



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102161679 A

(43) 申请公布日 2011. 08. 24

(21) 申请号 201010595602. 8

(22) 申请日 2004. 03. 29

(30) 优先权数据

60/458, 845 2003. 03. 28 US

60/465, 281 2003. 04. 21 US

(62) 分案原申请数据

200480013276. 8 2004. 03. 29

(71) 申请人 施瑞修德制药公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 M·马泰乌奇 P·拉奥 J-X·段

(74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司

公司 11245

代理人 赵蓉民 杜艳玲

(51) Int. Cl.

C07F 9/6506 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

权利要求书 2 页 说明书 63 页

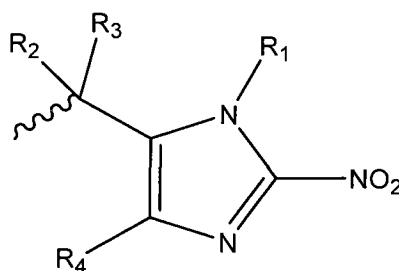
(54) 发明名称

治疗癌症的组合物和方法

(57) 摘要

当单独给药或与一种或多种抗-肿瘤药联合给药时,低氧-激活的药物前体可以被用于治疗癌症。

1. 制造式 Hyp-N 的被护抗 - 肿瘤药的方法, 所述方法通过将所述抗 - 肿瘤药直接连接到低氧激活剂而实施, 其中 Hyp 是下式的低氧激活剂:



R_2 是氢;

R_3 是氢或 C_1-C_6 烷基;

R_1 是未取代的 C_1-C_6 烷基、用一个或多个含杂原子基团取代的 C_1-C_6 烷基、未取代的 C_1-C_6 烷氧基或用一个或多个含杂原子基团取代的 C_1-C_6 烷氧基; 和

R_4 是 -H、未取代的 C_1-C_6 烷基、用一个或多个含杂原子基团取代的 C_1-C_6 烷基、未取代的 C_1-C_6 烷氧基或用一个或多个含杂原子基团取代的 C_1-C_6 烷氧基; 并且

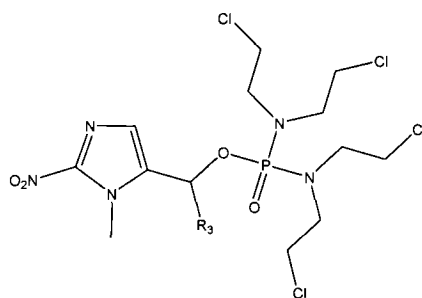
N 是抗 - 肿瘤药, 且所述抗 - 肿瘤药通过所述抗 - 肿瘤药中的 -O- 或 -NR₅- 基团被结合到所述低氧激活剂 (Hyp), 其中, R_5 是 -H 或 C_1-C_6 烷基, 其任选地用一个或多个选自下述基团的基团取代: 羟基、醚、硫醇、硫醚、亚磺酸酯、亚砷、砷、磺酸、磺酸酯、次磺酰胺、磺酰胺、羧酸、羧酸盐、酯、酰胺、醛基、酮、氨基、卤素和氰基。

2. 权利要求 1 的方法, 其中 R_1 是甲基或醋酸甲酯, R_2 是 -H, R_3 是 -H 或甲基, 和 R_4 是 -H。

3. 权利要求 1 的方法, 其中因所述低氧激活剂还原作用而释放的化合物的 IC_{50} 小于约 100nM。

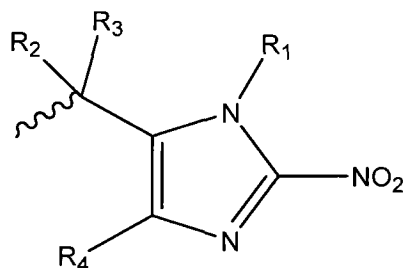
4. 权利要求 1 的方法, 其中所述抗 - 肿瘤药是烷化剂。

5. 权利要求 4 的方法, 其中所述被护抗 - 肿瘤药具有下式:



其中 R_3 是氢或 C_1-C_6 烷基。

6. 增加抗 - 肿瘤药的效率和减小抗 - 肿瘤药的副作用的方法, 所述方法通过将所述抗 - 肿瘤药直接连接到低氧激活剂而实施, 其中所述低氧激活剂具有下式:



R_2 是氢;

R_3 是氢或 C_1-C_6 烷基；

R_1 是未取代的 C_1-C_6 烷基、用一个或多个含杂原子基团取代的 C_1-C_6 烷基、未取代的 C_1-C_6 烷氧基或用一个或多个含杂原子基团取代的 C_1-C_6 烷氧基；和

R_4 是 -H、未取代的 C_1-C_6 烷基、用一个或多个含杂原子基团取代的 C_1-C_6 烷基、未取代的 C_1-C_6 烷氧基或用一个或多个含杂原子基团取代的 C_1-C_6 烷氧基；并且

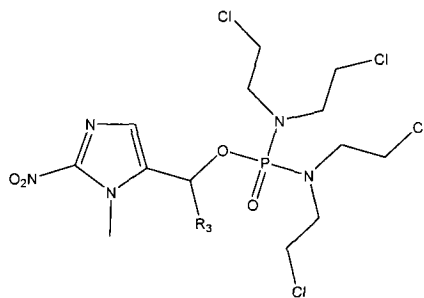
所述抗 - 肿瘤药通过所述抗 - 肿瘤药中的 -O- 或 -NR₅- 基团被结合到所述低氧激活剂 (Hyp)，其中， R_5 是 -H 或 C_1-C_6 烷基，其任选地用一个或多个选自下述基团的基团取代：羟基、醚、硫醇、硫醚、亚磺酸酯、亚砷、砷、磺酸、磺酸酯、次磺酰胺、磺酰胺、羧酸、羧酸盐、酯、酰胺、醛基、酮、氨基、卤素和氰基。

7. 权利要求 6 的方法，其中 R_1 是甲基或醋酸甲酯， R_2 是 -H， R_3 是 -H 或甲基，和 R_4 是 -H。

8. 权利要求 6 的方法，其中因所述低氧激活剂还原作用而释放的化合物的 IC_{50} 小于约 100nM。

9. 权利要求 6 的方法，其中所述抗 - 肿瘤药是烷化剂。

10. 权利要求 9 的方法，其中所述被护抗 - 肿瘤药具有下式：



其中 R_3 是氢或 C_1-C_6 烷基。

治疗癌症的组合物和方法

[0001] 本申请是分案申请,原申请的申请日为2004年3月29日、申请号为200480013276.8(PCT/US2004/009667)、发明名称为“治疗癌症的组合物和方法”。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请要求美国临时申请60/465,281和美国临时申请60/458,845的优先权权益。其中,美国临时申请60/465,281于2003年4月21日提交,名称为治疗癌症的组合物和方法,发明人为Mark Matteucci和Photon Rao;美国临时申请60/458,845于2003年3月28日提交,名称为治疗癌症的组合物和方法,发明人为Mark Matteucci和Photon Rao,这两个临时专利申请的内容整体包括在本文中。

发明领域

[0004] 本文中描述的方法提供了可用于治疗癌症的方法、化合物和组合物。

[0005] 背景

[0006] 总体上说,癌症是指由异常细胞不受控制地生长和播散所引起的100多种疾病中的其中一种,其形式表现为为实体肿瘤(solid tumors)、淋巴瘤和非实体癌症(non-solid cancers),诸如白血病。癌细胞不像正常那样,正常细胞达到成熟时,并且然后在需要替代时才繁殖,癌细胞则无限地生长和分裂,从而挤压附近的细胞,并最终播散到身体的其他部位,直到它们停止扩散(progression)。一旦癌细胞离开肿瘤进行转移,它们将通过血流或淋巴系统传播到达身体的其他部位,在那里,癌细胞开始繁殖并发展成新的肿瘤。这类肿瘤扩散现象使得癌症具有致命的危险性。尽管在诊断、常规患者护理、手术技术,以及局部和全身辅助性治疗中已经取得了巨大的进步,因癌症引起的死亡中的大部分依然是由于癌细胞转移(metastases)和对传统治疗包括放射治疗和化学治疗具有抗性的其他癌症所致。

[0007] 放射治疗通常仅仅对早期和中期癌症的癌症治疗,即当癌症局限于局部时才有效,而对已经转移的晚期阶段的疾病则是无效果的。化学治疗在疾病的整个阶段都是有效的,然而可能具有严重的副作用,例如呕吐、白血细胞含量低下、脱发、体重减轻及放射治疗和化学治疗的其他毒性作用。因为这些严重的副作用,许多癌症患者没有完成或无法成功地完成化学治疗方案。放射治疗和抗癌药物的副作用可以看成由靶向特异性不足所致。抗癌药物通常静脉内给药,或在更少的情况下口服给药,在患者的大多数正常组织以及目标肿瘤中循环。如果该药物对正常细胞有毒性,那么该循环作用会导致正常细胞死亡,从而产生副作用,而且,药物对正常细胞毒性的越大,副作用就越严重。由于这些问题和其他问题,一些高细胞毒性的化学治疗试剂,即对癌细胞 IC_{50} 值达到纳摩尔或亚-纳摩尔级的试剂,没能成功地开发成为批准药物。

[0008] 药物前体已经被研究,作为减低不想要的毒性或药物的其他一些负作用而同时不丧失疗效的手段。药物前体是这样的药物,其经化学修饰使它失去活性,但是给药之后,在体内被代谢或被转化为活性形式的药物。例如,在改善药物靶向作用(targeting)所做的努力中,开发出了药物前体,该药物前体在低氧条件下被激活。低氧产生生物还原环境,并且某些抗-癌症剂已被转化为药物前体,该药物前体在此种低氧环境下被激活。参见

Naylor et al., May 2001, Mini. Rev. Med. 1(1):17-29 和 Denny, 2001, Eur. J. Med. Chem. 36:577-595 的评述。“低氧 (Hypoxia)”是指低氧水平的条件;大部分直径大于大约 1mm 的实体肿瘤含有低氧区(参见参考文献 Coleman, 1988, J. Nat. Canc. Inst. 80:310;和 Vaupel et al., Cancer Res. 49:6449)。

[0009] 随着肿瘤生长,它需要血液供应,并且因此需要生长出新的血管系统。支持肿瘤生长的新的血管系统常常是高度无序的,这使得很大部分的肿瘤是血管化不足(under-vascularized),并且经历间歇的血管阻塞。肿瘤的血管结构可以通过至少两种不同的途径来显著地赋予癌症在药物治疗中存活下来的能力。首先,如果药物必需通过血流到达癌,那么就没有足量的药物到达肿瘤的血管化不足的、低氧区域。第二,如果药物需要一定程度的氧才有效,那么药物在肿瘤低氧区的效果将会是较差的。

[0010] 然而,反过来说,低氧环境有助于还原活动,还原活动可以被用来产生许多化学基团的还原衍生物(参见参考文献 Workman et al., 1993, Cancer and Metast. Rev. 12:73-82),并且生物还原性药物前体化合物已经被开发出来利用此种低氧环境。这些药物前体包括抗生素丝裂霉素 C(MMC) 和泊非霉素(POR), N-氧化物,诸如替拉扎明(Tirapazamine)(TRZ;参见参考文献 Zeeman et al., 1986, Inst. J. Radiot. Oncol. Biol. Phys. 12:1239), 奎宁,诸如吲哚醌 E09(indoloquinone E09)(参见参考文献 Bailey et al., 1992, Int. J. Radiot. Oncol. Biol. Phys. 22:649), cyclopropamitosenes(EP-A-0868137), 和米托蒽醌(AQ4N)的叔胺-N-氧化物类似物,其被细胞色素 P450 3A4 激活(参见参考文献 Patterson, 1993, Cancer Metast. Rev. 12:119;和 Patterson, 1994, Biochem. Pharm. Oncol. Res. 6:533)。

[0011] 其他生物还原活性药物前体化合物包括硝基咪唑衍生物,已经报道其作为放射-增敏剂(radio-sensitizing agents)(参见专利公开 EP312858 和 W091/11440)和化学治疗剂的增强剂(参见美国专利 4,921,963)用于癌症放射治疗。硝基咪唑也已经被连接到抗癌制剂 PARP5-溴异喹啉(bromoisquinolinone)(参见参考文献 Parveen et al., Jul. 1999, Bioorg. Med. Chem. Lett., 9:2031-36)。然而,硝基咪唑部分本身对正常细胞微微具有细胞毒性,这是因为它经历氧化还原循环,并在氧化的条件下产生过氧化物。

[0012] 含有连接有各种抗肿瘤药的硝基咪唑的生物还原活性药物前体化合物已描述于 A 2-NITROIMIDAZOLE CARBAMATE PRODRUG OF 5-AMINO-1-(CHLOROMETHYL)-3-[5,6,7-TRIMETHOXYINDOL-2-YL) CARBONYL]-1,2-DIHYDRO-3-BENZ[E]INDOLE(AMINO-SECO-CBI-TMI)FOR USE WITH ADEPT AND GDEPT, M. P. Hay et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 9(1999)2237-2242 和 PCT 公开 WO 00/64864 中。在这些文献里描述的所有药物前体中,硝基咪唑直接连接到氨基甲酸酯连接物上,并且,抗-肿瘤药在氮上通过氨基甲酸酯被保护起来,或在碳上通过酯连接物被保护起来。

[0013] 因此,依然需要提供药物来治疗癌症。如果此种药物能比现有的药物更有效地靶向癌细胞,并且具有较少、较轻的副作用,它们将是特别有益处的。本化合物和方法帮助满足该需求。

[0014] 概述

[0015] 本专利描述了治疗癌症的化合物、组合物和方法。

[0016] 本发明提供了式为 Hyp-L-N 或 Hyp-N 的被保护抗-肿瘤药(protected

anti-neoplastic agent), 其中 Hyp 是低氧激活剂 (hypoxic activator); N 是抗-肿瘤药; 和 L 是由式 $\sim\sim\sim X - Y \sim\sim\sim$ 所示的连接基团, 其中 X 选自:

[0017]

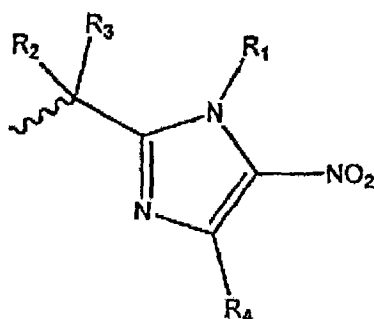


[0018] 其中, R_6 是未取代的烷基或用一个或多个含杂原子基团 (heteroatom containing groups) 取代的烷基; R_7 是氢、未取代的烷基或用一个或多个含杂原子基团取代的烷基; 和 Y 是间隔基团 (spacer group), 选自: 取代或未取代的 $-(CH_2)_n-$ 链, $n = 1-4$; 取代或未取代的 $-(CH_2)_n-$ 链, $n = 1-4$, 其中, 一个碳主链原子被含杂原子基团取代; 和包括芳基的延迟释放基团 (delayed release group)。

[0019] 低氧激活剂可以是缺电子硝基苯部分 (electron deficient nitrobenzene moieties)、缺电子硝基苯甲酸酰胺部分 (electron deficient nitrobenzoic acid amide moieties)、硝基叠氮部分 (nitroazole moieties)、硝基咪唑部分 (nitroimidazole moieties)、硝基噻吩部分 (nitrothiophene moieties)、硝基噻唑部分 (nitrothiazole moieties)、硝基噁唑部分 (nitrooxazole moieties)、硝基呋喃部分 (nitrofuran moieties) 和硝基吡咯部分 (nitropyrrole moieties)。在一种方案中, 低氧激活剂是取代或未取代的硝基咪唑部分。

[0020] 在一种方案中, 低氧激活剂是下式部分:

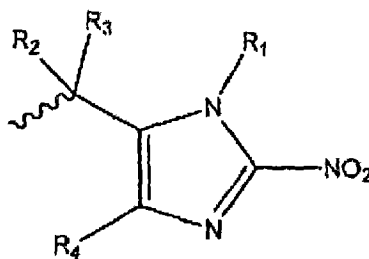
[0021]



[0022] 其中 R_2 是氢; R_3 是氢或 C_1-C_6 烷基; R_1 是吸电子基团 (electron withdrawing group)、未取代的 C_1-C_6 烷基、用一个或多个含杂原子基团取代的 C_1-C_6 烷基、未取代的 C_1-C_6 烷氧基、或用一个或多个含杂原子基团取代的 C_1-C_6 烷氧基; R_4 是吸电子基团、-H、未取代的 C_1-C_6 烷基、用一个或多个含杂原子基团取代的 C_1-C_6 烷基、未取代的 C_1-C_6 烷氧基、或用一个或多个含杂原子基团取代的 C_1-C_6 烷氧基。具体的吸电子基团和对烷基和烷氧基的取代作用详细地描述于详细描述部分中。

[0023] 在另一种方案中, 低氧激活剂是下式部分:

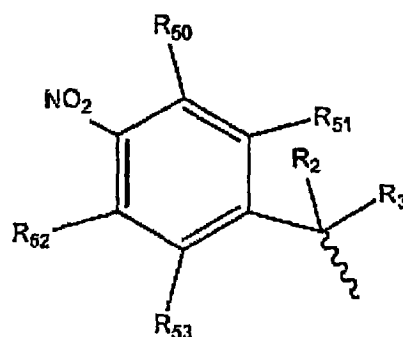
[0024]



[0025] 其中 R_2 是氢； R_3 是氢或 C_1-C_6 烷基； R_1 是未取代的 C_1-C_6 烷基、用一个或多个含杂原子基团取代的 C_1-C_6 烷基、未取代的 C_1-C_6 烷氧基、或用一个或多个含杂原子基团取代的 C_1-C_6 烷氧基；和 R_4 是 $-H$ 、未取代的 C_1-C_6 烷基、用一个或多个含杂原子基团取代的 C_1-C_6 烷基、未取代的 C_1-C_6 烷氧基、或用一个或多个含杂原子基团取代的 C_1-C_6 烷氧基。对烷基和烷氧基的具体取代作用详细地描述于详细描述部分中。

[0026] 在另一种方案中，低氧激活剂是下式硝基苯：

[0027]



[0028] 其中 R_2 是氢； R_3 是 $-H$ 、 C_1-C_6 烷基；和 R_{50} 、 R_{51} 、 R_{52} 和 R_{53} 独立地选自吸电子基团、 H 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基；其中烷基和烷氧基任选地独立地用一个或多个基团取代。具体的吸电子基团和对烷基和烷氧基的取代作用详细地描述于详细描述部分中。

[0029] 在另一种方案中，通过抗-肿瘤药中的羟基氧或胺氮，抗-肿瘤药被结合到低氧激活剂 (Hyp) 或连接基团 (L) 上。当抗-肿瘤药通过 $-O-$ 基团结合到低氧激活剂 (Hyp) 或连接基团 (L) 时， $-O-$ 基团可以被结合到抗-肿瘤药的芳基基团上，并且那个芳基基团可以是取代或未取代的苯基。

[0030] 可以使用的抗-肿瘤药的例子包括但不限于：阿霉素、柔红霉素、多卡霉素 (duocarmycin)、依托泊甙、双依托泊甙 (duetoposide)、康布瑞塔卡汀 A-4 (Combretastatin A-4)、长春碱、长春新碱、喜树碱、拓朴替康 (topotecan)、5-氟尿嘧啶、AQ4N、羟基脲、美登素、埃尼蒂恩 (enediyenes)、替斯利得、埃坡霉素 (epothilones)、紫杉烷 (taxane)、卡奇霉素 (calicheamicins)、特诺利得 (tedanolides)、争光霉素、卡奇霉素、秋水仙素、阿糖胞苷、达卡巴嗪、更生霉素、替斯利得、表阿霉素、表阿霉素衍生物、氟阿糖腺苷 (fludarabine)、羟基脲喷司他丁 (hydroxyureapentostatin)、6-巯基嘌呤、氨甲蝶呤、丝裂霉素、米托蒽醌、卡铂、顺铂、肾上腺皮质激素、甲基苯肼、紫杉烷 (taxanes)、多烯紫杉醇 (docetaxel)、紫杉酚 (paclitaxel)、特诺利得、替尼泊苷、6-巯鸟嘌呤、长春花生物碱、环磷酰胺、铂配位络合物 (platinum coordination complexes)、蒽二酮 (anthracenediones)、取代尿素和甲基肼衍生物。

[0031] 经低氧激活剂还原作用而释放的化合物的 IC_{50} 小于约 100nM。

[0032] 在一种方案中, X 是醚基团和 Y 是 $-(CR^cR^d)-$, 其中, R^c 和 R^d 独立地是氢、未取代的烷基或用一或多个含杂原子基团取代的烷基。在一种方案中, R^c 和 R^d 是氢。在一种方案中, R^c 和 R^d 是氢, 且 Y 通过抗 - 肿瘤药中的羟基基团的氧被附着到抗 - 肿瘤药上。

[0033] 在一种方案中, X 是乙缩醛基团和 Y 是未取代的 $-(CH_2)_n-$ 链, $n = 3$ 或 4; 或用一或多个含杂原子基团取代的 $-(CH_2)_n-$ 链, $n = 3$ 或 4。在一种方案中, X 和 Y 如先前的句子中所描述的, 并且 Y 通过抗 - 肿瘤药中的胺基团中的氮被附着到抗 - 肿瘤药上。

[0034] 在 Y 是延迟释放基团的例子中, Y 具有式 $\sim R_{10}-R_{11}-R_{12}\sim$, 其中, R_{10} 是键; R_{11} 是未取代的或取代的芳基或杂芳基基团; 和 R_{12} 具有式 $-(CR^{40}R^{41})-R^{42}-$ 或 $-(CR^{40}R^{41})-CR^{43}=CR^{44}-R^{42}-$, 其中, R^{42} 是键或 $-OC(=O)-$, 和 R^{40} 、 R^{41} 、 R^{42} 和 R^{43} 独立地选自 $-H$ 、未取代的 C_1-C_{10} 烷基和用一或多个含杂原子基团取代的 C_1-C_{10} 烷基。

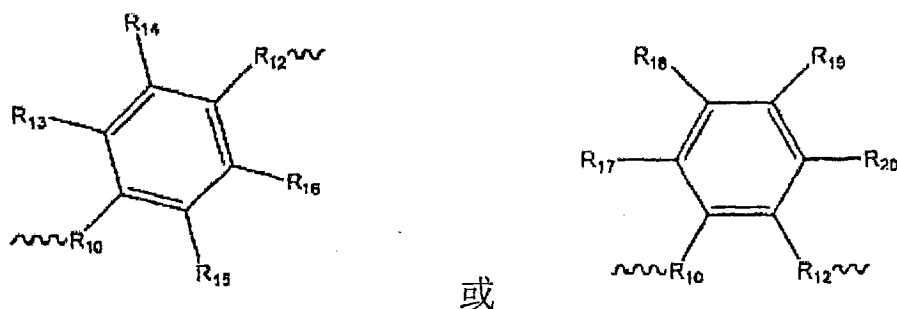
[0035] 在一种方案中, R_{11} 是未取代的芳基、取代的芳基、未取代的杂芳基或取代的杂芳基, 其中, 取代的芳基或取代的杂芳基独立地用一个或多个选自吸电子基团、未取代的 C_1-C_6 烷基、取代的 C_1-C_6 烷基、未取代的 C_1-C_6 烷氧基和取代的 C_1-C_6 烷氧基的基团取代; 其中, 取代的烷基或烷氧基独立地用一个或多个选自下述基团的基团取代: 醚 $(-OR^{20})$ 、氨基 $(-NH_2)$ 、单 - 取代氨基 $(-NR^{20}H)$ 、双取代氨基 $(-NR^{21}R^{22})$ 、环 C_{1-5} 烷基氨基、咪唑基、 C_{1-6} 烷基哌嗪基 (alkylpiperazinyl)、吗啉基、硫醇 $(-SH)$ 、硫醚 $(-SR^{20})$ 、四唑、羧酸 $(-COOH)$ 、酯 $(-COOR^{20})$ 、酰胺 $(-CONH_2)$ 、单 - 取代酰胺 $(-CONHR^{20})$ 、双取代酰胺 $(-CONR^{21}R^{22})$ 、N- 联酰胺 (N-connected amide) $(-NH_2-C(=O)-R^{20})$ 、单 - 取代 N- 联酰胺 $(-NHR^{21}-C(=O)-R^{20})$ 、双取代 N- 联酰胺 $(-NR^{21}R^{22}-S(=O)_2-R^{20})$ 、N- 联磺酰胺 (N-connected sulfonamide) $(-NH_2-S(=O)_2-R^{20})$ 、单 - 取代 N- 联磺酰胺 $(-NHR^{21}-S(=O)_2-R^{20})$ 、双取代 N- 联磺酰胺 $(-NR^{21}R^{22}-S(=O)_2-R^{20})$ 、磺基 (sulphoxy) $(-S(=O)_2OH)$ 、磺酸盐 $(S(=O)_2OR^{20})$ 、磺酰基 $(S(=O)_2R^{20})$ 、亚磺基 (sulphixy) $(S(=O)OH)$ 、亚磺酸盐 $(S(=O)OR^{20})$ 、亚磺酰基 $(S(=O)R^{20})$ 、膦基 (phosphonooxy) $(OP(=O)(OH)_2)$ 、磷酸盐 $(OP(=O)(OR^{20})_2)$ 和磺酰胺 $(-S(=O)_2NH_2)$ 、 $-S(=O)_2NHR^{21}$ 、或 $-S(=O)_2NR^{21}R^{22}$, 其中, R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 独立地选自 C_1-C_6 烷基基团; 和其中, 吸电子基团选自卤素、氰基 $(-CN)$ 、卤烷基、甲酰胺、硝基、醛基 $(-CHO)$ 、酮 $(-COR^{20})$ 、链烯基、炔基、季氨基 (quaternary amino) $(-N^+R^{20}R^{21}R^{22})$ 、硫醇 $(-SH)$ 、硫醚 $(-SR^{20})$ 、羧酸 $(-COOH)$ 、酯 $(-COOR^{20})$ 、酰胺 $(-CONH_2)$ 、单 - 取代酰胺 $(-CONHR^{20})$ 、双取代酰胺 $(-CONR^{21}R^{22})$ 、N- 联酰胺 $(-NH_2-C(=O)-R^{20})$ 、单 - 取代 N- 联酰胺 $(-NHR^{21}-C(=O)-R^{20})$ 、双取代 N- 联酰胺 $(-NR^{21}R^{22}-S(=O)_2-R^{20})$ 、N- 联磺酰胺 $(-NH_2-S(=O)_2-R^{20})$ 、单 - 取代 N- 联磺酰胺 $(-NHR^{21}-S(=O)_2-R^{20})$ 、双取代 N- 联磺酰胺 $(-NR^{21}R^{22}-S(=O)_2-R^{20})$ 、磺基 $(-S(=O)_2OH)$ 、磺酸盐 $(S(=O)_2OR^{20})$ 、磺酰基 $(S(=O)_2R^{20})$ 和磺酰胺 $(-S(=O)_2NH_2)$ 、 $-S(=O)_2NHR^{21}$ 或 $-S(=O)_2NR^{21}R^{22}$, 其中, R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 独立地选自 C_1-C_6 烷基基团。

[0036] 在一种方案中, R_{11} 是未取代的芳基、取代的芳基、未取代的杂芳基或取代的杂芳基, 其中, 取代的芳基或取代的杂芳基用一个或多个选自下述基团的基团取代: $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{20}$ 、 $-NR^{20}R^{21}$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、磺酰胺 $(-S(=O)_2NH_2)$ 、 $-S(=O)_2NHR^{20}$ 或 $-S(=O)_2NR^{20}R^{21}$ 、碳酰胺 $(-C(=O)NH_2)$ 、 $-C(=O)NHR^{20}$ 或 $-C(=O)NR^{20}R^{21}$; 其中, R^{20} 和 R^{21} 独立地选自 C_1-C_6 烷基基团。

[0037] 在一种方案中, R_{11} 是取代的或未取代的吡啶基、哒嗪基和嘧啶酮。在一种方案中, R_{11} 是取代的或未取代的苯基。

[0038] 在一种方案中, Y 具有式:

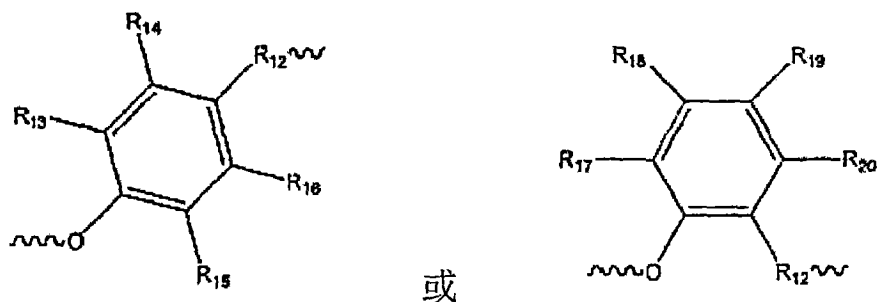
[0039]



[0040] 其中, R_{13} - R_{20} 中的每一个独立地选自氢、吸电子基团、未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代的 C_1 - C_6 烷基、未取代的 C_1 - C_6 烷氧基和取代的 C_1 - C_6 烷氧基; 其中, 取代的烷基或烷氧基独立地被一个或多个基团取代。具体的吸电子基团和对烷基和烷氧基的取代作用详细地描述于详细描述部分。

[0041] 在一种方案中, 连接基团 L 具有式:

[0042]



[0043] 通过给予患者治疗上有效剂量的被护抗-肿瘤药, 被护抗-肿瘤药可以用于治疗癌症。在这些方法中, 被护抗-肿瘤药可以单独给药, 或与有效剂量的一种或多种化学治疗剂、有效量的放射治疗、手术程序或前述的任何组合联合给药。可以使用的化学治疗剂详细地描述于详细描述部分。

[0044] 可以被治疗的癌症详细地描述于详细描述部分, 并包括肺癌、非小细胞肺癌、乳腺癌、结肠癌、头颈癌、卵巢癌、胰腺癌和前列腺癌。

[0045] 详细描述

[0046] 在该详细描述部分首先给出了定义, 这些定义有利于理解本专利中描述的化合物、组合物和方法。然后概括描述了可以用于治疗癌症的药物前体, 然后描述了这些化合物中的各种组分, 包括 (1) 低氧激活剂基团、(2) 抗-肿瘤药和 (3) 连接基团。然后描述了使用化合物进行治疗的方法, 包括对可以被治疗的癌症的描述, 随后是制剂、传递方式、剂量等的描述, 其用于本专利描述的化合物和方法。然后描述了制备化合物的方法, 随后描述了联合治疗 (combination therapies), 其中该专利中描述的化合物与其他治疗联合使用, 最后, 给出了本专利描述的化合物、组合物和方法的例子。

[0047] 定义

[0048] 为了帮助理解本专利描述的化合物、组合物和方法, 提供了下述定义, 并且除非另外定义, 本文中所使用的所有技术和科学术语具有本文中使用的化合物和方法所属领域的技术人员所给予它们的意义。

[0049] 如本文中所使用的, "一(a)" 或 "一(an)" 指 "至少一个" 或 "一个或多个"。

[0050] 如本文中所使用的, 除非上下文另外明确说明, "烷基(alkyl)" 包括含有碳和氢的任何脂肪族基团, 包括含有烷基基团的直链、支链、环状和含碳环的烷基基团。

[0051] 如本文中所使用的, "抗-肿瘤药(anti-neoplastic agent)"、"抗-肿瘤剂(anti-tumor agent)" 或 "抗-癌剂(anti-cancer agent)" 通常是指用于治疗癌症的任何试剂。此类试剂可以单独使用, 或与其他化合物联合使用, 并且可以减轻、减少、改善、预防瘤、肿瘤或癌症, 或将与瘤、肿瘤或癌症相关的临床症状或诊断标记置于或维持在缓解(remission) 状态。抗-肿瘤药包括但不限于抗血管生成剂、烷化剂、抗代谢药、微管蛋白聚合干扰剂(microtubulin polymerization perturbors) (例如紫杉醇)、某些天然产物、铂配位络合物、蒽二酮、取代的尿素、甲基胍衍生物、肾上腺皮质激素抑制剂、某些激素和拮抗剂、抗-癌多糖和某些药草或其他植物提取物。

[0052] 如本文中所使用的, "抗-肿瘤治疗(anti-neoplastic treatment)"、"癌症治疗(cancer therapy)"、"癌症治疗(cancer treatment)" 或 "癌症的治疗(treatment of cancer)" 指通过减少身体内癌细胞的数量或生长, 特别是(但不限于) 通过杀死或停止癌细胞的生长和分裂, 来改善瘤、肿瘤或癌症症状或延迟瘤、肿瘤或癌症的进展的任何方法。

[0053] 如本文中所使用的, "生物还原化合物(bioreductive compound)" 指在氧化-还原反应中接受电子的化合物。

[0054] 如本文中所使用的, "癌症(cancer)" 是指由异常细胞不受控制的生长和扩散所引起的 100 多种疾病中的其中一种, 其形式表现为实体肿瘤、淋巴瘤和非实体癌症, 诸如白血病。

[0055] 如本文中所使用的, "恶性的(malignant)" 指能够转移, 生长和位置失去控制的细胞。

[0056] 如本文中所使用的, "瘤(neoplasm)" (瘤形成(neoplasia)) 或 "肿瘤(tumor)" 指异常的新细胞或组织生长, 其可以是良性或恶性的。

[0057] 如本文中所使用的, "药物前体(prodrug)" 是这样的化合物, 其在给药之后, 被代谢或被转化为在至少一种特性上具有活性或更大活性的形式。为了产生药物前体, 药学上具有活性的化合物可以进行化学修饰, 以减少其活性或使它失活, 但是化学修饰是这样的, 当经代谢或其他生物学过程作用之后, 产生化合物的活性形式。相对于药物, 药物前体可以具有例如改变了的代谢稳定性或传输特征、较少的副作用或较低的毒性、或改善了的味道(参见参考文献 Nogrady, 1985, Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, 第 388-392 页)。药物前体也可以使用非药物化合物制备而得。

