



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1832939 B

(45) 授权公告日 2010.04.28

(21) 申请号 200480022292.3

(22) 申请日 2004.05.28

(30) 优先权数据

60/474,741 2003.05.30 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2006.02.05

(86) PCT申请的申请数据

PCT/CA2004/000793 2004.05.28

(87) PCT申请的公布数据

W02004/106328 EN 2004.12.09

(73) 专利权人 杰明 X 医药品加拿大公司

地址 加拿大魁北克

(72) 发明人 乔治·阿塔尔多 肯扎·达伊里

吉恩-弗朗索瓦·拉瓦莱

埃利斯·里乌 萨斯米塔·特里帕蒂

泽维尔·比约 特伦斯·W·多伊尔

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限

责任公司 11219

代理人 刘慧 杨青

(51) Int. Cl.

C07D 403/14 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 491/04 (2006.01)

C07F 9/09 (2006.01)

C07F 9/12 (2006.01)

(56) 对比文件

W0 03008410 A, 2003.01.30, 全文, 特别是式 III 化合物, 权利要求 7、47 和 127.

CN 1222911 A, 1999.07.14, 全文, 特别是权利要求, 说明书化合物 1 以及说明书第 18 页.

W0 9840380 A, 1998.09.17, 全文.

审查员 何湘琼

权利要求书 7 页 说明书 84 页 附图 3 页

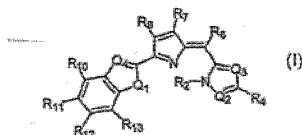
(54) 发明名称

用于治疗癌症或病毒病的三杂环化合物、组合物和方法

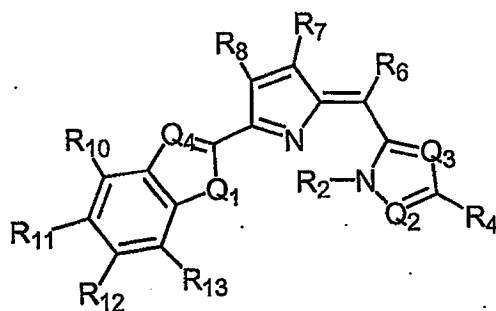
(57) 摘要

本发明涉及式 (I) 的新型三杂环化合物及其可药用盐, 其中 Q_1 为 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-N(R_1)-$, Q_2 为 $-C(R_3)-$ 或 $-N-$, Q_3 为 $-C(R_5)-$ 或 $-N-$, Q_4 为 $-C(R_9)-$ 或 $-N-$; 包括三杂环化合物的组合物, 和包括给用三杂环化合物用于治疗或预防癌症或肿瘤疾病症的方法。本发明的化合物、组合物和方法还可用于抑制癌细胞或增生性细胞的生长, 治疗或预防病毒感染, 或抑制病毒的复制和 / 或传

染性。



1. 下式 (Ia) 所示的化合物,



(Ia)

或其可药用盐

其中:

Q_1 为 $-N(R_1)-$;

Q_2 为 $-C(R_3)-$;

Q_3 为 $-C(R_5)-$;

Q_4 为 $-C(R_9)-$;

R_1 为 $-Y_m(R_a)$, 其中 $-R_a$ 为 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基、 $-C_2-C_8$ 炔基、 $-C_3-C_{12}$ 环烷基、 $-$ 苯基、 $-$ 萘基、 $-3-$ 到 $9-$ 元杂环、 $-OR_{14}$ 、 $-O(CH_2)_nOR_{14}$ 、 $-C(O)R_{14}$ 、 $-O-C(O)R_{14}$ 、 $-C(O)(CH_2)_n-R_{14}$ 、 $-O-C(O)OR_{14}$ 、 $-O-C(O)NHR_{14}$ 、 $-O-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)OR_{14}$ 、 $-C(O)NHR_{14}$ 、 $-S-R_{14}$ 、 $-SOR_{14}$ 、 $-S(O)_2R_{14}$ 、 $-NHC(O)R_{14}$ 、 $-NHSR_{14}$ 、 $-NHSOR_{14}$ 、 $-NHS(O)_2R_{14}$ 、 $-OS(O)_2O-$ 、 $O-C(S)R_{14}$ 、 $O-C(S)OR_{14}$ 、 $O-C(S)NHR_{14}$ 、 $O-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-C(S)OR_{14}$ 、 $-C(S)NHR_{14}$ 、 $-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NHC(S)R_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)R_{14}$ 、 $-NHC(S)NHR_{14}$ 、 $-NHC(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NR_{14}C(S)NHR_{14}$ 、或 $-NR_{14}C(S)N(R_{14})_2$;

R_2 为 $-H$ 、 $-C_1-C_8$ 烷基或 $-OH$;

R_3 、 R_4 和 R_5 独立地为 $-Y_m(R_b)$, 其中 R_b 为 $-H$ 、卤素、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-N_3$ 、 $-C_1-C_8$ 烷基、 $-O-(C_1-C_8$ 烷基)、 $-C_2-C_8$ 烯基、 $-C_2-C_8$ 炔基、 $-C_3-C_{12}$ 环烷基、 $-$ 苯基、 $-$ 萘基、 $-3-$ 到 $9-$ 元杂环、 $-OR_{14}$ 、 $-O(CH_2)_nOR_{14}$ 、 $-C(O)R_{14}$ 、 $-O-C(O)R_{14}$ 、 $-C(O)(CH_2)_n-R_{14}$ 、 $-O-C(O)OR_{14}$ 、 $-O-C(O)NHR_{14}$ 、 $-O-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)OR_{14}$ 、 $-C(O)NHR_{14}$ 、 $-S-R_{14}$ 、 $-SOR_{14}$ 、 $-S(O)_2R_{14}$ 、 $-NHC(O)R_{14}$ 、 $-NHSR_{14}$ 、 $-NHSOR_{14}$ 、 $-NHS(O)_2R_{14}$ 、 $O-C(S)R_{14}$ 、 $O-C(S)OR_{14}$ 、 $O-C(S)NHR_{14}$ 、 $O-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-C(S)OR_{14}$ 、 $-C(S)NHR_{14}$ 、 $-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NHC(S)R_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)R_{14}$ 、 $-NHC(S)NHR_{14}$ 、 $-NHC(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NR_{14}C(S)NHR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)N(R_{14})_2$, 条件是如果 $-Y_m(R_b)$ 中的 m 为 0 , 则 R_5 不为 H ;

R_6 为 $-H$;

R_7 为 $-Y_m(R_c)$, 其中 $-R_c$ 为 $-C_1-C_8$ 烷基、 $-O-(C_1-C_8$ 烷基)、 $-O-$ 苄基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_5$ 烷基)、 $-N(C_1-C_5$ 烷基) $_2$ 、 $-NH($ 苯基)、 $-N($ 苯基) $_2$ 、 $-NH($ 萘基)、 $-N($ 萘基) $_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-C_2-C_8$ 炔基、 $-OR_{14}$ 、 $-O(CH_2)_nOR_{14}$ 、 $-C(O)R_{14}$ 、 $-O-C(O)R_{14}$ 、 $-C(O)(CH_2)_n-R_{14}$ 、 $-O-C(O)OR_{14}$ 、 $-O-C(O)NHR_{14}$ 、 $-O-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)OR_{14}$ 、 $-C(O)NHR_{14}$ 、 $-S-R_{14}$ 、 $-SOR_{14}$ 、 $-S(O)_2R_{14}$ 、 $-NHC(O)R_{14}$ 、 $-NHSR_{14}$ 、 $-NHSOR_{14}$ 、 $-NHS(O)_2R_{14}$ 、 $-O(CH_2)_nO(CH_2)_nCH_3$ 、 $O-C(S)R_{14}$ 、 $O-C(S)OR_{14}$ 、 $O-C(S)NHR_{14}$ 、 $O-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-C(S)OR_{14}$ 、 $-C(S)NHR_{14}$ 、 $-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NHC(S)R_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)R_{14}$ 、 $-NHC(S)NHR_{14}$ 、 $-NHC(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NR_{14}C(S)NHR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)$

$N(R_{14})_2$;

R_8 为 $-Y_m(R_d)$, 其中 $-R_d$ 为 $-H$ 、 $-OH$ 、卤素、氨基、 $-NH(C_1-C_5 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_5 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH(\text{ 苯基})$ 、 $-N(\text{ 苯基})_2$ 、 $-NH(\text{ 萘基})$ 、 $-N(\text{ 萘基})_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-C_1-C_8 \text{ 烷基}$ 、 $-(C_1-C_8 \text{ 烷基})-OH$ 、 $-O-(C_1-C_8 \text{ 烷基})$ 、 $-C_2-C_8 \text{ 烯基}$ 、 $-C_2-C_8 \text{ 炔基}$ 、 $-C_3-C_{12} \text{ 环烷基}$ 、 $-\text{ 苯基}$ 、 $-\text{ 萘基}$ 、 $-3\text{- 到 }9\text{- 元杂环}$ 、 $-OR_{14}$ 、 $-O(CH_2)_nOR_{14}$ 、 $-C(O)R_{14}$ 、 $-O-C(O)R_{14}$ 、 $-C(O)(CH_2)_n-R_{14}$ 、 $-O-C(O)OR_{14}$ 、 $-O-C(O)NHR_{14}$ 、 $-O-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)OR_{14}$ 、 $-C(O)NHR_{14}$ 、 $-S-R_{14}$ 、 $-SOR_{14}$ 、 $-S(O)_2R_{14}$ 、 $-NHC(O)R_{14}$ 、 $-NHSR_{14}$ 、 $-NHSOR_{14}$ 、 $-NHS(O)_2R_{14}$ 、 $O-C(S)R_{14}$ 、 $O-C(S)OR_{14}$ 、 $O-C(S)NHR_{14}$ 、 $O-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-C(S)OR_{14}$ 、 $-C(S)NHR_{14}$ 、 $-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NHC(S)R_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)R_{14}$ 、 $-NHC(S)NHR_{14}$ 、 $-NHC(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NR_{14}C(S)NHR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)N(R_{14})_2$;

R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 独立地为 $-Y_m(R_e)$, 其中 $-R_e$ 为 $-H$ 、卤素、 $-NH_2$ 、 $C_1-C_8 \text{ 烷基}$ 、 $-NH(C_1-C_5 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_5 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH(\text{ 苯基})$ 、 $-N(\text{ 苯基})_2$ 、 $-NH(\text{ 萘基})$ 、 $-N(\text{ 萘基})_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_5 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_5 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_5 \text{ 烷基})$ 、 $-NHC(=NH_2^+)NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 N_3 、 $-3\text{- 到 }9\text{- 元杂环}$ 、 $-OR_{14}$ 、 $-O(CH_2)_nOR_{14}$ 、 $-C(O)R_{14}$ 、 $-O-C(O)R_{14}$ 、 $-C(O)(CH_2)_n-R_{14}$ 、 $-O-C(O)OR_{14}$ 、 $-O-C(O)NHR_{14}$ 、 $-O-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)OR_{14}$ 、 $-C(O)NHR_{14}$ 、 $-S-R_{14}$ 、 $-SOR_{14}$ 、 $-S(O)_2R_{14}$ 、 $-NHC(O)R_{14}$ 、 $-NHSR_{14}$ 、 $-NHSOR_{14}$ 、 $-NHS(O)_2R_{14}$ 、 $O-C(S)R_{14}$ 、 $O-C(S)OR_{14}$ 、 $O-C(S)NHR_{14}$ 、 $O-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-C(S)OR_{14}$ 、 $-C(S)NHR_{14}$ 、 $-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NHC(S)R_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)R_{14}$ 、 $-NHC(S)NHR_{14}$ 、 $-NHC(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NR_{14}C(S)NHR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)N(R_{14})_2$, 或 R_{11} 和 R_{12} 与它们连接的碳原子一起形成 $5\text{- 到 }9\text{- 元杂环}$;

每个 R_{14} 独立地为 $-H$ 、 $-C_1-C_8 \text{ 烷基}$ 、 $-C_3-C_{12} \text{ 环烷基}$ 、 $-\text{ 苯基}$ 、 $-\text{ 萘基}$ 、 $-3\text{- 到 }9\text{- 元杂环}$ 、 $-C_2-C_8 \text{ 烯基}$ 、或 $-C_2-C_8 \text{ 炔基}$;

每个 Y 独立地为 $-C_1-C_8 \text{ 亚烷基}-$ 、 $-C_2-C_8 \text{ 亚烯基}-$ 或 $-C_2-C_8 \text{ 亚炔基}-$;

每个 m 独立地为 0 或 1 ; 和

每个 n 独立地为 0 到 6 的整数。

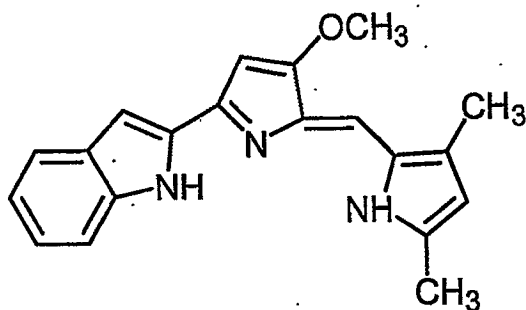
2. 权利要求 1 的化合物, 其中 Q_1 为 $-NH-$, Q_2 为 $-C(R_3)-$, Q_3 为 $-C(R_5)-$, 并且 Q_4 为 $-C(R_9)-$ 。

3. 权利要求 2 的化合物, 其中 Q_1 为 $-NH-$, Q_4 为 $-CH-$, 并且 R_2 和 R_6 为 $-H$ 。

4. 权利要求 3 的化合物, 其中 R_4 、 R_8 和 $R_{10}-R_{13}$ 为 $-H$ 。

5. 权利要求 4 的化合物, 其中 Q_2 为 $-C(C_1-C_8 \text{ 烷基})-$, Q_3 为 $-C(C_1-C_8 \text{ 烷基})-$, 并且 R_7 为 $-O-(C_1-C_8 \text{ 烷基})-$ 。

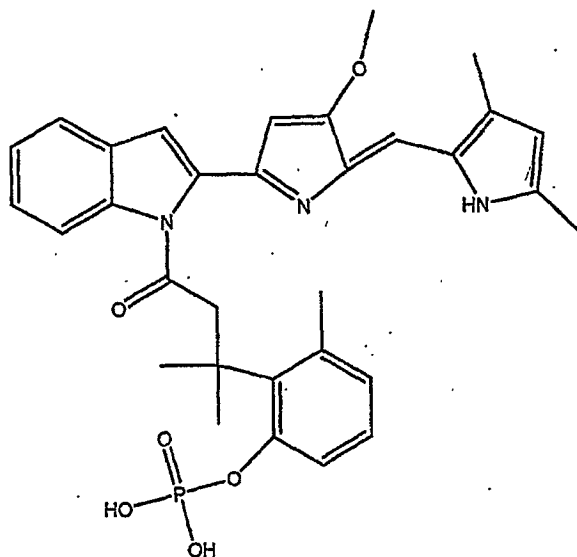
6. 下式所示的权利要求 1 的化合物,



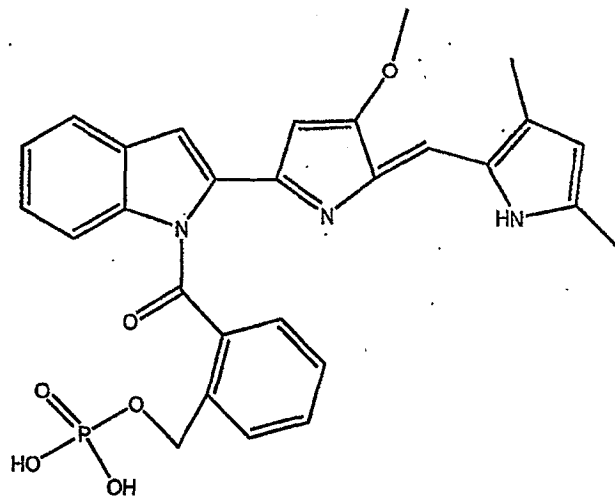
或其可药用盐。

7. 权利要求 6 的化合物, 其中可药用盐为酒石酸盐或甲磺酸盐。

8. 具有以下结构的化合物,



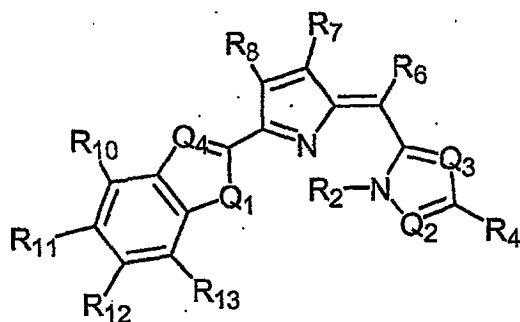
， 或



或其可药用盐。

9. 包括权利要求 1-8 中任一项的化合物和可药用载体或介质的药用组合物。

10. 包括下式 (Ib) 所示的化合物或其可药用盐和可药用载体或介质的药用组合物，



(Ib)

其中：

Q_1 为 $-N(R_1)-$ ；

Q_4 为 $-C(R_9)-$ ；

R_7 和 R_8 独立地为 $-Y_m(R_d)$ ，其中 R_d 为 $-H$ 、 $-OH$ 、卤素、氨基、 $-NH(C_1-C_5 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_5 \text{ 烷基})$

基)₂、-NH(苯基)、-N(苯基)₂、-NH(萘基)、-N(萘基)₂、-CN、-NO₂、-N₃、-C₁-C₈烷基、-O-(C₁-C₈烷基)、-(C₁-C₈烷基)-OH、-O-苄基、-C₂-C₈烯基、-C₂-C₈炔基、-C₃-C₁₂环烷基、-苯基、-萘基、-3-到9-元杂环、-OR₁₄、-CH₂O(CH₂)_nOR₁₄、-O-C(O)R₁₄、-C(O)(CH₂)_n-R₁₄、-C(O)R₁₄、-O-C(O)OR₁₄、-O-C(O)NHR₁₄、-O-C(O)N(R₁₄)₂、-C(O)N(R₁₄)₂、-C(O)OR₁₄、-C(O)NHR₁₄、-S-R₁₄、-SOR₁₄、-S(O)₂R₁₄、-NHC(O)R₁₄、-NHSR₁₄、-NHSOR₁₄、-NHS(O)₂R₁₄、O-C(S)R₁₄、O-C(S)OR₁₄、O-C(S)NHR₁₄、O-C(S)N(R₁₄)₂、-C(S)OR₁₄、-C(S)NHR₁₄、-C(S)N(R₁₄)₂、-NHC(S)R₁₄、-NR₁₄C(S)R₁₄、-NHC(S)NHR₁₄、-NHC(S)N(R₁₄)₂、-NR₁₄C(S)NHR₁₄、-NR₁₄C(S)N(R₁₄)₂；

R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂和R₁₃独立地为-Y_m(R_e)，其中R_e为-H、卤素、-NH₂、C₁-C₈烷基、-NH(C₁-C₅烷基)、-N(C₁-C₅烷基)₂、-NH(苯基)、-N(苯基)₂、-NH(萘基)、-N(萘基)₂、-C(O)NH(C₁-C₅烷基)、-C(O)N(C₁-C₅烷基)₂、-NHC(O)(C₁-C₅烷基)、-NHC(=NH₂⁺)NH₂、-CN、-NO₂、-N₃、-3-到9-元杂环、-OR₁₄、-CH₂O(CH₂)_nOR₁₄、-O-C(O)R₁₄、-C(O)(CH₂)_n-R₁₄、-C(O)R₁₄、-O-C(O)OR₁₄、-O-C(O)NHR₁₄、-O-C(O)N(R₁₄)₂、-C(O)N(R₁₄)₂、-C(O)OR₁₄、-C(O)NHR₁₄、-S-R₁₄、-SOR₁₄、-S(O)₂R₁₄、-NHC(O)R₁₄、-NHSR₁₄、-NHSOR₁₄、-NHS(O)₂R₁₄、O-C(S)R₁₄、O-C(S)OR₁₄、O-C(S)NHR₁₄、O-C(S)N(R₁₄)₂、-C(S)OR₁₄、-C(S)NHR₁₄、-C(S)N(R₁₄)₂、-NHC(S)R₁₄、-NR₁₄C(S)R₁₄、-NHC(S)NHR₁₄、-NHC(S)N(R₁₄)₂、-NR₁₄C(S)NHR₁₄、-NR₁₄C(S)N(R₁₄)₂，或R₁₁和R₁₂与它们连接的碳原子一起形成5-到9-元杂环；和

Q₂、Q₃、R₂、R₄、R₆、R₁₄和每个Y、m和n具有权利要求1中给出的定义。

11. 权利要求10的药用组合物，其中Q₁到Q₄具有权利要求2中给出的定义。

12. 权利要求11的药用组合物，其中Q₁为-NH-，Q₄为-CH-，并且R₂和R₆为-H。

13. 权利要求12的药用组合物，其中R₄、R₈和R₁₀-R₁₃为-H。

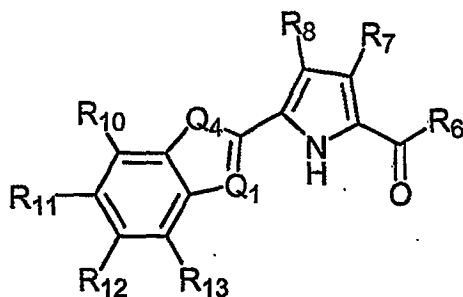
14. 权利要求13的药用组合物，其中Q₂为-C(C₁-C₈烷基)-，Q₃为-C(C₁-C₈烷基)-，并且R₇为-O-(C₁-C₈烷基)-。

15. 权利要求1-8中任一项的化合物或权利要求10-14中任一项的式(Ib)所示的化合物或其可药用盐在制备用于治疗癌症的药物中的应用。

16. 权利要求1-8中任一项的化合物或权利要求10-14中任一项的式(Ib)所示的化合物或其可药用盐在制备用于治疗病毒或病毒感染的药物中的应用。

17. 制备式(Ia)所示化合物或其可药用盐的方法，

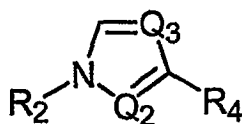
包括使式II的化合物



(II)

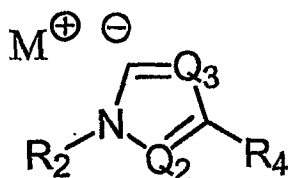
其中Q₁、Q₄、R₆到R₈和R₁₀到R₁₃具有权利要求1中给出的定义；

a) 在有机溶剂和质子酸的存在下与式(iv)的化合物



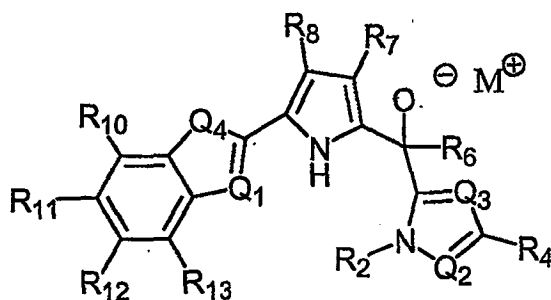
(iv)

其中 Q_2 、 Q_3 、 R_2 到 R_4 具有权利要求 1 中给出的定义，
在足够产生式 (Ia) 化合物的温度下接触足够产生式 (Ia) 化合物的时间；或者
b) i) 在基本上无水的、非质子有机溶剂的存在下与式 (v) 的化合物



(v)

其中 M 为 Li、Na、K、Rb 或 Cs， Q_2 、 Q_3 、 R_2 到 R_4 具有权利要求 1 中给出的定义，
在足够产生式 (vi) 化合物的温度下接触足够产生式 (vi) 化合物的时间，



(vi)

其中 M^+ Q_1 到 Q_4 、 R_2 、 R_4 、 R_6 到 R_8 和 R_{10} 到 R_{13} 具有权利要求 1 中给出的定义，和

ii) 在足够产生式 (Ia) 化合物的温度下用 H^+ 供体对式 (vi) 化合物质子化足够产生式 (Ia) 化合物的时间。

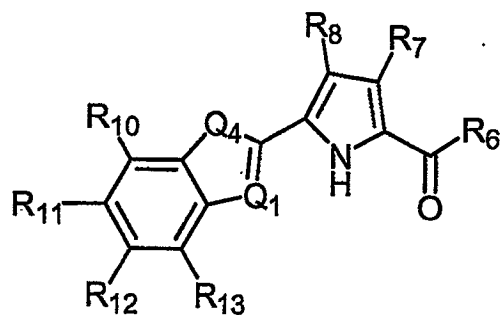
18. 权利要求 17 的方法，其中在步骤 a) 中的有机溶剂为醇。

19. 权利要求 18 的方法，其中醇为甲醇或乙醇。

20. 权利要求 17-19 中任一项的方法，其中在步骤 a) 中的酸为盐酸水溶液或氢溴酸水溶液。

21. 权利要求 17 的方法，其中在步骤 b) 中的非质子溶剂为四氢呋喃或乙醚。

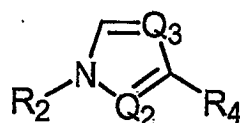
22. 制备权利要求 10 的式 (Ib) 所示的化合物或其可药用盐的方法，
包括使式 (II) 的化合物



(III)

其中 Q_1 到 Q_4 、 R_6 到 R_8 和 R_{10} 到 R_{13} 具有权利要求 10 中给出的定义，

a) 在有机溶剂和质子酸的存在下与式 (iv) 的化合物

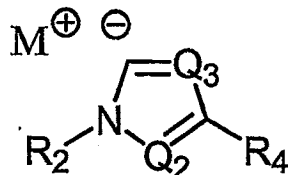


(iv)

其中 Q_2 、 Q_3 、 R_2 和 R_4 具有权利要求 10 中给出的定义，

在足够产生式 (Ib) 化合物的温度下接触足够产生式 (Ib) 化合物的时间，或者，

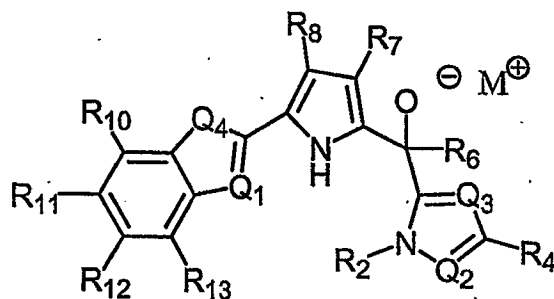
b) i) 在基本上无水的、非质子有机溶剂的存在下与式 (v) 的化合物



(v)

其中 M 为 Li 、 Na 、 K 、 Rb 或 Cs ，并且 Q_2 、 Q_3 、 R_2 和 R_4 具有权利要求 10 中给出的定义，

在足够产生式 (vi) 化合物的温度下接触足够产生式 (vi) 化合物的时间，



(vi)

其中 M 、 Q_1 到 Q_4 、 R_2 、 R_4 、 R_6 到 R_8 和 R_{10} 到 R_{13} 如上定义；和

ii) 在足够产生式 (Ib) 化合物的温度下用 H^+ 供体对式 (vi) 化合物质子化足够产生式

(Ib) 化合物的时间。

23. 权利要求 22 的方法, 其中在步骤 a) 中的有机溶剂为醇。
24. 权利要求 22 的方法, 其中醇为甲醇或乙醇。
25. 权利要求 22-24 中任一项的方法, 其中在步骤 a) 中的酸为盐酸水溶液或氢溴酸水溶液。
26. 权利要求 22 的方法, 其中在步骤 b) 中的非质子溶剂为四氢呋喃或乙醚。

用于治疗癌症或病毒病的三杂环化合物、组合物和方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求 2003 年 5 月 30 日提交的申请 60/474,741 的优先权,所述文献的全部公开被全文并入本文作为参考。

1. 技术领域

[0003] 本发明涉及三杂环化合物、包括三杂环化合物的组合物、以及可用于通过给用有效量的三杂环化合物治疗或预防癌症 (cancer) 或肿瘤 (neoplastic) 病症的方法。本发明的化合物、组合物和方法还可用于治疗或预防癌症或肿瘤疾病,或抑制癌细胞或赘生性细胞的生长、治疗或预防病毒感染、或抑制病毒的复制或传染性。

2. 背景技术

[0004] 2.1 癌症和肿瘤疾病

[0005] 在全世界,癌症影响约 2000 万成人和儿童,并且在今年将有超过 900 万的新病例 (International Agency for Research on Cancer ;www. irac. fr)。根据美国癌症协会 (American Cancer Society) 报道,仅在美国,预计今年有约 563,100 美国人死于癌症,每天超过 1500 人死于癌症,已经有将近 500 万人死于癌症,并且已经诊断了大约 1200 万的新病例。

[0006] 目前,癌症治疗包括手术、化疗和 / 或放疗以根除患者中的赘生性细胞 (参见例如, Stockdale, 1998, “Principles of Cancer Patient Management”, Scientific American : Medicine, 第三卷, Rubenstein and Federman, eds., 第十二章, 第四节)。所有这些方法对患者造成显著的缺点。例如,手术可能由于患者的健康问题而不适合、或者为患者所不能接受。另外,手术不能完全除去赘生性组织。放疗只有在被放射的赘生性组织表现出比正常组织更高的放射灵敏性时才有效,并且放疗还可经常引起严重的副作用 (Id.)。对于化疗,目前有多种化疗剂用于治疗肿瘤疾病。然而,尽管目前有多种化疗剂,但是化疗具有许多缺点 (参见例如, Stockdale, 1998, “Principles of Cancer Patient Management”, Scientific American : Medicine, 第三卷, Rubenstein and Federman, eds., 第十二章, 第十节)。几乎所有的化疗剂都具有毒性,并且化疗引起显著的、并且经常是危险的副作用,包括严重的恶心、骨髓抑郁、免疫抑制等。另外,许多肿瘤细胞有抗药性或通过多耐药性形成对化疗剂的抗药性。

[0007] Tamura 等人在 JP93086374 中公开了 metacycloprodigiosin 和 / 或灵杆菌素 -25C 可用于治疗白血病,但是只提供了灵杆菌素 -25C 体外抗 L-5178Y 细胞的活性。Hirata 等人的 JP-10120562 公开了使用环灵杆菌素 (cycloprodigiosin) 作为液泡 ATP 酶质子泵抑制剂,并阐明环灵杆菌素可能具有抗癌增强活性。Hirata 等人的 JP-10120563 公开了使用环灵杆菌素作为白血病治疗药物、作为免疫抑制剂和作为细胞程序死亡诱导物。Kirin Brewery Co. Ltd 的 JP61034403 描述了灵杆菌素用于增加白血病小鼠的存活时间。Boger, 1988, J. Org. Chem., 53 : 1405-1415 公开了灵杆菌素、prodigiosene 和 2- 甲

基-3-戊基 prodigiosene 对小鼠 P388 白血病细胞的体外细胞毒活性。The National Cancer Institute (参见 NCI/NIH 的 Developmental Therapeutics Program 的网址) 公开了得自人癌细胞系筛选的结果, 包括丁基环庚基-prodiginine HCl 的筛选, 然而, 该筛选没有指出筛选的化合物对癌细胞有选择性 (如与正常细胞比较)。

[0008] 因此, 本领域中非常需要新的化合物和组合物和方法, 用于治疗癌症或肿瘤疾病而有较少的或没有上述副作用。另外, 需要癌症治疗能够提供特异性增加和毒性降低的癌细胞特异性治疗。

[0009] 2.2 病毒和疾病

[0010] 除癌症之外, 有多种人类和动物疾病源于致命性病毒感染和机会性病毒感染 (参见 Belshe (Ed.) 1984 Textbook of Human Virology, PSG Publishing, Littleton, MA)。各种组织, 包括呼吸道、CNS、皮肤、泌尿生殖道、眼睛、耳、免疫系统、胃肠道和肌骨骼系统的病毒病影响着各年龄段的许许多多的人 (参见 Table 328-2: Wyngaarden and Smith, 1988, Cecil Textbook of Medicine, 第 18 版, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 第 1750-1753 页)。

[0011] 虽然已经在有效的抗病毒治疗策略方面作了相当的努力, 但病毒感染继续在全世界威胁数百万人的生命。通常, 开发抗病毒药物的努力集中于病毒生命周期的几个阶段 (参见例如, Mitsuya, H. 等人, 1991, FASEB J. 5 : 2369-2381, discussing HIV)。然而, 与多种当前抗病毒药物的使用相关的共同缺点为其有害的副作用, 如对宿主的毒性或被某些病毒株耐受。

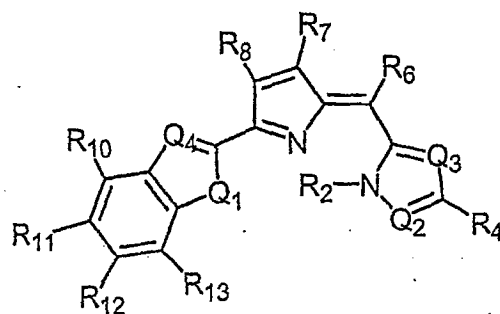
[0012] 因此, 本领域中需要使得可对病毒病进行安全和有效的治疗而没有上述缺点的抗病毒的化合物、组合物和方法。

[0013] 在本申请的背景技术中对任何参考文献的引证或标识不是对这种参考文献作为本发明的现有技术的承认。

3. 发明内容

[0014] 本发明涉及式 (Ia) 的化合物及其可药用盐:

[0015]



(Ia)

[0016] 其中:

[0017] Q_1 为 -O-、-S- 或 $-N(R_1)-$;

[0018] Q_2 为 $-C(R_3)-$ 或 $-N-$;

[0019] Q_3 为 $-C(R_5)-$ 或 $-N-$;

[0020] Q_4 为 $-C(R_9)-$ 或 $-N-$;

[0021] R_1 为 $-Y_m(R_a)$, 其中 $-R_a$ 为 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基、 $-C_2-C_8$ 炔基、 $-C_3-C_{12}$ 环烷基、 $-$ 苯基、 $-$ 萘基、 $-3-$ 到 $9-$ 元杂环、 $-OR_{14}$ 、 $-O(CH_2)_nOR_{14}$ 、 $-C(O)R_{14}$ 、 $-O-C(O)R_{14}$ 、 $-C(O)(CH_2)_n-R_{14}$ 、 $-O-C(O)OR_{14}$ 、 $-O-C(O)NHR_{14}$ 、 $-O-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)OR_{14}$ 、 $-C(O)NHR_{14}$ 、 $-S-R_{14}$ 、 $-SOR_{14}$ 、 $-S(O)_2R_{14}$ 、 $-NHC(O)R_{14}$ 、 $-NHSR_{14}$ 、 $-NHSOR_{14}$ 、 $-NHS(O)_2R_{14}$ 、 $-OS(O)_2O-$ 、 $O-C(S)R_{14}$ 、 $O-C(S)OR_{14}$ 、 $O-C(S)NHR_{14}$ 、 $O-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-C(S)OR_{14}$ 、 $-C(S)NHR_{14}$ 、 $-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NHC(S)R_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)R_{14}$ 、 $-NHC(S)NHR_{14}$ 、 $-NHC(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NR_{14}C(S)NHR_{14}$ 、或 $-NR_{14}C(S)N(R_{14})_2$;

[0022] R_2 为 $-H$ 、 $-C_1-C_8$ 烷基或 $-OH$;

[0023] R_3 、 R_4 和 R_5 独立地为 $-Y_m(R_b)$, 其中 R_b 为 $-H$ 、卤素、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-N_3$ 、 $-C_1-C_8$ 烷基、 $-O-(C_1-C_8$ 烷基)、 $-C_2-C_8$ 烯基、 $-C_2-C_8$ 炔基、 $-C_3-C_{12}$ 环烷基、 $-$ 苯基、 $-$ 萘基、 $-3-$ 到 $9-$ 元杂环、 $-OR_{14}$ 、 $-O(CH_2)_nOR_{14}$ 、 $-C(O)R_{14}$ 、 $-O-C(O)R_{14}$ 、 $-C(O)(CH_2)_n-R_{14}$ 、 $-O-C(O)OR_{14}$ 、 $-O-C(O)NHR_{14}$ 、 $-O-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)OR_{14}$ 、 $-C(O)NHR_{14}$ 、 $-S-R_{14}$ 、 $-SOR_{14}$ 、 $-S(O)_2R_{14}$ 、 $-NHC(O)R_{14}$ 、 $-NHSR_{14}$ 、 $-NHSOR_{14}$ 、 $-NHS(O)_2R_{14}$ 、 $O-C(S)R_{14}$ 、 $O-C(S)OR_{14}$ 、 $O-C(S)NHR_{14}$ 、 $O-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-C(S)OR_{14}$ 、 $-C(S)NHR_{14}$ 、 $-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NHC(S)R_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)R_{14}$ 、 $-NHC(S)NHR_{14}$ 、 $-NHC(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NR_{14}C(S)NHR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)N(R_{14})_2$ 、或 R_3 和 R_4 、或 R_4 和 R_5 与它们连接的碳原子一起形成 $5-$ 到 $9-$ 元环, 条件是如果 Q_3 为 $-C(R_5)-$ 和 $m = 0$, 则 R_5 不为 H ;

[0024] R_6 为 $-H$ 、卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_1-C_8$ 烷基、或 $-O-(C_1-C_8$ 烷基) ;

[0025] R_7 为 $-Y_m(R_c)$, 其中 $-R_c$ 为 $-C_1-C_8$ 烷基、 $-O-(C_1-C_8$ 烷基)、 $-O-$ 苄基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_5$ 烷基)、 $-N(C_1-C_5$ 烷基) $_2$ 、 $-NH$ (苯基)、 $-N$ (苯基) $_2$ 、 $-NH$ (萘基)、 $-N$ (萘基) $_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-C_2-C_8$ 炔基、 $-OR_{14}$ 、 $-O(CH_2)_nOR_{14}$ 、 $-C(O)R_{14}$ 、 $-O-C(O)R_{14}$ 、 $-C(O)(CH_2)_n-R_{14}$ 、 $-O-C(O)OR_{14}$ 、 $-O-C(O)NHR_{14}$ 、 $-O-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)OR_{14}$ 、 $-C(O)NHR_{14}$ 、 $-S-R_{14}$ 、 $-SOR_{14}$ 、 $-S(O)_2R_{14}$ 、 $-NHC(O)R_{14}$ 、 $-NHSR_{14}$ 、 $-NHSOR_{14}$ 、 $-NHS(O)_2R_{14}$ 、 $-O(CH_2)_nC(O)O(CH_2)_nCH_3$ 、 $O-C(S)R_{14}$ 、 $O-C(S)OR_{14}$ 、 $O-C(S)NHR_{14}$ 、 $O-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-C(S)OR_{14}$ 、 $-C(S)NHR_{14}$ 、 $-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NHC(S)R_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)R_{14}$ 、 $-NHC(S)NHR_{14}$ 、 $-NHC(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NR_{14}C(S)NHR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)N(R_{14})_2$;

[0026] R_8 为 $-Y_m(R_d)$, 其中 $-R_d$ 为 $-H$ 、 $-OH$ 、卤素、氨基、 $-NH(C_1-C_5$ 烷基)、 $-N(C_1-C_5$ 烷基) $_2$ 、 $-NH$ (苯基)、 $-N$ (苯基) $_2$ 、 $-NH$ (萘基)、 $-N$ (萘基) $_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-C_1-C_8$ 烷基、 $-O-(C_1-C_8$ 烷基)、 $-(C_1-C_8$ 烷基)- OH 、 $-C_2-C_8$ 烯基、 $-C_2-C_8$ 炔基、 $-C_3-C_{12}$ 环烷基、 $-$ 苯基、 $-$ 萘基、 $-3-$ 到 $9-$ 元杂环、 $-OR_{14}$ 、 $-O(CH_2)_nOR_{14}$ 、 $-C(O)R_{14}$ 、 $-O-C(O)R_{14}$ 、 $-C(O)(CH_2)_n-R_{14}$ 、 $-O-C(O)OR_{14}$ 、 $-O-C(O)NHR_{14}$ 、 $-O-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)OR_{14}$ 、 $-C(O)NHR_{14}$ 、 $-S-R_{14}$ 、 $-SOR_{14}$ 、 $-S(O)_2R_{14}$ 、 $-NHC(O)R_{14}$ 、 $-NHSR_{14}$ 、 $-NHSOR_{14}$ 、 $-NHS(O)_2R_{14}$ 、 $O-C(S)R_{14}$ 、 $O-C(S)OR_{14}$ 、 $O-C(S)NHR_{14}$ 、 $O-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-C(S)OR_{14}$ 、 $-C(S)NHR_{14}$ 、 $-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NHC(S)R_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)R_{14}$ 、 $-NHC(S)NHR_{14}$ 、 $-NHC(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NR_{14}C(S)NHR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)N(R_{14})_2$;

[0027] R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 独立地为 $-Y_m(R_e)$, 其中 $-R_e$ 为 $-H$ 、卤素、 $-NH_2$ 、 C_1-C_8 烷基、 $-NH(C_1-C_5$ 烷基)、 $-N(C_1-C_5$ 烷基) $_2$ 、 $-NH$ (苯基)、 $-N$ (苯基) $_2$ 、 $-NH$ (萘基)、 $-N$ (萘基) $_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_5$ 烷基)、 $-C(O)N(C_1-C_5$ 烷基) $_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_5$ 烷基)、 $-NHC(=NH_2^+)NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 N_3 、 $-3-$ 到 $9-$ 元杂环、 $-OR_{14}$ 、 $-O(CH_2)_nOR_{14}$ 、 $-C(O)R_{14}$ 、 $-O-C(O)R_{14}$ 、 $-C(O)(CH_2)_n-R_{14}$ 、 $-O-C(O)OR_{14}$ 、 $-O-C(O)NHR_{14}$ 、 $-O-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)OR_{14}$ 、 $-C(O)NHR_{14}$ 、 $-S$

$-R_{14}$ 、 $-SOR_{14}$ 、 $-S(O)_2R_{14}$ 、 $-NHC(O)R_{14}$ 、 $-NHSR_{14}$ 、 $-NHSOR_{14}$ 、 $-NHS(O)_2R_{14}$ 、 $O-C(S)R_{14}$ 、 $O-C(S)OR_{14}$ 、 $O-C(S)NHR_{14}$ 、 $O-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-C(S)OR_{14}$ 、 $-C(S)NHR_{14}$ 、 $-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NHC(S)R_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)R_{14}$ 、 $-NHC(S)NHR_{14}$ 、 $-NHC(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NR_{14}C(S)NHR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)N(R_{14})_2$ ，或 R_{11} 和 R_{12} 与它们连接的碳原子一起形成 5- 到 9- 元杂环；

