

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480026811.3

[51] Int. Cl.

A61K 31/454 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 11 月 22 日

[11] 公开号 CN 1867331A

[51] Int. Cl. (续)

C07D 211/88 (2006.01)

C07D 209/46 (2006.01)

C07D 209/44 (2006.01)

A61K 31/4035 (2006.01)

A61K 31/45 (2006.01)

A61K 31/536 (2006.01)

C07D 211/86 (2006.01)

C07D 211/84 (2006.01)

[22] 申请日 2004.9.17

[21] 申请号 200480026811.3

[30] 优先权

[32] 2003.9.17 [33] US [31] 60/504,724

[86] 国际申请 PCT/US2004/030506 2004.9.17

[87] 国际公布 WO2005/028436 英 2005.3.31

[85] 进入国家阶段日期 2006.3.17

[71] 申请人 美国政府健康及人类服务部

地址 美国马里兰州

[72] 发明人 奈杰尔·H·格雷格

哈罗德·霍洛韦 阿诺德·布罗西

朱晓翔 托尼·乔达诺 于乾升

威廉·D·菲格

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任
公司

代理人 樊卫民 郭国清

权利要求书 24 页 说明书 65 页 附图 11 页

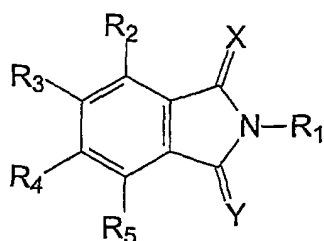
[54] 发明名称

作为 TNF - α 调节剂的沙利度胺类似物

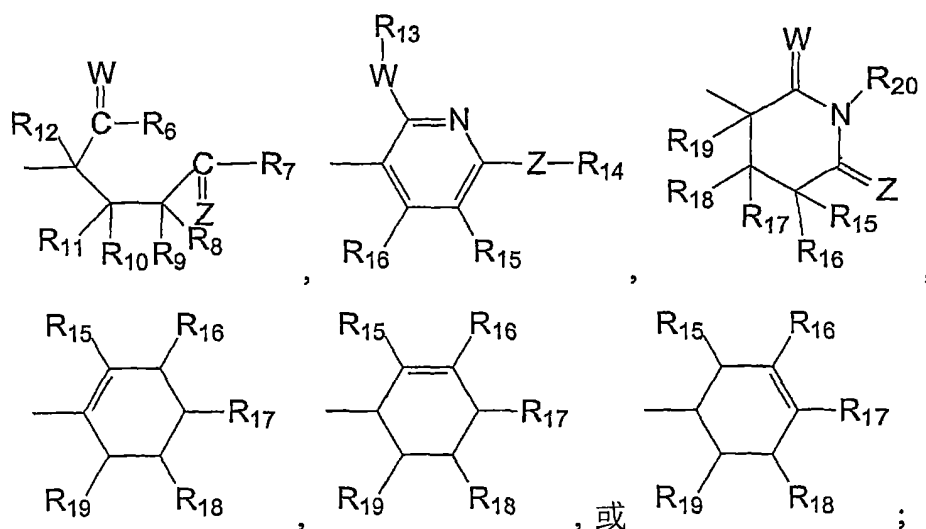
[57] 摘要

本发明公开了能调节肿瘤坏死因子 α (TNF - α) 活性和血管生成的沙利度胺类似物。在特别公开的实施方案中, 沙利度胺类似物为等排的含硫类似物。本发明还公开了用该类似物治疗患者的方法。

1. 一种化合物或其立体异构体或其可药用的盐，该化合物具有下式：

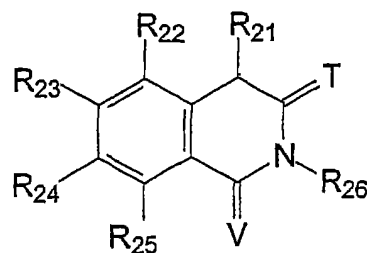


其中 X 和 Y 独立地为 CH₂、氧或硫，如果 R₁ 不包括硫原子，则 X 和 Y 中的至少一个为硫；R₂-R₅ 各自独立地为氢、羟基、酰基、取代的酰基、酰氧基、取代的酰氧基、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、烷氧基、取代的烷氧基、芳基、取代的芳基、氨基、取代的氨基、卤素、硝基、或连接形成五元或六元的未取代或取代的脂族环、芳族环或杂环；R₁ 为未取代或取代的脂族或芳族杂环、未取代或取代的环烯环、

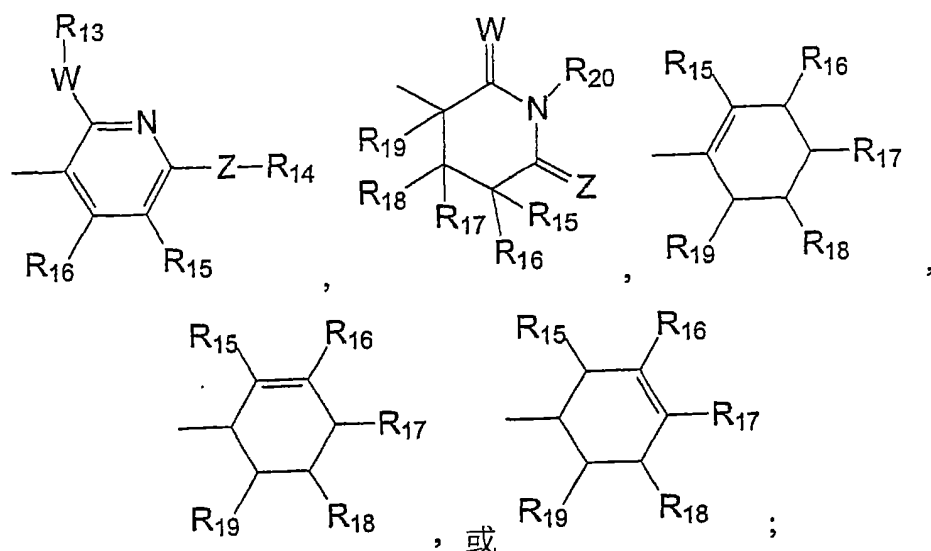


其中 W 和 Z 各自独立地为氧或硫，R₆ 和 R₇ 各自独立地为羟基、烷氧基或取代的烷氧基，R₈-R₁₂ 各自独立地为氢、羟基、酰基、取代的酰基、酰氧基、取代的酰氧基、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、烷氧基、取代的烷氧基、芳基、取代的芳基、

氨基、取代的氨基、卤素或硝基； R_{13} 和 R_{14} 各自独立地为氢、烷基或取代的烷基； R_{20} 为氢、羟基、烷基或取代的烷基； R_{15} - R_{19} 各自独立地为氢、羟基、酰基、取代的酰基、酰氧基、取代的酰氧基、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、烷氧基、取代的烷氧基、芳基、取代的芳基、氨基、取代的氨基、卤素或硝基；或者该化合物具有下式：

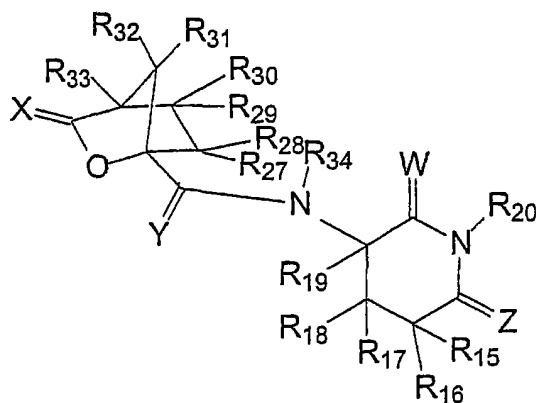


其中 T 和 V 独立地为氧或硫， R_{21} - R_{25} 独立地为氢、羟基、酰基、取代的酰基、酰氧基、取代的酰氧基、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、烷氧基、取代的烷氧基、芳基、取代的芳基、氨基、取代的氨基、卤素或硝基，例如氢、低级烷基、酰氧基、卤素、羟基、氨基或硝基，例如氢、酰氧基或羟基； R_{26} 为

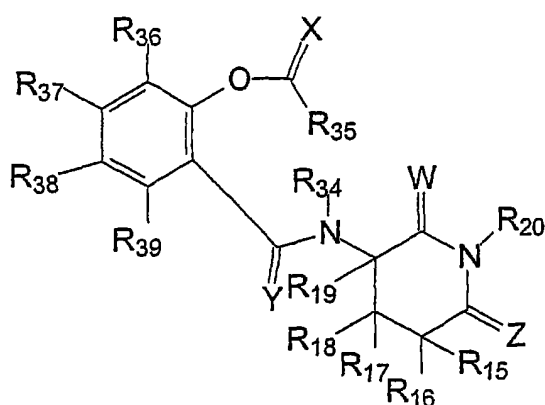


R_{13} 和 R_{14} 各自独立地为氢、烷基或取代的烷基； R_{20} 为氢、羟基、烷基或取代的烷基； R_{15} - R_{19} 各自独立地为氢、羟基、酰基、取代的酰基、酰氧基、取代的酰氧基、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、

炔基、取代的炔基、烷氧基、取代的烷氧基、芳基、取代的芳基、氨基、取代的氨基、卤素或硝基；或者该化合物具有下式：

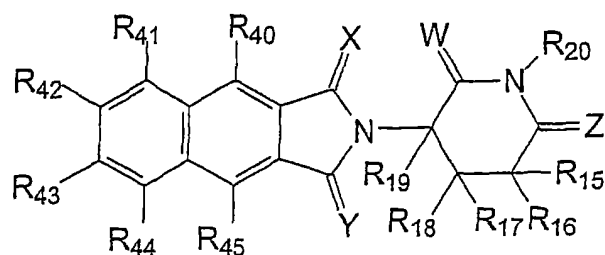


其中 X、Y、W 和 Z 各自独立地为氧或硫；R₂₀ 为氢、羟基、烷基或取代的烷基；R₁₅-R₁₉ 各自独立地为氢、羟基、酰基、取代的酰基、酰氧基、取代的酰氧基、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、烷氧基、取代的烷氧基、芳基、取代的芳基、氨基、取代的氨基、卤素或硝基；R₂₇-R₃₃ 各自独立地为氢、羟基、酰基、取代的酰基、酰氧基、取代的酰氧基、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、烷氧基、取代的烷氧基、芳基、取代的芳基、氨基、取代的氨基、卤素或硝基，例如氢、低级烷基、酰氧基、卤素、羟基、氨基或硝基，例如氢、酰氧基或羟基；R₃₄ 为氢、烷基或取代的烷基；或者该化合物具有下式：

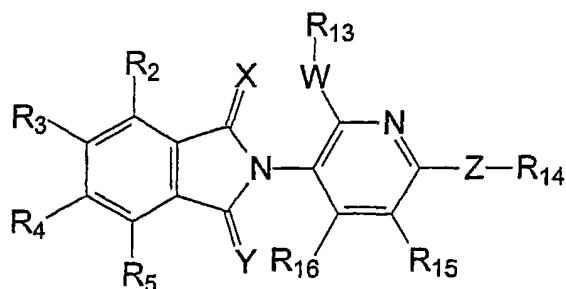


其中 X、Y、W 和 Z 独立地为氧或硫，R₂₀ 为氢、羟基、烷基或取代的烷基；R₁₅-R₁₉ 各自独立地为氢、羟基、酰基、取代的酰基、酰氧

基、取代的酰氧基、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、烷氧基、取代的烷氧基、芳基、取代的芳基、氨基、取代的氨基、卤素或硝基； R_{34} 和 R_{35} 为烷基或取代的烷基， R_{36} - R_{39} 各自独立地为氢、羟基、酰基、取代的酰基、酰氧基、取代的酰氧基、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、烷氧基、取代的烷氧基、芳基、取代的芳基、氨基、取代的氨基、卤素或硝基；或该化合物具有下式：

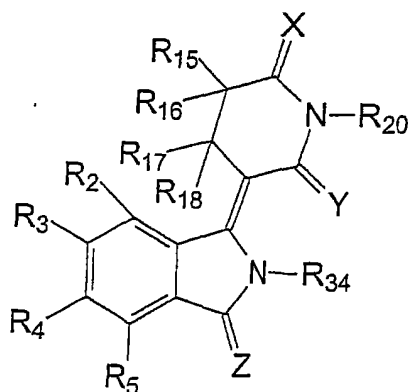


其中 X、Y、W 和 Z 各自独立地为氧或硫； R_{20} 为氢、羟基、烷基或取代的烷基； R_{15} - R_{19} 各自独立地为氢、羟基、酰基、取代的酰基、酰氧基、取代的酰氧基、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、烷氧基、取代的烷氧基、芳基、取代的芳基、氨基、取代的氨基、卤素或硝基； R_{40} - R_{45} 各自独立地为氢、羟基、酰基、取代的酰基、酰氧基、取代的酰氧基、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、烷氧基、取代的烷氧基、芳基、取代的芳基、氨基、取代的氨基、卤素或硝基；或者该化合物具有下式：

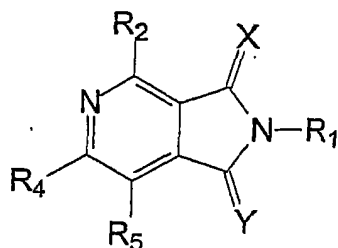


其中 X、Y、W 和 Z 独立地为氧或硫， R_{13} 和 R_{14} 各自独立地为氢、烷基或取代的烷基； R_2 - R_5 、 R_{15} 和 R_{16} 各自独立地为氢、羟基、酰基、取代的酰基、酰氧基、取代的酰氧基、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、烷氧基、取代的烷氧基、芳基、取代

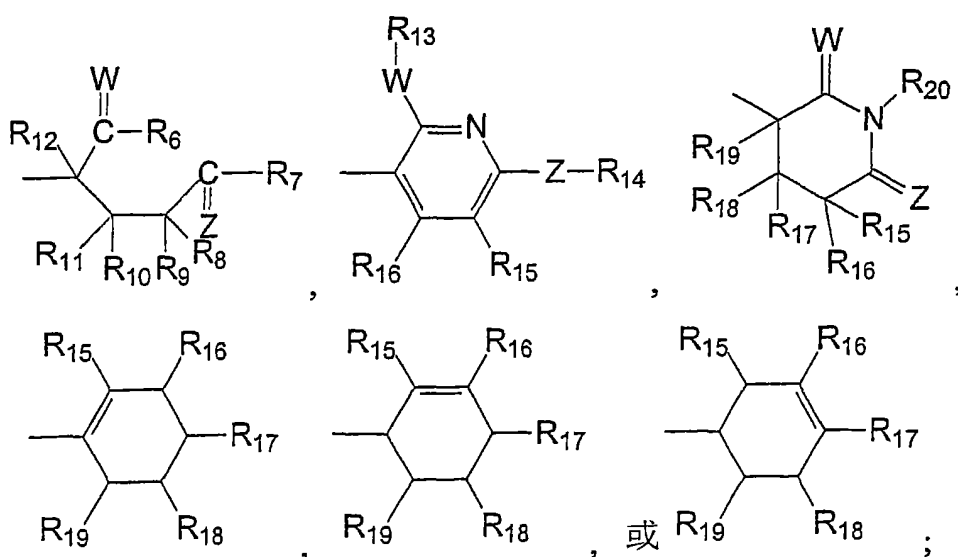
的芳基、氨基、取代的氨基、卤素或硝基；或者该化合物具有下式：



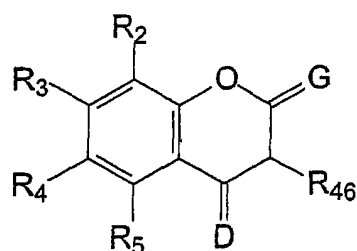
其中 X、Y 和 Z 各自独立地为氧或硫，R₂₀ 为氢、羟基、烷基或取代的烷基；R₂-R₅ 和 R₁₅-R₁₈ 各自独立地为氢、羟基、酰基、取代的酰基、酰氧基、取代的酰氧基、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、烷氧基、取代的烷氧基、芳基、取代的芳基、氨基、取代的氨基、卤素或硝基；R₃₄ 为烷基或取代的烷基；或者该化合物具有下式：



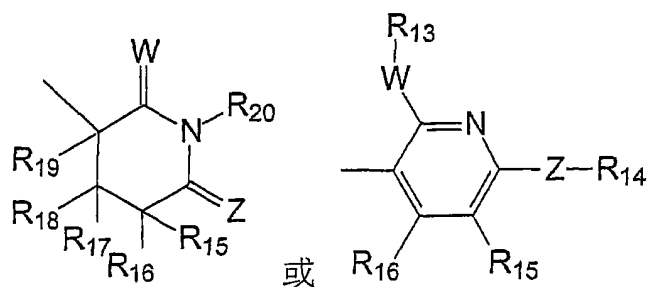
其中 X 和 Y 独立地为氧或硫，R₂、R₄ 和 R₅ 各自独立地为氢、羟基、酰基、取代的酰基、酰氧基、取代的酰氧基、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、烷氧基、取代的烷氧基、芳基、取代的芳基、氨基、取代的氨基、卤素或硝基；R₁ 为未取代或取代的脂族或芳族杂环、未取代或取代的环烯环、



其中 W 和 Z 各自独立地为氧或硫； R_6 和 R_7 各自独立地为羟基、烷氧基或取代的烷氧基， R_8 - R_{12} 各自独立地为氢、羟基、酰基、取代的酰基、酰氧基、取代的酰氧基、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、烷氧基、取代的烷氧基、芳基、取代的芳基、氨基、取代的氨基、卤素或硝基； R_{13} 和 R_{14} 各自独立地为氢、烷基或取代的烷基； R_{20} 为氢、羟基、烷基或取代的烷基； R_{15} - R_{19} 各自独立地为氢、羟基、酰基、取代的酰基、酰氧基、取代的酰氧基、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、烷氧基、取代的烷氧基、芳基、取代的芳基、氨基、取代的氨基、卤素或硝基；或者该化合物具有下式：

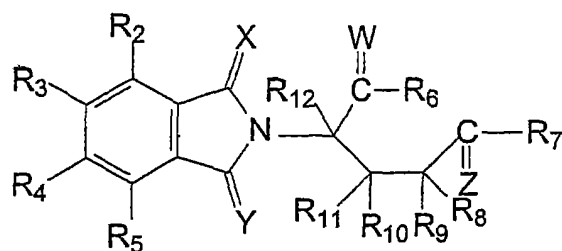


其中 G 和 D 各自独立地为氧或硫， R_2 - R_5 如前所述各自独立地为氢、羟基、酰基、取代的酰基、酰氧基、取代的酰氧基、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、烷氧基、取代的烷氧基、芳基、取代的芳基、氨基、取代的氨基、卤素或硝基， R_{46} 为



其中 W、Z 独立地为氧或硫； R_{13} 和 R_{14} 各自独立地为氢、烷基或取代的烷基； R_{20} 为氢、羟基、烷基或取代的烷基； R_{15} - R_{19} 各自独立地为氢、羟基、酰基、取代的酰基、酰氧基、取代的酰氧基、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、烷氧基、取代的烷氧基、芳基、取代的芳基、氨基、取代的氨基、卤素或硝基。

2. 如权利要求 1 所述的化合物或其立体异构体或其可药用的盐，其中该化合物具有下式：

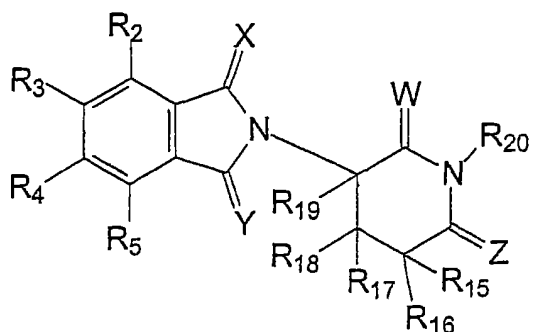


其中 X、Y、W 和 Z 独立地为硫或氧，X、Y、W 和 Z 中的至少一个为硫。

3. 如权利要求 2 所述的化合物，其中 R_2 - R_5 和 R_8 - R_{11} 中的至少一个为羟基。

4. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 X、Y、W 和 Z 中的至少两个为硫。

5. 如权利要求 1 所述的化合物或其立体异构体或其可药用的盐，其中该化合物具有下式：



其中 W、X、Y 和 Z 各自独立地为硫或氧，W、X、Y 和 Z 中的至少一个为硫。

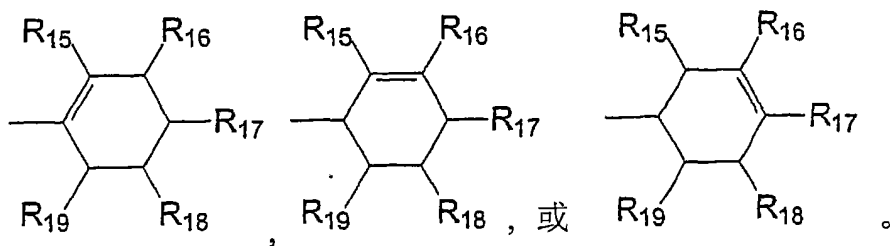
6. 如权利要求 5 所述的化合物，其中 R_2 - R_5 和 R_{15} - R_{19} 中的至少一个为羟基。

7. 如权利要求 6 所述的化合物，其中 R_2 - R_5 和 R_{15} - R_{19} 各自独立地为氢、低级烷基、酰氧基、卤素、羟基、氨基或硝基。

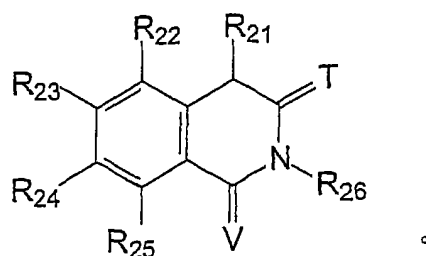
8. 如权利要求 5 所述的化合物，其中 X、Y、W 和 Z 中的至少两个为硫。

9. 如权利要求 8 所述的化合物，其中化合物为 2,3-二氢-3-硫代-2-(2-氧代-6-硫代-3-哌啶基)-1H-异吲哚-1-酮或 2,3-二氢-3-硫代-2-(2,6-二硫代-3-哌啶基)-1H-异吲哚-1-酮。

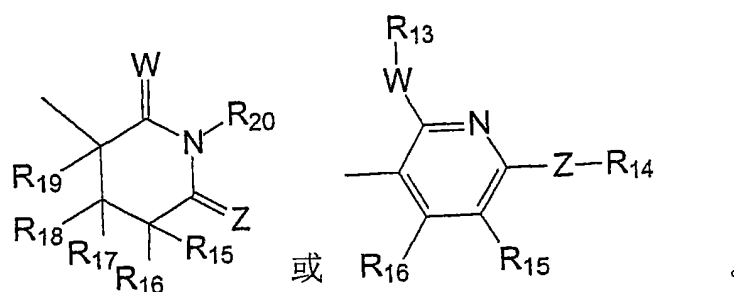
10. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 R_1 为



11. 如权利要求 1 所述的化合物或其立体异构体或其可药用的盐，
其中该化合物满足下列化学式：

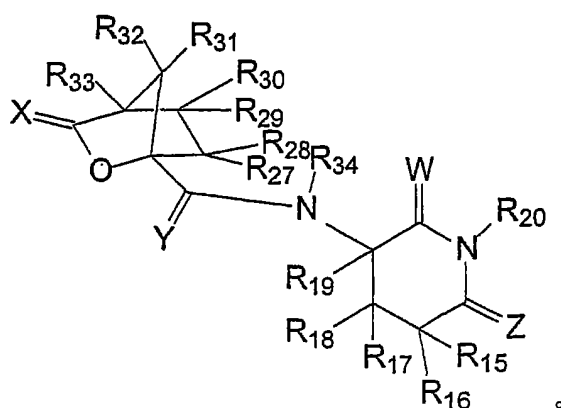


12. 如权利要求 11 所述的化合物，其中 R_{26} 为：



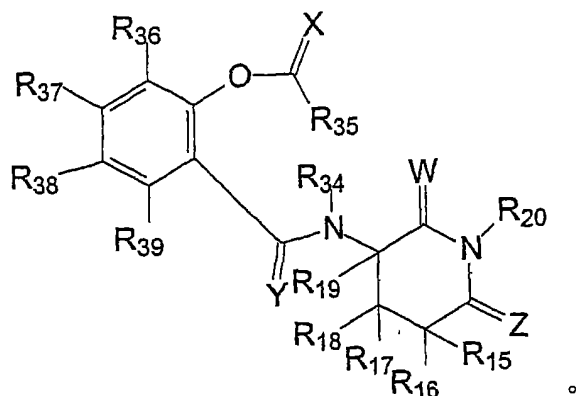
13. 如权利要求 12 所述的化合物，其中 T、V、W 和 Z 中的至少一个为硫。

14. 如权利要求 1 所述的化合物或其立体异构体或其可药用的盐，
其中该化合物满足下式：



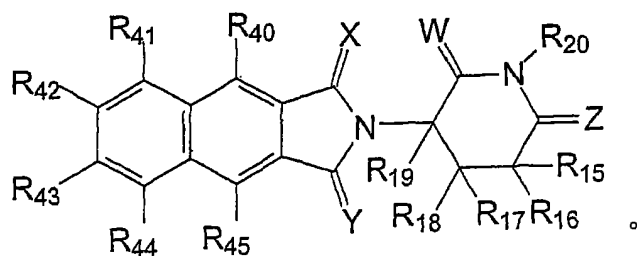
15. 如权利要求 15 所述的化合物, 其中 X、Y、W 和 Z 中的至少一个为硫。

16. 如权利要求 1 所述的化合物或其立体异构体或其可药用的盐, 其中该化合物满足下式:

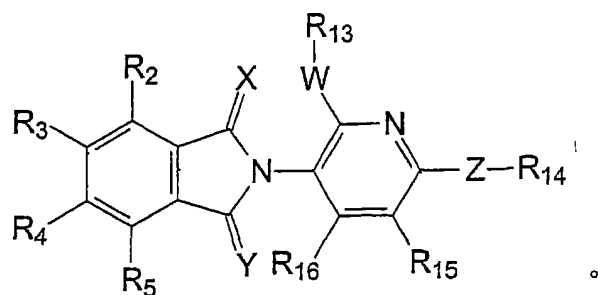


17. 如权利要求 16 所述的化合物, 其中 X、Y、W 和 Z 中的至少一个为硫。

18. 如权利要求 1 所述的化合物或其立体异构体或其可药用的盐, 其中该化合物满足下式:

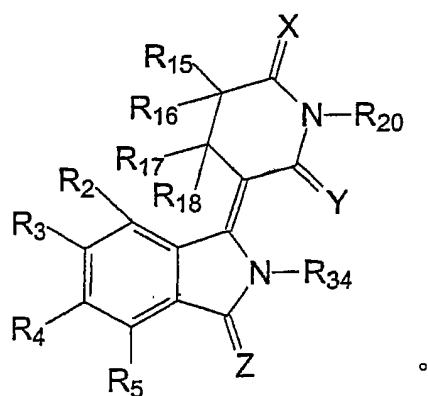


19. 如权利要求 1 所述的化合物或其立体异构体或其可药用的盐, 其中该化合物满足下式:



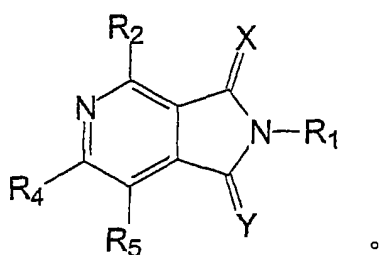
20. 如权利要求 19 所述的化合物,其中 X 和 Y 中的至少一个为硫。

21. 如权利要求 1 所述的化合物或其立体异构体或其可药用的盐,其中该化合物满足下式:

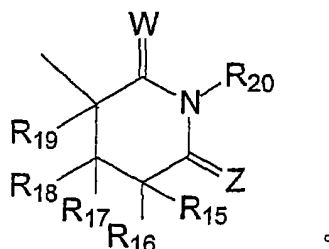


22. 如权利要求 21 所述的化合物,其中 X、Y 和 Z 中的至少一个为硫。

23. 如权利要求 1 所述的化合物或其立体异构体或其可药用的盐,其中该化合物满足下列化学式:

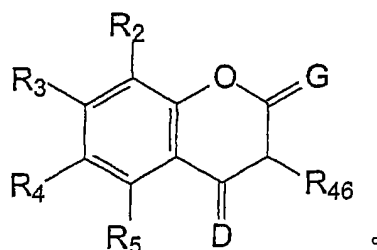


24. 如权利要求 23 所述的化合物, 其中 R_1 为



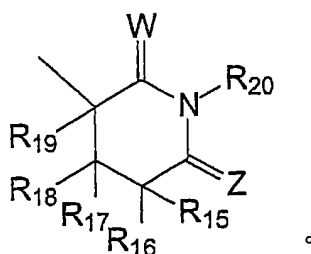
25. 如权利要求 24 所述的化合物, 其中 X 、 Y 、 W 和 Z 中的至少一个为硫。

26. 如权利要求 1 所述的化合物或其立体异构体或其可药用的盐, 其中该化合物满足下式:

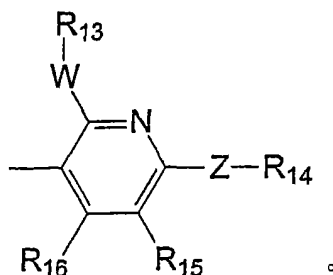


27. 如权利要求 26 所述的化合物, 其中 G 和 D 中的至少一个为硫。

28. 如权利要求 26 所述的化合物, 其中 R_{46} 为



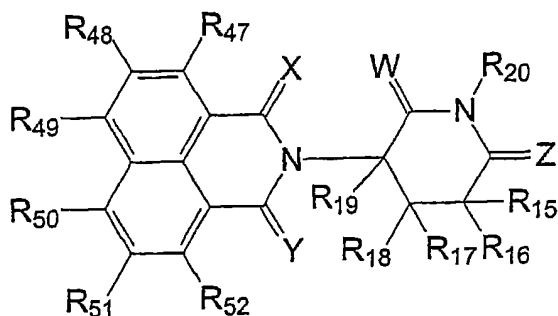
29. 如权利要求 26 所述的化合物, 其中 R_{46} 为



30. 如权利要求 28 或 29 所述的化合物, 其中 G、D、W 和 Z 中的至少一个为硫。

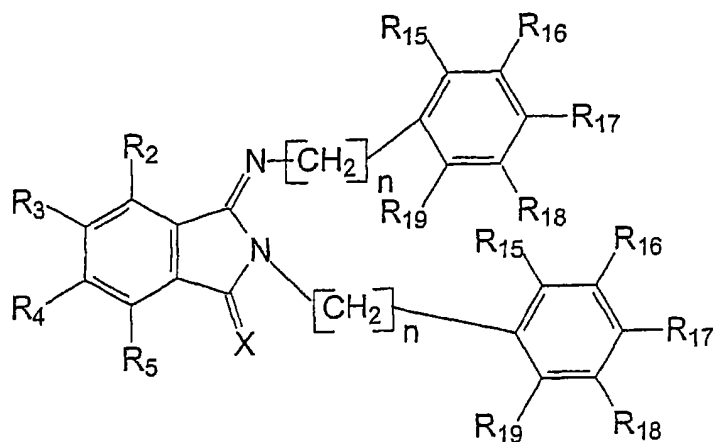
31. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中该化合物为: 1-硫代-3-氧代-2-(2-氧代-6-硫代哌啶-3-基)异吲哚啉、1,3-二氧代-2-(2,6-二硫代哌啶-3-基)异吲哚啉、1-硫代-3-氧代-2-(2,6-二硫代哌啶-3-基)异吲哚啉、N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,3-萘二羧酰胺、1,3-二氧代-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氮杂异吲哚啉、1,3-二氧代-2-(1-苯乙基-2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉、2-乙酰基-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯甲酰胺、2-(2-氧代-6-硫代-3-哌啶基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮、2-(1,3-二氢-1-氧代-3-硫代-2H-异吲哚-2-基)-戊二酸二甲酯、2-(1,3-二氢-1,3-二硫代-2H-异吲哚-2-基)-戊二酸二甲酯、2-(1,3-二氢-1-氧代-3-硫代-2H-异吲哚-2-基)-戊二酸、2,3-二氢-3-硫代-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1H-异吲哚-1-酮、2-(2,6-二硫代-3-哌啶基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮、2,3-二氢-3-硫代-2-(2-氧代-6-硫代-3-哌啶基)-1H-异吲哚-1-酮、2,3-二氢-3-硫代-2-(2,6-二硫代-3-哌啶基)-1H-异吲哚-1-酮、2-(3-环己烯基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二硫酮、2,3-二氢-3-硫代-2-(3-环己烯基)-1H-异吲哚-1-酮、3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯并恶嗪-2,4-二酮、3-苄基氨基-2,6-哌啶二酮、或 3-[2',6'-哌啶二酮-3'-基]-7-氨基-2H-1,3-苯并恶嗪-2,4(3H)-二酮。

