[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 31/553 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680038435.9

[43] 公开日 2008 年 11 月 12 日

[11] 公开号 CN 101304749A

[22] 申请日 2006.11.13
[21] 申请号 200680038435.9
[30] 优先权
[32] 2005.11.14 [33] US [31] 60/736,222
[86] 国际申请 PCT/EP2006/068410 2006.11.13
[87] 国际公布 WO2007/054579 英 2007.5.18
[85] 进入国家阶段日期 2008.4.15
[71] 申请人 苏黎士大学
地址 瑞士苏黎士
[72] 发明人 M·瓦赫特尔 B·W·沙费尔
R·阿姆斯特费茨
[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
代理人 黄革生 隋晓平
权利要求书 5 页 说明书 36 页

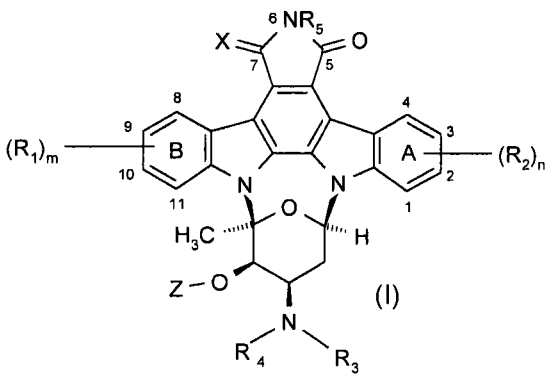
[54] 发明名称

用于腺泡型横纹肌肉瘤的星孢菌素衍生物

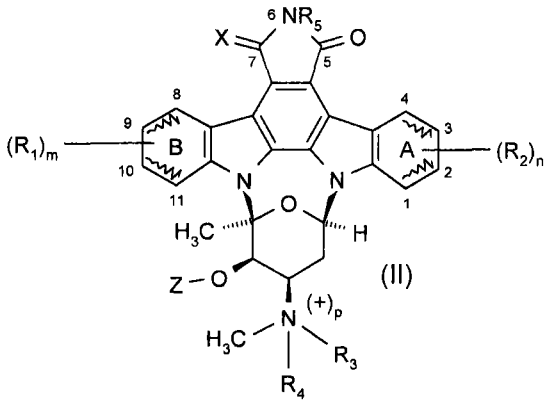
[57] 摘要

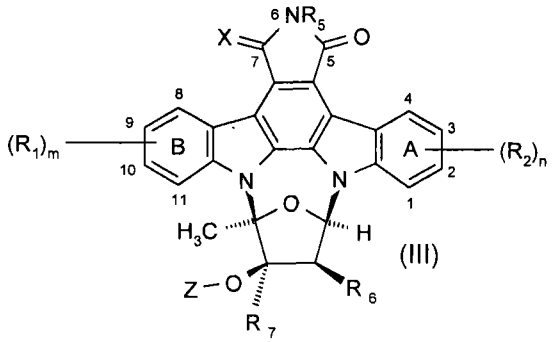
本发明涉及星孢菌素衍生物，当与电离照射组合应用时，该衍生物有效地用于延缓增生性疾病的进程或治疗增生性疾病，特别是与 PAX/FKHR 易位有关的疾病，所述易位包括 PAX3/FKHR 易位和 PAX7/FKHR 易位，所述疾病更特别是实体瘤疾病，例如肉瘤，最特别是腺泡型横纹肌肉瘤。

1. 在需要此类治疗的患者中治疗增生性疾病的方法，其中所述方法包括给予选自下式的化合物或如果存在至少一个成盐基团时它们的盐：

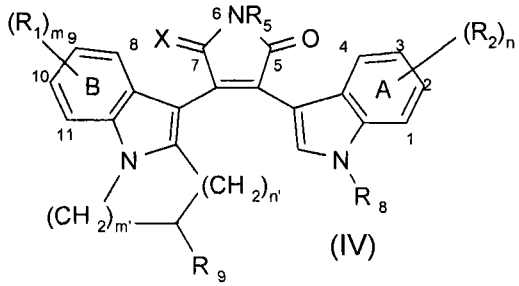


或

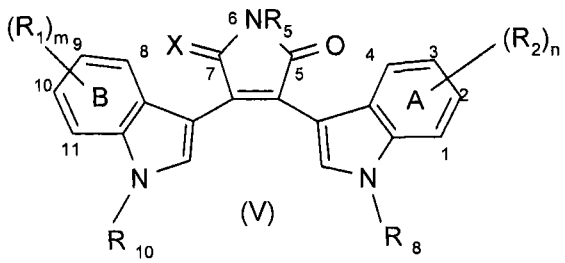




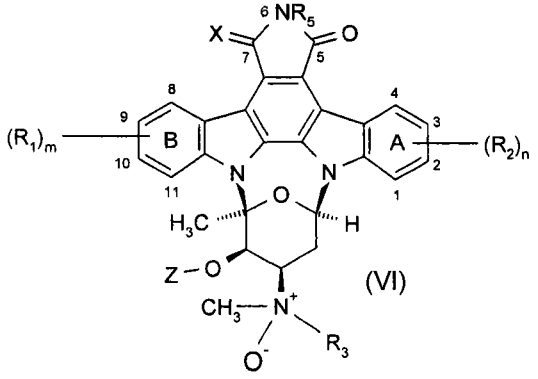
或



或



或 或



其中 R_1 和 R_2 彼此独立为未取代或取代的烷基、氢、卤素、羟基、醚化或酯化的羟基、氨基、单-或二取代的氨基、氰基、硝基、巯基、取代的巯基、羧基、酯化的羧基、氨基甲酰基、N-单-或 N,N-二-取代的氨基甲酰基、磺基、取代的磺酰基、氨基磺酰基或 N-单-或 N,N-二-取代的氨基磺酰基;

n 和 m 彼此独立为从 0 至 4 的数字并且包括 0 和 4;

n'和 m'彼此独立为从 1 至 4 的数字并且包括 1 和 4;

R_3、R_4、R_8 和 R_{10} 彼此独立为氢、各自具有最多 29 个碳原子的脂族、碳环或碳环-脂族基团、各自具有最多 20 个碳原子并且各自具有最多 9 个杂原子的杂环或杂环-脂族基团、具有最多 30 个碳原子的酰基，其中 R_4 也可以不存在;

或者 R_3 为具有最多 30 个碳原子的酰基并且 R_4 不是酰基;

如果 R_4 不存在则 p 为 0，或者如果 R_3 和 R_4 都存在并且各自为上述基团中的一种时则 p 为 1;

R_5 为氢、各自具有最多 29 个碳原子的脂族、碳环或碳环-脂族基团、各自具有最多 20 个碳原子并且各自具有最多 9 个杂原子的杂环或杂环-脂族基团或具有最多 30 个碳原子的酰基;

R_7、R_6 和 R_9 为酰基或-(低级烷基)-酰基、未取代或取代的烷基、氢、卤素、羟基、醚化或酯化的羟基、氨基、单-或二取代的氨基、氰基、硝基、巯基、取代的巯基、羧基、羰基、羰基二氧基、酯化的羧基、氨基甲酰基、N-单-或 N,N-二-取代的氨基甲酰基、磺基、取代的磺酰基、氨基磺酰基或 N-单-或 N,N-二-取代的氨基磺酰基;

X 代表 2 个氢原子; 1 个氢原子和羟基; O;或氢和低级烷氧基;

Z 代表氢或低级烷基;

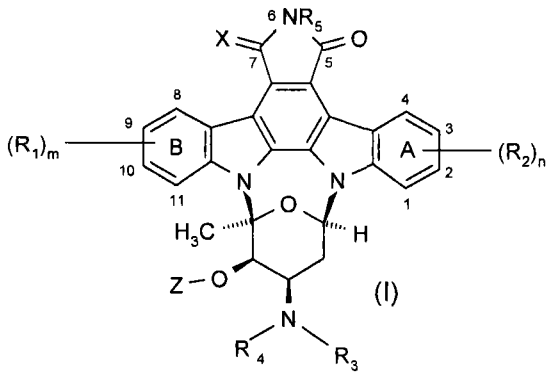
并且环 A 中用波浪线表示的两个键不存在并且被 4 个氢原子所代替，环 B 中的两条波浪线分别与各自平行的键一起表示双键;

或者环 B 中用波浪线表示的两个键不存在并且被总共 4 个氢原子所代替，环 A 中的两条波浪线分别与各自平行的键一起表示双键;

或者环 A 和环 B 中所有的四个波浪键都不存在并且被总共 8 个氢原子所代替;

所述增生性疾病与 PAX/FKHR 易位有关。

2. 权利要求 1 的方法，它包括给予式 I 化合物或如果存在至少一个成盐基团时它们的盐:



其中:

m 和 n 均是 0;

R_3 和 R_4 彼此独立为

氢;

未取代或被彼此独立的选自羧基、低级烷氧基羰基和氰基的基团单-或二取代的低级烷基，特别是被单取代的低级烷基;

或者

R_4 为氢或-CH_3，并且

R_3 为式 R^o-CO 的酰基，其中 R^o 为低级烷基; 氨基-低级烷基，其中所述氨基为未被保护的形式或被低级烷氧基羰基所保护; 四氢吡喃氧基-低级烷基; 苯基; 咪唑基-低级烷氧基苯基; 羧基苯基; 低级烷氧基羰基苯基; 卤素-低级烷基苯基; 咪唑-1-基苯基; 吡咯烷-1-基-低级烷基苯基; 哌嗪-1-

基-低级烷基苯基;(4-低级烷基哌嗪-1-基甲基)苯基; 吗啉-4-基-低级烷基苯基; 哌嗪-1-基羰基苯基;或(4-低级烷基哌嗪-1-基)苯基;

或为式 R^o-O-CO-的酰基，其中 R^o 为低级烷基;

或为式 R^oHN-C(=W)-的酰基，其中 W 为氧并且 R^o 具有如下含义:吗啉-4-基-低级烷基、苯基、低级烷氧基苯基、羧基苯基或低级烷氧基羰基苯基;

或者 R_3 为低级烷基苯基磺酰基，有代表性的是 4-甲苯磺酰基;

R_5 为氢或低级烷基;

X 代表 2 个氢原子或代表 O;

Z为甲基或氢;

所述增生性疾病与PAX/FKHR易位有关。

3. 权利要求1或2的方法，它包括给予 *N*-[(9*S*,10*R*,11*R*,13*R*)-2,3,10,11,12,13-六氢-10-甲氧基-9-甲基-1-氧代-9,13-环氧-1*H*,9*H*-二吲哚并[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]吡咯并[3,4-j][1,7]苯并二氮杂环壬四烯-11-基]-*N*-甲基苯甲酰胺。

4. 权利要求 1、2 或 3 的方法，其中所述患者为患有增生性疾病的温血动物，该方法包括给予该动物权利要求 1、2 或 3 任一项中的组合物，从而使其治疗有效地对抗增生性疾病。

5. 权利要求 1－4 任一项的方法，它包括给予治疗有效量的对抗增生性疾病的式 I 化合物和至少一种药学上可接受的载体。

6. 权利要求 1、2、3、4 或 5 的方法，用于在需要此类治疗的患者中延缓增生性疾病的进程。

7. 权利要求 1、2、3、4 或 5 的方法，用于治疗与 PAX/FKHR 易位有关的增生性疾病，其中 PAX/FKHR 易位选自 PAX3/FKHR 易位和 PAX7/FKHR 易位。

8. 权利要求 1、2 或 3 的式 I 化合物在制备用于延缓增生性疾病的进程或治疗增生性疾病的药物中的用途。

9. 权利要求 6、7 或 8 的方法，其中所述增生性疾病为肉瘤。

10. 权利要求 6、7 或 8 的方法，其中所述增生性疾病与 PAX3/FKHR

易位有关。

11. 权利要求 **6**、**7** 或 **8** 的方法，其中所述增生性疾病为腺泡型横纹肌肉瘤。

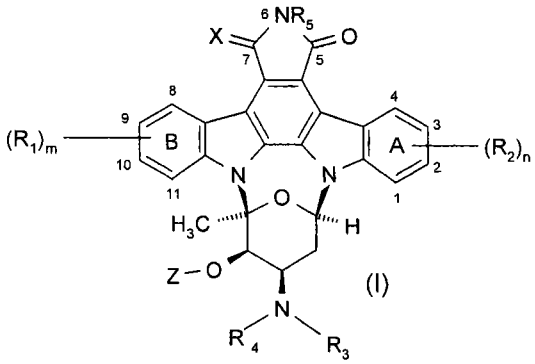
12. 包含式 **I** 化合物的包装产品，其中在式 **I** 中，**A** 代表 **O** 或 **NRN**，其中 **RN** 为氢或低级烷基，**R** 为氢或低级烷基，**Z** 为 **O** 或键(或其药学上可接受的盐或其前药酯)，还包含用于治疗增生性疾病的说明书。

用于腺泡型横纹肌肉瘤的星孢菌素衍生物

本发明涉及涉及有机化合物，特别涉及用于延缓增生性疾病进程或治疗增生性疾病的药用组合物，所述疾病特别是与 PAX/FKHR 易位有关的疾病，特别是肉瘤，尤其是腺泡型横纹肌肉瘤(alveolar rhabdomyosarcoma)。