[0028] 每个 R_{14} 独立地为 $-H$ 、 $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_3-C_{12}$ 环烷基、 $-$ 苯基、 $-$ 萘基、 $-3-$ 到 9- 元杂环、 $-C_2-C_8$ 烯基、或 $-C_2-C_8$ 炔基；

[0029] 每个 Y 独立地为 $-C_1-C_8$ 亚烷基 $-$ 、 $-C_2-C_8$ 亚烯基 $-$ 或 $-C_2-C_8$ 亚炔基 $-$ ；

[0030] 每个 m 独立地为 0 或 1；和

[0031] 每个 n 独立地为 0 到 6 的整数。

[0032] 在某些具体的实施方案中， $-O-$ 苄基未被取代。

[0033] 在某些具体的实施方案中， R_7 为 3- 甲氧基苄氧基。

[0034] 在某些具体的实施方案中， $-$ 苯基未被取代。

[0035] 在某些具体的实施方案中， R_{14} 为苯基二甲基-胺。在更具体的实施方案中， R_1 为 $C(O)NHR_{14}$ 和 R_{14} 为苯基二甲基-胺。

[0036] 在某些具体的实施方案中， R_7 为 $-OCH_2C(O)OC_2H_5$ 。

[0037] 在某些具体的实施方案中， R_{14} 为苄氧基苯基。在更具体的实施方案中， R_1 为 $C(O)NHR_{14}$ ，和 R_{14} 为苄氧基苯基。

[0038] 在某些具体的实施方案中， R_{14} 为对溴-苯基。在更具体的实施方案中， R_1 为 $-C(O)R_{14}$ ，和 R_{14} 为对溴-苯基。

[0039] 在某些具体的实施方案中， R_a 为对羟基-苯基。在更具体的实施方案中， Y_m 为 $-CH_2-$ ，和 R_{14} 为对羟基-苯基。

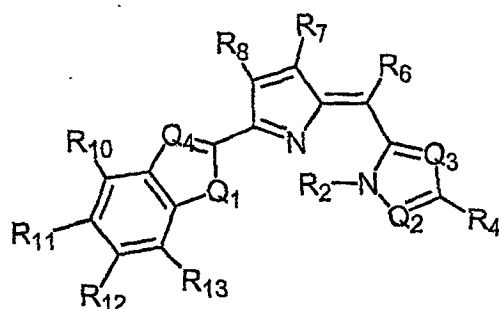
[0040] 在某些具体的实施方案中， R_7 为 $-NH($ 苯基 $)OCH_3$ 。

[0041] 在某些具体的实施方案中， R_1 为 $-(CH_2)_2OS(O)_2O-$ 。

[0042] 在某些具体的实施方案中， R_{11} 和 R_{12} 不与它们连接的碳原子结合在一起。

[0043] 本发明另外提供组合物，其包括可药用载体或介质以及有效量的式 (Ia) 的化合物及其可药用盐：

[0044]



(Ia)

[0045] 其中：

[0046] Q_1 为 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-N(R_1)-$ ；

[0047] Q_2 为 $-C(R_3)-$ 或 $-N-$ ；

[0048] Q_3 为 $-C(R_5)-$ 或 $-N-$;

[0049] Q_4 为 $-C(R_9)-$ 或 $-N-$;

[0050] R_1 为 $-Y_m(R_a)$, 其中 $-R_a$ 为 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基、 $-C_2-C_8$ 炔基、 $-C_3-C_{12}$ 环烷基、 $-$ 苯基、 $-$ 萘基、 $-3-$ 到 $9-$ 元杂环、 $-OR_{14}$ 、 $-O(CH_2)_nOR_{14}$ 、 $-C(O)R_{14}$ 、 $-O-C(O)R_{14}$ 、 $-C(O)(CH_2)_n-R_{14}$ 、 $-O-C(O)OR_{14}$ 、 $-O-C(O)NHR_{14}$ 、 $-O-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)OR_{14}$ 、 $-C(O)NHR_{14}$ 、 $-S-R_{14}$ 、 $-SOR_{14}$ 、 $-S(O)_2R_{14}$ 、 $-NHC(O)R_{14}$ 、 $-NHSR_{14}$ 、 $-NHSOR_{14}$ 、 $-NHS(O)_2R_{14}$ 、 $-OS(O)_2O$ 、 $O-C(S)R_{14}$ 、 $O-C(S)OR_{14}$ 、 $O-C(S)NHR_{14}$ 、 $O-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-C(S)OR_{14}$ 、 $-C(S)NHR_{14}$ 、 $-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NHC(S)R_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)R_{14}$ 、 $-NHC(S)NHR_{14}$ 、 $-NHC(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NR_{14}C(S)NHR_{14}$ 、或 $-NR_{14}C(S)N(R_{14})_2$;

[0051] R_2 为 $-H$ 、 $-C_1-C_8$ 烷基或 $-OH$;

[0052] R_3 、 R_4 和 R_5 独立地为 $-Y_m(R_b)$, 其中 R_b 为 $-H$ 、卤素、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-N_3$ 、 $-C_1-C_8$ 烷基、 $-O-(C_1-C_8$ 烷基)、 $-C_2-C_8$ 烯基、 $-C_2-C_8$ 炔基、 $-C_3-C_{12}$ 环烷基、 $-$ 苯基、 $-$ 萘基、 $-3-$ 到 $9-$ 元杂环、 $-OR_{14}$ 、 $-O(CH_2)_nOR_{14}$ 、 $-C(O)R_{14}$ 、 $-O-C(O)R_{14}$ 、 $-C(O)(CH_2)_n-R_{14}$ 、 $-O-C(O)OR_{14}$ 、 $-O-C(O)NHR_{14}$ 、 $-O-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)OR_{14}$ 、 $-C(O)NHR_{14}$ 、 $-S-R_{14}$ 、 $-SOR_{14}$ 、 $-S(O)_2R_{14}$ 、 $-NHC(O)R_{14}$ 、 $-NHSR_{14}$ 、 $-NHSOR_{14}$ 、 $-NHS(O)_2R_{14}$ 、 $O-C(S)R_{14}$ 、 $O-C(S)OR_{14}$ 、 $O-C(S)NHR_{14}$ 、 $O-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-C(S)OR_{14}$ 、 $-C(S)NHR_{14}$ 、 $-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NHC(S)R_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)R_{14}$ 、 $-NHC(S)NHR_{14}$ 、 $-NHC(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NR_{14}C(S)NHR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)N(R_{14})_2$ 、或 R_3 和 R_4 、或 R_4 和 R_5 与它们连接的碳原子一起形成 $5-$ 到 $9-$ 元环, 条件是如果 Q_3 为 $-C(R_5)-$ 和 $m = 0$, 则 R_5 不为 H ;

[0053] R_6 为 $-H$ 、卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_1-C_8$ 烷基、或 $-O-(C_1-C_8$ 烷基) ;

[0054] R_7 为 $-Y_m(R_c)$, 其中 $-R_c$ 为 $-C_1-C_8$ 烷基、 $-O-(C_1-C_8$ 烷基)、 $-O-$ 苄基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_5$ 烷基)、 $-N(C_1-C_5$ 烷基) $_2$ 、 $-NH$ (苯基)、 $-N$ (苯基) $_2$ 、 $-NH$ (萘基)、 $-N$ (萘基) $_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-C_2-C_8$ 炔基、 $-OR_{14}$ 、 $-O(CH_2)_nOR_{14}$ 、 $-C(O)R_{14}$ 、 $-O-C(O)R_{14}$ 、 $-C(O)(CH_2)_n-R_{14}$ 、 $-O-C(O)OR_{14}$ 、 $-O-C(O)NHR_{14}$ 、 $-O-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)OR_{14}$ 、 $-C(O)NHR_{14}$ 、 $-S-R_{14}$ 、 $-SOR_{14}$ 、 $-S(O)_2R_{14}$ 、 $-NHC(O)R_{14}$ 、 $-NHSR_{14}$ 、 $-NHSOR_{14}$ 、 $-NHS(O)_2R_{14}$ 、 $-O(CH_2)_nC(O)O(CH_2)_nCH_3$ 、 $O-C(S)R_{14}$ 、 $O-C(S)OR_{14}$ 、 $O-C(S)NHR_{14}$ 、 $O-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-C(S)OR_{14}$ 、 $-C(S)NHR_{14}$ 、 $-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NHC(S)R_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)R_{14}$ 、 $-NHC(S)NHR_{14}$ 、 $-NHC(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NR_{14}C(S)NHR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)N(R_{14})_2$;

[0055] R_8 为 $-Y_m(R_d)$, 其中 $-R_d$ 为 $-H$ 、 $-OH$ 、卤素、氨基、 $-NH(C_1-C_5$ 烷基) $(C_1-C_5$ 烷基) $_2$ 、 $-NH$ (苯基)、 $-N$ (苯基) $_2$ 、 $-NH$ (萘基)、 $-N$ (萘基) $_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-C_1-C_8$ 烷基、 $-O-(C_1-C_8$ 烷基)、 $-(C_1-C_8$ 烷基)- OH 、 $-C_2-C_8$ 烯基、 $-C_2-C_8$ 炔基、 $-C_3-C_{12}$ 环烷基、 $-$ 苯基、 $-$ 萘基、 $-3-$ 到 $9-$ 元杂环、 $-OR_{14}$ 、 $-O(CH_2)_nOR_{14}$ 、 $-C(O)R_{14}$ 、 $-O-CR_{14}$ 、 $-C(O)(CH_2)_n-R_{14}$ 、 $-O-C(O)OR_{14}$ 、 $-O-C(O)NHR_{14}$ 、 $-O-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)OR_{14}$ 、 $-C(O)NHR_{14}$ 、 $-S-R_{14}$ 、 $-SOR_{14}$ 、 $-S(O)_2R_{14}$ 、 $-NHC(O)R_{14}$ 、 $-NHSR_{14}$ 、 $-NHSOR_{14}$ 、 $-NHS(O)_2R_{14}$ 、 $O-C(S)R_{14}$ 、 $O-C(S)OR_{14}$ 、 $O-C(S)NHR_{14}$ 、 $O-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-C(S)OR_{14}$ 、 $-C(S)NHR_{14}$ 、 $-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NHC(S)R_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)R_{14}$ 、 $-NHC(S)NHR_{14}$ 、 $-NHC(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NR_{14}C(S)NHR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)N(R_{14})_2$;

[0056] R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 独立地为 $-Y_m(R_e)$, 其中 $-R_e$ 为 $-H$ 、卤素、 $-NH_2$ 、 C_1-C_8 烷基、 $-NH(C_1-C_5$ 烷基)、 $-N(C_1-C_5$ 烷基) $_2$ 、 $-NH$ (苯基)、 $-N$ (苯基) $_2$ 、 $-NH$ (萘基)、 $-N$ (萘基) $_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_5$ 烷基)、 $-C(O)N(C_1-C_5$ 烷基) $_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_5$ 烷基)、 $-NHC(=NH_2^+)NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 N_3 、 $-3-$ 到 $9-$ 元杂环、 $-OR_{14}$ 、 $-O(CH_2)_nOR_{14}$ 、 $-C(O)R_{14}$ 、 $-O-C(O)R_{14}$ 、 $-C(O)(CH_2)_n-R_{14}$ 、 $-O-C(O)OR_{14}$ 、 $-O-C(O)NHR_{14}$ 、 $-O-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)OR_{14}$ 、 $-C(O)NHR_{14}$ 、 $-S$

$-R_{14}$ 、 $-SOR_{14}$ 、 $-S(O)_2R_{14}$ 、 $-NHC(O)R_{14}$ 、 $-NHSR_{14}$ 、 $-NHSOR_{14}$ 、 $-NHS(O)_2R_{14}$ 、 $O-C(S)R_{14}$ 、 $O-C(S)OR_{14}$ 、 $O-C(S)NHR_{14}$ 、 $O-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-C(S)OR_{14}$ 、 $-C(S)NHR_{14}$ 、 $-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NHC(S)R_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)R_{14}$ 、 $-NHC(S)NHR_{14}$ 、 $-NHC(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NR_{14}C(S)NHR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)N(R_{14})_2$ ，或 R_{11} 和 R_{12} 与它们连接的碳原子一起形成 5- 到 9- 元杂环；

[0057] 每个 R_{14} 独立地为 $-H$ 、 $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_3-C_{12}$ 环烷基、- 苯基、- 萘基、-3- 到 9- 元杂环、 $-C_2-C_8$ 烯基、或 $-C_2-C_8$ 炔基；

[0058] 每个 Y 独立地为 $-C_1-C_8$ 亚烷基 -、 $-C_2-C_8$ 亚烯基 - 或 $-C_2-C_8$ 亚炔基 -；

[0059] 每个 m 独立地为 0 或 1；和

[0060] 每个 n 独立地为 0 到 6 的整数。

[0061] 在某些具体的实施方案中，-O- 苄基未被取代。

[0062] 在某些具体的实施方案中， R_7 为 3- 甲氧基苄氧基。

[0063] 在某些具体的实施方案中，- 苯基未被取代。

[0064] 在某些具体的实施方案中， R_{14} 为苯基二甲基 - 胺。在更具体的实施方案中， R_1 为 $C(O)NHR_{14}$ ，和 R_{14} 为苯基二甲基 - 胺。

[0065] 在某些具体的实施方案中， R_7 为 $-OCH_2C(O)OC_2H_5$ 。

[0066] 在某些具体的实施方案中， R_{14} 为苄氧基苯基。在更具体的实施方案中， R_1 为 $C(O)NHR_{14}$ ，和 R_{14} 为苄氧基苯基。

[0067] 在某些具体的实施方案中， R_{14} 为对溴 - 苯基。在更具体的实施方案中， R_1 为 $-C(O)R_{14}$ ，和 R_{14} 为对溴 - 苯基。

[0068] 在某些具体的实施方案中， R_a 为对羟基 - 苯基。在更具体的实施方案中， Y_m 为 $-CH_2-$ ，和 R_{14} 为对羟基 - 苯基。

[0069] 在某些具体的实施方案中， R_7 为 $-NH(苯基)OCH_3$ 。

[0070] 在某些具体的实施方案中， R_1 为 $-(CH_2)_2OS(O)_2O-$ 。

[0071] 在某些具体的实施方案中， R_{11} 和 R_{12} 不与它们连接的碳原子结合在一起。

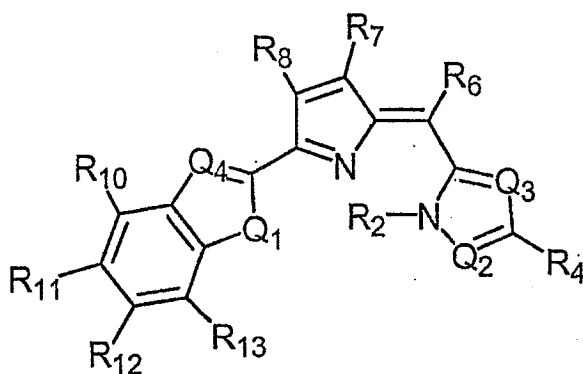
[0072] 另一方面，本发明提供治疗患者的癌症的方法，其包括对有需要的患者给用有效量的上述式 (Ia) 化合物所示的化合物或其可药用盐，其中 Q_1-Q_4 、 R_2 、 R_4 、 R_6-R_8 和 $R_{10}-R_{13}$ 如以上对于式 (Ia) 化合物的定义。

[0073] 另一方面，本发明提供治疗患者中病毒或病毒感染的方法，其包括对有需要的患者给用有效量的上述式 (Ia) 化合物所示的化合物或其可药用盐，其中 Q_1-Q_4 、 R_2 、 R_4 、 R_6-R_8 和 $R_{10}-R_{13}$ 如以上对于式 (Ia) 的化合物的定义。

[0074] 另一方面，本发明涉及可用于制备式 (Ia) 的三杂环化合物的方法。

[0075] 在一个实施方案中，本发明提供制备式 (Ia) 的化合物的方法：

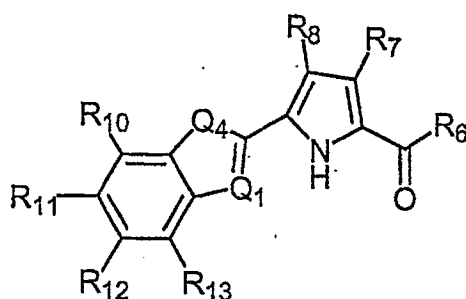
[0076]



(Ia)

[0077] 其包括在有机溶剂和质子酸的存在下使式 II 的化合物

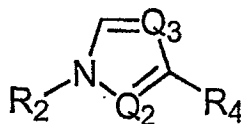
[0078]



(II)

[0079] 与式 (iv) 的化合物：

[0080]



(iv)

[0081] 在足够产生式 (Ia) 化合物的温度下接触足够产生式 (Ia) 化合物的时间，其中：

[0082] Q_1 为 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-N(R_1)-$ ；

[0083] Q_2 为 $-C(R_3)-$ 或 $-N-$ ；

[0084] Q_3 为 $-C(R_5)-$ 或 $-N-$ ；

[0085] Q_4 为 $-C(R_9)-$ 或 $-N-$ ；

[0086] R_1 为 $-Y_m(R_a)$ ，其中 $-R_a$ 为 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基、 $-C_2-C_8$ 炔基、 $-C_3-C_{12}$ 环烷基、 $-$ 苯基、 $-$ 萘基、 $-3-$ 到 $9-$ 元杂环、 $-OR_{14}$ 、 $-O(CH_2)_nOR_{14}$ 、 $-(O)R_{14}$ 、 $-O-C(O)R_{14}$ 、 $-C(O)(CH_2)_nR_{14}$ 、 $-O-C(O)OR_{14}$ 、 $-O-C(O)NHR_{14}$ 、 $-O-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)OR_{14}$ 、 $-C(O)NHR_{14}$ 、 $-S-R_{14}$ 、 $-SOR_{14}$ 、 $-S(O)_2R_{14}$ 、 $-NHC(O)R_{14}$ 、 $-NHSR_{14}$ 、 $-NHSOR_{14}$ 、 $-NHS(O)_2R_{14}$ 、 $-OS(O)_2O-$ 、 $O-C(S)R_{14}$ 、 $O-C(S)OR_{14}$ 、 $O-C(S)NHR_{14}$ 、 $O-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-C(S)OR_{14}$ 、 $-C(S)NHR_{14}$ 、 $-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NHC(S)R_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)R_{14}$ 、 $-NHC(S)NHR_{14}$ 、 $-NHC(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NR_{14}C(S)NHR_{14}$ 、或 $-NR_{14}C(S)N(R_{14})_2$ ；

[0087] R_2 为 $-H$ 、 $-C_1-C_8$ 烷基或 $-OH$ ；

[0088] R_3 、 R_4 和 R_5 独立地为 $-Y_m(R_b)$ ，其中 R_b 为 $-H$ 、卤素、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-N_3$ 、 $-C_1-C_8$ 烷基、 $-O-(C_1-C_8 \text{ 烷基})$ 、 $-C_2-C_8$ 烯基、 $-C_2-C_8$ 炔基、 $-C_3-C_{12}$ 环烷基、 $-$ 苯基、 $-$ 萘基、 $-3-$ 到 $9-$ 元杂环、 $-OR_{14}$ 、 $-O(CH_2)_nOR_{14}$ 、 $-C(O)R_{14}$ 、 $-O-C(O)R_{14}$ 、 $-C(O)(CH_2)_n-R_{14}$ 、 $-O-C(O)OR_{14}$ 、 $-O-C(O)NHR_{14}$ 、 $-O-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)OR_{14}$ 、 $-C(O)NHR_{14}$ 、 $-S-R_{14}$ 、 $-SOR_{14}$ 、 $-S(O)_2R_{14}$ 、 $-NHC(O)R_{14}$ 、 $-NHSR_{14}$ 、 $-NHSOR_{14}$ 、 $-NHS(O)_2R_{14}$ 、 $O-C(S)R_{14}$ 、 $O-C(S)OR_{14}$ 、 $O-C(S)NHR_{14}$ 、 $O-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-C(S)OR_{14}$ 、 $-C(S)NHR_{14}$ 、 $-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NHC(S)R_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)R_{14}$ 、 $-NHC(S)NHR_{14}$ 、 $-NHC(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NR_{14}C(S)NHR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)N(R_{14})_2$ ，或 R_3 和 R_4 ，或 R_4 和 R_5 与它们连接的碳原子一起形成 $5-$ 到 $9-$ 元环，条件是如果 Q_3 为 $-C(R_5)-$ 和 $m = 0$ ，则 R_5 不为 H ；

[0089] R_6 为 $-H$ 、卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_1-C_8$ 烷基、或 $-O-(C_1-C_8 \text{ 烷基})$ ；

[0090] R_7 为 $-Y_m-(R_c)$ ，其中 $-R_c$ 为 $-C_1-C_8$ 烷基、 $-O-(C_1-C_8 \text{ 烷基})$ 、 $-O-$ 苄基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_5 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_5 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH($ 苯基 $)$ 、 $-N($ 苯基 $)_2$ 、 $-NH($ 萘基 $)$ 、 $-N($ 萘基 $)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-C_2-C_8$ 炔基、 $-OR_{14}$ 、 $-O(CH_2)_nOR_{14}$ 、 $-C(O)R_{14}$ 、 $-O-C(O)R_{14}$ 、 $-C(O)(CH_2)_n-R_{14}$ 、 $-O-C(O)OR_{14}$ 、 $-O-C(O)NHR_{14}$ 、 $-O-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)OR_{14}$ 、 $-C(O)NHR_{14}$ 、 $-S-R_{14}$ 、 $-SOR_{14}$ 、 $-S(O)_2R_{14}$ 、 $-NHC(O)R_{14}$ 、 $-NHSR_{14}$ 、 $-NHSOR_{14}$ 、 $-NHS(O)_2R_{14}$ 、 $-O(CH_2)_nC(O)O(CH_2)_nCH_3$ 、 $O-C(S)R_{14}$ 、 $O-C(S)OR_{14}$ 、 $O-C(S)NHR_{14}$ 、 $O-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-C(S)OR_{14}$ 、 $-C(S)NHR_{14}$ 、 $-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NHC(S)R_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)R_{14}$ 、 $-NHC(S)NHR_{14}$ 、 $-NHC(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NR_{14}C(S)NHR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)N(R_{14})_2$ ；

[0091] R_8 为 $-Y_m(R_d)$ ，其中 $-R_d$ 为 $-H$ 、 $-OH$ 、卤素、氨基、 $-NH(C_1-C_5 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_5 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH($ 苯基 $)$ 、 $-N($ 苯基 $)_2$ 、 $-NH($ 萘基 $)$ 、 $-N($ 萘基 $)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-C_1-C_8$ 烷基、 $-O-(C_1-C_8 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_1-C_8 \text{ 烷基})-OH$ 、 $-C_2-C_8$ 烯基、 $-C_2-C_8$ 炔基、 $-C_3-C_{12}$ 环烷基、 $-$ 苯基、 $-$ 萘基、 $-3-$ 到 $9-$ 元杂环、 $-OR_{14}$ 、 $-O(CH_2)_nOR_{14}$ 、 $-C(O)R_{14}$ 、 $-O-C(O)R_{14}$ 、 $-C(O)(CH_2)_n-R_{14}$ 、 $-O-C(O)OR_{14}$ 、 $-O-C(O)NHR_{14}$ 、 $-O-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)OR_{14}$ 、 $-C(O)NHR_{14}$ 、 $-S-R_{14}$ 、 $-SOR_{14}$ 、 $-S(O)_2R_{14}$ 、 $-NHC(O)R_{14}$ 、 $-NHSR_{14}$ 、 $-NHSOR_{14}$ 、 $-NHS(O)_2R_{14}$ 、 $O-C(S)R_{14}$ 、 $O-C(S)OR_{14}$ 、 $O-C(S)NHR_{14}$ 、 $O-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-C(S)OR_{14}$ 、 $-C(S)NHR_{14}$ 、 $-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NHC(S)R_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)R_{14}$ 、 $-NHC(S)NHR_{14}$ 、 $-NHC(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NR_{14}C(S)NHR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)N(R_{14})_2$ ；

[0092] R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 独立地为 $-Y_m(R_e)$ ，其中 $-R_e$ 为 $-H$ 、卤素、 $-NH_2$ 、 C_1-C_8 烷基、 $-NH(C_1-C_5 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_5 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH($ 苯基 $)$ 、 $-N($ 苯基 $)_2$ 、 $-NH($ 萘基 $)$ 、 $-N($ 萘基 $)_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_5 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_5 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_5 \text{ 烷基})$ 、 $-NHC(=NH_2^+)NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-3-$ 到 $9-$ 元杂环、 $-OR_{14}$ 、 $-O(CH_2)_nOR_{14}$ 、 $-C(O)R_{14}$ 、 $-O-C(O)R_{14}$ 、 $-C(O)(CH_2)_n-R_{14}$ 、 $-O-C(O)OR_{14}$ 、 $-O-C(O)NHR_{14}$ 、 $-O-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)OR_{14}$ 、 $-C(O)NHR_{14}$ 、 $-S-R_{14}$ 、 $-SOR_{14}$ 、 $-S(O)_2R_{14}$ 、 $-NHC(O)R_{14}$ 、 $-NHSR_{14}$ 、 $-NHSOR_{14}$ 、 $-NHS(O)_2R_{14}$ 、 $O-C(S)R_{14}$ 、 $O-C(S)OR_{14}$ 、 $O-C(S)NHR_{14}$ 、 $O-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-C(S)OR_{14}$ 、 $-C(S)NHR_{14}$ 、 $-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NHC(S)R_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)R_{14}$ 、 $-NHC(S)NHR_{14}$ 、 $-NHC(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NR_{14}C(S)NHR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)N(R_{14})_2$ ，或 R_{11} 和 R_{12} 与它们连接的碳原子一起形成 $5-$ 到 $9-$ 元杂环；

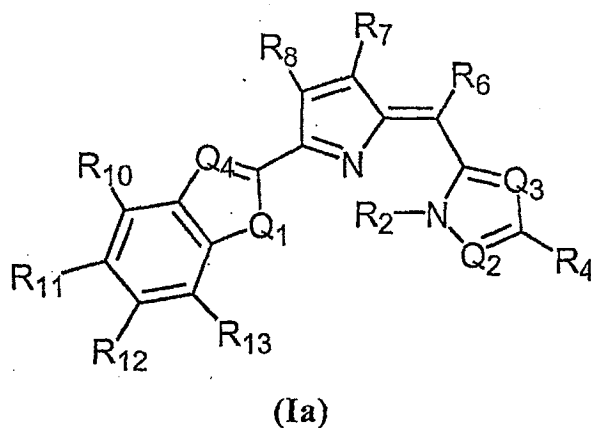
[0093] 每个 R_{14} 独立地为 $-H$ 、 $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_3-C_{12}$ 环烷基、 $-$ 苯基、 $-$ 萘基、 $-3-$ 到 $9-$ 元杂环、 $-C_2-C_8$ 烯基、或 $-C_2-C_8$ 炔基；

[0094] 每个 Y 独立地为 $-C_1-C_8$ 亚烷基 $-$ 、 $-C_2-C_8$ 亚烯基 $-$ 或 $-C_2-C_8$ 亚炔基 $-$ ；

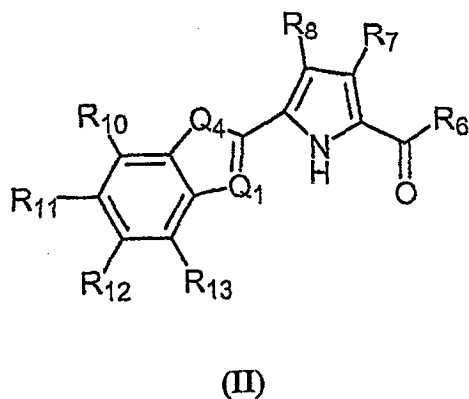
[0095] 每个 m 独立地为 0 或 1 ；和

[0096] 每个 n 独立地为 0 到 6 的整数。

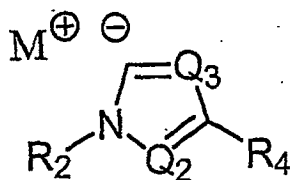
- [0097] 在某些具体的实施方案中, -O- 苄基未被取代。
- [0098] 在某些具体的实施方案中, R_7 为 3- 甲氧基苄氧基。
- [0099] 在某些具体的实施方案中, - 苄基未被取代。
- [0100] 在某些具体的实施方案中, R_{14} 为苄基二甲基 - 胺。在更具体的实施方案中, R_1 为 $C(O)NHR_{14}$, 和 R_{14} 为苄基二甲基 - 胺。
- [0101] 在某些具体的实施方案中, R_7 为 $-OCH_2C(O)OC_2H_5$ 。
- [0102] 在某些具体的实施方案中, R_{14} 为苄氧基苄基。在更具体的实施方案中, R_1 为 $C(O)NHR_{14}$, 和 R_{14} 为苄氧基苄基。
- [0103] 在某些具体的实施方案中, R_{14} 为对溴 - 苄基。在更具体的实施方案中, R_1 为 $-C(O)R_{14}$, 和 R_{14} 为对溴 - 苄基。
- [0104] 在某些具体的实施方案中, R_a 为对羟基 - 苄基。在更具体的实施方案中, Y_m 为 $-CH_2-$, 和 R_{14} 为对羟基 - 苄基。
- [0105] 在某些具体的实施方案中, R_7 为 $-NH(\text{苄基})OCH_3$ 。
- [0106] 在某些具体的实施方案中, R_1 为 $-(CH_2)_2OS(O)_2O-$ 。
- [0107] 在某些具体的实施方案中, R_{11} 和 R_{12} 不与它们连接的碳原子结合在一起。
- [0108] 在另一个实施方案中, 本发明提供制备式 (Ia) 的化合物的方法:
- [0109]



- [0110] 该方法包括步骤:
- [0111] (a) 在基本上无水的、非质子有机溶剂的存在下使式 (II) 的化合物
- [0112]



- [0113] 与式 (v) 的化合物
- [0114]

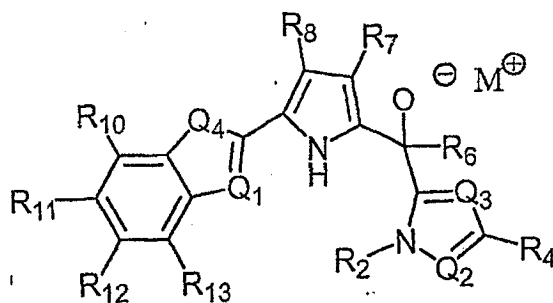


(v)

[0115] 其中 M 为 Li、Na、K、R_b 或 Cs,

[0116] 在足够产生式 (vi) 化合物的温度下接触足够产生式 (vi) 化合物的时间,

[0117]



(vi)

[0118] 其中 M 如上定义 ; 和

[0119] 在足够产生式 (Ia) 的化合物的温度下用 H⁺ 供体对式 (vi) 的化合物质子化足够产生式 (Ia) 的化合物的时间,

[0120] 其中

[0121] Q₁ 为 -O-、-S- 或 -N(R₁)-;

[0122] Q₂ 为 -C(R₃)- 或 -N-;

[0123] Q₃ 为 -C(R₅)- 或 -N-;

[0124] Q₄ 为 -C(R₉)- 或 -N-;

[0125] R₁ 为 -Y_m(R_a), 其中 -R_a 为 -H、-OH、-C₁-C₈ 烷基、-C₂-C₈ 烯基、-C₂-C₈ 炔基、-C₃-C₁₂ 环烷基、- 苯基、- 萘基、-3- 到 9- 元杂环、-OR₁₄、-O(CH₂)_nOR₁₄、-(O)R₁₄、-O-C(O)R₁₄、-C(O)(CH₂)_n-R₁₄、-O-C(O)OR₁₄、-O-C(O)NHR₁₄、-O-C(O)N(R₁₄)₂、-C(O)N(R₁₄)₂、-C(O)OR₁₄、-C(O)NHR₁₄、-S-R₁₄、-SOR₁₄、-S(O)₂R₁₄、-NHC(O)R₁₄、-NHSR₁₄、-NHSOR₁₄、-NHS(O)₂R₁₄、-OS(O)₂O-、O-C(S)R₁₄、O-C(S)OR₁₄、O-C(S)NHR₁₄、O-C(S)N(R₁₄)₂、-C(S)OR₁₄、-C(S)NHR₁₄、-C(S)N(R₁₄)₂、-NHC(S)R₁₄、-NR₁₄C(S)R₁₄、-NHC(S)NHR₁₄、-NHC(S)N(R₁₄)₂、-NR₁₄C(S)NHR₁₄、或 -NR₁₄C(S)N(R₁₄)₂;

[0126] R₂ 为 -H、-C₁-C₈ 烷基或 -OH;

[0127] R₃、R₄ 和 R₅ 独立地为 -Y_m(R_b), 其中 R_b 为 -H、卤素、-NH₂、-CN、-NO₂、-SH、-N₃、-C₁-C₈ 烷基、-O-(C₁-C₈ 烷基)、-C₂-C₈ 烯基、-C₂-C₈ 炔基、-C₃-C₁₂ 环烷基、- 苯基、- 萘基、-3- 到 9- 元杂环、-OR₁₄、-O(CH₂)_nOR₁₄、-C(O)R₁₄、-O-C(O)R₁₄、-C(O)(CH₂)_n-R₁₄、-O-C(O)OR₁₄、-O-C(O)NHR₁₄、-O-C(O)N(R₁₄)₂、-C(O)N(R₁₄)₂、-C(O)OR₁₄、-C(O)NHR₁₄、-S-R₁₄、-SOR₁₄、-S(O)₂R₁₄、-NHC(O)R₁₄、-NHSR₁₄、-NHSOR₁₄、-NHS(O)₂R₁₄、O-C(S)R₁₄、O-C(S)OR₁₄、O-C(S)NHR₁₄、

$O-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-C(S)OR_{14}$ 、 $-C(S)NHR_{14}$ 、 $-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NHC(S)R_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)R_{14}$ 、 $-NHC(S)NHR_{14}$ 、 $-NHC(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NR_{14}C(S)NHR_{14}$ 、 $-xNR_{14}C(S)N(R_{14})_2$ ，或 R_3 和 R_4 ，或 R_4 和 R_5 与它们连接的碳原子一起形成 5- 到 9- 元环，条件是如果 Q_3 为 $-C(R_5)-$ 和 $m = 0$ ，则 R_5 不为 H；

[0128] R_6 为 $-H$ 、卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_1-C_8$ 烷基、或 $-O-(C_1-C_8$ 烷基)；

[0129] R_7 为 $-Y_m-(R_c)$ ，其中 $-R_c$ 为 $-C_1-C_8$ 烷基、 $-O-(C_1-C_8$ 烷基)、 $-O-$ 苄基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_5$ 烷基)、 $-N(C_1-C_5$ 烷基) $_2$ 、 $-NH$ (苯基)、 $-N$ (苯基) $_2$ 、 $-NH$ (萘基)、 $-N$ (萘基) $_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-C_2-C_8$ 炔基、 $-OR_{14}$ 、 $-O(CH_2)_nOR_{14}$ 、 $-C(O)R_{14}$ 、 $-O-C(O)R_{14}$ 、 $-C(O)(CH_2)_n-R_{14}$ 、 $-O-C(O)OR_{14}$ 、 $-O-C(O)NHR_{14}$ 、 $-O-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)OR_{14}$ 、 $-C(O)NHR_{14}$ 、 $-S-R_{14}$ 、 $-SOR_{14}$ 、 $-S(O)_2R_{14}$ 、 $-NHC(O)R_{14}$ 、 $-NHSR_{14}$ 、 $-NHSOR_{14}$ 、 $-NHS(O)_2R_{14}$ 、 $-O(CH_2)_nC(O)O(CH_2)_nCH_3$ 、 $O-C(S)R_{14}$ 、 $O-C(S)OR_{14}$ 、 $O-C(S)NHR_{14}$ 、 $O-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-C(S)OR_{14}$ 、 $-C(S)NHR_{14}$ 、 $-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NHC(S)R_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)R_{14}$ 、 $-NHC(S)NHR_{14}$ 、 $-NHC(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NR_{14}C(S)NHR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)N(R_{14})_2$ ；

[0130] R_8 为 $-Y_m(R_d)$ ，其中 $-R_d$ 为 $-H$ 、 $-OH$ 、卤素、氨基、 $-NH(C_1-C_5$ 烷基)、 $-N(C_1-C_5$ 烷基) $_2$ 、 $-NH$ (苯基)、 $-N$ (苯基) $_2$ 、 $-NH$ (萘基)、 $-N$ (萘基) $_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-C_1-C_8$ 烷基、 $-O-(C_1-C_8$ 烷基)、 $-(C_1-C_8$ 烷基)- OH 、 $-C_2-C_8$ 烯基、 $-C_2-C_8$ 炔基、 $-C_3-C_{12}$ 环烷基、 $-$ 苯基、 $-$ 萘基、 $-3-$ 到 $9-$ 元杂环、 $-OR_{14}$ 、 $-O(CH_2)_nOR_{14}$ 、 $-C(O)R_{14}$ 、 $-O-C(O)R_{14}$ 、 $-C(O)(CH_2)_n-R_{14}$ 、 $-O-C(O)OR_{14}$ 、 $-O-C(O)NHR_{14}$ 、 $-O-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)OR_{14}$ 、 $-C(O)NHR_{14}$ 、 $-S-R_{14}$ 、 $-SOR_{14}$ 、 $-S(O)_2R_{14}$ 、 $-NHC(O)R_{14}$ 、 $-NHSR_{14}$ 、 $-NHSOR_{14}$ 、 $-NHS(O)_2R_{14}$ 、 $O-C(S)R_{14}$ 、 $O-C(S)OR_{14}$ 、 $O-C(S)NHR_{14}$ 、 $O-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-C(S)OR_{14}$ 、 $-C(S)NHR_{14}$ 、 $-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NHC(S)R_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)R_{14}$ 、 $-NHC(S)NHR_{14}$ 、 $-NHC(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NR_{14}C(S)NHR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)N(R_{14})_2$ ；

[0131] R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 独立地为 $-Y_m(R_e)$ ，其中 $-R_e$ 为 $-H$ 、卤素、 $-NH_2$ 、 C_1-C_8 烷基、 $-NH(C_1-C_5$ 烷基)、 $-N(C_1-C_5$ 烷基) $_2$ 、 $-NH$ (苯基)、 $-N$ (苯基) $_2$ 、 $-NH$ (萘基)、 $-N$ (萘基) $_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_5$ 烷基)、 $-C(O)N(C_1-C_5$ 烷基) $_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_5$ 烷基)、 $-NHC(=NH_2^+)NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-3-$ 到 $9-$ 元杂环、 $-OR_{14}$ 、 $-O(CH_2)_nOR_{14}$ 、 $-C(O)R_{14}$ 、 $-O-C(O)R_{14}$ 、 $-C(O)(CH_2)_n-R_{14}$ 、 $-O-C(O)OR_{14}$ 、 $-O-C(O)NHR_{14}$ 、 $-O-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)OR_{14}$ 、 $-C(O)NHR_{14}$ 、 $-S-R_{14}$ 、 $-SOR_{14}$ 、 $-S(O)_2R_{14}$ 、 $-NHC(O)R_{14}$ 、 $-NHSR_{14}$ 、 $-NHSOR_{14}$ 、 $-NHS(O)_2R_{14}$ 、 $O-C(S)R_{14}$ 、 $O-C(S)OR_{14}$ 、 $O-C(S)NHR_{14}$ 、 $O-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-C(S)OR_{14}$ 、 $-C(S)NHR_{14}$ 、 $-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NHC(S)R_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)R_{14}$ 、 $-NHC(S)NHR_{14}$ 、 $-NHC(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NR_{14}C(S)NHR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)N(R_{14})_2$ ，或 R_{11} 和 R_{12} 与它们连接的碳原子一起形成 5- 到 9- 元杂环；

[0132] 每个 R_{14} 独立地为 $-H$ 、 $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_3-C_{12}$ 环烷基、 $-$ 苯基、 $-$ 萘基、 $-3-$ 到 $9-$ 元杂环、 $-C_2-C_8$ 烯基、或 $-C_2-C_8$ 炔基；

[0133] 每个 Y 独立地为 $-C_1-C_8$ 亚烷基-、 $-C_2-C_8$ 亚烯基- 或 $-C_2-C_8$ 亚炔基-；

[0134] 每个 m 独立地为 0 或 1；和

[0135] 每个 n 独立地为 0 到 6 的整数。

[0136] 在某些具体的实施方案中， $-O-$ 苄基未被取代。

[0137] 在某些具体的实施方案中， R_7 为 3- 甲氧基苄氧基。

[0138] 在某些具体的实施方案中， $-$ 苯基未被取代。

[0139] 在某些具体的实施方案中， R_{14} 为苯基二甲基-胺。在更具体的实施方案中， R_1 为 $C(O)NHR_{14}$ ，和 R_{14} 为苯基二甲基-胺。

[0140] 在某些具体的实施方案中, R_7 为 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}_2\text{H}_5$ 。

[0141] 在某些具体的实施方案中, R_{14} 为苄氧基苯基。在更具体的实施方案中, R_1 为 $\text{C}(\text{O})\text{NHR}_{14}$, 和 R_{14} 为苄氧基苯基。

[0142] 在某些具体的实施方案中, R_{14} 为对溴-苯基。在更具体的实施方案中, R_1 为 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$, 和 R_{14} 为对溴-苯基。

[0143] 在某些具体的实施方案中, R_a 为对羟基-苯基。在更具体的实施方案中, Y_m 为 $-\text{CH}_2-$, 和 R_{14} 为对羟基-苯基。

