



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02817726.6

[43] 公开日 2004 年 12 月 8 日

[11] 公开号 CN 1553894A

[22] 申请日 2002. 7. 10 [21] 申请号 02817726. 6

[30] 优先权

[32] 2001. 7. 10 [33] US [31] 60/304,252

[32] 2002. 3. 6 [33] US [31] 60/361,936

[86] 国际申请 PCT/US2002/021714 2002. 7. 10

[87] 国际公布 WO2003/006428 英 2003. 1. 23

[85] 进入国家阶段日期 2004. 3. 10

[71] 申请人 辛塔医药品有限公司

地址 美国马萨诸塞州

[72] 发明人 古屋圭三 孙利军 陈寿军

辰田宪昭 武亚明 小野光则

夏志强

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 过晓东

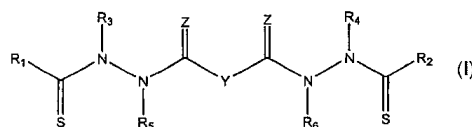
权利要求书 41 页 说明书 37 页 附图 26 页

[54] 发明名称 紫杉醇增强化合物

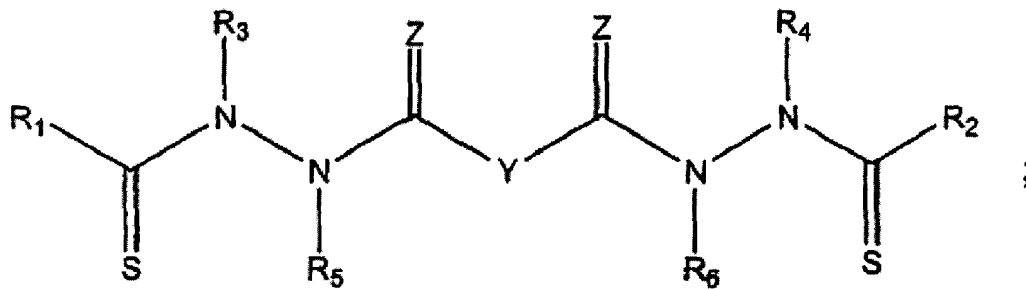
[57] 摘要

本发明的一个实施方案是由结构式(I)表示的一种化合物，其中 Y 是取代或未取代的直链烃基的共价键。另外，Y 和与其相连的两侧的 >C=Z 一起构成取代或未取代的芳香基团。优选地，Y 是共价键或 -C(R₇,R₈)-。R₁ 是脂族基，取代的脂族基，非芳香族的杂环基团，或者取代的非芳香族的杂环基团。R₂-R₄ 独立地是 -H，脂族基，取代的脂族基，非芳香族的杂环基团，取代的非芳香族的杂环基团，芳基或者取代的芳基，或者 R₁ 和 R₃ 与其相连的碳原子和氮原子一起，和/或 R₂ 和 R₄ 与其相连的碳原子和氮原子一起，构成非芳香族的杂环，并可选择地，与一个芳香环相融合。R₅-R₆ 独立地是 -H，脂族基或取代的脂族基，或者 R₇ 是 -H，R₈ 是取代的或未取代的芳基，或者，R₇ 和 R₈ 一起构成 C₂-C₆ 取代或未取代的亚烷基。Z 是 =O 或者 =S。本发明也公开了包含本发明的化合

物和药学可接受的载体或稀释剂的药物组合物。



1. 一种由下述结构式表示的化合物:



或其药学可接受的盐, 其中:

Y 是共价键, 次苯基或取代或未取代的直链烃基, 或者, Y 和与其相连的两侧的 $>C=Z$ 一起构成取代或未取代的芳香基团;

R_1 是脂族基, 取代的脂族基, 非芳香族的杂环基团, 或者取代的非芳香族的杂环基团;

R_2 - R_4 独立地是 -H, 脂族基, 取代的脂族基, 非芳香族的杂环基团, 取代的非芳香族的杂环基团, 芳基或者取代的芳基, 或者 R_1 和 R_3 和与其相连的碳原子和氮原子一起, 和/或 R_2 和 R_4 和与其相连的碳原子和氮原子一起, 构成非芳香族的杂环, 并可选择地, 与一个芳香环相融合;

R_5 - R_6 独立地是 -H, 脂族基或取代的脂族基, 芳基或取代的芳基;

Z 是 =O 或者 =S;

当 Y 是 $-CH_2-$, R_3 和 R_4 都是苯基并且 R_5 - R_6 都是 -H 的时候, R_1 和 R_2 不都是甲基。

2. 根据权利要求1的化合物，其中：

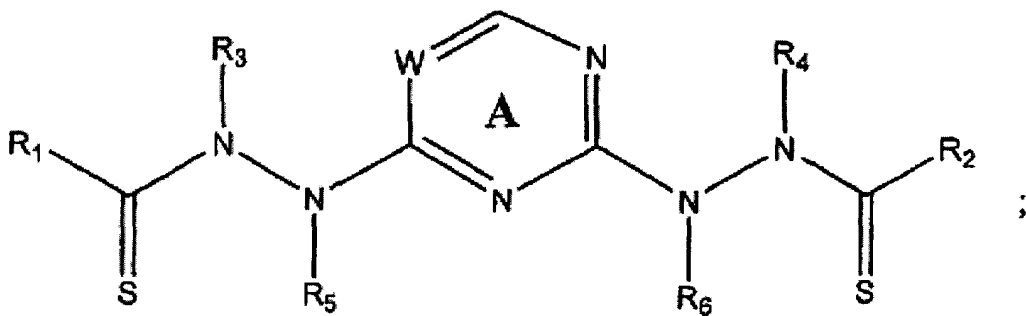
Y 是共价键或取代或未取代的直链烃基，或者，Y 和与其相连的两侧的 $>C=Z$ 一起构成取代或未取代的芳香基团；

R_1 是脂族基或取代的脂族基；

R_2-R_4 独立地是 $-H$ ，脂族基，取代的脂族基，芳基或者取代的芳基，或者 R_1 和 R_3 和与其相连的碳原子和氮原子一起，和/或 R_2 和 R_4 和与其相连的碳原子和氮原子一起，构成非芳香族的杂环，并可选择地，与一个芳香环相融合。

3. 根据权利要求2的化合物，其中 Y 和与其相连的两侧的 $>C=Z$ 一起构成取代或未取代的亚芳基。

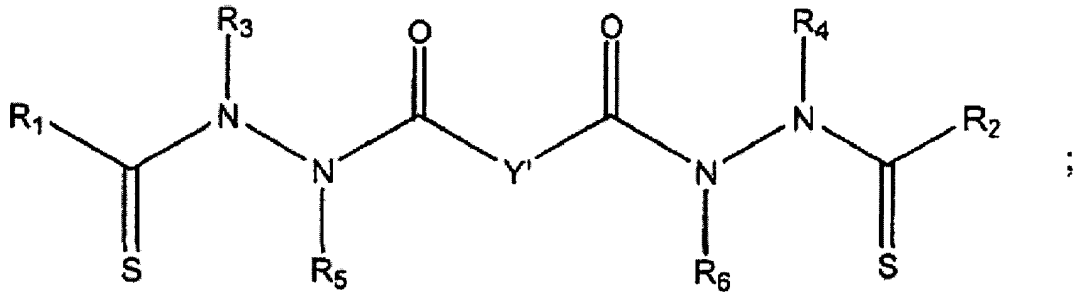
4. 根据权利要求3的化合物，其中所述化合物由下述结构式表示：



其中环 A 是取代或未取代的，W 是 $-CH-$ 或 $-N-$ 。

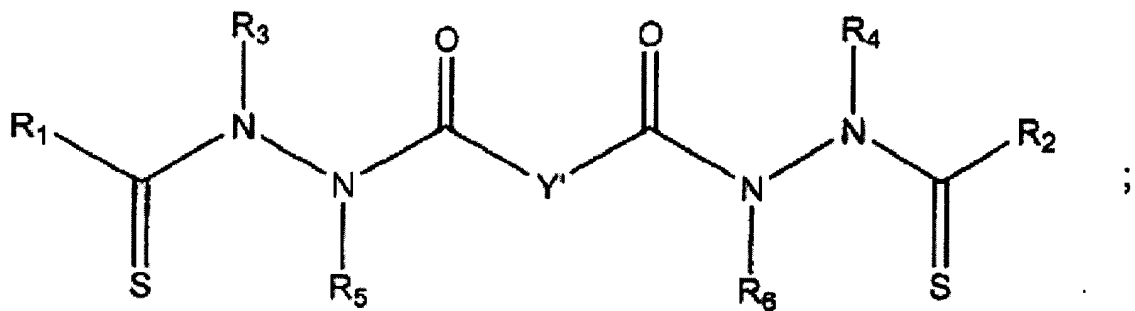
5. 根据权利要求2的化合物，其中 Y 是共价键或取代或未取代的直链烃基。

6. 根据权利要求 2 的化合物，其中所述化合物由下述结构式表示：



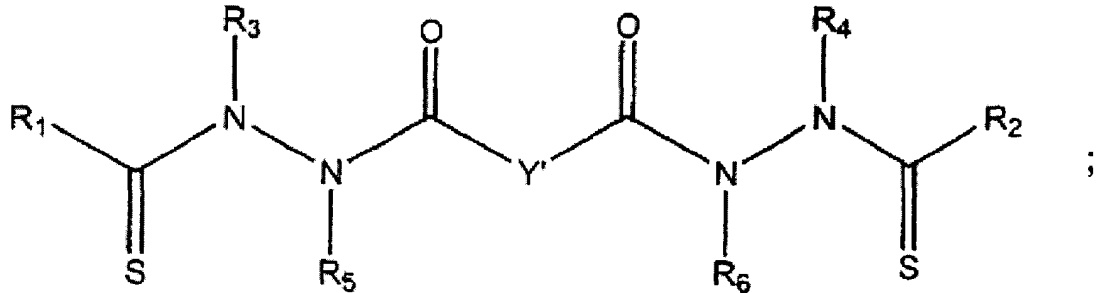
其中 Y' 是共价键或者 $-CR_7R_8-$ ， R_7 和 R_8 分别独立地是 $-H$ ，脂族基或取代的脂族基，或者 R_7 是 $-H$ ， R_8 是取代或未取代的芳基，或者 R_7 和 R_8 一起是 C2-C6 的取代的或未取代的亚芳基。

7. 根据权利要求 1 的化合物，其中所述化合物由下述结构式表示：



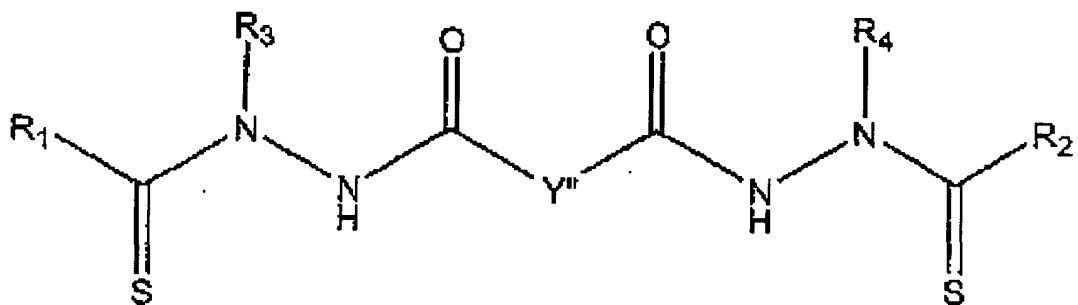
其中 Y' 是共价键或者 $-CR_7R_8-$ ， R_1-R_2 的至少一个是脂族基或取代的脂族基，非芳香族的杂环基团，或取代的非芳香族的杂环基团， R_5-R_8 均是 $-H$ 。

8. 根据权利要求1的化合物，其中所述化合物由下述结构式表示：



其中 Y'是共价键或者 $-CR_7R_8-$ ， R_1-R_2 的至少一个是未取代的 C3-C8 的环脂族基，取代的 C3-C8 的环脂族基，取代的直链或支链脂族基，取代的非芳香族的杂环基团，或未取代的非芳香族的杂环基团， R_7 和 R_8 分别独立地是 $-H$ ，脂族基或取代的脂族基，或者 R_7 是 $-H$ ， R_8 是取代或未取代的芳基，或者 R_7 和 R_8 一起是 C2-C6 的取代的或未取代的亚芳基。

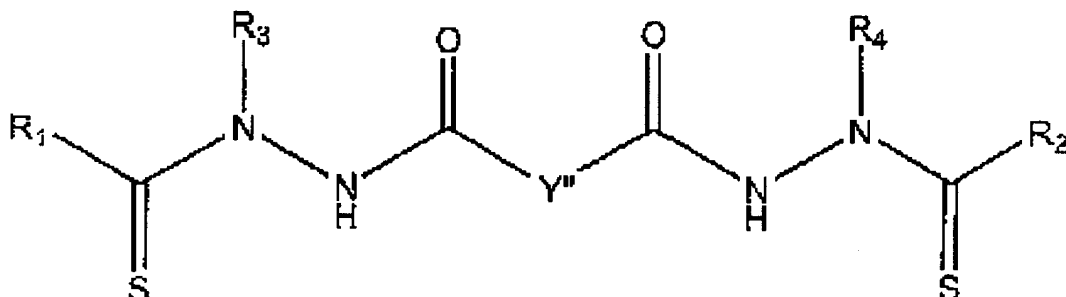
9. 根据权利要求8的化合物，其中 R_3 和 R_4 都是甲基。
10. 根据权利要求6的化合物，其中所述化合物由下述结构式表示：



其中 Y''是共价键或 $-CH_2-$ 。

11. 根据权利要求10的化合物，其中 R_1 和 R_2 是相同的。

12. 根据权利要求 10 的化合物, 其中所述化合物由下述结构式表示:



其中 Y''是共价键或-CH₂-, R₁ 是取代或未取代的脂族基, R₂是取代或未取代的芳基。

13. 根据权利要求 10 的化合物, 其中 R₁ 和 R₂ 是相同的, R₃ 和 R₄ 是相同的。
14. 根据权利要求 13 的化合物, 其中 R₃ 和 R₄ 均是低级烷基或取代的低级烷基。
15. 根据权利要求 14 的化合物, 其中 R₃ 和 R₄ 均是由下列一个或多个基团取代或未取代的低级烷基: -OH, -Br, -Cl, -I, -F, -OR^a, -O-COR^a, -COR^a, -CN, -NO₂, -COOH, -SO₃H, -NH₂, -NHR^a, -N(R^aR^b), -COOR^a, -CHO, -CONH₂, -CONHR^a, -CON(R^aR^b), -NHCOR^a, -NRCOR^a, -NHCONH₂, -NHCONR^aH, -NHCON(R^aR^b), -NR^cCONH₂, -NR^cCONR^aH, -NR^cCON(R^aR^b), -C(=NH)-NH₂, -C(=NH)-NHR^a, -C(=NH)-N(R^aR^b), -C(=NR^c)-NH₂, -C(=NR^c)-NHR^a, -C(=NR^c)-N(R^aR^b), -NH-C(=NH)-NH₂, -NH-C(=NH)-NHR^a, -NH-C(=NH)-N(R^aR^b), -NH-C(=NR^c)-NH₂, -NH-C(=NR^c)-NHR^a, -NH-C(=NR^c)-N(R^aR^b), -NR^dH-C(=NH)-NH₂, -NR^d-C(=NH)-NHR^a, -NR^d-C(=NH)

-N(R^aR^b), -NR^d-C(=NR^c)-NH₂, -NR^d-C(=NR^c)-NHR^a, -NR^d-C(=NR^c)-N(R^aR^b), -NHNH₂, -NHNHR^a, -NHR^aR^b, -SO₂NH₂, -SO₂NHR^a, -SO₂NR^aR^b, -CH=CHR^a, -CH=CR^aR^b, -CR^c=CR^aR^b, -CR^c=CHR^a, -CR^c=CR^aR^b, -CCR^a, -SH, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, 非芳香族的杂环基团, 取代的非芳香族的杂环基团, 苯甲基, 取代的苯甲基, 芳基或取代的芳基, 其中 R^a-R^d 分别独立地是烷基, 取代的烷基, 苯甲基, 取代的苯甲基, 芳香族或取代的芳香族基团, 或者, -NR^aR^d, 一起构成取代的或未取代的非芳香族的杂环基团。

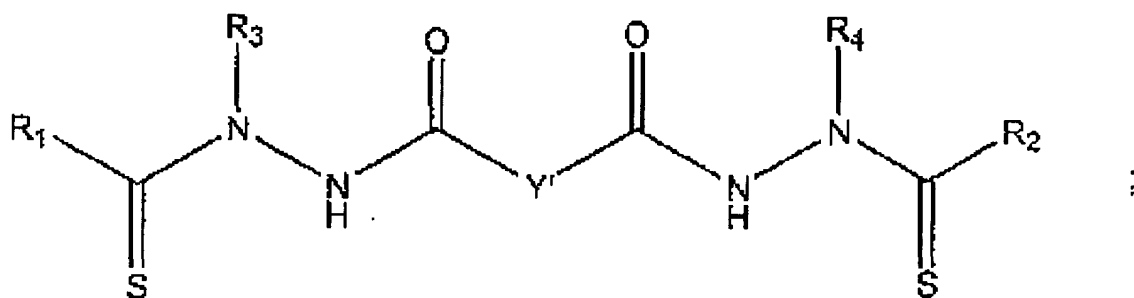
16. 根据权利要求 14 的化合物, 其中 R₃ 和 R₄ 均是甲基或乙基。
17. 根据权利要求 16 的化合物, 其中 R₁ 和 R₂ 均是取代或未取代的脂族基。
18. 根据权利要求 17 的化合物, 其中 R₁ 和 R₂ 均是取代或未取代的环脂族基。
19. 根据权利要求 13 的化合物, 其中 R₃ 和 R₄ 均是杂芳基或取代的杂芳基。
20. 根据权利要求 19 的化合物, 其中 R₁ 和 R₂ 均是脂族基或取代的脂族基。
21. 根据权利要求 13 的化合物, 其中 R₃ 和 R₄ 均是取代的苯基。
22. 根据权利要求 21 的化合物, 其中 R₃ 和 R₄ 均是被至少一个非脂族基的基团取代的苯基。
23. 根据权利要求 22 的化合物, 其中 R₁ 和 R₂ 均是脂族基或取代的脂族基。

24. 根据权利要求 21 的化合物, 其中 R_3 和 R_4 均是被一个或多个下列基团取代的苯基: $-OH$, $-Br$, $-Cl$, $-I$, $-F$, $-OR^a$, $-O-COR^a$, $-COR^a$, $-CN$, $-NO_2$, $-COOH$, $-SO_3H$, $-NH_2$, $-NHR^a$, $-N(R^aR^b)$, $-COOR^a$, $-CHO$, $-CONH_2$, $-CONHR^a$, $-CON(R^aR^b)$, $-NHCOR^a$, $-NRCOR^a$, $-NHCONH_2$, $-NHCONR^aH$, $-NHCON(R^aR^b)$, $-NR^cCONH_2$, $-NR^cCONR^aH$, $-NR^cCON(R^aR^b)$, $-C(=NH)-NH_2$, $-C(=NH)-NHR^a$, $-C(=NH)-N(R^aR^b)$, $-C(=NR^c)-NH_2$, $-C(=NR^c)-NHR^a$, $-C(=NR^c)-N(R^aR^b)$, $-NH-C(=NH)-NH_2$, $-NH-C(=NH)-NHR^a$, $-NH-C(=NH)-N(R^aR^b)$, $-NH-C(=NR^c)-NH_2$, $-NH-C(=NR^c)-NHR^a$, $-NH-C(=NR^c)-N(R^aR^b)$, $-NR^dH-C(=NH)-NH_2$, $-NR^d-C(=NH)-NHR^a$, $-NR^d-C(=NH)-N(R^aR^b)$, $-NR^d-C(=NR^c)-NH_2$, $-NR^d-C(=NR^c)-NHR^a$, $-NR^d-C(=NR^c)-N(R^aR^b)$, $-NHNH_2$, $-NHNHR^a$, $-NHR^aR^b$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^a$, $-SO_2NR^aR^b$, $-CH=CHR^a$, $-CH=CR^aR^b$, $-CR^c=CR^aR^b$, $-CR^c=CHR^a$, $-CR^c=CR^aR^b$, $-CCR^a$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, 烷基, 取代的烷基, 非芳香族的杂环基团, 取代的非芳香族的杂环基团, 苯甲基, 取代的苯甲基, 芳基或取代的芳基, 其中 R^a - R^d 分别独立地是烷基, 取代的烷基, 苯甲基, 取代的苯甲基, 芳香族或取代的芳香族基团, 或者, $-NR^aR^d$, 一起构成取代的或未取代的非芳香族的杂环基团。
25. 根据权利要求 13 的化合物, 其中 R_1 和 R_2 均是低级烷基或取代的低级烷基。
26. 根据权利要求 25 的化合物, 其中 R_3 和 R_4 均是被至少一个非脂族基的基团取代的苯基; R_3 和 R_4 均是烷基或取代的烷基; 或者 R_3 和 R_4 均是杂芳基或取代的杂芳基。
27. 根据权利要求 25 的化合物, 其中 R_1 和 R_2 均是甲基, 乙基, 正丙基, 正丁基, 正戊基或环丙基。

28. 根据权利要求 25 的化合物,其中 R_1 和 R_2 均是 1-甲基环丙基, 2-甲基环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基。
29. 根据权利要求 25 的化合物,其中 R_1 和 R_2 均是被至少一个低级烷基取代的 C3-C8 的环烷基。
30. 根据权利要求 13 的化合物,其中 R_1 和 R_2 均是取代的或未取代的 C3-C8 的环脂族基。
31. 根据权利要求 30 的化合物,其中 R_1 和 R_2 均是环丙基或取代的环丙基。
32. 根据权利要求 30 的化合物,其中 R_1 和 R_2 均是被下列一个或多个基团取代的 C3-C8 的环脂族基: -OH, -Br, -Cl, -I, -F, -OR^a, -O-COR^a, -COR^a, -CN, -NO₂, -COOH, -SO₃H, -NH₂, -NHR^a, -N(R^aR^b), -COOR^a, -CHO, -CONH₂, -CONHR^a, -CON(R^aR^b), -NHCOR^a, -NRCOR^a, -NHCONH₂, -NHCONR^aH, -NHCON(R^aR^b), -NR^cCONH₂, -NR^cCONR^aH, -NR^cCON(R^aR^b), -C(=NH)-NH₂, -C(=NH)-NHR^a, -C(=NH)-N(R^aR^b), -C(=NR^c)-NH₂, -C(=NR^c)-NHR^a, -C(=NR^c)-N(R^aR^b), -NH-C(=NH)-NH₂, -NH-C(=NH)-NHR^a, -NH-C(=NH)-N(R^aR^b), -NH-C(=NR^c)-NH₂, -NH-C(=NR^c)-NHR^a, -NH-C(=NR^c)-N(R^aR^b), -NR^dH-C(=NH)-NH₂, -NR^d-C(=NH)-NHR^a, -NR^d-C(=NH)-N(R^aR^b), -NR^d-C(=NR^c)-NH₂, -NR^d-C(=NR^c)-NHR^a, -NR^d-C(=NR^c)-N(R^aR^b), -NHNH₂, -NHNHR^a, -NHR^aR^b, -SO₂NH₂, -SO₂NHR^a, -SO₂NR^aR^b, -CH=CHR^a, -CH=CR^aR^b, -CR^c=CR^aR^b, -CR^c=CHR^a, -CR^c=CR^aR^b, -CCR^a, -SH, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, 烷基, 取代的烷基, 非芳香族的杂环基团, 取代的非芳香族的杂环基团, 苯甲基, 取代的苯甲基, 芳基或取代的芳基, 其中 R^a-R^d 分别独立地是烷基, 取代的烷基, 苯

甲基，取代的苯甲基，芳香族或取代的芳香族基团，或者， $-NR^aR^d$ ，一起构成取代的或未取代的非芳香族的杂环基团。

33. 根据权利要求 5 的化合物，其中所述化合物由下述结构式表示：

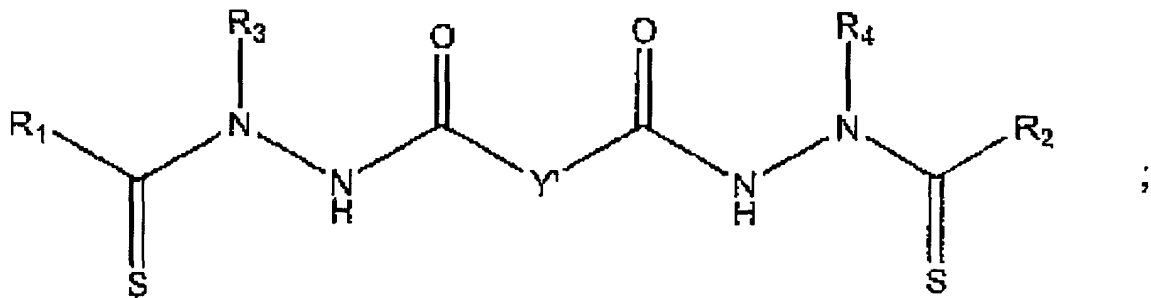


其中 Y' 是共价键或者 $-CR_7R_8-$ 。

34. 根据权利要求 33 的化合物，其中 R_7 和 R_8 是不同的。
35. 根据权利要求 33 的化合物，其中 R_1 和 R_2 是相同的； R_3 和 R_4 是相同的。
36. 根据权利要求 35 的化合物，其中 R_1 和 R_2 均是低级烷基或取代的低级烷基， R_3 和 R_4 均是甲基，乙基，苯基或噻吩基。
37. 根据权利要求 36 的化合物，其中 R_7 是 $-H$ ， R_8 是低级烷基，苯基，噻吩基或苯甲基。
38. 根据权利要求 36 的化合物，其中 R_1 和 R_2 均是被下列一个或多个基团取代的 C3-C8 的环脂族基： $-OH$ ， $-Br$ ， $-Cl$ ， $-I$ ， $-F$ ， $-OR^a$ ， $-O-COR^a$ ， $-COR^a$ ， $-CN$ ， $-NO_2$ ， $-COOH$ ， $-SO_3H$ ， $-NH_2$ ， $-NHR^a$ ， $-N(R^aR^b)$ ， $-COOR^a$ ， $-CHO$ ， $-CONH_2$ ， $-CONHR^a$ ， $-CON(R^aR^b)$ ， $-NHCOR^a$ ， $-NRCOR^a$ ， $-NHCONH_2$ ， $-NHCONR^aH$ ， $-NHCON(R^aR^b)$ ， $-NR^cCONH_2$ ， $-NR^cCONR^aH$ ， $-NR^cCON$

(R^aR^b) , $-C(=NH)-NH_2$, $-C(=NH)-NHR^a$, $-C(=NH)-N(R^aR^b)$,
 $-C(=NR^c)-NH_2$, $-C(=NR^c)-NHR^a$, $-C(=NR^c)-N(R^aR^b)$, $-NH-$
 $C(=NH)-NH_2$, $-NH-C(=NH)-NHR^a$, $-NH-C(=NH)-N(R^aR^b)$,
 $-NH-C(=NR^c)-NH_2$, $-NH-C(=NR^c)-NHR^a$, $-NH-C(=NR^c)-N(R^aR^b)$,
 $-NR^dH-C(=NH)-NH_2$, $-NR^d-C(=NH)-NHR^a$, $-NR^d-C(=NH)-$
 $N(R^aR^b)$, $-NR^d-C(=NR^c)-NH_2$, $-NR^d-C(=NR^c)-NHR^a$, $-NR^d-C$
 $(=NR^c)-N(R^aR^b)$, $-NHNH_2$, $-NHNHR^a$, $-NHR^aR^b$, $-SO_2NH_2$,
 $-SO_2NHR^a$, $-SO_2NR^aR^b$, $-CH=CHR^a$, $-CH=CR^aR^b$, $-CR^c=C$
 R^aR^b , $-CR^c=CHR^a$, $-CR^c=CR^aR^b$, $-CCR^a$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$,
 $-S(O)_2R^a$, 烷基, 取代的烷基, 非芳香族的杂环基团, 取代
 的非芳香族的杂环基团, 苯甲基, 取代的苯甲基, 芳基或取
 代的芳基, 其中 R^a-R^d 分别独立地是烷基, 取代的烷基, 苯
 甲基, 取代的苯甲基, 芳香族或取代的芳香族基团, 或者,
 $-NR^aR^d$, 一起构成取代的或未取代的非芳香族的杂环基团。

39. 一种由下述结构式表示的化合物:



或其生理学可接受的盐, 其中:

Y' 是共价键或者 $-CR_7R_8-$;

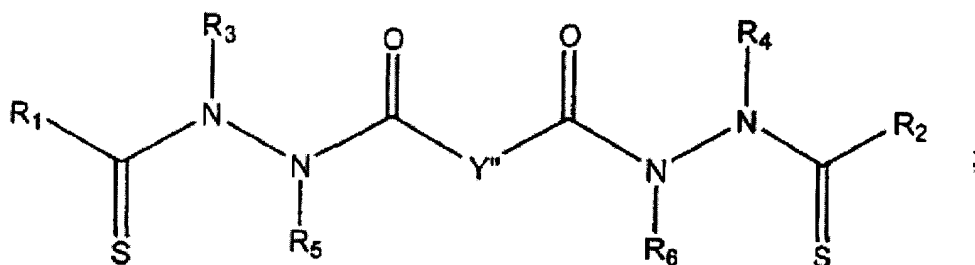
R_1 和 R_2 均是取代或未取代的脂族基;