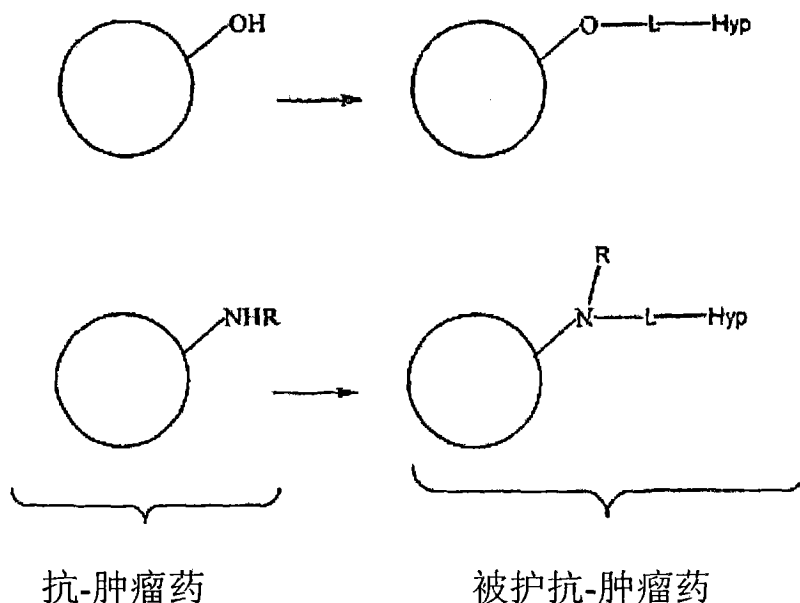
[0058] 被护抗-肿瘤药

[0059] 本专利中描述的可以用于治疗癌症的特定的药物前体被称为 "被护抗-肿瘤药"。在一种方案中, 被护抗-肿瘤药具有式 Hyp-L-N 或 Hyp-N, 其中, Hyp 是低氧激活剂; L 是连接基团; N 是抗-肿瘤药。可以用于这些被护抗-肿瘤药的各种低氧激活剂、连接基团和抗-肿瘤药描述于下面的低氧激活剂、连接基团和抗-肿瘤药部分。

[0060] 在一种方案中,被护抗-肿瘤药是这样的抗-肿瘤药,其中,存在于抗-肿瘤药中的一个或多个羟基/或胺基团受到低氧激活剂基团, Hyp 的保护, Hyp 或者直接结合到胺或羟基基团或者通过连接基团 L 结合到胺或羟基基团。可以使用的抗-肿瘤药、低氧激活剂和连接基团描述于下面的抗-肿瘤药、低氧激活剂和连接基团部分中。当抗-肿瘤药中的胺或羟基基团受到保护时,羟基基团中的氢或附着到胺基团的氮上一个或多个部分通过结合保护基团而被替换,即通过结合 Hyp- 基团或 Hyp-L- 基团而被替换。在一种方案中,胺是伯胺,和其中一个氢被保护基团替换。

[0061] 下面的示意图显示了将低氧激活剂通过连接基团 L 附着到羟基的氧和胺的氮上。

[0062]



[0063] 一般来说,抗-肿瘤药中任何数量的胺和任何数量的羟基基团都可以被保护起来。在一种方案中,抗-肿瘤药中的一个胺基团受到保护。在另一方案中,抗-肿瘤药中的一个羟基受到保护。如果在抗-肿瘤药中的一个以上的羟基和/或胺基团受到保护,那么保护基团可以是相同的或可以是不同的。

[0064] 在一种方案中,抗-肿瘤药中的被护基团是羟基,该羟基被附着到抗-肿瘤药的芳环或杂芳环上。芳环或杂芳环可以是取代的或未取代的,并可以与一个或多个额外的环稠合,这些额外的环可以是芳香族的或非芳香族的,并可以含有任何数量的杂环原子。在一种方案中,被护羟基被附着到抗-肿瘤药的苯环上,苯环可以是取代的或未取代的,并可以与一个或多个额外的环稠合,这些额外的环可以是芳香族的或非芳香族的,并可以含有任何数量的杂环原子。

[0065] 在本部分描述的所有方案中,被护胺或被护羟基可以直接结合到任何低氧激活剂,或通过本专利中描述的任何连接基团结合到任何低氧激活剂上。

[0066] 抗-肿瘤药中可以被保护的基团的特性:如上所述,抗-肿瘤药中的羟基和胺基团可以以直接或通过连接物的方式,附着到低氧激活剂上而得以被保护。可以被保护的其他基团包括基于硫的基团(sulfur based groups)、醛基基团和酮基基团。

[0067] 被护抗-肿瘤药可以释放抗-肿瘤药或修饰的抗-肿瘤药,包括“超级毒素(Super Toxins)”:依据抗-肿瘤药是否直接结合到低氧激活剂,如果抗-肿瘤药通过连接基团结合到低氧激活剂的话则依据连接基团的性质,经低氧激活剂还原释放的分子或者

是抗-肿瘤药或者是修饰的抗-肿瘤药,其包括一些或所有附着到抗-肿瘤药的连接基团。如本专利中所使用的,“修饰的抗-肿瘤药”指这样的物质,其从被护抗-肿瘤药释放出来,并不同于抗-肿瘤药本身。例如,具有式 Hyp-L-N 的被护抗-肿瘤药被低氧激活剂还原之后,可以产生式 L-N 的修饰的抗-肿瘤药。当低氧激活剂还原释放修饰的抗-肿瘤药时,附着到抗-肿瘤药的连接基团可以经历重排或降解,产生或者未修饰的抗-肿瘤药或一些其他修饰的抗-肿瘤药。

[0068] 这方面的被保护抗-肿瘤药的常见例子描述于连接基团部分。

[0069] 因低氧激活剂还原作用而释放的分子可以不同于正被保护的抗-肿瘤药的现象将被本领域技术人员所认识到。这列举在下面的实施例,其中一个实施例显示,被护抗-肿瘤药可以通过将阿霉素连接到低氧激活剂形成被护抗-肿瘤药而合成,该被护抗-肿瘤药释放毒性远大于阿霉素的含亚胺正离子(iminium)的阿霉素衍生物。

[0070] 描述在本专利中的被护抗-肿瘤药通常显示出比先前的化合物更大的效率和/或更小的副作用。例如,本专利中描述的某些被护抗-肿瘤药被连接于非常有效力的细胞毒性剂,“超级毒素(super toxins)”上,或被低氧条件激活,释放出非常有效力的细胞毒性剂,“超级毒素(super toxins)”,其在 NCI 肿瘤细胞系组中,对大部分的癌细胞系具有小于 100nM 的 IC₅₀ 值。考虑被护抗-肿瘤药可能的毒性,即使被护抗-肿瘤药依然产生可能引起不想要的副作用的超氧化物,相比起现有的化合物,那些副作用被大大减少,原因是:在摩尔级水平上,由于被护抗-肿瘤药释放的抗-癌剂具有高毒性的性质的缘故,必需给予更少的被护抗-肿瘤药。通常地,(也许描述在 A 2-NITROIMIDAZOLE CARBAMATE PRODRUG OF 5-AMINO-1-(CHLOROMETHYL)-3-[5,6,7-TRIMETHOXYINDOL-2-YL] CARBONYL]-1,2-DIHYDRO-3-BENZ[E]INDOLE (AMINO-SECO-CBI-TMI) FOR USE WITH ADEPT AND GDEPT, M.P. Hay et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 9(1999)2237-2242, 和 PCT 公开 WO 00/64864 中的化合物例外),描述在本专利中的、释放“超级毒素”的被保护抗-肿瘤药可以以比迄今为止已知的硝基咪唑药物前体低得多的剂量使用。这些较低的剂量在氧含量正常的组织中产生较少的超氧化物(参见下面的论述)。

[0071] 被保护抗-肿瘤药可以被用来释放许多本专利抗-肿瘤药部分中描述的抗-肿瘤药。

[0072] 被护抗-肿瘤药可以具有减少的毒性:相对于它们体内转化成的药物,被护抗-肿瘤药也许具有小得多(至少小 10 倍和直到小至一百万倍)的毒性。减少的毒性因在连接物 L 的附着位置进行修饰而引起(如在被护抗-肿瘤药受到激活释放出用于药物合成的同样的细胞毒性剂的例子中)或因去除所述低氧激活剂(Hyp)产生细胞毒性所需要的部分而引起。在任一情况中,被护抗-肿瘤药依靠低氧激活剂部分的激活作用,在低氧组织中被转化为相应的毒性药物,从而导致低氧激活剂部分被清除掉,并伴随释放或产生抗-肿瘤药或修饰形式的抗-肿瘤药。

[0073] 不考虑抗-肿瘤药 N 是否选择用于掺合入被护抗-肿瘤药或由被护抗-肿瘤药释放,在一种方案中,以掩蔽或减少抗-肿瘤药细胞毒素活性的方式,将连接物和低氧激活剂部分附着到抗-肿瘤药 N。掩蔽效果会变化,并可以取决于待被释放的抗-肿瘤药的细胞毒素活性。典型地,被护抗-肿瘤药相比起抗-肿瘤药显示出减少至少约 10 倍的细胞毒性活性,并可以显示减少约一百万倍左右的细胞毒性活性。在一种方案中,被护抗-肿瘤药的细

胞毒素活性比抗-肿瘤药的细胞毒素活性小约 100 倍至约 10,000 倍。如一个实施例,对于 IC_{50} 为 1nM 的抗-肿瘤药,被护抗-肿瘤药的相应 IC_{50} 可能是 1 μ M 或更大。

[0074] 在一种方案中,描述在本专利中的被护抗-肿瘤药包括如抗-肿瘤药 N,可以以产生被护抗-肿瘤药方式连接到低氧激活剂的任何试剂,所产生的被护抗-肿瘤药作为细胞毒性剂,比起抗-肿瘤药或修饰的抗-肿瘤药活性小至少约 10 倍至约 1,000,000 倍,典型地约 100 至约 10,000 倍,所述抗-肿瘤药或修饰的抗-肿瘤药在低氧条件由被护抗-肿瘤药释放出来。

[0075] 被护抗-肿瘤药可能的作用机制:硝基咪唑先前已经被用于形成某些推断的抗-癌剂的药物前体,包括 PARP 抑制剂(参见参考文献 Parveen et al., 1999, Bioorganic and Medicinal Letters 9:2031-2036),氮芥,其被硝基咪唑激活但不释放(参见参考文献 Lee et al., 1998, Bioorganic and Medicinal Letters 8:1741-1744)和描述在 A2-NITROIMIDAZOLE CARBAMATE PRODRUG OF 5-AMINO-1-(CHLOROMETHYL)-3-[5,6,7-TRIMETHOXYINDOL-2-YL) CARBONYL]-1,2-DIHYDRO-3-BENZ[E]INDOLE (AMINO-SECO-CBI-TMI) FOR USE WITH ADEPT AND GDEPT, M.P. Hay et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 9(1999) 2237-2242 和 PCT 公开 WO 00/64864 中的试剂。PARP 抑制剂显示由化学的方式释放,但是没有提供细胞培养数据。氮芥在细胞培养数据中显示具有活性,并在常氧和低氧毒性之间具有选择性,尽管没有进行准确的测量,但可以说在 DNA 修复机制正常的细胞中大 7 倍。

[0076] 本专利中描述的被护抗-肿瘤药在各种方面都不同于此类已知的药物前体,包括但不限于释放的抗-肿瘤药的性质、低氧激活剂与抗-肿瘤药的连接性质、更好的副作用特性、存在一个以上的低氧激活剂部分、或这些性质的某些组合。不受理论限制地,在总体上理解了低氧-激活的药物前体的药物代谢动力学和特别地理解了本专利描述的被护抗-肿瘤药基础上,被护抗-肿瘤药的这些优点可以被更好地被理解。

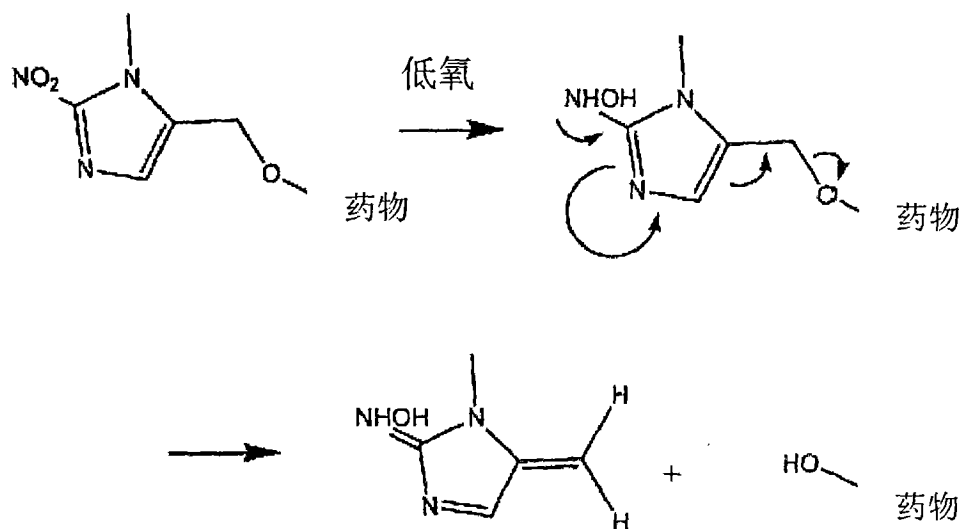
[0077] 在一种方案中,被护抗-肿瘤药包括作为低氧激活剂的硝基咪唑。在没有氧的情况下,硝基咪唑被细胞色素 P450 还原酶转化为含自由基的部分。如果硝基咪唑被适当地共价结合到另一部分上,对自由基形式的硝基咪唑进一步还原可以导致释放那一部分。然而,在氧存在下,自由基与氧反应形成超氧化物和亲代硝基咪唑。超氧化物是细胞毒素,因此,人们认为在常氧组织中产生超氧化物导致产生不利的副作用。

[0078] 某些含硝基咪唑的药物前体也可以被激活,而不论 DT 黄递酶产生的氧张力,其可以在常氧的细胞中产生激活作用,因此产生有害的副作用。然而,假如对于特定的被护抗-肿瘤药,该常氧激活途径产生明显的副作用,那么,技术人员可以选择另一被护抗-肿瘤药,其含有一个以上的低氧-激活的部分,以减少或消除此种副作用。

[0079] 不受理论限制地,在激活剂是硝基咪唑的受保护抗-肿瘤药的情况下,低氧激活剂在低氧条件下,通过正被还原成羟基胺或胺的硝基基团而被激活,并伴随释放出低氧激活剂附着到的那部分分子。激活过程显示在下面的示意图中。尽管显示的示意图列举了低氧激活剂和受保护抗-肿瘤药剩余部分之间的醚连接,类似的机制将应用于附着低氧激活剂的乙缩醛基团。例如,对于含有硝基咪唑作为低氧激活剂的被护抗-肿瘤药,当低氧激活剂附着到乙缩醛基团时,低氧激活剂的还原作用至少最初将释放醛,当低氧激活剂附着到醚基团时,至少最初将释放醇。不受理论限制地,下述示意图提供了由一种形式的低氧激活

剂释放的机制。

[0080]



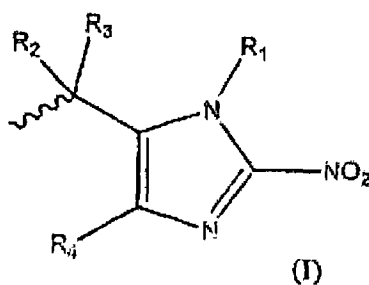
[0081] 低氧激活剂

[0082] 总体上说,低氧激活剂可以是一旦低氧激活剂发生低氧还原作用之时,能够释放出抗-肿瘤药或修饰形式的抗-肿瘤药的任何基团。在一种方案中,低氧激活剂是这样的基团,其能在低氧条件下一旦低氧激活剂还原便释放出抗-肿瘤药或修饰形式的抗-肿瘤药,但是在常氧条件下,基本上不释放出任何抗-肿瘤药或修饰形式的抗-肿瘤药。

[0083] 低氧激活剂的例子包括但是不限于基于下述的部分:缺电子硝基苯、缺电子硝基苯甲酸酰胺、硝基叠氮、硝基咪唑、硝基噻吩、硝基噻唑、硝基噁唑、硝基呋喃和硝基吡咯,其中这些类部分中的每一个可以是取代的或未取代的。在一种方案中,低氧激活剂是取代的硝基咪唑。在一种方案中,低氧激活剂是取代的硝基苯。本领域技术人员将知道如何去取代这些和其他可能的基团,以为能够在本专利描述的低氧条件下进行还原作用的基团提供氧化还原电势。例如,并如在下面将更详细描述,一种方案的低氧激活剂是可以用各种基团取代的硝基咪唑。在进一步的例子中,噻吩、呋喃、噻唑和部分可以用一个或多个供电子基团,包括但不限于甲基或甲氧基或胺基团取代,以获得理想范围的氧化还原电势。在另一例子中,硝基吡咯部分可能需要用吸电子基团包括但不限于氰基、甲酰胺、 $-\text{CF}_3$ 和磺酰胺基团取代,以获得理想范围的氧化还原电势。一般来说,本领域技术人员将知道如何通过取代吸电子基团、供电子基团或这些基团的组合,来改变低氧激活剂的氧化还原电势。作为非限制性例子,可以使用强吸电子基团,诸如氰基、磺、磺酰胺、甲酰胺或 $-\text{CF}_3$,通过使用温和吸电子基团诸如 $-\text{CH}_2$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{C}$ 、 $-\text{Br}$,或通过在低氧激活剂和强吸电子基团之间加入亚甲基间隔,可以对氧化还原电势进行微调。

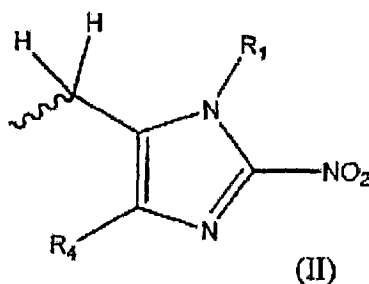
[0084] 在低氧激活剂是硝基咪唑的例子中,在一种方案中,低氧激活剂具有下式:

[0085]



[0086] 其中,波浪型键表示低氧激活剂附着到连接基团或抗-肿瘤药的位置。在另一方案中,低氧激活剂具有下式:

[0087]



[0088] 其中,波浪型键表示低氧激活剂附着到连接基团或抗-肿瘤药的位置。

[0089] 在上面低氧激活剂 (I & II) 的一种方案中, R_2 是氢; R_3 是 -H 或 C_1-C_6 烷基; R_1 选自 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基, 其中, 烷基或烷氧基任选地用一个或多个含杂原子基团取代; 和 R_4 选自 -H、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基, 其中, 烷基或烷氧基任选地用一个或多个含杂原子基团取代。

[0090] 在上面低氧激活剂 (I & II) 的一种方案中, R_2 是氢; R_3 是 -H 或 C_1-C_6 烷基; R_1 是 C_1-C_6 烷基, 其中, 烷基任选地用一个或多个含杂原子基团取代; 和 R_4 选自 -H 或 C_1-C_6 烷基, 其中, 烷基任选地用一个或多个含杂原子基团取代。

[0091] 在上面低氧激活剂 (I&II) 的一种方案中, R_2 是氢; R_3 是 -H 或 C_1-C_6 烷基; 和 R_1 和 R_4 各自独立地是 -H 或 C_1-C_6 烷基; 其中, 烷基任选地用一个或多个含杂原子基团取代, 这些含杂原子基团选自羟基、醚、硫醇、硫醚、亚磺酸酯、亚砷、砷、磺酸、磺酸酯、次磺酰胺、磺酰胺、羧酸、羧酸盐、酯、酰胺、醛基、酮、氨基、卤素和氰基; 优选羟基、醚、硫醇、硫醚、羧酸、羧酸盐、酯、酰胺、醛基、酮、氨基、卤素和氰基; 优选羟基、醚、硫醇、硫醚、羧酸、羧酸盐、酯、酰胺、醛基、酮、氨基、卤素和氰基; 前提条件是 R_1 不是氢。[0069] 在一种方案中, R_2 是氢; R_3 是 -H 或 C_1-C_6 烷基; 和 R_1 和 R_4 各自独立地是 H、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基, 烷基或烷氧基任选地由选自下述基团中的一个或多个基团取代: 醚 ($-OR^{20}$)、氨基 ($-NH_2$)、单-取代氨基 ($-NR^{20}H$)、双取代氨基 ($-NR^{21}R^{22}$)、环 C_{1-5} 烷基氨基、咪唑基、 C_{1-6} 烷基哌嗪基、吗啉基、硫醇 ($-SH$)、硫醚 ($-SR^{20}$)、四唑、羧酸 ($-COOH$)、酯 ($-COR^{20}$)、酰胺 ($-CONH_2$ 、单-取代酰胺 ($-CONHR^{20}$)、双取代酰胺 ($-CONR^{21}R^{22}$)、N-联酰胺 ($-NH_2-C(=O)-R^{20}$)、单-取代 N-联酰胺 ($-NHR^{21}-C(=O)-R^{20}$)、双取代 N-联酰胺 ($-NR^{21}R^{22}-S(=O)_2-R^{20}$)、N-联磺酰胺 ($-NH_2-S(=O)_2-R^{20}$)、单-取代 N-联磺酰胺 ($-NHR^{21}-S(=O)_2-R^{20}$)、双取代 N-联磺酰胺 ($-NR^{21}R^{22}-S(=O)_2-R^{20}$)、磺基 ($-S(=O)_2OH$)、磺酸盐 ($S(=O)_2OR^{20}$)、磺酰基 ($S(=O)_2R^{20}$)、亚磺基 ($S(=O)OH$)、亚磺酸盐 ($S(=O)OR^{20}$)、亚磺酰基 ($S(=O)R^{20}$)、膦基 ($OP(=O)(OH)_2$)、膦酸盐 ($OP(=O)(OR^{20})_2$)、和磺酰胺 ($-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHR^{21}$ 、或 $-S(=O)_2NR^{21}R^{22}$), 其中, R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 各自独立地选自

C₁-C₆ 烷基基团、C₃-C₂₀ 杂环基团或 C₃-C₂₀ 芳基基团, 优选 C₁-C₆ 烷基基团; 条件是 R₁ 不是氢。

[0092] 在上面低氧激活剂 (I&II) 的一种方案中, R₂ 是氢; R₃ 是 -H 或 C₁-C₃ 烷基; 和 R₁ 和 R₄ 各自独立地是 -H 或选自甲基、乙基、n- 丙基、n- 丁基、n- 戊基、t- 丁基、环己基、环戊基和异丙基的烷基, 其中, 烷基任意地用一个或多个含杂原子基团取代; 条件是 R₁ 不是氢。

[0093] 在上面低氧激活剂 (I&II) 的一种方案中, R₂ 是氢; R₃ 是 -H 或 C₁-C₃ 烷基; 和 R₁ 和 R₄ 各自独立地是 -H 或选自甲基、乙基、n- 丙基、n- 丁基、n- 戊基、t- 丁基、环己基、环戊基和异丙基的烷基, 其中, 烷基任意地用一个或多个含杂原子基团取代, 这些含杂原子基团选自羟基、醚、硫醇、硫醚、亚磺酸酯、亚砷、砷、磺酸、磺酸酯、次磺酰胺、磺酰胺、羧酸、羧酸盐、酯、酰胺、醛基、酮、氨基、卤素和氰基; 优选羟基、醚、硫醇、硫醚、羧酸、羧酸盐、酯、酰胺、醛基、酮、氨基、卤素和氰基; 条件是 R₁ 不是氢。

[0094] 在上面低氧激活剂 (I&II) 的一种方案中, R₂ 是氢; R₃ 是 -H 或 C₁-C₃ 烷基; 和 R₁ 和 R₄ 各自独立地是 -H 或选自甲基、乙基、n- 丙基、n- 丁基、n- 戊基、t- 丁基、环己基、环戊基和异丙基的烷基, 其中, 烷基任意地用一个或多个含杂原子基团取代, 所述含杂原子基团选自醚 (-OR²⁰) 氨基 (-NH₂)、单-取代氨基 (-NR²⁰H)、双取代氨基 (-NR²¹R²²)、环 C₁₋₅ 烷基氨基、咪唑基、C₁₋₆ 烷基哌嗪基、吗啉基、硫醇 (-SH)、硫醚 (-SR²⁰)、四唑、羧酸 (-COOH)、酯 (-COOR²⁰)、酰胺 (-CONH₂)、单-取代酰胺 (-CONHR²⁰)、双取代酰胺 (-CONR²¹R²²)、N- 联酰胺 (-NH₂-C(=O)-R²⁰)、单-取代 N- 联酰胺 (-NHR²¹-C(=O)-R²⁰)、双取代 N- 联酰胺 (-NR²¹R²²-S(=O)₂-R²⁰)、N- 联磺酰胺 (-NH₂-S(=O)₂-R²⁰)、单-取代 N- 联磺酰胺 (-NHR²¹-S(=O)₂-R²⁰)、双取代 N- 联磺酰胺 (-NR²¹R²²-S(=O)₂-R²⁰)、磺基 (-S(=O)₂OH)、磺酸盐 (S(=O)₂OR²⁰)、磺酰基 (S(=O)₂R²⁰)、亚磺基 (S(=O)OH)、亚磺酸盐 (S(=O)OR²⁰)、亚磺酰基 (S(=O)R²⁰)、膦基 (OP(=O)(OH)₂)、磷酸盐 (OP(=O)(OR²⁰)₂) 和磺酰胺 (-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR₂ 或 -S(=O)₂NR²¹R²²), 其中, R²⁰、R²¹ 和 R²² 各自独立地选自 C₁-C₆ 烷基基团、C₃-C₂₀ 杂环基团或 C₃-C₂₀ 芳基基团, 优选 C₁-C₆ 烷基基团; 条件是 R₁ 不是氢。

[0095] 在上面低氧激活剂 (I&II) 的一种方案中, R₂ 是氢; R₃ 是 -H 或 C₁-C₃ 烷基; 和 R₁ 和 R₄ 各自独立地是选自甲基、乙基、n- 丙基或 n- 丁基的烷基, 每一个烷基任意地被含杂原子基团取代, 特别是胺基团、羧酸基团或酰胺基团。

[0096] 在上述低氧激活剂 (I&II) 的一种方案中, R₂ 是氢, 和 R₁ 和 R₃ 是上述任何方案, 和 R₄ 是 C₁-C₃ 烷基, 其任意地被含杂原子基团取代, 特别是胺基团、羧酸基团或酰胺基团。

[0097] 在上述低氧激活剂 (I&II) 的一种方案中, R₂ 是氢, R₁、R₃ 和 R₄ 各自独立地是乙基、n- 丙基或 n- 丁基, 每一个任意地被含杂原子基团取代, 特别是胺基团、羧酸基团或酰胺基团。

[0098] 在上述低氧激活剂 (I&II) 的一种方案中, R₂ 是氢; R₃ 是氢或 C₁-C₃ 烷基; R₁ 是甲基、醋酸甲酯或乙基、n- 丙基或 n- 丁基, 每一个任意地被胺基团、羧酸基团或酰胺基团取代, 和 R₄ 是氢或 C₁-C₃ 烷基。

[0099] 在上述低氧激活剂 (I&II) 的一种方案中, R₂ 是氢; R₃ 是氢或 C₁-C₃ 烷基; R₁ 是甲基、醋酸甲酯或乙基、n- 丙基或 n- 丁基, 每一个任意地被胺基团、羧酸基团或酰胺基团取代, 和 R₄ 是氢。

[0100] 在上述低氧激活剂 (I&II) 的一种方案中, R₂ 是氢, R₁ 是具有空间位阻的烷基基团, R₃ 和 R₄ 各自独立地是 -H 或 C₁-C₆ 烷基, 其任意地被一个或多个含杂原子基团取代。在一种方案中, R₂ 是氢, R₁ 是甲基, R₃ 和 R₄ 各自独立地是 -H 或 C₁-C₆ 烷基, 其任意地被一个或多个

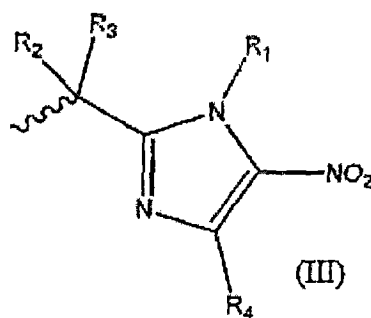
含杂原子基团取代。在一种方案中, R_2 是氢, R_1 是醋酸甲酯, 以及 R_3 和 R_4 各自独立地是 $-H$ 或 C_1-C_6 烷基, 其任意地被一个或多个含杂原子基团取代。

[0101] 在上述低氧激活剂 (I&II) 的一种方案中, R_1 、 R_3 和 R_4 是上述任何方案, 且 R_2 选自 $-H$ 或 C_1-C_6 烷基, 其任意地被一个或多个含杂原子基团取代。在一种方案中, R_1 、 R_3 和 R_4 是上述任何方案, 且 R_2 是 $-H$ 、甲基、 n -戊基、 t -丁基、环己基、环戊基或异丙基, 所有这些基团都任意地被一个或多个含杂原子基团取代, 杂原子基团选自羟基、醚、硫醇、硫醚、亚磺酸酯、亚砷、砷、磺酸、磺酸酯、次磺酰胺、磺酰胺、羧酸、羧酸盐、酯、酰胺、醛基、酮、氨基、卤素和氰基; 优选羟基、醚、硫醇、硫醚、羧酸、羧酸盐、酯、酰胺、醛基、酮、氨基、卤素和氰基。在一种方案中, R_1 、 R_3 和 R_4 是上述任何方案, 和 R_2 是 H 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基, 烷基或烷氧基任意地用一个或多个选自下述基团的基团取代: 醚 ($-OR^{20}$)、氨基 ($-NH_2$)、单-取代氨基 ($-NR^{20}H$)、双取代氨基 ($-NR^{21}R^{22}$)、环 C_{1-5} 烷基氨基、咪唑基、 C_{1-6} 烷基哌嗪基、吗啉基、硫醇 ($-SH$)、硫醚 ($-SR^{20}$)、四唑、羧酸 ($-COOH$)、酯 ($-COOR^{20}$)、酰胺 ($-CONH_2$)、单-取代酰胺 ($-CONHR^{20}$)、双取代酰胺 ($-CONR^{21}R^{22}$)、 N -联酰胺 ($-NH_2-C(=O)-R^{20}$)、单-取代 N -联酰胺 ($-NHR^{21}-C(=O)-R^{20}$)、双取代 N -联酰胺 ($-NR^{21}R^{22}-S(=O)_2-R^{20}$)、 N -联磺酰胺 ($-NH_2-S(=O)_2-R^{20}$)、单-取代 N -联磺酰胺 ($-NHR^{21}-S(=O)_2-R^{20}$)、双取代 N -联磺酰胺 ($-NR^{21}R^{22}-S(=O)_2-R^{20}$)、磺基 ($-S(=O)_2OH$)、磺酸盐 ($S(=O)_2OR^{20}$)、磺酰基 ($S(=O)_2R^{20}$)、亚磺基 ($S(=O)OH$)、亚磺酸盐 ($S(=O)OR^{20}$)、亚磺酰基 ($S(=O)R^{20}$)、膦基 ($OP(=O)(OH)_2$)、磷酸盐 ($OP(=O)(OR^{20})_2$) 和磺酰胺 ($-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHR^{21}$ 或 $-S(=O)_2NR^{21}R^{22}$), 其中, R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 各自独立地选自 C_1-C_6 烷基基团、 C_3-C_{20} 杂环基团或 C_3-C_{20} 芳基基团, 优选 C_1-C_6 烷基基团。

[0102] 在上面所有方案的硝基咪唑低氧激活剂中, 对于 R_1 和 R_4 , 在一种方案中, 烷基基团上的杂原子取代基可以在烷基基团的 B 位置上。例如, 但不限于, 在 β 位置乙基可以被甲氧基取代, 得到 $-(CH_2)-CH_2-O-CH_3$ 。

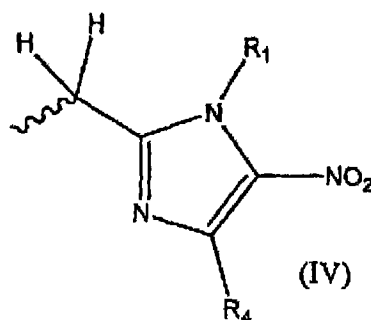
[0103] 在低氧激活剂是硝基咪唑的情况下, 在另一方案中, 低氧激活剂具有式:

[0104]



[0105] 其中, 波状键表明低氧激活剂附着到连接基团或抗-肿瘤药的位置。在另一方案中, 低氧激活剂具有式:

[0106]



[0107] 其中,波状键表明低氧激活剂附着到连接基团或抗-肿瘤药的位置。

[0108] 在上述低氧激活剂(III&IV)的一种方案中, R_2 是氢; R_3 是-H或 C_1-C_6 烷基; R_1 选自吸电子基团、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基,其中,烷基或烷氧基任意地用一个或多个含杂原子基团取代;和 R_4 选自吸电子基团、-H、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基,其中,烷基或烷氧基任意地被一个或多个含杂原子基团取代。在本段描述的低氧激活剂的一种方案中, R_1 和 R_4 之中至少一个是吸电子基团。

[0109] 在上述低氧激活剂(III&IV)的一种方案中, R_2 是氢; R_3 是-H或 C_1-C_6 烷基; R_1 选自吸电子基团或 C_1-C_6 烷基,其中烷基任意地用一个或多个含杂原子基团取代; R_4 选自吸电子基团、-H或 C_1-C_6 烷基,其中,烷基任意地用一个或多个含杂原子基团取代。在本段描述的低氧激活剂的一种方案中, R_1 和 R_4 之中至少一个是吸电子基团。