32. 一种调节患者体内 TNF- α 活性的方法, 该方法包括向患者施用治疗有效量的权利要求 1 至 31 中的一种或多种化合物、和具有下式的化合物或其可药用的盐或其立体异构体:



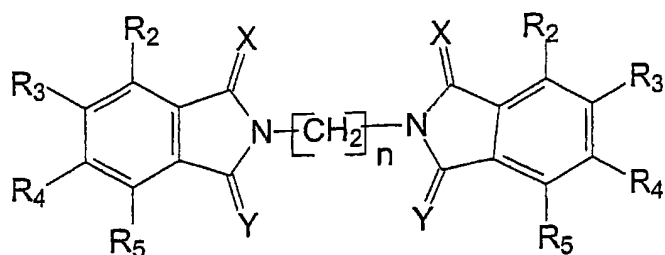
其中 X、Y、W 和 Z 独立地为氧或硫；W、Z、R₁₅-R₂₀ 如前所述；R₄₇-R₅₂ 各自独立地为氢、羟基、酰基、取代的酰基、酰氧基、取代的酰氧基、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、烷氧基、取代的烷氧基、芳基、取代的芳基、氨基、取代的氨基、卤素或硝基；

或具有下式的化合物或其可药用的盐或其立体异构体：



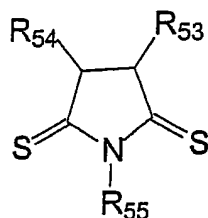
其中 $n=1-5$ ；X 为氧或硫；R₂-R₅ 和 R₁₅-R₁₉ 各自独立地为氢、羟基、酰基、取代的酰基、酰氧基、取代的酰氧基、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、烷氧基、取代的烷氧基、芳基、取代的芳基、氨基、取代的氨基、卤素或硝基；

或具有下式的化合物或其可药用的盐或其立体异构体：

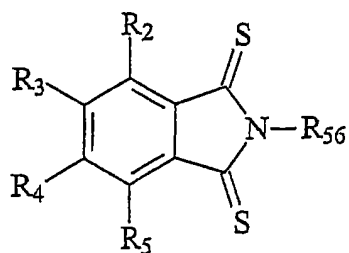


其中 X 和 Y 各自独立地为氧或硫, $n=1-5$, R_2-R_5 各自独立地为氢、羟基、酰基、取代的酰基、酰氧基、取代的酰氧基、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、烷氧基、取代的烷氧基、芳基、取代的芳基、氨基、取代的氨基、卤素或硝基;

或具有下式的化合物或其可药用的盐或其立体异构体:



其中 R_{53} 和 R_{54} 各自独立地为氢、羟基、酰基、取代的酰基、酰氧基、取代的酰氧基、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、烷氧基、取代的烷氧基、芳基、取代的芳基、氨基、取代的氨基、卤素或硝基; R_{55} 为氢、烷基、或取代的烷基; 或具有下式的化合物或其可药用的盐或其立体异构体:

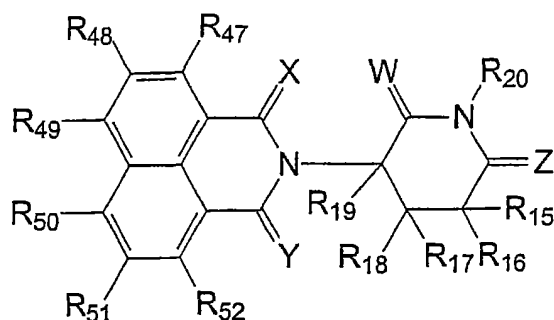


其中 R_2-R_5 各自独立地为氢、羟基、酰基、取代的酰基、酰氧基、取代的酰氧基、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、烷氧基、取代的烷氧基、芳基、取代的芳基、氨基、取代的氨基、卤素或硝基; R_{56} 为氢、烷基或取代的烷基。

33. 如权利要求 32 所述的方法, 其中该化合物为权利要求 1 的化合物, 其中该化合物为: 1-硫代-3-氧代-2-(2-氧代-6-硫代哌啶-3-基)异吲哚啉、1,3-二氧代-2-(2,6-二硫代哌啶-3-基)异吲哚啉、1-硫代-3-氧代-2-(2,6-二硫代哌啶-3-基)异吲哚啉、N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,3-萘二羧酰胺、1,3-二氧代-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氮杂异吲哚啉、1,3-二氧代-2-(1-苄乙基-2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉、2-乙酰基-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯甲酰胺、2-(2-氧代-6-硫代-3-哌啶基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮、2-(1,3-二氢-1-氧代-3-硫代-2H-异吲哚-2-基)-戊二酸二甲酯、2-(1,3-二氢-1,3-二硫代-2H-异吲哚-2-基)-戊二酸二甲酯、2-(1,3-二氢-1-氧代-3-硫代-2H-异吲哚-2-基)-戊二酸、2,3-二氢-3-硫代-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1H-异吲哚-1-酮、2-(2,6-二硫代-3-哌啶基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮、2,3-二氢-3-硫代-2-(2-氧代-6-硫代-3-哌啶基)-1H-异吲哚-1-酮、2,3-二氢-3-硫代-2-(2,6-二硫代-3-哌啶基)-1H-异吲哚-1-酮、2-(3-环己烯基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二硫酮、2,3-二氢-3-硫代-2-(3-环己烯基)-1H-异吲哚-1-酮、3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯并恶嗪-2,4-二酮、3-苄基氨基-2,6-哌啶二酮、或 3-[2',6'-哌啶二酮-3'-基]-7-氨基-2H-1,3-苯并恶嗪-2,4(3H)-二酮。

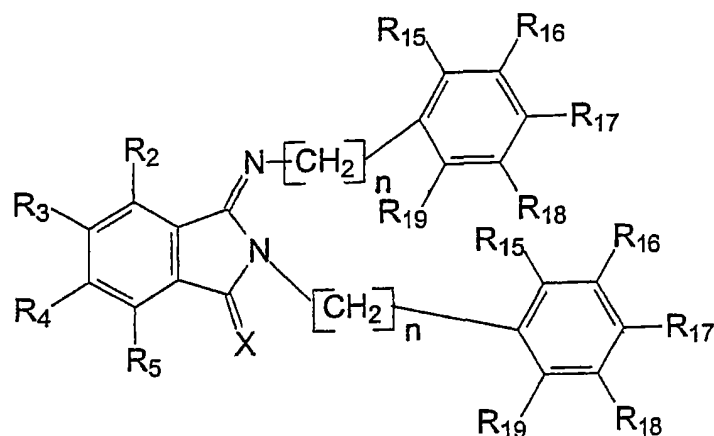
34. 如权利要求 33 所述的方法, 其中该化合物为 2,3-二氢-3-硫代-2-(2-氧代-6-硫代-3-哌啶基)-1H-异吲哚-1-酮或 2,3-二氢-3-硫代-2-(2,6-二硫代-3-哌啶基)-1H-异吲哚-1-酮。

35. 一种调节患者体内血管生成的方法, 该方法包括向患者施用治疗有效量的权利要求 1 至 31 中的一种或多种化合物、和具有下列化学式的化合物或其可药用的盐或其立体异构体:



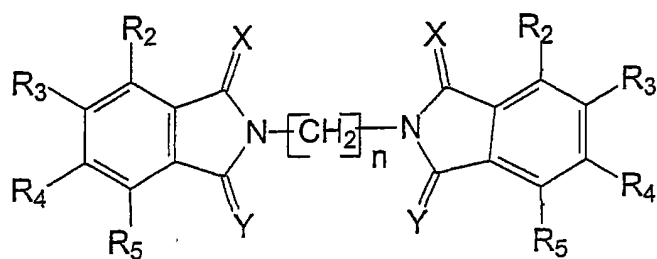
其中 X、Y、W 和 Z 独立地为氧或硫；W、Z、R₁₅-R₂₀ 如前所述；R₄₇-R₅₂ 各自独立地为氢、羟基、酰基、取代的酰基、酰氧基、取代的酰氧基、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、烷氧基、取代的烷氧基、芳基、取代的芳基、氨基、取代的氨基、卤素或硝基；

或具有下式的化合物或其可药用的盐或其立体异构体：



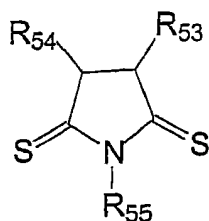
其中 n=1-5；X 为氧或硫；R₂-R₅ 和 R₁₅-R₁₉ 各自独立地为氢、羟基、酰基、取代的酰基、酰氧基、取代的酰氧基、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、烷氧基、取代的烷氧基、芳基、取代的芳基、氨基、取代的氨基、卤素或硝基；

或具有下式的化合物或其可药用的盐或其立体异构体：

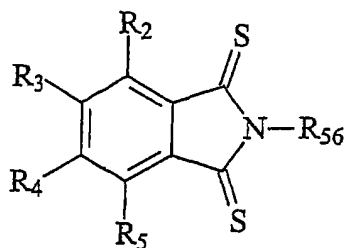


其中 X 和 Y 各自独立地为氧或硫, $n=1-5$, R_2-R_5 各自独立地为氢、羟基、酰基、取代的酰基、酰氧基、取代的酰氧基、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、烷氧基、取代的烷氧基、芳基、取代的芳基、氨基、取代的氨基、卤素或硝基;

或具有下式的化合物或其可药用的盐或其立体异构体:



其中 R_{53} 和 R_{54} 各自独立地为氢、羟基、酰基、取代的酰基、酰氧基、取代的酰氧基、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、烷氧基、取代的烷氧基、芳基、取代的芳基、氨基、取代的氨基、卤素或硝基; R_{55} 为氢、烷基、或取代的烷基; 或具有下式的化合物或其可药用的盐或其立体异构体:



其中 R_2-R_5 各自独立地为氢、羟基、酰基、取代的酰基、酰氧基、取代的酰氧基、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、烷氧基、取代的烷氧基、芳基、取代的芳基、氨基、取代的氨基、卤素或硝基; R_{56} 为氢、烷基或取代的烷基。

36. 如权利要求 35 所述的方法, 其中该化合物为: 1-硫代-3-氧代-2-(2-氧代-6-硫代哌啶-3-基)异吲哚啉、1,3-二氧代-2-(2,6-二硫代哌啶-3-基)异吲哚啉、1-硫代-3-氧代-2-(2,6-二硫代哌啶-3-基)异吲哚啉、N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,3-萘二羧酰胺、1,3-二氧代-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氮杂异吲哚啉、1,3-二氧代-2-(1-苯乙基-2,6-二氧代哌啶-3-

基)异吲哚啉、2-乙酰基-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯甲酰胺、2-(2-氧代-6-硫代-3-哌啶基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮、2-(1,3-二氢-1-氧代-3-硫代-2H-异吲哚-2-基)-戊二酸二甲酯、2-(1,3-二氢-1,3-二硫代-2H-异吲哚-2-基)-戊二酸二甲酯、2-(1,3-二氢-1-氧代-3-硫代-2H-异吲哚-2-基)-戊二酸、2,3-二氢-3-硫代-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1H-异吲哚-1-酮、2-(2,6-二硫代-3-哌啶基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮、2,3-二氢-3-硫代-2-(2-氧代-6-硫代-3-哌啶基)-1H-异吲哚-1-酮、2,3-二氢-3-硫代-2-(2,6-二硫代-3-哌啶基)-1H-异吲哚-1-酮、2-(3-环己烯基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二硫酮、2,3-二氢-3-硫代-2-(3-环己烯基)-1H-异吲哚-1-酮、3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯并恶嗪-2,4-二酮、3-苄基氨基-2,6-哌啶二酮、或 3-[2',6'-哌啶二酮-3'-基]-7-氨基-2H-1,3-苯并恶嗪-2,4(3H)-二酮。

37. 如权利要求 35 所述的方法，其中该化合物为 2,3-二氢-3-硫代-2-(2-氧代-6-硫代-3-哌啶基)-1H-异吲哚-1-酮或 2,3-二氢-3-硫代-2-(2,6-二硫代-3-哌啶基)-1H-异吲哚-1-酮。

38. 如权利要求 32 或 35 所述的方法，其中该方法包括向患有肿瘤的患者施用治疗有效量的化合物，以获得抗肿瘤效果。

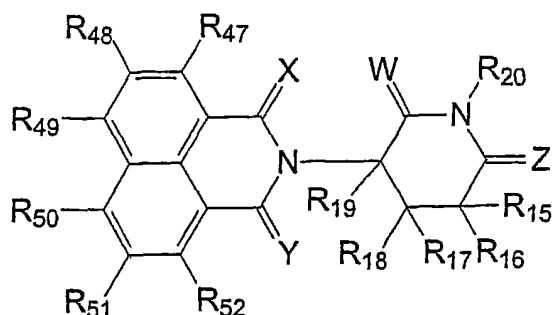
39. 如权利要求 15 所述的方法，其中抗肿瘤效果包括抑制肿瘤转移。

40. 如权利要求 32 或 35 所述的方法，其中该方法包括向患有病理性血管生成的患者施用治疗有效量的化合物。

41. 如权利要求 32 所述的方法，其中该方法包括向患有神经变性疾病的患者施用治疗有效量的化合物。

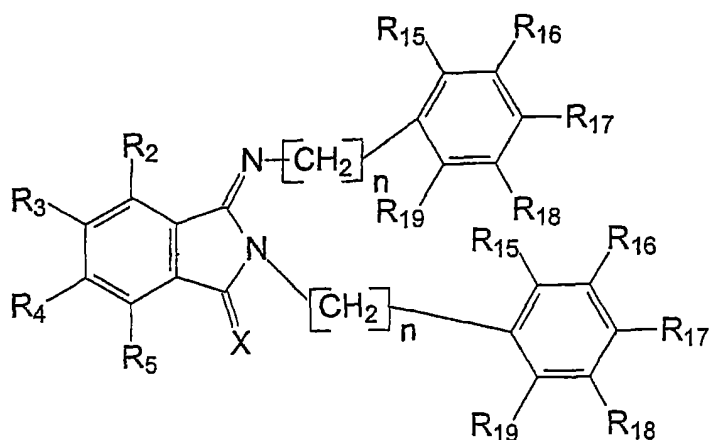
42. 如权利要求 32 或 35 所述的方法，其中施用包括口服化合物。

43. 一种药物组合物, 该组合物包括权利要求 1-31 中的一种或多种化合物、和具有下式的化合物及其可药用的盐或其立体异构体:



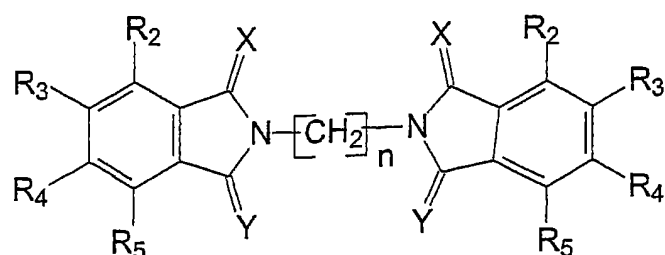
其中 X、Y、W 和 Z 独立地为氧或硫; W、Z、R₁₅-R₂₀ 如前所述; R₄₇-R₅₂ 各自独立地为氢、羟基、酰基、取代的酰基、酰氧基、取代的酰氧基、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、烷氧基、取代的烷氧基、芳基、取代的芳基、氨基、取代的氨基、卤素或硝基;

和具有下式的化合物及其可药用的盐或其立体异构体:



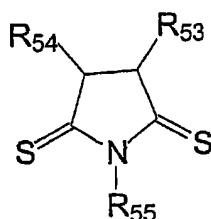
其中 n=1-5; X 为氧或硫; R₂-R₅ 和 R₁₅-R₁₉ 各自独立地为氢、羟基、酰基、取代的酰基、酰氧基、取代的酰氧基、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、烷氧基、取代的烷氧基、芳基、取代的芳基、氨基、取代的氨基、卤素或硝基;

和具有下式的化合物及其可药用的盐或其立体异构体:

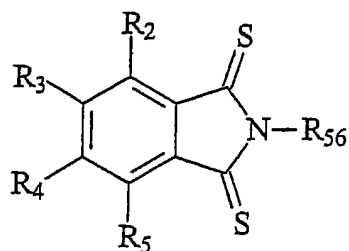


其中 X 和 Y 各自独立地为氧或硫, $n=1-5$, R_2-R_5 各自独立地为氢、羟基、酰基、取代的酰基、酰氧基、取代的酰氧基、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、烷氧基、取代的烷氧基、芳基、取代的芳基、氨基、取代的氨基、卤素或硝基;

和具有下式的化合物及其可药用的盐或其立体异构体:



其中 R_{53} 和 R_{54} 各自独立地为氢、羟基、酰基、取代的酰基、酰氧基、取代的酰氧基、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、烷氧基、取代的烷氧基、芳基、取代的芳基、氨基、取代的氨基、卤素或硝基; R_{55} 为氢、烷基、或取代的烷基; 和具有下式的化合物及其可药用的盐或其立体异构体:



其中 R_2-R_5 各自独立地为氢、羟基、酰基、取代的酰基、酰氧基、取代的酰氧基、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、烷氧基、取代的烷氧基、芳基、取代的芳基、氨基、取代的氨基、卤素或硝基; R_{56} 为氢、烷基或取代的烷基; 和

可药用的载体。

44. 如权利要求 33 所述的药物组合物, 包括下列化合物中的一种或多种: 1-硫代-3-氧代-2-(2-氧代-6-硫代哌啶-3-基)异吲哚啉、1,3-二氧代-2-(2,6-二硫代哌啶-3-基)异吲哚啉、1-硫代-3-氧代-2-(2,6-二硫代哌啶-3-基)异吲哚啉、N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,3-萘二羧酰胺、1,3-二氧代-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氮杂异吲哚啉、1,3-二氧代-2-(1-苯乙基-2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉、2-乙酰基-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯甲酰胺、2-(2-氧代-6-硫代-3-哌啶基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮、2-(1,3-二氢-1-氧代-3-硫代-2H-异吲哚-2-基)-戊二酸二甲酯、2-(1,3-二氢-1,3-二硫代-2H-异吲哚-2-基)-戊二酸二甲酯、2-(1,3-二氢-1-氧代-3-硫代-2H-异吲哚-2-基)-戊二酸、2,3-二氢-3-硫代-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1H-异吲哚-1-酮、2-(2,6-二硫代-3-哌啶基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮、2,3-二氢-3-硫代-2-(2-氧代-6-硫代-3-哌啶基)-1H-异吲哚-1-酮、2,3-二氢-3-硫代-2-(2,6-二硫代-3-哌啶基)-1H-异吲哚-1-酮、2-(3-环己烯基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二硫酮、2-(3-环己烯基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮、2-(3-环己烯基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二硫酮、2,3-二氢-3-硫代-2-(3-环己烯基)-1H-异吲哚-1-酮、3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯并恶嗪-2,4-二酮、1-(2,6-二氧代-3-亚哌啶基)-3-氧代异吲哚啉、6-硫代-2-哌啶酮、2,6-哌啶二硫酮、一硫代邻苯二甲酰亚胺、二硫代邻苯二甲酰亚胺、N-苯乙基邻苯二甲酰亚胺、3-苄基氨基-2-苄基-2,3-二氢异吲哚-1-酮、3-苄基氨基-2,6-哌啶二酮、和 3-[2',6'-哌啶二酮-3'-基]-7-氨基-2H-1,3-苯并恶嗪-2,4(3H)-二酮。

45. 如权利要求 44 所述的组合物, 其中该组合物包括下列化合物中的一种或多种: 1-硫代-3-氧代-2-(2-氧代-6-硫代哌啶-3-基)异吲哚啉、1,3-二氧代-2-(2,6-二硫代哌啶-3-基)异吲哚啉、1-硫代-3-氧代-2-(2,6-二硫代哌啶-3-基)异吲哚啉、N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,3-萘二羧酰胺、1,3-二氧代-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氮杂异吲哚啉、1,3-二氧代-2-(1-苯乙基-2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉、2-乙酰基-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯甲酰胺、2-(2-氧代-6-硫代-3-哌啶基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮、2-(1,3-二氢-1-氧代-3-硫代-2H-异吲哚-2-基)-戊二酸二甲酯、2-(1,3-二氢

-1,3-二硫代-2H-异吲哚-2-基)-戊二酸二甲酯、2-(1,3-二氢-1-氧代-3-硫代-2H-异吲哚-2-基)-戊二酸、2,3-二氢-3-硫代-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1H-异吲哚-1-酮、2-(2,6-二硫代-3-哌啶基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮、2,3-二氢-3-硫代-2-(2-氧代-6-硫代-3-哌啶基)-1H-异吲哚-1-酮、2,3-二氢-3-硫代-2-(2,6-二硫代-3-哌啶基)-1H-异吲哚-1-酮、2-(3-环己烯基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二硫酮、2,3-二氢-3-硫代-2-(3-环己烯基)-1H-异吲哚-1-酮、1-(2,6-二氧代-3-亚哌啶基)-3-氧代异吲哚啉、3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯并恶嗪-2,4-二酮、3-苄基氨基-2,6-哌啶二酮、和 3-[2',6'-哌啶二酮-3'-基]-7-氨基-2H-1,3-苯并恶嗪-2,4(3H)-二酮。

46. 如权利要求 45 所述的组合物, 包括 2,3-二氢-3-硫代-2-(2-氧代-6-硫代-3-哌啶基)-1H-异吲哚-1-酮和 2,3-二氢-3-硫代-2-(2,6-二硫代-3-哌啶基)-1H-异吲哚-1-酮中的一种或多种。

47. 如权利要求 43 所述的组合物, 包括组合物的单位剂量形式。

48. 如权利要求 44 所述的组合物, 其中单位剂量是用于口服的。

49. 一种制备沙利度胺的方法, 该方法包括:

使 N-(叔丁氧基羰基)-L-谷氨酰胺与羰基二咪唑反应, 得到 2,6-二氧代-3-氨基哌啶;

使 2,6-二氧代-3-氨基哌啶与三氟乙酸反应, 得到 2,6-二氧代-3-氨基哌啶三氟乙酸酯; 和

使 2,6-二氧代-3-氨基哌啶三氟乙酸酯与邻苯二甲酸酐和三乙胺反应, 得到沙利度胺。

50. 如权利要求 26 所述的方法, 其中使 N-(叔丁氧基羰基)-L-谷氨酰胺与羰基二咪唑反应包括: 回流 N-(叔丁氧基羰基)-L-谷氨酰胺和羰基二咪唑的溶液。

51. 如权利要求 26 所述的方法，其中使 2,6-二氧代-3-氨基哌啶与三氟乙酸反应以得到 2,6-二氧代-3-氨基哌啶三氟乙酸酯包括：将 2,6-二氧代-3-氨基哌啶悬浮于溶液中，并向溶液中添加三氟乙酸。

52. 如权利要求 26 所述的方法，其中使 2,6-二氧代-3-氨基哌啶三氟乙酸酯与邻苯二甲酸酐和三乙胺反应包括：在溶液中回流 2,6-二氧代-3-氨基哌啶三氟乙酸酯、邻苯二甲酸酐和 Et₃N 在 THF 中的混合物。

53. 权利要求 1-32 和 35 的化合物在制备用于调节血管生成的药物中的用途。

54. 权利要求 1-32 和 35 的化合物在制备用于抑制 TNF- α 活性的药物中的用途。

55. 权利要求 1-32 和 35 的化合物在治疗病理性血管生成、肿瘤、自身免疫病或神经变性疾病中的用途。

56. 权利要求 1-32 和 35 的化合物在制备用于治疗病理性血管生成、肿瘤、自身免疫病或神经变性疾病的药物中的用途。

作为 TNF- α 调节剂的沙利度胺类似物

相关申请的交叉参考

本申请要求提交于 2003 年 9 月 17 日的美国临时专利申请 60/504,724 的利益，该申请被引入本文以供参考。

技术领域

本发明涉及沙利度胺类似物、合成该类似物的方法、以及用该类似物调节患者体内血管生成和肿瘤坏死因子 α 活性的方法。更具体地，本发明涉及含硫的沙利度胺类似物以及制备和使用该类似物的方法。

背景技术

沙利度胺(N- α -苯二酰亚氨基戊二酰亚胺)是谷氨酸衍生物，在 1956 年作为镇静催眠药被引入市场，但因为在由用它治疗早孕反应的母亲生育的婴儿中产生严重的先天异常，沙利度胺在 1961 年退出了市场。在临床上发现沙利度胺能有效治疗麻风结节性红斑(ENL)和治疗 HIV 消耗综合征和各种癌症以后，再次引起对该药物的关注。对其 ENL 活性的机理研究证明是抗肿瘤坏死因子 α (抗-TNF- α)作用。具体地，沙利度胺能增强 TNF- α RNA 的降解，因而降低其合成和分泌。进一步的研究说明它是 CD8+和 CD4+ T 细胞两者的共刺激物(co-stimulator)，通过其对碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)和血管内皮生长因子(VEGF)的抑制作用来作为血管生成抑制剂，并且是转录因子 NF κ B 的抑制剂。

TNF- α 及其族系成员在各种生理和病理过程中起着重要的作用，这些生理和病理过程包括：细胞增殖和分化、凋亡、免疫响应调节和炎症诱导。TNF- α 通过两个受体 TNFR1 和 TNFR2 起作用。前者在所有组织中被表达，是 TNF- α 的主要信号受体。后者主要在免疫细胞中表达，介导更有限的生物反应。将细胞暴露于 TNF- α 会导致激活 caspase

级联，通过凋亡引起细胞死亡。实际上，能引发凋亡的主要细胞表面分子是配体和受体的 TNF 族成员。例如，TNF 受体族系的死亡诱导成员各自包含胞质“死亡域”(DD)，它是蛋白质-蛋白质相互作用基元，对结合信号转导器的下游组分很重要。

近期，显示与肿瘤坏死因子相关的凋亡-诱导配体 TRAIL 能选择性地诱导肿瘤细胞的凋亡，而不会诱导大多数正常细胞的凋亡。说明 TRAIL 能介导胸腺细胞凋亡，在诱导自身免疫病时很重要。但是，更经常地，TNF- α 受体结合能诱导转录因子 AP-1 和 NF κ B 的激活，然后它们诱导涉及急性和慢性炎性反应的基因。因此已经在许多炎症疾病如风湿性关节炎、移植物-对-宿主疾病和克罗恩病中证明 TNF- α 的超量产生，它还能恶化 ENL、脓毒性休克、AIDS 和与阿尔茨海默病(AD)相关的痴呆。

已经设计并合成了许多沙利度胺类似物，它们被能最优化以减少 TNF- α 的合成。基本上，这些类似物包括对沙利度胺的邻苯二甲酰环或戊二酰亚胺环的结构修饰。此外，在证明沙利度胺的抗血管生成性质与其羟基化的开环代谢物有关后，报道了合成羟基化和水解代谢物作为血管生成或肿瘤转移抑制剂。虽然存在关于沙利度胺和 TNF- α 之间的结构-活性关系的大量研究，但关于沙利度胺的四个酰胺羰基对其生物活性的作用却知之甚少。

发明概述

本发明公开了具有血管生成调节活性和 TNF- α 调节活性的沙利度胺类似物。在一些实施方案中，所公开的沙利度胺类似物为其中一个或多个羰基被硫代羰基取代的沙利度胺的硫-类似物、其开环代谢物和其衍生物(例如其羟基化衍生物)。例如，在一些实施方案中，在沙利度胺类似物中，沙利度胺或沙利度胺类似物的邻苯二甲酰(phthaloyl)部分上或戊二酰胺部分上(或其开环状式)的至少一个羰基被硫代羰基取代。在具体实施方案中，用硫代羰基连续取代沙利度胺中的羰基，这提供

了具有增强的 TNF- α 抑制活性的硫代沙利度胺类似物。令人惊讶地，由于用硫代羰基取代沙利度胺的羰基所致的 TNF- α 抑制增加并未伴有毒性。

本发明还公开了制备沙利度胺和沙利度胺类似物的改进方法，即将沙利度胺类似物转化为硫代沙利度胺的方法。由于它们的血管生成和 TNF- α 调节活性，所公开的沙利度胺类似物、尤其是所公开的硫代沙利度胺能用于治疗如下患者，其患有与血管生成或 TNF- α 活性相关的疾病或病症，如肿瘤或有害的新血管生成。此外，所公开的硫代沙利度胺类似物的物理性质和毒理学性质使它们无需注射，例如通过口服给药，就能适于有效和安全地调节血管生成和 TNF- α 活性。这与用于这类目的的许多现有药物相反。

附图简述

图 1 的柱状图显示，几种所公开的沙利度胺类似物在含荧光素酶报道基因成分加入 TNF- α 的 3'-UTR 的鼠细胞中抑制 TNF- α 的作用相对于它们在不含 3'-UTR 的细胞中的作用。

图 2 的柱状图显示，1,3-二氧代-2-(2-羟基-6-甲氧基吡啶-3-基)-异吲哚啉氢溴酸盐在几种浓度下调节血管生成的相对活性。

图 3 的柱状图显示，2-(3-环己烯基)-H-异吲哚-1,3(2H)-二硫酮在几种浓度下调节血管生成的相对活性。

图 4 的柱状图显示，1-(2,6-二硫代-3-哌啶基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮在几种浓度下调节血管生成的相对活性。

图 5 的柱状图显示，3-茨基(camphanic)氨基-2,6-哌啶二酮在几种浓度下调节血管生成的相对活性。

图 6 的柱状图显示，二硫代邻苯二甲酰亚胺在几种浓度下调节血管生成的相对活性。

图 7 的柱状图显示，2-(1,3-二氢-1-氧代-3-硫代-2H-异吲哚-2-基)-戊二酸在几种浓度下调节血管生成的相对活性。

图 8 的柱状图显示，2-(2-氧代-6-硫代-3-哌啶基)-1H-异吲哚

-1,3(2H)-二酮在几种浓度下调节血管生成的相对活性。

图 9 的柱状图显示, 2,3-二氢-3-硫代-2-(2,6-二硫代-3-哌啶基)-1H-异吲哚-1-酮在几种浓度下调节血管生成的相对活性。

图 10 的柱状图显示, 2-乙酰基-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯甲酰胺在几种浓度下调节血管生成的相对活性。

