (IIId) 的 3, 3-二苯基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮类型的化合物及其可药用盐和前药用于制备治疗哺乳动物癌症的药物的用途:



其中

R^1 、 R^2 和 R^3 , 当连接至碳原子时, 独立地选自氢、任选取代的 C_{1-6} -烷基, 任选取代的 C_{2-6} -烯基、羟基、任选取代的 C_{1-6} -烷氧基、任选取代的 C_{2-6} -烯氧基、羧基、任选取代的 C_{1-6} -烷氧基羰基、任选取代的 C_{1-6} -烷基羰基、任选取代的 C_{1-6} -烷基羰基氧基、甲酰基、氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基、氨基甲酰基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基羰基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基磺酰基氨基、氰基、脒基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基羰基氨基、 C_{1-6} -烷酰氧基、 C_{1-6} -烷基磺酰基、 C_{1-6} -烷基亚磺酰基、氨基磺酰基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基磺酰基、硝基、任选取代的 C_{1-6} -烷硫基和卤素, 其中作为氨基取代基的任何 C_{1-6} -烷基任选由羟基、 C_{1-6} -烷氧基、氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基、羧基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基氨基羰基或卤素取代; 而

R^1 、 R^2 和 R^3 , 当连接至氮原子时, 独立地选自氢、任选取代的 C_{1-6} -烷基、羟基、任选取代的 C_{1-6} -烷氧基、任选取代的 C_{1-6} -烷氧基羰基、任选取代的 C_{1-6} -烷基羰基、甲酰基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基羰基、氨基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基、 C_{1-6} -烷基磺酰基和 C_{1-6} -烷基亚磺酰基; 其中作为氨基取代基的任何 C_{1-6} -烷基任选由羟基、 C_{1-6} -烷氧基、氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基、羧基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基氨基羰基或卤素取代, 并且其中任何芳基、杂环基和杂芳基可以任选被取代;

或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的碳和/或氮原子一起形成杂环、杂芳环、芳环或碳环;

Z 是 CH 或 N; 以及

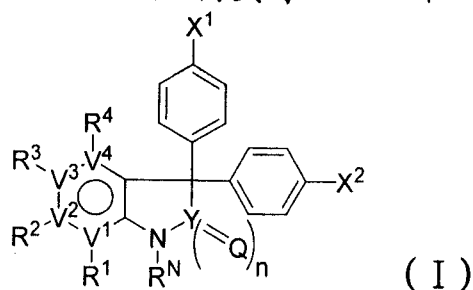
X^1 和 X^2 之一选自卤素、 OR^6 、 $OCOR^5$ 、 $N(R^6)_2$ 、 $NHCO R^5$ 、 $NHSO_2R^5$ 和 $NHCON(R^6)_2$, 其中 R^5 选自 C_{1-6} -烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基, 而每个 R^6 独立地选自氢、 C_{1-6} -烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基; 以及 X^1 和 X^2 中另外一个选自任选取代的 C_{1-6} -烷基、任选取代的 C_{2-6} -烯基、羧基、任选取代的 C_{1-6} -烷氧基羰基、任选取代的 C_{1-6} -烷基羰基、甲酰基、氨基甲酰基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基羰基、氰基、芳基、芳基羰基、杂环基、杂环基羰基、杂芳基、杂芳基羰基, 其中作为氨基取代基的任何 C_{1-6} -烷基任选由羟基、 C_{1-6} -烷氧基、氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基、羧基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基氨基羰基或卤素取代, 以及其中任何芳基、杂环基和杂芳基可任选被取代。

28. 根据前述权利要求任一项的用途, 其中所述化合物选自本文列出的 1-225 项。

29. 根据前述权利要求任一项的用途, 其中所述药物进一步含有一种或多种其它化学治疗剂。

30. 如在权利要求 1-28 任一项中定义的化合物用作药物, 附带条件是该化合物不是选自 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 3-二氢-吲哚-2-酮和乙酸 4-[3-(4-乙酰氧基-苯基)-2-氧-2, 3-二氢-1H-吲哚-3-基]-苯酯的化合物。

31. 如权利要求 1-23 任一项中定义的通式 (I) 化合物:



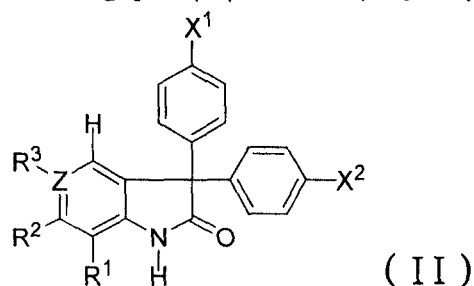
附带的条件是该化合物不是选自以下的化合物:

- 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 3-二氢-吲哚-2-酮,
- 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-甲基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮;
- 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-4, 5-二甲基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮;
- 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-5, 7-二甲基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮;

5-溴-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 3-二氢-吲哚-2-酮;
 5-氯-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 3-二氢-吲哚-2-酮;
 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-5-甲氧基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮;
 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-5-甲基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮;
 6-氯-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-甲基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮;
 乙酸 4-[3-(4-乙酰氧基-苯基)-2-氧-2, 3-二氢-1H-吲哚-3-基]-苯酯; 以及

乙酸 4-[3-(4-乙酰氧基-苯基)-5-甲基-2-氧-2, 3-二氢-1H-吲哚-3-基]-苯酯。

32. 如权利要求 24-28 任一项中定义的式 (II) 的 3, 3-二苯基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮类型的化合物



附带条件是该化合物不是选自以下的化合物:

3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 3-二氢-吲哚-2-酮,
 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-甲基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮;
 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-4, 5-二甲基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮;
 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-5, 7-二甲基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮;
 5-溴-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 3-二氢-吲哚-2-酮;
 5-氯-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 3-二氢-吲哚-2-酮;
 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-5-甲氧基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮;
 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-5-甲基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮;
 6-氯-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-甲基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮;
 乙酸 4-[3-(4-乙酰氧基-苯基)-2-氧-2, 3-二氢-1H-吲哚-3-基]-苯酯; 以及

乙酸 4-[3-(4-乙酰氧基-苯基)-5-甲基-2-氧-2, 3-二氢-1H-吲哚-3-基]-苯酯。

33. 含有如在权利要求 1-28 任一项中定义的化合物和可药用载体的药物组合物。

二苯基-吲哚-2-酮化合物及其在治疗癌症中的用途

发明领域

本发明涉及取代的 3, 3-二苯基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮化合物, 以及这种化合物制备用于治疗哺乳动物癌症的药物的用途。

发明背景

US 1, 624, 675 描述了 diphenolisatine 的 O-O-二酰基衍生物以及描述了这些化合物具有缓泻特性。

尽管抑制蛋白质合成可抑制细胞增殖, 高度增殖性的癌细胞可能比正常细胞对蛋白质合成抑制更敏感, 因为许多致癌基因和有效细胞增殖所需的生长调控蛋白由无效翻译的 mRNA 编码, 并依赖真核翻译起始因子 (Aktas 等, (1998) Proc Natl Acad Sci 95, 8280 及其中的参考文献)。

蛋白质合成对细胞应激作出应答而受到调节, 细胞应激可以由环境或生理攻击 (例如缺氧、氨基酸或营养丧失)、细胞内钙负荷和蛋白质糖基化抑制而诱发。例如, 细胞应激原如克霉唑、3, 3-二苯基羧吲哚 (3,3-diphenyloxindole)、毒胡萝卜素、衣霉素和亚砷酸盐 (Aktas 等, (1998) Proc Natl Acad Sci 95, 8280; Brewer 等, (1999) Proc Natl Acad Sci 96, 8505-8510; Harding 等, (2000) Molecular Cell 5, 897-904; Natarajan 等, (2004) J Med Chem 47, 1882-1885) 担当蛋白质翻译起始抑制物, 减少蛋白质合成和细胞增殖。

蛋白质翻译起始抑制物可能具有作为抗-癌药物的潜力的可能性先前已有描述 (Aktas 等, (1998) Proc Natl Acad Sci 95; Natarajan 等, (2004) J. Med. Chem 47, 1882-1885; Natarajan 等, (2004) J. Med. Chem 47, 4979-4982)。Natarajan 的文章另外公开了可能抑制蛋白质翻译的 3, 3-二芳基-1, 3-二氢吲哚-2-酮类。

蛋白质合成也受到 mTOR 途径的调节, 提供了与营养和氨基酸状况

的另一关联 (Harris & Lawrence (2003) ScienceSTKE (212) re15; Nave 等, (1999) Biochem J 344, 427; Beaunet 等, (2003) Biochem J 372, 555-566; Inoki 等, (2003) Cell 115, 577-590)。该途径还与蛋白质翻译起始复合物的调节相关联 (Cherkasova & Hinnebusch (2003) Genes & Dev 17, 859-872; Kubota 等 (2003) J Biol Chem 278, 20457)。对 mTOR 信号作用的抑制抑制癌细胞系的增殖 (Noh 等, (2004) Clinical Cancer Research 10, 1013-1023; Yu 等, (2001) Endocrine-Related Cancer 8, 249-258), 并已经提议将其作为癌治疗的靶标 (Huang & Houghton (2003) Curr Opin Pharmacol 3, 371-377)。

最早的 Natarajan 的文章 (Natarajan 等 (2004) J. Med. Chem 47, 1882-1885) 的 3, 3-二芳基-1, 3-二氢吲哚-2-酮化合物中的先导化合物是 3-(2-羟基-5-叔丁基-苯基)-3-苯基-1, 3-二氢吲哚-2-酮。

US 2004/0242563 A1 公开了可用于治疗和预防特征为异常细胞增殖的疾病的取代的二苯基茛满酮、茛满和吲哚化合物及其类似物。

然而, 仍然需要能抑制不受控制的癌细胞生长的改良的化合物, 特别是表现出选择性癌细胞增殖抑制的化合物。

发明概述

本发明涉及目前为止少有研究的 3, 3-二苯基-1, 3-二氢吲哚-2-酮化合物亚类的用途, 其中苯基部分通过特定的杂原子, 特别是通过氧原子而被对位取代, 特别是携带羟基。

因而, 本发明的一个方面涉及如此处定义的通式 (I) 的化合物在制备用于治疗哺乳动物癌症的药物中的用途, 参见权利要求 1。

本发明的另一方面涉及如此处定义的用作药物的化合物, 附带的限制是该化合物不是选自 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 3-二氢-吲哚-2-酮和乙酸 4-[3-(4-乙酰氧基-苯基)-2-氧-2, 3-二氢-1H-吲哚-3-基]-苯酯的化合物 (权利要求 30)。

本发明的另外方面涉及通式 (I) 或 (II) 的新化合物, 参见权利要求 31 和 32。

本发明更进一步方面涉及药物组合物，参见权利要求 33。

本发明更另外方面涉及治疗患有或易患癌症的哺乳动物的方法。

附图简述

图 1: 显示了来自使用在实施例部分描述的对应下式 (III) 的化合物的细胞增殖研究的结果 (实施例 2):

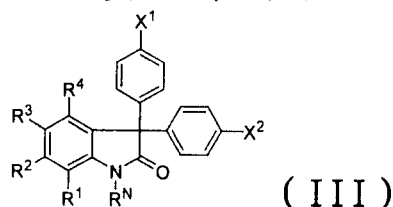


图 2: 显示了在 MDA-468 和 MDA-231 人乳腺癌细胞系中使用化合物 3 的蛋白质合成实验的结果 (实施例 3)。

图 3: 阐述了翻译控制途径 (来自 Cell Signaling Technology 目录 2003-2004)。

图 4: 显示了使用 MDA-468 细胞对涉及翻译控制的蛋白质的蛋白质印记 (24 小时化合物孵育)。1: DMSO (0.08%); 2: 化合物 3 (200 nM); 2: 化合物 3 (2 μ M); 4: 其它 (2 μ M); 5: 雷帕霉素 (100 nM); 和 6: LY294002 (10 μ M) (实施例 4)。

图 5: 显示了比较 MDA-468 & MDA-231 细胞对涉及翻译控制的蛋白质的蛋白质印记 (48 小时孵育)。1: DMSO (0.08%); 2: 化合物 3 (200 nM); 4: 其它 (2 μ M); 5: 雷帕霉素 (100 nM); 以及 6: LY294002 (10 μ M) (实施例 4)。

图 6: 说明了使用化合物 3 的 PC3M 人前列腺癌细胞异种移植实验的结果 (实施例 5)。

图 7: 显示了细胞增殖测定中的化合物 3 的效果，该测定使用含有 1% FBS 的培养基中的一组人乳腺癌细胞系。PCTACT 对应于相对于 50 μ M 叔丁醇 (100 PCTACT) 的生长抑制 (实施例 6)。

图 8: 显示了化合物 3 对非-转化的人乳腺上皮细胞系 MCF10A 的增殖的效果。PCTACT 对应于相对于 50 μ M 叔丁醇 (100 PCTACT) 的生长抑制 (实施例 6)。

图 9: 显示了细胞增殖测定中化合物 3 的效果，该测定使用含有

10% FBS 的培养基中的一组人乳腺癌细胞系。PCTACT 对应于相对于 50 μM 叔哌丁醇 (100 PCTACT) 的生长抑制 (实施例 6)。

图 10: 显示了细胞增殖测定中的化合物 21 的效果, 该测定使用含有 10% FBS 的培养基中的一组人乳腺癌细胞系(除外在无-血清 MEGM 培养基中生长的 MCF10A)。PCTACT 对应于相对于 50 μM 叔哌丁醇 (100 PCTACT) 的生长抑制 (实施例 6)。

图 11: 显示了细胞增殖测定中的酚丁的效果, 该测定使用含有 10% FBS 的培养基中的一组人乳腺癌细胞系 (除外在无-血清 MEGM 培养基中生长的 MCF10A)。PCTACT 对应于相对于 50 μM 叔哌丁醇 (100 PCTACT) 的生长抑制 (实施例 6)。

图 12: 显示了细胞增殖测定中的化合物 3 和 21, 以及酚丁的效果, 该测定使用含有 10% FBS 的培养基中的一组前列腺癌细胞系。PCTACT 对应于相对于 50 μM 叔哌丁醇 (100 PCTACT) 的生长抑制 (实施例 6)。

图 13: 显示了化合物 3 和 41 在细胞增殖测定中的效果, 该测定使用含有 10% FBS 的培养基中的 PC3 前列腺癌细胞系 (实施例 6)。

图 14: 显示了细胞增殖测定的结果, 该测定显示了化合物 3 对含有 10% FBS 的培养基中的结肠癌细胞系 Colo205 的效果。PCTACT 对应于相对 50 μM 叔哌丁醇 (100 PCTACT) 的生长抑制 (实施例 6)。

图 15: 说明了当作为单一疗法通过 PO 或 IV 途径给药时, 化合物 3 以剂量相关的方式在异种移植试验中减小了 MDA-MB-468 肿瘤细胞生长速率。而且, 使用更高剂量的化合物 3 注意到肿瘤消退 (实施例 7)。

图 16: 说明了当作为单一疗法通过 PO 或 IV 途径给药时, 化合物 41 以所有测试的剂量在异种移植试验中减小了 MDA-MB-468 人乳腺癌肿瘤细胞生长速率并诱导了肿瘤消退。效果比施用紫杉醇后更显著 (实施例 7)。

图 17: 说明了当作为单一疗法通过 PO 或 IV 途径给药时, 化合物 41 以所有测试的剂量在异种移植试验中减小了 MCF-7 人乳腺癌肿瘤细胞生长速率并诱导了肿瘤消退。效果比施用紫杉醇后更显著 (实施例 8)。

图 18: 说明了化合物 3 在大多数人乳腺癌细胞系中活化了半胱天冬酶活性, 表示该化合物表现出促-凋亡活性 (实施例 9)。

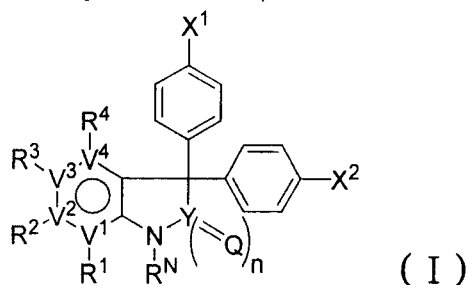
发明详述

用于治疗哺乳动物癌症的化合物

本发明的一方面涉及用于制备治疗哺乳动物癌症的药物的特定化合物。

术语癌通常描述不处于严格控制下的细胞生长。在本发明的一个实施方案中, 在癌症治疗中, 抑制蛋白质合成和/或抑制 mTOR 途径的激活是用于减少细胞生长的有效方法。这种癌的实例是乳腺癌、肾癌、多发性骨髓瘤、白血病、胶质母细胞瘤、横纹肌肉瘤、前列腺癌、软组织肉瘤、结肠直肠肉瘤、胃癌、头颈部鳞状上皮细胞癌、子宫癌、子宫颈癌、黑素瘤、淋巴瘤和胰腺癌。

有用的化合物具有通式 (I), 即



其中

V^1 、 V^2 、 V^3 和 V^4 独立地选自碳原子、非季氮原子、氧原子和硫原子, 并且 V^4 另外可以选自一条键, 以使 $-V^1-V^2-V^3-V^4-$ 与 V^1 和 V^4 所连接的原子一起形成一个芳环或杂芳环;

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 , 当连接至碳原子时, 独立地选自氢、任选取代的 C_{1-6} -烷基、任选取代的 C_{2-6} -烯基、羟基、任选取代的 C_{1-6} -烷氧基、任选取代的 C_{2-6} -烯氧基、羧基、任选取代的 C_{1-6} -烷氧羰基、任选取代的 C_{1-6} -烷基羰基, 任选取代的 C_{1-6} -烷基羰基氧基、甲酰基、氨基、单-和二 (C_{1-6} -烷基) 氨基、氨甲酰基、单-和二 (C_{1-6} -烷基) 氨基羰基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基磺酰氨基、氰基、脒基、单-和二 (C_{1-6} -烷基) 氨基羰基氨基, C_{1-6} -烷酰氧基、 C_{1-6} -烷基磺酰基、 C_{1-6} -烷基亚磺酰基、氨基磺酰基、单-和二 (C_{1-6} -烷基) 氨基磺酰基、硝基、任选取代的 C_{1-6} -

烷硫基、芳基、芳氧基、芳基羰基、芳基氨基、杂环基、杂环氧基、杂环基氨基、杂环基羰基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳基氨基、杂芳基羰基和卤素，其中任何作为氨基取代基的 C_{1-6} -烷基任选由羟基、 C_{1-6} -烷氧基、氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基、羧基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基氨基羰基或卤素取代，并且其中任何芳基、杂环基和杂芳基可以任选被取代；

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 ，当连接至氮原子时，独立地选自氢、任选取代的 C_{1-6} -烷基、羟基、任选取代的 C_{1-6} -烷氧基、任选取代的 C_{1-6} -烷氧基羰基、任选取代的 C_{1-6} -烷基羰基、甲酰基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基羰基、氨基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基、 C_{1-6} -烷基磺酰基、 C_{1-6} -烷基亚磺酰基、芳基、芳氧基、芳基羰基、芳基氨基、杂环基、杂环基氧基、杂环基羰基、杂环基氨基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳基羰基和杂芳基氨基；其中任何作为氨基取代基的 C_{1-6} -烷基任选由羟基、 C_{1-6} -烷氧基、氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基、羧基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基氨基羰基或卤素取代，并且其中任何芳基、杂环基和杂芳基可以任选被取代；

或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的碳原子一起形成一个环，例如芳环、碳环、杂环或杂芳环，特别是芳环、杂环或杂芳环；

X^1 和 X^2 独立地选自卤素、羟基、任选取代的 C_{1-6} -烷氧基、任选取代的 C_{1-6} -烷基羰基氧基、氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基磺酰基氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基羰基氨基、 C_{1-6} -烷酰氧基、巯基、任选取代的 C_{1-6} -烷硫基、 C_{1-6} -烷基磺酰基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基磺酰基、芳氧基、芳基氨基、杂环基氧基、杂环基氨基、杂芳氧基和杂芳基氨基，其中任何作为氨基或硫取代基的 C_{1-6} -烷基任选由羟基、 C_{1-6} -烷氧基、氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基、羧基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基氨基羰基或卤素取代，并且其中任何芳基、杂环基和杂芳基可以任选被取代；

$>Y(=Q)_n$ 选自 $>C=O$ 、 $>C=S$ 、 $>S=O$ 和 $>S(=O)_2$ ；并且

R^N 选自氢、任选取代的 C_{1-6} -烷基、羟基、任选取代的 C_{1-6} -烷氧基、

任选取代的 C_{1-6} -烷氧基羰基、任选取代的 C_{1-6} -烷基羰基、甲酰基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基羰基、氨基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基、 C_{1-6} -烷基磺酰基和 C_{1-6} -烷基亚磺酰基；其中任何作为氨基取代基的 C_{1-6} -烷基任选由羟基、 C_{1-6} -烷氧基、氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基、羧基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基氨基羰基或卤素取代；

也包括在式(I)化合物类别中的是其可药用盐和前药。

式(I)的化合物的一个变体是那些其中 X^1 和 X^2 连接的苯环每一个进一步可以由一个、两个、三个或四个氟原子取代，特别是 X^1 和 X^2 连接的每个苯环由两个氟原子在分别相对于取代基 X^1 和 X^2 的邻位取代的化合物。

定义

在本文中，术语“ C_{1-6} -烷基”旨在表示具有 1-6 个碳原子的线性的、环状的或分支的烃基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、戊基、环戊基、己基、环己基，以及术语“ C_{1-4} -烷基”旨在覆盖具有 1-4 个碳原子的线性的、环状的或分支的烃基，例如，甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、丁基、异丁基、叔丁基、环丁基。

类似地，术语“ C_{2-6} -烯基”旨在覆盖具有 2-6 个碳原子并含有一个不饱和键的线性的、环状的或分支的烃基。烯基的实例是乙烯基、烯丙基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、十七烷烯基。烯基的优选实例是乙烯基、烯丙基、丁烯基，特别是烯丙基。

在本文中，即在与术语“烷基”、“烷氧基”和“烯基”相关联时，术语“任选取代的”旨在表示该考虑的基团可以经一次或多次取代，优选 1-3 次，取代基团选自羟基(当结合至不饱和碳原子时其可以互变异构酮形式存在)、 C_{1-6} -烷氧基(即 C_{1-6} -烷基-氧基)， C_{2-6} -烯氧基、羧基、氧代(形成酮或醛官能团)、 C_{1-6} -烷氧基羰基、 C_{1-6} -烷基羰基、甲酰基、芳基、芳氧基、芳基氨基、芳基羰基、芳氧基羰基、芳基羰基氧基、芳基氨基羰基、芳基羰基氨基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳基氨基、杂芳基羰基、杂芳氧基羰基、杂芳基羰基氧基、杂芳基氨基羰基、杂芳基羰基氨基、杂环基、杂环基氧基、杂环基氨基、杂环基羰基

基、杂环基氧基羰基、杂环基羰基氧基、杂环基氨基羰基、杂环基羰基氨基、氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基、氨甲酰基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基羰基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、氰基、胍基、脒基、 C_{1-6} -烷基-磺酰基-氨基、芳基-磺酰基-氨基、杂芳基-磺酰基-氨基、 C_{1-6} -烷酰氧基、 C_{1-6} -烷基-磺酰基、 C_{1-6} -烷基-亚磺酰基、 C_{1-6} -烷基磺酰基氧基、硝基、 C_{1-6} -烷硫基和卤素，其中任何芳基、杂芳基和杂环基可以如下面对芳基、杂芳基和杂环基的特定描述被取代，并且任何烷基、烷氧基等表示取代基时可以被羟基、 C_{1-6} -烷氧基、氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基、羧基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基氨基羰基或卤素取代。

通常，取代基选自羟基(当其结合至不饱和碳原子时可以存在为互变异构酮形式)、 C_{1-6} -烷氧基(即 C_{1-6} -烷基-氧基)、 C_{2-6} -烯氧基、羧基、氧代(形成酮或醛官能团)、 C_{1-6} -烷基羰基、甲酰基、芳基、芳氧基、芳基氨基、芳基羰基、杂芳基，杂芳氧基、杂芳基氨基，杂芳基羰基、杂环基、杂环基氧基、杂环基氨基、杂环基羰基、氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基；氨甲酰基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基羰基、氨基- C_{1-6} -烷基-氨基羰基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基- C_{1-6} -烷基-氨基羰基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、胍基、脒基、 C_{1-6} -烷基-磺酰基-氨基、 C_{1-6} -烷基-磺酰基、 C_{1-6} -烷基-亚磺酰基、 C_{1-6} -烷硫基、卤素，其中任何芳基、杂芳基和杂环基可以如下面对于芳基、杂芳基和杂环基的特定描述而被取代。

在一些实施方案中，取代基选自羟基、 C_{1-6} -烷氧基、氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基、羧基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基氨基羰基或卤素。

术语“卤素”包括氟、氯、溴和碘。

在本文中，术语“芳基”旨在表示完全或部分芳香的碳环或环系，例如苯基、萘基、1, 2, 3, 4-四氢萘基、蒽基、菲基、芘基、苯并芘基、芴基和咕吨基，其中苯基是优选的实例。

术语“杂芳基”旨在表示完全或部分芳香的碳环或环系，其中一个或多个碳原子已经由杂原子例如氮(=N-或-NH-)、硫和/或氧原子替代。这种杂芳基的实例是噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、

吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、香豆基 (coumaryl)、呋喃基、噻吩基、喹啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并二唑基、苯并噁唑基、酞嗪基、phthalanyl、三唑基、四唑基、异喹啉基、吡啶基、吡唑基、二苯并氮杂萘基、吲哚基、苯并吡唑基、phenoxazonyl。特别引起关注的杂芳基是苯并咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、呋喃基、噻吩基、喹啉基、三唑基、四唑基、异喹啉基、吲哚基，特别是苯并咪唑基、吡咯基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基、喹啉基、四唑基和异喹啉基。

术语“杂环基”旨在表示非-芳香碳环或环系，其中一个或多个碳原子已经由杂原子例如氮 (=N-或 -NH-)、硫和/或氧原子替代。这种杂环基团 (根据环命名) 的实例是咪唑烷、哌嗪、六氢哒嗪、六氢嘧啶、二氮杂环庚烷、diazocane、吡咯烷、哌啶、氮杂环庚烷、azocane、氮丙啶、azirine、氮杂环丁烷、吡咯啉、托烷、噁嗪烷 (oxazinane) (吗啉)、氮杂萘、二氢氮杂萘、四氢氮杂萘以及六氢氮杂萘、噁唑烷 (oxazolane)、氧氮杂环庚烷、oxazocane、噻唑烷、噻嗪烷，噻氮杂环庚烷、thiazocane、oxazetane、diazetane、thiazetane、四氢呋喃、四氢吡喃、oxepane、四氢噻吩、四氢噻喃、thiepane、二噻烷、dithiepane、二噁烷、dioxepane、oxathiane、oxathiepane。最令人关注的实例是四氢呋喃、咪唑烷、哌嗪、六氢哒嗪、六氢嘧啶、二氮杂环庚烷、diazocane、吡咯烷、哌啶、氮杂环庚烷、azocane、氮杂环丁烷、托烷、噁嗪烷 (吗啉)、噁唑烷、氧氮杂环庚烷、噻唑烷、噻嗪烷和噻氮杂环庚烷，特别是四氢呋喃、咪唑烷、哌嗪、六氢哒嗪、六氢嘧啶、二氮杂环庚烷、吡咯烷、哌啶、氮杂环庚烷、噁嗪烷 (吗啉) 和噻嗪烷。

在本文中，即有关术语“芳基”、“杂芳基”、“杂环基”等 (例如“芳氧基”、“杂芳基羰基”等)，术语“任选取代的”旨在表示考虑的基团可以被选自以下的基团取代一次或多次，优选 1-5 次，特别是 1-3 次：羟基 (其当存在于烯醇体系中时可以呈现为互变异构酮形