[0110] 在上述低氧激活剂(III&IV)的一种方案中, R_2 是氢; R_3 是-H或 C_1-C_6 烷基; R_1 和 R_4 各自独立地是吸电子基团、-H或 C_1-C_6 烷基;其中烷基任意地用一个或多个含杂原子基团取代,杂原子基团选自羟基、醚、硫醇、硫醚、亚磺酸酯、亚砷、砷、磺酸、磺酸酯、次磺酰胺、磺酰胺、羧酸、羧酸盐、酯、酰胺、醛基、酮、氨基、卤素和氰基;优选羟基、醚、硫醇、硫醚、羧酸、羧酸盐、酯、酰胺、醛基、酮、氨基、卤素和氰基;优选羟基、醚、硫醇、硫醚、羧酸、羧酸盐、酯、酰胺、醛基、酮、氨基、卤素和氰基;其中,吸电子基团选自卤素、氰基($-CN$)、卤烷基、甲酰胺、硝基、醛基($-CHO$)、酮($-COR^{20}$)、链烯基、炔基、季氨基($-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$)、酯($-COOR^{20}$)、酰胺($-CONH_2$)、单-取代酰胺($-CONHR^{20}$)、双取代酰胺($-CONR^{21}R^{22}$)、N-联酰胺($-NH_2-C(=O)-R^{20}$)、单-取代N-联酰胺($-HR^{21}-C(=O)-R^{20}$)、双取代N-联酰胺($-NR^{21}R^{22}-S(=O)_2-R^{20}$)、N-联磺酰胺($-NH_2-S(=O)_2-R^{20}$)、单-取代N-联磺酰胺($-NHR^{21}-S(=O)_2-R^{20}$)、双取代N-联磺酰胺($-NR^{21}R^{22}-S(=O)_2-R^{20}$)、磺基($-S(=O)_2OH$)、磺酸盐($S(=O)_2OR^{20}$)、磺酰基($S(=O)_2R^{20}$)和磺酰胺($-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHR^{21}$ 或 $-S(=O)_2NR^{21}R^{22}$),其中 R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 各自独立地选自 C_1-C_6 烷基基团、 C_3-C_{20} 杂环基团或 C_3-C_{20} 芳基基团,优选 C_1-C_6 烷基基团;条件是 R_1 不是氢。在本段描述的低氧激活剂的一种方案中, R_1 和 R_4 之中至少一个是吸电子基团。

[0111] 在上述低氧激活剂(III&IV)的一种方案中, R_2 是氢; R_3 是-H或 C_1-C_6 烷基; R_1 和 R_4 各自独立地是吸电子基团、H、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基,烷基或烷氧基任意地被一个或多个选自下述基团的基团取代:醚($-OR^{20}$)、氨基($-NH_2$)、单-取代氨基($-NR^{20}H$)、双取代氨基($-NR^{21}R^{22}$)、环 C_{1-5} 烷基氨基、咪唑基、 C_{1-6} 烷基哌嗪基、吗啉基、硫醇($-SH$)、硫醚($-SR^{20}$)、四唑、羧酸($-COOH$)、酯($-COOR^{20}$)、酰胺($-CONH_2$)、单-取代酰胺($-CONHR^{20}$)、双取代酰胺($-CONR^{21}R^{22}$)、N-联酰胺($-NH_2-C(=O)-R^{20}$)、单-取代N-联酰胺($-NHR^{21}-C(=O)-R^{20}$)、双取代N-联酰胺($-NR^{21}R^{22}-S(=O)_2-R^{20}$)、N-联磺酰胺($-NH_2-S(=O)_2-R^{20}$)、单-取代N-联

磺酰胺 ($-\text{NHR}^{21}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{20}$)、双取代 N- 联磺酰胺 ($-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{20}$)、磺基 ($-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$)、磺酸盐 ($\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{20}$)、磺酰基 ($\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{20}$)、亚磺基 ($\text{S}(=\text{O})\text{OH}$)、亚磺酸盐 ($\text{S}(=\text{O})\text{OR}^{20}$)、亚磺酰基 ($\text{S}(=\text{O})\text{R}^{20}$)、膦基 ($\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$)、磷酸盐 ($\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{20})_2$) 和磺酰胺 ($-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHR}^{21}$ 或 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$)，其中 R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 各自独立地选自 C_1-C_6 烷基基团、 C_3-C_{20} 杂环基团或 C_3-C_{20} 芳基基团，优选 C_1-C_6 烷基基团；其中，吸电子基团选自卤素、氰基 ($-\text{CN}$)、卤烷基、甲酰胺、硝基、醛基 ($-\text{CHO}$)、酮 ($-\text{COR}^{20}$)、链烯基、炔基、季氨基 ($-\text{N}^+\text{R}^{20}\text{R}^{21}\text{R}^{22}$)、酯 ($-\text{COOR}^{20}$)、酰胺 ($-\text{CONH}_2$)、单 - 取代酰胺 ($-\text{CONHR}^{20}$)、双取代酰胺 ($-\text{CONR}^{21}\text{R}^{22}$)、N- 联酰胺 ($-\text{NH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{20}$)、单 - 取代 N- 联酰胺 ($-\text{NHR}^{21}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{20}$)、双取代 N- 联酰胺 ($-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{20}$)、N- 联磺酰胺 ($-\text{NH}_2-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{20}$)、单 - 取代 N- 联磺酰胺 ($-\text{NHR}^{21}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{20}$)、双取代 N- 联磺酰胺 ($-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{20}$)、磺基 ($-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$)、磺酸盐 ($\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{20}$)、磺酰基 ($\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{20}$) 和磺酰胺 ($-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHR}^{21}$ 或 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$)，其中， R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 各自独立地选自 C_1-C_6 烷基基团、 C_3-C_{20} 杂环基团或 C_3-C_{20} 芳基基团，优选 C_1-C_6 烷基基团；条件是 R_1 不是氢。在本段描述的低氧激活剂的一种方案中， R_1 和 R_4 之中至少一个是吸电子基团。

[0112] 在上述低氧激活剂 (III&IV) 的一种方案中， R_2 是氢； R_3 是 $-\text{H}$ 或 C_1-C_3 烷基； R_1 和 R_4 各自独立地是吸电子基团、 $-\text{H}$ 或选自甲基、乙基、n- 丙基、n- 丁基、n- 戊基、t- 丁基、环己基、环戊基和异丙基的烷基，其中，烷基任意地用一个或多个含杂原子基团取代；其中，吸电子基团选自卤素、氰基 ($-\text{CN}$)、卤烷基、甲酰胺、硝基、醛基 ($-\text{CHO}$)、酮 ($-\text{COR}^{20}$)、链烯基、炔基、季氨基 ($-\text{N}^+\text{R}^{20}\text{R}^{21}\text{R}^{22}$)、酯 ($-\text{COOR}^{20}$)、酰胺 ($-\text{CONH}_2$)、单 - 取代酰胺 ($-\text{CONHR}^{20}$)、双取代酰胺 ($-\text{CONR}^{21}\text{R}^{22}$)、N- 联酰胺 ($-\text{NH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{20}$)、单 - 取代 N- 联酰胺 ($-\text{NHR}^{21}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{20}$)、双取代 N- 联酰胺 ($-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{20}$)、N- 联磺酰胺 ($-\text{NH}_2-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{20}$)、单 - 取代 N- 联磺酰胺 ($-\text{NHR}^{21}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{20}$)、双取代 N- 联磺酰胺 ($-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{20}$)、磺基 ($-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$)、磺酸盐 ($\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{20}$)、磺酰基 ($\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{20}$) 和磺酰胺 ($-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHR}^{21}$ 或 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$)，其中， R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 各自独立地选自 C_1-C_6 烷基基团、 C_3-C_{20} 杂环基团或 C_3-C_{20} 芳基基团，优选 C_1-C_6 烷基基团；条件是 R_1 不是氢。在本段描述的低氧激活剂的一种方案中， R_1 和 R_4 之中至少一个是吸电子基团。

[0113] 在上述低氧激活剂 (III&IV) 的一种方案中， R_2 是氢； R_3 是 $-\text{H}$ 或 C_1-C_3 烷基； R_1 和 R_4 各自独立地是吸电子基团、 $-\text{H}$ 或选自甲基、乙基、n- 丙基、n- 丁基、n- 戊基、t- 丁基、环己基、环戊基和异丙基的烷基，其中烷基任意地用一个或多个含杂原子基团取代，含杂原子基团选自羟基、醚、硫醇、硫醚、亚磺酸酯、亚砷、砷、磺酸、磺酸酯、次磺酰胺、磺酰胺、羧酸、羧酸盐、酯、酰胺、醛基、酮、氨基、卤素和氰基；优选羟基、醚、硫醇、硫醚、羧酸、羧酸盐、酯、酰胺、醛基、酮、氨基、卤素和氰基；其中，吸电子基团选自卤素、氰基 ($-\text{CN}$)、卤烷基、甲酰胺、硝基、醛基 ($-\text{CHO}$)、酮 ($-\text{COR}^{20}$)、链烯基、炔基、季氨基 ($-\text{N}^+\text{R}^{20}\text{R}^{21}\text{R}^{22}$)、酯 ($-\text{COOR}^{20}$)、酰胺 ($-\text{CONH}_2$)、单 - 取代酰胺 ($-\text{CONHR}^{20}$)、双取代酰胺 ($-\text{CONR}^{21}\text{R}^{22}$)、N- 联酰胺 ($-\text{NH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{20}$)、单 - 取代 N- 联酰胺 ($-\text{NHR}^{21}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{20}$)、双取代 N- 联酰胺 ($-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{20}$)、N- 联磺酰胺 ($-\text{NH}_2-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{20}$)、单 - 取代 N- 联磺酰胺 ($-\text{NHR}^{21}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{20}$)、双取代 N- 联磺酰胺 ($-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{20}$)、磺基 ($-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$)、磺酸盐 ($\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{20}$)、磺酰基 ($\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{20}$) 和磺酰胺 ($-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHR}^{21}$ 或 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$)，其中， R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 各自独立地选自 C_1-C_6 烷基基团、 C_3-C_{20} 杂环基团或 C_3-C_{20} 芳基基团，优选 C_1-C_6 烷基基团。

基基团；条件是 R_1 不是氢。在本段描述的低氧激活剂的一种方案中， R_1 和 R_4 之中至少一个是吸电子基团。

[0114] 在上述低氧激活剂 (III&IV) 的一种方案中， R_2 是氢； R_3 是 -H 或 C_1 - C_3 烷基； R_1 和 R_4 各自独立地是吸电子基团、-H 或选自甲基、乙基、n-丙基、n-丁基、n-戊基、t-丁基、环己基、环戊基和异丙基的烷基，其中，烷基任意地用一个或多个含杂原子基团取代，含杂原子基团选自醚 ($-OR^{20}$)、氨基 ($-NH_2$)、单-取代氨基 ($-NR^{20}H$)、双取代氨基 ($-NR^{21}R^{22}$)、环 C_{1-5} 烷基氨基、咪唑基、 C_{1-6} 烷基哌嗪基、吗啉基、硫醇 ($-SH$)、硫醚 ($-SR^{20}$)、四唑、羧酸 ($-COOH$)、酯 ($-COOR^{20}$)、酰胺 ($-CONH_2$)、单-取代酰胺 ($-CONHR^{20}$)、双取代酰胺 ($-CONR^{21}R^{22}$)、N-联酰胺 ($-NH_2-C(=O)-R^{20}$)、单-取代 N-联酰胺 ($-NHR^{21}-C(=O)-R^{20}$)、双取代 N-联酰胺 ($-NR^{21}R^{22}-S(=O)_2-R^{20}$)、N-联磺酰胺 ($-NH_2-S(=O)_2-R^{20}$)、单-取代 N-联磺酰胺 ($-NHR^{21}-S(=O)_2-R^{20}$)、双取代 N-联磺酰胺 ($-NR^{21}R^{22}-S(=O)_2-R^{20}$)、磺基 ($-S(=O)_2OH$)、磺酸盐 ($S(=O)_2OR^{20}$)、磺酰基 ($S(=O)_2R^{20}$)、亚磺基 ($S(=O)OH$)、亚磺酸盐 ($S(=O)OR^{20}$)、亚磺酰基 ($S(=O)R^{20}$)、膦基 ($OP(=O)(OH)_2$)、磷酸盐 ($OP(=O)(OR^{20})_2$) 和磺酰胺 ($-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHR^{21}$ 或 $-S(=O)_2NR^{21}R^{22}$)，其中 R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 各自独立地选自 C_1 - C_6 烷基基团、 C_3 - C_{20} 杂环基团或 C_3 - C_{20} 芳基基团，优选 C_1 - C_6 烷基基团；其中，吸电子基团选自卤素、氰基 ($-CN$)、卤烷基、甲酰胺、硝基、醛基 ($-CHO$)、酮 ($-COR^{20}$)、链烯基、炔基、季氨基 ($-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$)、酯 ($-COOR^{20}$)、酰胺 ($-CONH_2$)、单-取代酰胺 ($-CONHR^{20}$)、双取代酰胺 ($-CONR^{21}R^{22}$)、N-联酰胺 ($-NH_2-C(=O)-R^{20}$)、单-取代 N-联酰胺 ($-NHR^{21}-C(=O)-R^{20}$)、双取代 N-联酰胺 ($-NR^{21}R^{22}-S(=O)_2-R^{20}$)、N-联磺酰胺 ($-NH_2-S(=O)_2-R^{20}$)、单-取代 N-联磺酰胺 ($-NHR^{21}-S(=O)_2-R^{20}$)、双取代 N-联磺酰胺 ($-NR^{21}R^{22}-S(=O)_2-R^{20}$)、磺基 ($-S(=O)_2OH$)、磺酸盐 ($S(=O)_2OR^{20}$)、磺酰基 ($S(=O)_2R^{20}$) 和磺酰胺 ($-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHR^{21}$ 或 $-S(=O)_2NR^{21}R^{22}$)，其中 R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 各自独立地选自 C_1 - C_6 烷基基团、 C_3 - C_{20} 杂环基团或 C_3 - C_{20} 芳基基团，优选 C_1 - C_6 烷基基团；条件是 R_1 不是氢。在本段描述的低氧激活剂的一种方案中， R_1 和 R_4 之中至少一个是吸电子基团。

[0115] 在上述低氧激活剂 (III&IV) 的一种方案中， R_2 是氢； R_3 是 -H 或 C_1 - C_3 烷基； R_1 和 R_4 各自独立地选自氰基、卤烷基、甲酰胺、甲基、乙基、n-丙基或 n-丁基，每一个任意地被含杂原子基团，特别是被胺基团、羧酸基团或酰胺基团取代。在本段描述的低氧激活剂的一种方案中， R_1 和 R_4 之中至少一个是吸电子基团。

[0116] 在上述低氧激活剂 (III&IV) 的一种方案中， R_2 是氢， R_1 和 R_3 是任何上面描述的方案，和 R_4 是 C_1 - C_3 烷基，其任意地被含杂原子基团，特别是胺基团、羧酸基团或酰胺基团取代。

[0117] 在上述低氧激活剂 (III&IV) 的一种方案中， R_2 是氢，以及 R_1 、 R_3 和 R_4 各自独立地是乙基、n-丙基或 n-丁基，每一个任意地被含杂原子基团，特别是胺基团、羧酸基团或酰胺基团取代。

[0118] 在上述低氧激活剂 (III&IV) 的一种方案中， R_2 是氢； R_3 是氢或 C_1 - C_3 烷基； R_1 是甲基、醋酸甲酯或乙基、n-丙基或 n-丁基，每一个任意地被胺基团、羧酸基团或酰胺基团取代，和 R_4 是氢或 C_1 - C_3 烷基。

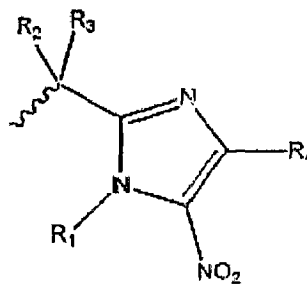
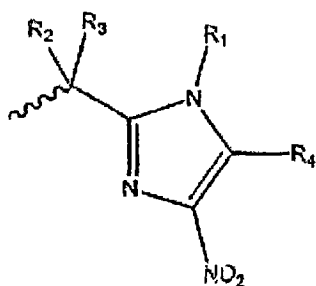
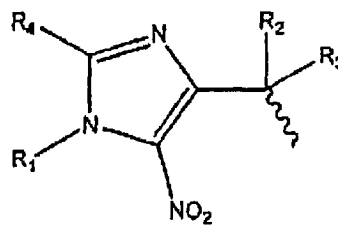
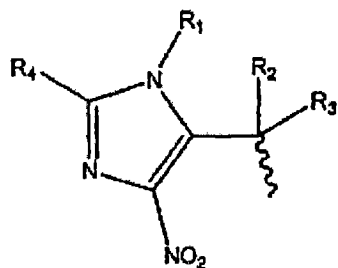
[0119] 在上述低氧激活剂 (III&IV) 的一种方案中， R_2 是氢； R_3 是氢或 C_1 - C_3 烷基； R_1 是甲基、醋酸甲酯或乙基、n-丙基或 n-丁基、每一个任意地被胺基团、羧酸基团或酰胺基团取

代,和 R_4 是氢。

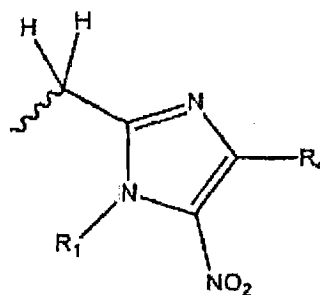
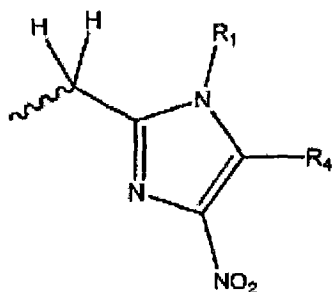
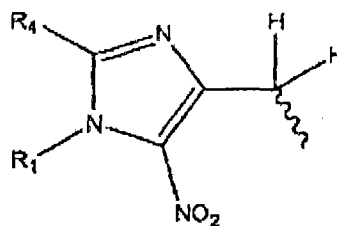
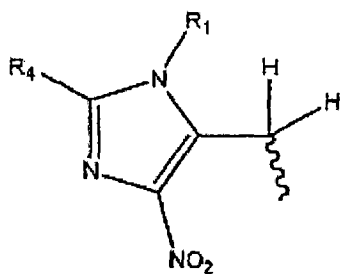
[0120] 在上述低氧激活剂 (III&IV) 的一种方案中, R_2 是氢, R_1 是具有空间位阻的烷基, 以及 R_3 和 R_4 各自独立地是 $-H$ 或 C_1-C_6 烷基, 任意地被一个或多个含杂原子基团取代。在一种方案中, R_2 是氢, R_1 甲基, 以及 R_3 和 R_4 各自独立地是 $-H$ 或 C_1-C_6 烷基, 其任意地被一个或多个含杂原子基团取代。在一种方案中, R_2 是氢, R_1 是醋酸甲酯, 以及 R_3 和 R_4 各自独立地是 $-H$ 或 C_1-C_6 烷基, 其任意地被一个或多个含杂原子基团取代。

[0121] 在另一方案的硝基咪唑低氧激活剂中, 低氧激活剂选自下述其中一种,

[0122]



或



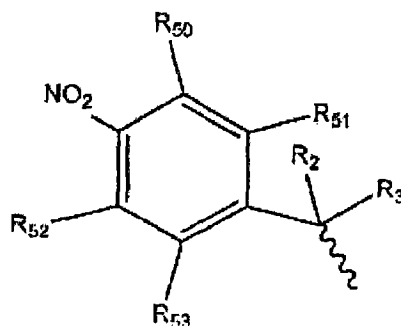
[0123] 在这些方案的硝基咪唑低氧激活剂中, R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 如上面的任何方案所述。

[0124] 在一种方案中, 对于任何低氧激活剂, R_1 、 R_3 和 R_4 是任何上述方案, R_2 选自 -H 或 C_{1-6} 烷基, 其任意地被一个或多个含杂原子基团取代。在一种方案中, R_1 、 R_3 和 R_4 是任何上述方案, R_2 是 -H、甲基、n-戊基、t-丁基、环己基、环戊基或异丙基, 所有这些基团都任意地被一个或多个含杂原子基团取代, 含杂原子基团选自羟基、醚、硫醇、硫醚、亚磺酸酯、亚砷、

砒、磺酸、磺酸酯、次磺酰胺、磺酰胺、羧酸、羧酸盐、酯、酰胺、醛基、酮、氨基、卤素和氰基；优选羟基、醚、硫醇、硫醚、羧酸、羧酸盐、酯、酰胺、醛基、酮、氨基、卤素和氰基。在一种方案中， R_1 、 R_3 和 R_4 是上述任何方案， R_2 是 H 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基，烷基或烷氧基任意地被一种或多种选自下述基团的基团取代：醚 ($-OR^{20}$)、氨基 ($-NH_2$)、单-取代氨基 ($-NR^{20}H$)、双取代氨基 ($-NR^{21}R^{22}$)、环 C_{1-5} 烷基氨基、咪唑基、 C_{1-6} 烷基哌嗪基、吗啉基、硫醇 ($-SH$)、硫醚 ($-SR^{20}$)、四唑、羧酸 ($-COOH$)、酯 ($-COOR^{20}$)、酰胺 ($-CONH_2$)、单-取代酰胺 ($-CONHR^{20}$)、双取代酰胺 ($-CONR^{20}R^{21}$)、N-联酰胺 ($-NH_2-C(=O)-R^{20}$)、单-取代 N-联酰胺 ($-NHR^{21}-C(=O)-R^{20}$)、双取代 N-联酰胺 ($-NR^{21}R^{22}-S(=O)_2-R^{20}$)、N-联磺酰胺 ($-NH_2-S(=O)_2-R^{20}$)、单-取代 N-联磺酰胺 ($-NHR^{21}-S(=O)_2-R^{20}$)、双取代 N-联磺酰胺 ($-NR^{21}R^{22}-S(=O)_2-R^{20}$)、磺基 ($-S(=O)_2OH$)、磺酸盐 ($S(=O)_2OR^{20}$)、磺酰基 ($S(=O)_2R^{20}$)、亚磺基 ($S(=O)OH$)、亚磺酸盐 ($S(=O)OR^{20}$)、亚磺酰基 ($S(=O)R^{20}$)、膦基 ($OP(=O)(OH)_2$)、磷酸盐 ($OP(=O)(OR^{20})_2$) 和磺酰胺 ($-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHR^{21}$ 或 $-S(=O)_2NHR^{21}R^{22}$ ，其中， R_1 、 R_{21} 和 R_{22} 各自独立地选自 C_1 - C_6 烷基基团、 C_3 - C_{20} 杂环基团或 C_3 - C_{20} 芳基基团，优选 C_1 - C_6 烷基基团。

[0125] 在低氧激活剂是硝基苯的情况下，在一种方案中，低氧激活剂具有式：

[0126]



[0127] 其中， R_2 和 R_3 如上面任何方案所定义的， R_{50} 、 R_{51} 、 R_{52} 和 R_{53} 独立地是吸电子基团、 H 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基，所述烷基或烷氧基任意地被一个或多个选自下述基团的基团所取代：醚 ($-OR^{20}$)、氨基 ($-NH_2$)、单-取代氨基 ($-NR^{20}H$)、双取代氨基 ($-NR^{21}R^{22}$)、环 C_{1-5} 烷基氨基、咪唑基、 C_{1-6} 烷基哌嗪基、吗啉基、硫醇 ($-SH$)、硫醚 ($-SR^{20}$)、四唑、羧酸 ($-COOH$)、酯 ($-COOR^{20}$)、酰胺 ($-CONH_2$)、单-取代酰胺 ($-CONHR^{20}$)、双取代酰胺 ($-CONR^{21}R^{22}$)、N-联酰胺 ($-NH_2-C(=O)-R^{20}$)、单-取代 N-联酰胺 ($-NHR^{21}-C(=O)-R^{20}$)、双取代 N-联酰胺 ($-NR^{21}R^{22}-S(=O)_2-R^{20}$)、N-联磺酰胺 ($-NH_2-S(=O)_2-R^{20}$)、单-取代 N-联磺酰胺 ($-NHR^{21}-S(=O)_2-R^{20}$)、双取代 N-联磺酰胺 ($-NR^{21}R^{22}-S(=O)_2-R^{20}$)、磺基 ($-S(=O)_2OH$)、磺酸盐 ($S(=O)_2OR^{20}$)、磺酰基 ($S(=O)_2R^{20}$)、亚磺基 ($S(=O)OH$)、亚磺酸盐 ($S(=O)OR^{20}$)、亚磺酰基 ($S(=O)R^{20}$)、膦基 ($OP(=O)(OH)_2$)、磷酸盐 ($OP(=O)(OR^{20})_2$) 和磺酰胺 ($-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHR^{21}$ 或 $-S(=O)_2NR^{21}R^{22}$)，其中 R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 各自独立地选自 C_1 - C_6 烷基基团、 C_3 - C_{20} 杂环基团或 C_3 - C_{20} 芳基基团，优选 C_1 - C_6 烷基基团；其中，吸电子基团选自卤素、氰基 ($-CN$)、卤烷基、甲酰胺、硝基、醛基 ($-CHO$)、酮 ($-COR^{20}$)、链烯基、炔基、季氨基 ($-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$)、酯 ($-COOR^{20}$)、酰胺 ($-CONH_2$)、单-取代酰胺 ($-CONHR^{20}$)、双取代酰胺 ($-CONR^{21}R^{22}$)、N-联酰胺 ($-NH_2-C(=O)-R^{20}$)、单-取代 N-联酰胺 ($-NHR^{21}-C(=O)-R^{20}$)、双取代 N-联酰胺 ($-NR^{21}R^{22}-S(=O)_2-R^{20}$)、N-联磺酰胺 ($-NH_2-S(=O)_2-R^{20}$)、单-取代 N-联磺酰胺 ($-NHR^{21}-S(=O)_2-R^{20}$)、双取代 N-联磺酰胺 ($-NR^{21}R^{22}-S(=O)_2-R^{20}$)、磺基 ($-S(=$

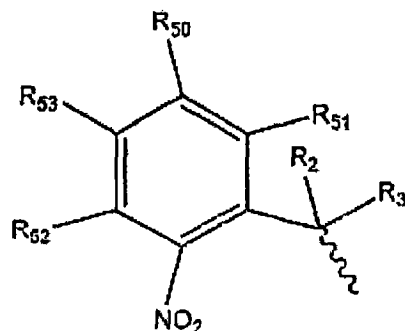
O)₂OH)、磺酸盐 (S(=O)₂OR²⁰)、磺酰基 (S(=O)₂R²⁰) 和磺酰胺 (-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR²¹ 或 -S(=O)₂NR²¹R²²), 其中 R²⁰、R²¹ 和 R²² 各自独立地选自 C₁-C₆ 烷基基团、C₃-C₂₀ 杂环基团或 C₃-C₂₀ 芳基基团, 优选 C₁-C₆ 烷基基团。

[0128] 在一种方案中, R₅₀、R₅₁、R₅₂ 和 R₅₃ 中的至少其中一个是吸电子基团。在一种方案中, R₅₀ 和 R₅₂ 中的至少其中一个是吸电子基团。

[0129] 在一种方案中, 一个或多个苯环碳原子被杂原子取代。在一种方案中, 如果其中一个碳环原子如果被氮取代的话, 得到吡啶基基团。

[0130] 在硝基苯低氧激活剂的另一种方案中, 低氧激活剂具有式:

[0131]



[0132] 在该方案的硝基苯中, R₂、R₃、R₅₀、R₅₁、R₅₂ 和 R₅₃ 如上面任何方案所描述。在一种方案中, R₅₀、R₅₁、R₅₂ 和 R₅₃ 中至少其中之一是吸电子基团。在一种方案中, R₅₂ 是吸电子基团。在一种方案中, 一个或多个苯环碳原子被杂原子取代。在一种方案中, 如果其中一个碳环原子被氮取代, 得到吡啶基基团。

[0133] 连接基团 (L)

[0134] 如果存在于被护抗-肿瘤药中的话, 连接基团 L, 将低氧激活剂连接到抗-肿瘤药。也就是说, 被护抗-肿瘤药具有式 Hyp-L-N。

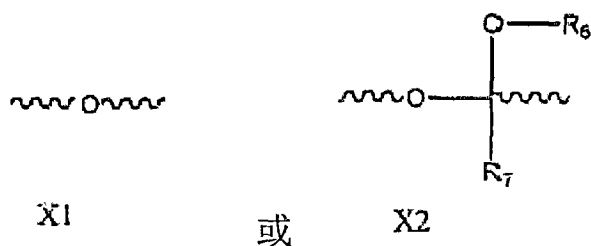
[0135] 一般来说, 连接基团是这样的基团, 其经低氧激活剂还原之后, 能够从低氧激活剂切割下来, 产生修饰的肿瘤药剂, 修饰的肿瘤药剂或者本身是肿瘤药剂, 或者通过重排、降解或其他化学修饰产生肿瘤药剂。本专利其他地方包括了从低氧激活剂切割下来的修饰的肿瘤药剂所经历的此种重排和降解的具体例子。

[0136] 在一种方案中, 连接基团是式 $\sim\sim\sim X-Y\sim\sim\sim$, 其中, X 或者是醚或者是乙缩醛基团, Y 是间隔基团, 如下面更加详细描述。在式 $\sim\sim\sim X-Y\sim\sim\sim$ 中, 在 X 基团上的波状键显示了 X 结合到低氧激活剂的位点, 在 Y 基团上的波状键显示了 Y 结合到抗-肿瘤药的位点。

[0137] X 基团:

[0138] 在一种方案中, X 是下述醚 (X1) 或乙缩醛 (X2) 基团中的其中之一,

[0139]



[0140] 其中, X 基团左手边的波浪线表示结合到低氧激活剂的位点, X 基团右手边的波浪线表示结合到 Y 基团的位点。

[0141] 在一种方案中, R_6 是未取代的烷基或用一个或多个含杂原子基团取代的烷基; 和 R_7 是氢、未取代的烷基或用一个或多个含杂原子基团取代的烷基。

[0142] 在一种方案中, R_6 是未取代的 C_1 - C_{10} 烷基或用一个或多个含杂原子基团取代的 C_1 - C_{10} 烷基, R_7 是氢、未取代的 C_1 - C_{10} 烷基或用一个或多个含杂原子基团取代的 C_1 - C_{10} 烷基, 其中, 对于 R_6 和 R_7 , 含杂原子基团含有一个或多个羟基、醚、硫醇、硫醚、亚磺酸酯、亚砷、砷、磺酸、磺酸酯、次磺酰胺、磺酰胺、羧酸、羧酸盐、酯、酰胺、醛基、酮、氨基、卤素和氰基; 优选羟基、醚、硫醇、硫醚、羧酸、羧酸盐、酯、酰胺、醛基、酮、氨基、卤素和氰基。在一种方案中, R_6 是未取代的 C_1 - C_{10} 烷基。

[0143] 在一种方案中, R_6 是未取代的 C_1 - C_3 烷基或用一个或多个含杂原子基团取代的 C_1 - C_3 烷基, R_7 是氢、未取代的 C_1 - C_3 烷基或用一个或多个含杂原子基团取代的 C_1 - C_3 烷基, 其中, 对于 R_6 和 R_7 , 含杂原子基团含有一个或多个羟基、醚、硫醇、硫醚、亚磺酸酯、亚砷、砷、磺酸、磺酸酯、次磺酰胺、磺酰胺、羧酸、羧酸盐、酯、酰胺、醛基、酮、氨基、卤素和氰基; 优选羟基、醚、硫醇、硫醚、羧酸、羧酸盐、酯、酰胺、醛基、酮、氨基、卤素和氰基。在一种方案中, R_6 是未取代的 C_1 - C_3 烷基。

[0144] 在一种方案中, R_7 是氢, R_6 是未取代的 C_1 - C_3 烷基或用一个或多个含杂原子基团取代的 C_1 - C_3 烷基, 含杂原子基团选自羟基、醚、硫醇、硫醚、亚磺酸酯、亚砷、砷、磺酸、磺酸酯、次磺酰胺、磺酰胺、羧酸、羧酸盐、酯、酰胺、醛基、酮、氨基、卤素和氰基; 优选羟基、醚、硫醇、硫醚、羧酸、羧酸盐、酯、酰胺、醛基、酮、氨基、卤素和氰基。

[0145] 在一种方案中, R_6 是未取代的 C_1 - C_{10} 烷基, R_7 是氢或未取代的 C_1 - C_{10} 烷基。

[0146] 在一种方案中, R_6 是未取代的 C_1 - C_3 烷基, 和 R_7 是氢或未取代的 C_1 - C_3 烷基。

[0147] 在一种方案中, R_6 是甲基, 和 R_7 是氢。

[0148] Y 基团: 一般来说, Y 可以是任何基团, 其使得经低氧激活剂还原之后, 所释放出的修饰的抗-肿瘤药是具有细胞毒性, 或释放的修饰抗-肿瘤药发生重排、降解或其他化学转化, 以产生细胞毒性剂。

[0149] 在一种方案中, Y 是未取代的 $-(CH_2)_n-$ 链, $n = 1-4$; 或用一个或多个含杂原子基团取代的 $-(CH_2)_n-$ 链, $n = 1-4$ 。在一种方案中, Y 是未取代的 $-(CH_2)_n-$ 链, $n = 1-4$; 或用一个或多个含杂原子基团取代的 $-(CH_2)_n-$ 链, $n = 1-4$, 所述含杂原子基团选自羟基、醚、硫醇、硫醚、亚磺酸酯、亚砷、砷、磺酸、磺酸酯、次磺酰胺、磺酰胺、羧酸、羧酸盐、酯、酰胺、醛基、酮、氨基、卤素和氰基; 优选羟基、醚、硫醇、硫醚、羧酸、羧酸盐、酯、酰胺、醛基、酮、氨基、卤素和氰基。

