

[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 200480031581.X

[51] Int. Cl.

A61K 31/505 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 239/42 (2006.01)

C07D 239/48 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 11 月 29 日

[11] 公开号 CN 1871009A

[22] 申请日 2004.9.17

[21] 申请号 200480031581.X

[30] 优先权

[32] 2003.9.24 [33] US [31] 60/505,487

[86] 国际申请 PCT/US2004/030682 2004.9.17

[87] 国际公布 WO2005/030216 英 2005.4.7

[85] 进入国家阶段日期 2006.4.25

[71] 申请人 惠氏控股公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 张楠

塞米拉米斯·埃拉尔-卡洛斯蒂安

阮泰协

[74] 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限公司

代理人 王允方 刘国伟

权利要求书 20 页 说明书 93 页

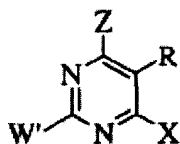
[54] 发明名称

作为抗癌剂的 5-芳基嘧啶

[57] 摘要

本发明涉及某些 5-芳基嘧啶化合物或其医药学上可接受的盐和含有所述化合物或其医药学上可接受的盐的组合物，其中所述化合物是适用于在哺乳动物内治疗癌症的抗癌剂。本发明进一步涉及在哺乳动物内治疗或抑制癌肿瘤细胞生长和相关疾病的方法，并且进一步提供在有其需要的哺乳动物内治疗或预防表现多药物抗性(MDR)或因为MDR而具有抗性的癌肿瘤的方法，所述方法包含对所述哺乳动物投与有效量的所述化合物或其医药学上可接受的盐。更特定来说，本发明涉及通过促进微管聚合而在有其需要的哺乳动物内治疗或抑制癌肿瘤细胞生长和相关疾病的方法，其包含对所述哺乳动物投与有效量的所述化合物及其医药学上可接受的盐。

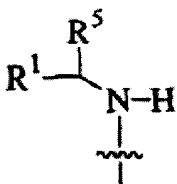
1. 一种通过投与有效量的式(II)化合物或其医药学上可接受的盐而在有其需要的哺乳动物内治疗或抑制癌肿瘤细胞生长和相关疾病的方法:



(II)

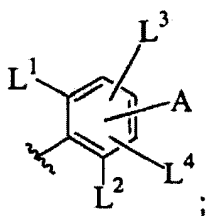
其中:

Z 选自:



和 C₆-C₈ 环烷基;

R 是部分



X 是 Cl 或 Br;

L¹、L²、L³ 和 L⁴ 各自独立是 H、F、Cl 或 Br;

A 是 H、F、Cl、Br 或 Y(CH₂)_nQ;

Y 是 O、S 或 -NR²;

n 是整数 2、3 或 4;

Q 是 OH 或 -NR³R⁴;

R¹ 是 H 或 C₁-C₃ 烷基;

R² 是 H 或 C₁-C₃ 烷基;

R³ 和 R⁴ 各自独立是 H 或 C₁-C₃ 烷基; 或 R³ 和 R⁴

当视情况连同其各自所连接的氮原子一起时, 形成含 4 至 6 个环原子的杂环, 所

述杂环视情况可经 R^7 取代；

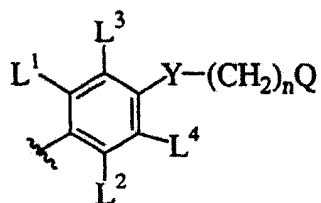
R^5 是 CF_3 或 C_2F_5 ；

W' 是视情况经 1-3 个独立选自卤素、叠氮基、硝基、氰基、羟基、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、胺基、 C_1-C_3 烷基胺基、 C_1-C_3 二烷基胺基、甲酰基、 C_1-C_3 烷氧基羰基、羧基、 C_1-C_3 烷酰基、 C_1-C_3 烷硫基、 C_1-C_3 烷基酰胺基、苯基、苯氧基、苄基、苯甲酰氧基、呋喃基和环丙基的基团取代的 $-NHR^6$ 、 $-N(CN)R^6$ 、含 6 至 12 个碳原子的芳基；或具有 1 至 4 个选自 S、O 和 N 的杂原子且视情况经 1-3 个独立选自卤素、叠氮基、硝基、氰基、羟基、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、胺基、 C_1-C_3 烷基胺基、 C_1-C_3 二烷基胺基、甲酰基、 C_1-C_3 烷氧基羰基、羧基、 C_1-C_3 烷酰基、 C_1-C_3 烷硫基、 C_1-C_3 烷基酰胺基、苯基、苯氧基、苄基、苯甲酰氧基、呋喃基和环丙基的基团取代的 5 至 10 个环原子的杂芳基；

R^6 是 C_1-C_3 烷基；

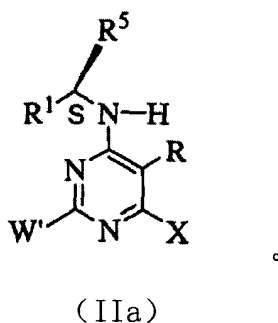
R^7 是 C_1-C_3 烷基。

2. 一种在含微管蛋白的系统内促进微管聚合的方法，其包含以所述含微管蛋白的系统与有效量的如权利要求 1 所定义的式 (II) 化合物或其医药学上可接受的盐接触。
3. 一种通过含微管蛋白的系统与有效量的如权利要求 1 所定义的式 (II) 化合物或其医药学上可接受的盐接触而在所述含微管蛋白的系统内稳定微管的方法。
4. 一种在有其需要的哺乳动物内治疗或预防表现多药物抗性 (MDR) 或因为 MDR 而具有抗性的肿瘤的方法，所述方法包含对所述哺乳动物投与有效量的如权利要求 1 所定义的式 (II) 化合物或其医药学上可接受的盐。
5. 一种在有其需要的哺乳动物内治疗肿瘤、抑制肿瘤生长或根除肿瘤的方法，其中所述肿瘤对至少一种化学治疗剂具有抗性，所述方法包含对所述哺乳动物投与有效量的如权利要求 1 所定义的式 (II) 化合物或其医药学上可接受的盐。
6. 根据权利要求 1 至 5 中任一权利要求所述的方法，其中 X 是 Cl。
7. 根据权利要求 1 至 6 中任一权利要求所述的方法，其中 W' 是 N-甲基胺基、N-甲基氰胺基、1-吡唑基、2-吡嗪基、2-吡啶基、2-嘧啶基或 3-异噻啉基。
8. 根据权利要求 1 至 7 中任一权利要求所述的方法，其中 R 是

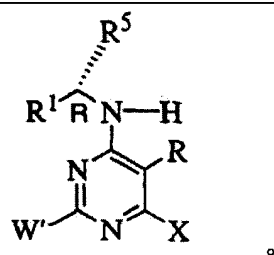


或其医药学上可接受的盐。

9. 根据权利要求 1 至 8 中任一权利要求所述的方法，其中 n 是 3。
10. 根据权利要求 1 至 9 中任一权利要求所述的方法，其中 Y 是 O 。
11. 根据权利要求 1 至 10 中任一权利要求所述的方法，其中 Q 是 $-NR^3R^4$ 。
12. 根据权利要求 11 所述的方法，其中 R^3 是甲基且 R^4 是 H 或甲基。
13. 根据权利要求 1 至 7 中任一权利要求所述的方法，其中 A 是 F 。
14. 根据权利要求 1 至 13 中任一权利要求所述的方法，其中 L^1 是 F 且 L^2 是 H 或 F 。
15. 根据权利要求 1 至 14 中任一权利要求所述的方法，其中 L^3 和 L^4 是 H 。
16. 根据权利要求 1 至 15 中任一权利要求所述的方法，其中 R^1 是 H 或甲基。
17. 根据权利要求 1 至 16 中任一权利要求所述的方法，其中 R^5 是 CF_3 。
18. 根据权利要求 1 至 17 中任一权利要求所述的方法，其中式 II 由式 IIa 或其医药学上可接受的盐代表：



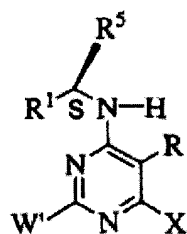
19. 根据权利要求 1 至 17 中任一权利要求所述的方法，其中式 II 由式 IIb 或其医药学上可接受的盐代表：



(IIb)

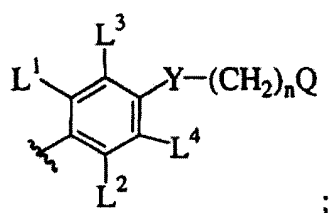
20. 根据权利要求 1 至 5 中任一权利要求所述的方法, 其中:

式 II 由式 IIa 或其医药学上可接受的盐代表:



(IIa)

R 是部分



$n = 3$;

Y 是 O ;

Q 是 $-NR^3R^4$;

R^1 是 H 或甲基;

R^5 是 CF_3 ;

R^3 和 R^4 各自独立是 H 或 C_1-C_3 烷基; 或 R^3 和 R^4

当视情况连同其各自所连接的氮原子一起时, 形成含 4 至 6 个环原子的杂环, 所述杂环视情况可经 R^7 取代;

R^6 是 C_1-C_3 烷基;

R^7 是 C_1-C_3 烷基;

L^1 是 F;

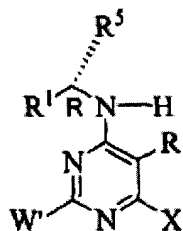
L^2 是 H 或 F;

L^3 是 H;

L^4 是 H;

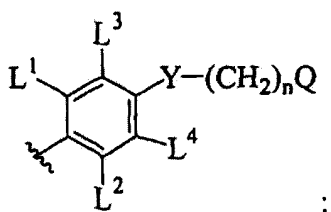
X 是 Cl 或 Br。

21. 根据权利要求 1 至 5 中任一权利要求所述的方法, 其中式 II 由式 IIb 或其医药学上可接受的盐代表:



(IIb)

R 是部分



$n = 3$;

Y 是 O;

Q 是 $-NR^3R^4$;

R^1 是 H 或甲基;

R^5 是 CF_3 ;

R^3 和 R^4 各自独立是 H 或 C_1-C_3 烷基; 或 R^3 和 R^4

当视情况连同其各自所连接的氮原子一起时, 形成含 4 至 6 个环原子的杂环, 所

述杂环视情况可经 R^7 取代;

R^6 是 C_1-C_3 烷基;

R^7 是 C_1-C_3 烷基;

L^1 是 F;

L^2 是 H 或 F;

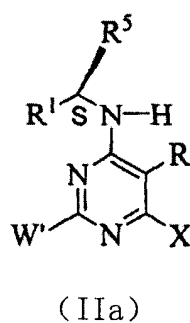
L^3 是 H;

L^4 是 H;

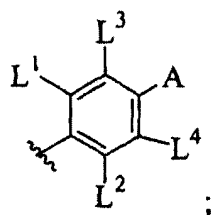
X 是 Cl 或 Br。

22. 根据权利要求 1 至 5 中任一权利要求所述的方法, 其中:

式 II 由式 IIa 或其医药学上可接受的盐代表:



R 是部分



A 是 F;

R^1 是 H 或甲基;

R^5 是 CF_3 ;

R^6 是 C_1-C_3 烷基;

L^1 是 F;

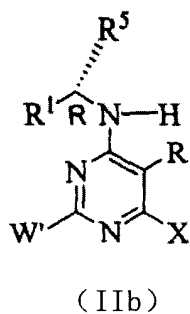
L^2 是 H 或 F;

L^3 是 H;

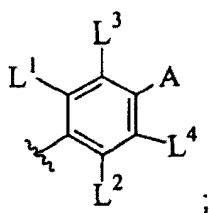
L^4 是 H;

X 是 Cl 或 Br。

23. 根据权利要求 1 至 5 中任一权利要求所述的方法, 其中式 II 由式 IIb 或其医药学上可接受的盐代表:



R 是部分



A 是 F;

R^1 是 H 或甲基;

R^5 是 CF_3 ;

R^6 是 C_1-C_3 烷基;

L^1 是 F;

L^2 是 H 或 F;

L^3 是 H;

L^4 是 H;

X 是 Cl 或 Br。

24. 根据权利要求 1 至 5 中任一权利要求所述的方法, 其中所述化合物是选自以下各物:
4-氯-6-[(2, 2, 2-三氟乙基)氨基]-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-2-基(甲基)氰胺、

4-氯-6-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-2-基]乙基氰胺、
6-氯-2-吡嗪-2-基-N-[2,2,2-三氟-1-甲基乙基]-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
6-氯-2-吡嗪-2-基-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
6-氯-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)-2,2'-二嘧啶-4-胺、
6-氯-2-吡啶-4-基-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
6-氯-2-吡啶-3-基-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
6-氯-2-吡啶-2-基-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
6-氯-2-吡啶-2-基-N-[2,2,2-三氟-1-甲基乙基]-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
6-氯-2-喹啉-2-基-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
6-氯-2-异喹啉-1-基-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
6-氯-2-异喹啉-3-基-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
6-氯-2-噁吩-2-基-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
6-氯-2-(2-呋喃基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
6-氯-2-(1H-咪唑-1-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
6-氯-2-(1H-吡唑-1-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
6-氯-2-(1H-吡唑-1-基)-N-[2,2,2-三氟-1-甲基乙基]-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
6-氯-2-(1H-吡咯-1-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
4-氯-5-{4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-6-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]嘧啶-2-基(甲基)氰胺、
6-氯-5-{4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-N²-甲基-N⁴-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-2,4-二胺、
(4-氯-5-{4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-6-{[2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺基}嘧啶-2-基)甲基氰胺、
4-氯-5-{4-[2-(二甲基胺基)乙氧基]-2,6-二氟苯基}-6-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]嘧啶-2-基(甲基)氰胺、
{4-氯-5-{4-[4-(二甲基胺基)丁氧基]-2,6-二氟苯基}-6-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]嘧啶-2-基}甲基氰胺、
6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(甲基胺基)丙氧基]苯基}-2-吡嗪-2-基-N-[2,2,2-三

氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺、

6-氯-5-{4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-2-吡嗪-2-基-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-4-胺、

6-氯-5-{4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-N-(2,2,2-三氟乙基)-2,2'-二嘧啶-4-胺、

6-氯-5-{4-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-2,6-二氟苯基}-2-吡嗪-2-基-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-4-胺、

6-氯-5-{4-[4-(二甲基氨基)丁氧基]-2,6-二氟苯基}-2-吡嗪-2-基-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-4-胺、

6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(甲基氨基)丙氧基]苯基}-2-吡啶-2-基-N-[2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺、

6-氯-5-{4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-2-喹啉-2-基-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-4-胺、

6-氯-5-{4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-2-(1H-咪唑-1-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-4-胺、

6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]苯基}-2-(1H-吡唑-1-基)-N-[2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺、

N-{3-[4-(4-氯-6-环庚基-2-吡嗪-2-基嘧啶-5-基)-3,5-二氟苯氧基]丙基}-N-甲胺、

6-氯-2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、

6-氯-2-(1H-吡咯-2-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、

6-氯-2-(4-甲基吡啶-2-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、

6-氯-2-(5-硝基吡啶-2-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺和

2-(5-叠氮基吡啶-2-基)-6-氯-5-{4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-4-胺

或其医药学上可接受的盐。

25. 根据权利要求 1 至 5 中任一权利要求所述的方法，其中所述化合物是选自：

6-氯-2-吡嗪-2-基-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧

啉-4-胺、

6-氯-2-吡啉-2-基-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]-5-(2,4,6-三氟苯基)啉-4-胺、

6-氯-2-(1H-吡啶-1-基)-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]-5-(2,4,6-三氟苯基)啉-4-胺、

(4-氯-5-{4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-6-{[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺基}啉-2-基)甲基氰胺、

6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(甲基胺基)丙氧基]苯基}-2-吡啶-2-基-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]啉-4-胺、

6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(甲基胺基)丙氧基]苯基}-2-吡啶-2-基-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]啉-4-胺和

6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]苯基}-2-(1H-吡啶-1-基)-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]啉-4-胺；

或其医药学上可接受的盐。

26. 根据权利要求1至5中任一权利要求所述的方法，其中所述化合物是选自：

6-氯-2-吡啶-2-基-N-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]-5-(2,4,6-三氟苯基)啉-4-胺、

6-氯-2-吡啶-2-基-N-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]-5-(2,4,6-三氟苯基)啉-4-胺、

6-氯-2-(1H-吡啶-1-基)-N-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]-5-(2,4,6-三氟苯基)啉-4-胺、

(4-氯-5-{4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-6-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺基}啉-2-基)甲基氰胺、

6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(甲基胺基)丙氧基]苯基}-2-吡啶-2-基-N-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]啉-4-胺、

6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(甲基胺基)丙氧基]苯基}-2-吡啶-2-基-N-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]啉-4-胺和

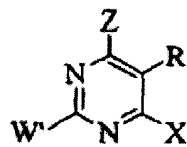
6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]苯基}-2-(1H-吡啶-1-基)-N-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]啉-4-胺；

或其医药学上可接受的盐。

27. 一种医药组合物，其包含如权利要求1至26中任一权利要求所定义的式(II)化

合物或其医药学上可接受的盐以及医药学上可接受的载剂。

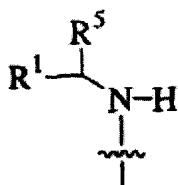
28. 一种式 (I) 化合物或其医药学上可接受的盐



(I)

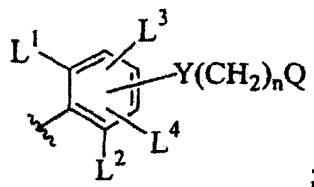
其中:

Z 是选自:



和 C₆-C₈ 环烷基;

R 是部分



n 是整数 2、3 或 4;

L¹ 和 L² 各自独立是 H、F、Cl 或 Br;

L³ 和 L⁴ 是 H;

X 是 Cl 或 Br;

Y 是 O、S 或 -NR²;

Q 是 OH 或 -NR³R⁴;

R¹ 是 H 或 C₁-C₃ 烷基;

R² 是 H 或 C₁-C₃ 烷基;

R³ 和 R⁴ 各自独立是 H 或 C₁-C₃ 烷基; 或 R³ 和 R⁴

当视情况连同其各自所连接的氮原子一起时, 形成含 4 至 6 个环原子的杂环, 所

述环视情况可经 R^7 取代;

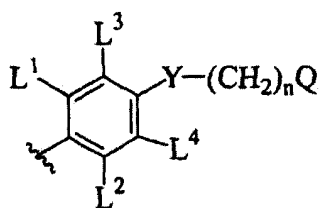
R^5 是 CF_3 或 C_2F_5 ;

W' 是视情况经 1-3 个独立选自卤素、叠氮基、硝基、氰基、羟基、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、胺基、 C_1-C_3 烷基胺基、 C_1-C_3 二烷基胺基、甲酰基、 C_1-C_3 烷氧基羰基、羧基、 C_1-C_3 烷酰基、 C_1-C_3 烷硫基、 C_1-C_3 烷基酰胺基、苯基、苯氧基、苄基、苯甲酰氧基、呋喃基和环丙基的基团取代的 $-NHR^6$ 、 $-N(CN)R^6$ 、含 6 至 12 个碳原子的芳基; 或具有 1 至 4 个选自 S、O 和 N 的杂原子且视情况经 1-3 个独立选自卤素、叠氮基、硝基、氰基、羟基、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、胺基、 C_1-C_3 烷基胺基、 C_1-C_3 二烷基胺基、甲酰基、 C_1-C_3 烷氧基羰基、羧基、 C_1-C_3 烷酰基、 C_1-C_3 烷硫基、 C_1-C_3 烷基酰胺基、苯基、苯氧基、苄基、苯甲酰氧基、呋喃基和环丙基的基团取代的 5 至 10 个环原子的杂芳基;

R^6 是 C_1-C_3 烷基;

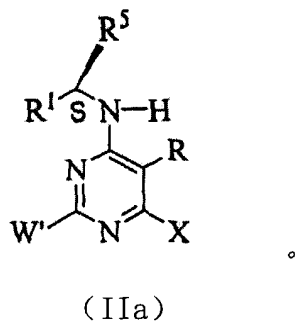
R^7 是 C_1-C_3 烷基。

29. 根据权利要求 28 所述的化合物, 其中 X 是 Cl。
30. 根据权利要求 28 或权利要求 29 所述的化合物, 其中 W' 是 N-甲基胺基、N-甲基氰胺基、1-吡唑基、2-吡嗪基、2-吡啶基、2-嘧啶基或 3-异喹啉基。
31. 根据权利要求 28 至 30 中任一权利要求所述的化合物或其医药学上可接受的盐, 其中 R 是

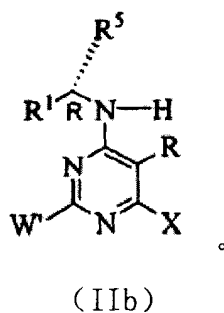


32. 根据权利要求 28 至 31 中任一权利要求所述的化合物, 其中 n 是 3。
33. 根据权利要求 28 至 32 中任一权利要求所述的化合物, 其中 Y 是 O。
34. 根据权利要求 28 至 33 中任一权利要求所述的化合物, 其中 Q 是 $-NR^3R^4$ 。
35. 根据权利要求 34 所述的化合物, 其中 R^3 是甲基且 R^4 是 H 或甲基。
36. 根据权利要求 28 至 35 中任一权利要求所述的化合物, 其中 L^1 是 F 且 L^2 是 H 或 F。
37. 根据权利要求 28 至 36 中任一权利要求所述的化合物, 其中 R^1 是 H 或甲基。
38. 根据权利要求 28 至 37 中任一权利要求所述的化合物, 其中 R^5 是 CF_3 。

39. 根据权利要求 28 至 38 中任一权利要求所述的化合物，其中式 II 由式 IIa 或其医药学上可接受的盐代表：

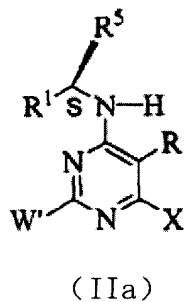


40. 根据权利要求 28 至 38 中任一权利要求所述的化合物，其中式 II 由式 IIb 或其医药学上可接受的盐代表：

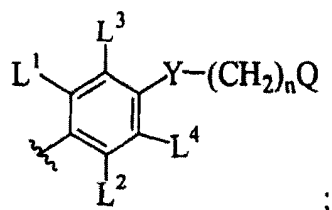


41. 根据权利要求 28 所述的化合物，其中：

式 II 由式 IIa 或其医药学上可接受的盐代表：



R 是部分



$n = 3$;

Y 是 O;

Q 是 $-NR^3R^4$;

R^1 是 H 或甲基;

R^5 是 CF_3 ;

R^3 和 R^4 各自独立是 H 或 C_1-C_3 烷基; 或 R^3 和 R^4

当视情况连同其各自所连接的氮原子一起时, 形成含 4 至 6 个环原子的杂环, 所述杂环视情况可经 R^7 取代;

R^6 是 C_1-C_3 烷基;

R^7 是 C_1-C_3 烷基;

L^1 是 F;

L^2 是 H 或 F;

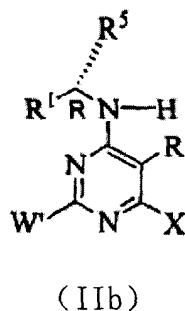
L^3 是 H;

L^4 是 H;

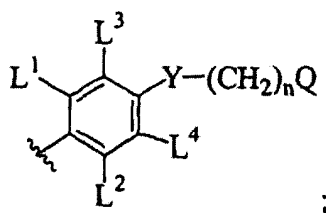
X 是 Cl 或 Br。

42. 根据权利要求 28 所述的化合物, 其中:

式 II 由式 IIb 或其医药学上可接受的盐代表:



R 是部分



$n = 3$;

Y 是 O;

Q 是 $-NR^3R^4$;

R^1 是 H 或甲基;

R^5 是 CF_3 ;

R^3 和 R^4 各自独立是 H 或 C_1-C_3 烷基; 或 R^3 和 R^4

当视情况连同其各自所连接的氮原子一起时, 形成含 4 至 6 个环原子的杂环, 所述杂环视情况可经 R^7 取代;

R^6 是 C_1-C_3 烷基;

R^7 是 C_1-C_3 烷基;

L^1 是 F;

L^2 是 H 或 F;

L^3 是 H;

L^4 是 H;

X 是 Cl 或 Br。

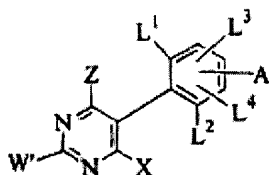
43. 根据权利要求 28 所述的化合物, 其是 4-氯-5-{4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-6-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]嘧啶-2-基(甲基)氰胺或其医药学上可接受的盐。
44. 根据权利要求 28 所述的化合物, 其是 6-氯-5-{4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}- N^2 -甲基- N^4 -(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-2,4-二胺或其医药学上可接受的盐。
45. 根据权利要求 28 所述的化合物, 其是 4-氯-5-{4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-6-{[2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺基}嘧啶-2-基)甲基氰胺或其医药学上可接受的盐。
46. 根据权利要求 28 所述的化合物, 其是 4-氯-5-{4-[2-(二甲基胺基)乙氧基]-2,6-

- 二氟苯基}-6-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]嘧啶-2-基(甲基)氰胺或其医药学上可接受的盐。
47. 根据权利要求 28 所述的化合物, 其是 {4-氯-5-[4-[4-(二甲基胺基)丁氧基]-2,6-二氟苯基]-6-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]嘧啶-2-基} 甲基氰胺或其医药学上可接受的盐。
48. 根据权利要求 28 所述的化合物, 其是 6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(甲基胺基)丙氧基]苯基}-2-吡嗪-2-基-N-[2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺或其医药学上可接受的盐。
49. 根据权利要求 28 所述的化合物, 其是 6-氯-5-{4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-2-吡嗪-2-基-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-4-胺或其医药学上可接受的盐。
50. 根据权利要求 28 所述的化合物, 其是 6-氯-5-{4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-N-(2,2,2-三氟乙基)-2,2'-二嘧啶-4-胺或其医药学上可接受的盐。
51. 根据权利要求 28 所述的化合物, 其是 6-氯-5-{4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-2-(1H-咪唑-1-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-4-胺或其医药学上可接受的盐。
52. 根据权利要求 28 所述的化合物, 其是 6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]苯基}-2-(1H-吡唑-1-基)-N-[2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺或其医药学上可接受的盐。
53. 根据权利要求 28 所述的化合物, 其是 N-{3-[4-(4-氯-6-环庚基-2-吡嗪-2-基嘧啶-5-基)-3,5-二氟苯氧基]丙基}-N-甲胺或其医药学上可接受的盐。
54. 根据权利要求 28 所述的化合物, 其是 6-氯-5-{4-[2-(二甲基胺基)乙氧基]-2,6-二氟苯基}-2-吡嗪-2-基-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-4-胺或其医药学上可接受的盐。
55. 根据权利要求 28 所述的化合物, 其是 6-氯-5-{4-[4-(二甲基胺基)丁氧基]-2,6-二氟苯基}-2-吡嗪-2-基-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-4-胺或其医药学上可接受的盐。
56. 根据权利要求 28 所述的化合物, 其是 6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(甲基胺基)丙氧基]苯基}-2-吡啶-2-基-N-[2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺或其医药学上可接受的盐。
57. 根据权利要求 28 所述的化合物, 其是 6-氯-5-{4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-2-喹啉-2-基-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-4-胺或其医药学上可接受的盐。

