

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61K 31/44
A61P 35/00



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 98813742.9

[45] 授权公告日 2003 年 12 月 3 日

[11] 授权公告号 CN 1129431C

[22] 申请日 1998. 12. 21 [21] 申请号 98813742. 9
[30] 优先权
[32] 1997. 12. 22 [33] US [31] 08/996027
[32] 1998. 8. 28 [33] US [31] 09/143529
[32] 1998. 10. 29 [33] US [31] 09/181969
[86] 国际申请 PCT/US98/26224 1998. 12. 21
[87] 国际公布 WO99/32114 英 1999. 7. 1
[85] 进入国家阶段日期 2000. 8. 21
[71] 专利权人 先灵公司
地址 美国新泽西州
[72] 发明人 W · R · 比肖普 J · J · 卡蒂诺
R · J · 多尔 A · 甘古利
V · 吉里雅瓦拉布汉
P · 基尔施梅尔 M · 刘
L · L · 尼尔森 D · L · 库特勒

审查员 李 钢
[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 周慧敏

权利要求书 3 页 说明书 163 页 附图 38 页

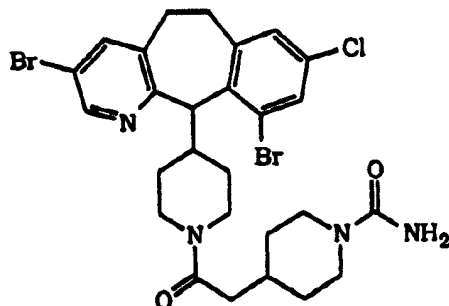
[54] 发明名称 苯并芳庚并吡啶类化合物与抗肿瘤
药联合用于治疗增生性疾病

[57] 摘要

治疗增生性疾病特别是癌症的方法，该方法包括给予(1)法呢基蛋白转移酶抑制剂并结合(2)抗肿瘤药和/或放射治疗。

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

1. FPT 抑制剂和抗肿瘤药在制备用于治疗患者增生性疾病的药物中的用途,其中所述 FPT 抑制剂和抗肿瘤药共同或顺序给予,所述 FPT
- 5 抑制剂为下式的化合物:



(+)-对映体

2. 权利要求 1 的用途,其中所述抗肿瘤药选自:尿嘧啶氮芥、氮芥、环磷酰胺、异环磷酰胺、抗瘤氨酸、苯丁酸氮芥、哌啶溴烷、曲
- 10 他胺、塞替哌、白消安、卡氮芥、环己亚硝脲、链脲霉素、达卡巴嗪、替莫唑胺、甲氧蝶呤、5-氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷、6-巯基嘌呤、6-硫代鸟嘌呤、磷酸氟达拉滨、喷司他丁、吉西他滨、长春碱、长春新碱、长春地辛、博来霉素、更生霉素、柔红霉素、阿霉素、表阿霉素、去甲氧柔红霉素、紫杉醇、光辉霉素、去氧肋间型霉素、丝裂霉
- 15 素-C、L-天冬酰胺、干扰素、依托泊苷、替尼泊苷、17 α -炔雌醇、己烯雌酚、睾酮、泼尼松、氟甲睾酮、丙酸 α -甲氢睾酮、睾内酯、去氢甲孕酮、他莫昔芬、甲基强的松龙、甲基睾酮素、强的松龙、去炎松、氟烯雌酚、羟基黄体酮、氨基导眠能、雌氮芥、醋酸甲羟孕酮、亮丙瑞林、氟利坦、托瑞米芬、性瑞林、顺铂、卡铂、羟基脲、安吡啶、甲基苄肼、邻对滴滴涕、米托蒽醌、左旋咪唑、Navelbene、CPT-11、
- 20 Anastrozole、来曲唑、Capecitabine、Reloxafine、Droloxafine 或六甲密胺。

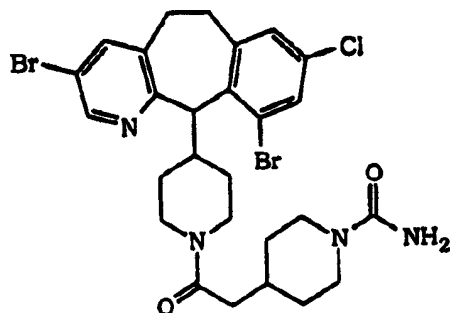
3. 权利要求 1 的用途,其中所述抗肿瘤药选自环磷酰胺、5-氟尿嘧啶或长春新碱。

4. 权利要求1的用途, 其中所述抗肿瘤药为环磷酰胺。
5. 权利要求1的用途, 其中所述抗肿瘤药为5-氟尿嘧啶。
6. 权利要求1的用途, 其中所述抗肿瘤药为替莫唑胺。
7. 权利要求1的用途, 其中所述增生性疾病为肺癌、胰腺癌、结
5 肠癌、髓细胞性白血病、黑素瘤、神经胶质瘤、甲状腺滤泡癌、膀胱
癌、骨髓异常增生综合征、乳腺癌或前列腺癌。
8. 权利要求1的用途, 其中将所述FPT抑制剂和所述抗肿瘤药共
同给予。
9. 权利要求1的用途, 其中将所述FPT抑制剂和所述抗肿瘤药同
10 时给予。
10. 权利要求1的用途, 其中将所述FPT抑制剂和所述抗肿瘤药
顺序给予。
11. 权利要求1的用途, 其中首先给予所述抗肿瘤药。
12. 权利要求1的用途, 其中首先给予所述FPT抑制剂。
- 15 13. FPT抑制剂和吉西他滨在制备用于治疗患者增生性疾病的药
物中的用途, 其中所述FPT抑制剂和吉西他滨共同或顺序给予。
14. 权利要求13的用途, 其中所述FPT抑制剂选自稠合环三环苯
并芳庚并吡啶、寡肽、肽模拟化合物、法呢基化肽模拟化合物以及法
呢基衍生物。
- 20 15. 权利要求14的用途, 其中所述FPT抑制剂为稠合环三环苯并
芳庚并吡啶。
16. 权利要求13的用途, 其中所述增生性疾病为上皮癌。
17. 权利要求13的用途, 其中所述增生性疾病为前列腺癌、肺癌
或胰腺癌。
- 25 18. 权利要求13的用途, 其中所述增生性疾病为胰腺癌。
19. 权利要求1的用途, 其中所述抗肿瘤药为吉西他滨。
20. 权利要求19的用途, 其中所述增生性疾病为前列腺癌、肺癌
或胰腺癌。

21. 权利要求 19 的用途, 其中所述增生性疾病为胰腺癌。

22. 权利要求 21 的用途, 其中以 50-400mg/天的量经口给予 FPT 抑制剂, 以 750-1350mg/m²/周的量给予吉西他滨, 每四周给予三周。

23. FPT 抑制剂和作用于微管的药物在制备用于治疗患者增生性
5 疾病的药物中的用途, 其中所述 FPT 抑制剂和作用于微管的药物共同或顺序给予, 所述 FPT 抑制剂为下式的化合物:



(+)-对映体

24. 权利要求 23 的用途, 其中所述作用于微管的药物为紫杉醇或
10 紫杉醇衍生物。

25. 权利要求 23 的用途, 其中所述增生性疾病为前列腺癌。

26. 权利要求 23 的用途, 其中所述增生性疾病为胰腺癌。

27. 权利要求 23 的用途, 其中所述增生性疾病为肺癌。

苯并芳庚并吡啶类化合物与抗肿瘤药联合用于治疗增生性疾病

5

发明领域

本发明描述治疗增生性疾病如癌症、肿瘤或转移性疾病患者的新方法。具体地讲，本发明提供抑制细胞增殖(更具体地讲为癌细胞)的方法，该方法包括联合使用(1)法呢基蛋白转移酶(“FPT”)抑制剂和(2)抗肿瘤药和/或放疗。

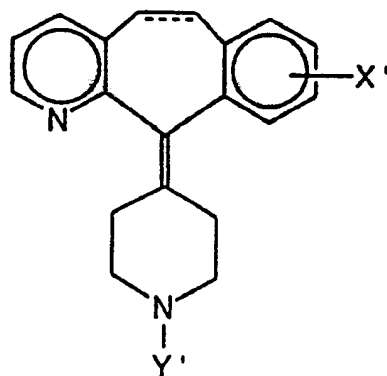
10

发明背景

癌基因通常编码信号传导通路的蛋白成分，该蛋白成分刺激细胞生长和分裂。某些癌基因的突变和/或过度表达通常与细胞转化和人类癌症有关。为了获取转化潜能，ras 致癌蛋白前体必须经历位于羧基端四肽的半胱氨酸残基的法呢基化。所以人们认为催化该修饰的酶(法呢基蛋白转移酶)的抑制剂为肿瘤的抗癌药。Ras 的突变致癌形式通常发现于许多人类癌症中，最突出的是发现于 50% 以上的结肠癌和胰腺癌中(Kohl 等, Science, 第 260 卷, 1934-1937, (1993))。除 ras 外的其它蛋白质在肿瘤发生中可能也发挥了一定作用，其生物活性可能也需要法呢基化。

20

国际专利公布号 WO 92/11034(公开于 1992 年 7 月 9 日)公开了通过联合给予抗肿瘤药和(特别是)下式增效剂从而提高肿瘤对抗肿瘤药敏感性(在肿瘤对抗肿瘤药有抗性的情况下)的方法：



A

其中虚线代表任选的双键，X'为氢或卤代，Y'为氢、取代的羧酸酯或取代的磺酰基。例如，其中Y'可以是COOR'，其中R'为C-1到C-6烷基或取代的烷基、苯基、取代的苯基、C-7到C-12芳烷基或取代的芳烷基、2-或3-或4-哌啶基或N-取代的哌啶基。其中Y'也可以为SO₂R'，其中R'为C-1到C-6烷基、苯基、取代的苯基、C-7到C-12芳烷基或取代的芳烷基。此类增效剂的实例包括11-(4-亚哌啶基)-5H-苯并[5,6]芳庚并[1,2-b]吡啶，如氟雷他定。抗肿瘤药的实例为：长春花生物碱、表鬼臼毒素、蒽环素(anthracycline)抗生素、放线菌素D、普卡霉素、嘌呤霉素、短杆菌肽D、紫杉醇、秋水仙素、细胞松弛素B、吐根碱、美登素和安吡啶。WO 92/11034集中于通过特异的作用机制即抑制多重抗药性来增效抗肿瘤药。

鉴于需要改进增生性疾病特别是癌症的治疗，新的治疗方法对于本领域而言将是一个受欢迎的贡献。本发明正是提供此类治疗方法。

发明概述

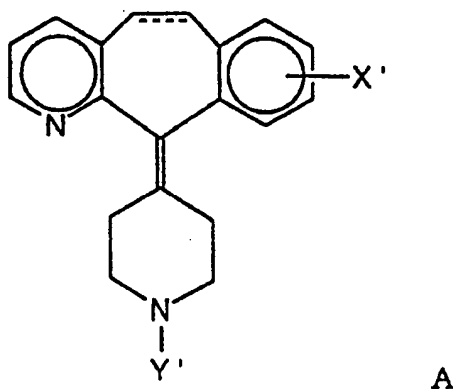
本发明提供治疗需要此治疗的患者(如哺乳动物，例如人类)的增生性疾病的方法，所述治疗方法包括同时或顺序给予有效量的(1)法呢基蛋白转移酶(FPT)抑制剂，和(2)抗肿瘤药和/或放疗。本发明的方法特别可用于治疗各种癌症，尤其是上皮癌如前列腺癌、肺癌、乳腺癌、结肠直肠癌和胰腺癌。在优选的实施方案中，将所述FPT抑制剂与下列抗肿瘤药之一联合：吉西他滨、紫杉醇(Taxol®)、5-氟尿嘧啶(5-

FU)、环磷酰胺(Cytoxan®)、替莫唑胺或长春新碱。

例如在优选的实施方案中,本发明提供治疗癌症的方法,该方法包括同时或顺序给予有效量的(1)法呢基蛋白转移酶(FPT)抑制剂和(2)吉西他滨。在特别优选的实施方案中,所治疗的癌症为胰腺癌。

5 在另一个优选的实施方案中,本发明提供治疗癌症的方法,该方法包括同时或顺序给予有效量的(1)法呢基蛋白转移酶(FPT)抑制剂和(2)作用于微管的药物(如紫杉醇)。

参见国际专利公开 WO 92/11034,本发明说明书包括提供治疗增生性疾病的方法,所述治疗包括同时或顺序给予有效量的(1)FPT 抑制剂和(2)抗肿瘤药和/或放疗;前提为当 FPT 抑制剂为下式的化合物时:



其中

虚线代表任选的双键;

X'代表氢或卤代; 和

15 Y'代表氢、-COOR', 其中 R'为 C₁-C₁₂ 烷基或取代的烷基、苯基、取代的苯基、C₇-C₁₂ 芳烷基或取代的芳烷基、2-、3-或 4-哌啶基或 N-取代的哌啶基, 其中在所述取代的 C₁-C₁₂ 烷基中的取代基选自氨基和取代的氨基, 在所述取代的氨基中的取代基选自 C₁-C₆ 烷基, 在所述取代的苯基和在所述取代的 C₇-C₁₂ 芳烷基的取代的芳基部分的取代基
20 选自 C₁-C₆ 烷基和卤代, 在所述 N-取代的哌啶基中的取代基为 C₁-C₄ 烷基, 或者为-SO₂R', 其中 R'为 C₁-C₁₂ 烷基、苯基、取代的苯基、C₇-C₁₂ 芳烷基或取代的芳烷基, 其中在所述取代的苯基和在所述 C₇-C₁₂ 芳烷

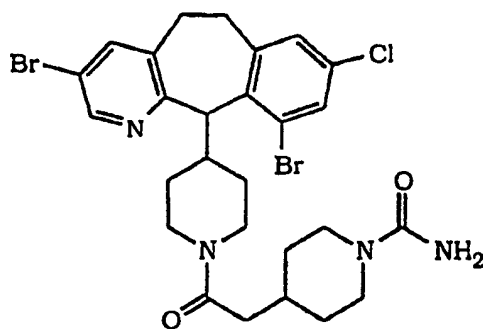
基的取代的芳基部分的取代基的选自 C_1 - C_6 烷基和卤代；

那么所述抗肿瘤药物不能选自长春花生物碱、表鬼臼毒素、蒽环素抗生素、放线菌素 D、普卡霉素、嘌呤霉素、短杆菌肽 D、紫杉醇、秋水仙素、细胞松弛素 B、吐根碱、美登素或安吡啶。

5

附图简介

图 1 - 38 的 FPT 抑制化合物(有时称为“化合物 X”)如下：



(+)-对映体

10 图 1 - 15 说明三个观察到明显的协同作用的实例。同样的结果在 DLD-1 结肠、HTB 177 肺、PA-1 卵巢、LNCaP 前列腺、AsPC-1 胰腺和 PANC-1 胰腺模型中观察到(数据未示出)。在一种细胞系 MDA-MB-231 中观察到明显的拮抗作用(图 16 - 20)。在 MDA-MB-468 中观察到混合结果(图 21 - 35)。

15 更具体地讲，图 1 显示体外用 FPT 抑制化合物和紫杉醇处理的 MiaPaCa2 胰腺瘤细胞的等效线图解法(isobologram)。x 轴表示以 ng/ml 表示的紫杉醇的量，y 轴表示以 μ M 为单位的化合物 X 的量。当实验曲线在斜直线以下(如此图情况)，那么表示协同作用(参见如 O'Connell, M.A.和 Wolfinger, R.D., J. Computational and Graphical
20 Statistics 6: 224-241, 1997, 以及 Berenbaum, M. C., Pharmacol. Rev. 41: 93-141, 1989)。

图 2 表示 3 维细胞增殖图，由此得到图 1。

图 3 表示在对紫杉醇(剂量沿 x 轴以 ng/ml 表示)和化合物 X(剂量

以 μM 为单位表示于曲线右侧的单位格中)的药物相互作用进行统计分析前作出的 MiaPaCa2 细胞的剂量反应曲线。y 轴表示细胞存活百分比。

5 图 4 表示在对化合物 X(剂量沿 x-轴以 μM 为单位表示)进行统计分析前作出的 MiaPaCa2 细胞的剂量反应曲线, y 轴表示细胞存活百分比。

图 5 表示在对紫杉醇 (剂量沿 x 轴以 ng/ml 表示)进行统计分析前作出的 MiaPaCa2 细胞的剂量反应曲线, y 轴表示细胞存活百分比。

10 图 6 表示用 FPT 抑制化合物和紫杉醇体外处理 DU-145 前列腺肿瘤细胞的等效线图解法。x 轴表示以 ng/ml 表示的紫杉醇的量。y 轴表示以 μM 为单位表示的化合物 X 的量。

图 7 表示 3 - 维图, 由其得出图 6 。

15 图 8 表示在对紫杉醇 (剂量沿 x 轴以 ng/ml 表示)和化合物 X(剂量以 μM 为单位表示于曲线右侧的单位格中)的药物相互作用进行统计分析前作出的 DU-145 细胞的剂量反应曲线。y 轴表示细胞存活百分比。

图 9 表示在对化合物 X(剂量以 μM 为单位沿 x-轴表示)进行统计分析前作出的 DU-145 细胞的剂量反应曲线, y 轴表示细胞存活百分比。

20 图 10 表示在对紫杉醇 (剂量沿 x 轴以 ng/ml 表示)进行统计分析前作出的 DU-145 细胞的剂量反应曲线, y 轴表示细胞存活百分比。

图 11 表示用 FPT 抑制化合物和紫杉醇体外处理 MidT#2-1 小鼠乳腺癌肿瘤细胞的等效线图解法。x 轴表示以 ng/ml 表示的紫杉醇的量。y 轴表示以 μM 为单位表示的化合物 X 的量。

25 图 12 表示细胞增殖 3 - 维图, 由其得出图 11 。

图 13 表示在对紫杉醇 (剂量沿 x 轴以 ng/ml 表示)和化合物 X(剂量以 μM 为单位表示于曲线右侧的单位格中)的药物相互作用进行统计分析前作出的 MidT#2-1 细胞的剂量反应曲线。y 轴表示细胞存活百

分比。

图 14 表示在对化合物 X(剂量以 μM 为单位沿 x-轴表示)进行统计分析前作出的 MidT#2-1 细胞的剂量反应曲线, y 轴表示细胞存活百分比。

5 图 15 表示在对紫杉醇 (剂量沿 x 轴以 ng/ml 表示)进行统计分析前作出的 MidT#2-1 细胞的剂量反应曲线, y 轴表示细胞存活百分比。

图 16 表示用 FPT 抑制化合物和紫杉醇体外处理 MDA-MB-231 乳腺癌肿瘤细胞的等效线图解法。x 轴表示以 ng/ml 表示的紫杉醇的量。y 轴表示以 μM 为单位表示的化合物 X 的量。

图 17 表示细胞增殖 3 - 维图, 由其得出图 16。

图 18 表示在对紫杉醇 (剂量沿 x 轴以 ng/ml 表示)和化合物 X(剂量以 μM 为单位表示于曲线右侧的单位格中)的药物相互作用进行统计分析前作出的 MDA-MB-231 细胞的剂量反应曲线。y 轴表示细胞存活百分比。

图 19 表示在对化合物 X(剂量以 μM 为单位沿 x-轴表示)进行统计分析前作出的 MDA-MB-231 细胞的剂量反应曲线, y 轴表示细胞存活百分比。

图 20 表示在对紫杉醇 (剂量沿 x 轴以 ng/ml 表示)进行统计分析前作出的 MDA-MB-231 细胞的剂量反应曲线, y 轴表示细胞存活百分比。

图 21 表示用 FPT 抑制化合物和紫杉醇体外处理 MDA-MB-468 乳腺癌肿瘤细胞的 Study#1 的等效线图解法。(在此的实施例 E)。x 轴表示以 ng/ml 表示的紫杉醇的量。y 轴表示以 μM 为单位表示的化合物 X 的量。

图 22 表示细胞增殖 3 - 维图, 由其得出图 21。

图 23 表示在对紫杉醇 (剂量沿 x 轴以 ng/ml 表示)和化合物 X(剂量以 μM 为单位表示于曲线右侧的单位格中)的药物相互作用进行统计

分析前作出的MDA-MB-468细胞的剂量反应曲线。y轴表示细胞存活百分比。

5 图 24 表示在对紫杉醇 (剂量沿 x 轴以 ng/ml 表示) 进行统计分析前作出的MDA-MB-468细胞的剂量反应曲线, y轴表示细胞存活百分比。

图 25 表示在对化合物 X(剂量以 μM 为单位沿 x-轴表示) 进行统计分析前作出的MDA-MB-468细胞的剂量反应曲线, y轴表示细胞存活百分比。

10 图 26 表示用 FPT 抑制化合物和紫杉醇体外处理 MDA-MB-468 乳腺癌肿瘤细胞的 Study#2 的等效线图解法。(在此的实施例 F)。x 轴表示以 ng/ml 表示的紫杉醇的量。y 轴表示以 μM 为单位表示的化合物 X 的量。

图 27 表示细胞增殖 3 - 维图, 由其得出图 26。

15 图 28 表示在对紫杉醇 (剂量沿 x 轴以 ng/ml 表示) 和化合物 X(剂量以 μM 为单位表示于曲线右侧的单位格中) 的药物相互作用进行统计分析前作出的MDA-MB-468细胞的剂量反应曲线。y轴表示细胞存活百分比。

20 图 29 表示在对化合物 X(剂量以 μM 为单位沿 x-轴表示) 进行统计分析前作出的MDA-MB-468细胞的剂量反应曲线, y轴表示细胞存活百分比。

图 30 表示在对紫杉醇 (剂量沿 x 轴以 ng/ml 表示) 进行统计分析前作出的MDA-MB-468细胞的剂量反应曲线, y轴表示细胞存活百分比。

25 图 31 表示用 FPT 抑制化合物和紫杉醇体外处理 MDA-MB-468 乳腺癌肿瘤细胞的 Study#3 的等效线图解法。(在此的实施例 G)。x 轴表示以 ng/ml 表示的紫杉醇的量。y 轴表示以 μM 为单位表示的化合物 X 的量。

图 32 表示细胞增殖 3 - 维图, 由其得出图 31。

图 33 表示在对紫杉醇 (剂量沿 x 轴以 ng/ml 表示)和化合物 X(剂量以 μM 为单位表示于曲线右侧的单位格中)的药物相互作用进行统计分析前作出的MDA-MB-468细胞的剂量反应曲线。y轴表示细胞存活百分比。

5 图 34 表示在对化合物 X(剂量以 μM 为单位沿 x-轴表示)进行统计分析前作出的MDA-MB-468细胞的剂量反应曲线, y轴表示细胞存活百分比。

图 35 表示在对紫杉醇 (剂量沿 x 轴以 ng/ml 表示)进行统计分析前作出的MDA-MB-468细胞的剂量反应曲线, y轴表示细胞存活百分比。

10 图 36 图释表 2 中提供的数据, 该表将在该说明书的后面部分给出。Y 轴(竖轴, 数值 1 - 1500)表示 25 天时以立方毫米(mm^3)为单位的肿瘤体积。X 轴(水平轴, 数值 1 - 8)表示给予的物质。数值 1 - 8 表示: 1 为溶媒; 2 为 FPT 抑制化合物(在表 2 中确定为“化合物 X”); 15 3 为 Cytosan; 4 为 5-FU; 5 为长春新碱; 6 为 FPT 抑制化合物加上 Cytosan; 7 为 FPT 抑制化合物加上 5-FU; 和 8 为 FPT 抑制化合物加上长春新碱。图 36 表示其中将 HTB177 细胞在第 0 天皮下植入裸鼠的试验。将 FPT 抑制化合物在 1 - 26 天中每天四次, 以 40mpk 经口给药, 结果抑制 68%肿瘤生长。在第 13 天腹腔内给予化疗药。当单独使用时, 细胞毒药物 Cytosan(环磷酰胺) (200mpk)、5-氟尿嘧啶(5-FU) (50mpk)和长春新碱(1mpk)分别产生 9%、28%和 7%的抑制。而当将 FPT 抑制化合物 X(40mpk)与细胞毒药物联合使用时, 与 Cytosan、5-FU 和长春新碱联合对肿瘤生长的抑制分别为 81%、80%和 80%。这些结果表明与用单一药物治疗相比, 当将 FPT 化合物与细胞毒化疗药物联合时可以观察到效能提高。当将 FPT 化合物以每天两次给药时也观察到类似的结果。与每一单独药物的治疗相比, 图 36 中条 6、7 25 和 8 代表的数据的 P 值 <0.05 。

图 37 图释肿瘤消退的数据。Y 轴(竖轴, 数值 0 - 2000)表示以

立方毫米(mm^3)表示的肿瘤体积。X轴(水平轴, 数值1 - 7)表示给予的物质。数值1 - 7表示: 1为20% HPBCD (溶媒); 2为FPT抑制化合物X, 剂量为2.5mpk; 3为FPT抑制化合物X, 剂量为10mpk; 4为FPT抑制化合物X, 剂量为20mpk; 5为FPT抑制化合物X, 剂量为30mpk; 6为FPT抑制化合物(剂量为10mpk)和Cytosan(剂量为200mpk); 和7为Cytosan, 剂量为200mpk。图中具体的条代表的天数(0、7、14、21或28)用图37右上部分的图注中给出的一种图案表示。图37的数据通过评价FPT抑制化合物在转基因小鼠模型中的抑制作用获得, 在所述小鼠模型中由乳清酸性启动子表达激活的H-Ras 癌基因(Nielsen 等., Evaluation of the *wap-ras* Transgenic Mouse as a Model System for Testing Anticancer Drugs. Cancer Research 52, 3733-3738, 1992年7月1日)。由于Y染色体上携带所述转基因, 所以雄性转基因小鼠于约1.5-2月龄时可重现性地发生肿瘤(乳腺和唾液腺)。以治疗方式进行该模型, 其中在小鼠发生可触及的肿瘤时开始治疗 (指开始给药时平均肿瘤大小为 200mm^3)。用2.5、10、20或30mpk的FPT抑制化合物每日经口给予小鼠四次, 连续4周。部分小鼠也用200mpk的Cytosa(环磷酰胺)腹膜内注射治疗, 每周一次。各治疗组的生长曲线在图37中用条形图表示。在溶媒处理的对照组中, 肿瘤在整个试验过程中生长至研究结束时的体积 $> 1500\text{mm}^3$ 。单独使用Cytosan几乎完全抑制肿瘤生长, 但是无显著肿瘤消退。20和30mpk剂量的FPT抑制化合物可产生明显的肿瘤消退。2.5或10mpk剂量的FPT抑制化合物可以减慢肿瘤生长的速率, 但是不能使肿瘤消退。令人吃惊的是, 尽管单独的Cytosan或10mpk剂量的FPT抑制化合物不产生肿瘤消退作用, 但是这些治疗的联合却产生明显的肿瘤消退。这一现象表明当与标准的化疗药物如Cytosan联合使用时, 较低剂量的FPT抑制化合物也可以获得较大的肿瘤治疗反应。

图38所示为用化合物X和紫杉醇联合治疗(在Wap-ras转基因模型中)的平均肿瘤体积(沿y轴以 mm^3 表示)随时间变化的数据。白方框

曲线表示单独的紫杉醇 (5mpk), 白圆圈表示单独的化合物 X(20mpk), 网状方框表示紫杉醇 (5mpk)加上化合物 X (20mpk), 黑方框表示不含药物的溶媒。

5

本发明的详述

本发明提供通过将(1)抑制 FPT(使用本文所述的 FPT 抑制剂)的方法与(2)治疗癌症(用化疗药物和/或放疗)的方法联合治疗增生性疾病特别是癌症的方法。

10 所述 FPT 抑制剂为这样的化合物, 它们可以(i)有效地抑制 FPT(但优选体外不抑制香叶基香叶基蛋白转移酶 I); (ii)阻断由为法呢基受体的转化 H-ras 形式诱导的表型改变(优选不被基因工程构建的香叶基香叶基受体的转化 H-ras 形式诱导); (iii)阻断 ras 的细胞内法呢基化; 并(iv)阻断异常细胞生长。

15 根据本发明治疗增生性疾病的方法包括通过同时或顺序给予需要此治疗的患者(如哺乳动物, 例如人类)有效量的 FPT 抑制剂和有效量的化疗药物和/或放疗来治疗(抑制)细胞(包括转化的细胞)异常生长的方法。细胞异常生长指细胞不依赖于正常的调节机制的生长(如丧失接触抑制), 包括如下的异常生长: (1)表达激活的 ras 癌基因的肿瘤细胞(肿瘤); (2)其中由于另一个基因的致癌突变而激活 ras 蛋白的肿瘤细胞; 和(3)其它增生性疾病的良性和恶性细胞。

20 在优选的实施方案中, 本发明的方法包括通过同时或顺序给予需要此治疗的患者(如哺乳动物, 例如人类)(1)有效量的 FPT 抑制剂和(2)有效量的抗肿瘤剂和/或放疗来治疗或抑制肿瘤生长的方法。可以治疗的肿瘤的实例包括(但不限于)上皮癌如前列腺癌、肺癌(如肺腺癌)、胰腺癌(如胰腺癌, 例如外分泌性胰腺癌)、乳腺癌、结肠癌(如结肠直肠癌, 例如结肠腺癌和结肠腺瘤)、卵巢癌和膀胱癌。可以治疗的其它癌症包括黑素瘤、神经胶质瘤、髓细胞性白血病(如急性骨髓性粒细胞性白血病)、肉瘤、甲状腺滤泡癌和骨髓异常增生综合征。

根据本发明，治疗增生性疾病的方法还包括治疗(抑制)良性和恶性增生性疾病的方法，在这些疾病中 ras 蛋白由于其它基因致癌性突变而被异常激活，即所述 ras 基因本身不被突变激活为致癌形式。该方法包括同时或顺序给予需要此治疗的患者(如哺乳动物，例如人类)有效量的 FPT 抑制剂和有效量的抗肿瘤剂(和/或放疗)。可以治疗的此类增生性疾病的实例包括：良性增生性疾病神经纤维瘤病，或其中由于突变或酪氨酸激酶癌基因过度表达(如 neu、src、abl、lck、lyn、fyn)而激活了 ras 的肿瘤。

除特别指明外，本文所用的下列术语具有下列意义：

抗肿瘤剂：有效对抗癌症的化疗药物；

同时：(1)在相同的时间，或者(2)在共同治疗进程的不同时间；和

顺序：(1)给予所述方法的一种组分((a) FPT 抑制剂，或(b)抗肿瘤剂和/或放疗)，接着给予另一种组分；给予一种组分后，第二种组分可以在第一种组分给予后立即给予，或者在给予第一种组分有效时间段后给予第二种组分；有效时间段为给予第一种组分至达到最大效能的时间。

化疗药物

可以用作化疗药物 (抗肿瘤剂)的各类化合物包括：烷化剂、抗代谢剂、天然产物及它们的衍生物、激素和类固醇(包括合成的类似物)以及合成药。这些类别的化合物的实例在下面给出。

烷化剂(包括氮芥、氮丙啶衍生物、烷基磺酸酯、亚硝基脲和三氮烯)：尿嘧啶氮芥、氮芥、环磷酰胺(Cytosan®)、异环磷酰胺、抗瘤氨酸、苯丁酸氮芥、哌泊溴烷、曲他胺、塞替哌(triethylenethiophosphoramine)、白消安、卡氮芥、环己亚硝脲、链脲霉素、达卡巴嗪和替莫唑胺。

抗代谢剂(包括叶酸拮抗剂、嘧啶类似物、嘌呤类似物和腺苷脱氨酶抑制剂)：甲氧蝶呤、5-氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷、6-巯基嘌呤、

6-硫代鸟嘌呤、磷酸氟达拉滨、喷司他丁和吉西他滨。

天然产物及其衍生物(包括长春花生物碱、抗肿瘤抗生素、酶、淋巴因子和表鬼臼毒素): 长春碱、长春新碱、长春地辛、博来霉素、更生霉素、柔红霉素、阿霉素、表阿霉素、去甲氧柔红霉素、紫杉醇(紫杉醇 Taxol[®]由商业获得, 在下面“作用于微管的药物”中更详细描述)、光辉霉素、去氧肋间型霉素、丝裂霉素-C、L-天冬酰胺酶、干扰素(特别是 IFN- α)、依托泊苷和替尼泊苷。

激素和类固醇(包括合成的类似物): 17 α -炔雌醇、己烯雌酚、睾九酮、泼尼松、氟甲睾酮、丙酸 α -甲氢睾九酮、睾内酯、去氢甲孕酮、他莫昔酚、甲基强的松龙、甲基睾九素、强的松龙、去炎松、氟烯雌酚、羟基黄体酮、氨基导眠能、雌氮芥、醋酸甲羟孕酮、亮丙瑞林、氟利坦、托瑞米芬、性瑞林。

合成药(包括无机络合物如铂配位络合物): 顺铂、卡铂、羟基脲、安吡啶、甲基苄胍、邻对滴滴滴、米托蒽醌、左旋咪唑、Navelbene、CPT-11、Anastrozole、来曲唑、Capecitabine、Reloxafine、Droloxafine 和六甲密胺。

安全有效地给予大部分这些化疗药的方法是本领域技术人员已知的。此外, 它们的给药方法在标准的文献中也有描述。例如, 许多化疗药的给药方法在“Physicians' Desk Reference” (PDR)如 1996 版 (Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, USA)中描述, 在此引入其公开内容作参考。

作用于微管的药物

如上所述, 本发明也提供通过使细胞与 FPT 抑制剂和作用于微管的药物(如紫杉醇、紫杉醇衍生物或紫杉醇样化合物)相接触来处理患病细胞的方法。本文所用的作用于微管的药物为通过影响微管形成和/或作用从而干扰细胞有丝分裂(即具有抗有丝分裂作用)的化合物。此类药物可以为如微管稳定剂或破坏微管形成的药物。

用于本发明的作用于微管的药物是本领域技术人员熟知的, 包括(但不限于)allicolchicine (NSC 406042)、Halichondrin B (NSC

609395)、秋水仙碱(NSC 757)、秋水仙碱衍生物(如 NSC 33410)、
dolastatin 10 (NSC 376128)、美登素(NSC 153858)、rhizoxin (NSC
332598)、紫杉醇 (Taxol[®], NSC 125973)、Taxol[®]衍生物(如衍生物, 如
NSC 608832)、硫代秋水仙碱(NSC 361792)、三苯甲基半胱氨酸(NSC
5 83265)、硫酸长春碱(NSC 49842)、硫酸长春新碱(NSC 67574)、
epothilone A、epothilone 和 discodermolide(见 Service, (1996) *Science*,
274:2009)、雌二醇氮芥、诺考达唑、MAP4 等。

此类药物的实例也描述于科学和专利文献中, 参见如 Bulinski
(1997) *J. Cell. Sci.* 110:3055-3064; Panda (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci.*
10 USA 94:10560-10564; Muhlradt (1997) *Cancer Res.* 57:3344-3346;
Nicolaou (1997) *Nature* 387:268-272; Vasquez (1997) *Mol. Biol. Cell.*
8:973-985; Panda (1996) *J. Biol. Chem.* 271:29807-29812。

特别优选的药物为具有紫杉醇样活性的化合物。这些化合物包括
(但不限于)紫杉醇和紫杉醇衍生物(紫杉醇样化合物)以及类似物。紫杉
15 醇及其衍生物可得自商业。此外, 制备紫杉醇和紫杉醇衍生物以及类
似物的方法是本领域技术人员熟知的(参见例如美国专利号
5,569,729、5,565,478、5,530,020、5,527,924、5,508,447、
5,489,589、5,488,116、5,484,809、5,478,854、5,478,736、
5,475,120、5,468,769、5,461,169、5,440,057、5,422,364、
20 5,411,984、5,405,972 和 5,296,506)。

更具体地讲, 在此所用的术语“紫杉醇”指可以 Taxol[®] (NSC 编
号: 125973)得自商业的药物。Taxol[®]可通过增加微管蛋白部分聚合
为稳定的微管束, 所述稳定微管束不能重排为有丝分裂的正常结构从
而抑制真核细胞的复制。在众多的商业可得的化疗药物中, 紫杉醇由
25 于其临床试验中的对药物难治性肿瘤, 包括卵巢和乳腺癌疗效而引起
注意(Hawkins (1992) *Oncology*. 6:17-23, Horwitz (1992) *Trends*
Pharmacol. Sci. 13:134-146, Rowinsky (1990) *J. Natl. Canc. Inst.*
82:1247-1259)。

另外的作用于微管的药物可以用本领域已知的多种此类方法之一进行评价,如测定紫杉醇类似物的微管蛋白聚合活性的半自动测定和测定这些化合物阻断细胞有丝分裂的潜力细胞的测定(见 Lopes (1997) *Cancer Chemother. Pharmacol.* 41: 37-47)。

5 一般而言,可以通过使细胞与化合物接触并检测细胞周期是否被破坏(具体而言通过抑制有丝分裂)来测定受试化合物的活性。此类抑制也可以通过破坏有丝分裂器介导,如破坏正常的纺锤体的形成。有丝分裂被阻断的细胞可以通过形态学的改变(如微管致密、染色体数目增加等)进行特征鉴定。

10 在优选的实施方案中,体外对可能具有微管蛋白聚合活性的化合物进行筛选。在优选的实施方案中,用培养的 WR21 细胞(得自 69 - 2 wap-ras 小鼠系)通过化合物对增殖的抑制和/或细胞形态学改变尤其是微管致密,对它们进行筛选。然后用携带 WR21 肿瘤细胞的裸鼠体内进行阳性受试化合物的筛选。该筛选方法的详细方法由 Porter (1995) 15 述于 *Lab. Anim. Sci.* 45 (2):145-150 中。

筛选化合物的所需活性的其它方法是本领域技术人员熟知的。此类测定方法一般包括抑制微管组装和/或解组装的方法。微管组装测定述于如 Gaskin 等(1974)的 *J. Molec. Biol.* 89:737-758 中。美国专利第 5,569,720 号也提供了体外和体内测定具有紫杉醇样活性的方法。

20 安全有效地给予上述的作用于微管的药物的方法是本领域技术人员已知的。此外,它们的给药方法在标准的文献中也有描述。例如,许多化疗药的给药方法在“Physicians' Desk Reference”(PDR)如 1996 版(Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, USA) 中描述,在此引入其公开内容作参考。

25

FPT 抑制剂

可以用作 FPT 抑制剂的各类化合物包括:寡肽、肽模拟化合物、法呢基化肽模拟化合物、稠环三环苯并芳庚并吡啶、羰基哌嗪基化合

物、羰基哌啶基化合物、法呢基衍生物和天然产物以及衍生物。

部分所述化合物为基于式 Cys-Xaa1-Xaa2-Xaa3 的寡肽特别是四肽或其衍生物，在上式中 Xaa3 代表丝氨酸、甲硫氨酸或谷氨酰胺残基，Xaa1 和 Xaa2 可以代表多种氨基酸残基，但是特别是代表那些具有脂族侧链的氨基酸残基。它们的衍生物可以或者不可以具有三个肽键；因此发现将肽键即 CO-NH 还原为仲胺基团或者用碳原子取代肽链中的氮原子(前提为主要保存了如分子的一般形状和末端的分离等因素)得到通常比寡肽更稳定的化合物，并且如果有活性的话则具有更长久的活性。此类化合物在此称为肽模拟化合物。

为 FPT 抑制剂的化合物的实例和涉及这些化合物的文献在下面给出。

寡肽(大部分为四肽，但也有五肽)包括式 Cys-Xaa1-Xaa2-Xaa3: EPA 461,489; EPA 520,823; EPA 528,486 和 WO 95/11917。

肽-模拟化合物 - 特别是 Cys-Xaa-Xaa-Xaa-模拟物: EPA 535,730、EPA 535,731、EP 618,221、WO 94/09766、WO 94/10138、WO 94/07966、US 5,236,773、US 5,340,828、US 5,240,245、WO 95/20396、US 5,439,918 和 WO 95/20396。

法呢基化肽模拟化合物 - 特别是法呢基化 Cys-Xaa-Xaa-Xaa-模拟物: GB-A 2,276,618。

其它的肽 - 模拟化合物: US 5,352,705、WO 94/00419、WO 95/00497、WO 95/09000、WO 95/09001、WO 95/12612、WO 95/25086、EPA 675,112 和 FR-A 2,718,149。

关于作为 FPT 抑制剂的肽 - 模拟化合物的使用，应该注意基于具体的肽模拟 FTI 化合物与数种不同的化疗药物(如紫杉醇、阿霉素、顺铂和长春碱)联合在乳腺癌细胞系 MDA-MB-468 和 MCF-7 中获得的数
据由 Moasser, MM 等在 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:1369-1374 (1998) 中给出(也参见 Kohl 等在 Nature Medicine 1:792 (1995) 中关于作为肽模拟化合物的标题化合物的鉴定)。

稠环三环苯并芳庚并吡啶类：WO 95/10514、WO 95/10515、
WO 95/10516、WO 96/30363、WO 96/30018、WO 96/30017、WO
96/30362、WO 96/31111、WO 96/31478、WO 96/31477、WO
96/31505、WO 96/23478、国际专利申请号 PCT/US97/17314 (WO
5 98/15556)、国际专利申请号 PCT/US97/15899 (WO 98/11092)、国际专
利申请号 PCT/US97/15900 (WO 98/11096)、国际专利申请号
PCT/US97/15801 (WO 98/11106)、国际专利申请号 PCT/US97/15902
(WO 98/11097)、国际专利申请号 PCT/US97/15903 (WO 98/11098)、国
际专利申请号 PCT/US97/15904、国际专利申请号 PCT/US97/15905
10 (WO 98/11099)、国际专利申请号 PCT/US97/15906 (WO 98/11100)、国
际专利申请号 PCT/US97/15907 (WO 98/11093)、国际专利申请号
PCT/US97/19976 (WO 98/11091)、U.S.申请系列号 08/877049、U.S.
申请系列号 08/877049、U.S.申请系列号 08/877366、U.S.申请系列
号 08/877399、U.S.申请系列号 08/877336、U.S.申请系列号
15 08/877269、U.S.申请系列号 08/877050、U.S.申请系列号
08/877052、U.S.申请系列号 08/877051、U.S.申请系列号
08/877498、U.S.申请系列号 08/877057、U.S.申请系列号
08/877739、U.S.申请系列号 08/877677、U.S.申请系列号
08/877741、U.S.申请系列号 08/877743、U.S.申请系列号
20 08/877457、U.S.申请系列号 08/877673 和 U.S.申请系列号
08/876507。

法呢基衍生物：EPA 534,546、WO 94/19357、WO 95/08546、
EPA 537,007 和 WO 95/13059。

天然产物及衍生物：WO 94/18157、US 5,430,055、GB-A
25 2,261,373、GB-A 2,261,374、GB-A 2,261,375、US 5,420,334、US
5,436,263。

其它的化合物：WO 94/26723、WO 95/08542、US 5,420,157、
WO 95/21815、WO 96/31501、WO 97/16443、WO 97/21701、U.S.

5,578,629、U.S. 5,627,202、WO 96/39137、WO 97/18813、WO 97/27752、WO 97/27852、WO 97/27853、WO 97/27854、WO 97/36587、WO 97/36901、WO 97/36900、WO 97/36898、WO 97/36897、WO 97/36896、WO 97/36892、WO 97/36891、WO 97/36890、WO 97/36889、WO 97/36888、WO 97/36886、WO 97/36881、WO 97/36879、WO 97/36877、WO 97/36876、WO 97/36875、WO 97/36605、WO 97/36593、WO 97/36592、WO 97/36591、WO 97/36585、WO 97/36584 和 WO 97/36583。

编码 FPT 的 α -和 β -单元的质粒和其测定方法：WO 94/10184。

所有涉及 FPT 抑制剂化合物的前述文献均引入作参考。

多种此类化合物的综述由 Graham 在 *Exp. Opin. Ther. Patents* (1995) 5(12): 1269-1285 中给出。

可以理解专利说明书中化学式的范围不足以将其中所有的化合物均归类于上面的一个标题下。例如，法呢基衍生物中的单萜基链可以由如许多亚甲基或甚至另一个异戊二烯残基延长。

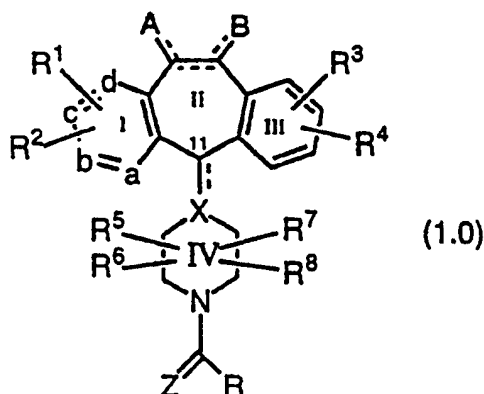
式 Cys-Xaa1-Xaa2-Xaa3 中的四肽具有氨基端半胱氨酸残基。此类型的四肽形成了 ras 的羧基端。此类四肽能够与 FPT 结合并与 ras 竞争。被烃基如亚甲基取代并归类为上述肽模拟化合物的类似结构但具有至少一个羰基的四肽化合物也能够与 FPT 结合并与 ras 竞争，但是它们通常对在体内进行的酶降解更具有抗性。

FPT 抑制剂-范例性化合物

下列文献中公开可以用于本发明中的 FPT 抑制剂化合物。下列文献也公开用在所述文献中公开的化合物抑制细胞(如肿瘤细胞)异常生长的方法。对于具体的文献而言其中所定义的基团和结构式符号仅适用于在该文献中描述的化合物。

公开于 1995 年 4 月 20 日的 WO 95/10516 和公开于 1996 年 10 月 3 日的 WO 96/30363 公开了式 1.0 的化合物或其药学上可接受的盐

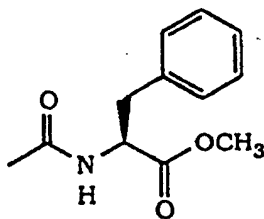
或溶剂化物：



其中 a、b、c 和 d 之一代表 N 或 NR⁹ (其中 R⁹ 为 O⁻、-CH₃ 或-(CH₂)_nCO₂H (其中 n 为 1-3)), 其余的 a、b、c 和 d 基团代表 CR¹ 或 CR² ; 或者

a、b、c 和 d 中每一个独立选自 CR¹ 和 CR² ;

每一个 R¹ 和每一个 R² 独立选自 H、卤代、-CF₃、-OR¹⁰、-COR¹⁰、-SR¹⁰、-S(O)_tR¹¹ (其中 t 为 0、1 或 2)、-SCN、-N(R¹⁰)₂、-NO₂、-OC(O)R¹⁰、-CO₂R¹⁰、-OCO₂R¹¹、-CN、-NHC(O)R¹⁰、-NH₂SO₂R¹⁰、-CONHR¹⁰、-CONHCH₂CH₂OH、-NR¹⁰COOR¹¹、-SR¹¹C(O)OR¹¹、



-SR¹¹N(R⁷⁵)₂ (其中每一个 R⁷⁵ 独立选自 H 和 -C(O)OR¹¹)、苯并三唑-1-基氧基、四唑-5-基硫代、取代的四唑-5-基硫代、炔基、链烯基和烷基, 所述烷基或链烯基任选由卤代、-OR¹⁰ 或 -CO₂R¹⁰ 所取代;

R³ 和 R⁴ 相同或不同, 每一个独立代表 H 或 R¹ 和 R² 取代基的任何一个, 或者 R³ 和 R⁴ 一起代表与苯环稠合的饱和或不饱和的 C₅-C₇ 环;

R⁵、R⁶、R⁷ 和 R⁸ 中的每一个独立代表 H、-CF₃、-COR¹⁰、烷基或芳基, 所述烷基或芳基任选由 -OR¹⁰、-SR¹⁰、-S(O)_tR¹¹、-

NR¹⁰COOR¹¹、-N(R¹⁰)₂、-NO₂、-COR¹⁰、-OCOR¹⁰、-OCO₂R¹¹、-CO₂R¹⁰或-OPO₃R¹⁰所取代,或者R⁵、R⁶、R⁷和R⁸其中之一可以与如下述所定义的R⁴⁰一起代表可以由低级烷基、低级烷氧基、-CF₃或芳基所取代的-(CH₂)_r,其中r为1-4,或者R⁵与R⁶一起代表=O或=S和/或R⁷与R⁸一起代表=O或=S;

R¹⁰代表H、烷基、芳基或芳烷基;

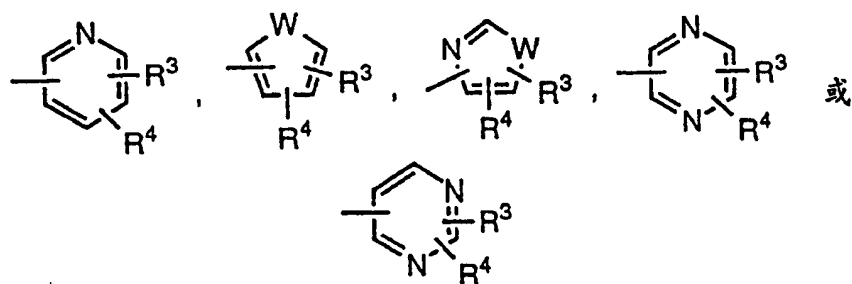
R¹¹代表烷基或芳基;

X代表N、CH、或C,该C可以含有一个任选的双键(由虚线所代表)连接碳原子11;

在碳原子5和6之间的虚线代表任选的双键,所以当双键存在时,A和B独立代表-R¹⁰、卤代、-OR¹¹、-OCO₂R¹¹或-OC(O)R¹⁰,当在碳原子5和6之间无双键存在时,A和B中的每一个独立代表H₂、-(OR¹¹)₂、(H和卤代)、二卤代、(烷基和H)、(烷基)₂、(H和OC(O)R¹⁰)、(H和-OR¹⁰)、=O、(芳基和H)、=NOR¹⁰或-O-(CH₂)_p-O-,其中p为2、3或4;

R代表下述定义的R⁴⁰、R⁴²、R⁴⁴或R⁵⁴;

R⁴⁰代表H、芳基、烷基、环烷基、链烯基、炔基或-D,其中-D代表:

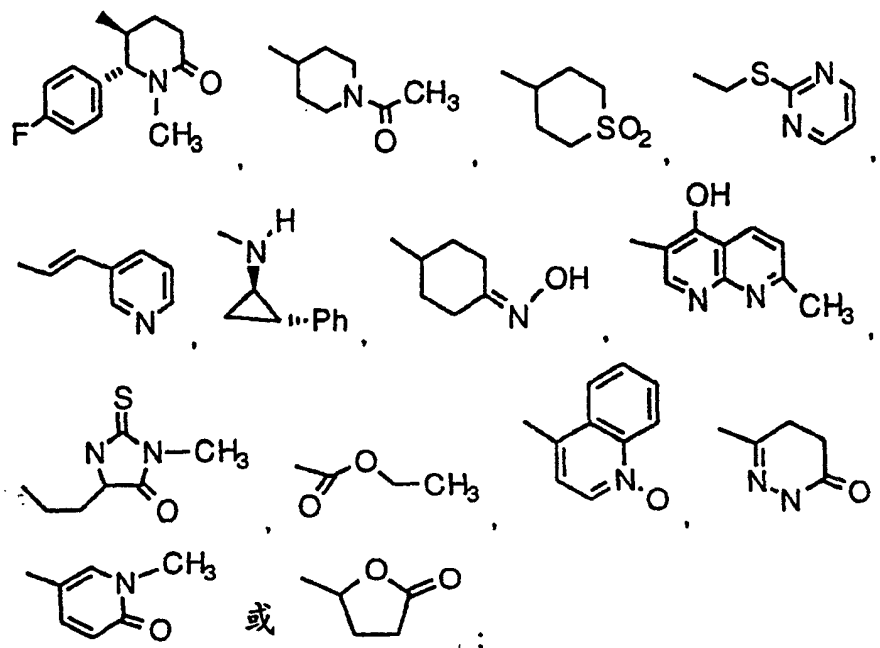


其中R³和R⁴如前述定义,W为O、S或NR¹⁰(其中R¹⁰如上述定义);所述R⁴⁰环烷基、链烯基和炔基任选由选自下列的1-3个基团所取代:卤代、-CON(R¹⁰)₂、芳基、-CO₂R¹⁰、-OR¹²、-SR¹²、-N(R¹⁰)₂、-N(R¹⁰)CO₂R¹¹、-COR¹²、-NO₂或D,其中-D、R¹⁰和R¹¹如上述定义,R¹²代表R¹⁰、-(CH₂)_mOR¹⁰或-(CH₂)_qCO₂R¹⁰,其中R¹⁰如前述定义,m

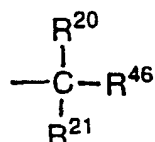
为 1 - 4, q 为 0 - 4; 所述链烯基和炔基 R^{40} 基团在分别含有双键或三键的碳原子上不含有 $-OH$ 、 $-SH$ 或 $-N(R^{10})_2$; 或

R^{40} 代表由选自下列的基团取代的苯基: $-SO_2NH_2$ 、 $-NH SO_2CH_3$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SOCH_3$ 、 $-SCH_3$ 和 $-NH SO_2CF_3$, 上述基团优选位于苯环的对位; 或

R^{40} 代表选自下列的基团:



R^{42} 代表



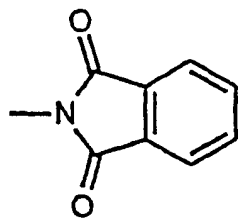
10 其中 R^{20} 、 R^{21} 和 R^{46} 分别独立选自下列基团:

- (1) H ;
- (2) $-(CH_2)_qSC(O)CH_3$, 其中 q 为 1 - 3;
- (3) $-(CH_2)_qOSO_2CH_3$, 其中 q 为 1 - 3;
- (4) $-OH$;

15 (5) $-CS-(CH_2)_w-$ (取代的苯基), 其中 w 为 1 - 3, 并且所述取代的苯基上的取代基与下列(12)所述的取代的苯基的取代基相同;

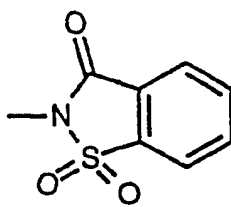
- (6) $-\text{NH}_2$;
- (7) $-\text{NHCBZ}$;
- (8) $-\text{NHC(O)OR}^{22}$, 其中 R^{22} 为具有 1 - 5 个碳原子的烷基, 或 R^{22} 代表由 1 - 3 个烷基取代的苯基;
- 5 (9) 烷基;
- (10) $-(\text{CH}_2)_k$ -苯基, 其中 k 为 1 - 6;
- (11) 苯基;
- (12) 其中取代基为选自下列基团的取代的苯基: 卤代、 NO_2 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{22}$ 、 $-\text{N(R}^{22})_2$ 、烷基、 $-\text{O(CH}_2)_t$ -苯基(其中 t 为 1 - 3)和 $-\text{O(CH}_2)_t$ -取代的苯基(其中 t 为 1 - 3);
- 10 (13) 萘基;
- (14) 取代的萘基, 其中取代基与上述(12)对取代的苯基的定义相同;
- (15) 具有 5 - 10 个碳原子的桥连的聚环烃;
- 15 (16) 具有 5 - 7 个碳原子的环烷基;
- (17) 杂芳基;
- (18) 羟基烷基;
- (19) 取代的吡啶基或取代的吡啶基 N-氧化物, 其中所述取代基选自下列基团: 甲基吡啶基、吗啉基、咪唑基、1-哌啶基、1-(4-甲基哌嗪基)、 $-\text{S(O)}_t\text{R}^{11}$ 和上述(12)项的取代的苯基的任何取代基, 所述取代基通过取代与所述碳连接的氢与环碳连接;
- 20

(20)



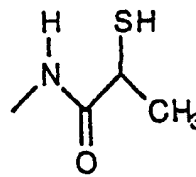
;

(21)



;

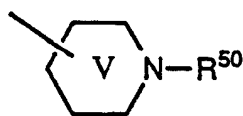
(22)



;

- (23) $-\text{NHC(O)}-(\text{CH}_2)_k$ -苯基或 $-\text{NH(O)}-(\text{CH}_2)_k$ -(取代的苯基), 其中所述 k 如上述(10)项所定义;

(24) 哌啶环 V :



其中 R^{50} 代表 H、烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、卤代烷基或 $-C(O)NH(R^{10})$ ，其中 R^{10} 为 H 或烷基；

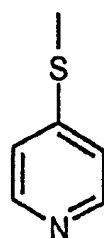
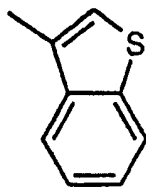
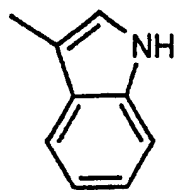
5 (25) $-NHC(O)CH_2C_6H_5$ 或 $-NHC(O)CH_2$ -(取代的 C_6H_5)；

(26) $-NHC(O)OC_6H_5$ ；

(27)

(28)

(29)



；

；

；

(30) $-OC(O)$ -杂芳基(例如吡啶-4-羰基氧基)；

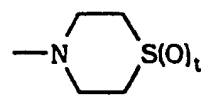
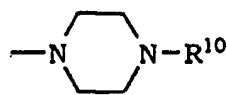
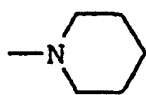
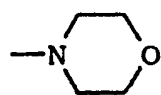
(31) $-O$ -烷基(如 $-OCH_3$)；

10

(32) $-CF_3$ ；

(33) $-CN$ ；

(34) 下式的杂环烷基：



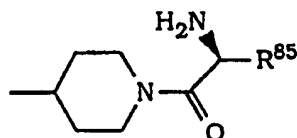
，

，

，

；和

(35) 下式的哌啶基：

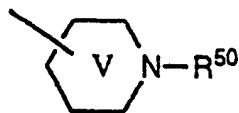


15

其中 R^{85} 为 H、烷基或由 $-OH$ 或 $-SCH_3$ 取代的烷基；或

R^{20} 和 R^{21} 一起形成 $=O$ 基团，余下的 R^{46} 为如上述定义；或

R^{20} 、 R^{21} 和 R^{46} 中的二个一起形成哌啶环 V

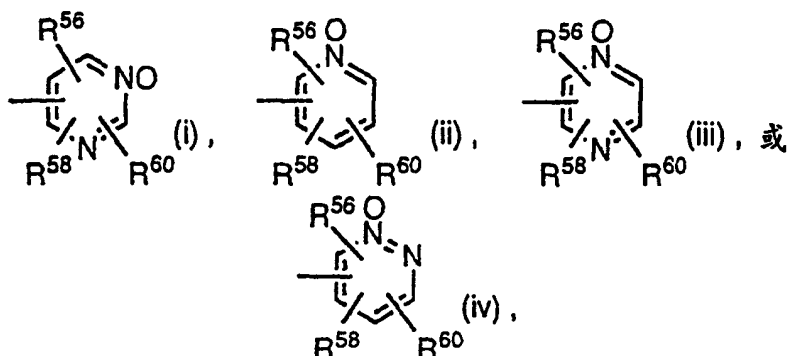


其中 R^{50} 如上述(24)所定义；

前提是选择 R^{46} 、 R^{20} 和 R^{21} 以使得与其相连接的碳原子不与一个以上的杂原子连接；

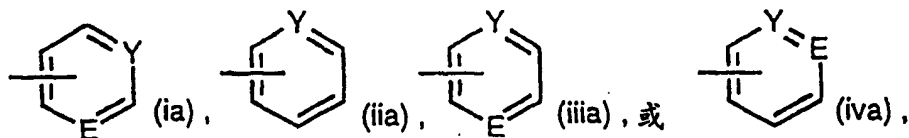
5 R^{44} 代表 $-NR^{25}R^{48}$ ，其中 R^{25} 代表杂芳基、N-甲基哌啶基或芳基， R^{48} 代表 H 或烷基；

R^{54} 代表式(i)、(ii)、(iii)或(iv)的 N-氧化杂环基：



10 其中 R^{56} 、 R^{58} 和 R^{60} 相同或不同，每一个独立选自 H、卤代、 CF_3 、 $-OR^{10}$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)_eR^{11}$ (其中 e 为 1 或 2)、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-OCO_2R^{11}$ 、 $-OCOR^{10}$ 、烷基、芳基、链烯基和炔基，上述烷基可以由 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 或 $-N(R^{10})_2$ 取代，上述链烯基可以由 OR^{11} 或 SR^{11} 所取代；或

R^{54} 代表式(ia)、(iia)、(iiia)或(iva)的 N-氧化杂环基：



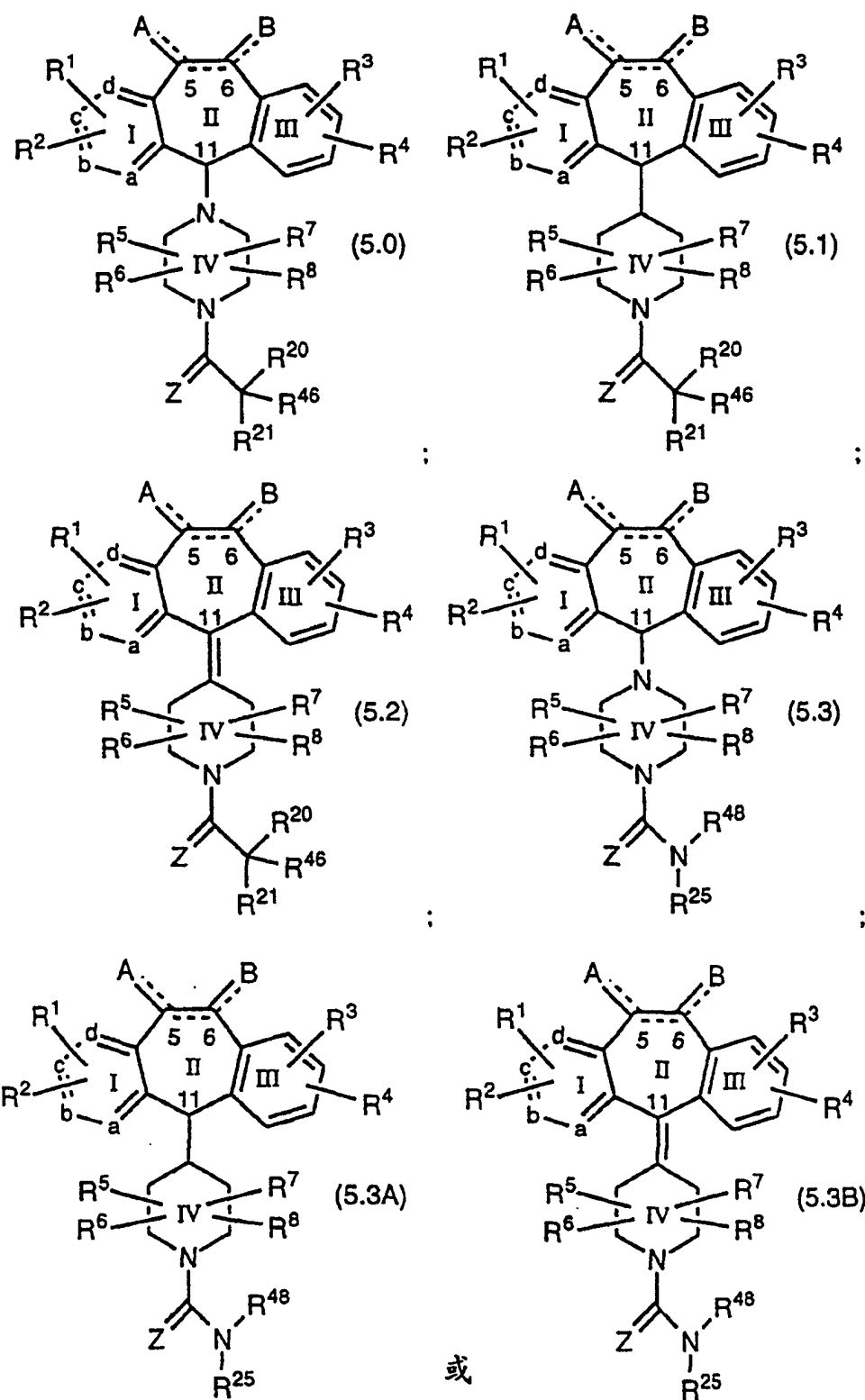
15

其中 Y 代表 N^+-O^- ，E 代表 N；或

R^{54} 代表由所述 N-氧化杂环基团(i)、(ii)、(iii)、(iv)、(ia)、(iia)、(iiia)或(iva)其中一个所取代的烷基；和

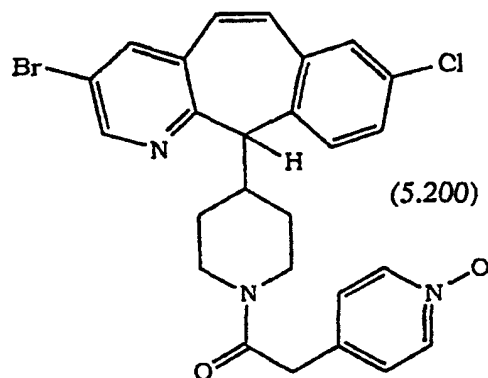
20 Z 代表 O 或 S，以便于 R 可以与上述定义的 R^5 、 R^6 、 R^7 或 R^8 结合，或 R 代表 R^{40} 、 R^{42} 、 R^{44} 或 R^{54} 。

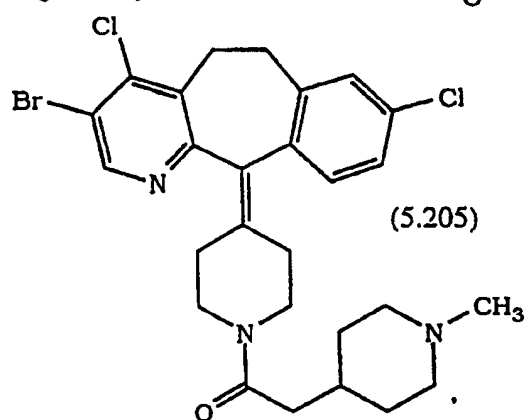
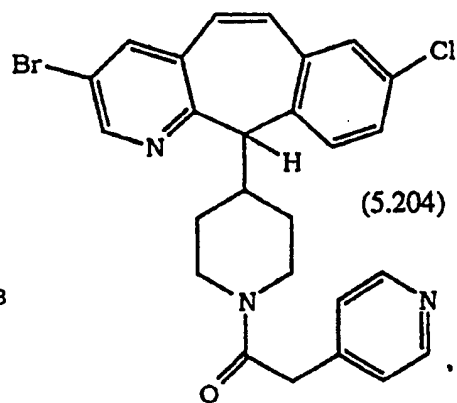
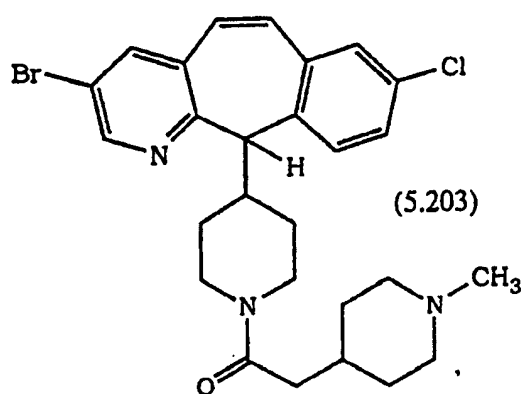
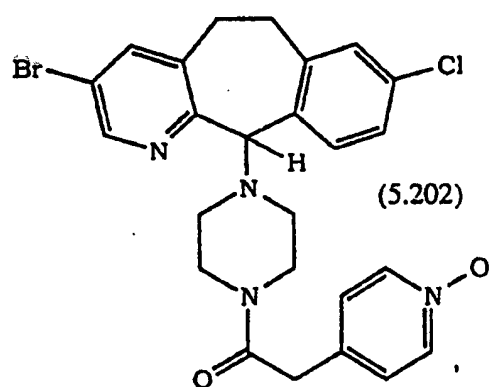
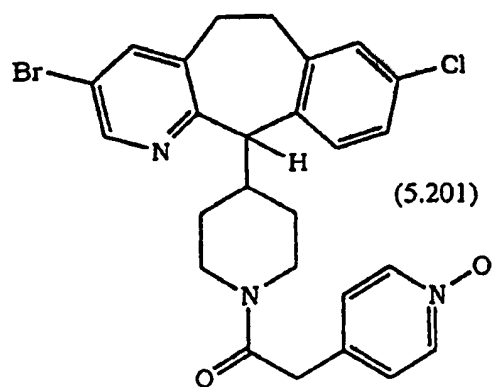
WO 95/10516和WO 96/30363也公开了下式化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物：

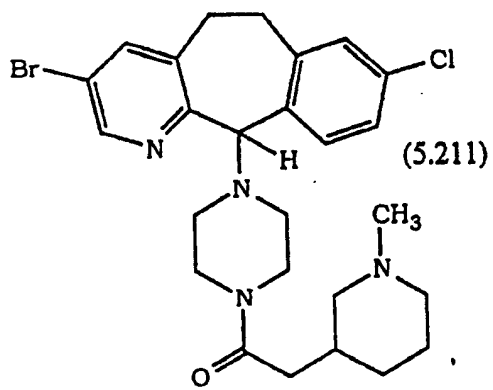
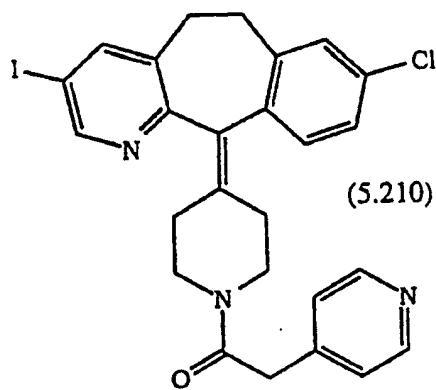
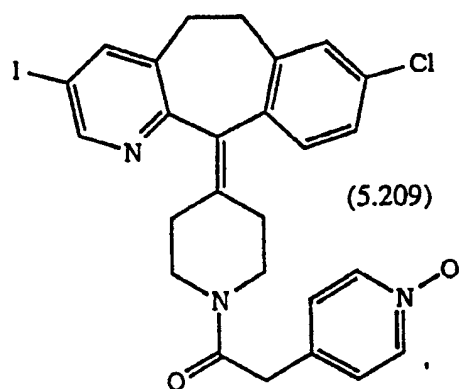
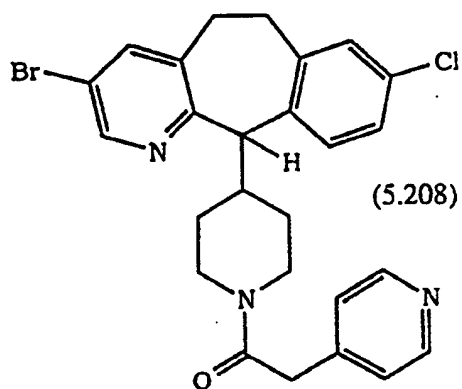
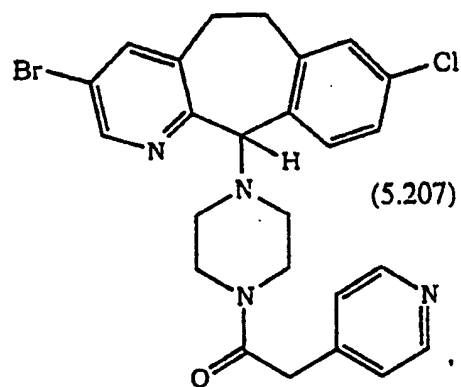
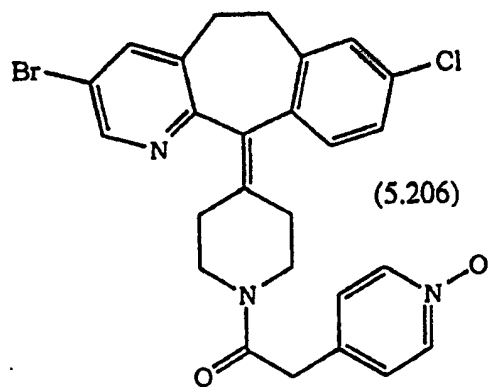


