



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101918404 A

(43) 申请公布日 2010.12.15

(21) 申请号 200880125171.X

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2008.12.23

C07D 471/04 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 31/437 (2006.01)

102008005493.3 2008.01.22 DE

A61P 35/00 (2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010.07.20

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2008/011098 2008.12.23

(87) PCT申请的公布数据

W02009/092431 DE 2009.07.30

(71) 申请人 默克专利有限公司

地址 达姆施塔特

(72) 发明人 D·多施 C·西伦贝格

T·J·J·穆勒 E·莫库尔

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 安佩东

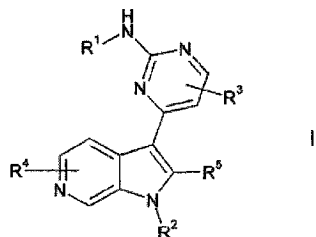
权利要求书 7 页 说明书 29 页

(54) 发明名称

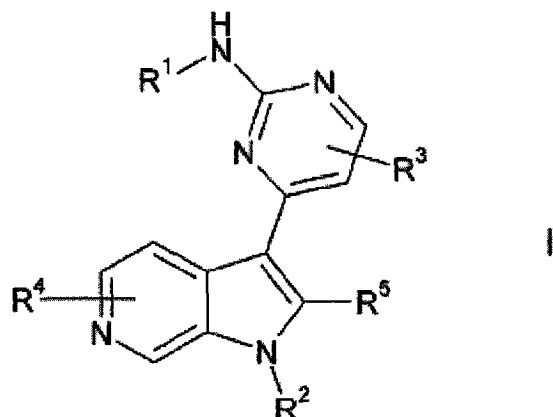
4-(吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-嘧啶-2-胺衍生物

(57) 摘要

式(I)化合物是细胞增殖/细胞存活的抑制剂并可用于治疗肿瘤,其中R¹、R²、R³、R⁴和R⁵具有权利要求1所述的含义。



1. 式 I 的化合物及其可药用盐、互变异构体和立体异构体, 包括其所有比例的混合物



其中

R^1 表示 H、A、 $-[C(R^6)_2]_nAr$ 、 $-[C(R^6)_2]_nHet$ 或 $-[C(R^6)_2]_n$ 环烷基,

R^2 表示 H、A、苄基或 $CH_2CH_2OR^6$,

R^3 、 R^4 彼此独立地是 H、A、Hal、CN、 $-[C(R^6)_2]_nAr$ 、 $-[C(R^6)_2]_nHet$ 或 $-[C(R^6)_2]_n$ 环烷基,

R^5 表示 H 或具有 1-6 个 C 原子的烷基,

R^6 表示 H 或具有 1-6 个 C 原子的烷基,

A 表示具有 1-10 个 C 原子的直链或支链烷基, 其中一个或两个 CH_2 基团可被 O 或 S 原子和 / 或被 $-CH=CH-$ 基团所代替, 和 / 或有 1-7 个 H 原子还可被 F 代替,

环烷基表示具有 3-7 个 C 原子的环状烷基, 其可进一步被具有 1-6 个 C 原子的烷基所取代,

Hal 表示 F、Cl、Br 或 I,

Ar 表示未取代的或被 Hal、A、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 NO_2 、CN、 $COOR^6$ 、 $CON(R^6)_2$ 、 NR^6COA 、 NR^6SO_2A 、 COR^6 、 $SO_2N(R^6)_2$ 和 / 或 $S(O)_pA$ 单、二或三取代的苯基,

Het 表示未取代的或被 Hal、A、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 NO_2 、CN、 $COOR^6$ 、 $CON(R^6)_2$ 、 NR^6COA 、 NR^6SO_2A 、 COR^6 、 SO_2NR^6 、 $S(O)_pA$ 和 / 或 $=O$ (羰基氧) 单或二取代的单或二环饱和的、不饱和的或芳香族的具有 1 至 4 个 N 和 / 或 O 和 / 或 S 原子的杂环,

n 表示 0、1、2、3 或 4,

p 表示 0、1 或 2。

2. 权利要求 1 所述的化合物及其可药用盐、互变异构体和立体异构体, 包括其所有比例的混合物, 其中 R^1 表示 H、 $-[C(R^6)_2]_nAr$ 或 $-[C(R^6)_2]_nHet$ 。

3. 权利要求 1 或 2 所述的化合物及其可药用盐、互变异构体和立体异构体, 包括其所有比例的混合物, 其中 R^2 表示 H、A、苄基或 $CH_2CH_2OCH_3$ 。

4. 权利要求 1、2 或 3 所述的化合物及其可药用盐、互变异构体和立体异构体, 包括其所有比例的混合物, 其中 R^3 表示 H、A、 $-[C(R^6)_2]_nHet$ 或 $-[C(R^6)_2]_nAr$ 。

5. 权利要求 1-4 的一项或多项所述的化合物及其可药用盐、互变异构体和立体异构体, 包括其所有比例的混合物, 其中 R^4 表示 H。

6. 权利要求 1-5 的一项或多项所述的化合物及其可药用盐、互变异构体和立体异构体, 包括其所有比例的混合物, 其中 R^5 表示 H。

7. 权利要求 1-6 的一项或多项所述的化合物及其可药用盐、互变异构体和立体异构

体,包括其所有比例的混合物,其中 A 表示具有 1-8 个 C 原子的直链或支链的烷基,其中一个 CH_2 基团可被氧替代和 / 或还可有 1-7 个 H 原子被 F 替代。

8. 权利要求 1-7 的一项或多项所述的化合物及其可药用盐、互变异构体和立体异构体,包括其所有比例的混合物,其中 A 表示具有 1-6 个 C 原子的直链或支链的烷基,其中 1-7 个 H 原子可被 F 替代。

9. 权利要求 1-8 的一项或多项所述的化合物及其可药用盐、互变异构体和立体异构体,包括其所有比例的混合物,其中 Ar 表示苯基,其是未取代的或者被 A、Hal、 OR^6 和 / 或 CN 单 -、二 - 或三取代。

10. 权利要求 1-9 的一项或多项所述的化合物及其可药用盐、互变异构体和立体异构体,包括其所有比例的混合物,其中 Het 表示具有 1 至 4 个 N 和 / 或 O 和 / 或 S 原子的未取代的或被 A 单 - 或二取代的单环或二环芳香族杂环。

11. 权利要求 1-10 的一项或多项所述的化合物及其可药用盐、互变异构体和立体异构体,包括其所有比例的混合物,其中 Het 表示呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、四唑基、噻二唑、哒嗪基、吡嗪基、吡啶基、异吡啶基、苯并咪唑基、吡唑基、喹啉基或 1,3- 苯并间二氧杂环戊烯基,其各自是未取代的或者被 A 单 - 或二取代。

12. 权利要求 1-11 的一项或多项所述的化合物及其可药用盐、互变异构体和立体异构体,包括其所有比例的混合物,其中:

R^1 表示 H、 $-\text{[C(R}^6\text{)]}_n\text{Ar}$ 或 $-\text{[C(R}^6\text{)]}_n\text{Het}$,

R^2 表示 H、A、苄基或 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$

R^3 表示 H、A、 $-\text{[C(R}^6\text{)]}_n\text{Het}$ 或 $-\text{[C(R}^6\text{)]}_n\text{Ar}$,

R^4 表示 H,

R^5 表示 H,

R^6 表示 H 或具有 1-6 个 C 原子的烷基,

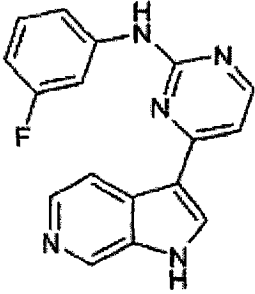
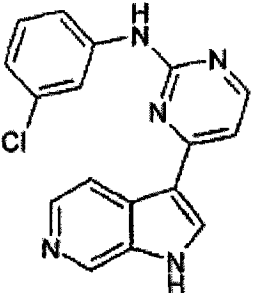
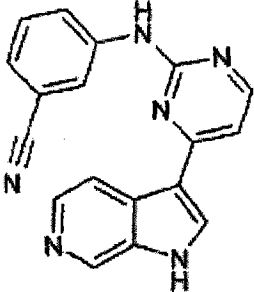
A 表示直链或支链的具有 1-6 个 C 原子的烷基,其中 1-7 个 H 原子可被 F 替代,

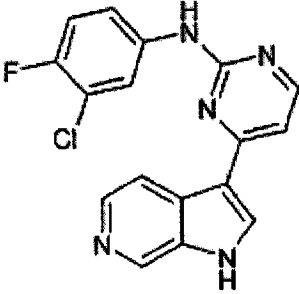
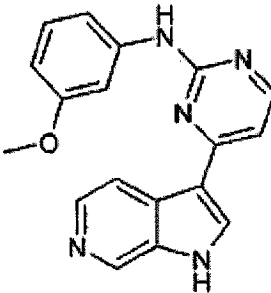
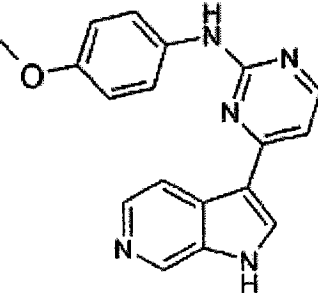
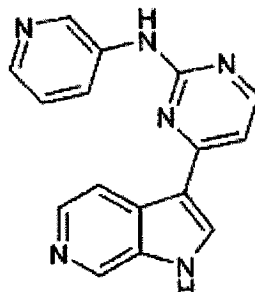
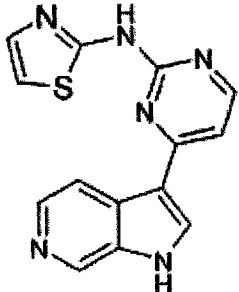
Ar 表示苯基,其是未取代的或者被 A、Hal、 OR^6 和 / 或 CN 单 -、二 - 或三取代,

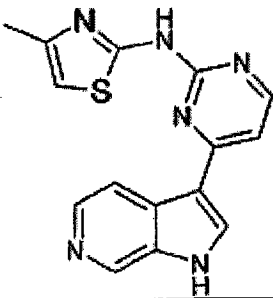
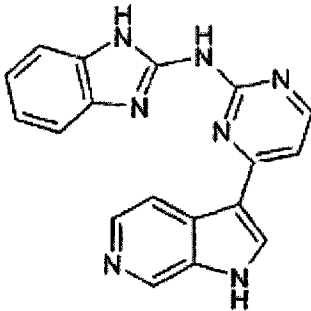
Het 表示呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、四唑基、噻二唑、哒嗪基、吡嗪基、吡啶基、异吡啶基、苯并咪唑基、吡唑基、喹啉基或 1,3- 苯并间二氧杂环戊烯基,其各自是未取代的或者被 A 单 - 或二取代;

n 表示 0、1、2、3 或 4。

13. 权利要求 1 所述的化合物及其可药用盐、互变异构体和立体异构体,包括其所有比例的混合物,其中所述的化合物选自:

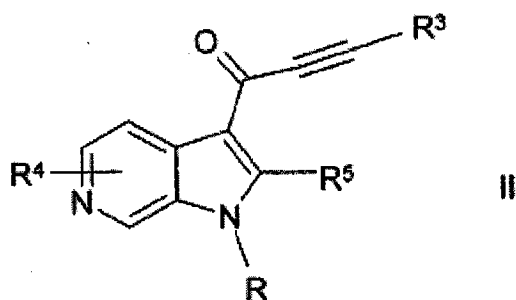
化合物编号	名称和/或结构式
“A1”	4-丁基-6-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-嘧啶-2-基胺
“A2”	4-苯基-6-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-嘧啶-2-基胺
“A3”	苯基-[4-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-嘧啶-2-基]-胺
“A4”	4-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-嘧啶-2-基-胺
“A5”	
“A6”	
“A7”	

“A8”	 <chem>Fc1cc(Nc2nc(Cc3c[nH]c4ccn34)c5ccn5)c(Cl)cc1</chem>
“A9”	 <chem>COc1ccc(Nc2nc(Cc3c[nH]c4ccn34)c5ccn5)cc1</chem>
“A10”	 <chem>COc1ccc(Nc2nc(Cc3c[nH]c4ccn34)c5ccn5)cc1</chem>
“A11”	 <chem>c1ccncc1Nc2nc(Cc3c[nH]c4ccn34)c5ccn5</chem>
“A12”	 <chem>c1ccncc1Nc2nc(Cc3c[nH]c4ccn34)c5ccn5</chem>

“A13”	
“A14”	

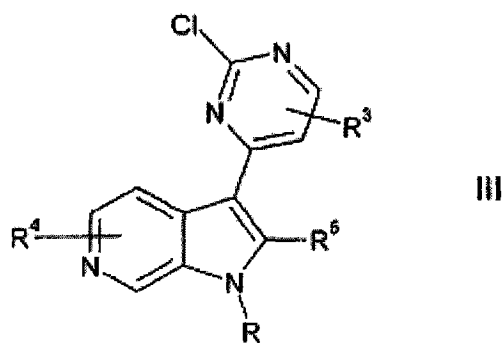
14. 制备权利要求 1-13 所述的式 I 化合物及其可药用盐、互变异构体和立体异构体的方法,其特征在于

a) 为了制备其中 $R^1 = H$ 且 $R^3 \neq H$ 的式 I 化合物,
使式 II 化合物与胍反应,



其中 R 表示保护基团,
 R^3 、 R^4 和 R^5 具有权利要求 1 所述的含义,
且同时或随后裂解保护基团 R,
或者

b) 使式 III 化合物



其中 R 表示保护基团,

R^3 、 R^4 和 R^5 具有权利要求 1 所述的含义，

与式 IV 化合物反应，



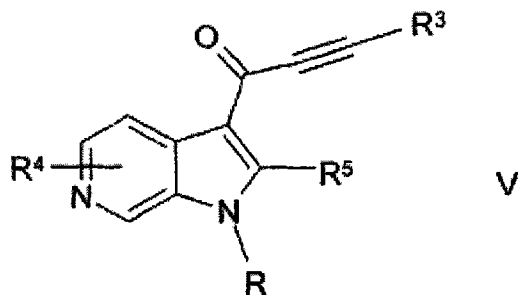
其中 R^1 表示 $-[C(R^6)_2]_nAr$ 或 $-[C(R^6)_2]_nHet$ ，并且 Ar 、 Het 、 R^6 和 n 具有权利要求 1 所述的含义，

且同时或随后裂解保护基团 R ，

或者

c) 为了制备其中 $R^1 \neq H$ 且 $R^3 = H$ 的式 I 化合物，

使式 V 化合物



其中 R 表示保护基团，

R^3 表示三烷基甲硅烷基，其中的烷基具有 1-6 个 C 原子，

R^4 和 R^5 具有权利要求 1 所述的含义，

与 R^1 取代的胍反应，其中

R^1 表示 $-[C(R^6)_2]_nAr$ 或 $-[C(R^6)_2]_nHet$ ，

且同时或随后裂解保护基团 R ，

和 / 或将式 I 的碱或酸转化成一种它的盐。

15. 药物，其包含至少一种权利要求 1-13 的式 I 化合物和 / 或其可药用盐、互变异构体和立体异构体，包括其所有比例的混合物，以及任选的赋形剂和 / 或辅剂。

