



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101796020 A

(43) 申请公布日 2010.08.04

(21) 申请号 200880105688.2

C07D 233/54 (2006.01)

(22) 申请日 2008.07.03

A61K 31/655 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61P 35/04 (2006.01)

07111716.2 2007.07.04 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010.03.04

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2008/058600 2008.07.03

(87) PCT申请的公布数据

W02009/004060 DE 2009.01.08

(71) 申请人 三 N 药品有限责任公司

地址 瑞士阿彭策尔

(72) 发明人 R·赖特 J·卡尔比 H·富斯特

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 刘维升 李连涛

(51) Int. Cl.

C07C 245/24 (2006.01)

C07C 309/15 (2006.01)

权利要求书 6 页 说明书 40 页 附图 23 页

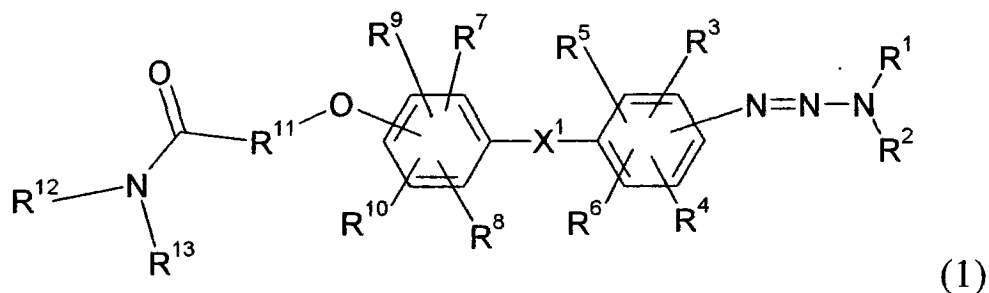
(54) 发明名称

用于癌症治疗的新型三氮烯化合物

(57) 摘要

本发明涉及新型三氮烯化合物,涉及它们的制备方法,涉及包含它们的药物组合物,和涉及它们在人体的癌症疾病的治疗中的用途。与已知的三氮烯化合物相比,该新型三氮烯化合物区别在于改进的活性,在同时具有减少的毒性,即更少的副作用。

1. 下式 (1) 的化合物：



其中

R^1 和 R^2 是相同的或不同的和在各情况下选自：

- 任选取代的烷基，
- 任选取代的链烯基，
- 任选取代的芳基，
- 任选取代的烷基芳基；

$R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ 和 R^{10} 是相同的或不同的和在各情况下选自：

- 氢，
- 卤素，
- 氰基，
- 硝基，
- 羧基，
- 氨基羰基，
- 磺酸基 ($-SO_3H$)，
- 氨基磺酰基，
- 任选取代的烷基，
- 任选取代的烷氧基，
- 任选取代的链烯基，
- 任选取代的芳基，
- 任选取代的烷基芳基；

R^{11} 是任选被取代的链烷二基或任选取代的链烯二基；

R^{12} 是氢和 R^{13} 是任选被取代烷基或羟基，或

R^{13} 是氢和 R^{12} 是任选被取代烷基或羟基，或

R^{12} 和 R^{13} 各自是烷基，其中烷基中的至少一个具有至少一个取代基，或

R^{12} 和 R^{13} 与它们所键接到的氮原子一起形成饱和或不饱和的、任选取代的 5- 到 8- 员环，这些环能够任选地含有其它杂原子；和

X^1 选自：

- 单键，
- 羰基，
- 硫，
- 氧，

- 硫氧基,
 - 磺酰基,
 - 偶氮基和
 - 具有 1 到 6 个碳原子的任选取代的、饱和或不饱和的脂族基团,或它的药物学上可接受的盐。

2. 根据权利要求 1 的化合物,其中

R^{12} 是氢和 R^{13} 是取代烷基,或

R^{13} 是氢和 R^{12} 是取代烷基。

3. 根据权利要求 2 的化合物,其中

取代烷基是含有至少一个下式基团的烷基

$-X^2-R^{14}$, 式中

X^2 选自:

- 羰基,
 - 硫氧基和
 - 磺酰基,和

R^{14} 选自:

- 羟基,
 - 任选取代的氨基和
 - 任选取代的烷氧基。

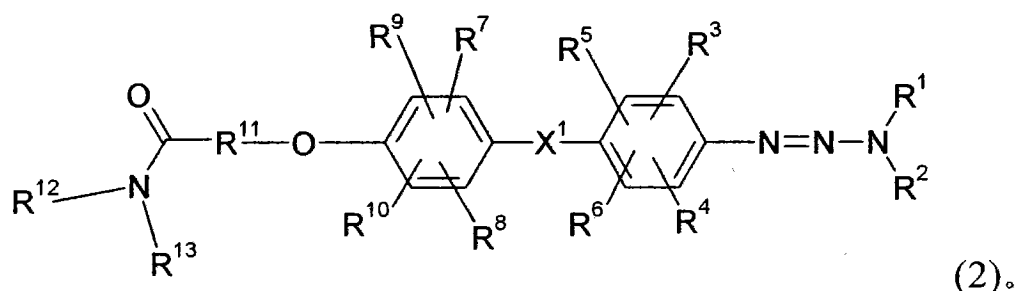
4. 根据权利要求 1、2 或 3 中任何一项的化合物,其中

R^{12} 是氢和 R^{13} 是通式 H_2N-A 的化合物的基团 A,或

R^{13} 是氢和 R^{12} 是通式 H_2N-A 的化合物的基团 A,其中

A 是形式上通过氨基 ($-NH_2$) 从天然或合成氨基酸,天然或合成氨基酸衍生物或聚氨基酸或聚氨基酸衍生物上的分裂所衍生的基团,和

5. 根据权利要求 1 到 4 中一项或多项的化合物,具有通式 (2):



6. 根据权利要求 1 到 5 中任何一项的化合物,其中

R^1 和 R^2 在各情况下是烷基,

$R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ 和 R^{10} 在各情况下是氢,

R^{11} 是链烷二基,

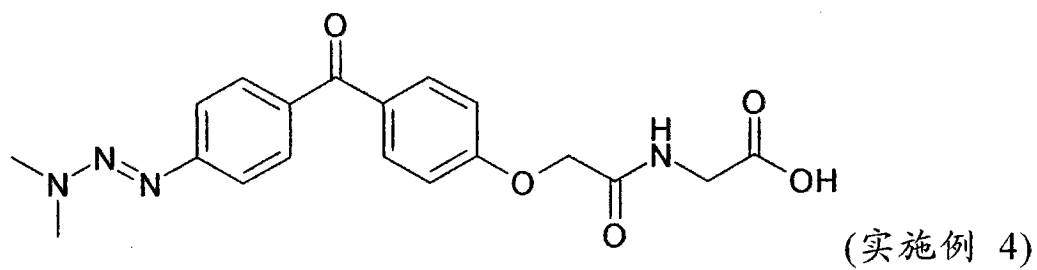
R^{12} 是氢和 R^{13} 是通式 H_2N-A 的化合物的基团 A 或

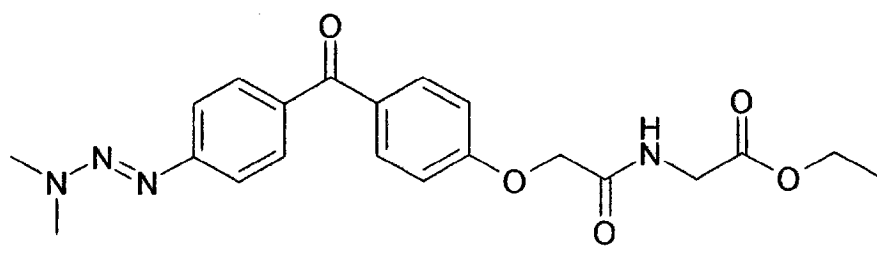
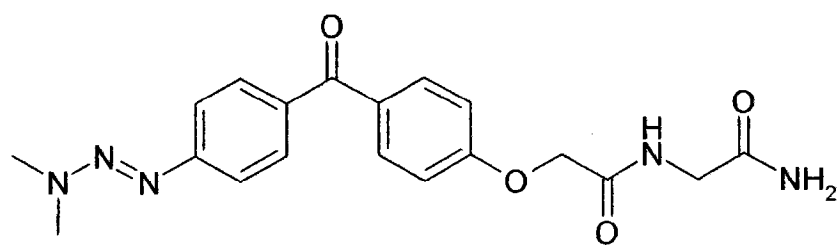
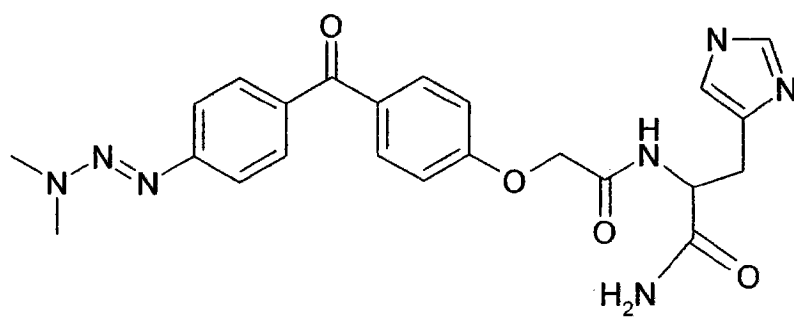
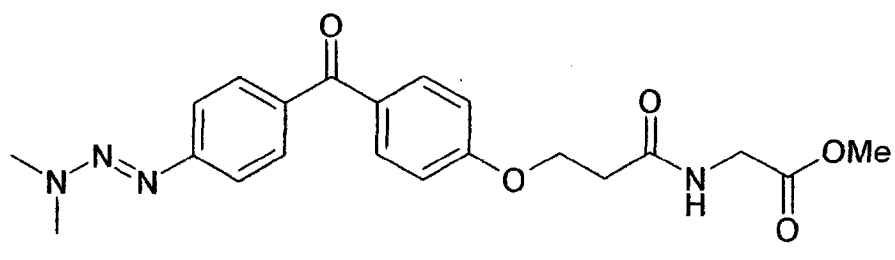
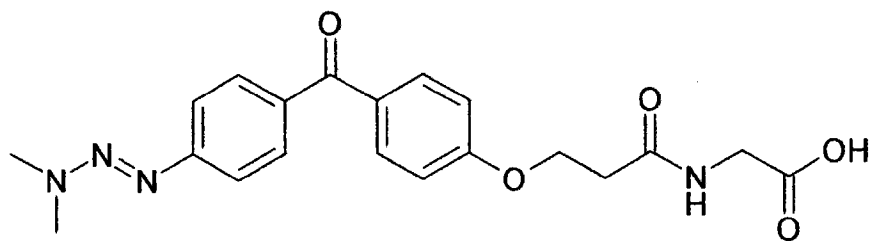
R^{13} 是氢和 R^{12} 是通式 H_2N-A 的化合物的基团 A,其中

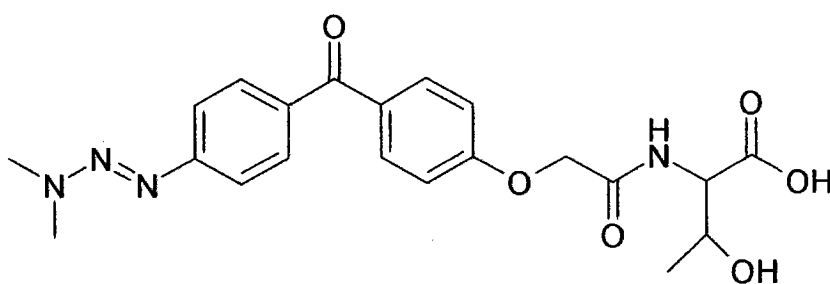
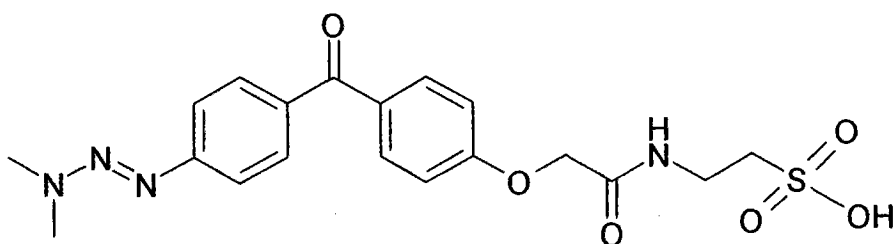
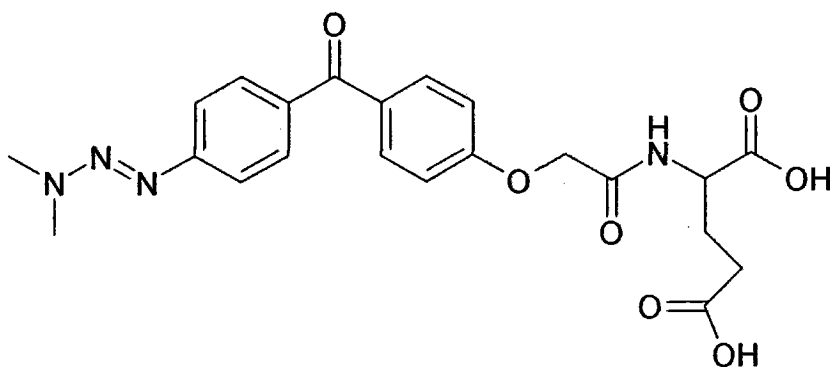
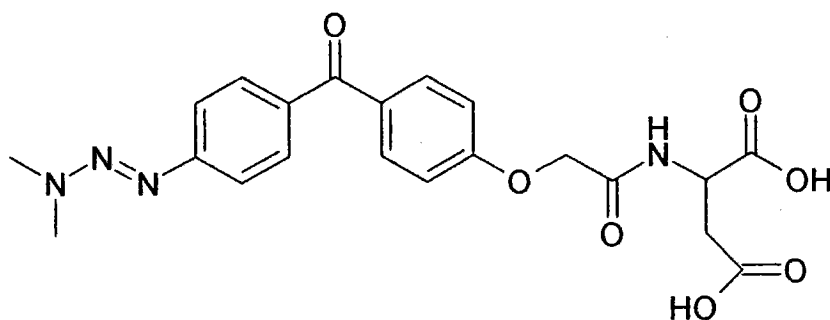
A 在各情况下是通过氨基 ($-NH_2$) 从天然或合成氨基酸,天然或合成氨基酸衍生物或聚氨基酸或聚氨基酸衍生物上分裂所衍生的基团,和

X¹ 是羰基 (-CO-)。

7. 根据权利要求 1 到 6 中一项或多项的化合物,它选自:

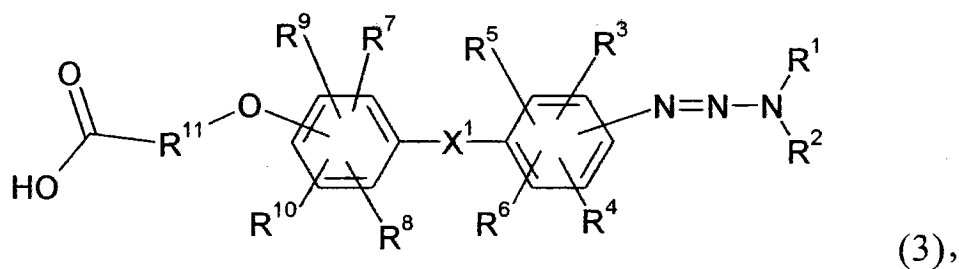




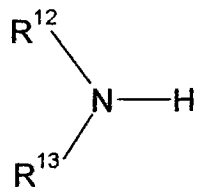


或它们的药物学上可接受的盐。

8. 制备根据权利要求1到7中一项或多项的通式(1)化合物的方法,它包括下列步骤:
通式(3)的化合物:



或它的盐,与通式(4)的化合物的反应



其中 R^1 到 R^{13} 和 X^1 是按照在权利要求 1 到 7 中一项或多项中所定义。

9. 根据权利要求 1 到 7 中一项或多项的通式(1)化合物作为药物的用途。

10. 根据权利要求 1 到 7 中一项或多项的通式(1)化合物用于制备治疗癌症疾病的药物的用途。

用于癌症治疗的新型三氮烯化合物

[0001] 本发明领域

[0002] 本发明涉及新型三氮烯化合物,涉及它们的制备方法,涉及包含它们的药物组合物,和涉及它们在人体的癌症疾病的治疗中的用途。与已知的三氮烯化合物相比,新型三氮烯化合物的区别在于改进的治疗宽度,也就是说具有高的抗肿瘤作用但有较少的副作用。

背景技术

[0003] 三氮烯在二十世纪七十年代已经彻底地被调查它们的抑制细胞的活性以及治疗癌症疾病的可能性。然而,因为这些细胞抑制剂(属于烷基化剂)的相当大的副作用和毒性,它们从未广泛地用于抗击肿瘤。一个例外是达卡巴嗪(DTIC),它是单甲基-三氮烯基-咪唑-羧酰胺(MTIC)的前体药物并且主要用于抗击黑素瘤(Montgomery JA(1976) Cancer Treat Rep 60, 205-211)。

[0004] 因为达卡巴嗪对光的敏感性和尤其因为它的副作用,其中特别需要提及恶心、呕吐和白细胞减少和血小板减少,所以合成了许多的芳基烷基三氮烯,为的是开发更有效的和更好容忍的三氮烯类(Montgomery JA(1976) Cancer treatment reports 60:125-134; Spassova MK and Golovinsky EV(1985) Pharmac Ther 27:333-352; Derry E. V. Wilman and Phyllis M. Goddard; J. Med. Chem. 1980. 23, 1052-1024)。尽管有这些努力,但是达卡巴嗪和替莫唑胺(用于成胶质细胞瘤的治疗)迄今保持为在临床使用中的仅有的三氮烯或三氮烯前体药物。

[0005] THOMAS A. CONNORS, PHYLLIS M. GODDARD, KANTI MERAI, WALTER C. J. ROSS and DERRY E. V. WILMAN; Biochemical Pharmacology, Vol. 25, pp 241-246. Pergamon Press 1976 描述了抗肿瘤作用的结构要求。当携带三氮烯的基团是咪唑基团时,化合物是不稳定的和自发地分解。如果咪唑基团被不同的基团替代,尤其被携带芳族化合物的基团替代,则在没有改变它们的活性的情况下三氮烯的稳定性会提高。然而,利用结构-作用关系式为了肿瘤治疗而开发新型和更具治疗活性的三氮烯的尝试已表明,在抗肿瘤作用上的差异与芳族三氮烯模型化合物的理化性质无关。附加的困难是具有不同性能的烷基化剂是根据取代基而形成的。在试验化合物中没有发现治疗指数的改进。

[0006] 克服所选择三氮烯的可容许性的问题的方法已描述在 DE 1793115 和 DE 2147781 中。通过强极性官能团的引入,有可能不仅在三氮烯衍生物的水溶性上而且在该物质的快速排泄上带来相当大的改进。上述的典型副作用,尤其血液形成系统的抑制,能够显著地减少。然而,这一方面的代价是对于排泄器管肝和肾的相当大的代谢性负担。因为在长期的给药中的可容许性问题,可容忍的剂量范围是有限的,因此这一类型的化合物的高度有希望的治疗潜力不能实现。然而,因为此类三氮烯具有较高抑制细胞活性,所以它们对于抗击肿瘤仍然没有价值,前提条件是所述的副作用能够减少或甚至消除。

[0007] 为了完整性在这里提到的与三氮烯相关的其它文献是下列这些:DE 1768720, W091/17753 和 W02004/106258A1(它们同样地涉及三氮烯衍生物在肿瘤治疗中的用途), EP-A-0627325(它涉及三氮烯作为染料的使用), EP-A-0037948 和 EP-A-0071901(它涉及

三氮烯基化合物的制备方法),和 F. Schmidt et al. ;J. Med. Chem. 1994, 37, 3812-3818(它涉及肽键接的 1,3- 二烷基 -3- 酰基三氮烯的抗肿瘤作用)。

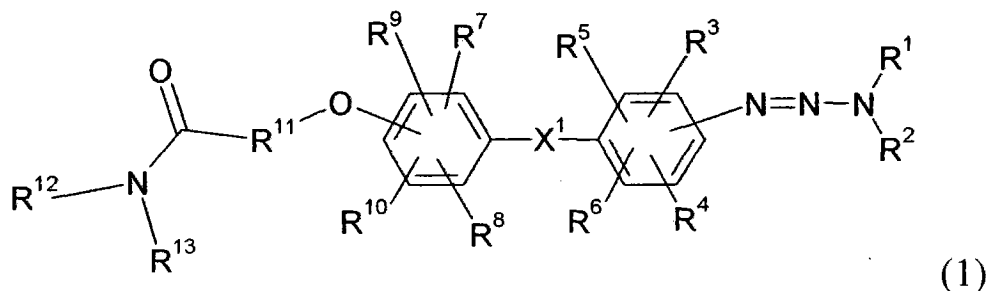
[0008] 本发明的目的

[0009] 因此,本发明的目的是发现具有减少毒性和改进活性的抑制细胞的三氮烯衍生物,以便使它们可用于人的治疗,尤其用于人的癌症疾病的治疗。

[0010] 本发明的叙述

[0011] 本发明人已发现具有高的抑制细胞活性的新型三氮烯基化合物并且它的毒性显著地减少。本发明因此提供通式 (1) 的化合物:

[0012]



[0013] 其中

[0014] R^1 和 R^2 是相同的或不同的和在各情况下选自:

[0015] - 任选取代的烷基,

[0016] - 任选取代的链烯基,

[0017] - 任选取代的芳基,

[0018] - 任选取代的烷基芳基;

[0019] $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ 和 R^{10} 是相同的或不同的和在各情况下选自:

[0020] - 氢,

[0021] - 卤素,

[0022] - 氰基,

[0023] - 硝基,

[0024] - 羧基,

[0025] - 氨基羰基,

[0026] - 磺酸基团 ($-\text{SO}_3\text{H}$),

[0027] - 氨基磺酰基,

[0028] - 任选取代的烷基,

[0029] - 任选取代的烷氧基,

[0030] - 任选取代的链烯基,

[0031] - 任选取代的芳基,

[0032] - 任选取代的烷基芳基;

[0033] R^{11} 是任选被取代的链烷二基或任选取代的链烯二基;

[0034] R^{12} 是氢和 R^{13} 是任选被取代的烷基或羟基,或

[0035] R^{13} 是氢和 R^{12} 是任选被取代的烷基或羟基,或

[0036] R^{12} 和 R^{13} 各自是烷基,其中烷基中的至少一个具有至少一个取代基,或

[0037] R^{12} 和 R^{13} 与它们所链接到的氮原子一起形成饱和或不饱和的、任选取代的 5- 到 8- 员环,这些环能够任选地含有其它杂原子 ;和

[0038] X^1 选自 :

[0039] - 单键,

[0040] - 羰基,

[0041] - 硫,

[0042] - 氧,

[0043] - 硫氧基,

[0044] - 磺酰基,

[0045] - 偶氮基和

[0046] - 具有 1-6 个碳原子的任选取代的饱和或不饱和的脂肪族二价基,或它的药物学上可接受的盐。

[0047] 在通式 (1) 中, R^1 和 R^2 是相同的或不同的和在各情况下选自 :

[0048] - 任选取代的烷基,

[0049] - 任选取代的链烯基,

[0050] - 任选取代的芳基和

[0051] - 任选取代的烷基芳基。

[0052] 在本发明的整个范围内,即也与取代基的其它基团相关(其中当指明时其它可能性能够包括在内,与 R^{12} 和 R^{13} 的情况一样),任选取代的烷基优选包括 :

[0053] 具有 1 到 8 个、优选 1 到 6 个碳原子的直链或支链烷基,具有 3 到 8 个,优选 5 或 6 个碳原子的环烷基,或被环烷基取代的具有 1 到 4 个碳原子的烷基,后者在各情况下能够任选地携带优选 1-3 个取代基,该取代基优选地选自 :羟基,卤素和氰基。这里和在本发明的范围内,卤素包括氟,氯,溴和碘,优选氟或氯。此外,一个或多个,更优选 1 到 3 个碳原子能够被含有氮、氧或硫的杂类似 (heteroanalogous) 基团。这尤其在意义上指,例如,在烷基中的一个或多个亚甲基能够被 NH、O 或 S 替代。

[0054] 具有 1 到 8 个碳原子的烷基的例子包括 :甲基,乙基,正丙基,异丙基,正丁基,异丁基,仲丁基,叔丁基,正戊基,异戊基,仲戊基,叔戊基,2- 甲基丁基,正己基,1- 甲基戊基,2- 甲基戊基,3- 甲基戊基,4- 甲基戊基,1- 乙基丁基,2- 乙基丁基,3- 乙基丁基,1,1- 二甲基丁基,2,2- 二甲基丁基,3,3- 二甲基丁基,1- 乙基 -1- 甲基丙基,正庚基,1- 甲基己基,2- 甲基己基,3- 甲基己基,4- 甲基己基,5- 甲基己基,1- 乙基戊基,2- 乙基戊基,3- 乙基戊基,4- 乙基戊基,1,1- 二甲基戊基,2,2- 二甲基戊基,3,3- 二甲基戊基,4,4- 二甲基戊基,1- 丙基丁基,正辛基,1- 甲基庚基,2- 甲基庚基,3- 甲基庚基,4- 甲基庚基,5- 甲基庚基,6- 甲基庚基,1- 乙基己基,2- 乙基己基,3- 乙基己基,4- 乙基己基,5- 乙基己基,1,1- 二甲基己基,2,2- 二甲基己基,3,3- 二甲基己基,4,4- 二甲基己基,5,5- 二甲基己基,1- 丙基戊基,2- 丙基戊基,等等。优选的是具有 1-6 个碳原子的那些,尤其甲基、乙基和正丙基。甲基是最优选的。

[0055] 通过被一个或多个杂类似基团如 -O-、-S- 或 -NH- 替代所形成的烷基的例子优选是其中一个或多个亚甲基被 -O- 替代的那些,如甲氧基甲基、乙氧基甲基、2- 甲氧基亚乙

基,等等。根据本发明,聚醚基团也包括在烷基的定义内。

[0056] 具有3到8个碳原子的环烷基优选包括:环丙基,环丁基,环戊基,环己基,环庚基,环辛基,等等。优选的是环丙基,环丁基,环戊基和环己基。通过亚甲基被杂类似基团替代从环烷基形成的杂环烷基是,例如,5-或6-员杂环基,如四氢呋喃基,吡咯烷基,哌啶基或四氢吡喃基,它们能够任选与芳族环稠合,等等。

[0057] 具有1到8个碳原子的卤素取代线性或支化烷基的例子尤其包括:

[0058] 氟甲基,二氟甲基,三氟甲基,氯甲基,二氯甲基,三氯甲基,溴甲基,二溴甲基,三溴甲基,1-氟乙基,1-氯乙基,1-溴乙基,2-氟乙基,2-氯乙基,2-溴乙基,1,2-二氟乙基,1,2-二氯乙基,1,2-二溴乙基,2,2,2-三氟乙基,七氟乙基,1-氟丙基,1-氯丙基,1-溴丙基,2-氟丙基,2-氯丙基,2-溴丙基,3-氟丙基,3-氯丙基,3-溴丙基,1,2-二氟丙基,1,2-二氯丙基,1,2-二溴丙基,2,3-二氟丙基,2,3-二氯丙基,2,3-二溴丙基,3,3,3-三氟丙基,2,2,3,3,3-五氟丙基,2-氟丁基,2-氯丁基,2-溴丁基,4-氟丁基,4-氯丁基,4-溴丁基,4,4,4-三氟丁基,2,2,3,3,4,4,4-七氟丁基,全氟丁基,2-氟戊基,2-氯戊基,2-溴戊基,5-氟戊基,5-氯戊基,5-溴戊基,全氟戊基,2-氟己基,2-氯己基,2-溴己基,6-氟己基,6-氯己基,6-溴己基,全氟己基,2-氟庚基,2-氯庚基,2-溴庚基,7-氟庚基,7-氯庚基,7-溴庚基,全氟庚基,等等。

[0059] 羟基取代的烷基的例子包括具有1到3个羟基的上述烷基,例如羟甲基,2-羟乙基,3-羟丙基,等等。

[0060] 在本发明的整个范围内,任选取代的链烯基优选包括:

[0061] 具有2到8个碳原子的直链或支链链烯基和具有3到8个碳原子的环烯基,它们能够任选地被优选1到3个取代基如羟基、卤素或烷氧基取代。例子包括:乙烯基,1-甲基乙烯基,烯丙基,1-丁烯基,异丙烯基,环丙烯基,环丁烯基,环戊烯基,环己烯基。乙烯基或烯丙基是优选的。

[0062] 在本发明的整个范围内,任选取代的芳基优选包括:

[0063] 具有6-14个碳原子(其中取代基的碳原子不包括在内)的芳族烃基以及具有至多3个选自S、O和N中的杂原子的5-到10-员芳族杂环基,它们能够是单环或双环的并且它们能够被优选1-3个取代基取代,该取代基选自羟基、卤素、氰基、烷基、酰基和烷氧基。对于烷基和卤素的定义,可参见前面的定义和实例。

[0064] 这里和在下文中,作为芳基的取代基的烷氧基包括,例如:经由氧原子键接于芳基上的前面提及的烷基,如具有至多6个碳原子的线性或支化烷氧基,如甲氧基,乙氧基,正丙氧基,异丙氧基,正丁氧基,异丁氧基,仲丁氧基,叔丁氧基,正戊氧基,异戊氧基,仲戊氧基,叔戊氧基,2-甲基丁氧基,正己氧基,异己基氧基,叔己氧基,仲己氧基,2-甲基戊氧基,3-甲基戊氧基,1-乙基丁氧基,2-乙基丁氧基,1,1-二甲基丁氧基,2,2-二甲基丁氧基,3,3-二甲基丁氧基,1-乙基-1-甲基丙氧基,等等。优选的是甲氧基,乙氧基,正丙氧基,异丙氧基,正丁氧基,异丁氧基,仲丁氧基,叔丁氧基,等等。