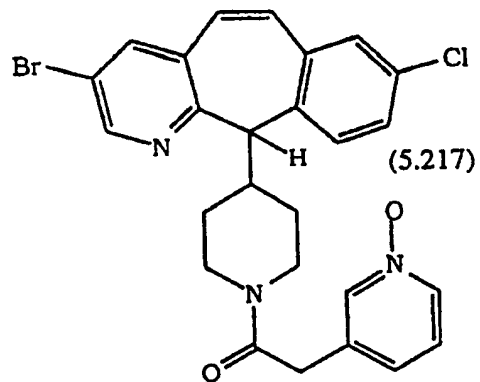
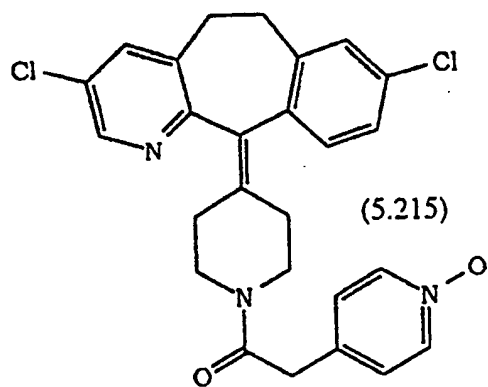
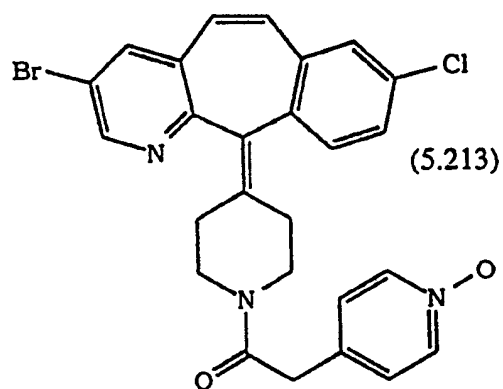
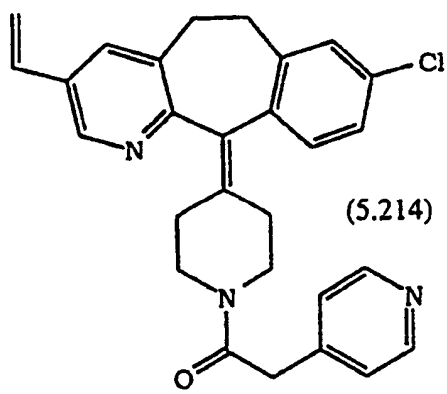
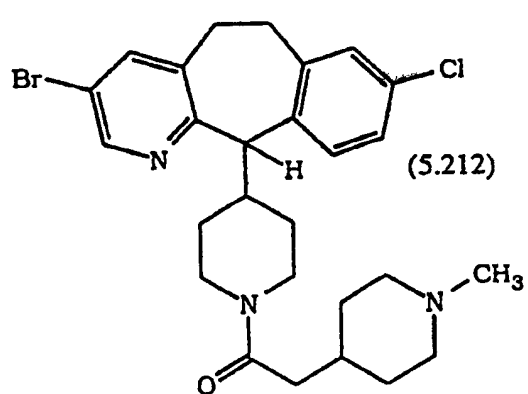
其中,所有的取代基如 WO 95/10516 和 WO 96/30363 的式 1.0 所定义,其中对于式 5.2 的化合物,选择取代基 R^{20} 、 R^{21} 和 R^{46} 以便于当所述取代基 R^{20} 、 R^{21} 和 R^{46} 其中之一选自下列基团: (1) H, (2) -OH, (3) -NH₂, (4) -NHC(O)OR²², (5) 烷基, (6) 苯基, (7) 杂芳基, (8) 羟基烷基, (9) 取代的吡啶基, (10) 取代的苯基和 (11) -O-烷基, 那么当: (a) R^1 和 R^2 同时为 H, 和 (b) C-5 和 C-6 之间的双键不存在, 和 (c) A 和 B 都为 H₂, 和 (d) R^4 为 H, 和 (e) C-8 上的 R^3 为 H 或 Cl 时, 所述取代基 R^{20} 、 R^{21} 和 R^{46} 中其余的二个不同时为 H。

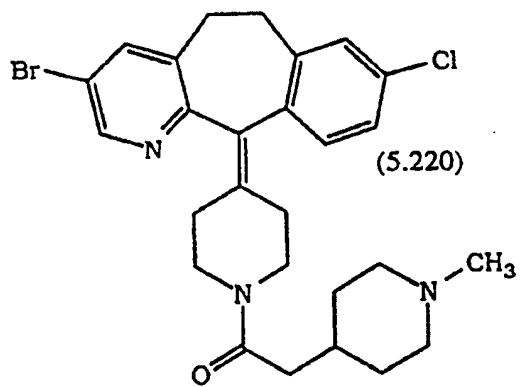
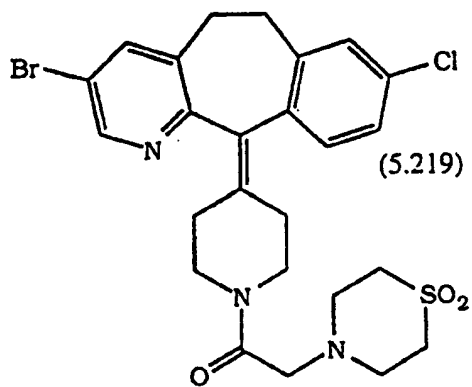
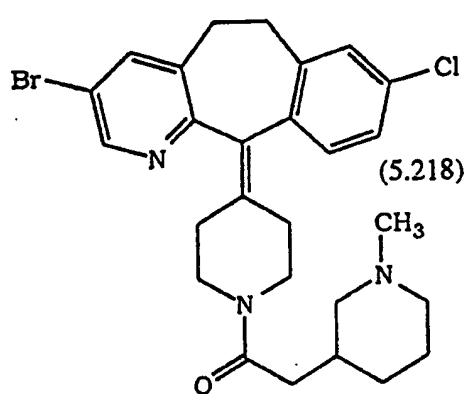
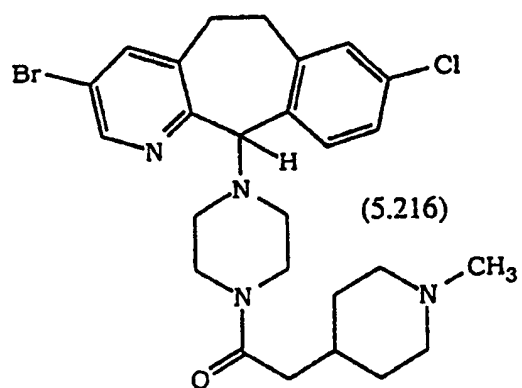
WO 96/30363 也公开了化合物:





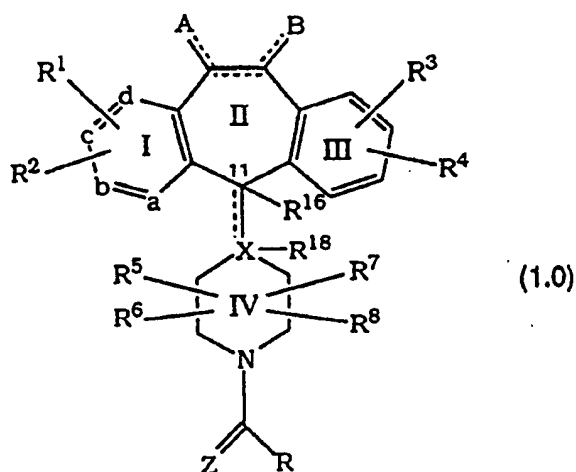






和

公开于 1995 年 4 月 20 日的 WO 95/10515 公开了式 1.0 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物：



其中：

- 5 a、b、c 和 d 之一代表 N 或 NR^9 ，其中 R^9 为 O^- (即 NR^9 为 N-氧化物基团)、 $-\text{CH}_3$ 或 $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$ (其中 n 为 1-3)，其余的 a、b、c 和 d 基团代表 CR^1 或 CR^2 ；

每一个 R^1 和每一个 R^2 独立选自 H、卤代、 CF_3 、 $-\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{COR}^{10}$ 、 $-\text{SR}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{11}$ 、苯并三唑-1-基氧基、CN、炔基、链烯基和烷基，所述烷基或链烯基任选被卤代、 $-\text{OR}^{10}$ 或 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 取代；

R^3 和 R^4 相同或不同，每一个独立代表 H 或 R^1 和 R^2 取代基的任何一个，或者 R^3 和 R^4 一起代表可以与苯环稠合的饱和或不饱和的 C_5 - C_7 环；

- 15 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 每一个独立代表 H、 $-\text{CF}_3$ 、烷基或芳基，所述烷基或芳基任选由 $-\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{SR}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{COR}^{10}$ 、 $-\text{OCOR}^{10}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 或 $\text{OPO}_3\text{R}^{10}$ 所取代，或者 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 其中之一可以与下述所定义的 R 一起代表可以由低级烷基、低级烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 或芳基所取代的 $-(\text{CH}_2)_r-$ ，其中 r 为 1 - 4；

- 20 R^{10} 代表 H、烷基、芳基或芳烷基；

R^{11} 代表烷基或芳基；

当与 X 连接的键为单键, 并且 X 为碳时, R^{16} 和 R^{18} 分别代表 H 和 F, 或分别代表 F 和 H; 或

当与 X 连接的键为单键时, R^{16} 和 R^{18} 之一代表 H。

5 X 代表 N 或 C, 该 C 可以含有一个任选的双键(由虚线所代表)连接至碳原子 11;

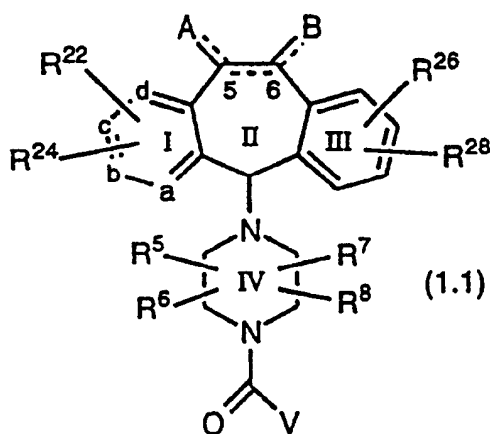
在碳原子 5 和 6 之间的虚线代表任选的双键, 所以当双键存在时, A 和 B 独立代表 $-R^{10}$ 、卤代、 $-OR^{11}$ 、 $-OCO_2R^{11}$ 或 $-OC(O)R^{10}$, 当在碳原子 5 和 6 之间无双键存在时, A 和 B 中的每一个独立代表 H_2 、 $-(OR^{11})_2$ 、(H 和卤代)、二卤代、(烷基和 H)、(烷基) $_2$ 、(H 和 $-OC(O)R^{10}$)、
10 (H 和 $-OR^{10}$)、 $=O$ 、(芳基和 H)、 $=NOR^{10}$ 或 $-O-(CH_2)_p-O-$, 其中 p 为 2、3 或 4;

Z 代表 O; 和

R 代表 $-SR^{65}$, 其中 R^{65} 为烷基、芳基、杂芳基、2-、3-或 4-哌啶基或 N-取代的哌啶基, 其中在所述 N-取代的哌啶基上的取代基为
15 C_1-C_4 烷基、烷基羰基或 $-C(O)NH(R^{10})$, 其中 R^{10} 为 H 或烷基; 或

R 代表 $-OR^{20}$, 其中 R^{20} 为 C_1-C_{12} 烷基、取代的 C_1-C_{12} 烷基、苯基、取代的苯基、 C_7-C_{12} 苯基烷基、其中苯基部分被取代的 C_7-C_{12} 苯基烷基、杂芳基, 或者 R^{20} 为 2-、3-或 4-哌啶基或 N-取代的哌啶基, 其中在所述取代的 C_1-C_{12} 烷基上的取代基选自氨基和取代
20 的氨基, 前提是所述 C_1-C_{12} 烷基的所述氨基或所述取代的氨基不在 C_1 上, 所述取代的氨基的取代基选自 C_1-C_6 烷基, 在所述取代的苯基上的取代基和在 C_7-C_{12} 苯基烷基的所述取代的苯基部分的取代基选自 C_1-C_6 烷基和卤代, 在所述 N-取代的哌啶基上的取代基为 C_1-C_4 烷基、烷基羰基或 $-C(O)NH(R^{10})$, 其中 R^{10} 为 H 或烷基。

25 WO 95/10515 也公开了式 1.1、1.2 和 1.3 化合物:



或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中：

a、b、c、d、A、B、R⁵、R⁶、R⁷和R⁸如WO 95/10515的式1.0所定义；

5 R²²和R²⁴相同或不同，每一个独立代表WO 95/10515的式1.0的R¹和R²的取代基的任何一个；

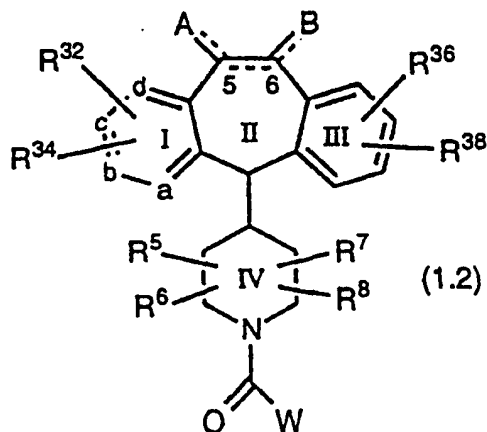
R²⁶和R²⁸相同或不同，每一个独立代表WO 95/10515的式1.0的R³和R⁴的取代基的任何一个；

V代表-OR³⁰或-SR⁷⁰；

10 R³⁰代表芳烷基、芳基、杂芳基、烷基、2-、3-或4-哌啶基或N-取代的哌啶基，其中在所述N-取代的哌啶基上的取代基为C₁-C₄烷基、烷基羰基或-C(O)NH(R¹⁰)，其中R¹⁰为H或烷基；

R⁷⁰代表芳基、杂芳基、2-、3-或4-哌啶基或N-取代的哌啶基，其中在所述N-取代的哌啶基上的取代基为C₁-C₄烷基、烷基羰基或-C(O)NH(R¹⁰)，其中R¹⁰为H或烷基；和

15 碳5和6之间的虚线代表任选的双键；



或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中：

a、b、c、d、A、B、R⁵、R⁶、R⁷和R⁸如 WO 95/10515 的式 1.0 所定义；

5 R³²和R³⁴相同或不同，每一个独立代表 WO 95/10515 的式 1.0 的 R¹和R²的取代基的任何一个；

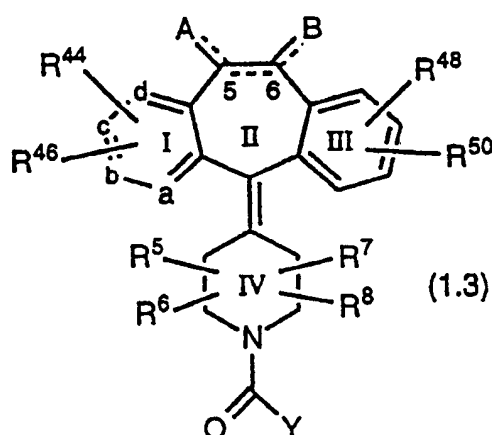
R³⁶和R³⁸相同或不同，每一个独立代表 WO 95/10515 的式 1.0 的 R³和R⁴的取代基的任何一个；

W 代表-OR⁴⁰或-SR⁷⁰；

10 R⁴⁰代表烷基、芳基、杂芳基、或 2-、3-或 4-哌啶基或 N-取代的哌啶基，其中在所述 N-取代的哌啶基上的取代基为 C₁-C₄烷基、烷基羰基或-C(O)NH(R¹⁰)，其中 R¹⁰为 H 或烷基；

R⁷⁰代表芳基、杂芳基、2-、3-或 4-哌啶基或 N-取代的哌啶基，其中在所述 N-取代的哌啶基上的取代基为 C₁-C₄烷基、烷基羰基或-C(O)NH(R¹⁰)，其中 R¹⁰为 H 或烷基；和

碳 5 和 6 之间的虚线代表任选的双键；和



或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中：

a、b、c、d、A、B、R⁵、R⁶、R⁷和R⁸如 WO 95/10515 的式 1.0 所定义；

5 R⁴⁴和R⁴⁶相同或不同，每一个独立代表 WO 95/10515 的式 1.0 的 R¹和R²的取代基的任何一个；

R⁴⁸和R⁵⁰相同或不同，每一个独立代表 WO 95/10515 的式 1.0 的 R³和R⁴的取代基的任何一个；

Y 代表-OR⁵²或-SR⁷⁰；

10 R⁵²代表芳烷基、芳基、杂芳基、烷基、或 2-、3-或 4-哌啶基或 N-取代的哌啶基，其中在所述 N-取代的哌啶基上的取代基为 C₁ - C₄ 烷基、烷基羰基或-C(O)NH(R¹⁰)，其中 R¹⁰为 H 或烷基；

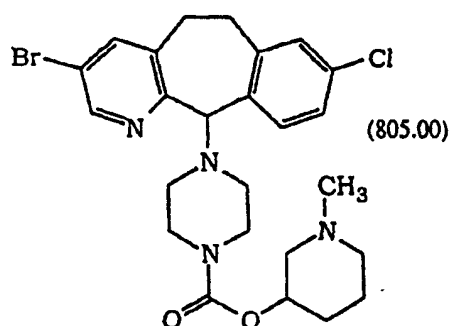
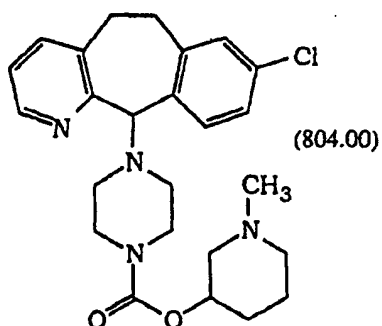
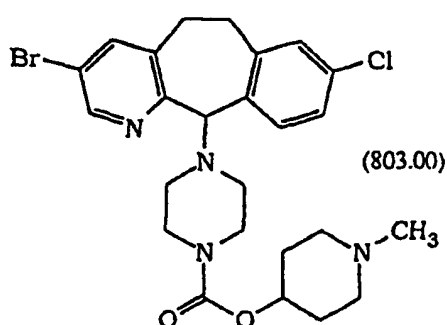
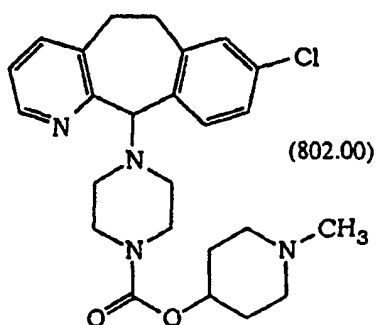
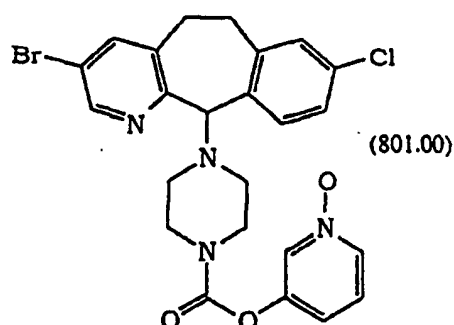
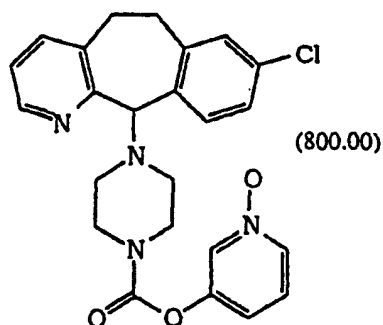
R⁷⁰代表芳基、杂芳基、2-、3-或 4-哌啶基或 N-取代的哌啶基，其中在所述 N-取代的哌啶基上的取代基为 C₁ - C₄ 烷基、烷基羰基或-C(O)NH(R¹⁰)，其中 R¹⁰为 H 或烷基；和

15 碳 5 和 6 之间的虚线代表任选的双键；和

前提是：(a)当 Y 代表-OR⁵²，并且当在碳原子 5 和 6 之间为单键，并且当 R⁴⁴和R⁴⁶都为氢，并且当 R⁴⁸和R⁵⁰都为 H 时，那么 R⁵²不为苯基；和(b)当 Y 代表-OR⁵²，并且当在碳原子 5 和 6 之间为单键，并且当 R⁴⁴和R⁴⁶都为氢，并且当 R⁴⁸在 C-8 位为 Cl 并且 R⁵⁰为 H 时，那么 R⁵²不为乙基。

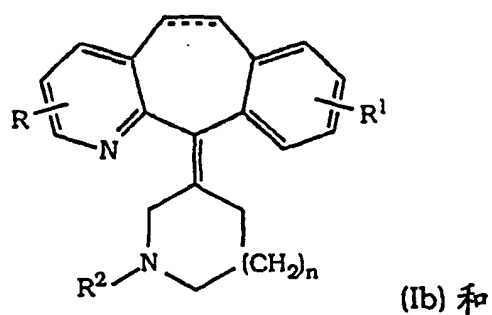
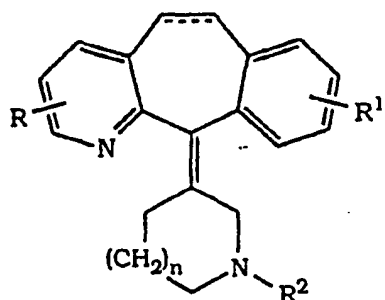
20

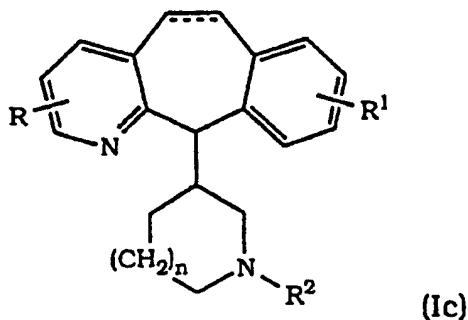
公开于 1996 年 10 月 3 日的 WO 96/30018 公开了下式化合物：



和

公开于 1996 年 10 月 3 日的 WO 96/30017 公开了式(Ia)-(Ib)和(Ic)化合物及其药学上可接受的盐：





其中：

R 和 R¹ 独立选自 H、(C₁-C₆)烷基、卤代、OH、(C₁-C₆)烷氧基、NH₂、(C₁-C₆)烷基氨基、二(C₁-C₆)烷基氨基、CF₃、SO₃H、CO₂R³、NO₂、SO₂NH₂ 和 CONHR⁴；

R² 为 R⁵C(O)-、R⁵CH₂C(O)-、R⁵C(R⁶)₂C(O)-、R⁵SO₂-、R⁵CH₂SO₂-、R⁵SCH₂C(O)-、R⁵OC(O)、R⁵NHC(O)-、R⁵C(O)C(O)-或 R⁵SC(O)-；

R³ 为 (C₁-C₆)烷基或芳基；

R⁴ 为 (C₁-C₆)烷基；

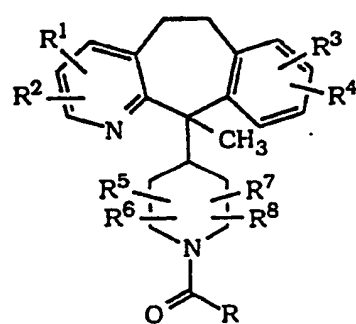
R⁵ 为 (C₁-C₆)烷基、芳基、芳基(C₁-C₆)烷基、芳基(C₂-C₆)链烯基、杂芳基、杂芳基(C₁-C₆)烷基、杂芳基(C₂-C₆)链烯基或杂环烷基；

每一个 R⁶ 独立代表 (C₁-C₆)烷基，或二个 R⁶ 基团与其连接的碳原子一起构成 (C₃-C₇)-碳环基；

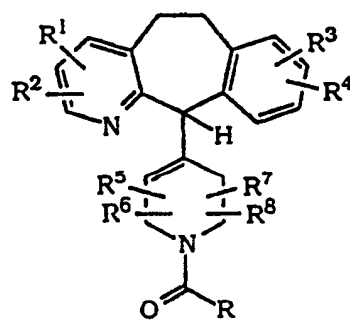
n 为 0 或 1；和

虚线代表任选的双键；

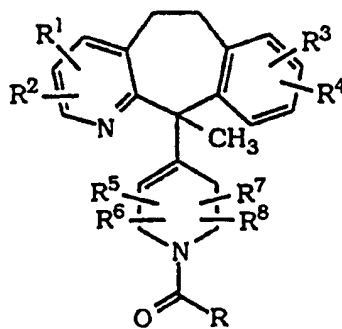
公开于 1996 年 10 月 3 日的 WO 96/30362 公开了式(7.0a)、(7.0b)或(7.0c)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物：



(7.0a),



(7.0b)

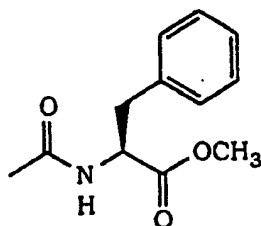


(7.0c)

或

其中：

- 5 每一个 R^1 和每一个 R^2 独立选自 H、卤代、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OR}^{10}$ (如 $-\text{OCH}_3$)、 $-\text{COR}^{10}$ 、 $-\text{SR}^{10}$ (如 $-\text{SCH}_3$ 和 $-\text{SCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$)、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{11}$ (其中 t 为 0、1 或 2，如 $-\text{SOCH}_3$ 和 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$)、 $-\text{SCN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CONHR}^{10}$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{COOR}^{11}$ 、



- 10 $-\text{SR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ (如 $-\text{SCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$)、 $-\text{SR}^{11}\text{N}(\text{R}^{75})_2$ (其中每一个 R^{75} 独立选自 H 和 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$) (如 $-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})\text{O}$ -叔丁基和 $-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$)、苯并三唑-1-基氧基、四唑-5-基硫代、或取代的四唑-5-基硫代 (如烷基取代的四唑-5-基硫代如 1-甲基-四唑-5-基硫代)、炔基、链烯基或烷基，所述烷基或链烯基任选由卤代、 $-\text{OR}^{10}$ 或 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 所取代；

- 15 R^3 和 R^4 为相同或不同，每一个独立代表 H、 R^1 和 R^2 的取代基

的任何一个, 或者 R^3 和 R^4 一起代表饱和或不饱和的与苯环连接的 C_5-C_7 稠合环;

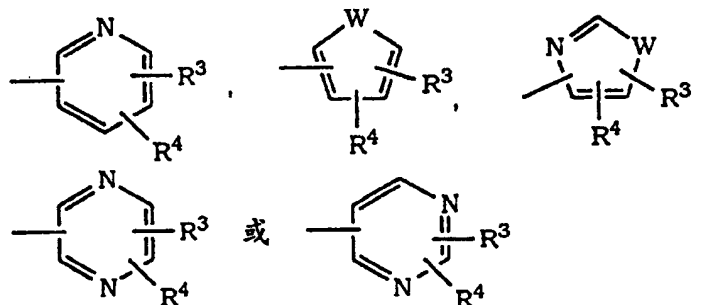
R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 每一个独立代表 H、 $-CF_3$ 、 $-COR^{10}$ 、烷基或芳基, 所述烷基或芳基任选由 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)_rR^{11}$ 、 $-NR^{10}COOR^{11}$ 、
5 $-N(R^{10})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^{10}$ 、 $-OCOR^{10}$ 、 $-OCO_2R^{11}$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 OPO_3R^{10} 所取代, 或者 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 其中之一可以与如下定义的 R^{40} 一起代表可以由低级烷基、低级烷氧基、 $-CF_3$ 或芳基所取代的 $-(CH_2)_r-$, 其中 r 为 1 - 4, 或者 R^5 与 R^6 一起代表 $=O$ 或 $=S$ 和/或 R^7 与 R^8 一起代表 $=O$ 或 $=S$;

10 R^{10} 代表 H、烷基、芳基或芳烷基(如苄基);

R^{11} 代表烷基或芳基;

R 代表如下定义的 R^{40} 、 R^{42} 、 R^{44} 或 R^{54} ;

R^{40} 代表 H、芳基、烷基、环烷基、链烯基、炔基或 $-D$, 其中 $-D$ 代表:



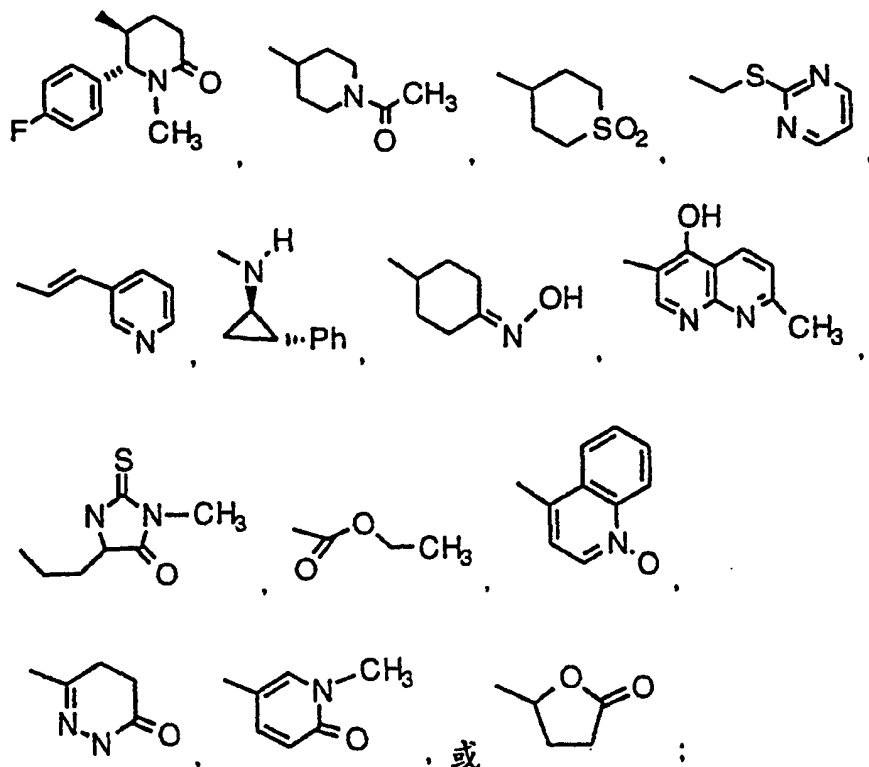
15

其中 R^3 和 R^4 如前述定义, W 为 O、S 或 NR^{10} (其中 R^{10} 如上述定义); 所述 R^{40} 环烷基、链烯基和炔基任选由选自下列的 1 - 3 个基团所取代: 卤代、 $-CON(R^{10})_2$ 、芳基、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、
20 $-N(R^{10})CO_2R^{11}$ 、 $-COR^{12}$ 、 $-NO_2$ 或 D , 其中 $-D$ 、 R^{10} 和 R^{11} 如上述定义, R^{12} 代表 R^{10} 、 $-(CH_2)_mOR^{10}$ 或 $-(CH_2)_qCO_2R^{10}$, 其中 R^{10} 如前述定义, m 为 1 - 4, q 为 0 - 4; 所述链烯基和炔基 R^{40} 基团在分别含有双键或三键的碳原子上不含有 $-OH$ 、 $-SH$ 或 $-N(R^{10})_2$; 或

R^{40} 代表由选自下列的基团取代的苯基: $-SO_2NH_2$ 、 $-NHCO_2CH_3$ 、

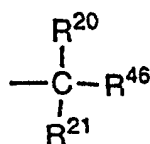
-SO₂NHCH₃、-SO₂CH₃、-SOCH₃、-SCH₃或-NHSO₂CF₃，所述基团优选位于苯环的对位；或

R⁴⁰代表选自下列的基团：



5

R⁴²代表



其中 R²⁰、R²¹和 R⁴⁶分别独立选自下列基团：

(1) H；

10 (2) -(CH₂)_qSC(O)CH₃，其中 q 为 1 - 3(如-CH₂SC(O)CH₃)；

(3) -(CH₂)_qOSO₂CH₃，其中 q 为 1 - 3(如-CH₂OSO₂CH₃)；

(4) -OH；

(5) -CS(CH₂)_w-(取代的苯基)，其中 w 为 1 - 3，并且在所述取代的苯基上的取代基与下述所述取代的苯基(如-C-S-CH₂-4-甲氧基苯基)的取代基相同；

15

(6) $-\text{NH}_2$;

(7) $-\text{NHCBZ}$ (其中 CBZ 代表羰基苄氧基--即 CBZ 代表-
 $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$);

5 (8) $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{22}$, 其中 R^{22} 为具有 1 - 5 个碳原子的烷基(如 R^{22} 为叔丁基故形成 $-\text{NHBOC}$, 其中 BOC 代表叔丁基氧基羰基--即 BOC 代表 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 或 R^{22} 代表由 1 - 3 个烷基取代的苯基(如 4-甲基苯基);

(9) 烷基(例如乙基);

10 (10) $-(\text{CH}_2)_k$ 苯基, 其中 k 为 1 - 6, 通常为 1 - 4, 并优选为 1(如苄基);

(11) 苯基;

15 (12) 其中取代基为选自下列基团的取代的苯基(即被 1 - 3 个取代基, 优选 1 个取代基取代的苯基): 卤代(如溴、氯或碘, 优选为溴)、 NO_2 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{22}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{22})_2$ 、烷基(如具有 1 - 3 个碳原子的烷基, 优选为甲基)、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_t$ 苯基(其中 t 为 1 - 3, 优选为 1)和 $-\text{O}(\text{CH}_2)_t$ 取代的苯基(其中 t 为 1 - 3, 优选为 1); 取代的苯基的实例包括但不限于: p -溴苯基、 m -硝基苯基、 o -硝基苯基、 m -羟基苯基、 o -羟基苯基、甲氧基苯基、 p -甲基苯基、 m -甲基苯基和 $-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$;

20 (13) 萘基;

(14) 取代的萘基, 其中取代基如上述取代的苯基所定义;

(15) 具有 5 - 10 个碳原子的桥连接的(bridged)聚环烃(如金刚烷基和降冰片烷基);

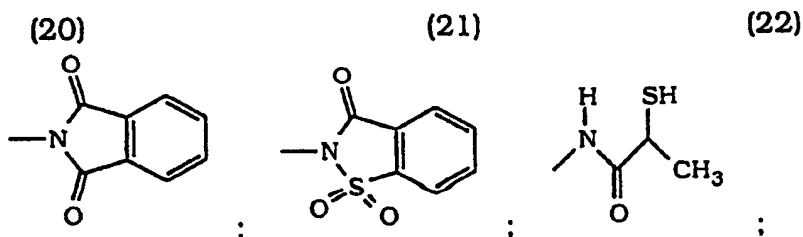
(16) 具有 5 - 7 个碳原子的环烷基(如环戊基和环己基);

25 (17) 杂芳基(如吡啶基和吡啶基 N -氧化物);

(18) 羟基烷基(如 $-(\text{CH}_2)_v\text{OH}$, 其中 v 为 1 - 3, 如 $-\text{CH}_2\text{OH}$);

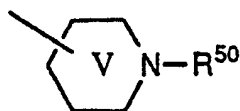
(19) 取代的吡啶基或取代的吡啶基 N -氧化物, 其中所述取代基选自下列基团: 甲基吡啶基、吗啉基、咪唑基、1-哌啶基、1-(4-甲基

哌嗪基)、 $-S(O)_kR^{11}$ 或上述所述取代的苯基的任何取代基, 所述取代基通过取代与所述碳连接的氢与环碳连接;

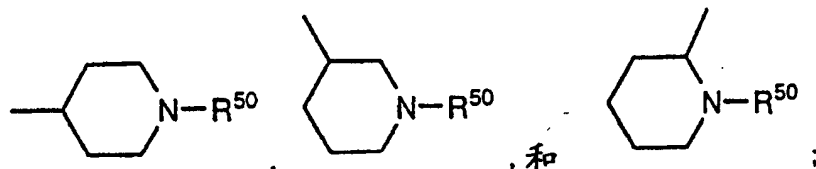


(23) $-NHC(O)-(CH_2)_k$ -苯基或 $-NH(O)-(CH_2)_k$ -取代的苯基, 其中所述 k 如上述定义(即 1 - 6, 通常为 1 - 4, 优选为 1);

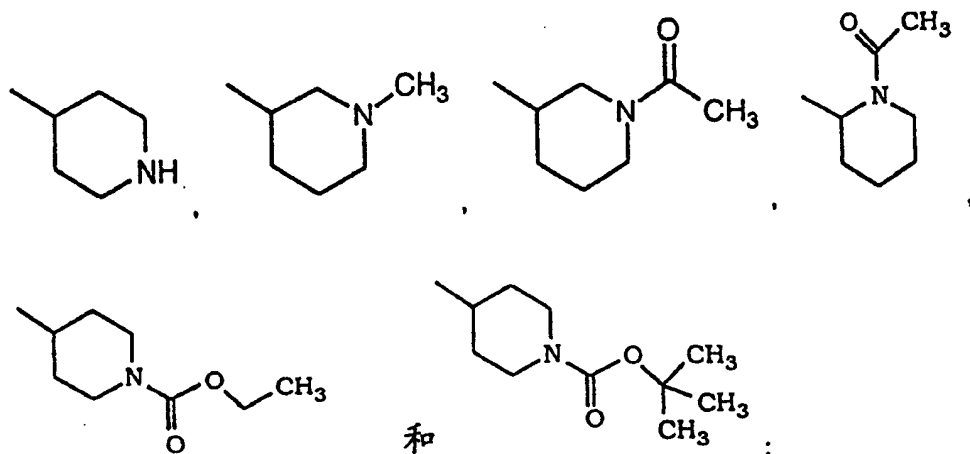
(24) 哌啶环 V :



其中 R^{50} 代表 H、烷基(如甲基)、烷基羰基(如 $CH_3C(O)-$)、烷氧基羰基(如 $-C(O)O-t-C_4H_9$ 、 $-C(O)OC_2H_5$ 和 $-C(O)OCH_3$)、卤代烷基(如三氟甲基)或 $-C(O)NH(R^{10})$, 其中 R^{10} 为 H 或烷基; 环 V 包括:



环 V 的实例包括:

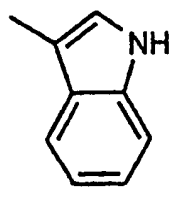


(25) $-NHC(O)CH_2C_6H_5$ 或 $-NHC(O)CH_2$ -取代的 $-C_6H_5$, 例如-

NHC(O)CH_2 -p-羟基苯基、 -NHC(O)CH_2 -m-羟基苯基和 -NHC(O)CH_2 -o-羟基苯基；

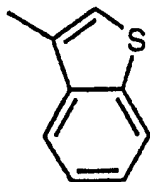
(26) $\text{-NHC(O)OC}_6\text{H}_5$ ；

(27)



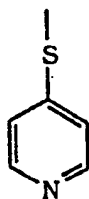
；

(28)



；

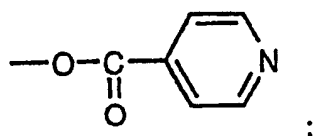
(29)



；

5

(30) -OC(O) -杂芳基，例如



；

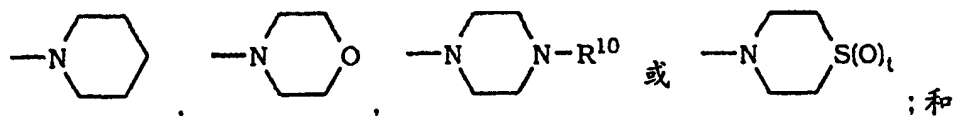
(31) -O -烷基(如 -OCH_3)；

(32) -CF_3 ；

(33) -CN ；

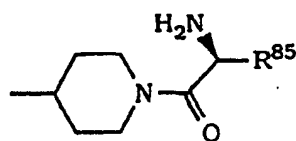
10

(34) 下式的杂环烷基：



；和

(35) 下式的哌啶基：

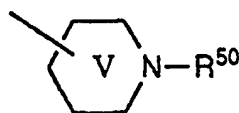


其中 R^{85} 为 H、烷基或由 -OH 或 -SCH_3 取代的烷基；或

15

R^{20} 和 R^{21} 一起形成 =O 基团，余下的 R^{46} 如上述定义；或

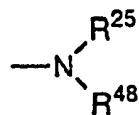
R^{20} 、 R^{21} 和 R^{46} 中的二个一起形成哌啶环 V



其中 R^{50} 和环 V 如上述定义；

前提是选择 R^{46} 、 R^{20} 和 R^{21} 以使得与其相连接的碳原子不含有多个的杂原子(即选择 R^{46} 、 R^{20} 和 R^{21} 以使得与其相连接的碳原子含有 0 或 1 个杂原子)。

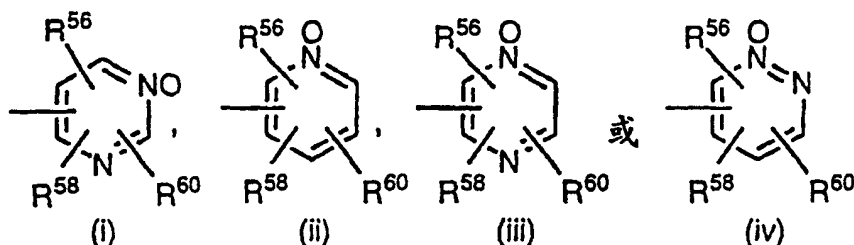
R^{44} 代表:



5

其中 R^{25} 代表杂芳基(如吡啶基或吡啶基 N-氧化物)或芳基(如苯基和取代的苯基), R^{48} 代表 H 或烷基(例如甲基);

R^{54} 代表式(i)、(ii)、(iii)或(iv)的 N-氧化物杂环基:

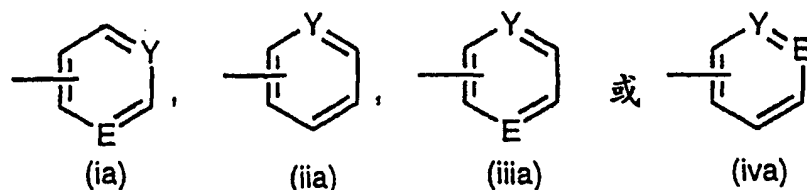


10

其中 R^{56} 、 R^{58} 和 R^{60} 为相同或不同, 每一个独立选自 H、卤代、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SR}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_e\text{R}^{10}$ (其中 e 为 1 或 2)、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{OCOR}^{10}$ 、烷基、芳基、链烯基或炔基, 上述烷基可以由 $-\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{SR}^{10}$ 或 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 取代, 上述链烯基可以由 OR^{11} 或 SR^{11} 所取代; 或

15

R^{54} 代表式(ia)、(iia)、(iiia)或(iva)的 N-氧化物杂环基:

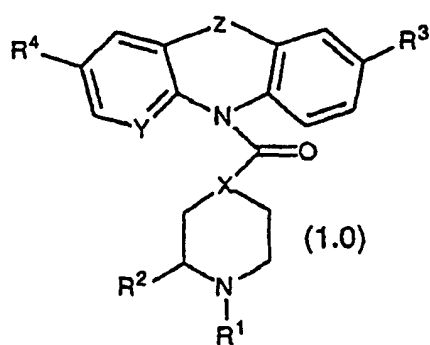


其中 Y 代表 N^+-O^- , E 代表 N; 或

R^{54} 代表由所述 N-氧化物杂环基(i)、(ii)、(iii)、(iv)、(ia)、(iia)、(iiia)或(iva)其中之一所取代的烷基。

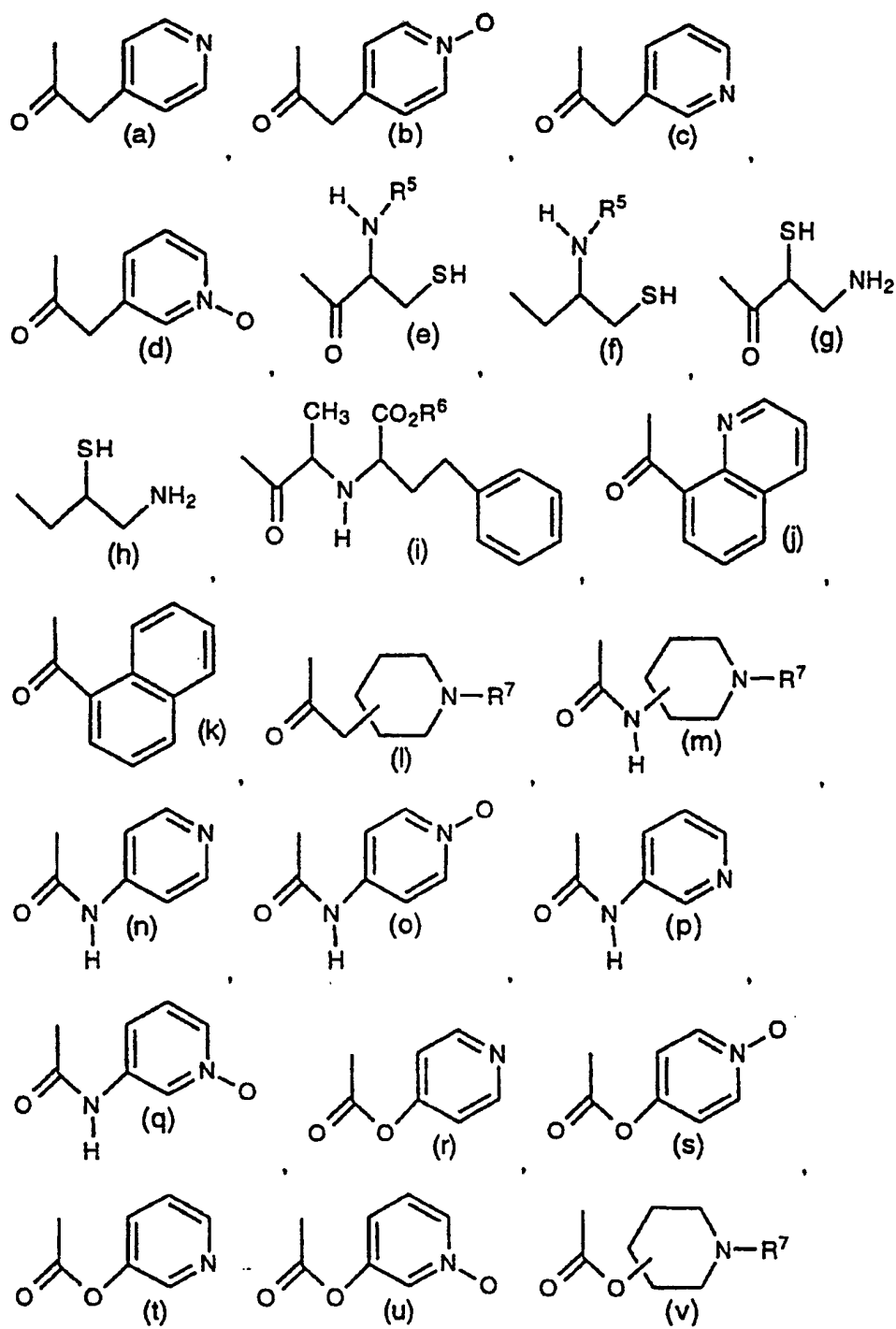
20

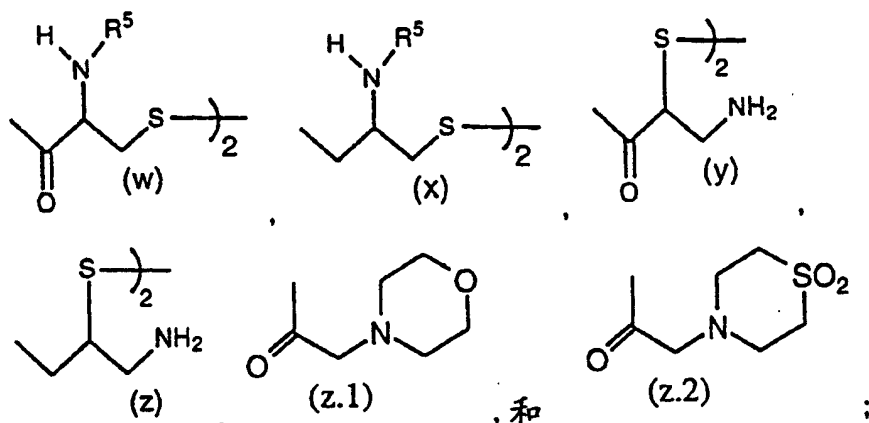
公开于 1996 年 10 月 10 日的 WO 96/31111 公开了下式化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



其中：

(1) R^1 为选自下列的基团：





R^2 选自 :

- (1) H ;
- (2) C_1-C_8 烷基 ;
- (3) C_2-C_8 链烯基 ;
- (4) C_2-C_8 炔基 ;
- (5) $-CONR^8R^9$; 和
- (6) $-COOR^8$;

其中所述烷基、链烯基或炔基任选被独立选自下列的一个或多个基团所取代 :

(a) 芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基和杂环烷基, 所述芳基、芳烷基、杂芳基烷基、杂芳基或杂环烷基任选被一个或多个下列基团所取代: C_1-C_4 烷基、 $(CH_2)_tOR^8$ (其中 t 为 1 - 4)、 $(CH_2)_tNR^8R^9$ (其中 t 为 1 - 4)、卤素 ;

- (b) C_3-C_6 环烷基 ;
- (c) $-OR^8$;
- (d) $-SR^8$;
- (e) $-S(O)R^8$;
- (f) $-SO_2R^8$;
- (g) $-NR^8R^9$;
- (h) $-NR^8-CO-R^9$;
- (i) $-NR^8-CO-NR^9R^{10}$;

(j) $-O-CO-NR^8R^9$;

(k) $-O-CO-OR^8$;

(l) $-CO-NR^8R^9$;

(m) $-SO_2-NR^8R^9$;

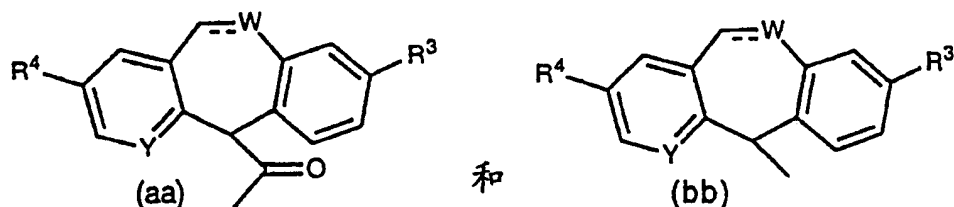
5 (n) $-NR^8-SO_2-OR^9$; 和

(o) $-CO-R^8$;

R^3 选自 H、卤素和 C_1-C_6 烷基 ;

R^4 选自 H、卤素和 C_1-C_6 烷基 ;

R^5 选自 H、 C_1-C_6 烷基、



R^6 选自 H 或 C_1-C_6 烷基 ;

R^7 选自 H、 C_1-C_6 烷基、卤代烷基和 $-C(O)R^{11}$, 其中 R^{11} 选自 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基或 $-NHR^{12}$ (其中 R^{12} 为 C_1-C_6 烷基或 H), 或者 R^7 为天然氨基酸的酰基 ;

15 R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立选自 H、 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 环烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、芳烷基和芳基 ; 所述烷基、环烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、芳烷基或芳基任选被下列基团所取代 : C_1-C_4 烷氧基、芳烷基、芳基、杂芳基、杂芳基烷基、环丙基、杂环烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-SO_2R^{13}$ 或 $-NR^{14}R^{15}$, 其中 R^{13} 选自 C_1-C_4 烷基和芳烷基, 并且其中 R^{14} 和 R^{15} 独立选自 H、 C_1-C_4 烷基和芳烷基, 前提是 :

在取代基(e)、(f)或(k)中, R^8 可以不是 H ,

在取代基(h)或(n)中, R^9 可以不是 H , 和

25 当 R^{10} 直接与 O、S 或 N 杂原子相连时, R^8 、 R^9 和 R^{10} 可以不是 CH_2OH 或 $CH_2NR^{14}R^{15}$;

R^{16} 选自 H、芳烷基和 C_1-C_6 烷基；

任选的是，当 R^8 和 R^9 连接于相同的氮原子时， R^8 和 R^9 与其所连接的氮原子一起形成 5 - 7 元杂环烷基环；

5 任选的是，当 R^9 和 R^{10} 连接于相同的氮原子时， R^9 和 R^{10} 与其所连接的氮原子一起形成 5 - 7 元杂环烷基环；

----代表任选的键；

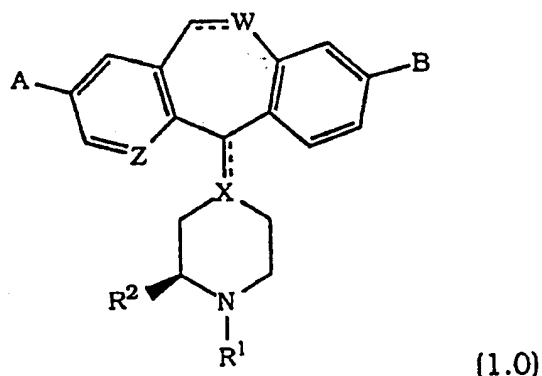
当任选的键存在时，W 为 CH，或者当任选的键不存在时，W 为 CH_2 、O 或 S；

X 选自 CH 和 N；

10 Y 选自 N 和 CH；和

Z 选自 $-CO-NR^{16}-$ 、 $-NR^{16}-CO-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 和 $-CH=CH-$ 。

公开于 1996 年 10 月 10 日的 WO 96/31478 公开了式(1.0)化合物或其药学上可接受的盐：



15 其中：

A 和 B 独立选自 H、卤代或 C_1-C_6 烷基；

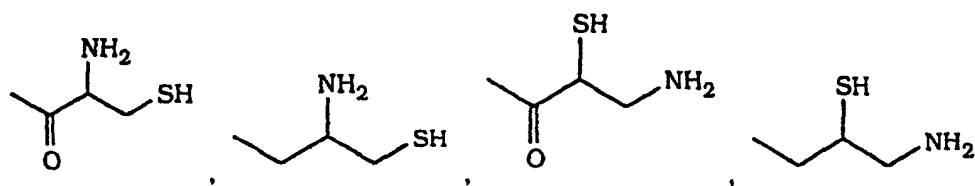
Z 为 N 或 CH；

W 为 CH、 CH_2 、O 或 S，其中当 W 为 CH 时，连接于 W 的虚线代表双键；

20 X 为 C、CH 或 N，其中当 X 为 C 时，连接 X 与三环环系的虚线代表双键；

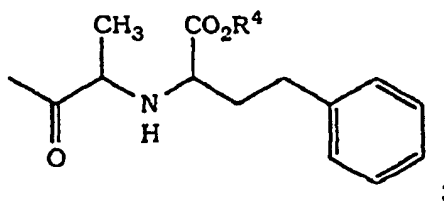
R^1 选自：

1) 下式基团:



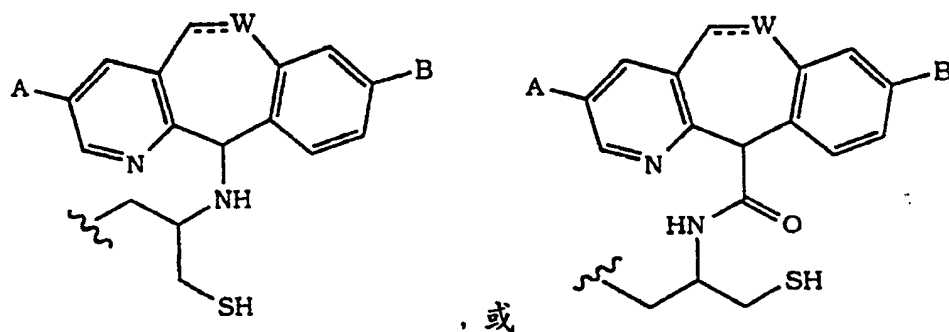
或其二硫化物二聚体;

2) 下式基团:



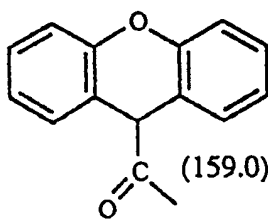
5

3) 下式基团:



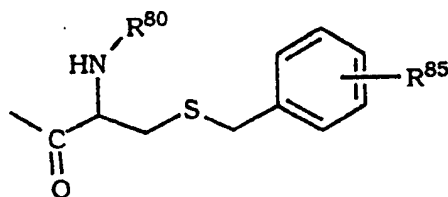
其中 W、A 和 B 如上述定义;

4) 下式基团:



10

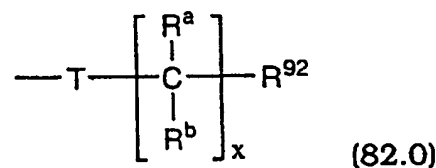
5) 下式基团:



其中 R^{80} 选自 H 或 $-C(O)OR^{90}$, 其中 R^{90} 为 C_1 - C_6 烷基(如 $-C(CH_3)_3$), 和

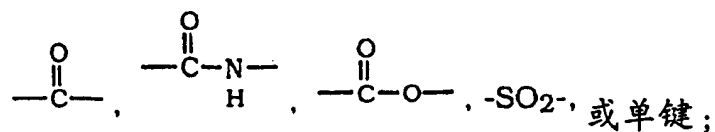
R^{85} 为 C_1 - C_6 烷氧基(如 p - OCH_3); 和

6) 下式基团:



其中:

5 (a) T 选自:



(b) X 为 0、1、2、3、4、5 或 6;

(c) 每一个 R^a 和每一个 R^b 独立选自 H、芳基、烷基、烷氧基、芳烷基、氨基、烷基氨基、杂环烷基、 $-COOR^{60}$ 、 $-NH\{C(O)\}_zR^{60}$ (其中 z 为 0 或 1)、或 $-(CH)_wS(O)_mR^{60}$ (其中 w 为 0、1、2 或 3, m 为 0、1 或 2); 或 R^a 和 R^b 一起可以代表环烷基、 $=N-O$ -烷基、 $=O$ 或杂环烷基; 前提是针对于同一个碳, 当 R^b 选自烷氧基、氨基、烷基氨基或 $-NH\{C(O)\}_zR^{60}$ 时, R^a 不能选自烷氧基、氨基、烷基氨基或 $-NH\{C(O)\}_zR^{60}$; 并且前提是当 T 为单键时, 对于含有 R^a 和 R^b 的第一碳, R^a 和 R^b 不能选自烷氧基、烷基氨基、氨基或 $-NHR^{60}$ (即 $-NH\{C(O)\}_zR^{60}$, 其中 z 为 0) (即当 T 为单键时, 在与 T 连接的第一碳上的 R^a 和 R^b 不是烷氧基、烷基氨基、氨基或 $-NHR^{60}$); 和

(d) R^{92} 可以代表 H、烷基、芳基、芳氧基、芳硫基、芳烷氧基、芳烷基、杂芳基或杂环烷基;

20 R^{60} 代表 H、烷基、芳基或芳烷基;

R^4 为 H 或 C_1 - C_6 烷基;

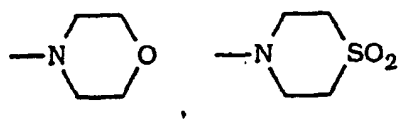
R^2 选自: H、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 链烯基、 C_2 - C_8 炔基、取代的 (C_1-C_8) 烷基、取代的 (C_2-C_8) 链烯基、取代的 (C_2-C_8) 炔基, 其中所述取代的基团有一个或多个选自下列的取代基:

1) 芳基、芳烷基、杂芳基烷基、杂芳基、杂环烷基、B-取代的芳基、B-取代的芳烷基、B-取代的杂芳基烷基、B-取代的杂芳基或B-取代的杂环烷基,其中B选自 C_1 - C_4 烷基、 $-(CH_2)_nOR^6$ 、 $-(CH_2)_nNR^6R^7$ 和卤代;

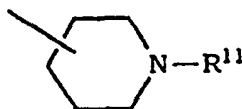
- 5 2) C_3 - C_6 环烷基;
 3) $-OR^6$;
 4) $-SH$ 或 $-S(O)_tR^6$;
 5) $-NR^6R^7$;
 6) $-N(R^6)-C(O)R^7$;
 10 7) $-N(R^6)-C(O)NR^7R^{12}$;
 8) $-O-C(O)NR^6R^7$;
 9) $-O-C(O)OR^6$;
 10) $-SO_2NR^6R^7$;
 11) $-N(R^6)-SO_2-R^7$;
 15 12) $-C(O)NR^6R^7$;
 13) $-C(O)OR^6$; 和

前提是当 R^1 为 D 时, R^2 不为 H, 并且当 R^1 为 D 和 R^2 为 C_1 - C_8 烷基时, 所述烷基上的取代基不为取代基 3)、4)、5)、9) 或 13); D 为 $-C(O)-CH_2-R^5$ 、 $-C(O)-O-R^5$ 或 $-C(O)-NH-R^5$, 其中 R^5 为吡啶基、吡啶基 N-氧化物、

20



或下式的哌啶基基团



其中 R^{11} 代表 H、 C_1 - C_6 烷基、卤代烷基或 $-C(O)-R^9$, 其中 R^9 为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或 $-NH(R^{10})$, 其中 R^{10} 为 H 或烷基, 或基团 $-C(O)-$

25

R^9 代表天然氨基酸的酰基；

R^6 、 R^7 和 R^{12} 独立选自 H、 C_1 - C_4 烷基、(C_3 - C_6) 环烷基、芳基、芳基烷基(即芳烷基)、杂芳基、杂芳烷基、杂环烷基、取代的(C_1 - C_4) 烷基、取代的(C_3 - C_6) 环烷基、取代的芳基、取代的芳烷基、取代的杂芳基、取代的杂芳烷基或取代的杂环烷基，其中所述取代的基团具有一个或多个取代基(如 1 - 3 个)，上述取代基选自： C_1 - C_4 烷氧基、芳烷基、杂芳烷基、 $-\text{NO}_2$ 、 C_3 - C_{10} -烷氧基烷氧基(如： $-\text{O}-(C_1-C_4)$ 烷基- $\text{O}-(C_1-C_4)$ 烷基)、(C_3 - C_6) 环烷基(如：环丙基或环己基)、芳基、 $-\text{CN}$ 、硝基苯基、亚甲二氧基苯基、杂芳基、杂环烷基、卤代、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{14}$ (如： $-\text{S}-(C_1-C_4)$ 烷基和 $-\text{SO}_2\text{R}^{14}$)或 $-\text{NR}^{95}\text{R}^{15}$ ；前提是当所述 R^6 、 R^7 和 R^{12} 直接与杂原子相连时， R^6 、 R^7 和 R^{12} 不为 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{CH}_2\text{NR}^{95}\text{R}^{15}$ ；进一步的前提是对于基团 4) 和 9)， R^6 不为氢，并且对于基团 6)， R^7 不为氢；

任选的是，当 R^6 和 R^7 连接于相同的氮时， R^6 和 R^7 与其所连接的氮一起形成 5-7 元杂环烷基环，该环任选含有 O、 NR^6 或 $\text{S}(\text{O})_t$ ，其中 t 为 0、1 或 2；

任选的是，当 R^7 和 R^{12} 连接于相同的氮时， R^7 和 R^{12} 与其所连接的氮一起形成 5-7 元杂环烷基环，该环任选含有 O、 NR^6 或 $\text{S}(\text{O})_t$ ，其中 t 为 0、1 或 2；

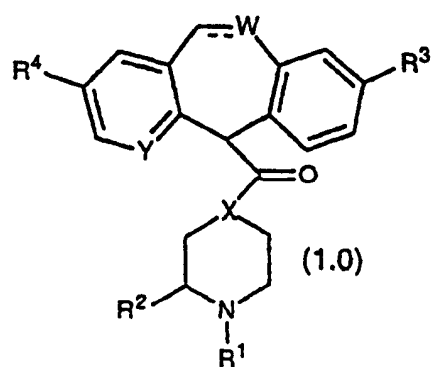
R^{95} 和 R^{15} 独立为 H、 C_1 - C_4 烷基或芳烷基；

R^{14} 为 C_1 - C_4 烷基、芳基或芳烷基；

$n = 0$ 、1、2、3 或 4；和

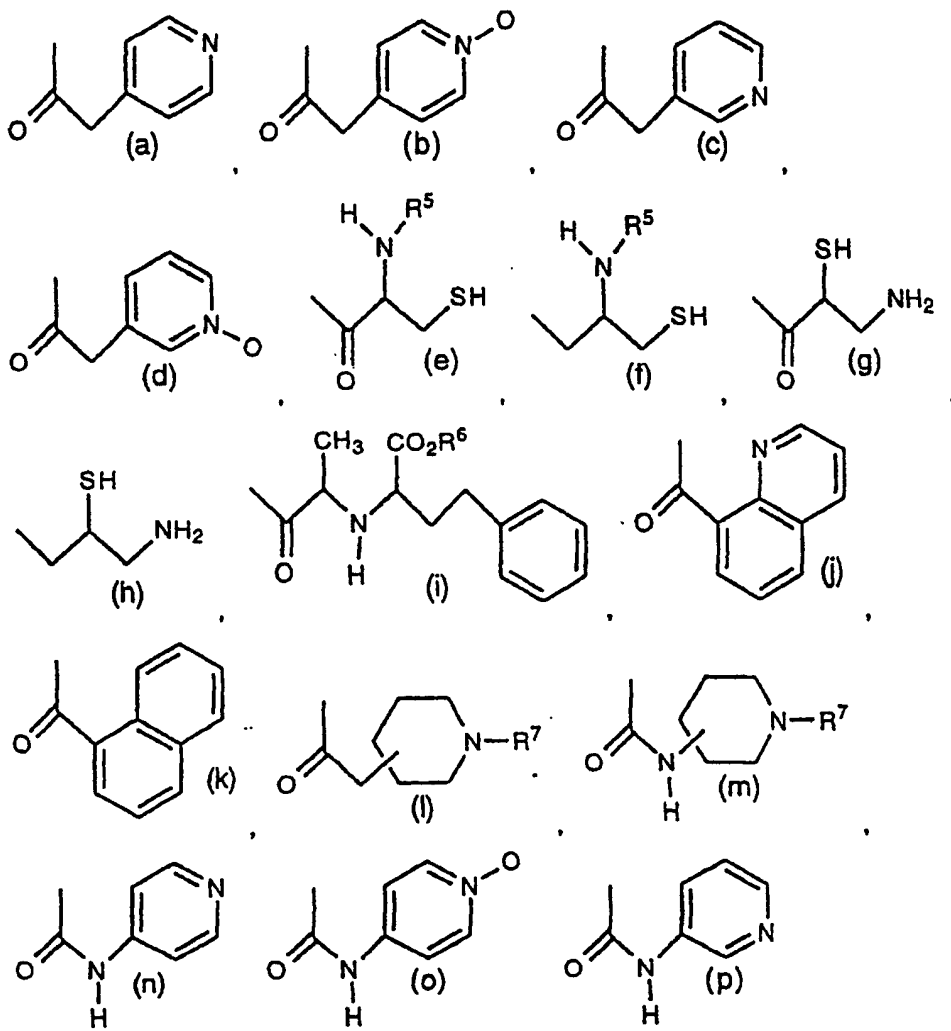
$t = 0$ 、1 或 2；

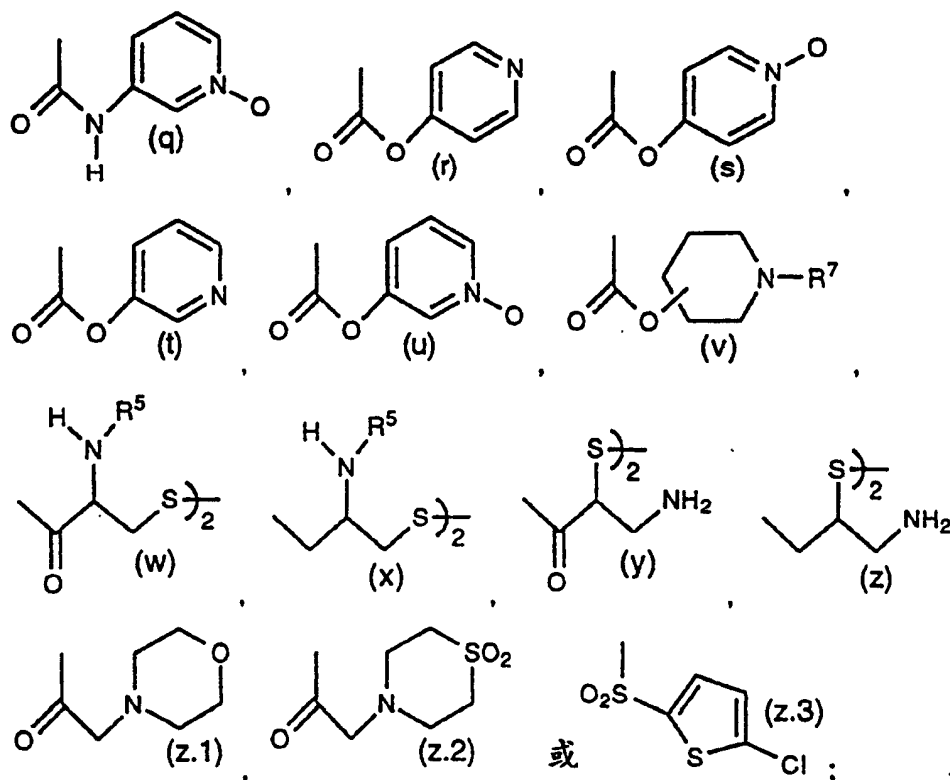
公开于 1996 年 10 月 10 日的 WO 96/31477 公开了式(1.0)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物；



