



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105582012 A

(43) 申请公布日 2016. 05. 18

(21) 申请号 201610113152. 1

(22) 申请日 2016. 02. 29

(71) 申请人 扬州艾迪生物科技有限公司

地址 225008 江苏省扬州市邗江区维扬经济
开发区维普路 2 号

申请人 南京安赛莱医药科技有限公司

(72) 发明人 沈小宁 刘贞兴 孙建华 柯佳颖
陈鹿鹿

(74) 专利代理机构 南京苏高专利商标事务所
(普通合伙) 32204

代理人 谢东

(51) Int. Cl.

A61K 31/496(2006. 01)

C07D 405/14(2006. 01)

A61P 35/00(2006. 01)

A61P 19/02(2006. 01)

A61P 29/00(2006. 01)

A61P 27/02(2006. 01)

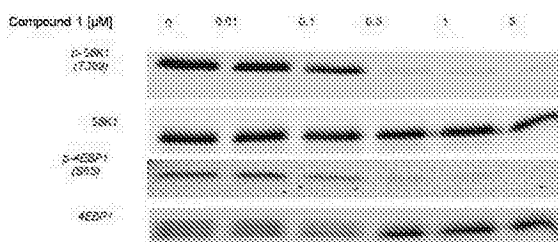
权利要求书1页 说明书15页 附图1页

(54) 发明名称

3'-羟基伊曲康唑的用途

(57) 摘要

本发明公开了 3'-羟基伊曲康唑的用途。3'-羟基伊曲康唑在制备用于降低 mTOR 信号转导活性的药物中的用途。3'-羟基伊曲康唑降低 mTOR 信号转导活性,可以用于治疗治疗或预防细胞增殖性疾病,用于治疗 and 预防癌症,用于预防或调节癌细胞和癌症的转移,用于治疗或预防类风湿关节炎、视网膜病变、黄斑病变、皮肤疾病、红斑狼疮。



1. 3'-羟基伊曲康唑在制备用于降低mTOR信号转导活性的药物中的用途。
2. 根据权利要求1所述的3'-羟基伊曲康唑在制备用于治疗或预防细胞增殖性疾病的药物中的用途。
3. 根据权利要求1所述的3'-羟基伊曲康唑在制备用于治疗和预防癌症的药物中的用途。
4. 根据权利要求3所述的用途,其中所述癌症选自:皮肤癌、肺癌、肝癌、乳腺、宫颈癌和睾丸癌。
5. 根据权利要求1所述的3'-羟基伊曲康唑在制备用于预防或调节癌细胞和癌症的转移的药物中的用途。
6. 根据权利要求5所述的用途,其中所述癌症选自:卵巢癌、儿童期肝细胞癌、转移性头颈鳞状细胞癌、胃癌、乳腺癌、结肠直肠癌、子宫颈癌、肺癌、鼻咽癌、胰腺、成胶质细胞瘤和肉瘤。
7. 根据权利要求1所述的3'-羟基伊曲康唑在制备用于治疗或预防类风湿关节炎、视网膜病变、黄斑病变、皮肤疾病、红斑狼疮的药物中的用途。
8. 根据权利要求7所述的用途,其中所述视网膜病变选自:视网膜母细胞、囊样黄斑水肿(CME)、渗出性年龄相关性黄斑变性(AMD)、糖尿病视网膜病变、糖尿病黄斑水肿、或眼炎症性病。
9. 药物组合物,其包含3'-羟基伊曲康唑或其可接受的盐、以及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。
10. 根据权利要求1至9任意一项所述的3'-羟基伊曲康唑为2S,4R,2'S,3'R羟基伊曲康唑、2S,4R,2'S,3'S羟基伊曲康唑、2S,4R,2'R,3'R羟基伊曲康唑、2S,4R,2'R,3'S羟基伊曲康唑。

3'-羟基伊曲康唑的用途

技术领域

[0001] 本发明涉及3'-羟基伊曲康唑的用途。

背景技术

[0002] 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(Mammalian target of rapamycin,mTOR)是细胞生长和增殖的中心调节剂。mTOR介导的从P13K/AKT到下游目标S6K1和4E-BP1信号,可用于癌症和/或其它增殖细胞增殖疾病的治疗。

[0003] 伊曲康唑是一种临床上用于治疗真菌感染的老药,近期的研究结果显示,其具有其它生物活性。它是一种有效的血管生成抑制剂(Liu,Jun O.et.all;ACS Chemical Biology 2(4):263-70)和VEGFR-2受体自身磷酸化抑制剂(Liu,Jun O.et.all;Cancer Research 71(21):6764-72)。近年来,抑制VEGF和VEGF受体在癌症治疗领域已显示出巨大的成功。临床研究结果发现,抗VEGF抗体可减慢肿瘤生长。Genetech公司将重组人源化抗VEGF单克隆抗体应用于临床研究,并获得美国FDA批准上市。现时,贝伐单抗(Bevacizumab)被应用于结肠癌的治疗,正在进行其他类型的肿瘤治疗研究。

[0004] VEGF和VEGF受体的抑制剂也可应用于由血管通透性增加引起的慢性炎症的治疗。这些病变包括糖尿病、风湿性关节炎和牛皮癣等引起的视网膜病变。在糖尿病性视网膜病(DR)和年龄相关性黄斑变性(AMD)疾病中,血管内皮生长因子(VEGF)诱导新血管形成和视网膜血管通透性增加,最终导致视力的丧失。一般认为,伊曲康唑是在3'位置由CYP3A4代谢成相应的羟基化合物。药物开发中,选择一个有效的化合物同时减少潜在毒性,是改善治疗指数的一种方法。

发明内容

[0005] 本发明的目的是提供3'-羟基伊曲康唑在制备用于降低mTOR信号转导活性的药物中的用途。

[0006] 3'-羟基伊曲康唑在制备用于治疗或预防细胞增殖性疾病的药物中的用途。

[0007] 3'-羟基伊曲康唑在制备用于治疗和预防癌症的药物中的用途。

[0008] 所述的用途,其中所述癌症选自:皮肤癌、肺癌、肝癌、乳腺、宫颈癌和睾丸癌。

[0009] 3'-羟基伊曲康唑在制备用于预防或调节癌细胞和癌症的转移的药物中的用途。

[0010] 所述的用途,其中所述癌症选自:卵巢癌、儿童期肝细胞癌、转移性头颈鳞状细胞癌、胃癌、乳腺癌、结肠直肠癌、子宫颈癌、肺癌、鼻咽癌、胰腺、成胶质细胞瘤和肉瘤。

[0011] 3'-羟基伊曲康唑在制备用于治疗或预防类风湿关节炎、视网膜病变、黄斑病变、皮肤疾病、红斑狼疮的药物中的用途。

[0012] 所述的用途,其中所述视网膜病变选自:视网膜母细胞、囊样黄斑水肿(CME)、渗出性年龄相关性黄斑变性(AMD)、糖尿病视网膜病变、糖尿病黄斑水肿、或眼炎症性病。

[0013] 本发明的目的是提供一种用于降低mTOR信号转导活性的药物组合物。

[0014] 药物组合物,其包含3'-羟基伊曲康唑或其可接受的盐、以及药学上可接受的载

体、稀释剂或赋形剂。

[0015] 所述的3'-羟基伊曲康唑为2S,4R,2'S,3'R羟基伊曲康唑、2S,4R,2'S,3'S羟基伊曲康唑、2S,4R,2'R,3'R羟基伊曲康唑、2S,4R,2'R,3'S羟基伊曲康唑。

附图说明

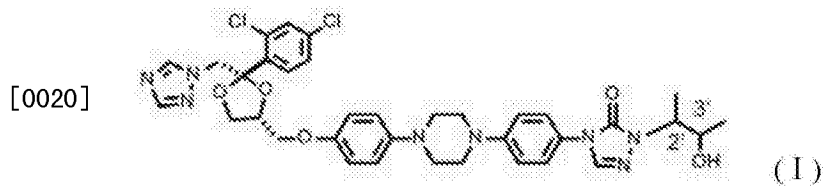
[0016] 图1是2S,4R,2'S伊曲康唑在体内代谢结果图。

[0017] 图2是2S,4R,2'S,3'R羟基伊曲康唑(1)抑制mTOR信号传导图。

具体实施方式

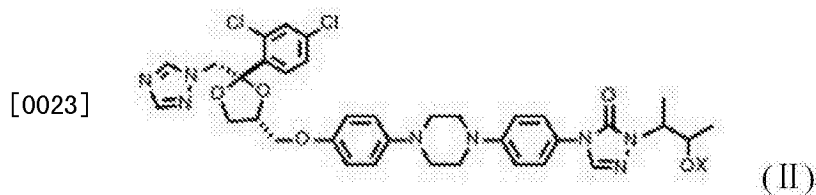
[0018] 下面结合附图和具体实施方式,进一步阐明本发明,应理解这些实施方式仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围,在阅读了本发明之后,本领域技术人员对本发明的各种等价形式的修改均落于本申请所附权利要求所限定的范围。

