

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200380104864.8

[51] Int. Cl.

C07D 513/20 (2006.01)

A61K 31/429 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07F 7/18 (2006.01)

C07D 319/00 (2006.01)

C07D 311/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 1 月 7 日

[11] 授权公告号 CN 100448880C

[51] Int. Cl. (续)

C07D 277/00 (2006.01)

[22] 申请日 2003.10.9

[21] 申请号 200380104864.8

[30] 优先权

[32] 2002.10.9 [33] EP [31] 02447192.2

[32] 2002.10.21 [33] US [31] 60/420,067

[86] 国际申请 PCT/EP2003/011194 2003.10.9

[87] 国际公布 WO2004/033465 英 2004.4.22

[85] 进入国家阶段日期 2005.6.2

[73] 专利权人 优尼拜尔斯金股份有限公司

地址 比利时布鲁塞尔

[72] 发明人 E·范夸克比克

J·-C·布拉克曼 G·西蒙

P·古索 O·G·纳科尔马

J·德维勒 F·达罗 R·基斯

[56] 参考文献

US5645988A 1997.7.8

WO9852562A1 1998.11.26

Cardenolide glycosides of the Asclepiadaceae.
Newglycosides from Asclepias fruticosa and the
stereochemistry of uscharin, voruscharin, and calo-
toxin. CHEUNG, H. T. ANDREW ET AL.
JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, Vol. 12
. 1983

审查员 赵鑫

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 余颖

权利要求书 5 页 说明书 61 页 附图 13 页

[54] 发明名称

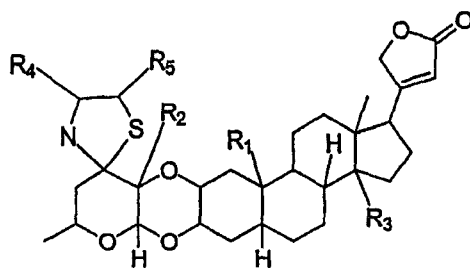
2" 氧代 - VORUSCHARIN 及其衍生物

[57] 摘要

本发明涉及新的化合物 2" 氧代 - voruscharin 及其衍生物。此外, 本发明涉及含有这种新的 2" 氧代 - voruscharin 或其衍生物的药物组合物。本发明还涉及 2" 氧代 - voruscharin 及其衍生物在制备用于治疗癌症的药物中的应用。本发明还涉及治疗癌症的方法。

1. 一种式 I 的化合物或其药学上可接受的盐,

式 I



其中, R^1 选自以下基团: 氢、烷基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、烷氧基羰基、烷硫基羰基、烷酰基、环烷基烷基、环烷基羰基、环烷基烷酰基、环烷基烷氧基羰基、烷基羰氧基烷基、芳基羰氧基烷基、环烷基羰氧基烷基、芳基羰基、芳氧基羰基、芳硫基羰基、芳烷氧基羰基、芳氧基烷基、芳硫基烷基、卤代烷基、羟烷基、芳烷酰基、芳酰基、芳氧基羰基烷基、芳氧基烷酰基、羧基、甲酰基、氰基、氨基羰基、氨基烷酰基、氨基烷基;

其中, R^2 和 R^3 独立选自以下基团: 羟基、烷氧基、烷基甲硅烷氧基、烷氧基烷氧基、环烷氧基、环烷基烷氧基、芳烷氧基、芳氧基烷氧基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、环烷基羰氧基、羟基烷氧基,

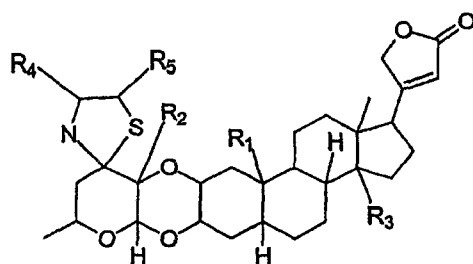
其中, R^4 选自以下基团: 氧代、羟基、烷基、链烷二基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、烷氧基烷基、芳基羰基烷基、烷基羰基烷基、烷酰基、环烷基羰基烷基、环烷基、环烷氧基、环烷硫基、环烷基氨基、环烷基烷基、环烷基烷酰基、芳基、芳烷基、芳基烯基、芳基羰氧基、芳氧基羰氧基、芳烷氧基羰氧基、芳氧基烷基、卤代烷氧基、羟烷基、芳烷酰基、芳氧基羰基烷基、芳氧基烷酰基、氨基羰基、氨基烷酰基、氨基烷基;

其中, R^5 选自以下基团: 氢、氧代、羟基、烷基、链烷二基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基羰基烷基、烷基羰基烷基、烷酰基、环烷基羰基烷基、环烷基、环烷基烷基、环烷基烷酰基、芳基、芳烷基、芳基羰氧基、芳氧基羰氧基、芳氧基烷基、卤代烷基、羟烷基、芳烷酰基、芳氧基羰基烷基、芳氧基烷酰基、氨基羰基、氨基烷酰基、氨基烷基;

所述芳基选自苯基或萘基。

2. 如权利要求 1 所述的式 I 的化合物或其药学上可接受的盐,

式 I



其中， R^1 选自以下基团：烷基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、烷氧基羰基、烷硫基羰基、烷酰基、环烷基烷基、环烷基羰基、环烷基烷酰基、环烷基烷氧基羰基、烷基羰氧基烷基、芳基羰氧基烷基、环烷基羰氧基烷基、芳基羰基、芳氧基羰基、芳硫基羰基、芳烷氧基羰基、芳氧基烷基、芳硫基烷基、卤代烷基、羟烷基、芳烷酰基、芳酰基、芳氧基羰基烷基、芳氧基烷酰基、羧基、甲酰基、氰基、氨基羰基、氨基烷酰基、氨基烷基；

其中， R^2 和 R^3 独立选自以下基团：羟基、烷氧基、烷基甲硅烷氧基、烷氧基烷氧基、环烷氧基、环烷基烷氧基、芳烷氧基、芳氧基烷氧基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、环烷基羰氧基、羟基烷氧基，

其中， R^4 是氧代， R^5 是氢或烷基；所述芳基选自苯基或萘基。

3. 如权利要求1所述的化合物，

其中， R^1 选自以下基团：氢、烷基、羟烷基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、烷氧基羰基、烷酰基、环烷基烷基、环烷基羰基、环烷基烷酰基、环烷基烷氧基羰基、烷基羰氧基烷基、芳基羰氧基烷基、环烷基羰氧基烷基、芳基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、芳硫基烷基、芳烷酰基、芳酰基、羧基、甲酰基，

其中， R^2 和 R^3 独立选自以下基团：羟基、烷氧基、烷氧基烷氧基、环烷氧基、环烷基烷氧基、芳烷氧基、芳氧基烷氧基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、环烷基羰氧基，

其中， R^4 选自以下基团：氧代、羟烷基、烷基、烷基羰基烷基、芳基羰基烷基， R^5 选自氢、氧代、羟基、羟烷基、烷基、烷基羰基烷基、芳基羰基烷基；

所述芳基选自苯基或萘基。

4. 如权利要求1或2所述的化合物，

其中， R^1 选自以下基团：烷基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、烷氧基羰基、烷酰基、环烷基烷基、环烷基羰基、环烷基烷酰基、环烷基烷氧基羰基、烷基羰氧基烷基、芳基羰氧基烷基、环烷基羰氧基烷基、芳基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、芳硫基烷基、芳烷酰基、芳酰基、羧基、甲酰基，

- 其中, R^2 和 R^3 独立选自以下基团: 羟基、烷氧基、烷氧基烷氧基、环烷氧基、环烷基烷氧基、芳烷氧基、芳氧基烷氧基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、环烷基羰氧基, 其中, R^4 是氧代, R^5 是氢或烷基; 所述芳基选自苯基或萘基。

5. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中, R^1 选自以下基团: 烷基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、烷酰基、环烷基烷基、环烷基羰基、环烷基烷酰基、芳基羰基、芳硫基烷基、芳烷酰基、芳酰基、羧基、甲酰基,

其中, R^2 和 R^3 独立选自以下基团: 羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、环烷基羰氧基,

其中, R^4 是氧代, R^5 是氢或烷基; 所述芳基选自苯基或萘基。

6. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中, R^1 选自以下基团: 烷基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、环烷基烷基、芳硫基烷基、羧基、甲酰基, R^2 和 R^3 是羟基, R^4 是氧代, R^5 是氢; 所述芳基选自苯基或萘基。

7. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中, R^1 选自以下基团: 烷基、烷氧基烷基、环烷基烷基、羧基、甲酰基, R^2 和 R^3 是羟基, R^4 是氧代, R^5 是氢。

8. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中, R^1 选自以下基团: 烷基、羧基、甲酰基, R^2 和 R^3 是羟基, R^4 是氧代, R^5 是氢。

9. 如权利要求 8 所述的化合物, 其中, R^1 是甲酰基, R^2 和 R^3 是羟基, R^4 是氧代, R^5 是氢。

10. 如权利要求 1 或 3 所述的化合物,

其中, R^1 选自以下基团: 氢、烷基、烷氧基烷基、羟烷基、烷硫基烷基、烷酰基、环烷基烷基、环烷基羰基、环烷基烷酰基、芳基羰基、芳硫基烷基、芳烷酰基、芳酰基、羧基、甲酰基,

其中, R^2 和 R^3 独立选自以下基团: 羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、环烷基羰氧基,

其中, R^4 是氧代、羟烷基、烷基、烷基羰基烷基, R^5 是氢或烷基; 所述芳基选自苯基或萘基。

11. 如权利要求 1 或 3 所述的化合物, 其中, R^1 是羟基亚甲基, R^2 和 R^3 是羟基, R^4 是氧代, R^5 是氢。

12. 如权利要求 1 或 3 所述的化合物, 其中, R^1 选自以下基团: 氢、烷基、羟烷基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、环烷基烷基、芳硫基烷基、羧基、甲酰基; R^2 和 R^3 是羟基, R^4 是羟烷基、芳基羰基烷基或烷基羰基烷基, R^5 是氢; 所述芳基选自苯基或萘基。

13. 如权利要求 1 或 3 所述的化合物, 其中, R^1 选自以下基团: 氢、烷基、羟烷基、烷氧基烷基、环烷基烷基、羧基、甲酰基; R^2 和 R^3 是羟基, R^4 是羟烷基、芳基羰基烷基或烷基羰基烷基, R^5 是氢。

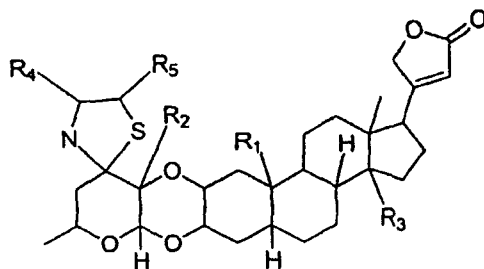
14. 如权利要求 13 所述的化合物, 其中, R^1 选自以下基团: 烷基、羟烷基、羧基、甲酰基; R^2 和 R^3 是羟基, R^4 是芳基羰基烷基, R^5 是氢。

15. 如权利要求 14 所述的化合物, 其中, R^1 是羟烷基, R^2 和 R^3 是羟基, R^4 是芳基羰基烷基和 R^5 是氢。

16. 如权利要求 15 所述的化合物, 其中, R^1 是羟基亚甲基, R^2 和 R^3 是羟基, R^4 是苯基羰基亚甲基和 R^5 是氢。

17. 一种式 Ia 的化合物或其药学上可接受的盐,

式 Ia



其中, R^1 选自以下基团: 烷基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、烷氧基羰基、烷酰基、环烷基烷基、环烷基羰基、环烷基烷酰基、环烷基烷氧基羰基、烷基羰氧基烷基、芳基羰氧基烷基、环烷基羰氧基烷基、芳基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、芳硫基烷基、芳烷酰基、芳酰基、羧基,

其中, R^2 和 R^3 具有与权利要求 1 中相同的定义;

其中, R^4 和 R^5 是氢或烷基; 所述芳基选自苯基或萘基。

18. 如权利要求 17 所述的化合物,

其中, R^1 选自以下基团: 烷基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、烷酰基、环烷基烷基、环烷基羰基、环烷基烷酰基、芳基羰基、芳硫基烷基、芳烷酰基、芳酰基、羧基;

其中, R^2 和 R^3 具有与权利要求 1 中相同的定义;

其中, R^4 和 R^5 是氢或烷基;

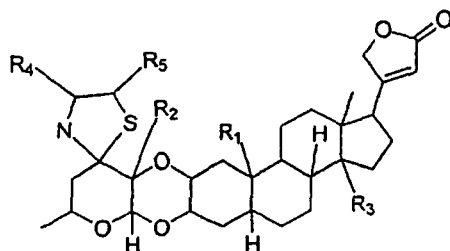
所述芳基选自苯基或萘基。

19. 如权利要求 17 或 18 所述的化合物, 其中, R^1 选自以下基团: 烷基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、环烷基烷基、芳硫基烷基、羧基; R^2 和 R^3 是羟基, R^4 和 R^5 是氢或烷基; 所述芳基选自苯基或萘基。

20. 如权利要求 17 所述的化合物, 其中, R^1 选自以下基团: 烷基、烷氧基烷基、环烷基烷基、羧基; R^2 和 R^3 是羟基, R^4 和 R^5 是氢。

21. 一种式 Ib 的化合物或其药学上可接受的盐或酯,

式 Ib



其中, R^1 选自以下基团: 烷氧基烷基、烷硫基烷基、烷氧基羰基、烷酰基、环烷基烷基、环烷基羰基、环烷基烷酰基、环烷基烷氧基羰基、烷基羰氧基烷基、芳基羰氧基烷基、环烷基羰氧基烷基、芳基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、芳硫基烷基、芳烷酰基、芳酰基、羧基,

R^2 和 R^3 是羟基, R^4 在式 I 的含氮杂环上 N 原子和 C 原子之间用双键替代; R^5 是氢; 所述芳基选自苯基或萘基。

22. 如权利要求 21 所述的化合物, 其中, R^1 选自以下基团: 烷氧基烷基、环烷基烷基、羧基; R^2 和 R^3 是羟基, R^4 和 R^5 是氢。

23. 如权利要求 22 所述的化合物, 其中, R^1 具有与权利要求 21 中相同的定义, 其中, R^2 和 R^3 是羟基; 其中, R^4 在式 I 的含氮杂环上 N 原子和 C 原子之间用双键替代; 且其中 R^5 是氢。

24. 式 I 的化合物, 其中, R^1 是羟基亚甲基, 其中, R^2 和 R^3 是羟基; 其中, R^4 在式 I 的含氮杂环上 N 原子和 C 原子之间用双键替代; 且其中 R^5 是氢。

25. 一种药物组合物, 其特征在于, 所述药物组合物含有药学上可接受的赋形剂和治疗有效量的如权利要求 1-24 中任一项所述的化合物。

26. 如权利要求 25 所述的药物组合物, 其特征在于, 所述药物组合物含有药学上可接受的赋形剂和治疗有效量的如权利要求 9 所述的化合物。

27. 如权利要求 25 所述的药物组合物, 其特征在于, 所述药物组合物含有药学上可接受的赋形剂和治疗有效量的如权利要求 11 所述的化合物。

28. 如权利要求 1-24 中任一项所述的化合物在制备用于治疗癌症的药物中的应用。

2''-氧代-VORUSCHARIN 及其衍生物

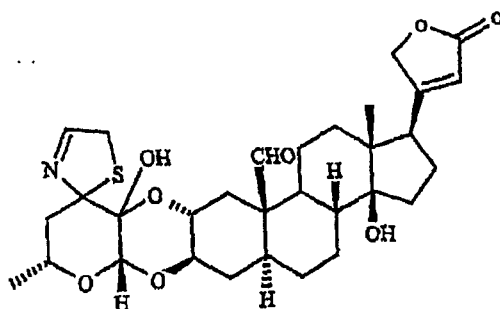
发明领域

本发明涉及新的化合物 2''-氧代-voruscharin 及其衍生物。此外,本发明涉及含有这种新的 2''-氧代-voruscharin 或其衍生物的药物组合物。本发明还涉及 2''-氧代-voruscharin 及其衍生物作为治疗癌症的药物以及在制备用于治疗癌症的药物中的应用。本发明还涉及治疗癌症的方法。

发明背景

已知萝藦科 (*Asclepiadaceae*) 植物的毒性很大。萝藦科一种著名的代表性植物是白花牛角瓜 (*Calotropis procera*)。白花牛角瓜植物的提取物通常被用作堕胎药,用于杀婴、治疗风湿痛和造成腹泻。这种植物是有毒的,但可以小剂量用于人体以治疗各种小的疾病,并且,人们还在继续研究这种植物的抗凝特性和抗癌特性。已知白花牛角瓜植物的茎干、花和叶含有一些称为强心甙的化合物。在白花牛角瓜 (*C. procera*) 中发现的强心甙糖苷类物质包括马利筋苷 (asclepin)、voruscharin、uscharin、乌斯卡定 (uscharidin)、牛角瓜苷 (calotropin)、异牛角瓜苷 (calactin)、calotoxin、牛角瓜苷配基 (calotropagenin) 和乌沙苷配基 (uzarigenin)。最近发现,其细胞毒活性是由这些强心甙糖苷造成的,这些糖苷可用于治疗人类的心肌能不全。

已知强心甙 uscharin 尤其可用于医学目的。Uscharin 已被分离并确定其化学结构 (结构 I)



结构 I:uscharin

据报道,含有 uscharin 或其盐的组合物可用于治疗与细胞增殖有关的医学症状。例如,美国专利 No 6, 342, 490 和 WO-9852562 都描述了含有 uscharin 或其盐的组合物,并描述了 uscharin 在抵抗细胞增殖,例如在癌症治疗中的应用。

Cheung 等(1983;J. Chem. Soc. Perkin Transactions 1:Organic and bio-organic chemistry(1971-1999) (12) 2827-235)揭示了包括 19-脱氧 uscharin、uscharin 和 voruscharin 在内的萝藦科植物的强心甙糖苷的立体化学。

在 US 5,645,988 中揭示了鉴别具有选择性抵抗癌细胞作用的药物的方法。这种被称为 650362 的药物显示与 uscharin 有一些类似。

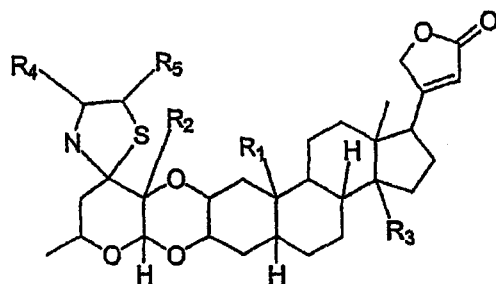
一些已知的强心甙糖苷,即牛角瓜苷和乌沙苷配基,对细胞培养物是细胞毒剂,但未指出它们的体内肿瘤抑制活性。同时,还显示 uscharin 对肿瘤细胞具有一些体外细胞毒活性。此外,在例如美国专利 No 6, 342, 490 中还描述了 uscharin 具有一些体内肿瘤抑制效应。迄今为止还未报道 uscharin 的衍生物可用于医疗用途。

本发明的一个总的目的是提供新的、具有细胞毒活性的强心甙糖苷。本发明的另一个总的目的是提供新的可用于医疗用途的强心甙糖苷。

发明概述

第一个方法,本发明涉及一种式 I 的化合物或其药学上可接受的盐,

式 I



其中, R^1 选自以下基团: 氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷氧基烷基、烷硫基、烷氧基羰基、烷硫基羰基、烷酰基、环烷基烷基、环烷基羰基、环烷基烷酰基、环烷硫基羰基、环烷基烷氧基羰基、环烷基烷氧基硫羰基、环烷硫基烷基、烷基羰氧基烷基、芳基羰氧基烷基、环烷基羰氧基烷基、甲硅烷氧基烷基、芳烷基、芳基烯基、芳基羰基、芳氧基羰基、芳硫基羰基、芳烷氧基羰基、芳基烷硫基羰基、芳氧基烷基、芳硫基烷基、卤代烷基、羟烷基、芳烷酰基、芳酰基、芳氧基羰基烷基、芳氧基烷酰基、羧基、甲酰基、烯基羰基、炔基羰基、Het¹、Het¹ 烷基、Het¹ 氧烷基、Het¹ 芳基、Het¹ 芳烷基、Het¹ 环烷基、Het¹ 羰基、Het¹ 烷氧基羰基、Het¹ 烷硫

基羰基、Het¹氧羰基、Het¹硫羰基、Het¹烷酰基、Het¹芳烷酰基、Het¹芳氧基烷基、Het¹烷氧基烷基、Het¹芳硫基烷基、Het¹芳氧基羰基、Het¹芳烷氧基羰基、Het¹芳酰基、Het¹氧烷基羰基、Het¹烷氧基烷基羰基、Het¹芳氧基烷基羰基、Het¹羰氧基烷基、Het¹烷基羰氧基烷基、Het¹芳烷基羰氧基烷基、Het²烷基、Het²氧烷基、Het²烷氧基烷基、Het²芳烷基、Het²羰基、Het²氧羰基、Het²硫羰基、Het²烷酰基、Het²烷硫基羰基、Het²烷氧基羰基、Het²芳烷酰基、Het²芳烷氧基羰基、Het²芳氧基羰基、Het²芳酰基、Het²芳氧基烷基、Het²芳硫基烷基、Het²氧烷基羰基、Het²烷氧基烷基羰基、Het²芳氧基烷基羰基、Het²羰氧基烷基、Het²烷基羰氧基烷基、Het²芳烷基羰氧基烷基、氰基、氨基羰基、氨基烷酰基、氨基烷基、CR⁶=NR⁷或CR⁶=N(OR⁷)，其中，R⁶和R⁷独立选自以下基团：氢、羟基、烷基、芳基、Het¹、Het¹烷基、Het¹芳基、烯基、炔基、氨基烷基、氨基芳基、烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、烷硫基羰基氨基和芳硫基羰基氨基；

其中，R²和R³独立选自以下基团：羟基、烷氧基、烷基甲硅烷氧基、芳基甲硅烷氧基、烷氧基烷氧基、环烷氧基、环烷基烷氧基、芳烷氧基、芳氧基烷氧基、甲硅烷氧基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、环烷基羰氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、芳烷酰氧基、芳酰氧基、芳氧基羰基烷氧基、甲酰氧基、Het¹烷氧基、Het¹氧基、Het¹氧烷氧基、Het¹芳氧基、Het¹芳烷氧基、Het¹环烷氧基、Het¹羰氧基、Het¹氧羰氧基、Het¹烷酰氧基、Het¹芳烷酰氧基、Het¹芳氧基烷氧基、Het¹芳酰基、Het²氧基、Het²烷氧基、Het²氧烷氧基、Het²芳烷氧基、Het²环烷氧基、Het²烷酰氧基、Het²芳烷酰氧基、Het²羰氧基、Het²芳氧基、Het²芳氧基烷氧基，

其中，R¹、R²和R³任选被一个或多个独立选自以下基团的取代基取代：烷基、芳烷基、芳基、Het¹、Het²、环烷基、烷氧基羰基、羧基、氨基羰基、单(烷基)氨羰基或二(烷基)氨羰基、氨基磺酰基、烷基S(=O)_t、羟基、氰基、卤素或任选被单取代或二取代的氨基，其中，所述取代基独立选自以下基团：烷基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳氨基、芳硫基、芳氧基烷基、芳氨基烷基、芳烷氧基、烷硫基、烷氧基、芳氧基烷氧基、芳氨基烷氧基(arylaminoalkoxy)、芳烷基氨基、芳氧基烷基氨基、芳氨基烷基氨基、芳硫基烷氧基、芳硫基烷基氨基、芳烷硫基、芳氧基烷硫基、芳氨基烷硫基、芳硫基烷硫基、烷基氨基、环烷基、环烷基烷基、Het¹、Het²、Het¹烷基、Het²烷基、Het¹氨基、Het²氨基、Het¹烷基氨基、Het²烷基氨基、Het¹硫基、Het²硫基、Het¹烷硫基、Het²烷硫基、Het¹氧基和Het²氧基、OR⁸、SR⁸、SO₂NR⁸R⁹、SO₂N(OH)R⁸、CN、CR⁸=CR⁹、S(O)R⁸、SO₂R⁸、CR⁸=N(OR⁹)、N₃、NO₂、NR⁸R⁹、N(OH)R⁸、C(O)R⁸、C(S)R⁸、

CO_2R^8 、 $\text{C}(\text{O})\text{SR}^8$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OH})\text{R}^9$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{OH})\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{S})\text{R}^9$ 、 $\text{N}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $\text{N}(\text{OH})\text{C}(\text{S})\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{CO}_2\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 和 $\text{NR}^8\text{C}(\text{S})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $\text{N}(\text{OH})\text{CO}_2\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{SR}^9$ 、 $\text{N}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{N}(\text{OH})\text{C}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OH})\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{OH})\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $\text{NHSO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^8\text{SO}_2\text{NHR}^9$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^8)(\text{OR}^9)$ ，

其中， t 是 1 和 2 的整数， R^8 、 R^9 和 R^{10} 各自独立选自以下基团：氢、羟基、烷基、芳基、 Het^1 、 Het^1 烷基、 Het^1 芳基、烯基、炔基、氨基烷基、氨基芳基、烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、烷硫基羰基氨基和芳硫基羰基氨基；

其中， R^4 选自以下基团：氢、氧代、在式 I 的含氮杂环上的 N 原子和 C 原子之间用双键替代、羟基、烷基、烯基、炔基、链烷二基(alkanediyl)，烷氧基、烷硫基(alkylthio)，烷基氨基、烷氧基烷基、芳基羰基烷基、烷基羰基烷基、烷酰基、环烷基羰基烷基、环烷基、环烷氧基、环烷硫基、环烷基氨基、环烷基烷基、环烷基烷酰基、芳基、芳烷基、芳基烯基、芳基羰氧基、芳氧基羰氧基、芳烷氧基羰氧基、芳氧基烷基、卤代烷氧基、卤代烷硫基、卤代烷基氨基、羟烷基、芳烷酰基、芳氧基羰基烷基、芳氧基烷酰基、 Het^1 、 Het^1 烷基、 Het^1 氧基、 Het^1 氧烷基、 Het^1 芳基、 Het^1 芳烷基、 Het^1 环烷基、 Het^1 芳氧基烷基、 Het^1 芳酰基、 Het^2 、 Het^2 氧基、 Het^2 烷基、 Het^2 氧烷基、 Het^2 芳烷基、 Het^2 环烷基、 Het^2 芳基、 Het^2 烷酰基、 Het^2 芳烷酰基、 Het^2 芳酰基、 Het^2 芳氧基烷基、氨基羰基、氨基烷酰基、氨基烷基、任选被一个或多个独立选自以下基团的取代基取代：烷基、芳烷基、芳基、 Het^1 、 Het^2 、环烷基、烷氧基羰基、羧基、氨基羰基、单(烷基)氨基羰基或二(烷基)氨基羰基、氨基磺酰基、烷基 $\text{S}=\text{O}(t)$ 、羟基、氰基、卤素或任选被单取代或二取代的氨基，其中，所述取代基独立选自以下基团：烷基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳氨基、芳硫基、芳氧基烷基、芳氨基烷基、芳烷氧基、烷硫基、烷氧基、芳氧基烷氧基、芳氨基烷氧基、芳烷基氨基、芳氧基烷基氨基、芳氨基烷基氨基、芳硫基烷氧基、芳硫基烷基氨基、芳烷硫基、芳氧基烷硫基、芳氨基烷硫基、芳硫基烷硫基、烷基氨基、环烷基、环烷基烷基、 Het^1 、 Het^2 、 Het^1 烷基、 Het^2 烷基、 Het^1 氨基、 Het^2 氨基、 Het^1 烷基氨基、 Het^2 烷基氨基、 Het^1 硫基、 Het^2 硫基、 Het^1 烷硫基、 Het^2 烷硫基、 Het^1 氧基和 Het^2 氧基、 OR^{11} 、 SR^{11} 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{OH})\text{R}^{11}$ 、 CN 、 $\text{CR}^{11}=\text{NR}^{12}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 SO_2R^{11} 、 $\text{CR}^{11}=\text{N}(\text{OR}^{12})$ 、 N_3 、 NO_2 、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{N}(\text{OH})\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{R}^{11}$ 、 CO_2R^{11} 、 $\text{C}(\text{O})\text{SR}^{11}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OH})\text{R}^{12}$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{OH})\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{S})\text{R}^{12}$ 、 $\text{N}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{N}(\text{OH})\text{C}(\text{S})\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{CO}_2\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 和 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{N}(\text{OH})\text{CO}_2\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{SR}^{12}$ 、 $\text{N}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{N}(\text{OH})\text{C}(\text{S})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OH})\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{OH})\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、 $\text{NHSO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、

$\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{NHR}^{12}$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{11})(\text{OR}^{12})$ ，其中， t 是 1 和 2 之间的整数， R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 各自独立选自以下基团：氢、烷基、烯基和炔基；