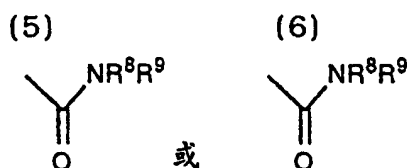
其中：

(1) R¹ 选自：





R^2 选自: (1) H, (2) C_1-C_8 烷基, (3) C_2-C_8 链烯基, (4) C_2-C_8 炔基,



其中所述烷基、链烯基或炔基任选被一个或多个独立选自下列的基团所取代:

5

(a) 芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基或杂环烷基; 所述芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基或杂环烷基任选被一个或多个独立选自下列的基团所取代:

(1) C_1-C_4 烷基,

10

(2) $(CH_2)_tOR^8$, 其中 t 为 1 - 4,

(3) $(CH_2)_tNR^8R^9$, 其中 t 为 1 - 4, 或

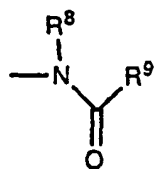
(4) 卤素,

(b) C_3-C_6 环烷基,

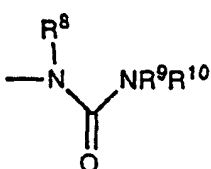
(c) $-OR^8$,

(d) $-\text{SR}^8$,(e) $-\text{S}(\text{O})\text{R}^8$,(f) $-\text{SO}_2\text{R}^8$,(g) $-\text{NR}^8\text{R}^9$,

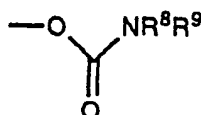
(h)



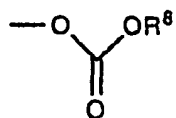
(i)



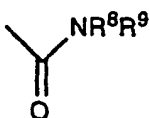
(j)



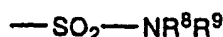
(k)



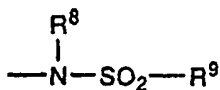
(l)



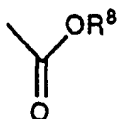
(m)



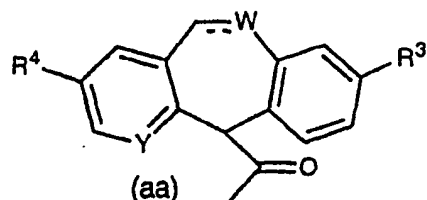
(n)



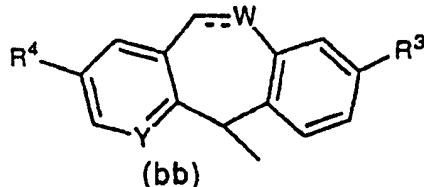
(o)



, 或 ;

 R^3 选自 H、卤素或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(如甲基); R^4 选自 H、卤素或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(如甲基); R^5 选自: H、

或



;

10

 R^6 选自 H 或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(优选甲基或乙基);

R^7 选自 H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、卤代烷基或 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, 其中 R^{11} 选自 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基或 $-\text{NHR}^{12}$ (其中 R^{12} 为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或氢), 或 R^7 为天然氨基酸的酰基;

15

R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立选自 H、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂环烷基、芳基或芳烷基; 所述烷基、环烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂环烷基、芳基或芳烷基任选被下列基团所取代: $\text{C}_1\text{-C}_4$

烷氧基、芳基、杂芳基、杂环烷基、环丙基、卤素、-OH、-C(O)R¹³、
-SO₂R¹³或-NR¹⁴R¹⁵，其中R¹³选自C₁-C₄烷基或芳烷基，其中R¹⁴和
R¹⁵独立选自H、C₁-C₄烷基或芳烷基；前提是在取代基(e)、(f)和(k)
中R⁸不为H，前提是其取代基(h)或(n)中R⁹不为H，前提是当R⁸、
R⁹或R¹⁰直接与杂原子(如O、S或N)相连时，R⁸、R⁹或R¹⁰不为-
CH₂OH或-CH₂NR¹⁴R¹⁵；

任选的是，当R⁸和R⁹与相同的氮相连时，R⁸和R⁹与其所连接的
氮一起形成5-7元杂环烷基环；

任选的是，当R⁹和R¹⁰与相同的氮相连时，R⁹和R¹⁰与其所连接的
氮一起形成5-7元杂环烷基环；

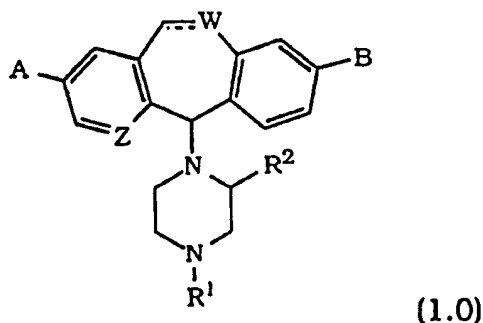
----代表任选的键；

当任选的键存在时，W选自CH，当任选的键不存在时，W选
自O、S或CH₂；

X选自CH或N；和

Y选自N或CH。

公开于1996年10月10日的WO 96/31505公开了式(1.0)化合物
或其药学上可接受的盐：



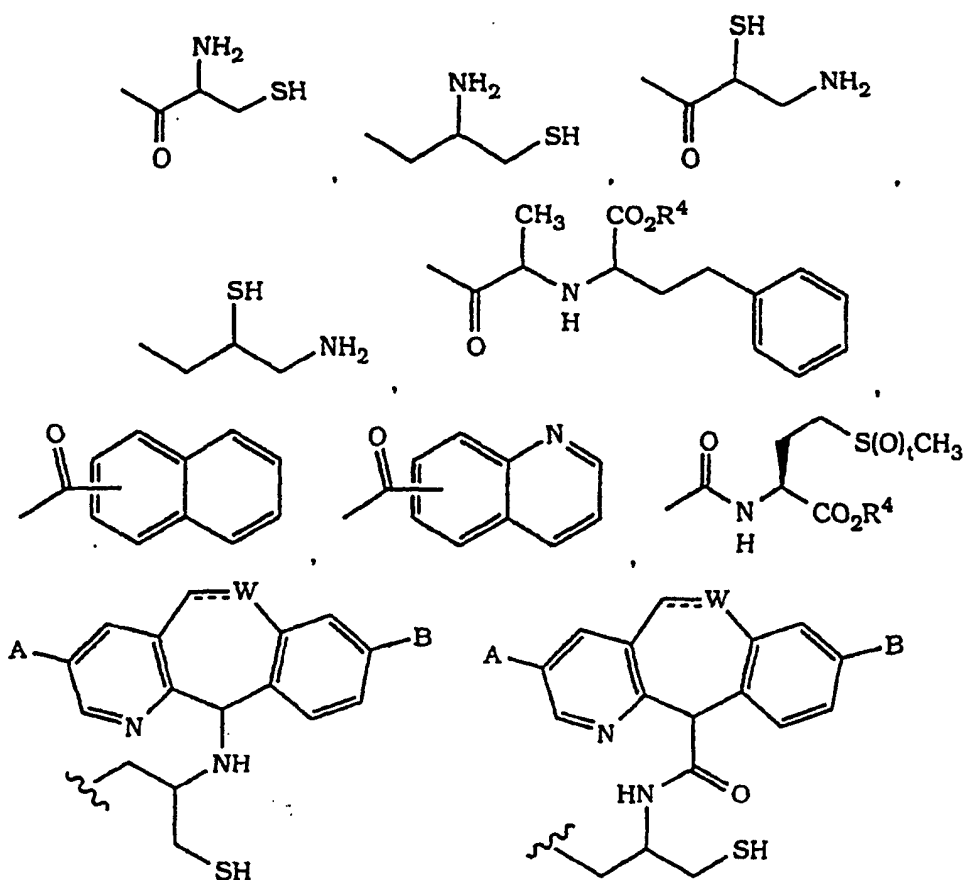
其中：

A和B独立选自H、卤代或C₁-C₆烷基；

Z为N或CH；

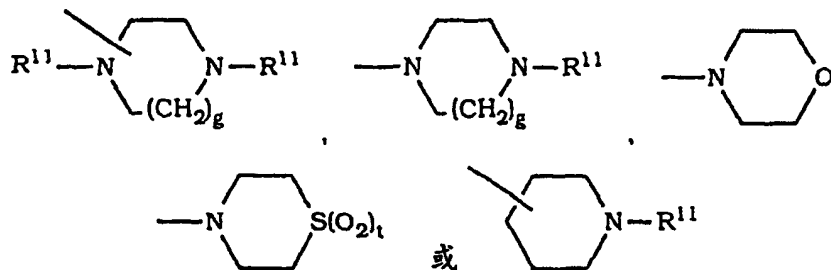
W为CH、CH₂、O或S，其中连接于W的虚线代表双键，当
W为CH时上述双键存在；

R^1 选自下列基团:



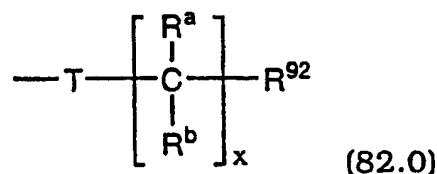
其中 W 、 A 和 B 如上所定义; 或

R^1 为基团 D , 其中 D 为 $-C(O)-(CH_2)_s-R^5$ 、 $-C(O)O-(CH_2)_m-R^5$ 或 $-C(O)NH-(CH_2)_m-R^5$, 其中 R^5 为芳基(如苯基、 B -取代的苯基, 其中 B 如下所定义)、杂芳基(如吡啶基或吡啶基 N -氧化物)、杂环烷基或下式基团:



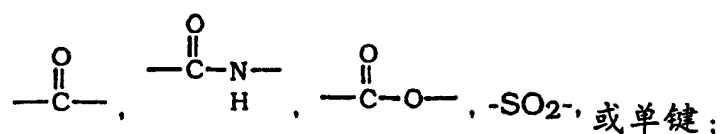
其中 $g = 1$ 或 2 , 并且 R^{11} 代表 H 、 C_1-C_6 烷基、卤代烷基或 $-C(O)-R^9$, 其中 R^9 为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基或 $-NH(R^{10A})$, 其中 R^{10A} 为 H 或烷

基, 或基团-C(O)-R⁹代表天然氨基酸的酰基; 或
R¹为下式基团:



其中:

5 (a) T选自:



(b) x 为 0、1、2、3、4、5 或 6;

(c) 每一个 R^a和每一个 R^b独立选自 H、芳基、烷基、烷氧基、芳烷基、氨基、烷基氨基、杂环烷基、-COOR⁶⁰、-NH{C(O)}_zR⁶⁰(其中 z 为 0 或 1)、或-(CH)_wS(O)_tR⁶⁰(其中 w 为 0、1、2 或 3, t 为 0、1 或 2); 或 R^a和 R^b一起可以代表环烷基、=N-O-烷基、=O 或杂环烷基; 前提是针对于同一个碳, 当 R^b选自烷氧基、氨基、烷基氨基或-NH{C(O)}_zR⁶⁰时, R^a不能选自烷氧基、氨基、烷基氨基或-NH{C(O)}_zR⁶⁰; 并且前提是当 T 为单键时, 对于含有 R^a和 R^b的第一碳, R^a和 R^b不能选自烷氧基、烷基氨基、氨基或-NHR⁶⁰(即-NH{C(O)}_zR⁶⁰, 其中 z 为 0)(即当 T 为单键时, 在与 T 连接的第一碳上的 R^a和 R^b不为烷氧基、烷基氨基、氨基或-NHR⁶⁰); 和

(d) R⁹²可以代表 H、烷基、芳基、芳氧基、芳硫基、芳烷氧基、芳烷基、杂芳基或杂环烷基;

20 R⁶⁰代表 H、烷基、芳基或芳烷基;

R⁴为 H 或 C₁-C₆烷基;

R²选自: H、-C(O)OR⁶、-C(O)NR⁶R⁷、C₁-C₈烷基、C₂-C₈链烯基、C₂-C₈炔基、取代的(C₁-C₈)烷基、取代的(C₂-C₈)链烯基、取代的(C₂-C₈)炔基, 其中所述取代的基团具有一个或多个选自下列的取代

基：

- 1) 芳基、杂芳基、杂环烷基、B-取代的芳基、B-取代的杂芳基或B-取代的杂环烷基，其中B选自C₁-C₄烷基、苯基、-(CH₂)_nOR⁶、-(CH₂)_nNR⁶R⁷和卤代；
- 5 2) C₃-C₆环烷基；
- 3) -OR⁶；
- 4) -S(O)_iR⁶；
- 5) -NR⁶R⁷；
- 6) -N(R⁶)-C(O)R⁷；
- 10 7) -N(R⁶)-C(O)NR⁷R¹²；
- 8) -O-C(O)NR⁶R⁷；
- 9) -O-C(O)OR⁶；
- 10) -SO₂NR⁶R⁷；
- 11) -N(R⁶)-SO₂-R⁷；
- 15 12) -C(O)NR⁶R⁷；
- 13) -C(O)OR⁶；和

前提是：当R¹为D时，R²不为H；当R¹为D和R²为C₁-C₈烷基时，所述烷基上的取代基不为取代基4)、5)、9)或13)；并且当R¹为D，R²为被基团-OR⁶取代的C₁-C₈烷基时，R⁶不为H、烷基、芳基、取代的芳基、芳基-取代的烷基或硝基苯基取代的烷基；

R⁶、R⁷和R¹²独立选自H、C₁-C₄烷基、(C₃-C₆)环烷基、芳基、芳基烷基(即芳烷基)、杂芳基、杂芳烷基、杂环烷基、取代的(C₁-C₄)烷基、取代的(C₃-C₆)环烷基、取代的芳基、取代的芳烷基、取代的杂芳基、取代的杂芳烷基或取代的杂环烷基，其中所述取代的基团具有一个或多个取代基(如1-3个)，该取代基选自：C₁-C₄烷氧基、芳烷基、杂芳烷基、-NO₂、C₃-C₁₀烷氧基烷氧基(如：-O-(C₁-C₄)烷基-O-(C₁-C₄)烷基)、(C₃-C₆)环烷基(如：环丙基或环己基)、芳基、-CN、硝基苯基、亚甲二氧基苯基、杂芳基、杂环烷基、卤代、-OH、-COOH、

5 -C(O)R¹⁴、-C(O)OR¹⁴、-C(O)NR⁶R⁷(如-C(O)NR¹⁰R¹⁵)、-N(R⁶)C(O)R¹⁴、
-S(O)_tR¹⁴(如：-S-(C₁-C₄)和-SO₂R¹⁴)或-NR¹⁰R¹⁵；前提是当所述 R⁶、R⁷
或 R¹² 直接与杂原子相连时，R⁶、R⁷和 R¹² 不为-CH₂OH 或-
CH₂NR¹⁰R¹⁵；进一步的前提是对于基团 4)和 9)，R⁶ 不为氢，并且对于
于基团 6)，R⁷ 不为氢；

任选的是，当 R⁶和 R⁷连接于相同的氮时，R⁶和 R⁷与其所连接的
氮一起形成 5-7 元杂环烷基环，该环任选含有 O、NR⁶(如 NR⁸)或
S(O)_t(如 S)，其中 t 为 0、1 或 2；

10 任选的是，当 R⁷和 R¹²连接于相同的氮时，R⁷和 R¹²与其所连接的
氮一起形成 5-7 元杂环烷基环，该环任选含有 O、NR⁶(如 NR⁸)或
S(O)_t(如 S)，其中 t 为 0、1 或 2；

R⁸、R¹⁰和 R¹⁵独立为 H、C₁-C₄烷基或芳烷基；

R¹⁴为 C₁-C₄烷基、芳基或芳烷基；

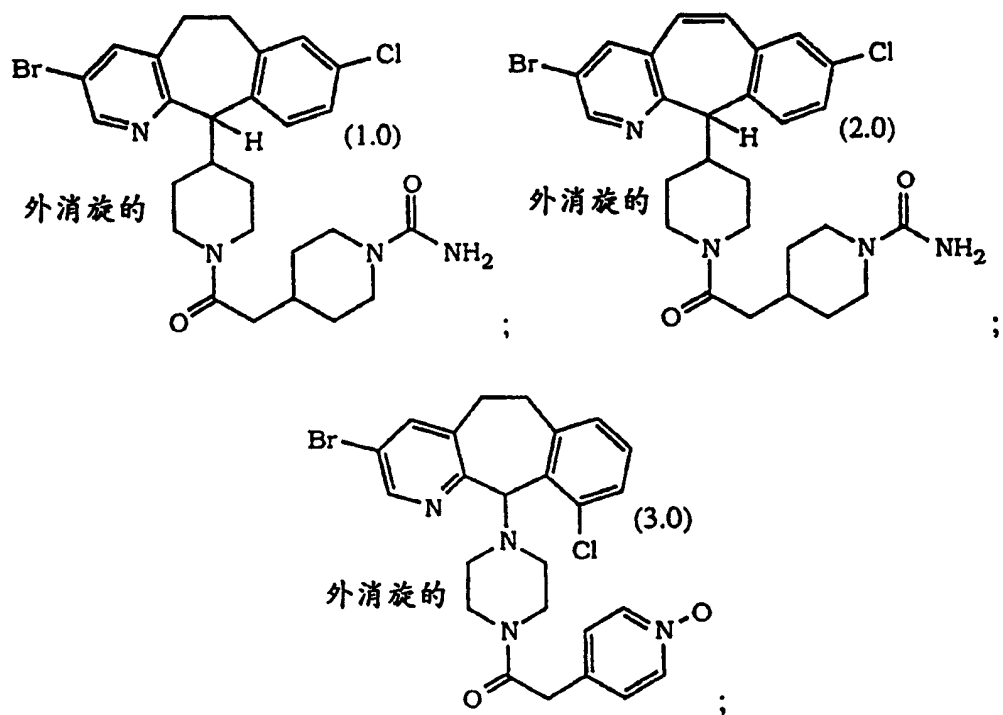
m = 0、1、2 或 3；

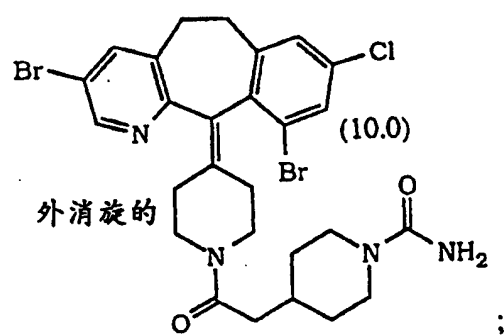
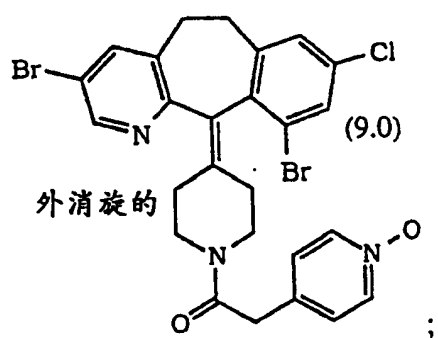
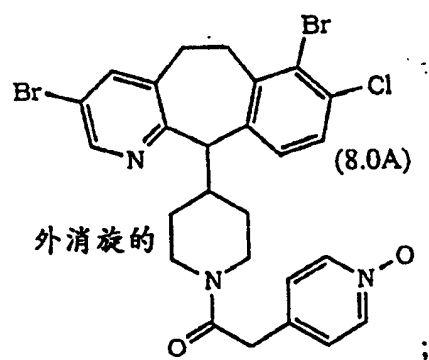
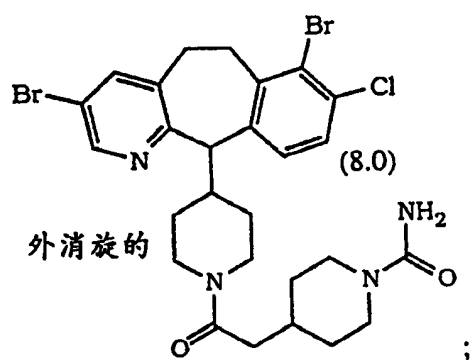
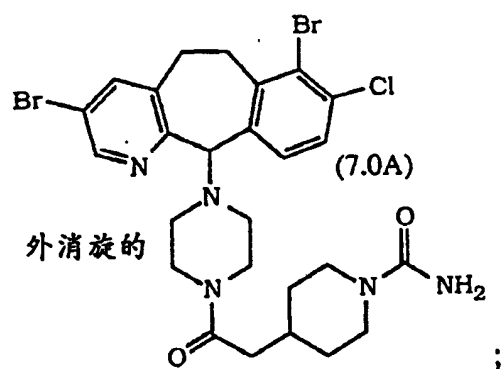
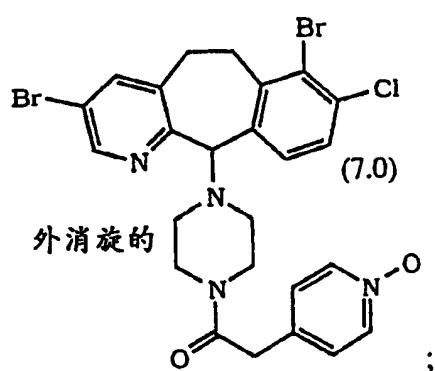
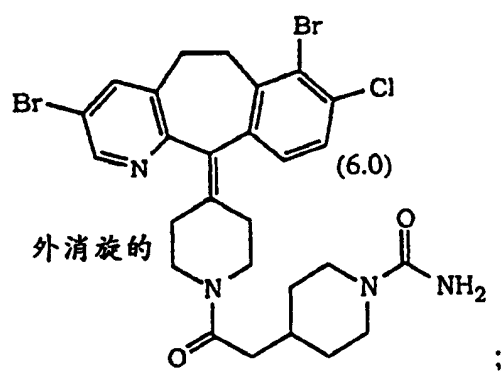
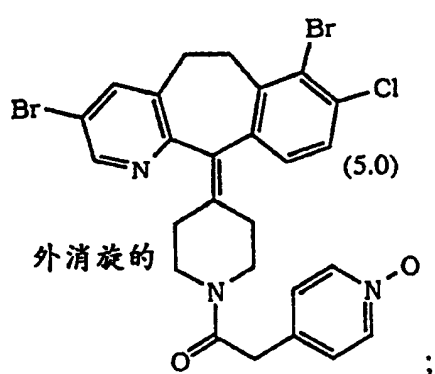
15 n = 0、1、2、3 或 4；

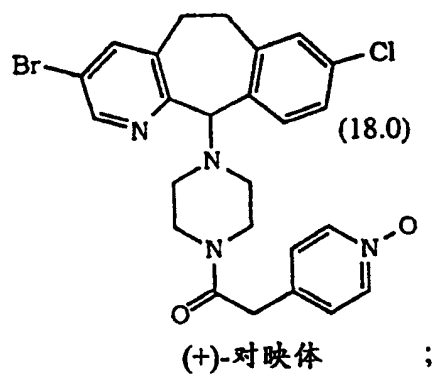
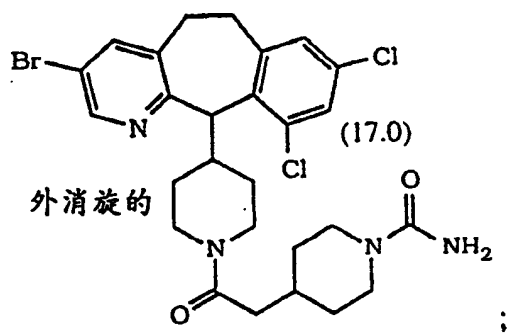
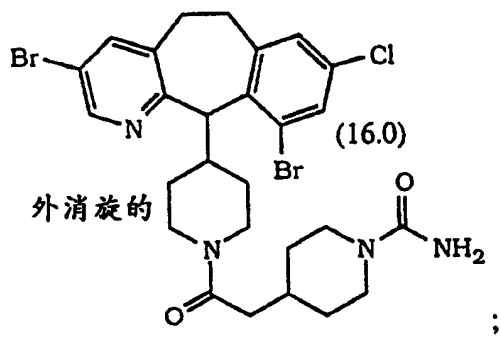
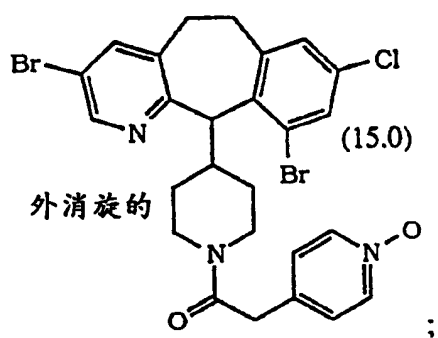
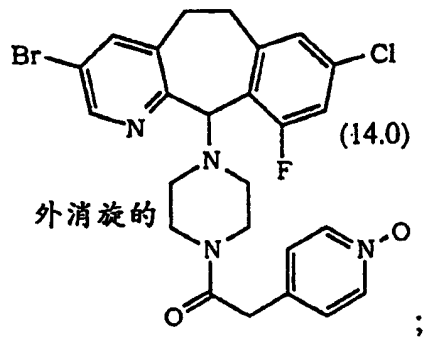
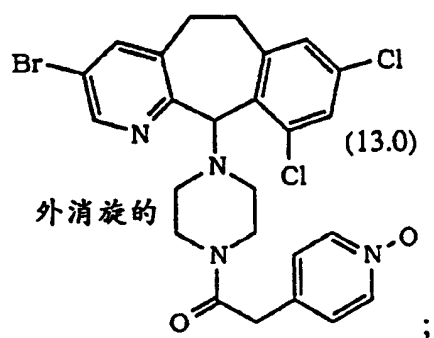
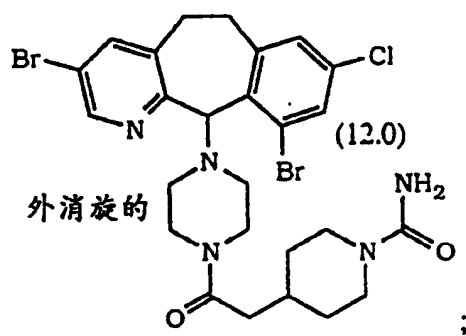
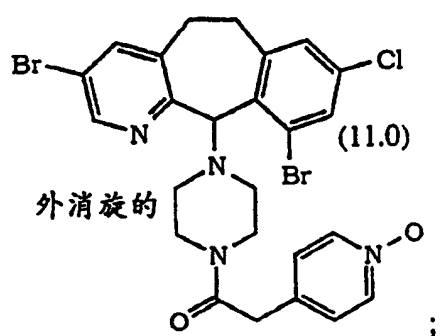
s = 1、2 或 3；和

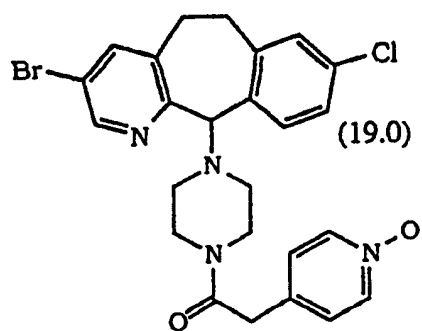
t = 0、1 或 2；美国

公开于 1997 年 7 月 3 日的 WO 97/23478 公开了下列化合物或其
药学上可接受的盐：

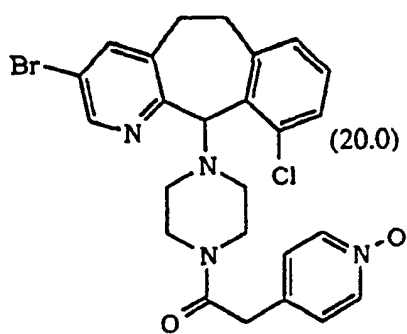




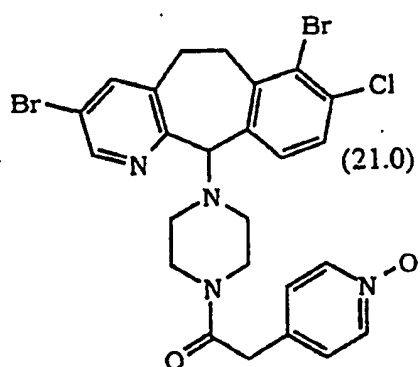




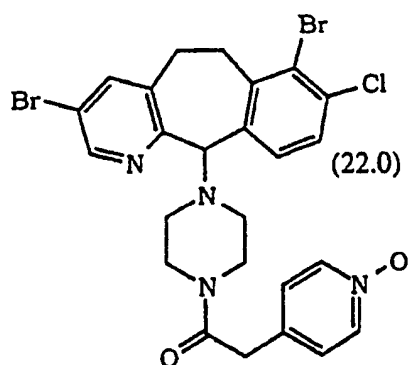
(-)-对映体 ;



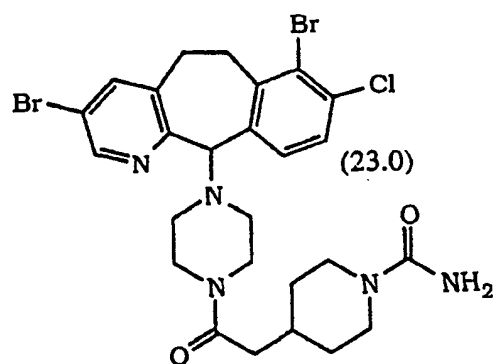
(+) -对映体 ;



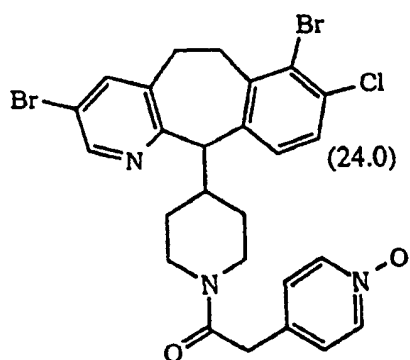
(+) -对映体 ;



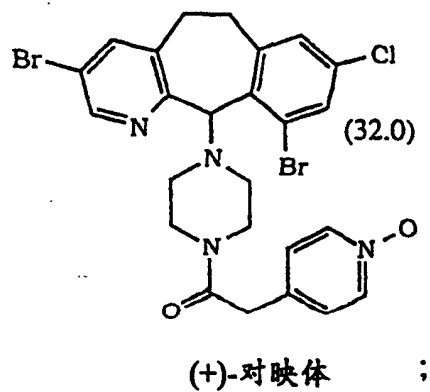
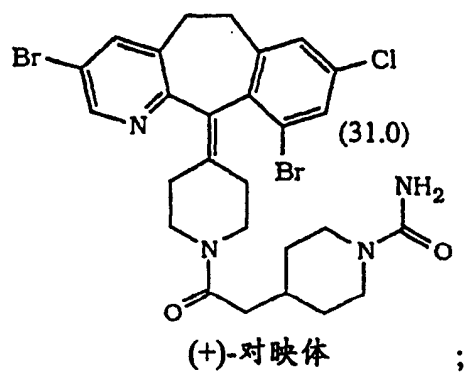
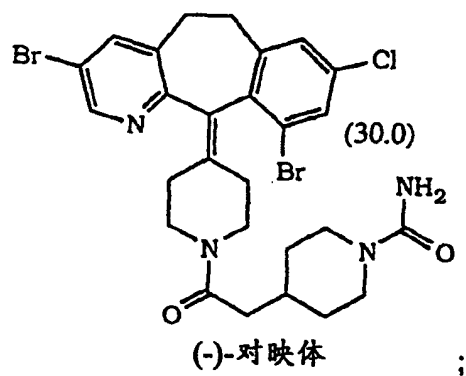
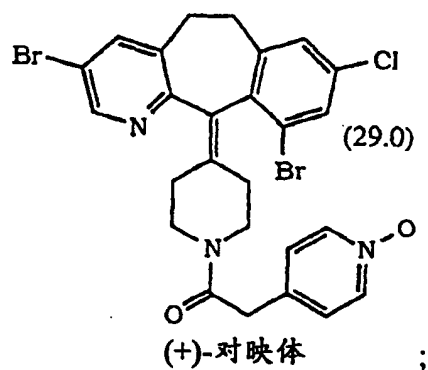
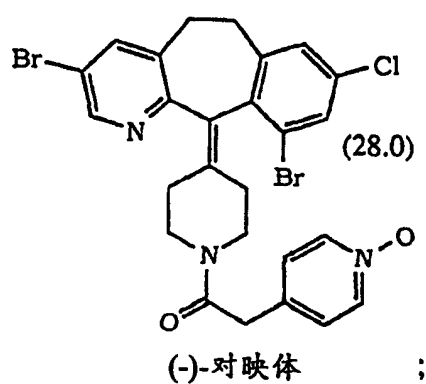
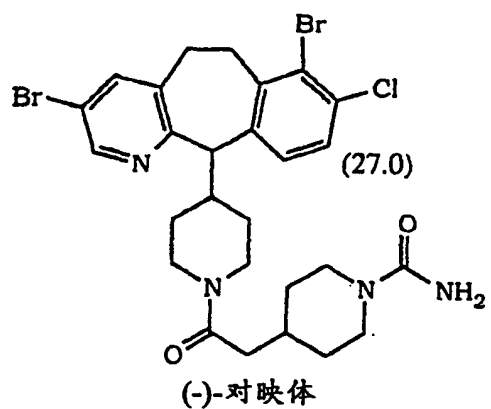
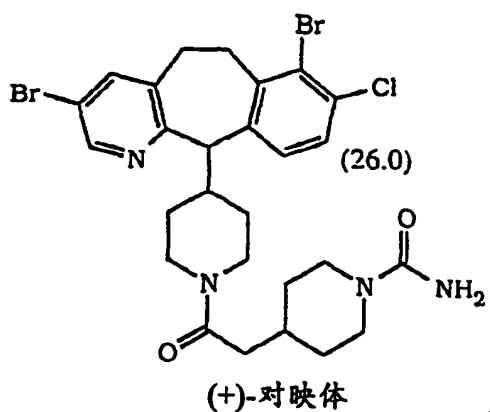
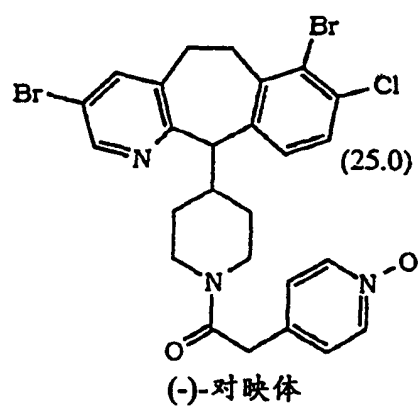
(-)-对映体 ;

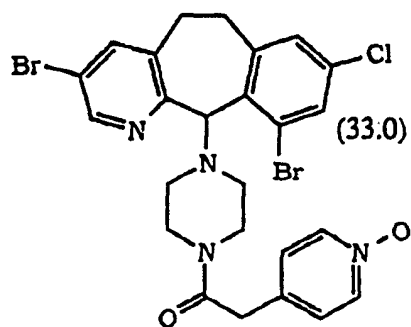


(-)-对映体 ;



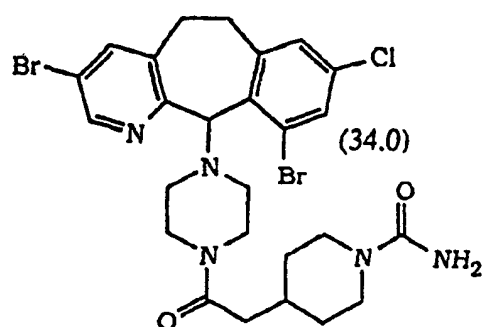
(+) -对映体 ;





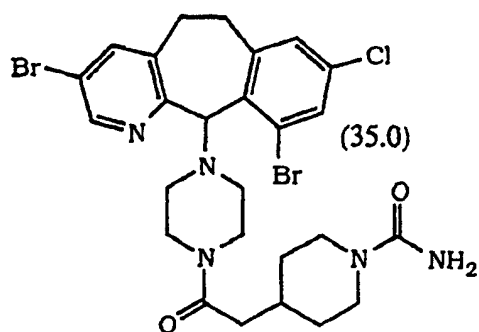
(-)-对映体

;



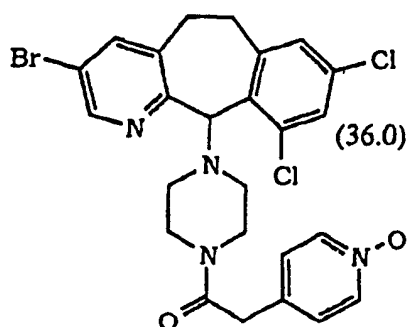
(+) -对映体

;



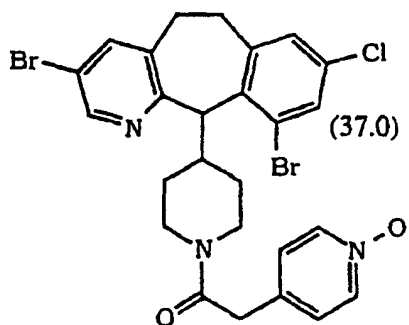
(-)-对映体

;



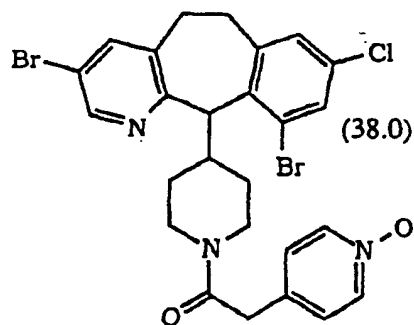
(+) -对映体

;



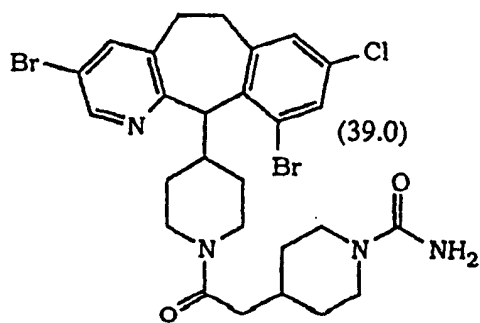
(+) -对映体

;



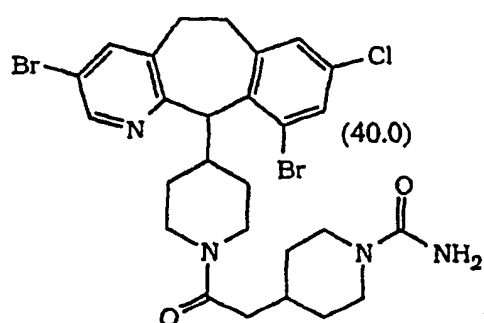
(-)-对映体

;



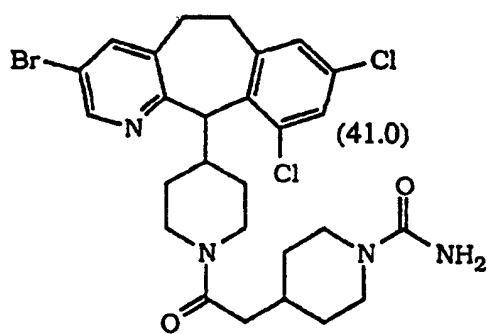
(+) -对映体

;

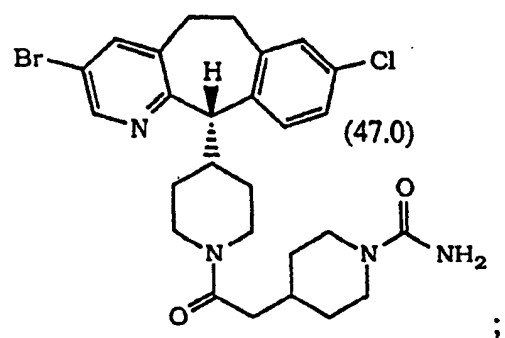
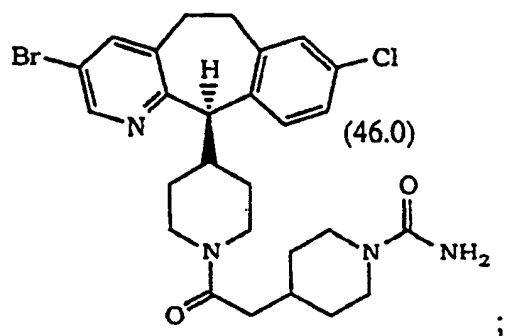
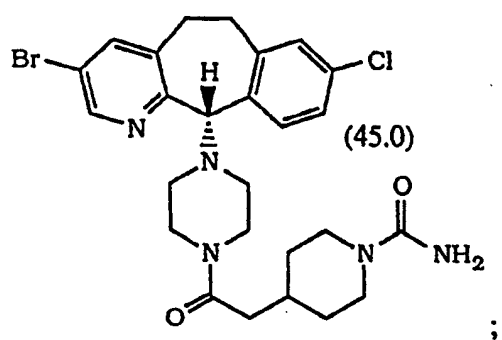
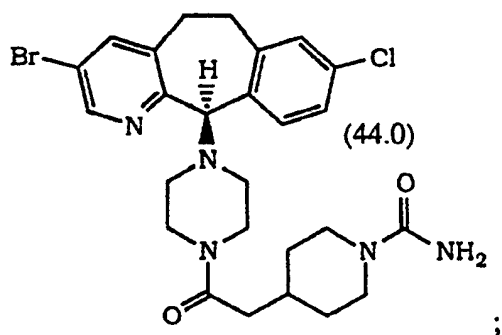
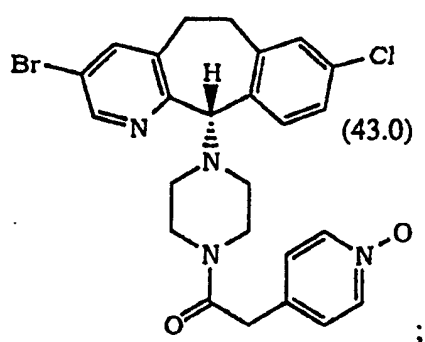
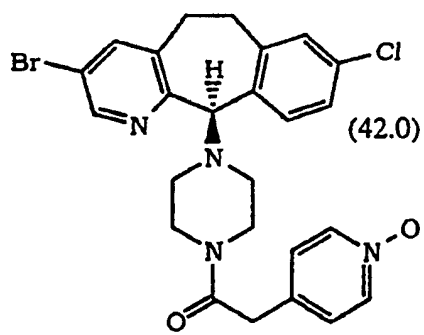


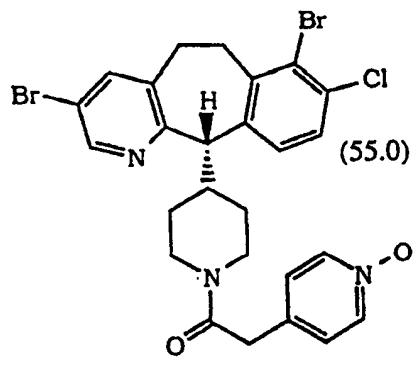
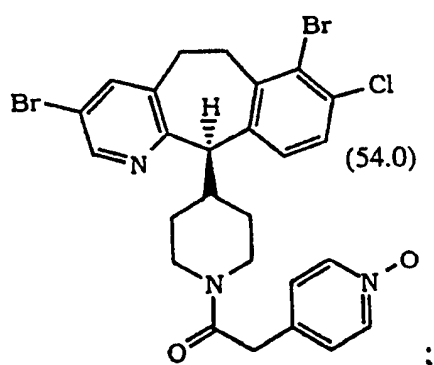
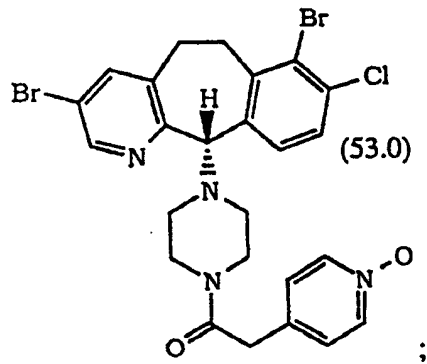
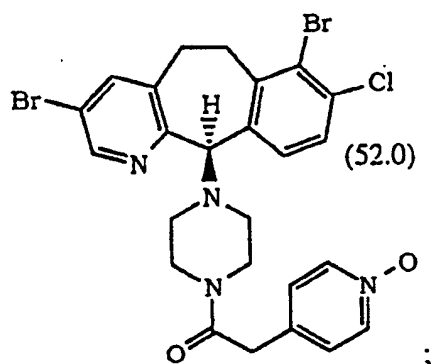
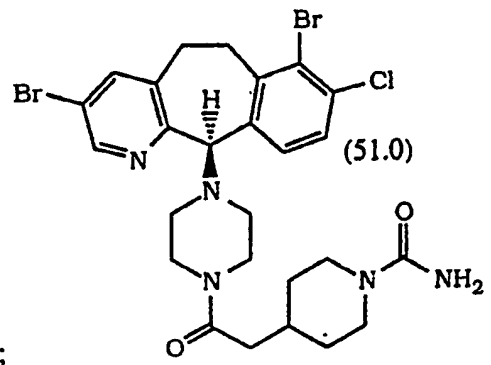
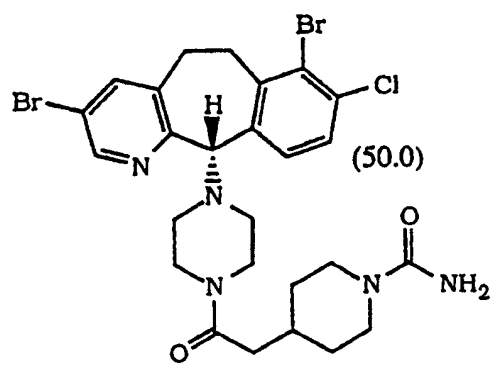
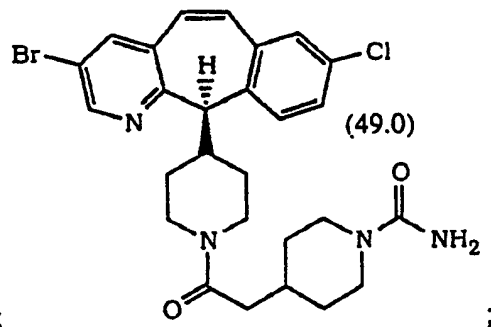
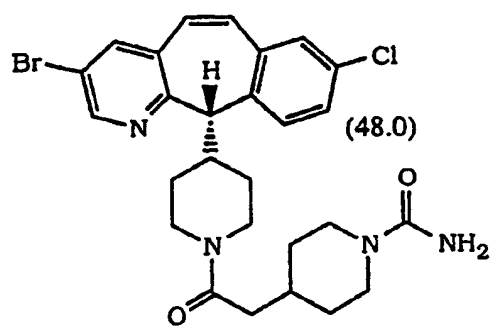
(-)-对映体

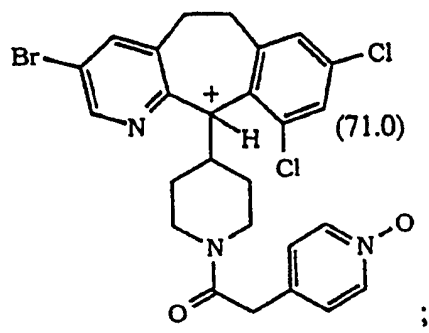
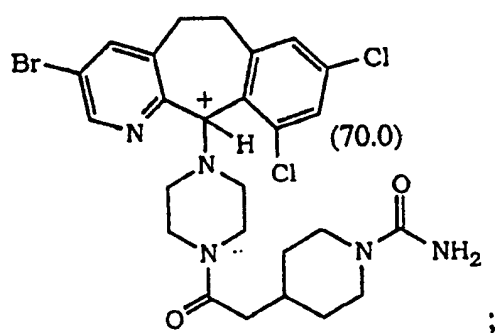
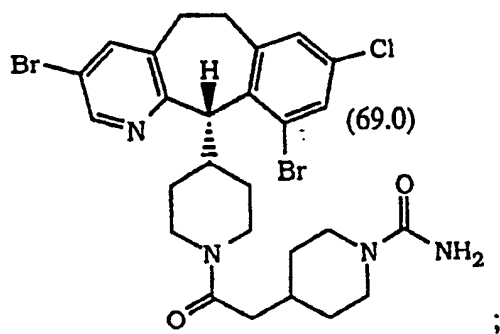
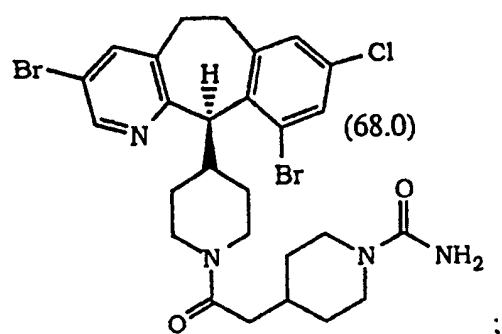
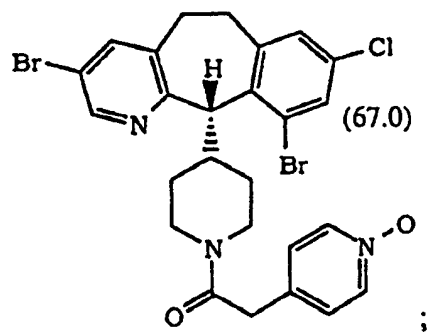
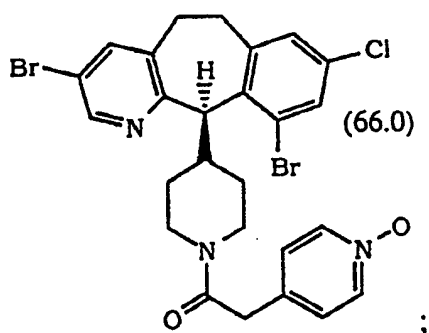
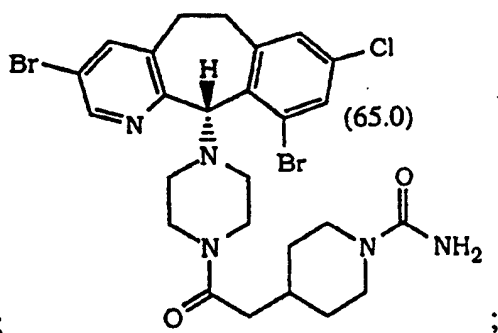
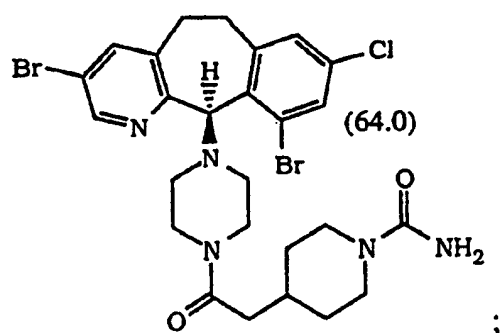
;

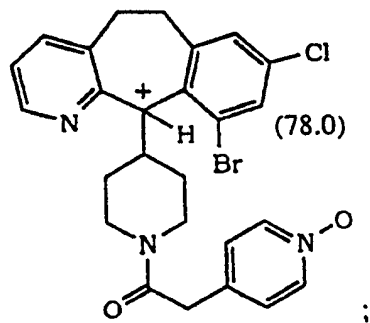
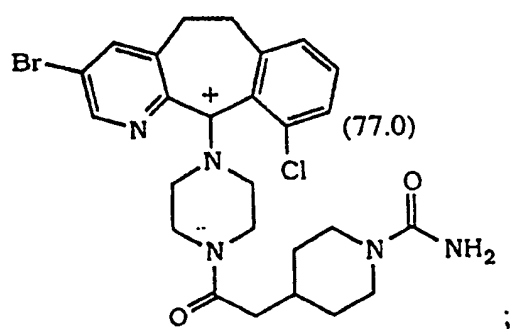
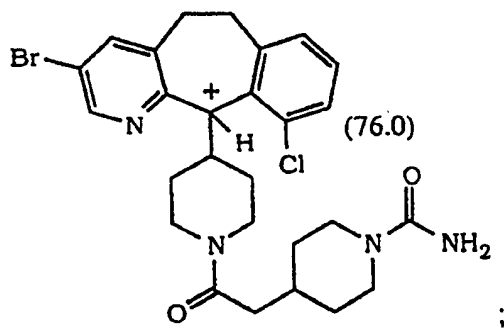
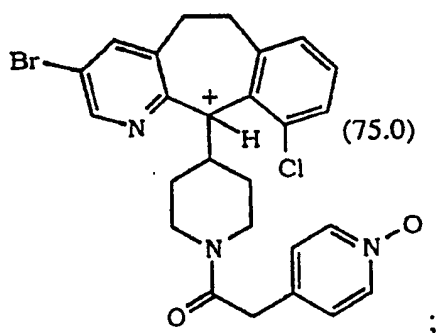
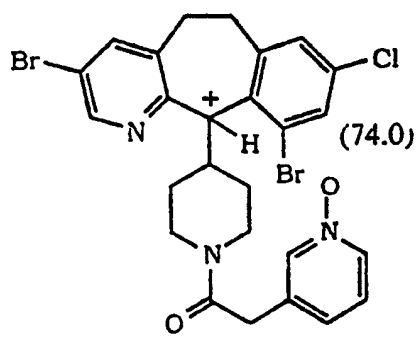
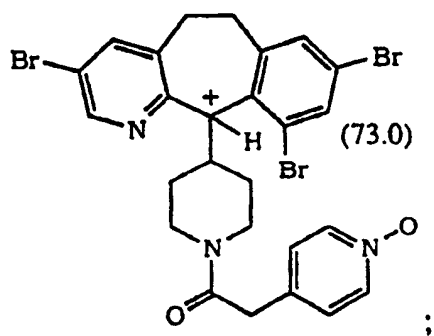
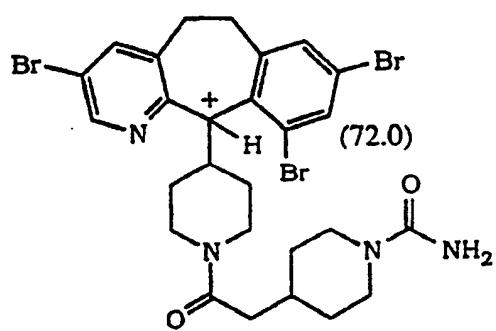


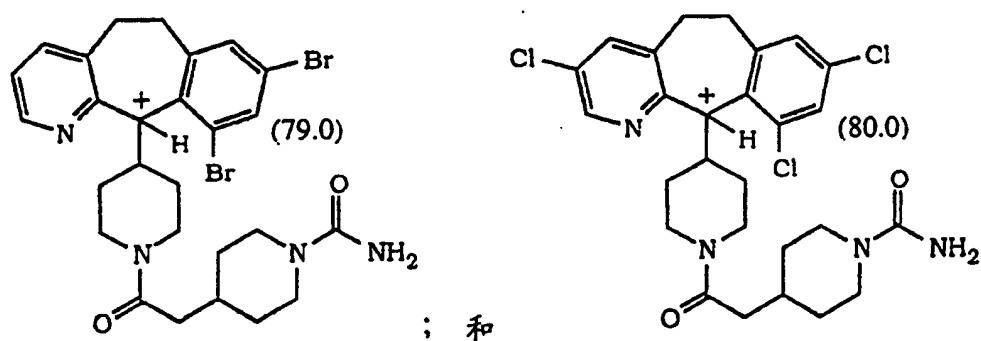
(+)-对映体



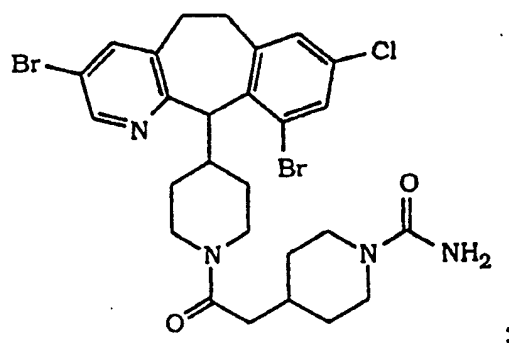




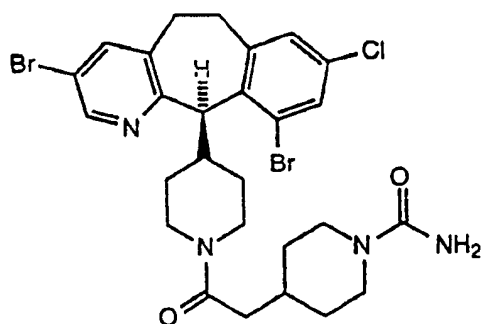




在本发明的方法中用作 FPT 抑制剂的优选的化合物为下式：

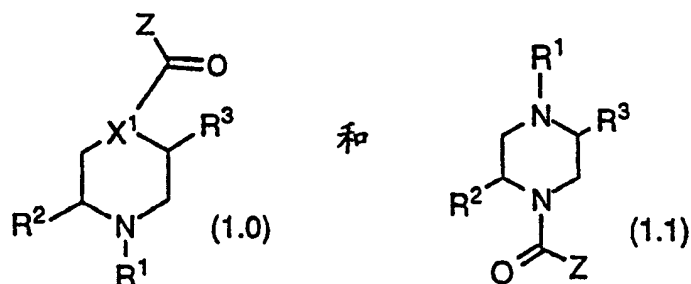


即化合物 4-[2-[4-[(8-氯-3,10-二溴-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]芳庚并[1,2-
5 b]吡啶-11-基)-1-哌啶基]-2-氧代乙基]-1-哌啶甲酰胺，优选其(+)-异构
体，它具有下式结构：



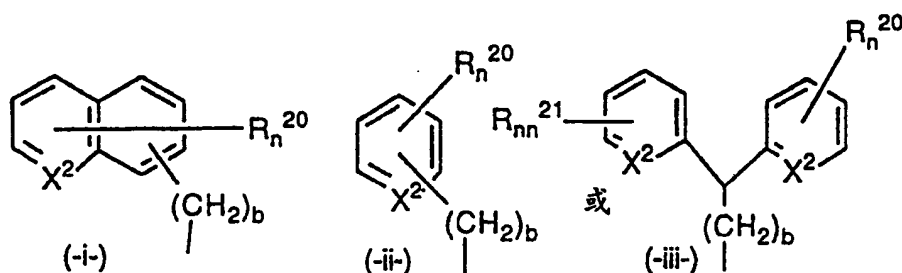
也可参见授权于 1998 年 2 月 17 日的美国专利号 5,719,148，再次特别
引入作为参考。

10 公开于 1996 年 10 月 10 日的 WO 96/31501 公开了式(1.0)的化合
物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，



其中：

(1) Z 为下列基团：



5 其中 X^1 为 CH 或 N；

X^2 可以为相同或不同，可以为 CH、N 或 N-O；

b 为 0、1、2、3 或 4；

n 和 nn 独立代表 0、1、2、3、4，或者当 X^2 为 CH 时，n 和 nn 可以为 5；

10 当 n 或 nn 为 2、3、4 或 5 时， R^{20} 和 R^{21} 可以是相同或不同的基团，并可以是：

(a) 氢、 C_1 - C_6 烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基或杂环烷基，其中每一个所述 C_1 - C_6 烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基或杂环烷基可以任选被下列一个或多个基团所取代：

15 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基，

$(CH_2)_tOR^8$ ，其中 t 为 0、1、2、3 或 4，

$(CH_2)_tNR^8R^9$ ，其中 t 为 0、1、2、3 或 4，或卤素；

(b) C_3 - C_6 环烷基；(c) $-OR^8$ ；(d) $-SR^8$ ；(e) $-S(O)R^8$ ；(f) $-SO_2R^8$ ；(g) $-NR^8R^9$ ；(h) $-CN$ ；(i) $-NO_2$ ，(j) $-CF_3$ 或 (k) 卤素(l) $-CONR^8R^9$ 或 (m) $-COR^{13}$ ，其中 R^8 和 R^9 可以独立代表：H、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、

20

杂芳基、杂芳烷基、杂环烷基、芳基或芳烷基，每一个所述烷基、环烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂环烷基、芳基或芳烷基可以任选被下列 1-3 个基团所取代：

5 C_1 - C_4 烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂环烷基、卤素、-OH、-C(O) R^{13} 、-NR¹⁴R¹⁵；-CONR⁸R⁹或-N(R⁸)COR¹³；-CN； C_3 - C_6 环烷基、S(O)_qR¹³；或 C_3 - C_{10} 烷氧基烷氧基，其中 q 为 0、1 或 2；

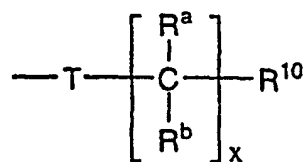
其中 R^{13} 选自 C_1 - C_4 烷基、芳基或芳烷基，和

R^{14} 和 R^{15} 独立选自 H、 C_1 - C_4 烷基或芳烷基；

10 并且任选的是，当 R^8 和 R^9 连接于相同的氮时， R^8 和 R^9 与其所连接的氮一起形成 5-7 元杂环烷基环，该环任选含有 O、NR⁸ 或 S(O)_q，其中 q 为 0、1 或 2；

前提是在取代基(e)和(f)中 R^8 不为 H，前提是当 R^8 或 R^9 直接与杂原子相连时， R^8 或 R^9 不为 -CH₂OH 或 -CH₂NR¹⁴R¹⁵；

15 (2) R^1 为下式基团：



其中：

T 可以为 $-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-$ ， $-\text{SO}_2-$ ， $-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-\text{NH}-$ ， $-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-\text{O}-$ ，或单键，

x = 0、1、2、3、4、5 或 6，

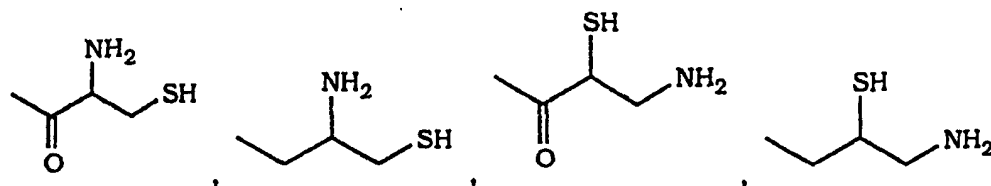
20 R^a 和 R^b 独立代表 H、芳基、烷基、氨基、烷基氨基、烷氧基、芳烷基、杂环烷基、-COOR¹⁶、-NH(CO)_zR¹⁶(其中 z = 0 或 1)、-(CH₂)_wS(O)_mR¹⁶，其中 w = 0、1、2 或 3，以便于当 x 大于 1 时， R^a 和 R^b 可以不依赖于邻近碳原子上的取代基，前提是 R^a 和 R^b 不都选自烷氧基、氨基、烷基氨基和 -NH(CO)_zR¹⁶；

$m = 0、1$ 或 2 ，其中

R^{16} 代表 H 、烷基、芳基或芳烷基，

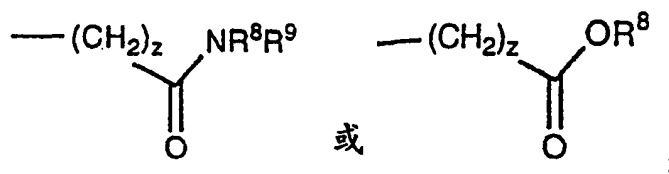
或 R_a 和 R_b 一起可以代表环烷基、 $=O$ 、 $=N-O$ -烷基或杂环烷基，和
 R^{10} 可以代表 H 、烷基、芳基、芳氧基、芳硫基、芳烷氧基、芳烷硫
 基、芳烷基、杂芳基、杂环烷基，

或 R^1 也可以为



或其二硫化物二聚体。

(3) R^2 和 R^3 独立选自下列基团：氢、 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 链烯基、
 C_2-C_8 炔基、



其中 z 为 $0、1、2、3$ 或 4 ；所述烷基、链烯基或炔基任选被一个
 或多个下列基团所取代，所述基团可以独立代表：

(a) 芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基或杂环烷基，其中每一个
 所述芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基或杂环烷基可以任选被下列一
 个或多个基团所取代：

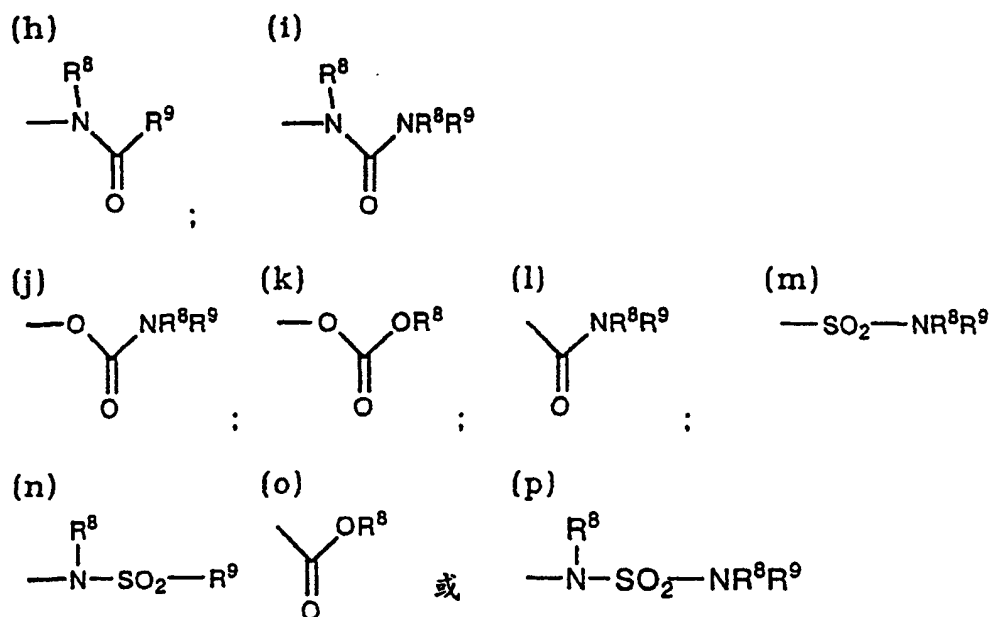
C_1-C_4 烷基，

$(CH_2)_tOR^8$ ，其中 t 为 $0、1、2、3$ 或 4 ，

$(CH_2)_tNR^8R^9$ ，其中 t 为 $0、1、2、3$ 或 4 ，或

卤素；

(b) C_3-C_6 环烷基；(c) $-OR^8$ ；(d) $-SR^8$ ；(e) $-S(O)R^8$ ；(f) $-SO_2R^8$ ；(g) $-NR^8R^9$ ；

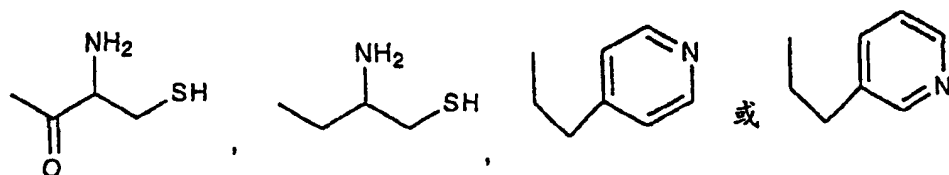


其中 R^8 和 R^9 如前所定义；而且任选的是，当 R^8 和 R^9 连接于相同的氮时， R^8 和 R^9 与其所连接的氮一起可以形成 5-7 元杂环烷基环，该环任

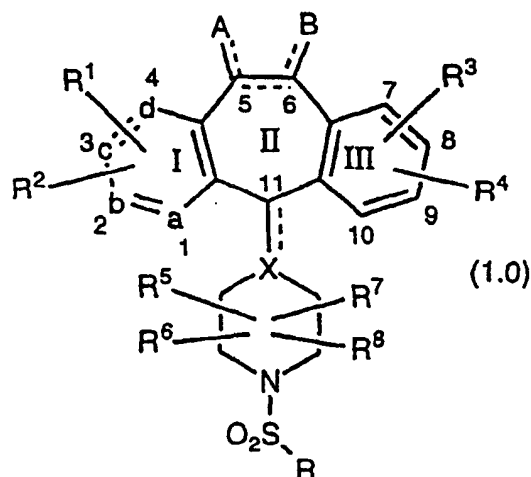
5 选含有 O、 NR^8 、 $S(O)_q$ ，其中 q 为 0、1 或 2；

前提是针对化合物(1.0)，当 X^1 为 CH 时，则 R^3 为氢；而且进一步的前提是 R^2 和 R^3 不能都为氢；

前提是当 X^1 为 N 时，则 R^1 不为：



10 公开于 1995 年 4 月 20 日的 WO 95/10514 公开了下式化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物



其中：

a、b、c和d之一代表N或NR⁹，其中R⁹为O⁻、-CH₃或-(CH₂)_nCO₂H(其中n为1-3)，其余的a、b、c和d基团代表CR¹或CR²；

R¹和R²是相同或不同的，每一个独立代表H、卤素、苯并三唑-1-基氧基、-CF₃、-OR¹⁰、-COR¹⁰、-SR¹⁰、-S(O)_tR¹¹(其中t为0、1或2)、-N(R¹⁰)₂、-NO₂、-OC(O)R¹⁰、-CO₂R¹⁰、-OCO₂R¹¹、-CN、-NR¹⁰COOR¹¹、炔基、链烯基或烷基，所述烷基或链烯基可以任选被卤素、-OR¹⁰或-CO₂R¹⁰取代；

R³和R⁴为相同或不同，每一个独立代表R¹和R²的取代基的任何一个，或者R³和R⁴一起代表与苯环(环III)相稠合的饱和或不饱和的C₅-C₇环；

R⁵、R⁶、R⁷和R⁸每一个独立代表H、-CF₃、-COR¹⁰、烷基或芳基，所述烷基或芳基可以任选由-OR¹⁰、-SR¹⁰、-S(O)_tR¹¹、-NR¹⁰COOR¹¹、-N(R¹⁰)₂、-NO₂、-COR¹⁰、-OCOR¹⁰、-OCO₂R¹¹、-CO₂R¹⁰、OPO₃R¹⁰所取代，或者R⁵、R⁶、R⁷和R⁸其中之一可以与如下述所定义的R一起代表可以由低级烷基、低级烷氧基、-CF₃、或芳基所取代的-(CH₂)_r，其中r为1-4；