16. 权利要求 1-13 所述的化合物及其可药用盐、互变异构体和立体异构体，包括其所有比例的混合物在制备用于治疗肿瘤、肿瘤生长、肿瘤转移和 / 或 AIDS 的药物中的用途。

17. 权利要求 16 所述的用途，其中所述肿瘤源自扁平上皮、膀胱、胃、肾、头颈、食道、宫颈、甲状腺、肠、肝、脑、前列腺、生殖泌尿道、淋巴系统、胃、喉和 / 或肺的肿瘤。

18. 权利要求 16 所述的用途，其中所述肿瘤源自单核细胞白血病、肺腺癌、小细胞肺癌、胰腺癌、结肠癌、胶质母细胞瘤和 / 或乳癌。

19. 权利要求 16 所述的用途，其中所述肿瘤是血液和免疫系统肿瘤。

20. 权利要求 16 所述的用途，其中所述肿瘤源自急性髓性白血病、慢性髓性白血病、急性淋巴细胞白血病和 / 或慢性淋巴细胞白血病。

21. 权利要求 1-13 所述的式 I 化合物和 / 或其生理学可接受的盐和溶剂合物在制备用于治疗肿瘤的药物中的用途，其中治疗有效量的式 I 化合物与下组化合物组合施用：1) 雌激素受体调节剂、2) 雄激素受体调节剂、3) 类视色素受体调节剂、4) 细胞毒性剂、5) 抗增殖剂、6) 异戊二烯基 - 蛋白转移酶抑制剂、7) HMG-CoA 还原酶抑制剂、8) HIV 蛋白酶抑制剂、9) 逆转录酶抑制剂和 10) 其它血管生成抑制剂。

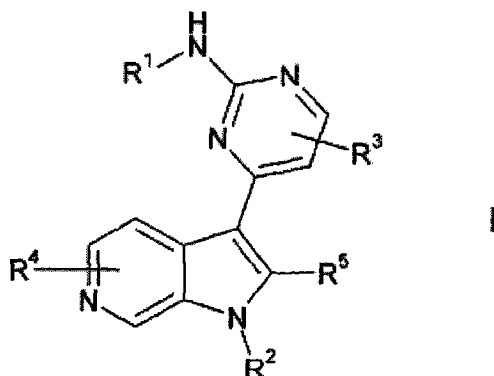
22. 权利要求 1-13 所述的式 I 化合物和 / 或其生理学可接受的盐在制备用于治疗肿瘤

的药物中的用途,其中治疗有效量的式 I 化合物与放射治疗和下组化合物组合施用:1) 雌激素受体调节剂、2) 雄激素受体调节剂、3) 类视色素受体调节剂、4) 细胞毒性剂、5) 抗增殖剂、6) 异戊二烯基-蛋白转移酶抑制剂、7) HMG-CoA 还原酶抑制剂、8) HIV 蛋白酶抑制剂、9) 逆转录酶抑制剂和 10) 其它血管生成抑制剂。

4-(吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-嘧啶-2-胺衍生物

[0001] 本发明涉及式 I 的化合物及其可药用盐、互变异构体和立体异构体,包括其所有比例的混合物

[0002]



[0003] 其中

[0004] R^1 表示 H、A、 $-[C(R^6)_2]_nAr$ 、 $-[C(R^6)_2]_nHet$ 或 $-[C(R^6)_2]_n$ 环烷基,

[0005] R^2 表示 H、A、苄基或 $CH_2CH_2OR^6$,

[0006] R^3 、 R^4 彼此独立地是 H、A、Hal、CN、 $-[C(R^6)_2]_nAr$ 、 $-[C(R^6)_2]_nHet$ 或 $-[C(R^6)_2]_n$ 环烷基,

[0007] R^5 表示 H 或具有 1-6 个 C 原子的烷基,

[0008] R^6 表示 H 或具有 1-6 个 C 原子的烷基,

[0009] A 表示具有 1-10 个 C 原子的直链或支链烷基,其中一个或两个 CH_2 基团可被 O 或 S 原子和 / 或被 $-CH=CH-$ 基团所代替,和 / 或有 1-7 个 H 原子还可被 F 代替,

[0010] 环烷基表示具有 3-7 个 C 原子的环状烷基,其可进一步被具有 1-6 个 C 原子的烷基所取代,

[0011] Hal 表示 F、Cl、Br 或 I,

[0012] Ar 表示未取代的或被 Hal、A、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 NO_2 、CN、 $COOR^6$ 、 $CON(R^6)_2$ 、 NR^6COA 、 NR^6SO_2A 、 COR^6 、 $SO_2N(R^6)_2$ 和 / 或 $S(O)_pA$ 单、二或三取代的苯基,

[0013] Het 表示未取代的或被 Hal、A、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 NO_2 、CN、 $COOR^6$ 、 $CON(R^6)_2$ 、 NR^6COA 、 NR^6SO_2A 、 COR^6 、 SO_2NR^6 、 $S(O)_pA$ 和 / 或 $=O$ (羰基氧) 单或二取代的单或二环饱和的、不饱和的或芳香族的具有 1 至 4 个 N 和 / 或 O 和 / 或 S 原子的杂环,

[0014] n 表示 0、1、2、3 或 4,

[0015] p 表示 0、1 或 2。

[0016] 本发明的目的是发现具有有价值的性质的新化合物,特别是可用于制备药物的那些。

[0017] 已经发现,式 I 化合物及其盐和 / 或溶剂合物具有非常有价值的药理学性质,同时具有良好的耐受性。

[0018] 特别是,它们表现出作为拮抗剂或激动剂的抑制细胞增殖 / 细胞存活作用。因此本发明化合物可用于抗击和 / 或治疗肿瘤、肿瘤生长和 / 或肿瘤转移。

[0019] 抗增殖作用可在增殖试验 / 存活力试验中测试。

[0020] 其它氨基嘧啶基衍生物记载于 WO 2006/050076。其它 4-(吡咯并吡啶基)嘧啶基-2-胺衍生物记载于例如 P.M.Fresnedo 等人, Tetrahedron 57(2001)2355-2363。A. Karpov 在其论文中也记载其它的 4-(吡咯并吡啶基)嘧啶基-2-胺衍生物(海德堡大学, 2005 年 4 月)。

[0021] 在 WO 2004/089913 中记载了用于治疗炎症和自身免疫疾病的带有 2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基基团的其它氨基嘧啶衍生物。

[0022] 相应地,施用本发明化合物或其可药用盐用于治疗癌症,包括实体癌,例如癌(例如肺、胰腺、甲状腺、膀胱或结肠的癌)、骨髓疾病(例如髓细胞样白血病)或腺瘤(例如绒毛结肠腺瘤)。

[0023] 肿瘤进一步包括单核细胞白血病、脑癌、泌尿生殖器癌、淋巴系统癌症、胃癌、喉癌和肺癌,包括肺腺癌和小细胞肺癌、胰腺癌和 / 或乳癌。

[0024] 所述化合物进一步适用于治疗由 HIV-1(1 型人免疫缺陷病毒)诱导的免疫缺陷。

[0025] 癌样过度增殖性疾病被认为是脑癌、肺癌、扁平上皮癌、膀胱癌、胃癌、胰腺癌、肝癌、肾癌、结肠直肠癌、乳癌、头癌、颈癌、食管癌、妇科癌、甲状腺癌、淋巴瘤、慢性白血病和急性白血病。特别地,癌样细胞生长是一种代表本发明靶标的疾病。因此,本发明涉及在治疗和 / 或预防所述疾病中作为药物和 / 或药物活性成分的本发明化合物,还涉及本发明化合物在制备用于治疗和 / 或预防所述疾病的药物中的用途,以及治疗所述疾病的方法,该方法包括给有此需要的患者施用一种或多种本发明化合物。

[0026] 可以证明,本发明化合物具有抗增殖作用。将本发明化合物施用于患有过度增殖性疾病的患者,例如以抑制肿瘤生长、减轻与淋巴细胞增殖性疾病相关的炎症、抑制移植排斥或因组织修复所致的神经损伤等等。本发明化合物适用于预防或治疗目的。用于本文的术语“治疗”用于指疾病的预防和已经存在的病症的治疗。增殖 / 存活的预防是通过在明显疾病的发展之前施用本发明化合物来实现,例如用于预防肿瘤生长。或者,所述化合物通过使患者的临床症状稳定或改善而用于治疗正在发生的疾病。

[0027] 宿主或患者可以属于任何哺乳动物物种,例如灵长类物种,特别是人类;啮齿类,包括小鼠、大鼠和仓鼠;兔;马、母牛、狗、猫等。对于试验研究来说,动物模型是有益的,其提供了用于治疗人类疾病的模型。

[0028] 特定细胞对本发明化合物治疗的敏感性可通过体外测试来测定。通常,使细胞培养物与不同浓度的本发明化合物一起孵育一段时间,该时间足以使该活性剂诱发细胞死亡或者抑制细胞增殖、细胞存活或迁移,通常为约 1 小时至 1 周。体外测试可使用来自活组织检查样品的培养的细胞来进行。然后测定在处理之后细胞剩余的量。

[0029] 剂量随所用的特定化合物、特定的疾病、患者体质等而改变。治疗剂量通常足以显著地减少靶组织中不需要的细胞群,同时维持患者的存活力。治疗通常持续到细胞负荷发生相当大的减少,例如细胞负荷至少减少约 50%,且可以持续直到在体内基本上检测不到不需要的细胞。

[0030] 存在许多与细胞增殖和细胞死亡(细胞凋亡)的失调相关的疾病。有关病症包括但不限于下列。本发明化合物适用于治疗各种病症,在这些病症中存在平滑肌细胞和 / 或炎症细胞增殖和 / 或迁移进入血管的内膜层,导致通过该血管的血流受限制,例如

在新生内膜闭塞损伤的情况下。有关的闭塞性移植血管疾病包括动脉粥样硬化、移植后的冠状血管疾病、静脉移植狭窄、吻合周围修复性再狭窄 (perianastomatic prosthetic stenosis)、血管成形术或支架放置后再狭窄等。

[0031] 式 I 的化合物也可作为蛋白激酶、特别是丝氨酸 / 苏氨酸激酶类的调控剂、调节剂或抑制剂。该化合物还对 TGF- β 激酶、hSGK 和 / 或 CDK2 表现出活性。

[0032] 由蛋白激酶引起的疾病以所述蛋白激酶的异常活性或活性过高为特征。异常活性涉及：(1) 在通常不表达这些蛋白激酶的细胞中表达；(2) 导致不希望的细胞增殖如癌症的激酶表达增加；(3) 导致不希望的细胞增殖如癌症和 / 或相应蛋白激酶活性过高的激酶活性增加。活性过高涉及编码某些蛋白激酶的基因的扩增或者可能与细胞增殖疾病相关的活性水平的产生（即细胞增殖疾病的一种或多种症状的严重性随激酶水平的增加而增加）。蛋白激酶的生物利用度还可受存在或不存在一组该激酶的结合蛋白的影响。

[0033] 可用本发明的化合物治疗的最重要的癌症类型包括结肠直肠癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、多发性骨髓瘤以及肾细胞癌和子宫内膜癌，特别是还有其中 PTEN 发生突变的癌症类型，尤其是乳腺癌、前列腺癌和成胶质细胞瘤。

[0034] 此外，本发明的化合物可用于在某些现有的癌症化疗和放疗中实现相加或协同作用和 / 或用于恢复某些现有癌症化疗和放疗的功效。

[0035] 式 I 化合物还指该化合物的可药用衍生物、溶剂合物以及所有的多晶形式。

[0036] 本发明还涉及这些化合物的光学活性形式（立体异构体）、盐、对映异构体、外消旋物、非对映异构体以及水合物和溶剂合物。术语“化合物的溶剂合物”指的是惰性溶剂分子在化合物上的加合物，这种形式是由于它们之间的相互吸引力而形成的。溶剂合物是例如一水合物或二水合物或醇化物。

[0037] 术语可药用衍生物表示例如本发明化合物的盐以及所谓的前药化合物。

[0038] 术语前药衍生物表示已通过例如烷基或酰基、糖或寡肽进行了修饰的式 I 化合物，其在有机体内迅速裂解，形成本发明的有效化合物。

[0039] 还包括本发明化合物的生物可降解的聚合物衍生物，例如在 Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) 中所述。

[0040] 表述“有效量”表示药物或药物活性成分的量，该量可在组织、系统、动物或人中引起例如由研究人员或医生寻找或需要的生物学或医学应答。

[0041] 此外，表述“治疗有效量”表示一种量，该量与未接受此量的相应受试者相比具有以下结果：

[0042] 疾病、综合征、病症、病痛、障碍或副作用的改善的治疗、治愈、预防或消除，或者疾病、病症或障碍的进展减慢。

[0043] 表述“治疗有效量”还包括有效地增加正常生理功能的量。

[0044] 本发明还涉及式 I 化合物的混合物、例如两种非对映体的混合物的用途，例如比例为 1 : 1、1 : 2、1 : 3、1 : 4、1 : 5、1 : 10、1 : 100 或 1 : 1000 的混合物。

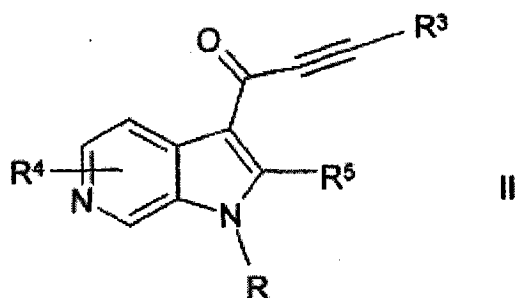
[0045] 存在特别优选的立体异构化合物的混合物。

[0046] 本发明涉及式 I 化合物及其盐、制备权利要求 1-13 的式 I 化合物及其可药用盐、互变异构体和立体异构体的方法，其特征在于

[0047] a) 为了制备其中 $R^1 = H$ 且 $R^3 \neq H$ 的式 I 化合物，

[0048] 使式 II 化合物与胍反应，

[0049]



[0050] 其中 R 表示保护基团，

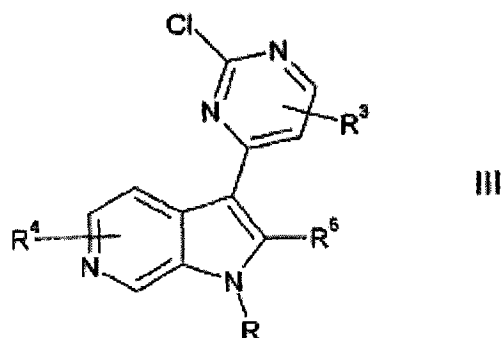
[0051] R^3 、 R^4 和 R^5 具有权利要求 1 所述的含义，

[0052] 且同时或随后裂解保护基团 R，

[0053] 或者

[0054] b) 使式 III 化合物

[0055]



