

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D207/12

C07D401/12

A61K 31/40

A61P 35/02



[12] 发 明 专 利 说 明 书

专利号 ZL 00817420.2

[45] 授权公告日 2005 年 11 月 30 日

[11] 授权公告号 CN 1229344C

[22] 申请日 2000.12.18 [21] 申请号 00817420.2

[30] 优先权

[32] 1999.12.22 [33] GB [31] 9930318.2

[86] 国际申请 PCT/GB2000/004856 2000.12.18

[87] 国际公布 WO2001/046137 英 2001.6.28

[85] 进入国家阶段日期 2002.6.19

[71] 专利权人 阿斯特拉曾尼卡有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 F·T·博伊尔

J·M·瓦德勒沃斯

Z·马图斯尔克

审查员 彭 斌

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

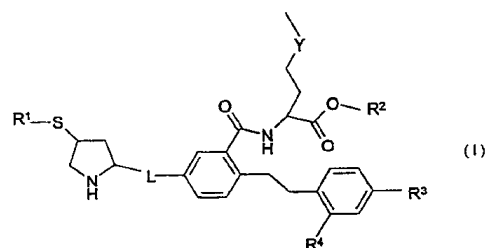
代理人 罗才希

权利要求书 4 页 说明书 37 页

[54] 发明名称 法尼基转移酶抑制剂

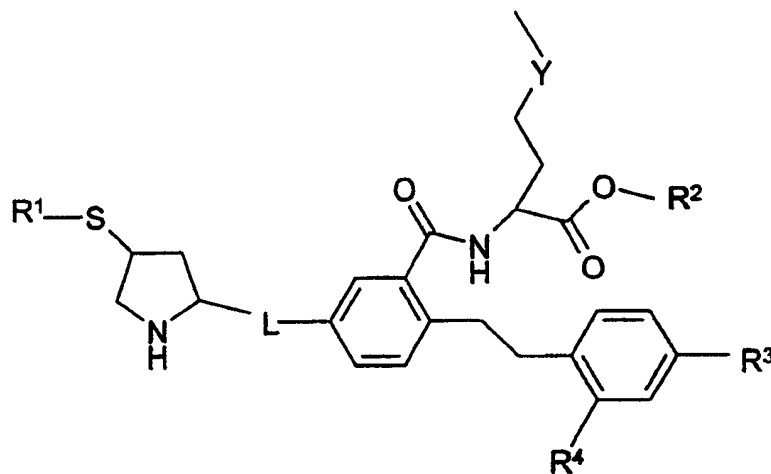
[57] 摘要

本发明涉及通过抑制法尼基蛋白转移酶(FPT酶),抑制基因产物的法尼基化的化合物。本发明也涉及制备该化合物的方法、药用组合物和治疗通过法尼基化介导的疾病,尤其是癌症的方法。



I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种式(I)化合物或其盐:



(I)

其中:

5 R^1 是氢或式 $R^x C(O)-$ 的前药基团, 其中 R^x 是苯基、吡啶基或 N-甲基哌啶基;

R^2 是氢、异丙基、环戊基或 N-甲基四氢吡啶基; R^3 为氢或卤素;
 R^4 为氢或卤素;

L 为 $-CH_2-Z-$, 其中 Z 为 NH ;

10 Y 为 S 、 $S(O)$ 或 $S(O)_2$ 。

2. 一种权利要求 1 的式(I)化合物或其盐, 其中 R^3 为卤原子。

3. 一种权利要求 2 的式(I)化合物或其盐, 其中 R^3 为氟。

4. 一种权利要求 1-3 任一项的式(I)化合物或其盐, 其中 R^4 为氢或氟。

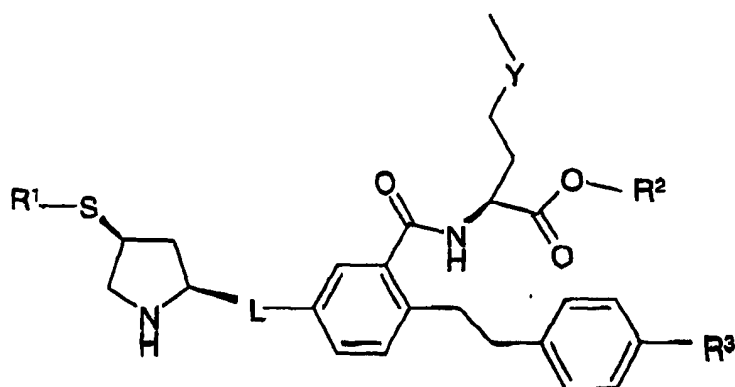
15 5. 一种权利要求 1-3 任一项的式(I)化合物或其盐, 其中 Y 是 S 或 $S(O)_2$ 。

6. 一种权利要求 1-3 任一项的式(I)化合物或其盐, 其中式(I)羰基和胺之间 2 位的手性碳原子为(S)构型。

7. 一种权利要求 1-3 任一项的式(I)化合物或其盐, 其中式(I)吡咯烷环的 2 和 4 位的手性碳原子为(S)构型。

8. (2S)-2-({2-(4-氟代苯乙基)-5-[(2S,4S)-4-[(3-吡啶基羰基)硫基]四氢-1H-吡咯-2-基}甲基)氨基]苯甲酰基}氨基)-4-(甲基硫基)丁酸异丙酯或其盐。

9. 一种下式的化合物或其盐:



其中

R¹ 为苯甲酰基;

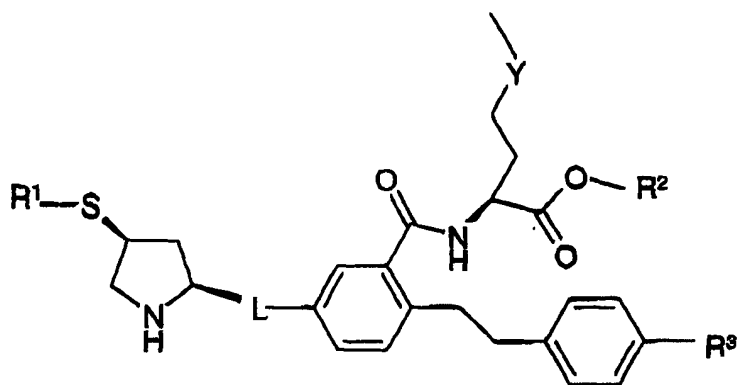
10 R² 为 N-甲基哌啶-4-基;

R³ 为氟;

L 为 -CH₂-O-;

Y 为 S。

10. 一种下式的化合物或其盐:



15

其中

R¹ 为吡啶-3-基羰基;

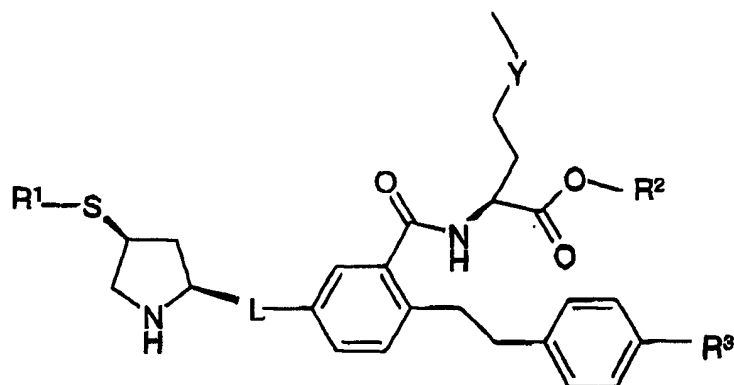
R^2 为异丙基;

R^3 为氟;

L 为 $-\text{CH}_2\text{O}-$;

Y 为 SO_2 。

5 11. 一种下式的化合物或其盐:



其中

R^1 为苯甲酰基;

R^2 为 N-甲基哌啶-4-基;

10 R^3 为氟;

L 为 $-\text{CH}_2\text{NH}-$;

Y 为 S。

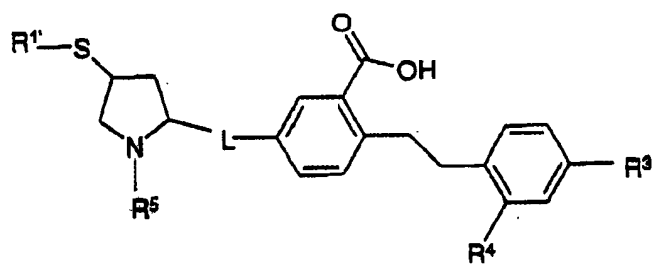
12. 权利要求 8 化合物的盐酸盐。

13. 一种药用组合物, 它含有权利要求 1-12 中任一项的化合物或其盐及其药学上可接受的稀释剂或载体。

14. 权利要求 1-12 任一项所述的化合物或其盐在制备用于治疗法尼基化介导的疾病或癌症的药物中的用途。

15. 一种制备权利要求 1 的式(I)化合物的方法, 它包括使式(II)化合物:

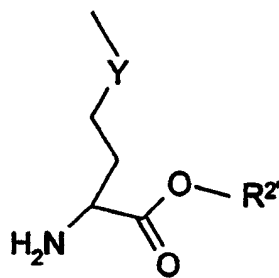
20



(II)

其中 L、R³ 和 R⁴ 如权利要求 1 中所定义，
 R^{1'} 如权利要求 1 中所限定的 R¹ 基团或其前体，
 R⁵ 为保护基团；

5 与式(III)化合物反应，



(III)

其中 Y 如权利要求 1 中所定义，
 R^{2'} 如权利要求 1 中所定义的 R² 基团或其前体；
 此后，必要时进行以下一个或多个步骤：

- 10 a) 除去保护基团 R⁵；
- b) 将任何前体基团 R^{1'} 和 R^{2'} 转变成基团 R¹ 和 R²； 和
- c) 将所述基团转变为不同的 R¹、R² 基团。

法尼基转移酶抑制剂

5 本发明涉及通过抑制法尼基蛋白转移酶(FPT 酶)抑制基因产物的法尼基化的化合物。本发明也涉及制备该化合物的方法、药用组合物和治疗通过法尼基化介导的疾病，尤其是癌症的方法。

