



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101765369 A

(43) 申请公布日 2010.06.30

(21) 申请号 200880009077.8

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2008.03.19

A01N 33/24(2006.01)

A61K 31/13(2006.01)

(30) 优先权数据

60/907,048 2007.03.19 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009.09.21

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/003550 2008.03.19

(87) PCT申请的公布数据

W02008/115499 EN 2008.09.25

(71) 申请人 俄勒冈州由俄勒冈州立大学代表州

高等教育委员会行使

地址 美国俄勒冈州

(72) 发明人 J·F·W·基那 P·韦斯特伯格

J·G·科德 A·L·拉拉尼

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

代理人 范征 张静

权利要求书 8 页 说明书 42 页

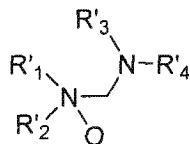
(54) 发明名称

曼尼希碱 N-氧化物药物

(57) 摘要

本发明涉及包含酸性 N-H 基团的药物的曼尼希碱 N-氧化物。描述了药物组合物,其包含治疗有效量的曼尼希碱 N-氧化物,或其药学上可接受的盐或前药。并且,本发明还涉及单用或与一种或多种其他活性剂或治疗联用该化合物的方法。

1. 式 I 的化合物或其药学上可接受的盐或前药：



I

式中，

R'_1 和 R'_2 各自独立地是直链或支链烷基、环烷基、烷基芳基、芳基、杂芳基，或者 R'_1 和 R'_2 与它们所连接的氮原子一起形成包含一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子的环；和

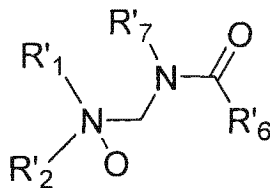
$R'_3R'_4N-$ 是包含酸性 N-H 基团的药物的残基。

2. 如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于， R'_3 和 R'_4 之一，不论是否与它们所连接的 N 一起，构成包含 1-3 个选自 O、N、S 和 P 的杂原子的任选取代的 5-7 元杂环的一部分，所述杂环任选地与任选取代的 5-7 元碳环或杂环稠合； R'_3 和 R'_4 中的另一个是氢、烷氧基羰基、任选取代的烷基或任选取代的苯基；或

R'_3 和 R'_4 与它们所连接的氮原子一起形成包含 1-3 个选自 -N-、-O-、-S-、-C(=O)-、-C=N-、-SO₂-、-PO₂- 和 -CX₂- 的基团的任选取代的 5-7 元杂环，所述杂环任选地与任选取代的 5-7 元碳环或杂环稠合。

3. 如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，所述 -NR'₃R'₄ 基团是选自下组的药物的残基：阿糖胞苷、5-阿扎胞苷、5-氮杂-2'-脱氧胞苷、6-环己基甲氧基-2-(4'-氨基磺酰基苯胺基)嘌呤、6-苄基氨基-2-(2-羟乙基氨基)-9-甲基嘌呤、(2R)-2-[[6-[3-氯苯基氨基]-9-甲基乙基]-9H-嘌呤-2基]氨基]-3-甲基-1-丁醇、达卡巴嗪、氟尿苷、洛莫司汀、巯基嘌呤、甲氨蝶呤、硫鸟嘌呤、四环素、氯四环素、土霉素、米诺环素、多西环素、靛玉红-3'-胍、靛玉红-5-磺酸、5-氯靛玉红、泰普他汀 A、泰普他汀 B、莫那匹尔、TNP-470、CAP、DHP2、蒎酮、肯蒎酮、奥罗莫星、替莫唑胺、环磷酰胺和其类似物、美法仑及其衍生物和丝裂霉素及其衍生物。

4. 式 II 的化合物或其药学上可接受的盐或前药：

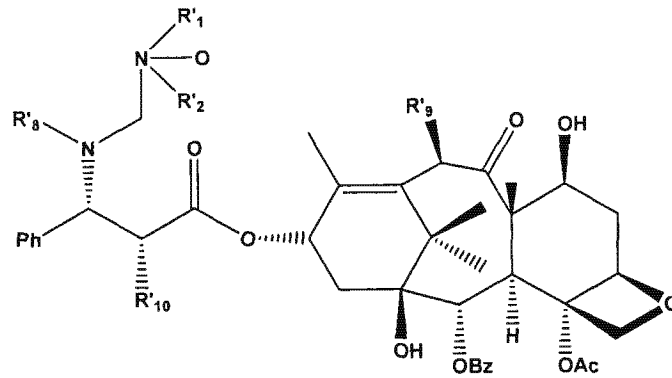


II

式中， $R'_1R'_2N$ 是选自下组的仲胺的残基：二甲胺、二乙胺、二异丙胺、二丁胺、二-仲丁胺、二-叔丁胺、哌啶、4,4-二氟哌啶、N-烷基哌啶和吗啉；和

-R'₇NC(=O)R'₆ 基团是选自下组的药物的残基：靛玉红-3'-胍、靛玉红-5-磺酸、5-氯靛玉红、泰普他汀 A、泰普他汀 B、TNP-470、蒎酮、肯蒎酮、恩尿嘧啶、替莫唑胺、美法仑及其衍生物和丝裂霉素及其衍生物。

5. 如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，所述化合物是式 III 的紫杉烷曼尼希碱 N-氧化物或其药学上可接受的盐或前药：

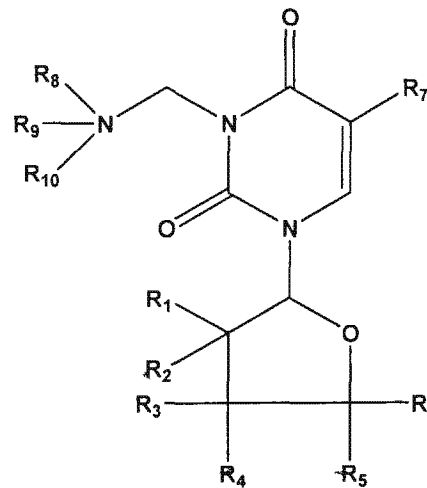


III

式中, R'_8 是单或二卤代酰基、芳酰基、杂芳酰基、烷氧基羰基、芳氧基羰基或杂芳氧基羰基, R'_9 是氢或酰基, R'_{10} 是任选取代的烷基羰基、任选取代的芳氧基羰基、任选取代的杂芳氧基羰基、任选取代的芳酰基或任选取代的杂芳酰基。

6. 如权利要求 5 所述的化合物, 其特征在于, 所述紫杉烷是紫杉醇、多西他赛、诺那他赛或阿布烷。

7. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, 它是具有式 IV 的化合物或其药学上可接受的盐或前药:



IV

式中,

R_1 - R_4 各自独立地是氢、羟基; $OC(=O)R_{11}$, OR_{12} 或者 R_1 和 R_2 之一与 R_3 和 R_4 之一一起形成双键或 $-OC(=X)O-$ 基团, 其中 X 是 S 或 O;

R_5 和 R_6 各自独立地是氢、烷基、 CH_2OR_{13} 或 $C(=O)-CR'R''H$; 其中 R' 是烷基、烷氧基或三氟乙酰胺基; R'' 是苯基或苯甲基;

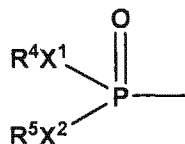
R_7 是氢、卤素、烷基、胺、烷基胺、二烷基胺、二烷基胺 N-氧化物、三氟甲基或三氟甲胺;

R_8 和 R_9 各自独立地是烷基、芳基、芳烷基、烷氧基烷基、羟基烷基, 或者 R_8 和 R_9 与它们所连接的氮原子一起形成包含 1 个、2 个或 3 个选自 N、O、S、SO 和 SO_2 的杂原子的杂环, 所述杂环具有 1-4 个选自羟基、烷氧基、卤素或羟基烷基的取代基;

R_{10} 是 O 或不存在, 前提是当 R_7 不是二烷基胺 N-氧化物时, R_{10} 是 O;

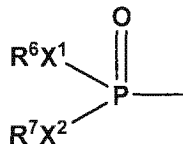
R_{11} 是氢、酰基、烷基羰基、烷基;

R_{12} 是氢、酰基或下式基团：



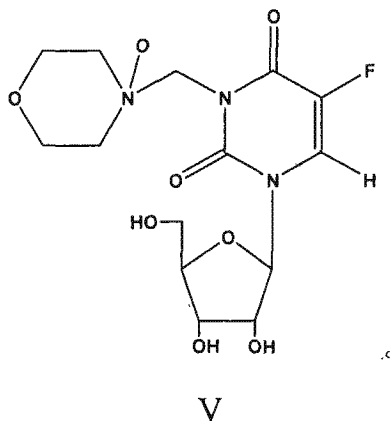
式中 X^1 和 X^2 独立地是 O 或 S ; R^4 是任选取代的苯基、任选取代的苄基或任选取代的萘基 ; R^5 是烷基或烯基 ; 和

R_{13} 是氢、酰基、烷基羧基、烷基、芳烷基、单糖或下式基团：



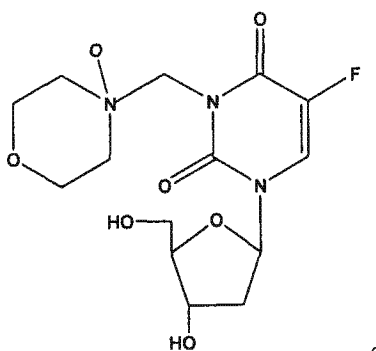
式中 X^1 和 X^2 独立地是 O 或 S ; R^6 是任选取代的苯基、任选取代的苄基或任选取代的萘基 ; R^7 是烷基或烯基。

8. 如权利要求 7 所述的化合物,其特征在于,它是具有式 V 的化合物或其药学上可接受的盐或前药：



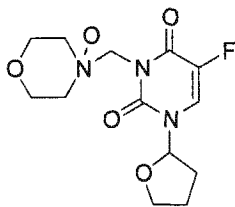
V

9. 如权利要求 7 所述的化合物,其特征在于,它是具有式 VI 的化合物或其药学上可接受的盐或前药：



VI

10. 如权利要求 7 所述的化合物,其特征在于,所述式 II 的化合物是具有式 VII 的替加氟曼尼希碱 N-氧化物或其药学上可接受的盐或前药：



VII

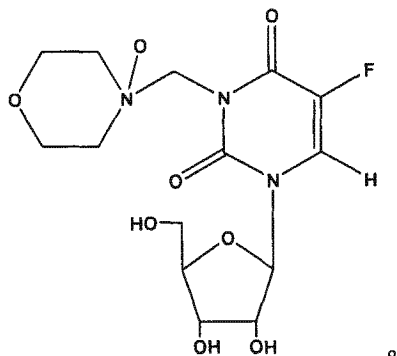
11. 一种治疗、改善或预防过度增殖性疾病的方法,所述方法包括给予需要的动物治疗有效量的如权利要求 1 所述的化合物。

12. 一种在需要的动物中治疗、预防、或改善过度增殖性疾病的方法,所述方法包括:

- (a) 确定所述过度增殖性疾病的特征是否为组织缺氧;和
- (b) 用治疗有效量的如权利要求 1 所述的化合物治疗所述动物。

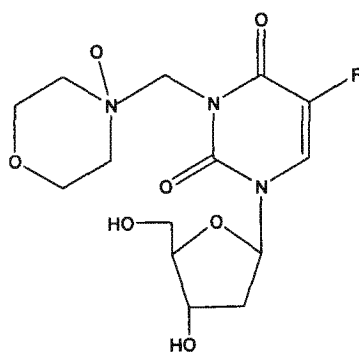
13. 如权利要求 11 或 12 所述的方法,其特征在于,所述化合物是选自下组的曼尼希碱 N-氧化物:阿糖胞苷、5-氮杂胞苷、5-氮杂-2'-脱氧胞苷、卡莫司汀、6-环己基甲氧基-2-(4'-氨磺酰基苯胺基)嘌呤、6-苄基氨基-2-(2-羟乙基氨基)-9-甲基嘌呤、(2R)-2-[[6-[3-氯苯基氨基]-9-甲基乙基]-9H-嘌呤-2-基]氨基]-3-甲基-1-丁醇、达卡巴嗪、氟尿苷、洛莫司汀、巯基嘌呤、甲氨蝶呤、硫鸟嘌呤、四环素、氯四环素、土霉素、米诺环素、多西环素、靛玉红-3'-肟、靛玉红-5-磺酸、5-氯靛玉红、泰普他汀 A、泰普他汀 B、莫那匹尔、TNP-470、CAP、DHP2、蒺藜酮、肯蒺藜酮、紫杉烷、替莫唑胺、环磷酰胺和其类似物、美法仑及其衍生物和丝裂霉素及其衍生物。

14. 如权利要求 11 或 12 所述的方法,其特征在于,所述化合物是式 V 的化合物或其药学上可接受的盐或前药:



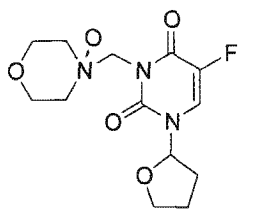
V

15. 如权利要求 11 或 12 所述的方法,其特征在于,所述化合物是式 VI 的化合物或其药学上可接受的盐或前药:



VI

16. 权利要求 11 或 12 所述的方法,其特征在于,所述化合物是式 VII 的替加氟曼尼希碱 N-氧化物或其药学上可接受的盐或前药:



VII

17. 如权利要求 11 或 12 所述的方法,其特征在于,所述过度增殖性疾病是癌症。

18. 如权利要求 11 所述的方法,其特征在于,所述方法还包括在给予所述化合物之前或期间对所述动物进行选自下组的成像技术:计算机断层扫描成像、磁共振成像、单光子发射计算机断层扫描成像和正电子发射断层扫描成像。

19. 如权利要求 17 所述的方法,其特征在于,所述癌症是膀胱癌、脑癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、子宫内膜癌、食道癌、头颈癌、肾癌、喉癌、肝癌、肺癌、口腔癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、皮肤癌、胃癌或睾丸癌。

20. 如权利要求 17 所述的方法,其特征在于,所述癌症选自:急性和慢性淋巴细胞性白血病、急性粒细胞性白血病、肾上腺皮质癌、膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、宫颈增生、绒毛膜癌、慢性粒细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、结肠癌、子宫内膜癌、食道癌、特发性血小板增多症、泌尿生殖系统癌、毛细胞白血病、头颈癌、霍奇金病、卡波济氏肉瘤、肺癌、淋巴瘤、恶性类癌、恶性高钙血症、恶性黑色素瘤、恶性胰腺胰岛素瘤、髓样甲状腺癌、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、蕈样肉芽肿病、骨髓和淋巴细胞性白血病、神经母细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、成骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、真性红细胞增多、原发性脑癌、原发性巨球蛋白血症、前列腺癌、肾细胞癌、横纹肌肉瘤、皮肤癌、小细胞肺癌、软组织肉瘤、鳞状细胞癌、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌和维尔姆斯瘤。

21. 如权利要求 17 所述的方法,其特征在于,所述过度增殖性疾病是:老年性黄斑变性、克罗恩氏病、硬化、慢性炎症相关性疾病、增殖性糖尿病视网膜病、增殖性玻璃体视网膜病、早熟性视网膜病、肉芽肿病、器官或组织移植相关性免疫过度增殖、免疫增殖性疾病或失调、牛皮癣、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、视网膜缺氧继发性血管过度增殖或血管炎。

22. 如权利要求 17 所述的方法,其特征在于,所述方法还包括给予所述动物一种或多

种其他活性剂或治疗。

23. 如权利要求 22 所述的方法,其特征在于,所述一种或多种其他活性剂或治疗独立地选自:化疗药、放疗剂/放疗、抗-血管新生剂、血管靶向剂、HIF1 抑制剂、Hsp90 抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂、丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂、蛋白酶体抑制剂、HDAC 抑制剂、胱冬酶诱导剂、CDK 抑制剂和促凋亡分子。

24. 如权利要求 23 所述的方法,其特征在于,所述化疗药选自:阿巴瑞克、阿地白介素、阿来组单抗、阿利维甲酸、别嘌醇、六甲蜜胺、氨磷汀、阿那曲唑、三氧化砷、天冬酰胺酶、活 BCG、贝伐单抗、贝沙罗汀、博来霉素、硼替佐米、白消安、卡普罗酮、喜树碱、卡培他滨、卡铂、卡莫司汀、塞来考昔、西妥昔单抗、苯丁酸氮芥、西那卡塞、顺铂、克拉屈滨、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、放线菌素 D、阿法达贝汀、柔红霉素、地尼白介素 2、右雷佐生、多西他赛、多柔比星、屈他雄酮、埃利奥特 B 溶液、表柔比星、阿法依伯汀、雌莫司汀、依托泊甙、依西美坦、非格司亭、氟尿苷、氟达拉滨、氟尿嘧啶、氟维司群、吉西他滨、吉姆单抗、奥佐米星、吉非替尼、戈舍瑞林、羟基脲、替伊莫单抗、伊达比星、异环磷酰胺、伊马替尼、干扰素 α -2a、干扰素 α -2b、伊立替康、来曲唑、甲酰四氢叶酸、左旋咪唑、洛莫司汀、麦克劳胺、甲地孕酮、美法仑、巯基嘌呤、美司钠、甲氨蝶呤、甲氧沙林、甲泼尼龙、丝裂霉素 C、米托坦、米托蒽醌、诺龙、诺非单抗、奥利默森、奥普瑞白介素、奥沙利铂、紫杉醇、帕米膦酸、培加酶、培门冬酶、培非司亭、培美曲塞、喷司他丁、哌泊溴烷、普卡霉素、聚苯丙生、吡菲尔钠、丙卡巴肼、喹纳克林、拉布立酶、利妥昔单抗、沙格司亭、链佐星、滑石粉、他莫昔芬、特罗凯、替莫唑胺、替尼泊苷、鞣内酯、硫鸟嘌呤、硫替派、拓扑替康、托瑞米芬、托西莫单抗、曲妥珠单抗、维甲酸、乌拉莫司汀、戊柔比星、长春碱、长春新碱、长春瑞滨和唑来膦酸盐。

25. 如权利要求 23 所述的方法,其特征在于,所述抗-血管新生剂选自:贝伐单抗、血管他丁、内皮他丁、巴马司他、卡托普利、软骨衍生抑制剂、染料木黄酮、白介素 12、薰草菌素、乙酸甲羟孕酮、重组人血小板因子 4、替可加兰、血小板反应蛋白、TNP-470、抗-VEGF 单克隆抗体、可溶性 VEGF-受体嵌合蛋白、抗-VEGF 受体抗体、抗-PDGF 受体、整联蛋白抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂、丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂、反义寡核苷酸、反义寡脱氧核苷酸、siRNA、抗-VEGF 适体和色素上皮衍生因子。

26. 如权利要求 22 所述的方法,其特征在于,在给予所述活性剂或治疗之前给予所述化合物。

27. 如权利要求 22 所述的方法,其特征在于,在给予所述活性剂或治疗的同时给予所述化合物。

28. 如权利要求 22 所述的方法,其特征在于,在给予所述活性剂或治疗之后继续给予所述化合物。

29. 如权利要求 22 所述的方法,其特征在于,在给予所述活性剂或治疗之后给予所述化合物。

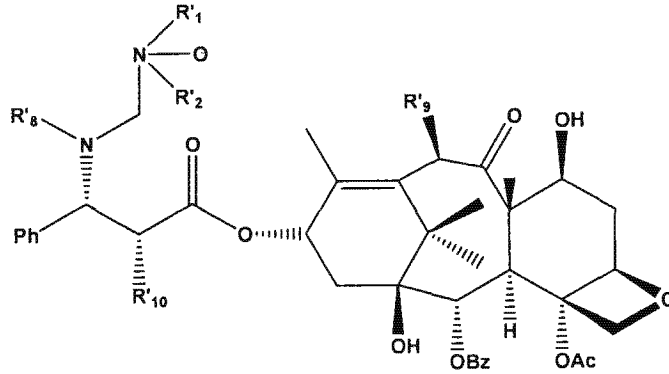
30. 如权利要求 22 所述的方法,其特征在于,所述方法至少重复一次。

31. 一种药物组合物,其包含如权利要求 1 所述的化合物和药学上可接受的载体。

32. 如权利要求 31 所述的药物组合物,其特征在于,所述化合物是由选自下组的药物衍生得到的曼尼希碱 N-氧化物:阿糖胞苷、5-氮杂胞苷、5-氮杂-2'-脱氧胞苷、卡莫司汀、达卡巴嗪、氟尿苷、洛莫司汀、巯基嘌呤、甲氨蝶呤、硫鸟嘌呤、6-环己基甲氧

基-2-(4'-氨基磺酰基苯胺基)嘌呤、6-苄基氨基-2-(2-羟乙基氨基)-9-甲基嘌呤、(2R)-2-[[6-[3-氯苯基氨基]-9-甲基乙基]-9H-嘌呤-2基]氨基]-3-甲基-1-丁醇、四环素、氯四环素、土霉素、米诺环素、多西环素、靛玉红-3'-肟、靛玉红-5-磺酸、5-氯靛玉红、泰普他汀 A、泰普他汀 B、莫那匹尔、TNP-470、CAP、DHP2、蒺藜酮、肯蒺藜酮、替莫唑胺、环磷酰胺和其类似物、美法仑及其衍生物和丝裂霉素及其衍生物。

33. 如权利要求 31 所述的药物组合物,其特征在於,所述化合物是式 III 的紫杉烷曼尼希碱 N-氧化物或其药学上可接受的盐或前药:

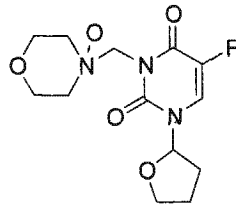


III

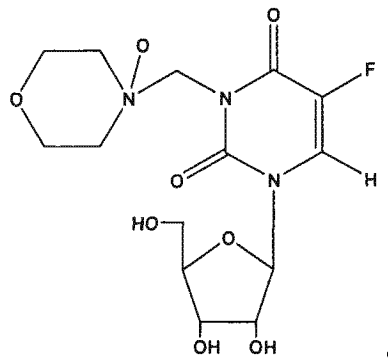
式中, R'_8 是单或二卤代酰基、芳酰基、杂芳酰基、烷氧基羰基、芳氧基羰基或杂芳氧基羰基, R'_9 是氢或酰基, R'_{10} 是任选取代的烷基羰基、任选取代的芳氧基羰基、任选取代的杂芳氧基羰基、任选取代的芳酰基或任选取代的杂芳酰基。

34. 如权利要求 31 所述的药物组合物,其特征在於,所述紫杉烷是紫杉醇。

35. 如权利要求 31 所述的药物组合物,其特征在於,所述化合物是下式的替加氟曼尼希碱 N-氧化物或其药学上可接受的盐或前药:



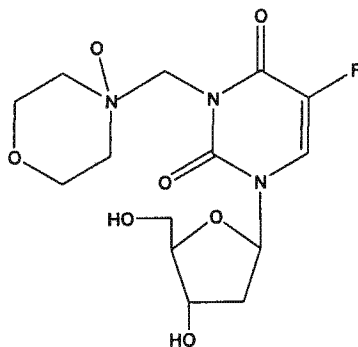
36. 如权利要求 31 所述的药物组合物,其特征在於,所述化合物是式 V 的化合物或其药学上可接受的盐或前药:



V

37. 如权利要求 31 所述的药物组合物,其特征在於,所述化合物是式 IV 的化合物或其

药学上可接受的盐或前药：



VI

38. 如权利要求 31 所述的药物组合物,其特征在于,所述组合物还包含一种或多种独立地选自下组的活性剂:化疗药、抗-血管新生剂、血管靶向剂、HIF1 抑制剂、Hsp90 抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂、丝氨酸 / 苏氨酸激酶抑制剂、蛋白酶体抑制剂、HDAC 抑制剂、胱冬酶诱导剂、CDK 抑制剂和促凋亡分子。

39. 如权利要求 38 所述的药物组合物,其特征在于,所述化疗药选自:阿巴瑞克、阿地白介素、阿来组单抗、阿利维甲酸、别嘌醇、六甲蜜胺、氮磷汀、阿那曲唑、三氧化砷、天冬酰胺酶、活 BCG、贝伐单抗、贝沙罗汀、博来霉素、硼替佐米、白消安、卡普唑酮、喜树碱、卡培他滨、卡铂、卡莫司汀、塞来考昔、西妥昔单抗、苯丁酸氮芥、西那卡塞、顺铂、克拉屈滨、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、放线菌素 D、阿法达贝汀、柔红霉素、地尼白介素 2、右雷佐生、多西他赛、多柔比星、屈他雄酮、埃利奥特 B 溶液、表柔比星、阿法依伯汀、雌莫司汀、依托泊甙、依西美坦、非格司亭、氟尿苷、氟达拉滨、氟尿嘧啶、氟维司群、吉西他滨、吉姆单抗、奥佐米星、吉非替尼、戈舍瑞林、羟基脲、替伊莫单抗、伊达比星、异环磷酰胺、伊马替尼、干扰素 α -2a、干扰素 α -2b、伊立替康、来曲唑、甲酰四氢叶酸、左旋咪唑、洛莫司汀、麦克劳胺、甲地孕酮、美法仑、巯基嘌呤、美司钠、甲氨蝶呤、甲氧沙林、甲泼尼龙、丝裂霉素 C、米托坦、米托蒽醌、诺龙、诺非单抗、奥利默森、奥普瑞白介素、奥沙利铂、紫杉醇、帕米膦酸、培加酶、培门冬酶、培非司亭、培美曲塞、喷司他丁、哌泊溴烷、普卡霉素、聚苯丙生、卜菲尔钠、丙卡巴肼、喹纳克林、拉布立酶、利妥昔单抗、沙格司亭、链佐星、滑石粉、他莫昔芬、特罗凯、替莫唑胺、替尼泊苷、睾内酯、硫鸟嘌呤、硫替派、拓扑替康、托瑞米芬、托西莫单抗、曲妥珠单抗、维甲酸、乌拉莫司汀、戊柔比星、长春碱、长春新碱、长春瑞滨和唑来膦酸盐。

40. 如权利要求 38 所述的药物组合物,其特征在于,所述抗-血管新生剂选自:贝伐单抗、血管他丁、内皮他丁、巴马司他、卡托普利、软骨衍生抑制剂、染料木黄酮、白介素 12、薰草菌素、乙酸甲羟孕酮、重组人血小板因子 4、替可加兰、血小板反应蛋白、TNP-470、抗-VEGF 单克隆抗体、可溶性 VEGF-受体嵌合蛋白、抗-VEGF 受体抗体、抗-PDGF 受体、整联蛋白抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂、丝氨酸 / 苏氨酸激酶抑制剂、反义寡核苷酸、反义寡脱氧核苷酸、siRNA、抗-VEGF 适体或色素上皮衍生因子。

曼尼希碱 N- 氧化物药物

[0001] 发明背景

发明领域

[0002] 本发明涉及包含酸性 N-H 基团并且具有过度增殖疾病治疗活性的曼尼希碱 N- 氧化物的药物和前药,以及所述药物或前药的应用。本发明还涉及单用该化合物或与一种或多种其他活性剂或治疗联用来治疗过度增殖疾病的方法。

背景技术

[0003] 在美国,每四例死亡中有一例死于癌症,癌症已成为第二大死因。美国癌症统计学工作组 (U. S. Cancer Statistics Working Group);美国癌症统计:2000 年发病率,亚特兰大 (United States Cancer Statistics:2000 Incidence, Atlanta) (GA);疾病控制预防中心,卫生和人类服务部 (Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention) 以及国立癌症研究所 (National Cancer Institute) (2003)。国立癌症研究所报道,几乎有一千万美国人患过侵袭性癌症,而美国癌症协会 (American Cancer Society) 估计在 2004 年,有超过一百三十万美国人被诊断出患有侵袭性癌症,超过 50 万患者死亡。美国癌症协会,2004 年癌症情况和数据。这些统计学数据不包括预计在美国诊断出的一百万例基底和鳞状细胞皮肤癌的病例。

[0004] 根据癌症来源的器官和细胞组织将癌症分为以下类型,包括:(i) 上皮癌(最常见的来源于上皮组织的癌症类型,上皮组织是覆盖身体表面或内部器官和各种腺体的细胞层);(ii) 白血病(来源于血液形成组织,包括骨髓、淋巴结和脾脏);(iii) 淋巴瘤(来源于淋巴系统的细胞);(iv) 黑色素瘤(来源于位于皮肤上皮细胞中的色素细胞);和(v) 肉瘤(来源于身体结缔组织,如骨、肌肉和血管)。(参见 Molecular Biology of the Cell (细胞的分子生物学):第三版," Cancer" (癌症)第 24 章,第 1255-1294 页,B. Alberts 等(编),Garland Publishing, Inc. (格兰出版社公司),纽约(1994);和 Stedman's Pocket Medical Dictionary (斯蒂德曼袖珍医学字典);Williams 和 Wilkins, Baltimore (巴尔的摩)(1987))。在这些癌症分类中,存在一百种以上癌症亚类,如乳腺癌、肺癌、胰腺癌、结肠癌和前列腺癌等。

[0005] 由于接触各种化学物质、辐射、病毒或一些尚未完全了解的内部细胞信号转导事件,引起细胞 DNA 损伤(即 DNA 序列改变或表达模式改变),导致产生癌细胞。在大多数细胞 DNA 发生损伤的情况下,细胞死亡或能够修复其 DNA。然而,对癌细胞而言,损伤的 DNA 未被修复,细胞继续分裂,导致细胞生理和功能改变。

[0006] 瘤或肿瘤是由异常、加速的生长(即,过度增殖性细胞生长)产生的细胞团。只要肿瘤细胞局限在一个细胞团中,就认为该肿瘤为良性。然而,癌性肿瘤能够侵袭其它组织,并被称为恶性肿瘤。通常,癌细胞由以下两种遗传特性定义:细胞和其后代 1) 无视正常抑制作用而增殖,和 2) 侵袭和扩展到其它细胞的区域。

[0007] 癌性肿瘤由高度复杂的血管和不同组织组成。大多数癌性肿瘤具有缺氧组分,

该组分相对耐受标准抗癌治疗,包括放疗和化疗。Brown, *CancerRes.* 59 :5863(1999);和 Kunz, M. 等, *Mol Cancer* 2 :1(2003)。Thomlinson 和 Gray 提出第一个人肿瘤解剖学模型,该模型表明血管和坏死的肿瘤组织之间存在 100-150 μm 厚的缺氧组织层。

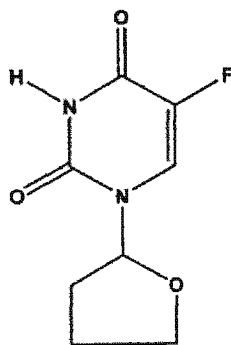
[0008] 研究证明,多种癌性肿瘤中的缺氧组织能通过一系列复杂机制促进癌症进展。参见 Brown, 同上和 Kunz 等, 同上。这些机制包括激活某些信号转导通路和基因调节机制、诱导对基因突变进行选择的过程、肿瘤细胞凋亡和肿瘤血管新生。这些机制中大部分能促进肿瘤进展。因此,组织缺氧被认为是肿瘤侵袭和转移的核心因素。靶向肿瘤内部缺氧组织的治疗可能为患有肿瘤相关癌症和 / 或疾病的患者提供了改进的治疗。

[0009] 除癌症外,还存在多种与给定组织发生缺氧相关联的过度增殖性疾病和 / 或失调。例如, Shweiki 等解释,氧含量不足常常导致新血管形成,以补偿缺氧组织的需要。新血管形成是由某些生长因子,如血管内皮生长因子 (VEGF) 的表达介导的。Shweiki 等, *Nature* 35P :843(1992)。然而,当某些组织或生长因子因缺氧而直接或间接上调但缺少足以控制组织表达的反馈控制机制时,可能引起各种疾病和 / 或失调 (即缺氧 - 加重的过度增殖)。

[0010] 5-氟尿嘧啶 (5-FU), 包含酰亚胺 N-H 基团, 是用于治疗头、颈、乳腺、结肠、直肠、肝和胰腺等实体瘤的胸苷酸合酶抑制剂 (抗代谢剂)。胸苷酸合酶 (TS) 催化脱氧尿苷 5' -O- 单磷酸 (dUMP) 向脱氧胸苷 5' -O- 单磷酸 (dTMP) 转化。据信 5-FU 能够在快速增殖的肿瘤细胞中通过引起胸苷储库耗竭来阻滞肿瘤扩增。参见美国专利 5, 614, 505。

[0011] 5-FU 因为在低于治疗有效剂量时具有毒性而治疗指数低下, 缩小其潜在的应用范围。美国专利 6, 702, 705。这就需要开发能通过酶降解缓慢释放 5-FU 的 5-FU 类似物或前药 (例如, 1-(四氢-2-呋喃基)-5-氟尿嘧啶, 常称为呋氟尿嘧啶或替加氟)。参见例如, 美国专利 5, 719, 132。美国专利 3, 948, 897 描述了具有以下结构的替加氟的合成和抗癌活性:

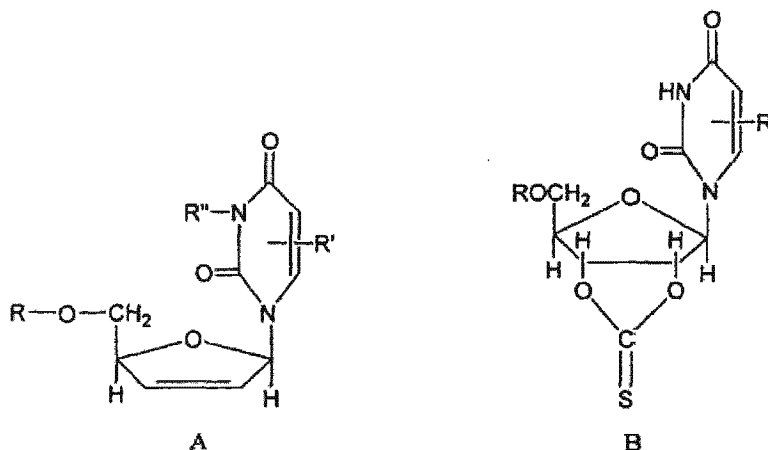
[0012]



[0013] 5-FU 必须合成代谢成核苷酸水平 (例如, 氟尿苷 - 或氟脱氧尿苷 -5' - 磷酸) 以发挥其潜在的细胞毒作用。对应于这些核苷酸的核苷 (5-氟尿苷和 5-氟-2' -脱氧尿苷) 也是活性抗肿瘤药, 在一些模型系统中功效显著高于 5-FU, 可能是因为它们比 5-FU 更容易转化成核苷酸。参见美国专利 6, 702, 705。

[0014] 美国专利 3, 322, 747 描述了一组具有以下结构 A 和 B 的 5-FU 类似物或前药:

[0015]

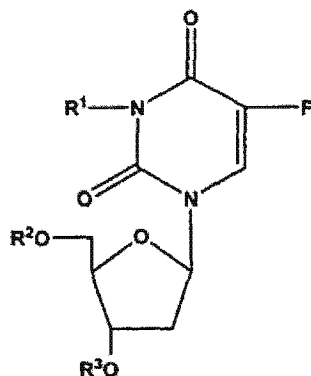


[0016] 式中, R 是酰基、烷基或芳烷基;

[0017] R' 是氢、卤素、烷基、胺、烷基胺(如甲胺、二甲胺、丙胺)或三氟甲胺;R'' 是亚磷酸烷基酯。

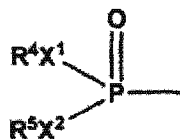
[0018] 美国专利 5,032,680 描述了一组具有以下结构的 2'-脱氧-5-氟尿苷衍生物:

[0019]



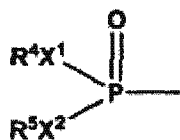
[0020] 式中, R¹ 是氢或酰基, R² 和 R³ 各自是氢、酰基或下式基团:

[0021]



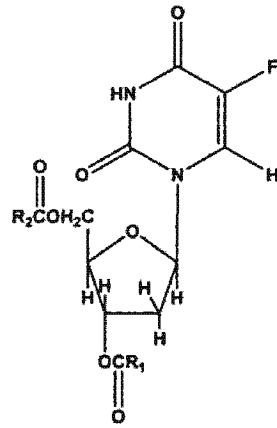
[0022] 式中, X¹ 和 X² 各自是氧或硫, R⁴ 是各自可被烷基、烷氧基、烷氧基羰基、烷硫基、酰基、卤素、三氟甲基、硝基、氰基、羧基或亚甲基二氧取代的苯基、苄基或萘基, R⁵ 是烷基、烯基或 R⁴, R² 和 R³ 中至少一个是下式基团:

[0023]



[0024] 美国专利 4,757,139 描述了具有以下结构的 5-FU 类似物或前药,或其药学上可接受的盐:

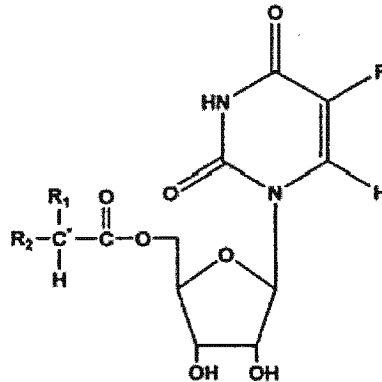
[0025]



[0026] 式中, R_1 和 R_2 相互相同或不同, 各自代表具有羧基取代基的 1-18 个碳原子的烷基, 或 9-14 个碳原子的烷基。

[0027] 美国专利 5, 808, 049 描述了一组具有以下结构的 5-FU 类似物或前药:

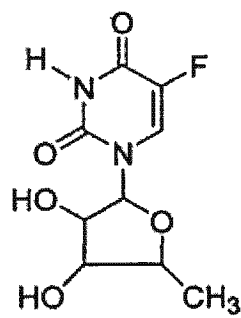
[0028]



[0029] 式中, R_1 是甲基、甲氧基或三氟乙酰胺基; R_2 是苯基或苯甲基; 手性中心的绝对构型是 R 。

[0030] 美国专利 5, 530, 003 描述了具有以下结构的 5-FU 类似物或前药:

[0031]



[0032] 美国专利 6, 702, 705 ('705 专利) 描述了抗肿瘤核苷酸类似物, 其包含共价连接于该核苷酸类似物 3' 或 5' 氧的单糖吡喃己糖或呋喃己糖。'705 专利所述核苷酸类似物的例子包括: 氟尿嘧啶、氟脱氧尿苷、5-氟尿苷、阿糖胞苷、巯基嘌呤核糖核苷、硫鸟苷、阿糖氟尿嘧啶、氮尿苷、氮杂胞苷、氟胞苷、氟达拉滨。所述单糖(吡喃己糖或呋喃己糖)包括: 葡萄糖、氨基葡萄糖、D-吡喃奎诺糖、半乳糖、氨基半乳糖、L-吡喃果糖、L-吡喃鼠李糖、D-吡喃葡萄糖醛酸、D-吡喃半乳糖醛酸、D-吡喃甘露糖醛酸、D-吡喃艾杜糖醛酸(D-iodopyranuronic acid)、葡萄糖、氨基葡萄糖、D-吡喃奎诺糖、半乳糖、氨基半乳糖、

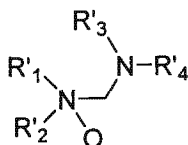
L-吡喃果糖、L-吡喃鼠李糖、D-吡喃葡萄糖醛酸、D-吡喃半乳糖醛酸、D-吡喃甘露糖醛酸和D-吡喃艾杜糖醛酸。

[0033] 曼尼希碱是本领域技术人员已知的。生理条件下曼尼希碱容易转化回其组成部分，已研究作为前药。参见例如，Bundgaard, H. 和 Møss, J. J. Pharm. Sci. 78(2) : 122-26(1989)。然而，由于容易转化回母体药物，曼尼希碱前药的应用受到限制。

[0034] 发明概述

[0035] 本发明的一方面涉及具有下式 I 的曼尼希碱 N-氧化物化合物，或其药学上可接受的盐或前药：

[0036]



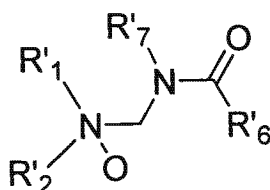
I

[0037] 式中， R'_1 和 R'_2 各自独立地是直链或支链烷基、环烷基、烷基芳基、芳基、杂芳基，或者 R'_1 和 R'_2 与它们所连接的氮原子一起形成包含一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子的环；和

[0038] $R'_3R'_4N-$ 是包含酸性 N-H 基团的药物的残基。

[0039] 本发明的另一方面涉及具有下式 II 的化合物或其药学上可接受的盐或前药：

[0040]

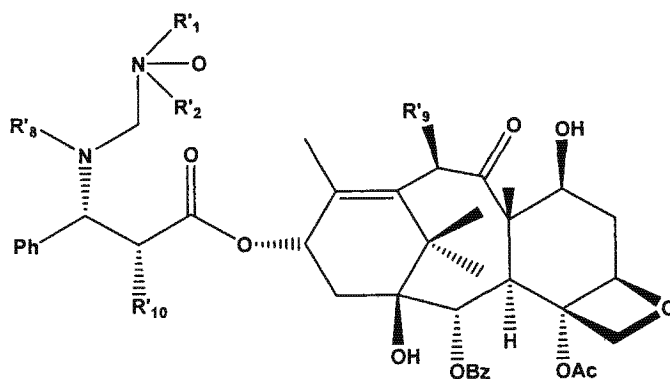


II

[0041] 式中， R'_1 和 R'_2 定义同上； $-R'_7NC(=O)R'_6$ 基团是含羧酰胺药物或可转化为羧酰胺的含羧基药物的残基。

[0042] 本发明的另一方面涉及 $-NR'_3R'_4$ 基团是来自紫杉烷的残基的化合物，例如具有下式 III 的化合物，或其药学上可接受的盐或前药：

[0043]

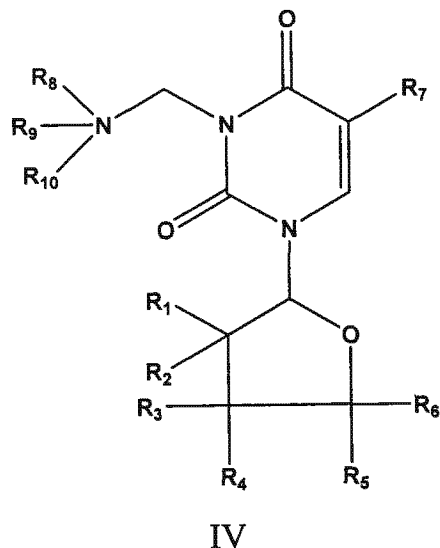


III

[0044] 式中, R'_1 和 R'_2 定义同上; R'_8 是单或二卤代酰基、芳酰基、杂芳酰基、烷氧基羰基、芳氧基羰基或杂芳氧基羰基, R'_9 是氢或酰基, R'_{10} 是任选取代的烷基羰基、任选取代的芳氧基羰基、任选取代的芳酰基、任选取代的杂芳酰基或任选取代的杂芳氧基羰基。

[0045] 本发明的一方面涉及具有下式 IV 的化合物或其药学上可接受的盐或前药:

[0046]



[0047] 式中,

[0048] R_1 和 R_2 各自独立地是氢或羟基;

[0049] R_3 和 R_4 各自独立地是氢、羟基; $OC(=O)R_{11}$, OR_{12} , 或者 R_1 和 R_2 中的一个与 R_3 和 R_4 中的一个一起形成双键或 $-OC(=X)O-$ 基团, 其中 X 是 S 或 O;

[0050] R_5 和 R_6 各自独立地是氢、烷基、 CH_2OR_{13} 或 $C(=O)-CR'R''H$; 其中 R' 是烷基、烷氧基或三氟乙酰胺基; R'' 是苯基或苯甲基;

[0051] R_7 是氢、卤素、烷基、胺、烷基胺、二烷基胺、二烷基胺 N-氧化物、三氟甲基或三氟甲基胺;

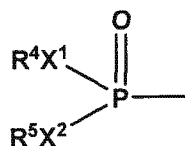
[0052] R_8 和 R_9 各自独立地是烷基、芳基、芳烷基、烷氧基烷基、羟基烷基, 或者 R_8 和 R_9 与它们所连接的氮原子一起形成包含一个、两个或三个选自 N、O、S、SO 和 SO_2 的杂原子的杂环, 所述杂环任选被 1-4 个选自羟基、烷氧基、卤素或羟基烷基的取代基取代;

[0053] R_{10} 是 O 或不存在, 前提是 R_7 不是二烷基胺 N-氧化物时 R_{10} 是 O;

[0054] R_{11} 是氢、酰基、烷基羧基、烷基;

[0055] R_{12} 是氢、酰基或下式基团:

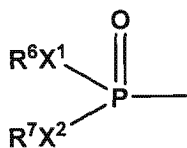
[0056]



[0057] 式中 X^1 和 X^2 独立地是 O 或 S; R^4 是任选取代的苯基、任选取代的苄基或任选取代的萘基; R^5 是烷基或烯基; 和

[0058] R_{13} 是氢、酰基、烷基羧基、烷基、芳烷基、单糖或下式基团:

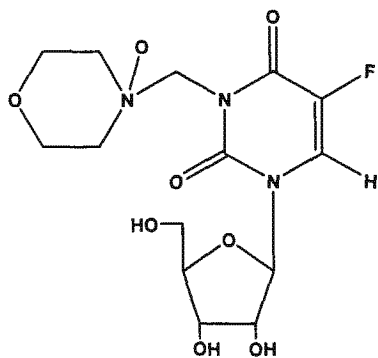
[0059]



[0060] 式中 X^1 和 X^2 独立地是 O 或 S; R^6 是任选取代的苯基、任选取代的苄基或任选取代的萘基; R^7 是烷基或烯基。

[0061] 一方面, 本发明涉及具有下式 V 的化合物或其药学上可接受的盐或前药:

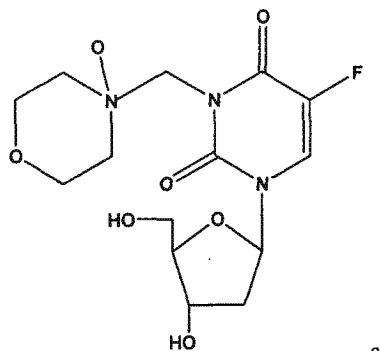
[0062]



V

[0063] 另一方面, 本发明涉及具有下式 VI 的化合物或其药学上可接受的盐或前药:

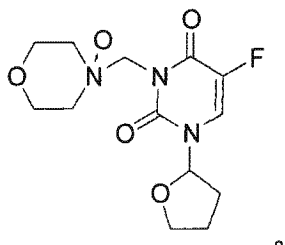
[0064]



VI

[0065] 又一方面, 本发明涉及具有下式 VII 的替加氟曼尼希碱 N-氧化物或其药学上可接受的盐或前药:

[0066]



VII

[0067] 在一个实施方式中, 式 IV 的化合物是选自下组的 5-FU 类似物或前药的曼尼希碱 N-氧化物:

[0068] 替加氟;

- [0069] 5-氟尿苷-5' - 磷酸；
- [0070] 5-氟脱氧尿苷-5' - 磷酸；
- [0071] 5-氟尿苷；
- [0072] 5-氟-2' - 脱氧尿苷；
- [0073] 1-(5' -0- 三苯甲基-β-D- 呋喃核糖基)-尿嘧啶-2',3' -0- 硫代碳酸酯；
- [0074] 1-(5' -0- 三苯甲基-β-D- 呋喃核糖基)-5-氯尿嘧啶-2',3' -0- 硫代碳酸酯；
- [0075] 1-(5' -0- 三苯甲基-β-D- 呋喃核糖基)-5-甲基氨基尿嘧啶-2',3' -0- 硫代碳酸酯；
- [0076] 1-(5' -0- 三苯甲基-β-D- 呋喃核糖基)-5-甲基尿嘧啶-2',3' -0- 硫代碳酸酯；
- [0077] 1-(5' -0- 三苯甲基-β-D- 呋喃核糖基)-5-三氟甲基尿嘧啶-2',3' -0- 硫代碳酸酯；
- [0078] 1-(5' -0- 苄基-β-D- 呋喃核糖基)-尿嘧啶-2',3' -0- 硫代碳酸酯；
- [0079] 1-(5' -0- 苄基-β-D- 呋喃核糖基)-5-溴尿嘧啶-2',3' -0- 硫代碳酸酯；
- [0080] 1-(5' -0- 苄基-β-D- 呋喃核糖基)-5-氨基尿嘧啶-2',3' -0- 硫代碳酸酯；
- [0081] 1-(5' -0- 乙酰基-β-D- 呋喃核糖基)-尿嘧啶-2',3' -0- 硫代碳酸酯；
- [0082] 1-(5' -0- 乙酰基-β-D- 呋喃核糖基)-5-三氟甲基尿嘧啶-2',3' -0- 硫代碳酸酯；
- [0083] 1-(5' -0- 苯甲酰-β-D- 呋喃核糖基)-尿嘧啶-2',3' -0- 硫代碳酸酯；
- [0084] 1-(5' -0- 苯甲酰-β-D- 呋喃核糖基)-5-溴尿嘧啶-2',3' -0- 硫代碳酸酯；
- [0085] 1-(5' -0- 苯甲酰-β-D- 呋喃核糖基)-5-乙基尿嘧啶-2',3' -0- 硫代碳酸酯；
- [0086] 1-(5' -0- 三苯甲基-β-D- 呋喃核糖基)-2',3' -二脱氧-2',3' -二脱氢-5-氯尿嘧啶；
- [0087] 1-(5' -0- 三苯甲基-β-D- 呋喃核糖基)-2',3' -二脱氧-2',3' -二脱氢-5-氨基尿嘧啶；
- [0088] 1-(5' -0- 三苯甲基-β-D- 呋喃核糖基)-2',3' -二脱氧-2',3' -二脱氢-5-三氟甲基尿嘧啶；
- [0089] 1-(5' -0- 三苯甲基-β-D- 呋喃核糖基)-2',3' -二脱氧-2',3' -二脱氢-5-甲基氨基尿嘧啶；
- [0090] 1-(5' -0- 三苯甲基-β-D- 呋喃核糖基)-2',3' -二脱氧-2',3' -二脱氢-5-二甲基氨基尿嘧啶；
- [0091] 1-(5' -0- 苄基-β-D- 呋喃核糖基)-2',3' -二脱氧-2',3' -二脱氢-5-氯尿嘧啶；
- [0092] 1-(5' -0- 苄基-β-D- 呋喃核糖基)-2',3' -二脱氧-2',3' -二脱氢-5-氨基尿嘧啶；
- [0093] 1-(5' -0- 乙酰基-β-D- 呋喃核糖基)-2',3' -二脱氧-2',3' -二脱氢-5-甲基氨基尿嘧啶；

- [0094] 1-(5' -O- 三苯甲基 - β -D- 呋喃核糖基)-2', 3' - 二脱氧-2', 3' - 二脱氢-3- 甲基尿嘧啶；
- [0095] 1-(5' -O- 三苯甲基 - β -D- 呋喃核糖基)-2', 3' - 二脱氧-2', 3' - 二脱氢-3- 甲基-5- 氯尿嘧啶；
- [0096] 1-(5' -O- 苄基 - β -D- 呋喃核糖基)-2', 3' - 二脱氧-2', 3' - 二脱氢-3- 乙基尿嘧啶；
- [0097] 1-(5' -O- 苄基 - β -D- 呋喃核糖基)-2', 3' - 二脱氧-2', 3' - 二脱氢-3- 乙基-5- 甲基氨基尿嘧啶；
- [0098] 1-(5' -O- 三苯甲基 - β -D- 呋喃核糖基)-2', 3' - 二脱氧-2', 3' - 二脱氢尿嘧啶；
- [0099] 1-(5' -O- 三苯甲基 - β -D- 呋喃核糖基)-2', 3' - 二脱氧-2', 3' - 二脱氢-5- 氯尿嘧啶；
- [0100] 1-(5' -O- 三苯甲基 - β -D- 呋喃核糖基)-2', 3' - 二脱氧-2', 3' - 二脱氢尿嘧啶-5- 甲基氨基尿嘧啶；
- [0101] 1-(5' -O- 三苯甲基 - β -D- 呋喃核糖基)-2', 3' - 二脱氧-2', 3' - 二脱氢尿嘧啶-5- 甲基尿嘧啶；
- [0102] 1-(5' -O- 三苯甲基 - β -D- 呋喃核糖基)-2', 3' - 二脱氧-2', 3' - 二脱氢尿嘧啶-5- 三氟甲基尿嘧啶；
- [0103] 1-(5' -O- 苄基 - β -D- 呋喃核糖基)-2', 3' - 二脱氧-2', 3' - 二脱氢尿嘧啶-尿嘧啶；
- [0104] 1-(5' -O- 乙酰基 - β -D- 呋喃核糖基)-2', 3' - 二脱氧-2', 3' - 二脱氢尿嘧啶-尿嘧啶；
- [0105] 二苯基-2' - 脱氧-5- 氟-5' - 尿苷酸盐；
- [0106] 二苯基-2' - 脱氧-5- 氟-3' - 尿苷酸盐；
- [0107] 二苯基-2' - 脱氧-5' -O-(二苯氧基氧磷基)-5- 氟-3' - 尿苷酸盐；
- [0108] 二苯基-3- 苯甲酰-2' - 脱氧-5- 氟-5' - 尿苷酸盐；
- [0109] 二- 对甲基苯基-2' - 脱氧-5- 氟-5' - 尿苷酸盐；
- [0110] 二- 对正己基苯基-2' - 脱氧-5- 氟-5' - 尿苷酸盐；
- [0111] 二- 对甲氧基苯基-2' - 脱氧-5- 氟-5' - 尿苷酸盐；
- [0112] 二- 间- 正- 己氧基苯基-2' - 脱氧-5- 氟-5' - 尿苷酸盐；
- [0113] 二- 对甲氧基羰基苯基-2' - 脱氧-5- 氟-5' - 尿苷酸盐；
- [0114] 二- 间- 甲氧基羰基苯基-2' - 脱氧-5- 氟-5' - 尿苷酸盐；
- [0115] 二- 对正- 己氧基羰基苯基-2' - 脱氧-5- 氟-5' - 尿苷酸盐；
- [0116] 二- 对甲基苯硫基-2' - 脱氧-5- 氟-5' - 尿苷酸盐；
- [0117] 二- 对正- 己基苯硫基-2' - 脱氧-5- 氟-5' - 尿苷酸盐；
- [0118] 二- 间- 乙酰基苯基-2' - 脱氧-5- 氟-5' - 尿苷酸盐；
- [0119] 二- 对乙酰基苯基-2' - 脱氧-5- 氟-5' - 尿苷酸盐；
- [0120] 二- 对苯甲酰苯基-2' - 脱氧-5- 氟-5' - 尿苷酸盐；
- [0121] 二- 间- 氟苯基-2' - 脱氧-5- 氟-5' - 尿苷酸盐；

- [0122] 二-对氟苯基-3-对-己氧基羰基苯甲酰-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0123] 二-对氟苯基-3-对-硝基苯甲酰-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0124] 二-对氟苯基-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0125] 二-对氟苯基-3-(3,4-亚甲基二氧基苯甲酰)-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0126] 二-邻-氯苯基-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0127] 二-间-氯苯基-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0128] 二-间-氯苯基-3-间-甲氧基苯甲酰-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0129] 二-间-氯苯基-3-对-甲基苯甲酰-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0130] 二-对氯苯基-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0131] 二-对氯苯基-3-甲酰基-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0132] 二-对氯苯基-3'-0-乙酰基-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0133] 二-对氯苯基-3'-0-丁酰基-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0134] 二-对氯苯基-3'-0-苯甲酰-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0135] 二-对氯苯基-3'-0-间-甲基苯甲酰-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0136] 二-对氯苯基-3-乙酰基-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0137] 二-对氯苯基-3-苯甲酰-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0138] 二-对氯苯基-3-间-甲基苯甲酰-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0139] 二-对氯苯基-3-(3,4-亚甲基二氧基苯甲酰)-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0140] 二-对氯苯基-3'-0-乙酰基-3-苯甲酰-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0141] 二-间-溴苯基-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0142] 二-对溴苯基-3'-0-己酰基-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0143] 二-对溴苯基-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0144] 二-间-三氟甲基苯基-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0145] 二-间-三氟甲基苯基-3'-0-丙酰基-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0146] 二-间-三氟甲基苯基-3'-0-丁酰基-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0147] 二-对三氟甲基苯基-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0148] 二-对三氟甲基苯基-3-(3,4-亚甲基二氧基苯甲酰)-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0149] 二-邻-氰基苯基-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0150] 二-间-氰基苯基-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0151] 二-对氰基苯基-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0152] 二-对氰基苯基-3-间-甲氧基苯甲酰-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0153] 二-邻-硝基苯基-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0154] 二-邻-硝基苯基-3-己酰基-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0155] 二-间-硝基苯基-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0156] 二-对硝基苯基-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0157] 二-对硝基苯基-3'-0-乙酰基-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；

- [0158] 二-对硝基苯基-3-(3,4-亚甲基二氧基苯甲酰)-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0159] 二-对羧基苯基-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0160] 二-对羧基苯基-3-(1-萘酰)-2'-脱氧-5-氟-5'-二-(3,4-亚甲基二氧基苯基)-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0161] 二-(3,4-亚甲基二氧基苯基)-3'-丁酰基-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0162] 二-(2,3-二氯苯基)-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0163] 二-(2,4-二氯苯基)-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0164] 二-(2,4-二氯苯基)-3'-0-乙酰基-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0165] 二-(3,4-二氯苯基)-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0166] 二-(3,5-二氯苯基)-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0167] 二-(4-氯-3-甲基苯基)-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0168] 二-(2-溴-4-甲基苯基)-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0169] 二-(2-氯-4-硝基苯基)-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0170] 二-(3,4-二甲基苯基)-3'-0-乙酰基-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0171] 二-(2,3,5-三氯苯基)-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0172] 二-(2,3,5-三甲基苯基)-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0173] 二-1-萘基-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0174] 二-2-萘基-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0175] 二-4-甲氧基羰基苯基-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0176] 二-(2,4-二氯-1-萘基)-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0177] 二-苄基-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0178] 二-(4-氯-3-硝基苄基)-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0179] 2'-脱氧-5-氟尿苷-5'-(S,S-二苯基二硫代磷酸酯)；
- [0180] 2'-脱氧-5-氟尿苷-5'-(S,S-二-对甲氧基苯基二硫代磷酸酯)；
- [0181] 2'-脱氧-5-氟尿苷-5'-(S,S-二-对氯苯基二硫代磷酸酯)；
- [0182] 对-氯苯基-苯基-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0183] 对-氯苯基-苯基-2'-脱氧-5-氟-3'-尿苷酸盐；
- [0184] 对-氯苯基-对溴苯基-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0185] 4-氯-3-甲基苯基-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0186] 甲基-苯基-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0187] 正丁酰基-苯基-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0188] 正-十二烷基-苯基-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0189] 香茅基(citroneryl)-苯基-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0190] 牻牛儿基-苯基-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0191] 香茅基-对-氯苯基-2'-脱氧-5-氟-5'-尿苷酸盐；
- [0192] 3',5'-二丙二酰基-5-氟-2'-脱氧尿苷；
- [0193] 3',5'-二琥珀酰基-5-氟-2'-脱氧尿苷；
- [0194] 3',5'-二戊二酰基-5-氟-2'-脱氧尿苷；

- [0195] 3',5' - 二己二酰基 -5- 氟 -2' - 脱氧尿苷；
- [0196] 3',5' - 二甲氧苄二胺基 (dipymeryl)-5- 氟 -2' - 脱氧尿苷；
- [0197] 3',5' - 二环庚基 (disuberyl)-5- 氟 -2' - 脱氧尿苷；
- [0198] 3',5' - 二软木酰基 (disubesyl)-5- 氟 -2' - 脱氧尿苷；
- [0199] 3',5' - 二癸酰基 -5- 氟 -2' - 脱氧尿苷；
- [0200] 3',5' - 二 - 十二酰基 -5- 氟 -2' - 脱氧尿苷；
- [0201] 3',5' - 二 - 十四酰基 -5- 氟 -2' - 脱氧尿苷；
- [0202] 3',5' - 二 - 己二酰基 -5- 氟 -2' - 脱氧尿苷；
- [0203] 3',5' - 二 - 戊二酰基 -5- 氟 -2' - 脱氧尿苷；
- [0204] 3',5' - 二 - 琥珀酰 -5- 氟 -2' - 脱氧尿苷；
- [0205] 3',5' - 双 (β - 羧基十一酰基) -5- 氟 -2' - 脱氧尿苷；
- [0206] 3',5' - 双 (β - 羧基十三酰基) -5- 氟 -2' - 脱氧尿苷；
- [0207] 3',5' - 双 (β - 羧基十五酰基) -5- 氟 -2' - 脱氧尿苷；
- [0208] 3',5' - 双 (3- 羧基 -3- 甲基戊酰基) -5- 氟 -2' - 脱氧尿苷；
- [0209] 5' - (RS) - (2- 苯基丙酰基) -5- 氟尿苷；
- [0210] 5' - (RS) - (2- 甲氧基 -2- 苯基乙酰基) -5- 氟尿苷；和
- [0211] 5' - (RS) - (2- 三氟乙酰胺基 -3- 苯基丙酰基) -5- 氟尿苷。

[0212] 根据本发明的另一方面,以包含至少一种药学上可接受的载体的药物组合物的形式提供治疗有效量的式 I 的化合物。在一个实施方式中,药物组合物还包含一种或多种活性剂或治疗。在另一实施方式中,所述一种或多种活性剂或治疗是化疗药、放疗剂 / 放疗、抗 - 血管新生剂、血管靶向剂、缺氧诱导因子 1 (HIF1) 抑制剂、Hsp90 抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂、丝氨酸 / 苏氨酸激酶抑制剂、蛋白酶体抑制剂、HDAC 抑制剂、胱冬酶诱导剂、CDK 抑制剂和促凋亡分子。

[0213] 在一个实施方式中,本发明涉及治疗、改善或预防对象过度增殖性疾病的方法,该方法包括给予所述对象治疗有效量的本发明式 I 的化合物。

[0214] 本发明另一方面是一种治疗、改善或预防动物的过度增殖性疾病的方法,所述方法包括联合给予所述动物治疗有效量的式 I 化合物与一种或多种活性剂或治疗。在一个实施方式中,所述一种或多种活性剂或治疗是化疗药、放疗剂 / 放疗、抗 - 血管新生剂、血管靶向剂、缺氧诱导因子 1 (HIF1) 抑制剂、Hsp90 抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂、丝氨酸 / 苏氨酸激酶抑制剂、蛋白酶体抑制剂、HDAC 抑制剂、胱冬酶诱导物、CDK 抑制剂和促凋亡分子。在另一实施方式中,所述一种或多种活性剂或治疗用于、已经用于或已知可用于治疗所述过度增殖性疾病。

[0215] 在一个实施方式中,治疗、改善或预防动物过度增殖性疾病的方法包括:给予动物治疗有效量的本发明化合物。在具体实施方式中,化合物是替加氟,联合一种或多种活性剂或治疗,例如,化疗药或放疗剂 / 放疗。

[0216] 在本发明的优选实施方式中,所述一种或多种化疗药可以是用于、已经用于或已知可用于治疗过度增殖性疾病的任何化疗药。

[0217] 在本发明的优选实施方式中,所述一种或多种放疗剂或放疗可以是外束放疗、近程治疗、热疗法、放射手术、带电粒子放疗、中子放疗、光动力学治疗或放射性核素治疗。

[0218] 在本发明的一个实施方式中,可以在给予所述一种或多种化疗药或放疗剂或放疗之前、期间和 / 或之后给予式 I 化合物。在本发明的另一实施方式中,将联合给予式 I 化合物与一种或多种化疗药或放疗剂或放疗的方法重复一次以上。

[0219] 将本发明式 I 化合物和一种或多种化疗药或放疗剂或放疗联用具有加合效能或加合疗效。本发明也包括协同性联用,其疗效大于加合疗效。优选地,这类联用将降低或防止不良作用或副作用。在某些实施方式中,相对于单独给予式 I 化合物或任何化疗药或放疗剂或放疗,本发明所述的联合治疗的总体疗效提高。在某些实施方式中,降低了现有或实验性化疗药或放疗剂或放疗的剂量或给药频率,这能提高患者的顺应性,从而改善治疗并减轻不良作用或副作用。

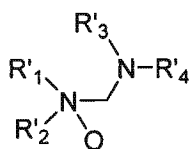
[0220] 另外,本发明方法不仅可用于治疗未经治疗的患者,也可用于治疗用现有的标准和 / 或实验性癌症治疗,包括但不限于放疗、化疗和 / 或手术部分地或完全难以治疗的患者。在优选实施方式中,本发明提供治疗或改善对其它治疗已证明或可能是难以治疗或不响应的过度增殖性疾病的治疗方法。

[0221] 虽然不希望受任何理论束缚,但应相信,一些本发明的 N-氧化物化合物可以细胞毒性大为降低的前药形式使用,因为曼尼希碱的 N 氧化物降低或消除了母体化合物的细胞毒活性。相信这些 N-氧化物化合物将在靶组织内的缺氧条件下激活(即,在氮原子上还原),通过诱导细胞死亡或降低细胞复制的能力来行使其细胞毒作用。当曼尼希碱的 N 氧化物不显著降低母体化合物的细胞毒活性时,本发明的其它 N-氧化物化合物可具有固有的细胞毒活性。由于许多病理组织具有明显的能促进过度增殖的缺氧组分,所以相信会优先靶向这部分组织。

[0222] 发明详述

[0223] 本发明的一方面涉及式 I 的曼尼希碱 N-氧化物化合物或其药学上可接受的盐或前药:

[0224]



I

[0225] 式中, R'_1 - R'_4 定义同上。

[0226] 在一个实施方式中, R'_3 和 R'_4 中的一个与它们所连接的氮原子一起或不包括氮原子,形成包含 1-3 个选自 O、N、S 和 P 的杂原子的任选取代的 5-7 元杂环的一部分,所述杂环任选与任选取代的 5-7 元碳环或杂环稠合; R'_3 和 R'_4 中的另一个是氢、烷氧基羰基、任选取代的烷基或任选取代的苯基。

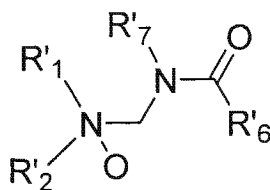
[0227] 在另一实施方式中, R'_3 和 R'_4 与它们所连接的氮原子一起形成包含 1-3 个选自 -N-、-O-、-S-、-C(=O)-、-C=N-、-SO₂-、-PO₂- 和 -CX₂- 的基团的任选取代的 5-7 元杂环,所述杂环任选与任选取代的 5-7 元碳环或杂环稠合。

[0228] 在另一实施方式中,基团 -NR'₃R'₄ 是包含酸性 N-H 基团的药物的残基,包括但不限于:阿糖胞苷 (Cytosar-**U**®), 5-氮杂胞苷 (Vidaza™), 5-氮杂-2'-脱氧胞苷, 6-环己基甲氧基-2-(4'-氨磺酰基苯胺基) 嘌呤, 6-苄基氨基-2-(2-羟乙基氨基)-9-甲基

嘌呤, (2R)-2-[[6-[3-氯苯基氨基]-9-甲基乙基]-9H-嘌呤-2基]氨基]-3-甲基-1-丁醇(普伐拉醇A(Purvalanol A)), (2R)-2-[[6-[3-氯-4-羧基苯基氨基]-9-甲基乙基]-9H-嘌呤-2基]氨基]-3-甲基-1-丁醇(普伐拉醇B(Purvalanol B)), 卡莫司汀, 达卡巴嗪, 氟尿苷, 洛莫司汀, 巯基嘌呤, 甲氨蝶呤, 硫鸟嘌呤, 四环素, 氯四环素, 土霉素, 米诺环素, 多西环素, 靛玉红, 靛玉红-3'-胍, 靛玉红-5-磺酸, 5-氯靛玉红, 4-[[2-(3-甲基丁-2-烯基)-1H-吡啶-3-基]甲基]-3,6-二氮杂双环[4.3.0]壬烷-2,5-二酮(泰普他汀A(tryprostatin A)), 4-[[2-(3-甲基丁-2-烯基)-6-甲氧基-1H-吡啶-3-基]甲基]-3,6-二氮杂双环[4.3.0]壬烷-2,5-二酮(泰普他汀B(tryprostatin B)), 莫那匹尔, DHP2, 卡培他滨(CAP), (3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-[(2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基-2-丁烯基)环氧乙烷基]-1-氧杂螺[2.5]辛-6-基氯乙酰基氨基甲酸酯(也称为O-(氯乙酰基氨基甲酰基)烟曲霉醇(fumagillol)或TNP-470), 7,12-二氢吡啶并[3,2-d][1]苯并氮草-6(5H)-酮(蒎酮(Paullone)), 9-溴-7,12-二氢吡啶并[3,2-d][1]苯并氮草-6(5H)-酮(肯蒎酮(Kenpaullone)), 6-(苄基氨基)-2-(2-羟乙基氨基)-9-甲基嘌呤(奥罗莫星), 紫杉烷(如美国专利6,815,462,6,884,817,6,765,015,6,476,242和5,688,977所述), 替莫唑胺, 环磷酰胺及其类似物(如美国专利5,190,929所述), 美法仑及其衍生物(如美国专利5,075,108所述)以及丝裂霉素及其衍生物(如美国专利4,652,644所述)。

