



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 101242817 B

(45)授权公告日 2016.08.31

(21)申请号 200680029935.6

(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
72002

(22)申请日 2006.06.15

代理人 林晓红

(30)优先权数据

60/691,006 2005.06.15 US

(51)Int.Cl.

A61K 31/00(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2008.02.15

A61K 31/4745(2006.01)

A61K 31/63(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2006/023399 2006.06.15

A61P 35/00(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

W02006/138511 EN 2006.12.28

(56)对比文件

US 2003/0176317A1 A1,2003.09.18,全文.

WO 2005/007192 A2,2005.01.27,第0005

段,第0009段.

王晖等.缺氧诱导因子与肾脏肿瘤.《国外医学泌尿系统分册》.2005,第25卷(第4期),481.

(73)专利权人 菲布罗根公司

地址 美国加利福尼亚

审查员 周静

(72)发明人 T·A·西利 D·Y·刘

S·J·克劳斯

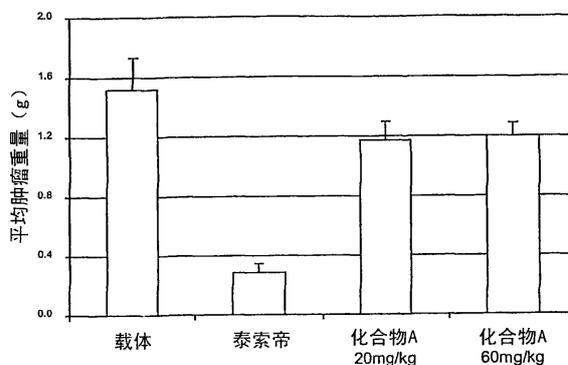
权利要求书2页 说明书66页 附图1页

(54)发明名称

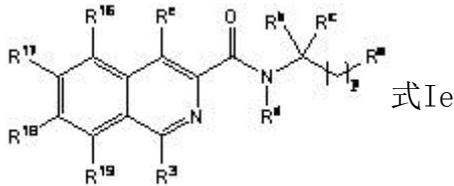
HIF1 α 调节剂在治疗癌症中的用途

(57)摘要

本发明涉及治疗或预防癌症的方法和化合物。本文提供了治疗或预防癌症、抑制肿瘤生长、减小肿瘤体积、抑制肿瘤发展、抑制转移及促进存活的方法。



1. 一种化合物在制备治疗或防止对象中的癌症的药物的用途,其中所述化合物能在对象中稳定HIF- α 或抑制HIF-羟化酶活性,所述化合物具有下述化学式Ie,



其中

R^a 是-COOH;

R^b 和R^c选自由氢、甲基组成的群组;

R^d是氢;

R^e是OH;

p是0;

R³选自由下列各基组成的群组:氢,(C₁-C₂₀)-烷基,和(C₆-C₁₂)-芳氧基;

R¹⁶ 和R¹⁹ 是H;

R¹⁷选自由下列各基组成的群组:氢,卤基,(C₆-C₁₂)-芳氧基,其中芳基或含芳基基团中的芳基可为1-5个卤素取代;

R¹⁸选自由下列各基组成的群组:氢,(C₁-C₂₀)-烷氧基,(C₆-C₁₂)-芳氧基,其中芳基或含芳基基团中的芳基可为1-5个卤素或(C₁-C₁₆)-烷氧基取代,(C₆-C₁₂)-芳基巯基及卤基;

及其药学上可接受的盐。

2. 一种化合物在制备治疗或防止对象中的癌症的药物的用途,其中所述化合物能在对象中稳定HIF- α 或抑制HIF-羟化酶活性,其中所述化合物选自如下一组:

(S)-2-[(4-羟基-7-苯氧基-6,7-二氢-异喹啉-3-羰基)氨基]-丙酸;

{[4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基)-氨基}-乙酸;

[(4-羟基-1-甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)氨基]-乙酸;

[7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;

[(6,7-二氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;

[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;

2-(S)-[(4-羟基-7-苯基巯基-异喹啉-3-羰基)氨基]-丙酸;

[(4-羟基-1,7-二苯氧基-异喹啉-3-羰基)氨基]乙酸;

[(4-羟基-7-苯基巯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸。

3. 如权利要求1或2的用途,其中所述HIF羟化酶是HIF脯氨酰羟化酶。

4. 如权利要求1或2的用途,其中所述对象是一哺乳类动物。

5. 如权利要求1或2的用途,其中所述对象是人。

6. 如权利要求1或2的用途,其中所述对象已患上或是有风险患上恶性肿瘤或癌症。

7. 如权利要求1或2的用途,其中所述对象已患上或是有风险患上肿瘤或任何肿瘤性疾病或障碍。

8. 如权利要求1或2用于制造药物的用途,其中所述用途是:

为减少所述对象中的肿瘤的体积;

为抑制所述对象中的肿瘤的生长;

为抑制所述对象中的肿瘤的发展；
为改变所述对象中的肿瘤的新陈代谢活动；
为诱导所述对象中的肿瘤的静止状态；
为抑制或减少所述对象中的转移；
为抑制或减少所述对象中的肿瘤的侵袭；
为抑制或减少所述对象中的肿瘤血管发生和肿瘤新血管形成；
为减少所述对象中的肿瘤的重量；
为促进所述对象的生存。

9. 如权利要求7的用途,其中所述肿瘤是肺、结肠或乳腺的肿瘤。

10. 如权利要求8的用途,其中所述肿瘤是肺、结肠或乳腺的肿瘤。

11. 如权利要求1或2的用途,其中在对象中稳定HIF- α 或抑制HIF-羟化酶活性的所述化合物与一个或多个化疗药物用于制备治疗或防止对象中的癌症的药物。

12. 如权利要求11的用途,其中所述化疗药物选自由烷化剂、亚硝基脲、抗代谢物、蒽环类药物、拓扑异构酶II抑制剂、有丝分裂抑制剂及皮质类固醇激素组成的群组。

13. 如权利要求11的用途,其中所述化疗药物是一种微管抑制剂或DNA烷化剂。

14. 如权利要求13的用途,其中所述微管抑制剂是紫杉醇而所述DNA烷化剂是卡铂。

HIF1 α 调节剂在治疗癌症中的用途

[0001] 本申请要求2005年6月15日提交的美国临时申请系列号60/691006的优先权,通过引用的方式将该申请全文并入本文。

技术领域

[0002] 本发明涉及治疗或预防癌症的方法及化合物。本文提供了治疗或预防癌症、抑制肿瘤生长、减小肿瘤体积、抑制肿瘤发展、抑制转移和促进存活的方法。

背景技术

[0003] 癌症的特点是不正常和不受控制的细胞生长。癌症可涉及身体中任何组织,并能扩散到其起源的组织以外。不受控制的增殖及其它细胞异常可导致癌性肿瘤形成。肿瘤可打乱其起源的组织的功能及破坏所述组织,而当癌细胞转移,继发性肿瘤可在原生部位附近或以外发生。

[0004] 已有的抗癌治疗包括施用各种化疗药剂、放射治疗、外科手术及免疫治疗,其中任何一种都可导致身体衰弱甚至生命受威胁的不良后果。因此,所属技术领域需要有更多治疗癌症及防止其生长和发展的方法。本发明提供了治疗或预防癌症、抑制肿瘤生长、减小肿瘤体积、抑制肿瘤发展、抑制转移及促进存活的方法,因而满足所述需要。

附图说明

[0005] 图1阐述的数据显示本发明的化合物和方法降低了动物异种移植模型中的原位植入的人类乳腺肿瘤的重量。

[0006] 图2阐述的数据显示本发明的化合物和方法降低了动物异种移植模型中的皮下植入的卵巢肿瘤的体积。

[0007] 发明详述

[0008] 在描述当前的组合物和方法之前,应当理解,本发明不限于本申请中所描述的特定的方法、方案、细胞系、测定和试剂,因为它们可以发生改变。也应理解本申请所用术语意在描述本发明的特定实施方案,而不是为了限制如所附权利要求书所示的本发明的范围。

[0009] 必须注意,除非上下文有清楚指示,否则本申请和权利要求书中所用的单数形式“一种(a)”、“一种(an)”、和“所述”包括复数形式。因此,例如“一种片段”包括了众多这类片段,一种“抗体”指一或多个抗体及本领域技术人员已知的该抗体的等价物,等等。

[0010] 除非另有限定,本申请中所使用的所有技术和科学术语具有本发明所属领域普通技术人员所通常理解的含义。尽管与本申请中描述的方法和材料类似或等价的任何方法和材料均可在实施和测试本发明中使用,但是在本申请中描述的是优选的方法、装置和材料。通过引用的方式将本申请引用的所有出版物以其全文并入本申请,其目的是描述和公开出版物中报道的可与本发明相关使用的方法、试剂和手段。本文中的任何内容均不应被视为承认本发明不先于根据在先发明的这种公开。

[0011] 除非特别指明,本发明的实施将采用化学、生物化学、分子生物学、细胞生物学、遗

传学、免疫学和药理学领域中的常规方法。这些技术在文献中有充分解释。参见例如 Gennaro, A.R., ed. (1990) Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing Co.; Hardman, J.G., Limbird, L.E., and Gilman, A.G., eds. (2001) The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed., McGraw-Hill Co.; Colowick, S. 等人, eds., Methods In Enzymology, Academic Press, Inc.; Weir, D.M., and Blackwell, C.C., eds. (1986) Handbook of Experimental Immunology, Vols. I-IV, Blackwell Scientific Publications; Maniatis, T. 等人, eds. (1989) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd edition, Vols. I-III, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Ausubel, F.M. 等人, eds. (1999) Short Protocols in Molecular Biology, 4th edition, John Wiley & Sons; Ream 等人, eds. (1998) Molecular Biology Techniques: An Intensive Laboratory Course, Academic Press; Newton, C.R., and Graham, A., eds. (1997) PCR (Introduction to Biotechniques Series), 2nd ed., Springer Verlag.

[0012] 发明

[0013] 本发明涉及目前所述发明人的一项发现,所述发现指出稳定HIF α 是有效的抗癌治疗,可导致肿瘤生长受抑制、肿瘤体积减小、肿瘤发展受抑制、转移的发生率或频率降低及存活率提高。这与现有技术相反,现有技术教导稳定HIF导致促血管生成因子的提高,并不是有效的抗癌治疗。(参见例如 Powis and Kirkpatrick (2004) *Mol Cancer Ther* 3:647-654; Semenza (2002) *Internal Medicine* 41:79-83 及 BelozeroV and VanMeir (2005) *Anti-Cancer Drugs* 16:901-909.)

[0014] 本发明涉及一组具有抗肿瘤作用的化合物的鉴定,向有需要的对象施用所述化合物可减小肿瘤体积、抑制肿瘤的生长和发展、改变肿瘤代谢活性、诱导肿瘤静止状态、抑制或减少转移、抑制或减少肿瘤的侵袭性、抑制或减少肿瘤血管发生和新血管形成、促进存活和治疗或预防癌症。本发明还涉及稳定低氧诱导因子的 α 亚基(HIF α)提供抗癌效果的发现,并发现在对象中稳定HIF α 可以减小肿瘤体积、抑制肿瘤的发展和生长、改变肿瘤代谢活性、诱导肿瘤静止状态、抑制或减少转移、抑制或减少肿瘤的侵袭性和治疗或预防癌症。

[0015] 具有抗肿瘤作用的本发明的化合物包括选自2-酮戊二酸模拟物、铁螯合剂及脯氨酸类似物组成的组的药剂。本发明的示例性化合物包括化合物A[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;化合物B(S)-2-[(4-羟基-7-苯氧基-6,7-二氢-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸;化合物C{[4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸;化合物D[(4-羟基-1-甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;和化合物E[7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸。本发明的进一步示例性化合物包括:化合物F[4-氧-1,4-二氢-[1,10]-菲咯啉-3-羧酸];化合物G[3-{[4-(3,3-二苄基-脲基)-苯磺酰基]-2-[(4-甲氧基-苯基)-乙基]-氨基}-N-羟基-丙酰胺];化合物H[[7-氯-3-羟基-喹啉-2-羰基)-氨基]-乙酸];化合物I[[1-氯-4-羟基-7-甲氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;化合物J[[6,7-二氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;化合物K[[4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸];化合物L[(S)-2-[(4-羟基-7-苯基硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸];化合物M[(4-羟基-1,7-二苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;以及化合物N[(4-羟基-7-苯基硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸。

[0016] 特别地,在本文中证明了HIF脯氨酸羟化酶抑制剂在现有人类癌症异种移植模型

中有效地降低了肿瘤的发展、降低了肿瘤的生长和降低了肿瘤平均体积。人类癌症异种移植模型在预测抗癌药物的临床疗效中是公认为有用的。在免疫受抑制的小鼠中皮下(s.c.)植入人类肿瘤异种移植植物已在临床前抗癌药物的开发中发挥了重大作用,并且构成临床活性的预测性指示剂。建立异种移植模型的重要考虑因素包括植入部位、治疗开始时异种移植植物的生长特性及大小、药剂的配方、给药时序安排、给药途径及剂量和所选的评估活性的结束点。在所述模型中,异种移植瘤生长放慢(抑制细胞效应)或肿瘤收缩可能是主要的观测效果。

[0017] 近年发展了原位植入的途径来作肿瘤的异种移植,以显示有利于改善这些模型的临床相关性的特点。植入在解剖学上与来源组织相匹配的部位(原位植入)异种移植的肿瘤,常会像人类癌症中同类肿瘤一样,以类似的方式及向类似的位置转移。基于这些原因,原位植入可成为改良的临床活性的预测性指示剂,特别是在对转移有影响的治疗而言。

[0018] 本发明提供有利于治疗和预防对象中癌症的方法和化合物。在各实施方案中,所述对象可以是细胞、组织、器官、器官系统或是整个生物体。在优选实施方案中,所述对象是人。特别考虑到在某些实施方案中,所述对象已患有或有风险发生恶性肿瘤、癌症、肿瘤或任何肿瘤性的疾病或障碍。

[0019] 在一方面,本发明提供方法减小对象中肿瘤体积,所述方法包括稳定所述对象中的HIF α 。稳定HIF α 是所属领域技术人员可以使用现有及所知的任何方法来实现的,并且可以包括使用任何与HIF α 相互作用、结合或改变HIF α 的药剂或与HIF α 相互作用的因子,包括例如以HIF α 为其底物的酶。在某些方面,本发明考虑提供组成型稳定的HIF α 变异体,例如稳定的HIF突变蛋白质等或编码了这种变异体的多核苷酸。在进一步方面,HIF α 是HIF1 α 、HIF2 α 或HIF3 α 。在优选方面,稳定HIF α 包括给所述对象施用有效量的抑制HIF羟化酶活性的化合物。

[0020] 在某些方面,本发明考虑到稳定HIF α 包括施用稳定HIF α 的药剂。所述药剂可由多核苷酸(例如反义序列)、多肽、抗体、其它蛋白质、碳水化合物、脂肪、脂类及有机和无机物质(例如小分子等)所组成。在优选方面,本发明考虑到稳定HIF α (例如在对象中)是通过给所述对象施用稳定HIF α 的药剂,其中所述药剂是稳定HIF α 的化合物,例如是小分子化合物等。在某些方面,所述药剂选自由2-酮戊二酸模拟物、铁螯合剂及脯氨酸类似物所组成的组。在特定实施方案中,所述药剂选自由化合物A、化合物B、化合物C、化合物D及化合物E组成的组。本发明中进一步的示例性化合物包括化合物F、化合物G、化合物H、化合物I、化合物J、化合物K、化合物L、化合物M及化合物N。

[0021] 在另一实施方案中,本发明提供方法减小对象中肿瘤体积,所述方法包括抑制所述对象中HIF羟化酶活性。在某些实施方案中,所述HIF羟化酶选自由EGLN1、EGLN2及EGLN3所组成的组。在一个优选实施方案中,本发明提供方法减小肿瘤体积,所述方法包括抑制对象中HIF脯氨酰羟化酶活性。抑制HIF脯氨酰羟化酶是所属领域技术人员可以使用现有及所知的任何方法来实现的。所述抑制可以是直接或间接性的,也可以是竞争或非竞争性的等。在各实施方案中,本发明提供方法减小对象中肿瘤体积,所述方法包括给所述对象施用抑制HIF脯氨酰羟化酶的药剂。在一实施方案中,所述药剂选自由2-酮戊二酸模拟物、铁螯合剂及脯氨酸类似物所组成的组。在另一实施方案中,所述药剂选自由化合物A、化合物B、化合物C、化合物D及化合物E组成的组。本发明中进一步的示例性化合物包括化合物F、化合物

G、化合物H、化合物I、化合物J、化合物K、化合物L、化合物M及化合物N。

[0022] 在一实施方案中,本发明提供方法抑制对象中肿瘤生长。所述方法包括稳定所述对象中的HIF α 。在进一步实施方案中,所述抑制对象中肿瘤生长的方法包括给所述对象施用稳定HIF α 的药剂。在另一实施方案中,本发明提供方法抑制对象中肿瘤生长,所述方法包括抑制所述对象中HIF羟化酶的活性。在一个优选实施方案中,本发明提供方法抑制对象中肿瘤生长,所述方法包括抑制所述对象中HIF脯氨酰羟化酶活性。在另一实施方案中,本发明提供方法抑制对象中肿瘤生长,所述方法是向对象施用一种选自由2-酮戊二酸模拟物、铁螯合剂及脯氨酸类似物所组成的组中的药剂。在另一实施方案中,为抑制对象中肿瘤生长而提供的方法是向对象施用一种选自由化合物A、化合物B、化合物C、化合物D及化合物E组成的组的药剂。本发明中进一步的示例性化合物包括化合物F、化合物G、化合物H、化合物I、化合物J、化合物K、化合物L、化合物M及化合物N。

[0023] 在一实施方案中,本发明提供方法抑制对象中肿瘤发展,所述方法包括稳定所述对象中的HIF α 。在另一实施方案中,所述抑制对象中肿瘤发展的方法包括给所述对象施用稳定HIF α 的药剂。在另一实施方案中,本发明提供方法抑制对象中肿瘤发展,所述方法包括抑制所述对象中HIF羟化酶的活性。在一个优选实施方案中,本发明提供方法抑制对象中肿瘤发展,所述方法包括抑制所述对象中HIF脯氨酰羟化酶活性。在另一实施方案中,本发明提供方法抑制对象中肿瘤发展,所述方法是向对象施用一种选自由2-酮戊二酸模拟物、铁螯合剂及脯氨酸类似物所组成的组中的药剂。在另一实施方案中,为抑制对象中肿瘤发展而提供的方法是向对象施用一种选自由化合物A、化合物B、化合物C、化合物D及化合物E组成的组的药剂。本发明中进一步的示例性化合物包括化合物F、化合物G、化合物H、化合物I、化合物J、化合物K、化合物L、化合物M及化合物N。

[0024] 在一实施方案中,本发明提供方法改变对象中肿瘤的代谢活动,所述方法包括稳定所述对象中的HIF α 。在一方面,所述改变对象中肿瘤代谢活动的方法包括给所述对象施用稳定HIF α 的药剂。在另一实施方案中,本发明提供方法改变对象中肿瘤的代谢活动,所述方法包括抑制所述对象中HIF羟化酶的活性。在一个优选实施方案中,本发明提供方法改变对象中肿瘤代谢活动,所述方法包括抑制所述对象中HIF脯氨酰羟化酶活性。在另一实施方案中,本发明提供方法改变对象中肿瘤代谢活动,所述方法是向对象施用一种选自由2-酮戊二酸模拟物、铁螯合剂及脯氨酸类似物所组成的组中的药剂。在另一实施方案中,为改变对象中肿瘤代谢活动而提供的方法是向对象施用一种选自由化合物A、化合物B、化合物C、化合物D及化合物E组成的组的药剂。本发明中进一步的示例性化合物包括化合物F、化合物G、化合物H、化合物I、化合物J、化合物K、化合物L、化合物M及化合物N。

[0025] 在一实施方案中,本发明提供方法诱导对象中肿瘤的静止状态,所述方法包括稳定所述对象中的HIF α 。在另一实施方案,所述诱导对象中肿瘤的静止状态的方法包括给所述对象施用稳定HIF α 的药剂。在另一实施方案中,本发明提供方法诱导对象中肿瘤的静止状态,所述方法包括抑制所述对象中HIF羟化酶的活性。在一个优选实施方案中,本发明提供方法诱导对象中肿瘤的静止状态,所述方法包括抑制所述对象中HIF脯氨酰羟化酶活性。在另一实施方案中,本发明提供方法诱导对象中肿瘤的静止状态,所述方法是向对象施用一种选自由2-酮戊二酸模拟物、铁螯合剂及脯氨酸类似物所组成的组中的药剂。在另一实施方案中,为诱导对象中肿瘤的静止状态而提供的方法是向对象施用一种选自由化合物A、

化合物B、化合物C、化合物D及化合物E组成的组的药剂。本发明中进一步的示例性化合物包括化合物F、化合物G、化合物H、化合物I、化合物J、化合物K、化合物L、化合物M及化合物N。

[0026] 在一实施方案中,本发明提供方法抑制或减少对象中的转移,所述方法包括稳定所述对象中的HIF α 。在另一实施方案,所述抑制或减少对象中转移的方法包括给所述对象施用稳定HIF α 的药剂。在另一实施方案中,本发明提供方法抑制或减少对象中的转移,所述方法包括抑制所述对象中HIF羟化酶的活性。在一个优选实施方案中,本发明提供方法抑制或减少对象中转移,所述方法包括抑制所述对象中HIF脯氨酰羟化酶活性。在另一实施方案中,本发明提供方法抑制或减少对象中转移,所述方法是向对象施用一种选自由2-酮戊二酸模拟物、铁螯合剂及脯氨酸类似物所组成的组中的药剂。在另一实施方案中,为抑制或减少对象中转移而提供的方法是向对象施用一种选自由化合物A、化合物B、化合物C、化合物D及化合物E组成的组的药剂。本发明中进一步的示例性化合物包括化合物F、化合物G、化合物H、化合物I、化合物J、化合物K、化合物L、化合物M及化合物N。

[0027] 在一实施方案中,本发明提供方法抑制或减少对象中肿瘤的侵袭性,所述方法包括稳定所述对象中的HIF α 。在进一步的实施方案,所述抑制或减少对象中肿瘤的侵袭性的方法包括给所述对象施用稳定HIF α 的药剂。在另一实施方案中,本发明提供方法抑制或减少对象中的肿瘤的侵袭性,所述方法包括抑制所述对象中HIF羟化酶的活性。在一个优选实施方案中,本发明提供方法抑制或减少对象中肿瘤的侵袭性,所述方法包括抑制所述对象中HIF脯氨酰羟化酶活性。在另一实施方案中,本发明提供方法抑制或减少对象中肿瘤的侵袭性,所述方法是向对象施用一种选自由2-酮戊二酸模拟物、铁螯合剂及脯氨酸类似物所组成的组中的药剂。在另一实施方案中,为抑制或减少对象中肿瘤的侵袭性而提供的方法是向对象施用一种选自由化合物A、化合物B、化合物C、化合物D及化合物E组成的组的药剂。本发明中进一步的示例性化合物包括化合物F、化合物G、化合物H、化合物I、化合物J、化合物K、化合物L、化合物M及化合物N。

[0028] 转移主要是依赖血管发生。肿瘤生长和转移的实验性动物模型显示了在肿瘤有新血管形成之前转移基本上是不存在的。各种环境的和生理的状态和因素都与肿瘤新血管形成、转移和侵袭相关。这些状态和因素包括例如炎症及各种炎性细胞因子。

[0029] 本发明的方法和化合物克服与炎症及炎性细胞因子相关的肿瘤血管发生和新血管形成。在一方面,本发明证实HIF α 的稳定克服与炎症及炎性细胞因子相关的肿瘤血管发生和新血管形成。在另一方面,本发明证实HIF脯氨酰羟化酶抑制剂克服与炎症及炎性细胞因子相关的肿瘤血管发生和新血管形成。

[0030] 在一实施方案中,本发明提供方法抑制或减少对象中肿瘤血管发生和肿瘤新血管形成,所述方法包括稳定所述对象中的HIF α 。在另一实施方案,所述抑制或减少对象中肿瘤血管发生和肿瘤新血管形成的方法包括给所述对象施用稳定HIF α 的药剂。在另一实施方案中,本发明提供方法抑制或减少对象中的肿瘤血管发生和肿瘤新血管形成,所述方法包括抑制所述对象中HIF羟化酶的活性。在一个优选实施方案中,本发明提供方法抑制或减少对象中肿瘤血管发生和肿瘤新血管形成,所述方法包含抑制所述对象中的HIF脯氨酰羟化酶活性。在另一实施方案中,本发明提供方法抑制或减少对象中肿瘤血管发生和肿瘤新血管形成,所述方法是向对象施用一种选自由2-酮戊二酸模拟物、铁螯合剂及脯氨酸类似物所组成的组中的药剂。在另一实施方案中,为抑制或减少对象中肿瘤血管发生和肿瘤新血管

形成而提供的方法是向对象施用一种选自由化合物A、化合物B、化合物C、化合物D及化合物E组成的组的药剂。本发明中进一步的示例性化合物包括化合物F、化合物G、化合物H、化合物I、化合物J、化合物K、化合物L、化合物M及化合物N。

[0031] 癌症

[0032] 以下是使用目前所述方法和化合物能够治疗的癌症和肿瘤类型的无限制性的例子。

[0033] 本发明所述方法中的所述癌症具体地可为肺癌、结肠癌或乳腺癌。不过,在本发明所述方法中也设想到其它癌症。例如所述癌症可能是卵巢癌,包括晚期卵巢癌。依照本发明可以治疗I期、II期、III期或IV期癌症。任何哺乳动物,优选是人,都可依照本发明治疗。

[0034] 特别考虑到所述癌症与固态瘤包括癌(例如腺癌和上皮癌)的形成相关。如上所述,这类癌症可包括但不限于肺癌(包括非小细胞肺癌、大细胞癌种类和小细胞肺癌)、结肠癌(包括转移到肝脏的结肠癌和包括直肠癌)、乳腺癌和卵巢癌。可与固态瘤相关的癌症还包括但不限于肾脏癌或肾癌(包括例如肾细胞癌)、膀胱癌、肝癌(包括例如肝细胞癌)、胃肠道癌(包括直肠癌、食道癌、胰腺癌和胃癌)、妇产科中的癌症(包括子宫颈癌、子宫癌和子宫内膜癌)、前列腺癌或睾丸癌、鼻咽癌、甲状腺癌(例如甲状腺乳头状癌)、头部癌症、颈部癌症、脑癌、神经系统癌症(包括成神经细胞瘤)、皮肤癌(包括黑色素瘤)和肉瘤(包括例如骨肉瘤和尤文氏肉瘤)。癌包括但不限于腺癌和上皮癌。

[0035] 血液系统恶性肿瘤是影响血液、骨髓和淋巴结的癌症,其中包括白血病、淋巴瘤和骨髓瘤。这类恶性肿瘤通常与非固态肿瘤的形成或非固态肿块的形成相关。潜在的基因改变、尤其是染色体易位是血液系统恶性肿瘤的普遍成因,并影响到诊断和治疗这类疾病的手段。

[0036] 白血病的特点是白细胞(白血球)或髓性前体细胞(myeloid precursor)的异常增殖。正常骨髓被越来越多的恶性肿瘤细胞所取代导致缺乏血小板(血小板减少)和缺乏红细胞,血小板对凝血重要,而红细胞向体组织提供氧。因此,白血病患者可能容易瘀伤、流血过多和患贫血。此外,功能性白细胞的数目往往被降低,因而使白血病患者容易受感染。白血病的类型包括急性淋巴细胞性白血病(ALL,特点是过度产生恶性及未成熟白细胞)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、急性及慢性骨髓性白血病(分别为AML及CML,特点是血液与骨髓中髓性前体细胞增加)、毛细胞白血病(一种罕见白血病,也称为白血病性网状内皮组织增殖)和骨髓性白血病。白血病可能源自髓性骨髓(myeloid bonemarrow)或淋巴结。白血病可以是急性的,表现为成熟在发展的原始阶段便停止;或者慢性的,表现为成熟淋巴样细胞或成熟髓性细胞过度增殖(accrual)。

[0037] 淋巴瘤源自网状内皮系统细胞,主要是源自所述系统的淋巴细胞,所述系统包括淋巴结和淋巴器官,例如脾脏、胸腺、扁桃体等。淋巴瘤包括何杰金氏淋巴瘤(其特点是被称为李-斯二氏细胞(Reed-Sternberg cells)的大而常具有双核的恶性细胞)和非何杰金氏淋巴瘤(其中包括各种不具有李-斯二氏细胞的淋巴瘤)。

[0038] 多发性骨髓瘤(MM)是后生发中心的B淋巴细胞的癌症,由于癌细胞的增殖、抗体的沉积和细胞因子的过度产生而可以影响几个器官。与MM相关的常见疾病包括肾衰竭、多神经病、骨损伤及贫血。所述贫血通常有正常红细胞和有正常血色素,并且是由浸润的肿瘤细胞取代了正常骨髓和由细胞因子抑制了正常红细胞产生而产生的结果。

[0039] 治疗侵袭性或急性血液系统恶性肿瘤常常涉及化疗、放射治疗、免疫治疗和骨髓移植中之一或多个。放射治疗可用于降低疾病负担或作为骨髓移植前准备工作的一部分。虽然一些血液系统恶性肿瘤在初诊的成年人中可能完全缓解,但无缓解而长期存活的只有20%至30%。这类治疗虽然可能对某些病人提供一些舒缓,然而在降低血液系统恶性肿瘤的发展和减少与血液系统恶性肿瘤相关的并发症方面,仍然相当需要有效的治疗。

[0040] 因此本文就目前所述方法也考虑到所述癌症是血液系统恶性肿瘤。血液系统恶性肿瘤包括但不限于白血病(包括但不限于急性髓性白血病(AML)、慢性髓性白血病(CML)、急性淋巴细胞性白血病或前体淋巴母细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)和毛状细胞白血病)、淋巴瘤(例如成熟B细胞肿瘤、成熟T细胞肿瘤、自然杀伤(NK)细胞肿瘤、何杰金氏淋巴瘤、与免疫缺陷相关的淋巴组织增生性疾病、组织细胞肿瘤和树突状细胞肿瘤等)和骨髓瘤(例如多发性骨髓瘤)。

[0041] 在一实施方案中,本发明提供方法治疗或预防对象中的癌症,所述方法包括稳定所述对象中的HIF α 。在一方面,所述治疗或预防对象中的癌症的方法包括给所述对象施用稳定HIF α 的药剂。在另一实施方案中,本发明提供方法治疗或预防对象中的癌症,所述方法包括抑制所述对象中HIF羟化酶的活性。在一个优选实施方案中,本发明提供方法治疗或预防对象中的癌症,所述方法包括抑制所述对象中的HIF脯氨酰羟化酶活性。在另一实施方案中,本发明提供方法治疗或预防对象中的癌症,所述方法是向对象施用一种选自由2-酮戊二酸模拟物、铁螯合剂及脯氨酸类似物所组成的组中的药剂。在另一实施方案中,为治疗或预防对象中的癌症而提供的方法是向对象施用一种选自由化合物A、化合物B、化合物C、化合物D及化合物E组成的组的药剂。本发明中进一步的示例性化合物包括化合物F、化合物G、化合物H、化合物I、化合物J、化合物K、化合物L、化合物M及化合物N。

[0042] 本发明进一步提供方法促进对象的存活。在一方面,所述促进对象存活的方法包括稳定所述对象中的HIF α 。在另一实施方案中,所述促进对象存活的方法包括给所述对象施用稳定HIF α 的药剂。在另一实施方案中,本发明提供方法促进对象存活,所述方法包括抑制所述对象中HIF羟化酶的活性。在一个优选实施方案中,本发明提供方法促进对象的存活,所述方法包括抑制所述对象中的HIF脯氨酰羟化酶活性。在另一实施方案中,本发明提供方法促进对象的存活,所述方法是向对象施用一种选自由2-酮戊二酸模拟物、铁螯合剂及脯氨酸类似物所组成的组中的药剂。在另一实施方案中,为促进对象存活而提供的方法是向对象施用一种选自由化合物A、化合物B、化合物C、化合物D及化合物E组成的组的药剂。本发明中进一步的示例性化合物包括化合物F、化合物G、化合物H、化合物I、化合物J、化合物K、化合物L、化合物M及化合物N。

[0043] HIF α 指低氧诱导因子蛋白的 α 亚基。HIF α 可以是任何人类或其它哺乳动物蛋白或其片段,包括:人HIF-1 α (Genbank Accession No. Q16665)、HIF-2 α (Genbank Accession No. AAB41495)和HIF-3 α (Genbank Accession No. AAD22668);鼠科动物HIF-1 α (Genbank Accession No. Q61221)、HIF-2 α (Genbank Accession No. BAA20130和AAB 41496)和HIF-3 α (Genbank Accession No. AAC72734);大鼠HIF-1 α (Genbank Accession No. CAA70701)、HIF-2 α (Genbank Accession No. CAB96612)和HIF-3 α (Genbank Accession No. CAB96611);及牛类HIF-1 α (Genbank Accession No. BAA78675)。HIF α 也可以是非哺乳动物蛋白或其片段,包括爪蟾HIF-1 α (Genbank Accession No. CAB96628)、黑腹果蝇