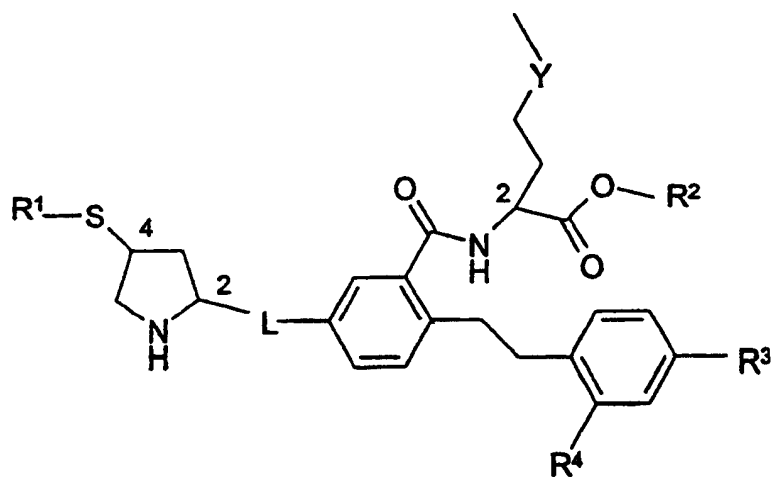
 据认为，癌症涉及控制细胞生长和分化的基因的表达或功能上的改变。尽管不希望受到理论上的见解的束缚，以下内容提出癌症
10 中 ras 的科学背景。Ras 基因通常在肿瘤中突变。Ras 基因编码鸟苷三磷酸(GTP)结合蛋白，据认为该蛋白涉及信号转导、增殖和恶变。H-、K-和 N-ras 基因已经被鉴定为 ras 的突变形式(Barbacid M, Ann. Rev. Biochem. 1987, 56:779-827)。Ras 蛋白的翻译后修饰对于生物活性是需要的。由 FPT 酶催化的 ras 的法尼基化被认为在 ras 加工中是必需的步骤。法尼基化通过转移法尼焦磷酸(FPP)的法尼基到称为 CAAX
15 序列区的结构基元中 ras 的 C 端四肽的半胱氨酸上而发生。在进一步翻译后修饰(包括所述 CAAX 序列区半胱氨酸残基上的蛋白酶剪切和该半胱氨酸羧基的甲基化)后，ras 能够附着在细胞膜表面以便转发生长信号到细胞内部。在正常的细胞中，据认为激活的 ras 与生长因子
20 一起起作用以便刺激细胞生长。在肿瘤细胞中，据认为 ras 中的突变使得它刺激细胞分裂，甚至在缺乏生长因子的情况下也是如此(Travis J., Science 1993, 260:1877-1878)，这可能通过长期处于 GTP 激活形式而不是循环回到 GDP 失活形式进行的。抑制突变 ras 基因产物的法尼基化将阻止或降低活化。

25 一类已知的法尼基转移酶抑制剂基于法尼焦磷酸类似物；参见如 Merck 的欧洲专利申请 EP 534546。已经报道了基于 CAAX 序列区拟态的法尼基转移酶抑制剂。Reiss (1990)于 Cell 62, 81-8 中公开了四肽例如 CVIM (Cys-Val-Ile-Met)。James (1993)于 Science 260, 1937-1942 中公开了基于肽模拟化合物的苯并二氮杂草。Lerner (1995)于 J.

Biol. Chem. 270, 26802 和 Eisai 于国际专利申请 WO 95/25086 中公开了基于作为第一个残基的 Cys 的其它肽模拟化合物。EP 696593 和 PCT/GB96/01810(公开号 WO 97/06138)公开了包括吡咯烷衍生物의 其它法尼基转移酶抑制剂。此外, 一系列 ras 法尼基化的抑制剂在
5 PCT/GB99/00369(公开号 WO 99/41235)中作了介绍并提出权利要求。

本申请人已经发现吡咯烷的特定取代提供了在抑制法尼基转移酶方面的特殊的优点。

根据本发明的一个方面, 提供式(I)化合物或其盐:



(I)

其中:

10 R^1 和 R^2 独立选自氢或前药部分;

R^3 为氢或卤素;

R^4 为氢或卤素;

L 为 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{Z}-$, 其中 Z 为 NH 或 O;

Y 为 S、S(O)或 S(O)₂。

15 如在此所用, 术语“烷基”指直链或支链的基团, 除非另外指明, 可以具有 1-20 个, 优选 1-6 个碳原子。术语“芳基”包括苯基。术语“卤代基”包括氟代基、氯代基、溴代基和碘代基。

术语“杂环基”或“杂环的”包括具有 4-10 个环原子, 其中最

多可达5个选自氧、硫和氮的基团。所述环可以是单环或双环，每个环在性质上可以是芳族或非芳族的。如果所述环的化合价容许，氮原子可以被氢原子或取代基例如烷基取代基取代。杂环中的硫原子可以被氧化成S(O)或S(O)₂基团。

- 5 芳族5或6元杂环体系的实例包括咪唑、三唑、吡唑、嘧啶、哒嗪、吡啶、异噁唑、噁唑、异噻唑、噻唑和噻吩。9或10元的双环杂芳基环体系为包括稠合到5元环或另一个6元环上的6元环的芳族双环体系。5/6和6/6双环体系的实例包括苯并呋喃、苯并咪唑、苯并噻吩、苯并噻唑、苯并异噻唑、苯并噁唑、苯并异噁唑、吡啶并咪唑、嘧啶并咪唑、喹啉、异喹啉、喹喔啉、喹唑啉、2,3-二氮杂萘、肉喹啉和1,5-二氮杂萘。

- 15 优选的单环杂芳环包含最多可达3个杂原子，优选的双环杂芳环含有最多可达5个杂原子。优选的杂原子为氮和硫，尤其氮。一般而言，通过碳原子将杂环与其它基团连接。仅含有氮作为杂原子的合适的杂环基为吡咯、吡啶、吲哚、喹啉、异喹啉、咪唑、吡唑、嘧啶、嘌呤和蝶啶。

 以上芳族环的氢化或其它取代形式(它们可以是非芳族的)例如吡咯烷、哌啶或吗啉环是非芳族杂环基的实例。

 各种形式的前药是本领域已知的。例如这类前药衍生物可见：

- 20 a) Design of Prodrugs, H. Bundgaard 编辑(Elsevier, 1985)和 Methods in Enzymology, 42 卷, 309-396 页, K. Widder 等编辑(Academic Press, 1985);
- b) A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen 编辑;
- 25 c) H. Bundgaard, “Design and Application of Prodrugs”的第5章, H. Bundgaard 编辑, 113-191 页(1991);
- d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38, (1992);
- e) H. Bundgaard 等, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988);

和

f) N. Kakeya 等, Chem. Pharm Bull. 32, 692 (1984)。

5 R^1 的合适的实例是氢或式 $R^x C(O)$ 的前药基团, 其中 R^x 是任选取代的芳基或杂环基。尤其, R^x 是任选取代的苯基、任选取代的吡啶基、任选取代的呋喃基、任选取代的异噁唑、任选取代的四氢吡啶基或任选取代的四氢呋喃基。

对于 R^x 的合适取代基包括烷基例如甲基、卤代烷基例如三氟代甲基、羟基、烷氧基例如甲氧基或氰基。 R^x 优选为苯基、吡啶基或 N-甲基哌啶。

10 对于 R^2 的前药基团的实例是药学上可接受的酯的体内可裂解的酯基, 该酯在人或哺乳动物体内裂解产生母体酸。 R^2 与它所连接的羧基一起合适地形成药学上可接受的酯例如 C_{1-6} 烷基酯或 C_{1-6} 环烷基酯例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基或环戊基酯; C_{1-6} 烷氧基甲酯例如甲氧基甲酯; C_{1-6} 链烷酰氧基甲酯例如新戊酰氧基甲酯; 2-
15 苯并[c]呋喃酮基酯; C_{3-8} 环烷氧基羰基氧基 C_{1-6} 烷基酯例如 1-环己基羰基氧基乙基酯; 1,3-二氧戊环-2-基甲酯例如 5-甲基-1,3-二氧戊环-2-基甲酯; C_{1-6} 烷氧基羰基氧基乙酯例如 1-甲氧基羰基氧基乙酯; 氨基羰基甲酯和其一-或二-N-(C_{1-6} 烷基)形式, 例如 N,N-二甲基氨基羰基甲酯和 N-乙基氨基羰基甲酯和任选取代的杂环基团的药学上可接受
20 的酯。

因此, R^2 尤其选自氢、 C_{1-4} 烷基例如异丙基或环戊基, 或者任选取代的杂环基例如 N-甲基-四氢吡啶基。

R^3 适合为卤原子, 尤其是氟。

25 R^4 优选为氢或氟, 尤其是氢。

连接基 L 优选为式 $\text{CH}_2\text{-Z}$ -的基团，其中 Z 为 NH 或 O。

基团 Y 优选为 S、S(O)或 S(O)₂。

可以理解，因为在以上定义的范围内的某些式 I 化合物由于一个或更多个不对称碳原子可以旋光形式或外消旋形式存在，本发明在其定义中包括具有抑制 FTP 酶性质的任何这类旋光形式或外消旋形式。旋光形式的合成可以通过本领域熟知的有机化学标准技术进行，例如通过由旋光性原料合成或者通过拆分外消旋形式进行。与此类似，可以采用此后所述的标准实验室技术评价针对 FTP 酶的抑制性质。

式 I 吡咯烷环的 2 和 4 位的手性碳原子优选为(S)构型。

式 I 羰基和胺之间 2 位的手性碳原子优选为(S)构型。

式 I 化合物可以形成本发明范围内的盐。尽管可以在例如分离或纯化化合物中使用其它盐，但是优选药学上可接受的盐。

当所述化合物含有碱性部分时，它可以与各种无机或有机酸形成药学上可接受的盐，所述酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、三氟乙酸、柠檬酸或马来酸。当所述化合物含有酸性部分时，本发明的合适的药学上可接受的盐是碱金属盐例如钠盐或钾盐，碱土金属盐例如钙盐或镁盐，铵盐或者与提供药学上可接受的阳离子的有机碱形成的盐，例如与甲胺、二甲胺、三甲胺、哌啶、吗啉或三-(2-羟乙基)胺的盐。本发明化合物的具体的盐是乙酸盐、烷基磺酸盐例如甲基或乙基磺酸盐、富马酸盐、甲酸盐、琥珀酸盐和葡萄糖酸盐。

溶剂合物例如水合物也在本发明的范围内并且可以通过已知的通用方法制备。

具体的式(I)化合物的实例示于表 1 中：

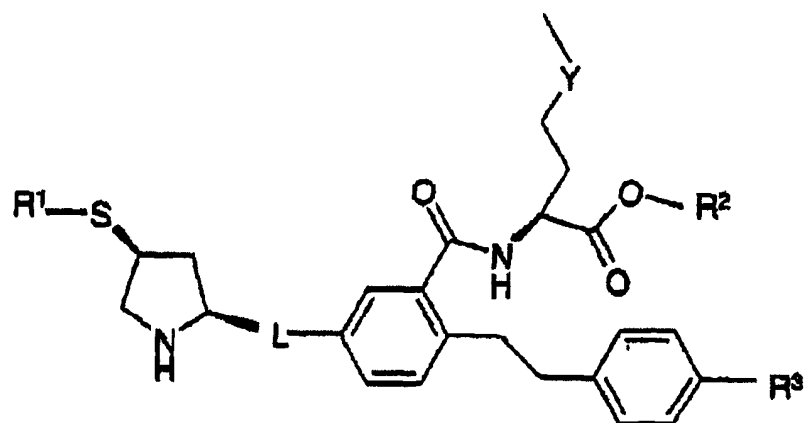
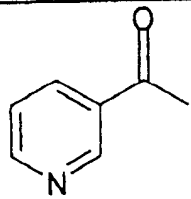
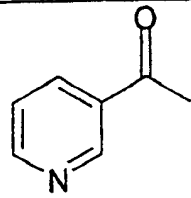


表 1

化合物编号	R^1	R^2	R^3	L	Y
1	H	H	F	$-CH_2NH-$	S
2	H	$-CH(CH_3)_2$	F	$-CH_2NH-$	S
3			F	$-CH_2O-$	S
4		$-CH(CH_3)_2$	F	$-CH_2NH-$	S
5			F	$-CH_2NH-$	S
6		$-CH(CH_3)_2$	F	$-CH_2NH-$	S
7		$-CH(CH_3)_2$	F	$-CH_2O-$	SO_2

