

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680021167. X

[51] Int. Cl.

C07D 491/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 215/42 (2006.01)

A61K 31/4355 (2006.01)

A61K 31/436 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 6 月 11 日

[11] 公开号 CN 101198613A

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 31/4706 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[22] 申请日 2006.5.17

[21] 申请号 200680021167. X

[30] 优先权

[32] 2005.6.13 [33] DE [31] 102005027170.7

[86] 国际申请 PCT/EP2006/004656 2006.5.17

[87] 国际公布 WO2007/054138 德 2007.5.18

[85] 进入国家阶段日期 2007.12.13

[71] 申请人 默克专利有限公司

地址 德国达姆施塔特

[72] 发明人 K·席曼 U·埃姆德 D·芬森格

C·阿门特 N·海斯 F·岑克

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 张 朔

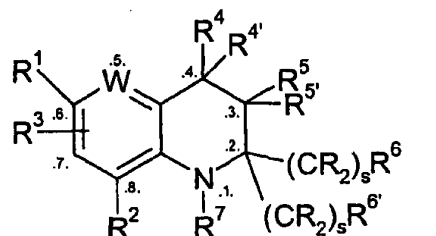
权利要求书 27 页 说明书 162 页

[54] 发明名称

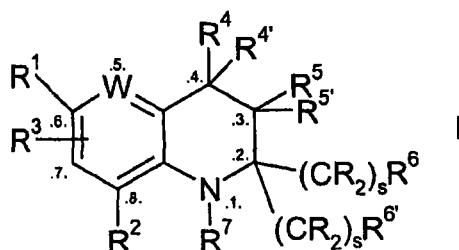
取代的四氢喹啉

[57] 摘要

式(I)化合物尤其可用于治疗肿瘤, 其中 W、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>4'</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>5'</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>6'</sup>、s 和 R<sup>7</sup>具有权利要求 1 中指出的含义。



## 1. 式I化合物



其中

W 表示CH或N,

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  相互独立地表示 H、A、芳基、杂芳基、Hal、 $-(CY_2)_n-SA$ 、 $-(CY_2)_n-SCF_3$ 、 $-(CY_2)_n-SCN$ 、 $-(CY_2)_n-CF_3$ 、 $-(CY_2)_n-OCF_3$ 、R、 $NR-NR_2$ 、 $X(CY_2)_nXR$ 、 $X(CY_2)_nY$ 、 $(CY_2)_n$ -环烷基、 $(CY_2)_nCH=CH_2$ 、环烷基、 $-SCH_3$ 、 $-SCN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OA$ 、 $-(CY_2)_n-OH$ 、 $-(CY_2)_n-CO_2R$ 、 $-(CY_2)_n-CN$ 、 $-(CY_2)_n-Hal$ 、 $-(CY_2)_n-Y$ 、 $-(CY_2)_nR^a$ 、 $-(CY_2)_n-NR_2$ 、 $(CY_2)_n-OA$ 、 $(CY_2)_n-OCOA$ 、 $-SCF_3$ 、 $(CY_2)_n-CONR_2$ 、 $-(CY_2)_n-NHCOA$ 、 $-(CY_2)_n-NHSO_2A$ 、 $SF_5$ 、 $Si(CH_3)_3$ 、 $CO-(CY_2)_n-CH_3$ 、 $-(CY_2)_n-N$ -吡咯烷酮、 $(CH_2)_nNRCOOR$ 、 $NRCOOR$ 、 $NCO$ 、 $(CH_2)_nCOOR$ 、 $NCOOR$ 、 $(CH_2)_nOH$ 、 $NR(CH_2)_nNR_2$ 、 $C(OH)R_2$ 、 $NR(CH_2)_nOR$ 、 $NCOR$ 、 $(CH_2)_n$ -芳基、 $(CH_2)_n$ -杂芳基、 $(CH_2)_nR^1$ 、 $(CH_2)_nX(CH_2)_n$ -芳基、 $(CH_2)_nX(CH_2)_n$ -杂芳基、 $(CH_2)_nCONR_2$ 、 $XCONR(CH_2)_nNR_2$ 、 $N[(CH_2)_nXCOOR]CO(CH_2)_n$ -芳基、 $N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_n$ -芳基、 $N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_nX$ -芳基、 $N[(CH_2)_nXR]SO_2(CH_2)_n$ -芳基、 $N[(CH_2)_nNRCOOR]CO(CH_2)_n$ -芳基、 $N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_n$ -芳基、 $N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_nNR$ -芳基、 $N[(CH_2)_nNR_2]SO_2(CH_2)_n$ -芳基、 $N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_n$ -杂芳基、 $N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_nX$ -杂芳基、 $CO$ -芳基、 $SO_2$ -芳基、 $N[(CH_2)_nXR]SO_2(CH_2)_n$ -杂芳基、 $N[(CH_2)_nNRCOOR]-CO(CH_2)_n$ -杂芳基、 $N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_n$ -杂芳基、

$N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_nNR$ -杂芳基,  $R^1$ 和 $R^3$ 一起还表示

-N-C(CF<sub>3</sub>)=N-、-N-CR=N-、-N-N=N-、且其中不相邻的CY<sub>2</sub>基团还可被X替换,

Y 表示H、A、Hal、OR、E-R<sup>1</sup>,

E 表示-NR<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>-、-CONR<sup>1</sup>-、-NR<sup>1</sup>CO-、-COO-、OOC-、CO、-SO<sub>2</sub>-、-X-、NR<sup>1</sup>CONR<sup>1</sup>-、-OCONR<sup>1</sup>-、-NR<sup>1</sup>COO-、-CSNR<sup>1</sup>-、-NR<sup>1</sup>CS-、-NR<sup>1</sup>CSNR<sup>1</sup>-、-SCONR<sup>1</sup>-、-NR<sup>1</sup>COS-、-OCSNR<sup>1</sup>-、NR<sup>1</sup>CSO-、SCSNR<sup>1</sup>-、-NR<sup>1</sup>CSS或单键,

A 表示烷基或环烷基, 其中一个或多个H原子可被Hal替换,

Hal 表示F、Cl、Br或I,

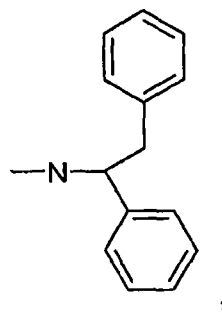
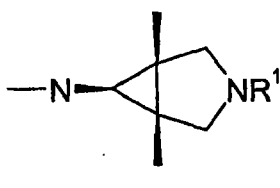
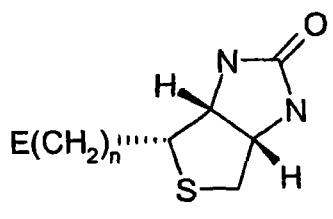
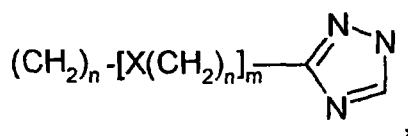
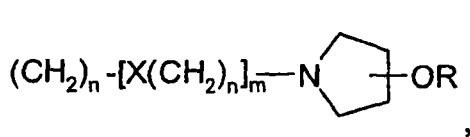
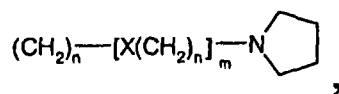
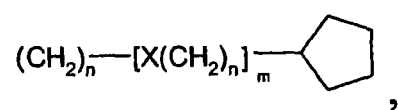
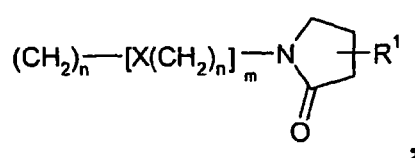
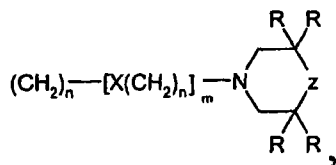
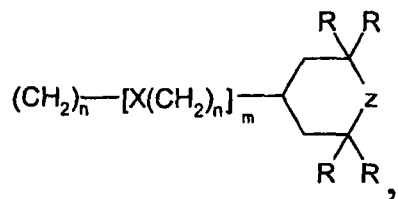
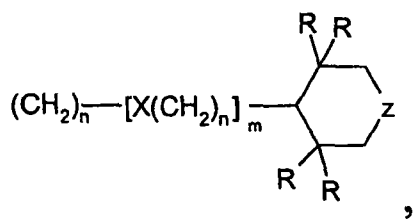
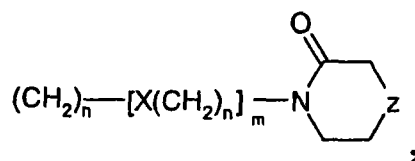
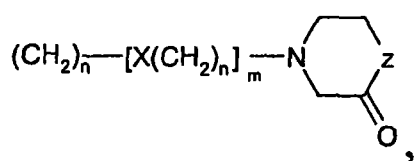
R 表示H或A, 在孪位基团的情况下, R一起还表示-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Z-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>,

R<sup>4</sup>、R<sup>4'</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>5'</sup> 相互独立地表示 H或未取代的或单-或多-OR-、-NO<sub>2</sub>-、-Hal-、-CF<sub>3</sub>-、-OCF<sub>3</sub>-、-CN-、-NR<sub>2</sub>-或-SR-、-芳基-或-杂芳基-取代的N-吡咯烷酮、Q、-(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-E-CR<sub>2</sub>R<sup>1</sup>、-(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-E-CR<sub>2</sub>XR<sup>1</sup>、-(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-E-(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-XR<sup>1</sup>或-(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-E-(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-XR<sup>a</sup>、-X-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OR、-X-CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>、-X-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、R<sup>1</sup>、S-芳基、O-芳基、CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 或一起表示 -X(CR<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-X(CR<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-、-XCHQCY<sub>2</sub>-、-X-CH(CH<sub>2</sub>OR)(CY<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-X-CH(CH<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>)(CY<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-X-CH=CQ-CH<sub>2</sub>-、X-CQ=CH-CH<sub>2</sub>-、-X(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、-(CR<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-、-(CR<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-、-CR=CR-CR=CR-、-XCHQ(CY<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-XCHQCR<sub>2</sub>-、R-N-(C=X)-N-R、-XC[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR]<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-X-CY<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>OR)CY<sub>2</sub>-、-X-CY<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>)CY<sub>2</sub>-、-X-CY<sub>2</sub>CHQ-CY<sub>2</sub>-、-XCHQCY<sub>2</sub>-、-XCY<sub>2</sub>CHQ-、-XCHQ(CY<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-、-XCHQ(CY<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-、-XCY<sub>2</sub>CHQ(CY<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-XCY<sub>2</sub>CHQ(CY<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-、

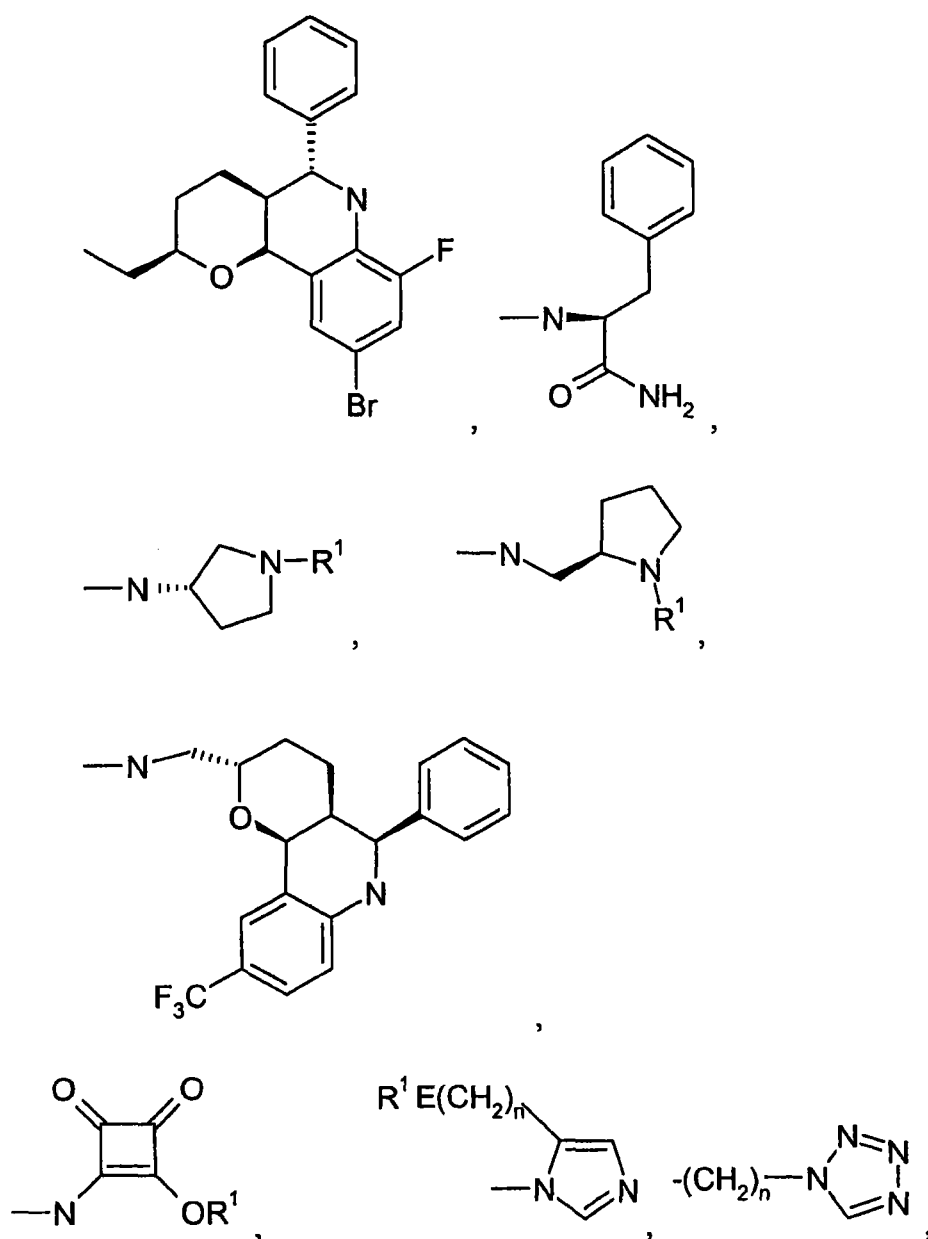
X 表示O、S或NR<sup>1</sup>,

Q 表示(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-E-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>R<sup>1</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-E-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>R<sup>a</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>Hal、CHO、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>SR<sup>1</sup>、COR<sup>a</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>R<sup>a</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OCOR<sup>a</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NCOR<sup>1</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>1</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OCON(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OCOOR<sup>1</sup>、

$(\text{CH}_2)_p\text{NHCON}(\text{R}^1)_2$ 、 $(\text{CH}_2)_p\text{NHCOOR}^1$ 、 $(\text{CH}_2)_p\text{CN}$ 、 $(\text{CH}_2)_p\text{COOR}^1$ 、  
 $\text{R}^a$  表示







OR、NHR、NR<sub>2</sub>、NR(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-芳基、NR(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR、COOR、N-吡咯烷酮基团、OCOR、NR(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>、(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-芳基、(CY<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-杂芳基、N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-芳基、N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHCOOR]CO-芳基、R<sup>1</sup>、N[CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR]<sub>2</sub>、NR(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NCOOR、X(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>X(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>XR、NR(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>X(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、NR(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR、O(CO)NR(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR、O(CO)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>、NR(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>、N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-芳基、N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>XR]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-芳基、N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>XR]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-杂芳基、N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-杂芳基、N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>1</sup>、N(R)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R)COOR、

$\text{XCOO}(\text{CH}_2)_n\text{NR}_2$ 、 $\text{OSO}_2\text{A}$ 、 $\text{OSO}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{OSO}_2\text{Ar}$ 、 $\text{OCONR}_2$ 、 $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{NR}_2$ 、 $\text{CONR}^1$ 、 $\text{COR}^1$ ,

**Z** 表示 $\text{CH}_2$ 、 $\text{X}$ 、 $\text{CHCONH}_2$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^1\text{COOR}^1$ 、 $\text{CHNR}^1\text{COOR}^1$ 、 $\text{NCHO}$ 、 $\text{CHCON}(\text{R}^1)_2$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^1$ 、 $\text{NCOOR}^1$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $\text{CHNH}_2$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^1_2$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^1_2$ 、 $\text{C}(\text{OH})\text{R}^1$ 、 $\text{CHNCOR}^1$ 、 $\text{NCOR}^1$ 、 $\text{N}(\text{CH}_2)_n$ -芳基、 $\text{N}(\text{CH}_2)_n$ -杂芳基、 $\text{CHR}^1$ 、 $\text{NR}^1$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_2)_n$ -芳基、 $\text{CH}(\text{CH}_2)_n$ -杂芳基、 $\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{R}^1$ 、 $\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^1$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{X}(\text{CH}_2)_n$ -芳基、 $\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{X}(\text{CH}_2)_n$ -杂芳基、 $\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{CON}(\text{R}^1)_2$ 、 $\text{NSO}_2\text{R}^1$ 、 $\text{CHSO}_2\text{N}(\text{R}^1)_2$ 、 $\text{XCONR}(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^1)_2$ 、 $\text{NCO}(\text{CH}_2)_n$ -芳基、 $\text{NCO}(\text{CH}_2)_n\text{X}$ -芳基、 $\text{NSO}_2(\text{CH}_2)_n$ -芳基、 $\text{NCO}(\text{CH}_2)_n$ -芳基、 $\text{NCO}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^1$ -芳基、 $\text{NCO}(\text{CH}_2)_n$ -杂芳基、 $\text{NCO}(\text{CH}_2)_n\text{X}$ -杂芳基、 $\text{NSO}_2\text{R}$ 、 $\text{NSO}_2(\text{CH}_2)_n$ -杂芳基、 $\text{NCO}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^1$ -杂芳基、 $\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{NR}_2\text{CH}$ 、 $\text{CHO}(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^1)_2$ 、 $\text{CHX}(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^1)_2$ 、 $\text{NCO}(\text{CH}_2)_n\text{NR}_2$ 、 $\text{CHR}^a$ 、 $\text{NR}^a$ 、 $\text{C}(\text{OH})\text{CY}_3$ 、 $\text{C}(\text{OH})$ -芳基、 $\text{C}(\text{NR}_2)$ -芳基,

**R<sup>6</sup>** 表示芳基或杂芳基, 它们各自是未取代的或者被芳基或杂芳基(其可被 $\text{Hal}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{A}$ 、 $\text{OR}$ 、 $\text{OCOR}$ 、 $\text{COR}$ 、 $\text{NR}_2$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{OCH}(\text{CF}_3)_2$ 取代)或 $\text{Hal}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{OR}$ 、 $\text{A}$ 、 $-(\text{CY}_2)_n$ - $\text{OR}$ 、 $-\text{OCOR}$ 、 $-(\text{CY}_2)_n$ - $\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-(\text{CY}_2)_n$ - $\text{CN}$ 、 $-\text{NCOR}$ 、 $-\text{COR}$ 或 $-(\text{CY}_2)_n$ - $\text{NR}_2$ 单-或多取代,

**R<sup>6'</sup>** 表示 $\text{H}$ 或 $\text{R}^6$ ,

**R<sup>7</sup>** 表示 $(\text{C}=\text{O})-\text{R}$ 、 $(\text{C}=\text{O})-\text{NR}_2$ 、 $(\text{C}=\text{O})-\text{OR}$ 、 $\text{H}$ 或 $\text{A}$

**m** 表示0、1或2; 且

**n** 表示0、1、2、3、4、5、6或7;

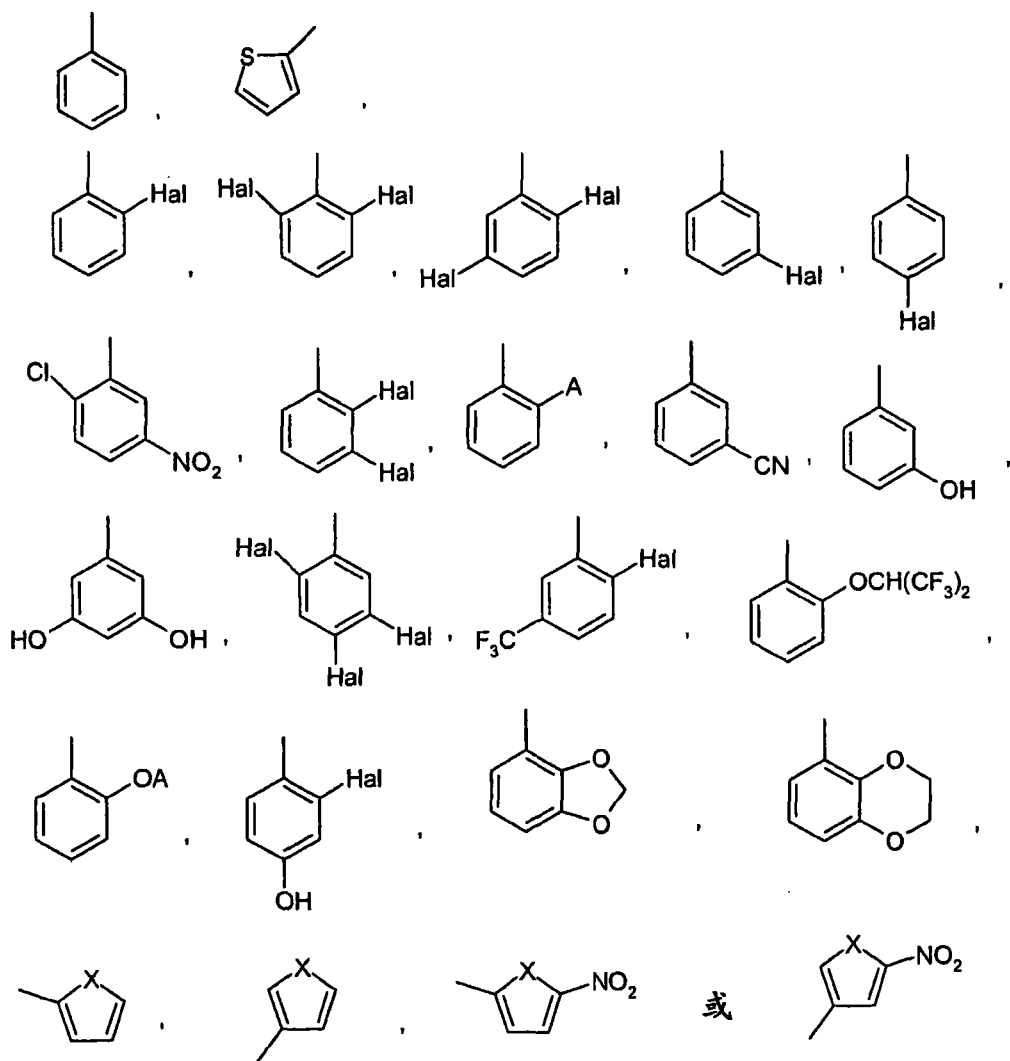
**p** 表示0、1、2、3、4或5, 优选1或2;

**S** 表示0、1、2、3或4, 尤其是0;

和可药用的衍生物、溶剂化物、互变异构体、盐及其立体异构体, 包括其所有比例的混合物。

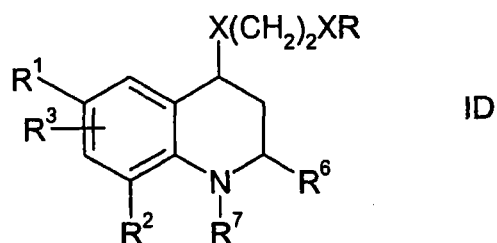
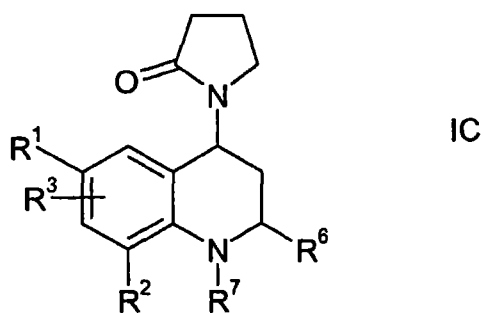
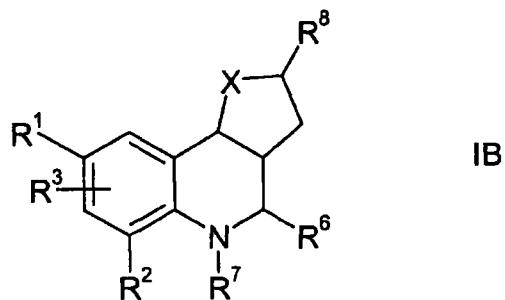
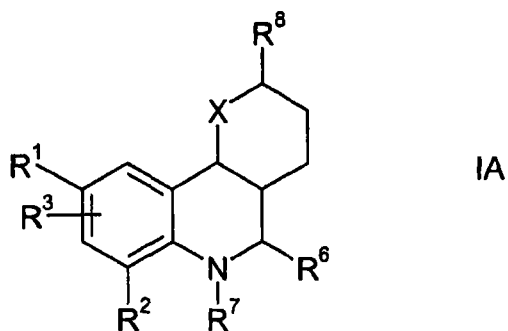


$R^6$  表示下列基团之一:



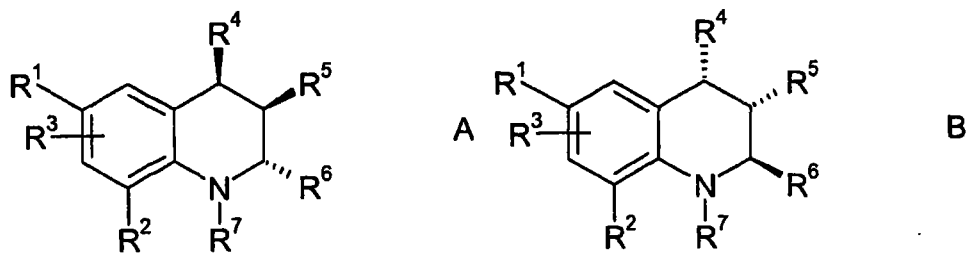
10. 根据权利要求1-9中一项或多项的化合物, 其中  $R^7$  表示H。

11. 亚式IA到ID的化合物:



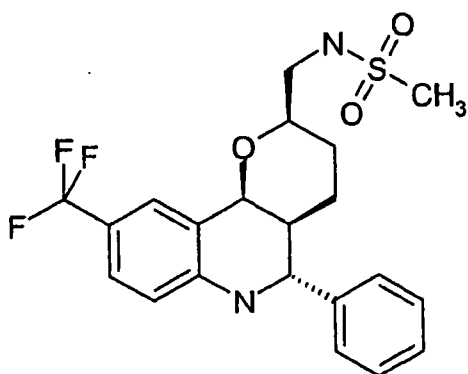
其中R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>和X具有权利要求1中指出的含义，  
且R<sup>8</sup>表示H、CH<sub>2</sub>OR或CH<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、COR<sup>a</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-E-R<sup>1</sup>、  
(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-E-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-R<sup>a</sup>。

## 12. 亚式A和B的化合物：

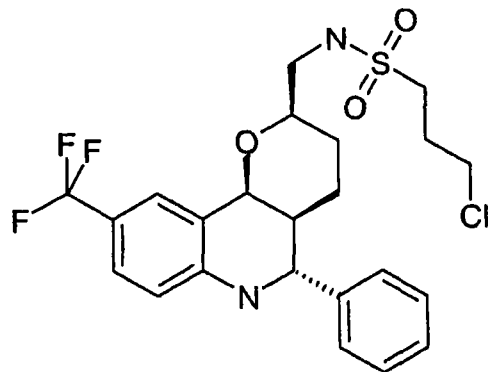


其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 具有权利要求1中指出的含义，及其外消旋物或对映异构体的其它混合物。

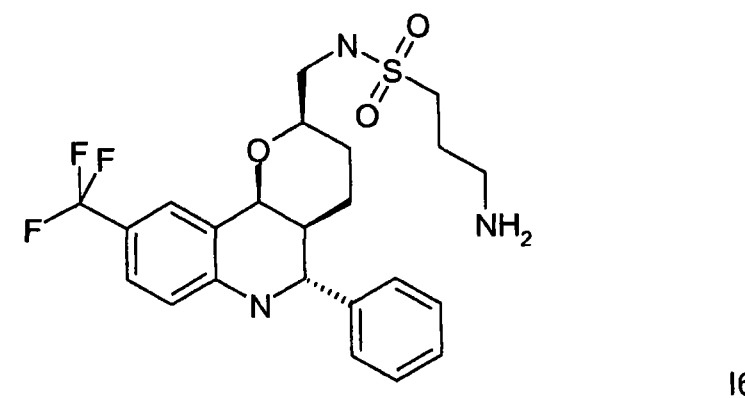
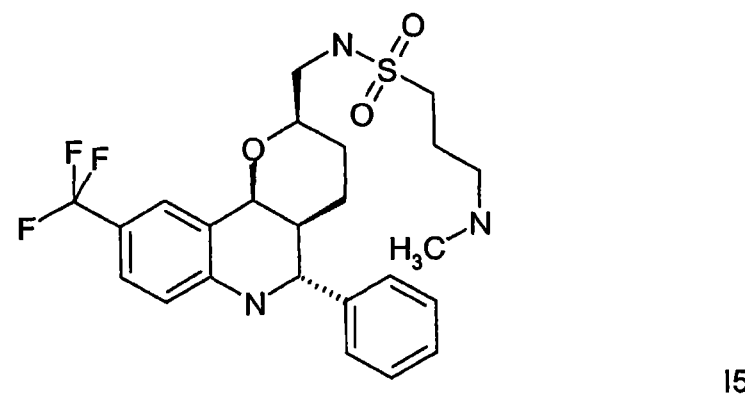
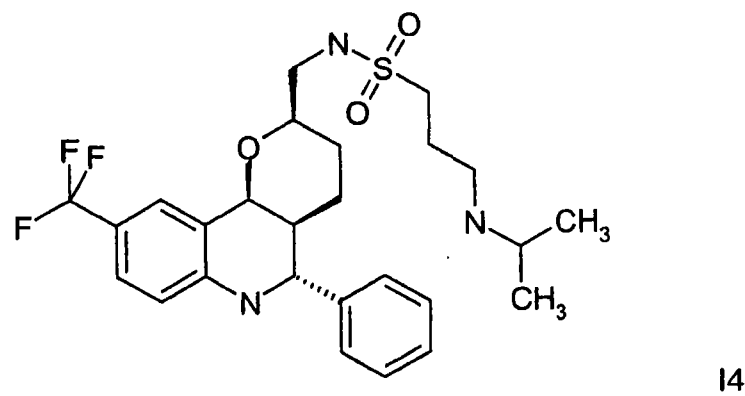
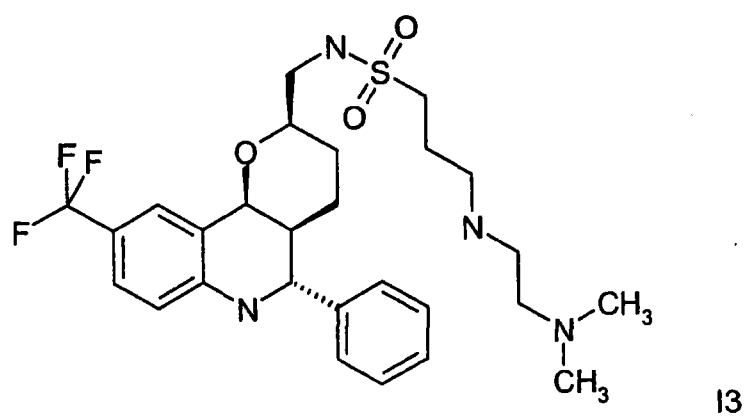
13. 亚式I1到I59的化合物：