HIF-1 α (Genbank Accession No. J C 4 8 5 1) 以及鸡 HIF-1 α (Genbank Accession No. BAA34234)。HIF α 的基因序列也可来自常规的克隆技术, 例如采用上文所述全部或部分的 HIF α 基因序列作为探针以回收及确定另一物种的 HIF α 基因序列。

[0044] HIF 脯氨酰羟化酶是任何能够令 HIF 蛋白中的脯氨酸残基羟基化的酶。优选地, 被 HIF 脯氨酰羟化酶羟基化的脯氨酸残基包括在 LXXLAP 基序中找到的脯氨酸 (例如在人 HIF-1 α 天然序列中的 L397TLLAP 及 L559EMLAP 位置出现的)。HIF 脯氨酰羟化酶包括 Taylor (2001, Gene 275:125-132) 描述的 Egl-Nine (EGLN) 基因家族成员, 其特点由 Aravind 及 Koonin (2001, Genome Biol 2:RESEARCH0007)、Epstein 等人 (2001, Cell 107:43-54) 以及 Bruick 和 McKnight (2001, Science 294:1337-1340) 指出。HIF 脯氨酰羟化酶的例子包括: 人 SM-20 (EGLN1) (GenBank Accession No. AAG33965; Dupuy 等人 (2000) Genomics 69:348-54)、EGLN2 亚型 1 (GenBank Accession No. CAC42510; 见前述 Taylor)、EGLN2 亚型 2 (GenBank Accession No. NP_060025) 和 EGLN3 (GenBank Accession No. CAC42511; 见前述 Taylor); 小鼠 EGLN1 (GenBank Accession No. CAC42515)、EGLN2 (GenBank Accession No. CAC42511) 和 EGLN3 (SM-20) (GenBank Accession No. CAC42517); 及大鼠 SM-20 (GenBank Accession No. AAA19321)。此外, HIF 脯氨酰羟化酶可包括线虫 EGL-9 (GenBank Accession No. AAD56365) 和黑腹果蝇 CG1114 基因产物 (GenBank Accession No. AAF52050)。HIF 脯氨酰羟化酶还包括保留了至少一个结构性或功能性特点的前述全长蛋白质的任何片段。

[0045] HIF 羟化酶抑制剂或抑制 HIF 羟化酶的药剂是任何减少或以其它方式调节 HIF 脯氨酰羟化酶活性的药剂。可用于本发明中所述方法的化合物包括例如铁螯合剂、2-酮戊二酸模拟物及改性的氨基酸 (如脯氨酸) 类似物。

[0046] 在特定实施方案中, 本发明提供了 2-酮戊二酸的结构模拟物的应用。这些化合物可能与 2-酮戊二酸竞争性地, 或者与铁非竞争性地抑制所述靶 2-酮戊二酸双加氧酶家族成员。(Majamaa 等人 (1984) Eur J Biochem 138:239-245 及 Majamaa 等人 (1985) Biochem J 229:127-133.)。目前所述方法中特别考虑使用的脯氨酰羟化酶抑制剂是在例如前述的 Majamaa 等人、Kivirikko 及 Myllyharju (1998) Matrix Biol 16:357-368、Bickel 等人 (1998) Hepatology 28:404-411、Friedman 等人 (2000) Proc Natl Acad Sci USA 97:4736-4741、Franklin (1991) Biochem Soc Trans 19:812815、Franklin 等人 (2001) Biochem J 353:333-338 和国际公开 WO 03/053977 及 WO 03/049686 之中描述, 通过引用的方式将其全部并入本文。本发明的实施例使用了示例性的 HIF 脯氨酰羟化酶抑制剂, 包括 [(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸 (化合物 A)、(S)-2-[(4-羟基-7-苯氧基-6,7-二氢-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸 (化合物 B)、{[4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸 (化合物 C)、[(4-羟基-1-甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸 (化合物 D) 和 {[7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸 (化合物 E) 来证明本文中所述的本发明的方法。进一步的用于本发明的实施例来证明本文中所述的本发明的方法的示例性 HIF 脯氨酰羟化酶抑制剂包括化合物 F [4-氧-1,4-二氢-[1,10]-菲咯啉-3-羧酸]; 化合物 G [3-{[4-(3,3-二苄基-脲基)-苯磺酰基]-2[(4-甲氧基-苯基)-乙基]-氨基}-N-羟基-丙酰胺]; 化合物 H [(7-氯-3-羟基-喹啉-2-羰基)-氨基]-乙酸; 化合物 I [(1-氯-4-羟基-7-甲氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; 化合物 J [(6,7-二氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; 化合物 K [(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; 化合物 L 2-(S)-[(4-羟

基-7-苯基硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸;化合物M[(4-羟基-1,7-二苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;以及化合物N[(4-羟基-7-苯基硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸。

[0047] 方法

[0048] 本文提供了各种方法。在一方面,所述方法包括向对象施用稳定HIF α 的药剂。稳定HIF α 是所属领域技术人员可以使用现有及所知的任何方法来实现的,并且可以包括使用任何与HIF α 相互作用、结合或改变HIF α 的药剂或与HIF α 相互作用的因子,包括例如以HIF α 为其底物的酶。在某些方面,本发明考虑提供组成型稳定的HIF α 变异体,例如稳定的HIF突变蛋白质等或编码了这种变异体的多核苷酸。(参见例如美国专利6562799和6124131及美国专利6432927)。在其它方面,本发明考虑到稳定HIF α 包括施用稳定HIF α 的药剂。所述药剂可以由多核苷酸(例如反义序列(参见例如国际公开W0 03/045440))、多肽、抗体、其它蛋白质、碳水化合物、脂肪、脂类和有机及无机物质(例如小分子)等组成。在一个优选实施方案中,本发明考虑到稳定HIF α (例如在一个对象中)是通过给所述对象施用稳定HIF α 的药剂,而所述药剂是一种稳定HIF α 的化合物,例如是小分子化合物等。

[0049] 在其它实施方案中,本发明所述方法包括通过抑制HIF羟化酶的活性来稳定HIF α 。HIF羟化酶的活性可包括例如选自由HIF脯氨酰羟化酶、HIF天冬酰胺酰羟化酶和HIF赖氨酰羟化酶所组成的组的任何酶的活性。在优选实施方案中,所述酶是HIF脯氨酰羟化酶,例如EGLN-1、EGLN-2和EGLN-3等(参见例如Taylor(2001)Gene275:125-132、Epstein等人(2001)Cell107:43-54及Bruick and McKnight(2001)Science294:1337-1340)。

[0050] 化合物

[0051] 在优选方法中,本发明的方法包括向对象施用有效量的稳定HIF α 的化合物。示例性化合物在例如国际公开W0 03/049686、国际公开W003/053997、国际公开W0 04/108121和国际公开W0 04/108681中揭示,通过引用的方式将其全部并入本文。

[0052] 例如国际公开W0 03/049686、国际公开W0 03/053997、国际公开W0 04/108121及国际公开W0 04/108681揭示根据以下化学式I的示例性化合物。所述化合物包括但不限于化学式Ia、Ib、Ic和Id的化合物。其它示例性化合物根据化学式Ie,包括但不限于以下描述的化学式Ie(i)、Ie(ii)、Ie(iii)及Ie(iv)的化合物。国际公开W003/049686和国际公开W0 03/053997揭示根据以下化学式II的示例性化合物。根据以下描述的化学式III的示例性化合物在国际公开W003/049686、国际公开W0 03/053997和国际公开W0 04/108121中揭示。所述化合物包括但不限于化学式IIIa的化合物。其它示例性化合物是根据以下描述的化学式IV。

[0053] 在某些实施方案中,本发明的化合物是抑制HIF羟化酶活性的化合物。在各实施方案中,所述活性是由于HIF脯氨酰羟化酶,例如EGLN1、EGLN2或EGLN3等。在其它实施方案中,所述活性是由于HIF天冬酰胺酰羟化酶,例如包括但不限于FIH。本发明的优选化合物是抑制HIF脯氨酰羟化酶活性的化合物。所述抑制可以是直接或间接的,也可以是竞争性或非竞争性等。

[0054] 在一方面,本发明的化合物是任何抑制或以其它方式调节2-酮戊二酸双加氧酶的活性的化合物。2-酮戊二酸双加氧酶包括但不限于羟化酶类。羟化酶羟基化靶底物残基,并包括例如脯氨酰、赖氨酰和天冬酰胺酰(天冬酰、天冬氨酰)羟化酶等。描述羟化酶有时是通过靶底物(例如HIF羟化酶、原胶原羟化酶等)和/或通过所述底物中的靶残基(例如脯氨酰

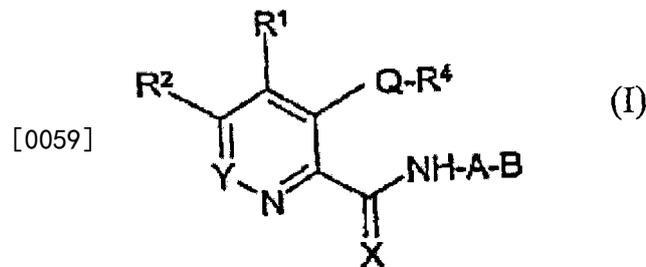
羟化酶、赖氨酰羟化酶等),又或两者(如HIF脯氨酰羟化酶、原胶原脯氨酰羟化酶等)都用来描述。具代表性的2-酮戊二酸双加氧酶包括但不限于HIF羟化酶(包括HIF脯氨酰羟化酶(例如EGLN1、EGLN2和EGLN3)和HIF天冬酰胺酰羟化酶(例如HIF抑制因子(FIH)等))、原胶原羟化酶(例如原胶原赖氨酰羟化酶、原胶原脯氨酰羟化酶(例如原胶原脯氨酰3-羟化酶、原胶原脯氨酰4-羟化酶 α (I)和 α (II)等))、胸腺嘧啶7-羟化酶、天冬氨酰(天冬酰胺酰) β -羟化酶、 ϵ -N-三甲基赖氨酸羟化酶和 γ -丁内铵盐羟化酶等。虽然酶活性可包括与任何2-酮戊二酸双加氧酶相关的任何活性,特别考虑到底物中氨基酸残基的羟化。虽然特别包括了底物中的脯氨酸和/或天冬酰胺残基的羟化,但也考虑到其它氨基酸的羟化。

[0055] 在一方面,本发明中化合物若对一种或多种2-酮戊二酸双加氧酶有抑制活性,也可能对一种或多种另外的2-酮戊二酸双加氧酶有抑制活性。例如抑制HIF羟化酶活性的化合物也可能另外抑制胶原脯氨酰羟化酶的活性,抑制HIF脯氨酰羟化酶活性的化合物也可能另外抑制HIF天冬酰胺酰羟化酶的活性等。

[0056] 在某些方面,本发明中化合物包括例如2-酮戊二酸的结构模拟物。这类化合物可能与2-酮戊二酸竞争性地抑制所述靶2-酮戊二酸双加氧酶家族成员;也可与铁非竞争性地抑制所述靶2-酮戊二酸双加氧酶家族成员。(Majamaa等人(1984)Eur J Biochem138:239-245和Majamaa等人Biochem J229:127-133)。

[0057] 在某些实施方案中,本发明的化合物是化学式I的化合物。在特定实施方案中,所述2-酮戊二酸模拟物是吡啶-2-氨甲酰,包括但不限于化学式I的化合物。在特定实施方案中,所述2-酮戊二酸模拟物是喹啉-2-氨甲酰,包括但不限于化学式Ia的化合物。在其它实施方案中,所述2-酮戊二酸模拟物是异喹啉-3-氨甲酰,包括但不限于化学式Ib的化合物。在另外的实施方案中,所述2-酮戊二酸模拟物是肉啉-3-氨甲酰,包括但不限于化学式Ic的化合物,或是 β -咪啉-3-氨甲酰,包括但不限于化学式Id的化合物。

[0058] 如上所述,在某些实施方案中,本发明的化合物是如化学式I所示的化合物:



[0060] 其中

[0061] A是1,2-亚芳基、1,3-亚芳基、1,4-亚芳基;或(C₁-C₄)-亚烷基,任选为一个或两个如下基团所取代:卤素、氰基、硝基、三氟甲基、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-羟烷基、(C₁-C₆)-烷氧基、-O-[CH₂]_x-C_fH_(2f+1-g)卤素_g、(C₁-C₆)-氟代烷氧基、(C₁-C₈)-氟代烯氧基、(C₁-C₈)-氟代炔氧基、-OCF₂C₁、-O-CF₂-CHFCl₁; (C₁-C₆)-烷基巯基、(C₁-C₆)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₆)-烷基磺酰基、(C₁-C₆)-烷基羰基、(C₁-C₆)-烷氧基羰基、氨基甲酰基、N-(C₁-C₄)-烷基氨基甲酰基、N,N-二-(C₁-C₄)-烷基氨基甲酰基、(C₁-C₆)-烷基羰基氧基、(C₃-C₈)-环烷基、苯基、苄基、苯氧基、苯甲氧基、苯胺基、N-甲基苯胺基、苯基巯基、苯基磺酰基、苯基亚磺酰基、氨磺酰基、N-(C₁-C₄)-烷基氨磺酰基、N,N-二-(C₁-C₄)-烷基氨磺酰基;或者为如下基团取代:经取代的(C₆-C₁₂)-芳氧基、(C₇-C₁₁)-芳烷氧基、(C₆-C₁₂)-芳基、(C₇-C₁₁)-芳烷基,其在芳基部分中具有1-5

个相同或不同取代基,所述取代基选自卤素、氰基、硝基、三氟甲基、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷氧基、-O-[CH₂]_x-C_fH_(2f+1-g)卤素_g、-OCF₂Cl、-O-CF₂-CHFCl、(C₁-C₆)-烷基巯基、(C₁-C₆)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₆)-烷基磺酰基、(C₁-C₆)-烷基羰基、氨基甲酰基、N-(C₁-C₄)-烷基氨基甲酰基、N,N-二-(C₁-C₄)-烷基氨基甲酰基、(C₁-C₆)-烷基羰基氧基、(C₃-C₈)-环烷基、氨磺酰基、N-(C₁-C₄)-烷基氨磺酰基、N,N-二-(C₁-C₄)-烷基氨磺酰基;或者其中A为CR⁵R⁶,R⁵和R⁶各自独立选自氢、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-环烷基、芳基,或者α氨基酸的α碳原子的取代基,其中氨基酸是天然L氨基酸或其D型异构体;

[0062] B是-CO₂H、-NH₂、-NHSO₂CF₃、四唑基、咪唑基、3-羟异噁唑基、-CONHCOR^{'''}、-CONHSOR^{'''}、-CONHSO₂R^{'''},其中R^{'''}是芳基、杂芳基、(C₃-C₇)-环烷基、或(C₁-C₄)-烷基,任选地被(C₆-C₁₂)-芳基、杂芳基、OH、SH、(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、(C₁-C₄)-硫代烷基、(C₁-C₄)-亚磺酰基、(C₁-C₄)-磺酰基、CF₃、Cl、Br、F、I、NO₂、-COOH、(C₂-C₅)-烷氧基羰基、NH₂、单-(C₁-C₄-烷基)-氨基、二-(C₁-C₄)-氨基或(C₁-C₄)-全氟代烷基单取代;

[0063] 或者其中B是CO₂-G羧基,其中G是醇G-OH的基团,G选自(C₁-C₂₀)-烷基、(C₃-C₈)-环烷基、(C₂-C₂₀)-烯基、(C₃-C₈)-环烯基、视黄基、(C₂-C₂₀)-炔基、(C₄-C₂₀)-链多烯基,其中烯基、环烯基、炔基和链多烯基含有一个或多个多重键;(C₆-C₁₆)-碳环芳基、(C₇-C₁₆)-碳环芳烷基、杂芳基或杂芳烷基,其中杂芳基或杂芳烷基中的杂芳基部分含有5或6个环原子;并且其中G所定义的基团可为一个或多个基团取代,这些基团为:羟基、卤素、氰基、三氟甲基、硝基、羧基、(C₁-C₁₂)-烷基、(C₃-C₈)-环烷基、(C₅-C₈)-环烯基、(C₆-C₁₂)-芳基、(C₇-C₁₆)-芳烷基、(C₂-C₁₂)-烯基、(C₂-C₁₂)-炔基、(C₁-C₁₂)-烷氧基、(C₁-C₁₂)-烷氧基-(C₁-C₁₂)-烷基、(C₁-C₁₂)-烷氧基-(C₁-C₁₂)-烷氧基、(C₆-C₁₂)-芳氧基、(C₇-C₁₆)-芳烷氧基、(C₁-C₈)-羟烷基、-O-[CH₂]_x-C_fH_(2f+1-g)-F_g、-OCF₂Cl、-O-CF₂-CHFCl、(C₁-C₁₂)-烷基羰基、(C₃-C₈)-环烷基羰基、(C₆-C₁₂)-芳基羰基、(C₇-C₁₆)-芳烷基羰基、肉桂酰、(C₂-C₁₂)-烯基羰基、(C₂-C₁₂)-炔基羰基、(C₁-C₁₂)-烷氧基羰基、(C₁-C₁₂)-烷氧基-(C₁-C₁₂)-烷氧基羰基、(C₆-C₁₂)-芳氧基羰基、(C₇-C₁₆)-芳烷氧基羰基、(C₃-C₈)-环烷氧基羰基、(C₂-C₁₂)-烯氧基羰基、(C₂-C₁₂)-炔氧基羰基、酰氧基、(C₁-C₁₂)-烷氧基羰氧基、(C₁-C₁₂)-烷氧基-(C₁-C₁₂)-烷氧基羰氧基、(C₆-C₁₂)-芳氧基羰氧基、(C₇-C₁₆)-芳烷氧基羰氧基、(C₃-C₈)-环烷氧基羰氧基、(C₂-C₁₂)-烯氧基羰氧基、(C₂-C₁₂)-炔氧基羰氧基、氨基甲酰基、N-(C₁-C₁₂)-烷基氨基甲酰基、N,N-二-(C₁-C₁₂)-烷基氨基甲酰基、N-(C₃-C₈)-环烷基-氨基甲酰基、N-(C₆-C₁₆)-芳基氨基甲酰基、N-(C₇-C₁₆)-芳烷基氨基甲酰基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-(C₆-C₁₆)-芳基氨基甲酰基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-(C₇-C₁₆)-芳烷基氨基甲酰基、N-((C₁-C₁₀)-烷氧基-(C₁-C₁₀)-烷基)-氨基甲酰基、N-((C₆-C₁₂)-芳氧基-(C₁-C₁₀)-烷基)-氨基甲酰基、N-((C₇-C₁₆)-芳烷氧基-(C₁-C₁₀)-烷基)-氨基甲酰基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-((C₁-C₁₀)-烷氧基-(C₁-C₁₀)-烷基)-氨基甲酰基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-(C₆-C₁₆)-芳氧基-(C₁-C₁₀)-烷基)-氨基甲酰基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N((C₇-C₁₆)-芳烷氧基-(C₁-C₁₀)-烷基)-氨基甲酰基、氨基甲酰氧基、N-(C₁-C₁₂)-烷基氨基甲酰氧基、N,N-二-(C₁-C₁₂)-烷基氨基甲酰氧基、N-(C₃-C₈)-环烷基氨基甲酰氧基、N-(C₆-C₁₂)-芳基氨基甲酰氧基、N-(C₇-C₁₆)-芳烷基氨基甲酰氧基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-(C₆-C₁₂)-芳基氨基甲酰氧基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-(C₇-C₁₆)-芳烷基氨基甲酰氧基、N-((C₁-C₁₀)-烷基)-氨基甲酰氧基、N-((C₆-C₁₂)-芳氧基-(C₁-C₁₀)-烷基)-氨基甲酰氧基、N-((C₇-C₁₆)-芳烷氧基-(C₁-C₁₀)-烷基)-氨基甲酰氧基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-((C₁-C₁₀)-烷氧基-(C₁-C₁₀)-烷基)-氨基甲酰氧基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-

((C₆-C₁₂)-芳氧基-(C₁-C₁₀)-烷基)-氨基甲酰氧基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-((C₇-C₁₆)-芳烷氧基-(C₁-C₁₀)-烷基)-氨基甲酰氧基、氨基、(C₁-C₁₂)-烷基氨基、二-(C₁-C₁₂)-烷基氨基、(C₃-C₈)-环烷基氨基、(C₂-C₁₂)-烯基氨基、(C₂-C₁₂)-炔基氨基、N-(C₆-C₁₂)-芳基氨基、N-(C₁-C₁₁)-芳烷基氨基、N-烷基-芳烷基氨基、N-烷基-芳基氨基、(C₁-C₁₂)-烷氧基氨基、(C₁-C₁₂)-烷氧基-N-(C₁-C₁₀)-烷基氨基、(C₁-C₁₂)-烷基羰基氨基、(C₃-C₈)-环烷基羰基氨基、(C₆-C₁₂)-芳基羰基氨基、(C₇-C₁₆)-芳烷基羰基氨基、(C₁-C₁₂)-烷基羰基-N-(C₁-C₁₀)-烷基氨基、(C₃-C₈)-环烷基羰基-N-(C₁-C₁₀)-烷基氨基、(C₆-C₁₂)-芳基羰基-N-(C₁-C₁₀)-烷基氨基、(C₇-C₁₁)-芳烷基羰基-N-(C₁-C₁₀)-烷基氨基、(C₁-C₁₂)-烷基羰基氨基-(C₁-C₈)-烷基、(C₃-C₈)-环烷基羰基氨基-(C₁-C₈)-烷基、(C₆-C₁₂)-芳基羰基氨基-(C₁-C₈)-烷基、(C₇-C₁₂)-芳烷基羰基氨基-(C₁-C₈)-烷基、氨基-(C₁-C₁₀)-烷基、N-(C₁-C₁₀)-烷基氨基-(C₁-C₁₀)-烷基、N,N-二-(C₁-C₁₀)-烷基氨基-(C₁-C₁₀)-烷基、(C₃-C₈)-环烷基氨基-(C₁-C₁₀)-烷基、(C₁-C₁₂)-烷基巯基、(C₁-C₁₂)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₁₂)-烷基磺酰基、(C₆-C₁₆)-芳基巯基、(C₆-C₁₆)-芳基亚磺酰基、(C₆-C₁₂)-芳基磺酰基、(C₇-C₁₆)-芳烷基巯基、(C₇-C₁₆)-芳烷基亚磺酰基、(C₇-C₁₆)-芳烷基磺酰基、氨基磺酰基、N-(C₁-C₁₀)-烷基氨基磺酰基、N,N-二-(C₁-C₁₀)-烷基氨基磺酰基、(C₃-C₈)-环烷基氨基磺酰基、N-(C₆-C₁₂)-烷基氨基磺酰基、N-(C₇-C₁₆)-芳烷基氨基磺酰基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-(C₆-C₁₂)-芳基氨基磺酰基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-(C₇-C₁₆)-芳烷基氨基磺酰基、(C₁-C₁₀)-烷基亚磺酰氨基、N-((C₁-C₁₀)-烷基)-(C₁-C₁₀)-烷基亚氨基磺酰基、(C₇-C₁₆)-芳烷基亚磺酰氨基和N-((C₁-C₁₀)-烷基-(C₇-C₁₆)-芳烷基亚磺酰氨基；其中芳基或含芳基部分的基团中的芳基可为1-5个相同或不同的基团取代，它们为羟基、卤素、氰基、三氟甲基、硝基、羧基、(C₁-C₁₂)-烷基、(C₃-C₈)-环烷基、(C₆-C₁₂)-芳基、(C₇-C₁₆)-芳烷基、(C₁-C₁₂)-烷氧基、(C₁-C₁₂)-烷氧基-(C₁-C₁₂)-烷基、(C₁-C₁₂)-烷氧基-(C₁-C₁₂)-烷氧基、(C₆-C₁₂)-芳氧基、(C₇-C₁₆)-芳烷氧基、(C₁-C₈)-羟烷基、(C₁-C₁₂)-烷基羰基、(C₃-C₈)-环烷基羰基、(C₆-C₁₂)-芳基羰基、(C₇-C₁₆)-芳烷基羰基、(C₁-C₁₂)-烷氧基羰基、(C₁-C₁₂)-烷氧基-(C₁-C₁₂)-烷氧基羰基、(C₆-C₁₂)-芳氧基羰基、(C₇-C₁₆)-芳烷氧基羰基、(C₃-C₈)-环烷氧基羰基、(C₂-C₁₂)-烯氧基羰基、(C₂-C₁₂)-炔氧基羰基、(C₁-C₁₂)-烷基羰氧基、(C₃-C₈)-环烷基羰氧基、(C₆-C₁₂)-芳基羰氧基、(C₇-C₁₆)-芳烷基羰氧基、肉桂酰氧基、(C₂-C₁₂)-烯基羰氧基、(C₂-C₁₂)-炔基羰氧基、(C₁-C₁₂)-烷氧基羰氧基、(C₁-C₁₂)-烷氧基-(C₁-C₁₂)-烷氧基羰氧基、(C₆-C₁₂)-芳氧基羰氧基、(C₇-C₁₆)-芳烷氧基羰氧基、(C₃-C₈)-环烷氧基羰氧基、(C₂-C₁₂)-烯氧基羰氧基、(C₂-C₁₂)-炔氧基羰氧基、氨基甲酰基、N-(C₁-C₁₂)-烷基氨基甲酰基、N,N-二-(C₁-C₁₂)-烷基氨基甲酰基、N-(C₃-C₈)-环烷基氨基甲酰基、N-(C₆-C₁₂)-芳基氨基甲酰基、N-(C₇-C₁₆)-芳烷基氨基甲酰基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-(C₆-C₁₂)-芳基氨基甲酰基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-(C₇-C₁₆)-芳烷基氨基甲酰基、N-((C₁-C₁₀)-烷氧基-(C₁-C₁₀)-烷基)-氨基甲酰基、N-((C₆-C₁₂)-芳氧基-(C₁-C₁₀)-烷基)-氨基甲酰基、N-((C₇-C₁₆)-芳烷氧基-(C₁-C₁₀)-烷基)-氨基甲酰基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-((C₁-C₁₀)-烷氧基-(C₁-C₁₀)-烷基)-氨基甲酰基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-((C₆-C₁₂)-芳氧基-(C₁-C₁₀)-烷基)-氨基甲酰基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-((C₇-C₁₆)-芳烷氧基-(C₁-C₁₀)-烷基)-氨基甲酰基、氨基甲酰氧基、N-(C₁-C₁₂)-烷基氨基甲酰氧基、N,N-二-(C₁-C₁₂)-烷基氨基甲酰氧基、N-(C₃-C₈)-环烷基氨基甲酰氧基、N-(C₆-C₁₂)-芳基氨基甲酰氧基、N-(C₇-C₁₆)-芳烷基氨基甲酰氧基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-(C₆-C₁₂)-芳基氨基甲酰氧基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-(C₇-C₁₆)-芳烷基氨基甲酰氧基、N-((C₁-C₁₀)-烷基)-氨基甲酰氧基、N-((C₆-C₁₂)-芳氧基-(C₁-C₁₀)-烷基)-氨基甲酰

氧基、N-((C₇-C₁₆)-芳烷氧基-(C₁-C₁₀)-烷基)-氨基甲酰氧基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-((C₁-C₁₀)-烷氧基-(C₁-C₁₀)-烷基)-氨基甲酰氧基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-((C₆-C₁₂)-芳氧基-(C₁-C₁₀)-烷基)-氨基甲酰氧基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-((C₇-C₁₆)-芳烷氧基-(C₁-C₁₀)-烷基)-氨基甲酰氧基、氨基、(C₁-C₁₂)-烷基氨基、二-(C₁-C₁₂)-烷基氨基、(C₃-C₈)-环烷基氨基、(C₃-C₁₂)-烯基氨基、(C₃-C₁₂)-炔基氨基、N-(C₆-C₁₂)-芳基氨基、N-(C₇-C₁₁)-芳烷基氨基、N-烷基-芳烷基氨基、N-烷基-芳基氨基、(C₁-C₁₂)-烷氧基氨基、(C₁-C₁₂)-烷氧基-N-(C₁-C₁₀)-烷基氨基、(C₁-C₁₂)-烷基羰基氨基、(C₃-C₈)-环烷基羰基氨基、(C₆-C₁₂)-芳基羰基氨基、(C₇-C₁₆)-烷基羰基氨基、(C₁-C₁₂)-烷基羰基-N-(C₁-C₁₀)-烷基氨基、(C₃-C₈)-环烷基羰基-N-(C₁-C₁₀)-烷基氨基、(C₆-C₁₂)-芳基羰基-N-(C₁-C₁₀)-烷基氨基、(C₇-C₁₁)-芳烷基羰基-N-(C₁-C₁₀)-烷基氨基、(C₁-C₁₂)-烷基羰基氨基-(C₁-C₈)-烷基、(C₃-C₈)-环烷基羰基氨基-(C₁-C₈)-烷基、(C₆-C₁₂)-芳基羰基氨基-(C₁-C₈)-烷基、(C₇-C₁₆)-芳烷基羰基氨基-(C₁-C₈)-烷基、氨基-(C₁-C₁₀)-烷基、N-(C₁-C₁₀)-烷基氨基-(C₁-C₁₀)-烷基、N,N-二-(C₁-C₁₀)-烷基氨基-(C₁-C₁₀)-烷基、(C₃-C₈)-环烷基氨基-(C₁-C₁₀)-烷基、(C₁-C₁₂)-烷基硫基、(C₁-C₁₂)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₁₂)-烷基磺酰基、(C₆-C₁₂)-芳基硫基、(C₆-C₁₂)-芳基亚磺酰基、(C₆-C₁₂)-芳基磺酰基、(C₇-C₁₆)-芳烷基硫基、(C₇-C₁₆)-芳烷基亚磺酰基或(C₇-C₁₆)-芳烷基磺酰基；

[0064] X是O或S；

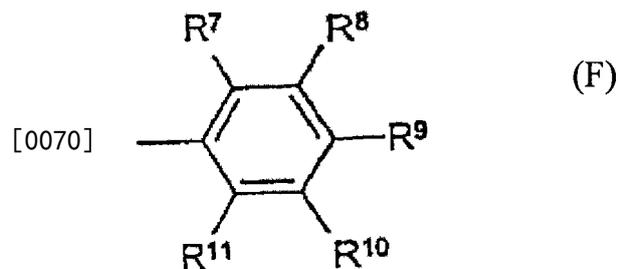
[0065] Q是O、S、NR' 或化学键；

[0066] 其中，如果Q是化学键，则R⁴是卤素、腈或三氟甲基；

[0067] 或者，其中，如果Q是O、S、或NR'，则R⁴是氢、(C₁-C₁₀)-烷基、(C₂-C₁₀)-烯基、(C₂-C₁₀)-炔基，其中烯基或炔基含有一个或多个C-C多重键；具有化学式-[CH₂]_x-C_fH_(2f+1-g)-F_g的未取代的氟烷基、(C₁-C₈)-烷氧基-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、芳基、杂芳基、(C₇-C₁₁)-芳烷基或具有式(Z)所示化学式的基团

[0068]
$$-\text{[CH}_2\text{]}_v-\text{[O]}_w-\text{[CH}_2\text{]}_t-\text{E} \quad (\text{Z})$$

[0069] 其中，E是杂芳基、(C₃-C₈)-环烷基或具有式F所示化学式的苯基



[0071] v是0-6，

[0072] w是0或1，

[0073] t是0-3，且

[0074] R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰和R¹¹是相同或不同的，是氢、卤素、氰基、三氟甲基、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₈)-环烷基、(C₁-C₆)-烷氧基、-O-[CH₂]_x-C_fH_(2f+1-g)-F_g、-OCF₂Cl、-O-CF₂-CHFCl、(C₁-C₆)-烷基硫基、(C₁-C₆)-羟烷基、(C₁-C₆)-烷氧基-(C₁-C₆)-烷氧基、(C₁-C₆)-烷氧基-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₆)-烷基磺酰基、(C₁-C₆)-烷基羰基、(C₁-C₈)-烷氧基羰基、氨基甲酰基、N-(C₁-C₈)-烷基氨基甲酰基、N,N-二-(C₁-C₈)-烷基氨基甲酰基或(C₇-C₁₁)-芳烷基氨基甲酰基，任选为如下基团所取代，即氟、氯、溴、三氟甲基、(C₁-C₆)-烷氧基、N-(C₃-