式)、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基、 C_{2-6} -烯氧基、氧代(其可以呈现为互变异构烯醇形式)、羧基、 C_{1-6} -烷氧基羰基、 C_{1-6} -烷基羰基、甲酰基、芳基、芳氧基、芳基氨基、芳氧基羰基、芳基羰基、杂芳基、杂芳基氨基、氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基; 氨甲酰基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基羰基、烷基- C_{1-6} -烷基-氨基羰基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基- C_{1-6} -烷基-氨基羰基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、氰基、胍基、脒基、 C_{1-6} -烷酰氧基、 C_{1-6} -烷基-磺酰基-氨基、芳基-磺酰基-氨基、杂芳基-磺酰基-氨基、 C_{1-6} -烷基-磺酰基、 C_{1-6} -烷基-亚磺酰基、 C_{1-6} -烷基磺酰氧基、硝基、硫烷基、氨基、氨基-磺酰基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基-磺酰基、二卤代- C_{1-4} -烷基、三卤代- C_{1-4} -烷基、卤素, 其中表示取代基的芳基和杂芳基可以由 C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基、硝基、氰基、氨基或卤素取代1-3次, 并且表示取代基的任何烷基、烷氧基等可以由羟基、 C_{1-6} -烷氧基、 C_{2-6} -烯氧基、氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基、羧基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、卤素、 C_{1-6} -烷硫基、 C_{1-6} -烷基-磺酰基-氨基或胍基取代。

通常, 取代基选自羟基、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基、氧代(其可以存在为互变异构烯醇形式)、羧基、 C_{1-6} -烷基羰基、甲酰基、氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基; 氨甲酰基、单-和二(C_{1-6} -烷基)烷基羰基、氨基- C_{1-6} -烷基-氨基羰基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、胍基、脒基、 C_{1-6} -烷基-磺酰基-氨基、芳基-磺酰基-氨基、杂芳基-磺酰基-氨基、 C_{1-6} -烷基-磺酰基、 C_{1-6} -烷基-亚磺酰基、 C_{1-6} -烷基磺酰氧基、硫烷基、氨基、氨基-磺酰基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基-磺酰基或卤素, 其中任何烷基、烷氧基等等作为取代基时可以被羟基、 C_{1-6} -烷氧基、 C_{2-6} -烯氧基、氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基、羧酸、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、卤素、 C_{1-6} -烷硫基、 C_{1-6} -烷基-磺酰基-氨基或胍基取代。在一些实施方案中, 取代基选自 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基、氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基、硫烷基、羧基或卤素, 其中任何烷基、烷氧基等等作为取代基时可以被羟基、 C_{1-6} -烷氧基、 C_{2-6} -烯氧基、氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基、羧基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、卤素、 C_{1-6} -烷硫基、 C_{1-6} -烷基-磺酰基-氨基或胍基取代。

在此使用的术语“前药”旨在表示式 I 化合物的衍生物, 其一旦

暴露于生理条件时将释放式(I)化合物,其然后将能够表现出期望的生物学作用。前药的实例是酯(羧酸酯、磷酸酯、硫酸酯等)、酸不稳定醚、缩醛、缩酮等。

术语“可药用盐”旨在包括酸加成盐和碱性盐。酸加成盐的说明性实例是与无毒性酸形成的可药用盐。这种有机盐的实例是与马来酸、富马酸、苯甲酸、抗坏血酸、琥珀酸、草酸、双-亚甲基水杨酸、甲磺酸、乙二磺酸、乙酸、丙酸、酒石酸、水杨酸、柠檬酸、葡糖酸、乳酸、苹果酸、扁桃酸、肉桂酸、柠康酸、天冬氨酸、硬脂酸、棕榈酸、衣康酸、乙醇酸、对氨基苯甲酸、谷氨酸、苯磺酸和茶碱乙酸以及8-卤代茶碱(例如8-溴代茶碱)形成的那些有机盐。这种无机盐的实例是与盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸和硝酸形成的那些无机盐。碱性盐的实例是其中(剩余的)抗衡离子选自碱金属,例如钠和钾,碱土金属,例如钙,以及铵离子($^+N(R)_3R'$,其中R和R'独立地表示任选取代的 C_{1-6} -烷基、任选取代的 C_{2-6} -烯基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基)的盐。可药用盐是例如在Remington's Pharmaceutical Sciences, 17版, Alfonso R. Gennaro(编辑), Mack Publishing Company, Easton, PA, U.S.A., 1985及更近的版本和在Encyclopedia of Pharmaceutical Technology中描述的那些。因而,这里使用的术语“其酸加成盐或碱性盐”旨在包含这些盐。而且,化合物以及任何中间体或起始物质也可以存在为水合形式。

实施方案

V^1 、 V^2 、 V^3 和 V^4 的功能主要认为是立体空间特性,即可决定基团 R^1 - R^4 的取向。然而,也认为选择杂原子作为 V^1 、 V^2 、 V^3 和 V^4 中的一个或多个可能创建与其它实体的偶极相互作用并因而影响例如通式(I)的化合物的溶解性。

V^1 、 V^2 、 V^3 和 V^4 独立地选自碳原子、非季氮原子、氧原子和硫原子,并且 V^4 另外可以选自一条键,以使 $-V^1-V^2-V^3-V^4-$ 与 V^1 和 V^4 所连接的原子一起形成一个芳环或杂芳环;这种芳环和杂芳环的特别有用的实例是选自苯环、噻吩环($V^1=S$ 、 $V^2=V^3=C(-)$ 和 $V^4=$ 键; $V^2=S$ 、 $V^1=V^3=C(-)$

和 $V^4=\text{键}$; 或 $V^3=\text{S}$ 、 $V^1=V^2=\text{C}(-)$ 和 $V^4=\text{键}$)、呋喃环 ($V^1=0$ 、 $V^2=V^3=\text{C}(-)$ 和 $V^4=\text{键}$; $V^2=0$ 、 $V^1=V^3=\text{C}(-)$ 和 $V^4=\text{键}$; 或 $V^3=0$ 、 $V^1=V^2=\text{C}(-)$ 和 $V^4=\text{键}$)、吡唑环 ($V^1=\text{N}(-)$ 、 $V^2=\text{N}$ 、 $V^3=\text{C}(-)$ 和 $V^4=\text{键}$; $V^1=\text{N}$ 、 $V^2=\text{N}(-)$ 、 $V^3=\text{C}(-)$ 和 $V^4=\text{键}$)、咪唑环 ($V^1=\text{N}(-)$ 、 $V^2=\text{C}(-)$ 、 $V^3=\text{N}$ 和 $V^4=\text{键}$; $V^1=\text{N}$ 、 $V^2=\text{C}(-)$ 、 $V^3=\text{N}(-)$ 和 $V^4=\text{键}$)、吡啶环 ($V^1=\text{N}$ 、 $V^2=V^3=V^4=\text{C}(-)$; $V^2=\text{N}$ 、 $V^1=V^3=V^4=\text{C}(-)$; $V^3=\text{N}$ 、 $V^1=V^2=V^4=\text{C}(-)$ 和 $V^4=\text{N}$ 、 $V^1=V^2=V^3=\text{C}(-)$)、嘧啶环 ($V^1=V^3=\text{N}$ 、 $V^2=V^4=\text{C}(-)$; $V^2=V^4=\text{N}$; $V^1=V^3=\text{C}(-)$)、吡嗪 ($V^1=V^4=\text{N}$ 、 $V^2=V^3=\text{C}(-)$)、哒嗪环 ($V^1=V^2=\text{N}$ 、 $V^3=V^4=\text{C}(-)$; $V^2=V^3=\text{N}$ 、 $V^1=V^4=\text{C}(-)$; $V^3=V^4=\text{N}$ 、 $V^1=V^2=\text{C}(-)$)、噻唑环 ($V^1=\text{N}$ 、 $V^2=\text{C}(-)$ 、 $V^3=\text{S}$ 、 $V^4=\text{键}$; $V^1=\text{S}$ 、 $V^2=\text{C}(-)$ 、 $V^3=\text{N}$ 、 $V^4=\text{键}$) 和 异噻唑环 ($V^1=\text{N}$ 、 $V^2=\text{S}$ 、 $V^3=\text{C}(-)$ 、 $V^4=\text{键}$; $V^1=\text{S}$ 、 $V^2=\text{N}$ 、 $V^3=\text{C}(-)$ 、 $V^4=\text{键}$; $V^1=\text{C}(-)$ 、 $V^2=\text{S}$ 、 $V^3=\text{N}$ 、 $V^4=\text{键}$; $V^1=\text{C}(-)$ 、 $V^2=\text{N}$ 、 $V^3=\text{S}$ 、 $V^4=\text{键}$) 那些。

对于每个杂芳环的 V^1 、 V^2 、 V^3 和 V^4 的含义仅确定用于说明杂原子的多种取向是可能的目的。而且, 应该理解, 各个环携带根据通式 (I) 的取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 (如果适用)。因而, 对作为 V^1 、 V^2 、 V^3 和 V^4 的可能含义的“C(-)”和“N(-)”作出的说明是用于描述所考虑的原子携带取代基 (其可以是氢) 的目的。“N”的说明表示各个原子不携带“R”取代基, 即相应的“R”缺失。

在一个实施方案中, $-V^1-V^2-V^3-V^4-$ 与 V^1 和 V^4 所连接的原子一起形成选自苯环、噻吩环、呋喃环、吡唑环、咪唑环、吡啶环、嘧啶环、吡嗪和哒嗪环的环, 特别是选自苯环和其中氮原子代表 V^3 的吡啶环 (也参见实施例) 的环。根据通式 (I), 各个环 (芳环或杂芳环) 携带取代基 R^1-R^4 (如果适用)。

取代基 R^1-R^4 (如果适用) 据认为至少部分负责生物学效果 (例如化合物在癌细胞中抑制细胞增殖的能力)。

在一个实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 当连接碳原子时独立地选自氢、任选取代的 C_{1-6} -烷基、任选取代的 C_{2-6} -烯基、羟基、任选取代的 C_{1-6} -烷氧基、任选取代的 C_{2-6} -烯氧基、羧基、任选取代的 C_{1-6} -烷氧基羰基、任选取代的 C_{1-6} -烷基羰基、任选取代的 C_{1-6} -烷基羰基氧基、甲酰基、氨基、单-和二 (C_{1-6} -烷基) 氨基、氮甲酰基、单-和二 (C_{1-6} -烷基)

氨基羰基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基磺酰基氨基、氰基、脒基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基羰基氨基、 C_{1-6} -烷酰氧基、 C_{1-6} -烷基磺酰基、 C_{1-6} -烷基亚磺酰基、氨基磺酰基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基磺酰基、硝基、任选取代的 C_{1-6} -烷硫基和卤素，作为氨基取代基的任何 C_{1-6} -烷基任选被羟基、 C_{1-6} -烷氧基、氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基、羧基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基氨基羰基或卤素取代；而 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 当连接氮原子时独立地选自氢、任选取代的 C_{1-6} -烷基、羟基、任选取代的 C_{1-6} -烷氧基、任选取代的 C_{1-6} -烷氧基羰基、任选取代的 C_{1-6} -烷基羰基、甲酰基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基羰基、氨基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基、 C_{1-6} -烷基磺酰基和 C_{1-6} -烷基亚磺酰基；其中作为氨基取代基的任何 C_{1-6} -烷基任选被羟基、 C_{1-6} -烷氧基、氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基、羧基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基氨基羰基或卤素取代，并且其中任何芳基、杂环基、和杂芳基可以任选被取代。

更特别地， R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立地选自氢、卤素、任选取代的 C_{1-6} -烷基、羟基，任选取代的 C_{1-6} -烷氧基、任选取代的 C_{1-6} -烷氧基羰基、任选取代的 C_{1-6} -烷基羰基、氨基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基磺酰基氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基磺酰基和单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基，其中任何作为氨基取代基的 C_{1-6} -烷基任选被羟基、 C_{1-6} -烷氧基，氨基，单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基、羧基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基氨基羰基或卤素取代，例如选自氢、任选取代的 C_{1-6} -烷基、羟基、任选取代的 C_{1-6} -烷氧基、任选取代的 C_{1-6} -烷氧基羰基、任选取代的 C_{1-6} -烷基羰基、氨基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基磺酰基氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基磺酰基和单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基，其中任何作为氨基取代基的 C_{1-6} -烷基任选被羟基、 C_{1-6} -烷氧基、氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基、羧基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基氨基羰基或卤素取代。

作为以上的备选，在一个实施方案中， R^1 和 R^2 可以与它们所连接的碳原子一起形成杂环或杂芳环；并且在另一实施方案中， R^1 和 R^2 可以与它们所连接的碳原子一起形成芳环或碳环。

在一个特别的变体中, 当 V^1 是碳原子时, R^1 选自氢、卤素、 C_{1-6} -烷基、三氟甲基和 C_{1-6} -烷氧基。

在另一个变体中, 当 V^2 是碳原子时, R^2 选自氢、卤素、任选取代的芳基、任选取代的芳氧基和任选取代的杂芳基。

在更另外的变体中, 当 V^3 是碳原子时, R^3 选自氢、任选取代的 C_{1-6} -烷氧基、卤素、氰基、任选取代的芳基、任选取代的芳氧基、任选取代的杂芳基、氨基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基磺酰基氨基和单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基磺酰基。

在更进一步另外的变体中, 当 V^4 是碳原子时, R^4 选自氢。

根据本发明的主要实施方案中, 据认为取代基 X^1 和 X^2 必须包括直接结合到苯环的杂原子, 参见更上面的定义。(也参见更下面描述的备选的实施实施方案。)

在一个实施方案中, X^1 和 X^2 独立地选自羟基、任选取代的 C_{1-6} -烷氧基、任选取代的 C_{1-6} -烷基羰基氧基、氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基, C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基磺酰基氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基羰基氨基、 C_{1-6} -烷酰氧基和单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基磺酰基, 其中作为氨基取代基的任何 C_{1-6} -烷基任选被羟基、 C_{1-6} -烷氧基、氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基、羧基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基氨基羰基或卤素取代。

在更优选的实施实施方案中, X^1 和 X^2 独立地选自卤素、 OR^6 、 $OCOR^5$ 、 $N(R^6)_2$ 、 $NHCO R^5$ 、 $NHSO_2 R^5$ 和 $NHCON(R^6)_2$, 其中 R^5 选自 C_{1-6} -烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基, 以及每个 R^6 独立地选自氢、 C_{1-6} -烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基, 例如选自 OR^6 、 $OCOR^5$ 、 $N(R^6)_2$ 、 $NHCO R^5$ 、 $NHSO_2 R^5$ 和 $NHCON(R^6)_2$, 其中 R^5 选自 C_{1-6} -烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基, 以及每个 R^6 独立地选自氢、 C_{1-6} -烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基, 特别是 X^1 和 X^2 独立地选自卤素、羟基、 OAc 、 NH_2 、 NMe_2 、 $NHAc$ 、 $NHSO_2 Me$ 和 $NHCONMe_2$, 例如选自羟基、 OAc 、 NH_2 、 NMe_2 、 $NHAc$ 、 $NHSO_2 Me$ 和 $NHCONMe_2$ 。

已经说过, 目前据认为对于两个苯环 X^1 和 X^2 可以是相同的, 即 $X^1=X^2$ 。这具有可获得非手性化合物的优势。在制药方面, 手性药物的

使用通常需要分离单独的立体异构形式。另一优势体现在合成途径中。一个步骤引入两个 PhX 基团节约了至少一个合成步骤和相关的时间，并增加了该制备过程的总产率。

尽管在通式 (I) 中没有明确规定，据认为在苯环中引入氟原子可以提供某种优势。因而如上定义的，化合物的一种变体是其中 X^1 和 X^2 连接的苯环每一个进一步可以由一个、两个、三个或四个氟原子取代，特别是 X^1 和 X^2 连接的每个苯环由两个氟原子在分别相对于取代基 X^1 和 X^2 的邻位取代的那些化合物。

结构元件 $>Y(=Q)_n$ 认为不是特别关键。然而，为合成的原因，优选 Y 是碳原子以及 Q 是氧原子，即 $>Y(=Q)_n$ 是 $>C=O$ 。备选地，Y 是硫原子、n 是 2，以及每个 Q 是氧原子，即 $>Y(=Q)_n$ 是 $>S(=O)_2$ 。

据认为 R^N 可选自广泛的取代基。然而，当前认为如果 R^N 选自氢、 C_{1-6} -烷基、氨基和 C_{1-6} -烷基羰基氨基可能是有利的。更优选的是其中 R^N 是氢的实施方案（见图 1）。

鉴于以上以及鉴于目前的生物数据，提出某些亚类的化合物可表现出特别的优势，参见以下定义的亚类：

(a) 化合物的一个亚类是其中 V^1 、 V^2 、 V^3 、 V^4 全部是碳原子， $>Y(=Q)_n$ 是 $>C=O$ 以及 R^N 是氢的那些。

在于此的第一个实施方案中， R^4 是氢；特别是， R^3 和 R^4 都是氢。

在该亚类内的第二个实施方案中，其可以与第一个实施方案组合， R^1 是 C_{1-4} -烷基以及 R^2 是卤素，例如 R^1 是甲基以及 R^2 是氯。

在该亚类内的第三个实施方案中，其可以与第一个实施方案组合， R^1 和 R^2 与它们所连接的碳原子一起形成环，例如芳环、碳环、杂环或杂芳环，特别是芳环或碳环。

在该亚类内的可以与前述实施方案组合的第四个实施方案中， X^1 和 X^2 各自独立地选自卤素、羟基、 C_{1-4} -烷氧基、氨基和二甲基氨基。

在该亚类内可以与第一个实施方案组合的第五个实施方案中， R^1 、 R^2 和 R^4 都是氢。

在该亚类内可以与第五个实施方案组合的第六个实施方案中， R^3

选自氢、卤素（例如氟、氯、溴、碘）、硝基、 C_{1-4} -烷基（例如甲基）、 C_{1-4} -烷氧基（例如甲氧基）、三氟甲氧基、氨基、羧基和二甲基氨基羰基，特别是氢、卤素（例如氟、氯、溴、碘）、硝基、甲基、甲氧基和氨基。

在该亚类内可以与第五或第六个实施方案组合的第七个实施方案中， X^1 和 X^2 各自独立地选自卤素、羟基、 C_{1-4} -烷氧基、氨基和二甲基氨基。

在该亚类内的第八个实施方案中， R^2 、 R^3 和 R^4 都是氢。

在该亚类内可以与第八个实施方案组合的第九个实施方案中， R^1 选自氟、氯、溴、 C_{1-4} -烷基（例如甲基或叔丁基）、三氟甲基、 C_{1-4} -烷氧基（例如甲氧基）和二甲基氨基羰基。

在可以与第八和第九个实施方案任何之一组合的第十个实施方案中， X^1 和 X^2 各自独立地选自卤素（例如氟）、羟基、 C_{1-4} -烷氧基（例如甲氧基）、氨基和二甲基氨基。

在可以与第一个实施方案组合的第十一个实施方案中， R^1 选自卤素（例如氟、氯、溴）、 C_{1-4} -烷基（例如甲基或叔丁基）、三氟甲基、 C_{1-4} -烷氧基（例如甲氧基）和二甲基氨基羰基， R^2 选自氢和卤素，并且 R^3 选自氢、卤素、 C_{1-4} -烷基（例如甲基）和氨基；其中 R^2 和 R^3 不都是氢。

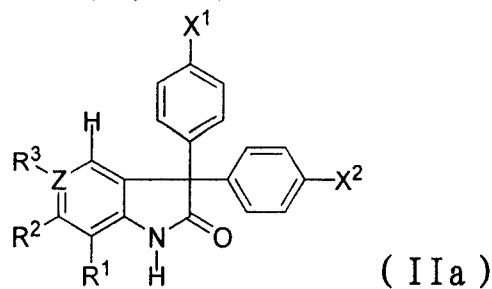
在该亚类和任何的实施方案中还优选以下变体，其中 X^1 和 X^2 是相同的。

(b) 另一亚类的化合物是这样的化合物：其中至少 V^1 、 V^2 、 V^3 和 V^4 之一选自非季氮原子、氧原子和硫原子，并且其中 V^4 进一步可选自一条键，以使 $-V^1-V^2-V^3-V^4-$ 与 V^1 和 V^4 所连接的原子一起形成杂芳环。在此情况下，杂芳环优选选自吡啶环和吡唑环。

在该亚类中，进一步优选的是 $>Y(=Q)_n$ 是 $>C=O$ 并且 R^N 是氢。同样优选的是其中 X^1 和 X^2 相同的实施方案。

本发明的另一方面涉及 3, 3-二苯基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮类型的式 (IIa) 化合物及其可药用盐和其前药（如上进一步定义）用于制

备用来治疗哺乳动物癌症的药物的用途：



其中

R^1 选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、三氟甲基和 C_{1-6} 烷氧基；

R^2 选自氢、卤素、任选取代的芳基、任选取代的芳氧基和任选取代的杂芳基；

R^3 选自氢、任选取代的 C_{1-6} -烷氧基、卤素、氰基和任选取代的芳基、任选取代的芳氧基、任选取代的杂芳基、氨基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基磺酰基氨基和单-和二 (C_{1-6} -烷基) 氨基磺酰基；

Z 是 CH 或 N；并且

X^1 和 X^2 独立地选自卤素、 OR^6 、 $OCOR^5$ 、 $N(R^6)_2$ 、 $NHCO R^5$ 、 $NHSO_2R^5$ 和 $NHCON(R^6)_2$ ，其中 R^5 选自 C_{1-6} -烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基，并且每个 R^6 独立地选自氢、 C_{1-6} -烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基。

如上， X^1 和 X^2 所连接的苯环每一个可以由一个、两个、三个或四个氟原子取代，特别地， X^1 和 X^2 连接的每个苯环由两个氟原子分别在相对于取代基 X^1 和 X^2 的邻位取代。

在一个实施方案中， X^1 和 X^2 独立地选自 OR^6 、 $OCOR^5$ 、 $N(R^6)_2$ 、 $NHCO R^5$ 、 $NHSO_2R^5$ 和 $NHCON(R^6)_2$ ，其中 R^5 选自 C_{1-6} -烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基，并且每个 R^6 独立地选自氢、 C_{1-6} -烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基。

在该方面可与前面提及的实施方案组合的一个变体中， R^1 选自 C_{1-6} -烷基和 C_{1-6} -烷氧基，例如选自甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、和异丙氧基，特别选自甲氧基、乙氧基和异丙氧基，或选自甲基、乙基和异丙基。

在该方面可与前面提及的实施方案和变体组合的另一个变体中，

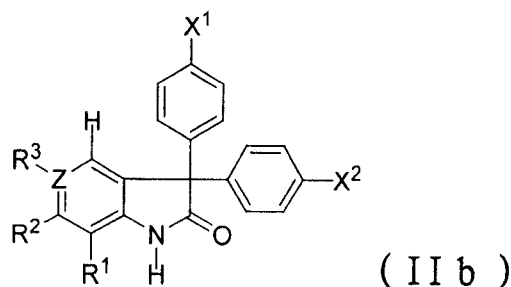
R^2 选自氢、氯、甲氧基、二甲基氨基、苯基、苯氧基、任选取代的噻吩-2-基和任选取代的噻吩-3-基。

依然在该方面可与前面提及的实施方案和变体组合的另一个变体中, R^3 选自氢、甲氧基、氟、氯、氰基、苯基、苯氧基、任选取代的噻吩-2-基和任选取代的噻吩-3-基、氨基、乙酰氨基、甲基磺酰基氨基和二甲基氨基磺酰基。

依然在其它的变体中, X^1 和 X^2 独立地选自卤素、羟基、OAc、 NH_2 、 NMe_2 、NHAc、 $NHSO_2Me$ 和 $NHCONMe_2$, 例如选自羟基、OAc、 NH_2 、 NMe_2 、NHAc、 $NHSO_2Me$ 和 $NHCONMe_2$ 。

在这一方面, 各 X^1 和 X^2 优选为相同的。

本发明的另一方面涉及 3, 3-二苯基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮类型的式 (II b) 化合物; 及其可药用盐和前药用于制备用来治疗哺乳动物癌症的药物的用途:



其中

R^1 、 R^2 和 R^3 在连接至碳原子时独立地选自氢、任选取代的 C_{1-6} -烷基、任选取代的 C_{2-6} -烯基、羟基、任选取代的 C_{1-6} -烷氧基、任选取代的 C_{2-6} -烯氧基、羧基、任选取代的 C_{1-6} -烷氧羰基、任选取代的 C_{1-6} -烷基羰基, 任选取代的 C_{1-6} -烷基羧氧基、甲酰基、氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基、氨基甲酰基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基羰基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基磺酰基氨基、氰基、脲基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基羰基氨基、 C_{1-6} -烷酰氧基、 C_{1-6} -烷基磺酰基、 C_{1-6} -烷基亚磺酰基、氨基磺酰基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基磺酰基、硝基、任选取代的 C_{1-6} -烷硫基和卤素, 其中任何作为氨基取代基的 C_{1-6} -烷基任选由羟基、 C_{1-6} -烷氧基、氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基、羧基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基氨基羰基或卤素取代; 而

R^1 、 R^2 和 R^3 在连接至氮原子时独立地选自氢、任选取代的 C_{1-6} -烷基、羟基、任选取代的 C_{1-6} -烷氧基、任选取代的 C_{1-6} -烷氧羰基、任选取代的 C_{1-6} -烷基羰基、甲酰基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基羰基、氨基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基、 C_{1-6} -烷基磺酰基和 C_{1-6} -烷基亚磺酰基；其中作为氨基取代基的任何 C_{1-6} -烷基任选由羟基、 C_{1-6} -烷氧基、氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基、羧基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基氨基羰基或卤素取代，并且其中任何芳基、杂环基和杂芳基可以任选被取代；

或其中 R^1 和 R^2 与它们所连接的碳和 / 或氮原子一起形成杂环、杂芳环、芳环或碳环；

Z 是 CH 或 N；并且

X^1 和 X^2 独立地选自卤素、 OR^6 、 $OCOR^5$ 、 $N(R^6)_2$ 、 $NHCO R^5$ 、 $NHSO_2R^5$ 和 $NHC\ddot{O}N(R^6)_2$ ，其中 R^5 选自 C_{1-6} -烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基，并且每个 R^6 独立地选自氢、 C_{1-6} -烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基。

在一个实施方案中， R^1 、 R^2 和 R^3 独立地选自氢、卤素、任选取代的 C_{1-6} -烷基、羟基、任选取代的 C_{1-6} -烷氧基、任选取代的 C_{1-6} -烷氧羰基、任选取代的 C_{1-6} -烷基羰基、氨基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基磺酰基氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基磺酰基、硝基、氰基和单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基；其中作为氨基取代基的任何 C_{1-6} -烷基任选由羟基、 C_{1-6} -烷氧基、氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基、羧基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基氨基羰基或卤素取代；优选地， R^1 、 R^2 和 R^3 独立地选自氢、任选取代的 C_{1-6} -烷基、羟基、任选取代的 C_{1-6} -烷氧基、任选取代的 C_{1-6} -烷氧羰基、任选取代的 C_{1-6} -烷基羰基、氨基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基磺酰基氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基磺酰基、硝基、氰基和单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基，其中作为氨基取代基的任何 C_{1-6} -烷基任选由羟基、 C_{1-6} -烷氧基、氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基、羧基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基氨基羰基或卤素取代。

另一个实施方案， R^1 和 R^2 与它们所连接的碳原子一起形成杂环或杂芳环；

在另一个实施方案中， R^1 和 R^2 与它们所连接的碳原子一起形成芳环或碳环；

在上述方面和实施方案的优选变体中，Z 是 CH。

在上述方面、实施方案和变体的进一步的优选变体中， X^1 和 X^2 独立地选自卤素、 OR^6 、 $OCOR^5$ 、 $N(R^6)_2$ 、 $NHCOR^5$ 、 $NHSO_2R^5$ 和 $NHCON(R^6)_2$ ，其中 R^5 选自 C_{1-6} -烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基，并且每个 R^6 独立地选自氢、 C_{1-6} -烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；特别地， X^1 和 X^2 独立地选自卤素、 OR^6 和 $OCOR^5$ ，其中 R^5 选自 C_{1-6} -烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基，并且每个 R^6 独立地选自氢、 C_{1-6} -烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基。

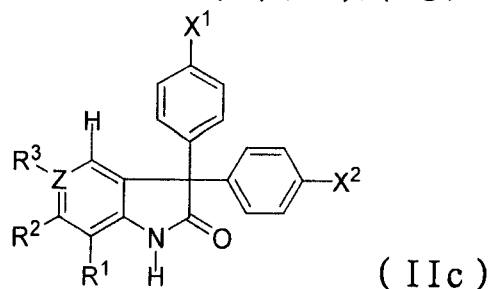
在上述方面、实施方案和变体的进一步优选变体中， R^1 和 R^2 独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} -烷基、氰基、三氟甲基和 C_{1-6} -烷氧基； R^3 选自氢、 C_{1-6} -烷氧基、卤素、硝基、氰基和氨基。