[0056] 其中 R 表示保护基团，

[0057] R^3 、 R^4 和 R^5 具有权利要求 1 所述的含义，

[0058] 与式 IV 化合物反应，

[0059] R^1-NH_2 IV

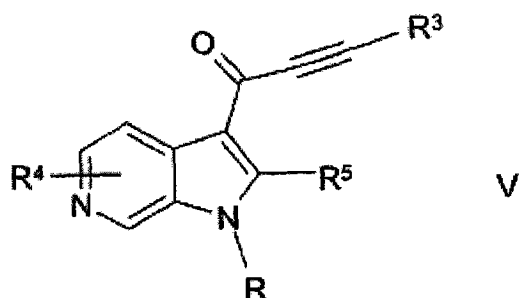
[0060] 其中 R^1 表示 $-[C(R^6)_2]_nAr$ 或 $-[C(R^6)_2]_nHet$ ，并且 Ar、Het、 R^6 和 n 具有权利要求 1 所述的含义，

[0061] 或者

[0062] c) 为了制备其中 $R^1 \neq H$ 且 $R^3 = H$ 的式 I 化合物，

[0063] 使式 V 化合物

[0064]



[0065] 其中 R 表示保护基团，

[0066] R^3 表示三烷基甲硅烷基，其中的烷基具有 1-6 个 C 原子，

[0067] R^4 和 R^5 具有权利要求 1 所述的含义,

[0068] 与 R^1 取代的胍反应, 其中

[0069] R^1 表示 $-[C(R^6)_2]_nAr$ 或 $-[C(R^6)_2]_nHet$,

[0070] 且同时或随后裂解保护基团 R,

[0071] 和 / 或将式 I 的碱或酸转化成一种它的盐。

[0072] 在上文和下文中, 基团 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 具有式 I 所述的含义, 除非另有清楚的说明。

[0073] A 表示烷基, 其是直链的 (线性的) 或支链的, 且具有 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个 C 原子。A 优选表示甲基, 此外还有乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基, 此外还表示戊基, 1-、2- 或 3- 甲基 - 丁基, 1, 1-、1, 2- 或 2, 2- 二甲基丙基, 1- 乙基丙基, 己基, 1-、2-、3- 或 4- 甲基戊基, 1, 1-、1, 2-、1, 3-、2, 2-、2, 3- 或 3, 3- 二甲基丁基, 1- 或 2- 乙基丁基, 1- 乙基 - 1- 甲基丙基, 1- 乙基 - 2- 甲基丙基, 1, 1, 2- 或 1, 2, 2- 三甲基丙基, 进一步优选例如三氟甲基。

[0074] A 特别优选表示具有 1、2、3、4、5 或 6 个 C 原子的烷基, 优选甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲 - 丁基、叔丁基、戊基、己基、三氟甲基、五氟乙基或 1, 1, 1- 三氟 - 乙基。

[0075] A 中的一个或两个 CH_2 基团也可被 O 或 S 原子替代, 和 / 或被 $-CH=CH-$ 基团替代。因此 A 还表示例如 2- 甲氧基乙基。

[0076] 环烷基优选地表示环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。

[0077] Ar 表示例如苯基, 邻 -、间 - 或对 - 甲苯基, 邻 -、间 - 或对 - 乙基苯基, 邻 -、间 - 或对 - 丙基苯基, 邻 -、间 - 或对 - 异丙基苯基, 邻 -、间 - 或对 - 叔丁基苯基, 邻 -、间 - 或对 - 三氟甲基苯基, 邻 -、间 - 或对 - 氟苯基, 邻 -、间 - 或对 - 溴苯基, 邻 -、间 - 或对 - 氯苯基, 邻 -、间 - 或对 - 羟基苯基, 邻 -、间 - 或对 - 甲氧基苯基, 邻 -、间 - 或对 - 甲基磺酰基苯基, 邻 -、间 - 或对 - 硝基苯基, 邻 -、间 - 或对 - 氨基苯基, 邻 -、间 - 或对 - 甲基氨基苯基, 邻 -、间 - 或对 - 二甲基氨基苯基, 邻 -、间 - 或对 - 氨基磺酰基苯基, 邻 -、间 - 或对 - 甲基氨基磺酰基苯基, 邻 -、间 - 或对 - 氨基羰基苯基, 邻 -、间 - 或对 - 羧基苯基, 邻 -、间 - 或对 - 甲氧基羰基苯基, 邻 -、间 - 或对 - 乙氧基 - 羰基苯基, 邻 -、间 - 或对 - 乙酰基苯基, 邻 -、间 - 或对 - 甲酰基苯基, 邻 -、间 - 或对 - 氰基苯基, 进一步优选 2, 3-、2, 4-、2, 5-、2, 6-、3, 4- 或 3, 5- 二氟苯基, 2, 3-、2, 4-、2, 5-、2, 6-、3, 4- 或 3, 5- 二氯苯基, 2, 3-、2, 4-、2, 5-、2, 6-、3, 4- 或 3, 5- 二溴苯基, 2, 3, 4-、2, 3, 5-、2, 3, 6-、2, 4, 6- 或 3, 4, 5- 三氯苯基, 对碘苯基, 4- 氟 - 3- 氯苯基, 2- 氟 - 4- 溴 - 苯基, 2, 5- 二氟 - 4- 溴苯基或 2, 5- 二甲基 - 4- 氯苯基。

[0078] Ar 优选表示苯基, 其是未取代的, 或者被 A、Hal、 OR^6 和 / 或 CN 单 -、二 - 或三取代。

[0079] 不考虑其他取代, Het 表示例如 2- 或 3- 呋喃基, 2- 或 3- 噻吩基, 1-、2- 或 3- 吡咯基, 1-、2、4- 或 5- 咪唑基, 1-、3-、4- 或 5- 吡唑基, 2-、4- 或 5- 噁唑基, 3-、4- 或 5- 异噁唑基, 2-、4- 或 5- 噻唑基, 3-、4- 或 5- 异噻唑基, 2-、3- 或 4- 吡啶基, 2-、4-、5- 或 6- 嘧啶基, 进一步更优选 1, 2, 3- 三唑 - 1-、-4- 或 -5- 基, 1, 2, 4- 三唑 - 1-、-3- 或 -5- 基, 1- 或 5- 四唑基, 1, 2, 3- 噁二唑 - 4- 或 -5- 基, 1, 2, 4- 噁二唑 - 3- 或 -5- 基, 1, 3, 4- 噻二唑 - 2- 或 -5- 基, 1, 2, 4- 噻二唑 - 3- 或 -5- 基, 1, 2, 3- 噻二唑 - 4- 或 -5- 基, 3- 或 4- 哒嗪基, 吡嗪基, 1-、2-、3-、4-、5-、6- 或 7- 吡啶基, 4- 或 5- 异吡啶基, 1-、2-、4- 或 5- 苯并咪唑基, 1-、2-、3-、4-、5-、6- 或 7- 吡唑基, 1-、3-、4-、5-、6- 或 7- 苯并吡唑基, 2-、4-、5-、6- 或 7- 苯并噁唑基, 3-、

4-、5-、6- 或 7- 苯并异噻唑基, 2-、4-、5-、6- 或 7- 苯并噻唑基, 2-、4-、5-、6- 或 7- 苯并异噻唑基, 4-、5-、6- 或 7- 苯并-2,1,3-噻二唑基, 2-、3-、4-、5-、6-、7- 或 8- 喹啉基, 1-、3-、4-、5-、6-、7- 或 8- 异喹啉基, 3-、4-、5-、6-、7- 或 8- 噌啉基, 2-、4-、5-、6-、7- 或 8- 喹唑啉基, 5- 或 6- 喹喔啉基, 2-、3-、5-、6-、7- 或 8-2H- 苯并-1,4-噻嗪基, 进一步优选 1,3- 苯并间二氧杂环戊烯-5- 基, 1,4- 苯并二氧杂环己烷-6- 基, 2,1,3- 苯并噻二唑-4- 或-5- 基或 2,1,3- 苯并噻二唑-5- 基。

[0080] 杂环基还可部分或全部被氢化。

[0081] 未取代的 Het 因此还可以表示例如 2,3- 二氢-2-、-3-、-4- 或-5- 呋喃基, 2,5- 二氢-2-、-3-、-4- 或-5- 呋喃基, 四氢-2- 或-3- 呋喃基, 1,3- 二氧戊环-4- 基, 四氢-2- 或-3- 噻吩基, 2,3- 二氢-1-、-2-、-3-、-4- 或-5- 吡咯基, 2,5- 二氢-1-、-2-、-3-、-4- 或-5- 吡咯基, 1-、2- 或 3- 吡咯烷基, 四氢-1-、-2- 或-4- 咪唑基, 2,3- 二氢-1-、-2-、-3-、-4- 或-5- 吡唑基, 四氢-1-、-3- 或-4- 吡唑基, 1,4- 二氢-1-、-2-、-3- 或-4- 吡啶基, 1,2,3,4- 四氢-1-、-2-、-3-、-4-、-5- 或-6- 吡啶基, 1-、2-、3- 或 4- 哌啶基, 2-、3- 或 4- 吗啉基, 四氢-2-、-3- 或-4- 吡喃基, 1,4- 二氧杂环己烷基, 1,3- 二氧杂环己烷-2-、-4- 或-5- 基, 六氢-1-、-3- 或-4- 哒嗪基, 六氢-1-、-2-、-4- 或-5- 嘧啶基, 1-、2- 或 3- 嘧啶基, 1,2,3,4- 四氢-1-、-2-、-3-、-4-、-5-、-6-、-7- 或-8- 喹啉基, 1,2,3,4- 四氢-1-、-2-、-3-、-4-、-5-、-6-、-7- 或-8- 异喹啉基, 2-、3-、5-、6-、7- 或 8-3,4- 二氢-2H- 苯并-1,4-噻嗪基, 进一步优选 2,3- 亚甲二氧基苯基, 3,4- 亚甲二氧基苯基, 2,3- 亚乙二氧基苯基, 3,4- 亚乙二氧基苯基, 3,4- (二氟亚甲二氧基) 苯基, 2,3- 二氢苯并呋喃-5- 或 6- 基, 2,3- (2- 氧代- 亚甲二氧基) 苯基或还有 3,4- 二氢-2H-1,5- 苯并二氧杂~~革~~-6- 或-7- 基, 进一步优选 2,3- 二氢苯并呋喃基或 2,3- 二氢-2- 氧代- 呋喃基。

[0082] Het 还优选表示具有 1 至 4 个 N 和 / 或 O 和 / 或 S 原子的未取代的或被 A 单- 或二取代的单环或二环芳香族杂环。

[0083] Het 特别优选表示呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、四唑基、噻二唑、哒嗪基、吡嗪基、吡啶基、异吡啶基、苯并咪唑基、吡唑基、喹啉基或 1,3- 苯并间二氧杂环戊烯基, 其各自是未取代的或者被 A 单- 或二取代。

[0084] R^1 优选表示 H、 $-[C(R^6)_2]_nAr$ 或 $-[C(R^6)_2]_nHet$ 。

[0085] R^1 特别优选表示 H、苯基、邻-、间- 或对- 氟苯基、邻-、间- 或对- 溴苯基、邻-、间- 或对- 氯苯基、邻-、间- 或对- 羟基苯基、邻-、间- 或对- 甲氧基苯基、4- 氟-3- 氯苯基、吡啶基、噻唑基、4- 甲基- 噻唑-2- 基或苯并咪唑-2- 基。

[0086] R^2 优选表示 H。

[0087] R^3 优选表示 H、A、苄基或 $CH_2CH_2OCH_3$ 。

[0088] R^3 优选表示 H、A、 $-[C(R^6)_2]_nHet$ 或 $-[C(R^6)_2]_nAr$ 。

[0089] R^4 优选表示 H。

[0090] R^5 优选表示 H。

[0091] R^6 优选表示 H 或 CH_3 。

[0092] n 优选表示 0 或 1。

[0093] Hal 优选表示 F、Cl 或 Br, 但也可以是 I, 特别优选 F 或 Cl。

[0094] 在整个本发明中,出现一次以上的所有基团可以相同或不同,即相互是独立的。

[0095] 式 I 化合物可具有一个或多个手性中心,且因此可以出现不同的立体异构体形式。式 I 包括所有的这些形式。

[0096] 相应地,本发明特别涉及式 I 化合物,其中至少一个所述基团具有上述优选含义的一种。化合物的一些优选的基团可通过以下子式 Ia 至 Ik 表示,它们符合式 I,且其中未非常详细定义的基团具有式 I 所述的含义,但是其中

[0097] 在 Ia 中 R^1 表示 H、 $-[C(R^6)_2]_nAr$ 或 $-[C(R^6)_2]_nHet$;

[0098] 在 Ib 中 R^2 表示 H、A、苄基或 $CH_2CH_2OCH_3$;

[0099] 在 Ic 中 R^3 表示 H、A、 $-[C(R^6)_2]_nHet$ 或 $-[C(R^6)_2]_nAr$;

[0100] 在 Id 中 R^4 表示 H;

[0101] 在 Ie 中 R^5 表示 H;

[0102] 在 If 中 A 表示具有 1-8 个 C 原子的直链或支链的烷基,其中一个 CH_2 基团可被氧替代和 / 或还可有 1-7 个 H 原子被 F 替代;

[0103] 在 Ig 中 A 表示具有 1-6 个 C 原子的直链或支链的烷基,其中 1-7 个 H 原子可被 F 替代;

[0104] 在 Ih 中 Ar 表示苯基,其是未取代的或者被 A、Hal、 OR^6 和 / 或 CN 单 -、二 - 或三取代;

[0105] 在 Ii 中 Het 表示具有 1 至 4 个 N 和 / 或 O 和 / 或 S 原子的未取代的或被 A 单 - 或二取代的单环或二环芳香族杂环;

[0106] 在 Ij 中 Het 表示呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、四唑基、噻二唑、哒嗪基、吡嗪基、𫫇啉基、异𫫇啉基、苯并咪唑基、𫫇啉基、喹啉基或 1,3- 苯并间二氧杂环戊烯基,

[0107] 其各自是未取代的或者被 A 单 - 或二取代;

[0108] 在 Ik 中 R^1 表示 H、 $-[C(R^6)_2]_nAr$ 或 $-[C(R^6)_2]_nHet$,

[0109] R^2 表示 H、A、苄基或 $CH_2CH_2OCH_3$

[0110] R^3 表示 H、A、 $-[C(R^6)_2]_nHet$ 或 $-[C(R^6)_2]_nAr$,

[0111] R^4 表示 H,

[0112] R^5 表示 H,

[0113] R^6 表示 H 或具有 1-6 个 C 原子的烷基,

[0114] A 表示直链或支链的具有 1-6 个 C 原子的烷基,其中 1-7 个 H 原子可被 F 替代,

[0115] Ar 表示苯基,其是未取代的或者被 A、Hal、 OR^6 和 / 或 CN 单 -、二 - 或三取代,

[0116] Het 表示呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、四唑基、噻二唑、哒嗪基、吡嗪基、𫫇啉基、异𫫇啉基、苯并咪唑基、𫫇啉基、喹啉基或 1,3- 苯并间二氧杂环戊烯基,其各自是未取代的或者被 A 单 - 或二取代;