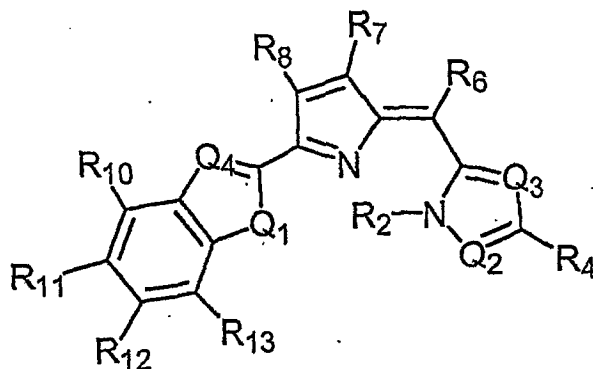
[0144] 在某些具体的实施方案中, R_7 为 $-\text{NH}(\text{苯基})\text{OCH}_3$ 。

[0145] 在某些具体的实施方案中, R_1 为 $-(\text{CH}_2)_2\text{OS}(\text{O})_2\text{O}$ 。

[0146] 在某些具体的实施方案中, R_{11} 和 R_{12} 不与它们连接的碳原子结合在一起。

[0147] 本发明另外提供组合物, 其包括可药用载体或介质和有效量的式 (Ib) 的化合物或其可药用盐:

[0148]



(Ib)

[0149] 其中:

[0150] Q_1 为 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 或 $-\text{N}(\text{R}_1)-$;

[0151] Q_2 为 $-\text{C}(\text{R}_3)-$ 或 $-\text{N}-$;

[0152] Q_3 为 $-\text{C}(\text{R}_5)-$ 或 $-\text{N}-$;

[0153] Q_4 为 $-\text{C}(\text{R}_9)-$ 或 $-\text{N}-$;

[0154] R_1 为 $-\text{Y}_m(\text{R}_a)$, 其中 $-\text{R}_a$ 为 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_8$ 烷基、 $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 烯基、 $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 炔基、 $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 环烷基、-苯基、-萘基、-3-到9-元杂环、 $-\text{OR}_{14}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{OR}_{14}$ 、 $-(\text{O})\text{R}_{14}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-\text{R}_{14}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{14}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_{14}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{14})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{14})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_{14}$ 、 $-\text{S}-\text{R}_{14}$ 、 $-\text{SOR}_{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{14}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_{14}$ 、 $-\text{NHSR}_{14}$ 、 $-\text{NHSOR}_{14}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_{14}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{O}-$ 、 $\text{O}-\text{C}(\text{S})\text{R}_{14}$ 、 $\text{O}-\text{C}(\text{S})\text{OR}_{14}$ 、 $\text{O}-\text{C}(\text{S})\text{NHR}_{14}$ 、 $\text{O}-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}_{14})_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}_{14}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NHR}_{14}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}_{14})_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{R}_{14}$ 、 $-\text{NR}_{14}\text{C}(\text{S})\text{R}_{14}$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NHR}_{14}$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{N}(\text{R}_{14})_2$ 、 $-\text{NR}_{14}\text{C}(\text{S})\text{NHR}_{14}$ 、或 $-\text{NR}_{14}\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}_{14})_2$;

[0155] R_2 为 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_8$ 烷基或 $-\text{OH}$;

[0156] R_3 、 R_4 和 R_5 独立地为 $-\text{Y}_m(\text{R}_b)$, 其中 R_b 为 $-\text{H}$ 、卤素、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_8$ 烷基、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_8\text{烷基})$ 、 $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 烯基、 $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 炔基、 $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 环烷基、-苯基、-萘基、-3-到9-元杂环、 $-\text{OR}_{14}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{OR}_{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-\text{R}_{14}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{14}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_{14}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{14})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{14})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_{14}$ 、 $-\text{S}-\text{R}_{14}$ 、 $-\text{SOR}_{14}$ 、-

$S(O)_2R_{14}$ 、 $-NHC(O)R_{14}$ 、 $-NHSR_{14}$ 、 $-NHSOR_{14}$ 、 $-NHS(O)_2R_{14}$ 、 $O-C(S)R_{14}$ 、 $O-C(S)OR_{14}$ 、 $O-C(S)NHR_{14}$ 、 $O-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-C(S)OR_{14}$ 、 $-C(S)NHR_{14}$ 、 $-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NHC(S)R_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)R_{14}$ 、 $-NHC(S)NHR_{14}$ 、 $-NHC(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NR_{14}C(S)NHR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)N(R_{14})_2$ ，或 R_3 和 R_4 ，或 R_4 和 R_5 与它们连接的碳原子一起形成 5- 到 9- 元环，条件是如果 Q_3 为 $-C(R_5)-$ 和 $m = 0$ ，则 R_5 不为 H；

[0157] R_6 为 -H、卤素、-OH、-NH₂、-C₁-C₈ 烷基、或 -O- (C₁-C₈ 烷基)；

[0158] R_7 和 R_8 独立地为 $-Y_m(R_d)$ ，其中 $-R_d$ 为 -H、-OH、卤素、氨基、-NH(C₁-C₅ 烷基)、-N(C₁-C₅ 烷基)₂、-NH(苯基)、-N(苯基)₂、-NH(萘基)、-N(萘基)₂、-CN、-NO₂、-N₃、-C₁-C₈ 烷基、-O- (C₁-C₈ 烷基)、-(C₁-C₈ 烷基)-OH、-O- 苄基、-C₂-C₈ 烯基、-C₂-C₈ 炔基、-C₃-C₁₂ 环烷基、-苯基、-萘基、-3- 到 9- 元杂环、-OR₁₄、-CH₂O(CH₂)_nOR₁₄、-O-C(O)R₁₄、-C(O)(CH₂)_n-R₁₄、-C(O)R₁₄、-O-C(O)OR₁₄、-O-C(O)NHR₁₄、-O-C(O)N(R₁₄)₂、-C(O)N(R₁₄)₂、-C(O)OR₁₄、-C(O)NHR₁₄、-S-R₁₄、-SOR₁₄、-S(O)₂R₁₄、-NHC(O)R₁₄、-NHSR₁₄、-NHSOR₁₄、-NHS(O)₂R₁₄、 $O-C(S)R_{14}$ 、 $O-C(S)OR_{14}$ 、 $O-C(S)NHR_{14}$ 、 $O-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-C(S)OR_{14}$ 、 $-C(S)NHR_{14}$ 、 $-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NHC(S)R_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)R_{14}$ 、 $-NHC(S)NHR_{14}$ 、 $-NHC(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NR_{14}C(S)NHR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)N(R_{14})_2$ ；

[0159] R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 独立地为 $-Y_m(R_e)$ ，其中 $-R_e$ 为 -H、卤素、-NH₂、C₁-C₈ 烷基、-NH(C₁-C₅ 烷基)、-N(C₁-C₅ 烷基)₂、-NH(苯基)、-N(苯基)₂、-NH(萘基)、-N(萘基)₂、-C(O)NH(C₁-C₅ 烷基)、-C(O)N(C₁-C₅ 烷基)₂、-NHC(O)(C₁-C₅ 烷基)、-NHC(=NH₂⁺)NH₂、-CN、-NO₂、-N₃、-3- 到 9- 元杂环、-OR₁₄、-CH₂O(CH₂)_nOR₁₄、-O-C(O)R₁₄、-C(O)(CH₂)_n-R₁₄、-C(O)R₁₄、-O-C(O)OR₁₄、-O-C(O)NHR₁₄、-O-C(O)N(R₁₄)₂、-C(O)N(R₁₄)₂、-C(O)OR₁₄、-C(O)NHR₁₄、-S-R₁₄、-SOR₁₄、-S(O)₂R₁₄、-NHC(O)R₁₄、-NHSR₁₄、-NHSOR₁₄、-NHS(O)₂R₁₄、 $O-C(S)R_{14}$ 、 $O-C(S)OR_{14}$ 、 $O-C(S)NHR_{14}$ 、 $O-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-C(S)OR_{14}$ 、 $-C(S)NHR_{14}$ 、 $-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NHC(S)R_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)R_{14}$ 、 $-NHC(S)NHR_{14}$ 、 $-NHC(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NR_{14}C(S)NHR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)N(R_{14})_2$ ，或 R_{11} 和 R_{12} 与它们连接的碳原子一起形成 5- 到 9- 元杂环；

[0160] 每个 R_{14} 独立地为 -H、-C₁-C₈ 烷基、-C₃-C₁₂ 环烷基、-苯基、-萘基、-3- 到 9- 元杂环、-C₂-C₈ 烯基、或 -C₂-C₈ 炔基；

[0161] 每个 Y 独立地为 -C₁-C₈ 亚烷基-、-C₂-C₈ 亚烯基- 或 -C₂-C₈ 亚炔基-；

[0162] 每个 m 独立地为 0 或 1；和

[0163] 每个 n 独立地为 0 到 6 的整数。

[0164] 在某些具体的实施方案中，-O- 苄基未被取代。

[0165] 在某些具体的实施方案中， R_7 为 3- 甲氧基苄氧基。

[0166] 在某些具体的实施方案中，- 苯基未被取代。

[0167] 在某些具体的实施方案中， R_{14} 为苯基二甲基-胺。在更具体的实施方案中， R_1 为 C(O)NHR₁₄，和 R_{14} 为苯基二甲基-胺。

[0168] 在某些具体的实施方案中， R_7 为 -OCH₂C(O)OC₂H₅。

[0169] 在某些具体的实施方案中， R_{14} 为苄氧基苯基。在更具体的实施方案中， R_1 为 C(O)NHR₁₄，和 R_{14} 为苄氧基苯基。

[0170] 在某些具体的实施方案中， R_{14} 为对溴-苯基。在更具体的实施方案中， R_1 为 -C(O)R₁₄，和 R_{14} 为对溴-苯基。

[0171] 在某些具体的实施方案中， R_a 为对羟基-苯基。在更具体的实施方案中， Y_m 为 -CH₂-，和 R_{14} 为对羟基-苯基。

[0172] 在某些具体的实施方案中, R_7 为 $-\text{NH}(\text{苯基})\text{OCH}_3$ 。

[0173] 在某些具体的实施方案中, R_1 为 $-(\text{CH}_2)_2\text{OS}(\text{O})_2\text{O}-$ 。

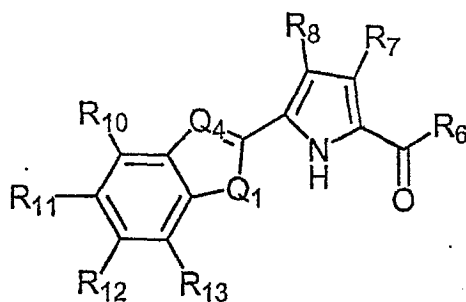
[0174] 在某些具体的实施方案中, R_{11} 和 R_{12} 不与它们连接的碳原子结合在一起。

[0175] 另一方面, 本发明提供治疗患者的癌症的方法, 其包括对有需要的患者给用有效量的上述式 (Ib) 化合物所示的化合物或其可药用盐, 其中 Q_1 - Q_4 、 R_2 、 R_4 、 R_6 - R_8 和 R_{10} - R_{13} 如以上对于式 (Ib) 的化合物的定义。

[0176] 另一方面, 本发明提供治疗患者的病毒或病毒感染的方法, 其包括对有需要的患者给用有效量的上述式 (Ib) 化合物所示的化合物或其可药用盐, 其中 Q_1 - Q_4 、 R_2 、 R_4 、 R_6 - R_8 和 R_{10} - R_{13} 如以上对于式 (Ib) 的化合物的定义。

[0177] 本发明还包括式 (II) 的化合物:

[0178]



(II)

[0179] 其中:

[0180] Q_1 为 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 或 $-\text{N}(\text{R}_1)-$;

[0181] Q_4 为 $-\text{C}(\text{R}_9)-$ 或 $-\text{N}-$;

[0182] R_1 为 $-\text{Y}_m(\text{R}_a)$, 其中 $-\text{R}_a$ 为 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_8$ 烷基、 $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 烯基、 $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 炔基、 $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 环烷基、 $-\text{苯基}$ 、 $-\text{萘基}$ 、 $-3-$ 到 $9-$ 元杂环、 $-\text{OR}_{14}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{OR}_{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{R}_{14}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{14}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_{14}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{14})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{14})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_{14}$ 、 $-\text{S}-\text{R}_{14}$ 、 $-\text{SOR}_{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{14}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_{14}$ 、 $-\text{NHSR}_{14}$ 、 $-\text{NHSOR}_{14}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_{14}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{S})\text{R}_{14}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{S})\text{OR}_{14}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{S})\text{NHR}_{14}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}_{14})_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}_{14}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NHR}_{14}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}_{14})_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{R}_{14}$ 、 $-\text{NR}_{14}\text{C}(\text{S})\text{R}_{14}$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NHR}_{14}$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{N}(\text{R}_{14})_2$ 、 $-\text{NR}_{14}\text{C}(\text{S})\text{NHR}_{14}$ 、或 $-\text{NR}_{14}\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}_{14})_2$;

[0183] R_6 为 $-\text{H}$ 、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_8$ 烷基、或 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8 \text{ 烷基})$;

[0184] R_7 和 R_8 独立地为 $-\text{Y}_m(\text{R}_d)$, 其中 $-\text{R}_d$ 为 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、卤素、氨基、 $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_5 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_5 \text{ 烷基})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{苯基})$ 、 $-\text{N}(\text{苯基})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{萘基})$ 、 $-\text{N}(\text{萘基})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_8$ 烷基、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8 \text{ 烷基})$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_8 \text{ 烷基})-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{苄基}$ 、 $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 烯基、 $-\text{C}_2-\text{C}_8$ 炔基、 $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 环烷基、 $-\text{苯基}$ 、 $-\text{萘基}$ 、 $-\text{C}_7-\text{C}_{12}(\text{苯基}) \text{ 烷基}$ 、 $-\text{C}_7-\text{C}_{12}(\text{萘基}) \text{ 烷基}$ 、 $-\text{C}_7-\text{C}_{12}(\text{苯基}) \text{ 烯基}$ 、 $-\text{C}_7-\text{C}_{12}(\text{萘基}) \text{ 烯基}$ 、 $-\text{C}_7-\text{C}_{12}(\text{苯基}) \text{ 炔基}$ 、 $-\text{C}_7-\text{C}_{12}(\text{萘基}) \text{ 炔基}$ 、 $-3-$ 到 $9-$ 元杂环、 $-\text{OR}_{14}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{OR}_{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{R}_{14}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{14}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_{14}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{14})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{14})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_{14}$ 、 $-\text{S}-\text{R}_{14}$ 、 $-\text{SOR}_{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{14}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_{14}$ 、 $-\text{NHSR}_{14}$ 、 $-\text{NHSOR}_{14}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_{14}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{S})\text{R}_{14}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{S})\text{OR}_{14}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{S})\text{NHR}_{14}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}_{14})_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}_{14}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NHR}_{14}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}_{14})_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{R}_{14}$ 、 $-\text{NR}_{14}\text{C}(\text{S})\text{R}_{14}$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NHR}_{14}$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{N}(\text{R}_{14})_2$ 、 $-\text{NR}_{14}\text{C}(\text{S})$

NHR_{14} 、 $-\text{NR}_{14}\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}_{14})_2$;

[0185] R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 独立地为 $-\text{Y}_m(\text{R}_e)$, 其中 $-\text{R}_e$ 为 $-\text{H}$ 、卤素、 $-\text{NH}_2$ 、 C_1 - C_8 烷基、 $-\text{NH}(\text{C}_1$ - C_5 烷基)、 $-\text{N}(\text{C}_1$ - C_5 烷基) $_2$ 、 $-\text{NH}$ (苯基)、 $-\text{N}$ (苯基) $_2$ 、 $-\text{NH}$ (萘基)、 $-\text{N}$ (萘基) $_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1$ - C_5 烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1$ - C_5 烷基) $_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1$ - C_5 烷基)、 $-\text{NHC}(=\text{NH}_2^+)\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、-3- 到 9- 元杂环、 $-\text{OR}_{14}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{OR}_{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-\text{R}_{14}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{14}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_{14}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{14})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{14})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_{14}$ 、 $-\text{S}-\text{R}_{14}$ 、 $-\text{SOR}_{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{14}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_{14}$ 、 $-\text{NHSR}_{14}$ 、 $-\text{NHSOR}_{14}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_{14}$ 、 $\text{O}-\text{C}(\text{S})\text{R}_{14}$ 、 $\text{O}-\text{C}(\text{S})\text{OR}_{14}$ 、 $\text{O}-\text{C}(\text{S})\text{NHR}_{14}$ 、 $\text{O}-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}_{14})_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}_{14}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NHR}_{14}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}_{14})_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{R}_{14}$ 、 $-\text{NR}_{14}\text{C}(\text{S})\text{R}_{14}$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NHR}_{14}$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{N}(\text{R}_{14})_2$ 、 $-\text{NR}_{14}\text{C}(\text{S})\text{NHR}_{14}$ 、 $-\text{NR}_{14}\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}_{14})_2$, 或 R_{11} 和 R_{12} 与它们连接的碳原子一起形成 5- 到 9- 元杂环;

[0186] 每个 R_{14} 独立地为 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_1$ - C_8 烷基、 $-\text{C}_3$ - C_{12} 环烷基、-苯基、-萘基、-3- 到 9- 元杂环、 $-\text{C}_2$ - C_8 烯基、或 $-\text{C}_2$ - C_8 炔基;

[0187] 每个 Y 独立地为 $-\text{C}_1$ - C_8 亚烷基-、 $-\text{C}_2$ - C_8 亚烯基- 或 $-\text{C}_2$ - C_8 亚炔基-;

[0188] 每个 m 独立地为 0 或 1; 和

[0189] 每个 n 独立地为 0 到 6 的整数。

[0190] 式 (Ia)、(Ib) 或 (II) 的化合物或其可药用盐 (“三杂环化合物”) 可用于治疗或预防需要这种治疗或预防的患者的癌症或肿瘤疾病、抑制癌细胞或赘生性细胞的生长, 治疗或预防需要这种治疗或预防的患者的病毒感染、或抑制病毒的复制或传染性。

[0191] 本发明另外提供治疗或预防癌症或肿瘤疾病的方法, 其包括对需要这种治疗或预防的患者给用有效量的三杂环化合物。

[0192] 本发明另外提供抑制癌细胞或赘生性细胞的生长的方法, 其包括使癌细胞或赘生性细胞接触有效量的三杂环化合物。

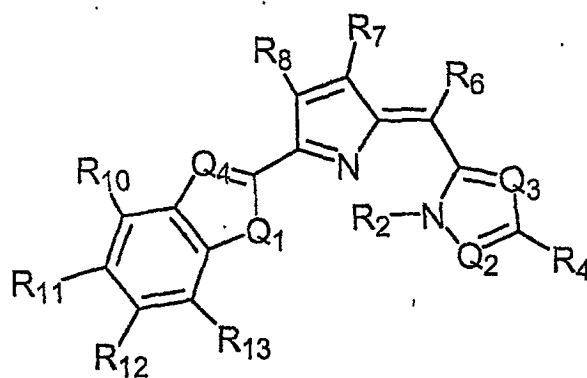
[0193] 本发明另外提供治疗或预防病毒感染的方法, 其包括对需要这种治疗或预防的患者给用有效量的三杂环化合物。

[0194] 本发明另外提供抑制病毒的复制或传染性的方法, 其包括使病毒或被病毒感染的细胞接触有效量的三杂环化合物。

[0195] 另一方面, 本发明涉及可用于制备式 (Ib) 的三杂环化合物的方法。

[0196] 在一个实施方案中, 本发明提供制备式 (Ib) 的化合物的方法:

[0197]

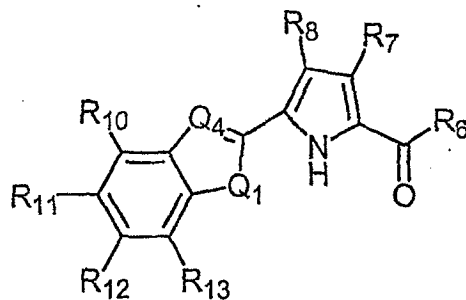


(Ib)

[0198] 该方法包括步骤：

[0199] (a) 在有机溶剂和质子酸的存在下使式 (II) 的化合物

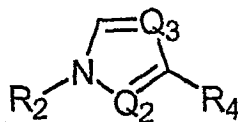
[0200]



(II)

[0201] 与式 (vi) 的化合物

[0202]

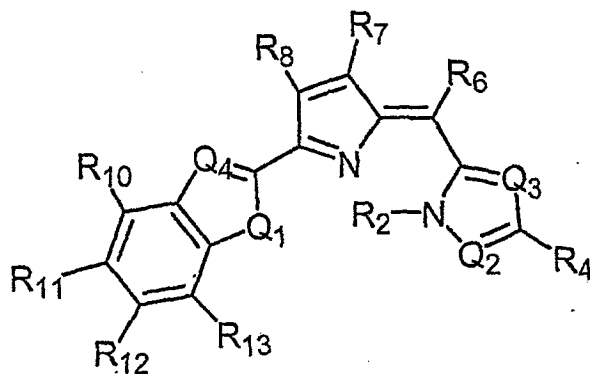


(iv)

[0203] 在足够产生式 (Ib) 的化合物的温度下接触足够产生式 (Ib) 的化合物的时间, 其中 Q_1-Q_4 、 R_2 、 R_4 、 R_6-R_8 和 $R_{10}-R_{13}$ 如以上对式 (Ib) 的三杂环化合物的定义。

[0204] 在另一个实施方案中, 本发明提供制备式 (Ib) 的化合物的方法：

[0205]

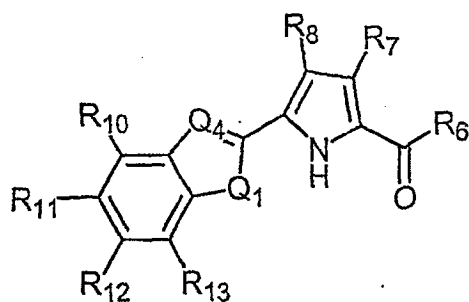


(Ib),

[0206] 该方法包括步骤：

[0207] (a) 在基本上无水的、非质子有机溶剂的存在下使 (II) 的化合物

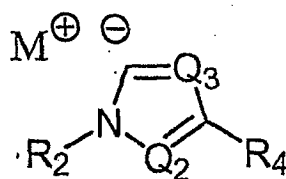
[0208]



(II)

[0209] 与式 (v) 的化合物

[0210]

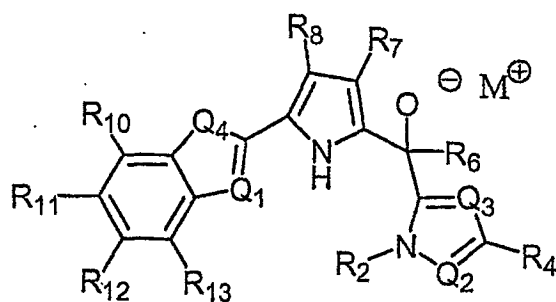


(v)

[0211] 其中 M 为 Li、Na、K、Rb 或 Cs,

[0212] 在足够产生式 (vi) 的化合物的温度下接触足够产生式 (vi) 的化合物的时间以产生式 (vi) 的化合物:

[0213]



(vi)

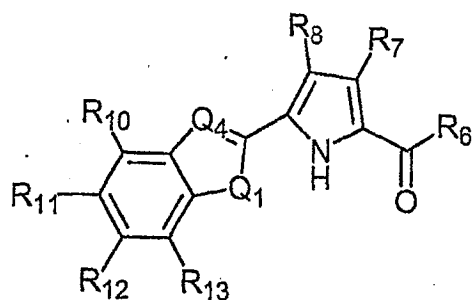
[0214] 其中 M 如上定义;和

[0215] (b) 在足够产生式 (Ib) 的化合物的温度下用 H⁺ 供体对式 (vi) 的化合物质子化足够产生式 (Ib) 的化合物的时间,

[0216] 其中 Q₁-Q₄、R₂、R₄、R₆-R₈ 和 R₁₀-R₁₃ 如以上对式 (Ib) 的化合物的定义。

[0217] 另一方面,本发明提供制备式 (II) 的化合物的方法:

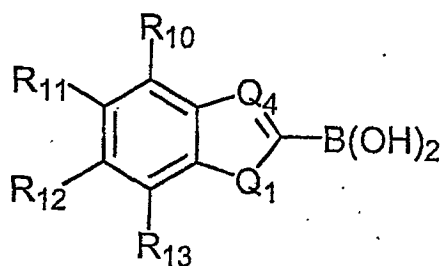
[0218]



(iii)

[0219] 该方法包括在有机溶剂、碱和 Ni 或 Pd 催化剂的存在下使式 (iii) 的化合物

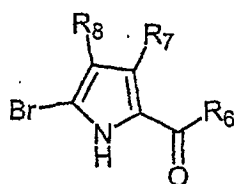
[0220]



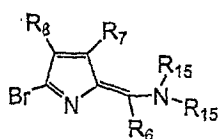
(iii)

[0221] 与式 (ii) 的化合物或与式 (iia) 的化合物

[0222]



(ii)



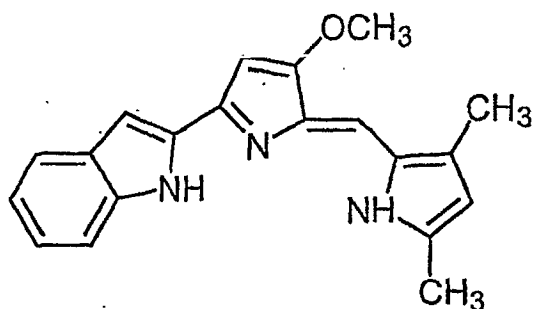
(iia)

[0223] 在足够形成式 (II) 化合物的温度下接触足够形成式 (II) 化合物的时间，

[0224] 其中 Q_1 、 Q_4 、 R_6 - R_8 和 R_{10} - R_{13} 如以上对式 (II) 的三杂环化合物的定义，并且其中 R_{15} 独立地为 C_1 - C_8 烷基、环烷基或苯基。

[0225] 在具体的实施方案中，三杂环化合物为以下的化合物 1 或其可药用盐：

[0226]



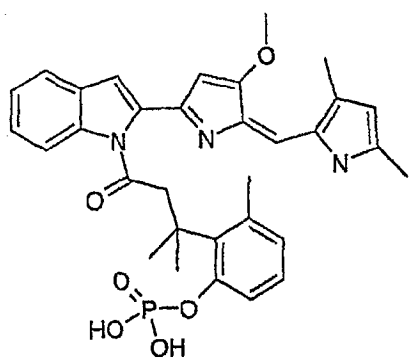
[0227] 化合物 1。

[0228] 在另一个实施方案中,三杂环化合物为化合物 1 的酒石酸盐。

[0229] 在另一个实施方案中,三杂环化合物为化合物 1 的甲磺酸盐。

[0230] 在其它实施方案中,三杂环化合物为化合物 1 的前药。在更具体的实施方案中,化合物 1 的前药为化合物 66 或化合物 67 或其可药用盐。

[0231]



[0232] 化合物 66

[0233] 磷酸单-[2-(3-{2-[5-(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基]-

[0234] 1H-吡咯-2-基甲叉基)-4-甲氧基-2-基]-

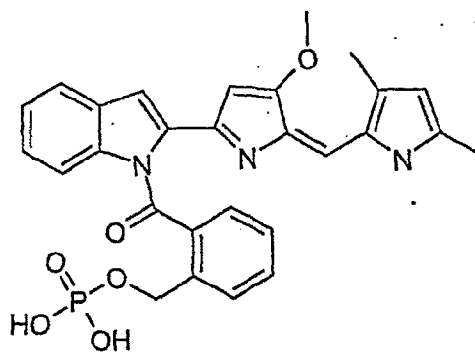
[0235] 5H-吡咯-2-基]-吡啶-1-基}-1,1-二

[0236] 甲基-3-氧代丙基)-3-甲基-苯基]

[0237] 酯

[0238] 本发明涉及式 (Ic) 的化合物及其可药用盐:

[0239]

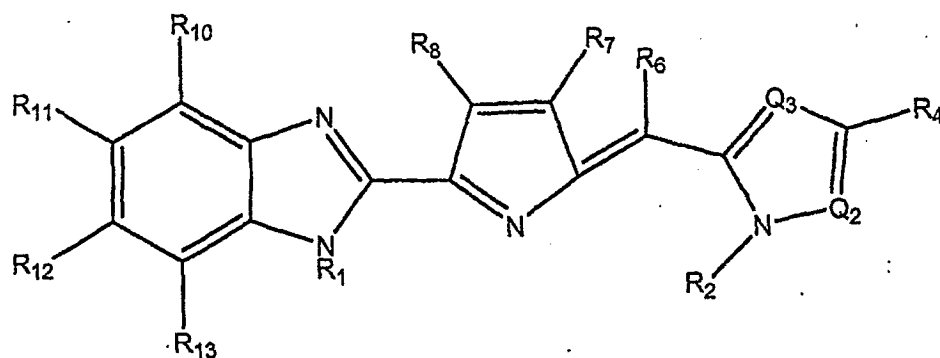


化合物 67

磷酸单-(2-{2-[5-(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基]-

2-基甲叉基)-4-甲氧基-5H-吡咯-2-基]-

吡啶-1-基)-苄基)酯



(Ic)

[0240] 其中：

[0241] Q_1 为 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-N(R_1)-$ ；

[0242] Q_2 为 $-C(R_3)-$ 或 $-N-$ ；

[0243] Q_3 为 $-C(R_5)-$ 或 $-N-$ ；

[0244] Q_4 为 $-C(R_9)-$ 或 $-N-$ ；

[0245] R_1 为 $-Y_m(R_a)$ ，其中 $-R_a$ 为 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-C_1-C_8$ 烷基、 $-C_2-C_8$ 烯基、 $-C_2-C_8$ 炔基、 $-C_3-C_{12}$ 环烷基、 $-$ 苯基、 $-$ 萘基、 $-3-$ 到 $9-$ 元杂环、 $-OR_{14}$ 、 $-O(CH_2)_nOR_{14}$ 、 $-C(O)R_{14}$ 、 $-O-C(O)R_{14}$ 、 $-C(O)(CH_2)_n-R_{14}$ 、 $-O-C(O)OR_{14}$ 、 $-O-C(O)NHR_{14}$ 、 $-O-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)OR_{14}$ 、 $-C(O)NHR_{14}$ 、 $-S-R_{14}$ 、 $-SOR_{14}$ 、 $-S(O)_2R_{14}$ 、 $-NHC(O)R_{14}$ 、 $-NHSR_{14}$ 、 $-NHSOR_{14}$ 、 $-NHS(O)_2R_{14}$ 、 $-OS(O)_2O-$ 、 $O-C(S)R_{14}$ 、 $O-C(S)OR_{14}$ 、 $O-C(S)NHR_{14}$ 、 $O-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-C(S)OR_{14}$ 、 $-C(S)NHR_{14}$ 、 $-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NHC(S)R_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)R_{14}$ 、 $-NHC(S)NHR_{14}$ 、 $-NHC(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NR_{14}C(S)NHR_{14}$ 、或 $-NR_{14}C(S)N(R_{14})_2$ ；

[0246] R_2 为 $-H$ 、 $-C_1-C_8$ 烷基或 $-OH$ ；

[0247] R_3 、 R_4 和 R_5 独立地为 $-Y_m(R_b)$ ，其中 R_b 为 $-H$ 、卤素、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-N_3$ 、 $-C_1-C_8$ 烷基、 $-O-(C_1-C_8$ 烷基)、 $-C_2-C_8$ 烯基、 $-C_2-C_8$ 炔基、 $-C_3-C_{12}$ 环烷基、 $-$ 苯基、 $-$ 萘基、 $-3-$ 到 $9-$ 元杂环、 $-OR_{14}$ 、 $-O(CH_2)_nOR_{14}$ 、 $-C(O)R_{14}$ 、 $-O-C(O)R_{14}$ 、 $-C(O)(CH_2)_n-R_{14}$ 、 $-O-C(O)OR_{14}$ 、 $-O-C(O)NHR_{14}$ 、 $-O-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)OR_{14}$ 、 $-C(O)NHR_{14}$ 、 $-S-R_{14}$ 、 $-SOR_{14}$ 、 $-S(O)_2R_{14}$ 、 $-NHC(O)R_{14}$ 、 $-NHSR_{14}$ 、 $-NHSOR_{14}$ 、 $-NHS(O)_2R_{14}$ 、 $O-C(S)R_{14}$ 、 $O-C(S)OR_{14}$ 、 $O-C(S)NHR_{14}$ 、 $O-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-C(S)OR_{14}$ 、 $-C(S)NHR_{14}$ 、 $-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NHC(S)R_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)R_{14}$ 、 $-NHC(S)NHR_{14}$ 、 $-NHC(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NR_{14}C(S)NHR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)N(R_{14})_2$ ，或 R_3 和 R_4 ，或 R_4 和 R_5 与它们连接的碳原子一起形成 $5-$ 到 $9-$ 元环，条件是如果 Q_3 为 $-C(R_5)-$ 和 $m = 0$ ，则 R_5 不为 H ；

[0248] R_6 为 $-H$ 、卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_1-C_8$ 烷基、或 $-O-(C_1-C_8$ 烷基)；

[0249] R_7 为 $-Y_m(R_c)$ ，其中 $-R_c$ 为 $-C_1-C_8$ 烷基、 $-O-(C_1-C_8$ 烷基)、 $-O-$ 苄基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_5$ 烷基)、 $-N(C_1-C_5$ 烷基) $_2$ 、 $-NH$ (苯基)、 $-N$ (苯基) $_2$ 、 $-NH$ (萘基)、 $-N$ (萘基) $_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-C_2-C_8$ 炔基、 $-OR_{14}$ 、 $-O(CH_2)_nOR_{14}$ 、 $-C(O)R_{14}$ 、 $-O-C(O)R_{14}$ 、 $-C(O)(CH_2)_n-R_{14}$ 、 $-O-C(O)OR_{14}$ 、 $-O-C(O)NHR_{14}$ 、 $-O-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)OR_{14}$ 、 $-C(O)NHR_{14}$ 、 $-S-R_{14}$ 、 $-SOR_{14}$ 、 $-S(O)_2R_{14}$ 、 $-NHC(O)R_{14}$ 、 $-NHSR_{14}$ 、 $-NHSOR_{14}$ 、 $-NHS(O)_2R_{14}$ 、 $-O(CH_2)_nO(CH_2)_nCH_3$ 、 $O-C(S)R_{14}$ 、 $O-C(S)OR_{14}$ 、 $O-C(S)NHR_{14}$ 、 $O-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-C(S)OR_{14}$ 、 $-C(S)NHR_{14}$ 、 $-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NHC(S)R_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)R_{14}$ 、 $-NHC(S)NHR_{14}$ 、 $-NHC(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NR_{14}C(S)NHR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)$

$N(R_{14})_2$;

[0250] R_8 为 $-Y_m(R_d)$, 其中 $-R_d$ 为 $-H$ 、 $-OH$ 、卤素、氨基、 $-NH(C_1-C_5 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_5 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH(\text{ 苯基})$ 、 $-N(\text{ 苯基})_2$ 、 $-NH(\text{ 萘基})$ 、 $-N(\text{ 萘基})_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-C_1-C_8 \text{ 烷基}$ 、 $-O-(C_1-C_8 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_1-C_8 \text{ 烷基})-OH$ 、 $-C_2-C_8 \text{ 烯基}$ 、 $-C_2-C_8 \text{ 炔基}$ 、 $-C_3-C_{12} \text{ 环烷基}$ 、 $-\text{ 苯基}$ 、 $-\text{ 萘基}$ 、 $-3\text{- 到 }9\text{- 元杂环}$ 、 $-OR_{14}$ 、 $-O(CH_2)_nOR_{14}$ 、 $-C(O)R_{14}$ 、 $-O-C(O)R_{14}$ 、 $-C(O)(CH_2)_n-R_{14}$ 、 $-O-C(O)OR_{14}$ 、 $-O-C(O)NHR_{14}$ 、 $-O-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)OR_{14}$ 、 $-C(O)NHR_{14}$ 、 $-S-R_{14}$ 、 $-SOR_{14}$ 、 $-S(O)_2R_{14}$ 、 $-NHC(O)R_{14}$ 、 $-NHSR_{14}$ 、 $-NHSOR_{14}$ 、 $-NHS(O)_2R_{14}$ 、 $O-C(S)R_{14}$ 、 $O-C(S)OR_{14}$ 、 $O-C(S)NHR_{14}$ 、 $O-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-C(S)OR_{14}$ 、 $-C(S)NHR_{14}$ 、 $-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NHC(S)R_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)R_{14}$ 、 $-NHC(S)NHR_{14}$ 、 $-NHC(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NR_{14}C(S)NHR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)N(R_{14})_2$;

[0251] R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 独立地为 $-Y_m(R_e)$, 其中 $-R_e$ 为 $-H$ 、卤素、 $-NH_2$ 、 $C_1-C_8 \text{ 烷基}$ 、 $-NH(C_1-C_5 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_5 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH(\text{ 苯基})$ 、 $-N(\text{ 苯基})_2$ 、 $-NH(\text{ 萘基})$ 、 $-N(\text{ 萘基})_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_5 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_5 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_5 \text{ 烷基})$ 、 $-NHC(=NH_2^+)NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-3\text{- 到 }9\text{- 元杂环}$ 、 $-OR_{14}$ 、 $-O(CH_2)_nOR_{14}$ 、 $-C(O)R_{14}$ 、 $-O-C(O)R_{14}$ 、 $-C(O)(CH_2)_n-R_{14}$ 、 $-O-C(O)OR_{14}$ 、 $-O-C(O)NHR_{14}$ 、 $-O-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)N(R_{14})_2$ 、 $-C(O)OR_{14}$ 、 $-C(O)NHR_{14}$ 、 $-S-R_{14}$ 、 $-SOR_{14}$ 、 $-S(O)_2R_{14}$ 、 $-NHC(O)R_{14}$ 、 $-NHSR_{14}$ 、 $-NHSOR_{14}$ 、 $-NHS(O)_2R_{14}$ 、 $O-C(S)R_{14}$ 、 $O-C(S)OR_{14}$ 、 $O-C(S)NHR_{14}$ 、 $O-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-C(S)OR_{14}$ 、 $-C(S)NHR_{14}$ 、 $-C(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NHC(S)R_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)R_{14}$ 、 $-NHC(S)NHR_{14}$ 、 $-NHC(S)N(R_{14})_2$ 、 $-NR_{14}C(S)NHR_{14}$ 、 $-NR_{14}C(S)N(R_{14})_2$, 或 R_{11} 和 R_{12} 与它们连接的碳原子一起形成 $5\text{- 到 }9\text{- 元杂环}$;

[0252] 每个 R_{14} 独立地为 $-H$ 、 $-C_1-C_8 \text{ 烷基}$ 、 $-C_3-C_{12} \text{ 环烷基}$ 、 $-\text{ 苯基}$ 、 $-\text{ 萘基}$ 、 $-3\text{- 到 }9\text{- 元杂环}$ 、 $-C_2-C_8 \text{ 烯基}$ 、或 $-C_2-C_8 \text{ 炔基}$;

[0253] 每个 Y 独立地为 $-C_1-C_8 \text{ 亚烷基}-$ 、 $-C_2-C_8 \text{ 亚烯基}-$ 或 $-C_2-C_8 \text{ 亚炔基}-$;

[0254] 每个 m 独立地为 0 或 1 ; 和

[0255] 每个 n 独立地为 0 到 6 的整数。

[0256] 在某些具体的实施方案中, $-O\text{- 苄基}$ 未被取代。

[0257] 在某些具体的实施方案中, R_7 为 3- 甲氧基苄氧基 。

[0258] 在某些具体的实施方案中, $-\text{ 苯基}$ 未被取代。

[0259] 在某些具体的实施方案中, R_{14} 为 苯基二甲基-胺 。在更具体的实施方案中, R_1 为 $C(O)NHR_{14}$, 和 R_{14} 为 苯基二甲基-胺 。

[0260] 在某些具体的实施方案中, R_7 为 $-OCH_2C(O)OC_2H_5$ 。

[0261] 在某些具体的实施方案中, R_{14} 为 苄氧基苯基 。在更具体的实施方案中, R_1 为 $C(O)NHR_{14}$, 和 R_{14} 为 苄氧基苯基 。

[0262] 在某些具体的实施方案中, R_{14} 为 对溴-苯基 。在更具体的实施方案中, R_1 为 $-C(O)R_{14}$, 和 R_{14} 为 对溴-苯基 。

[0263] 在某些具体的实施方案中, R_a 为 对羟基-苯基 。在更具体的实施方案中, Y_m 为 $-\text{CH}_2-$, 和 R_{14} 为 对羟基-苯基 。

[0264] 在某些具体的实施方案中, R_7 为 $-NH(\text{ 苯基})OCH_3$ 。

[0265] 在某些具体的实施方案中, R_1 为 $-(CH_2)_2OS(O)_2O-$ 。

[0266] 在某些具体的实施方案中, R_{11} 和 R_{12} 不与它们连接的碳原子结合在一起。

[0267] 另一方面, 本发明提供药学组合物, 其包括上述式 (Ic) 的化合物, 其中 Q_2 和 Q_3 、

R_1-R_8 和 $R_{10}-R_{13}$ 如以上对式 (Ic) 的化合物的定义。

[0268] 另一方面,本发明提供治疗患者的癌症的方法,其包括对有需要的患者给用有效量的上述式 (Ic) 化合物所示的化合物或其可药用盐,其中 Q_2 和 Q_3 、 R_1-R_8 和 $R_{10}-R_{13}$ 如以上对式 (Ic) 的化合物的定义。

[0269] 另一方面,本发明提供治疗患者的病毒或病毒感染的方法,其包括对有需要的患者给用有效量的上述式 (Ic) 化合物所示的化合物或其可药用盐,其中 Q_2 和 Q_3 、 R_1-R_8 和 $R_{10}-R_{13}$ 如以上对式 (Ic) 的化合物的定义。