其中， R^5 选自以下基团：氢、氧代、羟基、烷基、烯基、炔基、链烷二基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基羰基烷基、烷基羰基烷基、烷酰基、环烷基羰基烷基、环烷基、环烷基烷基、环烷基烷酰基、芳基、芳烷基、芳基烯基、芳基羰氧基、芳氧基羰氧基、芳烷氧基羰氧基、芳氧基烷基、卤代烷基、羟烷基、芳烷酰基、芳氧基羰基烷基、芳氧基烷酰基、 Het^1 、 Het^1 烷基、 Het^1 氧基、 Het^1 氧烷基、 Het^1 芳基、 Het^1 芳烷基、 Het^1 环烷基、 Het^1 芳氧基烷基、 Het^1 芳酰基、 Het^2 、 Het^2 氧基、 Het^2 烷基、 Het^2 氧烷基、 Het^2 芳烷基、 Het^2 环烷基、 Het^2 芳基、 Het^2 烷酰基、 Het^2 芳烷酰基、 Het^2 芳酰基、 Het^2 芳氧基烷基、氨基羰基、氨基烷酰基、氨基烷基、任选被一个或多个独立选自以下基团的取代基取代：烷基、芳烷基、芳基、 Het^1 、 Het^2 、环烷基、烷氧基羰基、羧基、氨基羰基、单(烷基)氨基羰基或二(烷基)氨基羰基、氨基磺酰基、烷基 $\text{S}(=\text{O})_t$ 、羟基、氰基、卤素或任选被单取代或二取代的氨基，其中，所述取代基独立选自以下基团：烷基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳氨基、芳硫基、芳氧基烷基、芳氨基烷基、芳烷氧基、烷硫基、烷氧基、芳氧基烷氧基、芳氨基烷氧基、芳烷基氨基、芳氧基烷基氨基、芳氨基烷基氨基、芳硫基烷氧基、芳硫基烷基氨基、芳烷硫基、芳氧基烷硫基、芳氨基烷硫基、芳硫基烷硫基、烷基氨基、环烷基、环烷基烷基、 Het^1 、 Het^2 、 Het^1 烷基、 Het^2 烷基、 Het^1 氨基、 Het^2 氨基、 Het^1 烷基氨基、 Het^2 烷基氨基、 Het^1 硫基、 Het^2 硫基、 Het^1 烷硫基、 Het^2 烷硫基、 Het^1 氧基和 Het^2 氧基、 OR^{11} 、 SR^{11} 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{OH})\text{R}^{11}$ 、 CN 、 $\text{CR}^{11}=\text{NR}^{12}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 SO_2R^{11} 、 $\text{R}^{11}=\text{N}(\text{OR}^{12})$ 、 N_3 、 NO_2 、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{N}(\text{OH})\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{R}^{11}$ 、 CO_2R^{11} 、 $\text{C}(\text{O})\text{SR}^{11}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OH})\text{R}^{12}$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{OH})\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{S})\text{R}^{12}$ 、 $\text{N}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{N}(\text{OH})\text{C}(\text{S})\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{CO}_2\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{N}(\text{OH})\text{CO}_2\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{SR}^{12}$ 、 $\text{N}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{N}(\text{OH})\text{C}(\text{S})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OH})\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{OH})\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、 $\text{NHSO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{NHR}^{12}$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{11})(\text{OR}^{12})$ ，其中， t 是 1 和 2 之间的整数， R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 各自独立选自以下基团：氢、烷基、烯基和炔基。

在一个实施方案中，本发明涉及一种式 I 的化合物，其中， R^1 选自以下基团：烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、烷氧基羰基、烷硫基羰基、烷酰基、环烷基烷基、环烷基羰基、环烷基烷酰基、环烷基羰基、环烷基烷氧基羰基、环烷基烷氧基硫羰基、环烷基硫基烷基、烷基羰氧基烷基、芳基羰氧基烷基、环烷基羰氧基烷基、甲硅烷氧基烷基、芳烷基、芳基烯基、芳基羰基、芳氧基羰基、

芳硫基羰基、芳烷氧基羰基、芳基烷硫基羰基、芳氧基烷基、芳硫基烷基、卤代烷基、羟烷基、芳烷酰基、芳酰基、芳氧基羰基烷基、芳氧基烷酰基、羧基、甲酰基、烯基羰基、炔基羰基、Het¹、Het¹烷基、Het¹氧烷基、Het¹芳基、Het¹芳烷基、Het¹环烷基、Het¹羰基、Het¹烷氧基羰基、Het¹烷硫基羰基、Het¹氧羰基、Het¹硫羰基、Het¹烷酰基、Het¹芳烷酰基、Het¹芳氧基烷基、Het¹烷氧基烷基、Het¹芳硫基烷基、Het¹芳氧基羰基、Het¹芳烷氧基羰基、Het¹芳酰基、Het¹氧烷基羰基、Het¹烷氧基烷基羰基、Het¹芳氧基烷基羰基、Het¹羰氧基烷基、Het¹烷基羰氧基烷基、Het¹芳烷基羰氧基烷基、Het²烷基、Het²氧烷基、Het²烷氧基烷基、Het²芳烷基、Het²羰基、Het²氧羰基、Het²硫羰基、Het²烷酰基、Het²烷硫基羰基、Het²烷氧基羰基、Het²芳烷酰基、Het²芳烷氧基羰基、Het²芳氧基羰基、Het²芳酰基、Het²芳氧基烷基、Het²芳硫基烷基、Het²氧烷基羰基、Het²烷氧基烷基羰基、Het²芳氧基烷基羰基、Het²羰氧基烷基、Het²烷基羰氧基烷基、Het²芳烷基羰氧基烷基、氰基、氨基羰基、氨基烷酰基、氨基烷基、CR⁶=NR⁷或CR⁶=N(OR⁷)

其中，R⁶和R⁷独立选自以下基团：氢、羟基、烷基、芳基、Het¹、Het¹烷基、Het¹芳基、烯基、炔基、氨基烷基、氨基芳基、烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、烷硫基羰基氨基和芳硫基羰基氨基；

其中，R²和R³独立选自以下基团：羟基、烷氧基、烷基甲硅烷氧基、芳基甲硅烷氧基、烷氧基烷氧基、环烷氧基、环烷基烷氧基、芳烷氧基、芳氧基烷氧基、甲硅烷氧基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、环烷基羰氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、芳烷酰氧基、芳酰氧基、芳氧基羰基烷氧基、甲酰氧基、Het¹烷氧基、Het¹氧基、Het¹氧烷氧基、Het¹芳氧基、Het¹芳烷氧基、Het¹环烷氧基、Het¹羰氧基、Het¹氧羰氧基、Het¹烷酰氧基、Het¹芳烷酰氧基、Het¹芳氧基烷氧基、Het¹芳酰基、Het²氧基、Het²烷氧基、Het²氧烷氧基、Het²芳烷氧基、Het²环烷氧基、Het²烷酰氧基、Het²芳烷酰氧基、Het²羰氧基、Het²芳氧基、Het²芳氧基烷氧基，

其中，R¹、R²和R³任选被一个或多个独立选自以下基团的取代基取代：烷基、芳烷基、芳基、Het¹、Het²、环烷基、烷氧基羰基、羧基、氨基羰基、单(烷基)氨羰基或二(烷基)氨羰基、氨基磺酰基、烷基S(=O)_n、羟基、氰基、卤素或任选被单取代或二取代的氨基，其中，所述取代基独立选自以下基团：烷基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳氨基、芳硫基、芳氧基烷基、芳氨基烷基、芳烷氧基、烷硫基、烷氧基、芳氧基烷氧基、芳氨基烷氧基、芳烷基氨基、芳氧基烷基氨基、芳氨基烷基氨基、芳硫基烷氧基、芳硫基烷基氨基、芳烷硫基、芳氧基烷硫基、芳氨基烷硫基、芳硫

基烷硫基、烷基氨基、环烷基、环烷基烷基、Het¹、Het²、Het¹烷基、Het²烷基、Het¹氨基、Het²氨基、Het¹烷基氨基、Het²烷基氨基、Het¹硫基、Het²硫基、Het¹烷硫基、Het²烷硫基、Het¹氧基和Het²氧基、OR⁸、SR⁸、SO₂NR⁸R⁹、SO₂N(OH)R⁸、CN、CR⁸=NR⁹、S(O)R⁸、SO₂R⁸、CR⁸=N(OR⁹)、N₃、NO₂、NR⁸R⁹、N(OH)R⁸、C(O)R⁸、C(S)R⁸、CO₂R⁸、C(O)SR、C(O)NR⁸R⁹、C(S)NR⁸R⁹、C(O)N(OH)R⁹、C(S)N(OH)R⁸、NR⁸C(O)R⁹、NR⁸C(S)R⁹、N(OH)C(O)R⁹、N(OH)C(S)R⁸、NR⁸CO₂R⁹、NR⁸C(O)NR⁹R¹⁰和NR⁸C(S)NR⁹R¹⁰、N(OH)CO₂R⁸、NR⁸C(O)SR⁹、N(OH)C(O)NR⁸R⁹、N(OH)C(S)NR⁸R⁹、NR⁸C(O)N(OH)R⁹、NR⁸C(S)N(OH)R⁹、NR⁸SO₂R⁹、NHSO₂NR⁸R⁹、NR⁸SO₂NHR⁹、P(O)(OR⁸)(OR⁹)，

其中，t 是 1 和 2 的整数，R⁸、R⁹和 R¹⁰各自独立选自以下基团：氢、羟基、烷基、芳基、Het¹、Het¹烷基、Het¹芳基、烯基、炔基、氨基烷基、氨基芳基、烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、烷硫基羰基氨基和芳硫基羰基氨基；

其中，R⁴是氧代，R⁵是氢或烷基。

特别地，本发明涉及一种具有上述式 I 的化合物，其中，R¹是甲酰基(-CHO)；其中，R²和 R³是羟基；其中，R⁴是氧代；且其中 R⁵是氢。这种特定的化合物被称为 2''氧代-voruscharin。因此，本发明提供了新的 2''氧代-voruscharin 及其衍生物。重要的是，这些化合物具有体外和体内细胞毒抗肿瘤效应，因此非常适合用于下述所有类型的治疗用途。

此外，本发明涉及含有上述化合物的药物组合物。此外，本发明涉及所述化合物作为药物的用途，该药物被用于治疗与细胞增殖有关的疾病，尤其是用于治疗癌症。本发明还涉及上述化合物在制备用于治疗癌症的药物中的应用和治疗癌症的方法。

附图详述

图 1 代表化合物 uscharin 对六种人癌细胞系的抗肿瘤活性。

图 2-8 代表本发明的不同化合物对六种人癌细胞系的抗肿瘤活性。图 2 代表 2''氧代-voruscharin 的活性。图 3、4、5、6、7 和 8 分别代表化合物 B、C、D、E、H 和 I 的活性。

图 9 比较了 uscharin 和 2''氧代-voruscharin 对六种人癌细胞系的细胞毒活性。图 10 比较了 uscharin、2''氧代-voruscharin 和化合物 B、C、D、E、H 和 I 对六种人癌细胞系上的细胞毒活性。

图 11 和 12 代表化合物 uscharin 和 2''氧代-voruscharin 分别对 Hs683 人癌细胞细胞周期动力学的作用。图 13 和 14 代表化合物 uscharin 和 2''氧代-voruscharin

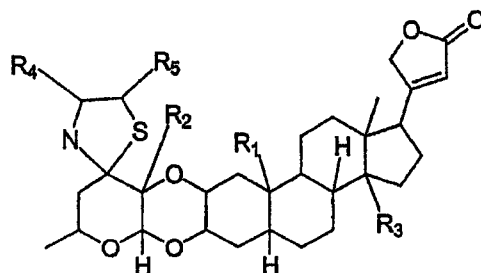
分别对 J82 人癌细胞细胞周期动力学的作用。图 15 和 16 代表化合物 uscharin 和 2''-氧代-voruscharin 分别对 HCT-15 人癌细胞细胞周期动力学的作用。

图 17-22 代表化合物 B 在不同小鼠肿瘤模型上的抗肿瘤功效。图 17 代表不同浓度的化合物 B 对 MCF-7-TD5-肿瘤小鼠的肿瘤大小的功效。图 18 代表化合物 B 对 MCF-7-TD5 肿瘤小鼠的重量的功效。图 19 代表不同浓度的化合物 B 对 C32-肿瘤小鼠的肿瘤大小的功效。图 20 代表化合物 B 对 C32 肿瘤小鼠的重量的功效。图 21 代表用化合物 B 治疗后 A549 肿瘤小鼠的死亡率。图 22 代表化合物 B 对 A549 肿瘤小鼠的重量的功效。

发明详述

在第一个方面，本发明提供了一种式 I 的化合物或其药学上可接受的盐或酯，

式 I



其中， R^1 选自以下基团：氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷氧基烷基、烷硫基、烷氧基羰基、烷硫基羰基、烷酰基、环烷基烷基、环烷基羰基、环烷基烷酰基、环烷硫基羰基、环烷基烷氧基羰基、环烷基烷氧基硫羰基、环烷硫基烷基、烷基羰氧基烷基、芳基羰氧基烷基、环烷基羰氧基烷基、甲硅烷氧基烷基、芳烷基、芳基烯基、芳基羰基、芳氧基羰基、芳硫基羰基、芳烷氧基羰基、芳基烷硫基羰基、芳氧基烷基、芳硫基烷基、卤代烷基、羟烷基、芳烷酰基、芳酰基、芳氧基羰基烷基、芳氧基烷酰基、羧基、甲酰基、烯基羰基、炔基羰基、 Het^1 、 Het^1 烷基、 Het^1 氧烷基、 Het^1 芳基、 Het^1 芳烷基、 Het^1 环烷基、 Het^1 羰基、 Het^1 烷氧基羰基、 Het^1 烷硫基羰基、 Het^1 氧羰基、 Het^1 硫羰基、 Het^1 烷酰基、 Het^1 芳烷酰基、 Het^1 芳氧基烷基、 Het^1 烷氧基烷基、 Het^1 芳硫基烷基、 Het^1 芳氧基羰基、 Het^1 芳烷氧基羰基、 Het^1 芳酰基、 Het^1 氧烷基羰基、 Het^1 烷氧基烷基羰基、 Het^1 芳氧基烷基羰基、 Het^1 羰氧基烷基、 Het^1 烷基羰氧基烷基、 Het^1 芳烷基羰氧基烷基、 Het^2 烷基、 Het^2 氧烷基、 Het^2 烷氧基烷基、 Het^2 芳烷基、 Het^2 羰基、 Het^2 氧羰基、 Het^2 硫羰基、 Het^2 烷酰基、 Het^2 烷硫基羰基、 Het^2 烷氧基羰基、 Het^2 芳烷酰基、 Het^2 芳烷氧基羰基、 Het^2 芳氧基羰基、 Het^2

芳酰基、Het²芳氧基烷基、Het²芳硫基烷基、Het²氧烷基羰基、Het²烷氧基烷基羰基、Het²芳氧基烷基羰基、Het²羰氧基烷基、Het²烷基羰氧基烷基、Het²芳烷基羰氧基烷基、氰基、氨基羰基、氨基烷酰基、氨基烷基、CR⁶=NR⁷或CR⁶=N(OR⁷), 其中, R⁶和R⁷独立选自以下基团: 氢、羟基、烷基、芳基、Het¹、Het¹烷基、Het¹芳基、烯基、炔基、氨基烷基、氨基芳基、烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、烷硫基羰基氨基和芳硫基羰基氨基;

其中, R²和R³独立选自以下基团: 羟基、烷氧基、烷基甲硅烷氧基、芳基甲硅烷氧基、烷氧基烷氧基、环烷氧基、环烷基烷氧基、芳烷氧基、芳氧基烷氧基、甲硅烷氧基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、环烷基羰氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、芳烷酰氧基、芳酰氧基、芳氧基羰基烷氧基、甲酰氧基、Het¹烷氧基、Het¹氧基、Het¹氧烷氧基、Het¹芳氧基、Het¹芳烷氧基、Het¹环烷氧基、Het¹羰氧基、Het¹氧羰氧基、Het¹烷酰氧基、Het¹芳烷酰氧基、Het¹芳氧基烷氧基、Het¹芳酰基、Het²氧基、Het²烷氧基、; Het²氧烷氧基、Het²芳烷氧基、Het²环烷氧基、Het²烷酰氧基、Het²芳烷酰氧基、Het²羰氧基、Het²芳氧基、Het²芳氧基烷氧基,

其中, R¹、R²和R³任选被一个或多个独立选自以下基团的取代基取代: 烷基、芳烷基、芳基、Het¹、Het²、环烷基、烷氧基羰基、羧基、氨基羰基、单(烷基)氨羰基或二(烷基)氨羰基、氨基磺酰基、烷基S(=O)_t、羟基、氰基、卤素或任选被单取代或二取代的氨基, 其中, 所述取代基独立选自以下基团: 烷基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳氨基、芳硫基、芳氧基烷基、芳氨基烷基、芳烷氧基、烷硫基、烷氧基、芳氧基烷氧基、芳氨基烷氧基、芳烷基氨基、芳氧基烷基氨基、芳氨基烷基氨基、芳硫基烷氧基、芳硫基烷基氨基、芳烷硫基、芳氧基烷硫基、芳氨基烷硫基、芳硫基烷硫基、烷基氨基、环烷基、环烷基烷基、Het¹、Het²、Het¹烷基、Het²烷基、Het¹氨基、Het²氨基、Het¹烷基氨基、Het²烷基氨基、Het¹硫基、Het²硫基、Het¹烷硫基、Het²烷硫基、Het¹氧基和Het²氧基、OR⁸、SR⁸、SO₂NR⁸R⁹、SO₂N(OH)R⁸、CN、CR⁸=NR⁹、S(O)R⁸、SO₂R⁸、CR⁸=N(OR⁹)、N₃、NO₂、NR⁸R⁹、N(OH)R⁸、C(O)R⁸、C(S)R⁸、CO₂R⁸、C(O)SR⁸、C(O)NR⁸R⁹、C(S)NR⁸R⁹、C(O)N(OH)R⁹、C(S)N(OH)R⁸、NR⁸C(O)R⁹、NR⁸C(S)R⁹、N(OH)C(O)R⁹、N(OH)C(S)R⁸、NR⁸CO₂R⁹、NR⁸C(O)NR⁹R¹⁰和NR⁸C(S)NR⁹R¹⁰、N(OH)CO₂R⁸、NR⁸C(O)SR⁹、N(OH)C(O)NR⁸R⁹、N(OH)C(S)NR⁸R⁹、NR⁸C(O)N(OH)R⁹、NR⁸C(S)N(OH)R⁹、NR⁸SO₂R⁹、NHSO₂NR⁸R⁹、NR⁸SO₂NHR⁹、P(O)(OR⁸)(OR⁹),

其中, t 是 1 和 2 的整数, R^8 、 R^9 和 R^{10} 各自独立选自以下基团: 氢、羟基、烷基、芳基、 Het^1 、 Het^1 烷基、 Het^1 芳基、烯基、炔基、氨基烷基、氨基芳基、烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、烷硫基羰基氨基和芳硫基羰基氨基;

其中, R^4 选自以下基团: 氢、氧代、在式 I 的含氮杂环上的 N 原子和 C 原子之间用双键替代; 羟基、烷基、烯基、炔基、链烷二基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、烷氧基烷基、芳基羰基烷基、烷基羰基烷基、烷酰基、环烷基羰基烷基、环烷基、环烷氧基、环烷硫基、环烷基氨基、环烷基烷基、环烷基烷酰基、芳基、芳烷基、芳基烯基、芳基羰氧基、芳氧基羰氧基、芳烷氧基羰氧基、芳氧基烷基、卤代烷氧基、卤代烷硫基、卤代烷基氨基、羟烷基、芳烷酰基、芳氧基羰基烷基、芳氧基烷酰基、 Het^1 、 Het^1 烷基、 Het^1 氧基、 Het^1 氧烷基、 Het^1 芳基、 Het^1 芳烷基、 Het^1 环烷基、 Het^1 芳氧基烷基、 Het^1 芳酰基、 Het^2 、 Het^2 氧基、 Het^2 烷基、 Het^2 氧烷基、 Het^2 芳烷基、 Het^2 环烷基、 Het^2 芳基、 Het^2 烷酰基、 Het^2 芳烷酰基、 Het^2 芳酰基、 Het^2 芳氧基烷基、氨基羰基、氨基烷酰基、氨基烷基、任选被一个或多个独立选自以下基团的取代基取代: 烷基、芳烷基、芳基、 Het^1 、 Het^2 、环烷基、烷氧基羰基、羧基、氨基羰基、单(烷基)氨基羰基或二(烷基)氨基羰基、氨基磺酰基、烷基 $\text{S}(=\text{O})_t$ 、羟基、氰基、卤素或任选被单取代或二取代的氨基, 其中, 所述取代基独立选自以下基团: 烷基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳氨基、芳硫基、芳氧基烷基、芳氨基烷基、芳烷氧基、烷硫基、烷氧基、芳氧基烷氧基、芳氨基烷氧基、芳烷基氨基、芳氧基烷基氨基、芳氨基烷基氨基、芳硫基烷氧基、芳硫基烷基氨基、芳烷硫基、芳氧基烷硫基、芳氨基烷硫基、芳硫基烷硫基、烷基氨基、环烷基、环烷基烷基、 Het^1 、 Het^2 、 Het^1 烷基、 Het^2 烷基、 Het^1 氨基、 Het^2 氨基、 Het^1 烷基氨基、 Het^2 烷基氨基、 Het^1 硫基、 Het^2 硫基、 Het^1 烷硫基、 Het^2 烷硫基、 Het^1 氧基和 Het^2 氧基、 OR^{11} 、 SR^{11} 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{OH})\text{R}^{11}$ 、 CN 、 $\text{CR}^{11}=\text{NR}^{12}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 SO_2R^{11} 、 $\text{CR}^{11}=\text{N}(\text{OR}^{12})$ 、 N_3 、 NO_2 、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{N}(\text{OH})\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{R}^{11}$ 、 CO_2R^{11} 、 $\text{C}(\text{O})\text{SR}^{11}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OH})\text{R}^{12}$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{OH})\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{S})\text{R}^{12}$ 、 $\text{N}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{N}(\text{OH})\text{C}(\text{S})\text{R}^{12}$ 、 $\text{N}(\text{OH})\text{C}(\text{S})\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{CO}_2\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 和 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{N}(\text{OH})\text{CO}_2\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{SR}^{12}$ 、 $\text{N}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{N}(\text{OH})\text{C}(\text{S})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OH})\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{OH})\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、 $\text{NHSO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{NHR}^{12}$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{11})(\text{OR}^{12})$, 其中, t 是 1 和 2 之间的整数, R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 各自独立选自以下基团: 氢、烷基、烯基和炔基;

其中, R^5 选自以下基团: 氢、氧代、羟基、烷基、烯基、炔基、链烷二基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基羰基烷基、烷基羰基烷基、烷酰基、环烷基羰基烷基、环烷

基、环烷基烷基、环烷基烷酰基、芳基、芳烷基、芳基烯基、芳基羰氧基、芳氧基羰氧基、芳烷氧基羰氧基、芳氧基烷基、卤代烷基、羟烷基、芳烷酰基、芳氧基羰基烷基、芳氧基烷酰基、Het¹、Het¹烷基、Het¹氧基、Het¹氧烷基、Het¹芳基、Het¹芳烷基、Het¹环烷基、Het¹芳氧基烷基、Het¹芳酰基、Het²、Het²氧基、Het²烷基、Het²氧烷基、Het²芳烷基、Het²环烷基、Het²芳基、Het²烷酰基、Het²芳烷酰基、Het²芳酰基、Het²芳氧基烷基、氨基羰基、氨基烷酰基、氨基烷基、任选被一个或多个独立选自以下基团的取代基取代：烷基、芳烷基、芳基、Het¹、Het²、环烷基、烷氧基羰基、羧基、氨基羰基、单(烷基)氨羰基或二(烷基)氨羰基、氨基磺酰基、烷基S(=O)_t、羟基、氰基、卤素或任选被单取代或二取代的氨基，其中，所述取代基独立选自以下基团：烷基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳氨基、芳硫基、芳氧基烷基、芳氨基烷基、芳烷氧基、烷硫基、烷氧基、芳氧基烷氧基、芳氨基烷氧基、芳烷基氨基、芳氧基烷基氨基、芳氨基烷基氨基、芳硫基烷氧基、芳硫基烷基氨基、芳烷硫基、芳氧基烷硫基、芳氨基烷硫基、芳硫基烷硫基、烷基氨基、环烷基、环烷基烷基、Het¹、Het²、Het¹烷基、Het²烷基、Het¹氨基、Het²氨基、Het¹烷基氨基、Het²烷基氨基、Het¹硫基、Het²硫基、Het¹烷硫基、Het²烷硫基、Het¹氧基和Het²氧基、OR¹¹、SR¹¹、SO₂NR¹¹R¹²、SO₂N(OH)R¹¹、CN、CR¹¹=NR¹²、S(O)R¹¹、SO₂R¹¹、CR¹¹=N(OR¹²)、N₃、NO₂、NR¹¹R¹²、N(OH)R¹¹、C(O)R¹¹、C(S)R¹¹、CO₂R¹¹、C(O)SR¹¹、C(O)NR¹¹R¹²、C(S)NR¹¹R¹²、C(O)N(OH)R¹²、C(S)N(OH)R¹¹、NR¹¹C(O)R¹²、NR¹¹C(S)R¹²、N(OH)C(O)R¹²、N(OH)C(S)R¹¹、NR¹¹CO₂R¹²、NR¹¹C(O)R和NR¹¹C(S)NR¹²R¹³、N(OH)CO₂R¹¹、NR¹¹C(O)SR¹²、N(OH)C(O)NR¹¹R¹²、N(OH)C(S)NR¹¹R¹²、NR¹¹C(O)N(OH)R¹²、NR¹¹C(S)N(OH)R¹²、NR¹¹SO₂R¹²、NH₂SO₂NR¹¹R¹²、NR¹¹SO₂NHR¹²、P(O)(OR¹¹)(OR¹²)，其中，t是1和2之间的整数，R¹¹、R¹²和R¹³各自独立选自以下基团：氢、烷基、烯基和炔基。

在另一个实施方案中，本发明涉及一种式I的化合物，其中，R¹选自以下基团：烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、烷氧基羰基、烷硫基羰基、烷酰基、环烷基烷基、环烷基羰基、环烷基烷酰基、环烷硫基羰基、环烷基烷氧基羰基、环烷基烷氧基硫代羰基、环烷硫基烷基、烷基羰氧基烷基、芳基羰氧基烷基、环烷基羰氧基烷基、甲硅烷氧基烷基、芳烷基、芳基烯基、芳基羰基、芳氧基羰基、芳硫基羰基、芳烷氧基羰基、芳基烷硫基羰基、芳氧基烷基、芳硫基烷基、卤代烷基、羟烷基、芳烷酰基、芳酰基、芳氧基羰基烷基、芳氧基烷酰基、羧基、甲酰基、烯基羰基、炔基羰基、Het¹、Het¹烷基、Het¹氧烷基、Het¹芳基、Het¹芳烷基、Het¹环烷基、Het¹羰基、Het¹烷氧基羰基、Het¹烷硫基羰基、Het¹氧羰基、Het¹硫羰基、

Het¹烷酰基、Het¹芳烷酰基、Het¹芳氧基烷基、Het¹烷氧基烷基、Het¹芳硫基烷基、Het¹芳氧基羰基、Het¹芳烷氧基羰基、Het¹芳酰基、Het¹氧烷基羰基、Het¹烷氧基烷基羰基、Het¹芳氧基烷基羰基、Het¹羰氧基烷基、Het¹烷基羰氧基烷基、Het¹芳烷基羰氧基烷基、Het²烷基、Het²氧烷基、Het²烷氧基烷基、Het²芳烷基、Het²羰基、Het²氧羰基、Het²硫羰基、Het²烷酰基、Het²烷硫基羰基、Het²烷氧基羰基、Het²芳烷酰基、Het²芳烷氧基羰基、Het²芳氧基羰基、Het²芳酰基、Het²芳氧基烷基、Het²芳硫基烷基、Het²氧烷基羰基、Het²烷氧基烷基羰基、Het²芳氧基烷基羰基、Het²羰氧基烷基、Het²烷基羰氧基烷基、Het²芳烷基羰氧基烷基、氰基、氨基羰基、氨基烷酰基、氨基烷基、CR⁶=NR⁷或CR⁶=N(OR⁷)，

其中，R⁶和R⁷独立选自以下基团：氢、羟基、烷基、芳基、Het¹、Het¹烷基、Het¹芳基、烯基、炔基、氨基烷基、氨基芳基、烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、烷硫基羰基氨基和芳硫基羰基氨基；