[0065] 这里和在下文中,作为芳基的取代基的酰基包括:脂肪族酰基,芳族酰基,如C1-C6链烷酰基,如甲酰基,乙酰基,丙酰基,丁酰基,异丁酰基,戊酰基,异戊酰基,新戊酰基,己酰基,等等,以及C6-C10芳酰基,如苯甲酰基,甲苯甲酰基,二甲苯甲酰基,等等。

[0066] 具有6到14个碳原子的芳族烃基包括,例如苯基,萘基,菲基和蒽基,它能够任选

被取代。苯基是优选的。

[0067] 杂芳族基团包括,例如吡啶基,吡啶基 N-氧化物,嘧啶基,哒嗪基,吡嗪基,噻吩基,呋喃基,吡咯基,吡唑基,咪唑基,噻唑基,恶唑基或异恶唑基,吲哚基,吲哚基,苯并 (b) 噻吩基,苯并 (b) 呋喃基,吲唑基,喹啉基,异喹啉基,萘啶基,喹啉基。优选的是 5- 或 6- 员芳族杂环,例如吡啶基,吡啶基 N-氧化物,嘧啶基,哒嗪基,呋喃基和噻吩基。

[0068] 在本发明的整个范围内,任选取代的烷基芳基优选包括:

[0069] 被如上所述的芳基取代的如上所述的具有 1 到 8 个、优选 1 到 4 个碳原子的直链或支链烷基。优选的芳基烷基是苄基。

[0070] 特别优选地, R^1 和 R^2 在各情况下是烷基和优选是相同 (优选) 或不同的,并且在各情况下是具有 1 到 6 个,优选 1 到 4 个,更优选 1 到 3 个碳原子的直链或支链烷基,优选的是线性烷基。 R^1 和 R^2 优选是甲基或乙基。 R^1 和 R^2 最优选是甲基。

[0071] 在通式 (1) 中, $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ 和 R^{10} 是相同的或不同的并且在各情况下选自:

- [0072] - 氢,
- [0073] - 卤素,
- [0074] - 氰基,
- [0075] - 硝基,
- [0076] - 羧基,
- [0077] - 氨基羰基,
- [0078] - 磺酸 ($-\text{SO}_3\text{H}$),
- [0079] - 氨基磺酰基,
- [0080] - 任选取代的烷基,
- [0081] - 任选取代的烷氧基,
- [0082] - 任选取代的链烯基,
- [0083] - 任选取代的芳基,
- [0084] - 任选取代的烷基芳基。

[0085] 对于该取代基的定义和它们的优选的意义,可以参见以上与 R^1 和 R^2 的定义相关地关于相应取代基所作的说明。另外,在本发明的整个范围内,氨基羰基优选表示氨基甲酰基 ($\text{H}_2\text{NCO}-$) 或单 - 或二 - 烷基氨基羰基 ($\text{H}(\text{烷基})\text{NCO}-$ 或 $(\text{烷基})_2\text{NCO}-$), 其中,对于烷基的定义,可参见以上所作的说明并且任选取代的烷基也包括在内。此外,在本发明的整个范围内的氨基磺酰基尤其表示氨基磺酰基 ($\text{H}_2\text{N}-\text{SO}_2-$) 或单 - 或二 - 烷基氨基磺酰基 ($(\text{烷基})_2\text{N}-\text{SO}_2$), 其中,对于烷基的定义,可参见以上所作的说明并且任选取代的烷基也包括在内。任选取代的烷氧基包括以上作为芳基的取代基举例的烷氧基,它能够任选地被优选 1 到 3 个取代基取代,该取代基优选地选自卤素、羟基和氰基。

[0086] 优选, $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ 和 R^{10} 选自:

- [0087] - 氢,
- [0088] - 卤素,
- [0089] - 氰基,
- [0090] - 硝基,

- [0091] - 羧基,
- [0092] - 氨基羰基,
- [0093] - 磺酸 ($-\text{SO}_3\text{H}$),
- [0094] - 氨基磺酰基,
- [0095] - 任选取代的烷基和
- [0096] - 任选取代的烷氧基。
- [0097] 更优选, $\text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9$ 和 R^{10} 选自:
- [0098] - 氢,
- [0099] - 卤素和
- [0100] - 任选取代的烷氧基。
- [0101] 优选, 基团 $\text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9$ 和 R^{10} 中至少 6 个, 更优选至少 7, 表示氢。最优选, 全部基团 $\text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9$ 和 R^{10} 表示氢。
- [0102] 在通式 (1) 中的 R^{11} 是任选取代的链烷二基或任选取代的链烯二基。任选取代的链烷二基优选是具有 1 到 7 个, 优选 1 到 6 个, 更优选 1 到 4 个碳原子的二价直链或支化的链烷二基, 它们能够任选携带 1 到 3 个选自羟基、卤素和氰基中的取代基。下列可以被提及为优选的例子: 亚甲基, 1,2- 乙烷二基, 乙烷 -1,1- 二基, 1,3- 亚丙基, 丙烷 -1,1- 二基, 丙烷 -1,2- 二基, 丙烷 -2,2- 二基, 1,4- 亚丁基, 丁烷 -1,2- 二基, 丁烷 -1,3- 二基, 丁烷 -2,3- 二基, 戊烷 -1,5- 二基, 戊烷 -2,4- 二基, 3- 甲基 - 戊烷 -2,4- 二基和己烷 -1,6- 二基。优选的取代链烷二基基团是羟基取代链烷二基。任选取代的链烯二基优选是具有 2 到 7 个, 优选 2 到 6 个, 更优选 2 到 4 个碳原子的二价直链或支化的链烯二基, 它们能够任选携带 1 到 3 个选自羟基、卤素和氰基中的取代基。下列可以提及为优选的例子: 乙烯 -1,1- 二基, 乙烯 -1,2- 二基, 丙烯 -1,1- 二基, 丙烯 -1,2- 二基, 丙烯 -1,3- 二基, 丁 -1- 烯 -1,4- 二基, 丁 -1- 烯 -1,3- 二基, 丁 -2- 烯 -1,4- 二基, 丁 -1,3- 二烯 -1,4- 二基, 戊 -2- 烯 -1,5- 二基, 己 -3- 烯 -1,6- 二基和己 -2,4- 二烯 -1,6- 二基。
- [0103] 在本发明范围内, R^{11} 特别优选是链烷二基, 更优选具有 1 到 3 个碳原子的链烷二基, 再更优选 1,2- 乙烷二基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 或 1,3- 丙烷二基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)。 R^{11} 最优选是 1,2- 乙烷二基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)。
- [0104] 在通式 (1) 中, X^1 选自:
- [0105] - 单键,
- [0106] - 羰基 ($-\text{CO}-$),
- [0107] - 硫 ($-\text{S}-$),
- [0108] - 氧 ($-\text{O}-$),
- [0109] - 硫氧基 ($-\text{SO}-$),
- [0110] - 磺酰基 ($-\text{SO}_2-$),
- [0111] - 偶氮 ($-\text{N}=\text{N}-$) 和
- [0112] - 具有 1-6 个碳原子的任选取代的饱和或不饱和的脂族基团,
- [0113] 在本发明的范围内, X^1 的具有 1-6 个碳原子的任选取代的、饱和或不饱和的脂族基团包括: 以上定义的任选取代的链烷二基, 以上定义的任选取代的链烯二基, 和炔二基。 X^1 优选是具有至多 4 个, 优选具有至多 2 个碳原子的链烷二基, 链烯二基或炔二基, 如亚甲基

($-\text{CH}_2-$), 它能够任选被羟基取代 (例如 $-\text{CH}(\text{OH})-$)。

[0114] 其中 X^1 是羰基 ($-\text{CO}-$) 的通式 (1) 的化合物是最优选的。

[0115] 在本发明的范围内, 在通式 (1) 中的基团 R^{12} 和 R^{13} 选自以下备选基团:

[0116] 1) R^{12} 是氢和 R^{13} 是任选被取代烷基或羟基, 或

[0117] R^{13} 是氢和 R^{12} 是任选被取代的烷基或羟基。

[0118] 在 1) 之下提到的备选基团是等同的。它们对应于其中 R^{12} 或 R^{13} 的一个取代基是氢和另一个取代基是任选被取代的烷基或羟基的情况。

[0119] 2) R^{12} 和 R^{13} 各自是烷基, 其中烷基当中的至少一个具有至少一个取代基, 即 R^{12} 和 R^{13} 是取代烷基, 或

[0120] 3) R^{12} 和 R^{13} 与它们所键接到的氮原子一起形成饱和或不饱和的、任选取代的 5- 到 8- 员环, 这些环能够任选地含有其它杂原子。

[0121] 备选基团 1):

[0122] 以上提到的备选基团 1) 是在本发明的范围内的优选的备选基团。更优选, 在这一备选基团的范围内:

[0123] R^{12} 是氢和 R^{13} 是取代烷基, 或

[0124] R^{13} 是氢和 R^{12} 是取代烷基。

[0125] 这里烷基包括具有 1 到 8 个, 优选 1 到 6 个碳原子的直链或支链烷基, 具有 3 到 8 个, 优选 5 或 6 个碳原子的环烷基, 或被环烷基取代的具有 1 到 4 个碳原子的烷基。对于烷基的可能的例子, 可提及以上对于 R^1 和 R^2 所提及的例子。特别优选, 这里烷基是 C_1 到 C_6 、优选 C_1 到 C_5 烷基, 它能够是支化或直链的, 如尤其甲基, 乙基, 丙基, 2- 甲基丙烷, 丁基, 如正丁基, 2- 甲基丁基, 3- 甲基丁基, 戊基, 如正戊基, 或正己基。此类烷基由被至少一个取代基取代。烷基的优选取代基是含有一个或多个杂原子的极性官能团, 该杂原子优选地选自: N, O, S, 卤素如 Cl、F、Br 和 I。在 R^{12} 和 R^{13} 的定义中, 烷基的取代基包括尤其以下基团:

[0126] 以下结构式的基团:

[0127] $-\text{X}^2-\text{R}^{14}$, 其中

[0128] X^2 选自:

[0129] - 羰基,

[0130] - 硫氧基和

[0131] - 磺酰基, 和

[0132] R^{14} 选自:

[0133] - 羟基,

[0134] - 任选取代的氨基和

[0135] - 任选取代的烷氧基。

[0136] 优选, X^2 是羰基和 R^{14} 是羟基。

[0137] 当 R^{14} 是羟基时, 该取代基 $-\text{X}^2\text{R}^{14}$ 是羧基。当 R^{14} 是任选被取代的氨基时, 取代基 $-\text{X}^2\text{R}^{14}$ 是, 例如 $-\text{CONH}_2$, 即在 R^{14} = 氨基的情况下氨基甲酰基, 或在 R^{14} = 烷基氨基或二烷基氨基的情况下 $-\text{X}^2\text{R}^{14}$ = 单 - 或二 - 烷基氨基羰基。当 R^{14} 是任选被取代的烷氧基时, 该取代基 $-\text{X}^2\text{R}^{14}$ 是, 例如, 在 R^{14} = 烷氧基的情况下烷氧基羰基, 即酯基。在 R^{12} 和 R^{13} 的定义中的烷基的取代基优选含有通式 $-\text{X}^2\text{R}^{14}$ 的至少一个基团, 优选一个或两个基团。

[0138] 除优选现在的基团 $-X^2R^{14}$ 之外, 在 R^{12} 和 R^{13} 的定义中的烷基的进一步优选的取代基包括下列取代基:

[0139] - 胍基,

[0140] - 硫醇 ($-SH$),

[0141] - 烷硫基, 如尤其甲硫基,

[0142] - 氨基 ($-NH_2$),

[0143] - 单 - 或二 - 烷基氨基,

[0144] - 酰基氨基, 其中酰基尤其如以上所定义,

[0145] - 饱和的, 不饱和的或芳族的, 单 - 或双环的, 任选取代的杂环基, 例如, 前面提及的任选取代的杂芳族基团, 优选咪唑基, 如咪唑 -5- 基, 1H - 吡啶基, 如 1H - 吡啶 -3- 基,

[0146] - 如上所述的任选取代的芳基, 尤其苯基, 羟苯基, 如 4- 羟基苯基, 烷氧基苯基, 如甲氧基苯基,

[0147] - 羟基,

[0148] - 如前面所述的烷氧基。

[0149] 在 R^{12} 和 R^{13} 的定义中的烷基优选具有一个或两个取代基, 其中优选至少一个取代基是基团 $-X^2R^{14}$ 。

[0150] 在前面提及的备选基团 1) 的优选形式中:

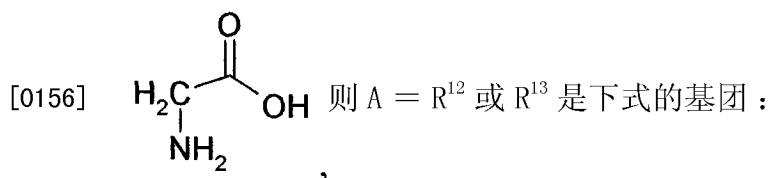
[0151] R^{12} 是氢和 R^{13} 是通式 H_2N-A 的化合物的基团 A, 或

[0152] R^{13} 是氢和 R^{12} 是通式 H_2N-A 的化合物的基团 A, 其中

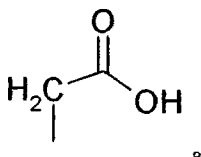
[0153] A 是形式上通过氨基 ($-NH_2$) 从天然或合成氨基酸, 天然或合成氨基酸衍生物或聚氨基酸或聚氨基酸衍生物上分裂所衍生的基团。

[0154] 为了举例说明的目的:

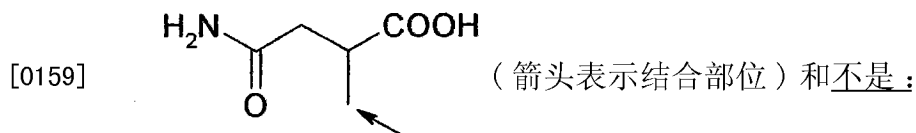
[0155] 如果氨基酸 H_2N-A 是例如甘氨酸:

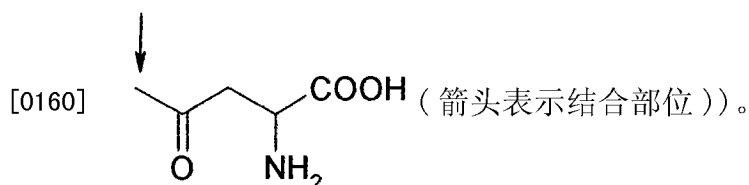


[0157]



[0158] 更优选的是根据本发明的化合物, 其中 A 是形式上通过氨基从氨基酸或氨基酸衍生物上分裂所衍生的基团 (为了解释清楚: 氨基从氨基酸上的形式分裂在意义上不是指氨基从任选存在的酰胺基 (H_2N-CO-) 上的分裂, 而是指键接于不携带除 H 或 C 之外的其它取代基的碳原子上的氨基的分裂。就是说, 通过氨基从天门冬酰胺上的分裂所形成的相应基团 R^{12} 或 R^{13} 将是:





[0161] 再更优选,该基团 A 是通过 H_2N 基团从下列氨基酸的基团上分裂所形成的:

[0162] - 丙氨酸,对应于其中 R^{12} 或 R^{13} 是被羧基取代的乙基的情况,

[0163] - 精氨酸(不太优选的),对应于其中 R^{12} 或 R^{13} 是被羧基和胍基取代的情况,

[0164] - 天门冬酰胺,对应于其中 R^{12} 或 R^{13} 是被氨基羰基(氨基甲酰基)和羧基取代的乙基的情况,

[0165] - 天冬氨酸,对应于其中 R^{12} 或 R^{13} 是被两个羧基取代的乙基的情况,

[0166] - 半胱氨酸(不太优选的),对应于其中 R^{12} 或 R^{13} 是被巯基($-SH$)和羧基取代的乙基的情况,

[0167] - 谷氨酰胺,对应于其中 R^{12} 或 R^{13} 是被氨基羰基(氨基甲酰基)和羧基取代的丙基的情况,

[0168] - 谷氨酸,对应于其中 R^{12} 或 R^{13} 是被两个羧基取代的丙基的情况,

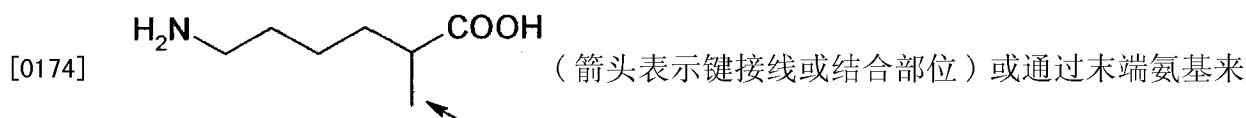
[0169] - 甘氨酸,对应于其中 R^{12} 或 R^{13} 是被羧基取代的甲基的情况,

[0170] - 组氨酸,对应于其中 R^{12} 或 R^{13} 是被羧基和咪唑基取代的乙基的情况,

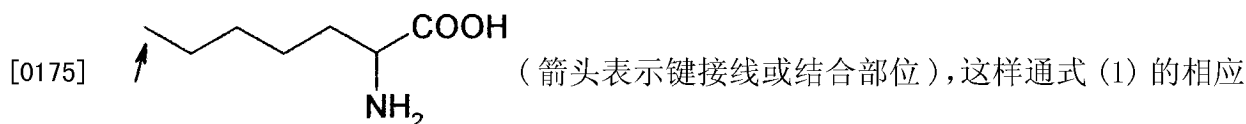
[0171] - 异亮氨酸,对应于其中 R^{12} 或 R^{13} 是被羧基取代的 2-甲基丁基的情况,

[0172] - 亮氨酸,对应于其中 R^{12} 或 R^{13} 是被羧基取代的 3-甲基丁基的情况,

[0173] - 赖氨酸,对应于其中 R^{12} 或 R^{13} 被羧基和氨基取代的正戊基的情况,其中结合能够通过羧基邻近的氨基来发生:

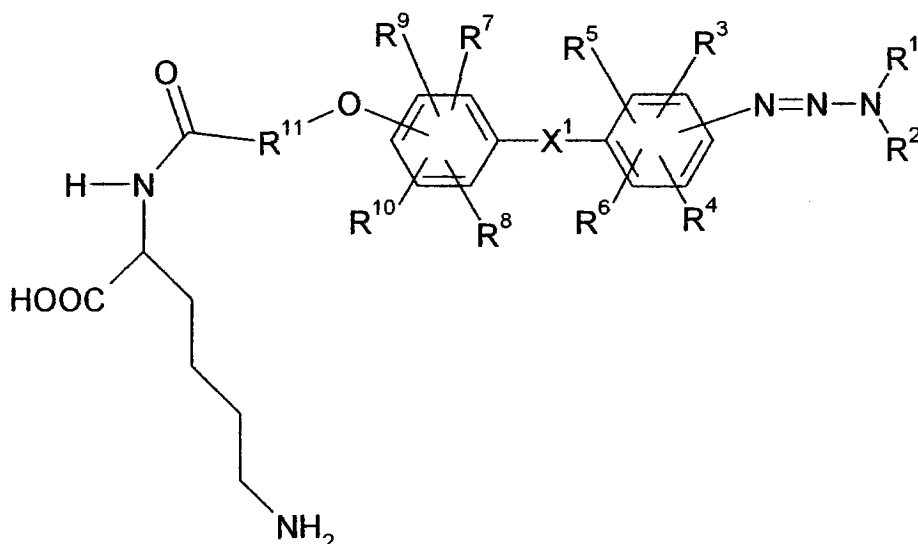


发生:

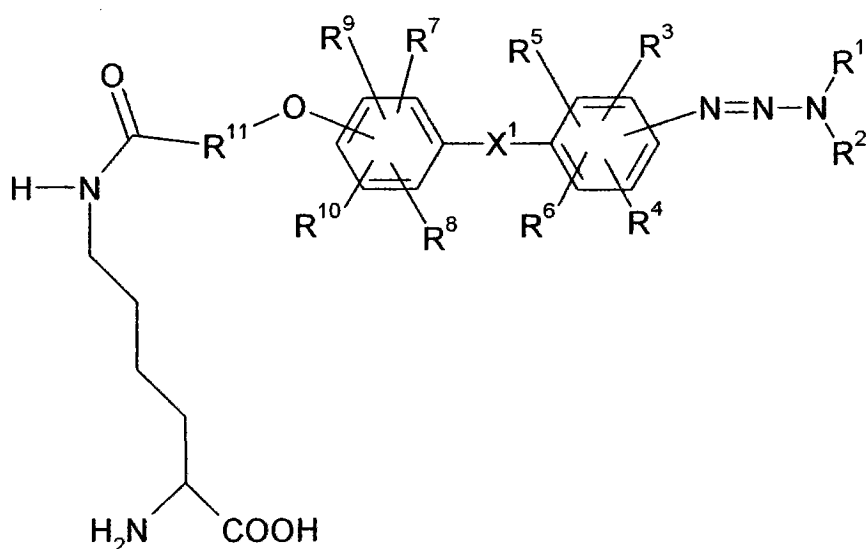


化合物看起来象以下结构:

[0176]



或



- [0177] (这类似地适用于具有一个以上氨基的其它碱性氨基酸),
- [0178] - 蛋氨酸, 对应于其中 R^{12} 或 R^{13} 是被羧基和甲硫基取代的正丙基的情况,
- [0179] - 苯基丙氨酸, 对应于其中 R^{12} 或 R^{13} 是被羧基和苯基取代的乙基的情况,
- [0180] - 丝氨酸, 对应于其中 R^{12} 或 R^{13} 是被羧基和羟基取代的乙基的情况,
- [0181] - 苏氨酸, 对应于其中 R^{12} 或 R^{13} 是被羧基和羟基取代的正丙基的情况,
- [0182] - 色氨酸, 对应于其中 R^{12} 或 R^{13} 是被羧基和吲哚基取代的乙基的情况,
- [0183] - 酪氨酸, 对应于其中 R^{12} 或 R^{13} 是被羧基和羟苯基取代的乙基的情况, 和
- [0184] - 缬氨酸, 对应于其中 R^{12} 或 R^{13} 是被羧基取代的 2-甲基丙基的情况, 或它们的衍生物, 如尤其酯或酰胺, 对应于其中 R^{14} 是烷氧基或任选取代的氨基的情况, 或它们的衍生物或聚氨基酸, 它们是通过一种或多种其它氨基酸以肽键连接于前面或后面提及的氨基酸上所形成的。

[0185] 其它氨基酸化合物, 或它们的衍生物 (在形式上通过氨基的分裂从它们形成基团

R¹² 或 R¹³) 包括:肌酸(不太优选的),肌酸酐,牛磺酸,或它们的衍生物或聚氨基酸,它们通过一种或多种其它氨基酸以肽键连接于前面或后面提及的氨基酸上而形成。也包括的是所谓的非蛋白质源氨基酸,例如:4-氨基丁酸(GABA),L-高丝氨酸(2-氨基-4-羟丁酸),鸟氨酸(2,5-二氨基戊酸),L-(+)-瓜氨酸(N5-(氨基羰基)-L-鸟氨酸),5-羟色氨酸(5-HTP),β-丙氨酸(3-丙氨酸),β-甲基氨基-丙氨酸,D-缬氨酸,D-丙氨酸,D-谷氨酸和2,6-二氨基庚二酸。

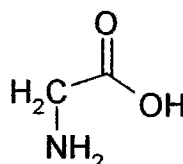
[0186] 上述氨基酸化合物 H₂N-A 的衍生物尤其是通过氢原子被羟基官能团替代所形成的那些衍生物。

[0187] 非常优选的是根据本发明的化合物,其中基团 A 是在形式上通过 H₂N 基团从氨基酸甘氨酸和它的衍生物和组氨酸和它的衍生物的基团上分裂所衍生的。

[0188] 最优选的是根据本发明的化合物,其中基团 A 是通过 H₂N 基团从下列氨基酸或氨基酸衍生物的基团上分裂所衍生的:

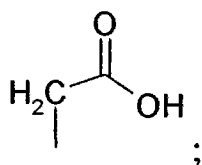
[0189] 甘氨酸:

[0190]

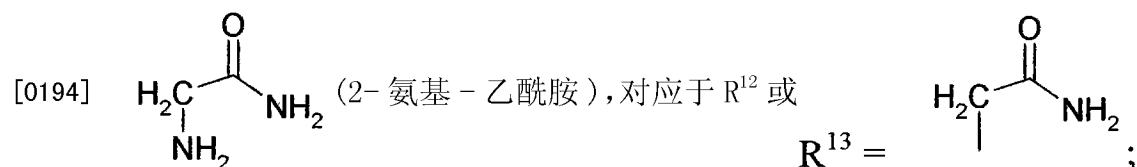


[0191] 对应于 R¹² 或 R¹³ =

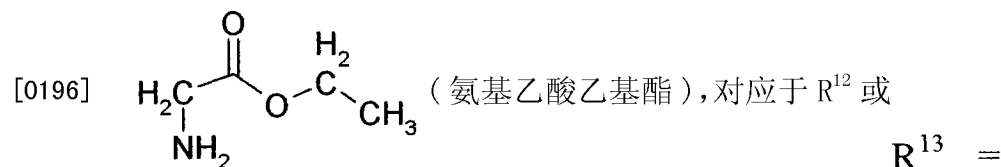
[0192]



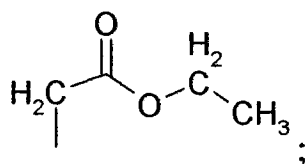
[0193] 甘氨酸酰胺:



[0195] 甘氨酸乙酯:

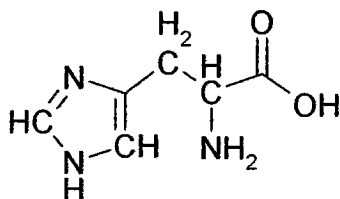


[0197]



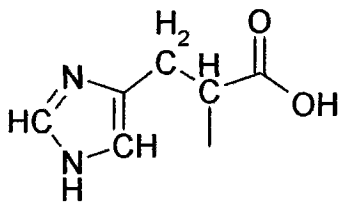
[0198] 组氨酸:

[0199]

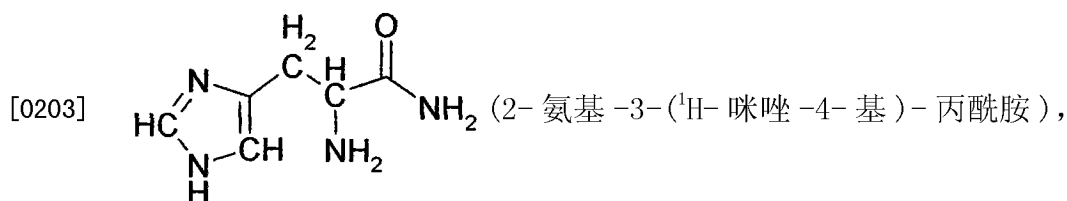


[0200] 对应于 R^{12} 或 $R^{13} =$

[0201]

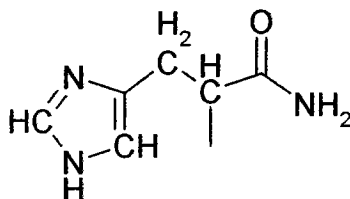


[0202] 或组氨酸酰胺：



[0204] 对应于 R^{12} 或 $R^{13} =$

[0205]



[0206] 除甘氨酸外，全部氨基酸含有不对称碳原子。其中 R^{12} 或 R^{13} 是基团 A（它在形式上通过氨基从天然氨基酸上的分裂所形成）的根据本发明的化合物具有氨基酸的自然构型（L 构型）。这对于在形式上通过氨基从氨基酸衍生物，聚氨基酸和聚氨基酸衍生物上的分裂所形成的化合物也是如此。然而，根据本发明，其中氨基酸具有非天然的 D 构型如 D-丙氨酸、D-谷氨酸等的情况也包括在内。

[0207] 根据本发明，优选的是其中氨基酸 H_2N-A 具有 L 构型，或其中 R^{12} 或 R^{13} 表示此类氨基酸的基团 A 的化合物，和优选的是其中所述氨基酸衍生物，聚氨基酸和聚氨基酸衍生物从具有 L 构型的氨基酸 H_2N-A 衍生的那些化合物。

[0208] 考虑到它们的更好水溶性，进一步优选的是这样的化合物，其中基团 R^{12} 或 R^{13} 在形式上通过 NH_2 基团从具有至少两个羧基的酸性氨基酸如天冬氨酸、谷氨酸上分裂所形成的。含羟基的氨基酸如苏氨酸的使用从这一观点考虑也是优选的。

[0209] 备选基团 2：

[0210] 在以上提到的备选基团 2) 中，其中 R^{12} 和 R^{13} 各自是烷基，其中烷基中的至少一个具有至少一个取代基，优选一个或两个取代基，对于烷基的定义和例子可提及以上对于 R^1 或 R^2 或对于在备选基团 1) 中的 R^{12} 和 R^{13} 所给出的那些。烷基的取代基因此包括在 R^1 和 R^2 的定义中对于“任选取代的烷基”给出的例子，如羟基、卤素和氰基。另外，在备选基团 2)