[0019] 本发明所述的化合物,在伊曲康唑侧链直接引入3'羟基。具体地说,本发明涉及施用足量的3'-羟基伊曲康唑和/或3'-羟基伊曲康唑的前药,以降低mTOR信号转导活性。本发明涉及新的伊曲康唑立体异构体的3'羟基衍生物,这些衍生物可应用于治疗癌症和其它细胞增殖疾病,应用于治疗与mTOR活性有关的病症,用于抑制mTOR的信号传导。本发明涉及的化合物见式I:



[0021] 3'-羟基伊曲康唑为2S,4R,2'S,3'R羟基伊曲康唑(1),2S,4R,2'S,3'S羟基伊曲康唑(2),2S,4R,2'R,3'R羟基伊曲康唑(3)和2S,4R,2'R,3'S羟基伊曲康唑(4)。

[0022] 本发明还涉及式II的化合物:



[0024] X是P(O)(OH)₂和/或S(O)(OH)₂。

[0025] 所述的化合物能结合和/或调节mTOR信号传导活性。

[0026] 3'-羟基伊曲康唑在制备用于治疗或预防细胞增殖性疾病的药物中的用途。通过本文提供的方法和组合物治疗的疾病包括但不限于:癌症(下面进一步讨论)、自身免疫性疾病、病毒类疾病、真菌疾病、神经/神经变性疾病、关节炎、炎症、抗增殖疾病(如视网膜病)、神经元疾病、脱发、心血管疾病、移植排斥、炎性肠病、医疗程序(包括但不限于手术、血管成形术等)诱发的增生。可以理解的是,在某些情况下,细胞可能无法处于高或低增殖状态(异常状态),而需要治疗。因此,本发明的其中一个实施方案描述了对患有或者可能最终发展成为这些疾病和状态的细胞或个体的应用。

[0027] 3'-羟基伊曲康唑在制备用于治疗 and 预防癌症的药物中的用途。其中所述癌症包

括实体瘤,如皮肤癌、肺癌、肝癌、乳腺、宫颈癌、睾丸癌等。其中一个实施方案描述了该化合物用于治疗癌症。

[0028] 3'-羟基伊曲康唑在制备用于预防或调节癌细胞和癌症的转移的药物中的用途。特别地,本发明的化合物可用于防止或调节卵巢癌、儿童期肝细胞癌、转移性头颈鳞状细胞癌、胃癌、乳腺癌、结肠直肠癌、子宫颈癌、肺癌、鼻咽癌、胰腺、成胶质细胞瘤和肉瘤的转移。

[0029] 3'-羟基伊曲康唑在制备用于治疗或预防类风湿关节炎、视网膜病变、黄斑病变、皮肤疾病、红斑狼疮的药物中的用途。本发明的化合物可用于治疗视网膜母细胞、囊样黄斑水肿(CME)、渗出性年龄相关性黄斑变性(AMD)、糖尿病视网膜病变、糖尿病黄斑浮肿、或眼炎症性病。

[0030] 药物组合物,其包含3'-羟基伊曲康唑或其可接受的盐、以及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0031] 本发明包括游离状态的化合物,及其药学上可接受的盐和立体异构体。本发明所述化合物药学上可接受的盐可通过碱性或酸性部分的化合物常规化学方法合成。一般地,碱性化合物的盐通常是通过离子交换色谱,或通过游离碱与化学当量或过量所需成盐的无机或有机酸在适宜的溶剂或各种溶剂组合下反应来制备。类似地,酸性化合物的盐是通过与适当的无机或有机碱反应形成。

[0032] 因此,本发明化合物药学上可接受的盐包括由一个碱性化合物与无机或有机酸反应所形成的本发明化合物的常规无毒盐。例如,常规的无毒盐的制备来源包括无机酸,如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等,也包括有机酸,如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、扑酸、马来酸、羟基、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羟乙磺酸、三氟乙酸等。

[0033] 当本发明的化合物是酸性的式II时,合适的“药学上可接受的的盐”指的是那些由药学上可接受的无毒碱制备的盐,包括无机碱和有机碱盐。无机碱衍生的盐包括铝、铵、钙、铜、铁、亚铁、锂、镁、锰盐、亚锰、钾、钠、锌盐等。特别优选钙、镁、钾和钠盐。药用有机无毒碱衍生的盐包括伯、仲和叔胺,取代胺,如天然存在的取代胺、环胺和碱性离子交换树脂,如精氨酸、甜菜碱咖啡因、胆碱、N,N 1-二苄基乙二胺、二乙氨基、2-二乙、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡糖胺、氨基葡萄糖、组氨酸、哈胺、异丙胺、赖氨酸、甲基吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺三丙胺、氨丁三醇等。

[0034] 上述药学上可接受的盐的制备方法和其他典型的药学上可接受的盐在Berg等人的Pharmaceutical Salts, "J.Pharm.Sci., 1977:66:1-19文献中更详细地进行了描述。

[0035] 还应当指出的是,本发明的化合物可能潜在内盐或两性离子,因为在生理条件下化合物的脱质子酸性部分,如磷酸和硫酸基团,可以是阴离子,然后该电荷可以在内部平衡掉对质子化或烷基化的碱性部分的阳离子电荷,如季氮原子。对于单独化合物,其具有内部平衡电荷,因此不参与分子间的抗衡,也被认为是一种化合物的“游离形式”。

[0036] 药学上可接受的盐可以通过任何合适的途径给动物病患进行给药治疗,包括口服、肠胃外(例如静脉内、腹膜内和皮下)、透皮、眼内和局部。根据本发明,通常优选通过口服给药治疗疾病。

[0037] 本发明的化合物可以作为单一的活性制剂,也可组合使用本发明的一种或多种化合物或其它药剂。当联合给药时,该治疗剂可以配制成单独的组合物在同一时间或不同时间给药,或治疗剂可作为单一组合物给药。

[0038] 本发明描述的基于由治疗有效量的上述化合物组成的药物组合物,任选自与药学上可接受的添加剂、载体和/或赋形剂。本领域的普通技术人员会理解,本发明所述的一种或多种化合物的治疗有效量,会随着需要治疗的感染或病症、疾病的严重程度、采用治疗方案、使用试剂的药代动力学、以及患者(动物或人)等上述因素的不同而改变。

[0039] 本发明药物组合物的制备,根据常规药物混合技术,治疗有效量的本发明化合物优选与药学上可接受的载体/辅料混合。该载体可以为多种形式,取决于所需制剂给药的形式,例如口服、局部或胃肠外,包括凝胶剂、霜剂软膏剂、洗剂和缓释可植入制剂等其他形式。在制备口服剂型的药物组合物时,可使用任何常用的药物介质。因此,对于液体口服制剂如混悬剂、酏剂和溶液,合适的载体和添加剂包括水、乙二醇、油、醇、调味剂、防腐剂、着色剂等等。对于固体口服制剂如散剂、片剂、胶囊、以及固体制剂如栓剂,适合的载体和添加剂包括淀粉、糖载体,如葡萄糖、甘露醇、乳糖和相关载体,稀释剂、制粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂及类似物等。如有需要,片剂或胶囊可以通过标准技术释放的肠溶衣或缓释。

[0040] 治疗有效量的活性化合物和药学上可接受的载体或稀释剂给药,使应用于治疗相关适应症的患者不产生严重的毒性反应。

[0041] 口服组合物通常包括惰性稀释剂或可食用载体。它们可以包封在明胶胶囊中或压制成片剂。对于口服治疗给药,活性化合物可以掺入赋形剂并以片剂、锭剂或胶囊的形式使用。药学上相容的粘合剂和/或佐剂材料可以作为组合物的一部分。

[0042] 所述片剂、丸剂、胶囊、锭剂等可含有以下成份或类似性质的化合物:粘合剂如微晶纤维素、黄耆胶或明胶,赋形剂如淀粉或乳糖,分散剂如海藻酸或玉米淀粉,润滑剂如硬脂酸镁,助流剂如胶体二氧化硅,甜味剂如蔗糖或糖精,或调味剂如薄荷、水杨酸甲酯、或橙味剂。当剂型是胶囊时,除了上述的材料类型外,还可以包含液体载体如脂肪油。此外,制剂形式可以包含其它各种能改变制剂物理形式的材料,例如,糖衣或肠溶剂等。

[0043] 本发明中适于口服给药的制剂可作为离散单元存在,例如包含预定量活性成份的胶囊、扁囊剂或片剂,粉末或颗粒,含水液体或非水液体的溶液或悬浮液,或者为水包油乳液或油包水乳剂,大丸剂等。

[0044] 片剂可任选与一种或多种辅助成份通过压制或模制制备。压片可通过在合适的机器中将自由流动形式,如粉末或颗粒的活性成份压缩,任选与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、表面活性剂或分散剂混合来制备。模制的片剂可通过在合适的机器中将用惰性液体稀释剂润湿的粉状化合物混合模制来制备。片剂任选被包衣或刻痕,使得在其中的活性成份能缓慢或控制释放。