R_3 和 R_4 均是 $-H$, 甲基或乙基; R_7 是 $-H$, R_8 是 $-H$ 或甲基。

40. 根据权利要求 39 的化合物, 其中 R_1 和 R_2 均是被下列一个或多个基团取代的 C3-C8 的环脂族基: -OH, -Br, -Cl, -I, -F, -OR^a, -O-COR^a, -COR^a, -CN, -NO₂, -COOH, -SO₃H, -NH₂, -NHR^a, -N(R^aR^b), -COOR^a, -CHO, -CONH₂, -CONHR^a, -CON(R^aR^b), -NHCOR^a, -NRCOR^a, -NHCONH₂, -NHCONR^aH, -NHCON(R^aR^b), -NR^cCONH₂, -NR^cCONR^aH, -NR^cCON(R^aR^b), -C(=NH)-NH₂, -C(=NH)-NHR^a, -C(=NH)-N(R^aR^b), -C(=NR^c)-NH₂, -C(=NR^c)-NHR^a, -C(=NR^c)-N(R^aR^b), -NH-C(=NH)-NH₂, -NH-C(=NH)-NHR^a, -NH-C(=NH)-N(R^aR^b), -NH-C(=NR^c)-NH₂, -NH-C(=NR^c)-NHR^a, -NH-C(=NR^c)-N(R^aR^b), -NR^dH-C(=NH)-NH₂, -NR^d-C(=NH)-NHR^a, -NR^d-C(=NH)-N(R^aR^b), -NR^d-C(=NR^c)-NH₂, -NR^d-C(=NR^c)-NHR^a, -NR^d-C(=NR^c)-N(R^aR^b), -NHNH₂, -NHNHR^a, -NHR^aR^b, -SO₂NH₂, -SO₂NHR^a, -SO₂NR^aR^b, -CH=CHR^a, -CH=CR^aR^b, -CR^c=CR^aR^b, -CR^c=CHR^a, -CR^c=CR^aR^b, -CCR^a, -SH, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, 烷基, 取代的烷基, 非芳香族的杂环基团, 取代的非芳香族的杂环基团, 苯甲基, 取代的苯甲基, 芳基或取代的芳基, 其中 R^a - R^d 分别独立地是烷基, 取代的烷基, 苯甲基, 取代的苯甲基, 芳香族或取代的芳香族基团, 或者, -NR^aR^d, 一起构成取代的或未取代的非芳香族的杂环基团。

41. 根据权利要求 6 的化合物, 其中 R_5 和 R_6 是相同的。

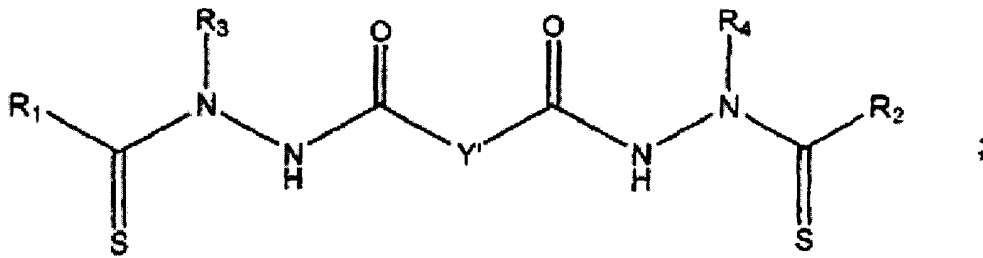
42. 根据权利要求 41 的化合物, 其中所述化合物由下述结构式表示:



其中 Y' 是共价键或者 $-CR_7R_8-$ 。

43. 根据权利要求 42 的化合物, 其中 R_5 和 R_6 均是低级烷基或苯基。
44. 根据权利要求 43 的化合物, 其中 R_5 和 R_6 均是甲基。
45. 权利要求 43 的化合物, 其中 R_1 和 R_2 均是低级烷基或取代的低级烷基, R_3 和 R_4 均是低级烷基或取代的低级烷基, R_5 和 R_6 均是低级烷基。
46. 根据权利要求 43 的化合物, 其中 R_1 和 R_2 均是低级烷基或取代的低级烷基, R_3 和 R_4 均是苯基或取代的苯基, R_5 和 R_6 均是低级烷基。

47. 一种由下述结构式表示的化合物:



其中 Y' 是共价键或者 $-CR_7R_8-$,

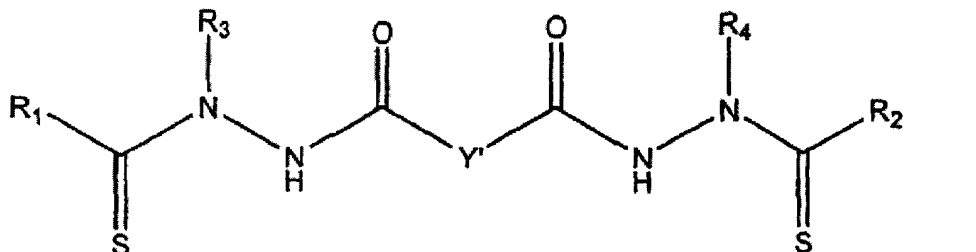
或其生理学可接受的盐, 其中:

- a) R_1 和 R_2 均是环丙基; R_3 和 R_4 均是甲基; R_7 和 R_8 均是-H;
- b) R_1 和 R_2 均是环丙基; R_3 和 R_4 均是乙基; R_7 和 R_8 均是-H;
- c) R_1 和 R_2 均是环丙基; R_3 和 R_4 均是甲基; R_7 是甲基; R_8 是-H;
- d) R_1 和 R_2 均是 1-甲基环丙基; R_3 和 R_4 均是甲基; Y' 是键;
- e) R_1 和 R_2 均是 1-甲基环丙基; R_3 和 R_4 均是甲基; R_7 和 R_8 均是-H;
- f) R_1 和 R_2 均是 1-甲基环丙基; R_3 和 R_4 均是甲基; R_7 是甲基; R_8 是-H;
- g) R_1 和 R_2 均是 1-甲基环丙基; R_3 和 R_4 均是甲基; R_7 是乙基; R_8 是-H;
- h) R_1 和 R_2 均是 1-甲基环丙基; R_3 和 R_4 均是甲基; R_7 是正丙基; R_8 是-H;
- i) R_1 和 R_2 均是 1-甲基环丙基; R_3 和 R_4 均是甲基; R_7 和 R_8 均是甲基;

- j) R_1 和 R_2 均是 1-甲基环丙基; R_3 和 R_4 均是乙基; R_7 和 R_8 均是-H;
- k) R_1 和 R_2 均是 1-甲基环丙基; R_3 是甲基, R_4 是乙基; R_7 和 R_8 均是-H;
- l) R_1 和 R_2 均是 2-甲基环丙基; R_3 和 R_4 均是甲基; R_7 和 R_8 均是-H;
- m) R_1 和 R_2 均是 2-苯基环丙基; R_3 和 R_4 均是甲基; R_7 和 R_8 均是-H;
- n) R_1 和 R_2 均是 1-苯基环丙基; R_3 和 R_4 均是甲基; R_7 和 R_8 均是-H;
- o) R_1 和 R_2 均是环丁基; R_3 和 R_4 均是甲基; R_7 和 R_8 均是-H;
- p) R_1 和 R_2 均是环戊基; R_3 和 R_4 均是甲基; R_7 和 R_8 均是-H;
- q) R_1 和 R_2 均是环己基; R_3 和 R_4 均是甲基; R_7 和 R_8 均是-H;
- r) R_1 和 R_2 均是环己基; R_3 和 R_4 均是苯基; R_7 和 R_8 均是-H;
- s) R_1 和 R_2 均是甲基; R_3 和 R_4 均是甲基; R_7 和 R_8 均是-H;
- t) R_1 和 R_2 均是甲基; R_3 和 R_4 均是叔丁基; R_7 和 R_8 均是-H;
- u) R_1 和 R_2 均是甲基; R_3 和 R_4 均是苯基; R_7 和 R_8 均是-H;
- v) R_1 和 R_2 均是叔丁基; R_3 和 R_4 均是甲基; R_7 和 R_8 均是-H;
- w) R_1 和 R_2 均是乙基; R_3 和 R_4 均是甲基; R_7 和 R_8 均是-H; 或

x) R_1 和 R_2 均是正丙基; R_3 和 R_4 均是甲基; R_7 和 R_8 均是-H。

48. 一种由下述结构式表示的化合物:



其中 Y' 是共价键或者 $-CR_7R_8-$,

或其生理学可接受的盐, 其中:

a) R_1 和 R_2 均是环丙基; R_3 和 R_4 均是甲基; R_7 和 R_8 均是-H;

b) R_1 和 R_2 均是 1-甲基环丙基; R_3 和 R_4 均是甲基; Y' 是键;

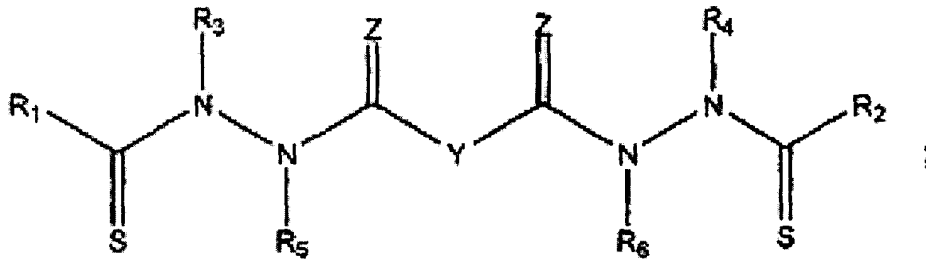
c) R_1 和 R_2 均是 1-甲基环丙基; R_3 和 R_4 均是乙基; R_7 和 R_8 均是-H;

d) R_1 和 R_2 均是 1-甲基环丙基; R_3 和 R_4 均是甲基; R_7 是甲基; R_8 是-H;

e) R_1 和 R_2 均是 1-甲基环丙基; R_3 和 R_4 均是乙基; R_7 和 R_8 均是-H; 或者

f) R_1 和 R_2 均是甲基; R_3 和 R_4 均是甲基; R_7 和 R_8 均是-H。

49. 一种包含药学可接受的载体或稀释剂和由下述结构式表示的化合物的药物组合物:



或其药学可接受的盐, 其中:

Y 是共价键, 次苯基或取代或未取代的直链烃基, 或者, Y 和与其相连的两侧的 $>C=Z$ 一起构成取代或未取代的芳香基团;

R_1 是脂族基, 取代的脂族基, 非芳香族的杂环基团, 或者取代的非芳香的杂环基团;

R_2-R_4 独立地是 $-H$, 脂族基, 取代的脂族基, 非芳香族的杂环基团, 取代的非芳香族的杂环基团, 芳基或者取代的芳基, 或者 R_1 和 R_3 和与其相连的碳原子和氮原子一起, 和/或 R_2 和 R_4 和与其相连的碳原子和氮原子一起, 构成非芳香族的杂环, 并可选择地, 与一个芳香环相融合;

R_5-R_6 独立地是 $-H$, 脂族基或取代的脂族基, 芳基或取代的芳基; 并且

Z 是 $=O$ 或者 $=S$ 。

50. 根据权利要求 49 的药物组合物, 其中:

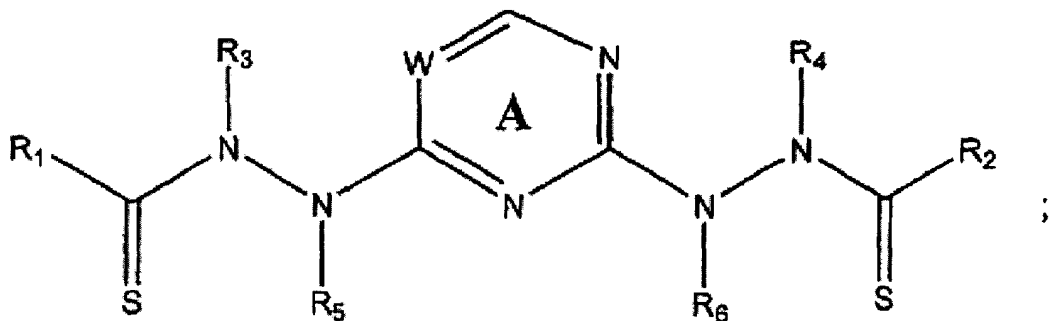
Y 是共价键或取代或未取代的直链烃基, 或者, Y 和与其相连的两侧的 $>C=Z$ 一起构成取代或未取代的芳香基团;

R_1 是脂族基或取代的脂族基;

R_2 - R_4 独立地是-H, 脂族基, 取代的脂族基, 芳基或者取代的芳基, 或者 R_1 和 R_3 和与其相连的碳原子和氮原子一起, 和/或 R_2 和 R_4 和与其相连的碳原子和氮原子一起, 构成非芳香族的杂环, 并可选择地, 与一个芳香环相融合。

51. 根据权利要求 50 的药物组合物, 其中 Y 和与其相连的两侧的 $>C=Z$ 一起构成取代或未取代的芳香基团。

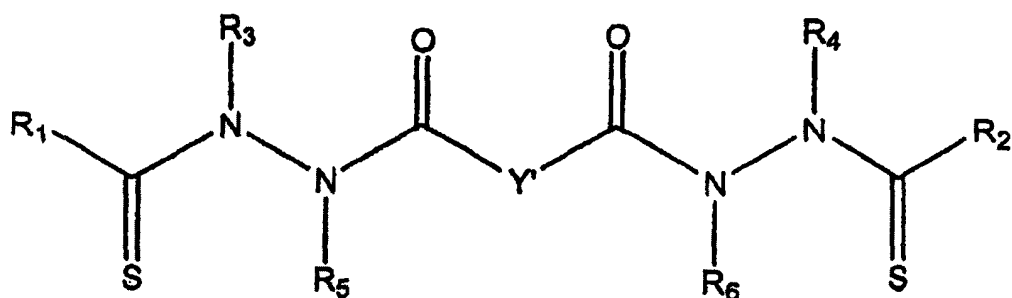
52. 根据权利要求 51 的药物组合物, 其中所述化合物由下述结构式表示:



其中环 A 是取代或未取代的, W 是-CH-或-N-。

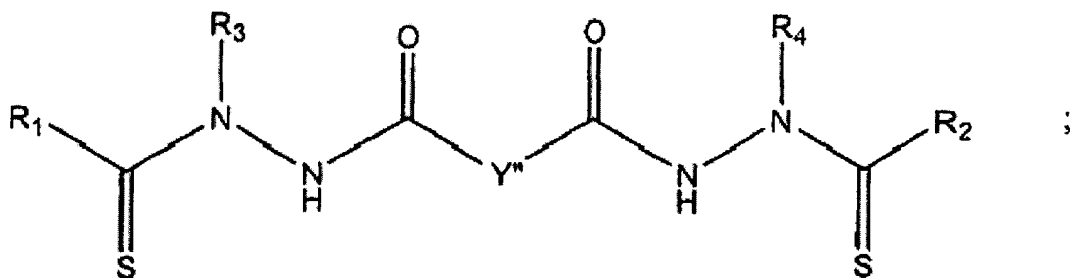
53. 根据权利要求 50 的药物组合物, 其中 Y 是共价键或取代或未取代的烃基。

54. 根据权利要求 50 的药物组合物, 其中所述化合物由下述结构式表示:



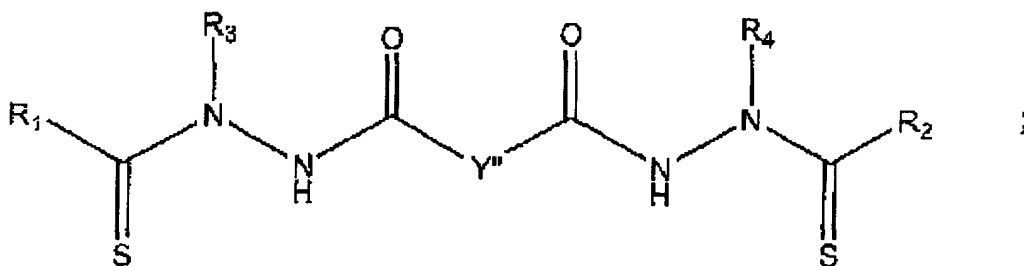
其中 Y' 是共价键或者 $-CR_7R_8-$ ， R_7 和 R_8 分别独立地是 $-H$ ，脂族基或取代的脂族基，或者 R_7 是 $-H$ ， R_8 是取代或未取代的芳基，或者 R_7 和 R_8 一起是 C2-C6 的取代的或未取代的亚芳基。

55. 根据权利要求 50 的药物组合物，其中所述化合物由下述结构式表示：



其中 Y'' 是共价键或 $-CH_2-$ 。

56. 根据权利要求 55 的药物组合物，其中 R_1 和 R_2 是相同的。
57. 根据权利要求 56 的药物组合物，其中所述化合物由下述结构式表示：



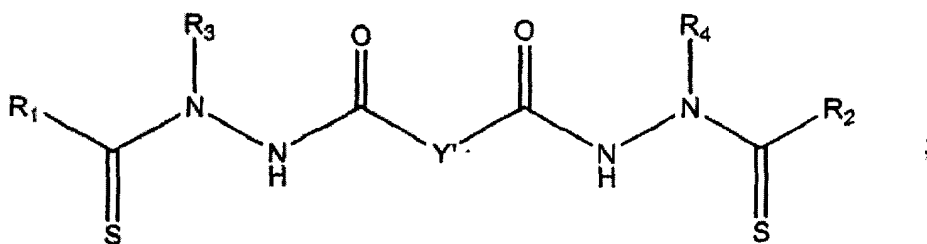
其中 Y'' 是共价键或 $-CH_2-$ ， R_1 是取代或未取代的脂族基， R_2 是取代或未取代的芳基。

58. 根据权利要求 55 的药物组合物，其中 R_1 和 R_2 是相同的， R_3 和 R_4 是相同的。

59. 根据权利要求 58 的药物组合物, 其中 R_3 和 R_4 均是低级烷基或取代的低级烷基。
60. 根据权利要求 58 的药物组合物, 其中 R_3 和 R_4 均是甲基或乙基。
61. 根据权利要求 60 的药物组合物, 其中 R_1 和 R_2 均是脂族基或取代的脂族基。
62. 根据权利要求 58 的药物组合物, 其中 R_1 和 R_2 均是 C3-C8 的环脂族基或取代的 C3-C8 的环脂族基。
63. 根据权利要求 61 的药物组合物, 其中 R_1 和 R_2 均是被下列一个或多个基团取代的 C3-C8 的环脂族基: -OH, -Br, -Cl, -I, -F, -OR^a, -O-COR^a, -COR^a, -CN, -NO₂, -COOH, -SO₃H, -NH₂, -NHR^a, -N(R^aR^b), -COOR^a, -CHO, -CONH₂, -CONHR^a, -CON(R^aR^b), -NHCOR^a, -NRCOR^a, -NHCONH₂, -NHCONR^aH, -NHCON(R^aR^b), -NR^cCONH₂, -NR^cCONR^aH, -NR^cCON(R^aR^b), -C(=NH)-NH₂, -C(=NH)-NHR^a, -C(=NH)-N(R^aR^b), -C(=NR^c)-NH₂, -C(=NR^c)-NHR^a, -C(=NR^c)-N(R^aR^b), -NH-C(=NH)-NH₂, -NH-C(=NH)-NHR^a, -NH-C(=NH)-N(R^aR^b), -NH-C(=NR^c)-NH₂, -NH-C(=NR^c)-NHR^a, -NH-C(=NR^c)-N(R^aR^b), -NR^dH-C(=NH)-NH₂, -NR^d-C(=NH)-NHR^a, -NR^d-C(=NH)-N(R^aR^b), -NR^d-C(=NR^c)-NH₂, -NR^d-C(=NR^c)-NHR^a, -NR^d-C(=NR^c)-N(R^aR^b), -NHNH₂, -NHNHR^a, -NHR^aR^b, -SO₂NH₂, -SO₂NHR^a, -SO₂NR^aR^b, -CH=CHR^a, -CH=CR^aR^b, -CR^c=CR^aR^b, -CR^c=CHR^a, -CR^c=CR^aR^b, -CCR^a, -SH, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, 烷基, 取代的烷基, 非芳香族的杂环基团, 取代的非芳香族的杂环基团, 苯甲基, 取代的苯甲基, 芳基或取代的芳基, 其中 R^a-R^d 分别独立地是烷基, 取代的烷基, 苯

甲基，取代的苯甲基，芳香族或取代的芳香族基团，或者， $-NR^aR^d$ ，一起构成取代的或未取代的非芳香族的杂环基团。

64. 根据权利要求 58 的药物组合物，其中 R_3 和 R_4 均是苯基或取代的苯基。
65. 根据权利要求 64 的药物组合物，其中 R_1 和 R_2 均是 C3-C8 的环脂族基或取代的 C3-C8 的环脂族基。
66. 根据权利要求 64 的药物组合物，其中 R_1 和 R_2 均是环丙基或取代的环丙基。
67. 根据权利要求 53 的药物组合物，其中所述化合物由下述结构式表示：

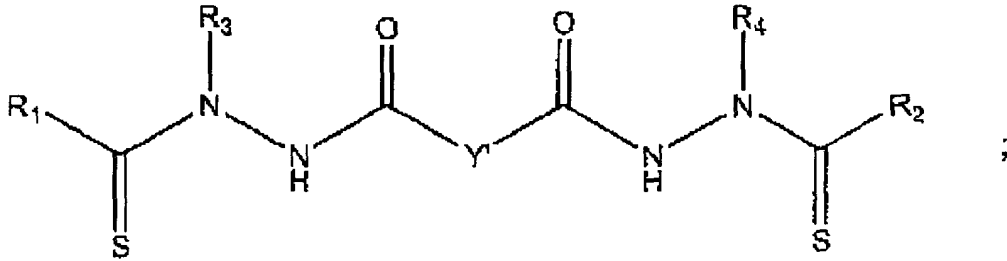


其中 Y' 是共价键或者 $-CR_7R_8-$ 。

68. 根据权利要求 67 的药物组合物，其中 R_7 和 R_8 是不同的。
69. 根据权利要求 67 的药物组合物，其中 R_1 和 R_2 是相同的； R_3 和 R_4 是相同的； R_7 和 R_8 是相同的。
70. 根据权利要求 69 的药物组合物，其中 R_1 和 R_2 均是脂族基或取代的脂族基， R_3 和 R_4 均是低级烷基或取代的低级烷基。
71. 根据权利要求 69 的药物组合物，其中 R_1 和 R_2 均是低级烷基或取代的低级烷基， R_3 和 R_4 均是芳基或取代的芳基。

72. 根据权利要求 69 的药物组合物, 其中 R_1 和 R_2 均是 C3-C8 的环脂族基或取代的 C3-C8 的环脂族基, R_3 和 R_4 均是甲基, 乙基, 苯基或噻吩基。
73. 根据权利要求 72 的药物组合物, 其中 R_7 和 R_8 均是甲基, 或者 R_7 和 R_8 一起是丙烯或丁烯。
74. 根据权利要求 72 的药物组合物, 其中 R_7 是 -H, R_8 是低级烷基, 噻吩基, 苯基或苯甲基。
75. 根据权利要求 72 的药物组合物, 其中 R_1 和 R_2 均是被下列一个或多个基团取代的 C3-C8 的环脂族基: -OH, -Br, -Cl, -I, -F, $-OR^a$, $-O-COR^a$, $-COR^a$, -CN, $-NO_2$, -COOH, $-SO_3H$, $-NH_2$, $-NHR^a$, $-N(R^aR^b)$, $-COOR^a$, -CHO, $-CONH_2$, $-CONHR^a$, $-CON(R^aR^b)$, $-NHCOR^a$, $-NRCOR^a$, $-NHCONH_2$, $-NHCONR^aH$, $-NHCON(R^aR^b)$, $-NR^cCONH_2$, $-NR^cCONR^aH$, $-NR^cCON(R^aR^b)$, $-C(=NH)-NH_2$, $-C(=NH)-NHR^a$, $-C(=NH)-N(R^aR^b)$, $-C(=NR^c)-NH_2$, $-C(=NR^c)-NHR^a$, $-C(=NR^c)-N(R^aR^b)$, $-NH-C(=NH)-NH_2$, $-NH-C(=NH)-NHR^a$, $-NH-C(=NH)-N(R^aR^b)$, $-NH-C(=NR^c)-NH_2$, $-NH-C(=NR^c)-NHR^a$, $-NH-C(=NR^c)-N(R^aR^b)$, $-NR^dH-C(=NH)-NH_2$, $-NR^d-C(=NH)-NHR^a$, $-NR^d-C(=NH)-N(R^aR^b)$, $-NR^d-C(=NR^c)-NH_2$, $-NR^d-C(=NR^c)-NHR^a$, $-NR^d-C(=NR^c)-N(R^aR^b)$, $-NHNH_2$, $-NHNHR^a$, $-NHR^aR^b$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^a$, $-SO_2NR^aR^b$, $-CH=CHR^a$, $-CH=CR^aR^b$, $-CR^c=CR^aR^b$, $-CR^c=CHR^a$, $-CR^c=CR^aR^b$, $-CCR^a$, -SH, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, 烷基, 取代的烷基, 非芳香族的杂环基团, 取代的非芳香族的杂环基团, 苯甲基, 取代的苯甲基, 芳基或取代的芳基, 其中 R^a - R^d 分别独立地是烷基, 取代的烷基, 苯甲基, 取代的苯甲基, 芳香族或取代的芳香族基团, 或者, $-NR^aR^d$, 一起构成取代的或未取代的非芳香族的杂环基团。

76. 一种包含药学可接受的载体或稀释剂和由下述结构式表示的化合物的药物组合物:



或其生理学可接受的盐, 其中:

Y'是共价键或者-CR₇R₈-;

R₁和R₂均是取代或未取代的脂族基;

R₃和R₄均是-H, 甲基或乙基;

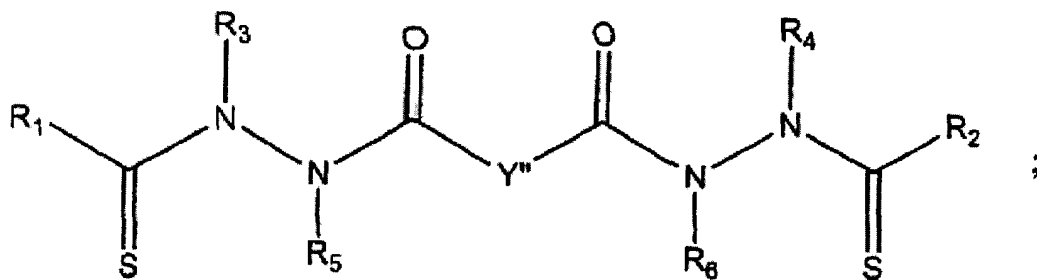
R₇是-H, R₈是-H 或甲基。

77. 根据权利要求 76 的药物组合物, 其中 R₁和R₂均是被下列一个或多个基团取代的 C3-C8 的环脂族基: -OH, -Br, -Cl, -I, -F, -OR^a, -O-COR^a, -COR^a, -CN, -NO₂, -COOH, -SO₃H, -NH₂, -NHR^a, -N(R^aR^b), -COOR^a, -CHO, -CONH₂, -CONHR^a, -CON(R^aR^b), -NHCOR^a, -NRCOR^a, -NHCONH₂, -NHCONR^aH, -NHCON(R^aR^b), -NR^cCONH₂, -NR^cCONR^aH, -NR^cCON(R^aR^b), -C(=NH)-NH₂, -C(=NH)-NHR^a, -C(=NH)-N(R^aR^b), -C(=NR^c)-NH₂, -C(=NR^c)-NHR^a, -C(=NR^c)-N(R^aR^b), -NH-C(=NH)-NH₂, -NH-C(=NH)-NHR^a, -NH-C(=NH)-N(R^aR^b), -NH-C(=NR^c)-NH₂, -NH-C(=NR^c)-NHR^a, -NH-C(=NR^c)-N(R^aR^b), -NR^dH-C(=NH)-NH₂, -NR^d-C(=NH)-NHR^a, -NR^d-C(=NH)-N(R^aR^b), -NR^d-C(=NR^c)-NH₂, -NR^d-C(=NR^c)-NHR^a, -NR^d-C(=NR^c)-N(R^aR^b), -NHNH₂, -NHNHR^a, -NHR^aR^b, -SO₂NH₂, -SO₂NHR^a, -SO₂NR^aR^b, -CH=CHR^a, -CH=CR^aR^b, -CR^c=

CR^aR^b , $-\text{CR}^c=\text{CHR}^a$, $-\text{CR}^c=\text{CR}^a\text{R}^b$, $-\text{CCR}^a$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S(O)}\text{R}^a$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^a$, 烷基, 取代的烷基, 非芳香族的杂环基团, 取代的非芳香族的杂环基团, 苯甲基, 取代的苯甲基, 芳基或取代的芳基, 其中 R^a - R^d 分别独立地是烷基, 取代的烷基, 苯甲基, 取代的苯甲基, 芳香族或取代的芳香族基团, 或者, $-\text{NR}^a\text{R}^d$, 一起构成取代的或未取代的非芳香族的杂环基团。

78. 根据权利要求 53 的药物组合物, 其中 R_5 和 R_6 是相同的。

79. 根据权利要求 78 的药物组合物, 其中所述化合物由下述结构式表示:



其中 Y'' 是共价键或 $-\text{CH}_2-$ 。

80. 根据权利要求 79 的药物组合物, 其中 R_5 和 R_6 均是低级烷基或苯基。

81. 根据权利要求 80 的药物组合物, 其中 R_5 和 R_6 均是甲基。

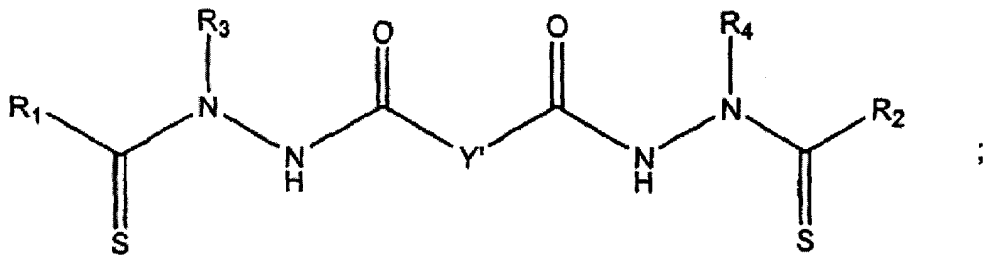
82. 根据权利要求 79 的药物组合物, 其中 R_1 和 R_2 均是 C3-C8 的环脂族基或取代的 C3-C8 的环脂族基; R_3 和 R_4 均是低级烷基; R_5 和 R_6 均是低级烷基。

- j. R_1 和 R_2 均是 1-甲基环丙基; R_3 和 R_4 均是乙基; R_7 和 R_8 均是-H;
- k. R_1 和 R_2 均是 1-甲基环丙基; R_3 是甲基, R_4 是乙基; R_7 和 R_8 均是-H;
- l. R_1 和 R_2 均是 2-甲基环丙基; R_3 和 R_4 均是甲基; R_7 和 R_8 均是-H;
- m. R_1 和 R_2 均是 2-苯基环丙基; R_3 和 R_4 均是甲基; R_7 和 R_8 均是-H;
- n. R_1 和 R_2 均是 1-苯基环丙基; R_3 和 R_4 均是甲基; R_7 和 R_8 均是-H;
- o. R_1 和 R_2 均是环丁基; R_3 和 R_4 均是甲基; R_7 和 R_8 均是-H;
- p. R_1 和 R_2 均是环戊基; R_3 和 R_4 均是甲基; R_7 和 R_8 均是-H;
- q. R_1 和 R_2 均是环己基; R_3 和 R_4 均是甲基; R_7 和 R_8 均是-H;
- r. R_1 和 R_2 均是环己基; R_3 和 R_4 均是苯基; R_7 和 R_8 均是-H;
- s. R_1 和 R_2 均是甲基; R_3 和 R_4 均是甲基; R_7 和 R_8 均是-H;
- t. R_1 和 R_2 均是甲基; R_3 和 R_4 均是叔丁基; R_7 和 R_8 均是-H;
- u. R_1 和 R_2 均是甲基; R_3 和 R_4 均是苯基; R_7 和 R_8 均是-H;
- v. R_1 和 R_2 均是叔丁基; R_3 和 R_4 均是甲基; R_7 和 R_8 均是-H;

w. R_1 和 R_2 均是乙基; R_3 和 R_4 均是甲基; R_7 和 R_8 均是 -H; 或

x. R_1 和 R_2 均是正丙基; R_3 和 R_4 均是甲基; R_7 和 R_8 均是 -H。

84. 一种由下述结构式表示的药物组合物:



其中 Y' 是共价键或者 $-CR_7R_8-$,

或其生理学可接受的盐, 其中:

a) R_1 和 R_2 均是环丙基; R_3 和 R_4 均是甲基; R_7 和 R_8 均是 -H;

b) R_1 和 R_2 均是 1-甲基环丙基; R_3 和 R_4 均是甲基; Y' 是键;

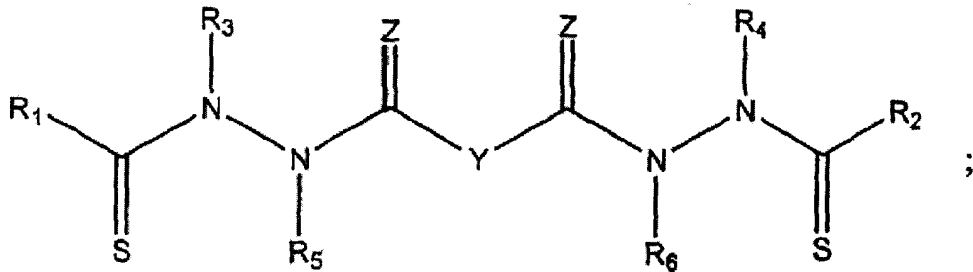
c) R_1 和 R_2 均是 1-甲基环丙基; R_3 和 R_4 均是乙基; R_7 和 R_8 均是 -H;

d) R_1 和 R_2 均是 1-甲基环丙基; R_3 和 R_4 均是甲基; R_7 是甲基; R_8 是 -H;

e) R_1 和 R_2 均是 1-甲基环丙基; R_3 和 R_4 均是乙基; R_7 和 R_8 均是 -H; 或者

f) R_1 和 R_2 均是甲基; R_3 和 R_4 均是甲基; R_7 和 R_8 均是 -H。

85. 一种治疗癌症患者的方法，所述方法包括给予患者有效量的紫杉醇或紫杉醇类似物，以及有效量的由下述结构式表示的化合物：



或其药学可接受的盐，其中：

Y 是共价键，次苯基或取代或未取代的直链烃基，或者，Y 和与其相连的两侧的 $>C=Z$ 一起构成取代或未取代的芳香基团；

R_1 是脂族基，取代的脂族基，非芳香族的杂环基团，或者取代的非芳香的杂环基团；

R_2 - R_4 独立地是 -H，脂族基，取代的脂族基，非芳香族的杂环基团，取代的非芳香族的杂环基团，芳基或者取代的芳基，或者 R_1 和 R_3 和与其相连的碳原子和氮原子一起，和/或 R_2 和 R_4 和与其相连的碳原子和氮原子一起，构成非芳香族的杂环，并可选择地，与一个芳香环相融合；

R_5 - R_6 独立地是 -H，脂族基或取代的脂族基，芳基或取代的芳基；

并且 Z 是 =O 或者 =S。

86. 根据权利要求 85 的方法，其中：

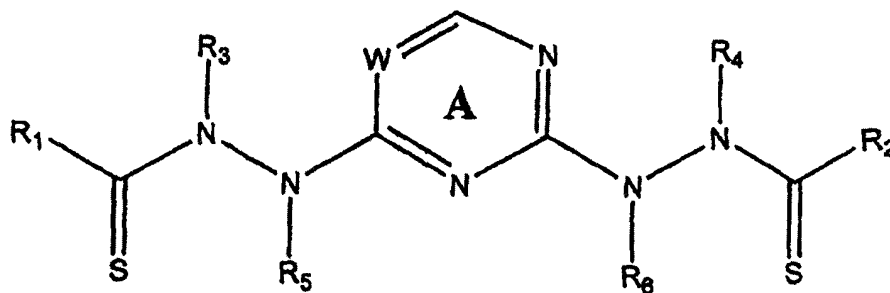
Y 是共价键或取代或未取代的烃基，或者，Y 和与其相连的两侧的 $>C=Z$ 一起构成取代或未取代的芳香基团；

R_1 是脂族基或取代的脂族基；

R_2 - R_4 独立地是-H, 脂族基, 取代的脂族基, 芳基或者取代的芳基, 或者 R_1 和 R_3 和与其相连的碳原子和氮原子一起, 和/或 R_2 和 R_4 和与其相连的碳原子和氮原子一起, 构成非芳香族的杂环, 并可选择地, 与一个芳香环相融合。

87. 根据权利要求 86 的方法, 其中 Y 和与其相连的两侧的 $>C=Z$ 一起构成取代或未取代的芳香基团。

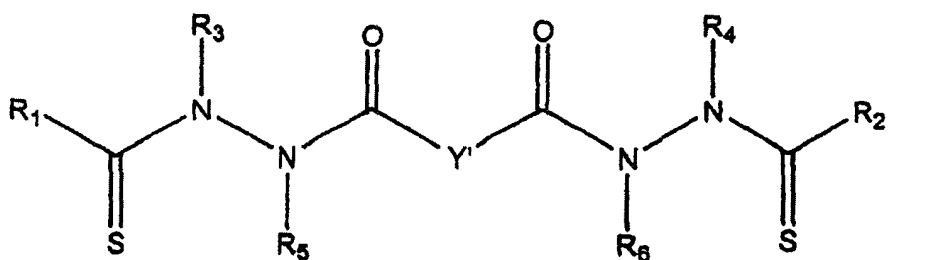
88. 权利要求 87 的方法, 其中所述化合物由下述结构式表示:



其中环 A 是取代或未取代的, W 是 -CH- 或 -N-。

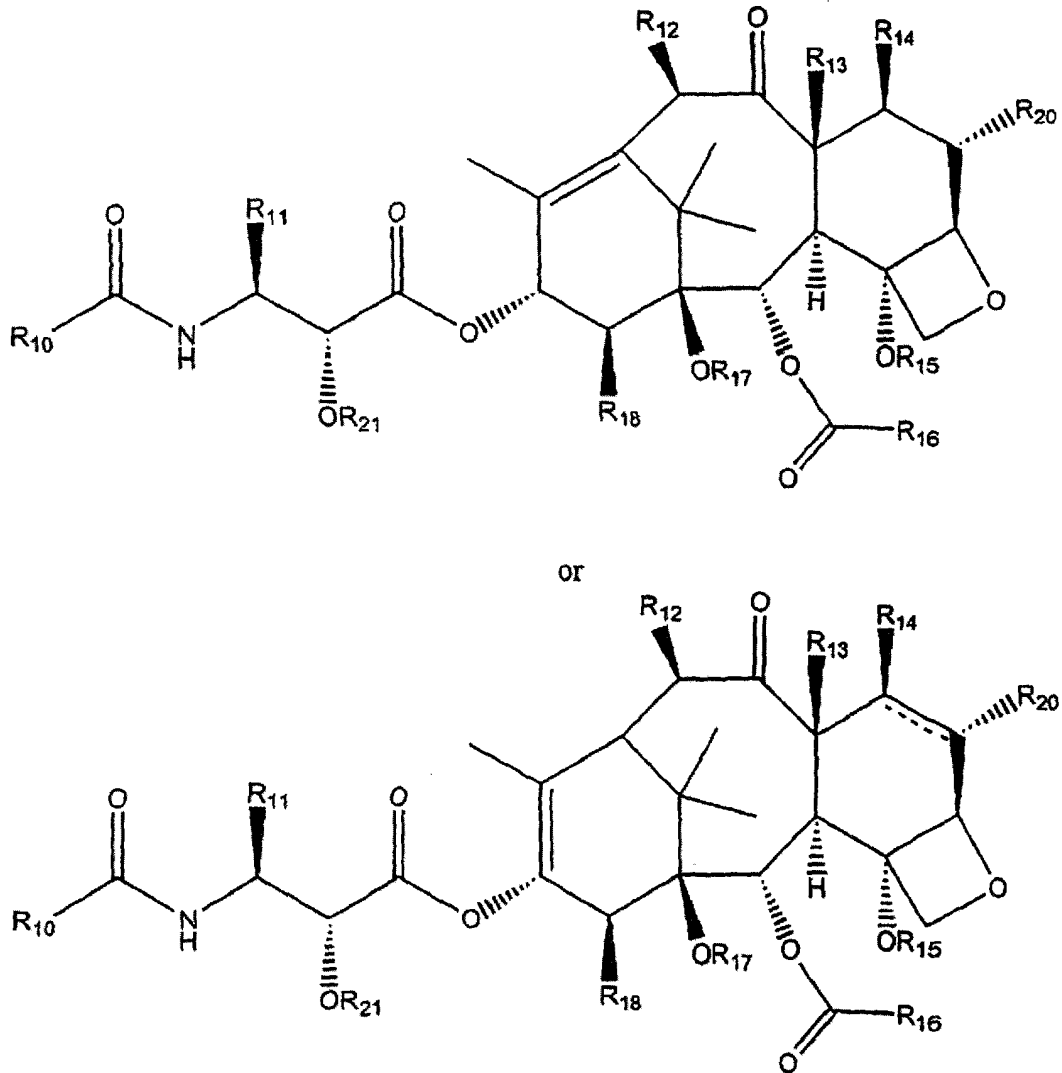
89. 根据权利要求 86 的方法, 其中 Y 是共价键或取代或未取代的直链烷基。

90. 根据权利要求 86 的方法, 其中所述化合物由下述结构式表示:



其中 Y' 是共价键或者 -CR₇R₈-, R₇ 和 R₈ 分别独立地是 -H, 脂族基或取代的脂族基, 或者 R₇ 是 -H, R₈ 是取代或未取代的芳基, 或者 R₇ 和 R₈ 一起是 C₂-C₆ 的取代的或未取代的亚芳基。

91. 根据权利要求 90 的方法，其中所述紫杉醇类似物由选自下组的结构式表示：



其中：

R₁₀ 是低级烷基，取代的低级烷基，苯基，取代的苯基，
-SR₁₉，-NHR₁₉ 或 -OR₁₉；

R₁₁ 是低级烷基，取代的低级烷基，芳基或取代的芳基；

R₁₂ 是 -H，-OH，低级烷基，取代的低级烷基，低级烷氧基，
取代的低级烷氧基，-O-C(O)-(低级烷基)，-O-C(O)-(取代的低级烷基)，
-O-CH₂-O-(低级烷基) -S-CH₂-O-(低级烷基)；

R_{13} 是-H, $-CH_3$, 或者, 与 R_{14} 一起是 $-CH_2-$;

R_{14} 是-H, -OH, 低级烷氧基, $-O-C(O)-$ (低级烷基), 取代的低级烷氧基, $-O-C(O)-$ (取代的低级烷基), $-O-CH_2-O-P(O)(OH)_2$, $-O-CH_2-O-$ (低级烷基), $-O-CH_2-S-$ (低级烷基), 或者与 R_{20} 一起是双键;

R_{15} 是-H, 低级酰基, 低级烷基, 取代的低级烷基, 烷氧基甲基, 烷基硫代甲基, $-OC(O)-O$ (低级烷基), $-OC(O)-O$ (取代的低级烷基), $-OC(O)-NH$ (低级烷基)或 $-OC(O)-NH$ (取代的低级烷基);

R_{16} 是苯基或取代的苯基;

R_{17} 是-H, 低级酰基, 取代的低级酰基, 低级烷基, 取代的低级烷基, (低级烷氧基)甲基或者(低级烷基)硫甲基;

R_{18} 是-H, $-CH_3$, 或者, 与 R_{17} 以及和 R_{17} 和 R_{18} 相连接的碳原子一起, 构成五元或六元的非芳香族的杂环;

R_{19} 是低级烷基, 取代的低级烷基, 苯基, 取代的苯基;

R_{20} 是-H 或卤素;

R_{21} 是-H, 低级烷基, 取代的低级烷基, 低级酰基或取代的低级酰基。

92. 根据权利要求 91 的方法, 其中:

R_{10} 是苯基, 叔丁氧基, $-S-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-S-CH(CH_3)_3$, $-S-(CH_2)_3CH_3$, $-O-CH(CH_3)_3$, $-NH-CH(CH_3)_3$, $-CH=C(CH_3)_2$ 或对氯苯基;

R_{11} 是苯基, $(CH_3)_2CHCH_2-$, -2-呋喃, 环丙基或对甲苯甲酰;

R_{12} 是-H, -OH, CH_3CO- 或 $-(CH_2)_2-N-$ 吗啉代;

R_{13} 是甲基, 或者 R_{13} 和 R_{14} 一起是 $-\text{CH}_2-$;

R_{14} 是 $-\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 或 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$;

R_{15} 是 $\text{CH}_3\text{CO}-$;

R_{16} 是苯基;

R_{17} 是 $-\text{H}$, 或者 R_{17} 和 R_{18} 一起是 $-\text{O}-\text{CO}-\text{O}-$;

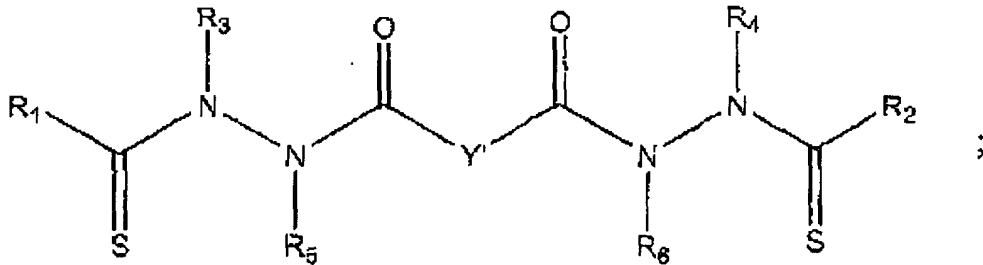
R_{18} 是 $-\text{H}$;

R_{20} 是 $-\text{H}$ 或 $-\text{F}$;

R_{21} 是 $-\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{CHBr}-(\text{CH}_2)_{13}-\text{CH}_3$ 或者 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{14}-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{COOH}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CONH}_2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 或者 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

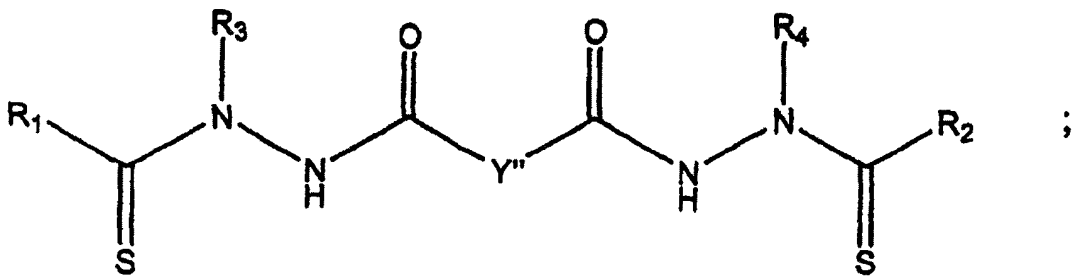
93. 根据权利要求 91 的方法, 其中所述紫杉醇类似物由图 5-25 所示的任一个结构式表示。
94. 根据权利要求 90 的方法, 其中所述紫杉醇类似物是 N-(2-羟基丙基) 甲基丙烯酰胺, 甲基丙烯酰甘氨酸-2-羟基丙胺和 [2aR[2,4,4,6,9,(2R,3S),11,12,12,12,]]-6,12b-双乙酸基-9[3-苯甲酰胺基-2-(异丁烯酰基-甘氨酸基-L-苯丙氨酸基-L-亮氨酸-甘氨酸基)-3-苯基丙酰氧基]-12-苯甲酸基-4,11-二羟基-4a,8,13,13-四甲基-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-十二氢-1H-7,11-亚甲基芳癸并[3,4]苯基[1,2-b]乙氧-5-酮。
95. 根据权利要求 90 的方法, 其中给予患者紫杉醇或泰索帝。

96. 根据权利要求 86 的方法，其中所述化合物由下述结构式表示：



其中 Y' 是共价键或者 $-\text{CR}_7\text{R}_8-$ 。

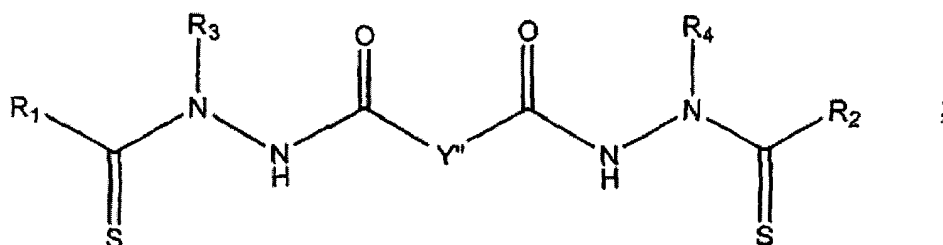
97. 根据权利要求 86 的方法，其中所述化合物由下述结构式表示：



其中 Y'' 是共价键或 $-\text{CH}_2-$ ， R_7 和 R_8 分别独立地是 $-\text{H}$ ，脂族基或取代的脂族基，或者 R_7 是 $-\text{H}$ ， R_8 是取代或未取代的芳基，或者 R_7 和 R_8 一起是 C2-C6 的取代的或未取代的亚芳基。

98. 根据权利要求 97 的方法，其中 R_1 和 R_2 是相同的。

99. 根据权利要求 98 的方法, 其中所述化合物由下述结构式表示:



其中 Y'' 是共价键或 -CH₂-, R₁ 是取代或未取代的脂族基, R₂ 是取代或未取代的芳基。

100. 根据权利要求 97 的方法, 其中 R₁ 和 R₂ 是相同的, R₃ 和 R₄ 是相同的。

101. 根据权利要求 100 的方法, 其中 R₃ 和 R₄ 均是低级烷基或取代的低级烷基。

102. 根据权利要求 100 的方法, 其中 R₃ 和 R₄ 均是甲基或乙基。

103. 根据权利要求 103 的方法, 其中 R₁ 和 R₂ 均是脂族基或取代的脂族基。

104. 根据权利要求 100 的方法, 其中 R₁ 和 R₂ 均是取代的或未取代的 C3-C8 的环脂族基。

105. 根据权利要求 103 的方法, 其中 R₁ 和 R₂ 均是被下列一个或多个基团取代的 C3-C8 的环脂族基: -OH, -Br, -Cl, -I, -F, -OR^a, -O-COR^a, -COR^a, -CN, -NO₂, -COOH, -SO₃H, -NH₂, -NHR^a, -N(R^aR^b), -COOR^a, -CHO, -CONH₂, -CONHR^a, -CON(R^aR^b), -NHCOR^a, -NRCOR^a, -NHCONH₂, -NHCONR^aH, -NHCON(R^aR^b), -NR^cCONH₂, -NR^cCONR^aH, -NR^cCON

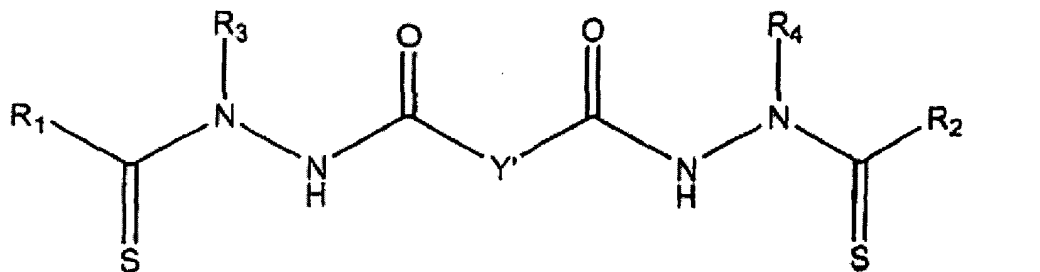
(R^aR^b) , $-C(=NH)-NH_2$, $-C(=NH)-NHR^a$, $-C(=NH)-N(R^aR^b)$,
 $-C(=NR^c)-NH_2$, $-C(=NR^c)-NHR^a$, $-C(=NR^c)-N(R^aR^b)$, $-NH-C(=NH)-NH_2$,
 $-NH-C(=NH)-NHR^a$, $-NH-C(=NH)-N(R^aR^b)$,
 $-NH-C(=NR^c)-NH_2$, $-NH-C(=NR^c)-NHR^a$, $-NH-C(=NR^c)-N(R^aR^b)$,
 $-NR^dH-C(=NH)-NH_2$, $-NR^d-C(=NH)-NHR^a$, $-NR^d-C(=NH)-N(R^aR^b)$,
 $-NR^d-C(=NR^c)-NH_2$, $-NR^d-C(=NR^c)-NHR^a$,
 $-NR^d-C(=NR^c)-N(R^aR^b)$, $-NHNH_2$, $-NHNHR^a$, $-NHR^aR^b$,
 $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^a$, $-SO_2NR^aR^b$, $-CH=CHR^a$, $-CH=CR^aR^b$,
 $-CR^c=CR^aR^b$, $-CR^c=CHR^a$, $-CR^c=CR^aR^b$, $-CCR^a$, $-SH$, $-SR^a$,
 $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, 烷基, 取代的烷基, 非芳香族的杂环基团, 取代的非芳香族的杂环基团, 苯甲基, 取代的苯甲基, 芳基或取代的芳基, 其中 R^a-R^d 分别独立地是烷基, 取代的烷基, 苯甲基, 取代的苯甲基, 芳香族或取代的芳香族基团, 或者, $-NR^aR^d$, 一起构成取代的或未取代的非芳香族的杂环基团。

106. 根据权利要求 100 的方法, 其中 R_3 和 R_4 均是苯基或取代的苯基。

107. 根据权利要求 106 的方法, 其中 R_1 和 R_2 均是 C3-C8 的环脂族基或取代的 C3-C8 的环脂族基。

108. 根据权利要求 106 的方法, 其中 R_1 和 R_2 均是取代的脂族基。

109. 根据权利要求 89 的方法，其中所述化合物由下述结构式表示：



其中 Y' 是共价键或者 $-CR_7R_8-$ 。

110. 根据权利要求 109 的方法，其中 R_7 和 R_8 是不同的。

111. 根据权利要求 109 的方法，其中 R_1 和 R_2 是相同的； R_3 和 R_4 是相同的； R_7 和 R_8 是相同的。

112. 根据权利要求 111 的方法，其中 R_1 和 R_2 均是脂族基或取代的脂族基， R_3 和 R_4 均是低级烷基或取代的低级烷基。

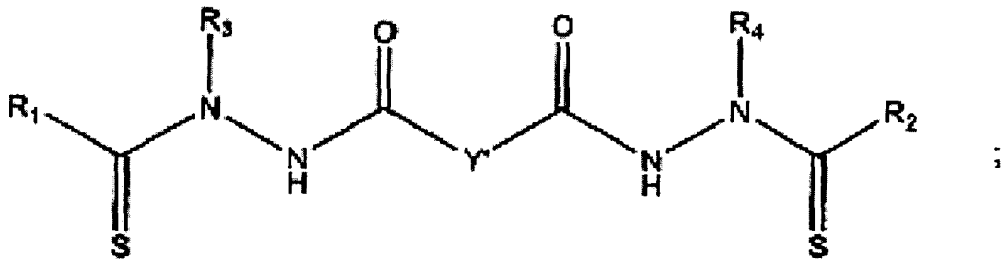
113. 根据权利要求 111 的方法，其中 R_1 和 R_2 均是取代或未取代的 C3-C8 的环脂族基， R_3 和 R_4 均是甲基，乙基，苯基或噻吩基。

114. 根据权利要求 114 的方法，其中 R_7 和 R_8 均是甲基，或者 R_7 和 R_8 一起是丙烯或丁烯。

115. 根据权利要求 114 的方法，其中 R_7 是 $-H$ ， R_8 是低级烷基，噻吩基，苯基或苯甲基。

116. 根据权利要求 114 的方法, 其中 R_1 和 R_2 均是被下列一个或多个基团取代的 C3-C8 的环脂族基: -OH, -Br, -Cl, -I, -F, -OR^a, -O-COR^a, -COR^a, -CN, -NO₂, -COOH, -SO₃H, -NH₂, -NHR^a, -N(R^aR^b), -COOR^a, -CHO, -CONH₂, -CONHR^a, -CON(R^aR^b), -NHCOR^a, -NRCOR^a, -NHCONH₂, -NHCONR^aH, -NHCON(R^aR^b), -NR^cCONH₂, -NR^cCONR^aH, -NR^cCON(R^aR^b), -C(=NH)-NH₂, -C(=NH)-NHR^a, -C(=NH)-N(R^aR^b), -C(=NR^c)-NH₂, -C(=NR^c)-NHR^a, -C(=NR^c)-N(R^aR^b), -NH-C(=NH)-NH₂, -NH-C(=NH)-NHR^a, -NH-C(=NH)-N(R^aR^b), -NH-C(=NR^c)-NH₂, -NH-C(=NR^c)-NHR^a, -NH-C(=NR^c)-N(R^aR^b), -NR^dH-C(=NH)-NH₂, -NR^d-C(=NH)-NHR^a, -NR^d-C(=NH)-N(R^aR^b), -NR^d-C(=NR^c)-NH₂, -NR^d-C(=NR^c)-NHR^a, -NR^d-C(=NR^c)-N(R^aR^b), -NHNH₂, -NHNHR^a, -NHR^aR^b, -SO₂NH₂, -SO₂NHR^a, -SO₂NR^aR^b, -CH=CHR^a, -CH=CR^aR^b, -CR^c=CR^aR^b, -CR^c=CHR^a, -CR^c=CR^aR^b, -CCR^a, -SH, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, 烷基, 取代的烷基, 非芳香族的杂环基团, 取代的非芳香族的杂环基团, 苯甲基, 取代的苯甲基, 芳基或取代的芳基, 其中 R^a - R^d 分别独立地是烷基, 取代的烷基, 苯甲基, 取代的苯甲基, 芳香族或取代的芳香族基团, 或者, -NR^aR^d, 一起构成取代的或未取代的非芳香族的杂环基团。