中的烷基的可能的取代基还包括对于在前面所述的备选基团 1) 中的 R^{12} 和 R^{13} 所给出的例子, 如

[0211] - 胍基,

[0212] - 硫醇 (-SH),

[0213] - 烷硫基, 如尤其甲硫基,

[0214] - 氨基 (-NH₂),

[0215] - 单 - 或二 - 烷基氨基,

[0216] - 酰基氨基, 其中酰基尤其如以上所定义,

[0217] - 饱和的, 不饱和的或芳族的, 单 - 或双环的, 任选取代的杂环基, 例如, 前面提及的任选取代的杂芳族基团, 优选咪唑基, 如咪唑 -5- 基, ¹H- 吡啶基, 如 ¹H- 吡啶 -3- 基,

[0218] - 如上所述的任选取代的芳基, 尤其苯基, 羟苯基, 如 4- 羟基苯基, 烷氧基苯基, 如甲氧基苯基,

[0219] - 羟基,

[0220] - 如上所述的烷氧基, 和

[0221] - 以下结构式的基团:

[0222] -X²-R¹⁴, 其中 X² 和 R¹⁴ 如上所定义,

[0223] 和, 尤其, 在形式上通过 NH₂ 基团从氨基酸 NH₂-A 上的分裂所得到的基团。

[0224] 备选基团 3):

[0225] 在前面提及的备选基团 3) 中, 其中 R^{12} 和 R^{13} 与它们所连接到的氮原子一起形成能够任选含有其它杂原子的饱和或不饱和的, 任选取代的 5- 到 8- 员环, 由 R^{12} 和 R^{13} 和它们所键接到的氮原子组成的可能的环体系优选包括 5- 或 6- 员, 任选取代的环, 如哌啶 -1- 基, 吗啉 -4- 基, 硫吗啉 -4- 基, 吡咯烷 -1- 基, 恶唑啉烷 -3- 基, 噻唑烷 -3- 基, 2- 羧基吡咯烷 -1- 基 (脯氨酰基), 3- 或 4- 羟基 - 羧基吡咯烷 -1- 基 (3- 或 4- 羟基 - 脯氨酰基), 等等。脯氨酰基和羟基 - 脯氨酰基是特别优选的。

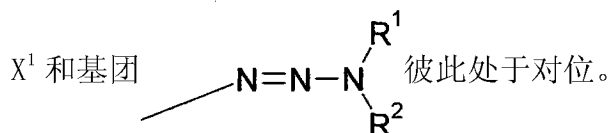
[0226] 根据本发明特别优选的三氮烯化合物是其中 R^1 和 R^2 在各情况下是烷基, 优选具有 1 到 6 个碳原子的烷基, 特别优选甲基, 的那些化合物。

[0227] 根据本发明特别优选的三氮烯化合物是其中 R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 和 R^{10} 在各情况下是氢的那些化合物。

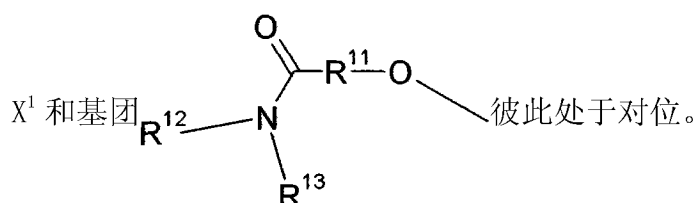
[0228] 根据本发明特别优选的三氮烯化合物是其中 X^1 是羰基的那些化合物。

[0229] 根据本发明特别优选的三氮烯化合物是其中 R^{11} 是链烷二基, 优选具有 1 到 6 个碳原子的线性链烷二基, 特别优选亚甲基 (-CH₂-) 或乙烷 -1, 2- 二基, 的那些化合物。

[0230] 根据本发明特别优选的三氮烯化合物是这样一些化合物, 其中基团在亚苯基上的

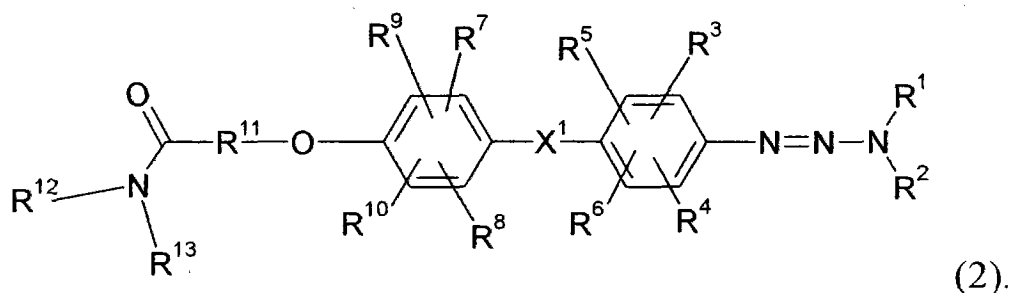


[0231] 根据本发明特别优选的三氮烯化合物是这样一些化合物, 其中基团在亚苯基上的



[0232] 根据本发明特别优选的是通式 (2) 的化合物：

[0233]



[0234] 根据本发明特别优选的是通式 (1) 或 (2) 的化合物，其中

[0235] R^1 和 R^2 在各情况下是烷基，

[0236] $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ 和 R^{10} 在各情况下是氢，

[0237] R^{11} 是链烷二基，

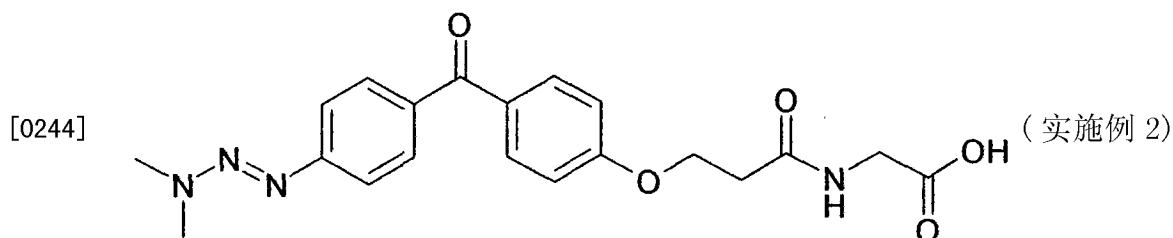
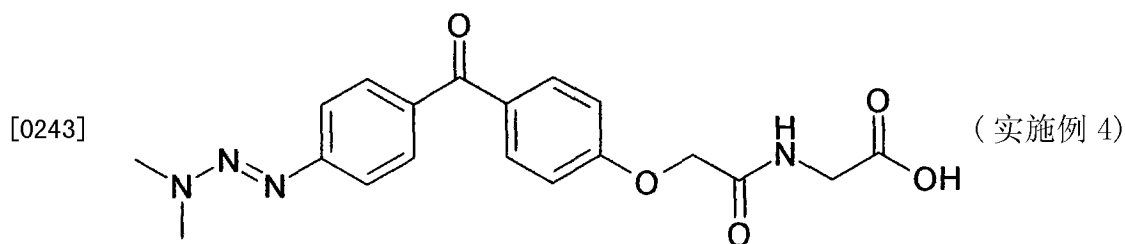
[0238] R^{12} 是氢和 R^{13} 是通式 H_2N-A 的化合物的基团 A 或

[0239] R^{13} 是氢和 R^{12} 是通式 H_2N-A 的化合物的基团 A，其中

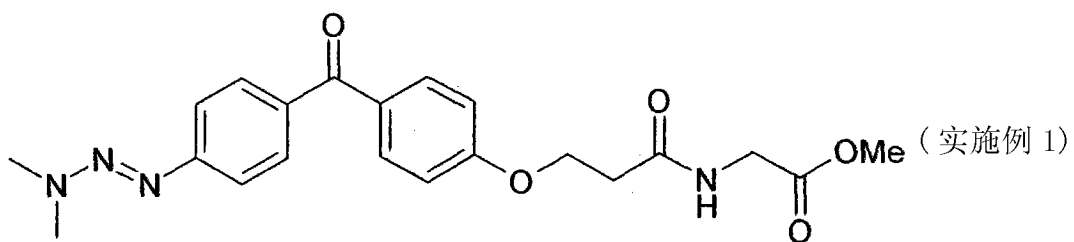
[0240] A 是形式上通过氨基 ($-NH_2$) 的分裂从天然或合成氨基酸，天然或合成氨基酸衍生物或聚氨基酸或聚氨基酸衍生物衍生的基团，和

[0241] X^1 是羰基 ($-CO-$)。

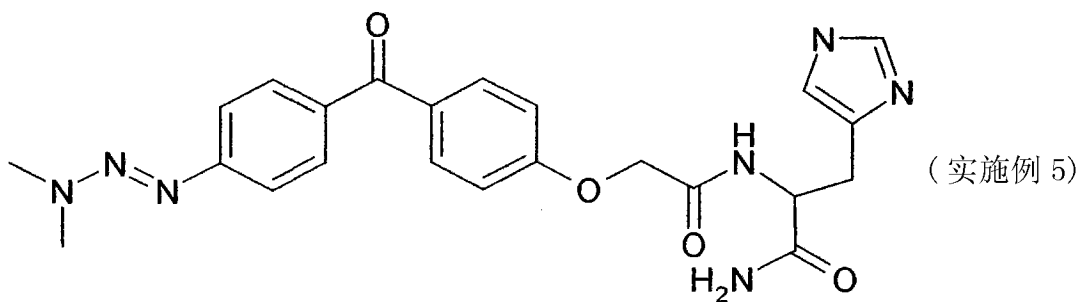
[0242] 最优选的是选自下列这些中的化合物：



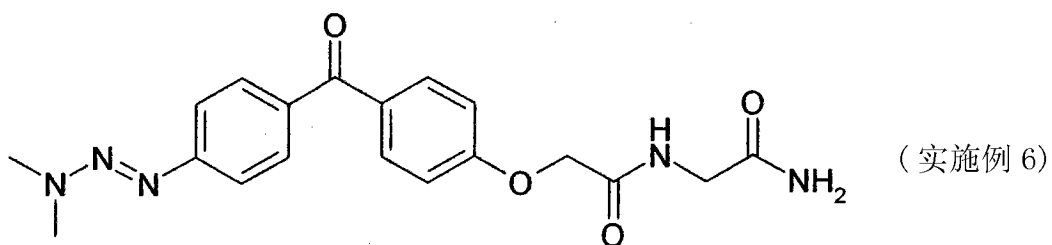
[0245]



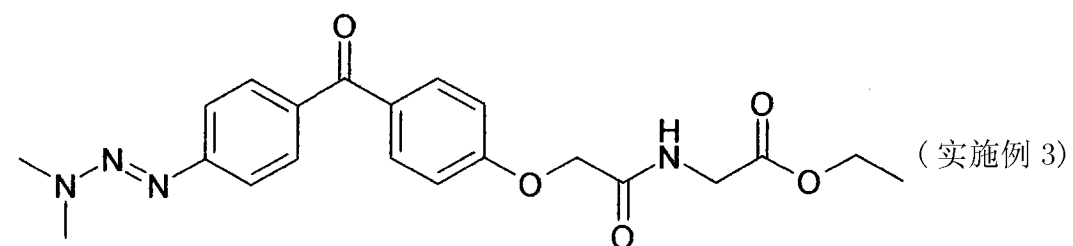
[0246]



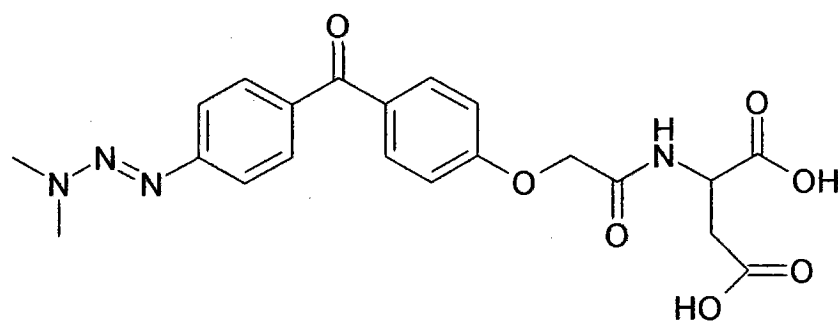
[0247]

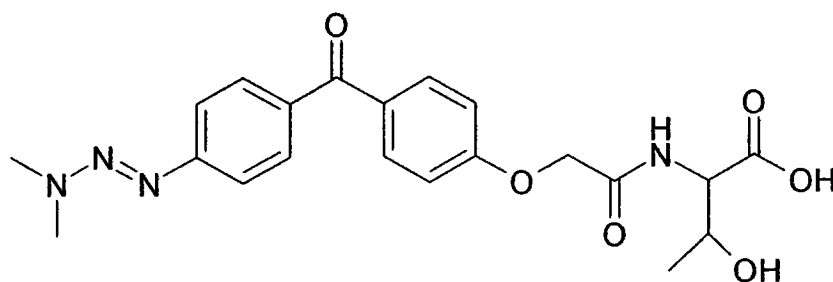
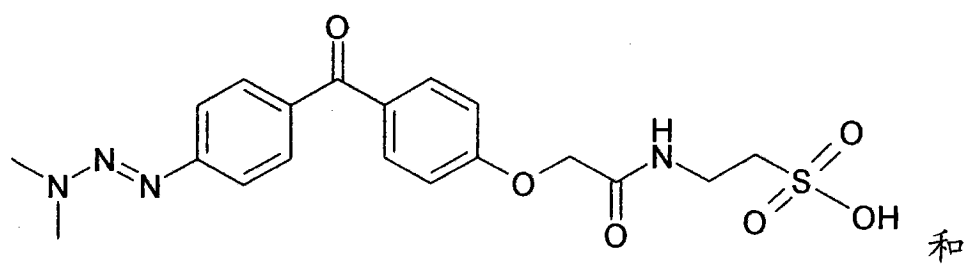
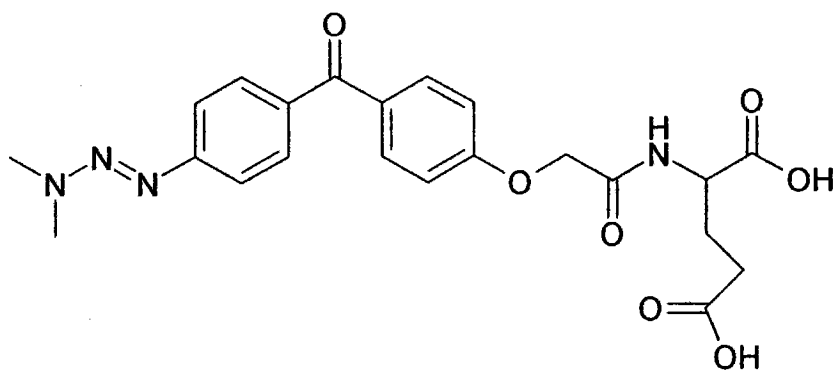


[0248]



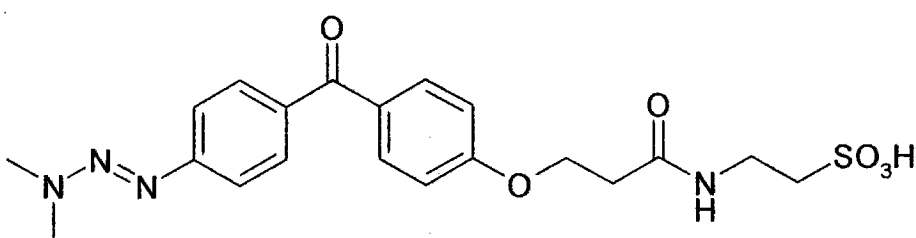
[0249]

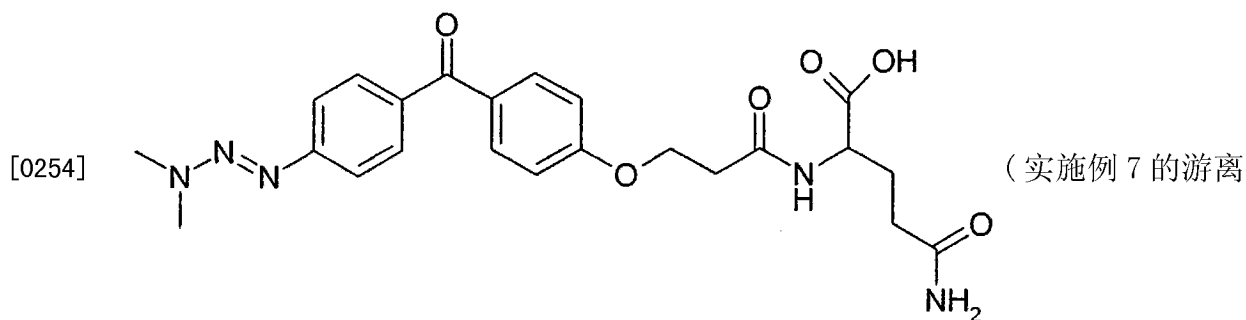




[0251] 或它的药物学上可接受的盐。

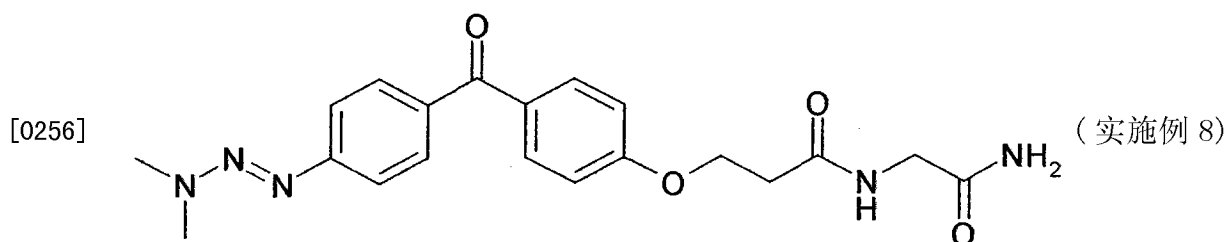
[0252] 优选的化合物进一步包括下列化合物：

[0253]  (实施例 9 的游离酸)，

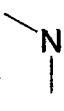


酸)

[0255] 和



[0257] 和它们的药学上可接受的盐类。

[0258] (在这些结构式中, 结构式 , 例如, 表示二甲基氨基, 即甲基由所

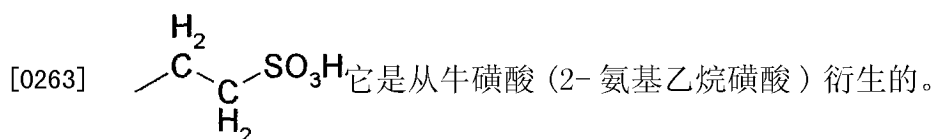
属技术领域的专业人员所熟知的符号单根线表示。类似地,  表示亚甲基 ($-\text{CH}_2-$) 的简单表示法。

[0259] 根据本发明进一步优选的是通式 (1) 的化合物, 其中

[0260] R^{12} 是氢和 R^{13} 是取代烷基, 或

[0261] R^{13} 是氢和 R^{12} 是取代烷基, 其中

[0262] 取代烷基是具有至少一个磺酸基团、磺酸酯基团或磺酰胺基基团的烷基。在这方面特别优选的是其中在 R^{12} 或 R^{13} 的定义中取代烷基是下式的基团的化合物:



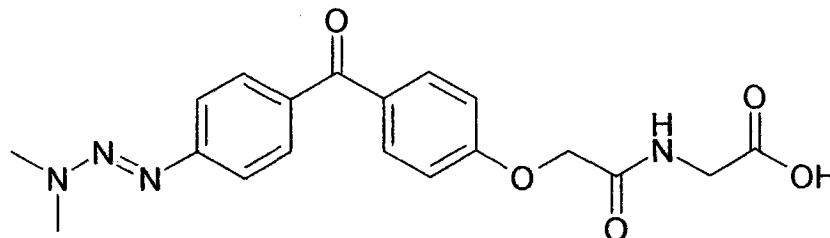
[0264] 含有碱性基团的本发明三氮烯化合物能够以它们与药学上可接受的酸所形成的药学上可接受的盐类形式使用, 例如与无机酸类、羧酸类和磺酸类形成的盐, 例如与盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、磷酸、酒石酸、甲磺酸、羟基乙烷磺酸、乙酰甘氨酸、马来酸、丙酸、富马酸、甲苯磺酸、苯磺酸、三氟乙酸、萘-1,5-二磺酸、水杨酸、苯甲酸、乳酸、苹果酸、3-羟基-2-萘甲酸、柠檬酸或乙酸形成的盐。

[0265] 含有酸性基团的本发明三氮烯化合物能够以它们与药学上可接受的碱类形成的药学上可接受的盐类形式使用, 例如, 与碱金属或碱土金属氢氧化物如 NaOH 、 KOH 、 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 、 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ 等, 胺化合物如乙基胺、二乙基胺、三乙胺、乙基二异丙基胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、甲基葡糖胺、二环己基胺、二甲基氨基乙醇、普鲁卡因、二苄胺、N-甲基吗啉、精氨酸、赖氨酸、乙二胺、N-甲基哌啶、2-氨基-2-甲基-1-丙醇、2-氨基-2-甲基-1,

3- 丙二醇、2- 氨基 -2- 羟基 - 甲基 -1,3- 丙二醇 (TRIS) 等所形成的盐类。

[0266] 根据本发明的化合物的水溶性或在生理盐水中的溶解度和因此任选还有活性能够一般受到盐形成的显著影响,具体地说也受到反荷离子的选择的显著影响。例如,以下化合物的钠盐

[0267]



[0268] (实施例 4a) 具有约 4g/ 升的在 25℃下在水中的溶解度,而 TRIS 盐具有约 250g/ 升的在 25℃下在水中的溶解度。

[0269] 然而,根据本发明的化合物的水溶性或在生理盐水中的溶解度和因此任选还有活性也在某些情况下显著地取决于化合物本身的基本结构。例如,实施例 2a) 的化合物令人吃惊地在室温 (25℃) 下具有 500g/ 升的良好水溶性,它远远高于实施例 4a) 的化合物的水溶性 (4g/ 升),即使它含有再一个亚甲基。

[0270] 根据本发明的化合物的高度水溶性不是绝对关键性的,因为占优势比例的该物质可能以蛋白质结合的形式存在于血流中。相反地,一般重要的是该物质被识别为体内的运输系统的底物。与本发明相关,所谓的 OAT (有机阴离子输送剂) 和 OATP (有机阴离子输送剂蛋白质) 估计可能具有特别的重要性。然而,这些对于阴离子不具有 100% 特异性。它的例子是毛地黄毒苷。肽输送剂能够被讨论作为相关的摄取和排泄机理,它识别氨基酸或氨基酸酰胺基团。

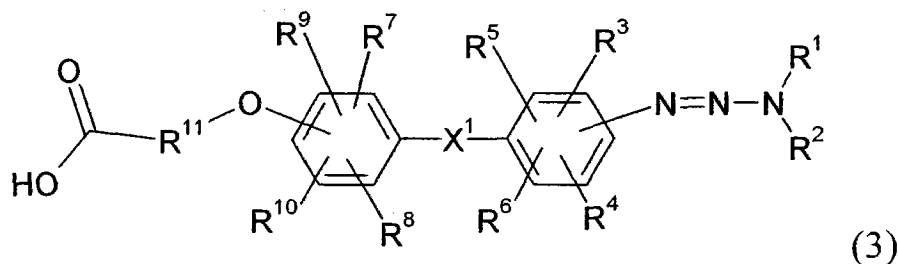
[0271] 2- 氨基 -2- 羟基 - 甲基 -1,3- 丙烷二醇 (TRIS) 和钠盐的使用相对于提高本发明化合物的水溶性的背景来说是优选的。

[0272] 取决于它们的结构,当存在不对称碳原子时,根据本发明的化合物能够以立体异构体形式 (对映异构体,非对映异构体) 存在。本发明因此还包括对映异构体或非对映异构体和它们的混合物的使用。对映异构体形式能够任选地通过普通的旋光拆分方法获得,如通过与旋光活性化合物反应由其非对映异构体的分级结晶获得。当根据本发明的化合物以互变异构体形式存在时,本发明包括全部互变异构体形式的使用。

[0273] 本发明进一步涉及通式 (1) 的化合物的制备方法,它包括以下步骤:

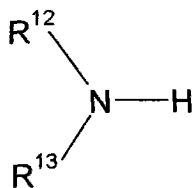
[0274] 通式 (3) 的化合物:

[0275]



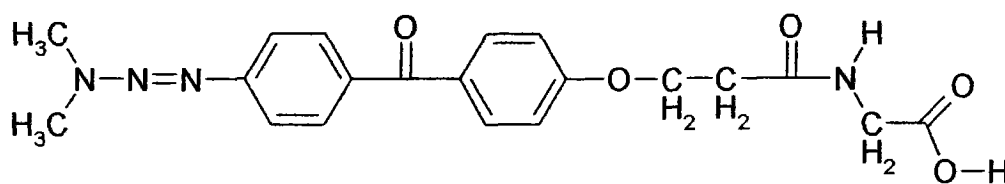
[0276] 或它的盐,如尤其钠、钾或钙盐,与通式 (4) 的化合物的反应

[0277]

[0278] 其中 R^1 到 R^{13} 和 X^1 如以上所定义。

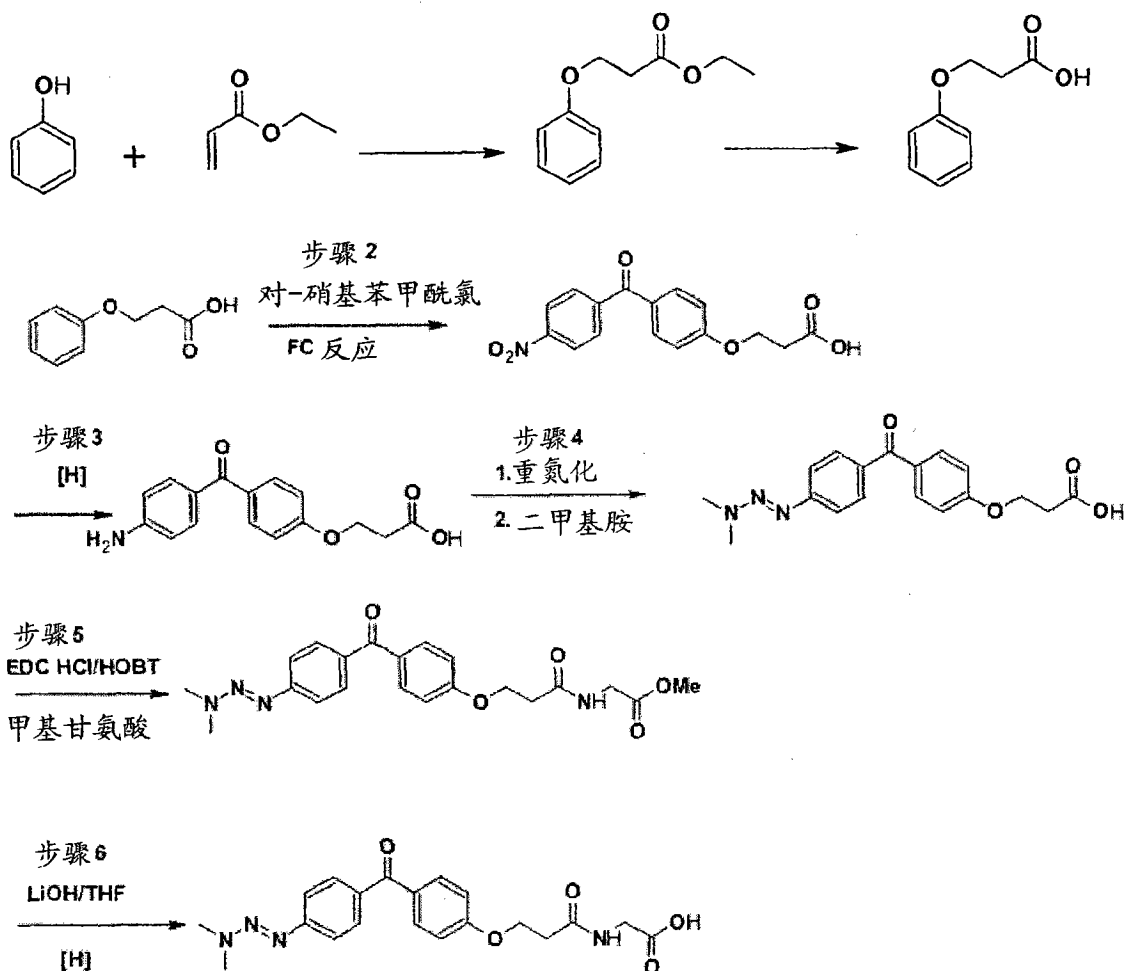
[0279] 三氮烯化合物 (3) 的制备能够与在 DE 1793115A1 中所述的制备方法类似地通过所述氨基化合物的重氮化来进行, 而该氨基化合物是从相应的硝基化合物还原获得的。下列反应路线举例说明使用 {2-[4-(4-[(1E)-3,3-二甲基-1-三氮烯基]-苯甲酰基)-苯氧基]-丙酰基氨基} 乙酸的例子的制备方法:

[0280]



[0281] 步骤 1

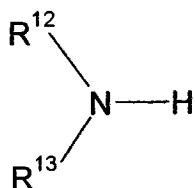
[0282]



[0283] 所示的各步骤是本身已知的反应类型 (Friedel Crafts 酰化, 硝基的氢化或还原,

重氮化,酰胺化和皂化)并且它能够按照本身已知的方法进行。相应的盐是通过与药物学上可接受的碱反应所获得的。代替甘氨酸甲基酯,还有可能在步骤 5 中使用下式的其它氨基化合物:

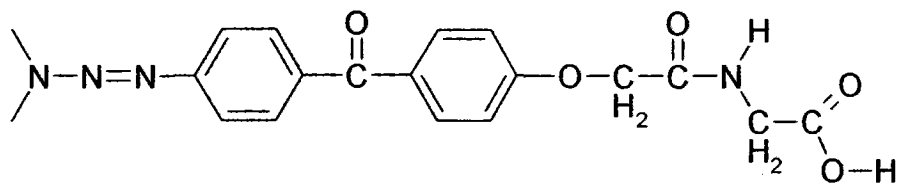
[0284]



[0285] 尤其还有其它氨基酸或它们的衍生物。

[0286] 与以上反应路线类似地,从苯氧基乙酸开始可获得

[0287]



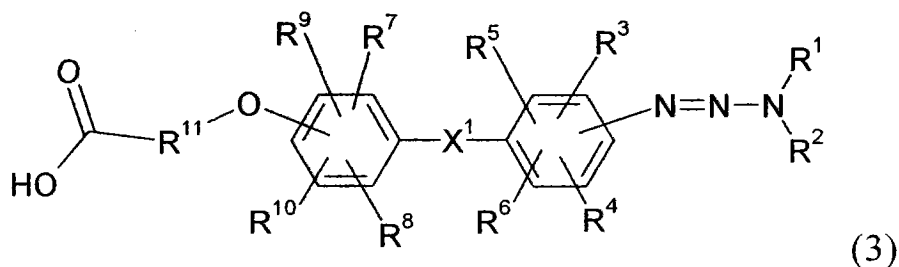
[0288] {2-[4-(4-[(1E)-3,3-二甲基-1-三氮烯基]-苯甲酰基)-苯氧基]-乙酰胺基}乙酸和它的盐,其中该苯氧基乙酸在步骤 2 中与对-硝基苯甲酰氯在 Friedel-Crafts 反应中进行反应。

[0289] 对于均二苯乙烯衍生物,其中 $\text{X}^1 = -\text{CH}=\text{CH}-$,可以参考例如 W02004/106358。其它起始化合物的制备已描述在 DE 1793115A1 中,该文献早已在 DE 2147781A1 和在 DE 1768720A1 中提到。

[0290] 对于优选的反应条件,参见实施例。

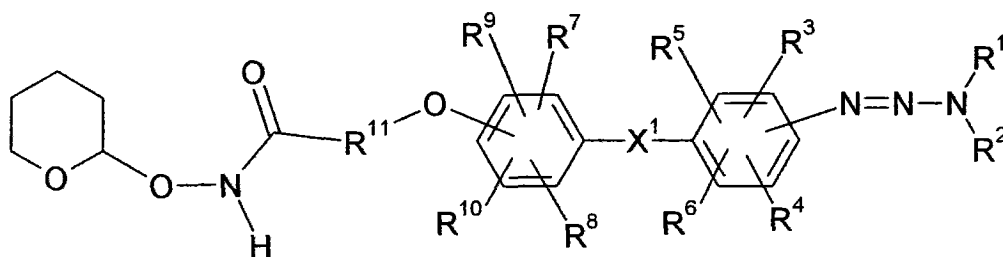
[0291] 其中 R^{12} 和 R^{13} 中的一个为氢和另一个为羟基的异羟肟酸衍生物能够进行反应,例如与 US 20070135424A (例如中间体 24) 类似地,通过以下酸:

[0292]



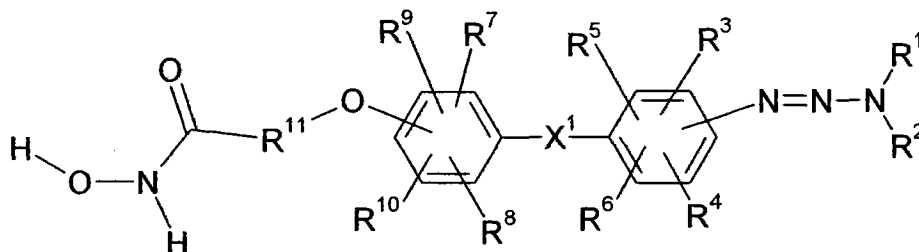
[0293] 与 0-(四氢-2H-吡喃-2-基)-羟胺反应,得到下式的化合物:

[0294]



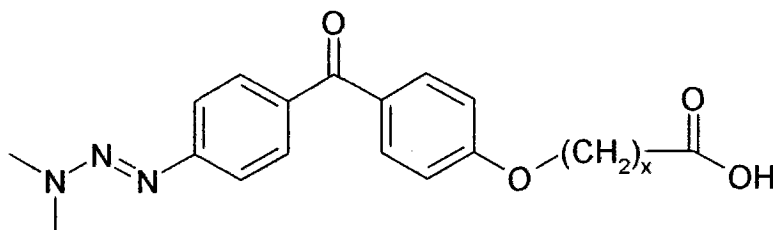
[0295] 后者随后通过与三氟乙酸反应被转化成相应的异羟肟酸,例如:

[0296]



[0297] 根据本发明使用的中间体当中的一些是新型的并且通过它们所贡献的构造单元有助于最终产品的性能。因此,本发明涉及新型中间体,如尤其具有通式(3'):

[0298]



[0299] 其中 x 是 2 到 6, 优选 2, 和它们的盐。

[0300] 本发明进一步涉及用作药物的通式(1)化合物,和涉及通式(1)的化合物在药物的制备中的用途,尤其该药物用于癌症疾病的治疗。

[0301] 根据本发明的化合物能够用于,例如,下列类似的肿瘤的治疗:恶性腺瘤,色素层黑素瘤,急性白血病,听神经瘤,壶腹瘤,肛门瘤,星形细胞瘤,基底细胞癌,胰腺癌,结缔组织肿瘤,膀胱癌,支气管肺癌,非小细胞支气管肺癌,乳腺癌,伯基特氏肿瘤,子宫体癌,CUP综合症,结肠癌,小肠癌,卵巢癌症,子宫内膜癌,室管膜瘤,上皮癌类型,尤因氏肿瘤,胃肠肿瘤,胆囊癌,胆囊瘤,子宫癌,子宫颈瘤,成胶质细胞瘤,妇科肿瘤,颈、鼻和耳朵肿瘤,血液肿瘤形成,毛细胞白血病,尿道癌症,皮肤癌,脑瘤(神经胶质瘤),脑转移癌,睾丸癌,脑下垂体肿瘤,类癌瘤,卡波济氏肉瘤,喉癌,生殖细胞肿瘤,骨癌,结肠癌,头/颈肿瘤(颈、鼻和耳朵区域的肿瘤),结肠癌瘤,颅咽管瘤,在嘴区域和在口唇上的癌症,肝癌,肝转移癌,白血病,眼睑肿瘤,肺癌,淋巴腺癌症(霍奇金氏/非霍奇金氏),淋巴瘤,胃癌,黑素肉瘤,恶性赘瘤,胃肠道的恶性瘤,乳腺癌,直肠癌,成神经管细胞瘤,黑素瘤,脑膜瘤,默克尔氏细胞癌瘤,肉芽肿性淋巴瘤病,蕈样肉芽肿病,鼻癌,神经鞘瘤,成神经细胞瘤,肾癌,肾细胞癌瘤,非霍奇金氏淋巴瘤,寡枝神经胶质细胞瘤,食道瘤,溶骨性瘤和骨成形性瘤,骨肉瘤,卵巢癌,胰腺癌,阴茎癌,浆细胞瘤,头和颈的鳞状细胞癌,前列腺癌,咽癌,直肠癌,成视网膜细胞瘤,阴道癌,甲状腺癌,施内贝格氏肺病,食道癌,脊柱癌,T细胞淋巴瘤(蕈样肉芽肿病),

胸腺瘤,管癌,眼肿瘤,尿道癌,泌尿系统瘤,膀胱上皮瘤,外阴癌,疣疑难症,软部分的肿瘤,软部分肉瘤,维尔姆氏肿瘤,宫颈癌和舌癌。另外能够参见在例如 W02007061978(第 16 页,22 行到第 18 页,2 行)中或在 US2007135424A1(第 9 页,左手栏,122 段)中的癌症类型的列表,这些文献被认为是本发明的公开内容的一部分。本发明的化合物也能够用于附加的指征,如在 US2007135424A1 的第 123 到 142 段中提及的那些。

[0302] 根据本发明的化合物特别优选用于乳腺癌、肠癌或黑素瘤的治疗。

[0303] 根据本发明的化合物特别优选用于乳腺癌的治疗。

[0304] 本发明进一步涉及通式 (1) 化合物与至少一种其它化疗剂联合用于癌症治疗的用途。

[0305] 本发明的化合物能够因此也与在癌症或肿瘤的治疗中已知的其它化疗剂相结合使用和 / 或与在化疗过程中与化疗剂一起给药的药物相结合使用。能够相结合使用的此类化疗剂的例子以及在化疗中使用的其它药物的例子将能够在例如 W02007061978,标题“Combination Therapy”(第 23 页,1 行到第 30 页,18 行)或在 US2007135424A1(153 到 171 段)中找到,它们的全部内容因此被参考。

[0306] 本发明进一步涉及包括至少一种的通式 (1) 化合物与至少一种药理学上可接受的载体、辅助物质或溶剂的药物组合物。这些是普通的药物载体,辅助物质或溶剂。提到的药物组合物例如适合于吸入或为静脉内,腹膜内,肌内,阴道内,颊内,经皮,皮下,粘膜皮肤,口服,直肠,透皮,局部,皮内,胃内或皮内给药并且呈现,例如药丸,片剂,肠溶包衣片剂,涂膜片剂,层片,口服、皮下或皮肤上给药(尤其以石膏形式)的延迟配制剂,储存配制剂,糖锭剂,栓剂,凝胶剂,药膏,糖浆剂,吸入给药的粉末剂,粒料,栓剂,乳液剂,分散剂,微胶囊,微配制剂,纳米配制剂,脂质体配制剂,荚膜,肠溶包衣胶囊剂,粉末,吸入给药的粉末剂,微晶配制剂,吸入用的喷雾剂,粉末剂,点滴剂,滴鼻剂,鼻喷雾剂,气溶胶,安瓿剂,溶液剂,汁,悬浮液,乳液,灌注溶液或注射溶液,等等。

[0307] 根据本发明的化合物能够在药物组合物中给药,该组合物能够包括通常用于药物目的、尤其用于固体剂型的各种有机或无机载体和 / 或辅助材料,例如赋形剂(如蔗糖,淀粉,甘露糖醇,山梨糖醇,乳糖,葡萄糖,纤维素,滑石,磷酸钙,碳酸钙),粘结剂(如纤维素,甲基纤维素,羟丙基纤维素,聚丙基吡咯烷酮,明胶,阿拉伯树胶,聚乙二醇,蔗糖,淀粉),崩解剂(如淀粉,水解淀粉,羧甲基纤维素,羧甲基纤维素的钙盐,羟丙基淀粉,二羟淀粉钠,碳酸氢钠,磷酸钙,柠檬酸钙),助流剂和润滑剂(如硬脂酸镁,滑石,十二烷基硫酸钠),形成好味道的试剂(如柠檬酸,薄荷醇,甘氨酸,桔子粉),防腐剂(如苯甲酸钠,亚硫酸氢钠,对羟基苯甲酸甲酯,对羟基苯甲酸丙酯),稳定剂(如柠檬酸,柠檬酸钠,乙酸,和从 Titriplex group 获得的多羧酸,例如二亚乙基三胺五乙酸(DTPA)),悬浮剂(如甲基纤维素,聚乙基吡咯烷酮,硬脂酸铝),分散剂,稀释剂(如水,有机溶剂),蜂蜡,可可脂,聚乙二醇,白矿脂,等等。

[0308] 液体剂型,如溶液、悬浮液和凝胶剂,通常包括液体载体,如水和 / 或药物学上可接受的有机溶剂。此类液体配制剂也能够包括 pH 调节剂,乳化剂或分散剂,缓冲剂,防腐剂,润湿剂,凝胶剂(例如甲基纤维素),着色剂和 / 或调味剂。组合物能够是等渗压的,即它们能够具有与血液相同的渗透压力。组合物的等渗性能够通过氯化钠或其它药物学上可接受的试剂的使用来调节,例如右旋糖,麦芽糖,硼酸,酒石酸钠,丙二醇或其它无机或有机

可溶性物质。液体组合物的粘度能够通过使用药物学上可接受的增稠剂如甲基纤维素来调节。其它合适的增稠剂包括,例如黄原胶,羧甲基纤维素,羟基丙基纤维素,丙烯酸聚合物等等。增稠剂的优选浓度将取决于所选择的试剂。药物学上可接受的防腐剂能够用于提高液体组合物的寿命。苯醇能够是合适的,虽然包括例如对羟基苯甲酸酯类,硫汞撒,氯丁醇或苯扎氯铵在内的许多防腐剂能够同样地使用。

[0309] 二亚乙基三胺五乙酸 (DTPA) 尤其发现是根据本发明的化合物 (如特别是实施例 2a) 的化合物) 的固体或液体药物配制剂的合适稳定剂。

[0310] 活性成分能够例如以 0.01mg/kg 到 500mg/kg 体重的单位剂量施用,例如至多 1-4 次 / 每天。然而,该剂量能够根据患者的年龄、体重和状况,疾病的严重性或给药的模式来增加或减少。

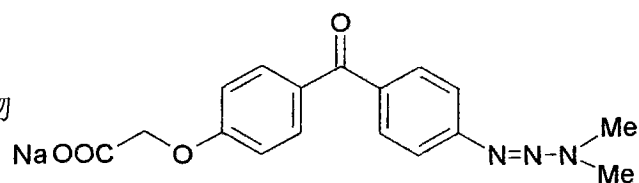
[0311] 本发明通过下列实施例来详细地说明。这些实施例仅仅构成例证而已,并且所属技术领域的专业人员能够将特定的实施例延伸到其它所要求的化合物。

实施例：

[0312] 起始制备：

[0313] 制备例 1：

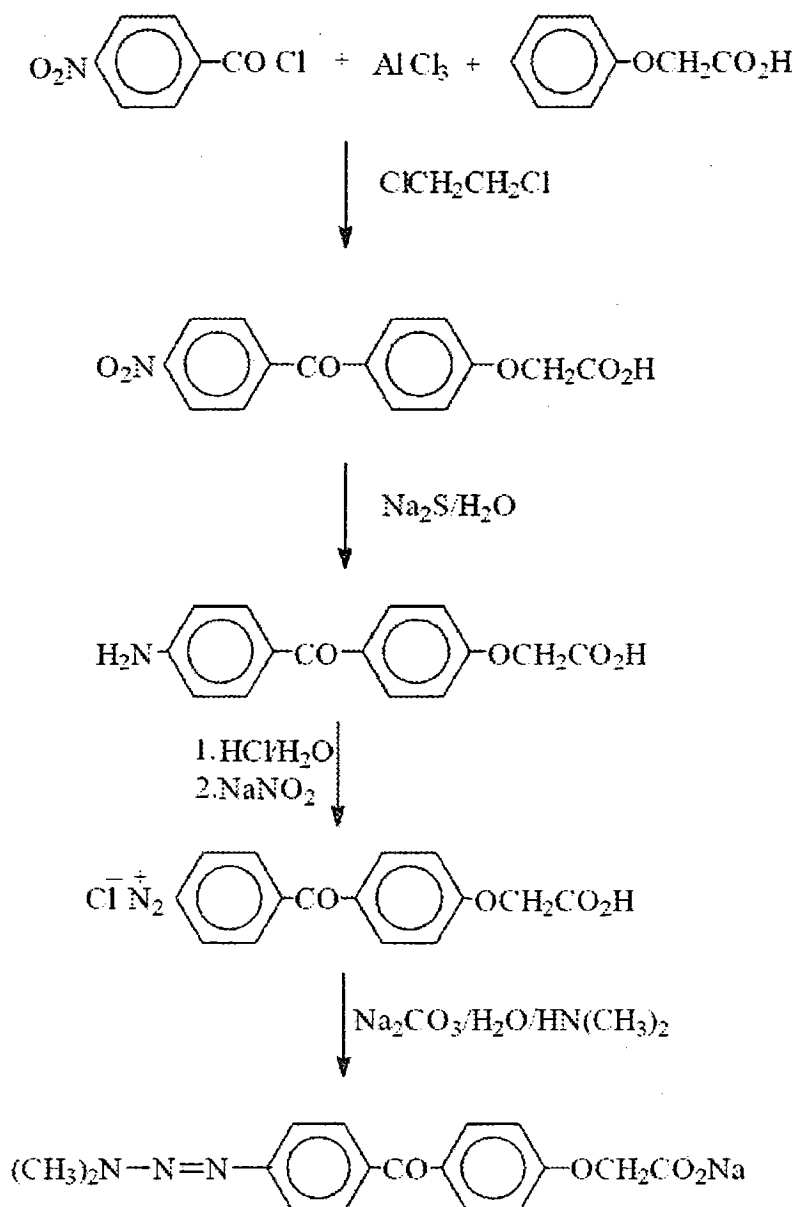
[0314] 起始化合物



的制备是根据下列反应

路线来进行的：

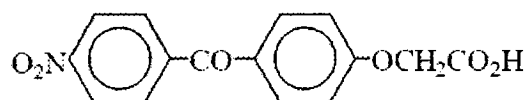
[0315]



[0316] 全部的起始原料是大家所熟知的和在文献中有记载的。所有合成的产物的 NMR 谱与结构一致。

[0317] 阶段 I

[0318]



[0319] MW :301 ;C15H11N06

[0320] 0.5mol

[0321] 将已溶于 300ml 二氯乙烷中的 102g 的对-硝基苯甲酰氯 (0.55mol) 在 0℃ -5℃ 下在搅拌下缓慢地滴加到由 235g 的 AlCl₃ 在 1 升的二氯乙烷中形成的悬浮液中。将 76g 的苯氧基乙酸分几份在 5℃ 下引入到该溶液中。搅拌然后在 10℃ 下进行 4 小时,然后在室温下进行 10 小时。

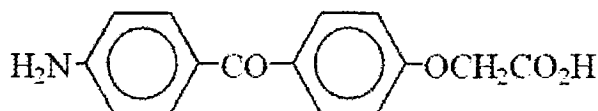
[0322] 后处理 :

[0323] 蒸馏出 600ml 的二氯乙烷, 然后添加 600ml 的石油醚。混合物然后被倾倒在 2 升的冰 / 水之上。分离出水相, 所得结晶产物进行抽滤, 用水洗涤和干燥。

[0324] 产量 : 100g ; m. p. : 186°C, 白色产品。

[0325] 阶段 II

[0326]



[0327] MW : 271 ; C15H13N04 ; Lit. : Houben Weyl 11/1p. 417

[0328] 0.5mol

[0329] 320g 的化合物 I 在 1 升的乙醇中在回流和搅拌条件下煮沸。将 350g 的 Na2S 和 350ml 的水的溶液小心地滴加进去 (强烈放热, H₂S 吸附)。然后在回流状态下进行煮沸 2 小时。反应混合物然后在室温下静置约 10 小时。

[0330] 后处理 :

[0331] 醇被馏出和残留物在搅拌下用 3 升的热水萃取, 趁热进行抽滤。滤液用冰醋酸加以酸化, 所得产物进行抽滤, 用水洗涤, 再次抽滤, 然后干燥。

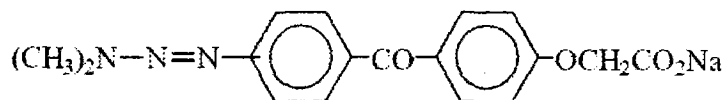
[0332] 提纯 : 从乙醇

[0333] 产量 : 200g = 74%, 浅黄色产品 ;

[0334] M. p. : 172°C。

[0335] 阶段 III :

[0336]



[0337] MW : 349 ; C17H16N3O4Na。

[0338] 0.1mol

[0339] 6.9g 的 NaNO₂ 在 20ml 水中形成的溶液在 0°C 下和在搅拌条件下被滴加到 27.1g 的化合物 II、350ml 的水和 10.4g 的浓 HCl (37%) 的溶液中, 然后在 0°C 下搅拌另外 15 分钟。

[0340] 所得重氮盐溶液在 0-5°C 下在搅拌下被滴加到由 15g 的 Na₂CO₃ 和 10g 的 45% 二甲胺水溶液和 50ml 的水形成的、已装入容器中的溶液中。

[0341] 后处理 :

[0342] 反应混合物保持低温, 所得盐通过抽滤获得, 然后从水中重结晶。

[0343] 提纯 :

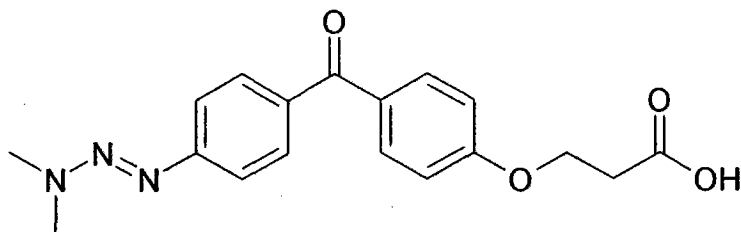
[0344] 从水重结晶。溶解度 : 在 25ml 的水中 1g。

[0345] 产量 : 10g = 28%, 米色 ; 酸的 m. p. : 160°C。通过将盐溶于水中和然后用乙酸沉淀, 获得该酸。

[0346] 制备例 2 :

[0347] 苯氧基丙酰基起始化合物

[0348]



的制备是按照在本说明书

中的反应历程来进行的。

[0349] 步骤 1 :

[0350] 下列原料以指明的量使用 :

[0351]

	量	分子量	Mol	Eq.
苯酚	1kg	94.11	10.62	1
丙烯酸乙酯	2.7kg	100	27	2.54
Triton B	1ml			
NaOH(10%)	3l	40	7.5	0.705
乙酸乙酯	5l			
浓 HCl	3.5l			

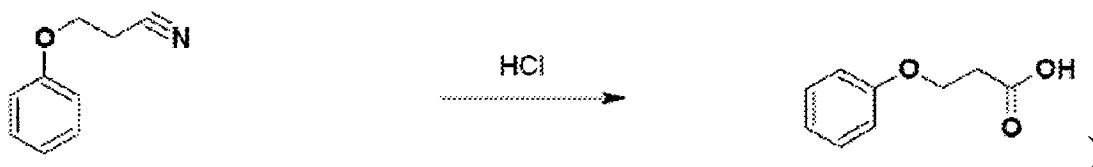
[0352] 将苯酚和丙烯酸乙酯引入到装有热敏元件和顶置搅拌器的 5 升三颈玻璃烧瓶中。添加 Triton B, 然后在回流 (120℃) 下加热进行 48 小时。TLC 显示仍然存在少量苯酚。反应组合物如下进行后处理。除去丙烯酸乙酯, 将残留物溶于乙酸乙酯中, 用 NaOH 水溶液 (10%) 和随后用水 (3.0 升) 洗涤, 然后在无水硫酸钠上干燥。干燥的有机层被浓缩得到残留物。将残留物加入到 10.0 升的圆底玻璃烧瓶中, 添加浓 HCl, 然后加热在回流下进行 24 小时。检查 TLC, 反应组合物被冷却到 25℃。固体被滤出, 然后用水 (5 升) 彻底地洗涤。产物在烘箱中于 30℃ 下真空干燥一夜。

[0353] 产量 :450g (理论值的 27%)

[0354] 纯度 (HPLC) :98.32%

[0355] 另外地, 该产物也能够根据以下反应路线, 通过所述腈的皂化来制备 :

[0356]



[0357] 步骤 2 :

[0358] 下列原料以指明的量使用 :

[0359]

	量	分子量	Mol	Eq.
4- 硝基苯甲酸	300g	167	1. 796	1
亚硫酰氯	1. 5l	119	20. 62	11. 5
DMF	0. 05ml			
二氯乙烷	12. 5l			
AlCl ₃	720g	133. 3	5. 4	3
步骤 1 产物	280g	166	1. 687	0. 94
己烷	8l			
冰 - 水	15l			

[0360] 将 4- 硝基苯甲酸,亚硫酰氯和 DMF 加入到 3 升 4 颈玻璃烧瓶中,然后在回流下在 78℃下加热 2 小时。反应的终点通过反应混合物的澄清度监测。在反应结束时有透明的溶液。亚硫酰氯在减压下除去。添加二氯乙烷 (1 升),然后进行蒸发,得到固体形式的 4- 硝基苯甲酰氯。将固体溶于二氯乙烷 (1 升) 中。将二氯乙烷 (10 升) 引入到 20 升玻璃烧瓶中,然后冷却到 0℃。在 0-5℃下添加氯化铝。溶于二氯乙烷中的以上所制备的 4- 硝基苯甲酰氯然后在 0-5℃下被滴加进去。苯氧基丙酸分几份在 0. 5℃下添加到反应组合物中,然后在 25℃下搅拌一夜。检查 TLC,反应组合物在己烷 (8 升) 和冰 - 水 (15 升) 的混合物中淬灭。搅拌该组合物,固体被滤出。该产物用己烷洗涤,然后干燥。

[0361] 产量 :400g (理论值的 70%)

[0362] 纯度 :92. 8%, 由 HPLC 测量。

[0363] 步骤 3

[0364] 下列原料以指明的量使用 :

[0365]

	量	分子量	Mol	Eq.
步骤 2 产物	400g	315	1. 26	1
Na ₂ S	400g	78	5. 13	4
乙醇	4l			
水	1l			

[0366] 将步骤 2 的产物调和在乙醇中,然后冷却到 10℃。将硫化钠的水溶液在 10-15℃下滴加进去,然后在 25℃下搅拌一夜。除去乙醇,在减压下添加水 (4 升)。添加乙酸以调节 pH 到 6。滤液的 pH 用乙酸调节至 3,然后用乙酸乙酯 (3 升) 萃取。有机层被干燥和浓

缩得到残留物。

[0367] 产量 :168g

[0368] 纯度 :> 70%, 由 HPLC 测得。

[0369] 用 230g 的来自步骤 2 中的产物制备类似的批料。

[0370] 产量 :108g

[0371] 纯度 :66.1%, 由 HPLC 测量。

[0372] 以上两个批次的产物被混合, 然后从乙醇中重结晶。

[0373] 合并的产量 :110g (理论值的 19.3%)

[0374] 纯度 :95.6%, 由 HPLC 测得。

[0375] 步骤 4 :

[0376] 下列原料以指明的量使用 :

[0377]

	量	M. W.	Mol	Eq.
步骤 3 产物	110g	285	0.3859	1
浓 HCl	130ml	36.5	1.31	3.4
水	21			
NaNO ₂	30g	69	0.04347	1.12
Na ₂ CO ₃	67.5g	106	0.6367	1.65
二甲基胺 (40%)				

[0378] 将步骤 3 的混合产物, 水 (2 升) 和浓 HCl 冷却到 0°C。将亚硝酸钠溶于水 (150ml) 中并在 0-5°C 下添加进去, 然后搅拌 30 分钟。

[0379] 在另一个玻璃烧瓶中, 将碳酸钠溶于水 (160ml) 中; 添加二甲基胺和混合物被冷却到 0°C。钠重氮盐在 0-5°C 下缓慢添加到以上制备的溶液中, 搅拌进行一个小时。检查 TLC, 反应完成。反应组合物的 pH 用乙酸调节至 3, 然后用乙酸乙酯 (1.2 升) 萃取。有机层用水洗涤 (200ml × 2), 在无水硫酸钠上干燥, 然后浓缩得到固体。

[0380] 粗产量 :109.5g

[0381] 纯度 :84.7%

[0382] 粗产物由柱色谱法提纯 (在乙酸乙酯中 20% THF)。

[0383] 产量 :85g (理论值的 64.6%)

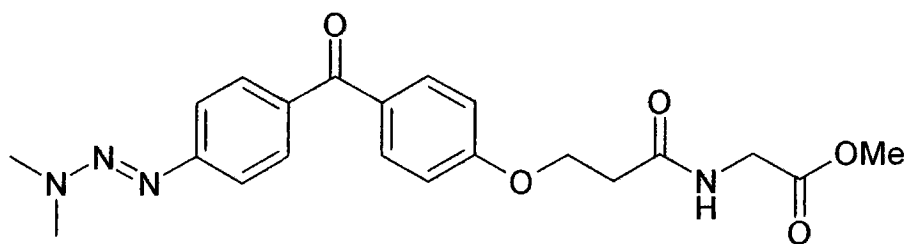
[0384] 纯度 :93.3%, 由 HPLC 测得。

[0385] 制备例 2 的产物具有 124.5°C 到 125.8°C 的熔点。

[0386] 图 19 显示了所得化合物的 ¹H-NMR 谱。

[0387] 实施例 1:

[0388]



[0389] (以上反应路线的步骤 5) :

[0390] 下列原料以指明的量使用 :

[0391]

	量	分子量	Mol	Eq.
步骤 4 产物	85g	341.36	0.249	1
EDC HCl	52.5g	191.7	0.274	1.1
HOBt	8g			
甘氨酸甲基酯 HCl	31.23g	125.8	0.249	0.99
TEA	75.89	101	0.7514	3
DCM	850ml			

[0392] 将步骤 4 的产物溶于 DCM 中,然后冷却到 10℃。将 HCl 和 HOBt 添加到 EDC,然后搅拌进行 30 分钟。甘氨酸甲基酯在 10℃下被添加进去,然后在 27℃下搅拌一夜。检查 TLC,发现反应已完成。添加水 (1 升),分离出水层,有机层在硫酸钠上干燥和浓缩得到残留物。

[0393] 粗产量 :110g

[0394] 纯度 :91.3%,由 HPLC 测得。

[0395] 粗产物通过柱色谱法 (在己烷中 10% 乙酸乙酯) 进一步提纯。

[0396] 产量 :89g (理论值的 86%)