其中，R²和R³独立选自以下基团：羟基、烷氧基、烷基甲硅烷氧基、芳基甲硅烷氧基、烷氧基烷氧基、环烷氧基、环烷基烷氧基、芳烷氧基、芳氧基烷氧基、甲硅烷氧基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、环烷基羰氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、芳烷酰氧基、芳酰氧基、芳氧基羰基烷氧基、甲酰氧基、Het¹烷氧基、Het¹氧基、Het¹氧烷氧基、Het¹芳氧基、Het¹芳烷氧基、Het¹环烷氧基、Het¹羰氧基、Het¹氧羰氧基、Het¹烷酰氧基、Het¹芳烷酰氧基、Het¹芳氧基烷氧基、Het¹芳酰基、Het²氧基、Het²烷氧基、Het²氧烷氧基、Het²芳烷氧基、Het²环烷氧基、Het²烷酰氧基、Het²芳烷酰氧基、Het²羰氧基、Het²芳氧基、Het²芳氧基烷氧基，

其中，R¹、R²和R³任选被一个或多个独立选自以下基团的取代基取代：烷基、芳烷基、芳基、Het¹、Het²、环烷基、烷氧基羰基、羧基、氨基羰基、单(烷基)氮羰基或二(烷基)氮羰基、氨基磺酰基、烷基S(=O)₁、羟基、氰基、卤素或任选被单取代或二取代的氨基，其中，所述取代基独立选自以下基团：烷基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳氨基、芳硫基、芳氧基烷基、芳氨基烷基、芳烷氧基、烷硫基、烷氧基、芳氧基烷氧基、芳氨基烷氧基、芳烷基氨基、芳氧基烷基氨基、芳氨基烷基氨基、芳硫基烷氧基、芳硫基烷基氨基、芳烷硫基、芳氧基烷硫基、芳氨基烷硫基、芳硫基烷硫基、烷基氨基、环烷基、环烷基烷基、Het¹、Het²、Het¹烷基、Het²烷基、Het¹氨基、Het²氨基、Het¹烷基氨基、Het²烷基氨基、Het¹硫基、Het²硫基、Het¹烷硫基、Het²烷硫基、Het¹氧基和Het²氧基、OR⁸、SR⁸、SO₂NR⁸R⁹、SO₂N(OH)R⁸、CN、CR⁸=NR⁹、S(O)R⁸、SO₂R⁸、CR⁸=N(OR⁹)、N₃、NO₂、NR⁸R⁹、N(OH)R⁸、C(O)R⁸、C(S)R⁸、CO₂R⁸、C(O)SR⁸、

$C(O)NR^8R^9$ 、 $C(S)NR^8R^9$ 、 $C(O)N(OH)R^9$ 、 $C(S)N(OH)R^8$ 、 $NR^8C(O)R^9$ 、 $NR^8C(S)R^9$ 、 $N(OH)C(O)R^9$ 、 $N(OH)C(S)R^8$ 、 $NR^8CO_2R^9$ 、 $NR^8C(O)NR^9R^{10}$ 和 $NR^8C(S)NR^9R^{10}$ 、 $N(OH)CO_2R^{11}$ 、 $NR^8C(O)SR^9$ 、 $N(OH)C(O)NR^8R^9$ 、 $N(OH)C(S)NR^8R^9$ 、 $NR^8C(O)N(OH)R^9$ 、 $NR^8C(S)N(OH)R^9$ 、 $NR^8SO_2R^9$ 、 $NHSO_2NR^8R^9$ 、 $NR^8SO_2NHR^9$ 、 $P(O)(OR^8)(OR^9)$ ，

其中， t 是 1 和 2 的整数， R^8 、 R^9 和 R^{10} 各自独立选自以下基团：氢、羟基、烷基、芳基、 Het^1 、 Het^1 烷基、 Het^1 芳基、烯基、炔基、氨基烷基、氨基芳基、烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、烷硫基羰基氨基和芳硫基羰基氨基；其中， R^4 是氧代， R^5 是氢或烷基。

无论何时，当术语“取代的”用于本发明时，是指被“取代的”原子上的一個或多个氢被一个选自所述基团的基团替代，只要未超过所述原子正常的化合价，这种取代的结果是导致化学稳定的化合物，即得到足够稳定的能够以有效纯度从反应混合物中分离的化合物，并形成治疗剂。

术语“卤代”或“卤素”在这里作为一种基团或作为基团的一部分，是氟、氯、溴或碘。

术语“烷基”，当单独使用或联合使用时，是指含有 1-10 个碳原子、优选含有 1-8 个碳原子，更优选含有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基。这种基团的例子包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、2-甲基丁基、戊基、异戊基、己基、3-甲基戊基、辛基等。

术语“烯基”，当单独使用或联合使用时，定义为含有 2-18 个碳原子、优选含有 2-8 个碳原子，更优选含有 2-6 个碳原子并含有至少一个双键的直链和支链烃基，例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基等。

术语“炔基”，当单独使用或联合使用时，定义为含有 2-10 个碳原子、优选含有 2-6 个碳原子并含有至少一个三键的直链和支链烃基。炔基的例子包括乙炔基、炔丙基、炔丙基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。

术语“环烷基”，当单独使用或联合使用时，是指饱和/或部分饱和的单环、二环或多环烷基，其中，每个环状部分含有约 3-8 个碳原子、优选含有约 3-7 个碳原子。单环环烷基的例子包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等。多环环烷基的例子包括十氢萘基、二环[5.4.0]十一烷基、金刚烷基等。

术语“环烷基烷基”是指这里定义的烷基，其中烷基中至少一个氢原子被这里定义环烷基取代。这种环烷基烷基的例子包括环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、

环己基甲基、1-环戊基乙基、1-环己基乙基、2-环戊基乙基、2-环己基乙基、环丁基丙基、环戊基丙基、3-环戊基丁基、环己基丁基等。

术语“芳基”，当单独使用或联合使用时，其含义包括苯基和萘基(naphtyl)，它们都可任选被一个或多个独立选自以下基团的取代基取代：烷基、烷氧基、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、卤代烷基、羧基、烷氧基羰基、环烷基、Het¹、酰氨基、任选被单取代或二取代的氨基羰基、甲硫基、甲基磺酰基，以及任选被一个或多个选自以下基团的取代基取代的苯基：C1-6 烷基、C1-6 烷氧基、卤素、羟基、任选被单取代或二取代的氨基、硝基、氰基、卤代 C1-6 烷基、羧基、C1-6 烷氧基羰基、C3-7 环烷基、Het¹、任选被单取代或二取代的氨基羰基、甲硫基和甲基磺酰基；其中，氨基官能团上的任选取代基独立选自以下基团：烷基、烷氧基、Het¹、Het¹烷基、Het¹烷基、Het¹氧基、Het¹氧烷基、苯基、苯氧基，苯氧基烷基、苯基烷基、烷氧基羰基氨基、氨基和氨基烷基，其中，每个氨基都可任选被烷基单取代或者如果可能的话被双取代。芳基的例子包括苯基、对甲苯基、4-甲氧基苯基、4-(叔-丁氧基)苯基、3-甲基-4-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、3-硝基苯基、3-氨基苯基、3-乙酰氨基苯基、4-乙酰氨基苯基、2-甲基-3-乙酰氨基苯基、2-甲基-3-氨基苯基、3-甲基-4-氨基苯基、2-氨基-3-甲基苯基、2, 4-二甲基-3-氨基苯基、4-羟基苯基、3-甲基-4-羟基苯基、1-萘基、2-萘基、3-氨基-1-萘基、2-甲基-3-氨基-1-萘基、6-氨基-2-萘基、4, 6-二甲氧基-2-萘基等。

术语“芳烷基”，当单独使用或联合使用时，是指这里定义的烷基，其中，烷基的氢原子被这里定义的芳基取代。芳烷基的例子包括苄基、苯乙基、二苄基甲基、甲基苯基甲基、3-(2-萘基)-丁基等。

术语“氧代”或“=O”在这里指与其上结合的碳原子形成羰基部分。术语“甲酰基”或“-CHO”是其上结合的碳原子上连接有碳原子的醛部分。术语“甲酰氧基”或“-OCHO”在这里形成甲酸酯部分，它所结合的碳原子上连接有氧原子。术语“羧基”或“-COOH”在这里是指其所结合的碳原子上连接有碳原子的酸部分。

术语“卤代烷基”，当单独使用或联合使用时，是指具有上述定义的烷基，其中一个或多个氢被卤素，优选是氯或氟原子，更优选是氟原子，替代。这种卤代烷基的例子包括氯甲基、1-溴乙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、1, 1, 1-三氟乙基等。

术语“Het¹”，当单独使用或联合使用时，被定义为饱和/或部分不饱和的单环、二环或多环杂环，它优选含有 3-12 个环原子，更优选含有 5-10 个原子，最优选含有

5-6 个环原子, 并含有一个或多个选自氮、氧或硫的杂环原子, 且其一个或多个碳原子可任选被以下基团取代: 烷基、烷氧基、卤素、羟基、氧代、任选被单取代或二取代的氨基、硝基、氰基、卤代烷基、羧基、烷氧基羰基、环烷基、任选被单取代或二取代的氨基羰基、甲硫基、甲基磺酰基、芳基, 以及饱和/或部分不饱和的单环、二环或三环杂环, 所述杂环含有 3-12 个环原子并含有一个或多个选自氮、氧、硫的杂环原子, 且其任何氨基官能团可任选被独立选自以下基团的取代基取代: 烷基、烷氧基、Het²、Het²烷基、Het²氧基、Het²氧烷基、芳基、芳氧基、芳氧基烷基、芳烷基、烷氧基羰基氨基、氨基和氨基烷基, 其中, 每个氨基可任选被烷基单取代或者如果可能的话被双取代。

术语“Het²”作为一个基团或基团的一部分被定义为芳香性单环、二环或三环杂环, 它优选含有 3-12 个环原子, 更优选含有 5-10 个环原子, 最优选含有 5-6 个环原子并含有一个或多个选自氮、氧、硫的杂原子, 其一个或多个碳原子可任选被以下基团取代: 烷基、烷氧基、卤素、羟基、任选被单取代或二取代的氨基、硝基、氰基、卤代烷基、羧基、烷氧基羰基、环烷基、任选被单取代或二取代的氨基羰基、甲硫基、甲基磺酰基、芳基、Het¹和含有 3-12 个环原子的芳香性单环、二环或三环杂环; 其中, 氨基官能团上的任选取代基独立选自烷基、烷氧基、Het¹、Het¹烷基、Het¹氧基、Het¹氧烷基、芳基、芳氧基、芳氧基烷基、芳烷基、烷氧基羰基氨基、氨基以及氨基烷基, 其中, 每个氨基可任选被烷基单取代或者如果可能的话被双取代。

术语“烷氧基”或“烷基氧基”, 当单独使用或联合使用时, 是指烷基醚基团, 其中, 术语烷基如上文所定义。合适的烷基醚基团的例子包括甲氧基、乙氧基, 正丙氧基, 异丙氧基, 正丁氧基, 异-丁氧基、仲-丁氧基, 叔-丁氧基, 己氧基等。

术语“芳硫基烷氧基”是指这里定义的烷氧基, 其中, 烷基的氢原子被这里定义的芳硫基取代。(芳硫基)烷氧基的例子包括 2-(苯硫基)-乙氧基等。

术语“烷酰基”或“烷基羰基”, 当单独使用或联合使用时, 是指衍生自烷羧酸的酰基残基, 其例子包括乙酰基, 丙酰基, 丁酰基, 戊酰基, 4-甲基戊酰基等。

术语“烷基氨基”是指烷基胺基团, 其中, 术语“烷基”如上文所定义。烷基氨基的例子包括甲基氨基(NHCH₃), 乙基氨基(NHCH₂CH₃), 正丙基氨基、异丙基氨基、正丁基氨基、异丁基氨基、仲丁基氨基、叔丁基氨基、正己基氨基等。

术语“烷硫基”是指烷基硫醚基团, 其中, 术语“烷基”如上文所定义。烷硫基的例子包括甲硫基(SCH₃), 乙硫基(SCH₂CH₃), 正丙硫基、异丙硫基、正丁硫基、异丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基、正己硫基等。

术语“氨基烷酰基”是指衍生自氨基-取代的烷基羧酸的酰基，其中，所述氨基可以是伯氨基、仲氨基或叔氨基，它可含有选自以下基团的取代基：烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基等。

术语“氨基羰基”，当单独使用或联合使用时，是指氨基-取代的羰基(氨甲酰基)基团，其中，所述氨基可以是伯氨基、仲氨基或叔氨基，它可含有选自以下基团的取代基：烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基等。

术语“芳烷酰基”是指衍生自芳基-取代的烷羧酸的酰基残基，如苯乙酰基，3-苯丙酰基(氢肉桂酰基)，4-苯丁酰基，(2-萘基)乙酰基，4-氯苯丙酰基，4-氨基苯丙酰基，4-甲氧基苯丙酰基等。

术语“芳烷氧基”是指这里定义的烷氧基，其中，烷基氢原子被这里定义的芳基取代。芳烷氧基的例子包括2-苯基乙氧基，2-苯基-1-丙氧基等。

术语“芳烷氧基羰基”，当单独使用或联合使用时，是指具有下式的基团：芳烷基-O-C(=O)-，其中，术语“芳烷基”具有上文给出的含义。芳烷氧基羰基的例子包括苄氧基羰基和4-甲氧基苯基甲氧基羰基。

术语“芳烷基氨基”是指这里定义的烷基氨基，其中，烷基氢原子被这里定义的芳基取代。芳烷基氨基的例子包括2-苯乙基氨基、4-苯基-正丁基氨基等。

术语“芳烷硫基”是指这里定义的烷硫基，其中，烷基氢原子被这里定义的芳基取代。芳烷硫基的例子包括3-苯基-2-丙硫基、2-(2-萘基)-乙硫基等。

术语“芳酰基”是指衍生自芳基羧酸的酰基，所述芳基具有上文给出的含义。这种芳基羧酸的例子包括取代的和未取代的苯甲酸或萘甲酸，如苯甲酰基，4-氯苯甲酰基，4-羧基苯甲酰基，4-(苄氧基羰基)苯甲酰基，1-萘甲酰基，2-萘甲酰基，6-羧基-2-萘甲酰基，6-(苄氧基羰基)-2-萘甲酰基，3-苄氧基-2-萘甲酰基，3-羟基-2-萘甲酰基，3-(苄氧基甲酰氨基)-2-萘甲酰基等。

术语“芳氨基烷氧基”是指这里定义的烷氧基，其中，烷基氢原子被这里定义的芳氨基取代。(芳氨基)烷氧基的例子包括2-(苯基氨基)-乙氧基，2-(2-萘基氨基)-1-丁氧基等。

术语“芳氨基烷基”是指这里定义的烷基，其中，烷基氢原子被这里定义的芳氨基取代。芳氨基烷基的例子包括苯基氨基乙基、4-(3-甲氧基苯基氨基)-1-丁基等。

术语“芳氨基烷基氨基”是指这里定义的烷基氨基，其中，烷基氢原子被这里定义的芳氨基取代。(芳氨基)烷基氨基的例子包括3-(萘基氨基)-丙基氨基、4-(苯基氨基)-1-丁基氨基等。

术语“芳氨基烷硫基”是指这里定义的烷硫基，其中，烷基氢原子被这里定义的芳氨基取代。(芳氨基)烷硫基的例子包括 2-(苯基氨基)-乙硫基、3-(2-萘基氨基)-正丙硫基等。

术语“芳氧基”是指具有下式的基团：芳基-O-，其中，术语芳基具有上文给出的含义。

术语“芳氧基烷酰基”是指具有下式的酰基基团：芳基-O-烷酰基，其中，芳基和烷酰基具有上文给出的含义。

术语“芳氧基烷氧基”是指这里定义的烷氧基，其中，烷基氢原子被这里定义的芳氧基取代。(芳氧基)烷氧基的例子包括 2-苯氧基乙氧基，4-(3-氨基苯氧基)-1-丁氧基等。

术语“芳氧基烷基”是指这里定义的烷基，其中，烷基氢原子被这里定义的芳氧基取代。芳氧基烷基的例子包括苯氧基乙基、4-(3-氨基苯氧基)-1-丁基等。

术语“芳氧基烷基氨基”是指这里定义的烷基氨基，其中，烷基氢原子被这里定义的芳氧基取代。(芳氧基)烷基氨基的例子包括 3-苯氧基-正丙基氨基、4-苯氧基丁基氨基等。

术语“芳氧基烷硫基”是指这里定义的烷硫基，其中，烷基氢原子被这里定义的芳氧基取代。(芳氧基)烷硫基的例子包括 3-苯氧基丙硫基、4(2-氟苯氧基)-丁硫基等。

术语“芳硫基烷基氨基”是指这里定义的烷基氨基，其中，烷基氢原子被这里定义的芳硫基取代。(芳硫基)烷基氨基的例子包括 2-(苯硫基)-乙基氨基等。

术语“芳硫基烷硫基”是指这里定义的烷硫基，其中，烷基氢原子被这里定义的芳硫基取代。(芳硫基)烷硫基的例子包括 2-(萘硫基)-乙硫基、3-(苯硫基)-丙硫基等。

术语“环烷基烷氧基羰基”是指衍生自具有下式的环烷基烷氧基羧酸的酰基：环烷基烷基-O-COOH，其中，环烷基烷基具有上文给出的含义。

术语“环烷基羰基”是指衍生自单环或桥环烷羧酸的酰基，如环丙基羰基、环己基羰基、金刚烷基羰基等，或衍生自苯稠合单环环烷羧酸的酰基，它可任选被一个或多个选自以下基团的取代基取代：烷基、烷氧基、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、卤代烷基、羧基，烷氧基羰基、环烷基、杂环烷基、烷酰基氨基、酰氨基、单烷基和二烷基取代的氨基、单烷基和二烷基取代的酰氨基等，如 1, 2, 3, 4-四氢-2-萘甲酰基，2-乙酰氨基-1, 2, 3, 4-四氢-2-萘甲酰基。

术语“Het²烷氧基”是指这里定义的烷氧基，其中，烷基氢原子被这里定义的 Het²取代。Het²烷氧基的例子包括 2-吡啶基甲氧基、4-(1-咪唑基)-丁氧基等。

术语“Het²烷基”是指这里定义的烷基，其中，烷基氢原子被这里定义的 Het²取代。Het²烷基的例子包括 2-吡啶基甲基、3-(4-噻唑基)-丙基等。

术语“Het²烷基氨基”是指这里定义的烷基氨基，其中，烷基氢原子被这里定义的 Het²取代。Het²烷基氨基的例子包括 4-吡啶基甲基氨基、3(2-呋喃基)-丙基氨基等。

术语“Het²烷硫基”是指这里定义的烷硫基，其中，烷基氢原子被这里定义的 Het²取代。Het²烷硫基的例子包括 3-吡啶基甲硫基、3(4-噻唑基)-丙硫基等。

术语“Het²氨基”是指这里定义的 Het²，其中，Het²环上的氢原子被氮取代。Het²氨基的例子包括 4-噻唑基氨基、2-吡啶基氨基等。

术语“Het²氧基”是指这里定义的 Het²，其中，Het²环上的氢原子被氧取代。Het²氧基的例子包括 4-吡啶基氧基，5-喹啉基氧基等。

术语“Het²氧羰基”是指衍生自具有下式的碳酸的酰基：Het²-O-COOH，其中，Het²具有上文给出的含义。

术语“Het²硫基”是指这里定义的 Het²，其中，Het²环上的氢原子被硫取代。Het²硫基的例子包括 3-吡啶基硫基、3-喹啉基硫基、4-咪唑基硫基等。

术语“Het¹烷酰基”是指衍生自 Het¹-取代的烷基羧酸的酰基，其中，Het¹具有上文给出的含义。

术语“Het¹烷氧基羰基”是指衍生自 Het¹-O-COOH 的酰基，其中，Het¹如上文所定义。

术语“一个或多个”在本文中包括当合适时所有可能被取代的 C 原子，优选是一个、两个或三个。当例如任何可变的卤素或烷基在任何基团中多次出现时，每个定义都是独立的。

根据另一个实施方案，本发明涉及一种具有式 I 的化合物，其中，R¹选自以下基团：氢、烷基、羟烷基、烯基、炔基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、烷氧基羰基、烷酰基、环烷基烷基、环烷基羰基、环烷基烷酰基、环烷基烷氧基羰基、环烷基烷硫基烷基、烷基羰氧基烷基、芳基羰氧基烷基、环烷基羰氧基烷基、甲硅烷氧基烷基、芳烷基、芳基烯基、芳基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、芳硫基烷基、芳烷酰基、芳酰基、羧基、甲酰基、烯基羰基、炔基羰基、Het¹氧烷基、Het¹烷氧基羰基、Het¹氧羰基、Het¹芳氧基烷基、Het¹烷氧基烷基、Het¹芳硫基烷基、Het¹芳氧基羰基、Het¹芳烷氧基羰基、Het¹氧烷基羰基、Het¹烷氧基烷基羰基、Het¹芳氧基烷基羰基、Het¹羰氧基烷基、Het¹烷基羰氧基烷基、Het¹芳烷基羰氧基烷基、Het²氧烷基、Het²烷氧基烷基、Het²氧羰基、Het²烷氧基羰基、Het²芳烷氧基羰基、Het²芳氧基羰基、Het²

芳氧基烷基、Het²芳硫基烷基、Het²氧烷基羰基、Het²烷氧基烷基羰基、Het²芳氧基烷基羰基、Het²羰氧基烷基、Het²烷基羰氧基烷基、Het²芳烷基羰氧基烷基、CR⁶=NR⁷、CR⁶=N(OR⁷)，

其中，R⁶和R⁷独立选自以下基团：氢、羟基、烷基、芳基、Het¹、Het¹烷基、Het¹芳基、烯基、炔基、氨基烷基、氨基芳基、烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、烷硫基羰基氨基和芳硫基羰基氨基；其中，R²和R³独立选自以下基团：羟基、烷氧基、烷氧基烷氧基、环烷氧基、环烷基烷氧基、芳烷氧基、芳氧基烷氧基、甲硅烷氧基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、环烷基羰氧基、芳氧基羰基烷氧基、甲酰氧基、Het¹烷氧基、Het¹氧基、Het¹氧烷氧基、Het¹芳氧基、Het¹芳烷氧基、Het¹环烷氧基、Het¹羰氧基、Het¹烷酰氧基、Het¹芳烷酰氧基、Het¹芳氧基烷氧基、Het²氧基、Het²烷氧基、Het²氧烷氧基、Het²芳烷氧基、Het²环烷氧基、Het²烷酰氧基、Het²芳烷酰氧基、Het²羰氧基、Het²芳氧基、Het²芳氧基烷氧基，

其中，R¹、R²和R³任选被一个或多个独立选自权利要求1中所述基团的取代基取代；

其中，R⁴选自以下基团：氧代、羟烷基、烷基、烯基、烷基羰基烷基、芳基羰基烷基，R⁵是氢、氧代、羟基、羟烷基、烷基、烯基、烷基羰基烷基、芳基羰基烷基。

根据再一个实施方案，本发明涉及一种式I的化合物，其中，R¹选自以下基团：烷基、烯基、炔基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、烷氧基羰基、烷酰基、环烷基烷基、环烷基羰基、环烷基烷酰基、环烷基烷氧基羰基、环烷硫基烷基、烷基羰氧基烷基、芳基羰氧基烷基、环烷基羰氧基烷基、甲硅烷氧基烷基、芳烷基、芳基烯基、芳基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、芳硫基烷基、芳烷酰基、芳酰基、羧基、甲酰基、烯基羰基、炔基羰基、Het¹氧烷基、Het¹烷氧基羰基、Het¹氧羰基、Het¹芳氧基烷基、Het¹烷氧基烷基、Het¹芳硫基烷基、Het¹芳氧基羰基、Het¹芳烷氧基羰基、Het¹氧烷基羰基、Het¹烷氧基烷基羰基、Het¹芳氧基烷基羰基、Het¹羰氧基烷基、Het¹烷基羰氧基烷基、Het¹芳烷基羰氧基烷基、Het²氧烷基、Het²烷氧基烷基、Het²氧羰基、Het²烷氧基羰基、Het²芳烷氧基羰基、Het²芳氧基羰基、Het²芳氧基烷基、Het²芳硫基烷基、Het²氧烷基羰基、Het²烷氧基烷基羰基、Het²芳氧基烷基羰基、Het²羰氧基烷基、Het²烷基羰氧基烷基、Het²芳烷基羰氧基烷基、CR⁶=NR⁷、CR⁶=N(OR⁷)，

其中，R⁶和R⁷独立选自以下基团：氢、羟基、烷基、芳基、Het¹、Het¹烷基、Het¹芳基、烯基、炔基、氨基烷基、氨基芳基、烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、烷硫基羰基氨基和芳硫基羰基氨基；

其中, R^2 和 R^3 独立选自以下基团: 羟基、烷氧基、烷氧基烷氧基、环烷氧基、环烷基烷氧基、芳烷氧基、芳氧基烷氧基、甲硅烷氧基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、环烷基羰氧基、芳氧基羰基烷氧基、甲酰氧基、Het¹ 烷氧基、Het¹ 氧基、Het¹ 氧烷氧基、Het¹ 芳氧基、Het¹ 芳烷氧基、Het¹ 环烷氧基、Het¹ 羰氧基、Het¹ 烷酰氧基、Het¹ 芳烷酰氧基、Het¹ 芳氧基烷氧基、Het² 氧基、Het² 烷氧基、Het² 氧烷氧基、Het² 芳烷氧基、Het² 环烷氧基、Het² 烷酰氧基、Het² 芳烷酰氧基、Het² 羰氧基、Het² 芳氧基、Het² 芳氧基烷氧基,

其中, R^1 、 R^2 和 R^3 任选被一个或多个独立选自上述基团的取代基取代;

其中, R^4 是氧代, R^5 是氢或烷基。

根据一个优选的实施方案, 本发明涉及一种式 I 的化合物, 其中, R^1 选自以下基团: 烷基、烯基、炔基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、烷酰基、环烷基烷基、环烷基羰基、环烷基烷酰基、环烷硫基烷基、甲硅烷氧基烷基、芳烷基、芳基烯基、芳基羰基、芳硫基烷基、芳烷酰基、芳酰基、羧基、甲酰基、烯基羰基、炔基羰基、Het¹ 氧烷基、Het¹ 芳氧基烷基、Het¹ 烷氧基烷基、Het¹ 芳硫基烷基、Het¹ 氧烷基羰基、Het¹ 烷氧基烷基羰基、Het¹ 芳氧基烷基羰基、Het² 氧烷基、Het² 烷氧基烷基、Het² 芳氧基烷基、Het² 芳硫基烷基、Het² 氧烷基羰基、Het² 烷氧基烷基羰基、Het² 芳氧基烷基羰基、 $CR^6=NR^7$ 、 $CR^6=N(OR^7)$,

其中, R^6 和 R^7 独立选自以下基团: 氢、羟基、烷基、芳基、Het¹、Het¹ 烷基、Het¹ 芳基、烯基、炔基、氨基烷基、氨基芳基、烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、烷硫基羰基氨基和芳硫基羰基氨基;

其中, R^2 和 R^3 独立选自以下基团: 羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、环烷基羰氧基、甲酰氧基、Het¹ 羰氧基、Het¹ 烷酰氧基、Het¹ 芳烷酰氧基、Het² 羰氧基、Het² 烷酰氧基、Het² 芳烷酰氧基,

其中, R^1 、 R^2 和 R^3 任选被一个或多个独立选自上述基团的取代基取代;

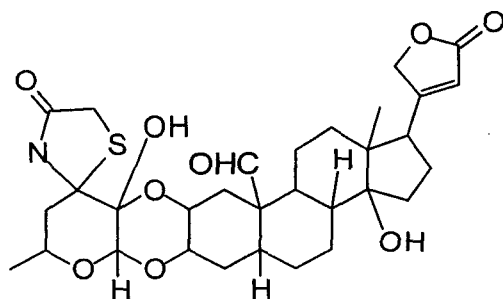
其中, R^4 是氧代, R^5 是氢或烷基。

根据另一个优选的实施方案, 本发明涉及一种式 I 的化合物, 其中, R^1 选自以下基团: 烷基、烯基、炔基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、环烷基烷基、环烷硫基烷基、甲硅烷氧基烷基、芳烷基、芳基烯基、芳硫基烷基、羧基、甲酰基、Het¹ 氧烷基、Het¹ 芳氧基烷基、Het¹ 烷氧基烷基、Het¹ 芳硫基烷基、Het² 氧烷基、Het² 烷氧基烷基、Het² 芳氧基烷基、Het² 芳硫基烷基, 任选被一个或多个独立选自上述基团的取代基取代; 其中, R^2 和 R^3 是羟基, 且其中, R^4 是氧代, R^5 是氢。