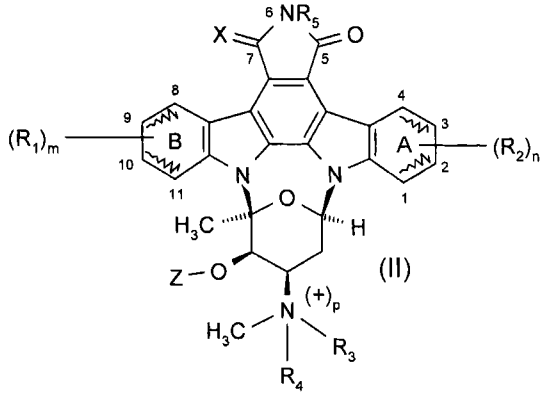
申请人现在已经发现某些FLT-3 抑制剂(特别是星孢菌素衍生物)可以有效地用于治疗与PAX/FKHR易位有关的疾病，特别是与PAX/FKHR表达有关的疾病，最特别是儿科肉瘤，腺泡型横纹肌肉瘤(“aRMS”)。在一个实施方案中，在aRMS中，由于染色体易位事件t(2;13)，表达嵌合融合蛋白PAX3/FKHR。在另一个实施方案中，在aRMS中，由于染色体易位事件t(1;13)，表达嵌合融合蛋白PAX7/FKHR。参见Mendelian Inheritance in Man accno. #268220。

因此，本发明提供了用于在需要此类治疗的患者中延缓增生性疾病进程或治疗增生性疾病的方法，所述疾病特别是与PAX/FKHR易位有关的疾病，特别是肉瘤，更特别是腺泡型横纹肌肉瘤，其中此类治疗包括给予患者有效量的下式星孢菌素衍生物或其盐(如果存在至少一个成盐基团时):



(I)

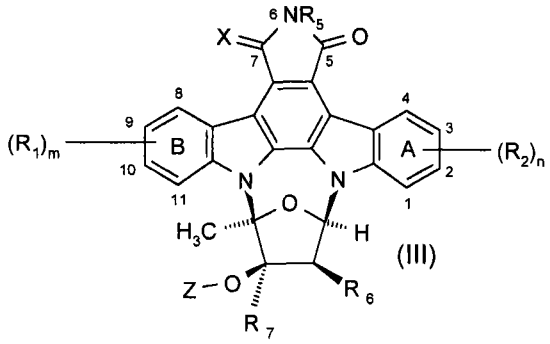
或



(II)

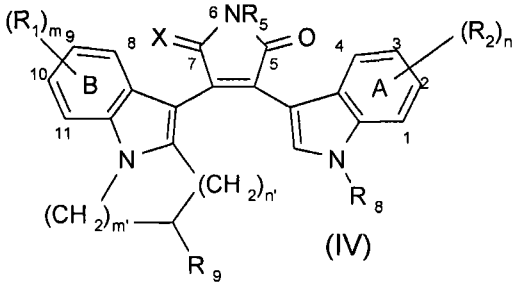
，

其中(II)为化合物(I)的部分氢化的衍生物:



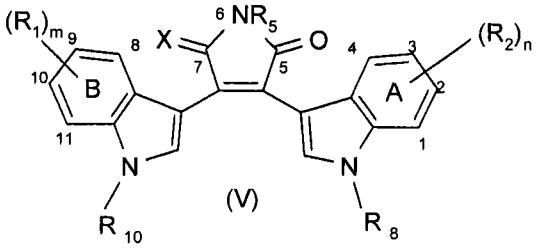
(III)

或



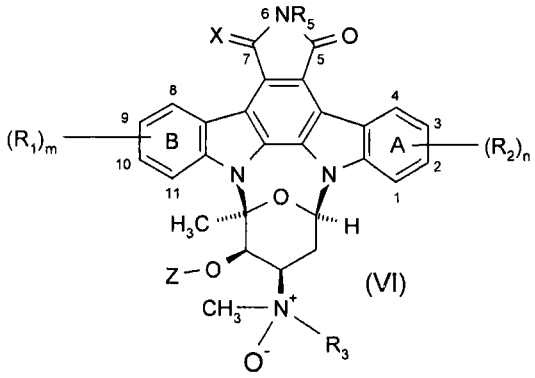
(IV)

或 ，



(V)

或 或



(VI)

，

其中R_1和R_2彼此互相独立为未取代的或取代的烷基、氢、卤素、羟基、醚化或酯化的羟基、氨基、单-或二取代的氨基、氰基、硝基、巯基、取代的巯基、羧基、酯化的羧基、氨基甲酰基、N-单-或N,N-二-取代的氨基甲酰基、磺基(sulfo)、取代的磺酰基、氨基磺酰基或N-单-或N,N-二-取代的氨基磺酰基；

n和m彼此互相独立为0－4的整数(包括0和包括4)；

n'和m'彼此互相独立为0－4的整数(包括0和包括4)；

R_3、R_4、R_8和R_{10}彼此互相独立为氢；-O -；具有30个碳原子的酰基；任何具有至多29个碳原子的脂族、碳环或碳环-脂族基团、任何具有至多20个碳原子和任何具有至多9个杂原子的杂环或杂环-脂族基团；具有30个碳原子的酰基，其中R_4也可以不存在；

或者如果R_3为具有30个碳原子的酰基，则R_4不为酰基；

如果R_4不存在，则p为0，或者如果R_3和R_4均存在并且在任何情况下为上述基团之一时，则p为1;

R_5为氢；任何具有至多29个碳原子的脂族、碳环或碳环-脂族基团；或任何具有至多20个碳原子和任何具有至多9个杂原子的杂环或杂环-脂族基团；或具有30个碳原子的酰基;

R_7、R_6和R_9为酰基或–(低级烷基)-酰基、未取代的或取代的烷基、氢、卤素、羟基、醚化或酯化的羟基、氨基、单-或二取代的氨基、氰基、硝基、巯基、取代的巯基、羧基、羰基、羰基二氧基、酯化的羧基、氨基甲酰基、N-单-或N,N-二-取代的氨基甲酰基、磺基、取代的磺酰基、氨基磺酰基或N-单-或N,N-二-取代的氨基磺酰基;

X 代表2 个氢原子；1个氢原子和羟基；O；或氢和低级烷氧基;

Z 代表氢或低级烷基;

波浪线所代表的两个键在环A中不存在，被4个氢原子所代替；每一个环B中的两个波浪线与各自的平行的键一起代表双键;

或者，波浪线所代表的两个键在环B中不存在，被4个氢原子所代替；每一个环A中的两个波浪线与各自的平行的键一起代表双键;

或者环A和环B中的所有四个波浪键都不存在并被总共8个氢原子所代替。

在关于星孢菌素衍生物的描述中，在上下文中所使用的通用术语和定义优选具有下列意义:

前缀"低级"表示优选具有最多7个碳原子并且包括7个碳原子在内(尤其是具有最多4个碳原子并且包括4个碳原子在内)的相关基团。

低级烷基特别为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，并且还包括戊基、己基或庚基。

未取代的或取代的烷基优选为C_1-C_{20}烷基，尤其是低级烷基，代表性的基团为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，它们可以是未取代的或取代的，尤其是被下列基团取代：卤素(如氟、氯、溴或碘)、C_6-C_{14}芳基(如苯基或萘基)、羟基、醚化的羟基(如低级烷氧基、苯基-低级烷氧基或苯氧基)、酯化的羟基(如低级烷酰氧基或苯甲酰氧

基)、氨基、单-或二取代的氨基(如低级烷基氨基、低级烷酰基氨基、苯基-低级烷基氨基、N,N-二-低级烷基氨基、N,N-二-(苯基-低级烷基)氨基)、氰基、巯基、取代的巯基(如低级烷硫基)、羧基、酯化的羧基(如低级烷氧基羰基)、氨基甲酰基、N-单-或N,N-二取代的氨基甲酰基(如N-低级烷基氨基甲酰基或N,N-二-低级烷基氨基甲酰基)、磺基、取代的磺基(如低级链烷磺酰基或低级烷氧基磺酰基)、氨基磺酰基或N-单-或N,N-二取代的氨基磺酰基(如N-低级烷基氨基磺酰基或N,N-二-低级烷基氨基磺酰基)。

卤素优选为氟、氯、溴或碘，尤其是氟或氯。

醚化的羟基特别为低级烷氧基、C_6-C_{14}芳氧基(如苯氧基)或C_6-C_{14}芳基-低级烷氧基(如苄氧基)。

酯化的羟基优选为低级烷酰氧基或C_6-C_{14}芳基羰基氧基(如苯甲酰氧基)。

单-或二取代的氨基特别为被低级烷基、C_6-C_{14}芳基、C_6-C_{14}芳基-低级烷基、低级烷酰基或C_6-C_{12}芳基羰基所单取代或二取代的氨基。

取代的巯基特别为低级烷硫基、C_6-C_{14}芳硫基、C_6-C_{14}芳基-低级烷硫基、低级烷酰硫基或C_6-C_{14}芳基-低级烷酰硫基。

酯化的羧基特别为低级烷氧基羰基、C_6-C_{14}芳基-低级烷氧基羰基或C_6-C_{14}芳氧基羰基。

N-单-或N,N-二取代的氨基甲酰基特别为被低级烷基、C_6-C_{14}芳基或C_6-C_{14}芳基-低级烷基N-单取代或N,N-二取代的氨基甲酰基。

取代的磺酰基特别为C_6-C_{14}芳基磺酰基(如甲苯磺酰基)、C_6-C_{14}芳基-低级链烷磺酰基或低级链烷磺酰基。

N-单-或N,N-二取代的氨基磺酰基特别为被低级烷基、C_6-C_{14}芳基或C_6-C_{14}芳基-低级烷基N-单取代或N,N-二取代的氨基磺酰基。

C_6-C_{14}芳基是在环系中具有6至14个碳原子的芳基，如苯基、萘基、芴基或茚基，它们可以是未取代的或取代的，尤其是被下列基团取代：卤素(如氟、氯、溴或碘)、苯基或萘基、羟基、低级烷氧基、苯基-低级烷氧基、苯氧基、低级烷酰氧基、苯甲酰氧基、氨基、低级烷基氨基、低级烷酰基氨基、苯基-低级烷基氨基、N,N-二-低级烷基氨基、N,N-二-(苯基-低级烷

基)氨基、氰基、巯基、低级烷硫基、羧基、低级烷氧基羰基、氨基甲酰基、N-低级烷基氨基甲酰基、N,N-二-低级烷基氨基甲酰基、磺基、低级链烷磺酰基、低级烷氧基磺酰基、氨基磺酰基、N-低级烷基氨基磺酰基或N,N-二-低级烷基氨基磺酰基所取代。

指数n和m各自优选为1、2或尤其是0。一般而言，特别优选其中n和m各自是0(零)的式I化合物。

具有最多29个碳原子的脂族烃基R_3、R_4、R_8或R_{10}可以被无环取代基所取代并且优选具有最多18个，尤其是最多12个碳原子，并且通常具有不超过7个碳原子，它们可以是饱和或不饱和的，并且尤其是未取代的或被无环取代基所取代的直链或支链的低级烷基、低级链烯基、低级链二烯基或低级炔基。低级烷基为例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，并且还包括正戊基、异戊基、正己基、异己基和正庚基；低级链烯基为例如烯丙基、丙烯基、异丙烯基、2-或3-甲基烯丙基和2-或3-丁烯基；低级链二烯基为例如1-戊-2,4-二烯基；低级炔基为例如炔丙基或2-丁炔基。在相应的不饱和基团中，双键特别位于该自由价的α-位以远的位置上。取代基特别为下文所定义的作为R^0的取代基的酰基，优选是游离或酯化的羧基，如羧基或低级烷氧基羰基、氰基或二-低级烷基氨基。

任何具有最多29个碳原子的碳环或碳环-脂族基团R_3、R_4、R_8或R_{10}特别为芳族、脂环族、脂环族-脂族或芳族-脂族基团，它们可以以未取代的形式或被下文所提到的作为R^0取代基的基团所取代的形式存在的。芳族基团(芳基)R_3或R_4最优选为苯基，也优选萘基，如1-或2-萘基、联苯基，如尤其是4-联苯基，并且也可以是蒽基、芴基和蒽基、以及其具有一个或多个饱和环的芳族类似物，其可以以未取代的形式存在或者可以被下文中提到的作为R^0的取代基的基团所取代。优选的芳族-脂族基团为芳基-低级烷基-和芳基-低级链烯基，例如具有末端苯基的苯基-低级烷基或苯基-低级链烯基，例如苄基、苯乙基、1-, 2-或3-苯基丙基、二苯基甲基(二苯甲基)、三苯甲基和肉桂基，并且还有1-或2-萘基甲基。带有无环基团(例如低级烷基)的芳基可特别提及的有邻-、间-和对-甲苯基和具有位于各种位置的甲基的二甲苯基。

具有最多29个碳原子的脂环族基团R_3、R_4、R_8或R_{10}特别为取代或优选为未取代的单-、二-或多环的环烷基-、环烯基-或环二烯基。优选具有最多14个(尤其是12个)环碳原子和3至8元环(优选5至7元环，并且尤其是6元环)的基团，其还可以带有作为取代基的一个或多个(例如两个)脂族烃基，例如上述那些基团，尤其是低级烷基，或其它脂环族基团。优选的取代基为下文R^0所提到的无环取代基。