58. 根据权利要求 28 所述的化合物, 其是 2-(5-叠氮基吡啶-2-基)-6-氯-5-{4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-4-胺或其医药学上可接受的盐。
59. 根据权利要求 28 所述的化合物, 其是 (4-氯-5-{4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-6-{[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]氨基}嘧啶-2-基)甲基氰胺或其医药学上可接受的盐。
60. 根据权利要求 28 所述的化合物, 其是 6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(甲基氨基)丙氧基]苯基}-2-吡嗪-2-基-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺或其医药学上可接受的盐。
61. 根据权利要求 28 所述的化合物, 其是 6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]苯基}-2-(1H-吡唑-1-基)-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺或其医药学上可接受的盐。
62. 根据权利要求 28 所述的化合物, 其是 6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(甲基氨基)丙氧基]苯基}-2-吡啶-2-基-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺或其医药学上可接受的盐。
63. 根据权利要求 28 所述的化合物, 其是 (4-氯-5-{4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-6-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]氨基}嘧啶-2-基)甲基氰胺或其医药学上可接受的盐。
64. 根据权利要求 28 所述的化合物, 其是 6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(甲基氨基)丙氧基]苯基}-2-吡嗪-2-基-N-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺或其医药学上可接受的盐。
65. 根据权利要求 28 所述的化合物, 其是 6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]苯基}-2-(1H-吡唑-1-基)-N-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺或其医药学上可接受的盐。
66. 根据权利要求 28 所述的化合物, 其是 6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(甲基氨基)丙氧基]苯基}-2-吡啶-2-基-N-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺或其医药学上可接受的盐。
67. 一种通过投与有效量的如权利要求 28 至 66 中任一权利要求所定义的式 (I) 化合物或其医药学上可接受的盐而在哺乳动物内治疗或抑制癌肿瘤细胞生长和相关疾病的方法。
68. 一种通过含微管蛋白的系统与有效量的如权利要求 28 至 66 中任一权利要求所定义

的式(I)化合物或其医药学上可接受的盐接触来促进微管蛋白聚合的方法。

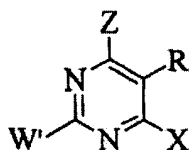
69. 一种通过含微管蛋白的系统与有效量的如权利要求 28 至 66 中任一权利要求所定义的式(I)化合物或其医药学上可接受的盐接触来稳定微管的方法。
70. 一种在有其需要的哺乳动物内治疗或预防表现多药物抗性(MDR)或因为MDR而具有抗性的肿瘤的方法, 所述方法包含对所述哺乳动物投与有效量的如权利要求 28 至 66 中任一权利要求所定义的式(I)化合物或其医药学上可接受的盐。
71. 一种医药组合物, 其包含有效量的如权利要求 28 至 66 中任一权利要求所定义的化合物或其医药学上可接受的盐以及医药学上可接受的载剂。
72. 一种制备如权利要求 28 所定义的式(I)化合物或其医药学上可接受的盐的方法, 其包含使下式化合物



其中 W、X、Z、L¹、L²、L³和 L⁴如权利要求 28 中所定义且 A 是离去基,

与式 $\text{HY}-(\text{CH}_2)_n\text{Q}$ 化合物反应以生成相应的式(I)化合物, 如果需要则分离为其医药学上可接受的盐。

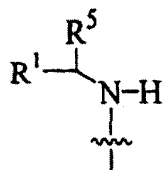
73. 一种制备式(I)化合物或其医药学上可接受的盐的方法



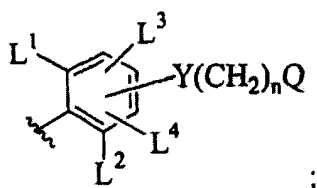
(I)

其中:

Z 是:



R 是部分



n 是整数 2、3 或 4;

L^1 和 L^2 各自独立是 H、F、Cl 或 Br;

L^3 和 L^4 是 H;

X 是 Cl 或 Br;

Y 是 O、S 或 $-NR^2$;

Q 是 OH 或 $-NR^3R^4$;

R^1 是 H 或 C_1-C_3 烷基;

R^2 是 H 或 C_1-C_3 烷基;

R^3 和 R^4 各自独立是 H 或 C_1-C_3 烷基; 或 R^3 和 R^4

当视情况连同其各自所连接的氮原子一起时, 形成含 4 至 6 个环原子的杂环, 所述杂环视情况可经 R^7 取代;

R^5 是 CF_3 或 C_2F_5 ;

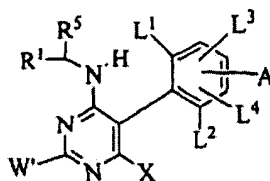
W' 是视情况经 1-3 个独立选自卤素、叠氮基、硝基、氰基、羟基、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、胺基、 C_1-C_3 烷基胺基、 C_1-C_3 二烷基胺基、甲酰基、 C_1-C_3 烷氧基羰基、羧基、 C_1-C_3 烷酰基、 C_1-C_3 烷硫基、 C_1-C_3 烷基酰胺基、苯基、苯氧基、苄基、苯甲酰氧基、呋喃基和环丙基基团取代的 $-NHR^6$ 、 $-N(CN)R^6$ 、含 6 至 12 个碳原子的芳基; 或具有 1 至 4 个选自 S、O 和 N 的杂原子且视情况经 1-3 个独立选自卤素、叠氮基、硝基、氰基、羟基、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、胺基、 C_1-C_3 烷基胺基、 C_1-C_3 二烷基胺基、甲酰基、 C_1-C_3 烷氧基羰基、羧基、 C_1-C_3 烷酰基、 C_1-C_3 烷硫基、 C_1-C_3 烷基酰

胺基、苯基、苯氧基、苄基、苯甲酰氧基、呋喃基和环丙基的基团取代的 5 至 10 个环原子的杂芳基；

R^6 是 C_1-C_3 烷基；

R^7 是 C_1-C_3 烷基；

其包括使下式化合物



其中 A 是离去基，

与式 $HY-(CH_2)_nQ$ 化合物在强碱存在下且视情况在非质子溶剂存在下反应以生成式 (I) 化合物，如果需要则分离为其医药学上可接受的盐。

74. 根据权利要求 73 所述的方法，其中所述离去基 A 是 F 且 Y 是 O。
75. 根据权利要求 73 或 74 所述的方法，其中所述强碱选自碱金属氢氧化物、碱金属碳酸盐和碱金属氢化物。
76. 根据权利要求 73 至 75 中任一权利要求所述的方法，其中所述非质子溶剂选自二甲亚砜和二甲基甲酰胺。

作为抗癌剂的 5-芳基嘧啶

技术领域

本发明涉及某些 5-芳基嘧啶化合物或其医药学上可接受的盐和含有所述化合物或其医药学上可接受的盐的组合物，其中所述化合物是适用于通过促进微管聚合而在有需要的哺乳动物内治疗哺乳动物癌症、治疗或预防表现多药物抗性（MDR）或因为 MDR 而有抗性的癌肿瘤且治疗或抑制癌肿瘤细胞生长和相关疾病的抗癌剂。

背景技术

因为 DNA 是开发化学疗法的治疗药物的主要目标，所以大部分目前使用的细胞抑制剂抑制 DNA 生物合成的必需前体的形成或阻断 DNA 聚合酶或干扰 DNA 的模板功能。不幸的是，抑制 DNA 生物合成的必需前体的形成或阻断 DNA 聚合酶或干扰 DNA 的模板功能也影响正常组织。

抗微管药物是一类主要的抗癌剂（Rowinsky, E.K. 和 Tolcher, A.W. Antimicrotubule agents. V.T. Devita, Jr., S. Hellman 和 S.A. Rosenberg（编辑），Cancer Principles and Practice, 第 6 版，第 431-452 页. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001 中）。它们通过干扰细胞微管的功能、尤其是有丝分裂纺锤体的功能而工作。正常纺锤体功能的破坏引起凋亡性细胞死亡。

目前存在三类已知的主要抗微管医药剂。每一类都具有 β -微管蛋白上的独特结合区和对微管功能的独特影响。这些类别是：1）促进微管形成并且稳定微管的紫杉烷位点药剂（taxane-site agent）；2）使微管去稳定并且经常诱导形成高浓度的异常聚合物或聚集体的长春花/肽位点药剂（vinca/peptide-site agent）；和 3）也使微管去稳定并且通常不诱导其它聚合物的秋水仙碱位点药剂（colchicine-site agent）（Hamel, E. Antimitotic natural products and their interactions with tubulin. Med. Res. Rev., 16: 207-231, 1996）。所有三类位点的大部分配位体是天然产物或天然产物的半合成衍生物。

太平洋紫杉醇（paclitaxel）及其半合成衍生物多烯紫杉醇（docetaxel）（Taxotere®）干扰微管形成并且稳定微管。太平洋紫杉醇（Taxol®）是从短叶红豆杉（Western yew 或 Pacific yew, *Taxus brevifolia*）的树皮分离而来的二萜，并且代表一类具有紫杉烷环系统的新颖治疗剂。其另外发现于紫杉科的其它成员中，包括发现

于加拿大东部 Gaspesia 的加拿大紫杉 (Taxus canadensis) 和发现于欧洲的欧洲紫杉 (Taxus baccata), 其针叶含有太平洋紫杉醇和类似物且因此提供太平洋紫杉醇和衍生物的可再生来源。在 20 世纪 60 年代首次测试了粗提取物, 并且在 1971 年分离出其有效成份并确定化学结构 (M. C. Wani 等人, J. Am. Chem. Soc, 93, 2325 (1971))。另外, 通过额外测试显示在动物内对黑素瘤细胞、白血病、各种癌瘤、肉瘤和非何杰金淋巴瘤 (non-hodgkin lymphoma) 以及许多实体肿瘤的广范围活性。已经通过从 10-脱乙酰基浆果赤霉素 III (从紫杉针叶和嫩枝获得的前体) 的部分合成和通过全合成来产生太平洋紫杉醇及其类似物 (Holton 等人, J. Am. Chem. Soc. 116:1597-1601 (1994) 和 Nicolaou 等人, Nature 367:630-634 (1994))。已经证明太平洋紫杉醇具有抗肿瘤活性。最近显示太平洋紫杉醇的抗肿瘤活性是归因于促进微管聚合 (Kumar, N., J. Biol. Chem. 256:10435-10441 (1981); Rowinsky, 等人, J. Natl. Cancer Inst., 82:1247-1259 (1990); 和 Schiff, 等人, Nature, 277:665-667 (1979))。现在已经在临床试验中证明太平洋紫杉醇在若干人类肿瘤中具有功效 (McGuire, 等人, Ann. Int. Med., 111:273-279 (1989); Holmes, 等人, J. Natl. Cancer Inst., 83:1797-1805 (1991); Kohn 等人, J. Natl. Cancer Inst., 86:18-24 (1994); 和 A. Bicker 等人, Anti-Cancer Drugs, 4, 141-148 (1993))。

在临床上使用两种紫杉烷位点药剂 (太平洋紫杉醇和多烯紫杉醇) 和三种长春花/肽位点药剂 (长春碱 (vinblastine)、长春新碱 (vincristine) 和长春瑞滨 (vinorelbine)) 治疗各种人类癌症。已经证明紫杉烷比长春花属生物碱具有更强的抗实体肿瘤 (例如肺、乳房、卵巢) 效用, 这揭示促进微管形成的药剂可能比使微管去稳定的药剂在临床上更好。秋水仙碱位点药剂并不用于治疗。

尽管太平洋紫杉醇和多烯紫杉醇在临床上广泛使用, 但是这些药物都具有一些限制, 因此产生对改良药剂的需要。首先, 许多肿瘤具有固有抗性 (例如结肠肿瘤) 或在多个治疗周期后变得有抗性, 其至少部分是因为位于癌细胞膜内的药物转运蛋白的表达, 所述药物转运蛋白自细胞中泵出药物并因此降低其功效 (Gottesman, M. M. Mechanisms of cancer drug resistance. Annu. Rev. Med., 53: 615-627, 2002)。这些转运蛋白中众所周知的是 P-糖蛋白。因此, 需要对微管聚合具有类紫杉烷作用的新颖药剂, 其并非 P-糖蛋白或其它所述泵的基板并且因此将克服在患者内如此引起紫杉烷抗性。

其次, 太平洋紫杉醇和多烯紫杉醇水溶性差, 并且太平洋紫杉醇必须在诱导严重过敏反应的媒剂 Cremophor EL 中调配 (Li, C. L., Newman, R. A., 和 Wallace, S.

Reformulating paclitaxel. Science & Medicine, Jan/Feb: 38-47, 1999)。在投与太平洋紫杉醇之前通常用皮质类固醇和抗组胺剂对患者术前用药以将这些毒性减至最低。因此，需要具有高度水溶性并且可在生理盐水或其它合适无毒媒剂中投药的对微管聚合具有类紫杉烷作用的新颖药剂。

第三，太平洋紫杉醇为具有高度复杂结构的天然产物，并且多烯紫杉醇为紧密相关的半合成衍生物。因此，需要易于通过合成获得、与紫杉烷在结构上不同且对微管聚合具有类紫杉烷作用的化合物。

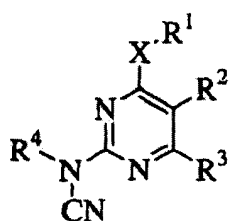
因此，在所属领域中仍然需要用于癌症治疗的细胞毒性药剂。特定来说，需要抑制或治疗肿瘤生长的细胞毒性药剂，其具有与太平洋紫杉醇相似的作用并且干扰微管形成过程。另外，在所属领域中需要加速微管蛋白聚合并且稳定已组装微管的药剂。

因此，提供通过投与具有类太平洋紫杉醇抗癌活性的化合物而提供在哺乳动物内治疗或抑制细胞增殖、赘瘤生长和恶性肿瘤生长的方法的新颖化合物将是有利的。

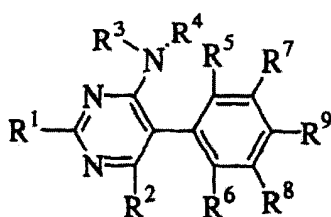
此外，提供可提供治疗或抑制表现多药物抗性（MDR）或因为 MDR 而具有抗性的癌肿瘤生长的方法的新颖化合物将是有利的。

此外，提供可提供在对化学治疗剂且具体来说是抗有丝分裂剂具有固有或获得抗性的哺乳动物内治疗或抑制癌肿瘤生长的方法的新颖化合物将是有利的。

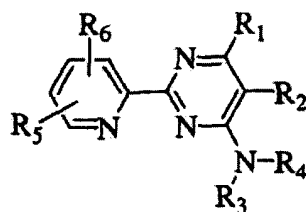
W001/96314 A1 中揭示具有以下通式作为杀真菌剂的经 5-苯基取代的 2-(氰基氨基)嘧啶的制备和用途。



W002/074753 A2 中揭示具有以下通式作为杀真菌剂的 5-苯基嘧啶的制备和用途。

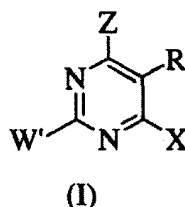


W002/074753 A2 中揭示具有以下通式作为杀微生物活性物质的 4-氨基-2-(吡啶-2-基)嘧啶的制备和用途。



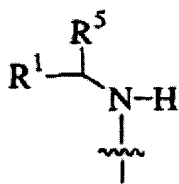
本发明化合物是一类新颖类紫杉烷药剂，其满足上文所描述的需要并且与先前已知类别的抗微管化合物显著不同。本发明化合物结合 β -微管蛋白的长春花位点，然而其具有许多与紫杉烷相似而又不同于长春花位点药剂的特性。具体来说，本发明化合物以与太平洋紫杉醇和多烯紫杉醇相似的方式，在 GTP 存在下以低化合物:微管蛋白摩尔比增强富含微管相关蛋白 (MAP) 的微管蛋白的聚合。本发明化合物也诱导合适实验条件下在无 GTP 时经高度纯化的微管蛋白的聚合，这种活性是紫杉烷的特点。本发明化合物对于培养中的许多人类癌细胞系 (包括过度表达膜转运蛋白 MDR (P-糖蛋白)、MRP 和 MXR 的细胞系) 具有强力细胞毒性，因此使其对于抗太平洋紫杉醇和长春新碱的细胞系具有活性。具体来说，本发明的代表性实例具有高度水溶性并且可在盐水中调配。当静脉内或口服给药时，本发明的代表性实例在携带肺和结肠癌瘤、黑素瘤和恶性胶质瘤的人类肿瘤异种移植体的无胸腺小鼠内具有抗肿瘤剂活性。

发明内容



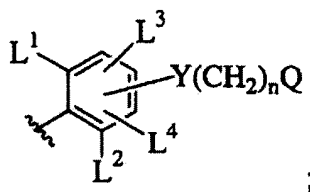
其中：

Z 是选自：



和 C₆-C₈ 环烷基;

R 是部分



n 是整数 2、3 或 4;

L¹ 和 L² 各自独立是 H、F、Cl 或 Br;

L³ 和 L⁴ 是 H;

X 是 Cl 或 Br;

Y 是 O、S 或 -NR²;

Q 是 OH 或 -NR³R⁴;

R¹ 是 H 或 C₁-C₃ 烷基;

R² 是 H 或 C₁-C₃ 烷基;

R³ 和 R⁴ 各自独立是 H 或 C₁-C₃ 烷基; 或 R³ 和 R⁴

当视情况连同其各自所连接的氮原子一起时, 形成视情况经 R⁷ 取代的 4 至 6 个环原子的杂环;

R⁵ 是 CF₃ 或 C₂F₅;

W' 是视情况经 1-3 个独立选自卤素、叠氮基、硝基、氰基、羟基、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 烷氧基、胺基、C₁-C₃ 烷基胺基、C₁-C₃ 二烷基胺基、甲酰基、C₁-C₃ 烷氧基羰基、羧基、C₁-C₃ 烷酰基、C₁-C₃ 烷硫基、C₁-C₃ 烷基酰胺基、苯基、苯氧基、苄基、苯甲酰氧基、呋喃基和环丙基的基团取代的 -NHR⁶、-N(CN)R⁶、6 至 12 个碳原子的芳基; 或具有 1 至 4 个选自 S、O 和 N 的杂原子且视情况经 1-3 个独立选自卤素、叠氮基、硝基、氰基、羟基、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 烷氧基、胺基、C₁-C₃ 烷基胺基、C₁-C₃ 二烷基胺基、甲酰基、C₁-C₃ 烷氧基羰基、羧基、C₁-C₃ 烷酰基、C₁-C₃ 烷硫基、C₁-C₃ 烷基酰胺基、苯基、苯氧基、苄基、苯甲酰氧基、呋喃基和环丙基的基团取代的 5 至 10 个环原子的杂芳基;

R⁶ 是 C₁-C₃ 烷基;

R⁷ 是 C₁-C₃ 烷基。

定义

本文所用的术语烷基意谓 1 至 3 个碳原子的直链或支链烷基部分。

本文所用的烷氧基意谓其中烷基如先前所描述的烷基-O-基团。例示性烷氧基包括(但不限于)甲氧基、乙氧基和正丙氧基。

本文所用的烷氧基羰基意谓其中烷基如先前所描述的部分-C(O)(O)烷基。

本文所用的羧基意谓-COOH 基团。

本文所用的烷酰基意谓其中烷基如先前所定义的-C(O)烷基基团。

本文所用的烷硫基意谓其中烷基如先前所描述的烷基-S-基团。

本文所用的烷基酰胺基意谓其中烷基如先前所描述的-C(O)NH 烷基基团。

本文所用的杂环为在环内含有 1-2 个氮原子、0-1 个氧原子和 0-1 个硫原子的饱和 4 至 6 元环, 其中所述环视情况经 C₁-C₃ 烷基取代。非限制性代表性实例包括: 吗啉、哌啶、吡咯烷、哌嗪和吡丁啶。

本文所用的芳基意谓具有 6 至 12 个碳原子的单环或双环芳香环, 其视情况经 1-3 个独立选自卤素、叠氮基、硝基、氰基、羟基、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 烷氧基、胺基、C₁-C₃ 烷基胺基、C₁-C₃ 二烷基胺基、甲酰基、C₁-C₃ 烷氧基羰基、羧基、C₁-C₃ 烷酰基、C₁-C₃ 烷硫基、C₁-C₃ 烷基酰胺基、苯基、苯氧基、苄基、苯甲酰氧基、呋喃基和环丙基的基团取代。芳基的优选实施例为具有 6 个碳原子的芳香环。非限制性代表性芳基实例包括: 苯基、1-萘基和 2-萘基。

本文所用的杂芳基为具有 1 至 4 个选自 S、O 和 N 的杂原子且视情况经 1-3 个基团取代的 5 至 10 个环原子的芳族杂环系统(单环或双环), 所述取代基团包括(但不限于)卤素、叠氮基、硝基、氰基、羟基、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 烷氧基、胺基、C₁-C₃ 烷基胺基、C₁-C₃ 二烷基胺基、甲酰基、C₁-C₃ 烷氧基羰基、羧基、C₁-C₃ 烷酰基、C₁-C₃ 烷硫基、C₁-C₃ 烷基酰胺基、苯基、苯氧基、苄基、苯甲酰氧基、呋喃基和环丙基。杂芳基的优选实施例为具有 5 或 6 个环原子的芳族杂环系统, 所述环原子具有 1 或 2 个氮杂原子。非限制性代表性杂芳基实例包括: 1-吡唑基、2-吡嗪基、2-吡啶基、2-嘧啶基和 3-异喹啉基。

本文所用的环烷基意谓视情况经 C₁-C₃ 烷基取代的具有 6 至 8 个碳原子的饱和碳环单环。非限制性代表性实例包括: 环己基、环庚基和环辛基。

本文所用的卤素意谓 F、Cl 或 Br。

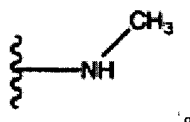
本文所用的苯基是指 6 元碳芳香环。

本文所用的苯氧基意谓其中苯基如先前所描述的-O-苯基基团。

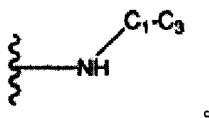
本文所用的苄基意谓其中苯基如先前所描述的-CH₂-苯基基团。

本文所用的苄氧基意谓其中苯基如先前所描述的-O-CH₂-苯基基团。

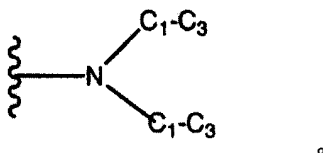
本文所用的 N-甲胺意谓下式的部分



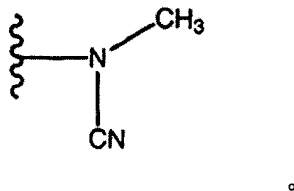
本文所用的烷基胺基意谓下式的部分



本文所用的二烷基胺基意谓下式的部分



本文所用的 N-甲基氰胺基意谓下式的部分



本发明提供通过投与有效量的式 (I) 化合物及其医药学上可接受的盐而在有其需要的哺乳动物内治疗或抑制癌肿瘤细胞生长和相关疾病的方法。

本发明也提供通过促进微管聚合以干扰微管蛋白和微管而在有其需要的哺乳动物

内治疗或抑制癌肿瘤细胞生长和相关疾病的方法，其包含对所述哺乳动物投与有效量的式(I)化合物及其医药学上可接受的盐。促进微管蛋白聚合的方法包括含微管蛋白的系统与有效量的本发明化合物接触。

本发明也提供在有其需要的哺乳动物内治疗或预防表现多药物抗性(MDR)或因为MDR而具有抗性的肿瘤的方法，所述方法包含对所述哺乳动物投与有效量的式(I)化合物或其医药学上可接受的盐。

本发明进一步提供通过以含微管蛋白的系统与有效量的式(I)化合物或其医药学上可接受的盐接触而在所述含微管蛋白的系统内促进微管蛋白聚合的方法。

本发明另外提供在含微管蛋白的系统内稳定微管的方法，其包含以所述含微管蛋白的系统与有效量的式(I)化合物或其医药学上可接受的盐接触。

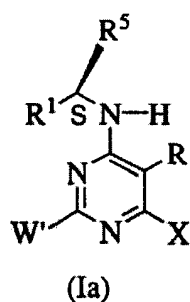
本发明也提供式(I)化合物与医药学上可接受的载剂的组合或联合。具体来说，本发明提供包含有效量的式(I)化合物和医药学上可接受的载剂的医药组合物。

本发明另外提供在有其需要的哺乳动物内治疗肿瘤、抑制肿瘤生长或根除肿瘤的方法，其中所述肿瘤对至少一种化学治疗剂具抗性，所述方法包含对所述哺乳动物投与有效量的式(I)化合物及其医药学上可接受的盐。

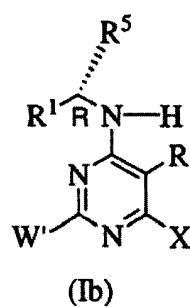
本发明化合物可含有不对称碳原子，并且一些本发明化合物可含有一个或一个以上不对称中心，并且因此可以产生立体异构体，例如对映异构体和非对映异构体。本发明的立体异构体根据 Cahn-Ingold-Prelog 系统命名。尽管式(I)中未根据立体化学展示，但是本发明包括所有单独的可能立体异构体；以及 R 与 S 立体异构体的外消旋混合物及其它混合物（非外消旋(scalemic)混合物，其是不等量对映异构体的混合物）及其医药学上可接受的盐。在本发明范畴内包括具有手性中心的通式(I)化合物的(R)与(S)异构体及其外消旋物，具体来说是式(Ia)和式(Ib)化合物。本发明的优选实施例是具有手性中心的通式(I)化合物的(S)异构体。本发明的额外优选实施例是具有手性中心的通式(I)化合物的(R)异构体。本发明涵盖此等化合物的所有立体异构体，不管是否有其它立体异构体或其它立体异构体以任何比例混合，并且因此包括例如对映异构体的外消旋混合物以及异构体的非对映异构体混合物。任何化合物的绝对构型都可由惯用 X-射线结晶学方法确定。

光学异构体可通过标准分离技术或对映异构体特异性合成而以纯形式获得。

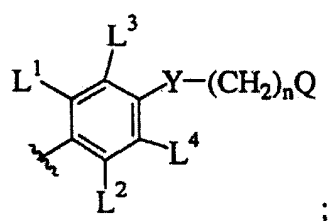
本发明的优选实施例是式(Ia)化合物或其医药学上可接受的盐：



本发明的优选实施例是式 (Ib) 化合物或其医药学上可接受的盐：



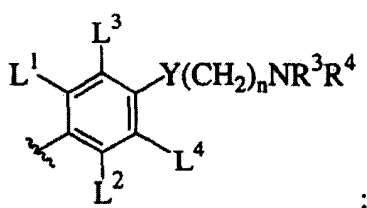
另一优选实施例是式 (I) 化合物或其医药学上可接受的盐，其中 R 是部分



其中 Z 是 C₆-C₈ 环烷基的式 (I) 化合物或其医药学上可接受的盐也是优选的。

包括其医药学上可接受的盐的根据式 (Ia) 的本发明化合物的更加优选组群如下，其中：

R 是部分：



$n = 3$;

R^1 是 H 或甲基;