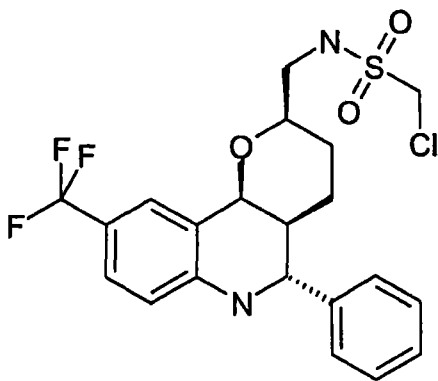


I1

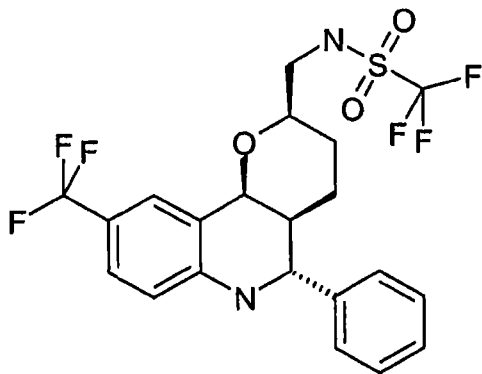


I2

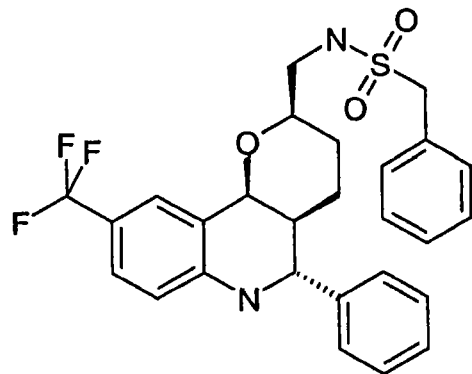




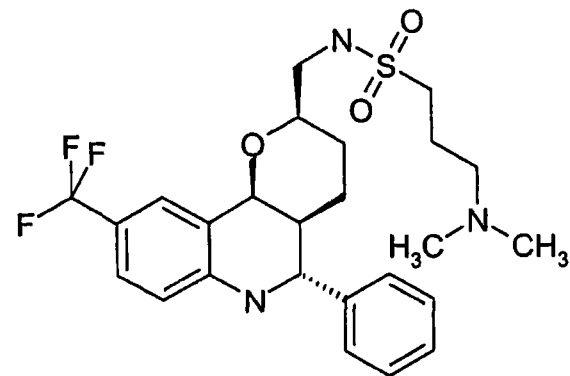
17



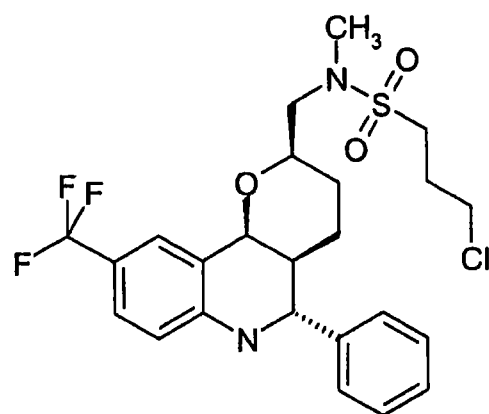
18



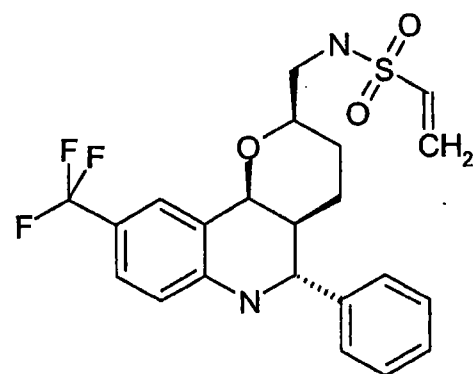
19



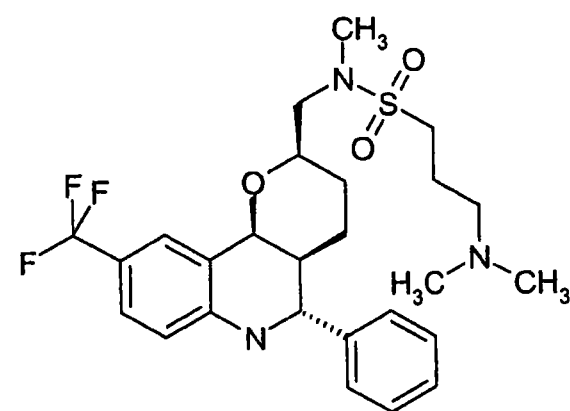
110



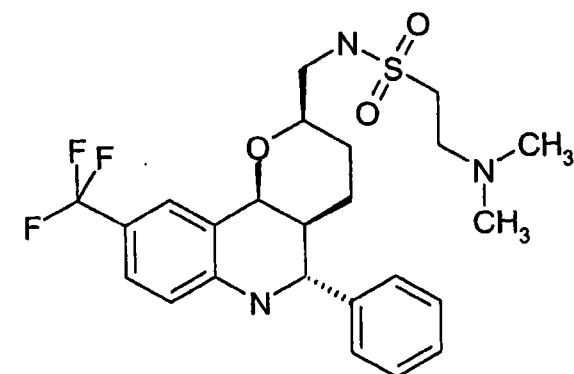
I11



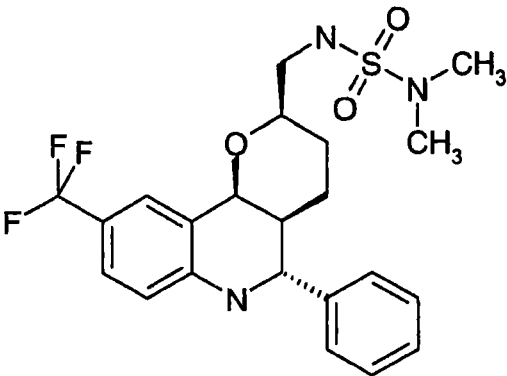
I12



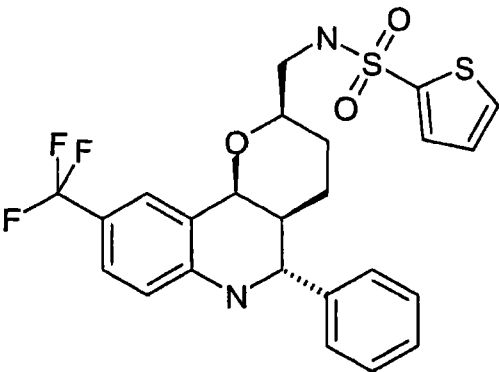
I13



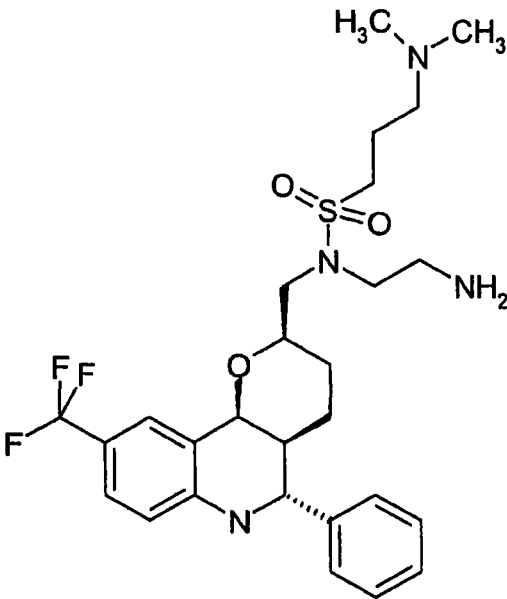
I14



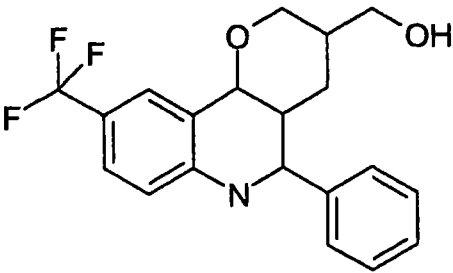
I15



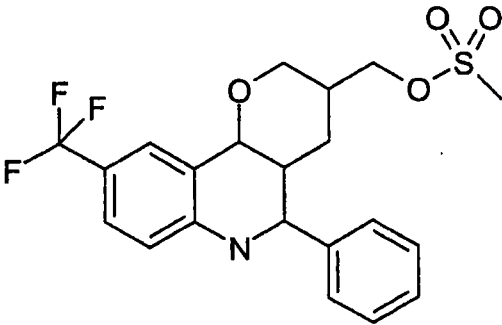
I16



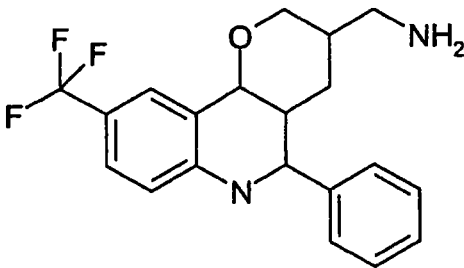
I17



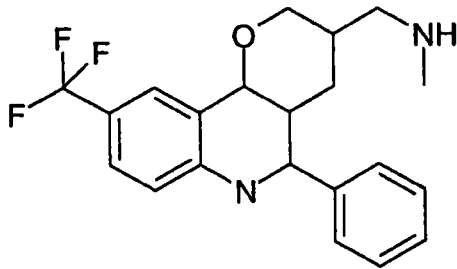
I18



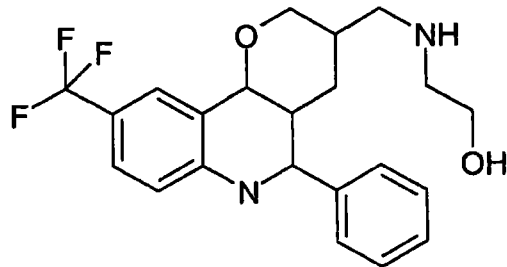
I19



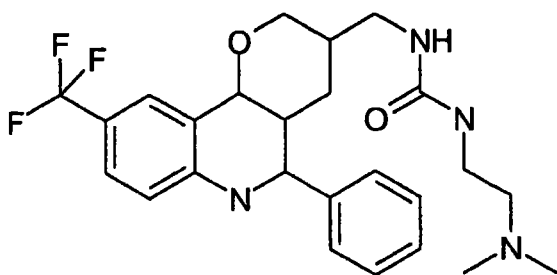
I20



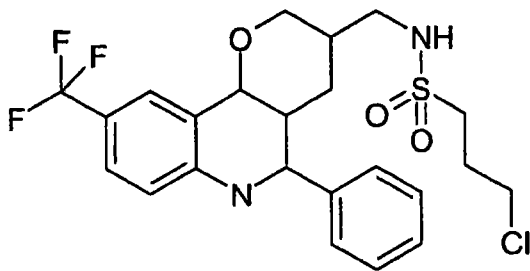
I21



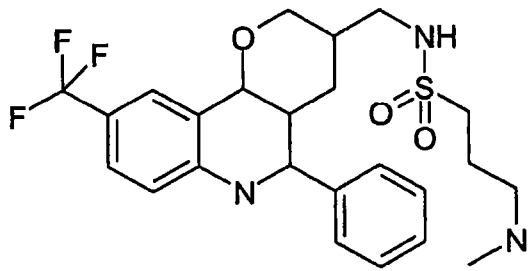
I22



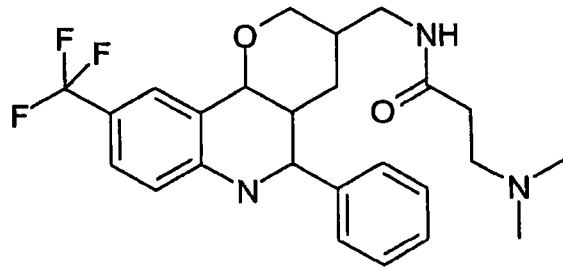
123



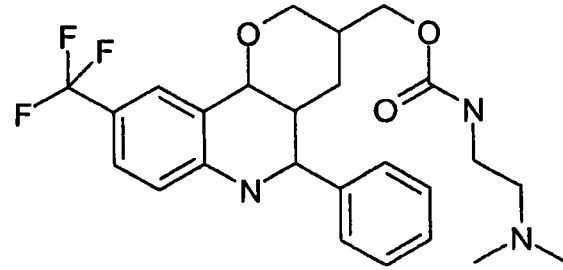
124



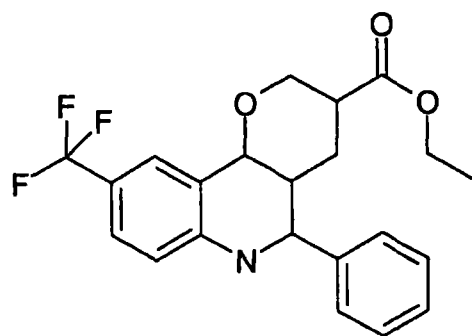
125



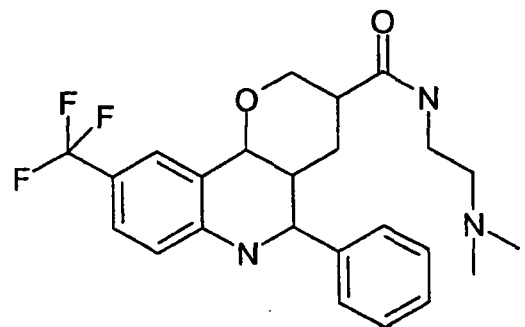
126



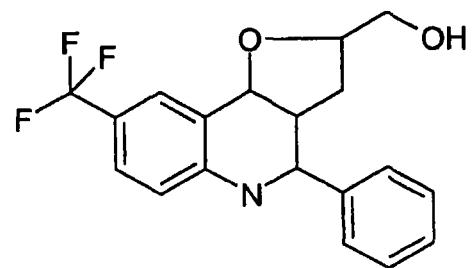
127



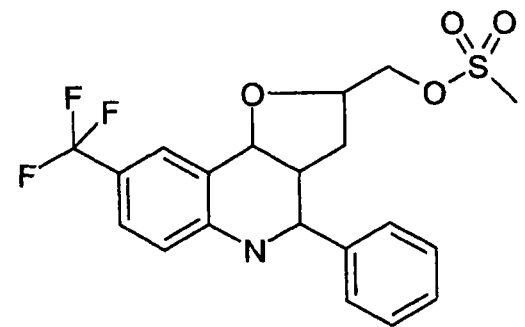
I28



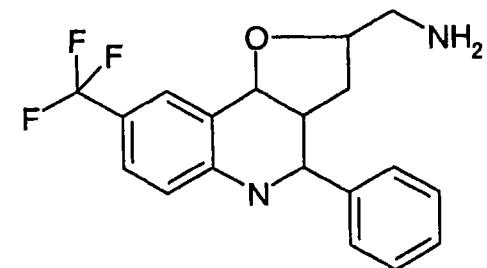
I29



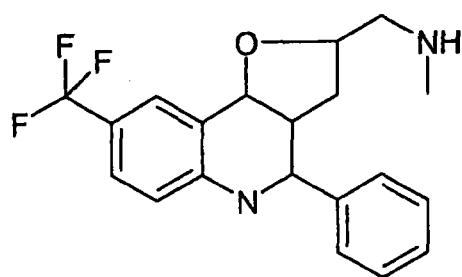
I30



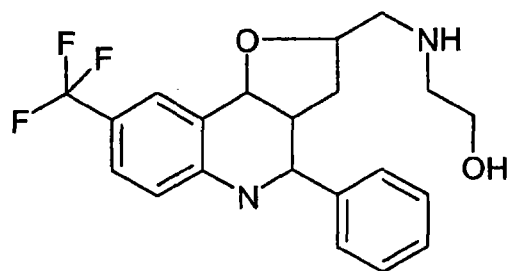
I31



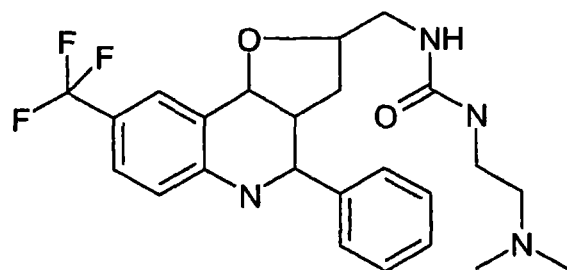
I32



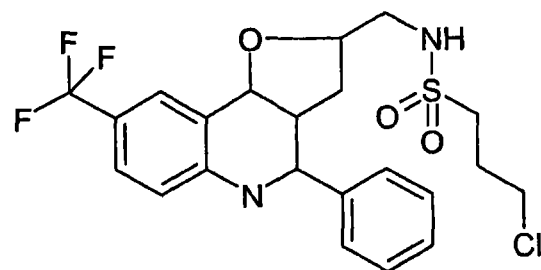
I33



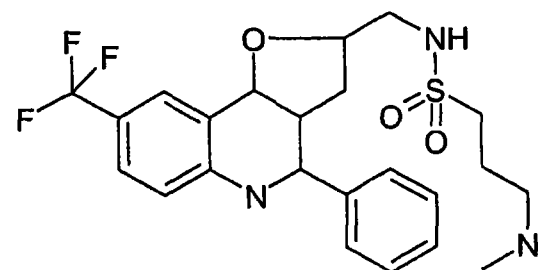
I34



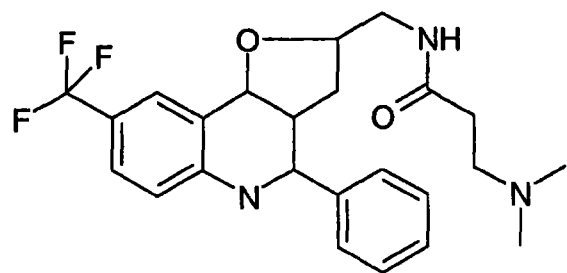
I35



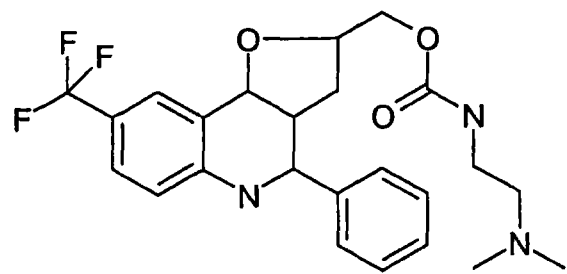
I36



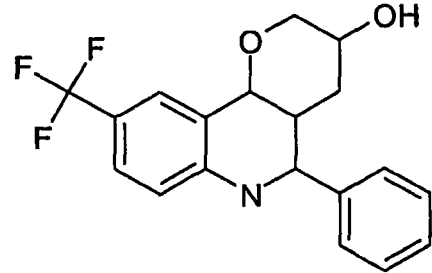
I37



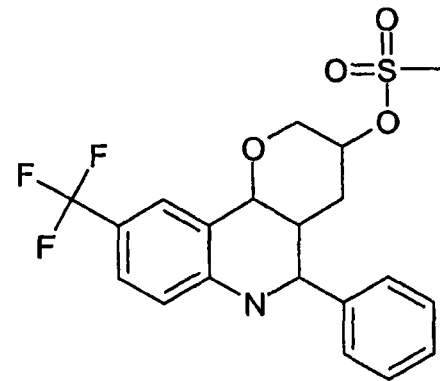
138



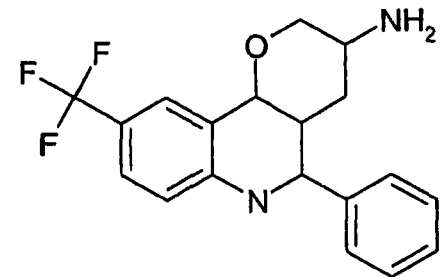
139



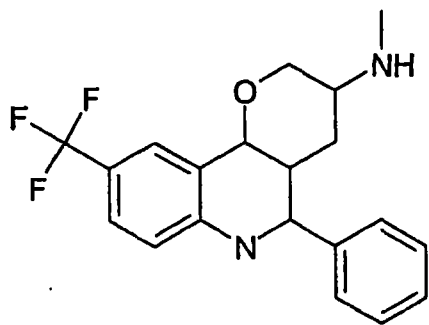
140



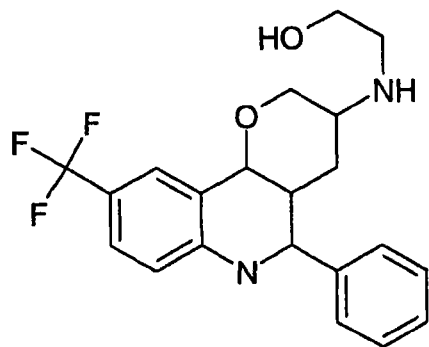
141



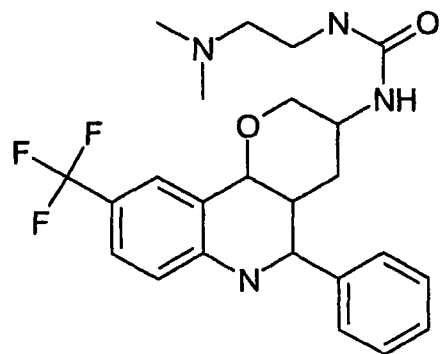
142



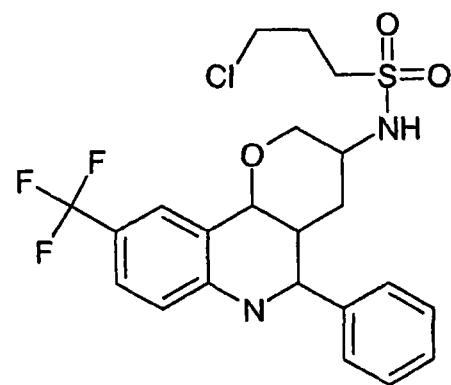
I43



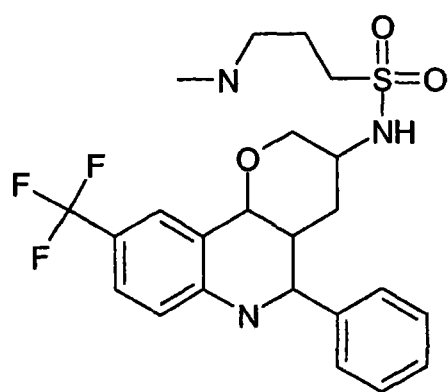
I44



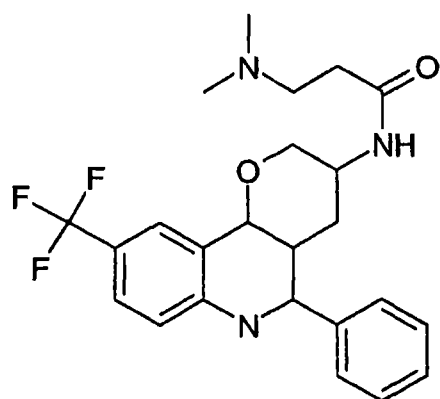
I45



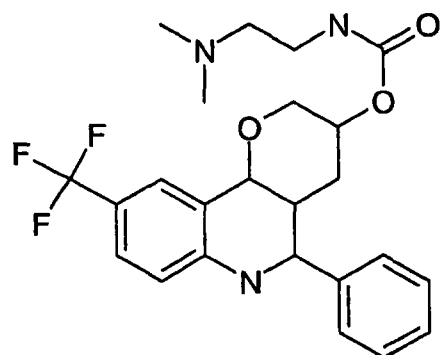
I46



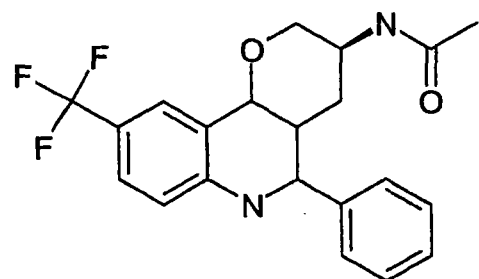
147



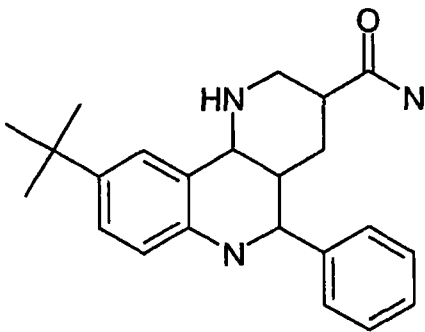
148



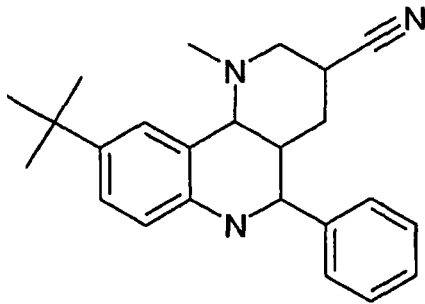
149



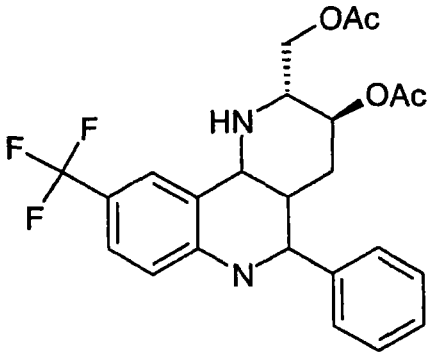
150



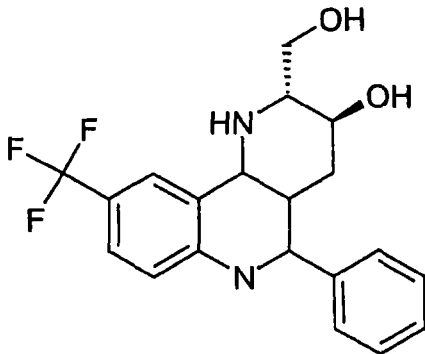
151



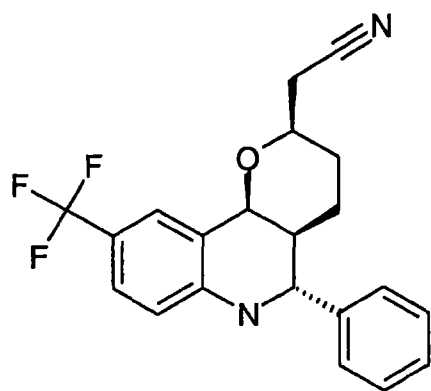
152



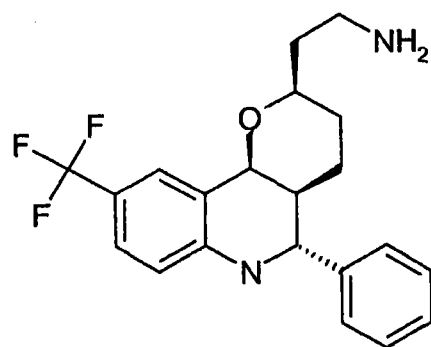
153



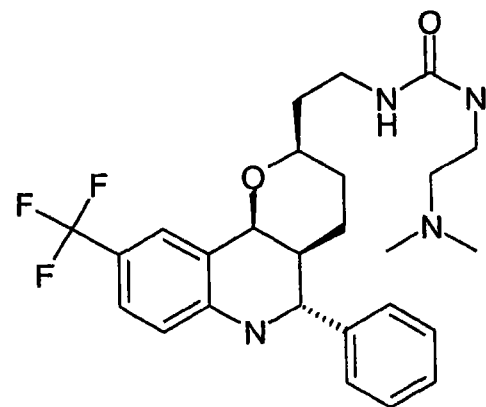
154



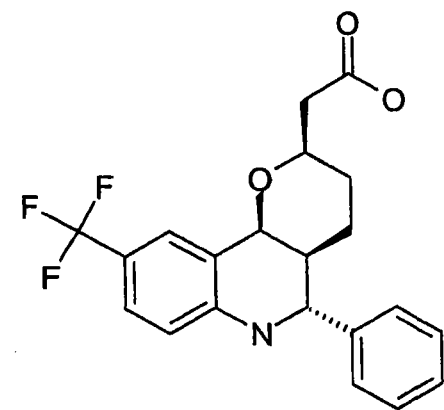
155



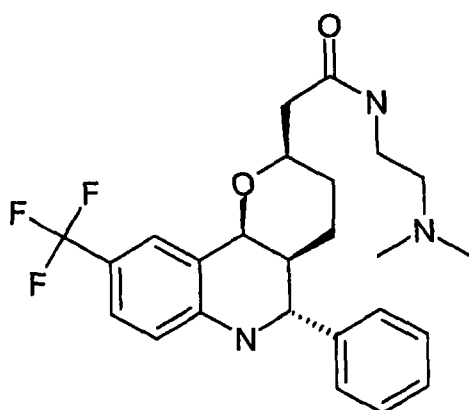
156



157

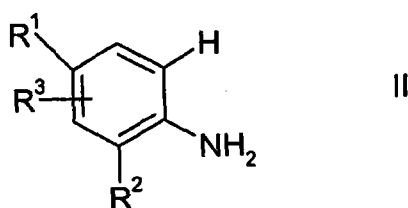


158



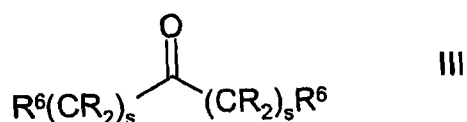
I59

14. 制备权利要求1-13的式I化合物及其可药用的衍生物、盐、溶剂化物、互变异构体及其立体异构体的方法，其特征在于使式II化合物



II

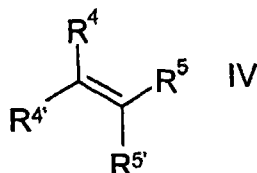
其中 $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 具有权利要求1中指出的含义，与式III化合物反应，其中 $R^6$ 和 $s$ 具有权利要求1中指出的含义，



III

和

与式IV化合物、其双键异构体(E异构体)或其混合物反应，



IV

其中 $R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^5$ 和 $R^{5'}$ 具有权利要求1中指出的含义，以及如果希望的话，将表示H的基团 $R^7$ 转化为具有不同于H的含义的 $R^7$ ，和/或，如果希望的话，将式I的碱或酸转化为它的一种盐。

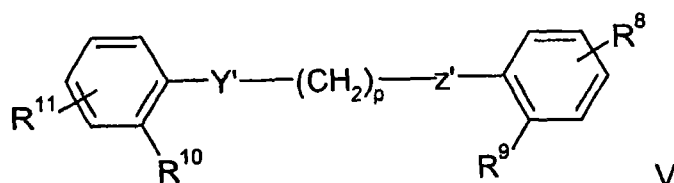
15. 根据权利要求14的方法，其特征在于反应在质子酸或路易斯酸的

存在下进行。

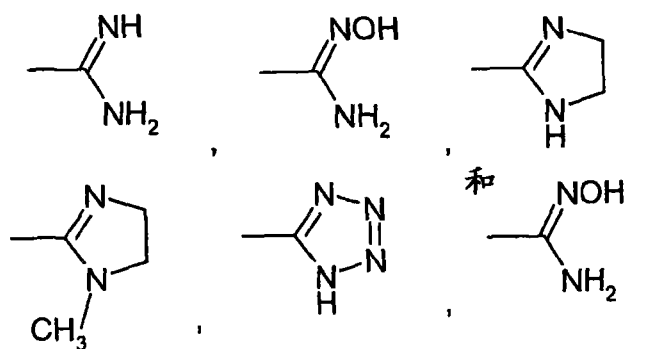
16. 根据权利要求14或15的方法，其特征在于反应在三氟乙酸、六氟异丙醇、氯化铋(III)、三氟甲磺酸铋(III)、三氟甲磺酸铟(III)或硝酸铋(IV)铵的存在下进行。

17. 药物，包含至少一种权利要求1到13的式I化合物和/或可药用的衍生物、盐、溶剂化物、互变异构体及其立体异构体、包括其所有比例的混合物以及任选的赋形剂和/或佐剂。

18. 混合物，包含一种或多种式I化合物和一定量的一种或多种式V化合物、其类似物和/或其代谢物，



其中Y'和Z'各自相互独立地表示O或N，R<sup>9</sup>和R<sup>10</sup>各自相互独立地表示H、OH、卤素、OC<sub>1-10</sub>-烷基、OCF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>或NH<sub>2</sub>，n表示2到6的整数，每个整数都包括在内，且R<sup>8</sup>和R<sup>11</sup>各自相互独立地在间位或对位，且选自：



19. 根据权利要求18的应用，其中所用的式V化合物是喷他脒或其盐。

20. 根据权利要求1到13的化合物及其可药用的衍生物、盐、溶剂化物、互变异构体及其立体异构体、包括其所有比例的混合物或者根据权利要求18的混合物在制备药物中的应用，所述药物用于治疗可以通过有丝分裂动力蛋白Eg5的抑制、调控和/或调节被影响的疾病。

21. 根据权利要求1到13的化合物或根据权利要求18的混合物在制备药物中的应用，所述药物用于治疗 and 预防癌症疾病。

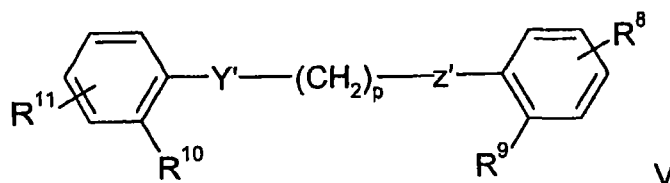
22. 根据权利要求21的应用, 其中所述的癌症疾病伴随着选自下组的肿瘤: 鳞状上皮、膀胱、胃、肾、头与颈、食道、子宫颈、甲状腺、肠、肝、脑、前列腺、生殖泌尿道、淋巴系统、胃、喉和/或肺的肿瘤。

23. 根据权利要求22的应用, 其中肿瘤源自单核细胞白血病、肺腺癌、小细胞肺癌、胰腺癌、成胶质细胞瘤和乳癌及结肠癌。

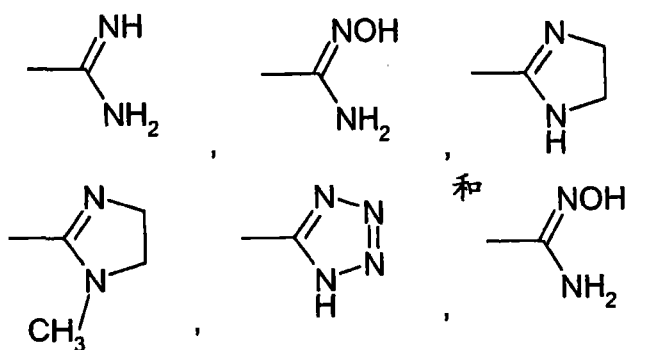
24. 根据权利要求21的应用, 其中所要治疗的癌症疾病是血液和免疫系统的肿瘤。

25. 根据权利要求24的应用, 其中肿瘤源自急性髓性白血病、慢性髓性白血病、急性淋巴性白血病和/或慢性淋巴性白血病。

26. 权利要求1到13的式I化合物和/或其生理学上可接受的盐和溶剂化物在制备用于与治疗有效量的一种或多种式V化合物、其类似物和/或代谢物组合来治疗肿瘤的药物中的应用,



其中Y'和Z'各自相互独立地表示O或N,  $R^9$ 和 $R^{10}$ 各自相互独立地表示H、OH、卤素、 $OC_{1-10}$ -烷基、 $OCF_3$ 、 $NO_2$ 或 $NH_2$ , n表示2到6的整数, 每个整数都包括在内, 且 $R^8$ 和 $R^{11}$ 各自相互独立地在间位或对位, 且选自:



其中, 式I化合物和式V化合物、其类似物和/或代谢物以足以抑制肿瘤或其它过度增殖细胞的生长的量同时施用或在另一个化合物施用的14天内施用。

27. 根据权利要求26的应用, 其中所用的式V化合物是喷他脒或其盐。

28. 权利要求1到13的式I化合物和/或其生理学上可接受的盐和溶剂化合物在制备用于治疗肿瘤的药物中的应用, 其中治疗有效量的式I化合物与放射疗法和选自下组的化合物组合施用: 1)雌二醇受体调节剂, 2)雄激素受体调节剂, 3)类视色素受体调节剂, 4)细胞毒物质, 5)抗增殖剂, 6)异戊二烯基蛋白转移酶抑制剂, 7) HMG-CoA还原酶抑制剂, 8) HIV蛋白酶抑制剂, 9)逆转录酶抑制剂和10)其它血管生成抑制剂。

## 取代的四氢喹啉

### 发明背景

本发明的目的是寻找具有有价值性质的新化合物，特别是可以用于制备药物的那些化合物。

本发明涉及式I化合物及其用于治疗 and 预防其中有丝分裂动力蛋白、特别是有丝分裂动力蛋白Eg5的抑制、调控和/或调节在其中发挥作用的疾病的用途，此外还涉及包含这些化合物的药物组合物。

详细地说，本发明涉及优选抑制、调控和/或调节一种或多种有丝分裂动力蛋白的式I化合物，涉及包含这些化合物的组合物，以及涉及使用其来治疗疾病和症状的方法，如血管生成、癌症、肿瘤形成、生长和传播、动脉硬化、眼病、脉络膜新生血管和糖尿病性视网膜病、炎症性疾病、关节炎、神经变性、再狭窄、创伤愈合或移植排斥。特别地，本发明的化合物适合于治疗或预防癌症疾病。

在有丝分裂过程中，各种驱动蛋白调控纺锤体的形成和动力学，所述纺锤体负责染色体的校正和协调调准和分离。已经观察到特异性抑制有丝分裂动力蛋白Eg5可导致纺锤丝的断裂。其结果是染色体不再能正确地分布在子细胞中。这导致了有丝分裂停止，且可以因此导致细胞死亡。已经描述了动力蛋白Eg5的上调，例如，在来自乳房肿瘤、肺肿瘤和结肠肿瘤的组织中的上调。由于Eg5具有有丝分裂特异的功能，因此它主要是迅速分裂细胞，而不是受Eg5抑制影响的完全分化细胞。另外，Eg5唯一地调节有丝分裂微管蛋白(纺锤体)的运动，而不是细胞骨架的运动。这对于本发明化合物的副作用是决定性的，因为，例如，当给予紫杉醇(Taxol)时所观察到的神经病变不会出现或者仅以减弱的程度出现。因此，通过本发明化合物抑制Eg5对于恶性肿瘤的治疗而言是适当的治疗概念。

一般而言，所有的实体和非实体肿瘤都可以用式I化合物治疗，例如，单核细胞白血病、脑癌、泌尿生殖器癌、淋巴系统癌症、胃癌、喉癌和肺

癌，包括肺腺癌和小细胞肺癌。其它实例包括前列腺癌、胰腺癌和乳癌。

令人惊讶的是，已经发现本发明化合物特异性地抑制有丝分裂动力蛋白、特别是Eg5。本发明的化合物优选具有有利的生物活性，这可以容易地在例如本文所述的试验中检测出。在该试验中，本发明的化合物优选表现出和引起抑制作用，所述抑制作用通常可以用适宜范围内、优选在微摩尔范围内、更优选在纳摩尔范围内的 $IC_{50}$ 值来证明。

如本文所讨论的，本发明化合物的作用与各种疾病有关。因此，本发明的化合物可用于预防和/或治疗受一种或多种有丝分裂动力蛋白、特别是Eg5的抑制影响的疾病。

因此，本发明涉及在治疗和/或预防所述疾病中作为药物和/或药物活性成分的本发明化合物，涉及本发明的化合物在制备用于治疗 and/或预防所述疾病的药物中的应用，以及涉及治疗所述疾病的方法，该方法包括给需要这种施用的患者施用一种或多种本发明的化合物。

可以证明，本发明的化合物在异种移植肿瘤模型中具有有利的作用。

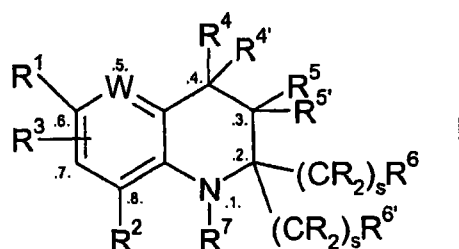
宿主或患者可以属于任意哺乳动物种属，例如灵长类种属，尤其是人；啮齿类，包括小鼠、大鼠和仓鼠；兔；马、牛、狗、猫等。动物模型是实验研究感兴趣的那些，提供了用于治疗人类疾病的模型。

可以通过体外试验测试某种细胞对于用本发明化合物处理的敏感性。通常，将细胞培养物与各种浓度的本发明化合物合并培养足以使得活性成分抑制细胞增殖或诱导细胞死亡的时间、通常约一小时至一周。对于体外测试，可以使用来自活组织检查样品的培养细胞或者已建立的细胞系。然后计算处理后剩下的活细胞数目。

剂量根据所用的特定化合物、特定疾病、患者状况等而变化。通常，治疗剂量相当足以减少靶组织中所不希望的细胞群体，而患者的生活力被维持。通常继续治疗直至已经出现显著的减少，例如，细胞负荷至少减少约50%，并且可以继续直至体内基本上检测不出所不希望的细胞。

## 发明概述

本发明涉及式I化合物



其中

W 表示CH或N,

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  相互独立地表示 H、A、芳基、杂芳基、Hal、 $-(CY_2)_n-SA$ 、 $-(CY_2)_n-SCF_3$ 、 $-(CY_2)_n-SCN$ 、 $-(CY_2)_n-CF_3$ 、 $-(CY_2)_n-OCF_3$ 、R、 $NR-NR_2$ 、 $X(CY_2)_nXR$ 、 $X(CY_2)_nY$ 、 $(CY_2)_n$ -环烷基、 $(CY_2)_nCH=CH_2$ 、环烷基、 $-SCH_3$ 、 $-SCN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OA$ 、 $-(CY_2)_n-OH$ 、 $-(CY_2)_n-CO_2R$ 、 $-(CY_2)_n-CN$ 、 $-(CY_2)_n-Hal$ 、 $-(CY_2)_n-Y$ 、 $-(CY_2)_nR^a$ 、 $-(CY_2)_n-NR_2$ 、 $(CY_2)_n-OA$ 、 $(CY_2)_n-OCOA$ 、 $-SCF_3$ 、 $(CY_2)_n-CONR_2$ 、 $-(CY_2)_n-NHCOA$ 、 $-(CY_2)_n-NHSO_2A$ 、 $SF_5$ 、 $Si(CH_3)_3$ 、 $CO-(CY_2)_n-CH_3$ 、 $-(CY_2)_n-N$ -吡咯烷酮、 $(CH_2)_nNRCOOR$ 、 $NRCOOR$ 、 $NCO$ 、 $(CH_2)_nCOOR$ 、 $NCOOR$ 、 $(CH_2)_nOH$ 、 $NR(CH_2)_nNR_2$ 、 $C(OH)R_2$ 、 $NR(CH_2)_nOR$ 、 $NCOR$ 、 $(CH_2)_n$ -芳基、 $(CH_2)_n$ -杂芳基、 $(CH_2)_nR^1$ 、 $(CH_2)_nX(CH_2)_n$ -芳基、 $(CH_2)_nX(CH_2)_n$ -杂芳基、 $(CH_2)_nCONR_2$ 、 $XCONR(CH_2)_nNR_2$ 、 $N[(CH_2)_nXCOOR]CO(CH_2)_n$ -芳基、 $N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_n$ -芳基、 $N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_nX$ -芳基、 $N[(CH_2)_nXR]SO_2(CH_2)_n$ -芳基、 $N[(CH_2)_nNRCOOR]CO(CH_2)_n$ -芳基、 $N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_n$ -芳基、 $N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_nNR$ -芳基、 $N[(CH_2)_nNR_2]SO_2(CH_2)_n$ -芳基、 $N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_n$ -杂芳基、 $N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_nX$ -杂芳基、 $CO$ -芳基、 $SO_2$ -芳基、 $N[(CH_2)_nXR]SO_2(CH_2)_n$ -杂芳基、 $N[(CH_2)_nNRCOOR]-CO(CH_2)_n$ -杂芳基、 $N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_n$ -杂芳基、 $N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_nNR$ -杂芳基、 $R^1$ 和 $R^3$ 一起还表示

-N-C(CF<sub>3</sub>)=N-, -N-CR=N-, -N-N=N-, 且其中不相邻的CY<sub>2</sub>基团还可被X替换,

Y 表示H、A、Hal、OR、E-R<sup>1</sup>,

E 表示-NR<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>-, -CONR<sup>1</sup>-, -NR<sup>1</sup>CO-, -COO-, OOC-, CO-, -SO<sub>2</sub>-, -X-, NR<sup>1</sup>CONR<sup>1</sup>-, -OCONR<sup>1</sup>-, -NR<sup>1</sup>COO-, -CSNR<sup>1</sup>-, -NR<sup>1</sup>CS-, -NR<sup>1</sup>CSNR<sup>1</sup>-, -SCNR<sup>1</sup>-, -NR<sup>1</sup>COS-, -OCSNR<sup>1</sup>-, NR<sup>1</sup>CSO-, SCSNR<sup>1</sup>-, -NR<sup>1</sup>CSS或单键,

A 表示烷基或环烷基, 其中一个或多个H原子可被Hal替换,

Hal 表示F、Cl、Br或I,

R 表示H或A, 在孪位基团的情况下, R一起还表示-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Z-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>,

R<sup>4</sup>、R<sup>4'</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>5'</sup> 相互独立地表示 H或未取代的或单-或多-OR-, -NO<sub>2</sub>-, -Hal-, -CF<sub>3</sub>-, -OCF<sub>3</sub>-, -CN-, -NR<sub>2</sub>-或-SR-, -芳基-或-杂芳基-取代的N-吡咯烷酮、Q、-(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-E-CR<sub>2</sub>R<sup>1</sup>、

-(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-E-CR<sub>2</sub>XR<sup>1</sup>、-(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-E-(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-XR<sup>1</sup>或-(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-E-(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-XR<sup>a</sup>、

-X-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OR、-X-CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>、-X-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、R<sup>1</sup>、S-芳基、O-芳基、CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 或一起表示 -X(CR<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -X(CR<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -XCHQCY<sub>2</sub>-,

-X-CH(CH<sub>2</sub>OR)(CY<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -X-CH(CH<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>)(CY<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -X-CH=CQ-CH<sub>2</sub>-,

X-CQ=CH-CH<sub>2</sub>-, -X(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、-(CR<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CR<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-,

-CR=CR-CR=CR-, -XCHQ(CY<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -XCHQCR<sub>2</sub>-,

R-N-(C=X)-N-R、-XC[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR]<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-,

-X-CY<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>OR)CY<sub>2</sub>-, -X-CY<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>)CY<sub>2</sub>-,

-X-CY<sub>2</sub>CHQ-CY<sub>2</sub>-, -XCHQCY<sub>2</sub>-, -XCY<sub>2</sub>CHQ-, -XCHQ(CY<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-,

-XCHQ(CY<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -XCY<sub>2</sub>CHQ(CY<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -XCY<sub>2</sub>CHQ(CY<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-,

X 表示O、S或NR<sup>1</sup>,

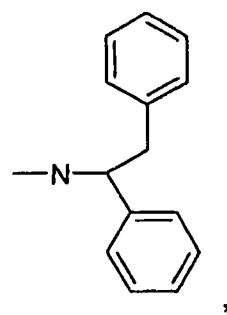
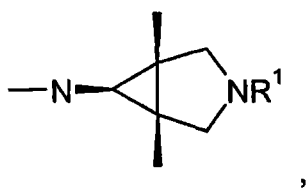
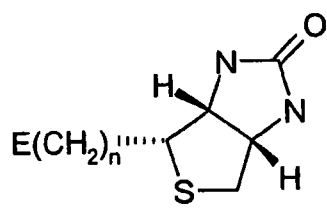
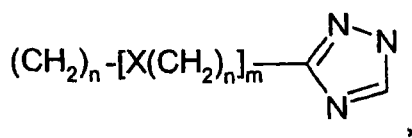
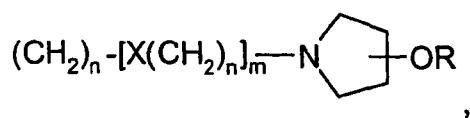
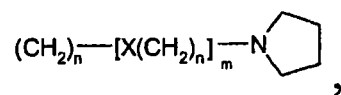
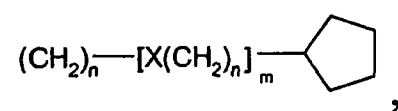
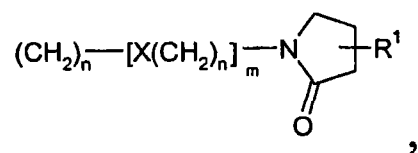
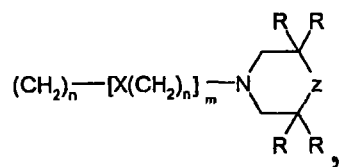
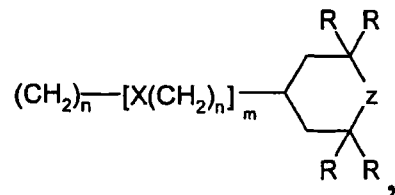
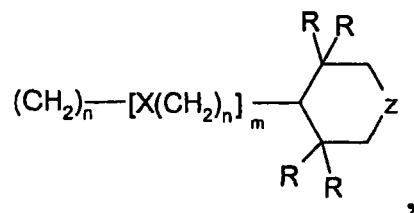
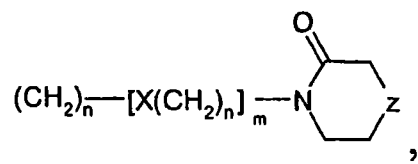
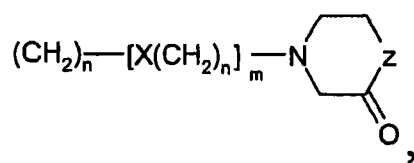
Q 表示(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-E-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>R<sup>1</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-E-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>R<sup>a</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>Hal、CHO、

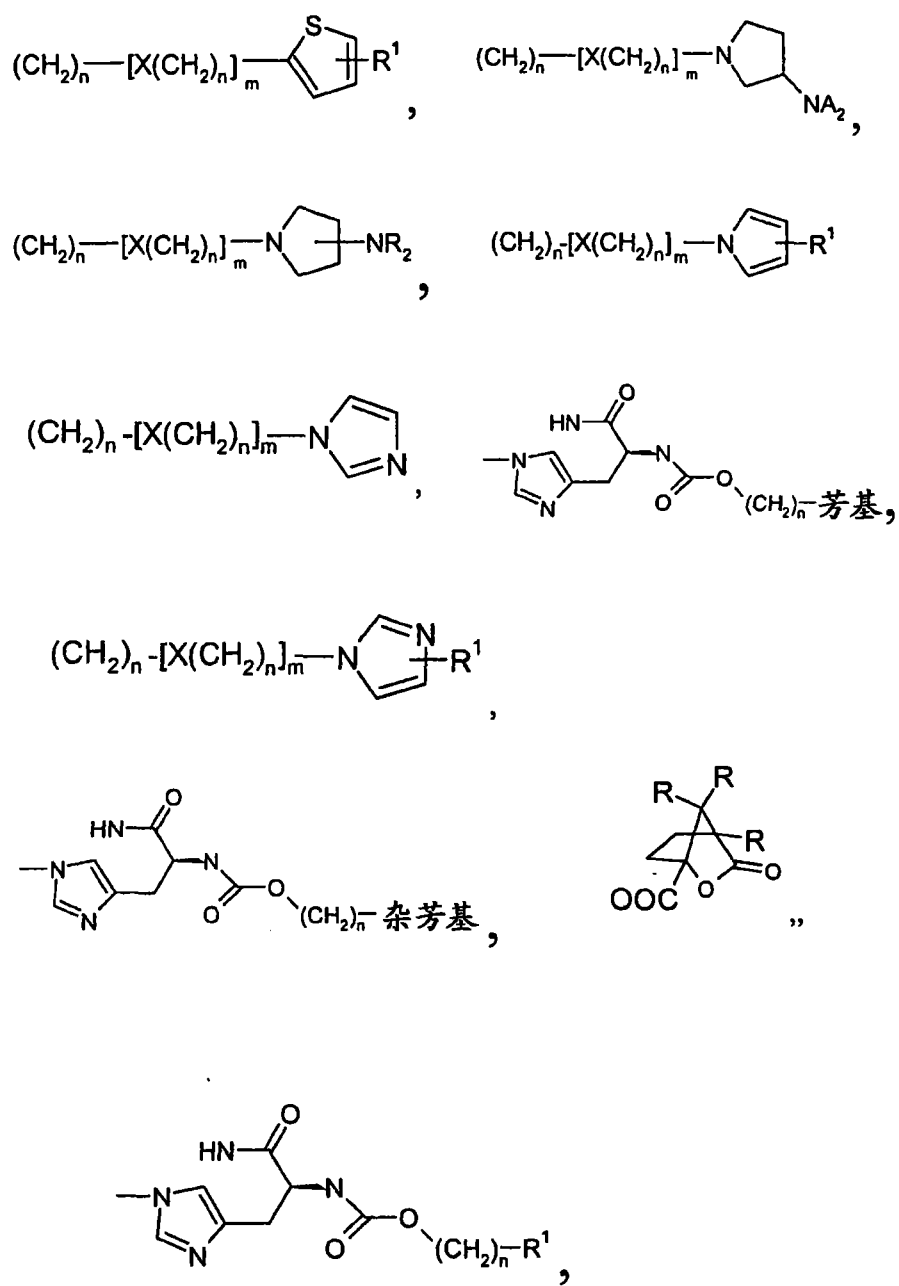
(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>SR<sup>1</sup>、COR<sup>a</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>R<sup>a</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OCOR<sup>a</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NCOR<sup>1</sup>、

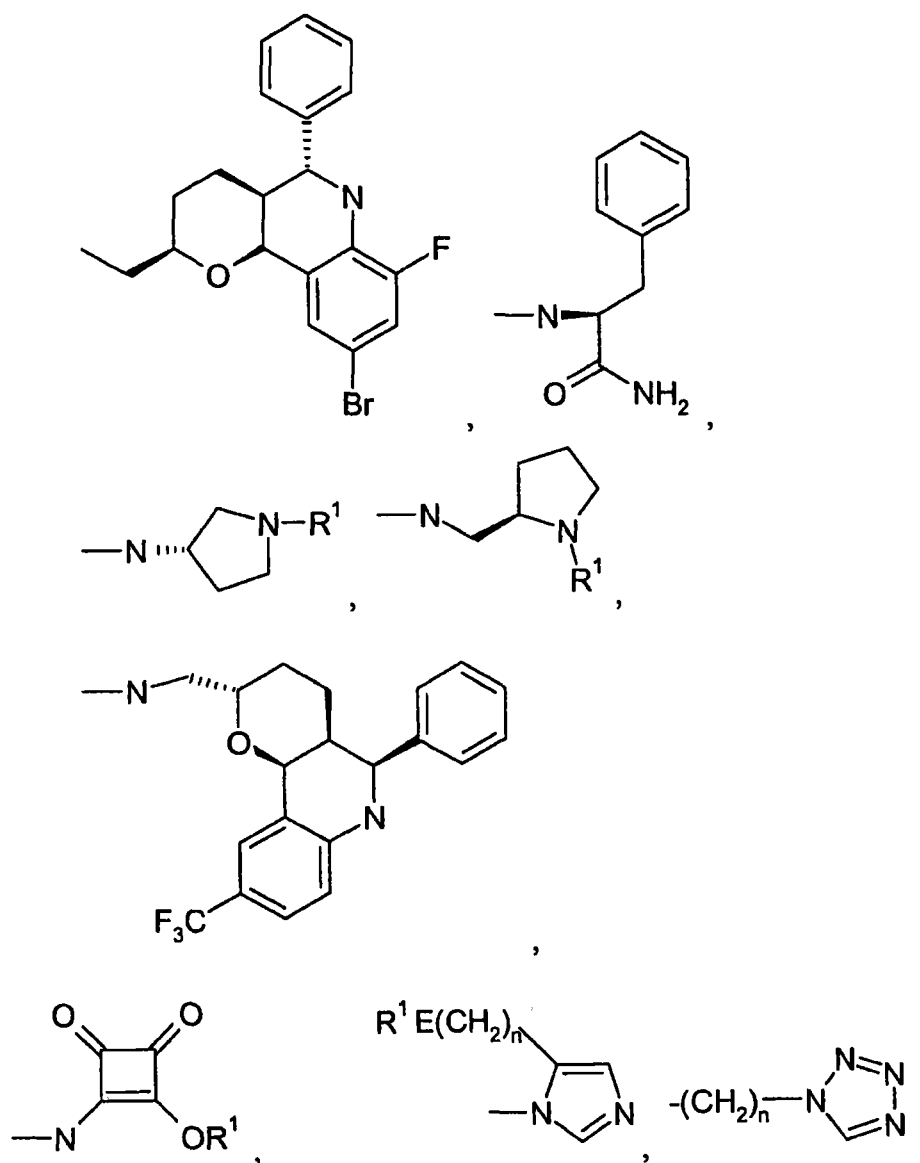
(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>1</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OCON(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OCOOR<sup>1</sup>、

(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NHCON(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NHCOOR<sup>1</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CN、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>COOR<sup>1</sup>,

$R^a$  表示







OR、NHR、NR<sub>2</sub>、NR(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-芳基、NR(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR、COOR、N-吡咯烷酮基团、OCOR、NR(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>、(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-芳基、(CY<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-杂芳基、N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-芳基、N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHCOOR]CO-芳基、R<sup>1</sup>、N[CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR]<sub>2</sub>、NR(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NCOOR、X(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>X(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>XR、NR(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>X(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、NR(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR、O(CO)NR(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR、O(CO)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>、NR(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>、N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-芳基、N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>XR]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-芳基、N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>XR]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-杂芳基、N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-杂芳基、N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>1</sup>、N(R)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R)COOR、

$\text{XCOO}(\text{CH}_2)_n\text{NR}_2$ 、 $\text{OSO}_2\text{A}$ 、 $\text{OSO}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{OSO}_2\text{Ar}$ 、 $\text{OCONR}_2$ 、 $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{NR}_2$ 、 $\text{CONR}^1$ 、 $\text{COR}^1$ ,

**Z** 表示 $\text{CH}_2$ 、 $\text{X}$ 、 $\text{CHCONH}_2$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^1\text{COOR}^1$ 、 $\text{CHNR}^1\text{COOR}^1$ 、 $\text{NCHO}$ 、 $\text{CHCON}(\text{R}^1)_2$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^1$ 、 $\text{NCOOR}^1$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $\text{CHNH}_2$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^1_2$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^1_2$ 、 $\text{C}(\text{OH})\text{R}^1$ 、 $\text{CHNCOR}^1$ 、 $\text{NCOR}^1$ 、 $\text{N}(\text{CH}_2)_n$ -芳基、 $\text{N}(\text{CH}_2)_n$ -杂芳基、 $\text{CHR}^1$ 、 $\text{NR}^1$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_2)_n$ -芳基、 $\text{CH}(\text{CH}_2)_n$ -杂芳基、 $\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{R}^1$ 、 $\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^1$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{X}(\text{CH}_2)_n$ -芳基、 $\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{X}(\text{CH}_2)_n$ -杂芳基、 $\text{NSO}_2\text{R}$ 、 $\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{CON}(\text{R}^1)_2$ 、 $\text{NSO}_2\text{R}^1$ 、 $\text{CHSO}_2\text{N}(\text{R}^1)_2$ 、 $\text{XCONR}(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^1)_2$ 、 $\text{NCO}(\text{CH}_2)_n$ -芳基、 $\text{NCO}(\text{CH}_2)_n\text{X}$ -芳基、 $\text{NSO}_2(\text{CH}_2)_n$ -芳基、 $\text{NCO}(\text{CH}_2)_n$ -芳基、 $\text{NCO}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^1$ -芳基、 $\text{NCO}(\text{CH}_2)_n$ -杂芳基、 $\text{NCO}(\text{CH}_2)_n\text{X}$ -杂芳基、 $\text{NSO}_2(\text{CH}_2)_n$ -杂芳基、 $\text{NCO}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^1$ -杂芳基、 $\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{NR}_2\text{CH}$ 、 $\text{CHO}(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^1)_2$ 、 $\text{CHX}(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^1)_2$ 、 $\text{NCO}(\text{CH}_2)_n\text{NR}_2$ 、 $\text{CHR}^a$ 、 $\text{NR}^a$ 、 $\text{C}(\text{OH})\text{CY}_3$ 、 $\text{C}(\text{OH})$ -芳基、 $\text{C}(\text{NR}_2)$ -芳基,

**R<sup>6</sup>** 表示芳基或杂芳基, 它们各自是未取代的或者被芳基或杂芳基(其可被 $\text{Hal}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{A}$ 、 $\text{OR}$ 、 $\text{OCOR}$ 、 $\text{COR}$ 、 $\text{NR}_2$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{OCH}(\text{CF}_3)_2$ 取代)或 $\text{Hal}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{OR}$ 、 $\text{A}$ 、 $-(\text{CY}_2)_n\text{-OR}$ 、 $-\text{OCOR}$ 、 $-(\text{CY}_2)_n\text{-CO}_2\text{R}$ 、 $-(\text{CY}_2)_n\text{-CN}$ 、 $-\text{NCOR}$ 、 $-\text{COR}$ 或 $-(\text{CY}_2)_n\text{-NR}_2$ 单-或多取代,

**R<sup>6'</sup>** 表示 $\text{H}$ 或 $\text{R}^6$ ,

**R<sup>7</sup>** 表示 $(\text{C}=\text{O})\text{-R}$ 、 $(\text{C}=\text{O})\text{-NR}_2$ 、 $(\text{C}=\text{O})\text{-OR}$ 、 $\text{H}$ 或 $\text{A}$

**m** 表示0、1或2; 且

**n** 表示0、1、2、3、4、5、6或7;

**p** 表示0、1、2、3、4或5, 优选1或2;

**S** 表示0、1、2、3或4, 尤其是0;

和可药用的衍生物、溶剂化物、互变异构体、盐及其立体异构体, 包括其所有比例的混合物。

本发明还涉及这些化合物的旋光活性形式、对映异构体、外消旋物、

非对映异构体和水合物和溶剂化物。术语化合物的溶剂化物表示惰性溶剂分子在式I化合物上的加合物，这是由于它们的相互吸引力而形成的。溶剂化物例如是单-或二水合物或醇化物。

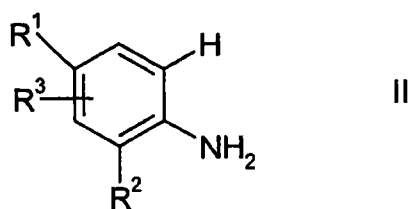
可药用的衍生物表示例如本发明化合物的盐，也就是所谓的前药化合物。前药衍生物表示已经通过例如烷基或酰基、糖或寡肽的方式修饰的式I化合物，它可以在生物体中迅速裂解以形成有效的本发明化合物。这些还包括本发明化合物的生物可降解的聚合物衍生物，例如如*Int. J. Pharm.* **115**, 61-67 (1995)中所述。

类似的化合物在例如 *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 5855-5858; *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 217-219; *J. Org. Chem.* 1997, 62, 4880-4882; *J. Org. Chem.* 1999, 64, 6462-6467; *Chem. Lett.* 1995, 423-424; *J. Org. Chem.* 2000, 65, 5009-5013; *Chem. Lett.* 2003, 32, 222-223; US2003149069A1中有描述，但未提及与癌症治疗有关和/或不包含本发明必要的特征。

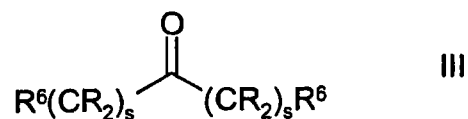
术语“有效量”表示在组织、系统、动物或人中产生生物学或医学响应的药物或药物活性成分的量，它是例如研究者或医生所寻找或希望的。另外，术语“治疗有效量”表示在人或其它哺乳动物中产生至少一种下列效应的量(与没有接受该量的患者相比)：改善治愈性处置、治愈、预防或消除疾病、症状、病症、不适、紊乱或副作用，或减轻疾病、病症或紊乱的进展。术语“治疗有效量”还包括有效增加或增强正常生理功能的量。

本发明还涉及本发明化合物的混合物、例如两种非对映异构体的混合物、例如比例为1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:10、1:100或1:1000的混合物的用途。这些特别优选是立体异构化合物的混合物。

本发明涉及式I化合物及其盐，还涉及制备本专利权利要求的式I化合物和可药用的衍生物、盐、溶剂化物及其立体异构体的方法，其特征在于，使式II化合物

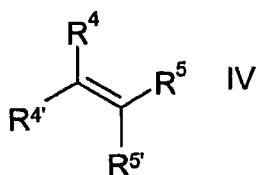


其中 $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 具有上文指出的含义，  
与式III化合物反应，其中 $R^6$ 和 $s$ 具有上文指出的含义，



和

与式IV化合物、其双键异构体(E异构体)或其混合物反应，



其中 $R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^5$ 和 $R^{5'}$ 具有上文指出的含义，

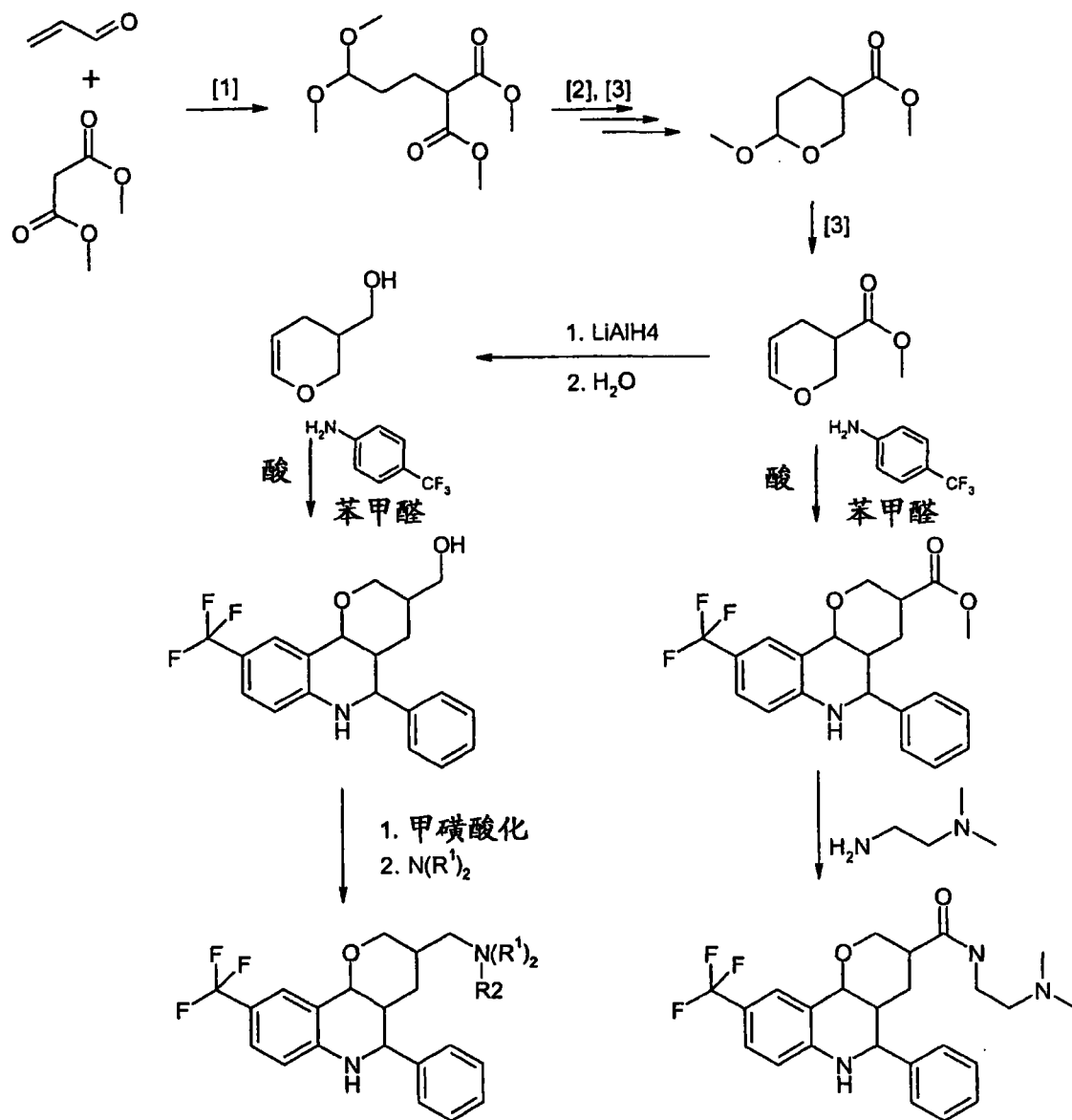
反应优选在质子酸或路易斯酸如三氟乙酸、六氟异丙醇、氯化铋(III)、三氟甲磺酸铋(III)、三氟甲磺酸铈(III)或硝酸铈(IV)铵的存在下进行，并任选将不是H的基团通过常规方法引入作为 $R^7$ 。

优选通过色谱法或结晶法分离可通过上述方法获得的式I化合物的非对映异构体和对映异构体的混合物。

如果希望的话，将通过上述方法获得的式I的碱和酸转化为它们的盐。

具体而言，本发明的化合物可类似于下列流程来制备，其中，特别地，基团Q通过对现有基团以已知方法进行改变而发生：

## 流程1

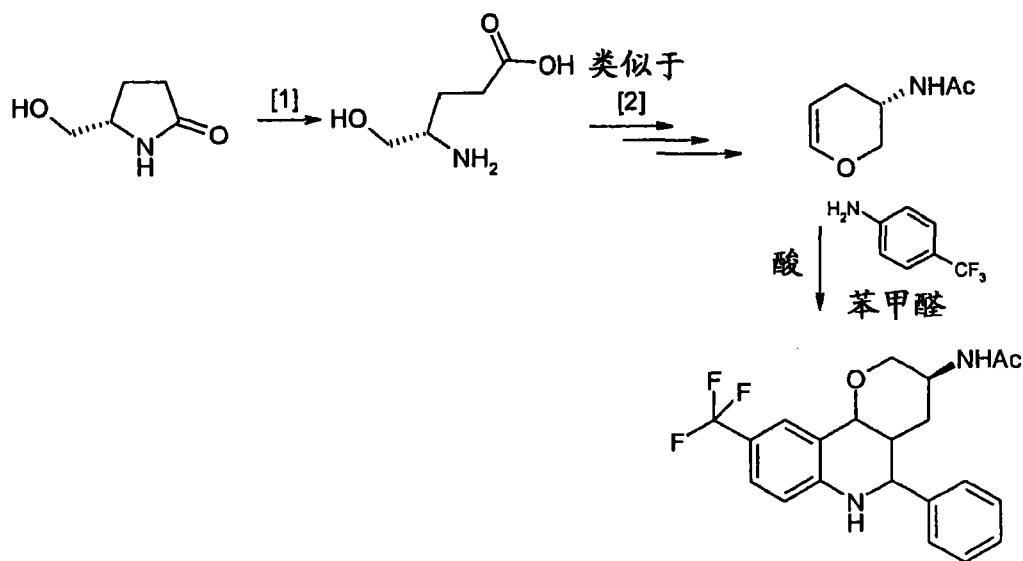


[1] H.K. Hall, L.J. Carr, R. Kellman, F. de Blauwe, J. Am. Chem. Soc. 1974, 96, 7265-7269.