R¹⁰代表H、烷基或芳基；

R¹¹代表烷基或芳基；

X 代表 N 或 C，该 C 可以含有一个任选的双键至碳原子 11；

虚线代表任选的双键；

在碳原子 5 和 6 之间的虚线代表任选的双键，以便于当双键存在时，A 和 B 独立代表 $-R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 OCO_2R^{11} 或 $-OC(O)R^{10}$ ，当在碳原子 5 和 6 之间无双键存在时，A 和 B 中的每一个独立代表 H_2 、

$(OR^{11})_2$ 、H 和卤代、二卤代、烷基和 H、 $(烷基)_2$ 、 $-H$ 和 $-OC(O)R^{10}$ 、H 和 $-OR^{10}$ 、 $=O$ 、芳基和 H、 $=NOR^{10}$ 或 $-O-(CH_2)_p-O-$ ，其中 p 为 2、3 或 4；

R 选自：

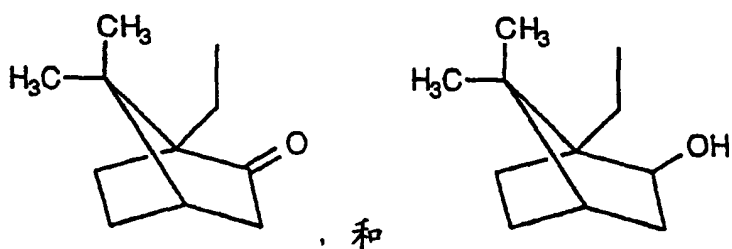
(1) C_1-C_4 烷基(如甲基、乙基和丁基)；

(2) 由 1 - 3 个选自 R^1 、 R^2 或 $C(O)OR^{20}$ 的取代基取代的苯基，其中 R^{20} 选自 C_1-C_6 烷基(如甲基)和 H；

(3) 具有 5 - 10 个碳原子的桥接的多环烃(如金刚烷基、降冰片烷基、降莰基(norcamphoryl)即由 2-降冰片烷酮和 2-降冰片烷醇形成的基团)；

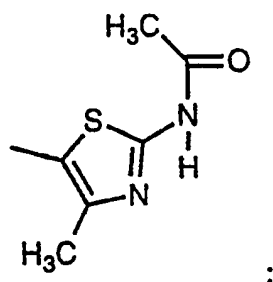
(4) 取代的桥接的多环烃，其中所述桥接的未取代的多环烃含有 5-10 个碳原子，其中所述取代基选自 C_1-C_6 烷基(如甲基)，所述取代的桥接的多环烃具有 1 - 8 个取代基，优选 2 个，每个取代基可以相同或不同(优选相同)；

(5) $-CH_2R^{21}$ ，其中 R^{21} 为芳基(如苯基或取代的苯基，即由 1 - 3 个优选 1 个选自下列的基团取代的苯基：卤代、烷基、卤代烷基或烷氧基)、杂芳基(如噻吩、噻唑、吡啶基如 3-或 4-吡啶基、或吡啶基 N-氧化物如 3-或 4-吡啶基 N-氧化物)、2-、3-或 4-哌啶基或 N-取代的哌啶基，其中在所述 N-取代的哌啶基上的取代基为 C_1-C_4 烷基、烷基羰基或 $-C(O)NH(R^{10})$ ，其中 R^{10} 为 H 或烷基、桥接的多环烃或如上所述的取代的桥接多环烃，如



(6) 杂芳基(如噻吩、噻唑、吡啶基如 3-或 4-吡啶基、或吡啶基 N-氧化物如 3-或 4-吡啶基 N-氧化物);

5 (7) 取代的杂芳基, 其中所述取代基选自: C_1 - C_6 烷基(如甲基)和 $-NHC(O)R^{22}$, 其中 R^{22} 为 C_1 - C_6 烷基(如甲基), 如

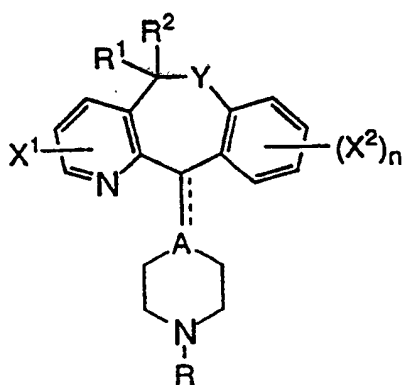


(8) C_2 - C_6 链烯基(如 $-\text{CH}=\text{CH}_2$);

(9) 苄基; 和

10 (10) $-N(R^{23})_2$, 其中每个 R^{23} 独立选自: C_1 - C_6 烷基、H、芳基(如苯基和取代的苯基)、2-、3-或 4-哌啶基或 N-取代的哌啶基, 其中所述 N-取代的哌啶基上的取代基为 C_1 - C_4 烷基、烷基羰基或 $C(O)NH(R^{10})$, 其中 R^{10} 为 H 或烷基(优选 3-或 4-N-取代的哌啶基, 其中所述氮上的取代基为 C_1 - C_4 烷基, 最优选甲基)、杂芳基(如吡啶基, 例如 3-或 4-吡啶基, 或 3-或 4-吡啶基 N-氧化物), 优选对每个 R^{23} 进行选择以使不多于一个 H 连接于所述氮上(即优选 0 或 1 个 H 连接于所述氮上), 最优选两个 R^{23} 之一为 H, 更优选两个 R^{23} 之一为 H, 而另一个 R^{23} 取代基不为 H。

1997 年 10 月 7 日提交的国际专利申请第 PCT/US97/17314 号公开了下式的化合物以及它们的药学上可接受的酸加成盐:



I

其中：

X^1 为氢、卤代、 CF_3 、硝基、 NH_2 或低级烷基；

每个 X^2 独立选自氢、卤代、低级烷氧基和低级烷基；

5 n 为 1 或 2；

Y 选自 $S(O)_p$ 、 O 和 NR^5 ，其中 p 为 0、1 或 2， R^5 为氢、烷基、芳基、环烷基、低级烷氧基羰基、氨基羰基或酰基；

R^1 和 R^2 相同或不同，选自氢和低级烷基，或者当 Y 为 NR^5 时它们一起为氧原子；

10 虚线代表单键或双键，即虚线表示由 A 至三环 C-11 的键可以为单键或双键；

A 为 C 原子(当虚线表示双键即当 A 至所述三环 C11 的键为双键时)或 CH 或 N 原子(当虚线表示单键即当 A 至所述三环 C11 的键为单键时)；

15 R 为 $-CZ-Y^1-Y^2-R^3$ ，其中

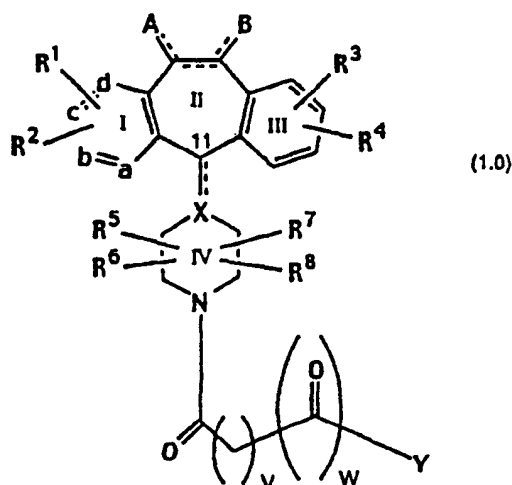
Z 为 O 、 $=CH-CN$ 或 $=N-CN$ ；

Y^1 和 Y^2 之一为键、 $-CO-$ 、 O 、 S 或 $-NR^4-$ ，另一个为 $(CH_2)_m$ ，其中 m 为 0 或 1 - 4 的整数， R^4 为 H 或烷基，前提为当 Z 为 O 且 m 为 0 时，那么 Y^1 或 Y^2 选自 $-CO-$ 、 O 、 S 或 $-NR^4$ ；

20 R^3 为芳基、杂芳基或杂环烷基，前提为当 Z 为 $=N-CN$ 时， R^3 也可以为低级烷基。

1997 年 9 月 11 日提交的国际专利申请第 PCT/US97/15899 号公

开了下式的化合物或它们的药学上可接受的盐：



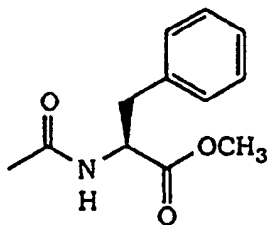
其中：

当所述双键位于 C-11 位时，X 为 N、CH 或 C，

5 a、b、c 和 d 之一代表 N 或 NR^9 ，其中 R^9 为 O^- 、 $-\text{CH}_3$ 或 $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$ ，其中 n 为 1 - 3，其余的 a、b、c 和 d 基团代表 CR^1 或 CR^2 ；或者

a、b、c 和 d 中的每一个独立选自 CR^1 或 CR^2 ；

每个 R^1 和每个 R^2 独立选自 H、卤代、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OR}^{10}$ (如 $-\text{OCH}_3$)、
-10 $-\text{COR}^{10}$ 、 $-\text{SR}^{10}$ (如 $-\text{SCH}_3$ 和 $-\text{SCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$)、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{11}$ (其中 t 为 0、1 或 2，
如 $-\text{SOCH}_3$ 和 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$)、 $-\text{SCN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、
 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CONHR}^{10}$ 、
 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{COOR}^{11}$ 、



15 $-\text{SR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ (如 $-\text{SCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$)、 $-\text{SR}^{11}\text{N}(\text{R}^{12})_2$ ，其中每个 R^{12} 独立
选自 H 和 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ (如 $-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})\text{O}$ -叔丁基和 $-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$)、苯
并三唑-1-基氧基、四唑-5-基硫代或取代的四唑-5-基硫代(如烷基取代

的四唑-5-基硫代, 如 1-甲基-四唑-5-基硫代)、炔基、链烯基或烷基, 所述烷基或链烯基任选被卤代、 $-OR^{10}$ 或 $-CO_2R^{10}$ 取代;

R^3 和 R^4 相同或不同, 分别独立表示 H、 R^1 和 R^2 的任何取代基, 或者 R^3 和 R^4 一起代表稠合于苯环(环 III)上的饱和或不饱和 C_5 - C_7 稠合环;

R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 分别独立代表 H、 $-CF_3$ 、 $-COR^{10}$ 、烷基或芳基, 所述烷基或芳基任选被 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)_tR^{11}$ 、 $-NR^{10}COOR^{11}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^{10}$ 、 $-OCOR^{10}$ 、 $-OCO_2R^{11}$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 OPO_3R^{10} 取代, 或者 R^5 与 R^6 一起代表 $=O$ 或 $=S$, 和/或 R^7 与 R^8 一起代表 $=O$ 或 $=S$;

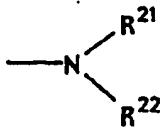
R^{10} 代表 H、烷基、芳基或芳烷基(如苄基);

R^{11} 代表烷基或芳基;

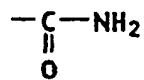
碳原子 5 和 6 之间的虚线代表任选的双键, 以使得当存在双键时, 那么 A 和 B 独立代表 $-R^{10}$ 、卤代、 $-OR^{11}$ 、 $-OCO_2R^{11}$ 或 $-OC(O)R^{10}$, 而当碳原子 5 和 6 之间不存在双键时, 那么 A 和 B 独立代表 H_2 、 $-(OR^{11})_2$ 、H 和卤代、二卤代、烷基和 H、(烷基) $_2$ 、 $-H$ 和 $-OC(O)R^{10}$ 、H 和 $-OR^{10}$ 、 $=O$ 、芳基和 H、 $=NOR^{10}$ 或 $-O-(CH_2)_p-O-$, 其中 p 为 2、3 或 4;

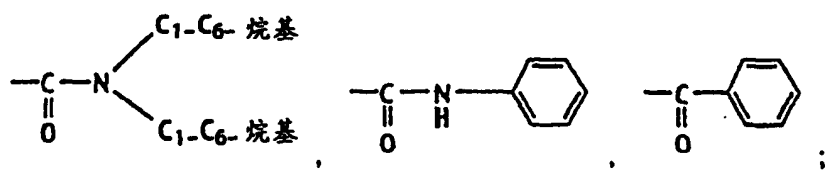
v 为 0 - 5;

w 为 0 或 1;

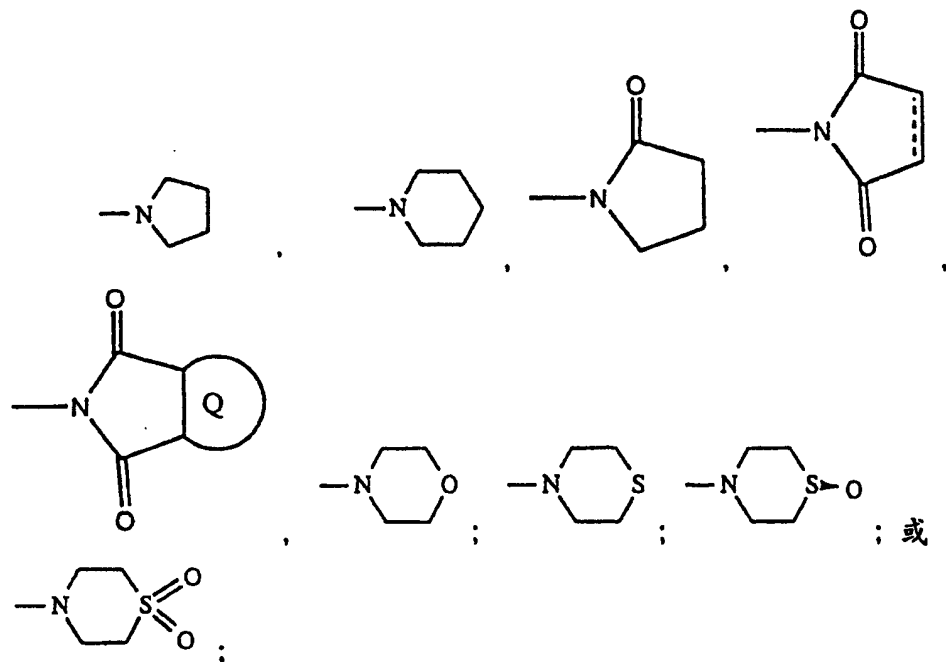
Y 为 、 $-O-C_1-C_6$ 烷基或 OM^+ , 其中 M^+ 为碱金属阳离子;

R^{21} 和 R^{22} 分别独立为 H、 C_1-C_6 烷基、 $-CH_2CONH_2$ 、苯基、苄基、 $-SO_2-(C_1-C_6$ 烷基)、 $-NH$ -苯基、酰基、 C_3-C_6 环烷基、吡啶基、氯代苯

基、,



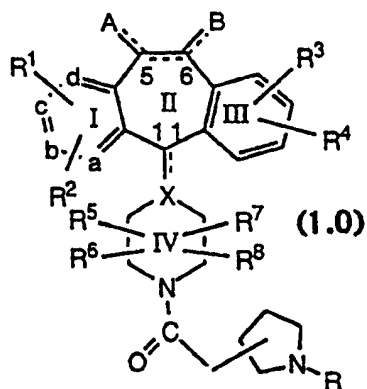
或者 R^{21} 和 R^{22} 与它们所连接的氮一起形成



虚线代表任选的化学键；

其中 Q 代表苯或杂环如吡啶、吡嗪或噻吩。

1997年9月11日提交的国际专利申请第PCT/US97/15900号公开了下式的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



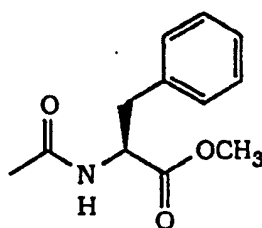
其中：

10 a、b、c和d之一代表N或NR⁹，其中R⁹为O⁻、-CH₃或-

$(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$ ，其中 n 为 1 - 3，其余的 a 、 b 、 c 和 d 基团代表 CR^1 或 CR^2 ；或者

a 、 b 、 c 和 d 中的每一个独立选自 CR^1 或 CR^2 ；

每个 R^1 和每个 R^2 独立选自 H 、卤代、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OR}^{10}$ (如 $-\text{OCH}_3$)、
 5 $-\text{COR}^{10}$ 、 $-\text{SR}^{10}$ (如 $-\text{SCH}_3$ 和 $-\text{SCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$)、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{11}$ (其中 t 为 0、1 或 2，
 如 $-\text{SOCH}_3$ 和 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$)、 $-\text{SCN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、
 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CONHR}^{10}$ 、
 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{COOR}^{11}$ 、



10 $-\text{SR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ (如 $-\text{SCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$)、 $-\text{SR}^{11}\text{N}(\text{R}^{75})_2$ ，其中每个 R^{75} 独立
 选自 H 和 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ (如 $-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})\text{O}$ -叔丁基和 $-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$)、苯
 并三唑-1-基氧基、四唑-5-基硫代或取代的四唑-5-基硫代(如烷基取代
 的四唑-5-基硫代，如 1-甲基-四唑-5-基硫代)、炔基、链烯基或烷基，
 所述烷基或链烯基任选被卤代、 $-\text{OR}^{10}$ 或 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 取代；

15 R^3 和 R^4 独立选自 H 、 R^1 和 R^2 ，或者 R^3 和 R^4 一起代表稠合于苯
 环(环 III)上的饱和或不饱和 C_5 - C_7 稠合环；

R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 独立选自代表 H 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{COR}^{10}$ 、烷基和芳
 基，所述烷基或芳基任选被 $-\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{SR}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{COOR}^{11}$ 、
 20 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{COR}^{10}$ 、 $-\text{OCOR}^{10}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 或 $\text{OPO}_3\text{R}^{10}$
 取代，或者 R^5 与 R^6 一起代表 $=\text{O}$ 或 $=\text{S}$ ，或 R^7 与 R^8 一起代表 $=\text{O}$ 或 $=\text{S}$ ；

R^{10} 代表 H 、烷基、芳基或芳烷基(如苄基)；

R^{11} 代表烷基或芳基；

X 代表 N 、 CH 或 C ，其中 C 可以含有至碳原子 11 的任选的双
 键(由虚线代表)；

25 碳原子 5 和 6 之间的虚线代表任选的双键，以使得当存在双键

时,那么 A 和 B 独立代表 $-R^{10}$ 、卤代、 $-OR^{11}$ 、 $-OCO_2R^{11}$ 或 $-OC(O)R^{10}$,
而当碳原子 5 和 6 之间不存在双键时,那么 A 和 B 分别独立代表(H,
H)、 $(-OR^{11}, -OR^{11})$ 、(H, 卤代)、(卤代, 卤代)、(烷基, H)、(烷基, 烷基)、
(H, $-OC(O)R^{10}$)、(H, $-OR^{10}$)、 $=O$ 、(芳基, H)或 $=NOR^{10}$, 或者 A 和 B
5 一起为 $-O-(CH_2)_p-O-$, 其中 p 为 2、3 或 4; 和

R 代表:

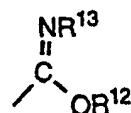
(1) $-C(O)N(R^{10})_2$;

(2) $-CH_2C(O)N(R^{10})_2$;

(3) $-SO_2$ -烷基、 $-SO_2$ -芳基、 $-SO_2$ -芳烷基、 $-SO_2$ -杂芳基或 $-SO_2$ -杂
10 环烷基;

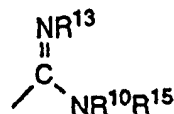
(4) 氰基(即 CN);

(5) 由下式代表的亚氨酸酯(imidate):



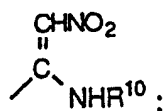
其中 R^{13} 选自 H、CN、 $-SO_2$ -烷基(如 $-SO_2CH_3$)、 $-C(O)$ -芳基(如-
15 $C(O)C_6H_5$ 即 $-C(O)$ 苯基)、 $-SO_2NR^{10}R^{14}$ (如 $-SO_2NH_2$)、 $-C(O)NR^{10}R^{14}$ (如
 $-C(O)NH_2$)和 $-OR^{10}$ (如 OH 和 $-OCH_3$); R^{12} 为芳基; R^{14} 独立选自 H、
烷基、芳基和芳烷基;

(6) 下式的亚酰氨基(imidamido):



20 其中 R^{10} 和 R^{13} 与上述定义相同; R^{15} 为烷基、芳基、芳烷基、环烷基、
杂芳基、杂芳烷基或杂环烷基;

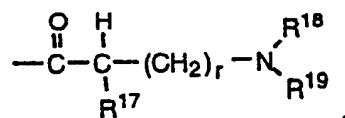
(7) 下式的 1-氨基-2-硝基乙烯衍生物:



(8) $-C(O)R^{16}$, 其中 R^{16} 为烷基、芳基、芳烷基或杂芳基;

(9) $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{16}$;

(10)



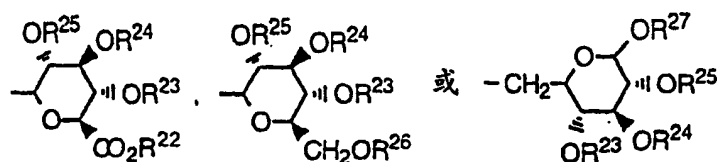
其中 R^{17} 选自 H、烷基、芳烷基(如苄基)和杂芳烷基(如 $-\text{CH}_2$ -咪唑基);
 5 R^{18} 和 R^{19} 分别独立选自 H; $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$, 其中 R^{20} 代表烷基、芳烷基和杂芳烷基; $-\text{SO}_2\text{R}^{21}$, 其中 R^{21} 选自烷基(如 C_1 - C_6 烷基, 如甲基)、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$; C_1 - C_6 烷基; 芳烷基; 和 C_3 - C_6 环烷基; 和 r 为 0、1 或 2;

(11) 烷基、芳基、芳烷基、环烷基、杂环烷基或杂芳基;

10 (12) $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{14}$;

(13) $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{10})_2$;

(14) 下式的糖基



其中 R^{22} 和 R^{26} 独立选自 H、 C_1 - C_6 烷基、芳基和芳基 C_1 - C_6 烷基; 和
 15 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 和 R^{27} 独立选自 H、 C_1 - C_6 烷基、芳基 C_1 - C_6 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1$ - C_6 烷基和 $-\text{C}(\text{O})$ 芳基; 或

(15) $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^{28}$, 其中 R^{28} 选自 H、烷基(如 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$)、芳基和杂芳基。

1997 年 9 月 11 日提交的国际专利申请第 PCT/US97/15901 号公
 20 开下列化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

4-[8-氯代-3,7-二溴代-5,6-二氢-11H-苯并[5,6]-芳庚并[1,2-b]吡啶-11-基]-1-(4-硫代吗啉基乙酰基)-哌啶

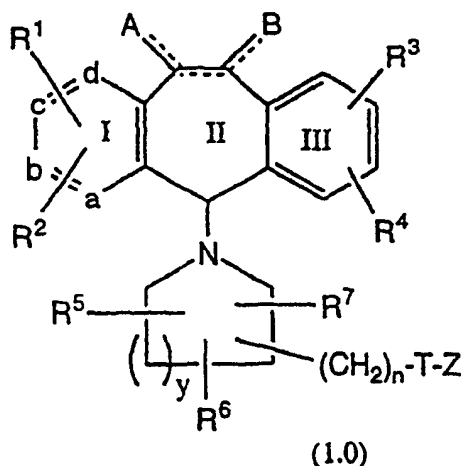
4-[8-氯代-3,7-二溴代-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]-芳庚并[1,2-b]吡啶-11-基]-1-(4-硫代吗啉基乙酰基)-哌啶 S-氧化物;

(+,-)-1-(3-溴代-8,10-二氯代-5-乙基-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]-芳庚并[1,2-b]吡啶-11-基)-4-(4-哌啶基乙酰基)-哌嗪 N4-氧化物

(+)-4-(3-溴代-8,10-二氯代-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]-芳庚并[1,2-b]吡啶-11-基)-1-[2-(1,3-二氢-1,3-二氧代-2H-异吲哚-2-基)-1-氧代乙基]哌啶；
和

(+)-4-(3,10-二溴代-8-氯代-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]-芳庚并[1,2-b]吡啶-11(R)-基)-1-[(1-氧代丙基-4-哌啶基)乙酰基]哌啶。

1997年9月11日提交的国际专利申请第 PCT/US97/15902 号公开了下式的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物：



其中：

- 5 a、b、c和d之一代表N或NR⁹，其中R⁹为O⁻、-CH₃或-(CH₂)_nCO₂H，其中n为1-3，其余的a、b、c和d基团代表CR¹或CR²；或者

a、b、c和d中的每一个独立选自CR¹或CR²；

- 10 每个R¹和每个R²独立选自H、卤代、-CF₃、-OR¹⁰(如-OCH₃)、-COR¹⁰、-SR¹⁰(如-SCH₃和-SCH₂C₆H₅)、-S(O)_tR¹¹(其中t为0、1或2，如-SOCH₃和-SO₂CH₃)、-SCN、-N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰R¹¹、-NO₂、-OC(O)R¹⁰、-CO₂R¹⁰、-OCO₂R¹¹、-CN、-NHC(O)R¹⁰、-NHSO₂R¹⁰、-CONHR¹⁰、-CONHCH₂CH₂OH、-NR¹⁰COOR¹¹、-SR¹¹C(O)OR¹¹(如-SCH₂CO₂CH₃)、-SR¹¹N(R⁷⁵)₂，其中每个R⁷⁵独立选自H和-C(O)R¹¹(如

-S(CH₂)₂NHC(O)O-叔丁基和 -S(CH₂)₂NH₂)、苯并三唑-1-基氧基、四唑-5-基硫代或取代的四唑-5-基硫代(如烷基取代的四唑-5-基硫代, 如 1-甲基-四唑-5-基硫代)、炔基、链烯基或烷基, 所述烷基或链烯基任选被卤代、-OR¹⁰或-CO₂R¹⁰取代;

5 R³和 R⁴相同或不同, 分别独立代表 H、R¹和 R²的任何取代基, 或者 R³和 R⁴一起代表稠合于苯环(环 III)上的饱和或不饱和 C₅-C₇稠合环;

 R⁵和 R⁶(y = 0)或 R⁵、R⁶和 R⁷(y = 1)分别独立代表 H、-CF₃、-COR¹⁰、烷基或芳基, 所述烷基或芳基任选被 -OR¹⁰、-SR¹⁰、-S(O)_rR¹¹、
10 -NR¹⁰COOR¹¹、-N(R¹⁰)₂、-NO₂、-COR¹⁰、-OCOR¹⁰、-OCO₂R¹¹、-CO₂R¹⁰、OPO₃R¹⁰取代, 或者 R⁵、R⁶和 R⁷之一与下面定义的 R⁴⁰一起代表可以被低级烷基、低级烷氧基、-CF₃或芳基取代的 -(CH₂)_r-, 其中 r 为 1 - 4, 或者 R⁵与 R⁶或 R⁷一起代表=O 或=S;

 R¹⁰独立代表 H、烷基、环烷基、环烷基烷基、杂芳基、芳基、
15 芳烷基或-NR⁴⁰R⁴², 其中 R⁴⁰和 R⁴²独立代表 H、芳基、烷基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂烷基、环烷基、环烷基烷基、链烯基和炔基;

 R¹¹代表烷基或芳基;

 碳原子 5 和 6 之间的虚线代表任选的双键, 以使得当存在双键
20 时, 那么 A 和 B 独立代表-NO₂、-R¹⁰、卤代、-OR¹¹、-OCO₂R¹¹或-OC(O)R¹⁰, 而当碳原子 5 和 6 之间不存在双键时, 那么 A 和 B 分别独立代表 H₂、-(OR¹¹)₂、H 和卤代、二卤代、烷基和 H、(烷基)₂、-H 和-OC(O)R¹⁰、H 和-OR¹⁰、氧基、芳基和 H、=NOR¹⁰或-O-(CH₂)_p-O-, 其中 p 为 2、3 或 4; 和

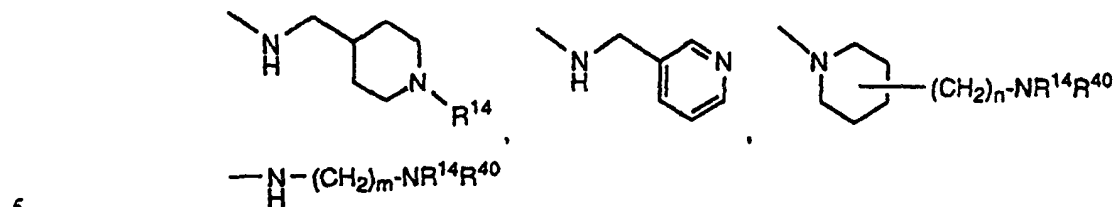
25 y 为 0 或 1;

 n 为 0、1、2、3、4、5 或 6;

 T 为-CO-; -SO-; -SO₂-; 或-CR³⁰R³¹-, 其中 R³⁰和 R³¹独立代表 H、烷基、芳基、芳烷基、杂烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂环烷基或杂环

烷基烷基；

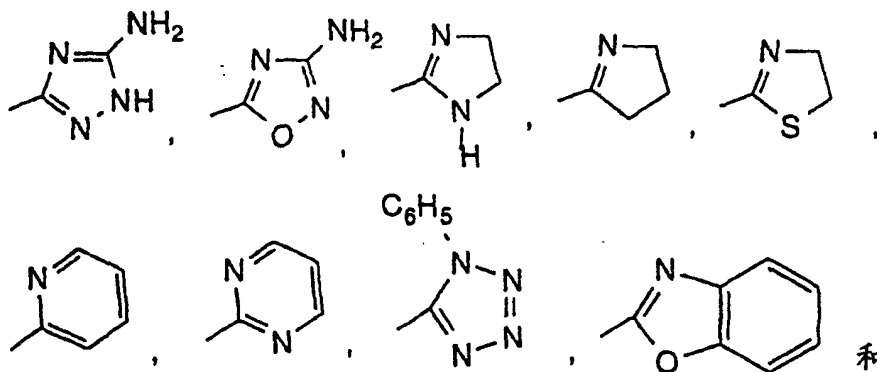
Z 代表烷基、芳基、芳烷基、杂烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、 $-OR^{40}$ 、 $-SR^{40}$ 、 $-CR^{40}R^{42}$ 或 $-NR^{40}R^{42}$ ，其中 R^{40} 和 R^{42} 与上述定义相同



其中 n 、 R^{40} 和 R^{42} 与上述定义相同，

m 为 2、3、4、5、6、7 或 8；

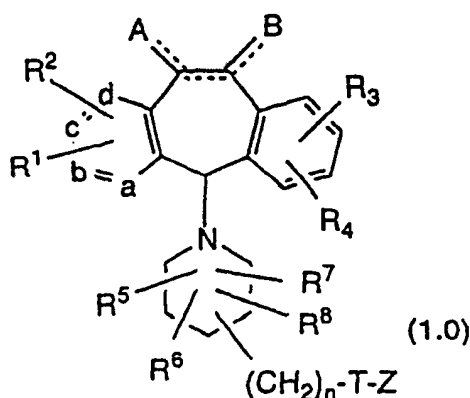
且 R^{14} 代表 H、 C_{1-6} 烷基、芳烷基、酰基、酰胺基、氰基、烷氧基羰基、芳烷氧基羰基、通过羧基共价键合的 D-和 L-氨基酸、亚氨基、
10 亚酰氨基(imidamido)、氮磺酰基、磺酰基二烷基氧磷基、N-糖基、



$-C(NHCH_3)=CHNO_2$.

前提为当 T 为 $-SO-$ 时，Z 不为 $-NR^{40}R^{42}$ 。

1997 年 9 月 11 日提交的国际专利申请第 PCT/US97/15903 号公开了式 1.0 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物：



其中：

a、b、c和d之一代表N或NR⁹，其中R⁹为O⁻、-CH₃或-(CH₂)_nCO₂H其中，n为1-3，其余的a、b、c和d基团代表CR¹或CR²；或者

a、b、c和d中的每一个独立选自CR¹或CR²；

每个R¹和每个R²独立选自H、卤代、-CF₃、-OR¹⁰、-COR¹⁰、-SR¹⁰、-S(O)_tR¹¹（其中t为0、1或2）、-SCN、-N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰R¹¹、-NO₂、-OC(O)R¹⁰、-CO₂R¹⁰、-OCO₂R¹¹、-CN、-NHC(O)R¹⁰、-NH₂SO₂R¹⁰、-CONHR¹⁰、-CONHCH₂CH₂OH、-NR¹⁰COOR¹¹、-SR¹¹C(O)OR¹¹、-SR¹¹N(R⁷⁵)₂，其中每个R⁷⁵独立选自H和-C(O)R¹¹、苯并三唑-1-基氧基、四唑-5-基硫代或取代的四唑-5-基硫代、炔基、链烯基或烷基，所述烷基或链烯基任选被卤代、-OR¹⁰或-CO₂R¹⁰取代；

R³和R⁴相同或不同，分别独立代表H、R¹和R²的任何取代基，或者R³和R⁴一起代表稠合于苯环(环III)上的饱和或不饱和C₅-C₇稠合环；

R⁵、R⁶、R⁷和R⁸分别独立代表H、-CF₃、-COR¹⁰、烷基或芳基，所述烷基或芳基任选被-OR¹⁰、-SR¹⁰、-S(O)_tR¹¹、-NR¹⁰COOR¹¹、-N(R¹⁰)₂、-NO₂、-COR¹⁰、-OCOR¹⁰、-OCO₂R¹¹、-CO₂R¹⁰、OPO₃R¹⁰取代，或者R⁵与R⁶一起代表=O或=S，和/或R⁷与R⁸一起代表=O或=S；

R¹⁰代表H、烷基、环烷基、环烷基烷基、杂芳基、芳基、芳烷

基或 $-NR^{40}R^{42}$ ，其中 R^{40} 和 R^{42} 独立代表H、芳基、烷基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂烷基、环烷基、环烷基烷基、链烯基和炔基；

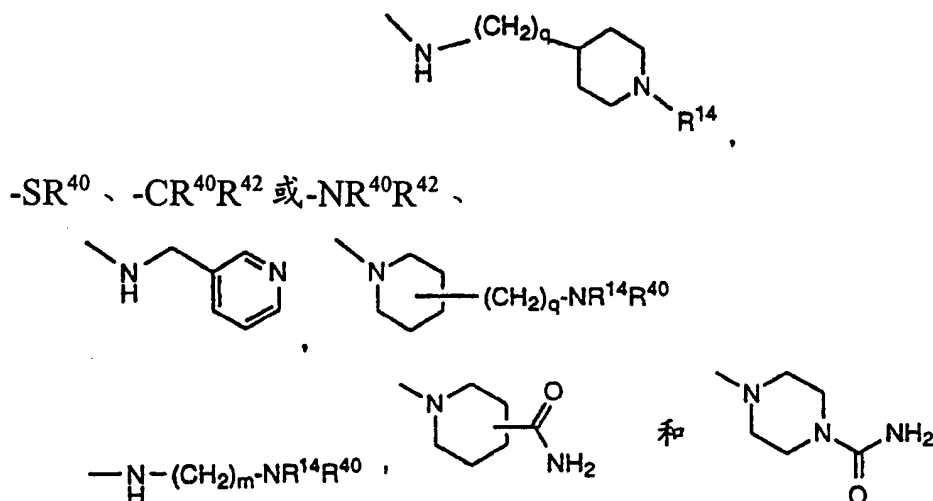
R^{11} 代表烷基或芳基；

- 5 碳原子5和6之间的虚线代表任选的双键，以使得当存在双键时，那么A和B独立代表 $-NO_2$ 、 $-R^{10}$ 、卤代、 $-OR^{11}$ 、 $-OCO_2R^{11}$ 或 $-OC(O)R^{10}$ ，而当碳原子5和6之间不存在双键时，那么A和B分别独立代表 H_2 、 $-(OR^{11})_2$ 、H和卤代、二卤代、烷基和H、 $(烷基)_2$ 、-H和 $-OC(O)R^{10}$ 、H和 $-OR^{10}$ 、氧基、芳基和H、 $=NOR^{10}$ 或 $-O-(CH_2)_p-O-$ ，
10 其中p为2、3或4；

n为0、1、2、3、4、5或6；

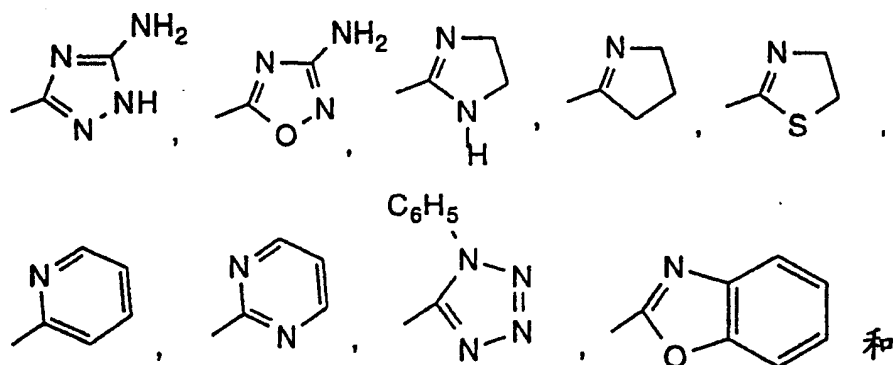
T为 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ ；或 $-CR^{30}R^{31}-$ ，其中 R^{30} 和 R^{31} 独立代表H、烷基、芳基、芳烷基、杂烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基或杂环烷基烷基；和

- 15 Z代表烷基、芳基、芳烷基、杂烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、 $-OR^{40}$ 、



- 20 其中n、 R^{40} 和 R^{42} 与上述定义相同，
m为2、3、4、5、6、7或8；
q为0、1或2；

且 R^{14} 代表 H、 C_{1-6} 烷基、芳烷基、杂芳基、酰基、酰胺基 (carboxamido)、酰胺基烷基、氰基、烷氧基羰基、芳烷氧基羰基、通过羧基共价键合的 D-和 L-氨基酸、亚氨基、亚酰氨基、氨磺酰基、磺酰基、二烷基氧磷基、N-糖基、

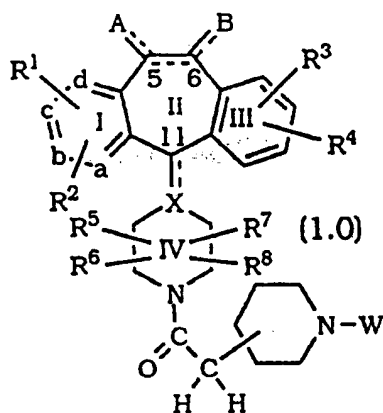


5

$-C(NHCH_3)=CHNO_2$.

前提为当 T 为 $-SO-$ 时, Z 不为 $-NR^{40}R^{42}$ 。

1997 年 9 月 11 日提交的国际专利申请第 PCT/US97/15904 号公开了下式的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



10

其中:

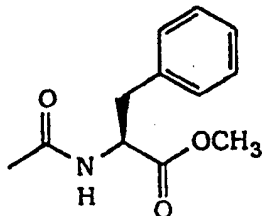
a、b、c 和 d 之一代表 N 或 NR^9 , 其中 R^9 为 O^- 、 $-CH_3$ 或 $(CH_2)_nCO_2H$, 其中 n 为 1 - 3, 其余的 a、b、c 和 d 基团代表 CR^1 或 CR^2 ; 或者

a、b、c 和 d 中的每一个独立选自 CR^1 或 CR^2 ;

15

每个 R^1 和每个 R^2 独立选自 H、卤代、 $-CF_3$ 、 $-OR^{10}$ (如 $-OCH_3$)、 $-COR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ (如 $-SCH_3$ 和 $SCH_2C_6H_5$)、 $-S(O)_tR^{11}$ (其中 t 为 0、1 或 2,

如-SOCH₃和-SO₂CH₃)、-SCN、-N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰R¹¹、-NO₂、-OC(O)R¹⁰、-CO₂R¹⁰、-OCO₂R¹¹、-CN、-NHC(O)R¹⁰、-NHSO₂R¹⁰、-CONHR¹⁰、-CONHCH₂CH₂OH、-NR¹⁰COOR¹¹、



5 -SR¹¹C(O)OR¹¹ (如 -SCH₂CO₂CH₃)、-SR¹¹N(R⁷⁵)₂，其中每个 R⁷⁵ 独立选自 H 和 -C(O)R¹¹ (如 -S(CH₂)₂NHC(O)O-叔丁基和 -S(CH₂)₂NH₂)、苯并三唑-1-基氧基、四唑-5-基硫代或取代的四唑-5-基硫代(如烷基取代的四唑-5-基硫代，如 1-甲基-四唑-5-基硫代)、炔基、链烯基或烷基，所述烷基或链烯基任选被卤代、-OR¹⁰或-CO₂R¹⁰取代；

10 R³和 R⁴相同或不同，分别独立代表 H、R¹和 R²的任何取代基，或者 R³和 R⁴一起代表稠合于苯环(环 III)上的饱和或不饱和 C₅-C₇稠合环；

R⁵、R⁶、R⁷和 R⁸分别独立代表 H、-CF₃、-COR¹⁰、烷基或芳基，所述烷基或芳基任选被-OR¹⁰、-SR¹⁰、-S(O)_iR¹¹、-NR¹⁰COOR¹¹、
15 -N(R¹⁰)₂、-NO₂、-COR¹⁰、-OCOR¹⁰、-OCO₂R¹¹、-CO₂R¹⁰、OPO₃R¹⁰取代，或者 R⁵与 R⁶一起代表=O 或=S，和/或 R⁷与 R⁸一起代表=O 或=S；

R¹⁰代表 H、烷基、芳基或芳烷基(如苄基)；

R¹¹代表烷基或芳基；

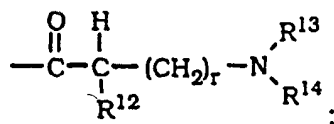
20 X代表 N、CH 或 C，其中 C 可以含有连接至碳原子 11 的任意的双键(由虚线代表)；

碳原子 5 和 6 之间的虚线代表任意的双键，以使得当存在双键时，那么 A 和 B 独立代表-R¹⁰、卤代、-OR¹¹、-OCO₂R¹¹或-OC(O)R¹⁰，而当碳原子 5 和 6 之间不存在双键时，那么 A 和 B 分别独立代表 H₂、
25 -(OR¹¹)₂、H 和卤代、二卤代、烷基和 H、(烷基)₂、-H 和-OC(O)R¹⁰、

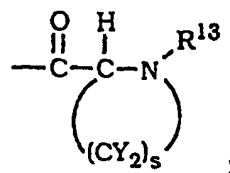
H 和 $-\text{OR}^{10}$ 、 $=\text{O}$ 、芳基和 H、 $=\text{NOR}^{10}$ 或 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-\text{O}-$ ，其中 p 为 2、3 或 4；和

W 代表选自下列的基团：

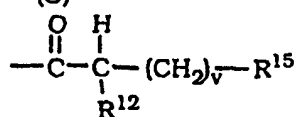
(1)



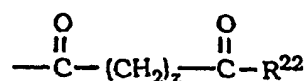
(2)



(3)



(4)



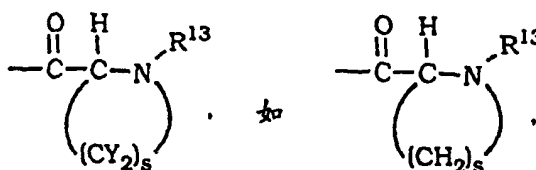
5 其中：

R^{12} 选自：(a) H；(b) 烷基；(c) 芳烷基(如苄基)；和(d) 杂芳基烷基(杂芳烷基)(如 $-\text{CH}_2$ -咪唑基)；

R^{13} 和 R^{14} 分别独立选自：(a) H；(b) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ ，其中 R^{16} 代表烷基、芳烷基和杂芳烷基；(c) $-\text{SO}_2\text{R}^{17}$ ，其中 R^{17} 选自： $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})_2$ ，其中每个烷基相同或不同(如 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$)、烷基(如 C_{1-6} 烷基，如甲基)、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基；(d) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$ ，其中 R^{18} 选自芳基(如苯基)、烷基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基；(e) C_{1-6} 烷基；(f) 烷芳基；和(g) C_{3-6} 环烷基；

r 为 0、1 或 2；

15 s 代表 1、2、3、4 或 5(优选 3 或 4)，每个 $-\text{CY}_2$ -基团中的每个 Y 独立选自 H 或 $-\text{OH}$ ，前提为每个 $-\text{CY}_2$ -基团中的两个 Y 取代基均不为 $-\text{OH}$ ，且前提为对于所述氮的 α 位的 $-\text{CY}_2$ -基团而言，两个 Y 取代基均为 H，优选每个 Y 为 H 以使得每个 $-\text{CY}_2$ -基团为 $-\text{CH}_2$ -基团，从而下列基团



20

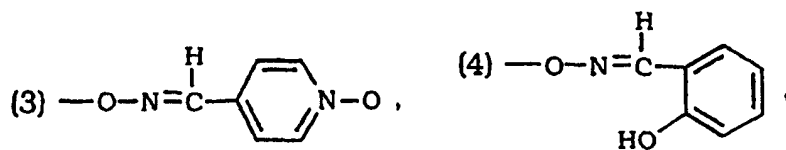
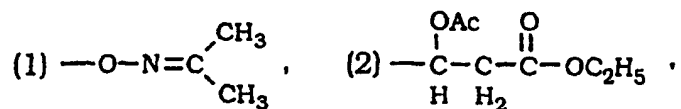
可以形成 3、4、5、6 或 7(优选 5 或 6)元环(如哌啶基或吡咯烷基);

v 为 0、1 或 2;

R¹⁵ 选自:

(a) 杂芳基(如咪唑基);

5 (b) 一个选自下列的基团:

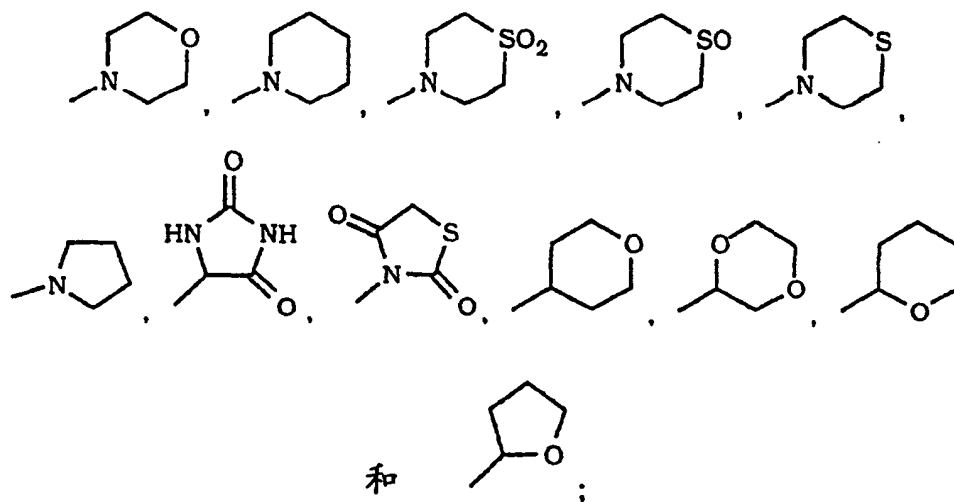


(5) -CH(OCH₂CH₃)₂,

(6) -OH, 和

(7) -CN; 且

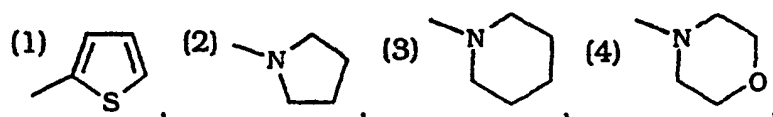
10 (c) 选自下列的杂环烷基



z 为 0、1、2、3、4 或 5, 其中每个 -CH₂-基团任选被 -OH 取代, 即每个 -CH₂-基团的每个 H 可任选被 -OH 取代, 每个 -CH₂-基团上的任选取代与另外的 -CH₂-基团上的取代无关, 通常每个 -CH₂-未被取代;

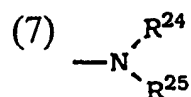
15

R²² 选自:

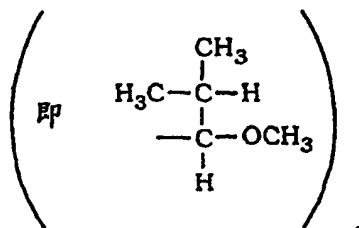


(5) 烷基(如-CH₃),

(6) -OR²³, 其中 R²³ 选自烷基、芳基和 H, 和

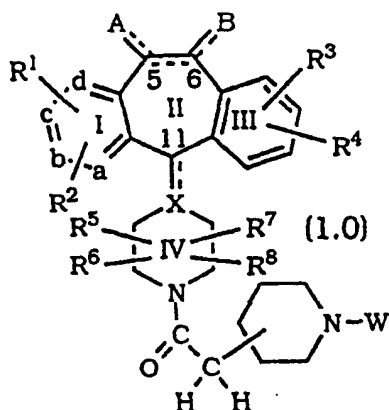


- 5 其中 R²⁴ 和 R²⁵ 独立选自 -NH₂、烷氧基(如-OCH₃)、-OH、-CH₂CO₂H、-OCH₂Ph(即-OCH₂C₆H₅)、-CH(OCH₃)CH(CH₃)₂



烷基、芳基、H、芳烷基和杂芳烷基; 或者 R²⁴ 和 R²⁵ 一起形成具有 4 或 5 个(-CH₂-)基团的碳链以使得 R²⁴ 和 R²⁵ 与它们所连接的氮一起形成 5 或 6 元杂环烷基环。

1997 年 9 月 11 日提交的国际专利申请第 PCT/US97/15905 号公开了下式的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



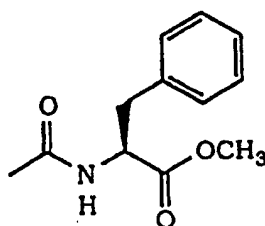
其中:

- 15 a、b、c 和 d 之一代表 N 或 NR⁹, 其中 R⁹ 为 O⁻、-CH₃ 或 -(CH₂)_nCO₂H, 其中 n 为 1 - 3, 其余的 a、b、c 和 d 基团代表 CR¹

或 CR^2 ; 或者

a、b、c 和 d 中的每一个独立选自 CR^1 或 CR^2 ;

每个 R^1 和每个 R^2 独立选自 H、卤代、 $-CF_3$ 、 $-OR^{10}$ (如 $-OCH_3$)、 $-COR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ (如 $-SCH_3$ 和 $-SCH_2C_6H_5$)、 $-S(O)_tR^{11}$ (其中 t 为 0、1 或 2, 如 $-SOCH_3$ 和 $-SO_2CH_3$)、 $-SCN$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-OC(O)R^{10}$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-OCO_2R^{11}$ 、 $-CN$ 、 $-NHC(O)R^{10}$ 、 $-NHSO_2R^{10}$ 、 $-CONHR^{10}$ 、 $-CONHCH_2CH_2OH$ 、 $-NR^{10}COOR^{11}$ 、



$-SR^{11}C(O)OR^{11}$ (如 $-SCH_2CO_2CH_3$)、 $-SR^{11}N(R^{75})_2$, 其中每个 R^{75} 独立选自 H 和 $-C(O)R^{11}$ (如 $-S(CH_2)_2NHC(O)O$ -叔丁基和 $-S(CH_2)_2NH_2$)、苯并三唑-1-基氧基、四唑-5-基硫代或取代的四唑-5-基硫代(如烷基取代的四唑-5-基硫代, 如 1-甲基-四唑-5-基硫代)、炔基、链烯基或烷基, 所述烷基或链烯基任选被卤代、 $-OR^{10}$ 或 $-CO_2R^{10}$ 取代;

R^3 和 R^4 相同或不同, 分别独立代表 H、 R^1 和 R^2 的任何取代基, 或者 R^3 和 R^4 一起代表稠合于苯环(环 III)上的饱和或不饱和 C_5 - C_7 稠合环;

R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 分别独立代表 H、 $-CF_3$ 、 $-COR^{10}$ 、烷基或芳基, 所述烷基或芳基任选被 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)_tR^{11}$ 、 $-NR^{10}COOR^{11}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^{10}$ 、 $-OCOR^{10}$ 、 $-OCO_2R^{11}$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 OPO_3R^{10} 取代, 或者 R^5 与 R^6 一起代表 $=O$ 或 $=S$, 和/或 R^7 与 R^8 一起代表 $=O$ 或 $=S$;

R^{10} 代表 H、烷基、芳基或芳烷基(如苄基);

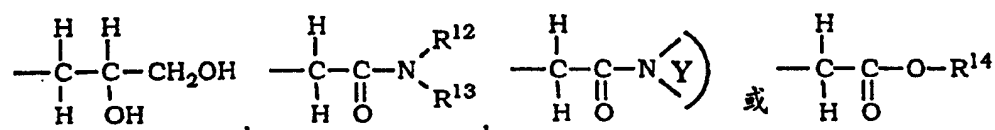
R^{11} 代表烷基或芳基;

X 代表 N、CH 或 C, 其中 C 可以含有连接至碳原子 11 的任选

的双键(由虚线代表);

碳原子 5 和 6 之间的虚线代表任选的双键, 以使得当存在双键时, 那么 A 和 B 独立代表 $-R^{10}$ 、卤代、 $-OR^{11}$ 、 $-OCO_2R^{11}$ 或 $-OC(O)R^{10}$, 而当碳原子 5 和 6 之间不存在双键时, 那么 A 和 B 分别独立代表 H_2 、 $-(OR^{11})_2$ 、H 和卤代、二卤代、烷基和 H、(烷基) $_2$ 、-H 和 $-OC(O)R^{10}$ 、H 和 $-OR^{10}$ 、 $=O$ 、芳基和 H、 $=NOR^{10}$ 或 $-O-(CH_2)_p-O-$, 其中 p 为 2、3 或 4; 和

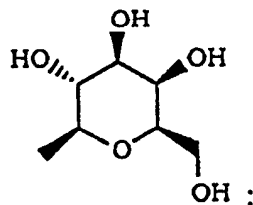
W 代表选自下列的基团:



其中:

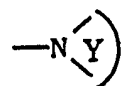
R^{12} 选自: (1) H; (2) 烷基(如甲基和乙基); (3) 芳基; (4) 芳基烷基(芳烷基);

R^{13} 选自: (1) H; (2) 烷基(如甲基和乙基); (3) 烷氧基(如甲氧基); (4) 杂环烷基如(a)四氢吡喃基, 和(b)取代的四氢吡喃基, 其中所述取代基选自羟基和羟烷基(羟甲基), 例如 D-半乳糖基即



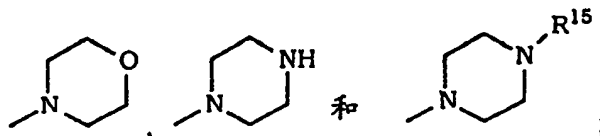
(5) 芳基; 和(6) 芳烷基, 如苄基;

R^{14} 选自: (1) H; (2) 烷基(如 $-C(CH_3)_3$); (3) 芳基; 和(4) 杂芳基; 环

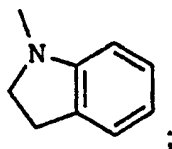


代表杂环烷基环, 其中 Y 代表所述环的其余部分, 所述其余部分包括碳原子和任选的选自 NH、 NR^{15} 、O 和 S 的杂原子, 并且所述其余部分任选具有稠合于其上的芳基环(如苯基); 一般而言所述杂环烷基

环含有 4 或 5 个碳原子，通常含有 4 个碳原子，实例包括：



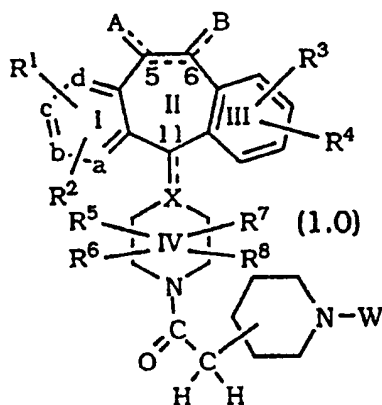
具有芳环稠合于其余部分 Y 的杂环烷基环的实例包括



5 R^{15} 代表 $-C(O)OR^{16}$ ；且

R^{16} 代表烷基，优选 $-C(CH_3)_3$ 。

1997 年 9 月 11 日提交的国际专利申请第 PCT/US97/15906 号公开了下式的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物：



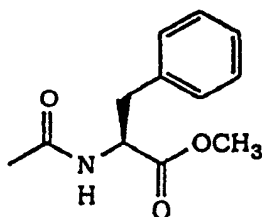
10 其中：

a、b、c 和 d 之一代表 N 或 NR^9 ，其中 R^9 为 O^- 、 $-CH_3$ 或 $-(CH_2)_nCO_2H$ ，其中 n 为 1 - 3，其余的 a、b、c 和 d 基团代表 CR^1 或 CR^2 ；或者

a、b、c 和 d 中的每一个独立选自 CR^1 或 CR^2 ；

15 每个 R^1 和每个 R^2 独立选自 H、卤代、 $-CF_3$ 、 $-OR^{10}$ (如 $-OCH_3$)、 $-COR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ (如 $-SCH_3$ 和 $-SCH_2C_6H_5$)、 $-S(O)_tR^{11}$ (其中 t 为 0、1 或 2，如 $-SOCH_3$ 和 $-SO_2CH_3$)、 $-SCN$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-OC(O)R^{10}$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-OCO_2R^{11}$ 、 $-CN$ 、 $-NHC(O)R^{10}$ 、 $-NHSO_2R^{10}$ 、 $-CONHR^{10}$ 、

-CONHCH₂CH₂OH、-NR¹⁰COOR¹¹、



5 -SR¹¹C(O)OR¹¹ (如 -SCH₂CO₂CH₃)、-SR¹¹N(R⁷⁵)₂，其中每个 R⁷⁵ 独立选自 H 和 -C(O)OR¹¹ (如 -S(CH₂)₂NHC(O)O-叔丁基和 -S(CH₂)₂NH₂)、苯并三唑-1-基氧基、四唑-5-基硫代或取代的四唑-5-基硫代(如烷基取代的四唑-5-基硫代，如 1-甲基-四唑-5-基硫代)、炔基、链烯基或烷基，所述烷基或链烯基任选被卤代、-OR¹⁰ 或 -CO₂R¹⁰ 取代；

10 R³ 和 R⁴ 相同或不同，分别独立代表 H、R¹ 和 R² 的任何取代基，或者 R³ 和 R⁴ 一起代表稠合于苯环(环 III)上的饱和或不饱和 C₅-C₇ 稠合环；

15 R⁵、R⁶、R⁷ 和 R⁸ 分别独立代表 H、-CF₃、-COR¹⁰、烷基或芳基，所述烷基或芳基任选被 -OR¹⁰、-SR¹⁰、-S(O)_iR¹¹、-NR¹⁰COOR¹¹、-N(R¹⁰)₂、-NO₂、-COR¹⁰、-OCOR¹⁰、-OCO₂R¹¹、-CO₂R¹⁰、OPO₃R¹⁰ 取代，或者 R⁵ 与 R⁶ 一起代表 =O 或 =S，和/或 R⁷ 与 R⁸ 一起代表 =O 或 =S；

R¹⁰ 代表 H、烷基、芳基或芳烷基(如苄基)；

R¹¹ 代表烷基或芳基；

X 代表 N、CH 或 C，其中 C 可以含有连接至碳原子 11 的任意的双键(由虚线代表)；

20 碳原子 5 和 6 之间的虚线代表任意的双键，以使得当存在双键时，那么 A 和 B 独立代表 -R¹⁰、卤代、-OR¹¹、-OCO₂R¹¹ 或 -OC(O)R¹⁰，而当碳原子 5 和 6 之间不存在双键时，那么 A 和 B 分别独立代表 H₂、-(OR¹¹)₂、H 和卤代、二卤代、烷基和 H、(烷基)₂、-H 和 -OC(O)R¹⁰、H 和 -OR¹⁰、=O、芳基和 H、=NOR¹⁰ 或 -O-(CH₂)_p-O-，其中 p 为 2、

3 或 4 ; 和

W 代表选自下列的基团: $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 或 $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{13}\text{R}^{14}$;

R^{12} 选自:

(1) 烷基, 如甲基、乙基和丙基(如正丙基和异丙基);

5 (2) 芳烷基如苄基;

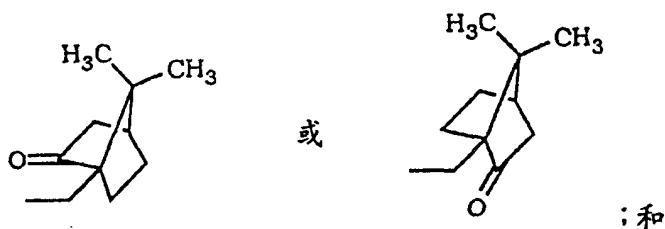
(3) 环烷基;

(4) 芳基如苯基;

(5) 杂芳基如吡啶基、噻吩基和咪唑基(如 4-或 5-咪唑基);

10 (6) 取代的杂芳基, 其中所述杂芳基与上述定义相同, 所述取代基选自(a)杂芳基(如吡啶基和咪唑基), (b)烷基(如甲基), (c)芳基(如苯基), (d)芳烷基(如苄基), (e) $-\text{OR}^{10}$, 和(f) $\text{N}(\text{R}^{10})_2$;

(7) 樟脑, 如



15 (8) $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, 其中 R^{15} 和 R^{16} 独立选自: (a) H, (b) 烷基(如甲基), (c) 芳基(如苯基), (d) 芳烷基(如苄基), (e) 杂芳基(如吡啶基), 和(f) 杂环烷基(如哌啶基), 优选 R^{15} 和 R^{16} 相同; 和

R^{13} 和 R^{14} 独立选自:

(1) H ;

(2) 烷基, 如甲基;

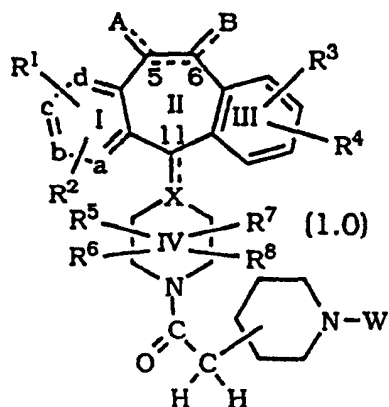
20 (3) 芳基, 如苯基;

(4) 芳烷基, 如苄基; 和

(5) $-\text{OR}^{13}$, 其中 R^{13} 与上述定义相同;

优选 R^{13} 和 R^{14} 相同。

1997 年 9 月 11 日提交的国际专利申请第 PCT/US97/15907 号公
25 开了下式的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

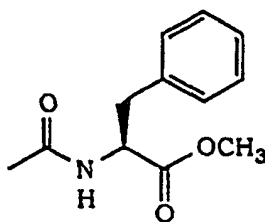


其中：

a、b、c和d之一代表N或NR⁹，其中R⁹为O⁻、-CH₃或-(CH₂)_nCO₂H，其中n为1-3，其余的a、b、c和d基团代表CR¹或CR²；或者

a、b、c和d中的每一个独立选自CR¹或CR²；

每个R¹和每个R²独立选自H、卤代、-CF₃、-OR¹⁰(如-OCH₃)、-COR¹⁰、-SR¹⁰(如-SCH₃和-SCH₂C₆H₅)、-S(O)_tR¹¹(其中t为0、1或2，如-SOCH₃和-SO₂CH₃)、-SCN、-N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰R¹¹、-NO₂、-OC(O)R¹⁰、-CO₂R¹⁰、-OCO₂R¹¹、-CN、-NHC(O)R¹⁰、-NHCO₂R¹⁰、-CONHR¹⁰、-CONHCH₂CH₂OH、-NR¹⁰COOR¹¹、



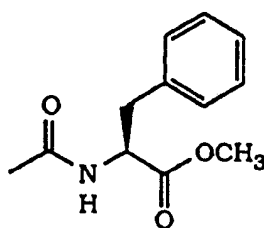
-SR¹¹C(O)OR¹¹(如-SCH₂CO₂CH₃)、-SR¹¹N(R⁷⁵)₂，其中每个R⁷⁵独立选自H和-C(O)OR¹¹(如-S(CH₂)₂NHC(O)O-叔丁基和-S(CH₂)₂NH₂)、苯并三唑-1-基氧基、四唑-5-基硫代或取代的四唑-5-基硫代(如烷基取代的四唑-5-基硫代，如1-甲基-四唑-5-基硫代)、炔基、链烯基或烷基，所述烷基或链烯基任选被卤代、-OR¹⁰或-CO₂R¹⁰取代；

R³和R⁴相同或不同，分别独立代表H、R¹和R²的任何取代基，或者R³和R⁴一起代表稠合于苯环(环III)上的饱和或不饱和C₅-C₇稠合

$(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$ ，其中 n 为 1 - 3，而其余的 a 、 b 、 c 和 d 基团代表 CR^1 或 CR^2 ；或者

a 、 b 、 c 和 d 中的每一个独立选自 CR^1 或 CR^2 ；

5 每个 R^1 和每个 R^2 独立选自 H 、卤代、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OR}^{10}$ (如 $-\text{OCH}_3$)、 $-\text{COR}^{10}$ 、 $-\text{SR}^{10}$ (如 $-\text{SCH}_3$ 和 $-\text{SCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$)、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{11}$ (其中 t 为 0、1 或 2，如 $-\text{SOCH}_3$ 和 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$)、 $-\text{SCN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CONHR}^{10}$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{COOR}^{11}$ 、



10 $-\text{SR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ (如 $-\text{SCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$)、 $-\text{SR}^{11}\text{N}(\text{R}^{75})_2$ ，其中每个 R^{75} 独立选自 H 和 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ (如 $-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})\text{O}$ -叔丁基和 $-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$)、苯并三唑-1-基氧基、四唑-5-基硫代或取代的四唑-5-基硫代(如烷基取代的四唑-5-基硫代，如 1-甲基-四唑-5-基硫代)、炔基、链烯基或烷基，所述烷基或链烯基任选被卤代、 $-\text{OR}^{10}$ 或 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 取代；

15 R^3 和 R^4 相同或不同，分别独立代表 H 、 R^1 和 R^2 的任何取代基，或者 R^3 和 R^4 一起代表稠合于苯环(环 III)上的饱和或不饱和 C_5 - C_7 稠合环；

R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 分别独立代表 H 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{COR}^{10}$ 、烷基或芳基，所述烷基或芳基任选被 $-\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{SR}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{COOR}^{11}$ 、
20 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{COR}^{10}$ 、 $-\text{OCOR}^{10}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $\text{OPO}_3\text{R}^{10}$ 取代，或者 R^5 与 R^6 一起代表 $=\text{O}$ 或 $=\text{S}$ ，和/或 R^7 与 R^8 一起代表 $=\text{O}$ 或 $=\text{S}$ ；

R^{10} 代表 H 、烷基、芳基或芳烷基(如苄基)；

R^{11} 代表烷基或芳基；

X 代表 N、CH 或 C，其中 C 可以含有连接至碳原子 11 的任选的双键(由虚线代表)；

碳原子 5 和 6 之间的虚线代表任选的双键，以使得当存在双键时，那么 A 和 B 独立代表 $-R^{10}$ 、卤代、 $-OR^{11}$ 、 $-OCO_2R^{11}$ 或 $-OC(O)R^{10}$ ，而当碳原子 5 和 6 之间不存在双键时，那么 A 和 B 分别独立代表 H_2 、 $-(OR^{11})_2$ 、H 和卤代、二卤代、烷基和 H、 $(烷基)_2$ 、 $-H$ 和 $-OC(O)R^{10}$ 、H 和 $-OR^{10}$ 、 $=O$ 、芳基和 H、 $=NOR^{10}$ 或 $-O-(CH_2)_p-O-$ ，其中 p 为 2、3 或 4；和

W 选自：

(1) 氰基(即 CN)；

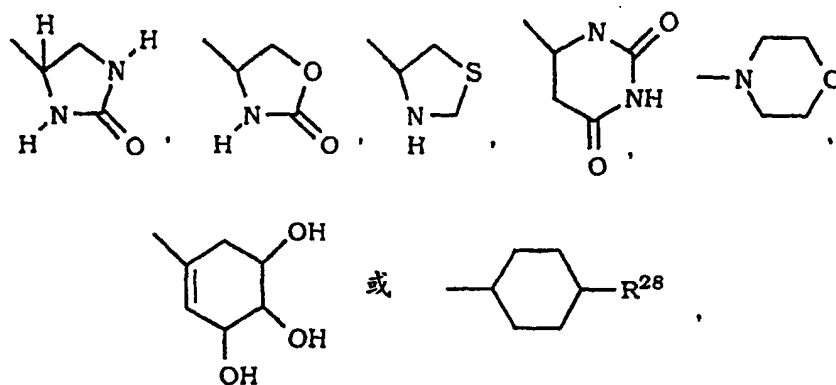
(2) $-C(O)R^{12}$ ，其中 R^{12} 选自：

(a) 杂芳基如吡啶基(像 3-吡啶基)、𫔇啉基(如 2-𫔇啉基)、吡咯基(如 2-吡咯基)和 N-取代的吡咯基(如 N-烷基吡咯基，如 N-烷基吡咯-2-基比，如 N-甲基吡咯-2-基)；

(b) H；

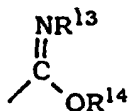
(c) 烷基(如 $-CH_3$)；或者

(d) 下式的取代基：



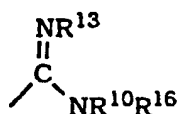
其中 R^{28} 选自 $-OC(O)R^{29}$ 、 $-OH$ 、 $-OC(O)NHC(O)CCH_3$ 或 $-OC(O)NH_2$ ，其中 R^{29} 为烷基(如 $-CH_3$)；

(3) 下式的亚氨酸酯：



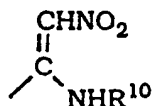
- 其中 R^{13} 选自：(a) H, (b) CN, (c) $-\text{SO}_2$ -烷基(如 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$), (d) $-\text{C}(\text{O})$ -芳基(如 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$ 即 $-\text{C}(\text{O})$ 苯基), (e) $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{15}$ (如 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$), (f) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{15}$ (如 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$), (g) $-\text{OR}^{10}$ (如 $-\text{OH}$ 和 $-\text{OCH}_3$); 和(h) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{15}$ (如 $-\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$); R^{14} 为芳基; R^{10} 和 R^{15} 独立选自 H、烷基、芳基和芳烷基;

