



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101641332 B

(45) 授权公告日 2014. 03. 12

(21) 申请号 200880007473. 7

C07D 407/14 (2006. 01)

(22) 申请日 2008. 03. 25

C07D 409/14 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/47 (2006. 01)

07/02154 2007. 03. 23 FR

A61K 31/4725 (2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2009. 09. 07

AI-YU SHEN, et al.. Synthesis and Cytotoxicity Evaluation of Some 8-Hydroxyquinoline Derivatives. 《J. Pharm. Pharmacol. 》. 1999, 第 51 卷第 543-548 页.

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/FR2008/000399 2008. 03. 25

(87) PCT国际申请的公布数据

W02008/135671 FR 2008. 11. 13

审查员 冯清伟

(73) 专利权人 拜欧珐姆德有限责任公司

地址 法国马赛

(72) 发明人 让-路易斯·克劳斯

奥利维耶·布兰

弗雷德里克·卡姆帕韦雷

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限

责任公司 11240

代理人 吴贵明 张英

(51) Int. Cl.

C07D 215/20 (2006. 01)

C07D 401/12 (2006. 01)

C07D 401/14 (2006. 01)

权利要求书8页 说明书21页

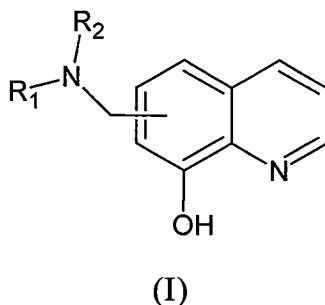
(54) 发明名称

用于治疗癌症的胺化的羟基喹啉类衍生物

(57) 摘要

本发明涉及能够防止转移灶或肿瘤细胞的迁移的胺化的羟基喹啉型的化合物。此类化合物对于治疗癌症是有用的。

1. 具有式 (I) 的化合物：



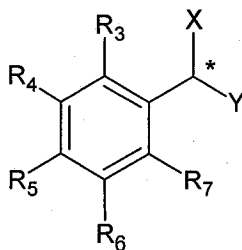
基团 $-\text{CH}_2-\text{NR}_1\text{R}_2$ 相对于 $-\text{OH}$ 基团处于对位，

其中：

基团 R_1 和 R_2 其中之一表示

(1) 一个氢原子、一个 C_1 至 C_{10} 烷基基团、一个 C_2 至 C_4 链烯基或炔基基团或一个 5-亚甲基-8-羟基喹啉基团；另一个表示一个 5-亚甲基-8-羟基喹啉基团，包括选自 N、O 以及 S 的一个或多个杂原子的 $-(\text{CH}_2)_n-$ 杂芳基，所述杂芳基是指包括选自 N、O、以及 S 的一个或多个杂原子的芳基，所述芳基是指包含在 5 和 14 个碳原子之间的基于单环的或多环的芳香族碳的环，n 是在 0 和 4 之间的一个整数，一个 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_4$ 至 C_6 杂环烷基基团，其中该杂原子表示 N、O 或 S，n 是在 0 和 4 之间的一个整数，或烷基苯基，其中该烷基表示 C_1 至 C_{10} ，该苯基基团是未取代的或用选自 F、Br、I 以及 Cl 的 1 个或 2 个卤素原子或用 $-\text{CF}_3$ 取代的；

(2) 或基团 R_1 和 R_2 其中之一表示连接至不对称碳的具有式 (II) 的一个基团，其中所述不对称碳是由星号 * 指示的碳，



其中 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、以及 R_7 彼此独立地表示一个氢原子，一个 C_1 至 C_{10} 烷基基团， $-\text{CF}_3$ ， $-\text{NO}_2$ ，选自 F、Br、I 以及 Cl 的 1 个或 2 个卤素原子，或一个 $-\text{O}-\text{R}$ 基团，R 是一个 C_1 至 C_4 烷基基团、或 $-\text{CF}_3$ ，

X 或 Y 表示一个氢原子或一个 C_1 至 C_{10} 烷基基团，

基团 R_1 和 R_2 中的另一个表示一个 H 原子、一个叔-丁氧基羰基基团 (Boc)、5-亚甲基-8-羟基喹啉、或 $-(\text{CH}_2)_n-$ 苯基，n 是在 1 和 5 之间的一个整数；

(4) 或，基团 R_1 和 R_2 其中之一表示一个 $-(\text{CH}_2)_n-$ 萘基团，n 是在 1 和 10 之间的一个整数，该萘基团是未取代的或用选自 C_1 至 C_{10} 烷基基团、 $-\text{CF}_3$ 以及 $-\text{O}-\text{R}$ 的一个或多个基团取代的，其中 R 是一个 C_1 至 C_{10} 烷基基团，另一个是选自下组，其构成为：一个氢原子、一个 5-亚甲基-8-羟基喹啉基团以及一个 Boc 基团；

(5) 或 R_1 和 R_2 形成一种哌嗪，其中该环的这些碳原子中的至少一个是用一个 C_1 至 C_6 烷基基团取代的并且其中不是基团 $-\text{CH}_2-\text{NR}_1\text{R}_2$ 的一部分的 N 原子是用一个 5-亚甲基-8-羟

基喹啉基团取代的；

(6) 或 R_1 和 R_2 形成一种大环多胺, 表示未取代的 1,4,8,12- 四氮杂环十五烷或 1,4,8,11- 四氮杂环十四烷, 其中该环在 1,4 以及 8 位的 N 原子中的至少一个独立地是用一个 Boc 基团、用一个 5- 亚甲基 -8- 羟基喹啉基团、或用 $-(CH_2)_n-$ 苄基 $-(CH_2)_n-Z$ 取代的, n 是在 1 和 10 之间的一个整数, 其中 Z 表示一种 1,4,8,12- 四氮杂环十五烷或 1,4,8,11- 四氮杂环十四烷的 N 原子其中之一, 其中该环在 1,4 以及 8 位的其他 N 原子是未取代的或是各自独立地用一个 Boc 基团取代的,

其中排除 5-((苄基氨基)甲基)-8- 羟基喹啉, 以及

5-((1,4,8,12- 四氮杂环十五烷 -8- 基)甲基)-8- 羟基喹啉、

三 - 叔 - 丁基 12-((8- 羟基喹啉 -5- 基)甲基)-1,4,8,12- 四氮杂环十五烷 -1,4,8- 三羧酸酯、

三 - 叔 - 丁基 11-((8- 羟基喹啉 -5- 基)甲基)-1,4,8,11- 四氮杂环十四烷 -1,4,8- 三羧酸酯、

5-((1,4,8,11- 四氮杂环十四烷 -1- 基)甲基)-8- 羟基喹啉、

三 - 叔 - 丁基 11-(3-((4,11- 双(叔 - 丁氧基羰基)-8-((8- 羟基喹啉 -5- 基)甲基)-1,4,8,11- 四氮杂环十四烷 -1- 基)甲基)苄基)-1,4,8,11- 四氮杂环十四烷 -1,4,8- 三羧酸酯、

5,5'-(丙烷 -1,3- 二基双(氮烷二基))双(亚甲基)-二 -8- 羟基喹啉、

5-((8-(4-((1,4,8,11- 四氮杂环十四烷 -1- 基)甲基)苄基)-1,4,8,11- 四氮杂环十四烷 -1- 基甲基)-8- 羟基喹啉、

二 - 叔 - 丁基 4,8- 双((8- 羟基喹啉 -5- 基)甲基)-1,4,8,11- 四氮杂环十四烷 -1,11- 二羧酸酯、

5,5'-(1,4,8,11- 四氮杂环十四烷 -1,11- 二基)-双(亚甲基)-二 -8- 羟基喹啉、

5,5'-(1,4- 亚苯基双(亚甲基))双(氮烷二基)-双(亚甲基)-二 -8- 羟基喹啉、

5-(((8- 羟基喹啉 -5- 基)(4- 甲苄基)氨基)甲基)-8- 羟基喹啉、

叔 - 丁基 8- 羟基喹啉 -5- 基(4- 甲苄基)-氨基甲酸酯、

5-((4- 甲苄基氨基)甲基)-8- 羟基喹啉、

5-(萘 -1- 基甲氨基)-8- 羟基喹啉、

5,5'-(萘 -1- 基甲基氮烷二基)-二 -8- 羟基喹啉、

叔 - 丁基 8- 羟基喹啉 -5- 基(萘 -1- 基甲基)氨基甲酸酯、

5-(((8- 羟基喹啉 -5- 基)(4-(三氟甲基)苄基)氨基)甲基)-8- 羟基喹啉、

双(8- 羟基喹啉 -5- 基 - 甲基)丙基胺, 以及

5-(苯胺基甲基)-8- 羟基喹啉。

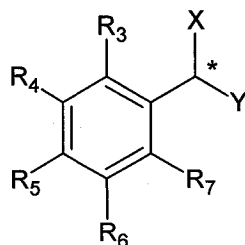
2. 如权利要求 1 所述的具有式 (I) 的化合物, 其中:

基团 R_1 和 R_2 其中之一表示

(1) 一个氢原子、一个 C_1 至 C_6 烷基基团、一个 C_2 至 C_4 链烯基或炔基基团或一个 5- 亚甲基 -8- 羟基喹啉基团; 另一个表示一个 5- 亚甲基 -8- 羟基喹啉基团, 包括选自 N、O 以及 S 的一个或多个杂原子的 $-(CH_2)_n-$ 杂芳基, 所述杂芳基是指包括选自 N、O、以及 S 的一个或多个杂原子的芳基, 所述芳基是指包含在 5 和 14 个碳原子之间的基于单环的或多环的芳香

族碳的环, n 是在 0 和 4 之间的一个整数, 一个 $-(CH_2)_n-C_4$ 至 C_6 杂环烷基基团, 其中该杂原子表示 N、O 或 S, n 是在 0 和 4 之间的一个整数, 或烷基苯基, 其中该烷基表示 C_1 至 C_6 , 该苯基基团是未取代的或用选自 F、Br、I 以及 Cl 的 1 个或 2 个卤素原子或用 $-CF_3$ 取代的;

(2) 或基团 R_1 和 R_2 其中之一表示连接至不对称碳的具有式 (II) 的一个基团, 其中所述不对称碳是由星号 * 指示的碳,



(II)

其中 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、以及 R_7 彼此独立地表示一个氢原子, 一个 C_1 至 C_6 烷基基团, $-CF_3$, $-NO_2$, 选自 F、Br、I 以及 Cl 的 1 个或 2 个卤素原子, 或一个 $-O-R$ 基团, R 是一个 C_1 至 C_3 烷基基团、或 $-CF_3$,

X 或 Y 表示一个氢原子或一个 C_1 至 C_6 烷基基团,

基团 R_1 和 R_2 中的另一个表示一个 H 原子、一个 Boc 基团、5-亚甲基-8-羟基喹啉、或 $-(CH_2)_n$ -苯基, n 是在 1 和 5 之间的一个整数;

(4) 或, 基团 R_1 和 R_2 其中之一表示一个 $-(CH_2)_n$ -萘基团, n 是在 1 和 6 之间的一个整数, 该萘基团是未取代的或用选自 C_1 至 C_6 烷基基团、 $-CF_3$ 以及 $-O-R$ 的一个或多个基团取代的, 其中 R 是一个 C_1 至 C_6 烷基基团, 另一个是选自下组, 其构成为: 一个氢原子、一个 5-亚甲基-8-羟基喹啉基团以及一个 Boc 基团;

(5) 或 R_1 和 R_2 形成一种哌嗪, 该哌嗪是未取代的, 或其中该环的这些碳原子中的至少一个是用一个 C_1 至 C_4 烷基基团取代的并且其中不是基团 $-CH_2-NR_1R_2$ 的一部分的 N 原子是用一个 5-亚甲基-8-羟基喹啉基团取代的;

(6) 或 R_1 和 R_2 形成一种大环多胺, 表示未取代的 1,4,8,12-四氮杂环十五烷或 1,4,8,11-四氮杂环十四烷, 其中该环在 1,4 以及 8 位的 N 原子中的至少一个独立地是用一个 Boc 基团、用一个 5-亚甲基-8-羟基喹啉基团、或用 $-(CH_2)_n$ -苯基 $-(CH_2)_n-Z$ 取代, n 是在 1 和 6 之间的一个整数, 其中 Z 表示一种 1,4,8,12-四氮杂环十五烷或 1,4,8,11-四氮杂环十四烷的 N 原子其中之一, 其中该环在 1,4 以及 8 位的其他 N 原子是未取代的或是各自独立地用一个 Boc 基团取代的,

权利要求 1 中所排除的那些化合物除外。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的具有式 (I) 的化合物, 其中:

基团 R_1 和 R_2 其中之一表示

(1) 一个氢原子、一个 C_1 至 C_4 烷基基团、一个 C_2 至 C_4 链烯基或炔基基团或一个 5-亚甲基-8-羟基喹啉基团; 另一个表示一个 5-亚甲基-8-羟基喹啉基团, 包括选自 N、O 以及 S 的一个或多个杂原子的 $-(CH_2)_n$ -杂芳基, 所述杂芳基是指包括选自 N、O、以及 S 的一个或多个杂原子的芳基, 所述芳基是指包含在 5 和 14 个碳原子之间的基于单环的或多环的芳香族碳的环, n 是在 0 和 3 之间的一个整数, 一个 $-(CH_2)_n-C_4$ 至 C_6 杂环烷基基团, 其中该杂原

