



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 106890180 A

(43) 申请公布日 2017.06.27

(21) 申请号 201510977250.5

(22) 申请日 2015.12.21

(71) 申请人 天津金耀集团有限公司

地址 300171 天津市河东区八纬路 109 号金
耀大厦

(72) 发明人 李静 何光杰 杨新意 王淑丽
陈立营 胡筱芸 孙亮

(51) Int. Cl.

A61K 31/427(2006.01)

A61K 31/454(2006.01)

A61K 31/55(2006.01)

C07D 417/14(2006.01)

A61K 9/10(2006.01)

A61K 47/02(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

A61P 9/00(2006.01)

A61P 11/00(2006.01)

A61P 11/06(2006.01)

A61P 27/02(2006.01)

A61P 35/02(2006.01)

权利要求书6页 说明书31页

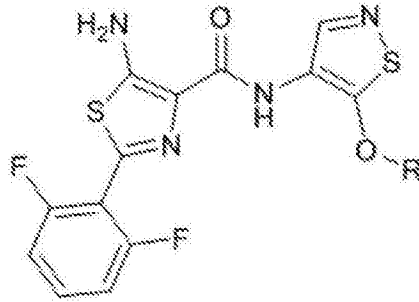
(54) 发明名称

一种血管内皮生长因子抑制剂的注射剂药物
组合物

(57) 摘要

本发明属于医药领域,特别涉及抑制 VEGF 的
式 I 化合物的盐注射剂药物组合物,在药物上的
用途和药用制剂,特别是针对肿瘤、血管新生的治
疗。本发明也涉及该化合物的合成方法。

1. 一种含有如化合物I生理学上可接受的盐、一种或几种注射液用药物辅料的药物组合物,一种或几种注射液用药物辅料一定含有水,水的体积在该组合物体积中占比大于50%,



I

R=含有3-10个碳原子的一个杂原子的环烷基,其中杂原子为N、O、S。

2. 如权利要求1所述的药物组合物,其特征在于一种或几种注射液用药物辅料为表面活性剂、PH调节剂、助悬剂、防腐抑菌剂、渗透压调节剂、螯合剂、抗氧剂、有机醇中的一种或几种。

3. 如权利要求1所述的式I化合物生理学上可接受的盐,其特征在于式I化合物的生理学上可接受的盐为从以下酸形成的盐:盐酸、氢溴酸、硫酸、枸橼酸、酒石酸、磷酸、乳酸、丙酮酸、乙酸、三氟乙酸、三苯基乙酸、苯乙酸、取代的苯乙酸(如甲氧基苯乙酸)、氨基磺酸、磺胺酸、琥珀酸、草酸、富马酸、马来酸、苹果酸、谷氨酸、天冬氨酸、草酰乙酸、甲磺酸、乙磺酸、芳基磺酸(如对-甲苯磺酸、苯磺酸、萘磺酸或者萘二磺酸)、水杨酸、戊二酸、葡糖酸、丙三羧酸、肉桂酸、甲基、甲氧基、卤基或者苯基取代的肉桂酸、抗坏血酸、油酸、萘甲酸、羟基萘甲酸、萘丙烯酸、苯甲酸、4-甲氧基苯甲酸、2-或4-羟基苯甲酸、4-氯苯甲酸、4-苯基苯甲酸、苯丙烯酸和羟乙磺酸中的一种。

4. 如权利要求1所述的药物组合物,其特征在于式I化合物为:

- 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氮杂环丙烷-2-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺,
- 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氮杂环丁烷-3-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺,
- 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氮杂环戊烷-2-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺,
- 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氮杂环戊烷-3-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺,
- 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氮杂环己烷-2-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺,
- 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氮杂环己烷-3-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺,
- 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氮杂环己烷-4-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺,
- 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氮杂环庚烷-2-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺,
- 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氮杂环庚烷-3-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺,
- 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氮杂环庚烷-4-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺,
- 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氮杂环辛烷-3-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺,
- 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氮杂环辛烷-5-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺,
- 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氧杂环丙烷-2-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺,
- 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氧杂环戊烷-2-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺,
- 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氧杂环己烷-2-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺,

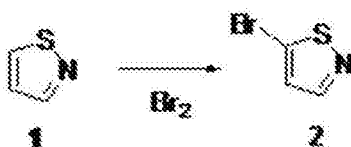
5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氧杂环庚烷-4-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺,
 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氧杂环辛烷-4-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺,
 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(硫杂环丁烷-2-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺,
 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(硫杂环戊烷-3-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺,
 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(硫杂环己烷-4-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺,
 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(硫杂环庚烷-2-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺,
 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(硫杂环辛烷-2-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺。

5. 如权利要求1所述的药物组合物作为治疗疾病的药物中的应用。

6. 如权利要求1所述的式I化合物生理学上可接受的盐在血管内皮生长因子受体抑制剂的药物中的应用。

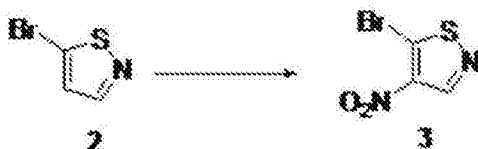
7. 一种制备权利要求1中杂原子为N的式I化合物的方法:

步骤一:



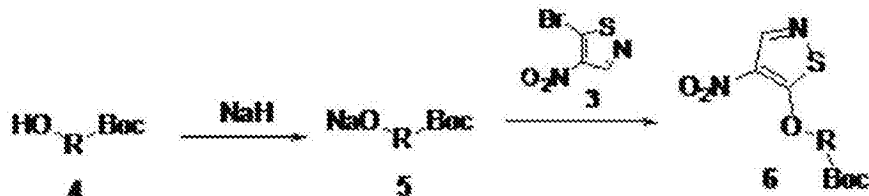
氮气保护下将化合物1加入8个碳以内的常温下为液体的醚中,然后降温至0℃以下,向其中滴加正丁基锂,反应结束后,向反应液中滴加溴,滴加完成后升至室温,搅拌半小时后向其中加入盐酸溶液,分层,水相用常温下为液体的有机醚类溶剂萃取后弃去,合并有机相,过滤后浓缩至干,得黄色油状物化合物2;

步骤二:



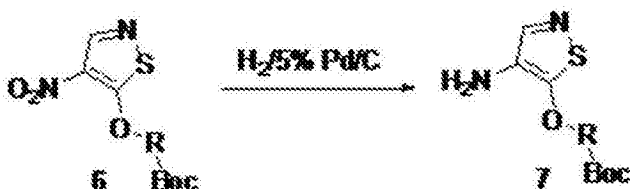
将化合物2加入装置中,冷至0℃以下,将提前配好的混酸(浓硫酸:发烟硝酸的体积比为55:36)滴加入反应瓶中,TLC显示原料消失后冷至室温,反应液倾入碎冰中,有黄色固体析出,过滤,滤饼用水洗涤至中性,干燥,得化合物3粗品,所得粗品柱层析纯化后得白色固体化合物3;

步骤三:



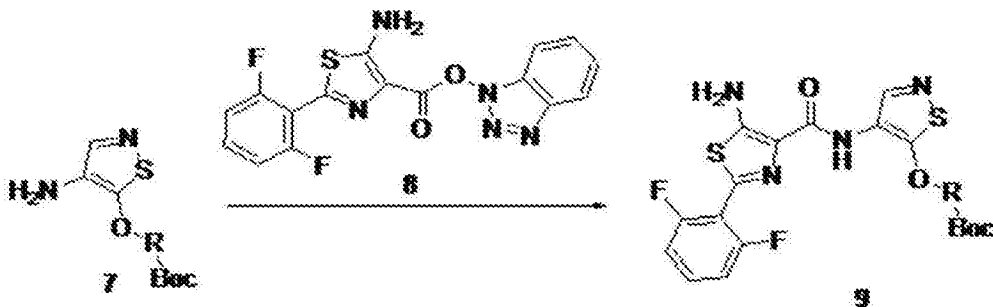
氮气保护下将化合物4加入8个碳以内的常温下为液体的醚中,然后加入NaH室温搅拌1小时,然后加入化合物3,反应2小时,TLC显示原料消失后,向反应液中加入乙酸乙酯和饱和食盐水,分层后有机相用无水硫酸钠干燥,过滤后减压浓缩至干,剩余物柱层析纯化得黄色固体化合物6;

步骤四:



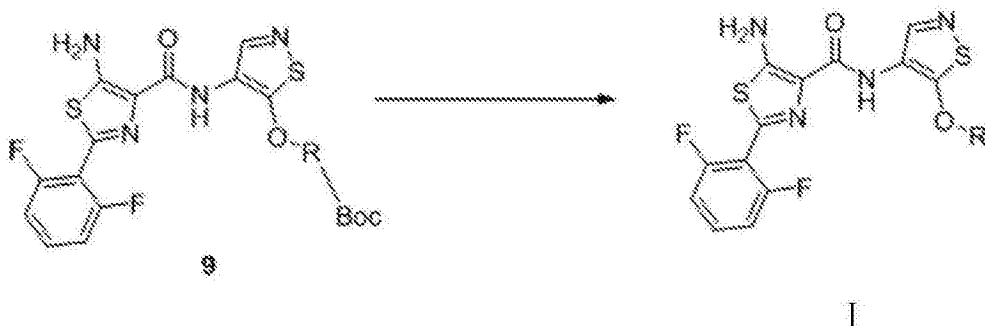
将化合物6和5%Pd/C加入1-3个碳的醇中,通氢气进行硝基还原反应,反应毕过滤,滤液减压浓缩得化合物7;

步骤五:



氮气保护下将化合物7和化合物8加入1-3个碳的醇中,加热反应,反应毕,减压浓缩至干,剩余物柱层析纯化得化合物9;

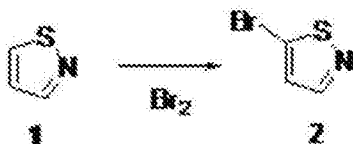
步骤六:制备化合物I



将化合物9加入1-3个碳的常温液态卤代烷中搅拌,然后加入HCl/二氧六环,搅拌反应半小时,用有机碱调节PH>7后过滤,得化合物I。

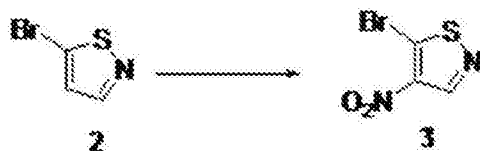
8.一种制备权利要求1中杂原子为O或S的式I化合物的方法:

步骤一:



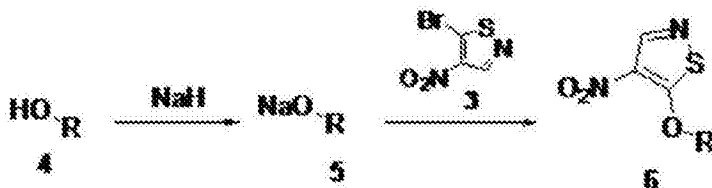
氮气保护下将化合物1加入8个碳以内的常温下为液体的醚中,然后降温至0°C以下,向其中滴加正丁基锂,反应结束后,向反应液中滴加溴,滴加完成后升至室温,搅拌半小时后向其中加入盐酸溶液,分层,水相用常温下为液体的有机醚类溶剂萃取后弃去,合并有机相,过滤后浓缩至干,得黄色油状物化合物2;

步骤二:



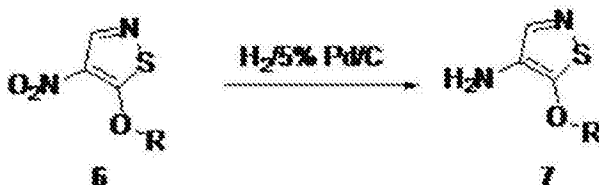
将化合物2加入装置中,冷至0℃以下,将提前配好的混酸(浓硫酸:发烟硝酸的体积比为55:36)滴加入反应瓶中,TLC显示原料消失后冷至室温,反应液倾入碎冰中,有黄色固体析出,过滤,滤饼用水洗涤至中性,干燥,得化合物3粗品,所得粗品柱层析纯化后得白色固体化合物3;

步骤三:



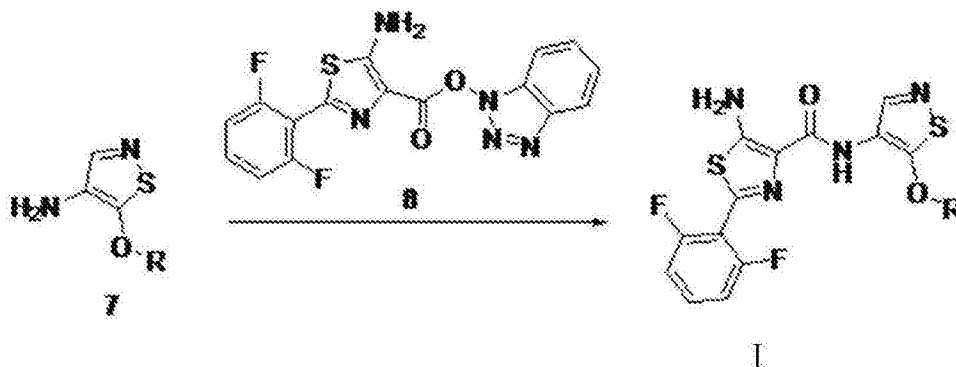
氮气保护下将化合物4加入8个碳以内的常温下为液体的醚中,然后加入NaH室温搅拌1小时,然后加入化合物3,反应2小时,TLC显示原料消失后,向反应液中加入乙酸乙酯和饱和食盐水,分层后有机相用无水硫酸钠干燥,过滤后减压浓缩至干,剩余物柱层析纯化得黄色固体化合物6;

步骤四:



将化合物6和5%Pd/C加入1-3个碳的醇中,通氢气进行硝基还原反应,反应毕过滤,滤液减压浓缩得化合物7;

步骤五:

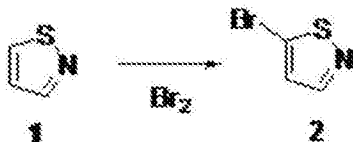


氮气保护下将化合物7和化合物8加入1-3个碳的醇中,加热反应,反应毕,减压浓缩至干,剩余物柱层析纯化得化合物I。

9.一种制备权利要求1式I化合物的盐方法为将化合物I溶于1-3个碳的常温为液态的卤代烷中,相应的酸溶于8个碳以内的常温下为液体的醚或醇中,混合后调节PH值为酸性,室温搅拌半小时后过滤,即可得到化合物I的盐。

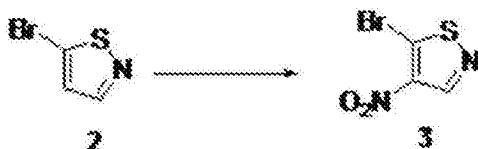
10.一种制备权利要求3中杂原子为N的式I化合物生理学上可接受的盐的方法:

步骤一：



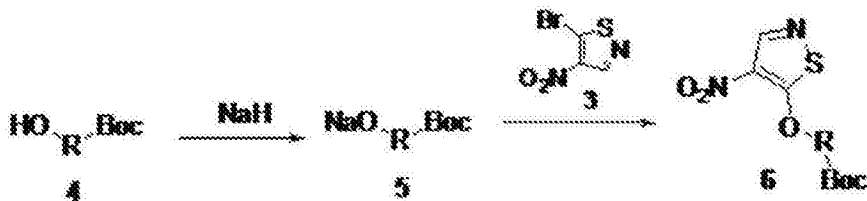
氮气保护下将化合物1加入8个碳以内的常温下为液体的醚中,然后降温至 0°C 以下,向其中滴加正丁基锂,反应结束后,向反应液中滴加溴,滴加完成后升至室温,搅拌半小时后向其中加入盐酸溶液,分层,水相用常温下为液体的有机醚类溶剂萃取后弃去,合并有机相,过滤后浓缩至干,得黄色油状物化合物2;

步骤二：



将化合物2加入装置中,冷至 0°C 以下,将提前配好的混酸(浓硫酸:发烟硝酸的体积比为55:36)滴加入反应瓶中,TLC显示原料消失后冷至室温,反应液倾入碎冰中,有黄色固体析出,过滤,滤饼用水洗涤至中性,干燥,得化合物3粗品,所得粗品柱层析纯化后得白色固体化合物3;

步骤三：



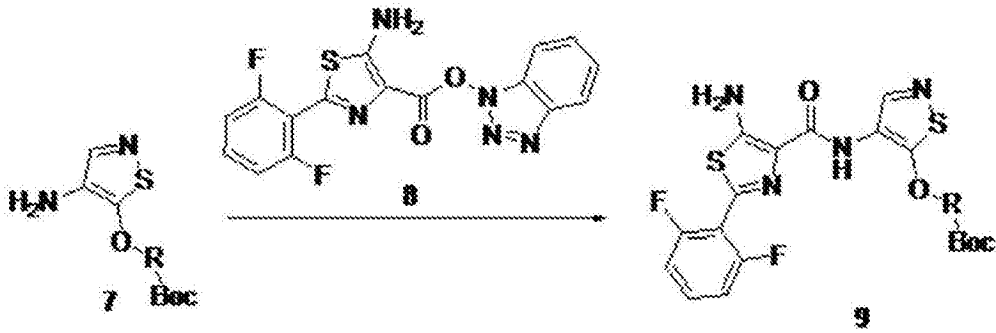
氮气保护下将化合物4加入8个碳以内的常温下为液体的醚中,然后加入NaH室温搅拌1小时,然后加入化合物3,反应2小时,TLC显示原料消失后,向反应液中加入乙酸乙酯和饱和食盐水,分层后有机相用无水硫酸钠干燥,过滤后减压浓缩至干,剩余物柱层析纯化得黄色固体化合物6;

步骤四：



将化合物6和5%Pd/C加入1-3个碳的醇中,通氢气进行硝基还原反应,反应毕过滤,滤液减压浓缩得化合物7;

步骤五：



氮气保护下将化合物7和化合物8加入1-3个碳的醇中,加热反应,反应毕,减压浓缩至干,剩余物柱层析纯化得化合物9;

步骤六:制备化合物I的盐

化合物9→化合物I的盐

将化合物9加入1-3个碳的常温液态卤代烷中搅拌,然后加入相应酸/5个碳以内的醚,调节PH值为酸性,搅拌反应半小时,过滤,得化合物I的盐。

一种血管内皮生长因子抑制剂的注射剂药物组合物

技术领域:

[0001] 本发明属于医药领域,特别涉及抑制VEGF的式I化合物的盐注射剂药物组合物,在药物上的用途和药用制剂,特别是针对肿瘤、血管新生的治疗。本发明也涉及该化合物的合成方法。

背景技术:

[0002] 血管新生包括两个概念:胚胎期的血管发生(vasculogenesis, VG)和出生后的血管生成(anglogenesis, AG)。VG指的是在没有血管系统的情况下,由血管内皮祖细胞(Endothelial progenitor cell, EPCs)或成血管细胞(angloblasts)分化成内皮细胞,并形成血管网。AG指的是在成体血管,由已经存在的成熟内皮细胞冲破管壁基质迁移,增殖和重构,以发芽方式使血管树枝持续延长。本发明中的血管新生是指出生后的血管生成(anglogenesis, AG)。血管新生(anglogenesis)不但是正常生理变化中(如生长、伤口愈合)所必需有的过程,近年来科学家们也发现它和肿瘤、老年性黄斑变性、恶性血液病等许多疾病的发展有密切的关系。抑制病理性的血管新生,可以治疗或减缓肿瘤、老年性黄斑变性、恶性血液病等许多疾病。

[0003] 目前临床治疗肿瘤的方法大多是针对不同肿瘤采用不同的方法,并且绝大部分是针对肿瘤细胞进行治疗。而肿瘤生长是一个复杂的过程,它受到多种因素的影响,其中包括肿瘤血管网的建立。许多研究已经证明肿瘤生长必须依赖血管生成,通过抑制血管生成的某些环节或整个过程,进而控制肿瘤的生长,对肿瘤治疗和防止肿瘤远处转移有重要意义。70年代初随着肿瘤生长依赖于血管形成概念的提出,也相应提出了抗血管形成治疗的概念,即通过阻止新生血管的发生和/或新生血管网的扩展和/或破坏新生血管来阻止小的实体瘤的产生或建立,以阻止肿瘤生长、发展和转移。国外报道较多的肝素加氢化可的松,被公认为能有效地抑制血管生成。实验证实,其二者联合应用能抑制鸡胚绒毛尿囊膜上血管的生成,并能使肿瘤消退和阻止转移,还可抑制肿瘤引起的兔角膜血管新生。

[0004] 而血管内皮生长因子(VEGF)是一类多功能的生长因子,具有促进内皮细胞增殖、诱导血管形成的作用,一般认为抑制血管内皮生长因子(VEGF)可以治疗或减缓病理性血管新生。

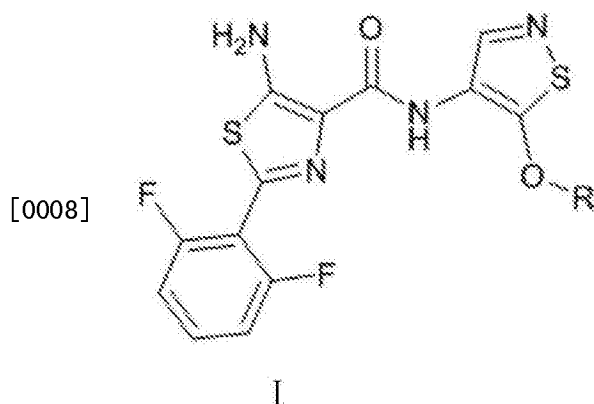
[0005] 血管内皮生长因子(VEGF)与新生血管有关的疾病如肿瘤、眼部新生血管疾病、恶性血液病、支气管哮喘等疾病有密切关系,通过抑制血管内皮生长因子(VEGF),可以治疗或减缓这些疾病,大量文献均有这方面的报道如《综述VEGF的结构特征及生物学功能》(中华临床医学研究杂志,2007年13卷3期,388)、《血管内皮生长因子及其受体在妇科疾病中的研究进展》(河北医药2006年28卷12期,1192-1194)、《血管内皮生长因子与肿瘤关系研究进展》(广西医科大学学报,2006年23卷2期,333-335)、《VEGF相关抗肿瘤治疗的研究现状》(吉林医学,2006年27卷5期,454-457)、《靶向VEGF治疗恶性肿瘤的研究进展》(现代肿瘤医学,2006年14卷3期,370-372)、《VEGF和PEDF对眼底新生血管的共同调节作用》(国外医学:临床生物化学与检验学分册,2005年26卷11期,819-821)、《眼底新生血管防治的研究进展》(眼

科新进展,2000年20卷6期,449-451)、《血管内皮生长因子及其受体与眼内新生血管性疾病》(眼科研究,2003年21卷1期,103-106)、《VEGF与恶性血液病的关系》(国外医学:生理病理科学与临床分册,2004年24卷2期,183-185)、《脑白质疏松患者血清VEGF水平的研究》(疑难病杂志,2007年6卷1期,10-11)、《血管内皮生长因子与支气管哮喘》(实用医学杂志,2007年第23卷第3期,433)。

发明内容:

[0006] 本领域的技术人员可以认为,本文所涉及的“治疗”可以延伸为疾病的预防和以确定疾病的治疗。

[0007] 一种含有如化合物I或其生理学上可接受的盐、一种或几种注射液用药物辅料的药物组合物,一种或几种注射液用药物辅料一定含有水,水的体积在该组合物体积中占比大于50%,



[0009] R=含有3-10个碳原子的一个杂原子的环烷基,其中杂原子为N、O、S。

[0010] 上述的药物组合物,其特征在于一种或几种注射液用药物辅料为表面活性剂、PH调节剂、助悬剂、防腐抑菌剂、渗透压调节剂、螯合剂、抗氧剂、有机醇中的一种或几种。

[0011] 上述药物组合物,其特征在于表面活性剂为聚山梨酯(吐温)、聚氧乙烯蓖麻油、卵磷脂、泊洛沙姆、聚乙二醇15-羟基硬脂酸酯、环糊精中的一种或几种。

[0012] 上述药物组合物,其特征在于表面活性剂为吐温20、40或80、聚氧乙烯氢化蓖麻油、聚氧乙烯蓖麻油、聚氧乙烯40氢化蓖麻油、聚氧乙烯35蓖麻油、大豆卵磷脂、泊洛沙姆、聚乙二醇15-羟基硬脂酸酯、羟丙基-β-环糊精、β-环糊精中的一种或几种。