备选的实施方

适用于在上文中定义的用途的备选亚类化合物基本上如上文中对式 (I) 化合物的定义，但有所修改即 X^1 和 X^2 不相同。在于此的一个主要实施方案中， X^1 和 X^2 之一是如上文中对 X^1 和 X^2 定义的，而 X^1 和 X^2 中的另一个是碳取代基，例如选自任选取代的 C_{1-6} -烷基、任选取代的 C_{2-6} -烯基、羧基、任选取代的 C_{1-6} -烷氧羰基、任选取代的 C_{1-6} -烷基羰基、甲酰基、氨甲酰基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基羰基、氰基、芳基、芳基羰基、杂环基、杂环基羰基、杂芳基、杂芳基羰基的取代基，其中作为氨基取代基的任何 C_{1-6} -烷基任选由羟基、 C_{1-6} -烷氧基、氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基、羧基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基氨基羰基或卤素取代，并且其中任何芳基、杂环基和杂芳基可以任选被取代。剩余的取代基是如上定义的。

因而，本发明的其它方面涉及 3, 3-二苯基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮类型的式 (II c) 化合物及其可药用盐和前药 (如上进一步定义)

用于制备用来治疗哺乳动物癌症的药物的用途：



其中

R^1 选自氢、卤素、 C_{1-6} -烷基、三氟甲基和 C_{1-6} -烷氧基；

R^2 选自氢、卤素、任选取代的芳基、任选取代的芳氧基和任选取代的杂芳基；

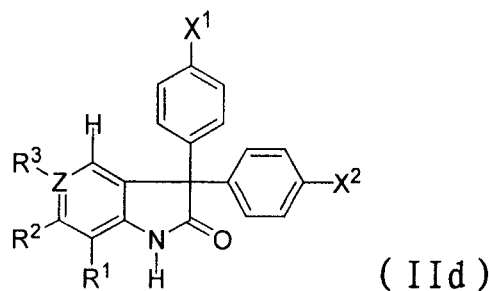
R^3 选自氢、任选取代的 C_{1-6} -烷氧基、卤素、氰基和任选取代的芳基、任选取代的芳氧基、任选取代的杂芳基、氨基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基磺酰基氨基和单-和二 (C_{1-6} -烷基) 氨基磺酰基；

Z 是 CH 或 N；并且

X^1 和 X^2 之一选自卤素、 OR^6 、 $OCOR^5$ 、 $N(R^6)_2$ 、 $NHCO R^5$ 、 $NHSO_2 R^5$ 和 $NHCON(R^6)_2$ ，其中 R^5 选自 C_{1-6} -烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基，并且每个 R^6 独立地选自氢、 C_{1-6} -烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；并且 X^1 和 X^2 中的另一个选自任选取代的 C_{1-6} -烷基、任选取代的 C_{2-6} -烯基、羧基、任选取代的 C_{1-6} -烷氧羰基、任选取代的 C_{1-6} -烷基羰基、甲酰基、氨基甲酰基、单-和二 (C_{1-6} -烷基) 氨基羰基、氰基、芳基、芳基羰基、杂环基、杂环基羰基、杂芳基、杂芳基羰基，其中作为氨基取代基的任何 C_{1-6} -烷基任选由羟基、 C_{1-6} -烷氧基、氨基、单-和二 (C_{1-6} -烷基) 氨基、羧基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基氨基羰基或卤素取代，并且其中任何芳基、杂环基和杂芳基可以任选被取代。

上文中详细说明化合物 (IIa) 的实施方案作必要的修正也适用于式 (IIc) 化合物。

本发明的其它方面涉及 3, 3-二苯基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮类型的式 (IId) 化合物及其可药用盐和前药用于制备用来治疗哺乳动物癌症的药物的用途：



其中

R^1 、 R^2 和 R^3 在连接至碳原子时独立地选自氢、任选取代的 C_{1-6} -烷基、任选取代的 C_{2-6} -烯基、羟基、任选取代的 C_{1-6} -烷氧基、任选取代的 C_{2-6} -烯氧基、羧基、任选取代的 C_{1-6} -烷氧羰基、任选取代的 C_{1-6} -烷基羰基、任选取代的 C_{1-6} -烷基羰氧基、甲酰基、氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基、氨基甲酰基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基羰基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基磺酰基氨基、氰基、脲基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基羰基氨基、 C_{1-6} -烷酰氧基、 C_{1-6} -烷基磺酰基、 C_{1-6} -烷基亚磺酰基、氨基磺酰基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基磺酰基、硝基、任选取代的 C_{1-6} -烷硫基和卤素，其中作为氨基取代基的任何 C_{1-6} -烷基任选由羟基、 C_{1-6} -烷氧基、氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基、羧基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基氨基羰基或卤素取代；而

R^1 、 R^2 和 R^3 在连接至氮原子时独立地选自氢、任选取代的 C_{1-6} -烷基、羟基、任选取代的 C_{1-6} -烷氧基、任选取代的 C_{1-6} -烷氧羰基、任选取代的 C_{1-6} -烷基羰基、甲酰基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基羰基、氨基、氨基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基、 C_{1-6} -烷基磺酰基和 C_{1-6} -烷基亚磺酰基；其中作为氨基取代基的任何 C_{1-6} -烷基任选由羟基、 C_{1-6} -烷氧基、氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基、羧基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基氨基羰基或卤素取代，并且其中任何芳基、杂环基和杂芳基可以任选被取代；

或其中 R^1 和 R^2 与它们所连接的碳和 / 或氮原子一起形成杂环、杂芳环、芳环或碳环；

Z 是 CH 或 N；并且

X^1 和 X^2 之一选自卤素、 OR^6 、 $OCOR^5$ 、 $N(R^6)_2$ 、 $NHCO R^5$ 、 $NHSO_2 R^5$ 和 $NHCON(R^6)_2$ ，其中 R^5 选自 C_{1-6} -烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂

芳基, 并且每个 R^6 独立地选自氢、 C_{1-6} -烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基; 并且 X^1 和 X^2 中的另一个选自任选取代的 C_{1-6} -烷基、任选取代的 C_{2-6} -烯基、羧基、任选取代的 C_{1-6} -烷氧羰基、任选取代的 C_{1-6} -烷基羰基、甲酰基、氨甲酰基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基羰基、氰基、芳基、芳基羰基、杂环基、杂环基羰基、杂芳基、杂芳基羰基, 其中作为氨基取代基的任何 C_{1-6} -烷基任选由羟基、 C_{1-6} -烷氧基、氨基、单-和二(C_{1-6} -烷基)氨基、羧基、 C_{1-6} -烷基羰基氨基、 C_{1-6} -烷基氨基羰基或卤素取代, 并且其中任何芳基、杂环基和杂芳基可以任选被取代。

上文中详细说明化合物 (IIb) 的实施方案作必要的修正也适用于式 (IIId) 化合物。

目前非常有意义的式 I 化合物是下面作为 1 - 225 项列出的化合物:

- 1 5-氨基-6-氯-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-甲基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮
- 2 5-氯-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-甲基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮
- 3 5-氟-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 3-二氢-吲哚-2-酮
- 4 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-5-硝基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮
- 5 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-甲基-1, 3-二氢-吡咯并[3, 2-c]吡啶-2-酮
- 6 6-溴-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 3-二氢-吡咯并[3, 2-c]吡啶-2-酮
- 7 6-溴-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-甲基-1, 3-二氢-吡咯并[3, 2-c]吡啶-2-酮
- 8 6-溴-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-5, 7-二甲基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮
- 9 6-溴-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-甲基-2-氧-2, 3-二氢-1H-吲哚-5-腈
- 10 6-溴-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-5-甲氧基-7-甲基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮

- 11 6-溴-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-甲氧基-1, 3-二氢-吡咯并[3, 2-c]吡啶-2-酮
- 12 6-溴-7-乙基-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 3-二氢-吡咯并[3, 2-c]吡啶-2-酮
- 13 6-溴-7-乙基-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-5-甲基-1, 3-二氢-吡咯-2-酮
- 14 6-溴-5-乙基-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-甲基-1, 3-二氢-吡咯-2-酮
- 15 6-溴-7-乙基-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-2-氧-2, 3-二氢-1H-吡咯-5-腈
- 16 6-溴-7-乙基-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-5-甲氧基-1, 3-二氢-吡咯-2-酮
- 17 6-氯-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 3-二氢-吡咯并[3, 2-c]吡啶-2-酮
- 18 6-氯-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-甲基-1, 3-二氢-吡咯并[3, 2-c]吡啶-2-酮
- 19 6-氯-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-5, 7-二甲基-1, 3-二氢-吡咯-2-酮
- 20 6-氯-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-甲基-2-氧-2, 3-二氢-1H-吡咯-5-腈
- 21 6-氯-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-5-甲氧基-7-甲基-1, 3-二氢-吡咯-2-酮
- 22 6-氯-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-甲氧基-1, 3-二氢-吡咯并[3, 2-c]吡啶-2-酮
- 23 6-氯-7-乙基-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 3-二氢-吡咯并[3, 2-c]吡啶-2-酮
- 24 6-氯-7-乙基-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-5-甲基-1, 3-二氢-吡咯-2-酮
- 25 6-氯-5-乙基-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-甲基-1, 3-二氢-吡咯

-2-酮

26 6-氯-7-乙基-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-2-氧-2, 3-二氢-1H-吡啶-5-腈

27 6-氯-7-乙基-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-5-甲氧基-1, 3-二氢-吡啶-2-酮

28 6-氯-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-5-甲基-7-甲氧基-1, 3-二氢-吡啶-2-酮

29 6-氯-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-甲氧基-2-氧-2, 3-二氢-1H-吡啶-5-腈

30 6-氯-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-甲氧基-1, 3-二氢-吡咯并[3, 2-c]吡啶-2-酮;

31 6-氯-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-甲氧基-5-甲基-1, 3-二氢-吡啶-2-酮

32 6-氯-5-乙基-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-甲氧基-1, 3-二氢-吡啶-2-酮

33 6-氯-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-5, 7-二甲氧基-1, 3-二氢-吡啶-2-酮

34 N-{4-[3-(4-乙酰氨基-苯基)-5-氯-7-甲基-2-氧-2, 3-二氢-1H-吡啶-3-基]-苯基}-乙酰胺;

35 N-{4-[5-氯-3-(4-甲磺酰氨基-苯基)-7-甲基-2-氧-2, 3-二氢-1H-吡啶-3-基]-苯基}-甲磺酰胺;

36 N-{4-[3-(4-乙酰氨基-苯基)-6-氯-7-甲基-2-氧-2, 3-二氢-1H-吡啶-3-基]-苯基}-乙酰胺;

37 N-{4-[6-氯-3-(4-甲磺酰氨基-苯基)-7-甲基-2-氧-2, 3-二氢-1H-吡啶-3-基]-苯基}-甲磺酰胺;

38 N-{4-[3-(4-乙酰氨基-苯基)-5-氯-7-甲氧基-2-氧-2, 3-二氢-1H-吡啶-3-基]-苯基}-乙酰胺;

39 N-{4-[5-氯-3-(4-甲磺酰氨基-苯基)-7-甲氧基-2-氧-2, 3-二氢-1H-吡啶-3-基]-苯基}-甲磺酰胺;

- 40 N-{4-[3-(4-乙酰氨基-苯基)-6-氯-7-甲氧基-2-氧-2, 3-二氢-1H-吡啶-3-基]-苯基}-乙酰胺; 以及
- 41 N-{4-[6-氯-3-(4-甲磺酰氨基-苯基)-7-甲氧基-2-氧-2, 3-二氢-1H-吡啶-3-基]-苯基}-甲磺酰胺;
- 42 2-氯-6, 6-双-(4-羟基-苯基)-3-甲基-4, 6-二氢-3H-吡咯并[2, 3-d]咪唑-5-酮
- 43 乙酸 4-[6-(4-乙酰氧基-苯基)-2-氯-3-甲基-5-氧-3, 4, 5, 6-四氢-吡咯并[2, 3-d]咪唑-6-基]-苯酯
- 44 6, 6-双-(4-氨基-苯基)-2-氯-3-甲基-4, 6-二氢-3H-吡咯并[2, 3-d]咪唑-5-酮
- 45 2-氯-6, 6-双-(4-二甲基氨基-苯基)-3-甲基-4, 6-二氢-3H-吡咯并[2, 3-d]咪唑-5-酮
- 46 N-{4-[6-(4-乙酰氨基-苯基)-2-氯-3-甲基-5-氧-3, 4, 5, 6-四氢-吡咯并[2, 3-d]咪唑-6-基]-苯基}-乙酰胺
- 47 N-{4-[2-氯-6-(4-甲磺酰氨基-苯基)-3-甲基-5-氧-3, 4, 5, 6-四氢-吡咯并[2, 3-d]咪唑-6-基]-苯基}-甲磺酰胺
- 48 4, 4-双-(4-羟基-苯基)-1-甲基-4, 6-二氢-吡咯并[2, 3-c]吡唑-5-酮
- 49 乙酸 4-[4-(4-乙酰氧基-苯基)-1-甲基-5-氧-1, 4, 5, 6-四氢-吡咯并[2, 3-c]吡唑-4-基]-苯酯
- 50 4, 4-双-(4-氨基-苯基)-1-甲基-4, 6-二氢-1H-吡咯并[2, 3-c]吡唑-5-酮
- 51 N-{4-[4-(4-甲磺酰氨基-苯基)-1-甲基-5-氧-1, 4, 5, 6-四氢-吡咯并[2, 3-c]吡唑-4-基]-苯基}-甲磺酰胺
- 52 4, 4-双-(4-二甲基氨基-苯基)-1-甲基-4, 6-二氢-吡咯并[2, 3-c]吡唑-5-酮
- 53 N-{4-[4-(4-乙酰氨基-苯基)-1-甲基-5-氧-1, 4, 5, 6-四氢-吡咯并[2, 3-c]吡唑-4-基]-苯基}-乙酰胺
- 54 4, 4-双-(4-羟基-苯基)-2-甲基-2, 6-二氢-4H-吡咯并[2, 3-c]

吡唑-5-酮

55 乙酸 4-[4-(4-乙酰氧基-苯基)-2-甲基-5-氧-2, 4, 5, 6-四氢-吡咯并[2, 3-c]吡唑-4-基]-苯酯

56 4, 4-双-(4-氨基-苯基)-2-甲基-2, 6-二氢-4H-吡咯并[2, 3-c]吡唑-5-酮

57 4, 4-双-(4-二甲基氨基-苯基)-2-甲基-2, 6-二氢-4H-吡咯并[2, 3-c]吡唑-5-酮

58 N-{4-[4-(4-乙酰氨基-苯基)-2-甲基-5-氧-2, 4, 5, 6-四氢-吡咯并[2, 3-c]吡唑-4-基]-苯基}-乙酰胺

59 N-{4-[4-(4-甲磺酰氨基-苯基)-2-甲基-5-氧-2, 4, 5, 6-四氢-吡咯并[2, 3-c]吡唑-4-基]-苯基}-甲磺酰胺

60 4, 4-双-(4-羟基-苯基)-4, 6-二氢-噻吩并[2, 3-b]吡咯-5-酮

61 乙酸 4-[4-(4-乙酰氧基-苯基)-5-氧-5, 6-二氢-4H-噻吩并[2, 3-b]吡唑-4-基]-苯酯

62 4, 4-双-(4-氨基-苯基)-4, 6-二氢-噻吩并[2, 3-b]吡咯-5-酮

63 4, 4-双-(4-二甲基氨基-苯基)-4, 6-二氢-噻吩并[2, 3-b]吡咯-5-酮

64 N-{4-[4-(4-乙酰基氨基-苯基)-5-氧-5, 6-二氢-4H-噻吩并[2, 3-b]吡咯-4-基]-苯基}-乙酰胺

65 N-{4-[4-(4-甲磺酰氨基-苯基)-5-氧-5, 6-二氢-4H-噻吩并[2, 3-b]吡咯-4-基]-苯基}-甲磺酰胺

66 2-氯-4, 4-双-(4-羟基-苯基)-4, 6-二氢-噻吩并[2, 3-b]吡咯-5-酮

67 乙酸 4-[4-(4-乙酰氧基-苯基)-2-氯-5-氧-5, 6-二氢-4H-噻吩并[2, 3-b]吡咯-4-基]-苯酯

68 4, 4-双-(4-氨基-苯基)-2-氯-4, 6-二氢-噻吩并[2, 3-b]吡咯-5-酮

69 2-氯-4, 4-双-(4-二甲基氨基-苯基)-4, 6-二氢-噻吩并[2, 3-b]吡咯-5-酮

- 70 N-{4-[4-(4-乙酰基氨基-苯基)-2-氯-5-氧-5, 6-二氢-4H-噻吩并[2, 3-b]吡咯-4-基]-苯基}-乙酰胺
- 71 N-{4-[2-氯-4-(4-甲磺酰氨基-苯基)-5-氧-5, 6-二氢-4H-噻吩并[2, 3-b]吡咯-4-基]-苯基}-甲磺酰胺
- 72 4, 4-双-(4-羟基-苯基)-4, 6-二氢- 呋喃并[2, 3-b]吡咯-5-酮
- 73 乙酸 4-[4-(4-乙酰氧基-苯基)-5-氧-5, 6-二氢-4H- 呋喃并[2, 3-b]吡咯-4-基]-苯酯
- 74 4, 4-双-(4-氨基-苯基)-4, 6-二氢- 呋喃并[2, 3-b]吡咯-5-酮
- 75 4, 4-双-(4-二甲基氨基-苯基)-4, 6-二氢-呋喃并[2, 3-b]吡咯-5-酮
- 76 N-{4-[4-(4-乙酰基氨基-苯基)-5-氧-5, 6-二氢-4H-呋喃并[2, 3-b]吡咯-4-基]-苯基}-乙酰胺
- 77 N-{4-[4-(4-甲磺酰氨基-苯基)-5-氧-5, 6-二氢-4H- 呋喃并[2, 3-b]吡咯-4-基]-苯基}-甲磺酰胺
- 78 2-氯-4, 4-双-(4-羟基-苯基)-4, 6-二氢- 呋喃并[2, 3-b]吡咯-5-酮
- 79 乙酸 4-[4-(4-乙酰氧基-苯基)-2-氯-5-氧-5, 6-二氢-4H- 呋喃并[2, 3-b]吡咯-4-基]-苯酯
- 80 4, 4-双-(4-氨基-苯基)-2-氯-4, 6-二氢- 呋喃并[2, 3-b]吡咯-5-酮
- 81 2-氯-4, 4-双-(4-二甲基氨基-苯基)-4, 6-二氢- 呋喃并[2, 3-b]吡咯-5-酮
- 82 N-{4-[4-(4-乙酰基氨基-苯基)-2-氯-5-氧-5, 6-二氢-4H- 呋喃并[2, 3-b]吡咯-4-基]-苯基}-乙酰胺
- 83 N-{4-[2-氯-4-(4-甲磺酰氨基-苯基)-5-氧-5, 6-二氢-4H- 呋喃并[2, 3-b]吡咯-4-基]-苯基}-甲磺酰胺
- 84 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-6-甲基-3, 8-二氢-1H-1, 8-二氮杂-as-indacen-2-酮
- 85 乙酸 4-[3-(4-乙酰氧基-苯基)-6-甲基-2-氧-1, 2, 3, 8-四氢

- 1, 8-二氮杂-as-indacen-3-基]-苯酯
- 86 3, 3-双-(4-氨基-苯基)-6-甲基-3, 8-二氢-1H-1, 8-二氮杂-as-indacen-2-酮
- 87 3, 3-双-(4-二甲基氨基-苯基)-6-甲基-3, 8-二氢-1H-1, 8-二氮杂-as-indacen-2-酮
- 88 N-{4-[3-(4-乙酰基氨基-苯基)-6-甲基-2-氧-1, 2, 3, 8-四氢-1, 8-二氮杂-as-indacen-3-基]-苯基}-乙酰胺
- 89 N-{4-[3-(4-甲磺酰氨基-苯基)-6-甲基-2-氧-1, 2, 3, 8-四氢-1, 8-二氮杂-as-indacen-3-基]-苯基}-甲磺酰胺
- 90 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 3-二氢-苯并[g]吡啶-2-酮
- 91 乙酸 4-[3-(4-乙酰基氨基-苯基)-2-氧-2, 3-二氢-1H-苯并[g]吡啶-3-基]-苯酯
- 92 3, 3-双-(4-氨基-苯基)-1, 3-二氢-苯并[g]吡啶-2-酮
- 93 3, 3-双-(4-二甲基氨基-苯基)-1, 3-二氢-苯并[g]吡啶-2-酮
- 94 N-{4-[3-(4-乙酰基氨基-苯基)-2-氧-2, 3-二氢-1H-苯并[g]吡啶-3-基]-苯基}-乙酰胺
- 95 N-{4-[3-(4-甲磺酰氨基-苯基)-2-氧-2, 3-二氢-1H-苯并[g]吡啶-3-基]-苯基}-甲磺酰胺
- 96 1-氨基-6-氯-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-甲基-1, 3-二氢-吡啶-2-酮
- 97 乙酸 4-[3-(4-乙酰氧基-苯基)-1-氨基-6-氯-7-甲基-2-氧-2, 3-二氢-1H-吡啶-3-基]-苯酯
- 98 N-{4-[3-(4-乙酰氨基-苯基)-1-氨基-6-氯-7-甲基-2-氧-2, 3-二氢-1H-吡啶-3-基]-苯基}-乙酰胺;
- 99 N-{4-[1-氨基-6-氯-3-(4-甲磺酰氨基-苯基)-7-甲基-2-氧-2, 3-二氢-1H-吡啶-3-基]-苯基}-甲磺酰胺;
- 100 乙酸 4-[3-(4-乙酰氧基-苯基)-1-乙酰氨基-6-氯-7-甲基-2-氧-2, 3-二氢-1H-吡啶-3-基]-苯酯
- 101 N-[3, 3-双-(4-氨基-苯基)-6-氯-7-甲基-2-氧-2, 3-二氢-吡

哌-1-基]-乙酰胺

102 N-[6-氯-3, 3-双-(4-二甲基氨基-苯基)-7-甲基-2-氧-2, 3-二氢-吲哚-1-基]-乙酰胺

103 N-[3, 3-双-(4-乙酰氨基-苯基)-6-氯-7-甲基-2-氧-2, 3-二氢-吲哚-1-基]-乙酰胺

104 N-[6-氯-3, 3-双-(4-甲磺酰氨基-苯基)-7-甲基-2-氧-2, 3-二氢-吲哚-1-基]-乙酰胺

105 6-氯-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-甲基-1, 3-二氢-吲哚-2-硫酮

106 乙酸 4-[3-(4-乙酰氧基-苯基)-6-氯-7-甲基-2-硫代-2, 3-二氢-1H-吲哚-3-基]-苯酯

107 3, 3-双-(4-氨基-苯基)-6-氯-7-甲基-1, 3-二氢-吲哚-2-硫酮

108 6-氯-3, 3-双-(4-二甲基氨基-苯基)-7-甲基-1, 3-二氢-吲哚-2-硫酮

109 N-{4-[3-(4-乙酰氨基-苯基)-6-氯-7-甲基-2-硫代-2, 3-二氢-1H-吲哚-3-基]-苯基}-乙酰胺

110 甲磺酸 4-[6-氯-3-(4-甲磺酰氧基-苯基)-7-甲基-2-硫代-2, 3-二氢-1H-吲哚-3-基]-苯酯

111 乙酸 4-[4-(4-乙酰氧基-苯基)-2-氯-5-硫代-5, 6-二氢-4H-噻吩并[2, 3-b]吡咯-4-基]-苯酯

112 乙酸 4-[4-(4-乙酰氧基-苯基)-2-氯-5-硫代-5, 6-二氢-4H-呋喃并[2, 3-b]吡咯-4-基]-苯酯

113 6, 6-双-(4-氨基-苯基)-2-氯-3-甲基-4, 6-二氢-噻吩并[3, 2-b]吡咯-5-硫酮

114 2-氯-6, 6-双-(4-二甲基氨基-苯基)-3-甲基-4, 6-二氢-3H-吡咯并[2, 3-d]咪唑-5-硫酮

115 N-{4-[6-(4-乙酰氨基-苯基)-3-氯-5-硫代-1, 4, 5, 6-四氢-吡咯并[3, 2-c]吡唑-6-基]-苯基}-乙酰胺

116 甲磺酸 4-[2-氯-4-(4-甲磺酰氧基-苯基)-5-硫代-5, 6-二氢-4H-呋喃并[2, 3-b]吡咯-4-基]-苯酯

- 117 6-氯-7-环丙基-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 3-二氢-吲哚-2-酮
- 118 6-氯-7-环丙基-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 3-二氢-吡咯并
[3, 2-c]吡啶-2-酮
- 119 6-氯-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-三氟甲基-1, 3-二氢-吲哚-2-
酮
- 120 6-氯-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-三氟甲基-1, 3-二氢-吡咯并
[3, 2-c]吡啶-2-酮
- 121 6-氯-7-环丙氧基-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 3-二氢-吲哚-2-
酮
- 122 6-氯-7-环丙氧基-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 3-二氢-吡咯并
[3, 2-c]吡啶-2-酮
- 123 6-(4-氟-苯氧基)-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-三氟甲基-1, 3-
二氢-吲哚-2-酮
- 124 乙酸 4-[3-(4-乙酰氧基-苯基)-6-氯-7-环丙基-2-氧-2, 3-二
氢-1H-吲哚-3-基]-苯酯
- 125 乙酸 4-[3-(4-乙酰氧基-苯基)-6-氯-7-环丙基-2-氧-2, 3-二氢
-1H-吡咯并[3, 2-c]吡啶-3-基]-苯酯
- 126 乙酸 4-[3-(4-乙酰氧基-苯基)-6-氯-2-氧-7-三氟甲基-2, 3-二
氢-1H-吲哚-3-基]-苯酯
- 127 乙酸 4-[3-(4-乙酰氧基-苯基)-6-氯-2-氧-7-三氟甲基-2, 3-二
氢-1H-吡咯并[3, 2-c]吡啶-3-基]-苯酯
- 128 乙酸 4-[3-(4-乙酰氧基-苯基)-6-氯-7-环丙氧基-2-氧-2, 3-二
氢-1H-吲哚-3-基]-苯酯
- 129 乙酸 4-[3-(4-乙酰氧基-苯基)-6-氯-7-环丙氧基-2-氧-2, 3-二
氢-1H-吡咯并[3, 2-c]吡啶-3-基]-苯酯
- 130 乙酸 4-[3-(4-乙酰氧基-苯基)-6-(4-氟-苯氧基)-2-氧-7-三氟甲
基-2, 3-二氢-1H-吲哚-3-基]-苯酯
- 131 二甲基氨基-乙酸 4-{6-氯-7-环丙基-3-[4-(2-二甲基氨基-乙酰
氧基)-苯基]-2-氧-2, 3-二氢-1H-吲哚-3-基}-苯酯

- 132 二甲基氨基-乙酸 4-{6-氯-7-环丙基-3-[4-(2-二甲基氨基-乙酰氧基)-苯基]-2-氧-2, 3-二氢-1H-吡咯并[3, 2-c]吡啶-3-基}-苯酯
- 133 二甲基氨基-乙酸 4-{6-氯-3-[4-(2-二甲基氨基-乙酰氧基)-苯基]-7-甲基-2-氧-2, 3-二氢-1H-吡啶-3-基}-苯酯
- 134 6-氯-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-三氟甲氧基-1, 3-二氢-吡啶-2-酮
- 135 乙酸 4-[3-(4-乙酰氧基-苯基)-6-氯-2-氧-7-三氟甲氧基-2, 3-二氢-1H-吡啶-3-基]-苯酯
- 136 二甲基氨基-乙酸 4-{6-氯-3-[4-(2-二甲基氨基-乙酰氧基)-苯基]-2-氧-7-三氟甲氧基-2, 3-二氢-1H-吡啶-3-基}-苯酯
- 137 6-氯-4-氟-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-甲基-1, 3-二氢-吡啶-2-酮
- 138 3-氯-7, 7-双-(4-羟基-苯基)-4-甲基-5, 7-二氢-吡咯并[3, 2-c]吡嗪-6-酮
- 139 乙酸 4-[3-(4-乙酰氧基-苯基)-6-氯-4-氟-7-甲基-2-氧-2, 3-二氢-1H-吡啶-3-基]-苯酯
- 140 乙酸 4-[3-(4-乙酰氧基-苯基)-6-氯-4, 7-二甲基-2-氧-2, 3-二氢-1H-吡啶-3-基]-苯酯
- 141 乙酸 4-[7-(4-乙酰氧基-苯基)-3-氯-4-甲基-6-氧-6, 7-二氢-5H-吡咯并[3, 2-c]吡嗪-7-基]-苯酯
- 142 6-氯-4, 5-二氟-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-甲基-1, 3-二氢-吡啶-2-酮
- 143 乙酸 4-[3-(4-乙酰氧基-苯基)-6-氯-4, 5-二氟-7-甲基-2-氧-2, 3-二氢-1H-吡啶-3-基]-苯酯
- 144 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-3, 6, 7, 8-四氢-1H-1-氮杂-as-indacen-2-酮
- 145 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 3, 6, 7, 8, 9-六氢-苯并[g]吡啶-2-酮
- 146 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-三氟甲基-1, 3-二氢-吡啶-2-酮