具有最多29个碳原子的脂环族-脂族基团R_3、R_4、R_8或R_{10}为其中无环基团带有一个或多个上文所定义的脂环族基团的基团，其中无环基团特别为具有最多7个(优选最多4个)碳原子的基团，尤其是例如甲基、乙基和乙烯基。可特别提及的为环烷基-低级烷基以及其在环和/或链中不饱和但也不是芳族基团的类似物，其在链的末端碳原子上携带着环。优选的取代基是下文R^0所提到的无环取代基。

各自具有最多20个碳原子并且各自具有最多9个杂原子的杂环基团R_3、R_4、R_8或R_{10}特别为单环的，但也可以为二-或多环的具有芳族特性的氮杂-、硫杂-、氧杂-、硫氮杂-、氧氮杂-、二氮杂-、三氮杂-或四氮杂环状基团，以及相应的部分或最特别是完全饱和的这种类型的杂环基团，如果需要的话，这些基团还可以带有无环、碳环或杂环基团和/或可能被官能团单-、二-或多取代，所述官能团优选为上面所定义的作为脂族烃基的取代基的那些基团。最优选为未取代或含有氮、氧或硫原子的取代的单环基团，如2-氮丙啶基，并且尤其是该类型的芳族基团，如吡咯基(例如2-吡咯基或3-吡咯基)、吡啶基(例如2-、3-或4-吡啶基)以及噻吩基(例如2-或3-噻吩基)或呋喃基(例如2-呋喃基)；含有氮、硫或氧原子的类似的二环基团为例如吲哚基(代表性的为2-或3-吲哚基)、喹啉基(代表性的为2-或4-喹啉基)、异喹啉基(代表性的为3-或5-异喹啉基)、苯并呋喃基(代表性的为2-苯并呋喃基)、色烯基(代表性的为3-色烯基)或苯并噻吩基(代表性的为2-或3-苯并噻吩基)；优选的含有多个杂原子的单环和二环基团为例如咪唑基(代表性的为2-或4-咪唑基)、嘧啶基(代表性的为2-或4-嘧啶基)、噁唑基(代表性的为2-噁唑基)、异噁唑基(代表性的为3-异噁唑基)或噻唑基(代表性的为2-噻唑基)以及苯并咪唑基(代表性的为2-苯并咪唑基)、苯并噁唑基(代表性的为2-苯并噁唑基)或喹

唑啉基(代表性的为2-噻唑啉基)。还包括适合的部分饱和或尤其是完全饱和的类似基团，如2-四氢呋喃基、2-或3-吡咯烷基、2-、3-或4-哌啶基，以及2-或3-吗啉基、2-或3-硫代吗啉基、2-哌嗪基和N-单-或N,N'-二-低级烷基-2-哌嗪基。这些基团还可以带有一个或多个无环、碳环或杂环基团，尤其是上述的那些基团。该杂环基团R_3或R_4的自由价必须源自其碳原子之一。杂环可以是未取代的或被一个或多个、优选被一个或两个下面所举出的R^0的取代基所取代。

杂环-脂族基团R_3、R_4、R_8或R_{10}特别为具有低级烷基(尤其是具有最多7个，优选具有最多4个碳原子)的基团，例如上述那些基团，其带有一、二或多个杂环基团，例如在前一段中所举出的那些基团，该杂环也可以通过它的一个氮原子连接到该脂族链上。优选的杂环-脂族基团R_1为例如咪唑-1-基甲基、4-甲基哌嗪-1-基甲基、哌嗪-1-基甲基、2-(吗啉-4-基)乙基以及吡啶-3-基甲基。杂环可以是未取代的或被一个或多个(优选一个或两个)下文所举出的R^0的取代基所取代。

各自具有最多20个碳原子并且各自具有最多10个杂原子的杂脂族基团R_3、R_4、R_8或R_{10}为脂族基团，其中，有一、二或多个碳原子被相同或不同的杂原子(例如尤其是氧、硫和氮原子)所代替。特别优选的杂脂族基团R_1的排列采取氧杂烷基的形式，其中，在优选的直链烷基中的一个或多个碳原子被氧原子所代替，所述氧原子优选彼此之间间隔数个(特别是2个)碳原子，从而形成一种重复的基团，如果需要的话，为多个重复基团$(O\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-})_q$，其中$q=1$至7。

除酰基之外，特别优选的R_3、R_4、R_8或R_{10}为低级烷基，特别是甲基或乙基；低级烷氧基羰基-低级烷基，特别是甲氧基羰基甲基或2-(叔丁氧基羰基)乙基；羧基-低级烷基，特别是羧基甲基或2-羧基乙基；或氰基-低级烷基，特别是2-氰基乙基。

具有最多30个碳原子的酰基R_3、R_4、R_6、R_7、R_8、R_9或R_{10}得自羧酸(如果需要可以对其进行官能团修饰)、有机磺酸或磷酸(如焦-或正磷酸)，如果需要的话可以将其酯化。

被称为Ac^1并且得自羧酸的酰基(如果需要的话可以进行官能团修饰)特别为式Y-C(=W)-之一，其中W是氧、硫或亚氨基，并且Y是氢、具有最多29个碳原子的烃基R^o、烃氧基R^o-O-、氨基或取代的氨基，特别是式R^oHN-或R^oR^oN-(其中R^o基团可以彼此相同或不同)的基团。

烃基R^o为各自具有最多29个碳原子(特别是最多18个碳原子，优选最多12个碳原子)的无环(脂族的)、碳环的或碳环-无环烃基，并且它们可以是饱和或不饱和的、未取代或取代的。其在无环和/或环状部分可以有一、二或多个碳原子被相同或不同的杂原子(例如尤其是氧、硫和氮原子)所代替；在后一种情况中，其被描述为杂环基或杂环-无环基团。

不饱和基团是那些含有一个或多个尤其是共轭和/或孤立的多重键(双或三键)的基团。术语环状基团还包括具有共轭双键的芳族和非芳族基团，例如其中至少一个6元碳环或者5-至8元杂环含有最多数目的非累积(non-cumulative)双键的那些基团。其中至少一个环以6元芳环(即苯环)形式存在的碳环基团被定义为芳基。

无环的未取代的烃基R^o特别为直链或支链的低级烷基、低级链烯基、低级链二烯基或低级炔基。低级烷基R^o为例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，还有正戊基、异戊基、正己基、异己基和正庚基；低级链烯基为例如烯丙基、丙烯基、异丙烯基、2-或3-甲基烯丙基和2-或3-丁烯基；低级链二烯基为例如1-戊-2,4-二烯基；低级炔基为例如炔丙基或2-丁炔基。在相应的不饱和基团中，双键特别位于该自由价α-位以远的位置上。

碳环烃基R^o特别为单-、二-或多环的环烷基-、环烯基-或环二烯基或相应的芳基。优选的是具有最多14个(尤其是12个)环碳原子和3至8元环(优选5至7元，并且最优选是6元环)的基团，其中所述环可以带有一个或多个(例如两个)无环基团(例如上面所举出的那些基团，尤其是低级烷基)或其它碳环基团。碳环-无环基团为其中无环基团(尤其是具有最多7个、优选最多4个碳原子的无环基团，例如甲基、乙基和乙烯基)带有一个或两个以上定义的碳环基团(如果需要的话可以是芳族基团)的那些基团。特别提及的有环

烷基-低级烷基和芳基-低级烷基，以及其在环和/或链中是不饱和的类似物，并且其在链的末端碳原子上携带着环。

环烷基R^0最优选具有3到最多10个(并且包括10个)碳原子，为例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基，以及二环[2,2,2]辛基、2-二环[2,2,1]庚基和金刚烷基，其还可以被1、2或多个例如低级烷基(尤其是甲基)所取代；环烯基为例如在1-, 2-或3-位带有双键的上述单环环烷基之一。环烷基-低级烷基或-低级链烯基为例如被上面所列举的环烷基之一所取代的-甲基、-1-或-2-乙基、-1-或-2-乙烯基、-1-、-2-或-3-丙基或-烯丙基，优选在直链末端被取代的基团。

芳基R^0最优选为苯基，还可以是萘基，如1-或2-萘基、联苯基，例如尤其是4-联苯基，并且也可以是蒽基、芴基和䓛基，以及其具有一个或多个饱和环的芳族类似物。优选的芳基-低级烷基和-低级链烯基为例如具有末端苯基的苯基-低级烷基或苯基-低级链烯基，例如苄基、苯乙基、1-, 2-或3-苯基丙基、二苯基甲基(二苯甲基)、三苯甲基以及肉桂基，并且还可以是1-或2-萘基甲基。芳基可以是未取代的或取代的。

包括杂环-无环基团在内的杂环基特别为具有芳族特性的单环，但也可以是二环或多环的氮杂-、硫杂-、氧杂-、硫氮杂-、氧氮杂-、二氮杂-、三氮杂-或四氮杂环基团，以及部分饱和或最优选是完全饱和的该类型的相应的杂环基团；如果需要的话，例如在上述碳环或芳基的情况中，这些基团还可以带有无环、碳环或杂环基团和/或可以被官能团所单-、二-或多取代。杂环-无环基团中的无环部分具有例如相应的碳环-无环基团中所示的含义。最优选地，它们是含有氮、氧或硫原子的未取代或取代的单环基团，如2-氮丙啶基，并且尤其是这种类型的芳族基团，如吡咯基(例如2-吡咯基或3-吡咯基)、吡啶基(例如2-、3-或4-吡啶基)，并且还可以是噻吩基(例如2-或3-噻吩基)或呋喃基(例如2-呋喃基)；含有氧、硫或氮原子的类似的双环基团为例如吲哚基(有代表性的是2-或3-吲哚基)、喹啉基(有代表性的是2-或4-喹啉基)、异喹啉基(有代表性的是3-或5-异喹啉基)、苯并呋喃基(有代表性的是2-苯并呋喃基)、色烯基(有代表性的是 3-色烯基)或苯并噻吩基(有代表性的是2-或3-苯并噻吩基)；优选的具有多个杂原子的单环和双环基团

为例如咪唑基(有代表性的是2-咪唑基)、嘧啶基(有代表性的是2-或4-嘧啶基)、噁唑基(有代表性的是2-噁唑基)、异噁唑基(有代表性的是3-异噁唑基)或噻唑基(有代表性的是2-噻唑基)和苯并咪唑基(有代表性的是2-苯并咪唑基)、苯并噁唑基(有代表性的是2-苯并噁唑基)或喹唑啉基(有代表性的是 2-喹唑啉基)。也包括适宜的部分饱和或尤其是完全饱和的类似基团，如2-四氢呋喃基、4-四氢呋喃基、2-或3-吡咯烷基、2-、3-或4-哌啶基，并且还有2-或3-吗啉基、2-或3-硫代吗啉基、2-哌嗪基和N,N'-二-低级烷基-2-哌嗪基。这些基团也可以带有一个或多个无环、碳环或杂环基团，尤其是上述的那些基团。杂环-无环基团特别得自含有最多7个(优选最多4个)碳原子的无环基团，例如上面所列举的那些基团，并且可以带有一、二或多个杂环基团，例如上面所列举的那些基团，该环也可以通过其氮原子之一与该脂族链相连。

正如已经提及的那样，烃基(包括杂环基)可以被一、二或多个相同或不同的取代基(官能团)所取代；包括下面取代基中的一个或多个：低级烷基；游离、醚化和酯化的羟基；羧基和酯化的羧基；巯基-和低级烷硫基-，并且如果需要的话，可以是取代的苯硫基；卤素原子，有代表性的是氯和氟，但是也可以是溴和碘；卤素-低级烷基；以甲酰基(即醛基)和酮基形式存在的氧代基团，其还可以以相应的缩醛或缩酮的形式存在；叠氮基；硝基；氰基；伯、仲并且优选叔氨基、氨基-低级烷基、单-或二取代的氨基-低级烷基、被常规保护基团(尤其是低级烷氧基羰基，有代表性的是叔丁氧基羰基)保护的伯或仲氨基、低级亚烷二氧基，以及游离或官能团修饰的磺基，有代表性的是以游离或盐形式存在的氨磺酰基或磺基。该烃基还可以带有游离形式的或带有一个或两个取代基的氨基甲酰基、脲基或胍基，以及氰基。上面所用的术语“基团”也指单个的基团。

卤素-低级烷基优选包含1至3个卤素原子；优选为三氟甲基或氯甲基。

以取代基的形式存在于烃基中的醚化的羟基为例如低级烷氧基，有代表性的是甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基和叔丁氧基，其还可以被取代，尤其是被下面的基团所取代：(i)杂环，该杂环优选含有4至12个环原子，可以是不饱和的或者可以是部分或完全饱和的单环或双环基团，