子表示 N、O 或 S, n 是在 0 和 3 之间的一个整数, 或烷基苯基, 其中该烷基表示 C_1 至 C_4 , 该苯基基团是未取代的或用选自 F、以及 I 的 1 个或 2 个卤素原子或用 $-CF_3$ 取代的;

(4) 或, 基团 R_1 和 R_2 其中之一表示一个 $-(CH_2)_n-$ 萘基团, n 是在 1 和 4 之间的一个整数, 该萘基团是未取代的或用选自 C_1 至 C_4 烷基基团、 $-CF_3$ 以及 $-O-R$ 的一个或多个基团取代的, 其中 R 是一个 C_1 至 C_4 烷基基团, 另一个是选自下组, 其构成为: 一个氢原子、一个 5-亚甲基-8-羟基喹啉基团以及一个 Boc 基团;

(5) 或 R_1 和 R_2 形成一种哌嗪, 其中该环的这些碳原子中的至少一个是用一个 C_1 至 C_3 烷基基团取代的并且其中不是基团 $-CH_2-NR_1R_2$ 的一部分的 N 原子是用一个 5-亚甲基-8-羟基喹啉基团取代;

(6) 或 R_1 和 R_2 形成一种大环多胺, 表示未取代的 1,4,8,12-四氮杂环十五烷或 1,4,8,11-四氮杂环十四烷, 其中该环在 1,4 以及 8 位的 N 原子中的至少一个独立地是用一个 Boc 基团、用一个 5-亚甲基-8-羟基喹啉基团、或用 $-(CH_2)_n-$ 苯基 $-(CH_2)_n-Z$ 取代, n 是在 1 和 4 之间的一个整数, 其中 Z 表示一种 1,4,8,12-四氮杂环十五烷或 1,4,8,11-四氮杂环十四烷的 N 原子其中之一, 其中该环在 1,4 以及 8 位的其他 N 原子是未取代的或是各自独立地用一个 Boc 基团取代的,

权利要求 1 中所排除的那些化合物除外。

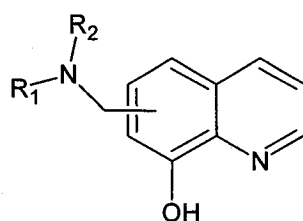
4. 如权利要求 1 或 2 所述的具有式 (I) 的化合物, 选自下组, 其构成为:

5,5'-(苄基氮烷二基)双(亚甲基)-二-8-羟基喹啉、以及

5-(((8-羟基喹啉-5-基)(4-甲苄基)氨基)甲基)-8-羟基喹啉、5,5'-(萘-1-基甲基氮烷二基)-二-8-羟基喹啉。

5. 如根据权利要求 1 至 4 之一所定义的具有式 (I) 的化合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

6. 具有式 (I) 的化合物的用途:



(I)

用于生产旨在用作一种抗癌剂的一种药物,

在该式中基团 $-CH_2-NR_1R_2$ 相对于该 $-OH$ 基团处于对位, 并且

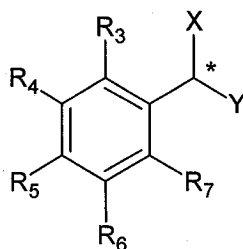
其中

基团 R_1 和 R_2 其中之一表示

(1) 一个氢原子、一个 C_1 至 C_{10} 烷基基团、一个 C_2 至 C_4 链烯基或炔基基团或一个 5-亚甲基-8-羟基喹啉基团; 另一个表示一个 5-亚甲基-8-羟基喹啉基团, 包括选自 N、O 以及 S 的一个或多个杂原子的 $-(CH_2)_n-$ 杂芳基, 所述杂芳基是指包括选自 N、O、以及 S 的一个或多个杂原子的芳基, 所述芳基是指包含在 5 和 14 个碳原子之间的基于单环的或多环的芳香族碳的环, n 是在 0 和 4 之间的一个整数, 一个 $-(CH_2)_n-C_4$ 至 C_6 杂环烷基基团, 其中该杂原

子表示 N、O 或 S, n 是在 0 和 4 之间的一个整数, 或烷基苯基, 其中该烷基表示 C_1 至 C_{10} , 该苯基基团是未取代的或用选自 F、Br、I 以及 Cl 的 1 个或 2 个卤素原子或用 $-CF_3$ 取代的;

(2) 或基团 R_1 和 R_2 其中之一表示连接至不对称碳的具有式 (II) 的一个基团, 其中所述不对称碳是由星号 * 指示的碳,



(II)

其中 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、以及 R_7 彼此独立地表示一个氢原子, 一个 C_1 至 C_{10} 烷基基团, $-CF_3$, $-NO_2$, 选自 F、Br、I 以及 Cl 的 1 个或 2 个卤素原子, 或一个 $-O-R$ 基团, R 是一个 C_1 至 C_4 烷基基团、或 $-CF_3$,

X 或 Y 表示一个氢原子或一个 C_1 至 C_{10} 烷基基团,

基团 R_1 和 R_2 的另一个表示一个 H 原子、一个叔-丁氧基羰基基团 (Boc)、5-亚甲基-8-羟基喹啉、或 $-(CH_2)_n$ -苯基, n 是在 1 和 5 之间的一个整数;

(4) 或, 基团 R_1 和 R_2 其中之一表示一个 $-(CH_2)_n$ -萘基团, n 是在 1 和 10 之间的一个整数, 该萘基团是未取代的或用选自 C_1 至 C_{10} 烷基基团、 $-CF_3$ 以及 $-O-R$ 的一个或多个基团取代的, 其中 R 是一个 C_1 至 C_{10} 烷基基团, 另一个是选自下组, 其构成为: 一个氢原子、一个 5-亚甲基-8-羟基喹啉基团以及一个 Boc 基团;

(5) 或 R_1 和 R_2 形成一种哌嗪, 该哌嗪未取代的, 或其中该环的这些碳原子中的至少一个是用一个 C_1 至 C_6 烷基基团取代的并且其中不是基团 $-CH_2-NR_1R_2$ 的一部分的 N 原子是用一个 5-亚甲基-8-羟基喹啉基团取代的;

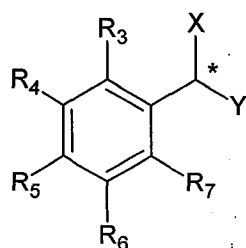
(6) 或 R_1 和 R_2 形成一种大环多胺, 表示未取代的 1,4,8,12-四氮杂环十五烷或 1,4,8,11-四氮杂环十四烷, 其中该环在 1,4 以及 8 位的 N 原子中的至少一个独立地是用一个 Boc 基团、用一个 5-亚甲基-8-羟基喹啉基团、或用 $-(CH_2)_n$ -苯基 $-(CH_2)_n-Z$ 取代, n 是在 1 和 10 之间的一个整数, 其中 Z 表示一种 1,4,8,12-四氮杂环十五烷或 1,4,8,11-四氮杂环十四烷的 N 原子其中之一, 其中该环在 1,4 以及 8 位的其他 N 原子是未取代的或是各自独立地用一个 Boc 基团取代的。

7. 如权利要求 6 所述的用途, 其中具有式 (I) 的化合物为以下化合物, 其中:

基团 R_1 和 R_2 中之一表示

一个氢原子、一个 C_1 至 C_6 烷基基团、一个 C_2 至 C_4 链烯基或炔基基团或一个 5-亚甲基-8-羟基喹啉基团; 另一个表示一个 5-亚甲基-8-羟基喹啉基团, 包括选自 N、O 以及 S 的一个或多个杂原子的 $-(CH_2)_n$ -杂芳基, 所述杂芳基是指包括选自 N、O、以及 S 的一个或多个杂原子的芳基, 所述芳基是指包含在 5 和 14 个碳原子之间的基于单环的或多环的芳香族碳的环, n 是在 0 和 4 之间的一个整数, 一个 $-(CH_2)_n$ - C_4 至 C_6 杂环烷基基团, 其中该杂原子表示 N、O 或 S, n 是在 0 和 4 之间的一个整数, 或烷基苯基, 其中该烷基表示 C_1 至 C_6 , 该苯基基团是未取代的或用选自 F、Br、I 以及 Cl 的 1 个或 2 个卤素原子或用 $-CF_3$ 取代的;

(2) 或基团 R_1 和 R_2 其中之一表示连接至不对称碳的具有式 (II) 的一个基团, 其中所述不对称碳是由星号 * 指示的碳,



(II)

其中 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、以及 R_7 彼此独立地表示一个氢原子, 一个 C_1 至 C_6 烷基基团, $-CF_3$, $-NO_2$, 选自 F、Br、I 以及 Cl 的 1 个或 2 个卤素原子, 或一个 $-O-R$ 基团, R 是一个 C_1 至 C_3 烷基基团、或 $-CF_3$,

X 或 Y 表示一个氢原子或一个 C_1 至 C_6 烷基基团,

基团 R_1 和 R_2 中的另一个表示 H、一个 Boc 基团、5-亚甲基-8-羟基喹啉、或 $-(CH_2)_n$ -苯基, n 是在 1 和 5 之间的一个整数;

(4) 或, 基团 R_1 和 R_2 其中之一表示一个 $-(CH_2)_n$ -萘基团, n 是在 1 和 6 之间的一个整数, 该萘基团是未取代的或用选自 C_1 至 C_6 烷基基团、 $-CF_3$ 以及 $-O-R$ 的一个或多个基团取代的, 其中 R 是一个 C_1 至 C_6 烷基基团, 另一个是选自下组, 其构成为: 一个氢原子、一个 5-亚甲基-8-羟基喹啉基团以及一个 Boc 基团;

(5) 或 R_1 和 R_2 形成一种哌嗪, 该哌嗪是未取代的, 或其中该环的这些碳原子中的至少一个是用一个 C_1 至 C_4 烷基基团取代的并且其中不是基团 $-CH_2-NR_1R_2$ 的一部分的 N 原子是用一个 5-亚甲基-8-羟基喹啉基团取代的;

(6) 或 R_1 和 R_2 形成一种大环多胺, 表示未取代的 1,4,8,12-四氮杂环十五烷或 1,4,8,11-四氮杂环十四烷, 其中该环在 1,4 以及 8 位的 N 原子中的至少一个独立地是用一个 Boc 基团、用一个 5-亚甲基-8-羟基喹啉基团、或用 $-(CH_2)_n$ -苯基 $-(CH_2)_n-Z$ 取代, n 是在 1 和 6 之间的一个整数, 其中 Z 表示一种 1,4,8,12-四氮杂环十五烷或 1,4,8,11-四氮杂环十四烷的 N 原子其中之一, 其中该环在 1,4 以及 8 位的其他 N 原子是未取代的或是各自独立地用一个 Boc 基团取代的。

8. 如权利要求 6 或 7 所述的用途, 其中, 具有式 (I) 的化合物为以下化合物, 其中:

基团 R_1 和 R_2 其中之一表示

(1) 一个氢原子、一个 C_1 至 C_4 烷基基团、一个 C_2 至 C_4 链烯基或炔基基团或一个 5-亚甲基-8-羟基喹啉基团; 另一个表示一个 5-亚甲基-8-羟基喹啉基团, 包括选自 N、O 以及 S 的一个或多个杂原子的 $-(CH_2)_n$ -杂芳基, 所述芳基是指包含在 5 和 14 个碳原子之间的基于单环的或多环的芳香族碳的环, 所述杂芳基是指包括选自 N、O、以及 S 的一个或多个杂原子的芳基, n 是在 0 和 3 之间的一个整数, 一个 $-(CH_2)_n$ - C_4 至 C_6 杂环烷基基团, 其中该杂原子表示 N、O 或 S, n 是在 0 和 3 之间的一个整数, 或烷基苯基, 其中该烷基表示 C_1 至 C_4 , 该苯基基团是未取代的或用选自 F、以及 I 的 1 个或 2 个卤素原子或用 $-CF_3$ 取代的;

(4) 或, 基团 R_1 和 R_2 其中之一表示一个 $-(CH_2)_n$ -萘基团, n 是在 1 和 4 之间的一个整数, 该萘基团是未取代的或用选自 C_1 至 C_4 烷基基团、 $-CF_3$ 以及 $-O-R$ 的一个或多个基团取代

的,其中 R 是一个 C₁ 至 C₄ 烷基基团,另一个是选自下组,其构成为:一个氢原子、一个 5- 亚甲基 -8- 羟基喹啉基团以及一个 Boc 基团;

(5) 或 R₁ 和 R₂ 形成一种哌嗪,该哌嗪是未取代的,或其中该环的这些碳原子中的至少一个是用一个 C₁ 至 C₃ 烷基基团取代的并且其中不是基团 -CH₂-NR₁R₂ 的一部分的 N 原子是用一个 5- 亚甲基 -8- 羟基喹啉基团取代的;