[0013] 上述药物组合物,其特征在于PH调节剂为无机酸、无机碱、醋酸、醋酸钠、乳酸、苹果酸、枸橼酸中的一种或几种。

[0014] 上述药物组合物,其特征在于助悬剂为甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素、硫酸纤维素钠、羟乙基纤维素钠、海藻酸钠、西黄蓍胶、甘油、糖浆、山梨醇中的一种或几种。

[0015] 上述药物组合物,其特征在于防腐抑菌剂为苯甲酸钠、间甲酚、苯酚、苯甲酸、山梨酸、乙醇、甘油、苯甲醇、三氯叔丁醇、丙酸钙、脱氢乙酸钠、丙酸钙、双乙酸钠、乳酸钠、对羟基苯甲酸丙酯等中的一种或几种。

[0016] 上述药物组合物,其特征在于渗透压调节剂为甘露醇、葡萄糖、氯化钠、果糖、磷酸盐、枸橼酸钠或氨基酸中的一种或几种。

[0017] 上述药物组合物,其特征在于螯合剂为依地酸钠。

[0018] 上述药物组合物,其特征在于抗氧剂为维生素C、维生素E、亚硫酸钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、硫代硫酸钠、谷胱甘肽、硫脲、巯基乙酸中的一种或几种。

[0019] 上述药物组合物,其特征在于有机醇为乙醇、丙醇、丙二醇中的一种或几种。

[0020] 上述的式I化合物生理学上可接受的盐,其特征在于式I化合物的生理学上可接受的盐为从以下酸形成的盐:盐酸、氢溴酸、硫酸、枸橼酸、酒石酸、磷酸、乳酸、丙酮酸、乙酸、三氟乙酸、三苯基乙酸、苯乙酸、取代的苯乙酸(如甲氧基苯乙酸)、氨基磺酸、磺胺酸、琥珀酸、草酸、富马酸、马来酸、苹果酸、谷氨酸、天冬氨酸、草酰乙酸、甲磺酸、乙磺酸、芳基磺酸(如对-甲苯磺酸、苯磺酸、萘磺酸或者萘二磺酸)、水杨酸、戊二酸、葡糖酸、丙三羧酸、肉桂酸、甲基、甲氧基、卤基或者苯基取代的肉桂酸、抗坏血酸、油酸、萘甲酸、羟基萘甲酸、萘丙烯酸、苯甲酸、4-甲氧基苯甲酸、2-或4-羟基苯甲酸、4-氯苯甲酸、4-苯基苯甲酸、苯丙烯酸和羟乙磺酸中的一种。

[0021] 上述的式I化合物生理学上可接受的盐,其特征在于式I化合物的生理学上可接受的盐为从以下酸形成的盐:盐酸、氢溴酸、硫酸、枸橼酸、酒石酸、磷酸、乳酸、丙酮酸、乙酸、三氟乙酸、三苯基乙酸、苯乙酸、甲氧基苯乙酸、氨基磺酸、磺胺酸、琥珀酸、草酸、富马酸、马来酸、苹果酸、谷氨酸、天冬氨酸、草酰乙酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、萘磺酸、萘二磺酸、水杨酸、戊二酸、葡糖酸、丙三羧酸、4-甲基或4-甲氧基肉桂酸、 α -苯基肉桂酸、肉桂酸、抗坏血酸、油酸、萘甲酸、1-羟基-2-萘甲酸、萘-2-丙烯酸、苯甲酸、4-甲氧基苯甲酸、2-或4-羟基苯甲酸、4-氯苯甲酸、4-苯基苯甲酸、1,4-苯二丙烯酸和羟乙磺酸。

[0022] 上述的式I化合物生理学上可接受的盐,其特征在于式I化合物的生理学上可接受的盐为从以下酸形成的盐:其特征在于式I化合物的生理学上可接受的盐为从以下酸形成的盐:盐酸、氢溴酸、硫酸、枸橼酸、酒石酸、磷酸、甲磺酸、苯乙酸、富马酸、马来酸、苯磺酸、苹果酸、谷氨酸、羟乙磺酸中的一种。

[0023] 上述的式I化合物生理学上可接受的盐,其特征在于式I化合物生理学上可接受的盐为盐酸盐、甲磺酸盐、磷酸盐或枸橼酸盐中的一种。

[0024] 上述药物组合物,其特征在于式I化合物的取代基R为含有3-8个碳原子的杂原子环烷基。

[0025] 上述药物组合物,其特征在于式I化合物的取代基R中的杂原子为N。

[0026] 上述药物组合物,其特征在于式I化合物的取代基R中的杂原子为O或S。

[0027] 上述药物组合物,其特征在于式I化合物为:

[0028] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氮杂环丙烷-2-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺,

[0029] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氮杂环丁烷-3-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺,

[0030] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氮杂环戊烷-2-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺,

[0031] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氮杂环戊烷-3-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺,

[0032] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氮杂环己烷-2-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺

胺，

[0033] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氮杂环己烷-3-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺，

胺，

[0034] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氮杂环己烷-4-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺，

胺，

[0035] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氮杂环庚烷-2-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺，

胺，

[0036] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氮杂环庚烷-3-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺，

胺，

[0037] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氮杂环庚烷-4-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺，

胺，

[0038] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氮杂环辛烷-3-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺，

胺，

[0039] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氮杂环辛烷-5-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺，

胺，

[0040] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氧杂环丙烷-2-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺，

胺，

[0041] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氧杂环戊烷-2-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺，

胺，

[0042] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氧杂环己烷-2-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺，

胺，

[0043] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氧杂环庚烷-4-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺，

胺，

[0044] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氧杂环辛烷-4-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺，

胺，

[0045] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(硫杂环丁烷-2-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺，

胺，

[0046] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(硫杂环戊烷-3-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺，

胺，

[0047] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(硫杂环己烷-4-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺，

胺，

[0048] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(硫杂环庚烷-2-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺，

胺，

[0049] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(硫杂环辛烷-2-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺。

胺。

[0050] 上述药物组合物，其特征在于式I化合物的为：

[0051] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氮杂环丙烷-2-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺，

胺，

[0052] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氮杂环丁烷-3-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺

胺，

[0053] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氮杂环戊烷-2-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺，

[0054] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氮杂环戊烷-3-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺，

[0055] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氮杂环己烷-2-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺，

[0056] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氮杂环己烷-3-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺，

[0057] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氮杂环己烷-4-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺，

[0058] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氮杂环庚烷-2-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺，

[0059] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氮杂环庚烷-3-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺，

[0060] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氮杂环庚烷-4-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺，

[0061] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氮杂环辛烷-3-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺，

[0062] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氮杂环辛烷-5-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺。

[0063] 上述药物组合物，其特征在于式I化合物的为：

[0064] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氮杂环丙烷-2-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺，

[0065] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氮杂环戊烷-2-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺，

[0066] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氮杂环己烷-2-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺，

[0067] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氮杂环己烷-3-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺，

[0068] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氮杂环庚烷-2-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺。

[0069] 上述药物组合物，其特征在于式I化合物的为：

[0070] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氮杂环丁烷-3-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺，

[0071] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氮杂环戊烷-3-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺，

[0072] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氮杂环己烷-4-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺，

- [0073] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氮杂环庚烷-3-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺,
- [0074] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氮杂环庚烷-4-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺,
- [0075] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氮杂环辛烷-3-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺,
- [0076] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氮杂环辛烷-5-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺。
- [0077] 上述药物组合物,其特征在于式I化合物的为:
- [0078] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氧杂环丙烷-2-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺,
- [0079] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氧杂环戊烷-2-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺,
- [0080] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氧杂环己烷-2-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺,
- [0081] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氧杂环庚烷-4-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺,
- [0082] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(氧杂环辛烷-4-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺。
- [0083] 上药物组合物,其特征在于式I化合物的为:
- [0084] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(硫杂环丁烷-2-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺,
- [0085] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(硫杂环戊烷-3-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺,
- [0086] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(硫杂环己烷-4-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺,
- [0087] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(硫杂环庚烷-2-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺,
- [0088] 5-氨基-2-(2,6-二氟苯基)-N-[5-(硫杂环辛烷-2-羟基)-异噻唑-4-]-噻唑甲酰胺。
- [0089] 上述药物组合物作为治疗疾病的药物中的应用。
- [0090] 上述药物组合物作为血管内皮生长因子受体抑制剂的药物中的应用。
- [0091] 上药物组合物在制备治疗病理性血管新生疾病的药物中的应用。
- [0092] 上述药物组合物在制备治疗肿瘤类疾病药物的应用。
- [0093] 上述药物组合物在制备治疗呼吸道炎症的药物中的应用。
- [0094] 上述药物组合物在制备治疗恶性血液病的药物中的应用。
- [0095] 上述的药物组合物在制备治疗哮喘的药物中的应用。
- [0096] 上述的式I化合物生理学上可接受的盐作为治疗疾病的药物中的应用。
- [0097] 上述的式I化合物生理学上可接受的盐在血管内皮生长因子受体抑制剂的药物中

的应用。

[0098] 血管新生性疾病,主要涉及肿瘤、眼部新生血管、恶性血液病、支气管哮喘、脑白质疏松疾病。

[0099] 肿瘤主要是各种实体肿瘤如胃部肿瘤、肺部肿瘤、肝部肿瘤、各种腺体肿瘤、鼻部肿瘤、眼部肿瘤、咽部肿瘤、喉部肿瘤等;恶性血液病是指血液系统的恶性肿瘤,主要包括白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤及恶性组织细胞病等。

[0100] 上述的式I化合物生理学上可接受的盐在于制备治疗病理性血管新生疾病的药物中的应用。

[0101] 上述的式I化合物生理学上可接受的盐在制备治疗肿瘤类疾病药物的应用。

[0102] 上述的式I化合物生理学上可接受的盐在制备治疗呼吸道炎症的药物中的应用。

[0103] 上述的式I化合物生理学上可接受的盐在制备治疗恶性血液病的药物中的应用。

[0104] 上述的式I化合物生理学上可接受的盐在制备治疗哮喘的药物中的应用。

[0105] 一种制备上述杂原子为N的式I化合物的方法:

[0106] 步骤一:



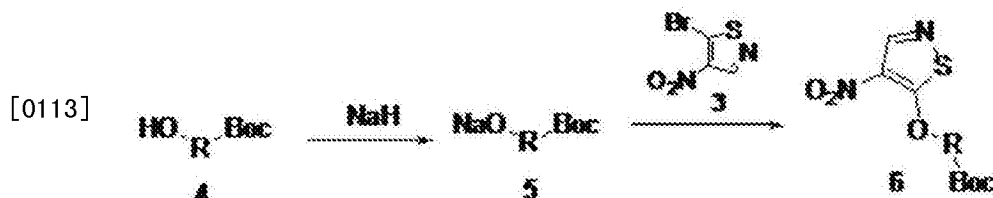
[0108] 氮气保护下将化合物1加入8个碳以内的常温下为液体的醚中,然后降温至0°C以下,向其中滴加正丁基锂,反应结束后,向反应液中滴加溴,滴加完成后升至室温,搅拌半小时后向其中加入盐酸溶液,分层,水相用常温下为液体的有机醚类溶剂萃取后弃去,合并有机相,过滤后浓缩至干,得黄色油状物化合物2;

[0109] 步骤二:



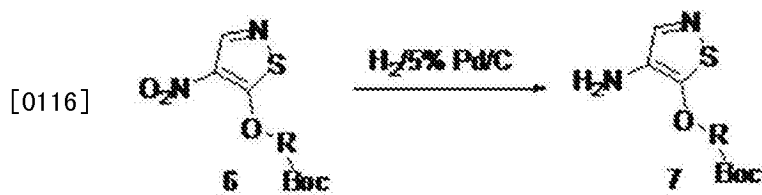
[0111] 将化合物2加入装置中,冷至0°C以下,将提前配好的混酸(浓硫酸:发烟硝酸的体积比为55:36)滴加入反应瓶中,TLC显示原料消失后冷至室温,反应液倾入碎冰中,有黄色固体析出,过滤,滤饼用水洗涤至中性,干燥,得化合物3粗品,所得粗品柱层析纯化后得白色固体化合物3;

[0112] 步骤三:



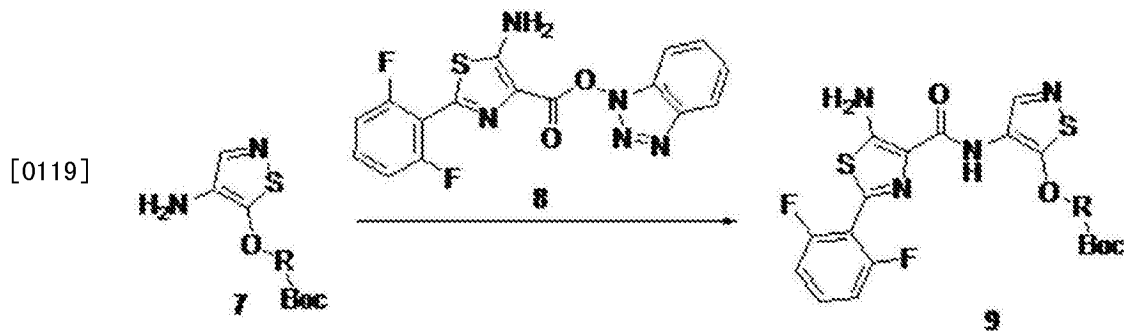
[0114] 氮气保护下将化合物4加入8个碳以内的常温下为液体的醚中,然后加入NaH室温搅拌1小时,然后加入化合物3,反应2小时,TLC显示原料消失后,向反应液中加入乙酸乙酯和饱和食盐水,分层后有机相用无水硫酸钠干燥,过滤后减压浓缩至干,剩余物柱层析纯化得黄色固体化合物6;

[0115] 步骤四:



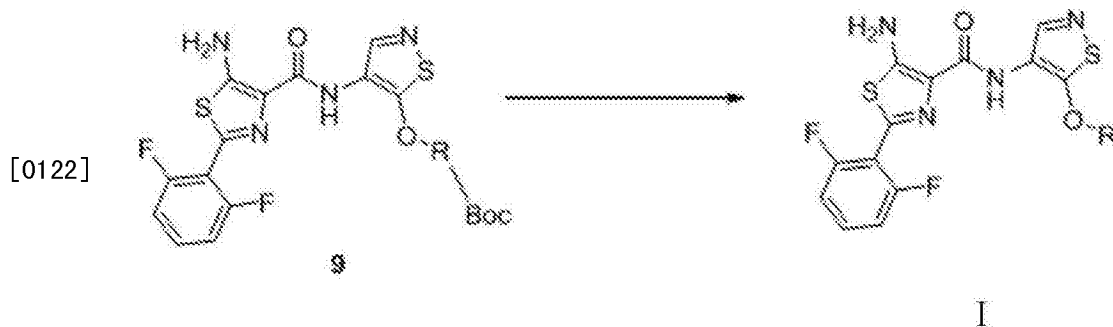
[0117] 将化合物6和5%Pd/C加入1-3个碳的醇中,通氢气进行硝基还原反应,反应毕过滤,滤液减压浓缩得化合物7;

[0118] 步骤五:



[0120] 氮气保护下将化合物7和化合物8加入1-3个碳的醇中,加热反应,反应毕,减压浓缩至干,剩余物柱层析纯化得化合物9;

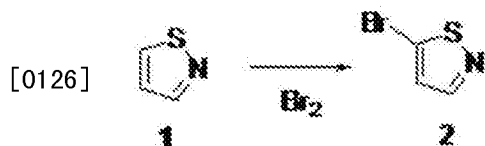
[0121] 步骤六:制备化合物I



[0123] 将化合物9加入1-3个碳的常温液态卤代烷中搅拌,然后加入HCl/二氧六环,搅拌反应半小时,用有机碱调节PH>7后过滤,得化合物I。

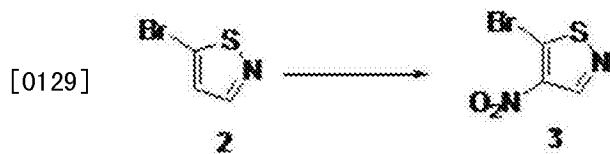
[0124] 一种制备上述杂原子为O或S的式I化合物的方法:

[0125] 步骤一:



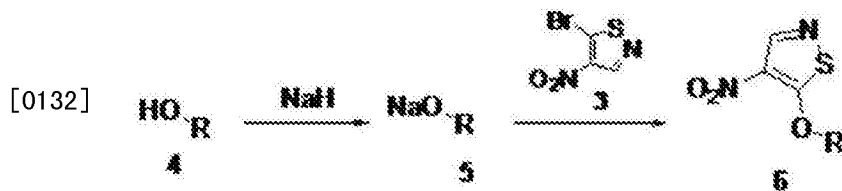
[0127] 氮气保护下将化合物1加入8个碳以内的常温下为液体的醚中,然后降温至0°C以下,向其中滴加正丁基锂,反应结束后,向反应液中滴加溴,滴加完成后升至室温,搅拌半小时后向其中加入盐酸溶液,分层,水相用常温下为液体的有机醚类溶剂萃取后弃去,合并有机相,过滤后浓缩至干,得黄色油状物化合物2;

[0128] 步骤二:



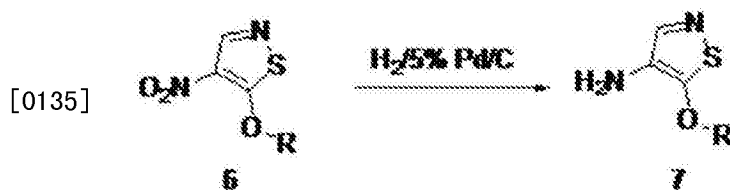
[0130] 将化合物2加入装置中,冷至0℃以下,将提前配好的混酸(浓硫酸:发烟硝酸的体积比为55:36)滴加入反应瓶中,TLC显示原料消失后冷至室温,反应液倾入碎冰中,有黄色固体析出,过滤,滤饼用水洗涤至中性,干燥,得化合物3粗品,所得粗品柱层析纯化后得白色固体化合物3;

[0131] 步骤三:



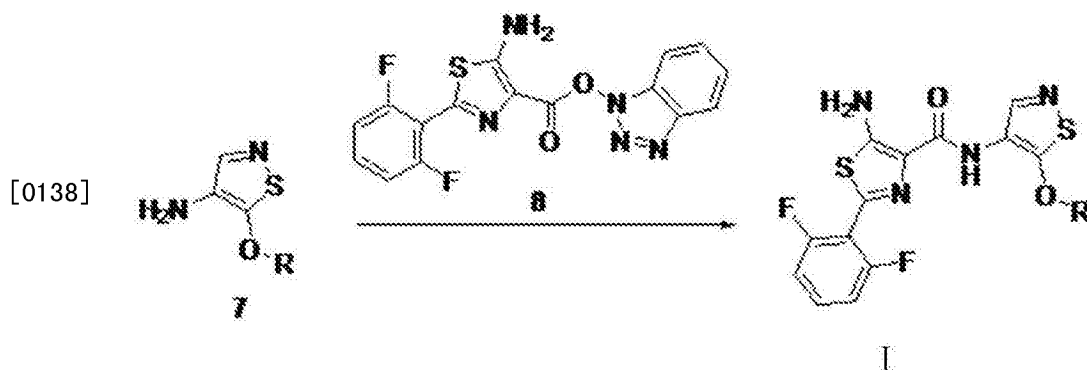
[0133] 氮气保护下将化合物4加入8个碳以内的常温下为液体的醚中,然后加入NaH室温搅拌1小时,然后加入化合物3,反应2小时,TLC显示原料消失后,向反应液中加入乙酸乙酯和饱和食盐水,分层后有机相用无水硫酸钠干燥,过滤后减压浓缩至干,剩余物柱层析纯化得黄色固体化合物6;

[0134] 步骤四:



[0136] 将化合物6和5%Pd/C加入1-3个碳的醇中,通氢气进行硝基还原反应,反应毕过滤,滤液减压浓缩得化合物7;

[0137] 步骤五:

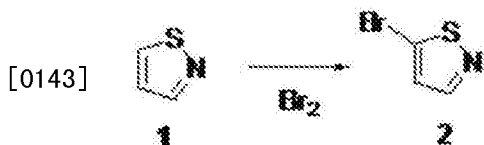


[0139] 氮气保护下将化合物7和化合物8加入1-3个碳的醇中,加热反应,反应毕,减压浓缩至干,剩余物柱层析纯化得化合物I。

[0140] 一种制备上述式I化合物的盐方法为将化合物I溶于1-3个碳的常温为液态的卤代烷中,相应的酸溶于8个碳以内的常温下为液体的醚或醇中,混合后调节PH值为酸性,室温搅拌半小时后过滤,即可得到化合物I的盐。

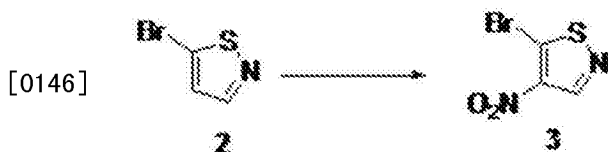
[0141] 一种制备上述杂原子为N的式I化合物酸盐的方法:

[0142] 步骤一:



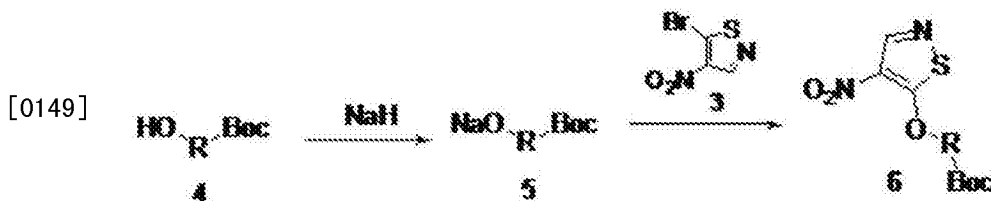
[0144] 氮气保护下将化合物1加入8个碳以内的常温下为液体的醚中,然后降温至0°C以下,向其中滴加正丁基锂,反应结束后,向反应液中滴加溴,滴加完成后升至室温,搅拌半小时后向其中加入盐酸溶液,分层,水相用常温下为液体的有机醚类溶剂萃取后弃去,合并有机相,过滤后浓缩至干,得黄色油状物化合物2;

[0145] 步骤二:



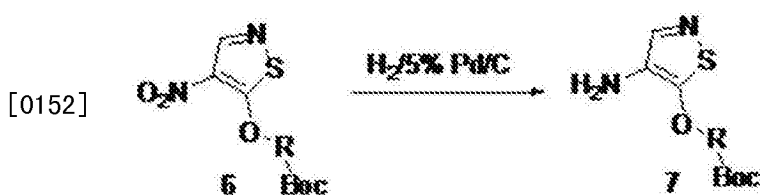
[0147] 将化合物2加入装置中,冷至0°C以下,将提前配好的混酸(浓硫酸:发烟硝酸的体积比为55:36)滴加入反应瓶中,TLC显示原料消失后冷至室温,反应液倾入碎冰中,有黄色固体析出,过滤,滤饼用水洗涤至中性,干燥,得化合物3粗品,所得粗品柱层析纯化后得白色固体化合物3;

[0148] 步骤三:



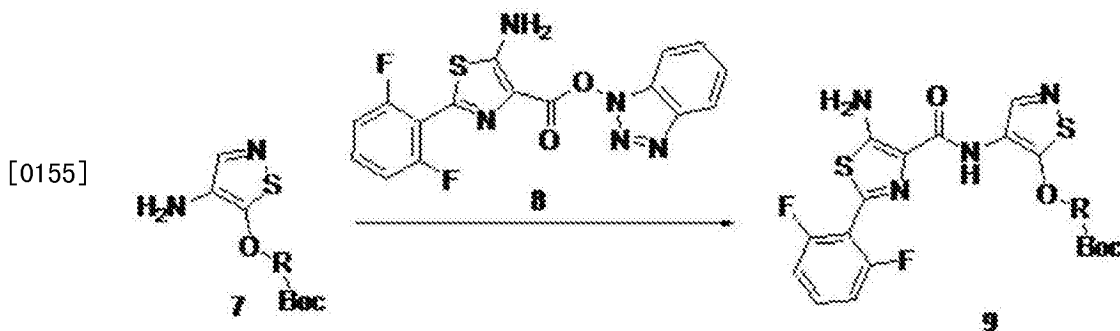
[0150] 氮气保护下将化合物4加入8个碳以内的常温下为液体的醚中,然后加入NaH室温搅拌1小时,然后加入化合物3,反应2小时,TLC显示原料消失后,向反应液中加入乙酸乙酯和饱和食盐水,分层后有机相用无水硫酸钠干燥,过滤后减压浓缩至干,剩余物柱层析纯化得黄色固体化合物6;