[0229] 另一实施方式涉及式II的化合物或其药学上可接受的盐或前药:

[0230]

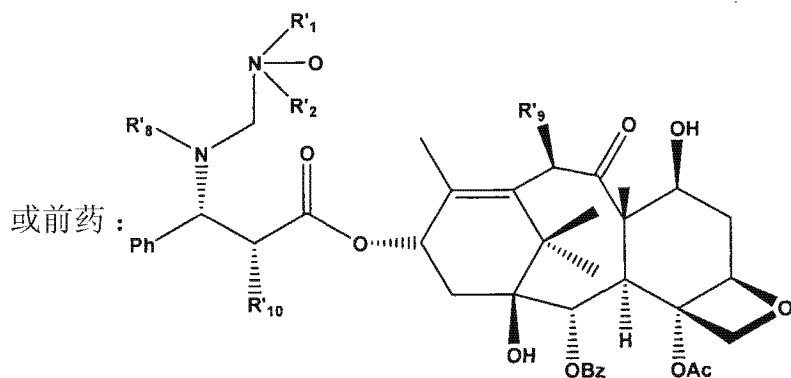


II

[0231] 式中, R'_1 , R'_2 , R'_6 和 R'_7 定义同上。

[0232] 在一个实施方式中, $-R'_7NC(=O)R'_6$ 是包含酸性 N-H 基团的药物的残基, 非限制性地包括: 靛玉红-3'-胍、靛玉红-5-磺酸、5-氯靛玉红、泰普他汀 A、泰普他汀 B、TNP-470、蒎酮、肯蒎酮、恩尿嘧啶、紫杉烷、替莫唑胺、美法仑及其衍生物和丝裂霉素及其衍生物。

[0233] 另一实施方式涉及式III的紫杉烷的曼尼希碱 N-氧化物或其药学上可接受的盐

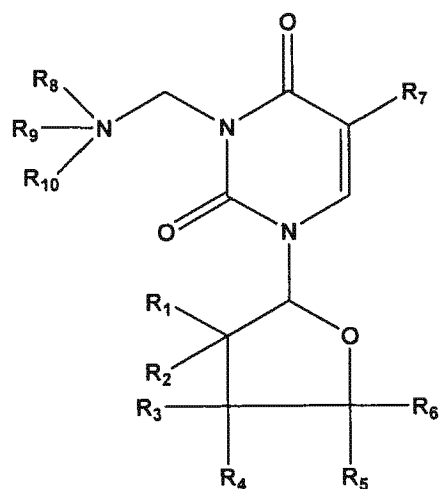


III

[0234] 式中, R'_1, R'_2, R'_8, R'_9 和 R'_{10} 定义同上。在另一实施方式中, 紫杉烷是紫杉醇, 多西他赛, 诺那他赛 (nonataxel) 或阿布烷 (abraxane)。

[0235] 另一实施方式涉及式 IV 的化合物或其药学上可接受的盐或前药:

[0236]

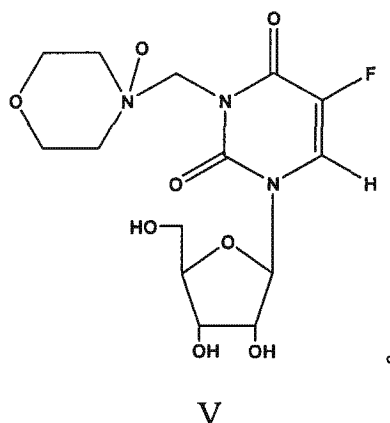


[0237] IV

[0238] 式中, R_1-R_{10} 定义同上。

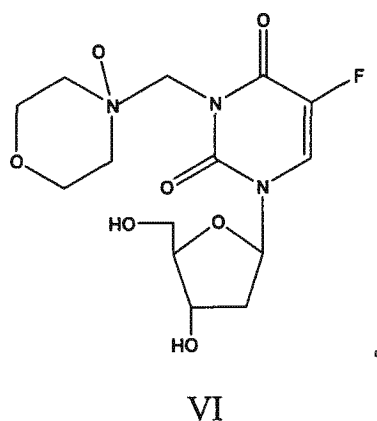
[0239] 另一实施方式涉及式 V 的化合物或其药学上可接受的盐或前药:

[0240]



[0241] 另一实施方式涉及式 VI 的化合物或其药学上可接受的盐或前药:

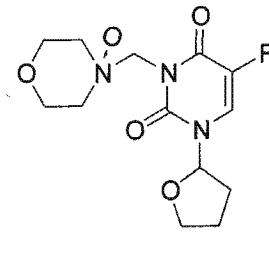
[0242]



[0243] 另一实施方式涉及式 VII 的替加氟曼尼希碱 N-氧化物或其药学上可接受的盐或

前药：

[0244]



VII

[0245] 在另一实施方式中,本发明药物组合物包含治疗有效量的包含酸性 N-H 基团的药物的曼尼希碱 N-氧化物,包括 5-氮杂胞苷,5-氮杂-2'-脱氧胞苷,卡莫司汀,达卡巴嗪,氟尿苷,洛莫司汀,巯基嘌呤,甲氨蝶呤,硫鸟嘌呤,6-环己基甲氧基-2-(4'-氨基磺酰基苯胺基)嘌呤,6-苄基氨基-2-(2-羟乙基氨基)-9-甲基嘌呤,(2R)-2-[[6-[3-氯苯基氨基]-9-甲基乙基]-9H-嘌呤-2-基]氨基]-3-甲基-1-丁醇,靛玉红-3'-肟,靛玉红-5-磺酸,5-氯靛玉红,泰普他汀 A,泰普他汀 B,莫那匹尔,DHP2,CAP,TNP-470,蒽酮,肯蒽酮,紫杉烷,替莫唑胺,环磷酰胺和 its 类似物,美法仑及其衍生物和丝裂霉素及其衍生物。

[0246] 按照另一实施方式,以含有至少一种药学上可接受的载体的药物组合物的形式提供治疗有效量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐和至少一种其它活性剂。在某些情况下,所述至少一种其它活性剂是化疗药。式 I 化合物可与其它活性剂配制成单一制剂,或者可单独配制。

[0247] 按照另一实施方式,提供治疗、改善或预防过度增殖性疾病的方法,其中将治疗有效量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐给予需要的动物。在某些实施方式中,所述过度增殖性疾病是癌症。在一个实施方式中,所述癌症是实体瘤。在另一实施方式中,所述癌症选自:结肠癌、脑癌、胶质瘤、多发性骨髓瘤、头颈癌、肝细胞癌、黑色素瘤、卵巢癌、宫颈癌、肾癌和非小细胞肺癌。在另一实施方式中,所述癌症是急性和慢性淋巴细胞性白血病、急性粒细胞性白血病、肾上腺皮质癌、膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、宫颈增生、绒毛膜癌、慢性粒细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、结肠癌、子宫内膜癌、食道癌、特发性血小板增多症、泌尿生殖系统癌、毛细胞白血病、头颈癌、霍奇金病、卡波济氏肉瘤、肺癌、淋巴瘤、恶性类癌瘤、恶性高钙血症、恶性黑色素瘤、恶性胰腺胰岛素瘤、髓样甲状腺癌、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、蕈样肉芽肿病、骨髓和淋巴细胞性白血病、神经母细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、成骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、真性红细胞增多、原发性脑癌、原发性巨球蛋白血症、前列腺癌、肾细胞癌、横纹肌肉瘤、皮肤癌、小细胞肺癌、软组织肉瘤、鳞状细胞癌、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌和维尔姆斯瘤。

[0248] 在另一实施方式中,过度增殖性疾病是以下疾病中的任何一种:老年性黄斑变性、克罗恩氏病、硬化、慢性炎性相关性疾病、增殖性糖尿病视网膜病、增殖性玻璃体视网膜病、早熟性视网膜病、肉芽肿病、器官或组织移植相关性免疫过度增殖、免疫增殖性疾病或失调、如炎性肠病、牛皮癣、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮(SLE)、视网膜缺氧继发性血管过度增殖或血管炎。

[0249] 另一实施方式涉及治疗、改善或预防过度增殖性疾病的方法,所述方法包括将治疗有效量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐,与至少一种其它活性剂或治疗联合给予需

要的患者。在某些实施方式中,联合给予式 I 化合物与化疗药。

[0250] 可用式 I 化合物治疗的过度增殖性疾病包括任何缺氧加重的过度增殖性疾病和/或失调,例如许多癌症。通常,这类癌症包括但不限于:膀胱癌、脑癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、子宫内膜癌、食道癌、头颈癌、肾癌、喉癌、肝癌、肺癌、口腔癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、皮肤癌、胃癌或睾丸癌。更具体说,这些癌症中的某些癌症可以是急性和慢性淋巴细胞性白血病、急性粒细胞性白血病、肾上腺皮质癌、膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、宫颈增生、绒毛膜癌、慢性粒细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、结肠癌、子宫内膜癌、食道癌、特发性血小板增多症、泌尿生殖系统癌、毛细胞白血病、头颈癌、霍奇金病、卡波济氏肉瘤、肺癌、淋巴瘤、恶性类癌瘤、恶性高钙血症、恶性黑色素瘤、恶性胰腺胰岛素瘤、髓样甲状腺癌、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、蕈样肉芽肿病、骨髓或淋巴细胞性白血病、神经母细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、成骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、真性红细胞增多、原发性脑癌、原发性巨球蛋白血症、前列腺癌、肾细胞癌、横纹肌肉瘤、皮肤癌、小细胞肺癌、软组织肉瘤、鳞状细胞癌、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌和维尔姆斯瘤。在一个实施方式中,所述癌症是实体瘤。在另一实施方式中,所述癌症选自结肠癌、脑癌、胶质瘤、多发性骨髓瘤、头颈癌、肝细胞癌、黑色素瘤、卵巢癌、宫颈癌、肾癌或非小细胞肺癌。

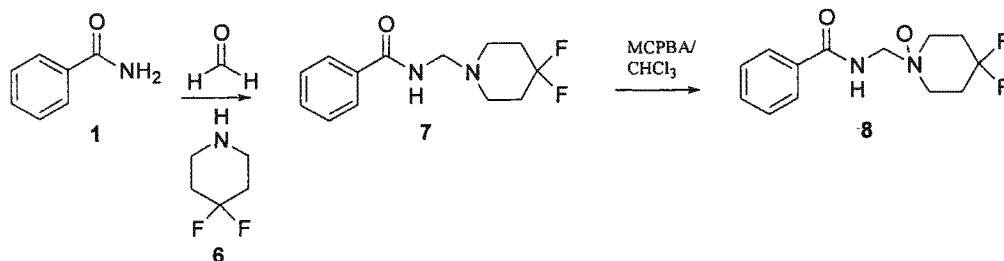
[0251] 可以按照本发明治疗的动物包括可得益于给予式 I 化合物的所有动物。这类动物包括人,宠物如狗和猫,以及饲养动物如牛、猪、绵羊、山羊等。

[0252] 本文所用术语“非 N-氧化物”指未在氮原子上氧化的胺化合物。例如,替加氟曼尼希碱是替加氟曼尼希碱 N-氧化物的非 N 氧化物形式。

[0253] 本文所用术语“非曼尼希碱 N-氧化物”指尚未转化为曼尼希碱或曼尼希碱 N-氧化物的包含酸性 N-H 基团的药物。例如,替加氟是替加氟曼尼希碱 N-氧化物的非-曼尼希碱 N-氧化物。

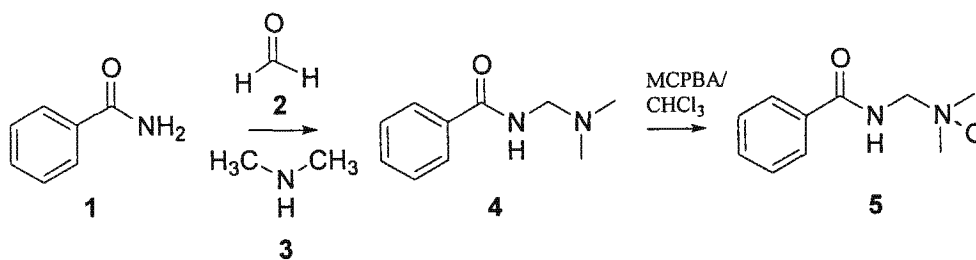
[0254] 本文所用术语“曼尼希碱 N-氧化物”指曼尼希碱的 N-氧化物。本发明曼尼希碱可通过仲胺、醛和药物分子上的 NH-酸性位点(如,酰胺、酰亚胺、磺酰胺、杂环 NH)间的反应进行制备。示例性的酰胺曼尼希碱 N-氧化物的制备如以下方案所示。根据该方案,仲胺、醛和药物分子上的 NH-酸性位点(如,酰胺、酰亚胺、磺酰胺、杂环 NH 等)反应形成曼尼希碱(7)。缩合后,可用例如间氯过氧化苯甲酸或臭氧在氯仿或二氯甲烷中使曼尼希碱氧化,形成苯甲酰胺曼尼希碱 N-氧化物(8)。任何二烷基胺,包括环状胺也是合适的。因此,可使用其他二烷基胺如二甲胺、哌啶、吡咯烷或吗啉作为仲胺以获得曼尼希碱。

[0255]



[0256] 作为另一个例子,下面的方案描述了由苯甲酰胺和二甲胺制备曼尼希碱 N-氧化物。

[0257]



[0258] 某些药物的曼尼希碱 N-氧化物本身具有生物学活性,无需生物还原 N-氧化物基团即可用作药物。在其他情况下, N-氧化物不具有生物学活性,生物还原成曼尼希碱,然后曼尼希碱水解得到母体药物将激活该药物。这样,药物的曼尼希碱 N-氧化物可视为母体药物的前药。

[0259] 本文所用术语“前药”表示母体曼尼希碱 N-氧化物分子的酯、磷酸酯、亚胺、氨基甲酸酯、缩醛或缩酮。例如,通过与醇,优选低级烷基醇,更优选地 C₁₋₄ 烷基醇缩合制备本发明含羧酸的曼尼希碱 N-氧化物的酯。类似地,与羧酸或二元酸,优选烷基羧酸或二元酸,更优选 C₁₋₄ 羧酸或 C₃₋₆ 二元酸或酸酐缩合制备本发明含羟基化合物的酯。而且,氨基与缩醛或缩酮的羟基缩合可获得本发明含氨基化合物的亚胺。适用于与本发明含氨基化合物缩合的缩醛和缩酮包括烷基和芳基缩酮和缩醛,更优选烷基缩酮和缩醛,更优选低级烷基缩酮和缩醛,最优选 C₁₋₄ 烷基缩醛和缩酮。氨基与(例如)苄氧基羰基氯缩合可制备本发明含氨基化合物的氨基甲酸酯。此外,羟基与氯甲基甲基醚或氯甲基乙基醚缩合可获得本发明含醇化合物的缩醛或缩酮。

[0260] 本发明化合物可进一步磷酸核糖基化以制备本发明的前药。例如,通过单磷酸化、二磷酸化或三磷酸化式 IV 化合物的任何吡喃己糖和/或呋喃己糖取代基中的任何羟基可制备本发明化合物的前药。

[0261] 这种衍生物通常需要在生物体内通过溶剂裂解或酶促分解进行生物转化,以释放含羧酸化合物、含羟基化合物、或含氨基化合物,不论是否含有 N-氧化物基团。

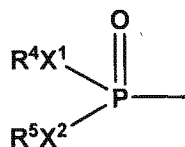
[0262] 优选的单糖是选自下组的吡喃己糖或呋喃己糖:葡萄糖、氨基葡萄糖、D-吡喃奎诺糖、半乳糖、半乳糖胺、L-吡喃果糖、L-吡喃鼠李糖、D-吡喃葡萄糖醛酸、D-吡喃半乳糖醛酸、D-吡喃甘露糖醛酸、D-吡喃艾杜糖醛酸、葡萄糖、氨基葡萄糖、D-吡喃奎诺糖、半乳糖、半乳糖胺、L-吡喃果糖、L-吡喃鼠李糖、D-吡喃葡萄糖醛酸、D-吡喃半乳糖醛酸、D-吡喃甘露糖醛酸、D-吡喃艾杜糖醛酸。

[0263] 本文所用术语“碳环”和杂环”包括饱和和不饱和的环。

[0264] 杂环、碳环、芳烷基和烷基芳基上任选的取代基包括但不限于:羟基;=O(连接 C、S 或 P 原子);=S(连接 C、S 或 P 原子);烷基;烷氧基;卤素;胺,SO₂NH₂;SO₃;羧基;芳基;芳基烷基;烷基羰基;烷氧基羰基;烷氧基苯基;环烷基烷氧基;单-和二-(羟基烷基)胺;单和二烷基胺;二烷基胺 N-氧化物,单和二-(卤代苯基)胺;二(卤代苯基)胺 N-氧化物;苯基烷基胺;苯基烷基胺 N-氧化物;羟基苯基;被任选取代的烷氧基取代的嘌呤基氨基;最多被三个选自下组的取代基取代的咪唑-2-基;羟基、烷氧基或烷基羰氧基;包括一个或两个选自 N、S 和 O 的杂原子的任选取代的 5-7 元杂环;和任选取代的四氢呋喃基。

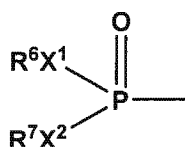
[0265] 四氢呋喃基团上任选的取代基最多包括六个选自下组的取代基:氢、烷基、羟基、烷氧基、烷基羰氧基;羟基烷基;OC(=O)R₁₁,其中 R₁₁ 是氢、酰基、烷基羧基或烷基;OR₁₂,其中 R₁₂ 是氢、酰基或下式基团:

[0266]



[0267] 式中 X^1 和 X^2 独立地是 O 或 S; R^4 是任选取代的苯基、任选取代的苄基或任选取代的萘基; R^5 是烷基或烯基; $\text{CH}_2\text{OR}_{13}$, 其中 R_{13} 是氢、酰基、烷基羧基、烷基、芳烷基、单糖或下式基团:

[0268]



[0269] 式中 X^1 和 X^2 独立地是 O 或 S; R^6 是任选取代的苯基、任选取代的苄基或任选取代的萘基; R^7 是烷基或烯基; 和 $\text{C}(=\text{O})-\text{CR}'\text{R}''\text{H}$, 其中 R' 是烷基、烷氧基或三氟乙酰胺基, R'' 是苯基或苯甲基; 或者相邻碳原子上的两个取代基形成双键或 $-\text{OC}(=\text{X})\text{O}-$ 基团, 其中 X 是 S 或 O。

[0270] 烷基上任选的取代基最多包括三个选自下组的取代基: 任选取代的芳基、羧基、羟基、卤素和氨基。

[0271] 合适的任选取代的芳氧基羰基包括苯氧基羰基和萘氧基羰基, 它们各自被最多 3 个选自下组的取代基所取代: 卤素、羟基和任选取代的烷基。合适的任选取代的杂芳氧基羰基包括吡啶氧基羰基, 喹啉氧基羰基, 嘌呤氧基羰基, 它们各自被最多 3 个选自下组的取代基所取代: 卤素、羟基和任选取代的烷基。

[0272] 合适的任选取代的芳酰基包括苯基羧基和萘基羧基, 它们各自被最多 3 个选自下组的取代基所取代: 卤素、羟基和任选取代的烷基。合适的任选取代的杂芳酰基包括吡啶基羧基、苯硫基羧基、吡咯基羧基和喹啉基羧基, 它们各自被最多 3 个选自下组的取代基所取代: 卤素、羟基和任选取代的烷基。

[0273] 有用的仲胺包括但不限于: 二甲胺、二乙胺、二异丙胺、二丁胺、二-仲丁胺、二-叔丁胺、哌啶、4,4-二氟哌啶、N-烷基哌啶和吗啉。

[0274] 本文所用术语“烷基”指包含 1-10 个碳原子, 优选 1-8 个碳原子, 更优选约 1-4 个碳原子的饱和的无环烃基。术语“低级烷基”指包含约 1-6 个碳原子的无环烃基。合适的烷基的例子包括甲基、乙基、丙基、丁基、异丁基、戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、己基、庚基和辛基等。

[0275] 术语“烷氧基”指包含 1-10 个碳原子, 优选 1-8 个碳原子, 更优选约 1-4 个碳原子且连接点位于氧原子的直链、支链或环状烃基构型及其组合。合适的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、环丙氧基、环己氧基等。“低级烷氧基”指含有 1-6 个碳原子的烷氧基。

[0276] 术语“烯基”指包含约 2-10 个碳原子, 优选约 2-8 个碳原子, 更优选约 1-6 个碳原子的不饱和无环烃基。烯基可以是双烯基, 包括在烷基上附加或取代的不饱和烯基。烯基的例子包括: 乙烯基、烯丙基(或 2-丙烯基)、1-丙烯基、异丙烯基和 2-丁烯基。

[0277] 本文所用术语“环烷基”指饱和环状烃基。术语“低级环烷基”指包含约 3-8 个

碳原子, 优选约 3-7 个碳原子, 更优选约 5-7 个碳原子的环状烃基。合适的环烷基的例子包括: 环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0278] 术语“酰基”或“烷酰基”指连接羰基的烷基。

[0279] 术语“卤代酰基”指用一个或多个卤素基团(如 F、Cl、Br 和 I) 取代的酰基, 包括三氟乙酰基、五氟丙酰基等。

[0280] 术语“芳酰基”表示芳基-CO-基团, 其中芳基如本文所述。示例性的芳酰基包括苯甲酰和 1- 和 2- 萘酰。

[0281] 术语“芳基”作为基团或基团的一部分表示: (i) 约 6-14 个碳原子的任选取代的单环或多环芳族碳环部分, 例如苯基或萘基; 或 (ii) 任选取代的部分饱和的多环芳族碳环部分, 其中芳基和环烷基、环烯基或杂环基团稠合在一起形成环状结构, 例如四氢萘基、茛基或茛满基环。芳基可被一个或多个取代基取代, 包括例如酰基、酰基氨基、烷氧基、烷氧基羰基、亚烷基二氧基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷硫基、芳酰基、芳酰基氨基、芳基、芳基烯基、芳基炔基、芳基烷氧基、芳基烷氧基羰基、芳基烷硫基、芳氧基、芳氧基烷基、芳氧基羰基、芳基亚磺酰基、芳基磺酰基、芳硫基、羧基、氰基、卤素、杂芳酰基、杂芳基、杂芳基烯基、杂芳基炔基、杂芳基烷氧基、杂芳酰基氨基、杂芳氧基、杂芳氧基烷基、羟基、硝基和三氟甲基。