[0045] 缓慢或控制释放药物活性成份的组合物配制方法,为本领域所公知,并且在一些授权的美国专利中描述,其中包括但不限于专利号为3,870,790、4,226,859、4,369,172、4,842,866和5,705,190的美国专利,这些文献在本发明中列作参考。涂料包衣可用于化合物的肠道给药(参见如美国专利号6,638,534、5,541,171、5,217,720和6,569,457及其中引用的参考文献)。

[0046] 活性化合物或其药学上可接受的盐也可被作为酏剂、悬浮液、糖浆、晶片、口香糖

或类似物的组分施用。糖浆可含除了活性化合物外,蔗糖或果糖作为甜味剂和防腐剂、着色剂和香料。

[0047] 用于肠胃外、皮内、皮下或局部给药的溶液或悬浮液可包括以下组分:无菌稀释剂如注射用水、盐水溶液、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其它合成溶剂,抗菌剂如苯醇或对羟基苯甲酸甲酯,抗氧化剂如抗坏血酸或亚硫酸氢钠,螯合剂如乙二胺四乙酸,缓冲剂如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐和张力调节剂如氯化钠或右旋糖。

[0048] 在一个实施方案中,活性化合物与载体被保护免于快速从体内消除,如控释制剂,包括植入物和微囊给药系统。可生物降解的、生物相容的聚合物可以使用,如乙烯醋酸乙烯酯、聚酞、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯和聚乳酸。制备这类制剂的方法对娴熟的技术人员是显而易见的。

[0049] 熟练的技术人员会意识到,除了片剂,其它剂型可以提供缓慢或控制释放的活性成份配制。这样的剂型包括但不限于胶囊剂、造粒剂和凝胶帽剂。

[0050] 脂质体悬浮液也可以是药学上可接受的载体。可根据那些已知的本领域的技术方法来制备。例如,脂质体制剂可通过将合适的脂质在无机溶剂中,蒸发,在容器表面上留下干燥脂质的薄膜。活性化合物的水溶液随后被引入容器中。然后该容器用手涡旋以释放容器侧面的脂类物质并分散至脂质聚集物中,由此形成脂质体混悬液。由本领域普通技术人员公知的其它方法也可在本发明该方面的应用中。

[0051] 该制剂可方便地以制剂单位形式,并通过常规的制药技术来制备。这样的技术包括将活性成份和药物载体或赋形剂混合的工序。一般而言,该制剂是通过将液体载体或细碎的固体载体中的其一或两者,均匀且紧密地与活性成份结合在一起,使产品成形来制备。

[0052] 适合于在口腔中局部给药的制剂和组合物包括锭剂,其包含调味基质成份,通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶;软锭剂,其活性成份包含在惰性基质如明胶和甘油、或蔗糖和阿拉伯胶;和漱口剂,包含合适的给药液体载体成份。

[0053] 适于皮肤局部给药的制剂可为膏剂、霜剂、凝胶剂和糊剂,其包含在药学上可接受的载体施用的成份。优选的局部给药系统是含有给药成份的透皮贴剂。

[0054] 直肠给药的制剂可作栓剂,成份包括合适的碱,如可可脂或水杨酸酯。

[0055] 经鼻给药的制剂,如通过鼻烟的给药方式,即通过迅速吸入接近鼻子的容器内粉末给药,其载体是固体,成份包括具有一定粒径范围的粗粉末,比如20至500微米的范围。载体为液体的给药制剂,如鼻喷雾剂或滴鼻剂,成份包括活性成份的水性或油性溶液。

[0056] 适于阴道给药的制剂可为阴道栓剂、棉塞、乳膏、凝胶、糊剂、泡沫剂或喷雾剂,其含有除活性成分外的本领域已知的合适载体。

[0057] 肠胃外制剂可封装在安瓿、一次性注射器或玻璃、塑料制成的多剂量小瓶中。静脉内给药,优选的载体包括,如生理盐水或磷酸盐缓冲盐水(PBS)。

[0058] 对于肠胃外制剂而言,载体通常包括无菌水或氯化钠水溶液,其它成分如助散剂也可包括在内。当然,使用的无菌水将被保持在无菌状态,该组合物和载体也必须经灭菌。如制备注射悬浮液时,适当的液体载体,如悬浮剂等也可使用。

[0059] 适合于肠胃外给药的制剂包括水性和非水性无菌注射溶液,其可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和溶质,使制剂与预期接受者的血液等渗;以及水性和非水性无菌混悬剂,其可包括悬浮剂和增稠剂。所述制剂可存在于单位剂量或多剂量容器中,例如密封的安瓿

和小瓶,并且可以储存在冷冻干燥(冻干)条件下,在使用前,仅需要立即加入无菌液体载体,如注射用水。临时注射溶液和悬浮液可以由无菌粉末、颗粒和先前所描述种类的片剂制备。

[0060] 活性化合物的给药可以是连续(静脉内滴注)至多日每天口服给药(例如一天四次 Q.I.D.),且可包括口服、局部、眼睛或眼、胃肠外、肌内、静脉内、皮下、透皮(其可包括渗透增强剂)、含服和栓剂给药,其他给药途径包括通过眼睛或眼部途径。

[0061] 可在本体或其他有需要的位点施用治疗剂。各种技术可使本发明组合物在有需要的位点施用,例如注射、使用导管、套针、普卢兰尼克凝胶、支架、持续药物释放聚合物或其他提供了用于内部适用位点的装置。从患者体内取出的器官或组织,可存放在含有本发明组合物的介质中,本发明的组合物也可被涂在器官上,或以任何方便的方式被应用。

[0062] 本发明特别适宜应用于治疗眼部病症如青光眼、增殖性玻璃体视网膜、黄斑水肿,包括糖尿病性黄斑水肿,与年龄相关的黄斑变性、糖尿病视网膜病变/葡萄膜炎、眼部新血管形成和眼部感染。该装置也特别适合用于治疗受眼组织胞浆菌困扰的受试患者,其中所述装置通过外科手术在眼睛的玻璃体内植入。

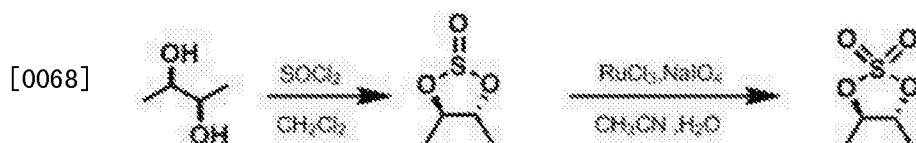
[0063] 作为替代物,本发明的化合物可以减少至少一种已知癌症化疗剂的施用。在一个实施方案中,本发明的化合物和至少一种已知癌症化疗剂基本上同时施用,即同时或一前一后给药,直至同时在血液中的治疗水平。在另一实施方案中,根据癌症化疗剂个体剂量方案,施用本发明的化合物和至少一种已知癌症化疗剂,直至同时在血液中的治疗水平。

[0064] 除了以上特别提到的成份,本发明的制剂可以包括在本领域中关于制剂中所述类型的其它常规试剂,例如适合于口服给药的试剂如调味剂。

[0065] 本发明还提供了填充有本发明所述一种或多种成分的药物组合物的一个或多个容器的药物包或试剂盒。伴有上述的容器的药物包或试剂盒,可以由政府机构批准并规范其生产、使用或出售。此外,本发明所述的多肽可与其它治疗化合物结合使用。

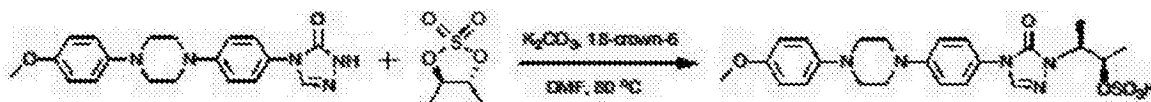
[0066] 本发明还提供了用于治疗或预防与血管生成相关的疾病或病症(或症状)的试剂盒。在一个实施方案中,试剂盒包括以单位剂量形式存在的有效量的血管生成抑制化合物,该血管生成抑制化合物用于治疗患有血管生成相关的疾病、病症或其症状的用药说明书,其中血管生成抑制化合物的有效量小于500mg。在优选的实施方案中,上述试剂盒包括含有血管生成抑制化合物的无菌容器,该容器可以是盒子、安瓿、瓶、西林瓶、试管、袋子、小袋、泡罩包装或本领域中已知的其他适合的容器形式。这种容器可以由塑料、玻璃、层压纸、金属箔或适合于保持药物的其他材料制成。上述说明书一般包括使用血管生成抑制化合物治疗与血管生成相关的疾病、病症或其症状的信息;在优选的实施方案中,该说明书包括下列的至少一项:血管生成抑制化合物的描述,剂量时间表,用于治疗与血管发生相关疾病、病症或其症状的给药方法,注意事项,警告,适应症,禁忌症,过量信息,不良反应,动物药理学,临床研究,和/或引用文献。该说明书可以直接印在容器上,或作为一个标签施加到容器上,或者作为单独的纸片、小册子、卡片或文件,放置在容器内或和容器一并提供。