[0151] 步骤四:



[0153] 将化合物6和5%Pd/C加入1-3个碳的醇中,通氢气进行硝基还原反应,反应毕过滤,滤液减压浓缩得化合物7;

[0154] 步骤五:



[0156] 氮气保护下将化合物7和化合物8加入1-3个碳的醇中,加热反应,反应毕,减压浓缩至干,剩余物柱层析纯化得化合物9;

[0157] 步骤六:制备化合物I的盐

[0158] 化合物9→化合物I的盐

[0159] 将化合物9加入1-3个碳的常温液态卤代烷中搅拌,然后加入相应酸/5个碳以内的醚,调节PH值为酸性,搅拌反应半小时,过滤,得化合物I的盐。

具体实施方式:

[0160] 本发明中柱层析方法:

[0161] 层析柱的长度最少70cm,内部装填254-硅胶,并将需要分离的有机物全溶于最少量的氯仿:甲醇=1:1中,用最少量254-硅胶将该溶液吸收后置于层析柱内硅胶的上部,使用流动相洗脱,层析柱下用若干个10ml试管接经过柱层析得到的溶液,控制流速为10ml/3min,将每个试管的溶液用HPLC进行分析,将保留时间相同的试管溶液合并,取主点的化合物进行重结晶,得到相应的产物。

[0162] 确定主点的方法:将需要分离的有机物用HPLC进行分析,除原料点外峰面积最大的点确定为主点,其保留时间为主点的保留时间。

[0163] 本发明中手性柱分离相应的手性化合物柱的方法:

[0164] 采用CHIRALPAK AS-H粒径5 μ 4.6mm(id)X 250mm分析柱,

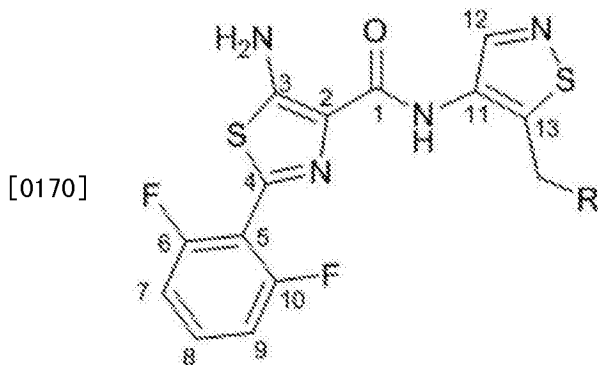
[0165] 流动相:正己烷:异丙醇:乙二胺=90:9:0.1,

[0166] 检测波长:紫外300纳米,

[0167] 柱温:25 $^{\circ}$ C

[0168] 流速:1.0ml/min

[0169] 将实施例中的RS化合物分离出R或S的手性化合物。

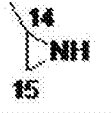
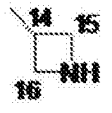
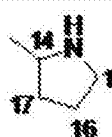
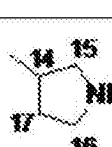


[0171] 13 C, 400MHz, DMSO-d₆, 1位至13位碳的 δ 数值:

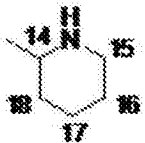
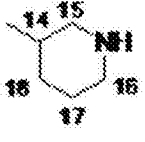
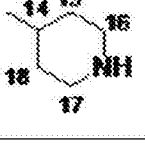
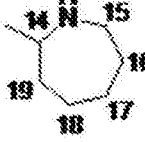
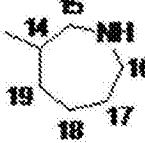
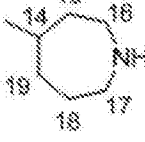
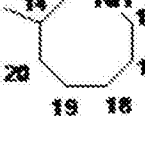
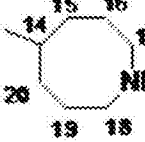


[0172]

C的位置	1	2	3	4
¹³ C-NMR	161.3-163.6	143.6-144.5	118.7-119.4	169.5-171.0
C的位置	5	6	7	8
¹³ C-NMR	110.2-112.0	160.1-160.8	110.3-110.8	128.9-129.7
C的位置	9	10	11	12
¹³ C-NMR	110.3-110.8	160.1-160.8	123.8-124.9	149.6-150.9
C的位置	13			
¹³ C-NMR	146.8-148.2			

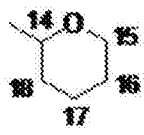
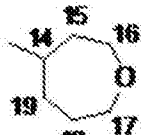
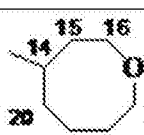
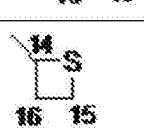
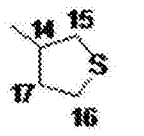
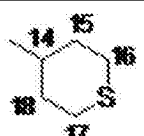
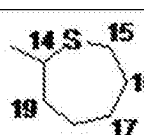
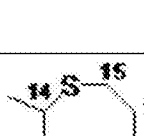
[0173]

实施例号	取代基 R	核磁 (¹³ C, 400MHz, DMSO-d6, δ)	质谱
1-1		14:64.7 15:25.4	M+1 : 396.45
1-2		14: 73.8 15、16:51.2-51.8	M+1 : 410.56
1-3		14: 97.1 15: 43.2 16:22.1 17:34.9	M+1: 424.76
1-4		14: 79.1 15: 59.6 16: 42.5 17:38.5	M+1: 424.76

[0174]

1-5		14:93.5 15: 42.1 16:26.6 17:19.3 18:36.9	M+1: 438.08
1-6		14:78.5 15: 54.9 16:45.7 17:24.2 18: 28.7	M+1: 438.08
1-7		14:75.8 15,18: 32.8-33.1 16,17:41.8-42.3	M+1: 438.08
1-8		14: 94.4 15:44.1 16:30.6 17:26.3 18:20.2 19:38.1	M+1: 452.32
1-9		14:81.7 15: 54.1 16:50.0 17:30.7 18:20.2 19:33.2	M+1: 452.32
1-10		14:77.4 15: 39.1 16:43.8 17:49.4 18:24.9 19:33.8	M+1: 452.32
1-11		14:82.1 15:54.4 16: 49.1 17:32.0 18:25.2 19:23.9 20:29.9	M+1 : 466.26
1-12		14:80.2 15,20:29.4-29.9, 16,19: 25.4-25.7 17,19:48.3-48.8:	M+1: 466.26
1-13		14:81.3 15:46.7	M+1 : 397.12
1-14		14: 110.4 15: 67.2 16:23.8 17:34.0	M+1 : 425.25

[0175]

1-15		14:103.4 15: 63.2 16:25.1 17:20.2 18:29.8	M+1 : 439.16
1-16		14:76.2 15: 38.1 16:64.7 17:70.8 18:25.7 19:32.7	M+1 : 453.16
1-17		14:77.1 15:44.7 16: 67.8 17:71.0 18:29.7 19:17.8 20:32.8	M+1 : 467.21
1-18		14: 84.0 15: 21.2 16:33.4	M+1 : 427.26
1-19		14: 85.2 15: 51.6 16: 29.0 17:36.1	M+1 : 441.16
1-20		14:77.9 15,18:33.1-33.9 16,17:25.2-26.0	M+1 : 455.14
1-21		14:82.7 15:39.2 16:37.5 17:32.3 18:22.4 19:35.2	M+1 : 469.18
1-22		14:80.2 15:27.2 16: 31.3 17:29.1 18:27.0 19:20.3 20:37.4	M+1 : 483.27

[0176] 实施例1-1至1-22中的R见上表。

[0177] 实施例1-1化合物I的



[0178] 步骤一：



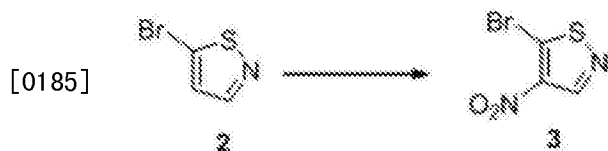
[0180] 氮气保护下将化合物1(20g, 0.235mol)加入干燥的100ml乙醚中搅拌溶解, 然后降温至0°C以下, 向其中滴加正丁基锂(0.24mol), 滴加过程中保持在0°C以下, 滴加完成后保温反应直至无化合物1。

[0181] 向反应液中滴加溴素(0.5mol),滴加过程中保持在0°C以下,滴加完成后缓慢升至室温,搅拌半小时后向其中加入盐酸溶液(2N,500ml)淬灭反应。

[0182] 分层,水相用乙醚(200ml*3)萃取后弃去,合并有机相,连二亚硫酸钠溶液洗涤(100ml*2)、无水硫酸钠干燥、过滤后浓缩至干,得黄色油状物化合物2。

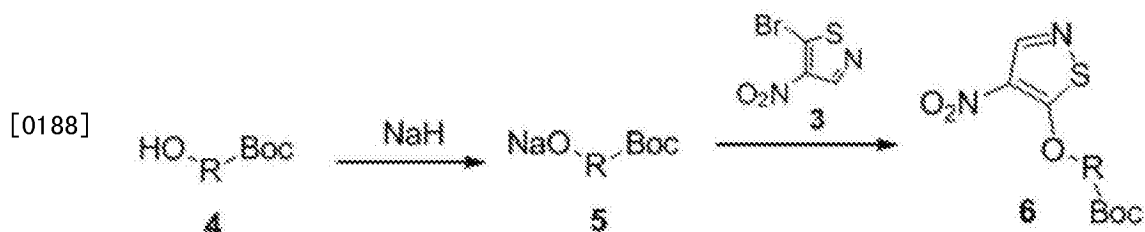
[0183] 本步骤中乙醚还可以用甲乙醚、二甲醚、四氢呋喃、1,4-二氧六环等溶剂代替。

[0184] 步骤二:



[0186] 将1mol化合物2加入装置中,冷至0°C以下。将提前配好的混酸(浓硫酸:发烟硝酸的体积比为55:36)缓慢滴加入反应瓶中,TLC显示原料消失后冷至室温,反应液倾入碎冰中,有黄色固体析出。过滤,滤饼用水洗涤至中性,干燥,得化合物3粗品。所得粗品柱层析(乙酸乙酯/正己烷=1/20-1/10)纯化后得白色固体化合物3。

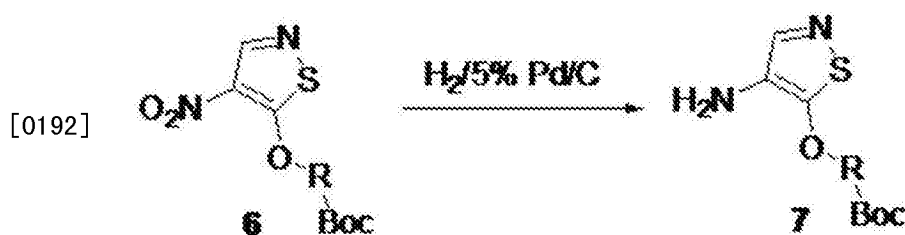
[0187] 步骤三:



[0189] 氮气保护下将1mol化合物4加入乙醚中,然后加入1.1molNaH室温搅拌1小时。然后加入化合物3(0.8mmol),反应至TLC显示原料消失后,向反应液中加入乙酸乙酯和饱和食盐水,分层后有机相用无水硫酸钠干燥,过滤后减压浓缩至干,剩余物柱层析(乙酸乙酯/正己烷=1/10-1/5)纯化得黄色固体化合物6。

[0190] 本步骤中乙醚还可以用甲乙醚、二甲醚、四氢呋喃、1,4-二氧六环等溶剂代替。

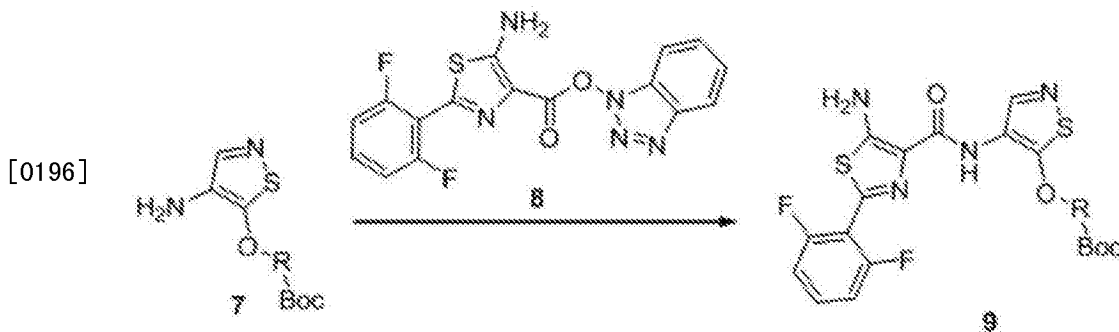
[0191] 步骤四:



[0193] 将1mol化合物6和60g5%Pd/C加入甲醇中,通氢气进行硝基还原反应,反应至无原料点,反应毕过滤,滤液减压浓缩得化合物7。

[0194] 本步骤中甲醇还可以用乙醇、丙醇等溶剂代替。

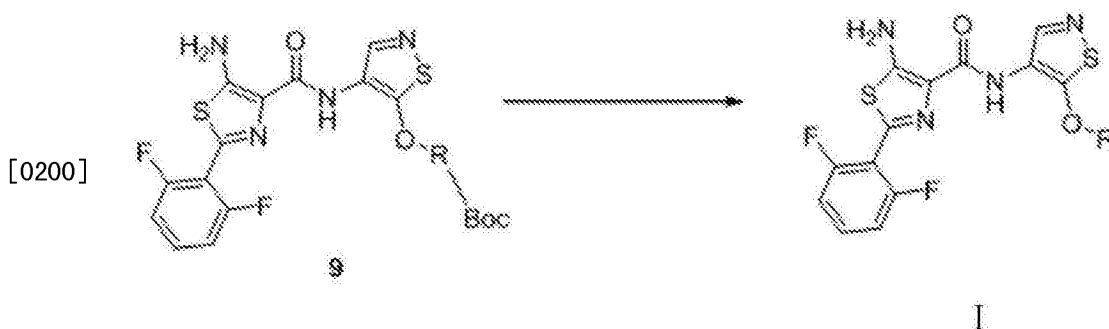
[0195] 步骤五:



[0197] 氮气保护下将1.3mol化合物7和1mol化合物8加入500ml甲醇中,加热反应,反应毕,减压浓缩至干。剩余物柱层析(乙酸乙酯/正己烷=1/5-1/2)纯化得化合物9。

[0198] 本步骤中甲醇还可以用乙醇、丙醇等溶剂代替。

[0199] 步骤六:



[0201] 将1mol化合物9加入氯仿中搅拌,然后加入2N HCl/二氧六环,搅拌反应半小时,三乙胺调节pH>7后过滤,用氯仿洗涤后烘干,得化合物I。

[0202] 本步骤中氯仿还可以用二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等溶剂代替。

[0203] 实施例1-1盐酸盐的制备方法-1

[0204] 0.1mol化合物I溶于氯仿中,然后加入2N HCl/1,4-二氧六环中,并将PH调节为低于5-6后,减压浓缩,过滤,得到化合物I的盐酸盐。

[0205] 本步骤中1,4-二氧六环还可以用甲乙醚、二甲醚、四氢呋喃、乙醚等溶剂代替。

[0206] 实施例1-1盐酸盐的制备方法-2

[0207] 将1mol化合物9加入二氯甲烷中溶解,然后加入2N HCl/1,4-二氧六环中,混合后调节PH值为5-6,搅拌反应0.5小时后过滤,滤饼用甲醇洗涤后烘干,得化合物I的盐酸盐。

[0208] 本步骤中1,4-二氧六环还可以用甲乙醚、二甲醚、四氢呋喃、乙醚等溶剂代替。

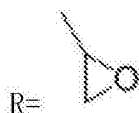
[0209] 本步骤中氯仿还可以用二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等溶剂代替。

[0210] 实施例1-2至1-12

[0211] 化合物1-2至1-12的制备方法同实施例1-1的制备方法。

[0212] 实施例1-13的制备方法

[0213] 实施例1-13化合物I的



[0214] 步骤一:



[0216] 氮气保护下将化合物1(20g,0.235mol)加入干燥的100ml乙醚中搅拌溶解,然后降温至0°C以下,向其中滴加正丁基锂(0.24mol),滴加过程中保持在0°C以下,滴加完成后保温反应直至无化合物1。

[0217] 向反应液中滴加溴素(0.5mol),滴加过程中保持在0°C以下,滴加完成后缓慢升至室温,搅拌半小时后向其中加入盐酸溶液(2N,500ml)淬灭反应。

[0218] 分层,水相用乙醚(200ml*3)萃取后弃去,合并有机相,连二亚硫酸钠溶液洗涤(100ml*2)、无水硫酸钠干燥、过滤后浓缩至干,得黄色油状物化合物2。

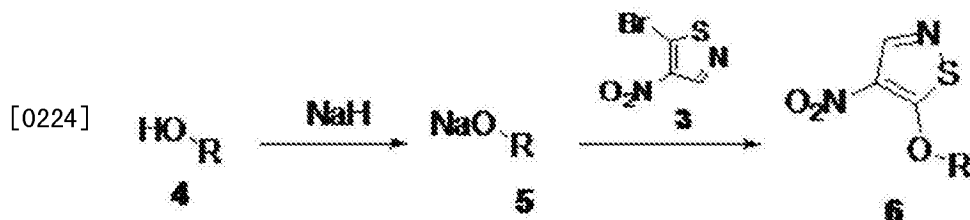
[0219] 本步骤中乙醚还可以用甲乙醚、二甲醚、四氢呋喃、1,4-二氧六环等溶剂代替。

[0220] 步骤二:



[0222] 将1mol化合物2加入装置中,冷至0°C以下。将提前配好的混酸(浓硫酸:发烟硝酸的体积比为55:36)缓慢滴加入反应瓶中,TLC显示原料消失后冷至室温,反应液倾入碎冰中,有黄色固体析出。过滤,滤饼用水洗涤至中性,干燥,得化合物3粗品。所得粗品柱层析(乙酸乙酯/正己烷=1/20-1/10)纯化后得白色固体化合物3。

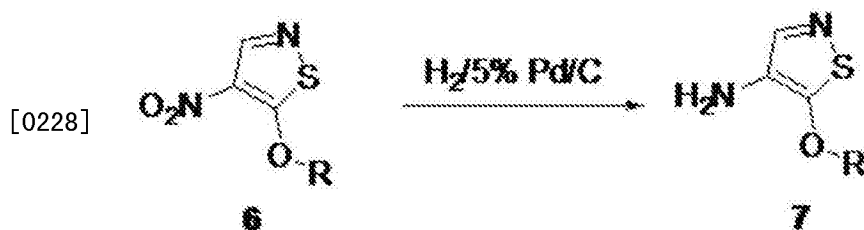
[0223] 步骤三:



[0225] 氮气保护下将1mol化合物4加入乙醚中,然后加入1.1molNaH室温搅拌1小时。然后加入化合物3(0.8mmol),反应至TLC显示原料消失后,向反应液中加入乙酸乙酯和饱和食盐水,分层后有机相用无水硫酸钠干燥,过滤后减压浓缩至干,剩余物柱层析(乙酸乙酯/正己烷=1/10-1/5)纯化得黄色固体化合物6。

[0226] 本步骤中乙醚还可以用甲乙醚、二甲醚、四氢呋喃、1,4-二氧六环等溶剂代替。

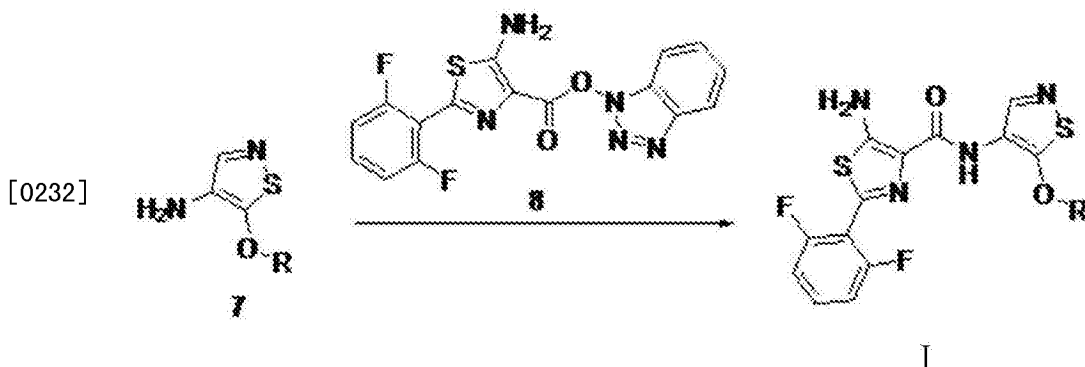
[0227] 步骤四:



[0229] 将1mol化合物6和60g5%Pd/C加入甲醇中,通氢气进行硝基还原反应,反应至无原料点,反应毕过滤,滤液减压浓缩得化合物7。

[0230] 本步骤中甲醇还可以用乙醇、丙醇等溶剂代替。

[0231] 步骤五：



[0233] 氮气保护下将1.3mol化合物7和1mol化合物8加入500ml甲醇中,加热反应,反应毕,减压浓缩至干。剩余物柱层析(乙酸乙酯/正己烷=1/7-1/3)纯化得化合物I。

[0234] 本步骤中甲醇还可以用乙醇、丙醇等溶剂代替。

[0235] 实施例1-14至1-22

[0236] 化合物1-14至1-22的制备方法同实施例1-13的制备方法

[0237] 实施例1-2至1-22的盐的制备方法

[0238]

实施例	实施例1-1盐酸盐	实施例 1-12 枸橼酸盐
1-1至	实施例 1-2 甲磺酸盐	实施例 1-13 氢溴酸盐
1-22的	实施例 1-3 磷酸盐	实施例 1-14 酒石酸盐
盐	实施例 1-4 枸橼酸盐	实施例 1-15 硫酸盐
	实施例 1-5 盐酸盐	实施例 1-16 苯乙酸盐
	实施例 1-6 甲磺酸盐	实施例 1-17 富马酸盐
	实施例 1-7 磷酸盐	实施例 1-18 苯磺酸盐
	实施例 1-8 枸橼酸盐	实施例 1-19 马来酸盐
	实施例 1-9 盐酸盐	实施例 1-20 苹果酸盐

[0239]

	实施例 1-10 甲磺酸盐	实施例 1-21 谷氨酸盐
	实施例 1-11 磷酸盐	实施例 1-22 羟乙磺酸盐

[0240] 化合物1-2至1-22的盐的制备方法同实施例1-1的盐酸盐制备方法-1或2的方法。

[0241] 上述盐均通过元素分析进行验证。

[0242] 实施例1-1至1-22中的R见上表。

[0243] 实施例2-1至2-22:注射剂

[0244] 即实施例2-3使用的是实施例1-3的盐,即实施例1-3磷酸盐。

[0245] 活性成分:实施例1-1至1-22的盐 5g

[0246] 辅料:

[0247] 氯化钠 8g
 无水亚硫酸钠 0.3g
 依地酸二钠 0.05g
 注射用水 加至 1000ml

[0248] 制备方法:将氯化钠、无水亚硫酸钠、依地酸二钠溶于适量注射用水中,再加入活性成分,调整体积至1000ml,加入活性炭0.1g,搅拌均匀后放置15min,粗滤脱碳,过滤至澄明、灌封,100℃流通蒸气灭菌15min即可。

[0249] 实施例3-1至3-22:混悬注射液

[0250] 活性成分:实施例1-1至1-22 5g(D50粒径5μm)

[0251] 辅料:

[0252] 氯化钠 8g
 吐温 80 1.5g
 羧甲基纤维素钠 (300-600 厘泊) 5g
 无水亚硫酸钠 0.3g
 依地酸二钠 0.05g
 注射用水 加至 1000ml

[0253] 制备方法:①将羧甲基纤维素钠、无水亚硫酸钠、依地酸二钠过夜溶解,用200目尼龙布过滤,密闭备用。②氯化钠溶于适量注射用水,经4号垂溶漏斗过滤。③将①液水浴加热,加入②和吐温80,搅匀,加热至沸腾,加入活性成分,搅匀,冷至室温,用注射用水调制1000ml,灌封,121℃流通蒸气灭菌15min即可。

[0254] 实施例4-1至4-22

[0255] 表面活性剂:

[0256]

代码	B1	B2	B3	B4	B5
辅料名称	吐温 20	吐温 40	吐温 80	聚氧乙烯	聚氧乙烯

[0257]