[0282] 术语“杂芳酰基”表示杂芳基-CO-基团, 其中杂芳基定义如本文所述。术语“杂芳基”表示包含一个或多个杂原子并且可与一个或多个饱和或不饱和的环稠合的芳族环状基团。

[0283] 有用的杂芳基包括: 噻吩基、苯并 [b] 噻吩基、萘并 [2,3-b] 噻吩基、噻蒎基、呋喃基、吡喃基、异苯并呋喃基、色烯基、咕吨基、苯并咕吨基、2H- 吡咯基、吡咯基、咪唑基、吡啶基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、中氮茛基、异吲哚基、3H- 吲哚基、吲哚基、吲唑基、嘌呤基、4H- 喹啉基、异喹啉基、喹啉基、酞嗪基、萘啶基、喹啉基 (quinoxalinylyl)、噌啉基、蝶啶基、咪唑基、 β - 咪啉基、菲啶基、吡啶基、萘嵌间二氮杂苯基、菲咯啉基、吩嗪基、异噻唑基、吩噻唑基、异噻唑基、呋咱基、吩噻唑基、1,4- 二氢喹啉 -2,3- 二酮、7- 氨基异香豆素、吡啶并 [1,2-a] 嘧啶 -4- 酮、1,2- 苯并异噻唑 -3- 基、苯并咪唑基、2- 羟吲哚基和 2- 氧代苯并咪唑基。如果杂芳基环中包含氮原子, 氮原子可以是 N- 氧化物的形式, 例如吡啶基 N- 氧化物、吡嗪基 N- 氧化物、嘧啶基 N- 氧化物等。

[0284] 本文所用术语“药物组合物”应理解为单独的组分或成分本身是药学上可接受的(例如, 准备口服给药时, 是口服使用可接受的; 准备外用给药时, 是外用可接受的; 准备静脉内给药时, 是静脉内可接受的) 组合物。

[0285] 本文所用术语“治疗有效量”指足以导致疾病的一种或多种症状改善、或防止疾病进展、或引起疾病消退的治疗剂用量。例如, 就癌症治疗而言, 治疗有效量优选指能降低肿瘤生长速率、降低肿瘤质量、减少转移数、延长肿瘤进展时间、或提高存活时间至少 5%, 优选至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95% 或至少 100% 的治疗剂用量。

[0286] 本文所用术语“预防”指降低动物患病细胞(如过度增殖细胞或肿瘤细胞) 的发生率。预防可以是完全预防, 例如对象中完全不存在患病细胞。预防也可以是部分预防, 例如对象中患病细胞的发生率低于不用本发明处理时的发生率。

[0287] 式 I 的化合物可以药学上可接受的盐的形式提供。药学上可接受的盐（即加成盐）的例子包括无机和有机酸加成盐，如盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、硫酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、富马酸盐、扁桃酸盐、苯甲酸盐和草酸盐；以及与以下碱形成的无机和有机碱加成盐，例如氢氧化钠、三（羟甲基）氨基甲烷（TRIS，氨基丁三醇）和 N-甲基-葡糖胺。虽然与游离碱相比这些盐一般具有相似的生理学特性，但某些酸加成盐可能具有优选的物理化学特性，如溶解度提高、稳定性改善。一种具体的药学上可接受的盐衍生自马来酸，该盐是马来酸氢盐。

[0288] 某些本发明化合物可以立体异构体形式存在，包括光学异构体。本发明包括所有立体异构体和这些立体异构体的外消旋混合物，以及可按照本领域技术人员熟知的方法分离的单独对映异构体。

[0289] 在本发明的某些实施方式中，将式 I 化合物与一种或多种其它活性剂（如化疗药）或治疗联合给予。非限制性的例子是，可通过联合给予治疗有效量的式 I 化合物与放疗剂 / 放疗或给予化疗药来治疗患者的过度增殖性疾病，如癌症。

[0290] 在其它实施方式中，本发明化合物与能够阻断、抑制或调节肿瘤新血管形成的药物，如抗-血管新生剂（anti-angiogenesis）联合给药。在优选实施方式中，抗-血管新生剂可以是用于、已经用于或已知可用于治疗过度增殖性疾病的任何抗-血管新生剂。抗-血管新生剂的例子包括贝伐单抗（阿瓦斯汀（Avastin）TM）、VEGF-TRAP、抗-VEGF-受体抗体、血管他丁、内皮他丁、巴马司他、卡托普利、软骨衍生抑制剂、染料木黄酮、白介素 12、薰草菌素、乙酸甲羟孕酮、重组人血小板因子 4、替可加兰（tecogalan）、血小板反应蛋白、TNP-470、VEGF 拮抗剂、抗-VEGF 单克隆抗体、可溶性 VEGF-受体嵌合蛋白、反义寡核苷酸、反义寡脱氧核苷酸、siRNA、抗-VEGF 适体、色素上皮衍生因子、酪氨酸激酶抑制剂、表皮衍生生长因子的抑制剂、成纤维细胞衍生生长因子的抑制剂、血小板衍生生长因子的抑制剂、MMP（基质金属蛋白酶）抑制剂、整联蛋白阻断剂、干扰素- α 、多硫酸戊聚糖、环加氧酶抑制剂、羧基酰氨基三唑、考布他汀 A-4、角鲨胺、6-O-氯乙酰基-羰基)-烟曲霉醇（fumagillol）、沙利度胺、肌钙蛋白-1、二氢吲哚硫酮（indolinethione）、吡啶并嘧啶、喹啉、苯基-吡咯并-嘧啶、曲妥珠单抗、钙内流抑制剂（CAI）、新霉素、角鲨胺、马立马司他、普淋司他（AG-3340）、麦塔司他（COL-3）和噌啉衍生物。可与本发明化合物联合给药的其它抗-血管新生化合物参见美国专利 5,192,744、5,426,100、5,733,876、5,840,692、5,854,205、5,990,280、5,994,292、6,342,219、6,342,221、6,346,510、6,479,512、6,719,540、6,797,488、6,849,599、6,869,952、6,887,874、6,958,340 和 6,979,682。

[0291] 在某些实施方式中，将本发明化合物与血管靶向剂（也称为血管损伤剂）联合给药。在一个实施方式中，血管靶向剂用于治疗恶性或非恶性血管增殖性疾病。在其它实施方式中，血管靶向剂可以是用于、已经用于或已知用于治疗过度增殖性疾病的任何血管靶向剂。可与本发明化合物联合给药的血管靶向剂的例子包括 DMXAA 5,6-二甲基咕吨酮-4-乙酸、ZD6126、(5S)-5-(乙酰氨基)-9,10,11-三甲氧基-6,7-二氢-5H-二苯并[a,c]环庚烯-3-基二氢磷酸，也称为 N-乙酰基秋水仙醇-0-磷酸（参见例如，美国专利号 6,906,048）；官能化的均二苯乙烯衍生物如考布他汀 A4 和其前药（参见例如，美国专利 6,919,324 和 6,773,702）；二油酰三甲铵丙烷（DOTAP）、N-[1-(2,3-二油酰氧)-丙基]-N,N,N-三甲基氯化铵（DOTMA）、二甲基二-十八烷基溴化铵（DDAB）、1,2-二-十四烷基氧基

丙基-3-二甲基羟乙基 (DMRIE)、二油酰-3-二甲基铵丙烷 (DODAP)、N,N-二油酰-N,N-二甲基氯化铵 (DODAC) 或 N-(1-(2,3-二油酰氧)丙基)-N-(2-(精胺羧酰胺基)乙基)-N,N-二甲基三氟乙酸铵 (DOSPA), 或任何其它天然或合成的阳离子脂质, 包括例如, 二油酰磷脂酰-胆碱 (DOPC)、二棕榈酰磷脂酰胆碱 (DPPC)、二硬脂酰磷脂酰胆碱 (DSPC)、二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱 (DMPC) 或 1,2-sn-二油酰磷脂酰胆碱 (DOPE), 或任何其它天然或合成的静电中性脂质 (参见例如, 美国专利号 6,680,068); 结合苯并 [b] 噻吩、吡啶和苯并咪唑分子骨架的血管靶向剂, 如美国专利号 6,593,374 所述。

[0292] 在其它实施方式中, 联合给予本发明化合物与缺氧诱导因子 1 (HIF1) 抑制剂。在一个实施方式中, HIF1 抑制剂用于治疗恶性或非恶性血管增殖性疾病。在其它实施方式中, HIF1 抑制剂可以是用于、已经用于或已知用于治疗过度增殖性疾病的任何 HIF1 抑制剂。适合与本发明化合物联合使用的 HIF1 抑制剂的例子包括: 拓扑替康; P13 激酶抑制剂; LY294002; 雷帕霉素; 组蛋白脱乙酰酶抑制剂如 [(E)-(1S,4S,10S,21R)-7-[(Z)-亚乙基]-4,21-二异丙基-2-氧杂-12,13-二硫杂-5,8,20,23-四氮杂双环-[8,7,6]-二十三-16-烯-3,6,9,19,22-戊酮 (FR901228, 缩酚肽); 热激蛋白 90 (Hsp90) 抑制剂如格尔德霉素, 17-烯丙基氨基-格尔德霉素 (17-AAG) 和其它格尔德霉素类似物、以及根赤壳菌素和根赤壳菌素衍生物如 KF58333; 染料木黄酮; 二氢茛酮; 星孢素; 蛋白质激酶-1 (MEK-1) 抑制剂如 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); 灰侧耳菌素 PX478; 喹啉 1,4-二氧化物; 丁酸钠 (NaB); 硝普钠 (sodium nitroprusside) (SNP) 和其它 NO 供体; 微管抑制剂如新生霉素、盘泽 (panzem) (2-甲氧基雌二醇或 2-ME2)、长春新碱、紫杉烷、大环内酯、浙皮海绵内酯 (discodermolide) 和它们的衍生物; 香豆素; 巴比妥酸和硫代巴比妥酸类似物; 喜树碱; 和 YC-1。参见美国专利号 6,979,675。

[0293] 在某些实施方式中, 联合给予本发明化合物与 Hsp90 抑制剂。在一个实施方式中, Hsp90 抑制剂用于治疗恶性或非恶性血管增殖性疾病。在其它实施方式中, Hsp90 抑制剂可以是用于、已经用于或已知用于治疗过度增殖性疾病的任何 Hsp90 抑制剂。可与本发明化合物联用的 Hsp90 抑制剂的例子包括格尔德霉素、17-烯丙基氨基-17-去甲氧基格尔德霉素、格尔德霉素衍生物如美国专利号 6,890,917 所述的物质, 地塞米松和苯醌安沙霉素, 如美国专利号 6,872,715 所述的物质。美国专利 6,613,780、6,281,229 和 6,903,116 公开了其它 Hsp90 抑制剂。

[0294] 在其它实施方式中, 联合给予本发明化合物与参与细胞信号转导的酪氨酸和 / 或丝氨酸 / 苏氨酸激酶和酪氨酸激酶受体的抑制剂。它们包括 Src、Abl、血小板衍生生长因子受体、血管内皮生长因子受体、c-Met、成纤维细胞生长因子受体、表皮生长因子受体、胰岛素生长因子受体、mTOR、Flt-3、CSF-1 受体、AKT、Polo 激酶、Aurora 激酶、STAT-3、PI-3 激酶、Ras、Raf 和促分裂原活化激酶、MEK、ERK 的酪氨酸激酶抑制剂。酪氨酸激酶和丝氨酸 / 苏氨酸激酶抑制剂的例子包括但不限于: AMG706、ZA6474、BAY43-9006、达萨替尼 (Dasatinib)、CEP-701、XL647、XL999、拉帕替尼 (Lapatinib)、MLN518/CT53518、PKC412、ST1571、AMN107、AEE788、OSI-930、OSI-817、SU11248、AG-03736、GW-786034m、CEP-7055。

[0295] 在其它实施方式中, 联合给予本发明化合物与 HDAC 抑制剂。例子包括但不限于: SAHA、MS-275、MGCD0103、LBH589、PXD101、FK228。

[0296] 在其它实施方式中,联合给予本发明化合物与蛋白酶体抑制剂如瓦尔卡德(Velcade)。

[0297] 在其它实施方式中,联合给予本发明化合物与促调亡剂如 TRAIL、抗 -DR4/DR5 (TRA8) 抗体、IAP、存活蛋白或刺激胱冬酶激活的小分子。

[0298] 在其它实施方式中,联合给予本发明化合物与细胞周期调节物的抑制剂,如 CDK 抑制剂。

[0299] “联合”指使用一种以上治疗。使用术语“联合”时,并不限制给予对象以来治疗过度增殖性疾病的治疗顺序。可以在将第二种治疗给予过度增殖性疾病患者之前、同时、之后或在给予第二种治疗的周期性治疗方案内的任何阶段给予第一种治疗。例如,可以在治疗前 5 分钟、15 分钟、30 分钟、45 分钟、1 小时、2 小时、4 小时、6 小时、12 小时、24 小时、48 小时、72 小时、96 小时、1 周、2 周、3 周、4 周、5 周、6 周、8 周或 12 周给予第一种治疗;或者在给予第二种治疗之后 5 分钟、15 分钟、30 分钟、45 分钟、1 小时、2 小时、4 小时、6 小时、12 小时、24 小时、48 小时、72 小时、96 小时、1 周、2 周、3 周、4 周、5 周、6 周、8 周或 12 周给予第一种治疗。这种治疗包括例如,联合给予式 I 化合物与一种或多种化疗药或放疗剂/放疗。

[0300] 本文所用术语“化疗药”指本领域技术人员已知可有效治疗、预防或改善过度增殖性疾病如癌症的任何化疗药。化疗药包括但不限于:小分子、合成药物、肽、多肽、蛋白质、核酸(如 DNA 和 RNA 多核苷酸,包括但不限于:编码有生物活性的蛋白质、多肽或肽的反义核苷酸序列、三螺旋和核苷酸序列)、抗体、合成或天然无机分子、模拟物和合成或天然有机分子。可联合使用已知可用于、或已经用于、或目前正用于治疗或改善过度增殖性疾病的任何药物与式 I 化合物。有关已经或目前正用于治疗或改善过度增殖性疾病的的治疗剂的信息参见例如,Hardman 等编,2002, Goodman 和 Gilman, The Pharmacological Basis Of Therapeutics(治疗剂的药理学基础)第 10 版,Mc-Graw-Hill,纽约州纽约。

[0301] 可用于本发明方法和组合物的具体化疗药包括烷化剂、抗代谢剂、抗有丝分裂剂、表鬼臼毒素、抗生素、激素和激素拮抗剂、酶、铂配位复合物、葱二酮、取代的脲、甲基胍衍生物、咪唑并四嗪衍生物、细胞保护剂、DNA 拓扑异构酶抑制剂、生物反应调节剂、类视黄醇、治疗性抗体、分化剂、免疫调节剂、血管新生抑制剂和抗血管新生剂。

[0302] 某些化疗药包括但不限于:阿巴瑞克、阿地白介素、阿来组单抗、阿利维甲酸、别嘌醇、六甲蜜胺、氨磷汀、阿那曲唑、三氧化砷、天冬酰胺酶、活卡介苗(BCG)、贝伐单抗、贝沙罗汀、博来霉素、硼替佐米(bortezomib)、白消安、卡普睾酮、喜树碱、卡培他滨、卡铂、卡莫司汀、塞来考昔、西妥昔单抗、苯丁酸氮芥、西那卡塞(cinacalcet)、顺铂、克拉屈滨、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、放线菌素 D、阿法达贝汀(darbepoetin alfa)、柔红霉素、地尼白介素 2(denileukin diftitox)、右雷佐生、多西他赛、多柔比星、屈他雄酮、埃利奥特 B 溶液、表柔比星、阿法依伯汀、雌莫司汀、依托泊甙、依西美坦、非格司亭、氟尿苷、氟达拉滨、氟尿嘧啶、氟维司群、吉西他滨、吉姆单抗、奥佐米星、吉非替尼(gefitinib)、戈舍瑞林、羟基脲、替伊莫单抗、伊达比星(idarubicin)、异环磷酰胺、伊马替尼(imatinib)、干扰素 α -2a、干扰素 α -2b、伊立替康、来曲唑、甲酰四氢叶酸、左旋咪唑、洛莫司汀、麦克劳胺(meclorethamine)、甲地孕酮、美法仑、巯基嘌呤、美司钠、甲氨蝶呤、甲氧沙林、甲泼尼龙、丝裂霉素 C、米托坦、米托蒽醌、诺龙、诺非单抗、奥利默森(oblimersen)、奥普瑞白介素、奥沙利铂、紫杉醇、帕米膦酸、培加酶、培门冬酶、培非司亭(pegfilgrastim)、培美曲塞、喷司

他丁、哌泊溴烷、普卡霉素、聚苯丙生、吡菲尔钠、丙卡巴肼、喹纳克林 (quinacrine)、拉布立酶、利妥昔单抗、沙格司亭、链佐星、滑石粉、他莫昔芬、特罗凯 (tarceva)、替莫唑胺、替尼泊苷、鞣内酯、硫鸟嘌呤、硫替派、拓扑替康、托瑞米芬、托西莫单抗、曲妥珠单抗、维甲酸、乌拉莫司汀、戊柔比星、长春碱、长春新碱、长春瑞滨和唑来膦酸盐。

[0303] 可以本领域技术人员认为能有效治疗过度增殖性疾病的剂量给予化疗药。在某些实施方式中,由于式 I 化合物的加合或协同作用,化疗药的用量可低于本领域所用剂量。

[0304] 可用于本发明方法和组合物的治疗剂包括活性维生素 D 化合物或其模拟物、抗肿瘤药 (如放线菌素 D、伊立替康、长春新碱、长春瑞滨、SN-38、阿扎胞苷 (5-氮杂胞苷、5AzaC)、沙利度胺、长春碱、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、氟尿嘧啶、多柔比星、丝裂霉素、多西他赛、紫杉醇)、血管新生抑制剂 (如 VEGF-TRAP、血管他丁、内皮他丁、VEGF 的适体拮抗剂、巴马司他、卡托普利、软骨衍生抑制剂、染料木黄酮、白介素 12、薰草菌素、乙酸甲羟孕酮、重组人血小板因子 4、替可加兰、血小板反应蛋白和 TNP-470)、丝氨酸 / 苏氨酸激酶抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂、HDAC 抑制剂、蛋白酶体抑制剂、CDK 抑制剂、HSP 抑制剂、血管扩张剂 (如硝酸盐、钙通道阻断剂)、抗凝剂 (如肝素)、抗血小板剂 (如阿司匹林、IIb/IIIa 受体阻断剂、氯吡格雷)、抗凝血酶 (如水蛭素、伊洛前列素)、免疫抑制剂 (如西罗莫司、曲尼司特、地塞米松、他克莫司、依维莫司、A24)、胶原合成酶抑制剂 (如卤夫酮、丙基羟化酶、C-蛋白酶抑制剂、金属蛋白酶抑制剂)、消炎剂 (如皮质类固醇、非类固醇消炎药)、17 β -雌二醇、血管紧张素转化酶抑制剂、秋水仙素、成纤维细胞生长因子拮抗剂、组胺拮抗剂、洛伐他汀、硝普盐、磷酸二酯酶抑制剂、前列腺素抑制剂、苏拉明、5-羟色胺阻断剂、硫代蛋白酶抑制剂、血小板衍生生长因子拮抗剂、氮氧化物和血管肽素。在一个实施方式中,所述治疗剂是紫杉烷,如紫杉醇或多西他赛。

[0305] 在某些实施方式中,在给予含有本发明化合物的组合物之前对患者应用缺氧成像技术。适合确定是否存在缺氧肿瘤细胞的成像技术的例子包括计算机断层扫描成像 (CT)、磁共振成像 (MRI)、单光子发射计算机断层扫描成像 (SPECT) 和正电子发射断层扫描成像 (PET)。例如,可采用 PET 成像技术确定缺氧组织中保留增加的物质在缺氧组织与血液中的比率。这种物质的一个例子是 [F-18] 氟米索硝唑 (FMISO)。例如,可注射给予患者 0.05-0.5mCi/Kg 的 FMISO,然后进行 PET 成像。采用扫描发射部分期间获得静脉血,截止 T : B 比率 (例如) 1.2 以表示缺氧,计算组织和血液 (T : B) FMISO 的比率。这些观察方法宜用于选择特别适合用本发明缺氧激活的抗增殖组合物进行治疗的患者亚组。

[0306] 在此实施方式中,本发明涉及治疗、预防或改善需要治疗的动物的过度增殖性疾病的方法,该方法包括测定所述过度增殖性疾病的特征是否是缺氧组织,并用有效量的本发明化合物治疗所述动物。

[0307] 本文所用术语“放疗剂”包括但不限于本领域技术人员已知能有效治疗或改善癌症的任何放疗剂。例如,该放疗剂可以是,例如在近程治疗或放射性核素治疗中给予的药剂。这类方法还可任选地包括给予一种或多种其它癌症治疗,例如但不限于:化疗、手术和 / 或另一种放疗。

[0308] 在涉及放疗剂或放疗的某些实施方式中,本发明涉及治疗癌症的方法,所述方法包括联合给予具有式 I 的 5-FU 类似物或前药的 N 氧化物与治疗有效剂量的近程治疗。可以按照本领域技术人员已知的任何方案、剂量或方法给予该近程治疗,以有效治疗或缓解

癌症。通常,近程治疗包括将放射源插入需治疗癌症的对象体内,优选插入肿瘤本身,以使肿瘤最大程度接触该放射源,同时优选尽可能减少对健康组织的辐射。

[0309] 在某些实施方式中,近程治疗可以是腔内近程治疗。在其它实施方式中,近程治疗可以是间质近程治疗。无论近程治疗是腔内近程治疗或是间质近程治疗,均可以高剂量率、连续低剂量率或脉冲剂量率给予该近程治疗。例如但不限于,高剂量率近程治疗方案可以在6天中分10次给予60Gy剂量,而连续低剂量率近程治疗方案可以是总剂量约65Gy,以约40-50cGy/小时连续给予。高、连续低和脉冲剂量率近程治疗的其它例子是本领域熟知的。参见例如,Mazeron等, *Sem. Rad. Oncol.* 12 :95-108(2002)。