[0117] n 表示 0、1、2、3 或 4;

[0118] 及其可药用衍生物、盐、溶剂合物、互变异构体和立体异构体,包括其所有比例的混合物。

[0119] 此外,式 I 化合物以及用于制备它们的起始物质是通过本身已知的方法制备的,如描述于文献中的方法(例如在标准著作中,例如 Houben-Weyl, Methoden der

organischen Chemie[有机化学方法], Georg-Thieme-Veflag, Stuttgart), 确切地在已知的和适用于所述反应的反应条件下进行。也可使用本身已知但在本文中未详细提及的改变形式。

[0120] 式 I 化合物可优选通过使式 II 化合物或式 V 化合物与胍盐例如碳酸胍反应而获得。

[0121] 式 II 和式 V 的化合物通常是已知的。当然, 如果它们是新的, 它们可以通过本身已知的方法制备。

[0122] 反应在惰性溶剂中进行, 且通常在酸结合剂存在下进行, 优选有机碱, 例如 DIPEA、三乙胺、二甲基苯胺、吡啶或喹啉。

[0123] 加入碱金属或碱土金属氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐, 或者碱金属或碱土金属、优选钾、钠、钙或铯的其它弱酸盐也是有利的。

[0124] 取决于所用的条件, 反应时间为几分钟至 14 天, 反应温度为约 -15°C 至 150°C , 通常为 40°C 至 130°C , 特别优选 60°C 至 110°C 。

[0125] 适宜的惰性溶剂例如是烃类, 如己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯; 氯代烃类, 如三氯乙烯、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、氯仿或二氯甲烷; 醇类, 如甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇或叔丁醇; 醚类, 如二乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃 (THF) 或二氧杂环己烷; 乙二醇醚类, 如乙二醇单甲醚或乙二醇单乙醚、乙二醇二甲醚 (二甘醇二甲醚); 酮类, 如丙酮或丁酮; 酰胺类, 如乙酰胺、二甲基乙酰胺或二甲基甲酰胺 (DMF); 腈类, 如乙腈; 亚砷类, 如二甲基亚砷 (DMSO); 二硫化碳; 羧酸类, 如甲酸或乙酸; 硝基化合物, 如硝基甲烷或硝基苯; 酯类, 如乙酸乙酯, 或者所述溶剂的混合物。

[0126] 特别优选的是乙二醇醚类如乙二醇单甲醚、THF、二氯甲烷和 / 或 DMF。

[0127] 优选的保护基团例如是磺酰基 - 保护基团, 如甲苯磺酰基或甲磺酰基, 其它保护基团例如 BOC。

[0128] 此外, 式 I 化合物可优选通过使式 III 化合物与式 IV 化合物反应而获得。

[0129] 式 III 和式 IV 化合物通常是已知的。然而, 如果它们是新的, 它们可通过本身已知的方法制备。

[0130] 反应在惰性溶剂中在以上所述的条件下进行。

[0131] 此外, 式 I 化合物可通过溶剂分解、特别是水解或者经氢解从它们的官能衍生物释放而获得。

[0132] 用于溶剂分解或氢解的优选起始物质是含有相应的被保护的氨基和 / 或羟基的那些, 而不是含有一个或多个游离氨基和 / 或羟基的那些, 优选是带有氨基保护基团而不是连接到 N 原子上的 H 原子的那些, 例如符合式 I 但含有 NHR' 基团 (其中 R' 表示氨基保护基团, 例如 BOC 或 CBZ) 而不是 NH_2 基团的那些。

[0133] 此外, 优选的起始物质带有羟基保护基团而不是羟基的 H 原子, 例如符合式 I 但含有 $\text{R}''\text{-O-}$ 苯基基团 (其中 R'' 表示羟基保护基团) 而不是羟基苯基基团的那些。

[0134] 还可能有许多相同或不同的被保护的氨基和 / 或羟基存在于起始物质分子中。如果存在的保护基团相互不同, 它们在许多情况下可以选择性裂解。

[0135] 表述“氨基保护基团”是已知的一般性术语并且涉及这样的基团, 该基团适用于防止 (阻断) 氨基基团发生化学反应, 但是在分子的其它部位进行了所需化学反应之后容易

除去。典型的此类基团特别是未取代的或者取代的酰基、芳基、芳烷氧基甲基或芳烷基。由于氨基保护基团在所需反应（或反应序列）之后被除去，它们的类型和大小并不关键；然而，优选具有 1-20 个、特别是 1-8 个 C 原子的那些。表述“酰基”应理解为与本方法相关的最广泛的含义。其包括衍生自脂族、芳脂族、芳族或杂环羧酸或磺酸的酰基，特别是烷氧基羰基、芳氧基羰基且特别是芳烷氧基羰基。此类酰基的实例是烷酰基，如乙酰基、丙酰基、丁酰基；芳烷酰基，如苯乙酰基；芳酰基，如苯甲酰基、甲苯基；芳氧基-烷酰基，如 POA；烷氧基羰基，如甲氧基羰基、乙氧基羰基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、BOC、2-碘代乙氧基羰基；芳烷氧基羰基，如 CBZ（“苄氧基”）、4-甲氧基苄氧基羰基、FMOC；芳基磺酰基，如 Mtr、Pbf、Pmc。优选的氨基保护基团是 BOC 和 Mtr，以及 CBZ、Fmoc、苄基和乙酰基。

[0136] 表述“羟基保护基团”同样是已知的一般性术语并且涉及这样的基团，该基团适用于防止羟基基团发生化学反应，但是在分子的其它部位进行了所需化学反应之后容易除去。典型的此类基团是上文提及的未取代的或取代的芳基、芳烷基或酰基，以及烷基。羟基保护基团的性质和大小并不重要，因为它们在所需反应或反应序列之后也会被除去；优选具有 1-20 个、特别是 1-10 个 C 原子的那些。羟基保护基团的实例尤其是叔丁氧基羰基、苄基、对硝基苯甲酰基、对甲苯磺酰基、叔丁基和乙酰基，其中苄基和叔丁基是特别优选的。天冬氨酸和谷氨酸中的 COOH 基团优选以其叔丁基酯的形式（例如 Asp(OBut)）被保护。

[0137] 取决于所用的保护基团，例如使用强酸、有利地使用 TFA 或高氯酸使式 I 化合物从它们的官能衍生物中释放出来，但也可使用其它强无机酸如盐酸或硫酸，强有机羧酸如三氯乙酸，或者磺酸类如苯磺酸或对甲苯磺酸。可以存在其它惰性溶剂，但通常不是必需的。适宜的惰性溶剂优选是有机的，例如羧酸类如乙酸，醚类如四氢呋喃或二氧杂环己烷，酰胺类如 DMF，卤代烃类如二氯甲烷，以及醇类如甲醇、乙醇或异丙醇，和水。此外，上述溶剂的混合物也是适宜的。TFA 优选以过量使用而不添加其它溶剂，高氯酸优选以乙酸和 70% 高氯酸的 9 : 1 的混合物形式使用。用于裂解的反应温度有利地为约 0℃ 至约 50℃，优选为 15 至 30℃（室温）。

[0138] 例如，BOC、OBut、Pbf、Pmc 和 Mtr 基团优选使用 TFA/二氯甲烷或者使用约 3 至 5N HCl/二氧杂环己烷在 15-30℃ 裂解，FMOC 基团可使用约 5 至 50% 的二甲胺、二乙胺或哌啶在 DMF 中的溶液在 15-30℃ 裂解。

[0139] 可通过氢解除去的保护基团（例如 CBZ 或苄基）可以例如在催化剂（例如贵金属催化剂如钯，有利地在载体例如碳上）存在下用氢处理来裂解。此处适宜的溶剂是上文所述的那些，特别是例如醇类如甲醇或乙醇，或者酰胺类如 DMF。氢解通常在约 0 至 100℃ 的温度以及在约 1 至 200 巴的压力下进行，优选为 20-30℃ 和 1-10 巴。

[0140] CBZ 基团的氢解可以例如在 5 至 10% Pd/C 上、在甲醇中或使用甲酸铵（代替氢）、在 Pd/C 上、在甲醇/DMF 中于 20-30℃ 下很好地进行。

[0141] 药用盐和其它形式

[0142] 本发明所述化合物可以以其最终的非盐形式使用。另一方面，本发明还包括以它们的可药用盐的形式使用这些化合物，所述盐可以通过本领域已知的方法衍生自各种有机和无机酸和碱。式 I 化合物的可药用盐形式大多数是由常规方法制备的。如果式 I 化合物含有羧基，它们的一种适宜的盐可以通过使该化合物与适宜的碱反应得到相应的碱加成盐而形成。此类碱例如是碱金属氢氧化物，包括氢氧化钾、氢氧化钠和氢氧化锂；碱土金属氢

氧化物,如氢氧化钡和氢氧化钙;碱金属醇盐,例如乙醇钾和丙醇钠;以及各种有机碱,如哌啶、二乙醇胺和N-甲基-谷氨酰胺。式I化合物的铝盐同样包括在内。在某些式I化合物的情况下,酸加成盐可通过用药学可接受的有机和无机酸处理这些化合物而形成,所述酸例如氢卤酸如盐酸、氢溴酸或氢碘酸,其它矿酸及其相应的盐如硫酸盐、硝酸盐或磷酸盐等,以及烷基-和单芳基磺酸盐如乙磺酸盐、甲苯磺酸盐和苯磺酸盐,以及其它有机酸及其相应的盐如乙酸盐、三氯乙酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、枸橼酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、抗坏血酸盐等。相应地,式I化合物的可药用酸加成盐包括下列:乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、精氨酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸氢盐、溴化物、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、辛酸盐、氯化物、氯苯甲酸盐、枸橼酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、磷酸二氢盐、二硝基苯甲酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、半乳糖二酸盐(来自粘酸)、半乳糖醛酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、甘油磷酸盐、半琥珀酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、马尿酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、碘化物、羟乙基磺酸盐、异丁酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、偏磷酸盐、甲磺酸盐、甲基苯甲酸盐、磷酸一氢盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、油酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、苯乙酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、膦酸盐、邻苯二甲酸盐,但并不仅限于此。

[0143] 此外,本发明化合物的碱盐包括铝盐、铵盐、钙盐、铜盐、铁(III)盐、铁(II)盐、锂盐、镁盐、锰(III)盐、锰(II)盐、钾盐、钠盐和锌盐,但并不仅限于此。上述盐中,优选的是铵盐;碱金属盐如钠盐和钾盐,以及碱土金属盐钙盐和镁盐。衍生自药学可接受的有机无毒碱的式I化合物的盐包括伯、仲和叔胺类、取代的胺类、也包括天然存在的取代的胺类、环状胺类以及碱性离子交换树脂的盐,例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、氯普鲁卡因、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺(苄星)、二环己基胺、二乙醇胺、二乙胺、2-二乙氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡萄糖胺、氨基葡萄糖、组氨酸、海巴明(hydrabamine)、异丙胺、利多卡因、赖氨酸、葡甲胺(meglumine)、N-甲基-D-葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、多胺树脂、普鲁卡因、嘌呤类、可可碱、三乙醇胺、三乙胺、三甲胺、三丙胺和三(羟甲基)甲胺(氨丁三醇),但并不仅限于此。

[0144] 含有碱性含氮基团的本发明化合物可以使用例如以下试剂而季铵化:(C₁-C₄)烷基卤化物如甲基、乙基、异丙基和叔丁基氯化物、溴化物和碘化物;二(C₁-C₄)烷基硫酸酯,例如二甲基、二乙基和二戊基硫酸酯;(C₁₀-C₁₈)烷基卤化物,例如癸基、十二烷基、月桂基、肉豆蔻基、硬脂基氯化物、溴化物和碘化物;以及芳基(C₁-C₄)烷基卤化物,例如苄基氯和苄乙基溴化物。本发明的水溶性和油溶性化合物均可使用此类盐来制备。

[0145] 优选的上述药用盐包括乙酸盐、三氟乙酸盐、苯磺酸盐、枸橼酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、半琥珀酸盐、马尿酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、羟乙基磺酸盐、扁桃酸盐、葡甲胺盐、硝酸盐、油酸盐、膦酸盐、新戊酸盐、磷酸钠盐、硬脂酸盐、硫酸盐、磺基水杨酸盐、酒石酸盐、硫代苹果酸盐、甲苯磺酸盐和氨丁三醇盐,但并不仅限于此。

[0146] 碱性式I化合物的酸加成盐是通过使游离碱形式与足量的所需酸以常规方式接触以形成盐的形式来制备的。游离碱可通过以常规方式使盐形式与碱接触并分离游离碱而再生。游离碱形式在与某些物理性质相关的某些方面不同于其相应的盐,如在极性溶剂中的溶解度;然而,对于本发明的目的,盐与其相应的游离碱形式相当。

[0147] 如上所述,式 I 化合物的可药用碱加成盐是与金属或胺类如碱金属和碱土金属或者有机胺类形成的。优选的金属是钠、钾、镁和钙。优选的有机胺是 N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、N-甲基-D-葡萄糖胺和普鲁卡因。

[0148] 本发明酸性化合物的碱加成盐是通过使游离碱形式与足量的所需碱以常规方式接触以形成盐来制备的。游离酸可通过以常规方式使盐形式与酸接触并分离游离酸而再生。游离酸形式在与某些物理性质相关的某些方面不同于其相应的盐,如在极性溶剂中的溶解度;然而,对于本发明的目的,盐与其相应的游离酸形式相当。

[0149] 如果本发明化合物含有一个以上能够形成此类可药用盐的基团,则本发明还包括多重盐。典型的多重盐形式包括例如二酒石酸盐、二乙酸盐、二富马酸盐、二葡甲胺盐、二磷酸盐、二钠盐和三盐酸盐,但并不仅限于此。

[0150] 关于上文所述,可以看出,在本上下文中的表述“可药用盐”表示包含其盐形式之一的式 I 化合物的活性成分,特别是如果该盐形式与该活性成分的游离形式或早先使用的该活性成分的任何其它盐形式相比提供了改善的药动学性质的话。活性成分的可药用盐形式还可以首次为该活性成分提供从前不具有的所需的药动学性质,且甚至可以对活性成分的药效学在其体内治疗效果方面产生积极的影响。