[0150] 在一种方案中, X 是醚基团 X1, 和 Y 是 $-(CR^cR^d)-$, 其中, R^c 和 R^d 独立地是氢、未取代的 C_1 - C_3 烷基或用一个或多个下述基团取代的 C_1 - C_3 烷基: 羟基、醚、硫醇、硫醚、亚磺酸酯、亚砷、砷、磺酸、磺酸酯、次磺酰胺、磺酰胺、羧酸、羧酸盐、酯、酰胺、醛基、酮、氨基、卤素和氰基; 优选羟基、醚、硫醇、硫醚、羧酸、羧酸盐、酯、酰胺、醛基、酮、氨基、卤素和氰基。在一种方案中, X 和 Y 如在前面的句子所述, 并且 Y 通过抗-肿瘤药中的羟基基团的氧, 被结合到抗-肿瘤药; 即被保护抗-肿瘤药包括甲酰乙缩醛 (formacetal) 基团, 并具有式 $Hyp-O-(CH_2)_n-O-N'$, 其中, 抗-肿瘤药是 $N'-OH$ 。

[0151] 在一种方案中, X 是醚基团 X1, 和 Y 是 $-(CH_2)-$ 。在一种方案中, X 是醚基团 X1, Y 是 $-(CH_2)-$, 并且 Y 通过抗 - 肿瘤药中的羟基基团的氧, 被结合到抗 - 肿瘤药; 即被护抗 - 肿瘤药包括甲酰乙缩醛基团, 并具有式 $Hyp-O-(CH_2)-O-N'$, 其中, 抗 - 肿瘤药是 $N'-OH$ 。

[0152] 在一种方案中, X 是乙缩醛基团 X2, 和 Y 是未取代的 C_3-C_4 亚烷基链, 用一个或多个含杂原子基团取代的 C_3-C_4 亚烷基链。在一种方案中, X 是乙缩醛基团 X2, 和 Y 是未取代的 C_3-C_4 亚烷基链或用一个或多个含杂原子基团取代的 C_3-C_4 亚烷基链, 所述含杂原子基团选自羟基、醚、硫醇、硫醚、亚磺酸酯、亚砷、砷、磺酸、磺酸酯、次磺酰胺、磺酰胺、羧酸、羧酸盐、酯、酰胺、醛基、酮、氨基、卤素和氰基; 优选羟基、醚、硫醇、硫醚、羧酸、羧酸盐、酯、酰胺、醛基、酮、氨基、卤素和氰基。在一种方案中, X 是乙缩醛基团 X2, Y 如任何前面的句子所述, 并且, Y 通过抗 - 肿瘤药中的胺基团的氮被结合到抗 - 肿瘤药; 即被护抗 - 肿瘤药具有式 $Hyp-O-($ 取代的或未取代的 C_3-C_4 亚烷基 $)-NR-N'$, 其中, 抗 - 肿瘤药 N 是 $N'-NRR'$ 。

[0153] Y 是 C_3 亚烷基: 在一种方案中, X 是乙缩醛基团 X2, 和 Y 是 $-(CR^eR^f)-(CR^gR^h)-(CH_2)-$, 其中, R^e 、 R^f 、 R^g 和 R^h 独立地是氢、未取代的 C_1-C_3 烷基或用一个或多个下述基团取代的 C_1-C_3 烷基: 羟基、醚、硫醇、硫醚、亚磺酸酯、亚砷、砷、磺酸、磺酸酯、次磺酰胺、磺酰胺、羧酸、羧酸盐、酯、酰胺、醛基、酮、氨基、卤素和氰基; 优选羟基、醚、硫醇、硫醚、羧酸、羧酸盐、酯、酰胺、醛基、酮、氨基、卤素和氰基。在一种方案中, R^e 和 R^f 结合在一起可以形成 $=O$ 基团; 即 $-(CR^eR^f)-$ 是 $-C(O)-$ 。在一种方案中, R^g 和 R^h 结合在一起可以形成 $=O$ 基团; 即 $-(CR^gR^h)-$ 是 $-C(O)-$ 。在一种方案中, R^e 和 R^f 各自独立地选自 $-H$ 和 $-O-R^i$, 其中, R^i 是未取代的 C_1-C_5 烷基。在一种方案中, R^g 和 R^h 各自独立地选自 $-H$ 和 $-O-R^i$, 其中 R^i 是未取代的 C_1-C_5 烷基。在一种方案中, X 是乙缩醛基团 X2, Y 是如本段前面的句子中描述的任何方案, 并且 Y 通过抗 - 肿瘤药中的胺基团的氮被结合到抗 - 肿瘤药; 即被护抗 - 肿瘤药具有式 $Hyp-O-($ 取代的或未取代的 C_3-C_4 亚烷基 $)-NR-N'$, 其中, 抗 - 肿瘤药 N 是 $N'-NRR'$ 。

[0154] Y 是 C_4 亚烷基: 在一种方案中, X 是乙缩醛基团 X2, 和 Y 是 $-(CR^eR^f)-(CR^gR^h)-(CR^jR^k)-(CH_2)-$, 其中 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^j 和 R^k 独立地是氢、未取代的 C_1-C_3 烷基或被一个或多个下述基团取代的 C_1-C_3 烷基: 羟基、醚、硫醇、硫醚、亚磺酸酯、亚砷、砷、磺酸、磺酸酯、次磺酰胺、磺酰胺、羧酸、羧酸盐、酯、酰胺、乙醛、酮、氨基、卤素和氰基; 优选羟基、醚、硫醇、硫醚、羧酸、羧酸盐、酯、酰胺、醛基、酮、氨基、卤素和氰基。在一种方案中, R^e 和 R^f 结合在一起形成 $=O$ 基团; 即 $-(CR^eR^f)-$ 是 $-C(O)-$ 。在一种方案中, R^g 和 R^h 结合在一起形成 $=O$ 基团; 即 $-(CR^gR^h)-$ 是 $-C(O)-$ 。在一种方案中, R^j 和 R^k 结合在一起形成 $=O$ 基团; 即 $-(CR^jR^k)-$ 是 $-C(O)-$ 。在一种方案中, R^e 和 R^f 各自独立地选自 $-H$ 和 $O-R^i$, 其中, R^i 是 $-H$ 或未取代的 C_1-C_5 烷基。在一种方案中, R^g 和 R^h 各自独立地选自 $-H$ 和 $-O-R^i$, 其中, R^i 是 $-H$ 或未取代的 C_1-C_5 烷基。在一种方案中, R^j 和 R^k 各自独立地选自 $-H$ 和 $-O-R^i$, 其中, R^i 是 $-H$ 或未取代的 C_1-C_5 烷基。在一种方案中, X 是乙缩醛基团 X2, Y 是如本段前面的句子中描述的任何方案, 并且 Y 通过抗 - 肿瘤药中的胺基团的氮被结合到抗 - 肿瘤药; 即被护抗 - 肿瘤药具有式 $Hyp-O-($ 取代的或未取代的 C_3-C_4 亚烷基 $)-NR-N'$, 其中, 抗 - 肿瘤药 N 是 $N'-NRR'$ 。

[0155] Y 是用一个杂链基团取代的 C_4 亚烷基: 在一种方案中, X 是乙缩醛基团 X2, 和 Y 是 $-(CR^eR^f)-R^m-(CR^jR^k)-(CH_2)-$, 其中, R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^j 、和 R^k 如前面所定义的, R^m 选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)O-$ 和 $-NR^{30}-$, 其中, R^{30} 选自 $-C(=O)R^{31}$ 、 $-C(=O)$

$\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ 、 -H 、 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基或用一个或多个含杂原子基团取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基,所述含杂原子基团选自羟基、醚、硫醇、硫醚、亚磺酸酯、亚砷、砷、磺酸、磺酸酯、次磺酰胺、磺酰胺、羧酸、羧酸盐、酯、酰胺、醛基、酮、氨基、卤素和氰基;优选羟基、醚、硫醇、硫醚、羧酸、羧酸盐、酯、酰胺、醛基、酮、氨基、卤素和氰基。其中, R^{31} 和 R^{32} 各自独立地选自 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基或用一个或多个含杂原子基团取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基,所述含杂原子基团选自羟基、醚、硫醇、硫醚、亚磺酸酯、亚砷、砷、磺酸、磺酸酯、次磺酰胺、磺酰胺、羧酸、羧酸盐、酯、酰胺、醛基、酮、氨基、卤素和氰基;优选羟基、醚、硫醇、硫醚、羧酸、羧酸盐、酯、酰胺、醛基、酮、氨基、卤素和氰基。

[0156] Y 含有延迟释放基团:在一种方案中,选择 Y 基团,以便经低氧激活剂还原作用释放的修饰的抗-肿瘤药,在释放之后被转化为抗-肿瘤药或抗-肿瘤药的一些活性衍生物。在一种方案中,该降解通过单分子降解而发生,单分子分离(unimolecular segregation)的半衰期在约 0.01 秒和约 30 秒之间。在一种方案中,该降解通过单分子降解而发生,单分子分离的半衰期在约 0.5 秒和约 5 秒之间。

[0157] 在 Y 的该延迟释放方案中,抗-肿瘤药或抗-肿瘤药的一些活性衍生物不但在被保护抗-肿瘤药发生低氧还原的位置被输送,也在周围组织被输送。发生这种情况的原因是在修饰的抗-肿瘤药降解释放出抗-肿瘤药或抗-肿瘤药的活性衍生物之前,因低氧激活剂的还原作用而释放的修饰的抗-肿瘤药有时间扩散到周围组织中。

[0158] 在一种延迟释放方案中,Y 具有式 $\sim\text{R}_{10}\text{-R}_{11}\text{-R}_{12}\sim$,其中, R_{11} 是未取代的或取代的芳基或杂芳基基团, R_{10} 是将 R_{11} 基团结合到连接物中的 X 基团上的键或基团,并且, R_{12} 是将 R_{11} 基团结合到抗-肿瘤药的键或基团。

[0159] 在一种方案中,X 是醚基团,和 Y 具有式 $\sim\text{R}_{10}\text{-R}_{11}\text{-R}_{12}\sim$, R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 如本部分任何方案中所描述的。

[0160] 总体上说, R_{11} 可以是任何未取代的或取代的芳基或杂芳基基团,所述芳基或杂芳基基团可以是单环基团或可以是稠环体系。

[0161] 可以被使用的稠环体系的例子包括但不限于萘基、喹啉或异喹啉。

[0162] 在一种方案中,芳基或杂芳基基团不是单环或稠环 5 元芳香环体系。

[0163] 在一种方案中,芳基或杂芳基基团结合到 R_{10} 和 R_{12} 基团的位点通常可以是结合取代基基团的任何环原子,并且那将使得能消去 R_{10} 和 R_{12} 基团。在一种方案中,芳基或杂芳基基团可以是允许 1,6 消除或 1,4 消除的任何基团。

[0164] 在一种方案中,取代的芳基或杂芳基基团用一个或多个选自吸电子基团、取代的或未取代的,和取代的或未取代的烷氧基基团取代。

[0165] 在一种方案中,取代的芳基或杂芳基基团用一个或多个选自下述基团的基团取代:吸电子基团、未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基和取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基;其中,取代的烷基或烷氧基用一个或多个选自下述基团的基团取代:醚(-OR^{20})、氨基(-NH_2)、单-取代氨基($\text{-NR}^{20}\text{H}$)、双取代氨基($\text{-NR}^{21}\text{R}^{22}$)、环 C_{1-5} 烷基氨基、咪唑基、 C_{1-6} 烷基哌嗪基、吗啉基、硫醇(-SH)、硫醚(-SR_{20})、四唑、羧酸(-COOH)、酯(-COOR^{20})、酰胺(-CONH_2)、单-取代酰胺(-CONHR^{20})、双取代酰胺($\text{-CONR}^{21}\text{R}^{22}$)、N-联酰胺($\text{-NH}_2\text{-C(=O)-R}^{20}$)、单-取代 N-联酰胺($\text{-NHR}^{21}\text{-C(=O)-R}^{20}$)、双取代 N-联酰胺($\text{-NR}^{21}\text{R}^{22}\text{-S(=O)}_2\text{-R}^{20}$)、N-联磺酰胺($\text{-NH}_2\text{-S(=O)}_2\text{-R}^{20}$)、单-取代 N-联磺酰胺($\text{-NHR}^{21}\text{-S(=O)}_2\text{-R}^{20}$)、双取代 N-联磺酰胺($\text{-NR}^{21}\text{R}^{22}\text{-S(=O)}_2\text{-R}^{20}$)、磺基($\text{-S(=O)}_2\text{OH}$)、磺酸盐($\text{S(=O)}_2\text{OR}^{20}$)、磺酰基

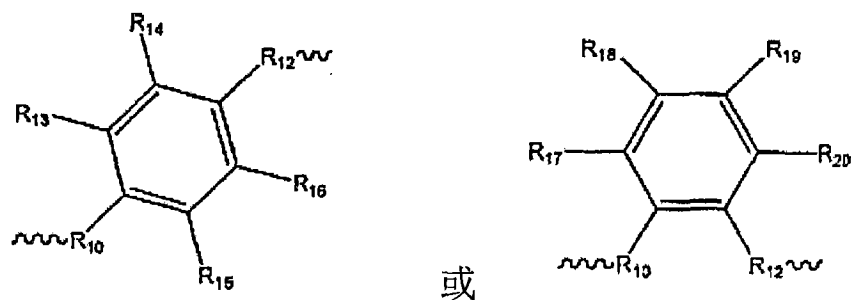
($S(=O)_2R^{20}$)、亚磺基 ($S(=O)OH$)、亚磺酸盐 ($S(=O)OR^{20}$)、亚磺酰基 ($S(=O)R^{20}$)、膦基 ($OP(=O)(OH)_2$)、磷酸盐 ($OP(=O)(OR^{20})_2$) 和磺酰胺 ($-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHR^{21}$ 或 $-S(=O)_2NR^{21}R^{22}$)，其中 R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 各自独立地选自 C_1 - C_6 烷基基团、 C_3 - C_{20} 杂环基团或 C_3 - C_{20} 芳基基团、优选 C_1 - C_6 烷基基团；和其中，吸电子基团选自卤素、氰基 ($-CN$)、卤烷基、甲酰胺、硝基、醛基 ($-CHO$)、酮 ($-COR^{20}$)、链烯基、炔基、季氨基 ($-N^+R^{20}R^{21}R^{22}$)、酯 ($-COOR^{20}$)、酰胺 ($-CONH_2$)、单-取代酰胺 ($-CONHR^{20}$)、双取代酰胺 ($-CONR^{21}R^{22}$)、N-联酰胺 ($-NH_2-C(=O)-R^{20}$)、单-取代 N-联酰胺 ($-NHR^{21}-C(=O)-R^{20}$)、双取代 N-联酰胺 ($-NR^{21}R^{22}-S(=O)_2-R^{20}$)、N-联磺酰胺 ($-NH_2-S(=O)_2-R^{20}$)、单-取代 N-联磺酰胺 ($-NHR^{21}-S(=O)_2-R^{20}$)、双取代 N-联磺酰胺 ($-NR^{21}R^{22}-S(=O)_2-R^{20}$)、磺基 ($-S(=O)_2OH$)、磺酸盐 ($S(=O)_2OR^{20}$)、磺酰基 ($S(=O)_2R^{20}$) 和磺酰胺 ($-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHR^{21}$ 或 $-S(=O)_2NR^{21}R^{22}$)；其中 R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 各自独立地选自 C_1 - C_6 烷基基团、 C_3 - C_{20} 杂环基团或 C_3 - C_{20} 芳基基团，优选 C_1 - C_6 烷基基团。

[0166] 在一种方案中，取代的芳基或杂芳基基团用一个或多个选自下述基团的基团取代： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{20}$ 、 $-NR^{20}R^{21}$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、磺酰胺 ($-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHR^{20}$ 或 $-S(=O)_2NR^{20}R^{21}$)、甲酰胺 ($-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR^{20}$ 或 $-C(=O)NR^{20}R^{21}$)；其中， R^{20} 和 R^{21} 各自独立地选自 C_1 - C_6 烷基基团、 C_3 - C_{20} 杂环基团，或 C_3 - C_{20} 芳基基团，优选 C_1 - C_6 烷基基团。

[0167] 可以被使用的单环杂芳基基团的例子包括但不限于吡啶基、哒嗪基和嘧啶基。在所有单环杂芳基基团中，杂芳基基团结合到 R_{10} 和 R_{12} 基团的位点通常可以是可以结合取代基基团的任何环原子，并且那将使得能消去 R_{10} 和 R_{12} 基团。

[0168] 在一种方案中， R_{11} 是未取代的或未取代的芳基，特别是未取代的或取代的苯基。在一种方案中， R_{11} 是未取代的或取代的苯基，其中， R_{10} 和 R_{12} 基团相互邻位或对位；即 Y 具有式：

[0169]



[0170] 在一种方案中， R_{13} - R_{20} 各自独立地选自吸电子基团、未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代的 C_1 - C_6 烷基、未取代的 C_1 - C_6 烷氧基和取代的 C_1 - C_6 烷氧基；其中，取代的烷基或烷氧基用一个或多个选自下述基团的基团取代：醚 ($-OR^{20}$)、氨基 ($-NH_2$)、单-取代氨基 ($-NR^{20}H$)、双取代氨基 ($-NR^{21}R^{22}$)、环 C_{1-5} 烷基氨基、咪唑基、 C_{1-6} 烷基哌嗪基、吗啉基、硫醇 ($-SH$)、硫醚 ($-SR^{20}$)、四唑、羧酸 ($-COOH$)、酯 ($-COOR^{20}$)、酰胺 ($-CONH_2$)、单-取代酰胺 ($-CONHR^{20}$)、双取代酰胺 ($-CONR^{21}R^{22}$)、N-联酰胺 ($-NH_2-C(=O)-R^{20}$)、单-取代 N-联酰胺 ($-NHR^{21}-C(=O)-R^{20}$)、双取代 N-联酰胺 ($-NR^{21}R^{22}-S(=O)_2-R^{20}$)、N-联磺酰胺 ($-NH_2-S(=O)_2-R^{20}$)、单-取代 N-联磺酰胺 ($-NHR^{21}-S(=O)_2-R^{20}$)、双取代 N-联磺酰胺 ($-NR^{21}R^{22}-S(=O)_2-R^{20}$)、磺基 ($-S(=O)_2OH$)、磺酸盐 ($S(=O)_2OR^{20}$)、磺酰基 ($S(=O)_2R^{20}$)、亚磺基 ($S(=O)OH$)、亚磺酸盐 ($S(=$

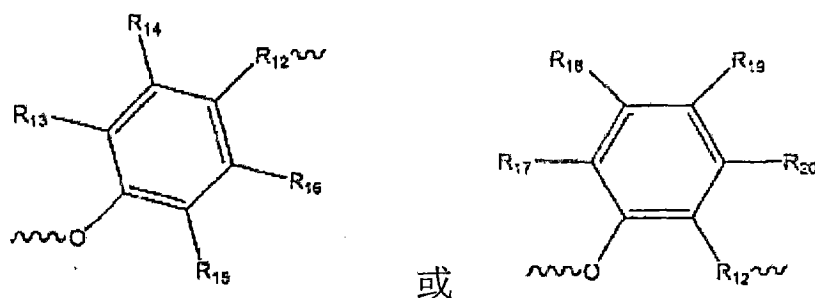
O)OR²⁰)、亚磺酰基(S(=O)R²⁰)、膦基(OP(=O)(OH)₂)、磷酸盐(OP(=O)(OR²⁰)₂)和磺酰胺(-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR²¹或-S(=O)₂NR²¹R²²)，其中，R²⁰、R²¹和R²²各自独立地选自C₁-C₆烷基基团、C₃-C₂₀杂环基团或C₃-C₂₀芳基基团，优选C₁-C₆烷基基团；和其中，吸电子基团选自卤素、氰基(-CN)、卤烷基、甲酰胺、硝基、醛基(-CHO)、酮(-COR²⁰)、链烯基、炔基、季氨基(-N⁺R²⁰R²¹R²²)、酯(-COOR²⁰)、酰胺(-CONH₂)、单-取代酰胺(-CONHR²⁰)、双取代酰胺(-CONR²¹R²²)、N-联酰胺(-NH₂-C(=O)-R²⁰)、单-取代N-联酰胺(-NHR²¹-C(=O)-R²⁰)、双取代N-联酰胺(-NR²¹R²²-S(=O)₂-R²⁰)、N-联磺酰胺(-NH₂-S(=O)₂-R²⁰)、单-取代N-联磺酰胺(-NHR²¹-S(=O)₂-R²⁰)、双取代N-联磺酰胺(-NR²¹R²²-S(=O)₂-R²⁰)、磺基(-S(=O)₂OH)、磺酸盐(S(=O)₂OR²⁰)、磺酰基(S(=O)₂R²⁰)和磺酰胺(-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR²¹或-S(=O)₂NR²¹R²²)，其中R²⁰、R²¹和R²²各自独立地选自C₁-C₆烷基基团、C₃-C₂₀杂环基团或C₃-C₂₀芳基基团，优选C₁-C₆烷基基团。

[0171] 在一种方案中，R₁₃-R₂₀各自独立地选自-F、-Cl、-Br、-CN、-OCH₃、-NO₂、-NH₂、-NHR²⁰、-NR²⁰R²¹、-CH₃、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、磺酰胺(-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR²⁰或-S(=O)₂NR²⁰R²¹)、碳酰胺(-C(=O)NH₂、-C(=O)NHR²⁰或-C(=O)NR²⁰R²¹)；其中，R²⁰和R²¹各自独立地选自C₁-C₆烷基基团、C₃-C₂₀杂环基团或C₃-C₂₀芳基基团，优选C₁-C₆烷基基团。

[0172] 在一种方案中，R₁₃-R₂₀各自独立地选自-F、-Cl、-Br、-CN、-OCH₃、-NO₂、-NH₂、-NHR²⁰、-NR²⁰R²¹、-CH₃、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、磺酰胺(-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR²⁰或-S(=O)₂NR²⁰R²¹)、碳酰胺(-C(=O)NH₂、-C(=O)NHR²⁰或-C(=O)NR²⁰R²¹)；其中，R²⁰和R²¹各自独立地选自C₁-C₆烷基基团、C₃-C₂₀杂环基团或C₃-C₂₀芳基基团，优选C₁-C₆烷基基团；和C₁-C₁₀烷基或用一或多个含杂原子基团取代的C₁-C₁₀烷基，所述含杂原子基团选自羟基、醚、硫醇、硫醚、亚磺酸酯、亚砷、砷、磺酸、磺酸酯、次磺酰胺、磺酰胺、羧酸、羧酸盐、酯、酰胺、醛基、酮、氨基、卤素和氰基；优选羟基、醚、硫醇、硫醚、羧酸、羧酸盐、酯、酰胺、醛基、酮、氨基、卤素和氰基。

[0173] 在一种方案中，R₁₀基团是键，R₁₁基团被直接结合到X连接物基团。在一种方案中，X基团是醚X1，R₁₀基团是键，R₁₁是未取代的或取代的苯基，其中，R₁₀和R₁₂基团相互邻位或对位；即连接基团L具有式：

[0174]



[0175] 和其中，R₁₃-R₂₀是上面任何方案所描述的。

[0176] R₁₂基团：R₁₂通常是能够将芳基或杂芳基基团R₁₁连接到抗-肿瘤药的可被保护基团上的任何基团，并且，一旦修饰的抗-肿瘤药降解，这将产生抗-肿瘤药或抗-肿瘤药的细胞毒性衍生物，而修饰的抗-肿瘤药因低氧激活剂的还原作用被释放出来。

[0177] 在一种方案中，R₁₂具有式-(CR⁴⁰R⁴¹)-R⁴²，其中，R⁴⁰和R⁴¹各自独立地选自-H、C₁-C₁₀烷基或用一或多个含杂原子基团取代的C₁-C₁₀烷基，所述含杂原子基团选自羟基、醚、硫

醇、硫醚、亚磺酸酯、亚砷、砷、磺酸、磺酸酯、次磺酰胺、磺酰胺、羧酸、羧酸盐、酯、酰胺、乙醛、酮、氨基、卤素和氰基；优选羟基、醚、硫醇、硫醚、羧酸、羧酸盐、酯、酰胺、醛基、酮、氨基、卤素和氰基； R_{12} 是键或 $-OC(=O)-$ 。在一种方案中， R_{12} 具有式 $-(CR^{40}R^{41})-R^{42}-$ ，其中， R^{40} 是 $-H$ 和 R^{41} 选自 C_1-C_{10} 烷基或用一个或多个含杂原子基团取代的 C_1-C_{10} 烷基，所述含杂原子基团选自羟基、醚、硫醇、硫醚、亚磺酸酯、亚砷、砷、磺酸、磺酸酯、次磺酰胺、磺酰胺、羧酸、羧酸盐、酯、酰胺、醛基、酮、氨基、卤素和氰基；优选羟基、醚、硫醇、硫醚、羧酸、羧酸盐、酯、酰胺、醛基、酮、氨基、卤素和氰基； R^{42} 是键或 $-OC(=O)-$ 。在一种方案中， R^{40} 、 R^{41} 和 R^{42} 如本段任何前述句子中描述的，前提是仅仅当抗 - 肿瘤药通过抗 - 肿瘤药中的胺的氮连接到连接基团时， R^{42} 才是 $-OC(=O)-$ 。在一种方案中， R^{40} 和 R^{41} 是氢。

[0178] 在一种方案中， R_{12} 是 $-CH_2-$ ，并且 R_{12} 被结合到肿瘤药剂中的羟基氧上。在一种方案中， R_{12} 是 $-CH_2-$ ，并且 R_{12} 被结合到肿瘤药剂中的胺基团的氮上。在一种方案中， R_{12} 是 $-CH_2-O-C(=O)-$ ，并且 R_{12} 被结合到肿瘤药剂中的胺基团的氮上。

[0179] 在一种方案中， R_{12} 具有式 $-(CR^{40}R^{41})-CR^{43}=CR^{44}-R^{42}-$ ，其中， R^{40} 、 R^{41} 和 R^{42} 如上所述，以及 R^{43} 和 R^{44} 各自独立地选自 $-H$ 、 C_1-C_{10} 烷基或用一个或多个含杂原子基团取代的 C_1-C_{10} 烷基，所述含杂原子基团选自羟基、醚、硫醇、硫醚、亚磺酸酯、亚砷、砷、磺酸、磺酸酯、次磺酰胺、磺酰胺、羧酸、羧酸盐、酯、酰胺、醛基、酮、氨基、卤素和氰基；优选羟基、醚、硫醇、硫醚、羧酸、羧酸盐、酯、酰胺、醛基、酮、氨基、卤素和氰基。在一种方案中， R_{12} 具有式 $-(CR^{40}R^{41})-CR^{43}=CR^{44}-R^{42}-$ ，其中， R^{40} 、 R^{41} 和 R^{42} 如上所述，和 R^{43} 和 R^{44} 是 $-H$ 。

[0180] 抗 - 肿瘤药 (N)

[0181] 一般而言，抗 - 肿瘤药 N 可以是任何试剂，其能够使用上述低氧激活剂和连接基团而得以被保护，并在低氧激活剂发生还原作用后释放产生细胞毒性抗 - 肿瘤药或修饰的抗 - 肿瘤药。

[0182] 在一种方案中，N 是细胞毒性剂， IC_{50} 小于 100 微摩尔 (microM)，并任意地小于 1 微摩尔，这用对敏感细胞系 (sensitive cell line) 药物治疗 24 小时后，NCI 筛选测定获得的 LC_{50} 进行定义。在一种方案中，细胞毒性剂的 IC_{50} 小于 10 纳摩尔。在一种方案中，N 是阿霉素。在一种方案中，N 是通过连接基团连接到低氧激活剂的阿霉素，这样，低氧激活剂的还原作用释放 IC_{50} 在低纳摩尔范围内的修饰的阿霉素。

[0183] 在一种方案中，N 选自美登素、埃尼蒂恩、替斯利得、埃坡霉素、紫杉烷、卡奇霉素和特诺利得。在一种方案中，N 选自依托泊甙、长春碱、长春新碱、拓朴替康、5- 氟尿嘧啶、AQ4N 和羟基脲。

[0184] 可以掺入到被护抗 - 肿瘤药或从被护抗 - 肿瘤药释放出来的其他抗 - 肿瘤药包括但不限于争光霉素、卡奇霉素、秋水仙素、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、更生霉素、柔红霉素、替斯利得、阿霉素和阿霉素 - 样化合物诸如表阿霉素和衍生物、埃尼蒂恩、埃坡霉素、依托泊甙、康布瑞塔卡汀 A-4、氟阿糖腺苷、5- 氟尿嘧啶或其药物前体者如 Roche 出售的 Xeloda、羟基脲、羟基脲喷司他丁、美登素、6- 巯基嘌呤、氨甲蝶呤、丝裂霉素、米托蒽醌、含铂试剂包括但不限于卡铂和顺铂、肾上腺皮质激素、甲基苯肼、紫杉烷包括但不限于多烯紫杉醇和紫杉酚、特诺利得、替尼泊苷、6- 巯鸟嘌呤、拓朴替康和长春花生物碱包括但不限于长春碱和长春新碱。

[0185] 可以掺入到被护抗 - 肿瘤药或从被护抗 - 肿瘤药释放出来的其他抗 - 肿瘤药包括

但不限于抗血管生成剂、烷化剂、抗代谢药、微管蛋白聚合干扰剂（例如紫杉酚）、某些天然产物、铂配位络合物、蒽二酮、取代的尿素、甲基胍衍生物、肾上腺皮质激素抑制剂、某些激素和拮抗剂、抗-癌多糖和某些药草或其他植物提取物。

[0186] 在一种方案中，可以通过使用本文中描述的低氧激活剂和连接基团而被保护的抗-肿瘤药是一类细胞毒性抗生素，称之为蒽环类抗肿瘤抗生素 (anthracyclines)。蒽环类抗肿瘤抗生素包括但不限于阿柔比星、柔红霉素、阿霉素、表阿霉素、伊达比星、米托蒽醌、吡柔比星和瓦如比星 (Valrubicin) 和前述物质的任何类似物。蒽环类抗肿瘤抗生素类似物是本领域熟知的，并包括在蒽环类抗肿瘤抗生素这一类中，蒽环类抗肿瘤抗生素可以通过使用本文中描述的低氧激活剂和连接基团而得以保护。

[0187] 可以掺入到被护抗-肿瘤药或从被护抗-肿瘤药释放出来的其他抗-肿瘤药包括本部分描述的任何前述试剂的类似物。凭借本领域技术人员的技术知识和在该专利中的教导，他们将知道如何去鉴定和合成前述物质的类似物，并知道如何去保护前述物质的类似物以产生本专利描述的被护抗-肿瘤药。

[0188] 将抗-肿瘤药结合到连接基团或低氧激活剂：抗-肿瘤药或者直接或通过连接基团 (L) 被结合到低氧激活剂 (Hyp)；即，被护抗-肿瘤药的结构是 Hyp-N 或 Hyp-L-N。通常，低氧激活剂或连接基团可以被结合到能够进行结合并给出抗-肿瘤药的药物前体的抗-肿瘤药的任何部分。

[0189] 在一种方案中，低氧激活剂或连接基团被结合到抗-肿瘤药的羟基或胺基团上。在一种方案中，羟基上的氢和胺基团上的一个或多个取代基用连接到低氧激活剂或连接基团中的部分的键取代。在这种方式中，抗-肿瘤药可以通过各种基团被结合到低氧激活剂或连接基团，这些基团包括但不限于醚、氨基甲酸酯、碳酸酯、乙缩醛、酰胺和胺。在一种方案中，低氧激活剂或连接基团通过醚、胺或氨基甲酸酯被结合到抗-肿瘤药。

[0190] 抗-肿瘤药 N 可以表示为 $N' - Z$ ，其中，Z 是 $-OH$ 或 $-NR^aR^b$ ，和 N' 表示抗-肿瘤药的剩余部分 (remainder)。 R^a 和 R^b 是这样的，即 NR^aR^b 是伯胺、仲胺或叔胺基团。通常， $-NR^aR^b$ 是能够通过置换 R^a 和 R^b 中的其中一个或两个而结合到低氧激活剂或连接基团的任何胺类基团。在一种方案中，Z 是 $-NH_2$ 。在一种方案中，Z 是 $-NHR^a$ 。

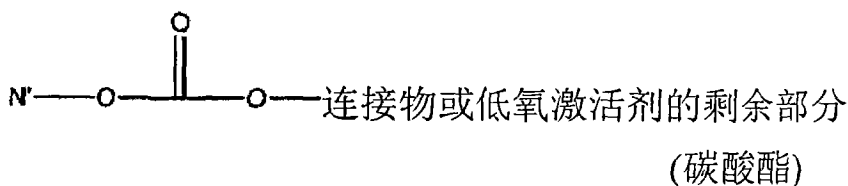
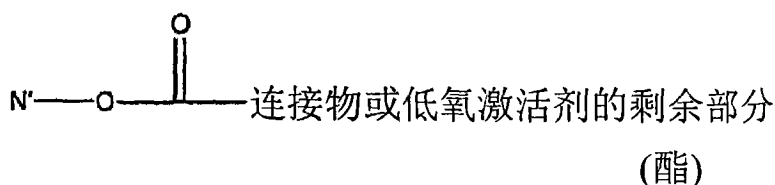
[0191] 在一种方案中，Z 是羟基，该羟基被结合到抗-肿瘤药中的芳基。在一种方案中，结合羟基的芳基是苯基或取代的苯基。取代的苯基可以是稠环体系的一部分。

[0192] 在一种方案中，一旦受到低氧激活剂或连接基团的保护，抗-肿瘤药被结合到低氧激活剂或连接基团，这用下面其中一种途径进行：

[0193] $N' - OH \longrightarrow N' - O - \text{连接物或低氧激活剂的剩余部分}$

[0194] (醚)