8		$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	F	$-\text{CH}_2\text{NH}-$	S
9		$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	F	$-\text{CH}=\text{CH}-$	S

根据本发明的另一个方面，提供用作药物的式 I 化合物。

本发明的另一个方面提供式 I 化合物在制备用于治疗通过 ras 的法尼基化介导的疾病，尤其癌症的药物中的用途。

5 该化合物适合配制为用于该方面的药用组合物。

因此，根据本发明的另一个方面，提供含有以上所列出的式(I)化合物及其药学上可接受的稀释剂或载体的药用组合物。

根据本发明的另一个方面，提供治疗 ras 介导的疾病，尤其癌症的方法，该方法包括给予需要此治疗的哺乳动物有效量的式 I 化合物。

根据本发明的另一个特征，提供用于通过医疗手段治疗人或动物体的方法中的式 I 化合物或其药学上可接受的盐。

本发明也提供式 I 化合物在制备用于治疗法尼基化介导的疾病或医学病症例如癌症的药物中的用途。

15 可通过本发明的化合物或组合物治疗的的具体癌症包括：

-癌，包括膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、肾癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、胃癌、宫颈癌、甲状腺癌和皮肤癌；

-淋巴谱系血细胞瘤，包括急性淋巴白血病、B 细胞淋巴瘤和伯基特淋巴瘤；

20 -骨髓谱系血细胞瘤，包括急性和慢性骨髓性白血病和早幼粒细

胞白血病;

-来源于间充质的肿瘤, 包括纤维肉瘤和横纹肌肉瘤; 和

-其它肿瘤, 包括黑素瘤、精原细胞瘤、tetratocarcinoma、成神经细胞瘤和神经胶质瘤。

- 5 式I化合物尤其用于治疗具有高发生率 ras 突变的肿瘤, 例如结肠、肺和胰腺肿瘤。通过给予含有本发明化合物之一(或其组合)的组合物, 降低了哺乳动物宿主体内的肿瘤发展。

式I化合物也可以用于治疗除癌症外可能与通过 ras 操作的信号转导途径有关的疾病, 例如多发性神经纤维瘤。

- 10 式I化合物也可以用于治疗与除 ras 外的含 CAAX 蛋白(例如核纤层蛋白和转导素, 它们也被法尼基蛋白转移酶翻译后修饰)有关的疾病。

- 本发明的组合物可以是适合口服使用的形式(例如片剂、锭剂、硬或软胶囊、水性或油性悬浮液、乳剂、可分散的散剂或颗粒剂、
15 糖浆或酏剂)、用于局部使用的形式(例如乳膏、软膏、凝胶或者水性或油性溶液或悬浮液)、用于吸入使用的形式(例如细碎的粉末或液体气溶胶)、用于吹入给药的形式(例如细碎的粉末)或者用于胃肠外给药的形式(例如作为无菌水性或油性溶液供静脉、皮下、肌肉或肌肉给药或者作为栓剂供直肠给药)。

- 20 通过本领域熟知的常规的方法, 使用本领域熟知的常规药用赋形剂可以获得本发明的组合物。因此, 打算口服使用的组合物可以含有例如一种或更多种着色剂、甜味剂、矫味剂和/或防腐剂。

- 适合用于片剂制剂的药学上可接受的赋形剂包括例如惰性稀释剂如乳糖、碳酸钠、磷酸钙或碳酸钙, 成粒剂和崩解剂例如玉米淀粉或藻酸; 粘合剂例如淀粉; 润滑剂例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石;
25 防腐剂例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸丙酯以及抗氧化剂例如抗坏血酸。片剂可以不包衣或包衣以便改善其崩解性和随后所述活性成分在胃肠道内的吸收或者改善其稳定性和/或外观, 在任何一

种情况下，使用本领域熟知的常规包衣剂和包衣方法。

用于口服使用的组合物可以是硬明胶胶囊形式，其中将所述活性成分与惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合，或者可以是软明胶胶囊形式，其中将所述活性成分与水或油例如花生油、
5 液体石蜡或橄榄油混合。

水性悬浮液一般含有以细粉形式的活性成分以及一种或更多种悬浮剂例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍树胶和阿拉伯胶；分散剂或润湿剂例如卵磷脂或者烯化氧与脂肪酸的缩合产物(例如聚氧亚乙基硬脂酸酯)，或环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物例如十七亚乙基氧基十六醇，或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的部分酯的缩合产物例如聚氧亚乙基山梨醇单油酸酯，或环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物例如十七亚乙基氧基十六醇，或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的部分酯的缩合产物例如聚氧亚乙基山梨醇单油酸酯，或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的部分酯的缩合产物例如聚亚乙基脱水山梨醇单油酸酯。水性悬浮液也可以含有一种或更多种防腐剂(例如对羟基苯甲酸乙酯或丙酯)、抗氧化剂(例如抗坏血酸)、着色剂、矫味剂和/或甜味剂(例如蔗糖、糖精或天冬甜素)。
10
15

油性悬浮液可以通过将所述活性成分悬浮在植物油(例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油)或矿物油(例如液体石蜡)中来配制。
20 所述油性悬浮液也可以含有增稠剂例如蜂蜡、硬石蜡或十六烷醇。可以加入如以上所提出的甜味剂和矫味剂以便提供可口的口服制剂。这些组合物可以通过加入抗氧化剂例如抗坏血酸防腐。

适合于加入水来制备水性悬浮液的可分散的粉末和颗粒剂一般含有所述活性成分以及分散剂或润湿剂、悬浮剂和一种或更多种防腐剂。合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂为以上已经举例说明的那些试剂。也可以有其它的赋形剂例如甜味剂、矫味剂和着色剂。
25

本发明的药用组合物也可以为水包油乳剂形式。其油相可以是

植物油例如橄榄油或花生油，或矿物油例如液体石蜡或者它们的任意混合物。合适的乳化剂例如可以是天然存在的树胶例如阿拉伯胶或黄蓍树胶，天然存在的磷脂例如大豆磷脂、卵磷脂、衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯或部分酯(例如脱水山梨醇单油酸酯)和所述部分酯与烯化氧的缩合产物例如聚氧亚乙基脱水山梨醇单油酸酯。所述乳剂也可以含有甜味剂、矫味剂和防腐剂。

采用甜味剂例如甘油、丙二醇、山梨醇、天冬甜素或蔗糖可以配制糖浆和酏剂，它们也可以含有润药、防腐剂、矫味剂和/或着色剂。

所述药用组合物也可以是无菌、可注射的水性或油性悬浮液形式，它们可以按照已知的方法，使用一种或更多种以上已经提到的、合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂来配制。无菌的可注射制剂也可以是在无毒、胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌、可注射的溶液或悬浮液，例如1,3-丁二醇中的溶液。

通过将所述活性成分与合适的无刺激性赋形剂(它在常温下为固体，但是在直肠温度下为液体，因此，在直肠中融化以便释放药物)混合可以制备栓剂。合适的赋形剂包括例如可可脂和聚乙二醇。

通常采用本领域熟知的常规方法，通过将活性成分与常规、局部可接受的介质或稀释剂一起配制可以获得局部用制剂例如乳膏、软膏、凝胶以及水性或油性溶液或悬浮液。

供吹入给药的组合物可以是含有平均粒径为例如30 μ 或小得多的颗粒的细碎粉末形式，所述粉末本身含有单独的活性成分或者用一种或更多种生理上可接受的载体例如乳糖稀释。然后，通常将供吹入的粉末保存在胶囊中，该胶囊例如含有1-50 mg与涡轮吸入装置一起使用的活性成分，例如供吹入使用的已知的药物色甘酸钠。

供吸入给药的组合物可以是装配好的常规加压气溶胶形式，以便分配作为含有细碎的固体或液滴的气溶胶的活性成分。可以使用常规的气溶胶抛射剂例如挥发性的氟代烃或烃，方便地装配该气溶

胶装置以便分配计量量的活性成分。

关于制剂的进一步的资料，读者可以参阅 Comprehensive Medicinal Chemistry 第 5 卷，25.2 章(Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990。

- 5 与一种或更多种赋形剂混合形成单一剂型的活性成分的量需要根据所治疗的宿主和具体的给药途径而变化。例如，供人口服的制剂一般含有例如与可以在总的组合物的约 5-98%重量范围内变化的合适和方便量的赋形剂混合的 0.5mg 至 2g 活性药物。单位剂型一般含有约 1mg 至 500mg 的活性成分。关于给药途径和剂量方案的进一步
- 10 的资料，读者可以参阅 Comprehensive Medicinal Chemistry 第 5 卷，25.3 章(Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990。

- 用于治疗或预防目的的式 I 化合物的剂量大小自然将根据所述症状的性质和严重性、所述动物或患者的年龄和性别以及给药途径，
- 15 按照众所周知的医疗原则而变化。如以上所述，式 I 化合物用于治疗完全由于或部分由于 ras 的法尼基化作用的疾病或医学症状。

- 在使用用于治疗或预防目的的式 I 化合物的过程中，通常的给药剂量是使得接受例如每 kg 体重 0.5mg 至 75mg 的日剂量，如果需要，以分剂量给予。当使用胃肠外途径时，通常给予较低的剂量。
- 20 因此，例如对于静脉给药而言，通常使用例如每 kg 体重 0.5mg 至 30mg 的剂量范围。类似地，对于吸入给药而言，将使用例如每 kg 体重 0.5mg 至 25mg 的剂量范围。然而，优选口服给药。

- 以上限定的式(I)化合物可以作为单独的治疗手段使用或者除本发明的化合物外，可以包括一种或更多种其它的物质和/或治疗手段。
- 25 这种联合治疗可以通过同时、顺序或分别给予该治疗的各个成分来完成。在医疗肿瘤学领域中，采用不同的治疗方式的联合以便治疗每个癌症患者是一种惯例。在医疗肿瘤学中，除了此前限定的细胞周期抑制治疗外，这类联合治疗的其它组成部分可以是外科手术、

放疗或化疗。该化疗可以包括三种主要类型的治疗剂：

(i) 其它细胞周期抑制药物，它们通过与此前限定的那些细胞周期抑制药物相同或不同的机制发挥作用；

5 (ii) 细胞生长抑制剂例如抗雌激素类(例如 fulvestrant、他莫昔芬、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬、iodoxyfene)、孕激素类(例如醋酸甲地孕酮)、芳香酶抑制剂(例如 anastrozole、来曲唑、伏氯唑(vorazole)、依西美坦)、抗孕激素、抗雄激素类(例如氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、醋酸环丙孕酮)、LHRH 激动剂和拮抗剂(例如醋酸戈舍瑞林、luprolide)、睾酮 5 α -二氢还原酶(例如非那雄胺)、抗侵袭药物(例如金属蛋白酶抑制剂像 marimastat 和尿激酶型纤溶酶激活物受体功能抑制剂)和生长因子功能抑制剂(这类生长因子包括例如衍生自血小板的生长因子和肝细胞生长因子，这类抑制剂包括生长因子抗体、生长因子受体抗体、酪氨酸激酶抑制剂和丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂)；和
10 (iii) 如医疗肿瘤学中所使用的抗增生/抗肿瘤药物及其组合，例如抗代谢物(例如叶酸拮抗剂像甲氨蝶呤、氟嘧啶像 5-氟尿嘧啶、嘌呤和腺苷类似物、阿糖胞苷)；抗肿瘤抗生素(例如蒽环类抗生素像多柔比星、柔红霉素、表柔比星、伊达比星、丝裂霉素-C、放线菌素 D、普卡霉素)；铂衍生物(例如顺铂、卡铂)；烷化剂(例如氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安、环磷酰胺、异环磷酰胺、亚硝基脲、赛替派)；
15 抗有丝分裂药(例如长春花生物碱像长春新碱和 taxoids 像紫杉醇、taxotere)；拓扑异构酶抑制剂(例如表鬼臼毒素像依托泊苷、替尼泊苷、安吖啶、托泊替堪)。根据本发明的这个方面，提供含有如以上所限定的式(I)化合物和用于联合治疗癌症的此前所限定的另一种抗肿瘤物质的药用产物。