图 11 的柱状图显示, 1,3-二氧代-2-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)-异吲哚啉在几种浓度下调节血管生成的相对活性。

特别公开的实施方案的详述

I. 缩写

TNF- α - 肿瘤坏死因子 α

CDI - 羧基酰氨基三唑

ARE - 富含腺苷酸/尿苷酸(AU)的成分(element)

UTR - 非翻译区

THF - 四氢呋喃

NMR - 核磁共振

LR - Lawesson 试剂

II. 术语

为了便于理解所提出的实施方案, 提供下列解释。

除非上下文另外清楚地说明, 单数术语“一个”、“该”和“所述”包括复数指代物。类似地, 除非上下文另外清楚地说明, 单词“或者”用于包括“和”。术语“包括”是指“包含”。另外, 除非上下文另外清楚地说明, “包括 A 或 B”是指包括 A 或 B、或 A 和 B。还应该理解, 为化合物给出的所有分子量或分子质量值是近似的, 是为了描述而提供的。在实施或测试本发明时, 虽然可以使用与本文所述那些方法和材料类似或等同的方法和材料, 但仍在下面描述了合适的方法和材料。此外, 材料、方法、和实施例仅是说明性的, 并非用于限制。

术语“患者”是指动物，包括哺乳动物(例如人和兽类动物如犬、猫、猪、马、羊、和牛)。

“R-基”或“取代基”是指单个原子(例如卤素原子)或由彼此共价键合的两个或多个原子组成的基团，它们典型地代替氢原子与分子中的一个或多个原子共价键合，以满足分子中一个或多个原子的化合价要求。R-基/取代基的例子包括：烷基、羟基、烷氧基、酰氧基、巯基、和芳基。

“取代的”或“取代”是指用一个或多个另外的 R-基来取代分子中的氢原子或 R-基，所述另外的 R-基为例如：卤素、烷基、烷氧基、烷硫基、三氟甲基、酰氧基、羟基、巯基、羧基、芳氧基、芳基、芳基烷基、杂芳基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、吗啉代基、哌啶子基、吡咯烷-1-基、哌嗪-1-基、硝基、硫酸根合或其它 R-基。

“烷基”是指仅含碳和氢的环状、支链、或直链基团，除非另有说明，烷基典型地包含一至十二个碳原子。该术语的进一步示例性的基团为例如甲基、乙基、正丙基、异丁基、叔丁基、戊基、新戊酰、庚基、金刚烷基、和环戊基等。烷基可以是未取代的或取代的。“低级烷基”是指那些包含一至六个碳原子的基团。

“酰基”是指具有 RCO-结构的基团，其中 R 可以是烷基或取代烷基。“低级酰基”是指那些包含一至六个碳原子的基团。

“酰氧基”是指具有 RCOO-结构的基团，其中 R 可以是烷基或取代烷基。“低级酰氧基”包含一至六个碳原子。

“烯基”是指仅含碳和氢的环状、支链或直链基团，除非另有说明，烯基典型地包含一至十二个碳原子，包含一个或多个共轭或不共

轭的双键。烯基可以是未取代的或取代的。“低级烯基”包含一至六个碳原子。

“炔基”是指仅含碳和氢的环状、支链或直链基团，除非另有说明，炔基典型地包含一至十二个碳原子，包含一个或多个三键。炔基可以是未取代的或取代的。“低级炔基”是指那些包含一至六个碳原子的基团。

“烷氧基”是指具有 R-O-结构的基团，其中 R 可以是烷基或取代烷基。烷氧基的例子包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基和丁氧基。“低级烷氧基”是指那些包含一至六个碳原子的基团。

术语“卤素”是指氟、溴、氯和碘取代基。

“芳基”是指具有单环(例如苯基)或多个稠环(例如萘基或蒽基)的一价不饱和芳族碳环基团，其可以任选地为未取代的或取代的。

术语“氨基”是指具有-NH₂结构的 R-基，其可以任选地被例如低级烷基取代，以获得具有一般结构-NHR 或-NR₂的氨基。

“硝基”是指具有-NO₂结构的 R-基。

当用于环状基团时，术语“脂族的”是指如下环状结构，其中存在于环内的任何双键都没有围绕整个环状结构共轭。

当用于环状基团时，术语“芳族的”是指包含双键的环状结构，所述双键可能通过杂原子如氧原子或氮原子围绕整个环状结构共轭。芳基、吡啶基和呋喃基是芳族基团的例子。芳族基团的共轭体系包含特征数量的电子，例如 6 或 10 个电子，这些电子占据了组成共轭体系的电子轨道，典型地为未杂化的 p-轨道。

“药物组合物”是指如下组合物，其包括一定量(例如单位剂量)的一种或多种所公开的化合物和一种或多种无毒的可药用赋形剂，包括载体、稀释剂、和/或佐剂，和任选的其它生物学活性成分。可以通过标准药物配制技术如 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA (19th Edition)中公开的那些技术来制备这些药物组合物。

所公开化合物的“治疗有效量”是指化合物的剂量足以实现所需治疗效果，例如抑制血管生成或抗肿瘤或抗转移效果，或抑制 TNF- α 的活性。在一些例子中，治疗有效量是指该量足以在作用部位实现组织浓度，该浓度与在体外、或体内组织培养中显示能调节血管生成或 TNF- α 活性的那些浓度类似。例如，化合物的治疗有效量可以是患者接受约 0.1 μ g/kg 体重/天至约 1000mg/kg 体重/天的剂量，例如约 1 μ g/kg 体重/天至约 1000 μ g/kg 体重/天的剂量，例如约 5 μ g/kg 体重/天至约 500 μ g/kg 体重/天的剂量。

术语“立体异构体”是指该分子为分子的对映异构体、非对映异构体或几何异构体。不像结构异构体，立体异构体在分子结构中原子的数量和种类上没有不同，但在分子原子的空间排列上不同。立体异构体的例子包括旋光分子的(+)和(-)形式。

术语“调节”是指所公开的化合物能够改变生物功能的量、程度或速率，改变疾病的进展，或改变病症的改善。例如，调节可以指化合物能够引起血管生成的增加或减少，能抑制 TNF- α 活性，或能抑制肿瘤转移或肿瘤发生。

术语“血管生成活性”是指所公开的化合物或所公开化合物的特定浓度能够刺激血管生成。可以在体内或体外检测血管生成活性。血管生成化合物或所公开化合物的血管生成浓度能刺激血管生成，本领

域的普通技术人员可以通过使用例如下面实施例中所述的方法容易地鉴别这些化合物和/或浓度。

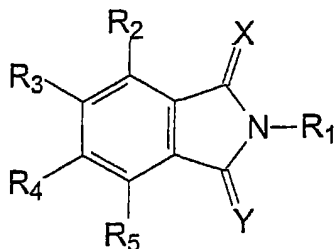
术语“抗血管生成活性”是指化合物或所公开化合物的特定浓度能够抑制血管生成。可以在体内或体外检测抗血管生成活性。抗血管生成化合物或所公开化合物的抗血管生成浓度能抑制血管生成，本领域的普通技术人员可以通过使用例如下面实施例中所述的方法容易地鉴别这些化合物和/或浓度。

III. 特别公开实施方案的概述

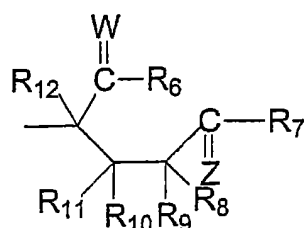
本发明公开了能调节 $\text{TNF-}\alpha$ 活性和/或血管生成的沙利度胺类似物，它们可以用于治疗与血管生成和/或 $\text{TNF-}\alpha$ 活性相关的广泛多样的病理学症状。本发明还预期了所有公开化合物的可药用盐、立体异构体和代谢物。在一些实施方案中，沙利度胺类似物为如下硫代沙利度胺衍生物，其中对应的不含硫的沙利度胺衍生物中的羰基被一个或多个硫代羰基所取代。

在下面的结构中，应理解满足了所有的化合价需要。因此，例如，碳原子有连接至其它原子的四个键，即使没有显示所有的这些键。本领域的普通技术人员会理解，当连接至碳原子的所有四个键均未被显示时，意味着连接至氢原子的额外键。进一步取代这些隐含的氢原子是可能的。

在其它实施方案中，所公开的化合物包括具有下列化学式的化合物：

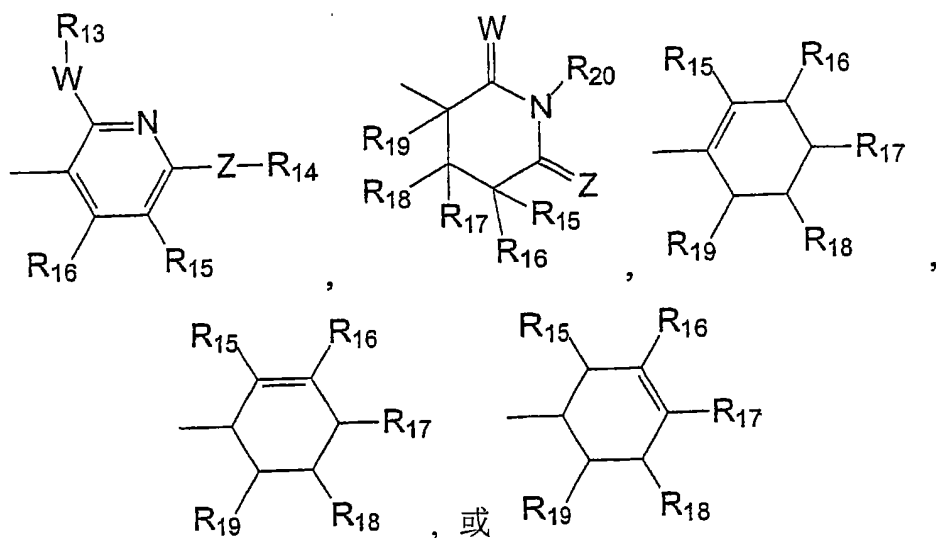


其中 X 和 Y 独立地为 CH_2 、氧或硫，如果 R_1 不包括硫原子，则 X 和 Y 中的至少一个为硫； R_2 - R_5 各自独立地为氢、羟基、酰基、取代的酰基、酰氧基、取代的酰氧基、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、烷氧基、取代的烷氧基、芳基、取代的芳基、氨基、取代的氨基、卤素、硝基，或连接形成五元或六元的未取代或取代的脂族环、芳族环或杂环，例如氢、低级烷基、酰氧基、卤素、羟基、氨基或硝基，例如氢、酰氧基或羟基； R_1 为未取代或取代的脂族或芳族杂环、未取代或取代的环烯环、或



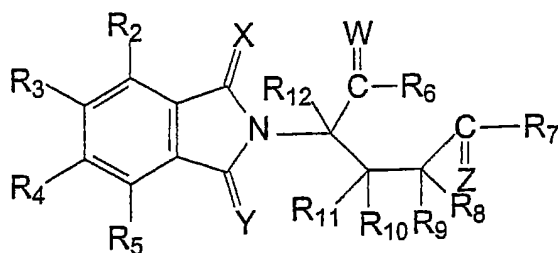
其中 W 和 Z 各自独立地为氧或硫， R_6 和 R_7 各自独立地为羟基、烷氧基或取代的烷氧基， R_8 - R_{12} 各自独立地为氢、羟基、酰基、取代的酰基、酰氧基、取代的酰氧基、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、烷氧基、取代的烷氧基、芳基、取代的芳基、氨基、取代的氨基、卤素或硝基，例如氢、低级烷基、酰氧基、卤素、羟基、氨基或硝基，例如氢、酰氧基或羟基。

在特别的实施方案中， R_1 为

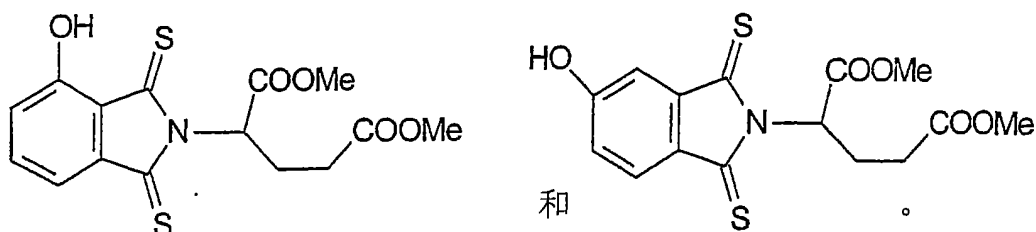


其中 W 和 Z 各自独立地为氧或硫, R_{13} 和 R_{14} 各自独立地为氢、烷基或取代的烷基; R_{20} 为氢、羟基、烷基或取代的烷基如芳基取代的烷基; R_{15} 和 R_{19} 各自独立地为氢、羟基、酰基、取代的酰基、酰氧基、取代的酰氧基、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、烷氧基、取代的烷氧基、芳基、取代的芳基、氨基、取代的氨基、卤素或硝基, 例如氢、低级烷基、酰氧基、卤素、羟基、氨基或硝基, 例如氢、酰氧基或羟基。在一些实施方案中, R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 和 R_{19} 中的至少一个为羟基。在其他实施方案中, X、Y、W 和 Z 中的至少一个为硫, X、Y、W 和 Z 中的至少两个为硫, 或 X、Y、W 和 Z 中的至少三个为硫。例如, 在更特别的实施方案中, X 或 Y 为硫, 如果存在 W 和 Z, 则 W 和 Z 两者都为氧; X 和 Y 两者都为硫, 如果存在 W 和 Z, 则 W 和 Z 两者都为氧; X 和 Y 两者都为氧, 如果存在 W 或 Z, 则 W 或 Z 为硫; X 和 Y 两者都为硫, 如果存在 W 或 Z, 则 W 或 Z 为硫; 或者 X 或 Y 为硫, 如果存在 W 和 Z, 则 W 和 Z 两者都为硫。或者, 当存在 W 和 Z 时, 下列是可能的: $X=S$, $Y=O$, $W=O$, $Z=O$; $X=O$, $Y=S$, $W=O$, $Z=O$; $X=O$, $Y=O$, $W=S$, $Z=O$; $X=O$, $Y=O$, $W=O$, $Z=S$; $X=S$, $Y=S$, $W=O$, $Z=O$; $X=S$, $Y=O$, $W=S$, $Z=O$; $X=S$, $Y=O$, $W=O$, $Z=S$; $X=O$, $Y=O$, $W=S$, $Z=S$; $X=O$, $Y=S$, $W=O$, $Z=S$; $X=O$, $Y=S$, $W=S$, $Z=O$; $X=S$, $Y=S$, $W=S$, $Z=O$; $X=S$, $Y=S$, $W=O$, $Z=S$; $X=S$, $Y=O$, $W=S$, $Z=S$; $X=O$, $Y=S$, $W=S$, $Z=S$; 或 $X=S$, $Y=S$, $W=S$, $Z=S$ 。在其他特别的实施方案中, $X=S$, $Y=CH_2$ 。

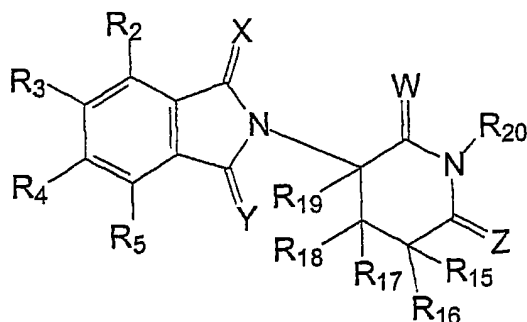
在更特别的实施方案中, 所公开的化合物具有下式:



其中 X、Y、W 和 Z 独立地为硫或氧，X、Y、W 和 Z 中的至少一个为硫， R_2 - R_{12} 如前面所述。例如，在更特别的实施方案中，X 或 Y 为硫，如果存在 W 和 Z，则 W 和 Z 两者都为氧；X 和 Y 两者都为硫，如果存在 W 和 Z，则 W 和 Z 两者都为氧；X 和 Y 两者都为氧，如果存在 W 或 Z，则 W 或 Z 为硫；X 和 Y 两者都为硫，如果存在 W 或 Z，则 W 或 Z 为硫；或者 X 或 Y 为硫，如果存在 W 和 Z，则 W 和 Z 两者都为硫。或者，当存在 W 和 Z 时，下列是可能的：X=S，Y=O，W=O，Z=O；X=O，Y=S，W=O，Z=O；X=O，Y=O，W=S，Z=O；X=O，Y=O，W=O，Z=S；X=S，Y=S，W=O，Z=O；X=S，Y=O，W=S，Z=O；X=S，Y=O，W=O，Z=S；X=O，Y=O，W=S，Z=S；X=O，Y=S，W=O，Z=S；X=O，Y=S，W=S，Z=O；X=S，Y=S，W=S，Z=O；X=S，Y=S，W=O，Z=S；X=S，Y=O，W=S，Z=S；X=O，Y=S，W=S，Z=S；或 X=S，Y=S，W=S，Z=S。在更特别的实施方案中， R_2 - R_5 和 R_8 - R_{11} 中的至少一个为羟基。这些化合物的具体例子包括：

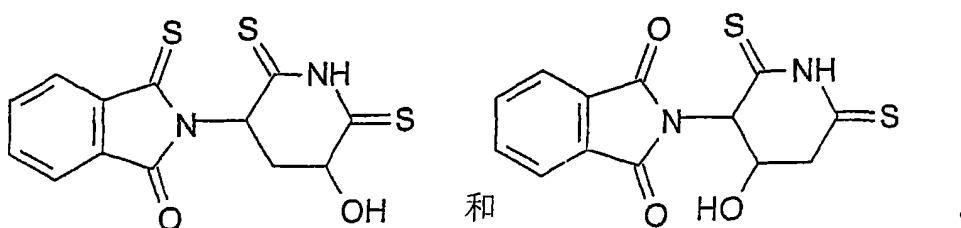


在其他更特别的实施方案中，所公开的化合物具有下列化学式：

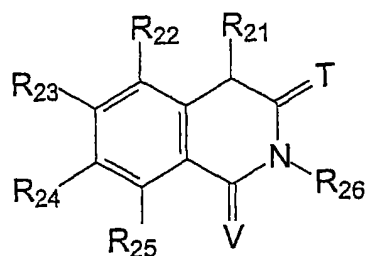


其中 W、X、Y 和 Z 各自独立地为硫或氧，W、X、Y 和 Z 中的至少一个为硫； R_2 - R_5 和 R_{15} - R_{20} 如前面所述。例如，在更特别的实施方案

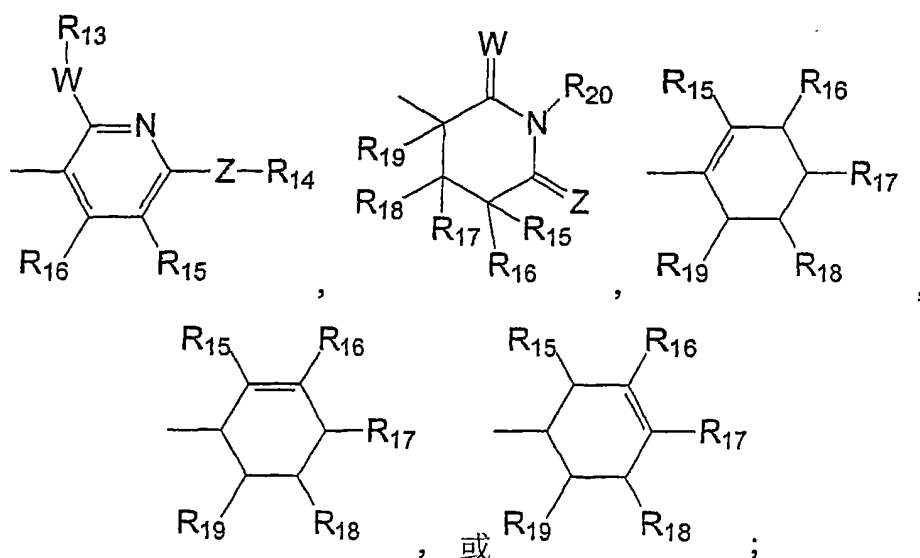
中, X 或 Y 为硫, W 和 Z 两者都为氧; X 和 Y 两者都为硫, W 和 Z 两者都为氧; X 和 Y 两者都为氧, W 或 Z 为硫; X 和 Y 两者都为硫, W 或 Z 为硫; 或者 X 或 Y 为硫, W 和 Z 两者都为硫。或者, 下列是可能的: X=S, Y=O, W=O, Z=O; X=O, Y=S, W=O, Z=O; X=O, Y=O, W=S, Z=O; X=O, Y=O, W=O, Z=S; X=S, Y=S, W=O, Z=O; X=S, Y=O, W=S, Z=O; X=S, Y=O, W=O, Z=S; X=O, Y=O, W=S, Z=S; X=O, Y=S, W=O, Z=S; X=O, Y=S, W=S, Z=O; X=S, Y=S, W=S, Z=O; X=S, Y=S, W=O, Z=S; X=S, Y=O, W=S, Z=S; X=O, Y=S, W=S, Z=S; 或 X=S, Y=S, W=S, Z=S。在更特别的实施方案中, R_2 - R_5 和 R_{15} - R_{19} 中的至少一个为羟基。这些化合物的具体例子包括:



所公开的化合物还包括具有下式的化合物:

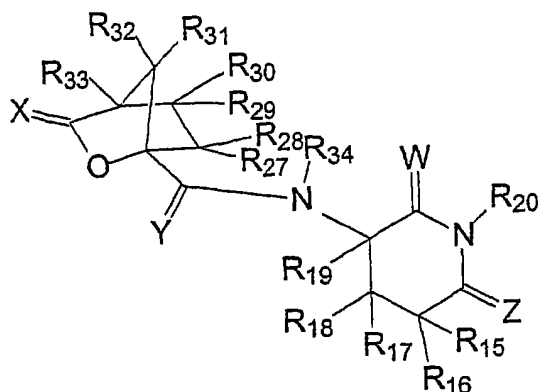


其中 T 和 V 独立地为氧或硫, R_{21} - R_{25} 独立地为氢、羟基、酰基、取代的酰基、酰氧基、取代的酰氧基、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、烷氧基、取代的烷氧基、芳基、取代的芳基、氨基、取代的氨基、卤素或硝基, 例如氢、低级烷基、酰氧基、卤素、羟基、氨基或硝基, 例如氢、酰氧基或羟基; R_{26} 为



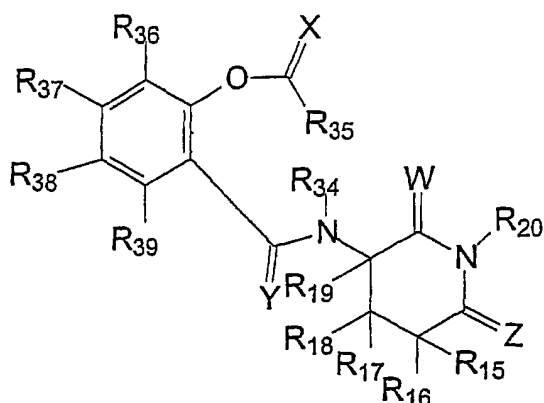
其中 W、Z 和 R_{13} - R_{20} 如前所述。例如，在更特别的实施方案中，T 或 V 为硫，如果存在 W 和 Z，则 W 和 Z 两者都为氧；T 和 V 两者都为硫，如果存在 W 和 Z，则 W 和 Z 两者都为氧；T 和 V 两者都为氧，如果存在 W 或 Z，则 W 或 Z 为硫；T 和 V 两者都为硫，如果存在 W 或 Z，则 W 或 Z 为硫；或者 T 或 V 为硫，如果存在 W 和 Z，则 W 和 Z 两者都为硫。或者，当存在 W 和 Z 时，下列是可能的：T=O，V=O，W=O，Z=O；T=S，V=O，W=O，Z=O；T=O，V=S，W=O，Z=O；T=O，V=O，W=S，Z=O；T=O，V=O，W=O，Z=S；T=S，V=S，W=O，Z=O；T=S，V=O，W=S，Z=O；T=S，V=O，W=O，Z=S；T=O，V=O，W=S，Z=S；T=O，V=S，W=O，Z=S；T=O，V=S，W=S，Z=O；T=S，V=S，W=S，Z=O；T=S，V=S，W=O，Z=S；T=S，V=O，W=S，Z=S；T=O，V=S，W=S，Z=S；或 T=S，V=S，W=S，Z=S。在一些实施方案中， R_{15} - R_{19} 和 R_{22} - R_{26} 中的至少一个为羟基。

还进一步地，所公开的化合物包括具有下式的化合物：



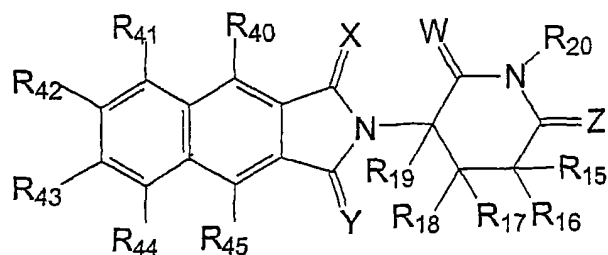
其中 X、Y 各自独立地为氧或硫；W、X 和 R₁₅-R₂₀ 如前所述；R₂₇-R₃₃ 各自独立地为氢、羟基、酰基、取代的酰基、酰氧基、取代的酰氧基、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、烷氧基、取代的烷氧基、芳基、取代的芳基、氨基、取代的氨基、卤素或硝基，例如氢、低级烷基、酰氧基、卤素、羟基、氨基或硝基，例如氢、酰氧基或羟基；R₃₄ 为氢、烷基或取代的烷基。例如，在更特别的实施方案中，X 或 Y 为硫，W 和 Z 两者都为氧；X 和 Y 两者都为硫，W 和 Z 两者都为氧；X 和 Y 两者都为氧，W 或 Z 为硫；X 和 Y 两者都为硫，W 或 Z 为硫；或 X 或 Y 为硫，W 和 Z 两者都为硫。或者，下列是可能的：X=O，Y=O，W=O，Z=O；X=S，Y=O，W=O，Z=O；X=O，Y=S，W=O，Z=O；X=O，Y=O，W=S，Z=O；X=O，Y=O，W=O，Z=S；X=S，Y=S，W=O，Z=O；X=S，Y=O，W=S，Z=O；X=S，Y=O，W=O，Z=S；X=S，Y=S，W=O，Z=O；X=S，Y=O，W=S，Z=O；X=S，Y=O，W=O，Z=S；X=O，Y=S，W=O，Z=S；X=O，Y=S，W=S，Z=O；X=S，Y=S，W=S，Z=O；X=S，Y=S，W=O，Z=S；X=S，Y=O，W=S，Z=S；X=O，Y=S，W=S，Z=S；或 X=S，Y=S，W=S，Z=S。

此外，所公开的化合物包括具有下式的化合物：



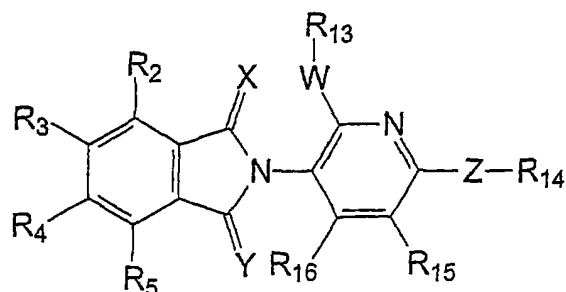
其中 X 和 Y 各自独立地为氧或硫；W、Z、R₁₅-R₂₀ 和 R₃₄ 如前所述，R₃₅ 为烷基或取代的烷基，R₃₆-R₃₉ 各自独立地为氢、羟基、酰基、取代的酰基、酰氧基、取代的酰氧基、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、烷氧基、取代的烷氧基、芳基、取代的芳基、氨基、取代的氨基、卤素或硝基，例如氢、低级烷基、酰氧基、卤素、羟基、氨基或硝基，例如氢、酰氧基或羟基。例如，在更特别的实施方案中，X 或 Y 为硫，W 和 Z 两者都为氧；X 和 Y 两者都为硫，W 和 Z 两者都为氧；X 和 Y 两者都为氧，W 或 Z 为硫；X 和 Y 两者都为硫，W 或 Z 为硫；或者 X 或 Y 为硫，W 和 Z 两者都为硫。或者，下列是可能的：X=O，Y=O，W=O，Z=O；X=S，Y=O，W=O，Z=O；X=O，Y=S，W=O，Z=O；X=O，Y=O，W=S，Z=O；X=O，Y=O，W=O，Z=S；X=S，Y=S，W=O，Z=O；X=S，Y=O，W=S，Z=O；X=S，Y=O，W=O，Z=S；X=O，Y=O，W=S，Z=S；X=O，Y=S，W=O，Z=S；X=O，Y=S，W=S，Z=O；X=S，Y=S，W=S，Z=O；X=S，Y=S，W=O，Z=S；X=O，Y=S，W=S，Z=O；X=S，Y=S，W=S，Z=S；或者 X=S，Y=S，W=S，Z=S。

其他实施方案包括具有下式的化合物：



其中 X 和 Y 各自独立地为氧或硫；W、Z 和 R₁₅-R₂₀ 如前所述；R₄₀-R₄₅ 各自独立地为氢、羟基、酰基、取代的酰基、酰氧基、取代的酰氧基、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、烷氧基、取代的烷氧基、芳基、取代的芳基、氨基、取代的氨基、卤素或硝基，例如氢、低级烷基、酰氧基、卤素、羟基、氨基或硝基，例如氢、酰氧基或羟基。例如，在更特别的实施方案中，X 或 Y 为硫，W 和 Z 两者都为氧；X 和 Y 两者都为硫，W 和 Z 两者都为氧；X 和 Y 两者都为氧，W 或 Z 为硫；X 和 Y 两者都为硫，W 或 Z 为硫；或者 X 或 Y 为硫，W 和 Z 两者都为硫。或者，下列是可能的：X=O，Y=O，W=O，Z=O；X=S，Y=O，W=O，Z=O；X=O，Y=S，W=O，Z=O；X=O，Y=O，W=S，Z=O；X=O，Y=O，W=O，Z=S；X=S，Y=S，W=O，Z=O；X=S，Y=O，W=S，Z=O；X=S，Y=O，W=O，Z=S；X=O，Y=O，W=S，Z=S；X=O，Y=S，W=O，Z=S；X=O，Y=S，W=S，Z=O；X=S，Y=S，W=S，Z=O；X=S，Y=S，W=O，Z=S；X=S，Y=O，W=S，Z=S；X=O，Y=S，W=S，Z=S；或者 X=S，Y=S，W=S，Z=S。