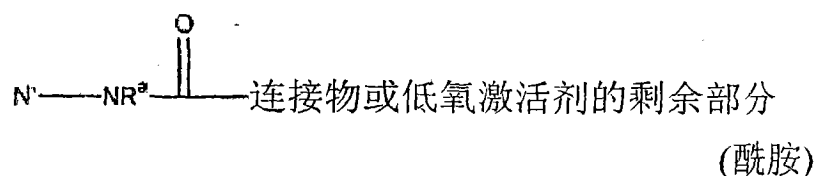
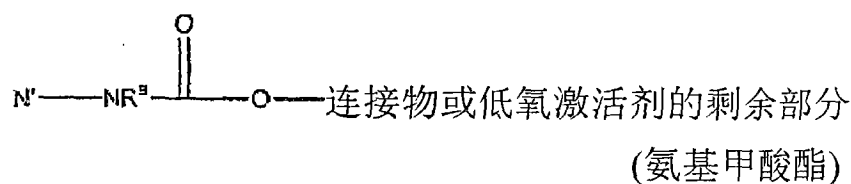
[0195]



[0196] $\text{N}'-\text{NR}^a\text{R}^b \rightarrow \text{N}'-\text{NR}^a$ —连接物或低氧激活剂的剩余部分

[0197] (胺)

[0198]



[0199] 在一种方案中,一旦受到低氧激活剂或连接基团的保护,或者通过醚连接物或者通过氨基甲酸酯连接物,抗-肿瘤药被结合到低氧激活剂或连接基团,如上面所示。

[0200] 除了胺氮,在抗-肿瘤药中的其他氮也可以通过使用本专利中描述的低氧激活剂和连接基团进行保护。可以被保护的氮基团的例子包括但不限于酰胺基团、杂环胺(包括但不限于吡啶、咪唑和苯并咪唑),和异喹啉的氮。在酰胺的情况下,在一种方案中,直接结合到抗-肿瘤药氮的基团不是氨基甲酸酯。

[0201] 在一种方案中,抗-肿瘤药

[0202] 使用被护抗-肿瘤药的治疗方法

[0203] 被护抗-肿瘤药可以被用于治疗癌症。在此种方法中,将有效数量的被护抗-肿瘤药给药于对象。通常,对象可以是任何人或非人哺乳动物。优选的对象是人类对象。其他特定的对象包括但不限于非人灵长类动物、狗、猫、农畜、马。在一种方案中,被护抗-肿瘤药单独给药。在一种方案中,被护抗-肿瘤药与一种或多种额外的抗-癌症试剂联合给药。在一种方案中,被护抗-肿瘤药与治疗性癌症治疗(therapeutic cancer treatment)联合给药,包括但不限于手术和放射治疗。被护抗-肿瘤药通常将以药物组合物的形式给药。可以使用的各种药物组合物描述于本专利的制剂部分。

[0204] 被护抗-肿瘤药和它们的药物组合物可以被用于治疗对象,特别是人类对象中的任何类型的癌症。可以被治疗的癌症包括但不限于白血病、乳腺癌、皮肤癌、骨癌、肝癌、脑癌、喉癌、胆囊癌、胰腺癌、直肠癌、甲状旁腺癌、甲状腺癌、肾上腺癌、神经组织癌、头颈癌、胃癌、支气管癌、肾癌、基底细胞癌(basal cell carcinoma)、溃疡型和乳头型鳞状细胞癌、转移性皮肤癌、骨肉瘤、尤文氏肉瘤、前庭细胞瘤(vetriculum cell sarcoma)、骨髓瘤、

巨细胞瘤、小细胞肺癌、胆石、胰岛细胞瘤、原发性脑瘤、急性和慢性淋巴细胞和粒细胞瘤、毛细胞瘤、腺瘤、增生、髓样癌、嗜铬细胞瘤、粘膜神经瘤 (mucosal neuromas)、肠内神经节瘤 (intestinal ganglioneuromas)、增生性角膜神经瘤 (hyperplastic corneal nerve tumor)、马方综合症体质肿瘤 (marfanoid habitus tumor)、维尔姆斯瘤、精细胞瘤、平滑肌瘤、宫颈癌和宫颈原位癌、成神经细胞瘤、视网膜母细胞瘤、软组织肉瘤、恶性类癌瘤、局部皮肤损伤、蕈样霉菌病、横纹肌肉瘤、卡波西肉瘤、骨源性肉瘤或其他肉瘤、恶性高血钙症、肾细胞肿瘤、真性红细胞增多症、腺癌、多形性成胶质细胞瘤、白血病、淋巴瘤、恶性黑色素瘤和表皮样瘤。

[0205] 特别地,被护抗-肿瘤药可以被用于治疗包含明显的低氧组织区域的癌症。此类癌症包括但不限于肺癌,特别是非小细胞肺癌、乳腺癌、结肠癌、头颈癌、卵巢癌、胰腺癌和前列腺癌。这些癌症中若干种癌症以示范性的目的论述于下。本领域技术人员将认识到癌症化学治疗常常涉及同时或连续给予各种抗-癌试剂,并且如下面将进一步描述地,被护抗-肿瘤药可以与本文种描述的方法所提供的治疗方法组合使用。因此,在对含有可用被护抗-肿瘤药进行治疗的低氧区域的示范性癌症的描述中,也描述了示范性的联合治疗方法。

[0206] 在美国,肺癌困扰 100,000 多位男性和 50,000 多位女性,他们中的大部分在诊断的一年内死亡,这使得肺癌成为癌症死亡的首要原因。目前肺癌治疗的方案包括化疗,其和或不和放疗或手术结合。被护抗-肿瘤药——包括那些释放目前用于治疗各种形式的肺癌的化学治疗剂的被护抗-肿瘤药——可以被用于治疗肺癌,这例如通过替换组合中的非-低氧-激活形式的药物进行,并且其他被护抗-肿瘤药可以用于已有的组合治疗中。各种组合化学治疗方案已被报道用于治疗小细胞肺癌,包括由环磷酰胺、阿霉素和长春新碱 (CAV) 组成的组合;依托泊甙和顺铂 (VP-16) 组成的组合;和环磷酰胺、阿霉素和 VP-16 (CAVP-16) 组成的组合。对于非小细胞肺癌,已经报道了从组合化学治疗(依托泊甙加上顺铂)治疗方法受益的适度存活 (Modest survival)。本专利描述的被护抗-肿瘤药可以基于上面列举的每一化学治疗剂。

[0207] 类似地,若干不同的细胞毒性药物已经至少产生卵巢癌的临时消退现象 (temporary regression)。卵巢治疗中最具活性的药物是烷化剂,包括环磷酰胺、异环磷酰胺、苯丙氨酸氮芥、苯丁酸氮芥、塞替哌、顺铂和卡铂。目前卵巢癌的联合治疗包括顺铂或卡铂与环磷酰胺联合,间隔 3-4 周,进行 6 至 8 个周期。本文中描述的化合物和方法提供了这些试剂中的每一个的药物前体形式和治疗卵巢癌的方法,其中,本文中描述的被护抗-肿瘤药以此种联合的方式使用,或者替代目前使用的试剂或加入目前使用的试剂。

[0208] 在美国,前列腺癌是男性中最常见的恶性疾病 (malignancy),在 55 岁以上的男性中是第二大最常见的癌症死亡原因,并且已经报道该癌主要由低氧组织组成。已经报道了若干化学治疗方案用于激素治疗之后复发的晚期疾病。治疗前列腺癌的试剂包括雌二醇氮芥磷酸盐、泼尼氮芥和顺铂,并且,本文中描述的化合物和方法提供了这些药物中的每一个的药物前体形式,以及使用此类试剂治疗癌症的方法。联合化学治疗也可以被用于治疗前列腺癌,包括用雌二醇氮芥磷酸盐加泼尼氮芥和顺铂,和 5-氟尿嘧啶、苯丙氨酸氮芥和羟基脲进行治疗。本文中描述的化合物和方法提供了这些试剂中的每一个的药物前体形式,和治疗前列腺癌的方法,其中,被护抗-肿瘤药以此种联合方式被使用,或者替代目前使用

的试剂或者加入目前使用的试剂。

[0209] 在美国,大肠癌是第二大最常见的癌症死亡原因,同样地,是特征为具有低氧区域的癌症。尽管已经证明对患有晚期结肠直肠癌的患者进行化学治疗只有微小的作用,5-氟尿嘧啶是该疾病最有效的治疗试剂。5-氟尿嘧啶在单独使用或与其他药物组合使用时有作用,但是只有 15%至 50%的可能性将可测量肿瘤块(tumor masses)减小 50%或更多。因此,使用本文中描述的化合物和方法获得的 5-FU 低氧-激活的药物前体形式,和使用那药物前体治疗结肠癌的方法,为满足对该疾病更好的治疗方法的未满足的需求提供了重大的治疗益处和治疗潜力。

[0210] 在治疗方法的一种方案中,被护抗-肿瘤药可以被用于各种已知的癌症治疗方法,包括但不限于“抗体靶向的酶药物前体治疗”(anti-body-directed-enzyme prodrug therapy)(ADEPT)、“病毒靶向的酶药物前体治疗(virus-directed-enzyme prodrug therapy)(VDPT)”、“基因靶向的酶药物前体治疗”(gene-directed-enzyme prodrug therapy)(GDEPT)、和“细菌靶向的酶药物前体治疗”(bacteria-directed-enzyme prodrug therapy)(BDEPT)。被护抗-肿瘤药的一般用途不限于前述治疗方法。

[0211] 制剂、给药方式、剂量等

[0212] 被护抗-肿瘤药通常将配制成药物组合物,给予对象。本部分描述的是当使用本专利中描述的被护抗-肿瘤药治疗癌症时,可以使用的给药方式、制剂和剂量。

[0213] 用于治疗癌症的被护抗-肿瘤药的给药方式可以受到任何方法的影响,这些方法使得能将药物前体输送到作用位置,即肿瘤的低氧区域。许多癌症药物以静脉注射的方式给药,被护抗-肿瘤药可以配成制剂用于此种给药方式,不但包括随时可注射的制剂(ready-for-injection formulations),也包括冻干或浓缩的制剂,其在注射之前分别须再水合或稀释。除了这些制剂,可以对被护抗-肿瘤药进行配制,以用于口服途径给药、十二指肠内途径给药、肠胃外途径注射(包括静脉内、皮下、肌肉、血管内或灌输)给药、局部途径给药和直肠途径给药。本领域技术人员将认识到被护抗-肿瘤药可以被内脏中的细菌激活。如果此种激活作用是不想要的,那么执行者可以采用这样的给药途径或制剂,其使得在被护抗-肿瘤药进入大肠或结肠之前被吸收。实际的给药途径和相应的受保护抗-肿瘤药制剂将取决于正被治疗的癌症类型、选择给药的被护抗-肿瘤药、癌症的严重性、和患者的年龄、体重和身体状况和其他因素。

[0214] 类似地,被护抗-肿瘤药的给药数量,以及因此包含在给药剂量和包括该剂量的产品中的被护抗-肿瘤药的数量将取决于正被治疗的患者、癌症的严重性、癌症的位置、给药速率、药物前体的特性(例如溶解性和细胞毒性)、被护抗-肿瘤药释放的细胞毒性剂和开处方医师的判断。然而,有效剂量通常在每 kg 体重约 0.001 到约 100mg 范围内,优选约 1 至约 35mg/kg/天范围内,单次剂量或分次剂量给药。对于体重 70kg 的人,量约 0.05 至约 7g/天,优选约 0.2 至约 2.5g/天。在某些情况下,低于上述范围较低限值的剂量可以是多于足够剂量的,而在其他情况下,还可以使用更大的剂量,而不会引起任何有害的副作用;较大的剂量也分成若干小剂量在一天内给药。

[0215] 被护抗-肿瘤药的制剂可以是适用于口服给药的形式,如片剂、胶囊、药丸、粉末、持续释放制剂、溶液、和悬浮液;对于肠胃外注射给药,如无菌的溶液、悬浮液或乳状液;对于局部给药,如药膏或乳剂;和对于直肠给药,如栓剂。被护抗-肿瘤药的制剂可以是单位

剂量形式,适合于一次给予准确的剂量,并通常将包括常规的药物载体或赋形剂。

[0216] 合适的药物载体包括惰性稀释液或填充剂、水和各种有机溶剂。如果需要,药物组合包括额外组分诸如矫味剂、粘合剂、赋形剂和类似物。因此,对于口服给药,含有各种赋形剂诸如柠檬酸的片剂可以与各种分解剂诸如淀粉、褐藻酸,和某些复合硅酸盐一起应用,以及和粘合剂诸如蔗糖、凝胶和阿拉伯胶一起应用。此外,润滑剂诸如硬脂酸镁、十二烷基硫酸钠和云母可以被用于制备片剂形式的本文描述的被护抗-肿瘤药制剂。类似类型的固体组合物可以用于软和硬的填充凝胶的胶囊中。因此,优选材料包括乳糖或奶糖和高分子量的聚乙二醇。如果希望将水悬浮液或酞剂用于口服给药,其中的药物前体可以与各种甜味剂或矫味剂、着色物质或染料组合,如果需要,可以与乳化剂或悬浮剂组合,以及和稀释剂诸如水、乙醇、丙二醇、丙三醇或它们的组合结合起来。

[0217] 示范性的肠胃外给药形式包括在无菌水溶液中的低氧-激活的药物前体溶液或悬浮液,无菌水溶液例如含水丙二醇或右旋糖溶液。如果需要,此种剂量形式可以进行适当的缓冲。

[0218] 依据此公开,制备具有特定数量的活性药物的各种药物组合物的方法对本领域技术人员来说已知的,或将是显而易见的。例如,参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, Pa., 17th Edition (1984)。

[0219] 制备被护抗-肿瘤药的方法

[0220] 本专利中描述的被护抗-肿瘤药可以用各种方法制备。依据下面实施例中描述的合成方法和他们的合成医用化学知识,本领域技术人员将能够用简单直接的方式合成被护抗-肿瘤药。

[0221] 联合治疗

[0222] 在使用被护抗-肿瘤药治疗癌症的方法的一种方案中,被护抗-肿瘤药可以与有效数量的一种或多种化学治疗剂、有效量的放射治疗、合适的手术过程或此类附加治疗方法的组合联合给药。

[0223] 当被护抗-肿瘤药与一种或多种其他治疗方法联合使用时,被护抗-肿瘤药和其他治疗可以同时给予或分开给予。例如,如果被护抗-肿瘤药与其他化学治疗剂一起给药时,两种试剂可以同时给药或可以以一定的给药时间间隔依序给药。本领域技术人员将知道同时和依序给予药剂的方法和给药之间可能的时间间隔。

[0224] 药剂可以以同样或不同的制剂给药,和可以通过同样和不同的途径给药。

[0225] 可以与本专利中描述的被护抗-肿瘤药联合使用的化学治疗剂包括但不限于白消安、英丙舒凡、哌泊舒凡、苯佐替哌、卡波醌、2-脱氧-D-葡萄糖、氯尼达明 (lonidamine)、美妥替哌、乌瑞替哌、六甲密胺、伊马替尼 (imatinib)、三亚乙基蜜胺、三亚乙基磷酰胺、三亚乙基硫代磷酰胺、三羟甲蜜胺 (trimethylolomelamine)、苯丁酸氮芥、氮芥、雌二醇氮芥、异环磷酰胺、氮芥、盐酸氧氮芥、苯丙氨酸氮芥、新氮芥、胆甾醇对苯乙酸氮芥、泼尼氮芥、氯异环磷酰胺、尿嘧啶氮芥、卡氮芥、氯脲菌素、福莫司汀、尼莫司汀、雷莫司汀、达卡巴嗪、甘露醇氮芥、二溴甘露醇、二溴卫矛醇、哌泊溴烷、阿克拉霉素、放线菌素 F(1)、氨基霉素、重氮丝氨酸、争光霉素、放线菌素、卡柔比星、嗜癌菌素、色霉素、更生霉素、柔红霉素、道诺霉素、6-重氮基-5-氧代-1-正亮氨酸、麦考酚酸、诺加霉素、橄榄霉素、派莱霉素、普卡霉素、泊非霉素、嘌呤霉素、链黑菌素、链脲菌素、杀结核菌素、乌本美司、净司他丁、佐柔比星、

二甲叶酸、蝶罗呤、三甲曲沙、氟阿糖腺苷、6- 巯基嘌呤、硫咪嘌呤、硫鸟嘌呤、安西他滨、阿扎胞苷、6- 氮尿苷、卡莫氟、阿糖胞苷、双脱氧尿苷、脱氧氟尿苷、依诺他滨、氟尿苷、5- 氟尿嘧啶、替加氟、L- 门冬酰胺酶、百慕时 (pulmozyme)、醋葡醛内酯、醛磷酰胺糖苷、氨基果糖酸、胺苯吡啶、百垂布昔 (bestrabucil)、双葱生、卡铂、得佛酰胺 (defofamide)、秋水仙胺、地吡醌、埃尔鸟氨酸 (elfornithine)、依利醋铵、依托格鲁、氟硝丁酰胺、硝酸镓、羟基脲、干扰素- α 、干扰素- β 、干扰素- γ 、白介素-2、香菇多糖、米托胍脲、米托葱醌、莫派隆、二胺硝吡啶、喷司他丁、氮氮氮芥 (phenamet)、吡柔比星、鬼臼酸、2- 乙酰肼 (ethylhydrazide)、甲基苯肼、雷佐生、西佐喃、螺锗、紫杉酚、他莫昔芬、替尼泊苷、细交链孢菌酮酸、三亚胺醌、2,2',2''-三氯三乙基胺、尿烷、长春碱、环磷酰胺和长春新碱。其他可以使用的化学治疗剂包括铂衍生物,包括但不限于顺铂、卡铂和氧铂 (oxoplatin)。

[0226] 在一种形式中,本专利中描述的被护抗-肿瘤药可以与肿瘤转移 (antiangiogenesis) 抑制剂联合使用,肿瘤转移抑制剂包括但不限于阿瓦斯汀和类似治疗剂。在一种方案的联合治疗方法中,患者用肿瘤转移抑制剂治疗,随后用被护抗-肿瘤药治疗。在一种形式的联合治疗方法中,患者用肿瘤转移抑制剂治疗,随后用被护抗-肿瘤药和另一化学治疗剂治疗,另一化学治疗剂包括但不限于顺铂。在这些使用肿瘤转移抑制剂的联合治疗方法的一种方案中,该方法被用于治疗乳腺癌。

[0227] 在一种方案中,被护抗-肿瘤药与抗-癌剂一起给药,抗-癌剂或直接或间接起作用,来抑止低氧诱导因子 1 α (HIF1 α) 或抑止蛋白质或酶,诸如葡萄糖转运蛋白或 VEGF,其表达或活性因 HIF1 α 水平增加而被增加。适合用于本文中描述的方法和组合物这一方案的 HIF1 α 抑制剂包括 P13 激酶抑制剂;LY294002;雷帕霉素;组蛋白去乙酰化酶抑制剂诸如 [(E)-(1S,4S,10S,21R)-7-[(Z)-亚乙基]-4,21-二异丙基-2-氧杂-12,13-二噻-5,8,20,23-四氮杂双环 (tetraazabicyclo)-[8,7,6]-二十三烷基 (tricos)-16-烯-3,6,9,19,22-戊酮 (FR901228, 酯肽类 (depsipeptide));热激蛋白 90 (Hsp90) 抑制剂诸如格尔德霉素、17-烯丙基氨基-格尔德霉素 (17-AAG),和其他格尔德霉素类似物,和根赤壳菌素和根赤壳菌素衍生物,诸如 KF58333;金雀异黄素;茛满酮;斯他菌素;蛋白激酶-1 (MEK-1) 抑制剂诸如 PD98059 (2'-氨基-3'-甲氧基黄酮);PX-12 (1-甲基丙基 2-咪唑基二硫化物);侧耳素菌素 PX-478;喹啉 1,4-二氧化物;丁酸钠 (NaB);硝普钠 (SNP) 和其他 NO 供体;微管抑制剂诸如新生霉素、panzem (2-甲氧基雌二醇或 2-ME2)、长春新碱、紫杉烷、埃坡霉素、替斯利得,和任何前述物质的衍生物;香豆素;巴比妥酸和硫代巴比妥酸类似物;喜树碱;和 YC-1 和它的衍生物, YC-1 是 Biochem. Pharmacol., 15 Apr 2001, 61(8):947-954 中描述的化合物,该参考文献通过参考并入本文。

[0228] 在另一形式中,被护抗-肿瘤药与抗-血管生成剂一起给药,抗-血管生成剂包括但不限于选自下述的抗血管生成剂:血管生长抑素,一种抑制或对抗 VEGF 作用的试剂、巴马司他、卡托普利、软骨起源的抑制剂 (cartilage derived inhibitor)、金雀异黄素、内皮生长抑素、白介素、熏草菌素 A、醋酸甲羟孕酮、重组人血小板因子 4、紫杉酚、太可伽兰 (tecogalan)、沙利度胺、凝血酶敏感蛋白、TNP-470 和阿瓦斯汀 (Avastin)。用于本文中描述的方法和组合物给出的联合治疗目的的其他有用的血管生成抑制剂包括 Cox-2 抑止剂如塞来考昔 (celecoxib) (Celebrex)、双氯芬酸 (Voltaren)、依托度酸 (Lodine)、非诺洛芬 (Nalfon)、吲哚美辛 (Indocin)、酮洛芬 (Orudis, Oruvail)、酮洛酸 (Toradol)、噁

丙嗪 (Daypro)、萘丁美酮 (Relafen)、舒林酸 (Clinoril)、托美丁 (Tolectin)、罗非考昔 (rofecoxib) (Vioxx)、布洛芬 (Advil)、萘普生 (Aleve、Naprosyn)、阿斯匹林和对乙氨基苯酚 (Tylenol)。此外,因为丙酮酸在血管生成中发挥重要的作用,丙酮酸盐模拟物和糖醇解抑制剂如卤素丙酮酸盐,包括溴丙酮酸盐,可以与抗-血管生成化合物和被护抗-肿瘤药联合使用,用于治疗癌症。在一种方案中,被护抗-肿瘤药与抗-血管生成剂和另一抗-癌剂一起用于治疗癌症,抗-癌剂包括但不限于选自烷化剂 (alkylators)、顺铂、卡铂和微管装配 (microtubule assembly) 抑制剂的细胞毒性剂。

[0229] 除了被护抗-肿瘤药与上述试剂联合外,本文中描述的本方法和组合物提供了被护抗-肿瘤药和其他抗癌症药物的各种协同联合作用。本领域技术人员将容易地确定与本文中描述的被护抗-肿瘤药“协同 (synergistically)”作用的抗癌症药物。例如参考文献 Vendetti, " Relevance of Transplantable Animal-Tumor Systems to the Selection of New Agents for Clinical Trial, " Pharmacological Basis of Cancer Chemotherapy, Williams and Wilkins, Baltimore, 1975 和 Simpson Herren et al., 1985, " Evaluation of In Vivo Tumor Models for Predicting Clinical Activity for Anticancer Drugs, " Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 26 :330, 描述了帮助确定两种药物是否协同作用的方法,这两篇文献中的每一篇都通过参考并入本文。尽管根据本文中描述的方法,协同作用不是获得治疗效果所必需的,但协同作用能提高治疗结果。如果两药物的联合给药方案 (combination dose regimen) 产生比单个试剂在最佳和最大耐受剂量时的总和明显更好的肿瘤细胞杀死结果,可以说两药物具有治疗协同作用。" 协同作用程度 (degree of synergy) " 可以定义为由最佳联合给药方案杀死的肿瘤细胞的纯对数值 (net log) 减去由最具活性的单个试剂的最佳剂量杀死的肿瘤细胞的纯对数值。认为大于 10 倍 (一个对数级) 的细胞杀死差异最终表明具有治疗协同作用。

[0230] 当被护抗-肿瘤药与另一抗-癌剂一起使用时,至少在一些方案中,被护抗-肿瘤药将在开始用其他一种药物或其它几种药物治疗之前给药,并且通常在与其它一种药物或几种药物一起治疗的整个治疗期间持续给药。在一些方案中,相比起不存在被护抗-肿瘤药给药的情况下,与被护抗-肿瘤药同时给药的药物将以较低剂量输送,并任意地传递一段较长的时间。此类“低剂量”治疗可以包括,例如,与根据本文描述的方法给予的被护抗-肿瘤药一起给予抗-癌症药物,抗-癌症药物包括但不限于紫杉醇、多西紫杉醇 (docetaxel)、阿霉素、顺铂或卡铂,给药剂量比批准剂量低,给药时间较长。通过更有效地杀死癌细胞或使癌细胞生长停止以及减少其他治疗所具有的不利副作用,相比起目前实施的治疗方法,这些方法可以用于提高患者治疗结果。在一种方案中,其他抗-癌剂或试剂将以被护抗-肿瘤药不同时给予时所应用的相同剂量水平给药。因此,当与被护抗-肿瘤药联合使用时,附加的抗-癌剂或者以不使用被护抗-肿瘤药时那些试剂所使用的标准剂量给药,或者以少于那些标准剂量给药。因此,根据本文描述的方法进行的被护抗-肿瘤药的给药使得医师能用现有 (或以后批准的) 的药物以较低的剂量 (低于目前使用的剂量) 来治疗癌症,从而改善一些或所有此类药物的毒性副作用。对于特定患者的准确剂量在患者之间有所变化,这取决于许多因素,包括所使用的药物组合,被治疗的特定疾病,和患者的状况和病史,但根据本文教导,仅仅使用本领域普通技术人员的技术就能够确定剂量。

[0231] 对于已知的和批准的抗肿瘤药剂的特定给药方案 (即推荐有效剂量) 对医师来说

是已知的,并在例如产品描述中给出,产品描述参见Physician's Desk Reference 2003, (Physicians' Desk Reference, 57th Ed) Medical Economics Company, Inc., Oradell, N. J 和 / 或可以从 Federal Drug Administration 获得。下面也给出了某些抗癌药物的示范性给药方案。

[0232] 癌症药物通常可以分为烷化剂、蒽环类抗生素、抗生素、芳香酶 (aromatase) 抑制剂、二膦酸盐、环氧合酶抑制剂、雌激素受体调节剂、叶酸拮抗剂、无机砷酸盐、微管抑制剂、修饰剂、亚硝脲、核苷酸类似物、破骨细胞抑制剂、含铂化合物、视黄醛、拓扑异构酶 1 抑制剂、拓扑异构酶 2 抑制剂和酪氨酸激酶抑制剂。根据本文中描述的方法,被护抗 - 肿瘤药可以与任何这些类型中的任何抗 - 癌症药物同时给药,或者可以在用任何此类药物或此类药物的组合进行治疗之前或者之后给药。此外,被护抗 - 肿瘤药可以与生物治疗 (例如用干扰素、白介素、集落刺激因子 (colony stimulating factors) 和单克隆抗体治疗) 联合给药。用于治疗癌症的生物制剂是本领域已知的,包括例如曲妥珠 (trastuzumab) (Herceptin)、托西莫 (tositumomab) 和 ¹³¹I 托西莫 (Bexxar)、妥昔 (rituximab) (Rituxan)。然而,在一种方案中,与被护抗 - 肿瘤药同时给药的抗 - 癌症药物不是拓扑异构酶抑制剂。

[0233] 可以用于实施本文描述的方法的烷化剂包括但不限于白消安 (马利兰 Myleran, Busulfex)、苯丁酸氮芥 (瘤可宁 Leukeran)、异环磷酰胺 (带有或不带有美司钠 (MESNA))、环磷酰胺 (Cytosan, Neosar)、glufosfamide、苯丙氨酸氮芥、L-PAM (Alkeran)、达卡巴嗪 (DTIC-Dome) 和 temozolamide (Temodar)。根据本文中描述的方法,被护抗 - 肿瘤药与烷化剂同时给药,以治疗癌症。在一种方案中,癌症是慢性骨髓性白血病,多发性骨髓瘤或多形性成胶质细胞瘤。在一个例子中,化合物 2- 双 [(2- 氯乙基) 氨基] 四 - 氢 - 2H-1,3,2- 苯唑磷杂环己烷 (oxazaphosphorine), 2- 氧化物,通常也称之为环磷酰胺,是用于治疗下述疾患的烷化剂: III 期和 IV 期的恶性淋巴瘤、多发性骨髓瘤、白血病、蕈样霉菌病、成神经细胞瘤、卵巢腺癌、视网膜母细胞瘤和乳腺癌。对于诱导治疗,环磷酰胺以 1500-1800mg/m² 的剂量给药,其在 3-5 天的时间里,分剂量静脉内给药;对于维持治疗,每 7-10 天给药 350-550mg/m²,或一周 2 次给药 110-185mg/m²。根据本文描述的方法,被护抗 - 肿瘤药与环磷酰胺同时给药,环磷酰胺以此种剂量给药,或比正常的环磷酰胺单独给药剂量要低和 / 或持续时间要长。

[0234] 蒽环类抗生素可以用于实施本文描述的方法,包括但不限于阿霉素 (Adriamycin, Doxil, Rubex), 米托蒽醌 (Novantrone), 伊达比星 (Idamycin), 瓦如比星 (Valstar) 和表阿霉素 (Ellence)。根据本文描述的方法,被护抗 - 肿瘤药与蒽环类抗生素同时给药,以治疗癌症。在一种形式中,癌症是急性非淋巴细胞白血病、卡波西肉瘤、前列腺癌、膀胱癌、卵巢转移癌和乳腺癌。如一个实施例,化合物 (8S,10S)-10-[(3- 氨基 - 2,3,6- 三脱氧 - α -L-lyxo- 己吡喃糖基) 氧代]-8- 乙醇酰 - 7,8,9,10- 四氢 - 6,8,11- 三羟基 - 甲氧基 - 5,12- 萘并萘二酮 (naphthacenedione), 更经常地称为阿霉素,是从链霉菌 *Streptomyces peucetius* var. *caesius* 培养物分离得到的细胞毒性蒽环类抗生素。阿霉素已被成功地用于在播散性瘤形成情况 (disseminated neoplastic conditions) 下产生退化现象,播散性瘤形成情况诸如急性淋巴细胞白血病、急性粒细胞白血病、维尔姆斯瘤、成神经细胞瘤、软组织癌和骨癌、乳腺癌、卵巢癌、移行细胞膀胱癌 (transitional cell bladder carcinoma)、甲状腺瘤、何杰金氏和非何杰金氏两种类型淋巴瘤、支气管癌和胃

癌。阿霉素通常在 30–75mg/m² 的剂量范围内,以 21 天间隔单次静脉内注射给药;以 20mg/m² 的剂量每周一次静脉注射;或以 30mg/m² 的剂量连续 3 天每天给药,每四周重复一次。根据本文中描述的方法,被护抗-肿瘤药在以此剂量(或低于该剂量)给予阿霉素之前开始同时给药,并在给予阿霉素之后继续同时给药。

[0235] 可用于实施本文描述的方法的抗生素包括但不限于更生霉素、放线菌素 D(Cosmegen)、争光霉素(Blenoxane)、柔红霉素和道诺霉素(Cerubidine、Danuoxome)。根据本文描述的方法,被护抗-肿瘤药与抗生素同时给药来治疗癌症。在一种方案中,癌症是选自急性淋巴细胞白血病、其他白血病和卡波西肉瘤的癌症。

[0236] 可用于实施本文中描述的方法的芳香酶抑制剂包括但不限于阿那曲唑(Arimidex)和来曲唑(Femara)。根据本文中描述的方法,被护抗-肿瘤药与芳香酶抑制剂同时给药,以治疗癌症。在一种方案中,癌症是乳腺癌。

[0237] 用于实施本文描述的方法的双膦酸盐抑制剂包括但不限于唑来膦酸盐(zoledronate)(Zometa)。根据本文描述的方法,被护抗-肿瘤药与双膦酸盐抑制剂同时给药,以治疗癌症。在一种形式中,癌症选自多发性骨髓瘤,由实体肿瘤形成的骨转移或前列腺癌。

[0238] 可以用于实施本文描述的方法的环氧合酶抑制剂包括但不限于塞来考昔(Celebrex)。根据本文描述的方法,被护抗-肿瘤药与环氧合酶抑制剂同时给药,以治疗癌症。在一种形式中,癌症是结肠癌,或被称为家族性腺瘤样息肉病的癌前症状(pre-cancerous condition)。

[0239] 可以用于实施本文描述的方法的雌激素受体调节剂包括但不限于他莫昔芬(Nolvadex)和氟维司群(fulvestrant)(Faslodex)。根据本文描述的方法,被护抗-肿瘤药与雌激素受体调节剂同时给药,以治疗癌症。在一种形式中,癌症是乳腺癌,或治疗是给予药物来预防乳腺癌的发生或复发。

[0240] 可以用于实施本文描述的方法的叶酸拮抗剂包括但不限于氨甲蝶呤和三甲曲沙(tremetrexate)。根据本文描述的方法,被护抗-肿瘤药与叶酸拮抗剂同时给药,以治疗癌症。在一种形式中,癌症是骨肉瘤。如一个例子,化合物 N-[4-[(2,4-二氨基-6-蝶啶基(pteridiny1))甲基氨基]苄基]-L-谷氨酸,通常被称为氨甲蝶呤,是抗叶酸药物,其已被用于治疗妊娠性绒毛膜癌和治疗患有绒毛膜腺瘤和葡萄胎的患者。它也可用于治疗晚期恶性淋巴瘤,和治疗蕈样霉菌病的晚期病例。氨甲蝶呤按如下方式给药。对于绒毛膜癌,每天以 15 至 30mg 的剂量肌肉内注射给药,给予 5 天的一个疗程,这样的疗程随需要而重复,疗程之间插入一周或多周的休息时间。对于白血病,以 30mg/m² 的剂量,一周 2 次肌肉内注射给药。对于蕈样霉菌病,以 50mg 的剂量每周一次肌肉内注射给药,或可选择地,以 25mg 的剂量,每周两次肌肉内注射给药。根据本文描述的方法,被护抗-肿瘤药与氨甲蝶呤以这样的剂量(或低于该剂量)给药。5-甲基-6-[(3,4,5-三甲氧基苯基)-氨基]甲基]-2,4-喹唑啉二胺(quinazolinediamine)(通常称为三甲曲沙)是另一抗叶酸药物,其可以与被护抗-肿瘤药同时给药。