[0310] 可以上述近程治疗中的任一种给予的代表性放射性同位素包括但不限于:磷32、钴60、钷103、钷106、碘125、铯137、铟192、氙133、镭226、铷252、或金198。可按照所需的放射性同位素的物理性质选择其它同位素在近程治疗中进行给予。本领域技术人员将认识到,许多特性会影响放射性同位素在进程治疗中的适用性,这些特性包括但不限于:放射性同位素的半衰期、发射的辐射穿透周围组织的程度、发射辐射的能量、充分防护该放射性同位素的难易程度、该放射性同位素的可得性以及在该给药前改变该放射性同位素的形状的难易程度。

[0311] 用于近程治疗的其它给药方法以及设备和组合物参见美国专利6,319,189、6,179,766、6,168,777、6,149,889和5,611,767,将各专利全文纳入本文作参考。

[0312] 在涉及放疗剂或放疗的某些实施方式中,本发明涉及治疗癌症的方法,该方法包括联合给予式I的5-FU类似物或前药的N氧化物与包括治疗有效剂量的放射性核素的疗法。可按照本领域技术人员已知的任何方案、剂量或方法给予该放射性核素治疗,以有效治疗或缓解癌症。通常,放射性核素治疗包括全身给予优先在癌细胞中蓄积或结合于癌细胞表面的放射性同位素。放射性核素的优先蓄积可通过多种机制介导,这些机制包括但不限于:放射性核素掺入快速增殖的细胞,癌组织特异性蓄积放射性核素但没有特异性靶向作用(如,碘131在甲状腺癌中蓄积),或放射性核素偶联于对肿瘤有特异性的生物分子。

[0313] 可以在放射性核素治疗中给予的代表性放射性同位素包括但不限于:磷32、钷90、镱165、铟111、铟89、钷153、铯186、碘131、碘125、镭177和铋213。虽然所有这些放射性同位素均可连接于提供靶向特异性的生物分子,但碘131、铟111、磷32、钷153和铯186可以不进行偶联就给药。本领域技术人员可根据该肿瘤上存在的细胞表面分子选择特异性生物分子,用于使放射性核素治疗靶向特定肿瘤。例如,可通过铁蛋白特异性抗体来实现特异性靶向肝细胞癌,这种肿瘤中铁蛋白常常过度表达。治疗癌症的抗体靶向的放射性同位素的例子包括ZEVALIN(替伊莫单抗)和BEXXAR(托西莫单抗),它们都包括B细胞抗原CD20的特异性抗体,用于治疗非霍奇金淋巴瘤。

[0314] 特定细胞特异性的生物分子的其它例子参见以下综述:Thomas, *Cancer Biother. Radiopharm.* 77 :71-82(2002),将其全文纳入本文作参考。而且,用于放射性核素治疗的给药方法和组合物可参见美国专利6,426,400、6,358,194、5,766,571和5,563,250,将各专利全文纳入本文作参考。

[0315] 在涉及放疗剂或放疗的某些实施方式中,本发明涉及治疗癌症的方法,该方法包括联合给予式I的5-FU类似物的N氧化物与包括治疗有效剂量的外束放疗的疗法。可按照本领域技术人员已知的任何方案、剂量或方法给予该外束放疗,以有效治疗或缓解癌症。

通常,外束放疗包括用高能束对对象的确定区域进行照射,从而引起该区域细胞死亡。照射区域优选包括所需治疗的全部癌组织,并优选包括尽可能少的健康组织。

[0316] 在某些实施方式中,外束放疗可以是适形(conformal)放疗。在其它实施方式中,外束放疗可以是连续超分割放疗。在其它实施方式中,外束放疗可以是强度调节性放疗。在其它实施方式中,外束放疗可以是螺旋断层治疗(tomotherapy)。在其它实施方式中,外束放疗可以是剂量递增的适形放疗。在其它实施方式中,外束放疗可以是立体定向放疗,包括但不限于:单一立体定向放疗、分割的立体定向放疗和分割的立体定向导向的适形放疗。

[0317] 可通过本领域技术人员已知的方法产生或操作外束放疗。例如,可通过多叶准直器形成用于外束放疗的光子束。适用于产生外束放疗所用光子束的装置的其它例子包括 γ 刀和基于线性加速器的立体定向设备。在某些实施方式中,按照治疗位置中患者的三维模型,用计算机控制外束放疗的应用。可通过,例如,计算机断层层析成像(CT)、磁共振成像(MRI)、单光子发射计算机断层层析成像(SPECT)和正电子发射断层层析成像(PET)产生这种模型。这些观察方法宜用于尽可能减少经处理的健康组织的体积,从而允许给予患者更高的照射总剂量。

[0318] 此外,任选地,将防护装置如铅屏安置在需要保护的部位,以保护健康组织不受外束放疗影响。或者或此外,可任选地安置金属反射屏以反射光子束,从而使照射集中在需治疗的癌组织上并保护健康组织。防护屏的安置是本领域技术人员熟知的。

[0319] 用于外束放疗的给予方法以及设备和组合物可参见美国专利 6,449,336、6,398,710、6,393,096、6,335,961、6,307,914、6,256,591、6,245,005、6,038,283、6,001,054、5,802,136、5,596,619 和 5,528,652。将其给全文纳入本文作参考。

[0320] 在涉及放疗剂或放疗的某些实施方式中,本发明涉及治疗癌症的方法,所述方法包括联合给予式 I 的 5-FU 类似物的 N 氧化物与包括治疗有效剂量的热疗法的治疗。可按照本领域技术人员已知的任何方案、剂量或方法给予该热疗法,以有效治疗或缓解癌症。在某些实施方式中,该热疗法可以是冷冻消融疗法。在其它实施方式中,该热疗法可以是高热治疗(hyperthermic therapy)。在其它实施方式中,该热疗法可以是将肿瘤温度升高到高于高热治疗的疗法。

[0321] 冷冻消融疗法包括:将肿瘤块冷冻,导致细胞内和细胞外冰晶沉积;破坏细胞膜、蛋白质和细胞器;引入高渗环境,从而导致细胞死亡。冷冻消融可通过一个、两个或更多的冻-融循环来进行,而且本领域普通技术人员可调节冷冻期和融化期以实现最大肿瘤细胞死亡。一种可用于冷冻消融的示例性装置是一种结合了真空绝缘液氮的冷冻探针。例如参见 Murphy 等人, Sem. Urol. Oncol. 19:133-140(2001)。然而,可将任何能使局部温度达到约 -180 到 -195°C 的装置用于冷冻消融疗法。冷冻消融疗法中有用的方法和设备在美国专利 6,383,181、6,383,180、5,993,444、5,654,279、5,437,673 和 5,147,355 中所述,其各自的内容纳入本文作为参考。

[0322] 高热治疗通常涉及将肿瘤块的温度提高到约 $42-44^{\circ}\text{C}$ 。肿瘤的温度还可进一步升高到高于此范围的温度;然而,这样会增加对周围健康组织的损伤,却不能导致要处理的肿瘤中的细胞死亡增加。在高热治疗中,可用本领域技术人员所知的任何方法使肿瘤升温,并无限制。例如但非限制性地,肿瘤的升温可通过微波、高强度聚焦超声波、铁磁热种(ferromagneticthermoseed)、局部电场、红外辐射、湿或干射频消融、激光光凝固法、激光

间隙热疗 (laser interstitial thermic therapy)、和电烙术来实现。微波和照射波可由波导施加器、角状物、螺旋体、电流片和紧凑型施加器 (compactapplicator) 产生。

[0323] 其它提高肿瘤温度的方法和设备在 Wust 等, *Lancet Oncol.* 3:487-97 (2002) 中综述, 并在美国专利 6, 470, 217、6, 379, 347、6, 165, 440、6, 163, 726、6, 099, 554、6, 009, 351、5, 776, 175、5, 707, 401、5, 658, 234、5, 620, 479、5, 549, 639 和 5, 523, 058 中描述, 各自的内容纳入本文作为参考。

[0324] 在某些涉及放疗剂或放疗的实施方式中, 本发明提供了治疗癌症的方法, 该方法包括联合使用式 I 的 5-FU 类似物的 N 氧化物与包括治疗有效剂量放射外科手术的治疗。放射外科手术疗法可按本领域技术人员所知的任何方案、剂量或方法给药, 以有效治疗癌症或改善癌症症状, 并无限制。通常, 放射外科手术疗法包括使对象的限定区域暴露于手工导向的放射源下, 从而导致该区域内的细胞死亡。该照射区域优选包括整个待治疗的肿瘤, 并优选包括尽可能少的健康组织。通常, 首先用常规外科技术对待治疗的组织进行处理以使其裸露, 然后再由外科医师手动将放射源导向到该区域。或者, 该放射源可通过例如, 腹腔镜放置到要进行照射治疗的组织的附近。放射外科疗法中有用的方法和设备在 Valentini 等, *Eur. J. Surg. Oncol.* 28:180-185 (2002) 中和美国专利 6, 421, 416、6, 248, 056 和 5, 547, 454 有进一步的描述。

[0325] 在某些涉及放疗剂或放疗的实施方式中, 本发明提供了治疗癌症的方法, 该方法包括联合使用式 I 的 5-FU 类似物的 N 氧化物与包括治疗有效剂量的带电粒子放疗的疗法。带电粒子放疗可按本领域技术人员所知的任何方案、剂量或方法给药, 以有效治疗癌症或改善癌症症状, 对此无特别的限制。在某些实施方式中, 带电粒子放疗可以是质子束放疗。在其它实施方式中, 带电粒子放疗可以是氦离子放疗。通常, 带电粒子放疗包括用带电粒子束照射对象限定区域, 从而造成该区域内的细胞死亡。该照射区域优选包括整个待治疗的肿瘤, 并优选包括尽可能少的健康组织。带电粒子放疗给药的方法在美国专利 5, 668, 371 中描述。

[0326] 在某些涉及放疗剂或放疗的实施方式中, 本发明提供了治疗癌症的方法, 该方法包括联合使用式 I 的 5-FU 类似物或前药的 N 氧化物与包括治疗有效剂量的中子放疗的疗法。该中子放疗按本领域技术人员所知的、能有效治疗或减缓癌症的任何方案、剂量或方法施用, 对此无特别的限制。

[0327] 在某些实施方式中, 中子放疗可以是中子捕获疗法。在这些实施方式中, 将用中子轰击后发射辐射且优势聚积在肿瘤块中的化合物给予对象。然后, 用低能量中子术照射肿瘤, 激活化合物并导致其发射出衰变产物以杀死癌细胞。这类化合物一般为含硼化合物, 但是也可使用任何中子捕获截面显著大于普通身体组分的化合物。这类疗法中施加的中子一般为较低能量的中子, 能量为或低于约 0.5eV。可采用任何在放射性核素靶向定位上有效的方法使激活的化合物优势积聚在靶组织中, 这些方法如下所述或在 Laramore, *Semin. Oncol.* 24:672-685 (1997) 和美国专利 6, 400, 796、5, 877, 165、5, 872, 107 和 5, 653, 957 中描述, 其各自的内容纳入本文作为参考。

[0328] 在其它实施方式中, 中子放疗可以是高速中子放疗。通常, 高速中子放疗包括用中子束照射对象的限定区域, 从而造成该区域内的细胞死亡。照射区优选包括整个待治疗的肿瘤并优选包括尽可能少的健康组织。一般, 在这类疗法中施用高能中子, 能量范围约为

10,000,000-100,000,000eV。任选地,在施用质子-中子混合放疗时,高速中子放疗可与带电粒子放疗联合使用。

[0329] 在某些涉及放疗剂或放疗的实施方式中,本发明提供了治疗癌症的方法,该方法包括联合使用式 I 的 5-FU 类似物或前药的 N 氧化物与包括治疗有效剂量光动力学治疗的疗法。光动力治疗可按本领域技术人员所知的任何方案、剂量或方法给药,以有效治疗癌症或改善癌症症状,并无限制。通常,光动力治疗包括给予优选聚积在肿瘤块中的光敏剂,并用光敏化该肿瘤,然后将肿瘤暴露于适当波长的光照下。在此暴露下,光敏剂催化了细胞毒试剂(例如单线态氧)的产生,可杀死癌细胞。

[0330] 光动力学疗法中使用的代表性光敏剂包括但不限于:卟啉类,如卟吩姆钠、5-氨基乙酰丙酸和维替泊芬;二氢卟吩类,如替莫泊芬;德卟啉类,如德卟啉镱;红紫素类,如初德卟啉;酞菁类;和二氧化钛。用于激活光敏剂的光的波长可根据以下几个因素进行选择,包括肿瘤在皮肤下的深度和所施用的光敏剂的吸收光谱。光照射时间也可以依照光敏剂吸收光的效率和传递能量给细胞毒素剂的效率而不同。这类确定在本领域普通技术人员的能力范围内。

[0331] 在光动力治疗中有用的给药方法、设备和组合物在 Hopper, Lancet Oncol. 1: 212-219(2000) 和美国专利 6,283,957、6,071,908、6,011,563、5,855,595、5,716,595 和 5,707,401 中描述,其各自的内容纳入本文作为参考。

[0332] 应理解,在过度增殖性疾病治疗中具体使用的放射剂量和施加方法将取决于许多因素。因此,本发明方法中可用的放射剂量取决于各种情况的具体需要。该剂量取决于肿瘤大小、肿瘤位置、患者的年龄和性别、剂量的频度、其它肿瘤的存在、转移的可能等因素。放疗领域的技术人员可很容易地根据以下参考文献确定应用于任何具体肿瘤的剂量和方法;Hall, E. J., Radiobiology for the Radiobiologist(放射生物学家的放射生物学),第 5 版, Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 美国宾夕法尼亚州费城, 2000; Gunderson, L. L. 和 Tepper J. E. 编, Clinical Radiation Oncology(临床放射肿瘤学), Churchill Livingstone, 英国伦敦, 2000; 以及 Grosch, D. S., Biological Effects of Radiation(放射的生物学作用), 第 2 版, Academic Press(学术出版社), 美国加利福尼亚州旧金山, 1980, 其内容纳入本文作为参考。在某些实施方式中,由于式 I 化合物的加合或协同作用,可以低于本领域已知剂量的剂量给予放疗剂和放疗。

[0333] 本发明组合物可以任何合适方式给药,例如口服或含服,例如以单位剂型,例如以片剂、溶液剂、硬或软胶囊(包括明胶胶囊)、小药囊或锭剂形式给药。该组合物也可经胃肠外或外用途给药,例如施用于皮肤,例如以乳膏剂、糊剂、洗剂、凝胶、油膏剂、泥膏剂,泥敷剂,硬膏剂,皮肤贴片等形式给药,或用于眼科应用,例如以滴眼剂、眼用洗剂或眼用凝胶剂形式给药。也可采用容易流动的形式,例如溶液剂、乳剂和混悬剂以便进行(例如)病灶内注射,或者经直肠给药,例如作为灌肠剂或栓剂给药,或者鼻内给药,例如作为鼻喷雾或气溶胶给药。可配制微晶粉末以便吸入递送至鼻腔、鼻窦、咽喉或肺。也可采用透皮组合物/装置和阴道栓剂递送本发明化合物。该组合物还可含有能增强式 I 化合物递送的物质(或其它活性剂),如脂质体、聚合物或共聚物(如支链聚合物)。本发明的优选剂型包括口服剂型和静脉内剂型。

[0334] 静脉内形式包括但不限于,推注和滴注注射剂。在优选的实施方式中,静脉内剂型

是无菌或在给予对象前灭菌,因为它们通常绕开了对象抵御污染物的天然防御系统。静脉内剂型的例子非限制性地包含:USP 注射用水;水性载体,包括但不限于氯化钠注射液、林格注射液、葡萄糖注射液、葡萄糖和氯化钠注射液以及乳酸林格注射液;水可混溶的载体,包括但不限于乙醇、聚乙二醇和聚丙二醇;和非水性载体,包括但不限于玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯和苯甲酸苄酯。

[0335] 本发明药物组合物还可含有一种或多种添加剂。本领域熟知的添加剂包括例如:防粘剂、消泡剂、缓冲剂、抗氧化剂(如抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、抗坏血酸钠、丁基化羟基茴香醚(BHA)、丁基化羟基甲苯(BHT)、没食子酸丙酯、苹果酸、延胡索酸、焦亚硫酸钾、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠和生育酚如 α -生育酚(维生素E))、防腐剂、螯合剂、粘度调节剂、张力剂、调味料、着色剂、芳香剂、遮光剂、悬浮剂、粘合剂、填充剂、增塑剂、润滑剂和它们的混合物。根据所需的具体特性,本领域技术人员不难确定这些添加剂的用量,可配制添加剂以使式 I 的化合物稳定,例如不会被抗氧化添加剂还原。

[0336] 添加剂也可包括增稠剂。合适的增稠剂可以是本领域已知和使用的那些,包括例如药理学上可接受的聚合物材料和无机增稠剂。本药物组合物中所用的示范性增稠剂包括聚丙烯酸酯和聚丙烯酸酯共聚物树脂,例如聚-丙烯酸和聚-丙烯酸/甲基丙烯酸树脂;纤维素和纤维素衍生物,包括:烷基纤维素,如甲基纤维素、乙基纤维素和丙基纤维素;羟烷基纤维素,如羟丙基纤维素和羟丙基烷基-纤维素,如羟丙基-甲基-纤维素;酰化纤维素,如醋酸纤维素、醋酸邻苯二甲酸纤维素(cellulose-acetatephthallates)、醋酸琥珀酸纤维素和邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素;和它们的盐,如羧甲基纤维素钠;聚乙烯吡咯烷酮,包括例如聚-N-乙烯吡咯烷酮和聚乙烯吡咯烷酮共聚物,如聚乙烯吡咯烷酮-醋酸乙烯酯共聚物;聚乙烯树脂,例如包括聚乙酸乙烯酯和醇类,以及其它聚合物材料,包括黄耆胶、阿拉伯树胶、藻酸盐类,如海藻酸及其盐,如海藻酸钠;和无机增稠剂,如活性白土(atapulgitite)、膨润土和硅酸盐,包括亲水性二氧化硅产物,如烷化(例如甲基化的)硅胶,特别是胶态二氧化硅产物。

[0337] 例如,可包含上文所述的这种增稠剂来提供缓释作用。然而,需要口服给药时,可能不要求使用上述增稠剂。另一方面,在例如预计要局部应用时指明使用增稠剂。

[0338] 在本发明的一个实施方式中,如美国专利 6,653,319 所述配制式 I 的化合物。

[0339] 虽然式 I 化合物的剂量根据具体化合物的活性和/或毒性、所治疗的疾病和用于给药的药物组合物的物理形式而改变,但指导性地常常宜选择范围在 0.1-20 毫克/千克体重/天内的剂量,但也可采用较高剂量如 0.1-50 毫克/千克体重/天的剂量。本领域普通技术人员熟悉测定合适剂量的方法。可采用本领域已知的任何方法,包括抗增殖活性检验来进行评估式 I 化合物的毒性、活性和/或选择性的方法。

[0340] 在某些情况下,式 I 化合物的剂量较低,例如与至少第二种过度增殖性疾病治疗联用时剂量较低,其剂量可能根据具体化合物的活性和/或毒性、所治疗的疾病和用于给药的药物组合物的物理形式而变化。

[0341] 本发明组合物配制成单位剂型时,式 I 化合物的含量优选为 0.01-2000 毫克/单位剂量。更优选地,每单位剂量中式 I 化合物的含量约为 0.01、0.05、0.1、0.5、1、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、1050、1100、1150、1200、1250、1300、1350、1400、1450、1500、1550、

1600、1650、1700、1750、1800、1850、1900、1950 或 2000 毫克或其间的任何量。

[0342] 当组合物的单位剂型是胶囊时,胶囊中各成分的总量优选约为 10-1000 μ L。更优选地,胶囊中各成分的总量约为 100-300 μ L。在另一实施方式中,胶囊中各成分的总量优选约为 10-1500 毫克,优选约为 100-1000 毫克。

[0343] 当然,本发明组合中各组分的相对比例在很大程度上取决于所涉及组合物的具体类型。相对比例也取决于组合物中各组分的特定功能。相对比例也取决于所用的具体组分和产物组合物的期望物理性质,例如,在外用组合物的情况下,它是否为自由流动的液体或糊剂。本领域普通技术人员通常能够确定任何具体情况下的工作比例。因此,下述所有所示比例和相对重量范围应被认为只是单独说明发明内容,而不应限制本发明的范围。

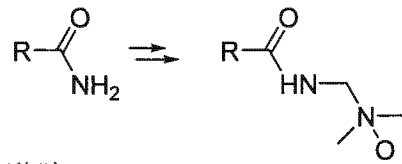
[0344] 当然,本发明组合中式 I 化合物的含量将取决于(例如)所需的给药途径和其它组分的含量。然而,以组合物总重计,式 I 化合物通常的含量优选为约 0.005% -20% 重量。在某些实施方式中,以组合物总重计,式 I 化合物的含量约为 0.01% -15% 重量。

[0345] 除上述内容以外,本发明也提供产生上文中定义的药物组合物的方法,该方法包括将组合物的单独组分混合成密切接触的混合物,并在需要时将获得的组合物配制成单位剂型,例如将所述组合物填充到片剂、明胶(如软或硬明胶)胶囊或非明胶胶囊中。

[0346] 本发明曼尼希碱 N-氧化物的原料是已知的,其中一些例如参见美国专利 3,322,747、3,948,897、4,757,139、5,032,680、5,530,003、5,614,505、5,808,049 和 6,702,705。用于制备本发明曼尼希碱 N-氧化物的其他原料的例子包括:卡培他滨(称为 CAP,即 5-FU 的前药;参见例如,Malet-Martino, M. 等, *The Oncologist*, 7: 288-323 (2002)),阿糖胞苷(cytarabine)(称为 Arc-a,以商品名 Cytosar-U®, DepoCyst® 销售),5-碘-2'-脱氧胞苷(5-IDC,参见例如, Koch, S. A. M. 和 Sloan, K. B. *Pharm. Res.* 4:317 (1987)),胞苷,阿扎胞苷(5-氮杂胞苷,5AzaC, Vidaza™),5-氮杂-2'-脱氧胞苷,2-嘧啶酮-1- β -D-核苷(zebularine),卡莫司汀,四环素(Achromycin® [DSC], Brodspec®, EmTet®),氯四环素(金霉素可溶性粉末浓缩物(Aureomycin Soluble Powder Concentrate)®),土霉素,米诺环素,多西环素,3-[1,3-二氢-3-(羟基亚氨基)-2H-咪唑-2-基亚基]-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮(靛玉红-3'-脞),靛玉红-5-磺酸,5-氯靛玉红,泰普他汀 A,泰普他汀 B,4-(3-羟苯基)-6-甲基-2-硫代-1,2,3,4-四氢-4H-嘧啶-5-羧酸乙酯(Monastrol),4-(4-甲氧基苯基)-6-甲基-2-硫代-1,2,3,4-四氢-4H-嘧啶-5-羧酸乙酯(DHP2),紫杉醇,诺那他赛,7,12-二氢咪唑并[3,2-d][1]苯并氮草-6(5H)-酮(蒞酮)和 9-溴-7,12-二氢咪唑并[3,2-d][1]苯并氮草-6(5H)-酮(肯蒞酮)。应理解,核苷(如,脱氧胞苷)可以单、二-或三磷酸化形成核苷酸单、二-或三磷酸。因此,本发明曼尼希碱 N-氧化物的原料包括所有本文所述核苷的核苷酸单、二-和三磷酸形式。