(6) 或 R₁ 和 R₂ 形成一种大环多胺,表示未取代的 1,4,8,12- 四氮杂环十五烷或 1,4,8,11- 四氮杂环十四烷,其中该环在 1,4 以及 8 位的 N 原子中的至少一个独立地是用一个 Boc 基团、用一个 5- 亚甲基 -8- 羟基喹啉基团、或用 -(CH₂)_n- 苄基 -(CH₂)_n-Z 取代, n 是在 1 和 4 之间的一个整数,其中 Z 表示一种 1,4,8,12- 四氮杂环十五烷或 1,4,8,11- 四氮杂环十四烷的 N 原子其中之一,其中该环在 1,4 以及 8 位的其他 N 原子是未取代的或是各自独立地用一个 Boc 基团取代的。

9. 如权利要求 6 或 7 所述的用途,其中具有式 (I) 的这些化合物是选自下组,其构成为:

三 - 叔 - 丁基 12-((8- 羟基喹啉 -5- 基) 甲基) -1,4,8,12- 四氮杂环十五烷 -1,4,8- 三羧酸酯、

三 - 叔 - 丁基 11-((8- 羟基喹啉 -5- 基) 甲基) -1,4,8,11- 四氮杂环十四烷 -1,4,8- 三羧酸酯、

5-((1,4,8,11- 四氮杂环十四烷 -1- 基) 甲基) -8- 羟基喹啉、

5-((8-(4-((1,4,8,11- 四氮杂环十四烷 -1- 基) 甲基) 苄基) -1,4,8,11- 四氮杂环十四烷 -1- 基) 甲基) -8- 羟基喹啉、

5,5' - (哌嗪 -1,4- 二基双 (亚甲基) - 二 -8- 羟基喹啉、

二 - 叔 - 丁基 4,8- 双 ((8- 羟基喹啉 -5- 基) 甲基) -1,4,8,11- 四氮杂环十四烷 -1,11- 二羧酸酯、

5,5' - (苄基氮烷二基) 双 (亚甲基) - 二 -8- 羟基喹啉、

5-((苄基氨基) 甲基) -8- 羟基喹啉、

5-(((8- 羟基喹啉 -5- 基) (4- 甲苄基) 氨基) 甲基) -8- 羟基喹啉、

5-(4- 甲苄基氨基) -8- 羟基喹啉、

5,5' - (蔡 -1- 基甲基氮烷二基) - 二 -8- 羟基喹啉、以及

5-(((8- 羟基喹啉 -5- 基) (4- (三氟甲基) 苄基) 氨基) 甲基) -8- 羟基喹啉。

10. 如权利要求 6 或 7 所述的用途,其中这些化合物具有防止转移灶或肿瘤细胞的迁移以及增殖的能力。

11. 如权利要求 8 所述的用途,其中这些化合物具有防止转移灶或肿瘤细胞的迁移以及增殖的能力。

12. 如权利要求 9 所述的用途,其中这些化合物具有防止转移灶或肿瘤细胞的迁移以及增殖的能力。

13. 如权利要求 10 所述的用途,其中这些转移灶或肿瘤细胞是癌、肉瘤、骨髓瘤、黑色素瘤、以及间皮瘤。

14. 如权利要求 11 或 12 所述的用途,其中这些转移灶或肿瘤细胞是癌、肉瘤、骨髓瘤、黑色素瘤、以及间皮瘤。

15. 如权利要求 6 或 7 所述的用途,其中该癌瘤是选自下组,其构成为:口腔癌、肠癌、乳腺癌、肺癌、前列腺癌、恶性胶质瘤、卵巢癌、肝癌、以及淋巴瘤细胞瘤。

16. 化合物 5-(((8-羟基喹啉-5-基)(4-三氟甲基)苄基)氨基)甲基)-8-羟基喹啉。

用于治疗癌症的胺化的羟基喹啉类衍生物

[0001] 本发明涉及用于治疗癌症的胺化的羟基喹啉类的衍生物。

[0002] 在肿瘤学中所使用的药物的一个相当可观的武器库是与多种疗法例如放射疗法、肿瘤学外科手术以及接种疫苗试验一起可供使用的,但事实表明在癌症治疗中标准的化疗占优势地位,尽管有与以下事实相关的一些缺点,即它对于癌细胞并非或仅仅是略微有特异性的。

[0003] 尽管如此,通过改进现有的药物或通过开发新的分子而在化疗领域中分子的创新在抵抗癌症中保持了优先权。某些类型的癌症由于它们低的缓解可能性而特别令人恐惧,特别是对于患有恶性胶质瘤或癌性的神经胶质细胞(在6个月内15%至20%的存活率)的病人而言。临床上通常使用的药物,例如环磷酰胺或甲氨蝶呤,对这种类型的癌症几乎没有或没有影响(Herrlinger et al., Journal of Neuro-oncology, 2005, 71, 295-299)。

[0004] 在某些癌症的情况下, **Temodal®** 对治疗受以下病痛之苦的病人来说似乎是一种有效的药物:

[0005] • 多形性恶性胶质瘤(一种类型的侵袭性脑肿瘤)。**Temodal®**是在新诊断的病人的情况下使用的:它首先与放射疗法相结合,并且然后单独使用;

[0006] • 恶性胶质瘤(脑肿瘤),例如多形性恶性胶质瘤或多形性成胶质细胞瘤,当在一个标准疗法之后肿瘤已经复发或恶化时。

[0007] 该药物的疗效是基于其穿过血脑屏障的能力。该屏障限制通过脑脊髓液的更新以及一些选择性的主动运输体系的结合作用进入大脑组织。对这些系统的抑制可能增加相应底物的大脑渗入,这解释了具有中枢性表征的药物相互作用的发生;它也可能增进抗生素、抗癌剂、或影响精神剂向大脑中的进入。

[0008] 从这一观察结果开始,在第一阶段本申请人设法开发了一族新颖的化合物,这些化合物具有非常有效地治疗肿瘤的能力,例如前列腺以及肠肿瘤,并且特别是恶性胶质瘤。确切地说,非常希望的是有可供使用的产品,这些产品能以最低的可能的剂量给药但具有至少与现有技术中的产品可比的或甚至更好的抗癌疗效,而同时限制对健康细胞的细胞毒性。

[0009] 在恶性胶质瘤的特殊情况下,对使用此类化合物的治疗的能力的评估包括通过对恶性胶质瘤细胞系使用预试验评估的它们的疗效中,在这些恶性胶质瘤细胞系上通常使用的有效物质实际上没有效果的。在这些试验的背景下,人细胞系是转染的恶性胶质瘤 U87/GFP,这表示蛋白 GFP(绿色荧光蛋白)。GFP 作为一种非常有效的荧光标志物是已知的,它可以在一种活介质中使用。

[0010] 第一系列的试验是基于接受治疗的细胞的存活率的试验,例如癌细胞(KB3)。这些试验包括在安置为与这些化合物接触之后在适合的操作条件下测量存活细胞的数目。参比试验是在此类化合物不存在的情况下进行的。

[0011] 第二系列的试验包括确定这些化合物抑制之前定义的 U87/GFP 细胞的增殖以及迁移的能力。对迁移以及增殖的这种抑制使之有可能减少、或甚至防止转移过程,转移过程是在人体中多种癌症发展的最重要的因素之一。

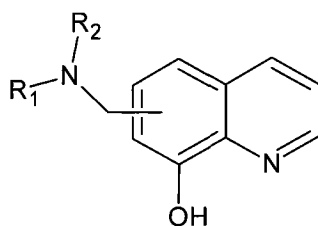
[0012] 从这些预试的结果中,本申请人出人意料地发现,该族化合物不仅呈现出以上列出的多种能力而且能够对其他类型的癌症和肿瘤细胞起作用。这些细胞尤其是癌、腺癌、肝癌、淋巴瘤细胞瘤、以及还有肉瘤、骨髓瘤、黑色素瘤以及间皮瘤。

[0013] 结果是,本发明所针对的目的之一是提供用于治疗或防止与转移灶的增殖或迁移相关的以及与细胞或更概括地说肿瘤细胞的存活率相关的疾病,而同时不影响、或仅仅非常适度地影响健康细胞的新颖的化合物。因此,它们应该非常有利地是对于治疗以上提及的癌细胞是有效的,而同时限制这些化合物的毒性。

[0014] 新颖的一类胺化的羟基喹啉衍生物类型的化合物具有以上列出的特性。

[0015] 本发明因此涉及具有式 (I) 的化合物:

[0016]



(I)

[0017] 基团 $-\text{CH}_2-\text{NR}_1\text{R}_2$ 相对于 $-\text{OH}$ 基团处于邻、间或对位,

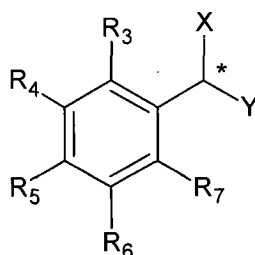
[0018] 其中:

[0019] 基团 R_1 和 R_2 其中之一表示

[0020] 一个氢原子、一个 C_1 至 C_{10} 烷基基团、一个 C_2 至 C_4 链烯基或炔基基团或一个 5-亚甲基-8-羟基喹啉基团;另一个表示一个 5-亚甲基-8-羟基喹啉基团,一个芳基基团,包括选自 N、O 以及 S 的一个或多个杂原子的 $-(\text{CH}_2)_n-$ 杂芳基, n 是在 0 和 4 之间的一个整数,一个 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_4$ 至 C_6 杂环烷基基团,其中该杂原子表示 N、O 或 S, n 是在 0 和 4 之间的一个整数,或烷基苯基,其中该烷基表示 C_1 至 C_{10} ,该苯基基团是未取代的或用选自 F、Br、I 以及 Cl 的 1 个或 2 个卤素原子或用 $-\text{CF}_3$ 取代的;

[0021] 或基团 R_1 和 R_2 其中之一表示连接至不对称碳的具有式 (II) 的一个基团

[0022]



(II)

[0023] 其中 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、以及 R_7 彼此独立地表示一个氢原子,一个 C_1 至 C_{10} 烷基基团, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, 一个 N-5-亚甲基-8-羟基喹啉基团,选自 F、Br、I 以及 Cl 的 1 个或 2 个卤素原子,或一个 $-\text{O}-\text{R}$ 基团, R 是一个 C_1 至 C_4 烷基基团、或 $-\text{CF}_3$,

[0024] X 或 Y 表示一个氢原子、一个 C_1 至 C_{10} 烷基基团、未取代的或用 C_1 至 C_{10} 烷基

基团、 $-\text{CF}_3$ 或 $-\text{NO}_2$ 取代的一个芳基,

[0025] 基团 R_1 和 R_2 的另一个表示一个 H 原子、一个叔-丁氧基羰基基团 (Boc)、5-亚甲基-8-羟基喹啉、或 $-(\text{CH}_2)_n$ -苯基, n 是在 1 和 5 之间的一个整数;

[0026] 或, 当基团 R_1 和 R_2 其中之一是一个 $\text{Y}-\text{N}-\text{Y}'$ 基团, 其中 Y 是选自下组, 其构成为 $-(\text{CH}_2)_n$ -, n 是在 1 和 10 之间的一个整数, $-(\text{CH}_2)_m$ -苯基 $-(\text{CH}_2)_p$ -, 该苯基是未取代的或用选自 F、Br、以及 Cl 的 1 个或 2 个卤素原子或用 C_1 至 C_{10} 烷基基团取代的, m 和 p 分别是在 1 和 4 之间的整数, 并且其中 Y' 是 5-亚甲基-8-羟基喹啉, 另一个表示一个氢原子;

[0027] 或, 当基团 R_1 和 R_2 其中之一表示一个 $-(\text{CH}_2)_n$ -萘基团时, n 是在 1 和 10 之间的一个整数, 该萘基团是未取代的或用选自 C_1 至 C_{10} 烷基基团、 $-\text{CF}_3$ 以及 $-\text{O}-\text{R}$ 的一个或多个基团取代的, 其中 R 是一个 C_1 至 C_{10} 烷基基团, 另一个是选自下组, 其构成为: 一个氢原子、一个 5-亚甲基-8-羟基喹啉基团以及一个 Boc 基团;

[0028] 或 R_1 和 R_2 形成一种哌嗪, 其中该环的这些碳原子中的至少一个是用一个 C_1 至 C_6 烷基基团取代的并且其中不是基团 $-\text{CH}_2-\text{NR}_1\text{R}_2$ 的一部分的 N 原子是用一个 5-亚甲基-8-羟基喹啉基团取代;

[0029] 或 R_1 和 R_2 形成一种大环多胺 (环拉胺), 表示未取代的 1,4,8,12-四氮杂环十五烷或 1,4,8,11-四氮杂环十四烷, 其中该环在 1,4 以及 8 位的 N 原子中的至少一个独立地是用一个 Boc 基团、用一个 5-亚甲基-8-羟基喹啉基团、或用 $-(\text{CH}_2)_n$ -苯基 $-(\text{CH}_2)_n$ -Z 取代, n 是在 1 和 10 之间的一个整数, 其中 Z 表示一种 1,4,8,12-四氮杂环十五烷或 1,4,8,11-四氮杂环十四烷的 N 原子其中之一, 其中该环在 1,4 以及 8 位的其他 N 原子是未取代的或是各自独立地用一个 Boc 基团、以及它的多种旋光对映体取代的,