R^3 和 R^4 各自独立是 H 或 C_1-C_3 烷基; 或 R^3 和 R^4

当视情况连同其各自所连接的氮原子一起时, 形成视情况经 R^7 取代的 4 至 6 个环原子的杂环;

R^5 是 CF_3 ;

R^7 是 C_1-C_3 烷基;

L^1 是 F;

L^2 是 F;

L^3 是 H;

L^4 是 H;

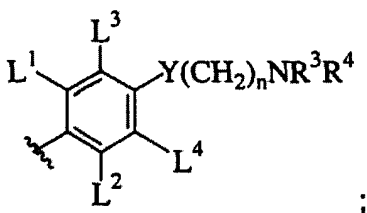
X 是 Cl;

Y 是 O;

W' 是 N-甲基胺基、N-甲基氰胺基、1-吡唑基、2-吡嗪基、2-吡啶基、2-嘧啶基或 3-异喹啉基。

包括其医药学上可接受的盐的根据式 (Ib) 的本发明化合物的更加优选组群如下, 其中:

R 是部分:



$n = 3$;

R^1 是 H 或甲基;

R^3 和 R^4 各自独立是 H 或 C_1-C_3 烷基; 或 R^3 和 R^4

当视情况连同其各自所连接的氮原子一起时, 形成视情况经 R^7 取代的 4 至 6 个环原子的杂环;

R^5 是 CF_3 ;

R^7 是 C_1-C_3 烷基;

L^1 是 F;

L^2 是 F;

L^3 是 H;

L^4 是 H;

X 是 Cl;

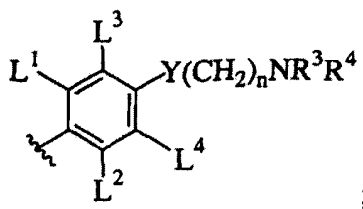
Y 是 O;

W' 是 N-甲基胺基、N-甲基氰胺基、1-吡唑基、2-吡嗪基、2-吡啶基、2-嘧啶基或 3-异喹啉基。

包括其医药学上可接受的盐的根据式 (I) 的本发明化合物的另一更加优选组群如下, 其中:

Z 是 C_6-C_8 环烷基;

R 是部分:



$n = 3$;

R^3 和 R^4 各自独立是 H 或 C_1-C_3 烷基; 或 R^3 和 R^4

当视情况连同其各自所连接的氮原子一起时, 形成视情况经 R^7 取代的 4 至 6 个环原子的杂环;

R^7 是 C_1-C_3 烷基;

L^1 是 F;

L^2 是 F;

L^3 是 H;

L^4 是 H;

X 是 Cl;

Y 是 O;

W' 是 N-甲基氨基、N-甲基氰氨基、1-吡唑基、2-吡嗪基、2-吡啶基、2-嘧啶基或 3-异喹啉基。

尤其优选的根据式 (I) 的本发明化合物是以下化合物或其医药学上可接受的盐:

4-氯-5-{4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-6-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]嘧啶-2-基(甲基)氰胺、

6-氯-5-{4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-N²-甲基-N⁴-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-2,4-二胺、

(4-氯-5-{4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-6-[[2,2,2-三氟-1-甲基乙基]氨基]嘧啶-2-基)甲基氰胺、

4-氯-5-{4-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-2,6-二氟苯基}-6-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]嘧啶-2-基(甲基)氰胺、

{4-氯-5-{4-[4-(二甲基氨基)丁氧基]-2,6-二氟苯基}-6-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]嘧啶-2-基)甲基氰胺、

6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(甲基氨基)丙氧基]苯基}-2-吡嗪-2-基-N-[2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺、

6-氯-5-{4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-2-吡嗪-2-基-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-4-胺、

6-氯-5-{4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-N-(2,2,2-三氟乙基)-2,2'-二嘧啶-4-胺、

6-氯-5-{4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-2-(1H-咪唑-1-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-4-胺、

6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(甲基氨基)丙氧基]苯基}-2-(1H-吡唑-1-基)-N-[2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺、

N-{3-[4-(4-氯-6-环庚基-2-吡嗪-2-基嘧啶-5-基)-3,5-二氟苯氧基]丙基}-N-甲基胺、

6-氯-5-{4-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-2,6-二氟苯基}-2-吡嗪-2-基-N-(2,2,2-三

氟乙基)嘧啶-4-胺、

6-氯-5-{4-[4-(二甲基氨基)丁氧基]-2,6-二氟苯基}-2-吡嗪-2-基-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-4-胺、

6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(甲基氨基)丙氧基]苯基}-2-吡啶-2-基-N-[2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺、

6-氯-5-{4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-2-喹啉-2-基-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-4-胺和

2-(5-叠氮基吡啶-2-基)-6-氯-5-{4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-4-胺。

尤其优选的根据式(Ia)的本发明化合物是以下化合物或其医药学上可接受的盐:

(4-氯-5-{4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-6-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺基)嘧啶-2-基)甲基氰胺、

6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(甲基氨基)丙氧基]苯基}-2-吡嗪-2-基-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺、

6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]苯基}-2-(1H-吡唑-1-基)-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺和

6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(甲基氨基)丙氧基]苯基}-2-吡啶-2-基-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺。

尤其优选的根据式(Ib)的本发明化合物是以下化合物或其医药学上可接受的盐:

(4-氯-5-{4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-6-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺基)嘧啶-2-基)甲基氰胺、

6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(甲基氨基)丙氧基]苯基}-2-吡嗪-2-基-N-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺、

6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]苯基}-2-(1H-吡唑-1-基)-N-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺和

6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(甲基氨基)丙氧基]苯基}-2-吡啶-2-基-N-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺。

本发明提供:

(i) 通过投与有效量的式(II)化合物及其医药学上可接受的盐而在有其需要的哺乳动物内治疗或抑制癌肿瘤细胞生长和相关疾病的方法;

(ii) 通过促进微管聚合以干扰微管蛋白和微管而在有其需要的哺乳动物内治疗或

抑制癌肿瘤细胞生长和相关疾病的方法，其包含对所述哺乳动物投与有效量的式（II）化合物及其医药学上可接受的盐；

（iii）促进微管蛋白聚合的方法，其包括含微管蛋白的系统与有效量的本发明化合物接触；

（iv）在有其需要的哺乳动物内治疗或预防表现多药物抗性（MDR）或因为 MDR 而具有抗性的肿瘤的方法，所述方法包含对所述哺乳动物投与有效量的式（II）化合物或其医药学上可接受的盐；

（v）在含微管蛋白的系统内促进微管蛋白聚合的方法，其包含所述含微管蛋白的系统与有效量的式（II）化合物或其医药学上可接受的盐接触；

（vi）在含微管的系统内稳定微管的方法，其包含所述含微管蛋白的系统与有效量的式（II）化合物或其医药学上可接受的盐接触；

（vii）在有其需要的哺乳动物内治疗、抑制肿瘤生长或根除肿瘤的方法，其中所述肿瘤抗至少一种化学治疗剂，所述方法包含对所述哺乳动物投与有效量的式（II）化合物及其医药学上可接受的盐。

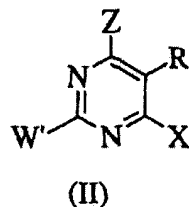
本发明进一步提供医药组合物，其包含与医药学上可接受的载剂组合或联合的式（II）化合物。具体来说，本发明提供包含有效量的式（II）化合物和医药学上可接受的载剂的医药组合物。

式（II）化合物可含有不对称碳原子，并且一些本发明化合物可含有一个或一个以上不对称中心，并且因此可以产生立体异构体，例如对映异构体和非对映异构体。式（II）的立体异构体根据 Cahn-Ingold-Prelog 系统命名。尽管式（II）中未根据立体化学展示，但是本发明包括所有单独的可能立体异构体，以及 R 与 S 立体异构体的外消旋混合物及其它混合物（非外消旋（scalemic）混合物，其是不等量对映异构体的混合物）及其医药学上可接受的盐。在本发明范畴内包括具有手性中心的通式（II）化合物的（R）与（S）异构体及其外消旋物，具体来说是式（IIa）和式（IIb）化合物。本发明的优选实施例是具有手性中心的通式（II）化合物的（S）异构体。本发明的额外优选实施例是具有手性中心的通式（II）化合物的（R）异构体。本发明涵盖此等化合物的所有立体异构体，不管是否有其它立体异构体或其它立体异构体以任何比例混合，并且因此包括例如对映异构体的外消旋混合物以及异构体的非对映异构体混合物。任何化合物的绝对构型都可通过惯用 X-射线结晶学方法确定。

光学异构体可通过标准分离技术或对映异构体特异性合成而以纯形式获得。

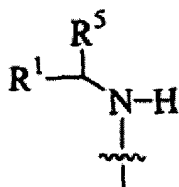
本发明也提供通过投与有效量的式（II）化合物及其医药学上可接受的盐而在有其

需要的哺乳动物内治疗或抑制癌肿瘤细胞生长和相关疾病的方法：



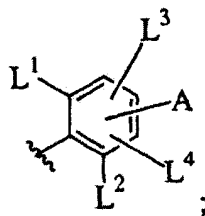
其中：

Z 是选自：



和 C₆-C₈ 环烷基；

R 是部分



X 是 Cl 或 Br；

L¹、L²、L³ 和 L⁴ 各自独立是 H、F、Cl 或 Br；

A 是 H、F、Cl、Br 或 Y(CH₂)_nQ；

Y 是 O、S 或 -NR²；

n 是整数 2、3 或 4；

Q 是 OH 或 -NR³R⁴；

R¹ 是 H 或 C₁-C₃ 烷基；

R² 是 H 或 C₁-C₃ 烷基；

R³ 和 R⁴ 各自独立是 H 或 C₁-C₃ 烷基；或 R³ 和 R⁴

当视情况连同其各自所连接的氮原子一起时，形成视情况经 R^7 取代的 4 至 6 个环原子的杂环；

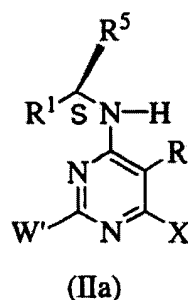
R^5 是 CF_3 或 C_2F_5 ；

W' 是视情况经 1-3 个独立选自卤素、叠氮基、硝基、氰基、羟基、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、胺基、 C_1-C_3 烷基胺基、 C_1-C_3 二烷基胺基、甲酰基、 C_1-C_3 烷氧基羰基、羧基、 C_1-C_3 烷酰基、 C_1-C_3 烷硫基、 C_1-C_3 烷基酰胺基、苯基、苯氧基、苄基、苯甲酰氧基、呋喃基和环丙基的基团取代的 $-NHR^6$ 、 $-N(CN)R^6$ 、6 至 12 个碳原子的芳基；或具有 1 至 4 个选自 S、O 和 N 的杂原子且视情况经 1-3 个独立选自卤素、叠氮基、硝基、氰基、羟基、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、胺基、 C_1-C_3 烷基胺基、 C_1-C_3 二烷基胺基、甲酰基、 C_1-C_3 烷氧基羰基、羧基、 C_1-C_3 烷酰基、 C_1-C_3 烷硫基、 C_1-C_3 烷基酰胺基、苯基、苯氧基、苄基、苯甲酰氧基、呋喃基和环丙基的基团取代的 5 至 10 个环原子的杂芳基；

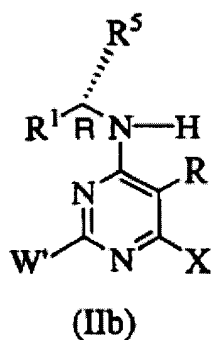
R^6 是 C_1-C_3 烷基；

R^7 是 C_1-C_3 烷基。

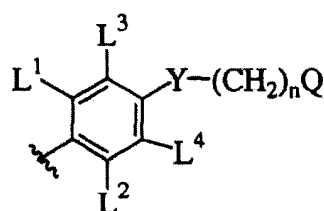
本发明的优选实施例提供在有其需要的哺乳动物内治疗或抑制癌肿瘤细胞生长和相关疾病的方法，其包含投与有效量的根据式 (IIa) 的化合物或其医药学上可接受的盐：



本发明的优选实施例提供在有其需要的哺乳动物内治疗或抑制癌肿瘤细胞生长和相关疾病的方法，其包含投与有效量的根据式 (IIb) 的化合物或其医药学上可接受的盐：

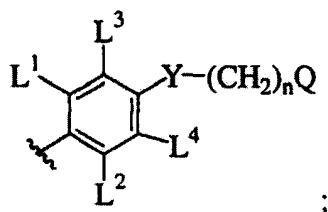


本发明的另一优选实施例提供在有其需要的哺乳动物内治疗或抑制癌肿瘤细胞生长和相关疾病的方法，其包含投与有效量的根据式 (II) 的化合物或其医药学上可接受的盐，其中 R 是部分



本发明的更加优选实施例提供在有其需要的哺乳动物内治疗或抑制癌肿瘤细胞生长和相关疾病的方法，其包含投与有效量的根据式 (IIa) 的化合物或其医药学上可接受的盐，包括其医药学上可接受的盐，其中：

R 是部分



$n = 3$;

Y 是 O;

Q 是 $-NR^3R^4$;

R^1 是 H 或甲基;

R^5 是 CF_3 ;

R^3 和 R^4 各自独立是 H 或 C_1-C_3 烷基; 或 R^3 和 R^4

当视情况连同其各自所连接的氮原子一起时, 形成视情况经 R^7 取代的 4 至 6 个环原子的杂环;

R^6 是 C_1-C_3 烷基;

R^7 是 C_1-C_3 烷基;

L^1 是 F;

L^2 是 H 或 F;

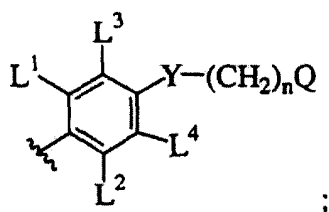
L^3 是 H;

L^4 是 H;

X 是 Cl 或 Br。

本发明的更加优选实施例提供在有其需要的哺乳动物内治疗或抑制癌肿瘤细胞生长和相关疾病的方法, 其包含投与有效量的根据式 (IIb) 的化合物或其医药学上可接受的盐, 包括其医药学上可接受的盐, 其中:

R 是部分



$n = 3$;

Y 是 O;

Q 是 $-NR^3R^4$;

R^1 是 H 或甲基;

R^5 是 CF_3 ;

R^3 和 R^4 各自独立是 H 或 C_1-C_3 烷基; 或 R^3 和 R^4

当视情况连同其各自所连接的氮原子一起时, 形成视情况经 R^7 取代的 4 至 6 个环原子的杂环;

R^6 是 C_1-C_3 烷基;

R^7 是 C_1-C_3 烷基;

L^1 是 F;

L^2 是 H 或 F;

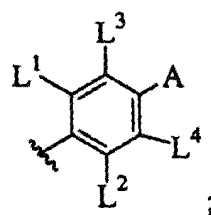
L^3 是 H;

L^4 是 H;

X 是 Cl 或 Br。

本发明的更加优选实施例提供在有其需要的哺乳动物内治疗或抑制癌肿瘤细胞生长和相关疾病的方法, 其包含投与有效量的根据式 (IIa) 的化合物或其医药学上可接受的盐, 包括其医药学上可接受的盐, 其中:

R 是部分



A 是 F;

R^1 是 H 或甲基;

R^5 是 CF_3 ;

R^6 是 C_1-C_3 烷基;

L^1 是 F;

L^2 是 H 或 F;

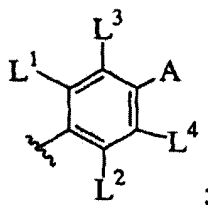
L^3 是 H;

L^4 是 H;

X 是 Cl 或 Br。

本发明的更加优选实施例提供在有其需要的哺乳动物内治疗或抑制癌肿瘤细胞生长和相关疾病的方法, 其包含投与有效量的根据式 (IIb) 的化合物或其医药学上可接受的盐, 包括其医药学上可接受的盐, 其中:

R 是部分



A 是 F;

R¹ 是 H 或甲基;

R⁵ 是 CF₃;

R⁶ 是 C₁-C₃烷基;

L¹ 是 F;

L² 是 H 或 F;

L³ 是 H;

L⁴ 是 H;

X 是 Cl 或 Br。

根据式 (II) 的本发明的尤其优选化合物在有其需要的哺乳动物内治疗或抑制癌肿瘤细胞生长和相关疾病的方法中是适用的, 所述方法包含投与有效量的选自下列各物的化合物或其医药学上可接受的盐:

4-氯-6-[(2, 2, 2-三氟乙基)胺基]-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-2-基(甲基)氰胺、
 4-氯-6-[(2, 2, 2-三氟乙基)胺基]-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-2-基]乙基氰胺、
 6-氯-2-吡嗪-2-基-N-[2, 2, 2-三氟-1-甲基乙基]-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
 6-氯-2-吡嗪-2-基-N-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
 6-氯-N-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(2, 4, 6-三氟苯基)-2, 2'-二嘧啶-4-胺、
 6-氯-2-吡啶-2-基-N-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
 6-氯-2-吡啶-3-基-N-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
 6-氯-2-吡啶-2-基-N-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
 6-氯-2-吡啶-2-基-N-[2, 2, 2-三氟-1-甲基乙基]-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
 6-氯-2-喹啉-2-基-N-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
 6-氯-2-异喹啉-1-基-N-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
 6-氯-2-异喹啉-3-基-N-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、

6-氯-2-噻吩-2-基-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
6-氯-2-(2-呋喃基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
6-氯-2-(1H-咪唑-1-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
6-氯-2-(1H-吡唑-1-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
6-氯-2-(1H-吡唑-1-基)-N-[2,2,2-三氟-1-甲基乙基]-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
6-氯-2-(1H-吡咯-1-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
4-氯-5-{4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-6-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]嘧啶-2-基(甲基)氰胺、
6-氯-5-{4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-N²-甲基-N⁴-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-2,4-二胺、
(4-氯-5-{4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-6-[(2,2,2-三氟-1-甲基乙基)胺基]嘧啶-2-基)甲基氰胺、
4-氯-5-{4-[2-(二甲基胺基)乙氧基]-2,6-二氟苯基}-6-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]嘧啶-2-基(甲基)氰胺、
{4-氯-5-{4-[4-(二甲基胺基)丁氧基]-2,6-二氟苯基}-6-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]嘧啶-2-基}甲基氰胺、
6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(甲基胺基)丙氧基]苯基}-2-吡嗪-2-基-N-[2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺、
6-氯-5-{4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-2-吡嗪-2-基-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-4-胺、
6-氯-5-{4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-N-(2,2,2-三氟乙基)-2,2'-二嘧啶-4-胺、
6-氯-5-{4-[2-(二甲基胺基)乙氧基]-2,6-二氟苯基}-2-吡嗪-2-基-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-4-胺、
6-氯-5-{4-[4-(二甲基胺基)丁氧基]-2,6-二氟苯基}-2-吡嗪-2-基-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-4-胺、
6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(甲基胺基)丙氧基]苯基}-2-吡啶-2-基-N-[2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺、
6-氯-5-{4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-2-喹啉-2-基-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-4-胺、

6-氯-5-{4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-2-(1H-咪唑-1-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-4-胺、

6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(甲基氨基)丙氧基]苯基}-2-(1H-吡唑-1-基)-N-[2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺、

N-{3-[4-(4-氯-6-环庚基-2-吡嗪-2-基嘧啶-5-基)-3,5-二氟苯氧基]丙基}-N-甲基胺、

6-氯-2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、

6-氯-2-(1H-吡咯-2-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、

6-氯-2-(4-甲基吡啶-2-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、

6-氯-2-(5-硝基吡啶-2-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺和

2-(5-叠氮基吡啶-2-基)-6-氯-5-{4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-4-胺。

根据式(IIa)的本发明的尤其优选化合物在有其需要的哺乳动物内治疗或抑制肿瘤细胞生长和相关疾病的方法中是适用的，所述方法包含投与有效量的选自下列各物的化合物或其医药学上可接受的盐：

6-氯-2-吡嗪-2-基-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、

6-氯-2-吡啶-2-基-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、

6-氯-2-(1H-吡唑-1-基)-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、

(4-氯-5-{4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-6-{[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺基}嘧啶-2-基)甲基氰胺、

6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(甲基氨基)丙氧基]苯基}-2-吡嗪-2-基-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺、

6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(甲基氨基)丙氧基]苯基}-2-吡啶-2-基-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺和

6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(甲基氨基)丙氧基]苯基}-2-(1H-吡唑-1-

基)-N-[(1S)-2, 2, 2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺。

根据式 (IIb) 的本发明的尤其优选化合物在有其需要的哺乳动物内治疗或抑制癌肿瘤细胞生长和相关疾病的方法中是适用的, 所述方法包含投与有效量的选自下列各物的化合物或其医药学上可接受的盐:

6-氯-2-吡嗪-2-基-N-[(1R)-2, 2, 2-三氟-1-甲基乙基]-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、

6-氯-2-吡啶-2-基-N-[(1R)-2, 2, 2-三氟-1-甲基乙基]-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、

6-氯-2-(1H-吡唑-1-基)-N-[(1R)-2, 2, 2-三氟-1-甲基乙基]-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、

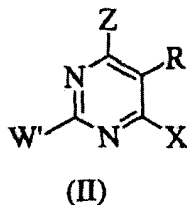
(4-氯-5-{4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-2, 6-二氟苯基}-6-{[(1R)-2, 2, 2-三氟-1-甲基乙基]胺基}嘧啶-2-基)甲基氰胺、

6-氯-5-{2, 6-二氟-4-[3-(甲基氨基)丙氧基]苯基}-2-吡嗪-2-基-N-[(1R)-2, 2, 2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺、

6-氯-5-{2, 6-二氟-4-[3-(甲基氨基)丙氧基]苯基}-2-吡啶-2-基-N-[(1R)-2, 2, 2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺和

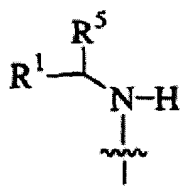
6-氯-5-{2, 6-二氟-4-[3-(甲基氨基)丙氧基]苯基}-2-(1H-吡唑-1-基)-N-[(1R)-2, 2, 2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺。

本发明提供在含微管蛋白的系统内促进微管蛋白聚合的方法, 其包含所述含微管蛋白的系统与有效量的式 (II) 化合物及其医药学上可接受的盐接触:



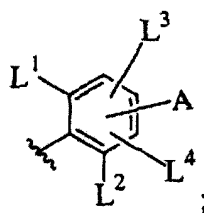
其中:

Z 是选自:



和 C₆-C₈ 环烷基;

R 是部分



X 是 Cl 或 Br;

L¹、L²、L³ 和 L⁴ 各自独立是 H、F、Cl 或 Br;

A 是 H、F、Cl、Br 或 Y(CH₂)_nQ;

Y 是 O、S 或 -NR²;

n 是整数 2、3 或 4;

Q 是 OH 或 -NR³R⁴;

R¹ 是 H 或 C₁-C₃ 烷基;

R³ 和 R⁴ 各自独立是 H 或 C₁-C₃ 烷基; 或 R³ 和 R⁴

当视情况连同其各自所连接的氮原子一起时, 形成视情况经 R⁷ 取代的 4 至 6 个环原子的杂环;

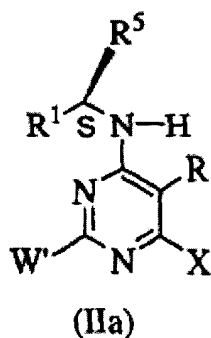
R⁵ 是 CF₃ 或 C₂F₅;

W' 是视情况经 1-3 个独立选自卤素、叠氮基、硝基、氰基、羟基、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 烷氧基、胺基、C₁-C₃ 烷基胺基、C₁-C₃ 二烷基胺基、甲酰基、C₁-C₃ 烷氧基羰基、羧基、C₁-C₃ 烷酰基、C₁-C₃ 烷硫基、C₁-C₃ 烷基酰胺基、苯基、苯氧基、苄基、苯甲酰氧基、呋喃基和环丙基的基团取代的 -NHR⁶、-N(CN)R⁶、6 至 12 个碳原子的芳基; 或具有 1 至 4 个选自 S、O 和 N 的杂原子且视情况经 1-3 个独立选自卤素、叠氮基、硝基、氰基、羟基、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 烷氧基、胺基、C₁-C₃ 烷基胺基、C₁-C₃ 二烷基胺基、甲酰基、C₁-C₃ 烷氧基羰基、羧基、C₁-C₃ 烷酰基、C₁-C₃ 烷硫基、C₁-C₃ 烷基酰胺基、苯基、苯氧基、苄基、苯甲酰氧基、呋喃基和环丙基的基团取代的 5 至 10 个环原子的杂芳基;

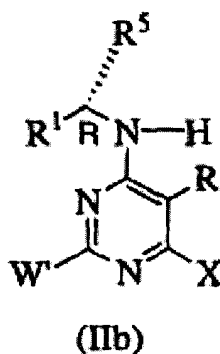
R^6 是 C_1-C_3 烷基；

R^7 是 C_1-C_3 烷基。

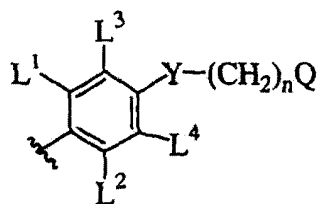
本发明也提供在含微管蛋白的系统内促进微管蛋白聚合的方法，其包含所述含微管蛋白的系统与有效量的式 (IIa) 化合物或其医药学上可接受的盐接触：



本发明的优选实施例提供在含微管蛋白的系统内促进微管蛋白聚合的方法，其包含所述含微管蛋白的系统与有效量的式 (IIb) 化合物或其医药学上可接受的盐接触：

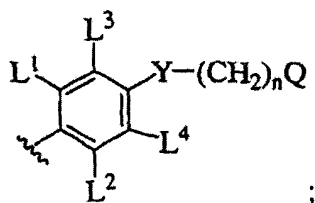


本发明的另一优选实施例提供在含微管蛋白的系统内促进微管蛋白聚合的方法，其包含所述含微管蛋白的系统与有效量的根据式 (II) 的化合物或其医药学上可接受的盐接触，其中 R 是部分



本发明的更加优选实施例提供在含微管蛋白的系统内促进微管蛋白聚合的方法，其包含所述含微管蛋白的系统与有效量的根据式（IIa）的化合物或其医药学上可接受的盐接触，其中：

R 是部分



$n = 3$;

Y 是 O;

Q 是 $-NR^3R^4$;

R^1 是 H 或甲基;

R^5 是 CF_3 ;

R^3 和 R^4 各自独立是 H 或 C_1-C_3 烷基; 或 R^3 和 R^4

当视情况连同其各自所连接的氮原子一起时，形成视情况经 R^7 取代的 4 至 6 个环原子的杂环;

R^6 是 C_1-C_3 烷基;

R^7 是 C_1-C_3 烷基;

L^1 是 F;

L^2 是 H 或 F;

L^3 是 H;

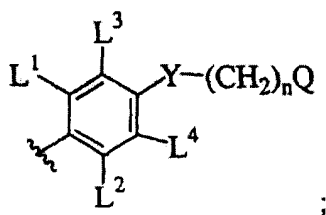
L^4 是 H;

X 是 Cl 或 Br;

或其医药学上可接受的盐。

本发明的更加优选实施例提供在含微管蛋白的系统内促进微管蛋白聚合的方法，其包含所述含微管蛋白的系统与有效量的根据式 (IIb) 的化合物（包括其医药学上可接受的盐）或其医药学上可接受的盐接触，其中：