[0397] 纯度 :95.4%,由 HPLC 测得。

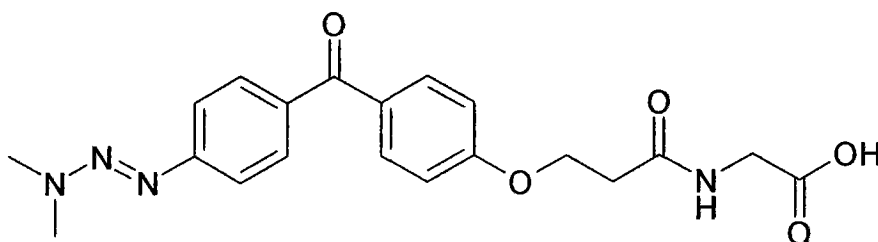
[0398] 该产物是具有 104.0℃到 105.0℃的熔点的粉红色粉末。在质谱中在 413.5 (M+1) 处观察到主峰。

[0399] 图 1 显示实施例 1 的化合物的 ¹H-NMR 谱 (400MHz)。

[0400] 图 2 显示实施例 1 的化合物的 ¹³C-NMR 谱 (100MHz)。

[0401] 实施例 2:

[0402]



[0403] (以上反应路线的步骤 6)

[0404] 下列原料以指明的量使用：

[0405]

	量	分子量	Mol	Eq.
步骤 5 产物	89g	412	0.2157	1
LiOH H ₂ O	9.5g	41.96	0.2264	1.05
THF	890ml			
水	178ml			

[0406] 步骤 5 的产物, THF 和水被混合, 冷却到 0℃。将氢氧化锂 (4.5g) 在 0℃ 下分几份添加进去, 然后搅拌进行 20 分钟。检查 TLC, 反应没有开始。添加再一批次的 LiOH(4.5g), 然后搅拌进行 30 分钟。检查 TLC, 发现反应已开始。反应混合物维持 1 小时, 然后检查 TLC。剩下非常少量的底物。添加再一批次的氢氧化锂 (0.5g)。在 30 分钟之后检查 TLC, 底物已消失。在真空中除去 THF, 残留物用乙酸乙酯 (2 升) 稀释。pH 被调节到 5-6, 获得透明溶液。用水洗涤 (200ml × 2), 随后在硫酸钠上干燥, 和浓缩得到残留物。

[0407] 产量 : 72g

[0408] 粗产物通过柱色谱法 (DCM/ 甲醇) 进一步提纯。

[0409] 产量 : 46g (理论值的 53.5%)

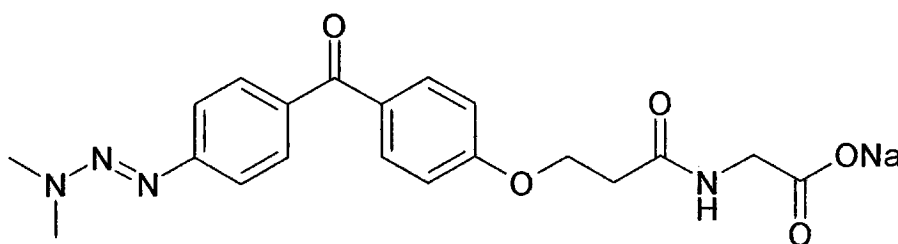
[0410] 纯度 : 95.9%。

[0411] 该产物是黄色吸湿性固体。在质谱中在 399.1 (M+1) 处观察到主峰。

[0412] 图 3 显示实施例 3 的化合物的 ¹H-NMR 谱 (400MHz)。

[0413] 实施例 2a) :

[0414]



[0415] 将碳酸钠 (1.49g, 0.0140mol) 在水 (3.75ml) 中形成的溶液添加到 7g 的在实施例 2 中获得的化合物中。将乙酸乙酯 (50ml) 添加进去, 进行搅拌。所得产物与四氢呋喃 (100ml) 一起在室温下 (25℃) 下搅拌一夜 (约 12 小时)。固体被滤出和用二氯甲烷 (50ml) 和乙酸乙酯 (100ml) 洗涤。固体在真空中在 50℃ 下干燥一夜 (约 12 小时), 获得实施例 2 的化合物的钠盐。

[0416] 产量 : 5.7g (理论值的 56%)

[0417] 纯度 HPLC : 97.4%

[0418] 该产物是浅橙色晶体粉末。它令人吃惊地在室温 (25℃) 下具有 500g/l 的非常好

的水溶性,该水溶性远远高于实施例 4a) 的化合物的水溶性,即使它具有再一个亚甲基。

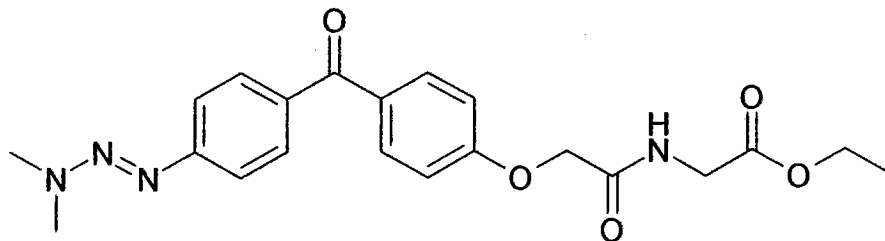
[0419] 图 4 显示在实施例 2a) 中获得的化合物的 ^1H -NMR 谱 (400MHz-D $_2$ O)。

[0420] 图 5 显示在实施例 2a) 中获得的化合物的 ^{13}C -NMR 谱 (100MHz-d 6 -DMSO)。

[0421] 实施例 3

[0422] 使用甘氨酸乙基酯从制备例 1 开始,与实施例 1 类似地获得以下化合物,后者呈现具有 > 95% (HPLC) 的纯度的黄色粉末形式。

[0423]

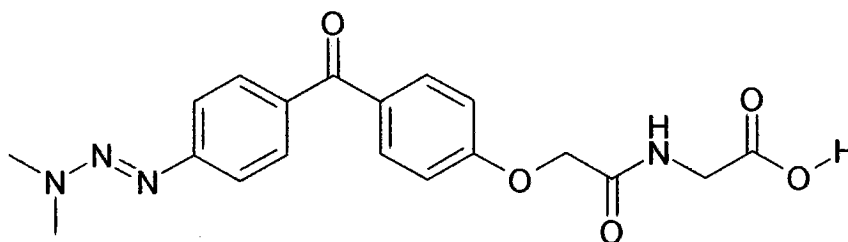


[0424] 图 6 显示在实施例 3 中获得的化合物的 HPLC 的结果。

[0425] 实施例 4

[0426] 从实施例 3 开始,与实施例 2 类似地获得以下化合物:

[0427]



[0428] 黄色固体;纯度 (HPLC) > 99%;熔点:130.7℃到 131.2℃。

[0429] 图 7 显示在实施例 4 中获得的化合物的 ^1H -NMR 谱 (400MHz-d 6 -DMSO)。

[0430] 图 8 显示在实施例 4 中获得的化合物的 ^{13}C -NMR 谱 (100MHz-d 6 -DMSO)。

[0431] 实施例 4a)

[0432] 通过与碳酸钠反应,与实施例 2a) 类似地获得实施例 4 的化合物的钠盐。

[0433] 它是具有 253.2-253.9℃的熔点的乳白色粉末。

[0434] 图 9 显示在实施例 4a) 中获得的化合物的 ^1H -NMR 谱 (400MHz-D $_2$ O)。

[0435] 图 10 显示在实施例 4a) 中获得的化合物的 ^{13}C -NMR 谱 (100MHz-d 6 -DMSO)。

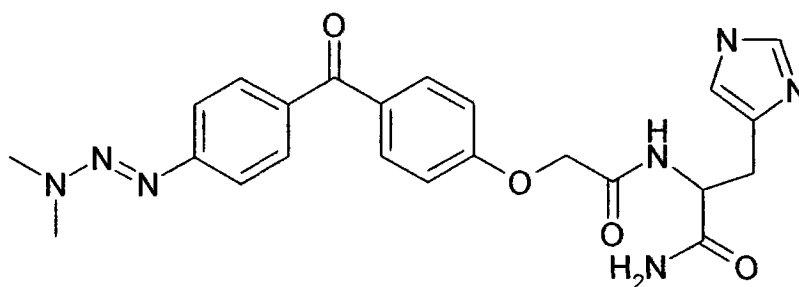
[0436] 实施例 4 的化合物的其它盐能够通过与其它碱如 TRIS(三(羟甲基)-甲胺或 2-氨基-2-(羟甲基)-丙烷-1,3-二醇)反应,按照类似的方式获得。

[0437] TRIS 盐尤其显示出比钠盐高得多的在室温下水溶性 (250g/升,对应于与钠盐相比的约 60 倍),它另外在 0.9% NaCl 中显示出显著的盐析效应。

[0438] 实施例 5

[0439] 使用组氨酸酰胺从制备例 1 开始,与实施例 1 类似地获得以下化合物,后者呈现具有 > 95% (HPLC) 的纯度的黄色粉末形式。

[0440]

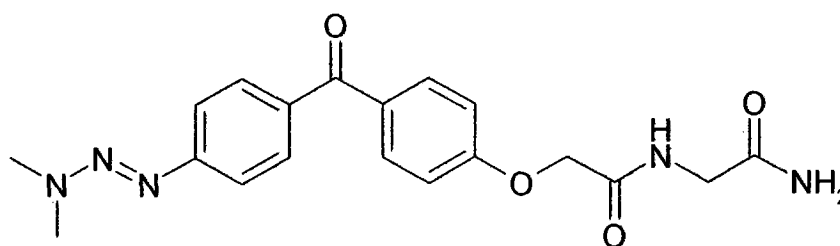


[0441] 图 11 显示在实施例 5 中获得的化合物的 HPLC 的结果。

[0442] 实施例 6

[0443] 从甘氨酸开始,与实施例 1 类似地获得以下化合物,后者呈现具有 > 95 % (HPLC) 的纯度的浅棕色粉末形式。

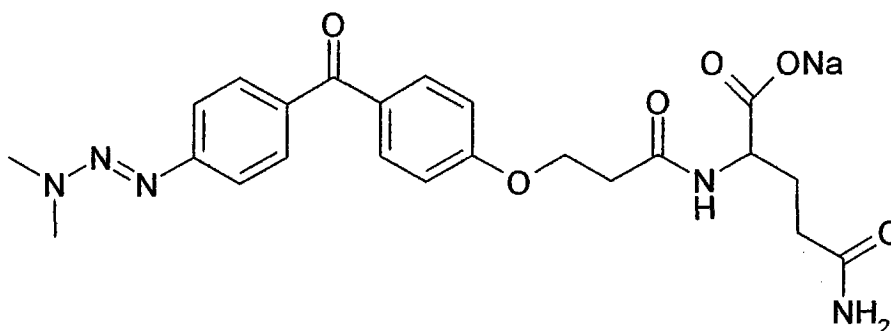
[0444]



[0445] 图 12 显示了在实施例 6 中获得的化合物的 HPLC 的结果。

[0446] 实施例 7

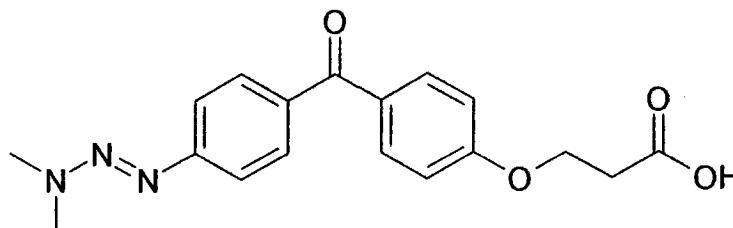
[0447]



[0448] (4-氨基甲酰基-2-{3-[4-(4-[(1E)-3,3-二甲基-1-三氮烯基]-苯甲酰基)-苯氧基]-丙酰基氨基-丁酸钠盐)

[0449] 按照下述方法从以下化合物开始制备的

[0450]



[0451] (3-{4-{4-[(1E)-3,3-二甲基-1-三氮烯基]-苯甲酰基}-苯氧基}丙酸):

[0452] 在装有热敏元件口袋和搅拌器的 1 升三颈圆底烧瓶中,作为起始化合物的 (3-{4-{4-[(1E)-3,3-二甲基-1-三氮烯基]-苯甲酰基}-苯氧基}丙酸) (40g,

0.1173mol), HOBT (3.7g, 0.0274mol) 和二恶烷 (300ml) 被添加到冰水浴中。DCC (40.66g, 0.1970mol) 在二恶烷 (100ml) 中形成的溶液经过 5-6 小时的时间被添加进去, 据此温度维持在 20-25°C。在装有热敏元件口袋和搅拌器的另一个 2 升三颈圆底烧瓶中, 将 L-谷氨酰胺 (43.20g, 0.2956mol) 和饱和碳酸氢钠溶液 (432ml) 添加到冰-水浴中。以上制备的二恶烷溶液被添加到其中, 在 10°C 到 15°C 下搅拌 16 小时。反应的起始由 TLC 监测 (薄层色谱法) (MDC : MeOH, 1 : 1)。在 16 小时后, TLC 显示起始化合物已经完全地反应。反应混合物的 pH 通过使用 HCl (1.5N) 被添加到 6.8, 然后反应混合物在减压下在 50°C 下浓缩。将水 (200ml) 添加到残留物中, 搅拌在 25°C 下进行。悬浮液被过滤, 然后滤液的 pH 通过使用 HCl (1.5N) 被调节至 3.08。反应混合物用乙酸乙酯萃取 (200ml), 然后分离两相。有机层在硫酸钠上干燥 (25g)。有机层用干燥氮气漂洗 2 小时 (形成橡胶状残留物) 和上层清液被离心出来。残留物用 THF : EtOAc (1 : 1, 100ml) 的混合物漂洗, 然后离心。该过程重复五次 (在这一处理之后, 残留物是可流动的固体), 然后进行过滤。粗固体在乙醇 (100ml) 中在回流 (78-80°C) 下维持 1 小时。热的悬浮液被过滤和滤液被冷却到 20°C 保持 2 小时。在 2 小时后, 悬浮液被过滤出来和将滤饼 (12g) 溶于水 (120ml) 中。溶液的 pH 通过使用 HCl (1.5N) 被调节到 3.0, 然后用乙酸乙酯 (120ml) 萃取。分离两相, 然后有机层用水洗涤 (60ml)。有机层在硫酸钠上干燥 (20g), 然后将碳酸钠 (2.6g) 在水 (8ml) 中形成的溶液添加进去。将 THF (120ml) 添加进去, 然后搅拌进行 2 小时。悬浮液被过滤出来, 在 VTD (真空盘式干燥机) 中在 50°C 下干燥 16 小时。干燥的产物进行分析。

[0453] 产量 : 11.2g (理论值的 19.44%)

[0454] 获得具有 181.0-182.5°C 的熔点的浅橙色粉末形式的化合物。

[0455] 在 25°C 下在水中的溶解度是约 400g/升。

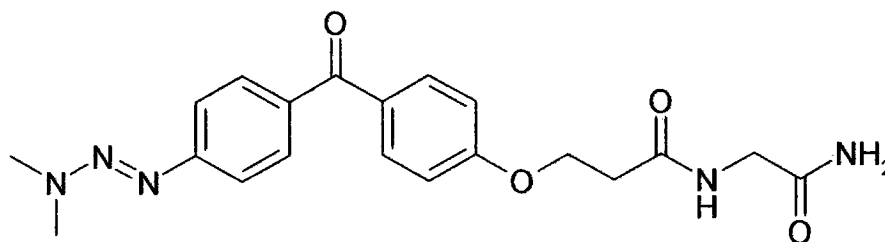
[0456] 通过与相应的碱如 TRIS 反应, 而不是与碳酸钠反应, 类似地获得其它盐。

[0457] 图 13 显示在实施例 7 中获得的化合物的 ¹H-NMR 谱。

[0458] 图 14 显示在实施例 7 中获得的化合物的 ¹³C-NMR 谱。

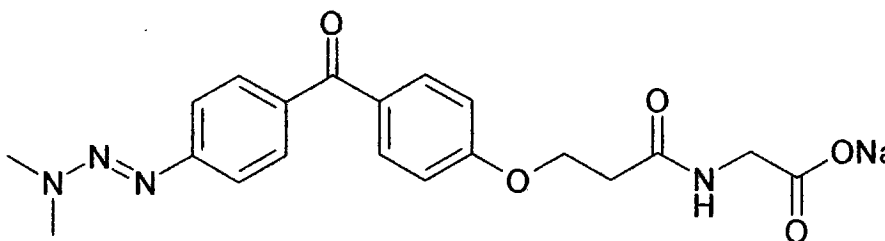
[0459] 实施例 8

[0460]



[0461] 按下述方法从以下化合物开始制备的

[0462]



[0463] (实施例 2a 的化合物)) :

[0464] 将装有热敏元件和搅拌器的 5.0 升三颈圆底烧瓶安装在冰-水浴上。将实施例 2a) 的化合物 (200g, 0.476mol) 和水 (2.0 升) 添加进去。反应混合物进行搅拌直到获得透明溶液为止, 然后溶液的 pH 使用 1.5N HCl 被调节到 3.5。然后添加乙酸乙酯 (2.0 升)。反应混合物被搅拌 30 分钟以便萃取游离酸, 然后分离两层。将洗涤水 (1.0 升) 添加到有机层 (即乙酸乙酯层) 中。有机层在硫酸钠上干燥 (100g), 然后在真空中在 50℃ 下浓缩, 随后将二氯甲烷 (1.0 升) 添加到残留物中。反应物料被转移到装有热敏元件和搅拌器的 2.0 升三颈圆底烧瓶中。反应物料使用冰浴被冷却到 0-5℃。添加 EDC·HCl (1-乙基 3-(3-二甲氨基丙基) 碳化二亚胺 -109.5g, 0.5714mol), 随后在 0-5℃ 下添加 HOBT (11g, 0.17mol)。干氨气通入其中达 2 小时, 然后反应混合物由 TLC (MDC : MeOH = 8 : 2) 检查起始化合物的存在。反应混合物在真空中在低于 50℃ 的温度下被浓缩到干燥。将乙酸乙酯 (1.0 升) 和水 (1.0 升) 添加到残留物中, 然后分离两层。将洗涤水 (1.0 升) 添加到有机层中。有机层在硫酸钠上干燥 (100g) 和在 50℃ 下真空浓缩。将异丙醇 (800ml) 添加到残留物 (80g) 中, 然后混合物被加热至 80℃ 以获得透明溶液。溶液逐渐地被冷却到 25℃。产物被滤出, 然后用异丙醇 (50ml) 洗涤。产物在 VTD 中在 50℃ 下干燥 12 小时。

[0465] 产量 : 56g (理论值的 29.6%)

[0466] 获得具有 145.2-147.0℃ 的熔点的黄橙色固体形式的化合物。在室温下在 DMSO 中的溶解度是 833g/升。

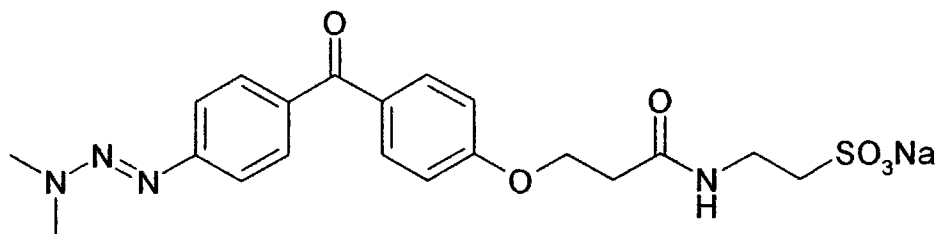
[0467] 图 15 显示在实施例 8 中获得的化合物的 ¹H-NMR 谱。

[0468] 图 16 显示在实施例 8 中获得的化合物的 ¹³C-NMR 谱。

[0469] 实施例 9:

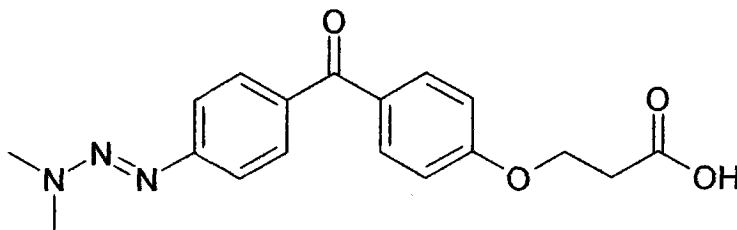
[0470] 下式的化合物:

[0471]



[0472] 是按照下述方法从制备例 2 的化合物开始所制备的:

[0473]



[0474] 将牛磺酸 (5.5g, 0.044mol) 和 4N NaOH (1.76g NaOH, 在 11ml 的水中) 引入到 50ml 圆底烧瓶中, 然后进行搅拌以便获得透明溶液。该溶液通过在真空中在 50℃ 下蒸发进行浓缩, 获得白色残留物。残留物用甲醇 (2×100ml) 在 58℃ 下反复抽提。

[0475] 以上制备的牛磺酸的钠盐, 和甲醇 (750ml) 被引入到装有顶置搅拌器和具有热敏

元件口袋的再一个 2 升三颈圆底烧瓶中。将 2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1,2-二氢喹啉 (EEDQ, 16.31g, 0.066mol) 添加进去, 然后在 25℃ 下进行搅拌 (形成透明溶液)。将制备例 2 的化合物 (15g, 0.044mol) 添加进去, 然后在 25℃ 下搅拌 48 小时。反应的进程由薄层色谱法 (TLC) (MDC : MeOH 8 : 2) 监测。在 48 小时后, TLC 显示起始化合物已经完全地反应。反应混合物在 50℃ 下真空浓缩, 得到红黄色固体。

[0476] 将粗产物溶于甲醇 (150ml) 中, 然后将甲基叔丁基醚 (MTBE, 1500ml) 经过 30 分钟的时间缓慢地添加进去。所得固体被滤出, 然后用 MTBE (100ml) 洗涤。该产物在真空盘式干燥机 (VTD) 中在 50℃ 下干燥 12 小时, 然后进行分析。

[0477] 获得桔黄色粉末形式的产物。在室温下在水中的溶解度是 666g/升。

[0478] 产量 : 12.5g (理论值的 60.46%)

[0479] 图 17 显示在实施例 9 中获得的化合物的 ¹H-NMR 谱。

[0480] 图 18 显示在实施例 9 中获得的化合物的 ¹³C-NMR 谱。

[0481] 药理学的活性试验:

[0482] 用控制的照射和温度保持动物的标准条件下, 使用雌性裸鼠进行全部试验。动物依照要求给予水和食物。

[0483] 将乳腺肿瘤 (MAXF 401) 皮下植入年龄为 10 个星期的小鼠的后背中。使用千分尺测量各个肿瘤的体积的增加, 然后肿瘤的尺寸根据公式 $a*b^2/2$ 来计算 (其中 a 是肿瘤的最大直径和 b 是垂直轴)。当肿瘤体积已经增大到 80-120mm³ 时, 这些动物随机分配到在各情况下每组 6 只动物的试验组中。

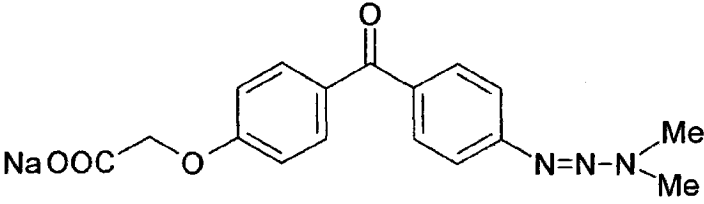
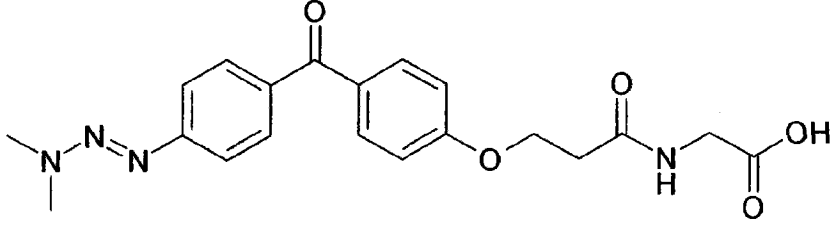
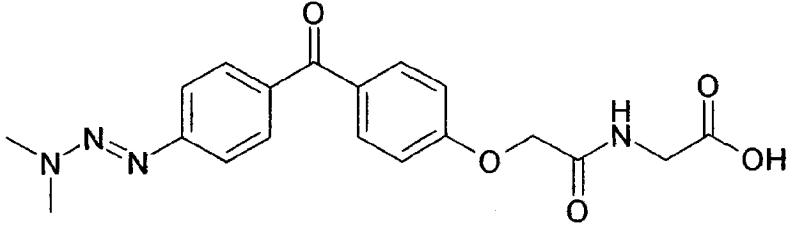
[0484] 将试验化合物 (钠盐形式) 溶于盐水溶液中, 添加 5% Klucel (羟基丙基纤维素) 以便将全部的试验化合物溶解在相同的载体中。化合物由腹膜内注射法按照与 350mg/kg 的对比化合物 (根据 DE 1793115A 的实施例 30) 对应的等摩尔剂量来给药。这一剂量水平被选择对应于在试验条件下导致肿瘤体积发展有 50% 减少的那一对比化合物的剂量。注入 10ml/kg 体重的体积。只接收载体的动物作为对照例。试验化合物根据每周两次给药的历程经过 5 星期的时间用于治疗。每周两次检查肿瘤体积和体重, 然后相对肿瘤体积被计算为肿瘤尺寸与体重的比率。当对照组的肿瘤体积达到一种尺寸, 该尺寸要求动物被杀死以便符合与动物保护有关的法规时, 终止试验。

[0485] 以与仅仅用载体治疗的对照例的肿瘤体积相比较的、用试验化合物治疗的动物的相对肿瘤体积为基础, 计算 T/C 值并用作抗肿瘤活性的指标。(这里 T/C 指标表示治疗和未治疗动物的肿瘤尺寸的比率。该比率越小, 活性越好。100% 将是无活性: 肿瘤具有相同的尺寸)。

[0486] 如在表 1 中所示, 实施例 2 和 4 的物质在试验条件下具有改进的抗肿瘤活性。在用两种衍生物治疗的 4 星期之内观察到明显的肿瘤缩减。另外, 组合物是很好容忍的。与对照组比较, 经过试验时间之后在物质治疗的动物中没有死亡的情况。

[0487] 表 1: 在肿瘤异种移植小鼠中的对比抗肿瘤活性和死亡率

[0488]

试验组合物	T/C value	死亡率
DE 1793115A 的实施例 30 	48.5	2/6
实施例 2 	3.4	0/6
实施例 4 	12.6	0/6

[0489] 图 20 显示了实施例 4 的化合物的钠盐（实施例 4a）和 TRIS 盐在裸小鼠的 MAXF 401 异种移植模型中的抗肿瘤活性的对比。肿瘤的皮下植入和肿瘤体积的测定按照前面所述方法进行。试验物质的上述盐以水溶液的形式按照所述剂量通过每周两次 ip 注射经过 4 星期的时间给药。该图显示了试验物质的抗肿瘤作用的随时间推移的剂量依赖性进展，作为 T/C 值。当 400mg/kg 的实施例 4 化合物的钠盐给药时，在 4 星期的治疗之后实现 12 的 T/C 值；在 500mg/kg（体重）的盐剂量给药之后，在 3 个星期的治疗中实现完全缓解。如果，另一方面，相同的物质以 TRIS 盐的形式按照 360、400 和 500mg/kg（体重）的钠盐的等摩尔剂量给药，则对于全部所使用的剂量都观察到完全缓解。这些结果表明两种盐在它们的生物利用率上的不同。这也许是钠盐和 TRIS 盐的不同抗肿瘤作用归因于在不同盐的给药之后实施例 4 化合物的不同峰值浓度。

[0490] 附加活性数据：

[0491] 获得试验化合物（钠盐）的附加药理学活性数据。

[0492] 抗肿瘤活性的选择性：

[0493] 图 21 显示实施例 2a（钠盐）的物质对于不同肿瘤的抗肿瘤活性的选择性。

[0494] 实施例 2a（钠盐）的物质的抗肿瘤活性是在异种移植肿瘤评判小组中试验。为此目的，从前列腺、子宫、肺、胰腺、膀胱和“头和颈”癌症派生的人体肿瘤的异种移植植物被植入裸鼠中。肿瘤体积的植入和测定按照前面所述来进行。使用 5 到 8 只动物的小组。试验物

质以钠盐形式作为水溶液按照所述剂量每周两次 ip 注射来给药。

[0495] 所使用的肿瘤异种移植植物,所使用的剂量,治疗的持续时间和观察到的抗肿瘤作用的分类都总结在下表 2 中。

[0496] 表 2:

[0497]

异种移植植物	组织	剂量范围 [mg/kg] Ex. 2a)	治疗的持续时间 [d]	最大效果
BXF 1218	膀胱	450-540	7*	抑制率 < 50% n. s.
CXF 280	结肠	450-540	28	症状缓解 ***
HNXF 536	头和颈	450-540	28	抑制率 < 50% **
LXFL 529	肺	450-540	10*	抑制率 < 50% *
MAXF 401	乳房	300-540	28	症状缓解 ***
MEXF 462	黑素瘤	100-540	28	症状缓解 ***
MEXF 276	黑素瘤	450-540	21*	抑制率 > 50% ***
PAXF 1657	胰脏	450-540	21*	没有抗肿瘤作用 n. s.
PRXF 22RV1	前列腺	450-540	28	抑制率 < 50% **
PRXF DU145	前列腺	385-590	28	抑制率 > 50% **
UXF 1138	子宫	450-540	21*	抑制率 > 50% **