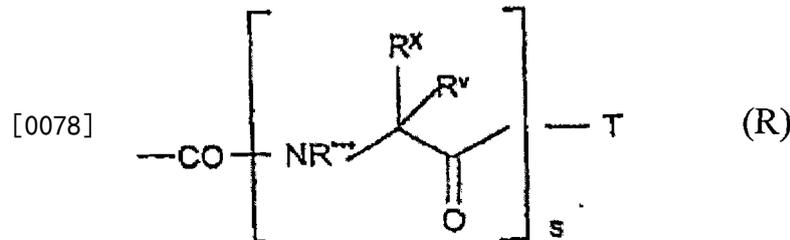
C₈)-环烷基氨基甲酰基、N-(C₃-C₈)-环烷基-(C₁-C₄)-烷基氨基甲酰基、(C₁-C₆)-烷基羰氧基、苯基、苄基、苯氧基、苄氧基、NR^YR^Z, 其中R^Y和R^Z独立选自氢、(C₁-C₁₂)-烷基、(C₁-C₈)-烷氧基-(C₁-C₈)-烷基、(C₇-C₁₂)-烷氧基-(C₁-C₈)-烷基、(C₆-C₁₂)-芳氧基-(C₁-C₈)-烷基、(C₃-C₁₀)-环烷基、(C₃-C₁₂)-烯基、(C₃-C₁₂)-炔基、(C₆-C₁₂)-芳基、(C₇-C₁₁)-芳烷基、(C₁-C₁₂)-烷氧基、(C₇-C₁₂)-芳烷氧基、(C₁-C₁₂)-烷基羰基、(C₃-C₈)-环烷基羰基、(C₆-C₁₂)-芳基羰基、(C₇-C₁₆)-芳烷基羰基; 或者进一步其中R^Y和R^Z一起是-[CH₂]_h, 其中CH₂基可被O、S、N-(C₁-C₄)-烷基羰基亚氨基或N-(C₁-C₄)-烷氧基羰基亚氨基替代; 苯基巯基、苯基磺酰基、苯基亚磺酰基、氨磺酰基、N-(C₁-C₈)-烷基氨磺酰基或N,N-二-(C₁-C₈)-烷基氨磺酰基; 或者R⁷和R⁸、R⁸和R⁹、R⁹和R¹⁰或R¹⁰和R¹¹均是选自-[CH₂]_n-或-CH=CH-CH=CH-的链, 其中所述链的CH₂基任选地被O、S、SO、SO₂或NR^Y替代; n是3、4或5; 如果E是杂芳基, 则所述基团可携带1-3个选自为R⁷-R¹¹所定义的基团的取代基, 或者如果E是环烷基, 则所述基团可携带一个选自为R⁷-R¹¹所定义的基团的取代基;

[0075] 或者其中当Q是NR'时, R⁴或者是R'', 其中R'和R''是相同或不同的, 是氢、(C₆-C₁₂)-芳基、(C₇-C₁₁)-芳烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₈)-烷氧基-(C₁-C₈)-烷基、(C₇-C₁₂)-芳烷氧基-(C₁-C₈)-烷基、(C₆-C₁₂)-芳氧基-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₁₀)-烷基羰基, 任选取代的(C₇-C₁₆)-芳烷基羰基或任选取代的(C₆-C₁₂)-芳基羰基; 或者R'和R''一起为-[CH₂]_h, 其中CH₂基可被O、S、N-酰亚氨基或N-(C₁-C₁₀)-烷氧基羰基亚氨基替代, h是3-7。

[0076] Y是N或CR³;

[0077] R¹、R²和R³是相同或不同的, 为氢、羟基、卤素、氰基、三氟甲基、硝基、羧基、(C₁-C₂₀)烷基、(C₃-C₈)-环烷基、(C₃-C₈)-环烷基-(C₁-C₁₂)-烷基、(C₃-C₈)-环烷氧基、(C₃-C₈)-环烷基-(C₁-C₁₂)-烷氧基、(C₃-C₈)-环烷氧基-(C₁-C₁₂)-烷基、(C₃-C₈)-环烷氧基-(C₁-C₁₂)-烷氧基、(C₃-C₈)-环烷基-(C₁-C₈)-烷基-(C₁-C₆)-烷氧基、(C₃-C₈)-环烷基-(C₁-C₈)-烷氧基-(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₈)-环烷氧基-(C₁-C₈)-烷氧基-(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₈)-环烷氧基-(C₁-C₈)-烷氧基-(C₁-C₈)-烷氧基、(C₆-C₁₂)-芳基、(C₇-C₁₆)-芳烷基、(C₇-C₁₆)-芳烯基、(C₇-C₁₆)-芳炔基、(C₂-C₂₀)-烯基、(C₂-C₂₀)-炔基、(C₁-C₂₀)-烷氧基、(C₂-C₂₀)-烯氧基、(C₂-C₂₀)-炔氧基、视黄氧基、(C₁-C₂₀)-烷氧基-(C₁-C₁₂)-烷基、(C₁-C₁₂)-烷氧基-(C₁-C₁₂)-烷氧基、(C₁-C₁₂)-烷氧基-(C₁-C₈)-烷氧基-(C₁-C₈)-烷基、(C₆-C₁₂)-芳氧基、(C₇-C₁₆)-芳烷氧基、(C₆-C₁₂)-芳氧基-(C₁-C₆)-烷氧基、(C₇-C₁₆)-芳烷氧基-(C₁-C₆)-烷氧基、(C₁-C₁₆)-羟烷基、(C₆-C₁₆)-芳氧基-(C₁-C₈)-烷基、(C₇-C₁₆)-芳烷氧基-(C₁-C₈)-烷基、(C₆-C₁₂)-芳氧基-(C₁-C₈)-烷氧基-(C₁-C₆)-烷基、(C₇-C₁₂)-芳烷氧基-(C₁-C₈)-烷氧基-(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₂₀)-烯氧基-(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₂₀)-炔氧基-(C₁-C₆)-烷基、视黄氧基-(C₁-C₆)-烷基、-O-[CH₂]_x-C_fH_(2f+1-g)-F_g、-OCF₂Cl、-O-CF₂-CHFCl、(C₁-C₂₀)-烷基羰基、(C₃-C₈)-环烷基羰基、(C₆-C₁₂)-芳基羰基、(C₇-C₁₆)-芳烷基羰基、肉桂酰基、(C₂-C₂₀)-烯基羰基、(C₂-C₂₀)-炔基羰基、(C₁-C₂₀)-烷氧基羰基、(C₁-C₁₂)-烷氧基-(C₁-C₁₂)-烷氧基羰基、(C₆-C₁₂)-芳氧基羰基、(C₇-C₁₆)-芳烷氧基羰基、(C₃-C₈)-环烷氧基羰基、(C₂-C₂₀)-烯氧基羰基、视黄氧基羰基、(C₂-C₂₀)-炔氧基羰基、(C₆-C₁₂)-芳氧基-(C₁-C₆)-烷氧基羰基、(C₇-C₁₆)-芳烷氧基-(C₁-C₆)-烷氧基羰基、(C₃-C₈)-环烷基-(C₁-C₆)-烷氧基羰基、(C₃-C₈)-环烷氧基-(C₁-C₆)-烷氧基羰基、(C₁-C₁₂)-烷基羰氧基、(C₃-C₈)-环烷基羰氧基、(C₆-C₁₂)-芳基羰氧基、(C₇-C₁₆)-芳烷基羰氧基、肉桂酰氧基、(C₂-C₁₂)-烯基羰氧基、(C₂-C₁₂)-炔基羰氧基、(C₁-C₁₂)-烷氧基羰氧基、(C₁-C₁₂)-烷氧基-(C₁-

C₁₂)-烷氧基羰氧基、(C₆-C₁₂)-芳氧基羰氧基、(C₇-C₁₆)-芳烷氧基羰氧基、(C₃-C₈)-环烷氧基羰氧基、(C₂-C₁₂)-烯氧基羰氧基、(C₂-C₁₂)-炔氧基羰氧基、氨基甲酰基、N-(C₁-C₁₂)-烷基氨基甲酰基、N,N-二-(C₁-C₁₂)-烷基氨基甲酰基、N-(C₃-C₈)-环烷基氨基甲酰基、N,N-二环-(C₃-C₈)-烷基氨基甲酰基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-(C₃-C₈)-环烷基氨基甲酰基、N-((C₃-C₈)-环烷基-(C₁-C₆)-烷基)-氨基甲酰基、N-(C₁-C₆)-烷基-N-((C₃-C₈)-环烷基-(C₁-C₆)-烷基)-氨基甲酰基、N-(+)-脱氢枞酸基氨基甲酰基、N-(C₁-C₆)-烷基-N-(+)-脱氢枞酸基氨基甲酰基、N-(C₆-C₁₂)-芳基氨基甲酰基、N-(C₇-C₁₆)-芳烷基氨基甲酰基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-(C₆-C₁₆)-芳基氨基甲酰基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-(C₇-C₁₆)-芳烷基氨基甲酰基、N-((C₁-C₁₈)-烷氧基-(C₁-C₁₀)-烷基)-氨基甲酰基、N-((C₆-C₁₆)-芳氧基-(C₁-C₁₀)-烷基)-氨基甲酰基、N-((C₇-C₁₆)-芳烷氧基-(C₁-C₁₀)-烷基)-氨基甲酰基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-((C₁-C₁₀)-烷氧基-(C₁-C₁₀)-烷基)-氨基甲酰基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-((C₆-C₁₂)-芳氧基-(C₁-C₁₀)-烷基)-氨基甲酰基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-((C₇-C₁₆)-芳烷氧基-(C₁-C₁₀)-烷基)-氨基甲酰基;CON(CH₂)_h,其中CH₂基可为O、S、N-(C₁-C₈)-烷基亚氨基、N-(C₃-C₈)-环烷基亚氨基、N-(C₃-C₈)-环烷基-(C₁-C₄)-烷基亚氨基、N-(C₆-C₁₂)-芳基亚氨基、N-(C₇-C₁₂)-芳烷基亚氨基、N-(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₁₆)-烷基亚氨基取代,h是3-7;具有化学式R的氨基甲酰基



[0079] 其中,

[0080] R^x和R^v各自独立地选自氢、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-环烷基、芳基或α-氨基酸的α-碳原子的取代基,L-氨基酸和L-氨基酸属于所述氨基酸,s是1-5,

[0081] T是OH或NR*R**,R*,R**和R***是相同或不同的,选自氢、(C₆-C₁₂)-芳基、(C₇-C₁₁)-芳烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₃-C₈)-环烷基、(+)-脱氢枞酸基、(C₁-C₈)-烷氧基-(C₁-C₈)-烷基、(C₇-C₁₂)-芳烷氧基-(C₁-C₈)-烷基、(C₆-C₁₂)-芳氧基-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₁₀)-烷酰基、任选取代的(C₇-C₁₆)-芳烷酰基、任选取代的(C₆-C₁₂)-芳酰基;或者R*和R**均为[CH₂]_h,其中CH₂基可为O、S、SO、SO₂、N-酰氨基、N-(C₁-C₁₀)-烷氧基羰基亚氨基、N-(C₁-C₈)-烷基亚氨基、N-(C₃-C₈)-环烷基亚氨基、N-(C₃-C₈)-环烷基-(C₁-C₄)-烷基亚氨基、N-(C₆-C₁₂)-芳基亚氨基、N-(C₇-C₁₆)-芳烷基亚氨基、N-(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₆)-烷基亚氨基,h是3-7;氨基甲酰氧基、N-(C₁-C₁₂)-烷基氨基甲酰氧基、N,N-二-(C₁-C₁₂)-烷基氨基甲酰氧基、N-(C₃-C₈)-环烷基氨基甲酰氧基、N-(C₆-C₁₂)-芳基氨基甲酰氧基、N-(C₇-C₁₆)-芳烷基氨基甲酰氧基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-(C₆-C₁₂)-芳基氨基甲酰氧基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-(C₇-C₁₆)-芳烷基氨基甲酰氧基、N-((C₁-C₁₀)-烷基)-氨基甲酰氧基、N-((C₆-C₁₂)-芳氧基-(C₁-C₁₀)-烷基)-氨基甲酰氧基、N-((C₇-C₁₆)-芳烷氧基-(C₁-C₁₀)-烷基)-氨基甲酰氧基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-((C₁-C₁₀)-烷氧基-(C₁-C₁₀)-烷基)-氨基甲酰氧基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-((C₆-C₁₂)-芳氧基-(C₁-C₁₀)-烷基)-氨基甲酰氧基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-((C₇-C₁₆)-芳烷氧基-(C₁-C₁₀)-烷基)-氨基甲酰氧基、(C₁-C₁₂)-烷基氨基、二-(C₁-C₁₂)-烷基氨基、(C₃-C₈)-环烷基氨基、(C₃-C₁₂)-烯基氨基、(C₃-C₁₂)-炔基氨基、N-(C₆-C₁₂)-芳基氨基、N-(C₇-C₁₁)-芳烷基氨基、N-烷基-芳烷基氨基、N-

烷基-芳基氨基、(C₁-C₁₂)-烷氧基氨基、(C₁-C₁₂)-烷氧基-N-(C₁-C₁₀)-烷基氨基、(C₁-C₁₂)-烷酰基氨基、(C₃-C₈)-环烷酰基氨基、(C₆-C₁₂)-芳酰基氨基、(C₇-C₁₆)-芳烷酰基氨基、(C₁-C₁₂)-烷酰基-N-(C₁-C₁₀)-烷基氨基、(C₃-C₈)-环烷酰基-N-(C₁-C₁₀)-烷基氨基、(C₆-C₁₂)-芳酰基-N-(C₁-C₁₀)-烷基氨基、(C₇-C₁₁)-芳烷酰基-N-(C₁-C₁₀)-烷基氨基、(C₁-C₁₂)-烷酰基氨基-(C₁-C₈)-烷基、(C₃-C₈)-环烷酰基氨基-(C₁-C₈)-烷基、(C₆-C₁₂)-芳酰基氨基-(C₁-C₈)-烷基、(C₇-C₁₆)-芳烷酰基氨基-(C₁-C₈)-烷基、氨基-(C₁-C₁₀)-烷基、N-(C₁-C₁₀)-烷基氨基-(C₁-C₁₀)-烷基、N,N-二-(C₁-C₁₀)-烷基氨基-(C₁-C₁₀)-烷基、(C₃-C₈)-环烷基氨基-(C₁-C₁₀)-烷基、(C₁-C₂₀)-烷基巯基、(C₁-C₂₀)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₂₀)-烷基磺酰基、(C₆-C₁₂)-芳基巯基、(C₆-C₁₂)-芳基亚磺酰基、(C₆-C₁₂)-芳基磺酰基、(C₇-C₁₆)-芳烷基巯基、(C₇-C₁₆)-芳烷基亚磺酰基、(C₇-C₁₆)-芳烷基磺酰基、(C₁-C₁₂)-烷基巯基-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₁₂)-烷基亚磺酰基-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₁₂)-烷基磺酰基-(C₁-C₆)-烷基、(C₆-C₁₂)-芳基巯基-(C₁-C₆)-烷基、(C₆-C₁₂)-芳基亚磺酰基-(C₁-C₆)-烷基、(C₆-C₁₂)-芳基磺酰基-(C₁-C₆)-烷基、(C₇-C₁₆)-芳烷基巯基-(C₁-C₆)-烷基、(C₇-C₁₆)-芳烷基亚磺酰基-(C₁-C₆)-烷基、(C₇-C₁₆)-芳烷基磺酰基-(C₁-C₆)-烷基、氨基磺酰基、N-(C₁-C₁₀)-烷基氨基磺酰基、N,N-二-(C₁-C₁₀)-烷基氨基磺酰基、(C₃-C₈)-环烷基氨基磺酰基、N-(C₆-C₁₂)-芳基氨基磺酰基、N-(C₇-C₁₆)-芳烷基氨基磺酰基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-(C₆-C₁₂)-芳基氨基磺酰基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-(C₇-C₁₆)-芳烷基氨基磺酰基、(C₁-C₁₀)-烷基亚磺酰氨基、N-((C₁-C₁₀)-烷基)-(C₁-C₁₀)-烷基亚磺酰氨基、(C₇-C₁₆)-芳烷基亚磺酰氨基和N-((C₁-C₁₀)-烷基)-(C₇-C₁₆)-芳烷基亚磺酰氨基；其中芳基可为1-5个相同或不同的取代基取代，所述取代基选自：羟基、卤素、氰基、三氟甲基、硝基、羧基、(C₂-C₁₆)-烷基、(C₃-C₈)-环烷基、(C₃-C₈)-环烷基-(C₁-C₁₂)-烷基、(C₃-C₈)-环烷氧基、(C₃-C₈)-环烷基-(C₁-C₁₂)-烷氧基、(C₃-C₈)-环烷氧基-(C₁-C₁₂)-烷基、(C₃-C₈)-环烷氧基-(C₁-C₁₂)-烷氧基、(C₃-C₈)-环烷基-(C₁-C₈)-烷基-(C₁-C₆)-烷氧基、(C₃-C₈)-环烷基-(C₁-C₈)-烷氧基-(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₈)-环烷氧基-(C₁-C₈)-烷氧基-(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₈)-环烷氧基-(C₁-C₈)-烷氧基-(C₁-C₈)-烷氧基、(C₆-C₁₂)-芳基、(C₇-C₁₆)-芳烷基、(C₂-C₁₆)-烯基、(C₂-C₁₂)-炔基、(C₁-C₁₆)-烷氧基、(C₁-C₁₆)-烯氧基、(C₁-C₁₂)-烷氧基-(C₁-C₁₂)-烷基、(C₁-C₁₂)-烷氧基-(C₁-C₁₂)-烷氧基、(C₁-C₁₂)-烷氧基-(C₁-C₈)-烷氧基-(C₁-C₈)-烷基、(C₆-C₁₂)-芳氧基、(C₇-C₁₆)-芳烷氧基、(C₆-C₁₂)-芳氧基-(C₁-C₆)-烷氧基、(C₇-C₁₆)-芳烷氧基-(C₁-C₆)-烷氧基、(C₁-C₈)-羟烷基、(C₆-C₁₆)-芳氧基-(C₁-C₈)-烷基、(C₇-C₁₆)-芳烷氧基-(C₁-C₈)-烷基、(C₆-C₁₂)-芳氧基-(C₁-C₈)-烷氧基-(C₁-C₆)-烷基、(C₇-C₁₂)-芳烷氧基-(C₁-C₈)-烷氧基-(C₁-C₆)-烷基、-O-[CH₂]_xC_fH_(2f+g)F_g、-OCF₂Cl、-O-CF₂-CHFCl、(C₁-C₁₂)-烷基羰基、(C₃-C₈)-环烷基羰基、(C₆-C₁₂)-芳基羰基、(C₇-C₁₆)-芳烷基羰基、(C₁-C₁₂)-烷氧基羰基、(C₁-C₁₂)-烷氧基-(C₁-C₁₂)-烷氧基羰基、(C₆-C₁₂)-芳氧基羰基、(C₇-C₁₆)-芳烷氧基羰基、(C₃-C₈)-环烷氧基羰基、(C₂-C₁₂)-烯氧基羰基、(C₂-C₁₂)-炔氧基羰基、(C₆-C₁₂)-芳氧基-(C₁-C₆)-烷氧基羰基、(C₇-C₁₆)-芳烷氧基-(C₁-C₆)-烷氧基羰基、(C₃-C₈)-环烷基-(C₁-C₆)-烷氧基羰基、(C₃-C₈)-环烷氧基-(C₁-C₆)-烷氧基羰基、(C₁-C₁₂)-烷基羰氧基、(C₃-C₈)-环烷氧基羰氧基、(C₆-C₁₂)-芳基羰氧基、(C₇-C₁₆)-芳烷基羰氧基、肉桂酰氧基、(C₂-C₁₂)-烯基羰氧基、(C₂-C₁₂)-炔基羰氧基、(C₁-C₁₂)-烷氧基羰氧基、(C₁-C₁₂)-烷氧基-(C₁-C₁₂)-烷氧基羰氧基、(C₆-C₁₂)-芳氧基羰氧基、(C₇-C₁₆)-芳烷氧基羰氧基、(C₃-C₈)-环烷氧基羰氧基、(C₂-C₁₂)-烯氧基羰氧基、(C₂-C₁₂)-炔氧基羰氧基、氨基甲酰基、N-(C₁-C₁₂)-烷基氨基甲酰基、N,N-二-(C₁-C₁₂)-烷基氨基甲酰基、N-(C₃-C₈)-环烷基氨基

甲酰基、N,N-二环-(C₃-C₈)-烷基氨基甲酰氧基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-(C₃-C₈)-环烷基氨基甲酰基、N-((C₃-C₈)-环烷基-(C₁-C₆)-烷基)氨基甲酰基、N-(C₁-C₆)-烷基-N-((C₃-C₈)-环烷基-(C₁-C₆)-烷基)氨基甲酸基、N-(+)-脱氢枞酸基氨基甲酰基、N-(C₁-C₆)-烷基-N-(+)-脱氢枞酸基氨基甲酰基、N-(C₆-C₁₂)-芳基氨基甲酰基、N-(C₇-C₁₆)-芳烷基氨基甲酰基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-(C₆-C₁₆)-芳基氨基甲酰基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-(C₇-C₁₆)-芳烷基氨基甲酰基、N-((C₁-C₁₆)-烷氧基-(C₁-C₁₀)-烷基)氨基甲酰基、N-((C₆-C₁₆)-芳氧基-(C₁-C₁₀)-烷基)氨基甲酰基、N-((C₇-C₁₆)-芳烷氧基-(C₁-C₁₀)-烷基)氨基甲酰基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-((C₁-C₁₀)-烷氧基-(C₁-C₁₀)-烷基)氨基甲酰基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-((C₆-C₁₂)-芳氧基-(C₁-C₁₀)-烷基)氨基甲酰基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-((C₇-C₁₆)-芳烷氧基-(C₁-C₁₀)-烷基)氨基甲酰基、CON(CH₂)_h, 其中CH₂基可为O、S、N-(C₁-C₈)-烷基亚氨基、N-(C₃-C₈)-环烷基亚氨基、N-(C₃-C₈)-环烷基-(C₁-C₄)-烷基亚氨基、N-(C₆-C₁₂)-芳基亚氨基、N-(C₇-C₁₆)-芳烷基亚氨基、N-(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₆)-烷基亚氨基, h是3-7; 氨基甲酰氧基、N-(C₁-C₁₂)-烷基氨基甲酰氧基、N,N-二-(C₁-C₁₂)-烷基氨基甲酰氧基、N-(C₃-C₈)-环烷基氨基甲酰氧基、N-(C₆-C₁₆)-芳基氨基甲酰氧基、N-(C₇-C₁₆)-芳烷基氨基甲酰氧基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-(C₆-C₁₂)-芳基氨基甲酰氧基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-(C₇-C₁₆)-芳烷基氨基甲酰氧基、N-((C₁-C₁₀)-烷基)氨基甲酰氧基、N-((C₆-C₁₂)-芳氧基-(C₁-C₁₀)-烷基)氨基甲酰氧基、N-((C₇-C₁₆)-芳烷氧基-(C₁-C₁₀)-烷基)氨基甲酰氧基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-((C₁-C₁₀)-烷氧基-(C₁-C₁₀)-烷基)氨基甲酰氧基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-((C₆-C₁₂)-芳氧基-(C₁-C₁₀)-烷基)氨基甲酰氧基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-((C₇-C₁₆)-芳烷氧基-(C₁-C₁₀)-烷基)氨基甲酰氧基、氨基、(C₁-C₁₂)-烷基氨基、二-(C₁-C₁₂)-烷基氨基、(C₃-C₈)-环烷基氨基、(C₃-C₁₂)-烯基氨基、(C₃-C₁₂)-炔基氨基、N-(C₆-C₁₂)-芳基氨基、N-(C₇-C₁₁)-芳烷基氨基、N-烷基-芳烷基氨基、N-烷基-芳基氨基、(C₁-C₁₂)-烷氧基氨基、(C₁-C₁₂)-烷氧基-N-(C₁-C₁₀)-烷基氨基、(C₁-C₁₂)-烷酰基氨基、(C₃-C₈)-环烷酰基氨基、(C₆-C₁₂)-芳酰基氨基、(C₇-C₁₆)-芳烷酰基氨基、(C₁-C₁₂)-烷酰基-N-(C₁-C₁₀)-烷基氨基、(C₃-C₈)-环烷酰基-N-(C₁-C₁₀)-烷基氨基、(C₆-C₁₂)-芳酰基-N-(C₁-C₁₀)-烷基氨基、(C₇-C₁₁)-芳烷酰基-N-(C₁-C₁₀)-烷基氨基、(C₁-C₁₂)-烷酰基氨基-(C₁-C₈)-烷基、(C₃-C₈)-环烷酰基氨基-(C₁-C₈)-烷基、(C₆-C₁₂)-芳酰基氨基-(C₁-C₈)-烷基、(C₇-C₁₆)-芳烷酰基氨基-(C₁-C₈)-烷基、氨基-(C₁-C₁₀)-烷基、N-(C₁-C₁₀)-烷基氨基-(C₁-C₁₀)-烷基、N,N-二-(C₁-C₁₀)-烷基氨基-(C₁-C₁₀)-烷基、(C₃-C₈)-环烷基氨基-(C₁-C₁₀)-烷基、(C₁-C₁₂)-烷基巯基、(C₁-C₁₂)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₁₂)-烷基磺酰基、(C₆-C₁₆)-芳基巯基、(C₆-C₁₆)-芳基亚磺酰基、(C₆-C₁₆)-芳基磺酰基、(C₇-C₁₆)-芳烷基巯基、(C₇-C₁₆)-芳烷基亚磺酰基或(C₇-C₁₆)-芳烷基磺酰基;

[0082] 或者其中R¹与R²或R²与R³形成链[CH₂]_o, 可以是饱和链, 也可以是含C=C双键的不饱和链, 其中1或2个CH₂基任选地被O、S、SO、SO₂或NR' 替代, 其中R' 是氢、(C₆-C₁₂)-芳基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₈)-烷氧基-(C₁-C₈)-烷基、(C₇-C₁₂)-芳烷氧基-(C₁-C₈)-烷基、(C₆-C₁₂)-芳氧基-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₁₀)-烷酰基、任选取代的(C₇-C₁₆)-芳烷酰基、任选取代的(C₆-C₁₂)-芳酰基; o是3、4或5;

[0083] 或者其中R¹与R²或R²与R³同携带它们的吡啶或哒嗪一起形成5,6,7,8-四氢异喹啉环、5,6,7,8-四氢喹啉环或5,6,7,8-四氢肉啉环;

[0084] 或者其中R¹与R²或R²与R³形成5元或6元芳碳环或芳杂环;

[0085] 或者R¹与R²或R²与R³同携带它们的吡啶或哒嗪一起形成任选取代的杂环体系, 所

列所有化合物,特别是化合物权利要求部分所列化合物和实施例的最终产品在此通过引用并入本申请中。式(Ib)所示化合物的例子见述于美国专利US6093730。美国专利6093730中所列所有化合物,特别是化合物权利要求部分所列化合物和实施例的最终产品在此通过引用并入本申请中。

[0100] 在某些实施方式中,本发明的化合物是吡啶-2-甲酰胺。在一个实施方案中,所述化合物选自如式I所示的化合物,其中

[0101] A是 $-\text{CR}^5\text{R}^6-$, R^5 和 R^6 独立选自由氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基、芳基、或 α -氨基酸的 α 碳原子的取代基,其中氨基酸是天然L-氨基酸或其D型异构体;

[0102] B是 $-\text{CO}_2\text{H}$ 或 CO_2-G 羧基,其中G是醇 $\text{G}-\text{OH}$ 的基团,其中G选自由 $(\text{C}_1-\text{C}_{20})$ -烷基、 (C_3-C_8) -环烷基、 $(\text{C}_2-\text{C}_{20})$ -烯基、 (C_3-C_8) -环烯基、视黄基、 $(\text{C}_2-\text{C}_{20})$ -炔基、 $(\text{C}_4-\text{C}_{20})$ -链多烯基组成的组;

[0103] X是O;

[0104] Q是O;

[0105] R^4 选自由氢、 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -烷基、 $(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ 烯基、 $(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ 炔基(其中烯基或炔基含有一个或两个C-C多重键)、具有化学式 $-\text{[CH}_2\text{]}_x-\text{C}_f\text{H}_{(2f+1-g)}-\text{F}_g$ 的未取代的氟烷基、芳基、杂芳基及 $(\text{C}_7-\text{C}_{11})$ -芳烷基;

[0106] Y是 CR^3 ;

[0107] $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3$ 是相同或不同的,并选自如下基团:氢、羟基、卤素、氰基、三氟甲基、硝基、羧基; $(\text{C}_1-\text{C}_{20})$ -烷基、 (C_3-C_8) -环烷基、 (C_3-C_8) -环烷氧基、 $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ -芳基、 $(\text{C}_7-\text{C}_{16})$ -芳烷基、 $(\text{C}_7-\text{C}_{16})$ -芳烯基、 $(\text{C}_7-\text{C}_{16})$ -芳炔基、 $(\text{C}_2-\text{C}_{20})$ -烯基、 $(\text{C}_2-\text{C}_{20})$ -炔基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{20})$ -烷氧基、 $(\text{C}_2-\text{C}_{20})$ -烯氧基、 $(\text{C}_2-\text{C}_{20})$ -炔氧基、视黄氧基、 $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ -芳氧基、 $(\text{C}_7-\text{C}_{16})$ -芳烷氧基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{16})$ -羟烷基、 $-\text{O}-\text{[CH}_2\text{]}_x\text{C}_f\text{H}_{(2f+1-g)}\text{F}_g$ 、 $-\text{OCF}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_2-\text{CHFCl}$ 、 $(\text{C}_1-\text{C}_{20})$ -烷基羰基、 (C_3-C_8) -环烷基羰基、 $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ -芳基羰基、 $(\text{C}_7-\text{C}_{16})$ -芳烷基羰基、肉桂酰基、 $(\text{C}_2-\text{C}_{20})$ -烯基羰基、 $(\text{C}_2-\text{C}_{20})$ -炔基羰基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{20})$ -烷氧基羰基、 $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ -芳氧基羰基、 $(\text{C}_7-\text{C}_{16})$ -芳烷氧基羰基、 (C_3-C_8) -环烷氧基羰基、 $(\text{C}_2-\text{C}_{20})$ -烯氧基羰基、视黄氧基羰基、 $(\text{C}_2-\text{C}_{20})$ -炔氧基羰基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ -烷基羰氧基、 (C_3-C_8) -环烷基羰氧基、 $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ -芳基羰氧基、 $(\text{C}_7-\text{C}_{16})$ -芳烷基羰氧基、肉桂酰氧基、 $(\text{C}_2-\text{C}_{12})$ -烯基羰氧基、 $(\text{C}_2-\text{C}_{12})$ -炔基羰氧基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ -烷氧基羰氧基、 $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ -芳氧基羰氧基、 $(\text{C}_7-\text{C}_{16})$ -芳烷氧基羰氧基、 (C_3-C_8) -环烷氧基羰氧基、 $(\text{C}_2-\text{C}_{12})$ -烯氧基羰氧基、 $(\text{C}_2-\text{C}_{12})$ -炔氧基羰氧基、氨基甲酰基、 $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ -烷基氨基甲酰基、 N, N -二- $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ -烷基氨基甲酰基、 $\text{N}-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ -环烷基氨基甲酰基、 N, N -二环- (C_3-C_8) -烷基氨基甲酰基、 $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -烷基- $\text{N}-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ -环烷基氨基甲酰基、 $\text{N}-((\text{C}_3-\text{C}_8)$ -环烷基- (C_1-C_6) -烷基)氨基甲酰基、 $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基- $\text{N}-((\text{C}_3-\text{C}_8)$ -环烷基- (C_1-C_6) -烷基)氨基甲酰基、 $\text{N}-(+)$ -脱氢枞酸基氨基甲酰基、 $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基- $\text{N}-(+)$ -脱氢枞酸基氨基甲酰基、 $\text{N}-(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ -芳基氨基甲酰基、 $\text{N}-(\text{C}_7-\text{C}_{16})$ -芳烷基氨基甲酰基、 $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -烷基- $\text{N}-(\text{C}_6-\text{C}_{16})$ -芳基氨基甲酰基、 $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -烷基- $\text{N}-(\text{C}_7-\text{C}_{16})$ -芳烷基氨基甲酰基、 $\text{N}-((\text{C}_1-\text{C}_{16})$ -烷氧基- $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -烷基)氨基甲酰基、 $\text{N}-((\text{C}_6-\text{C}_{16})$ -芳氧基- $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -烷基)氨基甲酰基、 $\text{N}-((\text{C}_7-\text{C}_{16})$ -芳烷氧基- $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -烷基)氨基甲酰基、 $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -烷基- $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -烷氧基- $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -烷基)氨基甲酰基、 $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -烷基- $\text{N}-(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ -芳氧基- $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -烷基)氨基甲酰基、 $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -烷基- $\text{N}-(\text{C}_7-\text{C}_{16})$ -芳烷氧基- $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -烷基)-氨基甲酰基、氨基甲酰氧基、 $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ -烷基氨基甲酰氧基、 N, N -二- $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ -烷基氨基甲