- 147 7-氯-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 3-二氢-吲哚-2-酮
- 148 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-2-氧-2, 3-二氢-1H-吲哚-7-腈
- 149 7-乙基-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 3-二氢-吲哚-2-酮
- 150 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-吗啉-4-基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮
- 151 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-异丙基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮
- 152 7-叔丁基-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 3-二氢-吲哚-2-酮
- 153 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-2-氧-2, 3-二氢-1H-吲哚-7-羧酸二甲酰胺
- 154 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-1, 3-二氢-吲哚-2-酮
- 155 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-2-氧-2, 3-二氢-1H-吲哚-5-羧酸
- 156 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-2-氧-2, 3-二氢-1H-吲哚-5-羧酸二甲酰胺
- 157 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-5-(吗啉-4-羰基)-1, 3-二氢-吲哚-2-酮
- 158 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-4-甲氧基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮
- 159 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-6-甲氧基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮
- 160 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-5-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-1, 3-二氢-吲哚-2-酮
- 161 6-氯-3, 3-双-(4-巯基-苯基)-7-甲基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮
- 162 N-{4-[3-(4-乙酰氨基-苯基)-7-甲基-2-氧-2, 3-二氢-1H-吲哚-3-基]-苯基}-乙酰胺
- 163 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-(3-甲氧基-丙-1-炔基)-1, 3-二氢-吲哚-2-酮
- 164 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-吡啶-3-基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮
- 165 7-溴-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 3-二氢-吲哚-2-酮
- 166 6-氯-3, 3-双-(4-甲磺酰基-苯基)-7-甲基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮
- 167 6, 6-双-(4-羟基-苯基)-4, 6-二氢-吡咯并[3, 2-d]噻唑-5-酮

- 168 6, 6-双-(4-羟基-苯基)-2-甲基-4, 6-二氢-吡咯并[3, 2-d]噻唑-5-酮
- 169 6, 6-双-(4-羟基-苯基)-2-异丙基-4, 6-二氢-吡咯并[3, 2-d]噻唑-5-酮
- 170 2-氟-6, 6-双-(4-羟基-苯基)-4, 6-二氢-吡咯并[3, 2-d]噻唑-5-酮
- 171 4, 4-双-(4-羟基-苯基)-4, 6-二氢-吡咯并[3, 2-d]异噻唑-5-酮
- 172 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-甲基-1, 3-二氢-吡咯并[2, 3-c]吡啶-2-酮
- 173 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-甲基-1, 3-二氢-吡咯并[3, 2-b]吡啶-2-酮
- 174 3, 3-双-(4-氟-苯基)-7-甲基-1, 3-二氢-吡咯并[3, 2-b]吡啶-2-酮
- 175 3, 3-双-(4-氟-苯基)-7-甲基-1, 3-二氢-吡咯并[3, 2-c]吡啶-2-酮
- 176 3, 3-双-(4-氟-苯基)-7-异丙基-1, 3-二氢-吡咯并[3, 2-c]吡啶-2-酮
- 177 3, 3-双-(4-羟基-苯基)- 3, 6, 7, 8-四氢-1H-1, 5-二氮杂-as-indacen-2-酮
- 178 3, 3-双-(4-羟基-苯基)- 3, 6, 7, 8-四氢-1H-1, 4-二氮杂-as-indacen-2-酮
- 179 3, 3-双-(4-羟基-苯基)- 1, 3, 6, 7, 8, 9-六氢-吡咯并[3, 2-c]喹啉-2-酮
- 180 3, 3-双-(4-羟基-苯基)- 1, 3, 6, 7, 8, 9-六氢-吡咯并[3, 2-c]异喹啉-2-酮
- 181 5-氟-3, 3-双-(4-羟基-苯基)- 3, 6, 7, 8-四氢-1H-1-氮杂-as-indacen-2-酮
- 182 7-乙基-5-氟-3, 3-双-(4-羟基-苯基) -1, 3-二氢-吡啶-2-酮

- 183 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 3, 6, 8-四氢-7-氧杂-1-氮杂-as-indacen-2-酮
- 184 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 3, 7, 8-四氢-6-氧杂-1-氮杂-as-indacen-2-酮
- 185 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 6, 7, 9-四氢-3H-8-氧杂-1-氮杂-环戊二烯并[a]萘-2-酮
- 186 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 7, 8, 9-四氢-3H-吡喃并(pyrano)[2, 3-g]吲哚-2-酮
- 187 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-甲基-3, 6, 7, 8-四氢-1H-1, 7-二氮杂-as-indacen-2-酮
- 188 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-甲基-1, 3, 7, 8-四氢-1, 7-二氮杂-as-indacene-2, 6-二酮
- 189 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7, 8, 8-三甲基-1, 3, 7, 8-四氢-1, 7-二氮杂-as-indacene-2, 6-二酮
- 190 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-5-碘-1, 3-二氢-吲哚-2-酮
- 191 5-氨基-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 3-二氢-吲哚-2-酮
- 192 5-氨基-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-甲基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮
- 193 6-溴-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-甲基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮
- 194 7-氟-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 3-二氢-吲哚-2-酮
- 195 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-甲氧基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮
- 196 4, 7-二氯-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 3-二氢-吲哚-2-酮
- 197 6-氯-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 7-二甲基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮
- 198 6-氯-3, 3-双-(4-氟-苯基)-7-甲基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮
- 199 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-(吗啉-4-羰基)-1, 3-二氢-吲哚-2-酮
- 200 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 3-二氢-吡咯并[2, 3-d]吡啶-2-酮
- 201 N-{4-[6-氯-3-(4-甲磺酰氨基-苯基)-7-甲基-2-氧-2, 3-二氢

-1H-吡啶-3-基]-苯基)-甲磺酰胺

202 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-4, 7-二甲基-1, 3-二氢-吡啶-2-酮

203 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-碘-1, 3-二氢-吡啶-2-酮

204 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-吡啶-4-基-1, 3-二氢-吡啶-2-酮

205 乙酸 4-[3-(4-乙酰氧基-苯基)-6-氟-7-甲基-2-氧-2, 3-二氢-1H-吡啶-3-基]-苯酯

206 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-5-苯基-1, 3-二氢-吡啶-2-酮

207 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-噻吩-2-基-1, 3-二氢-吡啶-2-酮

208 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-5-吡啶-4-基-1, 3-二氢-吡啶-2-酮

209 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-5-噻吩-2-基-1, 3-二氢-吡啶-2-酮

210 5, 7-二氟-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 3-二氢-吡啶-2-酮

211 6-氟-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-甲基-1, 3-二氢-吡啶-2-酮

212 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-6-甲氧基-7-甲基-1, 3-二氢-吡啶-2-酮

213 6, 7-二氟-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 3-二氢-吡啶-2-酮

214 6-氟-7-氟-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 3-二氢-吡啶-2-酮

215 5-氟-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-甲基-1, 3-二氢-吡啶-2-酮

216 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-5-甲氧基-7-甲基-1, 3-二氢-吡啶-2-酮

217 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 3-二氢-吡咯并[2, 3-b]吡啶-2-酮

218 7-氟-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-4-甲氧基-1, 3-二氢-吡啶-2-酮

219 6-氟-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 3-二氢-吡啶-2-酮

220 N-[3, 3-双-(4-羟基-苯基)-2-氧-2, 3-二氢-吡啶-1-基]-乙酰胺

221 5-[3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-甲基-2-氧-2, 3-二氢-1H-吡啶-6-基氧基]-戊酸甲酯

222 5-[3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-甲基-2-氧-2, 3-二氢-1H-吡啶-6-基氧基]-戊酸

223 5-[3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-甲基-2-氧-2, 3-二氢-1H-吡啶-5-基氧基]-戊酸甲酯

224 5-[3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-甲基-2-氧-2, 3-二氢-1H-吡啶-5-基氧基]-戊酸

225 7-氯-6-氟-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 3-二氢-吡啶-2-酮

治疗方法

本发明的另一方面涉及治疗患有或易患癌症的哺乳动物的方法，该方法包括施用治疗有效量的上文定义的化合物给该哺乳动物。关于剂量、施用等的条件可以如以下进一步定义。

生物效应

本发明人已经发现通式(I)的许多化合物显示出以比抑制MDA-231细胞增殖所需的浓度更低的浓度抑制MDA-468细胞的增殖。一种解释该发现的可能机制是较于MDA-231细胞，通式(I)化合物在MDA-468细胞中选择性抑制蛋白质合成。我们现在的假设是通式(I)化合物通过选择性抑制mTOR途径激活和/或涉及调节蛋白质合成的其它生化途径而抑制蛋白质合成。

在蛋白质印迹中通式(I)的化合物选择性抑制mTOR途径激活与细胞增殖和蛋白质合成数据相关联。这提示在患者肿瘤材料或血液样品中，用蛋白质印迹或ELISA使用磷酸特异性抗体或总蛋白抗体通过测量p70S6K、4E-BP1或S6K磷酸化状况，或通过测量p70S6K激酶活性，来检测mTOR途径活性，可能提供一种有用的用于选择将对通式(I)化合物有反应的患者的方法。备选地，在肿瘤材料或血液样品中使用磷酸特异性抗体测量p70S6K或S6K磷酸化状况或p70S6K激酶活性可能提供可用于确定在人临床试验中通式(I)化合物的药物给药剂量(dosing)的生物标记。

用于医药用途的化合物

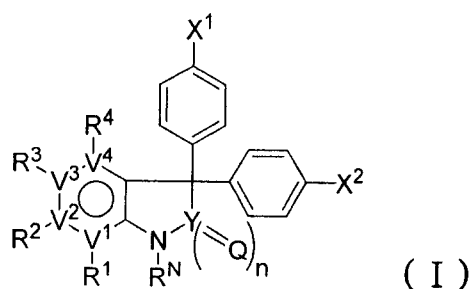
除了上面列出的更特定的医药用途，也认为这里定义的化合物的大多数通常可应用于医药用途。

因而，本发明的另一方面涉及如上面定义的化合物用作药物，附带的限制是该化合物不是选自 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 3-二氢-吲哚-2-酮和乙酸 4-[3-(4-乙酰氧基-苯基)-2-氧-2, 3-二氢-1H-吲哚-3-基]-苯酯的化合物。特别令人关注的式 (i) 化合物是上面定义的式 (IIa)、(IIb)、(IIc) 和 (IId) 的那些化合物。

新化合物

如在介绍部分中提到的，一些根据通式 (I) 的化合物已经在文献中描述并且对这些化合物中的一些先前已经描述了 (无关的) 生物效应。

因而，本发明的更另外方面涉及如上面进一步定义的式 (I) 化合物：



附带的条件是该化合物不选自

- 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 3-二氢-吲哚-2-酮,
- 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-甲基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮;
- 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-4, 5-二甲基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮;
- 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-5, 7-二甲基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮;
- 5-溴-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 3-二氢-吲哚-2-酮;
- 5-氯-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 3-二氢-吲哚-2-酮;
- 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-5-甲氧基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮;
- 3, 3-双-(4-羟基-苯基)-5-甲基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮;
- 6-氯-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-甲基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮;
- 乙酸 4-[3-(4-乙酰氧基-苯基)-2-氧-2, 3-二氢-1H-吲哚-3-基]-苯酯; 以及
- 乙酸 4-[3-(4-乙酰氧基-苯基)-5-甲基-2-氧-2, 3-二氢-1H-吲哚-3-基]-苯酯。

式(I)的化合物的说明以及优选是如上面描述的。特别的,优选的式(i)化合物是上面定义的式(IIa)、(IIb)、(IIc)和(IId)的那些化合物。

式(I)和式(IIa)-(IId)的化合物的制备

所述7化合物通常可以如实施例部分中描述的进行合成。

药物组合物的配制

式(I)化合物(以及更特定的式(II)化合物)适当配制成药物组合物以便适合期望的施用途径。

所述化合物的施用途径可以是在血液或组织中引起的浓度符合治疗有效浓度的任何合适的途径。因而,例如,可以应用下列施用途径(尽管本发明并不限于此):经口途径、肠胃外途径、皮肤途径、鼻途径、直肠途径、阴道途径和眼途径。本领域技术人员应该明白,施用途径取决于考虑的特定化合物;特别地,施用途径的选择取决于化合物的理化性质连同患者的年龄和体重并取决于特定的疾病或病症以及疾病或病症的严重性。

所述化合物以任何适当的量包含于药物组合物中,并通常含量为以重量计占该组合物总重量的约1-95%,例如1-10%。组合物可以适合经口、肠胃外、直肠、皮肤、鼻、阴道和/或眼施用途径的剂型存在。因而,组合物可以是例如片剂、胶囊、丸剂、粉剂、颗粒剂、混悬剂、乳剂、溶液剂、包括水凝胶的凝胶剂、糊剂、软膏剂、乳霜、膏剂、灌服剂、递送装置、栓剂、灌肠剂、可注射剂、埋植剂、喷雾剂、气雾剂的形式和其它合适的形式。

药物组合物可根据常规制药实践配制,见例如“Remington's Pharmaceutical Sciences”和由Swarbrick, J. & J. C. Boylan编辑的“Encyclopedia of Pharmaceutical Technology”, Marcel Dekker, Inc., New York, 1988。通常,将在此定义的化合物与(至少)一种可药用载体或赋形剂一起配制。可药用载体或赋形剂是那些本领域技术人员已知的。鉴于上面提及的,式I化合物的合适的盐的形成也将是明显的。

因而，在另外方面，本发明提供了一种含有与可药用载体组合的通式 I 化合物的药物组合物。

化合物优选为那些在“用于医药用途的化合物”下定义的化合物之一。

在一特别的实施方案中，化合物是如在“新的化合物”下定义的，即分别是式 (I) 和式 (II) 的新的化合物。

根据本发明的药物组合物可以配制成一旦施用基本上立即释放活性化合物或在施用后任何基本上预定的时间或时间期限释放活性化合物。后一种类型的组合物通常称为控释制剂。

在本文中，术语“控释制剂”包含：i) 在延长的时间期限内体内产生基本恒定药物浓度的制剂，ii) 在预定的延滞时间后，在延长的时间期限内体内产生基本恒定药物浓度的制剂，iii) 在预定的时间期限内，通过在体内维持相对恒定有效的药物水平而同时使与活性药物物质的血浆水平波动（锯齿状动力学模式）相关的不希望的副作用最小化而保持药物作用的制剂 iv) 试图通过例如将控释组合物在空间上置于患病的组织或器官邻近或置于其内而使药物作用局部化的制剂，v) 试图通过使用载体或化学衍生物递送药物至特定的靶细胞类型而定向药物作用的制剂。

控释制剂也可表示为“持续释放”、“延长释药”、“程序化释放”、“定时释放”、“速率-控制的”和/或“定向释放”的制剂。

控释药物组合物可以存在为任何合适的剂型，特别是有意用于经口、肠胃外、皮肤、鼻、直肠、阴道和/或眼施用的剂型。实例包括单或多单位片剂或胶囊组合物、油溶液、混悬剂、乳剂、微胶囊、微球、毫微粒（nanoparticle）、脂质体、例如意在用于经口、肠胃外、皮肤、鼻、阴道或眼施用的递送装置。

用于经口使用的固体剂型、控释口服剂型、流体液状组合物、肠胃外的组合物、控释的肠胃外组合物、直肠的组合物、鼻的组合物、经皮肤和局部的组合物、控释的经皮肤和局部的组合物，以及用于眼施用的组合物的制备将是药物制剂领域中的那些技术人员公知的。具

体的制剂可以在“Remington's Pharmaceutical Sciences”中找到。

胶囊、片剂和丸剂等可含有例如下列化合物：作为粘合剂的微晶纤维素、树胶或明胶；作为赋形剂的淀粉或乳糖；作为润滑剂的硬脂酸盐；多种甜味剂或增香剂。对于胶囊，该剂量单位可含有液体载体如脂肪油。同样，糖衣或肠溶衣可为剂量单位的一部分。药物组合物还可以是化合物和形成胶束乳状液的脂质的乳剂。

对于肠胃外、皮下、皮内或局部施用，药物组合物可包括无菌稀释剂、缓冲剂、张度调节剂和抗菌剂。活性化合物可以与防止其降解或立即从体内清除的载体一起制备，所述的载体包括具有控释性质的埋植体或微胶囊。对于静脉内施用，优选的载体是生理盐水或磷酸盐缓冲盐水。

剂量

在一个实施方案中，药物组合物是单位剂量形式。在该实施方案中，每个单位剂型通常含有 0.1-500 mg，例如 0.1-200 mg，如 0.1-100 mg 的化合物。

更通常地，该化合物优选以每天约 0.1-250 mg/kg 体重，例如每天约 0.5-100 mg/kg 体重的量施用。

对于适合经口施用而用于全身的组合物，剂量通常为每剂 0.5 mg-1 g，每天施用 1-4 次，施用 1 周至 12 个月，这取决于所治疗的疾病。

为了预防疾病或病症，用于经口施用组合物的剂量通常为每天 1 mg-100 mg/kg 体重。该剂量可以在暴露于疾病前 1 周开始直至暴露后 4 周的时期内每天施用一次或两次。

对于用来预防疾病的适合直肠施用的组合物，稍微较高量的化合物通常是优选的，即每天约 1 mg-100 mg/kg 体重。

对于肠胃外施用，每天约 0.1 mg-约 100 mg/kg 体重的剂量是适宜的。对于静脉内施用，施用 1 天-3 个月，每天约 0.1 mg-约 20 mg/kg 体重的剂量是适宜的。对于关节内施用，每天约 0.1 mg-约 50 mg/kg 体重的剂量通常是优选的。对于总的肠胃外施用，通常可采用 0.5-2% 或更多的活性成分在含水介质中的溶液。

对于在皮肤上局部施用，施用1周-12个月，每天1-10次，每次约1 mg-约5 g的剂量，通常是优选的。

联合疗法

在本发明的一个吸引人的实施方案中，通式(I)或通式(II)化合物在治疗上与一种或多种其它化学治疗剂联合使用。该化学治疗剂的实例选自柔红霉素、紫杉萜、泼尼松、地塞米松、地卡特隆、六甲密胺 (altretamine)、氨磷丁 (amifostine)、氨鲁米特 (aminogluthimide)、更生霉素 (dactinomycin)、阿纳托唑 (anastrozole)、门冬酰胺酶 (asparaginase)、比卡鲁胺 (bicalutamide)、博来霉素 (bleomycin)、白消安 (busulfan)、卡铂 (carboplatin)、卡氮芥 (carmustine)、苯丁酸氮芥 (chlorambucil)、2-氯脱氧腺苷 (chlorodeoxyadenosine)、顺铂 (cisplatin)、阿糖胞苷 (cytosine arabinoside)、氮烯咪胺 (dacarbazine)、阿霉素 (doxorubicin)、表柔比星 (epirubicin)、雌氮芥 (estramustine)、己烯雌酚 (diethylstilbestrol)、氟达拉滨 (fludarabine)、氟他米特 (flutamide)、5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil)、吉西他滨 (gemcitabine)、戈舍瑞林 (goserelin)、去甲氧基柔红霉素 (idarubicin)、依立替康 (irinotecan)、左旋咪唑 (levamisole)、罗莫司丁 (lomustine)、氮芥 (mechlorethamine)、美法兰 (alkeran)、巯基嘌呤 (mercaptopurine)、taxol (例如紫杉醇)。特别地，其它化学治疗剂选自紫杉烷类例如紫杉酚 (Taxol)、紫杉醇 (Paclitaxel) 和紫杉萜 (Docetaxel)。

因而，对于在此定义的用途和治疗方法，药物可进一步含有一种或多种其它化学治疗剂。

对于在此定义的药物组合物，该组合物可进一步含有一种或多种其它化学治疗剂。

实施例

材料：

下列细胞系从 ATCC 获得：MDA-MB-231、MDA-MB-435S、MDA-MB-453、MDA-MB-468、SKBr-3、BT-474、BT-549、MCF-7、MCF10A、T-47D、ZR75-1、HCC-1954、DU-145、PC-3、LnCaP 和 Colo205。PC-3/M 从 NCI 获得。叔哌丁醇从 Sigma-Aldrich 获得。青霉素-链霉素和庆大霉素购自 Invitrogen。Alamar Blue 试剂来自 BioSource。

用于化学合成的起始材料、试剂和溶剂从商业来源获得，除非另外说明。酚丁（Oxyphenisatine）（商品 A）和 7-甲基-酚丁（商品 B）也从商业来源获得。

实施例 1：用于制备靛红衍生物的方法

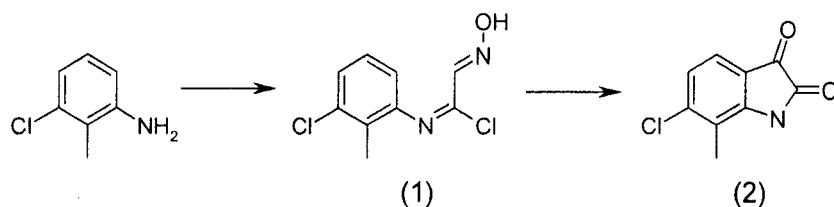
用作中间产物的靛红衍生物可通过方法 A 或方法 B 获得。

基于文献方法的方法 A 用于产生具有给电子取代基的芳族靛红类（见 Stolle: *J. Prakt. Chem.* (1922), 105, 137 和 Sandmeyer: *Helv. Chim. Acta* (1919), 2, 234）或具有 5-元富电子杂芳族部分的芳族靛红类（见 Shvedov 等人, *Chem. Heterocycl. Compd. Engl. Transl.* (1975), 11, 666）。优选的 5-元杂环的实例是噻吩（ $V^1=S$, $V^2=V^3=C$ （-）而 $V^4=键$ ； $V^2=S$, $V^1=V^3=C$ （-）而 $V^4=键$ 或 $V^3=S$, $V^1=V^2=C$ （-）而 $V^4=键$ ）、呋喃（ $V^1=O$, $V^2=V^3=C$ （-）而 $V^4=键$ ； $V^2=O$, $V^1=V^3=C$ （-）而 $V^4=键$ 或 $V^3=O$, $V^1=V^2=C$ （-）而 $V^4=键$ ）、吡唑（ $V^1=N$ （-）， $V^2=N$, $V^3=C$ （-）而 $V^4=键$ ； $V^1=N$, $V^2=N$ （-）， $V^3=C$ （-）而 $V^4=键$ ）和咪唑（ $V^1=N$ （-）， $V^2=C$ （-）， $V^3=N$ 而 $V^4=键$ ； $V^1=N$, $V^2=C$ （-）， $V^3=N$ （-）而 $V^4=键$ ）。

基于文献方法的方法 B 用于产生具有吸电子取代基的芳族靛红类化合物（见 Hewawasam 和 Maenwell: *Tet. Lett.* (1994), 35, 7303）或 6-元缺电子杂芳族靛红类化合物（见 Rivalle 和 Bisagni: *J. Heterocycl. Chem.* (1997), 34, 441）。优选的 6-元杂环的实例是吡啶（ $V^1=N$, $V^2=V^3=V^4=C$ （-）； $V^2=N$, $V^1=V^3=V^4=C$ （-）； $V^3=N$, $V^1=V^2=V^4=C$ （-）和 $V^4=N$, $V^1=V^2=V^3=C$ （-））、嘧啶（ $V^1=V^3=N$, $V^2=V^4=C$ （-）； $V^2=V^4=N$, $V^1=V^3=C$ （-））、吡嗪（ $V^1=V^4=N$, $V^2=V^3=C$ （-））以及哒嗪（ $V^1=V^2=N$, $V^3=V^4=C$ （-）； $V^2=V^3=N$, $V^1=V^4=C$ （-）； $V^3=V^4=N$, $V^1=V^2=C$ （-））。

其它目标靛红类化合物可另外使用在文献（见即 Tatsugi 等人, *ARKIVOC* (2001), 67-73 或 Silva 等人在 *J. Braz. Chem. Soc.* (2001), 12, 273-324 中的综述）中公开的备选方法之一制备。

方法 A: 靛红衍生物的制备

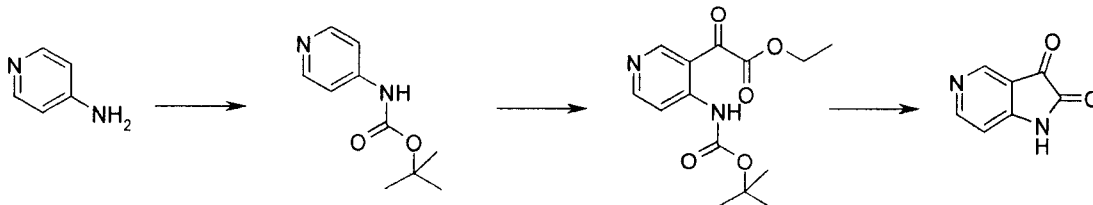


将盐酸羟胺（56 g, 806 mmol）、水合氯醛（47 g, 284 mmol），水（500 mL）中的 2-甲基-3-氯-苯胺（40 g, 283 mmol）和最后的浓盐酸（12 M, 24.2 mL, 290 mmol）在 60 °C 下依次加入至水（700 mL）中充分搅拌的硫酸钠混悬液（314. g, 2211 mmol）中。将混合物温度升至 100 °C。20 分钟后，让该褐色溶液冷却至室温并保持搅拌过夜。将出现的固体物质过滤，用水（3X）、庚烷（2X）洗涤并于 60 °C 在真空下干燥 6 小时。无需进一步纯化使用得到的 62 g N-（3-氯-2-甲基-苯基）-2-肟基-亚氯代乙酰氯 (1) 的米色固体。δ_H（400 MHz, DMSO-d₆）12.3（1 H, s），9.8（1 H, s），7.7（1 H, s），7.42（1 H, d, *J*= 7.8），7.36（1 H, d, *J*= 7.6），7.3（1 H, m），2.25（3 H, s）。

将 N-（3-氯-2-甲基-苯基）-2-肟基-亚氯代乙酰氯 (1)（60 g, 282 mmol）以小份在 20 分钟内加入至在 50 °C 下加热的充分搅拌的硫酸（18.3 M, 300 mL）中（放热达到 70 °C）。加入完成后，将温度升至 80 °C 并保持 20 分钟，其后让反应物冷却至室温。将褐色混合物缓慢地倾注入冰（~500 g）和水（500 mL）中，用更多的水（1 L）稀释以产生褐橙色的浆液。通过过滤收集固体物质，在抽吸下用水（2X）洗涤以产生橙色固体物质。将该固体物质溶解于 0.4 M 的氢氧化钠（1 L）中。通过过滤除去所有不溶的焦油。加入浓盐酸（12 M, 70 mL），通过过滤收集得到的褐橙色固体物质，用水（3X）、庚烷（2X）洗涤并于 54 °C 在真空下干燥 6 小时。得到 34.5 g（208 mmol, 62%）6-氯-7-甲基-1H-吲哚-2,3-二酮 (2)。δ_H（400 MHz, DMSO-d₆）11.3

(1 H, s), 7.4 (1 H, d, $J=8.0$), 7.2 (1 H, d, $J=8.1$), 2.25 (3 H, s)。

方法 B: 靛红衍生物的制备



将 4-氨基吡啶 (1.0 g, 10.6 mmol) 在 3 分钟内分份加入至 THF (10 mL) 中的充分搅拌的 Boc 酐 (2.56 g, 11.7 mmol) 溶液中, 同时保持温度在 20 °C 和 25 °C 之间。5 分钟后不再观察到放热。然后在室温下搅拌反应物 3.5 小时。在真空中浓缩后, 然后将粗混合物在正己烷 (20 mL) 中研磨, 过滤并用更多的正己烷 (~5 mL) 洗涤。得到的固体物质在减压下干燥而产生 1.93 g (9.9 mmol, 94%) 吡啶-4-基-氨基甲酸叔丁酯白色固体, 并无需进一步纯化使用。LCMS (BDS-Hypersil C₁₈, 50 mm X 2.1 mm, 5 μ, 2.5 分钟) m/z 195 [MH]⁺ @ 保留时间 0.90 分钟, 通过 215 nm UV 测定为 100%。