[0067] 实施例1:合成2S,4R,2'S,3'R羟基伊曲康唑(1)



[0069] 将丁二醇(10.0g, 110.0mmol)加入到装有50mL二氯甲烷的三颈瓶中, 室温下慢慢滴加二氯亚砷(16.0g, 9.8mL, 0.13mol)(溶于50mL二氯甲烷), 室温下搅拌1小时, 将反应液浓缩到最小体积, 然后将温度降至0℃, 分别加入100mL乙腈、150mL水、氯化钨(14mg, 0.07mmol)、高碘酸钠(35.6g, 0.17mol), 缓慢升至室温搅拌1.5小时。将反应液倒入900mL甲基叔丁基醚和600mL水的混合溶液中, 分离得到有机相, 水相用2×100mL甲基叔丁基醚萃取, 合并有机相, 然后分别用100mL饱和食盐水、100mL饱和碳酸钠各水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 硅胶脱色, 得到无色油状液体14.6g, 收率87%。

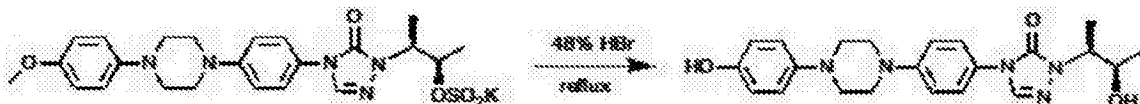
[0070]



[0071] 将甲基化合物(17.6g, 49.2mmol)、碳酸钾(30.9g, 223.7mmol)、18-冠-6(23.6g, 89.5mmol)加入到装有50mLN,N-二甲基甲酰胺溶液的三颈瓶中, 升温至85℃条件下搅拌1小时, 然后慢慢滴加上步所得化合物(6.8g, 44.7mmol)(溶于50mLN,N-二甲基甲酰胺), 维持85℃条件下搅拌18小时, 反应结束后, 将反应液倒入1L甲基叔丁基醚中, 有大量固体析出, 抽滤, 将得到的固体在80℃的条件下溶于500mL的水中, 趁热抽滤, 将滤液冷却至室温, 然后加入50mL饱和氯化钾溶液, 大量固体析出, 抽滤, 烘干, 得到目标化合物11.0g, 收率48%。

[0072] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO): δ 8.35(1H, s); δ 8.33(1H, s); δ 7.50(2H, d, $J=12.0\text{Hz}$); δ 7.10(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$); δ 6.96(2H, d, $J=4.0\text{Hz}$); δ 6.85(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$); δ 4.34-4.37(1H, m); δ 4.03-4.07(1H, m); δ 3.70(1H, s); δ 3.32(4H, s); δ 3.16(4H, s); δ 1.37(3H, d, $J=4.0\text{Hz}$); δ 1.13(3H, d, $J=4.0\text{Hz}$).

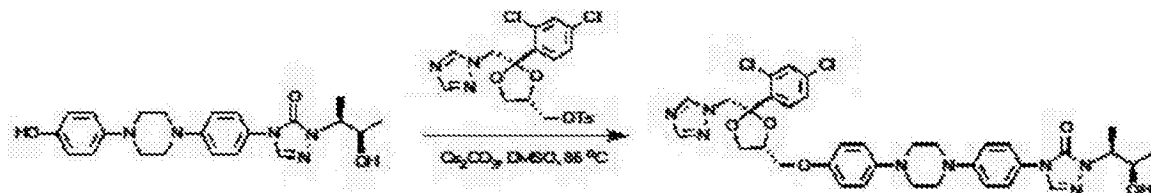
[0073]



[0074] 将上步所得化合物(11.0g, 20.3mmol)加入到装有55mL48%氢溴酸溶液的三颈瓶中, 50℃条件下搅拌1小时, 然后升温至110℃条件下反应8小时, 反应结束后冷却到室温, 用10mol/L氢氧化钠溶液调节溶液的pH=5~6, 此时有大量固体析出, 抽滤出固体烘干得到目标化合物7.8g, 收率94%。

[0075] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO): δ 8.88(1H, s); δ 8.33(1H, s); δ 7.49(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$); δ 7.10(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$); δ 6.87(2H, d, $J=4.0\text{Hz}$); δ 6.68(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$); δ 4.91(1H, s); δ 3.92-3.95(1H, m); δ 3.74-3.76(1H, m); δ 3.31(4H, s); δ 3.11(4H, s); δ 1.34(3H, d, $J=6.8\text{Hz}$); δ 1.13(3H, d, $J=6.0\text{Hz}$).

[0076]



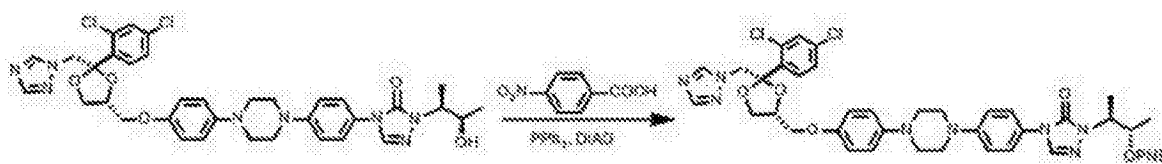
[0077] 将脱甲基化合物(5.5g, 13.4mmol)、对甲苯磺酸酯(7.2g, 14.8mmol)、碳酸铯(13.1g, 40.3mmol)加入装有25mL二甲亚砷的三颈瓶中, 85℃条件下搅拌2小时。反应结束后

冷却至室温,然后加入至200mL水中,有大量固体析出,固体用100mL二氯甲烷溶解,然后用100mL1mol/L HCl溶液水洗一次,回流条件下活性炭脱色,无水硫酸钠干燥,旋干有机相,得到的固体用四氢呋喃重结晶,得到灰白色固体2S,4R,2'S,3'R羟基伊曲康唑(1)6.7g,收率70%。

[0078] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO): δ 8.41(1H, s); δ 8.35(1H, s); δ 7.88(1H, s); δ 7.66(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$); δ 7.47(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$); δ 7.49(2H, d, $J=3.2\text{Hz}$); δ 7.44(1H, dd, $J_1=2\text{Hz}$, $J_2=8.4\text{Hz}$); δ 7.12(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$); δ 6.98(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$); δ 6.84(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$); δ 4.91(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$); δ 4.83(1H, d, $J=14.8\text{Hz}$); δ 4.81(1H, d, $J=14.8\text{Hz}$); δ 4.33-4.39(1H, m); δ 3.91-3.97(2H, m); δ 3.72-3.80(2H, m); δ 3.31-3.33(4H, m); δ 3.17-3.19(4H, m); δ 1.34(3H, d, $J=6.8\text{Hz}$); δ 0.97(3H, d, $J=6.0\text{Hz}$).

[0079] 实施例2:合成2S,4R,2'S,3'S羟基伊曲康唑(2)

[0080]



[0081] 将2S,4R,2'S,3'R羟基伊曲康唑(9.4g,13.1mmol)、对硝基苯甲酸(2.8g,16.9mmol)、三苯基膦(4.4g,16.9mmol)加入装有70mL甲苯的三颈瓶中,100℃条件下慢慢滴加偶氮二甲酸二乙酯(溶于30mL甲苯),滴加结束后,100℃的条件下搅拌30分钟,冷却至室温,旋干甲苯,柱层析(二氯甲烷:甲醇=40:1),得到白色油状液体11.0g,收率97%。

[0082]

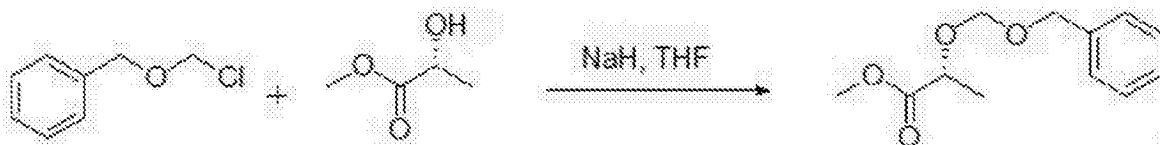


[0083] 将上步产物(9.9g,12.5mmol)、氢氧化锂(2.7g,114.0mmol)溶于100mL(四氢呋喃:乙醇:水=4:2:1)溶液中,室温的条件下搅拌2小时,旋干反应液,柱层析(二氯甲烷:甲醇=20:1),得到目标化合物2S,4R,2'S,3'S羟基伊曲康唑7.2g,收率88%。

[0084] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO): δ 8.41(1H, s); δ 8.34(1H, s); δ 7.87(1H, s); δ 7.65(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$); δ 7.48(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$); δ 7.49(2H, d, $J=3.2\text{Hz}$); δ 7.43(1H, dd, $J_1=2\text{Hz}$, $J_2=8.4\text{Hz}$); δ 7.11(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$); δ 6.97(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$); δ 6.85(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$); δ 4.90(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$); δ 4.84(1H, d, $J=14.8\text{Hz}$); δ 4.80(1H, d, $J=14.8\text{Hz}$); δ 4.34-4.39(1H, m); δ 3.90-3.98(2H, m); δ 3.71-3.80(2H, m); δ 3.32-3.33(4H, m); δ 3.17-3.19(4H, m); δ 1.35(3H, d, $J=6.8\text{Hz}$); δ 0.98(3H, d, $J=6.0\text{Hz}$).