[0030] 其中排除 5-((苄基氨基)甲基)-8-羟基喹啉, 以及

[0031] 5-((1,4,8,12-四氮杂环十五烷-8-基)甲基)-8-羟基喹啉、

[0032] 三-叔-丁基 12-((8-羟基喹啉-5-基)甲基)-1,4,8,12-四氮杂环十五烷-1,4,8-三羧酸酯、

[0033] 三-叔-丁基 11-((8-羟基喹啉-5-基)甲基)-1,4,8,11-四氮杂环十四烷-1,4,8-三羧酸酯、

[0034] 5-((1,4,8,11-四氮杂环十四烷-1-基)甲基)-8-羟基喹啉、

[0035] 三-叔-丁基 11-(3-((4,11-双(叔-丁氧基羰基)-8-((8-羟基喹啉-5-基)甲基)-1,4,8,11-四氮杂环十四烷-1-基)甲基)苄基)-1,4,8,11-四氮杂环十四烷-1,4,8-三羧酸酯、

[0036] 5,5'-(丙烷-1,3-二基双(氮烷二基))双(亚甲基)-二-8-羟基喹啉、

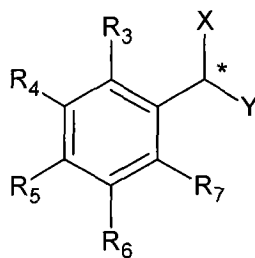
[0037] 5-((8-(4-((1,4,8,11-四氮杂环十四烷-1-基)甲基)苄基)-1,4,8,11-四氮杂环十四烷-1-基-甲基)-8-羟基喹啉、

[0038] 二-叔-丁基 4,8-双((8-羟基喹啉-5-基)甲基)-1,4,8,11-四氮杂环十四烷-1,11-二羧酸酯、

[0039] 5,5'-(1,4,8,11-四氮杂环十四烷-1,11-二基)-双(亚甲基)-二-8-羟基喹啉、

[0040] 5,5'-(1,4-亚苯基双(亚甲基))双(氮烷二基)-双(亚甲基)-二-8-羟基喹啉、

- [0041] 5-(((8-羟基喹啉-5-基)(4-甲苄基)氨基)甲基)-8-羟基喹啉、
- [0042] 叔-丁基 8-羟基喹啉-5-基(4-甲苄基)-氨基甲酸酯、
- [0043] 5-((4-甲苄基氨基)甲基)-8-羟基喹啉、
- [0044] 5-(萘-1-基甲氨基)-8-羟基喹啉、
- [0045] 5,5'-(萘-1-基甲基氮烷二基)-二-8-羟基喹啉、
- [0046] 叔-丁基 8-羟基喹啉-5-基(萘-1-基-甲基)氨基甲酸酯、以及
- [0047] 5-(((8-羟基喹啉-5-基)(4-(三氟甲基)苄基)氨基)甲基)-8-羟基喹啉。
- [0048] 根据本发明的一个实施方案,优选的化合物是具有式(I)的那些化合物,其中:
- [0049] 基团 R_1 和 R_2 其中之一表示
- [0050] 一个氢原子、一个 C_1 至 C_6 烷基基团、一个 C_2 至 C_4 链烯基或炔基基团或一个 5-亚甲基-8-羟基喹啉基团;另一个表示一个 5-亚甲基-8-羟基喹啉基团,一个芳基基团,包括选自 N、O 以及 S 的一个或多个杂原子的 $-(CH_2)_n-$ 杂芳基, n 是在 0 和 4 之间的一个整数,一个 $-(CH_2)_n-C_4$ 至 C_6 杂环烷基基团,其中该杂原子表示 N、O 或 S, n 是在 0 和 4 之间的一个整数,或烷基苯基,其中该烷基表示 C_1 至 C_6 ,该苯基基团是未取代的或用选自 F、Br、I 以及 Cl 的 1 个或 2 个卤素原子或用 $-CF_3$ 取代的;
- [0051] 或基团 R_1 和 R_2 其中之一表示连接至不对称碳的具有式(II)的一个基团
- [0052]



(II)

- [0053] 其中 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、以及 R_7 彼此独立地表示一个氢原子,一个 C_1 至 C_6 烷基基团, $-CF_3$, $-NO_2$, 一个 N-5-亚甲基-8-羟基喹啉基团,选自 F、Br、I 以及 Cl 的 1 个或 2 个卤素原子,或一个 $-O-R$ 基团, R 是一个 C_1 至 C_3 烷基基团、或 $-CF_3$,
- [0054] X 或 Y 表示一个氢原子、一个 C_1 至 C_6 烷基基团、未取代的或用一个 C_1 至 C_6 烷基基团、 $-CF_3$ 或 $-NO_2$ 取代的一个芳基,
- [0055] 基团 R_1 和 R_2 中的另一个表示一个 H 原子、一个 Boc 基团、5-亚甲基-8-羟基喹啉、或 $-(CH_2)_n-$ 苯基, n 是在 1 和 5 之间的一个整数;
- [0056] 或,当基团 R_1 和 R_2 其中之一是一个 $Y-N-Y'$ 基团,其中 Y 是选自下组,其构成为 $-(CH_2)_n-$, n 是在 1 和 6 之间的一个整数, $-(CH_2)_m-$ 苯基 $-(CH_2)_p-$,该苯基是未取代的或用选自 F、Br、以及 Cl 的 1 个或 2 个卤素原子或用 C_1 至 C_6 烷基基团取代的, m 和 p 分别是在 1 和 4 之间的整数,并且其中 Y' 是 5-亚甲基-8-羟基喹啉,另一个表示一个氢原子;
- [0057] 或,当基团 R_1 和 R_2 其中之一表示一个 $-(CH_2)_n-$ 萘基团时, n 是在 1 和 6 之间的一个整数,该萘基团是未取代的或用选自 C_1 至 C_6 烷基基团、 $-CF_3$ 以及 $-O-R$ 的一个或多个基团取代的,其中 R 是一个 C_1 至 C_6 烷基基团,另一个是选自下组,其构成为:一个氢原子、一个

5-亚甲基-8-羟基喹啉基团以及一个 Boc 基团；

[0058] 或 R_1 和 R_2 形成一种哌嗪，其中该环的这些碳原子中的至少一个是用一个 C_1 至 C_4 烷基基团取代的并且其中不是基团 $-CH_2-NR_1R_2$ 的一部分的 N 原子是用一个 5-亚甲基-8-羟基喹啉基团取代；

[0059] 或 R_1 和 R_2 形成一种大环多胺（环拉胺），表示未取代的 1,4,8,12-四氮杂环十五烷或 1,4,8,11-四氮杂环十四烷，其中该环在 1,4 以及 8 位的 N 原子中的至少一个独立地是用一个 Boc 基团、用一个 5-亚甲基-8-羟基喹啉基团、或用 $-(CH_2)_n$ -苯基- $-(CH_2)_n$ -Z 取代，n 是在 1 和 6 之间的一个整数，其中 Z 表示一种 1,4,8,12-四氮杂环十五烷或 1,4,8,11-四氮杂环十四烷的 N 原子其中之一，其中该环在 1,4 以及 8 位的其他 N 原子是未取代的或是各自独立地用一个 Boc 基团、以及它的多种旋光对映体取代的，

[0060] 除上文中排除的那些化合物之外。

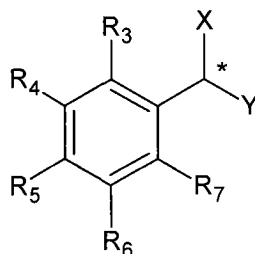
[0061] 最优选的是，具有式 (I) 的这些化合物是满足以下各项的那些，其中：

[0062] 基团 R_1 和 R_2 其中之一表示

[0063] 一个氢原子、一个 C_1 至 C_4 烷基基团、一个 C_2 至 C_4 链烯基或炔基基团或一个 5-亚甲基-8-羟基喹啉基团；另一个表示一个 5-亚甲基-8-羟基喹啉基团，一个芳基基团，包括选自 N、O 以及 S 的一个或多个杂原子的 $-(CH_2)_n$ -杂芳基，n 是在 0 和 3 之间的一个整数，一个 $-(CH_2)_n$ - C_4 至 C_6 杂环烷基基团，其中该杂原子表示 N、O 或 S，n 是在 0 和 3 之间的一个整数，或烷基苯基，其中该烷基表示 C_1 至 C_4 ，该苯基基团是未取代的或用选自 F、以及 I 的 1 个或 2 个卤素原子或用 $-CF_3$ 取代的；

[0064] 或基团 R_1 和 R_2 其中之一表示连接至不对称碳的具有式 (II) 的一个基团

[0065]



(II)

[0066] 其中基团 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、以及 R_7 其中之一表示一个 N-5-亚甲基-8-羟基喹啉基团并且其他的表示一个氢原子，

[0067] X 或 Y 表示一个氢原子、一个 C_1 至 C_4 烷基基团、未取代的或用一个 C_1 至 C_4 烷基基团、 $-CF_3$ 或 $-NO_2$ 取代的一个芳基，

[0068] 基团 R_1 和 R_2 中的另一个表示 H、一个叔-丁氧基羰基 (Boc) 基团或 5-亚甲基-8-羟基喹啉；

[0069] 或，当基团 R_1 和 R_2 其中之一是一个 $Y-N-Y'$ 基团时，其中 Y 是选自下组，其构成为 $-(CH_2)_n$ ，n 是在 1 和 4 之间的一个整数， $-(CH_2)_m$ -苯基- $-(CH_2)_p$ ，该苯基是未取代的或用选自 F、Br、以及 Cl 的 1 个或 2 个卤素原子或用一个 C_1 至 C_4 烷基基团取代的，m 和 p 分别是在 1 和 3 之间的整数，并且其中 Y' 是 5-亚甲基-8-羟基喹啉，另一个表示一个氢原子；

[0070] 或，当基团 R_1 和 R_2 其中之一表示一个 $-(CH_2)_n$ -萘基团时，n 是在 1 和 4 之间的一个

个整数,该萘基团是未取代的或用选自 C_1 至 C_4 烷基基团、 $-CF_3$ 以及 $-O-R$ 的一个或多个基团取代的,其中 R 是一个 C_1 至 C_4 烷基基团,另一个是选自下组,其构成为:一个氢原子、一个 5-亚甲基-8-羟基喹啉基团以及一个 Boc 基团;

[0071] 或 R_1 和 R_2 形成一种哌嗪,其中该环的这些碳原子中的至少一个是用一个 C_1 至 C_3 烷基基团取代的并且其中不是基团 $-CH_2-NR_1R_2$ 的一部分的 N 原子是用一个 5-亚甲基-8-羟基喹啉基团取代;

[0072] 或 R_1 和 R_2 形成一种大环多胺(环拉胺),表示未取代的 1,4,8,12-四氮杂环十五烷或 1,4,8,11-四氮杂环十四烷,其中该环在 1,4 以及 8 位的 N 原子中的至少一个独立地是用一个 Boc 基团、用一个 5-亚甲基-8-羟基喹啉基团、或用 $-(CH_2)_n$ -苯基- $-(CH_2)_n$ -Z 取代, n 是在 1 和 4 之间的一个整数,其中 Z 表示一种 1,4,8,12-四氮杂环十五烷或 1,4,8,11-四氮杂环十四烷的 N 原子其中之一,其中该环在 1,4 以及 8 位的其他 N 原子是未取代的或是各自独立地用一个 Boc 基团、以及它的多种旋光对映体取代的,

[0073] 除上文中排除的那些化合物之外。

[0074] 根据本发明的一个特别优选的实施方案,具有式 (I) 的这些化合物是选自下组,其构成为:

[0075] 5,5'-(苄基氮烷二基)双(亚甲基)-二-8-羟基喹啉、

[0076] 5-(((8-羟基喹啉-5-基)(4-甲苄基)氨基)甲基)-8-羟基喹啉、

[0077] 叔-丁基 8-羟基喹啉-5-基(4-甲苄基)-氨基甲酸酯、

[0078] 5-(萘-1-基甲氨基)-8-羟基喹啉、

[0079] 5,5'-(萘-1-基甲基氮烷二基)-二-8-羟基喹啉、

[0080] 叔-丁基 8-羟基喹啉-5-基(萘-1-基甲基)氨基甲酸酯、以及

[0081] 5-(((8-羟基喹啉-5-基)(4-三氟甲基)苄基)氨基)甲基)-8-羟基喹啉。

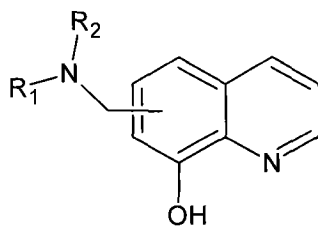
[0082] 在本发明的背景下,术语“芳基”是指包含在 5 和 14 个碳原子之间的基于单环的或多环的芳香族碳的环,例如苯基、萘基或甲苄基,并且术语“杂芳基”是指包括选自 N、O、以及 S 的一个或多个杂原子的芳基,例如吡啶、嘧啶、吡嗪、呋喃、吡喃、噻喃、或噻吩。