R 是



$n = 3$;

Y 是 O;

Q 是 $-NR^3R^4$;

R^1 是 H 或甲基;

R^5 是 CF_3 ;

R^3 和 R^4 各自独立是 H 或 C_1-C_3 烷基; 或 R^3 和 R^4

当视情况连同其各自所连接的氮原子一起时，形成视情况经 R^7 取代的 4 至 6 个环原子的杂环;

R^6 是 C_1-C_3 烷基;

R^7 是 C_1-C_3 烷基;

L^1 是 F;

L^2 是 H 或 F;

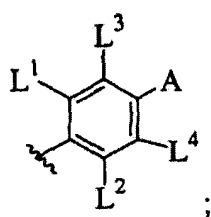
L^3 是 H;

L^4 是 H;

X 是 Cl 或 Br。

本发明的更加优选实施例提供在含微管蛋白的系统内促进微管蛋白聚合的方法，其包含所述含微管蛋白的系统与有效量的根据式 (IIa) 的化合物或其医药学上可接受的盐接触，其中：

R 是部分



A 是 F;

R^1 是 H 或甲基;

R^5 是 CF_3 ;

R^6 是 C_1 - C_3 烷基;

L^1 是 F;

L^2 是 H 或 F;

L^3 是 H;

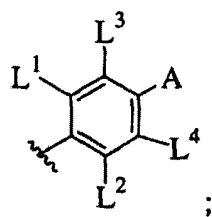
L^4 是 H;

X 是 Cl 或 Br;

或其医药学上可接受的盐。

本发明的更加优选实施例提供在含微管蛋白的系统内促进微管蛋白聚合的方法，其包含所述含微管蛋白的系统与有效量的根据式 (IIb) 的化合物 (包括其医药学上可接受的盐) 或其医药学上可接受的盐接触，其中：

R 是部分



A 是 F;

R^1 是 H 或甲基;

R^5 是 CF_3 ;

R^6 是 C_1 - C_3 烷基;

L^1 是 F;

L^2 是 H 或 F;

L^3 是 H;

L^4 是 H;

X 是 Cl 或 Br。

本发明的尤其优选化合物在含微管蛋白的系统内促进微管蛋白聚合的方法中是适用的, 所述方法包含所述含微管蛋白的系统与有效量的选自下列各物的式 (II) 化合物或其医药学上可接受的盐接触:

4-氯-6-[(2, 2, 2-三氟乙基)胺基]-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-2-基(甲基)氰胺、
4-氯-6-[(2, 2, 2-三氟乙基)胺基]-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-2-基]乙基氰胺、
6-氯-2-吡嗪-2-基-N-[2, 2, 2-三氟-1-甲基乙基]-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
6-氯-2-吡嗪-2-基-N-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
6-氯-N-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(2, 4, 6-三氟苯基)-2, 2'-二嘧啶-4-胺、
6-氯-2-吡啶-4-基-N-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
6-氯-2-吡啶-3-基-N-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
6-氯-2-吡啶-2-基-N-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
6-氯-2-吡啶-2-基-N-[2, 2, 2-三氟-1-甲基乙基]-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
6-氯-2-喹啉-2-基-N-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
6-氯-2-异喹啉-1-基-N-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
6-氯-2-异喹啉-3-基-N-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
6-氯-2-噻吩-2-基-N-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
6-氯-2-(2-呋喃基)-N-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
6-氯-2-(1H-咪唑-1-基)-N-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
6-氯-2-(1H-吡唑-1-基)-N-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
6-氯-2-(1H-吡唑-1-基)-N-[2, 2, 2-三氟-1-甲基乙基]-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
6-氯-2-(1H-吡咯-1-基)-N-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
4-氯-5-{4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]-2, 6-二氟苯基}-6-[(2, 2, 2-三氟乙基)胺基]嘧啶-2-基(甲基)氰胺、
6-氯-5-{4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]-2, 6-二氟苯基}-N²-甲基-N⁴-(2, 2, 2-三氟乙基)嘧啶-2, 4-二胺、

(4-氯-5-{4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-6-{[2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺基}嘧啶-2-基)甲基氰胺、

4-氯-5-{4-[2-(二甲基胺基)乙氧基]-2,6-二氟苯基}-6-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]嘧啶-2-基(甲基)氰胺、

{4-氯-5-{4-[4-(二甲基胺基)丁氧基]-2,6-二氟苯基}-6-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]嘧啶-2-基}甲基氰胺、

6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(甲基胺基)丙氧基]苯基}-2-吡嗪-2-基-N-[2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺、

6-氯-5-{4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-2-吡嗪-2-基-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-4-胺、

6-氯-5-{4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-N-(2,2,2-三氟乙基)-2,2'-二嘧啶-4-胺、

6-氯-5-{4-[2-(二甲基胺基)乙氧基]-2,6-二氟苯基}-2-吡嗪-2-基-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-4-胺、

6-氯-5-{4-[4-(二甲基胺基)丁氧基]-2,6-二氟苯基}-2-吡嗪-2-基-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-4-胺、

6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(甲基胺基)丙氧基]苯基}-2-吡啶-2-基-N-[2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺、

6-氯-5-{4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-2-喹啉-2-基-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-4-胺、

6-氯-5-{4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-2-(1H-咪唑-1-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-4-胺、

6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(甲基胺基)丙氧基]苯基}-2-(1H-吡啶-1-基)-N-[2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺、

N-{3-[4-(4-氯-6-环庚基-2-吡嗪-2-基嘧啶-5-基)-3,5-二氟苯氧基]丙基}-N-甲胺、

6-氯-2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、

6-氯-2-(1H-吡咯-2-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、

6-氯-2-(4-甲基吡啶-2-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-

胺、

6-氯-2-(5-硝基吡啶-2-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺和

2-(5-叠氮基吡啶-2-基)-6-氯-5-{4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-4-胺。

本发明的尤其优选化合物在含微管蛋白的系统内促进微管蛋白聚合的方法中是适用的，所述方法包含所述含微管蛋白的系统与有效量的选自下列各物的式(IIa)化合物或其医药学上可接受的盐接触：

6-氯-2-吡嗪-2-基-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、

6-氯-2-吡啶-2-基-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、

6-氯-2-(1H-吡唑-1-基)-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、

(4-氯-5-{4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-6-{[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]氨基}嘧啶-2-基)甲基氰胺、

6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(甲基氨基)丙氧基]苯基}-2-吡嗪-2-基-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺、

6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(甲基氨基)丙氧基]苯基}-2-吡啶-2-基-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺和

6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(甲基氨基)丙氧基]苯基}-2-(1H-吡唑-1-基)-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺。

本发明的尤其优选化合物在含微管蛋白的系统内促进微管蛋白聚合的方法中是适用的，所述方法包含所述含微管蛋白的系统与有效量的选自下列各物的式(IIb)化合物或其医药学上可接受的盐接触：

6-氯-2-吡嗪-2-基-N-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、

6-氯-2-吡啶-2-基-N-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、

6-氯-2-(1H-吡唑-1-基)-N-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、

(4-氯-5-{4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-6-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-

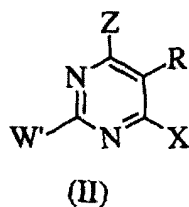
甲基乙基]胺基)嘧啶-2-基)甲基氰胺、

6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(甲基胺基)丙氧基]苯基}-2-吡嗪-2-基-N-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺、

6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(甲基胺基)丙氧基]苯基}-2-吡啶-2-基-N-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺和

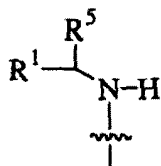
6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(甲基胺基)丙氧基]苯基}-2-(1H-吡唑-1-基)-N-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺。

本发明进一步提供通过以所述含微管蛋白的系统与有效量的式(II)化合物或其医药学上可接受的盐接触而在所述含微管蛋白的系统内稳定微管的方法



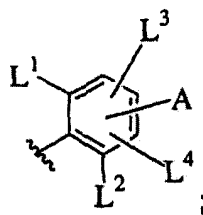
其中：

Z 是选自：



和 C₆-C₈ 环烷基；

R 是部分



X 是 Cl 或 Br；

L¹、L²、L³和 L⁴各自独立是 H、F、Cl 或 Br；

A 是 H、F、Cl、Br 或 $Y(CH_2)_nQ$;

Y 是 O、S 或 $-NR^2$;

n 是整数 2、3 或 4;

Q 是 OH 或 $-NR^3R^4$;

R^1 是 H 或 C_1-C_3 烷基;

R^3 和 R^4 各自独立是 H 或 C_1-C_3 烷基; 或 R^3 和 R^4

当视情况连同其各自所连接的氮原子一起时, 形成视情况经 R^7 取代的 4 至 6 个环原子的杂环;

R^5 是 CF_3 或 C_2F_5 ;

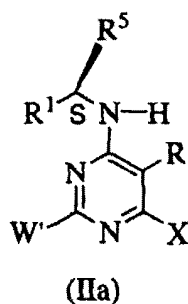
W' 是视情况经 1-3 个独立选自卤素、叠氮基、硝基、氰基、羟基、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、胺基、 C_1-C_3 烷基胺基、 C_1-C_3 二烷基胺基、甲酰基、 C_1-C_3 烷氧基羰基、羧基、 C_1-C_3 烷酰基、 C_1-C_3 烷硫基、 C_1-C_3 烷基酰胺基、苯基、苯氧基、苄基、苯甲酰氧基、呋喃基和环丙基的基团取代的 $-NHR^6$ 、 $-N(CN)R^6$ 、6 至 12 个碳原子的芳基; 或具有 1 至 4 个选自 S、O 和 N 的杂原子并且视情况经 1-3 个独立选自卤素、叠氮基、硝基、氰基、羟基、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、胺基、 C_1-C_3 烷基胺基、 C_1-C_3 二烷基胺基、甲酰基、 C_1-C_3 烷氧基羰基、羧基、 C_1-C_3 烷酰基、 C_1-C_3 烷硫基、 C_1-C_3 烷基酰胺基、苯基、苯氧基、苄基、苯甲酰氧基、呋喃基和环丙基的基团取代的 5 至 10 个环原子的杂芳基;

R^6 是 C_1-C_3 烷基;

R^7 是 C_1-C_3 烷基;

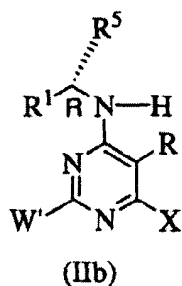
及其医药学上可接受的盐。

本发明的优选实施例提供通过以所述含微管蛋白的系统与有效量的式 (IIa) 化合物或其医药学上可接受的盐接触而在所述含微管蛋白的系统内稳定微管的方法

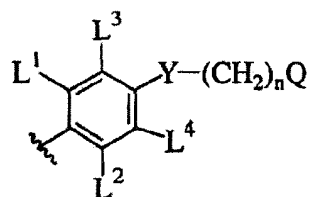


或其医药学上可接受的盐。

本发明的优选实施例提供通过以所述含微管蛋白的系统与有效量的式 (IIb) 化合物或其医药学上可接受的盐接触而在所述含微管蛋白的系统内稳定微管的方法

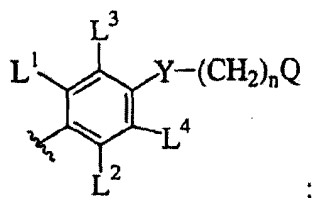


本发明的另一优选实施例提供通过以所述含微管蛋白的系统与有效量的式 (II) 化合物接触而在所述含微管蛋白的系统内稳定微管的方法，其中 R 是部分



本发明的更加优选实施例提供通过以所述含微管蛋白的系统与有效量的式 (IIa) 化合物或其医药学上可接受的盐接触而在所述含微管蛋白的系统内稳定微管的方法，其中：

R 是部分



n = 3;

Y 是 O;

Q 是 $-NR^3R^4$;

R^1 是 H 或甲基;

R^5 是 CF_3 ;

R^3 和 R^4 各自独立是 H 或 C_1-C_3 烷基; 或 R^3 和 R^4

当视情况连同其各自所连接的氮原子一起时, 形成视情况经 R^7 取代的 4 至 6 个环原子的杂环;

R^6 是 C_1-C_3 烷基;

R^7 是 C_1-C_3 烷基;

L^1 是 F;

L^2 是 H 或 F;

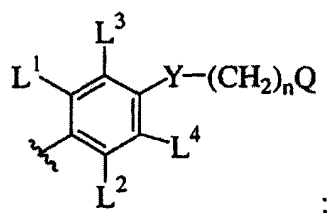
L^3 是 H;

L^4 是 H;

X 是 Cl 或 Br。

本发明的更加优选实施例提供通过以所述含微管蛋白的系统与有效量的式 (IIb) 化合物或其医药学上可接受的盐接触而在所述含微管蛋白的系统内稳定微管的方法, 其中:

R 是部分



$n = 3$;

Y 是 O;

Q 是 $-NR^3R^4$;

R^1 是 H 或甲基;

R^5 是 CF_3 ;

R^3 和 R^4 各自独立是 H 或 C_1-C_3 烷基; 或 R^3 和 R^4

当视情况连同其各自所连接的氮原子一起时, 形成视情况经 R^7 取代的 4 至 6 个环原

子的杂环；

R^6 是 C_1-C_3 烷基；

R^7 是 C_1-C_3 烷基；

L^1 是 F；

L^2 是 H 或 F；

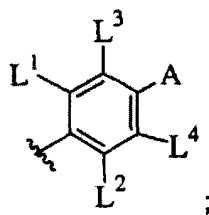
L^3 是 H；

L^4 是 H；

X 是 Cl 或 Br。

本发明的更加优选实施例提供通过以所述含微管蛋白的系统与有效量的式 (IIa) 化合物或其医药学上可接受的盐接触而在所述含微管蛋白的系统内稳定微管的方法，其中：

R 是部分



A 是 F；

R^1 是 H 或甲基；

R^5 是 CF_3 ；

R^6 是 C_1-C_3 烷基；

L^1 是 F；

L^2 是 H 或 F；

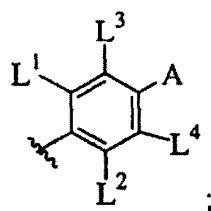
L^3 是 H；

L^4 是 H；

X 是 Cl 或 Br。

本发明的更加优选实施例提供通过以所述含微管蛋白的系统与有效量的式 (IIb) 化合物或其医药学上可接受的盐接触而在所述含微管蛋白的系统内稳定微管的方法，其中：

R 是部分



A 是 F;

R¹ 是 H 或甲基;

R⁵ 是 CF₃;

R⁶ 是 C₁-C₃ 烷基;

L¹ 是 F;

L² 是 H 或 F;

L³ 是 H;

L⁴ 是 H;

X 是 Cl 或 Br。

在通过以所述含微管蛋白的系统与有效量的式 (II) 化合物接触而在所述含微管蛋白的系统内稳定微管的方法中适用的本发明的尤其优选化合物是以下化合物或其医药学上可接受的盐:

4-氯-6-[(2, 2, 2-三氟乙基)胺基]-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-2-基(甲基)氰胺、
 4-氯-6-[(2, 2, 2-三氟乙基)胺基]-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-2-基]乙基氰胺、
 6-氯-2-吡嗪-2-基-N-[2, 2, 2-三氟-1-甲基乙基]-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
 6-氯-2-吡嗪-2-基-N-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
 6-氯-N-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(2, 4, 6-三氟苯基)-2, 2'-二嘧啶-4-胺、
 6-氯-2-吡啶-4-基-N-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
 6-氯-2-吡啶-3-基-N-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
 6-氯-2-吡啶-2-基-N-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
 6-氯-2-吡啶-2-基-N-[2, 2, 2-三氟-1-甲基乙基]-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
 6-氯-2-喹啉-2-基-N-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
 6-氯-2-异喹啉-1-基-N-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、

6-氯-2-异喹啉-3-基-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
6-氯-2-噻吩-2-基-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
6-氯-2-(2-呋喃基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
6-氯-2-(1H-咪唑-1-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
6-氯-2-(1H-吡唑-1-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
6-氯-2-(1H-吡唑-1-基)-N-[2,2,2-三氟-1-甲基乙基]-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
6-氯-2-(1H-吡咯-1-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
4-氯-5-{4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-6-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]嘧啶-2-基(甲基)氰胺、
6-氯-5-{4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-N²-甲基-N¹-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-2,4-二胺、
(4-氯-5-{4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-6-[(2,2,2-三氟-1-甲基乙基)胺基]嘧啶-2-基)甲基氰胺、
4-氯-5-{4-[2-(二甲基胺基)乙氧基]-2,6-二氟苯基}-6-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]嘧啶-2-基(甲基)氰胺、
{4-氯-5-{4-[4-(二甲基胺基)丁氧基]-2,6-二氟苯基}-6-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]嘧啶-2-基}甲基氰胺、
6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(甲基胺基)丙氧基]苯基}-2-吡嗪-2-基-N-[2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺、
6-氯-5-{4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-2-吡嗪-2-基-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-4-胺、
6-氯-5-{4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-N-(2,2,2-三氟乙基)-2,2'-二嘧啶-4-胺、
6-氯-5-{4-[2-(二甲基胺基)乙氧基]-2,6-二氟苯基}-2-吡嗪-2-基-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-4-胺、
6-氯-5-{4-[4-(二甲基胺基)丁氧基]-2,6-二氟苯基}-2-吡嗪-2-基-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-4-胺、
6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(甲基胺基)丙氧基]苯基}-2-吡啶-2-基-N-[2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺、
6-氯-5-{4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-2-喹啉-2-基-N-(2,2,2-三

氟乙基)嘧啶-4-胺、

6-氯-5-{4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-2-(1H-咪唑-1-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-4-胺、

6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]苯基}-2-(1H-吡唑-1-基)-N-[2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺、

N-{3-[4-(4-氯-6-环庚基-2-吡嗪-2-基嘧啶-5-基)-3,5-二氟苯氧基]丙基}-N-甲胺、

6-氯-2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、

6-氯-2-(1H-吡咯-2-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、

6-氯-2-(4-甲基吡啶-2-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、

6-氯-2-(5-硝基吡啶-2-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺和

2-(5-叠氮基吡啶-2-基)-6-氯-5-{4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-4-胺。

在通过以所述含微管蛋白的系统与有效量的式(IIa)化合物接触而在所述含微管蛋白的系统内稳定微管的方法中适用的本发明的更加优选实施例是以下化合物或其医药学上可接受的盐：

6-氯-2-吡嗪-2-基-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、

6-氯-2-吡啶-2-基-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、

6-氯-2-(1H-吡唑-1-基)-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、

(4-氯-5-{4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-6-{[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺基}嘧啶-2-基)甲基胍胺、

6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(甲基胺基)丙氧基]苯基}-2-吡嗪-2-基-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺、

6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(甲基胺基)丙氧基]苯基}-2-吡啶-2-基-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺和

6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]苯基}-2-(1H-吡唑-1-基)-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺。

在通过以所述含微管蛋白的系统与有效量的式 (IIb) 化合物接触而在所述含微管蛋白的系统内稳定微管的方法中适用的本发明的更加优选实施例是以下化合物或其医学上可接受的盐：

6-氯-2-吡嗪-2-基-N-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、

6-氯-2-吡啶-2-基-N-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、

6-氯-2-(1H-吡唑-1-基)-N-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、

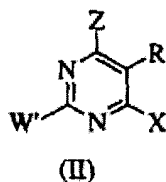
(4-氯-5-{4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-6-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺基)嘧啶-2-基)甲基胍胺、

6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(甲基氨基)丙氧基]苯基}-2-吡嗪-2-基-N-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺、

6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(甲基氨基)丙氧基]苯基}-2-吡啶-2-基-N-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺和

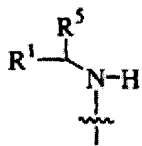
6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]苯基}-2-(1H-吡唑-1-基)-N-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺。

本发明也提供在有其需要的哺乳动物内治疗或预防表现多药物抗性 (MDR) 或因为 MDR 而具有抗性的肿瘤的方法，所述方法包含对所述哺乳动物投与有效量的式 (II) 化合物及其医学上可接受的盐：



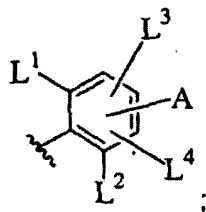
其中：

Z 是选自：



和 C₆-C₈ 环烷基;

R 是以下基团的部分:



X 是 Cl 或 Br;

L¹、L²、L³ 和 L⁴ 各自独立是 H、F、Cl 或 Br;

A 是 H、F、Cl、Br 或 Y(CH₂)_nQ;

Y 是 O、S 或 -NR²;

n 是整数 2、3 或 4;

Q 是 OH 或 -NR³R⁴;

R¹ 是 H 或 C₁-C₃ 烷基;

R³ 和 R⁴ 各自独立是 H 或 C₁-C₃ 烷基; 或 R³ 和 R⁴

当视情况连同其各自所连接的氮原子一起时, 形成视情况经 R⁷ 取代的 4 至 6 个环原子的杂环;

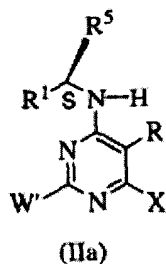
R⁵ 是 CF₃ 或 C₂F₅;

W' 是视情况经 1-3 个独立选自卤素、叠氮基、硝基、氰基、羟基、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 烷氧基、胺基、C₁-C₃ 烷基胺基、C₁-C₃ 二烷基胺基、甲酰基、C₁-C₃ 烷氧基羰基、羧基、C₁-C₃ 烷酰基、C₁-C₃ 烷硫基、C₁-C₃ 烷基酰胺基、苯基、苯氧基、苄基、苯甲酰氧基、呋喃基和环丙基的基团取代的 -NHR⁶、-N(CN)R⁶、6 至 12 个碳原子的芳基; 或具有 1 至 4 个选自 S、O 和 N 的杂原子并且视情况经 1-3 个独立选自卤素、叠氮基、硝基、氰基、羟基、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 烷氧基、胺基、C₁-C₃ 烷基胺基、C₁-C₃ 二烷基胺基、甲酰基、C₁-C₃ 烷氧基羰基、羧基、C₁-C₃ 烷酰基、C₁-C₃ 烷硫基、C₁-C₃ 烷基酰胺基、苯基、苯氧基、苄基、苯甲酰氧基、呋喃基和环丙基的基团取代的 5 至 10 个环原子的杂芳基;

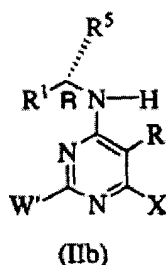
R⁶ 是 C₁-C₃ 烷基;

R^7 是 C_1-C_3 烷基。

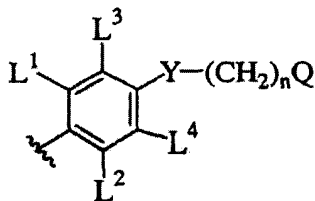
本发明的优选实施例提供在有其需要的哺乳动物内治疗或预防表现多药物抗性 (MDR) 或因为 MDR 而具有抗性的肿瘤的方法, 所述方法包含对所述哺乳动物投与有效量的根据式 (IIa) 的化合物或其医药学上可接受的盐:



本发明的优选实施例提供在有其需要的哺乳动物内治疗或预防表现多药物抗性 (MDR) 或因为 MDR 而具有抗性的肿瘤的方法, 所述方法包含对所述哺乳动物投与有效量的根据式 (IIb) 的化合物或其医药学上可接受的盐:



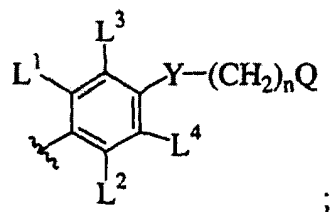
其它优选的是式 (II) 化合物或其医药学上可接受的盐, 其中 R 是部分



本发明的更加优选实施例提供在有其需要的哺乳动物内治疗或预防表现多药物抗性 (MDR) 或因为 MDR 而具有抗性的肿瘤的方法, 所述方法包含对所述哺乳动物投与有

效量的根据式 (IIa) 的化合物或其医药学上可接受的盐, 其中:

R 是



$n = 3$;

Y 是 O;

Q 是 $-NR^3R^4$;

R^1 是 H 或甲基;

R^5 是 CF_3 ;

R^3 和 R^4 各自独立是 H 或 C_1-C_3 烷基; 或 R^3 和 R^4

当视情况连同其各自所连接的氮原子一起时, 形成视情况经 R^7 取代的 4 至 6 个环原子的杂环;

R^6 是 C_1-C_3 烷基;

R^7 是 C_1-C_3 烷基;

L^1 是 F;

L^2 是 H 或 F;

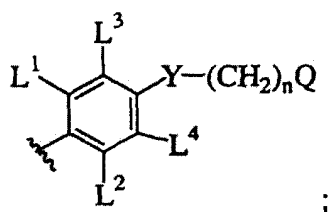
L^3 是 H;

L^4 是 H;

X 是 Cl 或 Br。

本发明的更加优选实施例提供在有其需要的哺乳动物内治疗或预防表现多药物抗性 (MDR) 或因为 MDR 而具有抗性的肿瘤的方法, 所述方法包含对所述哺乳动物投与有效量的根据式 (IIb) 的化合物或其医药学上可接受的盐, 其中:

R 是



$n = 3$;

Y 是 O;

Q 是 $-NR^3R^4$;

R^1 是 H 或甲基;

R^5 是 CF_3 ;

R^3 和 R^4 各自独立是 H 或 C_1-C_3 烷基; 或 R^3 和 R^4

当视情况连同其各自所连接的氮原子一起时, 形成视情况经 R^7 取代的 4 至 6 个环原子的杂环;

R^6 是 C_1-C_3 烷基;

R^7 是 C_1-C_3 烷基;

L^1 是 F;

L^2 是 H 或 F;

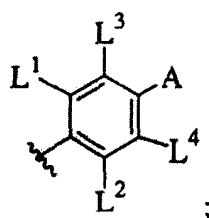
L^3 是 H;

L^4 是 H;

X 是 Cl 或 Br。

本发明的更加优选实施例提供在有其需要的哺乳动物内治疗或预防表现多药物抗性 (MDR) 或因为 MDR 而具有抗性的肿瘤的方法, 所述方法包含对所述哺乳动物投与有效量的根据式 (IIa) 的化合物或其医药学上可接受的盐, 其中:

R 是



A 是 F;

R¹ 是 H 或甲基;

R⁵ 是 CF₃;

R⁶ 是 C₁-C₃ 烷基;

L¹ 是 F;

L² 是 H 或 F;

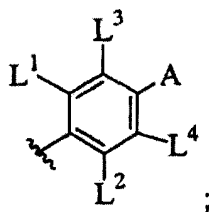
L³ 是 H;

L⁴ 是 H;

X 是 Cl 或 Br。

本发明的更加优选实施例提供在有其需要的哺乳动物内治疗或预防表现多药物抗性 (MDR) 或因为 MDR 而具有抗性的肿瘤的方法, 所述方法包含对所述哺乳动物投与有效量的根据式 (IIb) 的化合物或其医药学上可接受的盐, 其中:

R 是



A 是 F;

R¹ 是 H 或甲基;

R⁵ 是 CF₃;

R⁶ 是 C₁-C₃ 烷基;

L¹ 是 F;

L² 是 H 或 F;

L³ 是 H;

L⁴ 是 H;