将 t-BuLi (1.7M 于 THF 中, 5.5 mL, 9.27 mmol) 在 17 分钟内缓慢加至冷却至 -5 °C 的 THF (9 mL) 中的吡啶-4-基-氨基甲酸叔丁酯 (0.62 g, 3.09 mmol) 搅拌溶液中, 同时保持温度在 -5 °C 和 1 °C 之间。产生了红褐色沉淀物并在 0 °C 下将反应混合物另外搅拌 1.5 小时。然后将反应混合物冷却回至 -5 °C 并加入草酸二乙酯 (1.3 mL, 9.27 mmol)。让反应物达到室温并然后在 2 小时后用水 (10 mL) 淬灭。在真空中浓缩后, 将得到的混合物在乙酸乙酯 (20 mL) 中稀释并用水 (10 mL) 洗涤, 在 Na₂SO₄ 上干燥并在真空中浓缩。通过快速柱色谱 (30% EtOAc/ 正己烷) 纯化得到 0.16 g (0.54 mmol, 17%) (4-叔丁氧羰基氨基-吡啶-3-基)-氧代-乙酸乙酯的褐色油状物质。

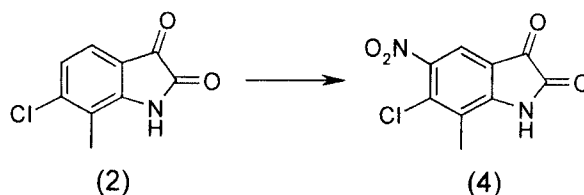
LCMS (BDS-Hypersil C₁₈, 50 mm X 2.1 mm, 5 μ, 2.5 分钟) m/z 295 [MH]⁺ + H₂O 加合物 @ 保留时间为 1.07 分钟, 通过 215 nm 的 UV 测定为 96%。

在 Kugelrohr 装置中, 在 5 mmHg 下于 186 °C 将 (4-叔丁氧羰基

氨基-吡啶-3-基)-氧代-乙酸乙酯 (0.14 g, 0.476 mmol) 加热 25 分钟。该褐色油状物质变暗并随后放出气体而形成墨绿色固体物质。将该固体物质溶解于 MeOH 中并在真空中浓缩产生 0.04 g (0.3 mmol, 56%) 1H-吡咯并[3, 2-c]吡啶-2, 3-二酮深色固体。然后将该靛红用于下一步骤而无需进一步纯化。

方法 C: 在靛红衍生物上引入官能团

6-氯-7-甲基-5-硝基-1H-吡咯-2, 3-二酮 (4)



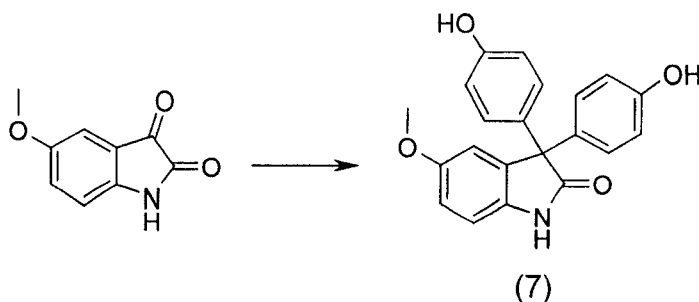
将硝酸 (69%, 1 g, 10.9 mmol) 和硫酸 (0.7 g, 7.3 mmol) 的冷混合物加入 (以这种速度来维持内部温度低于 5° C) 至在冰/水中冷却的冰醋酸 (2 mL) 和硫酸 (4 mL) 中的 2 (2.0 g, 10.2 mmol) 的充分搅拌混悬液中。加入完成后, 在室温下搅拌反应混合物 1 小时, 然后将其缓慢倾注于冰 (~20 g) 上并让其放置 10 分钟。通过过滤收集形成的固体物质, 用冷水 (3X) 洗涤, 在真空中干燥过夜产生 1.92 g (8.0 mmol, 78%) 6-氯-7-甲基-5-硝基-1H-吡咯-2, 3-二酮 (4) 橙色固体。LCMS m/z 118.79 [片段]⁺ @ R_T 1.14 分钟, 95%。

实施例 2: 用于制备本发明的最终化合物的方法

将得到的靛红衍生物用于产生本发明的最终化合物。通常, 将靛红衍生物与苯衍生物在冰乙酸和硫酸的混合物中在氮气下加热至 100 °C。备选地, 将靛红衍生物在氮气下在三氟甲磺酸中与苯衍生物在室温反应 (见 Klumpp 等人, *J. Org. Chem.* (1998), 63, 4481-84)。最终的化合物的硫代酰胺衍生物 (Q=S 且 n=1) 通过将相应的酰胺 (Q=O 且 n=1) 与 Lawesson's 试剂反应获得, 如 *Organic Synthesis Coll. Vol. VII*, p372 中描述的。

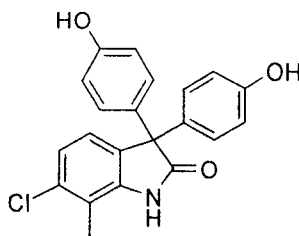
方法 D: 最终化合物的制备

(a)



将硫酸 (18.3 M, 0.145 mL) 加入至在氮气下冰乙酸 (1.5 mL) 中的苯酚 (0.28 g, 2.9 mmol) 和 5-甲氧基-1H-吲哚-2,3-二酮 (0.24 g, 1.3 mmol) 的混悬液中。在 100 °C 下加热混合物 2 小时。将粗反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯 (2X) 萃取。将有机层干燥 (Na_2SO_4) 并在减压下浓缩产生褐色固体物质。将该固体物质与 DCM: AcOEt (9:1) (3X) 混合而产生 0.08 g (0.35 mmol, 18%) 3,3-双-(4-羟基-苯基)-5-甲氧基-1,3-二氢-吲哚-2-酮 (7)。LCMS m/z 348.19 $[\text{M}+\text{H}]^+$ @ R_T 1.09 分钟, 100%。 δ_{H} (400 MHz, 甲醇- d_4) 6.92 (4 H, d, $J=8.80$ Hz), 6.79-6.82 (1 H, m), 6.69 - 6.73 (1 H, m), 6.61 (5 H, m), 3.62 (3 H, s)。

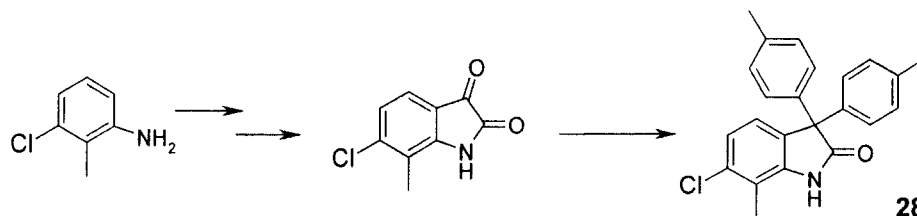
(b)



在氮气下将苯酚 (15.3 g, 163.6 mmol) 和 6-氯-7-甲基-1H-吲哚-2,3-二酮 (16.0 g, 81.8 mmol) 悬浮于冰乙酸 (82 mL) 和硫酸 (18.3 M, 8.8 mL) 中。将反应混合物在 85 °C 下加热, 2 小时后让其冷却至室温, 在乙酸乙酯中稀释, 并用水洗涤 (3X)。将有机相在 Na_2SO_4 上干燥并在减压下浓缩。通过从甲苯: 乙酸乙酯 (20 体积: 1 体积) 中再结晶纯化粗的物质产生 13.3 g 仅含甲苯的黄色固体物质。于 45 °C 在高度真空下干燥过夜产生 10.65 g (29.2 mmol, 38%) 6-氯-3,3-双-(4-羟基-苯基)-7-甲基-1,3-二氢-吲哚-2-酮 (3) 的白色固体。LCMS (λ 215 nm, BDS-Hypersil C_{18} , 50 mm X 2.1 mm, 5 μ , 2.5 分钟) m/z 366.3 $[(\text{C}_{13})\text{M}+\text{H}]^+$ @ R_T 1.3 分钟, 100%。 δ_{H} (400

MHz, DMSO-d₆) 10.9 (1 H, s), 9.5 (2 H, s), 7.1 (1 H, d, $J=9.8$), 7.05 (1 H, d, $J=9.6$), 6.95 (4 H, d, $J=10.2$), 6.7 (4 H, d, $J=10.2$), 2.35 (3 H, s)。

方法 E: 最终化合物的制备



将硫酸三氟甲烷磺酸 (1.25 mL) 加入至甲苯 (无水) (1 mL) 中经充分搅拌的 6-氯-7-甲基-1H-吲哚-2,3-二酮 (0.15 g, 0.76 mmol) 的混悬液中。密封试管并将该混合物在室温下搅拌 12 小时。然后将暗褐色反应混合物缓慢倾注于冰 (~10 g) 上让其放置 10 分钟。通过过滤收集形成的沉淀物, 用冷水 (3X 100 mL) 洗涤, 在真空下干燥。通过快速柱色谱 (用 EtOAc/庚烷 (1:9 - 1:1) 梯度洗脱) 纯化, 随后通过再结晶 (MeOH/EtOAc) 得到 25.2 mg (0.07 mmol, 9%) 6-氯-7-甲基-3,3'-二-对甲苯基-1,3-二氢-吲哚-2-酮 (28) 浅褐色固体。

LCMS (BDS-Hypersil C₁₈, 50 mm X 2.1 mm, 5 μ , 2.5 分钟) m/z 主要的为 362.12 [MH]⁺ 并且次要的为 403.17 [MH+MeCN]⁺ @ 保留时间为 2.18 分钟, 通过 215 nm UV 测定为 100%。

δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 2.24 (6 H, s), 2.28 (3 H, s), 7.00 - 7.03 (5 H, m) 7.05 - 7.12 (5 H, m) 10.96 (1 H, s)。

下列化合物都根据方法 D 或 E 制备, 除非另外说明。

6-氯-3,3'-双-(4-羟基-苯基)-7-甲基-1,3-二氢-吲哚-2-酮 (3)
见方法 D。

6-氯-3,3'-双-(4-羟基-苯基)-7-甲基-5-硝基-1,3-二氢-吲哚-2-酮 (5)

LCMS m/z 411.1 [(C₁³⁵) M+H]⁺ @ R_T 1.26 分钟, 93%。 δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 7.48 (1 H, s), 6.96 - 6.96 (4 H, m), 6.66 - 6.59 (4 H, m), 2.35 (3 H, s)。

5-氨基-6-氯-3,3'-双-(4-羟基-苯基)-7-甲基-1,3-二氢-吲哚-2-

酮 (6)

将 Pd/C (10% w/w, 0.03 g) 加入至甲醇 (2 ml) 中的 5 (0.1 g, 0.24 mmol) 的溶液中。将该黑色混合物于室温在氮气下搅拌 16 小时。通过过滤除去催化剂, 并在减压下除去溶剂产生 0.084 g (0.22 mmol, 92%) 5-氨基-6-氯-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-甲基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮 (6)。LCMS m/z 381.16 [(C1³⁵) M+H]⁺ @ R_T 0.94 分钟, 84%。δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 11.7 (1 H, s), 8.1 (1 H, s), 2.3 (3 H, s)。

3, 3-双-(4-羟基-苯基)-5-甲氧基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮 (7)

见方法 D。

3, 3-双-(4-羟基-苯基)-5-三氟甲氧基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮 (8)

LCMS m/z 402.12 [M+H]⁺ @ R_T 1.27 分钟, 96%。δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 10.78 (1 H, s), 9.43 (2 H, s), 7.23 (1 H, d, J=8.56), 7.17 (1 H, s), 6.99 (1 H, d, J=8.56), 6.93 (4 H, d, J=8.80), 6.66 (4 H, d, J=8.56)。

3, 3-双-(4-羟基-苯基)-5, 7-二甲基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮 (9)

LCMS m/z 346.19 [M+H]⁺ @ R_T 1.24 分钟, 92%。δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 10.39 (1 H, s), 9.25 (2 H, s), 6.8 (4 H, d, J=8.6), 6.70 (1 H, s), 6.68 (1 H, s), 6.52 (4 H, d, J=8.6), 2.09 (6 H, s)。

3, 3-双-(4-羟基-苯基)-2-氧-2, 3-二氢-1H-吲哚-7-羧酸 (10)

LCMS m/z 362.13 [M+H]⁺ @ R_T 1.06 分钟, 90%。δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 10.11 (1 H, s), 9.43 (2 H, s), 7.71 (1 H, dd, J=8.1, 1.2), 7.38 (1 H, dd, J=7.3, 0.7), 7.08 (1 H, t, J=7.8), 6.92 (4 H, d, J=8.8), 6.67 (4 H, d, J=8.8)。

5-氯-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 3-二氢-吲哚-2-酮 (11)

LCMS m/z 352.11 [(C1³⁵) M+H]⁺ @ R_T 1.21 分钟, 100%。δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 10.72 (1 H, s), 9.42 (2 H, s), 7.25 (1 H, dd, J=8.2, 2.1), 7.18 (1 H, d, J=2.2), 6.89-6.95 (5 H, m), 6.68 (4 H, d, J=8.6)。

5-氟-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 3-二氢-吡啶-2-酮 (12)

LCMS m/z 336.16 $[M+H]^+$ @ R_T 1.14 分钟, 90%. δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 10.61 (1 H, s), 9.41 (2 H, s), 7.00-7.10 (2 H, m), 6.93 (4 H, d, $J=8.6$), 6.89 (1 H, dd, $J=8.4, 4.5$), 6.67 (4 H, d, $J=8.8$).

3, 3-双-(4-羟基-苯基)-5-硝基-1, 3-二氢-吡啶-2-酮 (13)

LCMS m/z 362.86 $[M+H]^+$ @ R_T 1.25 分钟, 93%. δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 11.31 (1 H, s), 9.48 (2 H, s), 8.19 (1 H, dd, $J=8.7, 2.3$), 7.90 (1 H, d, $J=2.2$), 7.12 (1 H, d, $J=8.8$), 6.94 (4 H, d, $J=8.8$), 6.70 (4 H, d, $J=8.8$).

5-氟-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-甲基-1, 3-二氢-吡啶-2-酮 (14)

LCMS m/z 365.92 $[(C1^{35}) M+H]^+$ @ R_T 1.36 分钟, 91%. δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 10.77 (1 H, s), 9.41 (2 H, s), 7.10 (1 H, d, $J=1.5$), 6.98 (1 H, d, $J=1.9$), 6.91 (4 H, d, $J=8.6$), 6.67 (4 H, d, $J=8.6$), 2.22 (3 H, s).

3, 3-双-(4-羟基-苯基)-5-甲基-1, 3-二氢-吡啶-2-酮 (15)

LCMS m/z 331.97 $[M+H]^+$ @ R_T 1.37 分钟, 91%. δ_H (400 MHz, DMSO-d6) 10.42 (1 H, s), 9.33 (2 H, s), 6.90-6.97 (2 H, m), 6.88 (4 H, d, $J=8.6$), 6.75 (1 H, d, $J=7.8$), 6.62 (4 H, d, $J=8.8$), 2.17 (3 H, s).

5-溴-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 3-二氢-吡啶-2-酮 (16)

LCMS m/z 396.05 $[(Br^{79}) M+H]^+$ @ R_T 1.14 分钟, 94%. δ_H (400 MHz, MeOD) 7.28 (1 H, dd, $J=8.3, 2.0$), 7.14 (1 H, d, $J=2.0$), 6.88-6.92 (4 H, m), 6.81 (1 H, d, $J=8.3$), 6.60-6.64 (4 H, m).

3, 3-双-(4-羟基-苯基)-5-碘-1, 3-二氢-吡啶-2-酮 (17)

LCMS m/z 444.01 $[M+H]^+$ @ R_T 1.70 分钟, 100%. δ_H (250 MHz, MeOD) 6.72 - 6.85 (5 H, m) 6.99 - 7.08 (5 H, m) 7.15 - 7.21 (1 H, m) 7.28 (1 H, t, $J=7.23$ Hz) 7.41 - 7.52 (2 H, m) 7.60 (1H, dd, $J=8.23, 1.65$ Hz).

5-氨基-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 3-二氢-吡啶-2-酮 (18)

LCMS m/z 333.13 $[M+H]^+$ @ R_T 1.29 分钟, 90%。 δ_H (250 MHz, 甲醇-D4) 6.71 (4 H, d, $J=8.60$ Hz) 6.98 - 7.05 (4 H, m) 7.12 (1 H, d, $J=8.23$ Hz) 7.20 (1 H, d, $J=1.83$ Hz) 7.26 - 7.33 (1 H, m)。

5-氨基-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-甲基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮 (19)

LCMS m/z 347.14 $[M+H]^+$ @ R_T 1.28 分钟, 100%。 δ_H (400 MHz, 甲醇-D4) 7.02 (4 H, d, $J=8.8$ Hz), 6.68 (4 H, d, $J=8.8$ Hz), 6.42 - 6.52 (2 H, m), 2.21 (3 H, s)。

6-溴-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-甲基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮 (20)

LCMS m/z 410.04 $[M+H]^+$ @ R_T 1.39 分钟, 94%。 δ_H (400 MHz, 甲醇-D4) 7.22 (1 H, d, $J=7.8$ Hz), 7.00 (4 H, d, $J=8.8$ Hz), 6.85 (1 H, d, $J=7.8$ Hz), 6.69 (4 H, d, $J=8.8$ Hz), 2.35 (3H, s)。

3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-氟-1, 3-二氢-吲哚-2-酮 (21)

LCMS m/z 336.11 $[M+H]^+$ @ R_T 1.15 分钟, 97%。 δ_H (400 MHz, 甲醇-D4) 6.85 - 6.97 (7 H, m), 6.60 (4 H, d, $J=8.8$ Hz)。

3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-甲氧基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮 (22)

LCMS m/z 348.13 $[M+H]^+$ @ R_T 1.14 分钟, 94%。 δ_H (400 MHz, 甲醇-D4) 6.95 - 7.06 (5 H, m), 6.89 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 6.75 (1 H, d, $J=7.8$ Hz), 6.68 (4 H, d, $J=8.8$ Hz), 3.89 (3 H, s)。

4, 7-二氟-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 3-二氢-吲哚-2-酮 (23)

LCMS m/z 386.04 $[M+H]^+$ @ R_T 1.35 分钟, 97%。 δ_H (400 MHz, 甲醇-D4) 7.29 (1 H, d, $J=8.8$ Hz), 7.06 (4 H, d, $J=8.8$ Hz), 6.97 (1 H, d, $J=8.8$ Hz), 6.71 (4 H, d, $J=8.8$ Hz)。

6-氟-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 7-二甲基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮 (24)

LCMS m/z 380.11 $[M+H]^+$ @ R_T 1.49 分钟, 100%。 δ_H (400 MHz, 甲醇-D4) 7.12 (1 H, d, $J=7.8$ Hz), 6.85 - 7.02 (5 H, m), 6.60 - 6.72 (4 H, m), 3.57 (3 H, s), 2.69 (3 H, s)。

6-氟-3, 3-双-(4-氟-苯基)-7-甲基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮 (25)

δ_{H} (400 MHz, 甲醇-D₄) 7.15 – 7.30 (4 H, m), 6.97 – 7.13 (6 H, m), 2.34 (3 H, s)。

3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-(吗啉-4-羰基)-1, 3-二氢-吲哚-2-酮 (26)

在 0 °C 下将 SOCl₂ (3 当量) 加入至溶解于二甲基甲酰胺中的 10 (1 当量) 中。搅拌该混合物 1 小时并蒸发除去过量的 SOCl₂。加入吗啉 (3 当量) 并让反应混合物置于室温下 3 小时。在真空中除去溶剂并用二氯甲烷-MeOH 作为洗脱液通过硅土滤垫过滤纯化 26。LCMS m/z 431.04 [M+H]⁺ @ R_T 1.13 分钟, 90%。 δ_{H} (400 MHz, 甲醇-D₄) 7.19 – 7.29 (2 H, m), 7.11 (1 H, m), 6.97 – 7.05 (4 H, m), 6.64 – 6.75 (4 H, m), 3.69 (8 H, brs)。

3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 3-二氢-吡咯并[3, 2-c]吡啶-2-酮 (27)

LCMS (BDS-Hypersil C₁₈, 50 mm X 2.1 mm, 5 μ , 2.5 分钟) m/z 319.28 [MH]⁺ @ R_T 0.76 分钟, 在 215 nm UV 测为 100%。 δ_{H} (400 MHz, CD₃OD) 6.63 (4H, d, J 8.6 Hz), 6.93 (4H, d, J 8.8 Hz), 6.95 (1H, d, J 5.4 Hz), 8.10 (1H, s), 8.24 (1H, d, J 5.4 Hz)。6-氯-7-甲基-3, 3-二-对甲苯基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮 (28)

见方法 E。

3, 3-双-(4-羟基-苯基)-3, 6, 7, 8-四氢-1H-1-氮杂-as-indacen-2-酮 (29)

将苯酚 (1.0 g, 10.84 mmol) 加入至粗的 3, 3-二溴-1, 3-二氢-吡咯并[2, 3-b]吡啶-2-酮 (0.15 g, 0.51 mmol, 根据 Parrick 等人, *Tet. Lett.* (1984), 25, 3099 制备) 中并将该混合物加热至 100 °C 10 分钟, 让其冷却至室温并通过快速色谱法除去过量的苯酚。将硅土吸附的产物通过用甲醇洗涤并在减压下浓缩而分离。用碳酸钠溶液调节 pH 至大约 6 并通过在减压下蒸发分离粗产品。通过制备 HPLC 纯化产生标题化合物 (29) (3 mg, 2%)。LCMS m/z 358.35 [M+H]⁺ @ R_T 1.26 分钟, 89%。 δ_{H} (400 MHz, DMSO-D₆) 10.62 (1 H, s), 9.35 (2 H, s), 6.90 – 6.95 (4 H, m), 6.82 – 6.90 (2 H, m), 6.62 – 6.68 (4

H, m), 2.75 - 2.87 (4 H, m), 1.98 - 2.08 (2 H, m)。

7-溴-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 3-二氢-吲哚-2-酮 (30)

LCMS m/z 398.22 [M+H]⁺ @ R_T 1.22 分钟, 100%。

N-{4-[6-氯-3-(4-甲磺酰氨基-苯基)-7-甲基-2-氧-2, 3-二氢-1H-吲哚-3-基]-苯基}-甲磺酰胺 (31)

LCMS m/z 520.27 [M+H]⁺ @ R_T 1.30 分钟, 96%。δ_H (400 MHz, DMSO-D6) 11.00 (1 H, s), 9.78 (2 H, s), 6.85 - 7.37 (10 H, m), 2.97 (6 H, s), 2.28 (3 H, s)。

7-乙基-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 3-二氢-吲哚-2-酮 (32)

LCMS m/z 345.97 [M+H]⁺ @ R_T 1.30 分钟, 100%。

3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-碘-1, 3-二氢-吲哚-2-酮 (33)

LCMS m/z 443.82 [M+H]⁺ @ R_T 1.37 分钟, 100%。

3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-氯-1, 3-二氢-吲哚-2-酮 (34)

LCMS m/z 351.56 [M+H]⁺ @ R_T 1.33 分钟, 100%。δ_H (400 MHz, 甲醇-D4) 7.23 (1 H, dd, J=8.3, 1.0 Hz), 7.05 - 7.11 (1 H, m), 6.96 - 7.04 (5 H, m), 6.70 (4 H, d, J=8.8 Hz)。

3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-三氟甲基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮 (35)

LCMS m/z 387.98 [M+H]⁺ @ R_T 1.35 分钟, 94%。δ_H (400 MHz, 甲醇-D4) 7.49 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.38 (1 H, d, J=7.3 Hz), 7.17 (1 H, t, J=7.6 Hz), 7.00 (4 H, d, J=8.8 Hz), 6.71 (4 H, d, J=8.8 Hz)。

乙酸 4-[3-(4-乙酰氧基-苯基)-6-氯-7-甲基-2-氧-2, 3-二氢-1H-吲哚-3-基]-苯酯 (36)

LCMS m/z 450.10 [M+H]⁺ @ R_T 1.63 分钟, 94%。

3, 3-双-(4-羟基-苯基)-6-甲氧基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮 (37)

LCMS m/z 348.22 [M+H]⁺ @ R_T 1.14 分钟, 98%。δ_H (400 MHz, 甲醇-D4) 6.95 - 7.05 (5 H, m), 6.63 - 6.74 (4 H, m), 6.53 - 6.61 (2 H, m), 3.77 (3 H, s)。

5, 7-二氯-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 3-二氢-吲哚-2-酮 (38)

LCMS m/z 353.95 $[M+H]^+$ @ R_T 1.25 分钟, 100%. δ_H (400 MHz, 甲醇-D4) 7.00 (4 H, d, $J=8.8$ Hz), 6.93 (1 H, td, $J=9.8, 2.0$ Hz), 6.81 (1 H, dd, $J=8.1, 2.2$ Hz), 6.72 (4 H, d, $J=8.8$ Hz).

6-氟-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-甲基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮 (39)

LCMS m/z 349.98 $[M+H]^+$ @ R_T 1.28 分钟, 100%. δ_H (400 MHz, 甲醇-D4) 7.00 (4 H, d, $J=8.8$ Hz), 6.93 (1 H, dd, $J=8.3, 5.4$ Hz), 6.61 - 6.76 (5 H, m), 2.21 (3 H, d, $J=1.0$ Hz).

3, 3-双-(4-羟基-苯基)-6-甲氧基-7-甲基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮 (40)

LCMS m/z 362.00 $[M+H]^+$ @ R_T 1.35 分钟, 100%. δ_H (400 MHz, 甲醇-D4) 7.00 (4 H, d, $J=8.8$ Hz), 6.89 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 6.67 (4 H, d, $J=8.8$ Hz), 6.59 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 3.80 (3H, s), 2.14 (3 H, s).

6, 7-二氟-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 3-二氢-吲哚-2-酮 (41)

LCMS m/z 353.96 $[M+H]^+$ @ R_T 1.35 分钟, 96%. δ_H (400 MHz, 甲醇-D4) 7.00 (4 H, d, $J=8.8$ Hz), 6.82 - 6.96 (2 H, m), 6.70 (4 H, d, $J=8.8$ Hz).

6-氟-7-氟-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 3-二氢-吲哚-2-酮 (42)

LCMS m/z 369.95 $[M+H]^+$ @ R_T 1.30 分钟, 100%. δ_H (400 MHz, 甲醇-D4) 7.10 (1 H, dd, $J=8.1, 6.6$ Hz), 7.00 (4 H, d, $J=8.8$ Hz), 6.95 (1 H, d, $J=8.8$ Hz), 6.70 (4 H, d, $J=8.8$ Hz).