117. 一种治疗癌症患者的方法，所述方法包括给予患者有效量的紫杉醇或紫杉醇类似物，以及有效量的由下述结构式表示的化合物：



或其生理学可接受的盐，其中：

Y'是共价键或者 $-CR_7R_8-$ ；

R_1 和 R_2 均是取代或未取代的脂族基；

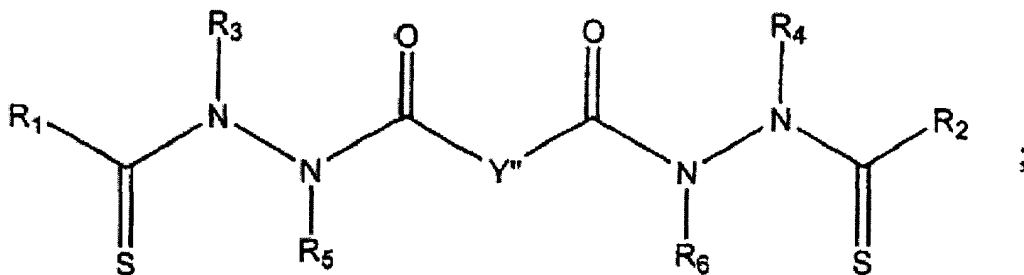
R_3 和 R_4 均是-H，甲基或乙基； R_7 是-H， R_8 是-H或甲基。

118. 根据权利要求 117 的方法，其中 R_1 和 R_2 均是被下列一个或多个基团取代的 C3-C8 的环脂族基：-OH，-Br，-Cl，-I，-F，-OR^a，-O-COR^a，-COR^a，-CN，-NO₂，-COOH，-SO₃H，-NH₂，-NHR^a，-N(R^aR^b)，-COOR^a，-CHO，-CONH₂，-CONHR^a，-CON(R^aR^b)，-NHCOR^a，-NRCOR^a，-NHCONH₂，-NHCONR^aH，-NHCON(R^aR^b)，-NR^cCONH₂，-NR^cCONR^aH，-NR^cCON(R^aR^b)，-C(=NH)-NH₂，-C(=NH)-NHR^a，-C(=NH)-N(R^aR^b)，-C(=NR^c)-NH₂，-C(=NR^c)-NHR^a，-C(=NR^c)-N(R^aR^b)，-NH-C(=NH)-NH₂，-NH-C(=NH)-NHR^a，-NH-C(=NH)-N(R^aR^b)，-NH-C(=NR^c)-NH₂，-NH-C(=NR^c)-NHR^a，-NH-C(=NR^c)-N(R^aR^b)，-NR^dH-C(=NH)-NH₂，-NR^d-C(=NH)-NHR^a，-NR^d-C(=NH)-N(R^aR^b)，-NR^d-C(=NR^c)-NH₂，-NR^d-C(=NR^c)-NHR^a，-NR^d-C(=NR^c)-N(R^aR^b)，-NHNH₂，-NHNHR^a，-NHR^aR^b，-SO₂NH₂，-SO₂NHR^a，-SO₂NR^aR^b，-CH=CHR^a，-CH=CR^aR^b，-CR^c=CR^aR^b，-CR^c=CHR^a，-CR^c=CR^aR^b，-CCR^a，-SH，-SR^a，

-S(O)R^a, -S(O)₂R^a, 烷基, 取代的烷基, 非芳香族的杂环基团, 取代的非芳香族的杂环基团, 苯甲基, 取代的苯甲基, 芳基或取代的芳基, 其中 R^a-R^d 分别独立地是烷基, 取代的烷基, 苯甲基, 取代的苯甲基, 芳香族或取代的芳香族基团, 或者, -NR^aR^d, 一起构成取代的或未取代的非芳香族的杂环基团。

119. 根据权利要求 89 的方法, 其中 R₅ 和 R₆ 是相同的。

120. 根据权利要求 119 的方法, 其中所述化合物由下述结构式表示:



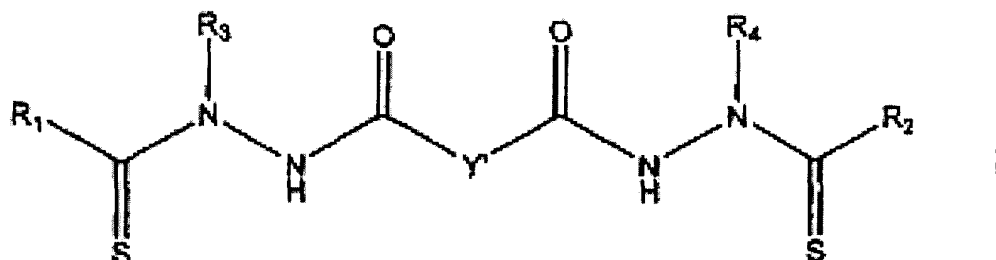
其中 Y'' 是共价键或 -CH₂-。

121. 根据权利要求 120 的方法, 其中 R₅ 和 R₆ 均是低级烷基或苯基。

122. 根据权利要求 121 的方法, 其中 R₅ 和 R₆ 均是甲基。

123. 根据权利要求 120 的方法, 其中 R₁ 和 R₂ 均是 C3-C8 的环脂族基或取代的 C3-C8 的环脂族基; R₃ 和 R₄ 均是低级烷基; R₅ 和 R₆ 均是低级烷基。

124. 一种治疗癌症患者的方法，所述方法包括给予患者有效量的紫杉醇或紫杉醇类似物，以及有效量的由下述结构式表示的化合物：



或其生理学可接受的盐，其中 Y' 是共价 -CR₇R₈

a) R₁ 和 R₂ 均是环丙基；R₃ 和 R₄ 均是甲基；R₇ 和 R₈ 均是 -H；

b) R₁ 和 R₂ 均是环丙基；R₃ 和 R₄ 均是乙基；R₇ 和 R₈ 均是 -H；

c) R₁ 和 R₂ 均是环丙基；R₃ 和 R₄ 均是甲基；R₇ 是甲基；R₈ 是 -H；

d) R₁ 和 R₂ 均是 1-甲基环丙基；R₃ 和 R₄ 均是甲基；Y' 是键；

e) R₁ 和 R₂ 均是 1-甲基环丙基；R₃ 和 R₄ 均是甲基；R₇ 和 R₈ 均是 -H；

f) R₁ 和 R₂ 均是 1-甲基环丙基；R₃ 和 R₄ 均是甲基；R₇ 是甲基；R₈ 是 -H；

g) R₁ 和 R₂ 均是 1-甲基环丙基；R₃ 和 R₄ 均是甲基；R₇ 是乙基；R₈ 是 -H；

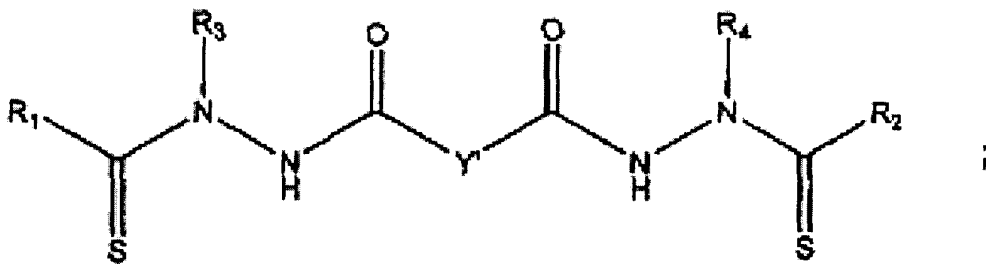
h) R₁ 和 R₂ 均是 1-甲基环丙基；R₃ 和 R₄ 均是甲基；R₇ 是正丙基；R₈ 是 -H；

- i) R_1 和 R_2 均是 1-甲基环丙基; R_3 和 R_4 均是甲基; R_7 和 R_8 均是甲基;
- j) R_1 和 R_2 均是 1-甲基环丙基; R_3 和 R_4 均是乙基; R_7 和 R_8 均是-H;
- k) R_1 和 R_2 均是 1-甲基环丙基; R_3 是甲基, R_4 是乙基; R_7 和 R_8 均是-H;
- l) R_1 和 R_2 均是 2-甲基环丙基; R_3 和 R_4 均是甲基; R_7 和 R_8 均是-H;
- m) R_1 和 R_2 均是 2-苯基环丙基; R_3 和 R_4 均是甲基; R_7 和 R_8 均是-H;
- n) R_1 和 R_2 均是 1-苯基环丙基; R_3 和 R_4 均是甲基; R_7 和 R_8 均是-H;
- o) R_1 和 R_2 均是环丁基; R_3 和 R_4 均是甲基; R_7 和 R_8 均是-H;
- p) R_1 和 R_2 均是环戊基; R_3 和 R_4 均是甲基; R_7 和 R_8 均是-H;
- q) R_1 和 R_2 均是环己基; R_3 和 R_4 均是甲基; R_7 和 R_8 均是-H;
- r) R_1 和 R_2 均是环己基; R_3 和 R_4 均是苯基; R_7 和 R_8 均是-H;
- s) R_1 和 R_2 均是甲基; R_3 和 R_4 均是甲基; R_7 和 R_8 均是-H;
- t) R_1 和 R_2 均是甲基; R_3 和 R_4 均是叔丁基; R_7 和 R_8 均是-H;
- u) R_1 和 R_2 均是甲基; R_3 和 R_4 均是苯基; R_7 和 R_8 均是-H;
- v) R_1 和 R_2 均是叔丁基; R_3 和 R_4 均是甲基; R_7 和 R_8 均是-H;

w) R_1 和 R_2 均是乙基; R_3 和 R_4 均是甲基; R_7 和 R_8 均是 -H; 或

x) R_1 和 R_2 均是正丙基; R_3 和 R_4 均是甲基; R_7 和 R_8 均是 -H。

125. 一种治疗癌症患者的方法, 所述方法包括给予患者有效量的紫杉醇或紫杉醇类似物, 以及有效量的由下述结构式表示的化合物:



或其生理学可接受的盐, 其中 Y' 是共价键或者 $-CR_7R_8-$, 其中:

a) R_1 和 R_2 均是环丙基; R_3 和 R_4 均是甲基; R_7 和 R_8 均是 -H;

b) R_1 和 R_2 均是 1-甲基环丙基; R_3 和 R_4 均是甲基; Y' 是键;

c) R_1 和 R_2 均是 1-甲基环丙基; R_3 和 R_4 均是乙基; R_7 和 R_8 均是 -H;

d) R_1 和 R_2 均是 1-甲基环丙基; R_3 和 R_4 均是甲基; R_7 是甲基; R_8 是 -H;

e) R_1 和 R_2 均是 1-甲基环丙基; R_3 和 R_4 均是乙基; R_7 和 R_8 均是 -H; 或者

f) R_1 和 R_2 均是甲基; R_3 和 R_4 均是甲基; R_7 和 R_8 均是 -H。

紫杉醇增强化合物

相关申请

本发明要求 2001 年 7 月 10 日申请的美国临时申请 No.60/304252 和 2002 年 3 月 6 日申请的美国临时申请 60/361936 的权利。在此通过引证将这两个申请的全文并入本文。

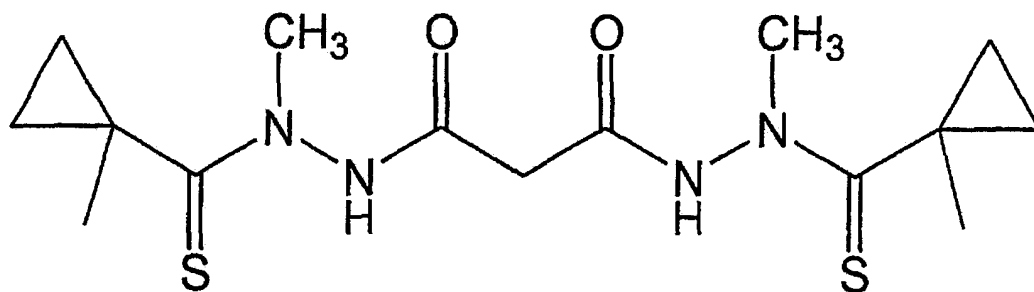
发明背景

目前有许多新药可供肿瘤学家在治疗癌症患者的时候使用。通常，肿瘤对联合施用抗癌药物的治疗比单独或顺序施用抗癌药物的治疗更敏感。这种治疗方法的一个好处就在于抗癌药物会产生协同作用，这是因为肿瘤细胞同时被多种药物以多种作用方式攻击。因此，应当可以通过联合给药更快地减小肿瘤。联合化学疗法的另一个优点就是肿瘤更有希望被彻底根除，而且更不会对治疗患者所用的抗癌药物产生抗性。

联合化学疗法有一个严重的局限性，就是抗癌药物通常都具有严重的副作用，甚至是在单独给药的时候。例如，众所周知的抗癌药物紫杉醇可以引起中性白细胞减少，神经病，粘膜炎，贫血，血小板减少，心搏徐缓，腹泻，恶心。更糟的是，联合用药会加剧抗癌药物的毒性。因此，一些特定的药物通常是不联合用药的，同时给药的那些抗癌药物具有的联合毒性副作用严重限制了联合用药的剂量。联合用药的剂量通常是不足以达到所希望的协同作用的。因此，迫切需要寻找能增强抗癌药物的肿瘤攻击效果，又不增加其副作用的药物。

发明概述

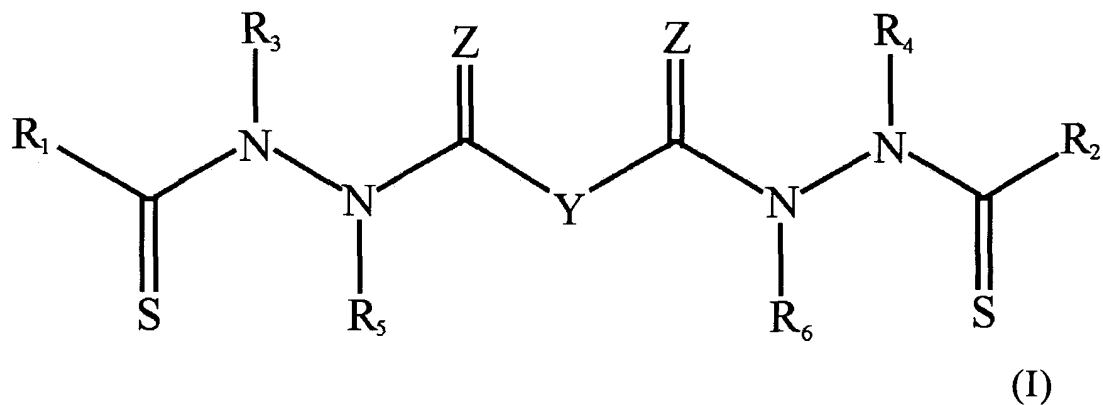
现已发现某些双[硫代-酰肼胺]化合物可以显著增加紫杉醇的抗癌活性。例如，化合物(1)与紫杉醇 (Paclitaxel(帕尼特西)) 联合用药治疗用人乳腺癌细胞系 MDA-435 在裸鼠中诱发的肿瘤。24 天后，每天给予 5mg/kg 紫杉醇和 25mg/kg 化合物(1)的小鼠比仅给予 5mg/kg 紫杉醇或仅给予 25mg/kg 化合物(1)的小鼠的肿瘤体积减小了 5 倍 (实施例 7)。结果如图 1 所示。化合物(1)的结构如下所示：



化合物(1)

而且也发现这些双[硫代-酰肼胺]化合物的副作用极低。例如，用紫杉醇和化合物(1)治疗的小鼠在治疗期间体重几乎没有降低 (见图 2)。基于这些结果，在此公开可以增强紫杉醇抗癌活性的新的化合物，包含这些化合物的药物组合物，以及治疗癌症患者的方法。

本发明的一个实施方案是由结构式(I)表示的化合物：



Y 是共价键，次苯基或取代或未取代的直链烷基。另外，Y 和与其相连的两侧的 $>C=Z$ 一起构成取代或未取代的芳基。优选地，Y 是共价键或 $-C(R_7R_8)-$ 。

R_1 是脂族基，取代的脂族基，非芳香的杂环基团，或者取代的非芳香的杂环基团。

R_2-R_4 独立地是 $-H$ ，脂族基，取代的脂族基，非芳香的杂环基团，取代的非芳香的杂环基团，芳基或者取代的芳基，或者 R_1 和 R_3 和与其相连的碳原子和氮原子一起，和/或 R_2 和 R_4 和与其相连的碳原子和氮原子一起，构成非芳香的杂环，并可选择地，与一个芳香环相融合。

R_5-R_6 独立地是 $-H$ ，脂族基，取代的脂族基，芳基或取代的芳基。

R_7 和 R_8 独立地是 $-H$ ，脂族基或取代的脂族基，或者 R_7 是 $-H$ ， R_8 是取代的或未取代的芳基，或者， R_7 和 R_8 一起构成 C_2-C_6 取代或未取代的亚烷基。

Z 是 $=O$ 或是 $=S$ 。

一方面，结构式(I)所示的化合物中当 Y 是 $-C(R_7R_8)-$ ， R_3 和 R_4 都是苯基， R_5-R_8 都是 $-H$ 的时候， R_1 和 R_2 不都是 C_1-C_5 烷基(优选地不都是甲基)。

本发明的另一个实施方案是包含药学可接受的载体或稀释剂和结构式(I)所示的化合物的药物组合物。优选地，该药物组合物包含有效浓度的该化合物。

本发明的另一个实施方案是治疗癌患者的方法。该方法包括给患者施用有效量的紫杉醇或紫杉醇类似物，以及有效量的结构式(I)所示的化合物。

所公开的化合物可以增强紫杉醇和紫杉醇类似物的抗癌活性。另外，这些化合物的毒性副作用极低。所以，当紫杉醇或其类似物与本发明的化合物联合用药的时候，甚至当用量达到紫杉醇的最大耐受量时，都可以增强其药效。因此使用本发明的化合物进行的联合疗法有望为使用紫杉醇进行治疗的癌症患者提供更有效的临床效果。通过将本发明的化合物与紫杉醇一同给药，还有可能达到与使用更大剂量的紫杉醇相同的治疗效果，同时减少了副作用，提高了患者的生活质量。

附图描述

图 1 显示了分别用载体 (●); 化合物(1) (25mg/kg) (◆); 帕尼特西 (15mg/kg) (■); 或化合物(1) (25mg/kg) 和帕尼特西 (15mg/kg) (□) 治疗的裸鼠中平均肿瘤体积 (以 ml 计) 随时间 (以天计) 的变化。肿瘤是由人乳腺癌细胞系 MDA-435 诱发的。

图 2 显示了分别用载体 (●); 化合物(1) (25mg/kg) (◆); 帕尼特西 (15mg/kg) (■); 或化合物(1) (25mg/kg) 和帕尼特西 (15mg/kg) (□) 治疗的裸鼠的体重百分比随时间的变化。小鼠的肿瘤是由人乳腺癌细胞系 MDA-435 诱发的。

图 3 是紫杉醇 (帕尼特西) 的结构

图 4 是泰索帝 (Docetaxol) 的结构

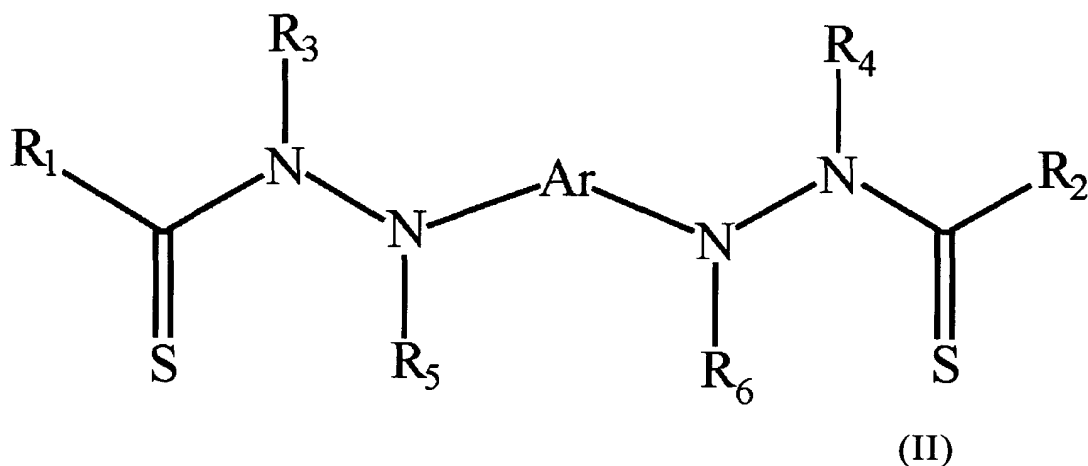
图 5-25 均是紫杉醇类似物的结构

图 26 是包括聚合物骨架和紫杉醇类似物基团的聚合物。该聚合物是所示的三个单体的三元共聚物。

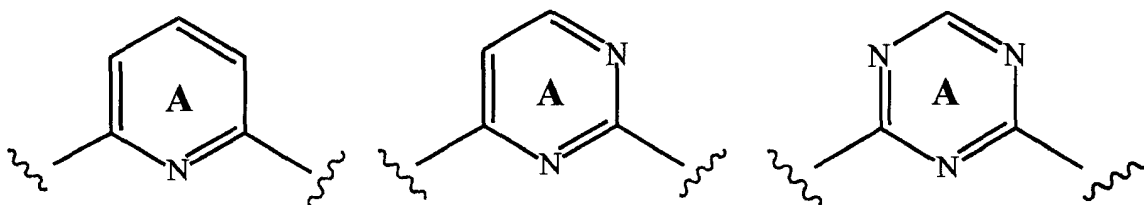
发明详述

本发明涉及由结构式(I)表示的化合物及其在癌症治疗中作为紫杉醇增强物的用途。其中，Y 是共价键或者取代或未取代的直链烷基。Y 和与其相连的两侧的 $>C=Z$ 一起构成取代或未取代的芳基（优选地，Y 是共价键或 $-C(R_7R_8)-$ ）； R_1 是脂族基或取代的脂族基， R_2-R_4 独立地是 $-H$ ，脂族基，取代的脂族基，芳基或者取代的芳基，或者 R_1 和 R_3 和与其相连的碳原子和氮原子一起，和/或 R_2 和 R_4 和与其相连的碳原子和氮原子一起，构成非芳香族的杂环，并可选择地，与一个芳香环相融合。结构式(I)中其余的可变基团如上所述。

在第一个优选的实施方案中，结构式(I)中的 Y 和与其相连的两侧的 $>C=Z$ 一起构成取代或未取代的亚芳基，该化合物由结构式(II)表示：



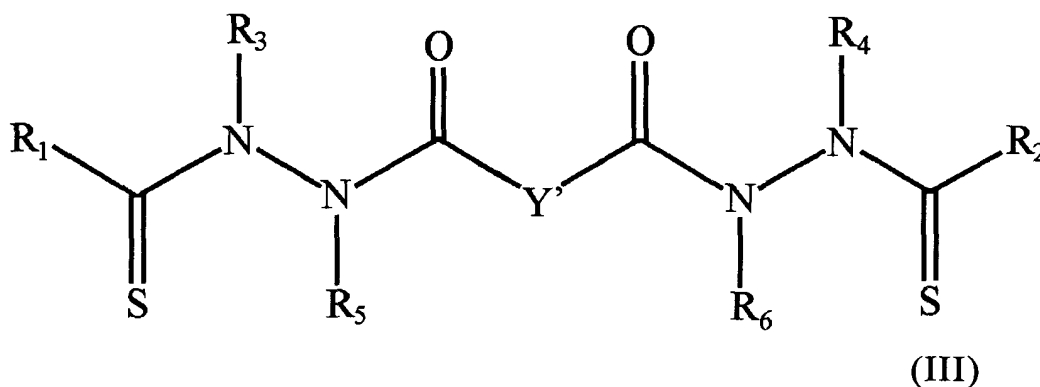
结构式(II)中的 R_1-R_6 如结构式(I)中所述。Ar 是取代的或未取代的亚芳基。优选地，Ar 是含有氮原子的亚杂芳基。示例如下：



环 A 为取代的或未取代的。

在第二个优选的实施方案中，结构式(I)中的 Y 是共价键或者取代或未取代的直链烃基。R₇ 和 R₈ 如结构式(I)中所述。优选地，Y 是共价键，-C(R₇R₈)-，-(CH₂CH₂)-，反-(CH=CH)-，顺-(CH=CH)-，-(CC)-或者 1,4-次苯基。更优选地，Y 是共价键或 -C(R₇R₈)-。

在第三个优选的实施方案中，结构式(I)中的 Y 是共价键或者 -C(R₇R₈)-，该化合物由结构式(III)表示：

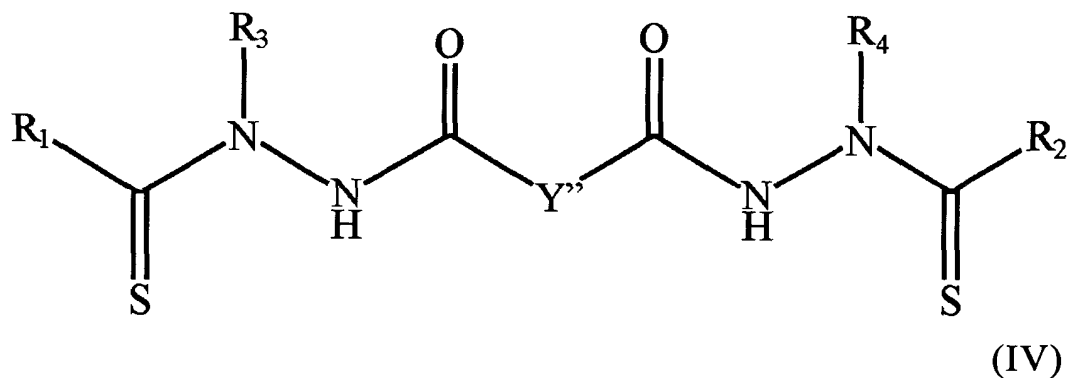


R₁-R₈ 如结构式(I)中所述。Y' 是共价键或者 -C(R₇R₈)-。优选地，R₇ 和 R₈ 都是甲基；一起构成丙烯或丁烯；或者 R₇ 是 -H，R₈ 是低级烷基（优选地是甲基），噻吩基，苯基或苯甲基。

在由结构式(III)表示的化合物的一个例子中，R₁-R₂ 中的至少一个是取代的脂族基，未取代的脂族基，取代的非芳香族的杂环基团或者未取代的非芳香族的杂环基团。优选地，R₅-R₈ 均是 -H。在由结构式(III)表示的化合物的另一个例子中，R₁-R₂ 中的至少一个是未取代的环脂族基，取代的环脂族基，取代的直链或支链脂

族基，取代的非芳香族的杂环基团或者未取代的非芳香族的杂环基团。在这两个例子中， R_3 和 R_4 优选都是甲基。

在更优选的实施方案中，结构式(III)中的 R_5 - R_8 是-H，该化合物由结构式(IV)表示：



结构式(IV)中的 R_1 - R_4 如结构式(I)中所述。 Y'' 是共价键或- CH_2 -。

在由结构式(IV)表示的化合物的一个例子中， R_3 和 R_4 都是取代或未取代的脂族基，优选地都是取代或未取代的低级烷基，更优选地都是甲基或乙基。当结构式(IV)中的 R_3 和 R_4 都是取代或未取代的脂族基的时候：1) R_1 和 R_2 优选都是取代或未取代的脂族基（优选地是取代或未取代的烷基，更优选地是 C_3 - C_8 的取代或未取代的环脂族基，例如取代或未取代的环丙基）；或者 2) R_1 优选地是取代或未取代的脂族基（优选地是取代的或未取代的环脂族基）； R_2 优选地是：i)取代的或未取代的芳基（例如取代的或未取代的杂芳基或者取代或未取代的苯基）；或者 ii) 取代的或未取代的脂族基（优选地是取代或未取代的 C_3 - C_8 的环脂族基）。

在由结构式(IV)表示的化合物的第二个例子中， R_3 和 R_4 都是取代或未取代的杂芳基。当结构式(IV)中的 R_3 和 R_4 都是取代或未取代的杂芳基的时候：1) R_1 和 R_2 优选都是取代或未取代的脂族基（优选地是取代或未取代的烷基）；或者 2) R_1 优选地是取代

或未取代的脂族基（优选地是取代或未取代的 C_3-C_8 的环脂族基）； R_2 优选地是：i) 取代的或未取代的芳基（例如取代的或未取代的杂芳基或者取代或未取代的苯基）；或者 ii) 取代的或未取代的脂族基（优选地是取代或未取代的环脂族基）。

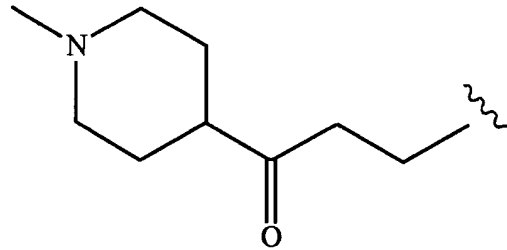
在由结构式(IV)表示的化合物的第三个例子中， R_3 和 R_4 都是取代或未取代的苯基（例如被至少一个非脂族基的基团取代的苯基）。当结构式(IV)中的 R_3 和 R_4 都是取代或未取代的苯基的时候：1) R_1 和 R_2 优选都是取代或未取代的脂族基（优选地是取代或未取代的烷基，更优选地是 C_3-C_8 的取代或未取代的环脂族基，例如取代或未取代的环丙基）；或者 2) R_1 优选地是取代或未取代的脂族基（优选地是取代的或未取代的环脂族基）； R_2 优选地是：i) 取代的或未取代的芳基（例如取代的或未取代的杂芳基或者取代或未取代的苯基）；或者 ii) 取代的或未取代的脂族基（优选地是取代或未取代的环脂族基）。