X 是 Cl 或 Br。

根据式 (II) 的本发明的尤其优选化合物是以下化合物或其医药学上可接受的盐, 其在有其需要的哺乳动物内治疗或预防表现多药物抗性 (MDR) 或因为 MDR 而具有抗性

的肿瘤的方法中是适用的，其为以下化合物或其医药学上可接受的盐：

- 4-氯-6-[(2, 2, 2-三氟乙基)胺基]-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-2-基(甲基)氰胺、
4-氯-6-[(2, 2, 2-三氟乙基)胺基]-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-2-基]乙基氰胺、
6-氯-2-吡嗪-2-基-N-[2, 2, 2-三氟-1-甲基乙基]-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
6-氯-2-吡嗪-2-基-N-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
6-氯-N-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(2, 4, 6-三氟苯基)-2, 2'-二嘧啶-4-胺、
6-氯-2-吡啶-4-基-N-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
6-氯-2-吡啶-3-基-N-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
6-氯-2-吡啶-2-基-N-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
6-氯-2-吡啶-2-基-N-[2, 2, 2-三氟-1-甲基乙基]-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
6-氯-2-喹啉-2-基-N-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
6-氯-2-异喹啉-1-基-N-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
6-氯-2-异喹啉-3-基-N-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
6-氯-2-噻吩-2-基-N-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
6-氯-2-(2-呋喃基)-N-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
6-氯-2-(1H-咪唑-1-基)-N-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
6-氯-2-(1H-吡唑-1-基)-N-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
6-氯-2-(1H-吡唑-1-基)-N-[2, 2, 2-三氟-1-甲基乙基]-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
6-氯-2-(1H-吡咯-1-基)-N-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、
4-氯-5-{4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]-2, 6-二氟苯基}-6-[(2, 2, 2-三氟乙基)胺基]嘧啶-2-基(甲基)氰胺、
6-氯-5-{4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]-2, 6-二氟苯基}-N²-甲基-N⁴-(2, 2, 2-三氟乙基)嘧啶-2, 4-二胺、
(4-氯-5-{4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]-2, 6-二氟苯基}-6-{[2, 2, 2-三氟-1-甲基乙基]胺基}嘧啶-2-基)甲基氰胺、
4-氯-5-{4-[2-(二甲基胺基)乙氧基]-2, 6-二氟苯基}-6-[(2, 2, 2-三氟乙基)胺基]嘧啶-2-基(甲基)氰胺、
{4-氯-5-{4-[4-(二甲基胺基)丁氧基]-2, 6-二氟苯基}-6-[(2, 2, 2-三氟乙基)胺基]嘧啶-2-基}甲基氰胺、
6-氯-5-{2, 6-二氟-4-[3-(甲基胺基)丙氧基]苯基}-2-吡嗪-2-基-N-[2, 2, 2-三氟

-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺、

6-氯-5-{4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-2-吡嗪-2-基-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-4-胺、

6-氯-5-{4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-N-(2,2,2-三氟乙基)-2,2'-二嘧啶-4-胺、

6-氯-5-{4-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-2,6-二氟苯基}-2-吡嗪-2-基-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-4-胺、

6-氯-5-{4-[4-(二甲基氨基)丁氧基]-2,6-二氟苯基}-2-吡嗪-2-基-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-4-胺、

6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(甲基氨基)丙氧基]苯基}-2-吡啶-2-基-N-[2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺、

6-氯-5-{4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-2-喹啉-2-基-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-4-胺、

6-氯-5-{4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-2-(1H-咪唑-1-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-4-胺、

6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]苯基}-2-(1H-吡唑-1-基)-N-[2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺、

N-{3-[4-(4-氯-6-环庚基-2-吡嗪-2-基嘧啶-5-基)-3,5-二氟苯氧基]丙基}-N-甲胺、

6-氯-2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、

6-氯-2-(1H-吡咯-2-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、

6-氯-2-(4-甲基吡啶-2-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、

6-氯-2-(5-硝基吡啶-2-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺和

2-(5-叠氮基吡啶-2-基)-6-氯-5-{4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-4-胺。

根据式(IIa)的本发明的尤其优选化合物是以下化合物或其医药学上可接受的盐，其在有它需要的哺乳动物内治疗或预防表现多药物抗性(MDR)或因为MDR而具有抗性的肿瘤的方法中是适用的，其为以下化合物或其医药学上可接受的盐：

6-氯-2-吡嗪-2-基-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、

6-氯-2-吡啶-2-基-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、

6-氯-2-(1H-吡唑-1-基)-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、

(4-氯-5-{4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-6-{[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺基}嘧啶-2-基)甲基氰胺、

6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(甲基胺基)丙氧基]苯基}-2-吡嗪-2-基-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺、

6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(甲基胺基)丙氧基]苯基}-2-吡啶-2-基-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺和

6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(甲基胺基)丙氧基]苯基}-2-(1H-吡唑-1-基)-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺。

根据式 (IIb) 的本发明的尤其优选化合物是以下化合物或其医药学上可接受的盐，其在有它需要的哺乳动物内治疗或预防表现多药物抗性 (MDR) 或因为 MDR 而具有抗性的肿瘤的方法中是适用的，其为以下化合物或其医药学上可接受的盐：

6-氯-2-吡嗪-2-基-N-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、

6-氯-2-吡啶-2-基-N-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、

6-氯-2-(1H-吡唑-1-基)-N-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺、

(4-氯-5-{4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-6-{[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺基}嘧啶-2-基)甲基氰胺、

6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(甲基胺基)丙氧基]苯基}-2-吡嗪-2-基-N-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺、

6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(甲基胺基)丙氧基]苯基}-2-吡啶-2-基-N-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺和

6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(甲基胺基)丙氧基]苯基}-2-(1H-吡唑-1-基)-N-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺。

附图说明

无

具体实施方式

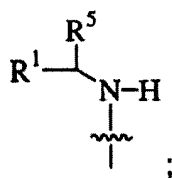
本发明化合物可从以下物质制备：(a) 市售原材料，(b) 可如文献程序中所描述制备的已知原材料或 (c) 本文流程和实验程序中所描述的新中间物。

反应在适于所采用的试剂和材料并且适于所进行的转化作用的溶剂中进行。有机合成领域技术人员应了解分子上所存在的各种官能基必须与所提出的化学转化作用一致。这可能使得需要判断合成步骤的顺序。必须适当考虑保护反应性官能基以阻止不当的副反应。

原材料上的取代基可能与一些反应条件不相容。对与反应条件相容的取代基的所述限制对于所属领域技术人员是显而易见的。适当时反应在惰性气氛下进行。

由式 (I) 和 (II) 所涵盖的本发明化合物的制备可以通过流程 1 所示的方法制备，式 (I) 和 (II) 中

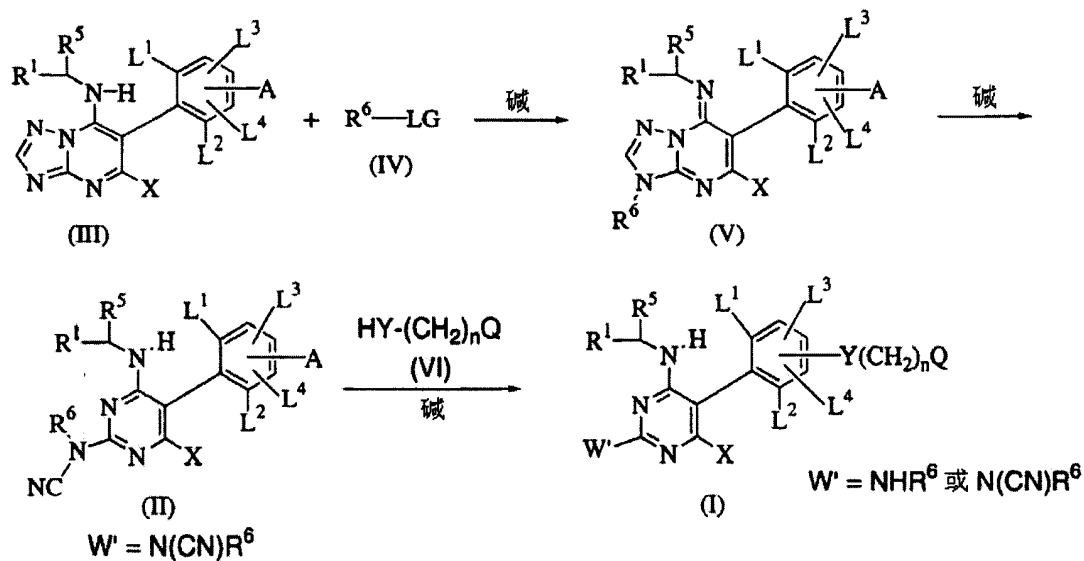
Z 是



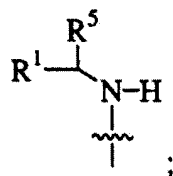
W' 是 $-\text{NHR}^6$ 或 $-\text{N}(\text{CN})\text{R}^6$,

其包含以烷基化剂 $\text{R}^6\text{-LG}$ (IV) (其中 LG 是卤基或部分 $-\text{OSO}_2\text{R}^5$ 且 R^6 是如前文所定义) 处理式 (III) 化合物 (其中 R^5 、 R^1 、 L^1 、 L^2 、 L^3 、 L^4 、A 和 X 是如前文所定义)。在非质子溶剂 (包括二甲亚砆、二甲基甲酰胺等) 存在下, 用强碱 (包括碱金属氢氧化物、碱金属碳酸盐和碱金属氢化物 (例如氢化钠)) 处理式 (V) 化合物以产生式 (II) 氰基化合物。在强碱 (包括碱金属氢氧化物、碱金属碳酸盐和碱金属氢化物 (例如氢化钠)) 存在下, 在非质子溶剂 (包括二甲亚砆、二甲基甲酰胺等) 存在下, 用式 (VI) 化合物 (其中 Y、n、Q 如前文所定义) 处理式 (II) 氰基化合物 (当 A 是离去基、具体来说是氟原子时) 以产生式 (I)。反应合适地在约 0°C 至约 100°C 范围内的温度下进行。

流程 I



由式 (I) 所涵盖的本发明化合物的制备可以通过流程 II 所示的方法制备，式 (I) 中 Z 是

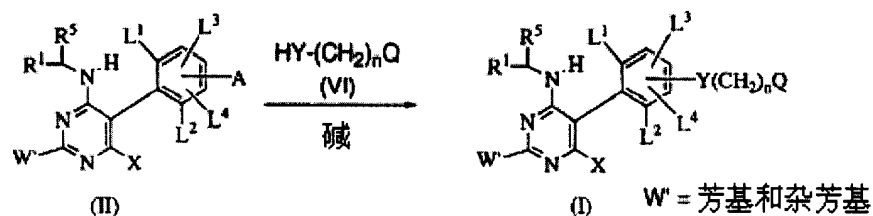


Y 是 O、S 或 $-NR^2$ ，且

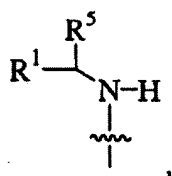
W' 是如前文所定义的芳基或杂芳基，

其包含在强碱（包括碱金属氢氧化物、碱金属碳酸盐和碱金属氢化物（例如氢化钠））存在下，在非质子溶剂（包括二甲亚砆、二甲基甲酰胺等）存在下，用式 (VI) 化合物（其中 Y、n、Q 如前文所定义）处理式 (II) 化合物（当 A 是离去基、具体来说是氟原子时）。反应合适地在约 0°C 至约 100°C 范围内的温度下进行。

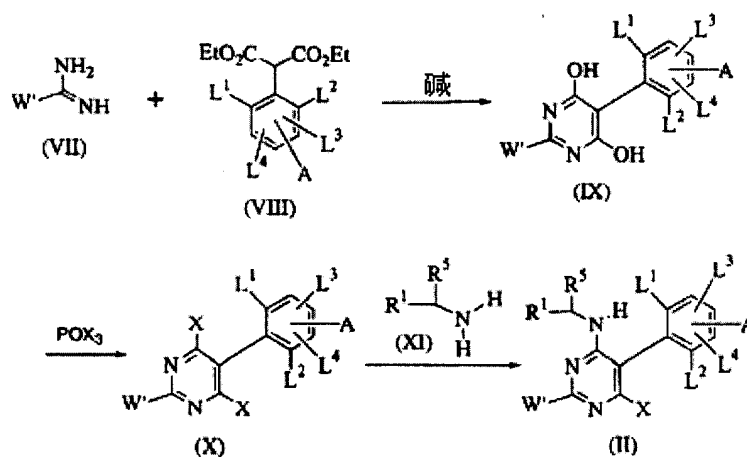
流程 II



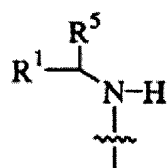
式 (II) 化合物可以如流程 III 所示制备, 式 (II) 中 Z 是部分



W' 是如前文所定义的芳基或杂芳基。在高达 190°C 的温度下在叔胺碱(例如叔丁胺)存在下, 用羧脒 (VII) 处理二酯 (VIII, US 6, 156, 925) 以提供化合物 (IX)。用卤化剂 POX₃、PX₃ 或 PX₅ (例如氧氯化磷或氧溴化磷) 进行卤化作用以产生化合物 (X)。在合适溶剂 (例如二氯甲烷、二甲亚砜或二甲基甲酰胺) 中用过量胺 (XI) 置换卤素中的一种以提供化合物 (II)。



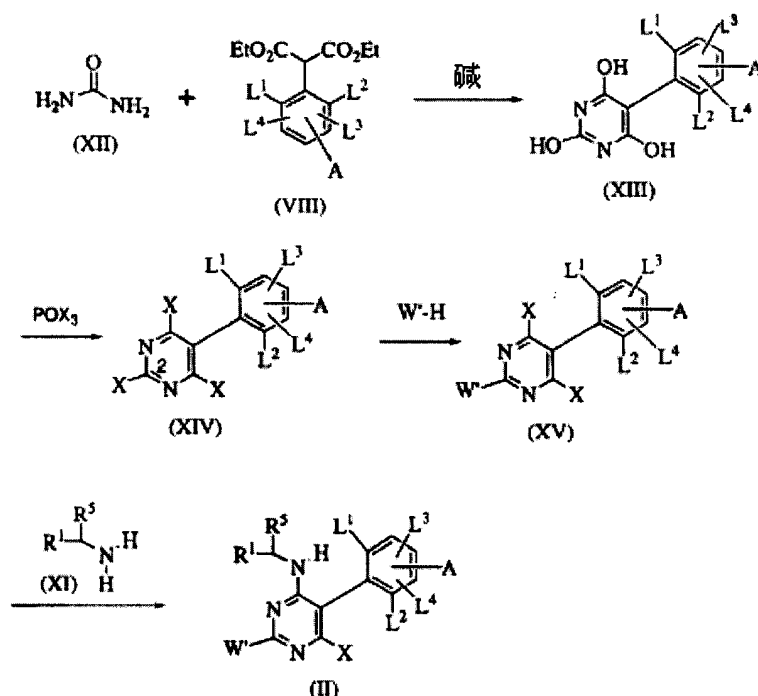
或者, 如流程 IV 所示, 可制备式 (II) 化合物, 其中 Z 是



且 W' 是具有 1 至 4 个氮杂原子的杂芳基, 其中使杂芳基试剂 W' -H 反应, 其中一个氮杂原子连接至所述杂芳基试剂 W' -H 中的氢原子上, 并且所述氮杂原子通过杂芳基

试剂 $W'-H$ 与化合物 (XIV) 反应而进一步连接至化合物 (XV) 的嘧啶环, 化合物 (XIV) 可进一步转化为式 (II) 化合物。在高达 190°C 的温度下在叔胺碱 (例如叔丁胺) 存在下, 用脒 (XII) 处理化合物 (VIII, US 6,156,925) 以提供化合物 (XIII)。用卤化剂 POX_3 、 PX_3 或 PX_5 (例如氧氯化磷或氧溴化磷) 进行卤化作用以产生化合物 (XIV)。通过与杂芳基试剂 $W'-H$ 反应以置换化合物 (XIV) 的 2-卤素来产生化合物 (XV)。在合适溶剂 (例如二氯甲烷、二甲亚砜或二甲基甲酰胺) 中用过量胺 (XI) 置换化合物 (XV) 的额外卤素以提供式 (II) 化合物。

流程 IV



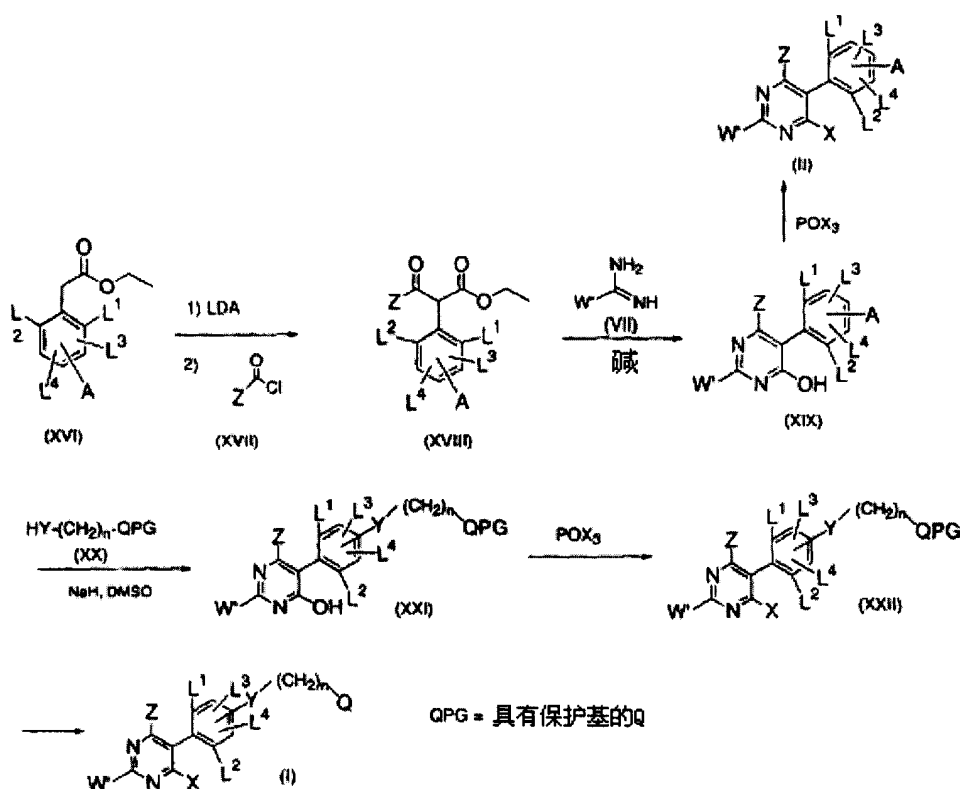
由式 (I) 和 (II) 所涵盖的本发明化合物 (其中 Z 是 $\text{C}_6\text{-C}_8$ 环烷基; Y 是 O 、 S 或 $-\text{NR}^2$ 且 W' 如前文所定义) 的制备可以通过流程 V 和流程 VI (其中 L^1 、 L^2 、 L^3 、 L^4 、 A 、 X 和 n 如上文所定义) 所示的方法制备。

在二异丙基酰胺锂 (LDA) 存在下, 酯 (XVI) 与从相应羧酸 (其中 Z 是 $\text{C}_6\text{-C}_8$ 环烷基) 制备的酸氯化物 (XVII) 反应以产生酮酯 (XVIII), 其进一步在高达 190°C 的温度下在叔胺碱 (例如叔丁胺) 存在下与脒 (VII) 反应以提供化合物 (XIX)。当 A 是离去基、具体来说是氟原子时, 在强碱 (包括碱金属氢氧化物、碱金属碳酸盐和碱金属氢化物 (例如氢化钠)) 存在下, 在非质子溶剂 (包括二甲亚砜、二甲基甲酰胺等) 中, 与化合物 (XX) (其中 Q 是 $-\text{OH}$ 或 $-\text{NR}^3\text{R}^4$, 其中 R^3 或 R^4 中至少一个是氢, 并且当 Q 是 $-\text{OH}$

时, Q 作为 4-甲氧基苄基被保护或当 Q 是 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ 时, Q 作为叔丁氧基羰基 (t-BOC) 被保护) 反应以产生化合物 (XXI)。在惰性碱存在下, 化合物 (XXI) 与卤化剂 POX_3 、 PX_3 或 PX_5 (例如氧氯化磷或氧溴化磷) 反应以提供化合物 (XXII), 其中 X 是如前文所定义。在 4-甲氧基苄基保护基的情况下用 2, 3-二氯-5, 6-二氰基-1, 4-苯醌 (DDQ) 或在叔丁氧基羰基 (t-BOC) 保护基的情况下用三氟乙酸对 Q 上的保护基去保护以产生化合物 (I), 其中 Z 是 C_6 - C_8 环烷基。

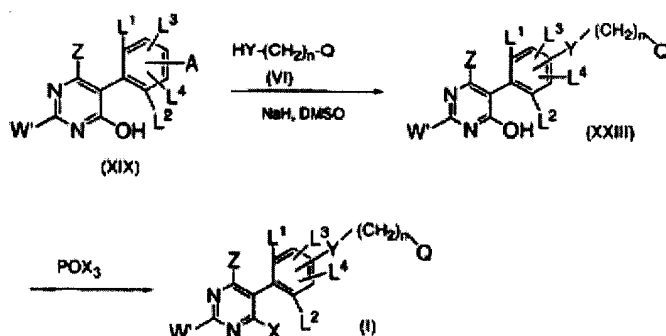
在惰性碱存在下, 化合物 (XIX) 与卤化剂 POX_3 、 PX_3 或 PX_5 (例如氧氯化磷或氧溴化磷) 反应以提供化合物 (II), 其中 X 是如前文所定义并且 A 是 H、F、Cl、Br 或 $\text{Y}(\text{CH}_2)_n\text{Q}$, 其中 Q 是 $-\text{NR}^3\text{R}^4$, 且 R^3 和 R^4 独立是 1 至 3 个碳原子的烷基。

流程 V:



如流程 VI 所示, 当 A 是离去基、具体来说是氟原子时, 在强碱 (包括碱金属氢氧化物、碱金属碳酸盐和碱金属氢化物 (例如氢化钠)) 存在下, 在非质子溶剂 (包括二甲亚砜、二甲基甲酰胺等) 中, 与化合物 (VI) (其中 Q 是 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ 并且 R^3 和 R^4 独立是烷基) 反应以产生化合物 (XXIII)。在惰性碱存在下, 化合物 (XXIII) 与卤化剂 POX_3 、 PX_3 或 PX_5 (例如氧氯化磷或氧溴化磷) 反应以提供化合物 (I), 其中 X 是如前文所定义。

流程 VI:



应了解本发明涵盖式 (I) 化合物及其医药学上可接受的盐的所有结晶和水合形式。本发明化合物的医药学上可接受的盐是来源于形成有机和无机医药学上可接受的盐的酸，诸如：乳酸、柠檬酸、乙酸、酒石酸、反丁烯二酸、琥珀酸、顺丁烯二酸、丙二酸、盐酸、氢溴酸、磷酸、硝酸、硫酸、甲磺酸、苯磺酸、L-天冬氨酸、R 或 S-扁桃酸、棕榈酸和相似的已知可接受酸，并且另外包括三氟乙酸 (TFA)。具体来说，盐酸盐、反丁烯二酸盐和琥珀酸盐是优选的。

因此，本发明提供医药组合物，其包含与医药学上可接受的载剂组合或联合的本发明化合物 (式 I 和式 II)。具体来说，本发明提供包含有效量的本发明化合物和医药学上可接受的载剂的医药组合物。

基于这些标准药理学测试程序的结果，本发明化合物适用于作为在其需要的哺乳动物内治疗、抑制或控制癌细胞生长和相关疾病的药剂。本发明化合物适用于作为通过干扰微管蛋白和微管并促进微管聚合而在其需要的哺乳动物内治疗、抑制或控制癌细胞生长和相关疾病的药剂。本发明化合物进一步适用于通过稳定微管来治疗或预防癌细胞。本发明化合物还适用于治疗或预防表现多药物抗性 (MDR) 或因为 MDR 而具有抗性的癌细胞。

具体来说，当所述含微管蛋白的系统与有效量的式 (I) 或 (II) 化合物接触时，导致促进微管聚合并且进一步稳定微管，并且通过促进微管聚合并稳定微管，所述式 (I) 和 (II) 化合物适用于作为治疗、抑制或控制癌细胞生长和相关疾病的药剂。此外，式 (I) 和 (II) 化合物适用于治疗或预防表现多药物抗性 (MDR) 或因为 MDR 而具有抗性的癌细胞。含微管蛋白的系统可能在肿瘤细胞内，因此通过投与有效量的本发明中所

描述的化合物来抑制赘瘤疾病。可治疗哺乳动物，具体来说是人类。此外，所述含微管蛋白的系统可能在患者内。在癌症治疗的情况下，相信例如白血病、肺癌、结肠癌、甲状腺癌、卵巢癌、肾癌、前列腺癌和乳腺癌的许多瘤形成可以通过投与有效量的式(I)和(II)化合物加以治疗。如本文所用，癌症是指所有类型的癌症或赘瘤或良性或恶性肿瘤。使用本文所提供的方法治疗的优选癌症包括癌瘤、肉瘤、淋巴瘤或白血病。癌瘤意谓良性或恶性上皮性肿瘤，且包括(但不限于)乳腺癌瘤、前列腺癌瘤、非小细胞肺癌瘤、结肠癌瘤、黑素瘤癌瘤、卵巢癌瘤或肾癌瘤。优选宿主是人类。

取决于所采用的特定化合物、投药模式和所治疗的病症的严重程度，所采用的活性成份的有效剂量可以不同。然而，当以每天约 0.10 至约 100 mg/kg 体重范围内的量投与本发明化合物时，一般来说获得令人满意的结果。最佳结果的优选给药方案将是每天约 1 mg 至约 20 mg/kg 体重，并且所采用的剂量单位使得对于约 70 kg 体重的受检者而言在 24 小时时期内投与总共约 70 mg 至约 1400 mg 活性化合物。

治疗哺乳动物的给药方案可经调节以提供最佳治疗反应。举例来说，可每天投与一些分剂量，或可根据治疗情形的紧急情况所指示按比例减小剂量。明确的实际优点在于这些活性化合物可以任何便利方式投药，例如通过口服、肌肉内或皮下途径。

活性化合物例如可与惰性稀释剂或可吸收的可食用载剂一起口服投药，或其可密封于硬壳或软壳明胶胶囊中，或其可被压成药片，或其可直接随着饮食食物一起并入。对于口服治疗投药，这些活性化合物可与赋形剂一起并入，并且以可摄取药片、颊含片、片剂、胶囊、酏剂、悬浮液、糖浆、威化等形式使用。这些组合物和制剂应该含有至少 0.1% 的活性化合物。当然，组合物和制剂的百分比可以不同，并且可便利地介于单位重量的约 2% 至约 60% 之间。在这些治疗上适用的组合物中活性化合物的量应使得将获得适合剂量。使得口服剂量单位形式含有 10 与 1000 mg 之间的活性化合物，如此制备根据本发明的优选组合物或制剂。药片、片剂、药丸、胶囊等也可以含有以下各物：黏合剂，例如黄芪树胶、阿拉伯树胶、玉米淀粉或明胶；赋形剂，例如磷酸二钙；崩解剂，例如玉米淀粉、马铃薯淀粉、褐藻酸等；润滑剂，例如硬脂酸镁；并且可以加入甜味剂，例如蔗糖、乳糖或糖精；或调味剂，例如薄荷油、冬青油或樱桃调味剂。当剂量单位形式是胶囊时，除了以上类型的材料之外，其还可以含有液体载剂。各种其它材料可作为涂层存在或用以另外修饰剂量单位的物理形式。举例来说，药片、药丸或胶囊可以包被有虫胶、糖或这两者。糖浆或酏剂可以含有活性化合物、作为甜味剂的蔗糖、作为防腐剂的 对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、染料和例如樱桃或桔子香料的调味剂。当然，用于制备任何剂量单位形式的任何材料都应该在医药学上是纯的并且所使用的量大体