[0151] 本发明还涉及药物,其包含至少一种式 I 化合物和/或其可药用盐和立体异构体、包括其所有比例的混合物,以及任选的赋形剂和/或辅剂。

[0152] 药物制剂可以以剂量单元形式施用,每一剂量单元包含预定量的活性成分。这类单元可包含例如 0.5mg 至 1g、优选 1mg 至 700mg、特别优选 5mg 至 100mg 的本发明化合物,这取决于所治疗的病症、施用方法以及患者的年龄、重量和病情;或者药物制剂可以以每剂量单元包含预定量的活性成分的剂量单元形式施用。优选的剂量单元制剂是包含如上所述的活性成分的每日剂量或部分剂量或者其相应份数的那些。此外,此类药物制剂可以使用制药领域技术人员公知的方法来制备。

[0153] 药物制剂可通过任何所需的适宜方法来施用,例如通过口服(包括口颊或舌下)、直肠、鼻、局部(包括口颊、舌下或经皮)、阴道或胃肠外(包括皮下、肌内、静脉或皮内)方法。所述制剂可以采用制药领域技术人员已知的任何方法来制备,例如通过将活性成分与一种或多种赋形剂或一种或多种辅剂混合来制备。

[0154] 适用于口服施用的药物制剂可以作为分离的单元,例如胶囊或片剂;粉末剂或颗粒剂;在水性或非水性液体中的溶液剂或混悬剂;可食用泡沫或泡沫性食物;或者水包油液体乳剂或油包水液体乳剂来施用。

[0155] 因此,例如,在以片剂或胶囊剂形式口服施用的情况下,可以使活性成分组分与口服无毒的、药学可接受的惰性赋形剂例如乙醇、甘油、水等混合。粉末剂通过将化合物粉碎至适宜的小的粒度并使其与以类似方式粉碎的药用赋形剂混合来制备,所述赋形剂是例如可食用碳水化合物如淀粉或甘露醇。还可以存在矫味剂、防腐剂、分散剂和染料。

[0156] 胶囊剂通过制备如上所述的粉末混合物并将其填充到成形的明胶壳中来制备。在填充操作之前,可以向该粉末混合物中加入助流剂和润滑剂,例如高度分散的硅酸、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙或固体形式的聚乙二醇。还可以加入崩解剂或溶解剂,例如琼脂、碳酸钙或碳酸钠,以便在服用胶囊之后改善药物的利用度。

[0157] 此外,如果需要或必需,还可向混合物中加入适宜的粘合剂、润滑剂和崩解剂以及

染料。适宜的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖类如葡萄糖或 β -乳糖、由玉米制得的甜味剂、天然或合成橡胶如阿拉伯胶、西黄蓍胶或海藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡类等。在这些剂型中使用的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂非限制性地包括淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。片剂可通过例如如下方法配制：制备粉末混合物、制粒或干法压制该混合物、添加润滑剂和崩解剂以及压制该完整的混合物以得到片剂。粉末混合物通过如下方法制备：使以适宜方式粉碎的化合物与如上所述的稀释剂或基质以及任选的下述成分混合：粘合剂例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶或聚乙烯吡咯烷酮、溶解阻滞剂例如石蜡、吸收促进剂例如季盐和 / 或吸附剂例如膨润土、高岭土或磷酸二钙。该粉末混合物可以通过用粘合剂例如糖浆、淀粉糊、阿拉伯胶浆或者纤维素或聚合物材料的溶液使其润湿并压制过筛来制粒。作为制粒法的替代方法，可以将粉末混合物通过压片机，得到非均匀形状的块状物，将其破碎以形成颗粒。可通过添加硬脂酸、硬脂酸盐、滑石或矿物油来使颗粒润滑，以便防止粘附片剂成形模具。然后将该经润滑的混合物压制以得到片剂。还可以使本发明化合物与自由流动的惰性赋形剂混合，然后直接压制得到片剂，而不进行制粒或干法压制步骤。可以存在由虫胶密封层、糖或聚合物材料层以及蜡打光层组成的透明或不透明保护层。可以将染料加至这些衣材中，以便能够区分不同的剂量单元。

[0158] 可以将口服液体例如溶液剂、糖浆剂和酏剂制备成剂量单元的形式，以使给定的量包含预先确定的化合物量。可通过将化合物溶解在具有适宜矫味剂的水溶液中来制备糖浆剂，而酏剂采用无毒的醇性载体来制备。可通过使化合物分散在无毒的载体中来制备混悬剂。还可以加入增溶剂和乳化剂例如乙氧基化异硬脂醇类和聚氧乙烯山梨醇醚类、防腐剂、矫味添加剂例如薄荷油或天然甜味剂或糖精或者其它人造甜味剂等。

[0159] 如果需要，用于口服施用的剂量单元制剂可以被包囊在微囊中。该制剂还可以以使释放延长或延迟的方式制备，例如通过使微粒物质包裹或包埋在聚合物、蜡等中。

[0160] 式 I 化合物及其盐、溶剂合物和生理功能衍生物也可以以脂质体递送系统的形式施用，如小单层囊泡、大单层囊泡和多层囊泡。可以由多种磷脂类例如胆固醇、硬脂胺或磷脂酰胆碱类来形成脂质体。

[0161] 式 I 化合物以及其盐、溶剂合物和生理学功能衍生物还可以用单克隆抗体作为独立载体通过将化合物分子偶联到该抗体上来进行传递。还可以将所述化合物与作为靶向药物载体的可溶性聚合物相偶联。该类聚合物可包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟基丙基甲基丙烯酸酯氨基苯酚、聚羟基乙基天冬氨酸基 (aspartamido) 苯酚或聚氧化乙烯聚赖氨酸 (被棕榈酰基取代)。还可以将该化合物与一类适于获得药物的控释的可生物降解的聚合物偶联，所述聚合物例如聚乳酸、聚- ϵ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二羟基吡喃、聚氰基丙烯酸酯和水凝胶的交联或两性分子嵌段共聚物。

[0162] 适于经皮给药的药物制剂可以以用于长期与领受者的表皮紧密接触的独立硬膏剂的形式被给药。因此，例如，活性成分可以通过离子电渗疗法 (如 Pharmaceutical Research, 3(6), 318(1986) 的一般项中所述) 由该硬膏剂来传递。

[0163] 适于局部给药的药物化合物可以被制备成软膏、乳膏、混悬液、洗剂、粉末、溶液、糊剂、凝胶、喷雾剂、气雾剂或油的形式。

[0164] 对于眼睛或其它外部组织，例如嘴和皮肤的治疗而言，所述制剂优选地是以局部

软膏或乳膏的形式被应用的。在软膏制剂的情况中,活性成分可以与石蜡或水可混溶的乳膏基质一起使用。或者,可以将活性成分制备成具有水包油乳膏基质或油包水基质的乳膏。

[0165] 适于局部应用于眼睛的药物制剂包括滴眼剂,其中活性成分被溶解或混悬于适宜的载体,特别是水性溶剂中。

[0166] 适于局部应用于嘴里的药物制剂包括锭剂、软锭剂和漱口剂。

[0167] 适于直肠给药的药物制剂可以以栓剂或灌肠剂的形式被给药。

[0168] 其中的载体物质为固体的适于鼻给药的药物制剂是一种包含粒度为例如 20-500 微米的粗粉末的固体,其以鼻吸的方式给药,即通过经由鼻道从被举到鼻子附近的包含所说粉末的容器中快速吸入来进行给药。用液体作为载体物质以喷鼻剂或滴鼻剂施用的适宜制剂包含活性成分的水溶液或油溶液。

[0169] 适于通过吸入进行给药的药物制剂包含细颗粒粉尘或雾,其可以通过各种类型的具有气雾剂的加压分散器、喷雾器或吸入器来产生。

[0170] 适于阴道给药的药物制剂可以以阴道栓、棉塞剂、乳膏剂、凝胶剂、糊剂、泡沫剂或喷雾制剂形式进行给药。

[0171] 适于胃肠外给药的药物制剂包括包含抗氧剂、缓冲剂、制菌剂和使所说制剂与被治疗的领受者的血液等渗的溶质的水性或非水性无菌注射溶液;和可包含混悬介质和增稠剂的水性和非水性无菌混悬液。该制剂可以位于单剂量或多剂量容器,例如密封的安瓿和小瓶中,并且以冷冻干燥的状态被储存,从而在临用前仅需加入无菌的液体载体,例如注射用水。根据处方制备的注射溶液和混悬液可以由无菌的粉末、颗粒和片剂来进行制备。

[0172] 不言而喻地是,除上面特定提及的组分外,对特定类型的制剂而言,所说制剂还可包含现有技术中常用的其它物质;因此,例如适于口服给药的制剂可包含矫味剂。

[0173] 式 I 化合物的治疗有效量取决于许多因素,包括例如动物的年龄和体重、需要治疗的具体病症以及其严重程度、制剂的性质和给药方法,并且最终是由进行治疗的医生或兽医来确定的。但是,用于治疗肿瘤生长例如结肠癌或乳癌的本发明化合物的有效量通常为每天 0.1 至 100mg/kg 领受者(哺乳动物)体重,并且特别典型地为每天 1 至 10mg/kg 体重。因此,对体重为 70kg 的成年哺乳动物而言,每天的实际量通常为 70 至 700mg,其中这些量每天可以以单剂量形式被给药或者可以每天以一系列部分剂量(例如两个、三个、四个、五个或六个)的形式被给药,从而使得总的日剂量相同。可以以本发明化合物本身的有效量的分数的形式来确定盐或溶剂化物或其生理学功能衍生物的有效量。可以推定相似的剂量也适用于治疗上述其它病况。

[0174] 本发明还涉及包含至少一种式 I 化合物和/或其可药用盐和立体异构体,包括其所有比例的混合物和至少一种另外的药物活性成分的药物。

[0175] 本发明还涉及由下面的独立包装组成的装置(药盒)

[0176] (a) 有效量的式 I 化合物和/或其可药用盐和立体异构体,包括其所有比例的混合物,和

[0177] (b) 有效量的另外的药物活性成分。

[0178] 该装置包含适宜的容器,如盒子、独立的小瓶、药袋或安瓿。该装置例如可以包含独立的分别包含溶解或冷冻干燥形式的有效量的式 I 化合物和/或其可药用盐和立体异构体,包括其所有比例的混合物以及有效量的另外的药物活性成分的安瓿。

[0179] 应用

[0180] 本发明的化合物适合作为用于治疗和控制哺乳动物、尤其是人的癌症疾病的药物活性成分。

[0181] 本发明包括式 I 化合物和 / 或其生理学可接受的盐和溶剂合物在制备用于治疗或预防癌症的药物中的用途。所治疗的优选癌症选自：脑癌、生殖泌尿道癌、淋巴系统癌、胃癌、喉癌和肺癌、肠癌。优选癌症形式的其它组是单核细胞白血病、肺腺癌、小细胞肺癌、胰腺癌、胶质母细胞瘤和乳癌。

[0182] 还包括式 I 化合物和 / 或其生理学可接受的盐和溶剂合物在制备用于治疗 and / 或控制哺乳动物中肿瘤诱发的疾病的药物中的用途，其中在此方法中，将治疗有效量的本发明化合物施用于有此治疗需要的患病哺乳动物。该治疗量根据具体疾病而改变，且本领域技术人员无需过多努力即可确定。

[0183] 特别优选的是治疗疾病的用途，其中该疾病是实体瘤。

[0184] 实体瘤优选源自下组的肿瘤：扁平上皮、膀胱、胃、肾、头颈、食道、宫颈、甲状腺、肠、肝、脑、前列腺、生殖泌尿道、淋巴系统、胃、喉和 / 或肺的肿瘤。

[0185] 实体瘤还优选源自肺腺癌、小细胞肺癌、胰腺癌、胶质母细胞瘤、结肠癌和乳癌。

[0186] 还优选治疗血液和免疫系统肿瘤的用途，优选治疗选自以下肿瘤的用途：急性髓性白血病、慢性髓性白血病、急性淋巴细胞白血病和 / 或慢性淋巴细胞白血病。

[0187] 本发明还涉及本发明化合物治疗骨病的用途，其中该骨病选自骨肉瘤、骨关节炎和佝偻病。

[0188] 式 I 化合物还可与其它公知的治疗剂同时施用，所述其它公知的治疗剂是针对它们对于待治疗病症的特定用途而选择。本发明化合物还适合于与已知抗癌剂组合。这些已知的抗癌剂包括下列：雌激素受体调节剂、雄激素受体调节剂、类视色素受体调节剂、细胞毒性剂、抗增殖剂、异戊二烯基蛋白转移酶抑制剂、HMG-CoA 还原酶抑制剂、HIV 蛋白酶抑制剂、逆转录酶抑制剂和其它血管生成抑制剂。本发明化合物特别适合与放射治疗同时施用。

[0189] “雌激素受体调节剂”指的是可以干扰或抑制雌激素与受体结合的任何化合物，而不管其作用机理是什么。雌激素受体调节剂的实例非限制性地包括他莫昔芬、雷洛昔芬、艾多昔芬、LY353381、LY 117081、托瑞米芬、氟维斯群、2,2-二甲基丙酸 4-[7-(2,2-二甲基-1-氧代丙氧基)-4-甲基-2-[4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基]-2H-1-苯并吡喃-3-基]苯酯、4,4'-二羟基二苯甲酮-2,4-二硝基苯基脲和 SH646。

[0190] “雄激素受体调节剂”指的是可以干扰或抑制雄激素与受体结合的任何化合物，而不管其作用机理是什么。雄激素受体调节剂的实例包括非那雄胺和其它 5 α -还原酶抑制剂、尼鲁米特、氟他胺、比卡鲁胺、利阿唑和醋酸阿比特龙。

[0191] “类视色素受体调节剂”指的是可以干扰或抑制类视色素与受体结合的任何化合物，而不管其作用机理是什么。该类类视色素受体调节剂的实例包括贝沙罗汀、维甲酸、13-顺式-视黄酸、9-顺式-视黄酸、 α -二氟甲基鸟氨酸、ILX23-7553、反式-N-(4'-羟基苯基)视黄酰胺 (retinamide) 和 N-4-羧基苯基-视黄酰胺。

[0192] “细胞毒性剂”指的是主要通过直接作用于细胞功能或者抑制或干扰细胞减数分裂而导致细胞死亡的化合物，包括烷化剂、肿瘤坏死因子、嵌入剂、微管蛋白抑制剂和拓扑异构酶抑制剂。

[0193] 细胞毒性剂的实例非限制性地包括替拉扎明 (tirapazimine)、sertenef、恶病质素、异环磷酰胺、他索纳明、氯尼达明、卡铂、六甲蜜胺、泼尼莫司汀、二溴卫矛醇、雷莫司汀、福莫司汀、奈达铂、奥沙利铂、替莫唑胺、庚铂、雌莫司汀、甲苯磺酸英丙舒凡、曲磷胺、尼莫司汀、二溴螺氯铵、噻嘧替派、洛铂、沙铂、甲基丝裂霉素、顺铂、依罗夫文、右异环磷酰胺、顺式-胺二氯(2-甲基吡啶)铂、苄基鸟嘌呤、葡磷酰胺、GPX100、(反,反,反)-二- μ -(己烷-1,6-二胺) μ -[二胺铂(II)]二[二胺(氯)铂(II)]四氯化物、二吡丙啶基精胺、三氧化二砷、1-(11-十二烷基氨基-10-羟基十一烷基)-3,7-二甲基黄嘌呤、佐柔比星、伊达比星、柔红霉素、比生群、米托蒽醌、吡柔比星、吡蔡非特、戊柔比星、氨柔比星、抗癌酮、3'-脱氨基-3'-吗啉-4-基-13-脱氧-10-羟基洋红霉素、Annamycin、加柔比星、依利奈法德、MEN10755 和 4-脱甲氧基-3-脱氨基-3-吡丙啶基-4-甲基磺酰基柔红霉素(见 WO 00/50032)。