3, 3-双-(4-羟基-苯基)-2-氧-2, 3-二氢-1H-吲哚-7-腈 (43)

将化合物 33 (0.35 g, 0.79 mmol) 在无水的 DMF (5 mL) 中用氰化锌 (0.14 g, 1.18 mmol) 和四(三苯膦)钯 (0) (0.09 g, 10%) 处理。将反应混合物通过氮气起泡脱气 15 分钟。然后在氮气下将该反应物加热至 100 °C 过夜。冷却至室温后, 用饱和的 NaHCO_3 水溶液淬灭反应。过滤所得到的混浊的混悬液并将滤液溶解于甲苯和乙酸乙酯 (1:1) 的混合物中, 用 NaHCO_3 水溶液 (饱和的) (2X)、水 (2X) 洗涤并在硫酸钠上干燥。过滤后, 在减压下浓缩有机层得到粗产物。用同上的量和

条件进行另外两次对粗物质的再处理。最初通过快速柱色谱（梯度洗脱为 95: 5-9: 1 的 DCM: MeOH）纯化该化合物，随后通过制备 HPLC 纯化以得到期望的化合物（43）的白色固体（0.014 g, 5%）。LCMS m/z 343.07 $[M+H]^+$ @ R_T 1.15 分钟, 97%。 δ_H (400 MHz, 甲醇-D4) 7.51 (1 H, dd, $J=7.8, 1.0$ Hz), 7.41 (1 H, dd, $J=7.8, 1.0$ Hz), 7.13 (1 H, t, $J=7.8$ Hz), 6.99 (4 H, d, $J=8.8$ Hz), 6.71 (4 H, d, $J=8.8$ Hz)。

5-氟-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-甲基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮 (44)

LCMS m/z 350.29 $[M+H]^+$ @ R_T 1.20 分钟, 95%。 δ_H (400 MHz, 甲醇-D4) 7.00 (4 H, d, $J=8.8$ Hz), 6.82 (1 H, dd, $J=10.5, 2.2$ Hz), 6.62 - 6.75 (5 H, m), 2.30 (3 H, s)。

3, 3-双-(4-羟基-苯基)-5-甲氧基-7-甲基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮 (45)

LCMS m/z 362.25 $[M+H]^+$ @ R_T 1.16 分钟, 91%。 δ_H (400 MHz, 甲醇-D4) 7.01 (4 H, d, $J=8.8$ Hz), 6.69 (4 H, d, $J=8.8$ Hz), 6.64 (1 H, d, $J=2.5$ Hz), 6.53 (1 H, d, $J=2.5$ Hz), 3.68 (3 H, s), 2.28 (3 H, s)。

3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 3-二氢-吡咯并[2, 3-*b*]吡啶-2-酮 (46)

LCMS m/z 319.27 $[M+H]^+$ @ R_T 0.97 分钟, 100%。 δ_H (400 MHz, 甲醇-D4) 8.10 (1 H, dd, $J=4.9, 1.5$ Hz), 7.55 (1 H, dd, $J=7.3, 1.5$ Hz), 6.93 - 7.11 (5 H, m), 6.71 (4 H, d, $J=8.8$ Hz)。

6-氟-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-1, 3-二氢-吲哚-2-酮 (47)

LCMS m/z 336.27 $[M+H]^+$ @ R_T 1.17 分钟, 100%。 δ_H (400 MHz, 甲醇-D4) 7.04 - 7.18 (1 H, m), 7.00 (4 H, d, $J=8.80$ Hz), 6.62 - 6.79 (6 H, m)。

N-[3, 3-双-(4-羟基-苯基)-2-氧-2, 3-二氢-吲哚-1-基]-乙酰胺 (48)

LCMS m/z 375.27 $[M+H]^+$ @ R_T 1.08 分钟, 100%。 δ_H (400 MHz, 甲醇-D4) 7.25 - 7.33 (1 H, m), 7.14 - 7.19 (1 H, m), 7.12 (1

H, dd, $J=7.3, 1.0$ Hz), 7.08 (4 H, d, $J=8.8$ Hz), 6.95 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 6.69 (4 H, d, $J=8.8$ Hz), 2.17 (3 H, s)。

5-[3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-甲基-2-氧-2, 3-二氢-1H-吲哚-6-基氧基]-戊酸甲酯 (49)

LCMS m/z 462.28 $[M+H]^+$ @ R_T 1.41 分钟, 97%。

5-[3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-甲基-2-氧-2, 3-二氢-1H-吲哚-6-基氧基]-戊酸 (50)

LCMS m/z 448.32 $[M+H]^+$ @ R_T 1.13 分钟, 95%。 δ_H (400 MHz, 甲醇-D4) 7.01 (4 H, d, $J=9.0$ Hz), 6.86 (1 H, d, $J=8.2$ Hz), 6.67 (4 H, d, $J=8.8$ Hz), 6.56 (1 H, d, $J=8.4$ Hz), 3.97 (2H, t, $J=5.1$ Hz), 2.36 (2 H, t, $J=6.4$ Hz), 2.15 (3 H, s), 1.72 - 1.91 (4 H, m)。

3, 3-双-(4-羟基-苯基)-6-甲基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮 (51)

LCMS m/z 332.27 $[M+H]^+$ @ R_T 1.90 分钟, 100%。 δ_H (400 MHz, 甲醇-D4) 6.92 - 7.08 (5 H, m), 6.85 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 6.80 (1 H, s), 6.68 (4 H, d, $J=8.8$ Hz), 2.33 (3 H, s)。

7-氯-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-6-甲基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮 (52)

LCMS m/z 366.22 $[M+H]^+$ @ 1.93 R_T 分钟, 100%。 δ_H (400 MHz, 甲醇-D4) 7.00 (4 H, d, $J=8.8$ Hz), 6.96 (2 H, s), 6.69 (4 H, d, $J=8.8$ Hz), 2.36 (3 H, s)。

5-羟基-3, 3-双-(4-羟基-苯基)-7-甲基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮 (53)

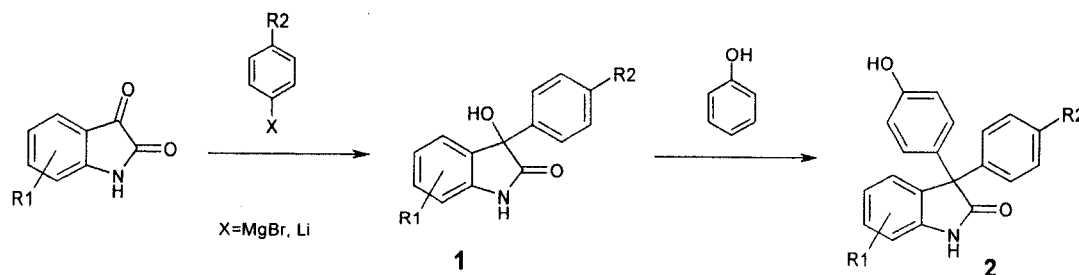
LCMS m/z 348.26 $[M+H]^+$ @ R_T 1.55 分钟, 100%。

3, 3-双-(4-羟基-苯基)-6, 7-二甲基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮 (54)

LCMS m/z 346.30 $[M+H]^+$ @ 1.85 R_T 分钟, 100%。 δ_H (400 MHz, 甲醇-D4) 7.00 (4 H, d, $J=9.0$ Hz), 6.84 (2 H, s), 6.67 (4 H, d, $J=9.0$ Hz), 2.27 (3 H, s), 2.22 (3 H, s)。

方法 F: 最终化合物的制备

通过Grignard加成产生单一和混合的Friedel-Craft产品的一般途径。

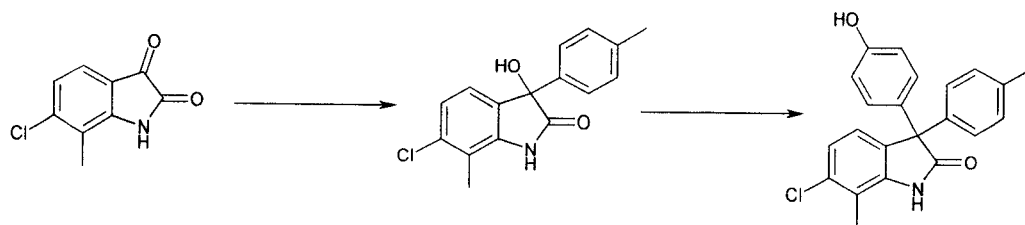


(a) Grignard 加成: 将 3 当量格氏试剂或 3 当量新鲜制备的有机锂试剂溶液于 -78°C 在氮气下加入至无水四氢呋喃中的靛红搅拌溶液中。30 分钟后，除去干-冰浴并让反应物达到室温 4-14 小时。然后加入水至该反应混合物，淬灭过量的格氏试剂，用 1 N HCl 将其酸化至 pH 1-2，用 EtOAc (2x) 萃取，在 Na_2SO_4 上干燥，过滤并浓缩得到粗产品浅黄色粘稠的油，所述的粗产品油在硅土上纯化（用 95-5 至 1-1 的庚烷/EtOAc 梯度洗脱）产生期望的类型 1 化合物的外消旋混合物固体，或无需纯化用于下一步骤。

(b) Friedel-Craft 反应: 将苯酚 (5 当量) 和 p-TSA (7.5 当量) 加入至二氯乙烷中的叔醇粗溶液中。加热该反应混合物至 90°C 3 小时并将反应物冷却至室温。滤出固体物质（主要是不溶的 p-TSA）并用冷的二氯乙烷洗涤 (2x)。浓缩该溶液并在硅土上纯化（用 95-5 至 1-1 的庚烷/EtOAc 梯度洗脱）剩余的固体物质以产生类型 2 产品的期望的外消旋混合物固体。

下列化合物都根据方法 F 制备，除非另外说明。

6-氯-3-(4-羟基-苯基)-7-甲基-3-对甲苯基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮 (59)



中间产物: LCMS (λ 215 nm, BDS-Hypersil C_{18} , 50 mm X 2.1 mm, 5 μ , 2.8 分钟, 方法参照: MET/CR/0720) m/z 270 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$
 @ 保留时间 1.99 分钟, 97%。

终产物 (59): LCMS (λ 215 nm, BDS-Hypersil C_{18} , 50 mm X

2.1 mm, 5 μ , 2.5 分钟 方法参照: MET/CR/0720) m/z 364 [M+H]⁺
① 保留时间 1.64 分钟, 100%。2 步总产率为 87%。 δ_{H} (400 MHz, 甲醇-d₄) 2.28 (3 H, s), 2.33 (3 H, s), 6.69 (2 H, d, $J=8.8$ Hz), 6.86-7.16 (8 H, m)。

6-氟-3-(4-羟基-苯基)-3-(4-甲氧基-苯基)-7-甲基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮 (60)

中间产物: LCMS (λ 215 nm, BDS-Hypersil C₁₈, 50 mm X 2.1 mm, 5 μ , 2.8 分钟, 方法参照: MET/CR/0720) m/z 286 [M+H-H₂O]⁺ ① 保留时间 1.92 分钟, 100%。

终产物 (60): LCMS (λ 215 nm, BDS-Hypersil C₁₈, 50 mm X 2.1 mm, 5 μ , 2.5 分钟, 方法参照: MET/CR/0720) m/z 380 [M+H]⁺
① 保留时间 1.57 分钟, 100%。2 步总产率为 60%。 δ_{H} (400 MHz, 甲醇-d₄) 2.34 (3 H, s), 3.75 (3 H, s), 6.69 (2 H, d, $J=8.8$ Hz), 6.83 (2 H, d, $J=9.3$ Hz), 6.91-7.02 (3 H, m), 7.04-7.14 (3 H, m)。

6, 7-二氟-3-(4-羟基-苯基)-3-对甲苯基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮 (57)

中间产物: LCMS (λ 215 nm, BDS-Hypersil C₁₈, 50 mm X 2.1 mm, 5 μ , 2.8 分钟, 方法参照: MET/CR/0720) m/z 258 [M+H-H₂O]⁺ ① 保留时间 1.96 分钟, 96%。

终产物: LCMS (λ 215 nm, BDS-Hypersil C₁₈, 50 mm X 2.1 mm, 5 μ , 2.8 分钟, 方法参照: MET/CR/0720) m/z 352 [M+H]⁺ ① 保留时间 2.06 分钟, 98%。2 步总产率为 57%。 δ_{H} (250 MHz, CDCl₃) 2.31 (3 H, s), 4.76 (1 H, s), 6.60-6.97 (4 H, m), 7.03-7.15 (6 H, m), 7.55 (1 H, s)。

6, 7-二氟-3-(4-羟基-苯基)-3-(4-甲氧基-苯基)-1, 3-二氢-吲哚-2-酮 (58)

中间产物: LCMS (λ 215 nm, BDS-Hypersil C₁₈, 50 mm X 2.1 mm, 5 μ , 2.8 分钟, 方法参照: MET/CR/0720) m/z 274 [M+H-H₂O]⁺ ① 保留时间 1.81 分钟, 97%。

终产物 (58): LCMS (λ 215 nm, BDS-Hypersil C₁₈, 50 mm X 2.1 mm, 5 μ , 2.8 分钟, 方法参照: MET/CR/0720) m/z 368 [M+H]⁺ @ 保留时间 1.99 分钟, 94%。步骤总产率为 14%。

3-(4-苄氧基-苯基)-6-氟-3-(4-羟基-苯基)-7-甲基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮

中间产物: LCMS (λ 215 nm, BDS-Hypersil C₁₈, 50 mm X 2.1 mm, 5 μ , 2.8 分钟, 方法参照: MET/CR/0720) m/z 362 [M+H-H₂O]⁺ @ 保留时间 2.16 分钟, 88%。 δ_{H} (400 MHz, 甲醇-d₄) 2.32 (3 H, s), 5.05 (2 H, s), 6.93 (2 H, d, $J=8.8$ Hz), 6.96-7.02 (1 H, m), 7.03-7.13 (1 H, m), 7.20-7.46 (7 H, m)。

终产物: LCMS (λ 215 nm, BDS-Hypersil C₁₈, 50 mm X 2.1 mm, 5 μ , 2.5 分钟, 方法参考: MET/CR/0720) m/z 456 [MH]⁺ @ 保留时间 1.59 分钟, 100%。2 步总产率为 11%。 δ_{H} (400 MHz, 甲醇-d₄) 2.31 (3 H, s), 3.83 (2 H, d, $J=2.5$ Hz), 6.60 - 6.72 (3 H, m), 6.77 - 6.89 (3 H, m), 6.91 - 7.21 (9 H, m)。

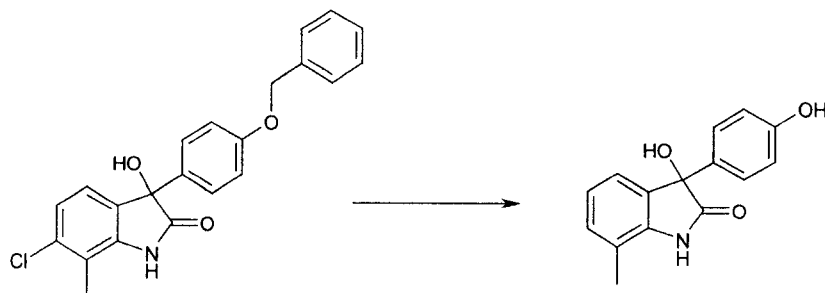
3-(4-苄氧基-苯基)-6, 7-二氟-3-(4-羟基-苯基)-1, 3-二氢-吲哚-2-酮

中间产物: LCMS (λ 215 nm, BDS-Hypersil C₁₈, 50 mm X 2.1 mm, 5 μ , 2.8 分钟, 方法参照: MET/CR/0720) m/z 350 [M+H-H₂O]⁺ @ 保留时间 2.07 分钟, 94%。 δ_{H} (400 MHz, 甲醇-d₄), 5.06 (2 H, s), 6.82 - 7.01 (4 H, m), 7.24-7.31 (3 H, m), 7.34 (2 H, t, $J=7.3$ Hz), 7.38-7.45 (2 H, m)。

终产物: LCMS (λ 215 nm, BDS-Hypersil C₁₈, 50 mm X 2.1 mm, 5 μ , 2.8 分钟, 方法参照: MET/CR/0720) m/z 444 [M+H-H₂O]⁺ @ 保留时间 2.03 分钟, 88%。2 步总产率为 24%。

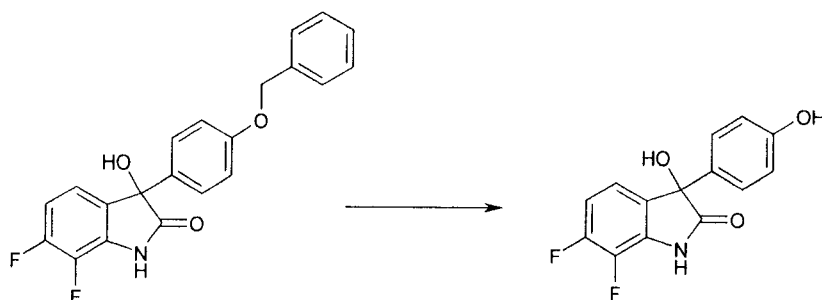
方法 G-脱苄基作用/脱卤作用

3-羟基-3-(4-羟基-苯基)-7-甲基-1, 3-二氢-吲哚-2-酮



让甲醇中的叔醇 (40.9 mg)、Pd/C (10 wt%) 的纯净样品接受氢化作用条件。通过 LCMS 来监测该反应。室温下 14 小时后, 滤出炭披钯并用甲醇洗涤。浓缩合并的有机层, 并通过硅土纯化 (用 85-15 至 1-1 的庚烷/EtOAc 梯度) 粗产物产生外消旋的靶化合物固体 (4.5 mg, 16% 产率)。LCMS (λ 215 nm, BDS-Hypersil C₁₈, 50 mm X 2.1 mm, 5 μ , 2.5 分钟, 方法参照: MET/CR/0720) m/z 238 [M+H-H₂O]⁺ @ 保留时间 1.26 分钟, 100%。

6, 7-二氟-3-羟基-3-(4-羟基-苯基)-1, 3-二氢-吲哚-2-酮



让甲醇中的叔醇 (41.8 mg)、Pd/C (10 wt%) 的纯净样品接受氢化作用条件。通过 LCMS 来监测该反应。在室温下 14 小时后, 滤出炭披钯并用甲醇洗涤。浓缩合并的有机层, 并通过硅土纯化 (用 85-15 至 1-1 的庚烷/EtOAc 梯度) 粗产物产生外消旋的靶化合物固体 (5.5 mg, 17% 产率)。LCMS (λ 215 nm, BDS-Hypersil C₁₈, 50 mm X 2.1 mm, 5 μ , 2.5 分钟, 方法参照: MET/CR/0720) m/z 260 [M+H-H₂O]⁺ @ 保留时间 1.29 分钟, 100%。

实施例 2: 细胞增殖

对人癌细胞增殖的抑制广泛用于预测新的化学物质的抗-癌潜力。通常, 将源于肿瘤材料的人癌细胞系保持于单层培养中并加入试验化学物质不同的持续时间。具有抗癌潜力的试验化合物预期能减少增殖

并因而相对于用载体处理的对照细胞培养物减少细胞数目。细胞数可通过细胞计数、测定代谢率（例如，四唑盐例如（3-（4，5-二甲基噻唑-2-基）-2，5-二苯四唑溴化物或 Alamar Blue）的代谢还原）、定量 DNA 含量（使用 DNA 结合染料例如 BODIPY-FL-14-dUTP）或测量核苷酸掺入 DNA（例如放射性标记的胸苷或溴-脱氧尿苷掺入）来监测。

一个重要的考虑是，试验化合物的任何抑制作用是否是对癌细胞增殖特异性的还是由于对细胞增殖的总体抑制。该问题可使用成对的细胞系来解决；例如，可将试验化合物对转化的癌细胞系增殖的影响与试验化合物对来自同一组织来源的非转化细胞增殖的影响相比较。备选地，癌细胞系之间的表型差异可用来评价试验化合物的选择性。例如，一些化合物的抗-增殖作用仅在某些人乳腺癌细胞系的亚型（例如，PTEN 基因突变或 p70S6K 蛋白激酶的基因扩增的乳腺癌细胞系）中是明显的，但在不表现该表型的乳腺癌细胞系中不明显（Noh 等人，2004，*Clinical Cancer Research* 10, 1013-1023；Yu 等人（2001）*Endocrine-Related Cancer* 8, 249-258）。试验化合物在任一模型中的选择性与化合物作用的机制相关并与相关细胞系中该试验化合物的蛋白质靶标的存在、缺乏或相对丰度有关。

方法

评价化合物对 MDA-468 和 MDA-231 人乳腺癌细胞的增殖的效果。将细胞维持于生长培养基：含有 10% 胎牛血清和 1% pen/strep 的 RPMI 1640 中。将细胞在 90% 汇合时以 1: 4 或 1: 8 每周分盘两次。对于细胞增殖测定法，将细胞以 8000 个细胞/孔平板接种至黑色 96 孔 Packard Viewplate 的生长培养基中。1 天后，将该生长培养基用含有试验化合物或载体的生长培养基替换，并将细胞保持于培养物中另外 2 天。然后除去生长培养基并用含有 1% pen/strep 的 RPMI 培养基中的 150 μ l alamarBlue 替换。在 37 $^{\circ}$ C 下孵育 120 分钟后，使用读板仪读出荧光强度。

结果

抑制 MDA-468 和 MDA-231 人乳腺癌细胞增殖 50% (IC_{50}) 所需的通

式(I)化合物的浓度(微摩尔)显示于图1中。显示于图1中的结果说明了通式(I)化合物在低于抑制MDA-231人乳腺癌细胞增殖所需的浓度抑制MDA-468人乳腺癌细胞增殖的能力。

实施例3: 蛋白质合成的研究

这些研究的目的是研究通式(I)化合物对蛋白质合成(测量为 ^{14}C -亮氨酸摄取或掺入至蛋白质中)具有的影响。如“Leucine Uptake [^{14}C]Cytostar-T assay, Amersham Biosciences”(CFA773)中描述的。

将MDA-MB-231和MDA-MB-468细胞以8000个细胞/孔接种于CytoStar-T 96-孔微孔板中,并在生长培养基中孵育过夜。第二天,小心地吸去(8-道Vacuboy)培养基并加入50 μL 新鲜的预-热的培养基(10% FCS, 10 mM HEPES pH 7.2 - 7.5)。让细胞在37 $^{\circ}\text{C}$ 下平衡60分钟。加入于50 μL 培养基中的试验化合物并加入于100 μL 培养基中的 ^{14}C -亮氨酸(0.5 $\mu\text{Ci mL}^{-1}$ 终浓度)。平板用透明的粘合箔密封。然后将平板在增湿的孵育器中37 $^{\circ}\text{C}$ 下孵育6小时。然后在指定的时间间隔,用Wallac Microbeta 检测器通过符合闪烁(coincidence scintillation)(每分钟计数(CPM))读出放射性亮氨酸掺入蛋白质(蛋白质合成的测量)。对每个孔减去作为本底的在 $t=0$ (密封平板后5分钟)的读数。

6小时后测量的结果在图2中显示。

该结果表明,在240分钟化合物孵育后到长达22小时观察到,化合物3以浓度依赖性方式显著抑制MDA-MB-468中 ^{14}C -亮氨酸掺入。估计 IC_{50} 为100 nM(240分钟-22小时)。有趣的是,该效力在高浓度时似乎达到了平台区,对应总掺入量的约1/6。这表明存在一定比例的化合物3不能影响的蛋白质合成。

一直到430分钟,在MDA-MB-231中未观察到化合物3明显的作用。在30 μM 在22小时时观察到较小的作用。 $\text{IC}_{50} \gg 30 \mu\text{M}$ (22小时)

因而化合物3的抑制作用是对MDA-MB-468十分特异性的。

对照化合物茴香霉素和放线菌酮(未显示)在所有的时间点在这

两种细胞系中完全抑制 ^{14}C -亮氨酸掺入（与化合物 3 不同，见上）。

实施例 5：蛋白质印迹研究

为研究通式 (I) 化合物的作用机制，进行蛋白质印迹研究来研究与蛋白质合成调节相关联途径的活化状态（见图 4 和 5）。

方法

将 MDA-MB-468 细胞（也称为 MDA-468）或 MDA-MB-231（也称为 MDA-231）保持在培养物中并以 400,000 个细胞/孔接种于 6 孔细胞培养平板中。16-24 小时后，将生长培养基替换为含有化合物的生长培养基。

用化合物孵育 24 或 48 小时后，将细胞用冰冷的 PBS 缓冲液洗涤并收获在裂解缓冲液：含有磷酸酯酶抑制剂混合液 1 和 2 以及蛋白酶抑制剂混合液 (Sigma) 的 Cytobuster 试剂 (Novagen) 中。将含有等量蛋白质的样品上样至 7% Tris 醋酸盐凝胶，MES 缓冲液中的 10% Bis-Tris 或使用 MOPS 电泳缓冲液 (Invitrogen) 的 12% Bis-Tris 凝胶。电泳后，将样品印记至 PVDF 膜 (Invitrogen) 上。对于膜封闭和 p70 S6K、磷酸-p70 S6K (Thr389)、PathscanI 和 S6 抗体 (Cell Signalling Technology) 的抗体孵育，使用在 Tris 缓冲盐水 (TBS) 中含有 0.2% Tween-20、5% 脱脂奶粉、5% FBS 的缓冲液。对于 4EBP1、磷酸 4EBP1 (Thr37/46)、磷酸 4EBP1 (Ser65) (Cell Signalling Technology) 和细胞周期蛋白 D3 (Santa Cruz) 的免疫印迹，使用根据 Cell Signalling Technology 的方法。Cell Signalling Technology 封闭缓冲液含有 TBS 中的 0.1% 吐温 20、5% 脱脂奶粉，一抗稀释缓冲液含有 TBS 中的 0.1% 吐温 20、5% BSA。在加入一抗体稀释缓冲液至膜前，将印迹在 0.1% 吐温 20 中简单地漂洗。将所有的抗体孵育在 4 °C 下过夜进行。在用 TBS 中的 0.1% 吐温 20 洗涤该膜后，将印迹在室温下与缀合辣根过氧化物酶的抗-兔 IgG (1:1000-1:3000; Amersham Biosciences) 孵育 1 小时。过氧化物酶活性用 ECL 检测系统 (Amersham Biosciences) 检测。

结果

蛋白质印迹分析表明通式(I)化合物,例如化合物3(泳道2和3),在24小时孵育后抑制p70S6K和S6核糖体蛋白在MDA-468细胞中的磷酸化(图4)。对mTOR抑制剂雷帕霉素(泳道5)和PI3激酶抑制剂LY294002(泳道6)观察到类似的作用。Ser473上的AKT磷酸化不受化合物3或雷帕霉素的抑制,而LY294002抑制Ser473上的AKT磷酸化。而且,化合物3诱导了如使用总的和thr37/46磷酸特异性抗-4E-BP1抗体所显示的4E-BP1凝胶泳动率变动,这表明4E-BP1的磷酸化状态的改变。这也通过化合物3对4E-BP1的ser65的磷酸化的抑制作用得到证实。对mTOR抑制剂雷帕霉素和PI3激酶抑制剂LY294002观察到类似的作用。而且,细胞周期调节蛋白细胞周期蛋白D3的表达被化合物3、雷帕霉素和LY294002减少。这些数据显示在生长条件下,哺乳动物的TOR(mTOR)激酶同源物在MDA-468细胞中是有活性的,导致mTOR靶标蛋白例如p70S6激酶(p70S6K)和4EBP1的磷酸化,和通过S6核糖体蛋白、真核翻译起始因子eIF4和细胞周期蛋白D3对蛋白质合成和细胞增殖的下游调节。通式(I)化合物,例如化合物3以及雷帕霉素和LY294002在MDA-468细胞中抑制该途径并可预期能减少蛋白质合成和细胞增殖。

孵育48小时后化合物3(泳道2)在MDA-231细胞中不抑制p70S6K的磷酸化或引起总p70S6K的凝胶泳动率变动(图5)。相反,孵育48小时后雷帕霉素(泳道5)和LY294002(泳道6)在MDA-231细胞中抑制p70S6K的磷酸化,并能引起总p70S6K的凝胶泳动率变动。在孵育48小时后化合物3、雷帕霉素和LY294002都能在MDA-468细胞中抑制p70S6K的磷酸化并引起总p70S6K的凝胶泳动率变动,说明了通式(I)化合物例如化合物3的细胞选择性作用。

实施例5: 前列腺肿瘤异种移植的研究(人PC3M细胞系)

该研究目的是为了评价通式(I)化合物例如化合物3是否能在异种移植动物模型中抑制癌细胞生长。

方法

将重25-45克的雄性NMRU nu/nu裸鼠通过在两胁侧皮下植入而植

入 PRXF PC3M 肿瘤。每天通过经口 (PO) 途径在合适载体 (2% DMSO: 5% Tween 80: 93% 盐水) 中单独施用或与亚适量的紫杉醇 (10mg/kg; 静脉内; 施用一次/周) 组合施用化合物 3 (50 & 100 mg)。在 17 天期间, 每周一次或两次测量肿瘤体积。

结果

化合物 3 当作为单一疗法施用时减小了肿瘤细胞生长率(见图 6)。而且, 在与紫杉醇组合时观察到加合的抗-生长作用。

实施例 6: 化合物 3 对乳腺、前列腺和结肠癌细胞系的细胞增殖的影响

方法:

细胞培养: 所有的细胞系 (MCF10A 除外) 维持于含有 10% 胎牛血清 (FBS)、100 U/ml 青霉素和 100 μ g/ml 链霉素的 RPMI 培养基中。MCF10A 维持于具有 singlequot 添加物 (BPE、氢化可的松、hEGF、胰岛素、庆大霉素/两性霉素-B) (Clonetics/Cambrex Bio Science) 的乳腺上皮生长培养基 (MEGM) 中。所有的细胞系在 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 和 95% 湿度下孵育。