上是无毒性的。此外，这些活性化合物可以并入持续释放型制剂和调配物中。

这些活性化合物也可非经肠或腹膜内投药。可以在适当地混入表面活性剂（例如羟丙基纤维素）的水中制备作为游离碱或药理学上可接受的盐的这些活性化合物的溶液或悬浮液。也可以在甘油、液体聚乙二醇以及其在油中的混合物中制备分散液。在普通储存和使用条件下，这些制剂含有防腐剂以阻止微生物的生长。

适于注射使用的医药形式包括无菌水溶液或分散液和用于临时制备无菌注射溶液或分散液的无菌粉末。所有情况下的形式必须是无菌的，并且必须是达到简便注射程度的流体。在制造和储存条件下其必须是稳定的，并且制备时必须抗微生物（例如细菌和真菌）的污染作用。载剂可为含有例如水、乙醇、多元醇（例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇）、其适合混合物和植物油的溶剂或分散介质。

静脉内投药是本发明化合物的优选投药方式。对于静脉内投药，非限制性合适载剂的实例包括生理盐水、抑菌水、Cremophor ELTM (BASF, Parsippany, N.Y.) 或磷酸盐缓冲盐水 (PBS)。组合物必须是无菌的，并且应当是达到简便注射程度的流体。在制造和储存条件下其应当是稳定的，并且保存时必须抗微生物（例如细菌和真菌）的污染作用。载剂可为含有例如水、乙醇、多元醇（例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等）及其适合混合物的溶剂或分散介质。阻止微生物作用可以通过各种抗菌剂和抗真菌剂（例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫柳汞 (thimerosal) 等）达成。在许多情况下，在组合物中包括等渗剂将是优选的，例如糖、多元醇（例如甘露醇、山梨醇）、氯化钠。通过在组合物中包括延迟吸收的药剂（例如单硬脂酸铝和明胶）可以引起可注射组合物的延长吸收。

如依照本发明所用，术语提供有效量的化合物意谓直接投与所述化合物，或投与将在体内形成有效量的所述化合物的前药、衍生物或类似物。

除了上述效用之外，一些本发明化合物适用于制备其它的本发明化合物。

在一些标准药理学测试程序中评估本发明的实例，显示本发明的化合物具有作为微管聚合促进剂的显著活性并且是抗肿瘤剂。基于标准药理学测试程序中所示的活性，本发明的化合物因此适用于作为抗癌剂。相关癌症是选自以下各种癌症所组成的群组：乳腺癌、结肠癌、肺癌、前列腺癌、黑素瘤、表皮癌、白血病、肾癌、膀胱癌、口癌、喉癌、食道癌、胃癌、卵巢癌、胰腺癌、肝癌、皮肤癌和脑癌。具体来说，本发明的化合物具有与太平洋紫杉醇相似的作用。所用的测试程序和所获结果如下所示。

材料和方法

1. 细胞培养基和试剂

培养基是补充有 10%热灭活胎牛血清、100 单位/毫升青霉素和 100 μ g/mL 链霉素的含有 L-谷氨酰胺的 RPMI-1640(Gibco, Grand Island, N.Y.)。从 Cytoskeleton, Inc., Denver, CO. 获得富含微管相关蛋白 (MAP) 的微管蛋白 (含有约 70%微管蛋白和 30% MAP (#ML113)) 和经高度纯化的微管蛋白 (> 99%纯, #TL238), 其都是来自牛脑。也从 Cytoskeleton 获得 PEM 缓冲液 (pH 6.9 的 80 mM 哌嗪-N,N'-双[2-乙磺酸]、1 mM 乙二醇-双(β -胺基乙基醚)-N,N,N',N'-四乙酸、1 mM 氯化镁) 和 5'-三磷酸鸟苷 (GTP)。从 Moravsek Biochemicals (Brea, CA) 购得 14.7 Ci/mmol 比活性的 [3 H]太平洋紫杉醇。从 Amersham Biosciences (Piscataway, NJ) 获得 9.60 Ci/mmol 比活性的 [3 H]长春碱和 MicroSpin G-50 管柱。从 New England Nuclear (Boston, MA) 获得 76.5 Ci/mmol 比活性的 [3 H]秋水仙碱。其它试剂从 Sigma (St. Louis, MO) 获得。

2. 细胞系

除非另外说明, 否则人类癌细胞系是从美国菌种保藏中心 (American Type Culture Collection) (Rockville, MD) 获得。以下药物敏感性亲代细胞系及其衍生的耐药性对应物是从如下所列的起源获得: (a) 由 Dr. L. Greenberger, Wyeth Research(Rabindran, S.K., He, H., Singh, M., Brown, E., Collins, K.I., Annable, T., 和 Greenberger, L.M. Reversal of a novel multidrug resistance mechanism in human colon carcinoma cells by fumitremorgin C. *Cancer Res.*, 58: 5850-5858, 1998) 提供 S1 (来自人类结肠癌瘤系 LS174T 的亚克隆的亲代系) 和表达 MXR 药物转运蛋白的衍生的 S1-M1-3.2 (本文中称为 S1-M1); (b) 通过 Dr. L. Greenberger, Wyeth Research 由 Dr. M. Center, University of Kansas (McGrath, T., 和 Center, M.S. Adriamycin resistance in HL60 cells in the absence of detectable P-glycoprotein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 145:1171-1176, 1987) 提供亲代 HL-60 人类早幼粒细胞白血病系和表达 MRP1 药物转运蛋白的衍生的 HL-60/ADR; 和 (c) 通过 Dr. L. Greenberger, Wyeth Research 由 Dr. M. Gottesman, National Cancer Institute (Shen, D.W., Cardarelli, C, Hwang, J., Comwell, M., Richert, N., Ishii, S., Pastan, I., 和 Gottesman, M.M. Multiple drug-resistant human KB carcinoma cells independently selected for high-level resistance to colchicine, adriamycin, or vinblastine show changes in expression of specific proteins. *J. Biol. Chem.*, 261: 7762-7770, 1986) 提供亲代 KB-3-1 (本文中称为 KB, 从人类表皮癌瘤克隆得到) 和分别表达中等和极高水平 MDR1 (P-糖蛋白) 药物转运蛋白的衍生的 KB-8-5 和 KB-V1 系。

3. 细胞毒性标准药理学测试程序

由 Promega (Madison, WI; CellTiter 96 Aqueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay) 以试剂盒形式销售的检定是基于由活细胞而非死细胞将四唑盐 MTS (3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-5-(3-羧基甲氧基苯基)-2-(4-磺酸基苯基)-2H-四唑, 内盐) 转化成水溶性有色甲臞 (formazan), 其由分光光度测定法检测。为了测定 IC_{50} 值, 测试 9 个浓度的化合物。对于测试程序而言, 通过胰蛋白酶作用来收集细胞、洗涤、计数并以每孔 1000 个细胞分配于 96 孔平底微量滴定板的孔中的 200 μ L 培养基中。此外, 单独板上的一排孔如上文一样接收细胞 (“0 时间”板)。所有板在 37°C、潮湿的含 5% CO_2 的空气中培育约 24 小时。

第二天, 稀释测试化合物并加入孔中。化合物以 10 mg/mL 浓度溶解在 DMSO 中。对于每一化合物而言, 在 DMSO 中制备 9 个连续 2 倍稀释液。将 10 μ L 每一 DMSO 稀释液转移至 100 μ L 培养基中, 充分混合, 接着将 5 μ L 该稀释液一式四份转移至含有细胞的孔中。每一化合物的最终高浓度通常为 5 μ M。将板再放入至培养箱中培育 3 天。在药物加入实验板时, 在 “0 时间”板上进行 MTS 检定。这产生与加入药物时每孔活细胞数目相关的 “0 时间 MTS 值”。

与测试化合物一起培养 3 天后 (总天数为第 5 天时), 对实验板的所有孔进行 MTS 检定。对一式四份样品孔的吸收值取平均值, 并且除以 “0 时间”值的平均值。无药物的对照孔的平均值除以平均 “0 时间”值可得到 MTS 得色量的最大相对增加, 这是由于最后 3 天培养期间的细胞生长所致。具有高药物浓度的对照孔的平均值除以 “0 时间”值可得到被完全杀死的细胞的最小相对得色量。将每一化合物的 9 个值对浓度作图, 并且将产生介于最大值与最小值之间一半的相对得色量的浓度当作 IC_{50} 值。最有效的化合物具有最低的 IC_{50} 值。

4. 微管蛋白聚合标准药理学测试程序

将富含 MAP 的微管蛋白溶解于含有 1 mM GTP 的冰冷 PEM 缓冲液 (GPEM 缓冲液) 中, 其浓度为 1.3 mg/mL。在即将使用之前, 在 Eppendorf 型 5415C 微型离心机 (Brinkmann Instruments, Westbury, NY) 中以最高速度在 4°C 下离心溶液 10 分钟。将微管蛋白溶液加入 96 孔板 (Costar No. 3696, Corning, Inc., Corning, NY) 已经含有相关化合物的 $1/2$ 区域的孔中。以每孔 110 μ L 的体积在 0.3 μ M 的终浓度下一式两份测试每一化合物。所有孔中的 DMSO 终浓度都为 0.3%。一式四份进行仅接收化合物溶剂的对照反应。将板放置于在 24°C 下恒温的 SpectraMax Plus 读板器 (Molecular Devices Corp. Sunnyvale, CA) 中, 且每分钟测定一次 340 nm 下每一孔的吸收率并持续 60 分钟, 这是因为形成微管蛋白聚合物而引起的浊度外观的测量。自每一孔的随后吸收率读数减去

所述孔在 0 时间时的吸收率，然后取两个复本的平均值。

5. 竞争性结合标准药理学测试程序

通过竞争性抑制方法研究本发明实例与经高度纯化的微管蛋白的结合。 $\alpha\beta$ -微管蛋白异质二聚体含有三类主要微管活性药理剂的结合位点：紫杉烷、长春花/肽位点药剂和秋水仙碱位点药剂。为了研究长春花/肽和秋水仙碱位点处的可能竞争，在不利于聚合的条件下进行培育，这是因为长春碱和秋水仙碱优选地结合至未聚合的异质二聚体上。另一方面，为了研究紫杉烷位点处的可能竞争，使用经聚合的微管蛋白（微管），这是因为太平洋紫杉醇优选地结合至微管上。

将经高度纯化的微管蛋白溶解于无 GTP 的 PEM 缓冲液中，并且以 1.0 至 1.3 mg/ml（10 至 13 μM ）的终浓度使用。向微管蛋白溶液的等分试样中分别加入 100 μM 终浓度的各种竞争剂（一式四份）和 100 nM 或 50 nM 终浓度的 ^3H 长春碱或 ^3H 秋水仙碱。在 24 $^{\circ}\text{C}$ 下培育这些溶液 1 小时，并且接着应用于 MicroSpin G-50 管柱，在 Eppendorf 5415C 微型离心机中以 3000 rpm 离心 2 分钟。将每一管柱流出液（含有微管蛋白和结合的放射性配位体）的等分试样与闪烁流体混合，并且在液体闪烁分光计中计数。对照包括无竞争剂的样品和具有未经标记的长春新碱、秋水仙碱或太平洋紫杉醇的样品。对一式四份样品取平均值，并且竞争剂抑制放射性配位体结合的能力被表示为在无任何竞争剂情况下的对照结合百分比。

对于与 ^3H 太平洋紫杉醇竞争而言，将经高度纯化的微管蛋白溶解于含有 0.75 M 谷氨酸酯和 25 μM 二脱氧-GTP 的 PEM 缓冲液中；最终蛋白浓度为 0.25 至 0.35 mg/mL（2.5 至 3.5 μM ）。这些条件有助于快速形成稳定的短微管聚合物（Hamel, E., del Campo, A. A., 和 Lin, CM. Stability of tubulin polymers formed with dideoxyguanosine nucleotides in the presence and absence of microtubule-associated proteins. J. Biol. Chem., 259: 2501-2508, 1984）。将这一溶液在 37 $^{\circ}\text{C}$ 下培育 30 分钟以允许微管形成。接着将 ^3H 太平洋紫杉醇（终浓度 2.1 μM , 1.2 Ci/mmol）和竞争剂（终浓度为 20 μM ，其例外为对于未经标记的太平洋紫杉醇而言为 5 μM ）加入经聚合微管蛋白溶液的等分试样中，并且在 37 $^{\circ}\text{C}$ 下继续培育另外 30 分钟。对照包括无竞争剂的样品和具有未经标记的长春新碱、秋水仙碱或太平洋紫杉醇的样品。反应物接着在室温下在 Eppendorf 5415C 微型离心机中以最大速度离心 20 分钟以离心沉淀出微管蛋白。每一上清液的一式三份等分试样与闪烁流体混合，并且在液体闪烁分光计中计数。根据上清液中的放射性的量和所测量的总起始放射性，计算与经离心沉淀的微管蛋白结合的 ^3H 太平洋紫杉醇的量。每一竞争剂抑制放射性配位体结合至经离心沉淀的蛋白上的能力被表

示为无任何竞争剂的对照百分比。

6. 携带人类肿瘤异种移植体的无胸腺小鼠标准药理学测试程序内的抗肿瘤活性

在无胸腺小鼠异种移植体标准药理学测试中研究本发明化合物在动物内抑制肿瘤生长的能力。从 Charles River Laboratories (Wilmington, MA) 获得远系杂交白化体背景的雌性 nu/nu 小鼠。在动物侧腹皮下注射所要的肿瘤细胞悬浮液。几天后，从经注射（分阶段）的小鼠中选择出具有大约 100 mm³ 肿瘤的小鼠，并且随机分为 5-10 组。分级当天被称为第 0 天。如表中所指出，以各种起始于第 0 或 1 天的时程，通过静脉内注射或口服管饲法对动物投与用盐水调配的本发明化合物。以相同时程用媒剂对每一实验中的对照组给药。用测径器在两个正交维数上每 3-7 天测量肿瘤大小一次，并且根据下式计算肿瘤体积：体积=[(长度×宽度²)/2]。

在每一测量日通过将处理组的平均肿瘤体积除以对照组的平均肿瘤体积来获得肿瘤/对照 (T/C)。如果处理剂量产生 0.50 或更小的在统计上显著的 T/C，那么其被定义为有活性。通过单侧 Student' s t-检验确定的 p 值 ≤ 0.05 是统计显著性所需要的。如果超过 30% 的动物因为化合物相关毒性而死亡，那么处理剂量被定义为有毒性。

结果

1. 细胞毒性标准药理学测试程序

1.1. 以 COLO 205 细胞进行

COLO 205 是用于本发明实例与一些参考化合物的比较性测试的人类结肠癌瘤细胞系。这一细胞系对太平洋紫杉醇和长春新碱敏感。举例而言，如表 1 所示，实例 32a 具有与太平洋紫杉醇和长春新碱相当的 2.4 nM 的 IC₅₀ 值。

表 1

在以 COLO 205 细胞进行的 MTS 细胞毒性标准药理学测试程序中本发明代表性实例和参考化合物的活性¹

实例或参考化合物	盐	IC ₅₀ (nM)	SD	n
1		214	41	9
2		304	153	2
3		51	2	3
4		84	11	5
5		265	–	1
6		7050	–	1
7		3930	373	2
8		39	8	5
9		29	6	4
10		250	23	2
11		4680	251	2
12		119	4	2
13		3465	–	1
14		232	–	1
15		3030	111	3
16		53	5	5
17		19	6	4
18		7080	–	1
19		52	12	8
20a	TFA 盐	56	3	2
21		36	10	4
22		532	–	1
23		229	–	1
24		6.9	2.2	5
24a	HCl 盐	8.9	0.7	4
25		22	5	9
25a	HCl 盐	18	3	4
26		49	–	1
27		128	47	3
28		32	14	3
29a	HCl 盐	5.2	1.3	4
30		7.4	–	1
31		682	232	2
32a	HCl 盐	2.4	0.3	10

表 1 (续)				
实例或参考化合物	盐	IC ₅₀ (nM)	SD	n
33a	TFA 盐	8.2	0.6	2
34		77	22	2
35		7027		1
36		109		1
37		132	24	2
38		23		1
太平洋紫杉醇		3.3	1.0	20
长春新碱		2.6	0.5	7

¹ IC₅₀ 值和标准偏差是来自指定数目的独立实验

1.2. 以 KB、KB-8-5 和 KB-V1 细胞进行

KB 系表达不同量的 P-糖蛋白 (MDR1) 膜泵, 其产生对许多细胞毒性化合物 (包括太平洋紫杉醇和长春新碱) 的作用的抗性。亲代 KB 系不表达 P-糖蛋白, KB-8-5 表达中等水平的蛋白并且 KB-V1 表达极高水平。P-糖蛋白识别并运出潜在细胞毒性剂的能力可以根据这些系中 IC₅₀ 值的改变来推断 (Loganzo, F., Discafani, CM., Annable, T., Beyer, C, Musto, S., Hari, M., Tan, X., Hardy, C, Hernandez, R., Baxter, M., Singanallore, T., Khafizova, G., Poruchynsky, M.S., Fojo, T., Nieman, J.A., Ayrar-Kaloustian, S., Zask, A., Andersen, R.J., 和 Greenberger, L.M. HTI-286, a synthetic analogue of the tripeptide hemiasterlin, is a potent antimicrotubule agent that circumvents P-glycoprotein-mediated resistance *in vitro* and *in vivo*. Cancer Res., 63:1838-1845, 2003)。如果化合物由 P-糖蛋白识别, 那么其 IC₅₀ 值将大体上从 KB 增加到 KB-8-5, 再增加到 KB-V1 (数百倍); 如果化合物未被识别, 那么其在所有三系中将具有相似的 IC₅₀ 值 (3 倍或更小差异)。举例而言, 如表 2 所示, KB-8-5 细胞对太平洋紫杉醇 (11 倍)、长春新碱 (26 倍)、秋水仙碱 (4.7 倍) 和阿霉素 (doxorubicin) (6.8 倍) 具有中度抗性。与之相反, 本发明的一些代表性实例 (第 19 号、第 20a 号、第 21 号、第 25a 号、第 30 号和第 33a 号) 显示小于 3 倍的 IC₅₀ 值改变。

即使化合物与 P-糖蛋白的轻微相互作用也可以由 KB-V1 系测定, 其表达的这种蛋白的水平高于通常在多种肿瘤的临床样品中所发现的水平 (Goldstein, L.J., Galski, H., Fojo, T., Willingham, M., Lai, S.L., Gazdar, A., Pirker, R., Green, A., Crist, W., Brodeur, G.M., Lieber, M., Cossman, J., Gottesman, M.M., 和 Pastan, I.

Expression of a multidrug resistance gene in human cells. J. Natl. Cancer Inst. (Bethesda), 81: 116-124, 1989)。也如表 2 所示, KB-VI 细胞对太平洋紫杉醇 (822 倍)、长春新碱 (925 倍)、秋水仙碱 (92 倍) 和阿霉素 (>79 倍) 具有高度抗性。与亲代 KB 系相比, 本发明化合物中的两种 (第 19 号和第 30 号) 显示小于 3 倍的 IC_{50} 改变。这指示这些化合物根本不由 P-糖蛋白所识别, 并且因此其完全克服 P-糖蛋白所介导的对细胞杀死的抗性。本发明其它代表性实例 (第 20a 号、第 21 号、第 25a 号和第 33a 号) 显示由 P-糖蛋白所识别, 但是其比太平洋紫杉醇和长春新碱所示要小得多。

表 2

在以 KB、KB-8.5 和 KB-VI 细胞进行的 MTS 细胞毒性标准药理学测试程序中本发明代表性实例和参考化合物的活性

实例或参考	盐	IC_{50} (nM) ¹			比率 ²	
		KB	KB 8.5	KB VI	8.5/KB	VI/KB
19		63	69	176	1.1	2.8
20a	TFA	26	57	140	2.2	5.5
21		24	59	82	2.5	3.5
24a	HCl	7.0	24	405	3.5	58
25a	HCl	20	24	99	1.2	4.9
29a	HCl	6.2	21	423	3.4	69
30		60	68	82	1.1	1.4
32a	HCl	2.4	32	569	14	242
33a	TFA	6.8	7.5	91	1.1	13
太平洋紫杉醇		2.5	26	2014	11	822
长春新碱		2.2	58	2036	26	925
秋水仙碱		13	61	1195	4.7	92
米托蒽醌 (mitoxantrone)		132	256	401	1.9	3.0
阿霉素		38	255	>300	6.8	>79

¹ IC_{50} 值是 2 个独立实验的平均值。

² 比率 = KB 8.5 或 KB VI 细胞的 IC_{50} /KB 细胞的 IC_{50} 。约 1 的比率指示无抗性。

1.3. 以 HL-60 和 HL-60/ADR 细胞进行

HL-60/ADR 细胞过度表达多药物抗性蛋白 MRP1, 其介导对一些化学疗法的抗性 (Gottesman, M.M., Fojo, T., 和 Bates, S.E. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. Nature Rev. Cancer, 2: 48-58, 2002)。HL-60/ADR

上本发明代表性实例以及参考化合物的 IC_{50} 值与敏感性亲代 HL-60 系上的值相比较。如表 3 所示的结果指示, 尽管 HL-60/ADR 细胞显示对长春新碱 (9.6 倍)、秋水仙碱 (8.7 倍)、米托蒽醌 (15 倍) 和阿霉素 (>75 倍) 的抗性, 但是这些细胞不显示对任何代表性实例的抗性。这指示本发明的化合物并不由 MRP1 所识别, 并且因此克服由这一转运蛋白所介导的细胞抗性。

表 3

在以 HL-60 和 HL-60/ADR 细胞进行的 MTS 细胞毒性标准药理学测试程序中本发明代表性实例和参考化合物的活性

实例或参考	盐	IC_{50} (nM) ¹		比率 ²
		HL-60	HL-60/ADR	
19.		66	60	0.9
20a	TFA	72	68	0.9
21		58	37	0.6
24a	HCl	6.6	6.3	1.0
25a	HCl	23	21	0.9
29a	HCl	6.9	6.8	1.0
30		88	71	0.8
32a	HCl	2.6	2.2	0.8
33a	TFA	6.9	6.1	0.9
太平洋紫杉醇		3.0	3.5	1.2
长春新碱		2.5	24	9.6
秋水仙碱		21	182	8.7
米托蒽醌 I		17	259	15
阿霉素		40	>3000	>75

¹ IC_{50} 值是 2 个独立实验的平均值。

² 比率 = HL-60/ADR 细胞的 IC_{50} /HL-60 细胞的 IC_{50} 。约 1 的比率指示无抗性。

1.4. 以 S1 和 S1-M1 细胞进行

S1-M1 细胞过度表达 MXR 转运蛋白, 其介导对一些化学疗法的抗性 (Gottesman, M. M., Fojo, T., 和 Bates, S.E. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. Nature Rev. Cancer, 2: 48-58, 2002)。S1-M1 上本发明代表性实例以及参考化合物的 IC_{50} 值与敏感性亲代 S1 系上的值相比较。如表 4 所示的结果指示, 尽

管 S1-M1 细胞显示对米托蒽醌 (>120 倍) 和阿霉素 (47 倍) 的抗性, 但是其不显示对任何实例的抗性。这指示本发明的化合物并不由 MXR 所识别, 并且因此克服由这一转运蛋白所介导的细胞抗性。

表 4

在以 S1 和 S1-M1 细胞进行的 MTS 细胞毒性标准药理学测试程序中本发明代表性实例和参考化合物的活性

实例或参考	盐	IC ₅₀ (nM) ¹		比率 ²
		S1	S1-M1	
19		88	88	1.0
20a	TFA	95	82	0.9
21		66	76	1.2
24a	HCl	20	53	2.7
25a	HCl	27	36	1.3
29a	HCl	7.9	21	2.7
30		138	201	1.5
32a	HCl	9.9	8.7	0.9
33a	TFA	8.5	12	1.4
太平洋紫杉醇		4.2	2.7	0.6
长春新碱		14	7.9	0.6
秋水仙碱		37	109	2.9
米托蒽醌		25	>3000	>120
阿霉素		61	2875	47

IC₅₀ 值是 2 个独立实验的平均值。

² 比率=S1-M1 细胞的 IC₅₀/S1 细胞的 IC₅₀。约 1 的比率指示无抗性。

2. 在活体外化合物对富含 MAP 的微管蛋白的聚合作用的影响

在这个检定中, 与富含 MAP 的微管蛋白的对照反应显示 S 形吸收率曲线, 其特征在于以下三个阶段: 第一, 其间无吸收率改变的停滞期; 第二, 其中吸收率增加的聚合期; 和第三, 其中吸收率达到最大并且很少或无进一步改变的平台期。聚合增强剂 (例如太

平洋紫杉醇和多烯紫杉醇)减短或消除停滞期,增加聚合期的速率并通常增加平台高度。聚合抑制剂(例如长春新碱和秋水仙碱)减小或阻止吸收率增加。本发明代表性化合物对聚合反应具有类紫杉烷作用。这在表 5 中定量表示,其是通过将第 20 分钟时每一样品的平均 A_{340} 除以第 20 分钟时对照的平均 A_{340} 以得到超过对照的增强倍数。太平洋紫杉醇显示 2.4 的增强因子并且多烯紫杉醇显示 8.6 的增强因子。本发明大部分实例具有 2.3 至 6.1 范围内的因子,而实例 33a 的值为 0.5。与之相反,长春新碱和秋水仙碱分别得到 0.2 和 0.5 的增强因子,这是因为其抑制富含 MAP 的微管蛋白的聚合作用。

表 5

在以富含 MAP 的微管蛋白进行的微管蛋白聚合作用标准药理学测试程序中本发明代表性实例和参考化合物的活性

实例或参考化合物	盐	$\frac{A_{340} \text{ 化合物}}{A_{340} \text{ 对照}}$
21		6.1
24a	HCl	2.3
29a	HCl	2.4
32a	HCl	2.3
33a	TFA	0.5
太平洋紫杉醇		2.4
多烯紫杉醇		8.6
长春新碱		0.2
秋水仙碱		0.5
对照		1.0

3. 化合物与微管蛋白的结合

通过以放射性配位体 [^3H] 长春碱、[^3H] 秋水仙碱和 [^3H] 太平洋紫杉醇进行的竞争性抑制研究确定本发明化合物所结合的经高度纯化牛脑微管蛋白上的位点。表 6 中所示的结果指示所有的经测试化合物都抑制 [^3H] 长春碱与微管蛋白异质二聚体的结合(对照的 12-30%),但是不抑制 [^3H] 秋水仙碱与微管蛋白二聚体的结合或 [^3H] 太平洋紫杉醇与微管的结合。这是这些化合物在微管蛋白的长春花/肽位点上结合而不是在秋水仙碱或紫杉烷位点上结合的有力证据。在所测试的对照化合物中,长春新碱抑制 [^3H] 长春碱结合而不是 [^3H] 秋水仙碱结合,并且秋水仙碱抑制 [^3H] 秋水仙碱结合而不是 [^3H] 长春碱结合。长