[0498] (*一旦在各动物中的肿瘤体积超过 > 1500mm², N = 5-8, 则对照组停止试验; 统计显著性: n. s.: 与对照例没有显著地不同, *: p < 0.05; **: p < 0.01; ***: p > 0.005)

[0499] 图 21 的图示显示了抗肿瘤作用的剂量依赖性和不同肿瘤的不同响应。0% 抗肿瘤作用对应于对照例肿瘤的生长和 100% 对应于接受治疗的肿瘤的完全缓解。试验物质的抗肿瘤作用在序列 MEXF 462 >> CXF280 ~ MAXF 401 > UXF 1138 ~ MEXF 276 ~ PRXF 22RV1 ~ PRXF DU145 > LXFL 529 ~ HN XF536 > B XF 1218 ~ PAXF 1657 中下降。结果表明

试验物质尤其在包括黑素瘤、乳腺癌和结肠癌瘤在内的肿瘤类型中具有显著的（即诱导症状缓解的）和特定的抗肿瘤作用。

[0500] 图 22 显示实施例 2a 的物质在乳腺肿瘤（在裸鼠中的 MAXF 401- 异种移植）中的抗肿瘤作用的剂量依赖性。

[0501] 实施例 2a 的物质（钠盐）的抗肿瘤活性是在裸鼠中的 MAXF-401 异种移植肿瘤模型中进行研究。肿瘤的皮下植入和肿瘤体积的测定按照前面所述方法进行。试验物质以钠盐的形式作为水溶液按照所述剂量通过每周两次 ip 注射经过 4 星期的时间给药。该图显示了试验物质的抗肿瘤作用的随时间推移的剂量依赖性进展，作为 T/C 值。300mg/kg 体重的剂量被确定为阈剂量，450mg/kg 确定为 ED50 和 500mg/kg 确定为抗肿瘤作用的 ED90。在最高剂量下，在治疗中观察到肿瘤的症状缓解。该物质在所使用的剂量范围内是很好容忍的。

[0502] 图 23 显示了实施例 2a（钠盐）的物质在结肠癌异种移植模型中的抗肿瘤作用。

[0503] 实施例 2a 的物质的抗肿瘤活性因此在裸小鼠中在 CXF280 异种移植模型中测定。肿瘤的皮下植入和肿瘤体积的测定按照前面所述方法进行。试验物质以钠盐的形式作为水溶液按照所述剂量通过每周两次 ip 注射经过 4 星期的时间给药。使用在各情况下 8 只动物的小组。在以 450, 500 或 540mg/kg（体重）的实施例 2a 化合物的剂量给药之后，在所使用的全部剂量中观察到显著的抗肿瘤作用，在高剂量组中有肿瘤生长的完全抑制以及肿瘤的症状缓解到消除的诱导。ED20、ED50 和 ED90 剂量外推到 330, 390 和 490mg/kg 的活性物质。该物质在所使用的剂量范围中是很好容忍的并且与动物中的显著的体重减轻无关。

[0504] 下表 3 显示了其它两种所选择的化合物的抗肿瘤作用的对比，它们在下面被提及为实施例 6 的化合物和实施例 7 的化合物，与实施例 2a 的化合物在黑素瘤异种移植模型中对比。

[0505] 化合物的抗肿瘤活性在裸小鼠中的 MEXF 462 异种移植肿瘤模型中测定。肿瘤的皮下植入和肿瘤体积的测定按照前面所述方法进行。使用在各情况下 8 只动物的小组。

[0506] 根据实施例 7 和实施例 2a 的试验物质是以水溶液的形式按照等摩尔剂量通过每周两次 ip 注射经过 4 星期的时间来给药。等摩尔量的实施例 8 的化合物以 5% DMSO 溶液的形式通过每周两次 ip 注射经过所述的时间给药。

[0507] 经过治疗的时间，抗肿瘤作用的随时间推移的进展（以试验开始时肿瘤体积的 % 表示）示于表 3 中。

[0508] 表 3：

[0509]

时间	对照例		实施例 2a 的化合物 (300 mg/kg)		实施例 7 的化合物 (350 mg/kg)		实施例 8 的化合物 (285 mg/kg)	
[d]	平均值	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
0	100	0	100	0	100	0	100	0
3	593	149	316	109	278	75	293	90
7	1126	381	240	144	172	45	369	115
11	2441	700	187	230	73	15	174	91
14			166	245	49	13	134	63
18			83	112	24	13	107	69
21			67	113	6	8	151	189
25			40	87	2	3	172	247
28			30	73	0.3	0.8	271	434

[0510] 由于高的肿瘤体积所带来的伦理方面的原因,在第 11 天停止对照组试验。在治疗组中,在用等摩尔剂量治疗之后,用实施例 2a 的化合物观察到部份缓解,用实施例 7 的化合物治疗之后观察到完全缓解,和用实施例 8 的化合物治疗之后观察到肿瘤生长的显著减慢。全部的物质被发现在所使用的剂量范围中是很好容忍的,在接受治疗的全部动物中观察到显著的体重增加。

[0511] 总之,根据本发明的化合物,或它的药物组合物,已发现是有效的抗肿瘤药物,它具有改进的治疗宽度和更少的副作用。

[0512] 实施例 2(肾病学可容许性):

[0513] 携带肿瘤的小鼠按照以上所述方法,在与 450mg 的原料组合物/每次 ip 注射对应的等摩尔剂量水平下,用 DE 1793115A 的实施例 30 的对比化合物或用实施例 2a 的根据本发明的衍生物治疗。对照组根据每周两次治疗流程仅仅用载体治疗。

[0514] 当 28 天治疗时间结束时,对小鼠进行死后检验。在用原料组合物治疗的动物中,观察到肾的宏观变化(溶胀,局部变色),而接受实施例 2a 的物质的另一个治疗组以及对照组的肾仍然保持没有病理检查所见。在试验组中的全部动物的肾通过手术被摘除,根据标准方法固定在福尔马林中,包埋在链烷烃中,然后进行处理以进行 HE 染色。试验组的组织切片的组织学研究结果总结在表 4 中:

[0515] 表 4:

[0516]

组合物	急性单细胞坏死	有焦点的管状坏死
对照例	0/6	0/6

组合物	急性单细胞坏死	有焦点的管状坏死
DE 1793115A 的实施例 30 的化合物	4/9	3/9
实施例 2a 的化合物	0/9	0/9

[0517] 在用对比化合物治疗的动物中观察到肾的明显的有焦点的管状坏死。在用根据本发明的化合物治疗的动物的肾中没有发现坏死变化。这强调,对比化合物的给药与肾显微解剖结构的变化有关,这限制该对比化合物作为抗肿瘤药长期给药并且证实本发明化合物的优异的可容许性分布。

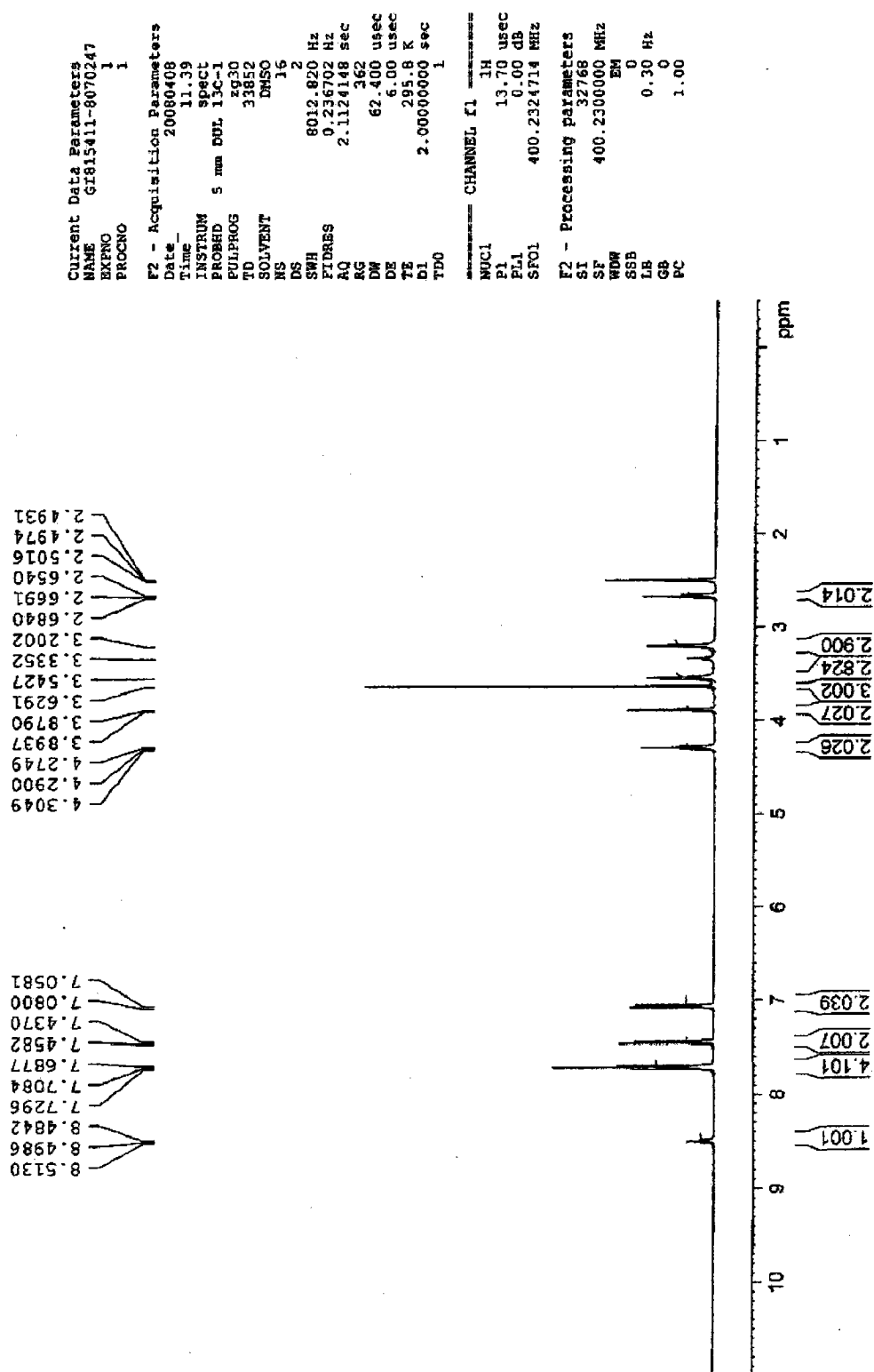
实施例 1 化合物的 ^1H -NMR 谱 (400 MHz):

图 1

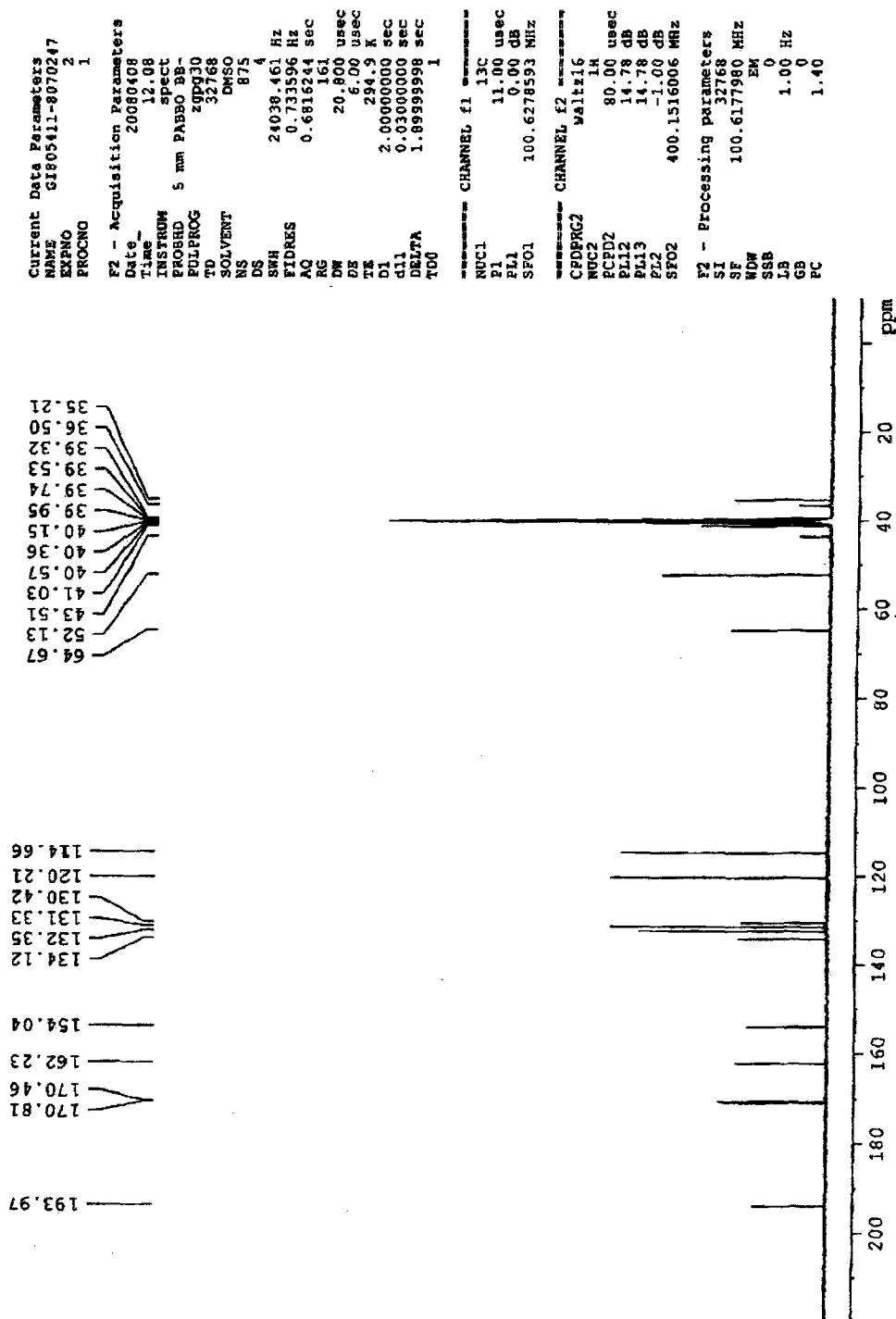
实施例 1 化合物的 ^{13}C -NMR 谱 (100MHz):

图 2

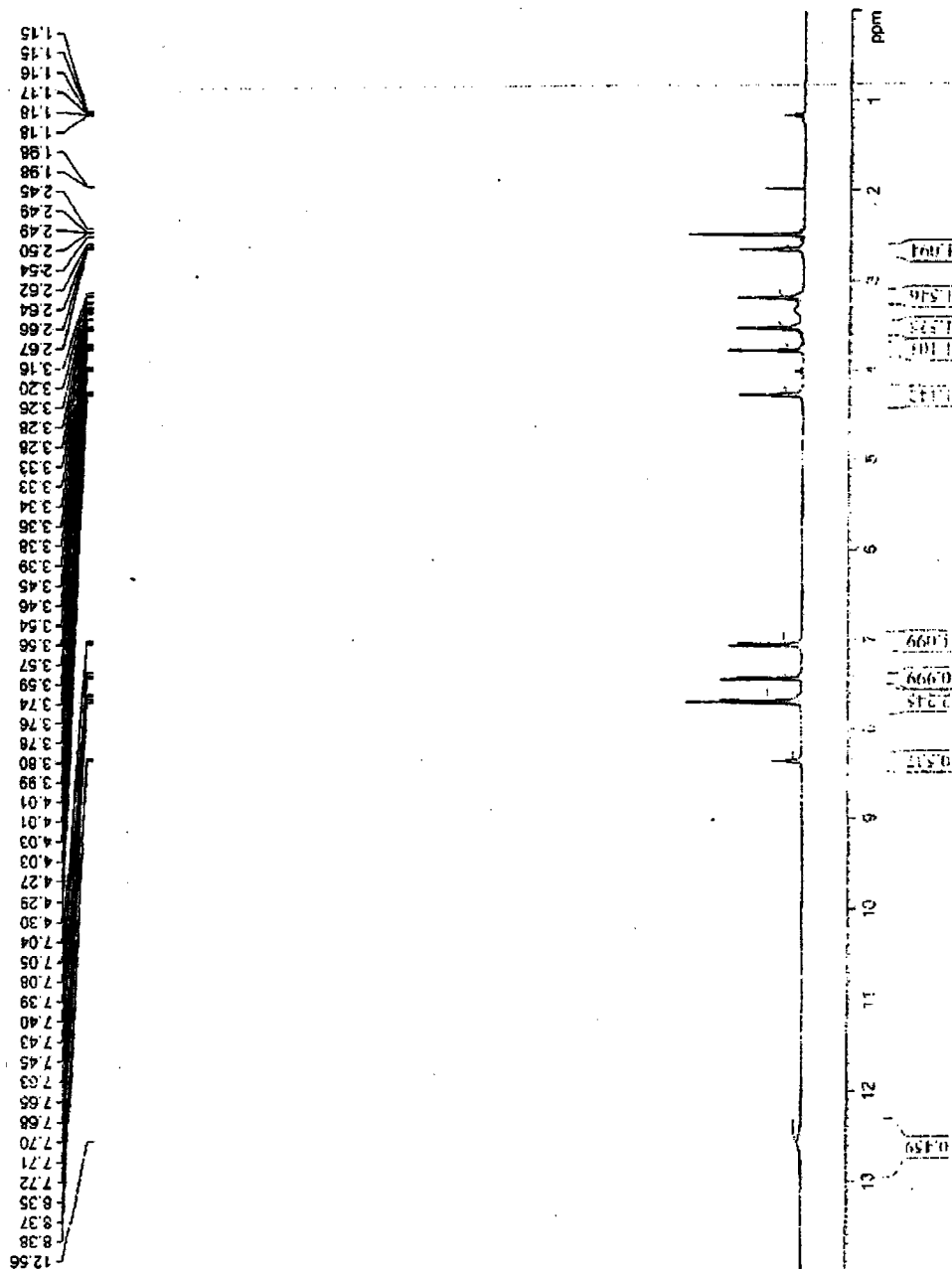
实施例 2 化合物的 ^1H -NMR 谱 (400 MHz):

图 3

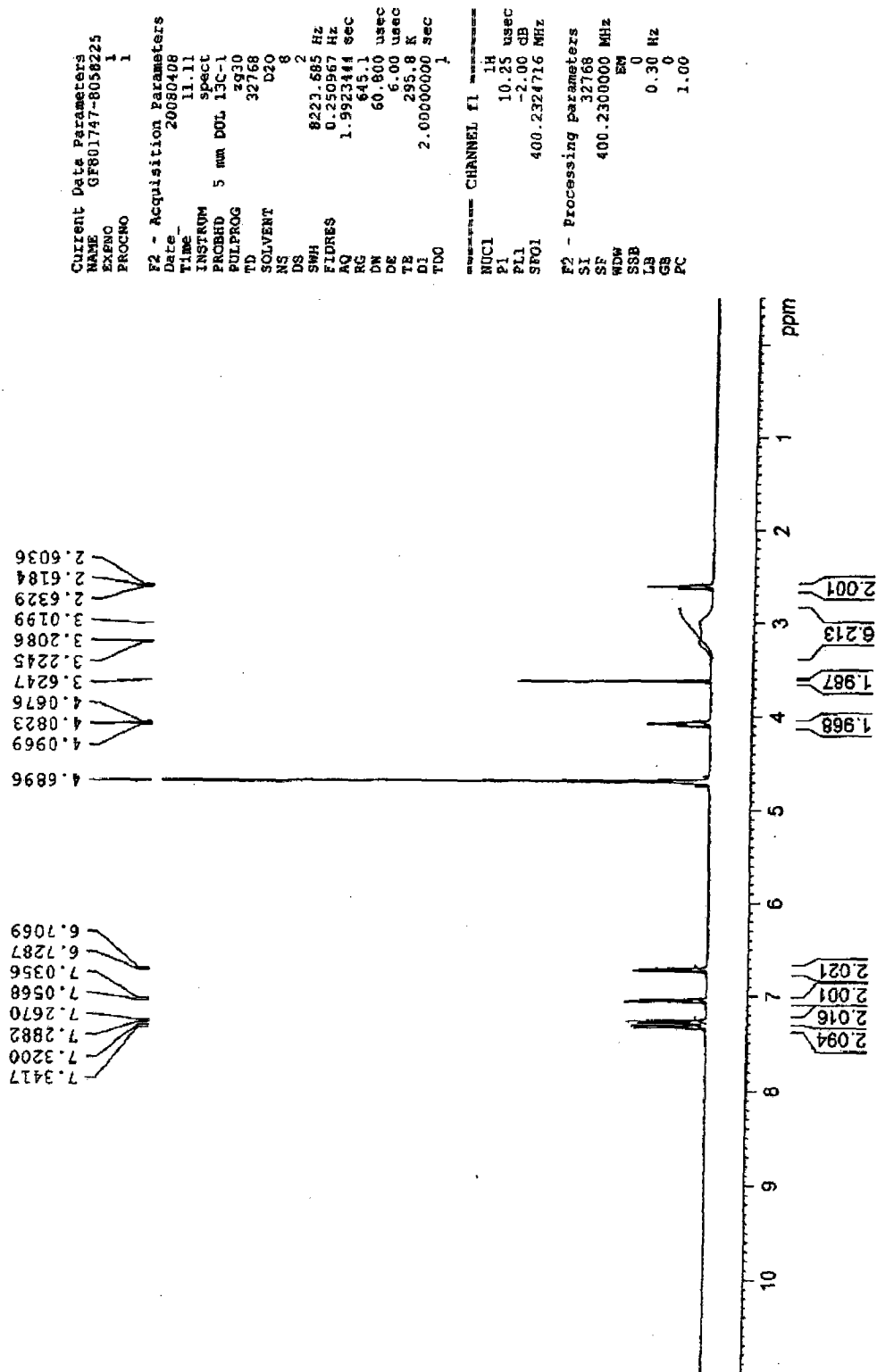
实施例 2a) 的化合物的 ¹H-NMR 谱 (400 MHz):

图 4

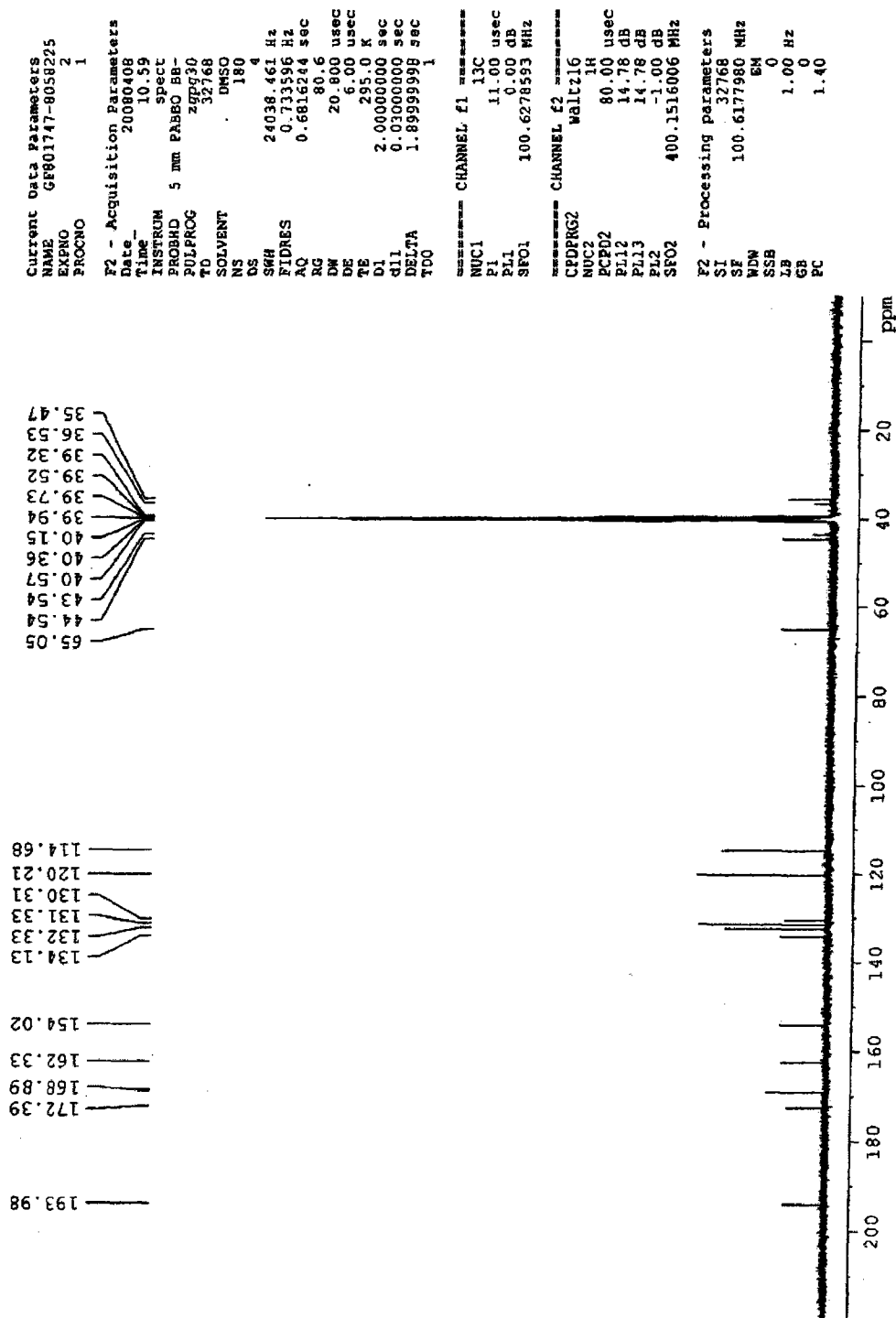
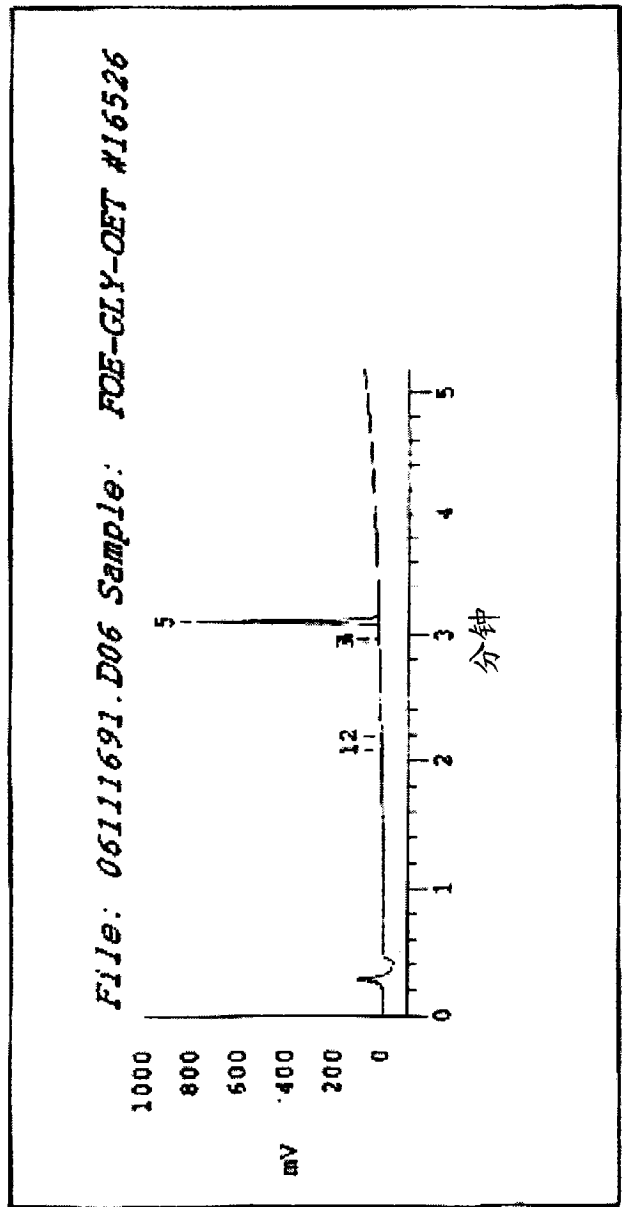
实施例 2a) 的化合物的 ^{13}C -NMR 谱 (100 MHz):

图 5

在实施例 3 中获得的化合物的 HPLC:

纯度 (HPLC): $\geq 96\%$



HPLC-柱:

Chromolith Performance RP 18c 100-4.6 / 线性梯度-流速 6 ml/min
在 220nm 下检测

HPLC-缓冲液:

A: 0.1% TFA in water - B: 0.1% TFA in CH₃CN/

HPLC-梯度:

0 % B to 100 % B in 5 min

图 6

在实施例 4 中获得的化合物的 ^1H -NMR 谱 (400 MHz):