[2] M. Okada, H. Sumitomo, M. Atsumi, H.K. Hall, R.B. Ortega, Macromolecules 1986, 19, 503-509.

[3] M. Okada, H. Sumitomo, T. Sassa, M. Takai, H.K. Hall, M. Bruck, Macromolecules 1990, 23, 2427-.

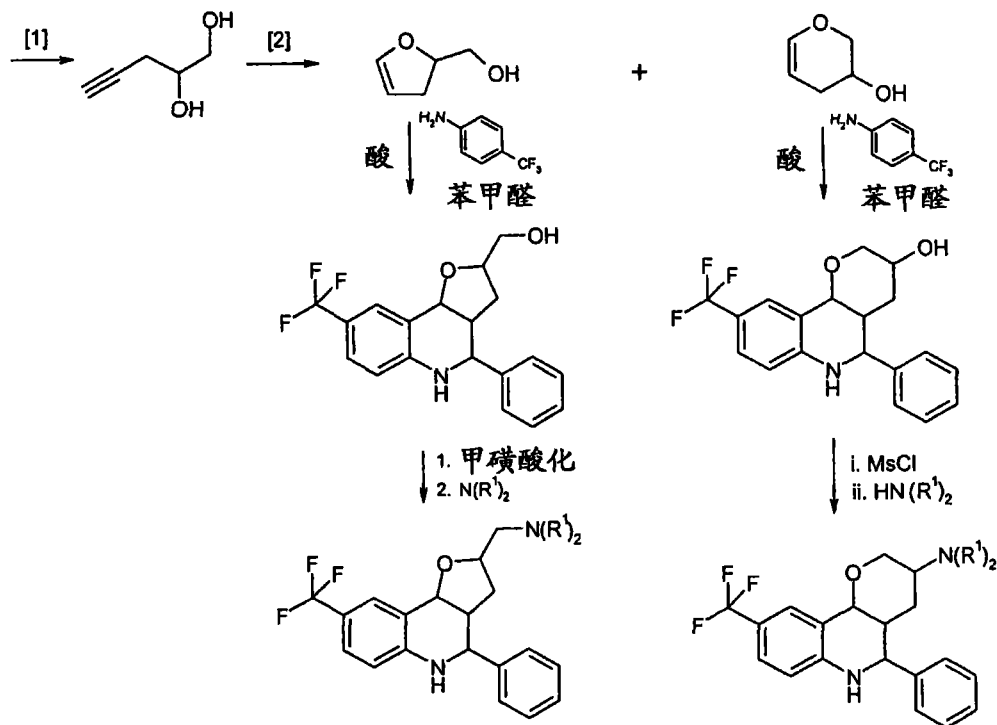
## 流程2



[1] Bruckner et al., Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 1959, 21, 105, 116.

[2] Y. Suhara, F. Sasaki, G. Koyama, K. Maeda, H. Umezawa, M. Ohno, J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 6501-6507

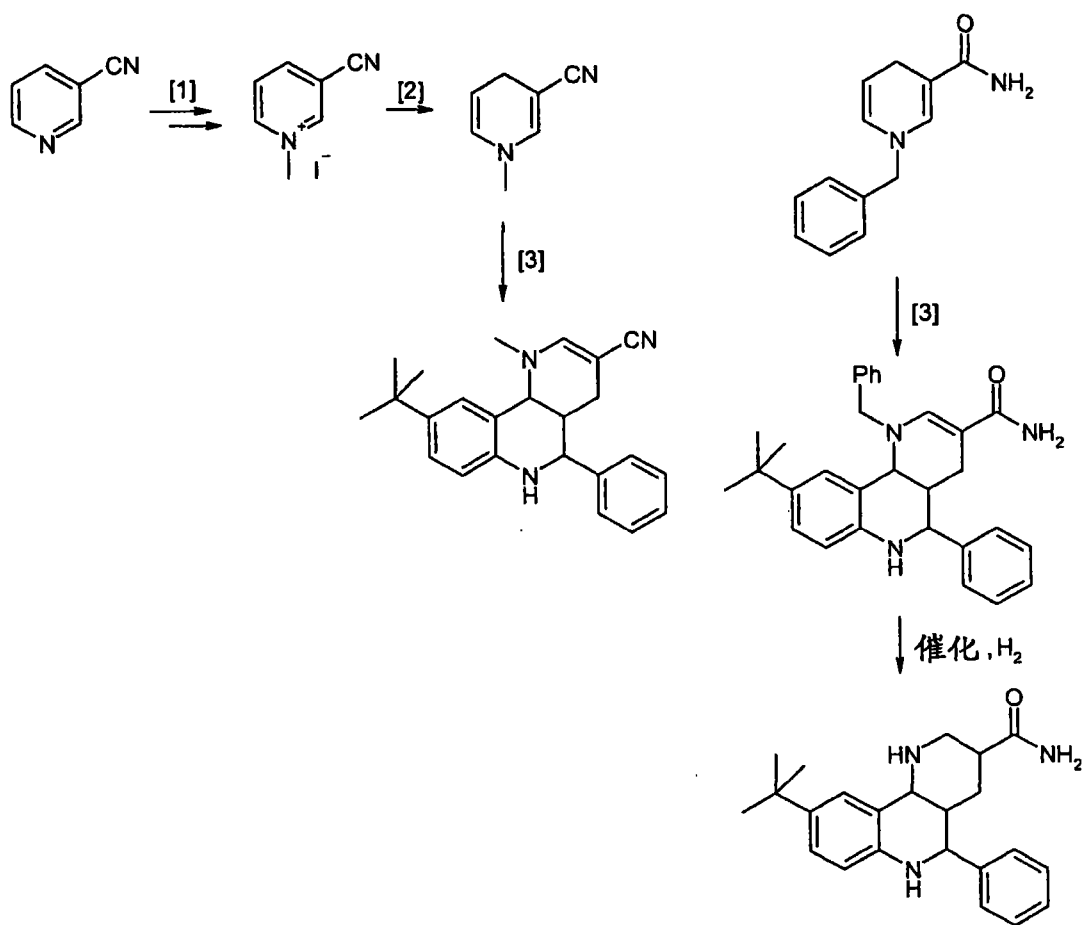
## 流程3



[1] e.g. Synthesis described in E.R.H. Jones, J.S. Stehpenon, W.B. Turner, M.C. Whiting, J. Chem. Soc. 1963, 2048-2055.

[2] F.E. McDonald, C.B. Connolly, M.M. Gleason, T.B. Towne, K.D. Treiber, J. Org. Chem. 1993, 58, 6952-6953.

## 流程4

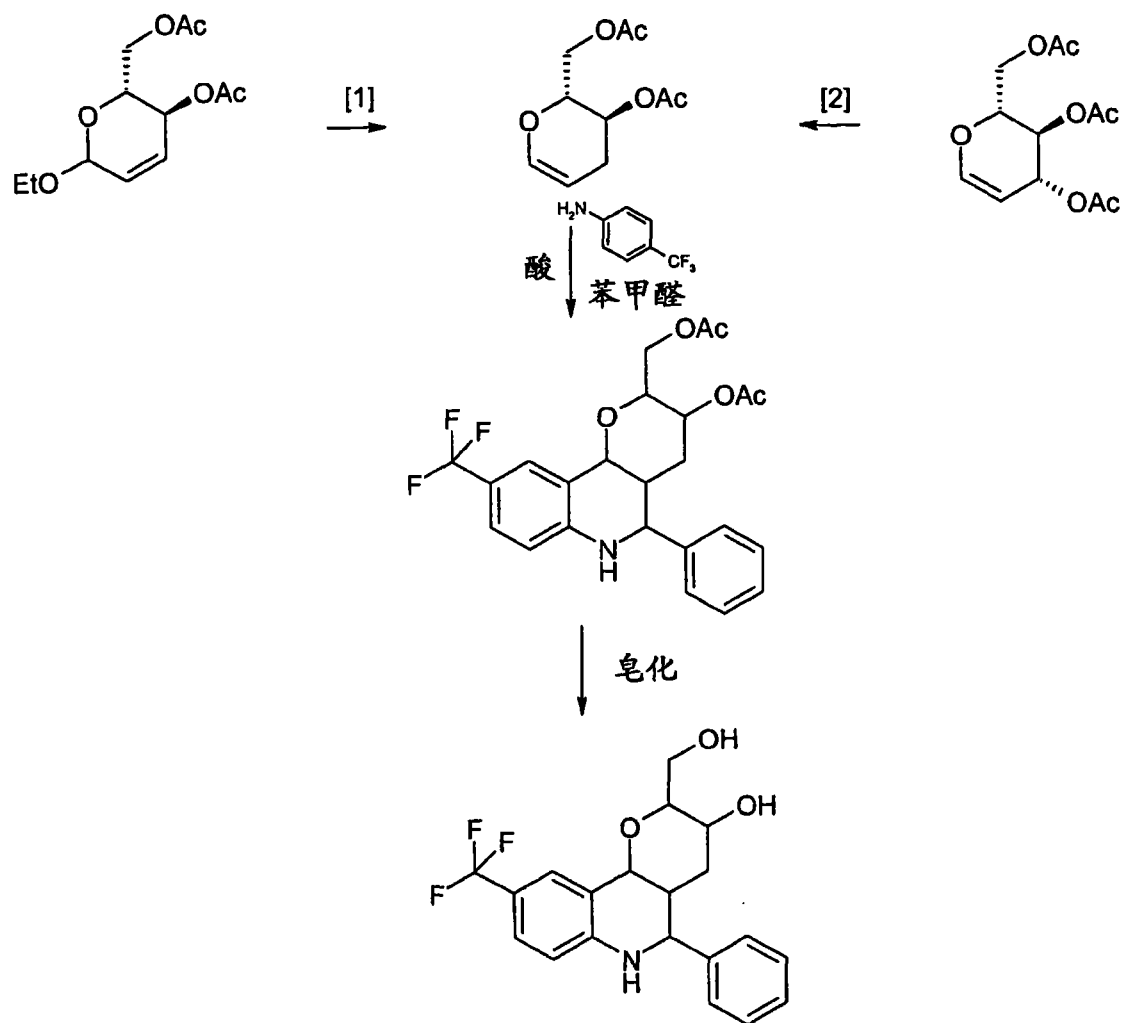


[1] M.R. Lamborg, R.M. Burton, N.O. Kaplan, J. Am. Chem. Soc. 1957, 79, 6173-6177.

[2] P. Karrer, F. Blumer, Helv. Chim. Acta 1947, 30, 1157.

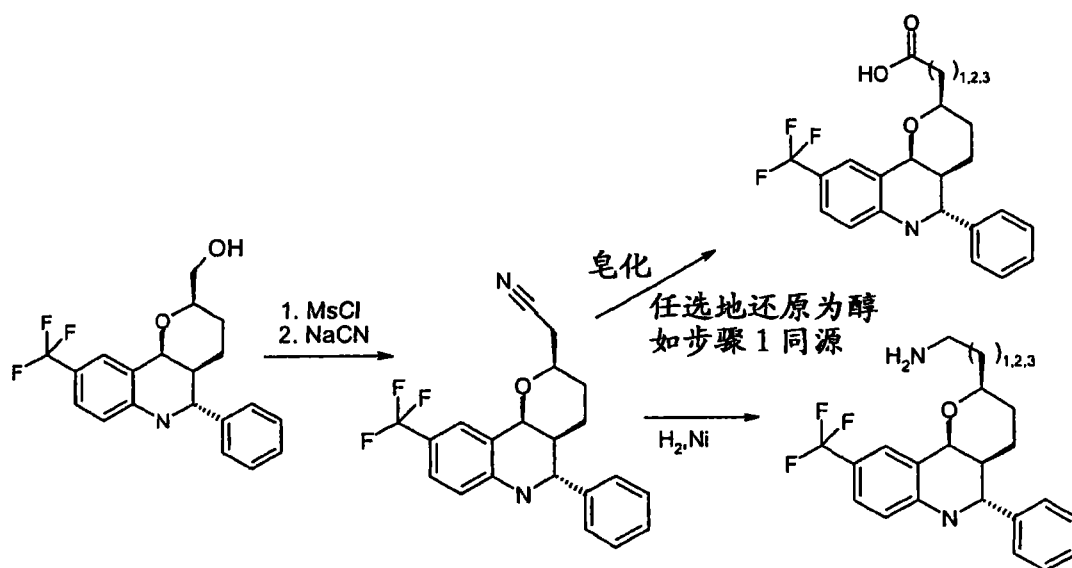
[3] I. Carranco, J.L. Diaz, O. Jimenez, M. Vendrell, F. Albericio, M. Royo, R. Lavilla, J. Comb. Chem. 2005, 7, 33-41.

## 流程5



- [1] B. Fraser-reid, B. Radatus, J. Am. Chem. Soc. 1970, 92, 6661-6663.  
[2] N. Greenspoon, E. Keinan, J. Org. Chem. 1988, 53, 3723-3731.

## 流程6



在上下文中，基团R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>4'</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>5'</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>6'</sup>、R<sup>7</sup>、X、Y、E、Q、R<sup>a</sup>、Z、W、m、n、p和S具有式I中指出的含义，另有清楚地说明除外。如果各基团在化合物中出现了多次，那么这些基团相互独立地具有所指出的含义。

如果各指示数在化合物或基团中出现了不止一次，那么这些指示数优选相互独立地具有所指出的含义，另有清楚地说明除外。因此，例如，其中出现不止一次的基团Q中的指示数p优选在每种情况下相互独立地选自上文和/或下文指出的含义，另有清楚地说明除外。

A表示烷基，优选是无支链的(直链)或支链的，具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个C原子。A优选表示甲基，此外还表示乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，此外还表示戊基、1-或2-或3-甲基丁基、1,1-或1,2-或2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、己基、1-或2-或3-或4-甲基戊基、1,1-或1,2-或1,3-或2,2-或2,3-或3,3-二甲基丁基、1-或2-乙基丁基、1-乙基-1-甲基丙基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-或1,2,2-三甲基丙基，此外优选例如是三氟甲基。

A非常特别优选表示具有1、2、3、4、5或6个C原子的烷基，优选甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、三氟甲基、五氟乙基或1,1,1-三氟乙基。A还表示环烷基。

环烷基优选表示环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基，特别是环戊基。

E优选是 $-\text{NR}^1\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^1-$ 、 $-\text{CONR}^1-$ 、 $-\text{NR}^1\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^1-\text{CO}-\text{NR}^1-$ 或 $-\text{OCONR}^1-$ 。E特别优选是 $-\text{NR}^1\text{CONR}^1-$ 。

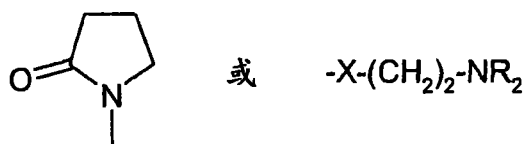
$\text{R}^1$ 优选表示A、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、SA、SCN、 $\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{OCOA}$ 、Hal、 $\text{SCF}_3$ ，还优选表示叔丁基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、异丙基、乙基或甲基。特别地， $\text{R}^1$ 表示叔丁基、异丙基、乙基、 $\text{CF}_3$ 、甲基、Br、Cl、 $\text{SCF}_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、正丙基、 $\text{OCH}_3$ 、 $\text{SCH}_3$ 、正丁基、 $-\text{SCN}$ 、 $\text{CH}_2\text{CN}$ 。 $\text{R}^1$ 特别优选表示叔丁基或 $\text{CF}_3$ 。

$\text{R}^2$ 优选表示Hal、A或OA，特别是Br、环丙基、 $\text{OCH}_3$ 。此外，特别优选H或F。

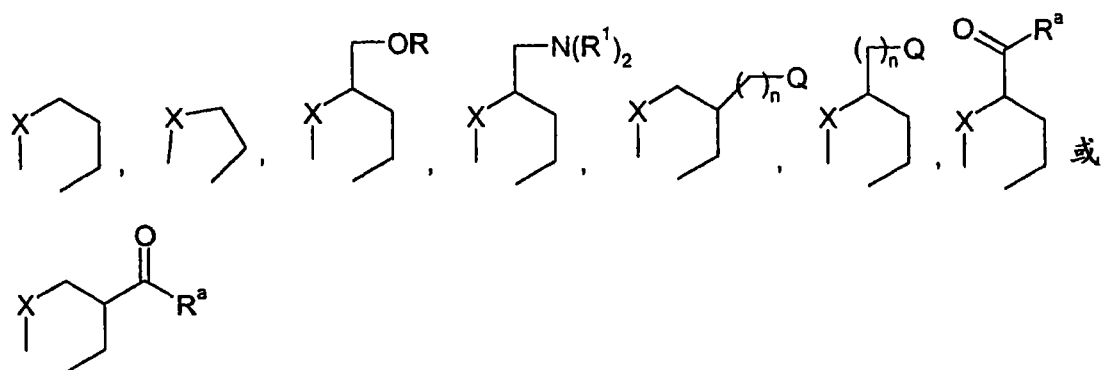
$\text{R}^3$ 优选表示H或A，特别是H。 $\text{R}^3$ 优选在5-位。特别地， $\text{R}^3$ 表示H或F。

在特别优选的式I化合物中， $\text{R}^2$ 和 $\text{R}^3$ 的含义均为H。在进一步优选的式I化合物中，基团 $\text{R}^2$ 和 $\text{R}^3$ 之一的含义为H，且另一个基团的含义为F。

如果 $\text{R}^5$ 表示H，则 $\text{R}^4$ 优选表示下列基团之一：

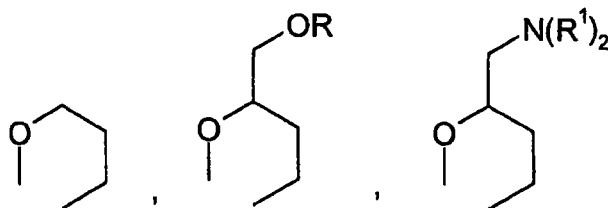


$\text{R}^5$ 优选表示H，或与 $\text{R}^4$ 一起具有下列含义中的一个：



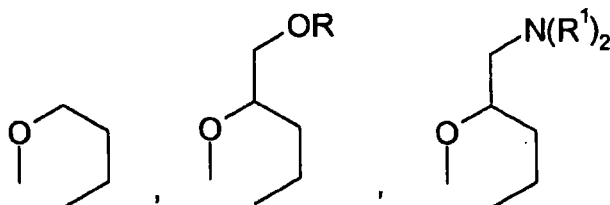
其中n、X、R和 $\text{R}^a$ 具有上文指出的含义。

$\text{R}^4$ 与 $\text{R}^5$ 一起特别具有下列含义中的一个：



其中R具有上文指出的含义，且 $N(R^1)_2$ 优选表示NHR，特别是 $NHCH_3$ 、 $NH(CH_2)_3OR^1$ 、 $NR(CH_2)_3OR^1$ 、 $NHSO_2R^1$ 、 $NRSO_2R^1$ 、 $NHSO_2(CH_2)_3NHR$ 或 $NRSO_2(CH_2)_3NHR$ ，其中 $NR(CH_2)_3OR^1$ 优选表示 $NA(CH_2)_3OR^1$ ， $NRSO_2R^1$ 优选表示 $NASO_2R^1$ ，且 $NRSO_2(CH_2)_3NHR$ 优选表示 $NASO_2(CH_2)_3NHR$ 。在 $NA(CH_2)_3OR^1$ 、 $NASO_2R^1$ 和 $NASO_2(CH_2)_3NHR$ 中，A优选表示H或烷基，特别优选表示烷基，特别是甲基或乙基。在 $NASO_2R^1$ 中， $R^1$ 优选表示烷基，特别优选表示 $CH_2Hal$ 、 $(CH_2)_2Hal$ 或 $(CH_2)_3Hal$ ，特别表示 $CH_2Cl$ 、 $(CH_2)_2Cl$ 或 $(CH_2)_3Cl$ 。

$R^4$ 与 $R^5$ 一起非常特别优选具有下列含义中的一个：



其中R具有以上表示的含义，且 $N(R^1)_2$ 优选表示NHR，特别是 $NHCH_3$ 、 $NH(CH_2)_3OR^1$ 或 $NHSO_2(CH_2)_3NHR$ 。

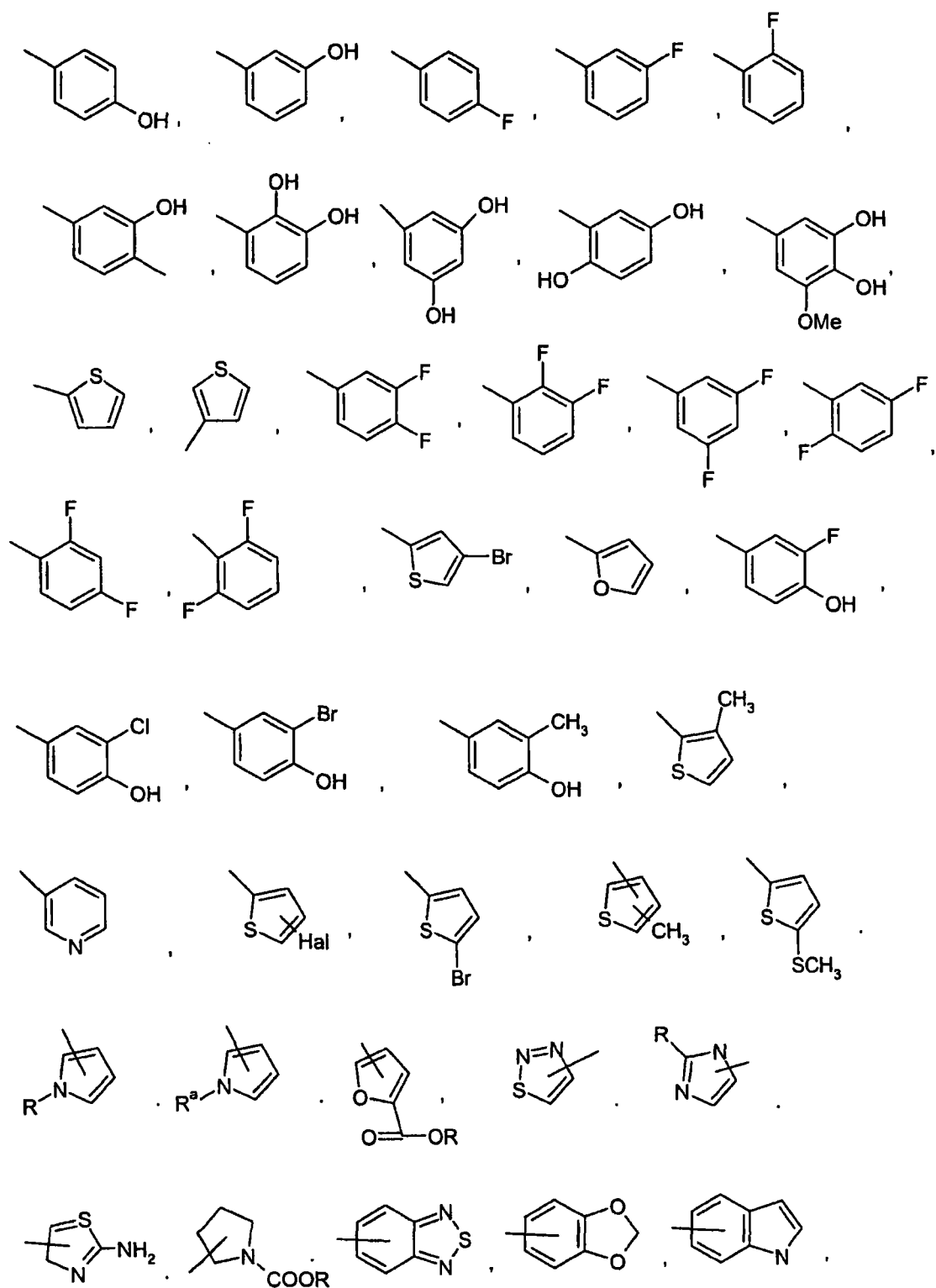
$R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ 和 $R^{6'}$ 优选表示A或H。特别优选地，只有一个基团表示A，而其它基团表示H。特别地，这些基团还同时表示H。

优选5-和6-元环系统。6-元环系统是特别优选的。

$R^a$ 优选表示1-哌嗪基、N-吗啉基、NHR或 $NR_2$ 。

$R^6$ 优选表示苯基、2-或3-或4-吡啶基、嘧啶基、咪唑基或噻吩基，它们各自是未取代的或者被Hal、CN、 $NO_2$ 、OH、 $CF_3$ 、 $OCH(CF_3)_2$ 、 $OCOCH_3$ 或A单-或多取代。 $R^6$ 优选不是杂芳基。特别地， $R^6$ 表示下列基团中的一个：





$R^7$  优选表示 H 或 A, 特别是 H。

芳基优选表示苯基、萘基或联苯基，它们各自是未取代的或者被Hal、A、OH、OA、NH<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、COOH、COOA、CONH<sub>2</sub>、NHCOA、

NHCONH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>A、CHO、COA、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>A、-CH<sub>2</sub>-COOH或-OCH<sub>2</sub>-COOH单-、二-或三取代。

芳基优选表示苯基，邻-、间-或对-甲苯基，邻-、间-或对-乙基苯基，邻-、间-或对-丙基苯基，邻-、间-或对-异丙基苯基，邻-、间-或对-叔丁基苯基，邻-、间-或对-羟基苯基，邻-、间-或对-甲氧基苯基，邻-、间-或对-硝基苯基，邻-、间-或对-氨基苯基，邻-、间-或对-(N-甲基氨基)苯基，邻-、间-或对-(N-甲基氨基羰基)苯基，邻-、间-或对-乙酰氨基苯基，邻-、间-或对-甲氧基苯基，邻-、间-或对-乙氧基苯基，邻-、间-或对-乙氧羰基苯基，邻-、间-或对-(N,N-二甲基氨基)苯基，邻-、间-或对-(N,N-二甲基氨基羰基)-苯基，邻-、间-或对-(N-乙基氨基)苯基，邻-、间-或对-(N,N-二乙基氨基)苯基，邻-、间-或对-氟苯基，邻-、间-或对-溴苯基，邻-、间-或对-氯苯基，邻-、间-或对-(甲磺酰氨基)苯基，邻-、间-或对-(甲磺酰基)苯基，还优选2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或3,5-二氟苯基，2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或3,5-二氯苯基，2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或3,5-二溴苯基，2,4-或2,5-二硝基苯基，2,5-或3,4-二甲氧基苯基，3-硝基-4-氯苯基，3-氨基-4-氯-、2-氨基-3-氯-、2-氨基-4-氯-、2-氨基-5-氯-或2-氨基-6-氯苯基，2-硝基-4-N,N-二甲基氨基-或3-硝基-4-N,N-二甲基氨基苯基，2,3-二氨基苯基，2,3,4-、2,3,5-、2,3,6-、2,4,6-或3,4,5-三氯苯基，2,4,6-三甲氧基苯基，2-羟基-3,5-二氯苯基，对-碘苯基，3,6-二氯-4-氨基苯基，4-氟-3-氯苯基，2-氟-4-溴苯基，2,5-二氟-4-溴苯基，3-溴-6-甲氧基苯基，3-氯-6-甲氧基苯基，3-氯-4-乙酰氨基苯基，3-氟-4-甲氧基苯基，3-氨基-6-甲基苯基，3-氯-4-乙酰氨基苯基或2,5-二甲基-4-氯苯基。

杂芳基优选表示具有一个或多个N、O和/或S原子的单-或二环芳香杂环，它是未取代的或者被Hal、A、NO<sub>2</sub>、NHA、NA<sub>2</sub>、OA、COOA或CN单-、二-或三取代。

杂芳基特别优选表示具有一个N、S或O原子的单环饱和的或芳香的杂环，它可以是未取代的或者被Hal、A、NHA、NA<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、COOA或苄基单-、二-或三取代。

不论是否进一步取代，未取代的杂芳基例如表示2-或3-呋喃基，2-或3-

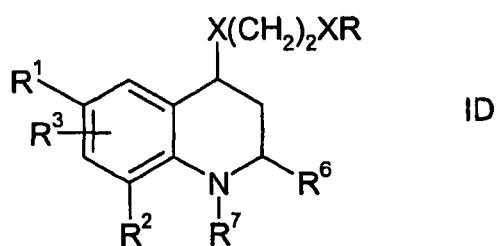
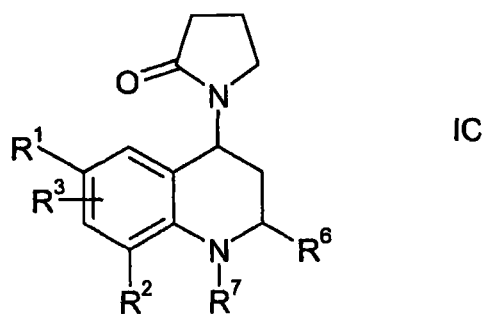
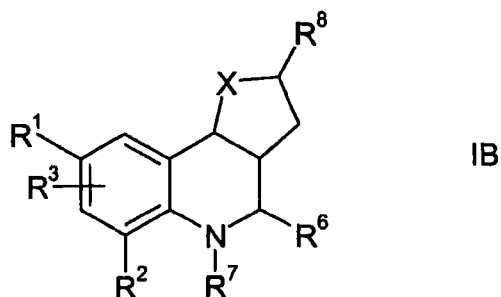
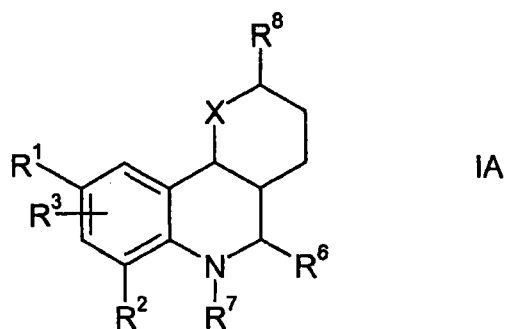
噻吩基, 1-、2-或3-吡咯基, 1-、2、4-或5-咪唑基, 1-、3-、4-或5-吡唑基, 2-、4-或5-噁唑基, 3-、4-或5-异噁唑基, 2-、4-或5-噻唑基, 3-、4-或5-异噻唑基, 2-、3-或4-吡啶基, 2-、4-、5-或6-嘧啶基, 此外还优选1,2,3-三唑-1-、-4-或-5-基, 1,2,4-三唑-1-、-3-或-5-基, 1-或5-四唑基, 1,2,3-噁二唑-4-或-5-基, 1,2,4-噁二唑-3-或-5-基, 1,3,4-噻二唑-2-或-5-基, 1,2,4-噻二唑-3-或-5-基, 1,2,3-噻二唑-4-或-5-基, 3-或4-哒嗪基, 吡嗪基, 1-、2-、3-、4-、5-、6-或7-吡啶基, 4-或5-异吡啶基, 1-、2-、4-或5-苯并咪唑基, 1-、3-、4-、5-、6-或7-苯并吡唑基, 2-、4-、5-、6-或7-苯并噁唑基, 3-、4-、5-、6-或7-苯并异噁唑基, 2-、4-、5-、6-或7-苯并噻唑基, 2-、4-、5-、6-或7-苯并异噻唑基, 4-、5-、6-或7-苯并-2,1,3-噁二唑基, 2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-喹啉基, 1-、3-、4-、5-、6-、7-或8-异喹啉基, 3-、4-、5-、6-、7-或8-噌啉基, 2-、4-、5-、6-、7-或8-喹唑啉基, 5-或6-喹喔啉基, 2-、3-、5-、6-、7-或8-2H-苯并-1,4-噁嗪基, 此外还优选1,3-苯并(间)二氧杂环戊烯-5-基, 1,4-苯并二噁烷-6-基, 2,1,3-苯并噻二唑-4-或-5-基或2,1,3-苯并噁二唑-5-基。

Hal优选表示F、Cl或Br, 但还表示I, 特别优选F或Cl。

在本发明通篇中, 出现不止一次的所有基团可以相同或不同, 即, 可以是彼此独立的。

式I化合物可以具有一个或多个手性中心, 因此存在各种立体异构形式。式I包括所有这些形式。

特别优选的式I化合物是具有亚式IA至ID的那些:

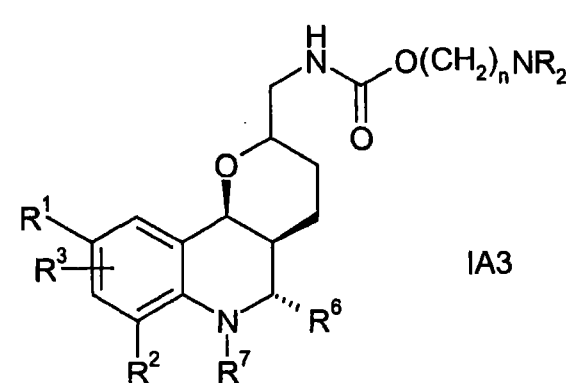
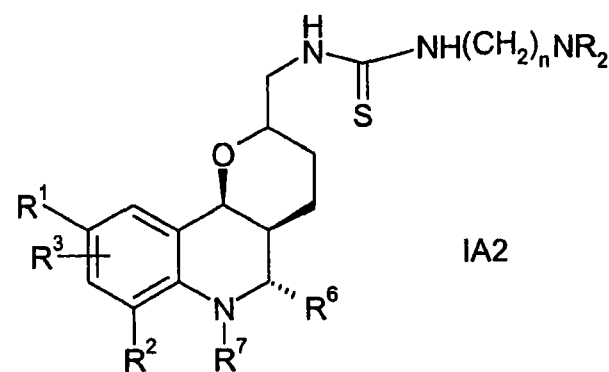
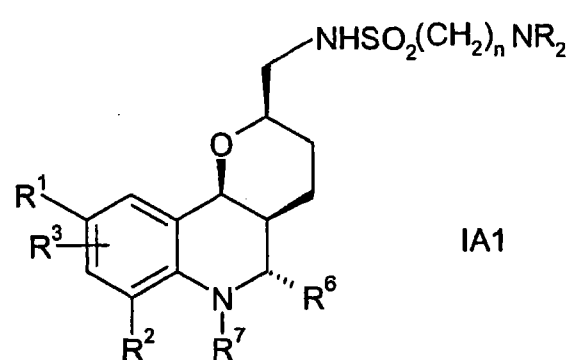
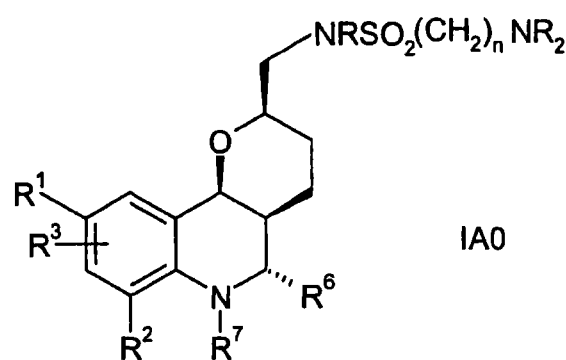


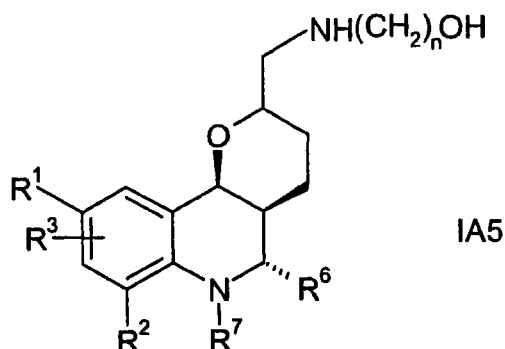
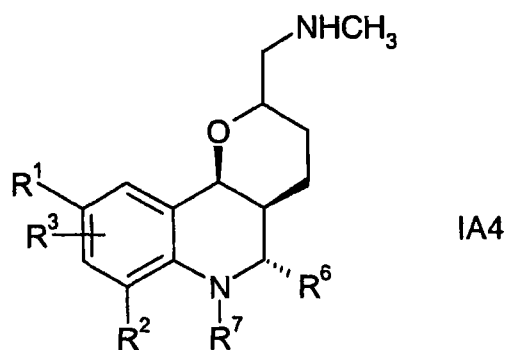
其中

$R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 和 $X$ 具有上文指出的含义，且

$R^8$ 优选表示 $Q$ ，特别是 $H$ 、 $CH_2OR$ 、 $CH_2NR_2$ 、 $CH_2R^a$ 、 $COR^a$ 、 $(CH_2)_p-E-(CH)_2R^1$ 、 $(CH_2)_n-E-(CH_2)_p-R^a$ 。

特别优选的式IA化合物A是具有亚式IA0至IA5的那些：



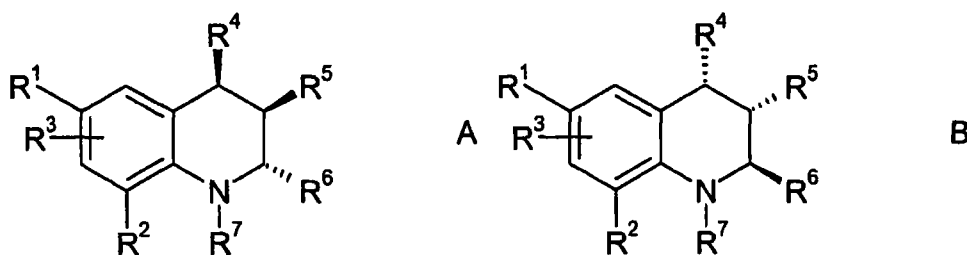


其中R、R<sup>a</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>具有上文指出的含义。

在特别优选的式IB化合物中，R<sup>8</sup>的含义为H。

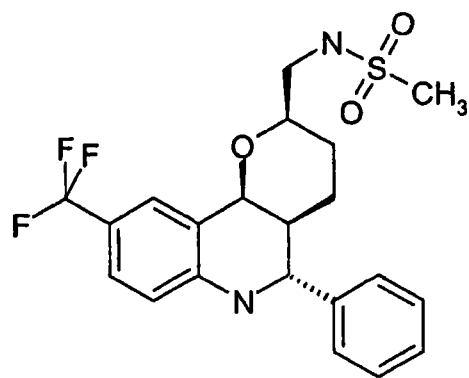
基团R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>特别优选处于彼此的顺式位置。此外，基团R<sup>6</sup>优选处于基团R<sup>5</sup>的反式位置。

本文优选具有下列结构的式A或B化合物：

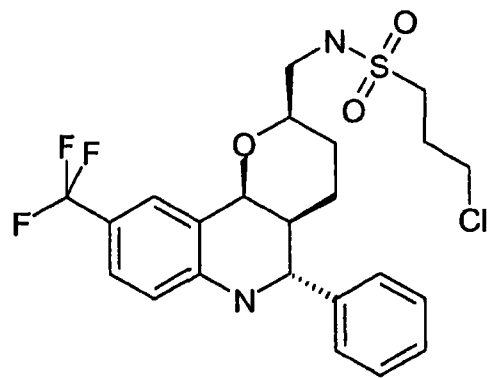


及其外消旋物或对映异构体的其它混合物。

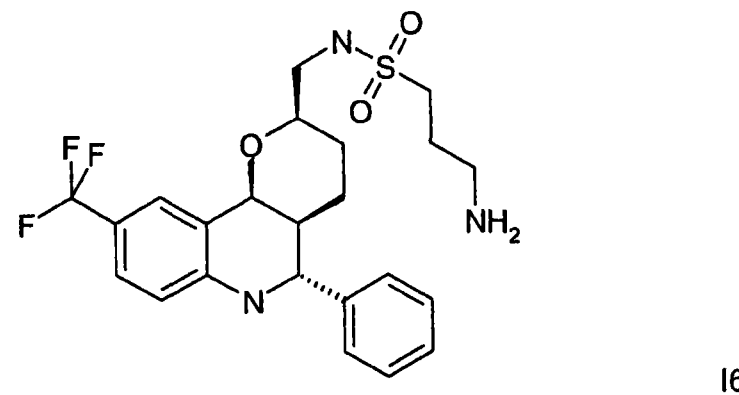
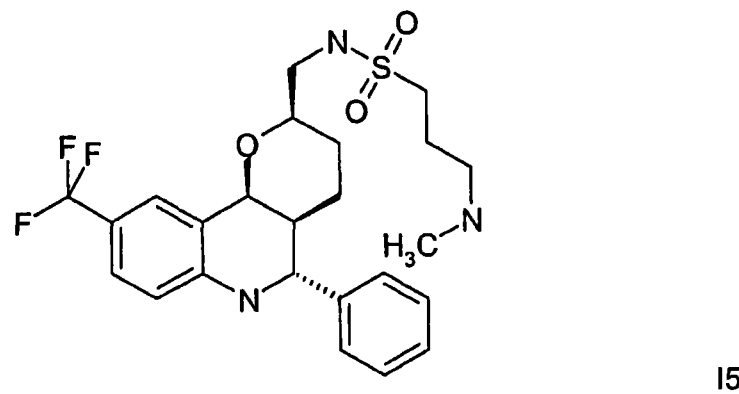
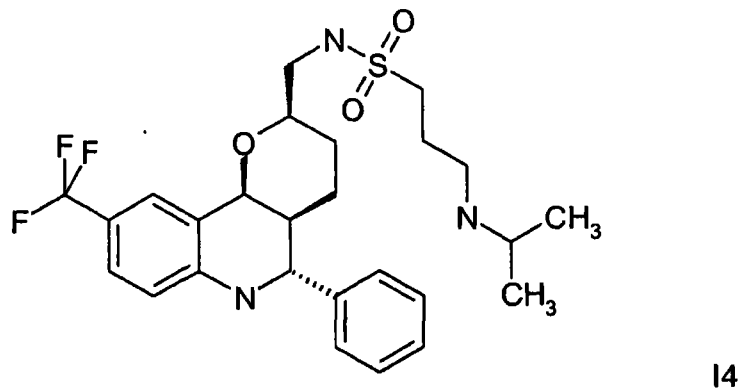
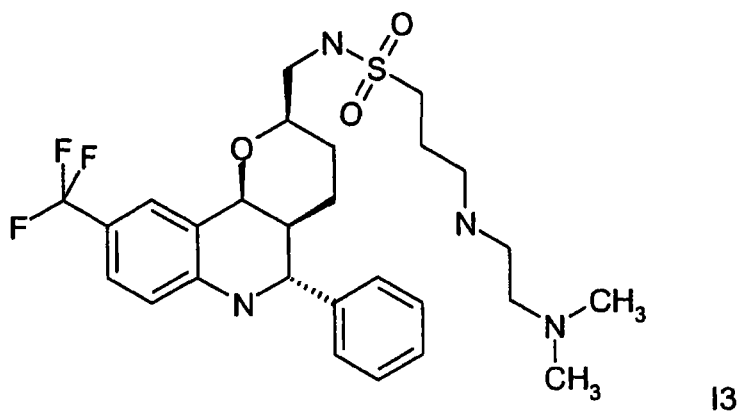
因此，本发明特别涉及式I化合物，其中所述基团中的至少一个具有以上指出的优选含义之一。一些优选的化合物集合可用下列亚式I1至I505表示，其中，下文中的“chiral”表示手性。