春新碱和秋水仙碱也显示抑制^{[3]H}太平洋紫杉醇与微管的结合；然而，这并不是因为结合竞争，而是因为^{[3]H}太平洋紫杉醇所结合的微管的解聚合作用。本发明实例 19 并不降低^{[3]H}太平洋紫杉醇与微管的结合，这指示其既不与^{[3]H}太平洋紫杉醇竞争结合，也不解聚合^{[3]H}太平洋紫杉醇所结合的微管。

表 6
在竞争性结合标准药理学测试程序中本发明代表性实例和参考化合物的活性¹

竞争剂	放射性配位体					
	^{[3]H} 长春碱		^{[3]H} 秋水仙碱		^{[3]H} 太平洋紫杉醇	
	平均 ²	SD ²	平均 ²	SD ²	平均 ³	SD ³
对照	100		100		100	
实例 1	30	1.8	47	3.1	—	—
实例 19	22	4.7	116	4.6	103	3.1
实例 21	12	1.8	105	6.3	—	—
长春新碱	5	1.0	99	7.9	22	0.9
秋水仙碱	125	12.6	6	1.9	19	0.2
太平洋紫杉醇	92	7.8	93	12.3	35	1.6

¹结果被表示为无竞争剂时与对照的结合的百分比。

²数据是来自 1（4 个复本）或 2（8 个复本）个独立实验。

³数据是来自 1 至 4 个独立实验（3 至 12 个复本）。

4. 化合物的活体内抗肿瘤活性

在无胸腺小鼠内对人类肿瘤异种移植体进行一些实验以评估本发明化合物在活体内抑制肿瘤生长的能力。表 7 展示以携带 H157 非小细胞肺癌瘤（NSCLC）的小鼠进行的实例 21a 的结果。当在第 1 天和第 8 天静脉内以 5 毫克/千克/剂量给药时，所述化合物抑制肿瘤生长。

尽管也可以观察到一些化合物毒性，但是当在第 1 天静脉内以 5 mg/kg 给药时，实例 24a 抑制 U87-MG 恶性胶质瘤异种移植体的生长（表 8）。当在第 1 天和第 7 天以 5 或 1 毫克/千克/剂量口服给药时，这个实例也抑制 H157 NSCLC 异种移植体的生长（表 9）。

尽管在最高剂量下观察到一些化合物毒性，但是当第 0 天以 10、5 或 2.5 mg/kg 静脉内给药时，实例 25a 抑制 H157 NSCLC 异种移植体的生长（表 10）。

当第 0 天以 2.5 mg/kg 静脉内给药和第 0 天以 5 mg/kg 口服给药时，实例 29a 抑制 H157 NSCLC 异种移植体的生长（表 11）。

如表 12 所示, 当第 0 天和第 7 天以 3 或 1.5 毫克/千克/剂量静脉内给药时, 实例 32a 抑制 H157 NSCLC 异种移植体的生长。也对高抗性 DLD1 结肠癌异种移植体测试实例 24a 和 29a, 因为药物转运蛋白 P-糖蛋白的高表达, 因此所述移植体对太平洋紫杉醇和长春碱具有抗性。当第 1 天和第 7 天以 10 毫克/千克/剂量口服给药时, 实例 24a 抑制这一肿瘤的生长 (表 13)。

表 7

在以携带 H157 人类非小细胞肺癌瘤的小鼠进行的人类肿瘤异种移植体标准药理学测试程序中实例 21a 的活体内活性

化合物	时程 (天)	途径	剂 量 (mg/kg)	第...天的 T/C			
				0	4	7	11
实例 21a, HCl 盐	1、8	IV	10	1.01	0.87	0.73	0.73
			5	0.99	0.49*	0.44**	0.38**
			1	0.97	0.76	0.70	0.67

* = $p < 0.05$

** = $p < 0.01$

媒剂是普通盐水

表 8

在以携带 U87-MG 人类恶性胶质瘤的小鼠进行的人类肿瘤异种移植体标准药理学测试程序中实例 24a 的活体内活性

化合物	时程 (天)	途径	剂 量 (mg/kg)	第...天的 T/C			
				0	3	7	10
实例 24a, HCl 盐	1	IV	10	1.04	0.31**	有毒性	-
			5	1.04	0.41**	0.21**	0.17**
			1	1.03	0.71*	0.75	0.86

* = $p < 0.05$

** = $p < 0.01$

媒剂是普通盐水

注意：以 5 mg/kg 给药的组内 10 只动物中有 3 只死于化合物毒性。

表 9

在以携带 H157 人类非小细胞肺癌瘤的小鼠进行的人类肿瘤异种移植体标准药理学测试程序中实例 24a 的活体内活性

化合物	时程 (天)	途径	剂 量 (mg/kg)	第...天的 T/C				
				0	4	7	10	13
实例 24a, HCl 盐	1、7	PO	5	0.9 8	0.64* *	0.51* *	0.16* *	0.12**
			1	0.9 6	0.73* *	0.70	0.58	0.50*

* = $p < 0.05$

** = $p < 0.01$

媒剂是普通盐水

表 10

在以携带 H157 人类非小细胞肺癌瘤的小鼠进行的人类肿瘤异种移植体标准药理学测试程序中实例 25a 的活体内活性

化合物	时程 (天)	途径	剂 量 (mg/kg)	第...天的 T/C				
				0	3	7	10	13
实例 25a, HCl 盐	0	IV	10	1.01	0.49* *	0.36* *	0.22**	0.12* *
			5	1.02	0.69* *	0.44* *	0.29**	0.23* *
			2.5	1.05	0.84	0.51* *	0.48* *	0.43* *

* = $p < 0.05$

** = $p < 0.01$

媒剂是普通盐水

注意：以 10 mg/kg 给药的组内 10 只动物中有 1 只死于化合物毒性。

表 11

在以携带 H157 人类非小细胞肺癌瘤的小鼠进行的人类肿瘤异种移植体标准药理学测试程序中实例 29a 的活体内活性

化合物	时程 (天)	途径	剂 量 (mg/kg)	第...天的 T/C				
				0	2	7	9	14
实例 29a, HCl 盐	0	IV	5	1.03	0.34**	有毒性	—	—
			2.5	0.99	0.51**	0.55**	0.32**	0.27**
			1.25	1.01	0.59**	0.72	0.67	0.68
	0	PO	5	1.02	0.43**	0.37**	0.33**	0.25**

* = $p < 0.05$

** = $p < 0.01$

媒剂是普通盐水

表 12

在以携带 H157 人类非小细胞肺癌瘤的小鼠进行的人类肿瘤异种移植体标准药理学测试程序中实例 32a 的活体内活性

化合物	时程 (天)	途径	剂量 (mg/kg)	第...天的 T/C			
				0	4	7	13
实例 32a, HCl 盐	0、7	IV	3	0.95	0.72	0.46**	0.10**
			1.5	0.95	0.89	0.63*	0.48*

* = $p < 0.05$

** = $p < 0.01$

媒剂是普通盐水

表 13

在以携带 DLD1 人类结肠癌瘤的小鼠进行的人类肿瘤异种移植体标准药理学测试程序中
实例 24a 和 29a 的活体内活性

化合物	时程 (天)	途径	剂 量 (mg/kg)	第...天的 T/C		
				0	7	14
实例 24a, HCl 盐	1、7	PO	10	1.0	0.82	0.28**
			5	1.0	1.07	0.85
			2.5	1.0	0.87	0.80
实例 24a, HCl 盐	1、7	IV	10	1.0	有毒性	-
			5	1.0	0.24**	有毒性
			2.5	1.0	1.14	0.91
实例 29a, HCl 盐	1、7	PO	5	1.0	0.79	0.59*
			2.5	1.0	1.33	1.10
			1	1.0	1.40	1.02
实例 29a, HCl 盐	1、7	IV	5	1.0	0.22**	有毒性
			2.5	1.0	0.66*	0.62*
			1	1.0	0.63*	0.71*

* = $p < 0.05$

** = $p < 0.01$

媒剂是普通盐水

注意：以 10 mg/kg 口服给药实例 24a 的组内 5 只动物中有 1 只死于化合物毒性。

本发明化合物展示抗培养中的多个人类癌细胞系的有效细胞毒性活性，其包括因为药物转运蛋白的过度表达而抗太平洋紫杉醇和长春新碱的系。尽管所述化合物与微管蛋白的长春花/肽位点结合，但其以类似于紫杉烷但与解聚合剂（例如长春花属生物碱和秋水仙碱）抑制作用不同的方式增强富含 MAP 的微管蛋白聚合作用的起始速率。代表性化合物通过静脉内和口服给药抑制无胸腺小鼠内的人类肿瘤异种移植体的生长，其包括因为 P-糖蛋白过度表达而抗太平洋紫杉醇和长春碱的肿瘤。

以下参考实例适用于制备本发明化合物的代表性非限制性实例，这些实例适用于作为微管聚合的促进剂和作为抗癌剂。

参考实例 1

(1S)-2, 2, 2-三氟-1-甲基乙胺盐酸盐

根据 US5, 986, 135 和 US6, 204, 269 所揭示的条件制备产物(1S)-2, 2, 2-三氟-1-甲基乙胺盐酸盐。

参考实例 2

5, 7-二氯-6-(2, 4, 6-三氟苯基)[1, 2, 4]三唑并[1, 5-a]嘧啶

根据 US6, 117, 876 和 US6, 297, 251 所揭示的条件制备产物 5, 7-二氯-6-(2, 4, 6-三氟苯基)[1, 2, 4]三唑并[1, 5-a]嘧啶。

参考实例 3

2-(2, 4, 6-三氟苯基)丙二酸二乙酯

根据 US6, 156, 925 所揭示的条件制备产物 2-(2, 4, 6-三氟苯基)丙二酸二乙酯。

参考实例 4

3-(甲基氨基)丙-1-醇

根据 *J. Org. Chem.* 44, 2718 (1979) 所揭示的条件制备产物 3-(甲基氨基)丙-1-醇。

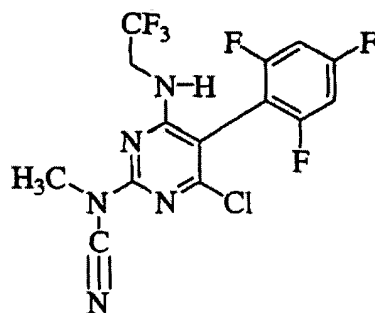
参考实例 5

5-硝基吡啶-2-腈

根据 *J. Med. Chem.* 37, 18 (1994) 所揭示的条件制备产物 5-硝基吡啶-2-腈。

实例 1

4-氯-6-[(2, 2, 2-三氟乙基)氨基]-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-2-基(甲基)氰胺



步骤 A: 5-氯-6-(2, 4, 6-三氟苯基)-N-(2, 2, 2-三氟乙基)[1, 2, 4]三唑并[1, 5-a]嘧啶-7-胺

在氮气氛中于室温下, 搅拌 5, 7-二氯-6-(2, 4, 6-三氟苯基)[1, 2, 4]三唑并[1, 5-a]嘧啶 (3.19 g, 10 mmol)、2, 2, 2-三氟乙胺 (3.0 g, 30 mmol) 和三乙胺 (3.0 g, 30 mmol) 于 30 mL N,N-二甲基甲酰胺中的混合物 1 小时。用乙酸乙酯稀释反应混合物。用饱和氯化钠 (×3) 洗涤有机层, 经硫酸镁干燥, 并浓缩。残余物经含水硅酸镁过滤。浓缩后提供淡黄色固体状 5-氯-6-(2, 4, 6-三氟苯基)-N-(2, 2, 2-三氟乙基)[1, 2, 4]三唑并[1, 5-a]嘧啶-7-胺 (3.70 g)。MS:m/z 381.9 (M+H)。

步骤 B: N-[5-氯-3-甲基-6-(2,4,6-三氟苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7(3H)-基]-2,2,2-三氟乙胺

在室温下向 5-氯-6-(2,4,6-三氟苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺 (300 mg, 0.78 mmol) 于 4 mL 二甲亚砜中的溶液中加入碘甲烷 (146 μ L, 2.34 mmol), 然后加入氢化钠 (矿物油中 60%, 31 mg, 0.78 mmol)。然后在室温下搅拌混合物 18 小时, 并用乙酸乙酯稀释。用水和饱和氯化钠洗涤有机层, 经硫酸镁干燥, 并浓缩。用经己烷中的 20%乙酸乙酯洗提的硅胶层析分离残余物。浓缩后提供白色固体状 N-[5-氯-3-甲基-6-(2,4,6-三氟苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7(3H)-基]-2,2,2-三氟乙胺 (76 mg)。MS:m/z 396.0 (M+H)。

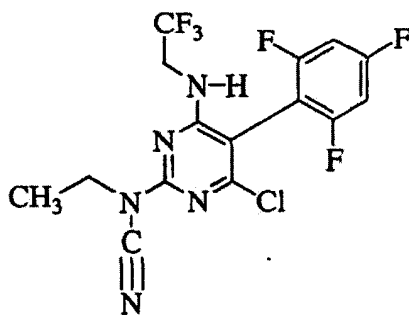
步骤 C: 4-氯-6-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-2-基(甲基)氰胺

在室温下向 N-[5-氯-3-甲基-6-(2,4,6-三氟苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7(3H)-基]-2,2,2-三氟乙胺 (345 mg, 0.87 mmol) 于 1 mL 二甲亚砜中的溶液中加入氢化钠 (矿物油中 60%, 35 mg, 0.87 mmol)。然后在室温下搅拌混合物 2 小时, 并用乙酸乙酯稀释。用水和饱和氯化钠洗涤有机层, 经硫酸镁干燥, 并浓缩。用经己烷中的 10%乙酸乙酯洗提的硅胶层析分离残余物。浓缩后提供白色固体状 4-氯-6-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-2-基(甲基)氰胺 (157 mg)。MS:m/z 396.1 (M+H)。

与实例 1 相似地合成实例 2。

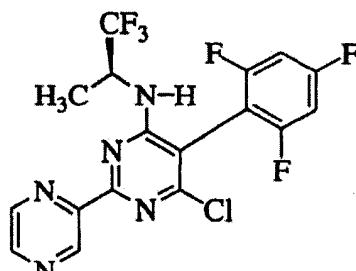
实例 2

4-氯-6-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-2-基]乙基氰胺;
410.0 (M+H)



实例 3

6-氯-2-吡嗪-2-基-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺;



步骤 A: 2-吡嗪羧脒盐酸盐

在搅拌的同时向 20 mL 甲醇中加入钠 (109 mg, 4.74 mmol)。当固体消失之后, 加入 2-吡嗪脒 (5.0 g, 47.6 mmol)。在室温下搅拌混合物 6 小时, 并加入氯化铵 (2.8 g, 52.3 mmol)。然后在室温下搅拌混合物 18 小时。向反应混合物中加入乙醚 (50 mL), 并通过过滤收集沉淀。用乙醚 (×2) 洗涤固体, 并在真空烘箱内干燥以得到白色固体状 2-吡嗪羧脒盐酸盐 (6.5 g)。MS:m/z 123.1 (M+H)。

或者, 可如下制备 2-吡嗪羧脒盐酸盐: 在 0℃ 下用氯化氢气体处理 2-吡嗪脒 (21 g, 200 mmol) 于 10 mL 甲醇与 120 mL 乙醚混合物中的溶液。然后在 5℃ 下储存混合物 3 天。过滤收集沉淀并干燥。这一固体然后悬浮于 100 mL 乙醇中, 并在 0℃ 下用铵气体处理混合物。然后在 5℃ 下储存混合物 4 天, 并过滤。浓缩滤出液以得到棕褐色固体状 2-吡嗪羧脒盐酸盐 (2.8 g)。

步骤 B: 4,6-二氯-2-吡嗪-2-基-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶

在 180℃ 下于氮气氛中, 搅拌 2-(2,4,6-三氟苯基)丙二酸二乙酯 (US 6,156,925) (870 mg, 3.0 mmol)、2-吡嗪羧脒盐酸盐 (500 mg, 3.15 mmol) 和 600 mg 三丁胺的混合物 1 小时, 并冷却至室温。使混合物冷却至室温, 并用 1.0 N 盐酸处理。过滤收集沉淀, 用水洗涤并干燥以得到棕褐色固体状 2-吡嗪-2-基-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4,6-二醇 (401 mg), 其直接用于下一步骤。

在 110℃ 下将 2-吡嗪-2-基-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4,6-二醇 (401 mg) 于 5 mL 氧氯化磷和 1 mL 2,6-二甲基吡啶中的混合物加热 16 小时。在真空中去除过量的氧氯化磷, 并将所得残余物溶解于乙酸乙酯中。用水和饱和氯化钠洗涤有机层, 经硫酸镁干燥, 并浓缩。用经己烷中的 20% 乙酸乙酯至己烷中的 33% 乙酸乙酯梯度洗提的硅胶层析分离残余物。浓缩后提供红色固体状 4,6-二氯-2-吡嗪-2-基-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶 (201 mg)。MS:m/z 356.9 (M+H)。

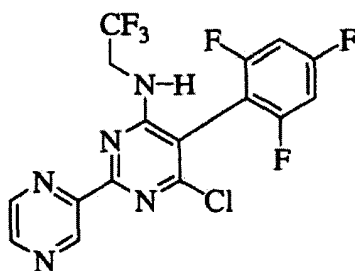
步骤 C: 6-氯-2-吡嗪-2-基-N-[(1S)-2, 2, 2-三氟-1-甲基乙基]-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-4-胺

在 90℃ 下于密封管中搅拌 4, 6-二氯-2-吡嗪-2-基-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶 (205 mg, 0.57 mmol)、(1S)-2, 2, 2-三氟-1-甲基乙胺盐酸盐 (298 mg, 2 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (258 mg, 2 mmol) 于 5 mL N,N-二甲基甲酰胺中的混合物 18 小时。使反应混合物在乙酸乙酯与饱和氯化钠之间分溶。用饱和氯化钠 (×3) 洗涤有机层, 经硫酸镁干燥, 并浓缩。用经己烷中的 20% 乙酸乙酯至己烷中的 50% 乙酸乙酯梯度洗提的硅胶层析分离残余物。浓缩后提供淡黄色固体状 6-氯-2-吡嗪-2-基-N-[(1S)-2, 2, 2-三氟-1-甲基乙基]-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-4-胺 (111 mg)。MS:m/z 434.1 (M+H)。

与实例 3 相似地合成实例 4-14。

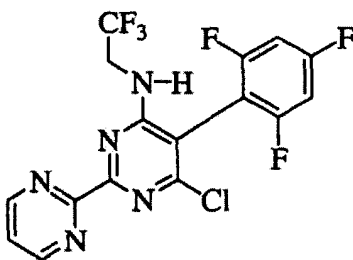
实例 4

6-氯-2-吡嗪-2-基-N-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(2, 4, 6-三氟苯基)嘧啶-4-胺; 419.9 (M+H)



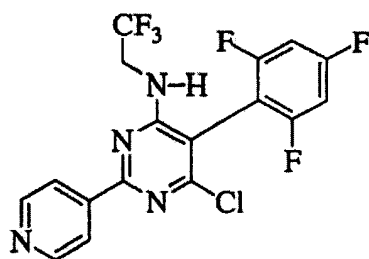
实例 5

6-氯-N-(2, 2, 2-三氟乙基)-5-(2, 4, 6-三氟苯基)-2, 2'-二嘧啶-4-胺; 420.0 (M+H)



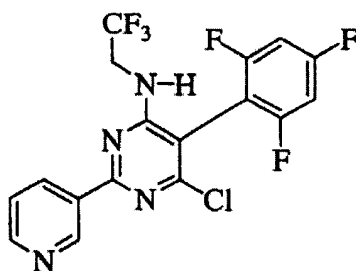
实例 6

6-氯-2-吡啶-4-基-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺; (419.0)



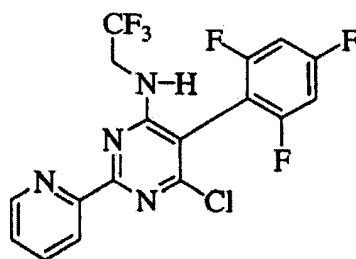
实例 7

6-氯-2-吡啶-3-基-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺;
419.1 (M+H)



实例 8

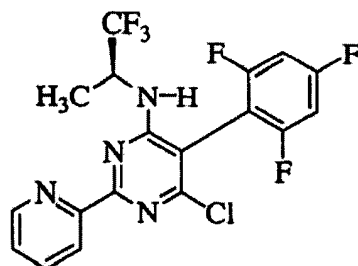
6-氯-2-吡啶-2-基-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺; 419.0
(M+H)



实例 9

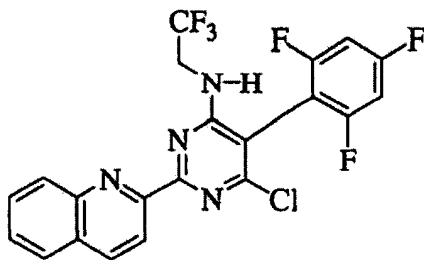
6-氯-2-吡啶-2-基-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶

-4-胺; 433.0 (M+H)



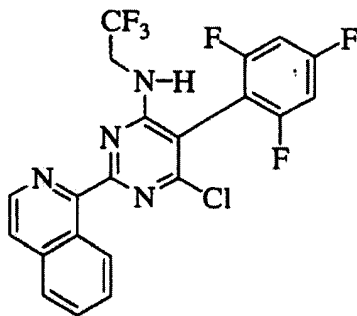
实例 10

6-氯-2-喹啉-2-基-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺; 469.0 (M+H)



实例 11

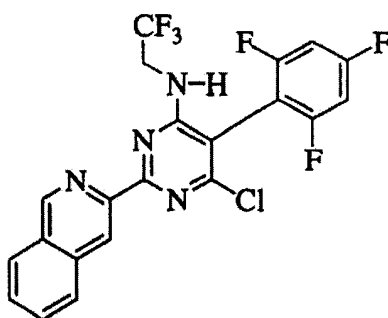
6-氯-2-异喹啉-1-基-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺; 469.0 (M+H)



实例 12

6-氯-2-异喹啉-3-基-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺; 469.0

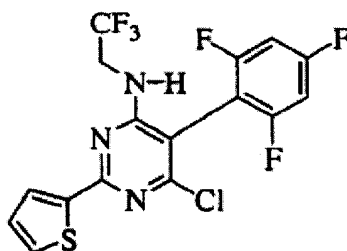
(M+H)



实例 13

6-氯-2-噻吩-2-基-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺; 424.0

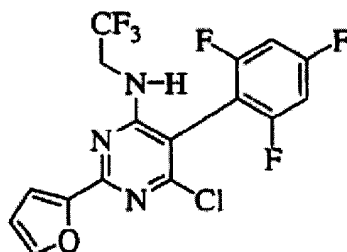
(M+H)



实例 14

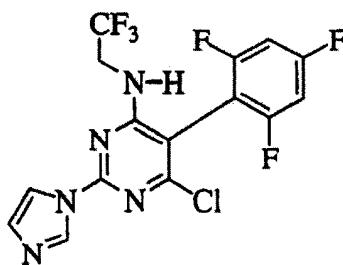
6-氯-2-(2-呋喃基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺; 408.0

(M+H)



实例 15

6-氯-2-(1H-咪唑-1-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺;



步骤 A: 5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-2,4,6-三醇

在室温下向 2-(2,4,6-三氟苯基)丙二酸二乙酯 (580 mg, 2.0 mmol, US6,156,925) 和脲 (360 mg, 6.0 mmol) 于 10 mL 乙醇中的混合物中加入氢化钠 (矿物油中 60%, 160 mg, 4.0 mmol)。然后在 80℃ 下加热混合物 3 天, 冷却至室温, 并在乙酸乙酯与 1 N 盐酸之间分溶。用乙酸乙酯萃取水层, 并经硫酸镁干燥所组合的有机萃取物, 并浓缩。用经乙酸乙酯至乙酸乙酯中的 10% 甲醇梯度洗提的硅胶层析分离残余物。浓缩后提供淡棕褐色固体状 5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-2,4,6-三醇 (148 mg)。MS:m/z 257.0 (M-H)。

步骤 B: 4,6-二氯-2-(1H-咪唑-1-基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶

在 110℃ 下加热 5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-2,4,6-三醇 (258 mg, 1.0 mmol) 于 2.5 mL 氧氯化磷和 0.5 mL 2,6-二甲基吡啶中的混合物 16 小时。在真空中去除过量的氧氯化磷, 并将所得残余物溶解于二氯甲烷与己烷的 1:1 混合物中。有机层经含水硅酸镁过滤, 并浓缩滤出液以提供暗色固体状粗 2,4,6-三氯-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶 (104 mg)。

在室温下搅拌上述 2,4,6-三氯-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶 (104 mg)、咪唑 (23 mg, 0.33 mmol) 和碳酸钾 (92 mg, 0.66 mmol) 于 2 mL N,N-二甲基甲酰胺中的混合物 3 小时。使混合物在乙酸乙酯与氯化钠之间分溶。用饱和氯化钠 (×4) 洗涤有机层, 经硫酸镁干燥, 并浓缩。用经己烷至己烷中的 50% 乙酸乙酯梯度洗提的硅胶层析分离残余物。浓缩后提供棕褐色固体状 4,6-二氯-2-(1H-咪唑-1-基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶 (71 mg, 熔点 72-74℃)。MS:m/z 345.2 (M+H)。

步骤 C: 6-氯-2-(1H-咪唑-1-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺

在室温下搅拌 4,6-二氯-2-(1H-咪唑-1-基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶 (35 mg, 0.10 mmol) 和 2,2,2-三氟乙胺 (50 mg, 0.5 mmol) 于 2 mL N,N-二甲基甲酰胺中的溶液 1 小时。加入饱和氯化钠溶液, 并用乙酸乙酯萃取产物。用饱和氯化钠 (×4) 洗涤有机

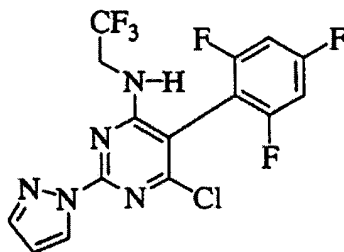
溶液，经硫酸镁干燥，并浓缩。用经己烷中的 20%乙酸乙酯至己烷中的 50%乙酸乙酯梯度洗提的硅胶层析分离残余物。浓缩后提供淡棕褐色固体状 6-氯-2-(1H-咪唑-1-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺 (36 mg, 熔点 168-170°C)。

MS:m/z 408.2 (M+H)。

与实例 15 相似地合成实例 16-18。

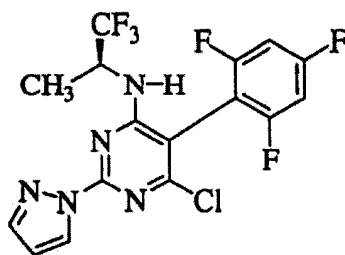
实例 16

6-氯-2-(1H-吡唑-1-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺;
407.9 (M+H)