在由结构式(IV)表示的化合物的第四个例子中， R_1 和 R_2 都是取代或未取代的苯基，优选地都是取代或未取代的低级烷基，包括被至少一个低级烷基（例如甲基，乙基，正丙基，正丁基，正戊基，环丙基，1-甲基环丙基，2-甲基环丙基，环丁基，环戊基，或者环己基）取代的 C_3-C_8 的环烷基。当结构式(IV)中的 R_1 和 R_2 都是脂族基或取代的脂族基的时候， R_3 和 R_4 优选地都是：1) 取代的或未取代的芳基（例如取代的或未取代的杂芳基，取代的或未取代的苯基，或者被至少一个非脂族基的取代基取代的苯基）；或者 2) 取代的或未取代的脂族基（优选地是取代的或未取代的烷基）。

在由结构式(IV)表示的化合物的第五个例子中， R_1 和 R_2 都是取代或未取代的环脂族基，优选地都是取代或未取代的环丙烷基。

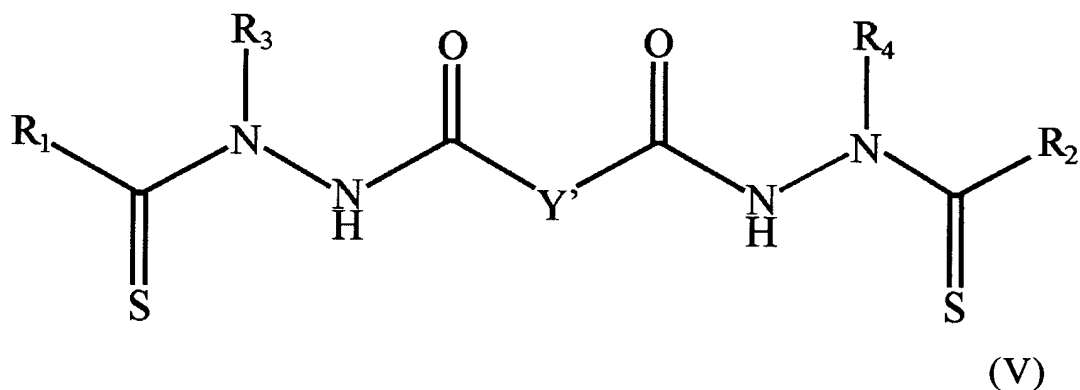
在由结构式(IV)表示的化合物的第六个例子中, R_1 是取代或未取代的环脂族基, R_2 是取代或未取代的烷基。

下面是由结构式(IV)表示的化合物的一些示例: R_1 和 R_2 都是甲基, R_3 和 R_4 都是 p- CF_3 -苯基; R_1 和 R_2 都是甲基, R_3 和 R_4 都是 o- CH_3 -苯基; R_1 和 R_2 都是 $-(CH_2)_3COOH$, R_3 和 R_4 都是苯基;



R_1 和 R_2 均由下述结构式表示: , 并且 R_3 和 R_4 都是苯基; R_1 和 R_2 都是正丁基, R_3 和 R_4 都是苯基; R_1 和 R_2 都是正戊基, R_3 和 R_4 都是苯基; R_1 和 R_2 都是甲基, R_3 和 R_4 都是 2-吡啶基; R_1 和 R_2 都是环己基, R_3 和 R_4 都是苯基; R_1 和 R_2 都是甲基, R_3 和 R_4 都是 2-乙基苯基; R_1 和 R_2 都是甲基, R_3 和 R_4 都是 2,6-二氯苯; R_1 - R_4 都是甲基; R_1 和 R_2 都是甲基, R_3 和 R_4 都是叔丁基; R_1 和 R_2 都是乙基, R_3 和 R_4 都是甲基; R_1 和 R_2 都是叔丁基, R_3 和 R_4 都是甲基; R_1 和 R_2 都是环丙基, R_3 和 R_4 都是甲基; R_1 和 R_2 都是环丙基, R_3 和 R_4 都是乙基; R_1 和 R_2 都是 1-甲基环丙基, R_3 和 R_4 都是甲基; R_1 和 R_2 都是 2-甲基环丙基, R_3 和 R_4 都是甲基; R_1 和 R_2 都是 1-苯基环丙基, R_3 和 R_4 都是甲基; R_1 和 R_2 都是 2-苯基环丙基, R_3 和 R_4 都是甲基; R_1 和 R_2 都是环丁基, R_3 和 R_4 都是甲基; R_1 和 R_2 都是环戊基, R_3 和 R_4 都是甲基; R_1 是环丙基, R_2 是苯基, R_3 和 R_4 都是甲基。

在第四个优选的实施方案中, 结构式(I)中的 Y 是 $-C(R_7R_8)-$, R_5 和 R_6 都是 $-H$ 。当 Y 是共价键或 $-C(R_7R_8)-$, 并且 R_5 和 R_6 都是 $-H$ 的时候, 本发明的化合物由结构式(V)表示:



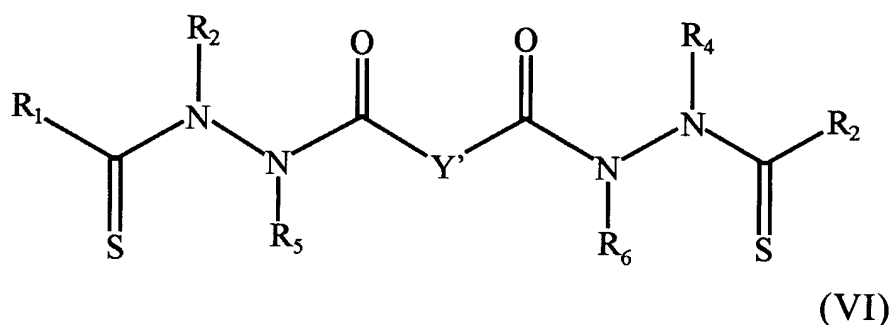
R_1 - R_4 , R_7 和 R_8 如结构式(I)中所述, Y' 是共价键或 $-C(R_7R_8)-$ 。 R_7 和 R_8 可以相同也可以不同。优选地, R_7 和 R_8 都是甲基; R_7 和 R_8 一起构成丙烯或丁烯; 或者 R_7 是 $-H$ 而 R_8 是低级烷基 (优选是甲基), 噻吩基, 苯基或苯甲基。

在由结构式(V)表示的化合物的一个例子中, R_1 和 R_2 都是低级烷基或取代的低级烷基, R_3 和 R_4 都是芳基或取代的芳基。在由结构式(V)表示的化合物的另一个例子中, R_1 和 R_2 都是取代的或未取代的脂族基, R_3 和 R_4 都是低级烷基或取代的低级烷基; 优选地, R_1 和 R_2 都是取代或未取代的烷基 (更优选地是取代的或未取代的环烷基), R_3 和 R_4 都是 $-H$, 甲基或乙基, R_7 是 $-H$, R_8 是 $-H$ 或甲基。在由结构式(V)表示的化合物的另一个例子中, R_1 和 R_2 都是 C_3 - C_8 的环烷基或取代的 C_3 - C_8 的环烷基, R_3 和 R_4 都是甲基, 乙基, 苯基或噻吩基 (优选地, R_7 和 R_8 : 1) 都是甲基; 2) 一起组成丙烯或丁烯; 或者 3) R_7 是 $-H$, R_8 是低级烷基, 噻吩基, 苯基或苯甲基)。在由结构式(V)表示的化合物的另一个例子中, R_1 和 R_2 都是低级烷基或取代的低级烷基, R_3 和 R_4 都是甲基, 乙基或苯基。

下面是由结构式(V)表示的化合物的一些示例: R_1 和 R_2 都是环丙基; R_3 和 R_4 都是甲基; R_7 和 R_8 都是 $-H$; R_1 和 R_2 都是环丙基; R_3 和 R_4 都是乙基; R_7 和 R_8 都是 $-H$; R_1 和 R_2 都是环丙基; R_3 和 R_4 都是甲基; R_7 是甲基; R_8 是 $-H$; R_1 和 R_2 都是 1-甲基环

丙基; R_3 和 R_4 都是甲基; Y' 是键; R_1 和 R_2 都是 1-甲基环丙基;
 R_3 和 R_4 都是甲基; R_7 和 R_8 都是 -H; R_1 和 R_2 都是 1-甲基环丙基;
 R_3 和 R_4 都是甲基; R_7 是甲基; R_8 是 -H; R_1 和 R_2 都是 1-甲基环
 丙基; R_3 和 R_4 都是甲基; R_7 是乙基; R_8 是 -H; R_1 和 R_2 都是 1-
 甲基环丙基; R_3 和 R_4 都是甲基; R_7 是 n-丙基; R_8 是 -H; R_1 和
 R_2 都是 1-甲基环丙基; R_3 和 R_4 都是甲基; R_7 和 R_8 都是甲基;
 R_1 和 R_2 都是 1-甲基环丙基; R_3 和 R_4 都是乙基; R_7 和 R_8 都是 -H;
 R_1 和 R_2 都是 1-甲基环丙基; R_3 是甲基; R_4 是乙基; R_7 和 R_8 都
 是 -H; R_1 和 R_2 都是 2-甲基环丙基; R_3 和 R_4 都是甲基; R_7 和 R_8
 都是 -H; R_1 和 R_2 都是 2-苯基环丙基; R_3 和 R_4 都是甲基; R_7 和
 R_8 都是 -H; R_1 和 R_2 都是 1-苯基环丙基; R_3 和 R_4 都是甲基; R_7
 和 R_8 都是 -H; R_1 和 R_2 都是环丁基; R_3 和 R_4 都是甲基; R_7 和 R_8
 都是 -H; R_1 和 R_2 都是环戊基; R_3 和 R_4 都是甲基; R_7 和 R_8 都是
 -H; R_1 和 R_2 都是环己基; R_3 和 R_4 都是甲基; R_7 和 R_8 都是 -H;
 R_1 和 R_2 都是环己基; R_3 和 R_4 都是苯基; R_7 和 R_8 都是 -H; R_1 和
 R_2 都是甲基; R_3 和 R_4 都是甲基; R_7 和 R_8 都是 -H; R_1 和 R_2 都是
 甲基; R_3 和 R_4 都是 t-丁基; R_7 和 R_8 都是 -H; R_1 和 R_2 都是甲基;
 R_3 和 R_4 都是苯基; R_7 和 R_8 都是 -H; R_1 和 R_2 都是 t-丁基; R_3 和
 R_4 都是苯基; R_7 和 R_8 都是 -H; R_1 和 R_2 是乙基; R_3 和 R_4 都是甲
 基; R_7 和 R_8 都是 -H; R_1 和 R_2 都是 n-丙基; R_3 和 R_4 都是甲基;
 R_7 和 R_8 都是 -H;

在第五个优选的实施方案中, 结构式(I)中的 Y 是共价键或
 -CH₂-。当 Y 是共价键或 -CH₂- 的时候, 本发明的化合物由结构式
 (VI) 表示:



结构式(VI)中的 R_1 - R_6 如结构式(I)中所述。 R_5 和 R_6 可以相同也可以不同。 Y ”是共价键或 $-\text{CH}_2-$ 。

在由结构式(V)表示的化合物的一个例子中, R_5 和 R_6 都是低级烷基(优选地是甲基)或是苯基。当 R_5 和 R_6 都是低级烷基或苯基的时候, R_1 和 R_2 优选地都是低级烷基或取代的低级烷基, R_3 和 R_4 优选地都是苯基或取代的苯基。另外, 当 R_5 和 R_6 都是低级烷基或苯基的时候, 也可以 R_1 和 R_2 都是低级烷基或取代的低级烷基, R_3 和 R_4 都是低级烷基或取代的低级烷基。

在结构式(I)-(VI)中, R_1 和 R_2 是相同的(例如 R_1 和 R_2 都是相同的取代的或未取代的脂族基)或者不同的(例如 R_1 是取代的或未取代的脂族基, 而 R_2 是取代的或未取代的芳基); 和/或 R_3 和 R_4 是相同的或是不同的。优选地, R_1 和 R_2 是相同的, R_3 和 R_4 是相同的。

“直链烃基”是烯基, 即, $-(\text{CH}_2)_x-$, 其中一个或多个(优选一个)亚甲基可选择地被连接基团取代。 x 是正整数(例如在 1 至大约 10 之间), 优选地在 1 到大约 6 之间, 更优选地是 1 或 2。

“连接基团”指取代直链烃基中的亚甲基的功能基团。适合的连接基团包括酮($-\text{C}(\text{O})-$), 烯基, 炔, 次苯基, 醚($-\text{O}-$), 硫醚($-\text{S}-$), 或者胺 $[-\text{N}(\text{R}^a)]-$, 其中 R^a 定义见后。优选的连接基团是 $-\text{C}(\text{R}_7\text{R}_8)-$, 其中 R_7 和 R_8 定义如前所述。适合的烯基和烃基的取代基是不显著影响反应发生的那些。 R_7 和 R_8 是优选的烯基或烃基的取代基。

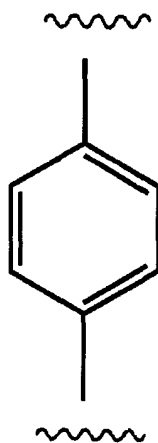
脂族基是直链的, 支链的或者非芳香族的环烃, 其是完全饱和的或者包括一或多个不饱和单位。通常, 直链或支链基团含有 1 到大约 20 个碳原子, 优选地含有 1 到大约 10 个, 环脂族基团含有 3 到大约 10 个碳原子, 优选地含有 3 到大约 8 个。脂族基优选地是直链或支链烷基, 例如甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 仲丁基, 叔丁基, 戊基, 己基, 戊基或辛基, 或是有 3

到约 8 个碳原子的环烷基，例如，环丙基，环丁基，环戊基，环己基，或环辛基。C1-C20 的直链或直链烷基或者 C3-C8 的环烷基也可以称作“低级烷基”。

芳基包括碳环形的芳香基团例如苯基，萘基和蒽基，和杂芳基例如咪唑基，噻吩基，呋喃基，吡啶基，嘧啶基，吡喃基，吡唑基，吡咯基，吡嗪基，噻唑，呋唑基和四唑。

芳基也包括融合的多环芳香环系统，其中碳环芳香环或杂芳环与一个或多个其它杂芳环相融合。实例包括苯噻嗯基，苯并呋喃基，吲哚，喹啉，苯并噻唑，苯并唑，苯并咪唑，喹啉，异喹啉和异氮杂茛基。

术语“亚芳基”指与相邻位置以两个其它键相连的芳基。例如，1,4-次苯基的结构如下所示：



亚芳基的取代基同下述芳基的取代基。

非芳香族的杂环是指非芳香族的碳环，其环中包括一个或多个杂原子例如氮，氧或硫。该环可以是五元，六元，七元或八元环。实例包括四氢呋喃，四氢苯硫基，吗啉代，硫吗啉代，吡咯烷基，哌嗪基，哌啶基和噻唑烷基。

术语“低级烷氧基”，“低级酰基”，“(低级烷氧基)甲基”和“(低级烷基)硫甲基”分别指-O-(低级烷基)，-C(O)-(低级烷基)，-CH₂-O-(低级烷基)和-CH₂-S-(低级烷基)。术语“取代的低级烷氧基”和“取代的低级酰基”分别是指-O-(取代的低级烷基)，-C(O)-(取代的低级烷基)。

脂族基，非芳香族的杂环，苄基或芳基（碳环的和杂芳基的）的适合的取代基是那些不会显著影响所述化合物对紫杉醇及其类似物的抗癌活性的增强的基团。当化合物被取代基取代了以后其对抗癌活性的增强减小了50%以上是，就认为该取代基是显著影响了所述化合物对抗癌活性的增强。合适的取代基的实例包括-OH，卤素（-Br，-Cl，-I和-F），-OR^a，-O-COR^a，-CN，-NO₂，-COOH，-SO₃H，-NH₂，-NHR^a，-N(R^aR^b)，-COOR^a，-CHO，-CONH₂，-CONHR^a，-CON(R^aR^b)，-NHCOR^a，-NRCOR^a，-NHCONH₂，-NHCONR^aH，-NHCON(R^aR^b)，-NR^cCONH₂，-NR^cCONR^aH，-NR^cCON(R^aR^b)，-C(=NH)-NH₂，-C(=NH)-NHR^a，-C(=NH)-N(R^aR^b)，-C(=NR^c)-NH₂，-C(=NR^c)-NHR^a，-C(=NR^c)-N(R^aR^b)，-NH-C(=NH)-NH₂，-NH-C(=NH)-NHR^a，-NH-C(=NH)-N(R^aR^b)，-NH-C(=NR^c)-NH₂，-NH-C(=NR^c)-NHR^a，-NH-C(=NR^c)-N(R^aR^b)，-NR^dH-C(=NH)-NH₂，-NR^d-C(=NH)-NHR^a，-NR^d-C(=NH)-N(R^aR^b)，-NR^d-C(=NR^c)-NH₂，-NR^d-C(=NR^c)-NHR^a，-NR^d-C(=NR^c)-N(R^aR^b)，-NHNH₂，-NHNHR^a，-NHR^aR^b，-SO₂NH₂，-SO₂NHR^a，-SO₂NR^aR^b，-CH=CHR^a，-CH=CR^aR^b，-CR^c=CR^aR^b，-CR^c=CHR^a，-CR^c=CR^aR^b，-CCR^a，-SH，-SO_kR^a(k是0, 1或2)和-NH-C(=NH)-H₂。R^a-R^d分别独立地是脂族基，取代的脂族基，苯甲基，取代的苯甲基，芳基或取代的芳基，优选地是烷基，苄基或芳基。另外，-NR^aR^d，一起构成取代的或未取代的非芳香族的杂环基团，非芳香族的杂环基团，苄基或芳基也可以有脂族基或取代的脂族基作为取代基。取代的脂族基也可以有非芳香族的杂环，取代的非芳香族的杂环，苯甲基，取代的苯甲基，芳基或取代的芳基作为取代基。

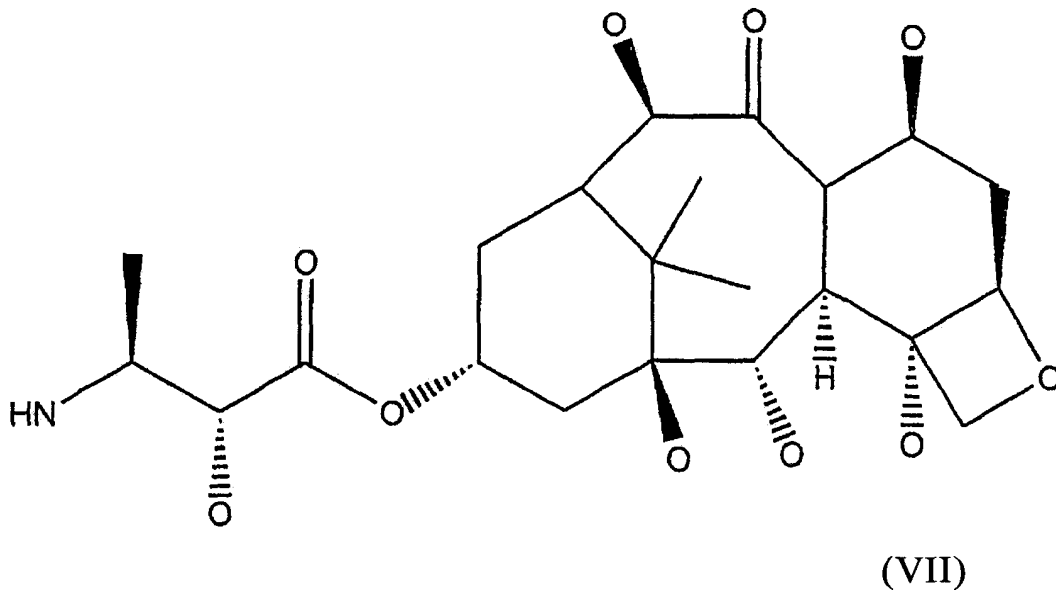
取代的脂族基，非芳香族的杂环基团，取代的芳基或者取代的苯甲基可以有多个的取代基。

本发明还包括所述化合物的药学可接受的盐。本发明的化合物具有足够的酸性和碱性或同时具有二者功能的基团，因此可以和任何无机碱，无机和有机酸反应生成盐。通常用于生成酸加成盐的是无机酸例如盐酸，氢溴酸，氢碘酸，硫酸，磷酸以及类似的无机酸，和有机酸如 p-甲苯亚磺酸，甲磺酸，草酸，p-溴苯基-硫酸，碳酸，琥珀酸，柠檬酸，苯甲酸，乙酸乙基类似的有机酸。盐的实例包括硫酸盐，焦硫酸盐，硫酸氢盐，亚硫酸盐，亚亚硫酸氢盐，磷酸盐，一氢磷酸盐，二氢磷酸盐，偏磷酸盐，焦磷酸盐，氯化物，溴化物，碘化物，乙酸盐，丙酸盐，癸酸盐，辛酸盐，丙烯酸盐，甲酸盐，异丁酸盐，己酸盐，庚酸盐，丙炔酸盐，草酸盐，丙二酸盐，琥珀酸盐，辛二酸盐，癸二酸盐，延胡索酸盐，马来酸盐，丁炔-1,4-二酯，己炔-1,6-二酯，苯甲酸盐，氯苯甲酸盐，甲基苯甲酸盐，二硝基苯甲酸盐，羟基苯甲酸盐，甲氧基苯甲酸盐，邻苯二甲酰盐，磺酸盐，二甲苯磺酸盐，苯乙酸盐，苯丙酸盐，苯丁酸盐，柠檬酸盐，乳酸盐，-羟基丁酸盐，羟乙酸盐，酒石酸盐，甲基磺酸盐，丙基磺酸盐，萘-1-磺酸盐，萘-2-磺酸盐，扁桃酸盐和类似的盐。

碱加成盐包括衍生于无机碱例如铵或碱或碱土金属的氢氧化物，碳酸盐，碳酸氢盐以及类似的无机碱的盐。可用于制备本发明的盐的碱包括氢氧化钠，氢氧化钾，氢氧化铵，碳酸钾以及类似的碱。

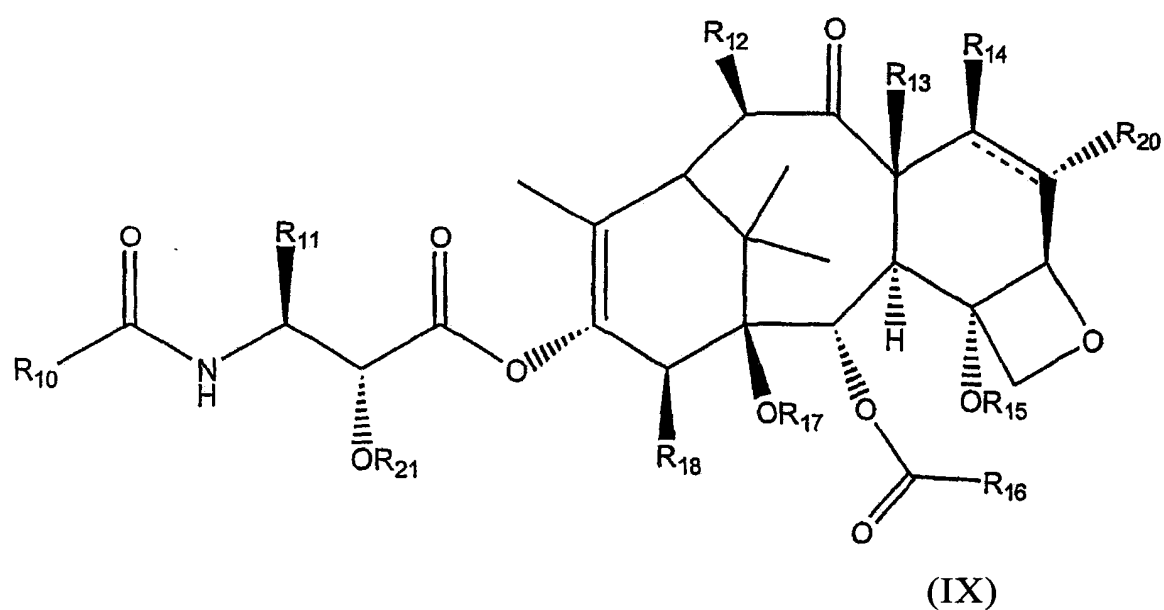
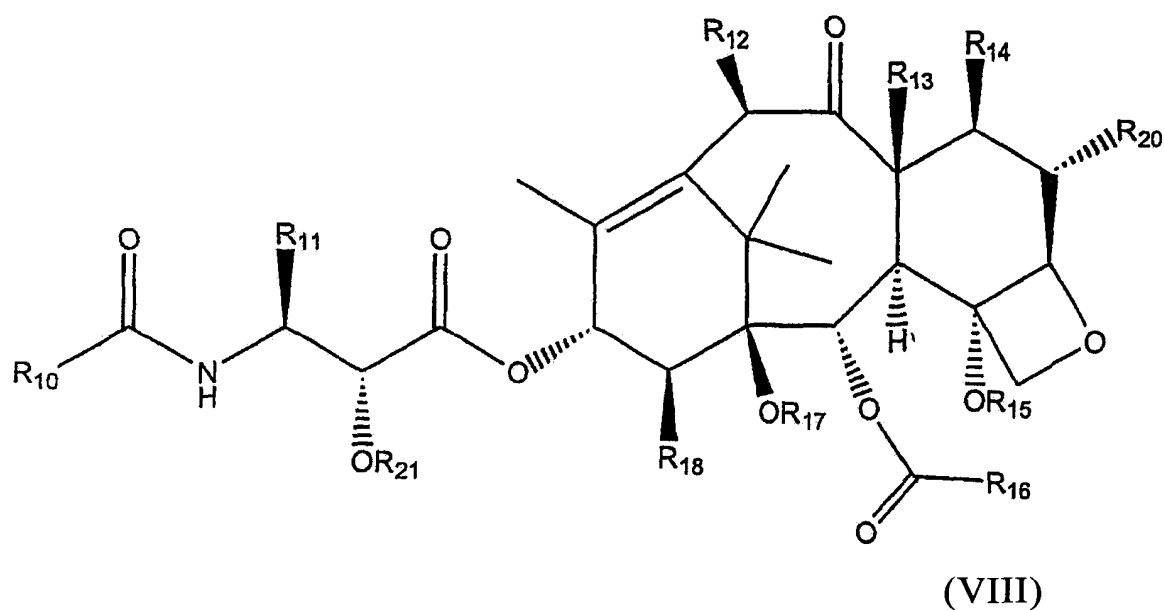
紫杉醇，也即“帕尼特西”，是一类著名的抗癌药物，可以抑制微管生成。已知许多紫杉醇的类似物，包括泰索帝，其结构如图 4 所示。泰索帝也叫做“Docetaxol”。其它紫杉醇类似物的结构如图 5-25 所示。这些化合物都有一个基本的紫杉烷骨架作

为共有的结构特征，都能够通过抑制微管增殖从而抑制 G2-M 期的细胞。因此，从图 5-25 可以明显看出，可以用许多取代基修饰紫杉烷骨架，而不影响其生物学功能。而且紫杉醇类似物中的 0 个，1 个或全部环己烷环在指定位置上都可以有一个双键。为清楚起见，基本的紫杉烷骨架如下结构式(VII)所示：



在结构式(VII)所表示的紫杉烷骨架中没有显示环己烷环中的双键。应当理解，基本紫杉烷骨架可以包括一个或全部环己烷环中的 0 个或 1 个双键，如图 5-25 和下面的结构式(VIII)和(IX)所示的那样。结构式(VII)中也没有显示某些碳原子，这是为了表明紫杉醇类似物中经常发生结构变化的位点。例如，紫杉烷骨架中仅仅有氧原子的部位表示这些位置通常是羟基，酰基，烷氧基或其它包含氧的取代基。应当理解紫杉烷骨架上的这些取代基和其它取代基都不影响其增强抗癌活性和抑制微管生成的活性。因此，这里将术语“紫杉醇类似物”定义为具有基本紫杉醇骨架并能促进微管分解的化合物。

特别地，这里所述的紫杉醇类似物由结构式(VIII)或(IX)表示：



R_{10} 是低级烷基, 取代的低级烷基, 苯基, 取代的苯基, $-SR_{19}$, $-NHR_{19}$ 或 $-OR_{19}$ 。

R_{11} 是低级烷基, 取代的低级烷基, 芳基或取代的芳基。

R_{12} 是 $-H$, $-OH$, 低级烷基, 取代的低级烷基, 低级烷氧基, 取代的低级烷氧基, $-O-C(O)-(低级烷基)$, $-O-C(O)-(取代的低级烷基)$, $-O-CH_2-O-(低级烷基)$ $-S-CH_2-O-(低级烷基)$ 。

R_{13} 是-H, $-CH_3$, 或者, 与 R_{14} 一起是 $-CH_2-$ 。

R_{14} 是-H, -OH, 低级烷氧基, $-O-C(O)-$ (低级烷基), 取代的低级烷氧基, $-O-C(O)-$ (取代的低级烷基), $-O-CH_2-O-P(O)(OH)_2$, $-O-CH_2-O-$ (低级烷基), $-O-CH_2-S-$ (低级烷基), 或者与 R_{20} 一起是双键。

R_{15} 是-H, 低级酰基, 低级烷基, 取代的低级烷基, 烷氧基甲基, 烷基硫代甲基, $-OC(O)-O$ (低级烷基), $-OC(O)-O$ (取代的低级烷基), $-OC(O)-NH$ (低级烷基)或 $-OC(O)-NH$ (取代的低级烷基)。