并且可以包含最多3个选自氮、氧和硫的杂原子，并且最优选吡咯基(例如2-吡咯基或3-吡咯基)、吡啶基(例如2-、3-或4-吡啶基)，并且还可以是噻吩基(例如2-或3-噻吩基)或呋喃基(例如2-呋喃基)、吲哚基(有代表性的是2-或3-吲哚基)、喹啉基(有代表性的是2-或4-喹啉基)、异喹啉基(有代表性的是3-或5-异喹啉基)、苯并呋喃基(有代表性的是2-苯并呋喃基)、色烯基(有代表性的是 3-色烯基)、苯并噻吩基(有代表性的是2-或3-苯并噻吩基)、咪唑基(有代表性的是1-或2-咪唑基)、嘧啶基(有代表性的是2-或4-嘧啶基)、噁唑基(有代表性的是2-噁唑基)、异噁唑基(有代表性的是3-异噁唑基)、噻唑基(有代表性的是2-噻唑基)、苯并咪唑基(有代表性的是2-苯并咪唑基)、苯并噁唑基(有代表性的是2-苯并噁唑基)、喹唑啉基(有代表性的是 2-喹唑啉基)、2-四氢呋喃基、4-四氢呋喃基、2-或4-四氢吡喃基、1-, 2-或3-吡咯烷基、1-、2-、3-或4-哌啶基、1-, 2-或3-吗啉基、2-或3-硫代吗啉基、2-哌嗪基或N,N'-二-低级烷基-2-哌嗪基;和(ii)卤素原子，例如尤其是在2-位上单-、二-或多取代的卤素原子，例如在2,2,2-三氯乙氧基、2-氯乙氧基或2-碘乙氧基中的卤素原子；或(iii)羟基；或(iv)低级烷氧基，优选单取代，尤其是在2-位取代，例如在2-甲氧基乙氧基中的低级烷氧基。该类醚化的羟基还可以是未取代或取代的苯氧基和苯基-低级烷氧基，例如尤其是苄氧基、二苯甲基氧基和三苯基甲氧基(三苯甲基氧基)，以及杂环氧基，其中所述杂环优选含有4至12个环原子，可以是不饱和的或部分或完全饱和的单环或双环，并且可以包含最多3个选自氮、氧和硫的杂原子，并且最优选吡咯基(例如2-吡咯基或3-吡咯基)、吡啶基(例如2-、3-或4-吡啶基)，并且还可以是噻吩基(例如2-或3-噻吩基)或呋喃基(例如2-呋喃基)、吲哚基(有代表性的是2-或3-吲哚基)、喹啉基(有代表性的是2-或4-喹啉基)、异喹啉基(有代表性的是3-或5-异喹啉基)、苯并呋喃基(有代表性的是2-苯并呋喃基)、色烯基(有代表性的是 3-色烯基)、苯并噻吩基(有代表性的是2-或3-苯并噻吩基)、咪唑基(有代表性的是1-或2-咪唑基)、嘧啶基(有代表性的是2-或4-嘧啶基)、噁唑基(有代表性的是2-噁唑基)、异噁唑基(有代表性的是3-异噁唑基)、噻唑基(有代表性的是2-噻唑基)、苯并咪唑基(有代表性的是2-苯并咪唑基)、苯并噁唑基(有代表性的是2-苯并噁唑基)、喹唑啉基(有代表性的是 2-喹唑啉基)、2-

四氢呋喃基、4-四氢呋喃基、2-或4-四氢吡喃基、1-, 2-或3-吡咯烷基、1-、2-、3-或4-哌啶基、1-, 2-或3-吗啉基、2-或3-硫代吗啉基、2-哌嗪基或N,N'-二-低级烷基-2-哌嗪基；例如尤其是2-或4-四氢吡喃氧基。

本文中，醚化的羟基包括甲硅烷化的羟基，有代表性的是例如三-低级烷基甲硅烷氧基，有代表性的是三甲基甲硅烷氧基和二甲基-叔丁基甲硅烷氧基，或苯基二-低级烷基甲硅烷氧基和低级烷基-二苯基甲硅烷氧基。

以取代基形式存在于烃基中的酯化的羟基为例如低级烷酰氧基。

以取代基形式存在于烃基中的羧基为其中的氢原子被上述烃基团之一(优选低级烷基-或苯基-低级烷基)所替代的基团；酯化的羧基的实例为低级烷氧基羰基或苯基-低级烷氧基羰基，如果需要的话其可以在苯基部分被取代，尤其是甲氧基、乙氧基、叔丁氧基和苄氧基羰基，以及内酯化的羧基。

作为烃基取代基的伯氨基-NH_2也可以以被常规保护基团所保护的形式存在。仲氨基带有一个替代两个氢原子之一的烃基，优选未取代的烃基，有代表性的是上面所列举的烃基之一，尤其是低级烷基，并且其也可以以被保护的形式存在。

以取代基形式存在于烃基中的叔氨基带有2个不同的或优选是相同的烃基(包括杂环基)，如上述的未取代的烃基，尤其是低级烷基。

优选的氨基为式$R_{11}(R_{12})N$-的基团，其中R_{11}和R_{12}各自独立为氢、未取代的无环C_1-C_7-烃基(例如尤其是C_1-C_4烷基或C_2-C_4链烯基)或单环芳基、芳烷基或芳基链烯基，如果需要的话可以被C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-烷氧基、卤素和/或硝基所取代，并且具有最多10个碳原子，其中包含碳的基团可以通过碳-碳键或氧原子、硫原子或氮原子相互连接，并且如果需要的话，这些原子可以被烃基所取代。在该类情况中，其与氨基的氮原子形成一个含氮的杂环。下面是特别优选的二取代氨基的实例：二-低级烷基氨基(有代表性的是二甲基氨基或二乙基氨基)、吡咯烷-1-基、咪唑-1-基、哌啶-1-基、哌嗪-1-基、4-低级烷基哌嗪-1-基、吗啉-4-基、硫代吗啉-4-基和哌嗪-1-基或4-甲基哌嗪-1-基，以及二苯基氨基和二苄基氨基，如果需要的话其可以被取代，尤其是在苯基部分被取代，例如被低级-烷基、低级-烷氧基、卤素和/或硝基所取代；被保护的基团特别是低级烷氧基羰基氨基，有代表性的是

叔丁氧基羰基氨基、苯基-低级烷氧基羰基氨基，有代表性的是4-甲氧基苄氧基羰基氨基和9-芴基甲氧基羰基氨基。

氨基-低级烷基最优选在该低级烷基链的1-位被氨基所取代，并且尤其是氨基甲基。

单-或二取代的氨基-低级烷基是被一或两个基团所取代的氨基-低级烷基，其中氨基-低级烷基最优选在该低级烷基链的1-位上被氨基所取代，并且尤其是氨基甲基；此处的氨基取代基优选(如果两个取代基彼此独立地存在于各氨基中)选自低级烷基，如尤其是甲基、乙基或正丙基；羟基-低级烷基，有代表性的是2-羟基乙基；C_3-C_8环烷基，尤其是环己基；氨基-低级烷基，有代表性的是3-氨基丙基或4-氨基丁基；N-单-或N,N-二(低级烷基)-氨基-低级烷基，有代表性的是3-(N,N-二甲基氨基)丙基；氨基；N-单-或N,N-二-低级烷基氨基和N-单-或N,N-二-(羟基-低级烷基)氨基。

二取代的氨基-低级烷基还可以是通过氮原子(优选在1-位上)与低级烷基相连接并且具有0至2个(尤其是0或1个)选自氧、氮和硫的其它杂原子的5或6元饱和或不饱和的杂环基，其是未取代或取代的，尤其是被一或两个选自低级烷基(尤其是甲基)以及氧代基团的基团所取代。本文优选的是吡咯烷-1-基(1-吡咯烷基)、哌啶-1-基(1-哌啶基)、哌嗪-1-基(1-哌嗪基)、4-低级烷基哌嗪-1-基，有代表性的是4-甲基哌嗪-1-基、咪唑啉-1-基(1-咪唑基)、吗啉-4-基(4-吗啉基)或硫代吗啉-4-基、S-氧代-硫代吗啉-4-基或S,S-二氧代硫代吗啉-4-基。

低级亚烷基二氧基特别为亚甲二氧基。

带有一或两个取代基的氨基甲酰基特别为在氮上被一或两个基团所取代的氨基羰基(氨基甲酰基)；本文的氨基取代基优选(如果2个取代基彼此独立地存在于各氨基中)选自低级烷基，例如尤其是甲基、乙基或正丙基；羟基-低级烷基，有代表性的是2-羟基乙基；C_3-C_8环烷基，尤其是环己基；氨基-低级烷基，有代表性的是3-氨基丙基或4-氨基丁基；N-单-或N,N-二(低级烷基)-氨基-低级烷基，有代表性的是3-(N,N-二甲基氨基)丙基；氨基；N-单-或N,N-二-低级烷基氨基和N-单-或N,N-二-(羟基-低级烷基)氨基，在氨基甲酰基中的二取代的氨基还可以是含有一个结合氮原子和0至2个(尤其

是0或1个)选自氮、氧和硫的其它杂原子的5或6元饱和或不饱和的杂环，其是未取代或取代的，尤其是被一或两个选自低级烷基(尤其是甲基)以及氧代基团的基团所取代。本文优选的是吡咯烷-1-基(1-吡咯烷基)、哌啶-1-基(1-哌啶基)、哌嗪-1-基(1-哌嗪基)、4-低级烷基哌嗪-1-基，有代表性的是4-甲基哌嗪-1-基、咪唑啉-1-基(1-咪唑基)、吗啉-4-基(4-吗啉基)，或硫代吗啉-4-基、S-氧代-硫代吗啉-4-基或S,S-二氧代硫代吗啉-4-基。

被称为Ac^2的得自有机磺酸的酰基特别为式R^o-SO_2-基团，其中R^o为如上面通用和特定含义中所定义的烃基，通常优选后者。特别优选的是低级烷基苯基磺酰基，尤其是4-甲苯磺酰基。

被称为Ac^3的得自磷酸的酰基(如果需要的话可以被酯化)特别为式$R^oO(R^oO)P(=O)$-基团，其中的基团R^o彼此独立地如上面所示的通用和特定含义中所定义。

上下文中所给出的关于取代基的整理后的数据被认为是优选的。

本发明优选的化合物为例如其中R^0具有下面优选意义的那些化合物：低级烷基，尤其是甲基或乙基；氨基-低级烷基，其中的氨基未被保护或被常规的氨基保护基团所保护,尤其是被低级烷氧基羰基(有代表性的是叔-低级烷氧基羰基例如叔丁氧基羰基)保护，例如氨基甲基、R,S-、R-或优选S-1-氨基乙基、叔丁氧基羰基氨基甲基或R,S-、R-或优选S-1-(叔丁氧基羰基氨基)乙基；羧基-低级烷基，有代表性的是2-羧基乙基；低级烷氧基羰基-低级烷基，有代表性的是2-(叔丁氧基羰基)乙基；氰基-低级烷基，有代表性的是2-氰基乙基；四氢吡喃氧基-低级烷基，有代表性的是4-(四氢吡喃基)-氧基甲基；吗啉-4-基-低级烷基，有代表性的是2-(吗啉-4-基)乙基；苯基；低级烷基苯基，有代表性的是4-甲基苯基；低级烷氧基苯基，有代表性的是4-甲氧基苯基；咪唑基-低级烷氧基苯基，有代表性的是4-[2-(咪唑-1-基)乙基]氧基苯基；羧基苯基，有代表性的是4-羧基苯基；低级烷氧基羰基苯基，有代表性的是4-乙氧基羰基苯基或4-甲氧基苯基；卤代-低级烷基苯基，有代表性的是4-氯甲基苯基；吡咯烷-1-基苯基，有代表性的是4-吡咯烷-1-基苯基；咪唑-1-基苯基，有代表性的是4-(咪唑-1-基)苯基；哌嗪-1-基苯基，有代表性的是4-哌嗪-1-基苯基；(4-低级烷基哌嗪-1-基)苯基，有代表性的

是4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基；吗啉-4-基苯基，有代表性的是4-吗啉-4-基苯基；吡咯烷-1-基-低级烷基苯基，有代表性的是4-吡咯烷-1-基甲基苯基；咪唑-1-基-低级烷基苯基，有代表性的是4-(咪唑-1-基甲基)苯基；哌嗪-1-基-低级烷基苯基，有代表性的是4-哌嗪-1-基甲基苯基；(4-低级烷基哌嗪-1-基甲基)-苯基，有代表性的是4-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)苯基；吗啉-4-基-低级烷基苯基，有代表性的是4-吗啉-4-基甲基苯基；哌嗪-1-基羰基苯基，有代表性的是4-哌嗪-1-基羰基苯基或(4-低级烷基-哌嗪-1-基)苯基，有代表性的是4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基。

优选的酰基Ac^1为式R^o-CO-的羧酸的酰基，其中R^o具有以上通用和优选的烃基R^o的含义之一。特别优选的基团R^o是低级烷基，尤其是甲基或乙基；氨基-低级烷基，其中的氨基未被保护或被常规的氨基保护基团所保护，尤其是被低级烷氧基羰基(有代表性的是叔-低级烷氧基羰基例如叔丁氧基羰基)所保护，例如氨基甲基、R,S-、R-或优选S-1-氨基乙基、叔丁氧基羰基氨基甲基或R,S-、R-或优选S-1-(叔丁氧基羰基氨基)乙基；羧基-低级烷基，有代表性的是2-羧基乙基；低级烷氧基羰基-低级烷基，有代表性的是2-(叔丁氧基羰基)乙基；四氢吡喃氧基-低级烷基，有代表性的是4-(四氢吡喃基)氧基甲基；苯基；咪唑基-低级烷氧基苯基，有代表性的是4-[2-(咪唑-1-基)乙基]氧基苯基；羧基苯基，有代表性的是4-羧基苯基；低级烷氧基羰基苯基，有代表性的是4-乙氧基羰基苯基；卤代-低级烷基苯基，有代表性的是4-氯甲基苯基；咪唑-1-基苯基，有代表性的是4-(咪唑-1-基)苯基；吡咯烷-1-基-低级烷基苯基，有代表性的是4-吡咯烷-1-基甲基苯基；哌嗪-1-基-低级烷基苯基，有代表性的是4-哌嗪-1-基甲基苯基；(4-低级烷基哌嗪-1-基甲基)苯基，有代表性的是4-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)苯基；吗啉-4-基-低级烷基苯基，有代表性的是4-吗啉-4-基甲基苯基；哌嗪-1-基羰基苯基，有代表性的是4-哌嗪-1-基羰基苯基或(4-低级烷基哌嗪-1-基)苯基，有代表性的是4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基。