[0085] 实施例3:合成2S,4R,2'R,3'R羟基伊曲康唑(3)

[0086]

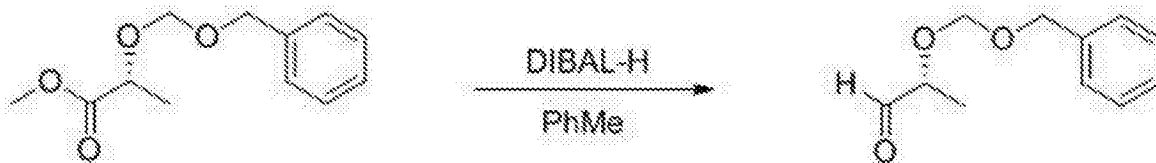


[0087] 将苄基氯甲基醚(20.0g,128.2mmol)和L-乳酸甲酯(8.0g,86.0mmol)加入到装有

160mL四氢呋喃的三颈瓶中,分三次加入钠氢(2.4g,103.2mmol)冰浴条件下搅拌1小时。撤去冰浴,室温继续搅拌直至反应终点,将反应液浓缩到最小体积,然后加入300mL乙酸乙酯和100mL水,搅拌分离得到有机相,然后用100mL饱和食盐水水洗一次,得到有机相,用无水硫酸钠干燥,柱层析(石油醚:乙酸乙酯=25:1)分离纯化得到目标化合物9.1g,收率51%。

[0088] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.28(5H,m); δ 4.81(2H,s); δ 4.59-4.67(2H,m); δ 4.26-4.31(1H,m); δ 3.67(3H,s); δ 1.42(3H,d,J=8.0Hz)。

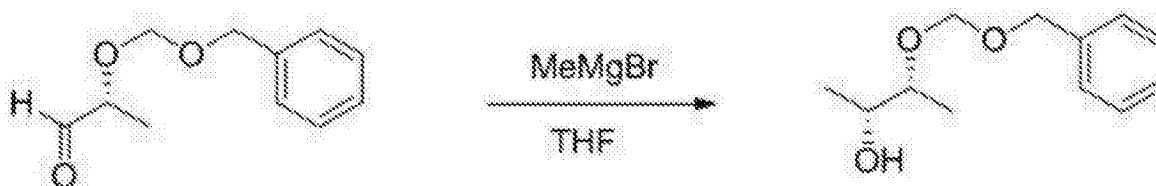
[0089]



[0090] 将上步获得化合物(8.0g,35.7mmol)溶于装有80mL甲苯的三颈瓶中,让其温度降到-78 $^{\circ}\text{C}$,然后慢慢滴加二异丁基氢化锂的甲苯溶液,-78 $^{\circ}\text{C}$ 的条件下反应两个小时。反应结束后,慢慢滴加10mL的甲醇和50mL的饱和氯化铵溶液,此时有大量白色固体析出,抽滤,然后加入200mL乙酸乙酯到溶液中,分液得到有机相,然后分别用100mL1mol/L氢氧化钠溶液、100mL饱和食盐水溶液洗涤,分液得到有机相用无水硫酸钠干燥,浓缩得到6.2g无色透明液体,收率78%。

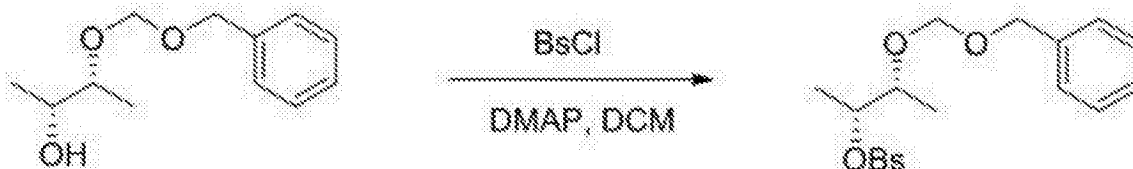
[0091] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 9.67(1H,s); δ 7.38(5H,s); δ 4.91(2H,s); δ 4.66-4.75(2H,m); δ 4.11-4.17(1H,m); δ 1.35(3H,d,J=4.0Hz)。

[0092]



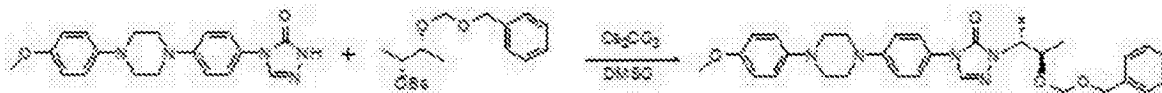
[0093] 将丙醛化合物(10.3g,53.1mmol)溶于150mL的四氢呋喃中,然后在-78 $^{\circ}\text{C}$ 条件下,慢慢滴加3mol/L甲基溴化镁(四氢呋喃)溶液40mL,在-78 $^{\circ}\text{C}$ 的条件下搅拌两小时,然后让其慢慢恢复到室温条件下过夜反应。反应结束后将反应液慢慢加入到100mL的冰水中,分离得到有机相,然后分别用100mL1mol/L氢氧化钠溶液和100mL饱和食盐水溶液洗涤,分离得到有机相,无水硫酸钠干燥,浓缩,得到油状液体10.5g,收率94%(包含非对映异构体)。

[0094]



[0095] 将上步获得丁醇化合物(10.5g,50.1mmol)、对溴苯磺酰氯(25.3g,100.2mmol)、4-二甲氨基吡啶(12.2g,100.2mmol)加入到装有200mL二氯甲烷溶液的三颈瓶中,室温条件下搅拌4小时。反应结束后,加入100mL水,分离得到有机相,然后加入150mL1mol/L氢氧化钠溶液,抽滤产生的大量白色固体,分离得到有机相,柱层析(石油醚:乙酸乙酯=5:1-2:1)的油状液体20.0g,收率93%(包含非对映异构体)。

[0096]



[0097] 将甲基化合物(7.1g, 20.2mmol)、碳酸铯(31.7g, 97.5mmol)溶于100mL二甲亚砜中,在85℃条件下搅拌,然后滴加对溴苯磺酸酯(7.8g, 18.3mmol)(溶于20mL二甲亚砜),搅拌12小时。待反应结束后冷却到室温,加入200mL乙酸乙酯,抽滤出固体,再加入200mL水,搅拌20min,分离得到有机相,水相再用200mL乙酸乙酯萃取一次,用100mL×3饱和食盐水水洗三次,有机相无水硫酸钠干燥、浓缩,柱层析(石油醚:乙酸乙酯=2:1)分离纯化得到目标化合物2.7g,收率30%。

[0098] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.52(1H, s); δ 7.18-7.33(7H, m); δ 6.89-6.93(4H, m); δ 6.80(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$); δ 4.75-4.79(2H, m); δ 4.56(2H, s); δ 4.30-4.36(1H, m); δ 3.98-4.01(1H, m); δ 3.71(3H, s); δ 3.29-3.31(4H, m); δ 3.15-3.17(4H, m); δ 1.42(3H, d, $J=8.0\text{Hz}$); δ 1.15(3H, d, $J=8.0\text{Hz}$)。

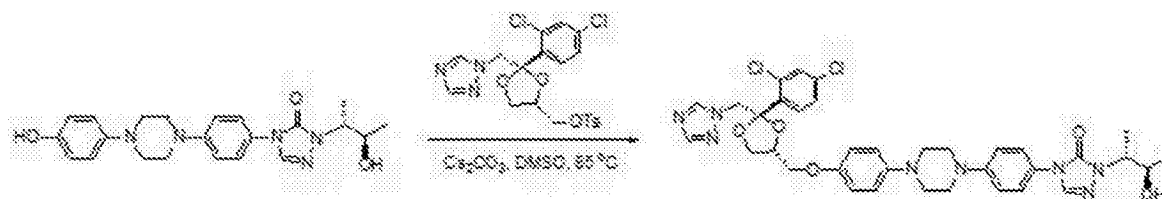
[0099]



[0100] 将上步获得化合物(1.0g, 1.8mmol)溶于10mL(氢溴酸水:氢溴酸醋酸=1:1)溶液中,在110℃条件下搅拌四个小时。反应结束后冷却到室温,用10mol/L氢氧化钠溶液调节溶液的pH=5~6,然后用20mL×2乙酸乙酯萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,浓缩,柱层析(二氯甲烷:甲醇=40:1)分离纯化得到白色固体0.23mg,收率31%。