[0194] 微管蛋白抑制剂的实例包括紫杉醇、硫酸长春地辛、3',4'-二脱氢-4'-脱氧-8'-去甲长春碱、多西他赛(docetaxol)、根霉素、多拉司他汀、羟乙基磺酸米伏布林、Auristatin、西马多丁、RPR109881、BMS184476、长春氟宁、Cryptophycin、2,3,4,5,6-五氟-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)苯磺酰胺、脱水长春碱、N,N-二甲基-L-缬氨酰基-L-缬氨酰基-N-甲基-L-缬氨酰基-L-脯氨酰基-L-脯氨酸-叔-丁酰胺、TDX258 和 BMS188797。

[0195] 拓扑异构酶抑制剂的一些实例有托泊替康、Hycaptamine、伊立替康、卢比替康、6-乙氧基丙酰基-3',4'-O-外亚苄基教酒菌素、9-甲氧基-N,N-二甲基-5-硝基吡啶并[3,4,5-k1]吡啶-2-(6H)丙胺、1-氨基-9-乙基-5-氟-2,3-二氢-9-羟基-4-甲基-1H,12H-苯并[de]吡喃并[3',4':b,7]吡啶并[1,2b]喹啉-10,13(9H,15H)二酮、勒托替康、7-[2-(N-异丙基氨基)乙基]-(20S)喜树碱、BNP1350、BNPI1100、BN80915、BN80942、磷酸依托泊苷、替尼泊苷、索布佐生、2'-二甲基氨基-2'-脱氧依托泊苷、GL331、N-[2-(二甲基氨基)乙基]-9-羟基-5,6-二甲基-6H-吡啶并[4,3-b]吡啶-1-甲酰胺、Asulacrine、(5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(二甲基氨基)乙基]-N-甲基氨基]乙基]-5-[4-羟基-3,5-二甲氧基苯基]-5,5a,6,8,8a,9-六氢呋喃并(3',4':6,7)萘并(2,3-d)-1,3-间二氧杂环戊烯-6-酮、2,3-(亚甲二氧基)-5-甲基-7-羟基-8-甲氧基苯并[c]菲啶鎓、6,9-二[(2-氨基乙基)氨基]苯并[g]异喹啉-5,10-二酮、5-(3-氨基丙基氨基)-7,10-二羟基-2-(2-羟基乙基氨基甲基)-6H-吡啶并[4,5,1-de]吡啶-6-酮、N-[1-[2-(二乙基氨基)乙基氨基]-7-甲氧基-9-氧代-9H-噻吨-4-基甲基]甲酰胺、N-(2-(二甲基氨基)乙基)吡啶-4-甲酰胺、6-[2-(二甲基氨基)乙基]氨基]-3-羟基-7H-茛并[2,1-c]喹啉-7-酮和地美司纳。

[0196] “抗增殖剂”包括反义 RNA 和 DNA 寡核苷酸如 G3139、ODN698、RVASKRAS、GEM231 和 INX3001 以及抗代谢药如依诺他滨、卡莫氟、替加氟、喷司他丁、脱氧氟尿苷、曲美沙特、氟达拉滨、卡培他滨、加洛他滨、阿糖胞苷十八烷基磷酸钠、Fosteabine 钠水合物、雷替曲塞、paltitrexid、乙嘧替氟、噻唑呋林、地西他滨、诺拉曲塞、培美曲塞、奈拉滨(nelzarabine)、2'-脱氧-2'-亚甲基胞啶、2'-氟亚甲基-2'-脱氧胞啶、N-[5-(2,3-二氢苯并呋喃基)磺酰基]-N'-(3,4-二氯苯基)脲、N6-[4-脱氧-4-[N2-[2(E),4(E)-十四碳二烯酰基]甘氨酸基氨基]-L-甘油-B-L-吡喃甘露庚糖基]腺嘌呤、Aplidine、海鞘素(ecteinasidin)、曲沙他滨、4-[2-氨基-4-氧代-4,6,7,8-四氢-3H-嘧啶并[5,4-b]-1,

4-噻嗪-6-基-(S)-乙基]-2,5-噻吩酰基-L-谷氨酸、氨蝶呤、5-氟尿嘧啶、阿拉诺新、11-乙酰基-8-(氨基甲酰氧基甲基)-4-甲酰基-6-甲氧基-14-氧杂-1,11-二氮杂四环(7.4.1.0.0)十四碳-2,4,6-三烯-9-基乙酸酯、苦马豆碱、洛美曲索、右雷佐生、蛋氨酸酶、2'-氰基-2'-脱氧-N4-棕榈酰基-1-B-D-阿拉伯呋喃酰基胞嘧啶和3-氨基吡啶-2-甲醛缩氨基硫脲。“抗增殖剂”还包括除在“血管生成抑制剂”下所列的那些生长因子外的生长因子的单克隆抗体,如曲妥单抗,以及肿瘤抑制基因,如p53,其可以通过重组病毒介导基因的转移被传递(例如见US专利6,069,134)。

[0197] 药理抑制剂在体外对肿瘤细胞的增殖/存活作用的证明

[0198] 1.0 背景

[0199] 在本试验描述中,描述了活性成分对肿瘤细胞增殖/肿瘤细胞存活的抑制作用。

[0200] 将细胞以适宜的细胞密度接种到微量滴定板(96-孔模式)中,以浓度系列形式加入测试物质。在含血清的介质中培养另外4天后,可通过Alamar Blue测试系统确定肿瘤细胞增殖/肿瘤细胞存活。

[0201] 2.0 试验操作

[0202] 2.1 细胞培养

[0203] 例如商购可得的结肠癌细胞系、卵巢细胞系、前列腺细胞系或乳腺细胞系等。

[0204] 将细胞在培养基中培养。间隔数天后,借助胰蛋白酶溶液将细胞从培养皿中分离,再以适宜的稀释度接种到新鲜培养基中。将细胞在37℃和10%CO₂下培养。

[0205] 2.2. 细胞接种

[0206] 使用多通道移液管,将180μl体积培养基中的确定数目的细胞(例如2000个细胞)每培养物/孔接种到微量滴定板(96孔细胞培养板)中。接着将细胞在CO₂培养箱(37℃和10%CO₂)中培养。

[0207] 2.3. 添加测试物质

[0208] 将测试物质溶解在例如DMSO中,接着以相应的浓度(如果需要,以稀释系列的浓度)应用于细胞培养基中。可以根据活性成分的效能以及所需的浓度范围来调整稀释步骤。将细胞培养基以相应的浓度加至测试物质中。向细胞中添加测试物质可以在接种细胞的同一天进行。为此,在每一情况下,将来自预稀释板中的20μl物质溶液加至培养物/孔中。在37℃和10%CO₂下将细胞培养另外4天。

[0209] 2.4. 显色反应的测定

[0210] 在每一情况下,将20μl的Alamar Blue试剂加入各孔中,在CO₂培养箱(37℃和10%CO₂)中将微量滴定板孵育例如另外7小时。在具有荧光滤光片的读数器中在540nm波长下测定这些板。可在临测定前将板轻轻振摇。

[0211] 3. 评价

[0212] 从全部其它吸收值中减去培养基对照(不含细胞和所用测试物质)的吸收值。将对照(无测试物质的细胞)设定为100%,全部其它吸收值设定为其相对值(例如对照的%):

[0213] 计算:

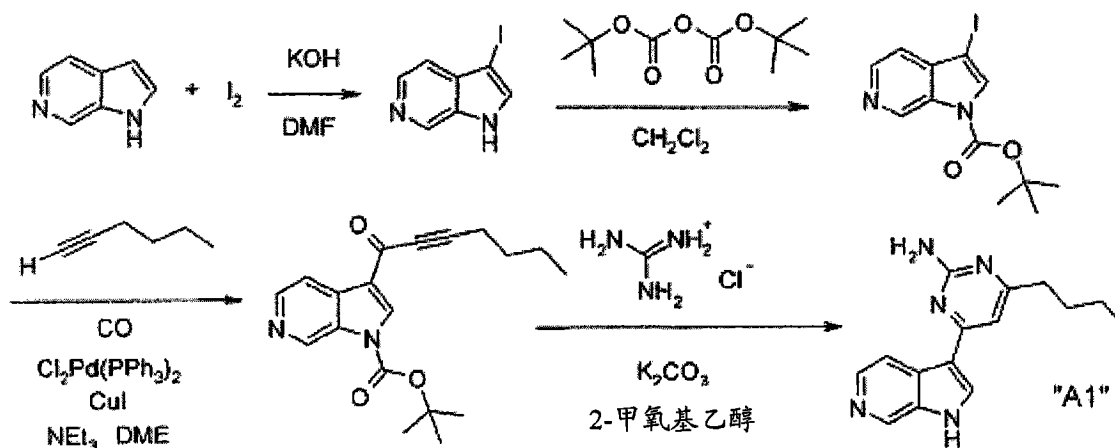
[0214] $100 * (\text{含有细胞和测试物质的值} - \text{培养基对照的值})$

[0215] $(\text{含有细胞的值} - \text{培养基对照的值})$

[0216] IC₅₀ 值 (50%抑制) 借助统计程序例如 RS1 测定。

[0217] 本发明化合物的 IC₅₀ 数据显示于表 1。

[0218]	材料	货号	制造商
[0219]			
[0220]	细胞培养用微量滴定板		
[0221]	(Nunclon Surface 96-孔板)		167008Nunc
[0222]	DMEM	P04-03550	Pan Biotech
[0223]	PBS(10x)Dulbecco	14200-067	Gibco
[0224]	96-孔板(聚丙烯)		267334Nunc
[0225]	AlamarBlue™	BUF012B	Serotec
[0226]	FCS	1302	Pan Biotech GmbH
[0227]	胰蛋白酶/EDTA 溶液 10x	L2153	Biochrom AG
[0228]	75cm ² 培养瓶	353136	BD Falcon
[0229]	A2780	93112519	ECACC
[0230]	Colo205	CCL222	ATCC
[0231]	MCF7	HTB22	ATCC
[0232]	PC3	CRL-1435	ATCC
[0233]	APCI-MS(大气压化学电离-质谱)(M+H) ⁺ 。		
[0234]	<u>HPLC 梯度系统</u>		
[0235]	柱:ChromolithPerformance RP-18e(Merck KGaA, Cat. 1.02129.0001)		
[0236]	洗脱剂:洗脱剂 A:0.1M NaH ₂ PO ₄ 水溶液		
[0237]	洗脱剂 B:乙腈+10%水		
[0238]	流速:4ml/min		
[0239]	梯度:		
[0240]	0min 1% B		
[0241]	1min 1% B		
[0242]	7min 99% B		
[0243]	8min 99% B		
[0244]	实施例 1		
[0245]	4-丁基-6-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-嘧啶-2-基胺(“A1”)的制备类似于以下方案进行。		
[0246]			



[0247] 1.1 向 5.00g (42.3mmol) 1H-吡咯并 [2,3-c] 吡啶在 80ml DMF 中的溶液中加入 7.0g (106mmol) 氢氧化钾颗粒, 然后在室温及搅拌下向其中滴加 10.9g (42.7mmol) 碘的 80ml DMF 溶液并搅拌 45 分钟。向反应混合物中加入 5ml 32% 氨水溶液和 1g 亚硫酸氢钠在 1 升水中的溶液。抽滤出形成的沉淀, 用水洗涤并真空干燥得到橙黄色固体状 3-碘-1H-吡咯并 [2,3-c] 吡啶; ESI 245。

[0248] 1.2 在室温及搅拌下, 向 4.74g (19.4mmol) 3-碘-1H-吡咯并 [2,3-c] 吡啶在 40ml 二氯甲烷中的悬浮液在 30 分钟内滴加 5.06ml (21.4mmol) 二碳酸二叔丁酯的 40ml 二氯甲烷溶液。将反应混合物在室温下继续搅拌 30 分钟然后真空蒸发。向残余物中加入石油醚, 抽滤, 用石油醚洗涤并真空干燥得到黄色固体状 3-碘吡咯并 [2,3-c] 吡啶-1-甲酸叔丁酯; ESI 345。

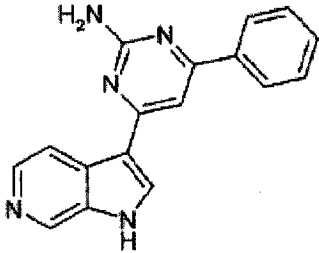
[0249] 1.3 在氮气下, 向 344mg (1.00mmol) 3-碘吡咯并 [2,3-c] 吡啶-1-甲酸叔丁酯在 5ml 1,2-二甲氧基乙烷中的溶液中加入 35mg (0.05mmol) 氯化二(三苯基膦)钯(II) 和 4mg (0.02mmol) 碘化亚铜(I)。在高压釜装置中, 向该溶液中通入一氧化碳并将混合物在约 5 巴的压力下搅拌 50 分钟。将装置解压, 在氮气氛下加入 0.18ml (1.50mmol) 1-己炔和 0.28ml (2.00mmol) 三乙胺。将装置再次置于 5.8 巴的一氧化碳压力下并将反应混合物在室温下搅拌 45 小时。向反应混合物中加入饱和氯化钠溶液, 然后用二氯甲烷萃取。将有机相用硫酸钠干燥并蒸发。将残余物进行硅胶柱色谱, 用石油醚/乙酸乙酯作为洗脱剂, 得到黄色固体状 3-庚-2-炔酰基-吡咯并 [2,3-c] 吡啶-1-甲酸-叔丁酯; m. p. 68-72°。

[0250] 1.4 向 326mg (1.00mmol) 3-庚-2-炔酰基-吡咯并 [2,3-c] 吡啶-1-甲酸叔丁酯在 5ml 2-甲氧基乙醇中的溶液中加入 239mg (2.50mmol) 盐酸胍和 346mg (2.50mmol) 碳酸钾并将混合物在沸腾下加热 18 小时。冷却后, 加入 20ml 饱和氯化钠溶液并将混合物用二氯甲烷萃取。将有机相用硫酸钠干燥并蒸发。将残余物进行硅胶柱色谱, 用二氯甲烷/甲醇/氨水洗脱, 得到浅黄色固体状的 4-丁基-6-(1H-吡咯并 [2,3-c] 吡啶-3-基)-嘧啶-2-基胺 (“A1”); ESI 268; m. p. 184-187° (分解);