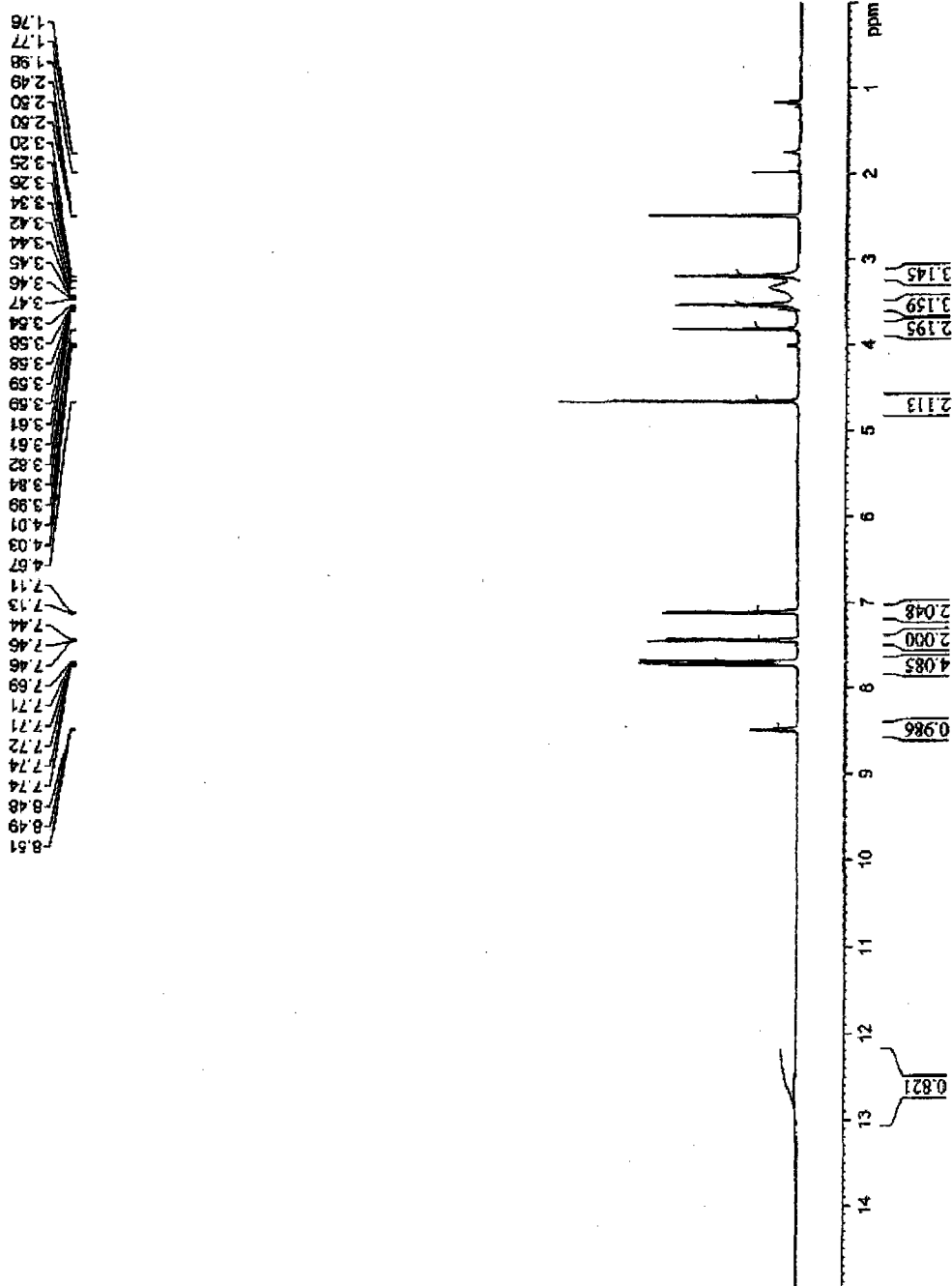


图 7

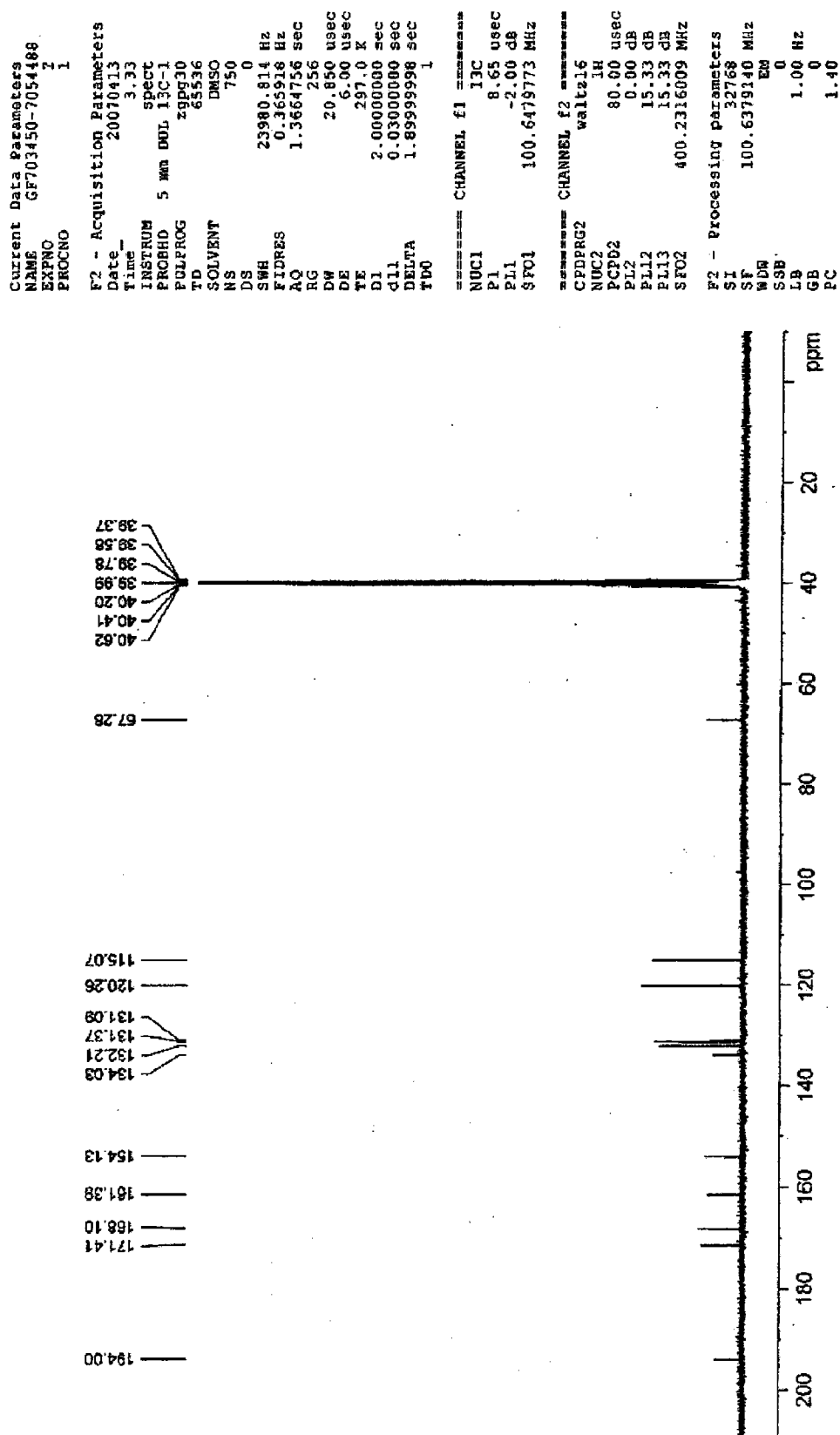
在实施例 4 中获得的化合物的 ^{13}C -NMR 谱 (100 MHz):

图 8

在实施例 4a) 中获得的化合物的 ¹H-NMR 谱 (400 MHz):

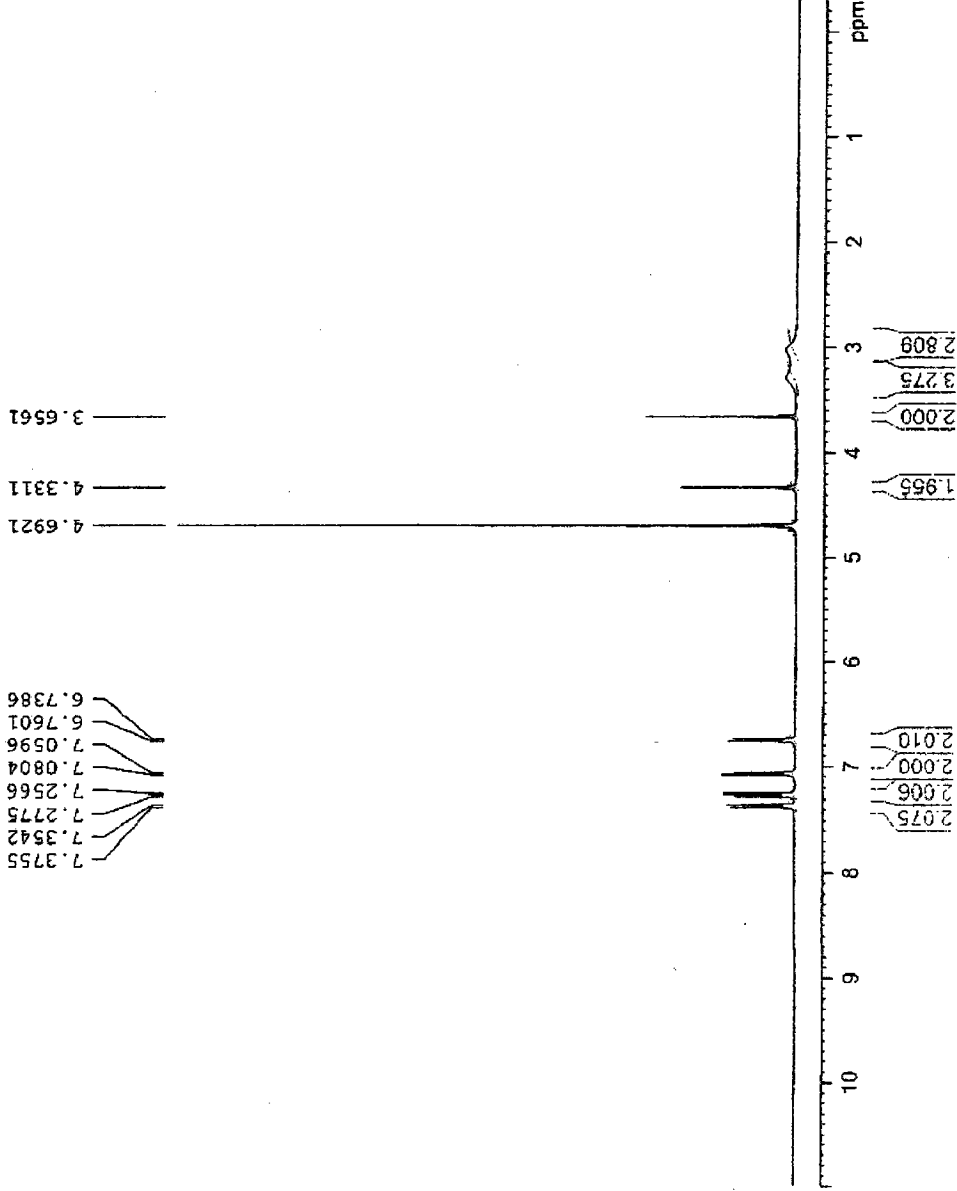


图 6

在实施例 4a) 中获得的化合物的 ^{13}C -NMR 谱 (100 MHz):

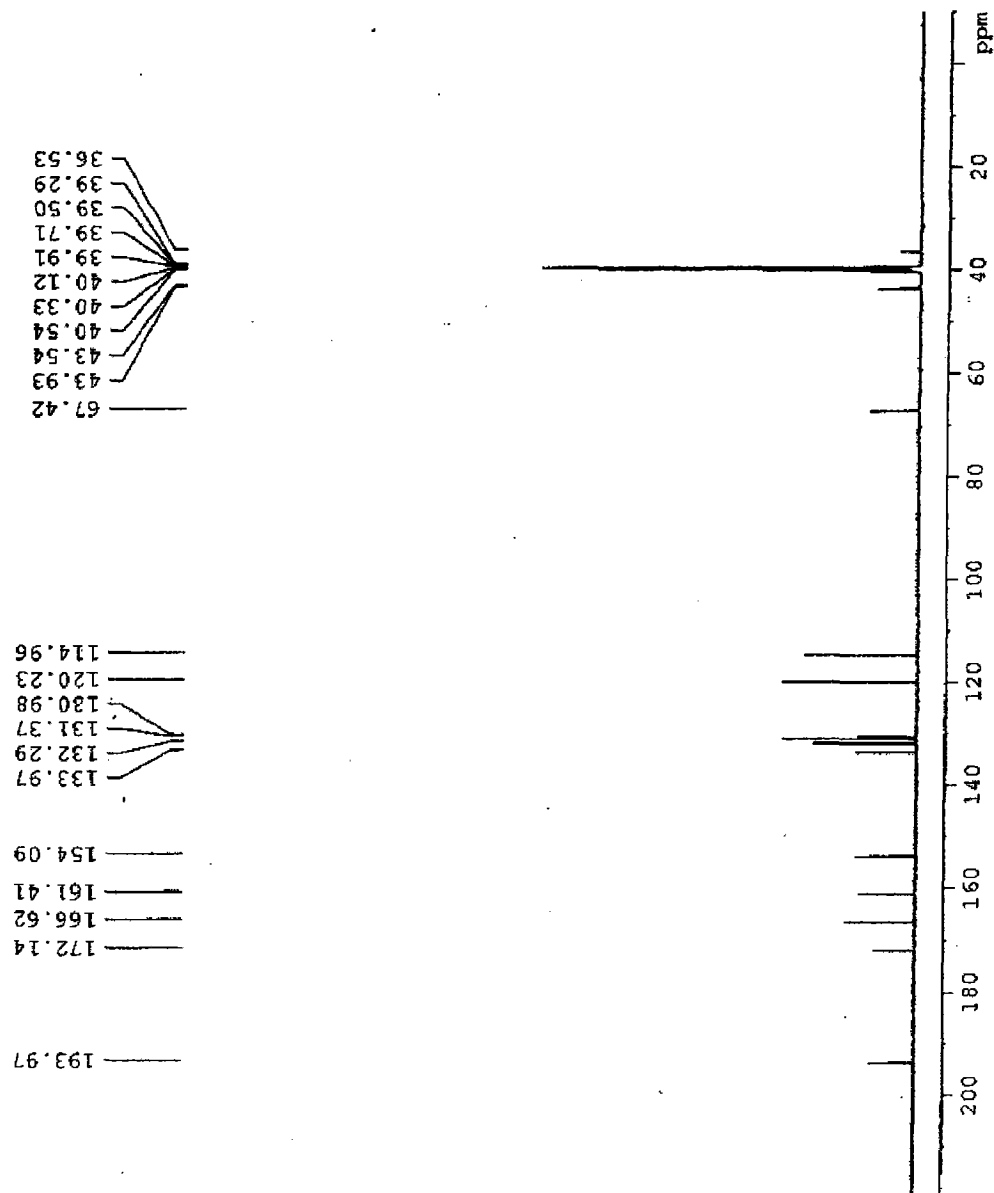
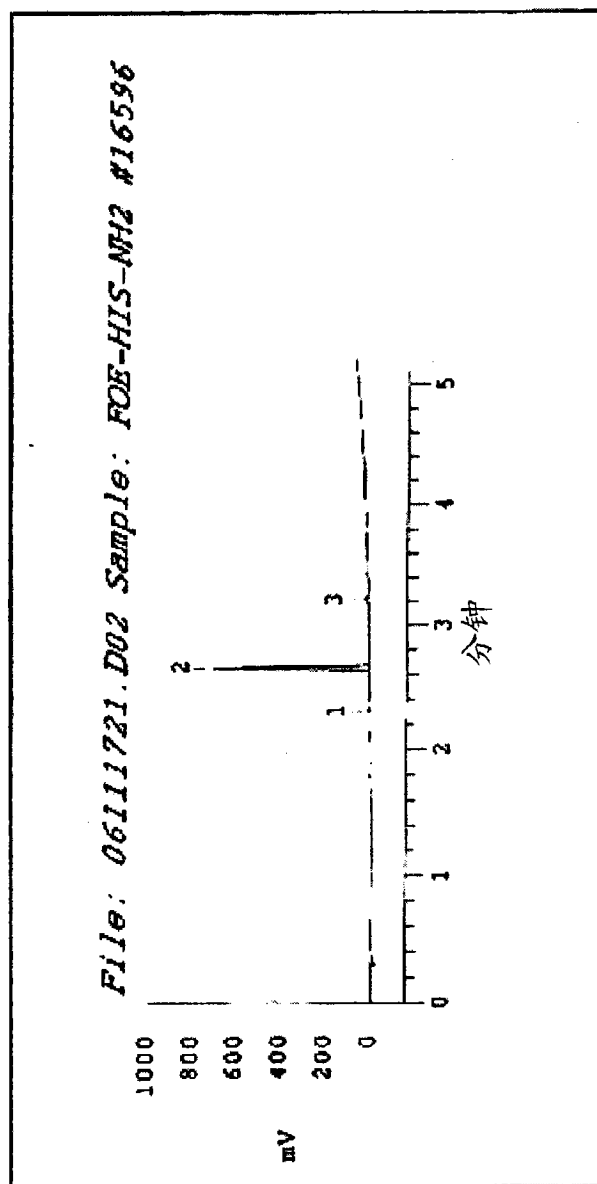


图 10

实施例 5 的化合物的 HPLC:

≥95%

纯度 (HPLC):



HPLC-柱:

Chromolith Performance RP 18e 100-4.6 / 线性梯度 - 流速 6 ml/min
在 220nm 下检测

HPLC-缓冲液:

A: 0.1% TFA in water - B: 0.1% TFA in CH₃CN/

HPLC-梯度:

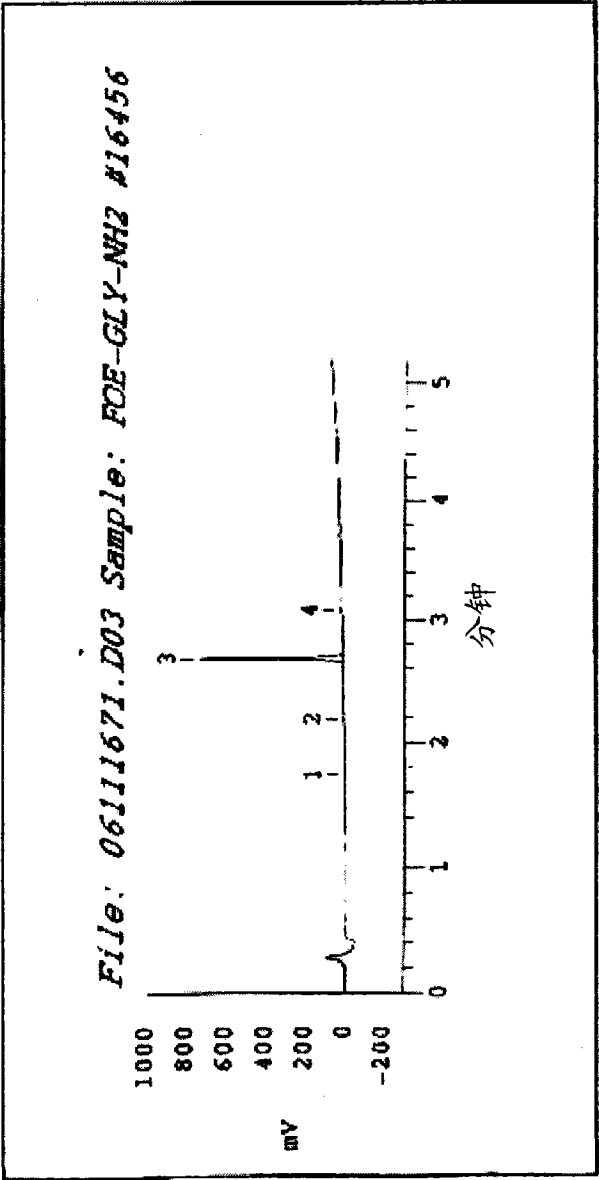
0% B to 100% B in 5 min

图 11

实施例 6 的化合物的 HPLC:

> 96 %

纯度 (HPLC):



HPLC-柱:

Chromolith Performance RP 18e 100-4.6 / 线性梯度-流速 6 ml/min
在 220nm 下检测

HPLC-缓冲液:

A: 0.1%TFA in water - B: 0.1% TFA in CH₃CN/

HPLC-梯度:

0 % B to 100 % B in 5 min

图 12

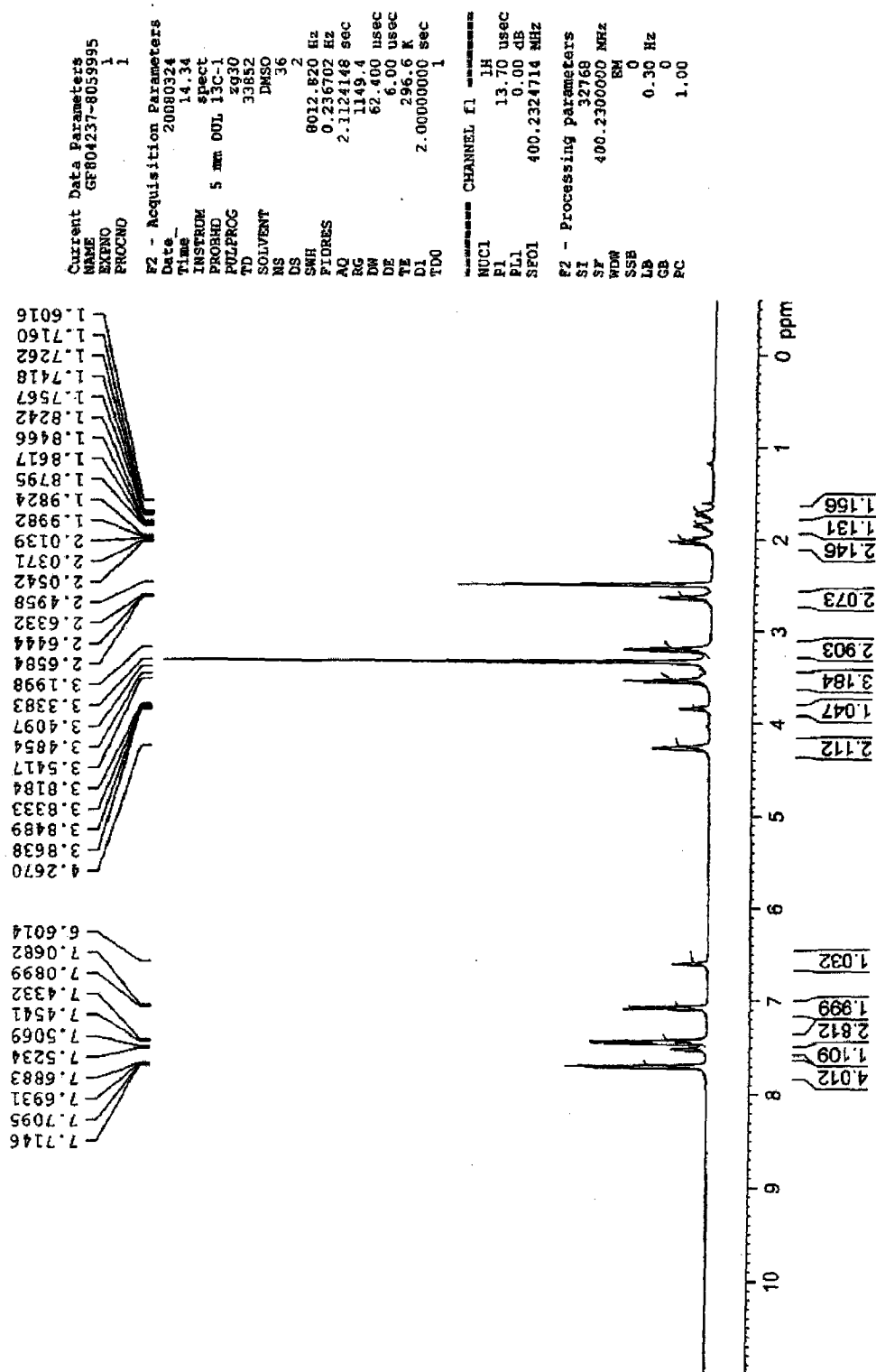
实施例 7 的化合物的 ^1H -NMR 谱 (400 MHz):

图 13

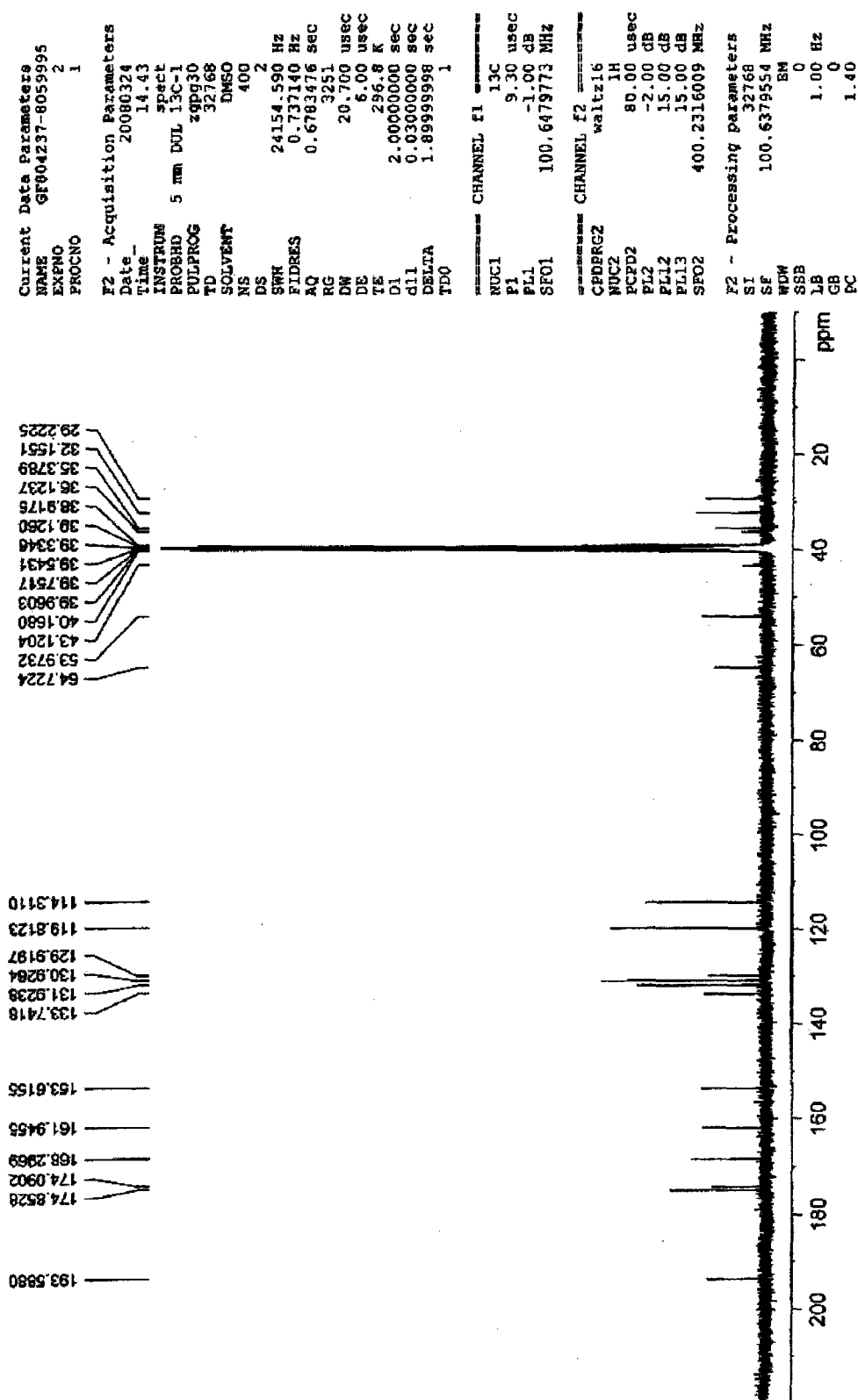
实施例 7 的化合物的 ^{13}C -NMR 谱 (100 MHz):

图 14

在实施例 8 中获得的化合物的 ^1H -NMR 谱:

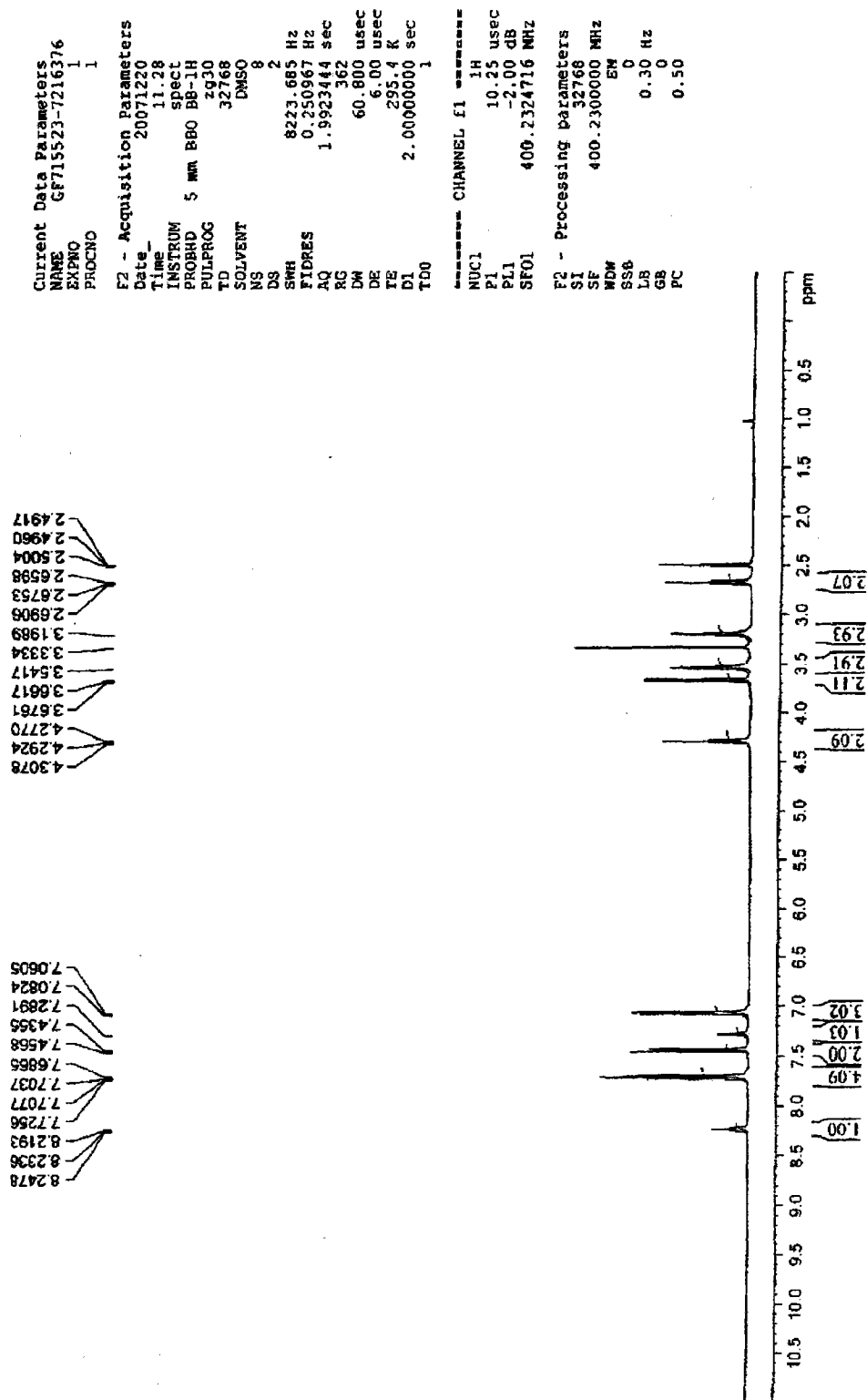


图 15

在实施例 8 中获得的化合物的 ^{13}C -NMR 谱:

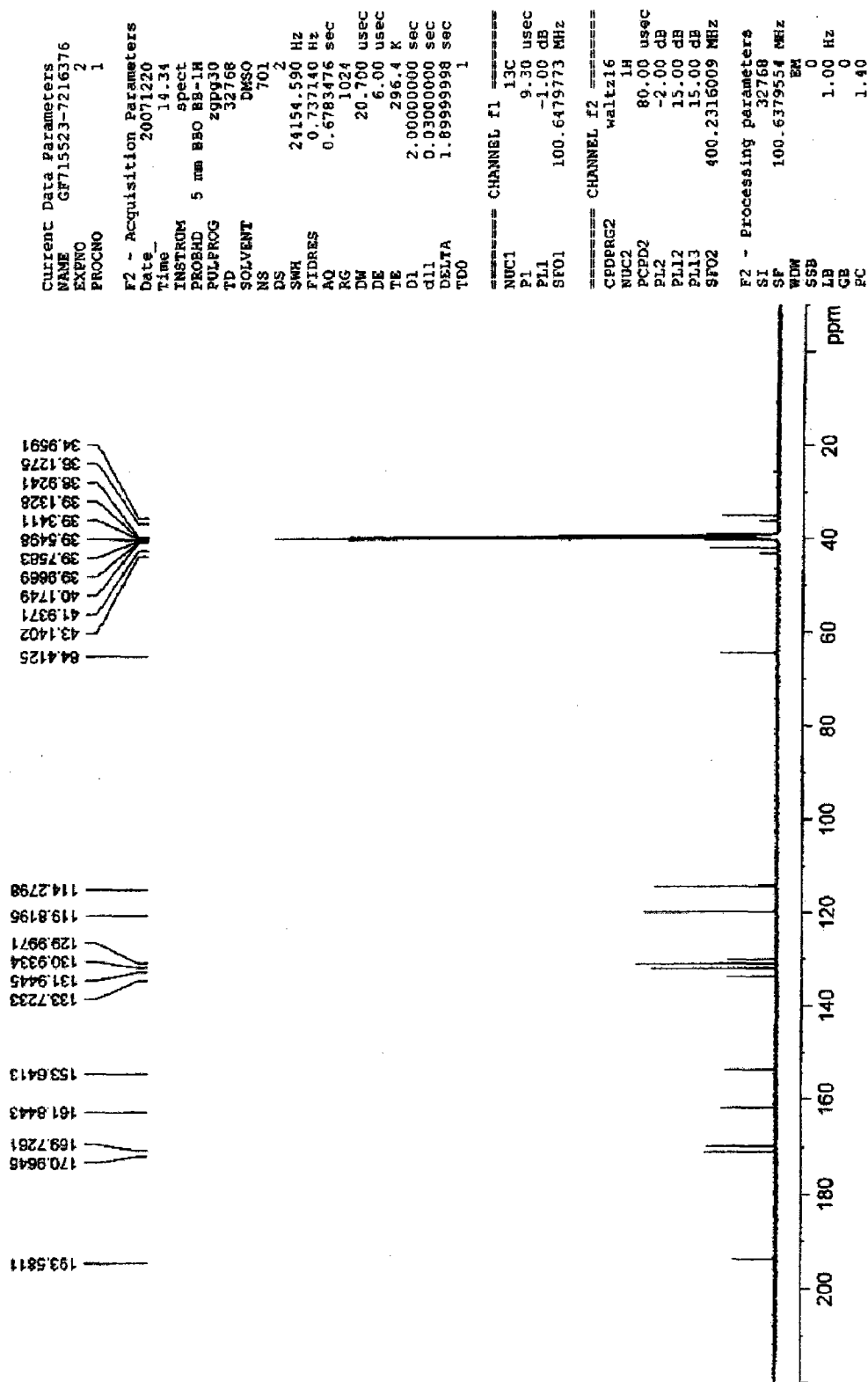


图 16

在实施例 9 中获得的化合物的 ^1H -NMR 谱:

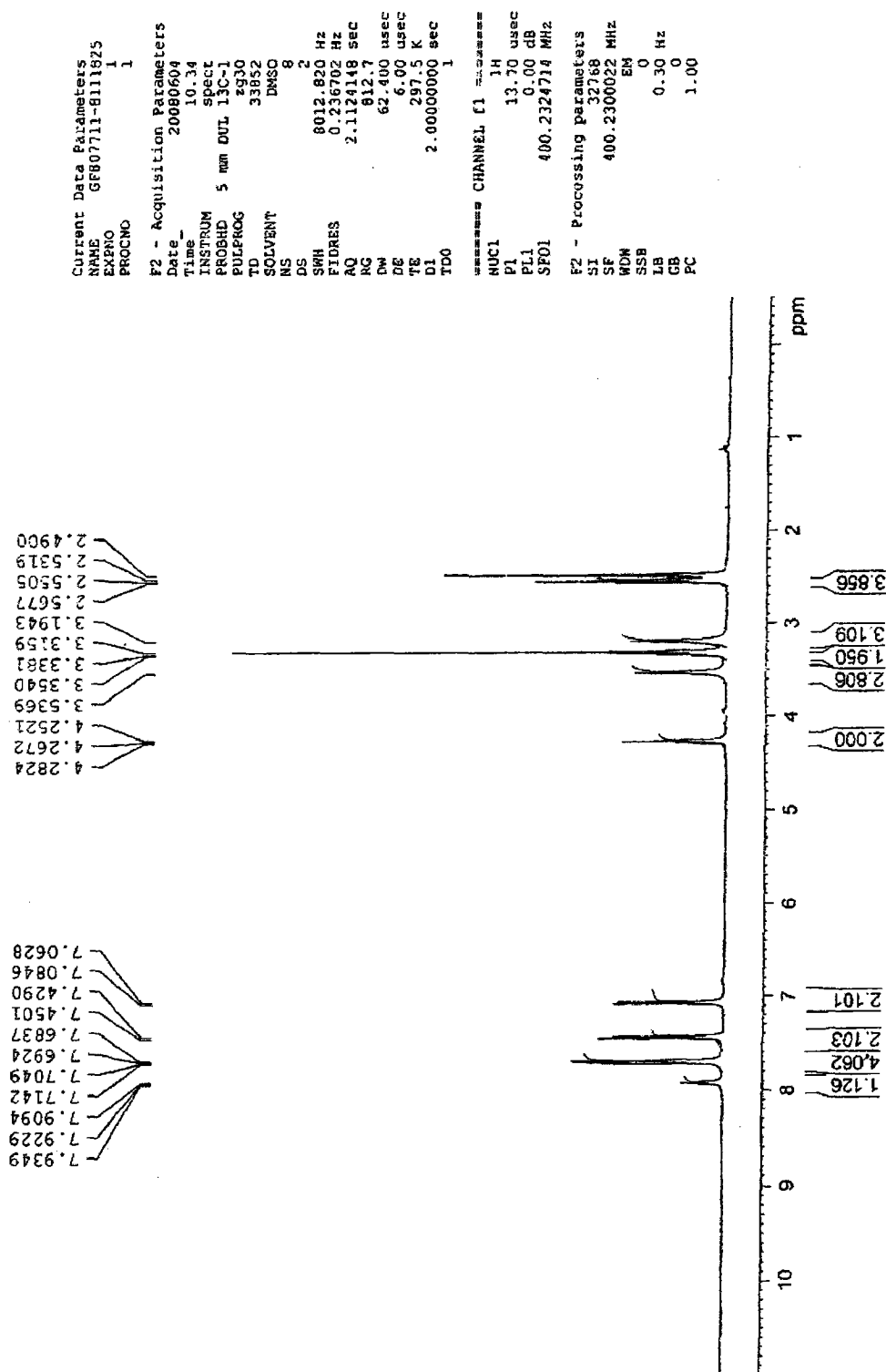


图 17

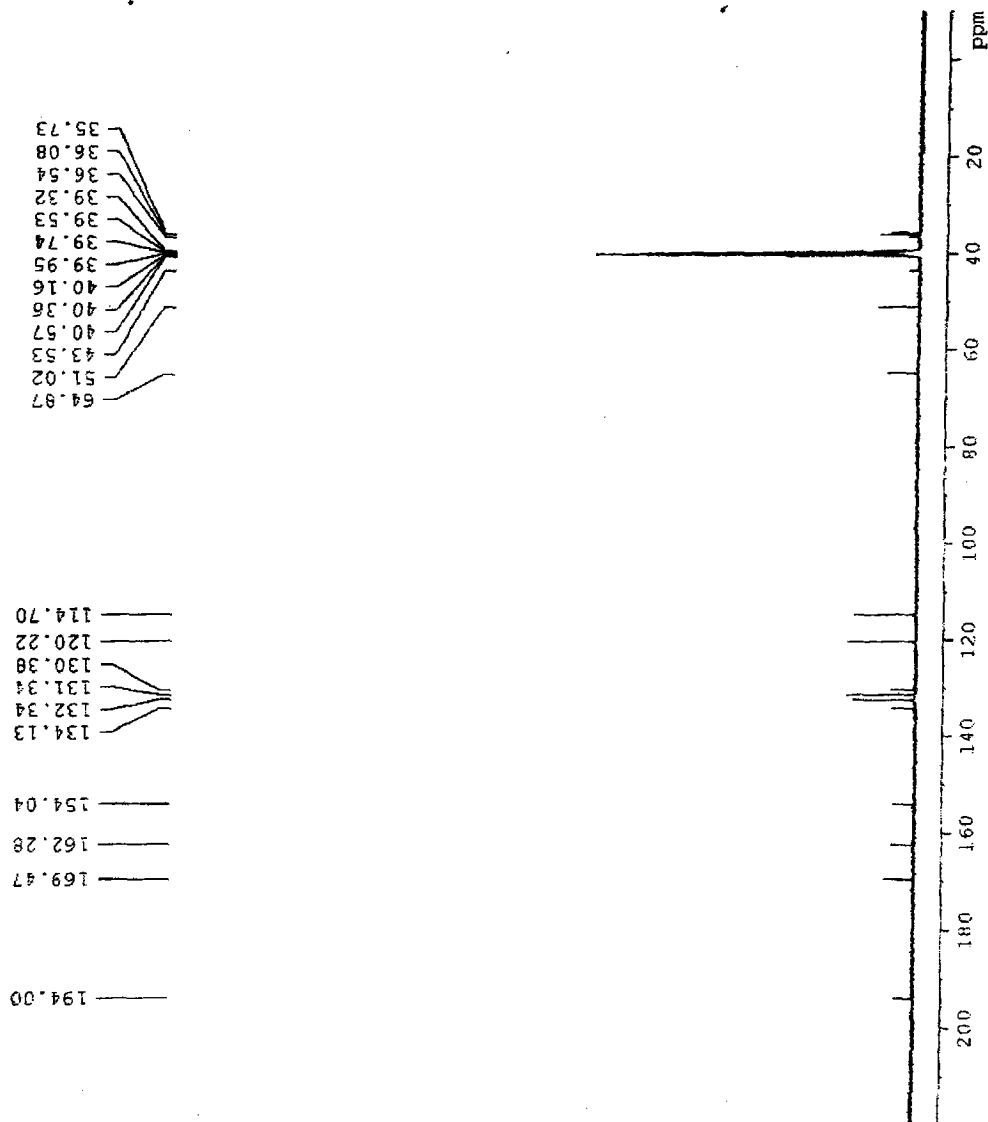
在实施例 9 中获得的化合物的 ^{13}C -NMR 谱:

图 18

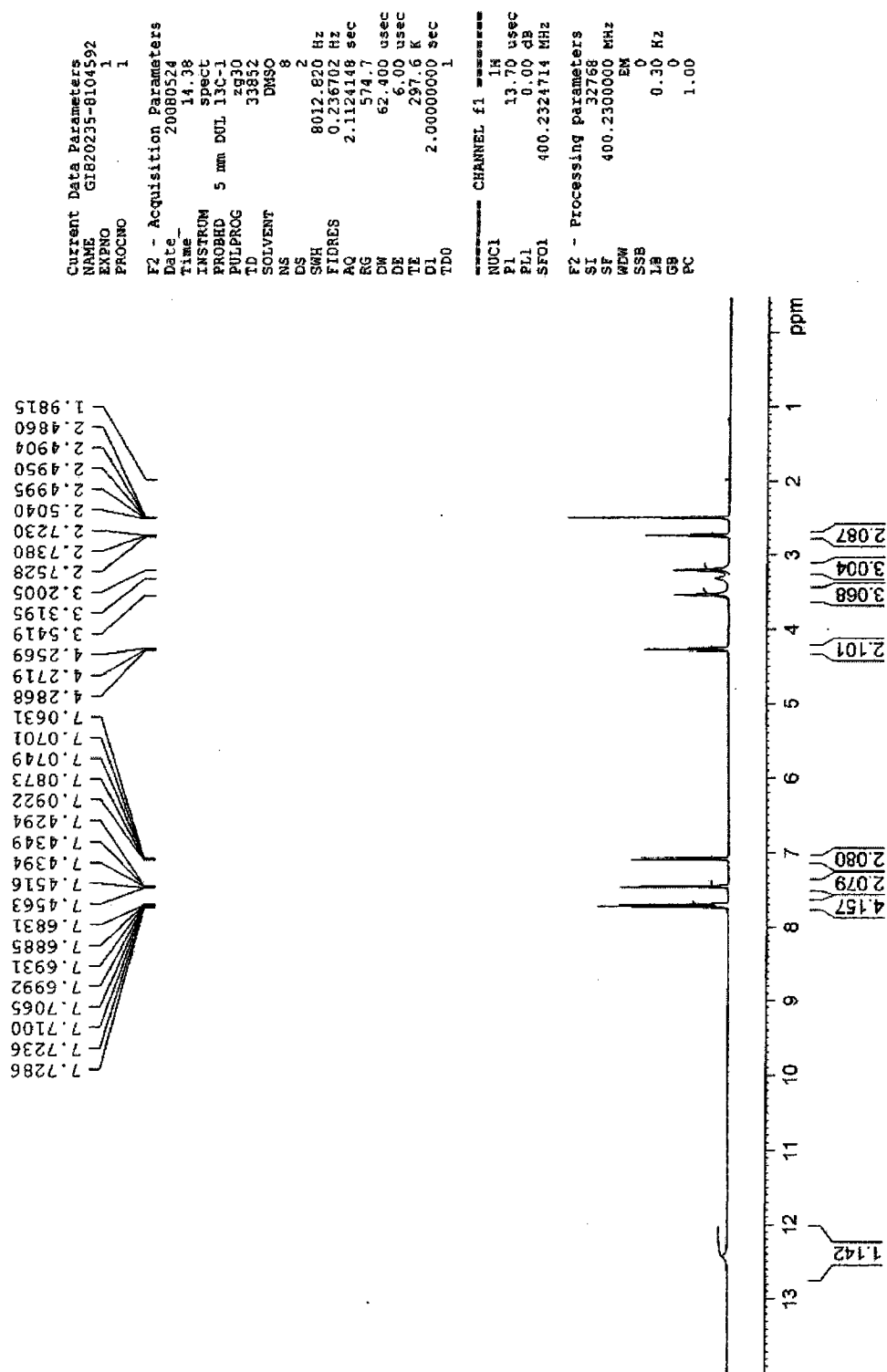
制备例 2 的化合物的 ¹H-NMR 谱:

图 19

在实施例4的化合物的钠盐和相应TRIS盐两者的对比中，乳腺肿瘤 (MAXF 401) 的肿瘤症状缓解

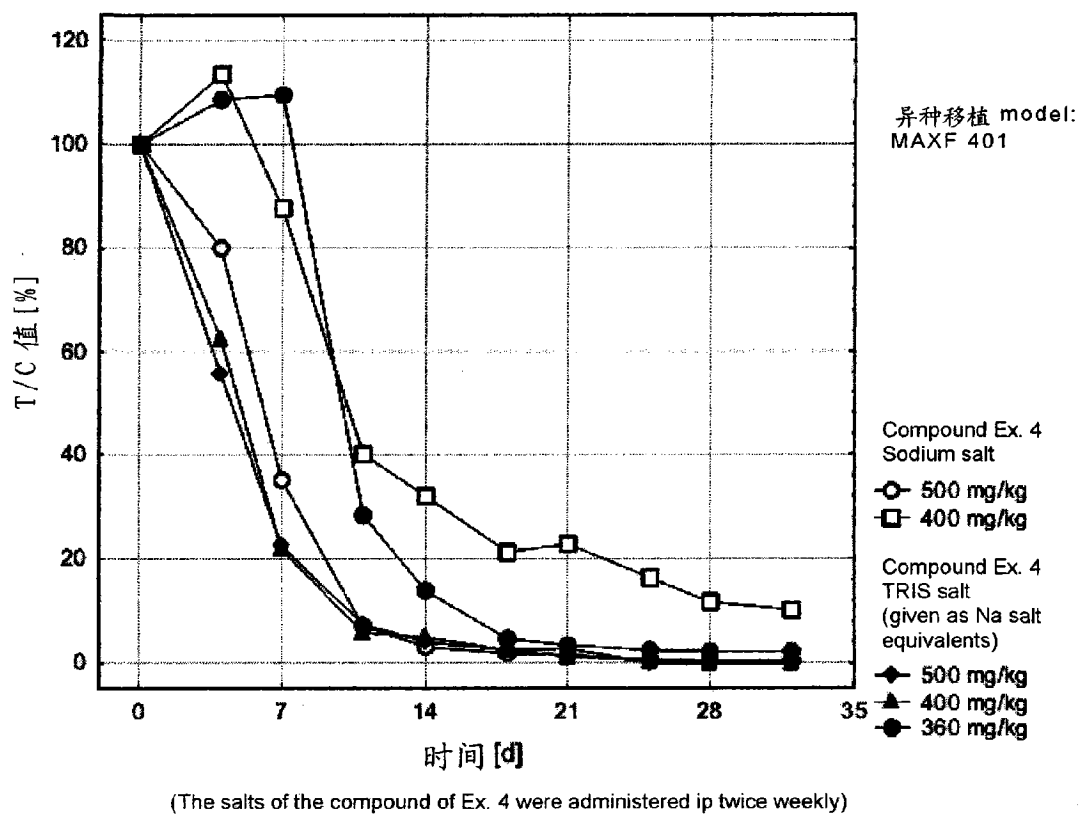


图 20

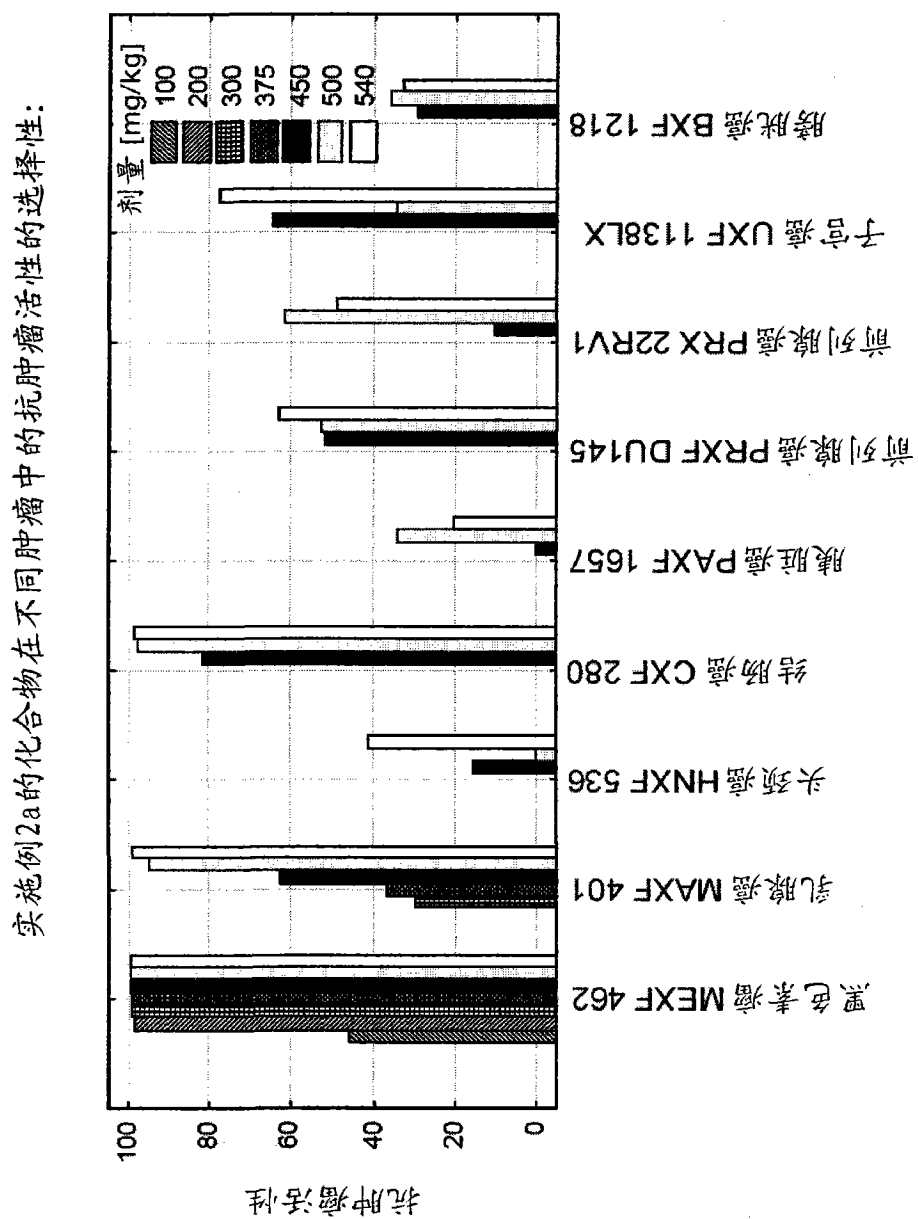


图 21

实施例2a的化合物在乳腺肿瘤(在裸鼠中MAXF 401
异种移植)中的抗肿瘤作用的剂量依赖性:

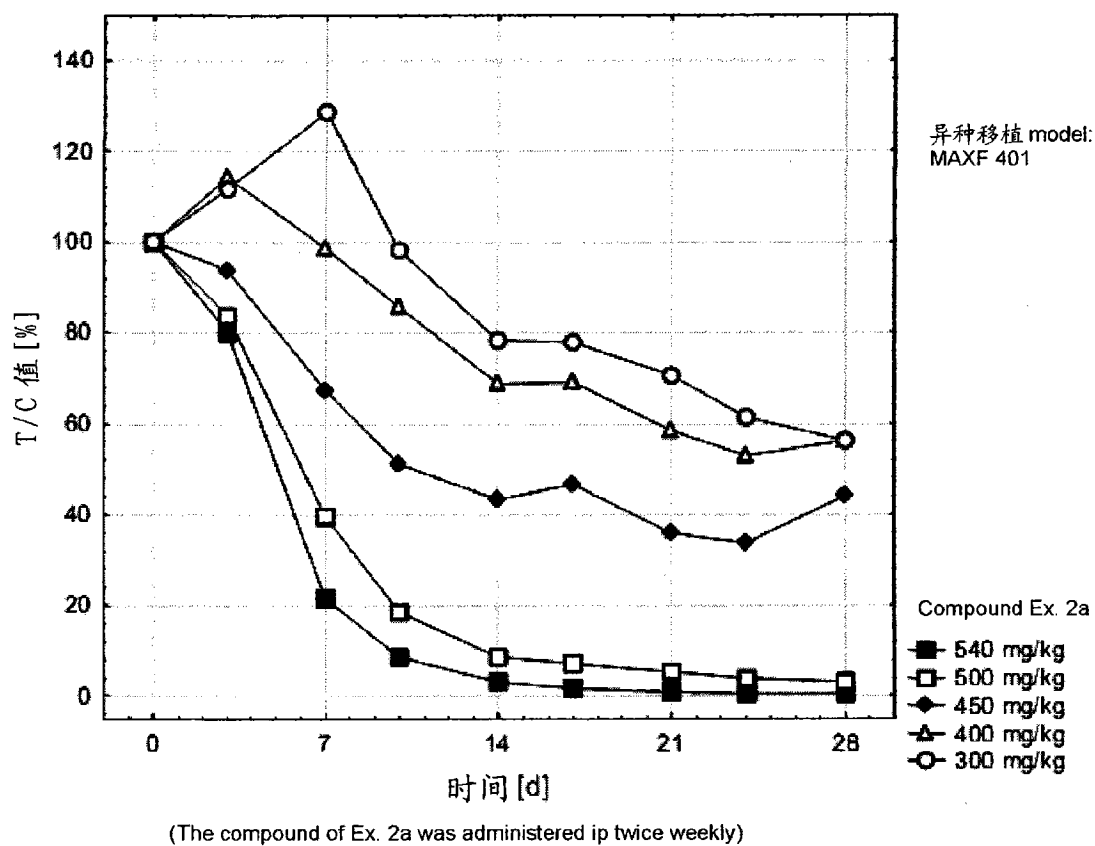
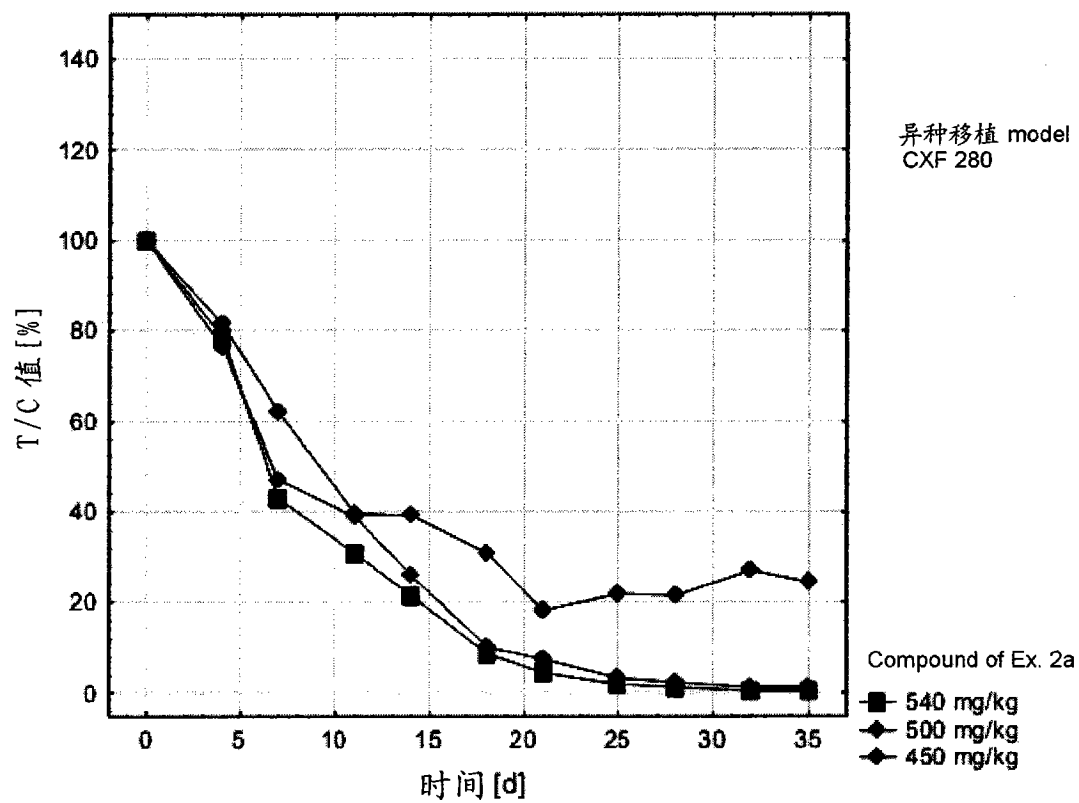


图 22

实施例2a的化合物在结肠癌异种移植模型
中的抗肿瘤作用



(The compound of Ex. 2a was administered ip twice weekly)

图 23