酰氧基、N-(C₃-C₈)-环烷基氨基甲酰氧基、N-(C₆-C₁₂)-芳基氨基甲酰氧基、N-(C₇-C₁₆)-芳烷基氨基甲酰氧基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-(C₆-C₁₂)-芳基氨基甲酰氧基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-(C₇-C₁₆)-芳烷基氨基甲酰氧基、N-((C₁-C₁₀)-烷基)-氨基甲酰氧基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-((C₇-C₁₆)-芳烷基-(C₁-C₁₀)-烷基)-氨基甲酰氧基氨基、(C₁-C₁₂)-烷基氨基、二-(C₁-C₁₂)-烷基氨基、(C₃-C₈)-环烷基氨基、(C₃-C₁₂)-烯基氨基、(C₃-C₁₂)-炔基氨基、N-(C₆-C₁₂)-芳基氨基、N-(C₇-C₁₁)-芳烷基氨基、N-烷基-芳烷基氨基、N-烷基-芳基氨基、(C₁-C₁₂)-烷氧基氨基、(C₁-C₁₂)-烷氧基-N-(C₁-C₁₀)-烷基氨基、(C₁-C₁₂)-烷酰基氨基、(C₃-C₈)-环烷酰基氨基、(C₆-C₁₂)-芳酰基氨基、(C₇-C₁₆)-芳烷酰基氨基、(C₁-C₁₂)-烷酰基-N-(C₁-C₁₀)-烷基氨基、(C₃-C₈)-环烷酰基N-(C₁-C₁₀)-烷基氨基、(C₆-C₁₂)-芳酰基-N-(C₁-C₁₀)-烷基氨基、(C₇-C₁₁)-芳烷酰基-N-(C₁-C₁₀)-烷基氨基、氨基-(C₁-C₁₀)-烷基、(C₁-C₂₀)-烷基巯基、(C₁-C₂₀)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₂₀)-烷基磺酰基、(C₆-C₁₂)-芳基巯基、(C₆-C₁₂)-芳基亚磺酰基、(C₆-C₁₂)-芳基磺酰基、(C₇-C₁₆)-芳烷基巯基、(C₇-C₁₆)-芳烷基亚磺酰基、(C₇-C₁₆)-芳烷基磺酰基、氨基磺酰基、N-(C₁-C₁₀)-烷基氨基磺酰基、N,N-二-(C₁-C₁₀)-烷基氨基磺酰基、(C₃-C₈)-环烷基氨基磺酰基、N-(C₆-C₁₂)-烷基氨基磺酰基、N-(C₇-C₁₆)-芳烷基氨基磺酰基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-(C₆-C₁₂)-芳基氨基磺酰基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-(C₇-C₁₆)-芳烷基氨基磺酰基、(C₁-C₁₀)-烷基亚磺酰基氨基、(C₇-C₁₆)-芳烷基亚磺酰基氨基和N-((C₁-C₁₀)-烷基)-(C₇-C₁₆)-芳烷基亚磺酰基氨基；其中芳基可为1-5个相同或不同的取代基取代，所述取代基选自：羟基、卤素、氰基、三氟甲基、硝基、羧基、(C₂-C₁₆)-烷基、(C₃-C₈)-环烷基、(C₃-C₈)-环烷氧基、(C₆-C₁₂)-芳基、(C₇-C₁₆)-芳烷基、(C₂-C₁₆)-烯基、(C₂-C₁₂)-炔基、(C₁-C₁₆)-烷氧基、(C₁-C₁₆)-烯氧基、(C₆-C₁₂)-芳氧基、(C₇-C₁₆)-芳烷氧基、(C₁-C₈)-羟烷基、-O-[CH₂]_xC_fH_(2f+1-g)F_g、-OCF₂Cl和-O-CF₂-CHFCl；

[0108] x是0至3；

[0109] f是1至8；以及

[0110] g是0或1至(2f+1)；

[0111] 包括由其衍生的生理活性盐、酯和前药。

[0112] 化学式I的吡啶-2-甲酰胺包括但不限于：

[0113] [(3-甲氧基-吡啶-2-羰基)-氨基]-乙酸；

[0114] 3-甲氧基吡啶-2-羧酸N-(((十六烷氧基)-羰基)-甲基)-酰胺盐酸化物；

[0115] 3-甲氧基吡啶-2-羧酸-N-(((1-辛氧基)-羰基)-甲基)-酰胺；

[0116] 3-甲氧基吡啶-2-羧酸-N-(((己氧基)-羰基)-甲基)-酰胺；

[0117] 3-甲氧基吡啶-2-羧酸-N-(((丁氧基)-羰基)-甲基)-酰胺；

[0118] 3-甲氧基吡啶-2-羧酸-N-(((2-壬氧基)-羰基)-甲基)-酰胺外消旋物；

[0119] 3-甲氧基吡啶-2-羧酸-N-(((庚氧基)-羰基)-甲基)-酰胺；

[0120] 3-苯氧基吡啶-2-羧酸-N-(((辛氧基)-羰基)-甲基)-酰胺；

[0121] 3-苯氧基吡啶-2-羧酸-N-(((丁氧基)-羰基)-甲基)-酰胺；

[0122] 5-(((3-(1-丁氧基)-丙基)-氨基)-羰基)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸-N-((苄氧基羰基)-甲基)-酰胺；

[0123] 5-(((3-(1-丁氧基)-丙基)-氨基)-羰基)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸-N-(((1-丁氧基)-羰基)-甲基)-酰胺；

[0124] 5-(((3-(十二烷氧基)-丙基)-氨基)-羰基)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸-N-((苄氧

基、(C₁-C₁₂)-烷酰基氨基、(C₃-C₈)-环烷酰基氨基、(C₆-C₁₂)-芳酰基氨基、(C₇-C₁₆)-芳烷酰基氨基、(C₁-C₁₂)-烷酰基-N-(C₁-C₁₀)-烷基氨基、(C₃-C₈)-环烷酰基-N-(C₁-C₁₀)-烷基氨基、(C₆-C₁₂)-芳酰基-N-(C₁-C₁₀)-烷基氨基、(C₇-C₁₁)-芳烷酰基-N-(C₁-C₁₀)-烷基氨基、氨基-(C₁-C₁₀)-烷基、(C₁-C₂₀)-烷基巯基、(C₁-C₂₀)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₂₀)-烷基磺酰基、(C₆-C₁₂)-芳基巯基、(C₆-C₁₂)-芳基亚磺酰基、(C₆-C₁₂)-芳基磺酰基、(C₇-C₁₆)-芳烷基巯基、(C₇-C₁₆)-芳烷基亚磺酰基、(C₇-C₁₆)-芳烷基磺酰基、氨基磺酰基、N-(C₁-C₁₀)-烷基氨基磺酰基、N,N-二-(C₁-C₁₀)-烷基氨基磺酰基、(C₃-C₈)-环烷基氨基磺酰基、N-(C₆-C₁₂)-烷基氨基磺酰基、N-(C₇-C₁₆)-芳烷基氨基磺酰基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-(C₆-C₁₂)-芳基氨基磺酰基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-(C₇-C₁₆)-芳烷基氨基磺酰基、(C₁-C₁₀)-烷基亚磺酰氨基、(C₇-C₁₆)-芳烷基亚磺酰氨基和N-((C₁-C₁₀)-烷基)-(C₇-C₁₆)-芳烷基亚磺酰氨基；其中芳基可为1-5个相同或不同的取代基取代，所述取代基选自：羟基、卤素、氰基、三氟甲基、硝基、羧基、(C₂-C₁₆)-烷基、(C₃-C₈)-环烷基、(C₃-C₈)-环烷氧基、(C₆-C₁₂)-芳基、(C₇-C₁₆)-芳烷基、(C₂-C₁₆)-烯基、(C₂-C₁₂)-炔基、(C₁-C₁₆)-烷氧基、(C₁-C₁₆)-烯氧基、(C₆-C₁₂)-芳氧基、(C₇-C₁₆)-芳烷氧基、(C₁-C₈)-羟烷基、-O-[CH₂]_xC_fH_(2f+1-g)F_g、-OCF₂Cl和-O-CF₂-CHFCl；

[0134] x是0至3；

[0135] f是1至8；以及

[0136] g是0或1至(2f+1)；

[0137] 包括由其衍生的生理活性盐、酯和前药。

[0138] 化学式Ib的喹啉-2-甲酰胺包括但不限于：

[0139] N-((3-羟基-6-异丙氧基-喹啉-2-羰基)-氨基)-乙酸；

[0140] N-((6-(1-丁氧基)-3-羟基-喹啉-2-基)-羰基)-氨基乙酸；

[0141] [(3-羟基-6-三氟甲氧基-喹啉-2-羰基)-氨基]-乙酸；

[0142] [(7-氯-3-羟基-喹啉-2-羰基)-氨基]-乙酸(化合物H)；和

[0143] [(6-氯-3-羟基-喹啉-2-羰基)-氨基]-乙酸。

[0144] 在某些实施方中，本发明的化合物是异喹啉-3-甲酰胺。在一种实施方案中，所述化合物选自如式Ib所示的化合物，其中

[0145] A是-CR⁵R⁶-，R⁵和R⁶独立选自氢、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)环烷基、芳基、或α-氨基酸的α-碳原子的取代基，其中氨基酸是天然L氨基酸或其D型异构体；

[0146] B是-CO₂H或CO₂-G羧基，其中G是醇G-OH的基团，其中G选自由(C₁-C₂₀)-烷基、(C₃-C₈)-环烷基、(C₂-C₂₀)-烯基、(C₃-C₈)-环烯基、视黄基、(C₂-C₂₀)-炔基、(C₄-C₂₀)-链多烯基组成的组；

[0147] X是0；

[0148] Q是0；

[0149] R⁴选自氢、(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₁₀)-烯基、(C₂-C₁₀)-炔基(其中烯基或炔基含有一个或两个C-C多重键)、具有化学式-[CH₂]_x-C_fH_(2f+1-g)-F_g的未取代的氟烷基、芳基、杂芳基及(C₇-C₁₁)-芳烷基；

[0150] R³、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸和R¹⁹是相同或不同的，并选自如下基团：氢、羟基、卤素、氰基、三氟甲基、硝基、羧基；(C₁-C₂₀)-烷基、(C₃-C₈)-环烷基、(C₃-C₈)-环烷氧基、(C₆-C₁₂)-芳基、(C₇-C₁₆)-芳烷基、(C₇-C₁₆)-芳烯基、(C₇-C₁₆)-芳炔基、(C₂-C₂₀)-烯基、(C₂-C₂₀)-炔基、(C₁-C₂₀)-烷

氧基、(C₂-C₂₀)-烯氧基、(C₂-C₂₀)-炔氧基、视黄氧基、(C₆-C₁₂)-芳氧基、(C₇-C₁₆)-芳烷氧基、(C₁-C₁₆)-羟烷基、-O-[CH₂]_xC_fH_(2f+1-g)F_g、-OCF₂Cl、-O-CF₂-CHFCl、(C₁-C₂₀)-烷基羰基、(C₃-C₈)-环烷基羰基、(C₆-C₁₂)-芳基羰基、(C₇-C₁₆)-芳烷基羰基、肉桂酰基、(C₂-C₂₀)-烯基羰基、(C₂-C₂₀)-炔基羰基、(C₁-C₂₀)-烷氧基羰基、(C₆-C₁₂)-芳氧基羰基、(C₇-C₁₆)-芳烷氧基羰基、(C₃-C₈)-环烷氧基羰基、(C₂-C₂₀)-烯氧基羰基、视黄氧基羰基、(C₂-C₂₀)-炔氧基羰基、(C₁-C₁₂)-烷基羰氧基、(C₃-C₈)-环烷基羰氧基、(C₆-C₁₂)-芳基羰氧基、(C₇-C₁₆)-芳烷基羰氧基、肉桂酰氧基、(C₂-C₁₂)-烯基羰氧基、(C₂-C₁₂)-炔基羰氧基、(C₁-C₁₂)-烷氧基羰氧基、(C₆-C₁₂)-芳氧基羰氧基、(C₇-C₁₆)-芳烷氧基羰氧基、(C₃-C₈)-环烷氧基羰氧基、(C₂-C₁₂)-烯氧基羰氧基、(C₂-C₁₂)-炔氧基羰氧基、氨基甲酰基、N-(C₁-C₁₂)-烷基氨基甲酰基、N,N-二-(C₁-C₁₂)-烷基氨基甲酰基、N-(C₃-C₈)-环烷基氨基甲酰基、N,N-二环-(C₃-C₈)-烷基氨基甲酰基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-(C₃-C₈)-环烷基氨基甲酰基、N-((C₃-C₈)-环烷基-(C₁-C₆)-烷基)-氨基甲酰基、N-(+)-脱氢枞酸基氨基甲酰基、N-(C₁-C₆)-烷基-N-(+)-脱氢枞酸基氨基甲酰基、N-(C₆-C₁₂)-芳基氨基甲酰基、N-(C₇-C₁₆)-芳烷基氨基甲酰基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-(C₆-C₁₆)-芳基氨基甲酰基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-(C₇-C₁₆)-芳烷基氨基甲酰基、氨基甲酰氧基、N-(C₁-C₁₂)-烷基氨基甲酰氧基、N,N-二-(C₁-C₁₂)-烷基氨基甲酰氧基、N-(C₃-C₈)-环烷基氨基甲酰氧基、N-(C₆-C₁₂)-芳基氨基甲酰氧基、N-(C₇-C₁₆)-芳烷基氨基甲酰氧基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-(C₆-C₁₂)-芳基氨基甲酰氧基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-(C₇-C₁₆)-芳烷基氨基甲酰氧基、N-((C₁-C₁₀)-烷基)-氨基甲酰氧基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-((C₇-C₁₆)-芳烷氧基-(C₁-C₁₀)-烷基)-氨基甲酰氧基氨基、(C₁-C₁₂)-烷基氨基、二-(C₁-C₁₂)-烷基氨基、(C₃-C₈)-环烷基氨基、(C₃-C₁₂)-烯基氨基、(C₃-C₁₂)-炔基氨基、N-(C₆-C₁₂)-芳基氨基、N-(C₇-C₁₁)-芳烷基氨基、N-烷基-芳烷基氨基、N-烷基-芳基氨基、(C₁-C₁₂)-烷氧基氨基、(C₁-C₁₂)-烷氧基-N-(C₁-C₁₀)-烷基氨基、(C₁-C₁₂)-烷酰基氨基、(C₃-C₈)-环烷酰基氨基、(C₆-C₁₂)-芳酰基氨基、(C₇-C₁₆)-芳烷酰基氨基、(C₁-C₁₂)-烷酰基-N-(C₁-C₁₀)-烷基氨基、(C₃-C₈)-环烷酰基-N-(C₁-C₁₀)-烷基氨基、(C₆-C₁₂)-芳酰基-N-(C₁-C₁₀)-烷基氨基、(C₇-C₁₁)-芳烷酰基-N-(C₁-C₁₀)-烷基氨基、氨基-(C₁-C₁₀)-烷基、(C₁-C₂₀)-烷基巯基、(C₁-C₂₀)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₂₀)-烷基磺酰基、(C₆-C₁₂)-芳基巯基、(C₆-C₁₂)-芳基亚磺酰基、(C₆-C₁₂)-芳基磺酰基、(C₇-C₁₆)-芳烷基巯基、(C₇-C₁₆)-芳烷基亚磺酰基、(C₇-C₁₆)-芳烷基磺酰基、氨基磺酰基、N-(C₁-C₁₀)-烷基氨基磺酰基、N,N-二-(C₁-C₁₀)-烷基氨基磺酰基、(C₃-C₈)-环烷基氨基磺酰基、N-(C₆-C₁₂)-芳基氨基磺酰基、N-(C₇-C₁₆)-芳烷基氨基磺酰基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-(C₆-C₁₂)-芳基氨基磺酰基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-(C₇-C₁₆)-芳烷基氨基磺酰基、(C₁-C₁₀)-烷基亚磺酰氨基、(C₇-C₁₆)-芳烷基亚磺酰氨基和N-((C₁-C₁₀)-烷基)-(C₇-C₁₆)-芳烷基亚磺酰氨基；其中芳基可为1-5个相同或不同的取代基取代，所述取代基选自：羟基、卤素、氰基、三氟甲基、硝基、羧基、(C₂-C₁₆)-烷基、(C₃-C₈)-环烷基、(C₃-C₈)-环烷氧基、(C₆-C₁₂)-芳基、(C₇-C₁₆)-芳烷基、(C₂-C₁₆)-烯基、(C₂-C₁₂)-炔基、(C₁-C₁₆)-烷氧基、(C₁-C₁₆)-烯氧基、(C₆-C₁₂)-芳氧基、(C₇-C₁₆)-芳烷氧基、(C₁-C₈)-羟烷基、-O-[CH₂]_xC_fH_(2f+1-g)F_g、-OCF₂Cl和-O-CF₂-CHFCl；

[0151] x是0至3；

[0152] f是1至8；以及

[0153] g是0或1至(2f+1)；

[0154] 包括由其衍生的生理活性盐、酯和前药。

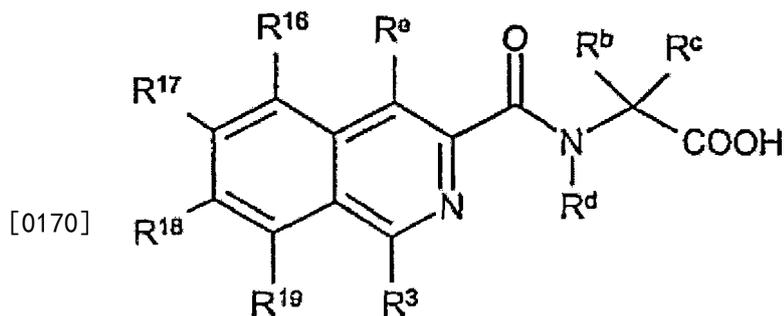
[0165] R^c 选自自由氢、氘、烷基和经取代的烷基组成的组；或者， R^b 和 R^c 及侧接于其上的碳可连接形成环烷基、经取代的环烷基、杂环基或经取代的杂环基；

[0166] R^d 选自自由氢和烷基组成的组，或 R^d 连同 R^c 及侧接于其上的氮可一起连接形成杂环基或经取代的杂环基；

[0167] R^e 选自自由下列各基组成的组：羟基、烷氧基、经取代的烷氧基、酰氧基、环烷氧基、经取代的环烷氧基、芳氧基、经取代的芳氧基、杂芳氧基、经取代的杂芳氧基、芳基、 $-S(O)_n-R^{95}$ ，其中 R^{95} 选自自由下列各基组成的组：烷基、经取代的烷基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基和经取代的杂芳基，且 n 为0、1或2；

[0168] 及其医药上可接受的盐、酯和前药。

[0169] 在一种实施方案中，化学式Ie的化合物由化学式Ie(i)代表



(Ie(i))

[0171] 其中 R^3 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^b 、 R^c 、 R^d 和 R^e 如上述化学式Ie所定义；及其医药上可接受的盐、酯和前药；

[0172] 在特别的实施方案中，本发明使用化学式Ie(i)所示的化合物，其中

[0173] R^3 选自自由下列各基组成的组：氢；烷基；经取代的烷基；烷氧基；经取代的烷氧基；芳基；经取代的芳基；卤基；杂芳基；经取代的杂芳基；杂环；经取代的杂环；及 $-XR^{60}$ ，其中 X 为氧、 $-S(O)_n-$ 或 $-NR^{70}-$ ，其中 n 为0、1或2， R^{60} 选自自由下列各基组成的组：烷基、经取代的烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环和经取代的杂环，且 R^{70} 为氢、烷基或芳基。

[0174] R^{17} 和 R^{18} 独立选自自由下列各基组成的组：氢；烷基；经取代的烷基；烷氧基；经取代的烷氧基；芳基；经取代的芳基；杂芳基；经取代的杂芳基；卤基；羟基；氰基； $-XR^{80}$ ，其中 X 为氧、 $-S(O)_n-$ 或 $-NR^{90}-$ ，其中 n 为0、1或2， R^{80} 选自自由下列各基组成的组：烷基、经取代的烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环和经取代的杂环，且 R^{90} 为氢、烷基或芳基；

[0175] R^{16} 和 R^{19} 独立选自自由下列各基组成的组：氢；卤基；烷基；经取代的烷基；烷氧基；经取代的烷氧基；芳基；经取代的芳基；杂芳基；经取代的杂芳基；及 $-XR^{60}$ ，其中 X 为氧、 $-S(O)_n-$ 或 $-NR^{70}-$ ，其中 n 为0、1或2， R^{60} 选自自由下列各基组成的组：烷基、经取代的烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环和经取代的杂环，且 R^{70} 为氢、烷基或芳基；

[0176] R^b 选自自由氢和甲基组成的组；

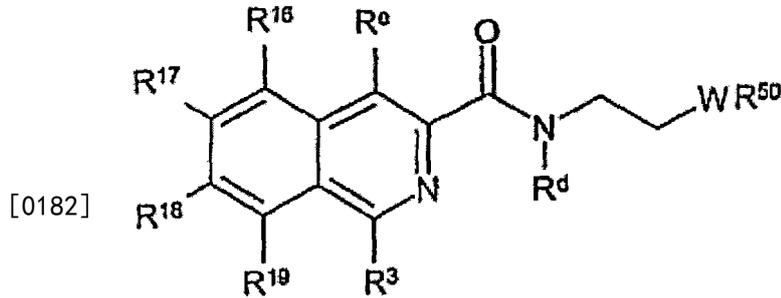
[0177] R^c 选自自由烷基和经取代的烷基组成的组；或者， R^a 和 R^b 可连接形成环烷基、经取代的环烷基、杂环或经取代的杂环；并且

[0178] R^d 选自自由氢和烷基组成的组，或 R^d 连同 R^c 及侧接于其上的氮一起形成杂环基或经取代的杂环基；并且

[0179] R^e是羟基；

[0180] 及其医药上可接受的盐、酯和前药。

[0181] 在另一实施方案中，化学式Ie所示的化合物由化学式Ie(ii)代表



(Ie(ii))

[0183] 其中R³、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R^d、R^e及WR⁵⁰如上述化学式Ie所定义；及其医药上可接受的盐、酯和前药。

[0184] 在特别的实施方案中，本发明使用化学式Ie(ii)所示的化合物，其中

[0185] W选自由下列各基组成的组：氧、-S(O)_n-和-NR⁵¹-，其中当n为0、1或2时，R⁵¹选自由下列各基组成的组：氢、烷基、经取代的烷基、酰基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环及经取代的杂环；

[0186] R^d选自氢和烷基；

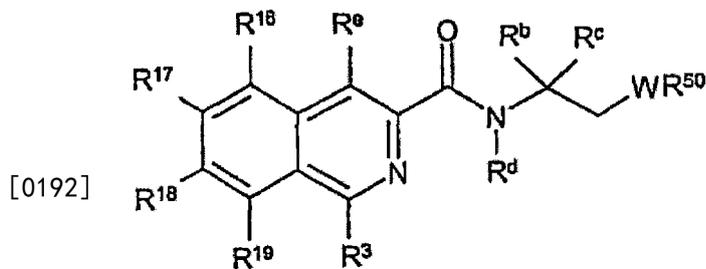
[0187] R^e是羟基；

[0188] R¹⁷和R¹⁸，独立选自由下列各基组成的组：氢；烷基；经取代的烷基；烷氧基；经取代的烷氧基；芳基；经取代的芳基；杂芳基；经取代的杂芳基；卤基；羟基；氰基；-XR⁸⁰，其中X为氧、-S(O)_n-或-NR⁹⁰-，其中n为0、1或2，R⁸⁰选自由下列各基组成的组：烷基、经取代的烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环和经取代的杂环，且R⁹⁰为氢、烷基、芳基；并且

[0189] R¹⁶和R¹⁹独立选自由下列各基组成的组：氢；卤基；烷基；经取代的烷基；烷氧基；经取代的烷氧基；芳基；经取代的芳基；杂芳基；经取代的杂芳基；及-XR⁶⁰，其中X为氧、-S(O)_n-或-NR⁷⁰-，其中n为0、1或2，R⁶⁰选自由下列各基组成的组：烷基、经取代的烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环和经取代的杂环，且R⁷⁰为氢、烷基或芳基；

[0190] 及其医药上可接受的盐、酯和前药。

[0191] 在另一个实施方案中，化学式Ie的化合物由化学式Ie(iii)代表



(Ie(iii))

[0193] 其中 R^3 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 及 WR^{50} 如上述化学式Ie所定义；及其医药上可接受的盐、酯和前药；

[0194] 在特别的实施方案中，本发明使用化学式Ie(iii)所示的化合物，其中

[0195] W选自由下列各基组成的组：氧、 $-S(O)_n-$ 和 $-NR^{51}-$ ，其中当n为0、1或2时， R^{51} 选自由下列各基组成的组：氢、烷基、经取代的烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环及经取代的杂环；

[0196] R^{50} 选自由下列各基组成的组：氢、烷基、经取代的烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环及经取代的杂环；

[0197] R^3 选自由下列各基组成的组：氢；烷基；经取代的烷基；烷氧基；经取代的烷氧基；芳基；经取代的芳基；卤基；杂芳基；经取代的杂芳基；杂环；经取代的杂环；及 $-XR^{60}$ ，其中X为氧、 $-S(O)_n-$ 或 $-NR^{70}-$ ，其中n为0、1或2， R^{60} 选自由下列各基组成的组：烷基、经取代的烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环和经取代的杂环，且 R^{70} 为氢、烷基或芳基；

[0198] R^{17} 和 R^{18} ，独立选自由下列各基组成的组：氢；烷基；经取代的烷基；烷氧基；经取代的烷氧基；芳基；经取代的芳基；杂芳基；经取代的杂芳基；卤基；羟基；氰基； $-XR^{80}$ ，其中X为氧、 $-S(O)_n-$ 或 $-NR^{90}-$ ，其中n为0、1或2， R^{80} 独立选自由下列各基组成的组：烷基、经取代的烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环和经取代的杂环，且 R^{90} 为氢、烷基或芳基；

[0199] R^{16} 和 R^{19} ，独立选自由下列各基组成的组：氢；卤基；烷基；经取代的烷基；烷氧基；经取代的烷氧基；芳基；经取代的芳基；杂芳基；经取代的杂芳基；及 $-XR^{60}$ ，其中X为氧、 $-S(O)_n-$ 或 $-NR^{70}-$ ，其中n为0、1或2， R^{60} 选自由下列各基组成的组：烷基、经取代的烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环和经取代的杂环，且 R^{70} 为氢、烷基或芳基；

[0200] R^b 选自由氢和甲基组成的组；

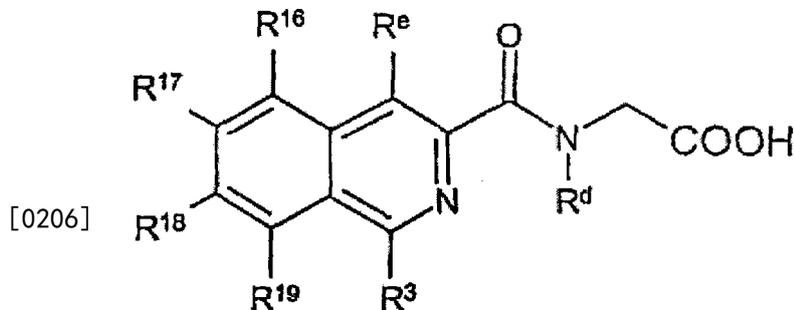
[0201] R^c 选自由烷基和经取代的烷基组成的组；或者， R^b 和 R^c 可连接形成环烷基、经取代的环烷基、杂环或经取代的杂环；

[0202] R^d 选自由氢和烷基组成的组，或 R^d 连同 R^c 及侧接于其上的氮一起形成杂环基或经取代的杂环基；

[0203] R^e 是羟基；

[0204] 及其医药上可接受的盐、酯和前药。

[0205] 在另一个实施例中，化学式Ie的化合物由化学式Ie(iv)代表



(Ie(iv))

[0207] 其中 R^3 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^d 及 R^e 如上述化学式Ie所定义；

[0208] 及其医药上可接受的盐、酯和前药。

[0209] 在一种特别的实施方案中,本发明使用化学式Ie(iv)所示的化合物,其中

[0210] R^d 选自氢和烷基;

[0211] R^e 是羟基;

[0212] R^3 选自自由下列各基组成的组:氢;烷基;经取代的烷基;烷氧基;经取代的烷氧基;芳基;经取代的芳基;卤基;杂芳基;经取代的杂芳基;杂环;经取代的杂环;及 $-XR^{60}$,其中X为氧、 $-S(O)_n-$ 或 $-NR^{70}-$,其中n为0、1或2, R^{60} 选自自由下列各基组成的组:烷基、经取代的烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环和经取代的杂环,且 R^{70} 为氢、烷基或芳基;

[0213] R^{17} 和 R^{18} ,独立选自自由下列各基组成的组:氢;烷基;经取代的烷基;芳基;经取代的芳基;杂芳基;经取代的杂芳基;卤基;羟基;氰基; $-XR^{80}$,其中X为氧、 $-S(O)_n-$ 或 $-NR^{90}-$,其中n为0、1或2, R^{80} 独立选自自由下列各基组成的组:烷基、经取代的烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环和经取代的杂环,且 R^{90} 为氢、烷基或芳基;并且

[0214] R^{16} 和 R^{19} ,独立选自自由下列各基组成的组:氢;卤基;烷基;经取代的烷基;烷氧基;经取代的烷氧基;芳基;经取代的芳基;杂芳基;经取代的杂芳基;及 $-XR^{60}$,其中X为氧、 $-S(O)_n-$ 或 $-NR^{70}-$,其中n为0、1或2, R^{60} 选自自由下列各基组成的组:烷基、经取代的烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环和经取代的杂环,且 R^{70} 为氢、烷基或芳基;

[0215] 及其医药上可接受的盐、酯和前药。

[0216] 在某些化学式Ie所示化合物包括但不限于化学式Ie(i)、Ie(ii)、Ie(iii)和Ie(iv)所示某些化合物的实施方案中, R^3 选自自由下列各基组成的组:氢、烷基、经取代的烷基、卤基、烷氧基、芳氧基、经取代的芳氧基、经取代的芳基、烷硫基、氨酰基、芳基、经取代的氨基、杂芳基、杂芳氧基、 $-S(O)_n-$ 芳基、 $-S(O)_n-$ 经取代的芳基、 $-S(O)_n-$ 杂芳基和 $-S(O)_n-$ 经取代的杂芳基,其中n为0、1或2。在特别的实施方案中, R^3 选自自由下列各基组成的组:(3-甲氧基苯基)硫基;(4-氯苯基)硫基;(4-甲基苯基)硫基;2-氟苯氧基;2-甲氧基苯氧基;(2-甲氧基苯基)硫基;3-氟苯氧基;3-甲氧基苯氧基;4-(甲基羰基氨基)苯氧基;4-(甲基亚磺酰氨基)苯氧基;4-氟苯氧基;4-甲氧基苯氧基;4-甲氧基苯基硫基;4-甲基苯基;溴;氯;二甲氨基甲基;乙氧基;乙基硫基;氢;异丙基;甲氧基;甲氧基甲基;甲基;N,N-二甲氨基羰基;萘-2-基氧基;萘基硫基;苯氧基;苯基;苯基氨基;苯基亚磺酰基;苯基硫基;吡啶-2-基氧基;吡啶-2-基;和吡啶-2-基硫基。

[0217] 在某些化学式Ie所示化合物包括但不限于化学式Ie(i)、Ie(ii)、Ie(iii)和Ie(iv)所示某些化合物的实施方案中, R^{16} 是氢或苯基。

[0218] 在某些化学式Ie所示化合物包括但不限于化学式Ie(i)、Ie(ii)、Ie(iii)和Ie(iv)所示某些化合物的实施方案中, R^{17} 选自经取代的芳氧基、经取代的烷氧基、烷氧基、经取代的烷基、烷基、氨基、环烷氧基、氢、卤基、芳基、 $-S(O)_n-$ 芳基、 $-S(O)_n-$ 经取代的芳基、 $-S(O)_n-$ 杂芳基和 $-S(O)_n-$ 经取代的杂芳基,其中n为0、1或2,氨羰基氨基和杂芳氧基。在特别的实施方案中, R^{17} 选自自由下列各基组成的组:氨基;(4-甲基)苯基-磺酰氨基苯氧基;3,4-二氟苯氧基;3,5-二氟苯氧基;3-氟-5-甲氧基-苯氧基;3-氯-4-氟苯氧基;4-CF₃-O-苯氧基;4-CF₃-苯氧基;4-氯苯氧基;4-氟苯氧基;4-(4-氟苯氧基)苯氧基;4-甲氧基苯氧基;苄氧基;溴;丁氧基;CF₃;氯;环己氧基;氢;碘;异丙氧基;苯氧基;苯基;苯基硫基;苯基磺酰基;苯基亚磺酰基;苯基脒;吡啶-1-基硫基;吡啶-3-基氧基;和吡啶-4-基硫基。

[0219] 在某些化学式Ie所示化合物包括但不限于化学式Ie(i)、Ie(ii)、Ie(iii)和Ie(iv)所示某些化合物的实施方案中, R^{18} 选自经取代的氨基、芳氧基、经取代的芳氧基、烷氧基、经取代的烷氧基、卤基、氢、烷基、经取代的烷基、芳基、 $-S(O)_n$ -芳基、 $-S(O)_n$ -经取代的芳基、 $-S(O)_n$ -环烷基, 其中n为0、1或2, 氨基羰基氨基、杂芳氧基和环烷氧基。在特别的实施方案中, R^{18} 选自由下列各基组成的组: (4-甲氧基)苯基磺酰基氨基; 2,6-二甲基苯氧基; 3,4-二氟苯氧基; 3,5-二氟苯氧基; 3-氯-4-氟苯氧基; 3-甲氧基-4-氟苯氧基; 3-甲氧基-5-氟苯氧基; 4-(甲基亚磺酰氨基)苯氧基; 4-(苯基亚磺酰氨基)苯氧基; 4-CF₃-O-苯氧基; 4-CF₃-苯氧基; 4-氯苯氧基; 4-氟苯氧基; 4-(4-氟苯氧基)苯氧基; 4-甲氧基苯氧基; 4-硝基苯氧基; 苄氧基; 溴; 丁氧基; CF₃; 氯; 环己氧基; 环己硫基; 环己基磺酰基; 氟; 氢; 碘; 异丙氧基; 甲基; 苯氧基; 苯基; 苯基硫基; 苯基亚磺酰基; 苯磺酰基; 苯基脲; 吡啶-1-基硫基; 吡啶-3-基氧基; 和吡啶-4-基硫基。