[0101] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO): δ 8.87(1H, s); δ 8.32(1H, s); δ 7.48(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$); δ 7.11(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$); δ 6.88(2H, d, $J=4.0\text{Hz}$); δ 6.67(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$); δ 4.92(1H, s); δ 3.92-3.94(1H, m); δ 3.74-3.77(1H, m); δ 3.30(4H, s); δ 3.11(4H, s); δ 1.35(3H, d, $J=6.8\text{Hz}$); δ 1.14(3H, d, $J=6.0\text{Hz}$)。

[0102]



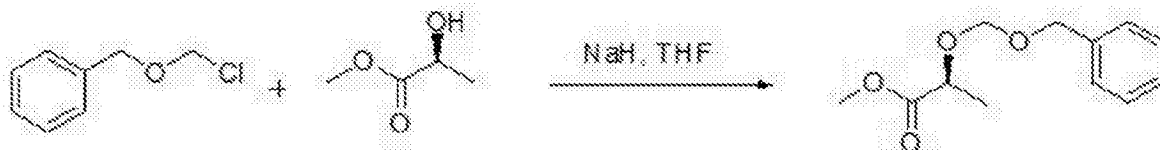
[0103] 将脱甲基化合物(200mg, 0.48mmol)、对甲苯磺酸酯(284mg, 0.59mmol)、碳酸铯(794mg, 2.45mmol)加入装有5mL二甲亚砜的三颈瓶中,60℃条件下搅拌1小时。反应结束后冷却到室温,然后加入10mL水,用30mL×2乙酸乙酯萃取,合并有机相,用20mL饱和食盐水水洗两次,得淡黄色粗品380mg。然后用22mL乙腈重结晶得到白色固体190mg,收率54%。

[0104] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO): δ 8.41(1H, s); δ 8.33(1H, s); δ 7.87(1H, s); δ 7.65(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$); δ 7.46(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$); δ 7.49(2H, d, $J=3.2\text{Hz}$); δ 7.43(1H, dd, $J_1=2.1\text{Hz}$, $J_2=8.4\text{Hz}$); δ 7.13(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$); δ 6.97(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$); δ 6.83(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$); δ 4.92(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$); δ 4.84(1H, d, $J=14.8\text{Hz}$); δ 4.81(1H, d, $J=14.8\text{Hz}$); δ 4.32-4.37(1H, m); δ 3.91-3.96(2H, m); δ 3.72-3.84(2H, m); δ 3.31-3.34(4H, m); δ 3.17-3.22(4H, m); δ 1.33(3H,

d, J=6.8Hz); δ 0.94(3H, d, J=6.0Hz).

[0105] 实施例4:合成2S,4R,2'R,3'S羟基伊曲康唑(4)

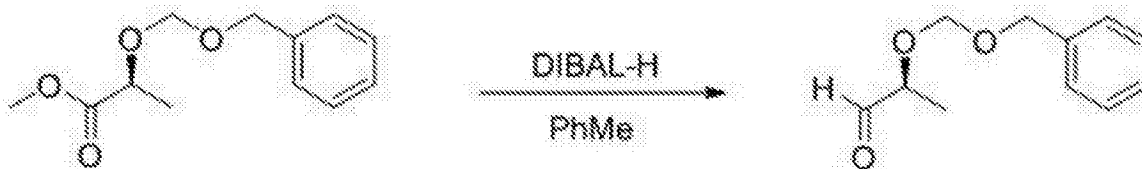
[0106]



[0107] 将化合物苄基氯甲基醚(13.5g, 130.0mmol), 化合物D-乳酸甲酯(30.0g, 195mmol) 加入到装有150mL四氢呋喃的三颈瓶中。分三次加入钠氢(2.4g, 103.2mmol)冰浴条件下搅拌1小时。撤去冰浴, 恢复到室温继续搅拌直至反应终点, 将反应液浓缩到最小体积, 然后加入200mL乙酸乙酯和100mL水, 搅拌分离得到有机相, 然后用100mL饱和食盐水水洗一次, 得到有机相, 用无水硫酸钠干燥, 柱层析(石油醚:乙酸乙酯=25:1)分离纯化得到目标化合物16.1g, 收率25%。

[0108] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.28(5H, m); δ 4.81(2H, s); δ 4.59-4.67(2H, m); δ 4.26-4.31(1H, m); δ 3.67(3H, s); δ 1.42(3H, d, J=8.0Hz).

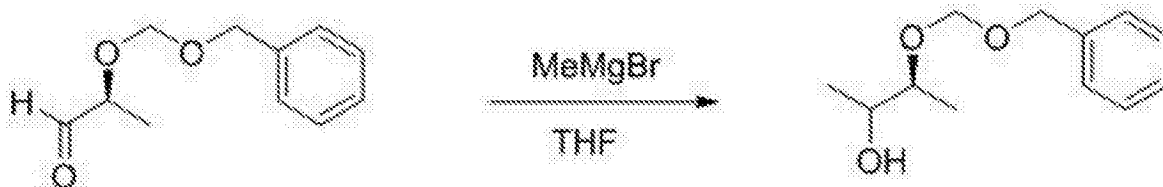
[0109]



[0110] 将甲酯(16.0g, 71.4mmol)溶于装有150mL甲苯的三颈瓶中, 让其温度降到 -78°C , 然后慢慢滴加3mol/L二异丁基氢化锂的甲苯溶液40mL, -78°C 的条件下反应两个小时。反应结束后, 慢慢滴加20mL的甲醇和100mL的饱和氯化铵溶液, 此时有大量白色固体析出, 抽滤, 然后加入200mL乙酸乙酯到溶液中, 分液得到有机相, 然后分别用200mL1mol/L氢氧化钠溶液、饱和食盐水溶液洗涤, 分液得到有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩得到13.5g无色透明液体, 收率84%。

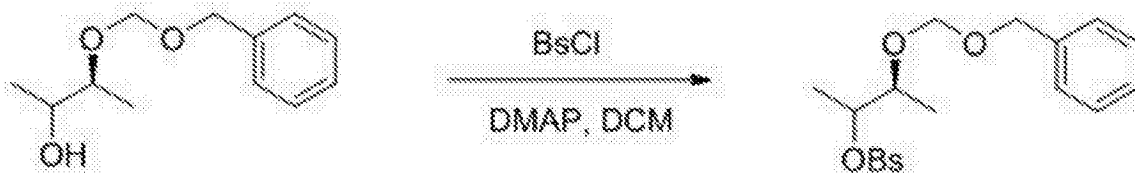
[0111] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 9.67(1H, s); δ 7.38(5H, s); δ 4.9(2H, s); δ 4.66-4.75(2H, m); δ 4.11-4.17(1H, m); δ 1.35(3H, d, J=4.0Hz).

[0112]



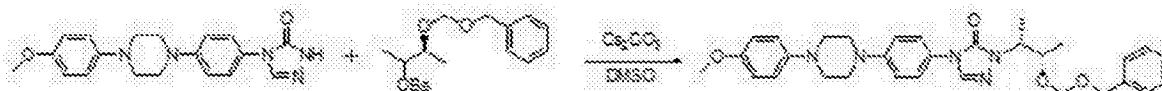
[0113] 将上步获得丙醛化合物(15.1g, 77.8mmol)溶于150mL的四氢呋喃中, 然后在 -78°C 条件下, 慢慢滴加3mol/L甲基溴化镁(四氢呋喃溶液)70mL, 在 -78°C 的条件下搅拌两小时, 然后让其慢慢恢复到室温条件下过夜反应。反应结束后将反应液慢慢加入到200mL的冰水中, 分离得到有机相, 然后分别用100mL1mol/L氢氧化钠溶液和100mL饱和食盐水溶液洗涤, 分离得到有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得到油状液体14.8g, 收率91%。

[0114]



[0115] 将上步获得丁醇化合物(13.8g, 65.7mmol)、对溴苯磺酰氯(24.9g, 98.5mmol)、4-二甲氨基吡啶(16.0g, 131.0mmol)加入到装有200mL二氯甲烷溶液的三颈瓶中, 室温条件下搅拌4小时。反应结束后, 加入200mL水, 分离得到有机相, 然后加入200mL1mol/L氢氧化钠溶液, 抽滤产生的大量白色固体, 分离得到有机相, 柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=5:1-2:1)的油状液体20.0g, 收率71%。

[0116]



[0117] 将甲基化合物(2.1g, 5.9mmol)、碳酸铯(9.4g, 28.8mmol)溶于30mL二甲亚砜中, 在85℃条件下搅拌, 然后滴加对溴苯磺酸酯(2.3g, 5.4mmol)(溶于20mL二甲亚砜), 搅拌12小时。待反应结束后冷却到室温, 加入40mL乙酸乙酯, 抽滤出固体, 再加入40mL水, 搅拌20min, 分离得到有机相, 水相再用40mL乙酸乙酯萃取一次, 用20mL×3饱和食盐水水洗三次, 有机相无水硫酸钠干燥、浓缩, 柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=2:1)分离纯化得到目标化合物0.52g, 收率20%。

[0118] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.52(1H, s); δ 7.18-7.33(7H, m); δ 6.89-6.93(4H, m); δ 6.80(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$); δ 4.75-4.79(2H, m); δ 4.56(2H, s); δ 4.30-4.36(1H, m); δ 3.98-4.01(1H, m); δ 3.71(3H, s); δ 3.29-3.31(4H, m); δ 3.15-3.17(4H, m); δ 1.42(3H, d, $J=8.0\text{Hz}$); δ 1.15(3H, d, $J=8.0\text{Hz}$).