进一步优选的酰基Ac^1得自碳酸的单酯，并且可用式R^o-O-CO-表示。低级烷基(尤其是叔丁基)是这些衍生物中特别优选的烃基R^o。

另一种优选的酰基Ac^1得自碳酸(或者也可以是硫代碳酸)的酰胺，并且可用式$R^oHN-C(=W)-$或$R^oR^oN-C(=W)-$表示，其中R^o彼此独立地如上面所定义，W是硫并且特别是氧。特别优选其中Ac^1为式$R^oHN-C(=W)-$基团的化合物，其中W是氧，并且R^o具有下面的优选定义之一：吗啉-4-基-低级烷基，有代表性的是2-吗啉-4-基乙基；苯基；低级烷氧基苯基，有代表性的是4-甲氧基苯基或4-乙氧基苯基；羧基苯基，有代表性的是4-羧基苯基或低级烷氧基羰基苯基，有代表性的是4-乙氧基羰基苯基。

优选的式R^o-SO_2-的酰基Ac^2(其中R^o为上面通用和特定含义中所定义的烃基)为低级烷基苯基磺酰基，有代表性的是4-甲苯磺酰基。

如果p是0，则结合R_3的氮原子不带电荷。如果p是1，则R_4也必须存在，结合R_3和R_4的氮原子(季氮)则带有正电荷。

关于各自具有最多29个碳原子的脂族、碳环或碳环-脂族基团的定义或关于各自具有最多20个碳原子和最多9个杂原子的杂环或杂环-脂族基团或关于各自具有最多30个碳原子的酰基的定义优选与相应基团R_3和R_4的定义相匹配。特别优选的是R_5低级烷基，尤其是甲基，或最优选是氢。

Z特别为低级烷基，最优选是甲基或氢。

如果在环A中用波浪线所表示的两个键不存在，则式I中编号为1、2、3和4的碳原子之间不存在双键(四氢化衍生物)而只有单键，而环B为芳族(式I中编号为8和9以及10和11的碳原子之间有双键)。如果在环B中用波浪线所表示的两个键不存在，则式I中编号为8、9、10和11的碳原子之间不存在双键(四氢化衍生物)而只有单键，而环A为芳族的(式I中编号为1和2以及3和4的碳原子之间有双键)。如果在环A和B中用波浪线所表示的四个键都不存在并且被总共8个氢原子所代替，则式I中编号为1、2、3、4、8、9、10和11的碳原子之间没有双键(八氢化衍生物)而只有单键。

就其性质而言，本发明的化合物还可以以可药用(即生理学上可接受的)盐的形式存在，前提是其含有成盐基团。对于分离和纯化而言，也可以使用不可药用的盐。对于治疗应用而言，仅可使用可药用的盐，并且优选这些盐。

因此，含有游离酸性基团(例如游离磺基、磷酰基或羧基)的式I化合物可以以盐的形式存在，优选以与成盐碱性组分形成的生理学上可接受的盐形式存在。这些盐主要是金属或铵盐(例如碱金属或碱土金属盐，如钠、钾、镁或钙盐)或与氨或适宜的有机胺(尤其是叔-单胺和杂环碱例如三乙基胺、三-(2-羟基乙基)-胺、N-乙基哌啶或N,N'-二甲基哌嗪)形成的铵盐。

具有碱性特征的本发明化合物还可以以加成盐的形式存在，尤其是以与无机和有机酸形成的酸加成盐的形式存在，但是也可以是季盐。因此，例如，含有作为取代基的碱性基团(如氨基)的化合物可以与普通的酸形成酸加成盐。适宜的酸包括例如氢卤酸(如盐酸和氢溴酸)、硫酸、磷酸、硝酸或高氯酸，或脂族、脂环族、芳族或杂环羧酸或磺酸，如甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、枸橼酸、富马酸、马来酸、羟基马来酸、草酸、丙酮酸、苯乙酸、苯甲酸、对-氨基苯甲酸、邻氨基苯甲酸、对-羟基苯甲酸、水杨酸、对-氨基水杨酸、扑酸、甲磺酸、乙磺酸、羟基乙磺酸、乙二磺酸、卤代苯磺酸、甲苯磺酸、萘磺酸或对氨基苯磺酸，还有蛋氨酸、色氨酸、赖氨酸或精氨酸，以及抗坏血酸。

由于游离形式的化合物(尤其是式 I 化合物)和其盐形式及其溶剂化物形式的化合物之间的密切关系，所以只要合适，则上下文中任何涉及游离化合物之处都可被理解为也涉及其相应的盐及其溶剂化物，其中所述的盐包括那些可用作中间体的盐，例如在该新化合物的纯化或鉴定中所用的中间体。

式 A、B、C、D、I、II、III、IV、V 或 VI 的化合物(尤其是其中 R_5 是氢的化合物)具有有价值的药理学性质。

在上下文中所提及的基团或化合物中，只要合适，可以用上下文中所述的更具体的定义来替换通用定义。

优选式I、II、III、IV、V、VI化合物，其中：

R_1和R_2彼此独立为低级烷基；被下列基团取代的低级烷基：卤素、C_6-C_{14}芳基、羟基、低级烷氧基、苯基-低级烷氧基、苯氧基、低级烷酰氧基、苯甲酰基氧基、氨基、低级烷基氨基、低级烷酰基氨基、苯基-低级烷基氨基、N,N-二-低级烷基氨基、N,N-二-(苯基-低级烷基)氨基、氰基、巯

基、低级烷硫基、羧基、低级烷氧基羰基、氨基甲酰基、N-低级烷基氨基甲酰基、N,N-二-低级烷基氨基甲酰基、磺基、低级链烷磺酰基、低级烷氧基磺酰基、氨基磺酰基、N-低级烷基氨基磺酰基或N,N-二-低级烷基氨基磺酰基；卤素；低级烷氧基；C_6-C_{14}芳氧基；C_6-C_{14}芳基-低级烷氧基；低级烷酰氧基；C_6-C_{14}芳基羰基氧基；被下列基团单取代或二取代的氨基：低级烷基、C_6-C_{14}芳基、C_6-C_{14}芳基-低级烷基、低级烷酰基或C_6-C_{12}芳基羰基；氰基；硝基；巯基；低级烷硫基；C_6-C_{14}芳硫基；C_6-C_{14}芳基-低级烷硫基；低级烷酰基硫基；C_6-C_{14}芳基-低级烷酰基硫基；羧基；低级烷氧基羰基；C_6-C_{14}芳基-低级烷氧基羰基；C_6-C_{14}芳氧基羰基；氨基甲酰基；被低级烷基、C_6-C_{14}芳基或C_6-C_{14}芳基-低级烷基N-单-或N,N-二取代的氨基甲酰基；磺基；C_6-C_{14}芳基磺酰基；C_6-C_{14}芳基-低级链烷磺酰基；低级链烷磺酰基；或被低级烷基、C_6-C_{14}芳基或C_6-C_{14}芳基-低级烷基N-单-或N,N-二取代的氨基磺酰基，其中C_6-C_{14}芳基是在该环系中具有6至12个碳原子的芳基，其可以是未取代的或被下列基团取代：卤素、苯基或萘基、羟基、低级烷氧基、苯基-低级烷氧基、苯氧基、低级烷酰氧基、苯甲酰氧基、氨基、低级烷基氨基、低级烷酰基氨基、苯基-低级烷基氨基、N,N-二-低级烷基氨基、N,N-二-(苯基-低级烷基)氨基、氰基、巯基、低级烷硫基、羧基、低级烷氧基羰基、氨基甲酰基、N-低级烷基氨基甲酰基、N,N-二-低级烷基-氨基甲酰基、磺基、低级链烷磺酰基、低级烷氧基磺酰基、氨基磺酰基、N-低级烷基氨基磺酰基或N,N-二-低级烷基氨基磺酰基所取代；

n和m彼此独立为0或1或2，优选为0；

R_3、R_4、R_8、R_{10}各自独立为氢、低级烷基、低级链烯基或低级链二烯基，其各自是未取代的或被单取代或多取代，优选被独立地选自下列基团的取代基所单取代或二取代：低级烷基； 羟基；低级烷氧基，其可以是未取代的或被下列基团单-、二-或三取代：(i)具有4至12个环原子的杂环基，该杂环基可以是不饱和、完全饱和或部分饱和的，可以是单环或二环并且可以包含最多3个选自氮、氧和硫的杂原子，并且最优选吡咯基(例如2-吡咯基或3-吡咯基)、吡啶基(例如2-、3-或4-吡啶基)或在广义上还可以是噻吩基(例如2-或3-噻吩基)或呋喃基(例如2-呋喃基)、吲哚基(有代表性的是2-或

3-吲哚基)、喹啉基(有代表性的是2-或4-喹啉基)、异喹啉基(有代表性的是3-或5-异喹啉基)、苯并呋喃基(有代表性的是2-苯并呋喃基)、色烯基(有代表性的是 3-色烯基)、苯并噻吩基(有代表性的是2-或3-苯并噻吩基)、咪唑基(有代表性的是1-或2-咪唑基)、嘧啶基(有代表性的是2-或4-嘧啶基)、噁唑基(有代表性的是2-噁唑基)、异噁唑基(有代表性的是3-异噁唑基)、噻唑基(有代表性的是2-噻唑基)、苯并咪唑基(有代表性的是2-苯并咪唑基)、苯并噁唑基(有代表性的是2-苯并噁唑基)、喹唑啉基(有代表性的是 2-喹唑啉基)、2-四氢呋喃基、4-四氢呋喃基、4-四氢吡喃基、1-, 2-或3-吡咯烷基、1-、2-、3-或4-哌啶基、1-, 2-或3-吗啉基、2-或3-硫代吗啉基、2-哌嗪基或N,N'-二-低级烷基-2-哌嗪基，(ii)卤素，(iii)羟基，或(iv)低级烷氧基；苯氧基；苯基--低级烷氧基；杂环氧基，其中的杂环为吡咯基(例如2-吡咯基或3-吡咯基)、吡啶基(例如2-、3-或4-吡啶基)或在广义上还可以是噻吩基(例如2-或3-噻吩基)或呋喃基(例如2-呋喃基)、吲哚基(有代表性的是2-或3-吲哚基)、喹啉基(有代表性的是2-或4-喹啉基)、异喹啉基(有代表性的是3-或5-异喹啉基)、苯并呋喃基(有代表性的是2-苯并呋喃基)、色烯基(有代表性的是 3-色烯基)、苯并噻吩基(有代表性的是2-或3-苯并噻吩基)；咪唑基，有代表性的是1-或2-咪唑基、嘧啶基(有代表性的是2-或4-嘧啶基)、噁唑基(有代表性的是2-噁唑基)、异噁唑基(有代表性的是3-异噁唑基)、噻唑基(有代表性的是2-噻唑基)、苯并咪唑基(有代表性的是2-苯并咪唑基)、苯并噁唑基(有代表性的是2-苯并噁唑基)、喹唑啉基(有代表性的是 2-喹唑啉基)、2-四氢呋喃基、4-四氢呋喃基、2-或4-四氢吡喃基，1-, 2-或3-吡咯烷基，1-、2-、3-或4-哌啶基、1-, 2-或3-吗啉基、2-或3-硫代吗啉基、2-哌嗪基或N,N'-二-低级烷基-2-哌嗪基，例如尤其是2-或4-四氢吡喃氧基；低级烷酰氧基；羧基；低级烷氧基羰基；苯基-低级烷氧基羰基；巯基；低级烷硫基；苯硫基；卤素；卤代-低级烷基；氧代(1-位除外，因为否则将是酰基)；叠氮基；硝基；氰基；氨基；单-低级烷基氨基；二-低级烷基氨基；吡咯烷-1-基；咪唑-1-基；哌啶-1-基；哌嗪-1-基；4-低级烷基哌嗪-1-基；吗啉-4-基；硫代吗啉-4-基；未取代或在苯基部分被低级烷基、低级烷氧基、卤素和/或硝基所取代的二苯基氨基或二苄基氨基；低级烷氧基羰基氨基；未取代或在苯基部分