[0220] 或者, R^{17} 和 R^{18} 与侧接于其上的碳原子组合, 并连接形成芳基。在一种具体实施方案中, 所述芳基为苯基。

[0221] 在某些化学式Ie所示化合物包括但不限于化学式Ie(i)、Ie(ii)、Ie(iii)和Ie(iv)所示某些化合物的实施方案中, R^{19} 选自由下列各基组成的组: 经取代的芳硫基、卤基、氢、经取代的烷基和芳基。在特别的实施方案中, R^{19} 选自由下列各基组成的组: 4-氯苯基硫基; 氯; 氢; 甲氧基甲基; 和苯基。

[0222] 在某些化学式Ie所示化合物包括但不限于化学式Ie(i)和Ie(iii)所示某些化合物的实施方案中, R^b 选自由氢、氘、芳基和烷基组成的组。在特别的实施方案中, R^b 选自由苯基、氢、氘和甲基组成的组。

[0223] 在某些化学式Ie所示化合物包括但不限于化学式Ie(i)和Ie(iii)所示某些化合物的实施方案中, R^c 选自优选地由氢、氘、烷基、经取代的烷基和经取代的氨基组成的组。在特别的实施方案中, R^c 选自由下列各基组成的组: 4-氨基丁基; 4-羟基苄基; 苄基; 羧甲基; 氘; 羟甲基; 咪唑-4-基甲基; 异丙基; 甲基; 和丙基。

[0224] 或者, R^b 和 R^c , 与侧接于其上的碳原子连接形成环烷基, 更优选为环丙基。

[0225] 在某些化学式Ie所示化合物包括但不限于化学式Ie(i)和Ie(iii)所示某些化合物的实施方案中, R^d 是氢、烷基或经取代的烷基。在特别的实施方案中, R^d 是氢、甲基或羧甲基($-CH_2C(O)OH$)。或者, R^c 和 R^d 与分别侧接于其上的碳原子和氮原子连接形成杂环基, 更优选为吡咯烷基。

[0226] 在某些化学式Ie所示化合物包括但不限于化学式Ie(i)、Ie(ii)、Ie(iii)和Ie(iv)所示某些化合物的实施方案中, R^e 选自由下列各基组成的组: 氢、羟基、烷氧基、经取代的烷氧基、环烷氧基、经取代的环烷氧基、巯基、酰氧基和芳基。在特别的实施方案中, R^e 选自由下列各基组成的组: 羟基; 苄氧基; 乙氧基; 巯基; 甲氧基; 甲基羰基氧基; 和苯基。

[0227] 在某些化学式Ie所示化合物包括但不限于化学式Ie(ii)和Ie(iii)所示某些化合物的实施方案中, WR^{50} 选自由氨基、经取代氨基、氨酰基、羟基和烷氧基组成的组。在特别的实施方案中, WR^{50} 选自由下列各基组成的组: 氨基; 二甲氨基; 羟基; 甲氧基; 和甲基羰基氨基。

[0228] 化学式Ib和Ie的异喹啉-3-甲酰胺包括但不限于: N-((1-氯-4-羟基-7-(2-丙氧基)异喹啉-3-基)-羰基)-氨基乙酸; N-((1-氯-4-羟基-6-(2-丙氧基)异喹啉-3-基)-羰基)-氨基乙酸。

基)-氨基乙酸;N-((1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基)-乙酸(化合物A);[[1-氯-4-羟基-7-甲氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸(化合物I);N-((1-氯-4-羟基-6-甲氧基-异喹啉-3-基)羰基)-氨基乙酸,N-((7-丁氧基)-1-氯-4-羟基-异喹啉-3-基)-羰基)-氨基乙酸;N-((6-苄氧基-1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基)-乙酸;((7-苄氧基-1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基)-乙酸甲酯;N-((7-苄氧基-1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基)-乙酸;N-((8-氯-4-羟基-异喹啉-3-基)-羰基)-氨基乙酸,N-((7-丁氧基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基)-乙酸(M);[(1,7-二氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[[6,7-二氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸(化合物J);[[4-羟基-1-(萘-2-基氧基)-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[[4-羟基-1-(4-甲氧基-苄氧基)-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[[4-羟基-1-(3-甲氧基-苄氧基)-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[[1-(3-氟-苄氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[[1-(4-氟-苄氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[[1-(2-氟-苄氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[[4-羟基-1-(2-甲氧基-苄氧基)-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[[4-羟基-1-苯基氨基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[[1-氯-4-甲氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[[1-氯-4-乙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[[4-羟基-1-甲氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[[1-乙氧基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[[4-羟基-1-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[[4-羟基-1-甲基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[[4-羟基-1-甲氧基甲基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[[1-二甲基氨甲酰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[[4-羟基-1-甲基-6-苄氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[[4-羟基-1-甲基-7-苄氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸(化合物D);[[4-苄氧基-1-甲基-7-苄氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[[4-乙氧基-1-甲基-7-苄氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[[1-二甲基氨甲酰基-4-羟基-7-苄氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[[4-羟基-1-甲氧基甲基-7-苄氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[[4-羟基-1-对甲苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[[7-(4-氟-苄氧基)-4-羟基-1-甲基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[[1-氯-4-羟基-7-(4-甲氧基-苄氧基)-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[[4-羟基-7-(4-甲氧基-苄氧基)-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸(化合物C);[[1-氯-4-羟基-6-(4-甲氧基-苄氧基)-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[[4-羟基-6-(4-甲氧基-苄氧基)-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[[1-氯-4-羟基-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[[4-羟基-7-(4-三氟甲基-苄氧基)-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[[1-氯-4-羟基-6-(4-三氟甲基-苄氧基)-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[[4-羟基-6-(4-三氟甲基-苄氧基)-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[[1-氯-7-(4-氟-苄氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[[7-(4-氟-苄氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸(化合物E);[[1-氯-6-(4-氟-苄氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[[6-(4-氟-苄氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[[7-苯亚磺酰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[[7-苯磺酰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[[6-苯亚磺酰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[[6-苯磺酰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[[4-羟基-7-(4-甲氧基-苯磺酰基)-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[[4-羟基-1-苯基硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[[1-(4-氯-苯基硫基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[[4-羟基-1-对甲苯基硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[[4-羟基-1-(3-甲氧基-苯基硫基)-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[[4-羟基-1-(2-甲氧基-苯基硫基)-异喹啉-

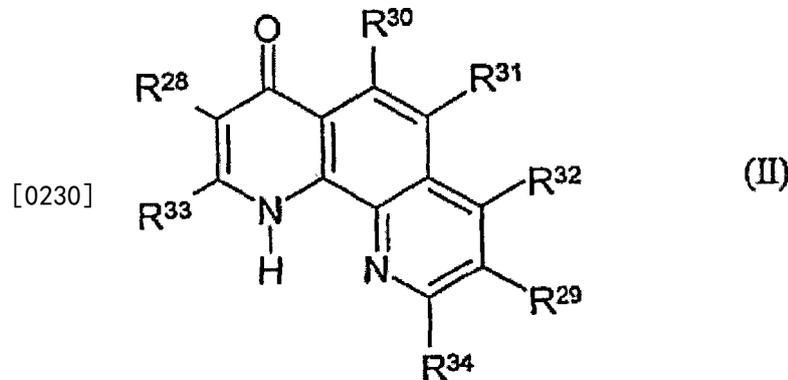
3-羰基)-氨基}-乙酸; {[4-羟基-1-(萘-2-基硫基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸; [(1-苯亚磺酰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; [(1-苯磺酰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; [(1-氯-4-羟基-6,7-二苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; {[4-羟基-1,7-二苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸(化合物M); [4-羟基-6,7-二苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; {[4-羟基-7-(4-硝基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸; [(4-巯基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; [(4-巯基-7-三氟甲基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; {[7-(4-氯-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基}-乙酸; {[6-(4-氯-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基}-乙酸; {[6-(3-氟-5-甲氧基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸; {[7-(3-氟-5-甲氧基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基}-乙酸; {[7-(3,4-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基}-乙酸; {[6-(3,4-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基}-乙酸; {[4-羟基-7-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基)-氨基}-乙酸; {[4-羟基-6-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基)-氨基}-乙酸; 2-(S)-{[7-(4-氯-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸; 2-(S)-{[6-(4-氯-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸; 2-[[7-(3,4-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丙酸; 2-(S)-[(4-羟基-7-苯基硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸(化合物L); 2-(R)-[(4-羟基-7-苯基硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸; 2-(R)-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸; (S)-2-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸(化合物B); 2-(S)-{[4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸; 2-(S)-[(7-苯磺酰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸; (R)-2-[(4-羟基-1-甲氧基甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸; (S)-2-[(4-羟基-1-甲氧基甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸; (S)-2-[(4-巯基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸; (S)-2-[[1-(4-氯-苯基硫基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丙酸; (R)-2-[[1-(4-氯-苯基硫基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丙酸; [(4-羟基-7-苯基硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸(化合物N); [(4-羟基-6-苯基硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; [(1-氯-4-羟基-7-苯基硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; [(1-氯-4-羟基-6-苯基硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; [(1-溴-4-羟基-7-苯基硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; [(1-溴-4-羟基-6-苯基硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; [(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸(化合物K); [(4-羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; [(1-氯-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; [(1-氯-4-羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; [(1-溴-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; [(1-溴-4-羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; {[7-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; {[1-氯-7-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸; {[1-溴-7-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸; [(1-溴-7-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; [(1-溴-6-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; [(1-溴-4-羟基-7-三氟甲基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; [(1-溴-4-羟基-6-三氟甲基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; [(4-羟基-1-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; [(1,7-二溴-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; [(7-溴-1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; [(6-溴-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; [(1-溴-7-氟-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; [(7-氟-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; [(1-氯-7-氟-4-羟基-

异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[(1-溴-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[(4-羟基-6-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[(4-羟基-7-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[(1-氯-4-羟基-6-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[(1-氯-4-羟基-7-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[(1-溴-4-羟基-6-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[(1-溴-4-羟基-7-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[(4-羟基-5-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[(4-羟基-8-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[(1-氯-4-羟基-5-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[(1-氯-4-羟基-8-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[(1-溴-4-羟基-5-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[(1-溴-4-羟基-8-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[(1-乙基硫基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;{[4-羟基-1-(4-甲氧基-苯基硫基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸;[(1-氯-4-羟基-7-碘-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[(1-氯-4-羟基-6-碘-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[(4-羟基-7-碘-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[(1-溴-4-羟基-7-甲基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[(1-溴-7-丁氧基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[(1-溴-6-丁氧基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[羧甲基-(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;[羧甲基-(1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;1-氯-4-羟基-异喹啉-3-甲酸(2-氨基-乙基)-酰胺(三氟-乙酸盐);1-氯-4-羟基-异喹啉-3-甲酸(2-甲氧基-乙基)-酰胺;1-氯-4-羟基-异喹啉-3-甲酸(2-羟基-乙基)-酰胺;1-氯-4-羟基-异喹啉-3-甲酸(2-二甲氨基-乙基)-酰胺;1-氯-4-羟基-异喹啉-3-甲酸(2-乙酰氨基-乙基)-酰胺;1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-甲酸(2-羟基-乙基)-酰胺;1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-甲酸(2-甲氧基-乙基)-酰胺;1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-甲酸(2-氨基-乙基)-酰胺(三氟-乙酸盐);1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-甲酸(2-二甲氨基-乙基)-酰胺;1-氯-4-羟基-7-异丙氧基-异喹啉-3-甲酸(2-氨基-乙基)-酰胺(三氟-乙酸盐);1-氯-4-羟基-7-异丙氧基-异喹啉-3-甲酸(2-甲氧基-乙基)-酰胺;1-氯-4-羟基-7-异丙氧基-异喹啉-3-甲酸(2-二甲氨基-乙基)-酰胺;1-氯-4-羟基-7-异丙氧基-异喹啉-3-甲酸(2-羟基-乙基)-酰胺;(R)-2-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-羟基-丙酸;(S)-2-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-羟基-丙酸;(R)-2-[(1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-羟基-丙酸;(S)-2-[(1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-羟基-丙酸;(R)-2-[(1-氯-4-羟基-7-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-羟基-丙酸;(S)-2-[(1-氯-4-羟基-7-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-羟基-丙酸;2-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-甲基-丙酸;2-[(1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-甲基-丙酸;(R)-2-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-(1h-咪唑-4-基)-丙酸(三氟-乙酸盐);(S)-2-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-(1h-咪唑-4-基)-丙酸(三氟-乙酸盐);(R)-2-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-甲基-丁酸;(S)-2-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-甲基-丁酸;(R)-2-[(1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-甲基-丁酸;(S)-2-[(1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-甲基-丁酸;(R)-2-[(1-氯-4-羟基-7-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-甲基-丁酸;(S)-2-[(1-氯-4-羟基-7-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-甲基-丁酸;(S)-2-[(6-苄氧基-1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-甲基-丁酸;(R)-2-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-苯基-丙酸;(S)-2-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-苯基-

丙酸;(R)-2-[(1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-苯基-丙酸;(S)-2-[(1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-苯基-丙酸;(R)-2-[(1-氯-4-羟基-7-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-苯基-丙酸;(S)-2-[(1-氯-4-羟基-7-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-苯基-丙酸;(R)-2-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-(4-羟基-苯基)-丙酸;(S)-2-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-(4-羟基-苯基)-丙酸;(R)-2-[(1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-(4-羟基-苯基)-丙酸;(S)-2-[(1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-(4-羟基-苯基)-丙酸;(R)-2-[(1-氯-4-羟基-7-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-(4-羟基-苯基)-丙酸;(S)-2-[(1-氯-4-羟基-7-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-(4-羟基-苯基)-丙酸;(R)-2-[(1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-戊酸;(S)-2-[(1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-戊酸;(R)-1-(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-吡咯烷-2-甲酸;(S)-1-(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-吡咯烷-2-甲酸;(R)-1-(1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-吡咯烷-2-甲酸;(S)-1-(1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-吡咯烷-2-甲酸;(R)-6-氨基-2-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-己酸(三氟-乙酸盐);(S)-6-氨基-2-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-己酸(三氟-乙酸盐);(R)-6-氨基-2-[(1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-己酸;三氟乙酸盐;(S)-6-氨基-2-[(1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-己酸(三氟-乙酸盐);(R)-6-氨基-2-[(1-氯-4-羟基-7-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-己酸;三氟乙酸盐;(S)-6-氨基-2-[(1-氯-4-羟基-7-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-己酸(三氟-乙酸盐);(R)-2-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-琥珀酸;(S)-2-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-琥珀酸;(R)-2-[(1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-琥珀酸;(S)-2-[(1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-琥珀酸;(R)-2-[(1-氯-4-羟基-7-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-琥珀酸;(R)-2-[(6-苄氧基-1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸;(S)-2-[(7-苄氧基-1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸;(R)-2-[(7-苄氧基-1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸;(S)-2-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸;(R)-2-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸;(S)-2-[(6-异丙氧基-1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸;(R)-2-[(6-异丙氧基-1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸;(S)-2-[(7-异丙氧基-1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸;(R)-2-[(7-异丙氧基,1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)氨基]-丙酸;{[7-(3,5-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸;{[6-(3,5-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸;{[7-[4-(4-氟-苯氧基)-苯氧基]-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸;{[6-[4-(4-氟-苯氧基)-苯氧基]-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸;{[7-(3-氯-4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸;{[6-(3-氯-4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸;(S)-2-[[7-(3-氟-5-甲氧基-苯氧基)4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丙酸2-(S)-[(7-环己氧基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸;2-(S)-{[7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-1-甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸;2-(S)-{[7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸;2-(S)-[(4-羟基-1-甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸;2-(S)-[(4-羟基-1-甲基-7-苯基硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸2-(S)-{[4-羟基-7-(4-三氟甲基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸;{[7-(4-氯-苯氧

基)-4-羟基-1-甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸; {[6-(4-氯-苯氧基)-4-羟基-1-甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸; {[7-(3,5-二氟-苯氧基)-4-羟基-1-甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸; {[4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-1-甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸; {[4-羟基-6-(4-甲氧基-苯氧基)-1-甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸; [(6-环己氧基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; [(7-环己氧基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; [(7-环己硫基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; [(7-环己烷磺酰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; [(4-羟基-1-异丁基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; [1-乙基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; [(1-二甲氨基甲基-4-羟基-7-苯基硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; [(4-羟基-1-甲基-7-苯基硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; {[4-羟基-1-甲基-7-(4-三氟甲基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸。

[0229] 在某些方面,本发明的化合物包括4-氧-[1,10]-菲咯啉。示例性4-氧-[1,10]-菲咯啉在国际公开W0 03/049686和W0 03/053997中公开,并且包括化学式II的化合物



[0231] 其中

[0232] R^{28} 是氢、硝基、氨基、氰基、卤素、(C₁-C₄)-烷基、羧基或它们的代谢上不稳定的酯衍生物;(C₁-C₄)-烷基氨基、二-(C₁-C₄)-烷基氨基、(C₁-C₆)-烷氧基羰基、(C₂-C₄)-烷酰基、羟基-(C₁-C₄)-烷基、氨基甲酰基、N-(C₁-C₄)-烷基氨基甲酰基、(C₁-C₄)-烷硫基、(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₄)-烷基磺酰基、苯硫基、苯基亚磺酰基、苯基磺酰基,所述苯基可任选为1-4个相同或不同卤素、(C₁-C₄)-烷氧基、(C₁-C₄)-烷基、氰基、羟基、三氟甲基、氟代-(C₁-C₄)-烷硫基、氟代-(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基、氟代-(C₁-C₄)-烷基磺酰基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₂-C₄)-烷氧基羰基、N,N-二-(C₁-C₄)-烷基氨基甲酰基-(C₁-C₄)-烷氧基羰基、(C₁-C₄)-烷基氨基-(C₂-C₄)-烷氧基羰基、二-(C₁-C₄)-烷基氨基-(C₂-C₄)-烷氧基羰基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₂-C₄)-烷氧基-(C₂-C₄)-烷氧基羰基、(C₂-C₄)-烷酰氧基-(C₁-C₄)-烷基或N-[氨基-(C₂-C₈)-烷基]-氨基甲酰基;

[0233] R^{29} 是氢、羟基、氨基、氰基、卤素、(C₁-C₄)-烷基、羧基或它们的代谢上不稳定的酯衍生物;(C₁-C₄)-烷基氨基、二-(C₁-C₄)-烷基氨基、(C₁-C₆)-烷氧基羰基、(C₂-C₄)-烷酰基、(C₁-C₄)-烷氧基、羧基-(C₁-C₄)-烷氧基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基-(C₁-C₄)-烷氧基、氨基甲酰基、N-(C₁-C₈)-烷基氨基甲酰基、N,N-二-(C₁-C₈)-烷基氨基甲酰基、N-[氨基-(C₂-C₈)-烷基]-氨基甲酰基、N-[(C₁-C₄)-烷基氨基-(C₁-C₈)-烷基]-氨基甲酰基、N-[二-(C₁-C₄)-烷基氨基-(C₁-C₈)-烷基]-氨基甲酰基、N-环己基氨基甲酰基、N-[环戊基]-氨基甲酰基、N-(C₁-C₄)-烷基环己基氨基甲酰基、N-(C₁-C₄)-烷基环戊基氨基甲酰基、N-苯基氨基甲酰基、N-(C₁-C₄)-烷基-

N-苯基氨基甲酰基、N,N-二苯基氨基甲酰基、N-[苯基-(C₁-C₄)-烷基]-氨基甲酰基、N-(C₁-C₄)-烷基-N-[苯基-(C₁-C₄)-烷基]-氨基甲酰基、或N,N-二-[苯基-(C₁-C₄)-烷基]-氨基甲酰基,所述苯基可任选为1-4个相同或不同卤素、(C₁-C₄)-烷氧基、(C₁-C₄)-烷基、氰基、羟基、三氟甲基、N-[(C₂-C₄)-烷酰基]-氨基甲酰基、N-[(C₁-C₄)-烷氧基羰基]-氨基甲酰基、N-[氟-(C₂-C₆)-烷基]-氨基甲酰基、N,N-[氟-(C₂-C₆)-烷基]-N-(C₁-C₄)-烷基氨基甲酰基、N,N-[二氟-(C₂-C₆)-烷基]-氨基甲酰基、吡咯-1-基-羰基、哌啶基羰基、哌嗪-1-基-羰基、吗啉基羰基,其中杂环基任选为1-4个如下基团取代,即(C₁-C₄)-烷基、苄基、1,2,3,4-四氢-异喹啉-2-基-羰基、N,N-[二-(C₁-C₄)-烷基]-硫代氨基甲酰基、N-(C₂-C₄)-烷酰基氨基或N-[(C₁-C₄)-烷氧基羰基]氨基;

[0234] R³⁰是氢、(C₁-C₄)-烷基、(C₂-C₄)-烷氧基、卤素、硝基、羟基、氟-(1-4C)烷基或吡啶基;

[0235] R³¹是氢、(C₁-C₄)-烷基、(C₂-C₄)-烷氧基、卤素、硝基、羟基、氟-(C₁-C₄)烷基、吡啶基或甲氧基;

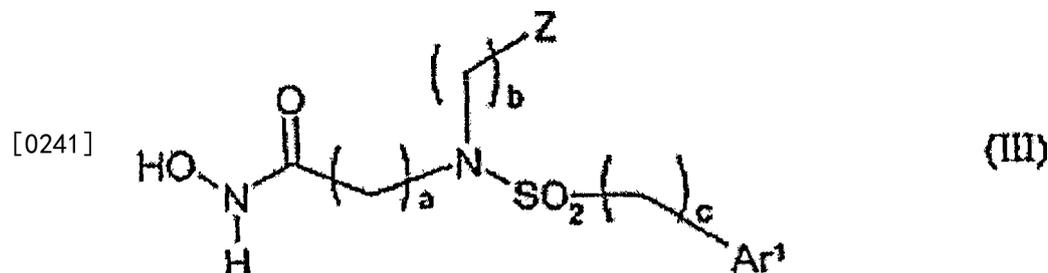
[0236] R³²是氢、羟基、氨基、(C₁-C₄)-烷基氨基、二-(C₁-C₄)-烷基氨基、卤素、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₂-C₄)-烷氧基、氟-(C₁-C₆)-烷氧基、吡咯-1-基、哌啶基、哌嗪-1-基或吗啉基,其中杂环基任选为1-4个相同或不同的(C₁-C₄)-烷基或苄基取代;以及

[0237] R³³和R³⁴各自独立地选自氢、(C₁-C₄)-烷基和(C₁-C₄)-烷氧基;

[0238] 还包括由其衍生的医药上可接受的盐、酯和前药。

[0239] 化学式II所示化合物的例子见述于美国专利5916898和6200974以及国际公开W099/21860。前述专利和公布中所列所有化合物,特别是化合物权利要求部分所列化合物和实施例的最终产品通过引用并入在本申请中。化学式II所示化合物的例子包括4-氧-1,4-二氢-[1,10]-菲咯啉-3-甲酸(化合物F,参见,例如Seki等(1974)Chem Abstracts 81:424, No.21)、3-羧基-5-羟基-4-氧-3,4-二氢-1,10-菲咯啉、3-羧基-5-甲氧基-4-氧-3,4-二氢-1,10-菲咯啉、5-甲氧基-4-氧-1,4-二氢-[1,10]菲咯啉-3-甲酸乙酯、5-甲氧基-4-氧-1,4-二氢-[1,10]菲咯啉-3-甲酸和3-羧基-8-羟基-4-氧-3,4-二氢-1,10-菲咯啉。

[0240] 在某些方面,本发明的化合物包括芳基-磺基-氨基-异羟肟酸。示例性芳基-磺基-氨基-异羟肟酸见述于国际公开W003/049686、W003/053997以及W004/108121。这类化合物包括化学式(III)所示的化合物



[0242] 或其医药上可接受的盐,其中:

[0243] a是1-4之间的整数;

[0244] b是0-4之间的整数;

[0245] c是0-4之间的整数;

[0246] Z选自(C₃-C₁₀)环烷基、被一个或多个Y¹独立取代的(C₃-C₁₀)环烷基、3-10元杂环烷

基和被一个或多个Y¹独立取代的3-10元杂环烷基；(C₅-C₂₀)芳基、被一个或多个Y¹独立取代的(C₅-C₂₀)芳基、5-20元杂芳基和被一个或多个Y¹独立取代的5-20元杂芳基；

[0247] Ar¹选自(C₅-C₂₀)芳基、被一个或多个Y²独立取代的(C₅-C₂₀)芳基、5-20元杂芳基和被一个或多个Y²独立取代的5-20元杂芳基；

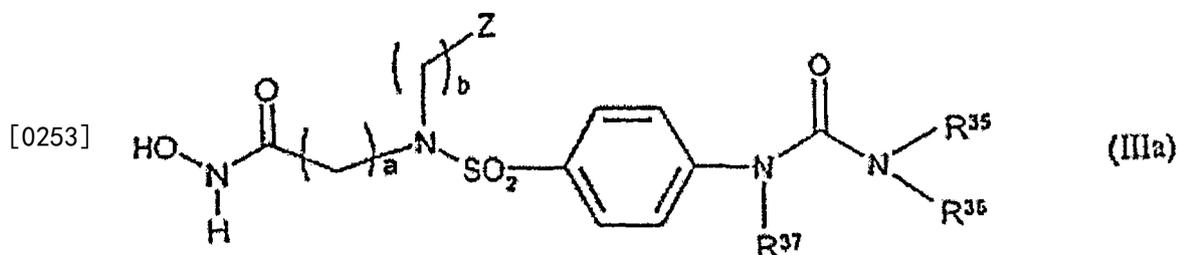
[0248] 每个Y¹独立选自亲脂官能团、(C₅-C₂₀)芳基、(C₆-C₂₆)烷芳基、5-20元杂芳基和6-26元烷杂芳基(alk-heteroaryl)；

[0249] 每个Y²独立选自-R'、-OR'、-OR''、-SR'、-SR''、-NR'R'、-NO₂、-CN、-卤素、-三卤代甲基、-三卤代甲氧基、-C(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NR'R'、-C(O)NR'OR'、-C(NR'R')=NOR'、-NR'-C(O)R'、-SO₂R'、-SO₂R''、-NR'-SO₂-R'、-NR'-C(O)-NR'R'、四唑-5-基、-NR'-C(O)-OR'、-C(NR'R')=NR'、-S(O)-R'、-S(O)-R''和-NR'-C(S)-NR'R'；

[0250] 每个R'独立选自-H、(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₈)烯基和(C₂-C₈)炔基；

[0251] 每个R''独立选自(C₅-C₂₀)芳基和被一个或多个-OR'、-SR'、-NR'R'、-NO₂、-CN、-卤素或-三卤代甲基独立取代的(C₅-C₂₀)芳基；

[0252] 或其中c是0, Ar¹是N'取代的脲-芳基, 所述化合物具有式IIIa所示结构



[0254] 或者其医药上可接受的盐, 其中:

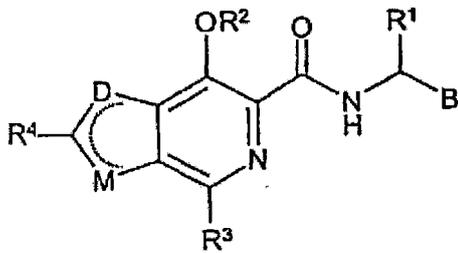
[0255] a、b和Z定义同上；

[0256] R³⁵和R³⁶各自独立地选自氢、(C₁-C₈)-烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基、(C₃-C₁₀)环烷基、(C₅-C₂₀)芳基、(C₅-C₂₀)取代的芳基、(C₆-C₂₆)烷芳基、(C₆-C₂₆)取代的烷芳基、5-20元杂芳基、5-20元取代的杂芳基、6-26元烷杂芳基和6-26元取代的烷杂芳基；

[0257] R³⁷自独立地选自氢、(C₁-C₈)-烷基、(C₂-C₈)烯基和(C₂-C₈)炔基。

[0258] 式(III)所示化合物的例子见述于国际公开WO 00/50390。WO00/50390中所列所有化合物, 特别是化合物权利要求部分所列化合物和实施例的最终产品通过引用并入本申请中。式(III)所示化合物包括3-[[4-(3,3-二苄基-脲基)-苯磺酰基]-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-氨基]-N-羟基-丙酰胺(化合物G)；3-[[4-[3-(4-氯-苯基)-脲基]-苯磺酰基]-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-氨基]-N-羟基-丙酰胺和3-[[4-[3-(1,2-二苄基-乙基)-脲基]-苯磺酰基]-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-氨基]-N-羟基-丙酰胺。

[0259] 在某些实施方案中, 本发明的2-酮戊二酸模拟物选自化学式IV所示的化合物



[0260]

(IV)

[0261] 其中

[0262] R^1 选自自由氢、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_3-C_7) -环烷基、芳基、或 α -氨基酸的 α -碳原子上的一個取代基组成的组，其中的氨基酸是天然L-氨基酸或其D-异构体；

[0263] B是 $-CO_2H$ 或 CO_2-G 羧基，其中G是醇 $G-OH$ 的基团，其中G选自自由 (C_1-C_{20}) -烷基、 (C_3-C_8) -环烷基、 (C_2-C_{20}) -烯基、 (C_3-C_8) -环烯基、视黄基、 (C_2-C_{20}) -炔基、 (C_4-C_{20}) -链多烯基组成的组；

[0264] R^2 选自自由氢、 (C_1-C_{10}) -烷基、 (C_2-C_{10}) -烯基、 (C_2-C_{10}) -炔基(其中烯基或炔基含有一个或两个碳-碳多重键)、式 $-[CH_2]_x-C_fH_{(2f+1-g)}-F_g$ 所示非取代的氟烷基、芳基、杂芳基以及 (C_7-C_{11}) -芳烷基组成的组；

[0265] D或M其中之一是 $-S-$ ，另一个是 $=C(R^5)-$ ；

[0266] R^3 、 R^4 和 R^5 是相同或不同的，并选自自由以下各基组成的组：氢、羟基、卤素、氰基、三氟甲基、硝基、羧基； (C_1-C_{20}) -烷基、 (C_3-C_8) -环烷基、 (C_3-C_8) -环烷氧基、 (C_6-C_{12}) -芳基、 (C_7-C_{16}) -芳烷基、 (C_7-C_{16}) -芳烯基、 (C_7-C_{16}) -芳炔基、 (C_2-C_{20}) -烯基、 (C_2-C_{20}) -炔基、 (C_1-C_{20}) -烷氧基、 (C_2-C_{20}) -烯氧基、 (C_2-C_{20}) -炔氧基、视黄氧基、 (C_6-C_{12}) -芳氧基、 (C_7-C_{16}) -芳烷氧基、 (C_1-C_{16}) -羟烷基、 $-O-[CH_2]_x-C_fH_{(2f+1-g)}-F_g$ 、 $-OCF_2Cl$ 、 $-O-CF_2-CHFCl$ 、 (C_1-C_{20}) -烷基羰基、 (C_3-C_8) -环烷基羰基、 (C_6-C_{12}) -芳基羰基、 (C_7-C_{16}) -芳烷基羰基、肉桂酰基、 (C_2-C_{20}) -烯基羰基、 (C_2-C_{20}) -炔基羰基、 (C_1-C_{20}) -烷氧基羰基、 (C_6-C_{12}) -芳氧基羰基、 (C_7-C_{16}) -芳烷氧基羰基、 (C_3-C_8) -环烷氧基羰基、 (C_2-C_{20}) -烯氧基羰基、视黄氧基羰基、 (C_2-C_{20}) -炔氧基羰基、 (C_1-C_{12}) -烷基羰氧基、 (C_3-C_8) -环烷基羰氧基、 (C_6-C_{12}) -芳基羰氧基、 (C_7-C_{16}) -芳烷基羰氧基、肉桂酰氧基、 (C_2-C_{12}) -烯基羰氧基、 (C_2-C_{12}) -炔基羰氧基、 (C_1-C_{12}) -烷氧基羰氧基、 (C_6-C_{12}) -芳氧基羰氧基、 (C_7-C_{16}) -芳烷氧基羰氧基、 (C_3-C_8) -环烷氧基羰氧基、 (C_2-C_{12}) -烯氧基羰氧基、 (C_2-C_{12}) -炔氧基羰氧基、氨基甲酰基、N- (C_1-C_{12}) -烷基氨基甲酰基、N,N-二- (C_1-C_{12}) -烷基氨基甲酰基、N- (C_3-C_8) -环烷基氨基甲酰基、N,N-二环- (C_3-C_8) -烷基氨基甲酰基、N- (C_1-C_{10}) -烷基-N- (C_3-C_8) -环烷基氨基甲酰基、N- (C_3-C_8) -环烷基- (C_1-C_6) -烷基氨基甲酰基、N-(+)-脱氢枞酸基氨基甲酰基、N- (C_1-C_6) -烷基-N-(+)-脱氢枞酸基氨基甲酰基、N- (C_6-C_{12}) -芳基氨基甲酰基、N- (C_7-C_{16}) -芳烷基氨基甲酰基、N- (C_1-C_{10}) -烷基-N- (C_6-C_{16}) -芳基氨基甲酰基、N- (C_1-C_{10}) -烷基-N- (C_7-C_{16}) -芳烷基氨基甲酰基、氨基甲酰氧基、N- (C_1-C_{12}) -烷基氨基甲酰氧基、N,N-二- (C_1-C_{12}) -烷基氨基甲酰氧基、N- (C_3-C_8) -环烷基氨基甲酰氧基、N- (C_6-C_{12}) -芳基氨基甲酰氧基、N- (C_7-C_{16}) -芳烷基氨基甲酰氧基、N- (C_1-C_{10}) -烷基-N- (C_6-C_{12}) -芳基氨基甲酰氧基、N- (C_1-C_{10}) -烷基-N- (C_7-C_{16}) -芳烷基氨基甲酰氧基、N- (C_1-C_{10}) -烷基-N- (C_7-C_{16}) -芳烷氧基- (C_1-C_{10}) -烷基)-