根据再一个优选的实施方案, 本发明涉及一种式 I 的化合物, 其中, R^1 选自以下基团: 烷基、烯基、炔基、烷氧基烷基、环烷基烷基、甲硅烷氧基烷基、芳烷基、芳基烯基、羧基、甲酰基、Het¹ 氧烷基、Het¹ 芳氧基烷基、Het¹ 烷氧基烷基、Het² 氧烷基、Het² 烷氧基烷基、Het² 芳氧基烷基, 任选被一个或多个独立选自上述基团的取代基取代; 其中, R^2 和 R^3 是羟基, R^4 是氧代, R^5 是氢。

更优选的, 本发明的任何化合物中的 R^1 选自以下基团: 烷基、羧基、甲酰基; R^2 和 R^3 基团是羟基, R^4 基团是氧代且 R^5 是氢。

在一个优选的实施方案中, 本发明涉及一种式 I 的化合物, 其中, R^1 是甲酰基, R^2 和 R^3 是羟基, R^4 是氧代, R^5 是氢。这种化合物在这里被称为 2''-氧代-voruscharin, 它可用式 II 来表示:



式 II: 2''-氧代-voruscharin

根据另一个实施方案, 本发明涉及一种式 I 的化合物, 其中, R^1 选自以下基团: 氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基烷基、羟烷基、烷硫基烷基、烷酰基、环烷基烷基、环烷基羰基、环烷基烷酰基、环烷硫基烷基、甲硅烷氧基烷基、芳烷基、芳基烯基、芳基羰基、芳硫基烷基、芳烷酰基、芳酰基、羧基、甲酰基、烯基羰基、炔基羰基、Het¹ 氧烷基、Het¹ 芳氧基烷基、Het¹ 烷氧基烷基、Het¹ 芳硫基烷基、Het¹ 氧烷基羰基、Het¹ 烷氧基烷基羰基、Het¹ 芳氧基烷基羰基、Het² 氧烷基、Het² 烷氧基烷基、Het² 芳氧基烷基、Het² 芳硫基烷基、Het² 氧烷基羰基、Het² 烷氧基烷基羰基、Het² 芳氧基烷基羰基、 $CR^6=NR^7$ 、 $CR^6=N(OR^7)$,

其中, R^6 和 R^7 独立选自以下基团: 氢、羟基、烷基、芳基、Het¹、Het¹ 烷基、Het¹ 芳基、烯基、炔基、氨基烷基、氨基芳基、烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、烷硫基羰基氨基和芳硫基羰基氨基;

其中, R^2 和 R^3 独立选自以下基团: 羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、环烷基羰氧基、甲酰氧基、Het¹ 羰氧基、Het¹ 烷酰氧基、Het¹ 芳烷酰氧基、Het² 羰氧基、Het² 烷酰氧基、Het² 芳烷酰氧基,

其中, R^1 、 R^2 和 R^3 任选被一个或多个独立选自权利要求 1 中所述基团的取代基取代;

其中, R^4 是氧代、羟烷基、烷基、烯基、芳基羰基芳基、烷基羰基烷基, R^5 是氢或烷基。

再在另一个优选的实施方案中, 本发明涉及一种式 I 的化合物, 其中, R^1 选自以下基团: 氢、烷基、烯基、炔基、羟烷基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、环烷基烷基、环烷硫基烷基、甲硅烷氧基烷基、芳烷基、芳基烯基、芳硫基烷基、羧基、甲酰基、Het¹ 氧烷基、Het¹ 芳氧基烷基、Het¹ 烷氧基烷基、Het¹ 芳硫基烷基、Het² 氧烷基、Het² 烷氧基烷基、Het² 芳氧基烷基、Het² 芳硫基烷基、任选被一个或多个独立选自权利要求 1 中所述基团的取代基取代; 其中, R^2 和 R^3 是羟基, 且其中, R^4 是羟烷基、芳基羰基烷基、烷基羰基烷基, R^5 是氢。

在一个更加优选的实施方案中, 所述式 I 的化合物的 R^1 选自以下基团: 氢、烷基、烯基、炔基、羟烷基、烷氧基烷基、环烷基烷基、甲硅烷氧基烷基、芳烷基、芳基烯基、羧基、甲酰基、Het¹ 氧烷基、Het¹ 芳氧基烷基、Het¹ 烷氧基烷基、Het² 氧烷基、Het² 烷氧基烷基、Het² 芳氧基烷基、任选被一个或多个独立选自权利要求 1 中所述基团的取代基取代; 其中, R^2 和 R^3 是羟基, R^4 是羟烷基、芳基羰基烷基、烷基羰基烷基, R^5 是氢。

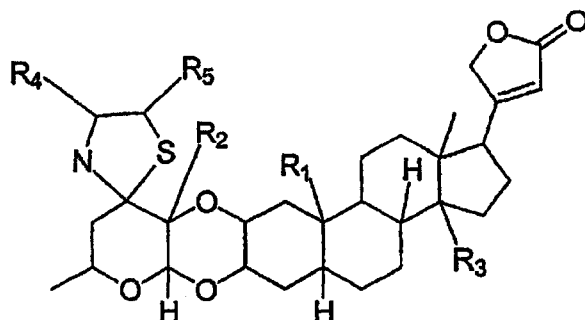
特别地, 本发明涉及式 I 的化合物, 其中, R^1 选自以下基团: 烷基、羟烷基、羧基、甲酰基; 其中, R^2 和 R^3 是羟基, 且其中, R^4 是芳基羰基烷基, R^5 是氢。更特别的, 本发明涉及式 I 的化合物, 其中, R^1 是羟烷基, R^2 和 R^3 是羟基, R^4 是芳基羰基烷基, R^5 是氢。

本发明的目的是提供新的具有细胞毒活性并可因此用于医疗用途的强心甾糖苷。

如上所述, 本发明提供了新的 2''-氧代-voruscharin 及其衍生物。另一方面, 本发明还涉及新的白花牛角瓜(C.procera)强心甾糖苷 uscharin 的衍生物。本发明的这种新的 uscharin 衍生物可提取自植物或合成。

在另一个实施方案中, 本发明涉及一种式 Ia 的化合物或其药学上可接受的盐,

式 Ia



其中, R^1 选自以下基团: 烷基、烯基、炔基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、烷氧基羰基、烷酰基、环烷基烷基、环烷基羰基、环烷基烷酰基、环烷基烷氧基羰基、环烷硫基烷基、烷基羰氧基烷基、芳基羰氧基烷基、环烷基羰氧基烷基、甲硅烷氧基烷基、芳烷基、芳基烯基、芳基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、芳硫基烷基、芳烷酰基、芳酰基、甲硅烷氧基烷基、羧基、烯基羰基、炔基羰基、Het¹ 氧烷基、Het¹ 烷氧基羰基、Het¹ 氧羰基、Het¹ 芳氧基烷基、Het¹ 烷氧基烷基、Het¹ 芳硫基烷基、Het¹ 芳氧基羰基、Het¹ 芳烷氧基羰基、Het¹ 氧烷基羰基、Het¹ 烷氧基烷基羰基、Het¹ 芳氧基烷基羰基、Het¹ 羰氧基烷基、Het¹ 烷基羰氧基烷基、Het¹ 芳烷基羰氧基烷基、Het² 氧烷基、Het² 烷氧基烷基、Het² 氧羰基、Het² 烷氧基羰基、Het² 芳烷氧基羰基、Het² 芳氧基羰基、Het² 芳氧基烷基、Het² 芳硫基烷基、Het² 氧烷基羰基、Het² 烷氧基烷基羰基、Het² 芳氧基烷基羰基、Het² 羰氧基烷基、Het² 烷基羰氧基烷基、Het² 芳烷基羰氧基烷基、 $CR^6=NR^7$ 、 $CR^6=N(OR^7)$,

其中, R^6 和 R^7 独立选自以下基团: 氢、羟基、烷基、芳基、Het¹、Het¹ 烷基、Het¹ 芳基、烯基、炔基、氨基烷基、氨基芳基、烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、烷硫基羰基氨基和芳硫基羰基氨基;

其中, R^2 和 R^3 具有上述相同的定义;

其中, R^1 、 R^2 和 R^3 任选被一个或多个独立选自上文定义的基团的取代基取代,

其中, R^4 和 R^5 是氢或烷基。

在一个优选的实施方案中, 本发明的 uscharin 衍生物是一种式 Ia 的化合物, 其中, R^1 选自以下基团: 烷基、烯基、炔基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、烷酰基、环烷基烷基、环烷基羰基、环烷基烷酰基、环烷硫基烷基、甲硅烷氧基烷基、芳烷基、芳基烯基、芳基羰基、芳硫基烷基、芳烷酰基、芳酰基、甲硅烷氧基烷基、羧基、烯基羰基、炔基羰基、Het¹ 氧烷基、Het¹ 芳氧基烷基、Het¹ 烷氧基烷基、Het¹ 芳硫基烷基、Het¹ 氧烷基羰基、Het¹ 烷氧基烷基羰基、Het¹ 芳氧基烷基羰基、Het² 氧烷基、Het² 烷氧基烷基、Het² 芳氧基烷基、Het² 芳硫基烷基、Het² 氧烷基羰基、Het² 烷氧基

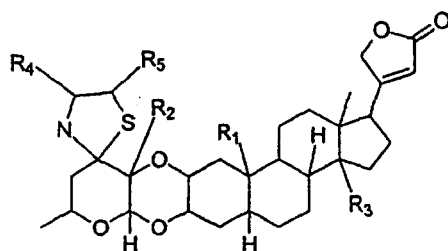
烷基羰基、Het²芳氧基烷基羰基、CR⁶=NR⁷、CR⁶=N(OR⁷), 其中, R⁶和R⁷独立选自以下基团: 氢、羟基、烷基、芳基、Het¹、Het¹烷基、Het¹芳基、烯基、炔基、氨基烷基、氨基芳基、烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、烷硫基羰基氨基和芳硫基羰基氨基; 其中, R²和R³具有上述相同的定义; 其中, R¹、R²和R³任选被一个或多个独立选自上文定义的基团的取代基取代, 且其中R⁴和R⁵是氢或烷基。

在一个更加优选的实施方案中, 本发明涉及式 Ia 的 uscharin 衍生物, 其中, R¹选自以下基团: 烷基、烯基、炔基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、环烷基烷基、环烷硫基烷基、甲硅烷氧基烷基、芳烷基、芳基烯基、芳硫基烷基、甲硅烷氧基烷基、羧基、Het¹氧烷基、Het¹芳氧基烷基、Het¹烷氧基烷基、Het¹芳硫基烷基、Het²氧烷基、Het²烷氧基烷基、Het²芳氧基烷基、Het²芳硫基烷基, 任选被一个或多个独立选自上述基团的取代基取代; 其中, R²和R³是羟基, 且其中, R⁴和R⁵是氢或烷基。

在另一个优选的实施方案中, 本发明涉及式 Ia 的 uscharin 衍生物, 其中, R¹选自以下基团: 烷基、烯基、炔基、烷氧基烷基、环烷基烷基、甲硅烷氧基烷基、芳烷基、芳基烯基、羧基、Het¹氧烷基、Het¹芳氧基烷基、Het¹烷氧基烷基、Het²氧烷基、Het²烷氧基烷基、Het²芳氧基烷基、任选被一个或多个独立选自上述基团的取代基取代; 其中, R²和R³是羟基, 且其中, R⁴和R⁵是氢。

本发明的另一个实施方案涉及式 Ib 的化合物,

式 Ib



其中, R¹选自以下基团: 烯基、炔基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、烷氧基羰基、烷酰基、环烷基烷基、环烷基羰基、环烷基烷酰基、环烷基烷氧基羰基、环烷硫基烷基、烷基羰基氧基烷基、芳基羰基氧基烷基、环烷基羰基氧基烷基、甲硅烷氧基烷基、芳烷基、芳基烯基、芳基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、芳硫基烷基、芳烷酰基、芳酰基、甲硅烷氧基烷基、羧基、烯基羰基、炔基羰基、Het¹氧烷基、Het¹烷氧基羰基、Het¹氧羰基、Het¹芳氧基烷基、Het¹烷氧基烷基、Het¹芳硫基烷基、Het¹芳氧基羰基、Het¹芳烷氧基羰基、Het¹氧烷基羰基、Het¹烷氧基烷基羰基、Het¹芳氧基烷基羰基、Het¹羰基氧基烷基、Het¹烷基羰基氧基烷基、Het¹芳烷基羰基氧基烷基、

Het²氧烷基、Het²烷氧基烷基、Het²氧羰基、Het²烷氧基羰基、Het²芳烷氧基羰基、Het²芳氧基羰基、Het²芳氧基烷基、Het²芳硫基烷基、Het²氧烷基羰基、Het²烷氧基烷基羰基、Het²芳氧基烷基羰基、Het²羰氧基烷基、Het²烷基羰氧基烷基、Het²芳烷基羰氧基烷基、CR⁶=NR⁷、CR⁶=N(OR⁷)，

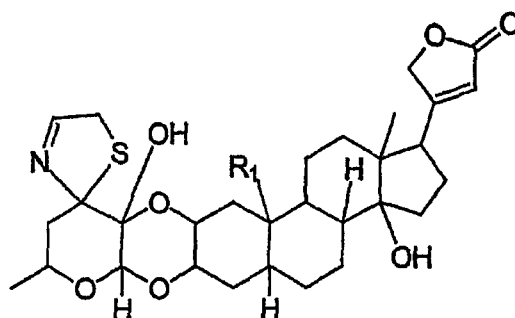
其中，R⁶和R⁷独立选自以下基团：氢、羟基、烷基、芳基、Het¹、Het¹烷基、Het¹芳基、烯基、炔基、氨基烷基、氨基芳基、烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、烷硫基羰基氨基和芳硫基羰基氨基；

其中，R¹任选被一个或多个独立选自上文定义的基团的取代基取代，

其中，R²和R³是羟基，

其中，R⁴在式 I 的含氮杂环上的 N 原子和 C 原子之间用双键替代；且其中 R⁵是氢。

根据这个实施方案，这种化合物也可用式 III 来表示：



式 III

在另一个实施方案中，本发明涉及一种式 I 的化合物 III，其中，R¹选自以下基团：烯基、炔基、烷氧基烷基、环烷基烷基、甲硅烷氧基烷基、芳烷基、芳基烯基、羧基、Het¹氧烷基、Het¹芳氧基烷基、Het¹烷氧基烷基、Het²氧烷基、Het²烷氧基烷基、Het²芳氧基烷基，任选被一个或多个独立选自上述基团的取代基取代。

本发明化合物的非限制性的例子包括式 I 的化合物，其中，R¹是甲酰基，R²和R³是羟基，R⁴是氧代，R⁵是氢；式 I 的化合物，其中，R¹是羟基亚甲基，R²和R³是羟基，R⁴是苯基羰基亚甲基和R⁵是氢、式 I 的化合物，其中，R¹是羟基亚甲基，R²和R³是羟基，R⁴是氧代，R⁵是氢、式 I 的化合物，其中，R¹是乙酰氧基亚甲基，R²和R³是羟基，R⁴是氧代，R⁵是氢；式 I 的化合物，其中，R¹是苯甲酰氧基亚甲基，R²和R³是羟基，R⁴是氧代，R⁵是氢；式 I 的化合物，其中，R¹是羟基亚甲基，R²和R³是羟基，R⁴在式 I 的含氮杂环上的 N 原子和 C 原子之间用双键替代；R⁵是氢；式 I 的化合物，其中，R¹是乙酰氧基亚甲基，R²和R³是羟基，R⁴在式 I 的含氮杂环上的 N 原子和 C 原子之间

用双键替代；且 R^5 是氢；式 I 的化合物，其中， R^1 是苯甲酰氧基亚甲基， R^2 和 R^3 是羟基， R^4 在式 I 的含氮杂环上的 N 原子和 C 原子之间用双键替代；且 R^5 是氢。

术语“本发明的化合物”或“衍生物”或“类似物”或类似的术语在这里包括通式 I、II 或 III 的化合物，即 2''-氧代-voruscharin 及其衍生物、uscharin 衍生物以及它们的任何副族(subgroup)。该术语还包括表 A 中列举的化合物以及它们的 N-氧化物、盐、立体异构形式、外消旋混合物、前药、酯类和代谢物，以及它们的季铵化的氮衍生物。所述化合物的 N-氧化物形式包括其中的一个或多个氮原子被氧化成所谓的 N-氧化物的化合物。

术语“前药”在这里是指药理学上可接受的衍生物，例如酯类、酰胺和磷酸酯，这样，所得到的该衍生物的体内生物转化产物是活性药物。描述了前药的 Goodman 和 Gilman 的参考资料(The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第八版, McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs", p 13-15)通常被并入此文。本发明的化合物的前药可通过修饰所述化合物中存在的官能团来制备，这种修饰可通过常规操作或在体内切除，产生亲本组分。典型的前药的例子描述在例如 WO 99/33795, WO 99/33815, WO 99/33793 和 WO 99/33792 中，这些文献都被并入作为参考。前药的特征包括出色的水溶性、提高的生物利用度以及在体内易于被代谢成活性抑制剂。

本发明的化合物也可以其互变异构形式存在。尽管未在这里描述的化合物中明确指出这些形式，但它们也包含在本发明的范围之内。

本发明化合物的立体化学异构形式在这里被定义为：由通过相同顺序的键连接的不同原子构成、但具有不可互换的不同三维结构的本发明的化合物可包含的所有可能的化合物。除非另有说明，这里所述化合物的化学名包括所有可能的、所述化合物可包含的立体化学异构形式的混合物。所述混合物可含有所述化合物基础分子结构的所有非对映异构体和/或对映异构体。本发明化合物所有的立体化学异构形式可以是纯化形式，或者是相互混合的形式，这都包含在本发明范围之内。

为用于治疗，本发明化合物的盐中的抗衡离子是药学上或药理学上可接受的。

本发明化合物的药学上可接受的盐，即以水溶、油溶或可分散产物的形式，包括常规的无毒盐或季铵盐，它们是由例如无机酸或有机酸或碱形成的。这些酸加成盐的例子包括乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基磺酸盐、乙烷磺酸盐、延胡索酸盐、葡萄糖庚酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、

庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙烷磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲烷磺酸盐、2-萘磺酸盐、硝酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、果胶酯酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐和十一烷酸盐。碱性盐包括铵盐，碱金属盐，如钠盐和钾盐，碱土金属盐，如钙盐和镁盐，有机碱的盐，如二环己胺盐、N-甲基-D-葡萄糖胺，以及氨基酸如精氨酸(sarginine)、赖氨酸等的盐。同时，碱性的含氮基团可被此类试剂季铵化：低级烷基卤化物，如甲基、乙基、丙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物；二烷基硫酸酯，如二甲基、二乙基、二丁基和二戊基硫酸酯；长链卤化物，如癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬酯基氯化物、溴化物和碘化物；芳烷基卤化物，如苄基和苯乙基-溴化物等。其它药学上可接受的盐包括硫酸盐乙醇酸盐和硫酸盐。

本发明化合物的药学上可接受的酯是指无毒的酯，较好的是烷基酯，如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或戊基酯，其中，甲酯是优选的。然而，如果需要也可使用其它的酯，如苯基烷基酯。

本发明的化合物具有细胞毒活性，这意味着它可用于各种治疗用途。如下面给出的实施例中所证实的，本发明的化合物具有体外抗肿瘤活性。

此外，本发明的化合物具有较低的毒性水平。“毒性”是指一种化合物可能会对健康细胞、组织或器官造成的有害效果。本发明化合物的毒性水平出奇地低。本发明的化合物将良好的抗肿瘤活性的本质特性和低毒性水平完美结合。因此，本发明的化合物可用于药物组合物以治疗各种疾病。此外，由于本发明的化合物具有低毒性水平，它可用于较长时间的治疗。

本发明还涉及一种药物组合物，它含有药学上可接受的赋形剂和治疗有效量的本发明的化合物。特别地，本发明涉及一种含有治疗有效量的 2''-氧代-voruscharin 和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

术语“治疗有效量”在这里是指活性化合物或组分或药物制剂的量可在研究者、兽医、医生或其它临床医师寻找的组织、系统、动物或人类中引发生物或医学应答，这种应答包括被治疗的疾病症状的减轻。

所述药物组合物可用精通此领域的技术人员已知的方法来制备。出于此目的，至少一种具有结构式 I 的本发明的化合物或其任何副族或衍生物，一种或多种固体或液体药物赋形剂，如果需要的话，与其它药物活性组分组合，被装入合适的给药形式或剂型中，这些给药形式或剂型然后被用作人药或兽药中的药物。

特殊的药物组合物形式可以是,例如,溶液、悬液、乳剂、霜剂、片剂、胶囊、鼻喷雾、脂质体或微储装置(micro-reservoir),尤其是口服形式或无菌可注射形式(例如无菌可注射的水性或油性悬液)的组合物,或栓剂。组合物的优选形式是干燥固体形式,其中包括胶囊、颗粒、片剂、丸剂、大丸剂和粉末。固体载体可包括一种或多种赋形剂,例如,乳糖、填料、崩解剂、粘合剂(例如纤维素、羧甲基纤维素钠或淀粉)或抗粘剂(例如硬脂酸镁)以防止片剂与制片装置粘连。可制成片剂、丸剂和大丸剂以使活性组分迅速分散或缓释。

为增强本发明的药物组合物中的化合物的溶解性和/或稳定性,可采用 α -、 β -或 γ -环糊精或它们的衍生物。此外,酒精等共溶剂也可改善化合物的溶解性和/或稳定性。在含水组合物的制备中,由于其水溶性提高,加入本发明的化合物的盐更加合适。

合适的环糊精是 α -、 β -或 γ -环糊精(CD)或它们的醚以及醚的混合物,其中环糊精醛糖单元的一个或多个羟基被下列基团取代:烷基,尤其是甲基、乙基或异丙基,例如无规甲基化的 β -CD;羟烷基,尤其是羟乙基、羟丙基或羟丁基;羧基烷基,尤其是羧甲基或羧乙基;烷基羰基,尤其是乙酰基;烷氧基羰基烷基或羧基烷氧基烷基,尤其是羧基甲氧基丙基或羧基乙氧基丙基;烷基羰氧基烷基,尤其是2-乙酰氧基丙基。尤其制得注意的配位剂和/或增溶剂是 β -CD、无规甲基化的 β -CD、2,6-二甲基- β -CD、2-羟乙基- β -CD、2-羟乙基- γ -CD、2-羟丙基- γ -CD和(2-羧基甲氧基)丙基- β -CD,尤其是2-羟丙基- β -CD(2-HP- β -CD)。术语混合的醚表示环糊精衍生物,其中,至少两个环糊精的羟基被不同的基团醚化,例如羟丙基和羟乙基。一种将本发明的化合物与环糊精或其衍生物一起制备的有趣的方法描述在EP-A-721,331。尽管其中所述的制剂含有抗真菌活性组分,就制备本发明的化合物而言它们同样使我们感兴趣。可加入药学上可接受的甜味剂和/或调味剂以使所述制剂更加美味。

特别地,所述组合物可被制成药物制剂,所述制剂中含有治疗有效量的颗粒,该颗粒由本发明化合物和一种或多种药学上可接受的水溶性聚合物的固体分散体构成。

术语“固体分散体”被定义为一种含有至少两种组分的固态(相对于液相或气相)系统,其中一种组分或多或少地均匀分散于其它组分。当所述组合物的分散体是这样时,则该系统在化学和物理上是完全均匀或均质的,或如热力学中的定义,是由一相构成的,这种固体分散体被称为“固体溶液”。固体溶液是优选的物理系统,

因为其中的组分通常容易被给予这种容易的生物体加以生物利用。术语“固体分散体”还包括与固体溶液相比不完全均匀的分散体。这种分散体在化学和物理上不是完全均匀的，或含有其它相。

水溶性聚合物通常是具有表观粘度的聚合物，当溶于 20℃ 的 2% 的水溶液时其粘度在 1-100 mPa.s 之间。优选的水溶性聚合物是羟丙基甲基纤维素或 HPMC。甲氧基取代程度约在 0.8-2.5 之间、羟丙基分子取代程度约在 0.05-3.0 之间的 HPMC 通常是水溶的。甲氧基取代程度是指纤维素分子每个醛糖单元中出现的甲基醚基团的平均数目。羟丙基分子取代程度是指纤维素分子每个醛糖单元中出现的环氧丙烷的平均摩尔数。为制备上文所定义的本发明的化合物，首先可制备本发明化合物的固体分散体，然后任选将此分散体研磨或粉碎。现有的各种制备固体分散体的技术包括熔融挤出、喷雾干燥和溶液蒸发，优选熔融挤出。

还可以跟方便地将本发明的化合物制成纳米颗粒的形式，该纳米颗粒表面吸附有足以维持有效粒度小于 1000nm 的表面修饰剂。合适的表面修饰剂可选自己知的有机和无机药物赋形剂。这种赋形剂包括各种聚合物、低分子量寡聚物、天然产物和表面活性剂。优选的表面修饰剂包括非离子表面活性剂和阴离子表面活性剂。

另一个我们感兴趣的制造本发明的化合物的方法涉及药物组合物，其中，所述化合物被掺入亲水聚合物并将这种混合物用作许多小珠的包衣膜，这样就得到了有良好生物利用度的组合物，可方便地制造这种组合物，并且它适合制备供口服给药的药物剂型。所述珠包括 (a) 一个位于中心的、圆的或球形的核心，(b) 一层由亲水聚合物和抗逆转录病毒剂构成的包衣膜，以及 (c) 一个封衣聚合物层。适合用作这种珠的核心的材料有很多，只要所述材料是药学上可接受的并具有合适的尺寸和稳定性结合。这种材料的例子包括聚合物、无机基料、有机基料以及多糖及其衍生物。

本发明的化合物的另一个重要特征是它们的广泛适用性。本发明的化合物对多种癌症都具有高度抵抗活性。如下面所述的实施例中将显示的，本发明的化合物对一些被测肿瘤模型具有显著的抗肿瘤功效，其中包括胶质瘤、结肠癌、肺癌和膀胱癌（见实施例）。重要的是，本发明的化合物对许多组织学肿瘤类型实验对象都显示了抗肿瘤活性。

因此，由于其良好的药理学特性，本发明的化合物特别适合用作用于治疗细胞增殖相关疾病个体的药物。在另一个实施方案中，本发明的化合物被用作药物。在再在另一个实施方案中，本发明的化合物被用于制备用来治疗细胞增殖相关疾病的药物。特别地，本发明的化合物被用于制备用来治疗癌症的药物。

术语“个体”在这里是指作为治疗、观察或实验目标的动物，优选哺乳动物，最优选是人类。

术语“细胞增殖相关疾病”在这里是指，但不限于，任何与细胞增殖有关的癌症或症状。本发明的化合物尤其可用于治疗癌症，例如但不限于白血病、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、结肠癌、CNS 癌、黑色素瘤、卵巢癌、肾癌、前列腺癌、乳腺癌、胶质瘤、膀胱癌、头颈癌、胰腺癌、皮肤癌、肝癌、骨癌和淋巴瘤。

此外，本发明的化合物还非常适合用于治疗瘢痕组织和伤口。我们认为，如果不是全部，大多数本发明的化合物可作为治疗瘢痕组织以及促进伤口愈合和组织再生的活性成分。

在另一个实施方案中，本发明涉及一种治疗细胞增殖相关疾病的方法，所述方法包括给予需要这种治疗的个体本发明的药物组合物。特别地，本发明涉及一种治疗癌症的方法，所述方法包括给予需要这种治疗的个体本发明的药物组合物。

为了这些目的，本发明的药物组合物可通过口服、肠胃外(即包括皮下注射、静脉内注射、肌肉内注射、膜内注射或灌输技术)、通过吸入喷雾、或直肠途径，以含有常规的无毒的药理学上可接受的载体、佐剂和运载体的单位剂型施用。

根据本发明的方法，所述药物组合物在疗程的不同时间分别给药，或以分次或单次组合剂型同时给药。因此，应理解本发明包括所有同时治疗或更替治疗方法，且术语“给药”也有相应的含义。

实际上，治疗实体瘤癌症的主要模式包括外科手术、放疗和化疗，它们可单独进行或联合进行。本发明的化合物适合与这些治疗技术联合使用。本发明的化合物可有效增加放疗中肿瘤细胞对辐射的敏感性，同时增强或提高化疗剂对肿瘤的伤害。所述化合物及其药理学上可接受的盐也可用于致敏对多种药物具有抗性的肿瘤细胞。本发明的化合物是有效的治疗化合物，它们可与其它损伤 DNA 的细胞毒药物或辐射一起用于放疗以增强它们的效果。

在本发明方法的另一个实施方案中，所述给药可与食物，例如高脂饮食一起给予。术语“与食物一起”是指与本发明的药物组合物一起进食，或在用药前或后约一小时内进食。

对于口服给药形式，本发明的组合物可与合适的添加剂如赋形剂、稳定剂或惰性稀释剂混合，并用常规的方法将其制成合适的给药形式，例如片剂、包衣片剂、硬胶囊、水性溶液、醇溶液或油性溶液。合适的惰性载体的例子有阿拉伯胶、氧化镁、碳酸镁、磷酸钾、乳糖、葡萄糖或淀粉，尤其是玉米淀粉。此时，制备可通过干法