被低级烷基或低级烷氧基所取代的苯基-低级烷氧基羰基氨基；芴基甲氧基羰基氨基；氨基-低级烷基；单取代或二取代的氨基-低级烷基，其中氨基取代基选自低级烷基、羟基-低级烷基、C_3-C_8环烷基、氨基-低级烷基、N-单-或N,N-二(-低级烷基)氨基-低级烷基、氨基、N-单-或N,N-二-低级烷基氨基和N-单-或N,N-二-(羟基-低级烷基)氨基；吡咯烷-1-基-低级烷基；哌啶-1-基-低级烷基；哌嗪-1-基-低级烷基；4-低级烷基哌嗪-1-基-低级烷基；咪唑-1-基-低级烷基；吗啉-4-基-低级烷基；硫代吗啉-4-基-低级烷基；S-氧代-硫代吗啉-4-基-低级烷基；S,S-二氧代硫代吗啉-4-基-低级烷基；低级亚烷基二氧基；氨磺酰基；磺基；氨基甲酰基；脲基；胍基；氰基；氨基羰基(氨基甲酰基)和氨基羰基氧基，其在氮上被一或两个基团所取代，其中氨基取代基彼此独立选自低级烷基、羟基-低级烷基、C_3-C_8环烷基、氨基-低级烷基、N-单-或N,N-二(-低级烷基)氨基-低级烷基、氨基、N-单-或N,N-二-低级烷基氨基和N-单-或N,N-二-(羟基-低级烷基)氨基；吡咯烷-1-基羰基；哌啶-1-基羰基；哌嗪-1-基羰基；4-低级烷基哌嗪-1-基羰基；咪唑啉-1-基羰基；吗啉-4-基羰基；硫代吗啉-4-基羰基；S-氧代-硫代吗啉-4-基羰基；和S,S-二氧代硫代吗啉-4-基；苯基；萘基；具有末端苯基的苯基-低级烷基或苯基-低级链烯基，它们可以是未取代的或被上述作为低级烷基、低级链烯基或低级链二烯基取代基的基团单取代或二取代；或杂环-低级烷基，其中杂环基为吡咯基(例如2-吡咯基或3-吡咯基)、吡啶基(例如2-, 3-或4-吡啶基)或在广义上还包括噻吩基(例如2-或3-噻吩基)或呋喃基(例如2-呋喃基)、吲哚基(有代表性的为2-或3-吲哚基)、喹啉基(有代表性的为2-或4-喹啉基)、异喹啉基(有代表性的为3-或5-异喹啉基)、苯并呋喃基(有代表性的为2-苯并呋喃基)、色烯基(有代表性的为3-色烯基)、苯并噻吩基(有代表性的为2-或3-苯并噻吩基)、咪唑基(有代表性的为1-或2-咪唑基)、嘧啶基(有代表性的为2-或4-嘧啶基)、噁唑基(有代表性的为2-噁唑基)、异噁唑基(有代表性的为3-异噁唑基)、噻唑基(有代表性的为2-噻唑基)、苯并咪唑基(有代表性的为2-苯并咪唑基)、苯并噁唑基(有代表性的为2-苯并噁唑基)、喹唑啉基(有代表性的为2-喹唑啉基)、2-四氢呋喃基、4-四氢呋喃基、2-或4-四氢吡喃基、1-, 2-或3-吡咯烷基、1-, 2-, 3-,或4-哌啶基、1-, 2-或3-吗啉基、2-或3-硫代吗啉

基、2-哌嗪基或N,N'-二-低级烷基-2-哌嗪基，它们各自均可以为未取代的或被上述作为低级烷基、低级链烯基或低级链二烯基取代基的基团单取代或二取代;

或式Y-C(=W)-的酰基，其中W为氧，Y为氢、R^o、R^o-O-、R^oHN-或R^oR^oN-(其中基团R^o可以相同或不同)，

或者

式R^o-SO_2-的酰基，

其中式II化合物中R_4也可以不存在;

或者

式II化合物中R_4也可以不存在，式I化合物中R_4为氢或CH_3，并且

R_3为式Y-C(=W)-的酰基，其中W为氧，Y为氢、R^o、R^o-O-、R^oHN-或R^oR^oN-(其中基团R^o可以相同或不同)，

或者

为式R^o-SO_2-的酰基，

其中所述基团中的R^0具有下列含义：取代或未取代的低级烷基，尤其是甲基或乙基；氨基-低级烷基羟基-低级烷基，其中所述氨基未被保护或被常规的保护基团，尤其是被低级烷氧基羰基(有代表性的是叔-低级烷氧基羰基例如叔丁氧基羰基)所保护，例如氨基甲基、R,S-、R-或优选S-1-氨基乙基、叔丁氧基羰基氨基甲基或R,S-、R-或优选S-1-(叔丁氧基羰基氨基)乙基；羧基-低级烷基，有代表性的是2-羧基乙基；低级烷氧基羰基-低级烷基，有代表性的是2-(叔丁氧基羰基)乙基；氰基-低级烷基，有代表性的是2-氰基乙基；四氢吡喃氧基-低级烷基，有代表性的是4-(四氢吡喃基)氧基甲基；吗啉-4-基-低级烷基，有代表性的是2-(吗啉-4-基)乙基；苯基；低级烷基苯基，有代表性的是4-甲基苯基；低级烷氧基苯基，有代表性的是4-甲氧基苯基；咪唑基-低级烷氧基苯基，有代表性的是4-[2-(咪唑-1-基)乙基]氧基苯基；羧基苯基，有代表性的是4-羧基苯基；低级烷氧基羰基苯基，有代表性的是4-乙氧基羰基苯基或4-甲氧基苯基；卤代-低级烷基苯基，有代表性的是4-氯甲基苯基;吡咯烷-1-基苯基,有代表性的是4-吡咯烷-1-基苯基；咪唑-1-基苯基，有代表性的是4-(咪唑-1-基)苯基；哌嗪-1-基苯基，有

代表性的是4-哌嗪-1-基苯基；(4-低级烷基哌嗪-1-基)苯基，有代表性的是4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基；吗啉-4-基苯基，有代表性的是4-吗啉-4-基苯基；吡咯烷-1-基-低级烷基苯基，有代表性的是4-吡咯烷-1-基甲基苯基；咪唑-1-基-低级烷基苯基，有代表性的是4-(咪唑-1-基甲基)苯基；哌嗪-1-基-低级烷基苯基，有代表性的是4-哌嗪-1-基甲基苯基；(4-低级烷基哌嗪-1-基甲基)-苯基，有代表性的是4-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)苯基；吗啉-4-基-低级烷基苯基，有代表性的是4-吗啉-4-基甲基苯基；哌嗪-1-基羰基苯基，有代表性的是4-哌嗪-1-基羰基苯基或(4-低级烷基哌嗪-1-基)苯基，有代表性的是4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基

如果R_4不存在则p为0，或者如果R_3和R_4都存在并且各自是上述(关于式II化合物的)基团之一则p为1；

R_5为氢或低级烷基，尤其为氢；

X代表2个氢原子、O或1个氢原子和羟基；或代表1个氢原子和低级烷氧基；

Z为氢或特别为低级烷基，最优选为甲基；

并且对于式II化合物而言，优选环A中用波浪线表示的两个键不存在并且被4个氢原子所代替，并且在环B中的两个波浪线与各自平行的键一起表示双键；

或环B中用波浪线表示的两个键不存在并且被总共4个氢原子所代替，并且在环A中的两个波浪线与各自平行的键一起表示双键；

或环A和环B中的所有四个波浪键都不存在并且被总共8个氢原子所代替；

或如果至少一个成盐基团存在时为其盐。

特别优选如下式I化合物或如果存在至少一个成盐基团时它们的盐，其中：

m和n均是0；

R_3和R_4彼此独立为氢；未取代或被彼此独立地选自羧基、低级烷氧基羰基和氰基的基团单-或二取代(尤其是被单取代)的低级烷基；

或

R_4为氢或-CH_3，并且

R_3如上所定义或优选R_3为式R^o-CO的酰基，其中R^o是低级烷基；氨基-低级烷基，其中所述氨基以未被保护的形式存在或被低级烷氧基羰基所保护；四氢吡喃氧基-低级烷基；苯基；咪唑基-低级烷氧基苯基；羧基苯基；低级烷氧基羰基苯基；卤代-低级烷基苯基；咪唑-1-基苯基；吡咯烷-1-基-低级烷基苯基；哌嗪-1-基-低级烷基苯基；(4-低级烷基哌嗪-1-基甲基)苯基；吗啉-4-基-低级烷基苯基；哌嗪-1-基羰基苯基；或(4-低级烷基哌嗪-1-基)苯基；

或为式R^o-O-CO-的酰基，其中R^o为低级烷基；

或为式R^oHN-C(=W)-的酰基，其中W为氧并且R^o具有下面的含义:吗啉-4-基-低级烷基、苯基、低级烷氧基苯基、羧基苯基或低级烷氧基羰基苯基；

或R_3为低级烷基苯基磺酰基，特别为4-甲苯磺酰基，其中优选的R_3基团的其它特定实例如下面优选的式II化合物所述；

R_5为氢或低级烷基，尤其为氢；

X代表2个氢原子或代表O；

Z为甲基或氢。

特别优选如下式II化合物或如果存在至少一个成盐基团时它们的盐，其中：

m和n均为0；

R_3和R_4彼此独立为：氢、未取代或被彼此独立选自羧基、低级烷氧基羰基和氰基的基团所单-或二取代(尤其是被单取代)的低级烷基；而R_4也可以不存在；

或

R_4不存在，并且

R_3为式R^o-CO的酰基，其中R^o为低级烷基，尤其为甲基或乙基；氨基-低级烷基，其中的氨基未被保护或被低级烷氧基羰基(有代表性的是叔-低级烷氧基羰基，例如叔丁氧基羰基)所保护，例如氨基甲基、R,S-、R-或优选的S-1-氨基乙基、叔丁氧基羰基氨基甲基或R,S-、R-或优选的S-1-(叔丁氧基羰基氨基)乙基；四氢吡喃氧基-低级烷基，有代表性的是4-(四氢吡喃

基)氧基甲基；苯基；咪唑基-低级烷氧基苯基，有代表性的是4-[2-(咪唑-1-基)乙基]氧基苯基；羧基苯基，有代表性的是4-羧基苯基；低级烷氧基羰基苯基，有代表性的是4-甲氧基-或4-乙氧基羰基苯基；卤代-低级烷基苯基，有代表性的是4-氯甲基苯基；咪唑-1-基苯基，有代表性的是4-(咪唑-1-基)苯基；吡咯烷-1-基-低级烷基苯基，有代表性的是4-吡咯烷-1-基甲基苯基；哌嗪-1-基-低级烷基苯基，有代表性的是4-哌嗪-1-基甲基苯基；(4-低级烷基哌嗪-1-基甲基)苯基，有代表性的是4-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)苯基；吗啉-4-基-低级烷基苯基，有代表性的是4-吗啉-4-基甲基苯基；哌嗪-1-基羰基苯基，有代表性的是4-哌嗪-1-基羰基苯基；或(4-低级烷基哌嗪-1-基)苯基，有代表性的是4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基；

或为式R^o-O-CO-的酰基，其中R^o是低级烷基；

或为式R^oHN-C(=W)-的酰基，其中W为氧并且R^o具有下面优选的含义：吗啉-4-基-低级烷基，有代表性的是2-吗啉-4-基乙基；苯基；低级烷氧基苯基，有代表性的是4-甲氧基苯基或4-乙氧基苯基；羧基苯基，有代表性的是4-羧基苯基或低级烷氧基羰基苯基，有代表性的是4-乙氧基羰基苯基；

或为低级烷基苯基磺酰基，有代表性的是4-甲苯磺酰基；

如果R_4不存在则p为0，或者如果R_3和R_4都存在并且各自为上述基团之一则p为1；

R_5为氢或低级烷基，尤其为氢；

X代表2个氢原子或代表O；

Z为甲基或氢；

并且优选环A中用波浪线表示的两个键不存在并且被4个氢原子所代替，并且在环B中的两个波浪线与各自平行的键一起表示双键；

或环B中用波浪线表示的两个键不存在并且被总共4个氢原子所代替，并且在环A中的两个波浪线与各自平行的键一起表示双键；

或环A和环B中的所有四个波浪键都不存在并且被总共8个氢原子所代替。

最优选的式II化合物选自：

8,9,10,11-四氢星孢菌素;

N-[4-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)苯甲酰基]-1,2,3,4-四氢星孢菌素;

N-(4-氯代甲基苯甲酰基)-1,2,3,4-四氢星孢菌素;

N-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯甲酰基)-1,2,3,4-四氢星孢菌素;

N-(4-(吗啉-4-基甲基)苯甲酰基)-1,2,3,4-四氢星孢菌素;

N-(4-(哌嗪-1-基甲基)苯甲酰基)-1,2,3,4-四氢星孢菌素;

N-乙基-1,2,3,4-四氢星孢菌素;

N-甲苯磺酰基-1,2,3,4-四氢星孢菌素;

N-三氟乙酰基-1,2,3,4-四氢星孢菌素;

N-[4-(2-咪唑-1-基-乙氧基)苯甲酰基]-1,2,3,4-四氢星孢菌素;

N-甲氧基羰基甲基-1,2,3,4-四氢星孢菌素;

N-羧基甲基-1,2,3,4-四氢星孢菌素;

N-对苯二酰基甲酯-1,2,3,4-四氢星孢菌素;

N-对苯二酰基-1,2,3,4-四氢星孢菌素;