氨基甲酰氧基氨基、(C₁-C₁₂)-烷基氨基、二-(C₁-C₁₂)-烷基氨基、(C₃-C₈)-环烷基氨基、(C₃-C₁₂)-烯基氨基、(C₃-C₁₂)-炔基氨基、N-(C₆-C₁₂)-芳基氨基、N-(C₇-C₁₁)-芳烷基氨基、N-烷基-芳烷基氨基、N-烷基-芳基氨基、(C₁-C₁₂)-烷氧基氨基、(C₁-C₁₂)-烷氧基-N-(C₁-C₁₀)-烷基氨基、(C₁-C₁₂)-烷酰基氨基、(C₃-C₈)-环烷酰基氨基、(C₆-C₁₂)-芳酰基氨基、(C₇-C₁₆)-芳烷酰基氨基、(C₁-C₁₂)-烷酰基-N-(C₁-C₁₀)-烷基氨基、(C₃-C₈)-环烷酰基-N-(C₁-C₁₀)-烷基氨基、(C₆-C₁₂)-芳酰基-N-(C₁-C₁₀)-烷基氨基、(C₇-C₁₁)-芳烷酰基-N-(C₁-C₁₀)-烷基氨基、氨基-(C₁-C₁₀)-烷基、(C₁-C₂₀)-烷基巯基、(C₁-C₂₀)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₂₀)-烷基磺酰基、(C₆-C₁₂)-芳基巯基、(C₆-C₁₂)-芳基亚磺酰基、(C₆-C₁₂)-芳基磺酰基、(C₇-C₁₆)-芳烷基巯基、(C₇-C₁₆)-芳烷基亚磺酰基、(C₇-C₁₆)-芳烷基磺酰基、氨磺酰基、N-(C₁-C₁₀)-烷基氨磺酰基、N,N-二-(C₁-C₁₀)-烷基氨磺酰基、(C₃-C₈)-环烷基氨磺酰基、N-(C₆-C₁₂)-烷基氨磺酰基、N-(C₇-C₁₆)-芳烷基氨磺酰基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-(C₆-C₁₂)-芳基氨磺酰基、N-(C₁-C₁₀)-烷基-N-(C₇-C₁₆)-芳烷基氨磺酰基、(C₁-C₁₀)-烷基亚磺酰氨基、(C₇-C₁₆)-芳烷基亚磺酰氨基以及N-((C₁-C₁₀)-烷基)-(C₇-C₁₆)-芳烷基亚磺酰氨基；其中芳基可为1-5个取代基取代，所述取代基选自：羟基、卤素、氰基、三氟甲基、硝基、羧基、(C₂-C₁₆)-烷基、(C₃-C₈)-环烷基、(C₃-C₈)-环烷氧基、(C₆-C₁₂)-芳基、(C₇-C₁₆)-芳烷基、(C₂-C₁₆)-烯基、(C₂-C₁₂)-炔基、(C₁-C₁₆)-烷氧基、(C₁-C₁₆)-烯氧基、(C₆-C₁₂)-芳氧基、(C₇-C₁₆)-芳烷氧基、(C₁-C₈)-羟烷基、-O-[CH₂]_xC_fH_(2f+1-g)F_g、-OCF₂Cl和-OCF₂-CHFCl；

[0267] x是0至3；

[0268] f是1至8；以及

[0269] g是0或1至(2f+1)；

[0270] 包括由其衍生的生理活性盐、酯和前药。

[0271] 化学式IV的化合物的包括但不限于：[(2-溴-4-羟基-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸，[(2-溴-7-羟基-噻吩并[3,2-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸，{[4-羟基-2-(4-甲氧基-苯基)-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸，{[7-羟基-2-(4-甲氧基-苯基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸，[(4-羟基-2,7-二甲基-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸，[(7-羟基-2,4-二甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸，{[7-羟基-4-甲基-2-(4-苯氧基-苯基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸，{[4-羟基-2-(4-苯氧基-苯基)-7-甲基-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸，{[4-羟基-2-(4-苯氧基-苯基)-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸，{[7-羟基-2-(4-苯氧基-苯基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸，[(2,7-二溴-4-羟基-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸，[(2-溴-7-氯-4-羟基-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸，[(7-羟基-噻吩并[3,2-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸，[(4-羟基-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸，[(2-溴-4-氯-7-羟基-噻吩并[3,2-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸，[(2,4-二溴-7-羟基-噻吩并[3,2-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸，[(7-羟基-2-苯基巯基-噻吩并[3,2-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸，[(4-羟基-2-苯基巯基-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸，[(4-羟基-2,7-二苯基-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸，[(7-羟基-2,4-二苯基-噻吩并[3,2-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸，[(7-羟基-2-苯乙基-噻吩并[3,2-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸，[(7-羟基-2-苯氧基-噻吩并[3,2-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸，[(7-羟基-2-苯乙基-噻吩并[3,2-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸，{[7-羟基-2-

(3-三氟甲基-苯基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸, {[4-溴-7-羟基-2-(3-三氟甲基-苯基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸, {[4-氰基-7-羟基-2-(3-三氟甲基-苯基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸, [(2-氰基-7-羟基-噻吩并[3,2-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸, {[7-羟基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸, {[7-羟基-2-(2-三氟甲基-苯基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸, {[4-溴-3-(4-氟-苯基-7-羟基-噻吩并[3,2-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸, {[3-(4-氟-苯基)-7-羟基-噻吩并[3,2-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸, {[3-(4-氟-苯基)-7-羟基-4-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸, {[4-氰基-3-(4-氟-苯基)-7-羟基-噻吩并[3,2-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸, {[2-(4-氟-苯基)-7-羟基-4-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸, {[2-(4-氟-苯基)-7-羟基-4-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸, {[2,3-双-(4-氟-苯基)-7-羟基-噻吩并[3,2-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸, {[7-溴-3-(4-氟-苯基)-4-羟基-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸, {[3-(4-氟-苯基)-4-羟基-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸, {[2-(4-氟-苯基)-4-羟基-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸, {[2-(4-氟-苯基)-4-羟基-7-甲基-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸, [(7-氯-4-羟基-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸, [(4-氯-7-羟基-噻吩并[3,2-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸, [(7-溴-4-羟基-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸, [(4-溴-7-羟基-噻吩并[3,2-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸, [(4-羟基-7-苯基-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸, [(7-羟基-4-苯基-噻吩并[3,2-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸, {[7-(4-氟-苯基)-4-羟基-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸, {[4-(4-氟-苯基)-7-羟基-噻吩并[3,2-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸, 2-(7-(呋喃-2-基)-4-羟基噻吩并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺基)乙酸, [(4-呋喃-2-基-7-羟基-噻吩并[3,2-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸, [(7-呋喃-3-基-4-羟基-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸, [(4-呋喃-3-基-7-羟基-噻吩并[3,2-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸, 2-(4-羟基-7-(噻吩-2-基)噻吩并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺基)乙酸, [(7-羟基-4-噻吩-2-基-噻吩并[3,2-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸, [(4-羟基-7-噻吩-3-基-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸, [(7-羟基-4-噻吩-3-基-噻吩并[3,2-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸, [(4-羟基-7-甲基-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸, [(7-羟基-4-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸, [(7-乙炔基-4-羟基-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸, [(4-乙炔-7-羟基-噻吩并[3,2-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸, [(7-氰基-4-羟基-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸以及[(4-氰基-7-羟基-噻吩并[3,2-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸。

[0272] 本发明所用的示例性化合物包括化合物A(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;化合物B(S)-2-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸;化合物C{[4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;化合物D[(4-羟基-1-甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;化合物E[7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-乙酸;化合物F[4-氧-1,4-二氢-[1,10]-菲咯啉-3-羧酸];化合物G[3-{[4-(3,3-二苄基-脲基)-苯磺酰基]-2[(4-甲氧基-苯基)-乙基]-氨基}-N-羟基-丙酰胺];化合物H[(7-氯-3-羟基-喹啉-2-羰基)-氨基]-乙酸;化合物I[[1-氯-4-羟基-7-甲氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸];化合物J[(6,7-二氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;化合物K

[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;化合物L(S)-2-[(4-羟基-7-苯基硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸;化合物M[[[(4-羟基-1,7-二苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸];以及化合物N[(4-羟基-7-苯基硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸。

[0273] 除非另有说明,本文中所使用的术语“烷基”是指具有1至10个碳原子、优选地具有1至5个碳原子且更优选地具有1至3个碳原子的单价烷基。此术语的实例为例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、正戊基等。

[0274] 除非另有说明,本文中所使用的术语“经取代的烷基”是指具有1至5个取代基、优选地1至3个取代基的1至10个碳原子、优选地1至5个碳原子的烷基,所述取代基独立选自以下各基组成的组:烷氧基、经取代的烷氧基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、经取代的氨基、氨酰基、氨羰基氨基、氨基硫代羰基氨基、氨羰基氧基、芳基、经取代的芳基、芳氧基、经取代的芳氧基、芳氧基芳基、经取代的芳氧基芳基、氰基、卤素、羟基、硝基、氧代、硫代、羧基、羧基酯、环烷基、经取代的环烷基、巯基、烷硫基、经取代的烷硫基、芳硫基、经取代的芳硫基、环烷硫基、经取代的环烷硫基、杂芳硫基、经取代的杂芳硫基、杂环硫基、经取代的杂环硫基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环、经取代的杂环、环烷氧基、经取代的环烷氧基、杂芳氧基、经取代的杂芳氧基、杂环氧基、经取代的杂环氧基、氧基羰基氨基、氧基硫代羰基氨基、-OS(O)₂-烷基、-OS(O)₂-经取代的烷基、-OS(O)₂-芳基、-OS(O)₂-经取代的芳基、OS(O)₂-杂芳基、-OS(O)₂-经取代的杂芳基、-OS(O)₂-杂环、-OS(O)₂-经取代的杂环、-OS(O)₂-NR⁴⁰R⁴⁰(其中各R⁴⁰为氢或烷基)、-NR⁴⁰S(O)₂-烷基、-NR⁴⁰S(O)₂-经取代的烷基、-NR⁴⁰S(O)₂-芳基、-NR⁴⁰S(O)₂-经取代的芳基、-NR⁴⁰S(O)₂-杂芳基、-NR⁴⁰S(O)₂-经取代的杂芳基、-NR⁴⁰S(O)₂-杂环、-NR⁴⁰S(O)₂-经取代的杂环、-NR⁴⁰S(O)₂-NR⁴⁰-烷基、-NR⁴⁰S(O)₂-NR⁴⁰-经取代的烷基、-NR⁴⁰S(O)₂-NR⁴⁰-芳基、-NR⁴⁰S(O)₂-NR⁴⁰-经取代的芳基、-NR⁴⁰S(O)₂-NR⁴⁰-杂芳基、-NR⁴⁰S(O)₂-NR⁴⁰-经取代的杂芳基、-NR⁴⁰S(O)₂-NR⁴⁰-杂环,和-NR⁴⁰S(O)₂-NR⁴⁰-经取代的杂环,其中各R⁴⁰为氢或烷基。

[0275] 除非另有说明,本文中所使用的“烷氧基”指“烷基-O”,其实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基等。

[0276] 除非另有说明,本文中所使用的“经取代的烷氧基”指“经取代的烷基-O”基。

[0277] 除非另有说明,本文中所使用的“酰基”指基团H-C(O)-、烷基-C(O)-、经取代的烷基-C(O)-、烯基-C(O)-、经取代的烯基-C(O)-、炔基-C(O)-、经取代的炔基-C(O)-、环烷基-C(O)-、经取代的环烷基-C(O)-、芳基-C(O)-、经取代的芳基-C(O)-、杂芳基-C(O)-、经取代的杂芳基-C(O)、杂环-C(O)-和经取代的杂环-C(O)-,限制条件在于杂环或经取代的杂环的氮原子不与-C(O)-基结合,其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环和经取代的杂环如本文中所定义。

[0278] 除非另有说明,本文中所使用的术语“氨酰基”或作为前缀“氨甲酰基”或“甲酰胺”或“经取代的氨甲酰基”或“经取代的甲酰胺”指-C(O)NR¹⁴²R¹⁴²基,其中每-R¹⁴²独立选自以下各基组成的组:氢、烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、芳基、经取代的芳基、环烷基、经取代的环烷基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环、经取代的杂环,且其中每-R¹⁴²和氮原子连接以形成杂环或经取代的杂环,其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、

经取代的杂芳基、杂环和经取代的杂环如本文中所定义。

[0279] 除非另有说明,本文中所使用的“酰氧基”指烷基-C(O)O-、经取代的烷基-C(O)O-、烯基-C(O)O-、经取代的烯基-C(O)O-、炔基-C(O)O-、经取代的炔基-C(O)O-、芳基-C(O)O-、经取代的芳基-C(O)O-、环烷基-C(O)O-、经取代的环烷基-C(O)O-、杂芳基-C(O)O-、经取代的杂芳基-C(O)O-、杂环-C(O)O-和经取代的杂环-C(O)O-,其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环和经取代的杂环如本文中所定义。

[0280] 除非另有说明,本文中所使用的“烯基”指优选地具有2至6个碳原子、且更优选地具有2至4个碳原子及具有至少1个、优选地具有1至2个烯基不饱和位置的烯基。

[0281] 除非另有说明,本文中所使用的“经取代的烯基”指具有1至3个取代基且优选地具有1至2个取代基的烯基,所述取代基选自由以下各基组成的组:烷氧基、经取代的烷氧基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、经取代的氨基、氨酰基、芳基、经取代的芳基、芳氧基、经取代的芳氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、羧基酯、环烷基、经取代环烷基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环和经取代的杂环。

[0282] 除非另有说明,本文中所使用的“炔基”指优选地具有2至6个碳原子、更优选地具有2至3个碳原子及具有至少1个、优选地具有1至2个炔基不饱和位置的炔基。

[0283] 除非另有说明,本文中所使用的“经取代的炔基”指具有1至3个取代基且优选地具有1至2个取代基的炔基,所述取代基选自由以下各基组成的组:烷氧基、经取代的烷氧基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、经取代的氨基、氨酰基、芳基、经取代的芳基、芳氧基、经取代的芳氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、羧基酯、环烷基、经取代的环烷基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环和经取代的杂环。

[0284] “氨基”指-NH₂基。

[0285] 除非另有说明,本文中所使用的“经取代的氨基”指-NR¹⁴¹R¹⁴¹基,其中每个R¹⁴¹基独立选自由以下各基组成的组:氢、烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环、经取代的杂环、-SO₂-烷基、-SO₂-经取代的烷基、-SO₂-烯基、-SO₂-经取代的烯基、-SO₂-环烷基、-SO₂-经取代的环烷基、-SO₂-芳基、-SO₂-经取代的芳基、-SO₂-杂芳基、-SO₂-经取代的杂芳基、-SO₂-杂环、-SO₂-经取代的杂环,限制条件在于两个R¹⁴¹基不均为氢;或R¹⁴¹基可与氮原子连接以形成杂环或经取代的杂环。

[0286] 除非另有说明,本文中所使用的“酰氨基”指-NR¹⁴⁵C(O)烷基、-NR¹⁴⁵C(O)经取代的烷基、-NR¹⁴⁵C(O)环烷基、-NR¹⁴⁵C(O)经取代的环烷基、-NR¹⁴⁵C(O)烯基、-NR¹⁴⁵C(O)经取代的烯基、-NR¹⁴⁵C(O)炔基、-NR¹⁴⁵C(O)经取代的炔基、-NR¹⁴⁵C(O)芳基、-NR¹⁴⁵C(O)经取代的芳基、-NR¹⁴⁵C(O)杂芳基、-NR¹⁴⁵C(O)经取代的杂芳基、-NR¹⁴⁵C(O)杂环和-NR¹⁴⁵C(O)经取代的杂环,其中R¹⁴⁵是氢或烷基且其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环和经取代的杂环如本文中所定义。

[0287] 除非另有说明,本文中所使用的“羰氧基氨基”指基团-NR¹⁴⁶C(O)O-烷基、-NR¹⁴⁶C(O)O-经取代的烷基、-NR¹⁴⁶C(O)O-烯基、-NR¹⁴⁶C(O)O-经取代的烯基、-NR¹⁴⁶C(O)O-炔基、-NR¹⁴⁶C(O)O-经取代的炔基、-NR¹⁴⁶C(O)O-环烷基、-NR¹⁴⁶C(O)O-经取代的环烷基、-NR¹⁴⁶C(O)

O-芳基、-NR¹⁴⁶C(O)O-经取代的芳基、-NR¹⁴⁶C(O)O-杂芳基、-NR¹⁴⁶C(O)O-经取代的杂芳基、-NR¹⁴⁶C(O)O-杂环和-NR¹⁴⁶C(O)O-经取代的杂环,其中R¹⁴⁶是氢或烷基且其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环和经取代的杂环如本文中所定义。

[0288] 除非另有说明,本文中所使用的“氨羰基氧基”或作为一个前缀,“氨甲酰基氧基”或“经取代的氨甲酰基氧基”指-OC(O)NR¹⁴⁷R¹⁴⁷基,其中每一R¹⁴⁷独立为氢、烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环和经取代的杂环或其中每一R¹⁴⁷和氮原子连接以形成杂环或经取代杂环,且其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环和经取代的杂环如本文中所定义。

[0289] 除非另有说明,本文中所使用的“氨羰基氨基”指-NR¹⁴⁹C(O)NR¹⁴⁹-基,其中R¹⁴⁹是选自由氢和烷基组成的组。

[0290] 除非另有说明,本文中所使用的“芳基”或“Ar”指6至14个碳原子的单价芳香碳环基,其具有单环(例如苯基)或多元稠环(例如萘基或蒽基),所述稠环可为或可不为芳香环(例如,2-苯并噁啉酮、2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮-7-基等),限制条件在于连接点为芳基。优选的芳基包括苯基和萘基。

[0291] 除非另有说明,本文中所使用的“经取代的芳基”指如本文中定义的芳基被1至4个、优选地1至3个选自由以下各基组成的组的取代基取代:羟基、酰基、酰氨基、羰基氨基、酰氧基、烷基、经取代的烷基、烷氧基、经取代的烷氧基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、脒基、氨基、经取代的氨基、氨羰基、氨羰基氧基、氨羰基氨基、氨基硫代羰基氨基、芳基、经取代的芳基、芳氧基、经取代的芳氧基、环烷氧基、经取代的环烷氧基、杂芳氧基、经取代的杂芳氧基、杂环氧基、经取代的杂环氧基、羧基、羧基酯、氰基、巯基、烷硫基、经取代的烷硫基、芳硫基、经取代的芳硫基、杂芳硫基、经取代的杂芳硫基、环烷硫基、经取代的环烷硫基、杂环硫基、经取代的杂环硫基、环烷基、经取代的环烷基、胍基、卤基、硝基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环、经取代的杂环、氧基羰基氨基、氧基硫代羰基氨基、-SO₂-烷基、-SO₂-经取代的烷基、-SO₂-环烷基、-SO₂-经取代的环烷基、-SO₂-烯基、-SO₂-经取代的烯基、-SO₂-芳基、-SO₂-经取代的芳基、-SO₂-杂芳基、-SO₂-经取代的杂芳基、-SO₂-杂环、-SO₂-经取代的杂环、-OS(O)₂-烷基、-OS(O)₂-经取代的烷基、-OS(O)₂-芳基、-OS(O)₂-经取代的芳基、-OS(O)₂-杂芳基、-OS(O)₂-经取代的杂芳基、-OS(O)₂-杂环、-OS(O)₂-经取代的杂环、-OS(O)₂-NR¹⁵¹R¹⁵¹其中每一R¹⁵¹为氢或烷基、-NR¹⁵¹S(O)₂-烷基、-NR¹⁵¹S(O)₂-经取代的烷基、-NR¹⁵¹S(O)₂-芳基、-NR¹⁵¹S(O)₂-经取代的芳基、-NR¹⁵¹S(O)₂-杂芳基、-NR¹⁵¹S(O)₂-经取代的杂芳基、-NR¹⁵¹S(O)₂-杂环、-NR¹⁵¹S(O)₂-经取代的杂环、-NR¹⁵¹S(O)₂-NR¹⁵¹-烷基、-NR¹⁵¹S(O)₂-NR¹⁵¹-经取代的烷基、-NR¹⁵¹S(O)₂-NR¹⁵¹-芳基、-NR¹⁵¹S(O)₂-NR¹⁵¹-经取代的芳基、-NR¹⁵¹S(O)₂-NR¹⁵¹-杂芳基、-NR¹⁵¹S(O)₂-NR¹⁵¹-经取代的杂芳基、-NR¹⁵¹S(O)₂-NR¹⁵¹-杂环、-NR¹⁵¹S(O)₂-NR¹⁵¹-经取代的杂环,其中每一R¹⁵¹为氢或烷基,其中每一术语如本文中所定义。

[0292] 除非另有说明,本文中所使用的“芳氧基”指芳基-O-基,其实例包括苯氧基、萘氧基等。

[0293] 除非另有说明,本文中所使用的“经取代的芳氧基”指经取代的芳基-O-基。

[0294] 除非另有说明,本文中所使用的“芳氧基芳基”指基团-芳基-O-芳基。

[0295] 除非另有说明,本文中所使用的“经取代的芳氧基芳基”指如上述对于经取代的芳基的定义,被1至3个取代基在两个之一或两个芳香环上取代的芳氧基芳基。

[0296] “羧基”指-COOH或其盐。

[0297] 除非另有说明,本文中所使用的“羧基酯”指基团-C(O)O-烷基、-C(O)O-经取代的烷基、-C(O)O-芳基和-C(O)O-经取代的芳基,其中烷基、经取代的烷基、芳基和经取代的芳基如本文中所定义

[0298] 除非另有说明,本文中所使用的“环烷基”指具有单或多元环的3至10个碳原子的环烷基,其实例包括金刚烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环辛基等。

[0299] 除非另有说明,本文中所使用的“经取代的环烷基”指具有1至5个取代基的环烷基,所述取代基选自由以下各基组成的组:氧代(=O)、硫代(=S)、烷氧基、经取代的烷氧基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、经取代的氨基、氨酰基、芳基、经取代的芳基、芳氧基、经取代的芳氧基、氰基、卤素、羧基、硝基、羧基酯、环烷基、经取代的环烷基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环和经取代的杂环。

[0300] 除非另有说明,本文中所使用的“环烷氧基”指-O-环烷基。

[0301] 除非另有说明,本文中所使用的“经取代的环烷氧基”指-O-经取代的环烷基。

[0302] “卤基”或“卤素”指氟、氯、溴和碘,且优选是氟或氯。

[0303] 除非另有说明,本文中所使用的“杂芳基”指具有1至15个碳原子、优选地1至10个碳原子和环内1至4个选自氧、氮和硫组成组的杂原子的芳香基。所述杂芳基可具有单环(例如吡啶基或呋喃基)或多元稠环(例如吲哚基或苯并噻吩基)。优选的杂芳基包括吡啶基、吡咯基、吲哚基、苯硫基和呋喃基。

[0304] 除非另有说明,本文中所使用的“经取代的杂芳基”指被1至3个取代基取代的杂芳基,所述取代基选自与经取代的芳基中所定义的取代基相同的组。

[0305] 除非另有说明,本文中所使用的“杂芳氧基”指基团-O-杂芳基,且“经取代的杂芳氧基”指基团-O-经取代的杂芳基。

[0306] 除非另有说明,本文中所使用的“杂环”指具有单环或多元稠环的饱和或不饱和基团,其具有1至10个碳原子和环内1至4个选自氮、硫或氧组成的组的杂原子,其中在稠环系统中,一个或一个以上的环可为芳基或杂芳基,限制条件在于连接点在杂环上。

[0307] 除非另有说明,本文中所使用的“经取代的杂环”指被1至3个取代基取代的杂环,所述取代基与经取代的环烷基中所定义的取代基相同。

[0308] 杂环和杂芳基的实例包括(但不限于)氮杂环丁烷、吡咯、咪唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、中氮茛、异吲哚、吲哚、二氢吲哚、吲唑、嘌呤、喹啉、异喹啉、喹啉、酞嗪、萘基吡啶、喹喔啉、喹唑啉、肉脒、蝶啶、咪唑、咪唑啉、菲啶、吡啶、菲咯啉、异噻唑、吩嗪、异噻唑、吩噻唑、吩噻嗪、咪唑烷、咪唑啉、哌啶、哌嗪、吲哚啉、邻苯二甲酰亚胺、1,2,3,4-四氢-异喹啉、4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩、噻唑、噻唑烷、噻吩、苯并[b]噻吩、吗啉基、硫代吗啉基(thiomorpholinyl)(也被称为硫吗啉基(thiamorpholinyl))、哌啶基、吡咯烷、四氢呋喃基等。

[0309] 除非另有说明,本文中所使用的“杂环氧基”指基团-O-杂环,且“经取代的杂环氧基”指基团-O-经取代的杂环。

[0310] “巯基(thiol)”或“巯基(mercapto)”指-SH基。

[0311] 除非另有说明,本文中所使用的“烷硫基(Alkylsulfanyl)”和“烷硫基(alkylthio)”指基团-S-烷基,其中烷基如上所定义。

[0312] 除非另有说明,本文中所使用的“经取代的烷硫基(alkylthio)”和“经取代的烷硫基(alkylsulfanyl)”指如上所定义的基团-S-经取代的烷基。

[0313] 除非另有说明,本文中所使用的“环烷硫基(Cycloalkylthio)”或“环烷硫基(cycloalkylsulfanyl)”指-S-环烷基,其中环烷基如上所定义。

[0314] 除非另有说明,本文中所使用的“经取代的环烷硫基”指基团-S-经取代的环烷基,其中经取代的环烷基如上所定义。

[0315] 除非另有说明,本文中所使用的“芳硫基”指-S-芳基,且除非另有说明,本文中所使用的“经取代的芳硫基”指基团-S-经取代的芳基,其中芳基和经取代的芳基如上所定义。

[0316] 除非另有说明,本文中所使用的“杂芳硫基”指基团-S-杂芳基,且除非另有说明,本文中所使用的“经取代的杂芳硫基”指基团-S-经取代的杂芳基,其中杂芳基和经取代的杂芳基如上所定义。

[0317] 除非另有说明,除非另有说明,本文中所使用的“杂环硫基”指基团-S-杂环,且除非另有说明,本文中所使用的“经取代的杂环硫基”指基团-S-经取代的杂环,其中杂环和经取代的杂环如上所定义。

[0318] 术语“氨基酸”指任何天然存在的氨基酸及其合成类似物(例如天然存在氨基酸的D-立体异构体,例如D-苏氨酸)和衍生物。 α -氨基酸含有一个碳原子,其上连接有一个氨基、一个羧基、一个氢原子和一个被称为“侧链”的区别性基团。天然存在的氨基酸的侧链在本领域中已为我们所熟知,例如氢(例如甘氨酸中)、烷基(例如丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸中)、经取代的烷基(例如苏氨酸、丝氨酸、蛋氨酸、半胱氨酸、天冬氨酸、天冬酰胺、谷氨酸、谷氨酰胺、精氨酸和赖氨酸中)、芳基烷基(例如苯丙氨酸和色氨酸中)、经取代的芳基烷基(例如酪氨酸中)和杂芳基烷基(例如组氨酸中)。非天然氨基酸在本领域中也是已知的,例如培格曼出版公司(Pergamon Press)1989年出版的由Williams编著的《光学活性 α -氨基酸的合成》(Synthesis of Optically Active.alpha-Amino Acids);Evans等人,《美国化学学会会志》(J.Amer.Chem.Soc.),112:4011-4030(1990);Pu等人,《美国化学学会会志》,56:1280-1283(1991);Williams等人,《美国化学学会会志》,113:9276-9286(1991中所陈述;和所有其中引用的文献。本发明也包括非天然氨基酸的侧链。

[0319] “医药上可接受的盐”指化合物的医药上可接受的盐,所述盐是源自多种本领域中为我们所熟知的有机和无机抗衡离子,且其包括(仅作为实例)钠、钾、钙、镁、铵、四烷基铵等;并且当所述分子含有碱性官能度时,其为有机酸或无机酸的盐,例如盐酸盐、氢溴酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、醋酸盐、马来酸盐、草酸盐等。

[0320] 术语“前药”指已经过修饰从而包含生理学和生物相容的可移除基团的本发明化合物,所述基团在体内移除以提供活性药物、其医药上可接受的盐或其生物活性代谢物。合适的可移除基团在本领域中为我们所熟知,且特别优选的可移除基团包括甘氨酸取代基上羧酸部分的酯。优选地所述酯包括衍生自烷基醇类、经取代的烷基醇类、羟基取代的芳基和杂芳基等的酯。另一优选的可移除基团为由甘氨酸取代基上的羧酸部分形成的酰胺。合适的酰胺衍生自式 $\text{HNR}^{20}\text{R}^{21}$ 的胺类,其中 R^{20} 和 R^{21} ,独立为氢、烷基、经取代的烷基、芳基、经取代

的芳基等。

[0321] 应了解在以上定义的所有取代基中,通过将取代基定义为具有另外同于自身的取代基而得到的聚合物(例如具有一个经取代的芳基作为取代基的经取代的芳基,其自身被一个经取代的芳基取代,等)并不包括于本文中。在所述情况下,所述取代基的最大数目为3。也就是说,每一个上述定义被一个限制所约束,例如经取代的芳基限于-经取代的芳基-(经取代的芳基)-经取代的芳基。

[0322] 同样应了解上述定义并非用以包括不允许的取代模式(例如用5个氟取代甲基或将 α 位的羟基取代为烯式(ethenylic)或炔式(acetylenic)不饱和)。所述不允许的取代模式为所属领域的技术人员所熟知。

[0323] 鉴别化合物的方法

[0324] 同时也提供了鉴定本发明化合物的方法。在一些方面,本发明的化合物是稳定HIF α 的化合物。一个化合物稳定或活化HIF的能力可以这样来测定:例如,通过直接测定样品中的HIF α ;间接测定HIF α ,例如通过测定和von Hippel-Lindau蛋白相结合的HIF α 的减少(参见例如国际公开W0 00/69908);或者通过测定HIF应答靶基因或报告性构建体的活化(参见例如美国专利5942434)。测量和对比在所述化合物存在和不存在的条件下HIF和/或HIF应答靶基因的水平,可以鉴定稳定HIF α 和/或活化HIF的化合物。

[0325] 在其它方面,本发明的化合物是抑制HIF羟化酶活性的化合物。测定羟化酶活性在本领域中是标准的。这些测定可以直接或间接测定羟化酶活性。例如,一种测定可以测量酶底物中羟基化的残基,例如脯氨酸、天冬酰胺等等,所述底物如靶蛋白、合成肽类似物或者其片段。(参见例如Palmerini et al.(1985)J Chromatogr 339:285-292.)在化合物存在的情况下,羟基化残基(例如,脯氨酸或天冬酰胺)的减少指示该化合物抑制羟化酶活性。或者,可以测定羟基化反应的其它产物,例如由2-酮戊二酸形成琥珀酸。(参见例如Cunliffe et al.(1986)Biochem J 240:617-619.)Kaule和Gunzler(1990;Anal Biochem 184:291-297)描述了测定由2-酮戊二酸制备琥珀酸的示例性方法。

[0326] 以上所述示例性方法可用来鉴定调节HIF羟化酶活性的化合物。靶蛋白可包括HIF α 或其片段,例如HIF(556-575)。酶可包括例如任何来源的HIF脯氨酸羟化酶(参见例如GenBank登录号AAG33965等)或者HIF天冬酰胺羟化酶(参见例如GenBank登录号AAL27308等)。这些酶也可在粗制细胞裂解液中以部分纯化的形式存在。例如,测定HIF羟化酶活性的方法由Ivan等(2001,Science 292:464-468;和2002,Proc Natl Acad Sci USA 99:13459-13464)和Hirsila等(2003,J Biol Chem 278:30772-30780)等描述;此外在国际公开W0 03/049686中也有描述其它方法。测定和对比在所述化合物不存在和存在的条件下酶的活性的水平,可以鉴定抑制HIF α 羟基化的化合物。

[0327] 需要澄清的是,本方法所用的药剂是任何稳定HIF α 的化合物。确定一种具体药剂是否稳定HIF α 的方法在本领域中是已知的,可参照前述。

[0328] 在一些实施方案中,本方法所用的药剂稳定HIF羟化酶活性。确定一种具体药剂是否稳定HIF羟化酶活性的方法如上面在本文中所述。

[0329] 在其它实施方案中,本发明所用的化合物是一种化合物,该化合物表现出增加与各种抗癌效果(例如抗肿瘤效果,包括抗增殖和促细胞凋亡效果)相关蛋白对应的HIF依赖性基因的表达。(参见,例如,Mack等(2005)Mol Cell Bio 25:4565-4578;Acker等(2005)

Cancer Cell 8:131-141; Savai等(2005) Int J Oncol 27:393-400; Box等(2004) Carcinogenesis 25:2325-2335; Carmeliet等(1998) Nature 394:485-490; Goda等(2003) Antioxid.Redox.Signal.5:467-473; Hanze等(2003) Biochem Biophys Res Commun 312:571-577; Brusselmans等(2001) J Biol Chem 276:39192-39196; Shoshani等(2002) Mol Cell Biol 22:2283-2293; Sowter(2001) Cancer Res 61:6669-6673; Stein等(2004) J Bio Chem 279:48930-48940; Zhang等(2003) Apoptosis.8:229-236; Graham等(2004) J Exp Biol 207:3189-3200; Webster等(2000) Adv Exp Med Biol 475:161-175; 以及 Shoshani等(2002) Mol Cell Bio 22:2283-2293.)