[0270] 3.1 定义和缩写

[0271] 如本文中使用的,“卤素”是指 -F、-Cl、-Br 或 -I。

[0272] 如本文中使用的,“ C_1-C_8 烷基”是指包含 1-8 个碳原子的直链或支链饱和烃基,其可为未被取代的或选择性地被一个或多个 - 卤素、-NH₂、-OH、-O- (C_1-C_8 烷基)、苯基或萘基取代。 C_1-C_8 直链或支链烷基的例子包括但不限于甲基、乙基、1- 丙基、2- 丙基、1- 丁基、2- 丁基、2- 甲基 -1- 丙基、2- 甲基 -2- 丙基、1- 戊基、2- 戊基、3- 戊基、2- 甲基 -1- 丁基、3- 甲基 -1- 丁基、2- 甲基 -3- 丁基、2,2- 二甲基 -1- 丙基、1- 己基、2- 己基、3- 己基、2- 甲基 -1- 戊基、3- 甲基 -1- 戊基、4- 甲基 -1- 戊基、2- 甲基 -2- 戊基、3- 甲基 -2- 戊基、4- 甲基 -2- 戊基、2,2- 二甲基 -1- 丁基、3,3- 二甲基 -1- 丁基、2- 乙基 -1- 丁基、1- 庚基和 1- 辛基。

[0273] 如本文中使用的,“ C_1-C_5 烷基”是指包含 1-5 个碳原子的直链或支链饱和烃基。 C_1-C_5 直链或支链烷基的例子包括但不限于甲基、乙基、1- 丙基、2- 丙基、1- 丁基、2- 丁基、2- 甲基 -1- 丙基、2- 甲基 -2- 丙基、1- 戊基、2- 戊基、3- 戊基、2- 甲基 -1- 丁基、3- 甲基 -1- 丁基、2- 甲基 -3- 丁基、2,2- 二甲基 -1- 丙基和 1- 戊基。

[0274] 如本文中使用的,“ C_2-C_8 烯基”是指包含 2-8 个碳原子和至少一个双键的不饱和的直链或支链烃基,其可为未被取代的或选择性地被苯基或萘基取代。

[0275] 如本文中使用的,“ C_2-C_8 炔基”是指包含 2-8 个碳原子和至少一个三键的不饱和的直链或支链烃基,其可为未被取代的或选择性地被苯基或萘基取代。

[0276] 如本文中使用的,“ C_1-C_8 亚烷基”是指其中 C_1-C_8 烷基的一个氢原子被键代替的 C_1-C_8 烷基。

[0277] 如本文中使用的,“ C_2-C_8 亚烯基”是指其中 C_2-C_8 烯基的一个氢原子被键代替的 C_2-C_8 烯基。

[0278] 如本文中使用的,“ C_2-C_8 亚炔基”是指其中 C_2-C_8 炔基的一个氢原子被键代替的 C_2-C_8 炔基。

[0279] 如本文中使用的,“ C_3-C_{12} 环烷基”是指包含 3-12 个碳原子的非芳香的、饱和的单环、双环或三环烃环体系。 C_3-C_{12} 环烷基的例子包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、降冰片基、金刚烷基、双环 [2.2.2] 辛 -2- 烯基和双环 [2.2.2] 辛基。

[0280] 如本文中使用的,“-3- 到 9- 元杂环”为碳原子和 1 到 4 个选自氧、氮和硫的杂原子得到的 3- 到 9- 元芳香或非芳香单环或双环。3- 到 9- 元杂环的例子包括但不限于氮杂环丙烷基、氧杂环丙基、硫杂环丙基、氮杂环丙基 (aziriny),二氮杂环丙烷基、二氮杂环丙烷基 (diaziriny),氧杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、氮杂环丁烯酮基 (azetidiny),氧杂环丁烷基 (oxetany),硫杂环丁烷基 (thietany),哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吡咯基、噁嗪基、

噻嗪基、二嗪基、三嗪基、四嗪基、咪唑基、苯并咪唑基、四唑基、吡啶基、异喹啉基、喹啉基、喹唑啉基、吡咯烷基、嘌呤基、异噁唑基、苯并异噁唑基、呋喃基、呋喃基、吡啶基、噁唑基、苯并噁唑基、噻唑基、苯并噻唑基、噻吩基、吡唑基、三唑基、苯并二唑基、苯并三唑基、嘧啶基、异吡啶基和吡唑基。

[0281] “5- 到 9- 元环”为只有碳原子的 5- 到 9- 元芳香或非芳香单环或双环,或由碳原子和 1 到 4 个选自氧、氮和硫的杂原子组成的 5- 到 9- 元芳香或非芳香单环或双环。5- 到 9- 元环的例子包括但不限于环戊基、环己基或环庚基,其可为饱和或不饱和的,哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吡咯基、噁嗪基、噻嗪基、二嗪基、三嗪基、四嗪基、咪唑基、苯并咪唑基、四唑基、吡啶基、异喹啉基、喹啉基、喹唑啉基、吡咯烷基、嘌呤基、异噁唑基、苯并异噁唑基、呋喃基、呋喃基、吡啶基、噁唑基、苯并噁唑基、噻唑基、苯并噻唑基、噻吩基、吡唑基、三唑基、苯并二唑基、苯并三唑基、嘧啶基、异吡啶基和吡唑基。

[0282] 如本文中使用的,“-O- 苄基”可为被取代的或未被取代的。

[0283] 如本文中使用的,“- 苄基”可为被取代的或未被取代的。

[0284] 在本文中基团描述为“被取代的或未被取代的”,当被取代时,它们可被不会不利地影响化合物所需活性的任何所需的一个或多个取代基取代。优选的取代基的例子为本文中公开的示例性化合物和实施方案中的那些,以及卤素(氯代、碘代、溴代或氟代); C_{1-6} 烷基; C_{2-6} 烯基; C_{2-6} 炔基;羟基; C_{1-6} 烷氧基;氨基;硝基;硫醇;硫醚;亚胺;氰基;酰胺基;硫酸根合;膦;羧基;硫代羰基;磺酰基;磺酰胺;酮;醛;酯;氧代(=O)、卤代烷基(如三氟甲基);碳环的环烷基,其可为单环的、或稠和的或未稠和的多环(如环丙基、环丁基、环戊基、或环己基),或杂环烷基,其可为单环的、或稠和的或未稠和的多环(如吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、或噻嗪基);碳环或杂环的、单环或稠和的或未稠和的多环芳基(如苯基、萘基、吡咯基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、或苯并呋喃基);苄氧基;氨基(伯、仲、或叔胺); $-N(CH_3)_2$;O- 低级烷基;O- 芳基、芳基- 低级烷基; CO_2CH_3 ; $-OCH_2CH_3$; 甲氧基; $CONH_2$; OCH_2CONH_2 ; NH_2 ; SO_2NH_2 ; $OCHF_2$; CF_3 ; OCF_3 ; 并且这些部分也可选择性地被稠和环状结构或桥如 $-OCH_2O-$ 取代。

[0285] 这些取代基可选择性地被选自这些基团中的取代基进一步取代。

[0286] “有效量”为有效用于治疗或预防癌症或肿瘤疾病;抑制癌细胞或赘生性细胞的生长;治疗或预防病毒感染;或抑制病毒的复制或传染性的三杂环化合物的量。

[0287] 本文中关于反应混合物或有机溶剂所使用的短语“基本上无水”是指反应混合物或有机溶剂包括少于约 1 重量%的水;在一个实施方案中,为少于约 0.5 重量%的水;在另一个实施方案中,为少于约 0.25 重量%的水。

[0288] 在一个实施方案中,当对患者如兽医应用的哺乳动物或临床应用时的人给药时,三杂环化合物以分离的形式给药。如本文中使用的,“分离的”是指将三杂环化合物与 (a) 天然来源如植物或细胞,优选细菌培养物,或 (b) 合成有机化学反应混合物的其它组分分离。在另一个实施方案中,通过常规方法将三杂环化合物纯化。如本文中使用的,“纯化的”是指当分离时,分离物包含至少 95 重量%、优选至少 98 重量%的单一的三杂环化合物。

[0289] 如本文中使用的,术语“T/C 值”是指当:(a) 被治疗小鼠平均肿瘤体积的基线变化除以阴性对照小鼠平均肿瘤体积的基线变化;和 (b) 将步骤 (a) 中得到的值乘以 100 时所

得到的值。

[0290] 认识到本发明的三杂环化合物可具有一个或多个手性中心和 / 或双键, 因此存在立体异构体, 如双键异构体 (即几何异构体)、对映异构体、或非对映异构体。根据本发明, 本文中所述的化学结构和由此的本发明的化合物包括所有相应的对映异构体和立体异构体, 也就是说, 包括立体异构纯的形式 (如几何纯、对映体纯、或非对映体纯) 和对映异构和立体异构的混合物, 如外消旋物。

[0291] 如本文中使用的, 并且除非另外说明, 术语“立体异构纯”是指包括化合物的一个立体异构体并基本上不含化合物的其它立体异构体的组合物。例如, 具有一个手性中心的化合物的立体异构纯组合物基本上不含该化合物的相反的对映异构体。具有两个手性中心的化合物的立体异构纯组合物基本上不含化合物的其它非对映异构体。典型的立体异构纯化合物包括大于约 80 重量%的化合物的立体异构体和少于约 20 重量%的化合物的其它立体异构体, 更优选地, 包括大于约 90 重量%的化合物的立体异构体和少于约 10 重量%的化合物的其它立体异构体, 更优选地, 包括大于约 95 重量%的化合物的立体异构体和少于约 5 重量%的化合物的其它立体异构体, 最优选地, 包括大于约 97 重量%的化合物的立体异构体和少于约 3 重量%的化合物的其它立体异构体。

[0292] 可以通过公知方法将本发明的化合物的对映异构体混合物和立体异构体混合物拆分为对映异构体或立体异构体, 如手性相气相色谱法、手性相高效液相色谱法、使化合物作为手性盐络合物结晶的方法、或使化合物在手性溶剂中结晶的方法。还可以通过公知的不对称合成方法从立体异构纯的或对映异构纯的中间体、试剂和催化剂得到对映异构体和立体异构体。

[0293] 需要指出的是, 如果在所述结构和给出该结构的命名之间存在偏差, 则以所述结构为准。另外, 如果结构的立体化学或结构的一部分没有用例如粗体和虚线表示, 则该结构或该结构的部分解释为包括其所有的立体异构体。

[0294] 除非另外说明, 在本说明书使用以下缩写及其定义:

[0295]	缩写	定义
[0296]	BOC	$-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$
[0297]	DEF	N, N- 二乙基甲酰胺
[0298]	dppf	1,1- 双 (二苯基膦) 二茂铁
[0299]	DMF	N, N- 二甲基甲酰胺
[0300]	DMSO	二甲基亚砷
[0301]	THF	四氢呋喃
[0302]	EtOAc	乙酸乙酯
[0303]	EtOH	乙醇
[0304]	MeOH	甲醇
[0305]	Tf	$-\text{SO}_2\text{CF}_3$
[0306]	dba	二亚苄基丙酮
[0307]	Ph	苯基
[0308]	TBDMSCl	叔丁基二甲基氯硅烷
[0309]	DBU	1,8- 二氮杂双环 [5.4.0] 十一烷 -7- 烯

[0310] LC/MS 液相色谱 / 质谱

4. 附图说明

[0311] 图 1 比较了在用 $0.5 \mu\text{M}$ 的化合物 1 酒石酸盐处理后 72 小时测量的化合物 1 酒石酸盐对癌细胞系 H1299 和 C33A 和正常细胞系 HMEC 和 MRC5 的生存能力的影响。

[0312] 图 2 说明在用 4mg/kg 剂量的顺铂或 4.5mg/kg 剂量的化合物 1 酒石酸盐治疗后 SCID 小鼠的体重随时间的变化。线条 - □ - 表示对照组, 线条 - Δ - 表示顺铂治疗组, 线条 -- 表示化合物 1 酒石酸盐治疗组。

[0313] 图 3 说明移植 C33A 人宫颈癌细胞并用 4mg/kg 剂量的顺铂或 4.5mg/kg 剂量的化合物 1 酒石酸盐处理的 SCID 小鼠的癌体积的改变。线条 - □ - 表示对照组, 线条 - Δ - 表示顺铂治疗组, 线条 -- 表示化合物 1 酒石酸盐治疗组。

[0314] 图 4 : 在纯化的人胎盘碱性磷酸酯酶的存在下化合物 66 (前药) 随时间转化为化合物 1 (药物) 的转化率。

[0315] 图 5 : 在纯化的小牛肠磷酸酯酶的存在下化合物 66 (前药) 随时间转化为化合物 1 (药物) 的转化率。

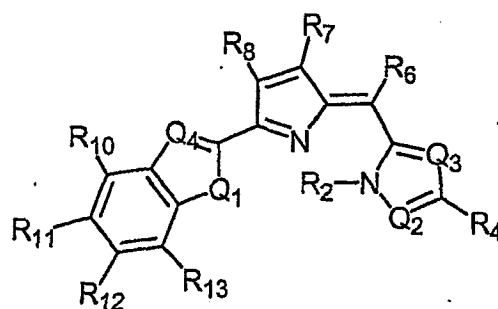
[0316] 图 6 : 化合物 1 甲磺酸盐和化合物 66 (前药) 对小鼠前列腺瘤生长的作用。

[0317] 5. 发明详述

[0318] 5.1 式 (Ia) 的三杂环化合物

[0319] 如上所述, 本发明涉及式 (Ia) 的化合物及其可药用盐 :

[0320]



(Ia)

[0321] 其中 :

[0322] Q_1 、 Q_4 、 R_2 、 R_4 、 R_6 - R_8 和 R_{10} - R_{13} 如以上对式 (Ia) 的化合物的定义。

[0323] 式 (Ia) 的三杂环化合物的第一小类为其中 :

[0324] Q_1 为 $-\text{NH}-$;

[0325] Q_2 为 $-\text{C}(\text{R}_3)-$;

[0326] Q_3 为 $-\text{C}(\text{R}_5)-$;

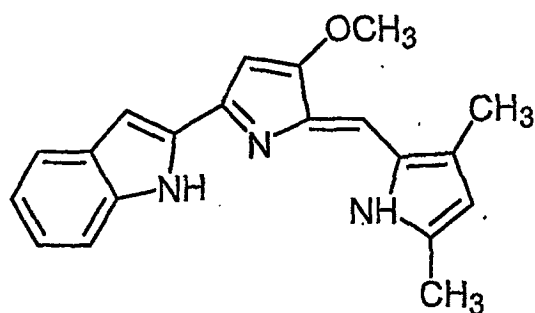
[0327] 和 Q_4 为 $-\text{C}(\text{R}_9)-$ 的那些。

[0328] 式 (Ia) 的三杂环化合物的第二小类为其中 :

[0329] Q_1 为 $-\text{O}-$;

[0330] Q_2 为 $-\text{C}(\text{R}_3)-$;

- [0331] Q_3 为 $-C(R_5)-$;和
- [0332] Q_4 为 $-C(R_9)-$ 的那些。
- [0333] 式 (Ia) 的三杂环化合物的第三小类为其中 :
- [0334] Q_1 为 $-S-$;
- [0335] Q_2 为 $-C(R_3)-$;
- [0336] Q_3 为 $-C(R_5)-$;和
- [0337] Q_4 为 $-C(R_9)-$ 的那些。
- [0338] 式 (Ia) 的三杂环化合物的第四小类为其中 :
- [0339] Q_1 为 $-NH-$;
- [0340] Q_2 为 $-N-$;
- [0341] Q_3 为 $-C(R_5)-$;和
- [0342] Q_4 为 $-C(R_9)-$ 的那些。
- [0343] 式 (Ia) 的三杂环化合物的第五小类为其中 :
- [0344] Q_1 为 $-NH-$;
- [0345] Q_2 为 $-C(R_3)-$;
- [0346] Q_3 为 $-N-$;
- [0347] 和 Q_4 为 $-C(R_9)-$ 的那些。
- [0348] 式 (Ia) 的三杂环化合物的第六小类为其中 :
- [0349] Q_1 为 $-NH-$;
- [0350] Q_2 为 $-C(R_3)-$;
- [0351] Q_3 为 $-C(R_5)-$;
- [0352] Q_4 为 $-CH-$;和
- [0353] R_2 和 R_6 为 $-H$ 的那些。
- [0354] 式 (Ia) 的三杂环化合物的第七小类为其中 :
- [0355] Q_1 为 $-NH-$;
- [0356] Q_2 为 $-C(R_3)-$;
- [0357] Q_3 为 $-C(R_5)-$;
- [0358] Q_4 为 $-CH-$;和
- [0359] R_2 、 R_4 、 R_6 、 R_8 和 R_{10} - R_{13} 为 $-H$ 的那些。
- [0360] 式 (Ia) 的三杂环化合物的第八小类为其中 :
- [0361] Q_1 为 $-NH$;
- [0362] Q_2 为 $-C(C_1-C_8 \text{ 烷基})-$;
- [0363] Q_3 为 $-C(C_1-C_8 \text{ 烷基})-$;
- [0364] Q_4 为 $-CH-$;
- [0365] R_2 、 R_4 、 R_6 、 R_8 和 R_{10} - R_{13} 为 $-H$;和
- [0366] R_7 为 $-O-(C_1-C_8 \text{ 烷基})$ 的那些。
- [0367] 示例性的式 (Ia) 三杂环化合物为 :
- [0368]



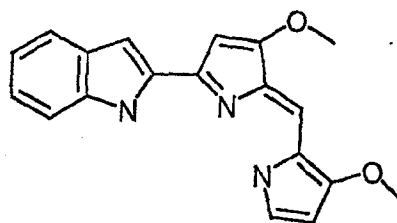
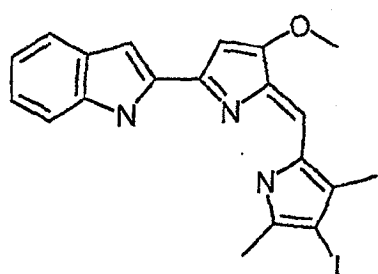
[0369] 化合物 1

[0370] 或其可药用盐。

[0371] 在一个实施方案中,化合物 1 的可药用盐为酒石酸盐。在另一个实施方案中,化合物 1 的可药用盐为甲磺酸盐。

[0372] 其它的示例性的式 (Ia) 的三杂环化合物为如下所示的化合物及其可药用盐:

[0373]



[0374] 化合物 2

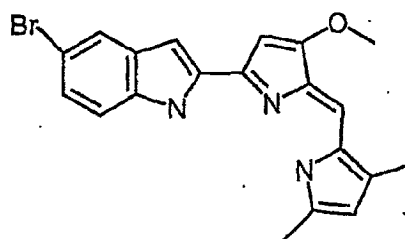
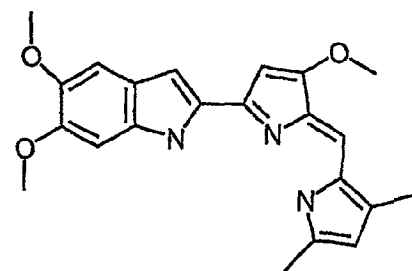
化合物 3

[0375] 2-[5-(4-碘代-3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)-2-[4-甲氧基-5-(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基

[0376] 基甲叉基)-4-甲氧基-5H-吡咯-2-基]-甲叉基)-5H-吡咯-2-基]-1H-吲哚;

[0377] 1H-吲哚

[0378]



[0379] 化合物 4

化合物 7

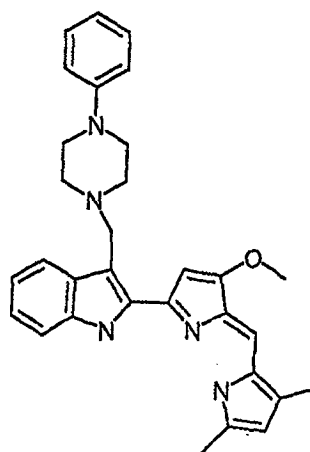
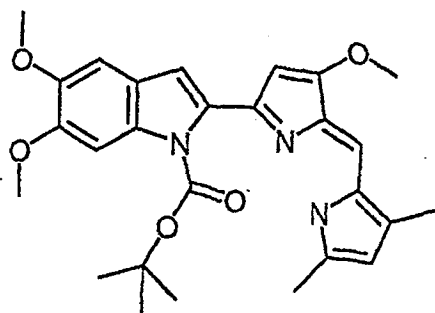
[0380] 2-[5-(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基甲叉基)-5-溴代-2-[5-(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基

[0381] 基)-4-甲氧基-5H-吡咯-2-基]-5,6-二甲叉基)-4-甲氧基-5H-吡咯-2-基]-1H-吲哚

[0382] 甲氧基-1H-吡咯;

咪;

[0383]



[0384] 化合物 5

化合物 8

[0385] 2-[5-(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基甲叉

2-[5-(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基

甲叉基)-

[0386] 基)-4-甲氧基-5H-吡咯-2-基]-5,6-二

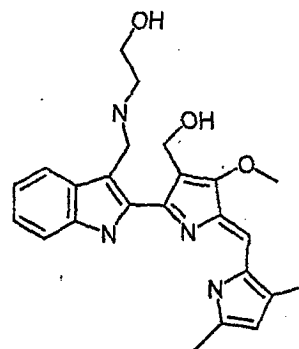
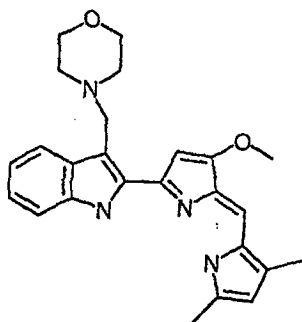
4-甲氧基-5H-吡

咯-2-基]-3-(4-苯基-哌嗪

[0387] 甲氧基-咪唑-1-羧酸叔丁酯;

-1-基甲基)-1H-咪唑;

[0388]



[0389] 化合物 6

化合物 9

[0390] 2-[5-(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基甲

2-({2-[5-(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基

甲

[0391] 叉基)-4-甲氧基-5H-吡咯-2-基]-3-

叉基)-3-羟基甲基-4-甲氧基-5H-吡

咯-

[0392] 吗啉-4-基甲基-1H-咪唑;

2-基]-1H-咪唑-3-基甲基}-氨基)-乙

[0393] 醇;

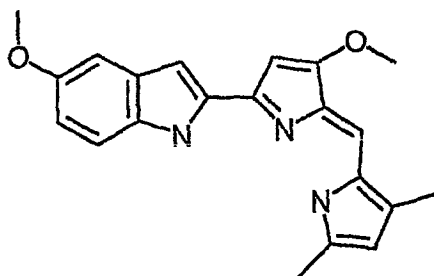
[0394]

咯-2-基甲

[0409] 基)-4-甲氧基-5H-吡咯-2-基]-1H-吡啶-2-基]-3-叉基)-4-乙氧基-5H-吡咯-2-基]-3-

[0410] 3-基}-噻吩-3-基-甲酮； (2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡啶；

[0411]



[0412] 化合物 15

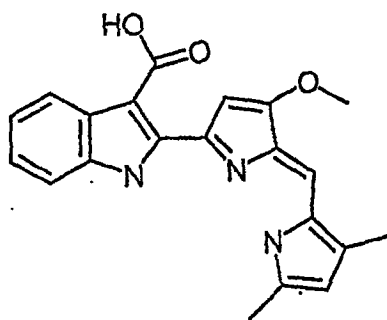
[0413] 2-[5-(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)甲叉咯-2-基甲

[0414] 基)-4-甲氧基-5H-吡咯-2-基]-5-甲氧基叉基)-4-异丙氧基-5H-吡咯-2-基]-

[0415] -1H-吡啶；

[0416]

[0417]



[0418] 化合物 16

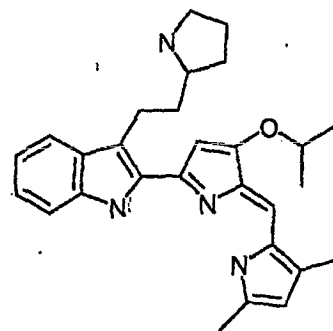
[0419] 2-[5-(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)甲叉咯-2-基

[0420] 基)-4-甲氧基-5H-吡咯-2-基]-1H-吡啶-2-基]-3-甲叉基)-4-甲氧基-5H-吡咯-2-基]-

[0421] 3-羧酸；

[0422]

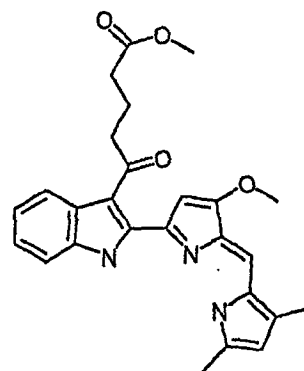
[0423]



化合物 18

2-[5-(3,5-二甲基-1H-吡

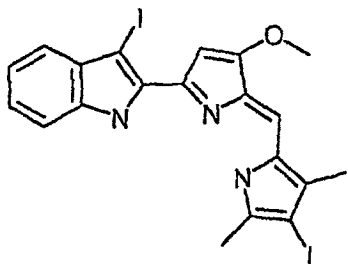
3-(2-吡咯烷-2-基-乙基)-1H-吡啶；



化合物 19

5-{2-[5-(3,5-二甲基-1H-吡

1H-吡啶-3-基}-5-氧代-戊酸甲酯；



[0424] 化合物 17

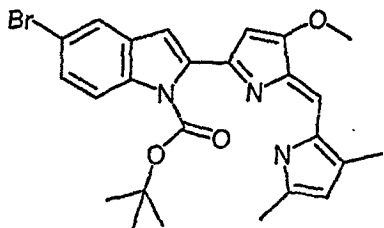
[0425] 3-碘代-2-[5-(4-碘代-3,5-二甲基-

基-1H-吡咯-2-基甲叉基)-4-甲氧基-5H-

吡咯-2-基]-1H-吡啶；
代-乙酸

[0428] 乙酯；

[0429]



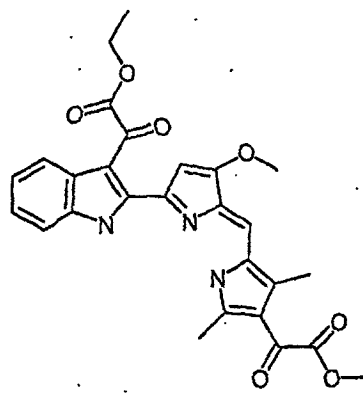
[0430] 化合物 21

[0431] 5-溴代-2-[5-(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基亚

甲-2-基甲叉基)-4-甲氧基-5H-吡咯-2-基]-3-(2-吡

基)-吡啶-1-羧酸叔丁酯；

[0434]

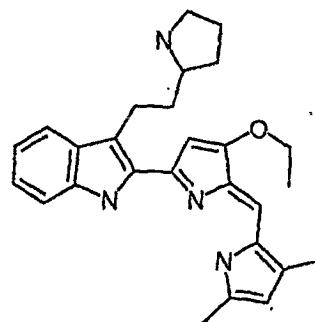


化合物 20

{2-[5-(4-乙氧基草酰基-3,5-二甲

基-1H-吡咯-2-基甲叉基)-4-甲氧

基]-1H-吡啶-3-基}-氧



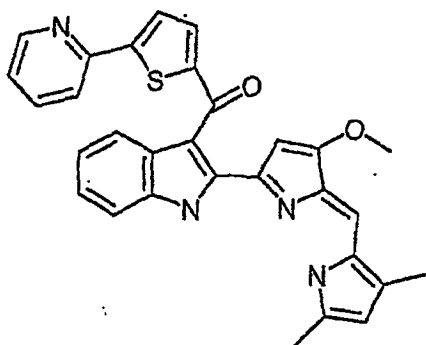
化合物 24

[0431] 5-溴代-2-[5-(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基亚

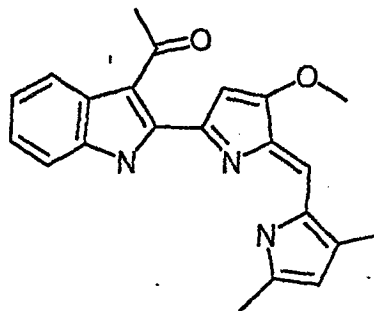
甲-2-基甲叉基)-4-甲氧基-5H-吡咯-2-基]-3-(2-吡

基)-吡啶-1-羧酸叔丁酯；

[0434]



[0435] 化合物 22



化合物 25

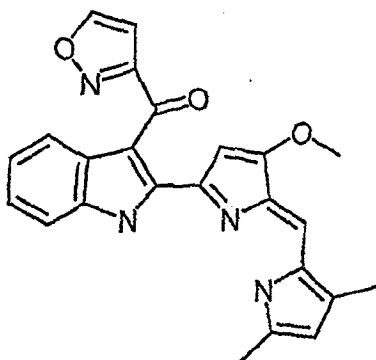
[0436] {2-[5-(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基甲叉)-1-(2-[5-(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基

[0437] 叉基)-4-甲氧基-5H-吡咯-2-基]-1H-甲基)-4-甲氧基-5H-吡咯-2-基]-1H-吡

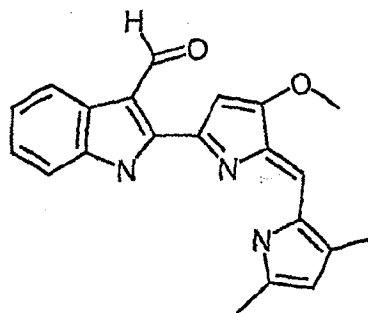
[0438] 啉-3-基}-(5-吡啶-2-基-噻吩-2-啉-3-基)-乙酮;

[0439] 基)-甲酮;

[0440]



[0441] 化合物 23



化合物 26

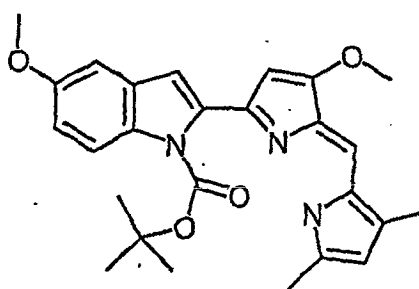
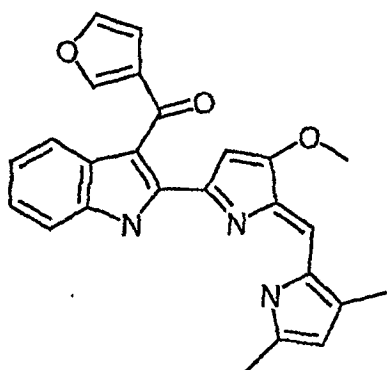
[0442] {2-[5-(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基甲叉)-2-[5-(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基

[0443] 基)-4-甲氧基-5H-吡咯-2-基]-1H-吡啉基)-4-甲氧基-5H-吡咯-2-基]-1H-吡啉-

[0444] -3-基}-异噻唑-3-基-甲酮;

3-甲醛;

[0445]



[0446] 化合物 27

化合物 30

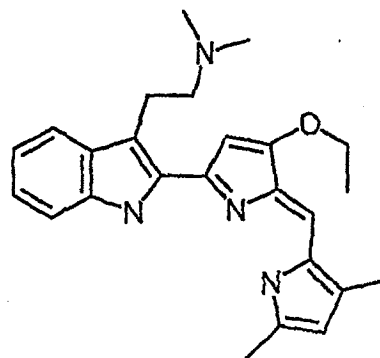
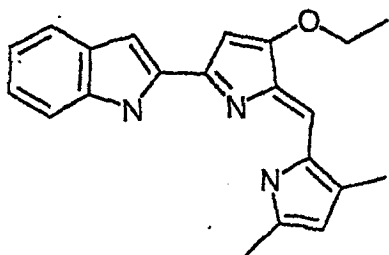
[0447] {2-[5-(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)甲叉-2-基]甲叉-2-基}甲叉

[0448] 基)-4-甲氧基-5H-吡咯-2-基]-1H-吡啶 基)-4-甲氧基-5H-吡咯-2-基]-5-甲氧基

[0449] -3-基}-呋喃-3-基-甲酮;

-吡啶-1-羧酸叔丁酯;

[0450]



[0451] 化合物 28

化合物 31

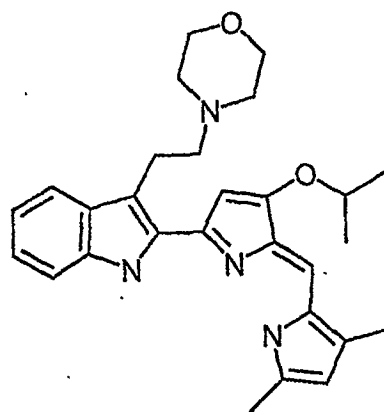
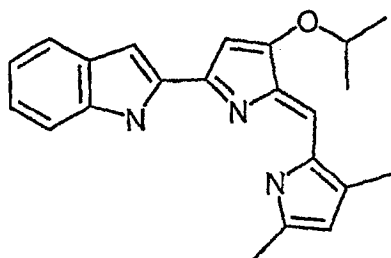
[0452] 2-[5-(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)甲叉-2-基]甲叉 (2-{2-[5-(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)甲叉-2-基]甲叉

[0453] 基)-4-乙氧基-5H-吡咯-2-基]-1H-吡啶 叉基)-4-乙氧基-5H-吡咯-2-基]-1H-吡啶

[0454]

吡啶-3-基}-乙基)-二甲基-胺;

[0455]



[0456] 化合物 29

化合物 32

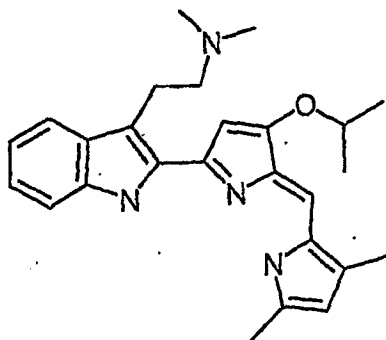
[0457] 2-[5-(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)甲叉基)-2-基]甲叉 2-[5-(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)甲叉

[0458] 4-异丙氧基-5H-吡咯-2-基]-1H-吡啶; 基)-4-异丙氧基-5H-吡咯-2-基]-3-(2-

[0459]

吗啉-4-基-乙基)-1H-吡啶;

[0460]



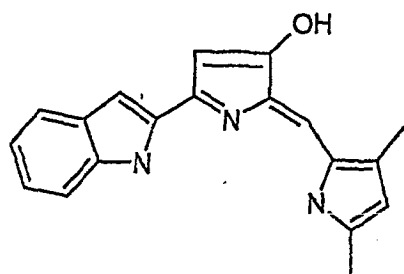
[0461] 化合物 33

[0462] (2-{2-[5-(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)甲叉

[0463] 基)-4-异丙氧基-5H-吡咯-2-基]-1H-吡啶-

[0464] 3-基}-乙基)-二甲基-胺

[0465]



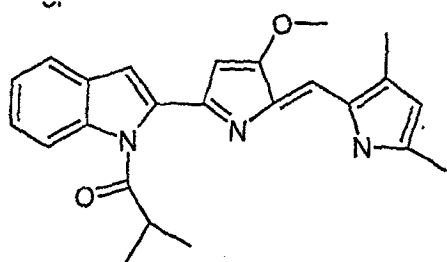
[0466] 化合物 34

[0467] 2-(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)甲叉基)-5-

[0468] (1H-吡啶-2-基)-2H-吡咯-3-醇

[0469]

[0470]

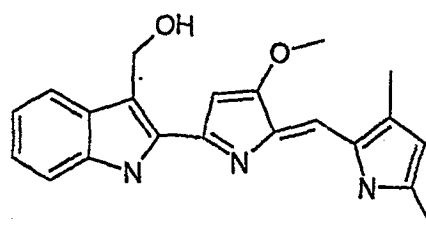


[0471] 化合物 35

[0472] 1-{2-[5-(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)甲

[0473] 叉基)-4-甲氧基-5H-吡咯-2-基]-1H-吡

[0474] 啶-1-基}-2-甲基-丙烷-1-酮

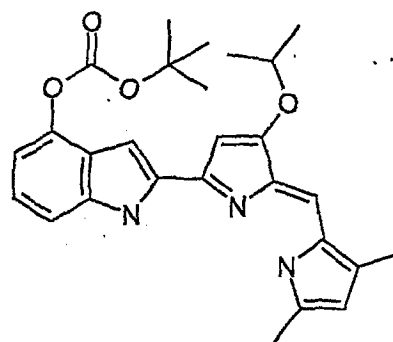


化合物 37

{2-[5-(3,5-二甲基-1H-吡

叉基)-4-甲氧基-5H-吡

啶-3-基}-甲醇



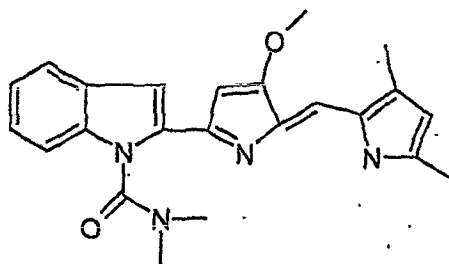
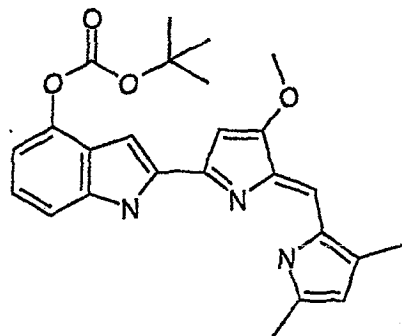
化合物 38

2-[5-(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基

基)-4-异丙氧基-5H-吡

啶-4-基叔丁基碳酸酯

[0475]



[0476] 化合物 36

化合物 39

[0477] 2-[5-(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基甲叉

2-[5-(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基

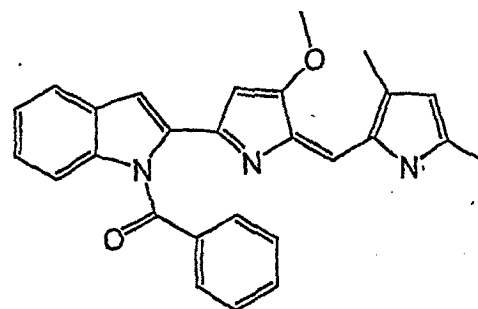
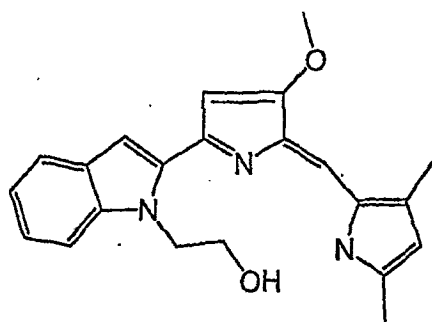
[0478] 基)-4-甲氧基-5H-吡咯-2-基]-1H-吡
咯-2-基]-吡啶-1-羧

基)-4-甲氧基-5H-吡

[0479] 啉-4-基叔丁基碳酸酯

酸二甲基酰胺

[0480]



[0481] 化合物 40

化合物 43

[0482] 2-{2-[5-(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基甲

{2-[5-(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基

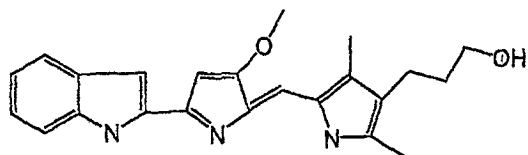
[0483] 叉基)-4-甲氧基-5H-吡咯-2-基]-吡啶-1-
咯-2-基]-吡啶-1-

基)-4-甲氧基-5H-吡

[0484] 1-基}-乙醇

基}-苯基-甲酮

[0485]



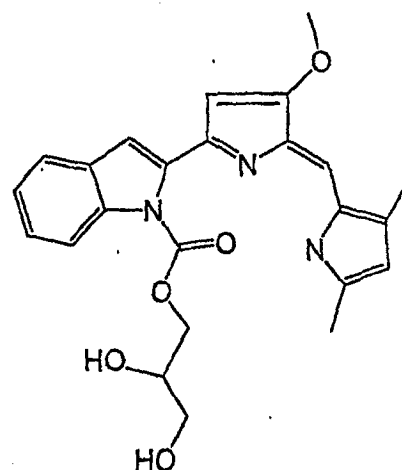
[0486] 化合物 41

[0487] 3-[5-[5-(1H-吡啶-2-基)-3-甲氧基-吡咯-2-基]-2-[5-(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)甲叉

[0488] 亚基甲基]-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-基}-丙基)-4-甲氧基-5H-吡咯-2-基]-吡啶-1-

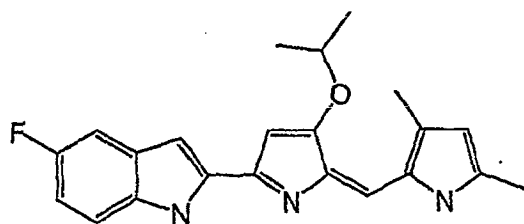
[0489] 烷-1-醇

[0490]



化合物 44

羧酸 2,3-二羟基-丙酯



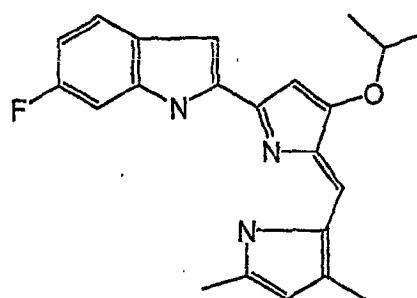
[0491] 化合物 42

[0492] 2-[5-(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)甲叉基)-2-[5-(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)甲叉

[0493] 4-异丙氧基-5H-吡咯-2-基]-5-氟-1H-吡啶基)-4-异丙氧基-5H-吡咯-2-基 I]-6-氟-

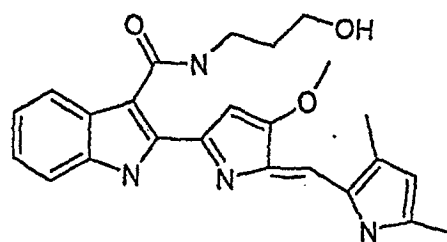
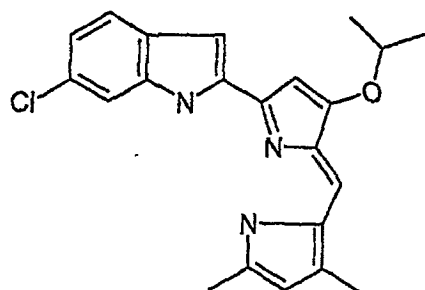
[0494]

[0495]