25 尽管式 I 化合物的主要价值是作为用于温血动物(包括人)的治疗药，它们也可以用于需要抑制法尼基化的任何情况下。因此，它们用作开发新的生物试验和寻找新的药物中所用的药理学标准品。

根据本发明的另一个方面，提供制备为以下实施例中提出的终

产物的每个化合物及其盐。

通过已知适用于制备这类化合物或结构相关化合物的任何方法，可以制备本发明的化合物或其盐。通过下列代表性的方案说明这些方法，其中除非另外说明，可变化的基团具有任何对于式 I 所限定的意义。可以采用常规方法将官能团保护和去保护。对于保护基团例如氨基和羧酸的保护基团(以及形成方法和最终去保护的方法)，参见 T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts 所著“Protective Groups in Organic Synthesis”，第二版，John Wiley & Sons, New York, 1991。所用的注释性缩写已经列在以下实施例的前面。

保护基团可以通过如文献中所述的或化学技术人员已知适合除去所涉及的保护基团的任何方便的方法除去，可以选择这类方法以便完成所述保护基团的除去同时对分子中另外存在的基团具有最低的干扰。

为方便起见，以下给出保护基团的特定实例，其中“低级”指优选具有 1-4 个碳原子的基团。可以理解这些实例并非包罗无遗。当以下给出除去保护基团方法的特定实例时，它们同样并非包罗无遗。当然，未特别提到的保护基团的用途和去保护的方法在本发明的范围内。

羧基保护基团可以是成酯的脂族或芳脂族醇或成酯的硅烷醇的残基(所述醇或硅烷醇(silanol)优选含有 1-20 个碳原子)。

羧基保护基团的实例包括直链或支链的(1-12C)烷基(例如异丙基、叔丁基)；低级烷氧基低级烷基(例如甲氧基甲基、乙氧基甲基、异丁氧基甲基)；低级脂族酰氧基低级烷基(例如乙酰氧基甲基、丙酰氧基甲基、丁酰氧基甲基、新戊酰氧基甲基)；低级烷氧基羰基氧基低级烷基(例如 1-甲氧基羰基氧基乙基、1-乙氧基羰基氧基乙基)；芳基低级烷基(例如对甲氧基苄基、邻硝基苄基、对硝基苄基、二苯甲基和 2-苯并[c]呋喃酮基)；三(低级烷基)甲硅烷基(例如三甲基甲硅烷基和叔丁基二甲基甲硅烷基)；三(低级烷基)甲硅烷基低级烷基(例如

三甲基甲硅烷基乙基); 和(2-6C)链烯基(例如烯丙基和乙烯基乙基)。

对于除去羧基保护基特别合适的方法包括例如酸-、金属-或酶-催化水解。

羟基保护基的实例包括低级链烯基(例如烯丙基); 低级链烷酰基
5 (例如乙酰基); 低级烷氧基羰基(例如叔丁氧基羰基); 低级链烯基氧
基羰基(例如烯丙基氧基羰基); 芳基低级烷氧基羰基(例如苯甲酰氧
基羰基、对甲氧基苄氧基羰基、邻硝基苄氧基羰基、对硝基苄氧基
羰基); 三低级烷基/芳基甲硅烷基(例如三甲基甲硅烷基、叔丁基二甲
基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基); 芳基低级烷基(例如苄基);
10 和三芳基低级烷基(例如三苯基甲基)。

氨基保护基团的实例包括甲酰基、芳烷基(例如苄基和取代的苄
基例如对甲氧基苄基、硝基苄基和 2,4-二甲氧基苄基以及三苯甲基);
二对茴香基甲基和呋喃基甲基; 低级烷氧基羰基(例如叔丁氧基羰
基); 低级链烯基氧基羰基(例如烯丙基氧基羰基); 芳基低级烷氧基
15 羰基(例如苄氧基羰基、对甲氧基苄氧基羰基、邻硝基苄氧基羰基、
对硝基苄氧基羰基); 三烷基甲硅烷基(例如三甲基甲硅烷基和叔丁基
二甲基甲硅烷基); 亚烷基(例如亚甲基); 亚苄基和取代的亚苄基。

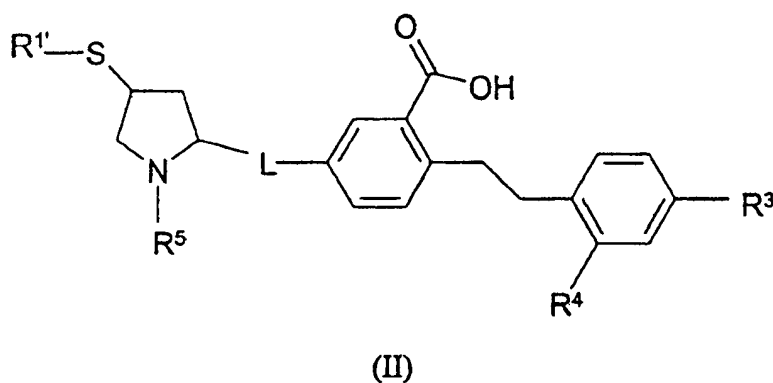
适合用于除去羟基和氨基保护基的方法包括例如酸-、碱-、金属
-或酶-催化水解, 或者对于基团例如邻硝基苄氧基羰基的光分解, 或
20 者对于甲硅烷基采用氟离子。

对于酰胺基的保护基团的实例包括芳烷氧基甲基(例如苄氧基甲
基和取代的苄氧基甲基); 烷氧基甲基(例如甲氧基甲基和三甲基甲硅
烷基乙氧基甲基); 三烷基/芳基甲硅烷基(例如三甲基甲硅烷基、叔丁
基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基); 三烷基/芳基甲硅烷基
25 氧基甲基(例如叔丁基二甲基甲硅烷基氧基甲基、叔丁基二苯基甲硅
烷基氧基甲基); 4-烷氧基苄基(例如 4-甲氧基苄基); 2,4-二(烷氧基)
苄基(例如 2,4-二甲氧基苄基); 4-烷氧基苄基(例如 4-甲氧基苄基); 2,4-
二(烷氧基)苄基(例如 2,4-二(甲氧基)苄基); 和链-1-烯基(例如烯丙基、

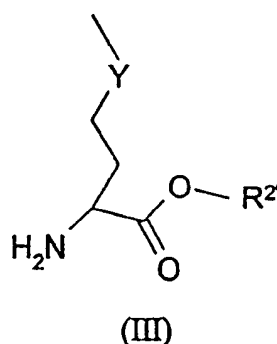
丁-1-烯基和取代的乙烯基例如 2-苯基乙烯基)。

通过使所述酰胺基与合适的芳烷氧基甲基氯反应可以将芳烷氧基甲基导入酰胺基上，通过催化氢化除去。通过使所述酰胺与合适的氯化物反应可以导入烷氧基甲基、三烷基/芳基甲硅烷基和三烷基/甲硅烷基氧基甲基并通过酸除去；或者在含有甲硅烷基的情况下，用氟离子除去。通过用合适的卤化物芳基化或烷基化方便地导入烷氧基苯基和烷氧基苄基并通过用硝酸铈铵氧化除去。最终通过使所述酰胺与合适的醛反应可以导入链-1-烯基并通过酸除去。

本发明也提供制备如上所限定的式(I)化合物的方法，该方法包括使式(II)化合物：



其中 L、R³ 和 R⁴ 如式(I)中所限定，R^{1'} 为如式(I)中所限定的 R¹ 基团或其前体，R⁵ 为保护基团例如 BOC，与式(III)化合物反应：



其中 Y 如式(I)中所限定，R^{2'} 为如式(I)中所限定的 R² 或其前体；此后，如果需要或要求，进行以下一个或更多个步骤：

- a) 除去保护基团 R⁵；
- b) 将任何前体基团 R^{1'} 和 R^{2'} 转变成基团 R¹ 和 R²；和

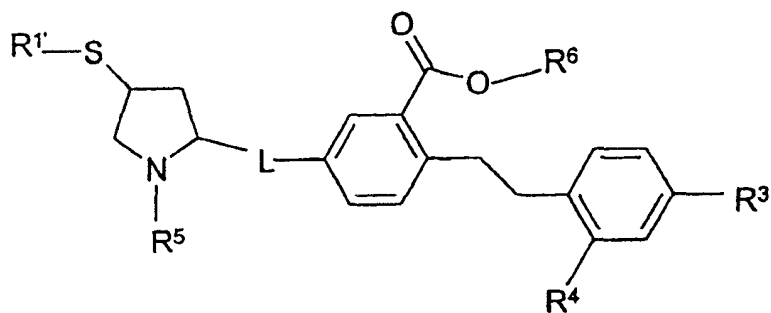
c) 将所述基团转变为不同的 R^1 、 R^2 基团。

式(II)和式(III)化合物之间的反应适合在有机溶剂例如二氯甲烷中，在碱例如 N-甲基吗啉和 EDC 存在下，并且任选在亲核催化剂例如 1-羟基苯并三唑存在下进行。使用合适的温度例如 0°C 至 50°C ，
5 合适在环境温度下进行。

前体基团 $R^{1'}$ 和 $R^{2'}$ 可以包括保护基团例如酯，它们不是药学上可接受的。使用如下说明的常规方法可以将这些基团转变为氢或其它前药基团。

除去保护基团 R^5 的过程可以采用常规方法例如与 TFA 和/或三
10 乙基硅烷反应进行。

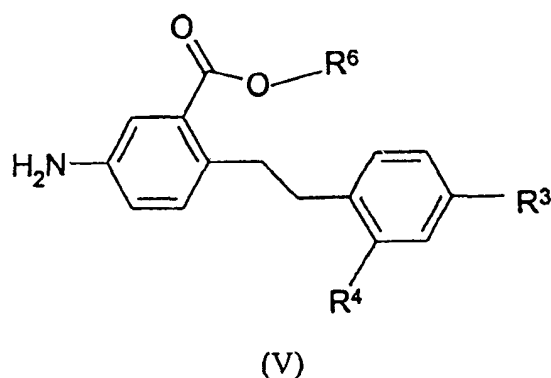
通过将式(IV)化合物去保护合适地制备式(II)化合物：



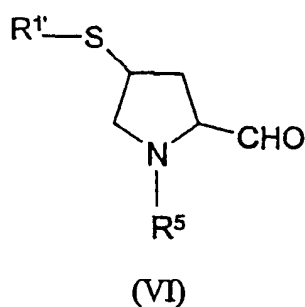
(IV)