[0083] 本发明还涉及具有式 (I) 的化合物,并且优选包含它们的药物组合物,以用作药物。

[0084] 根据之前所提及的,本申请人已经通过抑制细胞增殖以及迁移或通过经由细胞毒性起作用而表明此类化合物显示抗癌特性。在本发明的背景下,这些细胞的增殖、活力、以及存活率是定义具有式 (I) 的这些化合物的抗肿瘤特性的术语。

[0085] 结果,本发明还涉及具有式 (I) 的化合物的用途:

[0086]



(I)

[0087] 用于生产旨在用作一种抗癌剂的一种药物,

[0088] 在该式中基团 $-\text{CH}_2-\text{NR}_1\text{R}_2$ 是相对于 $-\text{OH}$ 基团处于邻、间或对位的, 并且

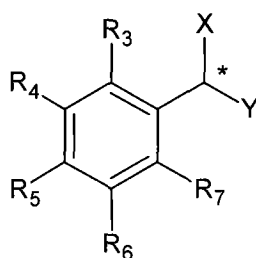
[0089] 其中

[0090] 基团 R_1 和 R_2 其中之一表示

[0091] 一个氢原子、一个 C_1 至 C_{10} 烷基基团、一个 C_2 至 C_4 链烯基或炔基基团或一个 5- 亚甲基 -8- 羟基喹啉基团; 另一个表示一个 5- 亚甲基 -8- 羟基喹啉基团, 一个芳基基团, 包括选自 N、O 以及 S 的一个或多个杂原子的 $-(\text{CH}_2)_n-$ 杂芳基, n 是在 0 和 4 之间的一个整数, 一个 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_4$ 至 C_6 杂环烷基基团, 其中该杂原子表示 N、O 或 S, n 是在 0 和 4 之间的一个整数, 或烷基苯基, 其中该烷基表示 C_1 至 C_{10} , 该苯基基团是未取代的或用选自 F、Br、I 以及 Cl 的 1 个或 2 个卤素原子或用 $-\text{CF}_3$ 取代的;

[0092] 或基团 R_1 和 R_2 其中之一表示连接至不对称碳的具有式 (II) 的一个基团

[0093]



(II)

[0094] 其中 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、以及 R_7 彼此独立地表示一个氢原子, 一个 C_1 至 C_{10} 烷基基团, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, 一个 N-5- 亚甲基 -8- 羟基喹啉基团, 选自 F、Br、I 以及 Cl 的 1 个或 2 个卤素原子, 或一个 $-\text{O}-\text{R}$ 基团, R 是一个 C_1 至 C_4 烷基基团、或 $-\text{CF}_3$,

[0095] X 或 Y 表示一个氢原子、一个 C_1 至 C_{10} 烷基基团、未取代的或用 C_1 至 C_{10} 烷基基团、 $-\text{CF}_3$ 或 $-\text{NO}_2$ 取代的一个芳基,

[0096] 基团 R_1 和 R_2 的另一个表示一个 H 原子、一个叔 - 丁氧基羰基基团 (Boc)、5- 亚甲基 -8- 羟基喹啉、或 $-(\text{CH}_2)_n-$ 苯基, n 是在 1 和 5 之间的一个整数;

[0097] 或, 当基团 R_1 和 R_2 其中之一是一个 $\text{Y}-\text{N}-\text{Y}'$ 基团, 其中 Y 是选自下组, 其构成为 $-(\text{CH}_2)_n-$, n 是在 1 和 10 之间的一个整数, $-(\text{CH}_2)_m-$ 苯基 $-(\text{CH}_2)_p-$, 该苯基是未取代的或用选自 F、Br、以及 Cl 的 1 个或 2 个卤素原子或用 C_1 至 C_{10} 烷基基团取代的, m 和 p 分别是在 1 和 4 之间的整数, 并且其中 Y' 是 5- 亚甲基 -8- 羟基喹啉, 另一个表示一个氢原子;

[0098] 或, 当基团 R_1 和 R_2 其中之一表示一个 $-(\text{CH}_2)_n-$ 萘基团时, n 是在 1 和 10 之间的一个整数, 该萘基团是未取代的或用选自 C_1 至 C_{10} 烷基基团、 $-\text{CF}_3$ 以及 $-\text{O}-\text{R}$ 的一个或多个基团取代的, 其中 R 是一个 C_1 至 C_{10} 烷基基团, 另一个是选自下组, 其构成为: 一个氢原子、一个 5- 亚甲基 -8- 羟基喹啉基团以及一个 Boc 基团;

[0099] 或 R_1 和 R_2 形成一种哌嗪, 该哌嗪是未取代的, 或其中该环的这些碳原子中的至少一个是用 C_1 至 C_6 烷基基团取代的并且其中不是基团 $-\text{CH}_2-\text{NR}_1\text{R}_2$ 的一部分的 N 原子是用一个 5- 亚甲基 -8- 羟基喹啉基团取代的;

[0100] 或 R_1 和 R_2 形成一种大环多胺 (环拉胺), 表示未取代的 1,4,8,12- 四氮杂环十五烷或 1,4,8,11- 四氮杂环十四烷, 其中该环在 1,4 以及 8 位的 N 原子中的至少一个独立地

是用一个 Boc 基团、用一个 5-亚甲基-8-羟基喹啉基团、或用 $-(CH_2)_n-$ 苯基 $-(CH_2)_n-Z$ 取代, n 是在 1 和 10 之间的一个整数, 其中 Z 表示一种 1,4,8,12-四氮杂环十五烷或 1,4,8,11-四氮杂环十四烷的 N 原子其中之一, 其中该环在 1,4 以及 8 位的其他 N 原子是未取代的或是各自独立地用一个 Boc 基团、以及它的多种旋光对映体取代的。

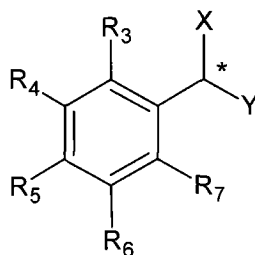
[0101] 根据本发明的一个实施方案, 优选将具有式 (I) 的这些化合物用于生产旨在用作抗癌剂的药物, 其中:

[0102] 基团 R_1 和 R_2 其中之一表示

[0103] 一个氢原子、一个 C_1 至 C_6 烷基基团、一个 C_2 至 C_4 链烯基或炔基基团或一个 5-亚甲基-8-羟基喹啉基团; 另一个表示一个 5-亚甲基-8-羟基喹啉基团, 一个芳基基团, 包括选自 N、O 以及 S 的一个或多个杂原子的 $-(CH_2)_n-$ 杂芳基, n 是在 0 和 4 之间的一个整数, 一个 $-(CH_2)_n-C_4$ 至 C_6 杂环烷基基团, 其中该杂原子表示 N、O 或 S, n 是在 0 和 4 之间的一个整数, 或烷基苯基, 其中该烷基表示 C_1 至 C_6 , 该苯基基团是未取代的或用选自 F、Br、I 以及 Cl 的 1 个或 2 个卤素原子或用 $-CF_3$ 取代的;

[0104] 或基团 R_1 和 R_2 其中之一表示连接至不对称碳的具有式 (II) 的一个基团

[0105]



(II)

[0106] 其中 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、以及 R_7 彼此独立地表示一个氢原子, 一个 C_1 至 C_6 烷基基团, $-CF_3$, $-NO_2$, 一个 N-5-亚甲基-8-羟基喹啉基团, 选自 F、Br、I 以及 Cl 的 1 个或 2 个卤素原子, 或一个 $-O-R$ 基团, R 是一个 C_1 至 C_3 烷基基团、或 $-CF_3$,

[0107] X 或 Y 表示一个氢原子、一个 C_1 至 C_6 烷基基团、未取代的或用一个 C_1 至 C_6 烷基基团、 $-CF_3$ 或 $-NO_2$ 取代的一个芳基,

[0108] 基团 R_1 和 R_2 中的另一个表示一个 H 原子、一个 Boc 基团、5-亚甲基-8-羟基喹啉、或 $-(CH_2)_n-$ 苯基, n 是在 1 和 5 之间的一个整数;

[0109] 或, 当基团 R_1 和 R_2 其中之一是一个 $Y-N-Y'$ 基团时, 其中 Y 是选自下组, 其构成为 $-(CH_2)_n-$, n 是在 1 和 6 之间的一个整数, $-(CH_2)_m-$ 苯基 $-(CH_2)_p-$, 该苯基是未取代的或用选自 F、Br、以及 Cl 的 1 个或 2 个卤素原子或用一个 C_1 至 C_6 烷基基团取代的, m 和 p 分别是在 1 和 4 之间的整数, 并且其中 Y' 是 5-亚甲基-8-羟基喹啉, 另一个表示一个氢原子;

[0110] 或, 当基团 R_1 和 R_2 其中之一表示一个 $-(CH_2)_n-$ 萘基团时, n 是在 1 和 6 之间的一个整数, 该萘基团是未取代的或用选自 C_1 至 C_6 烷基基团、 $-CF_3$ 以及 $-O-R$ 的一个或多个基团取代的, 其中 R 是一个 C_1 至 C_6 烷基基团, 另一个是选自下组, 其构成为: 一个氢原子、一个 5-亚甲基-8-羟基喹啉基团以及一个 Boc 基团;

[0111] 或 R_1 和 R_2 形成一种哌嗪, 该哌嗪是未取代的, 或其中该环的这些碳原子中的至少一个是用一个 C_1 至 C_4 烷基基团取代的并且其中不是基团 $-CH_2-NR_1R_2$ 的一部分的 N 原子是

用一个 5- 亚甲基 -8- 羟基喹啉基团取代的；

[0112] 或 R_1 和 R_2 形成一种大环多胺（环拉胺），表示未取代的 1,4,8,12- 四氮杂环十五烷或 1,4,8,11- 四氮杂环十四烷，其中该环在 1,4 以及 8 位的 N 原子中的至少一个独立地是用一个 Boc 基团、用一个 5- 亚甲基 -8- 羟基喹啉基团、或用 $-(CH_2)_n-$ 苯基 $-(CH_2)_n-Z$ 取代， n 是在 1 和 6 之间的一个整数，其中 Z 表示一种 1,4,8,12- 四氮杂环十五烷或 1,4,8,11- 四氮杂环十四烷的 N 原子其中之一，其中该环在 1,4 以及 8 位的其他 N 原子是未取代的或是各自独立地用一个 Boc 基团、以及它的多种旋光对映体取代的。

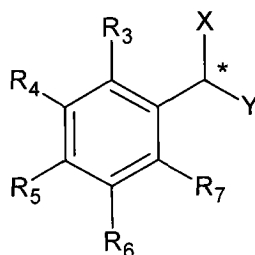
[0113] 最优选的是，将具有式 (I) 的这些化合物用于生产旨在用作抗癌剂的药物的用途，其中：

[0114] 基团 R_1 和 R_2 其中之一表示

[0115] 一个氢原子、一个 C_1 至 C_4 烷基基团、一个 C_2 至 C_4 链烯基或炔基基团或一个 5- 亚甲基 -8- 羟基喹啉基团；另一个表示一个 5- 亚甲基 -8- 羟基喹啉基团，一个芳基基团，包括选自 N、O 以及 S 的一个或多个杂原子的 $-(CH_2)_n-$ 杂芳基， n 是在 0 和 3 之间的一个整数，一个 $-(CH_2)_n-C_4$ 至 C_6 杂环烷基基团，其中该杂原子表示 N、O 或 S， n 是在 0 和 3 之间的一个整数，或烷基苯基，其中该烷基表示 C_1 至 C_4 ，该苯基基团是未取代的或用选自 F、以及 I 的 1 个或 2 个卤素原子或用 $-CF_3$ 取代的；

[0116] 或基团 R_1 和 R_2 其中之一表示连接至不对称碳的具有式 (II) 的一个基团

[0117]



(II)

[0118] 其中基团 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、以及 R_7 其中之一表示一个 N-5- 亚甲基 -8- 羟基喹啉基团并且其他的表示一个氢原子，

[0119] X 或 Y 表示一个氢原子、一个 C_1 至 C_4 烷基基团、未取代的或用一个 C_1 至 C_4 烷基基团、 $-CF_3$ 或 $-NO_2$ 取代的一个芳基，

[0120] 基团 R_1 和 R_2 中的另一个表示一个 H 原子、一个叔 - 丁氧基羰基 (Boc) 基团或 5- 亚甲基 -8- 羟基喹啉；

[0121] 或，当基团 R_1 和 R_2 其中之一是一个 $Y-N-Y'$ 基团时，其中 Y 是选自下组，其构成为： $-(CH_2)_n-$ ， n 是在 1 和 4 之间的一个整数， $-(CH_2)_m-$ 苯基 $-(CH_2)_p-$ ，该苯基是未取代的或用选自 F、Br、以及 Cl 的 1 个或 2 个卤素原子或用一个 C_1 至 C_4 烷基基团取代的， m 和 p 分别是在 1 和 3 之间的整数，并且其中 Y' 是 5- 亚甲基 -8- 羟基喹啉，另一个表示一个氢原子；

[0122] 或，当基团 R_1 和 R_2 其中之一表示一个 $-(CH_2)_n-$ 萘基团时， n 是在 1 和 4 之间的一个整数，该萘基团是未取代的或用选自 C_1 至 C_4 烷基基团、 $-CF_3$ 以及 $-O-R$ 的一个或多个基团取代的，其中 R 是一个 C_1 至 C_4 烷基基团，另一个是选自下组，其构成为：一个氢原子、一个 5- 亚甲基 -8- 羟基喹啉基团以及一个 Boc 基团；