造粒或湿法造粒进行。合适的油性赋形剂或溶剂有植物或动物油，如葵花籽油或鱼肝油。水性溶液或醇溶液的合适溶剂有水、乙醇、糖溶液或它们的混合物。聚乙二醇和聚丙二醇也可用于其它给药形式。作为即释片剂，这些组合物可包含微晶纤维素、磷酸氢钙、淀粉、硬脂酸镁和乳糖和/或此领域已知的其它赋形剂、粘合剂、填料、崩解剂、稀释剂和润滑剂。

通过口服给予含有本发明化合物、或其药学上可接受的盐或酯的药物组合物适合以这种方式实现：即将适量的粉末形式的本发明的化合物，还任选含有细微分散的固体载体，均匀且充分地混合，并将混合物包入例如硬明胶胶囊。所述固体载体可包括一种或多种作为粘合剂、润滑剂、崩解剂、着色剂等的基本料。例如，合适的固体载体包括磷酸钙、硬脂酸镁、滑石、蔗糖、乳糖、糊精、淀粉、明胶、纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、低熔点蜡和离子交换树脂。

通过口服给予含有本发明化合物、或其药学上可接受的盐或酯的药物组合物可通过这种方式实现：即制备含有所需量的本发明的化合物(任选与上述固体载体混合)的胶囊或片剂。可将所述活性成分与上述固体载体均匀并充分地混合以提供具有所需压缩特性的混合物，然后在合适的机器中将该混合物压制成所需的形状和大小，由此可制备含有本发明的药物组合物的压制片。可在合适的机器中模压用一种惰性液体稀释剂湿润的本发明粉末化合物的混合物来制造模压片。

当通过鼻气溶胶或鼻吸入给药时，这些组合物可用药剂制备领域熟知的技术来制造，并可被制成盐溶液，采用苯甲醇或其它合适的防腐剂、提高生物利用度的吸收促进剂、氟碳化合物、和/或此领域已知的其它增溶剂或分散剂。供以气溶胶或喷雾形式给药的合适的药物制剂有，例如，本发明化合物或其生理上可耐受的盐在药学上可接受的溶剂(如乙醇或水或这些溶剂的化合物)中的溶液、悬液或乳剂。如果需要，所述制剂还可含有其它药物佐剂，如表面活性剂、乳化剂和稳定剂，以及推进剂。

为皮下或静脉内给药，本发明的活性化合物，如果需要还含有通常用于此目的的基本料，如增溶剂、乳化剂或其它佐剂，被制成溶液、悬液或乳液。本发明的化合物还可被冻干，所得冻干产物例如被用于制造注射或灌输制品。合适的溶剂是，例如，水、生理盐水或醇类，例如乙醇、丙醇、甘油，此外还有糖溶液，如葡萄糖或甘露醇溶液，或是这些溶剂的混合物。可注射的溶液或悬液可用合适的无毒的、肠胃外可接受的稀释液或溶剂，如甘露醇、1,3-丁二醇、水、林格溶液或等渗氯化钠溶液，

或合适的分散剂或润湿剂以及悬浮剂，如无菌的温和的非挥发油，包括人造甘油一酯或甘油二酯，以及脂肪酸(包括油酸)，用此领域已知的方法来制备。

当以栓剂形式直肠给药时，可将本发明的化合物与合适的非刺激性赋形剂，如可可脂、人造甘油酯或聚乙二醇混合物来制造这些制剂，这些赋形剂在常温下是固体，但在直肠腔内被液化和/或溶解以释放药物。

本发明的药物组合物可以所述组合物中所含的本发明的各种化合物特定的剂量范围给予人类。所述组合物中所含的化合物可一起或单独施用。

然而，应该理解，对任何特定患者的剂量水平和给药频率是可变的，这取决于多种因素，其中包括所采用的本发明特定化合物的活性、该化合物的代谢稳定性和作用时间、年龄、体重、健康状况、性别、饮食情况、给药模式和时间、排除率、药物组合、特定症状的严重程度以及宿主对治疗的承受程度。

可从2''氧代-voruscharin或uscharin或其它化合物开始用化学合成法来制备本发明的化合物。合成本发明的化合物的方法包括对2''氧代-voruscharin或uscharin或其衍生物进行化学修饰。2''氧代-voruscharin或uscharin可用任何常规方法获得，例如通过化学合成。或者，也可从例如萝藦科(*Asclepiadaceae*)植物，通常是白花牛角瓜(*Calotropis procera*)提取并纯化以获得2''氧代-voruscharin和uscharin。

以下实施例是为了解释本发明。这些实施例是为了例证本发明而不是要限制本发明的范围。

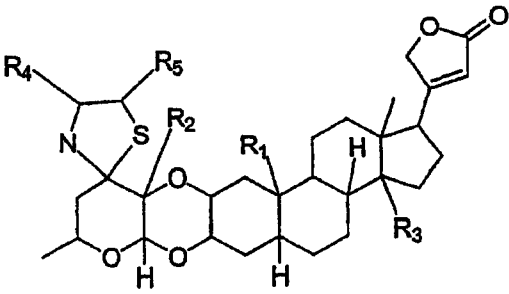
实施例

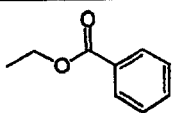
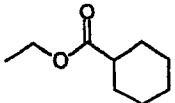
实施例1提供了本发明化合物的非限制性的例子。

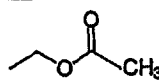
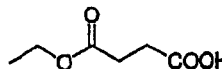
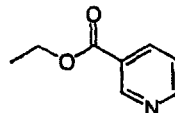
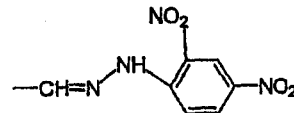
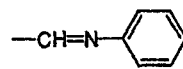
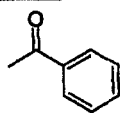
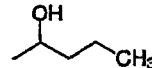
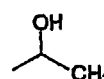
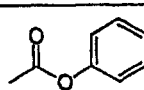
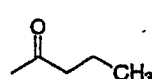
实施例2说明了本发明的某些化合物的制备。

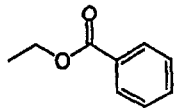
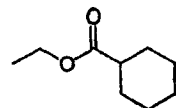
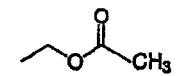
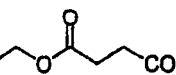
实施例3和4说明了本发明的一些化合物的体外抗肿瘤效应。本发明化合物的抗肿瘤效果可与uscharin的抗肿瘤活性进行比较。实施例5涉及确定本发明化合物的最大耐受剂量。实施例6涉及确定不同肿瘤模型中本发明化合物的体内抗肿瘤药理学。

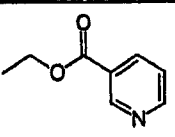
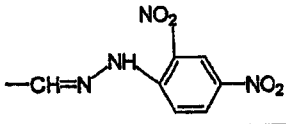
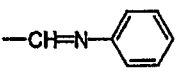
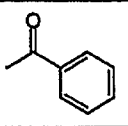
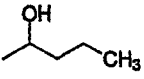
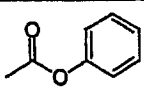
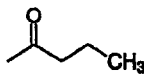
实施例1:本发明化合物的非限制性的例子列在表A中



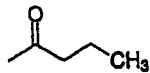
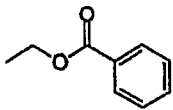
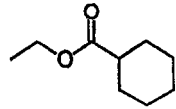
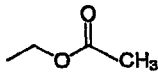
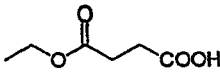
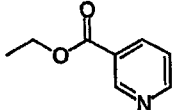
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
-COOH	-OH	-OH	=O	-H
-CO ₂ CH ₃	-OH	-OH	=O	-H
-CO ₂ C ₂ H ₅	-OH	-OH	=O	-H
-CHO	-OH	-OH	=O	-H
-CH ₂ OH	-OH	-OH	=O	-H
-CHOHCH ₃	-OH	-OH	=O	-H
-CH ₂ -CH ₂ -CH=CH ₂	-OH	-OH	=O	-H
-COOCH ₃	-OH	-OH	=O	-H
-CH ₂ OCH ₃	-OH	-OH	=O	-H
-CH ₂ OCH ₂ CH ₃	-OH	-OH	=O	-H
-CH ₂ SCH ₃	-OH	-OH	=O	-H
-CH=N-OH	-OH	-OH	=O	-H
	-OH	-OH	=O	-H
	-OH	-OH	=O	-H

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
	-OH	-OH	=O	-H
	-OH	-OH	=O	-H
	-OH	-OH	=O	-H
	-OH	-OH	=O	-H
	-OH	-OH	=O	-H
	-OH	-OH	=O	-H
	-OH	-OH	=O	-H
	-OH	-OH	=O	-H
	-OH	-OH	=O	-H
	-OH	-OH	=O	-H
	-OH	-OH	=O	-H
-COOH	-O-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₃	-H	=O
-CO ₂ CH ₃	-O-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₃	-H	=O

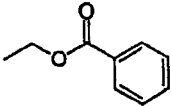
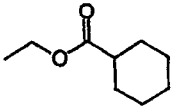
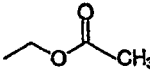
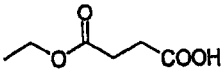
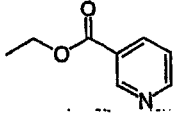
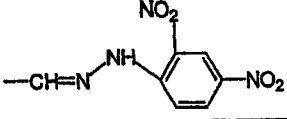
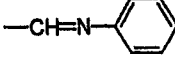
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
-CO ₂ C ₂ H ₅	-O-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₃	-H	=O
-CHO	-O-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₃	-H	=O
-CH ₂ OH	-O-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₃	-H	=O
-CHOHCH ₃	-O-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₃	-H	=O
-CH ₂ -CH ₂ -CH=CH ₂	-O-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₃	-H	=O
-COOCH ₃	-O-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₃	=O	-H
-CH ₂ OCH ₃	-O-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₃	=O	-H
-CH ₂ OCH ₂ CH ₃	-O-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₃	=O	-H
-CH ₂ SCH ₃	-O-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₃	=O	-H
-CH=N-OH	-O-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₃	=O	-H
	-O-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₃	=O	-H
	-O-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₃	=O	-H
	-O-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₃	=O	-H
	-O-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₃	=O	-H

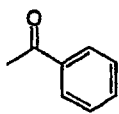
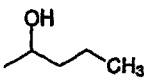
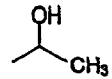
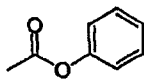
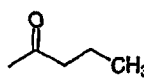
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
	-O-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₃	=O	-H
	-O-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₃	=O	-H
	-O-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₃	=O	-H
	-O-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₃	=O	-H
	-O-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₃	=O	-H
	-O-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₃	=O	-H
	-O-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₃	=O	-H
	-O-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₃	=O	-H
	-O-CH ₂ CH ₃	-O-CH ₃	=O	-H
-COOH	-OH	-COOH	=O	-H
-CO ₂ CH ₃	-OH	-COOH	=O	-H
-CO ₂ C ₂ H ₅	-OH	-COOH	=O	-H
-CH ₂ OH	-OH	-COOH	=O	-H
-CHOHCH ₃	-OH	-COOH	=O	-H

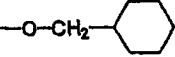
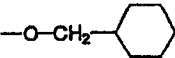
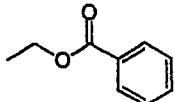
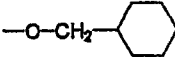
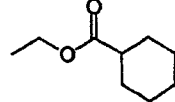
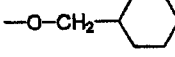
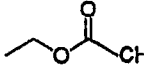
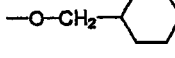
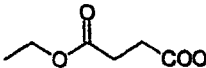
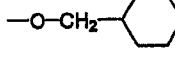
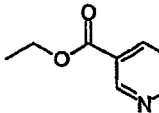
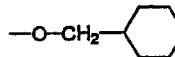
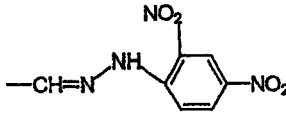
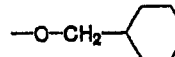
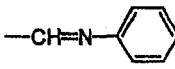
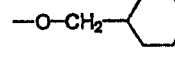
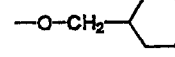
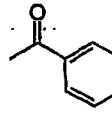
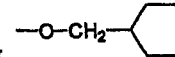
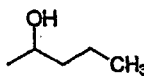
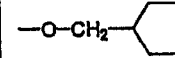
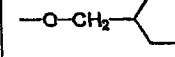
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
<chem>-CH2-CH2-CH=CH2</chem>	-OH	-COOH	=O	-H
<chem>CCOC(=O)c1ccccc1</chem>	-OH	-COOH	=O	-H
<chem>CCOC(=O)C1CCCCC1</chem>	-OH	-COOH	=O	-H
<chem>CCOC(=O)C</chem>	-OH	-COOH	=O	-H
<chem>CCOC(=O)CCC(=O)O</chem>	-OH	-COOH	=O	-H
<chem>CCOC(=O)c1cccnc1</chem>	-OH	-COOH	=O	-H
<chem>C#NCC1=CC(=CC=C1)[N+](=O)[O-]</chem>	-OH	-COOH	=O	-H
<chem>C#Nc1ccccc1</chem>	-OH	-COOH	=O	-H
<chem>CC(=O)C</chem>	-OH	-COOH	=O	-H
<chem>CC(=O)c1ccccc1</chem>	-OH	-COOH	=O	-H
<chem>CC(O)CC</chem>	-OH	-COOH	=O	-H
<chem>CC(O)C</chem>	-OH	-COOH	=O	-H
<chem>CC(=O)Oc1ccccc1</chem>	-OH	-COOH	=O	-H

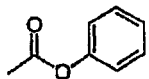
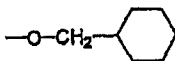
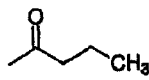
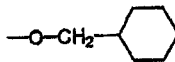
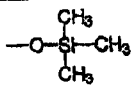
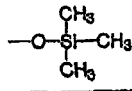
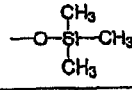
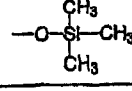
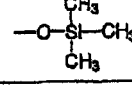
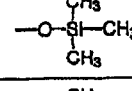
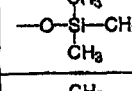
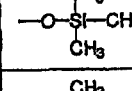
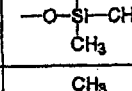
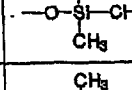
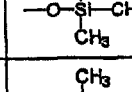
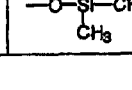
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
	-OH	-COOH	=O	-H
-COOH	-OH	-OH	-H	-H
-CO ₂ CH ₃	-OH	-OH	-H	-H
-CO ₂ C ₂ H ₅	-OH	-OH	-H	-H
-OH	-OH	-OH	-H	-H
-CH ₂ OH	-OH	-COOH	-H	-H
-CHOHCH ₃	-OH	-COOH	-H	-H
-CH ₂ -CH ₂ -CH=CH ₂	-OH	-COOH	-H	-H
	-OH	-COOH	H	-H
	-OH	-OH	-H	-H
	-OH	-OH	-H	-H
	-OH	-OH	-H	-H
	-OH	-OH	-H	-H

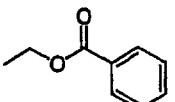
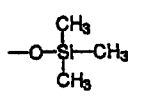
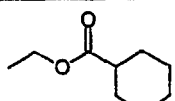
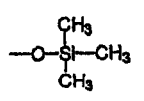
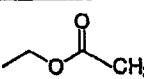
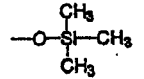
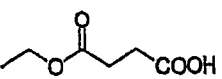
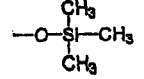
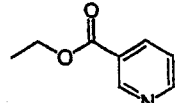
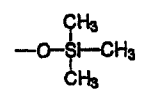
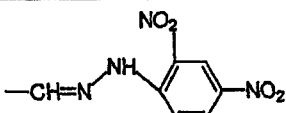
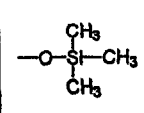
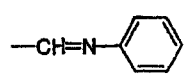
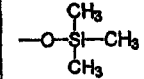
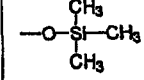
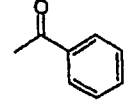
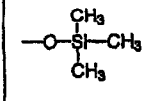
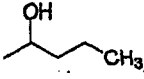
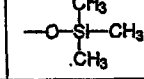
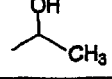
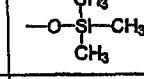
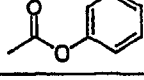
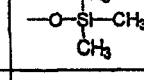
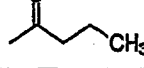
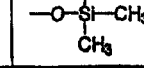
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
	-OH	-COOH	-H	-H
	-OH	-COOH	-H	-H
	-OH	-COOH	-H	-H
	-OH	-COOH	H	-H
	-OH	-OH	-H	-H
	-OH	-OH	-H	-H
	-OH	-OH	-H	-H
	-OH	-OH	-H	-H
-COOH	-OCH ₃	-OCH ₃	=O	-CH ₂ CH ₃
-CO ₂ CH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	=O	-CH ₂ CH ₃
-CO ₂ C ₂ H ₅	-OCH ₃	-OCH ₃	=O	-CH ₂ CH ₃
-CHO	-OCH ₃	-OCH ₃	=O	-CH ₂ CH ₃
-CH ₂ OH	-OCH ₃	-OCH ₃	=O	-CH ₂ CH ₃
-CHOHCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	=O	-CH ₂ CH ₃

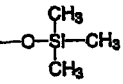
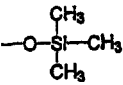
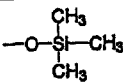
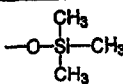
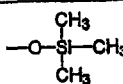
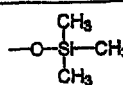
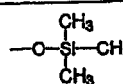
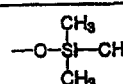
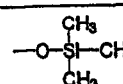
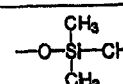
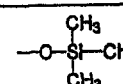
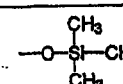
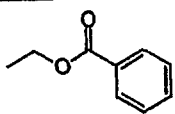
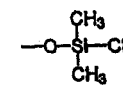
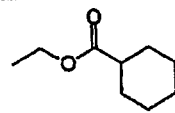
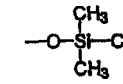
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
-CH ₂ -CH ₂ -CH=CH ₂	-OCH ₃	-OCH ₃	=O	-CH ₂ CH ₃
-COOCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	=O	-CH ₂ CH ₃
-CH ₂ OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	=O	-CH ₂ CH ₃
-CH ₂ OCH ₂ CH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	=O	-CH ₂ CH ₃
-CH ₂ SCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	=O	-CH ₂ CH ₃
-CH=N-OH	-OCH ₃	-OCH ₃	=O	-CH ₂ CH ₃
	-OCH ₃	-OCH ₃	=O	-CH ₂ CH ₃
	-OCH ₃	-OCH ₃	=O	-CH ₂ CH ₃
	-OCH ₃	-OCH ₃	=O	-CH ₂ CH ₃
	-OCH ₃	-OCH ₃	=O	-CH ₂ CH ₃
	-OCH ₃	-OCH ₃	=O	-CH ₂ CH ₃
	-OCH ₃	-OCH ₃	=O	-CH ₂ CH ₃
	-OCH ₃	-OCH ₃	=O	-CH ₂ CH ₃
	-OCH ₃	-OCH ₃	=O	-CH ₂ CH ₃

R^1	R^2	R^3	R^4	R^5
	$-\text{OCH}_3$	$-\text{OCH}_3$	$=\text{O}$	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$
	$-\text{OCH}_3$	$-\text{OCH}_3$	$=\text{O}$	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$
	$-\text{OCH}_3$	$-\text{OCH}_3$	$=\text{O}$	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$
	$-\text{OCH}_3$	$-\text{OCH}_3$	$=\text{O}$	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$
	$-\text{OCH}_3$	$-\text{OCH}_3$	$=\text{O}$	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$
$-\text{COOH}$	$-\text{O}-\text{CH}_2-$ 	$-\text{OCH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$
$-\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{O}-\text{CH}_2-$ 	$-\text{OCH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$
$-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{O}-\text{CH}_2-$ 	$-\text{OCH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$
$-\text{CHO}$	$-\text{O}-\text{CH}_2-$ 	$-\text{OCH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$
$-\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{O}-\text{CH}_2-$ 	$-\text{OCH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$
$-\text{CHOHCH}_3$	$-\text{O}-\text{CH}_2-$ 	$-\text{OCH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	$-\text{O}-\text{CH}_2-$ 	$-\text{OCH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$
$-\text{COOCH}_3$	$-\text{O}-\text{CH}_2-$ 	$-\text{OCH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$
$-\text{CH}_2\text{OCH}_3$	$-\text{O}-\text{CH}_2-$ 	$-\text{OCH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$
$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$	$-\text{O}-\text{CH}_2-$ 	$-\text{OCH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$

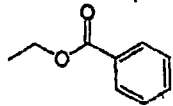
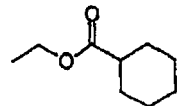
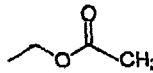
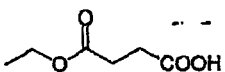
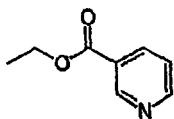
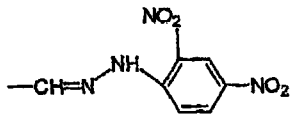
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
-CH ₂ SCH ₃		-OCH ₂ CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
-CH=N-OH		-OCH ₂ CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
		-OCH ₂ CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
		-OCH ₂ CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
		-OCH ₂ CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
		-OCH ₂ CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
		-OCH ₂ CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
		-OCH ₂ CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
		-OCH ₂ CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
		-OCH ₂ CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
		-OCH ₂ CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
		-OCH ₂ CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
		-OCH ₂ CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
		-OCH ₂ CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
		-OCH ₂ CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
-COOH	-O-CH ₂ CH ₃		-CH ₂ CH ₃	-H
-CO ₂ CH ₃	-O-CH ₂ CH ₃		-CH ₂ CH ₃	-H
-CO ₂ C ₂ H ₅	-O-CH ₂ CH ₃		-CH ₂ CH ₃	-H
-CHO	-O-CH ₂ CH ₃		-CH ₂ CH ₃	-H
-CH ₂ OH	-O-CH ₂ CH ₃		-CH ₂ CH ₃	-H
-CHOHCH ₃	-O-CH ₂ CH ₃		-CH ₂ CH ₃	-H
-CH ₂ -CH ₂ -CH=CH ₂	-O-CH ₂ CH ₃		-CH ₂ CH ₃	-H
-COOCH ₃	-O-CH ₂ CH ₃		-CH ₂ CH ₃	-H
-CH ₂ OCH ₃	-O-CH ₂ CH ₃		-CH ₂ CH ₃	-H
-CH ₂ OCH ₂ CH ₃	-O-CH ₂ CH ₃		-CH ₂ CH ₃	-H
-CH ₂ SCH ₃	-O-CH ₂ CH ₃		-CH ₂ CH ₃	-H
-CH=N-OH	-O-CH ₂ CH ₃		-CH ₂ CH ₃	-H

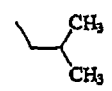
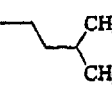
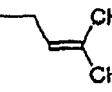
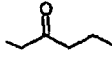
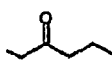
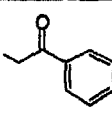
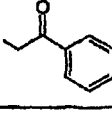
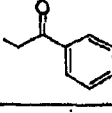
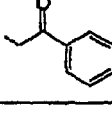
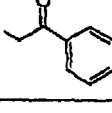
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
	-O-CH ₂ CH ₃		-CH ₂ CH ₃	-H
	-O-CH ₂ CH ₃		-CH ₂ CH ₃	-H
	-O-CH ₂ CH ₃		-CH ₂ CH ₃	-H
	-O-CH ₂ CH ₃		-CH ₂ CH ₃	-H
	-O-CH ₂ CH ₃		-CH ₂ CH ₃	-H
	-O-CH ₂ CH ₃		-CH ₂ CH ₃	-H
	-O-CH ₂ CH ₃		-CH ₂ CH ₃	-H
	-O-CH ₂ CH ₃		-CH ₂ CH ₃	-H
	-O-CH ₂ CH ₃		-CH ₂ CH ₃	-H
	-O-CH ₂ CH ₃		-CH ₂ CH ₃	-H
	-O-CH ₂ CH ₃		-CH ₂ CH ₃	-H
	-O-CH ₂ CH ₃		-CH ₂ CH ₃	-H
	-O-CH ₂ CH ₃		-CH ₂ CH ₃	-H

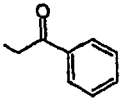
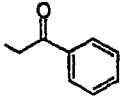
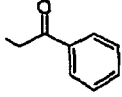
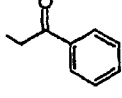
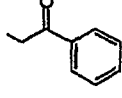
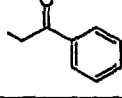
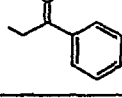
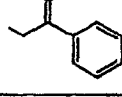
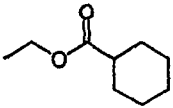
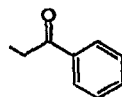
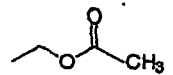
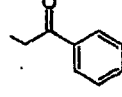
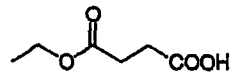
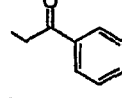
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
-COOH		-O-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
-CO ₂ CH ₃		-O-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
-CO ₂ C ₂ H ₅		-O-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
-CHO		-O-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
-CH ₂ OH		-O-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
-CHOHCH ₃		-O-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
-CH ₂ -CH ₂ -CH=CH ₂		-O-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
-COOCH ₃		-O-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
-CH ₂ OCH ₃		-O-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
-CH ₂ OCH ₂ CH ₃		-O-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
-CH ₂ SCH ₃		-O-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
-CH=N-OH		-O-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
		-O-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
		-O-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃

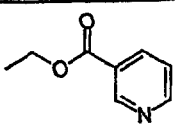
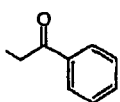
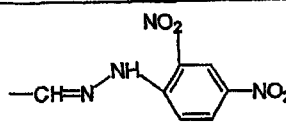
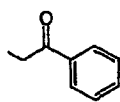
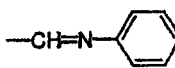
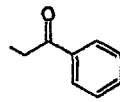
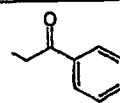
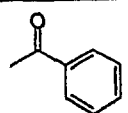
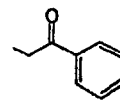
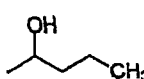
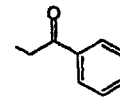
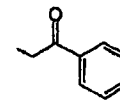
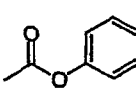
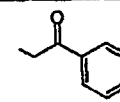
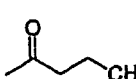
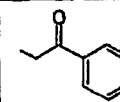
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
		-O-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
		-O-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
		-O-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
		-O-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
		-O-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
		-O-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
		-O-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
		-O-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
		-O-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
		-O-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
		-O-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
-COOH	-OH	-OH	双键*	-H
-CO ₂ CH ₃	-OH	-OH	双键*	-H
-CO ₂ C ₂ H ₅	-OH	-OH	双键*	-H

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
-CH ₂ OH	-OH	-OH	Double bond	-H
-CHOHCH ₃	-OH	-OH	Double bond	-H
-CH ₂ -CH ₂ -CH=CH ₂	-OH	-OH	Double bond	-H
-COOCH ₃	-OH	-OH	Double bond	-H
-CH ₂ OCH ₃	-OH	-OH	Double bond	-H
-CH ₂ OCH ₂ CH ₃	-OH	-OH	Double bond	-H
-CH ₂ SCH ₃	-OH	-OH	Double bond	-H
-CH=N-OH	-OH	-OH	Double bond	-H
	-OH	-OH	Double bond	-H
	-OH	-OH	Double bond	-H
	-OH	-OH	Double bond	-H
	-OH	-OH	Double bond	-H
	-OH	-OH	Double bond	-H
	-OH	-OH	Double bond	-H

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
	-OH	-OH	双键*	-H
	-OH	-OH	双键*	-H
	-OH	-OH	双键*	-H
	-OH	-OH	双键*	-H
	-OH	-OH	双键*	-H
	-OH	-OH	双键*	-H
	-OH	-OH	双键*	-H
-H	-OH	-OH	=O	-H
-CO ₂ C ₂ H ₅	-OH	-OH	-CH ₂ OH	-H
-COH	-OH	-OH	-C ₂ H ₄ OH	-H
-O-CH ₃	-OH	-OH	-CH ₃	-H
-O-C ₂ H ₅	-OH	-OH	-C ₂ H ₅	-H
-CO ₂ H	-OH	-OH	-CH=CH ₂	-H