N-(4-乙基哌嗪基羰基苯甲酰基)-1,2,3,4-四氢星孢菌素;

N-(2-氰基乙基)-1,2,3,4-四氢星孢菌素;

N-苯甲酰基-1,2,3,4-四氢星孢菌素;

N,N-二甲基-1,2,3,4-四氢星孢菌素碘化物;

N-BOC-甘氨酰基-1,2,3,4-四氢星孢菌素;

N-甘氨酰基-1,2,3,4-四氢星孢菌素;

N-(3-(叔-丁氧基羰基)丙基)-1,2,3,4-四氢星孢菌素;

N-(3-羧基丙基)-1,2,3,4-四氢星孢菌素;

N-(4-咪唑-1-基)苯甲酰基]-1,2,3,4-四氢星孢菌素;

N-[(四氢-2h-吡喃-4-基氧基)乙酰基]-1,2,3,4-四氢星孢菌素;

N-BOC-l-丙氨酰基-1,2,3,4-四氢星孢菌素;

N-l-丙氨酰基-1,2,3,4-四氢星孢菌素盐酸盐;

N-甲基-1,2,3,4-四氢-6-甲基星孢菌素;

N-(4-羧基苯基氨基羰基)-1,2,3,4-四氢星孢菌素;

N-(4-乙基苯基氨基羰基)-1,2,3,4-四氢星孢菌素;

N-(N-苯基氨基羰基)-1,2,3,4-四氢星孢菌素;

N-(N-[2-(1-吗啉代)乙基]氨基羰基)-1,2,3,4-四氢星孢菌素;

N-(N-[4-甲氧基苯基]氨基羰基)-1,2,3,4-四氢星孢菌素;

1,2,3,4-四氢-6-甲基星孢菌素;

N-BOC-1,2,3,4-四氢星孢菌素;

N-BOC-1,2,3,4-四氢-6-甲基星孢菌素;

N-BOC-1,2,3,4-四氢-6-甲基-7-氧代-星孢菌素;

1,2,3,4,8,9,10,11-八氢星孢菌素;

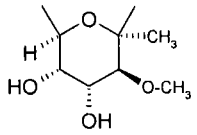
或如果存在至少一个成盐基团时其药学上可接受的盐。

最特别优选的是被称为1,2,3,4-四氢-星孢菌素的化合物或其盐(特别是可药用盐)(在这里，式I中的m和n为0，R_3为氢，如果不存在盐则R_4不存在(p=0)，或如果存在盐则R_4为氢(p = 1)，R_5为氢，环A中用波浪线表示的两个键不存在并且被4个氢原子所代替，并且环B中用波浪线表示的两个键分别与平行的键一起表示双键，X代表2个氢原子，并且Z为甲基)。

最特别优选的是如下式A的化合物，其中

A) X= O; R_1、R_2、R_5 = H; Q= -$(CH_2)_2$-O-CH(CH_2)OH-$(CH_2)_2$-

B) X= O; R_1、R_2、R_5 = H; Q= -$(CH_2)_2$-O-CH($CH_2N(CH_3)_2$)-$(CH_2)_2$-

C) X= 2 个氢原子; R_1、R_2、R_5 = H; Q= 

最优选如下式 I 的化合物，其中:

A) X= 2 个氢原子; R_1、R_2、R_3、R_5 = H; R_4= CH_3; Z=CH_3(星孢菌素)

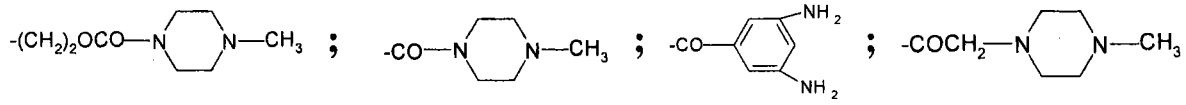
B) X=(R)或(S)异构体形式的 1 个氢和 1 个羟基; R_1、R_2、R_3、R_5 = H; R_4= CH_3; Z=CH_3(UCN-01 和 UCN-02)

C) X=2 个氢原子; R_1、R_2、R_5 = H; R_4= CH_3; R_3= 苯甲酰基; Z=CH_3(CGP41251 或 PKC412 或 MIDOSTAURIN)

D) X= O; R_1、R_2、R_5 = H; R_3= CH_3; R_4= 乙氧基羰基; Z=CH_3(NA 382; CAS=143086-33-3)

E) X= 1 个氢和 1 个羟基; R_1、R_2、R_5 = H; R_3= CH_3; Z=CH_3; 并且 R_4 选自-$(CH_2)_2$OH; -CH_2CH(OH)CH_2OH; -CO$(CH_2)_2CO_2$Na; -$(CH_2)_3CO_2$H;

$-COCH_2N(CH_3)_2$;



F) X=2 个氢原子; R_1、R_2、R_5 = H; R_3= CH_3; Z=CH_3; 并且 R_4 选自 N-[0-(四氢吡喃-4-基)-D-乳酰基]; N-[2-甲基-2-(四氢吡喃-4-基氧基)-丙酰基; N-[0-(四氢吡喃-4-基)-L-乳酰基]; N-[0-(四氢吡喃-4-基)-D-乳酰基]; N-[2-(四氢吡喃-4-基氧基)-乙酰基]

G) X=O; R_1、R_2、R_5 = H; R_3= CH_3; Z=CH_3; 并且 R_4 选自 N-[0-(四氢吡喃-4-基)-D-乳酰基]; N-[2-(四氢-吡喃-4-基氧基)-乙酰基]

H) X=1 个氢原子和 1 个羟基; R_1、R_2、R_5 = H; R_3= CH_3; Z=CH_3; 并且 R_4 选自 N-[0-(四氢吡喃-4-基)-D-乳酰基]; N-[2-(四氢-吡喃-4-基氧基)-乙酰基]。

缩写“CAS”指的是化学文摘(CHEMICAL ABSTRACTS)登录号。

于 1988 年 12 月 21 日公开的欧洲专利 EP 0296110 以及在 1992 年 3 月 3 日公开的美国专利 US 5,093,330 和日本专利号 JP 2708047 中覆盖并具体描述了最优选的式 I 化合物例如 MIDOSTAURIN [国际非专利名]。均于 1995 年 12 月 7 日公开的专利申请 WO 95/32974 和 WO 95/32976 中覆盖并描述了其它优选的化合物。这些文件中所描述的所有化合物都在这里被引入本申请作为参考。

最优选的是如下式 III 的化合物，其中:

A) X= 2 个氢原子; R_1、R_2、R_5 = H; R_6= CH_3; R_7= 甲氧基羰基; Z=H(2-甲基 K252a)

B) X= 2 个氢原子; R_1、R_2、R_5、R_6 = H; R_7= 甲氧基羰基; Z= H(K-252a)

C) X= 2 个氢原子; R_1、R_2、R_5、R_6 = H; R_7= 甲氧基羰基; Z= CH_3(KT-5720)。

最优选的是如下式 IV 的化合物，其中:

A) X= O; R_1、R_2、R_5 = H; R_9= CH_2-NMe_2; R_8= CH_3; m'=n'=2

B) X=O; R_1、R_2、R_5 = H; R_9= CH_2-NH_2; R_8= CH_3 ; m'=2; n'=1(Ro-31-8425; CAS=151342-35-7)。

最优选的是如下式 V 的化合物，其中：

A) X= O; R_1、R_2、R_5 = H; R_8= CH_3; R_{10}= -$(CH_2)_3$-NH_2;(Ro-31-7549; CAS=138516-31)

B) X=O; R_1 、R_2 、R_5 = H; R_8= CH_3; R_{10}= -$(CH_2)_3$-S-(C=NH)-NH_2;(Ro-31-8220; CAS=125314-64-9)

C) X= O; R_1、R_2、R_5 = H; R_8= CH_3; R_{10}= -CH_3。

最优选的是如下式 VI 的化合物，其中：

A) X= 2 个氢原子; R_1、R_2、R_5 = H; R_4= CH_3; Z=CH_3; R_3选自甲基或(C_1-C_{10})烷基、芳基甲基、$C_6H_2CH_2$-。

在本领域技术人员公知的许多现有技术文件中对星孢菌素衍生物及其制造方法进行了具体的描述。

例如，在1995年6月14日公开的欧洲专利0657458、在1994年11月17日公开的欧洲专利0624586、在1992年2月12日公开的欧洲专利0470490、在1989年8月16日公开的欧洲专利0328026、在1990年8月29日公开的欧洲专利0384349以及许多公开物如*Barry M. Trost*和Weiping Tang* Org. Lett., 3(21), 3409-3411中对式A、B、C、D化合物及其制备方法进行了描述。

在1988年12月21日公开的欧洲专利0296110以及在1992年3月3日公开的美国专利US 5,093,330以及日本专利号JP 2708047中对式I化合物及其制备方法进行了描述。在1994年11月17日公开的欧洲专利0624590中描述了在R_4上具有(四氢吡喃-4-基)-乳酰基取代基的式I化合物。在于1993年12月29日公开的欧洲专利0 575 955、于1987年9月23日公开的欧洲专利0 238 011(UCN-O1)、于1998年7月3日以WO99/02532公开的国际专利申请EP98/04141中对其它化合物进行了描述。

在于1988年12月21日公开的欧洲专利0 296 110以及于1992年3月3日公开的美国专利US 5,093,330以及日本专利号JP 2 708 047中对式II化合物及其制备方法进行了具体描述。

在要求了于1992年7月24日提交的US专利申请US 920102的优先权的专利申请(即在1997年4月16日公开的欧洲专利号0 768 312、在2000年5月24

日公开的EP 1 002 534、在1995年5月10日公开的EP 0 651 754)中对式III化合物及其制备方法进行了具体描述。

在要求了分别于1993年5月10日和1994年2月21日提交的英国专利申请GB 9309602和GB 9403249的优先权的专利申请(即于1994年11月17日公开的欧洲专利0 624 586、于2000年5月24日公开的欧洲专利1002534以及于1995年5月10日公开的欧洲专利0 651 754)中对式IV化合物及其制备方法进行了具体描述。

在要求了分别于1988年2月10日、1988年11月25日、1989年2月23日和1989年12月13日提交的英国专利申请GB 8803048、GB 8827565、GB 8904161和GB 8928210的优先权的专利申请(即于1989年8月16日公开的欧洲专利0 328 026和于1990年8月29日公开的欧洲专利0 384 349)中对式V化合物及其制备方法进行了具体描述。

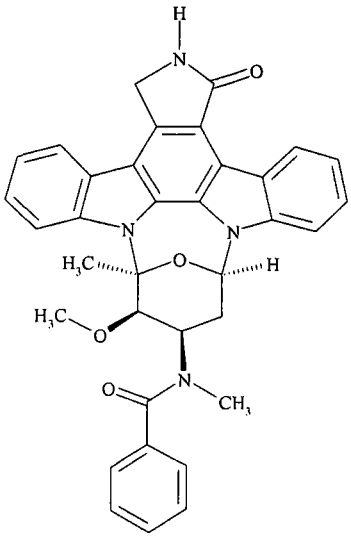
在要求了于1991年10月10日提交的US专利申请07/777,395(Con)的优先权的专利申请(即于1993年4月15日公开的国际专利申请WO 93/07153)中对式VI化合物及其制备方法进行了具体描述。

在星孢菌素衍生物化合物所具体引证的专利申请或科学出版物中，最终产品、药物制剂以及权利要求在此被引入到本申请中作为参考。

由编码、通用名或商标名所确定的活性物质的结构可以得自标准纲要“默克索引”的现行版本或得自数据库，例如Patents International(例如IMS World Publications)。其相应的内容在此被引入作为参考。

本发明优选的星孢菌素衍生物为式(VII)的

N-[(9*S*,10*R*,11*R*,13*R*)-2,3,10,11,12,13-六氢-10-甲氧基-9-甲基-1-氧代-9,13-环氧-1*H*,9*H*-二吲哚并[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]吡咯并[3,4-j][1,7]苯并二氮杂环壬四烯-11-基]-*N*-甲基苯甲酰胺:



(VII)

或其盐(在下文中称为“式VII化合物或MIDOSTAURIN”)。

式VII化合物也被称为MIDOSTAURIN [国际非专利名]或PKC412。

MIDOSTAURIN是天然生物碱星孢菌素的衍生物，于1988年12月21日公开的欧洲专利0296110以及于1992年3月3日公开的US 5,093,330和日本专利号JP 2 708 047中对其进行了具体描述。

本发明还提供了式I化合物(或其药学上可接受的盐或其前药酯)在制备用于治疗增生性疾病的药物中的用途。

另一方面，本发明提供了式I化合物(或其药学上可接受的盐或其前药酯)在制备用于治疗增生性疾病的药物中的用途，所述疾病特别是肉瘤，更特别是aRMS。

另一方面，本发明提供了作为活性成分的式I化合物(或其药学上可接受的盐或其前药酯)在治疗增生性疾病中的用途，所述疾病特别是肉瘤，更特别是aRMS。

另一方面，本发明提供了含有式I化合物(或其药学上可接受的盐或其前药酯)以及说明书的包装产品，用于治疗增生性疾病，特别是肉瘤，更特别是aRMS。

本文中所用术语“延缓进程”是指在待治疗的增生性疾病的早期阶段将组合物给药于患者。

本文中所用术语“实体瘤疾病”包括但不限于神经胶质瘤、甲状腺癌、乳腺癌、卵巢癌、结肠癌和广义的胃肠道癌、颈癌、肺癌(特别是小细胞肺

癌和非小细胞肺癌)、头颈癌、膀胱癌、前列腺癌或肉瘤(例如卡波氏肉瘤或腺泡型横纹肌肉瘤)。在本发明的一个优选的实施方案中，所述待治疗肿瘤疾病为腺泡型横纹肌肉瘤、神经胶质瘤、前列腺癌或甲状腺癌。本发明组合物抑制实体瘤的生长，但也能够抑制液体瘤。另外，根据肿瘤类型和使用的特定的组合物，可以使得肿瘤体积减小。本公开组合物也适用于预防肿瘤的转移扩散和微小转移的生长或扩散。