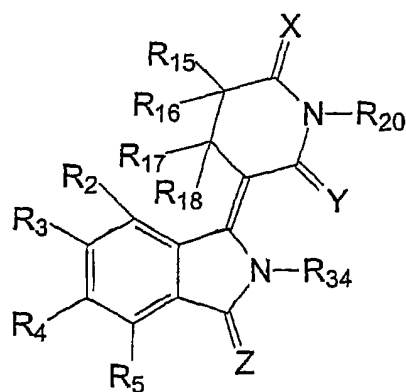
所公开的化合物还包括具有下式的化合物：



其中 X、Y、W 和 Z 独立地为氧或硫，R₂-R₅ 和 R₁₃-R₁₆ 如前所述。例如，在更特别的实施方案中，X 或 Y 为硫，W 和 Z 两者都为氧；X

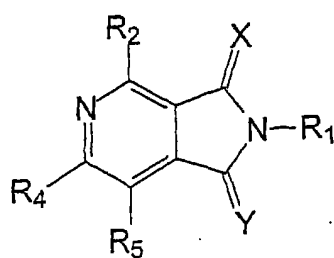
和 Y 两者都为硫，W 和 Z 两者都为氧；X 和 Y 两者都为氧，W 或 Z 为硫；X 和 Y 两者都为硫，W 或 Z 为硫；或者 X 或 Y 为硫，W 和 Z 两者都为硫。或者，下列是可能的：X=O，Y=O，W=O，Z=O；X=S，Y=O，W=O，Z=O；X=O，Y=S，W=O，Z=O；X=O，Y=O，W=S，Z=O；X=O，Y=O，W=O，Z=S；X=S，Y=S，W=O，Z=O；X=S，Y=O，W=S，Z=O；X=O，Y=O，W=O，Z=S；X=S，Y=O，W=O，Z=S；X=O，Y=O，W=S，Z=S；X=O，Y=S，W=O，Z=S；X=O，Y=S，W=S，Z=O；X=S，Y=S，W=S，Z=O；X=S，Y=S，W=O，Z=S；X=S，Y=O，W=S，Z=S；X=O，Y=S，W=S，Z=S；或者 X=S，Y=S，W=S，Z=S。

本发明还公开了具有下式的沙利度胺类似物化合物：

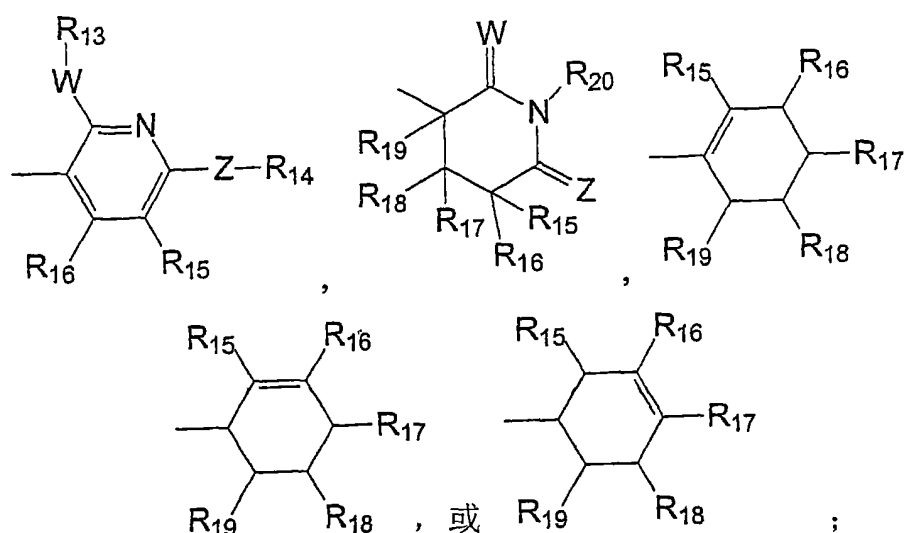


其中 X、Y 和 Z 独立地为氧或硫，R₂-R₅、R₁₅-R₂₀ 和 R₃₄ 如前所述。例如，在更特别的实施方案中，X 或 Y 为硫，Z 为氧；X 和 Y 两者都为硫，Z 为氧；X 和 Y 两者都为氧，Z 为硫。或者，下列是可能的：X=O，Y=O，Z=O；X=S，Y=O，Z=O；X=O，Y=S，Z=O；X=O，Y=O，Z=S；X=S，Y=S，Z=O；X=S，Y=O，Z=S；X=O，Y=S，Z=S；或者 X=S，Y=S，Z=S。

本发明还公开了具有下式的沙利度胺类似物化合物：

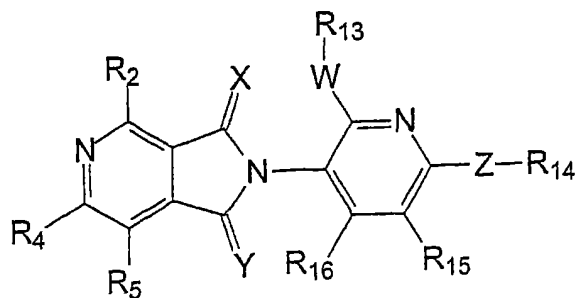


其中 X 和 Y 独立地为氧或硫， R_1 、 R_2 、 R_4 和 R_5 如前所述。例如，在特别的实施方案中， R_1 为



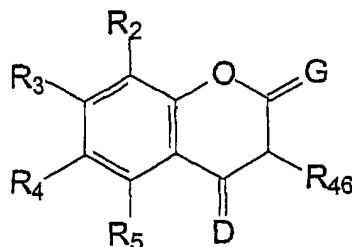
其中 W、Z、和 R_{13} - R_{20} 如前所述。例如，在更特别的实施方案中，X 或 Y 为硫，如果存在 W 和 Z，则 W 和 Z 两者都为氧；X 和 Y 两者都为硫，如果存在 W 和 Z，则 W 和 Z 两者都为氧；X 和 Y 两者都为氧，如果存在 W 或 Z，则 W 或 Z 为硫；X 和 Y 两者都为硫，如果存在 W 或 Z，则 W 或 Z 为硫；或者 X 或 Y 为硫，如果存在 W 和 Z，则 W 和 Z 两者都为硫。或者，当存在 W 和 Z 时，下列是可能的：X=O，Y=O，W=O，Z=O；X=S，Y=O，W=O，Z=O；X=O，Y=S，W=O，Z=O；X=O，Y=O，W=S，Z=O；X=O，Y=O，W=O，Z=S；X=S，Y=S，W=O，Z=O；X=S，Y=O，W=S，Z=O；X=S，Y=O，W=O，Z=S；X=O，Y=O，W=S，Z=S；X=O，Y=S，W=O，Z=S；X=O，Y=S，W=S，Z=O；X=S，Y=S，W=S，Z=O；X=S，Y=S，W=O，Z=S；X=S，Y=O，W=S，Z=S；X=O，Y=S，W=S，Z=S；或者 X=S，Y=S，W=S，Z=S。在更

特别的实施方案中，化合物具有下式：

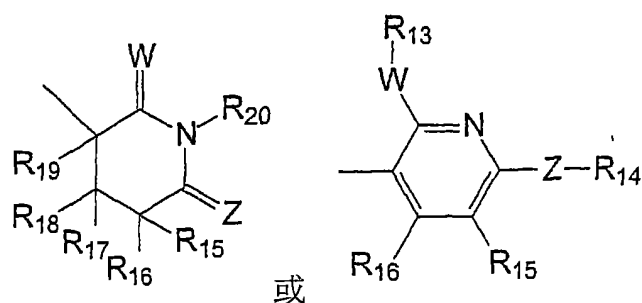


其中 X、Y 独立地为氧或硫，W、Z、R₂、R₄、R₅、和 R₁₃-R₁₆ 如前所述。例如，在更特别的实施方案中，X 或 Y 为硫，W 和 Z 两者都为氧；X 和 Y 两者都为硫，W 和 Z 两者都为氧；X 和 Y 两者都为氧，W 或 Z 为硫；X 和 Y 两者都为硫，W 或 Z 为硫；或者 X 或 Y 为硫，W 和 Z 两者都为硫。或者，下列是可能的：X=O，Y=O，W=O，Z=O；X=S，Y=O，W=O，Z=O；X=O，Y=S，W=O，Z=O；X=O，Y=O，W=S，Z=O；X=O，Y=O，W=O，Z=S；X=S，Y=S，W=O，Z=O；X=S，Y=O，W=S，Z=O；X=S，Y=O，W=O，Z=S；X=O，Y=O，W=S，Z=S；X=O，Y=S，W=O，Z=S；X=O，Y=S，W=S，Z=O；X=S，Y=S，W=S，Z=O；X=S，Y=S，W=O，Z=S；X=S，Y=O，W=S，Z=S；X=O，Y=S，W=S，Z=S；或者 X=S，Y=S，W=S，Z=S。在甚至更特别的实施方案中，R₂、R₄、R₅、R₁₅ 和 R₁₆ 中的至少一个为羟基。

本发明还公开了具有下式的化合物：

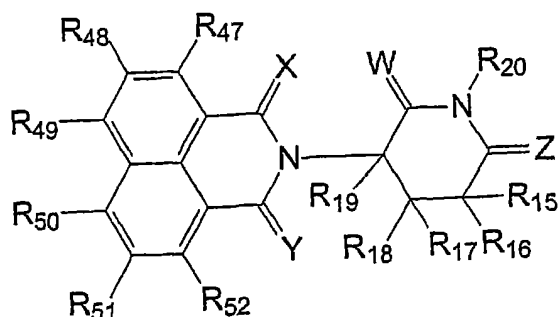


其中 G 和 D 各自独立地为氧或硫，R₂-R₅ 如前所述，R₄₆ 为



其中 W、Z 和 R_{13} - R_{20} 如前所述。例如，在更特别的实施方案中，G 或 D 为硫，W 和 Z 两者都为氧；G 和 D 两者都为硫，W 和 Z 两者都为氧；G 和 D 两者都为氧，W 或 Z 为硫；G 和 D 两者都为硫，W 或 Z 为硫；或者 G 或 D 为硫，W 和 Z 两者都为硫。或者，下列是可能的：
 $G=O$, $D=O$, $W=O$, $Z=O$; $G=S$, $D=O$, $W=O$, $Z=O$; $G=O$, $D=S$, $W=O$, $Z=O$; $G=O$, $D=O$, $W=S$, $Z=O$; $G=O$, $D=O$, $W=O$, $Z=S$; $G=S$, $D=S$, $W=O$, $Z=O$; $G=S$, $D=O$, $W=S$, $Z=O$; $G=S$, $D=O$, $W=O$, $Z=S$; $G=O$, $D=O$, $W=S$, $Z=S$; $G=O$, $D=S$, $W=O$, $Z=S$; $G=O$, $D=S$, $W=S$, $Z=O$; $G=S$, $D=S$, $W=O$, $Z=S$; $G=S$, $D=O$, $W=S$, $Z=S$; 或 $G=S$, $D=S$, $W=S$, $Z=S$ 。

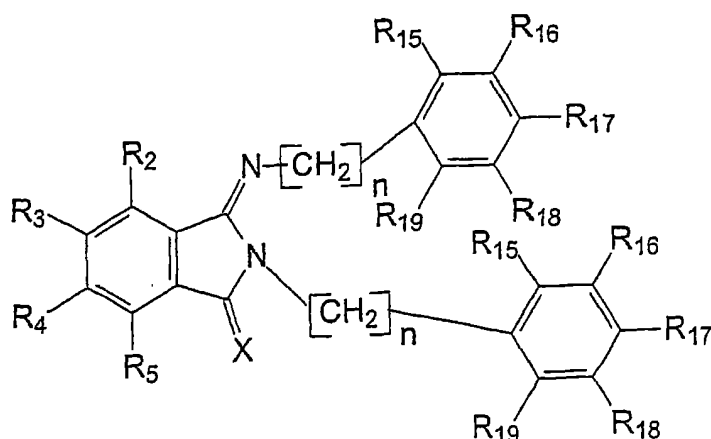
本发明还公开了调节患者体内 TNF- α 活性的方法。该方法包括向患者施用治疗有效量的任何一种或多种上面所公开的化合物，或具有下式的化合物或其可药用的盐或其立体异构体：



其中 X 和 Y 独立地为氧或硫；W、Z、 R_{15} - R_{20} 如前所述； R_{47} - R_{52} 各自独立地为氢、羟基、酰基、取代的酰基、酰氧基、取代的酰氧基、

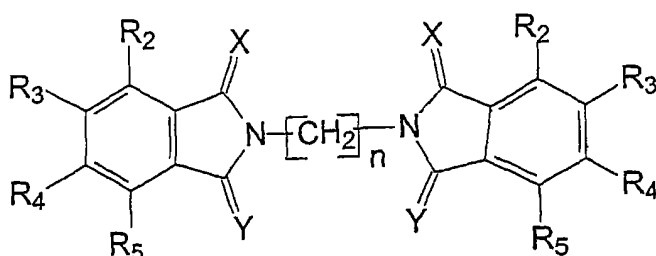
烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、烷氧基、取代的烷氧基、芳基、取代的芳基、氨基、取代的氨基、卤素或硝基，例如氢、低级烷基、酰氧基、卤素、羟基、氨基或硝基，例如氢、酰氧基或羟基；

或具有下式的化合物或其可药用的盐或其立体异构体：



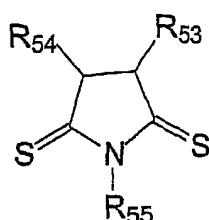
其中 $n=1-5$ ；X 为氧或硫； R_2-R_5 和 $R_{15}-R_{19}$ 如前所述；

或具有下式的化合物或其可药用的盐或其立体异构体：



其中 X 和 Y 各自独立地为氧或硫， $n=1-5$ ， R_2-R_5 如前所述；

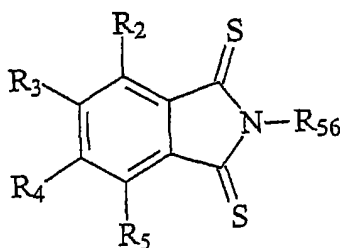
或具有下式的化合物或其可药用的盐或其立体异构体：



其中 R_{53} 和 R_{54} 独立地为氢、羟基、酰基、取代的酰基、酰氧基、取代的酰氧基、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代

的炔基、烷氧基、取代的烷氧基、芳基、取代的芳基、氨基、取代的氨基、卤素或硝基，例如氢、低级烷基、酰氧基、卤素、羟基、氨基或硝基，例如氢、酰氧基或羟基； R_{55} 为氢、烷基、或取代的烷基；

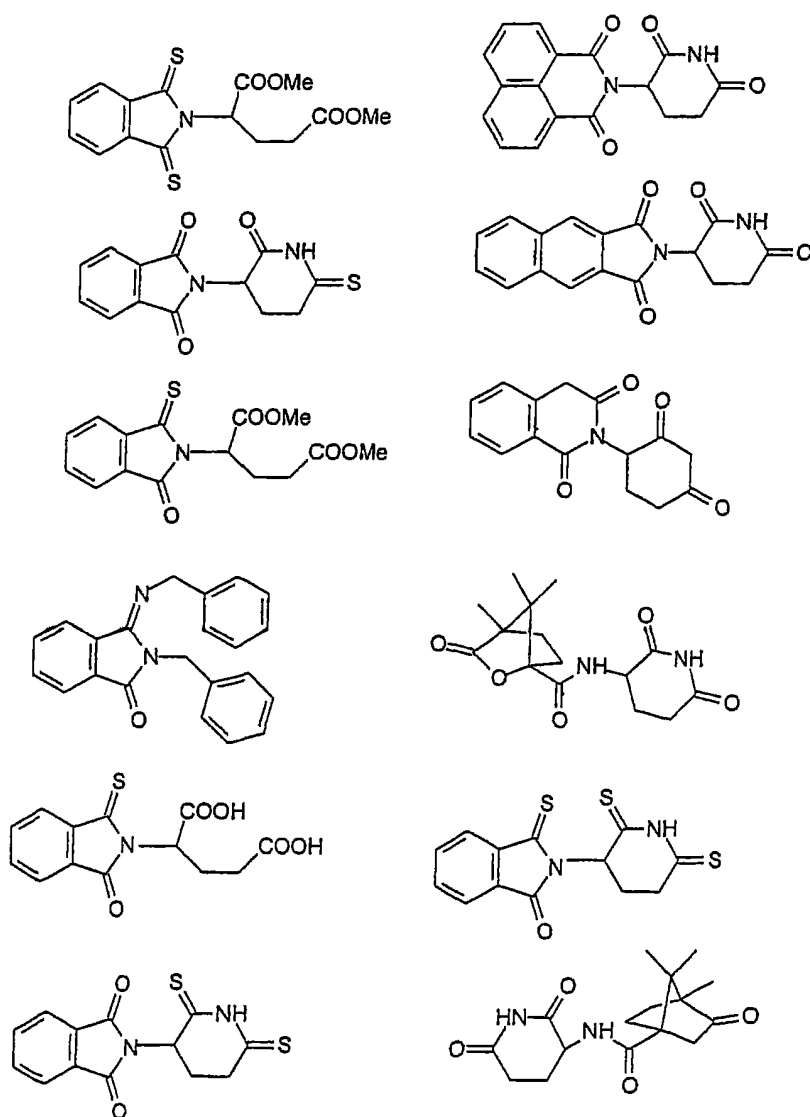
或具有下式的化合物或其可药用的盐或其立体异构体：

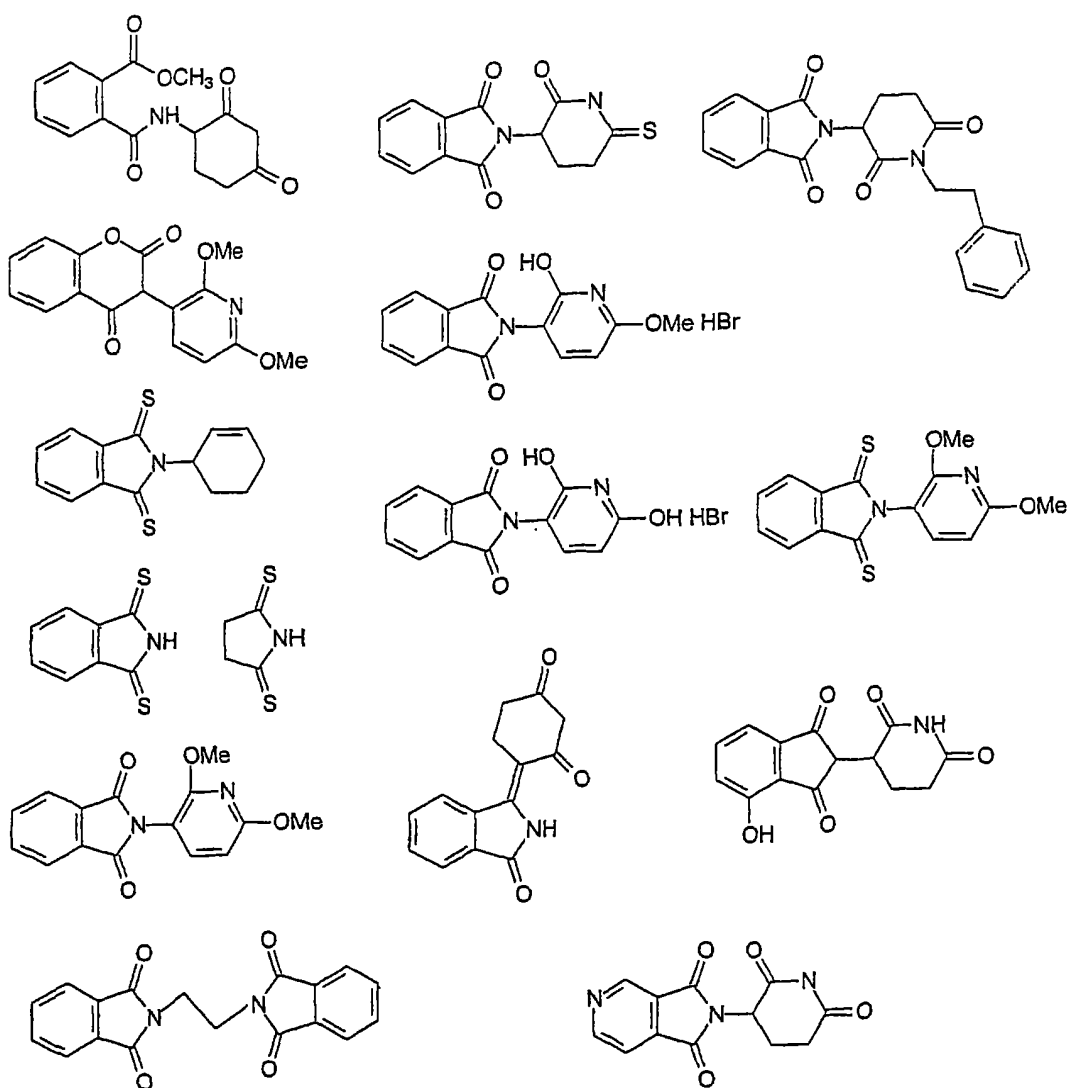


其中 R_2 - R_5 如前所述， R_{56} 为氢、烷基或取代的烷基。

本发明还预期了关于上述方法的具有所述结构的新型硫取代的类似物。例如，在更特别的实施方案中，X 或 Y 为硫，如果存在 W 和 Z，则 W 和 Z 两者都为氧；X 和 Y 两者都为硫，如果存在 W 和 Z，则 W 和 Z 两者都为氧；X 和 Y 两者都为氧，如果存在 W 或 Z，则 W 或 Z 为硫；X 和 Y 两者都为硫，如果存在 W 或 Z，则 W 或 Z 为硫；或者 X 或 Y 为硫，如果存在 W 和 Z，则 W 和 Z 两者都为硫。或者，当存在 W 和 Z 时，下列是可能的：X=O，Y=O，W=O，Z=O；X=S，Y=O，W=O，Z=O；X=O，Y=S，W=O，Z=O；X=O，Y=O，W=S，Z=O；X=O，Y=O，W=O，Z=S；X=S，Y=S，W=O，Z=O；X=S，Y=O，W=S，Z=O；X=O，Y=O，W=O，Z=S；X=S，Y=S，W=O，Z=O；X=S，Y=O，W=S，Z=S；X=O，Y=S，W=O，Z=S；X=O，Y=S，W=S，Z=O；X=S，Y=S，W=S，Z=O；X=S，Y=S，W=O，Z=S；X=S，Y=O，W=S，Z=S；X=O，Y=S，W=S，Z=S；或者 X=S，Y=S，W=S，Z=S。

特别公开的化合物和能用于所公开方法中的化合物包括具有下列结构的一种或多种化合物：





还进一步地, 本发明公开了调节患者体内血管生成的方法。该方法包括向患者施用治疗有效量的一种或多种任何所公开的化合物。上面显示了可用于该方法的化合物例子。在一些实施方案中, 当利用抗血管生成化合物或化合物的抗血管生成浓度时, 可以向患有肿瘤的患者施用治疗有效量的化合物, 以实现抗肿瘤效果, 例如抑制肿瘤生成或肿瘤转移。在其他实施方案中, 向患有病理性血管生成的患者施用治疗有效量的化合物。或者, 当需要刺激血管生成时, 向患者施用血管生成化合物或化合物的血管生成浓度, 以刺激血管生成。

作为血管生成抑制剂, 所公开的化合物可用于治疗原发性和转移性实体瘤, 包括: 乳腺癌、结肠癌、直肠癌、肺癌、口咽癌、咽下部

癌、食道癌、胃癌、胰腺癌、肝癌、胆囊和胆管癌、小肠癌、泌尿道癌(包括肾癌、膀胱癌和尿路上皮癌)、女性生殖道癌(包括宫颈癌、子宫癌和卵巢癌,以及绒毛膜癌和妊娠滋养层病)、男性生殖道癌(包括前列腺癌、精囊癌、睾丸癌和胚胎细胞瘤)、内分泌腺癌(包括甲状腺癌、肾上腺癌、和垂体腺癌)、皮肤癌、以及血管瘤、黑素瘤、肉瘤(包括来自骨和软组织的瘤以及卡波西肉瘤)和脑瘤、神经瘤、眼肿瘤、和脑膜瘤(包括星形细胞瘤、胶质瘤、成胶质细胞瘤、成视网膜细胞瘤、神经瘤、成神经细胞瘤、施万鞘瘤(Schwannomas)、和脑膜瘤)。这些化合物也可以用于治疗来自造血恶性病如白血病(即绿色瘤、浆细胞瘤、以及蕈样肉芽肿病和皮肤 T-细胞淋巴瘤/白血病的斑块和肿瘤)的实体瘤以及治疗淋巴瘤(霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤)。此外,当将这些化合物单独使用或与放射治疗和/或其它化疗药物一起使用时,可以用于防止上述肿瘤的转移。

所公开的抗血管生成化合物/浓度的其他用途包括治疗和预防自身免疫病如风湿病、免疫和变性关节炎。这些化合物也可以用于治疗病理性(即异常、有害或不希望的)血管生成,例如:各种眼病如糖尿病性视网膜病、早产儿视网膜病、角膜移植排斥、晶状体后纤维组织形成、新生血管性青光眼、红变、由于黄斑变性所致的视网膜新血管生成、缺氧、与感染或外科手术相关的眼内血管生成、和眼睛的其它异常新血管生成病症;皮肤疾病如银屑病;血管疾病如血管瘤、动脉粥样硬化斑块内的毛细血管增殖;奥斯勒-韦伯(Osler-Webber)综合征;心肌血管生成;斑块新血管生成;毛细血管扩张;血友病性关节;血管纤维瘤;和伤口肉芽形成。其他用途包括治疗以过度或异常刺激内皮细胞为特征的疾病,包括但不限于:肠粘连、克罗恩病、动脉粥样硬化、硬皮病、和肥厚性瘢痕,例如瘢痕疙瘩。另一个用途是通过抑制排卵和胎盘的形成为节育药。所公开的化合物还可用于治疗以血管生成成为病理学结果的疾病,例如猫抓病(Rochelominalia quintosa)和溃疡(幽门螺杆菌)。通过在手术前给药,所公开的化合物还可用于减少出血,尤其用于可切除肿瘤的治疗。

血管生成化合物或所公开化合物的血管生成浓度可以用于治疗各种病症，它们将受益于刺激血管发生、刺激血管生成、增加血流、和/或增加血管供应。可使用所公开的血管生成化合物、或所公开化合物的血管生成浓度来治疗的病症和疾病的具体例子包括与血管阻塞相关的任何病症，例如动脉、静脉、或毛细血管系统阻塞。这些病症或疾病的具体例子包括但不限于：冠状动脉闭塞性疾病、颈动脉闭塞性疾病、动脉闭塞性疾病、周围动脉疾病、动脉粥样硬化、内膜肌增生(例如由于血管手术或球囊血管成形术或血管支架植入(stenting))、血栓闭塞性脉管炎、血栓形成疾病、血管炎等。可以用所公开的血管生成化合物/浓度防止的病症或疾病的例子包括但不限于：心脏病发作(心肌梗死)或其它血管性死亡、卒中、与血流减少相关的肢体死亡或损失等。本发明血管生成刺激的其它治疗用途包括但不一定限于：加速伤口或溃疡的愈合；改善皮肤移植或再连接肢体的血管生成，以保持它们的功能和生存能力；改善外科吻合术的愈合(例如在胃肠手术后肠的再连接部分内)；和改善皮肤或毛发的生长。

还进一步地，本发明提供了用所公开的化合物抑制 $\text{TNF-}\alpha$ 活性的方法。该方法包括向患者施用治疗有效量的所公开化合物，以实现抑制 $\text{TNF-}\alpha$ 的效果。具有 $\text{TNF-}\alpha$ 抑制效果的所公开化合物可以用于治疗许多炎性、感染性、免疫性、和恶性疾病。这些疾病包括但不限于：脓毒性休克、脓毒症、内毒素性休克、血液动力性休克和脓毒症综合征、缺血后再灌注损伤、疟疾、分枝杆菌感染、脑膜炎、银屑病和其它皮肤疾病、充血性心力衰竭、纤维变性疾病、恶病质、移植排斥、癌症、肿瘤生长、不希望的血管生成、自身免疫病、AIDS 中的机会性感染、类风湿性关节炎、类风湿性脊椎炎、骨关节炎、其它关节炎病症、炎性肠病、克罗恩病、溃疡性结肠炎、多发性硬化、系统性红斑狼疮、麻疯病中的 ENL、辐射损伤、和氧过多性肺泡损伤。此外，化合物可以用于治疗其它神经变性疾病，如阿尔茨海默病、帕金森病、头创伤、卒中和 ALS 所示例的。

可以将所公开的化合物与其它组合物和方法联合用于治疗疾病。例如，可以常规地将手术、放射或化学治疗与抗血管生成化合物/浓度联合用于治疗肿瘤，然后任选地另外向患者施用化合物/浓度，以延长微转移的休眠，稳定并抑制任何残余原发性肿瘤的生长。或者，可以将血管生成化合物或化合物的血管生成浓度与其它血管生成刺激药联合使用。例如，热能(以电阻加热、激光能量或两者的形式)在组织中产生热治疗的刺激区域或袋(至少在最初任选地通过小通道相互连接)，以引入血液出生生长(blood born growth)和愈合因子，以及围绕热治疗区域的受激毛细血管生长。当与血管生成组合物/浓度联合使用时，这些刺激区域使到达以前缺血和/或非功能组织(例如心脏组织)的血流增加，伴随着氧和营养物的供应增加，最终导致组织中被治疗部分的新生。在其他实施方案中，具有 TNF- α 抑制活性的所公开化合物可以与其它 TNF- α 抑制药组合，所述其它 TNF- α 抑制药为例如甾体，例如地塞米松和泼尼松龙。当用于治疗癌症时，化合物可以与化学治疗药和/或放射和/或手术联合使用。

可以与所公开化合物联合使用的其它化学治疗药的例子包括：烷化剂、抗代谢药、天然产物、激酶抑制剂、激素和它们的拮抗剂、和其它各种药物。烷化剂的例子包括：氮芥类(例如氮芥、环磷酰胺、美法仑、乌拉莫司汀、或苯丁酸氮芥)、烷基磺酸盐(例如白消安)、和亚硝基脲(例如卡莫司汀、洛莫司汀、司莫司汀、链佐星、或达卡巴嗪)。抗代谢药的例子包括：叶酸类似物(例如甲氨蝶呤)、嘧啶类似物(例如 5-FU 或阿糖胞苷)、和嘌呤类似物，例如巯嘌呤或硫鸟嘌呤。天然产物的例子包括：长春花生物碱(例如长春碱、长春新碱、或长春地辛)、表鬼臼毒素(例如依托泊苷或替尼泊苷)、抗生素(例如放线菌素 D、柔红霉素、多柔比星、博来霉素、普卡霉素、或丝裂霉素(mytocylin)C)、和酶(例如 L-天冬酰胺酶)。激酶抑制剂的例子包括小分子抑制剂(例如 Iressa、Tarceva、PKI-166、CI-1033、CGP-5923A、EKB-569、TAK165、GE-572016、CI-1033、SU5416、ZD4190、PTK787/ZK222584、CGP41251、