[0123] 或 R_1 和 R_2 形成一种哌嗪,该哌嗪是未取代的,或其中该环的这些碳原子中的至少一个是用一个 C_1 至 C_3 烷基基团取代的并且其中不是基团 $-CH_2-NR_1R_2$ 的一部分的 N 原子是用一个 5- 亚甲基 -8- 羟基喹啉基团取代的;

[0124] 或 R_1 和 R_2 形成一种大环多胺(环拉胺),表示未取代的 1,4,8,12- 四氮杂环十五烷或 1,4,8,11- 四氮杂环十四烷,其中该环在 1,4 以及 8 位的 N 原子中的至少一个独立地是用一个 Boc 基团、用一个 5- 亚甲基 -8- 羟基喹啉基团、或用 $-(CH_2)_n-$ 苄基 $-(CH_2)_n-Z$ 取代, n 是在 1 和 4 之间的一个整数,其中 Z 表示一种 1,4,8,12- 四氮杂环十五烷或 1,4,8,11- 四氮杂环十四烷的 N 原子其中之一,其中该环在 1,4 以及 8 位的其他 N 原子是未取代的或是各自独立地用一个 Boc 基团、以及它的多种旋光对映体取代的。

[0125] 根据本发明的一个特别优选的实施方案,具有式 (I) 的这些化合物被用于生产旨在用作抗癌剂的药物,这些化合物是选自下组,其构成为:

[0126] 5-((1,4,8,12- 四氮杂环十五烷 -8- 基) 甲基)-8- 羟基喹啉(化合物 I1)、

[0127] 三-叔-丁基 12-((8- 羟基喹啉 -5- 基) 甲基)-1,4,8,12- 四氮杂环十五烷 -1, 4,8- 三羧酸酯(化合物 I2)、

[0128] 三-叔-丁基 11-((8- 羟基喹啉 -5- 基) 甲基)-1,4,8,12- 四氮杂环十五烷 -1, 4,8- 三羧酸酯(化合物 I3)、

[0129] 5-((1,4,8,11- 四氮杂环十四烷 -1- 基) 甲基)-8- 羟基喹啉(化合物 I4)、

[0130] 三-叔-丁基 11-(3-((4,11- 双(叔-丁氧基羰基)-8-((8- 羟基喹啉 -5- 基) 甲基)-1,4,8,11- 四氮杂环十四烷 -1- 基) 甲基) 苄基)-1,4,8,11- 四氮杂环十四烷 -1, 4,8- 三羧酸酯(化合物 I5)、

[0131] 5,5'-((丙烷 -1,3- 二基双(氮烷二基)) 双(亚甲基)-二-8- 羟基喹啉(化合物 I6)、

[0132] 5-((8-(4-((1,4,8,11- 四氮杂环十四烷 -1- 基) 甲基) 苄基)-1,4,8,11- 四氮杂环十四烷 -1- 基) 甲基)-8- 羟基喹啉(化合物 I7)、

[0133] 5,5'-((哌嗪 -1,4- 二基双(亚甲基))-二-8- 羟基喹啉(化合物 I8)、

[0134] 二-叔-丁基 4,8- 双((8- 羟基喹啉 -5- 基) 甲基)-1,4,8,11- 四氮杂环十四烷 -1,11- 二羧酸酯(化合物 I9)、

[0135] 5,5'-(1,4,8,11- 四氮杂环十四烷 -1,11- 二基)-双(亚甲基)-二-8- 羟基喹啉(化合物 I10)、

[0136] 5,5'-(1,4- 亚苄基双(亚甲基)) 双(氮烷二基)-双(亚甲基)-二-8- 羟基喹啉(化合物 I11)、

[0137] 5,5'-((苄基氮烷二基) 双(亚甲基))-二-8- 羟基喹啉(化合物 I12)、

[0138] 5-((苄基氨基) 甲基)-8- 羟基喹啉(化合物 I13)、

[0139] 5-(((8- 羟基喹啉 -5- 基)(4- 甲苄基) 氨基) 甲基)-8- 羟基喹啉(化合物 I14)、

[0140] 叔-丁基 8- 羟基喹啉 -5- 基(4- 甲苄基)-氨基甲酸酯(化合物 I15)、

[0141] 5-((4- 甲苄基氨基) 甲基)-8- 羟基喹啉(化合物 I16)、

[0142] 5-(蔡 -1- 基甲氨基)-8- 羟基喹啉(化合物 I17)、

[0143] 5,5'-((蔡 -1- 基甲基氮烷二基)-二-8- 羟基喹啉(化合物 I18)、

[0144] 叔-丁基 8- 羟基喹啉 -5- 基(蔡 -1- 基- 甲基) 氨基甲酸酯(化合物 I19)、以及

[0145] 5-(((8-羟基喹啉-5-基)(4-(三氟甲基)苄基)氨基)甲基)-8-羟基喹啉(化合物 I20)。

[0146] 有利地,这些化合物的治疗活性在于它们防止转移灶或肿瘤细胞(例如恶性胶质瘤、癌、肉瘤、骨髓瘤、黑色素瘤、以及间皮瘤)的迁移和增殖的能力。此外,也声明了在某些细胞上诱导的细胞毒性。

[0147] 结果是,这些化合物能用于治疗选自下组的多种癌症,该组的构成是:口腔癌、肠癌、乳腺癌、肺癌、前列腺癌、恶性胶质瘤、卵巢癌、肝癌、以及淋巴瘤细胞瘤。

[0148] 作为举例,这些化合物的以上活性在不同人细胞系上得到了证实,这些不同人细胞系是肿瘤样的或对参比抗肿瘤剂有耐药性的,例如口腔癌(KB)、肠癌(HTC116、HT29 以及 HTC15)、乳腺癌(MCF7 以及 MCF7R)、肺癌(A549)、前列腺癌(PC3)、恶性胶质瘤(SF268)、卵巢癌(SK-OV-3)、肝癌(HepG2)、淋巴瘤细胞瘤(HL60 以及 K562)、以及在非肿瘤样的 VERO 猴肾细胞上。

[0149] 鉴于在由具遗传毒性的应激诱导的凋亡中半胱天冬蛋白酶(caspase)起重要的作用并且某些药物导致线粒体的外膜渗透性作用(这导致了细胞色素 C 的释放以及半胱天冬蛋白酶的活化)是众所周知的,本发明的化合物具有诱导半胱天冬蛋白酶活化的能力。

[0150] 本申请人还已经证明了在这些混合物中 5-亚甲基-8-羟基喹啉类型的两种取代物的存在对抗癌活性具有初发的影响。

[0151] 确切地说,出人意料地,如在实例(见随后)中所示出,双-5-亚甲基-8-羟基喹啉(具有式(I)的化合物,其中基团 R_1 和 R_2 其中之一表示 5-亚甲基-8-羟基喹啉基团)具有比单-5-亚甲基-8-羟基喹啉等效物更突出的抗癌活性。确切地说,通过使用双-5-亚甲基-8-羟基喹啉化合物而不是单-5-亚甲基-8-羟基喹啉化合物有可能以远远更低的浓度获得 IC₅₀ 值(在反应介质中 50% 的受试肿瘤细胞经治疗而存活时的化合物浓度)。

[0152] 不希望被以下的理论束缚,本发明的化合物的作用机理很可能是包括以下步骤:叔胺(带有基团 R_1 和 R_2 的 N)的质子化,随后是亲质子剂(Nu^+)(这可以是化学的或生物学的)加至羟基喹啉基团的 H 原子上,这提供了碳离子的种类,该加入跟随有通过分裂 C-N 键(N 带有基团 R_1 和 R_2)而进行的共振稳定,这导致了已知为“醌-甲基化物中间体”的种类。该中间体本应是在化学或生物底物上(例如核酸或蛋白)具有烷基化能力的。

[0153] 具有式(I)的一种化合物,其中 R_1 和 R_2 独立地表示一个氢原子、一个 C_1 至 C_{10} 烷基基团、一个 C_2 至 C_4 链烯基或炔基基团或一个 5-亚甲基-8-羟基喹啉基团;另一个表示一个 5-亚甲基-8-羟基喹啉基团,一个芳基基团,包括选自 N、O 以及 S 的一个或多个杂原子的 $-(CH_2)_n-$ 杂芳基, n 是在 0 和 4 之间的一个整数,一个 $-(CH_2)_n-C_4$ 至 C_6 杂环烷基基团,其中该杂原子表示 N、O 或 S, n 是在 0 和 4 之间的一个整数,或烷基苯基,其中该烷基表示 C_1 至 C_{10} ,该苯基基团是未取代的或用选自 F、Br、I 以及 Cl 的 1 个或 2 个卤素原子或用 $-CF_3$ 取代的,可以通过本领域那些普通技术人员已知的方法进行制备,并且特别是根据在出版物中由 J. H. Burckhalter et al., J. Org. Chem., 1961, vol. 26, pp. 4078-4083 所描述的合成法制备。

[0154] 总之,待考虑的起始材料是 5-氯甲基-8-羟基喹啉盐酸盐,它被悬浮在一种适合的溶剂中,例如乙酸乙酯。将用于定义以上基团 R_1 和 R_2 的适当的胺化的化合物加入该悬浮液。

[0155] 作为举例,可以提及胺类,该胺类包括 C_1 至 C_{10} 烷基;一个 $-(CH_2)_n-C_4$ 至 C_6 杂环烷基基团,其中杂原子表示 N、O、或 S;一个 C_2 至 C_4 链烯基或炔基基团;一个芳基基团;包括选自 N、O、以及 S 的一个或多个杂原子的一个基团 $-(CH_2)_n-$ 杂芳基, n 是在 0 和 4 之间的一个整数;烷基苯基,该苯基基团是未取代的或用选自 F、Br、I、以及 Cl 的 1 个或 2 个卤素原子或用 $-CF_3$ 取代的;以及一个 5-亚甲基-8-羟基喹啉基团。将所获得的混合物在轻微搅拌下在水浴中进行加热。然后将反应产物过滤并且用溶剂冲洗,然后通过蒸发除去溶剂。然后从烷烃类型的溶剂(例如石油醚)中将因此获得残余物再结晶。

[0156] 具有式 (I) 的化合物的制备,其中,首先,基团 R_1 和 R_2 其中之一表示具有式 (II) 的基团,其中 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、以及 R_7 彼此独立地表示一个氢原子,一个 C_1 至 C_{10} 烷基基团, $-CF_3$, $-NO_2$, 一个 N-5-亚甲基-8-羟基喹啉基团,选自 F、Br、I 以及 Cl 的 1 个或 2 个卤素原子,或一个 $-O-R$ 基团, R 是一个 C_1 至 C_4 烷基基团、或 $-CF_3$,

[0157] X 或 Y 表示一个氢原子、一个 C_1 至 C_{10} 烷基基团、未取代的或用 C_1 至 C_{10} 烷基基团、 $-CF_3$ 或 $-NO_2$ 取代的一个芳基,

[0158] 基团 R_1 和 R_2 中的另一个表示 H、一个叔-丁氧基羰基 (Boc) 基团、5-亚甲基-8-羟基喹啉、或 $-(CH_2)_n-$ 苯基, n 是在 1 和 5 之间的一个整数;

[0159] 并且

[0160] 其次,当基团 R_1 和 R_2 其中之一表示一个 $-(CH_2)_n-$ 萘基团时,该萘基团是未取代的或用选自 C_1 至 C_{10} 烷基基团、 $-CF_3$ 以及 $-O-R$ 的一个或多个基团取代的,其中 R 是一个 C_1 至 C_{10} 烷基基团, n 是在 1 和 10 之间的一个整数,另一个是选自下组,其构成为:一个氢原子、一个 5-亚甲基-8-羟基喹啉基团以及一个叔-丁氧基羰基 (Boc) 基团,

[0161] 可以根据现有技术中已知的方法进行。

[0162] 作为举例,可以用两种方法来制备以上提及的多种化合物:

[0163] 方法 1:在一种弱无机碱(例如 K_2CO_3)的存在下,使前体氨基基质(相应于用来定义以上基团 R_1 和 R_2 的化合物)与 5-氯甲基-8-羟基喹啉在乙腈中进行反应。在过滤和蒸发之后,使用柠檬酸溶液冲洗残余物并且使用一种适合的溶剂(例如乙酸乙酯)对水相进行几次萃取,并且然后用硫酸镁进行干燥,并且然后蒸发。然后,将得自缩合作用的用 8-羟基喹啉基团单以及双取代的这些化合物分离出并且通过在硅胶上的色谱分离进行分离,使用在这种色谱法中常用溶剂的不同混合物,例如二氯甲烷、不同的烷类、特别是异辛烷、以及异丙醚。