增生性疾病如实体瘤疾病的性质为多因素的。在某些条件下，可以将不同作用机制的药物组合应用。然而，不同作用机制的药物的组合应用不一定会产生有益作用的组合。

在一个实施方案中，本发明组合物与放疗组合应用。组合应用是指将给予一定量的式I 化合物与给予一定量的电离照射结合使用，从而产生协同作用，如果式I化合物的给药没有与电离照射分别、同时或顺序进行则可能不会获得该作用。其中电离照射可以持续、顺序或偶尔进行。或者，如果电离照射的给予没有与式I化合物的给药分别、同时或顺序进行也可能不会获得该作用，其中给药可以持续、顺序或偶尔进行。

优选的组合应用是指将给予一定量的式I 化合物与给予一定量的电离照射结合使用，从而产生协同的抗增生作用和/或无性系细胞杀灭作用，这些作用在下列情况下不会产生:

a. 在给予式I化合物之前、同时或随后没有给予电离照射。其中所述给予可以持续、顺序或偶尔进行;

b. 在给予电离照射之前、同时或随后没有给予式I化合物。其中所述给予可以持续、顺序或偶尔进行。

术语“电离照射”在上下文中是指能够产生电磁射线(例如X-射线和γ-射线)或粒子(例如α和β粒子)的电离照射。电离照射能够提供(不限于)本领域已知的放射治疗(Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology, 248-275(Devita 等编辑，第4版，第1卷，1993)。

在本发明的另一种组合应用中，式I化合物及其药学上可接受的盐和前药衍生物优选以药物制剂的形式给药，该制剂含有相应的治疗有效量的活性成分以及任选的适用于给药的无机或有机、固体或液体的可药用载体。

在优选的实施方案中，每一个患者在接受放疗的同时接受式I化合物。

在另一个实施方案中，电离照射作为预治疗给予，即在采用本发明组合物治疗开始前进行；电离照射在特定的时间期内单独给予患者，例如每天单独给予电离照射2或3天或周。

如上所述，用于治疗上述疾病和病症的FLT-3抑制剂的准确剂量取决于多种因素，包括宿主、待治疗疾病的性质和严重性、给药模式。然而，一般而言，当FLT-3 抑制剂通过肠胃外给药(例如，腹膜内、静脉、肌肉、皮下、肿瘤内或直肠给药)或者胃肠道给药(例如，口服给药)时可以获得满意的效果，优选静脉内给药，或者优选口服给药，静脉内给药的日剂量为0.1－10 mg/kg体重，优选1－5mg/kg体重。在人体试验中，总剂量225 mg/日为推定的最大耐受剂量(MTD)。优选的静脉内给药的日剂量为0.1－10 mg/kg体重，对于大多数体型较大的灵长类动物而言，日剂量为200－300 mg。有代表性的静脉内给药剂量为3－5mg/kg体重，每周3－5次。

最优选所述FLT-3 抑制剂(尤其是MIDOSTAURIN)是通过诸如微乳、软凝胶或固体分散体之类的剂型进行口服给药，其剂量为最多约250mg/日，特别是225mg/日，每天给药一、二或三次。

通常开始先使用小剂量，然后逐渐增加剂量直至测得对于进行治疗中的宿主而言的最佳剂量。该剂量的上限受副作用的限制，并且可以通过试验来测定对于被治疗宿主而言的剂量上限。

FLT-3 抑制剂可以与一种或多种可药用载体以及任选的一种或多种其它常规药用辅料联合使用，以片剂、胶囊、囊形片等形式肠内给药(例如口服给药)，或以可注射无菌溶液或混悬液的形式胃肠外给药(例如腹膜内或静脉内给药)。肠内和胃肠外给药的组合物可通过常规方法来进行制备。

本发明的输注溶液优选为无菌的。该溶液易于配制，例如可以通过用无菌过滤膜进行过滤来完成。任何液体形式组合物的无菌配制、小瓶的无

菌灌装和/或将本发明的药物组合物与适宜的稀释剂在无菌条件下混合对于本领域技术人员而言都是公知的。

可以将FLT-3 抑制剂制备成肠内和胃肠外给药的药物组合物，它含有一定量的可有效治疗上述疾病和病症的活性物质，此类组合物为单位剂型并且此类组合物含有可药用载体。

FLT-3 抑制剂的可使用的组合物的实例描述于欧洲专利0 296 110、0 657 164、0 296 110、0 733 372、0 711 556、0 711 557。

FLT-3抑制剂的优选的组合物描述于提交于1995年6月14日的欧洲专利0 657 164。其中所述的药用组合物包括式I 化合物(例如MIDOSTAURIN)在饱和的聚烷二醇甘油酯(polyalkylene glycol glyceride)中的溶液或分散物，其中所述二醇甘油酯为一或多个C_8-C_{18}饱和脂肪酸的甘油酯和聚乙二醇酯的混合物。

此类FLT-3抑制剂组合物的两种制备方法描述于后。

组合物A:

将Gelucire 44/14(82份)加热至60℃熔融。向该熔融物中加入粉末化的MIDOSTAURIN(18份)。将得到的混合物匀质化，将获得的分散物置于不同大小的硬明胶胶囊中，某些胶囊含有25mg的MIDOSTAURIN剂量，其它胶囊含有75mg的MIDOSTAURIN剂量。得到的胶囊适用于口服给药。

组合物B:

将Gelucire 44/14(86 份)加热至60℃熔融。向该熔融物中加入粉末化的MIDOSTAURIN(14份)。将得到的混合物匀质化，将获得的分散物置于不同大小的硬明胶胶囊中，某些胶囊含有25mg的MIDOSTAURIN剂量，其它胶囊含有75mg的MIDOSTAURIN剂量。得到的胶囊适用于口服给药。

可获自Gattefossé的Gelucire 44/14为C8-C18 饱和脂肪酸与甘油和聚乙二醇的酯的混合物，分子量约为1500，该脂肪酸各成分的组成标准以重量百分比计为4-10%辛酸、3-9%癸酸、40-50%月桂酸、14-24%肉豆蔻酸、4-14%棕榈酸和5-15%硬脂酸。

Gelucire制剂优选的实例含有:

Gelucire(44/14):47 g

MIDOSTAURIN: 3.0g 置于 60 mL 曲颈烧瓶中

软凝胶的优选的实例包含下列微乳:

玉米油甘油酯	**85.0 mg**
聚乙二醇 400	**128.25 mg**
Cremophor RH 40	**213.75 mg**
MIDOSTAURIN	**25.0 mg**
DL α生育酚	**0.5 mg**
无水乙醇	**33.9 mg**
总量	**486.4 mg**

但是，应当清楚的是上述制剂仅是用于解释的目的。

特别的是，本发明组合物的治疗有效量的每一个组合应用的配对成分可以同时或连续给药或者以任何顺序给药，这些成分可以分别给药或者以规定的组合给药。例如，本发明的延缓增生性疾病进程或治疗增生性疾病的方法可以包括: (i)首先给予第一种组合应用的配对成分，(ii)然后给予第二种组合应用的配对成分，其中组合应用配对成分可以以任何顺序同时或连续给药，以共同治疗有效的量给药，优选以协同有效量给药，例如与本文中所述量一致的日剂量或周剂量。本发明组合物的各个组合应用的配对成分可以在治疗期间的不同时间点分别给药或者同时给药。另外，术语给药也包括采用式I 化合物前药，它在体内可以转化为此类组合应用的配对成分。所以，可以理解本发明包含所有的此类同时或交替治疗方案，因此术语“给药”也相应地如此解释。

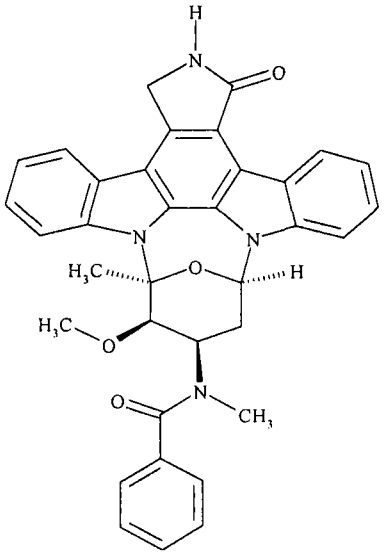
彼此相关的电离照射和式I化合物的剂量优选为能够产生协同作用的比例。

根据患者的特定情况，特别是年龄、体重、生活方式、活跃程度等，主治医师可以选择的特定给药方案和式I化合物的剂量。

式I化合物的剂量可以取决于多种因素，例如活性成分的有效性和持续时间、给药模式、电离照射作用的有效性和持续时间和/或待治疗患者的性别、年龄、体重和个体情况。

电离照射的剂量可以取决于取决于多种因素，例如电离照射作用的有效性和持续时间、照射的模式、照射的部位、式I化合物的有效性和持续时间和/或待治疗患者的性别、年龄、体重和个体情况。电离照射的剂量通常根据照射被吸收的剂量、时间和分数而确定，必须由主治医师小心地确定。

在本发明的一个优选的实施方案中，组合物含有式(VII)的*N*-[(9*S*,10*R*,11*R*,13*R*)-2,3,10,11,12,13-六氢-10-甲氧基-9-甲基-1-氧代-9,13-环氧-1*H*,9*H*-二吲哚并[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]吡咯并[3,4-j][1,7]苯并二氮杂环壬四烯-11-基]-*N*-甲基苯甲酰胺或其盐：



(VII) 。

另外，本发明涉及治疗患有增生性疾病的温血动物的方法，包括给予该动物本发明的组合物，使其能够共同有效治疗增生性疾病，其中组合应用的配对成分也可以为其可药用盐的形式。

另外，本发明涉及用于延缓增生性疾病进程或治疗增生性疾病的本发明组合物的用途，还涉及用于延缓增生性疾病进程或治疗增生性疾病的药物的制备。

在本发明的一个实施方案中，可以将止泻药与本发明的组合物一起给药，用于预防、控制或消除有时产生的可能与式I化合物的给药有关的腹泻。所以，本发明也涉及预防或控制与式I化合物给药有关的腹泻的方法，它包括给予采用本发明组合物治疗的患者有效量的止泻药。止泻药及其给药方案是本领域技术人员所熟知的。在本发明方法和组合物中适合使用的止泻药包括但不限于天然阿片类，例如阿片酊、复方樟脑酊和可待因；合成阿

片类，例如苯乙哌啶、地芬诺辛和洛哌丁胺；次水杨酸铋；奥曲肽(例如，商品名SANDOSTATINTM)；促胃动素拮抗剂和传统止泻药物，例如高岭土、果胶、小檗碱和muscarinic药物。

下列实施例用于说明本发明，并非对其加以限定。

实施例1

染色体易位的产物在致癌过程中扮演了关键性的角色，同时也成为介入治疗的靶目标。然而，与BCR/ABL(其激酶活性可以被小分子(Glivec)特异性抑制)不同，大多数染色体易位上调了先天或后天产生的致癌转录因子，它们很少能够通过小分子抑制加以改变。

最近，申请人确立了儿科肉瘤腺泡型横纹肌肉瘤(aRMS)的基因特征，通过染色体易位事件t(2;13)，它能够表达嵌合蛋白PAX3/FKHR。根据该特征，可以筛选许多可能的治疗靶分子用于进一步研究，例如FGFR2。申请人现在能够证明PKC412(最初用于对抗PKC的星孢菌素衍生物)在体外能够有效抑制aRMS细胞的细胞生长，由于提高了半胱氨酸蛋白酶3(caspase 3)的活性而诱导细胞凋亡。 另外，采用小鼠异种移植肿瘤模型证实体内肿瘤生长也被抑制。

因为siRNA或反义寡核苷酸对PAX3/FKHR的特异下调同样能够诱导aRMS 细胞的凋亡，通过分析特异性靶基因例如CB1的表达，研究了PKC412对PAX3/FKHR的所有的可能的作用。有趣的是，当采用PKC412处理后CB 1表达完全消失了，这说明该化合物能够调节PAX3/FKHR的活性。令人惊奇的是，采用PAX3/NCOA1也观察到该抑制，所以，证明了融合蛋白的PAX3部分为PKC412 抑制功能的作用靶点。最终，申请人鉴别了PAX3区域中多个磷酸化位点，它们可能是其活性的调节器。

这些试验说明，采用 PKC412 对 aRMS 的治疗能够诱导细胞凋亡，在体内和体外对肿瘤生长产生抑制，通过抑制 PAX3/FKHR 的活性，可能调节嵌合致癌转录因子。