CEP-5214、ZD6474、BIBF1000、VGA1102、SU6668、SU11248、CGP-57148、三环喹啉、SU4984、SU5406、Gleevec、NSC680410、PD166326、PD1173952、CT53518、GTP14564、PKC412、PP1、PD116285、CGP77675、CGP76030、CEP-701、和 CEP2583)、配体调节剂(例如 Bevacizumab、MV833、可溶性 Flt-1 和 Flk-1、VEGF Trap、GFB 116、NM3、VEGF 121-白喉毒素偶合物和干扰素- α)、和对于受体的单克隆抗体(例如 Cetuximab、ABX-EGF、Y10、MDX-447、h-R3、EMD 72000、曲妥单抗、MDX-H210、pertuzumab、IMC-1C11、和 MF1)。激素和拮抗剂的例子包括：肾上腺皮质类固醇(例如泼尼松)、孕酮(例如己酸羟孕酮、醋酸甲羟孕酮、和醋酸甲地孕酮(magestrol acetate))、雌激素(例如己烯雌酚和炔雌醇)、抗雌激素(例如他莫昔芬)、和雄激素(例如丙酸睾酮和氟甲睾酮)。其他药物的例子包括：铂配位络合物(例如顺式-二胺-二氯铂 II，也称为顺铂)、取代的脲(例如羟基脲)、甲基胍衍生物(例如丙卡巴胍)、疫苗(例如 APC8024)、AP22408、B43-染料木黄酮偶合物、紫杉醇、AG538、和肾上腺皮质类固醇抑制剂(例如米托坦和氨鲁米特)。此外，所公开的化合物可以与基因疗法组合，例如那些靶向至 VEGF/VEGFR(包括反义寡核苷酸疗法、基于腺病毒的 Flt-1 基因疗法、基于逆转录病毒的 Flk-1 基因疗法、基于逆转录病毒的 VHL 基因疗法、和 angiozyme)和 IGF-1R(包括 INX-4437)的方法。可以与所公开的三环化合物药剂组合使用的最常用化疗药物的例子包括：阿霉素、爱克兰、Ara-C、BicNU、白消安、CCNU、卡铂、顺铂、环磷酰胺制剂、柔红霉素、DTIC、5-FU、氟达拉滨、羟基脲、伊达比星、异环磷酰胺、甲氨喋呤、普卡霉素、丝裂霉素、米托蒽醌、氮芥、泰素、硫酸长春碱制剂、长春新碱、VP-16、吉西他滨(健择)、曲妥单抗、伊立替康(盐酸伊立替康和山梨醇注射剂，CPT-11)、克拉屈滨、诺维本、利妥昔单抗(Rituxan) STI-571、泰索帝、托泊替康(和美新粉针剂)、适罗达(卡培他汀)、Zevalin 和骨化三醇。

所公开的化合物也可以与使用放射性同位素(例如 ^{32}P 、 ^{90}Y 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、和 ^{177}Lu)的放射疗法、粒子束(例如质子、中子和电子束)和电磁辐

射(例如 γ 射线、x-射线和使用光敏剂和可见光线或紫外线的光动力学疗法组合。

此外,所公开的化合物可以与可药用的赋形剂、和任选的缓释基质如可生物降解的聚合物组合,以形成治疗组合物。因此,本发明还公开了包括一种或多种上面公开的任何化合物和可药用载体的药物组合物。组合物可以包括组合物的单位剂型,还可以包括向患者施用组合物以抑制血管生成的使用说明书,例如施用组合物以实现抗肿瘤效果或抑制病理性血管生成的使用说明书。在特别的实施方案中,药物组合物可以包括下列化合物中的一种或多种: 1-硫代-3-氧代-2-(2-氧代-6-硫代哌啶-3-基)异吲哚啉、1,3-二氧代-2-(2,6-二硫代哌啶-3-基)异吲哚啉、1-硫代-3-氧代-2-(2,6-二硫代哌啶-3-基)异吲哚啉、N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,3-萘二羧酰胺、1,3-二氧代-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氮杂异吲哚啉、1,3-二氧代-2-(1-苄乙基-2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉、2-乙酰基-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯甲酰胺、2-(2-氧代-6-硫代-3-哌啶基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮、2-(1,3-二氢-1-氧代-3-硫代-2H-异吲哚-2-基)-戊二酸二甲酯、2-(1,3-二氢-1,3-二硫代-2H-异吲哚-2-基)-戊二酸二甲酯、2-(1,3-二氢-1-氧代-3-硫代-2H-异吲哚-2-基)-戊二酸、2,3-二氢-3-硫代-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1H-异吲哚-1-酮、2-(2,6-二硫代-3-哌啶基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮、2,3-二氢-3-硫代-2-(2-氧代-6-硫代-3-哌啶基)-1H-异吲哚-1-酮、2,3-二氢-3-硫代-2-(2,6-二硫代-3-哌啶基)-1H-异吲哚-1-酮、2-(3-环己烯基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二硫酮、2-(3-环己烯基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮、2-(3-环己烯基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二硫酮、2,3-二氢-3-硫代-2-(3-环己烯基)-1H-异吲哚-1-酮、3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯并恶嗪-2,4-二酮、1-(2,6-二氧代-3-亚哌啶基)-3-氧代异吲哚啉、6-硫代-2-哌啶酮、2,6-哌啶二硫酮、一硫代邻苯二甲酰亚胺、二硫代邻苯二甲酰亚胺、N-苄乙基邻苯二甲酰亚胺、3-苄基亚氨基-2-苄基-2,3-二氢异吲哚-1-酮、3-苄基氨基-2,6-哌啶二酮和 3-[2',6'-哌啶二酮-3'-基]-7-氨基-2H-1,3-苯并恶嗪-2,4(3H)-二酮;和可药用的载体。在更特别的实施方案中,将所公开的组合物配制用于口服,该口服剂型可以包

括一种或多种任何所公开的化合物，包括那些通过上面的 IUPAC 名称具体公开的化合物。通过向患者施用治疗有效量的这些药物组合物，可以将该药物组合物用于调节患者体内血管生成或 TNF- α 活性的方法中。

如下面的实施例所证明的，将沙利度胺类似物硫化以用硫代羰基取代羰基，这可以为沙利度胺类似物提供增加的 TNF- α 活性、增加的血管生成活性或增加的抗血管生成活性。因此，虽然在某些结构中显示化合物具有羰基，但是应该理解这些化合物的硫化衍生物也是本发明的一部分。

4. 实施例

实施例 1-沙利度胺的改良合成

参考下面的示意图 1，叔丁氧基氨基甲酸酯 2 与碳二亚胺在 THF 中反应，得到酰亚胺 3。在室温下，用三氟乙酸的 CH_2Cl_2 溶液将酰亚胺 3 去保护，获得氨基戊二酰亚胺三氟乙酸酯 4。无需进一步纯化，在三乙胺的存在下，使化合物 4 与邻苯二甲酸酐在回流的 THF 中反应，从 2 中以总收率 24% 提供沙利度胺 1。该方法比以前报道的几种制备沙利度胺的合成路线要实用和有效得多。

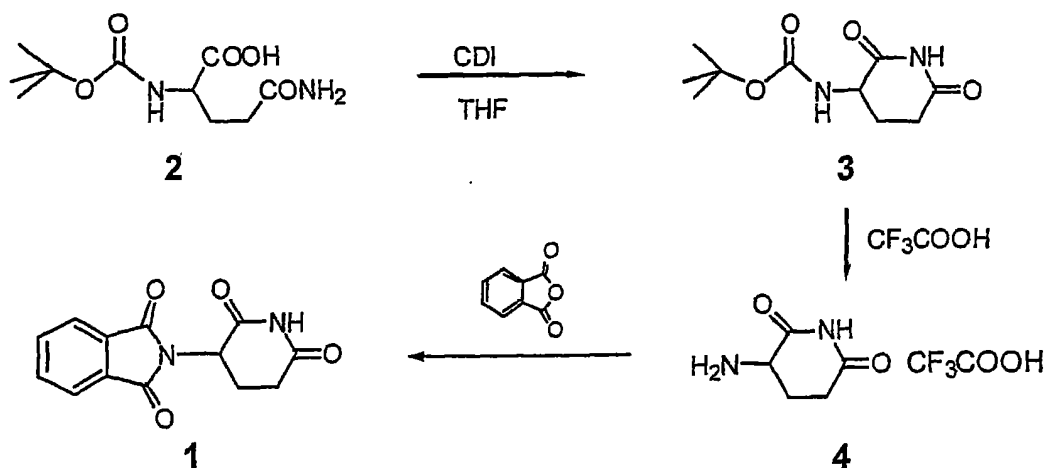


示意图 1

按如下制备并分离 2,6-二氧化代-3-(叔丁氧基羰基氨基)哌啶(3)。将

N-(叔丁氧基羰基)-L-谷氨酰胺(4.92g)和羰基二咪唑(1.70g)的 THF(100mL)溶液回流 9h。除去溶剂,将粗产物从热 EtOAc 中重结晶,得到化合物 3(2.04g, 45%),为白色晶体: mp 214-215℃; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 4.22 (dd, $J = 6.2$ Hz, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.77-2.65 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.40 (s, 9H); MS (CI/ CH_4) 227 $[\text{M}-1]^+$ 。

按如下制备并分离 2,6-二氧化-3-氨基哌啶三氟乙酸酯(4)。将化合物 3(59mg)悬浮于 CH_2Cl_2 (5mL)中。添加 CF_3COOH (0.5mL)。将反应溶液在室温下搅拌 4h。除去溶剂,得到 4(62mg, 99%): ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11.42 (s, 1H), 8.70 (br, 2H), 4.31 (dd, $J = 5.4$ Hz, $J = 13$ Hz), 2.88-2.72 (m, 2H), 2.25-2.09 (m, 2H)。

按如下制备并分离沙利度胺(1)。将 4、邻苯二甲酸酐和 Et_3N 在 THF 中的混合物回流两天。将反应混合物浓缩,通过柱色谱法(洗脱液 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}=6:1$)纯化,得到沙利度胺(104mg, 54%),为白色晶体。

实施例 2-合成芳族沙利度胺类似物

参考下面的示意图 2,在乙酸钠的存在下,将氨基吡啶和邻苯二甲酸酐在回流的 AcOH 中缩合,从而获得二甲醚 5。在室温下,将 5 与 HBr 在冰 AcOH 溶液(30%)中放置 18h,实现 5 的选择性醚裂开,以得到化合物 6。通过质谱、1D NMR 和 2D NMR 确定化合物 6 的结构。化合物 6 的分子离子为 270amu,证明仅裂开了一个甲醚。2D NOESY 显示,甲氧基上的质子对应 H-5,说明 2-甲氧基被选择性地裂开,而 6-甲氧基被保留下来。当反应温度升到 70℃时,两个甲醚均被 HBr/HOAc 溶液(30%)裂开,得到二酚 7。

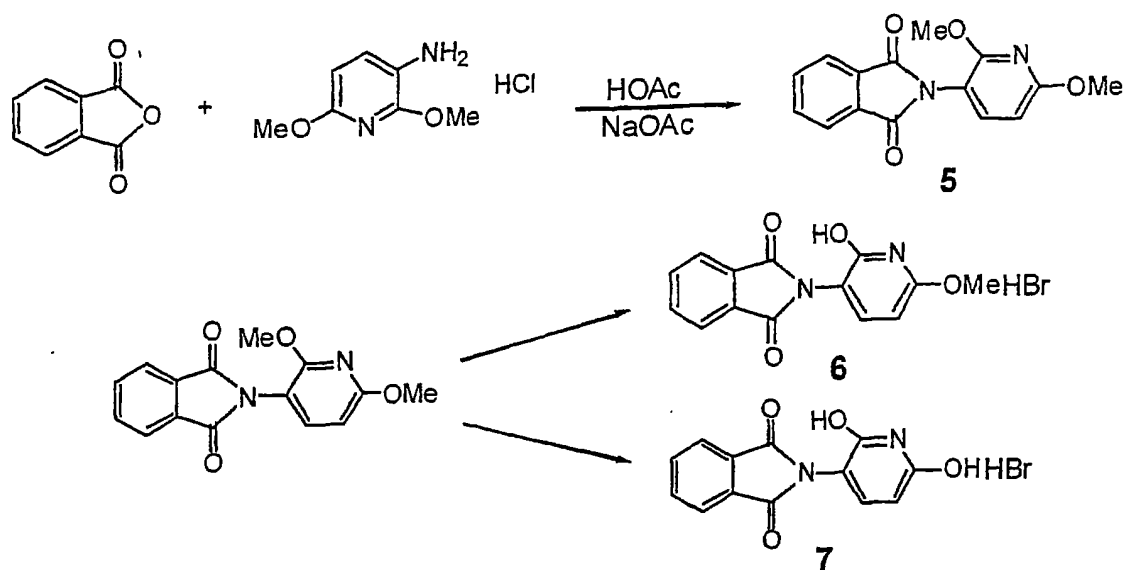


示意图 2

按如下制备并分离 1,3-二氧代-2-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)-异吲哚啉(5)。将邻苯二甲酸酐(0.89g, 6mmol)、3-氨基-2,6-二甲氧基吡啶一盐酸盐(95%, 1g, 5mmol)和乙酸钠(0.49g, 6mmol)在冰乙酸(50ml)中的混合物回流 3h。在真空下除去溶剂。将残余物溶于二氯甲烷(200ml)中, 用水(100ml×3)洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 浓缩得到粗产物。将粗产物用乙酸乙酯重结晶, 得到 5(1.345g, 90%), 为浅桃红色晶体: mp 182-183 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.96-7.90 (m, 2H), 7.80-7.76 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.95 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 166.5, 160.6, 156.1, 140.1, 132.8, 129.4, 121.4, 104.6, 99.3, 51.7, 51.5; MS (CI/ CH_4) 285 $[\text{M}+1]^+$ 。分析: $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$ 的计算值: C, 63.38; H, 4.25; N, 9.85。检测值: C, 63.57; H, 4.18; N, 9.65。

按如下制备并分离 1,3-二氧代-2-(2-羟基-6-甲氧基吡啶-3-基)-异吲哚啉氢溴酸盐(6)。向烧瓶中添加 2,6-二甲氧基-3-苯二酰亚氨基吡啶(155mg, 0.546mmol)和溴化氢的乙酸(30%, 6ml)溶液。将混合物在室温下、在 N_2 中搅拌 18h。缓慢添加干醚, 直至溶液变得浑浊。沉淀出白色晶体, 过滤, 并用醚和乙酸乙酯洗涤, 得到 6(127mg, 67%), 为

白色粉状晶体: mp 250°C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.97-7.94 (m, 2H), 7.91-7.88 (m, 2H), 7.64 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 167.5, 162.1, 159.1, 142.8, 135.4, 132.1, 123.7, 108.2, 96.4, 54.8; MS (CI/ CH_4) 270 $[\text{M}]^+$ 。

按如下制备并分离 1,3-二氧代-2-(2,6-二羟基吡啶-3-基)-异吲哚啉氢溴酸盐(7)。向烧瓶中添加 2,6-二甲氧基-3-苯二酰亚氨基吡啶(150mg, 0.528mmol)和溴化氢的乙酸溶液(30%, 6ml)。将混合物在 70°C 的油浴中、在 N_2 中搅拌 54h。将混合物冷却到室温, 添加干醚, 倾析出上清液。然后添加乙酸乙酯, 固体被沉淀, 过滤, 并用乙酸乙酯洗涤, 得到 7(126mg, 71%), 为白色固体: ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.83-7.77 (m, 4H), 6.37 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H); MS (CI/ CH_4) 256 $[\text{M}]^+$; $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4$ 的 HRMS (DEI) m/z 计算值 256.0484, 检测值 256.0483。

实施例 3-合成 N-取代的沙利度胺类似物

参考下面的示意图 3, 将 N-邻苯二甲酰-DL-谷氨酸酐和苯乙胺的混合物在 177°C 的油浴中加热。通过色谱法在硅胶柱上将反应混合物纯化, 得到 N-苯乙基沙利度胺(8)和 N-苯乙基邻苯二甲酰亚胺(9)。

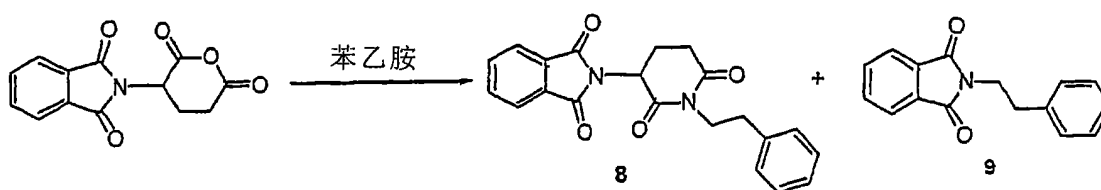


示意图 3

具体地, 按如下制备并分离 1,3-二氧代-2-(1-苯乙基-2,6-二氧代吡啶-3-基)异吲哚啉(8)。将 N-邻苯二甲酰-DL-谷氨酸酐(300mg, 1.13mmol)和苯乙胺(139mg, 1.13mmol)的混合物在 177°C 的油浴中搅拌两小时。将反应混合物冷却, 通过柱色谱法纯化, 先用石油醚/二氯甲烷(1:5)作为洗脱液, 得到 N-苯乙基邻苯二甲酰亚胺, 为浅黄色固体 [^1H NMR (CDCl_3) δ 7.78-7.77 (m, 2H), 7.65-7.62 (m 2 H), 7.22-7.16 (m, 5 H), 3.83

(t, 2H), 2.92 (t, 2 H)], 然后用二氯甲烷作为洗脱液, 得到浆状的 N-苯乙基沙利度胺, 然后从醚中重结晶, 得到白色晶体[(139mg, 34%): mp 122-123°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.84-7.81 (dd, $J = 3.1$ Hz, $J = 5.4$ Hz, 2H), 7.72-7.69 (dd, $J = 3.1$ Hz, $J = 5.4$ Hz, 2 H), 7.20-7.14 (m, 5 H), 4.89 (dd, $J = 5.4$ Hz, $J = 12.5$ Hz, 1 H), 4.01-3.92 (m, 2 H), 2.90-2.63 (m, 5 H), 2.06-2.02 (m, 1 H); 分析: $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ 的计算值: C, 69.60; H, 5.01; N, 7.73。检测值: C, 69.40; H, 5.13; N, 7.74]。

实施例 4-合成氮杂沙利度胺

参考下面的示意图 4, 从氨基戊二酰亚胺和市售的吡啶-3,4-二羧酸酐中制备氮杂沙利度胺。使用碳载的氢氧化钡催化剂(10%), 通过氢解去保护 Cbz-氨基戊二酰亚胺, 以形成氨基戊二酰亚胺。在三乙胺的存在下, 将吡啶-3,4-二羧酸酐与氨基戊二酰亚胺回流, 以获得氮杂沙利度胺 11, 从 Cbz-氨基戊二酰亚胺中的总收率为 17%。

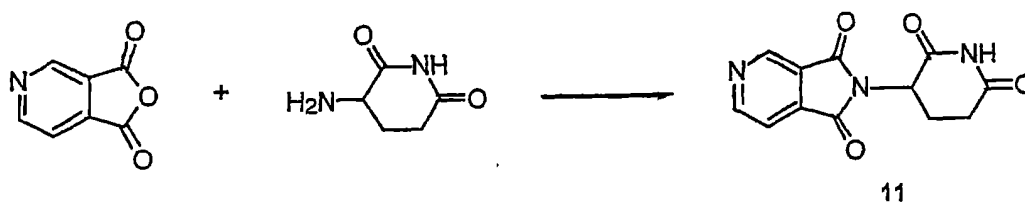


示意图 4

具体地, 按如下制备 1,3-二氧代-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氮杂异吲哚啉(11)。将 Cbz-氨基戊二酰亚胺(302mg)和碳载氢氧化钡(20%)在 2-丙醇(20ml)中的混合物在 H_2 中搅拌一天。将反应混合物滤过塞里塑料(celite), 用 2-丙醇和甲醇洗涤。将合并的滤液浓缩, 得到浆状的粗 3-氨基-1,6-二氧代哌啶。向包含 3-氨基-1,6-二氧代哌啶的烧瓶中添加 3,4-吡啶二羧酸酐(205mg)、三乙胺(0.16ml)和 THF(10ml)。将混合物回流一天半。在真空下除去溶剂。通过柱色谱法纯化残余物, 用 CH_2Cl_2 : MeOH (10:1)作为洗脱液, 得到氮杂沙利度胺(52mg), 从 Cbz-氨基戊二酰亚胺中的收率为 17%, 为浅紫色固体: mp 233-235°C, ^1H NMR (DMSO) δ 11.18 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.17 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 7.98 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 5.23 (dd, $J = 5.4$ Hz, $J = 12.8$ Hz, 1 H), 2.96-2.85 (m, 2 H), 2.60-2.51

(m, 1 H), 2.12-2.07 (m, 1 H); MS (CI/CH₄) m/z 259 [M]⁺; 分析: C₁₂H₉N₂O₄ 的计算值: C, 55.60; H, 3.50; N, 16.21。检测值: C, 55.36; H, 3.44; N, 15.94。

实施例 5-合成乙酸基沙利度胺类似物

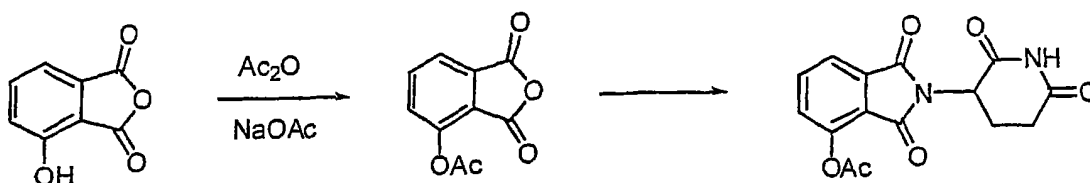


示意图 5

参考上面的示意图 5, 按如下制备并分离乙酸基沙利度胺。首先, 通过将 3-羟基邻苯二甲酸酐(150mg)、乙酸酐(2mL)、和 NaOAc(150mg) 的混合物回流 8h, 制备 3-乙酰基邻苯二甲酸酐。将反应混合物过滤。将滤液浓缩, 用干醚洗涤, 得到浅黄色固体(127mg, 68%)。¹H NMR (DMSO) δ 8.25 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 0.9 Hz, J = 7.5 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 0.9 Hz, J = 7.9 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H)。

按如下制备并分离 1,3-二氧代-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-乙酰基异吲哚啉。将 3-乙酰基邻苯二甲酸酐(40mg)、氨基戊二酰亚胺三氟乙酸酯(47mg)、和 NaOAc(32mg)在乙酸(2mL)中的混合物回流 5h。蒸发掉溶剂, 添加水(10mL), 将所得溶液搅拌几分钟。过滤出固体, 从乙酸乙酯中重结晶, 得到 1,3-二氧代-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-乙酰基异吲哚啉, 为浅黄色晶体(35mg, 66%): ¹H NMR (DMSO) δ 11.16 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 7.64 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.22-7.31 (m, 2H), 5.05 (dd, J = 5.4 Hz, J = 12.5 Hz, 1H), 2.87-2.92 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.08-2.00 (m, 2H)。

实施例 6-合成苯并沙利度胺

参考下面的示意图 6, 在三乙胺的 THF 溶液的存在下, 将 1,8-萘二甲酸酐与胺 4 加热, 得到 12。将萘-2,3-二羧酸转化为酐 13, 它与氨基戊二酰亚胺三氟乙酸酯 4 反应, 得到苯并沙利度胺 14。光谱数据、

包括质谱和 NMR、以及燃烧分析与分配给这些产物的结构一致。

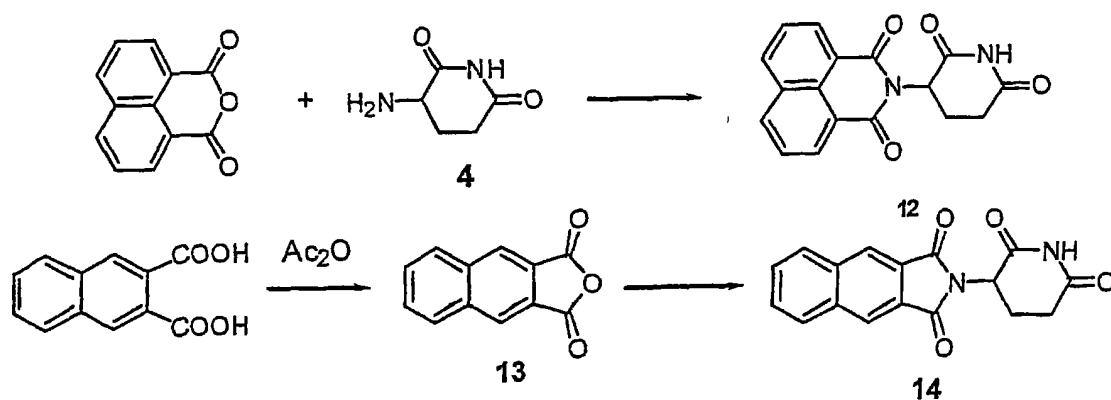


示意图 6

具体地,按如下制备并分离 N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,8-萘二甲酰亚胺(12)。将胺 4(0.877mmol)、1,8-萘二甲酸酐(174mg, 0.879)和三乙胺(1.22ml)在 THF(10ml)中的混合物回流 20h。除去溶剂,将残余物悬浮在乙酸酐中,回流 20 分钟。在 80℃下添加乙醇(5ml),搅拌 30min。冷却后,过滤收集产物,用 EtOAc 洗涤,以得到化合物 12(227mg, 84%),为浅绿色固体: mp > 300℃; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.61-8.47 (m, 4H), 7.92 (dd, J = 7.3 Hz, J = 13.5 Hz, 2H), 5.85 (dd, J = 5.4 Hz, J = 11.3 Hz, 1H), 3.01-2.88 (m, 1H), 2.73-2.61 (m, 2H), 2.08-1.99 (m, 1H). MS (DEI) m/z 309 [M+1]⁺; HRMS (DEI) m/z 计算值: C₁₇H₁₃N₂O₄ 309.0875, 检测值 309.0874; 分析: C₁₇H₁₃N₂O₄ 计算值: C, 66.23; H, 3.92; N, 9.09。检测值: C, 65.97; H, 3.99; N, 8.91。

按如下制备并分离 N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,3-萘二羧酰胺(14)。将 2,3-萘二羧酸(199mg, 0.875mmol)和乙酸酐(2mL)的混合物回流 30min。将反应混合物冷却,过滤收集固体,得到酸酐 13(0.133g, 77%),为白色固体。向氨基戊二酰亚胺三氟乙酸酯(163mg)和三乙胺(1mL)的 THF(10mL)的溶液中添加酸酐 13(133mg)。将混合物回流 16h。在真空中除去溶剂,将残余物溶于 EtOAc 中,用饱和 NaHCO₃ 水溶液和 H₂O 洗涤,干燥并浓缩。通过闪蒸色谱法将残余物纯化,得到化合物 14,为白色固体(146mg, 70%)。mp > 300℃; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.3 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.30 (dd, J

= 3.3 Hz, J = 6.1 Hz, 2H), 7.82 (dd, J = 3.2 Hz, J = 6.2 Hz, 2H), 5.24 (dd, J = 5.6 Hz, J = 13.0 Hz, 1H), 2.99-2.86 (m, 2H), 2.66-2.57 (m, 2H), 2.12-1.99 (m, 1H). MS (DEI) m/z 308 [M]⁺; HRMS (DEI) m/z 计算值 C₁₇H₁₂N₂O₄ 308.0797, 检测值 308.0798; 分析: C₁₇H₁₂N₂O₄·0.25H₂O 计算值: C, 65.28; H, 4.03; N, 8.96, 检测值: C, 65.42; H, 3.93; N, 8.94。

实施例 7-合成沙利度胺的硫类似物

参考下面的示意图 7, 使沙利度胺 1 与 Lawesson 试剂反应, 同时在苯中、在 80℃下搅拌 48h, 以收率 38%获得硫代酰胺 15。除了一硫代沙利度胺外, 还获得了痕量的二硫代酰亚胺(dithionimide)16(1.6%)。但是, 当一硫代沙利度胺和 Lawesson 试剂的反应在 80℃至 120℃之间进行时, 对于二硫代酰亚胺的制备, 证明收率是非常低的(低于 2%)。当将有机碱添加到反应混合物中时, 极大地改变了情况。因此, 在 110℃下、在吡啶的存在下, 进行一硫代沙利度胺 15 与 Lawesson 试剂在甲苯中的硫化, 得到二硫代酰亚胺 16(45%)和二硫代酰亚胺 17(31%)。通过质谱、1DNMR 和 2DNMR 鉴定这些硫取代沙利度胺的结构。在 110℃下, 在吗啉的存在下, 将沙利度胺与 Lawesson 试剂加热, 得到二硫代酰亚胺 16 和三硫代酰亚胺 18。

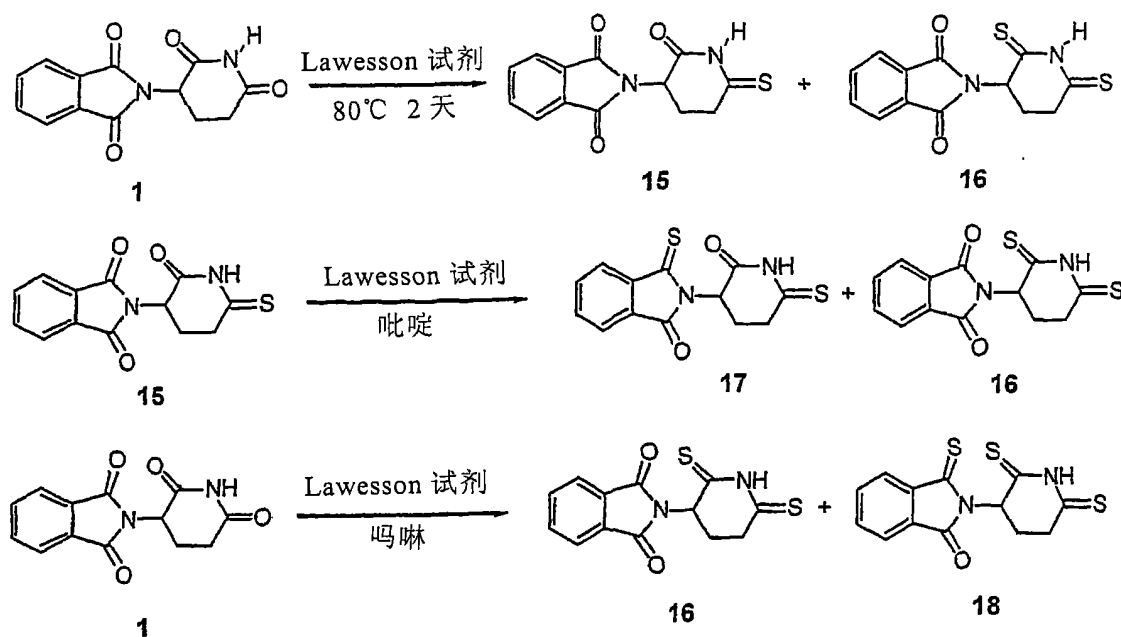


示意图 7

按如下合成并分离 1,3-二氧代-2-(2-氧代-6-硫代哌啶-3-基)异吲哚啉(15)。在 80℃的油浴中,将沙利度胺(170mg, 0.658mmol)和 Lawesson 试剂(293mg, 0.724mmol)在苯(50ml)中的混合物搅拌 2 天。在真空下除去溶剂。通过柱色谱法纯化残余物,用 CH₂Cl₂/石油醚(5:1)作为洗脱液,得到化合物 16(3mg, 1.6%),为红色固体,然后用 CH₂Cl₂ 为洗脱液,得到化合物 15(68mg, 38%),为黄色固体: mp 225-226℃; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.83 (s, 1H), 8.00-7.92 (m, 4H), 5.32 (dd, J = 5.6 Hz, J = 12.9 Hz, 1H), 3.28-3.25 (m, 1H), 2.60-2.54 (m, 2H), 2.17-2.10 (m, 1H); ¹³C NMR (DMSO- d₆) δ 208.7 (C-6'), 165.3 (C-2'), 165.2 (C-1 & C-3), 133.1 (C-5 & C-6), 129.3 (C-3a, C-7a), 121.7 (C-4 & C-7), 46.9 (C-3'), 38.9 (C-5'), 21.79 (C-4'); MS (CI/CH₄) m/z 274 [M]⁺; 分析: C₁₃H₁₀N₂O₃S 的计算值: C, 56.92; H, 3.67; N, 10.21, 检测值: C, 56.89; H, 3.78; N, 10.15。