(4) 下式代表的亚酰氨基(脒基):



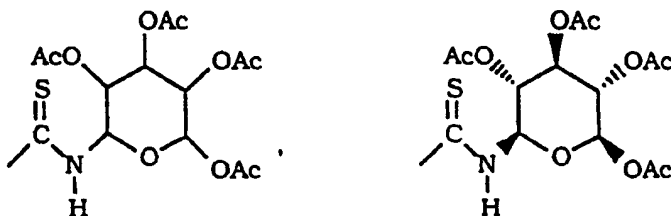
- 其中 R^{13} 选自(a) H, (b) CN, (c) $-\text{SO}_2$ -烷基(如 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$), (d) $-\text{C}(\text{O})$ -芳基(如 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$ 即 $-\text{C}(\text{O})$ 苯基), (e) $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{15}$ (如 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$), (f) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{15}$ (如 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$), (g) $-\text{OR}^{10}$ (如 $-\text{OH}$ 和 $-\text{OCH}_3$); 和(h) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{15}$ (如 $-\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$); R^{16} 选自烷基、芳烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂芳烷基和杂环烷基; R^{10} 和 R^{15} 与上述定义相同; 而 R^{10} 和 R^{16} 独立选自上述定义的基团;

- (5) 下式的 1-氨基-2-硝基乙烯衍生物:

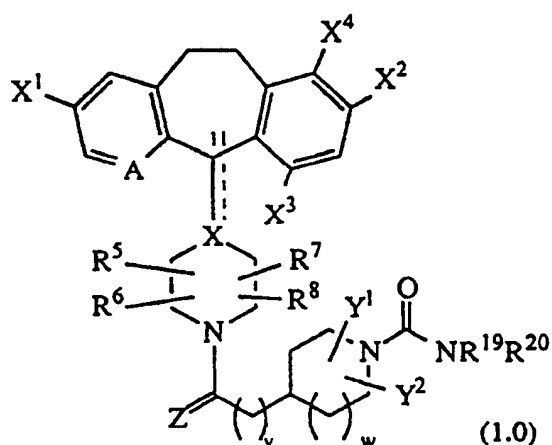


其中 R^{10} 与上述定义相同; 和

(6) 下式的取代基:



- 1997 年 6 月 17 日提交的美国申请系列号 08/877049 公开了下式的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



其中：

A 代表 N 或 N-氧化物；

X 代表 N、CH 或 C，以使得当 X 为 N 或 CH 时，连接碳原子 11 的是由实线代表的单键；或当 X 为 C 时，连接碳原子 11 的是实线和虚线表示的双键；

X¹ 和 X² 独立选自溴代或氯代，X³ 和 X⁴ 独立选自氢、溴代或氯代，前提为 X³ 和 X⁴ 中至少有一个为氢；

Y¹ 和 Y² 独立选自氢或烷基；

Z 为=O 或=S；

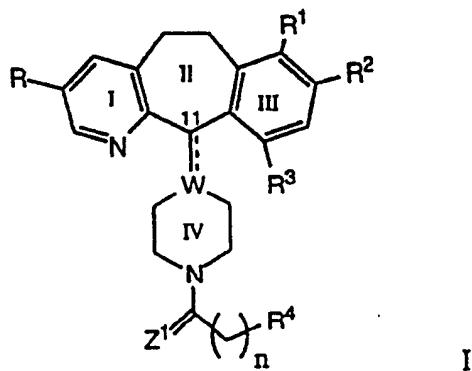
R⁵、R⁶、R⁷ 和 R⁸ 分别独立代表氢、-CF₃、-COR¹⁰、烷基或芳基，另外 R⁵ 可以与 R⁶ 一起代表=O 或=S，和/或 R⁷ 与 R⁸ 一起代表=O 或=S；

R¹⁰、R¹⁹ 和 R²⁰ 独立代表氢、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基和杂环烷基烷基，前提为 R¹⁹ 和 R²⁰ 不都为氢；

v 为 0、1、2 或 3；和

w 为 0 或 1。

1997 年 6 月 17 日提交的美国申请系列号 08/877366 公开了下式的化合物或其 N-氧化物或其药学上可接受的盐或溶剂化物：



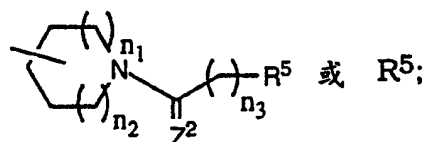
其中：

R 和 R² 独立选自卤代；

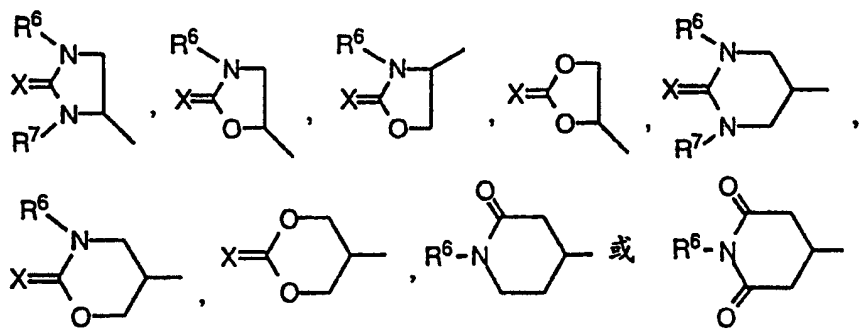
R¹ 和 R³ 独立选自 H 和卤代，前提为 R¹ 和 R³ 中至少一个为 H；

5 当双键位于 C-11 位时，W 为 N、CH 或 C，

R⁴ 为



R⁵ 为



10 R⁶ 和 R⁷ 独立选自 H、烷基、取代的烷基、酰基、芳基、芳烷基、杂环烷基和杂芳基；

X 为=O 或=S；

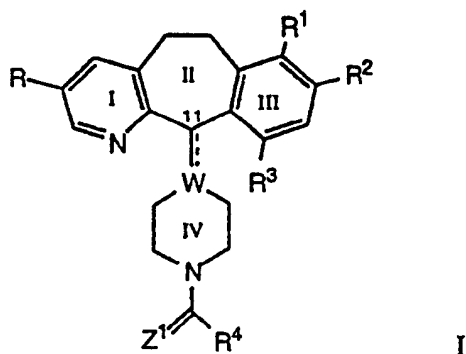
Z¹ 和 Z² 独立为=O 或=S；

n 和 n₃ 独立为 0、1 或 2；和

15 n₁ 和 n₂ 独立为 0 或 1。

1997 年 6 月 17 日提交的美国申请系列号 08/877399 公开了下式

的化合物或其 N-氧化物或其药学上可接受的盐或溶剂化物：

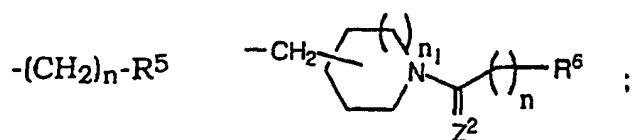


其中：

R 和 R² 独立选自卤代；

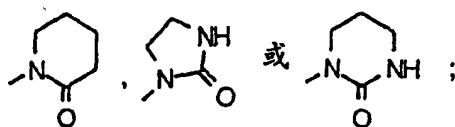
5 R¹ 和 R³ 独立选自 H 和卤代，前提为 R¹ 和 R³ 中至少一个为 H；
当双键位于 C-11 位时，W 为 N、CH 或 C，

R⁴ 为

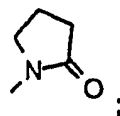


或

10 R⁵ 为



R⁶ 为 R⁵ 或

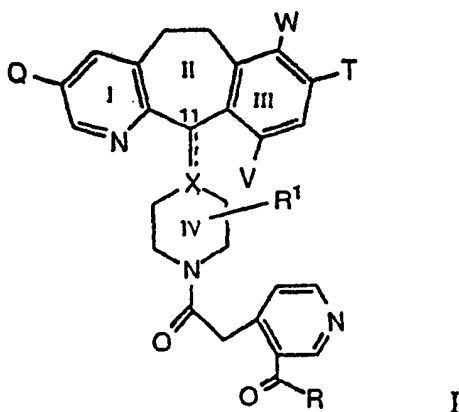


Z¹ 和 Z² 独立选自=O 和=S；

15 n 为 1 - 6；和

n₁ 为 0 或 1。

1997 年 6 月 17 日提交的美国申请系列号 08/877336 公开了下式的化合物或其 N-氧化物或其药学上可接受的盐或溶剂化物：



其中：

Q 和 T 独立选自卤代；

W 和 V 独立选自 H 和卤代，前提为 W 和 V 中至少一个为 H；

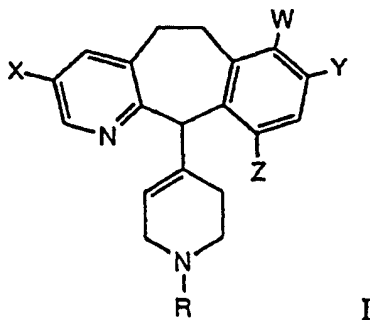
5 R^1 为 H 或烷基；

当双键位于 C-11 位时，X 代表 N、CH 或 C；

R 为 $-OR^3$ 、 $-NR^3R^4$ 或 $-SR^3$ ；和

R^3 和 R^4 独立选自 H、烷基、芳烷基、取代的芳烷基、杂芳烷基和取代的杂芳烷基。

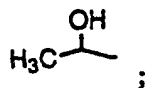
10 1997 年 6 月 17 日提交的美国申请系列第 08/877269 号公开了下式的化合物或其 N-氧化物或药学上可接受的盐或溶剂化物：



其中：

W 为 H 和卤代；

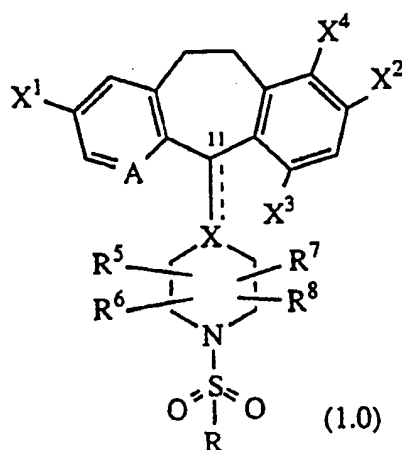
15 X 为 H、卤代、 CH_3 、异丙基、叔丁基、环丙基、 $\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ CH_3-C-OH \end{array}$ 或



Y 和 Z 独立选自卤代、 CH_3 、 OCH_3 、 CF_3 、 OCF_3 和 CH_2OH ;
 R 为 $\text{R}'-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})-$ 、 $\text{R}'-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2-$ 或 $\text{R}'-\text{OC}(\text{O})-$, 其中 n 为 0
 - 2 ; 和

R' 为芳基、杂芳基或杂环烷基。

5 1997 年 6 月 17 日提交的美国申请系列第 08/877050 号公开了下
 式的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



其中:

A 代表 N 或 N-氧化物;

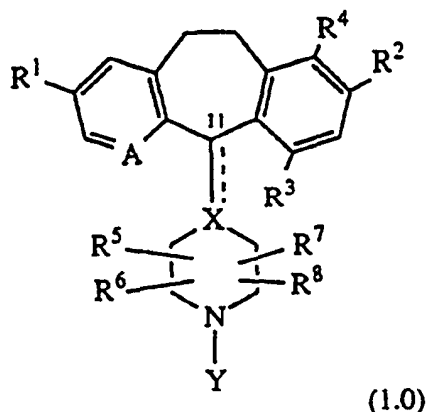
10 X 代表 N、CH 或 C, 以使得当 X 为 N 或 CH 时, 碳原子 11 连接由实线代表的单键; 或者 X 为 C 时, 碳原子 11 连接由实线和虚线代表的双键;

X^1 和 X^2 独立选自溴代、碘代或氟代;

15 X^3 和 X^4 独立选自溴代、碘代、氟代、氟代或氢, 前提为 X^3 和 X^4 中只能有一个为氢;

R 代表烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基或 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, 其中 R^{10} 和 R^{11} 独立代表氢、链烯基、烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基或杂环烷基烷基。

20 1997 年 6 月 17 日提交的美国申请系列第 08/877052 号公开了下
 式的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



其中：

A 代表 N 或 N-氧化物；

5 X 代表 N、CH 或 C，以使得当 X 为 N 或 CH 时，碳原子 11 连接由实线代表的单键；或者 X 为 C 时，碳原子 11 连接由实线和虚线代表的双键；

R^1 为氢、溴代、氯代、三氟甲基、酰基、烷基、环烷基、氨基、酰氨基或烷氧基；

10 R^2 为氢、卤代、三氟甲基、烷基、烷氧基、 $-OCF_3$ 、羟基、氨基或酰氨基；

R^3 为氢、溴代、氯代、烷氧基、 $-OCF_3$ 或羟基；

R^4 为氢、卤代、三氟甲基、烷基或烷氧基；

前提为 R^2 或 R^3 或 R^4 中至少一个为烷基或烷氧基，和

前提为 R^1 、 R^2 、 R^3 或 R^4 中至少两个为不是氢的取代基；

15 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 独立代表氢、烷基或 $-CONHR^{50}$ ，其中 R^{50} 可以为如下 R 代表的任何值；

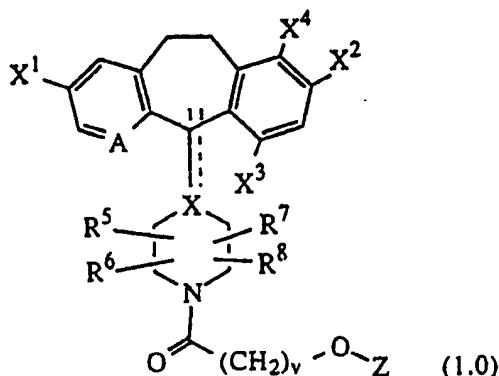
$$Y \text{ 为 } -\overset{\overset{Z}{\parallel}}{\text{C}}-\text{R} \text{ 或 } -\text{SO}_2-\text{R}, \text{ 其中}$$

Z 为 $=O$ 或 $=S$ ；和

20 R 为芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基或杂环烷基烷基。

1997 年 6 月 17 日提交的美国申请系列号 08/877051 公开了下式

的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物：



其中：

A 代表 N 或 N-氧化物；

- 5 X 代表 N、CH 或 C，以使得当 X 为 N 或 CH 时，碳原子 11 连接由实线代表的单键；或者 X 为 C 时，碳原子 11 连接由实线和虚线代表的双键；

X¹ 和 X² 独立选自溴代、碘代或氯代；

- 10 X³ 和 X⁴ 独立选自溴代、碘代、氯代或氢，前提为 X³ 或 X⁴ 中只能有一个为氢；

v 为 1、2、3、4、5 或 6；

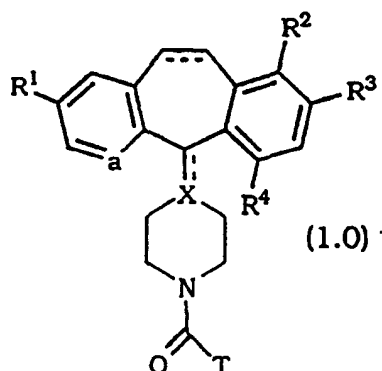
Z 代表 -NR¹⁹R²⁰ 或 -N=CR¹⁹R²⁰；其中

- 15 R¹⁹ 和 R²⁰ 独立选自氢、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、CONR¹⁰R¹²、-COOR¹⁰、-COR¹⁰、-SO₂R¹⁰ 和 -SO₂NR¹⁰R¹²，或者

R¹⁹ 和 R²⁰ 一起形成环烷基或杂环烷基环，其中

R¹⁰ 和 R¹² 独立选自氢、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基或杂环烷基烷基。

- 20 1997 年 6 月 17 日提交的美国申请系列号 08/877498 公开了下式的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物：



其中：

a 代表 N 或 NO⁻；

R¹ 和 R³ 为相同或不同的卤代原子；

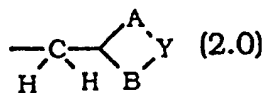
5 R² 和 R⁴ 选自 H 和卤代，前提为 R² 和 R⁴ 中至少有一个为 H；

虚线(---)代表任选的键；

当任选的键存在时 X 为 N、C，当任选的键不存在时 X 为 CH；

T 为选自下列的取代基：

(1)



10

其中：

A 代表-(CH₂)_b-；

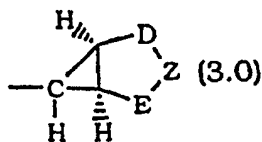
B 代表-(CH₂)_d-；

b 和 d 独立选自 0、1、2、3 或 4 以使 b 和 d 的和为 3 或 4；

15 和

Y 选自 O、S、SO 或 SO₂；

(2)



其中：

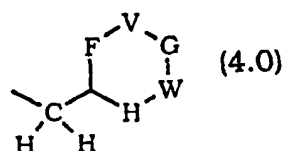
20 D 代表-(CH₂)_e-；

B 代表 $-(CH_2)_f-$;

e 和 f 独立选自 0、1、2 或 3 以使 e 和 f 的和为 2 或 3 ; 和

Z 为 O ;

(3)



5

其中 :

F 代表 $-(CH_2)_g-$;

G 代表 $-(CH_2)_h-$;

H 代表 $-(CH_2)_i-$;

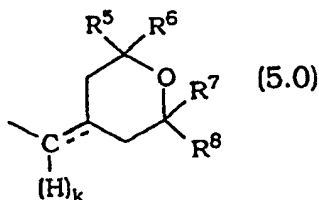
10

h 代表 1、2 或 3

g 和 i 独立选自 0、1 或 2 以使 h、g 和 i 的和为 2 或 3 ; 和

V 和 W 独立选自 O、S、SO 或 SO_2 ;

(4)



15

其中 :

虚线(---)代表任选的键 ;

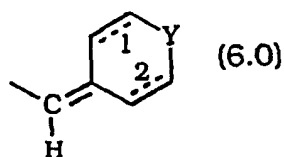
k 为 1 或 2 , 以使当任选的键存在时, k 代表 1 ; 当任选的双键不存在时, 那么 k 代表 2 ;

R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 为相同的烷基(优选甲基) ; 或者

20

R^5 和 R^7 为相同的烷基(优选甲基), R^6 和 R^8 为 H ;

(5)



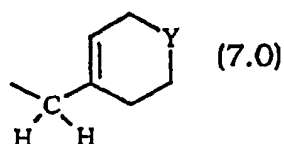
其中：

虚线(---)代表任选的键1和2，以使任选的键1和2都存在，或者任选的键1和2都不存在；

Y 代表 O、S、SO 或 SO₂；

5

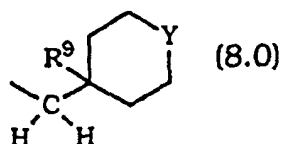
(6)



其中：

Y 代表 O、S、SO 或 SO₂；

(7)



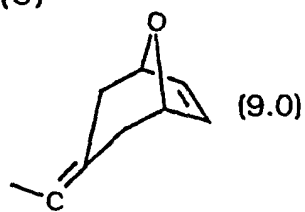
10

其中：

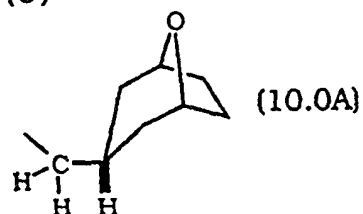
R⁹ 选自 -CN、-CO₂H 或 -C(O)N(R¹⁰)₂；

每个 R¹⁰ 为相同的或不同的烷基(优选甲基)；

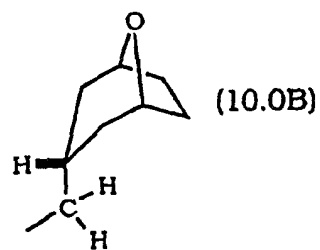
(8)



(9)

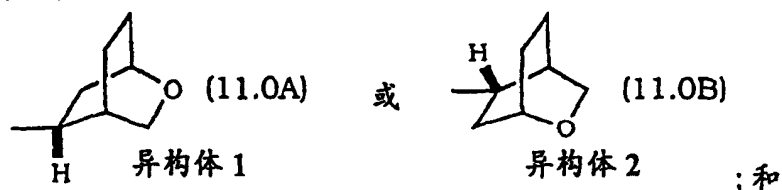


或

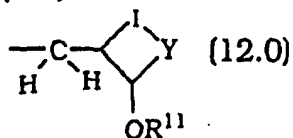


15.

(10)



(11)



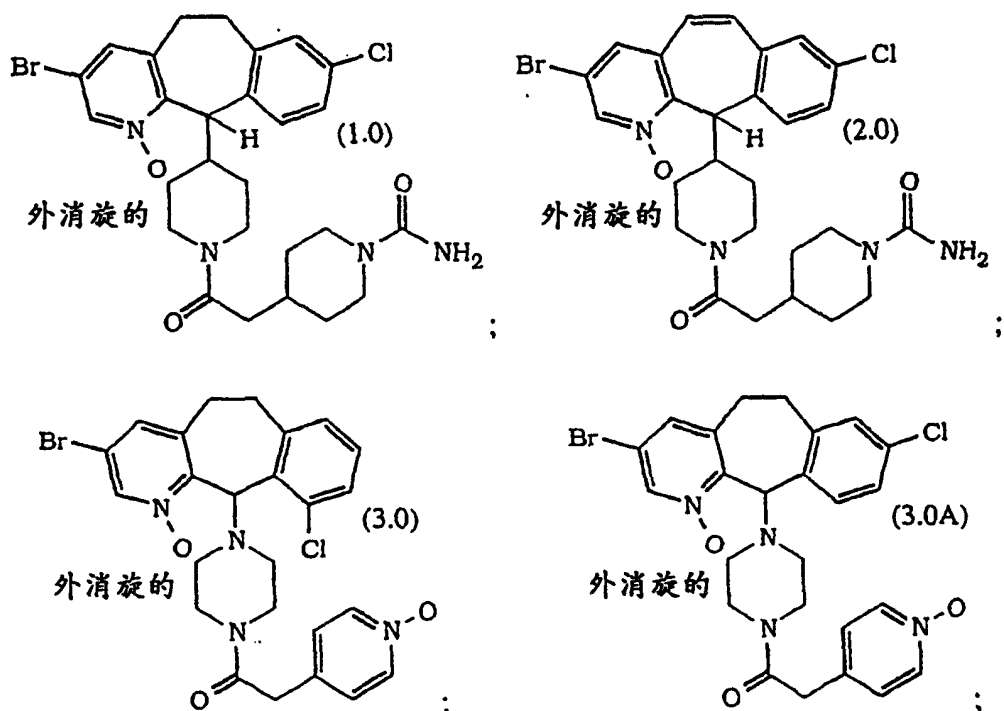
其中：

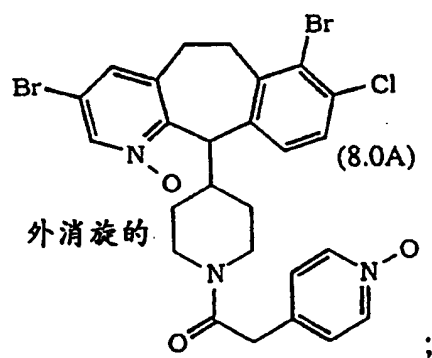
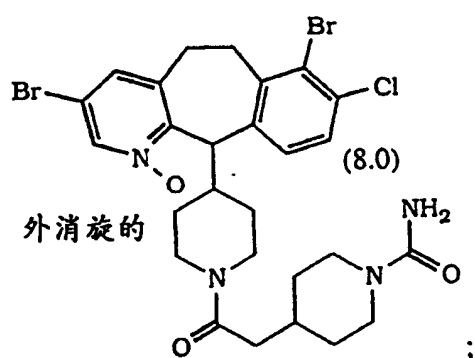
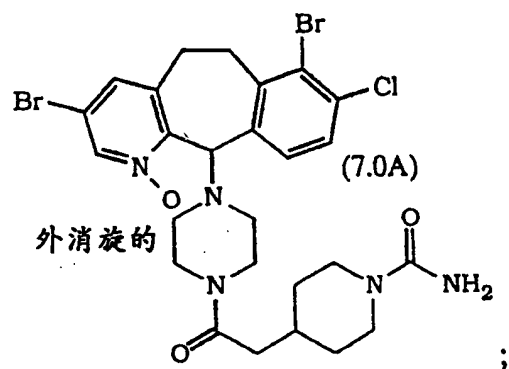
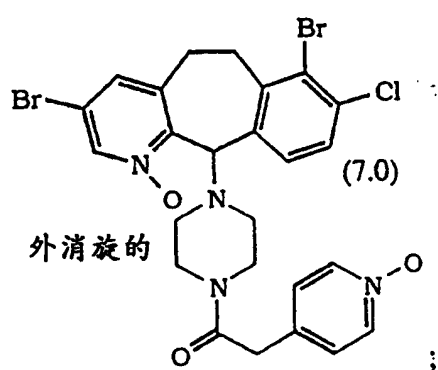
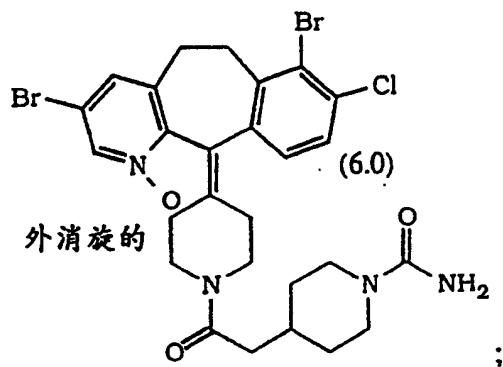
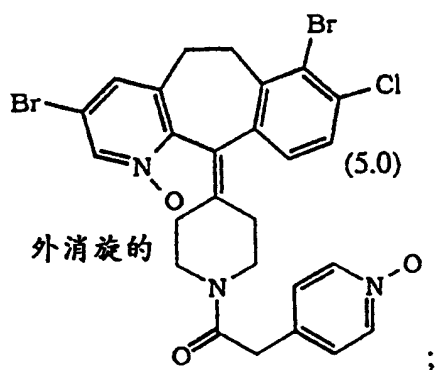
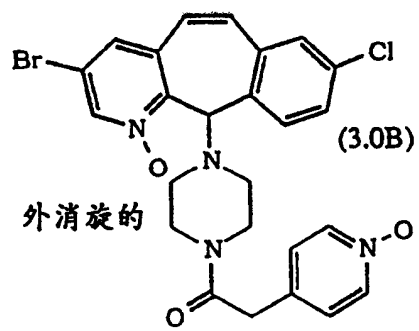
I 代表 $-(CH_2)_m-$ ；

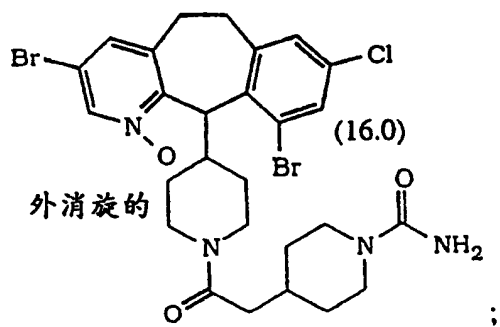
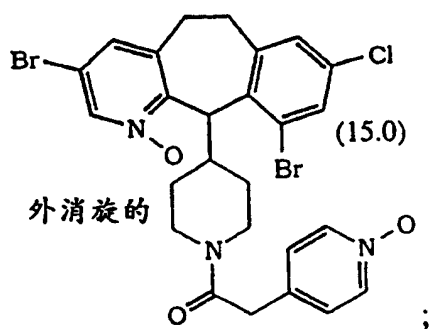
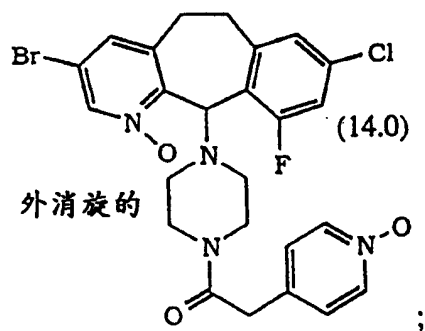
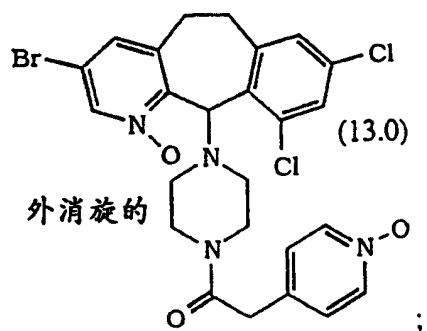
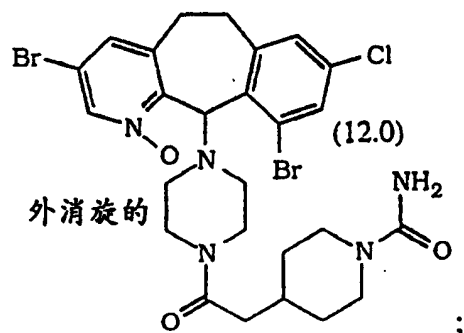
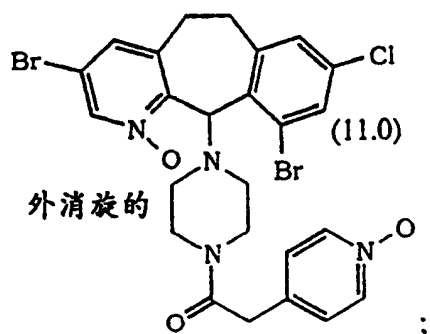
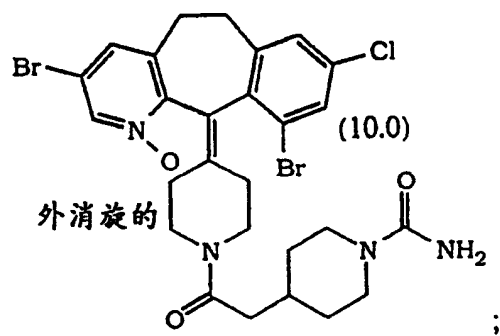
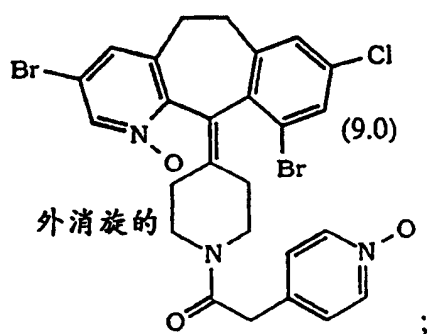
m 代表 2 或 3；

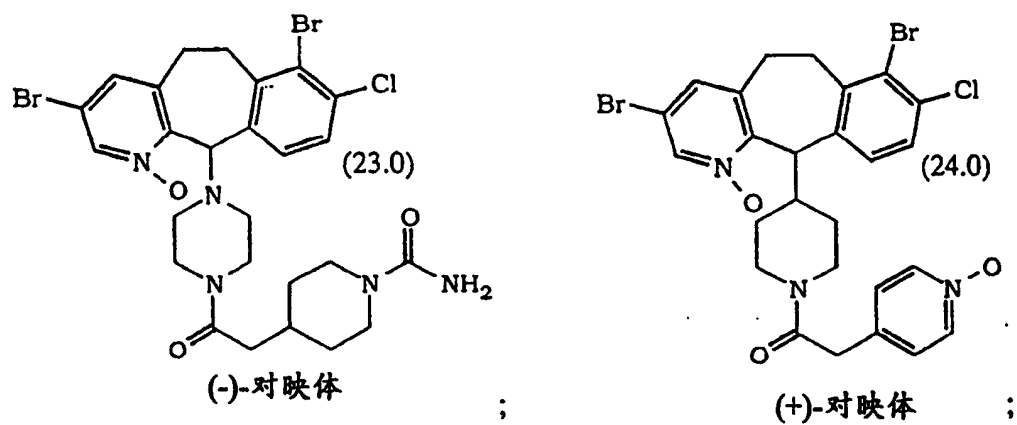
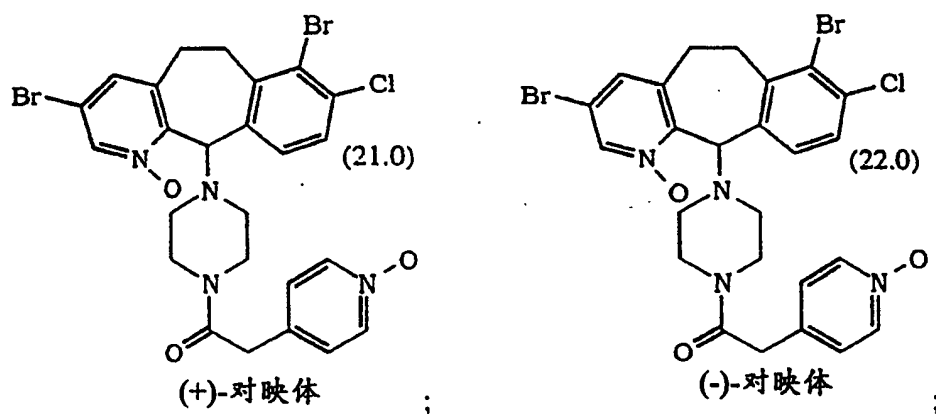
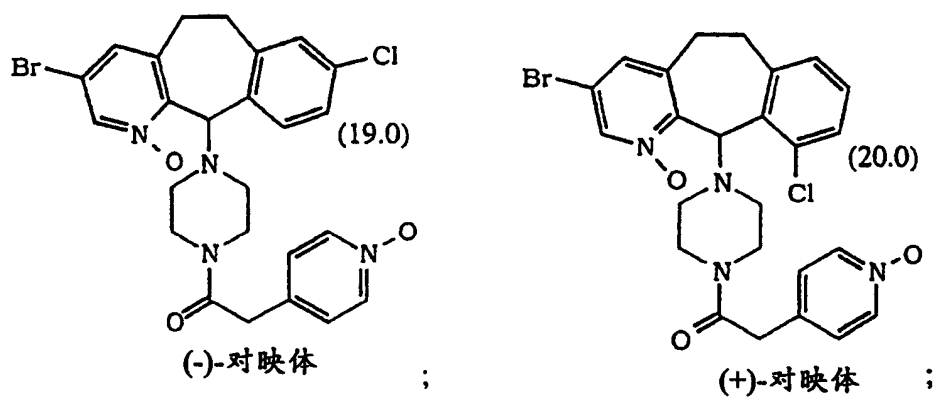
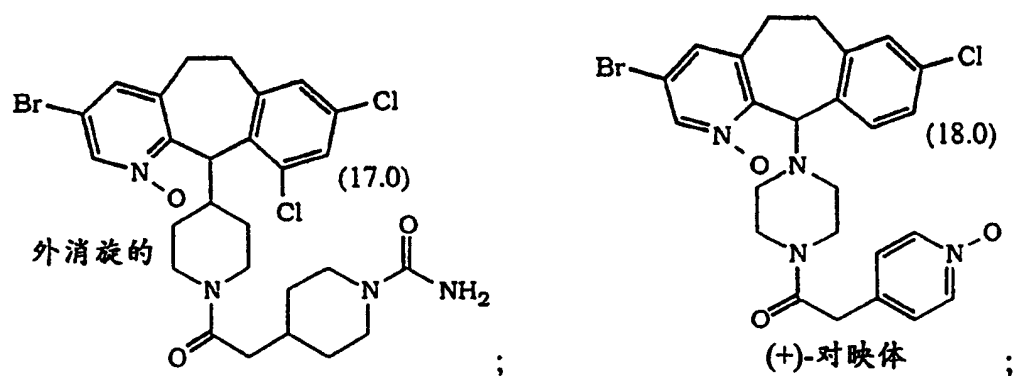
5 Y 代表 O、S、SO 或 SO_2 ；和 R^{11} 代表烷基(优选乙基)。

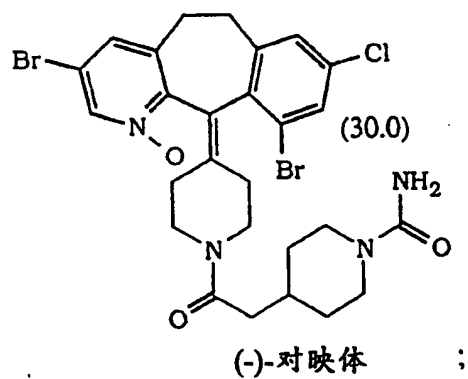
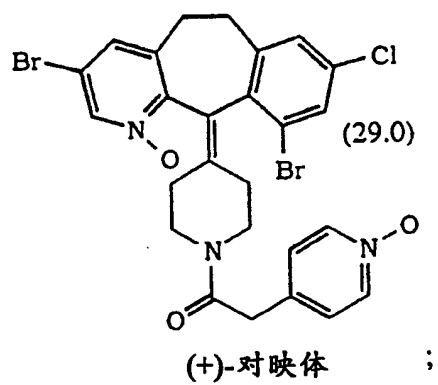
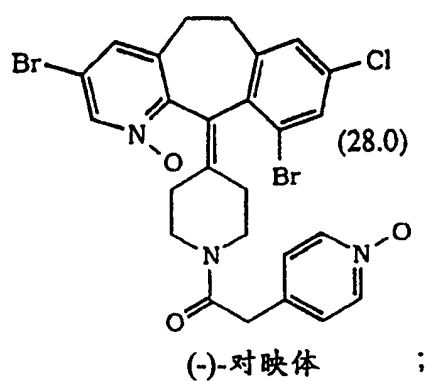
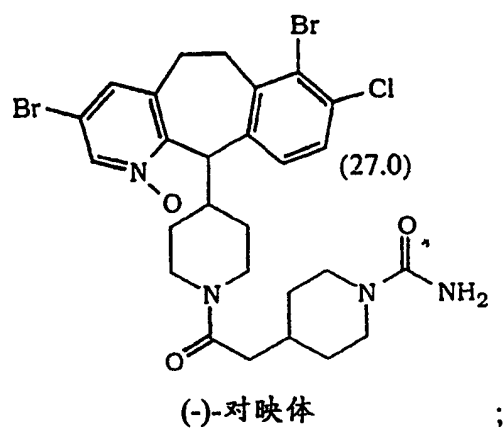
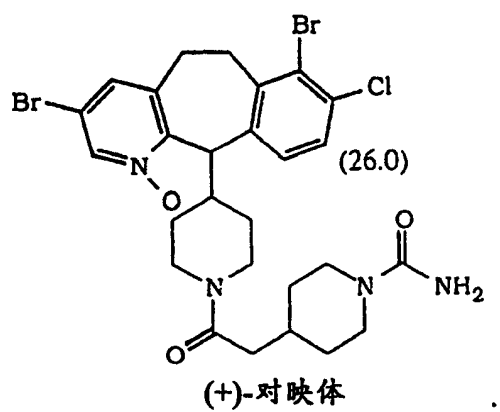
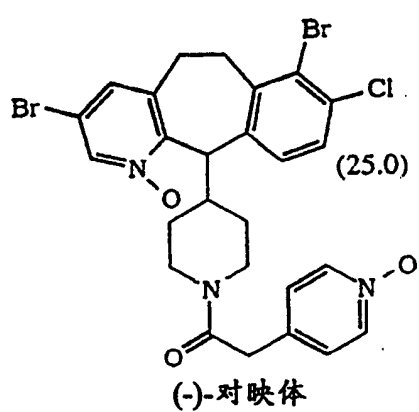
1997 年 6 月 17 日提交的美国申请系列号 08/877057 公开了下式的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物：

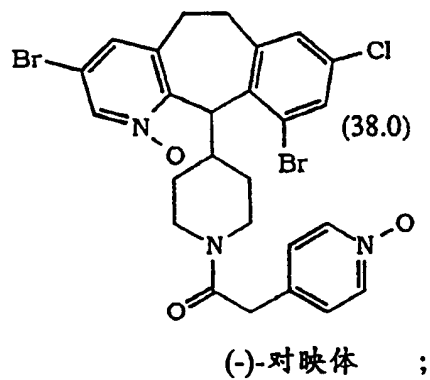
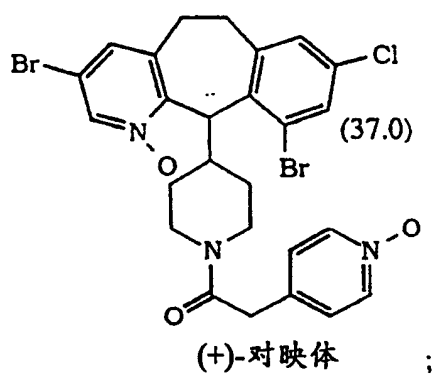
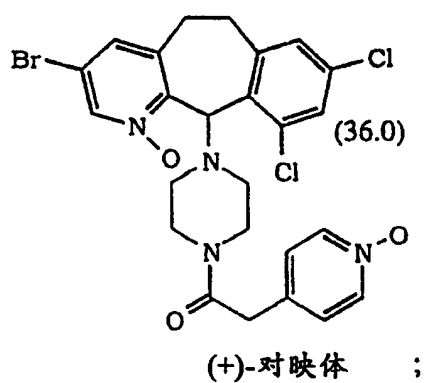
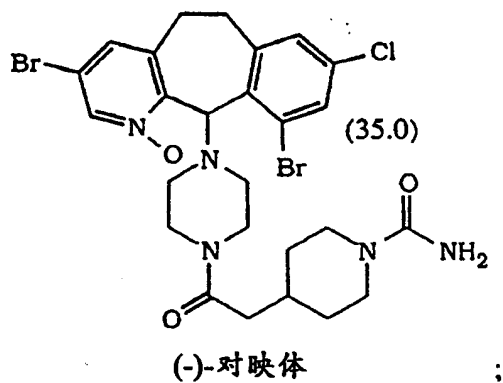
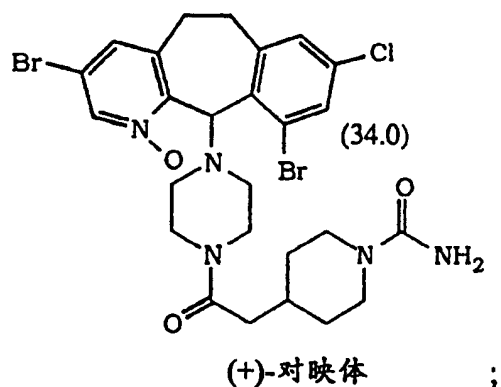
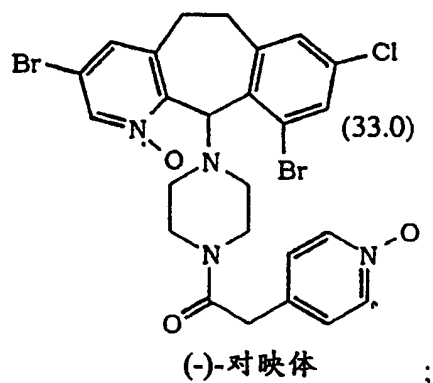
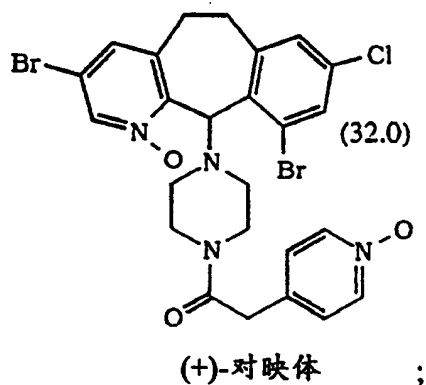
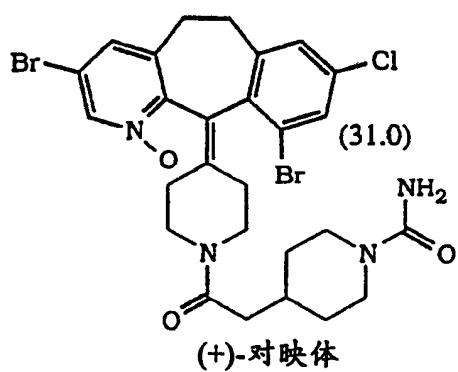


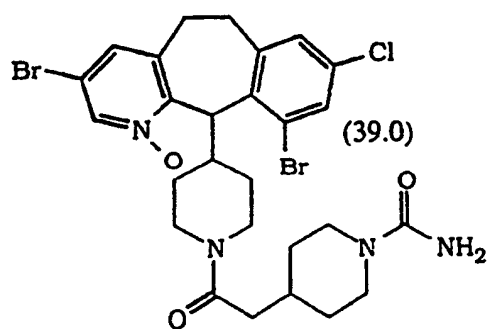






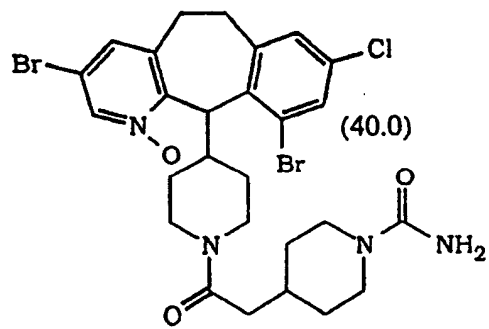






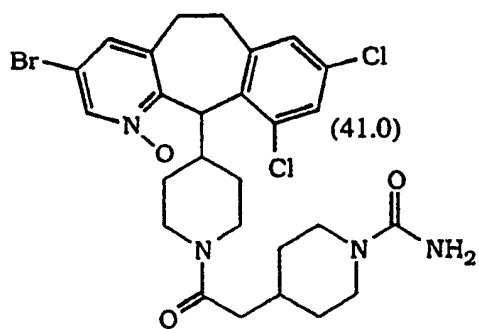
(+) -对映体

;



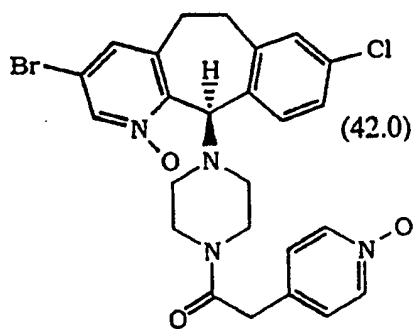
(-) -对映体

;

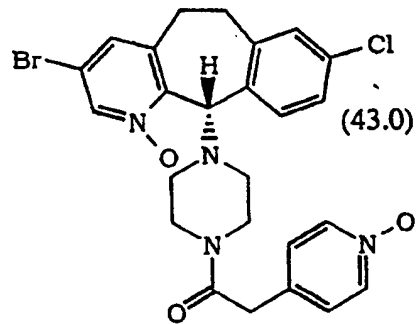


(+) -对映体

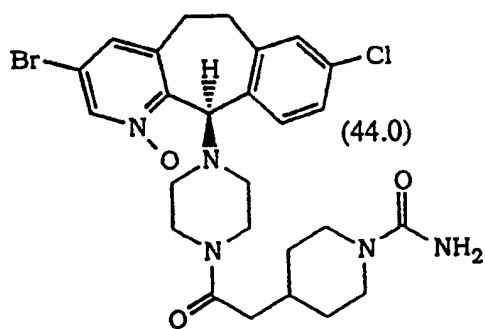
;



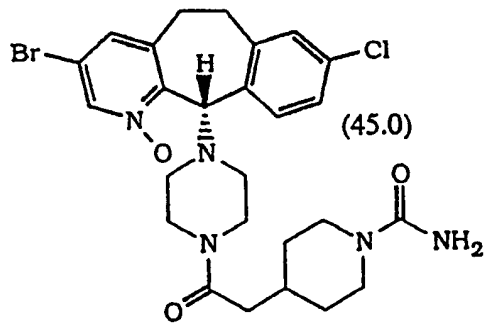
;



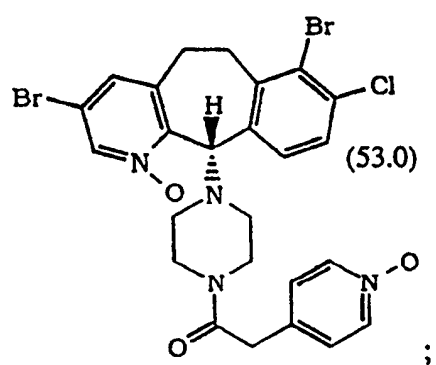
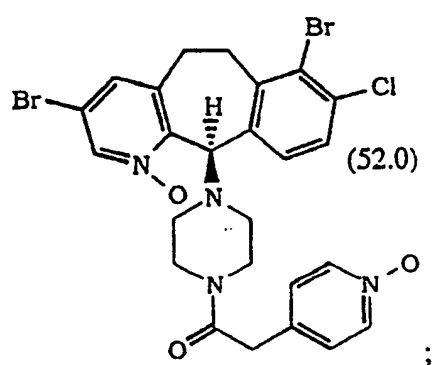
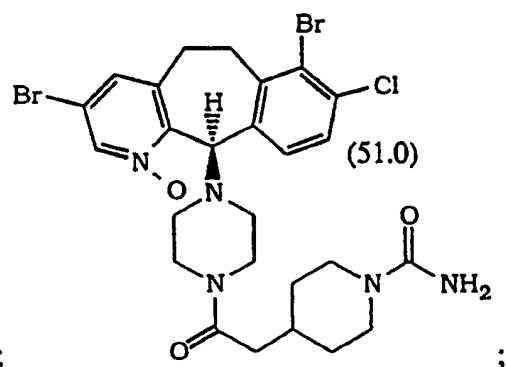
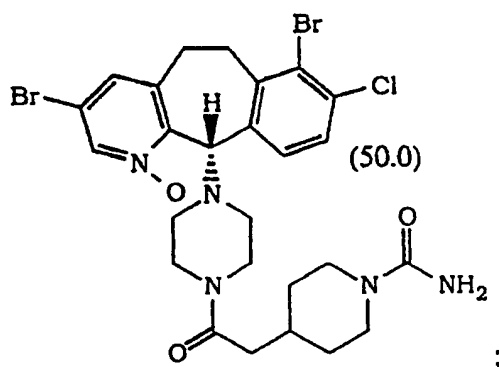
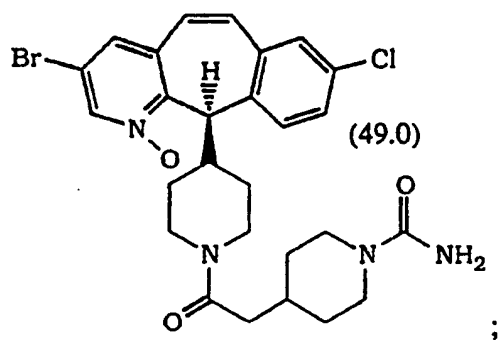
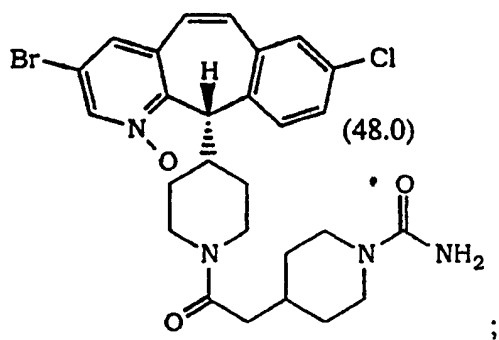
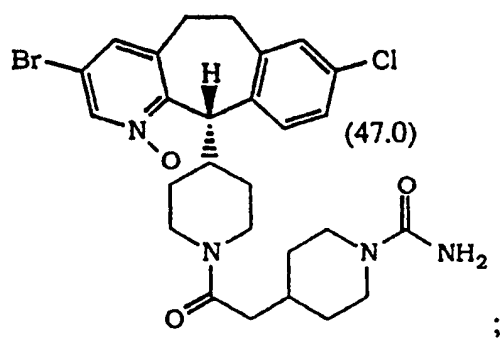
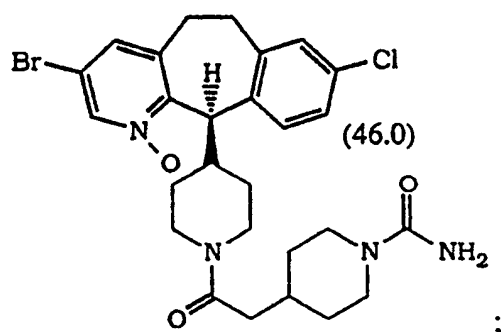
;

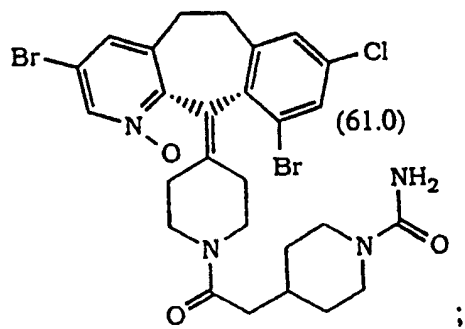
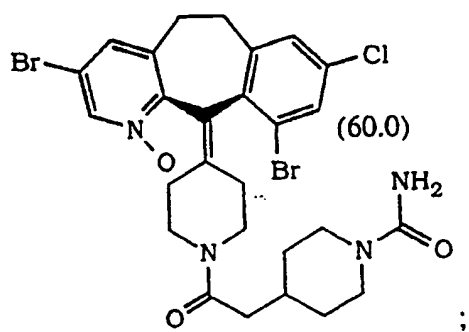
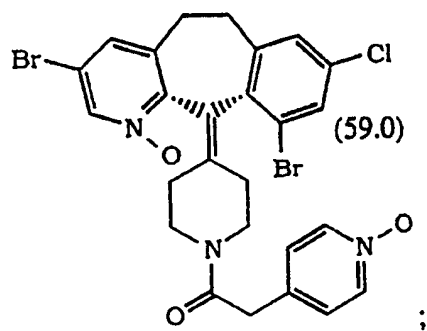
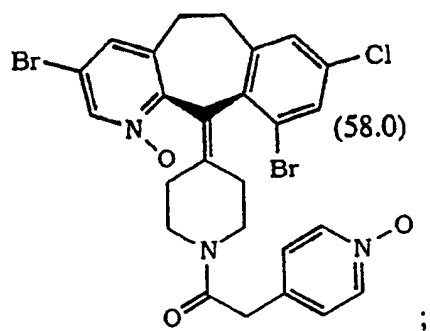
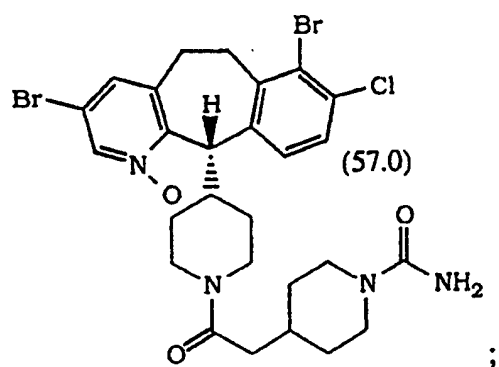
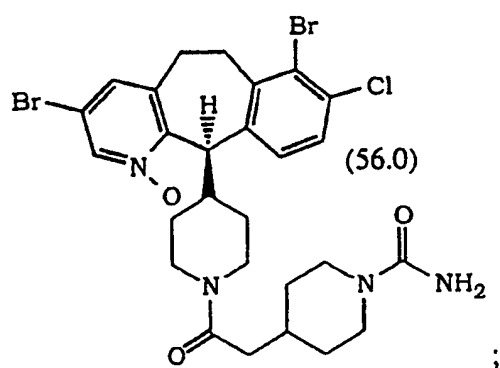
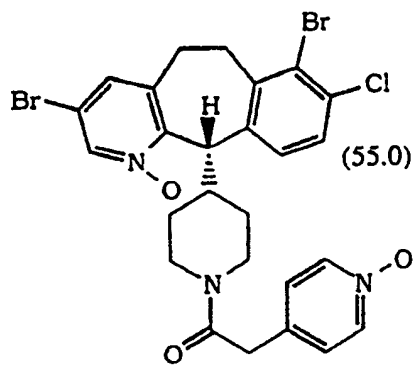
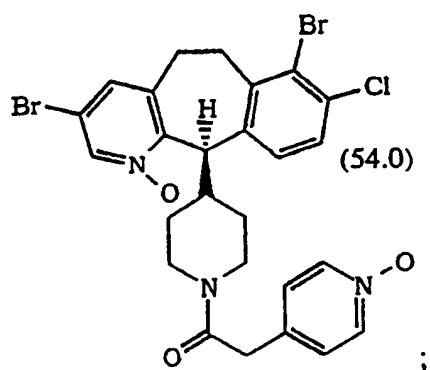


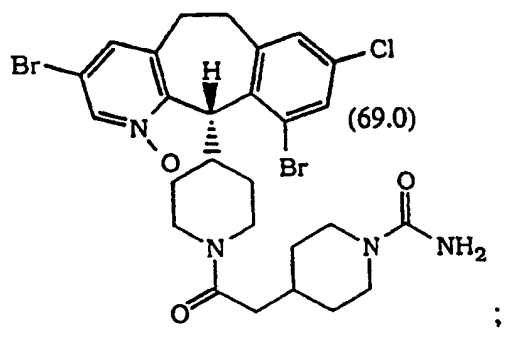
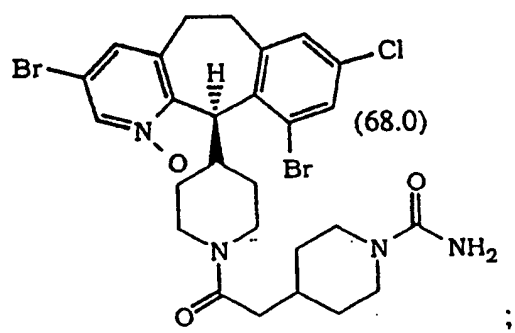
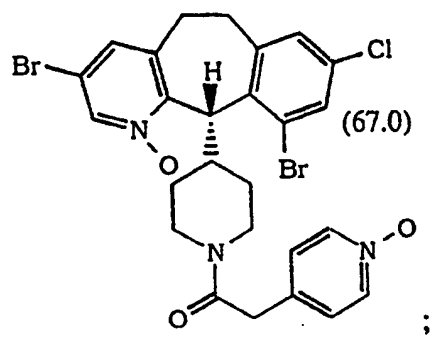
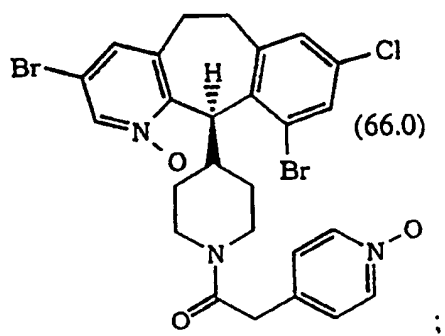
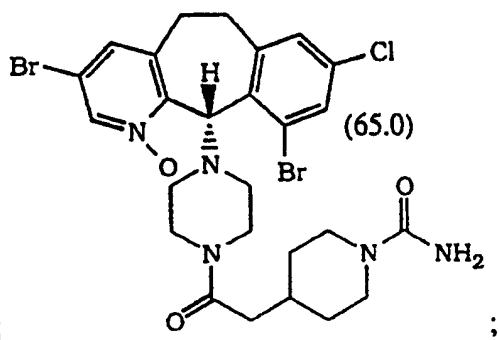
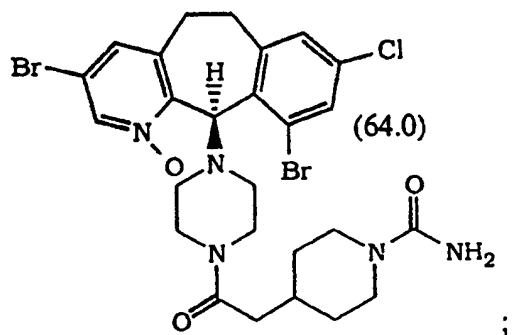
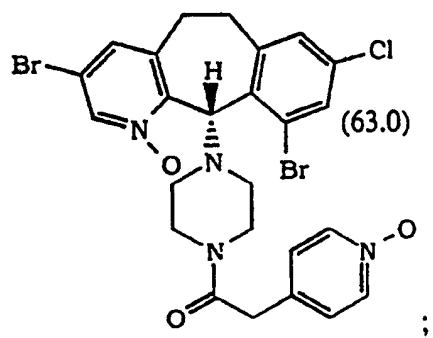
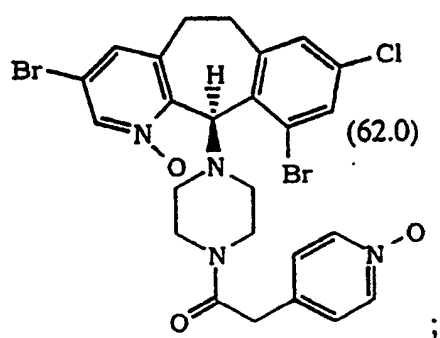
;

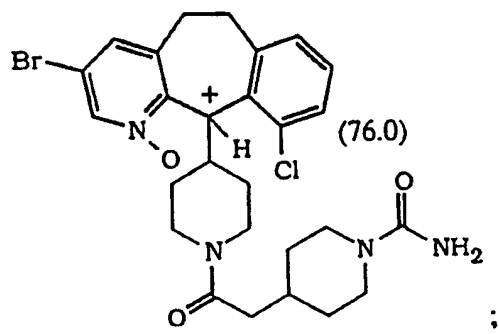
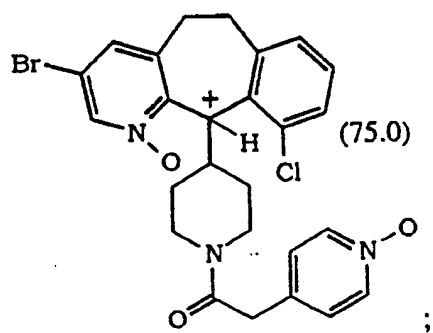
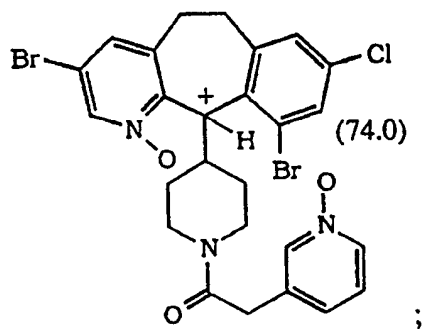
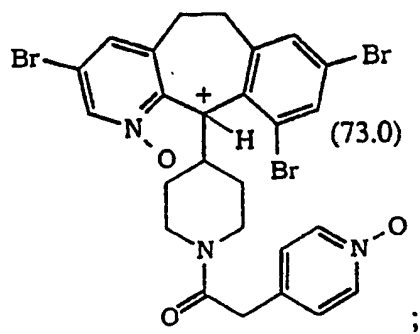
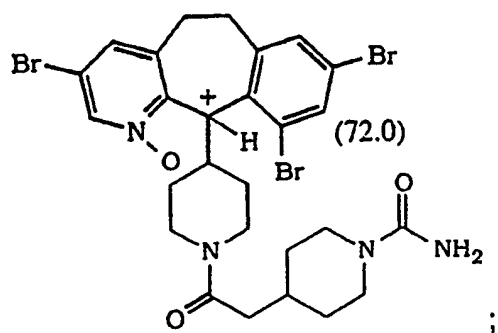
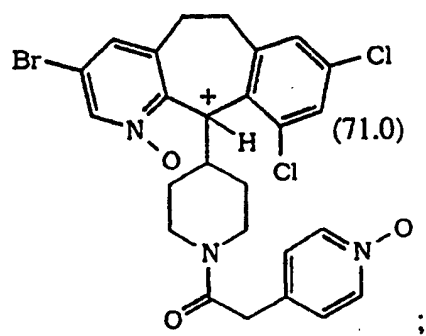
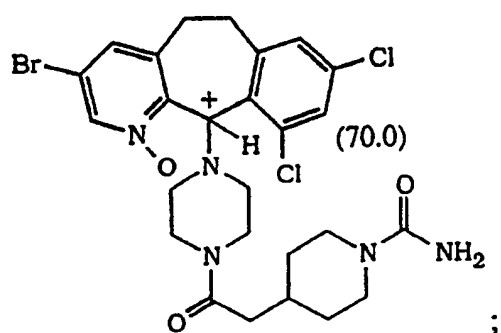


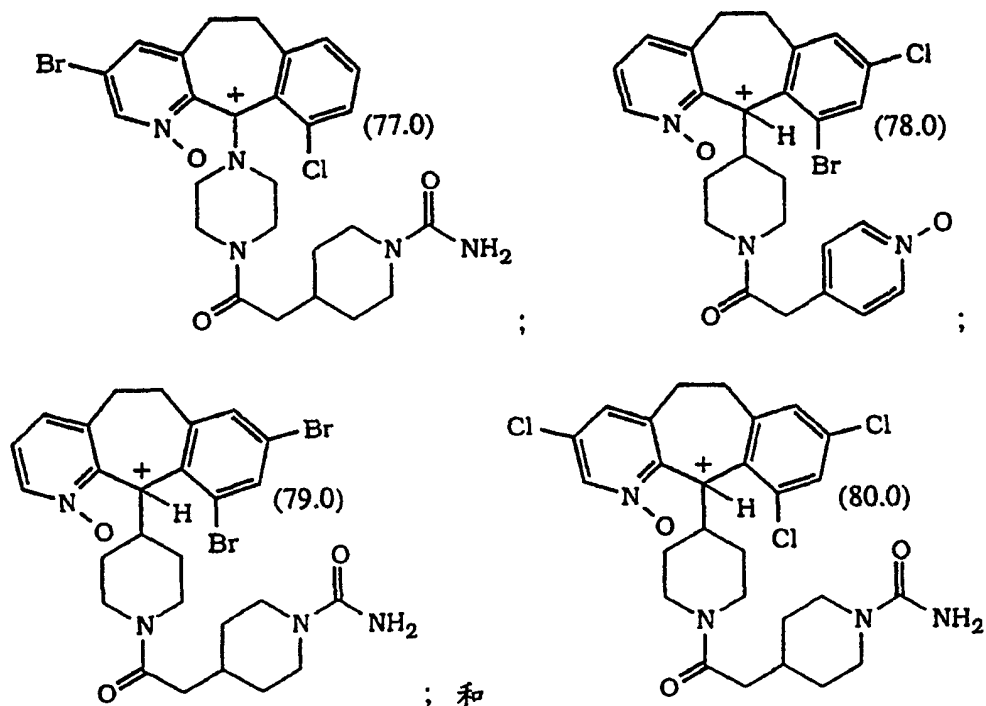
;



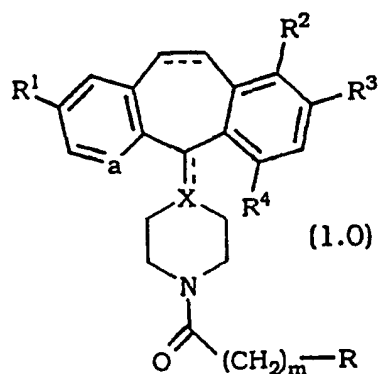








1997年6月17日提交的美国申请系列号 08/877739 公开了下式的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物：



5 其中：

(A) a 代表 N 或 NO^- ；

(B) R^1 和 R^3 为相同或不同的卤代原子；

(C) R^2 和 R^4 选自 H 和卤代，前提为 R^2 和 R^4 中至少有一个为 H；

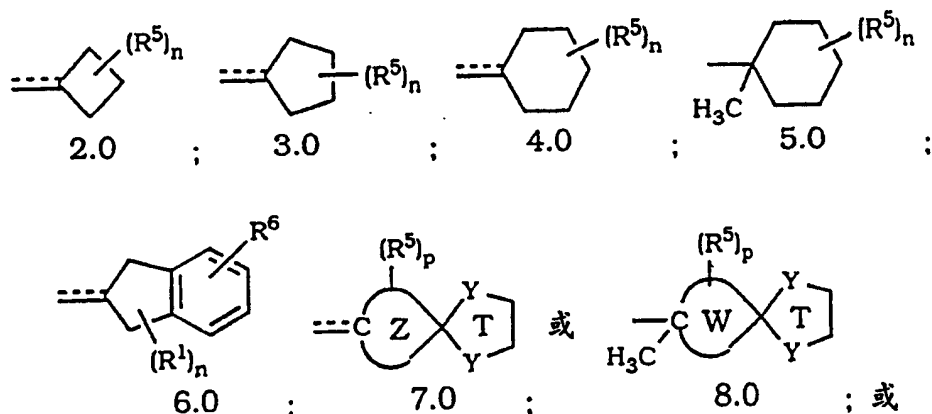
(D) 虚线(---)代表任选的键；

10 (E) 当连接 X 的任选键存在时 X 为 N 或 C，当连接 X 的任选键不存在时 X 为 CH；

(F) m 为 0、1 或 2；

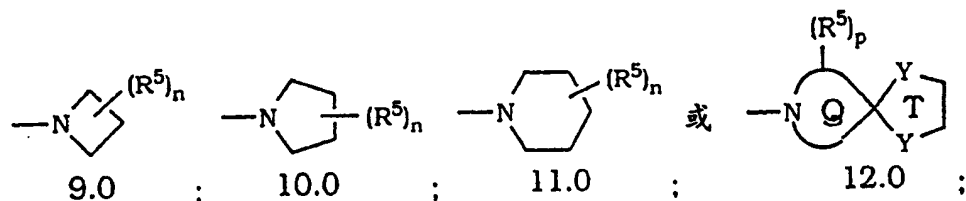
(G) R 代表：

1. 选自下列的环烷基环：



5

2. 选自下列的杂环烷基环：



(H) p 为 0、1 或 2；

(I) 当 n 或 p 为 1 时，那么 R^5 选自：

(1) =O；

10

(2) =N-OH；

(3) =N-OR⁷，其中 R⁷ 代表 C₁-C₆ 烷基；

(4) =N-N(H)-C(O)-R⁸，其中 R⁸ 代表 -NH₂ 或 C₁-C₆ 烷基；

(5) =N-O-(CH₂)_r-C(O)-R¹¹，其中 r 为 1、2 或 3，R¹¹ 选自 -OH、-O-烷基或 -NH₂；

15

(6) =N-O-(CH₂)_s-O-R¹²，其中 s 为 2、3 或 4，R¹² 选自 H、烷基或三烷基甲硅烷基(如 Si(CH₃)₂-C(CH₃)₃)；

(7) -NR¹³R¹⁴，其中 R¹³ 和 R¹⁴ 独立选自：

(a) H；

(b) 酰基；

- (c) 烷基；
 (d) 芳烷基；
 (d) 环烷基；
 (e) 杂环烷基；
 5 (f) 杂芳烷基；
 (g) $-S(O)_2R^{15}$ ，其中 R^{15} 为 C_1-C_6 烷基或芳基；或者
 (h) 具有 1 - 3 个选自下列的取代基的芳烷基、环烷基、杂环烷基、杂芳基或杂芳烷基： $=O$ 、卤代、 $-OH$ 或 $-O$ -烷基，其中所述取代基键合于可取代的环碳原子上；
 10 或者
 (8) OR^{16} ，其中 R^{16} 选自
 (a) H ；
 (b) C_1-C_6 烷基；
 (c) $-C(O)R^{17}$ ，其中 R^{17} 选自烷基、芳基、杂芳基或芳烷基；或者
 15 (d) $-C(O)NHR^{18}$ ，其中 R^{18} 选自 H 、 $-C(O)R^{19}$ ，其中 R^{19} 选自 $-C(Cl)_3$ 、烷基或 $-(CH_2)_2OH$ ；
 (J) 当 n 或 p 为 2 时，那么每个 R^5 相同或不同，每个 R^5 选自：
 (1) $-NR^{13}R^{14}$ ，其中 R^{13} 和 R^{14} 独立选自：
 (a) H ；
 20 (b) 酰基；
 (c) 烷基；
 (d) 芳烷基；
 (d) 环烷基；
 (e) 杂环烷基；
 25 (f) 杂芳烷基；
 (g) $-S(\ddot{O})_2R^{15}$ ，其中 R^{15} 为 C_1-C_6 烷基或芳基；或者
 (h) 具有 1 - 3 个选自下列的取代基的芳烷基、环烷基、杂环烷基、杂芳基或杂芳烷基： $=O$ 、卤代、 $-OH$ 或 $-O$ -烷基，其中所述取代基键