其中 $R^{1'}$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 L 如式(II)中所限定， R^6 是保护基团，尤其是烷基例如甲基。使用强碱例如碱金属氢氧化物尤其是氢氧化钠合适地进行去保护。所述反应适合在溶剂例如含水醇，尤其是甲醇水
15 溶液中，在升高的温度下，合适在溶剂的回流温度下进行。

通过式(V)化合物：



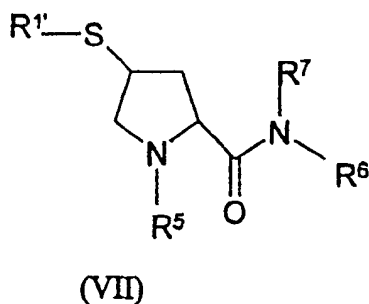
其中 R^3 、 R^4 和 R^6 如上所限定；与式(VI)的醛偶合：



其中 R^1 和 R^5 如上所限定，可以制备式(IV)化合物，其中 L 为 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 。

合适的偶合条件包括在合适的溶剂例如甲醇或乙醇和乙酸存在下，使用还原剂(例如硼烷吡啶及乙酸、 NaCNBH_3 、 BH_3 、氢加催化剂、 LiHBEt_3 、二异丁基氢化铝、氢化锂铝、硼氢化钠)。

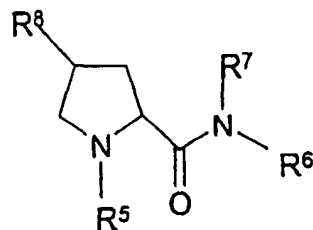
通过还原式(VII)化合物：



其中 R^1 和 R^5 如上所限定， R^6 为烷基例如甲基， R^7 为烷氧基例如甲氧基，可以制备式(VI)醛。

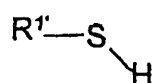
使用合适的强还原剂例如氢化锂铝或 DIBAL。所述反应在溶剂例如四氢呋喃中，在低温例如 -50°C 至 0°C ，尤其在约 -40°C 下进行。

通过使式(VIII)化合物:



(VIII)

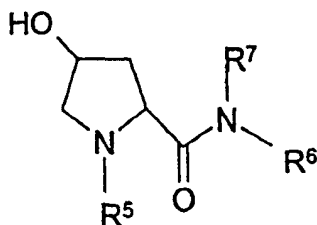
其中 R^8 为离去基团例如甲磺酰氧基, 与式(IX)化合物反应, 合适地制备式(VII)化合物:



(IX)

其中 $R^{1'}$ 如上所限定, 尤其是三苯基甲基(即三苯甲基)。反应条件对于技术人员而言是显而易见的, 但是, 通常所述反应在有机溶剂例如乙醇中, 在合适的温度例如 0°C 至 60°C , 优选约 40°C 下进行。

通过式(X)化合物:



(X)

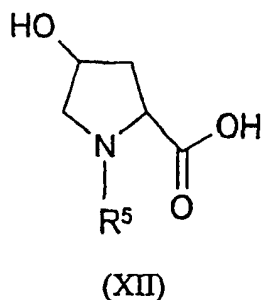
其中 R^5 、 R^6 和 R^7 如上所限定, 与式(XI)化合物反应可以制备式(VIII)化合物:



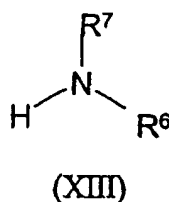
(XI)

其中 R^8 如上所限定和 Z 为离去基团例如卤素, 尤其是氯。所述反应合适在有机溶剂例如二氯甲烷中, 在弱碱例如三乙胺存在下进行。适合使用中等到低温例如 $0-30^{\circ}\text{C}$ 。

通过式(XII)化合物:



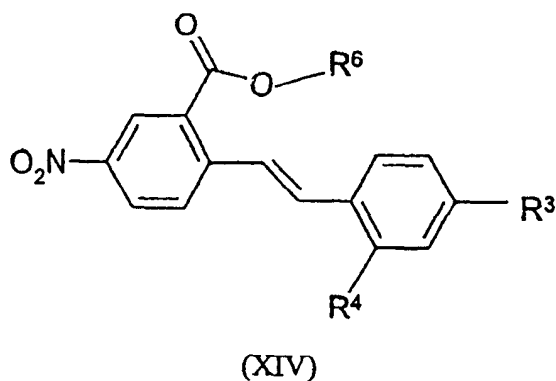
其中 R^5 如上所限定，与式(XIII)化合物反应：



其中 R^6 和 R^7 如上所限定，合适地制备式(X)化合物。式(XIII)化合物的一个具体的实例为 N,O-二甲基羟基胺。所述反应合适在碱(例如 N-甲基吗啉及 EDCI)存在下，在有机溶剂例如二氯甲烷中进行。

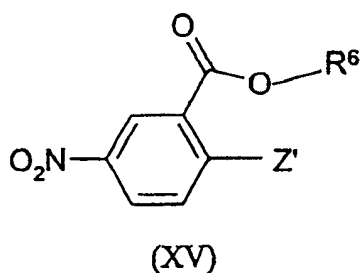
通过使用已知的方法将相应的羟基脯氨酸衍生物 N-保护可以制备式(XII)的化合物。

通过将式(XIV)化合物氢化：

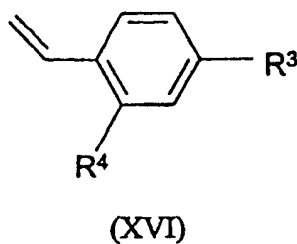


其中 R^3 、 R^4 和 R^6 如上所限定，合适地制备式(V)化合物。氢化适合在催化剂例如钨催化剂存在下进行。

通过使式(XV)化合物：

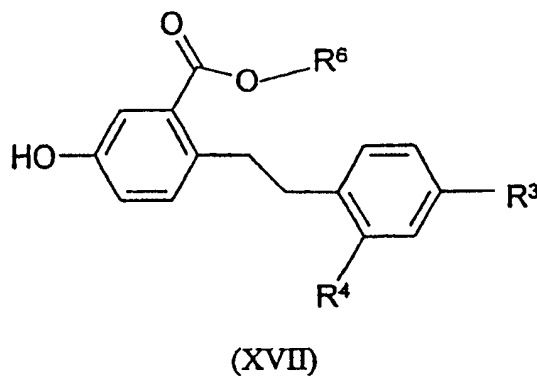


其中 R^6 如上所限定, Z' 为离去基团例如卤素例如溴或氯, 优选氯, 与式(XVI)化合物反应:

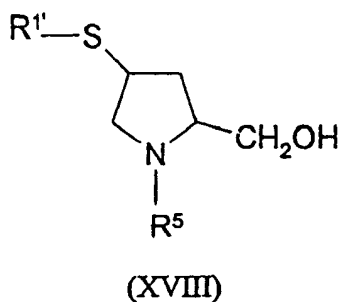


其中 R^3 和 R^4 如上所限定, 合适地制备式(XIV)化合物。所述反应适合在碱例如三丁基胺, 优选碳酸钠溴化四丁基铵和催化剂例如钨催化剂例如氯化双(三苯膦)合钨(II)存在下, 在合适的溶剂优选二甲基乙酰胺中进行。

通过使式(XVII)化合物:



其中 R^3 、 R^4 和 R^6 如上所限定, 与式(XVIII)化合物反应:

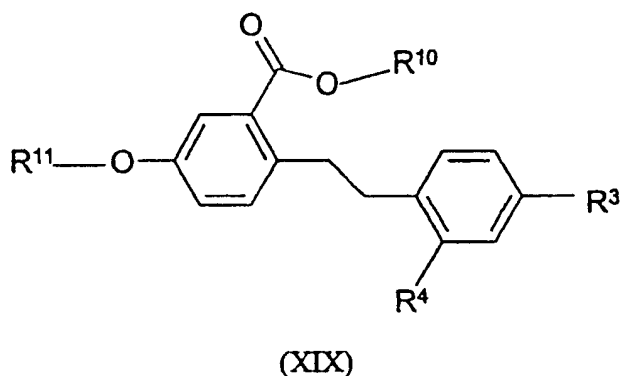


其中 R^1 和 R^5 如上所限定, 可以制备其中 L 代表 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 的式(IV)化合物。该反应适合在与以上对于式(V)和(VI)化合物之间的反应所述的类似的条件下进行。

- 5 通过将式(VI)化合物例如采用还原剂如氢化锂铝还原, 合适地制备式(XVIII)化合物。还原在常规条件下, 在溶剂例如四氢呋喃中进行。

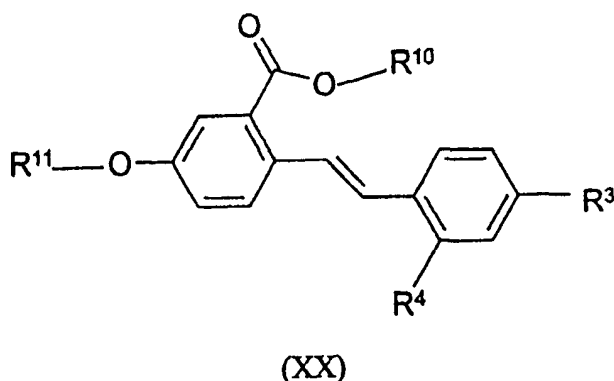
- 10 通过例如用醇, 尤其是烷基醇, 例如甲醇酯化所述酸来保护相应的羧酸可以制备式(XVII)的化合物。该反应合适在磺酰氯等的存在下, 在升高的温度下, 方便地在溶剂的回流温度下进行。

所述酸本身可以通过将式(XIX)化合物去保护制备:



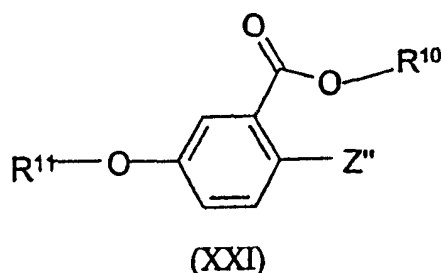
其中 R^3 和 R^4 如上所限定, R^{10} 和 R^{11} 为保护基团例如烷基, 尤其是甲基。合适的去保护条件包括将所述化合物与合适的试剂例如吡啶盐酸盐一起加热到高温, 例如 200-250 $^{\circ}\text{C}$, 优选约 220 $^{\circ}\text{C}$ 。

- 15 通过将式(XX)化合物氢化得到式(XIX)化合物:



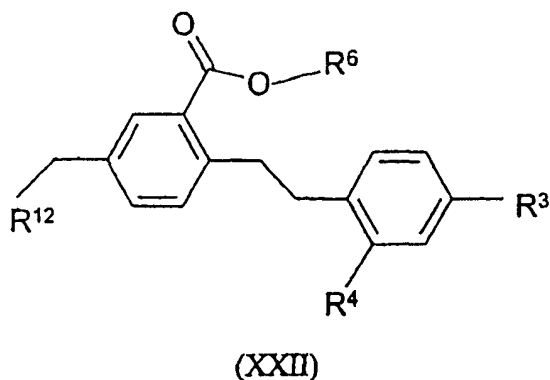
其中 R^3 、 R^4 、 R^{10} 和 R^{11} 如上所述。合适的氢化条件包括以上对于氢化式(XIV)化合物所述的条件。