化合物 45

1H-吡啶



[0496] 化合物 46

化合物 48

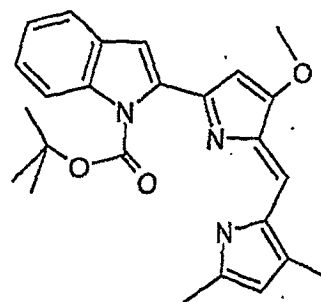
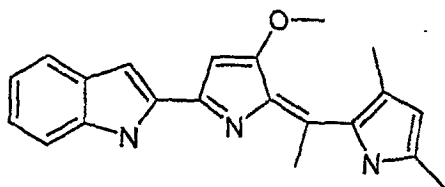
[0497] 6-氯-2-[5-(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)甲叉]-2-[5-(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)甲叉]

[0498] 基)-4-异丙氧基-5H-吡咯-2-基]-1H-吡啶 基)-4-甲氧基-5H-吡咯-2-基]-1H-吡啶-

[0499]

3-羧酸(3-羟基-丙基)-酰胺

[0500]



[0501] 化合物 47

化合物 49

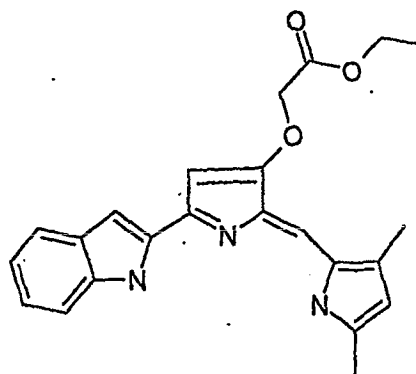
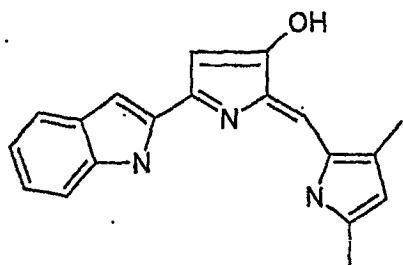
[0502] 2-{5-[1-(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)-乙]-2-[5-(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)甲叉]

[0503] 叉基]-4-甲氧基-5H-吡咯-2-基}-1H-吡啶 基)-4-甲氧基-5H-吡咯-2-基]-吡啶-1-

[0504] 哌

羧酸叔丁酯

[0505]



[0506] 化合物 50

化合物 53

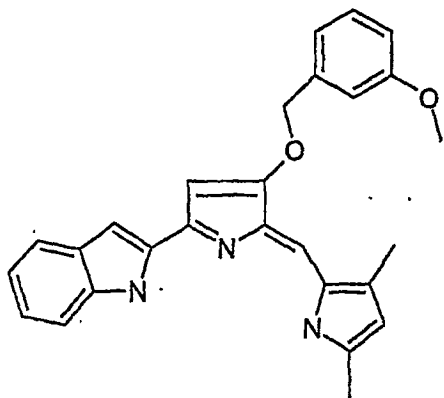
[0507] 2-(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)甲叉基)-[2-(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)甲叉基)-

[0508] 5-(1H-吡啶-2-基)-2H-吡咯-3-醇 5-(1H-吡啶-2-基)-2H-吡咯-3-基氧

[0509]

基]-乙酸乙酯

[0510]



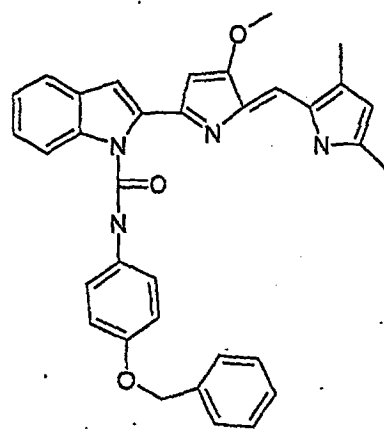
[0511] 化合物 51

[0512] 2-[5-(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)甲叉
咯-2-基]甲叉

[0513] 基)-4-(3-甲氧基-苄氧基)-5H-吡咯-2-
咯-2-基]-吡啶-1-

[0514] 基]-1H-吡啶

[0515]

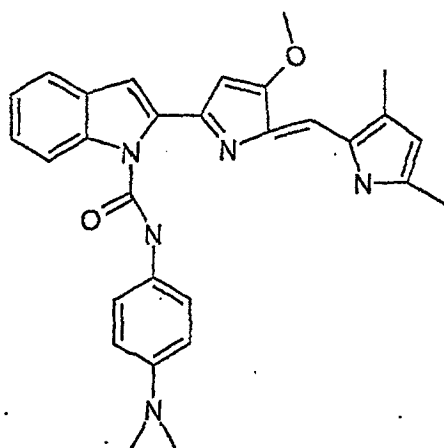


化合物 54

2-[5-(3,5-二甲基-1H-吡

基)-4-甲氧基-5H-吡

羧酸(4-苄基氧基苯基)-酰胺



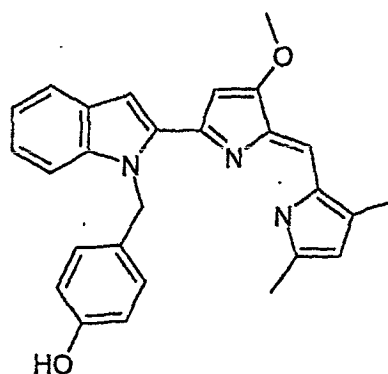
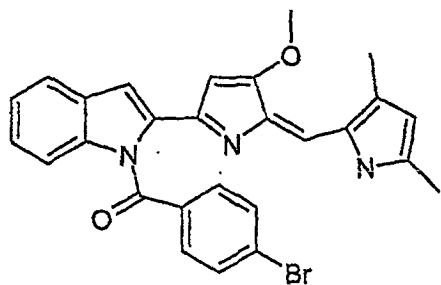
[0516] 化合物 52

[0517] 2-[5-(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)甲叉

[0518] 基)-4-甲氧基-5H-吡咯-2-基]-吡啶-1-羧

[0519] 酸(4-二甲氨基-苯基)-酰胺

[0520]



[0521] 化合物 55

化合物 58

[0522] (4-溴代-苯基)-(2-[5-(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基

4-{2-[5-(3,5-二甲基-1H-吡

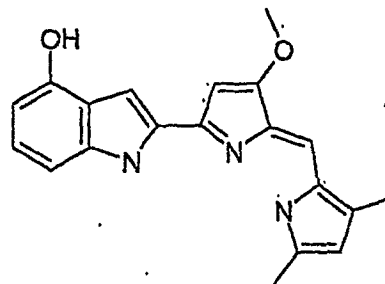
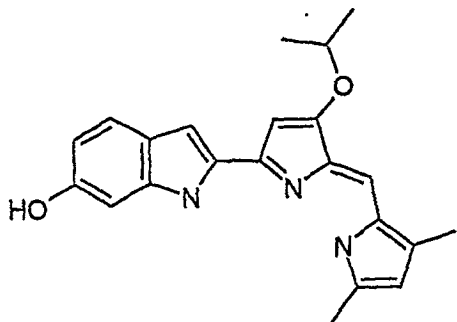
咯-2-基甲叉基)-4-甲氧基-5H-吡咯-2-基]-1H-吡

甲叉基)-4-甲氧基-5H-吡

[0524] 基]-吡啶-1-基)-甲酮

啉-1-基甲基}-苯酚

[0525]



[0526] 化合物 56

化合物 59

[0527] 2-[5-(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基甲叉

2-[5-(3,5-二甲基-1H-吡

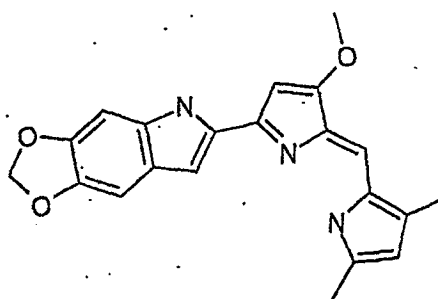
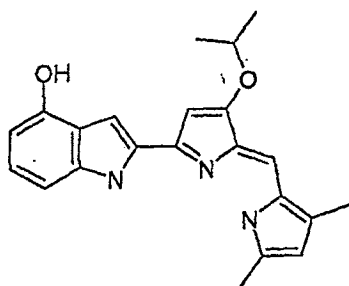
咯-2-基甲叉基)-4-异丙氧基-5H-吡咯-2-基]-1H-吡

基)-4-甲氧基-5H-吡

[0529] 啉-6-醇

啉-4-醇

[0530]



[0531] 化合物 57

化合物 60

[0532] 2-[5-(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基甲叉基)-

6-[5-(3,5-二甲基-1H-吡

咯-2-基甲叉基)-4-异丙氧基-5H-吡咯-2-基]-1H-吡啶-4-醇

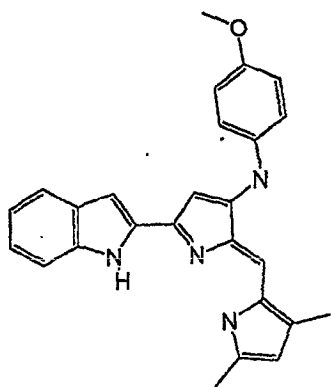
基)-4-甲氧基-5H-吡

[0534]

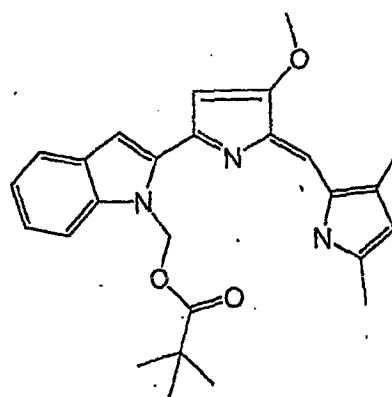
[1,3] 二氧杂环戊烷并 [4,5-f]

吡啶

[0535]



[0536] 化合物 61



化合物 64

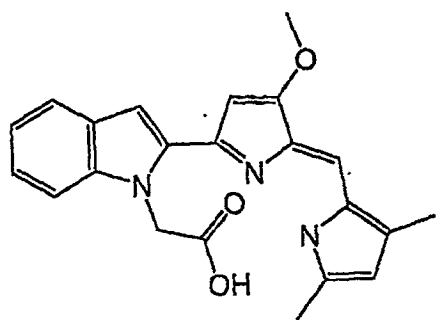
[0537] [2-(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基甲叉基)-5- 2,2-二甲基-丙酸 2-[5-(3,5-二甲基-

[0538] (1H-吡咯-2-基)-2H-吡咯-3-基]-(4-甲氧基 1H-吡咯-2-基甲叉基)-4-甲氧基-5H-

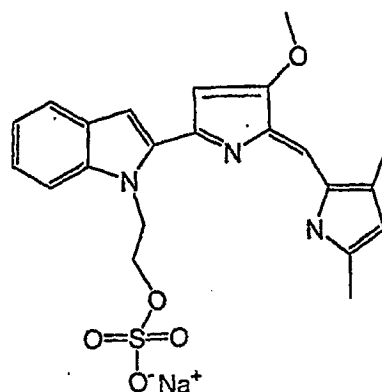
[0539] -苯基)-胺

吡咯-2-基]吡咯-1-基甲酯

[0540]



[0541] 化合物 62



化合物 65

[0542] {2-[5-(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基甲叉基)- 硫酸单 (2-{2-[5-(3,5-二甲基-1H-吡

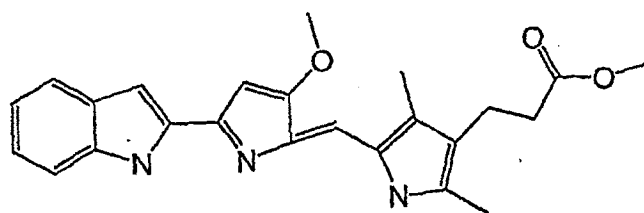
[0543] 4-甲氧基-5H-吡咯-2-基]-吡咯-1-基}-乙 咯-2-基甲叉基)-4-甲氧基-5H-吡咯-

[0544] 酸

2-基]-吡咯-1-基}-乙基)酯

的钠盐

[0545]



[0546] 化合物 63

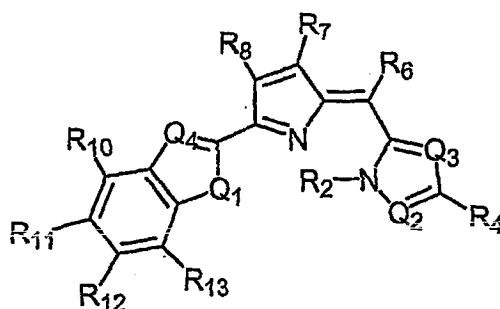
[0547] 3-{5-[5-(1H-吡咯-2-基)-3-甲氧基-吡咯-2-亚

[0548] 基甲基]-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-基}-丙酸甲酯

[0549] 5.2 式 (Ib) 的三杂环化合物

[0550] 如上所述,本发明涉及式 (Ib) 的化合物及其可药用盐:

[0551]



(Ib)

[0552] 其中: Q_1 - Q_4 、 R_2 、 R_4 、 R_6 - R_8 和 R_{10} - R_{13} 如以上对式 (Ib) 的化合物的定义。

[0553] 本发明还提供包括可药用载体和有效量的式 (Ib) 的三杂环化合物或其可药用盐的组合物。

[0554] 本发明另外提供治疗或预防癌症或肿瘤疾病的方法,其包括对需要这种治疗或预防的患者给用有效量的式 (Ia) 或 (Ib) 的三杂环化合物。

[0555] 本发明另外提供抑制癌细胞或赘生性细胞生长的方法,其包括使癌细胞或赘生性细胞与有效量的式 (Ia) 或 (Ib) 的三杂环化合物接触。

[0556] 本发明另外提供治疗或预防病毒感染的方法,其包括对需要这种治疗或预防的患者给用有效量的式 (Ia 或 Ib) 的三杂环化合物。

[0557] 本发明另外提供抑制病毒复制或传染性的方法,其包括使病毒或受病毒感染的细胞与有效量的式 (Ia) 或 (Ib) 的三杂环化合物接触。

[0558] 式 (Ib) 的三杂环化合物的第一小类为其中:

[0559] Q_1 为 $-NH-$;

[0560] Q_2 为 $-C(R_3)-$;

[0561] Q_3 为 $-C(R_5)-$;和

[0562] Q_4 为 $-C(R_9)-$ 的那些。

[0563] 式 (Ib) 的三杂环化合物的第二小类为其中:

[0564] Q_1 为 $-O-$;

[0565] Q_2 为 $-C(R_3)-$;

[0566] Q_3 为 $-C(R_5)-$;和

[0567] Q_4 为 $-C(R_9)-$ 的那些。

[0568] 式 (Ib) 的三杂环化合物的第三小类为其中:

[0569] Q_1 为 $-S-$;

[0570] Q_2 为 $-C(R_3)-$;

[0571] Q_3 为 $-C(R_5)-$;和

[0572] Q_4 为 $-C(R_9)-$ 的那些。

[0573] 式 (Ib) 的三杂环化合物的第四小类为其中：

[0574] Q_1 为 $-NH-$ ；

[0575] Q_2 为 $-N-$ ；

[0576] Q_3 为 $-C(R_5)-$ ；和

[0577] Q_4 为 $-C(R_9)-$ 的那些。

[0578] 式 (Ib) 的三杂环化合物的第五小类为其中：

[0579] Q_1 为 $-NH-$ ；

[0580] Q_2 为 $-C(R_3)-$ ；

[0581] Q_3 为 $-N-$ ；和

[0582] Q_4 为 $-C(R_9)-$ 的那些。

[0583] 式 (Ib) 的三杂环化合物的第六小类为其中：

[0584] Q_1 为 $-NH-$ ；

[0585] Q_2 为 $-C(R_3)-$ ；

[0586] Q_3 为 $-C(R_5)-$ ；

[0587] Q_4 为 $-CH-$ ；和

[0588] R_2 和 R_6 为 $-H$ 。

[0589] 式 (Ib) 的三杂环化合物的第七小类为其中：

[0590] Q_1 为 $-NH-$ ；

[0591] Q_2 为 $-C(R_3)-$ ；

[0592] Q_3 为 $-C(R_5)-$ ；

[0593] Q_4 为 $-CH-$ ；和

[0594] R_2 、 R_4 、 R_6 、 R_8 和 $R_{10}-R_{13}$ 为 $-H$ 。

[0595] 式 (Ib) 的三杂环化合物的第八小类为其中：

[0596] Q_1 为 $-NH-$ ；

[0597] Q_2 为 $-C(C_1-C_8 \text{ 烷基})-$ ；

[0598] Q_3 为 $-C(C_1-C_8 \text{ 烷基})-$ ；

[0599] Q_4 为 $-CH-$ ；

[0600] R_2 、 R_4 、 R_6 、 R_8 和 $R_{11}-R_{13}$ 为 $-H$ ；和

[0601] R_7 为 $-O-(C_1-C_8 \text{ 烷基})$ 的那些。

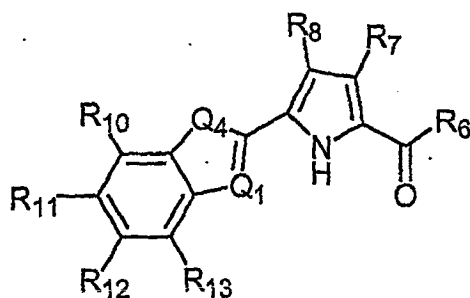
[0602] 在一个实施方案中，本发明提供组合物，其包括可药用载体和化合物 1 或其可药用盐。在另一个实施方案中，可药用盐为酒石酸盐。在另一个实施方案中，可药用盐为甲磺酸盐。

[0603] 在其它实施方案中，可用于本发明方法中的化合物为化合物 1 或其可药用盐。在另一个实施方案中，可药用盐为酒石酸盐。在另一个实施方案中，可药用盐为甲磺酸盐。

[0604] 5.3 式 II 的三杂环化合物

[0605] 如上所述，本发明涉及式 (II) 的新的化合物及其可药用盐，

[0606]



(II)

[0607] 其中： Q_1 、 Q_4 、 R_6 - R_8 和 R_{10} - R_{13} 如以上对式 (II) 的化合物的定义。

[0608] 式 (II) 的三杂环化合物的第一小类为其中：

[0609] Q_1 为 $-NH-$ ；和

[0610] Q_4 为 $-C(R_9)-$ 的那些。

[0611] 式 (II) 的三杂环化合物的第二小类为其中：

[0612] Q_1 为 $-O-$ ；和

[0613] Q_4 为 $-C(R_9)-$ 的那些。

[0614] 式 (II) 的三杂环化合物的第三小类为其中：

[0615] Q_1 为 $-S-$ ；和

[0616] Q_4 为 $-C(R_9)-$ 的那些。

[0617] 式 (II) 的三杂环化合物的第四小类为其中：

[0618] Q_1 为 $-NH-$ ；

[0619] Q_4 为 $-CH-$ ；和

[0620] R_6 为 $-H$ 的那些。

[0621] 式 (II) 的三杂环化合物的第五小类为其中：

[0622] Q_1 为 $-NH-$ ；

[0623] Q_4 为 $-CH-$ ；

[0624] R_6 为 $-H$ ；和

[0625] R_{10} - R_{13} 为 $-H$ 的那些。

[0626] 式 (II) 的三杂环化合物的第六小类为其中：

[0627] Q_1 为 $-NH-$ ；

[0628] Q_4 为 $-CH-$ ；

[0629] R_6 为 $-H$ ；

[0630] R_8 和 R_{10} - R_{13} 为 $-H$ ；和

[0631] R_7 为 $-O-(C-C_8 \text{ 烷基})$ 的那些。

[0632] 本发明还提供包括可药用载体和有效量的式 (II) 的三杂环化合物或其可药用盐的组合物。

[0633] 本发明另外提供治疗或预防癌症或肿瘤疾病的方法，其包括对需要这种治疗或预防的患者给用有效量的式 (II) 的三杂环化合物。

[0634] 本发明另外提供抑制癌细胞或赘生性细胞生长的方法，其包括使癌细胞或赘生性细胞与有效量的式 (II) 的三杂环化合物接触。

[0635] 本发明另外提供治疗或预防病毒感染的方法,其包括对需要这种治疗或预防的患者给用有效量的式 (II) 的三杂环化合物。

[0636] 本发明另外提供抑制病毒复制或传染性的方法,其包括使病毒或受病毒感染的细胞与有效量的式 (II) 的三杂环化合物接触。

[0637] 5.4 制备三杂环化合物的方法

[0638] 本发明另外提供制备三杂环化合物的方法。

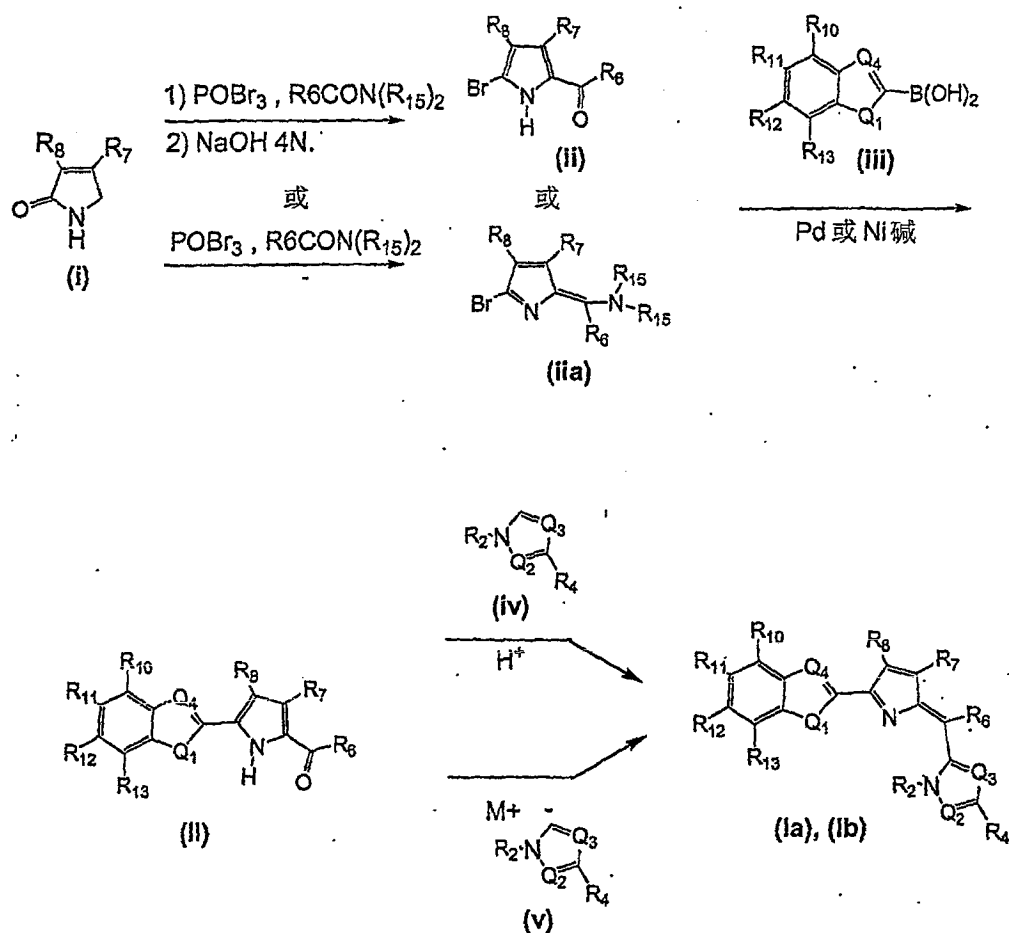
[0639] 可通过标准的、众所周知的合成方法得到本发明的化合物,参见例如 March, J., Advanced Organic Chemistry ;Reactions Mechanisms, and Structure, 第四版,1992。示例性的方法如下所述。用于制备本发明的化合物的起始材料和中间体为市售的,或者可使用已知的合成方法和试剂从市售的材料制备。

[0640] 用于制备三杂环化合物的合成路径的例子如下所述并概括在图解 1 中。

[0641] 三杂环化合物可通过如下的常规有机合成方法获得。图解 1 表示可以得到三杂环化合物的通用方法,其中 Q_1-Q_4 、 R_2 、 R_4 、 R_6-R_8 和 $R_{10}-R_{13}$ 如以上对式 (Ia)、(Ib) 和 (II) 的三杂环化合物的定义。

[0642] 图解 1

[0643]



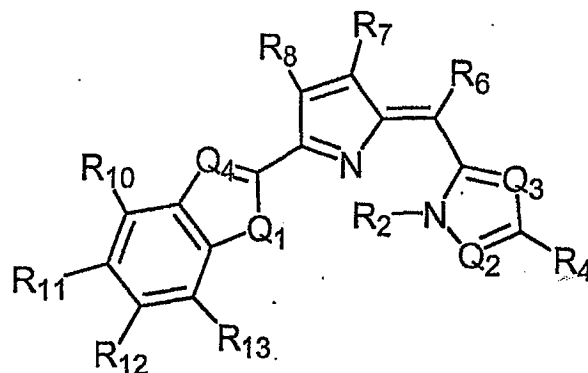
[0644] 例如,将市售的或合成制备式 (i) 的吡咯烷酮在磷酸溴和烷基甲酰胺的存在下经过 Vilsmeier 甲酰化得到式 (ii) 的溴化的吡咯基醛或式 (iia) 的溴化的吡咯基烯胺。然后式 (ii) 或 (iia) 的化合物与式 (iii) 的硼酸经过钯或镍催化的交叉偶联反应,得到式 (II)

的二杂环化合物。然后式 (II) 的化合物在酸性条件下与式 (iv) 的吡咯偶联, 得到式 (Ia) 或 (Ib) 的化合物。在选择性的实施方案中, 式 (II) 的化合物与式 v) 的化合物 (式 (iv) 的化合物的阴离子) 缩合, 得到式 (Ia) 或 (Ib) 的化合物。

[0645] 5.4.1 从式 (II) 的化合物通过酸介导的偶联制备式 (Ia) 的化合物

[0646] 在一个具体的实施方案中, 本发明提供制备式 (Ia) 的三杂环化合物的方法,

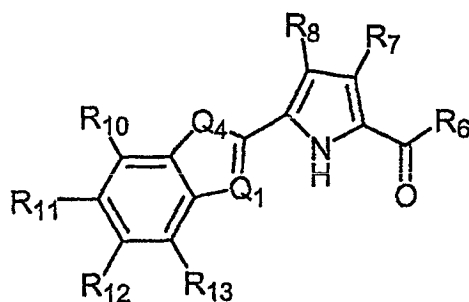
[0647]



(Ia)

[0648] 该方法包括在有机溶剂和质子酸的存在下使式 (II) 的化合物

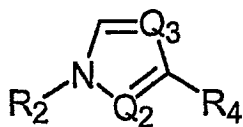
[0649]



(II)

[0650] 与式 (iv) 的化合物

[0651]



(iv)

[0652] 在足够制备式 (Ia) 的化合物的温度下接触足够制备式 (Ia) 的化合物的时间,

[0653] 其中 Q₁-Q₄、R₂、R₄、R₆-R₈ 和 R₁₀-R₁₃ 如以上对式 (Ia) 的三杂环化合物的定义。

[0654] 可以使用常规的分析技术监控式 (Ia) 的三杂环化合物的形成, 其包括但不限于薄层色谱法 (“TLC”)、高效液相色谱法 (“HPLC”)、气相色谱法 (“GC”) 和核磁共振法 (“NMR”) 如 ¹H 或者 ¹³C NMR。

[0655] 反应混合物中式 (II) 的三杂环化合物的浓度通常为每升反应混合物为约 0.01 到约 3 摩尔。在一个实施方案中,反应混合物中式 (II) 的三杂环化合物的浓度通常为每升反应混合物为约 0.05 到约 1 摩尔。在另一个实施方案中,反应混合物中式 (II) 的三杂环化合物的浓度通常为每升反应混合物为约 0.1 到约 0.5 摩尔。

[0656] 反应混合物中式 (iv) 的化合物的量通常以相对于式 (II) 的三杂环化合物的量为至少约 1.5 倍摩尔过量到约 10 倍摩尔过量存在。在一个实施方案中,反应混合物中式 (iv) 的化合物的量以相对于式 (II) 的三杂环化合物的量为至少约 2 倍摩尔过量到约 10 倍摩尔过量存在。在另一个实施方案中,反应混合物中式 (iv) 的化合物的量以相对于式 (II) 的三杂环化合物的量为至少约 3 倍摩尔过量到约 10 倍摩尔过量存在。

[0657] 反应混合物中质子酸的量通常相对于每当量式 (II) 的三杂环化合物为约 0.0001 到约 5 摩尔当量。在另一个实施方案中,反应混合物中质子酸的量相对于每当量式 (II) 的三杂环化合物为约 0.001 到约 3 摩尔当量。在另一个实施方案中,反应混合物中质子酸的量相对于每当量式 (II) 的三杂环化合物为约 0.01 到约 1 摩尔当量。

[0658] 用于本发明方法中的适当的质子酸包括但不限于盐酸、氢溴酸、氢碘酸、氢氟酸、硫酸、高氯酸、硝酸、甲磺酸、乙磺酸、三氟甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、对溴苯磺酸、对硝基苯磺酸、对三氟甲基苯磺酸、及其混合物和含水混合物。在一个实施方案中,质子酸为含水的盐酸或含水的氢溴酸。

[0659] 反应混合物另外包括有机溶剂。适当的有机溶剂包括但不限于醇,如甲醇、乙醇、异丙醇和叔丁醇;和醚,如乙醚、二异丙醚、THF 和二氧杂环己烷。在一个实施方案中,溶剂为甲醇或乙醇。

[0660] 在一个实施方案中,反应混合物基本上是无水的。

[0661] 反应混合物中有机溶剂的量通常以每当量式 (II) 的三杂环化合物为至少约 10 摩尔当量的量存在。在一个实施方案中,反应混合物中存在的有机溶剂的量为每当量式 (II) 的三杂环化合物为至少约 20 摩尔当量。在另一个实施方案中,反应混合物中存在的有机溶剂的量为每当量式 (II) 的三杂环化合物为至少约 30 摩尔当量。在另一个实施方案中,反应混合物中存在的有机溶剂的量为每当量式 (II) 的三杂环化合物为至少约 40 摩尔当量。在另一个实施方案中,反应混合物中存在的有机溶剂的量为每当量式 (II) 的三杂环化合物为至少约 10 摩尔当量到约 1,000 摩尔当量。在另一个实施方案中,反应混合物中存在的有机溶剂的量为每当量式 (II) 的三杂环化合物为至少约 20 摩尔当量到约 1,000 摩尔当量。在另一个实施方案中,反应混合物中存在的有机溶剂的量为每当量式 (II) 的三杂环化合物为至少约 30 摩尔当量到约 1,000 摩尔当量。在另一个实施方案中,反应混合物中存在的有机溶剂的量为每当量式 (II) 的三杂环化合物为至少约 40 摩尔当量到约 1,000 摩尔当量。

[0662] 通常,反应进行约 5 分钟到约 20 小时的时间。在一个实施方案中,反应进行约 10 分钟到约 10 小时的时间。在另一个实施方案中,反应进行约 30 分钟到约 2 小时的时间。

[0663] 通常,反应温度为约 25°C 到约 100°C。在一个实施方案中,反应温度为约 25°C 到约 40°C。在另一个实施方案中,反应温度为约室温。

[0664] 通常,分离和纯化的式 (Ia) 的三杂环化合物的总收率基于式 (II) 的三杂环化合物的量或基于式 (iv) 的化合物的量大于约 70%。在一个实施方案中,分离和纯化的式 (Ia)

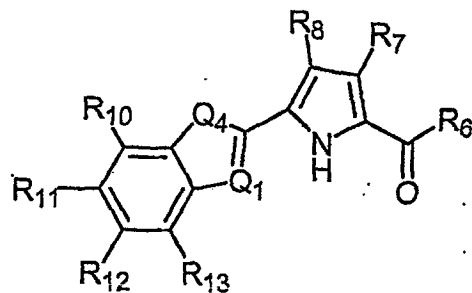
的三杂环化合物的总收率基于式 (II) 的三杂环化合物的量或基于式 (iv) 的化合物的量大于约 75%。在另一个实施方案中,分离和纯化的式 (Ia) 的三杂环化合物的总收率基于式 (II) 的三杂环化合物的量或基于式 (iv) 的化合物的量大于约 80%。

[0665] 5.4.2 从式 (II) 的化合物经过缩合反应制备式 (Ia) 的化合物的方法

[0666] 在另一个实施方案中,本发明提供制备式(Ia)的化合物的方法,包括步骤:

[0667] (a) 在基本上无水的、非质子有机溶剂的存在下使式 (II) 的化合物

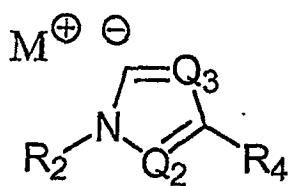
[0668]



(II)

[0669] 与式 (v) 的化合物

[0670]

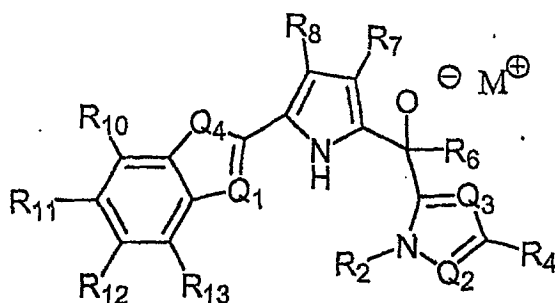


(v)

[0671] 其中 M 为 Li、Na、K、R_n 或 Cs,

[0672] 在足够产生式 (vi) 的化合物的温度下接触足够产生式 (vi) 的化合物的时间

[0673]



(vi)

[0674] 其中 M 如上定义;和

[0675] (b) 在足够产生式 (Ia) 的化合物的温度下用 H^+ 供体使式 (vi) 的化合物质子化足够产生式 (Ia) 的化合物的时间,

[0676] 其中 Q_1 - Q_4 、 R_2 、 R_4 、 R_6 - R_8 和 R_{10} - R_{13} 如以上对式 (Ia) 的定义。

[0677] 可通过常规的分析技术监控式 (Ia) 的三杂环化合物的形成,其包括但不限于 TLC、HPLC、GC 和 NMR 如 ^1H 或 ^{13}C NMR。

[0678] 反应混合物中式 (II) 的三杂环化合物的浓度通常为每升反应混合物为约 0.01 摩尔到约 3 摩尔。在一个实施方案中,反应混合物中式 (II) 的三杂环化合物的浓度为每升反应混合物为约 0.05 摩尔到约 1 摩尔。在另一个实施方案中,反应混合物中式 (II) 的三杂环化合物的浓度为每升反应混合物为约 0.1 摩尔到约 0.5 摩尔。

[0679] 反应混合物中式 (v) 的化合物的量相对于式 (II) 的三杂环化合物的当量数通常为约等摩尔的量和约 2 倍摩尔过量。在一个实施方案中,反应混合物中式 (v) 的化合物的量相对于式 (II) 的三杂环化合物的量为约等摩尔的。

[0680] 在一个实施方案中,反应混合物基本上是无水的。

[0681] 可使用有机合成领域技术人员公知的方法通过用碱如正丁基锂使式 (iv) 的化合物去除质子化制备式 (v) 的化合物。对于使用碱从式 (iv) 的化合物制备式 (v) 的化合物的方法的例子,参见 Martinez 等人, *J. Org. Chem.*, 46, 3760 (1981) 和 Minato 等人, *Tetrahedron Lett.*, 22 :5319 (1981)。

[0682] 反应混合物还包括基本上无水的、非质子有机溶剂。适当的非质子溶剂包括但不限于 THF、DMF、DMSO、N- 甲基吡咯烷酮和乙醚。可通过将这种非质子溶剂在干燥剂存在下储存、在分子筛存在下在干燥剂、或通过蒸馏使其基本上无水。

[0683] 在一个实施方案中,非质子溶剂为已经从钠二苯甲酮羰游基 (sodium-benzophenone ketyl) 蒸馏的基本上无水的 THF。

[0684] 反应混合物中有机溶剂的量通常为每当量式 (II) 的三杂环化合物为至少约 10 摩尔当量。在一个实施方案中,存在于反应混合物中的有机溶剂的量为每当量式 (II) 的三杂环化合物为至少约 20 摩尔当量。在另一个实施方案中,存在于反应混合物中有机溶剂的量为每当量式 (II) 的三杂环化合物为至少约 30 摩尔当量。在另一个实施方案中,存在于反应混合物中有机溶剂的量为每当量式 (II) 的三杂环化合物为至少约 40 摩尔当量。在一个实施方案中,存在于反应混合物中的有机溶剂的量为每当量式 (II) 的三杂环化合物为约 10 摩尔当量到约 1,000 摩尔当量。在另一个实施方案中,存在于反应混合物中的有机溶剂的量为每当量式 (II) 的三杂环化合物为约 20 摩尔当量到约 1,000 摩尔当量。在另一个实施方案中,存在于反应混合物中的有机溶剂的量为每当量式 (II) 的三杂环化合物为约 30 摩尔当量到约 1,000 摩尔当量。在另一个实施方案中,存在于反应混合物中的有机溶剂的量为每当量式 (II) 的三杂环化合物为约 40 摩尔当量到约 1,000 摩尔当量。

[0685] 通常,步骤 (a) 在约 -78°C 到约 100°C 的温度下进行。在一个实施方案中,步骤 (a) 在约 -25°C 到约 75°C 的温度下进行。在另一个实施方案中,步骤 (a) 在约 -10°C 到约 30°C 的温度下进行。通常,步骤 (a) 进行足够的时间,使得反应混合物中式 (II) 的三杂环化合物的量减少到其最初量的至少约 85%。在一个实施方案中,反应时间足以提供式 (II) 的三杂环化合物的量减少到其最初量的至少约 90% 的反应混合物。在另一个实施方案中,反应时间足以提供式 (II) 的三杂环化合物的量减少到其最初量的至少约 93% 的反应混合物。可使用常规的分析技术监控反应的进行,包括但不限于上述那些的任一种。

[0686] 通常,步骤 (a) 进行约 0.5 小时到约 48 小时的时间。在一个实施方案中,步骤 (a) 进行约 2 小时到约 24 小时的时间。在另一个实施方案中,步骤 (a) 进行约 4 小时到约 12

小时的时间。

[0687] 该方法还包括用 H^+ 供体使式 (vi) 化合物质子化的步骤。

[0688] 适当的 H^+ 供体包括但不限于水和质子酸如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、氢氟酸、硫酸、高氯酸、硝酸、甲磺酸、乙磺酸、三氟甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、对溴苯磺酸、对硝基苯磺酸、对三氟甲基苯磺酸、及其混合物。在一个实施方案中，酸为盐酸或氢溴酸。在另一个实施方案中，酸为含水的盐酸或含水的氢溴酸。

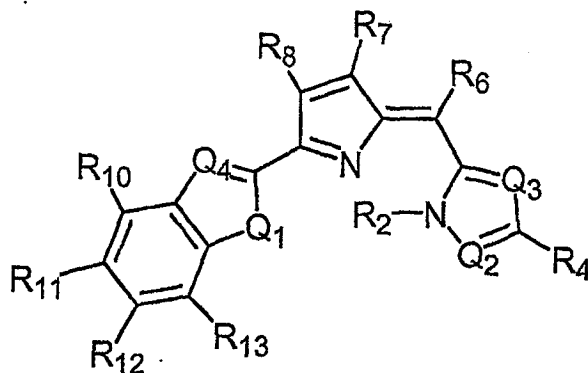
[0689] 通常，步骤 (b) 进行约 10 秒到约 1 小时的时间。在一个实施方案中，步骤 (b) 进行约 30 秒到约 0.5 小时的时间。在另一个实施方案中，步骤 (b) 进行约 1 分钟到约 10 分钟的时间。

[0690] 可如上所述分离和纯化式 (Ia) 的化合物。

[0691] 5.4.3 通过酸介导的偶联从式 (II) 的化合物制备式 (Ib) 的化合物

[0692] 在一个具体的实施方案中，本发明提供制备式 (Ib) 的三杂环化合物的方法：

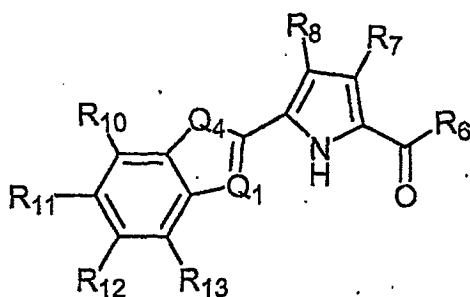
[0693]



(Ib)

[0694] 该方法包括在有机溶剂和质子酸的存在下使式 (II) 的化合物

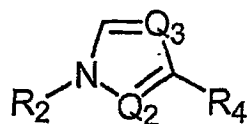
[0695]



(II)

[0696] 与式 (iv) 的化合物

[0697]



(iv)

[0698] 在足够产生式 (Ib) 的化合物的温度下接触足够产生式 (Ib) 的化合物的时间,

[0699] 其中 Q_1 - Q_4 、 R_2 、 R_4 、 R_6 - R_8 和 R_{10} - R_{13} 如上述对式 (Ib) 的定义。

[0700] 可以使用常规的分析技术监控式 (Ib) 的三杂环化合物的形成,其包括但不限于薄层色谱法 (“TLC”)、高效液相色谱法 (“HPLC”)、气相色谱法 (“GC”) 和核磁共振法 (“NMR”) 如 ^1H 或者 ^{13}C NMR。

[0701] 反应混合物中式 (II) 的三杂环化合物的浓度为通常每升反应混合物为约 0.01 到约 3 摩尔。在一个实施方案中,反应混合物中式 (II) 的三杂环化合物的浓度为通常每升反应混合物为约 0.05 到约 1 摩尔。在另一个实施方案中,反应混合物中式 (II) 的三杂环化合物的浓度为通常每升反应混合物为约 0.1 到约 0.5 摩尔。

[0702] 反应混合物中式 (iv) 的化合物的量通常以相对于式 (II) 的三杂环化合物的量为至少约 1.5 倍摩尔过量到约 10 倍摩尔过量存在。在一个实施方案中,反应混合物中式 (iv) 的化合物的量以相对于式 (II) 的三杂环化合物的量为至少约 2 倍摩尔过量到约 10 倍摩尔过量存在。在另一个实施方案中,反应混合物中式 (iv) 的化合物的量以相对于式 (II) 的三杂环化合物的量为至少约 3 倍摩尔过量到约 10 倍摩尔过量存在。