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
-OH	-OH	-OH	$\begin{array}{c} \text{-CH}_2\text{-} \\ \text{CH=CH}_2 \end{array}$	-H
-CH ₂ OH	-OH	-OH		-H
-C ₂ H ₄ OH	-OH	-OH		-H
-CH ₃	-OH	-OH		-H
-OH	-OH	-OH		-H
-OH	-OH	-OH		-H
-OH	-OH	-OH		-H
-COOH	-OH	-OH		-H
-CO ₂ CH ₃	-OH	-OH		-H
-CO ₂ C ₂ H ₅	-OH	-OH		-H
-CHO	-OH	-OH		-H

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
-CH ₂ OH	-OH	-OH		-H
-CHOHCH ₃	-OH	-OH		-H
-CH ₂ -CH ₂ -CH=CH ₂	-OH	-OH		-H
-COOCH ₃	-OH	-OH		-H
-CH ₂ OCH ₃	-OH	-OH		-H
-CH ₂ OCH ₂ CH ₃	-OH	-OH		-H
-CH ₂ SCH ₃	-OH	-OH		-H
-CH=N-OH	-OH	-OH		-H
	-OH	-OH		-H
	-OH	-OH		-H
	-OH	-OH		-H

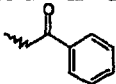
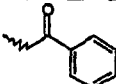
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
	-OH	-OH		-H
	-OH	-OH		-H
	-OH	-OH		-H
	-OH	-OH		-H
	-OH	-OH		-H
	-OH	-OH		-H
	-OH	-OH		-H
	-OH	-OH		-H
	-OH	-OH		-H

* 是指式 I 的含氮杂环的 N 原子和 C 原子之间的双键

实施例 2 制备不同的本发明的化合物

以下实施例说明了本发明的 8 种衍生物的制备。这些化合物表示在下面的表 B 中。

表 B 本发明的化合物

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
2''-oxo-voruscharin	-COH	-OH	-OH	=O	-H
化合物 B	-CH ₂ OH	-OH	-OH	=O	-H
化合物 C	-CH ₂ OAc	-OH	-OH	=O	-H
化合物 F	-CH ₂ OOC 苯基	-OH	-OH	=O	-H
化合物 D	-CH ₂ OH	-OH	-OH	双键 *	-H
化合物 E	-CH ₂ OAc	-OH	-OH	双键 *	-H
化合物 G	-CH ₂ OOC 苯基	-OH	-OH	双键 *	-H
化合物 H	-CH ₂ OH	-OH	-OH		-H
化合物 I	-CH ₂ OH	-OH	-OH		-H

* 是指式 I 的含氮杂环的 N 原子和 C 原子之间的双键

2''-氧代-voruscharin 分离自白花牛角瓜 (*Calotropis procera*)。首先将该植物的叶片、茎干、树皮和根研磨成细粉。然后用索氏[脂肪]抽提器用二氯甲烷将这些粉末提取至少 6、12、18 或优选 24 小时。然后滗出二氯甲烷相并用孔隙率 n° 3 的多孔玻璃过滤。将滤液蒸发, 得到干燥的提取物。将这种干燥提取物悬浮于己烷并在室温下磁力搅拌至少 12-16 小时。然后滗出己烷悬液并用孔隙率 n° 3 的多孔玻璃过滤。不溶性部分然后用甲醇提取至少 6、12-16 小时, 再用孔隙率 n° 3 的多孔玻璃过滤混合物。然后将混合物的不溶部分进行柱层析, 采用 C18 接枝的快速硅胶层析, 使用 50:50-80:20 的甲醇/水二元洗脱液。

在组成为 60:40-70:30 的二元洗脱液的组分中观察到生物活性。将这些组分蒸发至干并再对其进行硅胶快速层析, 使用二氯甲烷/甲醇二元洗脱液, 这样可分离到两种纯的化合物: 2''-氧代-voruscharin 和 uscharin。

为制备化合物 B, 将 5 eq. NaBH₄ (7.5 mg, 1.98 10⁻⁴ mol) 加入正在磁力搅拌的在 2 ml 甲醇中的 23.9 mg 2''-氧代-voruscharin (0.39 10⁻⁴ mol) 的溶液。将混合物搅拌

1 小时。然后减压蒸发溶剂。对粗制产物进行硅胶快速层析(CH_2Cl_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$:95/5)得到 15.9 mg 化合物 B。该制备过程的产率为 66%。

另一个衍生物由化合物 C 构成。这种化合物是通过将上述化合物 B 乙酰化制备的。室温下, 将 1ml 50/50 乙酸酐/吡啶混合物中的 3.04 mg 化合物 B(5.0×10^{-6} mol)的溶液搅拌 1 小时又 20 分钟。然后在 0°C 搅拌下加入 1ml 水。15 分钟后, 减压蒸发溶剂。对粗制产物进行硅胶快速层析($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$:9/1)得到 3.00 mg 化合物 C。该制备过程的产率为 92%。

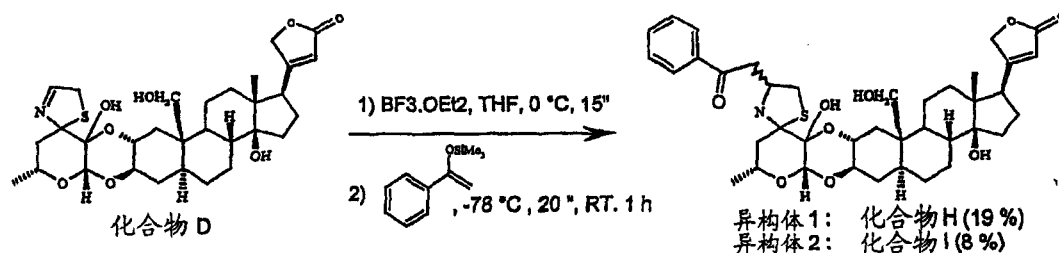
化合物 F 是通过苯甲酰化化合物 B 制备的。将 10.05 mg 化合物 B(1.66×10^{-5} 摩尔)和 0.5 ml 吡啶的溶液磁力搅拌, 加入 5 滴苯甲酰氯并搅拌 25 分钟。用水溶解残余物并用二氯甲烷萃取。分离后减压蒸发有机层。对粗制产物进行硅胶快速层析(CH_2Cl_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$:99:1, 98:2, 97:3, 96:4)得到 8.13 mg 化合物 F。该制备过程的产率为 69%。

化合物 D 是通过在正在磁力搅拌的 3ml 甲醇中的 47 mg uscharin(0.80×10^{-4} mol)溶液中加入 5.5 eq. NaBH_4 (16.8 mg, 4.44×10^{-4} mol)制备的。混合物搅拌 10 分钟。然后减压蒸发溶剂。对粗制产物进行硅胶快速层析(CH_2Cl_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$:9/1)得到 31.5 mg 化合物 D。该制备过程的产率为 67%。

另一种半合成的衍生物由化合物 E 构成。这种化合物是将化合物 D 乙酰化制得的。室温下, 将 2ml 50/50 乙酸酐/吡啶混合物中的 6.09 mg 化合物 D(0.10×10^{-4} mol)的溶液搅拌 2 小时。在 0°C 下边搅拌边加入 2ml 水。15 分钟后, 减压蒸发溶剂。对粗制产物进行硅胶快速层析($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$:9/1)得到 5.86 mg 化合物 E。该制备过程的产率为 90%。

化合物 G 是通过苯甲酰化化合物 D 制备的。将 15.13 mg 化合物 D(2.57×10^{-5} 摩尔)和 0.5 ml 吡啶的溶液磁力搅拌, 加入 5 滴苯甲酰氯并搅拌 15 分钟。用水溶解残余物并用二氯甲烷萃取。分离后减压蒸发有机层。对粗制产物进行硅胶快速层析(CH_2Cl_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$:9/1)得到 12.5 mg 化合物 G。该制备过程的产率为 70%。

化合物 H 和 I 是按照流程 1 用化合物 D 作为起始物质制备的:



流程 1

在 2 ml THF 中连续加入 37.3 mg 化合物 D (589 g/mol, 63.3×10^{-6} 摩尔) 和 30 μl $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (141.9 g/mol, 3 eq)。将混合物于 0 °C 在氮气下搅拌。30 分钟后将混合物冷却至 -78 °C。最后加入 75.0 mg 在 0.5 ml THF 中的 1-苯基-1-(三甲基甲硅烷氧基) 乙烯 (4 eq) 溶液。将反应混合物在 -78 °C 搅拌 20 分钟, 然后在室温下搅拌 1 小时。用 1N NaHCO_3 溶液中和该溶液, 反应物用二氯甲烷萃取并在真空下蒸发有机层。通过硅胶快速层析 (SiO_2 , 长度 = 20 cm, 直径 = 1 cm, 洗脱梯度: CH_2Cl_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99:1, 98:2) 分离两种异构体—化合物 H 和化合物 I。

得到 8.4 mg (709 g/mol) 纯的化合物 H (产率 = 19%) 和 3.5 mg (709 g/mol) 化合物 I (产率 = 8%)。此外, 分离到 3.3 mg (709 g/mol) 化合物 H 和 I 的混合物分离 (产率 = 7%)。该制备过程的两种异构体的总产率为 34%。通过 IR 光谱和质子 NMR 谱分析所得异构体。

实施例 3 本发明的不同化合物对一种细胞系的总细胞生长的作用

为确定本发明化合物的体外活性, 进行了 MTT 测试。MTT 测试是此领域熟知的一种测试, 它是一种间接的迅速检测的技术, 即在 5 天内检测所给产物对总细胞生长的作用。这种测试检测代谢活性的活细胞的数目, 即能够通过线粒体还原作用将淡黄色的 MTT 产物 (3-(4, 5-二甲基噻唑-2-基)-2, 5 二苯基四唑鎓溴化物) 转化成蓝色产物甲臍 (formazan) 染料。实验结束时所得甲臍的量通过分光光度计测量, 该量与活细胞的数目成正比。通过对比对照条件 (未处理细胞) 并与其它参考化合物相比较, 测定光密度能够定量测量所研究的化合物相的效果。在下面的实施例中测试了本发明的不同化合物并将它们与参考化合物 uscharin 进行了比较。

在本发明的化合物存在时测试了六种人癌症细胞系, 如表 C 所述。这些细胞系涵盖了四种组织学癌症类型, 分别是胶质瘤、结肠癌、肺癌和膀胱癌。使细胞生长在平底 96 孔微孔中, 每孔含有 100 μl 细胞悬液, 根据细胞类型每孔按理应含有 4000 个细胞。将每种细胞系接种在它们各自的细胞培养培养基中 (表 C)。

表 C. 人癌细胞系和用于 MTT 实验的相应的细胞培养培养基

细胞系	ATCC 编号	组织	培养基	参考文献
Hs683	HTB-138	胶质瘤	MEM 5%血清	J. Natl. Cancer Inst. 56:843-849, 1976; 同上, 58:1455-1463, 1977
U-373 MG	HTB-17	胶质瘤	MEM 5%血清	Acta Pathol. Microbial. Scand. 74:465-486, 1968
HCT-15	CCL-225	结肠	MEM 5%血清	Cancer Res. 39:1020-1025, 1979
LoVo	CCL-229	结肠	MEM 5%血清	Exp. Cell Res. 101:414-416, 1976; J. Natl. Cancer Inst. 61:75-83, 1978; Cancer Res. 39:2630-2636, 1979
A549	CCL-185	肺	MEM 5%血清	J. Natl. Cancer Inst. 51:1417-1423, 1973; Int. J. Cancer 17:62-70, 1976
J82	HTB-1	膀胱	MEM 5%血清	Br. J. Cancer 38:64-76, 1978; In Vitro models for cancer research 卷 iV. CRC Press, 103-125, 1986

在 37°C 温育 24 小时后, 用 100 μ l 新鲜的以不同所需浓度已经溶解有待测化合物的培养基代替培养培养基。在 10^{-9} M、 5×10^{-9} M、 10^{-8} M、 5×10^{-8} M、 10^{-7} M、 5×10^{-7} M、 10^{-6} M、 5×10^{-6} M 和 10^{-5} M 测试不同的化合物。每个试验条件下重复六次。被测化合物是 2''-氧代-voruscharin 和化合物 B、C、D、E、H 和 I, 见上表 B 所示。

与含化合物的培养基(试验条件)或不含化合物的培养基(对照)孵育 72 小时后用 100 μ l 含 1mg/ml MTT 的 RPMI 替换培养基。将微孔板置于 37°C 孵育 3 小时后 400g 离心 10 分钟。然后去掉 MTT, 形成的甲臜结晶用 100 μ l DMSO 溶解。震荡微孔板 5 分钟, 然后用分光光度计测定吸光度值, 使用两种波长, 其中一个为甲臜的最大吸收波长 570 nm, 另一个是背景噪声波长 630 nm。

计算每种试验条件下所测得的 6 个孔的平均吸光度值及其标准误差(SEM)。计算剩余活细胞与对照组相比所占的百分率。试验结果见图 2-8。

图 1 表示已知化合物 uscharin 对 6 种被测细胞系中 5 种细胞系的抗肿瘤活性(见表 D)。来自膀胱的人肿瘤细胞系(J82)对 uscharin 的敏感性较弱。

如图 2-8 所示, 本发明的化合物对 6 种被测细胞系中的 5 种具有抗肿瘤活性。只有一种来自膀胱的人肿瘤细胞系对 6 种化合物的敏感性较之其它 5 种细胞系弱。在这 7 种化合物中, 化合物 C 和 E 的细胞毒活性最弱。

本发明的化合物杀死 50% 细胞群的浓度, 即 IC₅₀ 值表示在表 D 中。

表 D uscharin 和本发明化合物 IC₅₀ 值的比较

	Hs683	U-373	HCT-15	LoVo	A549	J82
uscharin	5×10^{-8} - 10^{-8}	5×10^{-8} - 10^{-8}	5×10^{-8} - 10^{-8}	10^{-5} - 5×10^{-5}	5×10^{-8} - 10^{-8}	10^{-5} - 5×10^{-5}
2''-oxo-voruscharin	5×10^{-9} - 10^{-9}	5×10^{-8} - 10^{-8}	5×10^{-8} - 10^{-8}	10^{-5} - 5×10^{-5}	5×10^{-8} - 10^{-8}	$>10^{-5}$
化合物 B	5×10^{-8} - 10^{-8}	5×10^{-8} - 10^{-8}	5×10^{-8} - 10^{-8}	5×10^{-9} - 10^{-9}	10^{-8}	10^{-5} - 5×10^{-5}
化合物 C	5×10^{-8} - 10^{-8}	5×10^{-8} - 10^{-8}	5×10^{-8} - 10^{-8}	5×10^{-8} - 10^{-8}	5×10^{-8} - 10^{-8}	$>10^{-5}$
化合物 D	5×10^{-8} - 10^{-8}	5×10^{-8} - 10^{-8}	5×10^{-8} - 10^{-8}	5×10^{-9} - 10^{-9}	5×10^{-8} - 10^{-8}	10^{-5} - 5×10^{-5}
化合物 E	5×10^{-8} - 10^{-8}	5×10^{-8} - 10^{-8}	5×10^{-8} - 10^{-8}	5×10^{-8} - 10^{-8}	5×10^{-8} - 10^{-8}	$>10^{-5}$
化合物 H	5×10^{-8} - 10^{-8}	5×10^{-8} - 10^{-8}	5×10^{-8} - 10^{-8}	5×10^{-8} - 10^{-8}	5×10^{-8} - 10^{-8}	5×10^{-8} - 10^{-8}
化合物 I	5×10^{-8} - 10^{-8}	5×10^{-8} - 10^{-8}	5×10^{-8} - 10^{-8}	5×10^{-8} - 10^{-8}	5×10^{-8} - 10^{-8}	5×10^{-8} - 10^{-8}

uscharin 和 2''-氧代-voruscharin 的 IC₅₀ 值在 5×10^{-8} 和 10^{-9} M 之间, 这取决于被测细胞系, 但 J82 除外, uscharin 对 J82 的 IC₅₀ 值范围在 10^{-5} 和 5×10^{-5} M 之间, 高于 2''-氧代-voruscharin, 2''-氧代-voruscharin 的该值为 10^{-5} M (见表 D)。

就细胞系 Hs683 而言, uscharin 和 2''-氧代-voruscharin 的 IC₅₀ 值比化合物 B 的 IC₅₀ 值低 100 倍。uscharin、2''-氧代-voruscharin 和化合物 B、D、H 和 I 以同样的方式影响 U-373、HCT-15、LoVo、A549 细胞系的生长。根据细胞系不同, uscharin 和 2''-氧代-voruscharin 的 IC₅₀ 值比化合物 C 和 E 的 IC₅₀ 值低 100-1000 倍。J82 细胞系比其它被测细胞系都不敏感。

图 9 比较了 uscharin 和 2''-氧代-voruscharin 对 6 种细胞系的细胞毒活性。这两种化合物对各种被测细胞系都有类似的抗肿瘤效应。较之其它被测细胞系, J82 (膀胱癌) 细胞系较不敏感。图 10 比较了 uscharin、2''-氧代-voruscharin 和化合物 B、C、D、E、H 和 I 对 Hs683 的细胞毒活性。对于 Hs683, uscharin 和 2''-氧代-voruscharin 的活性强于化合物 B。uscharin、2''-氧代-voruscharin 和化合物 B、D、H 和 I 以同样的方式影响 U-373、HCT-15、LoVo、A549 细胞系的生长。J82 细胞系比其它被测细胞系都不敏感。

总之, 本发明的新型化合物 2''-氧代-voruscharin 对这些试验中测定的 5 种人癌细胞系具有惊人的抗肿瘤效应。这些抗肿瘤效应相当于显著降低这些属于四种代表性组织类型的人癌症模型的整体生长。

uscharin、2''-氧代-voruscharin 和化合物 B、C、D、E、H 和 I 都具有抗肿瘤活性。

实施例 4 本发明不同的化合物对细胞动力学的影响

从实施例 2 所述的 MTT 比色分析结果中可以清楚的看到本发明的化合物可明显抑制 MTT 试验所分析的人源癌细胞系中大部分细胞系的总体生长水平。在下面的实施例中测试了本发明的化合物 2''氧代-voruscharin 对细胞动力学的作用,并比较了已知化合物 uscharin 的作用。

将细胞接种到含 7ml 培养基的培养瓶(面积为 25cm²)内。37℃ 孵育 48 小时后用含不同要求浓度的待测化合物的新鲜培养基换液, uscharin 和 2''氧代-voruscharin 的浓度分别为可以杀死 50%(IC₅₀)和 30%(IC₃₀)细胞群的浓度。处理 24 或 72 小时后收获悬液中的细胞,用 4℃ 的磷酸盐缓冲盐水(PBS)洗涤,然后用 70%的乙醇(4℃)渗透,置于-20℃过夜。细胞用 PBS 洗涤后用碘化丙啶溶液(80μg/ml)在 37℃ 孵育 30 分钟,然后置于 4℃ 过夜。加入核糖核酸酶 A(3% V/V)以使双链 RNA 断裂。绘制每个样品的细胞周期图。用流式细胞仪内的特殊软件确定处于不同细胞周期的准确细胞百分率。每个细胞周期相以峰面积表示,计算百分率。整个细胞周期的表面积为 100%。每个试验进行 3 次。计算每个相的平均百分率及其标准差。给定条件下的每个细胞周期所占有的百分数与对照细胞、即未处理细胞中相同细胞周期所占的百分数进行比较。

Uscharin 和 2''氧代-voruscharin 具有很高的抗人源肿瘤细胞活性。按照 MTT 试验的结果(实施例 2)选择流式细胞计试验中所用的浓度。一共检测了 Hs683、J82 和 HCT-15 三种人源细胞系,应用杀死 30%和 50%的这些细胞所需要的 uscharin 和 2''氧代-voruscharin 的剂量,以研究当用浓度不断增加的这些化合物处理细胞培养物 24 或 72 小时时是否促进处于某一细胞周期相的细胞积聚。Uscharin 和 2''氧代-voruscharin 对这 3 种被测细胞系的 IC₅₀ 和 IC₃₀ 值列在表 E 中。

表 E Uscharin 和 2''氧代-voruscharin 对三种人癌细胞系的 IC₅₀ 和 IC₃₀ 值

细胞系	Uscharin		2''oxo-voruscharin	
	IC ₅₀	IC ₃₀	IC ₅₀	IC ₃₀
Hs683	1.7 X10 ⁻⁷ M	4.3 X10 ⁻⁸ M	1.7 X10 ⁻⁷ M	8.3 X10 ⁻⁹ M
J82	4.3 X10 ⁻⁸ M	1.7 X10 ⁻⁸ M	4.1 X10 ⁻⁸ M	1.7 X10 ⁻⁸ M
HCT-15	4.3 X10 ⁻⁸ M	8.5 X10 ⁻⁹ M	1.2 X10 ⁻⁸ M	4.1 X10 ⁻⁹ M

对用 uscharin 处理的 Hs683 细胞的分析(图 11)显示,用 1.7×10⁻⁷M 的 uscharin 处理 Hs683 24 和 72 小时时细胞在 S 期积聚。这一效果在统计学上是显著的。用 1.7

$\times 10^{-7}M$ 的 uscharin 处理细胞 24 小时可观察到细胞在 G2/M 期的积聚。用 $8.3 \times 10^{-9}M$ 的 2''氧代-voruscharin 处理 24 小时导致细胞在 G2/M 期积聚(图 12)。这些效果都是显著的。

对用 uscharin 处理的 J82 细胞的分析(图 13)显示,无论所用浓度或治疗时间如何, S 期细胞的数量都明显增加。用两种测试浓度的 2''氧代-voruscharin 仅在处理 72 小时后导致 S 期细胞的数量增加(图 14)。

对用 uscharin(图 15)和 2''氧代-voruscharin(图 16)处理的 HCT-15 细胞进行细胞周期分析结果表明,在用最高测试浓度分别为 $4.3 \times 10^{-8}M$ 和 $1.2 \times 10^{-8}M$ 的这两种化合物处理 72 小时后都导致 S 细胞的积聚。

下面的表 F 叙述了用 uscharin 和 2'' 氧代-voruscharin 处理 24 和 72 小时后对 3 种细胞系细胞周期动力学造成的最重要的影响。总之, uscharin 导致各个被测细胞系的细胞在 S 期积聚。2''oxo-voruscharin 导致在 S 期和 G2/M 期积聚。这些结果说明,与 2''氧代-voruscharin 相比,uscharin 导致更多的细胞在 S 期积聚。用 uscharin 处理后细胞在 S 期积聚说明该细胞的 DNA 受到损伤或被破坏。因此,与用 2''氧代-voruscharin 处理相比, uscharin 处理期间细胞在 S 期高水平积聚说明 2''氧代-voruscharin 的毒性低于 uscharin, 因此对健康细胞的副作用也更小。

表 F uscharin 和 2''氧代-voruscharin 对三种人源癌细胞系细胞周期动力学的作用

细胞系	时间	uscharin			2'' oxo-voruscharin		
		G0/G1	S	G2/M	G0/G1	S	G2/M
Hs683	24h	n.s.	***	***	n.s.	n.s.	***
	72h	n.s.	***	n.s.	n.s.	n.s.	**
J82	24h	n.s.	***	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	72h	n.s.	***	n.s.	n.s.	**	n.s.
HCT-15	24h	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	72h	n.s.	**	n.s.	n.s.	***	n.s.

其中, n. s. 表示不显著; ** 表示比较显著; *** 表示非常显著

实施例 5 确定本发明化合物的最大耐受剂量

某种药物的最大耐受剂量(MTD)被定义为可急性给予(即一次性腹腔、静脉、皮下注射或口服单一剂量)健康动物(即未移植肿瘤的动物)的药物的最大剂量。最多在注射后的 14 天内记录动物的存活时间和重量。对每种药物采用 5 种不同剂量来确定

MTD 指数。当 MTD 指数大于 160 mg/kg 时(腹腔注射)通常认为该药物是无毒的,且可给予携带肿瘤的小鼠的最高剂量是 $MTD/2=80\text{mg/kg}$ 。每个用来确定 MTD 指数的实验组中有 3 只小鼠。

测量 2''-氧代-voruscharin、化合物 B、化合物 C、化合物 D、化合物 H 和化合物 I 的 MTD 指数。通过一次性给予小鼠这些化合物测得的 MTD 指数分别为: 2''-氧代-voruscharin 20 mg/kg, 化合物 B 80 mg/kg, 化合物 C 大于 40 mg/kg, 化合物 D 10 mg/kg, 化合物 H 80 mg/kg 和化合物 I 80 mg/kg。

实施例 6 确定本发明化合物的体内抗肿瘤药理学

得到三种类型的体内抗肿瘤药理学结果: 1)化疗药物的累积毒性, 通过记录荷瘤小鼠在治疗期间体重的变化来评价, 2)对肿瘤生长水平的实际影响。如果肿瘤模型是皮下(s.c.)移植的, 则用卡钳每周 3 次测定肿瘤的大小, 肿瘤的实际生长水平用两个最大垂直直径相乘所得到的面积(mm^2)来表示, 和 3)处理小鼠的存活时间, 用 T/C 指数来评价。这个指数是指处理组小鼠平均存活时间(T)与对照组小鼠平均存活时间(C)的比值。如果 T/C 值在 130%以上($P<0.05$), 则认为药物是有活性的; 如果 T/C 值在 70%以下, 则认为药物是有毒的。

在不同的异种移植模型: 皮下(sub-cutaneous)模型: MCF-7-TD5(乳腺癌)和 C32(黑色素瘤)以及原位模型: A549(肺癌)内评价了化合物 B 的抗肿瘤活性。

a. 乳腺癌模型:

这里所述的 MCF-7-TD5 模型是一种被 v-Ha-ras 癌基因和新霉素抗性基因转染的 MCF-7 的激素敏感形式。在 MTD/8(10 mg/kg)和 MTD/16(5 mg/kg)测定化合物 B, 一周 5 次。

在生长培养基中加入雌二醇不会增加 MCF-7-TD5 的体外增殖速度, 但这会明显刺激亲本细胞(Int. J. Cancer, 46, 522-532(1990))。皮下注射 MCF-7-TD5 到未经治疗的雌性 nu/nu 小鼠, 在结果 7-18 周的潜伏期后 MCF-7 TD5 导致了肿瘤。再用雌二醇治疗小鼠导致潜伏期明显缩短, 同时肿瘤生长更加迅速。在这个实施例所述的试验中未使用雌二醇。

图 17 显示, 施用 10 mg/kg 和 5 mg/kg 的化合物 B 60 次显著降低了 MCF-7-TD5 肿瘤的生长, 但这种作用不足以显著提高携带 MCF-7-TD5 肿瘤的小鼠的存活期。图 18 说明, 这里试验中所采用的化合物 B 的给药方案未造成明显的毒性副作用, 因为

在持续给予化合物 B 期间, 携带 MCF-7-TD5 肿瘤的小鼠的体重没有明显降低。在图 17-22 中, $\uparrow$ MX 或 $\downarrow$ MX 是指每个试验中有一半小鼠死亡的那天。

化合物 B 对 MCF-7-TD5 乳腺癌模型有明显的抗肿瘤作用且没有显著的副作用。

b. 黑色素瘤模型

通过用致癌物质涂抹小鼠皮肤来建立试验黑色素瘤模型。这些试验黑色素瘤模型具有某种与人黑色素瘤类似的形态学特征, 但生物侵略性较弱。在 DMT/4 (20 mg/kg)、DMT/8 (10 mg/kg) 和 DMT/16 (5 mg/kg) 测试化合物 B, 每周三次。以 25×20 mg/kg、 28×10 mg/kg 和 21×5 mg/kg 的给药方案给予化合物 B 未明显增加 C32 肺癌小鼠的存活期。实际上, 测得的 T/C 指数分别为 95%、107% 和 81%。

图 19 和 20 说明, 该试验所采用的化合物 B 的给药方案减小了肿瘤面积, 且未导致任何主要的毒性副作用, 这是由于在持续给予化合物 B 期间, 携带 C32 肿瘤的小鼠的体重没有明显降低。采用 10mg/kg 的给药方案观察到了最重要的效果。

因此, 化合物 B 对 C32 黑色素瘤癌症模型具有明显减小肿瘤面积的抗肿瘤效果。

c. 肺癌模型

肺癌是全世界癌症的头号死因。无论是否接受侵入性的局部和全身治疗, 大多数患者都死于进行性转移疾病。较之其它癌症, 由于肺癌的生物侵入特性和需要注意的异质性, 它的发病机制还不是非常清楚。文献中描述了通过采用支气管内、胸内或静脉内注射肿瘤细胞悬液并通过外科手术植入新鲜肿瘤组织来建立原位肺癌模型。肿瘤细胞被直接注射入裸鼠的肺部。原位模型的优点包括改善了肿瘤植入并增强了侵入和转移特性。