按如下合成 1-硫代-3-氧代-2-(2-氧代-6-硫代哌啶-3-基)异吲哚啉(16)和 1,3-二氧代-2-(2,6-二硫代哌啶-3-基)异吲哚啉(17)。在 110℃下,在 N₂ 气氛中,将 15(146mg, 0.533mmol)、Lawesson 试剂(108mg, 0.267mmol)和吡啶(21μl)在甲苯中的混合物搅拌 12h。然后,添加更多的 Lawesson 试剂(108mg, 0.267mmol)和吡啶(21μl)。将反应混合物再搅拌 12h。在真空下除去溶剂,通过柱色谱法纯化残余物(洗脱液 CH₂Cl₂/石油醚= 2:1、10:1, 然后 CH₂Cl₂/EtOAc= 10:1),得到 16(30mg, 45%)和 17(21mg, 31.5%)。还回收了原材料 15(83mg)。

化合物 16: (黄色固体): mp 263-265℃; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.78-7.74 (m, 2 H), 7.66-7.63 (m, 2 H), 5.00 (dd, J = 4.9 Hz, 11.9 Hz, 1 H), 3.43-3.35 (m, 1 H), 2.95-2.84 (m, 2 H), 2.08-2.06 (m, 1 H); MS (DEI) m/z 290 [M]⁺; HRMS (DEI) m/z C₁₃H₁₀N₂O₂S₂ 计算值 290.0184, 检测值 290.0185; 分析: C₁₃H₁₀N₂O₂S₂ 计算值: C, 53.77; H, 3.47; N, 9.65, 检测值: C, 53.38; H, 3.29; N, 9.50。

化合物 17: (红色固体): mp 240-242°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.44 (s, 1 H), 8.05-8.02 (m, 1 H), 7.86-7.76 (m, 3 H), 5.75-5.64 (m, 1 H), 3.57-3.52 (m, 1 H), 3.09-2.99 (m, 2 H), 2.19-2.12 (m, 1 H). ^{13}C NMR (DMSO): 208.16, 207.98, 166.10, 165.39, 134.32, 133.11, 132.42, 124.30, 122.15, 121.11, 49.64, 21.29; MS (DEI) m/z 291 $[\text{M}+1]^+$; HRMS (DEI) m/z $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ 计算值 291.0262, 检测值 291.0264; 分析: $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 的计算值: C, 52.15; H, 3.70; N, 9.36, 检测值: C, 52.25; H, 3.44; N, 9.07。

按如下制备并分离 1-硫代-3-氧代-2-(2,6-二硫代哌啶-3-基)异吲哚啉(18)。在 105°C 下, 在 N_2 气氛中, 将沙利度胺(100mg)、Lawesson 试剂(157mg)和吗啉(35 μl) 在甲苯(10mL)中的混合物搅拌 24h。在真空下除去溶剂, 通过柱色谱法纯化残余物, 使用 CH_2Cl_2 : 石油醚(1:1)为洗脱液, 得到化合物 18(13mg, 11%), 为红色晶体: mp 244°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 10.81 (s, 1H), 8.05-8.01 (m, 1H), 7.91-7.75 (m, 3H), 5.92 (m, 1H), 3.57- 3.52 (m, 1H), 3.13-2.97 (m, 2H), 2.18-2.15 (m, 1H); MS (DEI) m/z 306 $[\text{M}]^+$; HRMS (DEI) m/z $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}_3$ 计算值 305.9955, 检测值 305.9951; 分析: $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 的计算值: C, 49.49; H, 3.51; N, 8.88, 检测值: C, 49.85; H, 3.24; N, 8.88。然后, 用 CH_2Cl_2 作为洗脱液, 得到化合物 16(31mg, 28%), 为黄色晶体。

实施例 8-合成苯并恶嗪-2,4-二酮

参考下面的示意图 8, 用氯甲酸乙酯处理水杨酸, 然后将该反应混合物在减压下蒸发以除去任何未反应的氯甲酸乙酯。在三乙胺的存在下, 将所得残余物与胺搅拌, 得到取代的苯并恶嗪-2,4-二酮。

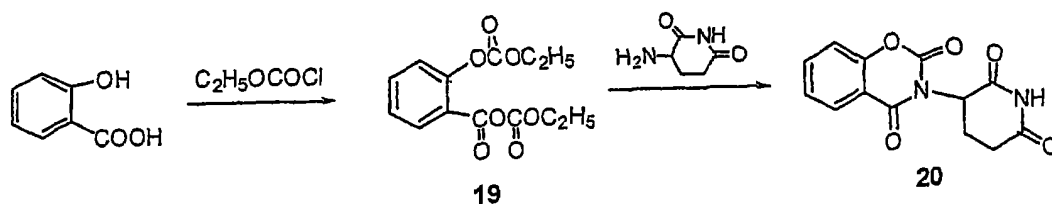


示意图 8

按如下制备并分离 3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯并恶嗪-2,4-二酮 (20)。向水杨酸(100mg)和三乙胺(303ml)在氯仿(10mL)中的冷的冰/盐溶液中添加氯甲酸乙酯(157ml)。将反应混合物加热至室温,然后,继续搅拌 3h。在真空下除去溶剂,得到粗 19。无需进一步纯化,将粗化合物 19 溶于 CHCl_3 中,用冰冷却。向冰冷的溶液中添加胺(95mg)。将反应混合物加热到环境温度,在室温下搅拌过夜。沉淀出白色固体,过滤收集,用氯仿洗涤,得到化合物 20(79mg, 74%),为白色晶体: mp 264 °C; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 11.18 (s, 1H), 8.07-7.85 (m, 2H), 7.50 (d, $J = 8.5$ Hz), 5.78-5.75 (m, 0.6H), 5.49-5.47 (m, 0.4H), 2.90-2.87 (m, 1H), 2.05 (m, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 173.0 (0.6C), 172.9 (0.4C), 169.9 (0.6C), 169.6 (0.4C), 160.8 (0.6C), 159.8 (0.4C), 152.5 (1C), 148.4 (0.4C), 146.5 (0.6C), 137.2 (1C), 128.1 (0.6C), 127.6 (0.4C), 126.1 (1C), 116.8 (1C), 114.5 (0.4C), 113.9 (0.6C), 54.1 (0.4C), 51.4 (0.6C), 31.0 (1C), 21.2 (1C). MS (DEI) m/z 274 $[\text{M}]^+$; HRMS (DEI) m/z $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_5$ 的计算值 274.0590, 检测值 274.0582; 分析: $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_5$ 的计算值: C, 56.94; H, 3.68; N, 10.22, 检测值: C, 56.51; H, 3.77; N, 9.95。

实施例 9-合成 1-(2,6-二氧代-3-亚哌啶基)-3-氧代异吲哚啉

参考下面的示意图 9, 在 Eschenmoser 偶联反应中, 在 Na_2CO_3 的存在下, 将一硫代邻苯二甲酰亚胺(21)和 3-溴代戊二酰亚胺(22)搅拌。因此, 通过一硫代邻苯二甲酰亚胺与 3-溴代戊二酰亚胺的烷基化, 然后消除硫, 形成化合物 23。

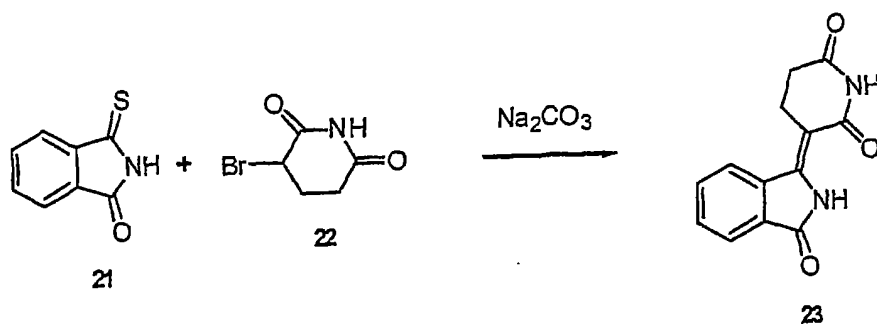


示意图 9

具体地，按如下制备并分离 1-(2,6-二氧代-3-亚哌啶基)-3-氧代异吲哚啉(23)。将 21(16mg, 0.1mmol)、22(19mg, 0.1mmol)、和碳酸钾(100mg)在无水 THF 中的混合物回流 7h。薄层色谱法(TLC)显示原材料已经消失。添加乙酸乙酯(20ml)和水(10ml)。分离有机层，用 Na_2SO_4 干燥，真空浓缩。通过色谱法纯化残余物，用石油醚/乙酸乙酯(先 2 : 1, 然后 1 : 2)作为洗脱液，得到 23(14mg, 58%)，为黄色晶体：mp 295°C； ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 11.05 (s, 1 H), 10.29 (s, 1 H), 8.13 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.89 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.80 (m, 1 H), 7.73 (m, 1 H), 3.20 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.67 (t, $J = 7.0$ Hz, 2 H). ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : 172.6, 169.0, 167.3, 142.7, 136.1, 134.3, 131.7, 130.1, 126.4, 124.1, 104.6, 21.2, 11.7. MS (DEI) m/z 242 $[\text{M}]^+$; HRMS (DEI) m/z $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ 的计算值 242.0691, 检测值 242.0687。

实施例 10-水杨酰胺类似物

按下面的示意图 10，进行市售乙酰水杨酰氯与氨基戊二酰亚胺三氟乙酸酯的反应，得到乙酰水杨酰胺 24。

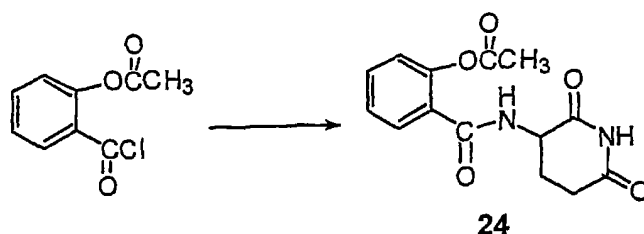


示意图 10

更具体地，按如下制备 2-乙酰基-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯甲酰胺(24)。向乙酰水杨酰氯(252mg)和三乙胺(0.58mL)在氯仿(30mL)中的冰冷溶液中添加 3-氨基戊二酰亚胺(glutaride)三氟乙酸酯(207mg)。将反应物暖热至室温，继续搅拌过夜。除去溶剂，从乙酸乙酯中重结晶，得到化合物 24，为白色晶体(0.36g, 98%)： ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11.00 (s, 1H), 8.73 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 1.6$ Hz, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.38 (dd, $J = 0.9$ Hz, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.95-4.82 (m, 1H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.18-2.15 (m, 2H)。

实施例 11-合成硫代沙利度胺并确定它们的 TNF- α 抑制活性

设计一系列硫代沙利度胺和类似物，以研究它们在抑制 TNF- α 方面的作用。按示意图 11 所示制备一硫代沙利度胺 205(与实施例 7 中的化合物 15 一样)。将叔丁氧基羰基-L-谷氨酰胺 202 与羰基二咪唑(CDI)的 THF 溶液回流，环化，以得到酰亚胺 203(Muller 等人, “氨基取代的沙利度胺类似物: TNF- α 制备的有效抑制剂” (Amino-substituted Thalidomide analogs: potent inhibitors of TNF- α production), Bioorg. Med. Chem. Lett. 9, 1625-1630, 1999)。

然后用三氟乙酸的 CH_2Cl_2 溶液处理酰亚胺 203，以除去保护基，产生氨基戊二酰亚胺三氟乙酸酯 204。无需进一步纯化，在三乙胺的存在下，使化合物 204 与邻苯二甲酸酐在回流的 THF 中反应，以制备沙利度胺 201(与实施例 7 中的化合物 1 相同)，由化合物 202 所得的总收率为 31%。用 Lawesson 试剂将沙利度胺 201 硫化(LR, Cava 等人, “Lawesson 试剂的硫化反应” (Thionation reaction of Lawesson's Reagents), Tetrahedron, 41, 5061-5087, 1985, 该文献被全文引入本文以供参考)，以产生单一的新产物，通过质谱和 1D & 2D 核磁共振波谱法鉴定其结构为 6'-硫代沙利度胺 205。从 H-5'/C-6' 的杂核重键相关(HMBC)交叉峰确定硫代羰基的位置。

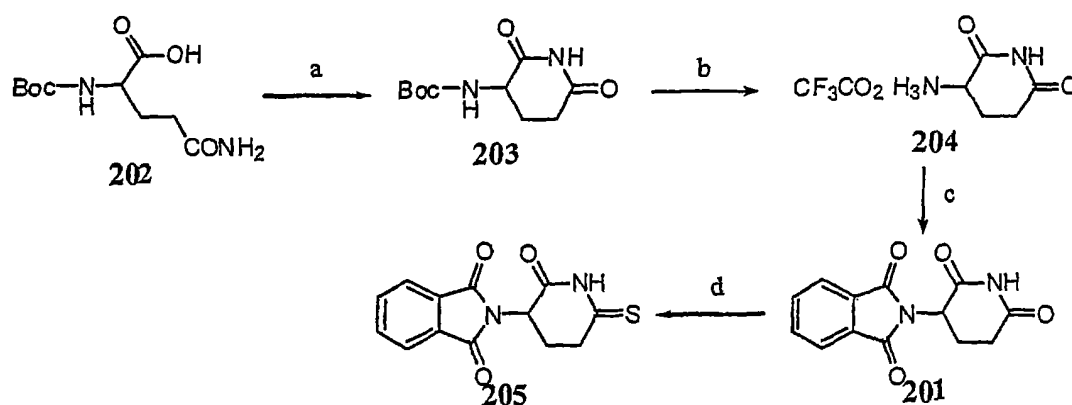


示意图 11: 试剂: (a) CDI/THF; (b) $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$; (c) 邻苯二甲酸酐, $\text{Et}_3\text{N}/\text{THF}$; (d) Lawesson 试剂/甲苯。

下面的示意图 12 显示了 3-硫代沙利度胺 212 的合成。将 N-邻苯二甲酰-L-谷氨酸 206 酯化，得到二酯 207。在 110℃，用 LR 将化合物 207 硫化，得到作为主要产物的化合物 208。同时，通过色谱法分离作为次要产物的化合物 209。

当氨与硫代酰胺反应时，不能通过用氨或胺环化化合物 208 来制备 3-硫代沙利度胺 212；化合物 208 与苄胺的反应产生了预料之外的化合物 210。在替代方法中，将化合物 208 在酸性条件下水解，得到二酸 211。然后在 1-羟基苯并三唑(HOBt)和 1-[3-(二甲氨基)丙基]-3-乙基碳二亚胺盐酸盐的存在下，使化合物 211 与三氟乙酰胺反应，以产生 3-硫代沙利度胺 212(EDCI, Flaih 等人, “环状亚胺的快速合成” (An expeditious synthesis of cyclic imides), Tetrahedron Lett. 40, 3697-3698, 1999)。

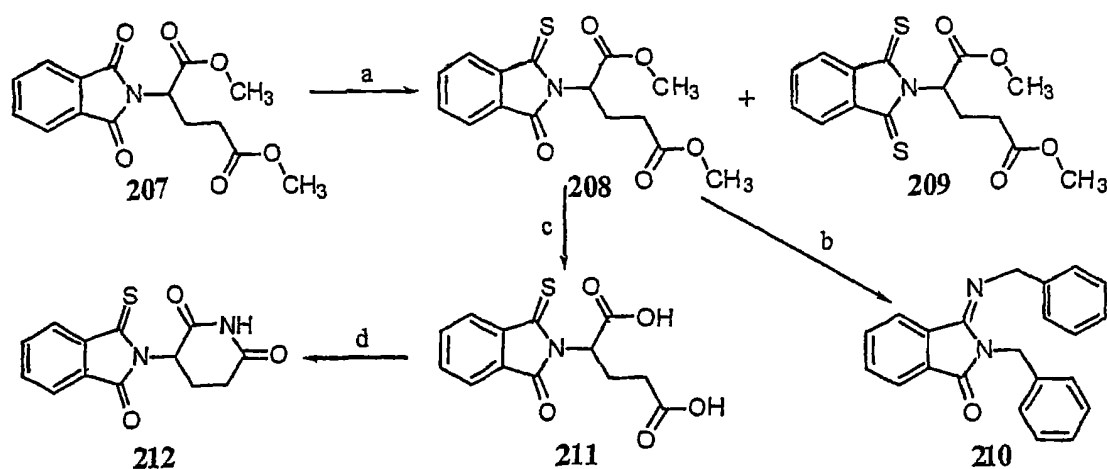


示意图 12: 试剂:(a) Lawesson 试剂/甲苯;(b) 苄胺;(c) HCl/HOAc;
(d) F₃CCONH₂, HOBt, EDCI, Et₃N/CH₂Cl₂。

在合成二硫代沙利度胺时，一种方法包括一硫代沙利度胺与 LR 在回流下、在甲苯中的反应。在这些条件下，以小于 2% 的收率获得 2',6'-二硫代沙利度胺(示意图 13a)。收率是如此低，以至于需要改善，通过改良反应条件来改善收率。据信，LR 和羰基部分之间的反应机理是，

高活性的二硫代膦内鎓盐(dithiophosphine ylide)214, 而非 LR 本身, 可能是活性硫化剂(示意图 4, Cava 等人, “Lawesson 试剂的硫化反应”(Thionation reaction of Lawesson's reagents), Tetrahedron, 41, 5061-5087, 1985, 该文献被全文引入本文以供参考)。路易斯碱能够增加 LR 的活性, 因为该碱可以推进不利的平衡, 升高内鎓盐 214 的浓度。当用吡啶作为硫化的催化剂时, 用 LR 将一硫代沙利度胺 205 硫化, 以产生两种二硫代沙利度胺: 213(与实施例 7 中化合物 16 相同)和 215(与实施例 7 中化合物 17 相同), 收率分别为 45%和 31%(示意图 13b、c)。在更强的碱-吗啉的存在下, 用 LR 进一步将二硫代沙利度胺 213 硫化, 得到三硫代沙利度胺 216(与实施例 7 中化合物 18 相同), 收率为 65%。

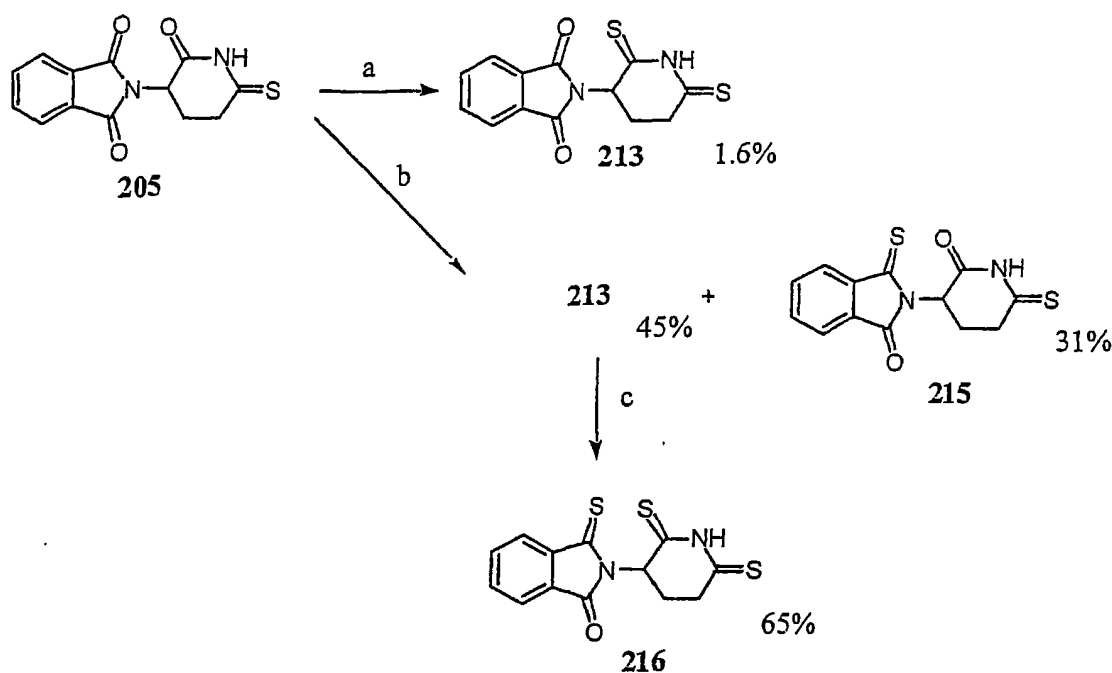


示意图 13: 试剂: (a) Lawesson 试剂/甲苯; (b) Lawesson 试剂, 吡啶/甲苯; (c) Lawesson 试剂, 吗啉/甲苯。

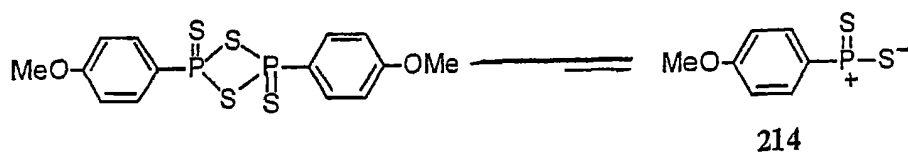


示意图 14. Lawesson 试剂的催化机理

在室温下，用 LR 的 THF 溶液将戊二酰亚胺 217 硫化，得到作为主要产物的化合物 218。还将戊二酰亚胺 217 与 LR 的甲苯溶液回流，以产生二硫代戊二酰亚胺 219(示意图 15)。在加布里埃耳(Gabriel)反应中,邻苯二甲酰亚胺钾与 3-溴环己烯反应得到化合物 221。然后，用 LR 将化合物 221 硫化，得到化合物 222 和 223(示意图 16)。按与制备化合物 222 和 223 中所用方法类似的方法制备化合物 224 和 225。

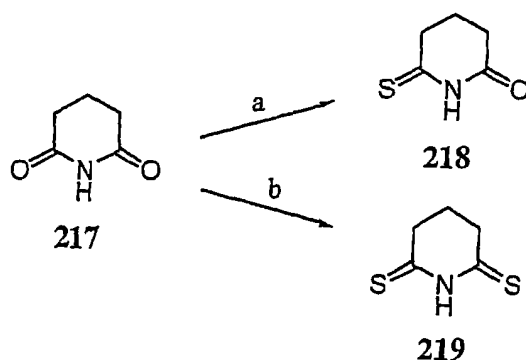


示意图 15.试剂: (a) Lawesson 试剂/THF, 室温; (b) Lawesson 试剂, 回流/甲苯

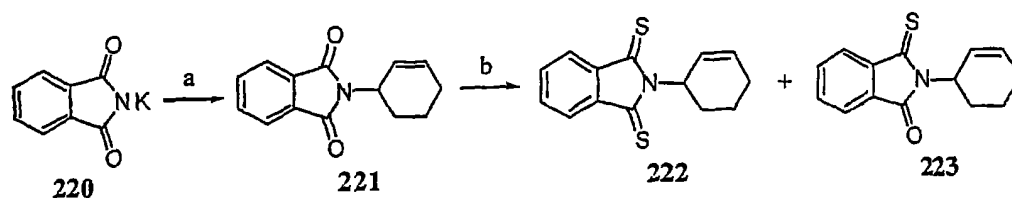
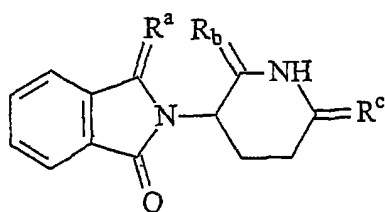


示意图 16.试剂: (a) 3-溴环己烯/DMF; (b) Lawesson 试剂/甲苯

下面总结该实施例的硫代沙利度胺化合物的结构。



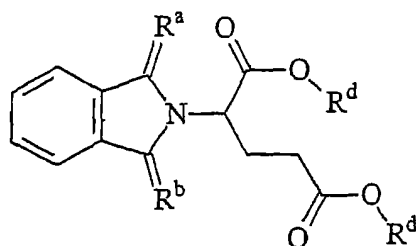
205: $R^a = O, R^b = O, R^c = S$

212: $R^a = S, R^b = O, R^c = O$

213: $R^a = O, R^b = S, R^c = S$

215: $R^a = S, R^b = O, R^c = S$

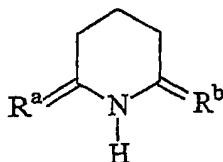
216: $R^a = S, R^b = S, R^c = S$



208: $R^a = S, R^b = O, R^d = Me$

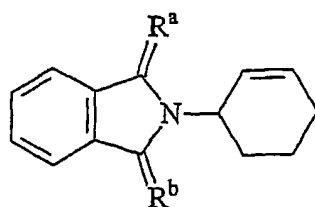
209: $R^a = S, R^b = S, R^d = Me$

211: $R^a = S, R^b = O, R^d = H$



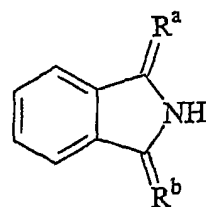
218: $R^a = S, R^b = O$

219: $R^a = S, R^b = S$



222: $R^a = S, R^b = S$

223: $R^a = S, R^b = O$



224: $R^a = S, R^b = S$

225: $R^a = S, R^b = O$

在人外周血单核细胞(PBMC)中评价这些硫代沙利度胺类似物在抑制 TNF- α 分泌中的作用, 结果示于表 1 中。在所有研究中使用新鲜制备的 PBMC。从志愿者身上抽取 40ml 血, 立即与 50U/ml 肝素钠混合, 用无菌 PBS 稀释至总体积为 50ml。然后将该配制物的 20ml 样品在 20ml Ficoll-Paque 上分层, 离心(800g, 20min)。收集包含 PBMC 的 Ficoll/血清界面, 用 PBS 稀释至 200ml, 然后离心(800g, 15min), 制成小丸状的细胞。其后, 将回收的小丸再悬浮于 37℃ 的组织培养基(RPMI/1mM 丙酮酸钠/10%热灭活的 FBS/2mM Glutamax)中, 放置在冰上。将回收的细胞计数, 吸移(200 μ l, 5×10^5 /ml)到 96 孔平板内, 培育一小时(37℃, 5% CO₂)。其后, 向重复孔中添加合适浓度的受试化合物或运载体(10 μ l DMSO)。在另外培育一小时后, 添加 10 μ l 脂多糖(LPS)样品(100ng/ml, 在补加的培养基中)或运载体, 以分别诱导被刺激和未被刺激的细胞, 将细胞培育过夜。十六小时后, 收集上清液, 用于分别通过 ELISA 测定(Pierce-Endogen 人 TNF- α 微型试剂盒, Rockford, IL)

和使用特异性捕获和检测单克隆抗体 M303E 和 M302B(Pierce-Endogen) 来测定 TNF- α 水平。在 $\lambda=450\text{nm}$ 处读取 ELISA 平板, 从与受试样品同时运行的六点标准曲线中确定 TNF- α 水平。通过细胞的 MTS 测定 (Promega, Madison, WI), 所述细胞为上述测定 TNF- α 水平提供上清液样品, 从而评价受试药物浓度对 PBMC 细胞生存力的影响。应该理解, 该方法可以作为筛选测定, 用于测试任何所公开的化合物, 以容易地确定它们的 TNF- α 调节活性, 并用于选择它们以用于治疗患者的所公开方法中。

表 1. 在 PBMC 中抑制 LPS-诱导的 TNF- α 产生及细胞生存力

化合物	在 30 μM 的抑制%	IC ₅₀ (μM)	细胞生存力		
			在 30 μM	在 3 μM	在 0.3 μM
205	31	>30	>100	90	96
208	56	20	93	99	96
209	85	10	57	86	89
211	20	>30	86	93	93
212	23	>30	94	100	94
213	52	20	69	87	94
215	61	11	>100	87	94
216	79	6	94	86	90
218	15	>30	>100	84	86
219	75	8	>100	98	99
222	86	15	50	94	96
223	85	16	57	89	99
224	95	3	54	83	83
225	34	>30	>100	94	94

沙利度胺 201 在 30 μM 时完全没有活性。需要 100 μM 的浓度才有显著的活性(IC₅₀ ~200 μM)。一硫代沙利度胺 6'-硫代沙利度胺 205 和 3-硫代沙利度胺 212 在 30 μM 时仅显示边缘活性, 分别抑制 31%和 23%的 TNF- α 分泌。相反, 包括 2',6'-二硫代沙利度胺 213 和 3,6'-二硫代沙利度胺 215 在内的二硫代沙利度胺具有更有效的抑制活性, IC₅₀ 值分别

为 $20\mu\text{M}$ 和 $11\mu\text{M}$ 。但是，通过 MTS 测定来评价细胞生存力，显示 213 在更高浓度下会诱导细胞毒性增加。三硫代沙利度胺 216 能抑制 $\text{TNF-}\alpha$ 的产生， IC_{50} 为 $6\mu\text{M}$ ，不伴随毒性。沙利度胺 201 抑制 $\text{TNF-}\alpha$ 合成的 IC_{50} 为 $\sim 200\mu\text{M}$ ，与沙利度胺 201 相比，三硫代沙利度胺 216 的活性超过 30 倍。因此，用硫代羰基连续取代羰基导致与 201 相比改善的抑制活性，而不伴随毒性。在这点上，所合成的硫代沙利度胺具有下列降低顺序的 $\text{TNF-}\alpha$ 降低效能：三硫代沙利度胺 216 > 二硫代沙利度胺 215 和 213 > 一硫代沙利度胺 205 和 212 > 沙利度胺 201。

对比沙利度胺 201 和硫代沙利度胺的物理性质，显示它们具有类似的范德华半径和键角，但是 $\text{C}=\text{S}$ 键稍长于 $\text{C}=\text{O}$ 键。虽然不希望受任何具体理论的限制，但对于硫代沙利度胺效能升高的可能解释是，由于它们的亲油性增强，且失去了氢键受体能力，这潜在地允许达到更高的胞内药物水平。令人感兴趣的是，化合物 208、209 和 211 是沙利度胺水解代谢物的硫代类似物。评价它们的 $\text{TNF-}\alpha$ 抑制作用，确定一硫代类似物 208 的 IC_{50} 为 $20\mu\text{M}$ ，无毒性；脱甲基化(211)降低了效能。证明二硫代类似物 209 的有效性比 208 还要高 2 倍，但在较低浓度下会诱导细胞毒性。令人感兴趣的是，发现具有简化的戊二酰亚胺环的硫代类似物 222 和 223 是活性的 $\text{TNF-}\alpha$ 抑制剂，虽然在 $30\mu\text{M}$ 时有一些毒性， IC_{50} 值(分别为 $15\mu\text{M}$ 和 $16\mu\text{M}$)大于具有正常戊二酰亚胺环的 212 的 IC_{50} 值($>30\mu\text{M}$)。