[0703] 反应混合物中质子酸的量通常相对于每当量式 (II) 的三杂环化合物为约 0.0001 到约 5 摩尔当量。在另一个实施方案中,反应混合物中质子酸的量相对于每当量式 (II) 的三杂环化合物为约 0.001 到约 3 摩尔当量。在另一个实施方案中,反应混合物中质子酸的量相对于每当量式 (II) 的三杂环化合物为约 0.01 到约 1 摩尔当量。

[0704] 用于本发明的方法中的适当的质子酸包括但不限于盐酸、氢溴酸、氢碘酸、氢氟酸、硫酸、高氯酸、硝酸、甲磺酸、乙磺酸、三氟甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、对溴苯磺酸、对硝基苯磺酸、对三氟甲基苯磺酸、及其混合物和含水混合物。在一个实施方案中,质子酸为含水的盐酸或含水的氢溴酸。

[0705] 反应混合物另外包括有机溶剂。适当的有机的溶剂包括但不限于醇,如甲醇、乙醇、异丙醇和叔丁醇;和醚,如乙醚、二异丙醚、THF 和二氧杂环己烷。在一个实施方案中,溶剂为甲醇或乙醇。

[0706] 在一个实施方案中,反应混合物基本上是无水的。

[0707] 反应混合物中有机溶剂的量通常以每当量式 (II) 的三杂环化合物为至少约 10 摩尔当量的量存在。在一个实施方案中,反应混合物中存在的有机溶剂的量为每当量式 (II) 的三杂环化合物为至少约 20 摩尔当量。在另一个实施方案中,反应混合物中存在的有机溶剂的量为每当量式 (II) 的三杂环化合物为至少约 30 摩尔当量。在另一个实施方案中,反应混合物中存在的有机溶剂的量为每当量式 (II) 的三杂环化合物为至少约 40 摩尔当量。在另一个实施方案中,反应混合物中存在的有机溶剂的量为每当量式 (II) 的三杂环化合物为约 10 摩尔当量到约 1,000 摩尔当量。在另一个实施方案中,反应混合物中存在的有机溶剂的量为每当量式 (II) 的三杂环化合物为约 20 摩尔当量到约 1,000 摩尔当量。在另一

个实施方案中,反应混合物中存在的有机溶剂的量为每当量式 (II) 的三杂环化合物为约 30 摩尔当量到约 1,000 摩尔当量。在另一个实施方案中,反应混合物中存在的有机溶剂的量为每当量式 (II) 的三杂环化合物为约 40 摩尔当量到约 1,000 摩尔当量。

[0708] 通常,反应进行约 5 分钟到约 20 小时的时间。在一个实施方案中,反应进行约 10 分钟到约 10 小时的时间。在另一个实施方案中,反应进行约 30 分钟到约 2 小时的时间。

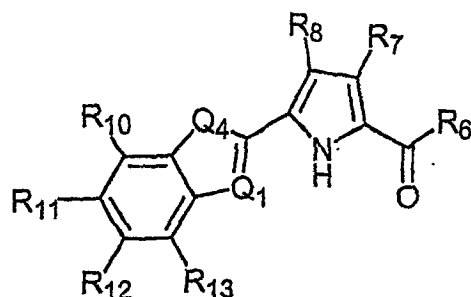
[0709] 通常,反应温度为约 25°C 到约 100°C。在一个实施方案中,反应温度为约 25°C 到约 40°C。在另一个实施方案中,反应温度为约室温。通常,分离和纯化的式 (Ib) 的总收率基于式 (II) 的三杂环化合物的量或基于式 (iv) 的化合物的量大于约 70%。在一个实施方案中,分离和纯化的式 (Ib) 的总收率基于式 (II) 的三杂环化合物的量或基于式 (iv) 的化合物的量大于约 75%。在另一个实施方案中,分离和纯化的式 (Ib) 的总收率基于式 (II) 的三杂环化合物的量或基于式 (iv) 的化合物的量大于约 80%。

[0710] 5.4.4 从式 (II) 的化合物经过缩合反应制备式 (Ib) 的化合物的方法

[0711] 在另一个实施方案中,本发明提供制备式 (Ib) 的化合物的方法,包括步骤:

[0712] (a) 在基本上无水的、非质子有机溶剂的存在下使式 (II) 的化合物

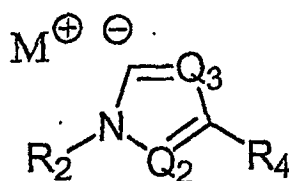
[0713]



(II)

[0714] 与式 (v) 的化合物

[0715]

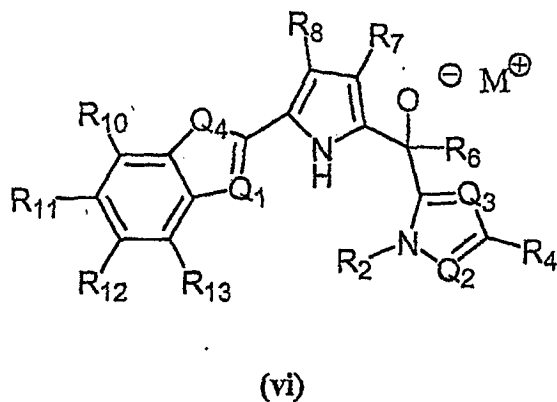


(v)

[0716] 其中 M 为 Li、Na、K、R_b 或 Cs,

[0717] 在足够产生式 (vi) 的化合物的温度下接触足够产生式 (vi) 的化合物的时间,

[0718]



[0719] 其中 M 如上定义 ;和

[0720] (b) 在足够产生式 (Ib) 的化合物的温度下用 H^+ 供体使式 (vi) 的化合物质子化足够产生式 (Ib) 的化合物的时间,

[0721] 其中 Q_1 - Q_4 、 R_2 、 R_4 、 R_6 - R_8 和 R_{10} - R_{13} 如以上对式 (Ib) 的定义。

[0722] 可通过常规的分析技术监控式 (Ib) 的三杂环化合物的形成,其包括但不限于 TLC、HPLC、GC 和 NMR 如 1H 或 ^{13}C NMR。

[0723] 反应混合物中式 (II) 的三杂环化合物的浓度通常为每升反应混合物为约 0.01 摩尔到约 3 摩尔。在一个实施方案中,反应混合物中式 (II) 的三杂环化合物的浓度为每升反应混合物为约 0.05 摩尔到约 1 摩尔。在另一个实施方案中,反应混合物中式 (II) 的三杂环化合物的浓度为每升反应混合物为约 0.1 摩尔到约 0.5 摩尔。

[0724] 反应混合物中式 (v) 的化合物的量相对于式 (II) 的三杂环化合物的当量数通常为约等摩尔的量和约 2 倍摩尔过量。在一个实施方案中,反应混合物中式 (v) 的化合物的量相对于式 (II) 的三杂环化合物的量为约等摩尔的。

[0725] 在一个实施方案中,反应混合物基本上是无水的。

[0726] 可使用有机合成领域技术人员公知的方法通过用碱如正丁基锂使式 (iv) 的化合物去除质子化制备式 (v) 的化合物。对于使用碱从式 (iv) 的化合物制备式 (v) 的化合物的方法的例子,参见 Martinez 等人, J. Org. Chem., 46, 3760 (1981) 和 Minato 等人, Tetrahedron Lett., 22 :5319 (1981)。

[0727] 反应混合物还包括基本上无水的、非质子有机溶剂。适当的非质子溶剂包括但不限于 THF、DMF、DMSO、N- 甲基吡咯烷酮和乙醚。可通过将这种非质子溶剂在干燥剂存在下储存、在分子筛存在下储存、或通过蒸馏使其基本上无水。

[0728] 在一个实施方案中,非质子溶剂为已经从钠二苯甲酮羰游基蒸馏的基本上无水的 THF。

[0729] 反应混合物中有机溶剂的量通常为每当量式 (II) 的三杂环化合物为至少约 10 摩尔当量。在一个实施方案中,存在于反应混合物中的有机溶剂的量为每当量式 (II) 的三杂环化合物为至少约 20 摩尔当量。在另一个实施方案中,存在于反应混合物中有机溶剂的量为每当量式 (II) 的三杂环化合物为至少约 30 摩尔当量。在另一个实施方案中,存在于反应混合物中有机溶剂的量为每当量式 (II) 的三杂环化合物为至少约 40 摩尔当量。在一个实施方案中,存在于反应混合物中的有机溶剂的量为每当量式 (II) 的三杂环化合物为约 10 摩尔当量到约 1,000 摩尔当量。在另一个实施方案中,存在于反应混合物中的有机溶剂的

量为每当量式 (II) 的三杂环化合物为约 20 摩尔当量到约 1,000 摩尔当量。在另一个实施方案中,存在于反应混合物中的有机溶剂的量为每当量式 (II) 的三杂环化合物为约 30 摩尔当量到约 1,000 摩尔当量。在另一个实施方案中,存在于反应混合物中的有机溶剂的量为每当量式 (II) 的三杂环化合物为约 40 摩尔当量到约 1,000 摩尔当量。

[0730] 通常,步骤 (a) 在约 -78°C 到约 100°C 的温度下进行。在一个实施方案中,步骤 (a) 在约 -25°C 到约 75°C 的温度下进行。在另一个实施方案中,步骤 (a) 在约 -10°C 到约 30°C 的温度下进行。通常,步骤 (a) 进行足够提供式 (II) 的三杂环化合物的量减少到其最初量的至少约 85% 的反应混合物的时间。在一个实施方案中,反应时间足以提供式 (II) 的三杂环化合物的量减少到其最初量的至少约 90% 的反应混合物。在另一个实施方案中,反应时间足以提供式 (II) 的三杂环化合物的量减少到其最初量的至少约 93% 的反应混合物。可使用常规的分析技术监控反应的进行,包括但不限于上述那些分析技术的任一种。

[0731] 通常,步骤 (a) 进行约 0.5 小时到约 48 小时的时间。在一个实施方案中,步骤 (a) 进行约 2 小时到约 24 小时的时间。在另一个实施方案中,步骤 (a) 进行约 4 小时到约 12 小时的时间。

[0732] 该方法还包括用 H^+ 供体使式 (vi) 的化合物质子化的步骤。

[0733] 适当的 H^+ 供体包括但不限于水和质子酸如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、氢氟酸、硫酸、高氯酸、硝酸、甲磺酸、乙磺酸、三氟甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、对溴苯磺酸、对硝基苯磺酸、对三氟甲基苯磺酸、及其混合物。在一个实施方案中,酸为盐酸或氢溴酸。在另一个实施方案中,酸为含水的盐酸或含水的氢溴酸。

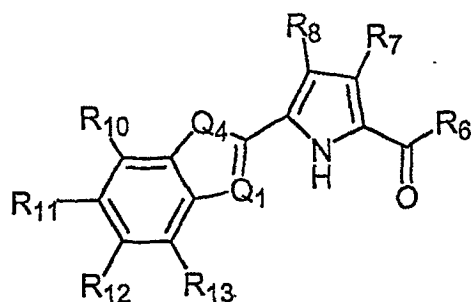
[0734] 通常,步骤 (b) 进行约 10 秒到约 1 小时的时间。在一个实施方案中,步骤 (b) 进行约 30 秒到约 0.5 小时的时间。在另一个实施方案中,步骤 (b) 进行约 1 分钟到约 10 分钟的时间。

[0735] 可如上所述分离和纯化式 (Ib) 的化合物。

[0736] 5.4.5 使用硼酸制备式 (II) 的化合物的方法

[0737] 在另一个实施方案中,本发明涉及制备式 (II) 的化合物的方法:

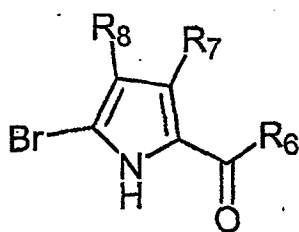
[0738]



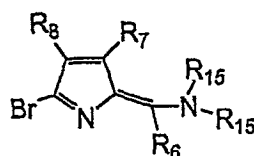
(II)

[0739] 该方法包括在有机溶剂、碱和 Ni 或 Pd 催化剂的存在下使式 (ii) 的化合物或式 (iia) 的化合物

[0740]



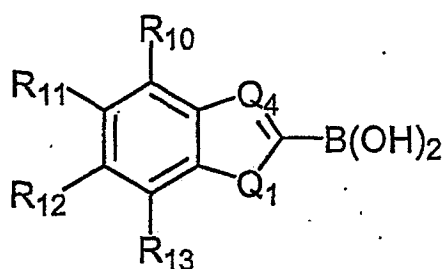
(ii)



(iia)

[0741] 与式 (iii) 的化合物,

[0742]



(iii)

[0743] 在足够形成式 (II) 的化合物的温度下接触足够形成式 (II) 的化合物的时间,

[0744] 其中 Q_1 、 Q_4 、 R_6 - R_8 和 R_{10} - R_{13} 如以上对式 (II) 的化合物的定义, 并且其中 R_{15} 独立地为 C_1 - C_8 烷基、环烷基或苯基。

[0745] 可通过常规的分析技术监控式 (II) 的三杂环化合物的形成, 其包括但不限于 TLC、HPLC、GC 和 NMR 如 1H 或 ^{13}C NMR。

[0746] 式 (ii) 或 (iia) 的浓度通常为每升溶剂为约 0.01 摩尔到约 3 摩尔。在一个实施方案中, 式 (ii) 或 (iia) 的浓度为每升溶剂为约 0.05 摩尔到约 1 摩尔。在另一个实施方案中, 式 (ii) 或 (iia) 的浓度为每升溶剂为约 0.1 摩尔到约 0.5 摩尔。

[0747] 式 (iii) 的化合物的量通常为每当量式 (ii) 或 (iia) 的化合物为约 1 摩尔当量到约 3 倍摩尔过量。在一个实施方案中, 式 (iii) 的化合物的量为每当量式 (ii) 或 (iia) 的化合物为约 1 摩尔当量到约 2 倍摩尔过量。在另一个实施方案中, 式 (iii) 的化合物的量为每当量式 (ii) 或 (iia) 的化合物为约 1.5 倍摩尔过量。

[0748] 适合用于该方法的碱包括但不限于碱金属碳酸盐如 Na_2CO_3 和 K_2CO_3 ; 碱金属和碱土金属的氢氧化物如 $LiOH$ 、 $NaOH$ 、 KOH 、 $RbOH$ 、 $CsOH$ 、 $FrOH$ 、 $Be(OH)_2$ 、 $Mg(OH)_2$ 、 $Ca(OH)_2$ 、 $Sr(OH)_2$ 、 $Ba(OH)_2$ 和 $Ra(OH)_2$; 和碱金属和碱土金属的醇盐、如 $LiOR$ 、 $NaOR$ 、 KOR 、 $RbOR$ 、 $CsOR$ 、 $FrOR$ 、 $Be(OR)_2$ 、 $Mg(OR)_2$ 、 $Ca(OR)_2$ 、 $Sr(OR)_2$ 、 $Ba(OR)_2$ 和 $Ra(OR)_2$ 、其中 R 为烷基, 如其包括但不限于甲基、乙基、正丁基、叔丁基、或异丙基。适合用于该方法的另外的碱包括乙酸钠、乙酸钾、

K_3PO_4 、 $TiOH$ 和受阻胺如三乙胺和二异丙基乙基胺。在一个实施方案中、碱为 $Ba(OH)_2$ 。

[0749] 碱的量通常为每当量式 (ii) 或 (iia) 的化合物为约 1 摩尔当量到约 3 倍摩尔过量。在一个实施方案中,碱的量为每当量式 (ii) 或 (iia) 的化合物为约 1 摩尔当量到约 2 倍摩尔过量。在另一个实施方案中,碱的量为每当量式 (ii) 或 (iia) 的化合物为约 1.5 倍摩尔过量。在选择性的实施方案中,碱的量和式 (ii) 或 (iia) 的化合物的量为等摩尔的。

[0750] 用于本发明中的适当的 Ni 和 Pd 催化剂包括但不限于 $Pd(dppf)_2Cl_2$ 、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $Pd(dba)_2(PPh_3)_2$ 、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 、 $Pd(dba)_2$ 、 $Pd_2(dba)_3/P(OMe)_3$ 、 $Pd_2(dba)_3/P(叔丁基)_3$ 、 $NiCl_2[P(OMe)_3]_2$ 、 $Ni(dppf)_2Cl_2$ 、 $Ni(NEt_2)_2Cl_2$ 和 $Ni(PPh_3)_4$ 。在一个实施方案中催化剂为 $Pd(dppf)_2Cl_2$ 。

[0751] Ni 或 Pd 催化剂的量通常为每当量式 (ii) 或 (iia) 的化合物为约 0.001 摩尔当量到约等摩尔的量。在一个实施方案中,催化剂的量地为每当量式 (ii) 或 (iia) 的化合物为约 0.01 摩尔当量到约 0.5 摩尔当量。在另一个实施方案中,催化剂的量地为每当量式 (ii) 或 (iia) 的化合物为约 0.05 摩尔当量到约 0.2 摩尔当量。

[0752] 有机溶剂的量通常为每当量式 (ii) 或 (iia) 的化合物为至少约 10 摩尔当量。在一个实施方案中,存在的有机溶剂的量为每当量式 (ii) 或 (iia) 的化合物为至少约 20 摩尔当量。在另一个实施方案中,存在的有机溶剂的量为每当量式 (ii) 或 (iia) 的化合物为至少约 30 摩尔当量。在另一个实施方案中,存在的有机溶剂的量为每当量式 (ii) 或 (iia) 的化合物为至少约 40 摩尔当量。在一个实施方案中,存在的有机溶剂的量为每当量式 (ii) 或 (iia) 的化合物为约 10 摩尔当量到约 1,000 摩尔当量。在另一个实施方案中,存在的有机溶剂的量为每当量式 (ii) 或 (iia) 的化合物为约 20 摩尔当量到约 1,000 摩尔当量。在另一个实施方案中,存在的有机溶剂的量为每当量式 (ii) 或 (iia) 的化合物为约 30 摩尔当量到约 1,000 摩尔当量。在另一个实施方案中,存在的有机溶剂的量为每当量式 (ii) 或 (iia) 的化合物为约 40 摩尔当量到约 1,000 摩尔当量。

[0753] 通常,时间为约 1 小时到约 20 小时。在一个实施方案中,时间为约 1 小时到约 10 小时。在另一个实施方案中,时间为约 2 小时到 6 小时。

[0754] 通常,温度为约 $25^{\circ}C$ 到约 $150^{\circ}C$ 。在另一个实施方案中,温度为约 $40^{\circ}C$ 到约 $120^{\circ}C$ 。在另一个实施方案中,温度为约 $50^{\circ}C$ 到约 $100^{\circ}C$ 。

[0755] 适当的溶剂包括但不限于醚,如乙醚和二异丙醚;THF、二氧杂环己烷、DMF、DMF/水、DMSO、苯和甲苯。

[0756] 在一个实施方案中,溶剂为 DMF/水混合物。

[0757] 在具体的实施方案中,溶剂为 4 : 1 的 DMF/水混合物。

[0758] 可如以上所述对式 (Ib) 的三杂环化合物进行式 (II) 的化合物的分离和纯化。

[0759] 5.5 治疗 / 预防性给药和组合物

[0760] 由于三杂环化合物的活性,它们可有利地用于兽医学和人用药物。例如,三杂环化合物可用于治疗或预防癌症或肿瘤疾病、或抑制癌细胞或赘生性细胞的生长。三杂环化合物还可用于治疗或预防病毒感染或抑制病毒的复制或传染性。

[0761] 本发明提供通过对患者给用有效量的三杂环化合物进行治疗和预防的方法。患者为动物,包括但不限于人、哺乳动物、或非人动物如牛、马、羊、猪、鸡、火鸡、鹌鹑、猫、狗、小鼠、大鼠、兔、小鼠或豚鼠、并且更优选为哺乳动物,并且最优选为人。

[0762] 可通过任何方便的方法给药包括有效量的三杂环化合物的本发明的组合物,例如通过输注或弹丸(bolus)注射给药、通过经由上皮或粘膜与皮肤的内层(如口腔粘膜、直肠和肠粘膜等)的吸收给药,并且可与另一种生物活性剂一起给药。给药可为系统的或局部的。多种给药系统如包封在脂质体、微粒、微胶囊、胶囊中等为已知的,并可用于给用三杂环化合物。在某些实施方案中,将超过一种三杂环化合物对患者给药。给药的方法包括但不限于皮内给药、肌内给药、腹膜内给药、静脉内给药、皮下给药、鼻内给药、硬膜外给药、口给药、舌下给药、鼻内给药、脑内给药、叶鞘内给药、透皮给药、直肠给药、吸入给药、或局部给药到耳、鼻、眼或皮肤。优选的给药方式由职业医生的判断决定,并且可部分取决于治疗状况的部位(如癌症或病毒感染部位)。

[0763] 在具体的实施方案中,期望将一种或多种三杂环化合物局部给药到需要治疗的区域。这可以通过例如但不限于以下方式实现:在手术过程中局部输注、局部施用如手术之后与创伤敷料一起施用、通过注射、使用导管、使用栓剂、或使用植入物(implant),所述植入物为多孔的、无孔的、或凝胶状的材料,包括膜如 sialastic 膜、或纤维。在一个实施方案中,给药可为在癌症(cancer)、癌(tumor)、或肿瘤、或肿瘤前组织的部位(或以前的部位)直接注射。在另一个实施方案中,给药可为在病毒感染、组织或器官移植、或自身免疫应答的部位(或从前的部位)直接注射。

[0764] 在某些实施方案中,期望通过任何适当的方法将一种或多种三杂环化合物引入到中枢神经系统,包括心室内和鞘内注射。心室内注射可通过使用例如连接于贮存器如 Ommaya 贮存器的心室内导管而容易进行。

[0765] 还可以使用经肺给药,例如通过使用吸入器或喷雾器并使用雾化剂配制,或通过氟碳化合物或合成肺表面活性物质中灌注。在某些实施方案中,可使用常规的粘合剂和载体如甘油三酯将三杂环化合物配制为栓剂。

[0766] 在另一个实施方案中,三杂环化合物可在小囊中给药,特别是以脂质体形式(参见 Langer, Science 249:1527-1533(1990); Treat 等人,在 Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez-Berestein and Fidler(eds.), Liss, New York, 第 353-365 页(1989); Lopez-Berestein, 同上,第 317-327 页;通常参见同上)。

[0767] 在另一个实施方案中,三杂环化合物可在控制释放系统中给药。在一个实施方案中,可使用泵(参见 Langer, 同前; Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201(1987); Buchwald 等人, Surgery, 88:507(1980); Saudek 等人, N. Engl. J. Med., 321:574(1989))。在另一个实施方案中,可使用聚合物材料(参见 Medical Applications of Controlled Release, Langer 和 Wise(eds.), CRC Pres., Boca Raton, Florida(1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball(eds.), Wiley, New York(1984); Langer and Peppas, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem., 23:61(1983); 还参见 Levy 等人, Science, 228:190(1985); During 等人, Ann. Neurol., 25:351(1989); Howard 等人, J. Neurosurg., 71:105(1989))。在另一个实施方案中,可将控制释放系统置于三杂环化合物的目标如脑的附近,因此只需要一小部分的系统剂量(参见例如, Goodson 在 Medical Applications of Controlled Release, 同前,第 2 卷,第 115-138 页(1984))。可使用由 Langer(Science, 249:1527-1533(1990)) 综述中讨论的其它控制释放系统。

[0768] 本发明的组合物包括有效量的三杂环化合物和可药用载体。

[0769] 在一个实施方案中,术语“可药用”是指由联邦或州政府或美国药典或其它通常公认的药典中列举的管理机构核准用于动物、更具体地用于人。术语“载体”是指稀释剂、添加剂、赋形剂、或与三杂环化合物一起给药的介质。这种药学载体可为液体,如水和油类,包括石油、动物、植物或合成来源的油类如花生油、豆油、矿物油、芝麻油等。药学载体可为盐水、阿拉伯树胶、凝胶、淀粉糊、滑石、角蛋白、胶态二氧化硅、尿素等。另外,可使用助剂、稳定剂、增稠剂、润滑剂和着色剂。当对患者给药时,三杂环化合物和可药用载体可为无菌的。在一个实施方案中,当三杂环化合物静脉内给药时,水作为载体。还可以使用盐水溶液和含水的葡萄糖和甘油溶液作为液体载体,特别用于可注射溶液。适当的药学载体还包括赋形剂如淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、凝胶、麦芽、大米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、丙二醇、聚乙二醇 300、水、乙醇、聚山梨酸酯 20 等。如果期望,本发明的组合物还可以包含少量的润湿剂或乳化剂、或 pH 缓冲剂。

[0770] 本发明的组合物可为溶液、悬浮液、乳液、片剂、丸剂、小球 (pellet)、胶囊、含液体的胶囊、粉末、持续释放制剂、栓剂、乳剂、气雾剂、喷雾剂、悬浮液、或任何其它的适合应用的形式。在一个实施方案中,可药用载体为胶囊 (参见例如美国专利 5,698,155)。适当的药学载体的其它例子在 E. W. Martin 的“Remington's Pharmaceutical Sciences”中描述。

[0771] 如本文中使用的,短语“可药用盐”包括但不限于用于本发明的组合物中的化合物中存在的酸性基团或碱性基团的盐。本发明的组合物中包括的实际上为碱性的三杂环化合物能够与多种无机酸和有机酸形成多种盐。可用于制备这种碱性化合物的可药用酸加成盐的酸为形成无毒的酸加成盐的那些,即形成包含药理学可接受阴离子的盐的那些,其包括但不限于硫酸、柠檬酸、马来酸、醋酸、草酸、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、丹宁酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、葡糖二酸盐、蔗糖盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、羟基乙磺酸盐和双羟萘酸盐 (即 1,1'-亚甲基-双(2-羟基-3-萘甲酸盐))。除了上述酸之外,本发明的组合物中包括氨基部分的三杂环化合物可与多种氨基酸形成可药用盐。本发明的组合物中包括的实际上为酸性的三杂环化合物能够与多种药理学或美容学可接受的阳离子形成碱加成盐。这种盐的例子包括碱金属盐或碱土金属盐,特别是钙、镁、钠、锂、锌、钾和铁的盐。

[0772] 在另一个实施方案中,根据常用方法将三杂环化合物配制为适合于对人静脉给药的药学组合物。通常,用于静脉内给药的三杂环化合物为在无菌、等渗、水性缓冲液中的溶液。在必要时,组合物也可包括增溶剂。用于静脉内给药的组合物可选择性地包括局部麻醉剂如利诺卡因,以缓解注射部位的疼痛。通常,将组分单独地给药或在单位剂型中混合在一起给药,如作为密闭容器如安瓿或指示活性剂的量的小袋 (sachette) 中的冻干粉末或无水浓缩物。在将三杂环化合物通过输注给药时,可使用例如包含无菌的药用级水或盐水的输液瓶将其分配。在通过注射给用三杂环化合物时,可提供无菌注射水或盐水的安瓿使得可以在给药之前将组分混合。

[0773] 用于口服给药的组合物可为例如片剂、锭剂、水性或油性的悬浮液、颗粒、粉末、乳剂、胶囊、糖浆、或酞剂的形式。口服给药的组合物可包含一种或多种选择性的试剂,例如甜

味剂如果糖、天冬酰苯丙氨酸甲酯或糖精；调味剂如薄荷油、冬青油、或樱桃(cherry)；着色剂；和防腐剂，以提供药学美味的制剂。此外，其中在片剂或丸剂形式中，可将组合物保衣以延缓其在胃肠道中的崩解和吸收，从而提供延长时间的持续作用。选择性的渗透膜包围的渗透活性驱动化合物也适合于口头给药的三杂环化合物。在这些后述平台中，来自包围胶囊的环境中的液体被驱动化合物吸收，其膨胀以通过孔转移药物或药物组合物。与立即释放制剂的峰形曲线相反。这些递送平台可提供基本上零级的递送曲线。可使用延时材料如单硬脂酸甘油酯或硬脂酸甘油酯。口服组合物可包括标准的载体如甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、纤维素、或碳酸镁。这种载体可为药学级的。

[0774] 有效治疗特定病症或状况的三杂环化合物的量取决于病症或状况的性质，并且可通过标准的临床技术测定。另外，可选择性地利用体外或体内试验以帮助确定最佳剂量范围。用于组合物中的精确剂量还取决于给药途径和疾病或病症的严重程度，并且将根据职业医生的判断和每个患者的情况判断。然而，静脉内给药的适当的有效剂量范围通常为每千克体重约 0.1 到约 5mg，优选为约 0.5 到约 3mg 三杂环化合物。在具体的实施方案中，i. v. 剂量为约 0.1 到约 0.5mg/kg，约 0.3 到约 0.8mg/kg，约 0.8 到约 1.2mg/kg，约 1.2 到约 2.0mg/kg，或约 2.0 到约 3.0mg/kg（或表示为每平方米体表面积 of 的等价剂量）。选择性地，可使用约 8 到约 500mg 的剂量而不根据患者的体重或体表面积进行调整得到 i. v. 给药的适当剂量范围。鼻内给药的适当剂量范围通常为约 0.01pg/kg 体重到 1mg/kg 体重。栓剂通常包含 0.5 重量%到 10 重量%的一种或多种单独的三杂环化合物或与其它治疗剂组合的三杂环化合物。口服组合物可含有约 10 重量%到约 95 重量%的一种或多种单独的三杂环化合物或与其它治疗剂组合的三杂环化合物。在本发明的具体实施方案中，口服给药的适当剂量范围通常为相对于每千克体重约 0.1 到约 20mg，优选约 0.5 到约 10mg，更优选为约 1 到约 5mg 的三杂环化合物，或表示为每平方米体表面积 of 的等价剂量。在具体的实施方案中，口服剂量为约 1 到约 7.5mg/kg、约 7.5 到约 10mg/kg、约 10 到约 12.5mg/kg、约 12.5 到约 15mg/kg、或约 15 到约 20mg/kg（或表示为每平方米体表面积 of 的等价剂量）。在另一个实施方案中，口服给药的适当剂量范围为约 20 到约 2000mg，而不根据患者的体重或体表面积调整。其它有效的剂量可从得自体外或动物模型试验系统的剂量反应曲线外推得到。这种动物模型和系统为本领域中公知的。

[0775] 本发明还提供包括含一种或多种三杂环化合物的一个或多个容器的包装或药包。选择性地与这种容器联系在一起的可为由管理药品或生物制品的生产、使用或销售的政府机构规定的标签，该标签反映通过用于对人给药的生产、使用或销售的机构的审核。在某些实施方案中，如当用于治疗或预防癌症进行给药时，药包还可包含用于与三杂环化合物组合给药的一种或多种用于治疗癌症或肿瘤疾病的化疗剂。

[0776] 优选对三杂环化合物进行体外试验，然后进行体内试验，用于在人用之前得到所需的治疗或预防活性。例如，体外试验可用于决定特定的三杂环化合物或三杂环化合物的组合的给药是否是优选的。

[0777] 在一个实施方案中，使患者组织样品在培养物中生长，并接触或对其给用三杂环化合物，观察这种三杂环化合物对组织样品的作用并与未接触的组织相比。在其它的实施方案中，使用的细胞培养模型为其中使细胞培养物细胞接触三杂环化合物或对该细胞给用三杂环化合物，观察这种三杂环化合物对组织样品的作用并与未接触的组织相比。通常，与

未接触的细胞相比,接触的细胞的增殖或存活率的更低水平表示三杂环化合物有效治疗患者。也可使用动物模型体系证明这种三杂环化合物是有效的和安全的。

[0778] 其它方法为本领域技术人员已知的并在本发明的范围内。

[0779] 5.6 癌症和肿瘤疾病的抑制

[0780] 可使用本领域中已知的或本文中描述的多种试验证明三杂环化合物在体外和体内抑制肿瘤细胞增殖、细胞转化和肿瘤发生。这种试验可利用癌细胞系的细胞或得自患者的细胞。本领域中已知的多种试验可用于评价这种存活率和/或生长,例如可通过测量(³H)-胸苷结合、通过直接的细胞计数、通过检测已知基因如原癌基因(如 fos、myc)或细胞周期标识物(Rb、cdc2、细胞周期蛋白 A、D1、D2、D3、E 等)的转录、翻译或活性的改变分析细胞增殖。这些蛋白质和 mRNA 和活性水平可通过本领域中公知的任何方法测定。例如,蛋白质可使用市售的抗体(例如得自 Santa Cruz Inc. 的多种细胞周期标识物抗体)通过免疫诊断方法如蛋白质印迹法或免疫沉淀反应进行定量。mRNA 可通过本领域中公知的和常规的方法定量,例如通过 Northern 试验、核糖核酸酶保护、与逆转录有关的聚合酶链式反应等。可通过使用锥虫蓝染色或本领域中已知的其它细胞死亡或生存能力标识物评价细胞生存能力。可根据表面形态的变化等视觉上评价分化。

[0781] 本发明提供通过本领域中多种技术进行的细胞周期和细胞增殖试验,其包括但不限于以下。

[0782] 作为一个例子,可使用溴脱氧尿核苷(BRDU)结合作为识别增殖细胞的试验。BRDU 试验通过将 BRDU 结合到新合成的 DNA 中识别经历 DNA 合成的细胞群。可使用抗 BRDU 抗体检测新合成的 DNA(参见 Hoshino 等人,1986 Int. J. Cancer, 38, 369; Campana 等人,1988, J. Immunol. Meth., 107, 79)。

[0783] 也可使用(³H)-胸苷结合检查细胞增殖(参见例如,Chen, J., 1996, Oncogene, 13:1395-403; Jeoung, J., 1995, J. Biol. Chem., 270:18367-73)。这一试验允许定量表征 S- 期的 DNA 合成。在这种试验中,细胞合成 DNA 会将(³H)-胸苷结合到新合成的 DNA 中。然后可通过本领域的标准技术测量结合,如通过闪烁计数器(如 Beckman LS 3800 Liquid Scintillation Counter)中的放射性同位素计数。

[0784] 增殖细胞核抗原(PCNA)的检测也可用于测量细胞增殖。PCNA 为 36 千道尔顿蛋白质,在增殖细胞中其表达升高,特别是在细胞周期的 G1 和 S 期,因此可作为增殖细胞的标识物。通过使用抗 PCNA 抗体的免疫染色识别阳性细胞(参见 Li 等人,1996, Curr. Biol., 6: 189-199; Vassilev 等人,1995, J. Cell. Sci., 108:1205-15)。

[0785] 可通过细胞群样本随时间的变化(如每天的细胞计数)测量细胞增殖。细胞可使用血球计和光学显微镜检查(如 HyLite 血球计, Hausser Scientific)计数。将细胞数对时间绘图以得到在研细胞群的生长曲线。在具体的实施方案中,首先将通过这种方法计数的细胞与染料锥虫蓝(Trypan-blue, Sigma)混合,因此活细胞排斥染料,并将其计数作为细胞群的活细胞数。

[0786] 可基于例如细胞的 DNA 倍性值测量细胞的 DNA 含量和/或有丝分裂指数。例如,处于细胞周期的 G1 期的细胞通常包含 2N 的 DNA 倍性值。其中 DNA 已经复制但没有进行有丝分裂的细胞(如 S 期的细胞)将表现出比 2N 更高的并且最多为 4N DNA 含量的倍性值。可使用碘化丙啶(propidium iodide)分析进一步测量倍性值和细胞周期动力学(参见例如,

Turner, T., 等人, 1998, *Prostate*, 34 :175-81)。选择性地, 可通过在计算机化的显微密度染色系统上进行 DNA 福尔根染色 (其以化学计量的方式结合于 DNA) 定量而测定 DNA 倍性 (参见例如 Bacus, S., 1989, *Am. J. Pathol.*, 135 :783-92)。在另一个实施方案中, 可通过染色体分布制剂分析 DNA 含量 (Zabalou, S., 1994, *Hereditas.*, 120 :127-40 ;Pardue, 1994, *Meth. Cell Biol.*, 44 :333-351)。

[0787] 细胞周期蛋白 (如 CycA、CycB、CycE、CycD、cdc2、Cdk4/6、Rb、p21、p27 等) 的表述提供了与细胞或细胞群的增殖状态有关的重要信息。例如, 可通过 p21^{cip1} 的诱导识别抗增殖信号传导路径。细胞中增加的 p21 表述水平引起进入细胞周期的 G1 期延迟 (Harper 等人, 1993, *Cell*, 75 :805-816 ;Li 等人, 1996, *Curr. Biol.*, 6 :189-199)。可通过使用市售 (如 Santa Cruz) 的特异性抗 p21 抗体的免疫染色识别 p21 诱导。类似地, 可使用市售抗体通过蛋白质印迹试验检查细胞周期蛋白。在另一个实施方案中, 在细胞周期蛋白检测之前将细胞群同步化。也可使用抗在研蛋白质的抗体通过 FACS (荧光激活细胞分选仪) 分析检测细胞周期蛋白。

[0788] 对细胞周期持续时间或细胞周期速度的改变的检测也可用于测量本发明的三杂环化合物对细胞增殖的抑制。在一个实施方案中, 通过细胞群的倍增时间测定细胞周期持续时间 (如使用接触或未接触一种或多种三杂环化合物的细胞)。在另一个实施方案中, FACS 分析用于试验细胞周期进展的阶段, 或纯化 G1、S 和 G2/M 级分 (参见例如, Delia, D. 等人, 1997, *Oncogene*, 14 :2137-47)。

[0789] 可通过本文中所述的方法、或本领域中已知的任何方法检查细胞周期关卡 (checkpoint) 的失效 (lapse) 和 / 或细胞周期关卡的诱导。非限制性地, 细胞周期关卡为保证某些细胞事件以特定顺序发生的机制。关卡基因由定义允许晚事件发生而没有优先完成早期事件的突变定义 (Weinert, T. 和 Hartwell, L., 1993, *Genetics*, 134 :63-80)。细胞周期关卡基因的诱导或抑制可通过例如蛋白质印迹试验、或通过免疫染色等进行试验。可通过细胞通过关卡而没有优先发生特定事件的进程 (如没有完成基因组 DNA 的复制就进行有丝分裂) 而另外评价细胞周期关卡的失效。

[0790] 除特定的细胞周期蛋白的表达的作用之外, 细胞周期中所涉及到的蛋白质的活性和翻译后的修饰可在细胞的管理和增殖状态中起到整合作用。本发明提供通过涉及本领域已知的任何方法检测翻译后修饰 (如磷酸化作用) 的试验。例如, 检测磷酸化的酪氨酸残基的抗体为市售的, 并且可用于蛋白质印迹试验来检测具有这种修饰的蛋白质。在另一个例子中, 可在薄层色谱或反相 h. p. l. c 上检测修饰如十四烷基化 (参见例如 Glover, C., 1988, *Biochem. J.*, 250 :485-91 ;Paige, L., 1988, *Biochem J.*, 250 :485-91)。

[0791] 信号传导和细胞周期蛋白和 / 或蛋白质络合物的活化经常通过激酶活化介导。本发明提供通过试验如组蛋白 H1 试验而进行激酶活化试验 (参见例如, Delia, D. 等人, 1997, *Oncogene*, 14 :2137-47)。

[0792] 三杂环化合物还可以表现出改变那些使用本领域中公知的方法体外培养的细胞的细胞增殖。具体的细胞培养模型的例子包括但不限于用于肺癌的、原发性大鼠肺癌细胞 (Swafford 等人, 1997, *Mol. Cell. Biol.*, 17 :1366-1374) 和大细胞未分化癌细胞系 (Mabry 等人, 1991, *Cancer Cells*, 3 :53-58) ;用于结肠癌的结肠直肠细胞系 (Park 和 Gazdar, 1996, *J. Cell Biochem. Suppl.*, 24 :131-141) ;用于乳腺癌的多种确立的细胞系 (Hambly

等人,1997, *Breast Cancer Res. Treat.*, 43 :247-258 ;Gierthy 等人,1997, *Chemosphere*, 34 :1495-1505 ;Prasad 和 Church,1997, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 232 :14-19) ;用于前列腺癌的多重明确表征的细胞模型 (Webber 等人,1996, *Prostate*, Part 1, 29 :386-394 ;部分 2, 30 :58-64 ;和 Part 3, 30 :136-142 ;Boulikas,1997, *Anticancer Res.*, 17 :1471-1505) ;用于泌尿生殖器癌连续性人膀胱癌细胞系 (ribeiro 等人,1997, *Int. J. Radiat. Biol.*, 72 :11-20) ;转移细胞癌的器官培养物 (Booth 等人,1997, *Lab Invest.*, 76 :843-857) 和大鼠进行模型 (Vet 等人,1997, *Biochim. Biophys. Acta*, 1360 :39-44) ;和用于白血病和淋巴瘤的确立的细胞系 (Drexler,1994, *Leuk. Res.*, 18 :919-927 ;Tohyama, 1997, *Int. J. Hematol.*, 65 :309-317)。

[0793] 三杂环化合物还可以表现出体外抑制细胞转化 (或到恶性显型的进展)。在这种实施方案中,使具有转化细胞显型的细胞接触一种或多种三杂环化合物并检查与转化显型相关的特性的改变 (与体内致癌能力有关的一组体外特征),例如,但不限于在软琼脂中的集落形成、更圆的细胞形态、更松的基质附着、接触抑制的丧失、锚地依赖性的丧失、蛋白酶如纤溶酶原激活物的释放、增加的糖转运、降低的血清需要、或胚胎性抗原的表述,等等 (参见 Luria 等人,1978, *General Virology*, 第三版, John Wiley & Sons, New York, 的 436-446 页)。

[0794] 在一个实施方案中,三杂环化合物为细胞毒性的。

[0795] 在另一个实施方案中,三杂环化合物在癌细胞中的细胞毒性比在非癌细胞中的细胞毒性更高。

[0796] 侵染力丧失或附着力降低也可用于显示三杂环化合物的抗癌作用。例如,转移性癌症形成的关键方面为癌症前期细胞或癌细胞从疾病的原发部位离开并在第二部位建立新的生长集落的能力。细胞侵入周围部位的能力是癌症状态的潜力的反映。可通过本领域中已知的多种技术测量侵染力的丧失,其包括例如 E- 钙粘着蛋白介导的细胞-细胞粘着的诱导。这种 E- 钙粘着蛋白介导的粘着可以引起表型反转和侵染力丧失 (Hordijk 等人, 1997, *Science*, 278 :1464-66)。