通过使式(XXI)化合物:



- 5 其中 R^{10} 和 R^{11} 如上所限定, Z'' 是离去基团例如卤素尤其是溴, 使用类似于以上所述式(XV)化合物与式(XVI)化合物之间反应的条件, 与如上限定的式(XVI)化合物反应, 可以制备式(XX)化合物。

通过使如上限定的式(VI)化合物与式(XXII)化合物反应:



- 10 其中 R^3 、 R^4 和 R^6 如上限定, R^{12} 是磷酸根离子例如二乙基磷酸根或三苯基膦基团, 合适地制备其中 L 是 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 的式(IV)化合物。该反

应为 Wittig 反应并且适合在常规条件下进行。合适的反应条件包括在有机溶剂(例如 THF、甲苯、DMSO)存在下, 任选在含水溶剂(两相体系)存在下并且任选在催化剂络合剂存在下使用碱(例如碳酸钾、金属氢化物、金属醇盐), 所述络合剂使碱金属离子溶于非极性溶剂中, 所述非极性溶剂为例如 1,4,7,10,13-五氧环十五烷(也称作 15-冠醚-5)或 1,4,7,10,13,16-六氧环十八烷(也称作 18-冠醚-6)。

通过例如 PCT/GB98/000230(公开号 WO 98/32741)中所述的方法, 特别是该申请的实施例 19 的方法, 合适地制备式(XXII)的化合物。制备的细节进一步归纳在以下方案 3 中。

如果需要或要求, 在任何上述制备方法后, 使用常规的化学方法将基团 R^1 和 R^2 换成不同的这类基团, 以下提供这类实施例。

如下检测生物活性。经硫酸铵分级分离, 然后基本上如 Ray 和 Lopez-Belmonte 所述(Ray K P and Lopez-Belmonte J (1992) Biochemical Society Transactions 20 494-497)经单 Q-Sepharose[®] (Pharmacia, Inc)阴离子交换层析, 从人胎盘部分纯化法尼基蛋白转移酶(FPT)。FPT 的底物是 Kras (CVIM C-端序列)。从质粒 pSW11-1 (ATCC)获得人 c-Ki-ras-2 4B 的致癌 val12 变体的 cDNA。然后, 将其亚克隆到合适的表达载体例如 pIC147 的多位点接头上。在大肠杆菌(E. coli)菌株 BL21 中表达后, 得到所述 Kras。Lowe 等也报道了 c-Ki-ras-2 4B 和 val12 变体在大肠杆菌中的表达和纯化(Lowe P N et al. J. Biol. Chem. (1991) 266 1672-1678)。

与酶的孵育物含有 300nM 含氘的法尼焦磷酸(DuPont/New England Nuclear)、120nM ras-CVIM、50mM Tris HCl pH 8.0、5mM $MgCl_2$ 、10 μ M $ZnCl_2$ 、5mM 二硫苏糖醇, 并加入在 DMSO 中(在测试液和溶媒对照中的终浓度为 3%)的合适浓度的化合物。于 37 $^{\circ}$ C 孵育 20 分钟, 如 Pompliano 等所述(Pompliano D L et al (1992) 31 3800-3807), 用含酸乙醇猝灭。然后, 使用 Tomtec[®]细胞收获器, 经玻璃纤维滤垫 (B)收集沉淀的蛋白质并在 Wallac[®]1204 β 板闪烁计数器中测定氘标记

物。

尽管如所预料的，式 I 化合物的药理学性质随着结构变化而改变，但是，一般而言，式 I 化合物在以上试验中具有 IC_{50} 值在例如 0.01-200 μM 的范围内。在本发明所测试的化合物的有效剂量下，没有观察到生理上不能接受的毒性。

现在在以下非限制性实施例中介绍本发明，其中除非另外说明，否则：

- (i) 蒸发通过旋转蒸发仪在真空下进行，在经过滤除去残留的固体后，进行后处理过程；
- (ii) 操作在室温下，即在 18-25 $^{\circ}C$ 的范围内，在惰性气体环境例如氩气下进行；
- (iii) 柱层析(快速层析)和中压液相层析(MPLC)在 Merck Kieselgel 硅胶(Art. 9385)或 Merck Lichroprep RP-18 (Art. 9303) 反相硅胶(来自 E. Merck, Darmstadt, Germany)上进行；
- (iv) 给出的收率仅是说明性的，不必是所能达到的最大收率；
- (v) 式 I 的终产物具有令人满意的微量分析值，其结构通过核磁共振(NMR)和质谱技术确证；化学位移值以 δ 标度测定；使用下列缩写：s, 单峰；d, 双峰；t 或 tr, 三重峰；m, 多峰；br, 宽；
- (vi) 中间体通常没有作全部鉴定，纯度通过薄层层析、红外(IR) 或 NMR 分析评估；
- (vii) 熔点未经校正，使用 Mettler SP62 自动熔点仪或油浴设备测定；在从常规有机溶剂例如乙醇、甲醇、丙酮、乙醚或己烷(单独或它们的混合物)中结晶后，测定式 I 终产物的熔点；
- 和
- (viii) 全文使用下列缩写：

BOC 叔丁氧基羰基

DCCI 1,3-二环己基碳二亚胺

DMA	N,N-二甲基乙酰胺
DMAP	4-二甲基氨基吡啶
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲亚砜
EDC	1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基-碳二亚胺
EEDQ	2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1,2-二氢喹啉
HOBt	1-羟基苯并三唑
NMM	N-甲基吗啉
NMM-O	4-甲基吗啉-N-氧化物
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
TMSI	三甲基甲硅烷基碘
TPAP	过钨酸(perruthenate)四丙基铵

实施例 1

表 1 中化合物 6 的制备

所依照的方法归纳于此后的方案 1 中。尤其是，于环境温度下，在氮气氛围中将其中 R 是 N-甲基哌啶的化合物(xv) (4.8g)、三乙基硅烷 (10ml)和 TFA (200ml)的混合物搅拌 1 小时。蒸发去 TFA 并将残留物溶于乙酸乙酯(50ml)中。加入氯化氢的乙醚溶液(1M, 100ml)，然后再加入乙醚(100ml)。通过离心分离所得到的白色固体，进一步用乙醚洗涤并再离心(总共 4 次)。在高真空下干燥该固体得到表 1 中的化合物 6，为盐酸盐(4.5g)。

化合物 6

¹H NMR 数据(DMSO d₆) δ 1.14 (6H, m), 1.7 (1H, m), 1.8-2.11 (7H, m), 2.02 (3H, s), 2.29-3.0 (10H, m), 2.66 (3H, d), 3.16 (1H, m), 3.2-3.52 (3H, m), 3.62 (1H, m), 3.78 (1H, m), 4.0 (1H, m), 4.46 (1H, q), 4.9 (1H, m), 6.60 (2H, m), 6.9-7.10 (3H, m), 7.19 (2H, m), 8.59 (1H, d)。

MS (ES+) m/z673.7 (M+H)⁺

如下制备原料即其中 R 是 N-甲基哌啶的方案 1 的化合物(xv):

化合物(xii)为已知的化合物并且如 PCT/GB99/00369(公开号 WO 99/41235)的实施例 6 中所述制备。于环境温度下, 将化合物(xii) (50g)、L-甲硫氨酸异丙酯盐酸盐(19.0g)、DMAP (42.6g)和 EDC (20.0g) 在二氯甲烷(500ml)中的混合物搅拌 18 小时。用柠檬酸水溶液(1M)、 盐水洗涤该溶液并干燥。将其用同样量的异己烷稀释并直接加到硅胶快速柱上, 用乙酸乙酯/异己烷(20:80, 30:70)洗脱得到方案 1 中的 化合物(xiii) (58.6g), 为固体状白色泡沫状物。

化合物(xiii):

^1H NMR 数据(CDCl_3) δ 1.26 (6H, m), 1.38 (9H, s), 1.41(1H, m), 1.58 (1H, m), 2.02 (1H, m), 2.05 (3H, s), 2.15-2.4 (2H, m), 2.47-2.7 (2H, m), 2.7-2.98 (6H, m), 3.06-3.34 (2H, m), 3.9 (1H, m), 4.79 (2H, m), 5.08 (1H, m), 6.34 (1H, d), 6.38 (2H, m), 6.91 (3H, m), 7.09 (2H, m), 7.18-7.35 (9H, m), 7.43 (6H, m)。

MS (ES+) m/z 890.5 (M+H) $^+$

在氮气氛下, 将 TFA (80ml)加入到化合物(xiii) (58.6g)和三乙基硅烷(80ml)在二氯甲烷(4 l.)中的快速搅拌的溶液中。然后, 将该溶液在环境温度下搅拌 4.5 小时, 用饱和碳酸氢钠溶液碱化并分离二氯甲烷层。干燥后, 蒸发至较小的体积(500ml), 将其直接加到硅胶快速柱上, 用乙酸乙酯/异己烷(30:70, 50:50)洗脱得到方案 1 的化合物(xiv) (35.5g), 为白色固体。

化合物(xiv):

^1H NMR 数据(CDCl_3) δ 1.25 (6H, m), 1.46 (9H, s), 1.5 (1H, m), 1.68 (1H, m), 1.70 (1H, d), 2.00 (1H, m), 2.08 (3H, s), 2.21 (1H, m), 2.56 (2H, m), 2.75-2.97 (4H, m), 3.05 (1H, m), 3.26 (2H, m), 3.4 (1H, m), 3.85-4.3 (2H, m), 4.8 (2H, q), 5.05 (1H, m), 6.35 (1H, d), 6.6 (2H, m), 6.92 (3H, m), 7.1 (2H, m)。

MS (ES+) m/z 648.7 (M+H) $^+$

在氮气氛下，将化合物(xiv) (4.5g)、N-甲基哌啶-4-羧酸(1.5g)、N-甲基哌啶(3.5g)、EDC (1.6g)和 HOBT (0.94g)在二氯甲烷(100ml)中的混合物搅拌 18 小时。然而，将其直接加入到硅胶快速柱上，用乙酸乙酯/异己烷(1:1)、乙酸乙酯、甲醇/乙酸乙酯(10:90, 20:80)洗脱，
5 得到其中 R 是 N-甲基哌啶的方案 1 的化合物 xv (4.8g)，为白色泡沫状物。

^1H NMR 数据(DMSO d_6) δ 1.15 (6H, m), 1.4 (9H, s), 1.69 (1H, m), 1.7-2.0 (7H, m), 2.01 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.4-2.6 (4H, m), 2.63-2.82 (6H, m), 3.04 (2H, m), 3.28 (1H, m), 3.42 (1H, m), 3.7-4.0 (3H, m), 4.44 (1H, m),
10 4.9 (1H, m), 5.82 (1H, t), 6.6 (2H, m), 6.9 (1H, m), 7.03 (2H, t), 7.38 (2H, m), 8.55 (1H, d)。

MS (ES+) m/z 773.6 (M+H) $^+$

实施例 2

15 使用类似于实施例 1 中所述的方法，采用合适的中间体，由方案 1 中的化合物(xiv)制备表 1 中化合物 4 和 8。

其中 R 是苯基的方案 1 中的化合物(xv):