				40 氢化蓖麻油	35 蓖麻油
辅料用量	5%	2%	1%	1%	1%
代码	B6	B7	B8	B9	B10
辅料名称	大豆卵磷脂	泊洛沙姆	聚乙二醇 15-羟基硬脂酸酯	羟丙基-β-环糊精	β-环糊精
辅料用量	2.5%	0.5%	1%	5%	10%

[0258] 助悬剂:

[0259]

代码	Z1	Z2	Z3	Z 4	Z 5
辅料名称	甲基纤维素	羧甲基纤维素钠	羟丙基甲基纤维素	羟乙基纤维素钠	硫酸纤维素钠
辅料用量	1%	1%	1%	1%	1%
代码	Z 6	Z 7	Z 8	Z 9	Z 10
辅料名称	海藻酸钠	西黄蓍胶	甘油	糖浆	山梨醇
辅料用量	2.5%	0.5%	5%	1%	3%

[0260] 防腐抑菌剂:

[0261]

代码	F1	F 2	F 3	F 4	F 5
辅料名称	苯甲酸钠	间甲酚	尼泊金乙酯	山梨酸	脱氢乙酸钠
辅料用量	1%	1%	0.5%	1%	1%

[0262] 渗透压调节剂:

[0263]

代码	S1	S2	S3	S4	S5
辅料名称	甘露醇	葡萄糖	氯化钠	谷氨酸	甘氨酸
辅料用量	1%	1%	0.3%	1%	1%

[0264] 如权利要求2所述的药物组合物,其特征在于抗氧剂为维生素C、维生素E、亚硫酸钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、硫代硫酸钠、谷胱甘肽、硫脲、巯基乙酸、中的一种或几种。

[0265] 抗氧剂

[0266]

代码	K1	K 2	K 3	K 4	K 5
辅料名称	维生素 C	亚硫酸钠	焦亚硫酸钠	硫代硫酸钠	谷胱甘肽
辅料用量	0.5%	0.2%	0.3%	0.1%	0.5%

[0267] 有机醇为乙醇、丙醇、丙二醇

[0268]

代码	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5
辅料名称	乙醇	乙醇	丙醇	丙二醇	丙二醇
辅料用量	5%	10%	3%	5%	20%

[0269] 螯合剂:依地酸钠(E)

[0270] 实施例4-1至4-44中辅料的组成

[0271] 实施例4-1至4-22中的活性成分与实施例1-1至1-22对应,用量为1mg/ml。

[0272] 实施例4-23至4-44中的活性成分与实施例1-1至1-22的盐对应,用量以实施例1-1至1-22为1mg/ml。

[0273]

实施 例号	4-1	4-2	4-3	4-4	4-5
辅料 清单	B1Z2F3S 4K5Y1E	B2Z3F4S5K1 Y2	B3Z4F5S1K2 Y3	B4Z5F1S2K3 Y4	B5Z6F2S3K4 Y5
实施 例号	4-6	4-7	4-8	4-9	4-10
辅料 清单	B6Z7F1S 2K1	B7Z8F1SK1E	B8Z9F3S2K4	B9Z10F8 E	B10Z1F3S4
实施 例号	4-11	4-12	4-13	4-14	4-15
辅料 清单	B1Z1 E	B4Z2	B6Z3	B8Z5	B10Z7
实施 例号	4-16	4-17	4-18	4-19	4-20
辅料 清单	Z1F1	Z5F2 E	Z7F3 E	Z1K2	Z7K3 E
实施 例号	4-21	4-22	4-23	4-24	4-25
辅料 清单	Z2K2Y1 E	Z4K4Y4	F1S2K3 E	F2S3K4	F3S4K5
实施 例号	4-26	4-27	4-28	4-29	4-30

[0274]

辅料清单	F4S5K1	F5S1K2 E	F1S1K1Y1	F2S2K2Y2	F3S3K3
实施例号	4-31	4-32	4-33	4-34	4-35
辅料清单	F4S4K4 E	F5S5K5	B2F4S5K1 E	B5F1S2K2	B7F2S3K3
实施例号	4-36	4-37	4-38	4-39	4-40
辅料清单	B7F2S3K3 E	B8F3S3K5	F2K3 E	F1K2	F4K5
实施例号	4-41	4-42	4-43	4-44	
辅料清单	F4S5	F2S4 E	K2 E	K4	

[0275] 通过无机酸,如盐酸、磷酸,无机碱,如氢氧化钠、氢氧化钾,PH缓冲盐,如中国药典规定的缓冲盐,醋酸、醋酸钠、乳酸、苹果酸、枸橼酸调节PH值低于7。

[0276] 除上述辅料外还有余量的水。

[0277] 药理实施例1:体外实验

[0278] 采用生长因子诱导的鸡胚绒毛尿囊膜(CAM)血管增生模型观察式I化合物对血

[0279] 管增生的影响,了解式I化合物对血管生成的作用。

[0280] 实验材料:

[0281] 受精3日龄鸡胚

[0282] 玻璃纤维滤纸

[0283] 血管内皮细胞生长因子(VEGF)Chem1con公司产品

[0284] 将实施例1-13所制成的化合物先用DMSO溶解,再用PBS稀释至所需要的浓度(DMSO浓度<0.1%)

[0285] 实验方法

[0286] 1. CAM模型的建立:

[0287] 75%乙醇清洗鸡胚卵壳于超净台中吹干,水平放置5min后,在100mm培养皿边缘小心将卵壳敲碎,卵内容物置于培养皿中(培养皿中预先加有10ml DMEM培养基)。将此培养皿放入150mm大培养皿中(大培养皿中加少许水),盖上皿盖,置于37°C、5%CO₂的细胞培养箱中培养。

[0288] 2. 对CAM血管增生的影响

[0289] 用打孔机将玻璃纤维滤纸制成直径3mm的小圆片,湿热灭菌,将试剂各10μl滴于玻璃纤维滤纸上,制成药膜,吹干备用。鸡胚培养3d后,随机分组,每组10个,将给药组(1g/L)同时给予生长因子(2μg/L),以及生长因子(VEGF, 2μg/L)单独刺激组(阳性对照组)和PBS(磷酸盐缓冲液, pH 7.4)刺激组(阴性对照组)。将药膜贴于CAM和卵黄囊膜(yolk

sacmembrane, YSM)外2/3处血管较少的部位。加药48h后,显微镜下观察,计数药膜周围5mm内大、中、小血管数。

[0290] 表1 对CAM血管增生的影响表($\bar{x} \pm s$, n=10)

[0291]

使用物质	小血管	P(小血管中 各组对 VEGF组)	使用物质	小血管	P(小血管 中各组对 VEGF组)
PBS	9.86±0.61	<0.01			
VEGF	17.92±0.91				
实施例1-1盐酸盐	6.02±0.79	<0.01	实施例1-1	7.08±0.86	<0.01
实施例 1-2 甲磺酸盐	6.96±0.94	<0.05	实施例 1-2	8.04±1.02	<0.05
实施例 1-3 磷酸盐	6.50±1.03	<0.01	实施例 1-3	7.61±1.19	<0.01
实施例 1-4 枸橼酸盐	5.99±0.91	<0.05	实施例 1-4	6.94±0.94	<0.05
实施例 1-5 盐酸盐	5.39±0.83	<0.01	实施例 1-5	6.32±0.82	<0.01
实施例 1-6 甲磺酸盐	5.49±0.86	<0.01	实施例 1-6	6.57±0.97	<0.01
实施例 1-7 磷酸盐	6.17±1.06	<0.01	实施例 1-7	7.23±1.16	<0.01
实施例 1-8 枸橼酸盐	5.90±0.88	<0.01	实施例 1-8	6.83±0.86	<0.01
实施例 1-9 盐酸盐	6.76±0.91	<0.05	实施例 1-9	7.83±0.97	<0.05
实施例 1-10 甲磺酸盐	5.08±0.87	<0.01	实施例 1-10	7.16±0.80	<0.01
实施例 1-11 磷酸盐	7.58±0.92	<0.05	实施例 1-11	8.53±0.94	<0.05
实施例1-12枸橼酸盐	7.34±0.81	<0.05	实施例 1-12	8.38±0.85	<0.05
实施例1-13氢溴酸盐	5.87±0.86	<0.01	实施例 1-13	6.80±0.92	<0.01
实施例1-14酒石酸盐	5.68±0.79	<0.01	实施例 1-14	6.61±0.76	<0.01
实施例1-15硫酸盐	5.10±0.76	<0.01	实施例 1-15	6.01±0.71	<0.01
实施例1-16苯乙酸盐	5.74±0.69	<0.01	实施例 1-16	6.69±0.68	<0.01
实施例1-17富马酸盐	6.83±0.86	<0.01	实施例 1-17	7.86±0.84	<0.01
实施例1-18苯磺酸盐	6.68±0.81	<0.01	实施例 1-18	7.63±0.78	<0.01
实施例1-19马来酸盐	6.70±0.83	<0.01	实施例 1-19	7.76±0.89	<0.01
实施例1-20苹果酸盐	5.80±1.02	<0.01	实施例 1-20	6.73±1.16	<0.01
实施例1-21谷氨酸盐	6.95±0.78	<0.01	实施例 1-21	7.90±0.74	<0.01
实施例1-22羟乙磺酸	6.94±0.79	<0.01	实施例 1-22	7.88±0.75	<0.01

[0292]

盐					
---	--	--	--	--	--

[0293] 注:统计学方法数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示.组间比较应用t检验

[0294] 3.结果

[0295] 1式I化合物对VEGF诱导的CAM

[0296] 血管增生的影响结果见表1,PBS组血管生长良好.VEGF组小血管增生明显,式I化合物的各组血管增生明显受到抑制.小血管显著减少,基本回到正常水平。

[0297] CAM是经典的血管生成评价模型,具有方法简便、易观察、价廉等优点.是目前最常用的在体模型.VEGF是重要的促血管生成因子,能刺激内皮细胞的增生和迁移,促进血管生成,且在多种肿瘤组织中发现过度表达.本研究表明:式I化合物抑制VEGF诱导的CAM血管增生,表明式I化合物具有抑制VEGF的促血管生成作用。

[0298] 式I化合物对血管生成有抑制作用,进一步证实了具有抑制肿瘤血管生成的潜力。

[0299] 尤其是通过实验数据证明,化合物中含有氮杂环的化合物与含氧或硫杂环的化合物相比,抑制VEGF的促血管生成作用相对较低。

[0300] 而同样的化合物情况下,在注射剂中化合物的盐效果明显好于化合物。

[0301] 药理实施例2:体内实验

[0302] 1.实验动物及瘤株

[0303] 实验选用昆明种小鼠,雄性,体重(20±2)g,分组,每组10只。

[0304] 小鼠肉瘤瘤株S180

[0305] 2.药品

[0306] 顺铂(DDP)注射液:20ml:20mg/支。

[0307] 3.方法

[0308] 3.1瘤鼠模型的建立:小鼠肉瘤S180瘤株,腹腔传代接种。待腹水生长良好时,抽出腹水,细胞计数,调整细胞浓度为 2×10^7 个细胞/ml,在小鼠腋下皮下注射S180肉瘤细胞,每只接种0.25ml,于第14天观察局部肿瘤生长情况。

[0309] 3.2治疗及分组:小鼠于接种当天随机分组,每组10只。按下列表格给与药物试验分组情况表

[0310]

组号	活性成分	给药方式	给药量
对照组	生理盐水	每日口服一次	0.4ml
DDP组	顺铂	隔日腹腔注射一次	0.5mg/kg
1	实施例3-1	每日腹腔注射一次	1mg/kg
2	实施例 3-2	每日腹腔注射一次	1mg/kg
3	实施例 3-3	每日腹腔注射一次	1mg/kg
4	实施例 3-4	每日腹腔注射一次	1mg/kg
5	实施例 3-5	每日腹腔注射一次	1mg/kg

[0311]