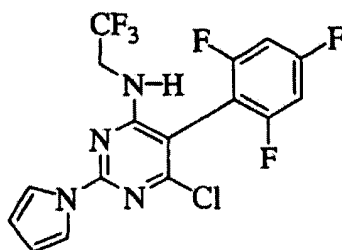
实例 17

6-氯-2-(1H-吡唑-1-基)-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺; 422.0 (M+H)



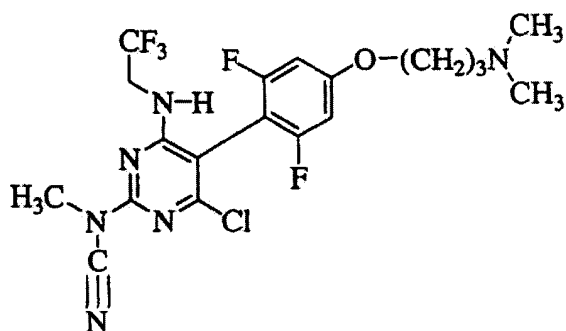
实例 18

6-氯-2-(1H-吡咯-1-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺;
407.1 (M+H)



实例 19

4-氯-5-{4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-6-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]嘧啶-2-基(甲基)氰胺;



向氢化钠（矿物油中 60%，12 mg，0.30 mmol）于 2 mL 二甲亚砜中的经搅拌混合物中加入 3-二甲基氨基-1-丙醇（27 μ L，0.23 mmol）。然后在室温下搅拌混合物 1 小时。然后加入 4-氯-6-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-2-基(甲基)氰胺（60 mg，0.152 mmol），在 60℃ 下加热反应混合物 4 小时，并用乙酸乙酯稀释。用水和饱和氯化钠洗涤有机层，经硫酸镁干燥，并浓缩。用经乙酸乙酯至乙酸乙酯中的 50% 甲醇至甲醇梯度洗提的硅胶层析分离残余物。浓缩后提供淡黄色半固体状 4-氯-5-{4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-6-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]嘧啶-2-基(甲基)氰胺（20 mg）。MS: m/z 479.3 (M+H)。

实例 19a

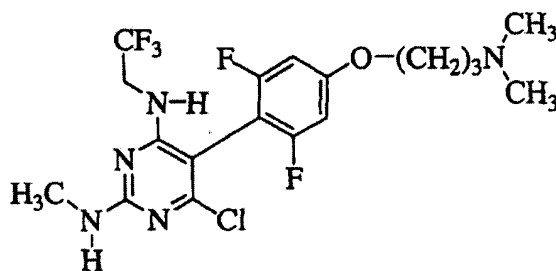
4-氯-5-{4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-6-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]嘧啶-2-基(甲基)氰胺盐酸盐;

将 4-氯-5-{4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-6-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]嘧啶-2-基(甲基)氰胺（165 mg）溶解于二氯甲烷中并过滤。对滤出液鼓入氯化氢气

体。浓缩后提供红色固体状盐酸盐 (170 mg)。

实例 20

6-氯-5-{4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-N²-甲基-N⁴-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-2,4-二胺;



实例 20a

6-氯-5-{4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-N²-甲基-N⁴-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-2,4-二胺三氟乙酸盐

实例 19b

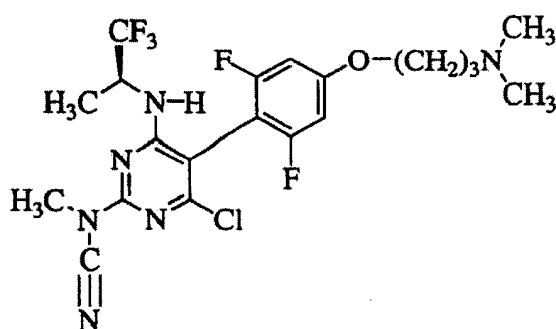
4-氯-5-{4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-6-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]嘧啶-2-基(甲基)氰胺三氟乙酸盐

向氢化钠(矿物油中 60%, 308 mg, 7.7 mmol)于 10 mL 二甲亚砜中的经搅拌混合物中加入 3-二甲基氨基-1-丙醇 (0.91 mL, 7.7 mmol)。然后在室温下搅拌混合物 1 小时。然后加入 4-氯-6-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-2-基(甲基)氰胺 (762 mg, 1.93 mmol), 并在 90°C 下加热反应混合物 1 小时, 并用乙酸乙酯稀释。用水和饱和氯化钠洗涤有机层, 经硫酸镁干燥, 并浓缩。用经乙酸乙酯至乙酸乙酯中的 50% 甲醇至甲醇梯度洗提的硅胶层析分离残余物。浓缩后提供淡黄色固体, 其进一步通过 HPLC 纯化以产生白色固体状 6-氯-5-{4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-N²-甲基-N⁴-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-2,4-二胺三氟乙酸盐 (8 mg), MS: m/z 454.3 (M+H) 和白色固体状 4-氯-5-{4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-6-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]嘧啶-2-基(甲基)氰胺三氟乙酸盐 (50 mg), MS: m/z 479.3 (M+H)。

与实例 19 相似地合成实例 21-23。

实例 21

(4-氯-5-{4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-6-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺基)嘧啶-2-基)甲基氰胺; 493.2 (M+H)

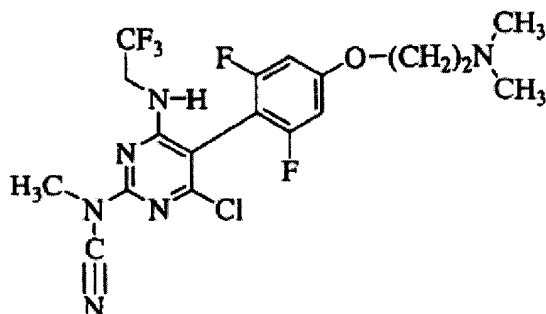


实例 21a

(4-氯-5-{4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-6-{[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]胺基}嘧啶-2-基)甲基氰胺盐酸盐; 493.2 (M+H)

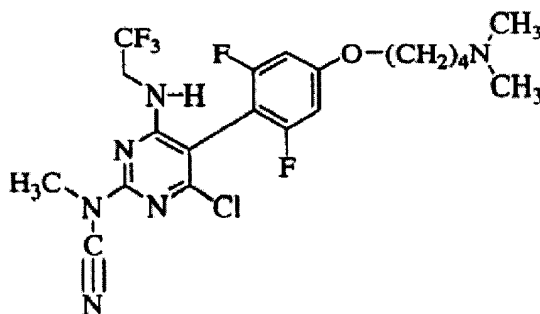
实例 22

4-氯-5-{4-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-2,6-二氟苯基}-6-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]嘧啶-2-基(甲基)氰胺; 465.2 (M+H)



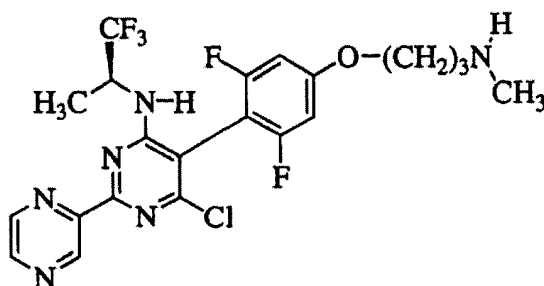
实例 23

{4-氯-5-{4-[4-(二甲基氨基)丁氧基]-2,6-二氟苯基}-6-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]嘧啶-2-基}甲基氰胺; 493.2 (M+H)



实例 24

6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(甲基氨基)丙氧基]苯基}-2-吡嗪-2-基-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺;



在室温下向 6-氯-2-吡嗪-2-基-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺 (251 mg, 0.58 mmol) 和 3-(甲基氨基)丙-1-醇 (267 mg, 3.0 mmol) 于 3 mL 二甲亚砜中的溶液中加入氢化钠 (矿物油中 60%, 120 mg, 3.0 mmol)。在 60°C 下搅拌混合物 2 小时, 冷却至室温, 并在乙酸乙酯与饱和氯化钠之间分溶。用饱和氯化钠 (×3) 洗涤有机层, 经硫酸镁干燥, 并浓缩。用经乙酸乙酯至乙酸乙酯中的 50% 甲醇梯度洗提的硅胶层析分离残余物。浓缩后提供淡棕褐色固体状 6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(甲基氨基)丙氧基]苯基}-2-吡嗪-2-基-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺 (181 mg, 熔点 48-50°C)。MS: m/z 503.1 (M+H)。

实例 24a

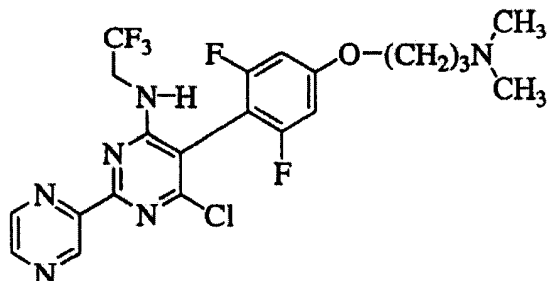
6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(甲基氨基)丙氧基]苯基}-2-吡嗪-2-基-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺盐酸盐;

将如此获得的产物溶解于二氯甲烷中并过滤。对滤出液鼓入氯化氢气体。浓缩后提供红色固体状盐酸盐 (210 mg)。

与实例 24 相似地合成实例 25-30。

实例 25

6-氯-5-{4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-2-吡嗪-2-基-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-4-胺; 503.0 (M+H)

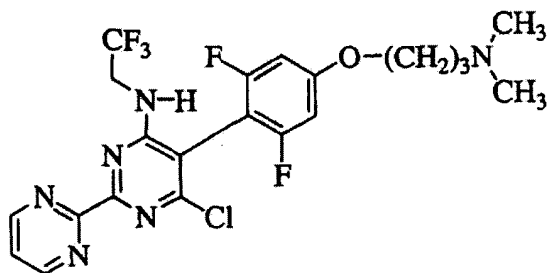


实例 25a

6-氯-5-{4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-2-吡嗪-2-基-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-4-胺盐酸盐; 503.0 (M+H)

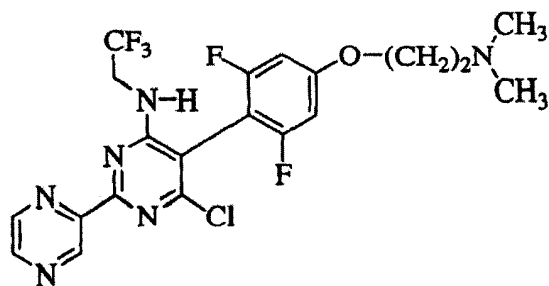
实例 26

6-氯-5-{4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-N-(2,2,2-三氟乙基)-2,2'-二嘧啶-4-胺; 503.1 (M+H)



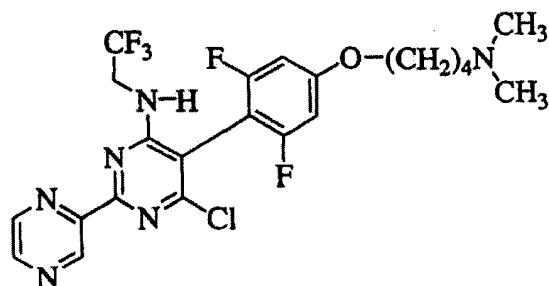
实例 27

6-氯-5-{4-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-2,6-二氟苯基}-2-吡嗪-2-基-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-4-胺; 489.2 (M+H)



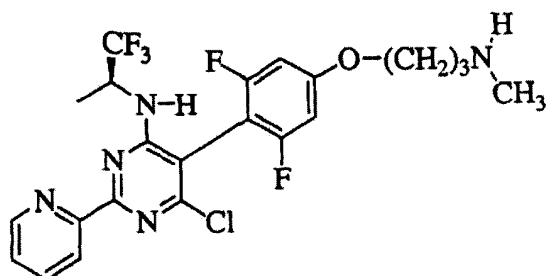
实例 28

6-氯-5-{4-[4-(二甲基氨基)丁氧基]-2,6-二氟苯基}-2-吡啶-2-基-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-4-胺; 517.2 (M+H)



实例 29

6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(甲基氨基)丙氧基]苯基}-2-吡啶-2-基-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺; 502.1 (M+H)

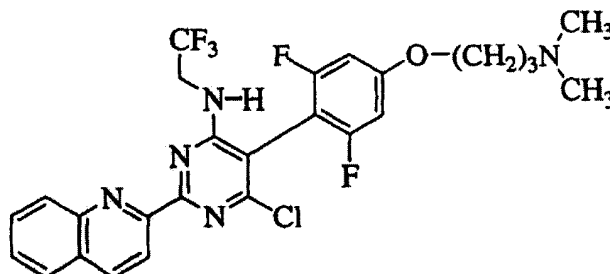


实例 29a

6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(甲基氨基)丙氧基]苯基}-2-吡啶-2-基-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺盐酸盐

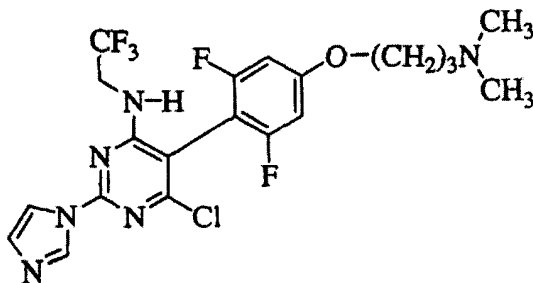
实例 30

6-氯-5-{4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-2-喹啉-2-基-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-4-胺; 552.1 (M+H)



实例 31

6-氯-5-{4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-2-(1H-咪唑-1-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-4-胺;

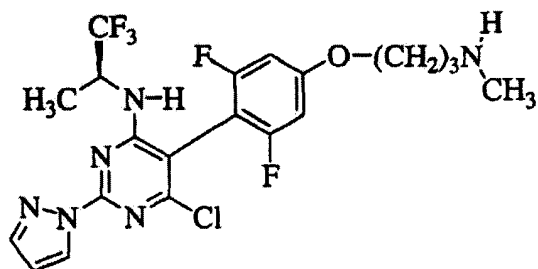


在室温下向 6-氯-2-(1H-咪唑-1-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺 (20 mg, 0.05 mmol) 和 3-二甲基氨基-1-丙醇 (103 mg, 1.0 mmol) 于 3 mL 二甲亚砜中的溶液中加入氢化钠 (矿物油中 60%, 40 mg, 1.0 mmol)。在 60°C 下搅拌混合物 2 小时, 冷却至室温, 并在乙酸乙酯与饱和氯化钠之间分溶。用饱和氯化钠 (×3) 洗涤有机层, 经硫酸镁干燥, 并浓缩。用经乙酸乙酯至乙酸乙酯中的 50% 甲醇梯度洗提的硅胶层析分离残余物。浓缩后提供淡棕褐色固体状 6-氯-5-{4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-2-(1H-咪唑-1-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-4-胺 (16 mg, 熔点 47-49°C)。MS: m/z 491.1 (M+H)。

与实例 24 和 31 相似地合成实例 32。

实例 32

6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(甲基氨基)丙氧基]苯基}-2-(1H-吡唑-1-基)-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺; 491.0 (M+H)

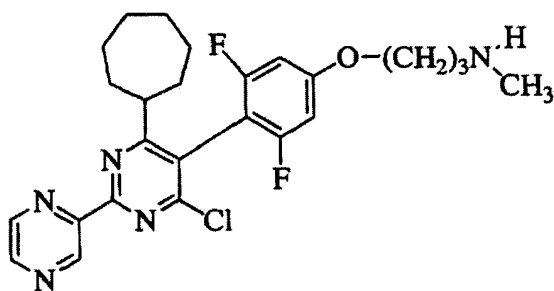


实例 32a

6-氯-5-{2,6-二氟-4-[3-(甲基氨基)丙氧基]苯基}-2-(1H-吡唑-1-基)-N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基]嘧啶-4-胺盐酸盐; 491.0 (M+H)

实例 33

N-{3-[4-(4-氯-6-环庚基-2-吡嗪-2-基嘧啶-5-基)-3,5-二氟苯氧基]丙基}-N-甲基胺;



实例 33a

N-{3-[4-(4-氯-6-环庚基-2-吡嗪-2-基嘧啶-5-基)-3,5-二氟苯氧基]丙基}-N-甲基三氟乙酸盐;

步骤 A: 3-环庚基-3-酮基-2-(2,4,6-三氟苯基)丙酸乙酯

在 50℃ 下搅拌 2,4,6-三氟苯基乙酸 (570 mg, 3.0 mmol)、碘乙烷 (1.56 g, 10 mmol) 和碳酸钾 (1.38 g, 10 mmol) 于 5 mL 二甲亚砜中的混合物 3 小时, 并冷却至室温。使

混合物在乙醚与水之间分溶。用水和饱和氯化钠洗涤有机层，经硫酸镁干燥，并经含水硅酸镁过滤。浓缩滤出液以得到淡黄色油状 2,4,6-三氟苯基乙酸乙酯 (581 mg, 2.66 mmol)。使环庚烷羧酸 (5.0 g, 35.2 mmol) 于 25 mL 亚硫酸氯中的混合物回流 1 小时，并浓缩。如此获得的粗氯化环庚烷羧酸直接用于下一步。将 2,4,6-三氟苯基乙酸乙酯 (436 mg, 2.0 mmol) 于 3 mL 四氢呋喃中的溶液冷却至 -78°C，并在搅拌的同时逐滴加入二异丙基酰胺锂（于庚烷/四氢呋喃/乙苯中 2.0 M, 1.0 mL, 2.0 mmol）。在 -78°C 下搅拌混合物 1 小时，并逐滴加入氯化环庚烷羧酸 (321 mg, 2.0 mmol)。将混合物温热至室温，并用 2 mL 1.0 N 盐酸酸化。用乙酸乙酯萃取产物。用饱和氯化钠洗涤有机层，经硫酸镁干燥，并浓缩。用经己烷至己烷中的 10% 乙酸乙酯梯度洗提的硅胶层析分离残余物。浓缩后提供无色油状 3-环庚基-3-酮基-2-(2,4,6-三氟苯基)丙酸乙酯 (410 mg)。MS: m/z 341.2 (M-H)。

步骤 B: 6-环庚基-2-吡嗪-2-基-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-醇;

在 160°C 下于氮气氛围中搅拌 3-环庚基-3-酮基-2-(2,4,6-三氟苯基)丙酸乙酯 (649 mg, 1.9 mmol) 和 2-吡嗪羧脒盐酸盐 (452 mg, 2.85 mmol) 于 1.5 mL 三丁胺中的混合物 4 小时。将混合物冷却至室温并倾析出过量的三丁胺。用己烷洗涤残余物，并用经乙酸乙酯中的 10% 甲醇洗提的硅胶层析分离。浓缩后提供淡黄色固体状 6-环庚基-2-吡嗪-2-基-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-醇。MS: m/z 401.2 (M+H)。

步骤 C: {3-[4-(4-环庚基-6-羟基-2-吡嗪-2-基嘧啶-5-基)-3,5-二氟苯氧基]丙基}甲基胺基甲酸叔丁酯;

在室温下向氢化钠（矿物油中 60%, 102 mg, 2.55 mmol）于 4 mL 二甲亚砜中的混合物中加入 3-(甲基胺基)丙-1-醇 (224 mg, 2.51 mmol)。在室温下搅拌混合物 1 小时，并加入 6-环庚基-2-吡嗪-2-基-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-醇 (336 mg, 0.84 mmol)。在 60°C 下搅拌混合物 14 小时，并冷却至室温。加入二碳酸二叔丁酯 (550 mg, 2.5 mmol)，并在室温下搅拌混合物 16 小时。用乙酸乙酯稀释混合物。用水和饱和氯化钠洗涤有机层，经硫酸镁干燥，并浓缩。用经乙酸乙酯中的 10% 甲醇洗提的硅胶层析分离残余物。浓缩后提供淡黄色固体状 {3-[4-(4-环庚基-6-羟基-2-吡嗪-2-基嘧啶-5-基)-3,5-二氟苯氧基]丙基}甲基胺基甲酸叔丁酯 (320 mg)。MS: m/z 570.3 (M+H)。

步骤 D: N-{3-[4-(4-氯-6-环庚基-2-吡嗪-2-基嘧啶-5-基)-3,5-二氟苯氧基]丙基}-N-甲胺;

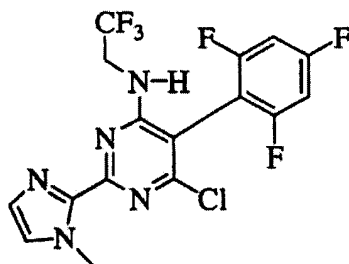
向 {3-[4-(4-环庚基-6-羟基-2-吡嗪-2-基嘧啶-5-基)-3,5-二氟苯氧基]丙基}甲基胺基甲酸叔丁酯 (130 mg, 0.23 mmol) 中加入 2.0 mL 氧氯化磷和 1.0 mL 2,6-二甲基

吡啶，并在 110℃ 下加热混合物 12 小时。在真空中去除过量的氧氯化磷，并用经己烷中的 30% 乙酸乙酯洗提的硅胶层析分离所得残余物。浓缩后提供淡黄色半固体状 {3-[4-(6-氯-4-环庚基-2-吡嗪-2-基嘧啶-5-基)-3,5-二氟苯氧基]丙基} 甲基胺基甲酸叔丁酯 (23 mg)。MS: m/z 588.0 (M+H)。将这一产物溶解于 2 mL 二氯甲烷中，并加入 2.3 mL 三氟乙酸。在 40℃ 下搅拌混合物 20 小时，并在真空中浓缩，产生淡黄色半固体状作为三氟乙酸盐的 N-{3-[4-(4-氯-6-环庚基-2-吡嗪-2-基嘧啶-5-基)-3,5-二氟苯氧基]丙基}-N-甲胺 (24 mg)。MS: m/z 488.2 (M+H)。

与实例 3 相似地合成实例 34-37。

实例 34

6-氯-2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺; 422.0 (M+H)



步骤 A: 1-甲基-2-咪唑脒

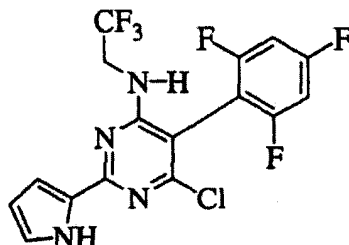
将 1-甲基-2-咪唑羧醛 (1.7 g, 15.4 mmol) 在 10 mL 甲醇中搅拌。然后加入 *N,N*-二甲基胍 (1.4 g, 23.3 mmol)。搅拌混合物 5 小时，并将所得脒溶液在 0℃ 下逐滴加入六水合单过氧邻苯二甲酸镁 (23.9 g, 80%, 38.6 mmol) 于 20 mL 甲醇中的溶液中。使所得反应混合物温热至室温保持过夜，并浓缩。用水稀释残余物，然后用二氯甲烷 (×3) 萃取。用饱和氯化钠洗涤所组合的有机物，经硫酸镁干燥，并浓缩。用己烷中的 40% 乙酸乙酯洗提，将残余物层析分离以得到黄色油状 1-甲基-2-咪唑脒。

步骤 B: 1-甲基-2-咪唑脒盐酸盐

在搅拌的同时向密封管内的 10 mL 甲醇中加入氢化钠 (440 mg, 11 mmol)。加入 1-甲基-2-咪唑脒 (1.18 g, 11 mmol)。在室温下搅拌混合物 20 小时，并加入氯化铵 (588 mg, 11 mmol)。然后密封瓶，并在 80℃ 下搅拌 8 小时，并冷却至室温。过滤混合物，并浓缩滤出液。用乙醚中的 1% 甲醇处理残余物，过滤收集沉淀并干燥以得到灰色固体状 1-甲基-2-咪唑脒盐酸盐 (1.6 g)。MS: m/z 125.2 (M+H)。

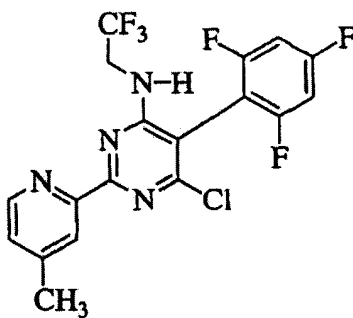
实例 35

6-氯-2-(1H-吡咯-2-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺;
407.0 (M+H)



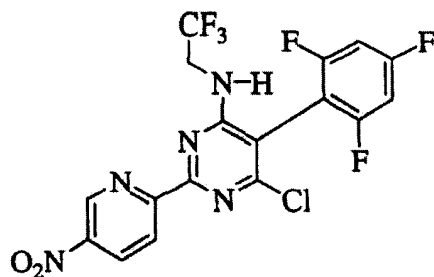
实例 36

6-氯-2-(4-甲基吡啶-2-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺; 433.0 (M+H)



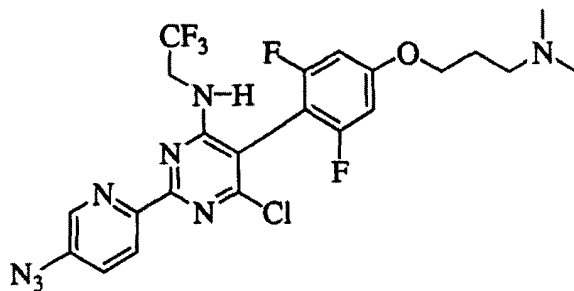
实例 37

6-氯-2-(5-硝基吡啶-2-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺; 464.0 (M+H)



实例 38

2-(5-叠氮基吡啶-2-基)-6-氯-5-{4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-*N*-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-4-胺;



步骤 A: 2-(5-氨基吡啶-2-基)-6-氯-*N*-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺

在 100℃ 下加热 6-氯-2-(5-硝基吡啶-2-基)-*N*-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺 (101 mg, 0.22 mmol) 和铁粉 (256 mg, 4.58 mmol) 于 2 mL 甲醇和 1 mL 乙酸中的混合物 1 小时。将反应混合物冷却至室温, 并用乙酸乙酯稀释。用饱和碳酸氢钠洗涤有机层, 然后用饱和氯化钠洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 并在减压下干燥以产生淡黄色油状 2-(5-氨基吡啶-2-基)-6-氯-*N*-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺 (100 mg)。MS: m/z 434.2 ($M+H$)。这一产物不经进一步纯化即用于下一步。

步骤 B: 2-(5-叠氮基吡啶-2-基)-6-氯-5-{4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-*N*-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-4-胺

向氢化钠 (33.6 mg, 0.84 mmol) 于 2 mL 二甲基硫中的混合物中缓慢加入 *N,N*-二甲基氨基丙-1-醇 (99 μ L, 0.84 mmol)。30 分钟后, 加入 2-(5-氨基吡啶-2-基)-6-氯-*N*-(2,2,2-三氟乙基)-5-(2,4,6-三氟苯基)嘧啶-4-胺 (100 mg, 来自步骤 A), 并在 60

℃下加热所得反应混合物 4 小时。将反应混合物冷却至室温，并用乙酸乙酯稀释。用水洗涤有机层，然后用饱和氯化钠溶液洗涤，经硫酸镁干燥，过滤，浓缩并在减压下干燥以产生黄色半固体状 2-(5-氨基吡啶-2-基)-6-氯-5-{4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-2,6-二氟苯基}-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-4-胺 (60 mg)。MS: m/z 517.3 (M+H)。这一产物不经进一步纯化即用于下一步。