^1H NMR 数据(CDCl_3) δ 1.28 (6H, m), 1.50 (9H, s), 1.50 (1H, m), 1.90 (1H, m), 2.05 (1H, m), 2.07 (3H, s), 2.23 (1H, m), 2.57 (2H, m), 2.69 (1H, m),
20 2.82 (2H, m), 2.90 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.46 (1H, m), 4.1 (1H, m), 4.23 (1H, m), 4.80 (2H, m), 5.07 (1H, m), 6.40 (1H, d), 6.68 (2H, m), 6.93 (3H, m), 7.1 (2H, m), 7.46 (2H, m), 7.59 (1H, m), 7.94 (2H, d)。

MS (ES+) m/z 752.71 (M+H) $^+$

表 1 的化合物 4:

25 ^1H NMR 数据(DMSO d_6) δ 1.16 (7H, m), 1.82 (1H, m), 1.98 (2H, m), 2.01 (3H, s), 3.4-3.9 (6H, m), 3.22 (1H, m), 3.42 (2H, m), 3.80 (2H, m), 4.20 (1H, m), 4.47 (1H, q), 4.90 (1H, m), 6.62 (2H, m), 6.93-7.10 (3H, m), 7.19 (2H, m), 7.57 (2H, t), 7.70 (1H, t), 7.89 (2H, d), 8.60 (1H, d)。

MS (ES+) m/z 652 (M+H) $^+$

30 其中 R 是 3-吡啶基的方案 1 中的化合物(xv):

¹H NMR 数据(CDCl₃) δ 1.27 (6H, m), 1.49 (9H, s), 1.50 (1H, m), 1.92 (1H, m), 2.04 (1H, m), 2.10 (3H, s), 2.23 (1H, m), 2.56 (2H, m), 2.70 (1H, m), 2.83 (2H, m), 2.92 (2H, m), 3.28 (2H, m), 3.45 (1H, m), 4.14 (1H, m), 4.25 (1H, m), 4.80 (2H, m), 5.08 (1H, m), 6.40 (1H, d), 6.65 (2H, m), 6.93 (3H, m), 7.10 (2H, m), 7.42 (1H, m), 8.18 (1H, m), 8.80 (1H, m), 9.13 (1H, m)。

MS (ES+) m/z 753.71 (M+H)⁺

表 1 中的化合物 8:

¹H NMR 数据(DMSO d₆) δ 1.15 (6H, m), 1.20 (1H, m), 1.86 (1H, m), 1.97 (2H, m), 2.02 (3H, s), 2.40-2.92 (5H, m), 3.29 (1H, m), 3.37-3.60 (2H, m), 3.68-3.94 (2H, m), 4.28 (1H, m), 4.48 (1H, m), 4.89 (1H, m), 6.67 (2H, m), 7.00 (4H, m), 7.19 (2H, t), 7.68 (1H, m), 8.33 (1H, m), 8.61 (1H, d), 8.80 (1H, m), 9.06 (1H, m)。

MS (ES+) m/z 653.56 (M+H)⁺

15

实施例 3

表 1 中化合物 7 的制备

采用类似于用于将方案 1 的化合物(xv)转化为化合物 6 的实施例 1 中所述的方法, 由方案 2 的化合物(xxviii)合成表 1 中的化合物 7。

20 表 1 中的化合物 7

¹H NMR 数据(DMSO d₆+CD₃COOD) δ 1.1-1.25 (6H, m), 1.8-2.05 (1H, m), 2.05-2.35 (2H, m), 2.6-3.05 (5H, m), 2.95 (3H, s), 3.05-3.4 (3H, m), 3.82 (1H, dd), 4.0-4.2 (1H, m), 4.2-4.4 (3H, m), 4.4-4.6 (1H, m), 4.85-5.0 (1H, m), 6.9-7.1 (4H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.65 (1H, dd), 8.3 (1H, dd), 8.87 (1H, dd), 9.07 (1H, d)。

25

MS (ES+) m/z 686.5 (M+H)⁺

对于 C₃₄H₄₀N₃S₂O₇F, 2HCl, 2H₂O

的分析计算值 C, 51.4; H, 5.8; N, 5.3; S, 8.0; Cl, 8.9

实测值 C, 51.2; H, 5.39; N, 5.2; S, 7.84; Cl, 9.2

30

以类似于用于制备方案 1 中的化合物(xv)的实施例 1 中所述的方

法, 采用合适的中间体, 由方案 2 中的化合物(xxv)合成原料即化合物(xxviii)。采用在 PCT/GB99/00369(公开号 WO 99/41235)的实施例 12 中所述的方法(概括于方案 2 中), 获得化合物(xxv)。

方案 2 中的化合物(xxvi):

- 5 ^1H NMR 数据(CDCl_3) δ 1.2-1.35 (6H, m), 1.35 (9H, s), 1.8-2.05 (1H, m), 2.15-2.4 (1H, m), 2.45-3.3 (10H, m), 2.85(3H, s), 3.7-4.3 (4H, m), 4.7-4.85 (1H, m), 5.0-5.2 (1H, m), 6.5 (1H, d), 6.8-7.0 (4H, m), 7.0-7.15 (3H, m), 7.15-7.4 (9H, m), 7.4-7.6(6H, m)。

MS (ES+) m/z 945.1(M+Na)⁺

- 10 方案 2 的化合物(xxvii):

^1H NMR 数据(CDCl_3) δ 1.2-1.35 (6H, m), 1.45 (9H, m), 1.75 (1H, d), 1.9-2.1 (1H, m), 2.2-2.4 (1H, m), 2.45-2.7 (2H, m), 2.8-3.4 (8H, m), 2.85 (3H, s), 3.8-4.4 (4H, m), 4.7-4.85 (1H, m), 5.0-5.2 (1H, m), 6.55 (1H, d), 6.8-7.2 (7H, m)。

- 15 MS (ES+) m/z 681.2 (M+H)⁺

MS (ES-) m/z 679.2 (M-H)⁻

方案 2 的化合物(xxviii):

- 20 ^1H NMR 数据(CDCl_3) δ 1.2-1.35 (6H, m), 1.45 (9H, s), 2.1-2.4 (2H, m), 2.45-2.65 (1H, m), 2.65-2.8 (1H, m), 2.8-3.45 (8H, m), 2.85 (3H, s), 4.0-4.4 (4H, m), 4.7-4.85 (1H, m), 5.0-5.2 (1H, m), 6.55 (1H, d), 6.8-7.2 (7H, m), 7.42 (1H, dd), 8.18 (1H, d), 8.8 (1H, d), 9.15 (1H, s)。

MS (ES+) m/z 786.7 (M+H)⁺

MS (ES-) m/z 784.6 (M-H)⁻

- 25 实施例 4

表 1 中的化合物 9 的制备

采用类似于用于将方案 1 中的化合物(xv)转化为表 1 中的化合物 6 的实施例 1 中所述的方法, 由方案 3 中的化合物(xxxxi)合成表 1 中的化合物 9。

- 30 表 1 中的化合物 9

¹H NMR 数据(DMSO d₆) δ 1.13-1.22 (6H, m), 1.92-2.06 (6H, m), 2.39-2.46 (1H, m), 2.54-2.62 (2H, m), 2.66-2.83 (3H, m), 2.92-3.00 (2H, m), 3.31 (1H, m), 3.81 (1H, m), 4.30-4.39 (1H, m), 4.47-4.57 (1H, m), 4.90 (1H, m), 6.37 (1H, dd), 6.81 (1H, d), 7.04 (2H, t.), 7.15-7.25 (3H, m), 7.39-7.46 (2H, m), 7.61 (1H, dd), 8.27 (1H, m), 8.79 (1H, d), 8.87 (1H, dd), 9.05 (1H, d).

MS (ES+) m/z 650.1 (M+H)⁺

采用下列方法，由方案3中所示的化合物(xxxv)合成原料(方案3的化合物(xxxxi))。如 PCT/GB98/00230(公开号 WO 98/32741)的实施例 21 所述并归纳在方案3中，得到化合物 xxxv 本身。

将方案3中的化合物(xxxv) (20g)溶解于亚磷酸三乙酯(100ml)中并且在氮气氛下加热至 160℃达 18 小时。将该溶液蒸发至干，将残留物溶于二氯甲烷中，直接加到硅胶快速柱上，用乙酸乙酯/异己烷(50:50, 100:0)洗脱得到化合物(xxxvi)，为无色结晶固体(19.4g)。

方案3中的化合物(xxxvi):

¹H NMR 数据(DMSO d₆) δ 1.15 (6H, t), 2.79 (2H, t), 3.10 (2H, t), 3.24 (2H, d), 3.81 (3H, s), 3.88-3.98 (4H, m), 7.02-7.10 (2H, m), 7.16-7.27 (3H, m), 7.35-7.40 (1H, m), 7.72 (1H, s)。

MS (ES+) m/z 409.3 (M+H)⁺

在氮气氛下，将方案3中的化合物(xxxvi) (17.5g)溶于四氢呋喃(500ml)中，冷却到-50℃。于-40℃，缓慢加入正丁基锂(1.6M) (26.9ml)，接着加入化合物(x) (18.5g)的四氢呋喃(100ml)溶液。然后，将该混合物温热至 0℃。然后，加入饱和氯化铵水溶液(300ml)，分离有机物，经硫酸镁干燥。将该溶液蒸发至干，将残留物溶于二氯甲烷中，经快速柱层析纯化，用乙酸乙酯/异己烷(20:80, 30:70)洗脱得到方案3

的化合物(xxxvii), 为无色固体状泡沫物(10.4g)。

方案 3 的化合物(xxxvii):

¹H NMR 数据(DMSO d₆) δ 1.16 – 1.30 (10H, m), 1.52-1.65 (1H, m),
2.68-2.80 (5H, m), 3.04-3.14 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.04 (1H, m), 6.12
5 (1H, dd), 6.34 (1H, d), 7.06 (2H, t), 7.15-7.40 (18H, m), 7.48 (1H, dd),
7.74 (1H, d)。

MS (ES+) m/z 728.8 (M+H)⁺

使用类似于用于制备方案 1 中化合物(xv)的实施例 1 中所述的方法,
采用合适的中间体, 将方案 3 中的化合物(xxxvii)转化为方案 3
10 中的化合物(xxxxix)。

方案 3 中的化合物(xxxviii):

¹H NMR 数据(DMSO d₆) δ 1.14-1.35 (10H, m), 1.53-1.66 (1H, m), 2.68-
2.81 (5H, m), 3.10 (2H, t), 4.04 (1H, m), 6.10 (1H, dd), 6.34 (1H, d), 7.05
(2H, t), 7.14-7.39 (18H, m), 7.43 (1H, d), 7.76 (1H, s), 12.90 (1H, br s)。

15 MS (ES-) m/z 712.6 (M-H)⁻

方案 3 中的化合物(xxxx):

MS (ES+) m/z 645.6 (M+H)⁺

化合物(xxxxix):

MS (ES+) m/z 750.6 (M+H)⁺

20

实施例 5

药用组合物

以下说明如在此限定的本发明的、用于人体治疗或预防的代表性药用剂型(所述活性成分称为“化合物 X”):

(a)	片剂 I	mg/片
	化合物 X.....	100
	乳糖 Ph.Eur.....	182.75
	交联羧甲基纤维素钠.....	12.0
	玉米淀粉糊(5%w/v 糊)	2.25

硬脂酸镁.....	3.0
(b) 片剂 II	mg/片
化合物 X.....	50
乳糖 Ph.Eur.....	223.75
交联羧甲基纤维素钠.....	6.0
玉米淀粉.....	15.0
聚乙烯吡咯烷酮(5%w/v 糊)	2.25
硬脂酸镁.....	3.0
(c) 片剂 III	mg/片
化合物 X.....	1.0
乳糖 Ph.Eur.....	93.25
交联羧甲基纤维素钠.....	4.0
玉米淀粉糊(5%w/v 糊)	0.75
硬脂酸镁.....	1.0
(d) 胶囊剂	mg/胶囊
化合物 X.....	10
乳糖 Ph.Eur.....	488.5
硬脂酸镁.....	1.5
(e) 注射剂 I	(50mg/ml)
化合物 X.....	5.0%w/v
1M 氢氧化钠溶液.....	15.0%v/v
0.1M 盐酸(调节到 pH 7.6)	
聚乙二醇 400.....	4.5%w/v
注射用水到 100%.....	