合于可取代的环碳原子上；或者

(2) OR^{16} ，其中 R^{16} 选自：

(a) H；

(b) C_1-C_6 烷基；

5 (c) $-C(O)R^{17}$ ，其中 R^{17} 选自烷基、芳基、杂芳基或芳烷基；或者

(d) $-C(O)NHR^{18}$ ，其中 R^{18} 选自 H 或 $-C(O)R^{19}$ ，其中 R^{19} 选自 $-C(Cl)_3$ 、烷基或 $-(CH_2)_2OH$ ；或者

(K) 前提为 R^1 不键合于环 9.0、10.0、11.0 或 12.0 氮原子相邻的碳原子上；

10 (L) Y 选自 O 或 S，前提为每个 Y 相同；

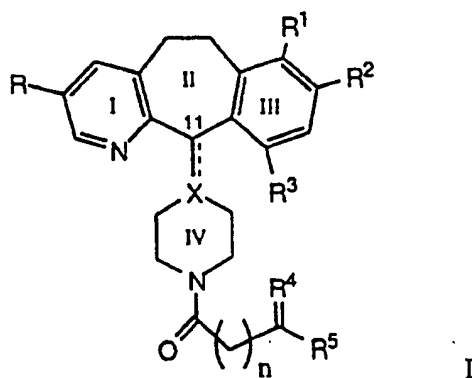
(M) Z 代表环烷基环 2.0、3.0 或 4.0 的其余部分，以使螺环 T 键合于所述环烷基环的一个碳原子上；

(N) W 代表环烷基环 5.0 的其余部分，以使螺环 T 键合于所述环烷基环的一个碳原子上；

15 (O) Q 代表杂环烷基环 9.0、10.0 或 11.0 的其余部分，以使螺环 T 键合于所述杂环烷基环的一个碳原子上，前提是螺环 T 不键合于所述氮原子相邻的碳原子上；和

(P) R^6 选自烷氧基、烷基或 $-OH$ 。

20 1997 年 6 月 17 日提交的美国申请系列号 08/877677 公开了下式的化合物或其 N-氧化物或其药学上可接受的盐或溶剂化物：



其中：

R 和 R² 独立选自卤代；

R¹ 和 R³ 独立选自 H 和卤代，前提为 R¹ 和 R³ 中至少一个为 H；

当双键位于 C-11 位时，X 为 N、CH 或 C，

R⁴ 为 =O、-NHOH、-N=NHR⁶、-N=NHSO₂R⁶、-N=NHCOR⁶、
5 -N=NHCONH₂、-N=NHCOCONH₂、(H, OH), (H, -OR⁶)、(H, -OCOR⁶)、
(H, OSO₂R⁶) 或 -E-(CH₂)_{n1}-G-，其中 n1 为 1 - 5，E 和 G 独立选自 O、
S 和 N，并结合于相同的碳原子上形成环结构；

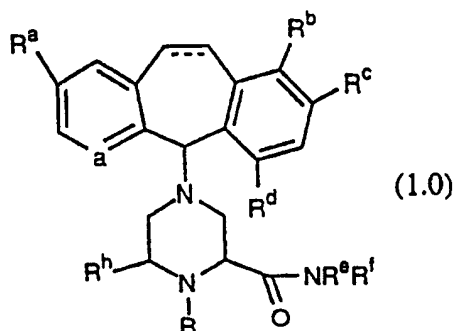
R⁵ 为 H、低级烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、杂环烷
基-烷基、取代的芳基、取代的杂芳基、取代的芳烷基、取代的杂芳烷
10 基或取代的杂环烷基-烷基，其中所述取代基为 1 - 3 个独立选自下列
的基团：羟基、低级烷基、卤代、-NR⁷R⁸、-COOH、-CONH₂、-COR⁹
和 -SOR⁹；

R⁶ 为低级烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、杂环烷基-
烷基、取代的芳基、取代的杂芳基、取代的芳烷基、取代的杂芳烷基
15 或取代的杂环烷基-烷基，其中所述取代基如上述 R⁵ 中所定义；

R⁷、R⁸ 和 R⁹ 独立选自 H、低级烷基、芳基和芳烷基；和

n 为 0、1、2、3、4 或 5。

1997 年 6 月 17 日提交的美国申请系列号 08/877741 公开了下式
的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物：



20

其中：

a 代表 N 或 NO⁻；

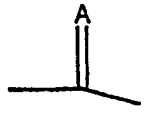
R^a、R^b、R^c 和 R^d 相同或不同，并选自 H、卤代、烷基和烷氧基，

前提为 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 中至少一个但不多于两个为 H；

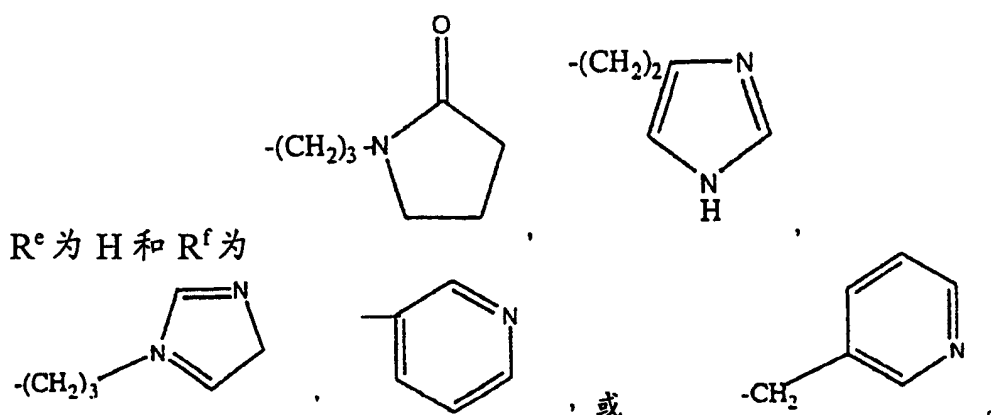
虚线(---)代表任意的双键；

R 选自 H、 $-S(O)_2R^1$ 、 $-S(O)_2NR^1R^2$ 、 $-C(O)R^1$ 和 $-C(O)NR^1R^2$ ，其中 R^1 和 R^2 独立选自 H、烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、
5 (C₃-C₇)环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、取代的烷基、取代的芳基、取代的芳烷基、取代的杂芳基、取代的杂芳基烷基、取代的(C₃-C₇)环烷基、取代的环烷基烷基、取代的杂环烷基，其中所述取代的基团有一个或多个选自下列的取代基：烷基、烷氧基、芳烷基、杂芳基烷基、
10 $-NO_2$ 、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基烷基、C₃-C₇环烷基、芳基、氰基、杂芳基、杂环烷基、=O、羟基、氨基、取代的氨基、硝基和卤代；

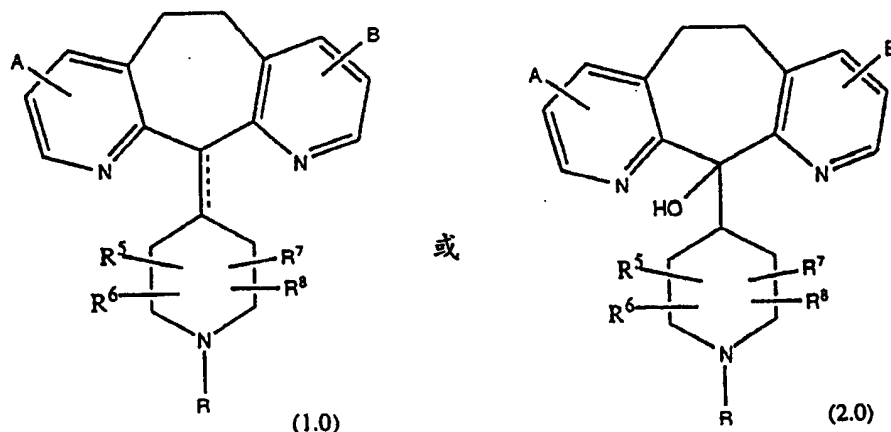
R^e 和 R^f 独立选自 H、烷基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、(C₃-C₇)环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、取代的烷基、取代的烷氧基烷基、取代的烷氧基烷氧基烷基、取代的芳基、取代的芳烷基、取代的杂芳基、取代的杂芳基烷基、
15 取代的(C₃-C₇)环烷基、取代的环烷基烷基、取代的杂环烷基，其中所述取代的基团有一个或多个选自下列的取代基：烷基、烷氧基、芳烷基、杂芳基烷基、 $-NO_2$ 、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基烷基、C₃-C₇环烷基、芳基、氰基、杂芳基、杂环烷基、=O、羟基、氨基、取代的氨基、硝基和卤代；或者 R^e 选自 H、烷基和芳基， R^f 由式 $-(CH_2)_n-R^{15}$
20 代表，其中 n 为 0 - 8 的整数， R^{15} 选自 $-C(O)NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基，任选被以下基团取代：烷基、烷氧基、芳烷基、杂芳基烷基、 $-NO_2$ 、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基烷基、C₃-C₇环烷基、芳基、氰基、杂环烷基、=O、羟基、氨基、取代的氨基、硝基和卤代；

25 或者 R^{15} 为 ，其中 B 为 OH 或 NH₂，A 为 NH、O、NOH 或 NCN，或者 R^{15} 为 $NR^{16}R^{17}$ ，其中 R^{16} 为 H 或烷基， R^{17} 为 H、

烷基、 SO_2CH_3 或 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; 或者 R^e 和 R^f 与它们所连接的氮一起形成 5 或 6 元可被 OH 、 NH_2 、 NHR^{16} 、 NHR^{17} 、 $\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 或 $(\text{CH}_2)_n\text{R}^{18}\text{R}^{19}$ 任选取代的杂环烷基环, 其中 R^{16} 和 R^{17} 与上述定义相同, R^{18} 为 H 或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基, R^{19} 选自 H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、取代的烷基、芳烷基、酰基(如乙酰基、苯甲酰基等)、酰胺基、烷氧基羰基(如甲氧基羰基)、芳基烷氧基羰基(如苄氧基羰基)、由氨基酸(如甘氨酸、丙氨酸、丝氨酸等)衍生的酰氨基衍生物、亚氨酸酯(如苯氧基亚氨酸酯)、氰化物、亚酰氨基(如 $\text{C}(\text{=NH})\text{NH}_2$)、 $(\text{C}(\text{=NSO}_2\text{NH}_2)\text{NH}_2$ 等)、磺酰氨基(如 SO_2NH_2 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$)、磺酰基(如 SO_2CH_3 、 $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 等)、次膦酸酯(如 $\text{P}(\text{=O})(\text{CH}_3)_2$)、杂环基和酰亚氨基(如 $(\text{C}(\text{=NC}_6\text{H}_5)\text{C}_6\text{H}_5)$ 、 $(\text{C}(\text{=NH})\text{C}_6\text{H}_5$ 等), 其中 n 与上述定义相同; 和 R^h 为 H 或 $=\text{O}$; 进一步的前提为当 R^h 为 H 和 R^b 以及 R^d 都为 H 时, 那么 R^e 为 H, R^f 为



1997 年 6 月 17 日提交的美国申请系列号 08/877743 公开了下式的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



其中：

A 为烷基、卤代或 H；

B 为甲基、卤代或 H；

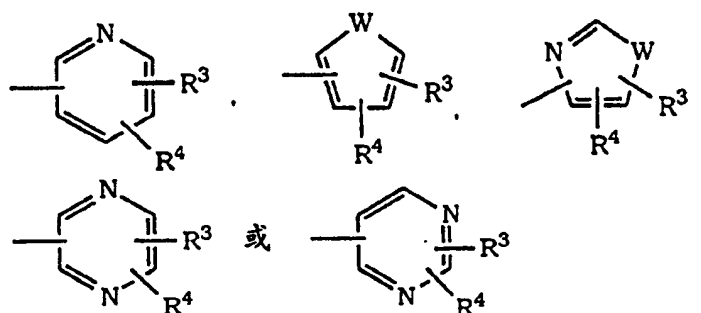
虚线代表任意的双键；

5 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 独立选自 H、 $-CF_3$ 、 $-COR^{10}$ 、烷基或芳基，
所述烷基或芳基任选被 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)_tR^{11}$ 、 $-NR^{10}COOR^{11}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^{10}$ 、 $-OCOR^{10}$ 、 $-OCO_2R^{11}$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 OPO_3R^{10}
取代，或者 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 之一与下面所定义的 R^{40} 一起代表可以
10 被低级烷基、低级烷氧基、 $-CF_3$ 或芳基取代的 $-(CH_2)_r-$ ，其中 r 为 1 -
4，或者 R^5 与 R^6 一起代表 $=O$ 或 $=S$ ，和/或 R^7 与 R^8 一起代表 $=O$ 或 $=S$ ；

R^{10} 代表 H、烷基、芳基或芳烷基(如苄基)；

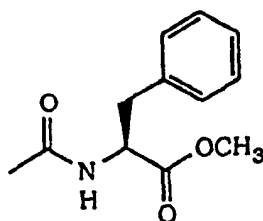
R^{11} 代表烷基或芳基；

R^{40} 代表 H、芳基、烷基、环烷基、链烯基、炔基或-D，其中-D
代表



15

其中 R^3 和 R^4 独立选自 H、卤代、 $-CF_3$ 、 $-OR^{10}$ (如 $-OCH_3$)、 $-COR^{10}$ 、
- SR^{10} (如 $-SCH_3$ 和 $SCH_2C_6H_5$)、 $-S(O)_tR^{11}$ (其中 t 为 0、1 或 2，如 $-SOCH_3$
和 $-SO_2CH_3$)、 $-SCN$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-OC(O)R^{10}$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、
- OCO_2R^{11} 、 $-CN$ 、 $-NHC(O)R^{10}$ 、 $-NHSO_2R^{10}$ 、 $-CONHR^{10}$ 、-
20 $CONHCH_2CH_2OH$ 、 $-NR^{10}COOR^{11}$ 、



5 -SR¹¹C(O)OR¹¹ (如 -SCH₂CO₂CH₃)、-SR¹¹N(R⁷⁵)₂, 其中每个 R⁷⁵ 独立选自 H 和 -C(O)OR¹¹ (如 -S(CH₂)₂NHC(O)O-叔丁基和 -S(CH₂)₂NH₂)、苯并三唑-1-基氧基、四唑-5-基硫代或取代的四唑-5-基硫代(如烷基取代的四唑-5-基硫代, 如 1-甲基-四唑-5-基硫代)、炔基、链烯基或烷基, 所述烷基或链烯基任选被卤代、-OR¹⁰ 或 -CO₂R¹⁰ 取代;

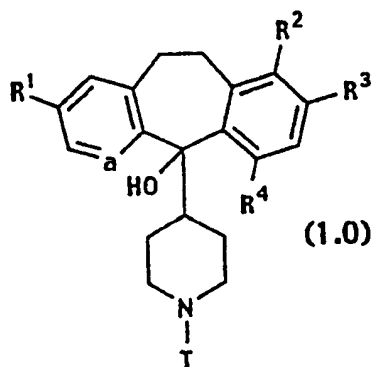
和 W 为 O、S 或 NR¹⁰, 其中 R¹⁰ 与上述定义相同; 所述 R⁴⁰ 环烷基、链烯基和炔基任选被 1 - 3 个选自下列的基团取代: 卤代、-CON(R¹⁰)₂、芳基、-CO₂R¹⁰、-OR¹²、-SR¹²、-N(R¹⁰)₂、-N(R¹⁰)CO₂R¹¹、
10 -COR¹²、-NO₂ 或 D, 其中 -D、R¹⁰ 和 R¹¹ 与上述定义相同, R¹² 代表 R¹⁰、-(CH₂)_mOR¹⁰ 或 -(CH₂)_qCO₂R¹⁰, 其中 R¹⁰ 与上述定义相同, m 为 1 - 4, q 为 0 - 4; 在分别含有双键或三键的碳上所述链烯基和炔基 R⁴⁰ 不含有 -OH、-SH 或 -N(R¹⁰)₂; 或者

15 R⁴⁰ 代表被选自下列的基团取代的苯基: -SO₂NH₂、-NH₂SO₂CH₃、-SO₂NHCH₃、-SO₂CH₃、-SOCH₃、-SCH₃ 或 -NH₂SO₂CF₃, 优选所述基团位于苯环的对位; 和

20 R 为 -C(O)R¹、-C(O)-OR¹、-C(O)NR¹R²、-S(O)₂-R¹ 或 -S(O)₂NR¹R², 其中 R¹ 和 R² 独立选自 H、烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、C₃-C₆ 环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、取代的烷基、取代的芳基、取代的芳基烷基、取代的杂芳基、取代的杂芳基烷基、取代的(C₃-C₆)环烷基、取代的环烷基烷基、取代的杂环烷基, 其中所述取代基有一个或多个选自下列的基团: C₁-C₆ 烷基、烷氧基、芳烷基、杂芳基烷基、-NO₂、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基烷基、C₃-C₆ 环烷基、芳基、-CN、杂芳基、杂环烷基、=O、-OH、氨基、取代的氨基、硝

基和卤代，前提为对于 $-C(O)-OR^1$ 或 $-S(O)_2R^1$ ， R^1 不为 H。

1997 年 6 月 17 日提交的美国申请系列号 08/877457 公开了下式的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物：



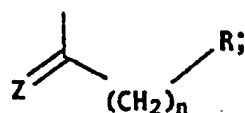
5 其中：

a 代表 N 或 NO^- ；

R^1 和 R^3 相同或不同，分别代表卤代；

R^2 和 R^4 相同或不同，分别选自 H 和卤代，前提为 R^2 和 R^4 中至少有一个为 H；

10 T 代表选自 SO_2R 或下式的取代基



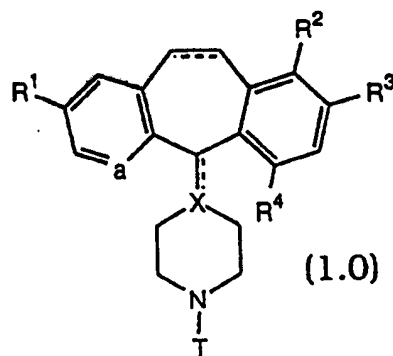
Z 为 O 或 S；

n 为 0 或 1 - 6 的整数；

15 R 为烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基、杂环烷基或 $N(R^5)_2$ ；

R^5 为 H、烷基、芳基、杂芳基或环烷基。

1997 年 6 月 17 日提交的美国申请系列号 08/877673 公开了下式的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物：



其中：

a 代表 N 或 NO⁻；

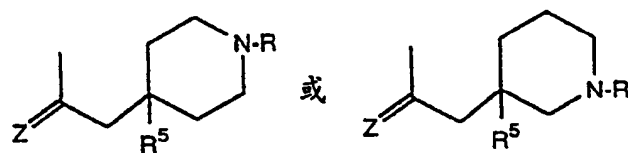
R¹ 和 R³ 相同或不同，分别代表卤代；

5 R² 和 R⁴ 分别独立选自 H 和卤代，前提为 R² 和 R⁴ 中至少有一个为 H；

每一虚线(---)均代表任选的键；

当连接 X 的任选的键存在时，X 为 N、C，而当连接 X 的任选的键不存在时，X 为 CH；

10 T 代表选自下式的取代基：



Z 为 O 或 S；

R 代表 -C(O)N(R¹⁰)₂、-CH₂C(O)N(R¹⁰)₂、-SO₂R¹⁰、-SO₂N(R¹⁰)₂、
15 -C(O)R¹¹、-C(O)-O-R¹¹、烷基、芳基、芳烷基、环烷基、杂环烷基或杂芳基；

R⁵ 代表烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基、
OR¹²、NR¹²H、SR¹²、SOR¹²(其中 R¹² 不为 H)或 SO₂R¹²(其中 R¹² 不为 H)；和

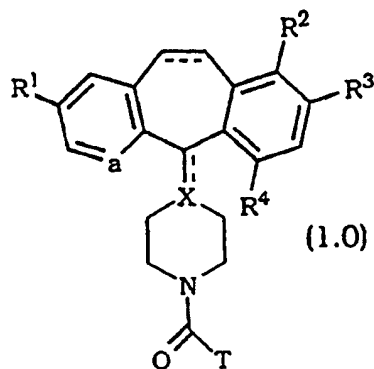
每个 R¹⁰ 独立代表 H、烷基、芳基或芳烷基(如苄基)；

20 R¹¹ 为烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂环烷基；

R¹² 选自 H、烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基或杂环

烷基。

1997年6月17日提交的美国申请系列号 08/876507 公开了下式的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物：



5 其中：

a 代表 N 或 NO⁻；

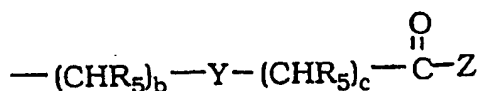
R¹ 和 R³ 相同或不同的卤代原子；

R² 和 R⁴ 选自 H 和卤代，前提为 R² 和 R⁴ 中至少有一个为 H；

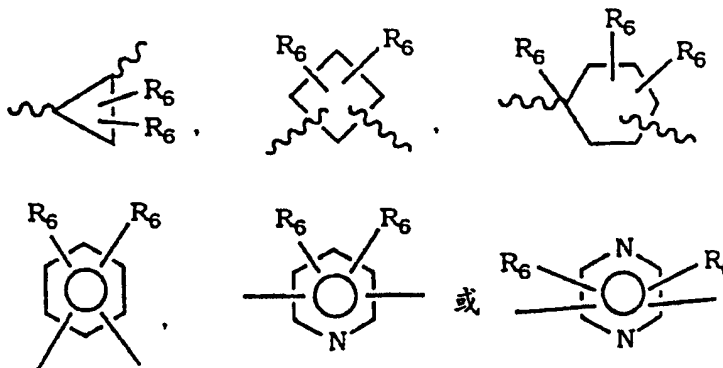
每一虚线(---)均代表任选的键；

10 当任选的键存在时 X 为 N、C，或当任选的键不存在时 X 为 CH；

T 代表



其中 R₅ 代表 H、(C₁-C₆)烷基或键；b 和 c 独立为 0 - 3；且 Y 代表



15

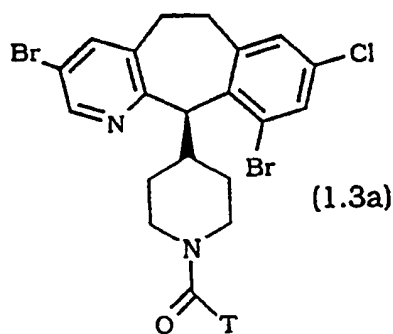
R₆ 代表(C₁-C₆)烷基或 H；

Z 代表 OR_7 、 R_7 或 NR_8R_9 ；

R_7 代表 H、 (C_1-C_6) 烷基或被 OR_5 、 COR_5 、苯基或杂芳基取代的 (C_1-C_6) 烷基；和

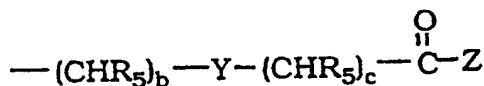
5 R_8 和 R_9 独立代表 H、OH、 (C_1-C_6) 烷基或被 OR_5 、 COR_5 、苯基或杂芳基取代的 (C_1-C_6) 烷基，或者 R_8 和 R_9 与 NR_8NR_9 中的氮原子一起形成含有碳和 1 - 4 个选自 N、O 和 S、SO 和 SO_2 的杂原子的未取代或取代的 5 或 6 元杂环环系，所述杂环取代基为 (C_1-C_8) 烷酰基、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 五卤代烷基。

美国申请系列号 08/876507 还公开了下式代表的化合物：

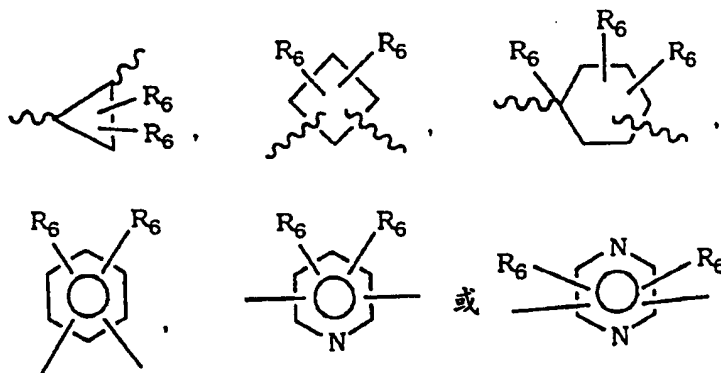


10

其中 T 代表



其中 R_5 代表 H、 C_1-C_6 烷基或键；b 和 c 独立为 0 - 3；且 Y 代表



15

R_6 代表 C_1-C_6 烷基或 H；

Z 代表 OR_7 、 R_7 或 NR_8R_9 ； R_7 代表 H、 C_1-C_6 烷基或被 OR_5 、 COR_5 、苯基或杂芳基取代的 C_1-C_6 烷基；和

5 R_8 和 R_9 独立代表 H、OH 或 C_1-C_6 烷基、被 OR_5 、 COR_5 、苯基或杂芳基取代的 C_1-C_6 烷基，或者 R_8 和 R_9 与 NR_8NR_9 中的氮原子一起形成含有碳和 1 - 4 个选自 N、O 和 S、SO 和 SO_2 的杂原子的未取代或取代的 5 或 6 元杂环环系，所述杂环取代基为 C_1-C_8 烷酰基、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 全卤代烷基。

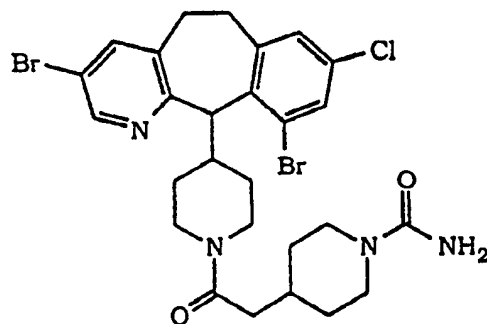
优选的 FPT 抑制剂包括上述文献中的肽和肽模拟化合物以及稠环三环化合物(在此引入这些文献内容作参考)。更优选稠环三环化合物，最优选 WO 97/23478 中的化合物。

10 在本发明中用作 FPT 抑制剂的化合物的 FPT 抑制和抗肿瘤活性可用本领域已知的方法测定，参见如 1995 年 4 月 20 日公布的 WO 95/10516 中描述的体外酶测定、细胞基测定、细胞垫分析和体内抗肿瘤研究，以及 1997 年 7 月 3 日公布的 WO 97/23478 中描述的软琼脂测定。

15

实施例

下面的实施例 A 至 G 研究了紫杉醇与下式 FPT 抑制化合物(在下表中称为“化合物 X”)联合的体外作用：



(+)-对映体

20

如前所述，图 1 至 15 所示为观察到明显的协同作用的三个实施例。这三个实施例是在下面讨论的实施例 A 至 C。在 DLD-1 结肠、HTB 177 肺、PA-1 卵巢、LNCaP 前列腺、AsPC-1 胰腺和 PANC-1 胰腺模型中也观察到类似的结果(总结在下表中，数据未给出)。在一

种细胞系 MDA-MB-231 中观察到明显的拮抗作用(图 16 - 20，实施例 D)。在 MDA-MB-468 中观察到混合的结果(图 21 - 35，实施例 E 至 G)。

化合物 X 和紫杉醇体外药物相互作用的分析

细胞系	肿瘤类型	p53 蛋白	Ras 突变	Isobole 分析
DLD-1	人结肠直肠	突变型	K-ras	协同(p = 0.0592)
NCI-H460	人肺	野生型	K-ras	协同(p = 0.0309)
MDA-MB-468	人乳腺	突变型	野生型	拮抗(p = 0.0001)
MDA-MB-468	人乳腺	突变型	野生型	协同(p = 0.0237)
MDA-MB-468	人乳腺	突变型	野生型	协同(p = 0.0094)
MDA-MB-231	人乳腺	突变型	突变型	拮抗(p = 0.0093)
MidT#2-1	小鼠乳腺	?	?	协同(p = 0.011)
PA-1	人卵巢	野生型	Kras	协同(p = 0.0122)
DU-145	人前列腺	突变型	野生型	协同(p = 0.0238)
LNCaP	人前列腺	野生型	野生型	协同(p = 0.0021)
AsPC-1	人胰腺	无效型	K-ras	协同(p = 0.0328)
MiaPaCa2	人胰腺	突变型	K-ras	协同(p = 0.0002)
PANC-1	人胰腺	突变型	K-ras	协同(p = 0.0011)

5

制备下列实施例的化合物 X 的组合物时,将这些化合物溶于 100% DMSO 中。DMSO 在细胞内的终浓度≤ 0.02% DMSO 在细胞培养基中的浓度。当为紫杉醇时,则将紫杉醇原料溶于 100%乙醇中。乙醇的终浓度为≤ 0.001%在细胞培养基中的浓度。

10 实施例 A：化合物 X 与紫杉醇协同抑制 MiaPaCa2 胰腺肿瘤细胞的增殖

15 方法：将 MiaPaCa2 胰腺肿瘤细胞等分于培养孔中，并使其附着 3 小时。将这些细胞与紫杉醇一起孵育 4 小时，洗涤，然后加入化合物 X，继续孵育 7 天。用 Mosmann 的 MTT 测定法对细胞增殖进行定量 (见 Mosmann, T. (1983) J. Immunol. Meth. 65: 55-63)。采用 O’Connell and Wolfinger (1997)的 Thin Plate Spline 方法学分析数据(见 O’Connell, M.A.和 Wolfinger, R. D., *J. Computational and Graphical Statistics* 6: 224-241, 1997)。

结果：化合物 X 和紫杉醇具有协同效能($p = 0.0002$)。图 1 所示这些药物相互作用的 Isobole 分析, 而图 2 所示为衍生图 1 的 3 维细胞增殖图。图 3、4 和 5 所示为进行统计学分析前的剂量反应曲线。

实施例 B：化合物 X 与紫杉醇协同抑制 p53^{mut} DU-145 前列腺肿瘤细胞的增殖

方法：将 p53^{mut} DU-145 前列腺肿瘤细胞等分于培养孔中, 并使其附着 3 小时。将这些细胞与紫杉醇一起孵育 4 小时, 洗涤, 然后加入化合物 X, 继续孵育 7 天。用 Mosmann 的 MTT 测定法对细胞增殖进行定量。用 O'Connell 和 Wolfinger (1997) 的 Thin Plate Spline 方法学对数据进行分析。

结果：化合物 X 和紫杉醇具有协同效能($p = 0.0238$)。图 6 所示这些药物相互作用的 Isobole 分析, 而图 7 所示为衍生图 6 的 3 维细胞增殖图。图 8、9 和 10 所示为进行统计学分析前的剂量反应曲线。

实施例 C：化合物 X 与紫杉醇协同抑制 MidT#2-1 转基因小鼠乳腺肿瘤细胞的增殖

方法：将 MidT#2-1 小鼠乳腺肿瘤细胞等分于培养孔中, 并使其附着 3 小时。将这些细胞与紫杉醇一起孵育 4 小时, 洗涤, 然后加入化合物 X, 继续孵育 7 天。用 Mosmann 的 MTT 测定法对细胞增殖进行定量。用 O'Connell 和 Wolfinger (1997) 的 Thin Plate Spline 方法学对数据进行分析。

结果：化合物 X 和紫杉醇具有协同效能($p = 0.0110$)。图 11 所示这些药物相互作用的 Isobole 分析, 而图 12 所示为衍生图 11 的 3 维细胞增殖图。图 13、14 和 15 所示为进行统计学分析前的剂量反应曲线。

实施例 D：化合物 X 与紫杉醇在 p53^{mut} MDA-MB-231 乳腺癌细胞中具有拮抗作用

方法：将 p53^{mut} MDA-MB-231 肿瘤细胞等分于培养孔中, 并使其附着 3 小时。将这些细胞与紫杉醇一起孵育 4 小时, 洗涤, 然后加入

化合物 X，继续孵育 7 天。用 Mosmann 的 MTT 测定法对细胞增殖进行定量。用 O'Connell 和 Wolfinger (1997) 的 Thin Plate Spline 方法学对数据进行分析。

5 结果：化合物 X 和紫杉醇具有拮抗作用($p = 0.0093$)。图 16 所示这些药物相互作用的 Isobole 分析，而图 17 所示为衍生图 16 的 3 维细胞增殖图。图 18、19 和 20 所示为进行统计学分析前的剂量反应曲线。

实施例 E、F 和 G：化合物 X 与紫杉醇对 p53^{mut} MDA-MB-468 乳腺癌细胞的作用研究

10 在下面三个实施例(E 至 G)中，在 p53^{mut} MDA-MB-468 乳腺癌细胞中研究化合物 X 和紫杉醇的作用。在其中的两个实施例(实施例 F 和 G)中，化合物 X 与紫杉醇具有协同作用，但是在实施例 E 中发现为拮抗作用。实施例 F 和 G 中的细胞比实施例 E 中的细胞具有更好的增殖速率，因此可能影响了结果，尽管在所有这三个用 p53^{mut} MDA-MB-468 乳腺癌细胞进行的研究中 Isobole 曲线是非典型的。

15 基于具体的肽模拟 FTI 化合物与数种不同的化疗药物(如紫杉醇、阿霉素、顺铂和长春碱)联合在乳腺癌细胞系 MDA-MB-468 和 MCF-7 中获得的数据由 Moasser, MM 等在 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:1369-1374 (1998) 中给出。FTI 化合物与紫杉醇联合用于 T47D、MDA-MB-231 和 MCF-7 乳腺癌细胞和用于 DU-145 前列腺癌细胞进行的另外的试验的结果由 Moasser 报道公布(数据未给出)。另外的结果在关于氟尿嘧啶对乳腺癌细胞的作用的出版物中报道(数据未给出)。

实施例 E：化合物 X 与紫杉醇在 p53^{mut} MDA-MB-468 乳腺癌细胞中具有拮抗作用(Study#1)

25 方法：将 p53^{mut} MDA-MB-468 肿瘤细胞等分于培养孔中，并使其附着 3 小时。将这些细胞与紫杉醇一起孵育 4 小时，洗涤，然后加入化合物 X，继续孵育 7 天。用 Mosmann 的 MTT 测定法对细胞增殖进行定量。用 O'Connell 和 Wolfinger (1997) 的 Thin Plate Spline 方法学

对数据进行分析。

结果：化合物 X 和紫杉醇具有拮抗作用($p = 0.0001$)。图 21 所示这些药物相互作用的 Isobole 分析, 而图 22 所示为衍生图 21 的 3 维细胞增殖图。图 23、24 和 25 所示为进行统计学分析前的剂量反应曲线。

实施例 F：化合物 X 与紫杉醇在 p53^{mut} MDA-MB-468 乳腺癌细胞中具有协同作用(Study#2)

方法：将 p53^{mut} MDA-MB-468 肿瘤细胞等分于培养孔中, 并使其附着 3 小时。将这些细胞与紫杉醇一起孵育 4 小时, 洗涤, 然后加入化合物 X, 继续孵育 7 天。用 Mosmann 的 MTT 测定法对细胞增殖进行定量。用 O'Connell 和 Wolfinger (1997) 的 Thin Plate Spline 方法学对数据进行分析。

结果：化合物 X 和紫杉醇具有协同作用($p = 0.0237$)。图 26 所示这些药物相互作用的 Isobole 分析, 而图 27 所示为衍生图 26 的 3 维细胞增殖图。图 28、29 和 30 所示为进行统计学分析前的剂量反应曲线。在该研究中细胞具有比前面的研究(实施例 E)更好的增殖速率, 这可能对结果有影响, 尽管在两个研究中 Isobole 曲线是非典型的。

实施例 G：化合物 X 与紫杉醇在 p53^{mut} MDA-MB-468 乳腺癌细胞中具有协同作用(Study#3)

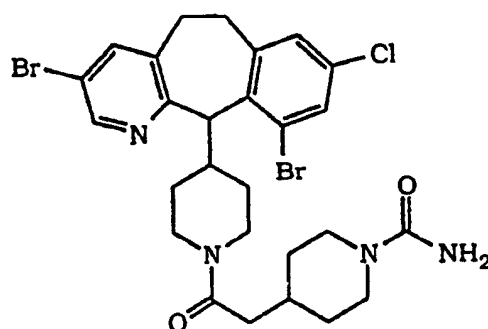
方法：将 p53^{mut} MDA-MB-468 肿瘤细胞等分于培养孔中, 并使其附着 3 小时。将这些细胞与紫杉醇一起孵育 4 小时, 洗涤, 然后加入化合物 X, 继续孵育 7 天。用 Mosmann 的 MTT 测定法对细胞增殖进行定量。用 O'Connell 和 Wolfinger (1997) 的 Thin Plate Spline 方法学对数据进行分析。

结果：化合物 X 和紫杉醇具有协同作用($p = 0.0094$)。图 31 所示这些药物相互作用的 Isobole 分析, 而图 32 所示为衍生图 31 的 3 维细胞增殖图。图 33、34 和 35 所示为进行统计学分析前的剂量反应曲线。与实施例 F 的情况相同, 在实施例 G 中细胞似乎比实施例 E 中的

细胞具有更好的增殖速率，这可能对结果有影响，尽管在所有这些采用 p53^{mut} MDA-MB-468 乳腺癌细胞的研究中 Isobole 曲线是非典型的。

实施例 H：体内联合治疗 - 每日两次

- 5 用每日两次的剂量测定下式 FPT 抑制化合物(在下列表中称为“化合物 X”)与紫杉醇联合治疗对 HTB 177 异种移植肿瘤细胞(NCI-H460, 人大细胞肺癌)的体内作用：



(+)-对映体

- 10 采用 5 - 6 周龄的无胸腺 nu/nu 雌性小鼠。在第 0 天，将 HTB 细胞(3×10^6)皮下(s.c.)注射于 120 只小鼠的胁腹。以下概述各组给药情况。

第 1 组	无治疗		10 只
第 2 组	溶媒对照 I	P.O.	10 只
第 3 组	化合物 X, 80mpk/剂量	P.O.	10 只
第 4 组	化合物 X, 20mpk/剂量	P.O.	10 只
第 5 组	紫杉醇, 20mpk/剂量	i.p.	10 只
第 6 组	紫杉醇, 5mpk/剂量	i.p.	10 只
第 7 组	化合物 X 80mpk + 紫杉醇 20mpk		10 只
第 8 组	化合物 X 80mpk + 紫杉醇 5mpk		10 只
第 9 组	化合物 X 20mpk + 紫杉醇 20mpk		10 只
第 10 组	化合物 X 20mpk + 紫杉醇 5mpk		10 只
第 11 组	溶媒对照 II，经口和腹膜内给予		10 只

配制：对于第 3、4、7、8、9 和 10 组将化合物 X 溶于 20% 羟基-丙基-β 环糊精(溶媒 I)中。剂量体积为 0.2ml 化合物 X 溶液。将紫杉醇溶于稀乙醇/乳浮 EL (cremophor EL)溶液(溶媒 II)中，紫杉醇腹膜内给药的剂量体积为 0.1ml。

5 将 17ml 20% HPBCD 加至含有 136mg 化合物 X 的 50ml 试管中溶解该化合物，从而制备 80mpk 化合物 X 的剂量溶液。将该混合液超声至得到均匀溶液。

 将 2ml 80mpk 溶液加至 15ml 试管中、加入 6ml 20% HPBCD 并旋转该溶液以混合制备 20mpk 剂量的溶液。

10 **方法：**在第 0 天的清晨将肿瘤细胞接种于 120 只小鼠中，对小鼠称体重，随机分组，此后进行耳标记。在第 4 天 7:30am 起开始药物治疗。在一周的 7 天中于 7:30am 和 7:30pm(每日两次)将化合物 X 或溶媒 I 溶液(HPBCD)经口给予第 2、3、4、7、8、9、10 和 11 组的动物。在第 4 - 第 7 天将紫杉醇或溶媒 II 溶液腹膜内给予第 5、6、
15 7、8、9、10 和 11 组小鼠。在第 7 天和第 14 天通过测量肿瘤体积对肿瘤生长进行定量。

 结果在下面表中给出。

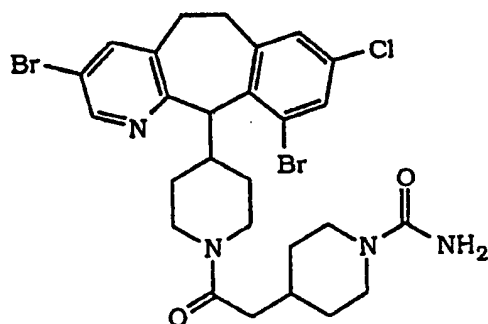
表 1

组别	治疗的天数	平均肿瘤体 积	平均肿瘤体 积	标准差	平均抑制
1. 无治疗	7	114.58	124.36	37.32	
	14	632.81	718.82	338.44	
2. 溶媒	7	130.29	156.17	62.78	
	14	738.8	760.87	379.45	
3. 化合物 X (80mpk)	7	32.83	34.84	13.44	
	14	28.08	34.68	27.95	
4. 化合物 X (20mpk)	7	95.61	90.55	28.56	95%
	14	357.72	364.59	114.83	
5. 紫杉醇 (20mpk)	7	37.75	48.52	20.34	
	14	75.19	91.61	57.08	
6. 紫杉醇 (5mpk)	7	78.93	91.59	35.14	
	14	178.73	298.20	280.59	
7. 化合物 X (80mpk) + 紫杉醇(20mpk)	7	23.88	23.63	6.58	
	14	0	0	0	
8. 化合物 X (80mpk) + 紫杉醇(5mpk)	7	32.76	33.19	27	
	14	23.60	30.75	72.78	
9. 化合物 X (20mpk) + 紫杉醇(20mpk)	7	30.03	32.49	11	
	14	48.32	65.18	36.18	
10. 化合物 X (20mpk) + 紫杉醇(5mpk)	7	38.49	40.37	9.66	
	14	97.65	103.25	46.19	
11. 乙醇/Cremaphor	7	194.77	190.48	61.81	
	14	1147.61	1080.01	632.87	

关于上述表 1，特别值得注意的是尽管单独的化合物 X 在 20mpk 时仅产生 52%的平均抑制(试验 4)，单独的紫杉醇在 5mpk 时仅产生 61%的平均抑制(试验 6)，但是 20mpk 的化合物 X 与 5mpk 的紫杉醇的联合却可以产生 86%的平均抑制(见试验 10)。

实施例 J：体内联合治疗－每日四次

用每日四次的剂量测定下式 FPT 抑制化合物(在下面表 2 中称为“化合物 X”)与化疗药物联合治疗对 HTB 177 (NCI-H460, 人大细胞肺癌)的体内作用：



(+) -对映体

采用 5 - 6 周龄的无胸腺 nu/nu 雌性小鼠。在第 0 天，将 HTB 细胞(3×10^6)皮下注射于 170 只小鼠的胁腹。此后对小鼠称体重，随机分为 17 组，每组 10 只小鼠。在第 1 天约 6:00am 起开始药物治疗。在每周(连续四周)的 7 天中于约 6am、12:00am、6pm 和 12:00pm(每日四次)经口对第 2、3、4、5、9、10、11、12、13、14、15、16 和 17 组的小鼠给药。在第 13 天腹膜内给予一次第 6 - 17 组小鼠指定的细胞毒药物(见表 1)。每周测量原发性肿瘤两次。结果在表 2 中给出。

表 2

组别	治疗	%平均抑制
第 1 组	无治疗 - 对照	----
第 2 组	溶媒, 20% HPBCD, 每日四次, 第 1 - 26 天, 经口	----
第 3 组	化合物 X, 40mpk, 每日四次, 第 1 - 26 天, 经口	68
第 4 组	化合物 X, 40mpk, 每日四次, 第 1 - 12 天, 经口 溶媒, 40 mpk, 每日四次, 第 13 - 26 天, 经口	64
第 5 组	溶媒, 40mpk, 每日四次, 第 1 - 12 天, 经口 化合物 X, 40 mpk, 每日四次, 第 13 - 26 天, 经口	25
第 6 组	Cytosan, 200mpk, 在第 13 天给药一次, 腹膜内	9
第 7 组	5-FU, 50mpk, 在第 13 天给药一次, 腹膜内	28
第 8 组	长春新碱, 1mpk, 在第 13 天给药一次, 腹膜内	7
第 9 组	化合物 X, 40mpk, 每日四次, 第 1 - 26 天 Cytosan, 200 mpk, 在第 13 天给药一次, 腹膜内	81
第 10 组	化合物 X, 40mpk, 每日四次, 第 1 - 26 天 5-FU, 50mpk, 在第 13 天给药一次, 腹膜内	80
第 11 组	化合物 X, 40mpk, 每日四次, 第 1 - 26 天 长春新碱, 1mpk, 在第 13 天给药一次, 腹膜内	80
第 12 组	溶媒, 40 mpk, 每日四次, 第 1 - 12 天 Cytosan, 200 mpk, 在第 13 天给药一次, 腹膜内 化合物 X, 40mpk, 每日四次, 第 13 - 26 天, 经口	36
第 13 组	溶媒, 40 mpk, 每日四次, 第 1 - 12 天, 经口 5-FU, 50mpk, 在第 13 天给药一次, 腹膜内 化合物 X, 40mpk, 每日四次, 第 13 - 26 天, 经口	25
第 14 组	溶媒, 40 mpk, 每日四次, 第 1 - 12 天, 经口 长春新碱, 1mpk, 在第 13 天给药一次, 腹膜内 化合物 X, 40mpk, 每日四次, 第 13 - 26 天, 经口	12
第 15 组	化合物 X, 40mpk, 每日四次, 第 1 - 12 天, 经口 Cytosan, 200 mpk, 在第 13 天给药一次, 腹膜内 溶媒, 40 mpk, 每日四次, 第 13 - 26 天, 经口	83
第 16 组	化合物 X, 40mpk, 每日四次, 第 1 - 12 天, 经口 5-FU, 50mpk, 在第 13 天给药一次, 腹膜内 溶媒, 40 mpk, 每日四次, 第 13 - 26 天, 经口	68
第 17 组	化合物 X, 40mpk, 每日四次, 第 1 - 12 天, 经口 长春新碱, 1mpk, 在第 13 天给药一次, 腹膜内 溶媒, 40 mpk, 每日四次, 第 13 - 26 天, 经口	85

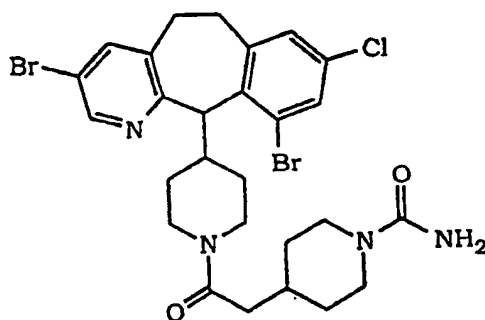
对于第 3、4、5、9、10、11、12、13、14、15、16 和 17 组, 将化合物 X (FPT 抑制化合物) 溶于 20% 羟丙基- β 环糊精 (HPBCD) 中。将 Cytosan、5-FU 和长春新碱溶于无菌水中。

将 39.6ml 20% HPBCD 加至含有 320mg 化合物 X 的 50ml 试管中溶解该化合物制备 40mpk 剂量的化合物 X 溶液。将该混合液超声至得到均匀溶液。预先制备随后的 24 小时内所需数目的剂量的等份溶液。预先制备在具体的给药日所需数目的剂量的等份溶媒对照即 20% 的 HPBCD 溶液。

将 2ml 80mpk 溶液加至 15ml 试管中、加入 6ml 40% HPBCD 并旋转该溶液以混合制备 20mpk 剂量的溶液。

实施例 K：体内联合治疗－每日两次

用每日两次的剂量测定下式 FPT 抑制化合物(在下面表 3 中称为“化合物 X”)与化疗药物 Cytosna 联合治疗对 HTB 177 (NCI-H460, 人大细胞肺癌)的体内作用：



(+)-对映体

采用 5 - 6 周龄的无胸腺 nu/nu 雌性小鼠。在第 0 天, 将 HTB 177 细胞(3×10^6)皮下注射于 100 只小鼠的肋腹。此后对小鼠称体重, 随机分为 10 组, 每组 10 只小鼠。在第 1 天约 8:00am 起开始药物治疗。在每周(连续四周)的 7 天中于约 8am 和 8:00pm(每日两次)经口对第 2、5、6、7、8、9 和 10 组的小鼠给药。在第 5、12 和 19 天腹膜内给予第 3、4、6、7、9 和 10 组小鼠指定剂量的 Cytosna(见表 2)。当肿瘤的平均体积约 50-100mm³ 时开始每周测量原发性肿瘤一次。结果在表 3 中给出。

表 3

组别	治疗	%平均抑制
第 1 组	无治疗 - 对照	----
第 2 组	溶媒, 40% HPBCD, 每日两次, 经口	----
第 3 组	Cytosan, 200mpk, 每日两次, 第 5、12 和 19 天, 腹膜内	75.38
第 4 组	Cytosan, 100mpk, 每日两次, 第 5、12 和 19 天, 腹膜内	61.87
第 5 组	化合物 X, 80mpk, 每日两次, 经口	74.77
第 6 组	化合物 X, 80mpk, 每日两次, 经口 Cytosan, 200mpk, 每日两次, 腹膜内	89.29
第 7 组	化合物 X, 80mpk, 每日两次, 经口 Cytosan, 100mpk, 每日两次, 腹膜内	89.32
第 8 组	化合物 X, 20mpk, 每日两次, 经口	49.47
第 9 组	化合物 X, 20mpk, 每日两次, 经口 Cytosan, 200mpk, 每日两次, 腹膜内	90.29
第 10 组	化合物 X, 20mpk, 每日两次, 经口 Cytosan, 100mpk, 每日两次, 腹膜内	68.71

对于第 5、6、7、8、9 和 10 组, 将化合物 X (FPT 抑制化合物) 溶于 40% 羟丙基- β 环糊精(HPBCD)中。将 Cytosan 溶于无菌水中。

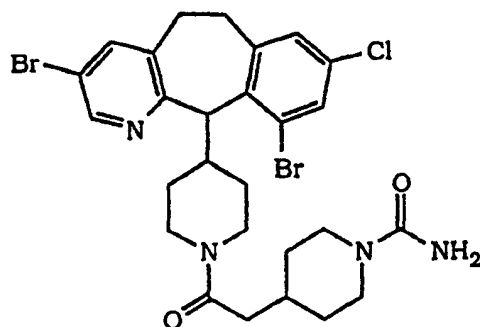
5 将 10.8ml 40% HPBCD 加至含有 176mg 化合物 X 的 50ml 试管中溶解该化合物制备 80mpk 剂量的化合物 X 溶液。将该混合液超声至得到均匀溶液。

将 2ml 80mpk 溶液加至 15ml 试管中、加入 6ml 40% HPBCD 并旋转该溶液以混合制备 20mpk 剂量的溶液。

10

实施例 L：体内联合治疗 - 每日两次

测定下式 FPT 抑制化合物(在下列表中称为“化合物 X”)与 Gemzar® (吉西他滨盐酸盐)联合治疗对 MIA PaCa 异种移植(人胰腺癌)的体内作用：



(+) -对映体

采用 7 周龄的无胸腺 nu/nu 雌性小鼠。在第 0 天, 将人胰腺癌 MIA PaCa 细胞(6×10^6)皮下注射于 50 只小鼠每一只的胁腹。各组给药情况概述如下:

第 1 组	溶媒对照 I	10 只
第 2 组	溶媒对照 II	10 只
第 3 组	化合物 X (80mpk/剂量)	10 只
第 4 组	化合物 X (80mpk/剂量) + Gemzar® (120mpk 每日四次 × 3 天)	10 只
第 5 组	Gemzar® 120mpk 每日四次 × 3 天	10 只

配制: 将 Gemzar® 溶于生理盐水(溶媒 I)中。将化合物 X 溶于 20% 羟丙基-β 环糊精(溶媒 II)中。经口给予 0.2ml 剂量体积的化合物 X 溶液, Gemzar® 腹膜内剂量体积为 0.1ml。

将 15ml 20% HPBCD 加至含有 120mg 化合物 X 的 50ml 试管中溶解该化合物制备 80mpk 剂量的化合物 X 溶液。将该混合液超声至得到均匀溶液。

将 16.6ml 盐水加至 Gemzar® (200mg 吉西他滨盐酸盐)的注射管制瓶中并旋转以混合该溶液, 从而制备 Gemzar® 的剂量溶液。Gemzar® 为吉西他滨(2',2'-二氟-脱氧胞苷, dFdC, Gemzar®)的商业可得形式, 它为脱氧胞苷的嘧啶类似物, 其中脱氧核糖部分在 2'-位含有两个氟原子(见 Heinemann 等 Cancer Res 1988 48:4024)。如 DeVita 等(编辑)在 *Cancer: Principles and Practice of Oncology* (Lippencott-Raven, Phila., Pa., 第 5 版, 1997)中所指出的那样, 已知吉西他滨对白血病和实体瘤具有广谱的抗肿瘤活性(参见: Hertel 等的吉西他滨(2',2'-二氟-2'-脱

氧胞苷)抗肿瘤活性的评价. *Cancer Res* 1990, 50:4417)。根据 DeVita 等所述, “临床最常用的给药方案为每周静脉输注 30 分钟, 连续三周, 随后休息一周, 推荐剂量为 $1000\text{mg}/\text{m}^2$ 。在使用该方案($800\text{-}1250\text{ dFdC mg}/\text{m}^2/\text{周}$)的 II 期临床试验中, 报道在非小细胞肺癌(以前未治疗过)和小细胞肺癌患者、用不超过一种的治疗转移性疾病的以前方案治疗过的乳腺癌患者中以及在难治性卵巢癌、激素难治性前列腺癌以及头颈部癌症患者中, 反应率在 16%至 24%之间”, DeVita 等(编辑), *Cancer: Principles and Practice of Oncology* (Lippencott-Raven, Phila., Pa., 第 5 版, 1997)。

试验方案: 在第 0 天的清晨将肿瘤细胞接种于 50 只小鼠中, 对小鼠称体重, 随机分组, 此后进行耳标记。在第 1 天开始于 7am 和 7pm 用化合物 X 或溶媒 II 进行药物治疗, 每日两次, 持续至第 32 天。Gemzar®和溶媒 I 治疗于第 7 天开始, 每第 3 天(第 10 天和第 13 天)重复一次。通过在第 10、15、21、26 和 32 天测量肿瘤的 3 维体积对肿瘤生长进行定量。

结果在下面表 4 中给出。

表 4

组别	治疗的天数	平均肿瘤体 积	平均肿瘤体 积	标准差	平均抑制
1. 溶媒 I	10	6.12	13.15	17.94	
	15	33.3	47.41	39.47	
	21	63.9	74.32	34.38	
	26	90.33	83.88	30.16	
	32	166.9	154.17	70.5	
2. 溶媒 II	10	2.46	7.51	10.0	
	15	63.1	63.86	21.85	
	21	84.81	83.25	34.4	
	26	90.9	92.61	44.43	
	32	139.76	125.76	48.07	
3. 化合物 X (80mpk)	10	4.96	8.87	10.7	
	15	12.84	16.91	8.78	
	21	13.0	14.63	25.03	
	26	41.21	34.53	20.07	
	32	43.3	54.2	44.61	57%
4. 化合物 X (80mpk) + Gemzar® (120mpk)	10	4.12	5.57	6.28	
	15	6.66	12.21	14.06	
	21	0.40	0.67	0.68	
	26	0.53	0.76	0.48	
	32	0.34	15.03	23.67	88%
5. Gemzar® (120mpk)	10	12.29	13.26	11.56	
	15	31.82	34.91	22.67	
	21	0.84	5.95	14.56	
	26	20.06	20.03	17.18	
	32	49.3	49.25	50.29	60%

关于上述表 4，特别值得注意的是尽管单独的化合物 X 在 80mpk 时仅产生 57% 的平均抑制，单独的 Gemzar® 在 120mpk 时仅产生 60% 的平均抑制，但是 80mpk 的化合物 X 与 120mpk 的 Gemzar® 的联合却可以产生 88% 的平均抑制。在化合物 X 与 Gemzar® 联合的情况下观察到的抑制百分比与单独的任何一种药物相比均具有显著的统计学意义 ($p < 0.05$)。

实施例 M：对 WAP-RAS 转基因模型的体内联合治疗

也在 Wap-ras 转基因模型中评价化合物 X 和紫杉醇联合治疗的效能。将该模型用于在小鼠肿瘤充分生长后开始治疗的治疗模式中。各组的给药概况在下面给出：

组别：

第 1 组	无治疗	10 只
第 2 组	溶媒对照 I，经口	10 只
第 3 组	化合物 X, 20mpk/剂量，经口	10 只
第 4 组	紫杉醇 5mpk/剂量，腹膜内	10 只
第 5 组	化合物 X, 20mpk + 紫杉醇 5mpk	10 只
第 6 组	溶媒对照 II，经口和腹膜内	10 只

5 配制：将化合物 X 溶于 20%羟丙基-β 环糊精(溶媒 I)中。经口给予 0.2ml 剂量体积的化合物 X 溶液。将紫杉醇溶于稀乙醇/乳液 EL 溶液(溶媒 II)中，腹膜内给予紫杉醇的剂量体积为 0.1ml。

10 试验方案：在第 0 天对小鼠称体重，随机分组，此后进行耳标记。在第 1 天开始用化合物 X 和溶媒 I 进行处理，每 12 小时一次，至第 21 天。紫杉醇和溶媒 II 处理从第 4 天开始并于第 5、6 和 7 天继续每日一次。

15 结果：结果在图 38 中说明。Wap-ras 肿瘤对紫杉醇治疗无反应。但是它们对单独的 20mpk 的化合物 X 的治疗的确产生反应(89%生长抑制)。当将 20mpk 的化合物 X 和 5mpk 的紫杉醇联合时，与单一药物相比观察到效能增加(肿瘤消退，相当于 180%生长抑制)。除化合物 X 和紫杉醇联合效能增加外，这些结果也表明化合物 X 能够对紫杉醇抗性肿瘤起增敏作用。

药用组合物

20 可以用于制备在此所述的 FPT 抑制剂和化疗药物的药用组合物的药学上可接受的惰性载体可以为固体也可以为液体。固体制剂包括散剂、片剂、可分散颗粒剂、胶囊剂、扁囊剂和栓剂。散剂和片剂可

含有约 5%至约 70%的活性组分。适合的固体载体是本领域已知的，如碳酸镁、硬脂酸镁、滑石粉、糖和/或乳糖。片剂、散剂、扁囊剂和胶囊剂可以用作适合经口给药的固体剂型。

5 制备栓剂时，首先将低熔点蜡如脂肪酸甘油酯或可可脂的混合物融化，然后通过搅拌将所述活性组分均匀分散于其中。随后将融化的均匀混合物倾至合适大小的模具中，使其冷却而由此固化。

液体制剂包括溶液剂、悬浮剂和乳剂。水或水-丙二醇溶液为胃肠外注射的实例。液体制剂也可以包括鼻内给药的溶液。

10 适合于吸入的气雾剂制剂包括溶液和粉末形式的固体，可将其与药学上可接受的载体如惰性压缩气体混合。

也包括在用前转化为液体制剂供经口给药或胃肠外给药的固体制剂。此类液体形式包括溶液剂、悬浮剂和乳剂。

15 在此描述的 FPT 抑制剂和化疗药物也可以透皮传递。这些透皮组合物可以为霜剂、洗剂、气雾剂和/或乳剂的形式，可以包括于本领域用于该目的的常规基质型或贮药库型的透皮贴剂中。

最好将这些化合物经口给予。

所述药用制剂最好为单位剂型。当为此类形式时，可以将该制剂再分为含有适量(如获得所需目的的有效量)的活性组分的单位剂量。

20 根据具体的应用，活性化合物在单位剂量的制剂中的量可以在约 0.1mg 至 1000mg、优选约 1mg 至 300mg、更优选约 10mg 至 200mg 之间变化。

实际采用的剂量取决于具体患者的需要和所治疗的疾病的严重程度。本领域技术人员能够决定具体情况的适当剂量。一般而言，治疗从低于具体化合物最佳剂量的小的剂量开始。此后，从小剂量逐渐增加剂量至获得该情况下的最佳作用为止。为方便起见，可将总日剂量分为数个部分并在全日根据需要给予。

由主治医师在考虑了患者的年龄、身体状况和体型以及所治疗的疾病的严重程度等因素后来调节给予 FPT 抑制剂和化疗药物和/或放

射治疗的量和频率。经口给药时，FPT抑制剂的剂量方案为10mg至2000mg/天、优选10mg至1000mg/天、更优选50mg至600mg/天，以2-4个(优选2个)分剂量给药以阻断肿瘤生长。在优选的实施方案中，当所述FPT抑制剂为稠环的三环苯并芳庚并吡啶时，经口给药的
5 优选的抑制剂的剂量为50mg至600mg/天、更优选50mg至400mg/天，以2个分剂量给药。也可以采用间歇性治疗(如每三周给药一周或每四周给药三周)。

根据本领域周知的治疗方案，可以给予化疗药物和/或放疗。对于本领域技术人员显而易见的是，根据所治疗的疾病和化疗药物和/或放疗对所述疾病的已知作用可以改变化疗药物和/或放疗的给予。而且，
10 根据熟练临床医师所知，所述治疗方案(如给药剂量和时间)可以根据观察到的给予的治疗药物(即抗肿瘤药或放疗)对患者的作用以及根据观察到的疾病对给予的治疗药物的反应进行变化。

在优选的治疗胰腺癌的联合治疗实施例中，FPT抑制剂为如前鉴定的“化合物X”，在连续剂量方案中将50-400mg/天的剂量分两个剂量以经口给药的形式给予；抗肿瘤剂为吉西他滨，以750-
15 1350mg/m²/周的剂量在治疗疗程中每四周给药三周。

在优选的治疗肺癌的联合治疗实施例中，FPT抑制剂为如前鉴定的“化合物X”，在连续剂量方案中将50-400mg/天的剂量分两个剂量以经口给药的形式给予；抗肿瘤剂为紫杉醇，以65-175mg/m²
20 剂量每三周给药一次。

在优选的治疗神经胶质瘤的联合治疗实施例中，FPT抑制剂为如前鉴定的“化合物X”，将50-400mg/天的剂量分两个剂量以经口给药的形式给予；抗肿瘤剂为替莫唑胺，以100-250mg/m²的剂量给
25 药。

在另一个联合治疗的实施例中，FPT抑制剂为如前鉴定的“化合物X”，在连续剂量方案中将50-400mg/天的剂量分两个剂量以经口给药的形式给予；抗肿瘤剂为5-氟尿嘧啶(5-FU)，将其以500mg/m²/

周(每周一次)的剂量给药,在连续输注 5-FU 的情况下也可以以 200 - 300mg/m²/天的剂量给药。若为每周注射给予 5-FU 的情况,那么可以将 5-FU 与叶酸(folate)拮抗剂(如 Leucovoran, 剂量为 20mg/m²/周)联合给予。

5 在本发明的方法中,同时或顺序给予 FPT 抑制剂和化疗药物和/或放疗。因此,不需要如将化疗药物和 FPT 抑制剂或者放疗和 FPT 抑制剂同时或基本上同时给予。同时或基本上同时给予的优点可由熟练的医师确定。

10 而且,一般而言,不必将 FPT 抑制剂和化疗药物在同一药用组合物中给予,而且可能由于它们的物理和化学性质不同必须以不同的途径给予。例如, FPT 抑制剂可以经口给予以产生并维持良好的血液水平,而化疗药物可以静脉给予。给药方式的决定以及可能时在同一药用组合物中给药的可取性是在熟练医师知识范围内的。最初的给药方案可以按本领域已知的确定方案进行,然后根据观察到的作用,熟练
15 医师可以调整给药剂量、方式和给药时间。

 对于 FPT 抑制剂和化疗药物和/或放疗的具体选择取决于主治医师的诊断以及他们对患者病况和适当的治疗方案的判断。

 根据增生性疾病的性质、患者的身体状况和实际选择的与 FPT 抑制剂联合给予的化疗药物和/或放疗(即在单一治疗方案中),可以将
20 FPT 抑制剂和化疗药物和/或放疗同时给予(如同时、基本同时或者在相同的治疗方案中)或顺序给予。

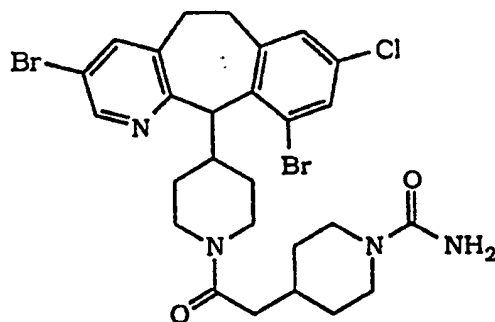
 如果不将 FPT 抑制剂和化疗药物和/或放疗同时或基本上同时给予,那么给予 FPT 抑制剂和化疗药物和/或放疗的开始顺序可能不很重要。因此,可以首先给予 FPT 抑制剂,随后给予化疗药物和/或放疗;
25 或者首先给予化疗药物和/或放疗,随后给予 FPT 抑制剂。在单一治疗方案中可以重复该交替给药方法。在熟练医师评价了所治疗的疾病和患者的身体状况后,根据他们的知识可以确定治疗方案中的给药顺序以及重复给予每种治疗药物的次数。例如,可以首先给予化疗药物和/

或放疗,特别是如果所述化疗药物为细胞毒药物时,然后可以给予 FPT 抑制剂继续治疗,随后在确定治疗方案优势后给予化疗药物和/或放疗,如此直至治疗方案完成。

5 因此,根据执业医师的经验和知识,随着治疗的进行他们可以根据具体的患者的需要改进每种治疗组分(治疗药物即 FPT 抑制剂、化疗药物或放疗)的给药方案。

主治医师在判定治疗在给予的剂量下是否有效时,应该考虑患者的一般状况以及更为具体的病征如疾病相关的症状的缓解、肿瘤生长的抑制、肿瘤的实际皱缩度或转移的抑制。肿瘤的大小可通过标准方法如放射研究,如 CAT 或 MRI 扫描来测定,并且连续测量可用于判断肿瘤生长是否被延缓或者甚至逆转消退。疾病相关的症状如疼痛的缓解和总体状况的改善也可用于帮助判断治疗的有效性。

以下为下式 FPT 抑制化合物的胶囊剂的实施例(实施例 1 - 4):



(+)-对映体

实施例 1 和 2**胶囊剂**

<u>组分</u>	<u>实施例 1</u>	<u>实施例 2</u>	<u>%组成</u>
	<u>mg/胶囊</u>	<u>mg/胶囊</u>	
固溶体	100	400.0	84.2
二氧化硅 NF ⁽¹⁾	0.625	2.5	0.5
硬脂酸镁 NF ⁽²⁾	0.125	0.5	0.1
交联羧甲基纤维素钠			
NF(croscarmellose Sodium NF)	11.000	44.0	9.3
Pluronic F68 NF	6.250	25.0	5.3
二氧化硅 NF ⁽³⁾	0.625	2.5	0.5
硬脂酸镁 NF ⁽⁴⁾	0.125	0.5	0.1
总量	118.750	475.00	
胶囊大小	4 号	0 号	

方法(实施例 1 和 2)**固溶体的制备**

<u>组分</u>	<u>g/批</u>	<u>%组成</u>
FPT 抑制化合物	80	33.3
聚维酮 NF K29/32	160	66.6
二氯甲烷	5000ml	蒸发

5 将结晶的 FPT 抑制化合物和聚维酮溶于二氯甲烷中。用适当的溶剂喷雾干燥器干燥该溶液。然后通过研磨将残留物研磨为细小的颗粒。随后使该粉末过 30 目筛。经 x 射线分析发现该粉末无定形。

10 将上述固溶体、二氧化硅⁽¹⁾和硬脂酸镁⁽²⁾在适当混合器中混合 10 分钟。用适当的辊式压制机压制该混合物，用配有 30 目筛的适当碾磨机碾磨。将交联羧甲基纤维素钠、Pluronic F68 和二氧化硅⁽³⁾加至碾磨的混合物中，再混合 10 分钟。用硬脂酸镁⁽⁴⁾和等份的混合物制备预混合物。将预混合物加至其余的混合物中并混合 5 分钟，然后将该混合

物包囊于硬壳明胶胶囊中。

实施例 3 和 4

胶囊剂

<u>组分</u>	<u>实施例 3</u>	<u>实施例 4</u>	<u>%组成</u>
	<u>mg/胶囊</u>	<u>mg/胶囊</u>	
固溶体	400	200.0	80.0
二氧化硅 NF ⁽¹⁾	3.75	1.875	0.75
硬脂酸镁 NF ⁽²⁾	0.125	0.625	0.25
交联羧甲基纤维			
素钠 NF	40.00	20.00	8.0
Pluronic F68 NF	50.00	25.00	10
二氧化硅 NF ⁽³⁾	3.75	1.875	0.75
硬脂酸镁 NF ⁽⁴⁾	1.25	0.625	0.25
总量	500.00	250.00	
胶囊大小	0 号	2 号	