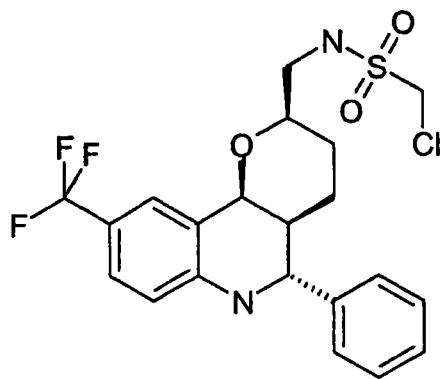


I1

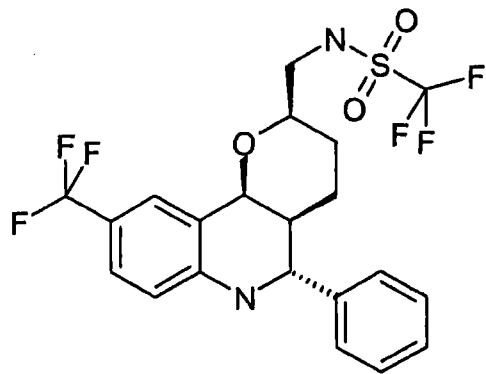


I2

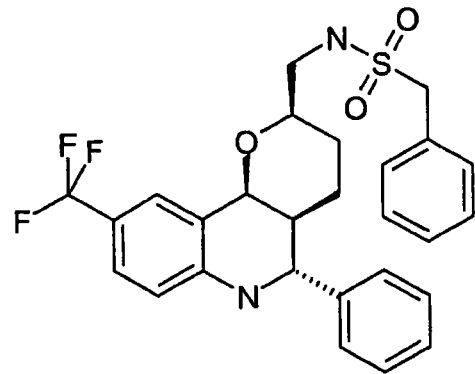




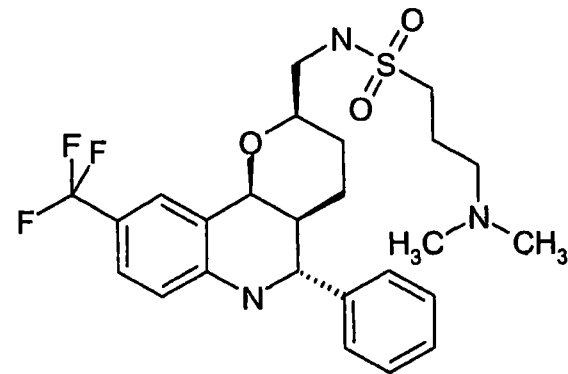
17



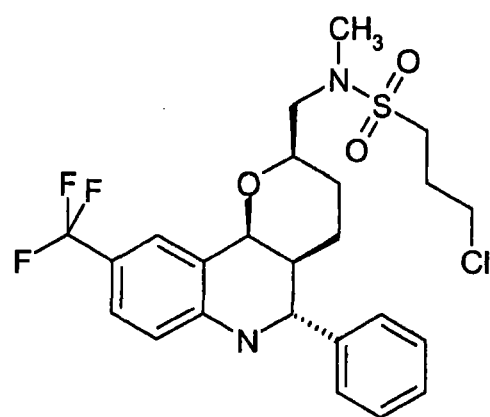
18



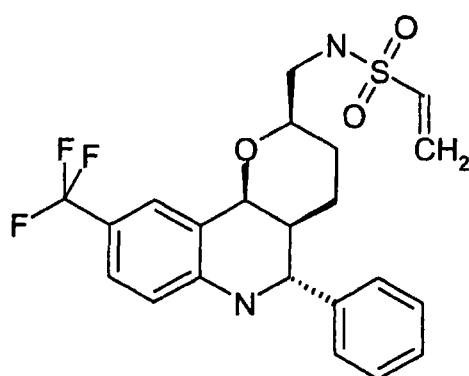
19



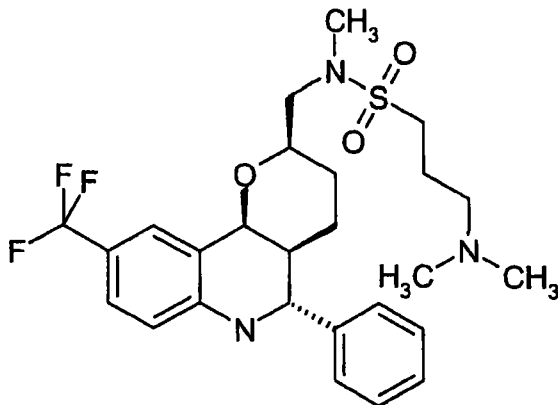
110



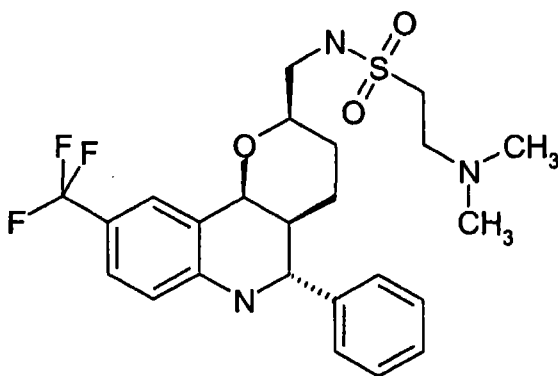
I11



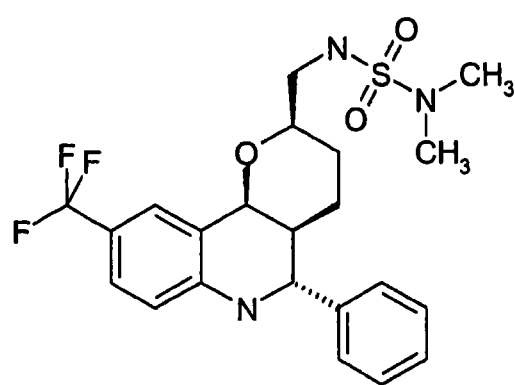
I12



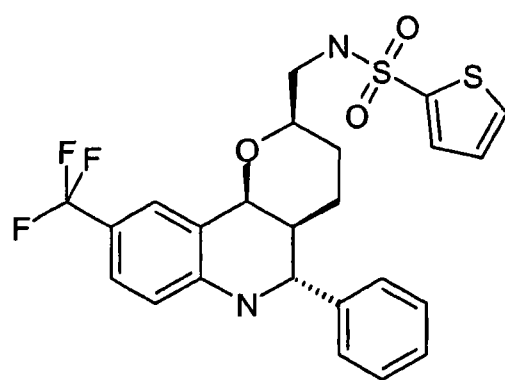
I13



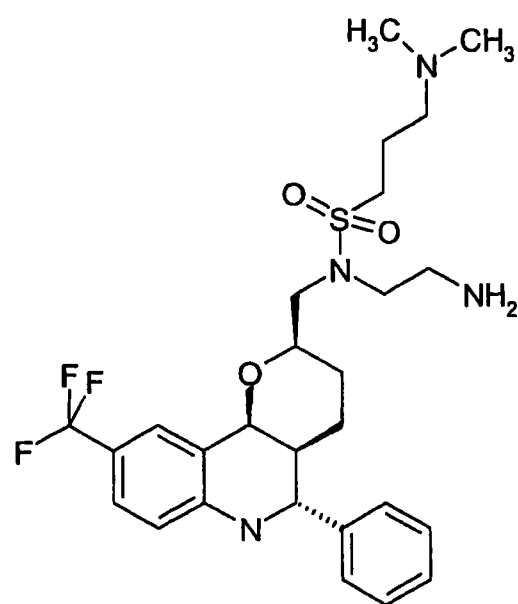
I14



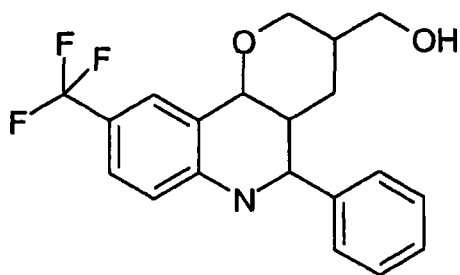
I15



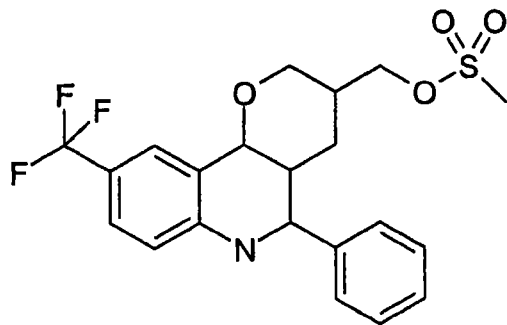
I16



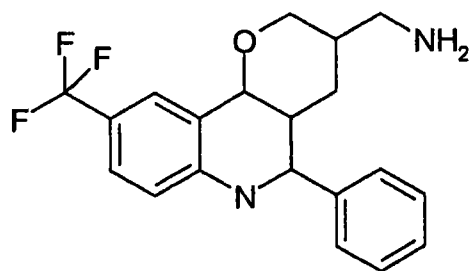
I17



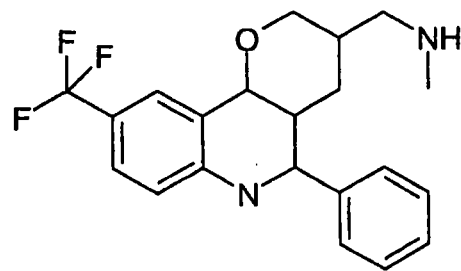
I18



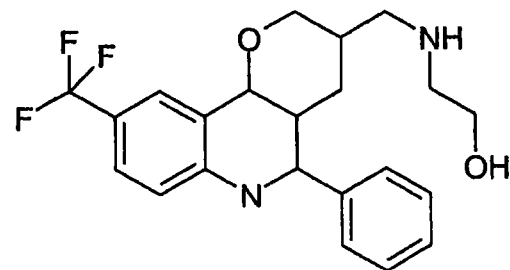
I19



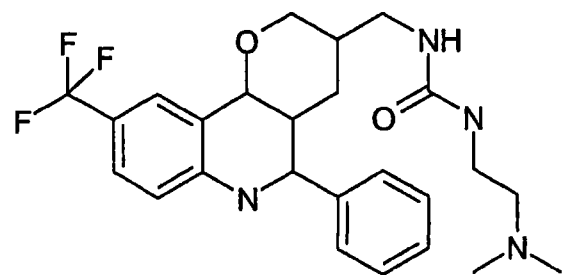
I20



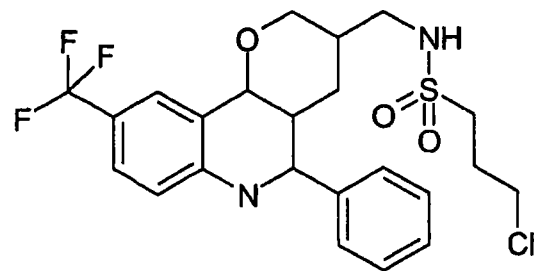
I21



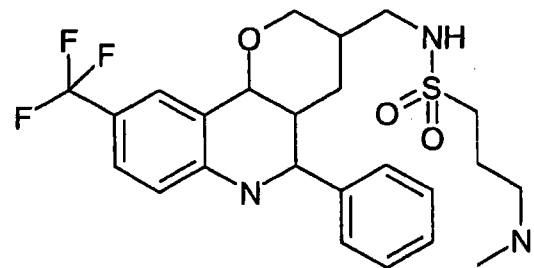
I22



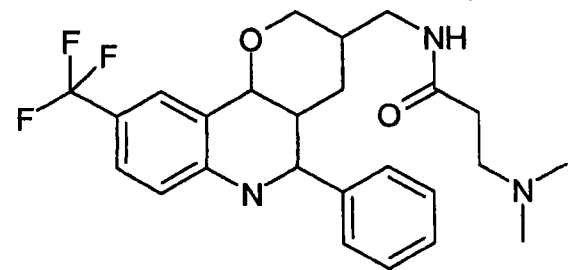
123



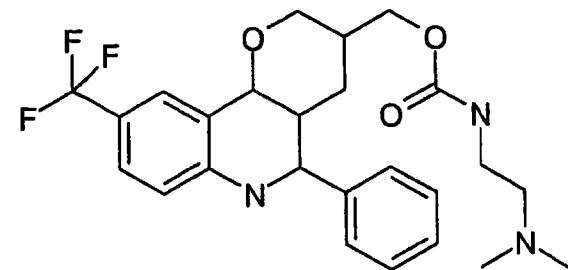
124



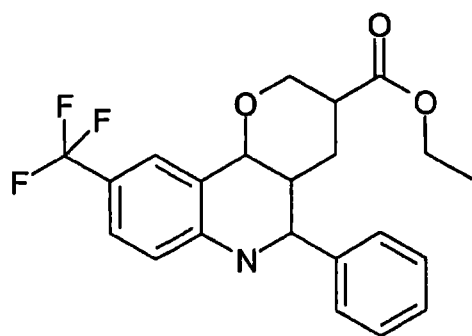
125



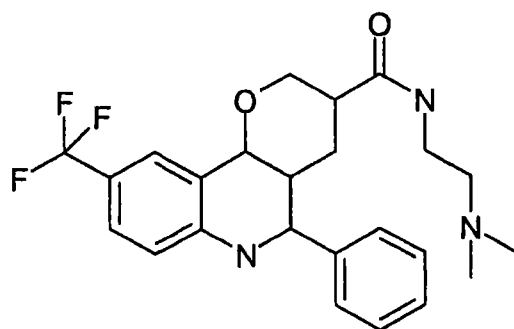
126



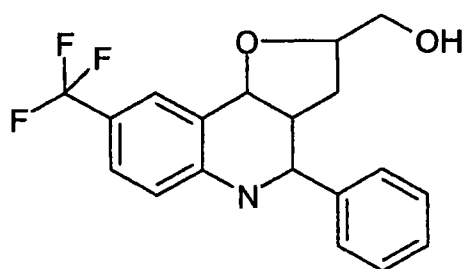
127



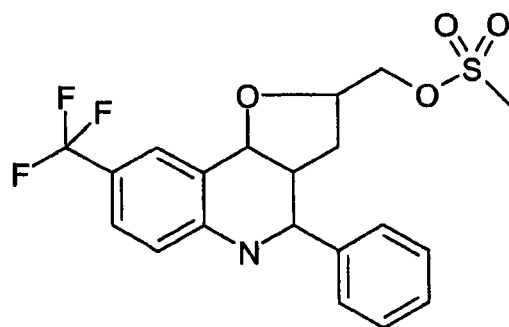
128



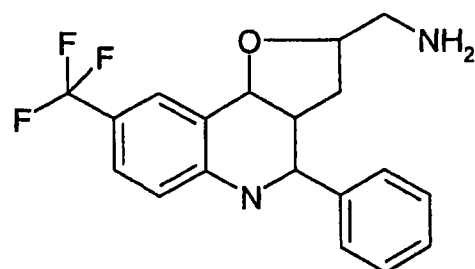
129



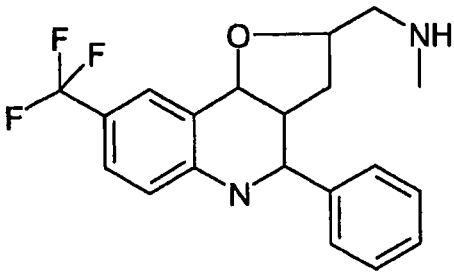
130



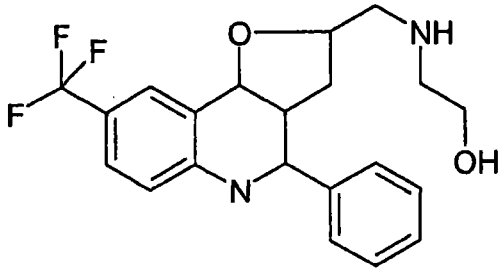
131



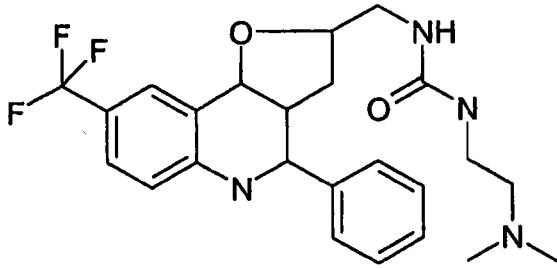
132



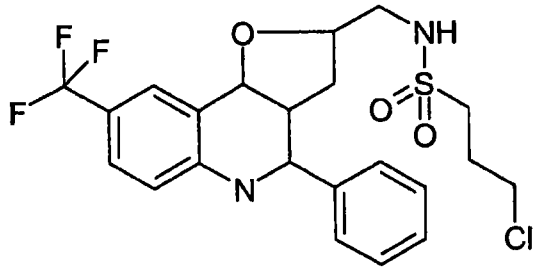
I33



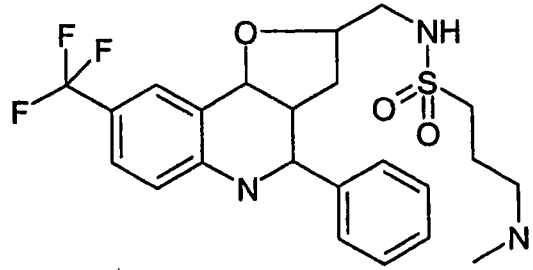
I34



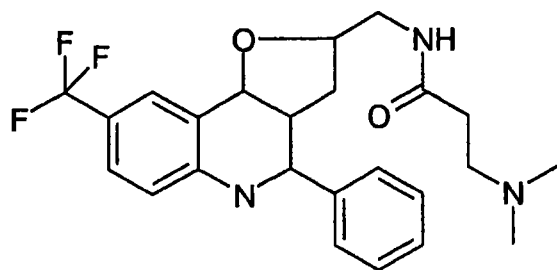
I35



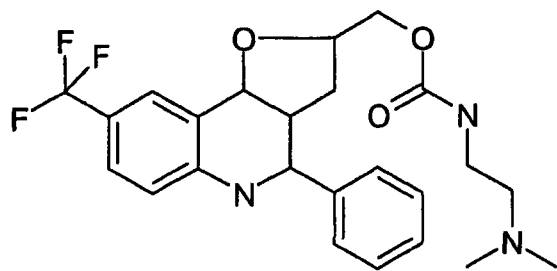
I36



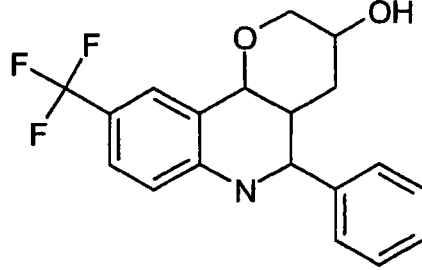
I37



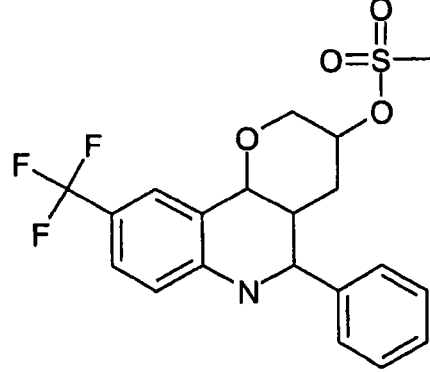
I38



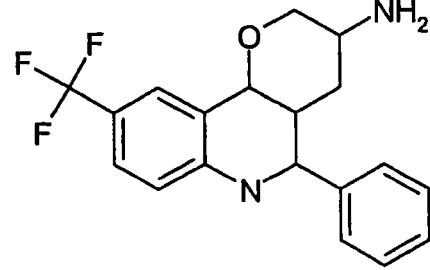
I39



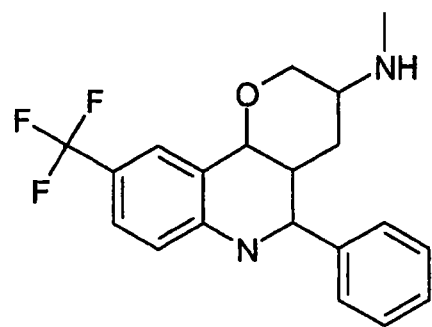
I40



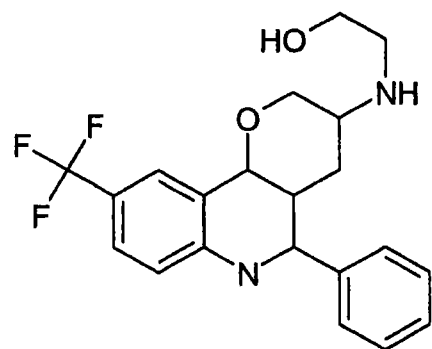
I41



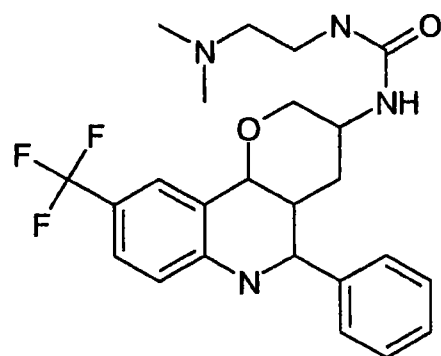
I42



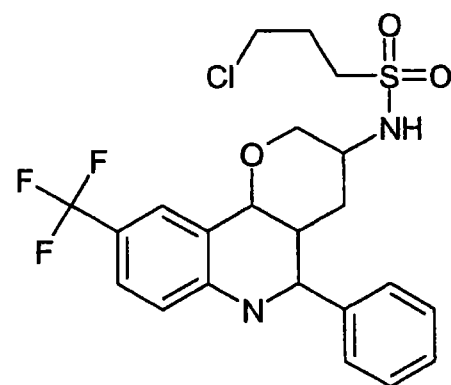
143



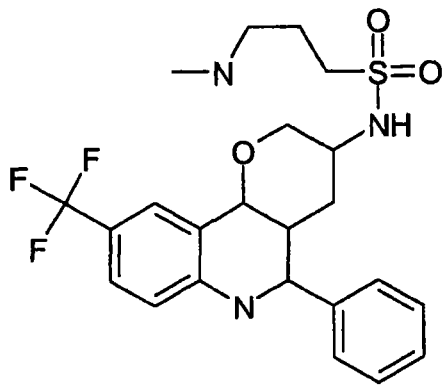
144



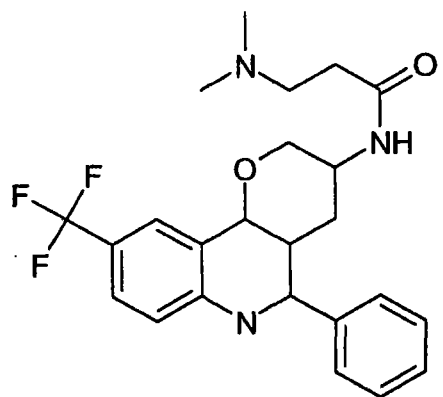
145



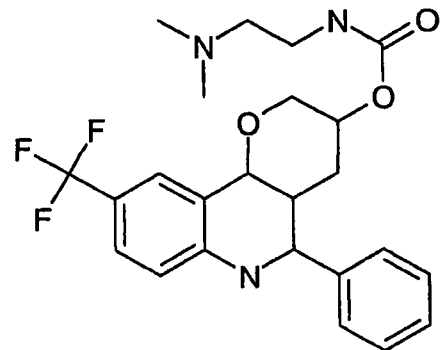
146



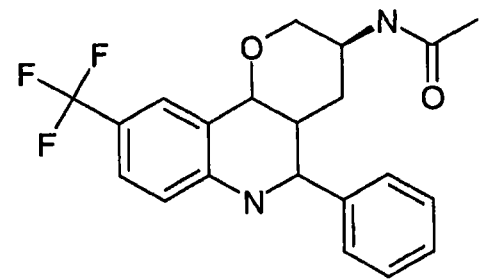
147



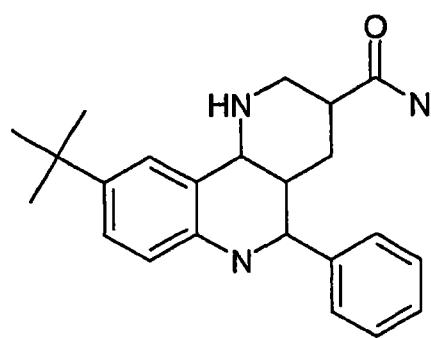
148



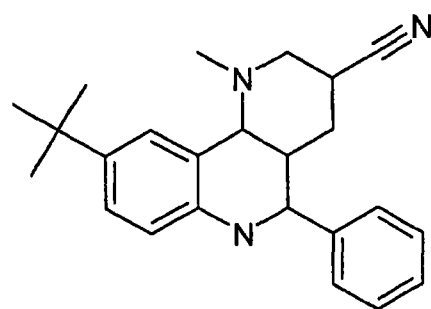
149



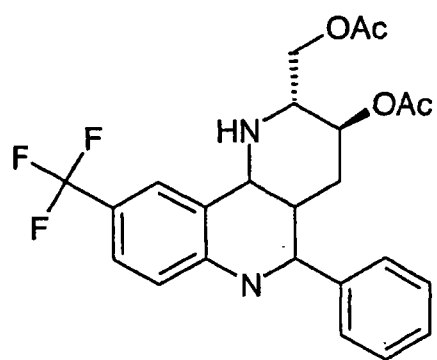
150



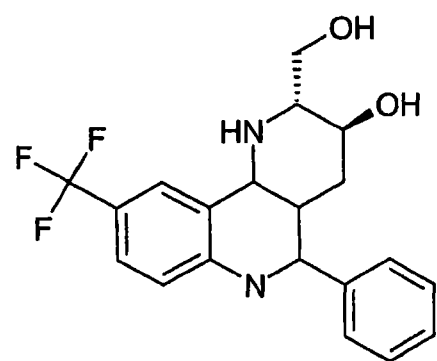
I51



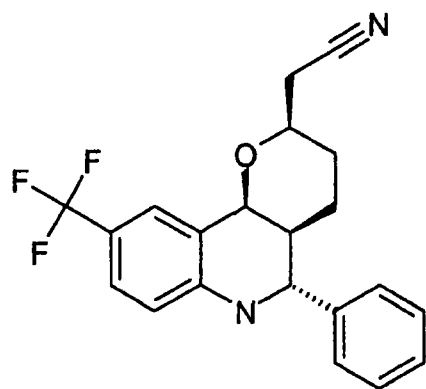
I52



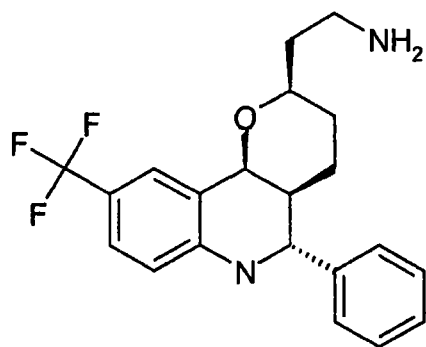
I53



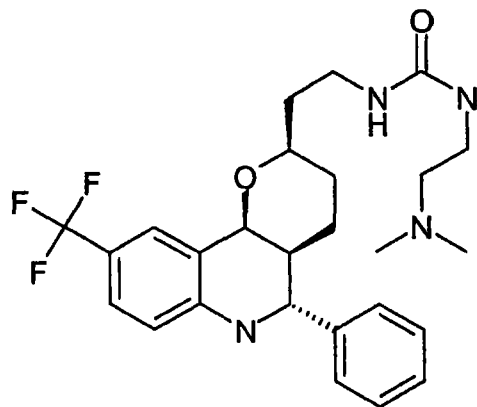
I54



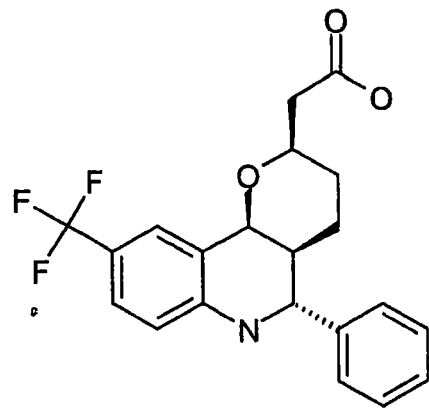
155



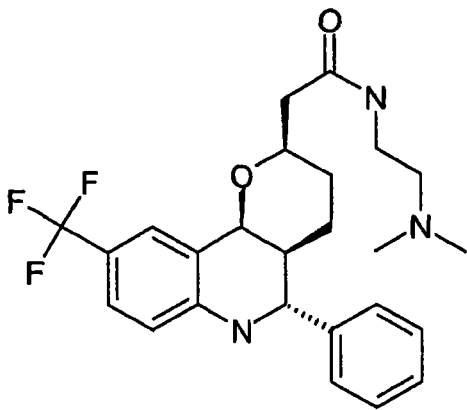
156



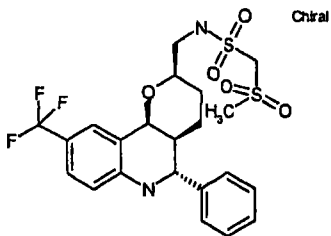
157



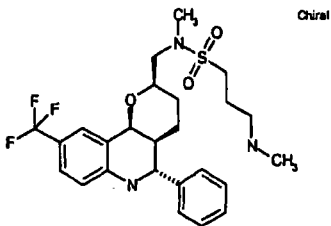
158



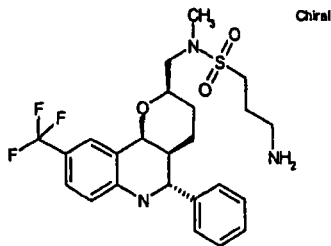
159



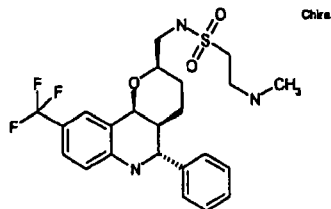
160



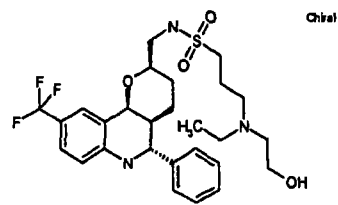
161



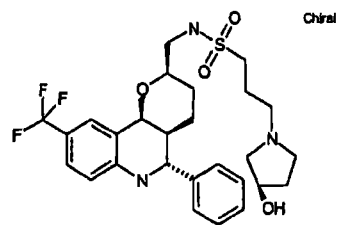
162



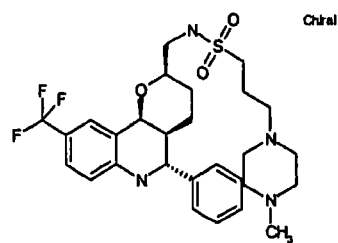
163



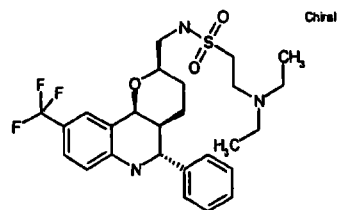
I64



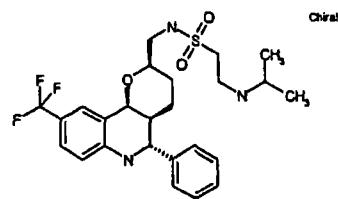
I65



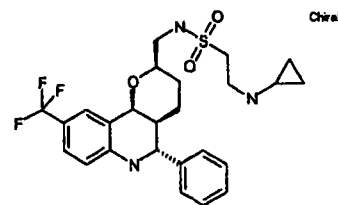
I66



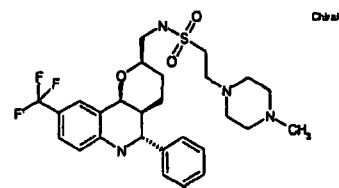
I67



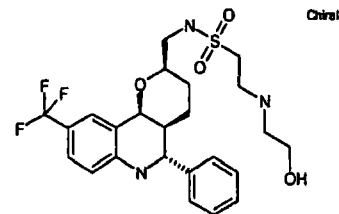
I68



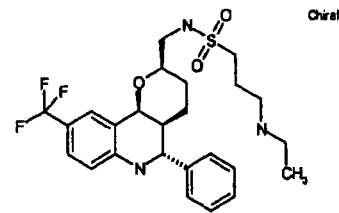
I69



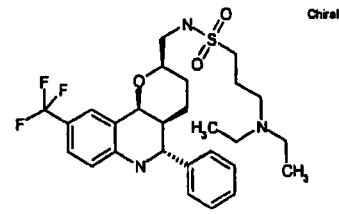
170



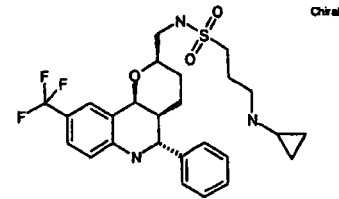
171



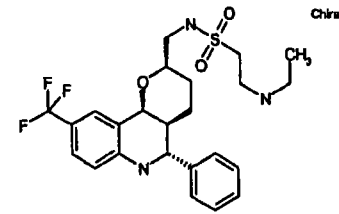
172



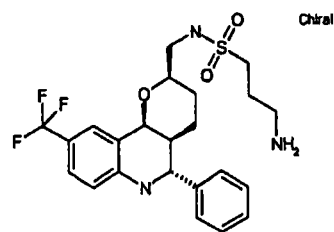
173



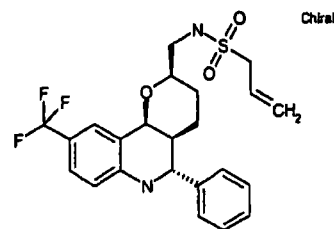
174



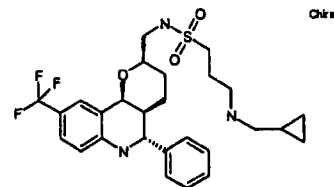
175



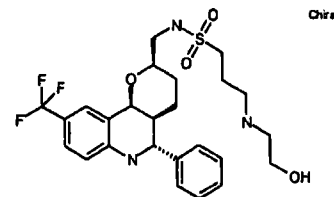
176



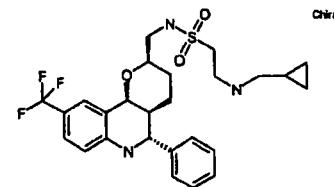
177



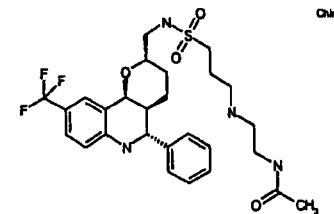
178



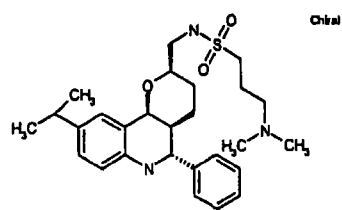
179



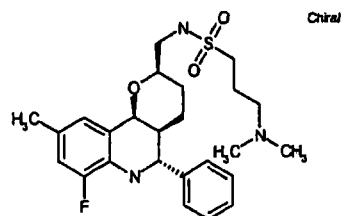
180



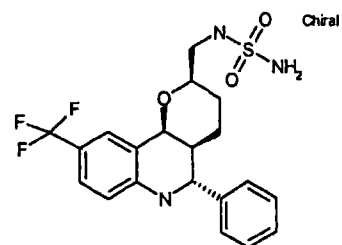
181



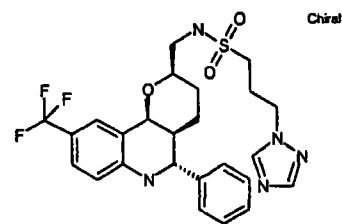
182



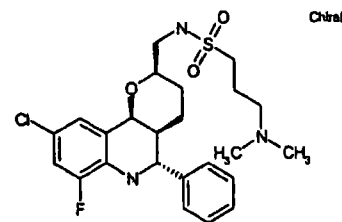
183



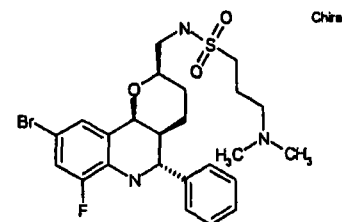
184



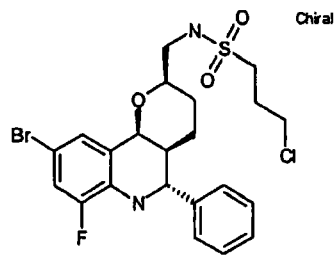
185



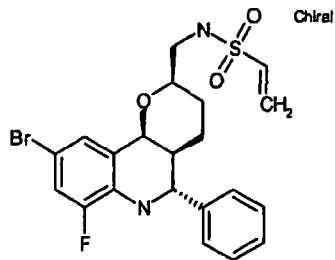
186



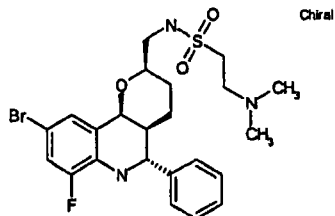
187



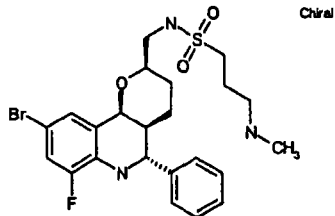
188



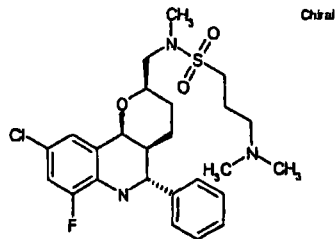
189



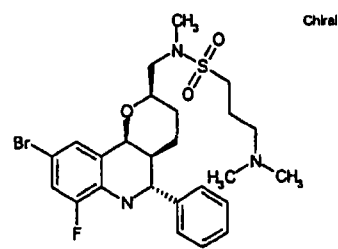
190



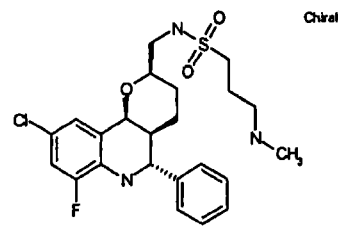
191



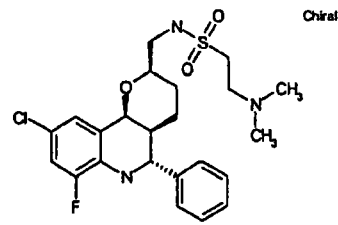
192



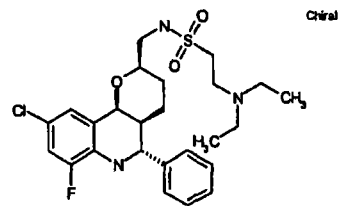
I93



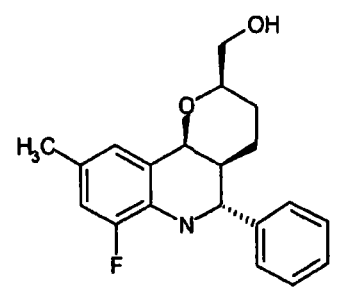
I94



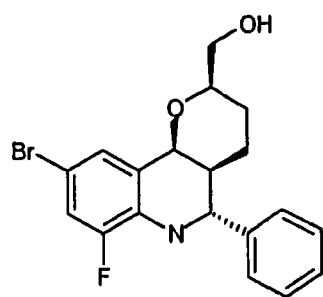
I95



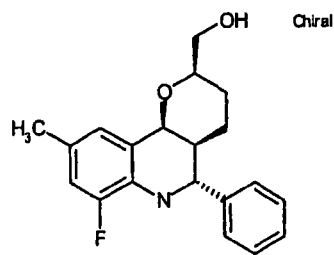
I96



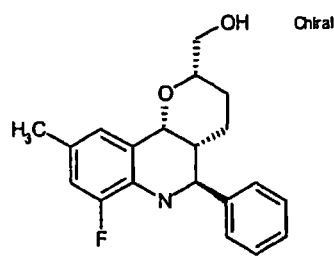
I97



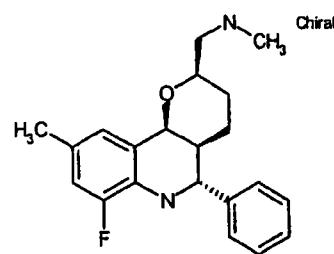
I98



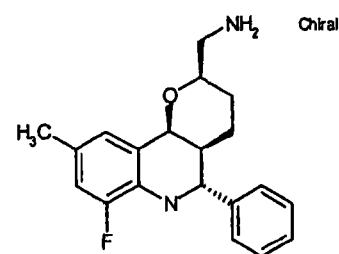
I99



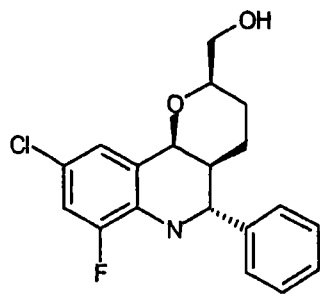
I100



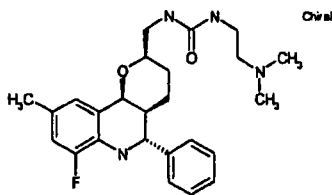
I101



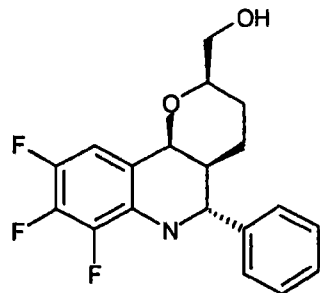
I102



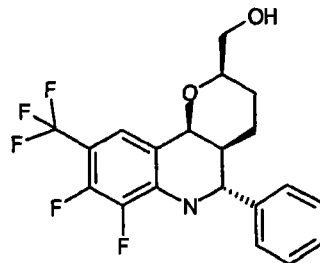
I103



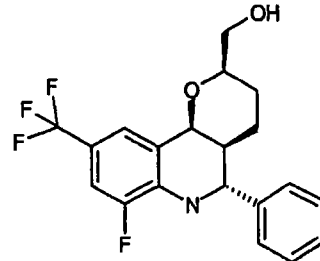
I104



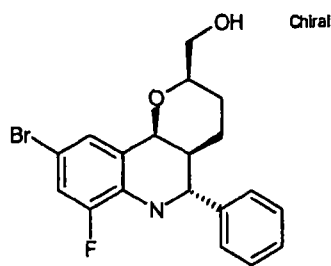
I105



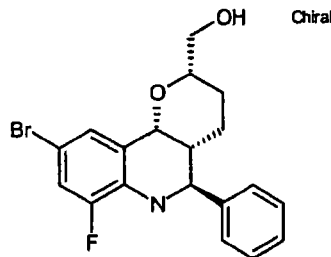
I106



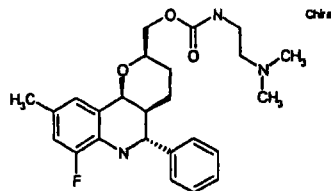
I107



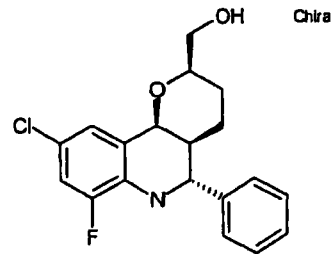
I108



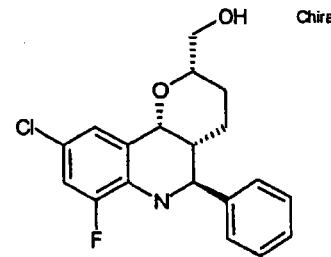
I109



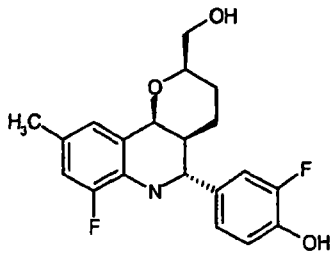
I110



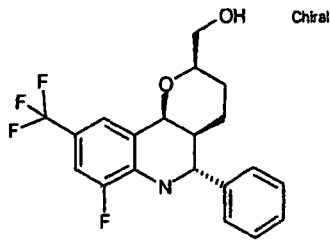
I111



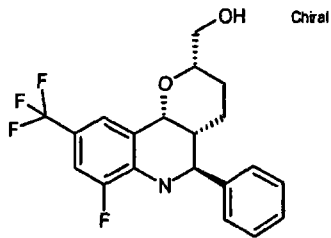
I112



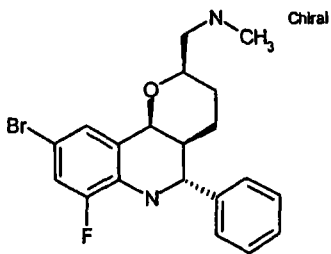
I113



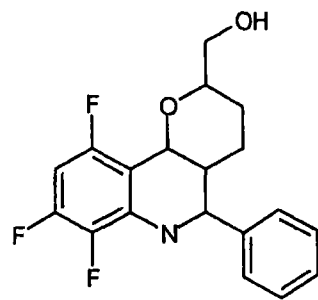
I114



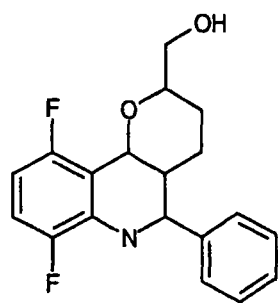
I115



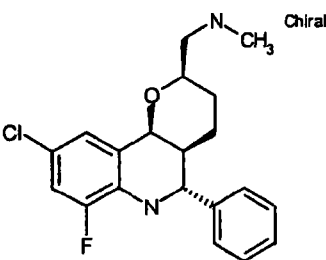
I116



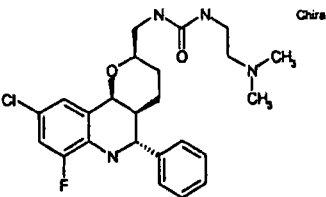
I117



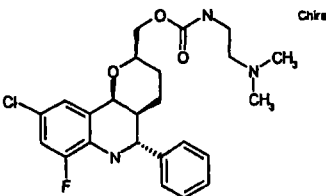
I118



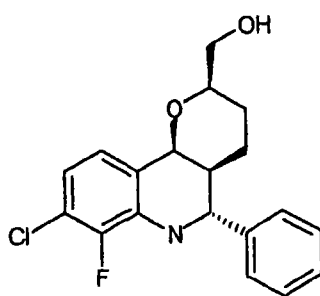
I119



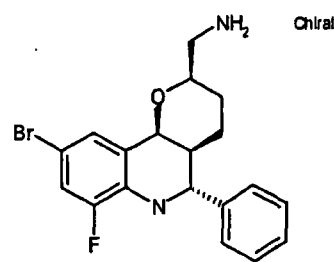
I120



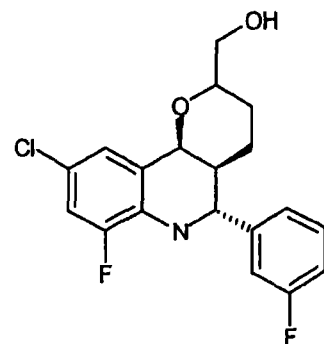
I121



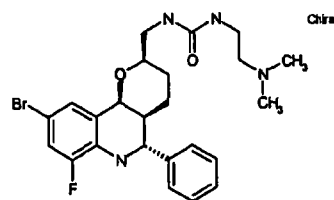
I122



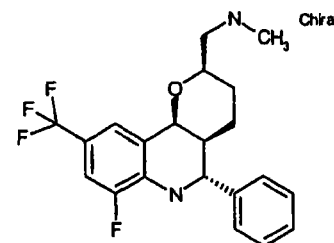
I123



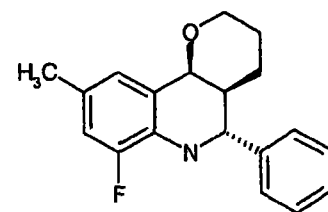
I124



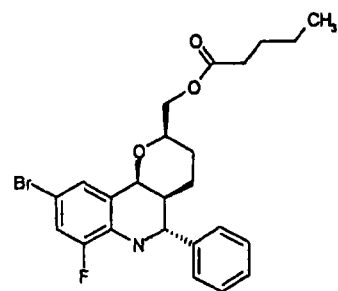
I125



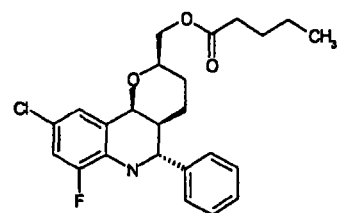
I126



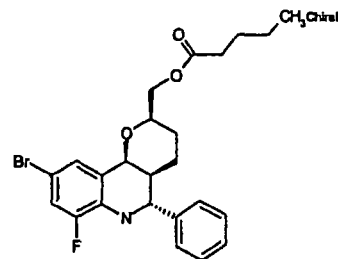
I127



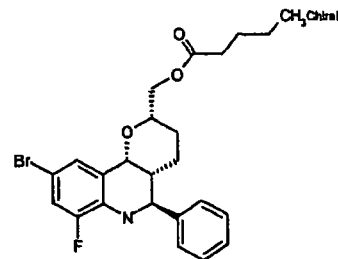
I128



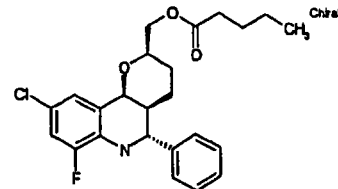
I129



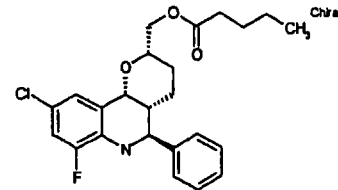
I130



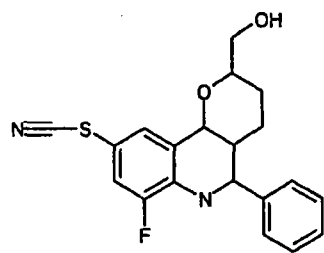
I131



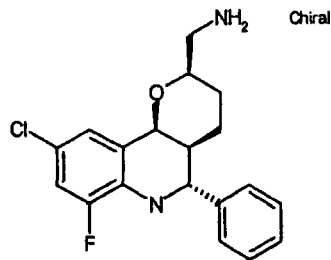
I132



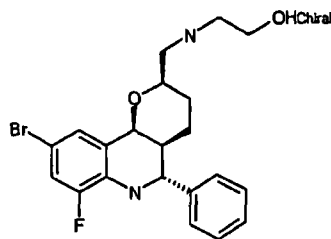
I133



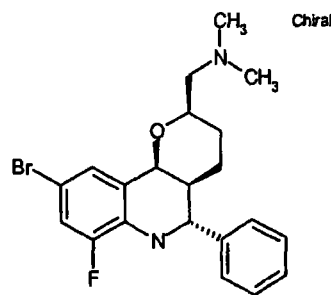
I134



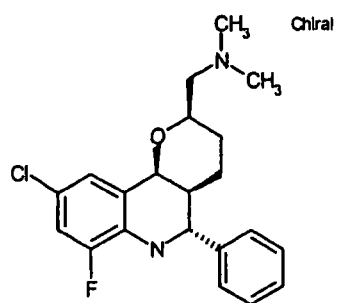
I135



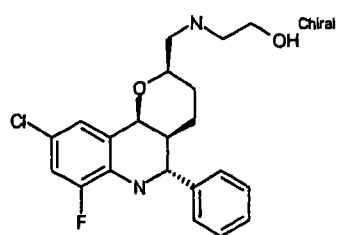
I136



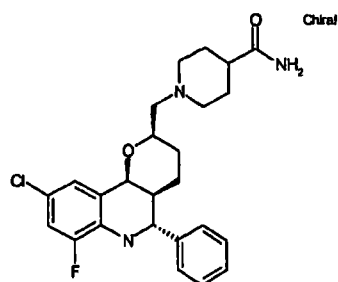
I137



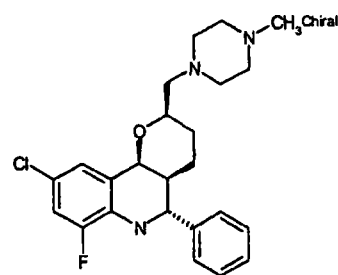
I138



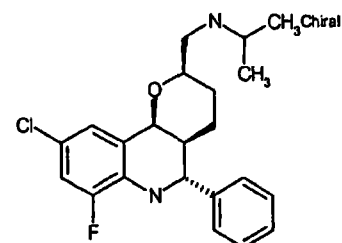
I139



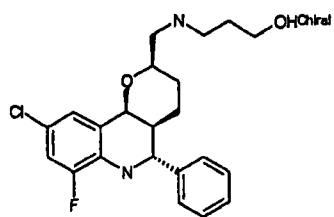
I140



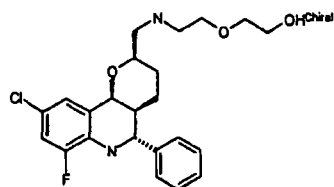
I141



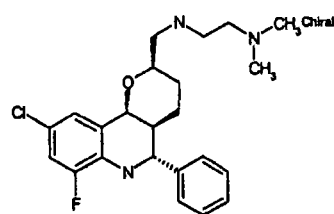
I142



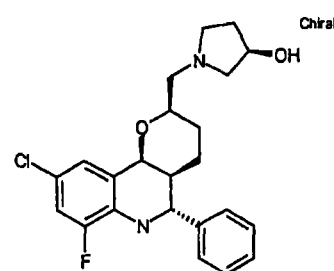
I143



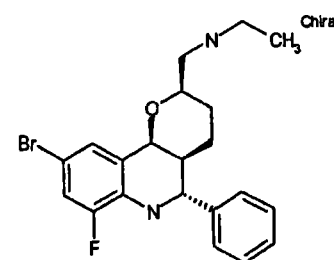
I144



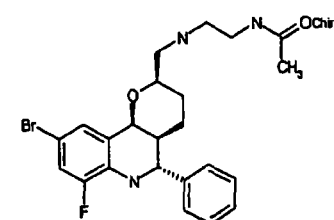
I145



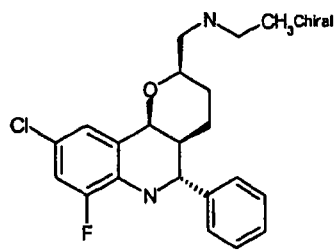
I146



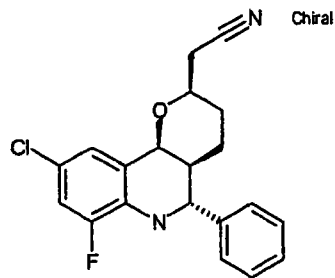
I147



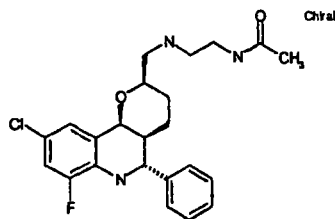
I148



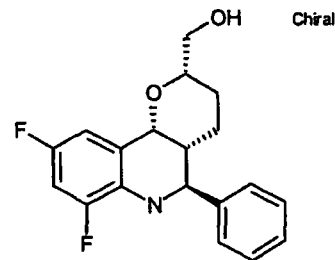
I149



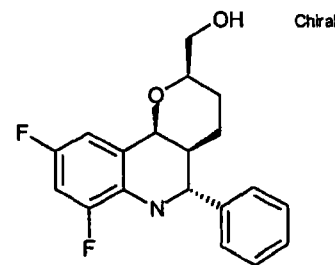
I150



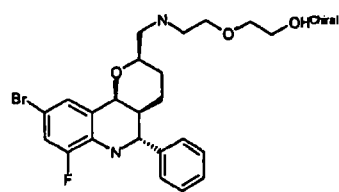
I151



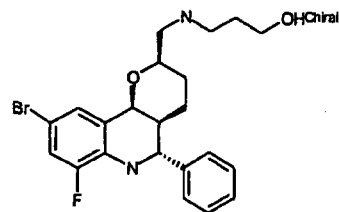
I152



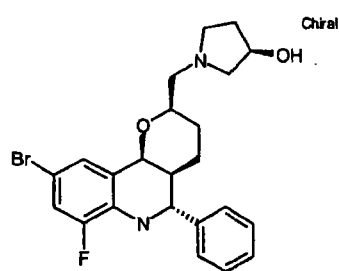
I153



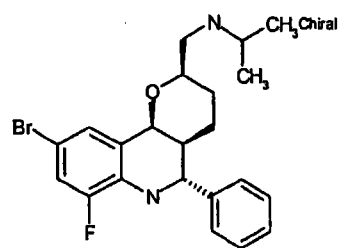
I154



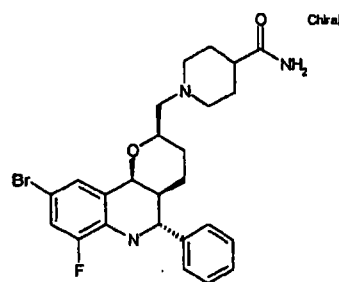
I155



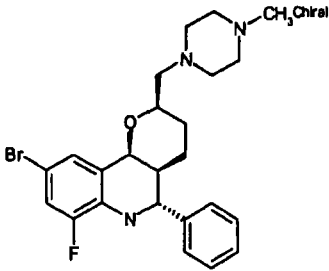
I156



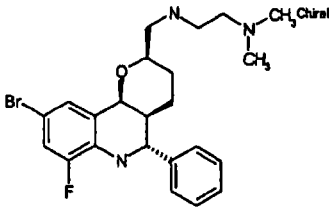
I157



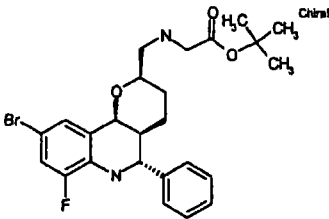
I158



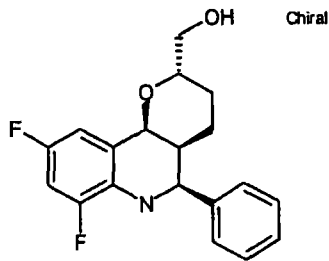
I159



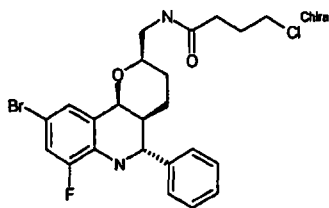
I160



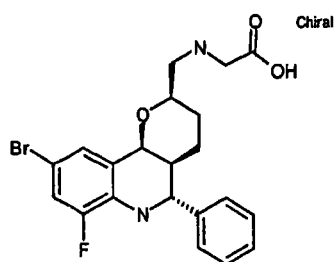
I161



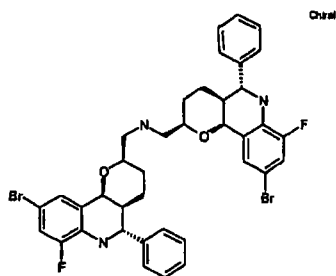
I162



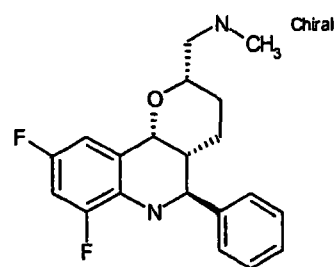
I163



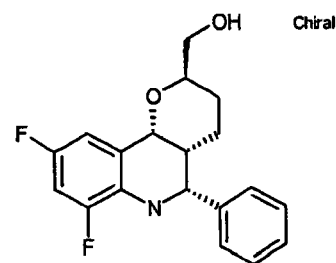
I164



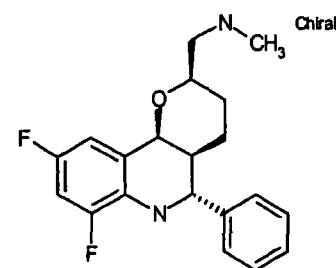
I165



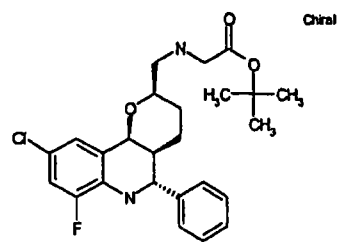
I166



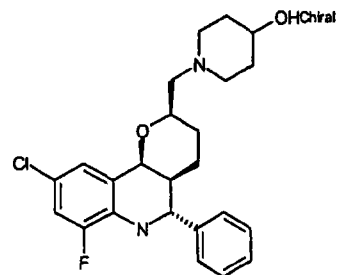
I167



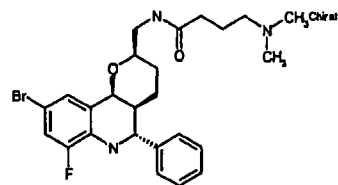
I168



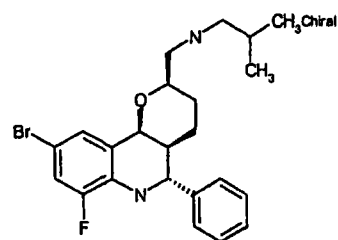
I169



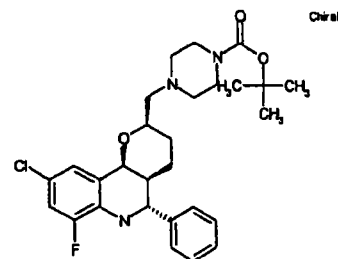
I170



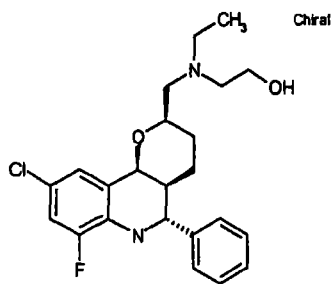
I171



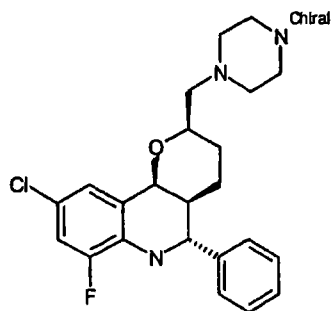
I172



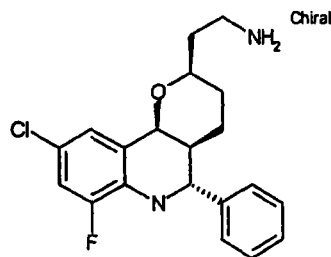
I173



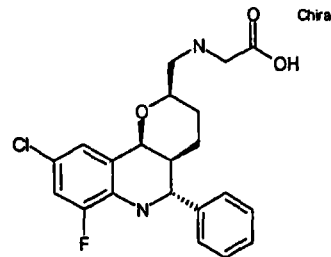
I174



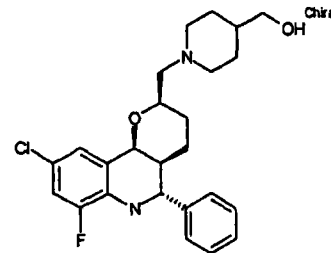
I175



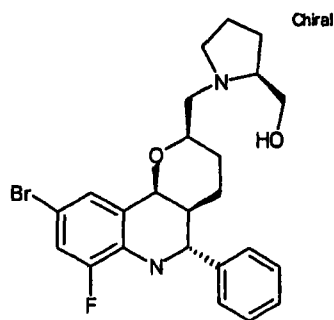
I176



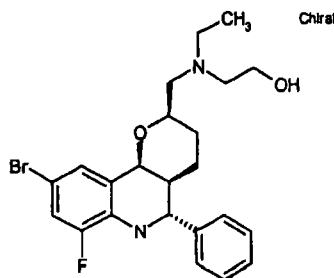
I177



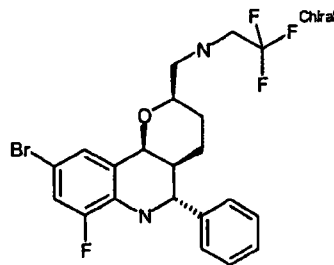
I178



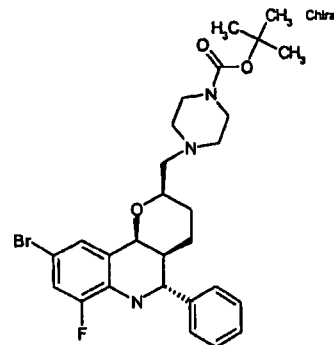
I179



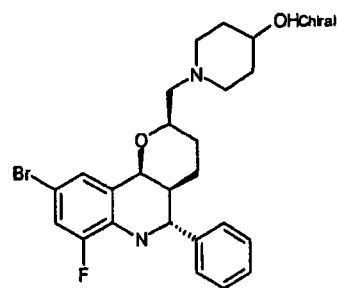
I180



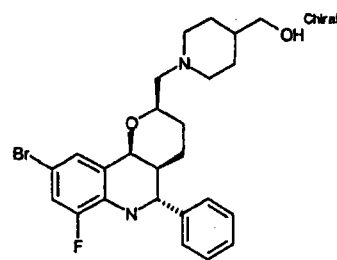
I181



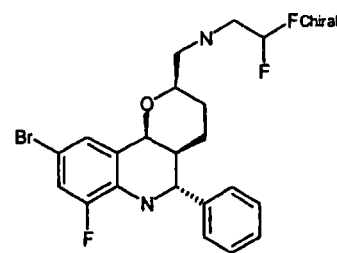
I182



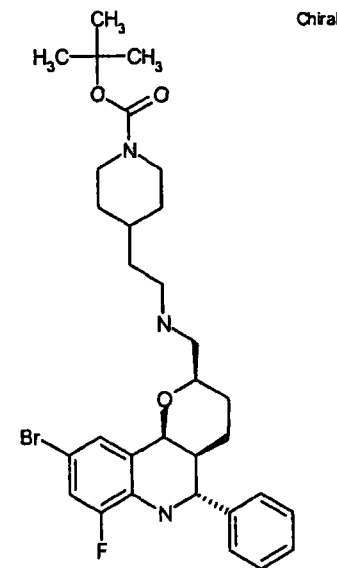
I183



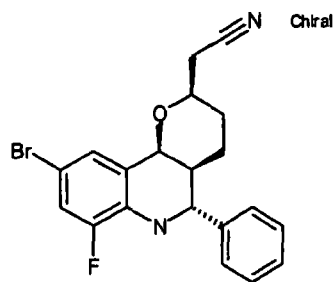
I184



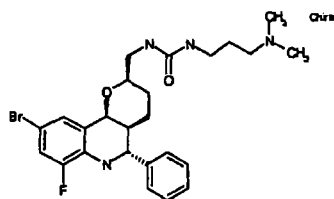
I185



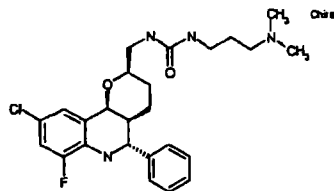
I186



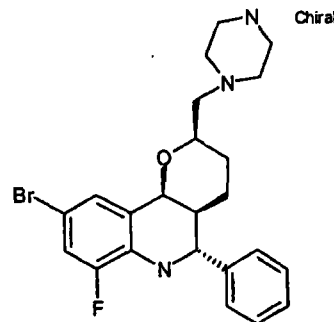
I187



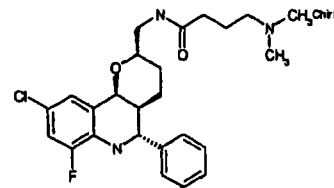
I188



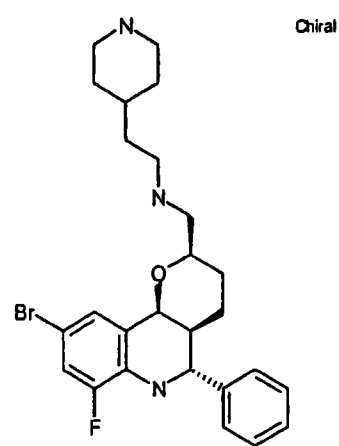
I189



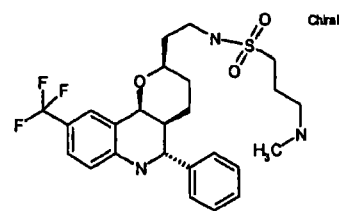
I190



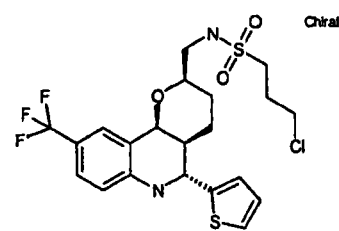
I191



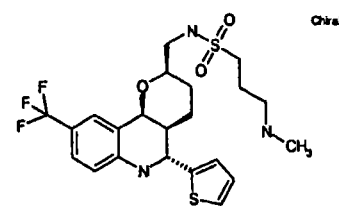
I192



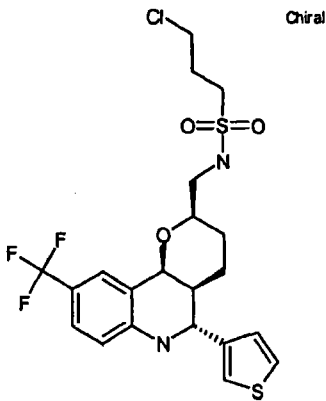
I193



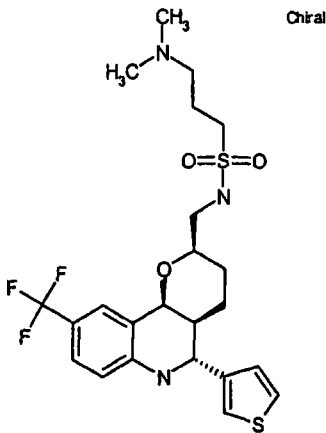
I194



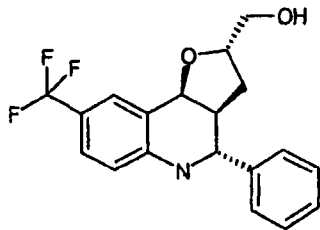
I195



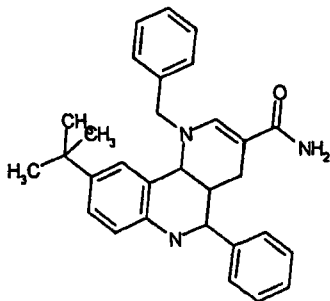
I196



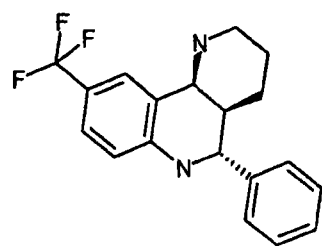
I197



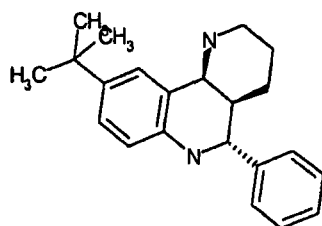
I198



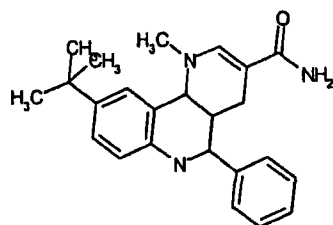
I199



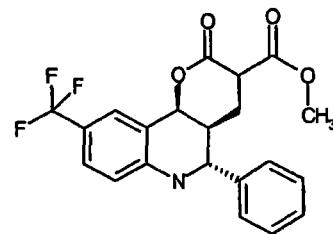
I200



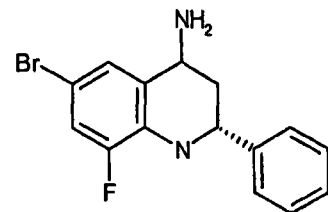
I201



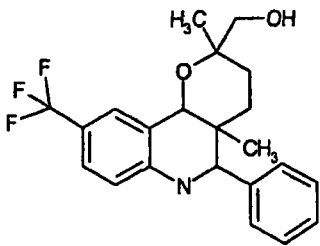
I202



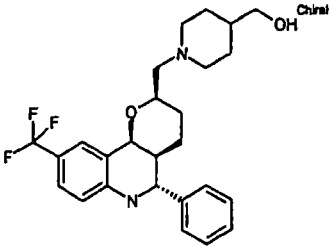
I203



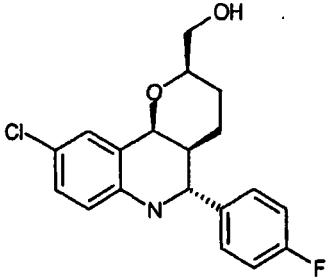
I204



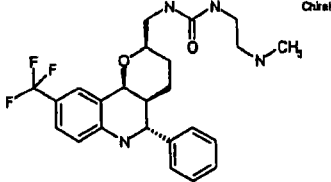
I205



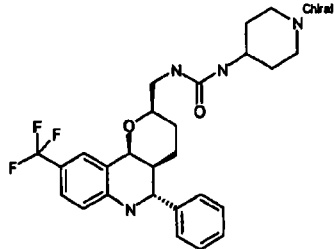
I206



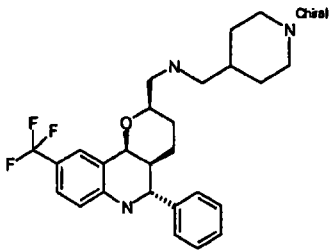
I207



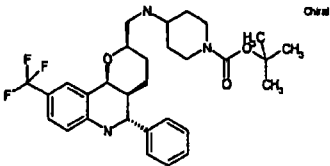
I208



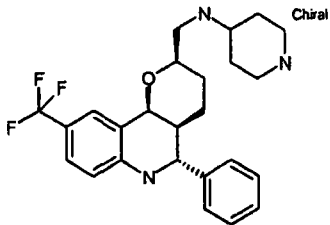
I209



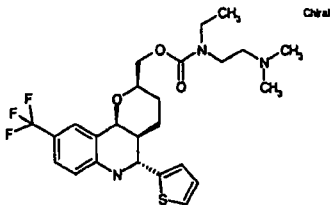
I210



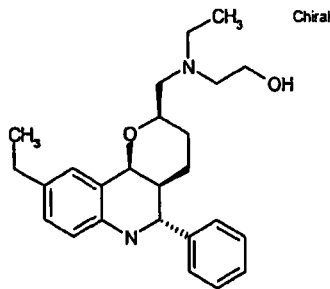
I211



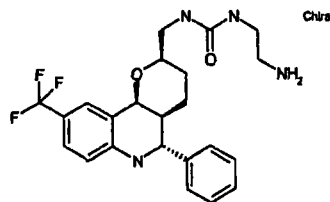
I212



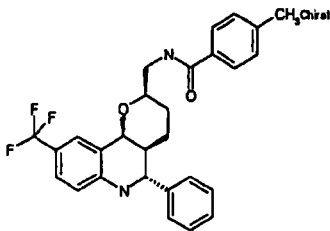
I213



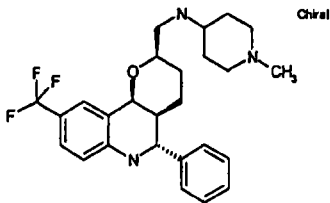
I214



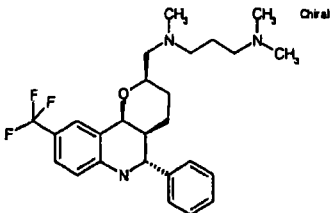
I215



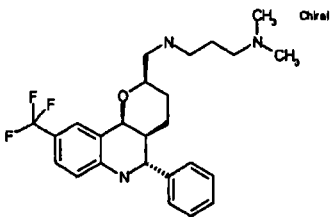
I216



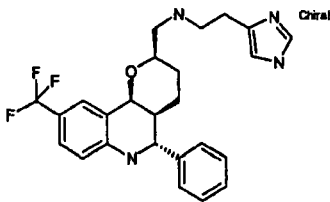
I217



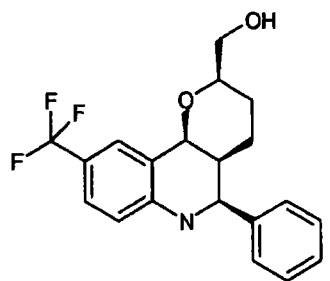
I218



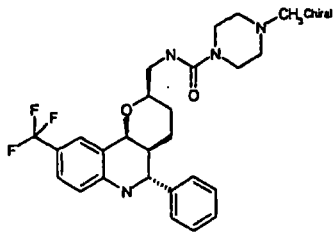
I219



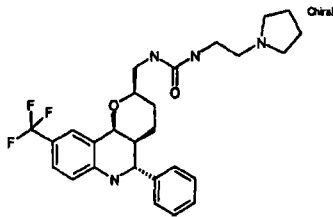
I220



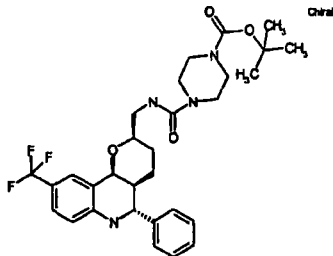
I221



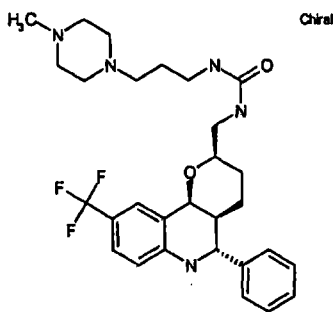
I222



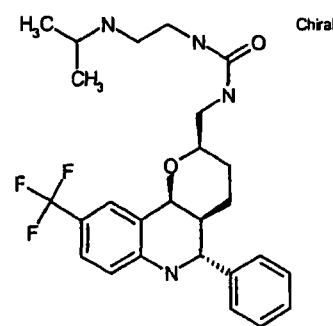
I223



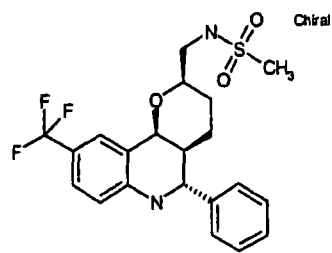
I224



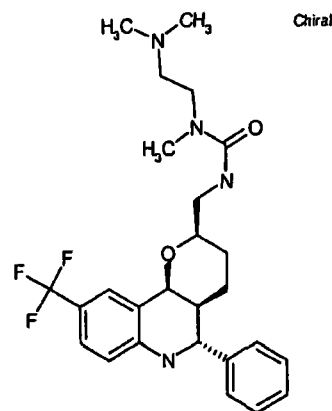
I225



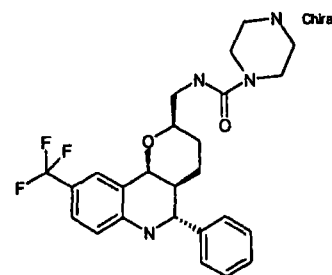
I226



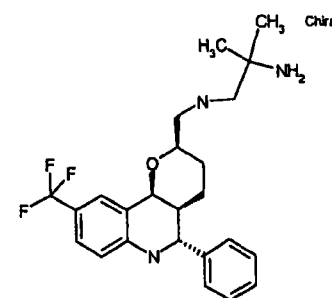
I227



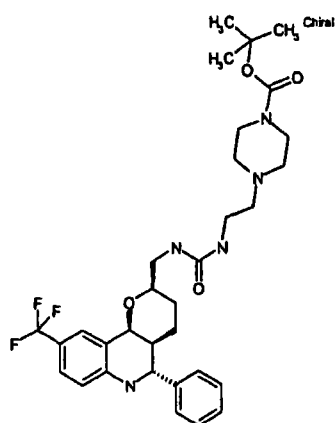
I228



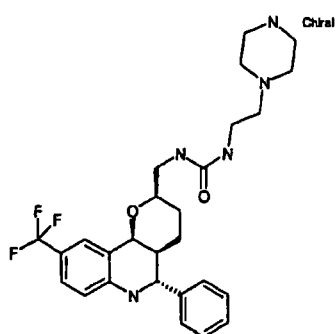
I229



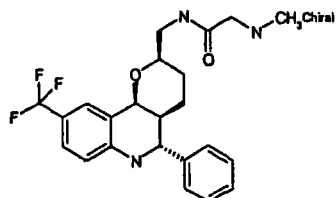
I230



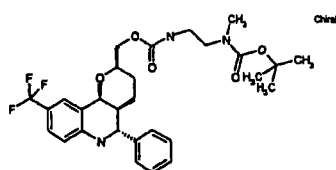
I231



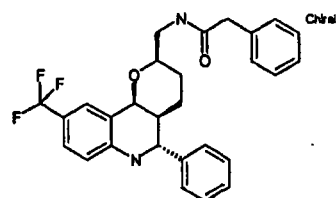
I232



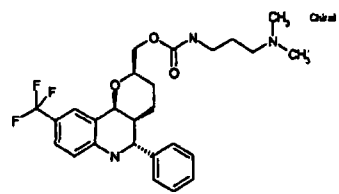
I233



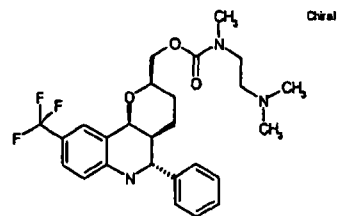
I234



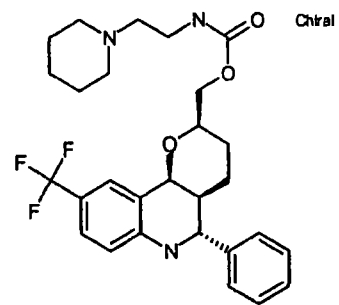
I235



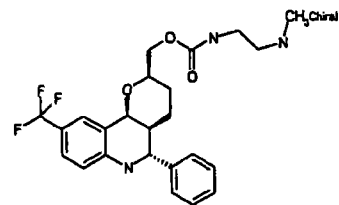
I236



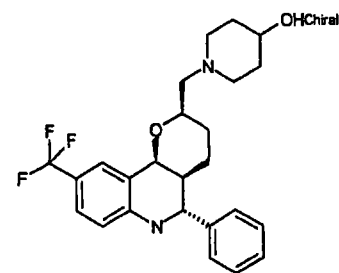
I237



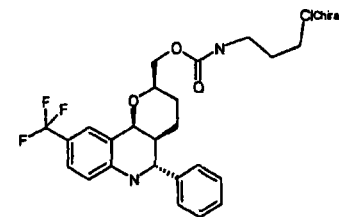
I238



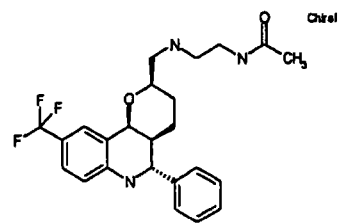
I239