Alamar Blue 细胞增殖测定法: 将细胞接种于黑色细胞培养处理的 Packard/Perkin Elmer 96-viewplate 中的 100 μ l/孔 RPMI 培养基中, 所述的 RPMI 培养基含有 10% FBS、100 U/ml 青霉素和 100 μ g/ml 链霉素。已经在含有 1% FBS 或 10% FBS 的培养基中对所有细胞系一式三份评估了细胞增殖。细胞密度基于在测定过程中达到 80-90% 汇合时的生长来估计, 并在表 1 中显示。接种后那天, 将生长培养基替换为含有 1% FBS、100 U/ml 青霉素、100 μ g/ml 链霉素和 25 μ g/ml 庆大霉素的 100 μ l/孔 RPMI, 或替换为含有 10% FBS、100 U/ml 青霉素、100 μ g/ml 链霉素和 25 μ g/ml 庆大霉素的 100 μ l/孔 RPMI。将化合物以图表中指定的浓度加入至 9 点半对数稀释系列中。基于多次测定的所有数据已经根据本领域技术人员标准的业务规则合计。而且, 两种稀释形式用于测定 IC₅₀ 值: (1) 标准情况为从 32 μ M 开始的 9 个半

-对数稀释；和（2）如果化合物 $IC_{50} < 100 \text{ nM}$ ，则使用从 $3.2 \text{ } \mu\text{M}$ 开始的 9 个半-对数稀释。简而言之，将化合物稀释于化合物平板中对应于平板中的培养基的含有 1% FBS 或 10% FBS 的生长培养基中。通过转移 $100 \text{ } \mu\text{l}$ /孔将化合物转移到细胞平板，得到总体积为 $200 \text{ } \mu\text{l}$ /孔，含有在图表中指定浓度的化合物以及 0.25% DMSO。叔哌丁醇（Terfenadine）用作对照，在含有 $50 \text{ } \mu\text{M}$ 叔哌丁醇和 0.5% DMSO 的孔中为最大细胞杀死 ($S_{\max}$)。阴性对照孔 (S_0) 装有含有 0.25% DMSO 的培养基。

加入化合物后，在 $37 \text{ } ^\circ\text{C}$ 、5% CO_2 和 95% 湿度下不受干扰地孵育细胞平板 72 小时。

活细胞的数目用测量线粒体活性的 Alamar Blue 测定法评估。离心培养基并替换为含有 100 U/ml 青霉素和 $100 \text{ } \mu\text{g/ml}$ 链霉素以及 10% Alamar Blue 且无酚红的 $150 \text{ } \mu\text{l}$ /孔 RPMI 培养基。将平板置于 $37 \text{ } ^\circ\text{C}$ 、5% CO_2 和 95% 湿度下孵育器中 2 小时。然后，将平板移至桌上并让其冷却至室温，不让平板堆叠。用 590 nm 发射滤光片和 530 nm 激发滤光片在荧光读板仪中读出 Alamar Blue 信号。

数据处理/计算：将数据归一化为 0% 活性 (S_0) - 100% 活性 ($S_{\max}$) 的值。计算出 S_0 和 $S_{\max}$ 的平均值并用于通过公式：
$$\text{PCTACT} = (X_{\text{raw}} - S_{\max}) / (S_0 - S_{\max}) * 100$$
 计算测定法中的百分比活性 (PCTACT)。

通过 $Z' = 1 - 3 * (\text{STDEV}(S_0) + \text{STDEV}(S_{\max})) / (S_0 - S_{\max})$ 计算测定平板的 Z' 值。

平均 $Z' \sim 0.8$ 并总在 0.6 以上。

用等式：
$$Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{Log} IC_{50} - X) * \text{HillSlope}))}$$
 使用 Prism 进行 S 形曲线拟合。

表 1. 96 孔平板中接种时的细胞密度

细胞系	癌	1% FBS 中的细胞/孔	10% FBS 中的细胞/孔
MDA-MB-231	乳腺	6000	4000
MDA-MB-435S	乳腺	10000	5000
MDA-MB-453	乳腺	3000	2000
MDA-MB-468	乳腺	6000	4000
SKBr-3	乳腺	7000	6000
BT-474	乳腺	10000	10000
BT-549	乳腺	6000	5000
MCF-7	乳腺	5000	5000
T-47D	乳腺	5000	5000
ZR75-1	乳腺	7000	7000
HCC-1954	乳腺	5000	2500
MCF-10A	正常的乳腺上皮细胞	18000 (MEGM 培养基)	
PC-3	前列腺	-	3000
PC-3/M	前列腺	-	3000
DU-145	前列腺	-	1250
LnCaP	前列腺	-	8000
Colo205	结肠	-	5000

结果:

所有的细胞系在含有 1%血清或 10%血清的培养基中进行细胞增殖, 对两种评估都一式三份进行。在测定法中的百分比活性 (PCTACT) (等于对生长的百分比抑制) 如在方法中描述的计算。

表 2 总结了细胞系的细胞增殖抑制的 IC_{50} 值。 IC_{50} 值指抑制细胞增殖 50% 所需的化合物浓度。细胞增殖曲线拟合显示于图 7-14 中。

乳腺癌细胞系: 已经检测了许多乳腺癌细胞系对化合物 3 以及化

合物 21 和酚丁的敏感性。试验的细胞系分成两种非常明确的类型。1) 对化合物 3 敏感的细胞系。细胞增殖 IC_{50} 值在 1% FBS 中测定时为 0.6 nM-30 nM 以及在 10% FBS 中测定时在 15 和 80nM 之间。这些细胞系包括在高 (10% FBS) 和低 (1% FBS) 的血清条件下生长的乳腺癌细胞系 T47-D、MCF-7、MDA-MB-453、MDA-MB-468、BT-474、SKBr-3、BT-549 和 HCC-1954。2) 对化合物 3 不敏感的细胞系, IC_{50} 值在 3 μ M 之上。这些细胞系包括在高 (10% FBS) 和低 (1% FBS) 的血清条件下生长的 MDA-MB-231、MDA-MB-435S 和 ZR75-1。非转化的乳腺上皮细胞系 MCF10A 也对化合物 3 不敏感。

相对于使用 50 μ M 叔哌丁醇的生长抑制的百分比活性为 60%-90% 的生长抑制。通常, 细胞系在低 (1% FBS) 血清条件下比在高 (10% FBS) 血清条件下对化合物更敏感。最敏感的乳腺癌细胞系是 MDA-MB-453。

也已经试验了该系列中的两种其它化合物, 即化合物 21 和酚丁。这两种化合物具有与化合物 3 完全相同的细胞系抗增殖谱, 但在效力上比化合物 3 稍低 (比较图 9、10 和 11)。

这些结果总结于表 2 和图 7-11 中。

前列腺癌细胞系: DU-145、PC-3、PC-3/M 和 LnCaP 前列腺癌细胞系已经在细胞增殖测定法中得以检测。PC-3 对化合物 3 高度敏感, 而 LnCaP 较不敏感, 并且 PC-3/M 和 DU-145 是不敏感的。化合物 21 和酚丁具有相同的细胞系敏感谱, 然而, 这些化合物具有比化合物 3 低的效力。该结果总结于表 2 和图 12 中。也将化合物 41 和 35 的作用与化合物 3 进行了比较; 这两种化合物都抑制 PC3 人前列腺癌细胞系的增殖 (图 13)。

直肠癌细胞系: 直肠癌细胞系 Colo205 已经用化合物 3 在细胞增殖测定法中进行了检测, 结果为 $IC_{50} = 66$ nM。该结果总结于表 2 和图 14 中。

表 2. 抑制细胞增殖的 IC_{50} 值的一览表。

Cell line	Cancer	3		21	Oxyphenisatine
		1% FBS EC50 (nM)	10% FBS EC50 (nM)	10% FBS EC50 (nM)	10% FBS EC50 (nM)
T47-D	Breast	11	37	83	324
MCF7	Breast	24	74	85	517
MDA-MB-435S	Breast	>3000	>3000	>3000	>3000
MDA-MB-453	Breast	4	18	38	228
MDA-MB-468	Breast	14	48	138	935
MDA-MB-231	Breast	>3000	>3000	>3000	>3000
BT-474	Breast	13	37	85	324
SKBr-3	Breast	12	43	95	527
BT-549	Breast	18	68	131	859
ZR75-1	Breast	>3000	>3000	>3000	285
HCC-1954	Breast	27	84	119	912
MCF10A	Normal breast epithelial	>3000		>3000	>3000
PC-3	Prostate	-	87	138	899
LnCaP	Prostate	-	235	233	790
DU-145	Prostate	-	>3000	>3000	>3000
PC-3/M	Prostate	-	>3000	>3000	>3000
Colo205	Colon	-	66	-	-

注：上表中“Cell line”为细胞系，“Cancer”为癌，“Oxyphenisatine”为酚丁，“Breast”为乳腺，“Normal breast epithelial”为正常乳腺上皮，“Prostate”为前列腺，“Colon”为结肠。

注意：IC₅₀值显示为纳摩尔浓度。生长抑制（PCTACT）低于20%认为是无意义的。MCF10A细胞保持于无血清的MEGM培养基中。值通过Prism计算。

实施例 7：使用 MDA-MB-468 肿瘤的异种移植研究

该研究目的是评估通式（I）化合物例如化合物 3 和 41 是否在异种移植的动物模型中抑制源于 MDA-MB-468 乳腺癌细胞（激素不敏感性人乳腺癌细胞）的肿瘤的生长。

方法

将重 25-45 克的 balb/c 裸鼠通过在两胁侧皮下植入而移植入 MDA-MB-468 肿瘤。将化合物 3 和 41 通过经口（PO）途径（50 & 100 mg）在合适载体（2% DMSO：5% 吐温 80：93% 盐水）中每天施用共 15 天，或通过静脉内（IV）途径（25 & 50mg/kg）在合适的载体（2% DMSO：

5% 吐温 80: 93%盐水) 中每周施用共 4 周。每周测定一次或两次肿瘤体积。

结果

化合物 3 在通过 PO 或 IV 途径作为单一疗法给药时, 以剂量相关的方式减小 MDA-MB-468 肿瘤细胞生长率 (见图 15)。而且, 使用更高剂量的化合物 3, 注意到肿瘤消退。化合物 3 静脉内给药显得比经口给药更有效 (图 15)。化合物 41 比化合物 3 更有效, 其在所有试验的剂量引起更明显的肿瘤消退 (图 16)。而且, 化合物 41 通过经口和静脉内给药是同等有效的 (图 16)。在这些研究中, 化合物 41 也显示出比紫杉醇更有效 (图 16)。

实施例 8: 使用 MCF-7 肿瘤的异种移植研究

该研究目的是评估通式 (I) 化合物例如化合物 41 是否在异种移植的动物模型中抑制源于 MCF-7 乳腺癌细胞 (激素反应性的人乳腺癌细胞) 的肿瘤的生长。

方法

将重 25-45 克的 balb/c 裸鼠通过在两胁侧皮下植入而植入 MCF-7 肿瘤。将化合物 3 和 41 通过经口 (PO) 途径 (20 & 100mg) 在合适载体 (2% DMSO: 5%吐温 80: 93%盐水) 中每天施用共 15 天, 或通过静脉内 (IV) 途径 (10 & 50mg/kg) 在合适的载体 (2% DMSO: 5% 吐温 80: 93%盐水) 中每周施用共 4 周。每周测定一次或两次肿瘤体积。

结果

化合物 41 当通过 PO 或 IV 途径作为单一疗法给药时减小 MCF7 肿瘤的大小 (见图 17)。而且, 使用所有试验的剂量, 注意到肿瘤消退。在该模型中, 化合物 41 的效力显示比紫杉醇大 (图 17)。化合物 41 通过经口和静脉内给药是同等有效的。

实施例 9: 半胱天冬酶 (caspase) 活性的激活

该研究目的是评估通式 (I) 化合物例如化合物 3 是否影响作为凋亡 (一种细胞死亡形式) 标记的半胱天冬酶活性。化合物 3 的短期、中期和长期作用通过在加入化合物后 4、6 和 22 小时测量半胱天冬酶

活性来评估。

方法

将人乳腺癌细胞系以 8000 个细胞/孔在 96 孔黑色 Packard Viewplate 中接种并在增湿孵育器中于 37 °C、5% CO₂ 下维持于含有 10% 胎牛血清 (FBS)、100 U/ml 青霉素和 100 µg/ml 链霉素的 RPMI 培养基中过夜。然后将化合物例如化合物 3 加入至孔中并根据厂商说明书使用 Caspase 活性试剂盒 (产荧光的 “Apo-ONE® Homogeneous Caspase-3/7 Assay” 试剂盒, #G7791; Promega) 在多个时间点测量半胱天冬酶活性。使用 EnVision 读板仪测量荧光强度 (485/535 nm)。将试剂的本底值 (所有 8 个孔的平均值) 从试验孔中减去。

结果

加入化合物 3 6 小时激活了对化合物 3 的抗-增殖作用敏感的人乳腺癌细胞系中的半胱天冬酶活性 (图 18), 虽然在 MDA-468 细胞中没有注意到激活。在对化合物 3 的抗-增殖作用不敏感的乳腺癌细胞系中未观察到半胱天冬酶活性的激活。

这些结果显示通式 (I) 化合物例如化合物 3 可在某些人乳腺癌细胞系中引起凋亡性细胞死亡。

图1

化合物编号	MDA-468	MDA-231	R1	R2	R3	R4	RN	X1 = X2
6	0,304	>30	Me	Cl	NH2	H	H	OH
7	0,173	>30	H	H	OMe	H	H	OH
9	0,162	12	Me	H	Me	H	H	OH
11	0,152	12	H	H	Cl	H	H	OH
12	0,170	13	H	H	F	H	H	OH
13	0,157	13	H	H	NO2	H	H	OH
14	0,197	6,6	Me	H	Cl	H	H	OH
15	0,183	13	H	H	Me	H	H	OH
16	0,190	11,3	H	H	Br	H	H	OH
17	0,208	10,0	H	H	I	H	H	OH
18	3,3	>30	H	H	NH2	H	H	OH
19	0,965	>30	Me	H	NH2	H	H	OH
20	0,089	6,8	Me	Br	H	H	H	OH
21	0,034	>3	F	H	H	H	H	OH
22	0,262	>30	OMe	H	H	H	H	OH
25	0,291	3,8	Me	Cl	H	H	H	F
27	0,79	>30	H	H	-	H	H	OH
29	0,055	12	CH ₂ CH ₂ CH ₂		H	H	H	OH
30	0,006	>3	Br	H	H	H	H	OH
32	0,330	12	Et	H	H	H	H	OH
33	0,062	12	I	H	H	H	H	OH
34	0,006	>3	Cl	H	H	H	H	OH
35	0,031	12	CF ₃	H	H	H	H	OH
36	0,026	>3	Me	Cl	H	H	H	OAc
37	0,191	14	H	OMe	H	H	H	OH
38	0,037	>3	F	H	F	H	H	OH
39	0,006	>3	Me	F	H	H	H	OH
40	0,009	>3	Me	OMe	H	H	H	OH
41	0,002	13	F	F	H	H	H	OH
42	0,021	>3	F	Cl	H	H	H	OH
43	0,057	>3	CN	H	H	H	H	OH
44	0,100	>3	Me	H	F	H	H	OH
45	0,160	>3	Me	H	OMe	H	H	OH
47	0,028	>3	H	F	H	H	H	OH
51	0,077	>3	H	Me	H	H	H	OH
52	0,006	>3	Cl	Me	H	H	H	OH
53	0,312	>3	Me	H	OH	H	H	OH
54	0,007	>3	Me	Me	H	H	H	OH
商品A	0,112	>30	H	H	H	H	H	OH
商品B	0,027	>3	Me	H	H	H	H	OH
3	0,020	>3	Me	Cl	H	H	H	OH

化合物编号	MDA-468	MDA-231	R1	R2	R3	R4	RN	X1 = X2
55	0,090	>3	C≡CH	H	H	H	H	OH
56	0,356	>3	C≡C-TMS	H	H	H	H	OH
57	0,003	>3	F	F	H	H	H	X1=OH, X2=Me
58	0,001	>3	F	F	H	H	H	X1=OH, X2=OMe
59	0,028	>3	Me	Cl	H	H	H	X1=OH, X2=Me
60	0,040	>3	Me	Cl	H	H	H	X1=OH, X2=OMe