[0251] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.90 (t, J = 7.3Hz, 3H), 1.34 (六重峰, J = 7.3Hz, 2H), 1.64 (五重峰, J = 7.3Hz, 2H), 2.45-2.53 (m, 2H), 6.40 (bs, 2H), 6.95 (s, 1H), 8.20 (d, J = 5.5Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.5Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 12.1 (bs, 1H)。

[0252] 按照类似的方法得到如下化合物

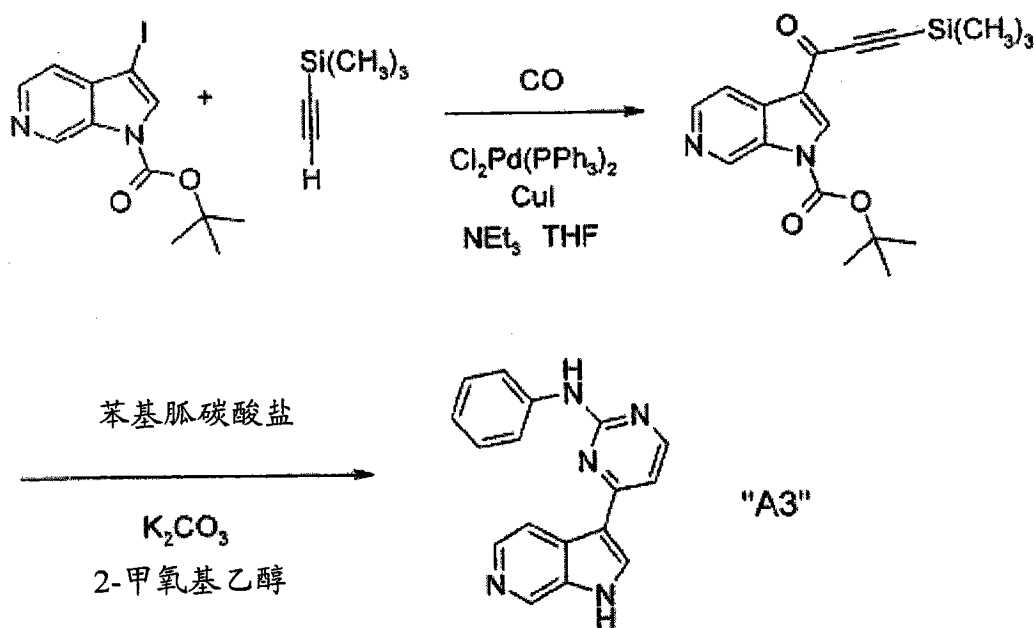
[0253]

化合物编号	名称和/或结构式	分析数据
"A2"	4-苯基-6-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-嘧啶-2-基胺 	m.p. 242-244°
¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ [ppm]= 6.64 (bs, 2H), 7.45-7.56 (m, 3H), 7.67 (m, 1H), 8.16-8.23 (m, 2H), 8.25 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 12.2 (bs, 1H).		

[0254] 实施例 2

[0255] 苯基-[4-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-嘧啶-2-基]-胺("A3")的制备类似于以下方案进行。

[0256]



[0257] 2.1 在氮气下, 向 5.72g(16.6mmol)3-碘吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸-叔丁酯在 100ml THF 中的溶液中加入 1.20g(1.71mmol)氯化二(三苯基膦)-钯(II)和 158mg(0.83mmol)碘化亚铜(I)。在高压釜装置中, 向该溶液中通入一氧化碳并将混合物在约 5 巴的压力下搅拌 50 分钟。将装置解压, 在氮气氛下加入 2.45ml(24.9mmol)三甲基甲硅烷基乙炔和 1.68g(16.6mmol)三乙胺。将装置再次置于 5 巴的一氧化碳压力下并将反应混合物在室温下搅拌 41 小时。向反应混合物中加入饱和氯化钠溶液, 然后用二氯甲烷萃取。将有机相用硫酸钠干燥并蒸发。将残余物进行硅胶柱色谱, 用石油醚/乙酸乙酯作为洗脱

剂,得到橙色固体状 3-(3-三甲基甲硅烷基丙炔酰基)吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸叔丁酯;ESI 343。

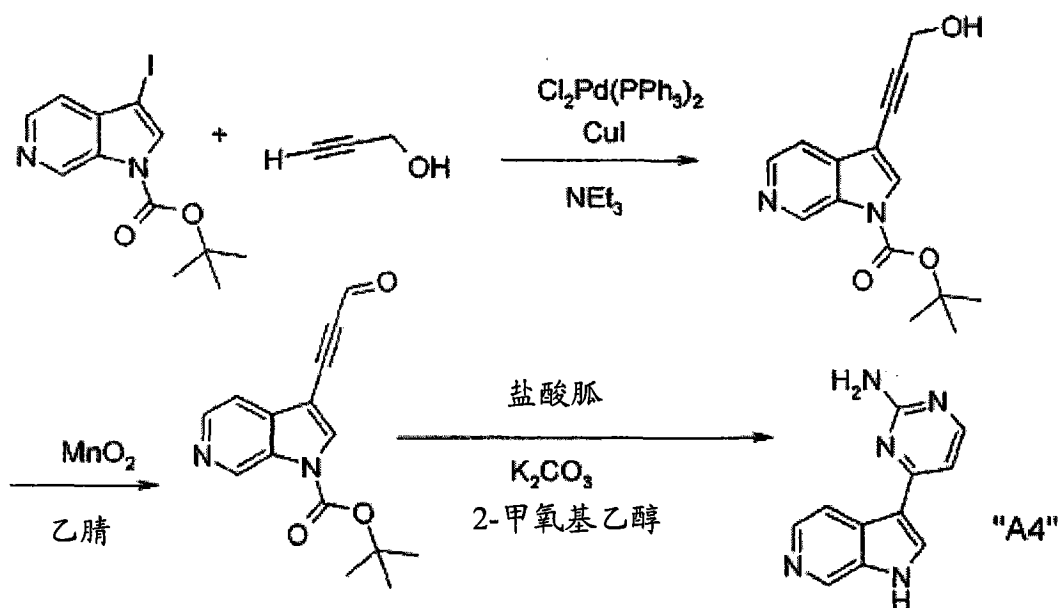
[0258] 2.2 向 85mg (0.22mmol) 3-(3-三甲基甲硅烷基丙炔酰基)吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸叔丁酯的 1ml 2-甲氧基乙醇溶液中加入 90mg (0.27mmol) 苯基胍碳酸盐和 75mg (0.54mmol) 碳酸钾,然后将混合物在沸腾下加热 18 小时。冷却后,将反应混合物在水和二氯甲烷之间进行分配。将有机相用硫酸钠干燥并蒸发。将残余物进行硅胶柱色谱,用二氯甲烷/甲醇洗脱,得到无色固体状的苯基-[4-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-嘧啶-2-基]-胺 (“A3”);ESI 288;

[0259] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ [ppm] = 6.98 (t, J = 7Hz, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.83 (d, J = 8Hz, 2H), 8.25 (d, J = 5.2Hz, 1H), 8.39 (d, J = 5.6Hz, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 12.25 (bs, 1H)。

[0260] 实施例 3

[0261] 4-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-嘧啶-2-基-胺 (“A4”) 的制备类似于以下方案进行。

[0262]



[0263] 3.1 氮气氛下,向 7.11g (20.7mmol) 3-碘吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸-叔丁酯在 100ml THF 中的溶液中加入 293mg (0.41mmol) 氯化二(三苯基膦)-钯(II)和 161mg (0.83mmol) 碘化亚铜(I)。然后,在氮气氛下依次加入 1.83ml (31.0mmol) 2-丙炔-1-醇和 5.73ml (41.3mmol) 三乙胺并将反应混合物在室温下搅拌 23 小时。向反应混合物中加入饱和氯化钠溶液,然后用二氯甲烷萃取。将有机相用硫酸钠干燥并蒸发。将残余物进行硅胶柱色谱,用石油醚/乙酸乙酯/三乙胺作为洗脱剂,得到米色固体状 3-(3-羟基丙-1-炔基)吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸叔丁酯;EI-MS 272。

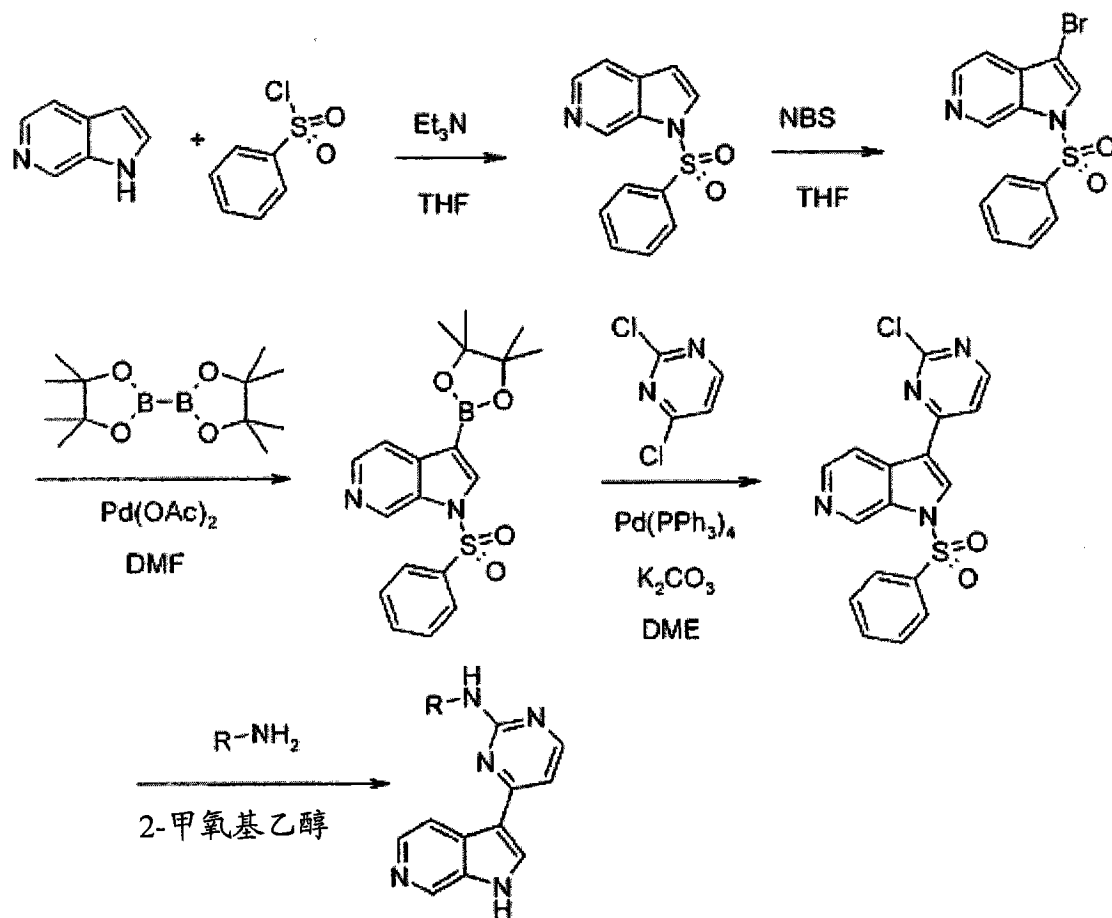
[0264] 3.2 向 136mg (0.50mmol) 3-(3-羟基丙-1-炔基)吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸叔丁酯在 2.5ml 乙腈中的悬浮液中加入 1.21g (12.5mmol) 二氧化锰并将混合物在室温下搅拌 40 分钟。将反应混合物滤过硫酸钠床并用石油醚/乙酸乙酯 1:3 冲洗。将滤液蒸发得到黄色固体状 3-(3-氧代丙-1-炔基)-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸叔丁酯;EI-MS 270。

[0265] 3.3 向 60mg (0.22mmol) 3-(3-氧代丙-1-炔基)-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸叔丁酯的 1ml 2-甲氧基乙醇溶液中加入 53mg (0.55mmol) 盐酸胍和 53mg (0.55mmol) 碳酸钾并将混合物在沸腾下加热 24 小时。冷却后,将反应混合物在饱和氯化钠溶液和二氯甲烷之间进行分配。将有机相用硫酸钠干燥并蒸发。将残余物进行硅胶柱色谱,用二氯甲烷/甲醇/氨水洗脱,得到无色固体状的 4-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-嘧啶-2-基-胺 (“A4”);EI-MS 211。

[0266] 实施例 4

[0267] 化合物“A5”-“A14”的制备类似于以下方案进行。

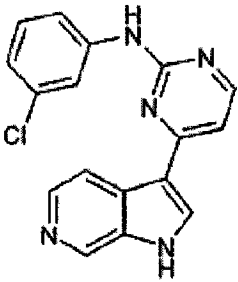
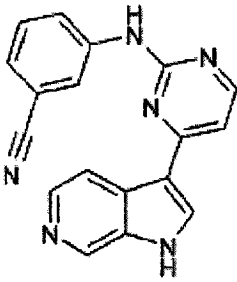
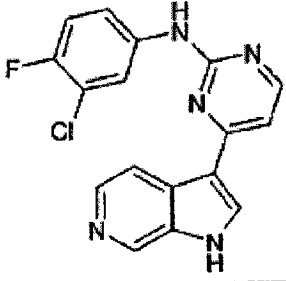
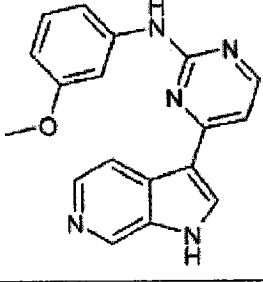
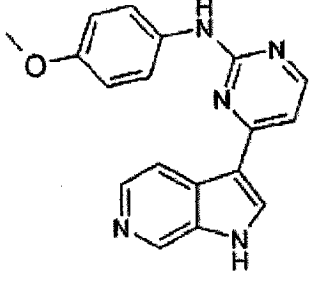
[0268]



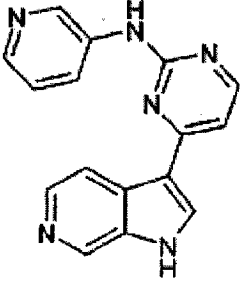
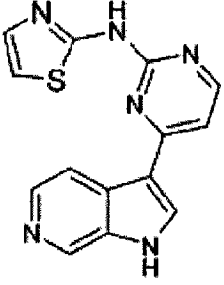
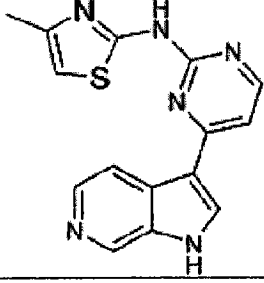
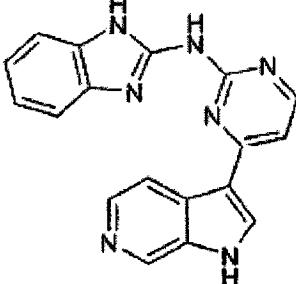
[0269]