6	实施例 3-6	每日腹腔注射一次	1mg/kg
7	实施例 3-7	每日腹腔注射一次	1mg/kg
8	实施例 3-8	每日腹腔注射一次	1mg/kg
9	实施例 3-9	每日腹腔注射一次	1mg/kg
10	实施例 3-10	每日腹腔注射一次	1mg/kg
11	实施例 3-11	每日腹腔注射一次	1mg/kg
12	实施例 3-12	每日腹腔注射一次	1mg/kg
13	实施例2-1	每日腹腔注射一次	1mg/kg
14	实施例 2-2	每日腹腔注射一次	1mg/kg
15	实施例 2-3	每日腹腔注射一次	1mg/kg
16	实施例 2-4	每日腹腔注射一次	1mg/kg
17	实施例 2-5	每日腹腔注射一次	1mg/kg
18	实施例 2-6	每日腹腔注射一次	1mg/kg
19	实施例 2-7	每日腹腔注射一次	1mg/kg
20	实施例 2-8	每日腹腔注射一次	1mg/kg
21	实施例 2-9	每日腹腔注射一次	1mg/kg
22	实施例 2-10	每日腹腔注射一次	1mg/kg
23	实施例 2-11	每日腹腔注射一次	1mg/kg
24	实施例2-12	每日腹腔注射一次	1mg/kg
25	实施例 3-13	每日腹腔注射一次	1mg/kg
26	实施例 3-14	每日腹腔注射一次	1mg/kg
27	实施例 3-15	每日腹腔注射一次	1mg/kg
28	实施例 3-16	每日腹腔注射一次	1mg/kg
29	实施例 3-17	每日腹腔注射一次	1mg/kg
30	实施例 3-18	每日腹腔注射一次	1mg/kg
31	实施例 3-19	每日腹腔注射一次	1mg/kg
32	实施例 3-20	每日腹腔注射一次	1mg/kg
33	实施例 3-21	每日腹腔注射一次	1mg/kg
34	实施例 3-22	每日腹腔注射一次	1mg/kg
35	实施例2-13	每日腹腔注射一次	1mg/kg
36	实施例2-14	每日腹腔注射一次	1mg/kg
37	实施例2-15	每日腹腔注射一次	1mg/kg
38	实施例2-16	每日腹腔注射一次	1mg/kg
39	实施例2-17	每日腹腔注射一次	1mg/kg
40	实施例2-18	每日腹腔注射一次	1mg/kg
41	实施例2-19	每日腹腔注射一次	1mg/kg

[0312]

42	实施例2-20	每日腹腔注射一次	1mg/kg
43	实施例2-21	每日腹腔注射一次	1mg/kg
44	实施例2-22	每日腹腔注射一次	1mg/kg

[0313] 注:实施例试验组中给药量按活性成分计。

[0314] 根据文献“顺铂对小鼠骨髓遗传毒性的研究”(《癌变·畸变·突变》,1996年8卷6期,362-365)中的介绍,对小鼠采用0.5mg/kg的给药量。

[0315] 用药10d,末次灌胃后60min,处死各组小鼠,剥取瘤块、称重。

[0316] 3.3统计方法:运用SPSS统计软件,采用q检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

[0317] 4.S180各组小鼠移植瘤重变化比较结果

[0318] 瘤重的变化:各治疗组瘤重均显著低于对照组,与对照组比较,差异均有统计学意义,实验结果表明各种式I化合物对S180移植瘤有明显抑制作用,抑瘤率=(对照组瘤重均值-实验组瘤重均值)/对照组瘤重均值 $\times 100\%$,具体情况见表2。

[0319] 表2 式I化合物对S180移植瘤的抑制作用

组别	平均抑瘤率 (%)	组别	平均抑瘤率 (%)
对照组		22	49.1
DDP组	49.8	23	41.4
1	44.3	24	40.3
2	39.9	25	46.0
3	43.2	26	44.1
4	40.4	27	48.9
5	45.7	28	46.8
6	48.5	29	45.1
7	41.5	30	43.6
8	46.9	31	45.8
[0320] 9	41.7	32	47.7
10	42.3	33	43.6
11	35.4	34	43.8
12	32.8	35	49.9
13	42.8	36	48.0
14	46.7	37	51.9
15	43.1	38	47.6
16	46.1	39	48.3
17	44.2	40	49.1
18	42.0	41	47.8
19	48.9	42	51.6
20	42.9	43	48.8
[0321] 21	48.8	44	47.2

[0322] 5结论

[0323] 侵袭性生长和转移潜能是恶性肿瘤的基本特征,也是恶性肿瘤患者致死的主要原因,有确切证据表明,90%以上的恶性肿瘤患者最终死于肿瘤转移和复发,而且转移通常早期发生,在临床诊断出原发瘤时约50%的患者已产生远处转移。对于快速增殖、极少凋亡、多灶性分布、异质性生长的转移瘤,目前的手术、放疗、化疗等常规治疗手段常遭失败,最终患者死亡。转移实乃恶性肿瘤顽固性和难治性的根本原因。研究表明:在实体瘤的生长、浸润和转移中,持续的血管生成是一个关键因素。当瘤细胞分裂增值到一定的体积时(一般不超过1~2mm²),如果仍无血管长入提供必须的营养物质和氧以及增殖所需要的各种因子,其死亡的细胞数和增生的细胞数大致相等,瘤细胞团停止扩张达到相对稳定的状态。当肿瘤诱发宿主的血管增殖,一些新生血管长入肿瘤组织后,肿瘤细胞群迅速增加,体积增大,向周围组织浸润,并具有转移倾向。药理实施例1表明,式I化合物对VEGF诱导的CAM血管增生产存在这明显的抑制作用,进一步证实了该化合物具有抑制肿瘤血管生成的潜力。通过药

理实施例2体内实验结果表明,式I化合物能够抑制肿瘤的生长,实施例组的抑瘤率和DDP组的抑瘤率相比,两者近似,而DDP是公认肿瘤的代表性治疗药物,所以说明式I化合物通过抑制新生血管生成,具有治疗肿瘤的作用。

[0324] 尤其是通过实验数据证明,化合物中含有氮杂环的化合物与含氧或硫杂环的化合物相比,抑制肿瘤生长作用相对较低。而在含氮杂环的化合物中1-1、1-3、1-5、1-6、1-8的药理作用好于其他。而同样的化合物情况下,在注射剂中化合物的盐效果明显好于化合物。

[0325] 药理实施例3哮喘药理实验

[0326] 1、动物模型

[0327] 选取健康雄性Wistar大鼠(对检查出存在细菌、细菌感染的大鼠不予选用),体重为 200 ± 10 g,放入5升左右的玻璃罩中,以400mmHg的压力喷入3%氯化乙酰胆碱和0.1%磷酸组织胺容积混合液15秒钟。喷雾停止后,观察大鼠的引喘潜伏期(即发生哮喘、呼吸极度困难,直至抽搐跌倒的时间),引喘潜期小于70秒或大于120秒的大鼠不予选用。

[0328] 2、实验方法

[0329] 取经测定引喘潜伏期合格的大鼠,按照下表中的组别进行随机分组,每组10只,每天在5升左右的玻璃罩中进行给药,实验组是将实施例1-1至1-22中的药物及其盐(实施例2-1至2-22或实施例3-1至3-22的制剂实施例),给药分组方式同药理实施例2,按照注射途径同时给予药物,模型组1不给药,给药的第7天当给予全部药物后1.5小时后喷雾给予0.3%二盐酸组织胺,观察给药物前后引喘潜伏期及抽搐发生率的变化(引喘时动物6分钟内不出现跌倒者以引喘伏期为360秒计算)。

[0330] 本药理实施例中实验组号与活性成分对照方式与药理实施例2相同。

[0331] 3、实验过程及结果:动物发生哮喘、直至抽搐跌倒的时间见下表。

[0332] 表1-1对照实施例实验结果($n=10$, mean \pm SD)

[0333]

组号	给药剂量(mg/kg)	引喘潜伏期/s	
		药前	药后
1	1	88.8±2.1	110.2±1.3
2	1	89.6±2.5	127.1±1.2
3	1	89.2±1.9	119.1±1.1
4	1	89.1±2.3	121.0±1.3
5	1	89.3±2.6	106.1±1.1
6	1	90.2±2.5	119.6±1.2
7	1	88.7±1.8	126.0±1.2
8	1	88.4±1.6	115.2±1.2
9	1	89.2±1.7	134.1±1.4
10	1	88.9±1.9	136.0±1.2
11	1	87.8±1.3	128.6±1.3
12	1	88.1±1.5	129.1±1.2
13	1	88.8±2.1	115.2±1.1
14	1	89.6±2.5	131.2±0.99
15	1	89.2±1.9	122.0±1.2
16	1	89.1±2.3	124.7±0.90
17	1	89.3±2.6	105.6±1.2
18	1	90.2±2.5	119.3±1.2
19	1	88.7±1.8	136.5±0.93
20	1	88.4±1.6	121.0±1.3
21	1	89.2±1.7	139.9±0.99
22	1	88.9±1.9	146.5±0.92
23	1	87.8±1.3	133.7±1.3
24	1	88.1±1.5	134.7±0.95
25	1	89.1±1.3	103.6±1.1
26	1	88.6±1.5	105.4±1.2
27	1	89.2±1.1	110.4±0.91
28	1	87.5±1.5	111.0±1.2
29	1	87.6±1.2	103.1±1.2
30	1	89.1±1.2	100.5±1.3
31	1	87.4±1.1	103.1±1.2

[0334]	32	1	87.9±1.4	111.8±1.3
	33	1	87.2±1.3	115.4±1.1
	34	1	88.7±1.4	104.7±1.2
	35	1	89.1±1.3	108.1±1.3
	36	1	88.6±1.5	112.0±0.97
	37	1	89.2±1.1	115.1±1.1
	38	1	87.5±1.5	119.6±0.92
	39	1	87.6±1.2	110.8±1.3
	40	1	89.1±1.2	104.9±0.95
	41	1	87.4±1.1	107.2±1.1
	42	1	87.9±1.4	120.2±1.2
	43	1	87.2±1.3	124.4±1.1
	44	1	88.7±1.4	108.4±1.2
	模型组1	0	88.9±1.7	89.8±2.2

[0335] 通过药理实施例3体内实验结果表明,式I化合物能够提高动物引喘潜伏期时间,实施例组的引喘潜伏期和模型组的引喘潜伏期相比,两者差距明显,所以说明式I化合物通过抑制新生血管生成,具有治疗哮喘、慢性阻塞性肺炎等呼吸道炎症疾病的作用。

[0336] 尤其是通过实验数据证明,式I化合物及其生理上的盐中含有氮杂环的化合物与含氧或硫杂环的化合物相比,提高动物引喘潜伏期时间相对较高,疗效明显好。

[0337] 实施例1-1至1-22的其他盐的制备方法

[0338]

化合物	实施例 1-1 的丙酮酸盐	实施例 1-2 的乙酸盐	实施例 1-3 的三氟乙酸盐	实施例 1-4 的三苯基乙酸盐
化合物	实施例 1-5 的苯乙酸盐	实施例 1-6 的甲氧基苯乙酸盐	实施例 1-7 的氨基磺酸盐	实施例 1-8 的磺胺酸盐
化合物	实施例 1-9 琥珀酸盐	实施例 1-10 的草酸盐	实施例 1-11 的天冬氨酸盐	实施例 1-12 的草酰乙酸盐
化合物	实施例 1-13 的乙磺酸盐	实施例 1-14 的对甲苯磺酸盐	实施例 1-15 的苯磺酸盐	实施例 1-16 的萘磺酸盐
化合物	实施例 1-17 的萘二磺酸盐	实施例 1-18 的水杨酸盐	实施例 1-19 的戊二酸盐	实施例 1-20 的葡糖酸盐
化合物	实施例 1-21 的丙三羧酸盐	实施例 1-22 的肉桂酸盐	实施例 1-1 的 4-甲基肉桂酸盐	实施例 1-2 的 4-甲氧基肉桂酸盐

[0339]

化合物	实施例 1-3 的 α -苯基肉桂酸 盐	实施例 1-4 的 肉桂酸盐	实施例 1-5 的 抗坏血酸盐	实施例 1-6 的油 酸盐
化合物	实施例 1-7 的 萘甲酸盐	实施例 1-8 的 1-羟基-2-萘甲酸 盐	实施例 1-9 的 萘-2-丙烯酸盐	实施例 1-10 的 4- 甲氧基苯甲 酸盐
化合物	实施例 1-11 的 2-羟基苯甲酸 盐	实施例 1-12 的 4- 羟基苯甲酸 盐	实施例 1-13 的 4- 氯苯甲酸盐	实施例 1-14 的 4- 苯基苯甲酸 盐
化合物	实施例 1-15 的 1,4- 苯二丙烯酸 盐			

[0340] 化合物1-2至1-22的盐的制备方法同实施例1-1的盐酸盐制备方法-1或2的方法。

[0341] 上述盐均通过元素分析进行验证。

[0342] 实施例1-1至1-22中的R见上表。