图2

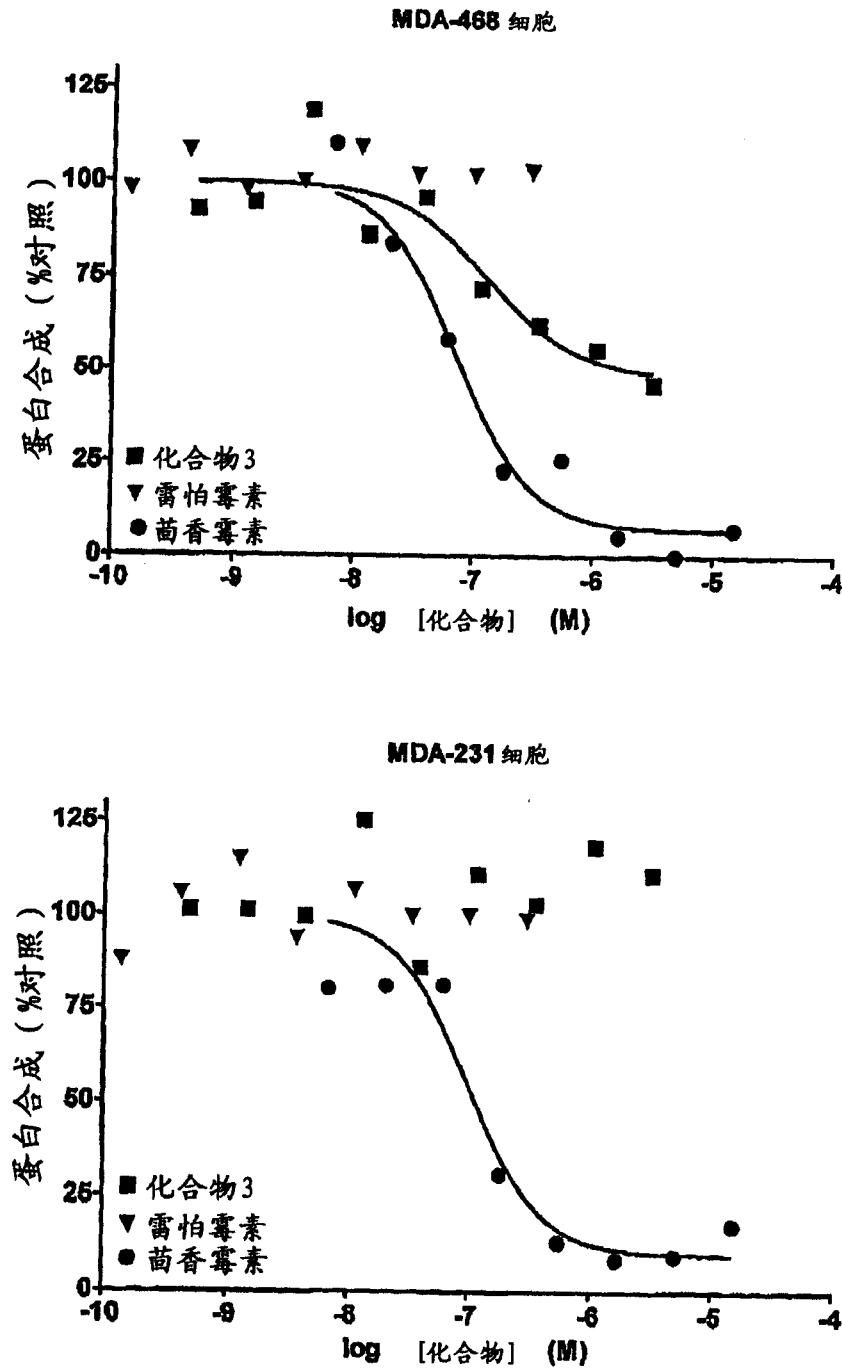


图 3

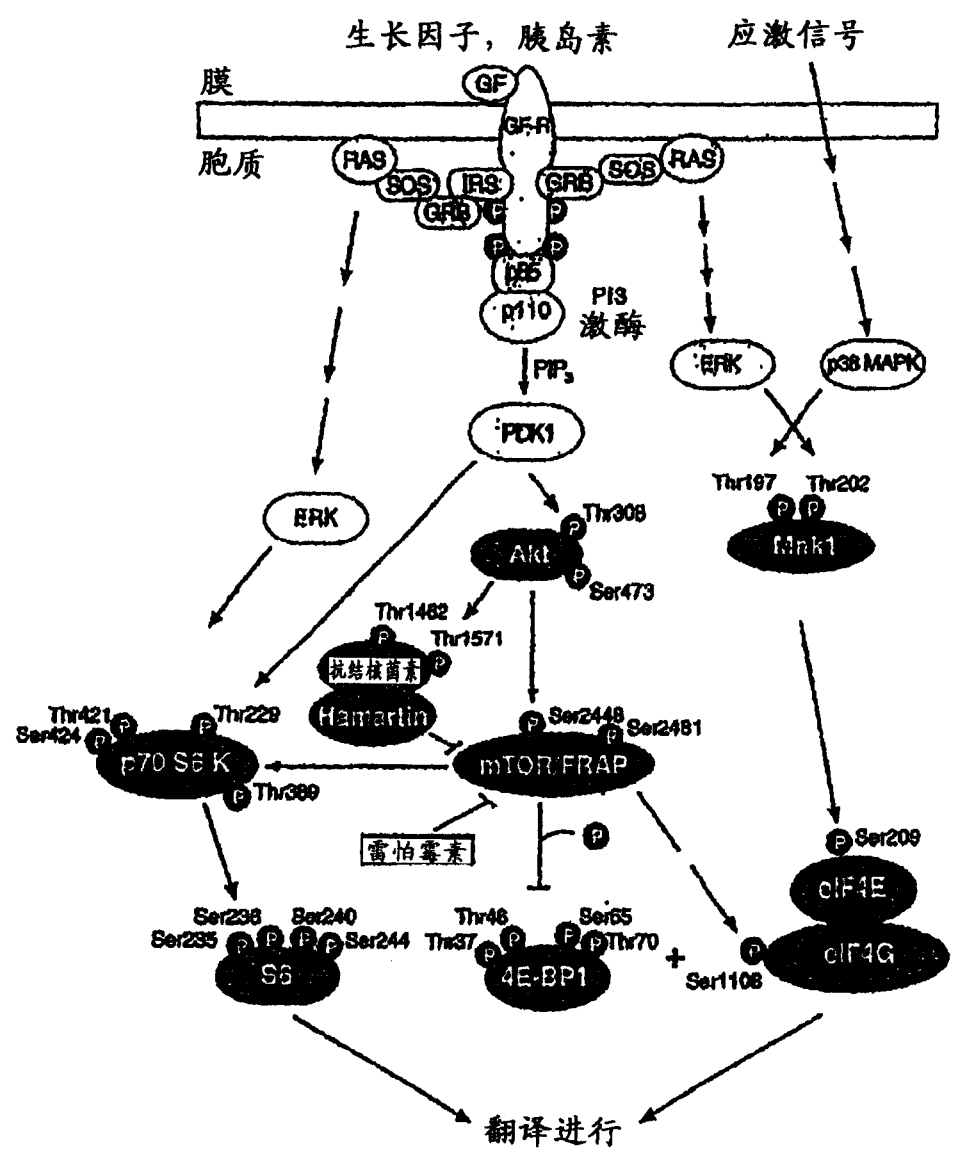


图 4

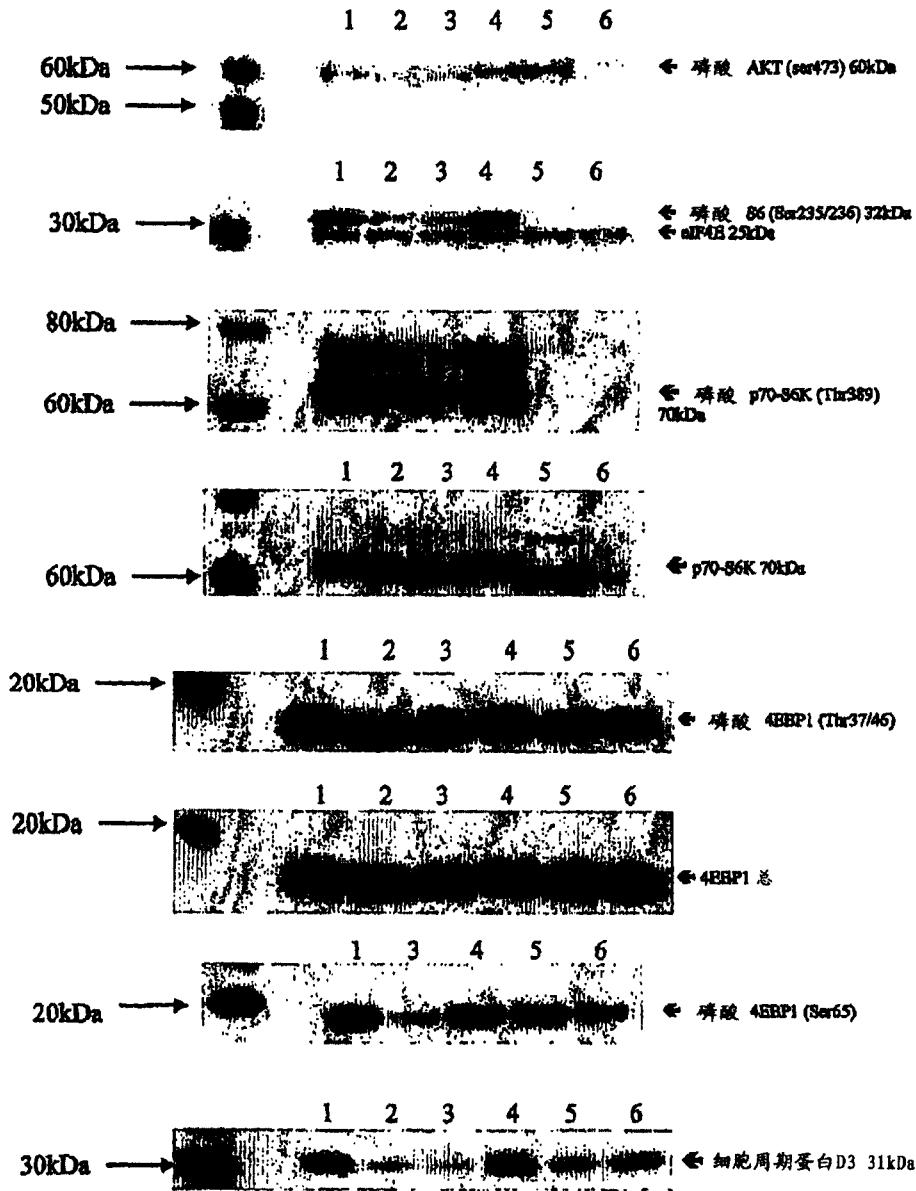


图5

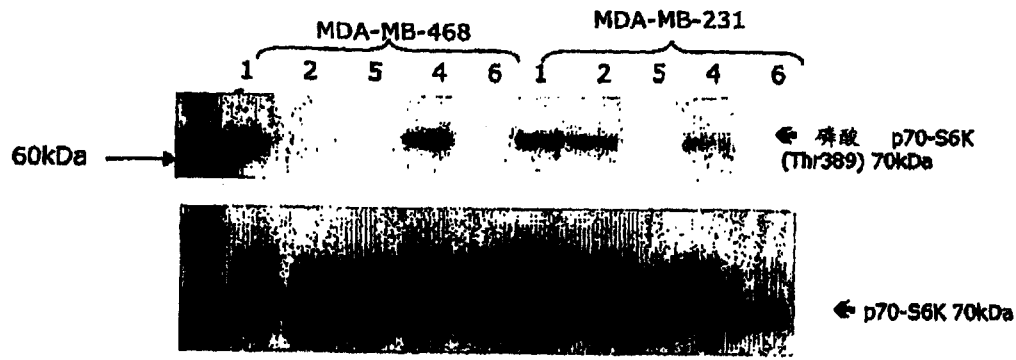


图6

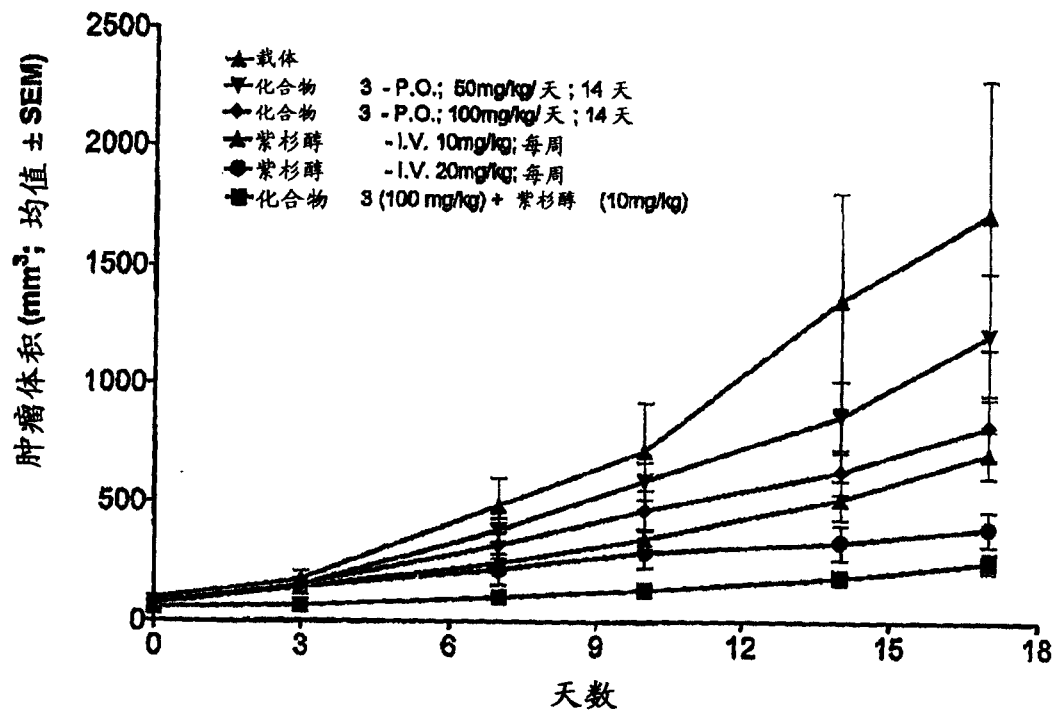


图 7

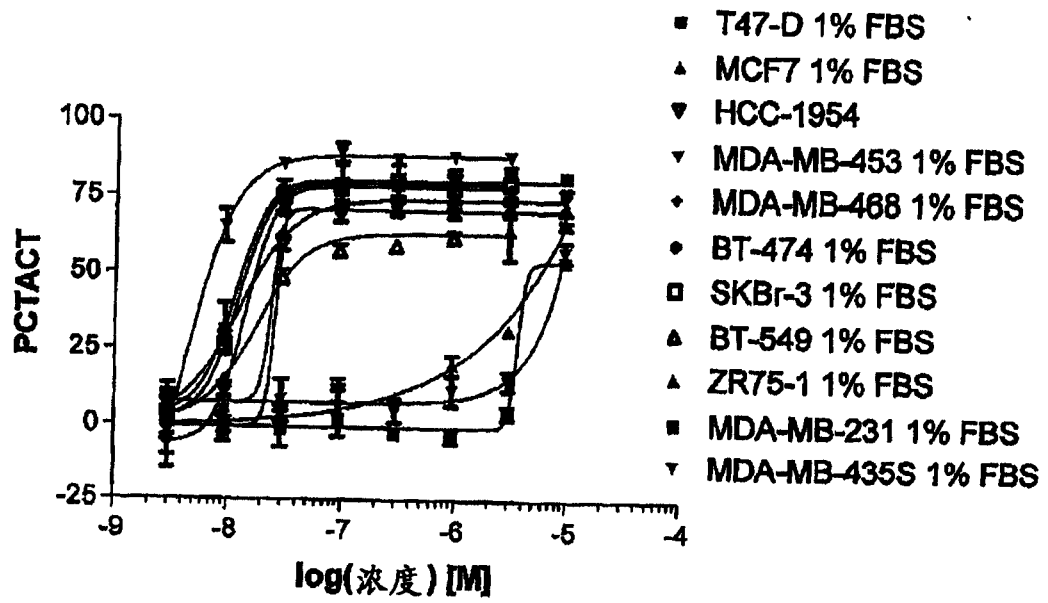


图 8

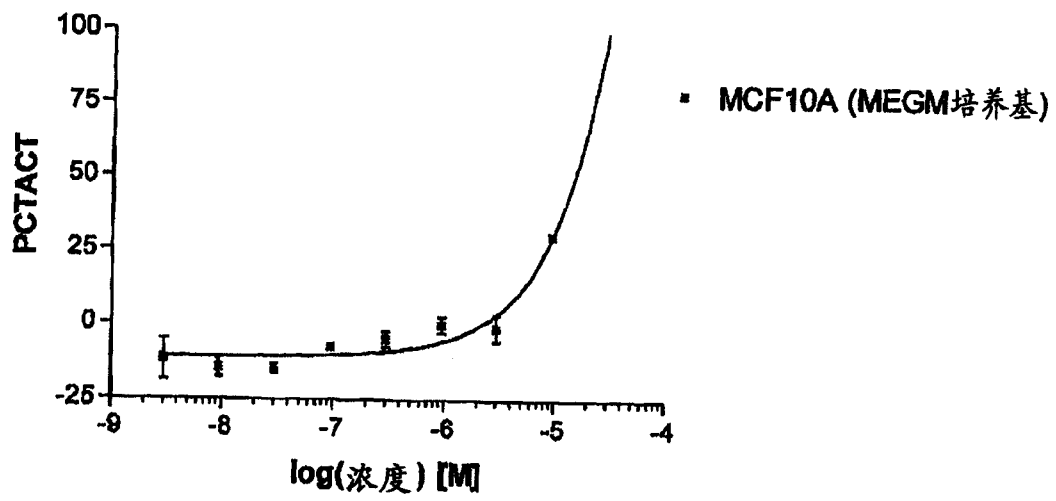


图 9

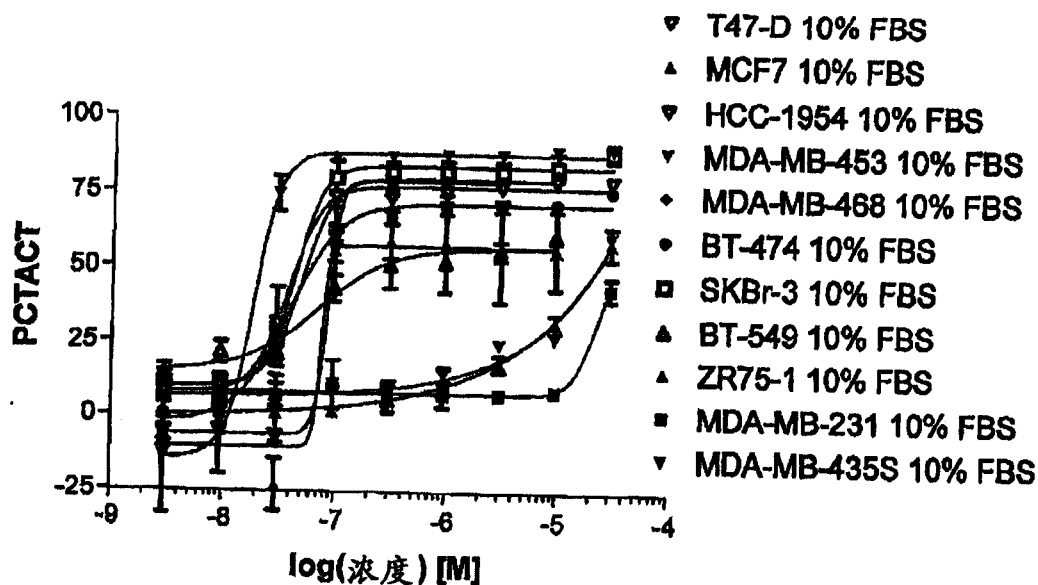


图 10

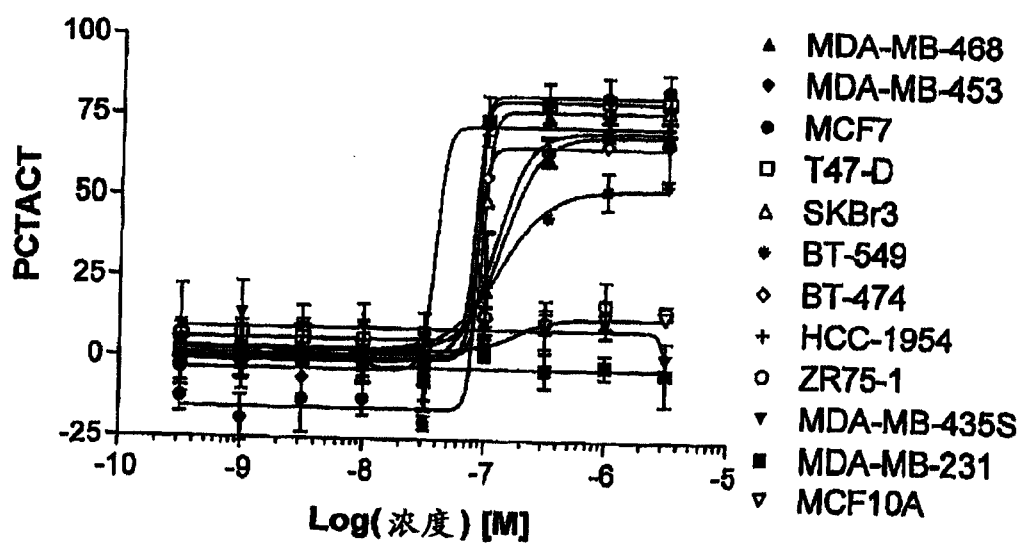


图 11

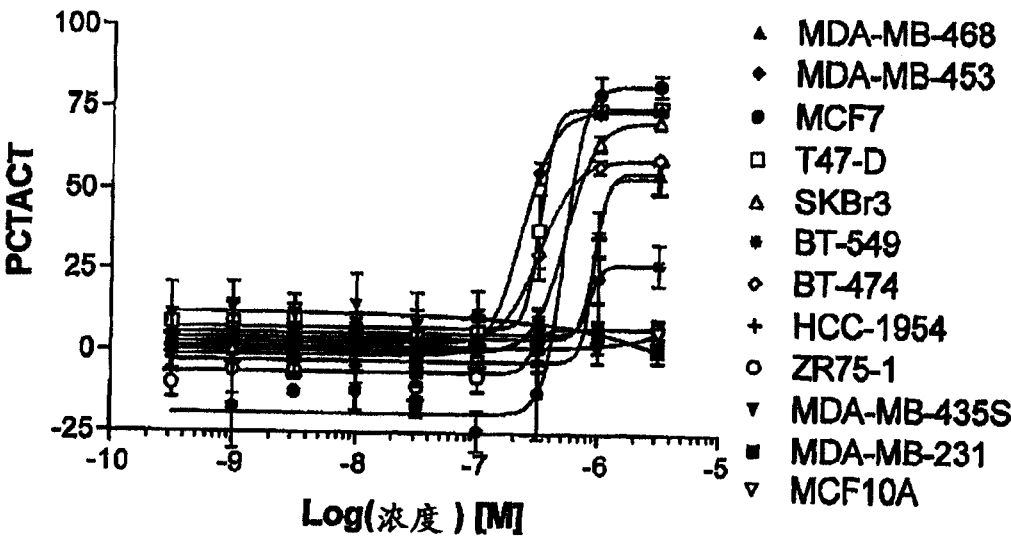


图 12

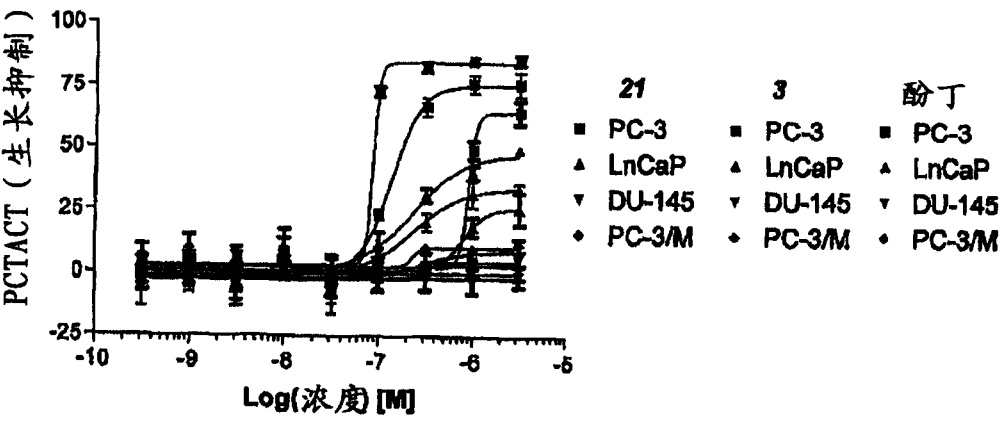


图 13

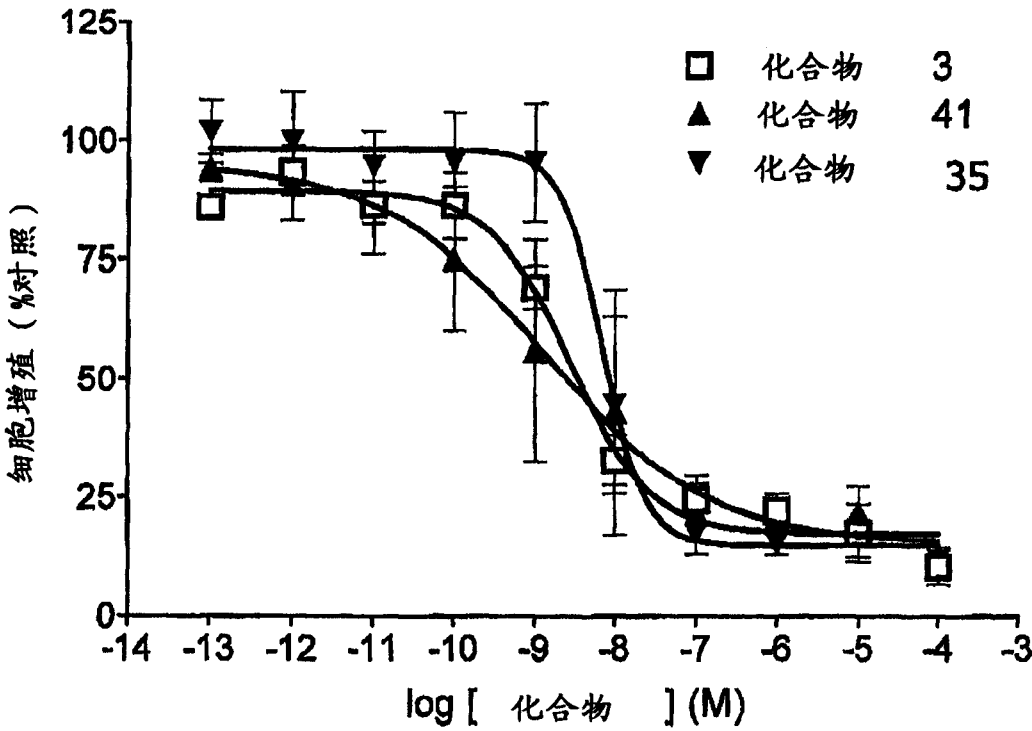


图 14

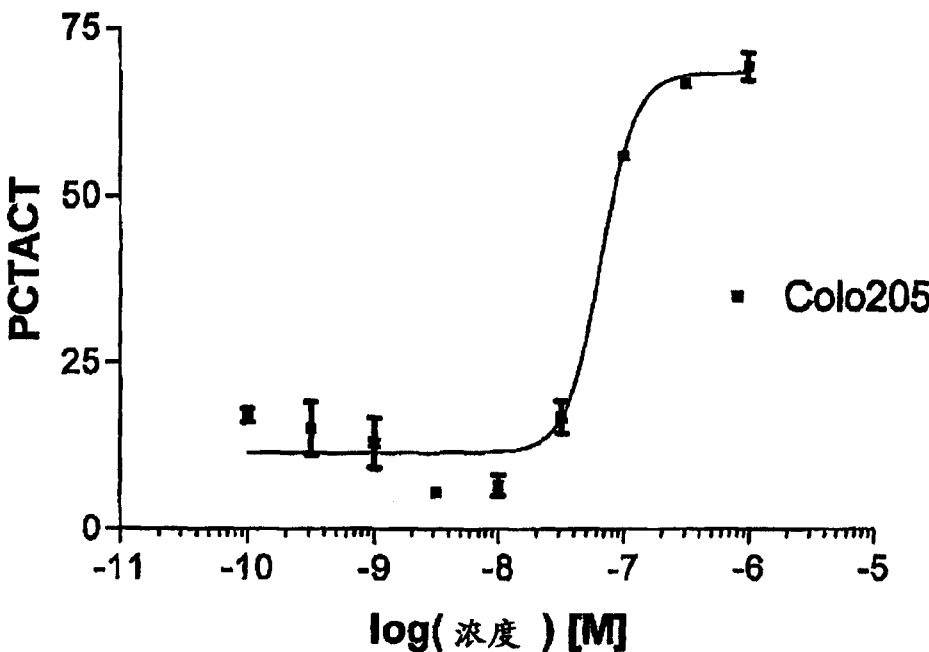


图 15

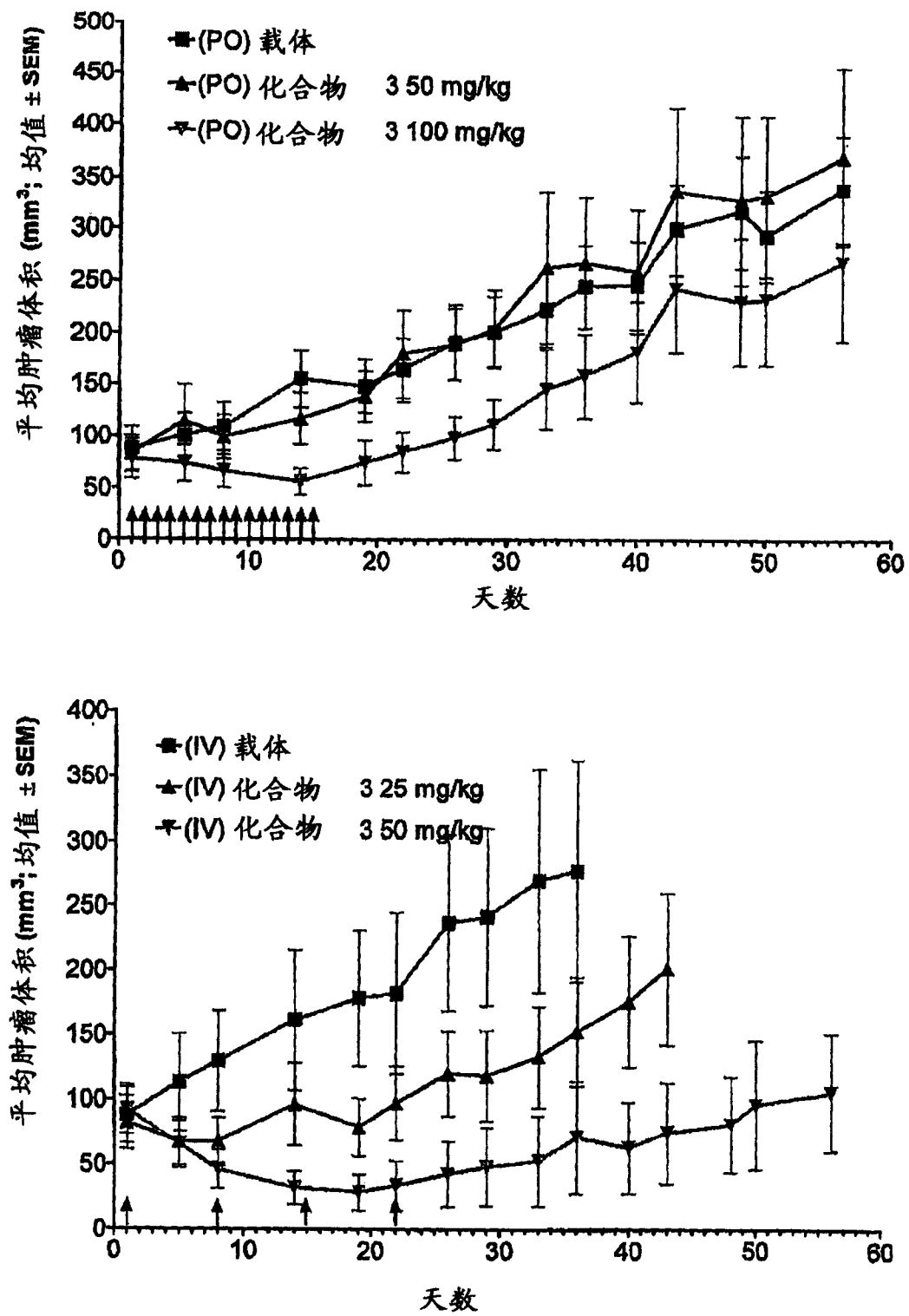


图16

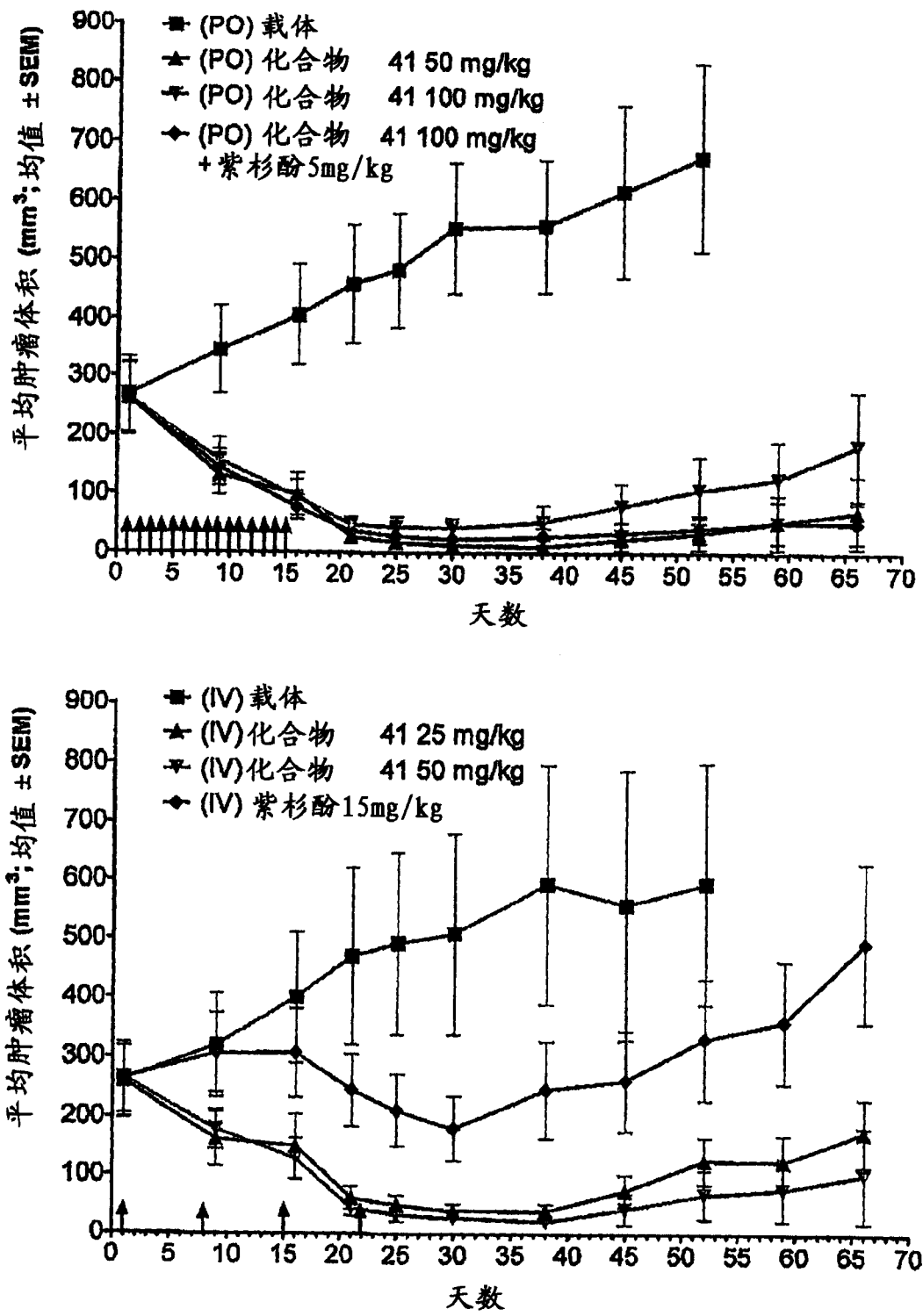


图17

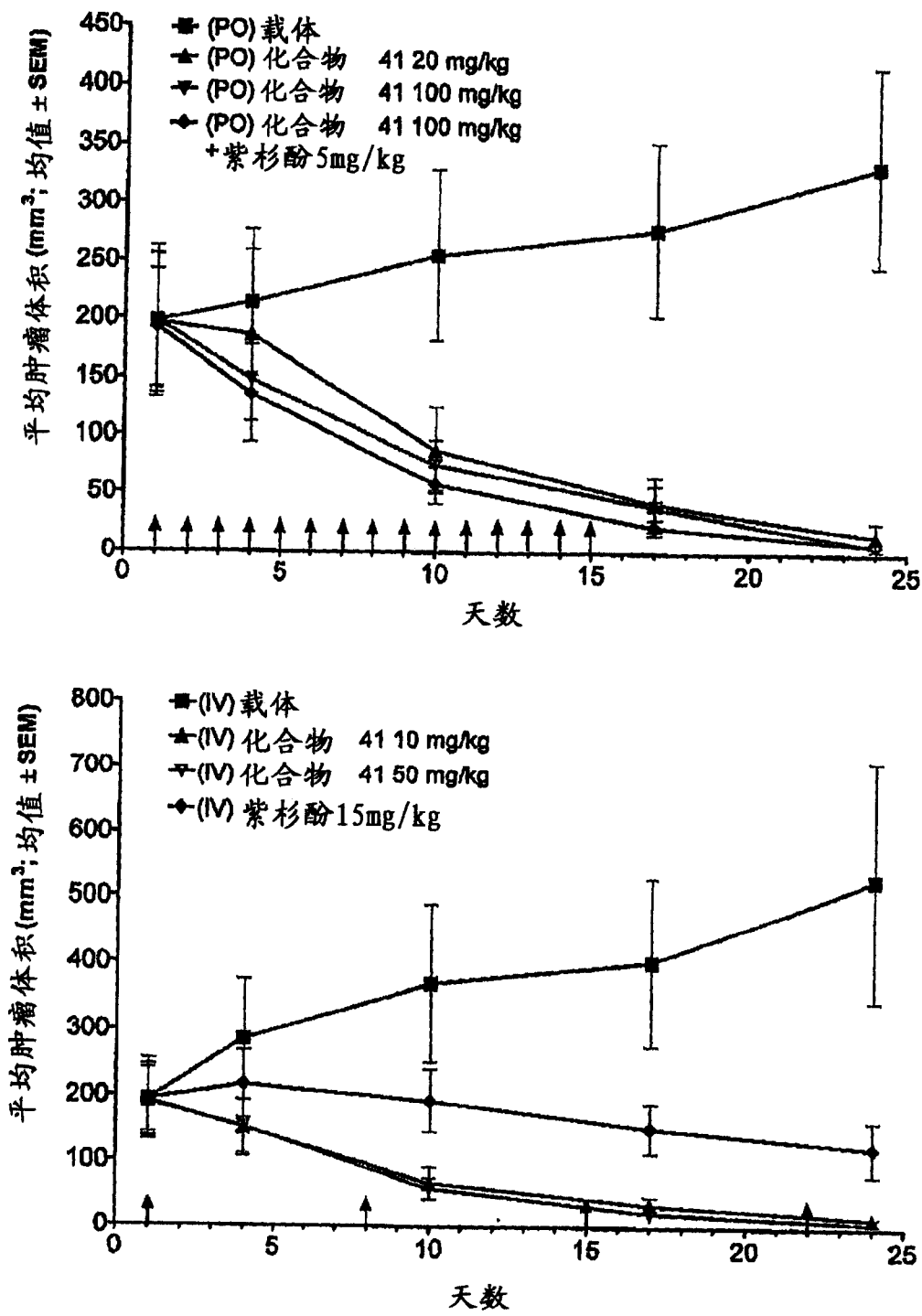


图18