[0241] 可以用于实施本文描述的方法的无机砷酸盐包括但不限于三氧化二砷(Trisenox)。根据本文描述的方法,被护抗-肿瘤药与无机砷酸盐同时给药,以治疗癌症。在一种形式中,癌症是顽固性急性早幼粒细胞白血病(APL)。

[0242] 可以用于实施本文描述的方法的微管抑制剂（如本文中所使用的，“微管抑制剂”是干扰微管装配或解体的任何试剂）包括但不限于长春新碱（Oncovin）、长春碱（Velban）、紫杉醇（Taxol、Paxene）、长春瑞宾（Navelbine）、多西紫杉醇（泰索帝（Taxotere））、埃博霉素 B 或 D 或两者之一的衍生物和替斯利得或它的衍生物。根据本文描述的方法，被护抗-肿瘤药与微管抑制剂同时给药，以治疗癌症。在一种形式中，癌症是卵巢癌、乳腺癌、非小细胞肺癌、卡波西肉瘤和乳房或卵巢起源的转移性癌症。如一个例子，化合物 22-氧代-长春花碱，也常称为长春新碱，是从常见的长春花属植物（*Vinca rosea*, Linn.）中获得的碱，并可用于治疗急性白血病。它也已显示可与其他溶瘤细胞试剂联合使用，用于治疗何杰金氏病、淋巴肉瘤、网状细胞肉瘤、横纹肌肉瘤、成神经细胞瘤和维尔姆斯瘤。长春新碱每周一次静脉内给药，对儿童剂量为 $2\text{mg}/\text{m}^2$ ，对成年人剂量为 $1.4\text{mg}/\text{m}^2$ 。根据本文描述的方法，被护抗-肿瘤药与这种剂量的长春新碱同时给药。在一种方案中，被护抗-肿瘤药不是在用微管抑制剂诸如紫杉烷进行治疗之前用药，而是启动微管抑制剂治疗时同时给药，或在启动微管抑制剂治疗后的几天至一周内给予被护抗-肿瘤药。

[0243] 可以用于实施本文描述的方法的修饰剂包括但不限于亚叶酸（Wellcovorin），其与其他药物诸如 5-氟尿嘧啶一起使用以治疗结肠直肠癌。根据本文描述的方法，被护抗-肿瘤药与修饰剂或另一抗-癌剂同时给药，以治疗癌症。在一种方案中，癌症是结肠癌。在一种方案中，修饰剂是增加细胞摄取葡萄糖的能力的化合物，包括但不限于化合物 N-羟基脲。已经报道 N-羟基脲增加细胞摄取 2-脱氧葡萄糖的能力（参见参考文献 Smith et al., 1999, Cancer Letters 141:85, 该参考文献通过参考并入本文），在报道的增加被护抗-肿瘤药吸收或与本文描述的被护抗-肿瘤药给药一起治疗白血病的给药水平给予 N-羟基脲，是本文提供的治疗方法的一种方案。在另一此类方案中，被护抗-肿瘤药与一氧化氮或一氧化氮前体诸如有机亚硝酸盐或 spermineNONOate 同时给药，以治疗癌症，因为后一化合物刺激葡萄糖的吸收，并因此刺激被护抗-肿瘤药的吸收。

[0244] 可以用于实施本文描述的方法的亚硝脲包括但不限于甲基苯肼（Matulane）、洛莫司汀、CCNU（CeeBU）、卡氮芥（BCNU, BiCNU, Gliadel Wafer）和雌二醇氮芥（Emcyt）。根据本文描述的方法，被护抗-肿瘤药与硝基脲同时给药，以治疗癌症。在一种形式中，癌症是前列腺癌或胶质母细胞瘤包括复发性多形性胶质母细胞瘤。

[0245] 可以用于实施本文描述的方法的核苷类似物包括但不限于巯基嘌呤、6-MP（Purinethol）、氟尿嘧啶、5-FU（Adrucil）、硫鸟嘌呤、6-TG（Thioguanine）、羟基脲（Hydrea）、阿糖胞苷（Cytosar-U、DepoCyt）、氟尿苷（FUDR）、氟阿糖腺苷（Fludara）、喷司他丁（Nipent）、克拉屈滨（Leustatin、2-CdA）、吉西他滨（Gemzar）和卡培他滨（capecitabine）（Xeloda）。根据本文描述的方法，被护抗-肿瘤药与核苷类似物同时给药，以治疗癌症。在一种形式中，癌症是 B-细胞淋巴细胞白血病（CLL）、毛细胞白血病、胰腺癌、转移性乳腺癌、非小细胞肺癌或转移性结肠直肠癌。如一个例子，化合物 5-氟-2,4(1H, 3H)-嘧啶二酮（pyrimidinedione），也通常被称为 5-氟尿嘧啶，是代谢药核苷类似物，其有效地缓解认为手术或其他手段无法治愈的患者的结肠癌、直肠癌、乳腺癌、胃癌和胰腺癌。在最初治疗时，5-氟尿嘧啶以 $12\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内给药，一天一次，连续 4 天，日剂量不超过 800mg。如果在治疗期间任何时候都没有发现毒性，在第 6、8、10、和 12 天静脉内给药 $6\text{mg}/\text{kg}$ ，在第 5、7、9、或 11 天不治疗。对于体弱危险患者的或营养不足的患者，日剂量 $6\text{mg}/\text{kg}$ ，给

药 3 天,日剂量不超过 400mg。如果在治疗期间任何时候都没有发现毒性,可以在第 5、7 和 9 天以 3mg/kg 的剂量给药。在第 4、6、或 8 天不治疗。任一时间表的注射顺序注射构成一个疗程。根据本文描述的方法,被护抗-肿瘤药与以该剂量给予的 5-FU 同时给药,或与药物前体形式 Xeloda 以相应调整的剂量同时给药。作为另一个例子,化合物 2-氨基-1,7-二氢-6H-嘌呤-6-硫酮,也常称为 6-硫鸟嘌呤,是核苷类似物,其有效地治疗急性非-淋巴细胞白血病。6-硫鸟嘌呤以每天 2mg/kg 体重的剂量口服给药。总日剂量可以一次给药。如果以该剂量水平给药 4 周之后,没有改善,剂量可以谨慎地增加到 3mg/kg/天。根据本文描述的方法,被护抗-肿瘤药与该剂量(或低于该剂量)的 6-TG 同时给药。

[0246] 可以用于实施本文描述的方法的破骨细胞抑制剂包括但不限于帕米膦酸盐(pamidronate)(Aredia)。根据本文描述的方法,被护抗-肿瘤药与破骨细胞抑制剂同时给药,以治疗癌症。在一种方案中,癌症是乳腺癌的溶骨转移癌(osteolytic bone metastases),并且一种或多种附加的抗-癌剂也可以与被护抗-肿瘤药同时给药。

[0247] 可以用于实施本文描述的方法的铂化合物包括但不限于顺铂(Platinol)和卡铂(Paraplatin)。根据本文描述的方法,被护抗-肿瘤药与铂化合物同时给药,以治疗癌症。在一种形式中,癌症是转移性睾丸癌、转移性卵巢癌、卵巢癌和移行细胞膀胱癌。作为一个例子,化合物顺-二胺二氯铂(II),常称为顺铂,被用于缓和性治疗转移性睾丸和卵巢肿瘤,和用于治疗不适合进行手术或放射性治疗的移行细胞膀胱癌。当用于晚期膀胱癌时,顺铂以 50-70mg/m² 的剂量静脉内注射给药,每 3 至 4 周进行一次。根据本文描述的方法,被护抗-肿瘤药与顺铂共同给药,而顺铂以这些剂量(或较低剂量)给药。一种或多种额外的抗-癌剂可以与该铂化合物和被护抗-肿瘤药同时给药。如一个例子,Platinol、Blenoxane 和 Velbam 可以与被护抗-肿瘤药同时给药。而另一例子,Platinol 和 Adriamycin 可以与被护抗-肿瘤药同时给药。

[0248] 可以用于实施本文描述的方法的视黄醛包括但不限于维 A 酸、ATRA(Vesanoid)、阿利维 A 酸(alitretinoin)(Panretin)和视黄醛(Targretin)。根据本文描述的方法,被护抗-肿瘤药与视黄醛同时给药,以治疗癌症。在一种形式中,癌症选自 APL、卡波西肉瘤和 T-细胞淋巴瘤。

[0249] 可以用于实施本文描述的方法的拓扑异构酶 1 抑制剂包括但不限于拓朴替康(Hycamtin)和伊立替康(Camptostar)。根据本文描述的方法,被护抗-肿瘤药与拓扑异构酶 1 抑制剂同时给药,以治疗癌症。在一种形式中,癌症是卵巢转移癌、结肠转移癌或直肠转移癌或小细胞肺癌。然而,如上所指出的,在本文描述的方法的一种方案中,被护抗-肿瘤药给药可以在拓扑异构酶 1 抑制剂给药之前进行,或在拓扑异构酶 1 抑制剂给药之后进行,或既在拓扑异构酶 1 抑制剂给药之前也在其之后进行,但是它们不同时给药。

[0250] 可以用于实施本文描述的方法的拓扑异构酶 2 抑制剂包括但不限于依托泊甙、VP-16(Vepesid)、替尼泊苷、VM-26(Vumon)和依托泊甙磷酸盐(Etopophos)。根据本文描述的方法,被护抗-肿瘤药与拓扑异构酶 2 抑制剂同时给药,以治疗癌症。在一种形式中,癌症选自顽固性睾丸肿瘤、顽固性急性淋巴细胞白血病(ALL)和小细胞肺癌。然而,如上所指出的,在本文描述的方法的一种方案中,被护抗-肿瘤药给药可以在拓扑异构酶 2 抑制剂给药之前进行,或在拓扑异构酶 2 抑制剂给药之后进行,或既在拓扑异构酶 2 抑制剂给药之前也在其之后进行,但是它们不同时给药。

[0251] 可以用于实施本文描述的方法的酪氨酸激酶抑制剂包括但不限于伊马替尼 (Gleevec)。根据本文描述的方法,被护抗-肿瘤药与酪氨酸激酶抑制剂同时给药,以治疗癌症。在一种形式中,癌症是 CML 或转移性或不可切除的恶性胃肠道间质瘤。

[0252] 因此,本文中描述的是治疗癌症的方法,其中,被护抗-肿瘤药或其药学上可接受的盐和一种和多种额外的抗-癌剂一起投药予患者。此类其他抗-癌剂的具体形式不受限制地包括 5-甲基-6-[[(3,4,5-三甲氧基苯基)氨基]-甲基]-2,4-喹唑啉二胺或其药学上可接受的盐;(8S,10S)-10-(3-氨基-2,3,6-三脱氧- α -L-lyxo-己吡喃糖基)氧代]-8-乙醇酰-7,8,9,10-四氢-6,8,11-三羟基-1-甲氧基-5,12-萘并萘二酮或其药学上可接受的盐;5-氟-2,4(1H,3H)-嘧啶二酮或其药学上可接受的盐;2-氨基-1,7-二氢-6H-嘌呤-6-硫酮或其药学上可接受的盐;22-氧代-长春花碱或其药学上可接受的盐;2-二[(2-氯乙基)氨基]四氢-2H-1,3,2-苯唑磷杂环己烷,2-氧化物或其药学上可接受的盐;N-[4-[[(2,4-二氨基-6-蝶啶基)甲基]-甲基氨基]苄基]-L-谷氨酸或其药学上可接受的盐;或顺-二胺二氯铂(II)。本文中描述的方法通常可适用于所有癌症,但在实体肿瘤治疗中具有特别显著的治疗效果,实体肿瘤的特征是广泛的低氧组织区域。可以用本文中描述的方法治疗的特定癌症在下面部分被论述。

实施例

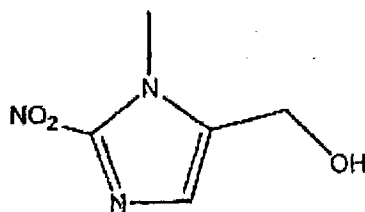
[0253] 下述实施例举例说明了本专利描述的各种化合物、组合物和方法。这些实施例绝不是为了限制权利要求书的范围。

[0254] 实施例 1

[0255] 基于硝基咪唑的低氧激活剂部分的合成

[0256] 本实施例举例说明了合成基于硝基咪唑的、低氧激活剂部分中间产物的方法,该中间产物用于本文中描述的合成被护抗-肿瘤药的方法。另外的合成方法在实施例 7 中给出。在 A 部分中,提供了由盐酸乙基肌氨酸 (ethyl sarcosine hydrochloride) 合成下述物质的示范性方法。

[0257]



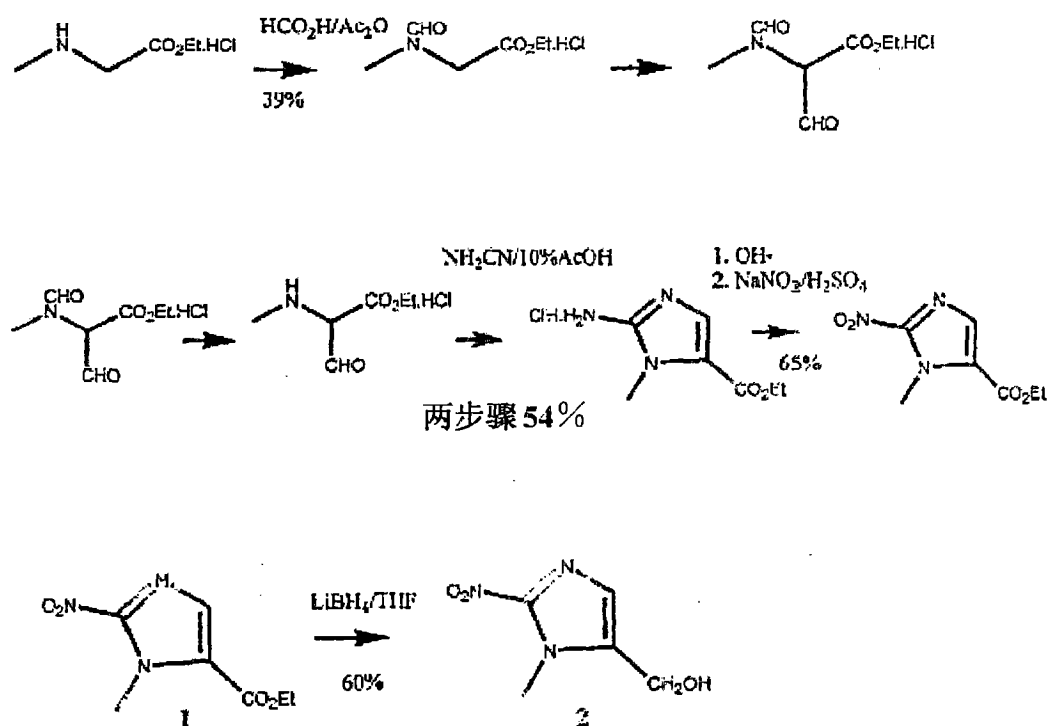
[0258] N-1-甲基-2-硝基-5-羟甲基咪唑

[0259] (3-甲基-2-硝基-3H-咪唑-4-基)-甲醇是本专利中称为“硝基咪唑伯醇”的例子。因为醇上的伯碳受到谷胱甘肽-S-转化酶攻击或类似机制的缘故,含有该低氧激活剂的被护抗-肿瘤药在某些细胞中甚至在常氧条件下也被激活,以及因为对该碳原子进一步的取代作用可以减少或消除此种不想要的激活作用,在本专利中也描述了仲醇形式,其指“硝基咪唑仲醇”。此类硝基咪唑仲醇的合成在本实施例 B 部分提供。

[0260] A 部分。硝基咪唑伯醇的合成。下述方案提供了由乙基肌氨酸合成硝基咪唑伯醇(图解方案中的化合物 2)的方法。在该图解方案中,盐酸乙基肌氨酸首先被转化为乙基-N-甲酰基-C-盐酸甲酰肌氨酸(formyl sarcosine hydrochloride);进行此种转化的

合适的方法描述于参考文献 Jones, 1949, J Am. Chem. Soc. 71 :644 中, 该文献通过参考并入本文。然后将前一化合物转化为在本方案中称为“硝基咪唑酯”(本图解方案化合物 1) 的化合物; 进行此种转化的合适的方法描述于参考文献 Asao et al., 1972, J. Med. Chem. 15 : 1086 中, 该文献通过参考并入本文。然后, 将硝基咪唑酯转化为硝基咪唑伯醇; 进行此种转化的合适的方法描述于 Parveen et al., 1999, Bioorg. Med. Chem. Lett. 9 :2031 中, 该文献通过参考并入本文。

[0261]

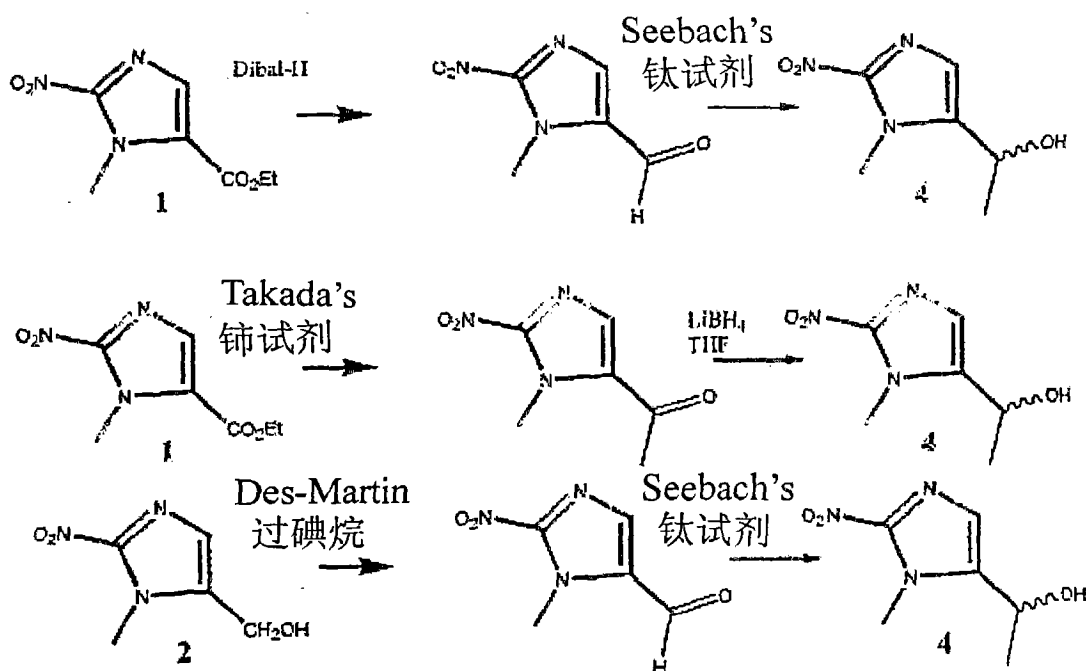


[0262] 所有显示于下的例子具有在位置 1 携带甲基基团的硝基咪唑部分。该甲基基团可以选择性地是带有空间位阻的烷基基团或本专利所描述的其他基团。此种类似物将可以用于减少 2 硝基基团对体内双电子还原作用的反应性, 双电子还原作用由氧不敏感酶 (oxygen insensitive enzymes) 诸如 DT 黄递酶催化进行。通过降低欲被氧不敏感酶激活的被保护抗 - 肿瘤药的能力, 对低氧肿瘤的选择性将得到增强。通过使用上述图解方案, 并用位阻 N 烷基甘氨酸酯 (N alkyl glycine ester) 诸如 N 新戊基甘氨酸酯 (N neopentyl glycine ester) 来替代 N 甲基甘氨酸酯 (N methylglycine ester), 可以合成此种位阻类似物 (hindered groups)。其他可以考虑使用的位阻类似物包括但不限于 t-丁基、环己基、环戊基、异丙基或任何杂原子取代变体。

[0263] B 部分。硝基咪唑仲醇的合成。如上所述, 本部分描述的是硝基咪唑仲醇, 和它的合成方法。在下面图解三个方案中示出的三个不同的示范性方法中, 或者是硝基咪唑酯 (在 A 部分的方案以及下面图解方案中的化合物 1), 或者是硝基咪唑伯醇 (在 A 部分的方案以及下面图解方案中的化合物 2) 被转化为硝基咪唑仲醇, 该转化或者通过使用铈试剂进行 (下面的第二个图解方案; 参见 Takeda et al., Organic Syntheses, Volume 76, page 228 et seq. 和本文中引用的参考文献, 它们通过参考整体并入本文); 或者通过使用钛试剂进行

(下面的第一、三个图解方案;参见 Imwinkelried et al.Organic Syntheses, Volume CV 8, page 495 et seq. 和本文中引用的参考文献,它们通过参考整体并入本文)。

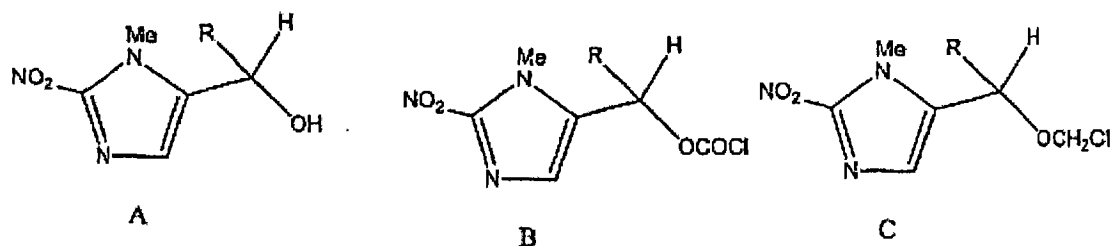
[0264]



[0265] 硝基咪唑伯醇和仲醇(化合物 A, 参见下图)可以再转化为氯甲酸酯(化合物 B, 参见下图)和氯甲基醚(化合物 C, 参见下图)化合物,如本文所述,显示于下。

[0266] R = H 或 Me

[0267]



[0268] 上面的化合物 A、B 和 C 在低氧-激活的被护抗-肿瘤药合成中用作中间产物,其中,它们用来封阻被护抗-肿瘤药中的羟基、氨基和其他基团。

[0269] 实施例 2

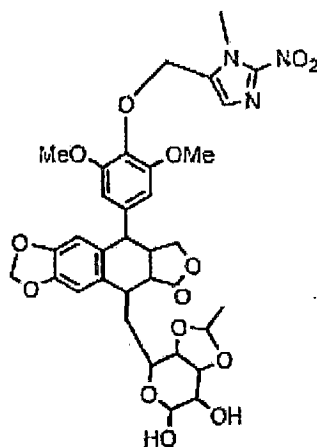
[0270] 依托泊甙

[0271] 下面是含有酚基团的抗-肿瘤药的预示性例子。

[0272] 使用实施例中描述的 1-甲基-2-硝基-5-溴甲基-咪唑试剂,抗肿瘤药物可以在它的酚位置特异性地进行烷基化,该烷基化在中等强度的碱的温和条件下,诸如碳酸钾在无水溶剂诸如 DMF 中进行。可选择地,通过使用处于 DMF 中的三苯基膦和异丙基偶氮二羧酸酯,上述烷基化作用会受到甲基-2-硝基-5-羟甲基-咪唑和依托泊甙之间的 Mitsunobu

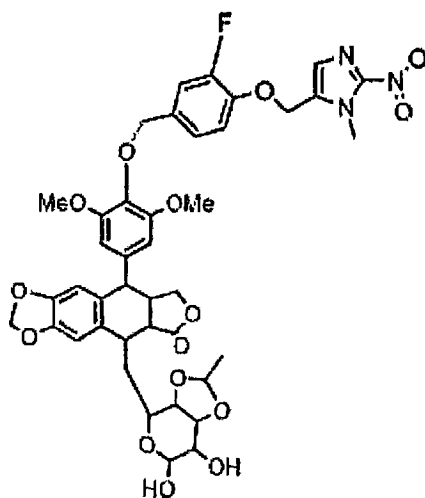
条件 (Mitsunobu conditions) 影响。类似的反应和实验提供于 Toki, et. al., Journal of Organic Chemistry, 2002, 67, 1866-1872 中, 在实施例 1 上。下述结构式提供了此类结构的非限制性例子。

[0273]



[0274] 携带对位或邻位苯甲醇的硝基咪唑烷基酚醚可以被用于与类似于上面描述的依托泊甙的酚基团形成醚连接。通过首先将苯醇转化为溴化物, 然后在上述导致形成期望的醚连接的标准烷基化条件下与依托泊甙反应, 携带对位或邻位苯甲醇的硝基咪唑烷基酚醚可以进行偶联, 以与依托泊甙的酚形成醚。可选择地, 上述 Mitsunobu 条件可以用于形成希望的醚。下面的结构式提供了此类结构的非限制性例子。

[0275]



[0276] 实施例 3

[0277] 康布瑞塔卡汀 A-4 和类似物

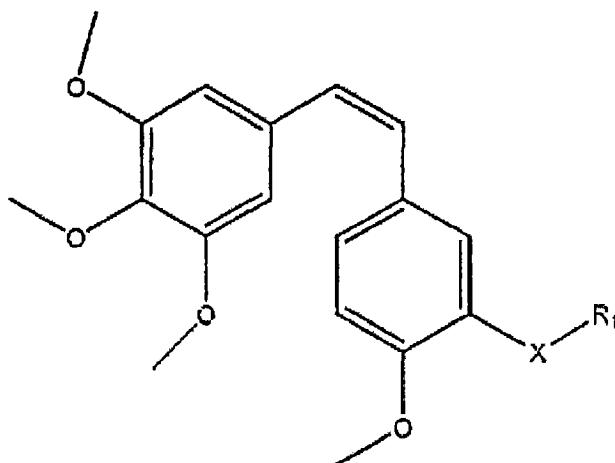
[0278] 下面是含有酚基团的抗 - 肿瘤药的预示性例子。

[0279] 康布瑞塔卡汀 A-4 是强效的微管抑止剂, 并拥有单个酚基团, 该酚基团被认为对于化合物的细胞毒性活性是必需的。存在有这样康布瑞塔卡汀 A-4 类似物, 该类似物与康布瑞塔卡汀 A-4 唯一差别是酚基团被氨基基团取代, 并比康布瑞塔卡汀 A-4 效力更大。将这两种化合物进行修饰, 并使它们失去活性, 然后使用本专利描述的被护抗 - 肿瘤药进行低氧释放 (对于康布瑞塔卡汀类似物汇总的综述, 参见: Nam, N, Current Medicinal Chemistry, 2003, 10, 1697-1722)。这些活性类似物中的许多可以按照下面描述的, 以类似

的方式进行保护。

[0280] 康布瑞塔卡汀 A-4 和它的氨基类似物的结构显示于下 (A-4 : $X = O$, $R_1 = H$ 和氨基类似物 : $X = NH$ 和 $R_1 = H$)

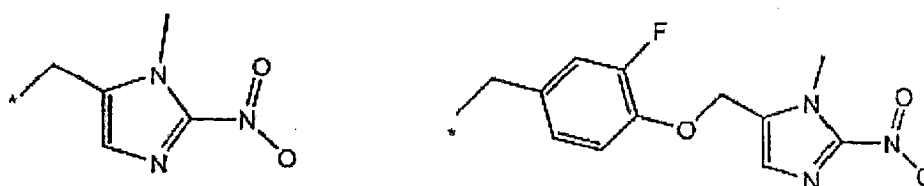
[0281]



[0282] 下面的保护基团可以被用于保护康布瑞塔卡汀 A-4 和类似物中的羟基或胺基团, 其中, * 表示结合位点

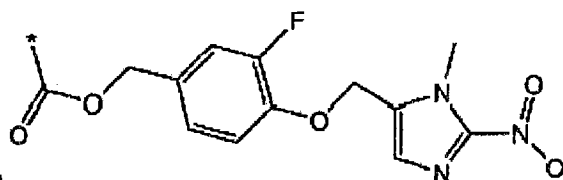
[0283] 当 X 是 O 或 NH 时的药物前体

[0284]



[0285] 当 X 只是 NH 时的药物前体

[0286]



[0287] 将第三硝基咪唑结构连接到母体康布瑞塔卡汀 A-4 不是最佳的, 这是因为所得到的碳酸盐由于普通酯酶 (general esterases) 的缘故在体内是不稳定的。起始康布瑞塔卡汀 A-4 可以商购得到。氨基类似物可以按照 Ohsumi, K, J. Med. Chem., 41 (16), 3022-3032, 1998 中所报道进行合成。其他类似物的合成也可以参见参考文献 Nam, N, Current Medicinal Chemistry, 2003, 10, 1697-1722 所描述的。

[0288] 实施例 4

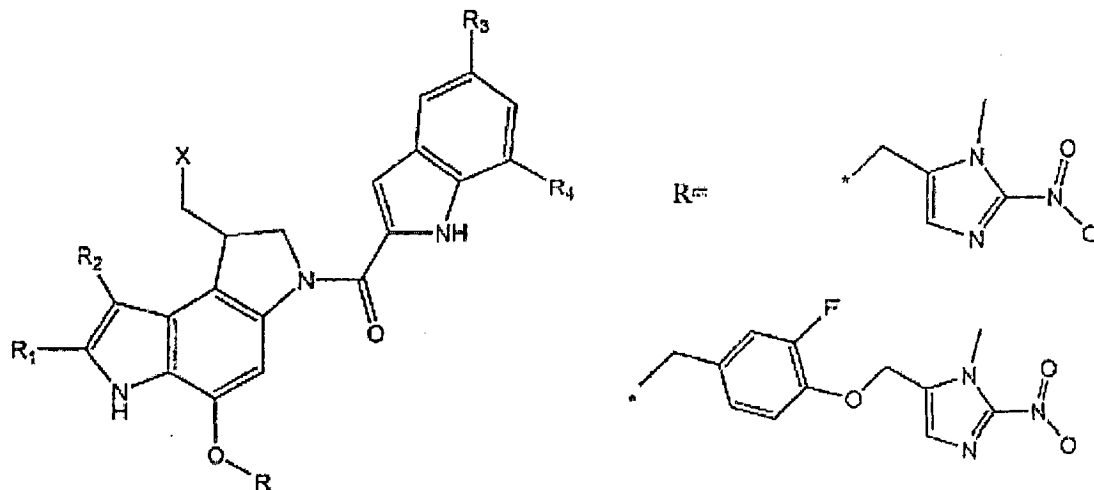
[0289] 多卡霉素家族

[0290] 下面是含有酚基团的抗 - 肿瘤药的预示性例子。

[0291] 本专利中描述的低氧激活技术也可以应用于多卡霉素家族。简单烷基连接被描述于本专利的其他地方, 并可以通过上面为依托泊甙描述的方法直接合成。与多卡霉素的酚形成的低级连接物连接 (lower linker connection) 可以通过上面为依托泊甙描述的方

法直接合成。许多多卡霉素类似物已被合成,本领域技术人员将认识到,在该位置上的游离酚,称为 O-R,可以用本专利中描述的被保护抗-肿瘤药技术进行保护。(参见类似物选择的参考文献:Denny, W, A, Current Medicinal Chemistry, 2001, 533-44 and Searcey, M, Current Pharin. Discovery, 2002, 8, 1375-89.)