R_{16} 是苯基或取代的苯基。

R_{17} 是-H, 低级酰基, 取代的低级酰基, 低级烷基, 取代的低级烷基, (低级烷氧基)甲基或者(低级烷基)硫甲基。

R_{18} 是-H, $-CH_3$, 或者, 与 R_{17} 以及和 R_{17} 和 R_{18} 相连接的碳原子一起, 构成五元或六元的非芳香族的杂环。

R_{19} 是低级烷基, 取代的低级烷基, 苯基, 取代的苯基。

R_{20} 是-H 或卤素。

R_{21} 是-H, 低级烷基, 取代的低级烷基, 低级酰基或取代的低级酰基。

优选地, 结构式(VIII)和(IX)中的可变位点如下定义: R_{10} 是苯基, 叔丁氧基, $-S-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-S-CH(CH_3)_3$, $-S-(CH_2)_3CH_3$, $-O-CH(CH_3)_3$, $-NH-CH(CH_3)_3$, $-CH=C(CH_3)_2$ 或对氯苯基; R_{11} 是苯基, $(CH_3)_2CHCH_2-$, -2-咪喃, 环丙基或对甲苯甲酰; R_{12} 是-H, -OH, CH_3CO- 或 $-(CH_2)_2-N-$ 吗啉代; R_{13} 是甲基, 或者 R_{13} 和 R_{14} 一起是 $-CH_2-$;

R_{14} 是 -H, $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 或 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$; R_{15} 是 $\text{CH}_3\text{CO}-$;

R_{16} 是苯基; R_{17} 是 -H, 或者 R_{17} 和 R_{18} 一起是 $-\text{O}-\text{CO}-\text{O}-$;

R_{18} 是 -H; R_{20} 是 -H 或 -F; R_{21} 是 -H, $-\text{C}(\text{O})-\text{CHBr}-(\text{CH}_2)_{13}-\text{CH}_3$ 或者 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{14}-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{COOH}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CONH}_2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 或者 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

紫杉醇类似物也可以与药学可接受的多聚物例如聚丙烯酰胺相连接。图 26 给出了这种类型的多聚物的一个实例。这里所用的术语“紫杉醇类似物”也包括这样的多聚物。

本发明的化合物是紫杉醇和紫杉醇类似物的抗癌活性的增强物, 当紫杉醇或其类似物与所述化合物联合给药的活性比单独给药活性大时, 认为该化合物可以增强紫杉醇及其类似物的抗癌活性。活性提高的程度取决于化合物的施用量。本发明的化合物可以与紫杉醇及其类似物联合给药治疗癌症患者。所述癌症包括结肠癌, 胰癌, 黑色素瘤, 肾癌, 肉瘤, 乳腺癌, 卵巢癌, 肺癌, 胃癌, 膀胱癌和宫颈癌。

“患者”可以是哺乳动物, 优选是人, 但是也可以是兽医治疗的动物, 例如宠物(例如狗, 猫等), 家畜(例如牛, 羊, 猪, 马等)以及实验用动物(例如大鼠, 小鼠, 豚鼠等)。

为了增加紫杉醇及其类似物的抗癌活性, 将有效量的本发明的化合物与有效量的紫杉醇或其类似物一起给患者施用。对于紫杉醇或其类似物, “有效量”是指通常能达到抗癌效果的量。对于本发明的化合物, “有效量”是指当与紫杉醇或其类似物联合施用时能获得比紫杉醇或其类似物单独施用更好的效果的量。该化合物与紫杉醇(或紫杉醇类似物)可以作为同一个药物组合物

的组分一起施用，或者也可以分别作为独立的药物组合物的成分一起施用。当作为独立的药物组合物施用的时候，本发明的化合物和紫杉醇（或紫杉醇类似物）可以同时或分次给药，以保持该化合物的增强效果。

给患者施用的化合物和紫杉醇（或紫杉醇类似物）的量应视疾病的类型或病情的严重程度以及患者的特点例如一般健康状况，年龄，性别，体重和药物耐受力而定。也取决于癌症的严重程度和类型。技术人员应当能够根据这些因素和其它因素确定合适的剂量。众所周知，紫杉醇及其类似物的有效剂量一般是大约每天 $1\text{mg}/\text{mm}^2$ 至大约每天 $1000\text{mg}/\text{mm}^2$ ，优选地是大约每天 $10\text{mg}/\text{mm}^2$ 至大约每天 $500\text{mg}/\text{mm}^2$ 。本发明的化合物的有效量一般是大约每天 $1\text{mg}/\text{mm}^2$ 至大约每天 $10\text{g}/\text{mm}^2$ ，优选地是大约每天 $10\text{mg}/\text{mm}^2$ 至大约每天 $5\text{g}/\text{mm}^2$ 。

本发明的化合物可以以任何适当的形式给药，包括，例如，口服胶囊，悬液或片剂或经肠道外给药。肠道外给药包括，例如，全身给药如肌肉内，静脉内，皮下，或腹膜内注射。该化合物可以通过口服（例如通过饮食），局部地，通过吸入（例如支气管内，鼻内，口腔吸入或鼻内点滴），或者通过直肠给药，这取决于要治疗的癌症的类型。口服和肠道外给药是优选的给药方式。紫杉醇和其类似物的适当的给药方式是本领域公知的，包括和本发明的化合物一样的肠道外给药。紫杉醇和其类似物的适当的给药方式是众所周知的，包括其它肠道外给药和口服给药。

本发明的化合物可以和药学可接受的载体一起组成药物组合物用于治疗癌症。该化合物的配方根据给药方式（例如溶液，乳剂，胶囊）的不同而不同。合适的药学载体应当包括不与该化合物反应的惰性成分。可以使用标准的药物处方设计，例如雷明顿药物科学（Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack

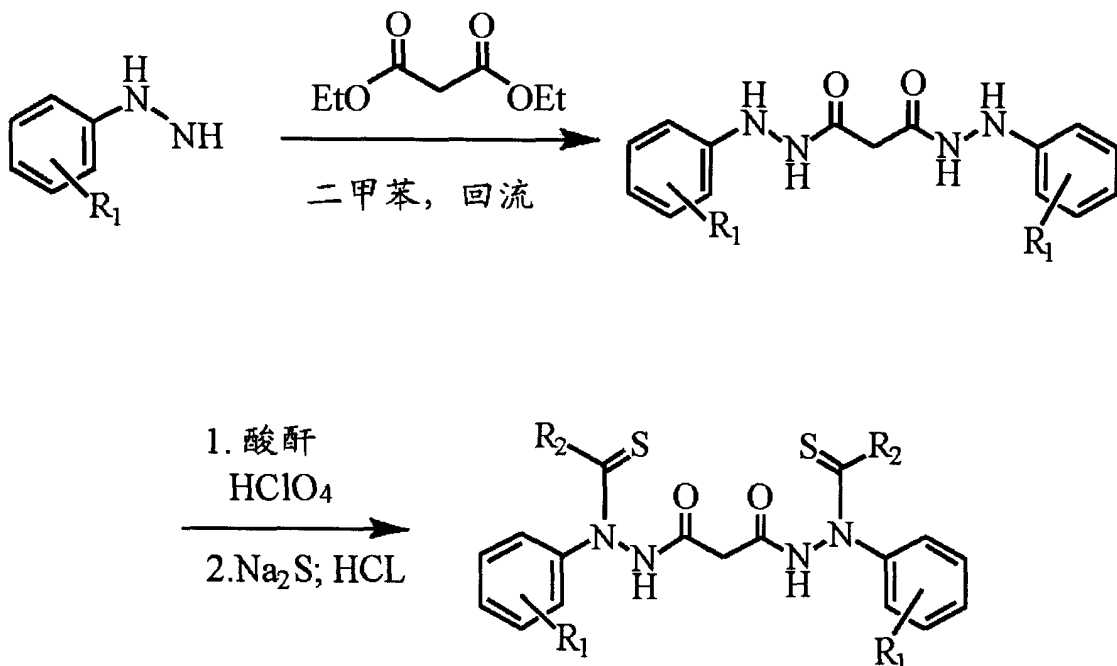
Publishing Company, Easton, PA) 中所述的。肠道外给药的合适的药物载体包括, 例如无菌水, 生理盐水, 抑菌盐水 (包含约 0.9%mg/ml 的苯甲醇), 磷酸盐缓冲液, Hank's 溶液, Ringer's 乳酸盐等。将组合物包入胶囊的方法 (例如在外面包裹一层硬的明胶或环葡聚糖) 是本领域公知的 (Baker, et al., "Controlled Release of Biological Active Agents", John Wiley and Sons, 1986)。紫杉醇和其类似物的配方是本领域所公知的。

本发明的化合物可以依据实施例 1-12 的方法制备, 也可以依据 2001 年 7 月 10 日提交的名为“紫杉醇增强物的合成”的, 申请号为 60/304318 的共同未决的美国临时申请中描述的方法制备。该申请通过在此引述而全文合并于本文。

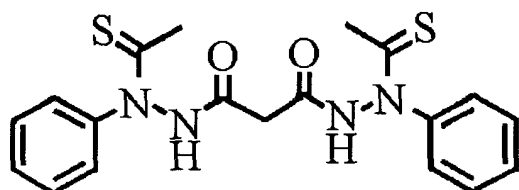
下述实施例旨在说明本发明, 而并非以任何方式限制本发明。

实施例

实施例 1

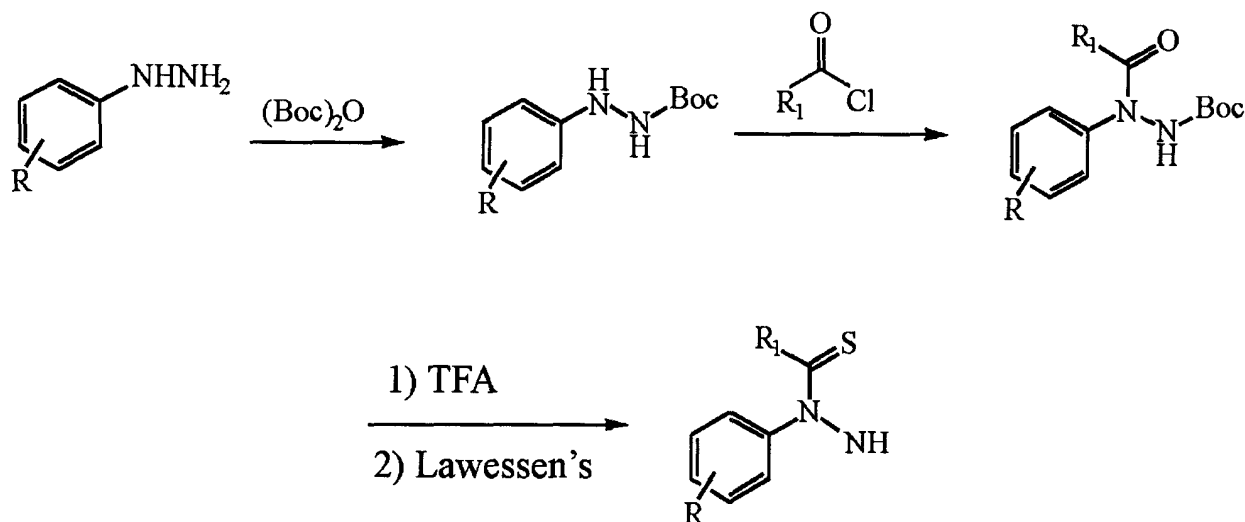


N-丙二酰-双[N'-苯基-N'-(硫代乙酰)酰肼]的制备



苯肼 (30ml) 和乙基丙二酸 (于二甲苯中) (150ml) 的混合物加热回流过夜。将反应冷却到室温。过滤收集沉淀, 用乙醇清洗, 得到 N-丙二酰-双(N'-苯肼)的白色固体 (14g)。酰肼 (3.4g) 悬于乙酸酐 (30ml) 中, 冰浴冷却。逐滴加入高氯酸 (57% 水溶液, 3ml)。反应混合物首先变成清液, 然后迅速凝固。室温放置 1h, 加入乙醚 (50ml)。得到的浆液过滤后用乙醚洗涤 (2x00ml), 得到白色固体的高氯酸盐 (5.7g)。将此高氯酸盐加入丙酮中, 5 分钟之后形成浆液, 加入 Na₂S (0.6M 水溶液, 90ml) 中, 室温搅拌, 30 分钟后用 HCl(c) 将反应酸化生成黄色浆液。过滤收集固体, 用水 (20ml) 和乙醚 (2x25ml) 洗涤, 得到乳白色固体 N-丙二酰-双[N'-苯基-N'-(硫代乙酰)酰肼] (3.6g)。¹H NMR (DMSO-d₆): 11.5 (m, 2H); 7.5(m, 10H); 3.2(m, 2H); 2.6(s, 3H); 2.5(s, 3H). 计算 MS(400.1); 实测 423.1 (M+Na)⁺。

实施例 2



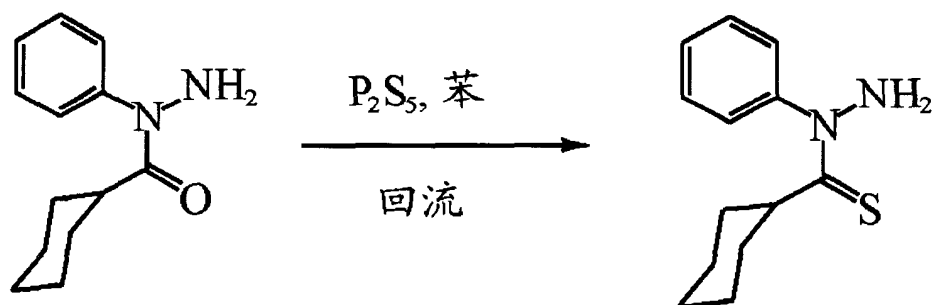
硫代环己酸 N-苯酰肼的制备

苯肼 (5.4g, 50mmol) 溶于无水二氯甲烷 (50ml), 装入 250ml 圆底烧瓶。然后加入二-tert-3-丁基碳酸氢钠 (10.9g, 50mmol), 于 0°C 搅拌。然后将得到的溶液回流搅拌 3h。通过减压除去挥发性组分, 得到无色固体, 然后用己烷洗涤, 真空干燥。得到 10g (产率 96%) 无色固体产物, 无需进一步纯化就可用于后续反应。取 2.5g (12mmol) 溶于无水吡啶 (5ml)。然后于 0°C 缓慢加入环己烷羧基氯 (2.0ml, 15mmol)。得到的红色溶液于 0°C 搅拌半个小时, 得到的黄色悬液再在室温搅拌 3h, 然后倒入冰水混合物 (100ml) 中。过滤收集沉淀, 用水彻底洗涤。用 EtOH/H₂O 再结晶, 然后得到 3.63g (95%) N-苯基-N-环己基-N'-叔丁氧基羧基酰肼的白色粉末; mp 141-143 °C; ¹H NMR (CDCl₃) 0.9-2.3 (m, 11H), 1.4(s, 9H), 6.9(br, 1H), 7.4(m, 5H) ppm。

在 0 °C 在 N-苯基-N-环己基-N'-叔丁氧基羧基酰肼 (1.1g, 3.46mmol) 的二氯甲烷溶液 (6ml) 中加入三氟乙酸 (6ml)。将得到的溶液在 0°C 搅拌半个小时。减压除去挥发组分得到浆液, 该浆液会慢慢凝固为固体; 将其在 0°C 与冷的 2N NaOH (5ml) 短暂混合几分钟。过滤收集固体产物, 用乙烷再结晶, 得到环己酸 N-苯酰肼 (0.6g, 80% 产率) 的白色粉末; ¹H NMR (DMSO-d₆): 0.8-3.2 (m, 1H); 5.3(s, 2H); 7.0-7.7(m, 5H)。计算 EMS (C₁₃H₁₈N₂O): 218.3; 实测 241.1 (M+Na)⁺。

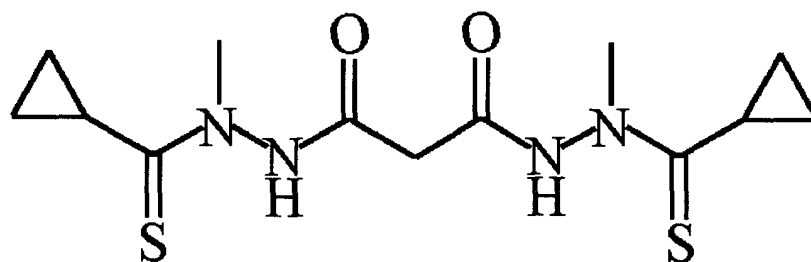
环己酸 N-苯酰肼 (0.25g, 1.5mmol) 与 Lawesson's 试剂 (0.46g, 1.15mmol) 的混合物在无水甲苯 (20ml) 中回流搅拌 1h。冷却至室温后, 将混合物用苯预处理过短硅胶柱 (5g) 过滤。除去苯得到固体粗产物, 随后用硅胶进行柱层析, 用己烷/EtOAc (4:1v/v) 洗脱。得到 0.15g (60%) 硫代环己酸 N-苯酰肼的乳白色固体。¹H NMR (CDCl₃) δ 0.8-2.4 (m, 11H), 5.65(br, 1H), 7.1-7.6(m, 5H); 计算 ESMS (C₁₃H₁₈N₂S): 234.1; 实测 235.1 (M+H)⁺。

实施例 3



将环己酸 N-苯酰肼 (0.1g, 0.45mmol) 在无水苯 (5ml) 中搅拌后加入 P_2S_5 (0.2g, 0.45mmol)。得到的悬液加热回流 6h。冷却至室温后, 将混合物用苯 (5ml) 稀释, 用短硅胶柱 (2g) 过滤, 用苯和 2:1 的己烷/EtOAc (均为 15ml) 洗涤。滤液和洗涤液混合浓缩得到固体。用己烷结晶, 得到中间体硫代环己酸 N-苯酰肼的乳白色固体。 1H NMR ($CDCl_3$) 0.8-2.4 (m, 11H), 5.65(br, 1H), 7.1-7.6(m, 5H); 计算 ESMS ($C_{13}H_{18}N_2S$): 234.1; 实测 235.1 ($M+H$) $^+$ 。

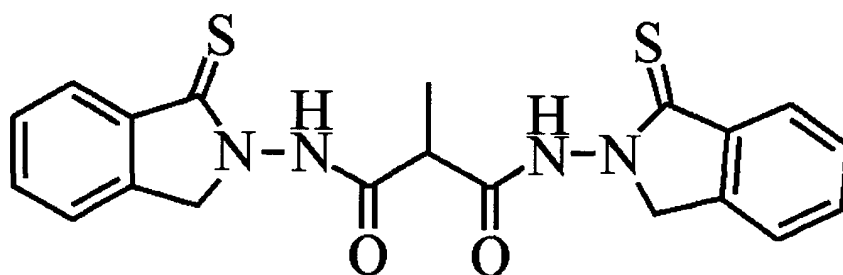
实施例 4



将环丙基溴 (4.8g, 40mmol) 加入含有镁粉末 (1.1g, 45mmol) 的 50ml 无水 THF 溶液中, 搅拌 30 分钟, 再回流 30 分钟。冷却后, 在 0℃ 将澄清的反应液加入到二硫化碳 (4ml, 67mmol) 中, 室温搅拌 30 分钟。然后在 0℃ 将得到的混合物加入到甲胍 (8ml, 150mmol) 中, 再搅拌 2 小时。向此溶液中加入水 (40ml) 并用 EtOAc (60mlx3) 提取。将有机溶剂浓缩为最小体积, 然后

用硅胶柱层析 (1:1 乙酸乙酯:己烷; 乙酸乙酯) 得到硫代环丙基羧酸 N¹-甲基酰肼 (2.8g, 55%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 5.21 (br., 2H), 3.62(s, 3H), 1.91(m, 1H), 1.25(m, 2H), 0.98(m, 2H); 计算 ESMS (C₅H₁₀N₂S): 130.1; 实测 131.1 (M+H)⁺。在 0°C 向含有 TEA (2.2g, 22mmol) 的酰肼 EtOAc 溶液 (2.8g, 22mmol, 40ml) 中加入 malonyl chloride EtOAc 溶液 (1.6g, 11mmol, 4ml), 将反应混合液在室温搅拌 20 分钟, 然后加入 20ml 水终止反应, 然后将 EtOAc 层用水洗涤两次 (20ml x 2)。将 EtOAc 溶液浓缩至最小体积, 通过硅胶柱层析 (洗脱液: 1:1-1:2 己烷: 乙酸乙酯) 得到 SBR-11-5685 (2.1g, 产率 60%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 10.01-8.95(m, 2H), 3.78-3.41(m, 6H), 2.34-0.82(m, 10H)。计算 ESMS (C₁₃H₂₀N₄O₂S₂): 328.1; 实测 327 (M-H)⁺。

实施例 5-2-甲基丙二酰基-双(2-氨基-2,3-二氢-异吲哚-1-硫酮)的制备

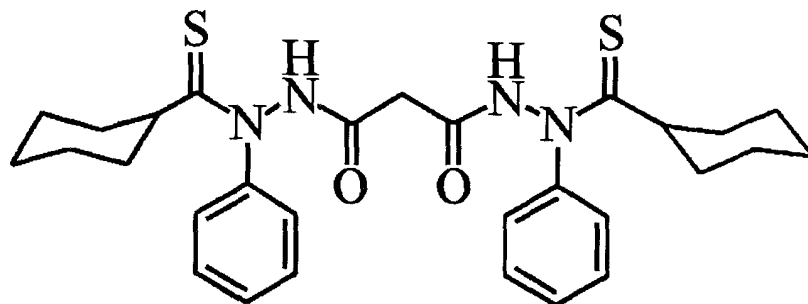


2-对羧基苯甲醛 (150mg, 1mmol) 和胍基甲酸 (132mg, 1mmol) 在 40ml 甲醇中在室温搅拌 4h。向此溶液中加入 Pd/C (60mg, 含有 50% 水), 在氢气中反应 3h。过滤反应混合物, 使溶剂蒸发。将残余产物进行硅胶柱层析 (洗脱液: 20%至 50%, EtOAc 在己烷中) 得到 50mg 产物。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.71-7.45(m, 4H), 4.78(s, 2H), 1.61(s, 9H)。将产物溶解于 CF₃COOH (5ml), 搅拌 30 分钟。使 CF₃COOH 蒸发, 将残余产物进行硅胶柱层析 (洗脱液: 50%至 0%, 己烷在 EtOAc 中) 得到 2-氨基

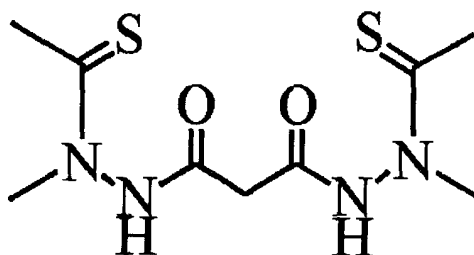
-2,3-二氢-异吲哚-1-酮 (26mg) 的白色固体。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7.85-7.39(m, 4H), 4.54(s, 2H). MS:149 (M+H)。在前述条件下进行 Lawesson's 硫醇化反应和用 2-甲基丙二酸进行 DCC 耦合反应, 得到 2-甲基丙二酰基-双(2-氨基-2,3-二氢-异吲哚-1-硫酮)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 10.35(s, 2H), 8.21-7.51(m, 8H), 5.15(s, 4H), 1.62(s, 3H); 计算 ESMS ($\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$):410.09; 实测 411.1 (M+H)。

实施例 6. 通过前述步骤制备下图所示化合物。

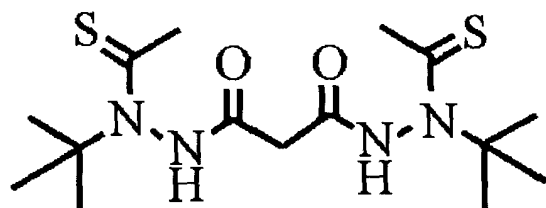
分析数据列举于下。



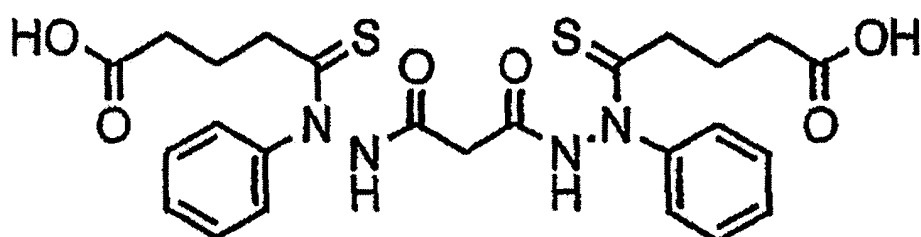
$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6): δ 0.9-1.8(m, 22H), 3.1-3.5(m, 2H), 7.2-7.6(m, 10H), 11.1-11.7(ms, 2H) ppm; 计算 ESMS ($\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$): 536.3; 实测 537.3 (M-H) $^+$ 。



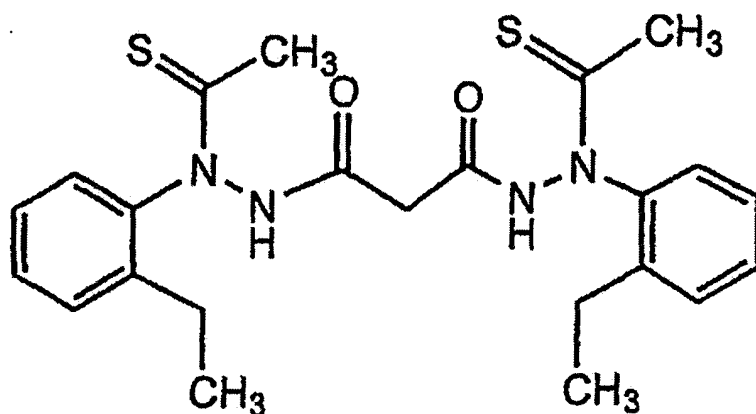
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 3.6-3.4(m, 8H), 2.7-2.5(m, 6H); $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ 的计算 ESMS: 276.1; 实测:274.9 (M-H) $^+$ 。



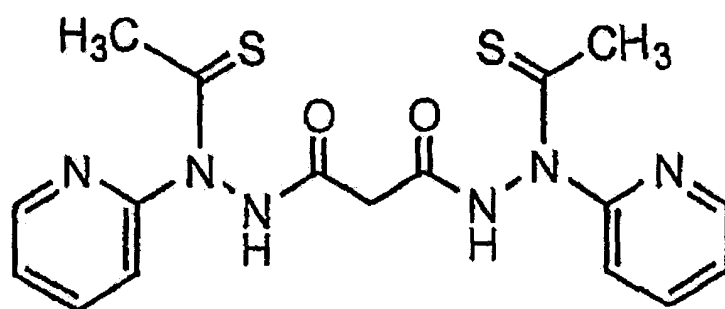
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 2.63(s, 2H); 2.18(s, 6H); 1.25(s, 18H); $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ 的计算 MS: 360.2; 实测: 381.1 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.



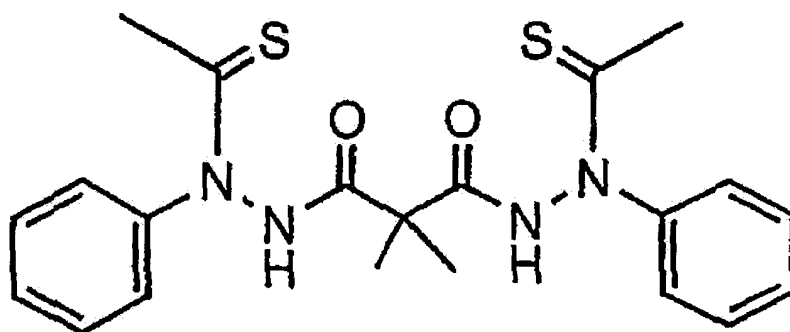
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.3(m, 10H); 3.2(m, 2H); 2.45(t, $J=7.4\text{Hz}$, 4H); 2.21(t, $J=7.4\text{Hz}$, 4H); 1.90(m, 8H), $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ 的计算 MS: 544.15; 实测: 567.2 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.



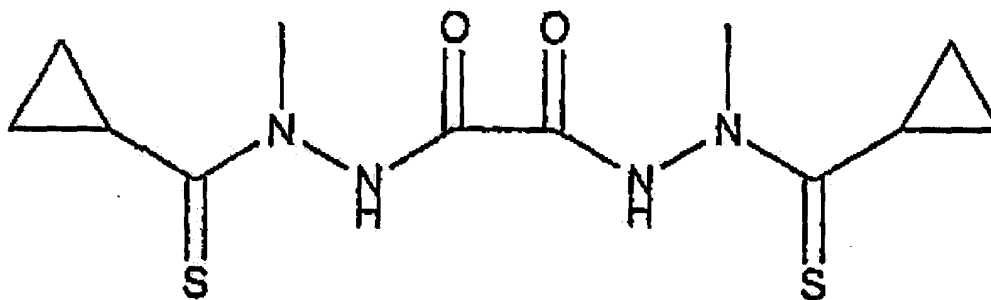
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.8-7.4(br s, 8H), 3.75-3.5(m, 2H), 3.95-3.8(m, 4H), 2.58(s, 6H), 1.4(m, 6H). $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ 的计算 ESMS:456.2; 实测:479.2 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.