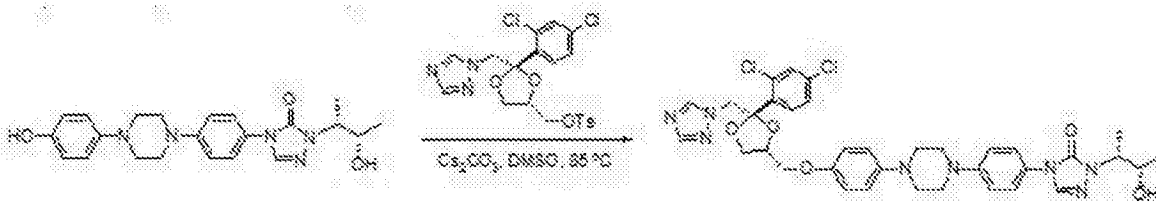
[0119]



[0120] 将上步获得化合物(1.30g, 2.39mmol)溶于20mL二氯甲烷溶液中, 在室温条件下慢慢滴加10mL10mol/L盐酸乙醇溶液, 室温条件下搅拌30min, 浓缩反应液, 得到白色固体。加入10mL48%氢溴酸水溶液中, 在110℃条件下搅拌四个小时。反应结束后冷却到室温, 用1mol/L氢氧化钠溶液调节溶液的pH=5~6, 此时有大量固体析出, 抽滤出固体烘干得到目标化合物0.8g, 收率82%。

[0121] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO): δ 8.88(1H, s); δ 8.33(1H, s); δ 7.49(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$); δ 7.10(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$); δ 6.87(2H, d, $J=4.0\text{Hz}$); δ 6.68(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$); δ 4.91(1H, s); δ 3.92-3.95(1H, m); δ 3.74-3.76(1H, m); δ 3.31(4H, s); δ 3.11(4H, s); δ 1.34(3H, d, $J=6.8\text{Hz}$); δ 1.13(3H, d, $J=6.0\text{Hz}$).

[0122]

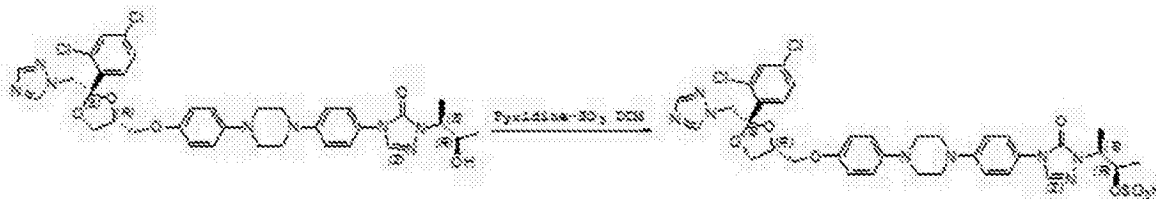


[0123] 将脱甲基化合物(620mg, 1.5mmol)、对甲苯磺酸酯(880mg, 1.8mmol)、碳酸铯(2.4g, 7.6mmol)加入装有30mL二甲亚砜的三颈瓶中, 60°C条件下搅拌2小时。反应结束后冷却到室温, 然后加入20mL水, 用30mL×2乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水水洗两次。得淡黄色粗品1.2g。然后用60mL乙腈重结晶得到白色固体631mg, 收率58%。

[0124] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO): δ 8.41(1H, s); δ 8.33(1H, s); δ 7.87(1H, s); δ 7.65(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$); δ 7.46(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$); δ 7.49(2H, d, $J=3.2\text{Hz}$); δ 7.43(1H, dd, $J_1=2\text{Hz}$, $J_2=8.4\text{Hz}$); δ 7.13(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$); δ 6.97(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$); δ 6.83(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$); δ 4.92(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$); δ 4.84(1H, d, $J=14.8\text{Hz}$); δ 4.81(1H, d, $J=14.8\text{Hz}$); δ 4.32-4.37(1H, m); δ 3.91-3.96(2H, m); δ 3.72-3.84(2H, m); δ 3.31-3.34(4H, m); δ 3.17-3.22(4H, m); δ 1.33(3H, d, $J=6.8\text{Hz}$); δ 0.94(3H, d, $J=6.0\text{Hz}$)。

[0125] 实施例5: 合成2S, 4R, 2'S, 3'R羟基磺酸酯伊曲康唑(5)

[0126]

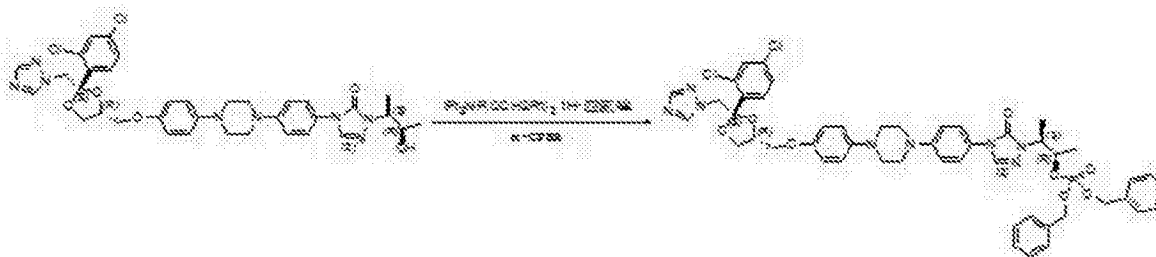


[0127] 将2'S, 3'R-羟基伊曲康唑(300mg, 0.42mmol)、Pyridine-SO₃(200mg, 1.26mmol)加入到装有3mL二氯甲烷的三颈瓶中, 室温下搅拌6小时, 然后用5mL 2mol/L盐酸水洗, 分离得到有机相, 无水硫酸钠干燥, 得到白色固体290mg, 收率87%。

[0128] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO): δ 8.57(1H, s); δ 8.39(1H, s); δ 7.98(1H, s); δ 7.75(2H, d, $J=3.6\text{Hz}$); δ 7.69(1H, s); δ 7.59(2H, d, $J=4.2\text{Hz}$); δ 7.53(1H, d, $J=4.2\text{Hz}$); δ 7.45(1H, d, $J=4.4\text{Hz}$); δ 7.21(2H, d, $J=9.6\text{Hz}$); δ 7.09(2H, d, $J=4.2\text{Hz}$); δ 5.26(1H, s); δ 4.85(2H, d, $J=16\text{Hz}$); δ 4.32-4.41(2H, m); δ 3.98-4.05(1H, m); δ 3.90-3.96(2H, m); δ 3.83-3.87(1H, m); δ 3.69-3.78(8H, m); δ 1.36(3H, d, $J=3.4\text{Hz}$); δ 0.97(3H, d, $J=3.2\text{Hz}$)。

[0129] 实施例6: 合成2S, 4R, 2'S, 3'R羟基磷酸酯伊曲康唑(6)

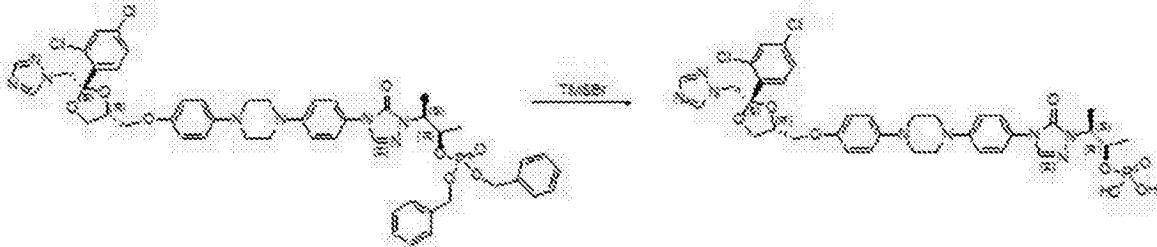
[0130]



[0131] 将化合物2'S, 3'R-羟基伊曲康唑(200mg, 2.78mmol)、 ^1H -四氮唑(240mg,

3.47mmol)溶于装有2mL二氯甲烷的三口瓶中,氮气保护下慢慢滴加二苄基二异丙基氨基磷(575mg,1.67mmol)(溶于2mL的二氯甲烷),反应在室温条件下搅拌2小时,然后冷却至0℃,加入间氯过氧化苯甲酸(365mg,2.08mmol)在0℃条件下搅拌1小时,将反应液浓缩至干,柱层析(二氯甲烷:甲醇=20:1)得白色固体(80mg,30%)。