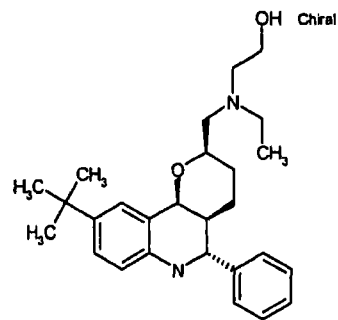
I240



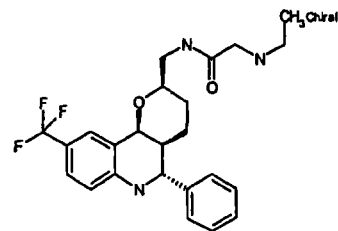
I241



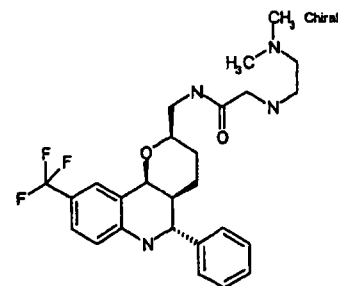
I242



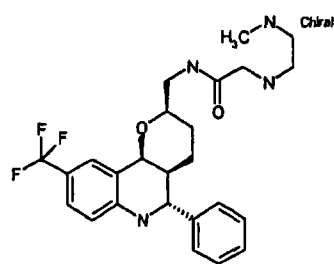
I243



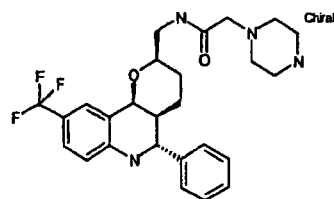
I244



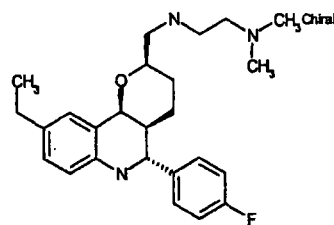
I245



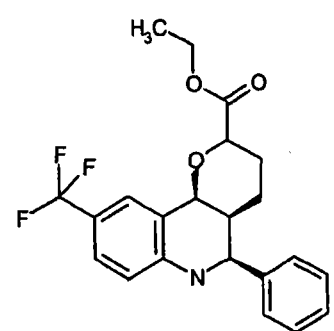
I246



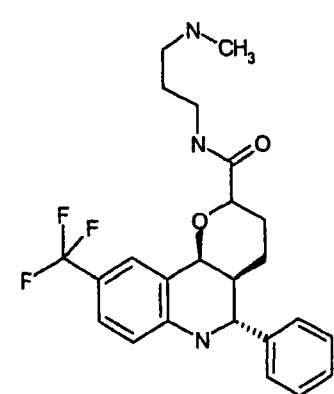
I247



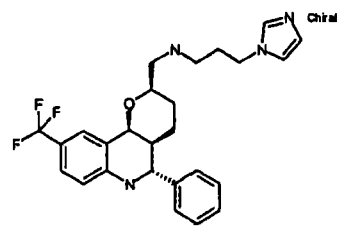
I248



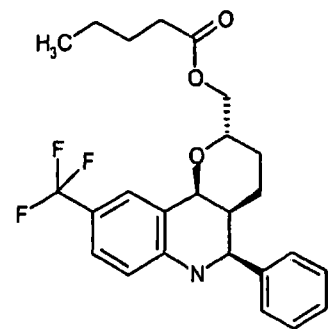
I249



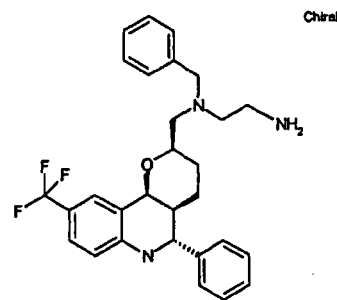
I250



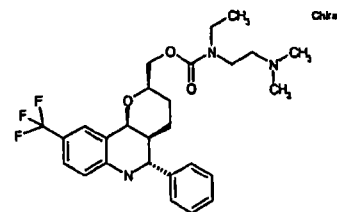
I251



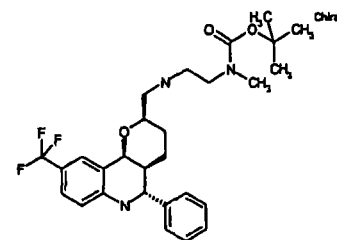
I252



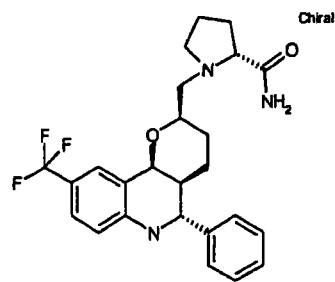
I253



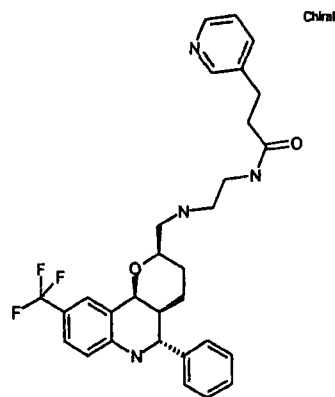
I254



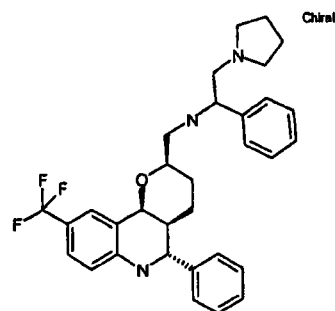
I255



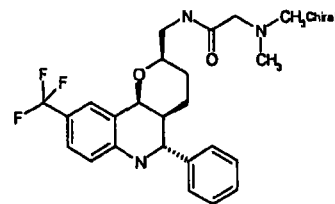
I256



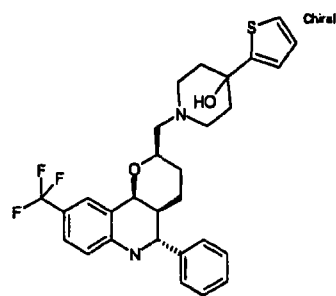
I257



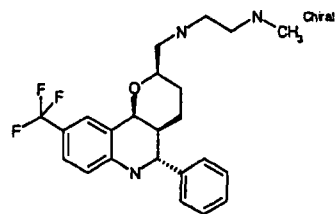
I258



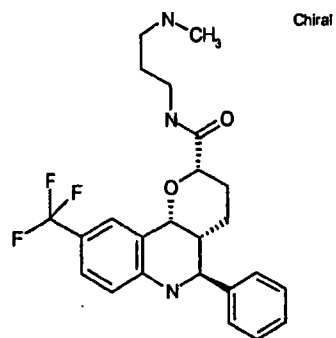
I259



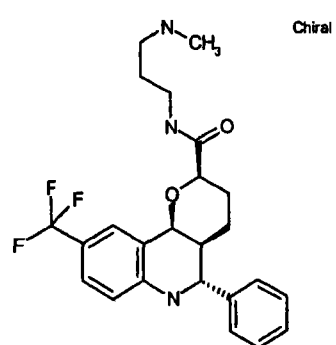
I260



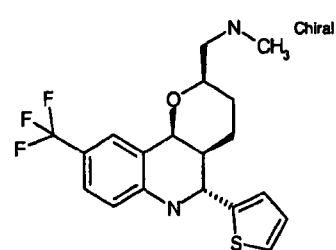
I261



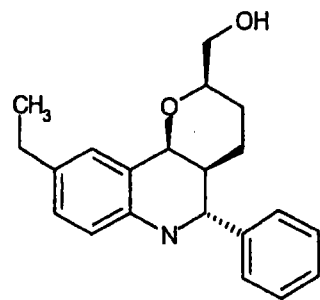
I262



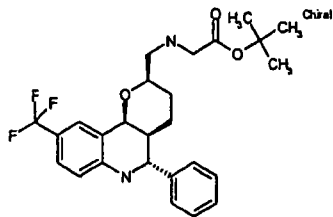
I263



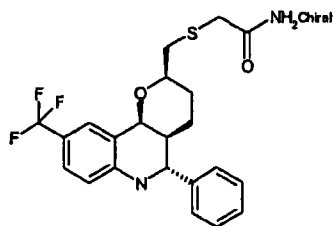
I264



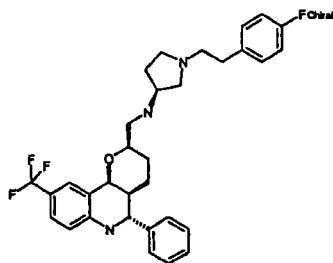
I265



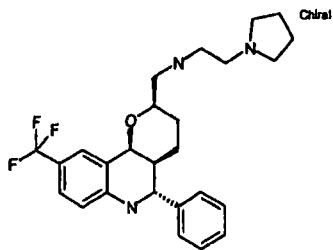
I266



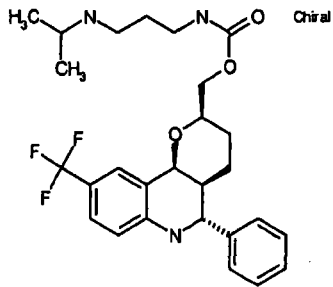
I267



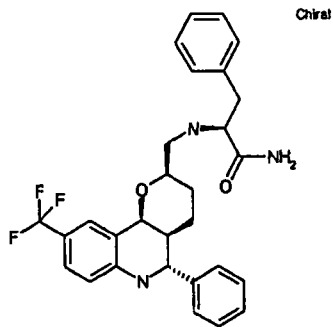
I268



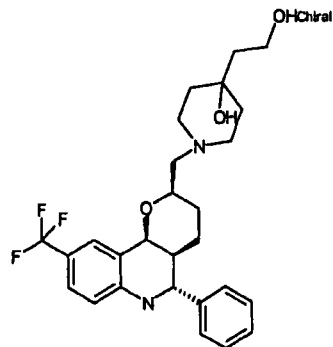
I269



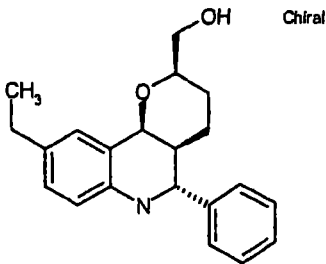
I270



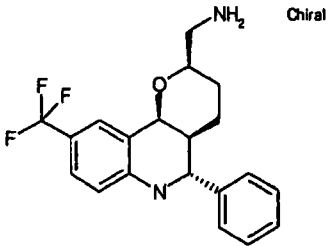
I271



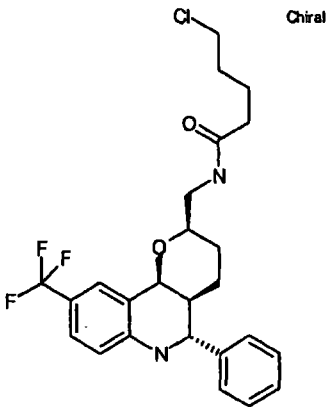
I272



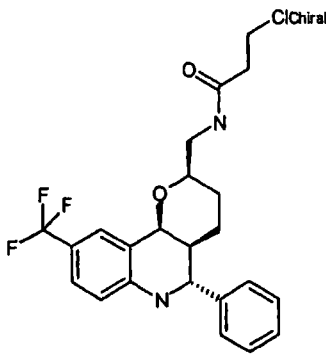
I273



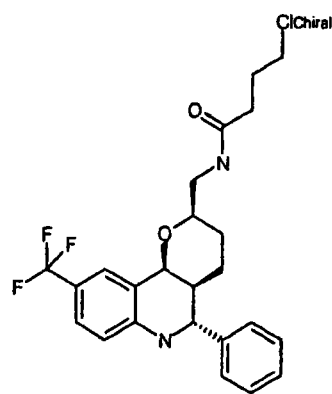
I274



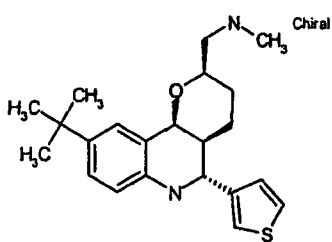
I275



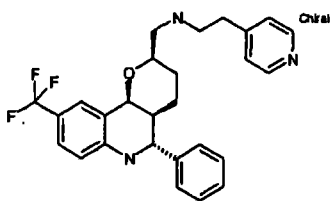
I276



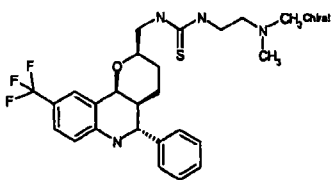
I277



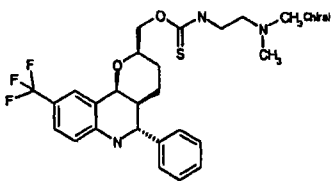
I278



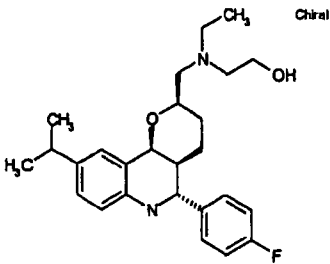
I279



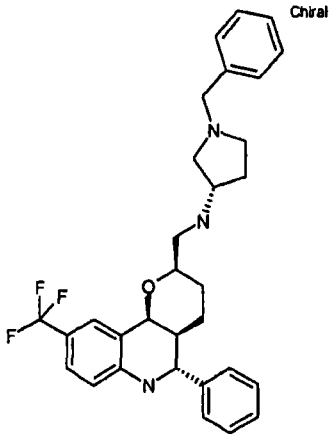
I280



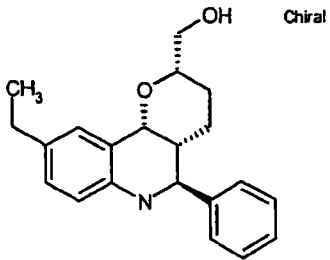
I281



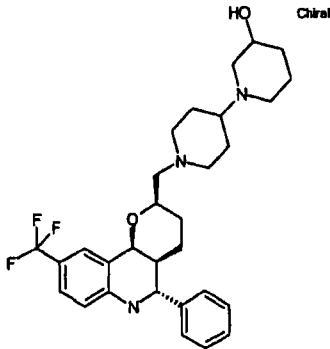
I282



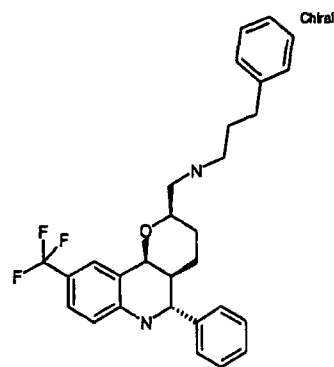
I283



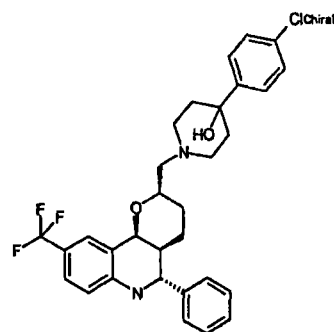
I284



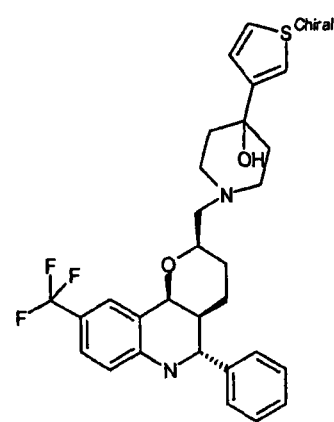
I285



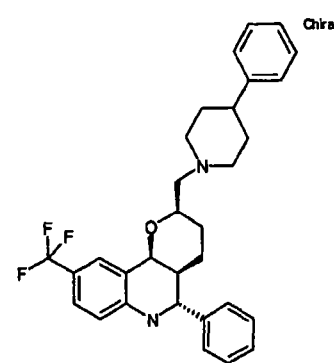
I286



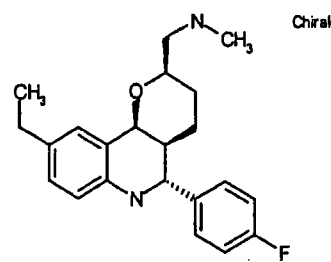
I287



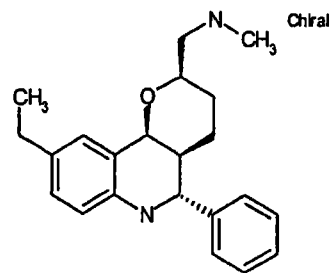
I288



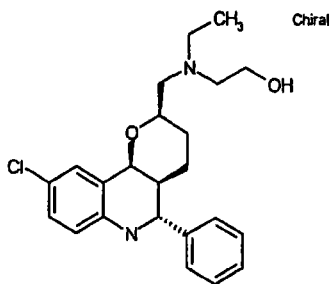
I289



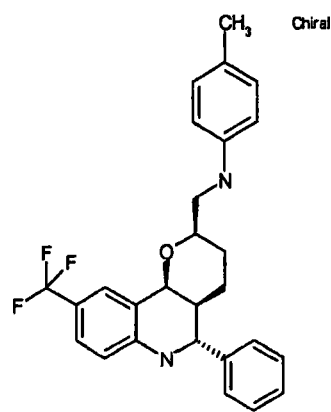
I290



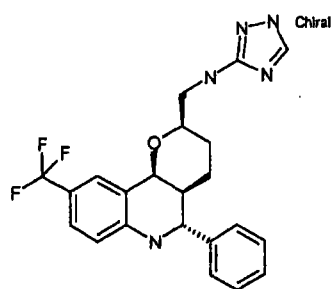
I291



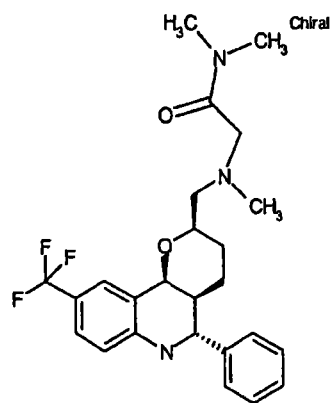
I292



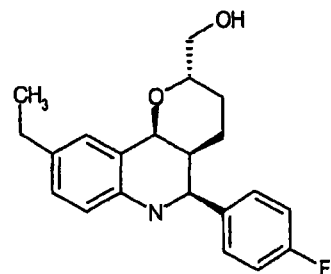
I293



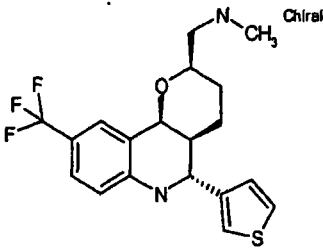
I294



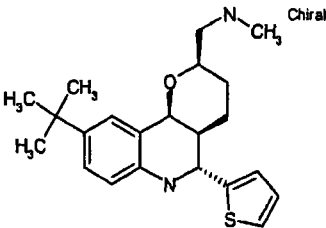
I295



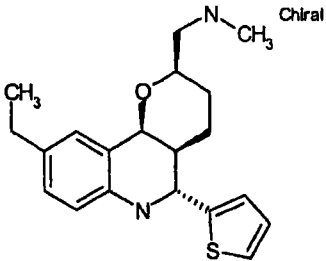
I296



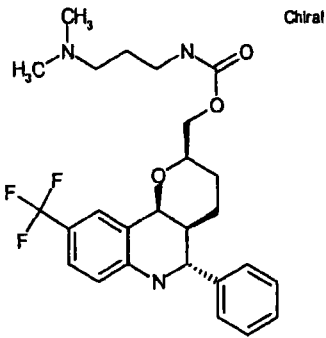
I297



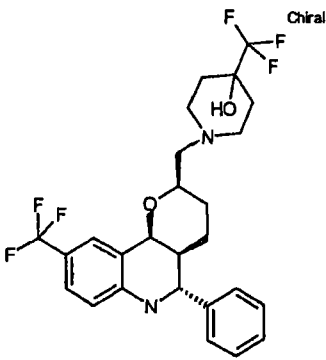
I298



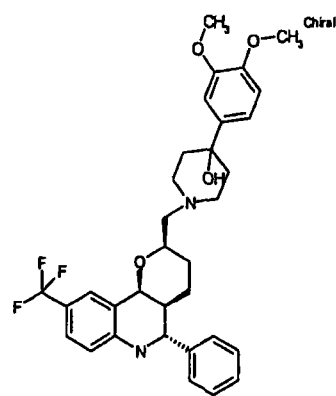
I299



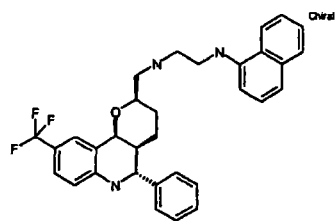
I300



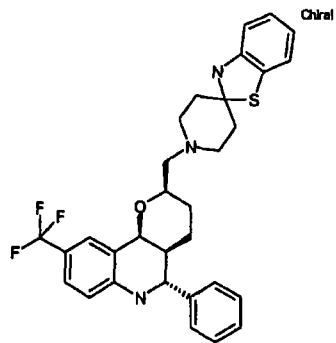
I301



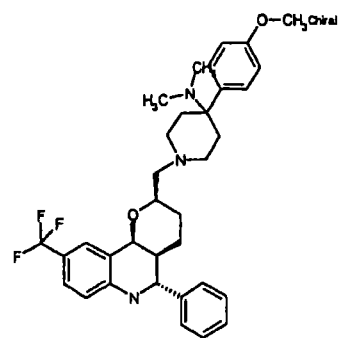
I302



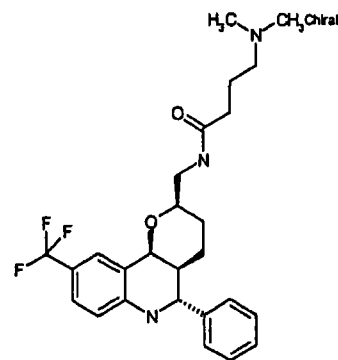
I303



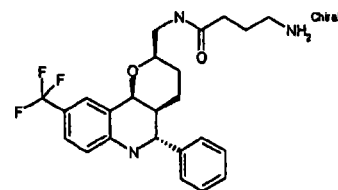
I304



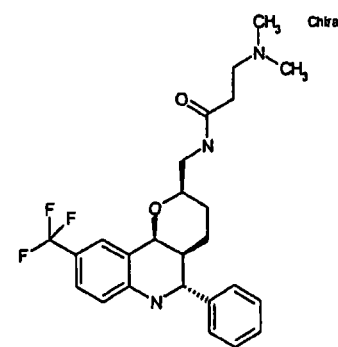
I305



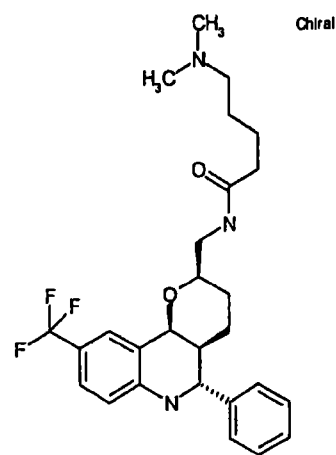
I306



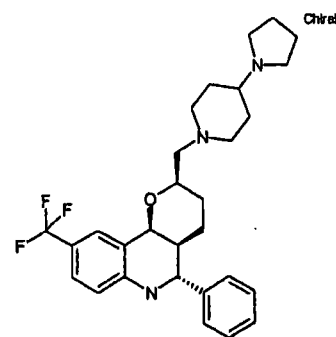
I307



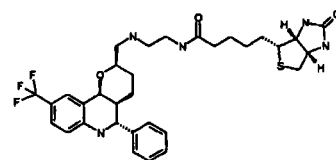
I308



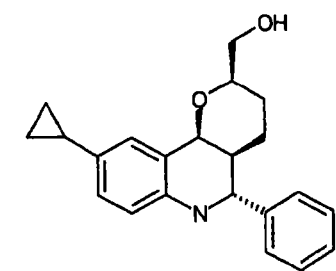
I309



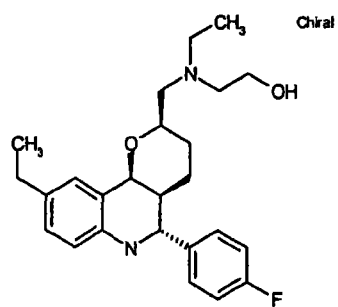
I310



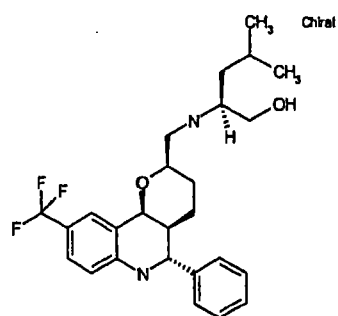
I311



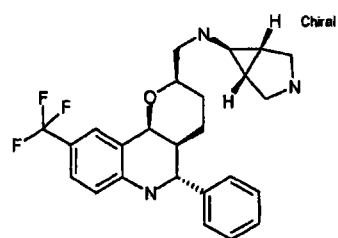
I312



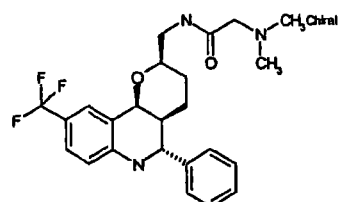
I313



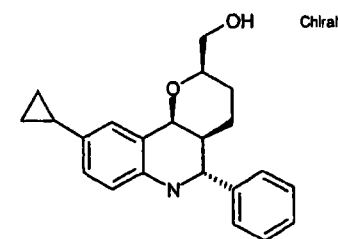
I314



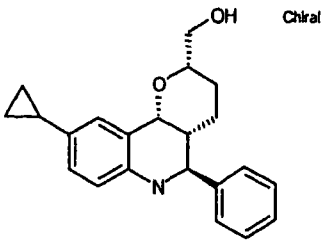
I315



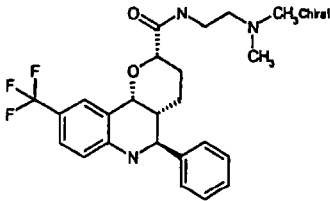
I316



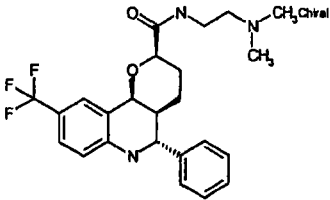
I317



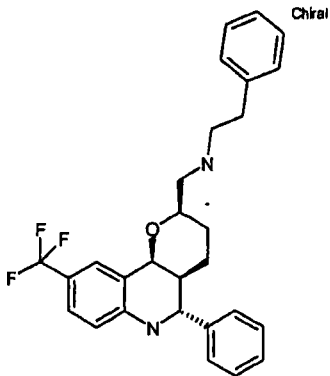
I318



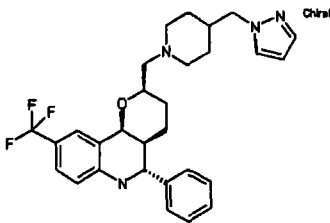
I319



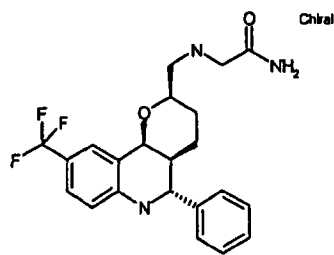
I320



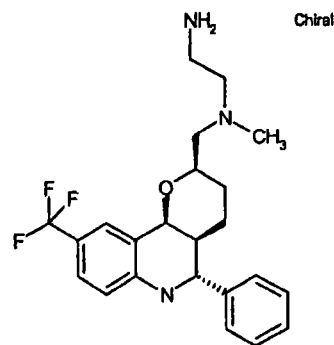
I321



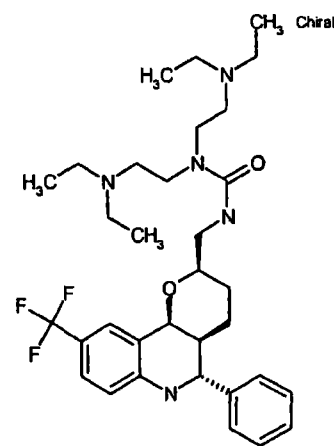
I322



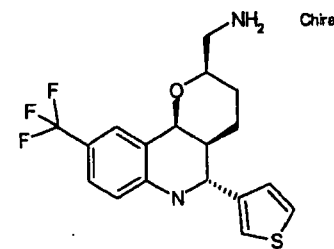
I323



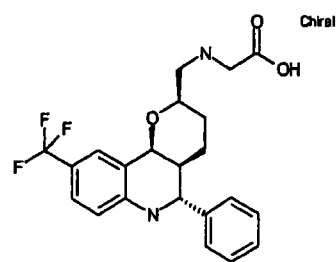
I324



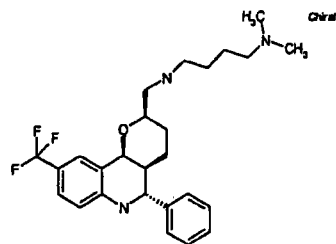
I325



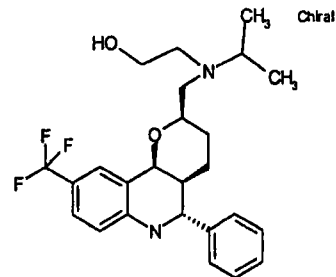
I326



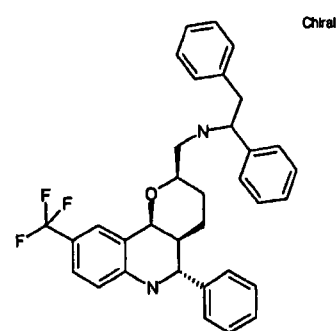
I327



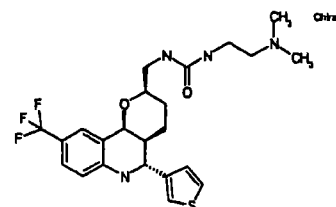
I328



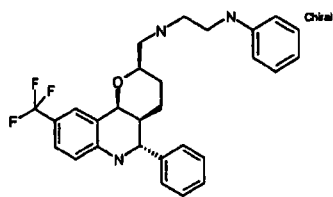
I329



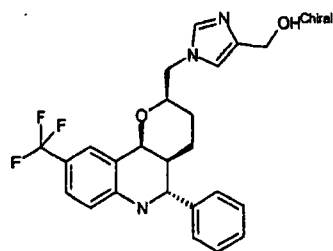
I330



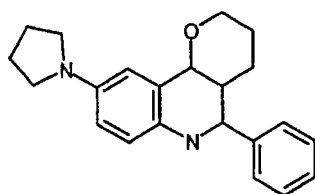
I331



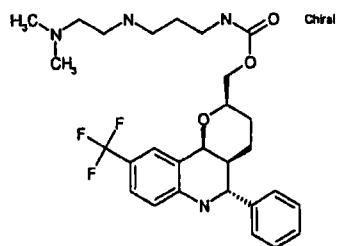
1332



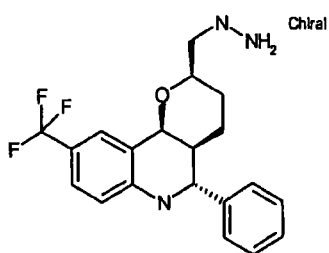
1333



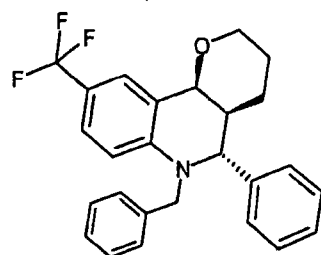
1334



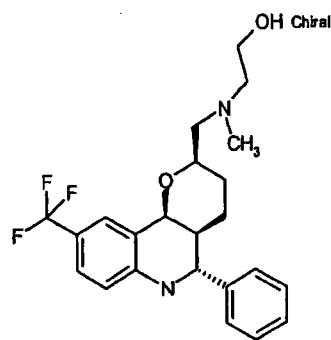
1335



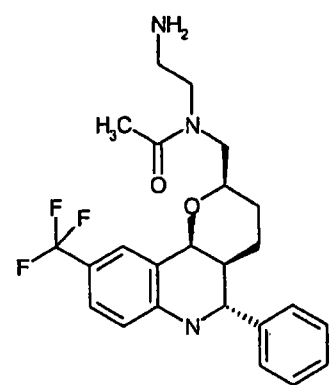
1336



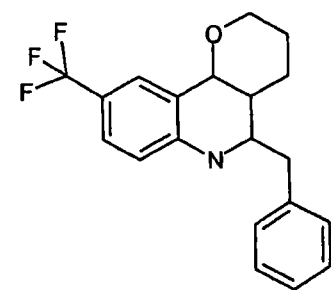
1337



1338

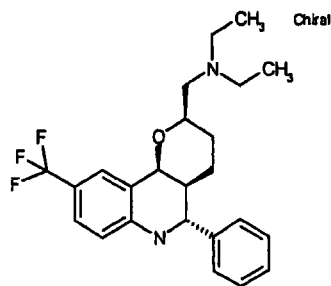


1339

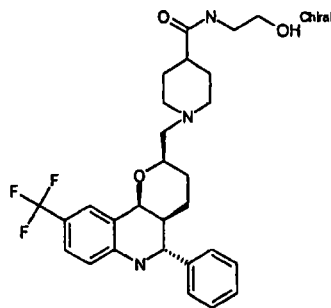


1340

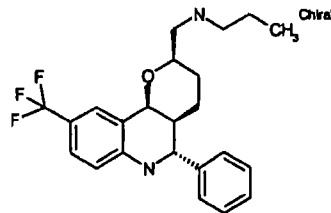




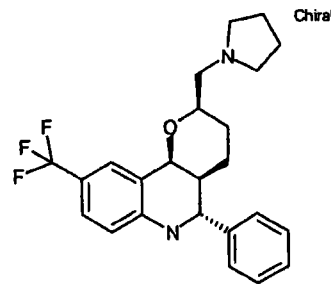
I346



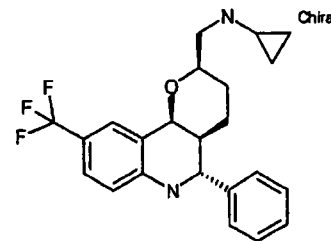
I347



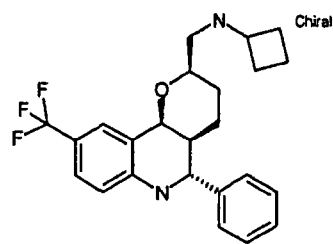
I348



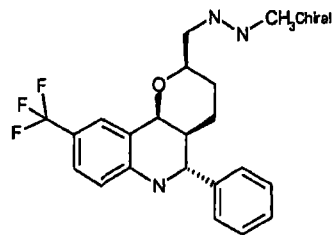
I349



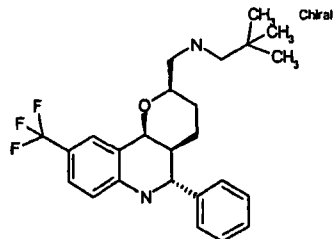
I350



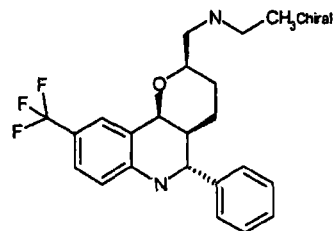
I351



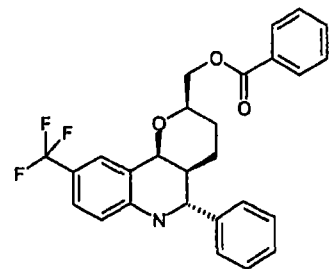
I352



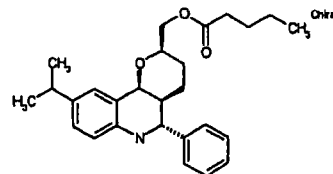
I353



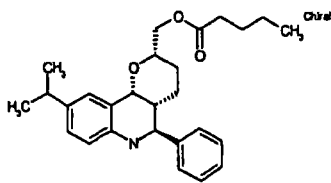
I354



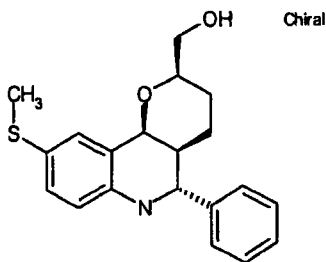
I355



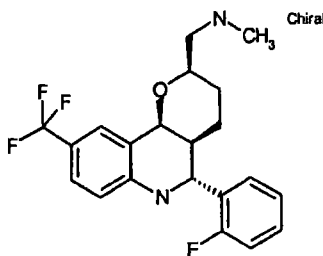
I356



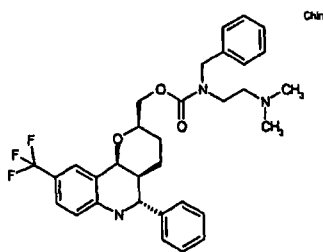
I357



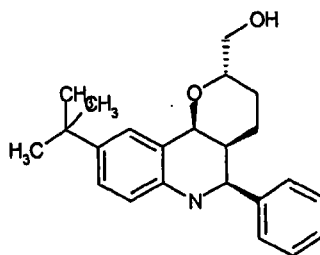
I358



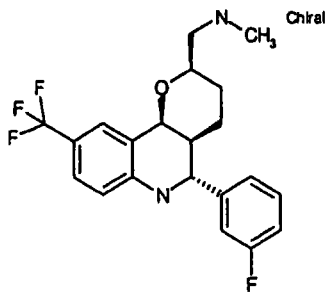
I359



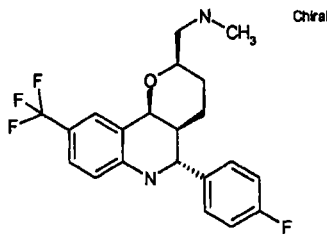
I360



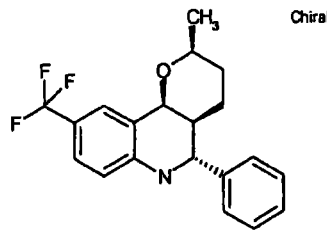
I361



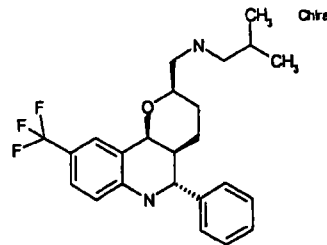
I362



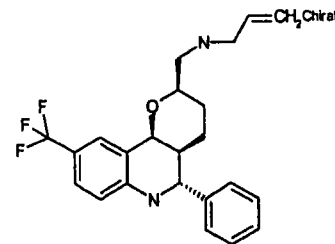
I363



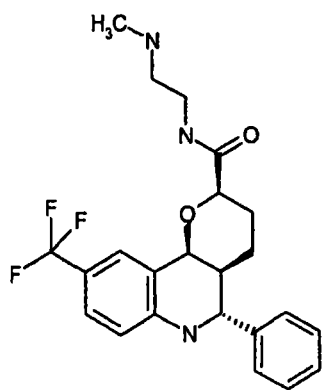
I364



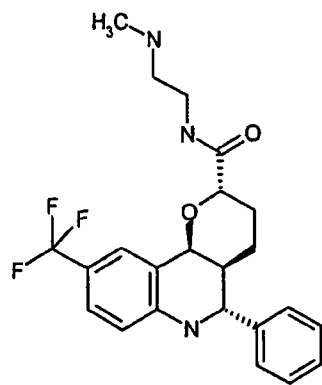
I365



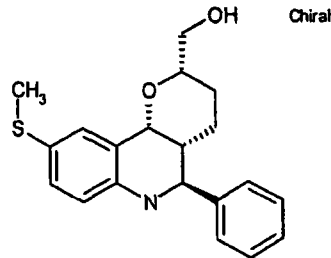
I366



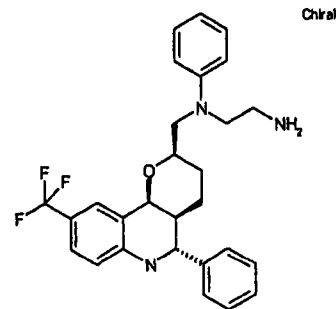
I367



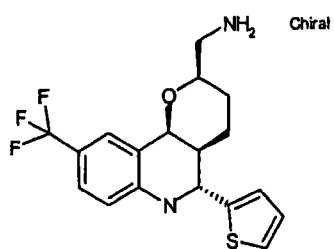
I368



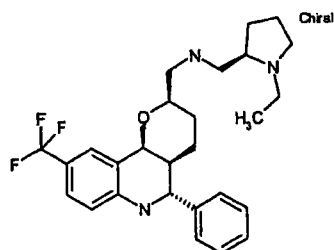
I369



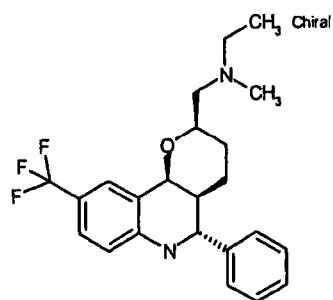
I370



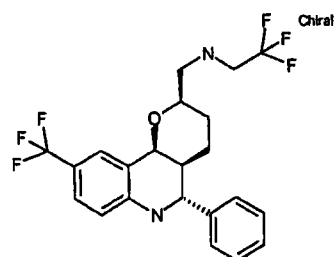
I371



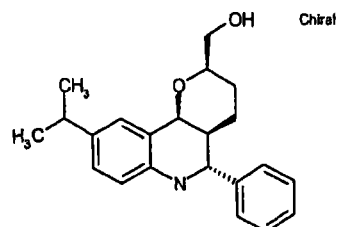
I372



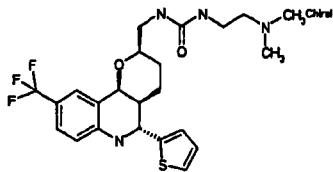
I373



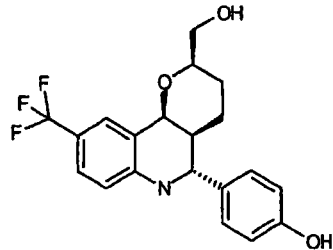
I374



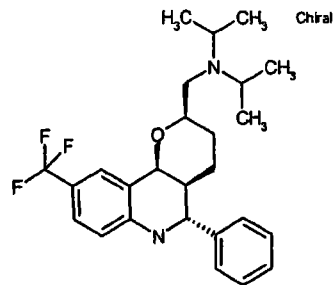
I375



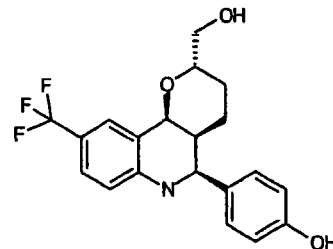
I376



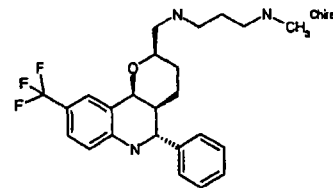
I377



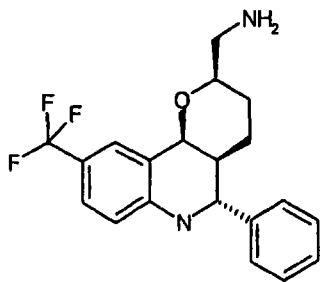
I378



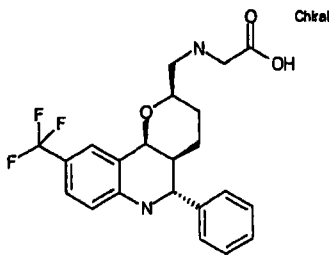
I379



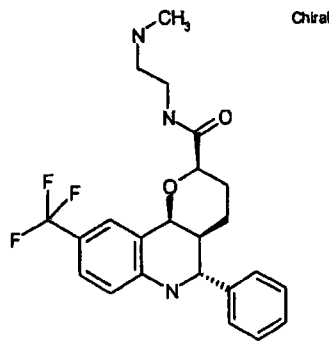
I380



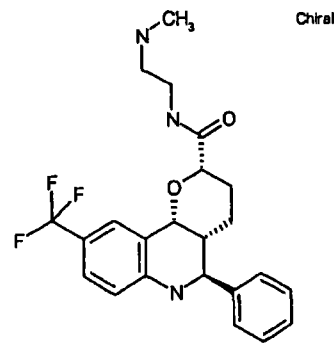
I381



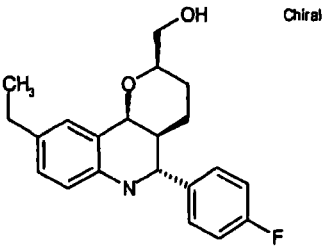
I382



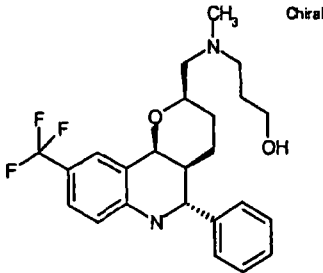
I383



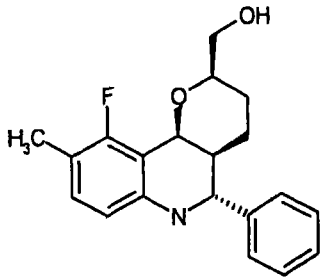
I384



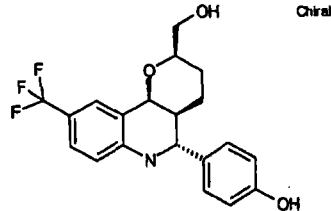
I385



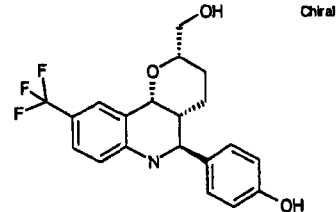
I386



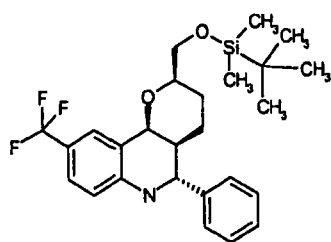
I387



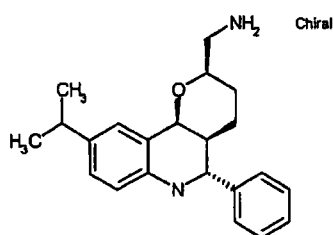
I388



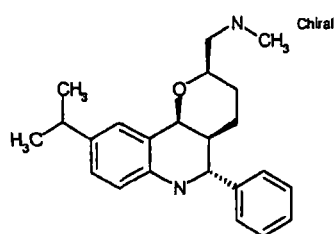
I389



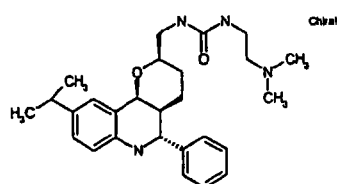
I390



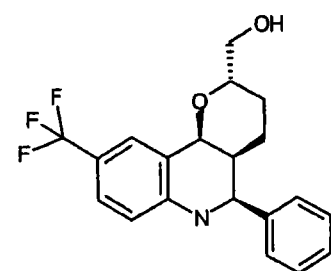
I391



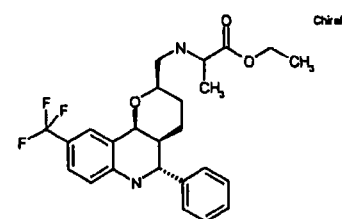
I392



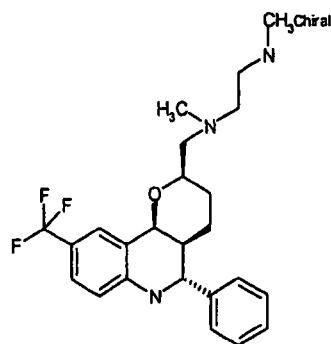
I393



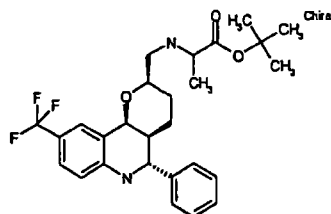
I394



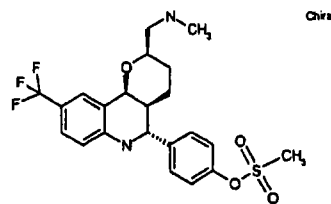
I395



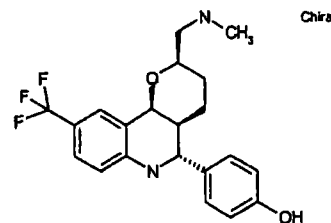
1396



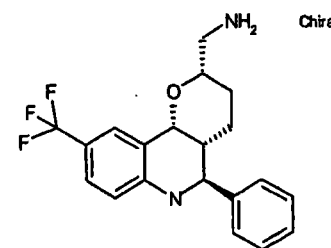
1397



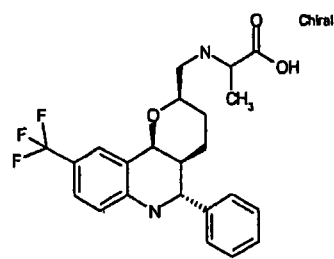
1398



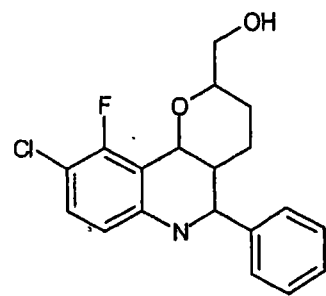
1399



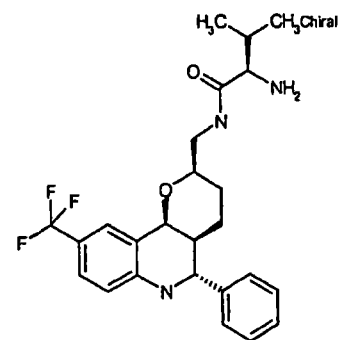
1400



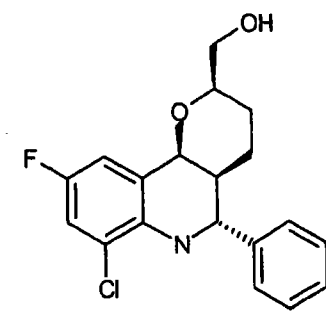
I401



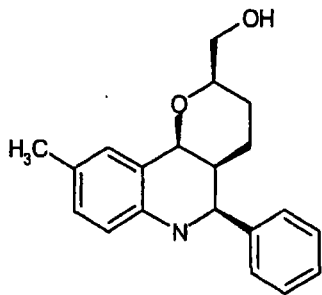
I402



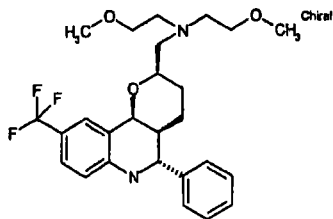
I403



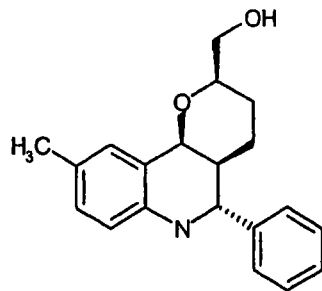
I404



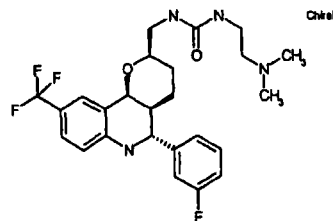
I405



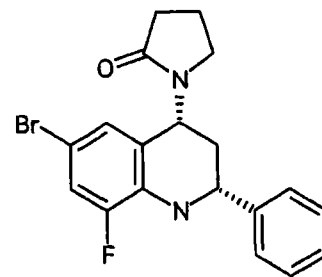
I406



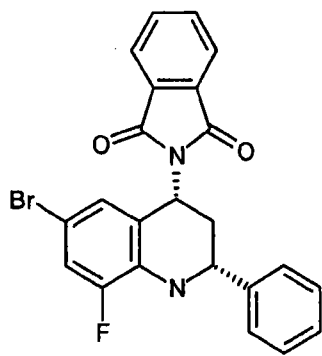
I407



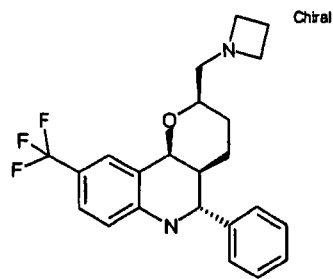
I408



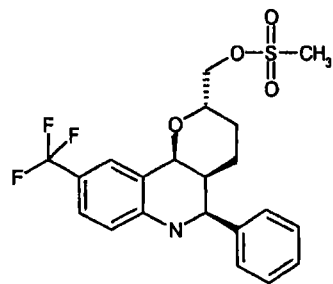
I409



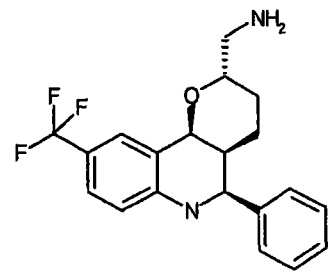
I410



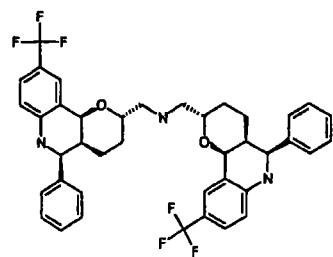
I411



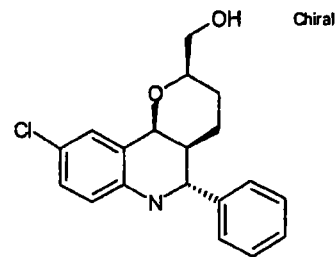
I412



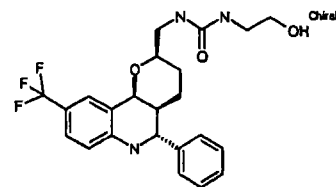
I413



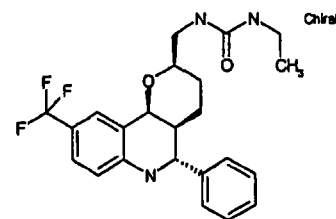
I414



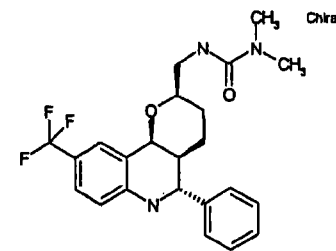
I415



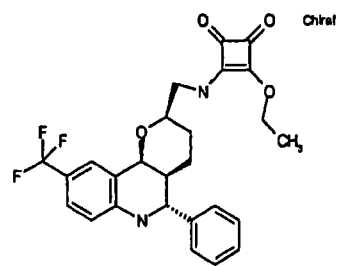
I416



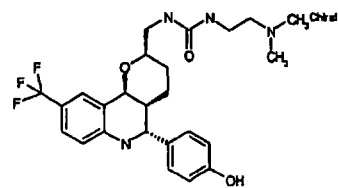
I417



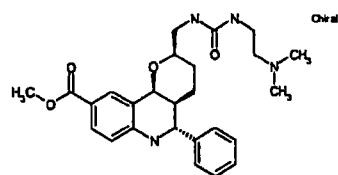
I418



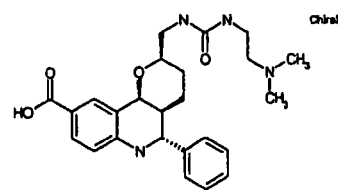
I419



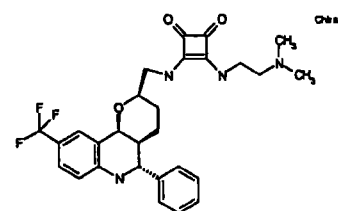
I420



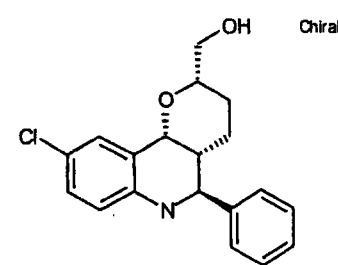
I421



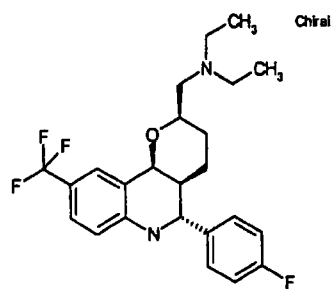
I422



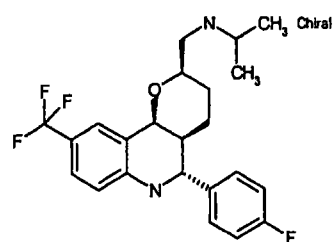
I423



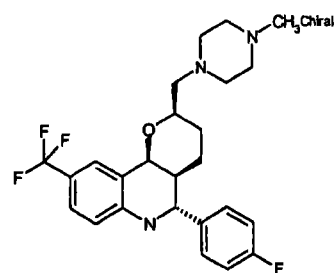
I424



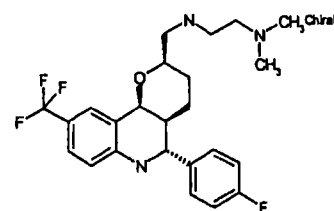
1425



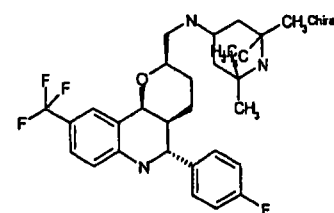
1426



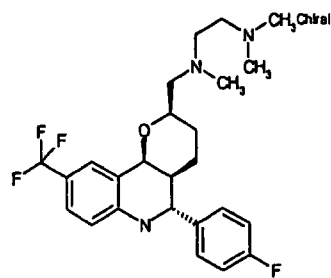
1427



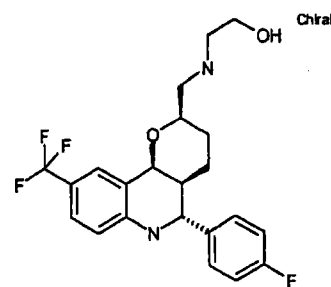
1428



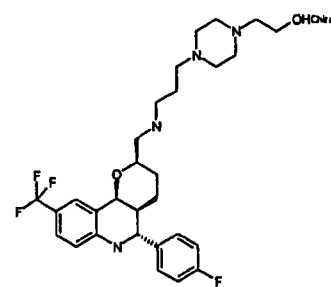
1429



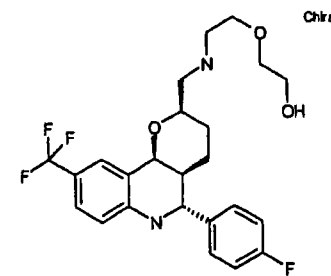
1430



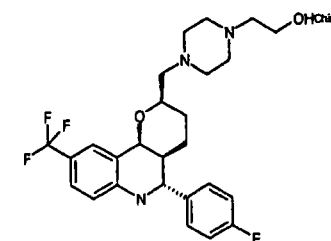
1431



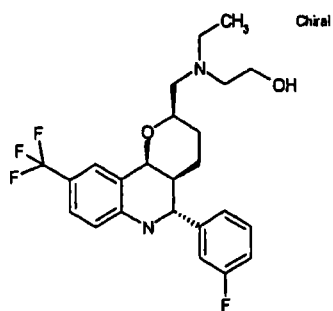
1432



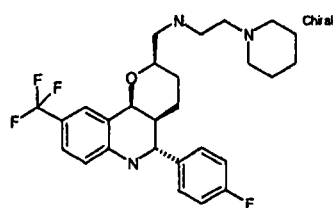
1433



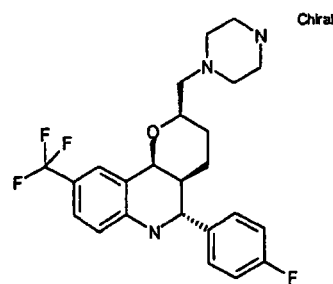
1434



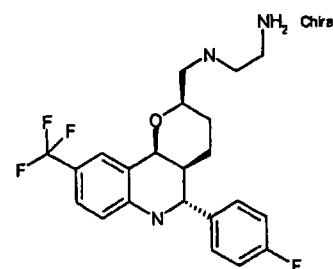
I435



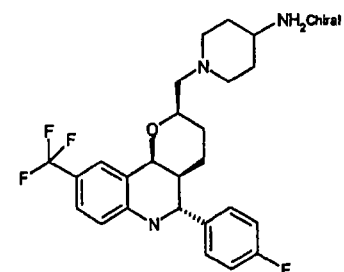
I436



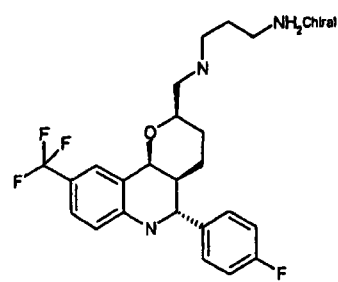
I437



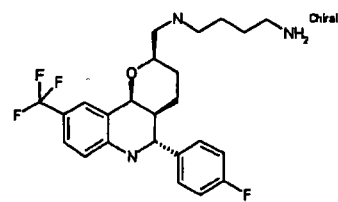
I438



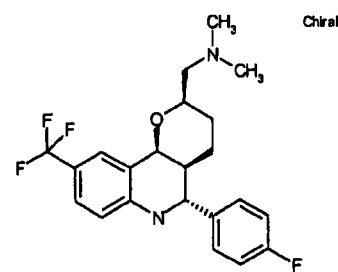
I439



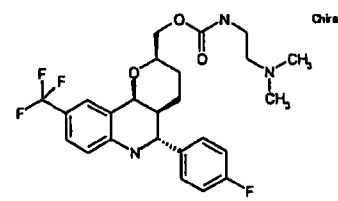
I440



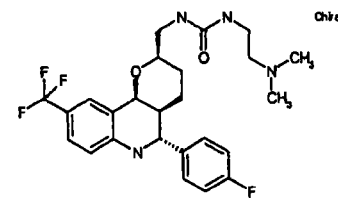
I441



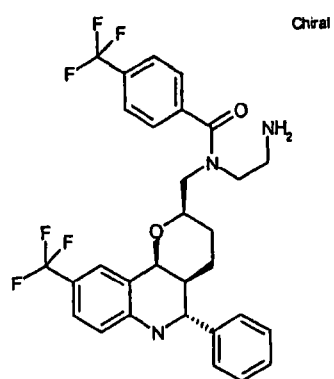
I442



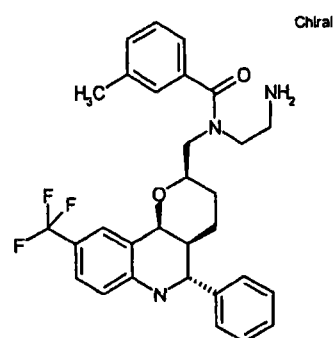
I443



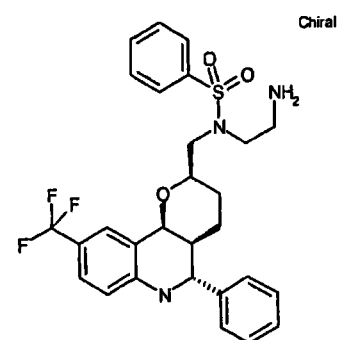
I444



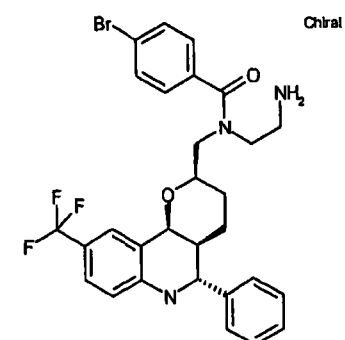
1445



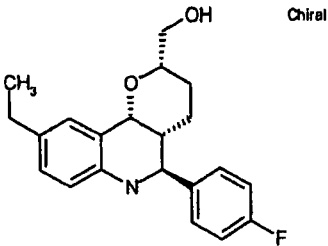
1446



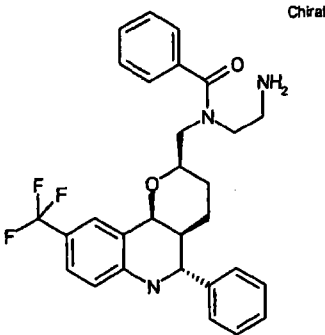
1447



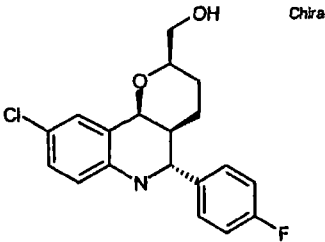
1448



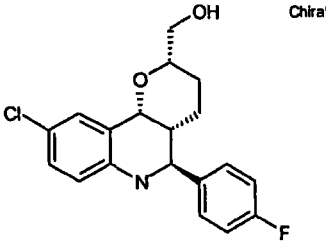
I449



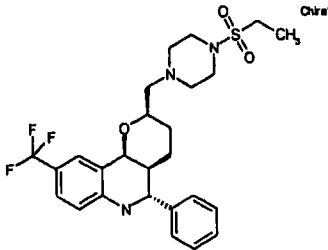
I450



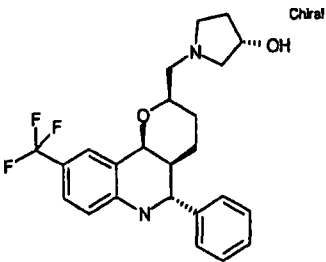
I451



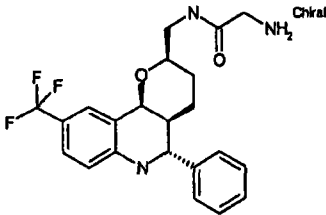
I452



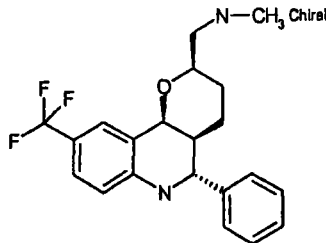
I453



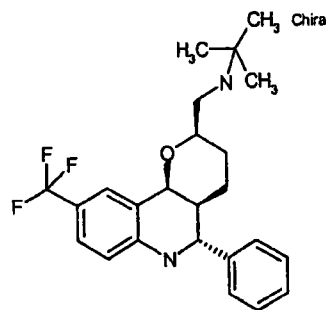
I454



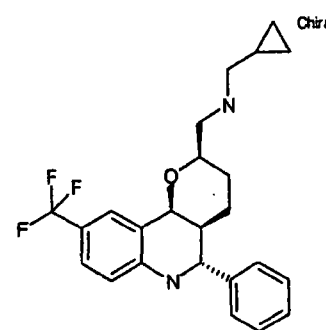
I455



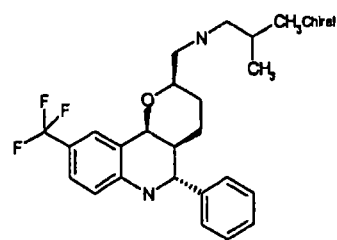
I456



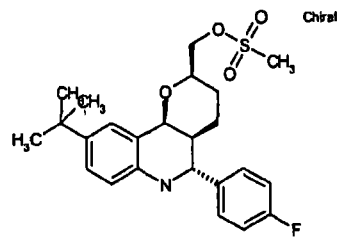
I457



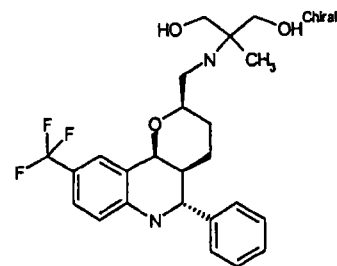
I458



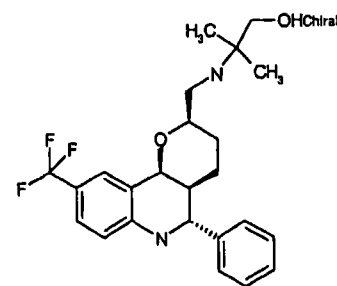
I459



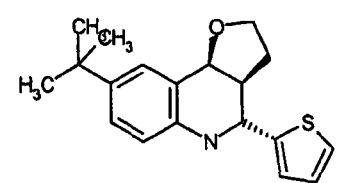
I460



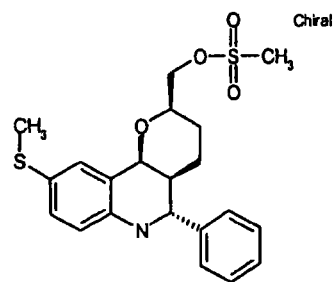
I461



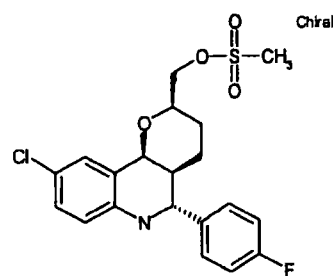
I462



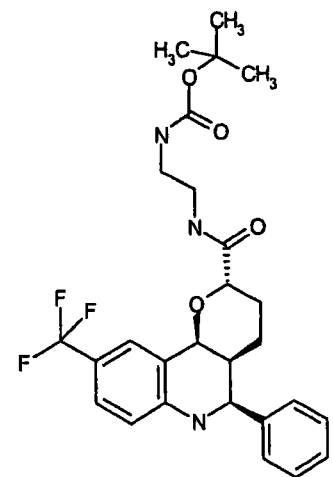
I463



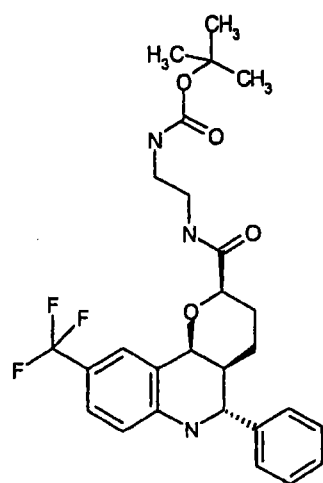
I464



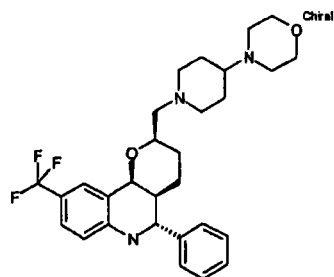
I465



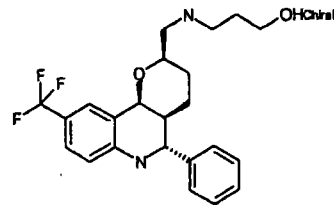
I466



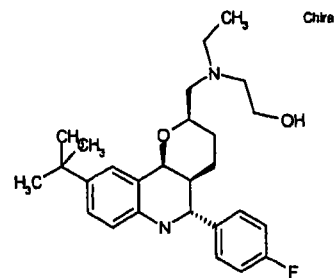
I467



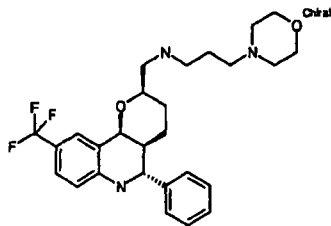
I468



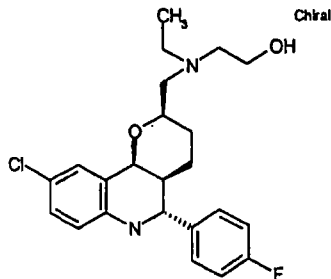
I469



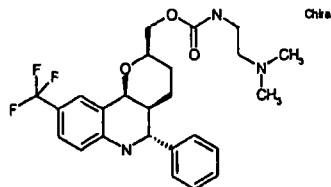
I470



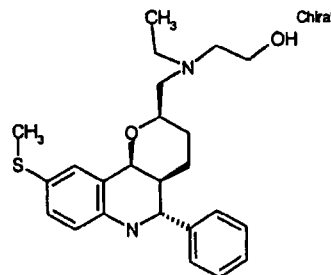
I471



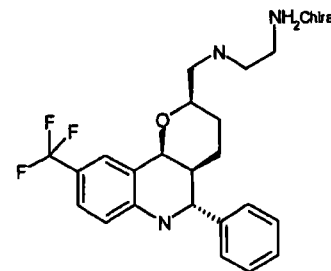
I472



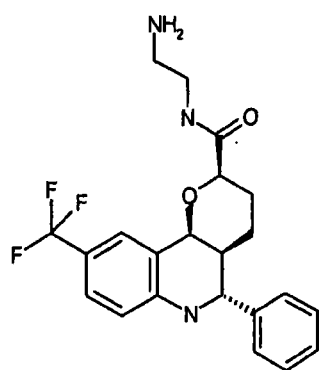
I473



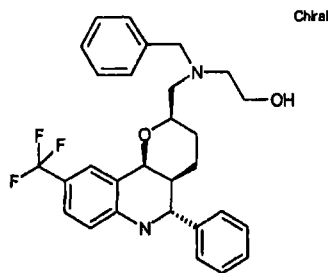
I474



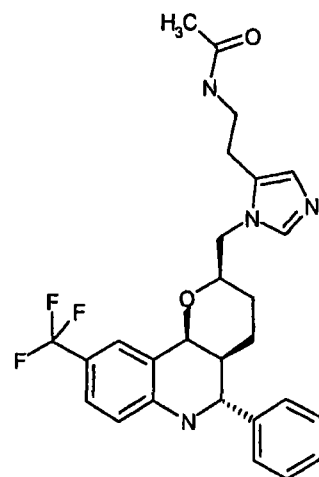
I475



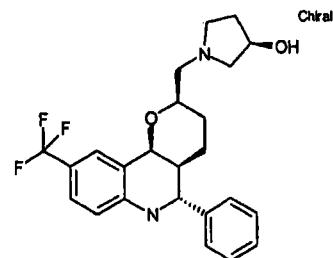
1476



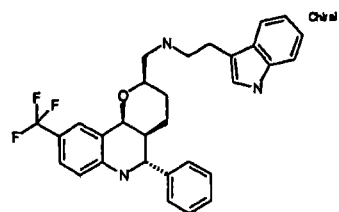
1477



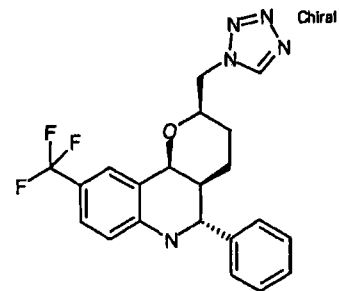
1478