[0347] 例如,在仲胺存在下药物与甲醛反应得到叔胺,所得叔胺氧化形成含 N-H 药物的曼尼希碱 N-氧化物。这种曼尼希碱 N-氧化物可形成含 N-H 药物的缺氧激活前药家族和/或它们可具有生物学活性。例如,可根据以下方案制备含 N-H 化合物如脞、羧酰胺、磺酰胺、内酰胺或酰亚胺的曼尼希碱 N-氧化物:

[0348]

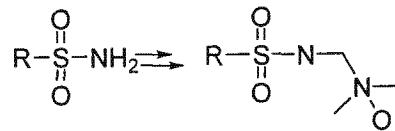


[0349] 伯酰胺 曼尼希碱 N-氧化物

[0350] 其中, RCONH 是源于生物活性药物如羧酰胺 (如肽) 的残基。适用于本发明的含 N-H 药物的具体例子包括: TNP-470、CAP、恩尿嘧啶 (enauracil)、CDHP、卡培他滨、阿糖胞苷、5-碘-2'-脱氧胞苷、胞苷、5-阿扎胞苷、5-氮杂-2'-脱氧胞苷、2-嘧啶酮-1-β-D-核苷、四环素、氯四环素、土霉素、米诺环素、多西环素、靛玉红-3'-肟、靛玉红-5-磺酸、5-氯靛玉红、泰普他汀 A、泰普他汀 B、莫那匹尔、DHP2、紫杉醇、诺那他赛、蒾酮和肯蒾酮。

[0351] 类似地, 根据以下方案所示制备磺酰胺曼尼希碱:

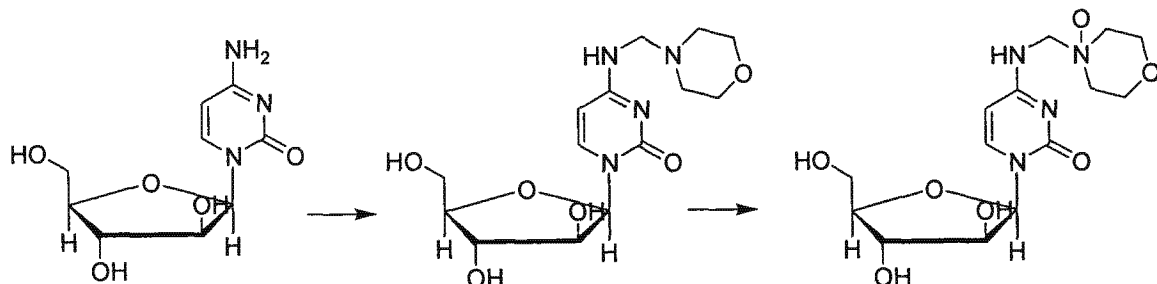
[0352]



[0353] 伯磺酰胺 曼尼希碱 N-氧化物

[0354] 可转化为曼尼希碱 N-氧化物的含有连接于 -N=C- 基团的 N-H 基团的药物的一个例子是 Ara-C:

[0355]



[0356] Ara-c

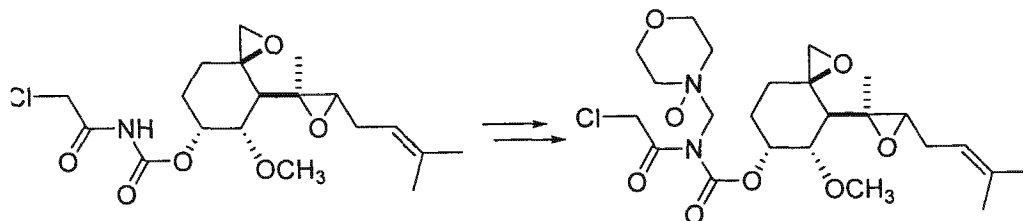
Ara-cN₄ 曼尼希碱

Ara-cN₄ 曼尼希碱 N-氧化物

化物

[0357] 适用于形成曼尼希碱 N-氧化物的酰亚胺的一个例子是抗血管新生化合物 TNP-470。

[0358]

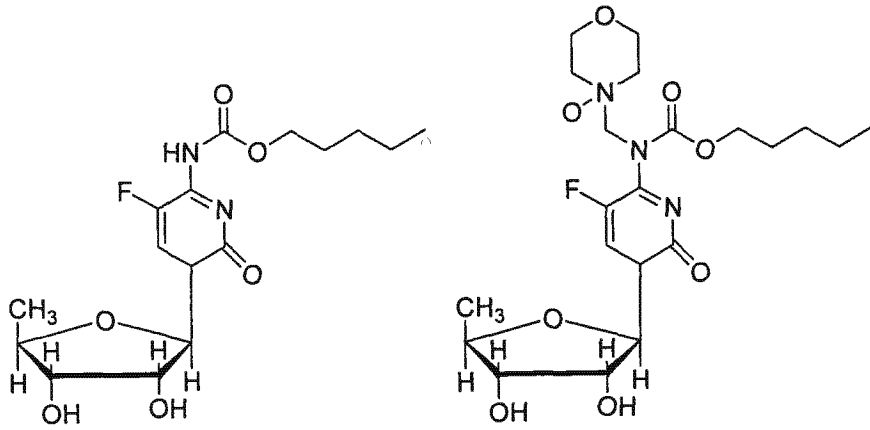


[0359] TNP-470

TNP-470 曼尼希碱 N-氧化物

[0360] 此外, 如下所示 CAP 可转化为其相应的曼尼希碱 N-氧化物:

[0361]

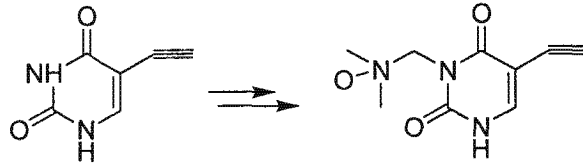


[0362] CAP

CAP 曼尼希碱 N-氧化物

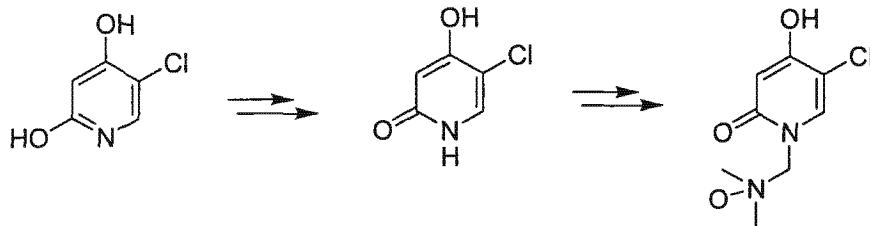
[0363] 如下所示还可制备恩尿嘧啶和吉美吡啶 (gimestat) (CDHP) 的曼尼希碱 N-氧化物：

[0364]



[0365] 恩尿嘧啶

[0366]

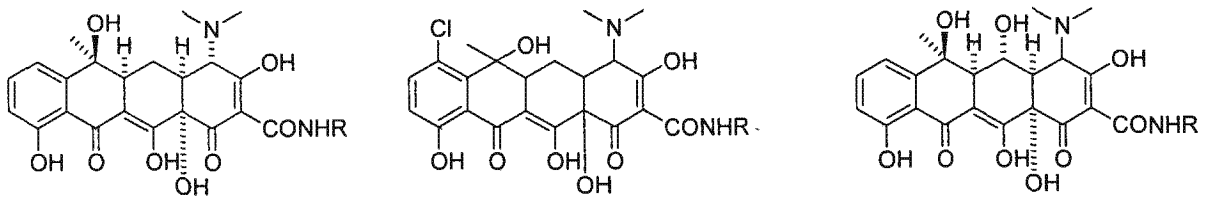


[0367] CDHP

CDHP 曼尼希碱 N-氧化物

[0368] 如下所示,还可由母体化合物制备各种四环素衍生物的曼尼希碱 N-氧化物：

[0369]



[0370] R = H, 四环素

R = H, 氯四环素

R = H, 土霉素

[0371] R = CH₂N(O)Me₂,

R = CH₂N(O)Me₂,

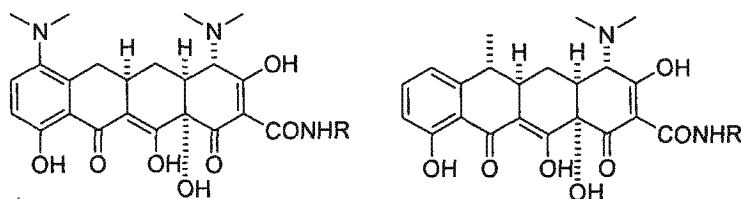
R = CH₂N(O)Me₂,

[0372] 曼尼希碱 N-氧化物

曼尼希碱 N-氧化物

曼尼希碱 N-氧化物

[0373]



[0374] R = H, 米诺环素

R = H, 多西环素

[0375] R = CH₂N(O)Me₂,

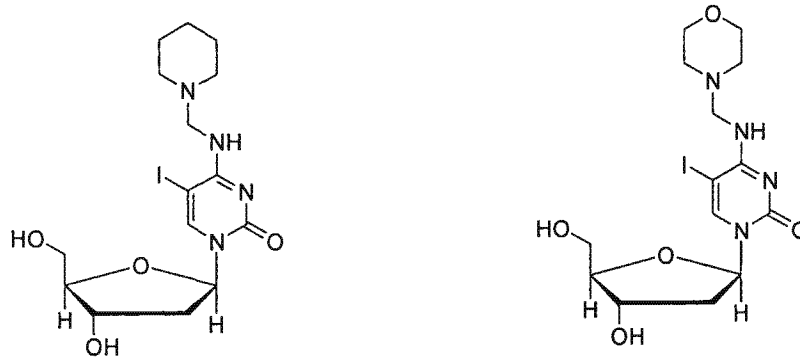
R = CH₂N(O)Me₂,

[0376] 曼尼希碱 N-氧化物

曼尼希碱 N-氧化物

[0377] 采用任何合适的仲胺制备含酸性 N-H 的药物的曼尼希碱 N-氧化物。例如,如下所示,用哌啶或吗啉由 5-碘-2'-脱氧胞苷制备 5-碘-2'-脱氧胞苷的曼尼希碱:

[0378]



[0379] N⁴-(1''-哌啶基)甲基-5-碘-2'-脱氧胞苷 N⁴-(1''-吗啉基)甲基-5-碘-2'-脱氧胞苷

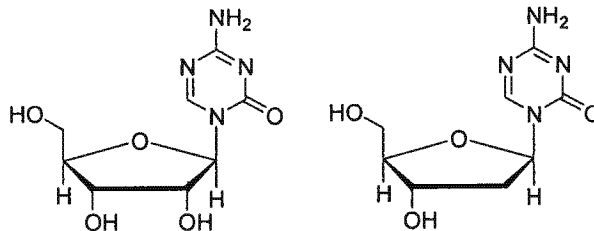
[0380] 苷 (5-碘-2'-脱氧胞苷的 N⁴-哌啶基曼尼希碱) (5-碘-2'-脱氧胞苷的 N⁴-吗啉基曼尼希碱)

[0381] 尼希碱)

碱)

[0382] 其他例子是,如下所示用吗啉制备 5-氮杂胞苷和 5-氮杂-2'-脱氧胞苷的曼尼希碱 N-氧化物:

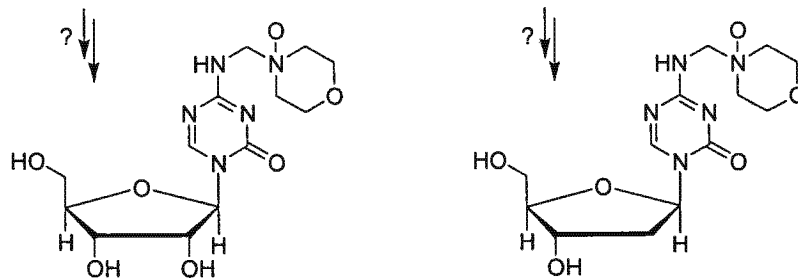
[0383]



[0384] 5-氮杂胞苷

5-氮杂-2'-脱氧胞苷

[0385]



[0386] 5-氮杂胞苷的曼尼希碱

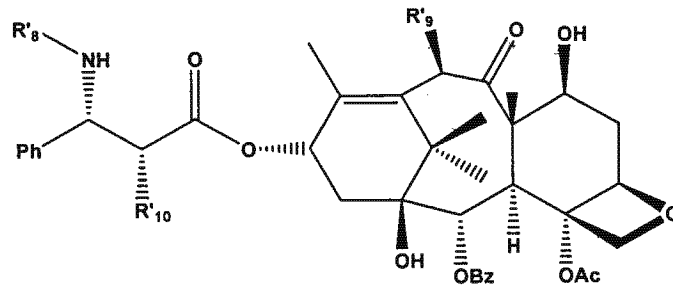
5-氮杂-2'-脱氧胞苷的曼尼希碱

[0387] N氧化物

N氧化物

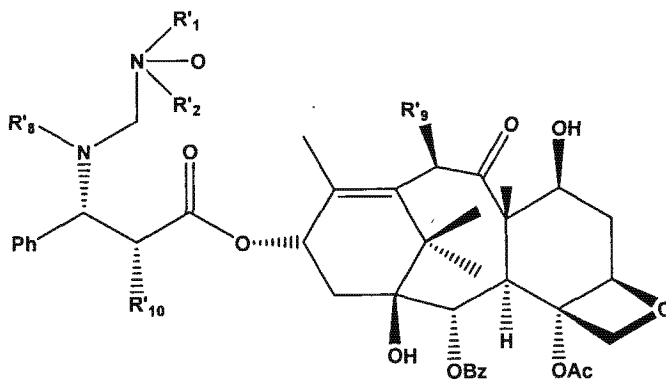
[0388] 并且,式 II 的基团 -NR'₃R'₄ 可源自紫杉烷。例如,美国专利 6,765,015 揭示了下式的紫杉烷:

[0389]



[0390] 其中 R'_8 是单或二卤代的酰基、芳酰基、烷氧基羰基、芳氧基羰基或杂芳氧基羰基； R'_9 是氢或酰基， R'_{10} 是任选取代的烷基羰基、任选取代的芳氧基羰基、杂芳氧基羰基、任选取代的芳酰基或任选取代的杂芳酰基。这些紫杉烷可转化为曼尼希碱 N-氧化物，示意性地如下所示：

[0391]

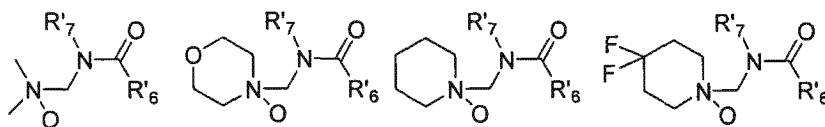


III

[0392] 式中 R'_1, R'_2, N 基团源自合适的仲胺。

[0393] 对于以下示意性所示的式 $NHR'_7C(=O)R'_6$ 的酰胺药物，合适的仲胺的例子包括：二甲胺、吗啉、哌啶和 4,4-二氟哌啶。

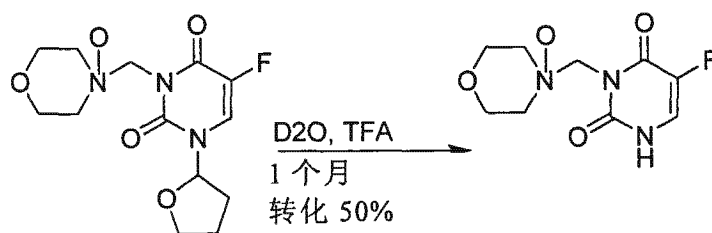
[0394]



[0395] 式中 $-NR'_7C(=O)R'_6$ 基团源自含酰胺的药物，包括但不限于：四环素、氯四环素、土霉素、米诺环素、多西环素、靛玉红-3'-胍、靛玉红-5-磺酸、5-氯靛玉红、泰普他汀 A、泰普他汀 B、TNP-470、蒺藜酮、肯蒺藜酮、恩尿嘧啶、紫杉烷、替莫唑胺、美法仑及其衍生物和丝裂霉素及其衍生物。

[0396] 曼尼希碱 N-氧化物如替加氟曼尼希碱可用于制备 5-FU 曼尼希碱 N-氧化物，如以下方案所示：

[0397]



[0398] 替加氟曼尼希碱 N-氧化物脱去四氢呋喃-2-基形成 5-FU 曼尼希碱 N-氧化物。类似于替加氟曼尼希碱 N-氧化物的化合物,例如 5-氮杂胞苷、5-氮杂-2'-脱氧胞苷、5-碘-2'-脱氧胞苷、CAP 和 Ara-C 的曼尼希碱 N-氧化物也可经历类似消除而形成 5-FU 类似物的曼尼希 N-氧化物。

[0399] 预计作为许多呋喃核糖基取代的尿嘧啶衍生物的曼尼希碱 N-氧化物(见上文)也可脱去呋喃核糖基而形成 N¹未取代的尿嘧啶衍生物的曼尼希碱 N-氧化物。为了说明,预计例如 1-(5'-O-三苯甲基-β-D-呋喃核糖基)-2',3'-二脱氧-2',3'-二脱氢-5-氯尿嘧啶和 1-(5'-O-三苯甲基-β-D-呋喃核糖基)-2',3'-二脱氧-2',3'-二脱氢-5-氨基尿嘧啶的曼尼希碱 N-氧化物将脱去呋喃核糖基而分别形成 5-氯尿嘧啶和 5-氨基尿嘧啶的曼尼希碱 N-氧化物。这样,四氢呋喃基-和呋喃核糖基-取代的 5-FU 类似物可视作 5-FU 曼尼希碱 N-氧化物及其类似物的前药。

[0400] 有可能通过选择用于形成曼尼希碱的胺来控制曼尼希碱的水解稳定性。通常,胺的碱性越强,曼尼希碱水解稳定性越弱。同样的概念适用于曼尼希碱 N-氧化物。因此,在哌啶基曼尼希碱 N-氧化物水解稳定性不高的情况下,吗啉或 4,4-二氟哌啶可提高水解稳定性。

[0401] 某些 5-FU 及其类似物的曼尼希碱 N-氧化物自身具有生物学活性。另一些可能是缺氧激活的前药,经生物还原产生能快速水解形成母体 5-FU 类似物的曼尼希碱。

[0402] 采用已知氧化剂可选择性氧化曼尼希碱中的叔胺和/或杂芳族胺基团。本领域已知用于从芳族和叔胺基团制备 N-氧化物的一些氧化剂包括但不限于:单过硫酸钾、单过氧酞酸、单过氧酞酸镁(MMPP)、过氧化氢、过氧乙酸、三氟过氧乙酸、过苯甲酸、间氯过苯甲酸(MCPBA)和 2-苯基磺酰基-3-苯基氧杂吡丙啶(戴维斯试剂(Davis reagent))。氧化反应可以任选地在碱金属或碱土金属碳酸盐或碳酸氢盐的存在下,在溶剂如氯仿、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷或乙酸中进行。反应在 0°C 至回流温度的温度进行约 1-48 小时,定期检查所需 N-氧化物的存在。根据结合胺的基团,需要相应地调节反应时间以获得适当量的所需双-N-氧化物产物。也可参见 Lee 等,"Nitracrine N-oxides: effects of variations in the nature of the side chain N-oxide on hypoxia-selective cytotoxicity(二胺硝吡啶 N-氧化物:侧链 N-氧化物性质的变化对缺氧选择性细胞毒作用的影响)" *Anticancer Drug Des.* 14(6):487-497(1999)。

[0403] 在某些情况下,曼尼希碱中一个以上的氮原子可同时被氧化。在某些情况下,可选择性地还原多个 N-氧化物基团中的一个或多个基团,而 N-氧化物基团中的一个或多个其它基团不氧化。因此,本发明考虑制备 N-氧化物类似物,其中适合形成 N-氧化物的一个或多个氮原子以 N-氧化物形式存在,而与具体氮原子对 N-氧化物形成的易感性或具体 N-氧化物基团对还原的易感性无关。考虑采用适当保护基团的组合(参见 Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*(有机合成中的保护基),第二版, Wiley

Interscience, 1991), 以保护不发生氧化的氮原子。

[0404] 例如, 可采用 (例如) 叔丁基磺酰基 (BUS) 保护 5-FU 类似物或前药中可能存在的伯胺和仲胺。Jarowicki, K. 和 Kocienski, P., J. Chem. Soc, Perkin Trans 1, 4005-4037, 4029 (1998); Sun, P. 和 Weinreb, S. M. J. Org. Chem. (52 :8604-08 (1997)。BUS 保护基的引入包括: 胺与叔丁基亚磺酰氯反应, 然后用 (例如) 二甲基二环氧乙烷、间-氯过苯甲酸或 RuCb 催化的 NaIO_4 氧化亚磺酰胺。制备 BUS 保护的伯胺或仲胺中的氧化步骤也可氧化该化合物中存在的任何叔胺和杂芳基氮。因此, 可以在氧化叔胺和杂芳基氮原子的同时将这种保护基引入伯胺和仲胺中。

[0405] BUS 保护基对强试剂, 如烷基锂、格氏试剂、0.1M HCl 的 MeOH 溶液 (20°C 1 小时), 0.1M TFA 的二氯甲烷溶液 (20°C 1 小时) 和 180°C 热解作用是稳定的。可采用含有茴香醚作为阳离子清除剂的 0.1M 三氟甲磺酸的二氯甲烷溶液在 0°C 处理 15-30 分钟, 使 BUS 保护的仲胺解离, 而室温下伯胺释放较慢。如果需要, 可采用含有茴香醚作为阳离子清除剂的 0.1M 三氟甲磺酸的二氯甲烷溶液在 25°C 处理 2.5 小时, 以使 BUS 保护的伯胺和仲胺都去保护。因此, BUS 保护基可以在将叔胺和杂芳基氮原子氧化成 N-氧化物的同时保护伯胺和仲胺。而且, BUS 保护基能够同时保护伯胺和仲胺, 将叔胺和杂芳基氮原子氧化成 N-氧化物, 选择性去保护, 将仲胺烷化成叔胺, 氧化所得叔胺, 并使伯胺去保护。或者, 可采用 BUS 保护基保护伯胺和仲胺, 选择性地去保护仲胺, 利用 (例如) Boc 保护基保护仲胺, 然后然后选择性地去保护伯胺, 接着烷化和氧化。因此, 当 5-FU 类似物中存在伯胺和仲胺时, 可利用 BUS 保护基将一种胺转变成 N 氧化物, 而不影响另一种胺。