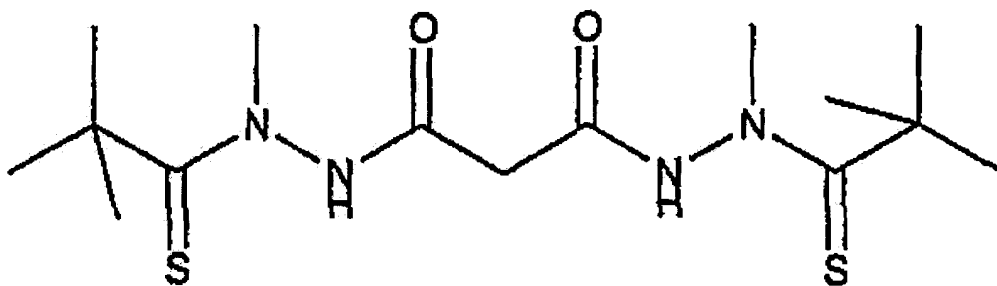
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.3-8.05(m,4H), 7.75(t,J=8.0Hz,2H), 7.1(br s,2H), 3.74(s,2H), 2.38(s,6H). $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$ 的计算 ESMS:402.1; 实测:403.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



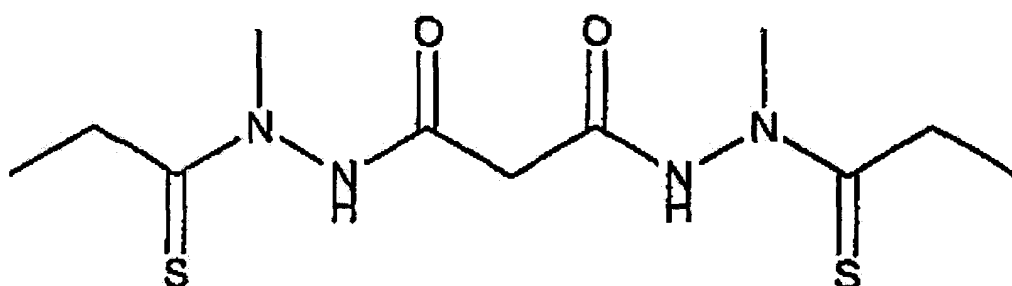
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.38(m,10H), 2.40(s,6H), 1.5-1.6(6H); $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ 的计算 ESMS:564.1; 实测:565.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



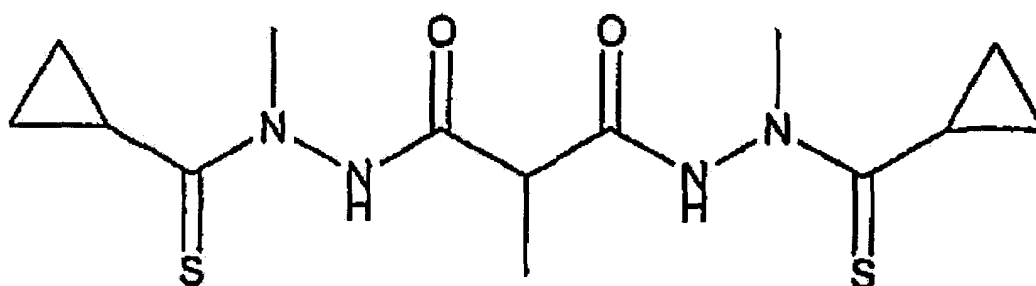
合成的方法同 4783, 用草酰氯代替丙二酰二氯。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO): δ 11.95(s, 2H), 7.48-7.07(m, 10H), 3.52(s, 6H); 计算 ESMS($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$): 386.09; 实测:387 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



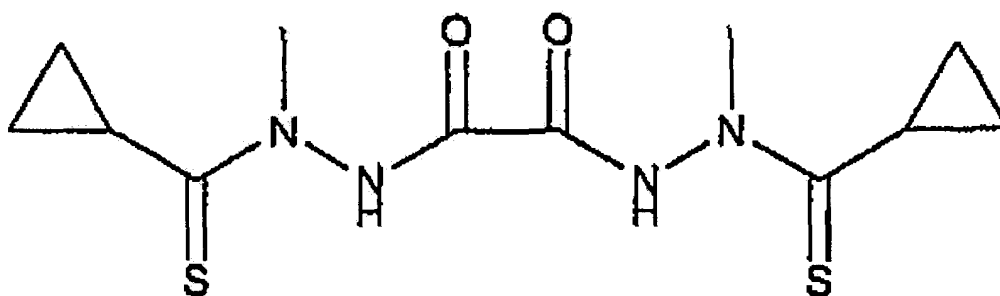
$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 9.66-8.83(m, 2H), 3.73-3.23(m, 6H), 2.10-1.20(m, 20H)。计算 ESMS($\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$):360.17; 实测:359 (M-H) $^+$ 。



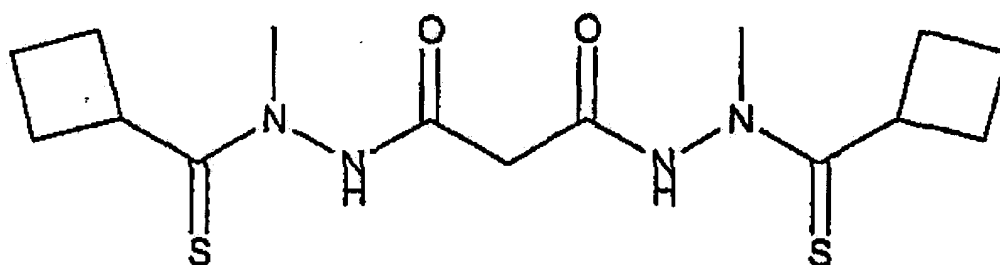
$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 3.66-3.42(m, 6H), 2.84-2.58(m, 4H), 1.40-1.19(m, 6H)。计算 ESMS($\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$):304.10; 实测:303 (M-H) $^+$ 。



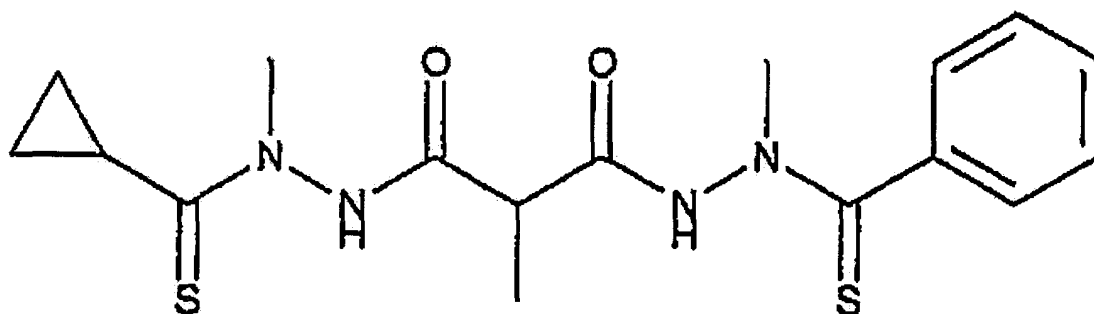
$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 4.15-3.40(m, 6H), 2.00-1.01(m, 14H)。计算 ESMS($\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$):342.12; 实测:341 (M-H) $^+$ 。



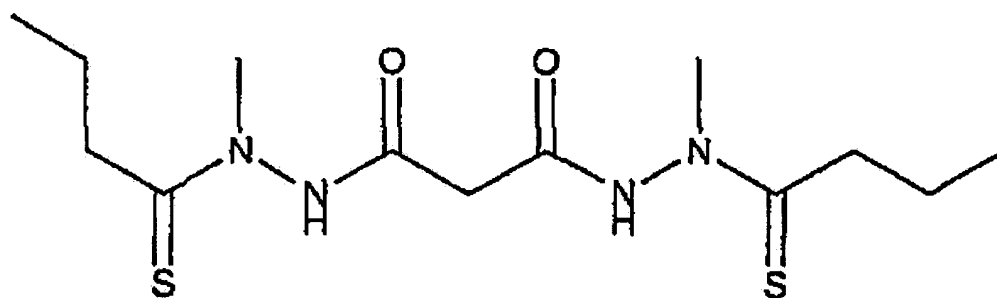
$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 3.90-3.18(m, 6H), 2.11-0.91(m, 10H)。计算 ESMS($\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$):314.09; 实测:313 (M-H) $^+$ 。



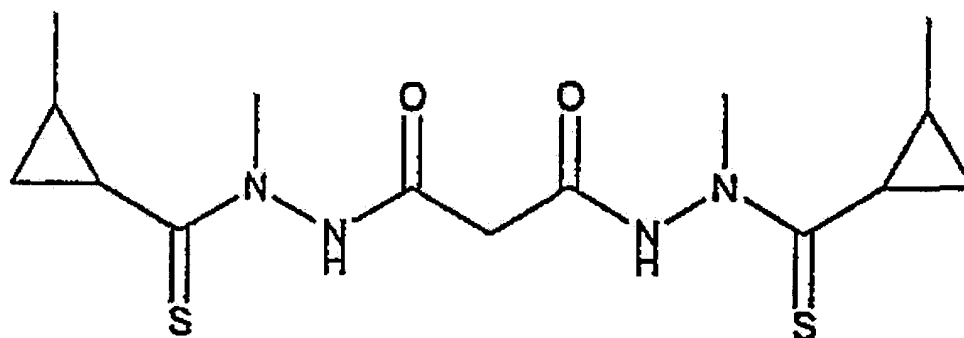
$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 10.08-9.01(m, 2H), 3.68-3.20(m, 6H), 2.59-1.12(m, 16H)。计算 ESMS($\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$):356.13; 实测:355 (M-H) $^+$ 。



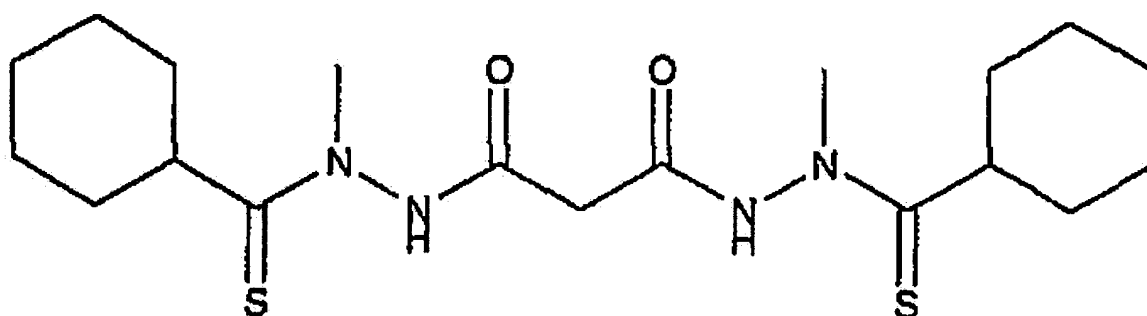
$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 10.22-9.41(m, 2H), 7.48-7.20(m, 5H), 3.82-3.02(m, 6H), 2.38-0.82(m, 7H)。计算 ESMS($\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$): 364.10; 实测:363 (M-H) $^+$ 。



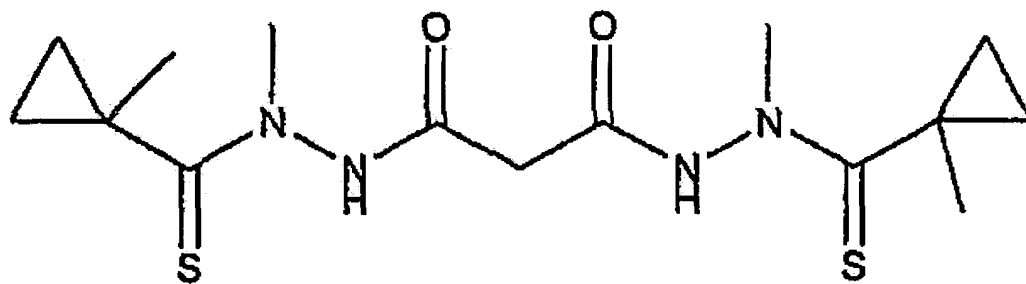
$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 10.03-9.02(m, 2H), 3.71-3.42(m, 6H), 2.80-0.81(m, 16H)。计算 ESMS($\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$):332.13; 实测:331 (M-H) $^+$ 。



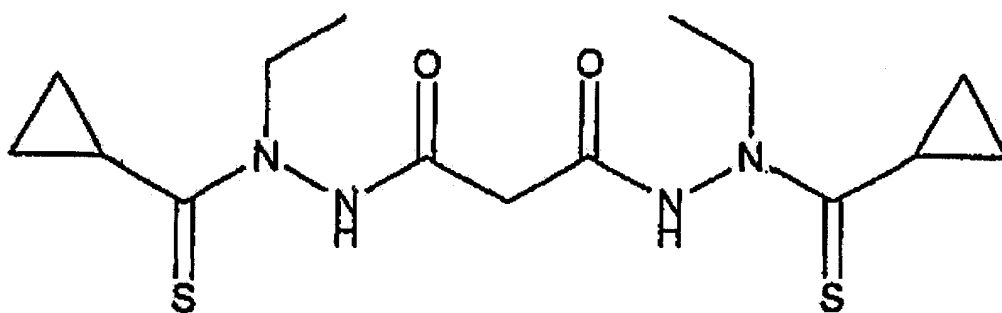
$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 3.78-3.08(m, 6H), 1.90-0.81(m, 14H)。计算 ESMS($\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$):356.13; 实测:355 (M-H) $^+$ 。



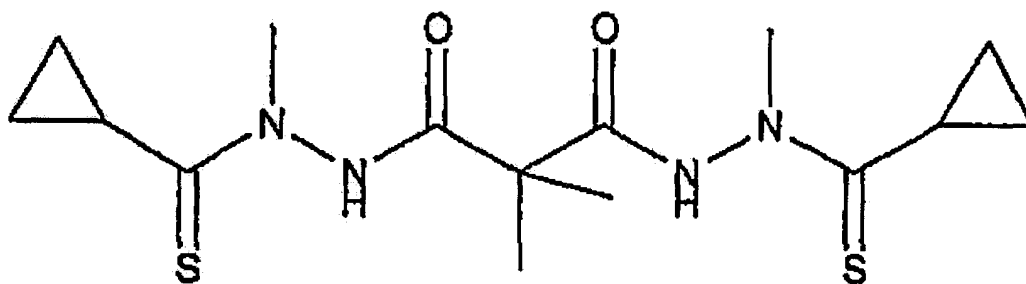
$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 10.00-8.79(m, 2H), 3.65-3.07(m, 6H), 2.79-1.08(m, 24H)。计算 ESMS($\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$):412.20; 实测:411 (M-H) $^+$ 。



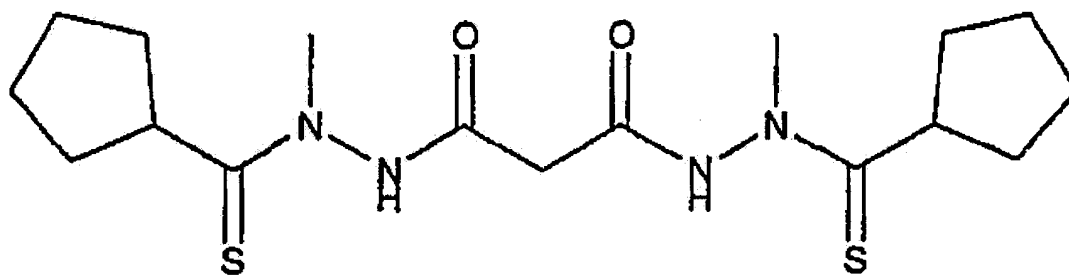
$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 9.79(br, 6H), 3.79-3.41(m, 6H), 1.60-0.74(m, 18H)。计算 ESMS($\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$):356.13; 实测:355 (M-H) $^+$ 。



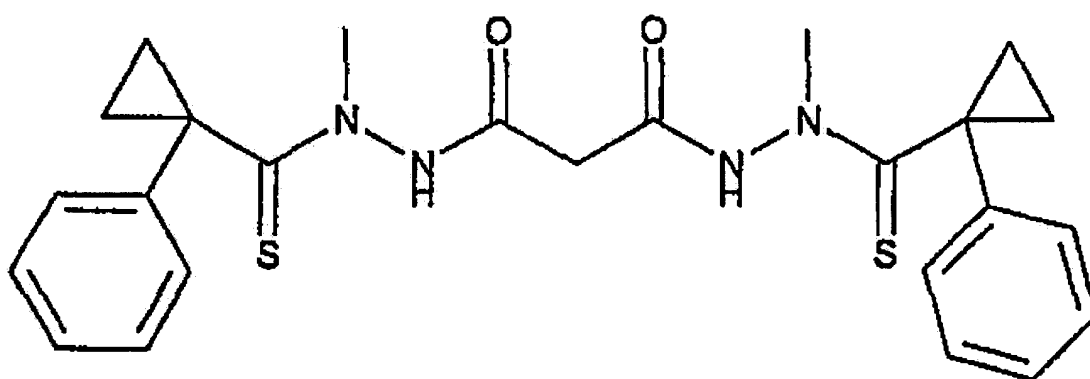
$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 10.03-9.14(m, 2H), 4.21-3.39(m, 4H), 2.20-0.76(m, 18H)。计算 ESMS($\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$):356.13; 实测:355 (M-H) $^+$ 。



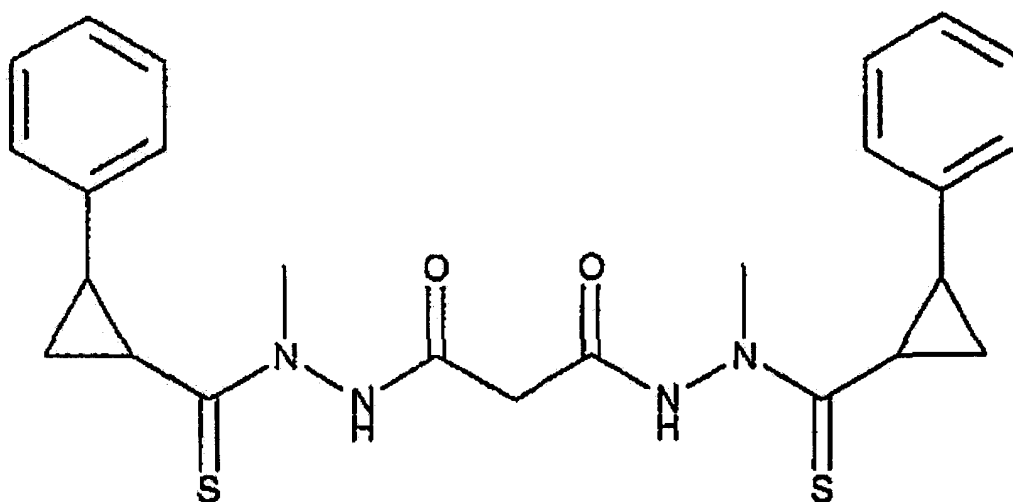
$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7.57(br, 2H), 3.72(s, 6H), 2.95(m, 6H), 1.96-0.81(m, 10H)。计算 ESMS($\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$):440.13; 实测:439 (M-H) $^+$ 。



$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 10.09-8.95(m, 2H), 3.78-3.05(m, 6H), 2.04-1.22(m, 20H)。计算 ESMS($\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$):384.17; 实测:383 ($\text{M}-\text{H}$) $^+$ 。



$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 10.09-8.51(m, 2H), 7.41-7.01(m, 10H), 3.62-3.02(m, 6H), 1.78-1.03(m, 10H)。计算 ESMS($\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$):480.17; 实测:479 ($\text{M}-\text{H}$) $^+$ 。



$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 10.09-8.81(m, 2H), 7.51-7.11(m, 10H), 3.80-3.06(m, 6H), 2.92-1.53(m, 10H)。计算 ESMS($\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$):480.17; 实测:479 (M-H)⁺。

实施例 7

化合物(1)在体内增强帕尼特西的抗癌活性(人异种移植模型:人乳腺癌 MDA-435 在裸鼠中)

体内抗癌研究的一般步骤

对小鼠肿瘤用肿瘤生长抑制检测研究新的化合物在体内的抗癌增强效果。通过向小鼠侧腹部皮下注射肿瘤细胞悬液植入肿瘤细胞。待肿瘤生长成(体积为约 150mm^3)后就可以用实验用化合物和帕尼特西进行肿瘤治疗。化合物和帕尼特西通过四种方式给药,并在给药部位对动物进行多次注射。每周进行两次肿瘤检测。在检测过程中,每天对动物身上出现的危险标志,包括体重的降低,进行检测。

MDA-435(人乳腺癌)抗肿瘤研究的具体步骤

用 50%DMEM/Dulbecco 改进的 Eagle 培养基(高葡萄糖), 50%RPMI 1640, 10%FBS/牛胎血清(经杂交瘤检测;过滤灭菌), 1%L-谷氨酰胺, 1%青霉素-链霉素, 1%MEM 丙酮酸钠和 1%MEM 非基本氨基酸制备补充培养基。FBS 得自 Sigma Chemical Co., 其它试剂都得自 Invitrogen Life Technologies, USA。将补充培养基加热至 37°C , 取 50ml 加入 175cm^2 的组织培养瓶中。

检测所用细胞是来自美国典型培养物保藏中心的 MDA-435 人乳腺癌细胞。取一小瓶液氮冷冻的 MDA-435 细胞,立即放入 37°C 水浴中,轻旋直至解冻。冷冻瓶用 70%乙醇洗涤,立即将细

胞用吸管转至 175cm² 含补充培养基的组织培养瓶中。细胞培育过夜，隔天倾去培养基，换以新鲜的补充培养液。培育至培养瓶中细胞有 90% 汇合。大约需要 5-7 天。

用 10ml 无菌室温磷酸盐缓冲液 (PBS) 洗涤培养瓶。向培养瓶中的细胞加入 5ml 温育的胰蛋白酶-EDTA (Invitrogen) 使其胰蛋白酶化。然后 37℃ 培育细胞 2-3 分钟直至细胞开始从培养瓶表面解离。向培养瓶中加入等体积的补充培养基 (5ml)。将所有细胞收集在一个 50ml 的试管中，20℃ 1000rpm 离心 5 分钟。吸去上清，细胞沉淀重悬于 10ml 补充培养基中，计数。1-3 百万个细胞/培养瓶接入 5-7 个组织培养瓶 (175cm²) 中。每个培养瓶中有 50ml 补充培养基。培养细胞直至培养瓶中细胞有 90% 汇合。重复转接细胞直至有足够的细胞进行肿瘤移植。

上述胰蛋白酶化和离心步骤之后，吸取上清并将细胞沉淀重悬于 10ml 无菌 PBS 中，进行细胞计数。细胞离心并用适当体积的无菌 PBS 重悬，以注射适当数目的细胞进行肿瘤移植。对于 MDA-435, 100 百万个细胞重悬于 2.0ml 无菌 PBS 中，使终浓度达到 50 百万个细胞/ml，每个小鼠注射 0.1ml 即 5 百万个细胞。

小鼠 (CD-1 nu/nu) 得自 Charles River 实验室：术语：Crl:CD-1-nuBR，年龄：6-8 周。小鼠在进行实验之前允许适应 1 周。

MDA-435 肿瘤细胞悬液移植入雌性 CD-1 nu/nu 小鼠的脂肪体中。此脂肪体在小鼠的侧腹部的内脏处。肿瘤细胞经皮下移植到位于髌骨 (骨盆) 和股骨 (大腿骨) 交界处的腹部的右边四分之一处的脂肪体中。用 27G (1/2 英寸) 的针管注射 0.1ml 无菌 PBS 中含有的 5 百万个 MDA-435 细胞。移植后 2-3 周可发生 MDA-435 肿瘤。

将所述化合物溶解于 EtOH 和 Cremophor EL (聚氧乙烯 35 蓖麻油, BASF, Germany) 的 50:50 的混合物中以制备化合物储液。该 50%EtOH/50%CrEL 的储液在超声水浴中进行超声处理, 直至所有粉末溶解。

化合物给药的计量溶液的制备: 化合物储液以 1:10 的比例用 D5W (右旋葡萄糖的 5%的水溶液, Abbott Laboratories, USA) 稀释。: 1)将 0.2ml 的 25mg/ml 的化合物储液用 1.8ml 的 100%的 D5W 稀释, 得到 2.0ml 的 2.5mg/ml 的化合物(1)的计量溶液; 2) 将 0.2ml 含有 25mg/ml 化合物(1)和 15mg/ml 帕尼特西的 50%EtOH/50%CrEL 储液和 1.8ml 的 100%的 D5W 溶液混合, 得到含有 1.5mg/ml 帕尼特西 (得自 Sigma Chemical Co.) 和 2.5mg/ml 化合物(1)的计量溶液。最终的计量溶液的组分是 5%EtOH, 5%CrEL, 4.5%右旋葡萄糖, 和 85.5%水。

将剂量溶液(计量体积: 0.01ml/gram=10ml/kg)给有 MDA-435 人乳腺癌肿瘤的小鼠进行静脉注射。

实验记录

小鼠: CD-1 nu/nu 雌性 (n=5/组)

肿瘤: MDA-435 (人乳腺癌)

移植: 5×10^6 个细胞/小鼠

成分: 5%Cremophor EL, 5%乙醇, 4.5%葡萄糖水溶液

给药方式: 静脉快速浓注

剂量分配: 每周 x 4

组	药物治疗 (剂量)
1	只用载体
2	帕尼特西 (15mg/kg)
3	化合物(1) (25mg/kg)
4	帕尼特西 (15mg/kg) + 化合物(1) (25mg/kg)

结果

图 1 显示了化合物(1)增强帕尼特西 (紫杉醇) 抗肿瘤活性的效果。如图 1 所示, 化合物(1)显著增强了帕尼特西对于裸鼠中的人乳腺癌 MDA-435 的抗肿瘤活性。图 2 显示了化合物(1)和帕尼特西对于有 MDA-435 人乳腺癌的体重的作用。如图 2 所示, 化合物(1)显著增强了帕尼特西的抗肿瘤活性, 但没有增加毒性。