[0132]



[0133] 将上步所得化合物(80mg,0.08mmol)溶于1mL二氯甲烷中,室温条件下慢慢滴加三甲基溴硅烷(124mg,0.80mmol),搅拌半小时,反应结束后,加水淬灭,然后旋干溶液,甲醇溶解,慢慢滴加纯水2mL,此时有白色固体析出,抽滤得白色固体(22mg,31%)。¹H-NMR(400MHz,MeOD): δ 8.49(1H,s); δ 8.08(1H,s); δ 7.92(1H,s); δ 7.67(1H,d,J=4.2Hz); δ 7.58(1H,s); δ 7.51(2H,d,J=4.4Hz); δ 7.38(1H,d,J=4.2Hz); δ 7.33(2H,d,J=4.4Hz); δ 7.19(2H,d,J=4.6Hz); δ 6.99(2H,d,J=4.6Hz); δ 4.56-4.65(2H,m); δ 4.44(1H,m); δ 4.30-4.36(2H,m); δ 3.97-4.05(1H,d,J=7.6Hz); δ 3.84-3.87(1H,m); δ 3.78(1H,d,J=2.4Hz); δ 3.54-3.64(8H,m); δ 1.53(3H,d,J=3.6Hz); δ 1.33(3H,d,J=3.8Hz)。

[0134] 实施例7:2S,4R,2'S伊曲康唑体内代谢产物

[0135] 实验动物:大鼠

[0136] 动物数量:10只

[0137] 给药剂量:大鼠75mg/kg

[0138] 给药化合物:2S,4R,2'S伊曲康唑

[0139] 测定化合物:2S,4R,2'S,3'R羟基伊曲康唑,2S,4R,2'S,3'S羟基伊曲康唑

[0140] 1.色谱条件

[0141] 色谱柱:大赛璐IF柱4.6*250mm,3 μ m

[0142] 检测波长:225nm

[0143] 流速:0.7mL/min

[0144] 柱温:35℃

[0145] 进样量:10 μ l

[0146] 流动相:甲基叔丁基醚:甲醇:二乙醇胺(80:20:0.1)

[0147] 样品浓度:0.8mg/mL

[0148] 血浆样品的处理:取灌药4小时后SD大鼠血浆2000 μ L,加入5mL乙腈在振荡仪上震荡20min,取上清液,然后加入5mL乙酸乙酯、2mL水,室温条件下搅拌20min,分离得到有机相,旋干,乙腈溶解进HPLC,10 μ L进样分析。2S,4R,2'S伊曲康唑在体内代谢结果见图1。实验结果显示,2S,4R,2'S伊曲康唑在体内代谢生成2S,4R,2'S,3'S羟基伊曲康唑。

[0149] 实施例8:抑制mTOR的信号传导

[0150] HUVEC细胞接种在6孔培养皿(5 \times 10⁴个细胞/孔)中,3mL的EGM-2试剂盒培养基

(Lonza), 过夜。将培养基换为2mL新鲜且不同浓度的2S, 4R, 2'S, 3'R羟基伊曲康唑(1)(DMSO储备溶液), 加空白对照。在用新鲜冷冻的100 μ g/mL 0.1%BSA PBS制备EGM-2的0.1%FBS含加入重组人源VEGF₁₆₅至100倍25ng/mL的最终浓度。刺激细胞20分钟, 连同未刺激的对照品, 转移至冰上。将培养基吸出并加入240 μ L 2X SDS样品缓冲液使细胞立即裂解。冰上温育10分钟后, 裂解液煮沸10分钟, 然后进行SDS-PAGE。显示的三次独立实验的蛋白质印迹(Western blots), 结果见图2。

[0151] 实施例9: 人源肺癌体外抗肿瘤增殖作用

[0152] 肺癌模型LUPF020(西安立迪生物技术有限公司)的新鲜肿瘤组织中使用机械法和酶消化法分离单个肿瘤细胞, 分别混合不同浓度的药物(伊曲康唑, 2S, 4R, 2'S, 3'S羟基伊曲康唑(1), 2S, 4R, 2'S, 3'R羟基伊曲康唑(2))后接种于96孔板中培养6天, 然后分别测定每个板孔中的细胞活力, 计算不同药物浓度的抗肿瘤增殖作用并绘制抑制曲线, 结果见表1。

表1: 体外抗肿瘤增殖活性

	Drug	Maximum inhibition rate (%)	Minimum inhibitory rate (%)	Absolute IC₅₀ (μM)	Slope
[0153]	ITRACONAZOLE	87.8	-5.3	0.86	2.30
	1	97.0	-1.2	1.45	2.04
	2	98.2	1.7	1.27	2.52

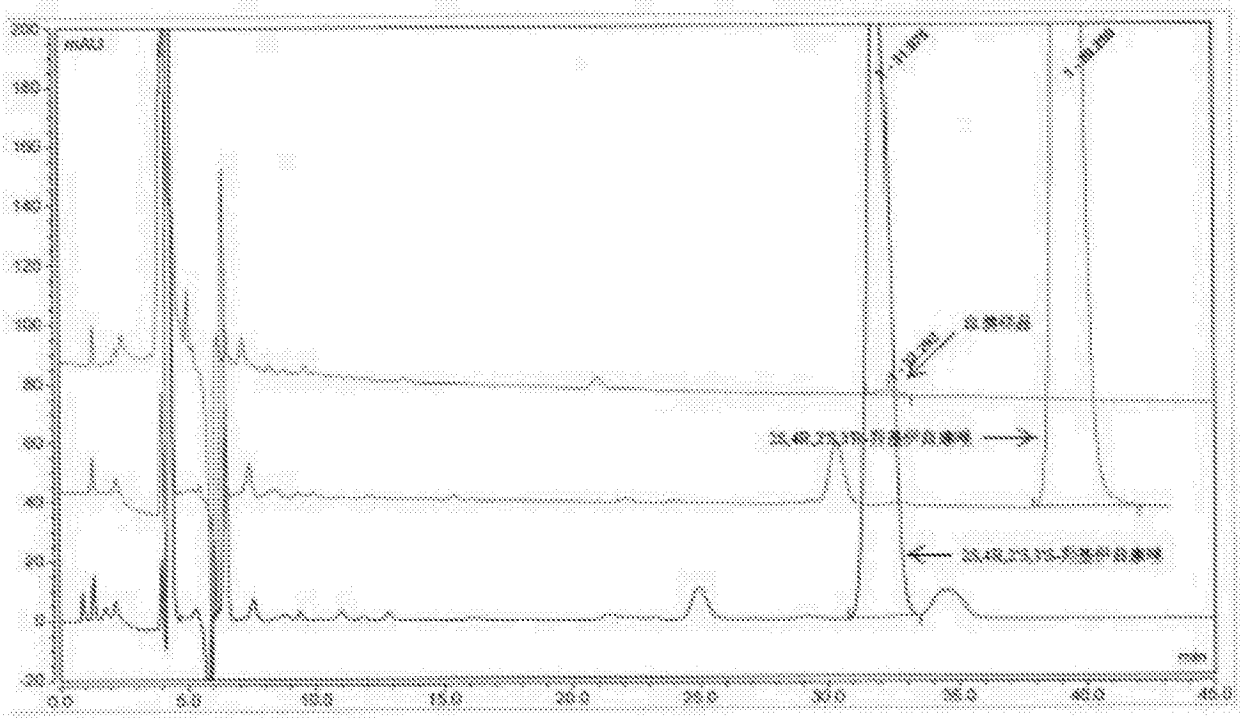


图1

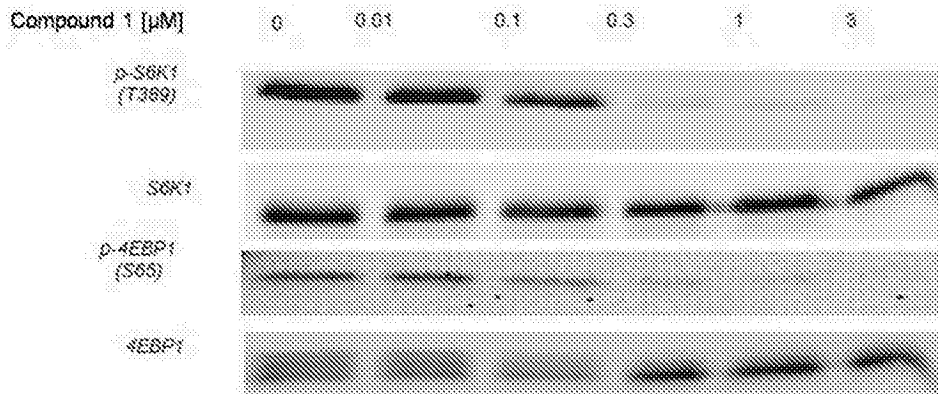


图2