[0164] 方法 2 通过保护 / 脱保护进行分离

[0165] 对用 8-羟基喹啉基团单以及双取代的衍生物进行的分离是在用一个叔-丁氧基羰基 (Boc) 基团进行保护的步骤之后进行的。在对单取代的衍生物进行保护的步骤之后,极性更强的双取代的衍生物可以容易地通过在硅胶上的色谱法从用 Boc 基团单取代的衍生物中分离出来。然后将分离出的用 Boc 基团保护的单取代的衍生物在酸性介质中按照对本领域的那些普通技术人员已知的方式来脱保护。受保护的单衍生物是以盐酸盐形式获得的,它是通过从乙醚中沉淀而分离出的,并且在过滤之后被分离为纯的。

[0166] 然后通过核磁共振频谱法 (^1H 以及 ^{13}C) 以及通过质谱法对分离出的这些化合物进行鉴定。

[0167] 在以下情况下,这些化合物可以根据在由 V. Moret 等人, Bioorganic & Medicinal

Chemistry Letters, 16, 2006, pp 5988-5992 的出版物中描述的多种合成路线进行制备：在具有式 (I) 的化合物中，基 R_1 和 R_2 其中之一是一个 $Y-N-Y'$ 基团，其中 Y 是 $-(CH_2)_n-$ ， n 是在 1 和 10 之间的一个整数，并且其中 Y' 是 5-亚甲基-8-羟基喹啉，另一个表示一个氢原子，
[0168] 并且

[0169] R_1 和 R_2 形成一种大环多胺（环拉胺），表示未取代的 1,4,8,12-四氮杂环十五烷或 1,4,8,11-四氮杂环十四烷，其中该环在 1,4 以及 8 位的 N 原子中的至少一个独立地是用一个 Boc 基团、用一个 5-亚甲基-8-羟基喹啉基团、或用 $-(CH_2)_n-$ 苯基 $-(CH_2)_n-Z$ 取代， n 是在 1 和 10 之间的一个整数，其中 Z 表示一种 1,4,8,12-四氮杂环十五烷或 1,4,8,11-四氮杂环十四烷的 N 原子其中之一，其中该环在 1,4 以及 8 位的其他 N 原子是未取代的或是各自独立地用一个 Boc 基团、以及它的多种旋光对映体取代的。

[0170] 更确切地讲，当 R_1 和 R_2 形成表示 1,4,8,11-四氮杂环十四烷基团的一种大环多胺时，该环在 1,4 以及 8 位的 N 原子其中之一独立地是用 $-(CH_2)_n-$ 苯基 $-(CH_2)_n-Z$ 取代， n 是在 1 和 10 之间的一个整数，其中 Z 表示一种 1,4,8,12-四氮杂环十五烷的 N 原子其中之一，其中该环在 1,4 以及 8 位的其他 N 原子是未取代的或是各自独立地用一个 Boc 基团取代的，该合成是以下列方式进行的。

[0171] 起始材料是 1,4,8,11-四氮杂环十四烷（3 当量），在二氯甲烷的存在下，在室温下使它与二碳酸二叔丁酯（1 当量）反应一整夜。在色谱纯化之后，获得了产物 1,11-二-叔-丁氧基-1,4,8,11-四氮杂环十四烷。根据在 Dessolin J. 等人, J. Med. Chem., 1999, 42, 229-241 中描述的方法论，有可能促进用 Boc 基团对环拉胺的氮原子的三或四保护。总之，用 Boc 基团进行的对环拉胺或双环拉胺衍生物的选择性三保护是通过在二氯甲烷中每 1 当量的环拉胺使用 1.8 当量的二-叔-丁氧基羰基试剂如以上所指出而获得的。在这种情况下，用 Boc 进行的环拉胺的三倍保护相对于受保护的单、二以及四的化合物而言是主要的。

[0172] 此外，一种 1,4,8,11-四氮杂环十四烷化合物（1 当量）（其中一个氮原子是用一个 Boc 基团取代的）在一种弱碱例如 K_2CO_3 的存在下在二甲基甲酰胺（DMF）中于室温下经受了三天的与化合物 $Br-(CH_2)_n-$ 苯基 $-(CH_2)_n-Br$ （1 当量）的一个缩合反应。该反应允许将 $(CH_2)_n-$ 苯基 $-(CH_2)_n-Br$ 接枝到一个自由氮上（未用 Boc 基团取代）。使因此获得的产物与 1,11-二-叔-丁氧基-1,4,8,11-四氮杂环十四烷在乙腈中在一种弱碱（例如 K_2CO_3 ）的存在下进行反应。接着，使后一种中间产物与 5-氯甲基-8-羟基喹啉在乙腈中在一种弱碱（例如 K_2CO_3 ）的存在下进行反应。

[0173] 因此获得了具有式 (I) 的化合物，其中 R_1 和 R_2 形成表示 1,4,8,11-四氮杂环十四烷基团的一种大环多胺（环拉胺），其中该环在 1,4 以及 8 位的 N 原子中的至少一个是用 $-(CH_2)_n-$ 苯基 $-(CH_2)_n-Z$ 取代的，其中 Z 表示 1,4,8,11-四氮杂环十四烷的 N 原子其中之一，其他氮原子是用一个 Boc 基团取代的。

[0174] 在乙醚的存在下并且在 25°C 和 70°C 之间的温度下，根据标准程序，在这些化合物上存在的这些 Boc 基团可以通过安置这些化合物与一种酸性介质接触而除去。被保护的衍生物的脱保护是在酸性介质中进行的，因此单保护的衍生物是以盐酸盐形式获得的，它是通过从乙醚中沉淀而分离出的并且在过滤之后被分离成纯的。

[0175] 以相同的方式进行该合成，当 R_1 和 R_2 形成表示 1,4,8,11-四氮杂环十五烷基团的

一种大环多胺（环拉胺）时，该环在 1,4 以及 8 位的 N 原子中的至少一个是用 $-(CH_2)_n-$ 苯基 $-(CH_2)_n-Z$ 取代，n 是在 1 和 10 之间的一个整数，其中 Z 表示一种 1,4,8,11- 四氮杂环十五烷基团，其中该环在 1,4 以及 8 位的其他 N 原子是未取代的或是各自独立地用一个 Boc 基团取代的。

[0176] 当在具有式 (I) 的化合物中 R_1 和 R_2 形成一种哌嗪时，该哌嗪是未取代的，或其中该环的这些碳原子中的至少一个是用一个 C_1 至 C_6 烷基基团取代的并且其中其他 N 原子是用一个 5- 亚甲基 -8- 羟基喹啉基团取代的，并且

[0177] 当在具有式 (I) 的化合物中基团 R_1 和 R_2 其中之一是一个 $Y-N-Y'$ 基团时，其中 Y 是 $-(CH_2)_n-$ ，n 是在 1 和 10 之间的一个整数，并且其中 Y' 是 5- 亚甲基 -8- 羟基喹啉，另一个表示一个氢原子，

[0178] 此类化合物可以如下进行制备。

[0179] 在乙腈中在一种弱碱（例如 K_2CO_3 ）的存在下于 25°C 和 70°C 之间的温度下过夜，使 5- 氯甲基 -8- 羟基喹啉与一种哌嗪（它是未取代的或其中该环的这些碳原子中的至少一个是用 C_1 至 C_6 烷基基团取代的，或在 $CH_3-(CH_2)_{n-1}-N-(CH_2)_{n-1}-CH_3$ 的存在下）进行缩合。

[0180] 具有式 (I) 的这些化合物（其中 R_1 和 R_2 形成未取代的或其中该环在 1,4 以及 8 位的 N 原子其中之一是用 Boc 基团取代的表示 1,4,8,12- 四氮杂环十五烷基团的一种大环多胺）可以通过使未取代的或其中该环在 1,4 以及 8 位的 N 原子其中之一是用 Boc 基团取代的 1,4,8,12- 四氮杂环十五烷与 5- 氯甲基 -8- 羟基喹啉在氯仿或二氯甲烷中在过量二异丙基乙胺的存在下于 25°C 和 70°C 之间的温度下反应一整夜而制备。此类化合物（其中不存在 Boc 基团）是根据在上文定义的标准程序，在乙醚的存在下并且在 25°C 和 70°C 之间的温度下，通过安置这些化合物与一种酸性介质接触而获得的。

[0181] 具有式 (I) 的这些化合物有利的是按照以上指出的进行合成，其中 R_1 和 R_2 形成表示一个 1,4,8,12- 四氮杂环十五烷基团的一种大环多胺，该环在 1,4 以及 8 位的 N 原子其中之一是用一个 Boc 基团取代并且另一个 N 原子是用一个 5- 亚甲基 -8- 羟基喹啉基团取代的。

[0182] 当 R_1 和 R_2 形成 5- 或 6- 元的环聚胺时，

[0183] 在基团 R_1 和 R_2 其中之一是 $-(CH_2)_m-$ 苯基 $-(CH_2)_p-$ 的情况下，该苯基是未取代的或用选自 F、Br、以及 Cl 的 1 个或 2 个卤素原子或用 C_1 至 C_6 烷基基团取代的，m 和 p 分别是在 1 和 4 之间的数，并且其中 Y' 是 5- 亚甲基 -8- 羟基喹啉，另一个表示一个氢原子，并且

[0184] 当 R_1 和 R_2 形成一个 4- 至 8- 元脂肪族环时，该脂肪族环是未取代或用 C_1 至 C_6 烷基基团或用 $-O-R$ 基团取代的，其中 R 是一个 C_1 至 C_{10} 烷基基团，或一个芳基，可任选地是氢化的，它是未取代的或用 C_1 至 C_6 烷基基团或用选自 F、Br 以及 Cl 的一个卤素原子取代的，此类化合物可以根据方法 1 或根据以上提及的 Moret 等人的出版物使用 5- 氯甲基 -8- 羟基喹啉在氯仿或二氯甲烷中在带有以上的基团 R_1 和 R_2 的氨基化合物的一个自由胺官能团上的缩合反应来进行制备。该反应是在一种弱碱（例如 K_2CO_3 ）的存在下在 25°C 和 70°C、优选在 70°C 左右的温度下进行的。

[0185] 用于评估这些化合物的抗癌特性的试验是考虑到以下细胞系而进行的。

[0186] 对于 U-87/GFP 细胞，在本发明的化合物 (I) 的存在下控制细胞的增殖以及迁移是

通过比色法 (MTS) 进行的并且是根据已知的标准规程进行的。所实施的方法使用了闪光细胞计量术 (Trophos S. A., Marseilles, France)。闪光细胞计量术 (flash cytometry) 技术包括荧光, 这包括以一个设定的波长照射一种化合物并且记录以另一个波长放射的荧光。该技术是用一个闪光细胞计数器进行的并且适合 96- 孔测试板。在使用这种荧光的背景下, 激发和发射波长位于 485-495nm 的范围内。所测得的荧光表达了在用本发明这些化合物治疗之后存活的细胞的量。对上述这些方法来说, 可以通过参考的方式提及 Luby-Phelps K. 等人的 *J. Histochemistry and Cytometry*, 2003, 51, 271-274 以及 Modarai B. 等人的 *Circulation*, 2005, 111, 2645-2653 的出版物。

[0187] 在 MEM 培养基 (最低基础培养基) 中培养的这些相同的细胞系上对本发明的化合物 (I) 的防迁移活性的测定是通过“刮擦”技术进行的, 该技术包括使用微量吸管锥体来刮擦细胞菌苔。通过与不包含本发明的化合物的这些相同的细胞相比较来确定防迁移作用。100% 迁移是归因于未治疗的细胞, 然而, 作为本发明的化合物 (I) 的浓度的函数, 迁移的完全中断是借助计算机软件通过观测由细胞迁移未填充的剩余“划痕”而确定的。

[0188] U87/GFP 系的细胞是根据由 Bajetto 等人的 *Neurochemistry International*, 2006, 43, 31-38 所描述的标准方法在不同浓度的本发明的化合物的存在下在 96- 孔板中培养的。

[0189] 细胞增殖是根据本领域的那些普通技术人员已知的标准方法进行确定并且量化的。100% 增殖归因于未治疗的细胞, 并且当使用本发明的化合物治疗这些相同的细胞时获得了小于 100% 的百分比。

[0190] 通过使用一个闪光细胞计数器 (Trophos S. A., Marseilles, France) 成像来确定细胞增殖和迁移, 并且使用“Metamorph 4.6”成像信号处理软件 (Molecular Devices, USA) 进行计算, 该成像信号处理软件的使用 (是本领域已知的) 使之有可能彼此独立地确定以上两种效果。

[0191] 也考虑了癌性的 KB 细胞来确定细胞活力 (或存活率)。细胞活力是根据 Nicholson K. M. 等人的 *British Journal of Cancer*, 1999, 81, 423-430 所传授的内容进行确定的。

[0192] KB 细胞是人类癌细胞系, KB-3-1。这些细胞是在一种培养基中维持的, 该培养基是“Dulbecco's modified Eagle's 培养基” (DMEM-Sigma) 且包含 0.11g/l 的丙酮酸钠以及 4.5g/l 的葡萄糖, 补充有 10% (v/v) 胎牛血清、青霉素 (32 μ g/ml) 以及链霉素 (50 μ g/ml)。将这些细胞作为单分子层进行培养并且在 37°C 潜伏在湿的气氛中 (95% 空气 / 5% CO₂) 孵化。