[0292]



[0293] X 可以是各种基团,包括但不限于卤素和 sulfonate,特别是 -Cl。使用上面为依托泊忒描述的试剂,显示的低氧激活的药物前体可以直接合成,其中,星号表示连接到多卡霉素的酚或胺。

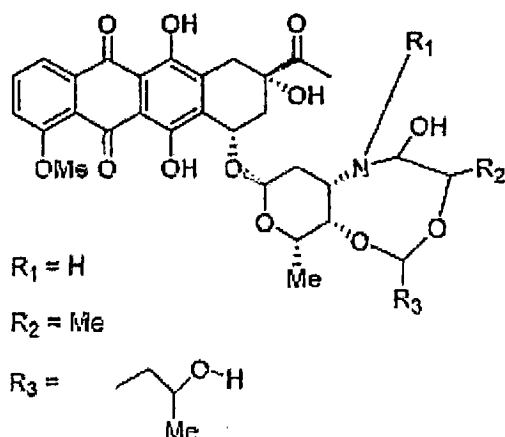
[0294] 实施例 5

[0295] 拜米诺霉素和相关类似物

[0296] 下面是含有半缩醛胺 (hemiaminal) 基团的抗-肿瘤药的预示性例子。

[0297] 相对柔红霉素来说,拜米诺霉素 (Barminomycin) 是天然产物。拜米诺霉素充当柔红霉素的预激活烷基化类似物,携带有半缩醛胺官能性,半缩醛胺官能性平衡水的消除,以形成活性亚胺 (Moufarij, M. A., et. al., Chemico-Biological Interactions, 138, 2001, 137-153)。该增加的官能性产生细胞毒性,其相对于柔红霉素或阿霉素增加约 1000 倍。

[0298]

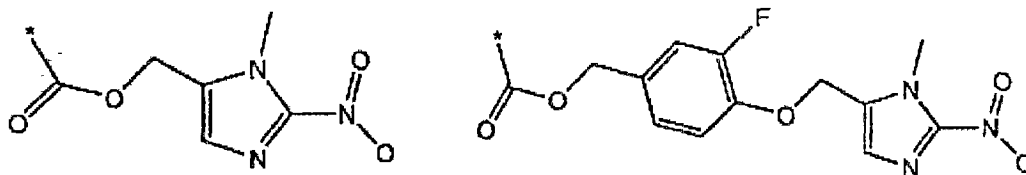


[0299] 该毒素已成为专利申请 JP4187096 的主题,该专利申请以一种描述模糊的方式与抗体联合使用,该抗体对拜米诺霉素和特异性抗原具有双重识别作用。

[0300] 拜米诺霉素可以用由 1- 甲基 -2- 硝基 -5- 羟甲基咪唑衍生而来的硝基苯基碳酸酯 (nitrophenyl carbonate) 在半缩醛胺官能团的氮上进行区域专一性修饰,以产生上面

示出的产物,其中, R_1 显示在下面(左手边结构),星号表示连接到氮。可选择性地,拜米诺霉素半缩醛胺上的氮,可以与前述携带对位或邻位苄醇的硝基咪唑烷基酚醚上的硝基苯基碳酸酯反应,以产生拜米诺霉素类似物,其中, R_1 的例子显示于下(右手边结构),星号表示连接到氮。

[0301]



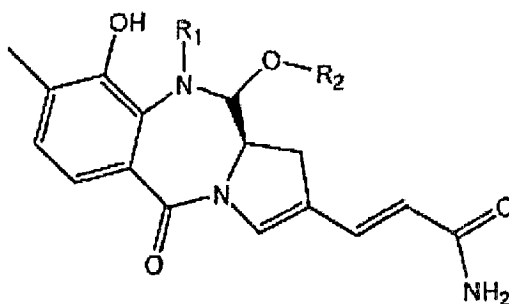
[0302] 实施例 6

[0303] 氨基霉素和相关类似物

[0304] 下面是含有半缩醛胺基团的抗-肿瘤药的预示性例子。

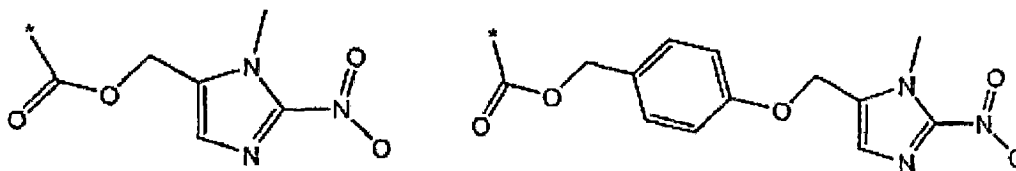
[0305] 氨基霉素是天然的抗癌产物,其中,已经鉴定到了氨基霉素的许多天然相关物,诸如茅屋霉素(tomaymycin)、西伯利亚霉素、奇卡霉素 A(chicamycin A)、新安拉霉素 A 和 B 和 DC-81 和其他物质。许多合成类似物已基于这些天然产物被合成得到,它们的合成方法已详细综述于 Kamal A., et. al., Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer-Agents, 2002, 2, 215-254 中。这些抗-癌剂具有共同的、重要的特征:作为半缩醛胺(在下面的氨基霉素结构中, $R_1 = H$ 和 $R_2 = H$) 存在于水溶剂中。该半缩醛胺部分与亚胺形式平衡,当药物结合在 DNA 的小沟(minor groove) 中时,亚胺能够交联到 DNA 鸟嘌呤中的 N_2 上。该交联活动是这些化合物的细胞毒性和它们的抗肿瘤活性的原因所在。

[0306]



[0307] 在试图制备出由大肠杆菌(E Coli) 硝基还原酶引发的药物前体的形式中, Thurston 已将半缩醛胺中的 N 以对位硝基苯基氨基甲酸酯作为药物前体形式的方法进行保护。通过络合到肿瘤特异性抗体,该硝基还原酶最终以肿瘤特异性方式被输送。该方法通常称为 ADEPT。由于还原势能较低的缘故,硝基苄基基团不能被哺乳动物酶还原。在报刊杂志(Sagnou, M. J., Bioorganic and Medicinal Letters, 2000, 10, 2082) 或专利 US 6608192 B1 和相关文件中,都没有提到使用低氧特异性释放机制靶向肿瘤的低氧区域。我们预想使用与上面为拜米诺霉素描述的试剂相同的试剂,将氨基霉素体系制成药物前体。这些反应将产生氨基霉素药物前体,其中, R_2 是 H 或烷基基团诸如甲基,这取决于对氨基霉素所进行的溶剂预处理(水、甲醇或其他醇),和其中 R_1 以类似于拜米诺霉素例子的方式显示于下,星号表示结合到半缩醛胺的氮上。

[0308]

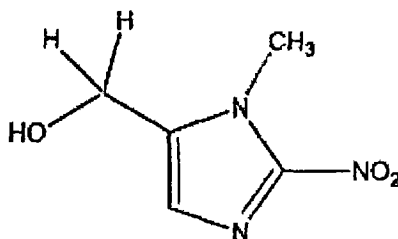


[0309] 实施例 7

[0310] N-1- 甲基 -2- 硝基 -5- 羟甲基 - 咪唑的合成

[0311] 进行下面的合成程序以合成 N-1- 甲基 -2- 硝基 -5- 羟甲基 - 咪唑。

[0312]

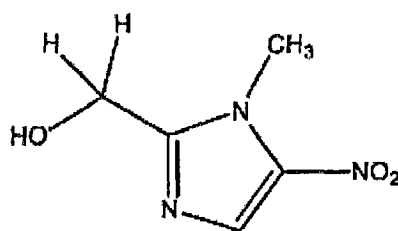


[0313] 酯:根据参考文献 Asato G;Berkelhammer, G., J. Med. Chem. 1972,15,1086 中描述的方法,合成 N-1- 甲基 -2- 硝基 -5- 羧基乙氧咪唑 (carboethoxyimidazole)。在涉及 C- 甲酰化的步骤中,对于规定的碱 (prescribed base), KO^tBU 用 NaH 替代。产物用 1H NMR 表征。

[0314] 醇:酯水解成酸之后,将酯官能性还原成伯醇。将处于 THF(1500mL) 中的酸 (49mmol) 和三乙基胺 (71mmol) 的混合物冷却到 $-10^{\circ}C$, 然后向该混合物逐滴加入丁基氯甲酸酯 (71mmol), 并搅拌 30m。将温度提高到 $-5^{\circ}C$, 并搅拌 30m。一旦起始物质消失后,将 $NaBH_4$ (263mmol) 缓慢加入到反应混合物中,然后在 30m 时间里加入水 (200mL)。再 30m 过后,将反应混合物在无水 Na_2SO_4 垫上过滤,在旋转蒸发器中去除挥发物,使用乙酸乙酯,在硅胶柱层析上纯化残留物,以产生基本上纯的固体,其经 EtOAc- 己烷重结晶产生纯的产物。产物用 LC-MS 和 1H NMR 表征,用 LC-MS 表征结果是在适当的分子量上显示出明显的峰。

[0315] N-1- 甲基 -5- 硝基 -2- 羟甲基 - 咪唑的合成

[0316]



[0317] 在室温下,向酯 (商业渠道获得) (2g, 10mmol) 和 THF (100mL) 的混合物逐滴加入 $LiBH_4$ (2M, 于 THF 中, 2mL)。加入 $LiBH_4$ 溶液后,混合物再搅拌 20 小时。一旦起始物质消失,将饱和的 K_2CO_3 水溶液 (1mL) 加入到反应混合物中,混合物搅拌 1 小时之后,将甲醇 (10mL) 加入到反应混合物中。进行过滤和急骤柱层析 (洗脱液 EtOAc : 己烷 = 1 : 1(v/v)), 得到白色固体形式的纯的醇 (1g, 65%)。产物用 1H NMR 表征。

[0318] 实施例 8

[0319] 溴化物的合成

[0320] 利用文献中已知的若干种方法,从根据实施例 7 和 1 制备的相应的醇,能容易地制

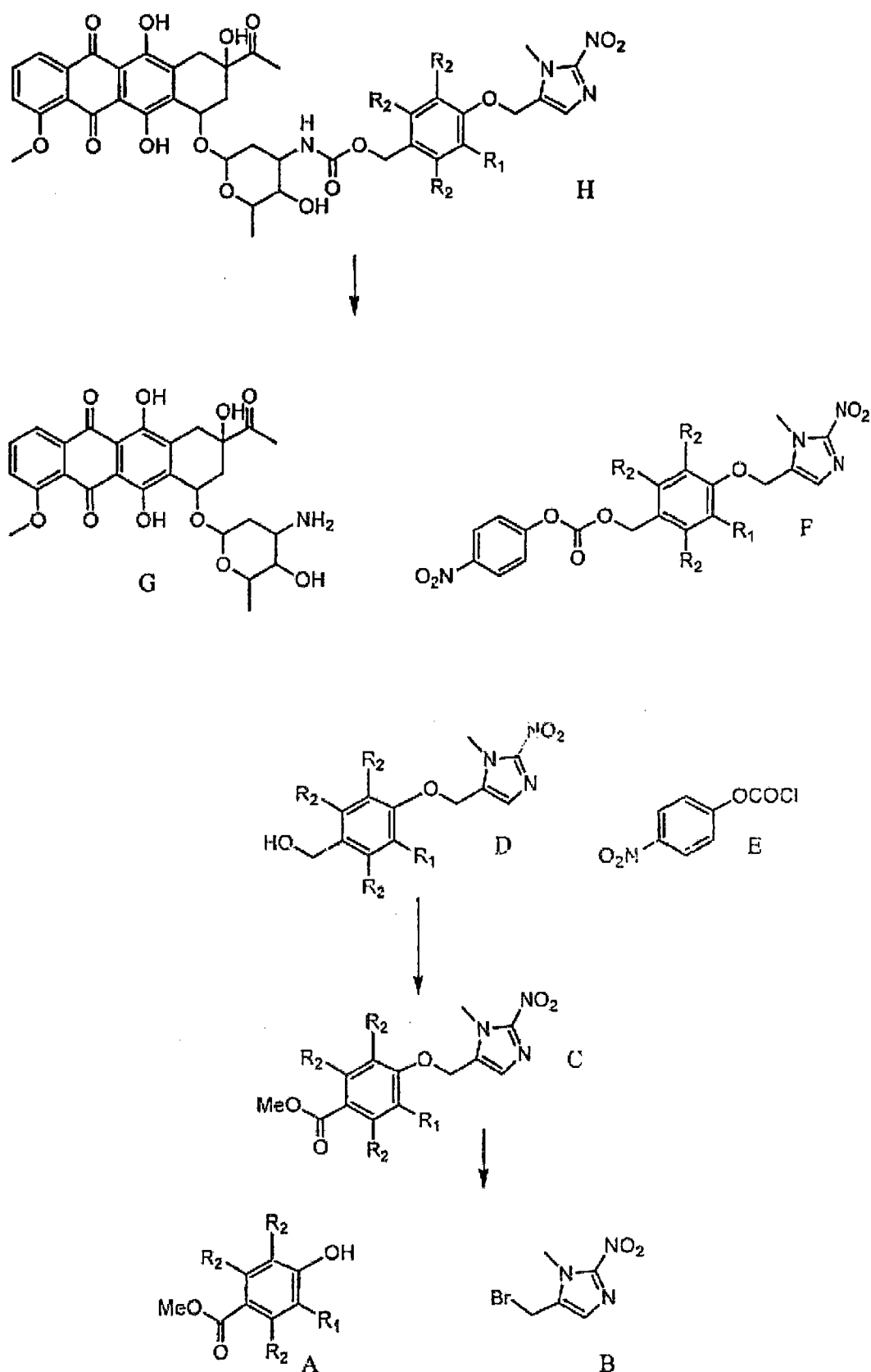
备溴化物。在一种此类方法中,将处于无水 CH_2Cl_2 中的 N-1- 甲基 -2- 硝基 -5- 羟甲基 - 咪唑 (1 当量, 1.8 摩尔) 和二异丙基乙基胺 (2 当量) 溶液加入到 $\text{PPh}_3\text{-Br}_2$ 复合物 (商业渠道获得或在溶液中原位制备而得, 3.5 摩尔) 溶液, 而同时将温度维持在 0°C , 并在 0°C 中, 搅拌反应混合物, 直到 TLC 分析显示起始物质完全消失。真空中除去挥发物, 利用硅胶层析纯化残留物, 以产生想要的溴化物, 试剂 B。产物用 ^1H NMR 表征。

[0321] 类似地, 由 N-1- 乙基 -5- 硝基 -2- 羟甲基 - 硝基咪唑合成相应的 5- 硝基咪唑衍生物。

[0322] 合成实施例 9、10 和 11 柔红霉素的逆合成通用方案, 该柔红霉素受到通过各种延迟释放基团连接的低氧激活剂的保护

[0323] 在下述方案中, 这些实施例提供了用于合成三种形式的化合物 H 的合成图解方案。

[0324]



[0325] 实施例 9

[0326] 上述图解方案中化合物 H 的合成, 其中 R_1 是硝基, R_2 是氢

[0327] 1: 中间产物 C 的合成, 其中 R_1 是硝基, R_2 是氢

[0328] 向 100mL 圆底烧瓶加入 A, 其中 R_1 是硝基, R_2 是氢, 可商购试剂 (100mg); B (110mg);

K_2CO_3 (200mg) 和丙酮 (无水的, 1mL) 的混合物。将该混合物加热回流 4 小时。反应完成之后, 利用过滤的方法通过滤纸将固体去除, 急骤层析 (洗脱液 EtOAc : 己烷 (50 : 50(v/v))) 之后, 得到纯的产物 C (145mg)。

[0329] 2 : C 的还原 : 中间产物 D 的合成, 其中 R_1 是硝基, R_2 是氢 :

[0330] 向 100mL 圆底烧瓶加入 C (145mg)、 $LiBH_4$ (2M, 于 THF 中, 1mL) 和无水 THF (5mL) 的混合物。然后将溶液在室温搅拌 24 小时。反应结束后, 进行急骤层析纯化, 得到纯的醇 D (87mg)。

[0331] 3 : 碳酸盐中间产物 F 的合成, 其中 R_1 是硝基, R_2 是氢

[0332] 向 10mL 圆底烧瓶加入下述物质的混合物 : C, 其中 R_1 是硝基, R_2 是氢 (87mg) ; THF (2mL) ; 吡啶 (0. 1mL) 和 p- 硝基苯酚氯甲酸酯 (87mg)。将溶液在室温搅拌 5 小时。进行急骤层析纯化, 得到纯的产物 (120mg)。

[0333] 4 : 化合物 H 的合成, 其中 R_1 是硝基, R_2 是氢

[0334] 向 25mL 圆底烧瓶加入 F (20mg)、DMF (1mL)、柔红霉素 HCl 盐 (25mg) 和 DIEA (二异丙基乙基胺) (0. 1mL) 的混合物。将溶液在室温搅拌 4 小时。反应完成之后, 将混合物注入 10mL 二氯甲烷, 并用盐水 (3×5mL) 洗涤。进行急骤层析纯化, 得到纯的产物 (30mg)。

[0335] 克隆形成试验 (Clonogenic Assay)

[0336] 实施例 10

[0337] 化合物 H 的合成, 其中 R_1 是氟、 R_2 是氟

[0338] 1 : 中间产物 C 的合成, 其中 R_1 是氟、 R_2 是氟

[0339] 向 100mL 圆底烧瓶加入 A, 其中 R_1 是氟、 R_2 是氟 (120mg) ; B (100mg) ; K_2CO_3 (310mg) 和丙酮 (无水的, 2mL) 的混合物。将该混合物加热回流 4 小时。反应完成之后, 反应混合物用 EtOAc (20mL) 稀释, 利用过滤的方法通过滤纸去除固体, 并且有机溶液用 5% K_2CO_3 (3×10mL) 洗涤。进行蒸发得到白色固体 C, 其中 R_1 是氟、 R_2 是氟。

[0340] 2 : C 的还原, 其中 R_1 是氟、 R_2 是氟 : 中间产物 D 的合成, 其中 R_1 是氟、 R_2 是氟 :

[0341] 向 100mL 圆底烧瓶加入 C, 其中 R_1 是氟、 R_2 是氟 (来自上面的反应)、 $LiBH_4$ (2M, 于 THF 中, 0. 2mL) 和无水 THF (10mL) 的混合物。然后将溶液在室温搅拌 24 小时。反应完成之后, 进行急骤层析纯化, 得到纯的醇 D, 其中 R_1 是氟、 R_2 是氟。

[0342] 3 : 碳酸盐中间产物 F 的合成, 其中 R_1 是氟、 R_2 是氟

[0343] 向 10mL 圆底烧瓶加入下述物质的混合物 : C, 其中 R_1 是氟、 R_2 是氟 (0. 45mmol), THF (2mL)、吡啶 (0. 1mL) 和 p- 硝基苯酚氯甲酸酯 (0. 54mg)。将溶液在室温搅拌 5 小时。进行急骤层析纯化, 得到纯的产物。

[0344] 4 : 化合物 H 的合成, 其中 R_1 是氟、 R_2 是氟

[0345] 向 25mL 圆底烧瓶加入下述物质的混合物 : F, 其中 R_1 是氟、 R_2 是氟 (8. 8mg) ; DMF (1mL) ; 柔红霉素 HCl 盐 (10mg) 和 DIEA (0. 1mL)。将溶液在室温搅拌 4 小时。反应完成之后, 将混合物注入 10mL 二氯甲烷, 并用盐水 (3×5mL) 洗涤。进行急骤层析纯化, 得到纯的产物 (6. 6mg)。

[0346] 实施例 11

[0347] 化合物 H 的合成, 其中 R_1 是氟、 R_2 是氢 :

[0348] 1 : 中间产物 C 的合成, 其中 R_1 是氟、 R_2 是氢

[0349] 向 100mL 圆底烧瓶加入 4-羟基-2-氟苯甲酸 (1g)、甲醇 (10mL) 和浓硫酸 (98%, 0.1mL)。将该混合物加热回流 10 小时。反应完成之后, 将混合物注入 100mL 冰水中, 并进行过滤, 得到纯的白色产物 A (1g), 其中, R_1 是氟、 R_2 是氢。

[0350] 向 100mL 圆底烧瓶加入下述物质的混合物: A, 其中 R_1 是氟、 R_2 是氢 (100mg); B (100mg); K_2CO_3 (200mg) 和丙酮 (无水的, 1mL)。将该混合物加热回流 4 小时。反应完成之后, 将反应混合物注入水 (10mL) 中, 并用 EtOAc (3×15mL) 萃取。然后用 5% K_2CO_3 (aq., 3×10mL) 洗涤合并的有机溶液, 以去除过量的 A, 然后用 Na_2SO_4 进行干燥。进行蒸发, 得到淡黄色固体 C (130mg), 其中 R_1 是氟、 R_2 是氢。

[0351] 2 : C 的还原, 其中 R_1 是氟、 R_2 是氢 : 中间产物 D 的合成, 其中 R_1 是氟、 R_2 是氢 :

[0352] 向 100mL 圆底烧瓶加入下述物质的混合物: C, 其中 R_1 是氟、 R_2 是氢 (100mg); $LiBH_4$ (2M, 于 THF 中, 1mL) 和无水 THF (5mL)。然后将溶液在室温搅拌 24 小时。反应完成之后, 进行急骤层析纯化, 得到纯的醇 D, 其中 R_1 是氟、 R_2 是氢 (60mg)。

[0353] 3 : 碳酸盐中间产物 F 的合成, 其中 R_1 是氟、 R_2 是氢 :

[0354] 向 10mL 圆底烧瓶加入下述物质的混合物: C, 其中 R_1 是氟、 R_2 是氢 (10mg); THF (2mL); 吡啶 (0.1mL) 和 p-硝基苯酚氯甲酸酯 (10mg)。将溶液在室温搅拌 5 小时。进行急骤层析纯化, 得到纯的产物 (14mg)。

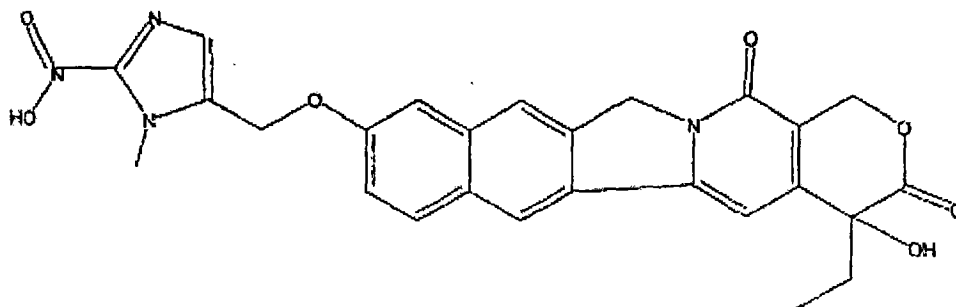
[0355] 4 : 化合物 H 的合成, 其中 R_1 是氟、 R_2 是氢 :

[0356] 向 25mL 圆底烧瓶加入下述物质的混合物: F (8.5mg), 其中 R_1 是氟、 R_2 是氢; DMF (1mL); 柔红霉素 HCl 盐 (10.7mg) 和 DIEA (0.1mL)。将溶液在室温搅拌 2 小时。反应完成之后, 将混合物注入 10mL 二氯甲烷, 并用盐水 (3×5mL) 洗涤。进行急骤层析, 得到纯的产物。

[0357] 实施例 9、10 和 11 中合成的产物用 LC-MS 表征, 具有适当分子量的主峰。

[0358] 实施例 12

[0359]

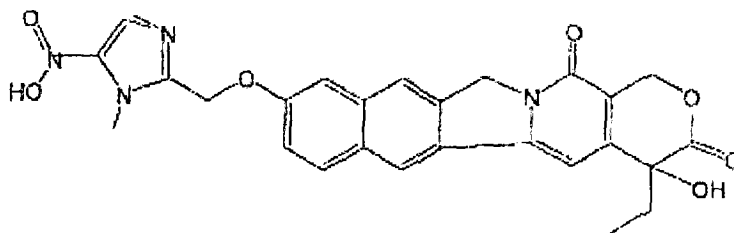


[0360] 用 N-1-甲基-2-硝基-5-(溴甲基)-咪唑 对 10-羟基喜树碱 进行烷基化作用

[0361] 在本领域使用过无数次的标准条件下, 对 10-羟基喜树碱的酚羟基基团进行的烷基化作用, 对 10-羟基喜树碱的酚部分进行了烷基化: 在室温下, 将无水、去除气体的 DMF 中的 10-羟基喜树碱 (2 当量, 0.1 毫摩尔); 无水 K_2CO_3 (3 当量) 和相关硝基咪唑溴化物 (1 当量) 的混合物搅拌大约 16 小时, 在旋转蒸发器中去除挥发物。用硅胶层析纯化残留物, 产生想要的醚, 其在本实施例 12 中给出 (5-硝基)。化合物用 LC-MS 表征, 在适当分子量显示出主峰。

[0362] 实施例 13

[0363]



[0364] 用 N-1-甲基-S-硝基-2-(溴甲基)-咪唑对 10-羟基喜树碱进行烷基化作用

[0365] 用与上面实施例 12 中描述的方法相类似的方式进行烷基化作用、纯化和表征。

[0366] 实施例 14

[0367] 生物学试验

[0368] 下面的生物学测定方法被用于表征各种被保护抗-肿瘤药。

[0369] A) 克隆形成毒性测定 (Clonogenic Toxicity Assay)

[0370] 介绍

[0371] 为了测定药物是否是有效的抗-癌剂,我们使用克隆形成试验作为严谨型试验,对细胞存活进行测定。通过特异性地测定细胞是否能够生长并形成大于 50 个细胞的集落,集落发生测定方法测量存活细胞的繁殖能力。简言之,细胞用药物急性暴露 (acute exposure) 处理,然后将药物移去。对细胞进行胰酶消化处理,以形成单细胞悬浮液,并将已知数量的细胞铺平板,进行温育直到集落形成。对集落进行计数,通过将形成于处理组中的集落数和形成于未处理的对照中的集落数量相比较,计算出细胞存活值。为了测定药物在缺氧条件下是否具有选择性毒性,将细胞暴露于药物,或者是在空气中 (常氧的) 或者完全无氧 (缺氧的)。术语“好氧的” (aerobic) 和“常氧的” (normoxic) 可以交替使用。

[0372] 实验方法

[0373] 在开始处理之前,将指数生长的人 H460 细胞 (从 ATCC 获得) 以每板在 2.5 和 5×10^5 细胞之间的接种量接种在 60mm 刻痕玻璃板 (notched glass plates) 中,并生长在补充有 10% 胎牛血清的 RPMI 培养基中 2 天。在实验那天,在完全培养基中制备已知浓度的药物贮存物 (stock),向每个板中加入 2ml。将玻璃板密封到密封铝容器中,该密封铝容器装备有阀以控制气流。为了达到气相和液相之间的完全平衡,在振荡的同时,对每个容器进行一系列的气体交换。对容器进行抽真空,并冲入或者是检定的缺氧气体混合物 (95% 氮和 5% 二氧化碳) 或有氧气体混合物 (95% 空气或者 5% 二氧化碳)。特别地,在 20psi 充气之前,每个容器抽真空至真空度为负 26 英寸水银汞柱,并保持 15 秒,然后在充气之后再保持 15 秒。连续 5 次抽真空并充气之后,在对容器进行最后的抽真空并用想要的气体混合物在高于大气压 0.5psi 的压力下重新充满每一容器之前,将容器再保持 5 分钟。将细胞在 37°C 下温育 2 小时。处理结束时,将板从每个容器移出,并迅速地去除细胞中的药物。板用磷酸盐缓冲液和胰蛋白酶-EDTA 溶液洗涤,并然在 37°C 胰酶消化 5 分钟。分开的细胞用培养基加上血清中和,在 $100 \times g$ 旋转 5 分钟。以近似 1×10^6 细胞 /ml 的浓度重新悬浮细胞,并稀释 10 倍,获得贮存浓聚物用于铺平板。利用 Coulter Z2 颗粒计数器进行计算,测定每一贮存物的准确浓度。将已知数量的细胞铺平板,并在不受干扰的情况下,放置于温育器中 7 到 10 天之间。用含有 0.25% 结晶紫染料的 95% 乙醇溶液将集落固定并染色。对大于 50 个细胞的集落进行计数,并测定存活分数。

[0374] 结果

[0375] 在上面的克隆形成试验（暴露于化合物 2 小时）中，在常氧（空气）和缺氧条件之间，柔红霉素对照没有显示出显著的毒性差异。IC₉₀ (90% 的菌落形成受到抑制) 是 0.5 微摩尔，经多次实验，数据范围是 0.2 微摩尔至 1 微摩尔范围内。

[0376] 在同样的低氧状态下，实施例 9 的化合物的 IC₉₀ 是 4 微摩尔，经多次实验，数据范围在 2 微摩尔至 5 微摩尔。常氧的数据非常引人注目，在最高浓度 20 微摩尔时没有观察到毒性，对于该测定，20 微摩尔是在细胞培养基中溶解度的极限值。在正常的空气条件下，实施例 9 的化合物显示明显缺少毒性，这表明实施例 9 化合物是极具选择性的化合物。

[0377] 在同样的低氧状态下，实施例 10 的化合物的 IC₉₀ 是 1 微摩尔，经多次实验，数据范围是 0.5 微摩尔至 2 微摩尔。常氧的数据非常引人注目，在最高浓度 10 微摩尔时没有观察到毒性，对于该测定，10 微摩尔是在细胞培养基中溶解度的极限值。在正常的空气条件下，实施例 10 的化合物显示明显缺少毒性，这表明实施例 10 化合物是极具选择性的化合物。

[0378] 在一个实验中，在同样的低氧状态下，实施例 11 的化合物的 IC₉₀ 是 1 微摩尔。在一个实验中，在常氧条件下，IC₅₀ 近似 5 微摩尔。因此，实施例 11 的化合物在缺氧和常氧条件之间显示出良好的选择性。

[0379] 低氧激活的药物前体的细胞内激活作用

[0380] 生物学测定

[0381] 引言

[0382] 为了测定药物前体化合物是否能被细胞还原酶还原，并因此导致释放出活性药物，我们已经测定了细胞培养基中药物的新陈代谢，该细胞在有氧或缺氧条件下暴露于药物前体。

[0383] 实验方法

[0384] 将 10 羟基喜树碱和实施例 12 中描述的化合物（2 硝基咪唑 10 羟基喜树碱）贮存物在无酚红的 RPMI 中稀释到 30uM，并补充 10mMHEPES 和 10% 胎牛血清。收获指数生长的 H460 细胞，将 1×10^7 细胞直接重新悬浮于 1ml 含药物的培养基中。将仅仅是贮存物的药物和含有药物的细胞放置在 60mm 刻痕玻璃板中，并暴露于前述缺氧或有氧气体中。所有组在 37°C 温育 3 小时。为了结束处理和从培养基提取药物，将所有组转移到微量离心管 (microfuge tube) 中，并在 15000xg 旋转 3 分钟，以沉淀细胞。去除上清液，并用冰乙酸酸化（最终浓度为 10%）。通过加入等体积的乙酸乙酯、混合、离心并去除上层有机相，从 RPMI 培养基萃取药物。在旋转快速真空系统中 (rotary speed vacuum system)，对所有样品抽真空至干燥。将干样品保存在 -20°C。

[0385]

#	组	培养基	暴露
1	无药物	RPMI 培养基+ 10% FBS	缺氧
2	~30 μ M 10-OH 喜树碱	RPMI 培养基+ 10% FBS	缺氧
3	~30 μ M 实施例 12 化合物	RPMI 培养基+ 10% FBS	缺氧
4	~30 μ M 实施例 12 化合物, 含有细胞	RPMI 培养基+ 10% FBS	缺氧
5	无药物	RPMI 培养基+ 10% FBS	需氧
6	~30 μ M 10-OH 喜树碱	RPMI 培养基+ 10% FBS	需氧
7	~30 μ M 实施例 12 化合物	RPMI 培养基+ 10% FBS	需氧
8	~30 μ M 实施例 12 化合物, 含有细胞	RPMI 培养基+ 10% FBS	需氧

[0386] 解释

[0387] 从下面的分析报告可以看出, 只有在缺氧条件下和在 H460 细胞存在下, 实施例 12 的化合物才被引发释放母体 10 羟基 - 喜树碱。释放程度 (试验 4) 是显著的, 超过半数的实施例 12 化合物完全转化。LC-MS 分析显示, 除了下面定量的一个峰之外, 在 10 羟基喜树碱选择性波长为 370nm 处, 在 LC 图中没有显著的峰。所有其他对照反应显示, 没有可检测的 10 羟基喜树碱释放, 包括对含有实施例 12 化合物的 H460 细胞进行的有氧温育的对照反应。这些结果证明, 实施例 12 的化合物具有高选择性 (缺氧对低氧) 释放机制。

[0388] 实施例 12 化合物的细胞测定分析报告

[0389]

样品 ID	10-羟基喜树碱 UV 峰面积 (370nm)	实施例 12 化合 物 UV 峰面积 (370nm)	比率: 10-羟基 喜树碱/实施例 12 化合物
无药物, 缺氧	0	0	-
10-OH 喜树碱 无氧(-30μM)	1280	0	-
实施例 12 化合 物, 缺氧(~30μM)	~0	938.3	~0%
实施例 12 化合 物, 含细胞, 缺 氧 (~30μM)	733.3	829.8	88%
无药物, 需氧	0	0	-
10-OH 喜树碱, 需氧(~30μM)	820.4	0	-
实施例 12 化合 物, 需氧 (~30μM)	~0	272.0	~0%
实施例 12 化合 物, 含细胞, 需 氧 (~30μM)	~0	634.4	~0%

[0390] 实施例 15

[0391] 阿霉素和相关化合物的药物前体

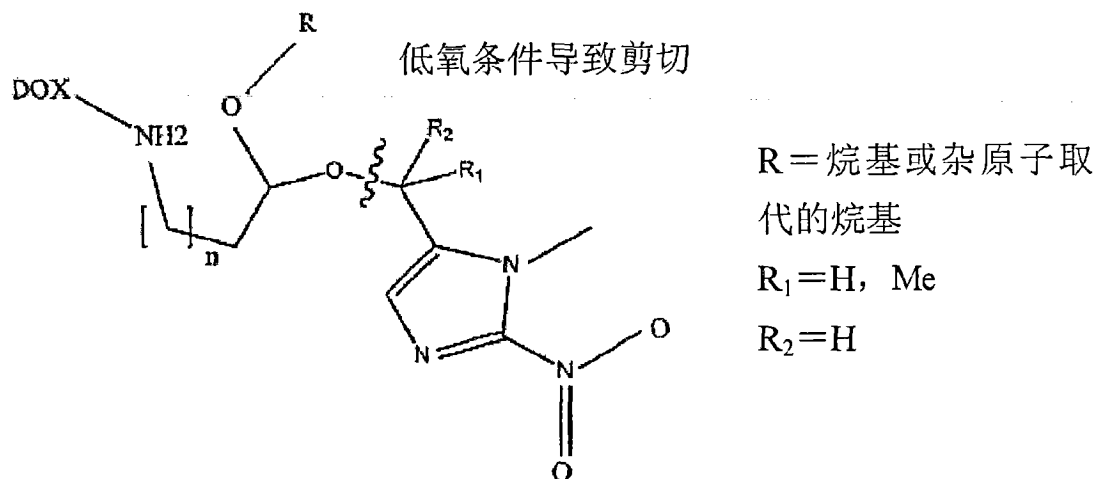
[0392] 下面是本专利描述的被护抗 - 肿瘤药的预示性例子。

[0393] 该实施例描述了释放高细胞毒性的阿霉素衍生物的示范性被护抗 - 肿瘤药。本领域技术人员将认识到,阿霉素、表阿霉素和道诺霉素以及已被合成并将继续被合成的这些化合物的无数类似物和衍生物,代表了基于本文教导能容易地被转化为被护抗 - 肿瘤药的一类化合物。该实施例举例说明了在低氧条件下释放高细胞毒性化合物的被护抗 - 肿瘤药。高细胞毒性的道诺霉素衍生物描述于参考文献 Bakina and Farquhar, 1999, Anti-cancer Drug Design 14 :507 中,该文献通过参考并入本文。该实施例的 A 部分举例说明了释放此种高细胞毒性衍生物 (在这里指阿霉素衍生物),和包括一个低氧 - 激活部分的被护抗 - 肿瘤药。该实施例的 B 部分举例说明了这样的药物前体,其包括一种以上的此