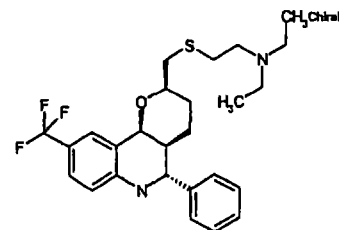
1479



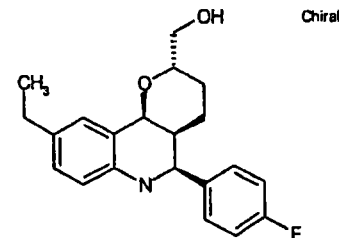
1480



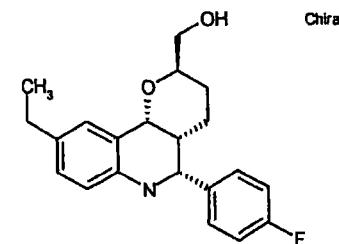
1481



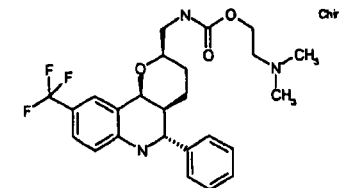
1482



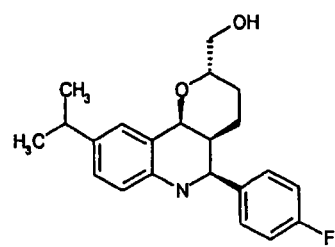
1483



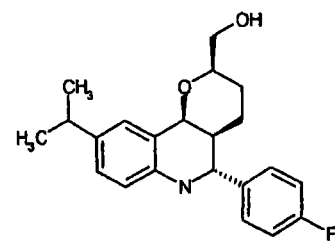
1484



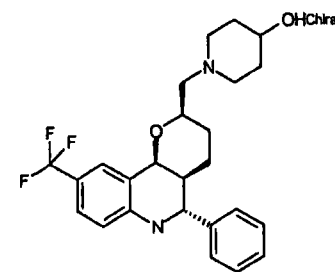
1485



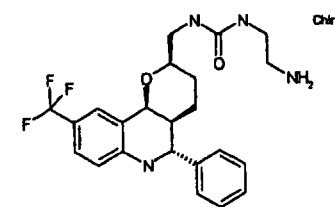
1486



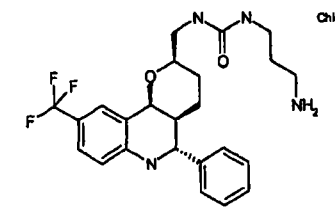
1487



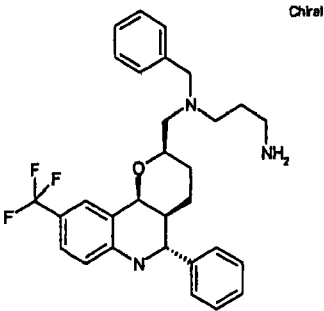
1488



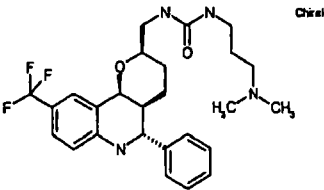
1489



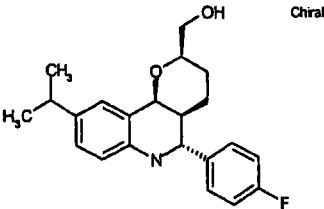
1490



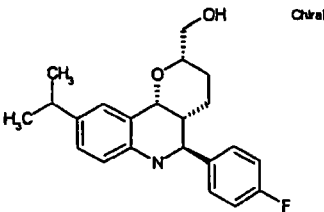
I491



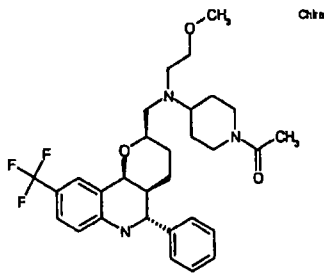
I492



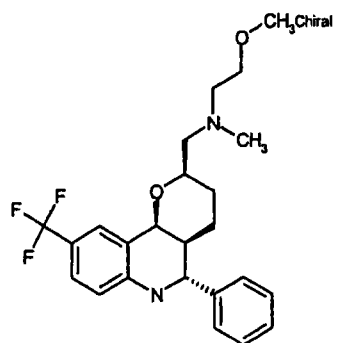
I493



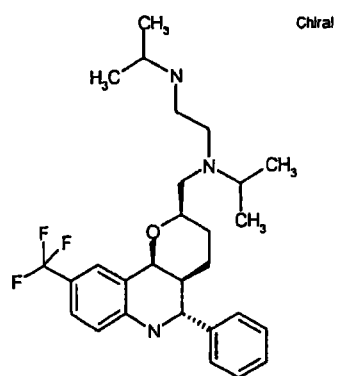
I494



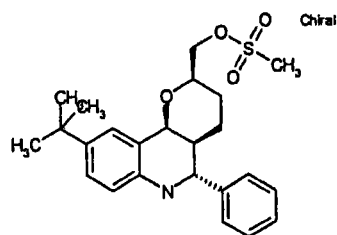
I495



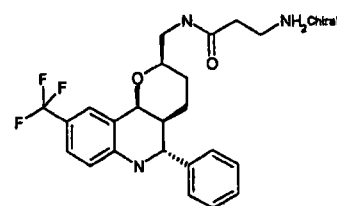
I496



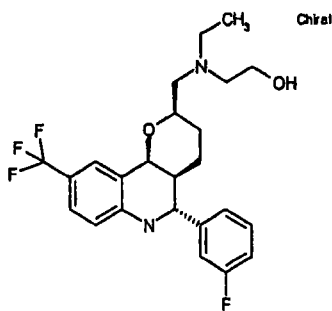
I497



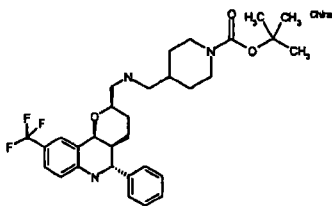
I498



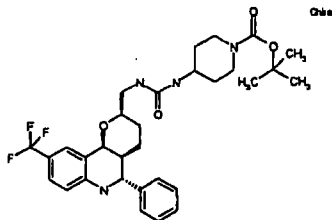
I499



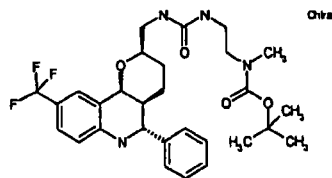
I500



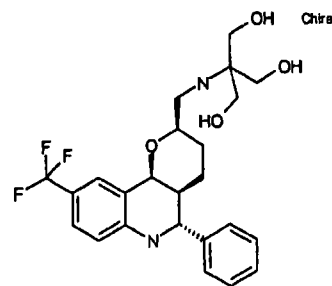
I501



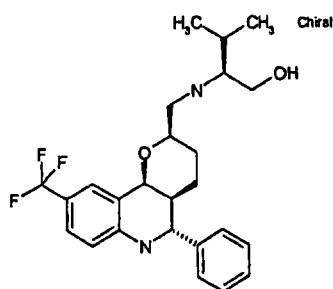
I502



I503



I504



1505

另外，式I化合物以及用于其制备的原料是通过本身已知的方法制备的，如文献中所述(例如在标准著作中，如Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie* [有机化学方法], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart)，在已知和适于所述反应的反应条件下是精确的。用途还可以有本身已知的变体，它们在本文中没有更详细地提及。

如果希望的话，原料还可以原位形成，以便它们不从反应混合物中分离，而是立即进一步转化为式I化合物。

反应通常在惰性溶剂中进行，优选在质子酸或路易斯酸的存在下，如TFA、HFIP、铋(III)盐、镱(ytterbium) (III)盐或CAN。根据所用的条件，反应时间为数分钟至14天，反应温度为约0℃至180℃，通常为0℃至100℃，特别优选为15℃至35℃。

适宜的惰性溶剂例如是烃类，如己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯；氯化烃，如三氯乙烯、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、氯仿或二氯甲烷；腈类，如乙腈；二硫化碳；羧酸类，如甲酸或乙酸；硝基化合物类，如硝基甲烷或硝基苯，或所述溶剂的混合物。

其中R<sup>7</sup>具有除H以外含义的式I化合物优选由其中R<sup>7</sup>表示H的式I化合物通过烷基化或酰化来制备。

如果希望的话，通过常规方法通过溶剂解或氢解可以释放出式I化合物中被官能化修饰的氨基和/或羟基。这可以例如采用NaOH或KOH水溶液、水/THF或水/二噁烷在0至100℃的温度下进行。

酯向醛或醇的还原或者腈向醛或胺的还原通过本领域技术人员已知的方法进行，它们在有机化学的标准著作中有描述。

本发明所述的化合物可以以其最后的非盐形式被使用。另一方面，本

发明还包括这些化合物以其可药用盐形式进行的使用, 所述可药用盐可以用本领域已知的方法由各种有机和无机酸和碱衍生获得。式 I 化合物的可药用盐形式大部分是用常规方法制备的。如果式 I 化合物含有羧基, 则可以通过将化合物与适宜的碱进行反应生成相应的碱加成盐来形成其适宜的盐之一。该类碱有例如碱金属氢氧化物, 包括氢氧化钾、氢氧化钠和氢氧化锂; 碱土金属氢氧化物, 如氢氧化钡和氢氧化钙; 碱金属醇盐, 例如乙醇钾和丙醇钠; 和各种有机碱, 如吡啶、二乙醇胺和 N-甲基谷氨酰胺。也包括式 I 化合物的铝盐。在某些式 I 化合物的情况中, 可以通过用可药用的有机和无机酸处理这些化合物来形成酸加成盐, 例如卤化氢如氯化氢、溴化氢或碘化氢、其它无机酸及其相应的盐如硫酸盐、硝酸盐或磷酸盐等、烷基-和单芳基-磺酸盐如乙磺酸盐、甲苯磺酸盐和苯磺酸盐以及其它有机酸及其相应的盐如乙酸盐、三氟乙酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、抗坏血酸盐等。因此, 式 I 化合物的可药用的酸加成盐包括下列盐: 乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、精氨酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸氢盐、溴化物、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、辛酸盐、氯化物、氯苯甲酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、磷酸二氢盐、二硝基苯甲酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、galacterate (得自粘酸)、半乳糖醛酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、甘油磷酸盐、半琥珀酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、马尿酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、碘化物、羧乙基磺酸盐、异丁酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、偏磷酸盐、甲磺酸盐、甲基苯甲酸盐、磷酸一氢盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、油酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、苯基乙酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、膦酸盐、邻苯二甲酸盐, 但这不打算代表限制。

此外, 本发明化合物的碱盐包括铝盐、铵盐、钙盐、铜盐、铁(III)盐、铁(II)盐、锂盐、镁盐、锰(III)盐、锰(II)盐、钾盐、钠盐和锌盐, 但是这并不是限制性实例。在上述盐中, 优选铵盐; 碱金属盐钠盐和钾盐, 以及碱土金属盐钙盐和镁盐。衍生自可药用的有机无毒碱的式 I 化合物的盐包

括以下物质的盐：伯、仲和叔胺、被取代的胺，还包括天然存在的被取代的胺、环状胺和碱性离子交换树脂，例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、氯普鲁卡因、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺(benzathin)、二环己基胺、二乙醇胺、二乙胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡糖胺、氨基葡糖、组氨酸、哈胺(hydrabamine)、异丙胺、利多卡因、赖氨酸、葡甲胺、N-甲基-D-葡糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂(polyamin resins)、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙醇胺、三乙胺、三甲胺、三丙胺和三(羟基甲基)甲基胺(氨丁三醇)，但这不是限制性实例。

可以用一些物质将含有碱性含氮基团的本发明的化合物季铵化，所述物质如(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基卤化物，例如甲基、乙基、异丙基和叔丁基氯、溴和碘；硫酸二(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基酯，例如硫酸二甲基、二乙基和二戊基酯；(C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>)烷基卤化物，例如癸基、十二烷基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂基氯、溴和碘；以及芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基卤化物，例如苄基氯和苄乙基溴。可以用该类盐来制备水溶性和油溶性的本发明的化合物。

优选的上述药用盐包括乙酸盐、三氟乙酸盐、苯磺酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、半琥珀酸盐、马尿酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、羧乙基磺酸盐、扁桃酸盐、葡甲胺、硝酸盐、油酸盐、膦酸盐、新戊酸盐、磷酸钠、硬脂酸盐、硫酸盐、磺基水杨酸盐、酒石酸盐、硫代苹果酸盐、甲苯磺酸盐和氨丁三醇，但这不打算代表限制。

碱性式 I 化合物的酸加成盐通过将游离碱形式与足够量所需的酸接触、从而以常规方式形成盐来制备。可以通过将盐形式与碱接触并以常规方式分离出游离碱而再生游离碱。游离碱形式在某些方面与其相应的盐形式不同，例如在某些物理性质如在极性溶剂中的溶解度方面；然而，对于本发明的目的而言，盐与其各自的游离碱形式相当。

如上所述，式 I 化合物的可药用的碱加成盐用金属或胺如碱金属和碱土金属或有机胺形成。优选的金属有钠、钾、镁和钙。优选的有机胺有 N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、N-甲基-D-葡糖胺和普鲁卡因。

本发明的酸性化合物的碱加成盐通过将游离酸形式与足够量所需的碱进行接触、从而以常规方式形成盐来制备。可以通过将盐形式与酸接触并以常规方式分离出游离酸而再生游离酸。游离酸形式在某些方面与其相应的盐形式不同,例如在某些物理性质如在极性溶剂中的溶解度方面;然而,对于本发明的目的而言,盐与其各自的游离酸形式相当。

如果本发明的化合物含有一个以上能形成这类可药用盐的基团,则本发明还包括多重盐。典型的多重盐形式包括例如酒石酸氢盐、二乙酸盐、富马酸氢盐、二葡甲胺、二磷酸盐、二钠盐和三盐酸盐。但是这不打算代表限制。

就上述内容而言,可以看出,本文中的措辞“可药用盐”指包括其盐之一的形式的式 I 化合物的活性成分,特别是如果与活性成分的游离形式或早期使用的活性成分的任何其它盐形式相比,该盐形式赋予了活性成分改进的药动学性质。活性成分的可药用的盐形式也可以首次为该活性成分提供了之前其不具有的所需的药动学性质,甚至可能在其体内治疗效果方面对该活性成分的药效学具有积极影响。

而且,本发明涉及包含至少一种式 I 化合物和/或其可药用的衍生物、溶剂化物和立体异构体、包括它们所有比例的混合物以及任选的赋形剂和/或佐剂的药物。

药物制剂可以以剂量单位的形式进行施用,每个剂量单位包含预定量的活性成分。该类单位可包含例如0.5mg至1g、优选1mg至700mg、特别优选5mg至100mg本发明的化合物,这取决于所治疗的病症、施用方法以及患者的年龄、体重和状况,或者药物制剂可以以剂量单位的形式进行施用,每个剂量单位包含预定量的活性成分。优选的剂量单位制剂是包含上述日剂量或部分剂量或其相应分数的活性化合物的那些。此外,这类药物制剂可以用药学领域通常已知的方法来制备。

药物制剂可适用于经由任何所需的适宜方法进行的施用,例如口服(包括口含或舌下)、直肠、鼻、局部(包括口含、舌下或经皮)、阴道或胃肠道外(包括皮下、肌内、静脉内或真皮内)方法。该类制剂可以用药学领域中已知的所有方法来制备,例如通过将活性成分与赋形剂或佐剂组合来制备。

适于口服施用的药物制剂可以以独立单位的形式进行施用，所述的独立单位例如是胶囊或片剂；粉末或颗粒；在水性或非水性液体中的溶液或混悬液；可食用的泡沫或泡沫食物；或水包油型液体乳剂或油包水型液体乳剂。

因此，例如，在以片剂或胶囊形式口服施用的情况中，可以将活性成分组分与无毒的可药用的口服惰性赋形剂如乙醇、甘油、水等合并。粉末可以通过将化合物粉碎至适宜精细的大小并将其与以相似方式粉碎的药用赋形剂如可食用的碳水化合物如淀粉或甘露醇混合来制备。也可以存在矫味剂、防腐剂、分散剂和染料。

胶囊通过如上所述制备粉末混合物并填充到成型的明胶胶囊壳中来制备。在进行填充操作前，可以向粉末混合物中加入助流剂和润滑剂，如高度分散的硅酸、滑石粉、硬脂酸镁、硬脂酸钙或固体形式的聚乙二醇。也可以加入崩解剂或增溶剂，如琼脂、碳酸钙或碳酸钠以提高胶囊被使用后的药物利用度。

此外，如果需要或必要的话，也可以向混合物中掺入适宜的粘合剂、润滑剂和崩解剂以及染料。适宜的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖类如葡萄糖或 $\beta$ -乳糖、由玉米制得的甜味剂、天然和合成橡胶如阿拉伯胶、西黄蓍胶或藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡类等。这些剂型中所用的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂非限制性地包括淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨胀土、黄原胶等。片剂通过例如制备粉末混合物、将该混合物制粒或干压、加入润滑剂和崩解剂并将整个混合物压成片剂来制备。粉末混合物通过将以适宜方式粉碎的化合物与上述稀释剂或基质混合并任选与粘合剂如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶或聚乙烯吡咯烷酮、溶出阻滞剂如石蜡、吸收促进剂如季盐和/或吸收剂如膨胀土、高岭土或磷酸二钙混合来制备。可以通过用粘合剂如糖浆、淀粉糊、acacia胶浆或者纤维素或聚合物材料的溶液润湿并将其过筛而将粉末混合物制粒。作为制粒的一种替代选择，可以使粉末混合物通过压片机，得到形状不均匀的块状物，将其破碎从而形成颗粒。通过加入硬脂酸、硬脂酸盐、滑石粉或矿物油可对颗粒进行润滑以防止粘附在片剂铸模上。

然后, 将被润滑的混合物压成片剂。也可以将本发明的化合物与自由流动的情性赋形剂组合, 然后在不进行制粒或干压步骤的情况下直接压成片剂。可以存在由虫胶隔离层、糖或聚合物材料层和蜡的光泽层组成的透明或不透明的保护层。可以向这些包衣中加入染料以便能区别不同的剂量单位。

口服液体如溶液、糖浆和酏剂可以被制备为剂量单位形式以便给定量包含预定量的化合物。糖浆可以通过将化合物溶解于具有适宜矫味剂的水性溶液中来制备, 而酏剂采用无毒的醇性溶媒来制备。混悬液可以通过将化合物分散于无毒溶媒中来制备。也可以加入增溶剂和乳化剂如乙氧基化的异硬脂醇和聚氧乙烯山梨醇醚类、防腐剂、矫味添加剂如薄荷油或天然甜味剂或糖精或其它人工甜味剂等。

如果需要的话, 可以将用于口服施用的剂量单位制剂包封于微囊中。也可以以释放被延长或阻滞的形式来制备制剂, 如通过将粒状材料用聚合物、蜡等进行包衣或者将其包埋于聚合物、蜡等中来制备制剂。

式I化合物及其盐、溶剂化物和生理学功能衍生物还可以以脂质体递送系统如单层小囊泡、单层大囊泡和多层囊泡的形式进行施用。可以由各种磷脂如胆固醇、硬脂胺或磷脂酰胆碱来形成脂质体。

式I化合物及其盐、溶剂化物和生理学功能衍生物也可以用单克隆抗体作为独立载体而被递送, 所述化合物分子偶联在所述单克隆抗体上。也可以将化合物偶联到作为靶向药物载体的可溶性聚合物上。该类聚合物可包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酸氨基苯酚(polyhydroxypropylmethacrylamidophenol)、聚羟乙基天冬酰氨基苯酚(polyhydroxyethylaspartamidophenol)或聚氧化乙烯聚赖氨酸(被棕榈酰基取代)。还可以将化合物偶联到一类适于实现药物控释的生物可降解的聚合物上, 例如聚乳酸、聚- $\epsilon$ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯类、聚缩醛类、聚二羟基吡喃、聚氰基丙烯酸酯和水凝胶的交联或两亲性嵌段共聚物。

适于透皮施用的药物制剂可以以用于与接受者的表皮长期紧密接触的独立硬膏剂的形式进行施用。因此, 例如, 可以用离子电渗疗法使活性成分从硬膏剂中进行递送, 如Pharmaceutical Research, 3(6), 318(1986)中以通用性术语所述。

适于局部施用的药用化合物可以被配制成软膏剂、乳膏剂、混悬剂、洗剂、粉末、溶液剂、糊剂、凝胶剂、喷雾剂、气雾剂或油。

对于眼或其它外部组织例如口和皮肤的治疗，制剂优选以局部用软膏剂或乳膏剂的形式被应用。在配制软膏剂的情况中，可以将活性成分与石蜡或水可混溶性乳膏基质一起进行应用。或者，可以用水包油型乳膏基质或油包水型基质将活性成分配制成乳膏剂。

适于局部应用于眼的药物制剂包括滴眼剂，其中活性成分被溶解或混悬于适宜的载体、特别是水性溶剂中。

适于在口中局部应用的药物制剂包括锭剂、软锭剂和漱口剂。

适于直肠施用的药物制剂可以以栓剂或灌肠剂的形式进行施用。

其中载体物质是固体的适于鼻施用的药物制剂包含具有例如20-500微米粒度的粗粉末，其可以以鼻吸的方式进行施用，即通过经由鼻道从靠近鼻的含粉末的容器中迅速吸入的方式进行施用。用于以鼻喷雾剂或滴鼻剂的形式施用的适宜制剂包含活性成分在水或油中的溶液，所述鼻喷雾剂或滴鼻剂具有作为载体物质的液体。

适于通过吸入施用的药物制剂包含细颗粒粉或雾，所述细颗粒粉或雾可通过各种类型的含气雾剂的加压分配器、喷雾器或吹入器来产生。

适于阴道施用的药物制剂可以以阴道栓、卫生栓、乳膏剂、凝胶剂、糊剂、泡沫或喷雾剂的形式进行施用。

适于胃肠道外施用的药物制剂包括：水性和非水性无菌注射溶液，其包含抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和溶质，由此使得制剂与被治疗的接受者的血液等张；以及水性和非水性的无菌混悬液，其可以包含混悬介质和增稠剂。制剂可以位于单剂量或多剂量容器、例如密封的安瓿和小瓶中进行施用，并且以冷冻干燥(冻干)状态储存，以便仅需在临用前加入无菌的载体液体例如注射用水。

按照处方制备的注射溶液和混悬液可以由无菌的粉末、颗粒和片剂来制备。

不言而喻，除了上面特定提及的组分外，制剂还可以包含本领域中该特定类型的制剂中常用的其它物质；因此，例如，适于口服施用的制剂可

以包含矫味剂。

式 I 化合物的治疗有效量取决于许多因素，包括例如动物的年龄和体重、需要治疗的准确疾病状况及其严重程度、制剂的性质和施用方法，并且最终由主治医生或兽医来决定。然而，本发明化合物对于治疗瘤形成生长、例如结肠癌或乳癌的有有效量一般为 0.1 至 100mg/kg 接受者(哺乳动物)体重/天，特别是通常为 1 至 10mg/kg 体重/天。因此，对于体重为 70kg 的成年哺乳动物而言，每天的实际量通常为 70 至 700mg，其中该量可以以每天一个独立剂量的形式被施用或者通常以每天一系列部分剂量(如二、三、四、五或六个部分剂量)的形式被施用，从而使得总日剂量是相同的。可以以本发明化合物本身的有效量的分数的形式来确定其盐或溶剂化物或生理学功能衍生物的有有效量。可认为相似剂量适用于治疗上述其它病症。

本发明还涉及包含至少一种式 I 化合物和/或其可药用的衍生物、溶剂化物和立体异构体(包括其所有比例的混合物)以及至少一种另外的药物活性成分的药物。

本发明还涉及套药包(套药盒)，其由以下物质的独立包装组成：

- (a)有效量的式 I 化合物和/或其可药用的衍生物、溶剂化物和立体异构体，包括其所有比例的混合物，和
- (b)有效量的其它药物活性成分。

该套药包包含适宜的容器，例如盒、独立的瓶、袋或安瓿。套药包可以例如包含独立的安瓿，其各自包含溶解或冷冻干燥形式的有效量的式 I 化合物和/或其可药用的衍生物、溶剂化物和立体异构体(包括其所有比例的混合物)和有效量的其它药物活性成分。

表1中的药物优选但并非排他性地与式I化合物组合。式I化合物与表1药物的组合还可以与式V化合物组合。

| 表1. |       |        |
|-----|-------|--------|
| 烷化剂 | 环磷酰胺  | 洛莫司汀   |
|     | 白消安   | 丙卡巴胍   |
|     | 异环磷酰胺 | 六甲三聚氰胺 |
|     | 美法仑   | 磷酸雌莫司汀 |

|      |                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                     |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      | 六甲蜜胺<br>塞替派<br>苯丁酸氮芥<br>达卡巴嗪<br>卡莫司汀                                                                         | 氮芥(Mechloroethamine)<br>链佐星<br>替莫唑胺<br>司莫司汀                                                                                                                                                         |
| 铂试剂  | 顺铂<br>奥沙利铂<br>螺铂<br>Carboxyphthalatoplatinum<br>四铂<br>Ormiplatin<br>异丙铂                                      | 卡铂<br>ZD-0473 (AnorMED)<br>洛铂(Aetema)<br>沙铂(Johnson Matthey)<br>BBR-3464<br>(Hoffmann-La Roche)<br>SM-11355 (Sumitomo)<br>AP-5280 (Access)                                                          |
| 抗代谢物 | 氮杂胞苷<br>吉西他滨<br>卡培他滨<br>5-氟尿嘧啶<br>氟尿苷<br>2-氯脱氧腺苷<br>6-巯嘌呤<br>6-硫鸟嘌呤<br>阿糖胞苷<br>2-氟脱氧胞苷<br>甲氨蝶呤<br>Idatrexate | 拓优得<br>三甲曲沙<br>脱氧柯福霉素<br>氟达拉滨<br>喷司他丁<br>雷替曲塞<br>羟基脲<br>地西他滨(SuperGen)<br>氯法拉滨(clofarabine)<br>(BioenviSion)<br>伊罗夫文(MGI Pharrna)<br>DMDC (Hoffmann-La Roche)<br>乙炔基胞苷(Ethynylcytidine)<br>(Taiho ) |

|          |                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 拓扑异构酶抑制剂 | 安吖啶<br>表柔比星<br>依托泊苷<br>替尼泊苷, 或<br>米托蒽醌<br>伊立替康(CPT-11)<br>7-乙基-10-羟基喜树碱<br>托泊替康<br><b>Dexrazoxanet (TopoTarget)</b><br><b>Pixantrone (Novuspharrna)</b><br>瑞必克霉素类似物(Exelixis)<br><b>BBR-3576 (Novuspharrna)</b>         | 卢比替康(SuperGen)<br>甲磺酸依沙替康(Daiichi)<br><b>Quinamed (ChemGenex)</b><br><b>Gimatecan (Sigma- Tau)</b><br>氟替康(Diflomotecan)<br>(Beaufour-Ipsen)<br><b>TAS-103 (Taiho)</b><br>依沙芦星(Spectrum)<br><b>J-107088 (Merck &amp; Co)</b><br><b>BNP-1350 (BioNumerik)</b><br><b>CKD-602 (Chong Kun Dang)</b><br><b>KW-2170 (Kyowa Hakko)</b> |