[0193] 前述 KB 细胞然后在本发明的溶解在二甲亚砜 (DMSO) 中的测试化合物的存在下在 6- 或 96- 孔板中孵化。存活细胞的含量是通过“集落形成测定”试验测量的, 在该试验中将这些细胞以每孔 100 个至 300 个细胞的密度重新分配在 24- 孔板中, 进行 8 天的一段时间, 并且然后用利什曼试剂 (0.2%, 在甲醇中) 进行染色。在显微镜下用肉眼数出大于 50 个细胞的集落, 存活率表达为在本发明的化合物的存在下形成的集落相对于未使用所述化合物治疗的细胞集落。IC₅₀ 值 (50% 的受试肿瘤细胞在治疗中存活的反应介质中的化合物浓度) 的确定使得能够比较这些化合物的疗效。

[0194] 在这两个细胞增殖以及细胞迁移试验的过程中, 常用的抗癌衍生物充当参比衍生物。

[0195] 作为举例, 5-((8-(4-((1,4,8,11-四氮杂环十四烷-1-基)甲基)苄基)-1,4,8,11-四氮杂环十四烷-1-基)甲基)-8-羟基喹啉(化合物 I7) 以及二-叔-丁基 4,8-双((8-羟基喹啉-5-基)甲基)-1,4,8,11-四氮杂环十四烷-1,11-二羧酸酯(化合物 I9) 在 KB 细胞上分别具有一个细胞毒性活性 IC₅₀, 对应为大约 0.1 μ M 以及大约 0.4 μ M 的浓度。这两种化合物 U87/GFP 细胞上也具有抗增殖活性, 观测到为 2 μ M。

[0196] 本申请人甚至观测到, 对本发明的某些化合物 (I) 来说, 有可能在 KB 细胞上获得纳摩尔级的 IC₅₀ 值, 这证明了本发明的化合物 (I) 是高度有效的抗癌剂。

[0197] 实例

[0198] 实例 1

[0199] 该实例使用以上描述的程序给出了说明本发明的化合物抑制 U-87/GFP 系的细胞的增殖和迁移(抑制作用表达为百分比)以及 KB 细胞活力(细胞毒性测量)的能力的临时结果。

[0200] 表 1 给出了相对于不含有本发明的化合物的参比实例的、与具有式 (I) 的化合物的浓度相关的百分比的值。对本发明的化合物 (I) 的最低可能浓度来说, 百分比越高, 本发明的化合物在 KB 细胞上抑制细胞活力的能力越强。

[0201] 表 1

[0202]

化合物	在 KB 细胞上的细胞毒性	在 U87/GFP 细胞上的抗增殖作用	在 U87/GFP 细胞上的防迁移作用
A*	在 10 μ M 无活性	在 50 μ M 无活性	在 50 μ M 无活性
B*	在 10 μ M 无活性	在 50 μ M 无活性	在 50 μ M 无活性
Temodal®	nd	10 μ M/50%	10 μ M/50%
I2	在 1 μ M 下 28%	nd	
I3	在 1 μ M 下 15%	nd	
I4	在 1 μ M 下 27%	nd	
I7	在 1 μ M 下 93%	2 μ M	
I8	在 1 μ M 下 94%	nd	

[0203]

I9	在 1 μ M 下 77%	10 μ M	
I12	在 1 μ M 下 93%	0.5 μ M/30%	2 μ M/80%
I13	在 1 μ M 下 90%	10 μ M/50%	-
I14	在 1 μ M 下 90%	0.5 μ M/65%	0.5 μ M/40%
I16	在 2 μ M 下 50%	2 μ M/80%	2 μ M/80%
I18	-	2 μ M/50%	-
I20	-	0.1 μ M/80%	0.2 μ M/40%

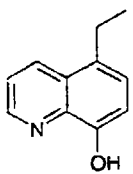
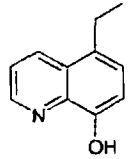
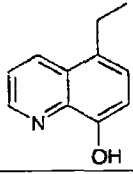
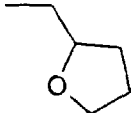
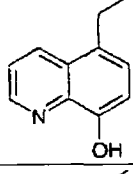
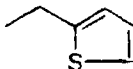
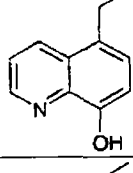
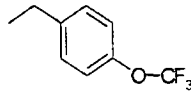
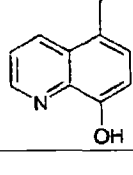
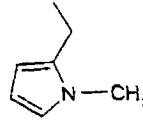
[0204] *:A 和 B:可商购的化合物

[0205] nd:未检测到

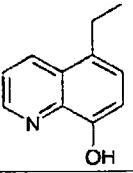
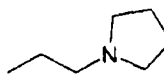
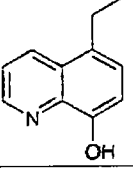
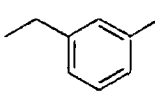
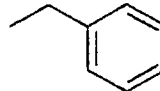
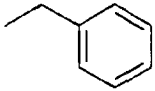
[0206] 对于具有式 (I) 的其他化合物, 获得了以下结果(表 2 和 2a)。

[0207] 表 2

[0208]

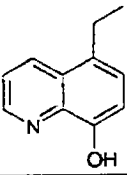
R ₁	R ₂	化合物	在 U87/GFP 细胞上的 抗增殖作用
		I21	> 10 μ M/50%
		I22	1 μ M/50%
		I23	0.2 μ M/50%
		I24	-
		I25	2 μ M/50%

[0209]

		I26	10 μ M/50%
		I27	2 μ M/50%
		I28	2 μ M/50%

[0210] 表 2a

[0211]

R ₁ : 	R ₂ : 具有式 (II) 的基团	化合物	在 U87/GFP 细胞上的 抗增殖作用
Id	X 和 Y = H R ₃ , R ₄ , R ₆ , R ₇ = H R ₅ = NO ₂	I29	1 μM/60%
Id	X 和 Y = H R ₃ , R ₄ , R ₅ , R ₆ = H R ₇ = CF ₃	I30	0.5 μM/60%
Id	X = H Y = CH ₃ R ₃ , R ₄ , R ₆ , R ₇ = H R ₅ = CH ₃	I31	> 10 μM/50%
Id	X 和 Y = H R ₃ , R ₄ , R ₅ , R ₇ = H R ₆ = CF ₃	I32	0.2 μM/50%
H	X = H Y = CH ₃ R ₃ 至 R ₇ = H	I33	0.5 μM/50%
H	X 和 Y = H R ₃ , R ₄ , R ₆ , R ₇ = H R ₅ = CF ₃	I34	5-10 μM/50%
H	X 和 Y = H R ₃ , R ₄ , R ₅ , R ₇ = H R ₆ = CF ₃	I35	-
Boc	X 和 Y = H R ₃ , R ₄ , R ₅ , R ₇ = H R ₆ = CF ₃	I36*	5-10 μM/50%
Boc	X 和 Y = H	I37	5-10 μM/50%

[0212]

	R ₃ , R ₄ , R ₆ , R ₇ = H R ₅ = CF ₃		
Boc	X 和 Y = H R ₃ to R ₇ = H	I38	5-10 μM/50%

[0213] Id : 相同

[0214] * : 对于 I36, 在同样的细胞上观测到了防迁移作用 : 2 μM/40%

[0215] 在 KB 细胞上在 10 μM 的浓度下, 可商购的化合物 A 和 B 没有显示出任何抑制细胞活力的能力。该无活性状态甚至大于在 U87/GFP 细胞上。此外, 该实例表明, 对于在 U87/GFP 细胞上的在体外的抗增殖活性来说, 本发明的化合物具有比 Temodal® 更好的整体疗效。

[0216] 实例 2

[0217] 从实例 1 中获得的结果来看, 有可能根据之前所描述的规程确定在 KB 细胞系上的

IC₅₀ 值（表 3）。

[0218] 为了测量在 KB 细胞上的细胞毒性作用，平行进行了两个实验。

[0219] 表 3

[0220]

化合物	在 KB 细胞上的细胞毒性
I7	0.122/0.303 μ M
I8	0.043/0.032 μ M
I9	0.398/0.639 μ M
I12	0.0015/0.005 μ M
I13	> 1.0/1.3 μ M
I14	0.0026/0.0014 μ M
I16	11/10 μ M
I17	1.0/0.95 μ M
I18	0.005/0.0045 μ M
I20	0.0013/0.0015 μ M
I29	0.042/0.037 μ M
I30	0.123/0.135 μ M
I31	0.041/0.052 μ M
I33	1.0/1.1 μ M
I34	10 μ M/9 μ M
I35	0.20 μ M/0.22 μ M
I36	1.0/1.1 μ M
I37	8 μ M/9 μ M
I38	0.9/1.1 μ M

[0221] 表 3 表明，有可能以纳摩尔级的浓度获得由 IC₅₀ 值表示的细胞毒性，尽管大约 10 微摩尔的级别的值仍是可接受的。

[0222] 当包含两个 5- 亚甲基 -8- 羟基喹啉基团（双 -5- 亚甲基 -8- 羟基喹啉）的这些

化合物与仅包含一个这种基团（单-5-亚甲基-8-羟基喹啉）的这些化合物进行比较时，例如化合物 I12、I14 以及 I20 相对于 I13、I16 以及 I34，注意到双-5-亚甲基-8-羟基喹啉衍生物比单-5-亚甲基-8-羟基喹啉等效物具有大得多的活性，所有因素在其他方面是等同的。

[0223] 从这些实例中本申请人证明了，就具有式 (I) 的这些化合物来说，其中 R_1 是一个 5-亚甲基-8-羟基喹啉基团并且 R_2 是一个基团 (II) 其中 X 和 Y 表示一个 H 原子，或 X 是 H 并且 Y 是 $-CH_3$ ， R_3 至 R_7 具有不同的取代基，这些取代基的性质和位置对其活性具有影响。

[0224] 若考虑化合物 I12、I14、I20、I29、I30 以及 I31，可以看出在苯环 (I20) 对位的 $-CF_3$ 基团赋予该化合物比当该对位被 $-NO_2$ (I29) 或 $-CH_3$ (I14) 占据时更大的抗癌活性。此外，就活性而言， $-CF_3$ 基团为对位 (I20) 比当该基团占据邻位 (I30) 时有利得多。当基团 X 和 Y 其中之一是甲基时，观察到在抗癌活性上的降低，尽管如此还保持为是非常可接受的 (I14 和 I31)。

[0225] 实例 3

[0226] 该实例旨在表明本发明的化合物在之前提及的不同细胞系上还具有抗肿瘤活性。

[0227] 表 4 示出了根据之前所描述的规程对于化合物 I14 和 I20 所获得的不同细胞系上 IC50 (细胞毒性) 的结果。

[0228] 表 4

细胞	细胞毒性 (nM)	
	I20	I14
HTC116	1.5 ± 0.1	3.2 ± 1.2
HTC15	0.8 ± 1.0	6.0 ± 7.3
MCF7	1.2 ± 0.3	5.4 ± 0.9
MCF7R	4.7 ± 1.3	37.3 ± 28
OV3	3.0 ± 0.1	8.0 ± 0.4
PC3	206 ± 113	343 ± 125
A549	0.9 ± 0.2	4.3 ± 0.1
SF268	91 ± 49	178 ± 83
HL60	10.9 ± 4.9	32.7 ± 6.6
K562	5.2 ± 8.2	40.8 ± 22
HepG2	22.8 ± 39.2	52.1 ± 14.5

[0230] 这些结果表明，本发明的化合物具有确定的治疗不同肿瘤细胞的抗癌活性。

[0231] 在小鼠上的毒性研究表明，对衍生物 I20 来说 LD50 值是 100mg/kg，这证明对衍生物 I20 来说相对低的毒性，前提是对于抗癌药物例如紫杉酚来说，在小鼠中 LD50 是大约 10mg/kg。

[0232] 实例 4

[0233] 该实例旨在表明本发明的化合物在 HL60 细胞系（淋巴母细胞瘤）上的细胞毒性活性取决于半胱天冬蛋白酶的诱导。

[0234] 在该实例中，为了表明化合物 I14 和 I20 在该效果上的作用，使用了特殊产品：对

半胱天冬蛋白酶 3/7 用 DEVD, 对半胱天冬蛋白酶 8 用 IEDT, 以及对半胱天冬蛋白酶 9 用 LEHD。此外, 使用秋水仙碱作为诱导半胱天冬蛋白酶活性的参比化合物。I14 和 I20 是在以下三个浓度下测试的: $1\ \mu\text{M}$ 、 $0.1\ \mu\text{M}$ 以及 $0.01\ \mu\text{M}$ 。

[0235] 这些实验是通过根据由 Margolin 等人的 Biol. Chem. (1997), 272, p. 7223 描述的标准规程使用标准的可商购的诊断用试剂盒 (Calbiochem, USA) 安置 I14 和 I20 与 HL60 细胞接触 48 小时而进行的。

[0236] 所获得的结果表明, 在 $0.01\ \mu\text{M}$ 的浓度下 I14 和 I20 均对半胱天冬蛋白酶 3/7 的活化无影响, 但是在另外两个浓度下 ($1\ \mu\text{M}$ 和 $0.1\ \mu\text{M}$) 它们显示出很强的影响。然而, 在上述浓度下, I14 和 I20 对半胱天冬蛋白酶 8 和 9 的活化无影响。