[0330] 因此,考虑到在一些实施方案中本发明的化合物是一种能够增加如下至少一种基因的表达的化合物:BNIP3(也就是人类BCL2/腺病毒E1B 19kD-相互作用蛋白3(BNIP3)和NIP3);BNIP3L(也就是人类BCL2/腺病毒E1B 19kD相互作用蛋白3样(BNIP3L)和人类克隆016a05My020蛋白信使RNA);NDRG1(也就是人类N-myc下游调节基因1(NDRG1),分化相关基因1蛋白(DRG1),N-myc下游调节基因1蛋白(DRG1),由氧调节的蛋白1(PROXY-1),等等);CDKN1C(也就是p57KIP2);以及REDD1(也就是RTP801)。REDD1是哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号的负调节剂。(参见,例如,Brugarolas等(2004) Genes Dev 18:2893-2904.) mTOR是决定各种细胞增殖状态的一个关键因素;mTOR信号增强在很多肿瘤中是常见的。因此,考虑到本发明的化合物是mTOR表达和/或活性的化合物。

[0331] 一种具体化合物增加与抗癌效果相关的HIF依赖性基因的表达,可以通过本领域中已知的很多方法中的任一种方法确定。例如,一种化合物增加与抗癌效果相关的HIF依赖性基因表达的能力可在体外测定。在一个示例性方法中,用候选化合物处理细胞,然后测定其对所述HIF依赖性基因表达的影响。参见,例如,实施例8中,用各化合物A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K、L、M及N处理各细胞系,观察到了BNIP3、BNIP3L、NDRG1、CDKN1C及REDD1/RTP801的表达增加。(参见表14,表15,表16,表17和表18)

[0332] 为选择一种本方法所用的化合物,也可体内测定候选化合物增加HIF依赖性抗癌基因表达的能力。测定方法有多种,并且是本领域中公知的。例如,可将一种试验化合物施予动物,然后分析各组织中感兴趣基因的表达。参见,例如,实施例9中,将化合物A、B、C、D、E、F、J、L及N中的一种单剂量施予Swiss Webster小鼠。然后分析肾脏和肝脏组织,观测到了BNIP3、BNIP3L及NDRG1的表达增加。(参见表19和表20)

[0333] 在特定的实施方案中,适用于本方法的化合物由该化合物在癌症的经批准的体内动物模型中达到特定治疗效果的能力来鉴定。例如,可将试验化合物施于带有感兴趣的人类癌症的动物模型,然后测定该化合物抑制肿瘤生长、减小肿瘤体积、减少肿瘤重量、抑制肿瘤发展、降低转移频率、和/或提高存活的能力。参见,例如,实施例1到7中,将本发明的化合物A、B、C、D及E施于肺癌、乳腺癌、结肠癌和卵巢癌的小鼠异种移植模型,观察到了肿瘤生长、肿瘤体积、肿瘤重量、肿瘤发展、转移频率的抑制以及存活的改善。

[0334] 组合治疗

[0335] 在一些实施方案中,本发明的方法还包括向对象实施一种或多种化疗。因此,本发明提供了另外的或改善的治疗或预防癌症的方法。特别地,本发明人发现,这种组合治疗可能比相应的单一治疗更大地抑制肿瘤发展。而且,本发明人发现,这种组合治疗可能比化疗单一治疗具有改善的发病率。在这一点上,本发明的组合治疗可能减少单一化疗的毒性效

应。

[0336] 因此,在一些实施方案中,本发明的方法进一步包括向对象施用一种或多种化疗药物。施用一种或多种化疗药物可与一种或多种本发明的化合物同时、单独、或依次施用,可通过任何顺序施用。合适的化疗药物是本领域技术人员公知的。例如,所述化疗药物可能选自自由以下组成的组:烷化剂;亚硝基脲;抗代谢物;蒽环类抗生素及相关药物;拓扑异构酶II抑制剂;有丝分裂抑制剂及皮质类固醇激素。已知的烷化剂包括白消安、顺式铂氨、卡铂、瘤可宁、环磷酰胺、异环磷酰胺、氮烯咪(唑)胺(DTIC)、氮芥(mechlorethamine)(氮芥(nitrogen mustard))、美法仑及替莫唑胺。已知的亚硝基脲包括卡莫司汀(BCNU)及洛莫司汀(CCNU)。已知的抗代谢物包括5-氟尿嘧啶、卡培他滨、6-巯基嘌呤、甲氨蝶呤、吉西他滨、阿糖胞苷(ara-C)、氟达拉滨及培美曲塞。已知的蒽环类抗生素及相关药物包括柔红霉素、阿霉素(doxorubicin)(阿霉素(Adriamycin))、表阿霉素、伊达比星及米托蒽醌。已知的拓扑异构酶II抑制剂包括拓扑替康、依立替康、依托泊苷(VP-16)及替尼泊甙。已知的有丝分裂抑制剂包括紫杉烷(紫杉醇、多西紫杉醇)及长春花生物碱(长春碱、长春新碱及长春瑞宾)。已知的皮质类固醇激素包括强的松及地塞米松。

[0337] 所述化疗药物也可选自其它已知的化疗方法,例如,L-天(门)冬酰胺酶;更生霉素;酞咪哌啶酮;维甲酸;伊马替尼(格列卫);吉非替尼(易瑞沙);埃罗替尼(特罗凯);利妥昔单抗(B细胞单克隆抗体);贝伐单抗(阿瓦斯汀);抗雌激素药物(他莫西芬,氟维司群);芳香酶抑制剂(阿纳曲唑,依西美坦,来曲唑);孕激素(醋酸甲地孕酮),抗雄激素(比卡鲁胺,氟他胺),以及LHRH拮抗剂(亮丙瑞林,戈舍瑞林)。

[0338] 特别考虑到所述化疗药物可以是,例如,微管毒剂,DNA烷化剂等。合适的微管毒剂包括但不限于紫杉醇。合适的DNA烷化剂包括例如卡铂等。

[0339] 给药模式

[0340] 正如本领域所公知,本发明的组合物可直接施用或以含赋形剂的药物组合物施用。本发明的治疗方法包括向患有癌症或具有患癌症风险的对象施用有效量的本发明化合物。

[0341] 通过常规试验可容易地以确定化合物或药物的有效量(例如,剂量)、有效而方便的给药途径和适当的配方。本领域中可获得各种配方和药物输送系统(参见例如上述Gennaro,ed.(2000)Remington'sPharmaceutical Sciences;及上述Hardman,Limbird,and Gilman,eds.(2001)The Pharmacological Basis of Therapeutics.)。

[0342] 合适的给药途径可以包括例如经口腔、直肠、体表、鼻、肺、眼、肠内及肠胃外给药。主要的肠胃外给药途径包括静脉内给药、肌内给药及皮下给药。次要的给药途径包括腹膜内、动脉内、关节内、心内、脑池内、皮内、病灶内、眼内、胸膜内、鞘内、子宫内及心室内给药。待使用的配方类型和给药途径以及是否优选局部给药或全身给药,根据待治疗的指征与及药物的物理、化学和生物学特性而定。

[0343] 在优选实施方案中,本发明所述化合物以口服给药。例如,在一些实施方案中,本发明提供了用于口服的化合物选自如下组:化合物A[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;化合物B[((S)-2-[(4-羟基-7-苯氧基-6,7-二氢-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸];化合物C[[4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸];化合物D[[4-羟基-1-甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸];化合物E[[7-(4-氟-苯氧

基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-乙酸];化合物F[4-氧-1,4-二氢-[1,10]-菲咯啉-3-羧酸];化合物G[3-{[4-(3,3-二苄基-脲基)-苯磺酰基]-2[(4-甲氧基-苯基)-乙基]-氨基}-N-羟基-丙酰胺];化合物H[[7-氯-3-羟基-喹啉-2-羰基]-氨基]-乙酸;化合物I[[1-氯-4-羟基-7-甲氧基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-乙酸];化合物J[[6,7-二氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-乙酸];化合物K[[4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-乙酸];化合物L[(S)-2-[(4-羟基-7-苯基硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸];化合物M[[4-羟基-1,7-二苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸];以及化合物N[(4-羟基-7-苯基硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸。

[0344] 本发明化合物的药物剂型,可以以瞬间释放、控释、缓释或靶向给药系统提供。常用的剂型包括例如溶液和悬浮液、(微)乳剂、软膏、凝胶和贴剂、脂质体、片剂、糖衣片、软或硬胶囊、栓剂、卵状小体(ovule)、埋植剂、无定形或结晶粉末、气雾剂和冻干制剂。根据所用的给药途径,可能需用特定设备来应用或施用所述药物,所述设备例如针筒和针头、吸入器、泵、注射笔、涂药器或专用烧瓶。药物剂型往往由药物、一或多种赋形剂和容器/封闭系统所组成。可将一或多种赋形剂(也称作惰性成分)添加到本发明的化合物中,令所述药物的生产、稳定性、给药和安全性得以改善或促进,并提供获得所需的药物释放模式的手段。因此,待添加到药物中的赋形剂的类型可取决于多种因素,例如药物的物理和化学特性、给药途径以及制造过程。在本技术领域,包括在各药典中,提供了制药学上可接受的赋形剂(参见例如USP,JP,EP及BP,FDA网页(www.fda.gov),Inactive Ingredient Guide 1996及Handbook of Pharmaceutical Additives,ed.Ash;Synapse InformationResources, Inc.2002.)。

[0345] 本发明化合物的药物剂型可以本领域中任何熟知的方法制成,例如传统的混合、筛分、溶解、融化、造粒、造糖衣片、压片、悬浮、挤压、喷雾干燥、研磨、乳化、(纳/微)胶囊化、包埋或冷冻干燥方法。如上所述,本发明的组合物可包括一或多个生理学上可接受的惰性成分,所述惰性成分有利于将活泼分子加工成药用制剂。

[0346] 适当的配方取决于所需的给药途经。例如在静脉注射时,所述组合物可配制在水溶液中,如有必要可用生理学上相容的缓冲液(包括例如磷酸盐、组氨酸或柠檬酸盐缓冲液)以调整配方的pH值,及张度剂(例如氯化钠或葡萄糖)。在经粘膜或鼻给药时,优选半固态剂型、液态剂型或贴剂,并可能含有穿透促进剂。这样的穿透剂在本领域是广为人知的。在口服给药中,所述化合物可以配制成液体或固体剂型,制成瞬间释放剂型、控释剂型或缓释剂型。合适的对象口服剂型包括片剂、丸剂、糖衣片、软胶囊和硬胶囊、液体、凝胶、糖浆、膏剂、悬浮液和乳剂。所述化合物也可配制为直肠给药组合物,例如含有可可脂或其它甘油酯类等常规栓剂基质的栓剂或保留灌肠剂。

[0347] 固体口服剂型可用赋形剂制成,所述赋形剂可包括填料、崩解剂、(干、湿)粘合剂、溶解阻延剂、润滑剂、助流剂、抗粘着剂、阳离子交换树脂、湿润剂、抗氧化剂、防腐剂、着色剂及调味剂。这些赋形剂可以是合成的或是天然来源的。所述赋形剂的实例包括纤维素衍生物、柠檬酸、磷酸二钙、明胶、碳酸镁、十二烷基硫酸镁/钠、甘露醇、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、硅酸盐、二氧化硅、苯甲酸钠、山梨醇、淀粉、硬脂酸或其盐、糖(即葡萄糖、蔗糖、乳糖等)、滑石、西黄蓍胶浆、(氢化)植物油、以及蜡。乙醇和水可作为造粒助剂。在某些情况下,需要用例如掩味膜、抗胃酸膜或延释膜对片剂进行包衣。天然及合成聚合物结合色素、糖和

有机溶剂或水,经常用于对片剂进行包衣,制成糖衣片。当胶囊比片剂优选时,药物的粉末、悬浮液或其溶液可以置于相容的硬或软胶囊中进行给药。

[0348] 在一个实施方案中,本发明的化合物可经体表给药,如通过皮肤贴剂、半固体或液体制剂例如凝胶、(微)乳剂、软膏、溶液、(纳/微)悬浮液或泡沫。药物穿透入皮肤及皮下组织中的过程可通过以下方法调节:例如使用穿透促进剂;通过亲脂性、亲水性或两亲性的赋形剂(包括水、有机溶剂、蜡、油类、合成和天然聚合物、表面活性剂和乳化剂)的适当选择与组合;通过pH值调节;以及使用络合剂。其它技术例如离子电渗疗法,可用于调节本发明化合物的皮肤穿透。在例如希望药物最低限度的全身性暴露而进行局部用药的情况中,优选经皮或体表给药。

[0349] 使用吸入剂或向鼻给药时,方便输送用于本发明的化合物的形式有溶液、悬浮液、乳剂、或来自加压包或喷雾器的半固态气雾剂,所述加压包或喷雾器通常会使用推进剂(例如由甲烷和乙烷、二氧化碳或任何其它合适气体衍生的卤化炭)。对于外用气雾剂,可以使用碳氢化合物例如丁烷、异丁烯和戊烷。使用加压喷雾剂时,可通过提供阀门输送定量来测定适当的剂量单位。可以制备用于吸入器或吹入器的例如明胶胶囊或药筒。典型地,它们可含有所述化合物和合适的粉末基质(如乳糖或淀粉)的粉末混合物。

[0350] 配制成通过注射进行肠胃外给药的组合物通常是无菌的并可以单位剂型提供,例如于安瓿、注射器、注射笔中或于多剂量容器中,后者通常含有防腐剂。所述组合物可以是在油性或水性载体中的悬浮液、溶液、或乳剂,并可以含有配方药剂(formulatory agents)如缓冲液、张度剂、增粘剂、表面活性剂、悬浮剂及分散剂、抗氧化剂、生物相容性聚合物、螯合剂和防腐剂。根据注射部位,所述载体可能含有水、合成油或植物油、和/或有机共溶剂。在某些情况下,例如在是冻干制品或浓缩物的情况下,肠胃外给药的制剂在给药前需重建(reconstitute)或稀释。提供控释或缓释本发明化合物的长效制剂可包括纳/微颗粒、或纳/微或非微粉化晶体的可注射悬浮液。除了本领域中熟知的控释/缓释基质外,亦可使用聚合物例如聚乳酸、聚乙醇酸、或其共聚物作为控释/缓释基质。其它长效输送系统可以需要切口的埋植剂和泵的形式提供。

[0351] 用于静脉注射本发明的分子的合适的载体,在本技术领域已为人熟知,其包括水基溶液例如含有磷酸盐或组氨酸的缓冲液,该水基溶液含有基质(例如氢氧化钠)以形成电离化合物、用作张度剂的蔗糖或氯化钠。可加入共溶剂,例如聚乙二醇。这些水基系统可有效地溶解本发明的化合物,并在全身给药时产生低的毒性。可以相当大地改变溶液系统中各成分的比例,而不会对溶解度和毒性特征造成破坏。此外,成分的特性也可改变。例如,可以用低毒性的表面活性剂,如聚山梨醇酯或泊洛沙姆,也可以用聚乙二醇或其它共溶剂,可加入生物相容性聚合物如聚乙烯吡咯烷酮,且其它糖和多元醇可代替葡萄糖。

[0352] 对可用于本发明的治疗方法的组合物,可通过本领域中为人熟知的各种技术来初步估计治疗有效剂量。动物研究中使用的初始剂量,可依据细胞培养试验中确立的有效浓度而定。可以使用例如从动物研究和细胞培养试验获得的数据来判定适合人类对象的剂量范围。

[0353] 本发明的化合物、药剂或药物的治疗有效剂量或有效量,是指所述化合物、药剂或药物导致对象中的症状改善或存活期延长的剂量或量。所述分子的毒性和治疗效果可通过标准制药程序在细胞培养物或实验动物中确定,例如测定LD50(50%的群体的致死剂量)和

ED50(50%的群体中的治疗有效剂量)。毒性与疗效的剂量比就是治疗指数,该指数可以用LD50/ED50的比率来表示。以具有高治疗指数的药剂为优选。

[0354] 有效量或治疗有效量是指在组织、系统、动物或人中引起研究员、兽医、医生或其它临床医师寻求的生物学或医学反应(例如治疗癌症,包括诱导抗肿瘤效果)的化合物或药物组合物的量。

[0355] 剂量优选地落入那些包括ED50且几乎没有或没有毒性的的循环浓度范围内。剂量可以在这一范围内根据所用剂型和/或给药途经而有所不同。考虑对象病况的具体细节,应根据本领域中已知的方法来选择确切配方、给药途经、剂量和剂量间隔。

[0356] 剂量和剂量间隔可以个别调整,以提供足以达到预期效果的活性部分的血浆水平,即最小有效浓度(MEC)。MEC会视乎每个化合物而有所不同,但可根据例如体外数据和动物实验进行估计。达到MEC所必需的剂量取决于个体特征和给药途经。在局部给药或选择性吸收的情况下,所述药物的有效局部浓度可能与血浆浓度不相关。

[0357] 在本发明的一些实施方案中,本发明优选化合物(例如化合物A[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;化合物B[((S)-2-[(4-羟基-7-苯氧基-6,7-二氢-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸];化合物C[[4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸];化合物D[[4-羟基-1-甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸];化合物E[[7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸];化合物F[4-氧-1,4-二氢-[1,10]-菲咯啉-3-甲酸];化合物G[3-[[4-(3,3-二苄基-脲基)-苯磺酰基]-2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-氨基]-N-羟基-丙酰胺];化合物H[[7-氯-3-羟基-喹啉-2-羰基)-氨基]-乙酸];化合物I[[1-氯-4-羟基-7-甲氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸];化合物J[[6,7-二氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸];化合物K[[4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸];化合物L[(S)-2-[(4-羟基-7-苯基硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸];化合物M[[4-羟基-1,7-二苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸];以及化合物N[(4-羟基-7-苯基硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸)的有效剂量包括3mg/kg、6mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg及30mg/kg。这些剂量因此在本发明中特别优选使用。

[0358] 在其它实施方案中,本发明中的优选化合物(例如化合物A[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸];化合物B[((S)-2-[(4-羟基-7-苯氧基-6,7-二氢-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸];化合物C[[4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸];化合物D[[4-羟基-1-甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸];化合物E[[7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸];化合物F[4-氧-1,4-二氢-[1,10]菲咯啉-3-甲酸];化合物G[3-[[4-(3,3-二苄基-脲基)-苯磺酰基]-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-氨基]-N-羟基-丙酰胺];化合物H[[7-氯-3-羟基-喹啉-2-羰基)-氨基]-乙酸];化合物I[[1-氯-4-羟基-7-甲氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸];化合物J[[6,7-二氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸];化合物K[[4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸];化合物L[(S)-2-[(4-羟基-7-苯基硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸];化合物M[[4-羟基-1,7-二苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸];以及化合物N[(4-羟基-7-苯基硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸),其有效疗法包括每周给药2或3次。这些疗法因此在本发明中特别优选使用。

[0359] 施用的药剂或组合物的量可取决于多种因素,包括治疗对象的性别、年龄和体重、

疾病的严重性、给药方式及处方医师的判断。

[0360] 如果需要,本发明的组合物可在含有活性成分的一或多个单位剂型的包装或配药装置中提供。所述包装或装置可包含例如金属箔片或塑料箔片(例如水泡眼包装),或玻璃和橡胶塞(例如于小瓶中)。所述包装或配药装置可附带给药的说明书。也可以将包含本发明化合物的组合物的配制在一个相容性的药物载体内,放置在适当的容器中,并贴上治疗适应症标签。

[0361] 这些实施方案和本发明的其他实施方案是本发明所属领域普通技术人员考虑了本申请披露之后会容易地想到的。

[0362] 实施例

[0363] 本发明参照下述实施例进一步理解,这些实施例仅仅是本发明的示例。仅提供这些实施例来说明请求保护的发明。本发明的范围不限于示例性的实施方案,这些实施方案仅仅是为了说明本发明的单方面。任何功能等价的方法均在本发明范围内。参照上述说明和附图,除了本文中所披露的内容,针对本发明的所做的各种修改对于本领域技术人员将会是明显的。这些修改落入所附权利要求书的范围。

[0364] 实施例1:本发明的方法及化合物限制小鼠异种移植模型中皮下植入的人类H-460肺肿瘤的发展

[0365] 这项研究使用免疫低下的无胸腺CD-1^{nu/nu}雄性裸鼠(5-6周龄)(Charles River Laboratories,Wilmington,MA)。实验期间将动物保持在以高效粒子阻拦装置(HEPA)过滤了的环境中。笼、食物和寝具用高压灭菌。动物饲料来自Harlan Teklad(Madison,WI)。饮用水加入0.15%(v/v)盐酸。

[0366] 在含有0.1%(w/w)聚山梨醇酯80(JTBaker)和0.5%(w/w)高粘度羧甲基纤维素钠(Spectrum)的水性介质中预先配制本发明化合物,以达到最终定量为10ml/kg(口服灌胃)。紫杉醇(Florida Infusion)贮存液在使用前以静脉注射用的无菌盐水稀释至适当浓度。

[0367] 所述人类H-460肺癌细胞系来自国立癌症研究院(National Cancer Institute)(Brower等人(1986)*Cancer Res* 46:798-806)。异种移植的H-460肿瘤对常用于治疗肺癌的化疗药物敏感。(参见例如Kraus-Berthier等人(2000)*Clin Cancer Res* 6:297-304和Lai等人*J Biomed Sci*(2000)7:64-70)。

[0368] 原肿瘤通过皮下注射细胞悬液到裸鼠中来建立。在使用前,诱生的肿瘤被保持在裸鼠皮下作为肿瘤原。当所述原肿瘤进入对数生长期时进行肿瘤植入。植入前从原小鼠收割取肿瘤组织,并放到RPMI-1640培养基中。剖去坏死组织,并把活的组织切成每块1-2mm²。然后移植这些肿瘤碎块到所述裸鼠右肋皮下。

[0369] 当所述接种的肿瘤达到约100mm³时开始处理(施用本发明的化合物),并持续4星期。以下表1列出每组使用的研究设计和处理。

[0370] 表1

[0371]

组号	药剂	剂量	程序	途径	n
1	CMC 载体	10ml/kg	周一、周三及周五 为期 4 周	PO	10
2	紫杉醇	15mg/kg	每 3 天一次, 为期 4 周	i.v.	10
3	化合物 A	20mg/kg	周一、周三及周五 为期 4 周	PO	10

[0372]

4	化合物 A	60mg/kg	周一、周三及周五 为期 4 周	PO	10
5	化合物 B	6mg/kg	周一、周三及周五 为期 4 周	PO	10
6	化合物 B	20mg/kg	周一、周三及周五 为期 4 周	PO	10
7	化合物 C	20mg/kg	周一、周三及周五 为期 4 周	PO	10

[0373] PO,口服灌胃;i.v.,静脉输注;s.c,皮下注射。

[0374] 每周一次用测径器透过皮肤测定原发性肿瘤的大小。用公式 $V=(W^2*L)/2$ 来计算肿瘤体积。实验期间也每周一次测量每组中所述小鼠的体重。32天处理后把所有动物杀死。切除原发性肿瘤并以电子天平称量。死亡末期抽取血液样本并放到含EDTA的微血细胞比容管中。用Cell Dyn 3700分析仪(Abbott Diagnostics)依制造商的描述作全血球计数(CBC)和网织红细胞分析。

[0375] 以下表2显示本发明各化合物对平均肿瘤体积(mm^3 ,以测径器量度)的效果。如以下表2所示,在开始剂量给药(10天)后首次量度并继续在其后的时间点进行量度中,施用本发明化合物都导致平均肿瘤体积比载体对照组减小。所述研究进行时,由本发明化合物组成的3个处理组(化合物A,20mg/kg,60mg/kg;化合物B,6mg/kg,20mg/kg;化合物C,20mg/kg)与相应的对照组相比时,达到了统计学上有显著变化的截止值($p<0.05$,ANOVA重复测量;Sigmastat,SPSS Inc.)。作为阳性对照的紫杉醇在抑制肿瘤发展中也有统计学上的显著性。如以下表2所示,在施用了本发明化合物的动物中平均肿瘤体积比载体对照组动物中平均肿瘤体积减小。观察到所有组经本发明化合物处理后平均肿瘤体积(与对照组相比)减小,显示通过本发明方法和化合物抑制了肿瘤发展和生长。

[0376] 表2

[0377]

处理 天数	载体 对照组	紫杉醇 15mg/kg	化合物 A 20mg/kg	化合物 A 60mg/kg	化合物 B 6mg/kg	化合物 B 20mg/kg	化合物 C 20mg/kg
0	97	83	88	105	101	108	91
10	1547	387	730	895	884	914	638
17	3065	813**	1376	1742	1949	1858	1365
24	4476	1160**	2499**	2662*	3131	3074	2239**
31	4746	1292**	2670**	2968*	3343	3229	2373**

[0378] 数值代表平均值(n=10)。在对照组中观察到1宗死亡(第17日,肿瘤有7000mm³)。* =p<0.05(与相配的对照组相比)。**=p<0.01(与相配的对照组相比),ANOVA重复测量。

[0379] 以下表3显示本发明各化合物对动物平均体重(克)的影响。如表3所示,不同处理组之间及整个研究过程之中的动物体重都相近似。虽然随着时间观察到有些增加,但亦非任何处理组特有。各处理组之间的动物体重的差别并不达到统计学上有显著变化的截止值(ANOVA重复测量)。因此,以平均肿瘤体积而衡量得的肿瘤发展的差异不能归因于任何可以通过体重变化而被检测到的普遍性毒性或正常代谢受抑制。

[0380] 表3

[0381]

处理 天数	载体 对照组	紫杉醇 15mg/kg	化合物 A 20mg/kg	化合物 A 60mg/kg	化合物 B 6mg/kg	化合物 B 20mg/kg	化合物 C 20mg/kg
0	25.2	26.6	25.2	24.5	26.3	25.7	25.7
10	29.1	29.5	30.1	30.0	27.9	27.8	29.4
17	29.5	30.6	30.5	30.5	29.1	29.0	29.9
24	30.7	31.1	30.6	30.6	29.3	29.3	31.0
31	31.3	30.9	30.3	29.9	29.3	29.3	30.9

[0382] 以下表4显示本发明各化合物对验尸剖检时量度的平均肿瘤重量(克)的影响。如表4所示,本发明化合物也导致平均肿瘤重量在研究终点(第32日)时一致地减少。一个处理组(化合物C,20mg/kg)与载体对照组相比时达到了统计学上有显著变化的截止值(p<0.05,Dunnett's ANOVA)。另外两组(化合物A,20mg/kg、化合物A,60mg/kg)结果显示P值分别为0.07和0.09。相比于随着肿瘤发展而以测径器量度的肿瘤体积,较少的组在验尸剖检时平均肿瘤重量达到统计学上的截止值,这很可能与后期时间点上载体对照组动物中有特大肿瘤停止生长相关。作为阳性对照的紫杉醇在研究终点时平均肿瘤重量减少,反映它也在统计学上显著地抑制了肿瘤发展。

[0383] 表4

[0384]

	载体 对照组	紫杉醇 15mg/kg	化合物 A 20mg/kg	化合物 A 60mg/kg	化合物 B 6mg/kg	化合物 B 20mg/kg	化合物 C 20mg/kg
验尸剖检时平均肿瘤 重量 (g) , ± 标准差	5.30 ±2.58	1.59 ±0.86	3.05 ±2.48	3.09 ±2.75	4.27 ±3.60	3.60 ±2.30	2.35 ±2.54
P 值 (与对照组相比; Dunnett's ANOVA)	-	0.002	0.07	0.09	0.48	0.15	0.02

[0385] 以下表5显示施用了本发明各化合物的动物中全血球计数和网织红细胞分析。如表5所示,本发明化合物处理亦影响了研究终点时测定的血液参数。与对照组动物相比,接受本发明所述化合物处理后的动物中红细胞生成的主要标志一致地增加,其中包括红细胞计数(RBC)、血红蛋白含量(HGB)及血细胞比容(HCT)。处理组(化合物C,20mg/kg)与载体对照组相比时就RBC及HGB而言达到了统计学上有显著变化的截止值($p < 0.05$, Dunnett's ANOVA)。这些结果表明本发明的方法和化合物对肿瘤的发展与生长和红细胞生成均有影响。

[0386] 表5

[0387]

	载体 对照组	紫杉醇 15mg/kg	化合物 A 20mg/kg	化合物 A 60mg/kg	化合物 B 6mg/kg	化合物 B 20mg/kg	化合物 C 20mg/kg
WBC (X10 ³ /ul)	30.9	10.4	23.2	19.4	27.3	20.8	14.9
RBC (X10 ⁶ /ul)	8.11	9.03	8.84	8.60	8.71	8.78	9.36
HGB (g/dl)	12.1	14.1	13.3	13.5	12.7	12.7	14.0
HCT (%)	35.5	41.5	40.4	39.5	37.7	37.7	41.1
MCV (fl)	43.8	45.9	45.6	45.8	43.2	43.0	43.8
MCH (pg)	15.0	15.6	15.1	15.6	14.6	14.5	14.9
MCHC (g/dl)	34.3	33.9	33.1	34.2	33.8	33.7	34.1
RDW (%)	21.3	21.8	21.3	23.6	21.4	21.7	22.3
PLAT (X10 ³ /ul)	1699	1943	1737	1858	1536	1767	1707
RET (%)	9.0	5.1	6.4	6.5	7.5	6.3	4.9
Abs Retic	707	462	559	539	653	552	457
IRF	0.65	0.56	0.63	0.65	0.64	0.56	0.56
Neut (X10 ³ /ul)	27.4	7.4	15.7	15.7	18.4	16.5	11.4
Lymph (X10 ³ /ul)	3.0	2.6	5.0	3.2	4.7	2.7	3.0
Mono (X10 ³ /ul)	0.3	0.3	1.48	0.32	2.37	0.85	0.32
Eos (X10 ³ /ul)	0.1	0.07	0.15	0.09	0.08	0.07	0.04
Baso (X10 ³ /ul)	0.1	0.07	0.9	0.06	1.84	0.78	0.15
Neut %	87.3	70.8	68.6	79.8	67.5	75.6	70.2
Lymph %	11.2	24.7	21.4	17.0	18.3	14.6	25.2
Mono %	0.73	2.97	5.75	2.04	7.61	4.88	2.67
EOS %	0.50	0.83	1.03	0.67	0.49	0.44	0.47
Baso %	0.30	0.67	3.34	0.52	6.35	4.52	1.47

[0388] 缩写:WBC表示白细胞;RBC,红细胞;HGB,血红蛋白;HCT,血细胞比容;MCV,平均红细胞体积(mean corpuscular volume);MCH,红细胞平均血红蛋白含量(meancorpuscular hemoglobin);MCHC,MCH浓度;PLAT,血小板;RDW,红细胞分布宽度;RET,网织红细胞;Abs Retic,网织红细胞计数;IRF,未成熟网织红细胞指数(immature RETfraction);Neut,中性粒细胞;Lymph,淋巴细胞;Mono,单核细胞;Eos,嗜曙红细胞计数(eosinophil count);Baso,嗜碱粒细胞。除对照组外(n=8;有1宗死亡和1个丢失样本),所有处理组的平均值是根据10只动物来确定。

[0389] 在一项独立的研究中,非异种移植的CD-1裸鼠具有已调整的休息状态的HGB和HCT值,分别是13.9g/dl和42%;相比较,以上所述研究中以载体处理的异种移植动物组分别为12.1g/dl和35%。贫血是癌症常见的副作用,因此本发明化合物处理后红细胞生成的主要标志均有一致改善反映了肿瘤异种移植诱发的贫血状态得以校正,并表明了血液参数恢