| 抗肿瘤抗生素   | 更生霉素(放线菌素D)<br>多柔比星(阿霉素)<br><b>Deoxyrubicin</b><br>戊柔比星<br>柔红霉素(道诺霉素)<br>表柔比星<br><b>Therarubicin</b><br>伊达比星<br>柔红霉素苯胺(Rubidazon)<br><b>Plicamycinp</b><br>泊非霉素<br><b>Cyanomorpholinodoxorubicin</b><br>米托蒽醌(Novantron) | 氨茶非特<br><b>Azonafide</b><br>蒽吡唑(Anthrapyrazole)<br><b>Oxantrazole</b><br>洛索蒽醌<br>硫酸博来霉素(Blenoxan)<br><b>Bleomycinic acid</b><br>博来霉素A<br>博来霉素B<br>丝裂霉素C<br><b>MEN-10755 (Menarini)</b><br><b>GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)</b>                                                                                                 |
| 抗有丝分裂剂   | 紫杉醇<br>多西他赛<br>秋水仙碱                                                                                                                                                                                                     | <b>SB 408075 (GlaxoSmithKline)</b><br><b>E7010 (Abbott)</b><br><b>PG-TXL (Cell Therapeutics)</b>                                                                                                                                                                                                                               |

|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              | 长春花碱<br>长春花新碱<br>长春瑞滨<br>长春地辛<br>多拉司他汀10 (NCI)<br>根霉素(Fujisawa)<br>米伏布林(Warner-Lambert)<br>西马多丁(BASF)<br>RPR 109881A (Aventis)<br>TXD 258 (Aventis)<br>埃坡霉素B (Novartis)<br>T 900607 (Tularik)<br>T 138067 (Tularik)<br>Cryptophycin 52 (Eli Lilly)<br>长春氟宁(Fabre)<br>Auristatin PE (Teikoku<br>Hormone)<br>BMS 247550 (BMS)<br>BMS 184476 (BMS)<br>BMS 188797 (BMS)<br>Taxoprexin (Protarga) | IDN 5109 (Bayer)<br>A 105972 (Abbott)<br>A 204197 (Abbott)<br>LU 223651 (BASF)<br>D 24851 (ASTA Medica)<br>ER-86526 (Eisai)<br>考布他汀A4 (BMS)<br>Isohomohalichondrin-B<br>(PharmaMar)<br>ZD 6126 (AstraZeneca)<br>PEG-紫杉醇(Enzon)<br>AZ10992 (Asahi)<br>!DN-5109 (Indena)<br>AVL B (Prescient<br>NeuroPharma)<br>Azaepothilon B (BMS)<br>BNP- 7787 (BioNumerik)<br>CA-4-前药(OXiGENE)<br>多拉司他汀-10 (NrH)<br>CA-4 (OXiGENE) |
| 芳香酶抑制<br>剂   | 氨鲁米特<br>来曲唑<br>阿那曲唑(Anastrozole)<br>福美坦                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 依西美坦<br>阿他美坦(BioMedicines)<br>YM-511 (Yamanouchi)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 胸苷酸合酶<br>抑制剂 | 培美曲塞(Eli Lilly)<br>ZD-9331 (BTG)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 诺拉曲塞(Eximias)<br>CoFactor™ (BioKeys)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

|                                       |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                    |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>DNA拮抗剂</b>                         | <b>Trabectedin (PharmaMar)</b><br><b>葡磷酰胺(Baxter International)</b><br><b>白蛋白+ 32P (Isotope Solutions)</b><br><b>Thymectacin (NewBiotics)</b><br><b>Edotreotid (Novartis)</b> | <b>马磷酰胺(Baxter International)</b><br><b>Apaziquone (Spectrum Pharmaceuticals)</b><br><b>O6-苄基鸟嘌呤(Paligent)</b>                     |
| <b>法尼基转移酶抑制剂</b>                      | <b>Arglabin (NuOncology Labs)</b><br><b>lonafarnib (Schering-Plough)</b><br><b>BAY-43-9006 (Bayer)</b>                                                                        | <b>Tipifarnib (Johnson &amp; Johnson)</b><br><b>紫苏子醇(DOR BioPharma)</b>                                                            |
| <b>泵抑制剂</b>                           | <b>CBT-1 (CBA Pharma)</b><br><b>Tariquidar (Xenova)</b><br><b>MS-209 (Schering AG)</b>                                                                                        | <b>Zosuquidar三盐酸盐(Eli Lilly)</b><br><b>比立考达二柠檬酸盐(Vertex)</b>                                                                       |
| <b>组蛋白乙酰转移酶抑制剂</b>                    | <b>Tacedinaline (Pfizer)</b><br><b>SAHA (Aton Pharma)</b><br><b>MS-275 (Schering AG)</b>                                                                                      | <b>丁酸新戊酰氧基甲基酯(Titan)</b><br><b>缩肽(Fujisawa)</b>                                                                                    |
| <b>金属蛋白酶抑制剂<br/>核糖核苷还原酶抑制剂</b>        | <b>新伐司他(Aeterna Laboratories)</b><br><b>马立马司他(British Biotech)</b><br><b>Gallium maltolate (Titan)</b><br><b>Triapin (Vion)</b>                                               | <b>CMT -3 (CollaGenex)</b><br><b>BMS-275291 (Celltech)</b><br><b>Tezacitabine (Aventis)</b><br><b>Didox (Molecules for Health)</b> |
| <b>TNF-<math>\alpha</math>激动剂/拮抗剂</b> | <b>维鲁利秦(Lorus Therapeutics)</b><br><b>CDC-394 (Celgene)</b>                                                                                                                   | <b>Revimid (Celgene)</b>                                                                                                           |

|            |                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                 |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 内皮素-A受体拮抗剂 | 阿曲生坦(Abbot)<br>ZD-4054 (AstraZeneca)                                                                                                                                                                              | YM-598 (Yamanouchi)                                                                                                                                                                                             |
| 视黄酸受体激动剂   | 芬维A胺(Johnson & Johnson)<br>LGD-1550 (Ligand)                                                                                                                                                                      | 阿利维A酸(Ligand)                                                                                                                                                                                                   |
| 免疫调节剂      | 干扰素<br>Oncophage (Antigenics)<br>GMK (Progenics)<br>腺癌疫苗(Biomira)<br>CTP-37 (AVI BioPharma)<br>JRX-2 (Immuno-Rx)<br>PEP-005 (Peplin Biotech)<br>Synchrovax疫苗(CTL Immuno)<br>黑瘤疫苗(CTL Immuno)<br>p21-RAS疫苗(GemVax) | Dexosome治疗(Anosys)<br>Pentrix (Australian Cancer Technology)<br>JSF-154 (Tragen)<br>癌症疫苗(Intercell)<br>Norelin (Biostar)<br>BLP-25 (Biomira)<br>MGV (Progenics)<br>!3-Alethin (Dovetail)<br>CLL-Thera (Vasogen) |
| 激素和抗激素药    | 雌二醇<br>结合的雌二醇<br>乙炔雌二醇<br>氯烯雌醚<br>Idenestrol<br>己酸羟孕酮<br>甲羟孕酮<br>睾酮<br>丙酸睾酮<br>氟甲睾酮<br>甲基睾酮                                                                                                                       | 泼尼松<br>甲泼尼龙<br>泼尼松龙<br>氨鲁米特<br>亮丙立德<br>戈舍瑞林<br>Leuporelin<br>比卡鲁胺<br>氟他胺<br>奥曲肽<br>尼鲁米特                                                                                                                         |

|          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|          | 己烯雌酚<br>甲地孕酮<br>他莫昔芬<br>Toremofin<br>地塞米松                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 米托坦(mitotan)<br>P-04 (Novogen)<br>2-甲氧基雌二醇(EntreMed)<br>阿佐昔芬(Eli Lilly)                                                                                                                                                                                                                              |
| 光动力学物质   | 他拉泊芬(Light Sciences)<br>Theralux<br>(Theratechnologies)<br>莫特沙芬-钆(Pharmacyclics)                                                                                                                                                                                                                                                                           | Pd-Bacteriopheophorbid<br>(Yeda)<br>镱-Texaphyrin (Pharmacyclics)<br>金丝桃素                                                                                                                                                                                                                             |
| 酪氨酸激酶抑制剂 | 伊马替尼(Novartis)<br>来氟米特(Sugen/Pharmacia)<br>ZD1839 (AstraZeneca)<br>埃罗替尼(Erlotinib)<br>(Oncogene Science)<br>Canertinib (Pfizer)<br>角鲨胺(Genaera)<br>SU5416 (Pharmacia)<br>SU6668 (Pharmacia)<br>ZD4190 (AstraZeneca)<br>ZD6474 (AstraZeneca)<br>Vatalanib (Novartis)<br>PKI166 (Novartis)<br>GW2016 (GlaxoSmithKline)<br>EKB-509 (Wyeth)<br>EKB-569 (Wyeth) | Kahalide F (PharmaMar)<br>CEP- 701 (Cephalon)<br>CEP-751 (Cephalon)<br>MLN518 (Millenium)<br>PKC412 (Novartis)<br>Phenoxodiol O<br>曲妥单抗(Genentech)<br>C225 (ImClone)<br>rhu-Mab (Genentech)<br>MDX-H210 (Medarex)<br>2C4 (Genentech)<br>MDX-447 (Medarex)<br>ABX-EGF (Abgenix)<br>IMC-1C11 (ImClone) |
| 各种物质     | SR-27897 (CCK-A抑制剂,<br>Sanofi-Synthelabo)<br>托拉地新(环AMP激动剂,<br>Ribapharm)                                                                                                                                                                                                                                                                                   | BCX-1777 (PNP抑制剂,<br>BioCryst)<br>豹蛙酶(核糖核酸酶刺激剂,<br>Alfacell)                                                                                                                                                                                                                                         |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Alvocidib (CDK抑制剂, Aventis)</b></p> <p><b>CV-247 (COX-2抑制剂, Ivy Medical)</b></p> <p><b>P54 (COX-2抑制剂, Phytopharm)</b></p> <p><b>CapCell™ (CYP450刺激剂, Bavarian Nordic)</b></p> <p><b>GCS-100 (gal3拮抗剂, GlycoGenesys)</b></p> <p><b>G17DT免疫原(胃泌素抑制剂, Apton)</b></p> <p><b>乙丙昔罗(Efaproxiral) (氧合器, Allos Therapeutics)</b></p> <p><b>PI-88 (类肝素酶(heparanase)抑制剂, Progen)</b></p> <p><b>替米利芬(组胺拮抗剂, YMBioSciences)</b></p> <p><b>组胺(组胺H2受体激动剂, Maxim)</b></p> <p><b>噻唑呋林(IMPDPH抑制剂, Ribapharm)</b></p> <p><b>西仑吉肽(整联蛋白拮抗剂, Merck KGaA)</b></p> <p><b>SR-31747 (IL-1拮抗剂, Sanofi-Synthelabo)</b></p> <p><b>CCI-779 (mTOR激酶抑制剂, Wyeth)</b></p> <p><b>依昔舒林(PDE-V抑制剂, Cell Pathways)</b></p> | <p><b>加柔比星(RNA合成抑制剂, Dong-A)</b></p> <p><b>替拉扎明(还原剂, SRI International)</b></p> <p><b>N-乙酰半胱氨酸(还原剂, Zambon)</b></p> <p><b>R-氟比洛芬(NF-kappaB抑制剂, Encore)</b></p> <p><b>3CPA (NF-kappaB抑制剂, Active Biotech)</b></p> <p><b>西奥骨化醇(维生素D受体激动剂, Leo)</b></p> <p><b>131-I-TM-601 (DNA拮抗剂, TransMolecular)</b></p> <p><b>依氟鸟氨酸(eflornithin) (ODC抑制剂, ILEX Oncology)</b></p> <p><b>米诺膦酸(破骨细胞抑制剂, Yamanouchi)</b></p> <p><b>Indisulam (p53刺激剂, Eisai)</b></p> <p><b>Aplidin (PPT抑制剂, PharmaMar)</b></p> <p><b>利妥昔单抗(CD20抗体, Genentech)</b></p> <p><b>吉姆单抗(CD33抗体, Wyeth Ayerst)</b></p> <p><b>PG2 (血生成促进剂, Pharmagenesis)</b></p> <p><b>Immunol™ (三氯生漱口剂, Endo)</b></p> <p><b>三乙酰基尿苷(尿苷前药,</b></p> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                          |                                      |
|------------------------------------------|--------------------------------------|
| CP-461 (PDE-V抑制剂, Cell Pathways)         | Wellstat)                            |
| AG-2037 (GART抑制剂, Pfizer)                | SN-4071 (肉瘤物质, Signature BioScience) |
| WX-UK1 (纤维蛋白溶酶原活化剂抑制剂, Willex)           | TransMID-107™ (免疫毒素, KS Biomedix)    |
| PBI-1402 (PMN刺激剂, ProMetic LifeSciences) | PCK-3145 (细胞凋亡促进剂, Procyon)          |
| Bortezomib (蛋白酶体抑制剂, Millennium)         | Doranidazole (细胞凋亡促进剂, Pola)         |
| SRL-172 (T-细胞刺激剂, SR Pharma)             | CHS-828 (细胞毒物质, Leo)                 |
| TLK-286 (谷胱甘肽-S转移酶抑制剂, Telik)            | 反式-视黄酸(retinic acid) (分化剂, NIH)      |
| PT-100 (生长因子激动剂, Point Therapeutics)     | MX6 (细胞凋亡促进剂, MAXIA)                 |
| 米哚妥林(PKC抑制剂, Novartis)                   | Apomine (细胞凋亡促进剂, ILEX Oncology)     |
| 苔藓抑素-1 (PKC刺激剂, GPC Biotech)             | Urocidin (细胞凋亡促进剂, Bioniche)         |
| CDA-II (细胞凋亡促进剂, Everlife)               | Ro-31-7453 (细胞凋亡促进剂, La Roche)       |
| SDX-101 (细胞凋亡促进剂, Salmedix)              | Brostallicin (细胞凋亡促进剂, Pharmacia)    |
| Ceflatonin (细胞凋亡促进剂, ChemGenex)          |                                      |