化合物编号	名称和/或结构式	分析数据
"A5"		

[0270]

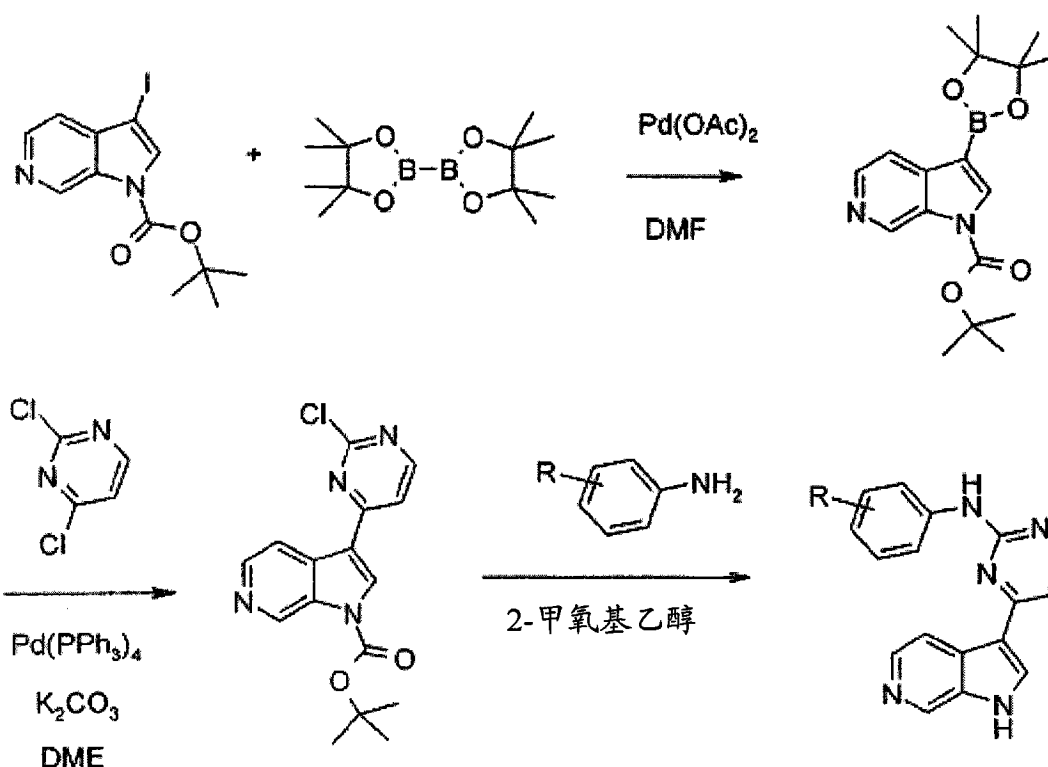
“A6”		
“A7”		
“A8”		
“A9”		
“A10”		

[0271]

“A11”		
“A12”		
“A13”		
“A14”		

[0272] 或者,化合物“A5”-“A14”可按照如下方法制备:

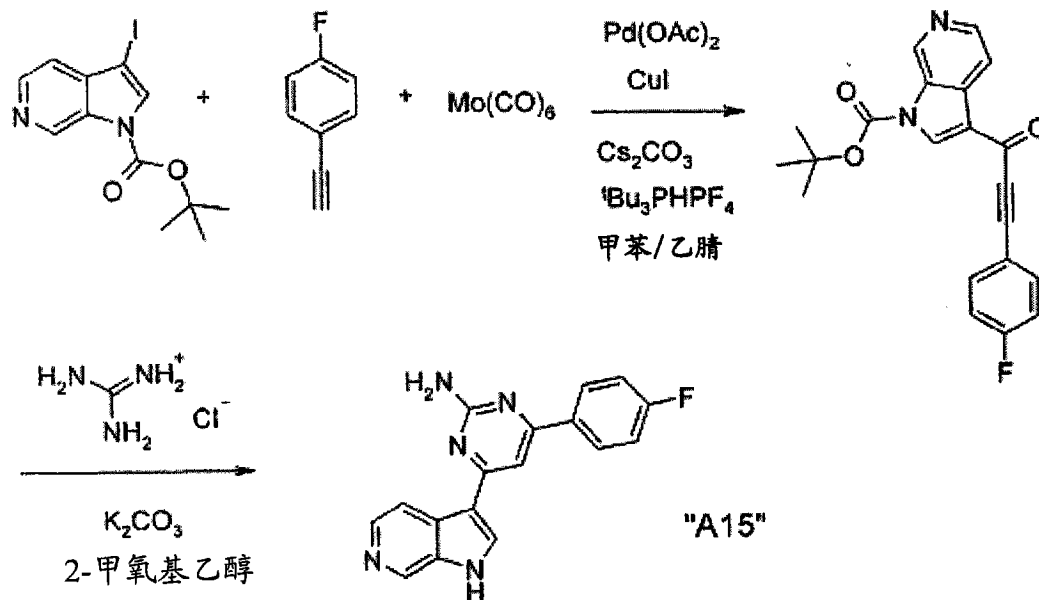
[0273]



[0274] 实施例 5

[0275] 4-(4-氟苯基)-6-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-嘧啶-2-基胺 (“A15”) 的制备

[0276]



[0277] 在氩气氛下，向 11mg (0.05mmol) 乙酸钯 (II)、4mg (0.02mmol) 碘化亚铜和 29mg (0.1mmol) 三叔丁基磷四氟硼酸盐和 344mg (1.00mmol) 3-碘吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸叔丁酯在 2.5ml 乙腈中的悬浮液中依次加入 1389mg (5.00mmol) 六羰基钼、823mg (2.5mmol) 碳酸铯和 184mg (1.5mmol) 1-乙炔基-4-氟苯的 2.5ml 甲苯溶液。将反应混合物迅速加热至 80℃并在该温度下搅拌 5 分钟。将反应混合物冷却至室温，用 5ml 水稀释并用二氯甲烷萃取数次。将合并的有机层用硫酸钠干燥，蒸发并进行硅胶柱色谱，用石油

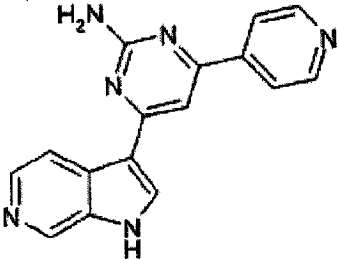
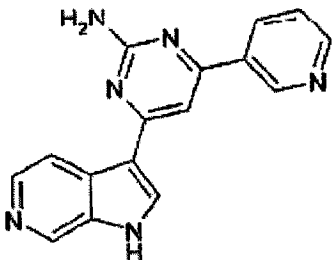
醚 / 乙酸乙酯 / 三乙胺 (5 : 1 : 0.1) 作为洗脱剂得到橙色固体状 3-[3-(4- 氟苯基)- 丙炔酰基]- 吡咯并 [2,3-c] 吡啶-1- 甲酸-叔丁酯;ESI 365。

[0278] 向 106mg (0.29mmol) 3-[3-(4- 氟苯基)- 丙炔酰基]- 吡咯并 [2,3-c] 吡啶-1- 甲酸-叔丁酯的 1.5ml 2- 甲氧基乙醇溶液中加入 69mg (0.73mmol) 盐酸胍和 101mg (0.73mmol) 碳酸钾并将混合物在沸腾下加热 18 小时。冷却后,加入 5ml 水并将混合物用二氯甲烷萃取。将有机相用硫酸钠干燥并蒸发。将残余物进行硅胶柱色谱,用二氯甲烷 / 甲醇 / 氨水洗脱得到黄色固体状 4-(4- 氟苯基)-6-(1H- 吡咯并 [2,3-c] 吡啶-3- 基)- 嘧啶-2- 基胺;ESI 306 ;

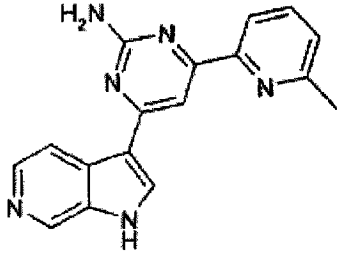
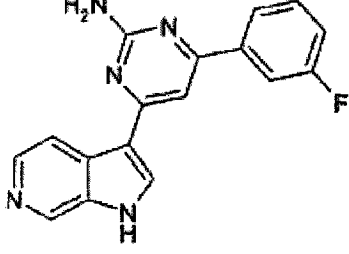
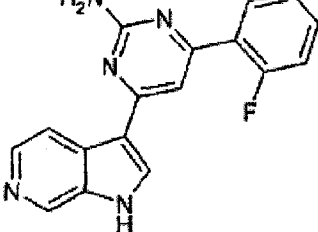
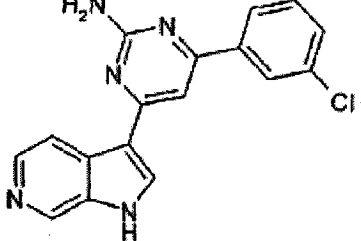
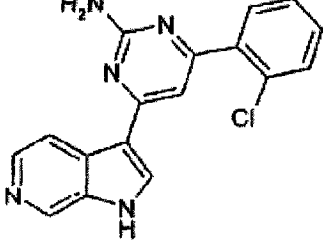
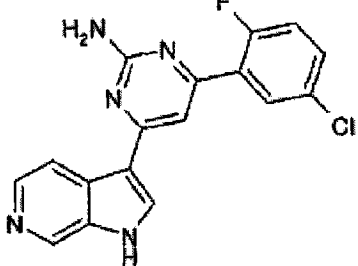
[0279] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ = 6.68 (s, 2H), 7.41 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 8.28-8.35 (m, 3H), 8.63 (d, J = 5.0Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 12.3 (bs, 1H) ppm。

[0280] 按照与实施例 5 类似的方法制备如下化合物 :

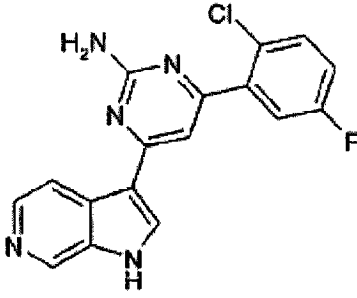
[0281]

化合物编号	名称和/或结构式	分析数据
"A16"		
"A17"		

[0282]

“A18”		
“A19”		
“A20”		
“A21”		
“A22”		
“A23”		

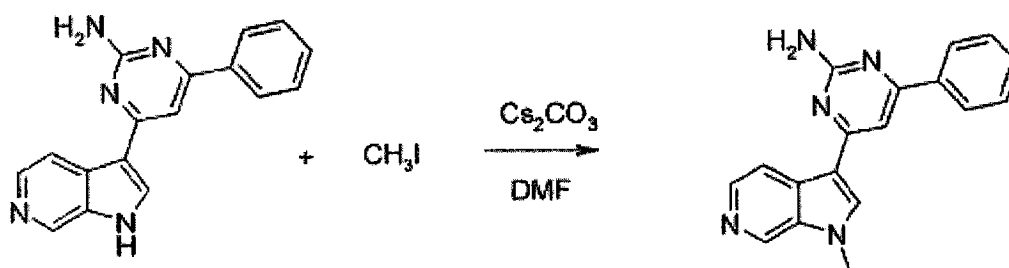
[0283]

“A24”		
-------	---	--

[0284] 实施例 6

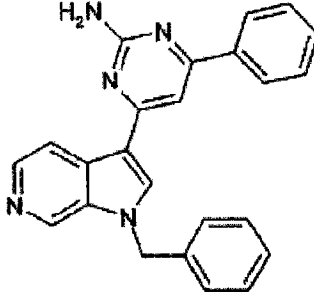
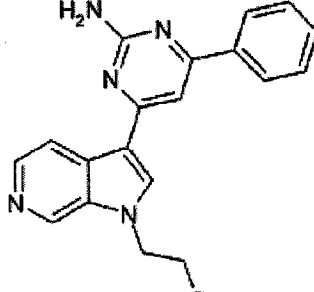
[0285] 4-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-6-苯基-嘧啶-2-基胺 (“A25”) 的制备类似于以下方案进行

[0286]



[0287] 按照与实施例 5 类似的方法制备如下化合物：

[0288]

化合物编号	名称和/或结构式	分析数据
“A26”		
“A27”		

[0289] 表 1

[0290] 肿瘤细胞增殖 / 存活的抑制作用

[0291] 本发明化合物的 IC₅₀

[0292]

化合物编号	IC ₅₀ 细胞 A2780 (卵巢)
“A1”	
“A2”	
“A3”	A
“A4”	A
“A6”	
“A8”	

[0293] IC₅₀:10nM-1 μ M = A

[0294] 1 μ M-10 μ M = B

[0295] > 10 μ M = C

[0296] 下列实施例涉及药物：

[0297] 实施例 A：注射小瓶剂

[0298] 将 100g 式 I 的活性成分和 5g 磷酸氢二钠在 3 升重蒸水中的溶液用 2N 盐酸调节至 pH 6.5, 无菌过滤, 转移到注射小瓶中, 在无菌条件下冷冻干燥, 在无菌条件下密封。每一注射小瓶中含有 5mg 活性成分。

[0299] 实施例 B：栓剂

[0300] 将 20g 式 I 的活性成分与 100g 大豆卵磷脂和 1400g 可可脂的混合物熔化, 倾入到模具中, 使其冷却。每一粒栓剂含有 20mg 活性成分。

[0301] 实施例 C：溶液剂

[0302] 由 1g 式 I 的活性成分、9.38g NaH₂PO₄·2H₂O、28.48g Na₂HPO₄·12H₂O 和 0.1g 苯扎氯铵在 940ml 重蒸水中制备溶液。将 pH 调节至 6.8, 再将该溶液制成 1 升, 照射灭菌。该溶液可以以滴眼液的形式使用。

[0303] 实施例 D：软膏剂

[0304] 将 500mg 式 I 的活性成分与 99.5g 凡士林在无菌条件下混合。

[0305] 实施例 E：片剂

[0306] 将 1kg 式 I 的活性成分、4kg 乳糖、1.2kg 马铃薯淀粉、0.2kg 滑石粉和 0.1kg 硬脂酸镁的混合物以常规方式压片得到片剂, 从而使每一片剂含有 10mg 活性成分。

[0307] 实施例 F：糖衣片

[0308] 类似于实施例 E 压片, 接着以常规方式用蔗糖、马铃薯淀粉、滑石粉、西黄蓍胶和染料的衣材包衣。

[0309] 实施例 G：胶囊剂

[0310] 将 2kg 式 I 的活性成分以常规方式置于硬明胶胶囊中, 从而使每一粒胶囊剂含有

20mg 活性成分。

[0311] 实施例 H:安瓿剂

[0312] 将 1kg 式 I 的活性成分在 60 升重蒸水中的溶液无菌过滤,转移到安瓿瓶中,在无菌条件下冷冻干燥并在无菌条件下密封。每一安瓿瓶中含有 10mg 活性成分。