在这点上，沙利度胺由两个不同的部分组成：戊二酰亚胺环和邻苯二甲酰亚胺环。因此合成并评价硫代戊二酰亚胺和硫代邻苯二甲酰亚胺，以评估这两个部分的硫代类似物对 $\text{TNF-}\alpha$ 水平的影响。在浓度为 $30\mu\text{M}$ 时，一硫代戊二酰亚胺 218 最小地抑制 $\text{TNF-}\alpha$ 的分泌，但二硫代戊二酰亚胺 219 发挥了有效的抑制效果， IC_{50} 为 $8\mu\text{M}$ ，无毒性。令人惊讶地，证明如此简单的结构-二硫代戊二酰亚胺 219 比沙利度胺 201 的活性高 25 倍。相反，2',6'-二硫代沙利度胺 213，即苯二酰亚氨基取代的二硫代戊二酰亚胺，比二硫代戊二酰亚胺 219 的活性更小，

而且在高浓度下会诱导毒性。在 $30\mu\text{M}$ 的浓度下，一硫代邻苯二甲酰亚胺 225 显示出边缘 TNF- α 活性，无毒性。但是，有趣地，发现二硫代邻苯二甲酰亚胺 224 具有很强的活性， IC_{50} 为 $3\mu\text{M}$ 。虽然在 $30\mu\text{M}$ 时它伴有毒性，但是它对 TNF- α 的抑制发生在比有良好耐受的浓度低的量级。

如上所述，化合物 215、216 和 219 能有效抑制 TNF- α 的分泌，无毒性。作为结果，进行另外的研究以阐明支持该作用的机理。基因和蛋白质表达在不同生理刺激下的转录、转录后、RNA 稳定性和翻译的水平下被控制。近来，已认识到，转录后途径提供了调节真核基因表达的主要方式。在这点上，已知在转录后水平上调节 TNF- α 和其它细胞因子和原癌基因。已经显示，包括四种克隆蛋白质 AUF1、HuR、TTP 和 HuD 在内的多种蛋白质结合到 mRNA 的区域，该区域包括 3'-未翻译区(UTR)内富含腺苷酸/尿苷酸(AU)的成分(ARE)。这些蛋白质介导 RNA 翻转和衰变，并因此介导翻译效能。TNF- α mRNA 的稳定性主要在其 3'-UTR 处调节，3'-UTR 包含非常特殊的 ARE。虽然在许多不同细胞因子和原癌基因 RNA 中发现了 ARE，但它们诱导降解的途径对于给定的 ARE 是高度特异性的，这说明了一些细胞特异性。当来自不同细胞因子的 ARE 与 AUF1 复合时，观察到不同的结合亲和力。但是，显著地，AUF1 的最高亲和力是对人 TNF- α 的，然后是对小鼠 TNF- α 的。

为了确定 3'-UTR 在沙利度胺类似物的作用中的参与，评估它们在包含 TNF- α 3'-UTR 的细胞中的抑制报道基因活性相对于对照载体的能力。结果示于图 1 中。该基于细胞的测定利用源自小鼠巨噬细胞系 RAW264.7 的两种稳定转染的细胞系。标有“仅荧光素酶”的一个系表示没有任何 UTR 序列的荧光素酶报道基因结构。标有“荧光素酶+TNF- α UTR”的另一个系表示将人 TNF- α 的整个 3'-UTR 直接插入荧光素酶编码区下游的荧光素酶报道基因结构。以浓度依赖的方式添加化合物，在培育期(16h, 37°C , 5% CO_2)结束时除去培养基，将细胞溶

解, 使用 Steady-glo 荧光素酶测定试剂(Promega), 按供应商的说明来测定荧光素酶活性。扣除背景, 用+3'-UTR 值与-3'-UTR(对照)值的比率表示来自该测定的数据, 用图 1 中所示的百分比表示。在该方法中, 对具有和没有 3'-UTR 的两种细胞系显示不同效果的化合物被突出显示。化合物 215、216 和 219 在具有荧光素酶报道基因成分加入 TNF- α 的 3'-UTR 的细胞(小鼠巨噬细胞系, RAW264.7)中的作用相对于在不含 3'-UTR 的细胞中的作用示于图 1 中。化合物 215、216 和 219 以剂量依赖的方式对两种细胞系发挥不同的效果, 与它们通过 3'-UTR 抑制 TNF- α 产生的能力一致。所有试剂均在稳定表达 3'-UTR 的细胞中降低了荧光素酶报道基因活性。沙利度胺在 50 μ M 时缺乏活性。

由于 TNF- α 蛋白质水平改变, 而 mRNA 水平(数据未显示)没有明显改变, 所以推测通过翻译控制(在转录后水平)调节蛋白质表达。通过作为目前药物靶的许多关键蛋白质的 3'-UTR 区域或 5'-UTR 区域来进行翻译(蛋白质)控制, 这是更重要的。例如, 可以通过任一种 UTR 来调节 β -淀粉状前体蛋白质(APP)的水平, APP 对于发展 AD 是很重要的。APP mRNA 的翻转和翻译由 3'-UTR 内的 29-核苷酸不稳定成分调节, 它位于终止密码子下游 200 个核苷酸处。该 3'-UTR 成分作为 mRNA 去稳定剂, 其功能会由于生长因子的存在而被抑制。相反, 包括 TNF- α 在内的不同细胞因子和铁能在 APP 蛋白质的 5'-UTR 水平处上调其合成; 其中, 令人感兴趣地, 目前在临床试验中用于 AD 的抗胆碱酯酶, 即胆碱酯酶抑制药, 能降低 APP 蛋白质水平, 同时通过在相同的 5'-UTR 成分内的翻译修饰而保持 mRNA 的稳态水平。另外的例子是人免疫缺陷病毒 1(HIV-1)反式激活转导(tat)蛋白质, 它结合反式激活响应区(TAR)RNA。在 Tat 结合 TAR 成分后, 它开始与转录机接触, TAR 成分是在所有 HIV-1 转录的 5'端发现的 59-残基茎一环 RNA。最后, 报道了沙利度胺(201)能通过 3'-UTR 降低环加氧酶-2(Cox-2)的生物合成, 显示同样包含能调节 Cox-2 mRNA 稳定性的 ARE。对类似物 215、216 和 219 的研究确认, 沙利度胺(201)能通过 3'-UTR 调节 TNF- α 蛋白质的水平, 但 5'-UTR 是否包含能进行药理学处理的类似成分仍有待确定,

关于对 Cox-2 的作用也是如此。

总之，所公开的沙利度胺类似物包括如下类似物，在 LPS-诱导的人 PBMS 中，它是比沙利度胺 201 更有效的 TNF- α 产生抑制剂。通过硫代羰基等排(isosteric)取代连续的羰基，随着被取代部分的数量增加，导致抑制增加(三硫代沙利度胺 216>二硫代沙利度胺 215 和 213>一硫代沙利度胺 205 和 212>沙利度胺 201)。

TNF- α 被确认是市场上两种药物—Remicade(Cetacor, Malvern, PA; Schering-Plough, Orange, NJ)和 Enbrel(Amgen, Thousand Oaks, CA; Wyeth-Ayerst, Princeton, NJ)的药物靶。但是，这两种药物都是巨大的大分子，因此需要注射。相反，本文公开的小分子药物提供了不经注射，例如通过口服，就可有效和安全地抑制 TNF- α 的方法。

合成和特性细节

常规

用 Fisher-John 仪器确定熔点，这是未经校正的。在 Bruker AC-300 分光计上记录 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 和 2D NMR。在 VG 7070 质谱仪和 Agilent Technologies 5973N GC-MS(CI)上记录质谱和高分辨率质谱(HRMS)。所有精确的质量测定显示小于 5ppm 的误差。通过 Atlantic Microlab, Inc., Norcross, GA 进行元素分析。

3-(叔丁氧基羰基氨基)-2,6-哌啶二酮(203)

将 N-(叔丁氧基羰基)-L-谷氨酰胺(4.92g, 20mmol)和羰基二咪唑(3.24g, 20mmol)在 THF(100mL)中的混合物回流 16h。然后，除去溶剂，将粗产物从热 EtOAc 中重结晶，得到化合物 203(2.04g, 45%)，为白色晶体：mp 214-215°C； ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 4.22 (dd, J = 6.2 Hz, J = 11.0 Hz, 1H), 2.77-2.65(m, 1H), 2.45 (m, 1 H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.40 (s, 9H); MS (CI/CH₄) m/z 227 [M-1]⁺。

2-(2-氧代-6-硫代-3-哌啶基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(205)

将化合物 203(1.14g, 5mmol)悬浮于 CH_2Cl_2 (100mL)中。向混合物中添加 CF_3COOH (10mL), 然后将其在室温下搅拌 4h。蒸发溶剂, 得到粗 204(1.25g): ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11.42 (s, 1H), 8.70 (br, 2H), 4.31 (dd, $J = 5.4$ Hz, $J = 13$ Hz), 2.88-2.72 (m, 2H), 2.25-2.09 (m, 2H)。将粗 204(1.25g)和邻苯二甲酸酐(0.89g, 6mmol)和 Et_3N (1.39ml, 10mmol)在 THF(150mL)中的混合物回流两天。将反应混合物浓缩, 将残余物从乙酸乙酯中结晶, 得到沙利度胺(201)(0.89g, 69%), 为白色晶体; mp 276°C (lit. $276-279^\circ\text{C}$)。将沙利度胺 201(258mg, 1mmol)和 Lawesson 试剂(222mg, 0.55mmol)在甲苯(50ml)中的混合物在回流下搅拌 12h; 然后在真空中除去溶剂。通过柱色谱法纯化所得残余物, 使用 CH_2Cl_2 作为洗脱液, 得到化合物 205(200mg, 73%), 为黄色固体: mp $225-226^\circ\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.83 (s, 1H, NH), 8.00-7.92 (m, 4H, Ph), 5.32 (dd, $J = 5.6$ Hz, $J = 12.9$ Hz, 1H, H-3'), 3.28-3.25 (m, 2H, H-5'), 2.60-2.54 (m, 1H, H-4'), 2.17-2.10 (m, 1H, H-4'); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 208.7 (C-6'), 165.3 (C-2'), 165.2 (C-1 & C-3), 133.1 (C-5 & C-6), 129.3 (C-3a, C-7a), 121.7 (C-4 & C-7), 46.9 (C-3'), 38.9 (C-5'), 21.79 (C-4'); MS (CI/ CH_4) m/z 274 (M^+); 分析, ($\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$) C, H, N。

2-(1,3-二氢-1,3-二氧代-2H-异吲哚-2-基)-戊二酸二甲酯(207)

向 N-邻苯二甲酰-L-谷氨酸(200mg, 0.72mmol)的甲醇(10mL)溶液中滴加亚硫酰氯(1mL)。将反应混合物回流 6h。减压除去溶剂, 溶于乙酸乙酯(100mL)中, 然后用饱和 Na_2CO_3 水溶液($2 \times 30\text{mL}$)和水($2 \times 30\text{mL}$)洗涤。用 Na_2SO_4 干燥乙酸乙酯层, 然后蒸发, 留下油, 通过硅胶色谱法纯化该油, 用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc}$ (1:1)作为洗脱液, 得到油状化合物 7(161mg, 73%): ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.87-7.84 (m, 2H), 7.75-7.72 (m 2H), 4.91 (dd, $J = 5$ Hz, $J = 9$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.67-2.56 (m, 1H), 2.51-2.44 (m, 1H), 2.41-2.35 (m, 2H)。

2-(1,3-二氢-1-氧代-3-硫代-2H-异吲哚-2-基)-戊二酸二甲酯(208)和

2-(1,3-二氢-1,3-二硫代-2H-异吲哚-2-基)-戊二酸二甲酯(209)

在 110℃的油浴中,将化合物 207(144mg, 0.47mmol)和 LR(191mg, 0.47mmol)在甲苯中的混合物搅拌 10h。然后蒸发溶剂,通过柱色谱法(硅胶)纯化残余物,使用 CH_2Cl_2 作为洗脱液,获得化合物 209(17mg, 11%),为深红色的油。然后,用 CH_2Cl_2 :EtOAc (10:1)作为洗脱液,获得极性更强的组分 208(105mg, 70%),为红色油。

化合物 208: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.98-7.96 (m, 1H), 7.81-7.70 (m, 3H), 5.53 (dd, $J = 5.1$ Hz, $J = 10$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.76-2.56 (m, 2H), 2.40-2.33 (m, 2H); MS (CI/ CH_4) m/z 321 (M^+)。

化合物 209: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.87-7.84 (m, 2H), 7.73-7.68 (m, 2H), 6.09 (dd, $J = 5$ Hz, $J = 10$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.81-2.63 (m, 2H), 2.40-2.24 (m, 2H); MS (DEI) m/z 337 (M^+); HRMS (DEI) $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}_2$ 的计算值 337.0442 (M^+), 检测值 337.0449。

2-(1,3-二氢-1-氧代-3-硫代-2H-异吲哚-2-基)-戊二酸(211)

在 100℃的油浴中,将化合物 208(350mg, 1.09mmol)与冰乙酸和浓 HCl 的 1:1 混合物搅拌 2.5h。添加乙酸乙酯(100mL)和冰水(30mL)。分离乙酸乙酯层,用冰水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将所得的浆用醚结晶,得到化合物 211,为红色晶体(253mg, 79%): mp 157℃; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.04-7.96 (m, 1H), 7.91-7.74 (m, 3H), 5.43 (dd, $J = 5.1$ Hz, $J = 9.6$ Hz, 1H), 2.42-2.33 (m, 2H), 2.30-2.26 (m, 2H); MS (DEI) m/z 293 (M^+); HRMS (DEI) $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_5\text{S}$ 的计算值 293.0358 (M^+), 检测值 293.0363; 分析($\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_5\text{S}$) H, N; C: 计算值, 53.24; 检测值, 53.88。

2,3-二氢-3-硫代-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1H-异吲哚-1-酮(212)

将化合物 208(81mg, 0.276mmol)、三氟乙酰胺(57mg, 0.50mmol)、1-羟基苯并三唑(145mg, 1.07mmol)、1-[3-(二甲基氨基)丙基]-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(200mg, 1.04mmol)和三乙胺(0.21mL, 1.51mmol)在 CH_2Cl_2 (1.5mL)中的混合物在环境温度下搅拌 3 天。添加水(10mL)和 CH_2Cl_2 (10mL)。分离二氯甲烷层,用水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,减压蒸

发。通过色谱法纯化, 用 EtOAc:CH₂Cl₂ (1:10)作为洗脱液, 得到化合物 212(48mg, 63%), 为红色固体: mp 255°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.00-7.98 (m, 1H), 7.80-7.71 (m, 3H), 5.63 (br, 1H), 2.98-2.70 (m, 3H), 2.18-2.15 (m, 1H); MS (CI/CH₄) m/z 274 (M⁺); 分析(C₁₃H₁₀N₂O₃S) C, H, N。

2-(2,6-二硫代-3-哌啶基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(213)和 2,3-二氢-3-硫代-2-(2-氧代-6-硫代-3-哌啶基)-1H-异吲哚-1-酮(215)

在 110°C、在 N₂ 气氛中, 将 205(146mg, 0.533mmol)、LR(108mg, 0.267mmol)和吡啶(21μl)在甲苯中的混合物搅拌 12h。然后, 添加额外的 LR(108mg, 0.267mmol)和吡啶(21μl), 将反应混合物再搅拌 12h。在真空中除去溶剂, 通过柱色谱法纯化残余物, 先后用 CH₂Cl₂:石油醚 (2:1, 10:1)、CH₂Cl₂:EtOAc (10:1)作为洗脱液, 得到 213(30mg, 45%)、215(21mg, 31.5%)和原材料 205(83mg)。

化合物 213(黄色固体): mp 263-265°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.78-7.74 (m, 2 H), 7.66-7.63 (m, 2 H), 5.00 (dd, J = 4.9 Hz, 11.9 Hz, 1 H), 3.43-3.35 (m, 1 H), 2.95-2.84 (m, 2 H), 2.08-2.06 (m, 1 H); MS (DEI) m/z 290 (M⁺); HRMS (DEI) C₁₃H₁₀N₂O₂S₂ 的计算值 290.0184 (M⁺), 检测值 290.0185; 分析(C₁₃H₁₀N₂O₂S₂) C, H, N。

化合物 215(红色固体): mp 240-242°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.44 (s, 1 H), 8.05-8.02 (m, 1 H), 7.86-7.76 (m, 3 H), 5.75-5.64 (m, 1 H), 3.57-3.52 (m, 1 H), 3.09-2.99 (m, 2 H), 2.19-2.12 (m, 1 H)。 ¹³C NMR (DMSO): 208.16, 207.98, 166.10, 165.39, 134.32, 133.11, 132.42, 124.30, 122.15, 121.11, 49.64, 21.29; MS (DEI) m/z 291 (MH⁺); HRMS (DEI) C₁₃H₁₁N₂O₂S₂ 的计算值 291.0262(M⁺), 检测值 291.0264; 分析 (C₁₃H₁₀N₂O₂S₂·0.5H₂O) C, H, N。

2,3-二氢-3-硫代-2-(2,6-二硫代-3-哌啶基)-1H-异吲哚-1-酮(216)

在 N₂ 气氛中, 将化合物 213(29mg, 0.1mmol)、LR(22mg, 0.054mmol)和吗啉(9μl, 0.1mmol)在甲苯(10mL)中的混合物在回流下搅拌 16h。在

真空中除去溶剂，通过柱色谱法纯化残余物，用 CH_2Cl_2 :石油醚(1:1)作为洗脱液，得到化合物 216(20mg, 65%)，为红色固体：mp 244℃； ^1H NMR (CDCl_3) δ 10.81 (s, 1H), 8.05-8.01 (m, 1H), 7.91-7.75 (m, 3H), 5.92 (m, 1H), 3.57-3.52 (m, 1H), 3.13-2.97 (m, 2H), 2.18-2.15 (m, 1H); MS (DEI) m/z 306 (M^+); HRMS (DEI) $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}_3$ 的计算值 305.9955 (M^+)，检测值 305.9951；分析($\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$) C, H, N。

6-硫代-2-哌啶酮(218)

将戊二酰亚胺(0.45g, 4mmol)和 LR(0.809g, 2mmol)在 THF(30mL)中的混合物在室温下搅拌 2 天。在真空中蒸发掉溶剂，通过柱色谱法纯化残余物，使用石油醚:EtOAc (1:1)作为洗脱液，得到化合物 218，为黄色固体(0.361g, 70%)：mp 135℃； ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.96 (t, $J = 5.7$ Hz, 2 H), 2.58 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 1.96 (m, 2 H); MS (CI/ CH_4) m/z 129 (M^+)；分析($\text{C}_5\text{H}_7\text{NOS}$) C, H, N。

2,6-哌啶二硫酮(219)

将戊二酰亚胺(0.34g, 3mmol)和 LR(1.22g, 3mmol)在甲苯(30mL)中的混合物在回流下搅拌 3h。在真空中蒸发掉溶剂，通过柱色谱法纯化残余物，使用石油醚:EtOAc (20:1)作为洗脱液，得到化合物 219，为黄色固体(0.286g, 66%)：mp 103℃； ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.02 (t, $J = 6.3$ Hz, 4H), 1.98 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H); MS (CI/ CH_4) m/z 145 (M^+)；分析($\text{C}_5\text{H}_7\text{NS}_2$) C, H, N。

2-(3-环己烯基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(221)

在 100℃的油浴中，将邻苯二甲酰亚胺钾(1.85g, 3mmol)和 3-溴环己烯(1.79g, 3mmol)在 DMF(15mL)中的混合物搅拌 12h。将冷却的反应混合物倒入到冰水中。过滤收集固体，通过闪式色谱法纯化，以 CH_2Cl_2 作为洗脱液，得到化合物 221(1.6g, 72%)，为粉红色晶体：mp 114℃； ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.73-7.69 (m, 2H), 7.62-7.58 (m, 2H), 5.85-5.82 (m, 1H), 5.47-5.44 (m, 1H), 4.80-4.78 (m, 1H), 2.14-2.00 (m, 3H),

1.86-1.78 (m, 2H), 1.64-1.58 (m, 1H)。

2-(3-环己烯基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二硫酮(222)和 2,3-二氢-3-硫代-2-(3-环己烯基)-1H-异吲哚-1-酮(223)

在 N₂ 中, 将化合物 221(68mg, 0.3mmol)和 LR(121mg, 0.3mmol)在甲苯中的混合物回流 10h。在真空中除去溶剂, 通过柱色谱法纯化残余物, 使用石油醚为洗脱液, 获得化合物 222(37mg, 48%), 为暗绿色固体。然后使用 CH₂Cl₂:石油醚(1:1)作为洗脱液, 获得极性更强的组分 223(23mg, 32%), 为红色固体。

化合物 222: mp 93°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.65-7.60 (m, 2H), 7.49-7.42 (m, 2H), 5.92-5.88 (m, 1H), 5.66-5.63 (m, 1H), 5.47-5.43 (m, 1H), 2.40-2.35 (m, 1H), 1.99-1.95 (m, 2H), 1.75-1.59 (m, 3H); MS (CI/CH₄) m/z 259 (M⁺); 分析(C₁₄H₁₃NS₂) C, H, N。

化合物 223: mp 67-68°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.94-7.91 (m, 1H), 7.73-7.64 (m, 3H), 5.92-5.88 (m, 1H), 5.60-5.51 (m, 2H), 2.27-2.10 (m, 3H), 1.96-1.76 (m, 2H), 1.81-1.70 (m, 1H); MS (CI/CH₄) m/z 243 (M⁺); 分析(C₁₄H₁₃NOS) C, H, N。

二硫代邻苯二甲酰亚胺(225)

在氮气中, 将邻苯二甲酰亚胺(436mg, 3.40mmol)和 Lawesson 试剂(1.199g, 3.40mmol)在甲苯(50ml)中的混合物回流(油浴 120°C)5 小时。在真空中除去溶剂, 将残余物直接进行色谱分离(硅胶, 石油醚:二氯甲烷/2:3), 得到二硫代邻苯二甲酰亚胺, 为黑红色针状晶体(240mg, 39.4%); ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.80 (br, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.80 (d, 2H); MS (CI/CH₄) m/z 179 (M⁺)。

实施例 12 3-[2',6'-哌啶二酮-3'-基]-7-氨基-2H-1,3-苯并恶嗪-2,4(3H)-二酮的合成及其 TNF-α 抑制活性

如下面示意图 17 所示制备 3-[2',6'-哌啶二酮-3'-基]-7-氨基-2H-1,3-苯并恶嗪-2,4(3H)-二酮。

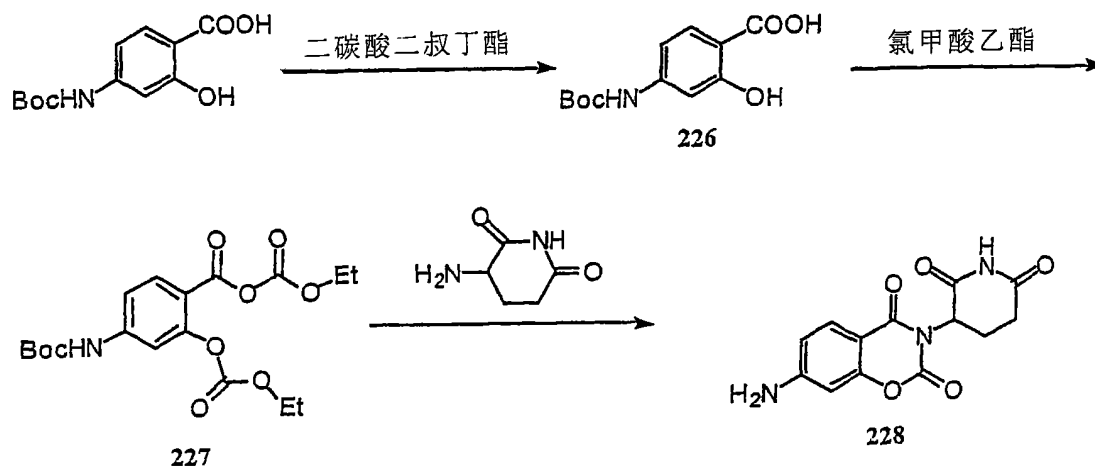


示意图 17

如下制备 4-(叔丁氧基羰基酰氨基)水杨酸(226)。在 0°C 下, 向 4-氨基水杨酸(306mg, 2mmol)和二碳酸二叔丁酯(655mg, 3mmol)在 H_2O 中的混合物中添加 NaOH (2N, 在 H_2O 中)。将该反应混合物暖热至室温, 然后搅拌 5 小时。滴加 2N HCl , 直到混合物被中和。然后用 EtOAc 萃取反应混合物, 干燥, 蒸发, 得到产物(336mg, 66%), 为暗灰色固体: ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 11.50 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 6.23 (d, 1H), 6.07 (s, 1H), 1.70 (s, 9H)。

如下制备 2-[(乙氧基羰基)氧]-4-(叔丁氧基羰基酰氨基)-苯甲酸酐和碳酸氢乙酯(227)。将 4-叔丁氧基羰基酰氨基水杨酸(226)(101mg, 0.399mmol)的 THF (10ml) 溶液在丙酮中用干冰冷却。添加 Et_3N (0.166ml), 然后在 30min 时间内滴加氯甲酸乙酯(108mg, 1.135mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌 5 小时, 然后暖热至室温。然后, 将反应混合物继续搅拌过夜。蒸发溶剂后, 将残余物在水和乙醚之间分配。用盐水洗涤醚溶液, 用 Na_2SO_4 干燥, 蒸发溶剂, 得到产物(111mg, 70%), 为黄色的胶: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.75 (d, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.38 (m, 4H), 1.35 (m, 6H)。

如下制备 3-[2',6'-哌啶二酮-3'-基]-7-氨基-2H-1,3-苯并恶嗪-2,4(3H)-二酮(228)。将化合物 227(32.8mg, 0.0826mmol)、氨基戊二酰

亚胺(20mg, 0.0826mmol)和 Et_3N (25.0mg, 0.248mmol, 在 2ml THF 中)的混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂, 得到残余物, 在 EtOAc 和 NaHCO_3 水溶液的混合物中搅拌残余物。过滤收集所沉淀的白色固体作为产物: ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 11.3 (br, 1H), 7.85 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.15 (t, 2H), 2.15 (t, 2H)。

在上面实施例 11 中所述的 $\text{TNF-}\alpha$ 测定中评价化合物 228, 显示它对 $\text{TNF-}\alpha$ 具有有效的抑制作用, 所具有的 EC_{50} 为 $0.4\mu\text{M}$ 。

实施例 13-血管生成调节活性

血管生成是从已经存在的血管中形成新的血管。血管生成在实体瘤形成和转移中很重要, 是伤口愈合过程的一部分。在不合适的解剖学位置如视网膜或角膜中, 有时会发生病理性血管生成, 以响应疾病和损伤。抑制血管生成能避免不合适的血管生成病症的进展。

例如, 肿瘤形成需要血管网络为继续生长保持营养物和氧的供应。其中血管生成很重要的肿瘤包括大多数实体瘤和良性肿瘤, 例如听神经瘤、纤维神经瘤、沙眼、和化脓性肉芽肿。抑制血管生成能中断这些肿瘤的生长和由于肿瘤存在所致的伤害。

在肿瘤微血管密度和转移发生之间有直接的相关性。肿瘤细胞本身能产生因子, 该因子能刺激内皮细胞增殖和新毛细血管生长。血管生成在肿瘤转移的两个阶段内很重要。其中血管生成刺激很重要的第一个阶段是在原发性肿瘤的血管生成中, 它允许肿瘤细胞进入血流, 在整个身体内循环。在肿瘤细胞离开原发位置、进入二次转移位置后, 血管生成必须在转移能生长和扩散前发生。因此, 抑制血管生成能导致减少或消除肿瘤转移, 可能包含原发位置的新肿瘤生长。这些观察导致研究抗血管生成药作为各种癌症的可能治疗选择。

在鼠主动脉环微血管生长测定中, 评价代表性化合物的血管生成

调节活性。简要地，用 250 μ l Matrigel(Becton-Dickinson, Bedford, MA)涂布十二孔组织培养平板，使之在 37 $^{\circ}$ C 和 5% CO₂ 中胶凝 30min。从 8-周至 10-周大的雄性 Sprague Dawley 鼠中切取胸主动脉。在小心地除去纤维脂肪性组织后，将主动脉切成 1mm 长的横断面，放在用 Matrigel 涂布的孔上，用另外的 250 μ l Matrigel 盖住。在放置第二层 Matrigel 后，用 EGM-II 盖住环，在 37 $^{\circ}$ C 和 5% CO₂ 中培育过夜。EGM-II 由内皮细胞基础培养基(EBM-II; Clonetics, San Diego, CA)加内皮细胞生长因子组成，内皮细胞生长因子作为 EGM-II Bulletkit(Clonetics)提供。随后将培养基换成补充了 2% 胎牛血清、0.25 μ g/ml 两性霉素 B、和 10 μ g/ml 庆大霉素的 EBM-II。每天用运载体(0.5% DMSO)、羧基酰氨基三唑(CAI, 12 μ g/ml)、沙利度胺或沙利度胺类似物(0.1-20 μ g/ml)处理主动脉环，处理 4 天，在第 5 天用 $\times 2.5$ 物镜照相。用已知的抗血管生成药 CAI 以高于临床可实现的浓度作为阳性对照。用来自四只不同大鼠的主动脉将实验重复四次。用 Adobe PhotoShop 测定以平方象素报告的血管生成发芽面积。该方法的其他细节公开在 Luzzio 等人, J Med Chem.; 46: 3793-9, 2003 中，该文献被引入本文以供参考。应该理解，该方法可以用作测定，以快速选择具有所需血管生成或抗血管生成效果的化合物，例如，用于治疗患者的所公开方法中。

在图 2-11 中显示了几种化合物的血管生成测定结果的柱状图。为了方便，在这些图中还提供了所测定化合物的结构。

图 2 显示了 1,3-二氧代-2-(2-羟基-6-甲氧基吡啶-3-基)-异吲哚啉氢溴酸盐在几种浓度下的血管生成调节活性。在所有受试浓度下，该化合物在大鼠主动脉环测定中都具有抗血管生成活性。

图 3 显示了 2-(3-环己烯基)-H-异吲哚-1,3(2H)-二硫酮在几种浓度下的血管生成调节活性。该化合物在较高浓度下具有抗血管生成活性，在较低浓度下具有血管生成活性。

图 4 显示了 1-(2,6-二硫代-3-哌啶基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮在几种浓度下的血管生成调节活性。该化合物在所有受试浓度下都具有抗血管生成活性。

图 5 显示了 3-苄基氨基-2,6-哌啶二酮在几种浓度下的血管生成调节活性。该化合物在所有受试浓度下都具有有效的血管生成活性，使得该化合物有希望用于治疗希望增加血管生成的病症，例如作为伤口愈合的帮助。

图 6 显示了二硫代邻苯二甲酰亚胺在几种浓度下的血管生成调节活性。该化合物在所有受试浓度下都具有血管生成活性。

图 7 显示了 2-(1,3-二氢-1-氧代-3-硫代-2H-异吲哚-2-基)-戊二酸在几种浓度下的血管生成调节活性。该化合物在所有受试浓度下都具有血管生成活性。