类部分。该实施例的 C 部分举例说明了这样的药物前体,其包括新颖的二价阳离子衍生物。

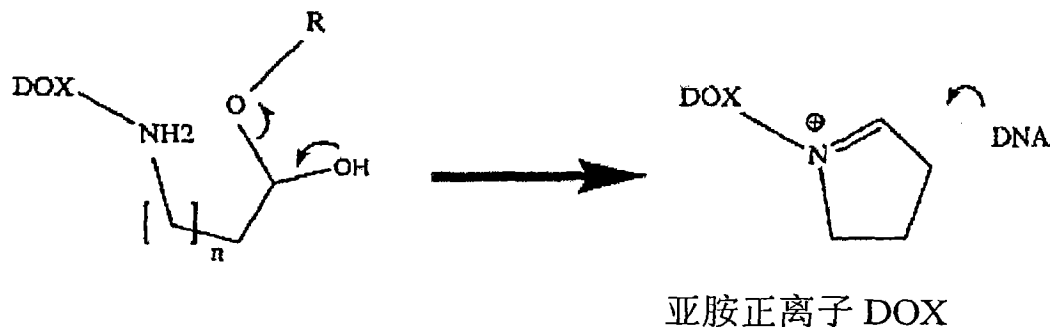
[0394] A 部分。低氧激活的阿霉素衍生物药物前体。仅具有单个游离氨基基团的阿霉素、道诺霉素、表阿霉素及其衍生物的该单个游离氨基基团,可以容易地用本文中描述的低氧激活剂进行修饰,以产生具有下面结构的被护抗-肿瘤药(DOX 是阿霉素或不同于游离氨基的其中一个前述相关化合物):

[0395]



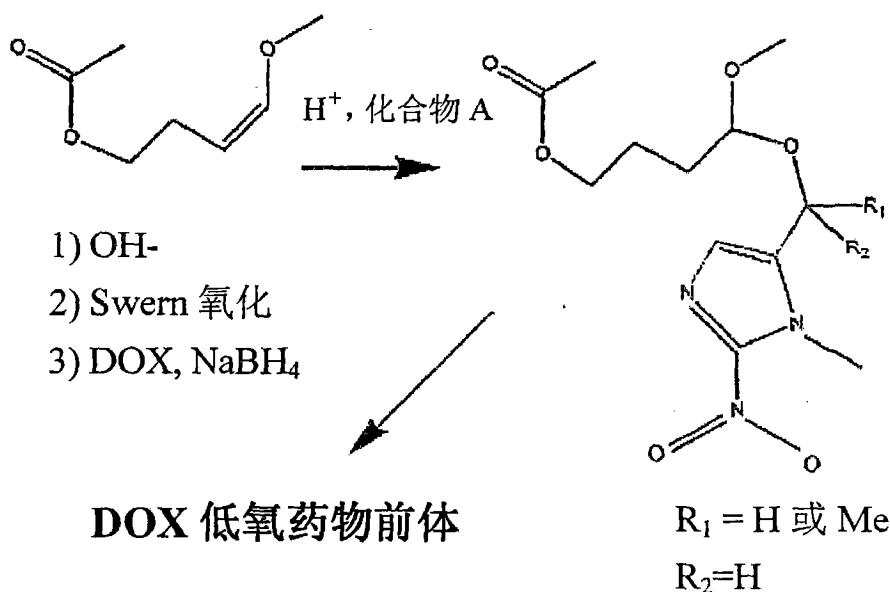
[0396] 在低氧状态下,低氧-激活部分被除去,从而释放下面的高细胞毒性化合物,如下面亚胺正离子 DOX (或超级 DOX) 所示。

[0397]



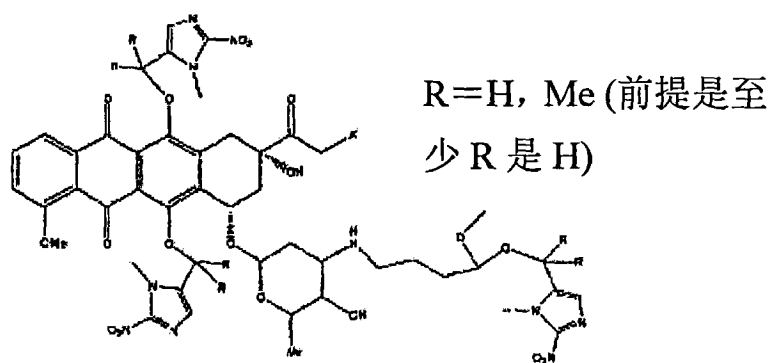
[0398] 本文被护抗-肿瘤药的“超级 DOX”类似物的另一示范性药物前体的方案显示于下。

[0399]



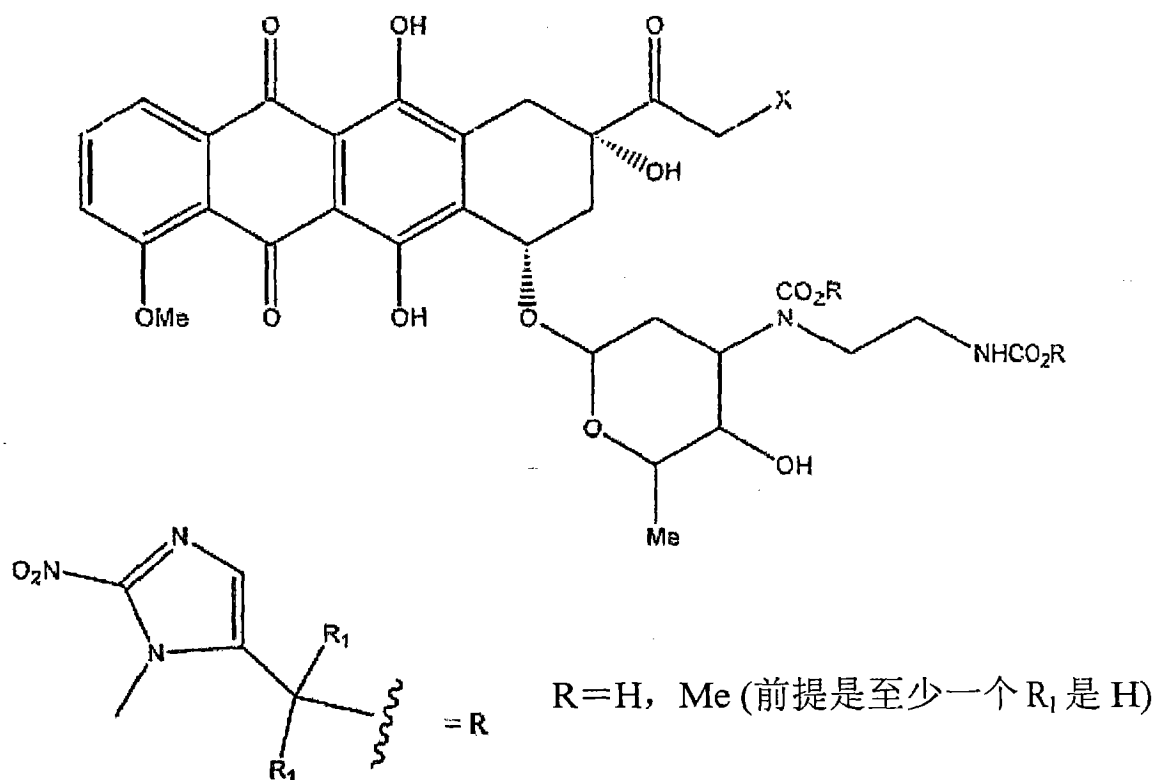
[0400] B 部分。需要去除多个低氧-激活部分的低氧激活的阿霉素衍生物药物前体。在本实施例的 A 部分中描述的方法可以用来产生具有两个或多个低氧-激活部分的被护抗-肿瘤药。一个具有三个此类部分的示范性被护抗-肿瘤药显示于下 (X 在 C 部分进行定义)。

[0401]



[0402] C 部分。低氧激活的阿霉素二胺衍生物药物前体。根据本文中描述的合成方法,可以用氨基乙基部分对阿霉素衍生化,以产生二价阳离子阿霉素衍生物,其具有高细胞毒性,并且比阿霉素更牢固地结合 DNA。被护抗-肿瘤药的一个例子具有下面的结构 (在下面的结构中, X 代表阿霉素、道诺霉素、表阿霉素和它们的天然发生衍生物和合成衍生物中存在的任何不同的部分) :

[0403]



[0404] 一旦低氧-激活释放, 化合物被质子化, 将 carboxamates 转化为相应的胺。通过将阿霉素或阿霉素衍生物与 $\text{HC(O)CH}_2\text{NHCOR}$ (其中, R 如上面定义) 反应, 形成药物前体, 这首先在 $\text{NaB(OAc)}_3\text{H}$ 存在下反应, 然后在 $\text{R}'\text{CO}_2\text{Cl}$ (其中 R' 是 C_{1-6} 低级烷基) 和碱存在下反应。

[0405] 实施例 16

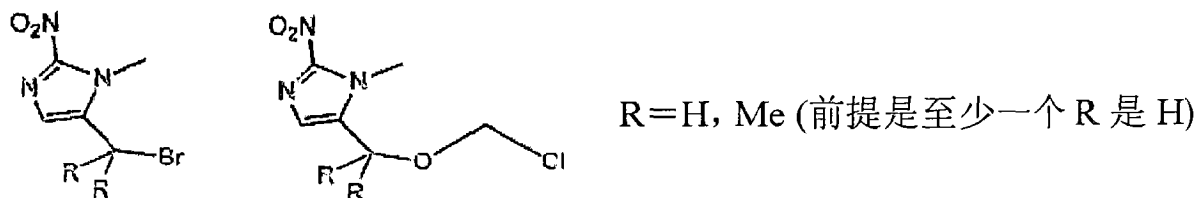
[0406] 依托泊甙的药物前体

[0407] 下面是本专利中描述的被护抗-肿瘤药的预示性例子。

[0408] 依托泊甙是强效非-嵌入性 DNA 拓扑异构酶 II 抑制剂。根据本文中描述的合成方法, 技术人员可以容易地形成被护抗-肿瘤药, 该被护抗-肿瘤药如下描述在低氧条件下释放依托泊甙。低氧-激活的部分通过醚连接物, 在酚羟基位置被结合到依托泊甙。

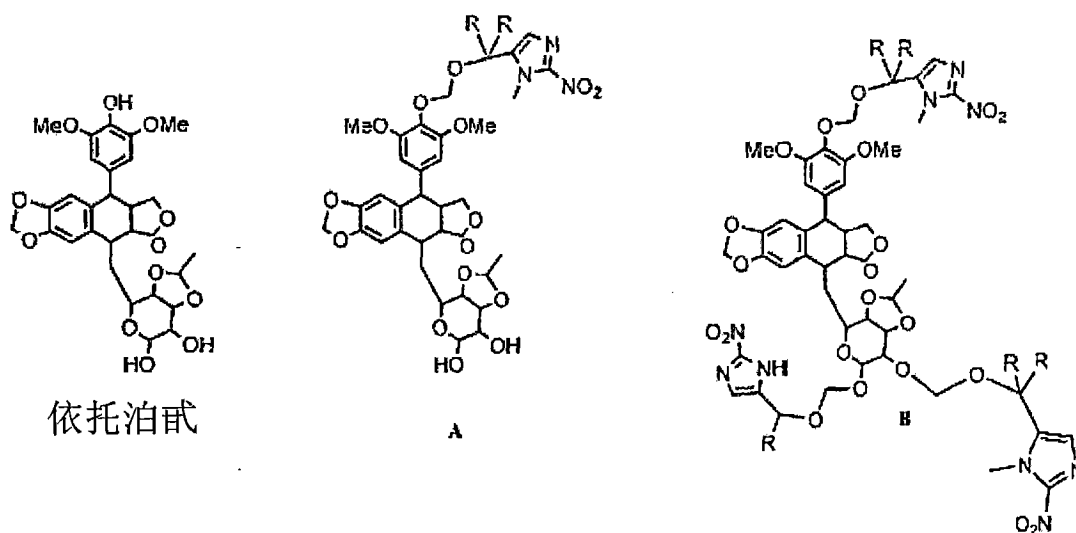
[0409] 这些连接物可以由本文中描述的其他有用的中间产物试剂提供, 显示于下。这些试剂可以容易地从相应的醇制备而得。

[0410]

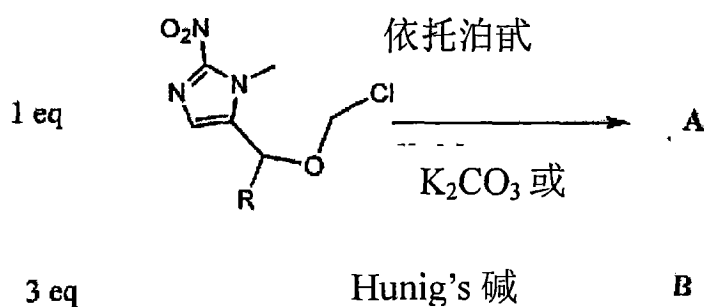


[0411] 下面的两个示范性药物前体, 标记为 A 和 B 和从依托泊甙形成它们的方案显示于下。

[0412]



[0413]



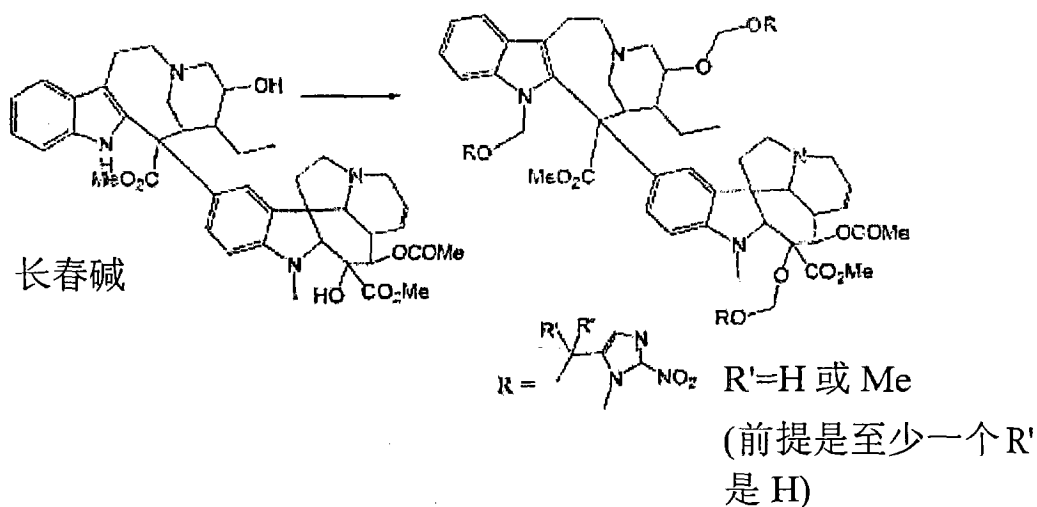
[0414] 实施例 17

[0415] 长春花生物碱的药物前体

[0416] 下面是本专利中描述的被护抗-肿瘤药的预示性例子。

[0417] 释放长春碱（或另一长春花生物碱）的被护抗-肿瘤药，可以使用同实施例 16 中描述的基本上类似的合成方法，由下面的方案（通过结合在羟基上，吡啶 NH 可以选择性地结合到低氧-激活部分）中描述的长春碱（或另一长春花生物碱）制备而得。

[0418]



[0419] 释放长春新碱的被保护抗-肿瘤药用类似的方法制备,以长春新碱起始。

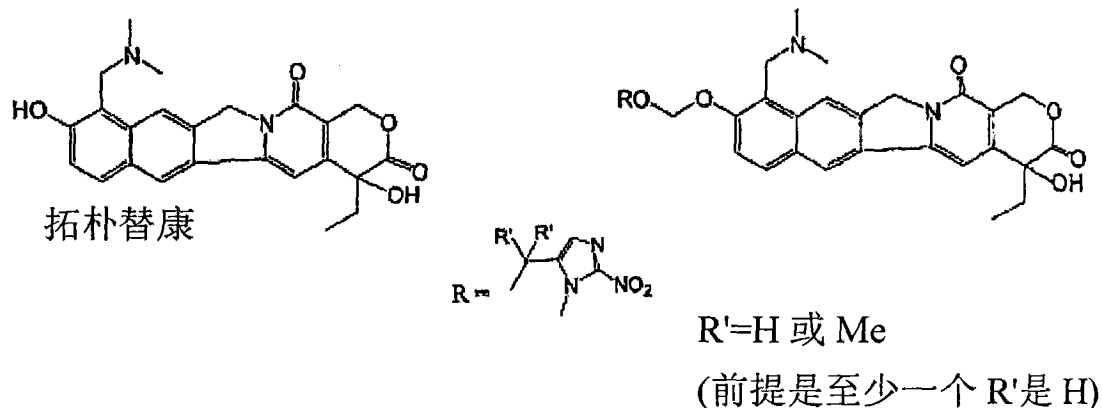
[0420] 实施例 18

[0421] 拓朴替康的药物前体

[0422] 下面是本专利中描述的被护抗-肿瘤药的预示性例子。

[0423] 释放拓朴替康的被护抗-肿瘤药,可以使用同实施例 16 中描述的基本上类似的合成方法,由下面的方案中显示的拓朴替康制备而得。

[0424]



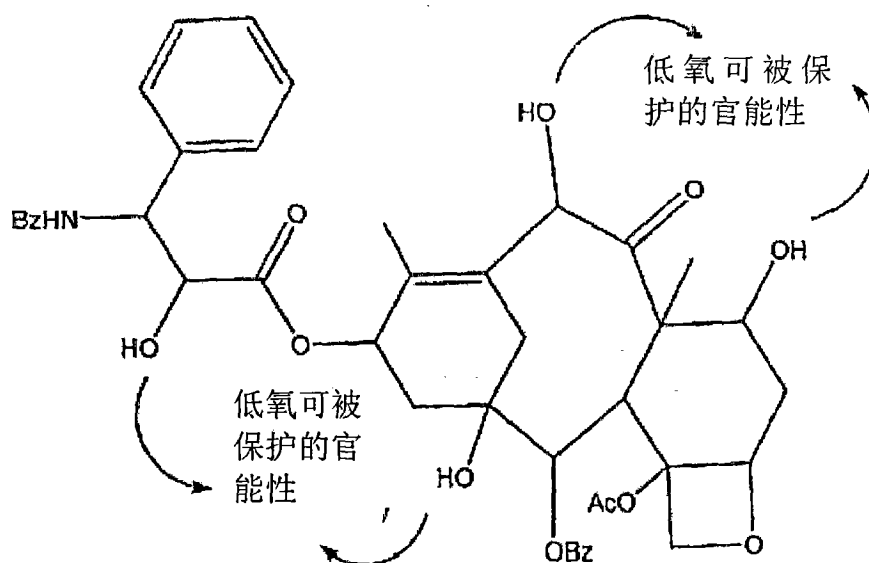
[0425] 实施例 19

[0426] 紫杉烷的药物前体

[0427] 下面是本专利中描述的被护抗-肿瘤药的预示性例子。

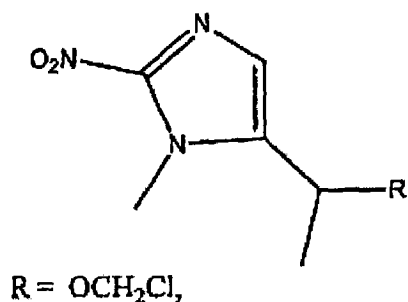
[0428] 释放紫杉醇、多西紫杉醇或另一紫杉烷的被护抗-肿瘤药,可以使用同实施例 16 中描述的合成方法基本上类似的合成方法,由紫杉醇(或多西紫杉醇或另一紫杉烷)制备,以制备结构上类似于下面显示的结构化合物。

[0429]



[0430] 如在上面结构中所表示的,此类被护抗-肿瘤药可以具有一个、两个、三个或四个低氧-激活的部分。在一些方案中,这些低氧-激活的部分选自下面示出的那些部分:

[0431]



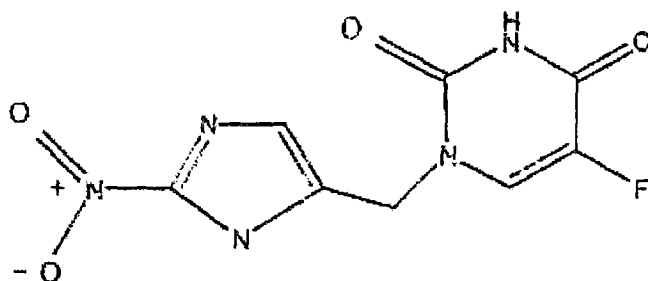
[0432] 实施例 21

[0433] 5-FU 的药物前体

[0434] 下面是本专利中描述的被护抗-肿瘤药的预示性例子。

[0435] 使用同实施例 16 中描述的合成方法基本上类似的合成方法,释放 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 的被护抗-肿瘤药可以由 5-FU 制备而得。一种此类药物前体具有如下所示的结构。

[0436]



[0437] 另一被护抗-肿瘤药结合有两个低氧-激活部分,一个如上面的结构中所示,另一个是其他环氮。

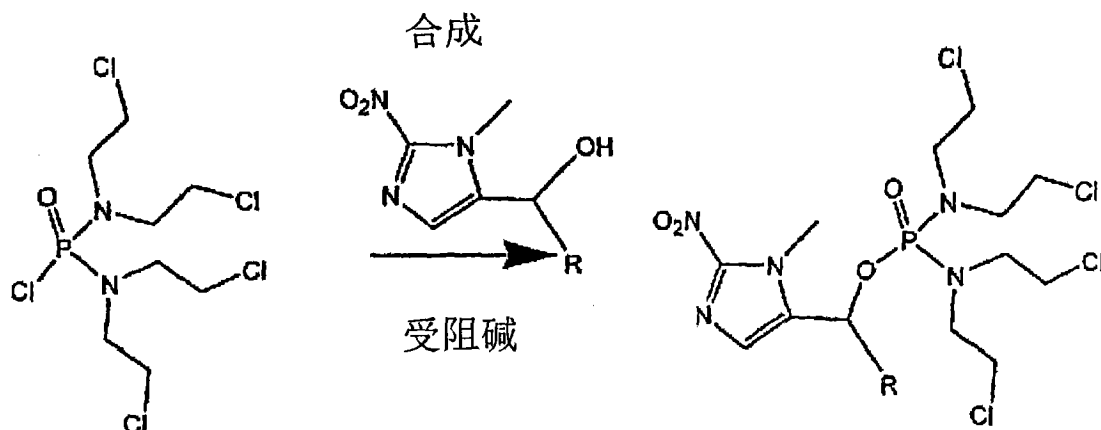
[0438] 实施例 21

[0439] 烷化剂的药物前体

[0440] 下面是本专利中描述的被护抗-肿瘤药的预示性例子。

[0441] 使用同实施例 16 中描述的合成方法基本上类似的合成方法,释放烷化剂的被护抗-肿瘤药可以由下面的方案中所示的物质制备而得。被护抗-肿瘤药环磷酰胺被用来举例说明化合物的这方面和本文中描述的方法。根据本文描述的方法,使用下面的示范性合成方法,可以合成该被护抗-肿瘤药。

[0442]

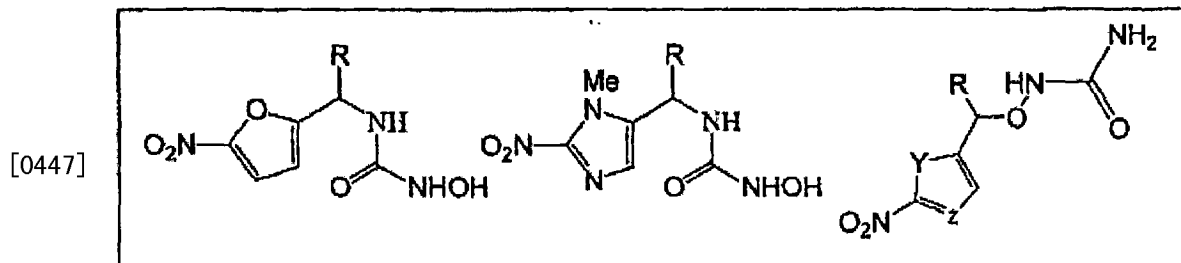


[0443] 实施例 22

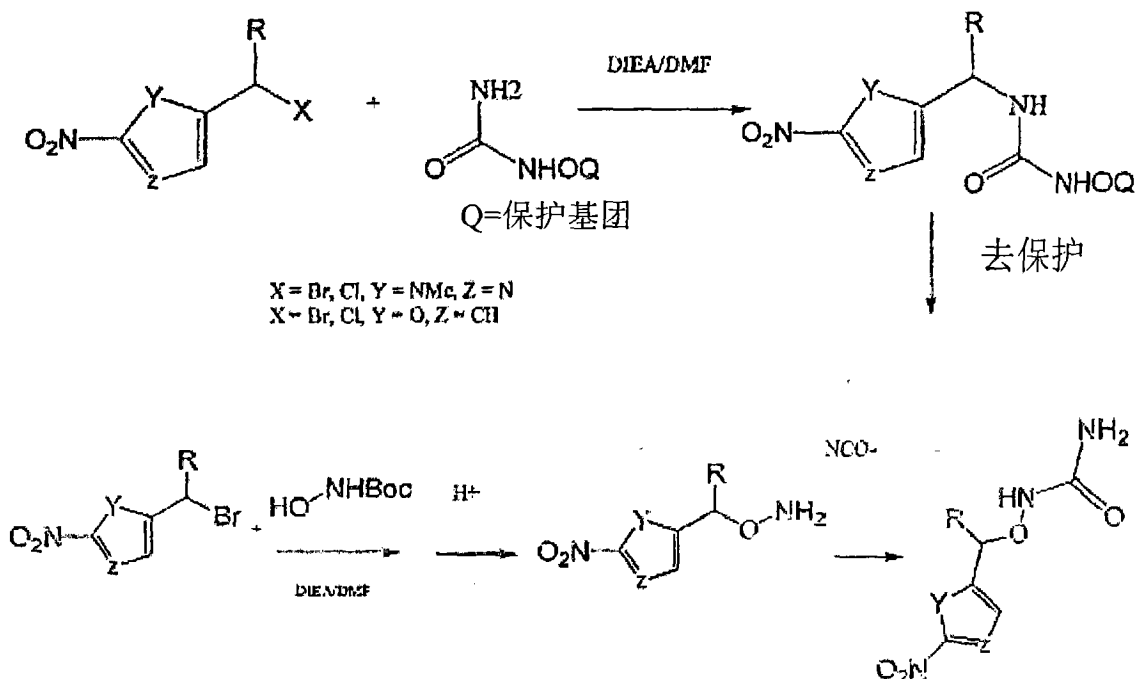
[0444] 羟基脲的药物前体

[0445] 下面是本专利中描述的被护抗-肿瘤药的预示性例子。

[0446] 使用同实施例 16 中描述的合成方法基本上类似的合成方法, 释放羟基脲 (HU) 的被护抗-肿瘤药可以由羟基脲制备而得。HU (由 Bristol-Myers Squibb 作为 Hydrea 出售) 是抗-白血病药物, 其作用机制是抑制 DNA 合成酶核糖核苷酸还原酶。已经显示, HU 有效抵抗脑肿瘤 (脑膜瘤)。



[0448]



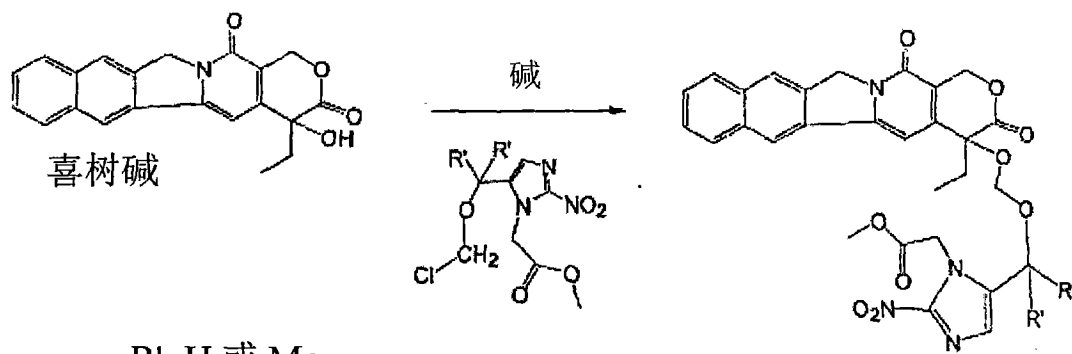
[0449] 实施例 23

[0450] 硝基咪唑-20-喜树碱的药物前体

[0451] 下面是本专利中描述的被护抗-肿瘤药的预示性例子。

[0452] 制备示范性喜树碱被护抗-肿瘤药的方法的典型例子显示于下。

[0453]



$R'=H$ 或 Me

(前提是一个 R' 是 H)

低氧引发的药物前体

[0454] 通过用氢碘酸对羟甲基咪唑衍生物进行去甲基化作用,和用溴乙酸甲酯对它重新进行烷基化作用,可以合成咪唑上的 N 醋酸甲酯部分。一旦药物前体形成,便任意地用氢氧化钠去除甲氧酯 (methoxy ester),然后进行酸处理,以恢复喜树碱的活性内酯。

[0455] 可选择地,喜树碱内酯可以水解成开放形式,和用氯甲基硝基咪唑或氯甲氧基甲基硝基咪唑衍生物衍生醇部分。该硝基咪唑衍生物在咪唑的 1 位置不必携带羧酸基团,但是通过具有上述空间受阻烷基基团,赋予由 DT 黄递酶引起两电子还原作用以稳定性,如上所述。该反应可以通过对游离羧酸和醇进行双烷基化作用,然后对酯进行碱水解而实施,得到游离酸以获得溶解性,和掩蔽必需醇官能性的硝基咪唑药物前体部分。在体内低氧状态下发生的药物前体释放作用将导致释放出醇。随后在肿瘤的酸性条件下与羧酸发生的环化作用将产生活性喜树碱。使用本领域已知的许多喜树碱类似物中的意作为待被保护的化合物,此种喜树碱类似物可以类似的方法制备,以产生被保护抗-肿瘤药。

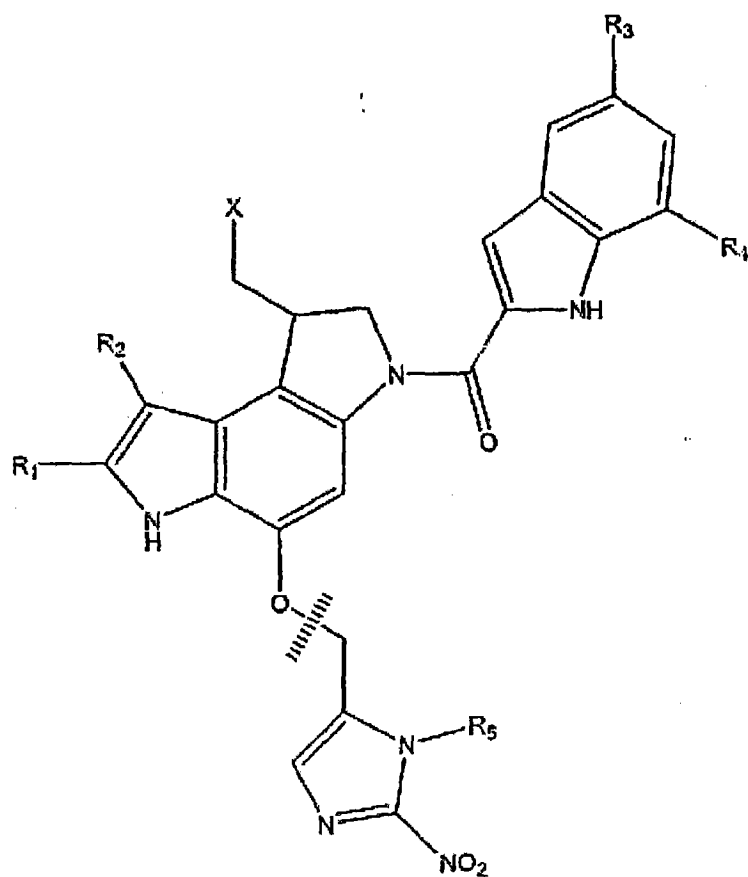
[0456] 实施例 24

[0457] 多卡霉素的硝基咪唑药物前体

[0458] 下面是本专利中描述的被保护抗-肿瘤药的预示性例子。

[0459] 许多多卡霉素类似物和它们的药物前体是已知的 (参见美国专利 5,985,909、PCT 专利公布 US02/17210 和美国专利申请公布 2003/0050331 A1)。这些类似物或药物前体中没有一个是通过与多卡霉素的酚基团形成稳定的醚连接,来利用硝基咪唑引发释放多卡霉素。硝基咪唑多卡霉素被保护抗-肿瘤药的典型例子显示于下,其中酚氧如所示的与硝基咪唑形成醚的方式得到保护。在一种形式中,该合成以游离多卡霉素酚和硝基咪唑衍生物起始,其中硝基咪唑衍生物携带溴甲基或氯甲基基团作为醚连接的前体。 R_1 可以是 H、甲基或低级烷基; R_2 可以是 $COOR$ 、 CN 或 NO_2 ; X 可以是 Cl 、 Br 、 I 或磺酸酯; R_3 和 R_4 可以如 PCT/US02/17210 中所述。在硝基咪唑上的 R_5 基团可以是甲基或位阻的烷基,如上所述。

[0460]



[0461] 所有本文中引用的参考文献、专利和专利申请通过参考整体并入本文，并入程度同每一参考文献、专利和专利申请通过参考各自整体并入本文一样。