在 DMT/2 (40 mg/kg)、DMT/4 (20 mg/kg) 和 DMT/8 (10 mg/kg) 测定化合物 B, 每周三次。以 3×40 mg/kg 的给药方案给予化合物 B 未明显增加 A439 肺癌小鼠的存活期, 其 T/C 指数为 124%。相反, 以 7×20 mg/kg 和 10×10 mg/kg 给予化合物 B 时, T/C 指数分别为 152% 和 186%。这些值是统计学上显著的。

图 21 表示了试验期间每个对照组和实验组中 9 只小鼠的死亡率。采用 Kaplan-Meier 统计学分析。与对照组的一般拟合相比, 统计数据强调了测试对照的一般拟合。从图 22 可见, 无论在该试验中采用那种形式, 与未处理的小鼠相比, 化合物 B 明显延长了小鼠的存活时间。显著性水平 $p < 0.05$ 。

图 22 说明，该试验所采用的化合物 B 的给药方案未导致任何主要的毒性副作用，这是由于在持续给予化合物 B 期间，携带 A549 肿瘤的小鼠的体重没有明显降低，但以 40mg/kg 的剂量给药的第一周观察到体重的明显减轻。

化合物 B 对 A549 肺癌模型具有明显延长存活期的抗肿瘤效果。

总之，化合物 B 对这一系列试验所采用的所有模型都有显著的抗肿瘤效果。这些模型代表了一些组织学肿瘤模型，其中包括乳腺癌、肺癌和黑色素瘤。这些模型都是与临床有关的，因为它们都模拟了人类癌症的特定临床阶段。

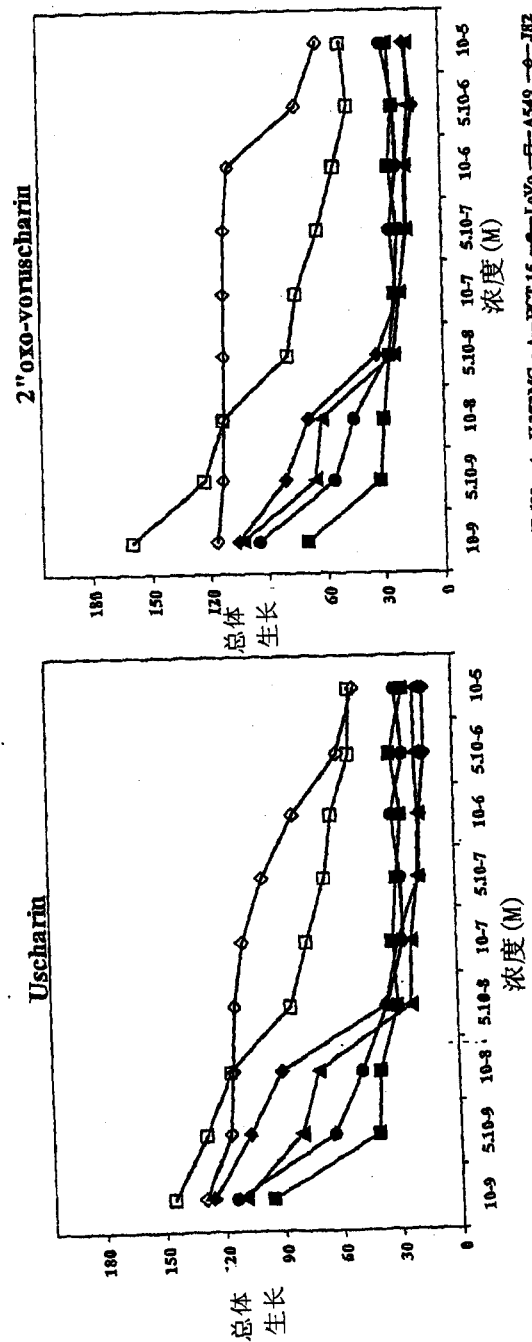


图 2
化合物C

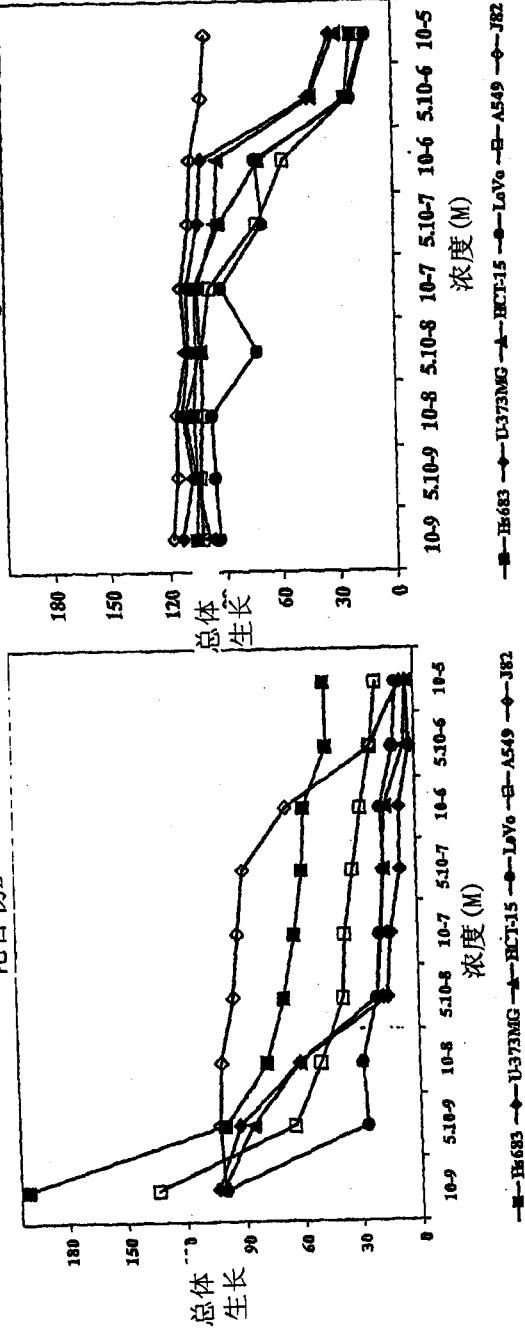


图 4

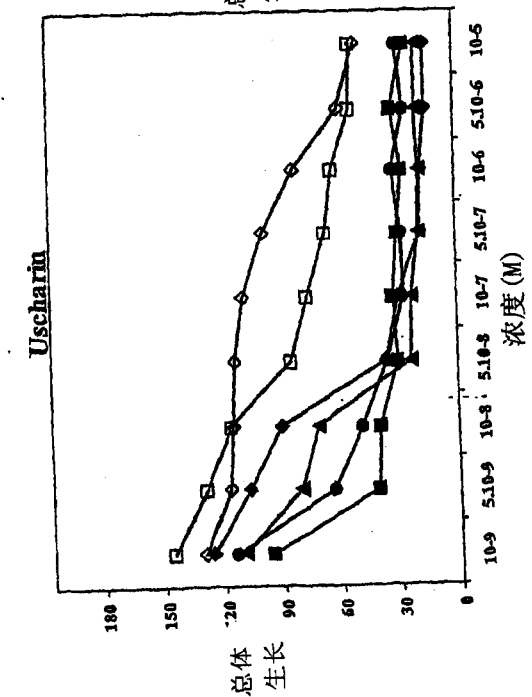


图 1
化合物B

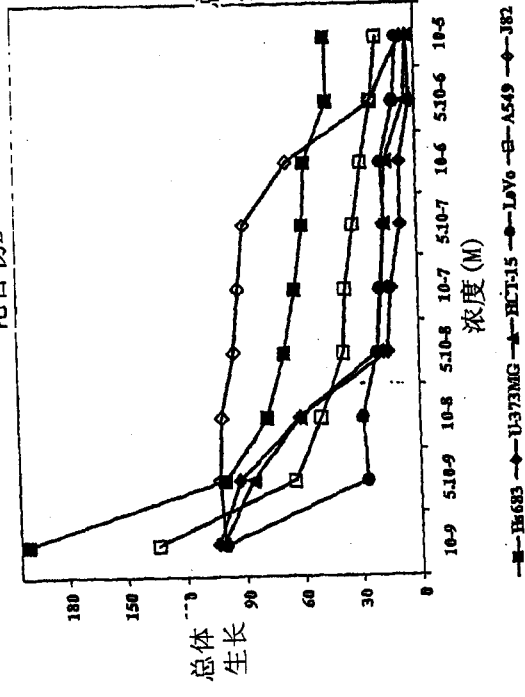


图 3

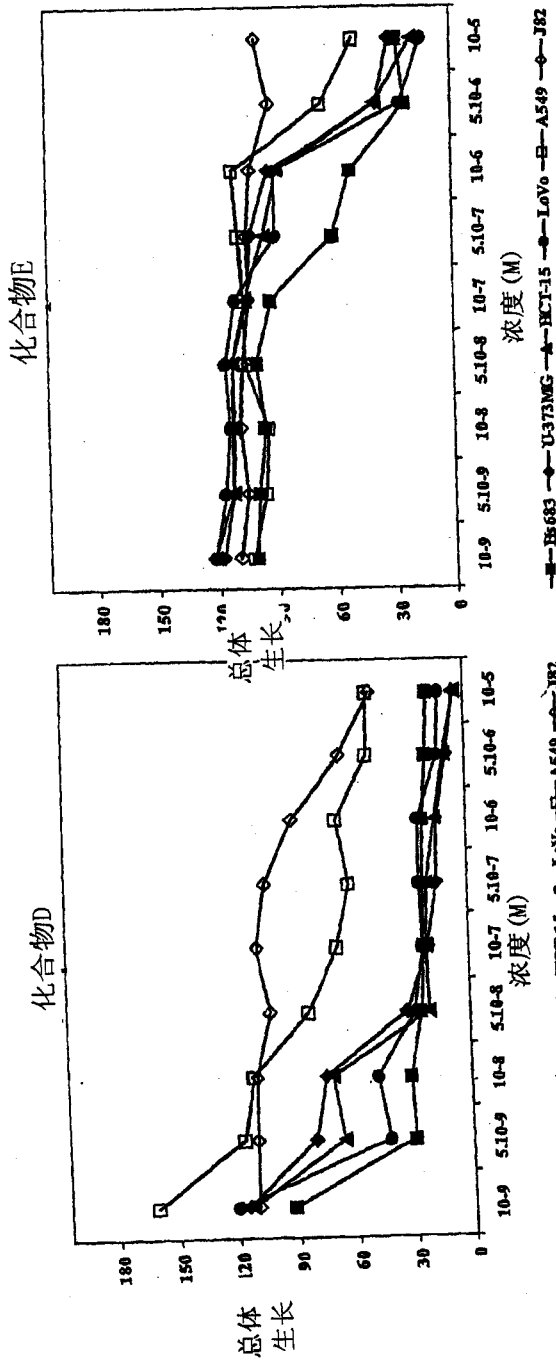


图 5

化合物I

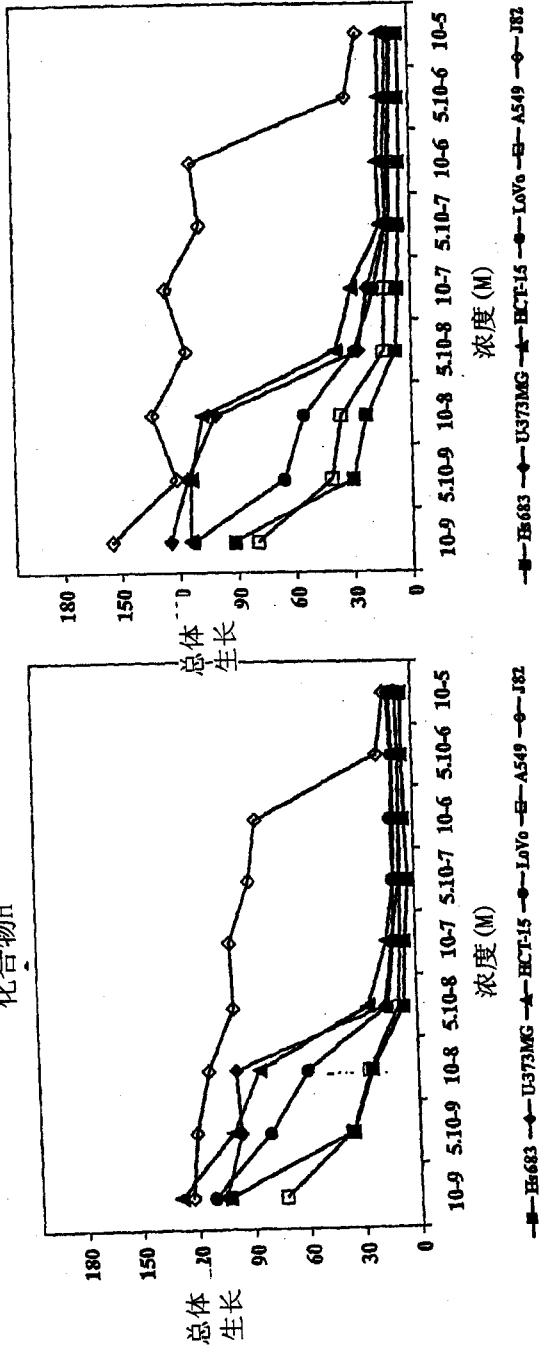


图 7

化合物E

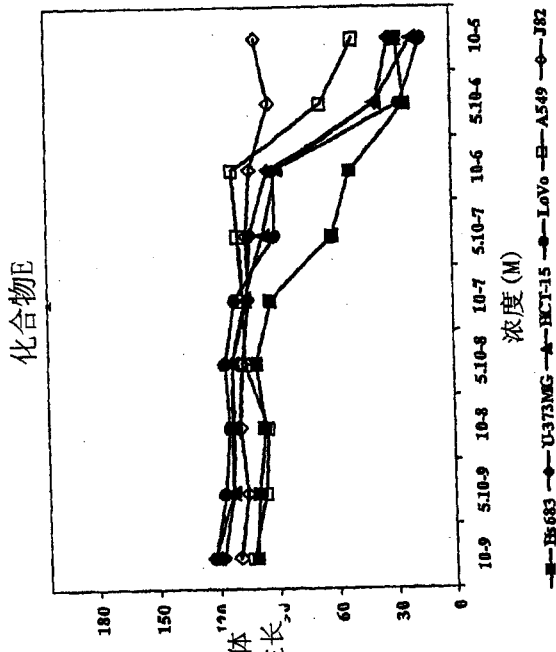


图 6

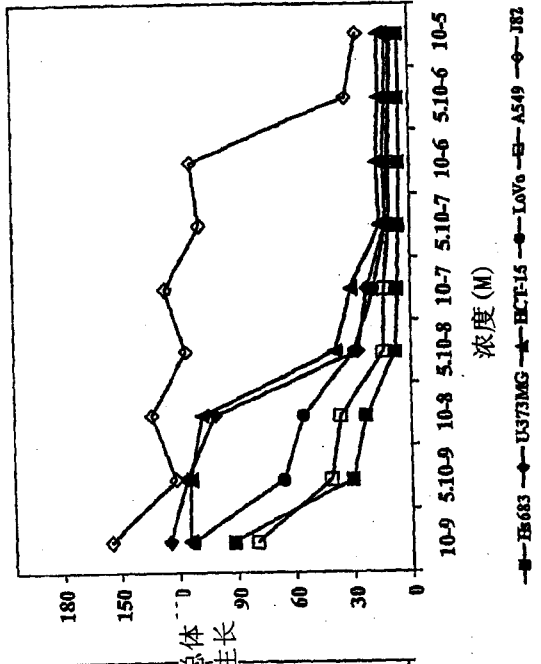
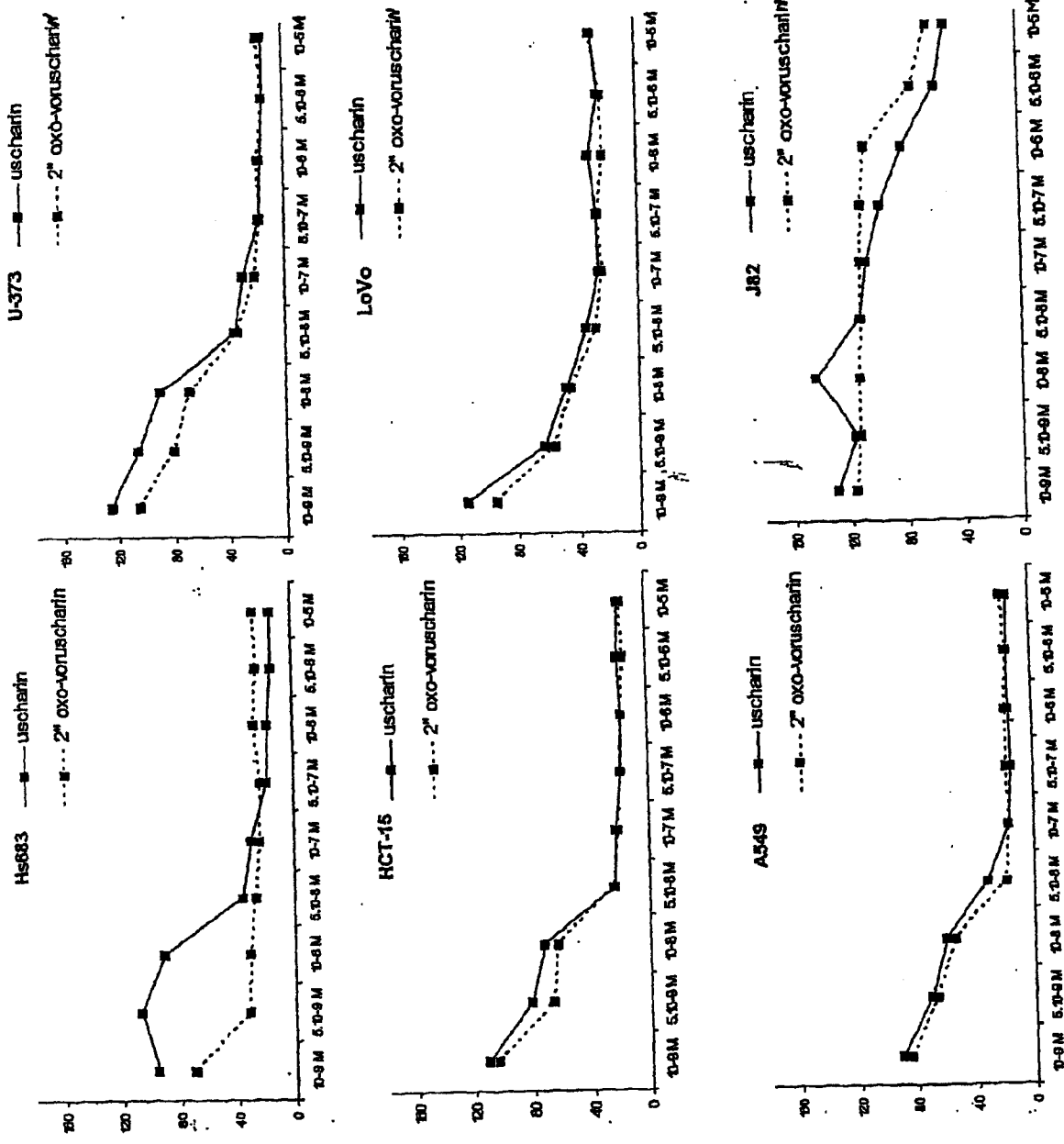