图 8 显示了 2-(2-氧代-6-硫代-3-哌啶基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮在几种浓度下的血管生成调节活性。该化合物在较高浓度下显示抗血管生成活性，在较低浓度下显示一些血管生成活性。

图 9 显示了 2,3-二氢-3-硫代-2-(2,6-二硫代-3-哌啶基)-1H-异吲哚-1-酮在几种浓度下的血管生成调节活性。该化合物在较高浓度下具有有效的抗血管生成活性，在较低浓度下具有血管生成活性。

图 10 显示了 2-乙酰基-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯甲酰胺在几种浓度下的血管生成调节活性。在所有受试浓度下，该化合物均具有有效的血管生成活性。

图 11 显示 1,3-二氧代-2-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)-异吲哚啉在几种浓度下的血管生成调节活性。该化合物在所有受试浓度下均具有血管

生成活性。

总之，所公开的化合物具有如下范围的血管生成调节活性：从有效抑制血管生成(抗血管生成活性)到有效刺激血管生成(血管生成活性)。一些化合物以剂量依赖的方式具有血管生成和抗血管生成活性。具有血管生成活性的那些化合物(或其特定浓度)可用于治疗其中希望增加血管生成的病症或疾病(例如伤口愈合)，而具有抗血管生成活性的那些化合物(或其特定浓度)可用于治疗其中希望降低血管生成的病症或疾病(例如癌症、糖尿病性视网膜病或角膜新血管生成)。本领域的普通技术人员可以使用上述测定法(或其它已知的血管生成/抗血管生成活性测定法)容易地确定用于刺激或抑制血管生成的所公开化合物的治疗有效量，以适合给定患者的病症。

实施例 14 合成 3-苄基氨基-2,6-哌啶二酮

将(+)-苄基氯化物(19mg, 0.0868mmol)、氨基戊二酰亚胺(21mg, 0.0868mmol)和 Et₃N(24μl)在 CHCl₃(1ml)中的混合物在室温下搅拌 16 小时。用 CHCl₃ 稀释溶液，用饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤，用 Na₂SO₄ 干燥，浓缩并通过色谱法(硅胶，CH₂Cl₂:EtOAc = 10:1)纯化，得到产物(16mg, 60.0%收率)，为无色凝胶：¹³CNMR (CDCl₃) δ 172.6, 169.4, 168.6, 165.5, 90.3, 58.3, 53.3, 48.2, 47.6, 29.2, 28.2, 26.9, 22.7, 14.6, 7.6; MS (CI/CH₄) m/z 308 (M⁺)。该化合物在实施例 13 的测定中具有血管生成活性。

实施例 15 合成 3-苄基亚氨基-2-苄基-2,3-二氢异吲哚-1-酮

在 50℃ 的油浴中，将 2-(1,3-二氢-1-氧代-3-硫代-2H-异吲哚-2-基)-戊二酸二甲酯(实施例 11 的化合物 208, 100mg, 0.311mmol)和苄胺的溶液搅拌 5 小时。将反应混合物在水和乙酸乙酯之间分配。有机层用水洗涤，干燥，浓缩。通过色谱法纯化(硅胶，CH₂Cl₂)残余物，得到产物，为白色晶体(60mg, 59.0%)：¹HNMR (CDCl₃) δ 7.10-7.90 (m, 10 H), 5.18 (s, 2H), 4.95 (s, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 167.8, 151.3, 140.6, 138.2, 133.5, 133.3, 132.1, 130.4, 130.1, 129.1, 128.8, 128.7, 128.5, 128.4, 127.9,

127.6, 127.5, 127.2, 126.0, 124.1, 53.9, 42.5; FAB-MS m/z 327 (MH^+)。该化合物在实施例 13 的测定中具有血管生成活性。

实施例 16-硫化

虽然显示在许多所公开化合物的结构中没有亚硫酰基，但是应理解，在所公开化合物的结构中显示的任何羰基都可以转化为硫代羰基，该硫代衍生物也是本发明的一部分。可以通过任何已知的方法实施硫化。硫化的具体方法包括在 HMPA 中使用五硫化二磷、硫化氢、O,O-二乙基二硫代磷酸、三硫化二硼、二硫化硅和元素硫。但是，特别方便的硫化方法是使用 2,4-双(对甲氧基苯基)-1,3-二硫代diphosphetane-2,4-二硫化物及其衍生物(通常为“Lawesson 试剂”)。这些试剂描述于 Cava 和 Levinson 的“Lawesson 试剂的硫化反应”(Thionation Reactions of Lawesson's reagents), Tetrahedron, 41: 5061-5087, 1985 中，该文献被引入本文以供参考。

实施例 17 药物组合物

所公开的药物组合物可以是如下形式：片剂、胶囊、粉末、颗粒、锭剂、液体或凝胶制剂，例如口服、局部、或无菌的肠胃外溶液或混悬剂(例如滴眼剂或滴耳剂、咽喉或鼻喷雾等)、透皮贴剂，和本领域已知的其它形式。

可以在适于治疗给定病症的任何方法中全身或局部地施用药物组合物，所述方法包括：口服、肠胃外、直肠、鼻、口腔、阴道、局部、眼、通过吸入喷雾、或通过植入贮库。用于本文时，术语“肠胃外”包括但不限于：皮下、静脉内、肌内、胸骨内、滑膜内、鞘内、肝内、病灶内、和颅内给药，例如通过注射或输注。对于中枢神经系统的治疗，当通过外周或心室内给药时，药物组合物可以容易地渗透血-脑屏障。

可药用的载体包括但不限于：离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、

卵磷脂、血清蛋白(如人血清清蛋白)、缓冲剂(例如磷酸盐)、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物、水、盐或电解质如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶态二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物、聚乙二醇和羊毛脂。

用于口服的片剂和胶囊可以是适于单位剂量出现的形式，可以包含常规的可药用赋形剂。这些可药用赋形剂的例子包括：粘合剂，如糖浆、阿拉伯胶、明胶、山梨醇、黄芪胶、和聚乙烯吡咯烷酮；填充剂，如乳糖、糖、玉米淀粉、磷酸钙、山梨醇、或甘氨酸；压片润滑剂，如硬脂酸镁、滑石、聚乙二醇、或二氧化硅；崩解剂，如马铃薯淀粉；和分散剂或润湿剂，如十二烷基硫酸钠。口服液体制剂可以是例如水性或油性混悬剂、溶液、乳剂、糖浆或酏剂的形式，或者可以作为干产物存在，在使用前与水或其它合适的运载体重组。

也可以在水性或油质介质中在肠胃外施用药物组合物。可以将组合物溶解或悬浮在无毒的可肠胃外使用的稀释剂或溶剂中，例如作为在 1,3-丁二醇中的溶液。通常使用的运载体和溶剂包括：水、生理盐水、Hank 氏溶液、林格氏液、和无菌的固定油，包括合成的单甘油酯或二甘油酯等。对于局部应用，可以在合适的水性或非水运载体内，将药物配制到溶液、混悬剂、乳膏、洗剂、或软膏剂中。添加剂也可以包括，例如：缓冲剂，如偏亚硫酸氢钠或依地酸二钠；防腐剂，如杀菌剂和杀真菌剂，包括乙酸苯汞或硝酸苯汞、苯扎氯铵或氯己定，和增稠剂，如羟丙甲纤维素。

所包括的剂量单位取决于，例如：所治疗的病症、配方的性质、病症的性质、所要求药物组合物的实施方案、给药模式、和患者的条件和体重。剂量水平典型地足以在作用位置实现组织浓度，该浓度至少与在体外、体内、或在组织培养中显示活性的浓度相同。例如，约

0.1 μ g/kg 体重/天至约 1000mg/kg 体重/天的剂量、例如约 1 μ g/kg 体重/天至约 1000 μ g/kg 体重/天的剂量、例如约 5 μ g/kg 体重/天至约 500 μ g/kg 体重/天的剂量可用于治疗特定的病症。

化合物可以以源自无机或有机酸和碱的可药用盐的形式使用，所述盐包括但不限于：乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、糖庚酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、和十一酸酯。碱的盐包括但不限于：铵盐、碱金属盐(例如钠盐和钾盐)、碱土金属盐(例如钙盐和镁盐)、与有机碱的盐(例如二环己胺盐、N-甲基-D-葡萄糖胺)、和与氨基酸的盐(例如精氨酸、赖氨酸等)。可以用如下试剂将含碱性氮的基团季铵化，例如：C1-8 烷基卤(例如甲基氯、乙基氯、丙基氯和丁基氯，甲基溴、乙基溴、丙基溴和丁基溴，甲基碘、乙基碘、丙基碘和丁基碘)、二烷基硫酸盐(例如二甲基、二乙基、二丁基和二戊基硫酸盐)、长链卤化物(例如癸基氯、十二烷基氯、十四烷基氯和十八烷基氯，癸基溴、十二烷基溴、十四烷基溴和十八烷基溴，癸基碘、十二烷基碘、十四烷基碘和十八烷基碘)、芳烷基卤(例如苄基溴和苯乙基溴)等。因此可以制备水溶性或油溶性或分散性的产物。

可以在试剂盒中包括药物组合物，该试剂盒伴有用于预定用途的说明书，例如药物管理机构如美国的食物药物管理局所要求的说明书。

根据已有的本发明的许多可行实施方案，应意识到，所述实施方案仅仅是本发明的例子，不应该被当作对本发明范围的限制。相反，本发明的范围由下面的权利要求书限定。因此，申请人要求在这些权

利要求书的范围和精神内的全部内容作为本发明。

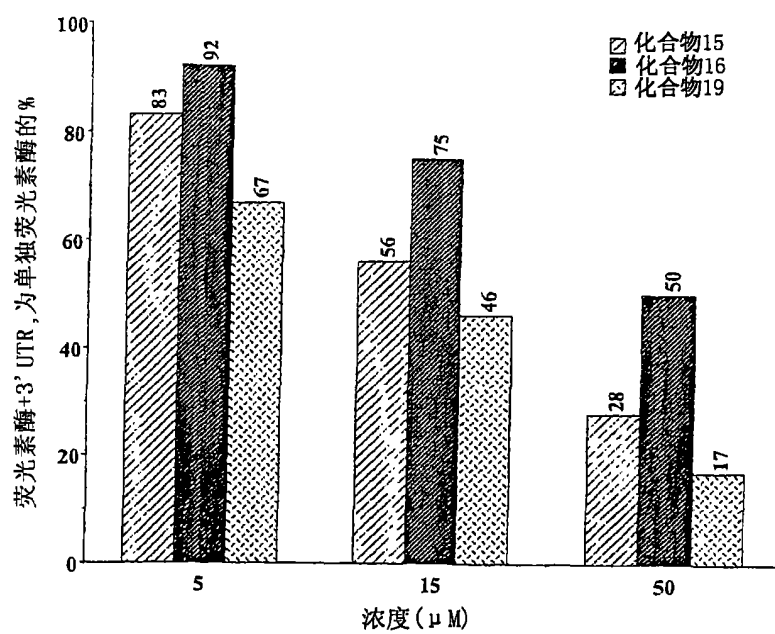


图1

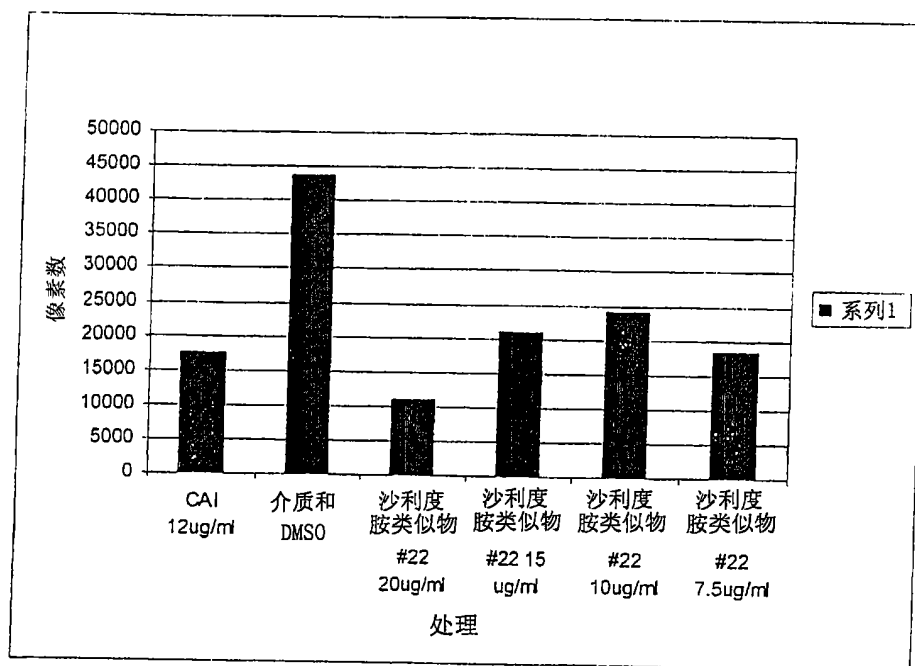
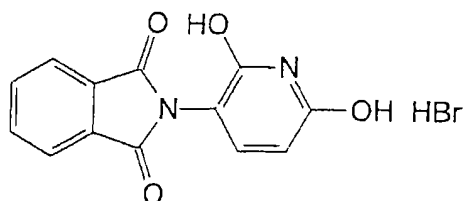


图2

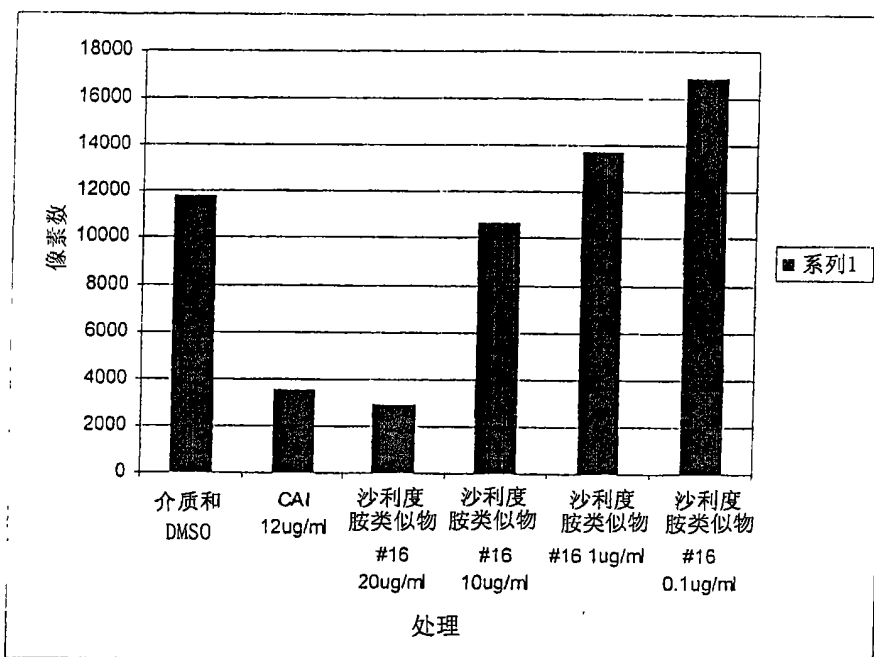
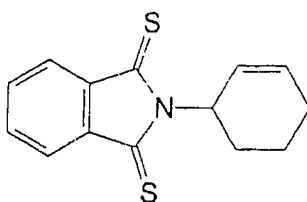


图3

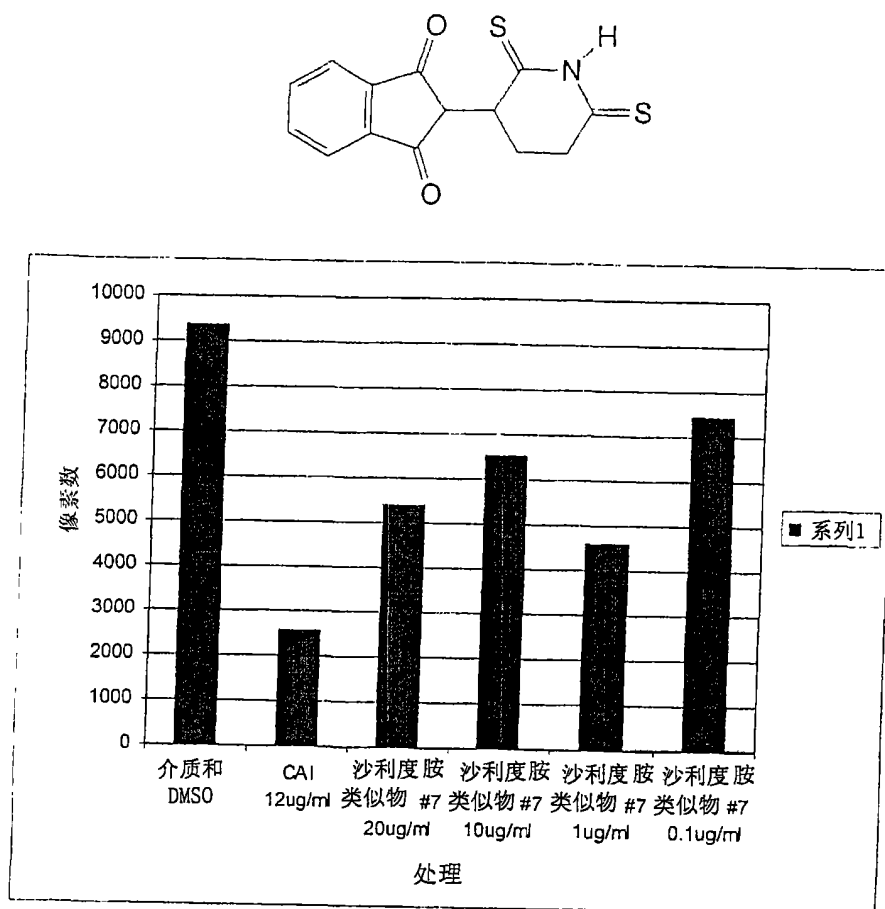


图4

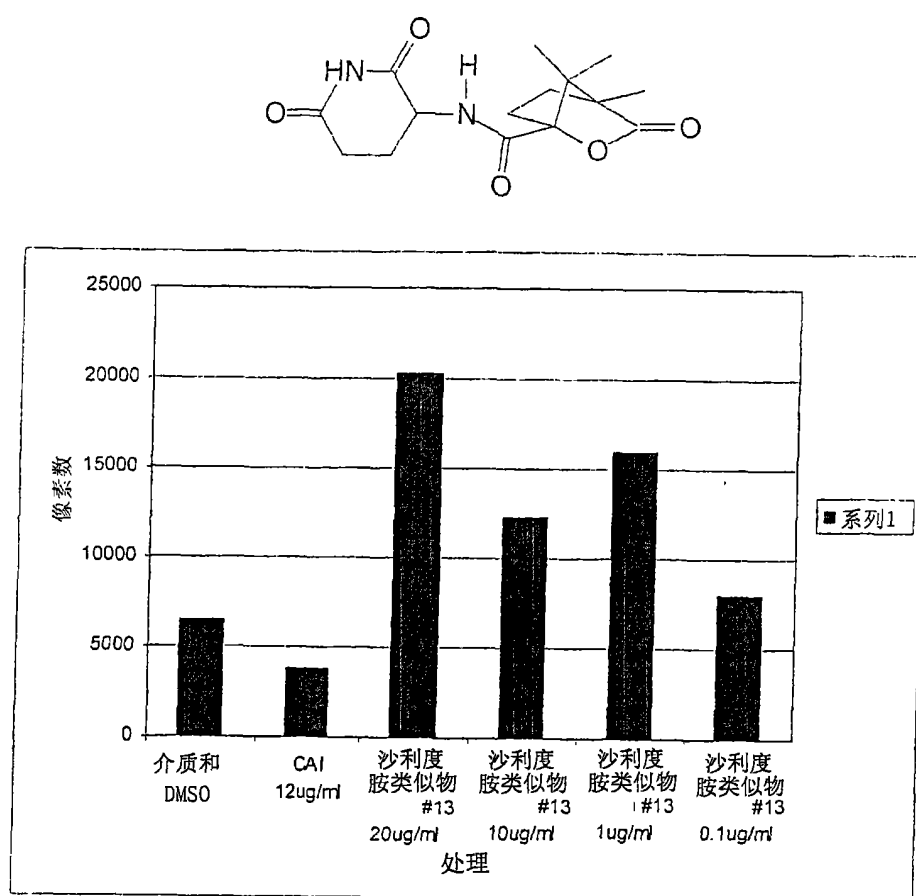


图5

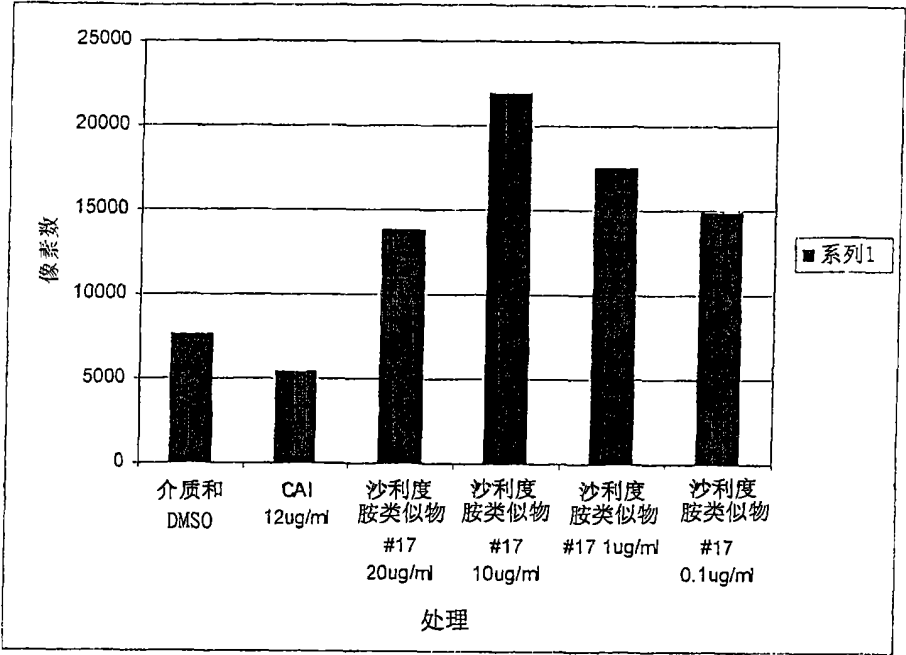
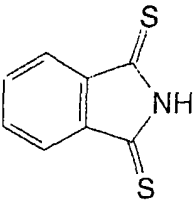


图6

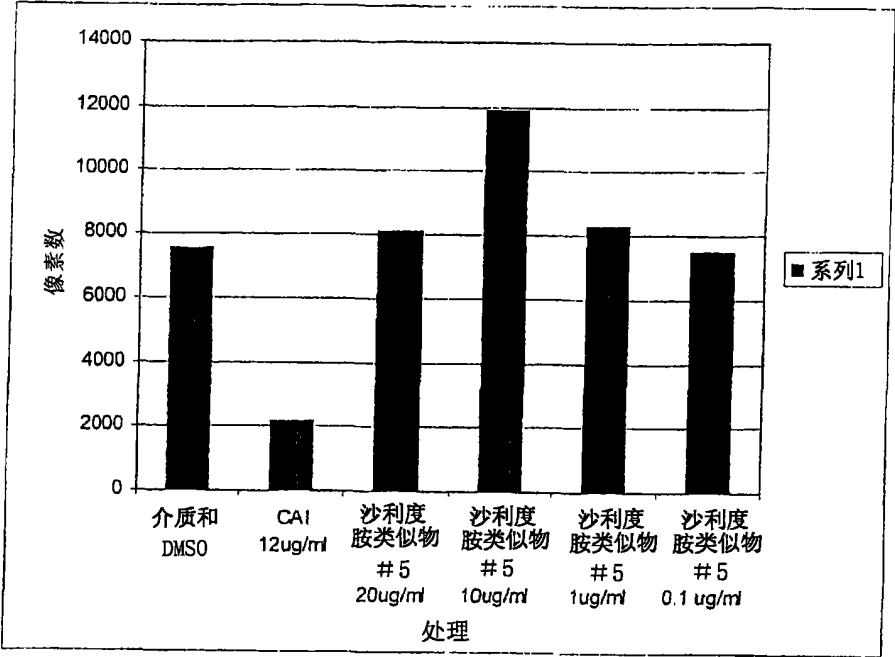
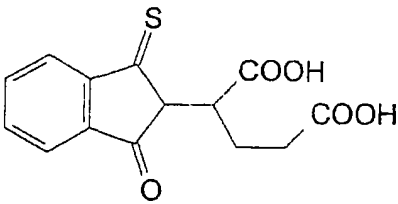


图7

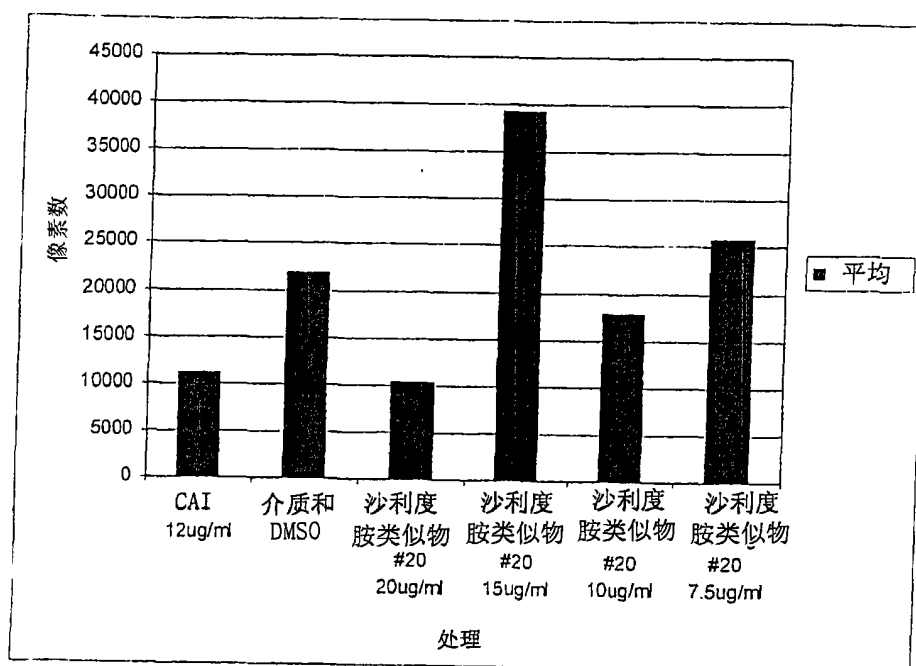
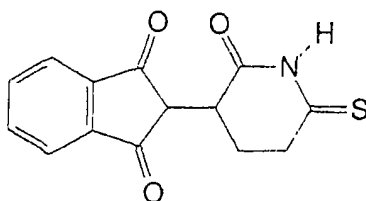


图8

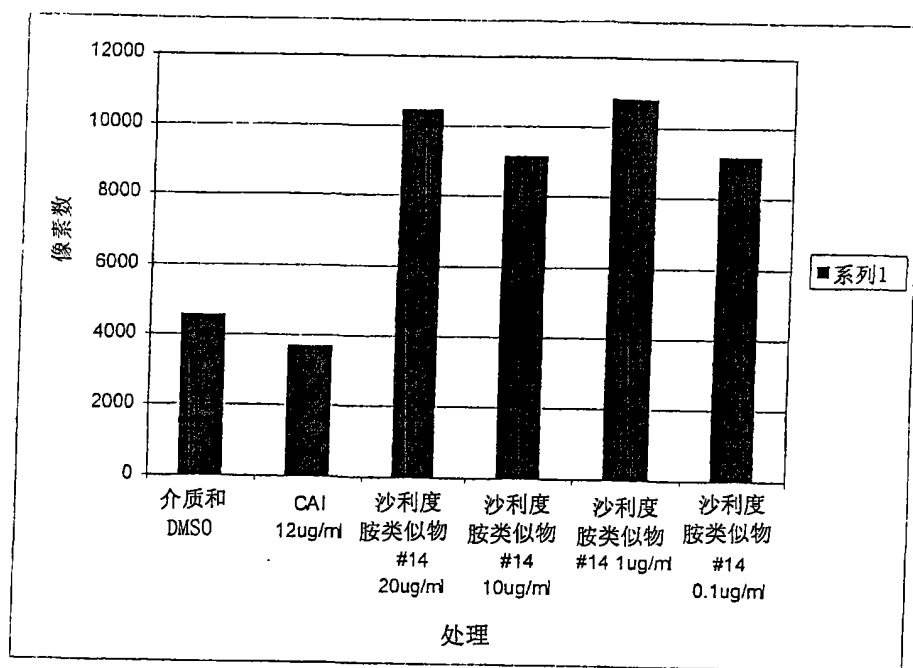
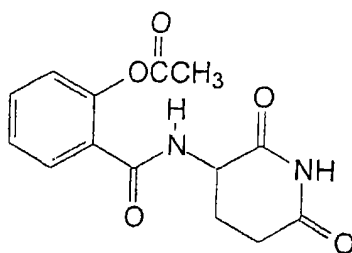


图10

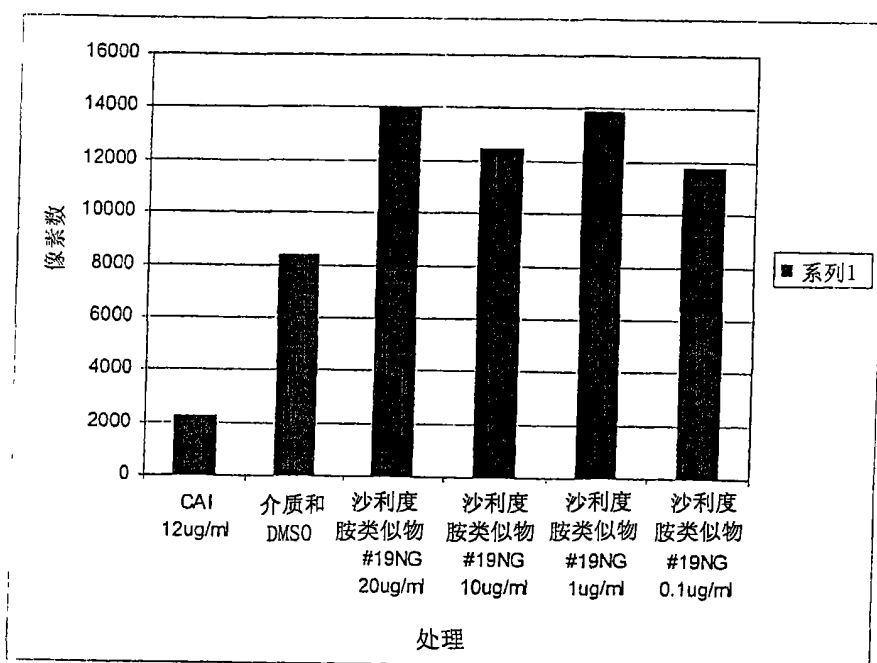
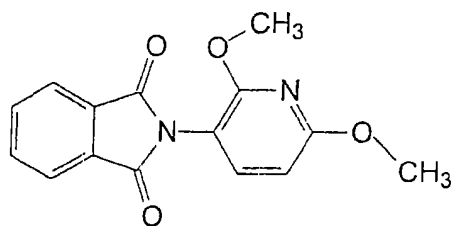


图 11