[0797] 可另外通过细胞迁移的抑制检查侵染力丧失。多种二维和三维的细胞基质为市售的 (Calbiochem-Novabiochem Corp., San Diego, CA)。穿过或进入基质的细胞迁移可通过显微术、延时摄影或可视电报、或本领域中允许测量细胞移动的任何方法检查。在相关的实施方案中,通过对肝细胞生长因子 (HGF) 的应答检查侵染力的丧失。HGF 诱导的细胞散射与细胞如 Madin-Darby 犬肾 (MDCK) 细胞的侵染力相关。这种试验根据 HGF 作出的应答识别已丧失细胞散射活性的细胞群 (Hordijk 等人, 1997, *Science*, 278 :1464-66)。

[0798] 选择性地,可通过穿过趋化性室的细胞迁移测量侵染力丧失 (Neuroprobe/Precision Biochemicals Inc., Vancouver, BC)。在这种试验中,在室一侧 (如下室) 中培养化学引诱剂并在分离相对侧 (如上室) 的过滤器上将细胞平板培养。为了使细胞从上室通过到下室,细胞必须主动迁移通过过滤器中的小孔。对已经迁移的细胞数的方格盘试验可能与侵染力相关 (参见例如, Ohnishi T., 1993, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 193 :518-25)。

[0799] 三杂环化合物还可以表现出在体内抑制肿瘤形成。在本领域中已知多种过度增生病症包括肿瘤发生和转移性分布的动物模型 (参见 Table 317-1, Chapter 317,

“Principals of Neoplasia”Harrison's Principles of Internal Medicine, 第 13 版, Isselbacher 等人, eds., McGraw-Hill, New York, 1814 页, 和 Lovejoy 等人, 1997, J. Pathol., 181:130-135)。具体的例子包括对于肺癌, 将肿瘤移植到大鼠中 (Wang 等人, 1997, Ann. Thorac. Surg., 64:216-219) 或在除尽 NK 细胞的 SCID 小鼠中肺癌转移性病灶的建立 (Yonoh Sone, 1997, Gan To Kagaku Ryoho, 24:489-494); 对于结肠癌, 人结肠癌细胞到裸鼠中的结肠癌移植 (Gutman 和 Fidler, 1995, World J. Surg., 19:226-234)、人溃疡性结肠炎的绒顶怪柳猴 (cotton-top tamarin) 模型 (Warren, 1996, Aliment. Pharmacol. Ther., 10 增刊, 12:45-47) 和腺瘤息肉病癌抑制剂突变的小鼠模型 (Polakis, 1997, Biochim. Biophys. Acta, 1332:F127-F147); 对于乳腺癌, 乳腺癌的转基因模型 (Dankort 和 Muller, 1996, Cancer Treat. Res., 83:71-88; Amundadittir 等人, 1996, Breast Cancer Res. Treat., 39:119-135) 和大鼠肿瘤的化学诱导 (Russo 和 Russo, 1996, Breast Cancer Res. Treat., 39:7-20); 对于前列腺癌, 化学诱导的和转基因啮齿动物模型和人异种移植模型 (Royai 等人, 1996, Semin. Oncol., 23:35-40); 对于泌尿生殖器癌, 大鼠和小鼠中诱导的膀胱瘤 (Oyasu, 1995, Food Chem. Toxicol., 33:747-755) 和人转移细胞癌到裸鼠中的异种移植 (Jarrett 等人, 1995, J. Endourol., 9:1-7); 和对于血细胞生成癌, 在动物中移植的异源骨髓 (Appelbaum, 1997, Leukemia 11(Suppl. 4):S15-S17)。另外, 已经描述了适用于多种癌症类型的通用动物模型, 其包括但不限于 p53 缺乏的小鼠模型 (Donehower, 1996, Semin. Cancer Biol., 7:269-278)、Min 小鼠 (Shoemaker 等人, 1997, Biochem. Biophys. Acta, 1332:F125-F148) 和大鼠中对肿瘤的免疫应答 (Frey, 1997, Methods, 12:173-188)。

[0800] 例如, 可将三杂环化合物对试验动物给药, 优选试验动物为经过预先处置形成一种癌类型的试验动物, 随后, 与没有给用三杂环化合物的对照相比, 检查试验动物中的肿瘤形成发生的减少。选择性地, 可将三杂环化合物对具有肿瘤的试验动物 (例如已经通过引入恶性肿瘤或转化细胞、或通过给药致癌物质诱导肿瘤的动物) 给药, 并随后检查试验动物中肿瘤与没有给用三杂环化合物的对照相比的肿瘤消退。

[0801] 5.7 另外包括给予化疗或放疗的癌症或肿瘤疾病的治疗或预防

[0802] 可通过给用有效量的三杂环化合物治疗或预防癌症或肿瘤疾病, 其包括但不限于赘生物、肿瘤、转移性病灶、或以不受控制的细胞生长为特征的任何疾病或病症。

[0803] 在某些实施方案中, 本发明的用于治疗或预防癌症或肿瘤疾病的方法另外包括给用抗癌化疗剂, 其包括但不限于氨甲喋呤、紫杉酚、巯基嘌呤、2-氨基嘌呤-6-硫醇、羟基脲、阿糖胞苷、环磷酰胺、异环磷酰胺、亚硝脲、顺铂、卡铂、丝裂霉素、氮烯唑胺、procarbazine、依托泊苷、campathecins、争光霉素、阿霉素、伊达比星、柔毛霉素、放线菌素、光辉霉素、米托蒽醌、门冬酰胺酶、长春花碱、长春新碱、长春花、太平洋紫杉醇和多烯紫杉醇。在另一个实施方案中, 抗癌剂为以下表 1 中的一种或多种。

[0804] 表 1:

[0805] 放射: γ -放射

[0806] 烷化剂:

[0807] 氮芥类: 环磷酰胺

[0808] 异环磷酰胺

[0809] 曲磷胺

[0810] 苯丁酸氮芥

- [0811] 亚硝脒: 卡莫司汀 (BCNU)
[0812] 洛莫司汀 (CCNU)
[0813] 烷基磺酸酯 白消安 (Busulfan)
[0814] 曲奥舒凡 (Treosulfan)
[0815] 三嗪类: 达卡巴嗪 (Dacarbazine)
[0816] 含铂化合物: 顺铂
[0817] 卡铂
[0818] 植物生物碱
[0819] 长春花生物碱: 长春新碱
[0820] 长春花碱
[0821] 长春地辛
[0822] 长春瑞宾
[0823] 紫杉醇: 紫杉醇
[0824] 多烯紫杉醇
[0825] 拓扑异构酶抑制剂
[0826] Epipodophyllins: 依托泊苷
[0827] 替尼泊苷
[0828] 托泊替康
[0829] 9-氨基喜树碱
[0830] 依立替康
[0831] crisnatol
[0832] 丝裂霉素:
[0833] 丝裂霉素C: 丝裂霉素C
[0834] 抗代谢药
[0835] 叶酸拮抗剂:
[0836] DHFR抑制剂: 甲氨蝶呤
[0837] 三甲曲沙
[0838] IMP脱氢酶抑制剂: 霉酚酸
[0839] 噻唑呋啉
[0840] 利巴韦林
[0841] EICAR
[0842] Ribonucleotide还原酶抑 羟基脲
[0843] 制剂: 去铁胺
[0844] 嘧啶类似物:
[0845] 尿嘧啶类似物 5-氟尿嘧啶
[0846] 5-氟尿嘧啶脱氧核苷
[0847] 雷替曲塞
[0848] 胞嘧啶类似物 阿糖胞苷 (araC)
[0849] 阿糖胞苷
[0850] 氟达拉滨
[0851] 嘌呤类似物: 巯嘌呤
[0852] 硫鸟嘌呤
[0853] 激素治疗:
[0854] 受体拮抗剂:
[0855] 抗雌激素 三苯氧胺
[0856] 雷洛昔芬
[0857] 醋酸甲地孕酮
[0858] LHRH激动剂: 戈舍瑞林
[0859] 醋酸亮丙瑞林

- [0860] 抗雄激素剂: 氟他胺
[0861] 必卡他胺
[0862] 类视色素/Deltoids
[0863] 维生素D3类似物: EB1089
[0864] CB1093
[0865] KH1060
[0866] 光动力治疗: 维替泊 (BPD-MA)
[0867] 酞菁
[0868] 光敏剂Pc4
[0869] 脱甲氧基-竹红菌甲素 (2BA-2-
[0870] DMHA)
[0871] 细胞因子: 干扰素- α
[0872] 干扰素- γ
[0873] 肿瘤坏死因子
[0874] 其它:
[0875] 异戊二烯化抑制剂: 洛伐他汀
[0876] 多巴胺能神经毒素: 1-甲基-4-苯基嘧啶翁离子
[0877] 激酶抑制剂: 斯托斯普林
[0878] 甲磺酸伊马替尼
[0879] 放线菌素: 放线菌素D
[0880] 更生霉素
[0881] 平阳霉素: 平阳霉素A2
[0882] 平阳霉素B2
[0883] 博莱霉素
[0884] 葱环类抗生素: 柔红霉素
[0885] 多柔比星 (阿霉素)
[0886] 伊达比星
[0887] 表阿霉
[0888] 吡柔比星
[0889] 佐柔吡星
[0890] 米托蒽醌
[0891] MDR抑制剂 维拉帕米
[0892] Ca^{2+} ATP酶抑制剂: 毒胡萝卜素

[0893] 在其它实施方案中, 治疗或预防癌症或肿瘤疾病的方法另外包括给予放疗和 / 或一种或多种化疗剂, 在其中还没有发现癌症为难治疗的一个实施方案中。可对已经进行手术作为癌症治疗的患者给用三杂环化合物。

[0894] 在另一个具体的实施方案中, 本发明提供治疗或预防已经表现出通过化疗和 / 或放疗的治疗为难治疗的癌症的方法。

[0895] 在具体的实施方案中, 在给用有效量的三杂环化合物的同时进行化疗或放疗。在另一个具体的实施方案中, 化疗或放疗在给用三杂环化合物之前或之后进行, 例如在给用三杂环化合物之后或之前至少一小时、五小时、12 小时、一天或一周。

[0896] 如果在进行化疗或放疗之前给用三杂环化合物, 则在三杂环化合物发挥其治疗或预防作用时进行化疗或放疗。如果在给用三杂环化合物之前进行化疗或放疗, 则在化疗或放疗发挥其治疗作用的同时给用三杂环化合物。

[0897] 化疗剂可以在一系列间隔期间内给药, 并且可以给药上列的任一种化疗剂或化疗

剂的组合。对于放疗,取决于要治疗的癌症类型可使用任何放疗方案。例如,但非限制性地,可给予 X 射线放射,特别是,可使用高能的兆伏(大于 1MeV 能量的射线)用于深度肿瘤,和电子束和中电压 X 射线放射可用于皮肤癌。也可给予 γ 射线发射放射性同位素如镭、钴和其它元素的放射性同位素,使组织暴露于射线下。

[0898] 另外,本发明提供使用三杂环化合物作为化疗或放疗代替物的治疗癌症或肿瘤疾病的方法,其中化疗或放疗已经证明或可能证明为对治疗的患者的毒性太大如引起不可接受的或无法忍受的副作用。使用本发明组合物治疗的患者可选择性地用其它癌症治疗方法进行治疗,如手术、放疗或化疗,取决于哪种治疗为可接受的或可忍受的。

[0899] 5.8 可治疗或可预防的癌症和肿瘤疾病

[0900] 可通过给用三杂环化合物治疗或预防的癌症或肿瘤疾病和相关的病症包括但不限于在表 2 中列出的那些(对于这种病症的综述,参见 Fishman 等人,1985,Medicine,第二版,J. B. Lippincott Co. Philadelphia):

[0901] 表 2

[0902] 癌症和肿瘤疾病症

[0903] 白血病

[0904] 急性白血病

[0905] 急性的 T 细胞白血病

[0906] 急性淋巴细胞性白血病

[0907] 急性髓细胞性白血病

[0908] 成粒细胞的

[0909] 早幼粒细胞的

[0910] 骨髓单核细胞的

[0911] 单核细胞的

[0912] 红白血病

[0913] 慢性白血病

[0914] 慢性髓细胞(粒细胞)白血病

[0915] 慢性淋巴细胞性白血病

[0916] 真性红细胞增多症

[0917] 淋巴瘤

[0918] 何杰金病

[0919] 非何杰金病

[0920] 多发性骨髓瘤

[0921] Waldenstrom' s 巨球蛋白血症

[0922] 重链病

[0923] 实体瘤

[0924] 肉瘤和癌肿

[0925] 纤维肉瘤

[0926] 粘液肉瘤

[0927] 脂肉瘤

[0928] 软骨肉瘤

[0929] 骨源性肉瘤

[0930] 脊索瘤

[0931] 血管肉瘤

[0932] 内皮肉瘤

[0933] 淋巴管肉瘤

[0934] 淋巴管内皮细胞肉瘤
[0935] 滑膜瘤
[0936] 间皮瘤
[0937] 尤因氏瘤
[0938] 平滑肌肉瘤
[0939] 横纹肌肉瘤
[0940] 结肠癌
[0941] 胰腺癌
[0942] 乳腺癌
[0943] 卵巢癌
[0944] 前列腺癌
[0945] 鳞状细胞癌
[0946] 皮肤基底细胞癌
[0947] 腺癌
[0948] 汗腺癌
[0949] 皮脂腺癌
[0950] 乳头状癌
[0951] 乳头状腺癌
[0952] 囊腺癌
[0953] 髓样癌
[0954] 支气管癌
[0955] 肾细胞癌
[0956] 肝细胞瘤
[0957] 胆管癌
[0958] 绒毛膜癌
[0959] 精原细胞瘤
[0960] 胚胎性癌
[0961] 维耳姆斯瘤
[0962] 宫颈癌
[0963] 子宫癌
[0964] 睾丸癌
[0965] 肺癌
[0966] 小细胞肺癌
[0967] 膀胱癌
[0968] 上皮癌
[0969] 神经胶质瘤
[0970] 星形细胞瘤
[0971] 成神经管细胞瘤
[0972] 颅咽管瘤
[0973] 室管膜瘤
[0974] 松果体瘤
[0975] 成血管细胞瘤
[0976] 听神经瘤
[0977] 寡枝神经胶质细胞瘤
[0978] 脑膜瘤
[0979] 黑素瘤
[0980] 成神经细胞瘤
[0981] 成视网膜细胞瘤

[0982] 在具体的实施方案中,治疗或预防卵巢、乳房、结肠、肺、皮肤、胰腺、前列腺、膀胱、或子宫中的癌症、恶性肿瘤或异常增生变化(如组织转化和发育异常)、或过度增生病症。在其它具体实施方案中,治疗或预防肉瘤、黑素瘤、或白血病。

[0983] 在另一个实施方案中,三杂环化合物用于治疗或预防癌症,包括前列腺的(更优选激素不敏感的)、成神经细胞瘤、淋巴瘤(优选毛囊或弥漫大B-细胞)、乳房(优选雌激素受体阳性的)、结肠直肠的、子宫内膜的、卵巢的、淋巴瘤(优选非何杰金病)、肺(优选小细胞)、或睾丸(优选生殖细胞)。

[0984] 在另一个实施方案中,三杂环化合物用于抑制来自癌症或赘生物的细胞的生长,如前列腺的(更优选激素不敏感的)、成神经细胞瘤、淋巴瘤(优选毛囊或弥漫大B-细胞)、乳房(优选雌激素受体阳性的)、结肠直肠的、子宫内膜的、卵巢的、淋巴瘤(优选非何杰金病)、肺(优选小细胞)、或睾丸(优选生殖细胞)。

[0985] 在本发明的具体实施方案中,三杂环化合物用于抑制细胞的生长,所述细胞来自表2中或本文中的癌症或赘生物。

[0986] 5.10 抑制病毒和病毒感染的证明

[0987] 可使用本领域中已知的或本文中描述的多种试验证明三杂环化合物可在体外或体内抑制病毒或受病毒感染的细胞的复制或传染性。在某些实施方案中,这种试验可使用细胞系的细胞、或来自患者的细胞。在具体的实施方案中,可在试验之前或试验过程中使细胞感染病毒。可使细胞与病毒接触。在某些其它实施方案中,试验可使用无细胞的病毒培养物。

[0988] 在一个实施方案中,可通过使体外表现为病毒反应指示物(如包合体形成)的经培养细胞与三杂环化合物接触,并比较接触三杂环化合物的细胞中指示物的水平与未接触细胞中指示物的水平证明三杂环化合物具有治疗或预防病毒病的活性,其中接触细胞中的低水平表明三杂环化合物具有治疗或预防病毒病的活性。可用于这种试验的细胞模型包括但不限于T淋巴细胞的病毒感染(Selin等人,1996, J. Exp. Med., 183:2489-2499);去分化肝细胞瘤细胞的乙型肝炎感染(Raney等人,1997, J. Virol., 71:1058-1071);培养的唾液腺上皮细胞的病毒感染(Clark等人,1994, Autoimmunity, 18:7-14);CD4⁺淋巴细胞细胞系的同步HIV-1感染(Wainberg等人,1997, Virology, 233:364-373);呼吸上皮细胞的病毒感染(Stark等人,1996, Human Gene Ther., 7:1669-1681);和NIH-3T3细胞的双嗜性逆转录酶病毒感染(Morgan等人,1995, J. Virol., 69:6994-7000)。

[0989] 在另一个实施方案中,可通过将三杂环化合物对具有病毒感染症状如动物模型中的特征性呼吸症状的试验动物、或没有表现出病毒反应的试验动物给药并随后用引起病毒反应的药物处理,并测量给用三杂环化合物之后病毒反应的改变而证明三杂环化合物具有治疗或预防病毒病的活性,其中病毒反应减少或病毒反应的预防表明三杂环化合物具有治疗或预防病毒病的活性。可用于这种试验的动物模型包括但不限于用于呼吸病毒感染的豚鼠(Kudlacz和Knippenberg,1995, Inflamm. R. s., 44:105-110);用于流感病毒感染的小鼠(Dobbs等人,1996, J. Immunol., 157:1870-1877);用于呼吸道合胞病毒感染的羔羊(Masot等人,1996, Zentralbl. Veterinarmed., 43:233-243);用于神经营养性病毒感染的小鼠(Barna等人,1996, Virology, 223:331-343);用于麻疹感染的仓鼠(Fukuda等人,1994, Acta Otolaryngol. Suppl (Stockh.) 514:111-116);用于脑心肌炎感染的小鼠(Hirasawa

等人, 1997, J. Virol., 71 :4024-4031) ;和用于巨细胞病毒感染的小鼠 (Orange 和 Biron, 1996, J. Immunol., 156 :1138-1142)。在本发明的某些实施方案中, 对动物、病毒、或受病毒感染的细胞给药一种或多种三杂环化合物。

[0990] 5.11 病毒和病毒感染

[0991] 可通过给用三杂环化合物治疗或预防的病毒和病毒感染包括但不限于表 3 中列举的那些, 其包括但不限于 DNA 病毒如乙型肝炎和丙型肝炎病毒; 细小病毒如腺病毒相关病毒和巨细胞病毒; 乳多泡病毒如乳头状瘤病毒、多形瘤病毒和 SV40 ; 腺病毒; 疱疹病毒如单纯性疱疹 I 型 (HSV-I)、单纯性疱疹 II 型 (HSV-II) 和埃 - 巴二氏病毒; 痘病毒, 如天花 (天花) 和牛痘病毒; 和核糖核酸病毒, 如人类免疫缺陷性病毒 I 型 (HIV-I)、人类免疫缺陷性病毒 II 型 (HIV-II)、人嗜 T 淋巴细胞病毒 I 型 (HTLV-I)、人嗜 T 淋巴细胞病毒 II 型 (HTLV-II)、流感病毒、麻疹病毒、狂犬病病毒、仙台病毒、细小核糖核酸病毒如脊髓灰质炎病毒、柯萨奇病毒、鼻病毒、呼肠孤病毒、囊膜病毒如风疹病毒 (风疹) 和西门利克森林病毒、虫媒病毒和甲型肝炎病毒。

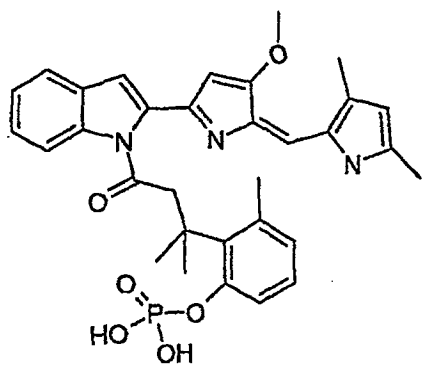
[0992] 在本发明的一个实施方案中, 三杂环化合物用于治疗或预防与表 3 中列举的病毒相关的病毒感染。在另一个实施方案中, 三杂环化合物用于抑制表 3 中列举的病毒的复制或传染性。在另一个实施方案中, 三杂环化合物用于抑制被表 3 中列举的被病毒感染的细胞的生长。

[0993] 表 3

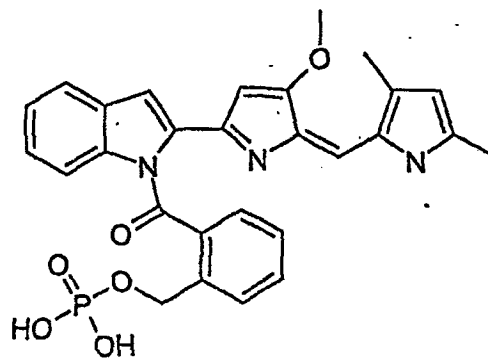
[0994] 疱疹病毒:	EBV
[0995]	HHV-8 (KSHV)
[0996]	疱疹病毒 saimiri
[0997] 腺病毒:	所有病毒株
[0998] 逆转录病毒:	HIV-1 和 2
[0999]	HTLV-1
[1000] 人乳头瘤病毒:	HPV-所有病毒株
[1001] 双 RNA 病毒:	传染性胰脏坏死病病毒
[1002] 其它:	非洲猪瘟病毒 (所有病毒株)
[1003] 5.12 前药	

[1004] 本发明还涉及本发明的三杂环化合物的以下前药:

[1005]



[1006] 化合物 66



化合物 67

[1007] 磷酸单-[2-(3-{2-[5-(3,5-二甲基-磷酸单-(2-{2-[5-(3,5-二甲基-1H-吡咯-

[1008] 1H-吡咯-2-基甲叉基)-4-甲氧基-2-基甲叉基)-4-甲氧基-5H-吡咯-2-基]-

[1009] 5H-吡咯-2-基]-吡啶-1-基}-1,1-二吡啶-1-甲酰基)-苄基)酯

[1010] 甲基-3-氧代丙基)-3-甲基-苯基]

[1011] 酯

[1012] 在某些实施方案中,本发明提供治疗患者的癌症的方法,其包括对患者给用有效量的化合物 66 或化合物 67。在某些实施方案中,本发明提供治疗患者的病毒感染的方法,其包括对患者给用有效量的化合物 66 或化合物 67。分别用于合成化合物 66 或化合物 67 的示例性的方法在实施例 4 中描述。

[1013] 本发明还提供本发明的三杂环化合物的前药。前药包括可以水解、氧化、或在生物条件(体外或体内)下的另外反应以得到本发明的活性三杂环化合物的三杂环化合物衍生物。前药的例子包括但不限于本发明化合物的衍生物和代谢物,其包括可生物水解的部分如可生物水解的酰胺、可生物水解的酯、可生物水解的氨基甲酸酯、可生物水解的碳酸酯和可生物水解的磷酸酯类似物。在某些实施方案中,具有羧基官能团的三杂环化合物的前药为羧酸的低级烷基酯。通过将存在于分子上的任何羧酸部分酯化方便地形成羧酸酯。前药可通常使用众所周知的方法制备,如幼 Burger's Medicinal Chemistry and DrugDiscovery,第六版(Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) 和 Design and Application of Prodrugs(H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers GmH)。三杂环化合物的可生物水解的部分: 1) 不妨碍化合物的生物活性但可以赋予化合物有利的体内性质,如吸收、作用持续时间、或作用的开始;或 2) 为生物学非活性的,但是在体内转化为生物活性的化合物。可生物水解的酯的例子包括但不限于低级烷基酯、烷氧基酰氧基酯、烷基酰基氨基烷基酯和胆碱酯。可生物水解的酰胺的例子包括但不限于低级烷基酰胺、 α -氨基酸酰胺、烷氧基酰基酰胺和烷基氨基烷基羰基酰胺。可生物水解的氨基甲酸酯的例子包括但不限于低级烷基胺、取代的乙二胺、氨基酸、羟基烷基胺、杂环胺和杂芳胺和聚醚胺。

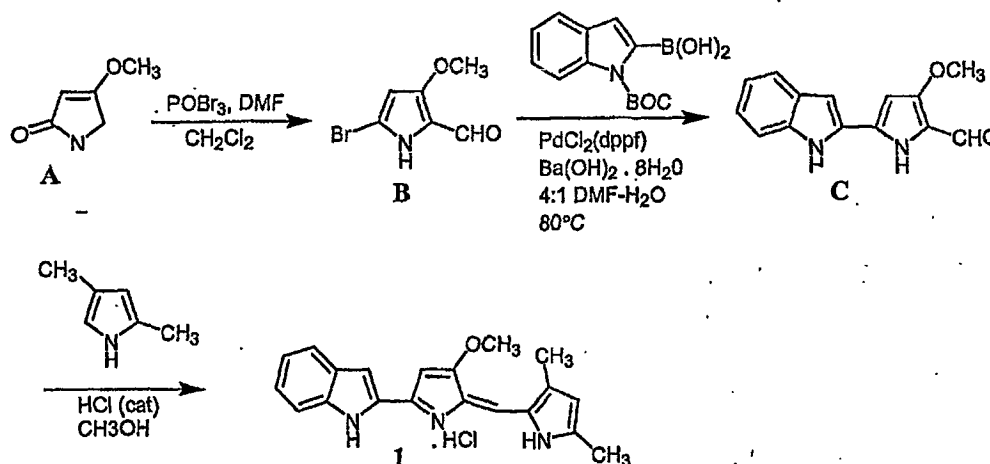
[1014] 6. 实施例

[1015] 6.1 实施例 1

[1016] 如以下图解 2a 制备化合物 1 的盐酸盐。

[1017] 图解 2a

[1018]



[1019] 5-溴代-3-甲氧基吡咯-2-甲醛 B 的制备

[1020] 在 2 分钟内向磷酰溴 (220mol%, 5.58g) 在干燥的二氯甲烷 (20mL) 的溶液中滴加 DMF (220mol%, 1.4mL)。将得到的反应混合物在室温下搅拌 30 分钟并真空浓缩, 以得到 Vilsmeier 络合物, 为白色固体。在真空干燥 1 小时之后, 将白色固体悬浮在干燥的二氯甲烷 (20mL) 中并冷却到 0℃。滴加 4-甲氧基-3-吡咯烷-2-酮 (A) (1g, 8.84mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液并将得到的反应混合物在 0℃ 搅拌 30 分钟, 然后在室温下搅拌 20 小时。将混合物倾入到冰 (75mL) 上, 用 4N NaOH 水溶液 (50mL) 处理, 用 EtOAc (100mL) 稀释并搅拌 15 分钟。分液并用 EtOAc 萃取水层 (3×60mL)。合并的有机层用盐水洗 (3×200mL), Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到粗的残余物, 其使用急骤柱色谱在硅胶上纯化, 使用 0-20% EtOAc/正己烷梯度洗脱, 得到化合物 B, 为白色固体。NMR¹H (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.95 (s, 3H); 5.90 (s, 1H); 9.30 (s, 1H), 9.92-10.34 (bs, 1H)。m/z: 205.1 [M+1]

[1021] 5-吡啶基-3-甲氧基吡咯-2-甲醛 C 的制备

[1022] 向化合物 B (120mg, 0.60mmol)、N-Boc-吡啶硼酸 (150mol%, 230mg), 八水氢氧化钡 (150mol%, 278mg) 和二氯 (二苯膦二茂铁) 钯 (II) (10mol%, 48mg) 的混合物中加入脱气的 4:1 DMF/水 (15mL, 0.04M) 混合物。混合物在 80℃ 搅拌 3 小时, 然后用 EtOAc (20mL) 和水稀释。得到的溶液通过硅藻土垫过滤并分液。有机层用盐水洗 (3×50mL), Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到粗的残余物, 其使用急骤柱色谱在硅胶上纯化, 用 0-75% EtOAc/正己烷梯度洗脱, 得到化合物 C, 为绿色固体。¹H NMR (300MHz, CD₃OD): δ (ppm) 3.95 (s, 3H); 6.40 (s, 1H); 6.95 (s, 1H); 7.00 (t, 1H); 7.15 (t, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.54 (d, 1H); 9.33 (s, 1H)。m/z: 241.17 [M+1]

[1023] 化合物 1 盐酸盐的制备

[1024] 向化合物 C (2mg, 8 μmol) 和 2,4-二甲基吡咯 (100mol%, 0.8mg) 的甲醇 (0.4mL) 溶液中加入 1 滴饱和的盐酸甲醇。得到的暗红色溶液在室温下搅拌 1 小时。反应混合物真空浓缩并将得到的残余物真空干燥, 得到化合物 1 盐酸盐。NMR¹H (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) 2.33 (s, 3H); 2.63 (s, 3H); 4.04 (s, 3H); 6.10 (s, 1H); 6.30 (s, 1H); 7.07-7.16 (m, 3H); 7.30 (t, 1H); 7.60 (d, 2H); 12.22-12.38 (bs, 1H); 12.90-13.10 (bs, 1H)。m/z: 319.17 [M+1]。

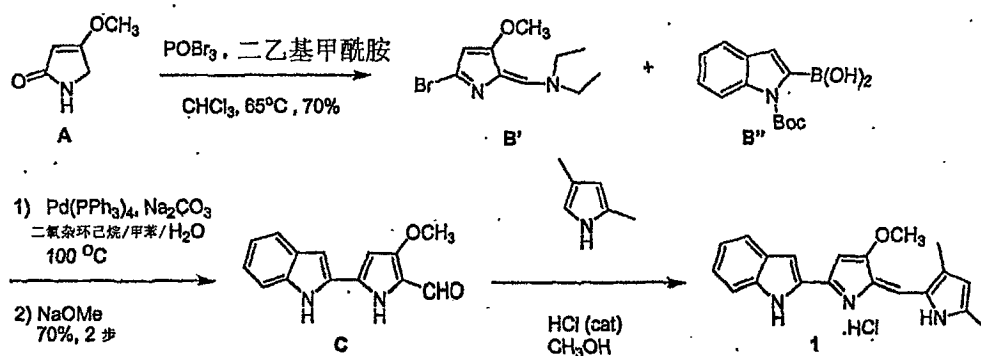
[1025] 化合物 1 酒石酸盐的制备

[1026] 将约一克的化合物 1 盐酸盐溶解于 100mL 乙酸乙酯中并用 5% NaOH 溶液 (2×20mL) 洗 (直到水层的 pH 为 9 到 10)。然后分离得到的有机层, 干燥并蒸发, 得到化合物 1 (游离碱)。

[1027] 将约 5 克的化合物 1 转移到冷冻干燥的烧瓶中并加入 100ml 乙腈。将得到的橙色悬浮液搅拌一分钟。然后加入 50ml 蒸馏水和 2.36g L-酒石酸。将得到的红-紫色混合物搅拌 5 分钟。加入另一 50ml 蒸馏水, 并搅拌稠的棕色悬浮液 5 分钟。立即将包含悬浮液的冻干烧瓶冷却到约 -53℃ 到 -78℃ 的温度以冷冻悬浮液。然后将烧瓶安装在冷冻干燥器上并施加真空。将烧瓶保持在低于 50mTorr (0.07mbar) 的压力下直到其中的物质干燥, 得到化合物 1 酒石酸盐, 为红色到棕色无定形粉末。还如以下图解 2b 所示制备化合物 1 盐酸盐。

[1028] 图解 2b

[1029]



[1030] 5-溴-3-甲氧基吡咯甲叉基化合物 B' (5-bromo-3-methoxypyrromethene) 的合成

[1031] 在 0℃ 下向二乙基甲酰胺 (3eq, 5.8mL) 和氯仿 (5mL) 的混合物中滴加三溴氧化磷 (2.5eq, 12.6g) 的氯仿 (15mL) 溶液。将得到的悬浮液在 0℃ 搅拌 30 分钟, 并通过旋转蒸发除去溶剂, 以得到 Vilsmeier 络合物, 为白色固体。在真空干燥 20 分钟之后, 将固体用氯仿 (10mL) 处理并冷却到 0℃。滴加 4-甲氧基-3-吡咯烷-2-酮 (A, 2g, 17.7mmol) 的氯仿 (20mL) 溶液并使混合物升温到室温, 然后在 60℃ 加热 5 小时。将混合物倾倒在冰 (75mL) 上并通过用 NaOH 2N 处理直到水溶液的 pH 为 pH7-8。向得到的沉淀物中加入 EtOAc (40mL) 并使混合物通过 Celite® 过滤, 以除去包含磷盐的黑色固体。

[1032] 分液并用 EtOAc (3×100mL) 萃取水层。将有机层合并并用盐水洗 (3×200mL), Na₂SO₄ 干燥, 过滤并通过旋转蒸发除去溶剂, 得到粗的烯胺中间体 B'。

[1033] 残余物通过硅胶 (50mL) 垫过滤, 使用 10% EtOAc/正己烷作为洗脱剂得到烯胺, 为油状物, 其在真空中干燥产生浅褐色的固体。

[1034] 收率: 3.20g, 70%。

[1035] M/Z: 260.1 [M+1]

[1036] RMN ¹H (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.24-1.37 (m, 6H); 3.31-3.46 (q, 2H); 3.76 (s, 3H); 4.03-4.18 (q, 2H); 5.58 (s, 3H); 6.98 (s, 3H)。

[1037] 5-吲哚基-3-甲氧基吡咯-2-甲醛 (C) 的合成

[1038] 向脱气的甲苯溶液 (1.5mL) 中加入 Pd(OAc)₂ (0.1eq, 86mg) 和 PPh₃ (0.45eq, 456mg)。混合物立即变为亮黄色, 将其在 N₂ 下在 70℃ 搅拌 20 分钟。

[1039] 将 5-溴-3-甲氧基吡咯甲叉基化合物 (B', 1.17g, 4.51mmol) 和 N-Boc-吲哚硼酸 (B'', 1.1eq, 1.29g) 的 10% 水/二氧杂环己烷 (15mL) 溶液脱气并用 N₂ 清洗。将该溶液转移到 Pd(PPh₃)₄ 的甲苯悬浮液中, 随后加入 Na₂CO₃ (3.0eq, 1.23g)。混合物在 100℃ 搅拌 3 小时, 然后用 NaOMe (1.0eq, 244mg) 处理。混合物在 100℃ 搅拌 15 分钟, 然后用另一部分 NaOMe (1.0eq, 244mg) 处理并在 100℃ 搅拌 10 分钟。

[1040] 将混合物倾倒在地在水 (100mL) 上, 用 2N HCl 将溶液的 pH 降低到 pH7 并搅拌混合物 10 分钟。通过多孔玻璃圆盘漏斗过滤回收褐色沉淀物并用水洗 (2×50mL)。将沉淀物溶解于丙酮中并通过旋转蒸发除去溶剂。得到的固体用 5mL 的 CHCl₃ 和 Et₂O (10mL) 处理并使溶液静置 5 分钟直到得到黄色固体, 其通过多孔玻璃圆盘漏斗过滤。黄色固体用 10mL CHCl₃ 洗, 然后用 2×10mL Et₂O 洗。

[1041] 如此得到所需的 5-吲哚基-3-甲氧基吡咯-2-甲醛 (C), 为黄色固体并且不经进

一步纯化使用。

[1042] 收率 :807mg, 75%。

[1043] M/Z :241. 17[M+H⁺1]

[1044] RMN ¹H(300MHz, CD₃OD) : δ (ppm) 3. 95(s, 3H) ;6. 40(s, 1H) ;6. 95(s, 1H) ;7. 00(t, 1H) ;7. 15(t, 1H) ;7. 35(d, 1H) ;7. 54(d, 1H) ;9. 33(s, 1H)。

[1045] 5- 吡啶基 -3- 甲氧基吡咯 -2- 甲醛 (C) 与 2,4- 二甲基吡咯的缩合

[1046] 向 5- 吡啶基 -3- 甲氧基吡咯 -2- 甲醛 (C, 200mg, 0. 083mmol) 和 2,4- 二甲基吡咯 (1. 1eq, 94 μ L) 的甲醇 (8. 3mL) 悬浮液中加入盐酸甲醇溶液 (200 μ L)。溶液立即变为深粉红色, 在室温下搅拌 2 小时。旋转蒸发除去溶剂并将固体溶解于 EtOAc (30mL) 中。有机相用 NaHCO₃ 水溶液 (饱和的, 2×60mL)、盐水 (2×60mL) 洗, 无水 Na₂CO₃ 干燥, 过滤并蒸发。

[1047] 产物通过柱色谱法在硅胶上纯化, 使用 0-30% EtOAc/ 正己烷进行梯度洗脱。

[1048] 收率 :237mg, 90%。

[1049] M/Z :319. 17[M+1]

[1050] RMN ¹H(300MHz, 丙 酮 -d₆) : δ (ppm) 2. 13(s, 3H) ;2. 21(s, 3H) ;4. 00(s, 3H) ;5. 81(s, 1H) ;6. 44(s, 1H) ;6. 88-7. 22(m, 5H) ;8. 02(d, 1H)。

[1051] 6. 2 实施例 2

[1052] 化合物 1 酒石酸盐体外对癌细胞生存能力的影响

[1053] 为了证明化合物 1 酒石酸盐对细胞生存能力的影响, 在用化合物 1 酒石酸盐处理所选细胞系之前和之后测量细胞的 ATP 水平。所选细胞系包括 C33A 宫颈癌细胞、Mrc-5 正常肺成纤维细胞、PC-3 人前列腺癌细胞系、OVCAR-3 人卵巢癌细胞系、H460 非小细胞肺癌细胞系、A549 人肺癌细胞系、H1299 人非小细胞肺癌细胞系、MCF-7 人乳腺癌细胞系、SW-480 人腺癌细胞系、B16-F1 小鼠黑素瘤细胞系 (American Type Culture Collection, Manassas, VA USA)、HMEC 正常乳房上皮细胞 (Clonetics San Diego, CA, USA) 和 ADR-RES 人乳腺癌细胞系 (NCI, MD, USA), 将其在 American Type Culture Collection 推荐的培养基中培养。将细胞系以在 4 天的生长之后达到铺满的汇合度 (confluency) 平板培养在 96 孔微量滴定板 (PerkinElmer Life Sciences Inc, Boston, MA, USA) 上。在平板培养一天之后, 用不同浓度的化合物 1 酒石酸盐处理细胞。在二甲基亚砜 (Sigma-Aldrich Inc., St. Louis, Missouri, USA) 中制备化合物 1 酒石酸盐的原液, 在推荐的培养基中稀释, 然后加入到细胞中。细胞上的总二甲基亚砜为 1%。在培养 3 天之后, 使用荧光 ViaLight 检测系统 (Bio-Whittaker, MD, USA) 对细胞中的 ATP 水平进行定量。将结果相对于设置值为 100 的未经处理的对照细胞绘图。

[1054] 如图 1 中的柱状图所说明的, 化合物 1 酒石酸盐在癌细胞中具有比在正常细胞中更大的对 ATP 水平的影响。与正常细胞系 HMEC 和 MRC-5 中的 ATP 水平相比, 在用 0. 5M 化合物 1 酒石酸盐处理后 72 小时的 ATP 水平测量表明化合物 1 酒石酸盐在癌细胞系 H1299 和 C33A 中更有效降低 ATP 水平。这些结果证明化合物 1 酒石酸盐对癌细胞具有选择性的细胞毒性并可用于治疗或预防癌症, 特别是肺癌或宫颈癌。

[1055] 为了进一步证明化合物 1 酒石酸盐作为抗癌药的效果, 评价了不同浓度的化合物 1 酒石酸盐在十种不同的癌细胞系中对 ATP 水平的影响。如表 1 中所述, 化合物 1 酒石酸盐在癌细胞系中表现出比 HMEC 正常乳房上皮细胞系中更大的降低细胞 ATP 水平的效果。

这些结果证明,化合物 1 酒石酸盐为选择性的抗癌药。

[1056] 表. 化合物 1 酒石酸盐的抗癌效果

[1057]

细胞系	组织	化合物 1 酒石酸盐的 $IC_{50}(\mu M)$
C-33A	宫颈	0.2
PC-3	前列腺	0.2
OVCAR-3	卵巢	0.2
H460	NSCLC	0.3
A549	NSCLC	0.4
H1299	NSCLC	0.5
NCI/ADR-RES	乳房 (多重耐药性)	0.4
MCF-7	乳房	0.6
SW-480	结肠直肠	0.2
[1058] B16-F1	鼠黑素瘤	0.06
HMEC	正常乳房	4.00

[1059] *50%抑制浓度 (IC_{50}) 基于,与未经处理的细胞相比,在处理 72 小时之后进行的 ATP 水平测量。

[1060] 6.3 实施例 3

[1061] 化合物 1 酒石酸盐在体内对宫颈肿瘤细胞生长的影响

[1062] 为了证明化合物 1 酒石酸盐的体内抗癌活性,在注射 C33A 人宫颈癌细胞的 CB17SCID/SCID 小鼠 (Charles river, MA, USA) 中进行实验。得到的小鼠为用于患有宫颈癌的人的模型。

[1063] 在 5% CO_2 下在 37℃ 下,将 C33A 人宫颈癌细胞保持在补充有 10% 灭活胎牛血清 (Bio-Whittaker, MD, USA) 和 1% 青霉素 - 链霉素 - L- 谷氨酰胺 (Gibco, NY, USA) 的 RPMI (Hyclone, UT, USA) 中并每周传代两次。细胞以低于 70% 的汇合度生长并用 Trypsin (Bio-Whittaker, MD, USA) 收集。然后将细胞离心并用磷酸盐缓冲盐水溶液 (PBS) 洗涤两次并以每 100 μL 为 2×10^6 个细胞再悬浮在 PBS 中。通过使用锥虫蓝 (Gibco, NY, USA) 染色检查生存能力,并且只将细胞生存能力大于 95% 的烧瓶用于体内试验。