图 8



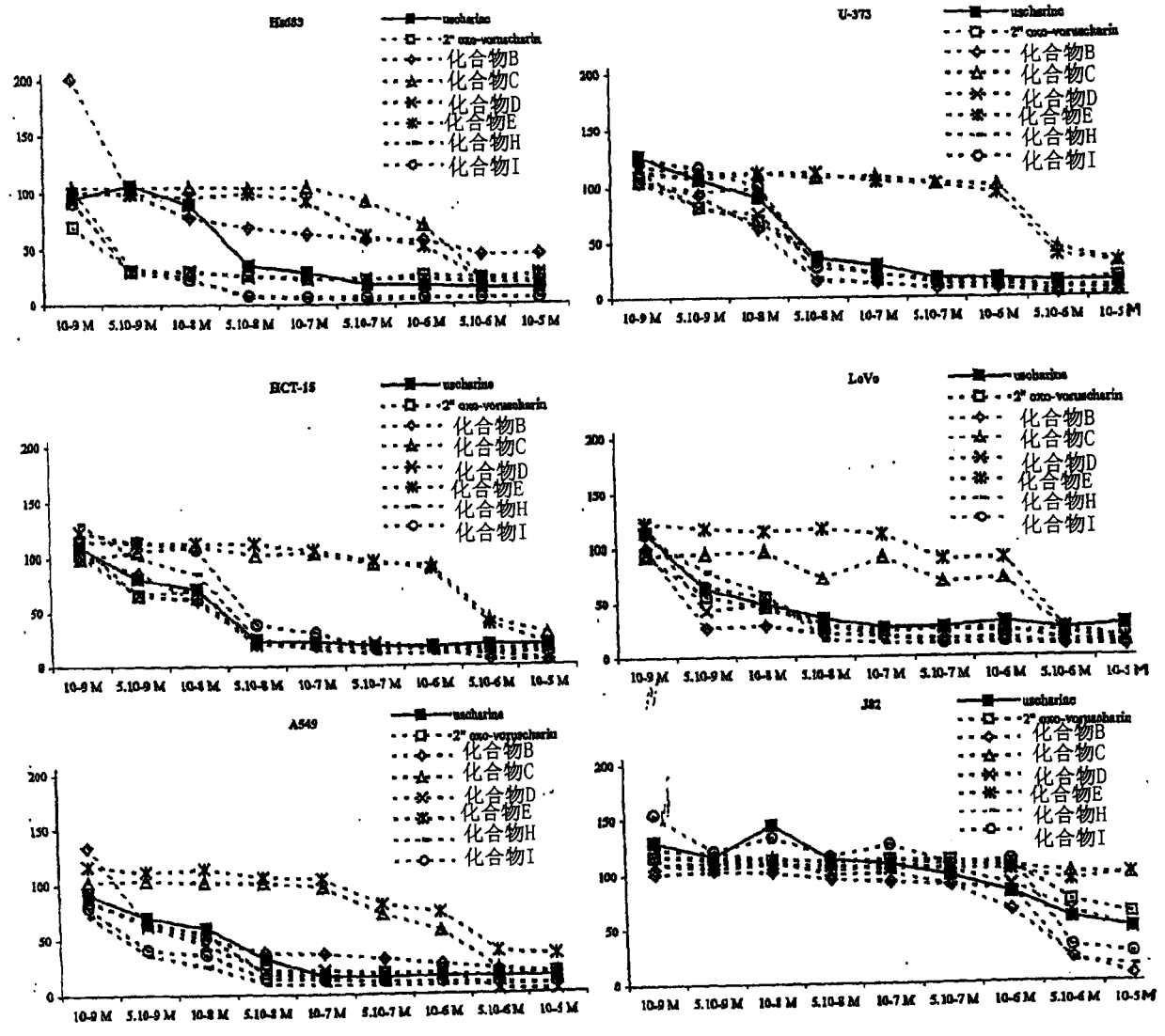


图 10

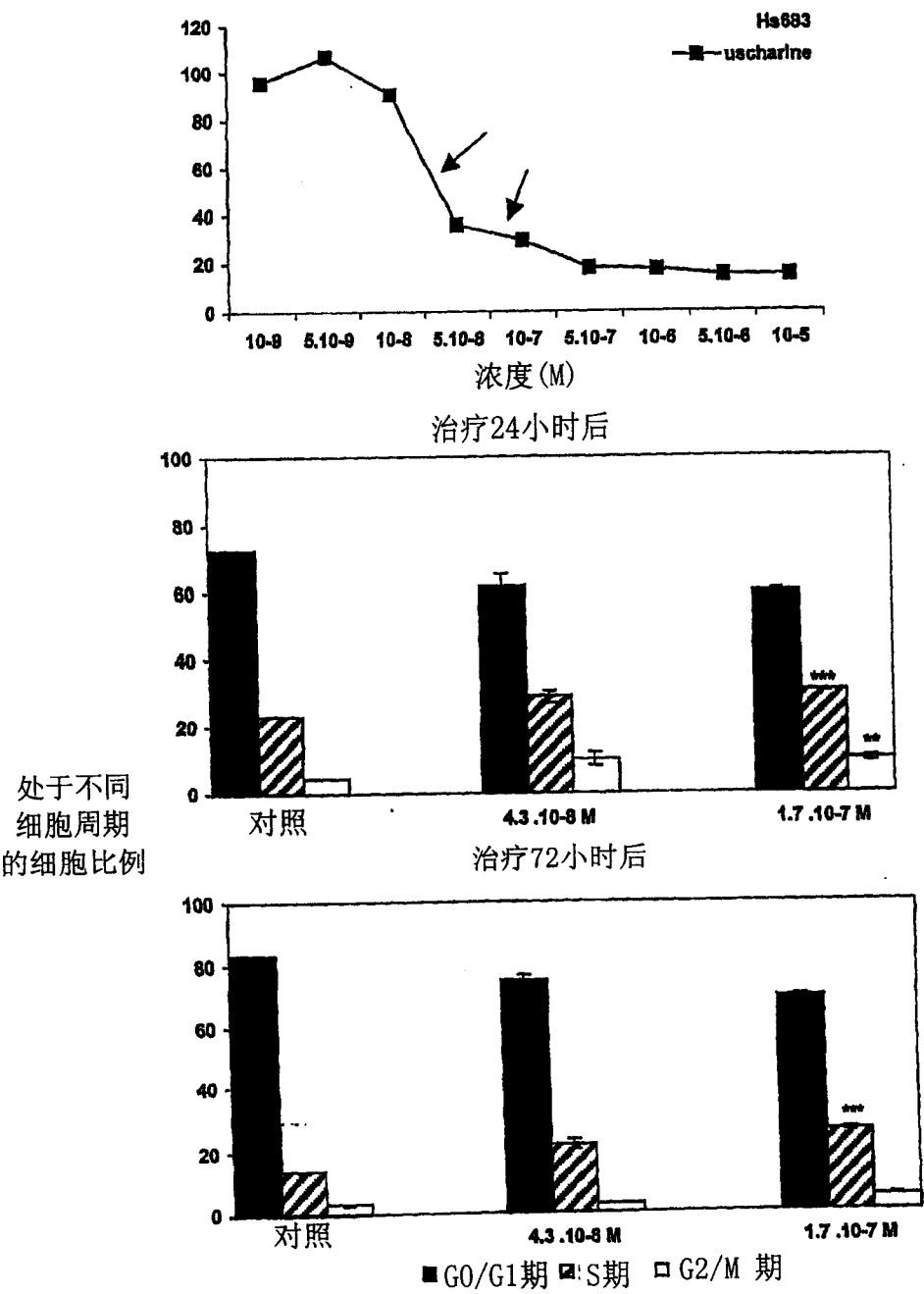


图 11

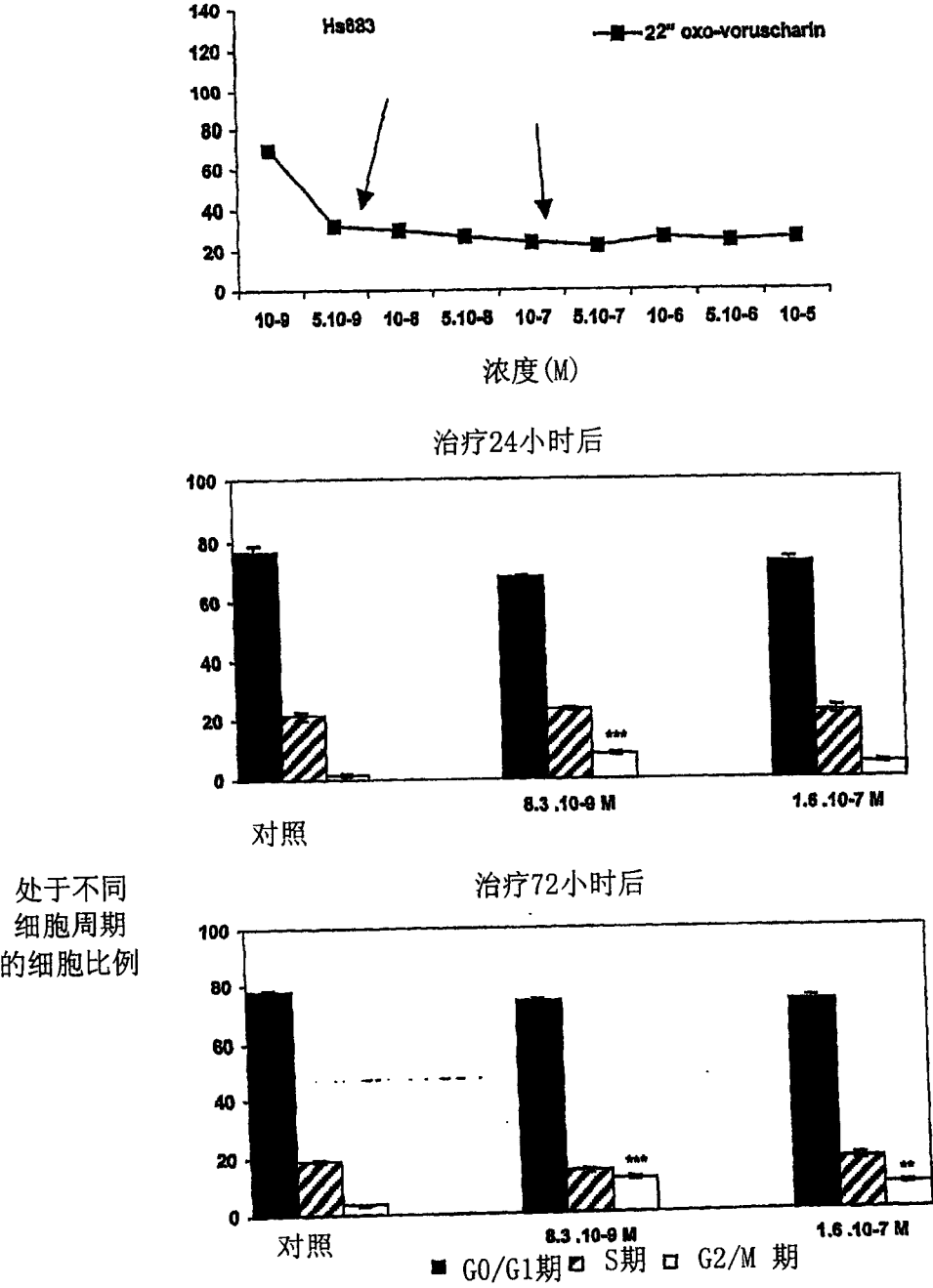


图 12

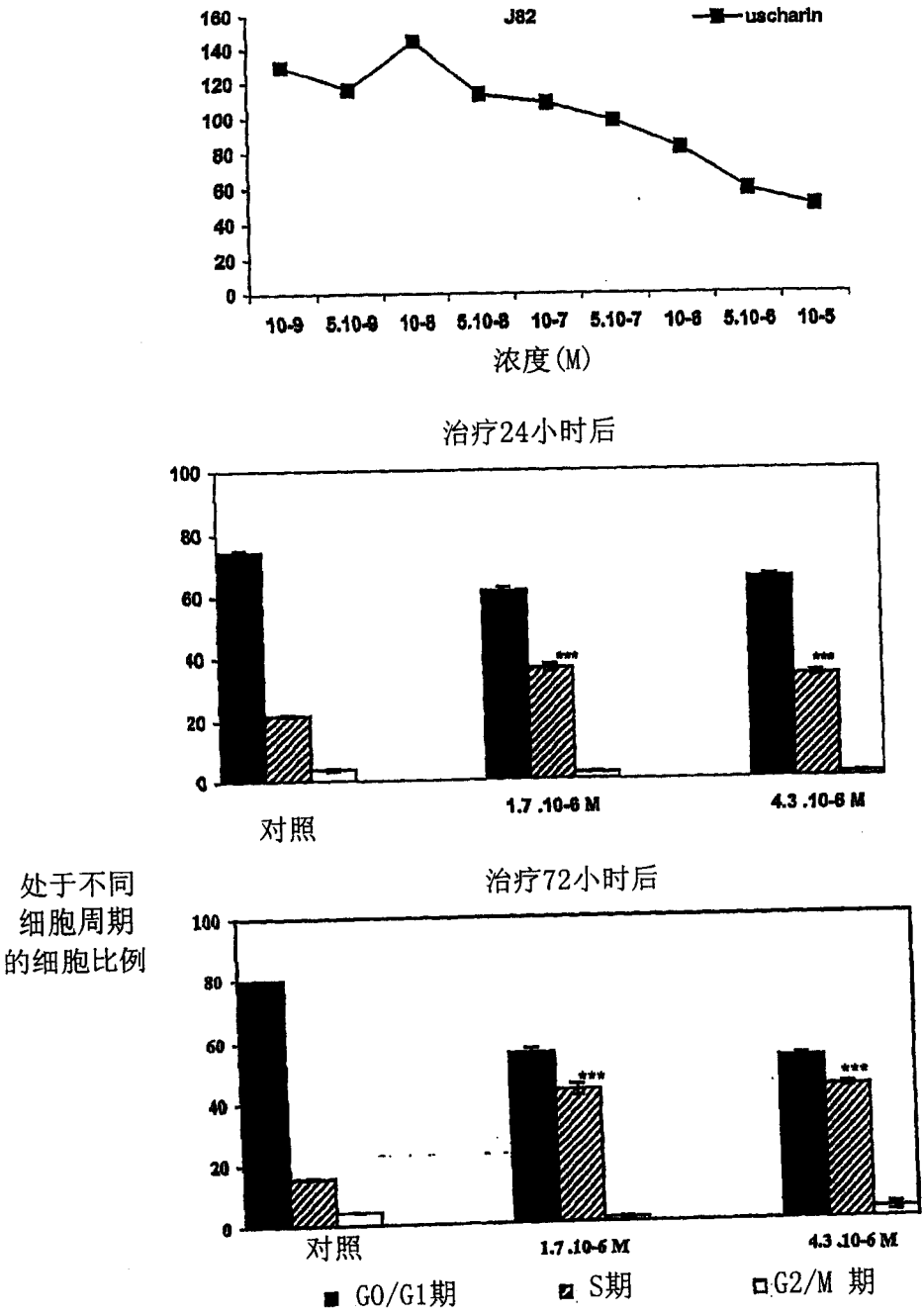


图 13

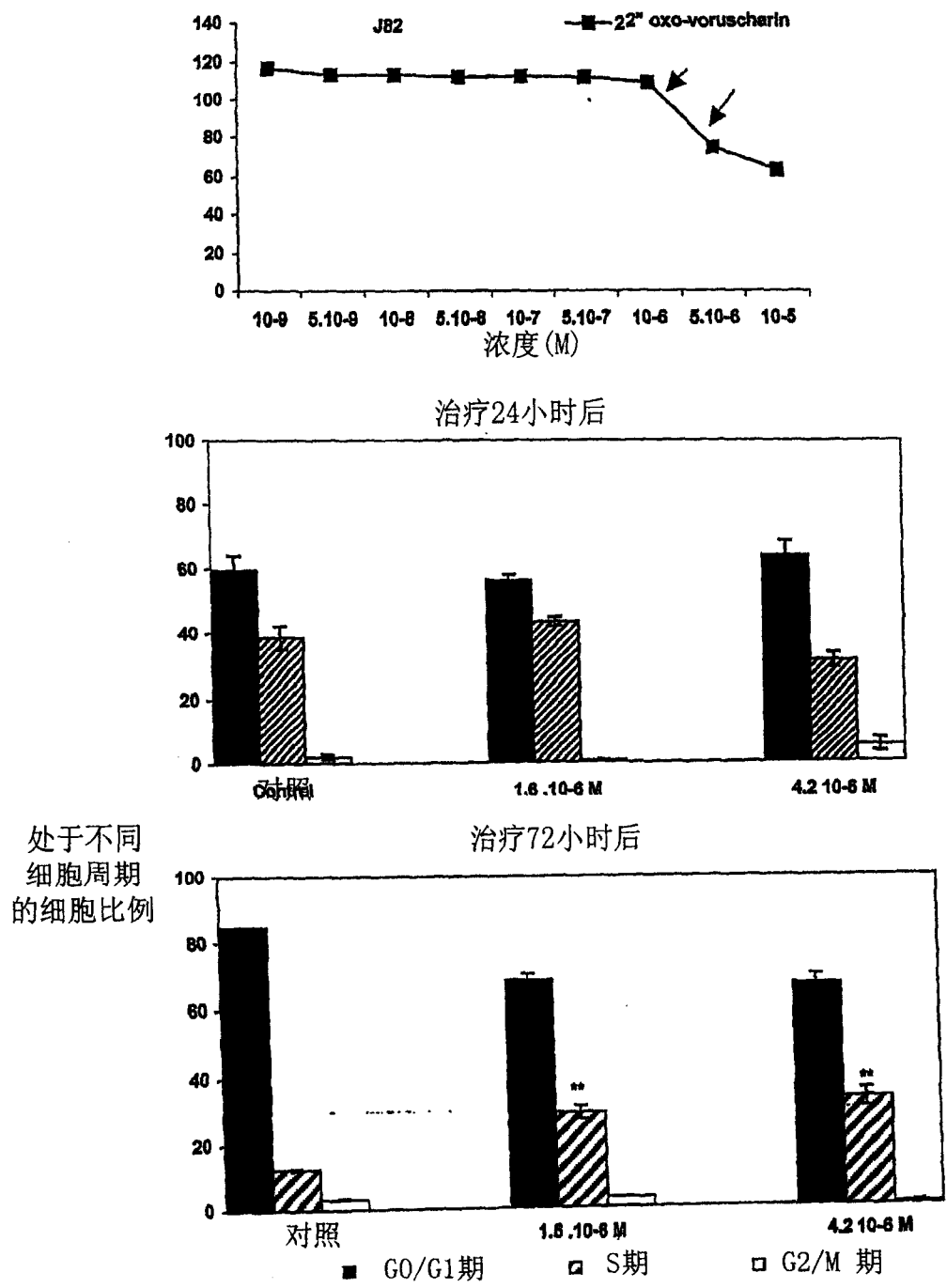


图 14

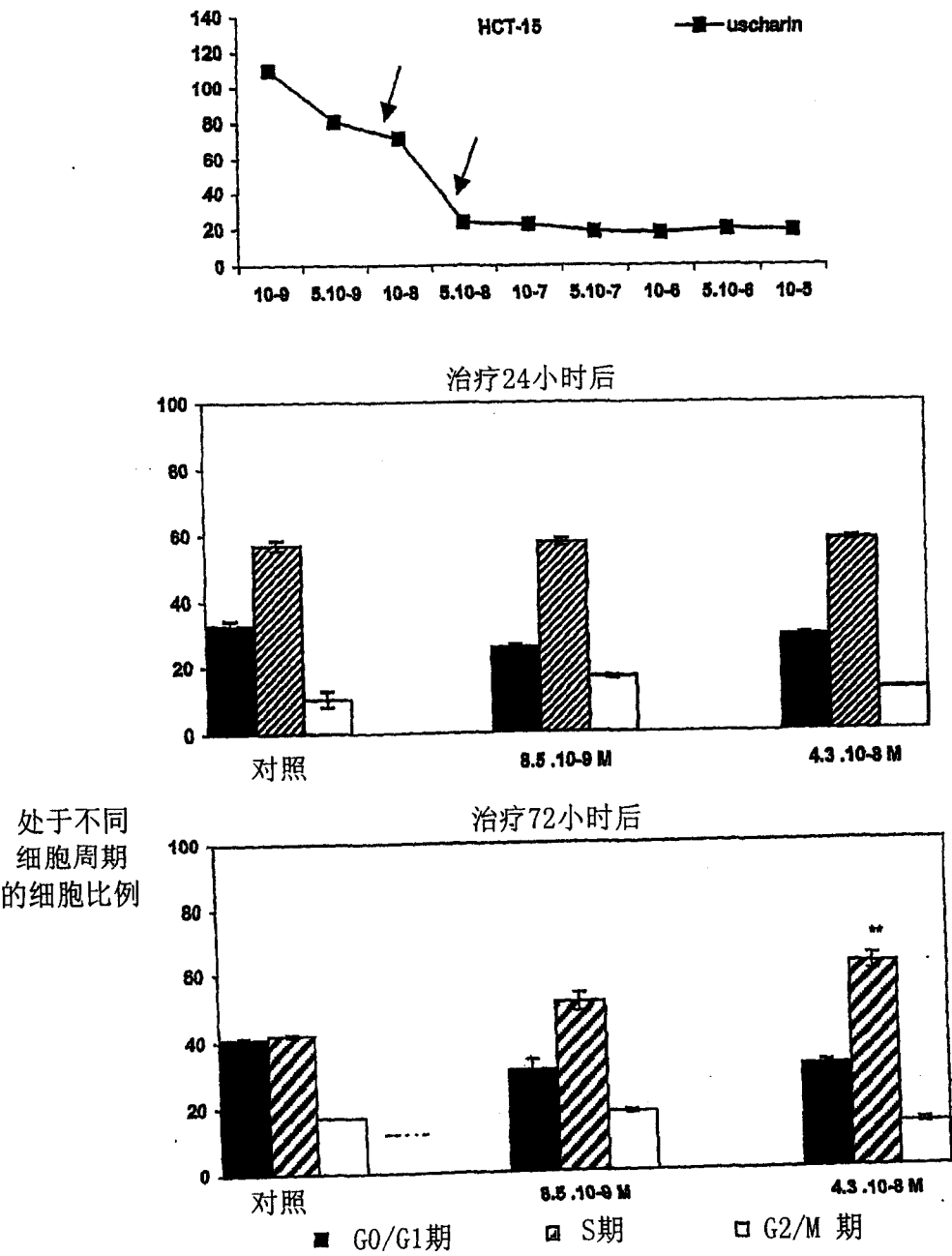


图 14

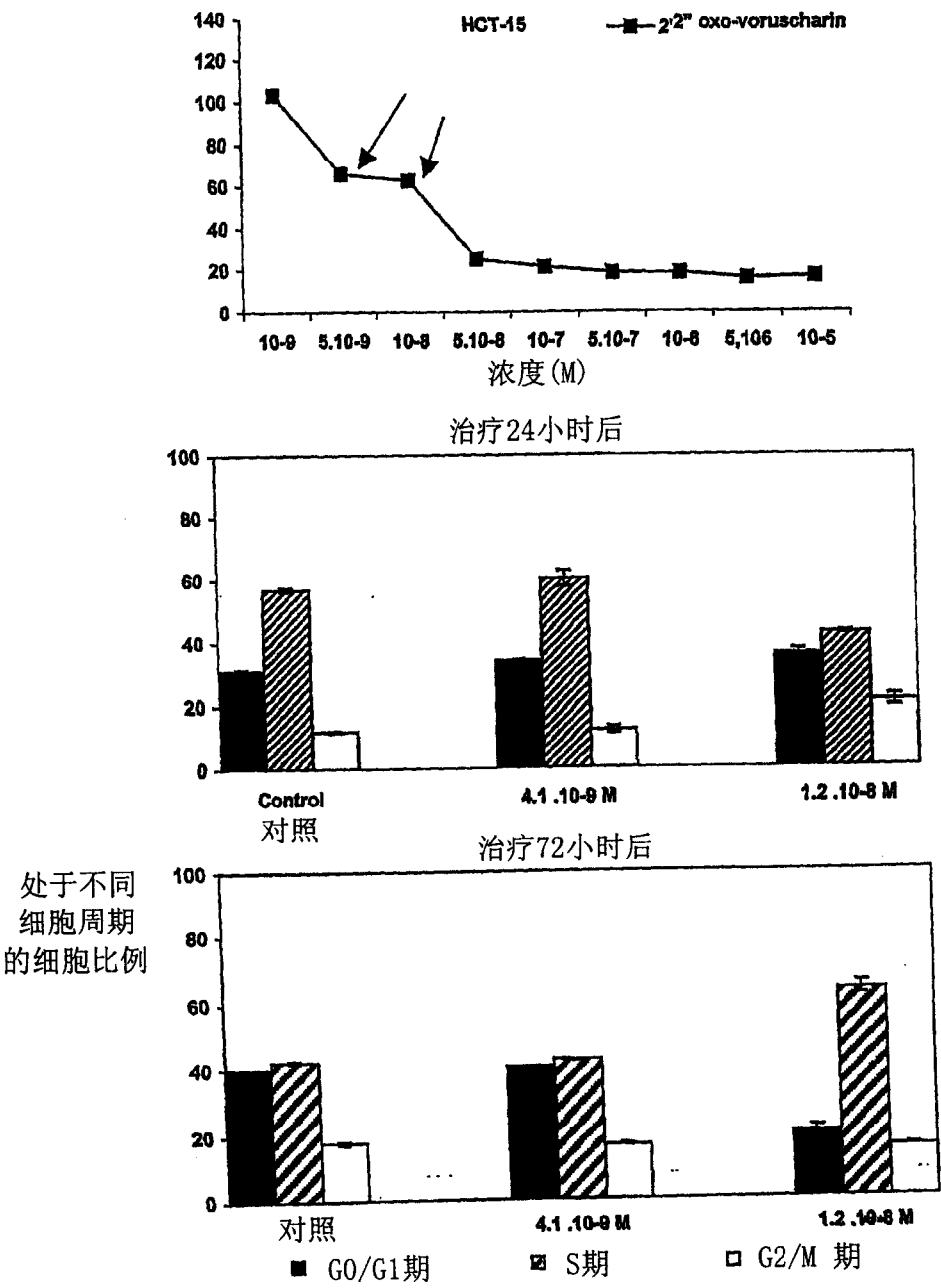


图 16

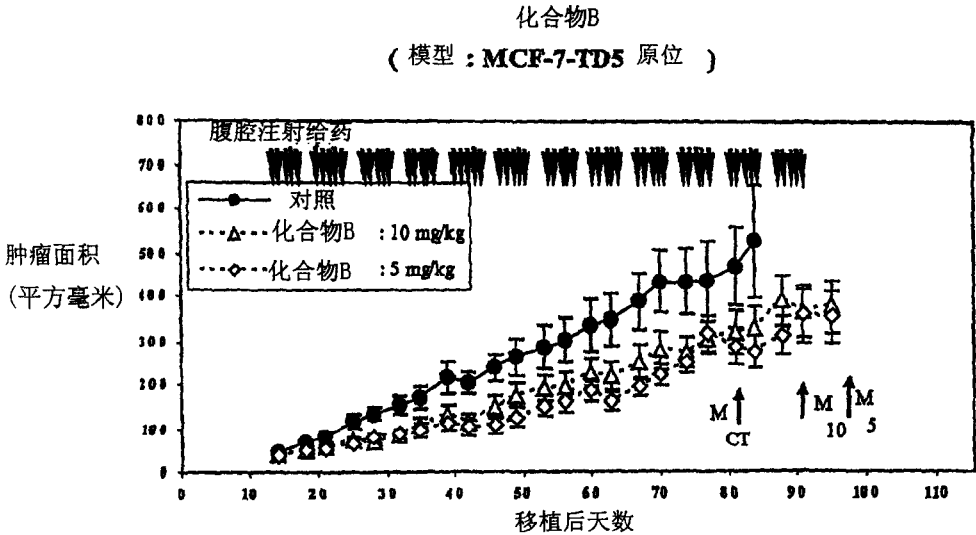


图 17

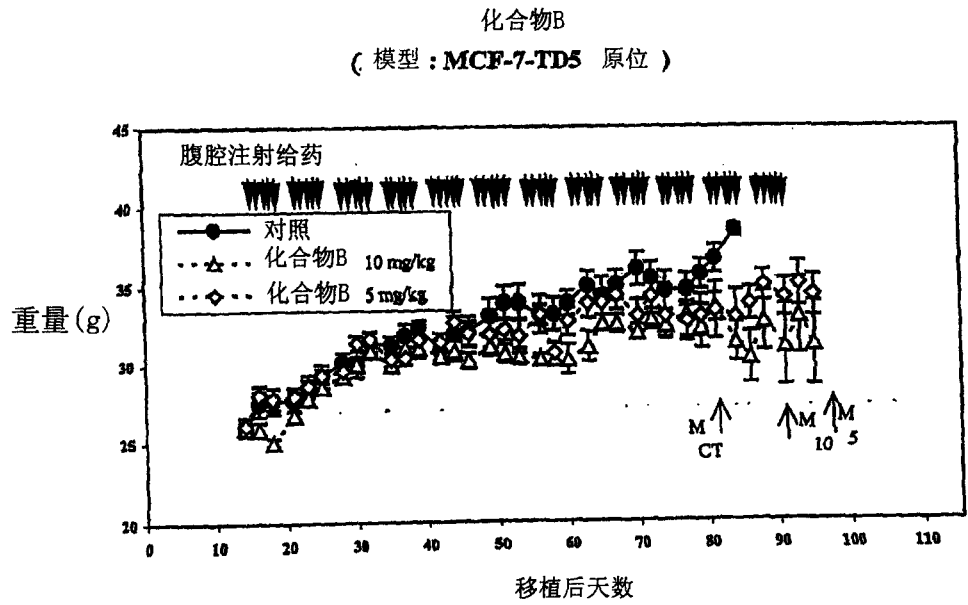


图 18

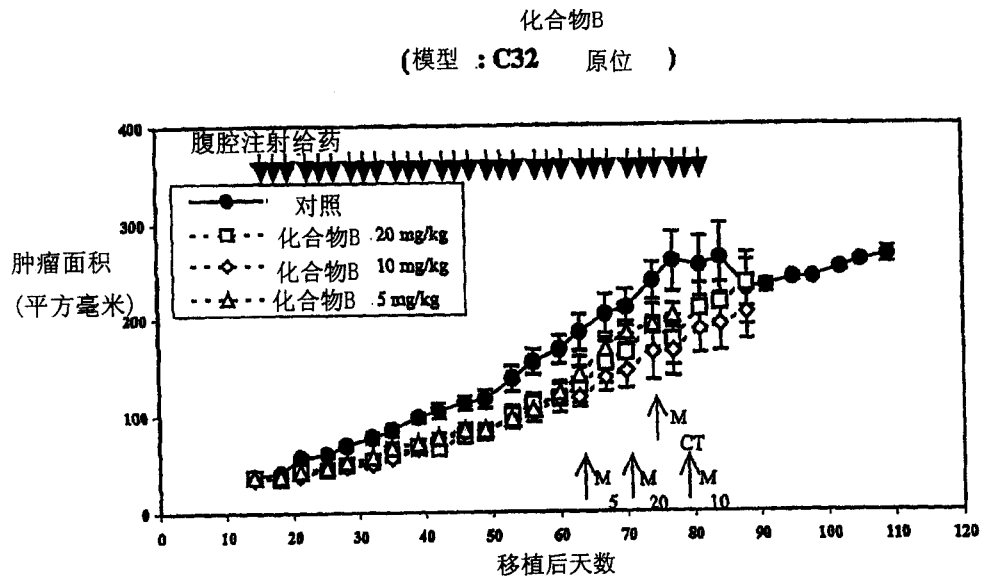


图 19

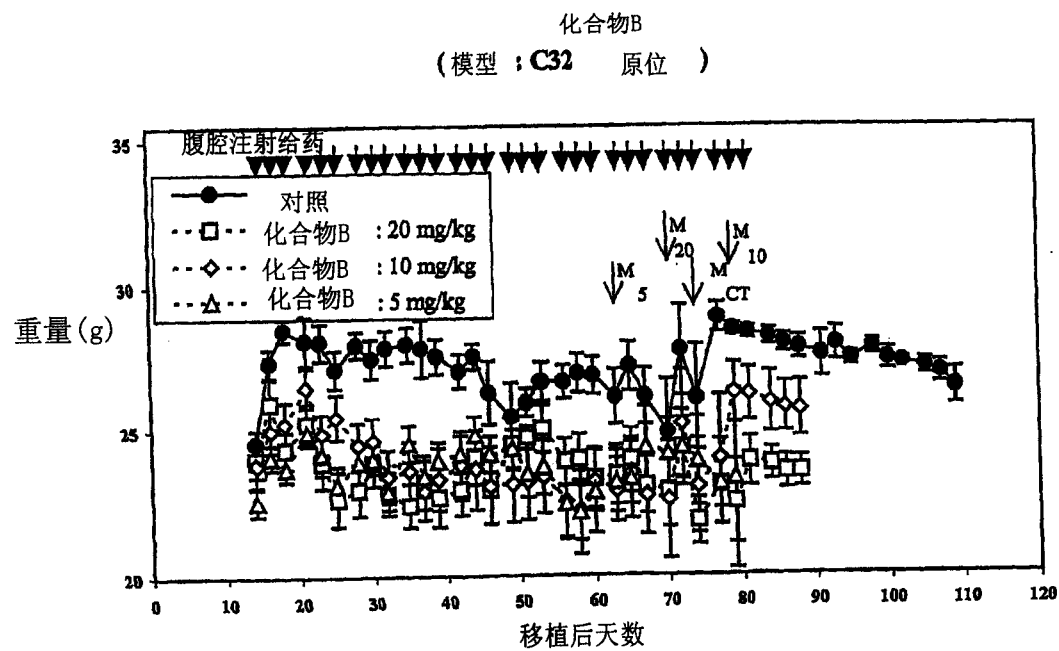


图 20

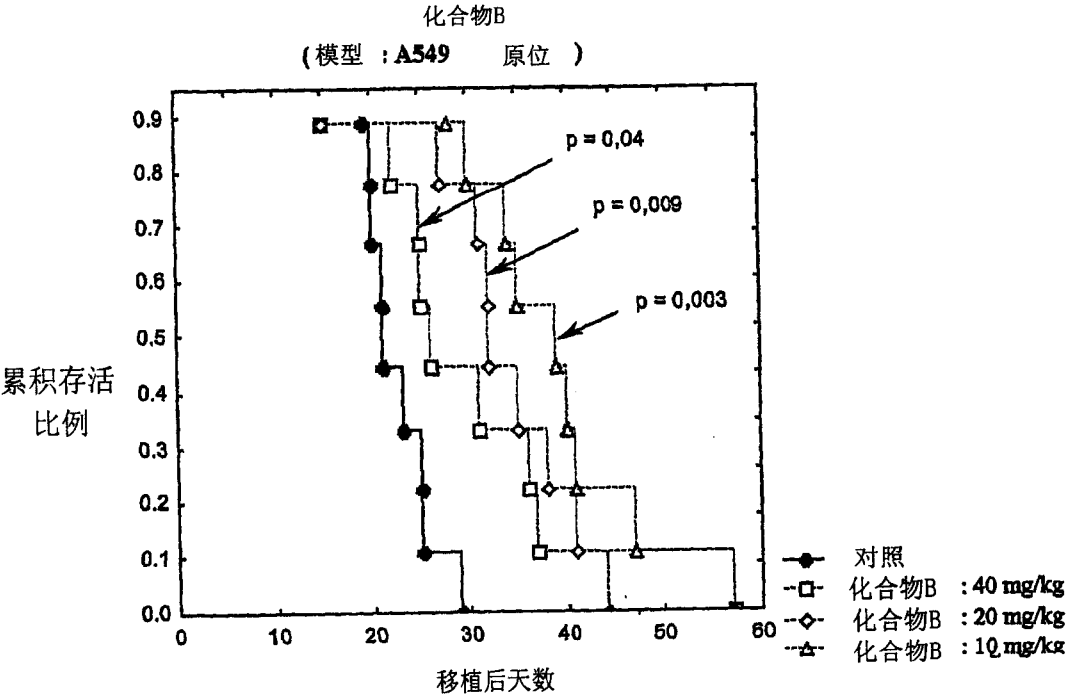


图 21

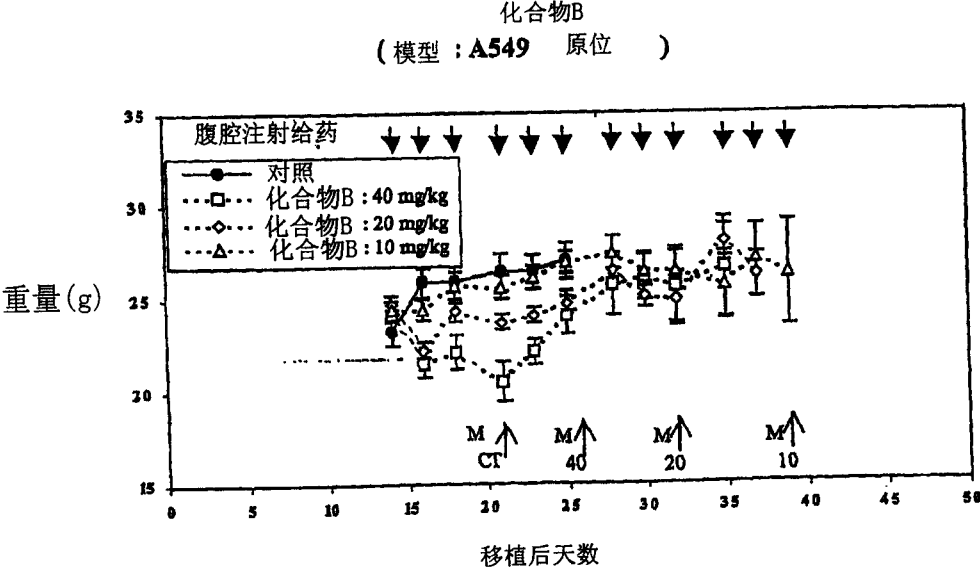


图 22