方法(实施例 3 和 4)

5 固溶体的制备

<u>组分</u>	<u>g/批</u>	<u>%组成</u>
FPT 抑制化合物	15	50
聚维酮 NF K29/32	15	50
二氯甲烷	140ml	蒸发
甲醇	60ml	蒸发

关于制剂的信息也可参见美国专申请系列第 08/997168 和 60/068387 号(1997 年 12 月 22 日提交), 在此引入供参考。

10 将结晶的 FPT 抑制化合物和聚维酮溶于二氯甲烷和甲醇的混合液中。用适当的溶剂喷雾干燥器干燥该溶液。然后通过研磨将残留物研磨为细小的颗粒。随后使该粉末过 30 目筛。经 x 射线分析发现该粉末无定形。

将上述固溶体、二氧化硅⁽¹⁾和硬脂酸镁⁽²⁾在适当混合器中混合 10 分钟。用适当的辊式压制机压制该混合物，并用配有 30 目筛的适当碾磨机碾磨。将交联羧甲基纤维素钠、Pluronic F68 和二氧化硅⁽³⁾加至碾磨的混合物中，再混合 10 分钟。用硬脂酸镁⁽⁴⁾和等份的混合物制备预混合物。将预混合物加至其余的混合物中并混合 5 分钟，然后将该混合物包囊于硬壳明胶胶囊中。

本发明在药用组合物方面的范围不限于所提供的实施例。

所有在此引用的文献(如出版物和专利申请)均通过引入作参考，如同每一个单独的文献具体而独立地参考性引入一样。

10 尽管已结合上述的具体实施方案对本发明进行了描述，但是对本领域技术人员而言许多替代、改进和变化是显而易见的。所有此类替代、改进和变化均包括在本发明的精神和范围内。

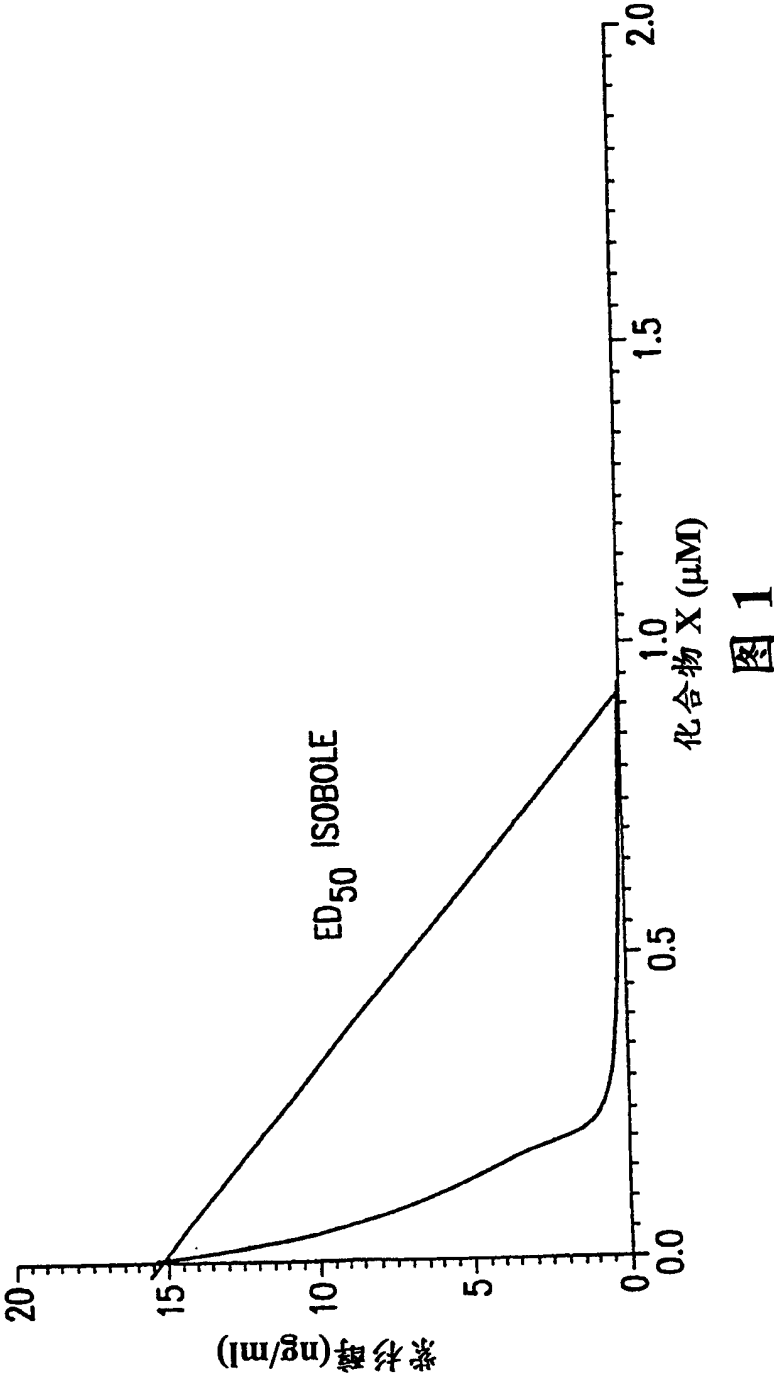
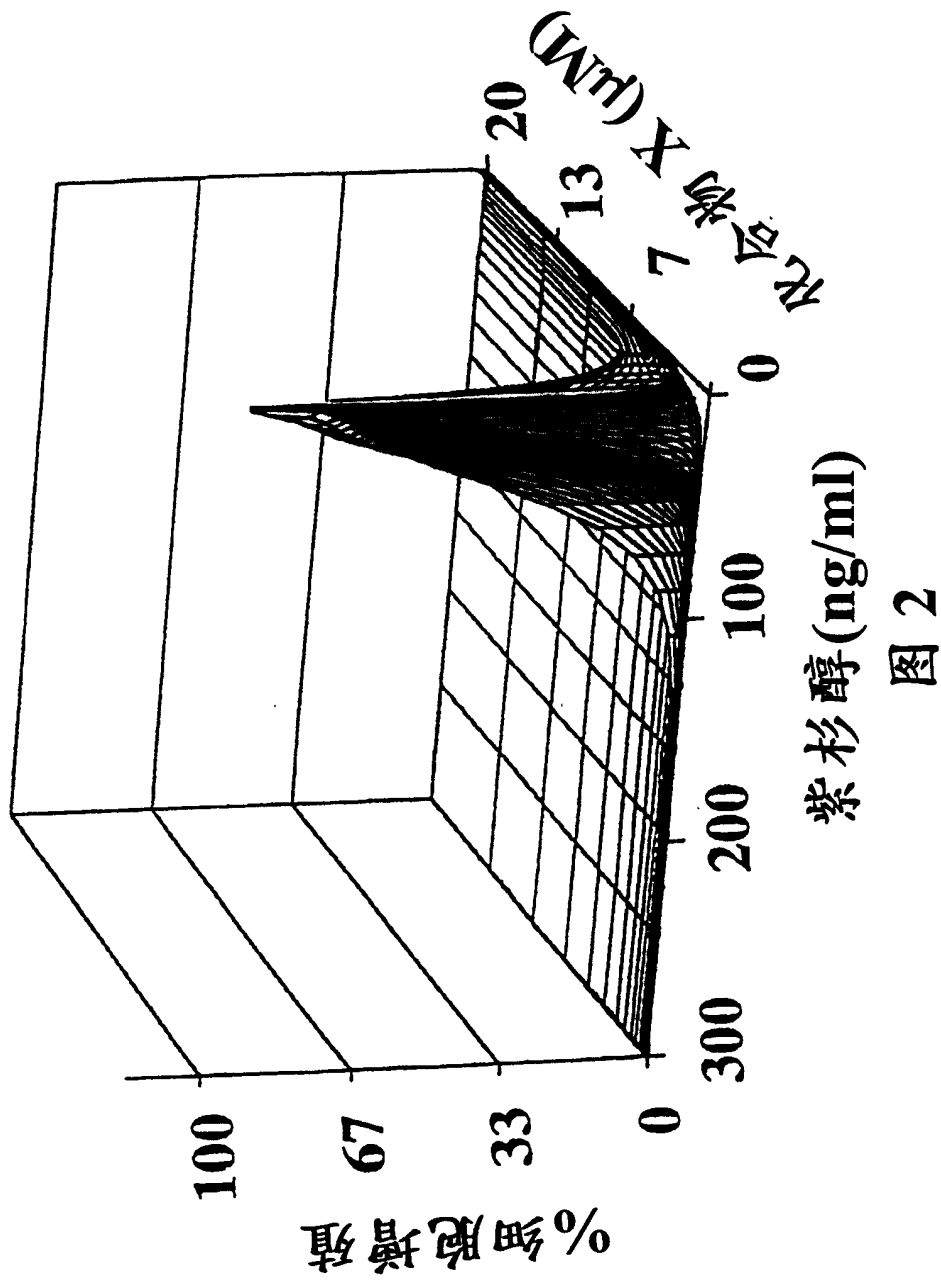
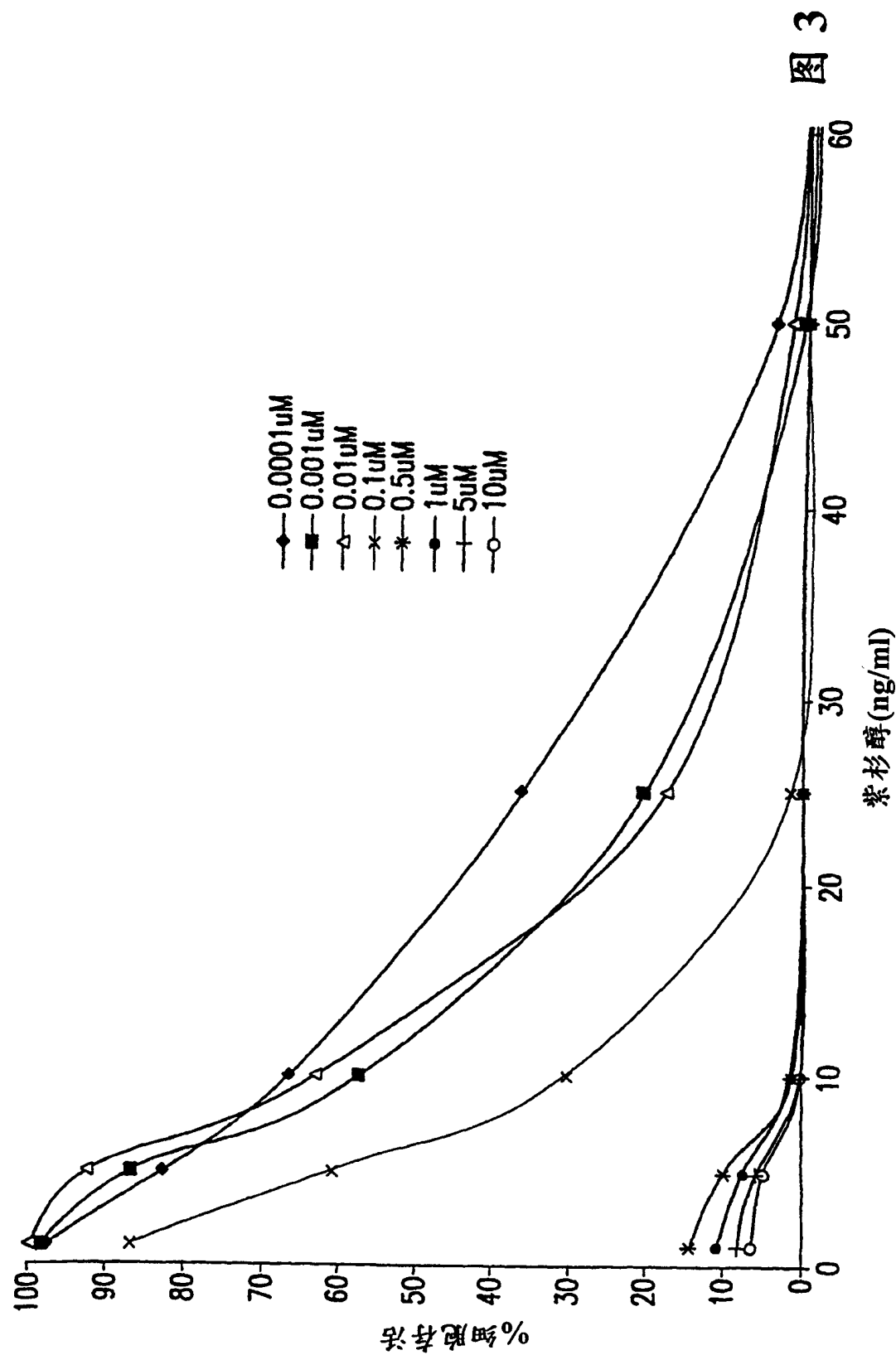


图 1





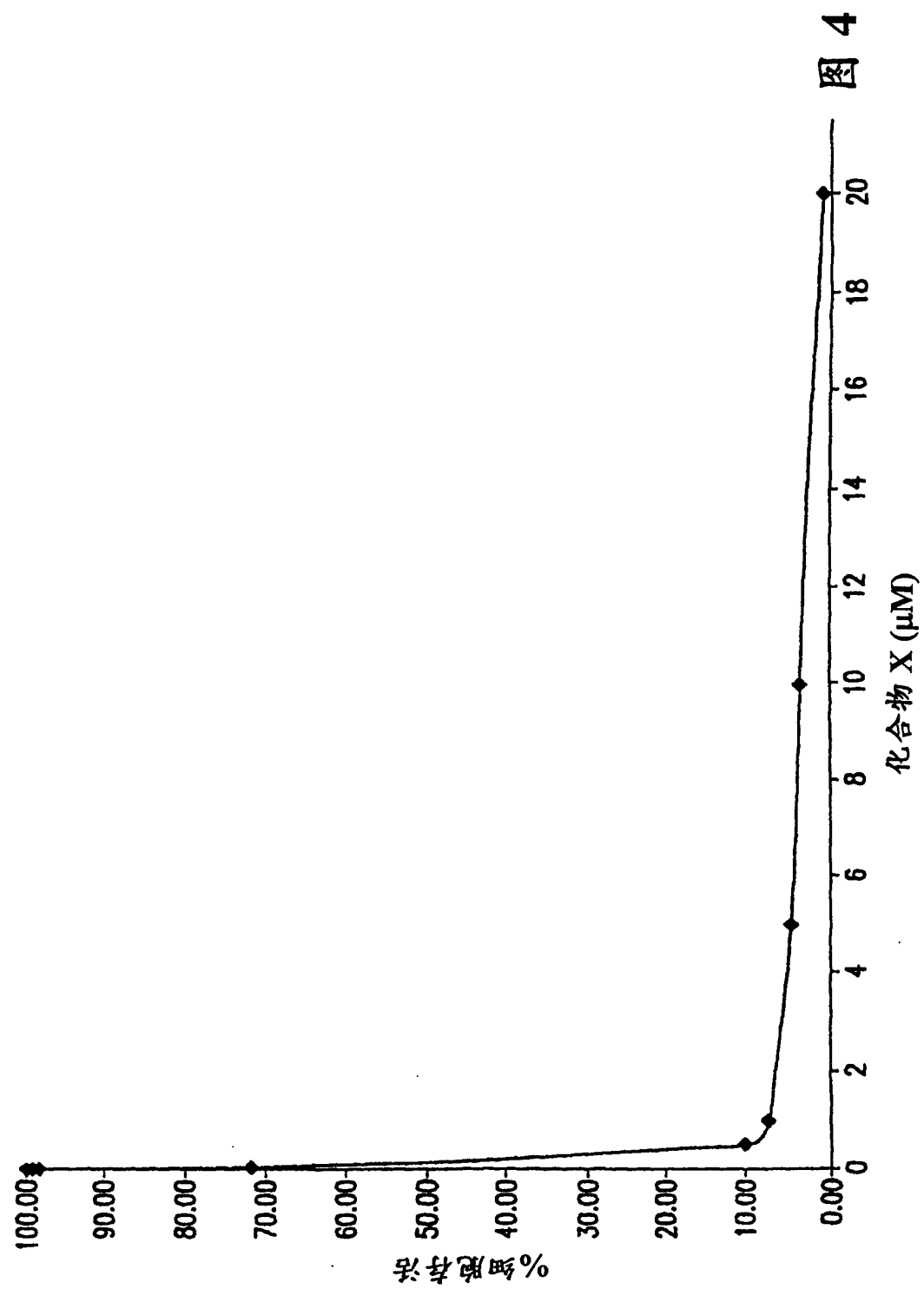
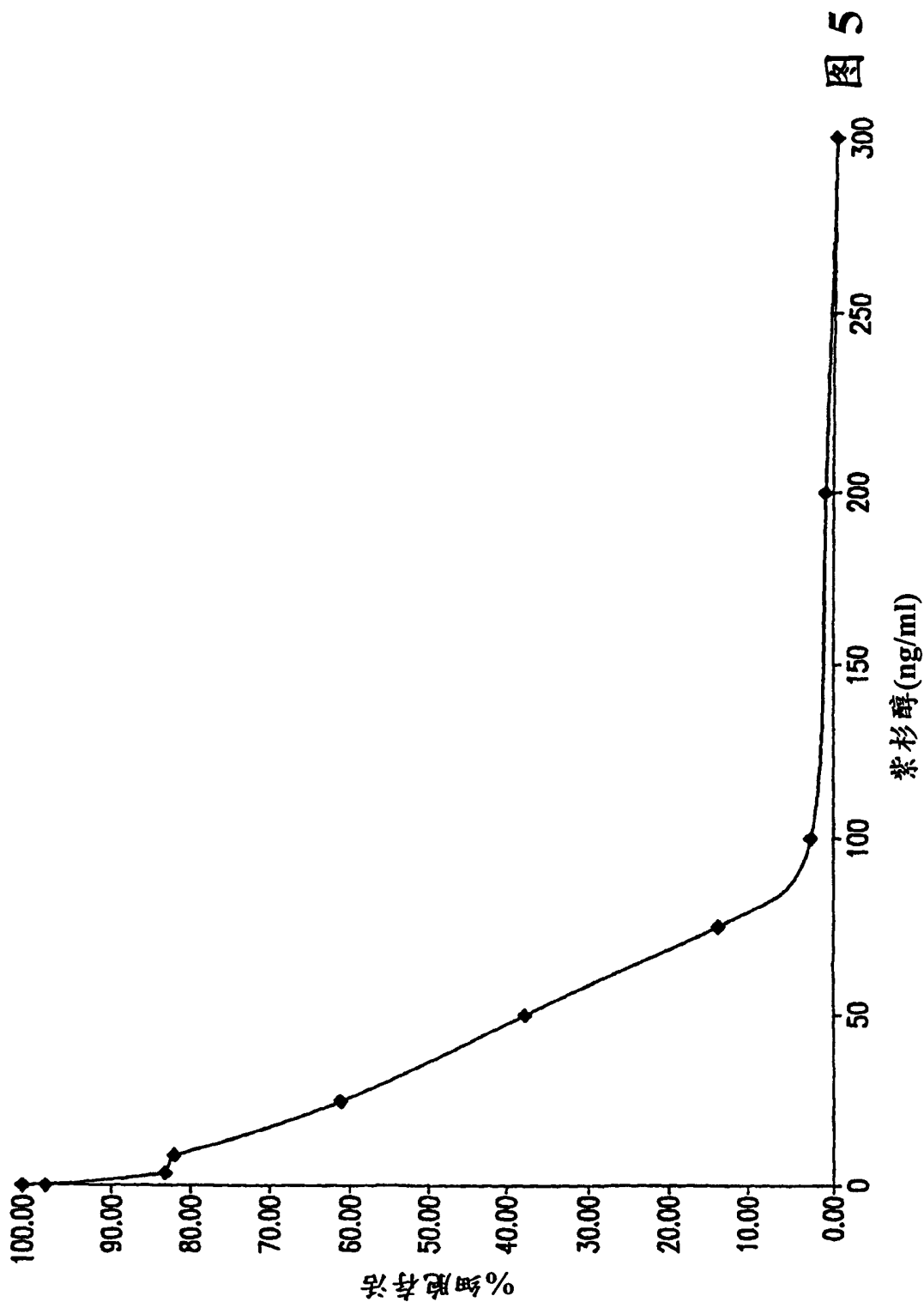


图 4



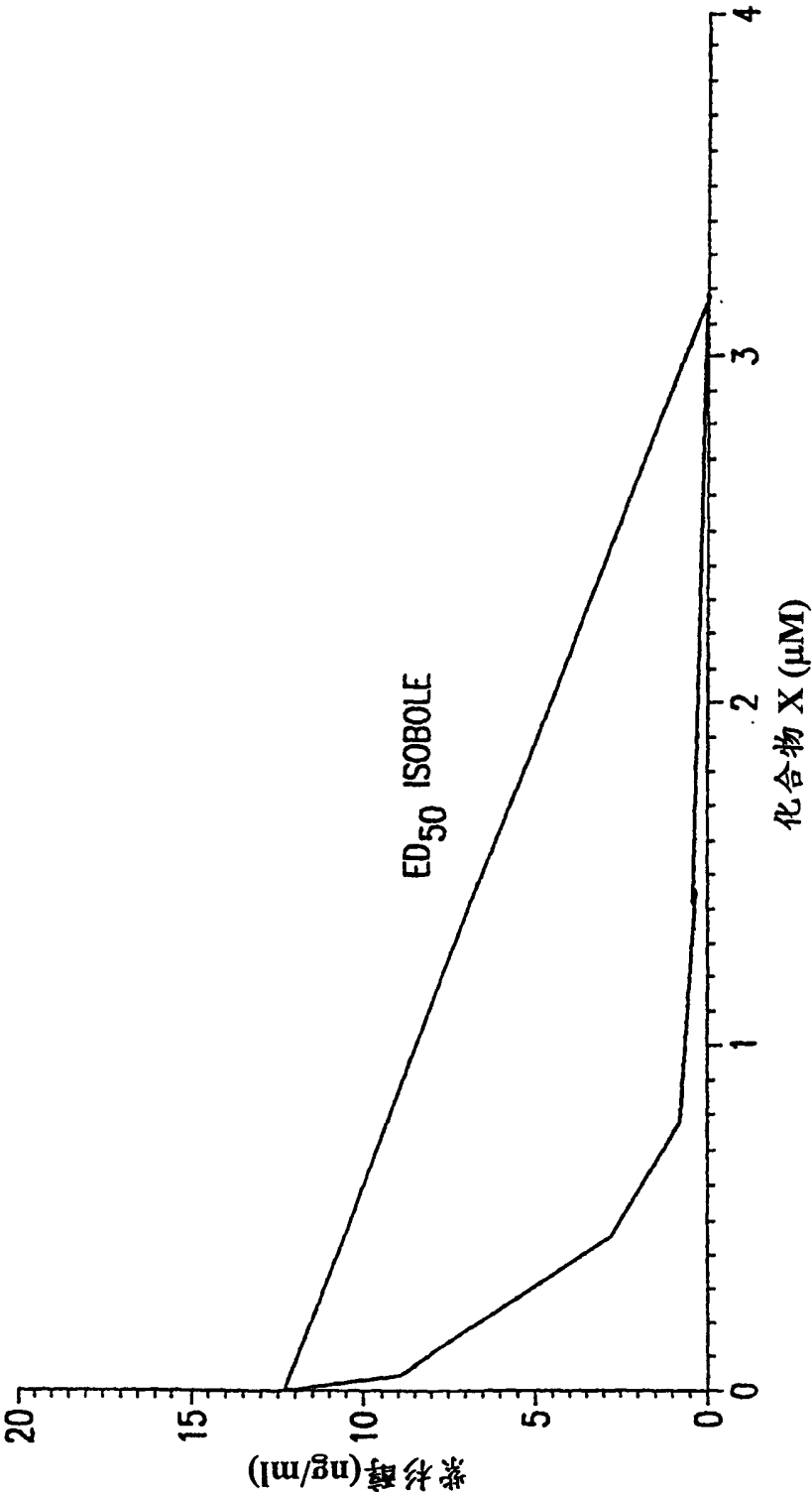


图 6

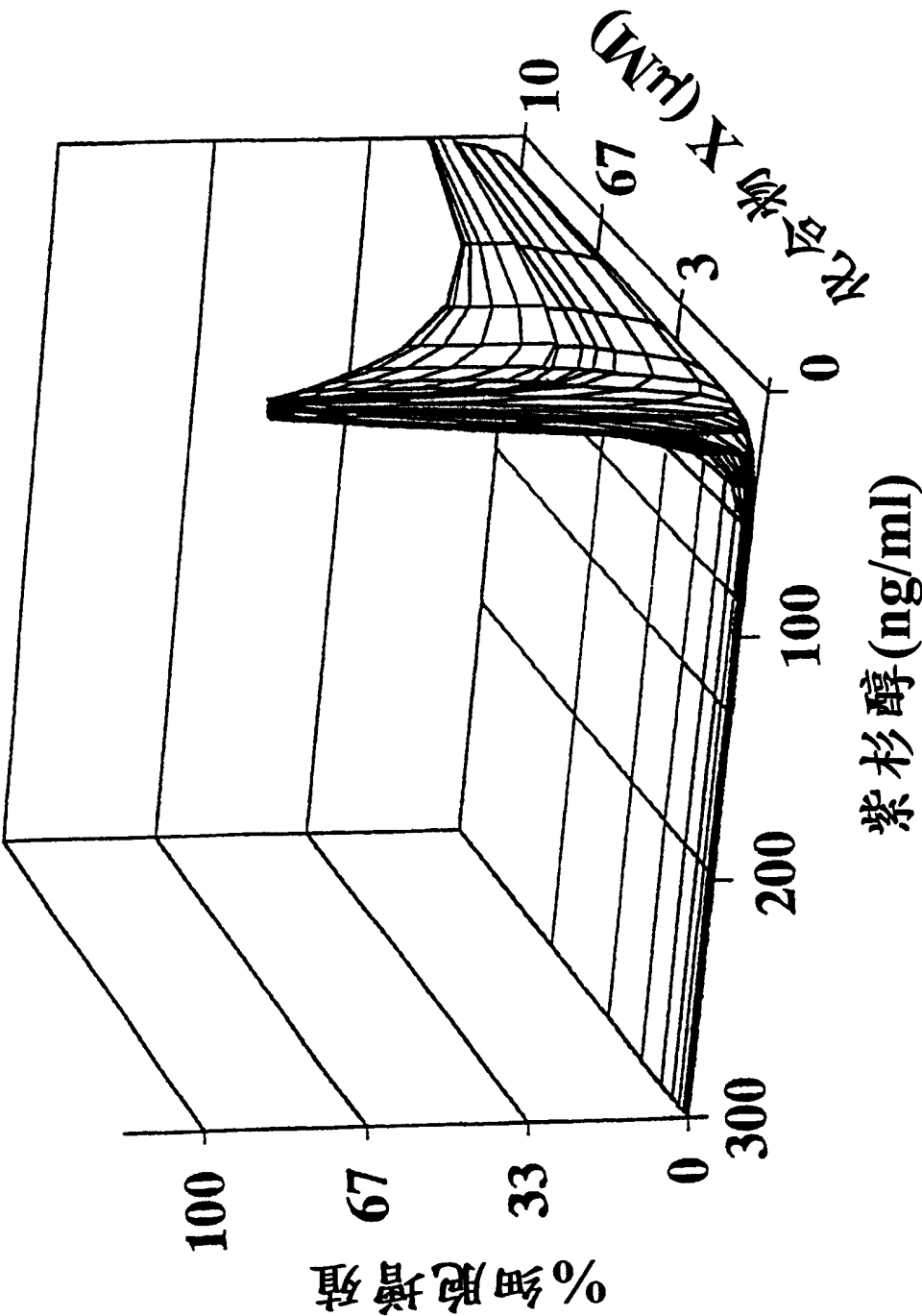


图 7

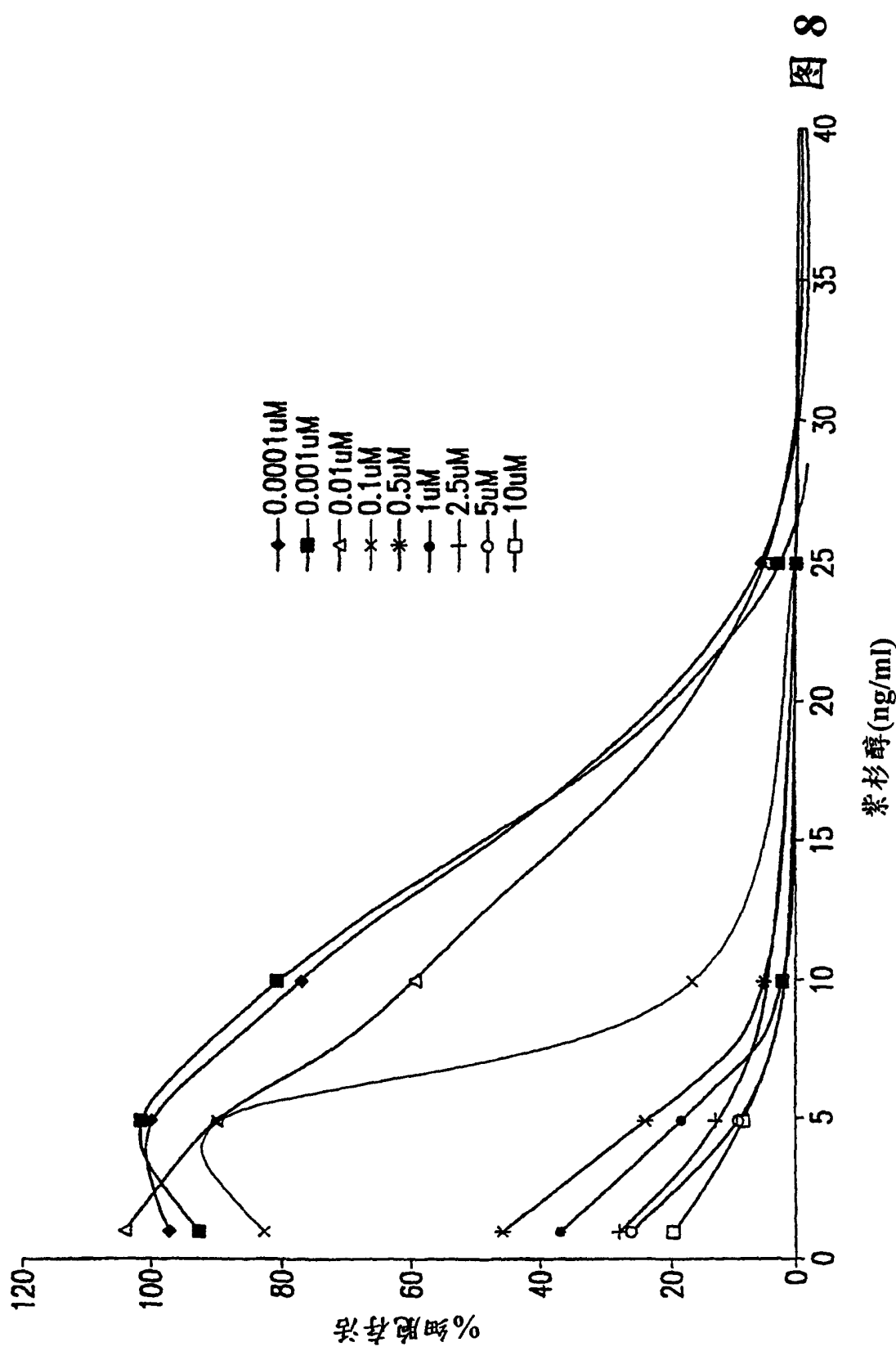


图 8

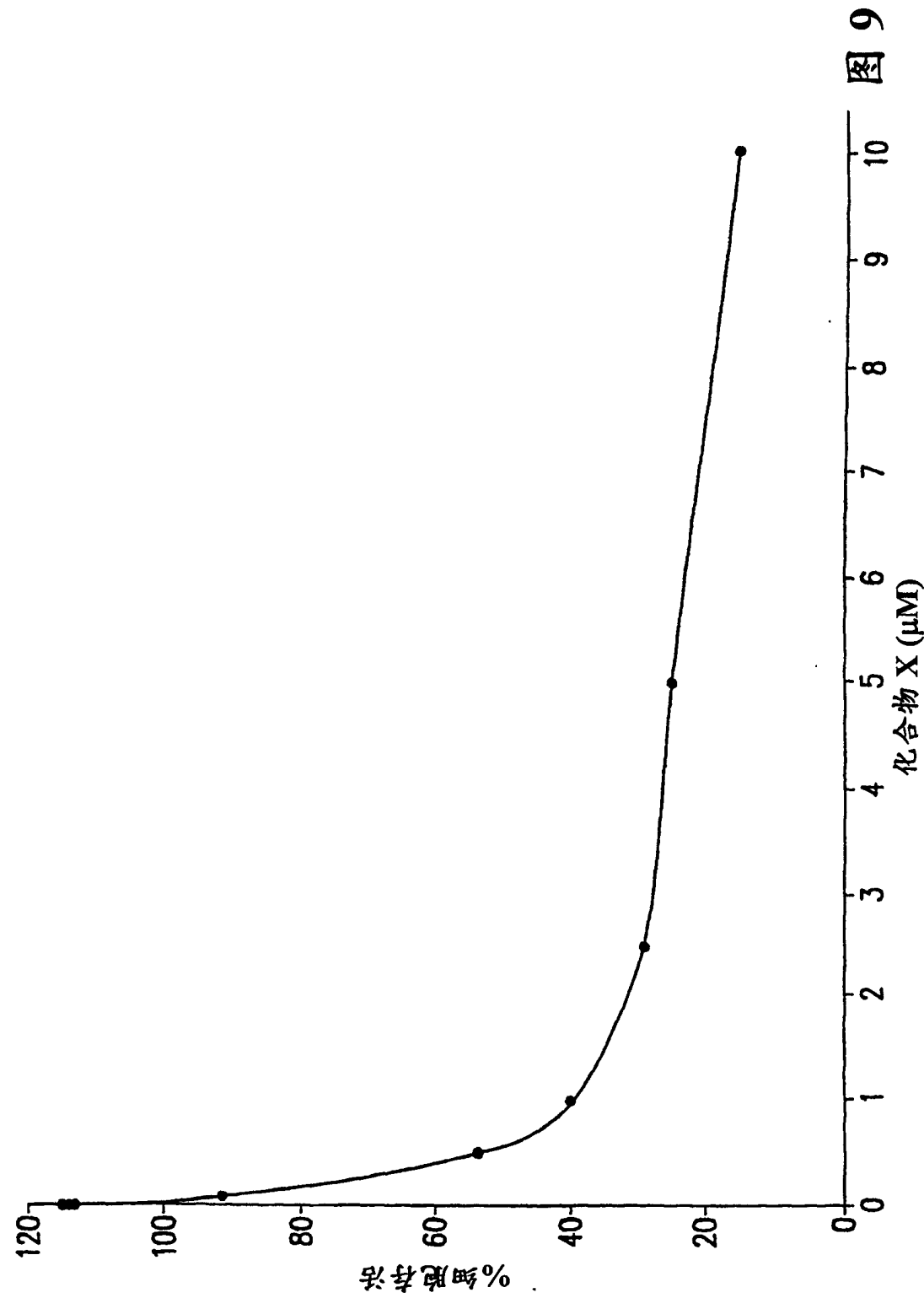
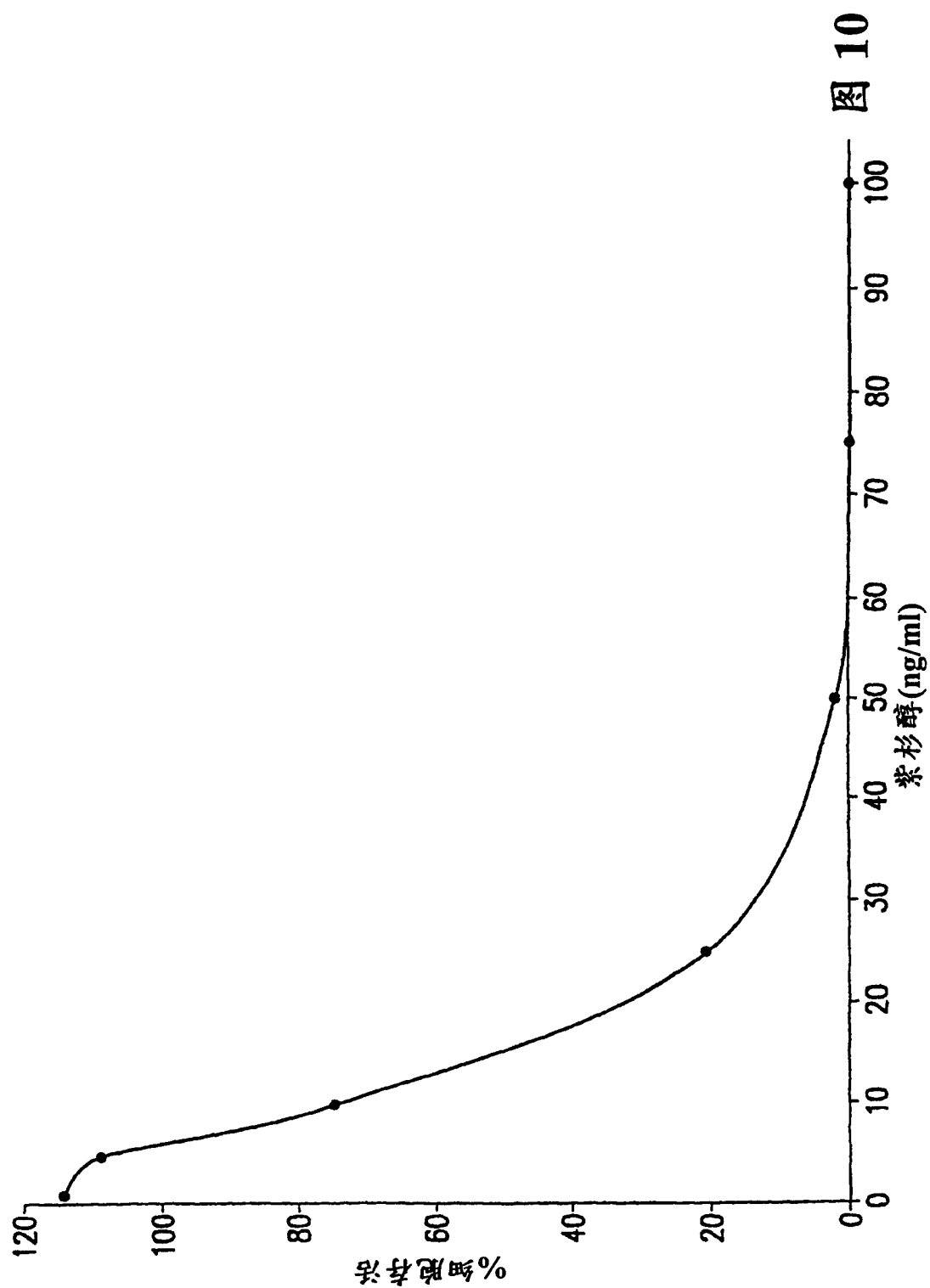
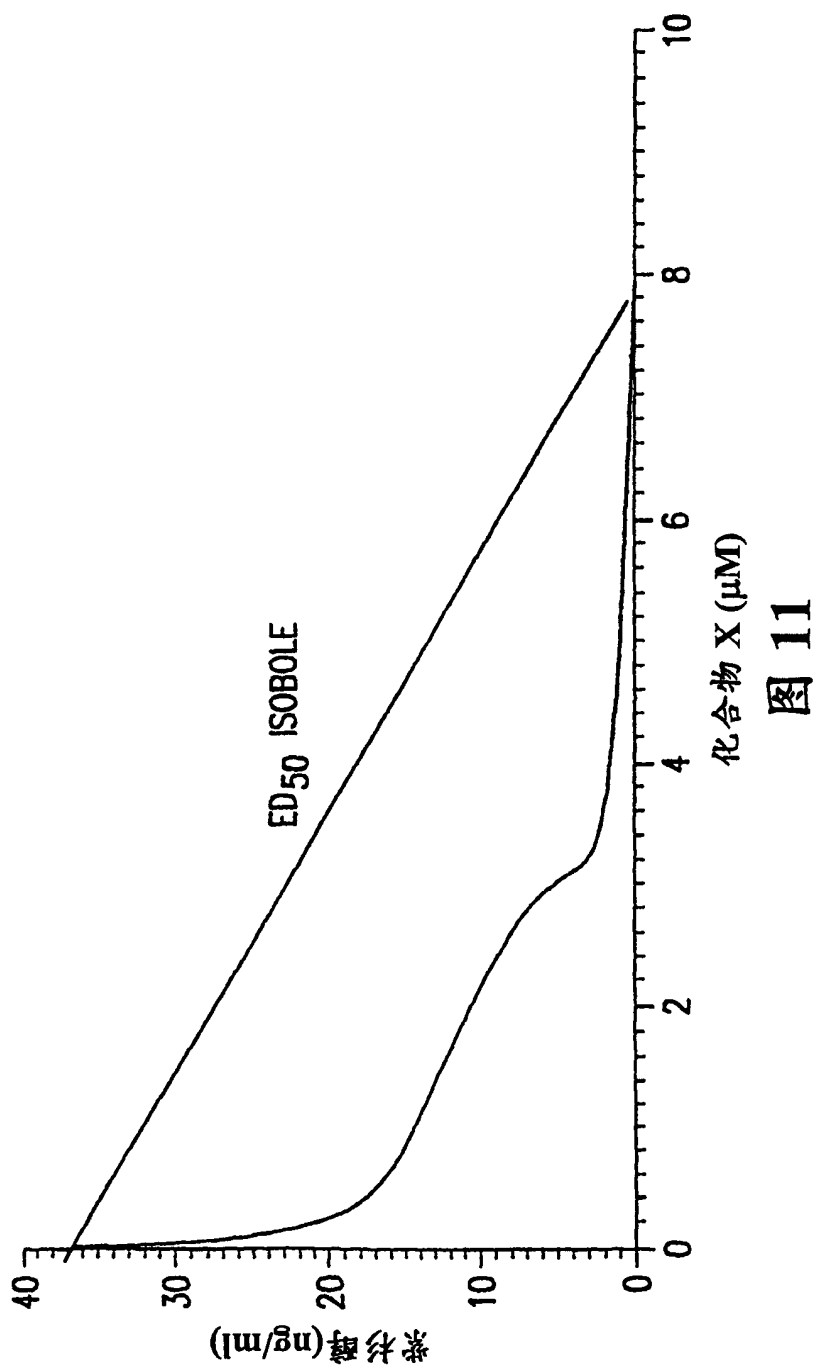


图9





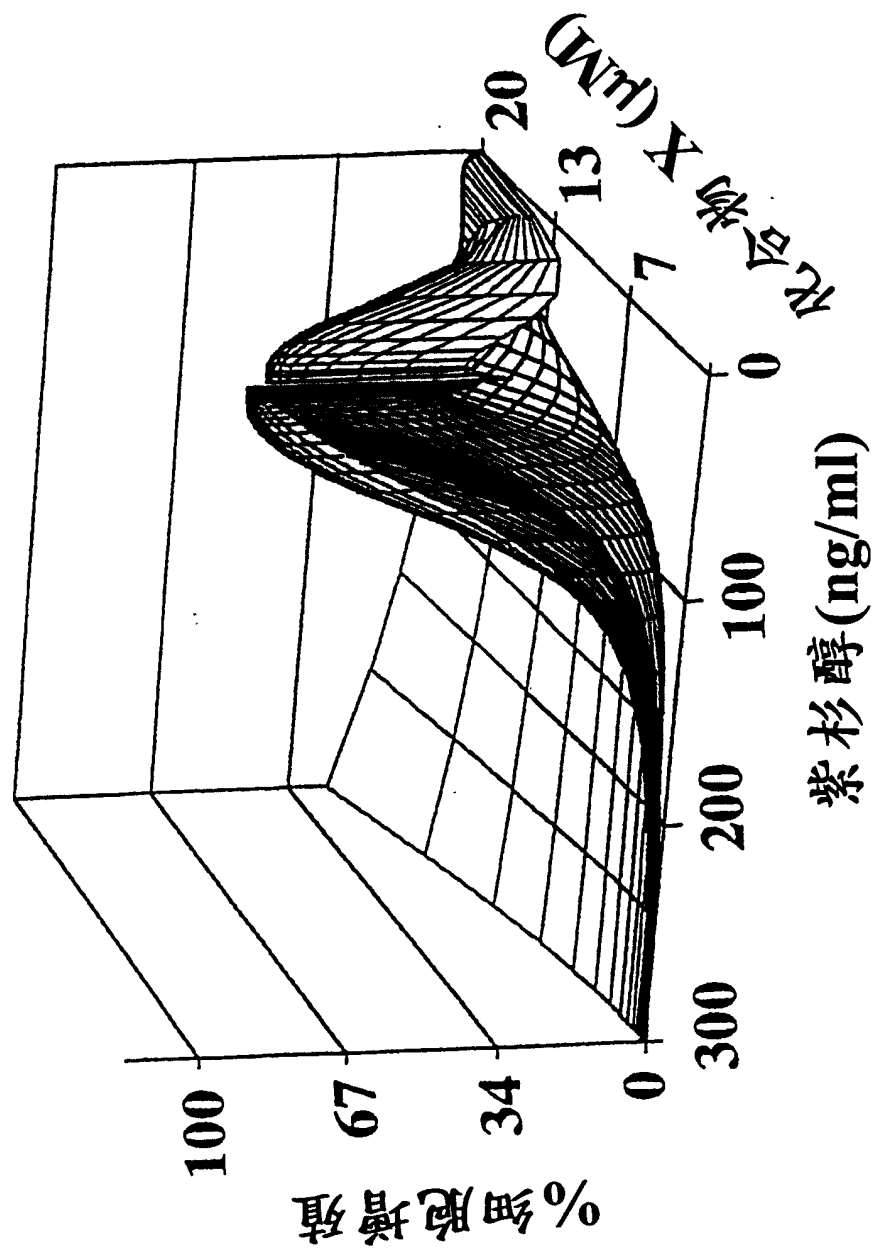


图 12

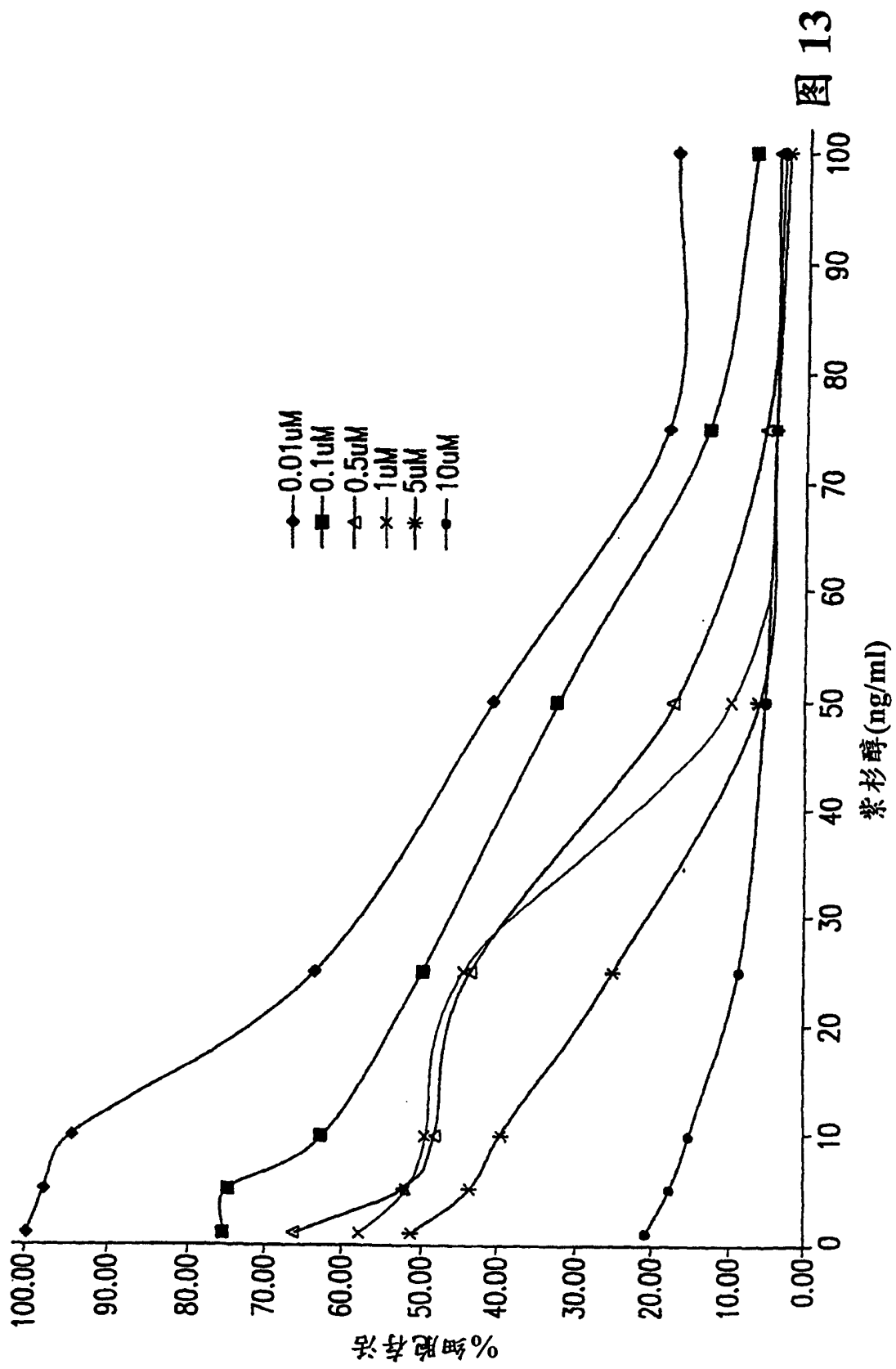
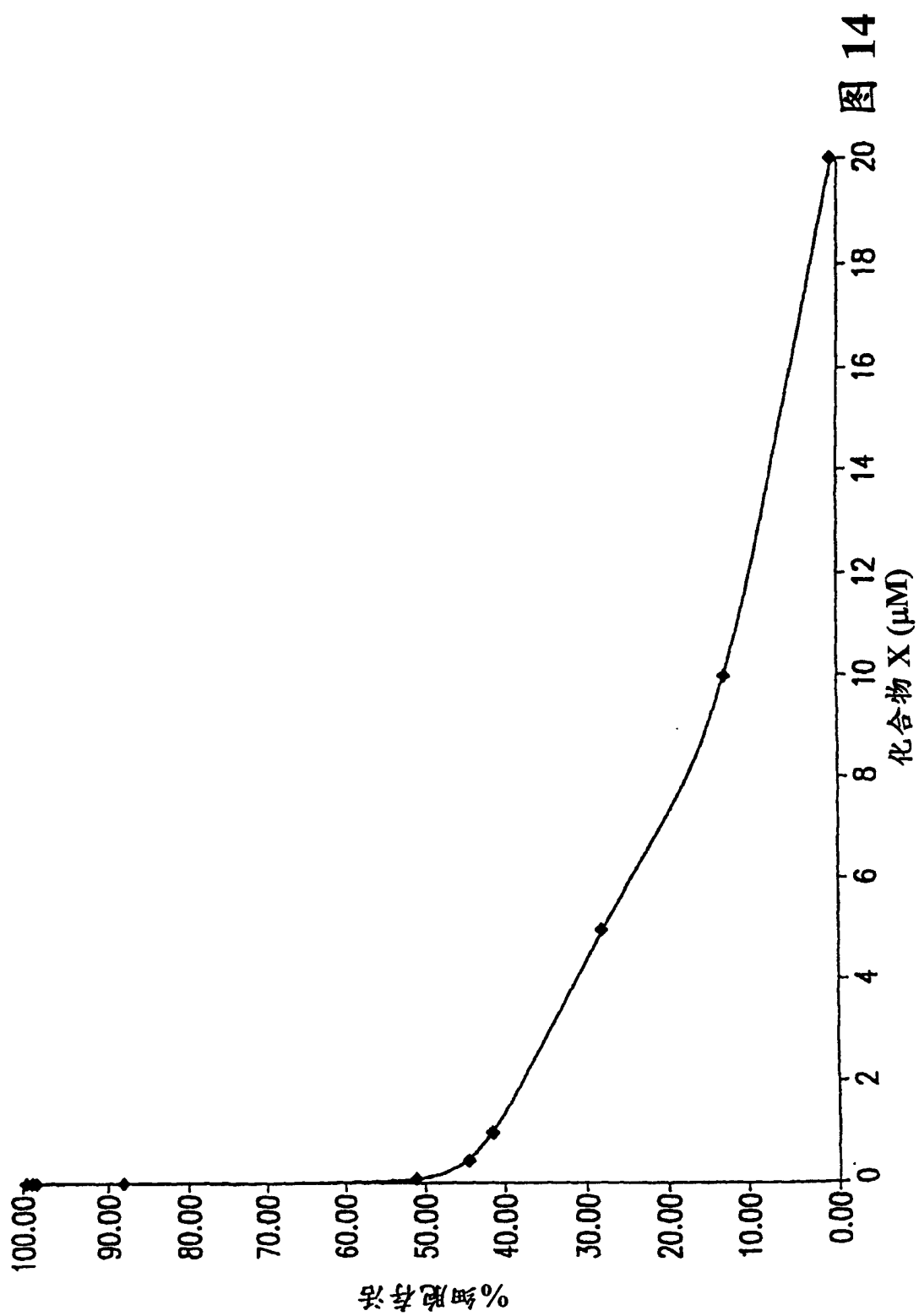


图 13



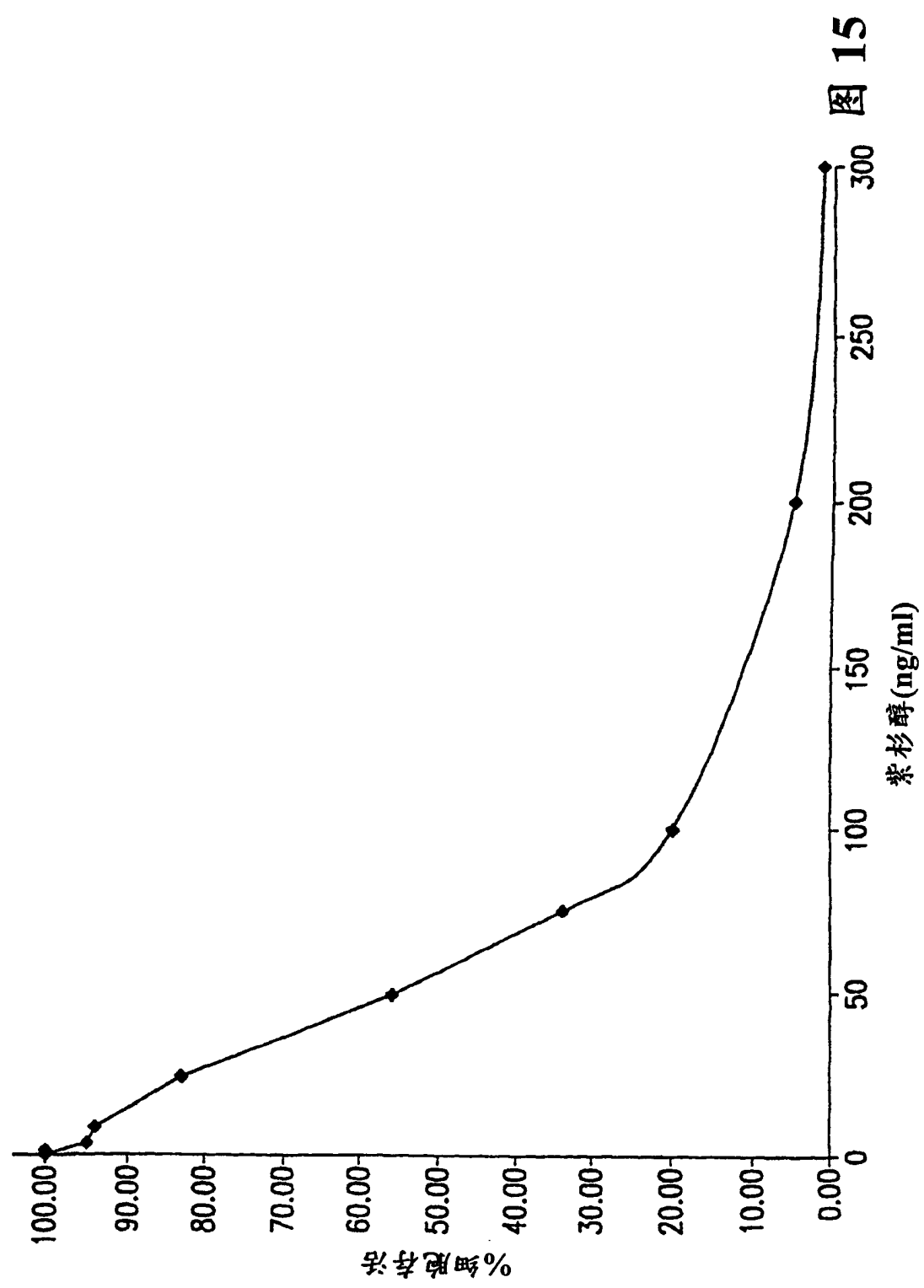


图 15

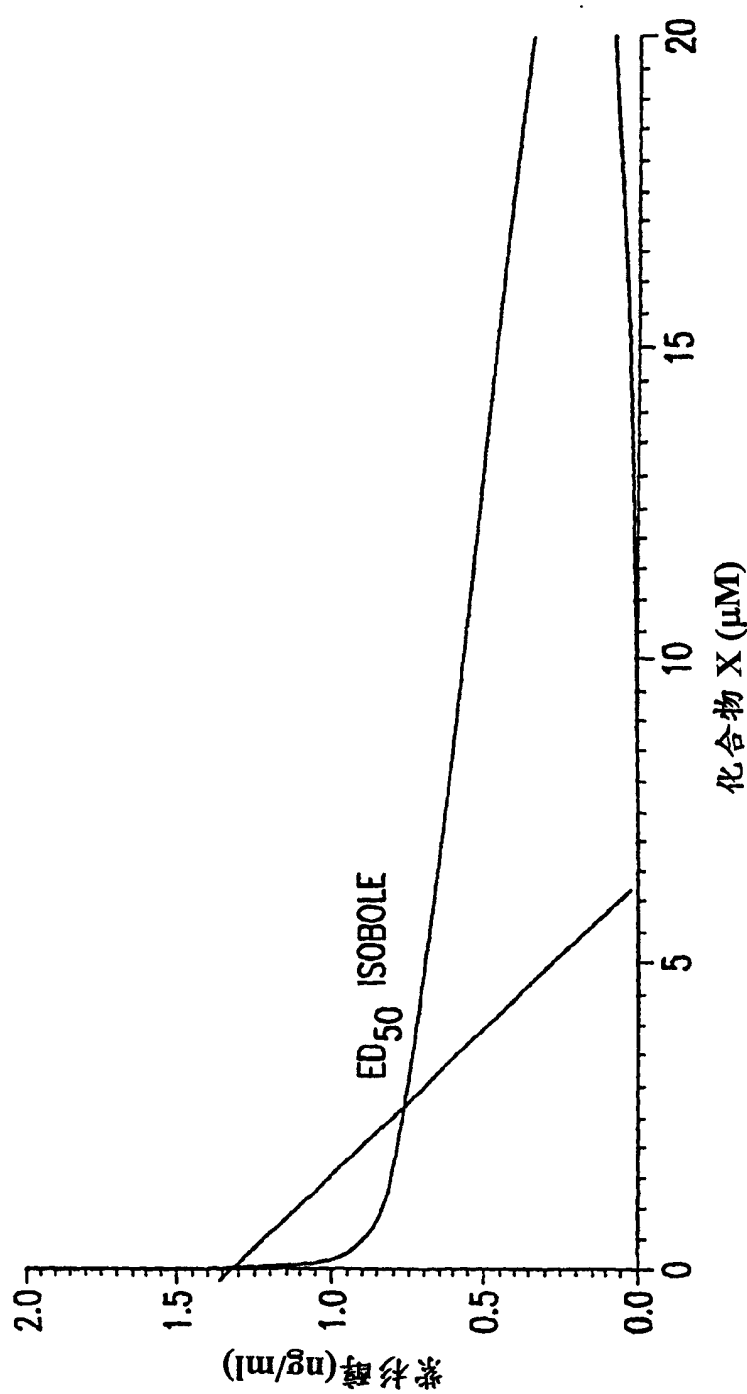
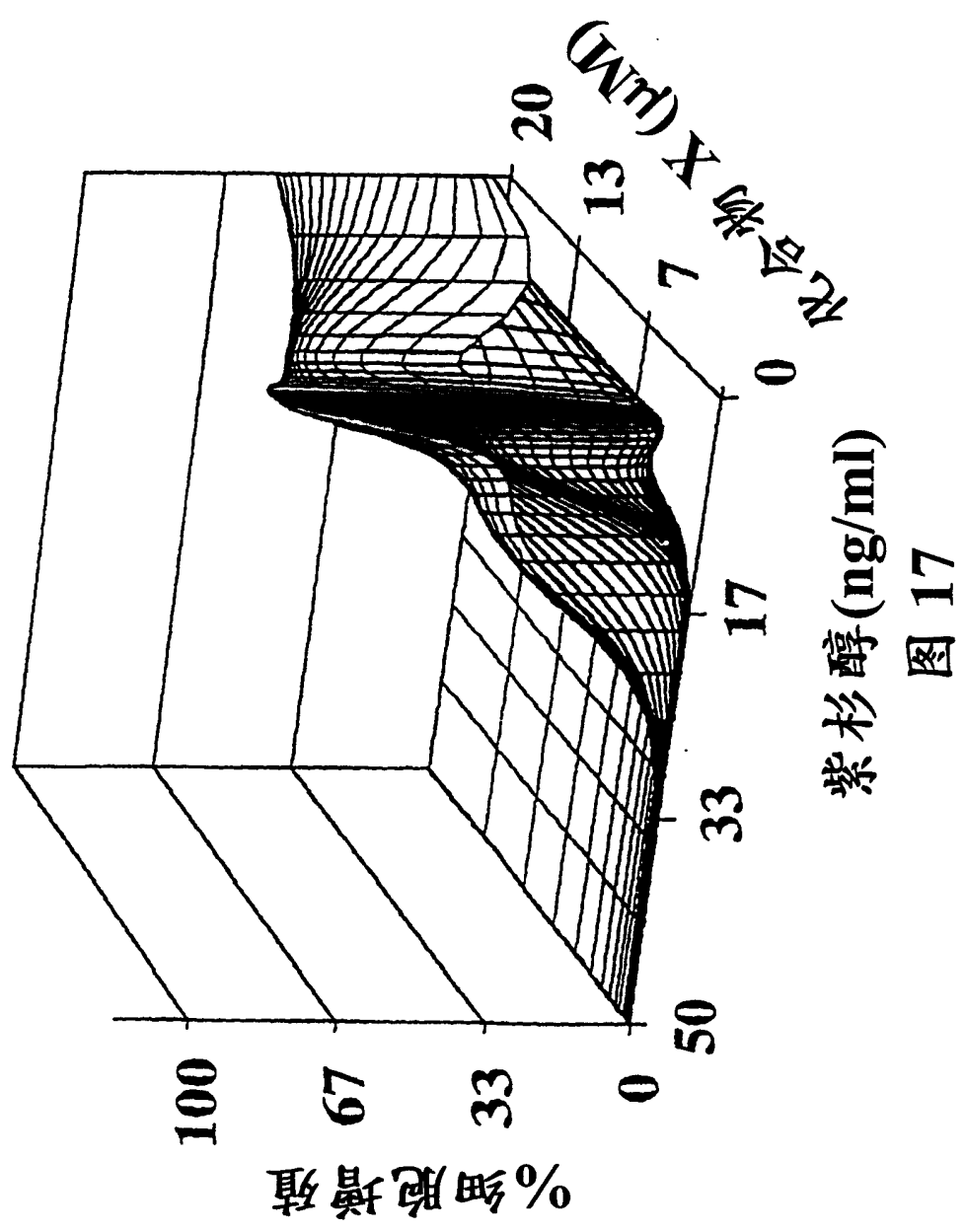


图 16



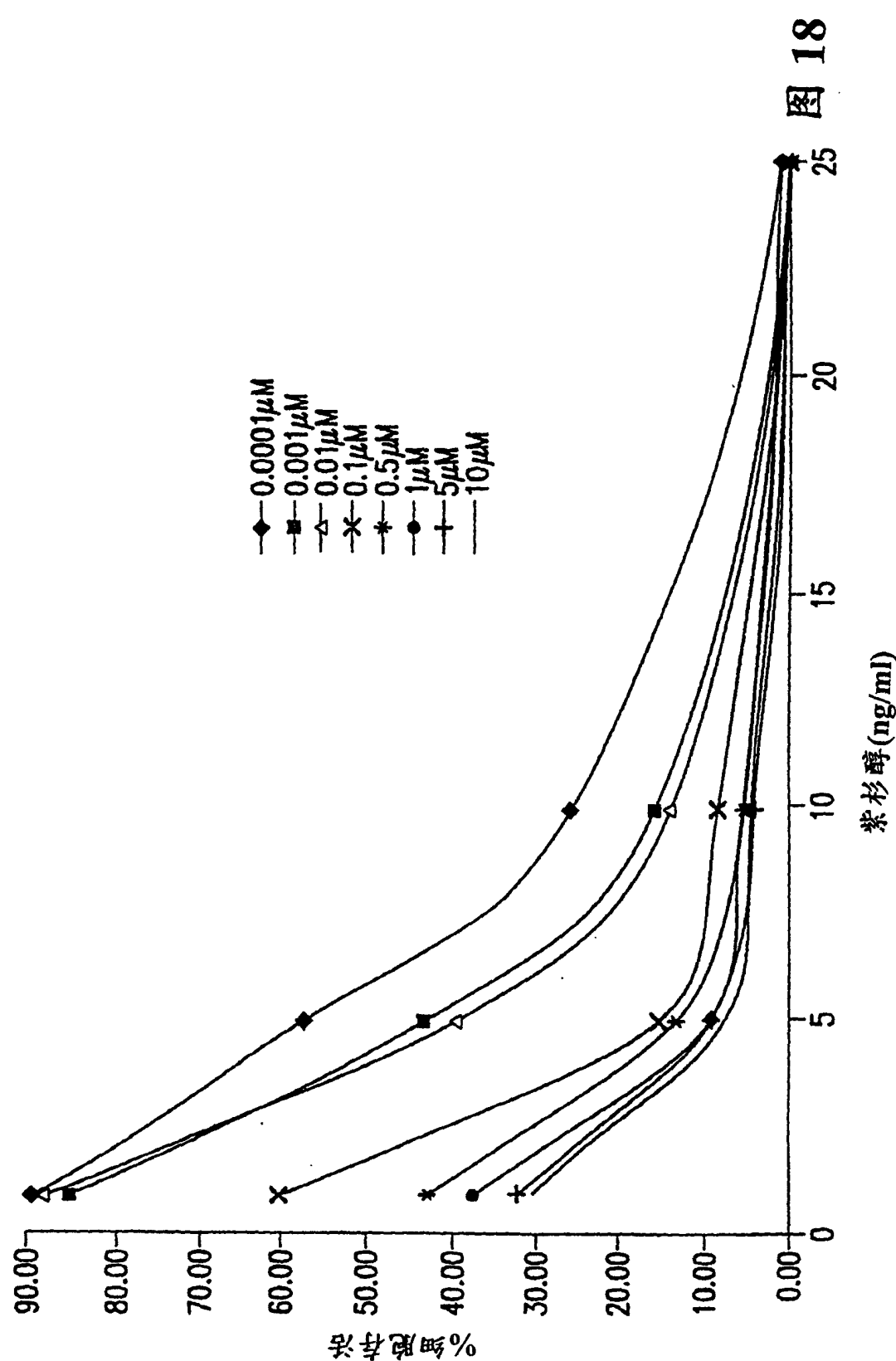
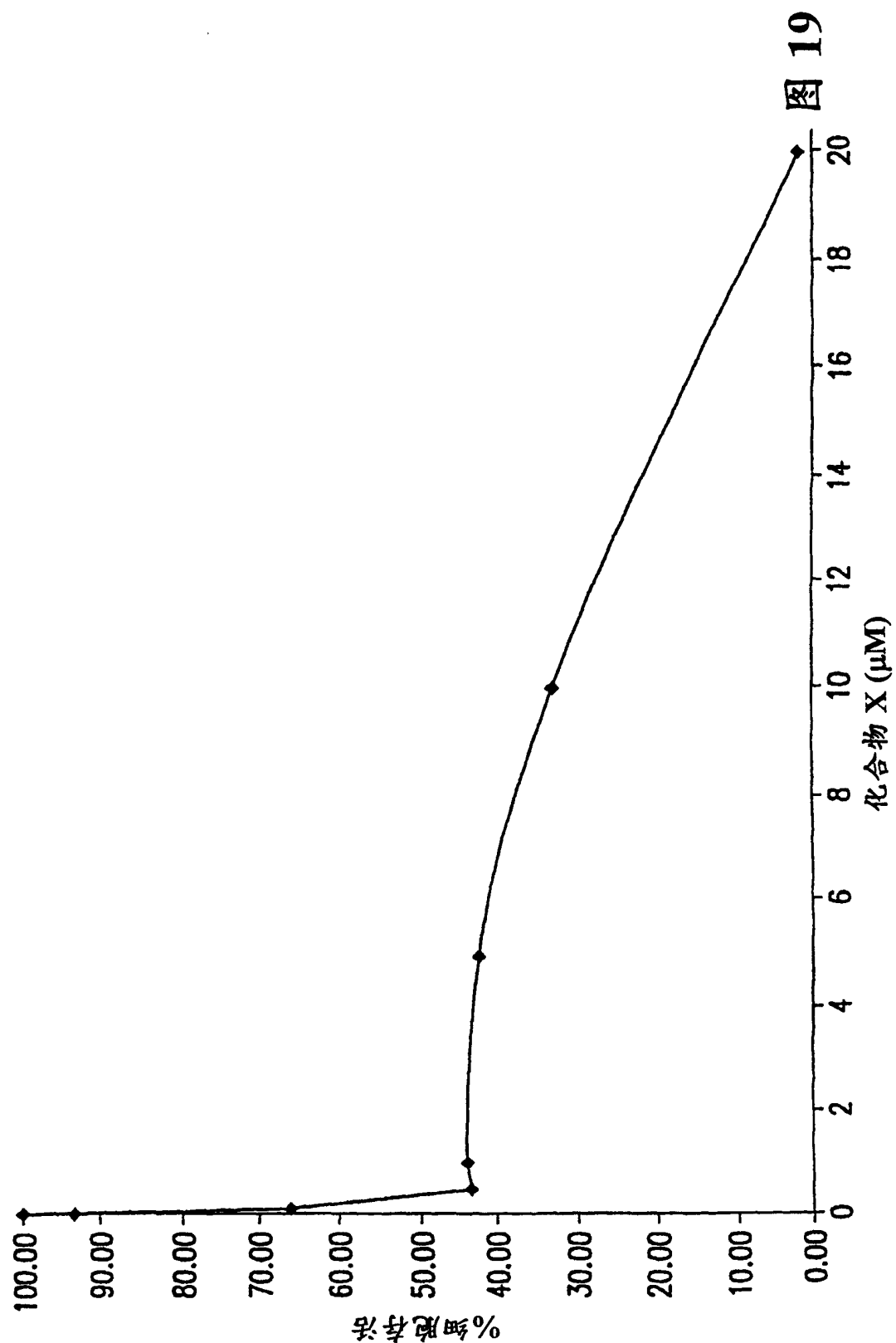