式I化合物优选与已知的抗癌剂组合:

本发明的化合物还适合于与已知的抗癌剂组合。这些已知的抗癌剂包括下列物质: 雌二醇受体调节剂、雄激素受体调节剂、类视色素受体调节剂、细胞毒物质、抗增殖剂、异戊二烯蛋白转移酶抑制剂、HMG-CoA还

原酶抑制剂、HIV蛋白酶抑制剂、逆转录酶抑制剂和其它血管生成抑制剂。本发明的化合物特别适于与放射疗法同时施用。抑制VEGF与放射疗法组合的协同作用已经由专家进行了描述(参见WO 00/61186)。

“雌二醇受体调节剂”指干扰或抑制雌二醇与受体结合的化合物，不论其机理如何。雌二醇受体调节剂的实例包括但不限于他莫昔芬、雷洛昔芬、艾多昔芬、LY353381、LY 117081、托瑞米芬、氟维司群、2,2-二甲基丙酸4-[7-(2,2-二甲基-1-氧代丙氧基-4-甲基-2-[4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基]-2H-1-苯并吡喃-3-基)苯基酯、4,4'-二羟基二苯甲酮-2,4-二硝基苯胺和SH646。

“雄激素受体调节剂”指干扰或抑制雄激素与受体结合的化合物，不论其机理如何。雄激素受体调节剂的实例包括非那雄胺和其它5 $\alpha$ -还原酶抑制剂、尼鲁米特、氟他胺、比卡鲁胺、利阿唑和醋酸阿比特龙。

“类视色素受体调节剂”指干扰或抑制类视色素与受体结合的化合物，不论其机理如何。这样的类视色素受体调节剂的实例包括贝沙罗汀、维甲酸、13-顺式-视黄酸、9-顺式-视黄酸、 $\alpha$ -二氟甲基鸟氨酸、ILX23-7553、反式-N-(4'-羟基苯基)维甲酰胺(*retinamide*)和N-4-羧基苯基维甲酰胺。

“细胞毒物质”指主要通过直接作用于细胞功能导致细胞死亡或者抑制或干扰细胞分裂的化合物，包括烷化剂、肿瘤坏死因子、插入剂、微管蛋白抑制剂和拓扑异构酶抑制剂。

细胞毒物质的实例包括但不限于tirapazimine、sertenef、恶病质素(cachectin)、异环磷酰胺、他索纳明、氟尼达明、卡铂、六甲三聚氰胺、泼尼莫司汀、二溴卫矛醇、雷莫司汀、福莫司汀、奈达铂、奥沙利铂、替莫唑胺、庚铂(heptaplatin)、雌莫司汀、甲苯磺酸英丙舒凡、曲磷胺、尼莫司汀、二溴螺氯铵、嘌嘧替派、洛铂、沙铂、profiromycin(甲基丝裂霉素)、顺铂、伊罗夫文、右旋异环磷酰胺、顺式-胺二氯(2-甲基吡啶)铂、苄基鸟嘌呤、葡磷酰胺、GPX100、(反式,反式,反式)双- $\mu$ -(己烷-1,6-二胺) $\mu$ -[二胺铂(II)]双[二胺(氯)铂(II)]四氯化物、diarisdinylspermine、三氧化二砷、1-(11-十二烷基氨基-10-羟基十一烷基)-3,7-二甲基黄嘌呤、佐柔比星、伊达比星、柔红霉素、比生群、米托蒽醌、吡柔比星、吡蔡非特、戊柔比星、

氨柔比星、antineoplastone、3'-脱氨基-3'-吗啉代基-13-脱氧-10-羟基洋红霉素、annamycin、加柔比星、依利奈法德、MEN10755和4-脱甲氧基-3-脱氨基-3-氮丙啶基-4-甲磺酰基柔红霉素(参见WO 00/50032)。

微管蛋白抑制剂的实例包括紫杉醇、硫酸长春地辛、3',4'-二脱氢-4'-脱氧-8'-norvincal leukoblastine、docetaxol (多西他赛)、根霉素、多拉司他汀、羟乙磺酸米伏布林、auristatin、西马多丁、RPR109881、BMS184476、长春氟宁、cryptophycin、2,3,4,5,6-五氟-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)苯磺酰胺、脱水长春碱、N,N-二甲基-L-缬氨酰基-L-缬氨酰基-N-甲基-L-缬氨酰基-L-脯氨酰基-L-脯氨酸-叔丁基酰胺、TDX258和BMS188797。

拓扑异构酶抑制剂的实例有托泊替康、hycaptamine、伊立替康、卢比替康、6-乙氧基丙酰基-3',4'-O-exo亚苄基教酒菌素(*chartreusin*)、9-甲氧基-N,N-二甲基-5-硝基吡唑并[3,4,5-kl]吡啶-2-(6H)丙胺、1-氨基-9-乙基-5-氟-2,3-二氢-9-羟基-4-甲基-1H,12H-苯并[de]吡喃并[3',4':b,7]喹啉并[1,2b]喹啉-10,13(9H,15H)二酮、勒托替康、7-[2-(N-异丙基氨基)乙基]-(20S)喜树碱、BNP1350、BNPI1100、BN80915、BN80942、磷酸依托泊苷、替尼泊苷、索布佐生、2'-二甲基氨基-2'-脱氧依托泊苷、GL331、N-[2-(二甲基氨基)乙基]-9-羟基-5,6-二甲基-6H-吡啶并[4,3-b]吡唑-1-甲酰胺、asulacrine、(5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(二甲基氨基)乙基]-N-甲基氨基]乙基]-5-[4-羟基-3,5-二甲氧基苯基]-5,5a,6,8,8a,9-六氢呋喃并(3',4':6,7)萘并(2,3-d)-1,3-二氧杂环戊烯-6-酮、2,3-(亚甲二氧基)-5-甲基-7-羟基-8-甲氧基苯并[c]菲啶鎓、6,9-双[(2-氨基乙基)氨基]苯并[g]异喹啉-5,10-二酮、5-(3-氨基丙基氨基)-7,10-二羟基-2-(2-羟基乙基氨基甲基)-6H-吡唑并[4,5,1-de]吡啶-6-酮、N-[1-[2(二乙基氨基)乙基氨基]-7-甲氧基-9-氧代-9H-噻吨-4-基甲基]甲酰胺、N-(2-(二甲基氨基)乙基)吡啶-4-甲酰胺、6-[[2-(二甲基氨基)乙基]氨基]-3-羟基-7H-茚并[2,1-c]喹啉-7-酮和地美司钠。

“抗增殖剂”包括反义RNA和DNA寡核苷酸，如G3139、ODN698、RVASKRAS、GEM231和INX3001，和抗代谢物，如依诺他滨、卡莫氟、替加氟、喷司他丁、去氧氟尿苷、三甲曲沙、氟达拉滨、卡培他滨、加洛他滨、cytarabine ocfosfate、fosteabine sodium hydrate、雷替曲塞、

paltitrexid、乙嘧替氟、噻唑呋林、地西他滨、诺拉曲塞、培美曲塞、nelzarabine、2'-脱氧-2'-亚甲基胞苷、2'-氟亚甲基-2'-脱氧胞苷、N-[5-(2,3-二氢苯并呋喃基)磺酰基]-N'-(3,4-二氯苯基)脲、N6-[4-脱氧-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoyl]甘氨酸氨基]-L-甘油-B-L-mannoheptopyranosyl]腺嘌呤、aplidine、ecteinascidin、曲沙他滨、4-[2-氨基-4-氧代-4,6,7,8-四氢-3H-嘧啶并[5,4-b]-1,4-噻嗪-6-基-(S)-乙基]-2,5-噻吩甲酰基-L-谷氨酸、氨基蝶呤、5-氟尿嘧啶、阿拉诺新、11-乙酰基-8-(氨甲酰氧基甲基)-4-甲酰基-6-甲氧基-14-氧杂-1,11-二氮杂四环(7.4.1.0.0)十四-2,4,6-三烯-9-基乙酸酯、八氢吲哚三醇、洛美曲索、右雷佐生、蛋氨酸酶、2'-氟基-2'-脱氧-N4-棕榈酰-1-B-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶和3-氨基吡啶-2-甲醛胺苯硫脲。“抗增殖剂”还包括除了在“血管生成抑制剂”下列举的那些之外的生长因子单克隆抗体如曲妥单抗和肿瘤抑制基因如p53,它可以经由重组病毒介导基因转移来递送(例如参见US专利第6,069,134号)。

特别优选本发明的化合物在治疗和预防肿瘤疾病中的应用。

肿瘤优选选自鳞状上皮、膀胱、胃、肾、头与颈、食道、子宫颈、甲状腺、肠、肝、脑、前列腺、生殖泌尿道、淋巴系统、胃、喉和/或肺的肿瘤。

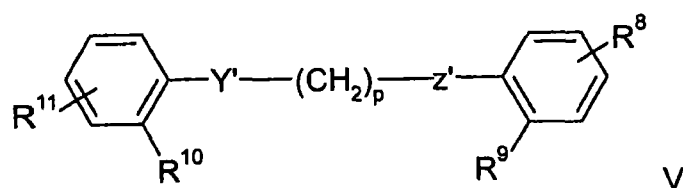
肿瘤进一步优选选自肺腺癌、小细胞肺癌、胰腺癌、成胶质细胞瘤、结肠癌和乳癌。

进一步优选用于治疗血液和免疫系统肿瘤的应用,优选用于治疗选自急性髓性白血病、慢性髓性白血病、急性淋巴性白血病和/或慢性淋巴性白血病的肿瘤。

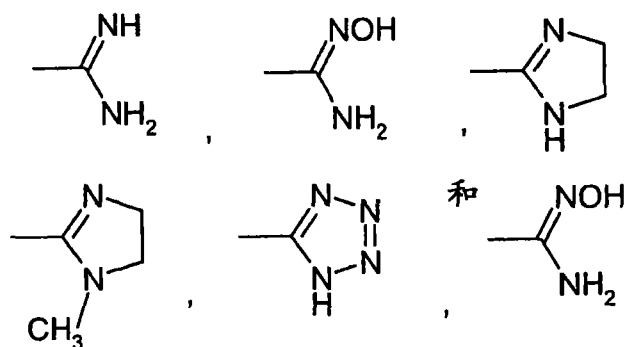
本发明还包括通过施用下述物质来治疗患有肿瘤如癌症的患者的方法:

a) 一种或多种式I化合物:

b) 和一种或多种式V化合物或其酸加成盐,尤其是盐酸盐:



其中Y'和Z'各自相互独立地表示O或N, R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>各自相互独立地表示H、OH、卤素、OC<sub>1-10</sub>-烷基、OCF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>或NH<sub>2</sub>, n表示2到6的整数, 每个整数都包括在内, 和R<sup>8</sup>和R<sup>9</sup>各自相互独立地优选在间位或对位, 且选自:



其中第一个和第二个化合物以足以抑制肿瘤生长的量同时施用或在另一个化合物施用的14天内施用。

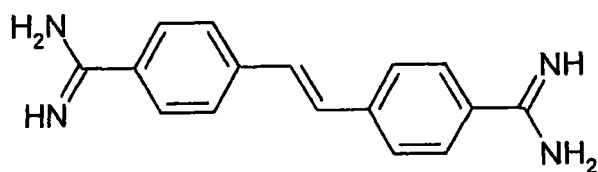
式I化合物与式V化合物和其它喷他脒类似物的组合导致了对肿瘤抑制的协同作用。包含式V化合物的组合例如在WO 02058684中提及。

目前尚未清楚地解释喷他脒或其衍生物的作用机理: 喷他脒或其衍生物似乎具有多种作用, 因为它导致了DNA、RNA和蛋白质合成的减少。最近描述了喷他脒是PRL1、-2和3磷酸酶(Pathak等, 2002)和酪氨酸磷酸酶的有效抑制剂, 其过度表达伴随着人新生恶性肿瘤。另一方面, 已经描述了喷他脒是与DNA小沟结合的药物(Puckowska等, 2004), 且能够通过干扰基因表达和/或DNA合成发挥其作用。

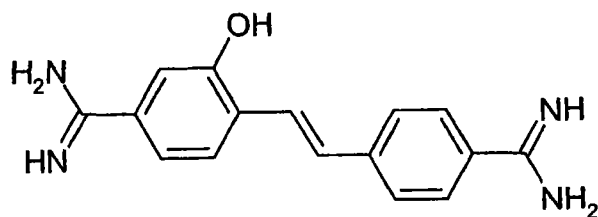
所附的实验显示:

- 喷他脒和式I化合物都能将细胞维持在G2/M细胞周期中。
- 喷他脒和式I化合物的组合对细胞增殖具有累加至协同的作用。

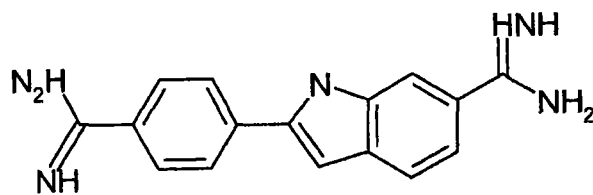
其它适宜的喷他脒类似物包括二脒草替(stilbamidine) (G-1)和羟基二脒草替(G-2)及其吲哚类似物(例如G-3):



(G-1)



(G-2) 和



(G-3)

每个脒单元可以相互独立地被上文 $R^8$ 和 $R^{11}$ 中定义的单元之一替换。如同苯并咪唑和喷他脒的情况一样，二脒草替、羟基二脒草替及其吲哚衍生物的盐也适于本发明的方法。优选的盐包括例如二盐酸盐和甲磺酸盐。

其它类似物是落在US专利第5,428,051、5,521,189、5,602,172、5,643,935、5,723,495、5,843,980、6,172,104和6,326,395号或US专利申请公开第US 2002/0019437 A1号之一中提供的通式中的那些，各文献整体引入本文作为参考。示例性的类似物包括1,5-双(4'-(N-羟基脒基)苯氧基)戊烷、1,3-双(4'-(N-羟基脒基)苯氧基)丙烷、1,3-双(2'-甲氧基-4'-(N-羟基脒基)苯氧基)丙烷、1,4-双(4'-(N-羟基脒基)苯氧基)丁烷、1,5-双(4'-(N-羟基脒基)苯氧基)戊烷、1,4-双(4'-(N-羟基脒基)苯氧基)丁烷、1,3-双(4'-(4-羟基脒基)苯氧基)丙烷、1,3-双(2'-甲氧基-4'-(N-羟基脒基)苯氧基)丙烷、2,5-双[4-脒基苯基]呋喃、2,5-双[4-脒基苯基]呋喃双酰胺脞、2,5-双[4-脒基苯基]呋喃双-O-

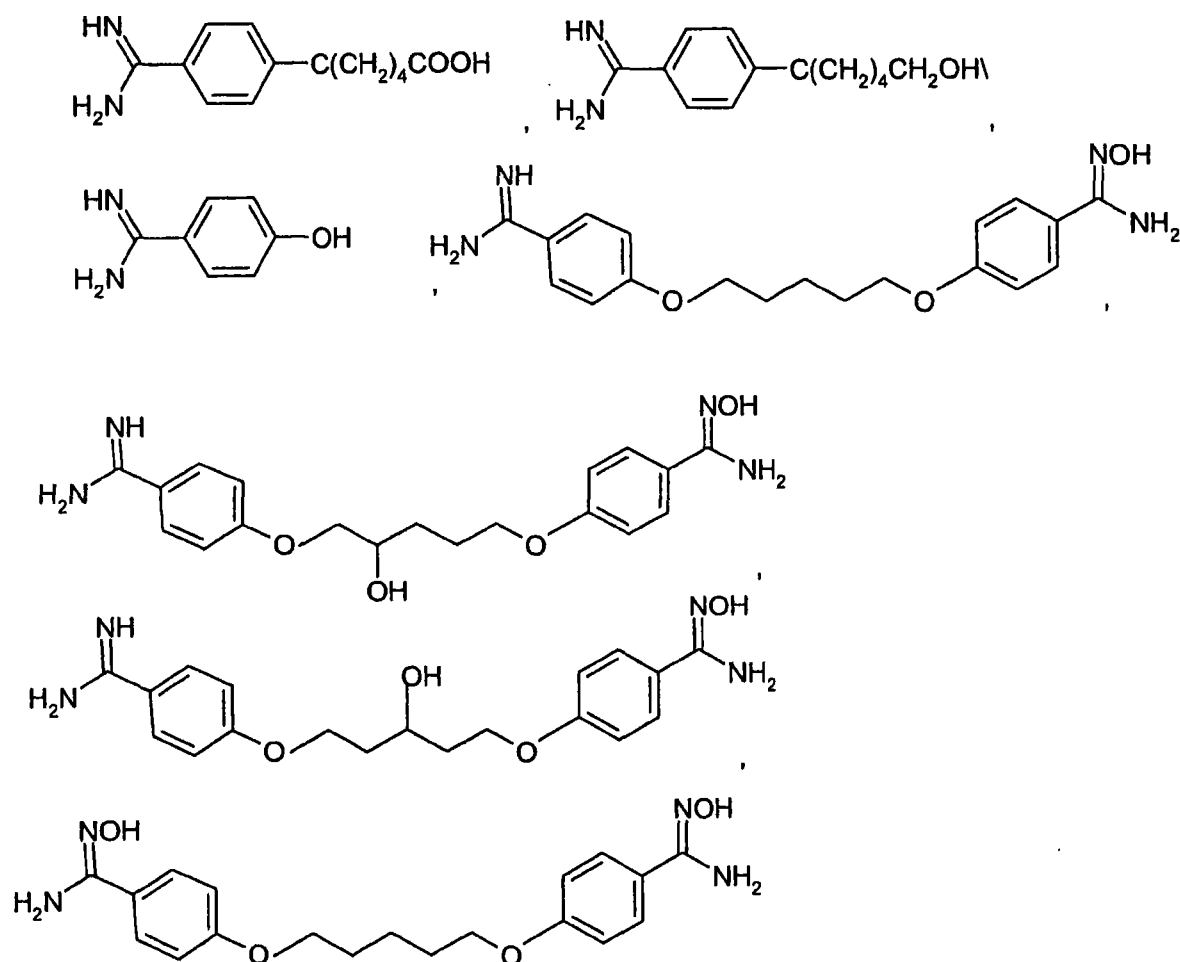
甲基酰胺脞、2,5-双[4-脞基苯基]呋喃双-O-乙基酰胺脞、2,8-二脞基硫茛、2,8-双(N-异丙基脞基)卞唑、2,8-双(N-羟基脞基)卞唑、2,8-双(2-咪唑啉基)硫茛、2,8-双(2-咪唑啉基)-5,5-二氧化硫茛、3,7-二脞基硫茛、3,7-双(N-异丙基脞基)硫茛、3,7-双(N-羟基脞基)硫茛、3,7-二氨基硫茛、3,7-二溴硫茛、3,7-二氰基硫茛、2,8-二脞基二苯并呋喃、2,8-二-(2-咪唑啉基)二苯并呋喃、2,8-二-(N-异丙基脞基)二苯并呋喃、2,8-二-(N-羟基脞基)二苯并呋喃、3,7-二-(2-咪唑啉基)二苯并呋喃、3,7-二-(异丙基脞基)二苯并呋喃、3,7-二-(A-羟基脞基)二苯并呋喃、2,8-二氰基二苯并呋喃、4,4'-二溴-2,2'-二硝基联苯、2-甲氧基-2'-硝基-4,4'-二溴联苯、2-甲氧基-2'-氨基-4,4'-二溴联苯、3,7-二溴二苯并呋喃、3,7-二氰基二苯并呋喃、2,5-双(5-脞基-2-苯并咪唑基)吡咯、2,5-双[5-(2-咪唑啉基)-2-苯并咪唑基]吡咯、2,6-双[5-(2-咪唑啉基)-2-苯并咪唑基]吡啶、1-甲基-2,5-双(5-脞基-2-苯并咪唑基)吡咯、1-甲基-2,5-双[5-(2-咪唑基)-2-苯并咪唑基]吡咯、1-甲基-2,5-双[5-(1,4,5,6-四氢-2-嘧啶基)-2-苯并咪唑基]吡咯、2,6-双(5-脞基-2-苯并咪唑基)吡啶、2,6-双[5-(1,4,5,6-四氢-2-嘧啶基)-2-苯并咪唑基]吡啶、2,5-双(5-脞基-2-苯并咪唑基)呋喃、2,5-双[5-(2-咪唑啉基)-2-苯并咪唑基]呋喃、2,5-双(5-N-异丙基脞基-2-苯并咪唑基)呋喃、2,5-双(4-脞基苯基)呋喃、2,5-双(4-脞基苯基)-3,4-二甲基呋喃、2,5-二对-[2-(3,4,5,6-四氢嘧啶基)苯基]呋喃、2,5-双[4-(2-咪唑啉基)苯基]呋喃、2,5-[双{4-(2-四氢嘧啶基)}苯基]对-(甲苯氧基)呋喃、2,5-[双{4-(2-咪唑啉基)}苯基]-3-对-(甲苯氧基)呋喃、2,5-双{4-[5-(N-2-氨基乙基酰氨基)苯并咪唑-2-基]苯基}呋喃、2,5-双[4-(3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-苯并咪唑-2-基)苯基]呋喃、2,5-双[4-(4,5,6,7-四氢-1H-1,3-二氮杂萘-2-基)苯基]呋喃、2,5-双(4-N,N-二甲基carboxhydrazido苯基)呋喃、2,5-双{4-[2-(N-2-羟基乙基)咪唑啉基]苯基}呋喃、2,5-双[4-(N-异丙基脞基)苯基]呋喃、2,5-双{4-[3-(二甲基氨基丙基)脞基]苯基}呋喃、2,5-双{4-[N-(3-氨基丙基)脞基]苯基}呋喃、2,5-双[2-(咪唑啉基)苯基]-3,4-双(甲氧基甲基)呋喃、2,5-双[4-N-(二甲基氨基乙基)脞基]苯基呋喃、2,5-双{4-[(N-2-羟基乙基)脞基]苯基}呋喃、2,5-双[4-N-(环丙基脞基)苯基]呋喃、2,5-双[4-(N,N-二乙基氨基丙基)脞基]苯基呋喃、2,5-双{4-[2-(N-乙基咪唑啉基)]苯基}呋喃、2,5-双{4-[N-(3-戊基脞基)]}苯基呋

喃、2,5-双[4-(2-咪唑啉基)苯基]-3-甲氧基呋喃、2,5-双[4-(N-异丙基脒基)苯基]-3-甲基呋喃、双[5-脒基-2-苯并咪唑基]甲烷、双[5-(2-咪唑基)-2-苯并咪唑基]甲烷、1,2-双[5-脒基-2-苯并咪唑基]乙烷、1,2-双[5-(2-咪唑基)-2-苯并咪唑基]乙烷、1,3-双[5-脒基-2-苯并咪唑基]丙烷、1,3-双[5-(2-咪唑基)-2-苯并咪唑基]丙烷、1,4-双[5-脒基-2-苯并咪唑基]丙烷、1,4-双[5-(2-咪唑基)-2-苯并咪唑基]丁烷、1,8-双[5-脒基-2-苯并咪唑基]辛烷、反式-1,2-双[5-脒基-2-苯并咪唑基]乙烯、1,4-双[5-(2-咪唑基)-2-苯并咪唑基]-1-丁烯、1,4-双[5-(2-咪唑基)-2-苯并咪唑基]-2-丁烯、1,4-双[5-(2-咪唑基)-2-苯并咪唑基]-1-甲基丁烷、1,4-双[5-(2-咪唑基)-2-苯并咪唑基]-2-乙基丁烷、1,4-双[5-(2-咪唑基)-2-苯并咪唑基]-1-甲基-1-丁烯、1,4-双[5-(2-咪唑基)-2-苯并咪唑基]-2,3-二乙基-2-丁烯、1,4-双[5-(2-咪唑基)-2-苯并咪唑基]-1,3-丁二烯、1,4-双[5-(2-咪唑基)-2-苯并咪唑基]-2-甲基-1,3-丁二烯、双[5-(2-嘧啶基)-2-苯并咪唑基]甲烷、1,2-双[5-(2-嘧啶基)-2-苯并咪唑基]乙烷、1,3-双[5-脒基-2-苯并咪唑基]丙烷、1,3-双[5-(2-嘧啶基)-2-苯并咪唑基]丙烷、1,4-双[5-(2-嘧啶基)-2-苯并咪唑基]丁烷、1,4-双[5-(2-嘧啶基)-2-苯并咪唑基]-1-丁烯、1,4-双[5-(2-嘧啶基)-2-苯并咪唑基]-2-丁烯、1,4-双[5-(2-嘧啶基)-2-苯并咪唑基]-1-甲基丁烷、1,4-双[5-(2-嘧啶基)-2-苯并咪唑基]-2-乙基丁烷、1,4-双[5-(2-嘧啶基)-2-苯并咪唑基]-1-甲基-1-丁烯、1,4-双[5-(2-嘧啶基)-2-苯并咪唑基]-2,3-二乙基-2-丁烯、1,4-双[5-(2-嘧啶基)-2-苯并咪唑基]-1,3-丁二烯和1,4-双[5-(2-嘧啶基)-2-苯并咪唑基]-2-甲基-1,3-丁二烯、2,4-双(4-脒基苯基)嘧啶、2,4-双(4-咪唑啉-2-基)嘧啶、2,4-双[(四氢嘧啶基-2-基)苯基]嘧啶、2-(4-[N-异丙基脒基]苯基)-4-(2-甲氧基-4-[N-异丙基脒基]苯基)嘧啶、4-(N-环戊基脒基)-1,2-苯二胺、2,5-双[2-(5-脒基)苯并咪唑基]呋喃、2,5-双[2-{5-(2-咪唑啉子基)}苯并咪唑基]呋喃、2,5-双[2-(5-N-异丙基脒基)苯并咪唑基]呋喃、2,5-双[2-(5-N-环戊基脒基)苯并咪唑基]呋喃、2,5-双[2-(5-脒基)苯并咪唑基]吡咯、2,5-双[2-{5-(2-咪唑啉子基)}苯并咪唑基]吡咯、2,5-双[2-(5-N-异丙基脒基)苯并咪唑基]吡咯、2,5-双[2-(5-N-环戊基脒基)苯并咪唑基]吡咯、1-甲基-2,5-双[2-(5-脒基)苯并咪唑基]吡咯、2,5-双[2-{5-(2-咪唑啉子基)}苯并咪唑基]-1-甲基吡咯、2,5-双[2-(5-N-环戊基脒基)苯并咪唑基]-1-甲基吡咯、2,5-

双[2-(5-N-异丙基脒基)苯并咪唑基]噻吩、2,6-双[2-{5-(2-咪唑啉子基)}苯并咪唑基]吡啶、2,6-双[2-(5-脒基)苯并咪唑基]吡啶、4,4'-双[2-(5-N-异丙基脒基)苯并咪唑基]-1,2-二苯基乙烷、4,4'-双[2-(5-N-环戊基脒基)苯并咪唑基]-2,5-二苯基呋喃、2,5-双[2-(5-脒基)苯并咪唑基]苯并[b]呋喃、2,5-双[2-(5-N-环戊基脒基)苯并咪唑基]苯并[b]呋喃、2,7-双[2-(5-N-异丙基脒基)苯并咪唑基]氟、2,5-双[4-(3-(N-吗啉代基丙基)氨基甲酰基)苯基]呋喃、2,5-双[4-(2-N,N-二甲基氨基乙基氨基甲酰基)苯基]呋喃、2,5-双[4-(3-N,N-二甲基氨基丙基氨基甲酰基)苯基]呋喃、2,5-双[4-(3-N-甲基-3-N-苯基氨基丙基氨基甲酰基)苯基]呋喃、2,5-双[4-(3-N,N8,N11-三甲基氨基丙基氨基甲酰基)苯基]呋喃、2,5-双[3-脒基苯基]呋喃、2,5-双[3-(N-异丙基脒基)脒基苯基]呋喃、2,5-双[3-[(N-(2-二甲基氨基乙基)脒基)苯基]呋喃、2,5-双[4-(N-2,2,2-三氯乙氧基羰基)脒基苯基]呋喃、2,5-双[4-(N-硫乙基羰基)脒基苯基]呋喃、2,5-双[4-(N-苄氧羰基)脒基苯基]呋喃、2,5-双[4-(N-苯氧基羰基)脒基苯基]呋喃、2,5-双[4-(N-(4-氟)苯氧基羰基)脒基苯基]呋喃、2,5-双[4-(N-(4-甲氧基)苯氧基羰基)脒基苯基]呋喃、2,5-双[4-(1-乙酰氧基乙氧羰基)脒基苯基]呋喃和2,5-双[4-(N-(3-氟)苯氧基羰基)脒基苯基]呋喃。制备任一上述化合物的方法在US专利第5,428,051、5,521,189、5,602,172、5,643,935、5,723,495、5,843,980、6,172,104和6,326,395号或US专利申请公开第US 2002/0019437 A1号中有描述。

喷他脒代谢物同样也适用于本发明的抗增殖组合中。喷他脒在体内迅速代谢成至少七种主要的代谢物。这些代谢物中的一些具有与喷他脒相同的一种或多种作用。喷他脒代谢物当与苯并咪唑或其类似物组合时具有抗增殖作用。

下文显示了七种喷他脒类似物。



本发明的式I与式V化合物或其类似物和代谢物的组合适于治疗肿瘤。组合治疗可以单独进行或与其它疗法(例如手术、辐射、化疗、生物疗法)组合进行。另外,可以对发生肿瘤的危险较大的患者(例如在遗传学上易罹患肿瘤的人或先前患有肿瘤的人)给予预防性处置以抑制或延迟肿瘤形成。

本发明同样涉及驱动蛋白ATP酶Eg5/KSP与式V化合物、喷他脒、其类似物和/或其代谢物的组合。

组合中各化合物的施用剂量和频率可以被单独地控制。例如,一种化合物可以每天口服施用3次,而第二种化合物可以每天肌肉施用1次。化合物也可以配制在一起,从而施用这些化合物。

本发明的抗增殖组合还可以作为药物包装的组分被提供。两种药物可以以各自的剂量配制在一起或分开配制。

另一方面,本发明包括治疗患有肿瘤如癌症的患者的方法,该方法通过施用式(I)和(V)化合物与抗增殖剂的组合。适宜的抗增殖剂包括表1中提

供的那些。

在上下文中，所有温度均以℃表示。在下列实施例中，“常规后处理”表示：酌情加入水，酌情调节pH至2到10，这取决于终产物的构成，用乙酸乙酯或二氯甲烷萃取混合物，分离各相，经硫酸钠干燥有机相并蒸发，通过硅胶色谱法和/或通过结晶纯化产物。硅胶上的R<sub>f</sub>值；洗脱液：乙酸乙酯/甲醇9:1。

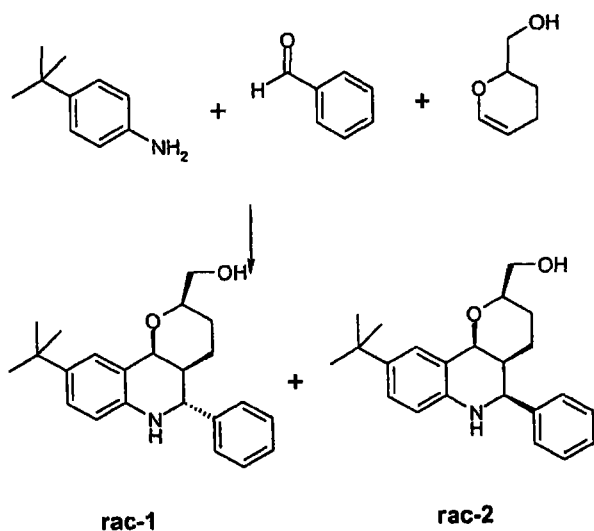
质谱(MS): EI (电子碰撞电离)  $M^+$

**FAB (快原子轰击)  $(M+H)^+$**

**ESI (电雾化电离)  $(M+H)^+$**

APCI-MS (大气压化学电离-质谱)  $(M+H)^+$

## 实施例1



a.在三氟乙酸(TFA)存在下的反应

将4-叔丁基苯胺TFA盐的乙腈溶液(将4-叔丁基苯胺(0.50g, 3.35mmol)溶于乙腈(4ml)中, 冷却至0℃, 搅拌下缓慢加入TFA (0.38g, 3.35mmol))迅速加入到等摩尔量苯甲醛和等摩尔量取代的3,4-二氢-2H-吡喃的冷却至0℃的乙腈(2ml)溶液中, 混合物在此温度下进一步搅拌60分钟。蒸发反应溶液至干, 通过柱色谱法分离, 得到无色固体, 其被证明是外消旋反式/顺式化合物的异构体混合物。

为了分离顺式/反式异构体,将固体溶于0.1 N HCl的异丙醇溶液(20ml)

中, 加入100 ml二乙醚和100 ml环己烷, 使产物在4℃下结晶过夜。过滤无色固体, 用少量二乙醚洗涤, 干燥, 得到无色的化合物rac-1盐酸盐。在旋转蒸发仪中将母液蒸干, 通过柱色谱法纯化顺式异构体, 转化为盐酸盐, 得到rac-2。

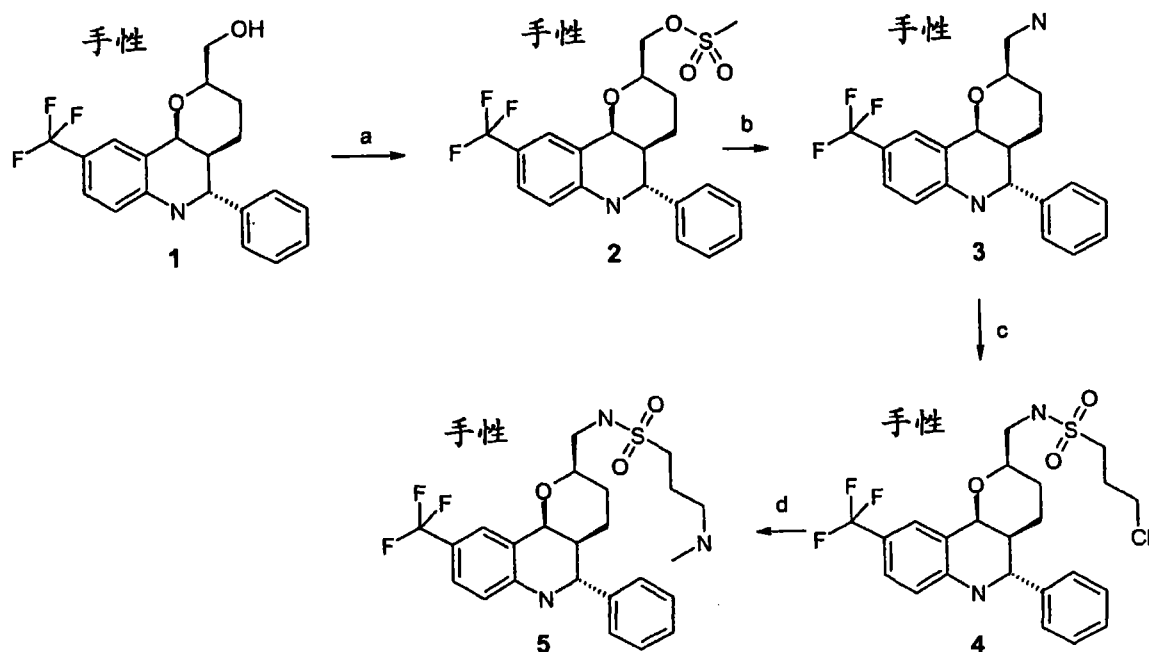
通过手性HPLC (2x Chiralpak AD 20 $\mu$ m, 洗脱液: 甲醇)将相对少量的rac-1和rac-2拆分为相应的对映异构体, 重新转化为盐酸盐。

随后可以进一步通过已知的方法处理各化合物。

例如, 使用羧酸可以将它们酯化。同样可能采用甲磺酰氯将游离羟基转化为离去基团和通过与亲核试剂如NH<sub>3</sub>或NaCN反应将其转化为相应的胺或腈。

使用相应的前体可以类似地获得所有其它的式I化合物。下述实施例涉及药物组合物。

## 实施例2



a.

将醇1 (1.00g, 2.75mmol)混悬在10 ml的DCM中, 室温下加入三乙胺 (0.76ml, 5.48mmol), 随后同样在室温下滴加甲磺酰氯(0.22ml, 2.84mmol)。将溶液搅拌过夜, 除去溶剂, 将粗物质溶于乙酸乙酯(50ml)中, 用水萃取2

次。干燥有机相，过滤，除去溶剂，得到1.15g (2.61mmol, 95%)高纯度微黄色结晶，表征为化合物2。

b.

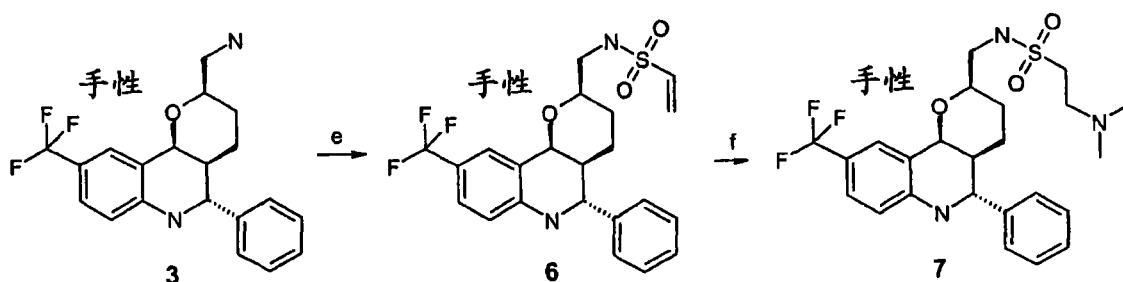
将化合物2 (1.00g, 2.27mmol)溶于氨水的饱和MeOH溶液(约 5.9m, 20ml)中，100℃下在耐压瓶中搅拌18小时。蒸去过量的氨水，除去溶剂，残余物未经进一步纯化进行进一步加工，得到0.81g (2.22mmol, 98%)微黄色化合物3的结晶。

c.

将胺3 (0.75g, 2.07mmol)溶于15 ml DCM中，室温下加入三乙胺(0.57ml, 4.14mmol)，随后同样在室温下滴加3-氯丙烷磺酰氯(0.37ml, 2.07mmol)。进一步将溶液搅拌过夜，除去溶剂，将粗物质溶于乙酸乙酯(50ml)中，用水萃取2次。干燥有机相，过滤，除去溶剂，得到0.85g (1.67mmol, 82%)微黄色结晶，表征为化合物4。

d.

将化合物4 (0.5g, 0.99mmol)溶于10ml 8M甲胺的甲醇溶液中，100℃下在耐压瓶中搅拌18小时。随后加入水使产物沉淀，过滤并通过柱色谱法纯化(甲醇/乙酸乙酯/环己烷，梯度)，得到373mg (0.75mmol, 75%)无色固体，以常用方法将其转化为盐酸盐。



e.

将胺3 (250mg, 0.69mmol)溶于4 ml DCM中，室温下加入三乙胺(0.19ml, 1.38mmol)，随后同样在室温下滴加2-氯丙烷磺酰氯(0.37ml, 2.07mmol)。进一步搅拌溶液过夜，除去溶剂，将粗物质溶于乙酸乙酯(50ml)中，用水萃取2次。干燥有机相，过滤，除去溶剂，得到312mg (0.69mmol, 100%)微黄色结晶，表征为化合物6。

f.

将磺酰胺6 (70mg, 0.16mmol)溶于2M二甲胺的THF溶液(1.00ml)中, 室温下搅拌过夜。除去溶剂, 通过制备型反相HPLC (乙腈/水梯度, 含0.1% TFA)纯化残余物, 得到49mg (0.08mmol, 52%)无色固体。

#### 实施例A: 测定I

本发明化合物的效力可以例如通过Eg5 ATP酶活性来测定, 后者经由产物ADP通过丙酮酸激酶(PK)被酶再生为ATP、随后与NADH-依赖性乳酸脱氢酶(LDH)反应偶联来测定。经由340nm处吸光度通过与NADH-依赖性LDH结合所产生的变化可以监测反应。ATP的再生同时确保了底物浓度保持不变。以图解方式分析每单位时间吸光度的变化, 在反应的视觉上为线性的区域进行线性回归。

#### 实施例B: 测定II

抗原虫(antiprotozoic)的喷他脒和驱动蛋白ATP酶Eg5/KSP抑制剂的组合导致在用结肠癌细胞系HCT116进行的细胞增殖试验中的抑制作用增强。Eg5抑制剂由于纺锤极分离错误不利地影响ATP酶活性并抑制细胞周期的过程。

可以如下在组合测试中证明本发明的式I化合物组合式V化合物和/或表1的药物的效力:

将确定细胞系(HCT116, Colo 205, MDA-MB 231等)的 $10^3$ 至 $10^4$ 个细胞播种在96孔微量滴定板的每孔内, 在标准条件下培养过夜。对于将测试的组合的物质而言, 制备10-50mM在DMSO中的储备液。将各物质的稀释系列(通常3-倍稀释)与移液流程(参见下列流程)形式的另一种物质合并, 同时维持DMSO的终浓度为0.5% (v/v)。第二天早晨, 将物质混合物加入细胞中, 在培养条件下另外培养48小时。培养结束时, 对细胞进行结晶紫染色。从固定细胞中提取出结晶紫后, 用分光光度法测量550nm的吸光度。这可以用于所存在的粘附细胞的定量测定。

## 流程

式 I 化合物

|   | 1    | 2    | 3    | 4   | 5   | 6 | 7 | 8 | 9                | 10               | 11               | 12 |
|---|------|------|------|-----|-----|---|---|---|------------------|------------------|------------------|----|
| A |      | 81 y | 27 y | 9 y | 3 y | y | 0 |   |                  |                  |                  |    |
| B | 81 x |      |      |     |     |   |   |   | 空                | 空                | 空                |    |
| C | 27 x |      |      |     |     |   |   |   | 0.5%<br>DMS<br>O | 0.5%<br>DMS<br>O | 0.5%<br>DMS<br>O |    |
| D | 9 x  |      |      |     |     |   |   |   |                  |                  |                  |    |
| E | 3 x  |      |      |     |     |   |   |   |                  |                  |                  |    |
| F | x    |      |      |     |     |   |   |   |                  |                  |                  |    |
| G | 0    |      |      |     |     |   |   |   |                  |                  |                  |    |
| H |      |      |      |     |     |   |   |   |                  |                  |                  |    |

式 V 化合物

以下实施例涉及药物组合物:

#### 实施例 C: 注射小瓶

用 2N 盐酸将 100g 式 I 活性成分和 5g 磷酸氢二钠在 3L 重蒸馏水中的溶液调至 pH 6.5, 无菌过滤, 转移到注射小瓶中, 在无菌条件下冷冻干燥并在无菌条件下密封。每个注射小瓶含有 5mg 活性成分。

#### 实施例 D: 栓剂

将 20g 式 I 活性成分与 100g 大豆卵磷脂和 1400g 可可豆脂的混合物熔化, 倾倒入模具中并使其冷却。每枚栓剂含有 20mg 活性成分。

#### 实施例 E: 溶液

制备 1g 式 I 活性成分、9.38g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、28.48g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  和 0.1g 苯扎氯铵在 940ml 重蒸馏水中的溶液。将 pH 调至 6.8, 将该溶液定容至 1L, 照射灭菌。该溶液可以以滴眼剂的形式使用。

#### 实施例 F: 软膏剂

将 500mg 式 I 活性成分与 99.5g 凡士林在无菌条件下混合。

**实施例 G: 片剂**

用常规方式将 1kg 式 I 活性成分、4kg 乳糖、1.2kg 马铃薯淀粉、0.2kg 滑石粉和 0.1kg 硬脂酸镁的混合物压成片剂,从而使得每片片剂含有 10mg 活性成分。

**实施例 H: 锭剂**

用与实施例 E 类似的方法压制片剂,随后以常规方式用蔗糖、马铃薯淀粉、滑石粉、西黄蓍胶和染料的包衣对其进行包衣。

**实施例 I: 胶囊剂**

用常规方式将 2kg 式 I 活性成分引入到硬明胶胶囊中,从而使得每粒胶囊含有 20mg 活性成分。

**实施例 J: 安瓿剂**

将1kg 式I活性成分在60L重蒸馏水中的溶液无菌过滤,转移到安瓿中,在无菌条件下冷冻干燥并在无菌条件下密封。每个安瓿剂含有10mg活性成分。