复正常。因此,本发明化合物和方法能令与贫血相关的主要血液参数改善而同时又能抑制肿瘤的发展。

[0390] 在研究终点时固定肿瘤来作H&E染色的组织学评估。亦就肿瘤血管供应、肿瘤细胞凋亡及肿瘤细胞增殖的标志而检视了所述固定的肿瘤样本。

[0391] 实施例2:本发明的化合物及方法限制小鼠异种移植模型中皮下植入的人类A549肺肿瘤的发展

[0392] 依照上述实施例1的程序进行,并作以下变化。人类A549肺癌细胞系替代了人类H-460肺癌细胞系。异种移植的H-460肿瘤的特点是高速增长率,而异种移植的A549肿瘤的发展慢很多。A549的特点有广泛描述。(参见例如Kraus-Berthier等人(2000)Clin Cancer Res6:297-304,Hanze等人(2003)Biochem Biophys Res Commun312:571-577、Wedge等人(2002)Cancer Res62::4645-4655及Abdollahi等人(2003)Cancer Res63:8890-8898)。化合物D处理组(6mg/kg,20mg/kg)替代了化合物B处理组(6mg/kg,20mg/kg)。其它实验参数与上述实施例1相同。

[0393] 以下表6显示本发明各化合物对小鼠异种移植模型中A549平均肿瘤体积(mm^3 ,以测径器量度)的效果。如表6所示,依照从开始化合物剂量给药后7天(1周)至9周的测定,施用本发明化合物导致平均肿瘤体积比对照组减小。这研究开始后1周(7天)内,载体对照组中平均肿瘤体积增加45%,而20mg/kg的化合物D组及化合物C组的平均肿瘤体积增加分别地限于20%和22%。作为阳性对照的紫杉醇群组在相同的时间间期内平均肿瘤体积增加23%,反映出紫杉酚也产生了统计学上显著抑制肿瘤发展。观察到在施用了本发明化合物的动物中肿瘤体积减小。这些数据显示在小鼠异种移植肿瘤模型中施用本发明化合物导致肿瘤生长和发展得以抑制或减少。这些实验结果与H-460异种移植肿瘤实验中所得结果一致,都显示肿瘤发展和生长受本发明化合物抑制,而所述抑制出现在具有不同肿瘤发展速率的独立的异种移植肺肿瘤模型中。

[0394] 表6

[0395]

处理周数	载体	紫杉醇 15mg/kg	化合物 A 20mg/kg	化合物 A 60mg/kg	化合物 D 6mg/kg	化合物 D 20mg/kg	化合物 C 20mg/kg
0	98	106	100	105	109	106	102
1	142	130	138	133	137	126	124
2	179	152	173	175	178	148	152
3	258	177	241	234	209	193	180
4	330	179	328	324	263	227	208
5	386	186	375	348	292	272	246
6	454	231	428	425	339	304	304
7	546	275	523	514	375	373	341
8	575	347	547	538	431	411	402
9	629	360	615	597	476	466	429

[0396] 表中数值是平均值(n=10)。

[0397] 以下表7显示本发明方法及化合物在小鼠异种移植模型中的皮下植入人类A549肺肿瘤中令验尸剖检时测定的肿瘤重量(克)减少。这些实验结果显示本发明方法及化合物对抑制或减少肿瘤生长和发展有效用。

[0398] 表7

[0399]

组别	平均值 (g)	标准差
载体	0.89	0.43
紫杉醇 15mg/kg	0.45	0.29
化合物 A 20mg/kg	0.76	0.87
化合物 A 60mg/kg	0.81	0.7
化合物 D 6mg/kg	0.51	0.3
化合物 D 20mg/kg	0.58	0.54
化合物 C 20mg/kg	0.50	0.4

[0400] 这些实验结果显示本发明方法及化合物对抑制或减少肿瘤生长和发展有效用。

[0401] 实施例3:本发明的化合物及方法限制小鼠异种移植模型中原位植入的人类H-460-GFP肺肿瘤的发展

[0402] 为测试本发明方法和化合物在肿瘤发展的转移模型中的效用,向原位植入H-460-GFP的异种移植的动物施用了本发明的化合物。用外科手术原位植入(SOI)到原肿瘤起源的器官的肿瘤模型,在人类癌症发展和转移上是具有代表性的。原位植入H-460增加所述肿瘤转移速率。

[0403] 本实验依照上述实施例1所描述来进行,并作以下变化。为方便辨认和评估肿瘤转移,以基因改造的GFP转染的H-460细胞替代了人类H-460肺癌细胞系。用外科手术原位移植将1-2mm³的H-460-GFP肺肿瘤碎块植入并直接缝合到肺组织。(Yang等人(1998)Cancer Res58:4217-4221)。以荧光GFP成像确认肿瘤成功进入后(肿瘤植入后约五天)立即开始剂量给药。用阿霉素(DOX,7.5mg/kg,静脉内给药)作为化疗对照组,并在处理第3、第7和第11天施用。

[0404] 除了每周以测径器量度原发性肿瘤大小,也在疗程第一天开始对动物进行了GFP成像,以监测原发性肿瘤的发展和转移。当任何一组平均肿瘤大小为2cc或者任何一组出现三个病态小鼠时(以先出现的为准),不论处理期间长短,即达到研究终点。每日检查每个动物有无死亡或发病迹象。病态动物被冷冻。所有动物(包括死亡动物)在验尸剖检时以GFP成像检查原发性肿瘤和转移。用成像技术和测径器量度来确定处理的效果。在验尸剖检时切除、量度和称量原发性肿瘤。死亡末期抽取血液样本作全血球计数(CBC)及网织红细胞分析。

[0405] 在患有转移性癌的人类和在转移性癌的动物模型中,肿瘤转移是与发病率和死亡率上升相关的。一如所料,本研究终止前观察到所述动物中发病率和死亡率上升。记录了所述发病率和死亡率增加,并保存了动物以作日后验尸剖检。在疗程第14天发现载体对照组

中多于3只动物呈现病态后,终止了研究,同时杀死其余动物,以评估和比较各处理组中肿瘤的发展。

[0406] 以下表8显示在本研究中本发明化合物对H-460-GFP异种移植动物存活的影响。如表8所示,本研究中各处理组之间死亡频率或发病率不同。在载体对照组中,研究中止前50%的动物被确定为病态。在接受处理的动物中,研究中止前10-20%的动物被确定为病态。这些结果指出本发明化合物对治疗癌症及增加癌症患者存活有效用。

[0407] 表8

[0408]

处理 天数	载体	阿霉素	化合物 A 20mg/kg	化合物 A 60mg/kg	化合物 E 20mg/kg	化合物 D 20mg/kg	化合物 C 20mg/kg
9	9/10	10/10	10/10	10/10	9/10	10/10	10/10
11	9/10	10/10	10/10	10/10	9/10	9/10	10/10
12	9/10	10/10	10/10	9/10	9/10	9/10	9/10
13	6/10	10/10	8/10	9/10	8/10	9/10	8/10
14	5/10	10/10	8/10	9/10	8/10	9/10	8/10

[0409] 数值代表存活动物的比率。疗程9天后首次发现发病动物。

[0410] 用荧光成像检查了动物的胸腔和腹腔来确定转移频率。以下表9显示了施用本发明化合物对原位植入H-460-GFP异种移植动物中纵隔淋巴结转移的发生率的影响。如表9所示,与载体对照组动物相比,施用了本发明化合物的动物中纵隔淋巴结转移的发生率降低。

[0411] 表9

[0412]

	载体	阿霉素	化合物 A 20mg/kg	化合物 A 60mg/kg	化合物 D 20mg/kg	化合物 C 20mg/kg
转移 发生率	9/10	4/10 [#]	8/10	7/10	9/10	5/10

[0413] 数值代表呈现纵隔淋巴结转移动物的比率。

[0414] [#]=p<0.1, Fisher's 精确检验。

[0415] 实施例4:本发明的化合物及方法限制小鼠异种移植模型中原位植入的人类HCT116-GFP的发展

[0416] 依照上述实施例3的程序进行,但以HCT116-GFP结肠肿瘤替代了GFP转染的H-460细胞肿瘤,并以外科手术直接原位植入到结肠组织。

[0417] 本实施例所用的HCT116肿瘤模型是具有充分描述的具代表性的结肠异种移植模型。从人类结肠癌分离人类HCT116肿瘤细胞系已被描述(Brattain等人(1981)Cancer Res 41:1751-1756)。为方便检测肿瘤和转移,HCT116细胞以指导荧光蛋白(例如HCT116-GFP)表

达的基因作转导。使用荧光HCT116衍生肿瘤的类似研究以前已有描述(Ross等人(2000)Nat Genet 24:227-235)。

[0418] 将从原动物收取的HCT116-GFP肿瘤碎块以外科手术原位植入(SOI)移植到动物内,如下所述。以异氟烷麻醉动物,并用碘和酒精消毒手术区。在腹部中线低部切口,让结肠适当地外露后,切除结肠的浆膜,每只小鼠植入两块 1mm^3 的肿瘤碎块。用8-0外科缝线穿透这些肿瘤小块,并缝合到肠壁上。然后把肠放回腹腔。用一层6-0外科缝线缝合腹壁中的切口。手术期间所述动物保持在异氟烷麻醉中。上文所述的手术中所有程序在7倍放大率的显微镜(Olympus)下进行。动物被保持在设有高效粒子阻拦装置(HEPA)过滤的屏障设施中。

[0419] 肿瘤移植三天后开始向所述动物施用化合物A或5-FU(5-Flurouracil,5-氟尿嘧啶)。作为阳性对照的化疗剂5-FU以腹腔注射($60\text{mg}/\text{kg}$),4天一次,共三剂。化合物A以 $20\text{mg}/\text{kg}$ 或 $60\text{mg}/\text{kg}$ 施用,一周三次。在第15、22和29天量度肿瘤的体积。

[0420] 如表10所示,施用了化合物A的动物平均肿瘤体积减小。这些结果表明本发明方法和化合物在结肠肿瘤中有效地减小肿瘤体积和抑制肿瘤发展。

[0421] 表10

[0422]

药剂	处理 15 日	处理 22 日	处理 29 日
CMC 载体	44±36	86±58	227±173
5-FU	0±0	1±4	8±13

[0423]

化合物 A 20mg/kg	39±27	67±49	197±158
化合物 A 60mg/kg	24±23	45±38	152±125

[0424] (测径器,平均值±标准差,每组n=8-10)

[0425] 实施例5:本发明的化合物及方法限制小鼠异种移植模型中原位植入的人类MDA-MB-435-GFP乳腺肿瘤的发展

[0426] 基本上依照上述实施例3的程序进行,但以MDA-MB-435-GFP乳腺肿瘤替代了GFP转染的H-460细胞肿瘤,并以外科手术直接原位植入到雌性CD-1裸鼠乳腺组织中。每组动物数目增加至15。MDA-MB-435乳腺肿瘤的全基因表达图谱指征着恶性黑色素瘤,表明了MDA-MB-435乳腺肿瘤是衍生自黑色素瘤。(参见例如Ross等人(2000)Nat Genet24:227-235和Ellison等人Mol Pathol.(2002)55:294-299)。

[0427] 在目前的MDA-MB-435-GFP乳腺癌原位研究中,肿瘤碎块植入到雌性裸鼠的乳腺脂肪垫后21天开始施用化合物A,当时原发性肿瘤体积达到大约 150mm^3 。每周一次静脉内施用($15\text{mg}/\text{kg}$)阳性对照化疗药剂泰索帝(Taxotere)。在载体对照组中平均肿瘤体积超过 1cm^3 后杀死动物(处理33天),并从所有的动物切除和称量原发性肿瘤。

[0428] 如图1所示,与施用载体对照的动物相比,施用化合物A的动物的平均肿瘤体积减小约20%。(图1中数据是平均肿瘤体积±SEM;每组N=15)。

[0429] 这些结果表明本发明化合物及方法在乳腺肿瘤中对减小肿瘤体积和抑制肿瘤发展都有效用。所述MDA-MB-435乳腺癌细胞系与源自恶性黑色素瘤的细胞系有相同性质,因此这些结果进一步表明本发明方法和化合物在源自黑色素瘤的肿瘤中对减小肿瘤体积和抑制肿瘤发展有效用。

[0430] 实施例6:本发明的化合物及方法与化疗药物结合后限制小鼠异种移植模型中皮下植入的人类H-460肺肿瘤的发展

[0431] 这项研究是用来确定本发明化合物及方法与传统抗肿瘤治疗作为结合治疗的效果。基本上依照上述实施例3进行这些实验,不同是将 1×10^7 个H-460肿瘤细胞皮下植入到雌性Harlan裸鼠肋部。每组10只动物。肿瘤达到平均体积约 100mm^3 时开始处理。

[0432] 所述研究的设计在TGD(Tumor Growth Delay,肿瘤生长延缓)类型的肿瘤发展研究中具有代表性,使用的程序规定个别动物的肿瘤体积达到或超过2cc的设定终点后人道地被施以无痛致死术。

[0433] 在另外施用或者未另外施用化疗剂(紫杉醇或卡铂)的情况下施用化合物A(60mg/kg)给动物。这两个化疗剂来自两大类传统抗肿瘤治疗剂(therapeutic):微管毒剂类(紫杉醇);针对DNA的药剂类,包括DNA烷化剂的子分类(卡铂)。在患有肿瘤的人类患者中,常规抗肿瘤治疗中经常使用一类或两类化疗药剂。

[0434] 在不同日向混合处理组(即紫杉醇与化合物A结合处理或卡铂与化合物A结合处理)施用本发明的化合物和化疗剂。研究开始时施用常规抗肿瘤治疗或载体对照,随后一天施用化合物A或载体对照。疗程持续62天,直到所有动物达到预定终点(动物肿瘤体积达到或超过2cc)或由于其它原因过早地死亡。(参见表11和表12的化合物和化疗药剂的剂量给药程序表)。

[0435] 表11

[0436]

1 药物/实验药剂			
药剂	mg/kg	途径	程序
5%EC 的 D5W	-	静脉内	从第一天开始每周 (q.o.dx3)
5%EC 的 D5W	-	静脉内	从第一天开始每周 (q.o.dx3)
紫杉醇	15	静脉内	从第一天开始每周 (q.o.dx3)

[0437]

卡铂	120	腹腔内	从第一天开始 Q7d 到终点
紫杉醇	15	静脉内	从第一天开始每周 (q.o.dx3)
卡铂	120	腹腔内	从第一天开始 Q7d 到终点

[0438] 表12

[0439]

2 药物/实验药剂			
药剂	mg/kg	途径	程序
载体	-	口服	从第二天开始每周 (q.o.dx3)
化合物 A	60	口服	从第二天开始每周 (q.o.dx3)
载体	-	口服	从第二天开始每周 (q.o.dx3)
载体	-	口服	从第二天开始每周 (q.o.dx3)
化合物 A	60	口服	从第二天开始每周 (q.o.dx3)
化合物 A	60	口服	从第二天开始每周 (q.o.dx3)

[0440] 5%EC的D5W(5%乙醇,5% Cremophor EL,90%D5W)

[0441] D5W(5%葡萄糖水(静脉载体))

[0442] QOD(QuaqueOtherDie,隔日一次)

[0443] Q7D(每7天一次)

[0444] 测定了每个处理组的肿瘤发展,并以到达终点时间(Time-to-Endpoint,TTE)的中位数来量度。结果如下表13所示。

[0445] 表13

[0446]

组别	TTE 中位数	T-C	%TGD	%TGD (2)
静脉载体和口服载体	16.2	---	---	---
静脉载体和化合物 A	17.7	1.5	9%	---
紫杉醇和口服载体	33.1	16.9	104%	---
卡铂和口服载体	33.5	17.3	107%	---
紫杉醇和化合物 A	34.6	18.4	114%	5%
卡铂和化合物 A	34.1	17.9	110%	2%

[0447] 缩写:TTE,到达终点时间(天),组中位数;T-C,实验组-对照组(天),中位数的差;%TGD,肿瘤生长延缓百分比(相对于对照组);%TGD(2),肿瘤生长延缓百分比(相对于各常规化疗对照组)

[0448] 如表13所示,化合物A抑制了肿瘤发展,令到达终点(肿瘤体积达到或超过2cc)时间与载体处理的对照组相比延迟了9%。卡铂和紫杉醇治疗也导致肿瘤发展受抑制。当这些常规化疗与化合物A治疗结合,明显可见有进一步抑制肿瘤发展。(参见表13,紫杉醇和化合物A的%TGD是5%,而卡铂和化合物A的%TGD是2%)。这些结果显示本发明方法和化合物对抑制或减少肿瘤发展有效。再者,这些结果提供证据表明当本发明化合物与现有的化疗药物结合使用时,与仅仅施用化疗药物相比,提供了额外的抑制肿瘤生长的好处。

[0449] 实施例7:本发明的化合物及方法限制OVCAR3卵巢肿瘤的发展

[0450] 基本上依照上述实施例3的程序进行实验,但以OVCAR3卵巢肿瘤替代了GFP转染的H-460细胞。皮下植入OVCAR3肿瘤碎块(1mm³)到雌性CB.17SCID小鼠肋部。每处理组有10只动物。肿瘤达到平均大小为约100mm³时开始疗程。用紫杉醇作阳性化疗对照,每隔一天静脉内施用(20mg/kg),共5剂。

[0451] 如图2所示,施用化合物A(60mg/kg)或化合物D(60mg/kg)导致在研究结束(第29日)时肿瘤体积减小。具体来说,在施用了化合物A和化合物D的动物中肿瘤体积中位数分别下降26%和5%(与载体处理的对照组动物相比)。图2是Kruskal-Wallis箱线图。每个箱中央的条代表本研究中该组的中位数值,各箱的界线及突出的线条代表该研究中所测定的值的总分布内的组四分位数。

[0452] 这些结果显示本发明化合物和方法在卵巢肿瘤中对减小肿瘤体积和抑制肿瘤发展有效。

[0453] 实施例8:体外筛选和鉴定有助于治疗癌症的化合物

[0454] 为鉴定本发明所述方法中有用的化合物作了下列研究。本发明化合物对各种基因表达的效果与抗肿瘤活性相关(例如具有抗增殖活性的基因、具有促细胞凋亡活性的基因和具有抗肿瘤活性的基因等)。在这些实验中检验了在不同类型的培养的肿瘤细胞系中化合物对BNIP3、BNIP3L、NDRG1、CDKN1C和REDD1/RTP801基因表达的效果,所述细胞包括Hep3B细胞(人类肝细胞癌)、Kelly成神经细胞瘤细胞和MCF7细胞(人类乳腺癌)。

[0455] Hep3B人类肝细胞癌细胞

[0456] 如下检验了本发明各化合物对Hep3B细胞中与肿瘤生长和发展相关的基因表达的影响。以含8%胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)和抗生素的DMEM培养Hep3B细胞(ATCC)。每个实验中把Hep3细胞放入6孔的组织培养皿(每孔约500000个细胞)。8小时后用含0.5%FBS的DMEM置换所述培养基。16小时后把本发明各化合物加入培养细胞,达到终浓度为25μM。然后收取细胞,将其加入RNA提取缓冲液(RNeasy, Qiagen)。根据制造商的说明书用RNeasy小型柱(Mini spin columns)(Qiagen)把RNA从细胞溶解产物中分离出来。用Affymetrix微阵列确定与肿瘤生长和发展相关的各基因转录水平的表达的变化。制备加上标记的探针并与U133A Affymetrix微阵列杂交。

[0457] 加入化合物后体外基因表达水平的变化用相对于只用DMSO治疗的对照组细胞中观察到的基因表达水平的倍数变化来表示。数据代表了两个独立研究的平均值。

[0458] Kelly成神经细胞瘤细胞

[0459] 如下测定了本发明各化合物对Kelly成神经细胞瘤细胞中与肿瘤生长和发展相关的基因表达的影响。在RPMI培养液中培养Kelly成神经细胞瘤细胞。每次实验时,把Kelly成神经细胞瘤细胞加到96孔组织培养板(每孔约40000个细胞),使板中细胞翌日达到汇合(confluence)。在翌日洗涤细胞,并以含0.5%FBS的RPMI置换培养基。把本发明各化合物加到培养的细胞,达到20μM的终浓度,再培养20-24小时。对照组细胞培养物加DMSO(0.5%)。

[0460] 用商品试剂盒从Kelly成神经细胞瘤细胞中分离RNA,并用于制备cDNA。用商品试剂盒(18S, Applied Biosystems cat#4319413E);BNIP3, Applied Biosystems cat#HS00969293MH)来量度BNIP3、CDKN1C及18S RNA的水平。以18S RNA为标准将BNIP3和CDKN1C的RNA水平标准化,以相对于DMSO对照组培养物观察值的倍数变化来表示。在一项单独的研

究中用Affymetrix微阵列来量度Kelly细胞的NDRG1和BNIP3L的mRNA水平。用20 μ M的试验化合物或作为对照的DMSO(0.5%)温育6小时后收取细胞。分离RNA,并制备加上标记的探针,与U133 Plus 2.0 Affymetrix微阵列杂交。基因表达水平的变化用与对照组(0.5%DMSO治疗)培养物相比的倍数变化来表示。

[0461] MCF7人类乳腺癌细胞

[0462] 如下检验了本发明各化合物对MCF7乳腺癌细胞中与肿瘤生长和发展相关的基因表达的影响。在部分实验中,把MCF7(ATCC)细胞加到96孔组织培养盘(每孔约20000个细胞),并在加以10%血清的DMEM培养基中培养。在翌日洗涤细胞,并以含0.5%FBS的DMEM置换所述培养基。把本发明各化合物加到培养的细胞,以达到20 μ M的终浓度,再培养细胞20-24小时。对照组细胞培养物加DMSO(0.5%)。依照上文所述分离RNA。基因表达水平的变化用与对照组(0.5%DMSO治疗)培养物相比的倍数变化来表示。

[0463] 在其它的实验中,如上把MCF7细胞加到96孔组织培养皿。24小时后洗涤细胞,并以含0.5%FBS的DMEM置换所述培养基。把本发明各化合物加到培养的细胞,以达到20 μ M的终浓度。对照组细胞培养物加DMSO(0.5%)。24小时后,依照制造商说明书用单步定量多重RT-PCR反应(QuantiTect Multiplex RT-PCR Kit, Qiagen, catalogno.204643)直接测定BNIP3及18S RNA基因表达的变化。基因表达水平的变化是用与对照组(0.5%DMSO治疗)培养物相比的倍数变化来表示。

[0464] 以下表14、15、16、17和18显示本发明化合物在各类型细胞中对与抗肿瘤活性相关的各基因的表达式的影响。

[0465] 如以下表14所示,本发明化合物能有效地提高Hep3B、MCF7及Kelly细胞中BNIP3基因表达。(表14的数据用相对于未处理的对照组细胞而言以化合物处理后的细胞中测得的BNIP3L mRNA表达增加的倍数来表示。)BNIP3L基因表达增加与促细胞凋亡活性相关。这些结果表示本发明化合物和方法对影响肿瘤生长和发展有效用,并因而对治疗癌症有效用。此外,这些结果提供了鉴定对本发明所述方法有用的化合物的方法。

[0466] 表14

[0467]

细胞	F	G	A	H	I	J	N	K	C	E	B	L	D	M
Hep3B	3.5	4.2	2.1	2.0	2.1	ND	3.6	3.0	ND	ND	ND	ND	ND	ND
MCF7	ND	ND	3.9	3.2	ND	3.3	4.9	7.7	5.0	5.3	4.5	4.8	ND	0.4
Kelly	ND	ND	9.5	5.9	ND	8.9	27.1	ND	2.6	31.8	17.2	32.8	21.9	27.6

[0468] ND(未测定)

[0469] 如以下表15所示,本发明化合物有效地提高Hep3B及Kelly细胞中BNIP3L基因表达。(表15的数据是用相对于未处理的对照组细胞而言以化合物处理后的细胞中测得的BNIP3L mRNA表达增加的倍数来表示)。BNIP3L基因表达增加与促细胞凋亡活性相关。这些结果表示本发明化合物和方法对影响肿瘤生长和发展有效用,并因而对治疗癌症有效用。此外,这些结果提供了鉴定对本发明所述方法有用的化合物的方法。

[0470] 表15

[0471]

细胞	F	G	A	H	I	J	N	K	C	E	B	L	D	M
Hep3B	3.2	4.3	1.8	1.5	1.7	ND	2.8	2.2	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Kelly	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	5.9	ND	ND	ND	ND	ND

[0472] ND(未测定)

[0473] 如以下表16所示,本发明化合物能有效地提高MCF7及Kelly细胞中CDKN1C基因表达。(表16的数据是用相对于未处理的对照组细胞而言以化合物处理后的细胞中CDKN1C mRNA表达增加的倍数来表示)。CDKN1C基因表达增加与细胞周期抑制剂的抑制相关,而CDKN1C表达减少与细胞周期的发展相关。这些结果表示本发明化合物和方法对影响肿瘤生长和发展有效用,并因而对治疗癌症有效用。此外,这些结果提供了鉴定对本发明所述方法有用的化合物的方法。

[0474] 表16

[0475]

细胞	F	G	A	H	I	J	N	K	C	E	B	L	D	M
MCF7	ND	ND	0.7	0.7	ND	0.8	0.4	ND	0.6	0.4	0.5	0.2	ND	2.1
Kelly	ND	ND	71.8	11.6	ND	6.9	182.8	ND	49.0	184.2	91.0	120.2	382.2	3.4

[0476] ND(未测定)

[0477] 如以下表17所示,本发明化合物能有效地提高Hep3B及Kelly细胞中NDRG1基因表达。(表17的数据是用相对于未处理的对照组细胞而言以化合物处理后的细胞中测得的NDRG1 mRNA表达增加的倍数来表示)。NDRG1基因表达增加与肿瘤发展及侵袭性降低相关。这些结果表示本发明化合物和方法对影响肿瘤生长和发展有效用,并因而对治疗癌症有效用。此外,这些结果提供了鉴定对本发明所述方法有用的化合物的方法。

[0478] 表17

[0479]

细胞	F	G	A	H	I	J	N	K	C	E	B	L	D	M
Hep3B	5.4	6.8	3.3	2.4	3.3	ND	3.7	3.3	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Kelly	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	7.3	ND	ND	ND	ND	ND

[0480] ND(未测定)

[0481] 如以下表18所示,本发明化合物有效地提高Hep3B及Kelly细胞中REDD1/RTP801基因表达。(表18的数据是用相对于未处理的对照组细胞而言以化合物处理后的细胞中REDD1/RTP801 mRNA表达增加的倍数来表示)。REDD1/RTP801基因表达增加与抗增殖及促细胞凋亡的效应相关。这些结果表示本发明化合物和方法对影响肿瘤生长和发展有效用,并因而对治疗癌症有效用。此外,这些结果提供了鉴定对本发明所述方法有用的化合物的方法。

[0482] 表18

[0483]

细胞	F	G	A	H	I	J	N	K	C	E	B	L	D	M
Hep3B	6.3	14.1	3.1	2.4	3.8	ND	5.7	4.8	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Kelly	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	3.6	ND	ND	ND	ND	ND

[0484] ND(未测定)

[0485] 实施例9:体内筛选和鉴定有助于治疗癌症的化合物

[0486] 如下在体内检验了本发明各化合物对与肿瘤生长和发展相关的基因的表达(例如与抗增殖效应相关的基因的表达)的影响。在这些研究中,经尾部静脉给各雄性Swiss Webster小鼠(25g)静脉内(i.v.)施用一剂的本发明各种化合物(60mg/kg)。施用化合物4小时后切除肾脏和肝脏,并保存在RNAlater(Ambion)中。如下所述分离RNA和合成cDNA。把小鼠肾脏组织加到TRIzol(Invitrogen)之中并在搅拌机(Mixer Mill 300(Qiagen))内用5mm的不锈钢珠以25Hz匀浆化4分钟。依制造商说明用氯仿萃取匀浆,并离析水性上清液。将水性上清液与同等体积的70%乙醇混和,然后加样到RNeasy小型柱(Mini spinocolumns)(Qiagen)上。依照制造商说明分离RNA。

[0487] 依照制造商说明由分离的总RNA用Omniscript逆转录酶(Qiagen)和随机引物来合成cDNA。依照制造商说明在Prism 7000System Instrument(Applied Biosystems)中用TaqMan Universal PCR Master Mix(Applied Biosystems)及TaqMan Assay-on-Demand测定(Applied Biosystems)以定量PCR测量接受化合物处理的动物和载体处理的对照组动物中的基因表达水平。所用测定如下:18S核糖体RNA,Hs99999901_s1;BNIP3,Mm00833810_g1;BNIP3L,Mm00786306_s1;NDRG1,Mm00440447_m1。每个PCR扩增反应包括标准曲线和水空白。依照每个样本中的18S核糖体RNA将BNIP3、BNIP3L和NDRG1的基因表达水平数据标准化。数据以相对于未处理的对照组动物的具体mRNA水平的倍数变化来表示。

[0488] 如以下表19及20所示,施用本发明化合物提高了肾脏中(表19)和肝脏中(表20)与促进细胞凋亡活性及减少肿瘤发展和侵袭性相关的基因的表达。

[0489] 表19

[0490]

基因	化合物 A (n=12)	化合物 J (n=6)	化合物 N (n=3)	化合物 C (n=3)	化合物 E (n=3)	化合物 B (n=3)	化合物 L (n=3)	化合物 D (n=3)	载体 (n=20)
BNIP3	2.9 ±0.3	2.0 ±0.2	3.1 ±0.4	1.5 ±0.4	2.1 ±0.4	2.1 ±0.2	2.8 ±0.3	5.8 ±2.9	1.0 ±0.1
BNIP3L	2.2 ±0.3	1.3 ±0.1	3.4 ±0.8	0.9 ±0.3	0.8 ±0.2	1.2 ±0.2	3.4 ±0.3	5.0 ±3.5	1.0 ±0.2
NDRG1	1.9 ±0.2	1.7 ±0.3	1.2 ±0.2	1.0 ±0.4	1.8 ±0.2	0.9 ±0.1	1.0 ±0.1	3.6 ±2.5	1.0 ±0.1

[0491] 表20

[0492]

基因	化合物 F	化合物 A	化合物 C	化合物 E	化合物 D
BNIP3	1.1	2.4	3.5	1.8	1.5
BNIP3L	1.3	1.6	2.6	1.7	1.2

[0493] 由上述说明,除了本文中所显示和说明的,本发明的的各种变化对于本领域技术人员将会是明显的。这些变化落入所述权利要求书的范围。

[0494] 本文引用的所有参考文献通过引用的方式以其全文并入本文。

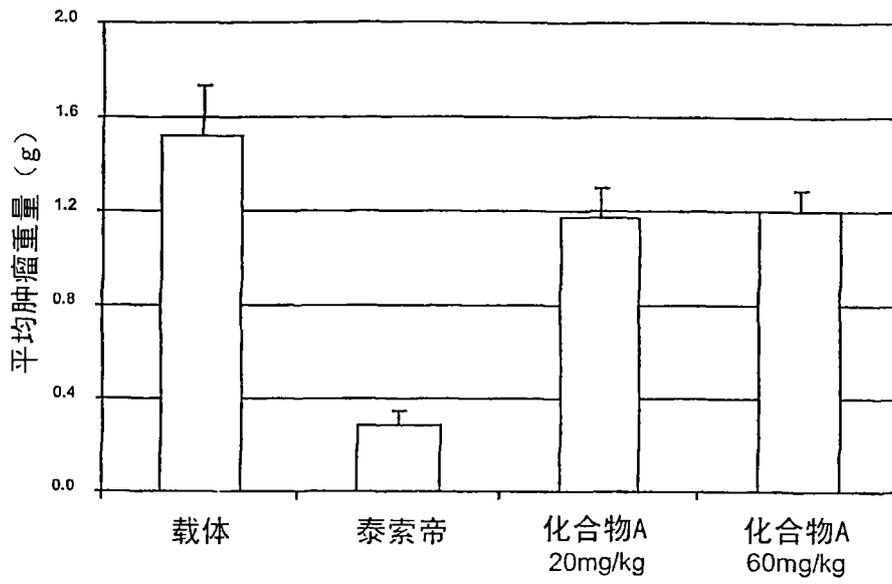


图1

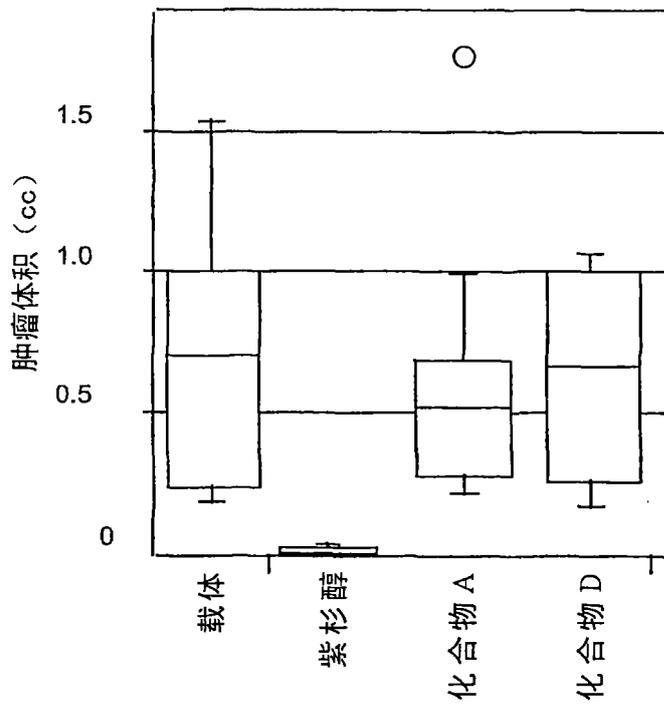


图2