图 18



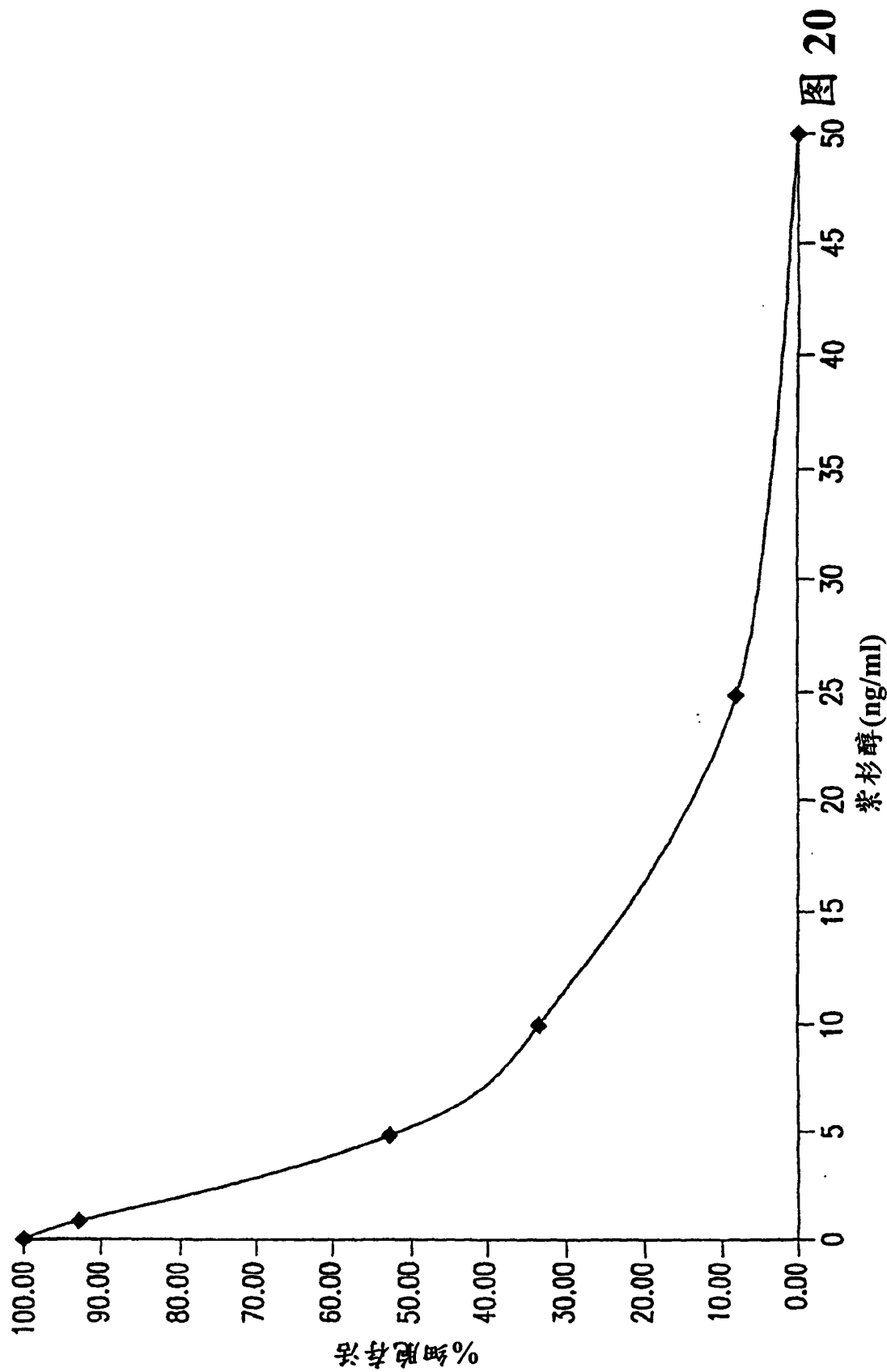
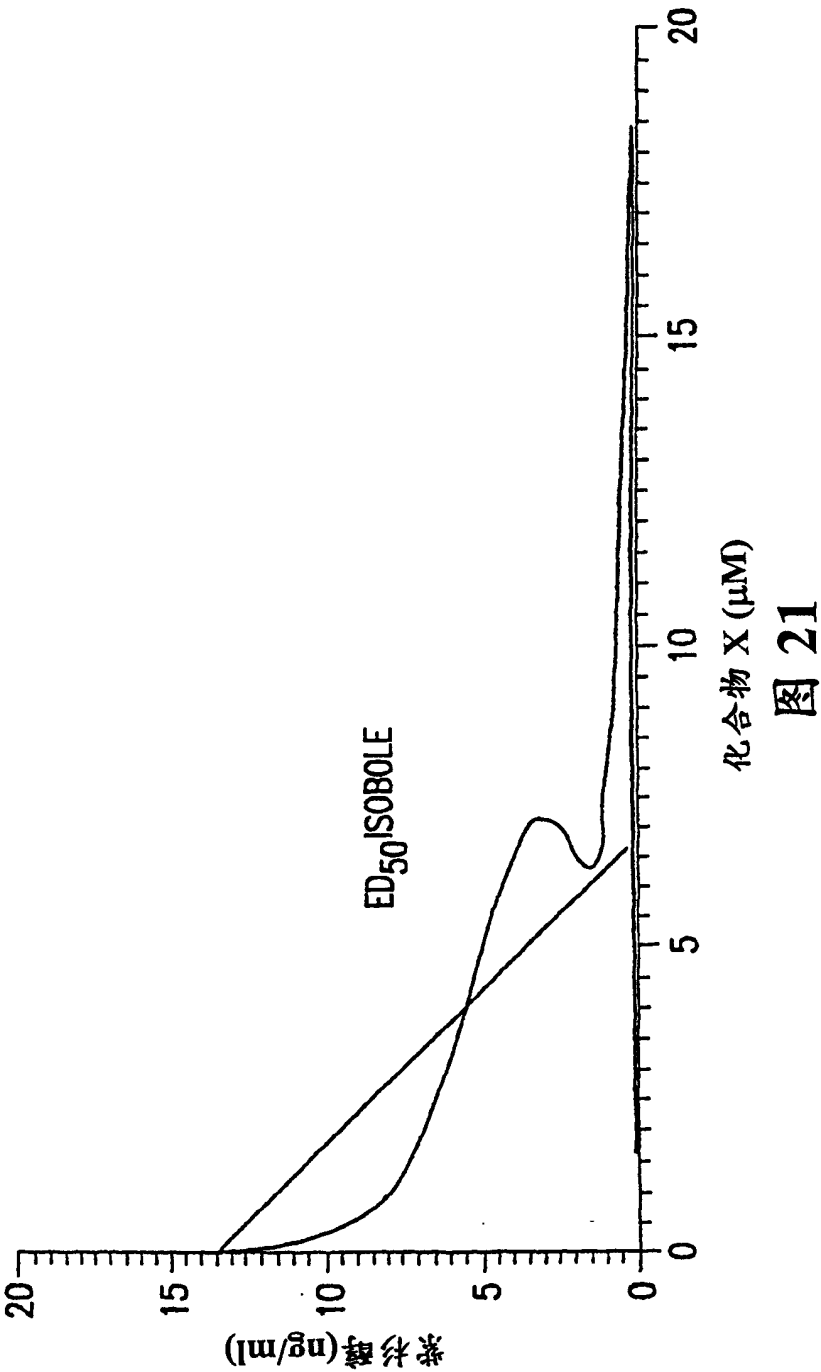
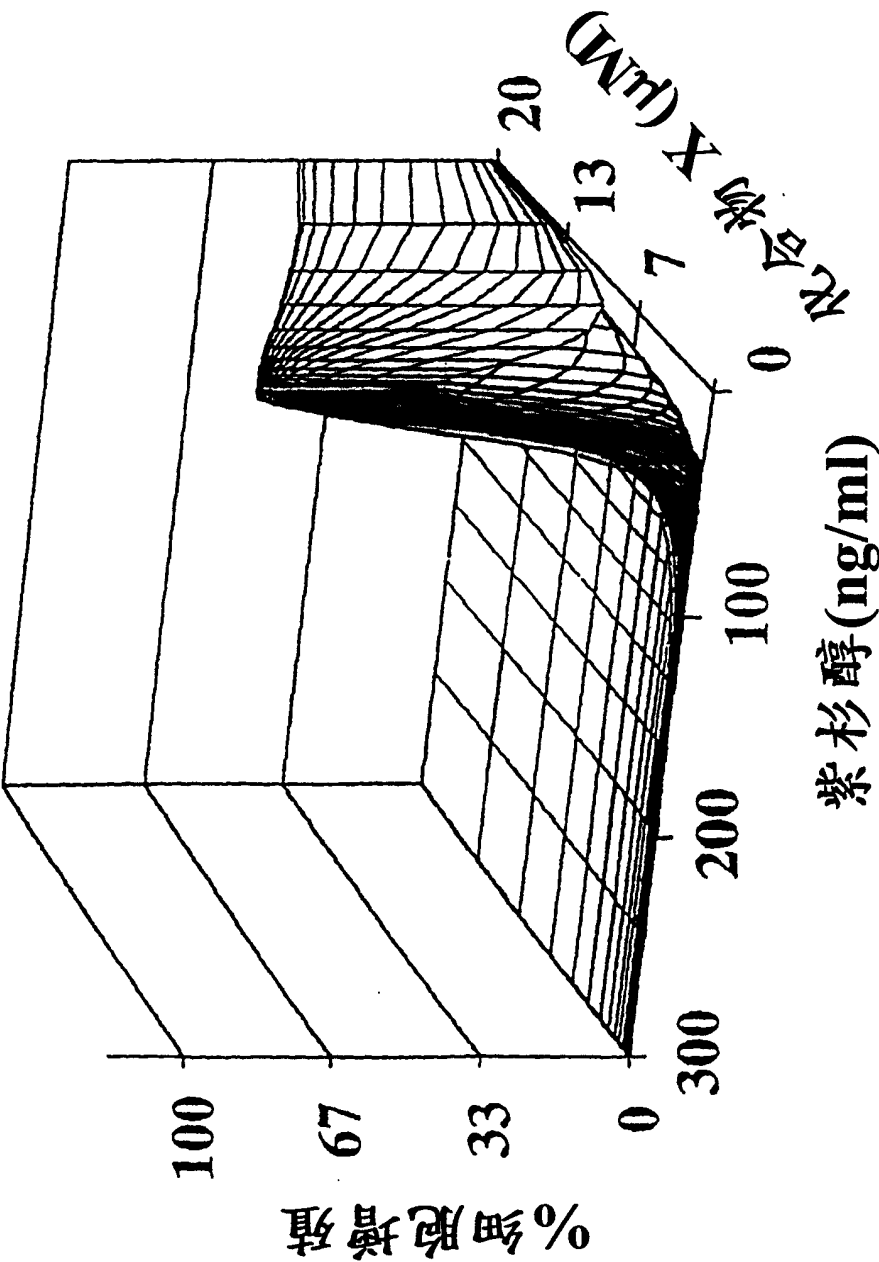
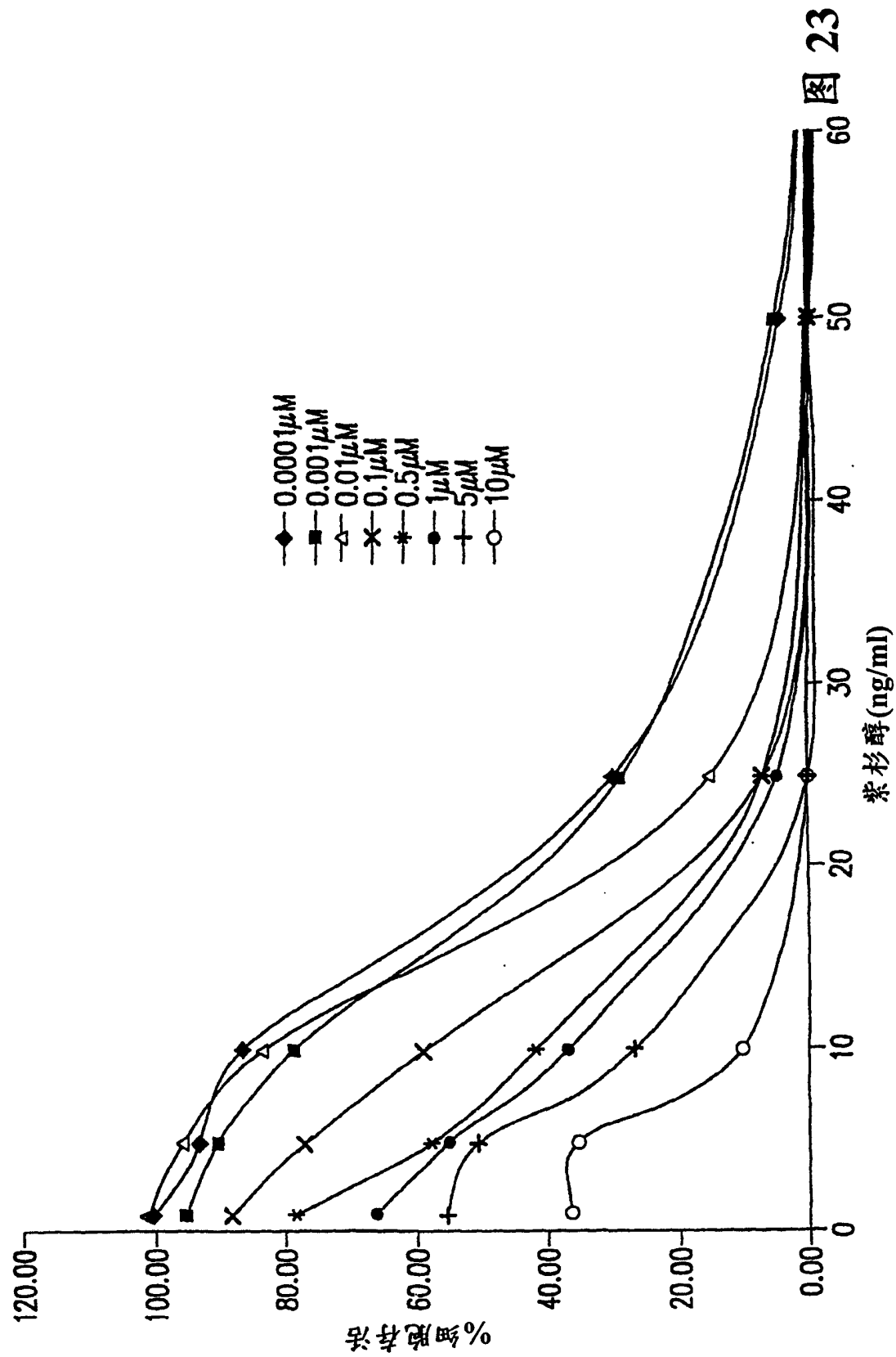


图 20





紫杉醇(ng/ml)
图 22



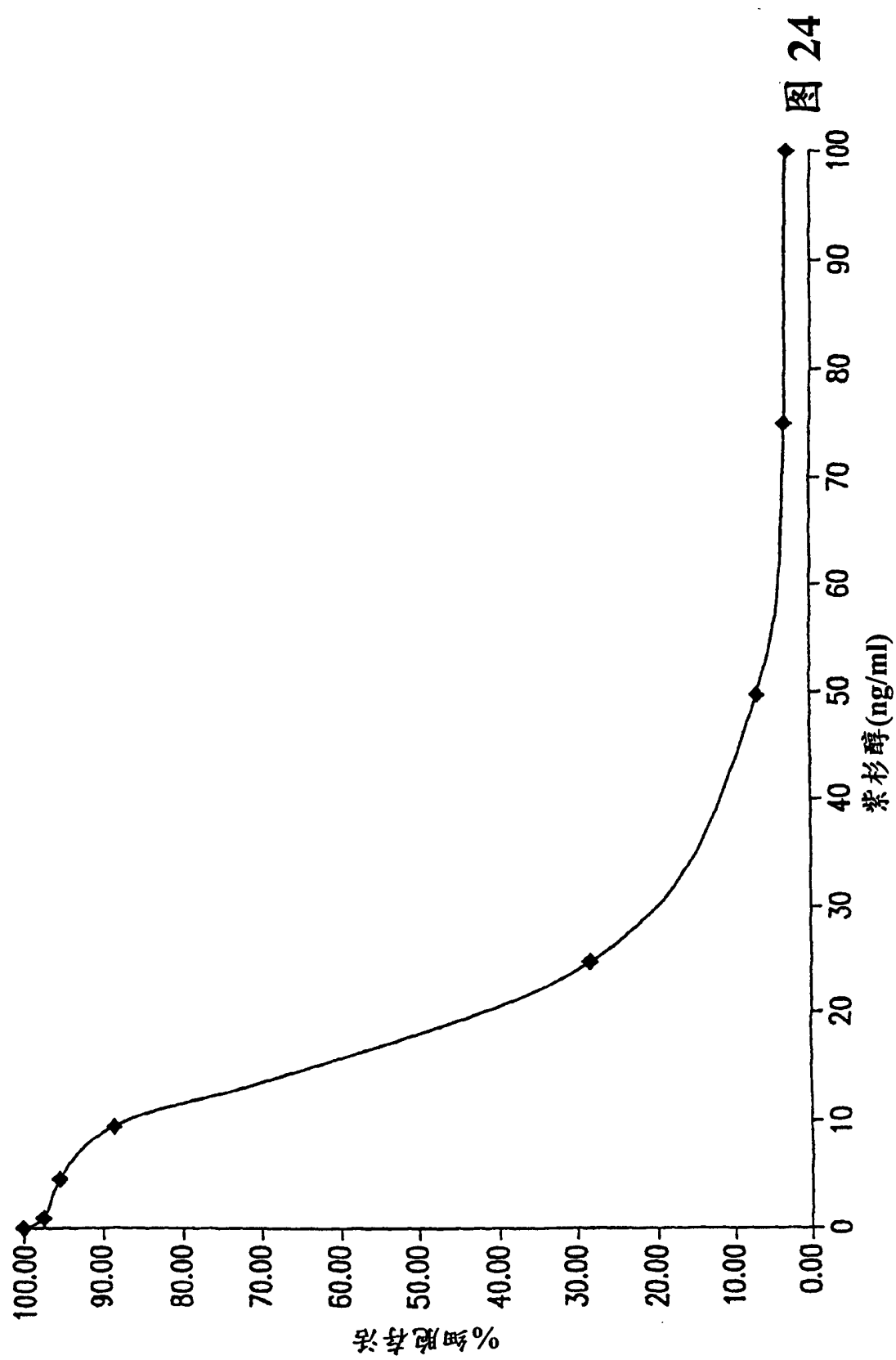


图 24

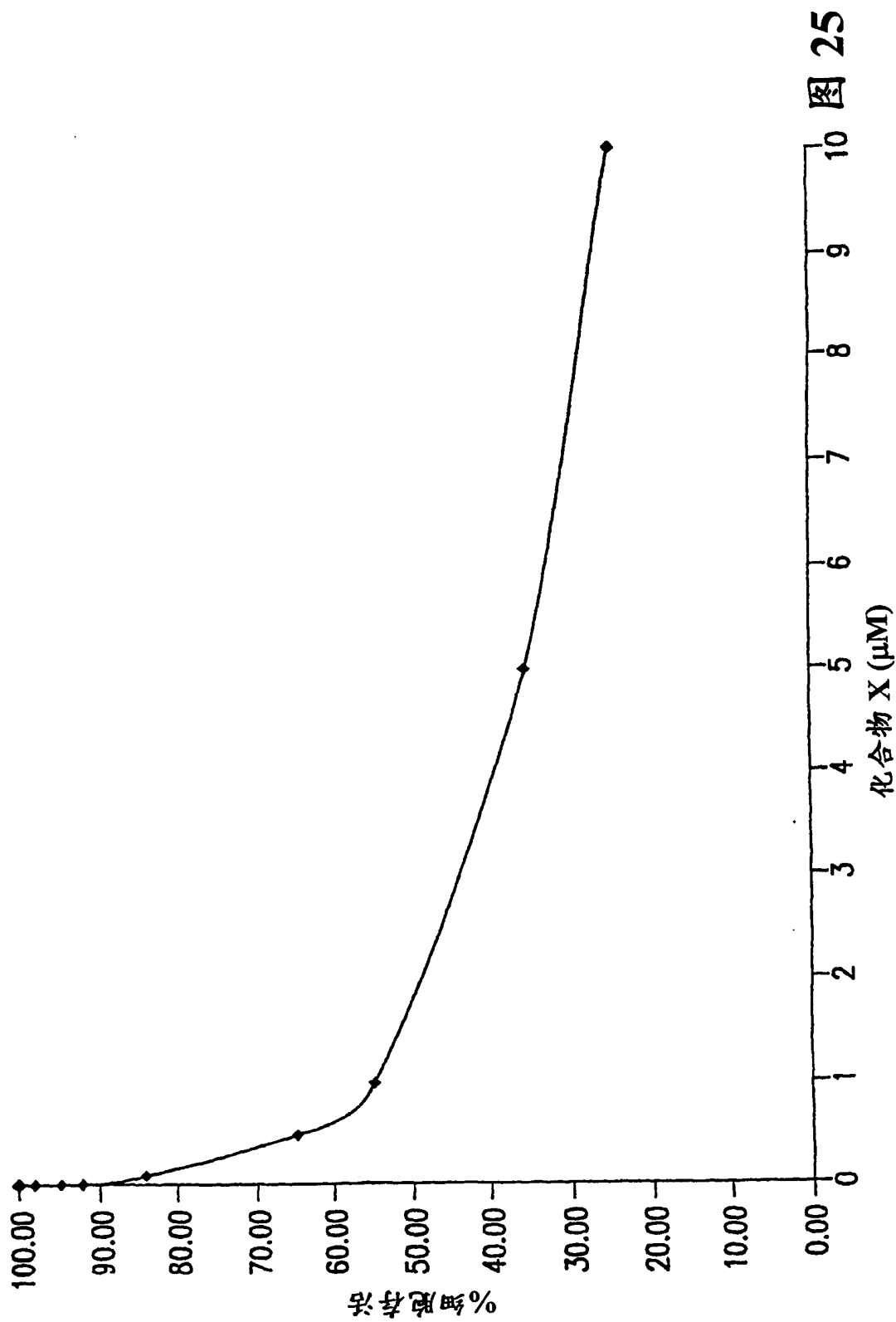


图 25

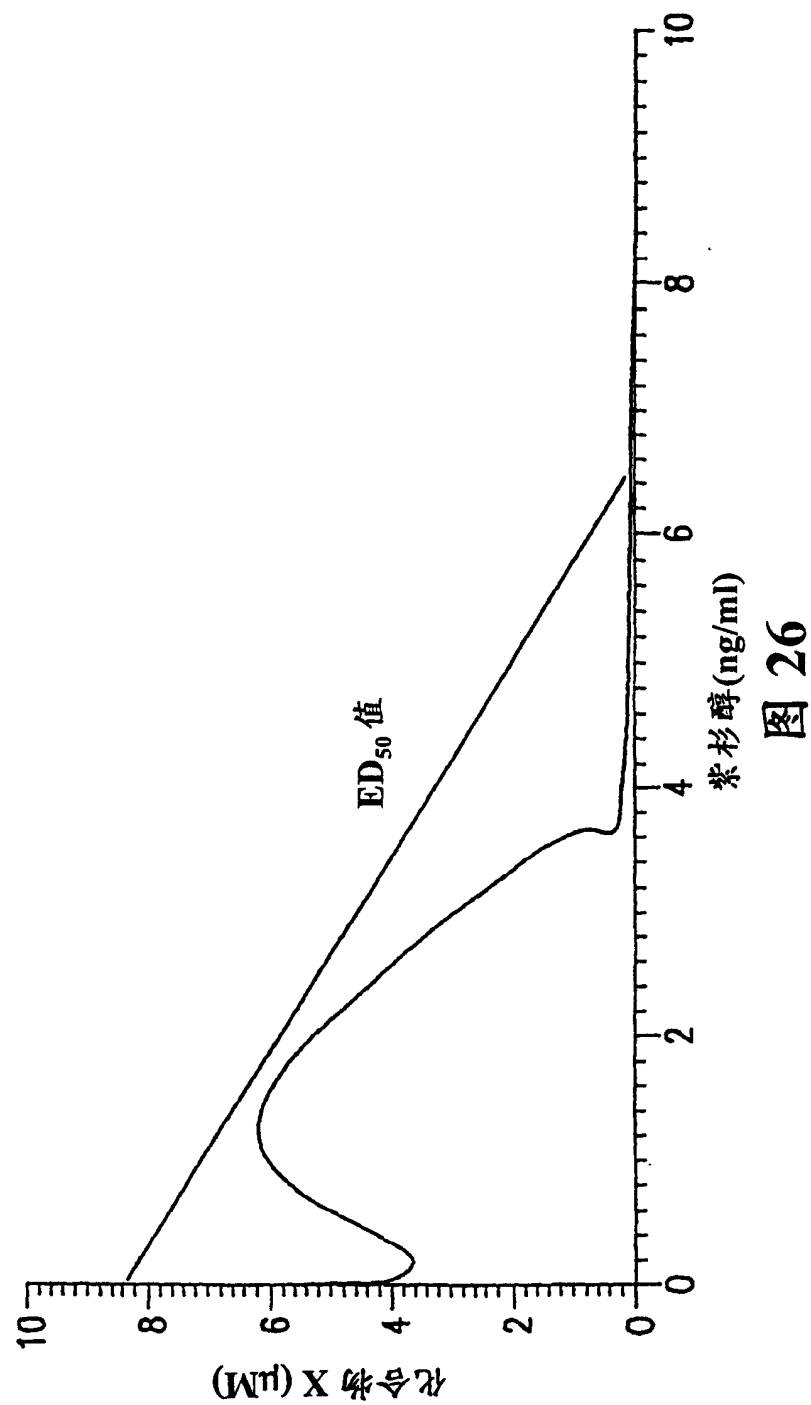
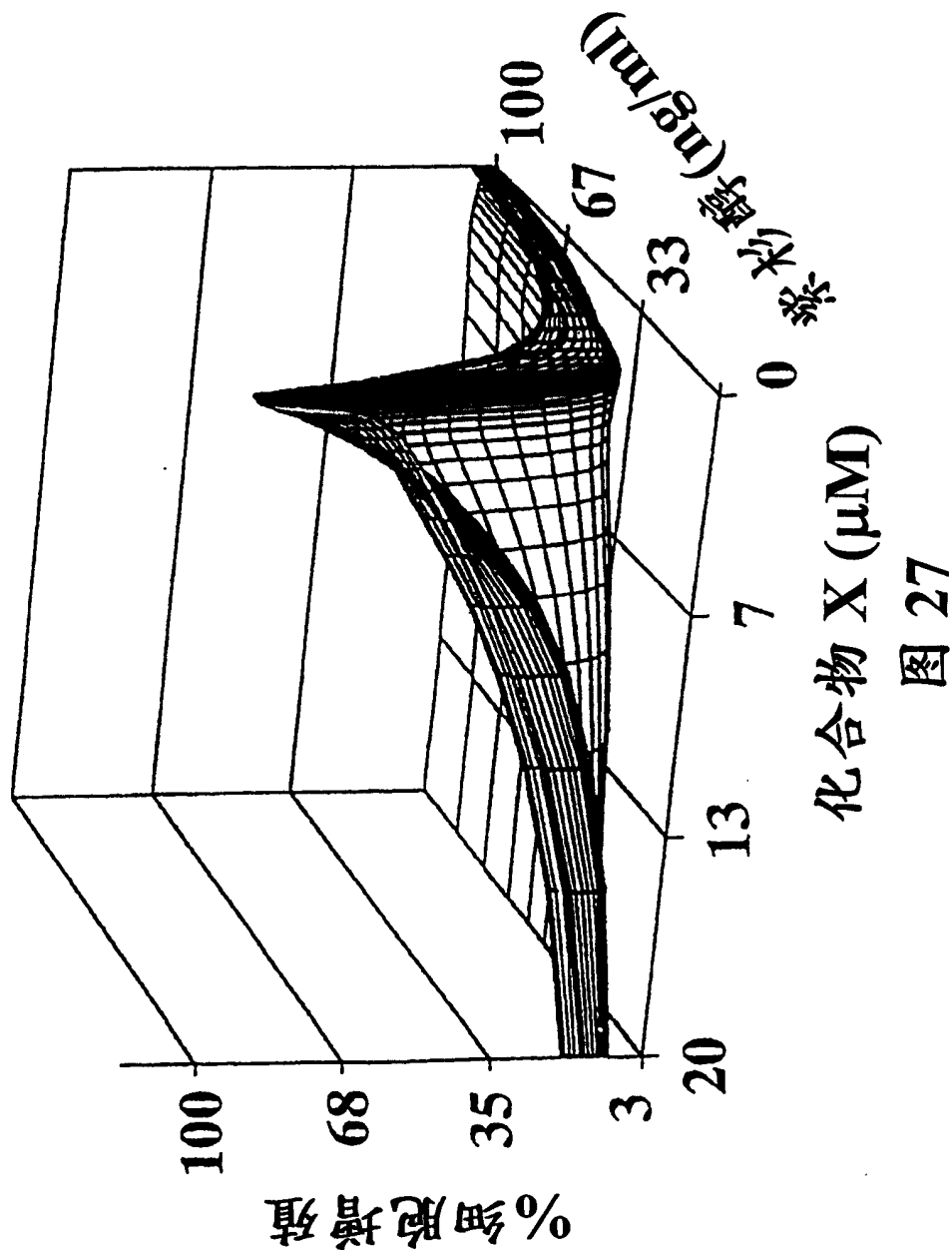
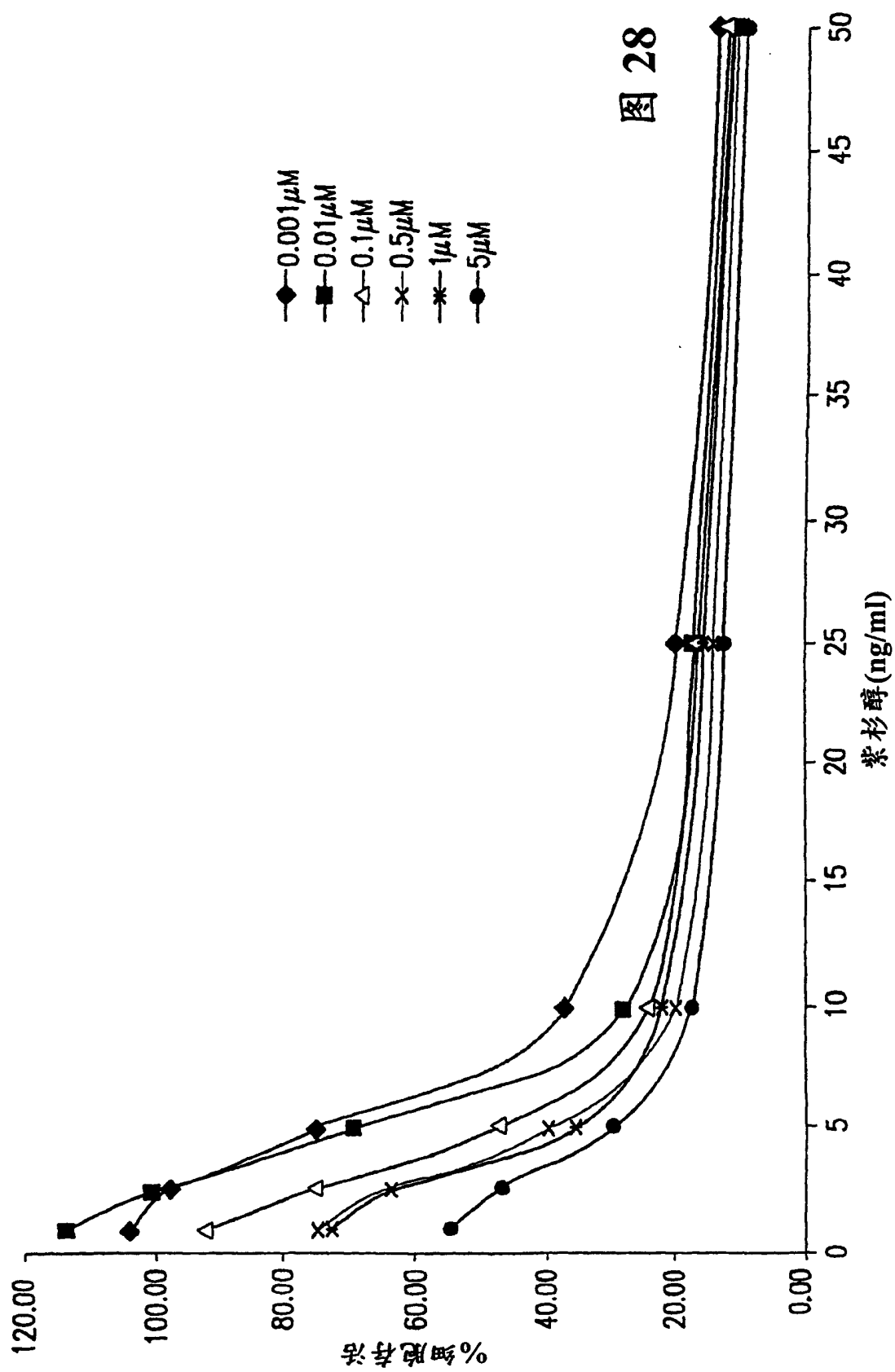
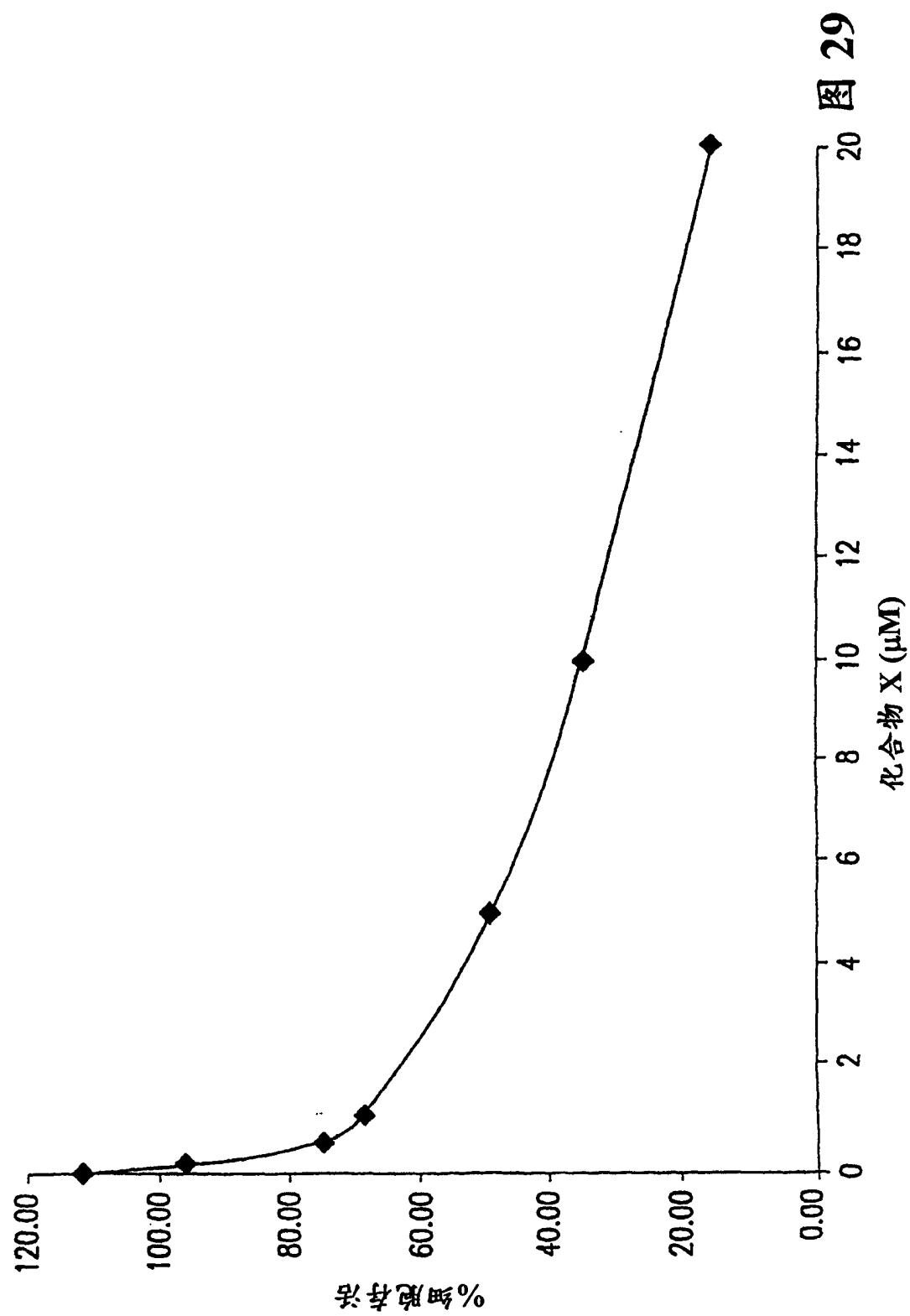


图 26







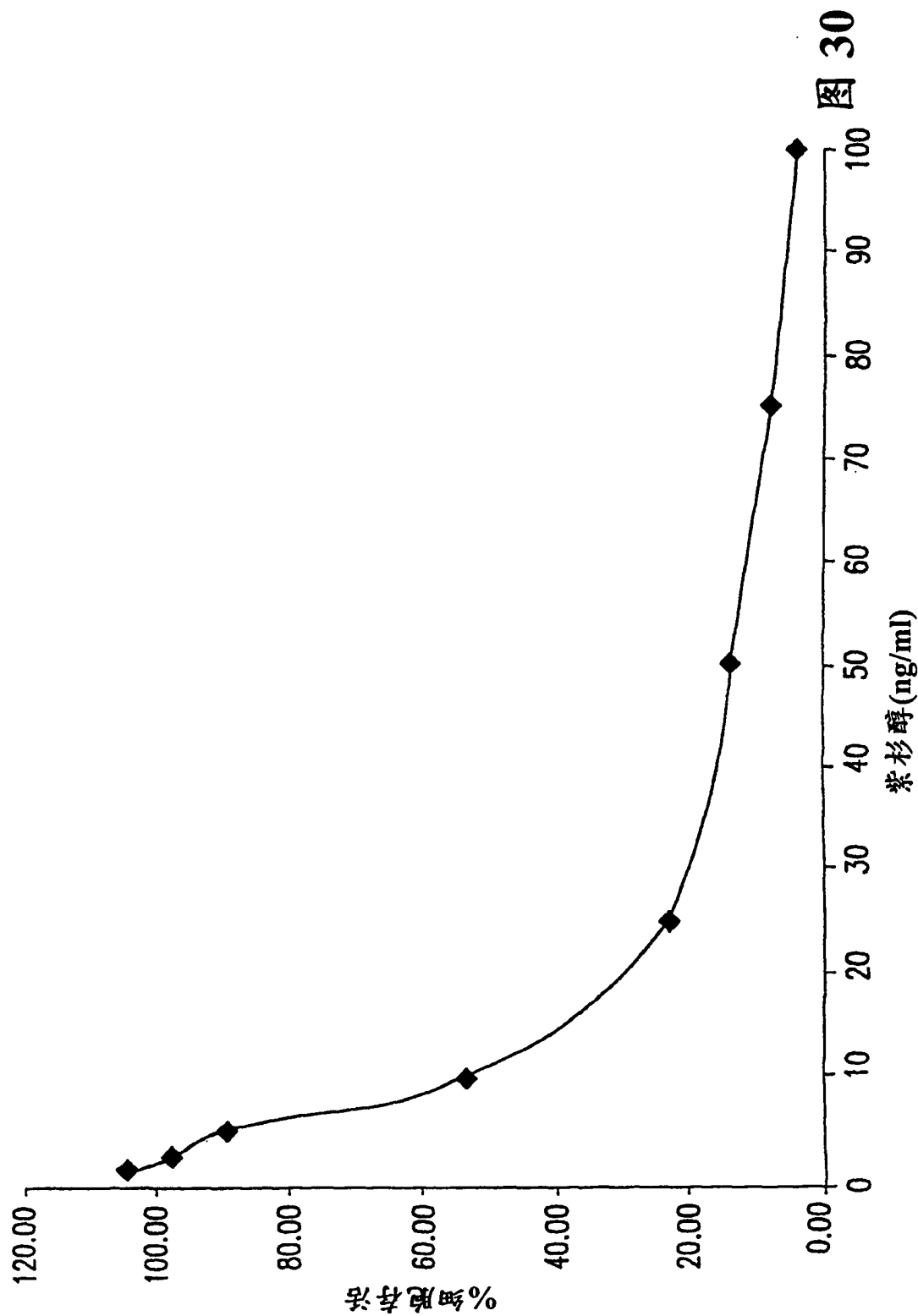


图 30

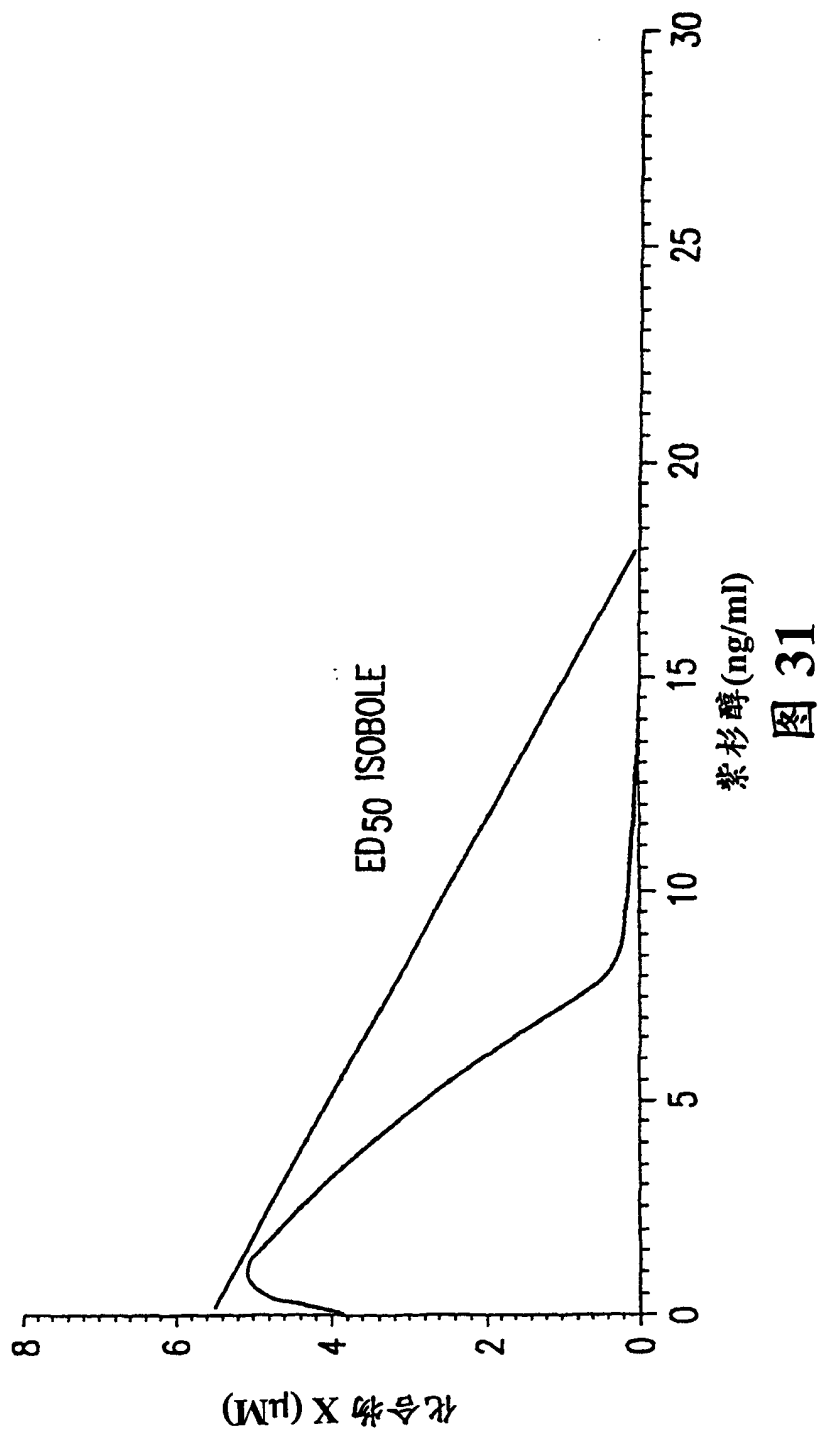
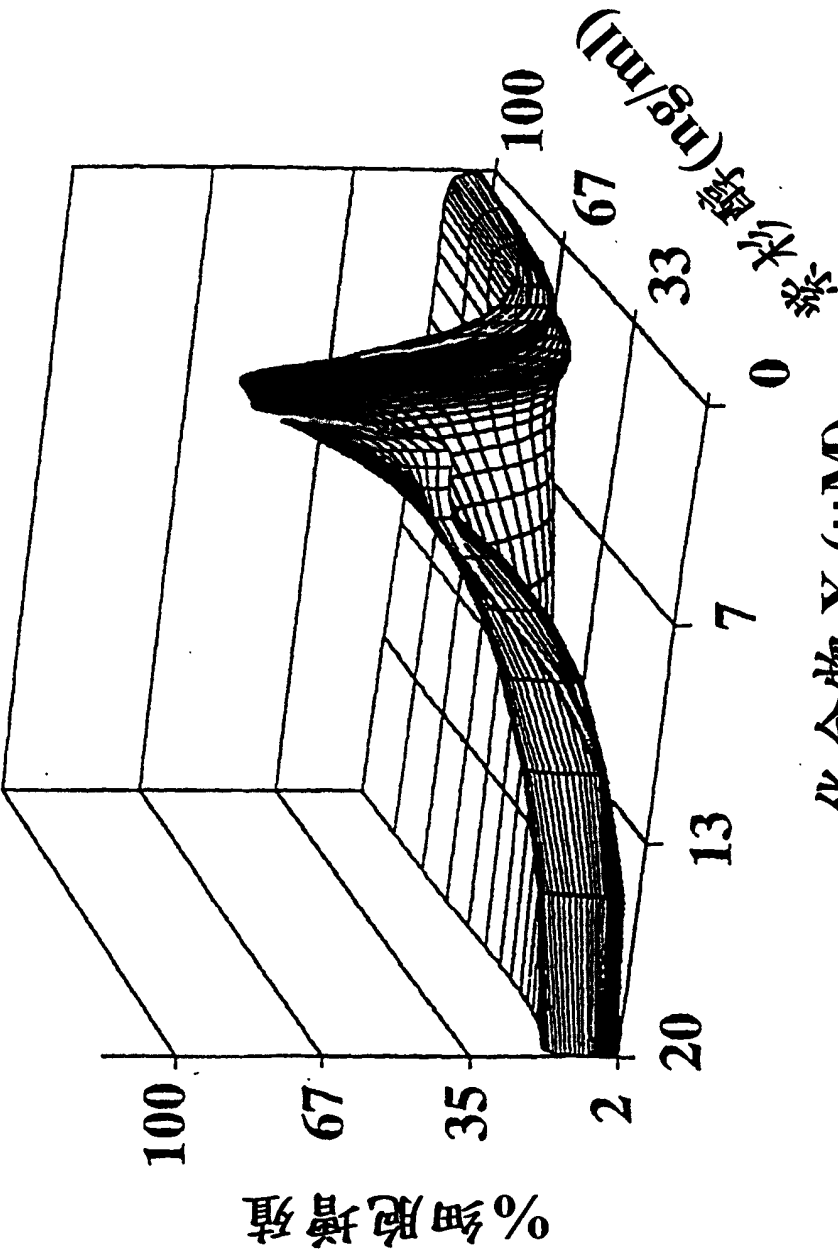


图 31



化合物 X (μM)

图 32

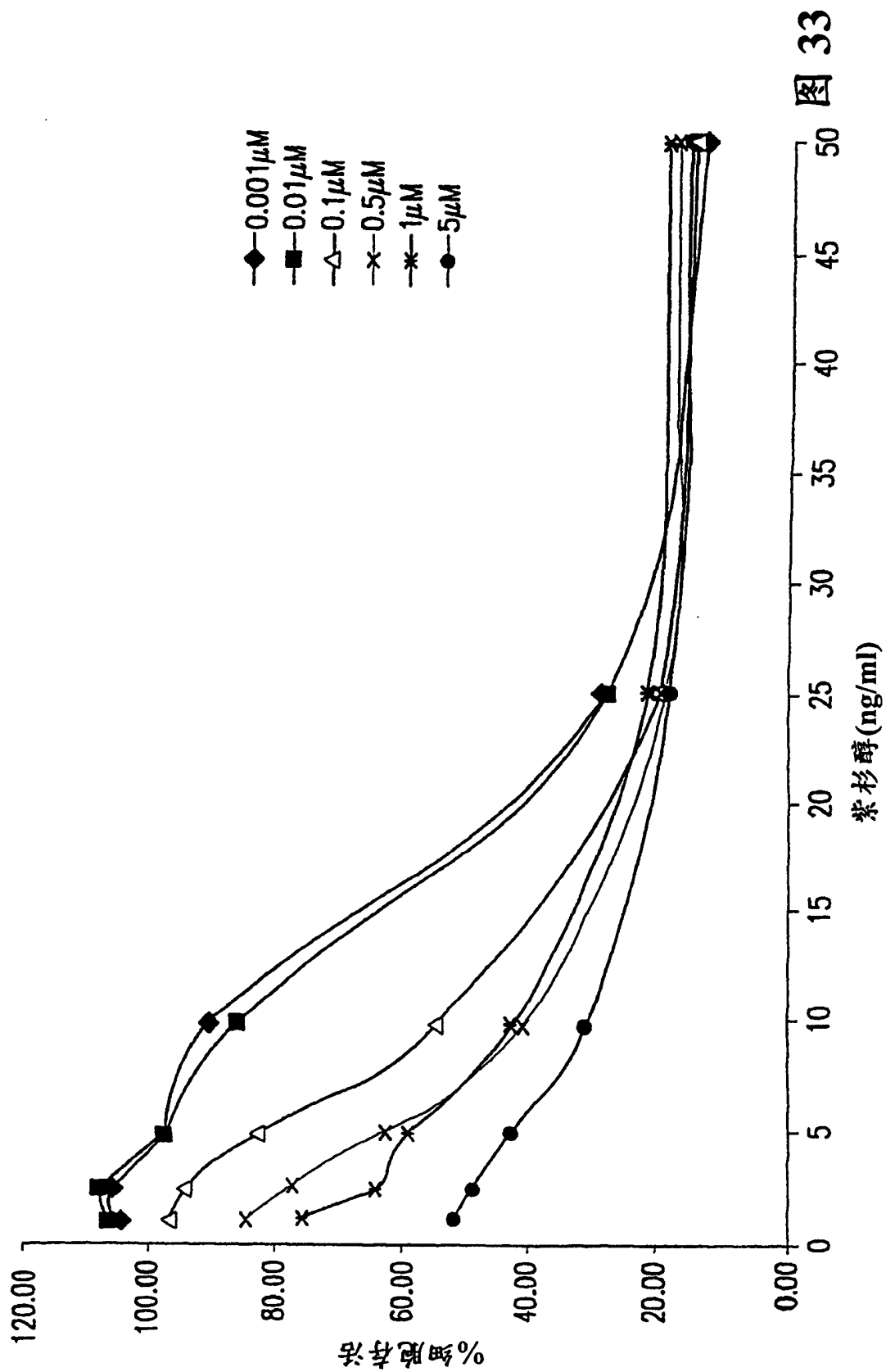
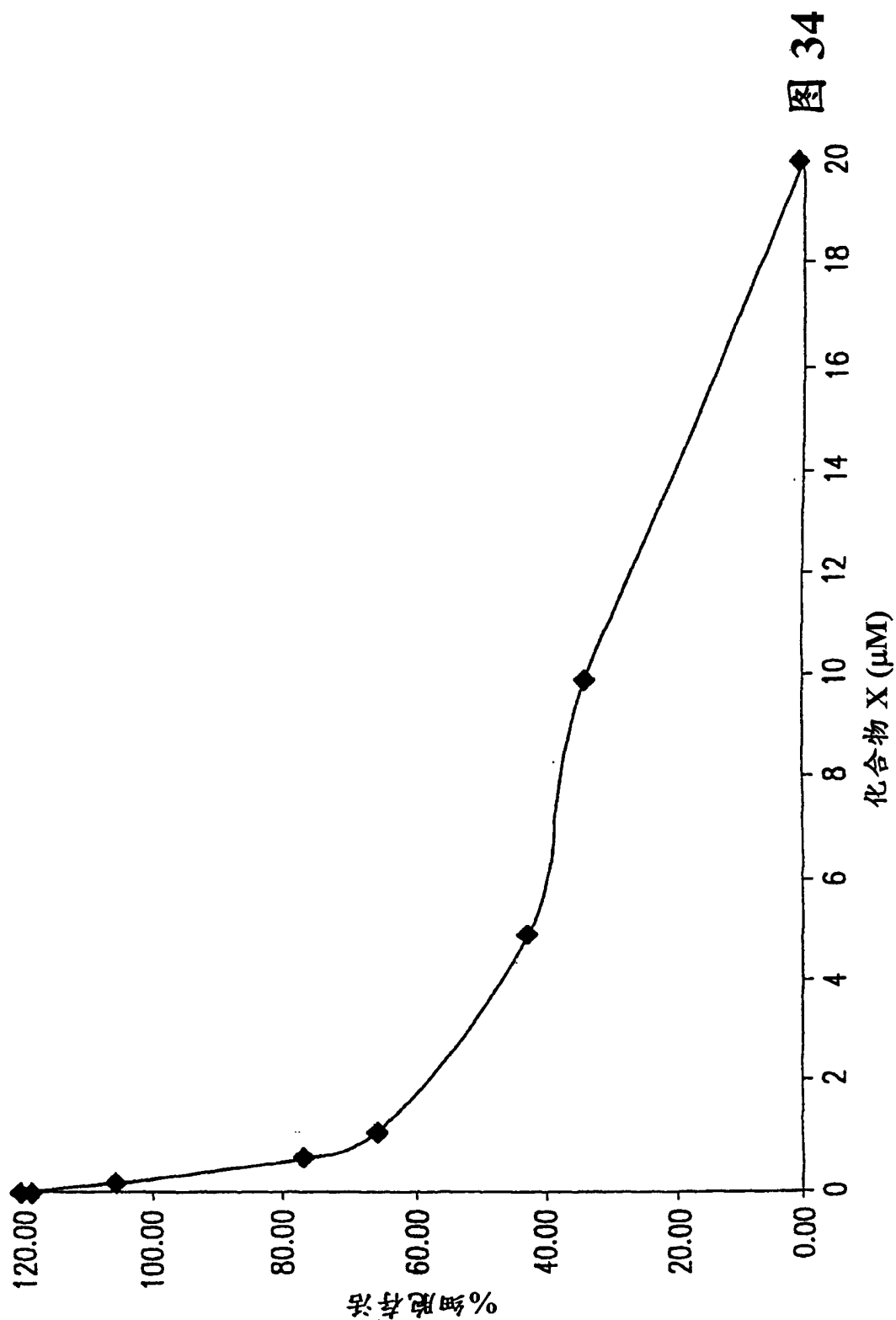


图 33



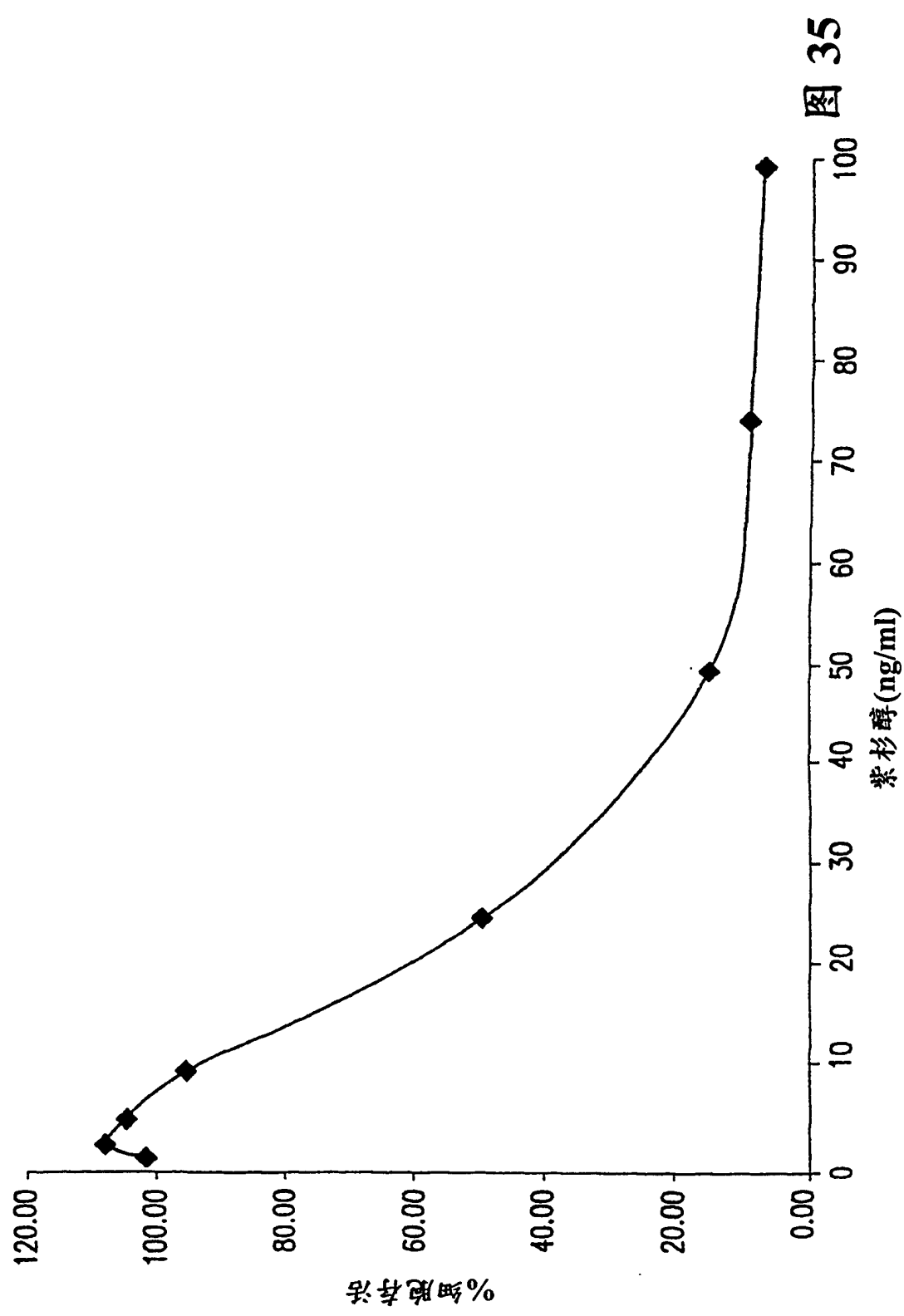


图 35

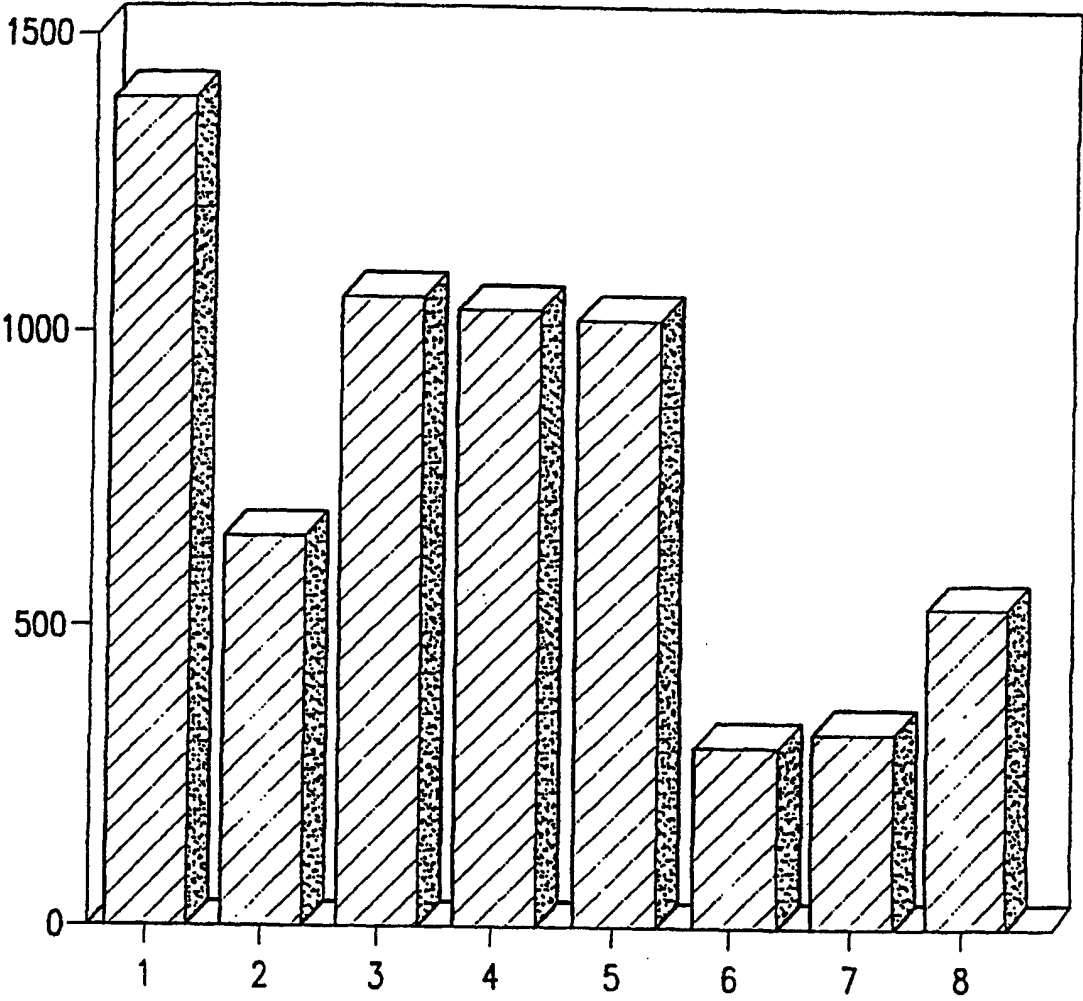


图 36

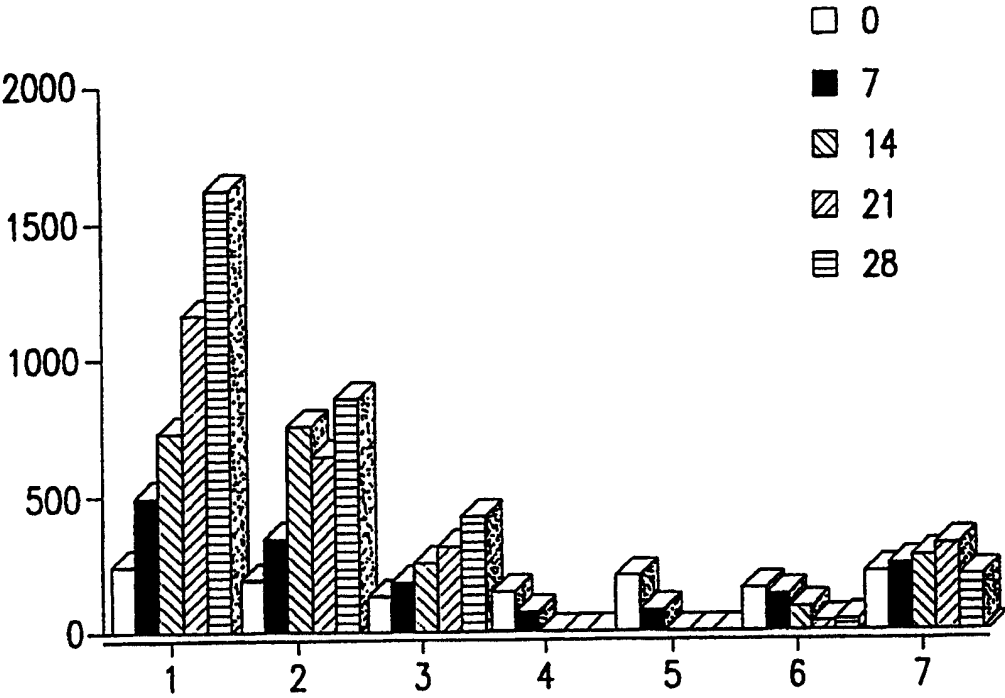


图 37

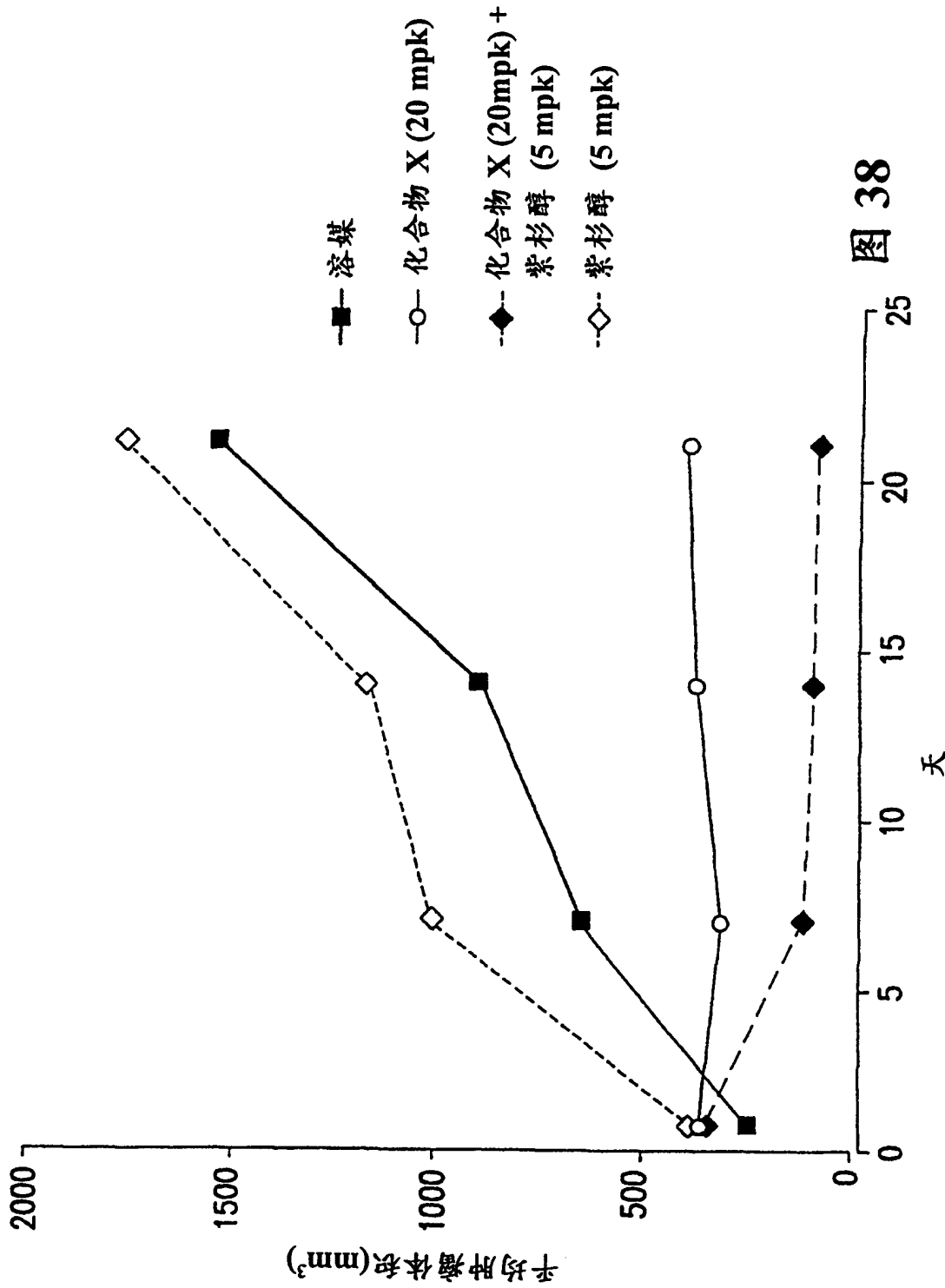


图 38