[1064] 将 C33A 细胞皮下注射到雌性 CB17 SCID/SCID 小鼠的侧腹中。在第零天为每只小鼠接种每 150 μl 为 2×10^6 个肿瘤细胞的悬浮液。有三个试验组,每组 10 只小鼠:(a) 阴性对照组、(b) 阳性对照组、(c) 化合物 1 酒石酸盐治疗组。

[1065] 在 C33A 细胞移植的第十四天后开始治疗。每天一次以 4.5mg/kg 的剂量 i. v. 给药化合物 1 酒石酸盐连续五天。化合物 1 酒石酸盐为在 5% 葡萄糖 (Dextrose) (Abbot Laboratories, QC, Canada) 和 2% 聚山梨醇酯 20 (Sigma, St. Louis, Missouri USA) 的溶液介质中新制备的。阴性对照组只用介质治疗。化合物 1 酒石酸盐组和阴性对照组的注射量都是 150 μl 。阳性对照组每 3 天用 4mg/kg 剂量的顺铂 (Sigma, St. Louis, Missouri, USA)

治疗一次,共计 5 次。顺铂为在注射的当天在 PBS 中配制并以 $80 \mu\text{l}$ 的注射量给药。

[1066] 在第 13 天和治疗开始后的每 2 天称量小鼠体重并测量肿瘤。在最初的肿瘤植入之后继续观察 40 天。将体重和计算的肿瘤体积变化绘图。

[1067] 如图 2 所示,用化合物 1 酒石酸盐处理的小鼠未经历显著的体重损失,而顺铂治疗的阳性对照组在 29 天的体重损失为 28%。有两只小鼠在顺铂组中在第 29 天和第 32 天分别损失 2.2g 和 7g 体重之后死亡。

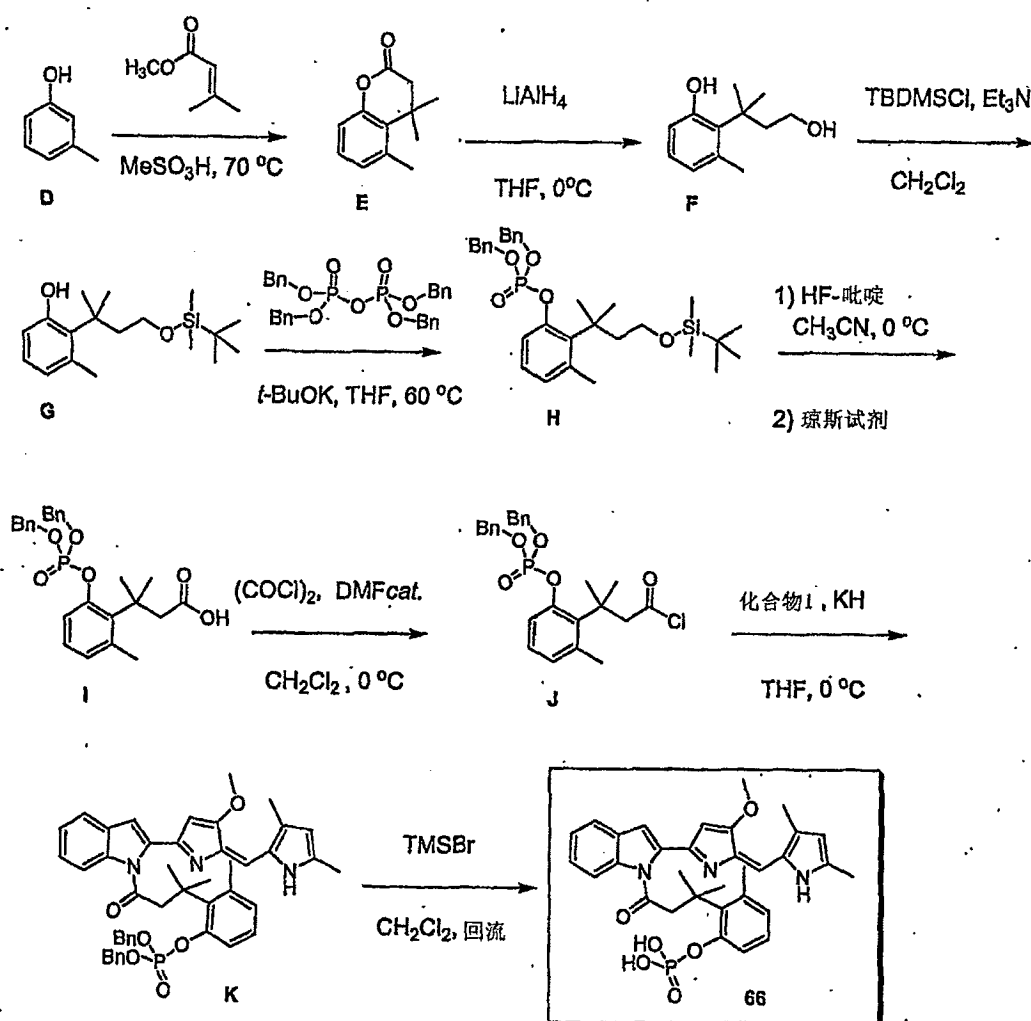
[1068] 如图 3 所示,与只用介质治疗的小鼠相比,每天一次 4.5mg/kg 剂量的化合物 1 酒石酸盐治疗 5 天产生的肿瘤生长在统计学上显著 ($p < 0.001$) 减少。在第 36 和第 39 天,用 4.5mg/kg 的化合物 1 酒石酸盐治疗的动物比只用介质治疗的小鼠相比具有显著 ($p < 0.001$) 更小的平均肿瘤大小。在第 36 和第 39 天的 T/C 值分别为 14% 和 22%。平均起来,体重没有显著的变化。

[1069] 如图 3 所示,化合物 1 酒石酸盐显著减少植入到 SCID 小鼠中的人宫颈癌(为本领域中接受的人宫颈癌模型)。因此,化合物 1 酒石酸盐可用于抑制宫颈癌的生长和用于治疗或预防患者特别是人患者的宫颈癌。

[1070] 6.4 实施例 4:化合物 66 和化合物 67 的合成

[1071] 图解 3

[1072]



[1073] 参考图解 3, 根据 Nicolaou, M. G. 等人在 J. Org. Chem., 1996, 61, 8636-8641 中所述的方法合成中间体 H

[1074] 参考图解 3, 将中间体 H (1g, 1.76mmol) 溶解于乙腈 (18mL) 中, 冷却到 0℃ 并用氟化氢-吡啶 (1.76mL) 溶液处理 5 分钟, 以除去甲硅烷基。使用琼斯试剂 (6mL, 在 30 分钟的时间内加入) 将游离的伯醇氧化为羧酸, 保持在 0℃ 在强烈搅拌下反应 1 小时。加入异丙醇 (4mL) 以猝灭残余的琼斯试剂并再搅拌混合物 10 分钟。加入饱和的 NH_4Cl 水溶液 (40mL) 和 EtOAc (30mL) 并分液。有机相用饱和 NH_4Cl 水溶液 (2×40mL) 洗, 无水 Na_2SO_4 干燥并通过烧结玻璃漏斗过滤。旋转蒸发除去溶剂得到黄绿色油状物, 其通过柱色谱法在硅胶上纯化, 使用 0-50% EtOAc/ 正己烷梯度洗脱。分离羧酸 I, 为无色油状物。

[1075] 收率 570mg, 70%。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.45 (s, 6H); 2.19 (s, 3H); 2.78 (s, 1H); 5.07-5.16 (m, 4H); 6.87 (m, 1H); 7.09-7.22 (m, 2H); 7.31 (s, 9H)。

[1076] 将羧酸 I (570mg, 1.22mmol) 溶解于 CH_2Cl_2 (12mL) 中并冷却到 0℃。溶液用草酰氯 (138 μL , 1.58mmol)、DMF (50 μL) 处理并在室温下搅拌 1 小时。旋转蒸发除去溶剂并将残留的酰氯 J 在真空中干燥 2 小时, 得到白色固体。

[1077] 将化合物 1 (309mg, 0.98mmol) 的 THF (5mL) 溶液冷却到 0℃ 并用固体氢化钾 (155mg, 2.94mmol, 70% 的油分散体) 处理。将反应在 0℃ 搅拌 30 分钟。将中间体 J 溶解于 THF (5mL) 中并滴加到化合物 1 的阴离子中。混合物在 0℃ 另外搅拌 30 分钟, 然后用饱和 NaHCO_3 水溶液 (30mL) 猝灭。加入 EtOAc (15mL) 并分液。有机相用盐水 (3×30mL) 洗, 无水 Na_2SO_4 干燥, 烧结玻璃漏斗过滤并旋转蒸发除去溶剂。残余物通过柱色谱法在硅胶上纯化, 使用 0-20% EtOAc/ 正己烷梯度洗脱, 得到磷酸二苄基酯前药 K, 为橙色固体。

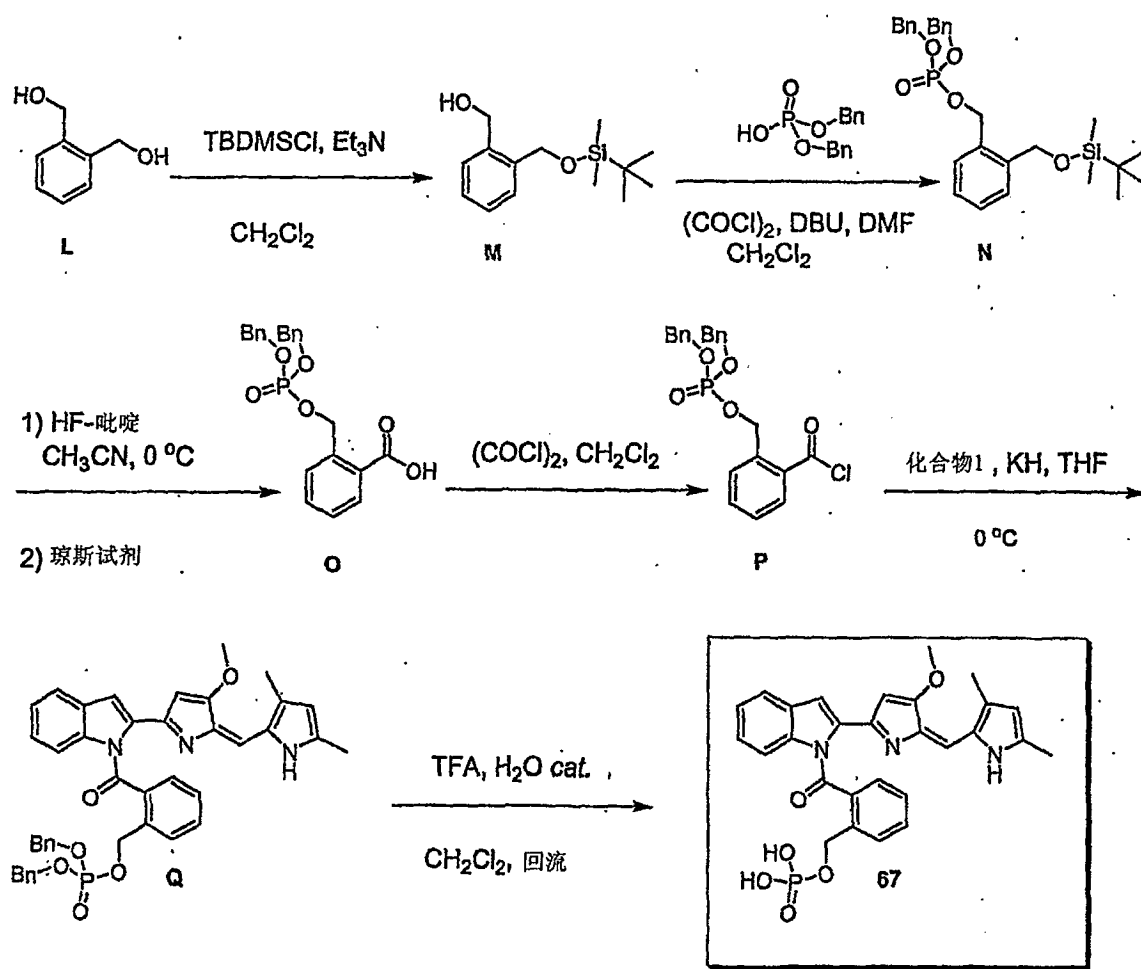
[1078] 收率: 320mg, 42%。M/Z: 768.35 [M+I]。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.38 (s, 6H); 2.09 (s, 3H); 2.17 (s, 3H); 2.39 (s, 3H); 5.84 (s, 2H); 3.80 (s, 3H); 4.87-4.99 (m, 4H); 5.84 (s, 1H); 6.01 (s, 1H); 6.46-6.56 (1, 2H); 6.79 (s, 1H); 6.83-6.94 (m, 3H); 7.05-7.13 (m, 2H); 7.15-7.23 (m, 4H); 7.27-7.35 (m, 5H); 7.36-7.45 (m, 2H); 9.93-10.31 (bs, 1H)。

[1079] 将磷酸二苄基酯前药 K (130mg, 0.17mmol) 溶解于 CH_2Cl_2 (4mL) 中并用 TMSBr (132 μL , 1mmol) 处理并在回流条件下搅拌 45 分钟。旋转蒸发除去溶剂并将残余物在真空中干燥过夜。将残余物溶解于 CH_2Cl_2 (20mL) 中并用盐水 (3×40mL) 洗。有机层在无水 Na_2SO_4 上干燥, 通过烧结玻璃漏斗过滤并旋转蒸发除去溶剂, 得到脱保护的磷酸酯前药 66, 为微红的橙色固体。

[1080] 收率: 100mg, 100%。M/Z: 588.28 [M+1]。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 1.43 (s, 6H); 1.84 (s, 3H); 2.38 (s, 3H); 2.71 (s, 3H); 3.55-3.71 (bs, 2H); 4.05 (s, 3H); 6.34-6.55 (m, 3H); 6.92-7.06 (m, 2H); 7.17 (s, 1H); 7.23 (s, 1H); 7.26-7.47 (m, 2H); 7.58-7.73 (d, 1H); 7.75-7.90 (d, 1H)。

[1081] 图解 4

[1082]



[1083] 参考图解 4, 1,2- 苯二甲醇 (L, 3g, 21.7mmol) 和 TBDMSCl (2.94g, 19.5mmol) 溶解于 CH₂Cl₂ (28mL) 中, 冷却到 0 °C, 然后用三乙胺 (12.1mL, 86.8mmol) 的 CH₂Cl₂ (11mL) 溶液处理。混合物在室温下搅拌 1 小时并旋转蒸发除去溶剂。将残余物溶解于 EtOAc (30mL) 中并用盐水 (3×60mL) 洗。有机层用无水 Na₂SO₄ 干燥并通过烧结玻璃漏斗过滤。旋转蒸发除去溶剂, 得到甲硅烷基化的苄醇 M, 为无色油状物。收率: 4.5g, 91%。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.06 (s, 6H); 0.80 (s, 9H); 2.99–3.19 (bs, 1H); 4.56 (s, 2H); 4.70 (s, 2H); 7.14–7.32 (m, 4H)。

[1084] 用草酰氯 (1.17g, 13.5mmol) 和 DMF (0.5mL) 处理磷酸二苄基酯 (3.76g, 13.5mmol) 的 CH₂Cl₂ (10mL) 溶液。混合物在室温下搅拌 1 小时, 旋转蒸发除去溶剂并将残余物在真空中干燥 2 小时以得到氯代磷酸二苄基酯, 为淡黄色固体。将残余物悬浮在 CH₂Cl₂ (5mL) 中, 冷却到 0 °C, 用苄醇 M (1.7g, 6.7mmol) 的 CH₂Cl₂ (5mL) 溶液处理, 然后用 DBU (2.02mL, 13.5mmol, 滴加) 处理。混合物在室温下搅拌 1 小时 30 分钟, 旋转蒸发除去溶剂。残余物通过柱色谱法在硅胶上纯化, 使用 0–10% EtOAc/ 正己烷的梯度作为洗脱剂。

[1085] 收率: 1.3g, 40%。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) -0.01 (s, 6H); 0.83 (s, 9H); 4.65 (s, 2H); 4.87–4.96 (d, 4H); 4.96–5.06 (d, 2H); 7.07–7.41 (m, 14H)。

[1086] 将磷酸二苄基酯 N (1.3g, 2.53mmol) 溶解于乙腈 (25mL) 中, 冷却到 0 °C 并用氟化氢-吡啶 (2.5mL) 溶液处理 5 分钟, 以除去甲硅烷基。使用琼斯试剂 (5mL, 在 30 分钟的时间内加入) 将游离的伯醇氧化为羧酸, 保持在 0 °C 在强烈搅拌下反应 1 小时。加入异丙醇

(6mL) 以猝灭残余的琼斯试剂并再搅拌混合物 10 分钟。加入饱和的 NH_4Cl 水溶液 (40mL) 和 EtOAc (30mL) 并分液。有机相用饱和 NH_4Cl 水溶液 ($2 \times 40\text{mL}$) 洗, 无水 Na_2SO_4 干燥并通过烧结玻璃漏斗过滤。旋转蒸发除去溶剂得到黄色油状物, 其不经进一步纯化用于下一步。

[1087] 收率: 1.0g, 98%。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ (ppm) 5.04–5.17 (d, 4H); 5.56–5.67 (d, 2H); 7.27–7.41 (m, 11H); 7.48–7.58 (m, 2H); 7.80–8.12 (m, 1H)。

[1088] 将苯甲酸 O (1.0g, 2.42mmol) 溶解于 CH_2Cl_2 (24mL) 中并冷却到 0°C 。溶液用草酰氯 (420 μL , 4.84mmol)、DMF (50 μL) 处理并在室温下搅拌 1 小时。旋转蒸发除去溶剂并在真空中干燥残余的苯甲酰氯 P, 干燥 2 小时, 得到白色固体。

[1089] 将化合物 1 (384mg, 1.21mmol) 的 THF (12mL) 溶液冷却到 0°C 并用固体氢化钾 (192mg, 3.64mmol, 70% 的油分散体) 处理。将反应在 0°C 搅拌 30 分钟。将中间体 P 溶解于 THF (5mL) 中并滴加到化合物 1 的阴离子中。混合物在 0°C 搅拌另外 30 分钟, 然后用饱和 NaHCO_3 水溶液 (30mL) 猝灭。加入 EtOAc (15mL) 并分液。有机相用盐水 ($3 \times 30\text{mL}$) 洗, 无水 Na_2SO_4 干燥, 烧结玻璃漏斗过滤并旋转蒸发除去溶剂。残余物通过柱色谱法在硅胶上纯化, 使用 0–20% EtOAc /正己烷梯度作为洗脱剂, 得到磷酸二苄基酯前药 Q, 为橙色固体。

[1090] 收率: 422mg, 50%。 M/Z : 712.24 $[\text{M}+1]$ 。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.91 (s, 3H); 2.12 (s, 3H); 3.77 (s, 3H); 4.85–4.96 (d, 4H); 5.33–5.44 (d, 2H); 5.71 (s, 1H); 5.79 (s, 1H); 6.79 (s, 1H); 7.06 (s, 1H); 7.11–7.35 (m, 15H); 7.41–7.68 (m, 4H)。

[1091] 将磷酸二苄基酯前药 Q (100mg, 0.14mmol) 溶解于湿的 CH_2Cl_2 (2mL) 中并用 TFA (2mL) 处理。混合物在回流下搅拌 3 小时并旋转蒸发除去溶剂。磷酸酯前药 67 通过 RP-HPLC 在 C_{18} 柱上纯化, 使用梯度 de $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ 作为流动相 (pH 9)。

[1092] M/Z : 532.17 $[\text{M}+1]$ 。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 2.30 (s, 3H); 2.40 (s, 3H); 3.98 (s, 3H); 4.65–4.81 (d, 2H); 6.24 (s, 1H); 6.43 (s, 1H); 6.48–6.60 (d, 2H); 7.05–7.18 (m, 2H); 7.19–7.3 (m, 1H); 7.33 (s, 1H); 7.39–7.46 (d, 2H); 7.46–7.54 (m, 1H); 7.54–7.64 (m, 1H); 7.64–7.75 (m, 1H)。

[1093] 6.5 实施例 5

[1094] 化合物 1 酒石酸盐、化合物 1 甲磺酸盐和化合物 66 的溶解性

[1095] 为了测定化合物是否可溶于溶液, 将溶液通过 0.2 μm 聚四氟乙烯过滤器 (Whatman Inc. Clifton, New Jersey, USA) 过滤, 通过 LC/MS 测量滤液中化合物浓度并与预期的浓度相比。如果滤液中化合物的浓度等于预期浓度的 $\pm 15\%$, 则判定化合物可溶于溶液。

[1096] 通过 LC/MS 检测化合物 1 酒石酸盐、化合物 1 甲磺酸盐、或化合物 66, 使用包括 Waters Alliance 四元梯度 HPLC 泵 (Waters, Milford, MA, USA) 的 HPLC 系统和 ZQ2000 单四极质谱仪 (single quadrupole mass spectrometer, Waters, Milford, MA, USA) 进行。使用的柱为 XTerra MSC18: $50 \times 2.1\text{mm}$, 在 20°C 为 3.5mm 柱。注射样本并在以下条件下分离: 由 5mM 甲酸铵、0.1% 甲酸水溶液构成的流动相 “A” 和由 5mM 甲酸铵、0.1% 甲酸的甲醇溶液构成的流动相 “B”。使用如下的线性梯度洗脱: 0 到 1 分钟, 94% “A” 和 6% “B”; 1 到 4 分钟, 6% 到 100% 的 “B”; 4 到 8 分钟 100% “B”; 8 到 9 分钟, 100% “B” 到 6% “B”; 9 到 12 分钟, 94% “A” 和 6% “B”。质谱仪系统由装备有电喷射离子化源 (ES) 的 Waters ZQ2000 单一四极质谱仪 (Waters, Milford, MA, USA) 构成。质量监测器以阳离子方式 (ES+) 和选择

离子记录方式 (SIR) 操作。化合物以等于其相应的分子量加 1 的 m/z 被检测到。

[1097] 化合物 1 不充分地溶解于水中。化合物 1 酒石酸盐溶解度为 0.1mg/mL。化合物 1 甲磺酸盐为优选的盐, 因为其溶解度大 4 倍 (0.4mg/mL)。这种溶解度的增加对配制的化合物 1 的储存稳定性有积极的影响。包含 0.6mg/mL 化合物 1 酒石酸盐、9.6% 聚乙二醇 300、0.4% 聚山梨醇酯 20 和 5% 葡萄糖的制剂倾向于在其制备一小时之后沉淀, 因为 40% 到 50% 的化合物 1 酒石酸盐被 0.2 μ M 过滤器保留。相反地, 包含 0.6mg/mL 化合物 1 甲磺酸盐、9.6% 聚乙二醇 300、0.4% 聚山梨醇酯 20 和 5% 葡萄糖的制剂在其制备 72 小时之后没有沉淀。因此, 化合物 1 甲磺酸盐表现出显著的改进, 因为其充分地增加制剂的稳定性, 使得其可用于临床。

[1098] 磷酸酯的加入增加不充分溶解的化合物的溶解度。磷酸酯防止化合物进入细胞, 但是其可以在血浆中被碱性磷酸酶逐渐除去。因此, 加上磷酸酯的化合物为前药。例如, 化合物 66 为化合物 1 的磷酸酯前药, 化合物 66 在水中的溶解度为 10mg/mL: 为化合物 1 酒石酸盐的 100 倍。在体内, 因为磷酸酯不被碱性磷酸酶立即除去, 该前药有时间将其本身分散在总血体积中。随着磷酸酯基被除去, 释放的药物有时间将其本身在组织中分布。因此, 溶解性差的药物在血液中不沉淀。前药的优点在于其可以以较小的体积注射, 因为其可以配制为高浓度水溶液。

[1099] 6.6 实施例 6

[1100] 通过碱性磷酸酯酶使磷酸酯前药化合物 66 体外转化为其生物活性对应物的转化率

[1101] 使用纯化的酶体外测量磷酸酯前药被牛小肠碱性磷酸酶和人胎盘碱性磷酸酶转化为生物活性药物的转化率。将纯化的牛小肠碱性磷酸酶 (Roche Diagnostic Inc. Laval, Quebec, Canada) 或人胎盘碱性磷酸酶 (Sigma-Aldrich Canada Ltd., Oakville, Ontario, Canada) 以 0.02U/100 μ L 的浓度加入到包含 15 μ M 化合物 66、20mM Tris-HCl (pH 7.4) 和 0.9% NaCl 的溶液中。将溶液培养 30、60 或 120 分钟。使用包含 15 μ M 化合物 66、20mM Tris-HCl (pH 7.4) 和 0.9% NaCl 的溶液作为参考 (时间 = 0 分钟。向每个溶液中加入等体积 (100 μ L) 的冰冷的乙腈, 然后将混合物涡流并转移到小玻璃管中。在 10mM Tris-HCl (pH 7.4)、0.45% NaCl 和 50% 乙腈中制备前药和药物的标准浓度曲线。所有的样品立即通过 LC/MS 试验。

[1102] 如图 4 和 5 中所示, 牛小肠碱性磷酸酶和人胎盘碱性磷酸酶都可以在两个小时内将存在于溶液中的一小部分前药化合物 66 转化为药物化合物 1。

[1103] 6.7 实施例 7

[1104] 化合物 1 甲磺酸盐和化合物 66 分别在体内对前列腺肿瘤细胞的生长的影响

[1105] 人前列腺腺癌 PC3 细胞购自 American Type Culture Collection (ATCC)。这些细胞证实没有被支原体感染。在 5% 二氧化碳 (CO_2) 下在 37°C 下将细胞保持在补充有的 10% 灭活胎牛血清和 1% 青霉素 - 链霉素 - L- 谷氨酰胺的 Roswell Park Memorial Institute (RPMI) 中。对于前列腺肿瘤的诱导, 在完全培养基使细胞以低于 70% 汇合度生长, 然后用胰岛素 (Bio Whittaker, Rockland, ME, USA) 收集。然后将细胞离心并在磷酸盐缓冲液 (PBS) 中洗涤 2 次并以 1.5×10^6 细胞 / 0.1mL 再悬浮在 PBS 中。然后在层流空气流动的通风柜中将 PC3 细胞作为肿瘤细胞的悬浮液 (在 100 μ L PBS 中为 1.5×10^6 个细

胞)皮下移植到 SCID 小鼠(Charles river Laboratories, Wilmington, MA, USA)的侧腹中。在 11 天后,测量每个肿瘤的大小。在移植十天之后,根据肿瘤尺寸将小鼠随机分为每组 10 只小鼠的组,使得每个组中的平均肿瘤大小类似。相对肿瘤大小和体积计算如下:长度(cm) $\times$ [宽度(cm)]²/2。然后小鼠接受连续 5 天的静脉内(尾静脉)注射 200 μ l 的 9.6%聚乙二醇 300、0.4%聚山梨醇酯 20 和 5%葡萄糖(只是介质);配制在 9.6%聚乙二醇 300、0.4%聚山梨醇酯 20 和 5%葡萄糖中的 4.84 摩尔/Kg 的化合物 1 甲磺酸盐;或配制在 5%葡萄糖中的 4.84 μ 摩尔/Kg 化合物 66(前药);或配制在 5%葡萄糖中的 14.51 μ 摩尔/Kg 的化合物 66(前药)。如图 6 所示,化合物 1 甲磺酸盐和化合物 66(前药)显著地减少小鼠中前列腺肿瘤的生长。

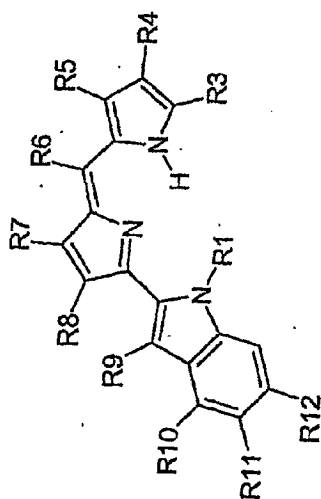
[1106] 6.8 实施例 8

[1107] 化合物在体外对癌细胞生存能力的影响

[1108] 为了进一步证明本发明的三杂环化合物的抗致癌作用,合成了几种化合物并通过本申请实施例 2 中所述测量 H1299 和 C33A 癌细胞系中细胞 ATP 水平证明其对癌细胞生存能力的影响。如表 4 中所示,这些化合物有效地降低 H1299 和 C33A 癌细胞系中的细胞 ATP 水平。尽管如此,这些化合物被认为在本发明的体内方法中 useful,即分别用于癌症和病毒感染的治疗和预防。需要指出的是,虽然这些基于细胞的试验被认为预示了其体内的抗致癌活性,但是其不是唯一可用于评价本发明的抗致癌活性的试验。另外,可在本领域技术人员已知的其它试验系统中测定和评价本发明的抗病毒和其它生物活性。

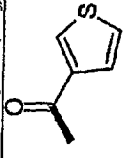
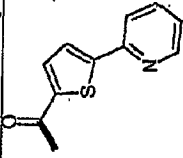
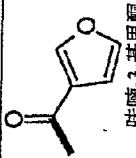
[1109] 还需要指出的是,对于体内的药物使用,效价不是评价化合物作为药物的适合性的唯一因素。其它因素如毒性和生物利用度也决定了化合物作为药物的适合性。也可以在本领域技术人员已知的任何试验系统中试验毒性和生物利用度。

[1110]

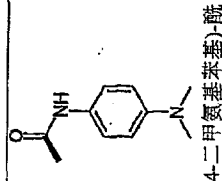
表4: 化合物对癌细胞生存能力的影响的IC₅₀(μM)

化合物	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	R ₁₂	IC ₅₀ (μM)	
													H1299	C33
2	H		CH ₃	I	CH ₃	H	-OCH ₃	H	H	H	H	H	0.530	0.650
3	H		H	H	OCH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	H	H	0.300	0.520
4	H		CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	OCCH ₃	OCCH ₃	0.215	0.250
5	COOC(CH ₃) ₃		CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	OCCH ₃	OCCH ₃	2.260	2.246
6	H		CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	吗啉-4-基甲基	H	H	H	0.267	0.190
7	H		CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	Br	H	1.730	2.230
8	H		CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	吗啉-4-基甲基	H	H	H	1.880	1.760

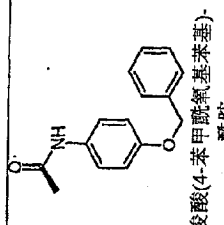
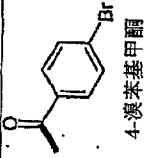
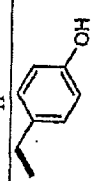
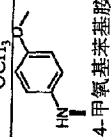
[1111]

9	H	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ OH	4-苯基-哌啶-1-基甲基 CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH	H	H	H	4.427	2.210
10	H	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ OH	CH ₂ NHCH ₃	H	H	H	0.493	0.250
11	H	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ OH	CH ₂ NHC(CH ₃) ₂	H	H	H	0.983	0.307
12	H	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	 噻吩-3-基甲酮	H	H	H	2.95	3.600
13	H	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ OH	CH ₂ NHCH ₂ CHCH ₃	H	H	H	0.717	0.440
15	H	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	H	0.935	1.440
17	H	CH ₃	I	CH ₃	H	OCH ₃	H	I	H	H	H	5.370	5.690
20	H	CH ₃	C(O)C(O)OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	H	C(O)C(O)OCH ₂ CH ₃	H	H	H	7.983	7.227
22	H	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	 5-哌啶-2-基-噻吩-2-基甲酮	H	H	H	7.193	6.457
27	H	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	 呋喃-3-基甲酮	H	H	H	15.34	10.00
30	C(O)OC(CH ₃) ₃	CH ₃	H	(CH ₃)	H	OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	H	50.00	50.00
35	C(O)CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	H	H	0.197	0.167
36	H	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	OC(O)OC(CH ₃) ₃	H	H	0.494	0.583

[1112]

37	H	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	CH ₂ OH	H	H	H	1.355	1.288
38	H	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂	H	H	OC(O)OC(CH ₃) ₃	H	H	0.342	0.226
39	C(O)N(CH ₃) ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	H	H	5.667	2.950
40	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	H	H	8.462	7.168
41	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	H	H	3.347	1.788
42	H	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂	H	H	H	F	H	0.458	0.358
43	C(O)Ph	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	H	H	0.298	0.196
44	C(O)OCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	H	H	1.277	1.257
45	H	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂	H	H	H	H	F	0.887	0.716
46	H	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂	H	H	H	H	Cl	0.245	0.261
47	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H	H	H	H	H	9.650	8.278
48	H	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	C(O)NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	H	H	50	11.08
49	C(O)OC(CH ₃) ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	H	H	3.000	2.000
50	H	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	OCH ₂ C(O)OCH ₂ CH ₃	H	H	1.206	0.509
51	H	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	H	H	0.202	0.165
52		CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	H	H	1.044	1.106
53	H	CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₂ C(O)OCH ₃	H	H	H	H	H	10.62	10.15

[1113]

54	 羧酸(4-苯甲酰氧基苯基)- 酰胺	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	H	H	H	H	H	0.187	0.145
55	 4-溴苯基甲醛	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	H	H	H	H	H	0.173	0.173
56	H	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	OC(CH ₃) ₂	H	H	H	H	OH	5.956	2.535
57	H	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	OC(CH ₃) ₂	H	H	H	OH	H	5.898	3.753
58	 对羟基苯酚	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	H	H	H	H	H	1.970	1.318
59	H	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	H	H	H	OH	H	5.837	5.998
61	H	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	 4-甲氧基苯基醇	H	H	H	H	H	1.113	0.950
63	H	CH ₃	CHCH ₂ COOCH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	H	H	H	H	H	0.753	0.548
64	CH ₂ OC(O)C(CH ₃) ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	H	H	H	H	H	13.29	14.25
65	CH ₂ CH ₂ OS(O) ₂ ONa ⁺	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	H	H	H	H	H	7.891	5.973

[1114] 本发明不限于实施例中公开的具体实施方案的范围,其只是作为本发明的几个方面的说明,并且功能等效的任何实施方案都在本发明的范围内。实际上,除了本文中所示和

描述的那些之外,本发明的多种改进对于本领域技术人员来说是显而易见的,并且其都包括在附加的权利要求的范围内。

[1115] 本文中引用了许多参考文献,其全部公开都被并入本文作为参考。

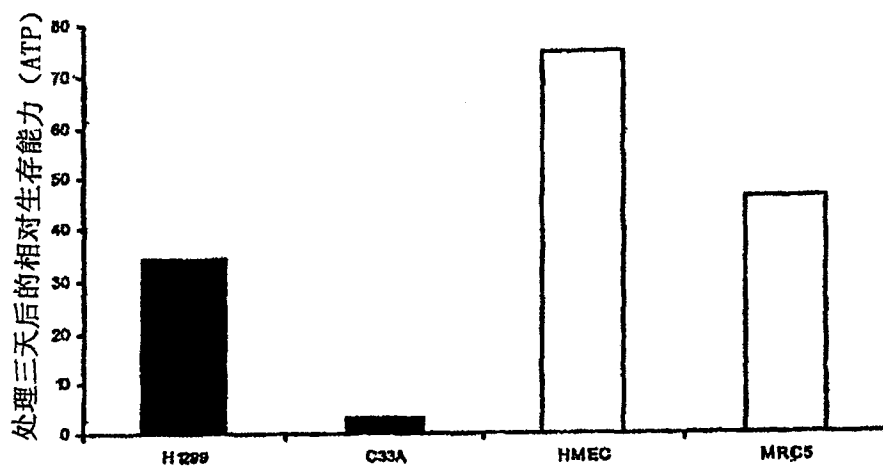


图 1

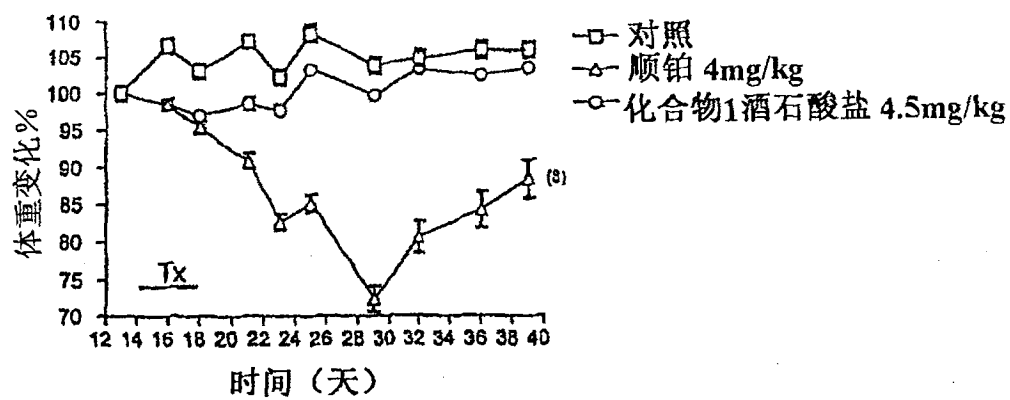


图 2

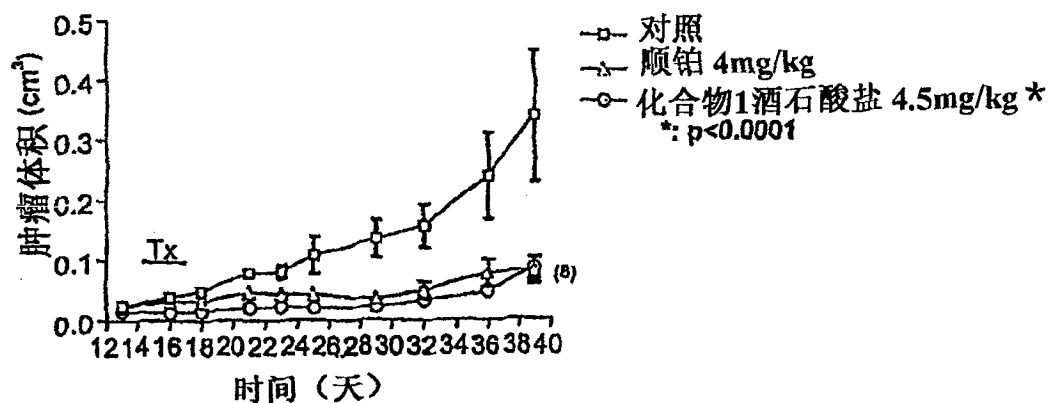


图 3

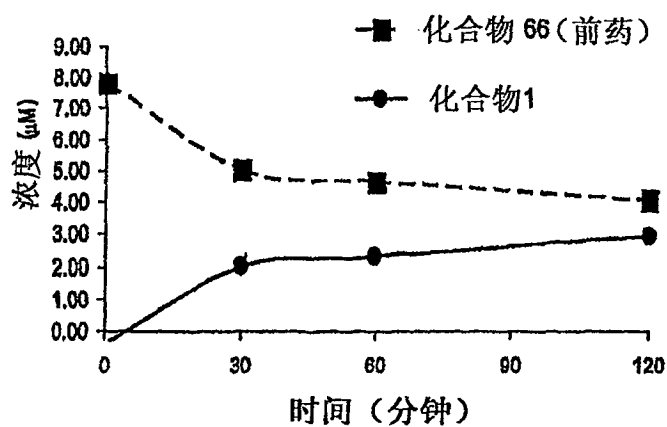


图 4

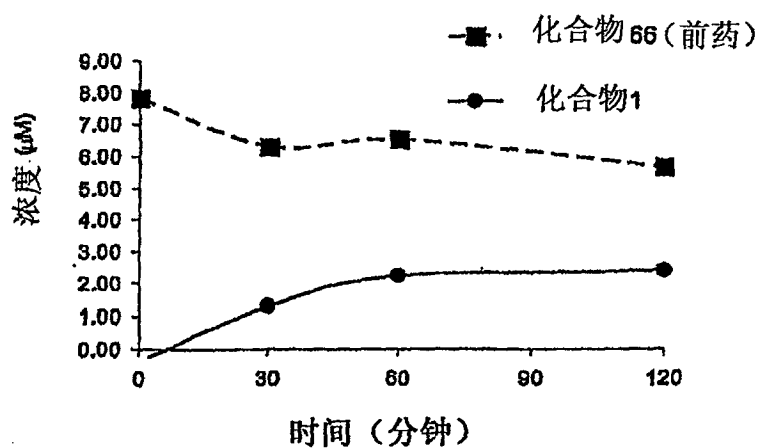


图 5

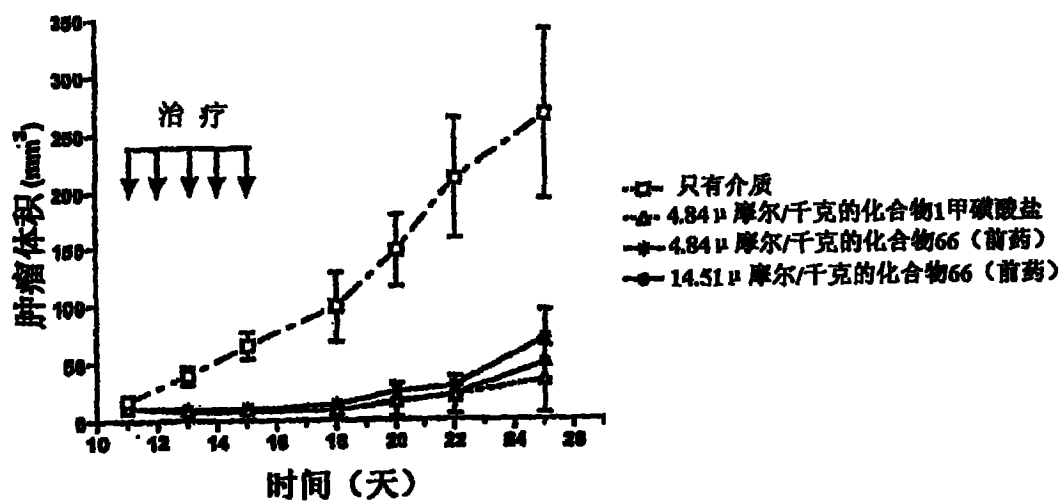


图 6