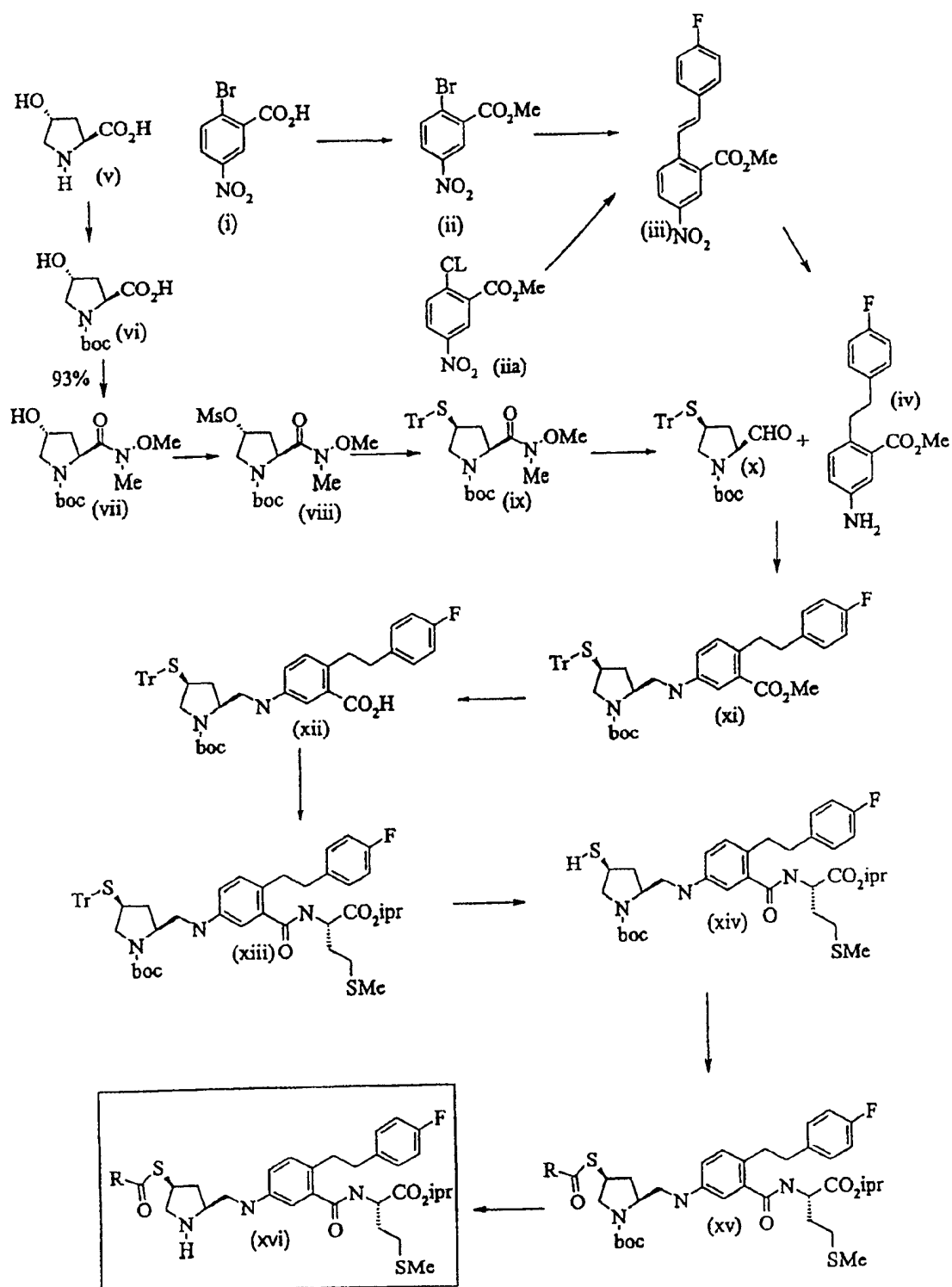
(f)	注射剂 II	(10mg/ml)
	化合物 X.....	1.0%w/v
	磷酸钠 BP.....	3.6%w/v
	0.1M 氢氧化钠溶液.....	15.0%v/v
	注射用水到 100%	
(g)	注射剂 III	(1mg/ml, 缓冲到 pH6)
	化合物 X.....	0.1%w/v
	磷酸钠 BP.....	2.26%w/v
	柠檬酸.....	0.38%w/v
	聚乙二醇 400.....	3.5%w/v
	注射用水到 100%	
(h)	气溶胶 I	mg/ml
	化合物 X.....	10.0
	三油酸脱水山梨醇酯.....	13.5
	三氯氟代甲烷.....	910.0
	二氯代二氟代甲烷.....	490.0
(i)	气溶胶 II	mg/ml
	化合物 X.....	0.2
	三油酸脱水山梨醇酯.....	0.27
	三氯氟代甲烷.....	70.0
	二氯代二氟代甲烷.....	280.0
	二氯代四氟代乙烷.....	1094.0
(j)	气溶胶 III	mg/ml

	化合物 X.....	2.5
	三油酸脱水山梨醇酯.....	3.38
	三氯氟代甲烷.....	67.5
	二氯代二氟代甲烷.....	1086.0
	二氯代四氟代乙烷.....	191.6
(k)	气溶胶 IV	mg/ml
	化合物 X.....	2.5
	大豆卵磷脂.....	2.7
	三氯氟代甲烷.....	67.5
	二氯代二氟代甲烷.....	1086.0
	二氯代四氟代乙烷.....	191.6
(l)	软膏	ml
	化合物 X.....	40mg
	乙醇.....	300μl
	水.....	300μl
	1-十二烷基氮杂环庚烷-2-酮.....	50μl
	丙二醇.....	至 1ml

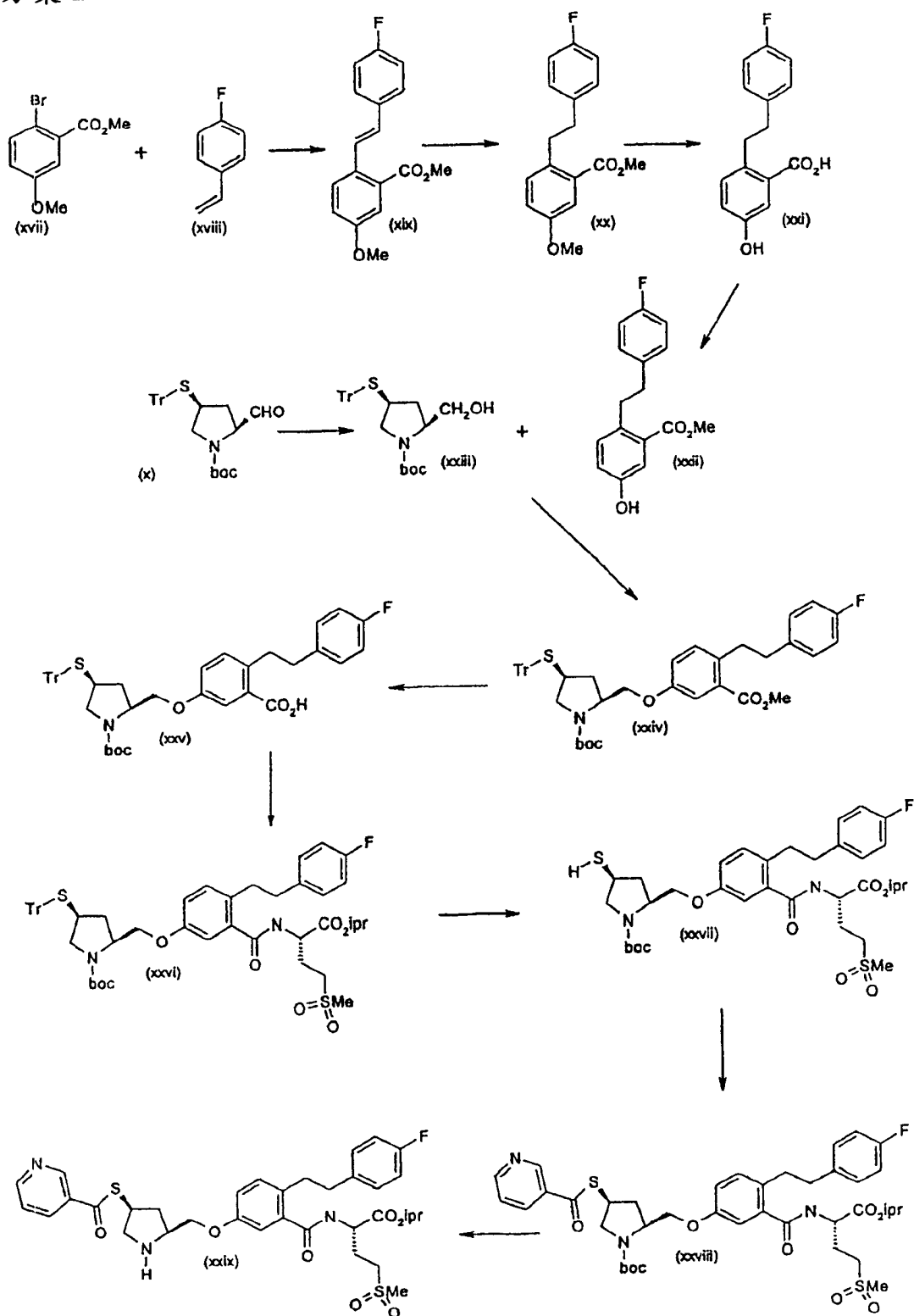
注释

5 通过药学领域众所周知的常规方法可以获得以上制剂。通过常规手段例如提供乙酸邻苯二甲酸纤维素涂层，可以将片剂(a)-(c)包肠溶衣。气溶胶制剂(h)-(k)可以与标准、计量剂量的气溶胶分散剂结合使用，可以用另一种悬浮剂例如脱水山梨醇单油酸酯、脱水山梨醇倍半油酸酯、聚山梨酯 80、聚甘油油酸酯或油酸代替所述悬浮剂三油酸脱水山梨醇酯和大豆卵磷脂。

方案 1



方案 2



方案 3