[0406] 近年来, 开始使用 Boc 基团保护胺, 允许在温和条件下引入和去除该基团。例如, 在锌粉存在下使 5-FU 类似物或前药胺基团和 Boc-ON(2-(Boc-氧亚氨基)-2-苯基乙腈, 购自奥德里奇公司 (Aldrich Co.)) 的苯溶液于 25°C 简单混合 20 分钟 (或者如果该胺是缺电子苯胺则混合 6 小时), 以使用 Boc 基团保护该化合物的胺基。参见 Spivey, A. C. 和 Maddaford A. Annu. Rep. Prog. Chem., B 部分, 95 :83-95 (1999)。烷基酯是允许的。

[0407] 通常用三氟甲磺酸使 Boc-保护的胺去保护, 虽然最近一般使用中等酸性条件以使酸不稳定性基团不受影响。例如, 在 4-氯苯酚的存在下 180°C 加热 Boc 保护的茴香胺能使胺基去保护, 而不影响酸敏感型甲氧基烯醇 ($-\text{CH}=\text{C}(\text{OCH}_3)-$)。Jarowicki, K. 和 Kocienski, P., J. Chem. Soc, Perkin Trans 1, 4005-4037, 4025 (1998)。因此, 可采用 Boc 基团保护长春花生物碱中的伯胺和仲胺, 然后氧化叔胺并使伯胺和仲胺去保护。

[0408] 近年来还报道了一种新型碱敏感型氨基保护基 1,1-二氧代苯并 [b] 噻吩-甲氧基羰基 (Bsmoc)。通过其氯甲酸酯或 N-羟基-琥珀酰亚胺衍生物引入 Bsmoc。Bsmoc 基团对叔胺稳定 24 小时, 但用哌啶在 3-5 分钟内即可去除。Jarowicki, K. 和 Kocienski, P., J. Chem. Soc, Perkin Trans 1, 4005-4037, 4027 (1998)。因此, 可利用 Bsmoc 保护基方便地保护 5-FU 类似物或前药中的伯胺和仲胺, 然后在温和条件下氧化叔胺并去除保护基。

[0409] 下述本发明方法和组合物的实施例是说明性而非限制性的。本领域技术人员了解, 在临床治疗中对各种条件和参数进行的其它适当修改和调整明显属于本发明构思和范围。

实施例

[0410] 由 INOVA-300MHz 或 INOVA-500MHz 光谱仪获得 ^1H NMR 谱图, 利用 CDCl_3 作溶剂

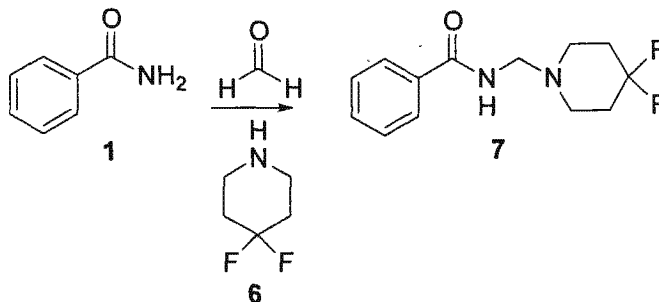
(s、d、t、dd 和 m 分别表示单峰、双峰、三峰、双二重峰和多峰)。在硅胶60 Å预涂覆的背衬聚酯的平板上 (SILG/UV₂₅₄, 配备有荧光检测器的Whatman®柔性背衬 TLC 板) 进行分析型薄层色谱。用厚度 2mm 的硅胶板 (带石膏的硅胶 60PF₂₅₄, EMD 化学品公司), 在 Harrison Research Chromatron (哈里斯研究色谱仪) (7924T) 上进行径向薄层色谱。在 4.6mm x250mm MICROSORB C₁₈ 柱上用 1800-2100psi 的压力进行分析级高效液相色谱 (HPLC)。

[0411] 实施例 1

[0412] 苯甲酰胺曼尼希碱的制备

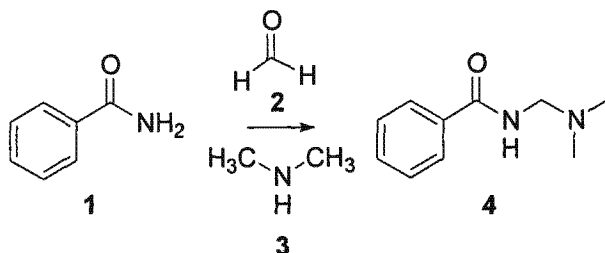
[0413] 苯甲酰胺曼尼希碱 7。将苯甲酰胺 1 (0.11 克, 0.88 毫摩尔)、4,4-二氟哌啶 6 (0.11 克, 0.88 毫摩尔) 和甲醛 (0.065 毫升, 37% 的水溶液, 0.88 毫摩尔) 在水 (5 毫升) 中的混合液在 60°C 加热直到苯甲酰胺溶解。室温搅拌 24 小时后, 加入 Na₂CO₃ (约 100 毫克), 所需化合物用醚萃取 (3 × 10 毫升)。合并的萃取物用 Na₂SO₄ 干燥。蒸发溶剂得到粗品曼尼希碱 7, 在 Chromatotron 上用氯仿/甲醇混合液 (50 : 1) 进行色谱纯化。浓缩洗脱液得到胶粘固体状苯甲酰胺曼尼希碱 7 (0.8 克, 35%), TLC 纯化, ¹H NMR 鉴定。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.97-2.09 (m, 4H), 2.78 (t, J = 6.0, 4H), 4.39 (d, J = 6.3, 2H) 7.44-7.58 (m, 3H), 7.79-7.82 (m, 2H)。

[0414]



[0415] 根据文献所述, 苯甲酰胺 1 与甲醛 2 和二甲胺 3 在水中反应形成模式苯甲酰胺曼尼希碱 4。Anker, L. 等, Helvetica Chimica Acta, 66 :542-555 (1983)。

[0416]



[0417] 实施例 2

[0418] 制备苯甲酰胺曼尼希碱 N-氧化物

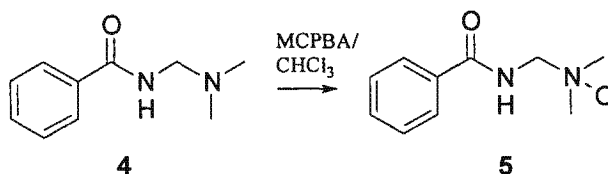
[0419] N-氧化物曼尼希碱 8。将 0.01 克 (0.043 毫摩尔) 曼尼希碱 7 溶解在 1 毫升氯仿中。室温, 搅拌的同时向该溶液中加入间氯过苯甲酸 (0.01 克, 0.06 毫摩尔) 的氯仿 (1 毫升) 溶液。将该溶液在室温搅拌 15 分钟。蒸发溶剂得到淡黄色油状粗品 N-氧化物 8。在 TLC 制备型平板上用氯仿/甲醇 5 : 1 混合物进行色谱分离。收集所需馏分, 用氯仿/甲醇 5 : 1 混合物洗脱。洗脱液蒸发得到蜡状固体 N-氧化物 8 (0.05 克, 45%), TLC 纯化和 ¹H NMR 鉴定: ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.92 (brs, 2H), 2.21 (brs, 2H), 3.10 (brs, 4H), 5.05 (d, J = 6.3, 2H) 7.46-7.59 (m, 3H), 7.82-7.85 (m, 2H)。

[0420]



[0421] N-氧化物曼尼希碱 5。室温，氯仿中用间氯过苯甲酸 (MCPBA) 使苯甲酰胺曼尼希碱 4 转化为曼尼希碱 N-氧化物 5。将 0.15 克 (0.84 毫摩尔) 曼尼希碱 4 溶解在 2 毫升氯仿中。室温搅拌的同时向该溶液中加入间氯过苯甲酸 (0.22g, 1.2 毫摩尔) 的氯仿 (2 毫升) 溶液。将该溶液在室温搅拌 30 分钟。蒸发溶剂，得到淡黄色油状粗品 N-氧化物 5。在 Chromatotron 上用 2mm 盘进行色谱分离。用 5 : 1 二氯甲烷 / 甲醇混合物洗脱间氯苯甲酸和其他快速洗脱的杂质。用 5 : 3 二氯甲烷 / 甲醇混合物洗脱所需的 N-氧化物 5。洗脱液浓缩得到油状 N-氧化物 5 (0.1 克, 61%)，冰箱中储存变成蜡状固体，TLC 纯化和 NMR 鉴定。¹H NMR (CDCl₃) δ 2.60 (s, 6H), 5.02 (d, J = 6.9, 2H), 7.44-7.57 (m, 3H), 7.83-7.86 (m, 2H)。¹³C NMR (CDCl₃) δ 48.47, 71.61, 127.38, 128.87, 132.09, 134.36, 167.76; MS (m/e) : 理论值 4C₁₀H₁₅N₂O (M+H) 179.1。测定值 (M+H) 178.9。理论值 5 : C₁₀H₁₅N₂O₂ (M+H), 195.1。测定值 (M+H) 194.9。

[0422]



[0423] 实施例 3

[0424] 制备苯甲酰胺曼尼希碱 N-氧化物 :

[0425] 一步反应

[0426] 根据以下方法由盐酸 N,N-二甲基羟胺制备 N,N-二甲基羟胺游离碱，然后以甲醇溶液形式使用。

[0427] 10 毫升圆底烧瓶中将 N,N-二甲基羟胺 HCl (313.5 毫克, 3.210 毫摩尔) 溶解在 2 毫升 MeOH 中。室温搅拌的同时，向 10 毫升圆底烧瓶中立即加入 NaOCH₃ (0.75 毫升, 3.3 毫摩尔, 25% 在 MeOH 中)。溶液析出白色固体，浆液继续搅拌 5 分钟。通过微米滤器把浆液真空过滤到干净的 25 毫升圆底烧瓶中。反应瓶中残留的白色固体 (NaCl) 用 MeOH 冲洗 (1X1 毫升) 以去除任何残留的胺。将 MeOH 冲洗液与滤出液合并，用作由 N,N-二甲基羟胺制备曼尼希碱 N-氧化物的原料。

[0428] 25 毫升圆底烧瓶中将苯甲酰胺 (386.9 毫克, 3.198 毫摩尔) 悬浮在 5 毫升 H₂O 中。室温，搅拌的同时将甲醛 (0.2 毫升, 2 毫摩尔, 37% 的 H₂O 溶液) 立即加入上述悬浮液中。室温，搅拌的同时将用 3 毫升 MeOH 配制的 N,N-二甲基羟胺 (196 毫克, 3.21 毫摩尔) (参见上文) 立即加入悬浮液中。含反应液的圆底烧瓶附连有冷凝器。用油浴将反应液在 68°C 加热过夜。24 小时后，反应液在 TLC 色谱板上紧邻上述合成过程制备的苯甲酰胺曼尼希碱 N-氧化物点板，用 5 : 1CHCl₃ : CH₃OH 洗脱。先前合成的 N-氧化物点样的 R_f 值 (R_f = 0.7) 等于反应液产生的前沿点的 R_f 值，但 TLC 表明反应不完全。因此，将反应混合液的温度加热

至 75°C 保持 72 小时。TLC 分析表明, 反应进一步进行但仍然不完全。此时, 将反应液冷却然后用 Et₂O 提取 (3x 15 毫升)。去除各层的溶剂。水层所得黄色固体 (297 毫克) 溶解于 CHCl₃ (2 毫升) 并加载到 2mm 硅胶板上。色谱过程中的前沿条带是苯甲酰胺曼尼希碱 N-氧化物, R_f 值与单独制备的 N-氧化物样品相同。去除溶剂后, 得到黄色固体 (35.1 毫克, 产率 9%)。

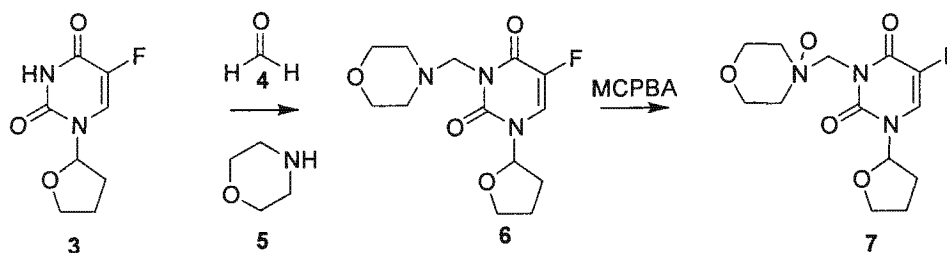
[0429] 实施例 4

[0430] 制备替加氟曼尼希碱 N-氧化物

[0431] 替加氟曼尼希碱 6。冰 / 水浴温度下将 0.041 克 (0.5 毫摩尔) 甲醛 4 (37% 水溶液) 加入 0.044 克 (0.5 毫摩尔) 吗啉 5 中, 然后加入 2 毫升 THF。溶液搅拌 10 分钟, 将 0.1 克 (0.5 毫摩尔) 替加氟加入溶液中。替加氟逐渐溶解。混合物升高至室温并搅拌 18 小时。蒸发溶剂, 残留物真空干燥得到白色玻璃状泡沫体曼尼希碱 6 (0.15 克, 100%), TLC 和 NMR 鉴定纯度接近 100%。该样品无需任何纯化操作即可用于下一步骤。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.89-2.00 (m, 1H), 2.00-2.14 (m, 2H), 2.38-2.47 (m, 1H), 2.71-2.75 (m, 4H), 3.67 (t, J = 4.5, 4H), 3.98-4.06 (m, 1H), 4.22-4.29 (m, 1H), 4.96 (AB 系统, J = 12.6, 2H), 5.96-6.02 (m, 1H), 7.42 (d, J = 6.0, 1H)。¹⁹F NMR 谱 (CDCl₃) δ 12.64 (d, J = 5.7, 1F)

[0432] 方案 1

[0433]



[0434] 替加氟曼尼希碱 N-氧化物 7。将曼尼希碱 6 (0.13 克, 0.45 毫摩尔) 溶解在氯仿 (1 毫升) 中。向该溶液中加入 MCPBA (间氯过苯甲酸, 0.12 克, 0.68 毫摩尔) 的氯仿 (1 毫升) 溶液。混合物搅拌 30 分钟 (TLC 监测反应直到原料消耗)。蒸发溶剂, 残留物在 Chromatotron 上纯化, 用乙酸乙酯 / 甲醇混合液洗脱。用 5 : 1 乙酸乙酯 / 甲醇混合液洗脱移动较快、极性较低的杂质, 用 5 : 2 混合液洗脱所需的 N-氧化物。得到 N-氧化物 7, 产率 77% (0.11 克), TLC 和 NMR 鉴定纯度约 98%。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.82-1.98 (m, 1H), 2.00-2.18 (m, 2H), 2.35-2.50 (m, 1H), 3.02-3.22 (m, 2H), 3.22-3.42 (m, 2H), 3.68-3.80 (m, 2H), 3.96-4.04 (m, 1H), 4.23 (bs, 1H), 4.44 (t, J = 11.4, 2H), 5.20-5.42 (m, 2H), 5.95 (s, 0.5H), 5.97 (s, 0.5H), 7.50 (d, J = 5.7, 1H); ¹³C NMR 谱 (CDCl₃) δ 23.94, 33.33, 61.68, 64.15, 70.81, 71.36, 88.89, 123.34, 123.83, 138.11, 141.20, 149.28, 157.22, 157.58; ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ 12.85 (s, 0.5F), 13.12 (s, 0.5F)。MS (m/e): 理论值 C₁₃H₁₈FN₃O₅ (M+1), 316.1。实际值 (M+1) 315.9。Calculated for 2C₁₃H₁₈FN₃O₅ (2M), 630.25。实际值 (2M) 630.7, 理论值 C₁₃H₁₈FN₃O₅ · 9/5H₂O; C, 44.90; H, 6.26; N, 12.08。实际值 C, 45.12; H, 6.02; N, 11.93。

[0435] 将替加氟曼尼希碱 N-氧化物溶解在水中然后冻干得到蓬松白色粉末状替加氟曼尼希碱 N-氧化物, 便于从烧瓶中取出。

[0436] 实施例 5

[0437] 5-FU 类似物或其前药的 N-氧化物在淋巴瘤、白血病和多发性骨髓瘤中的细胞毒

性

[0438] 在正常氧压和 1% O₂ 缺氧条件下检测 5-FU 类似物或其前药的 N 氧化物在体外对不同淋巴瘤、白血病和多发性骨髓瘤细胞系的细胞毒性。利用 MTS 染料进行标准细胞毒性试验,以测定各化合物的 IC₅₀。细胞与化合物接触 24 小时并在给药后染色 24-72 小时。阳性对照采用本领域已知有效剂量的化疗药。结果表明,5-FU 类似物或前药对许多细胞系有细胞毒作用,IC₅₀ 值在纳摩尔到亚纳摩尔的范围。预计在正常氧压条件下与非 N-氧化物相比,5-FU 类似物或前药 N-氧化物活性较低或无活性。然而,在 1% O₂ 缺氧条件下,5-FU 类似物或前药 N-氧化物将转化为相应的母体非 N-氧化物,导致曼尼希碱的降解以及 5-FU 类似物或前药的释放。预计 5-FU 类似物或前药具有细胞毒性,IC₅₀ 值在毫摩尔到亚纳摩尔的范围。

[0439] 实施例 6

[0440] 5-FU 类似物或其前药 N-氧化物在实体瘤细胞系中的细胞毒性

[0441] 在体外正常氧压条件和 1% O₂ 缺氧条件下测定 5-FU 类似物或其前药 N-氧化物对不同实体瘤细胞系的不同细胞毒作用。利用 MTS 染料进行标准细胞毒性试验,以测定各化合物的 IC₅₀。细胞与化合物接触 24 小时并在给药后染色 24-72 小时。本领域已知有效剂量的化疗药用作阳性对照。预计结果表明,5-FU 类似物或前药对许多细胞系具有细胞毒性,IC₅₀ 值在纳摩尔到亚纳摩尔范围。与相应的 5-FU 类似物或前药相比,5-FU 类似物或其前药 N-氧化物活性较低或无活性。

[0442] 实施例 7

[0443] 5-FU 类似物或其前药 N-氧化物在癌细胞中的抗增殖活性

[0444] 浓度从 1nM 到 10nM,正常氧压条件和 1% O₂ 缺氧条件下在体外测定 5-FU 类似物或其前药 N-氧化物对建立的原代癌细胞和癌症细胞系的抗增殖活性。采用 5-溴-2'-脱氧尿苷 (" BrDU ") 掺入技术测定抗增殖作用。在 BrDU 的存在下,细胞与化合物接触 24 小时。BrDU 掺入复制的细胞 DNA 中。细胞固定和洗涤后,用过氧化物酶偶联 BrDU 特异性抗体通过特异性 ELISA 测定掺入的 BrDU。预计在正常氧压条件下最高浓度 10mM 时 N-氧化物对癌细胞不具有显著的抗增殖活性。然而,在 1% O₂ 缺氧条件下,N-氧化物对癌细胞系具有显著的抗增殖作用。

[0445] 实施例 8

[0446] 含酸性 NH- 的抗过度增殖性药物的曼尼希碱 N-氧化物在鼠肿瘤模型中的抗肿瘤活性

[0447] 用异种移植鼠模型评价含酸性 NH 药物的曼尼希碱 N-氧化物的体内抗肿瘤功效。例如,用 0.3 毫升无血清培养液配制的约 1x10⁶MDA-MB-231 (2LMP) 的人癌细胞系皮下接种 5-6 周龄雄性裸小鼠两侧乳房的脂肪垫。采用最佳异种移植接受者。当肿瘤平均直径约 5-7mm 时用含酸性 NH 药物的曼尼希碱 N-氧化物治疗并继续 4 周,然后随访 2 个月。

[0448] 试验动物分组,每组 5-8 只动物:对照 (组 1);运载体对照 (组 2),每天仅给予运载体;和曼尼希碱 N-氧化物试验组 (试验组)。将各种剂量的曼尼希碱 N-氧化物试验药物给予试验组,剂量从母体试验药物 (即非曼尼希碱 N 氧化物) 的每千克常规剂量的约 1/10 到约 10 倍。例如,表 1 列出了一些抗增殖药物以及相应的本领域技术人员开始采用的测试剂量,以测定母体药物的曼尼希碱 N 氧化物的功效。

[0449] 表 1:曼尼希碱 N-氧化物化合物的代表性试验剂量

[0450]

非-曼尼希碱 N-氧化物	剂量*	曼尼希碱 N-氧化物的试验剂量
阿糖胞苷	0.5-2.5 毫克 / 千克	0.05-25 毫克 / 千克
卡莫司汀	200 毫克 / 平方米	20-2000 毫克 / 平方米
环磷酰胺	1-5 毫克 / 千克	0.1-50 毫克 / 千克
达卡巴嗪	2-4.5 毫克 / 千克	0.2-45 毫克 / 千克
氟尿嘧啶	15 毫克 / 千克	1.5-150 毫克 / 千克
氟尿苷	0.1-0.6 毫克 / 千克	0.01-6 毫克 / 千克
洛莫司汀	130 毫克 / 平方米	13-1300 毫克 / 平方米
美法仑	0.1-0.25 毫克 / 千克	0.01-2.5 毫克 / 千克
巯基嘌呤	2.5 毫克 / 千克	0.25-25 毫克 / 千克
甲氨蝶呤	3-30 毫克 / 平方米	0.3-300 毫克 / 平方米
硫鸟嘌呤	2-3 毫克 / 千克	0.2-30 毫克 / 千克

[0451] * 参见 Harvey, S. C., " Antineoplastic and Immunosuppressive Drugs (抗肿瘤和免疫抑制药物)," Remington's Pharmaceutical Sciences (《雷明登药物科学》), Osol, A. 等编,宾夕法尼亚州伊斯顿的马克出版公司 (Mack Publishing Company, Easton, PA), 第 1081-1098 页 (1980)。

[0452] 如果改变对于特定试验化合物是恰当的,也可进一步提高或降低使用剂量。例如,特定曼尼希碱 N-氧化物本身具有抗增殖作用,使其比生物学上无活性的曼尼希碱 N 氧化物更有效。在这种情况下,较低剂量的曼尼希碱 N-氧化物可能是有效的。而且,可增加试验组的数量以测定含酸性 NH 药物的各种曼尼希碱 N 氧化物的其他剂量。

[0453] 治疗过程中,定期测定肿瘤大小和动物体重,例如每只动物每周 1-3 次。治疗理后,定期测定肿瘤大小,例如每周 1-3 次,定期测定动物体重,例如每周一次。在不知道动物处理组别的情况下进行肿瘤大小和动物体重的测量。

[0454] 采用例如肿瘤体积的自然对数与时间建立数据模型。对给予各种剂量的药物后动物的生长速率进行比较。例如,将各种剂量下肿瘤生长延迟和肿瘤生长抑制与对照进行比较。

[0455] 并且,采用异种移植裸小鼠模型评价曼尼希碱 N-氧化物与化疗药和 / 或放疗联用的体内抗肿瘤活性。

[0456] 现已完全描述了本发明,本领域普通技术人员应该知道,可以在广泛而等价的条件、制剂和其它参数范围中作出同样发明而不影响本发明或其任何实施方式的范围。本文引用的所有专利、专利申请和出版物全文纳入本文作为参考。