本发明是通过优选实施方式来描述, 本领域技术人员应当理解, 形式上和细节上的变化都不脱离本发明的范围, 都包含在本发明的权利要求的保护范围之内。

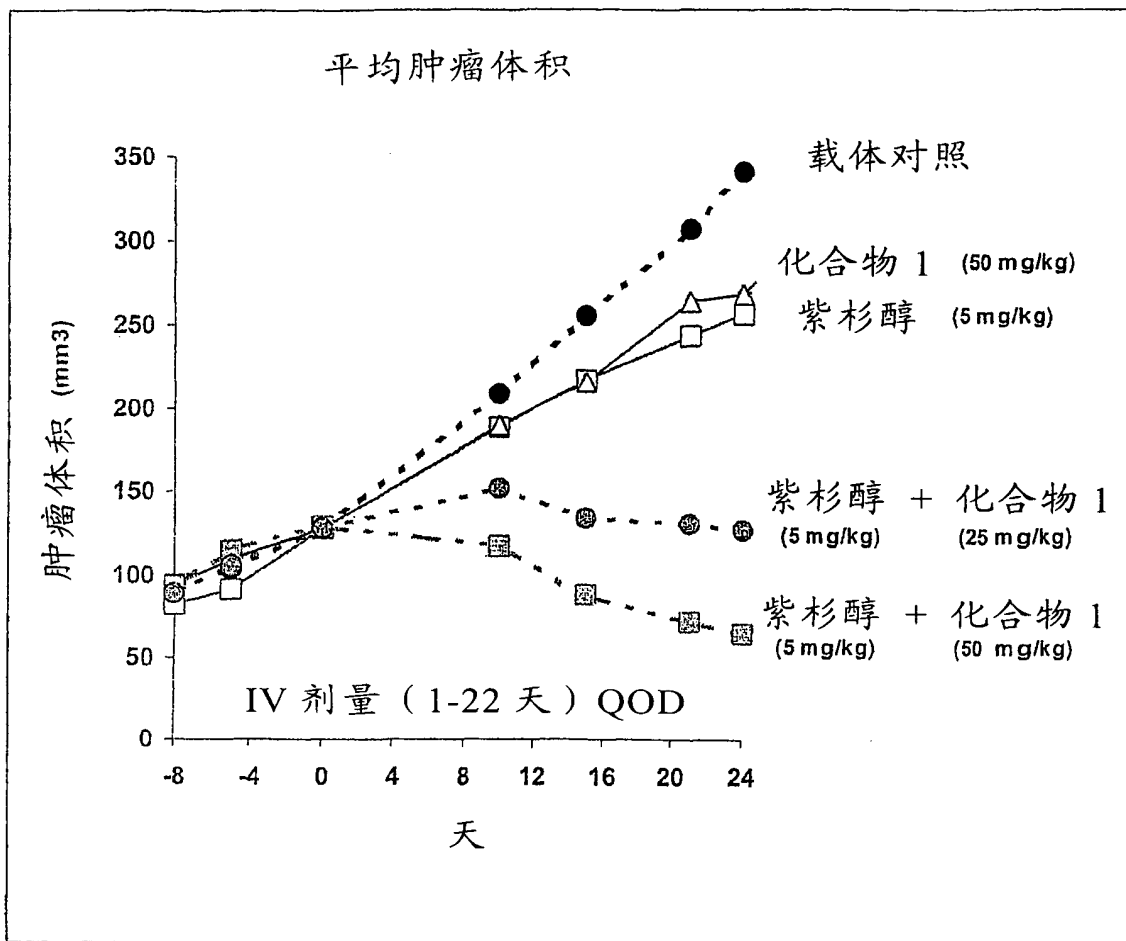


图 1

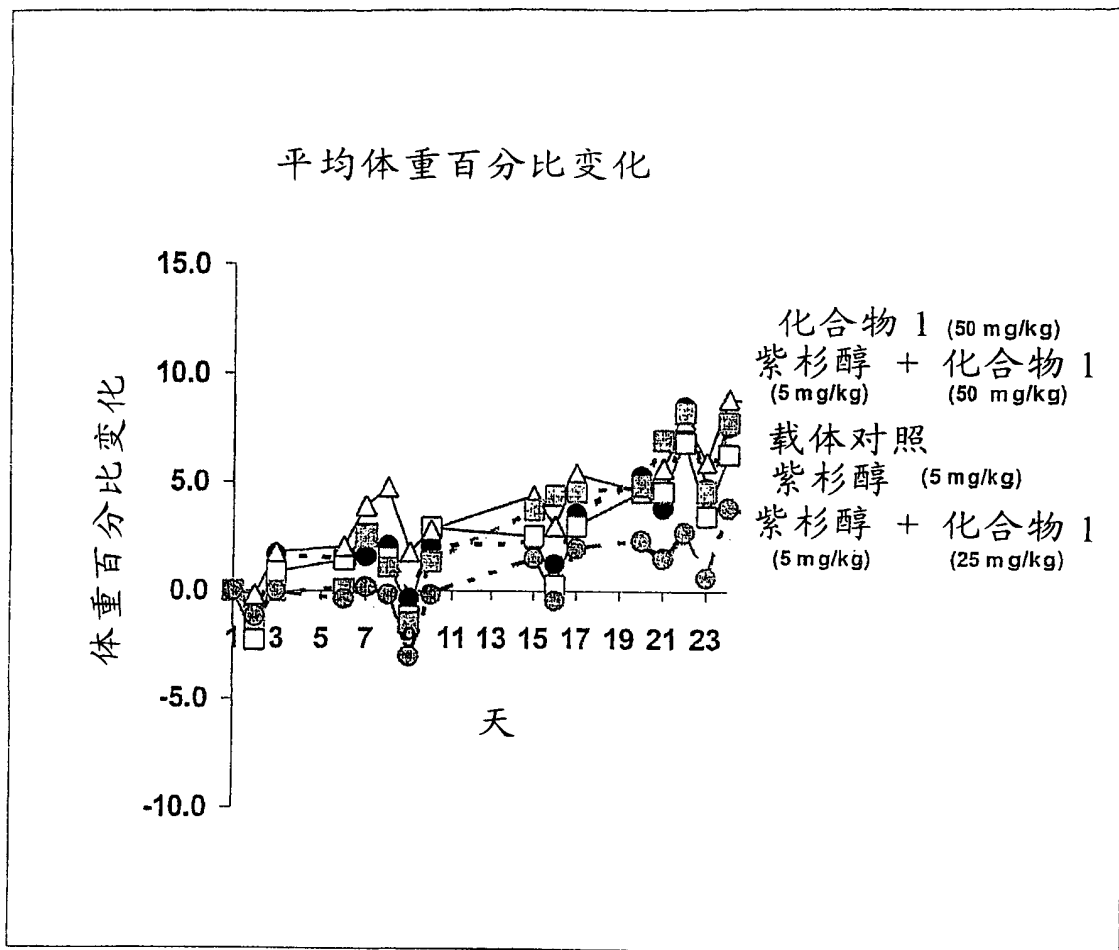


图 2

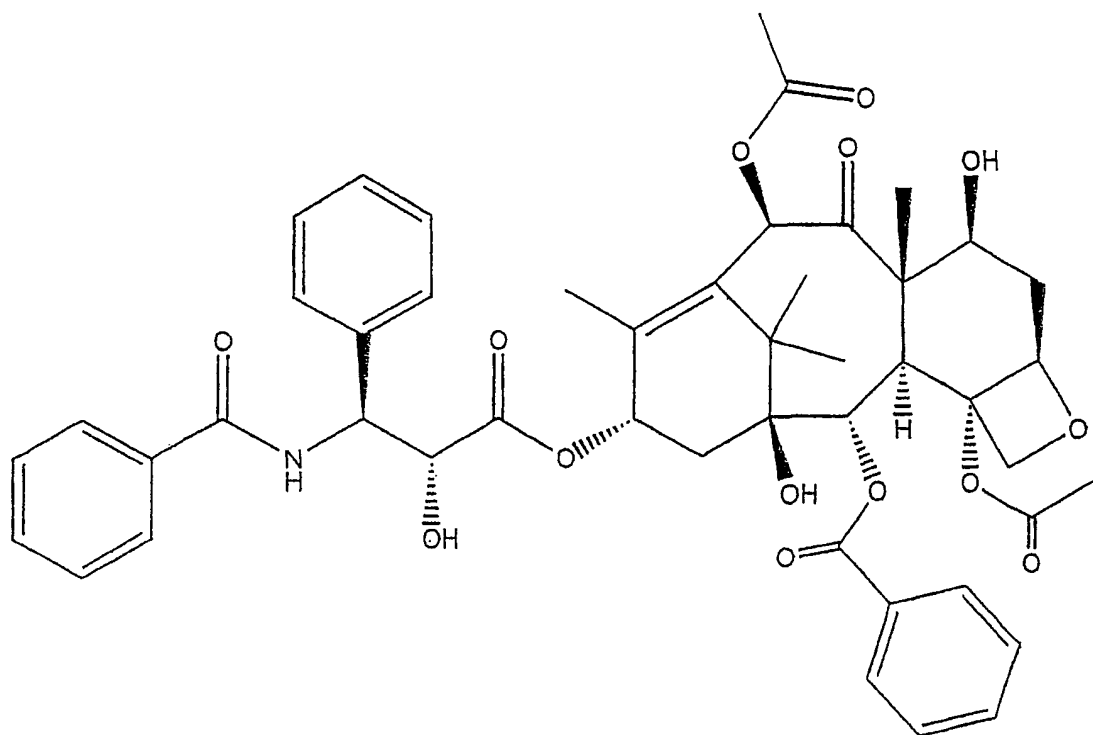


图 3

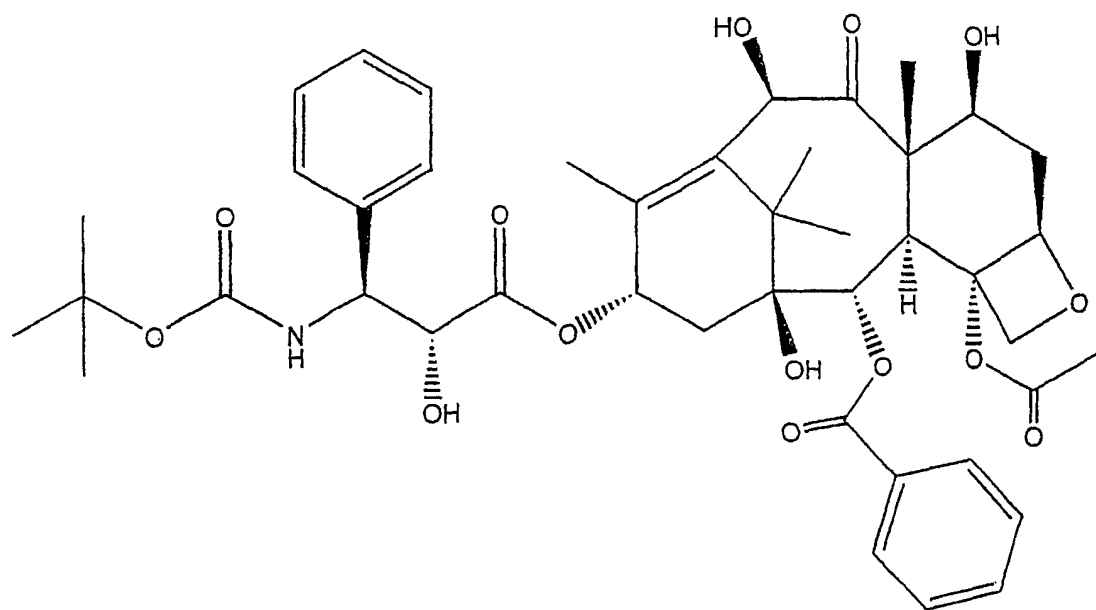


图 4

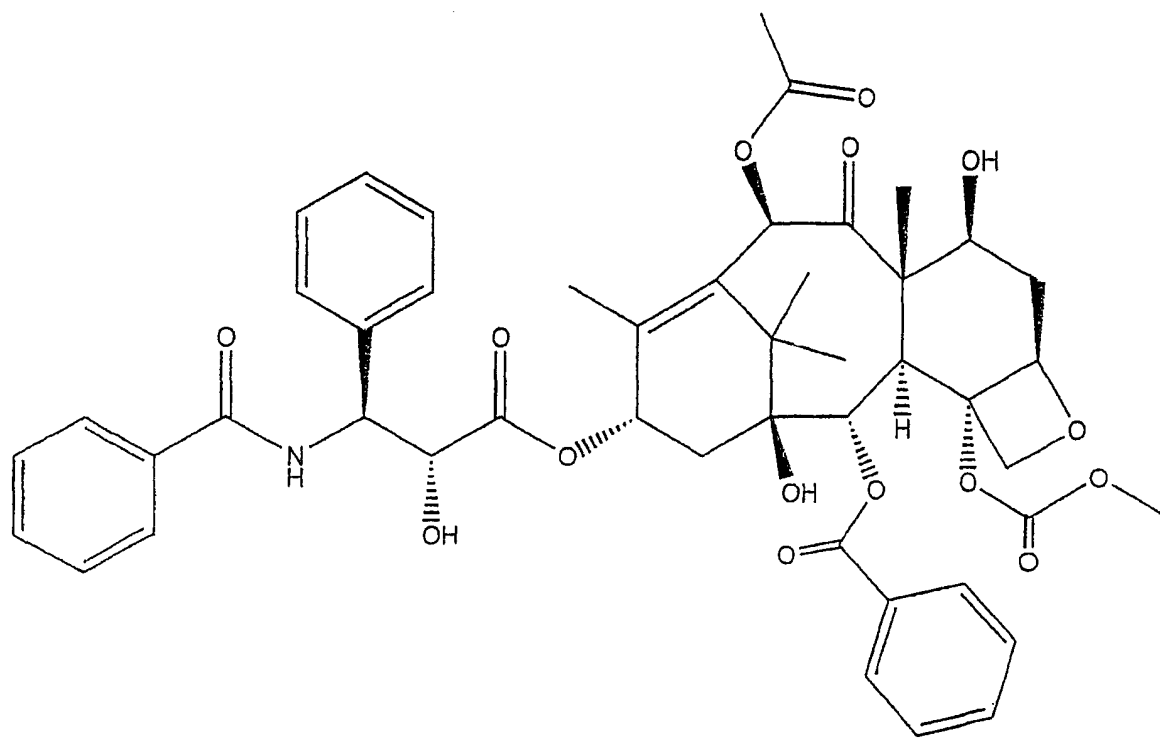


图 5

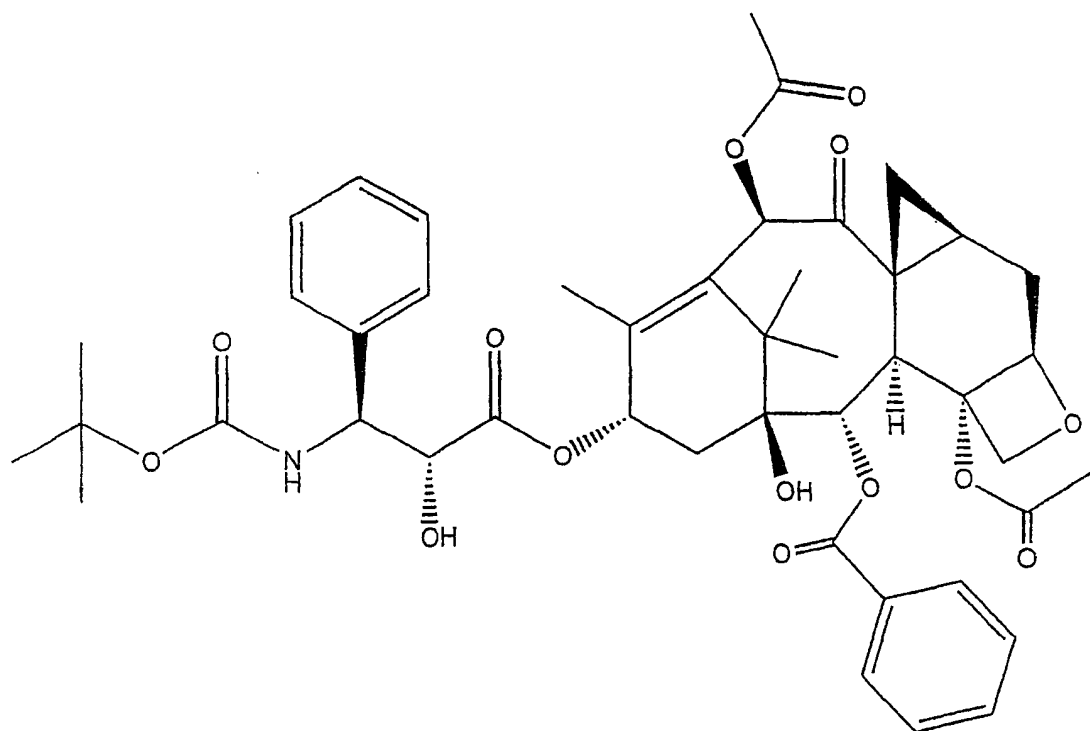


图 6

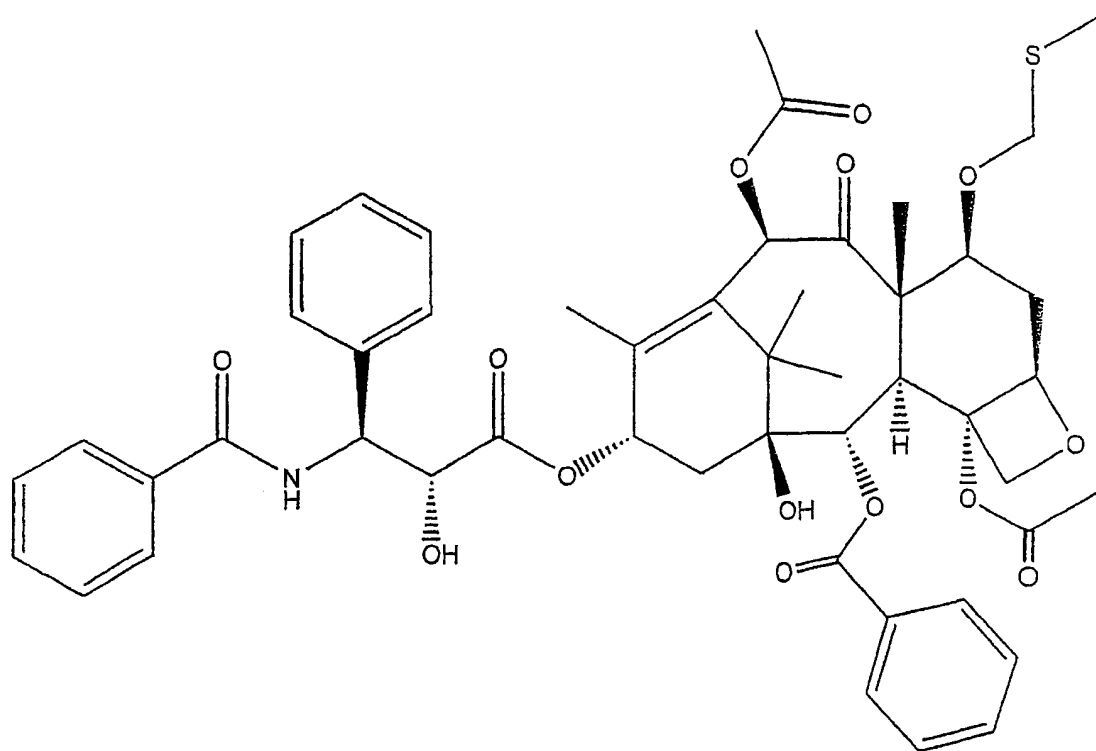


图 7

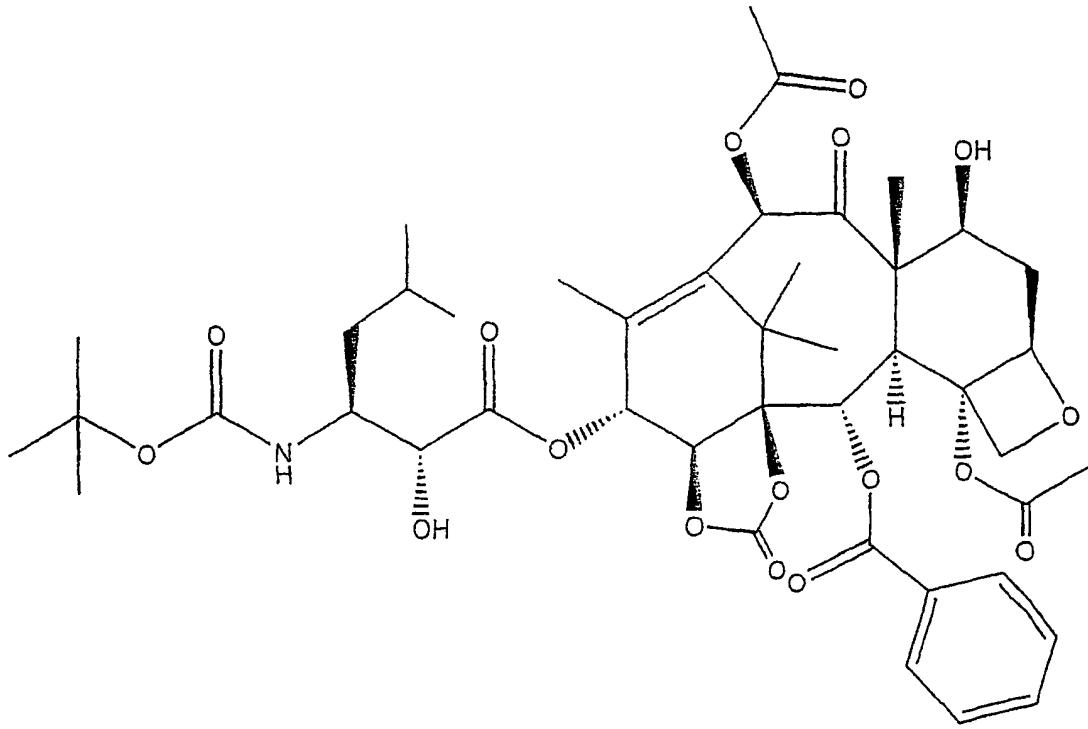


图 8

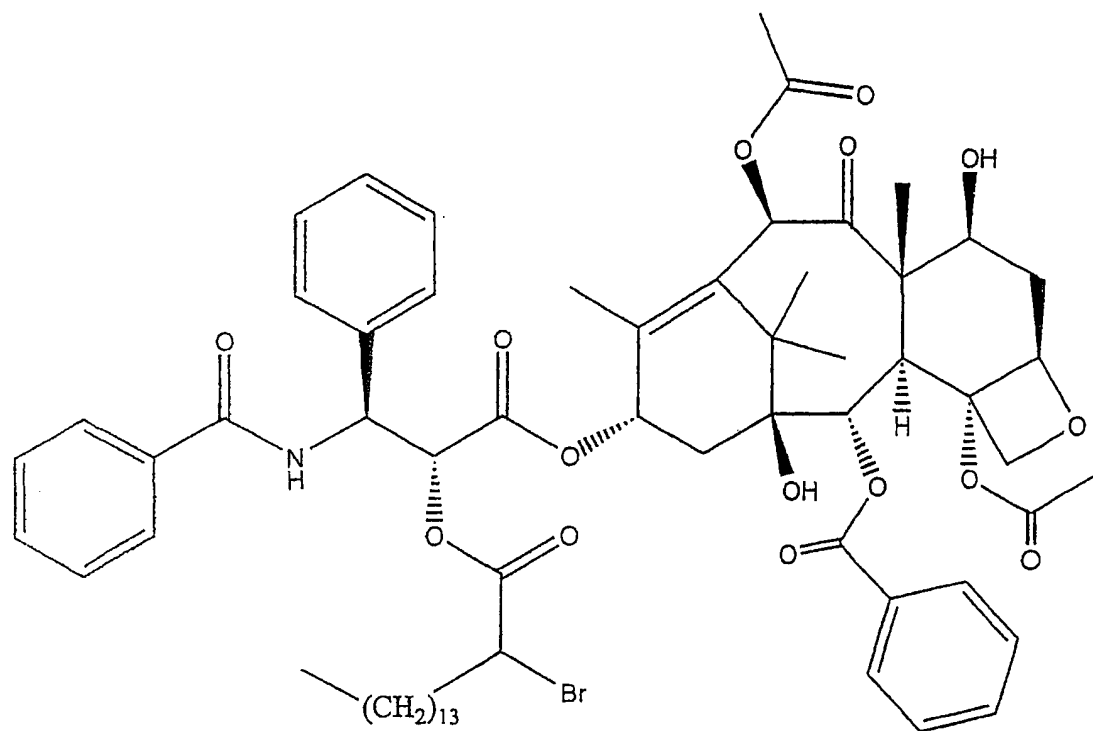


图 9

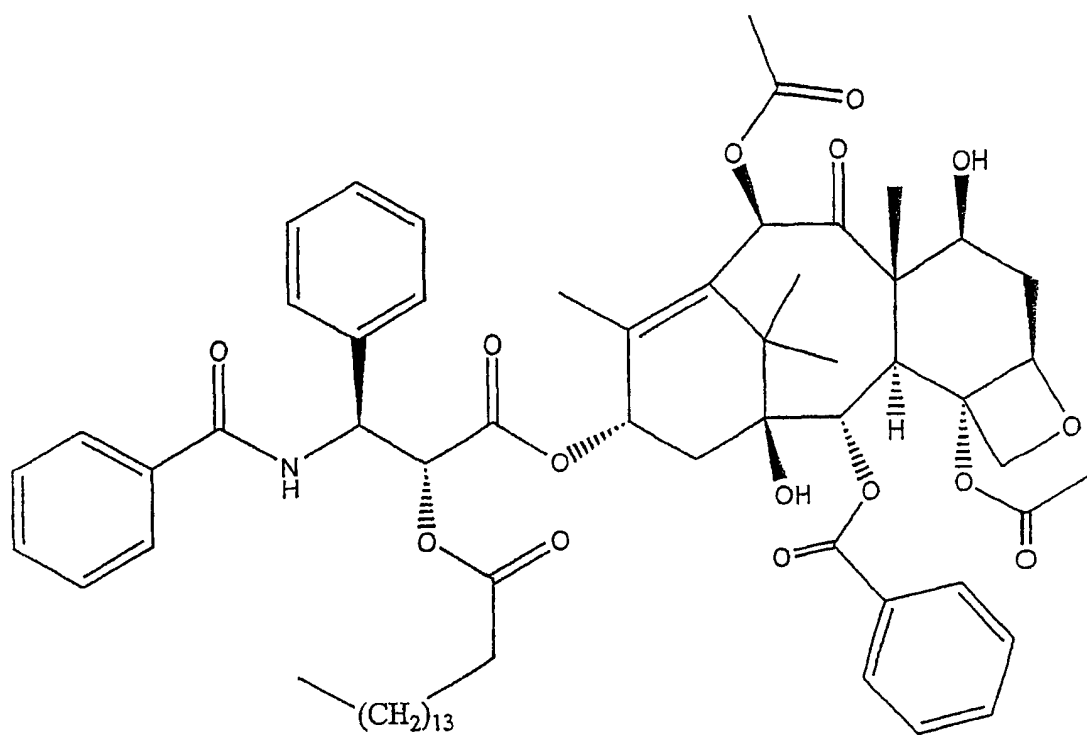


图 10

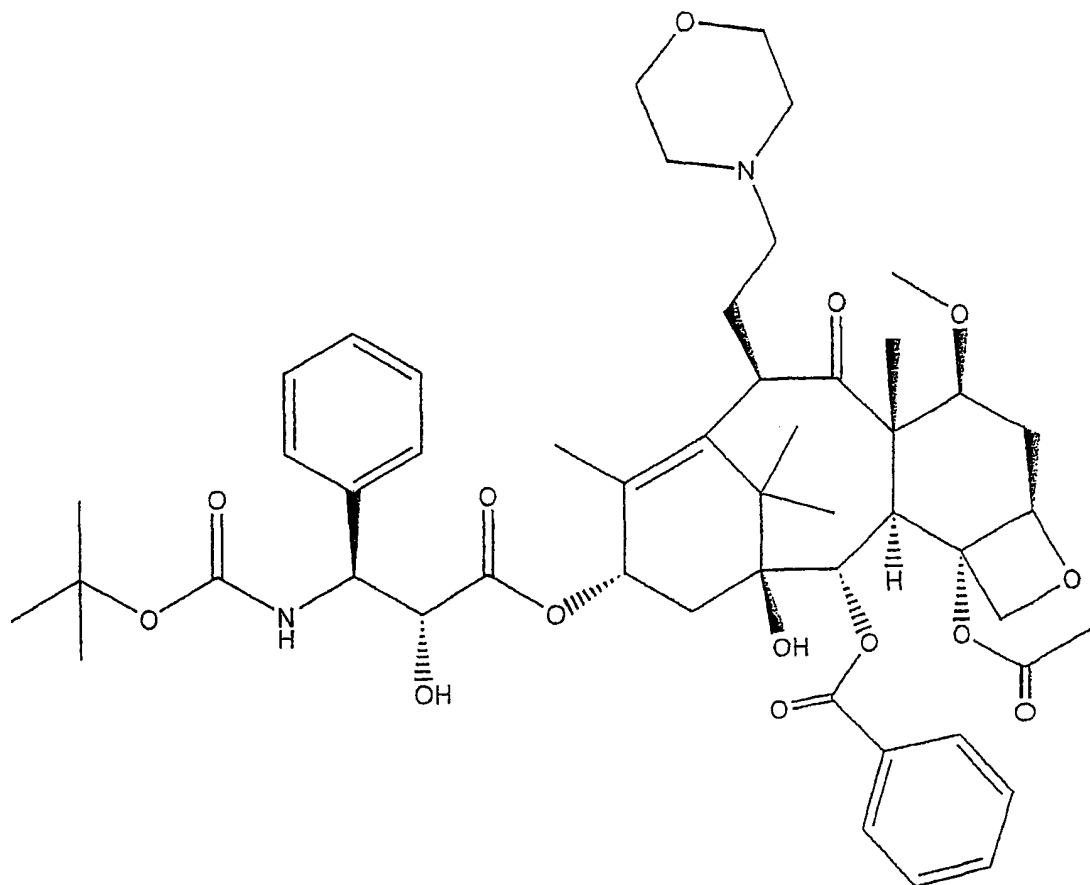


图 11

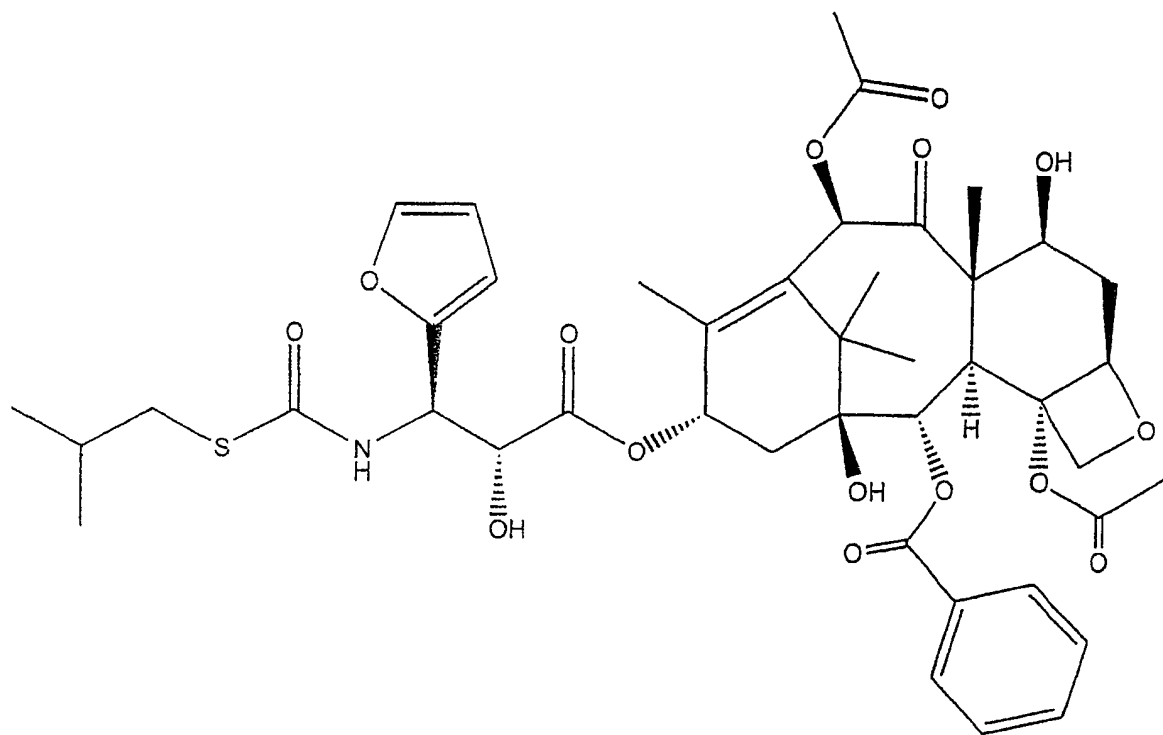


图 12

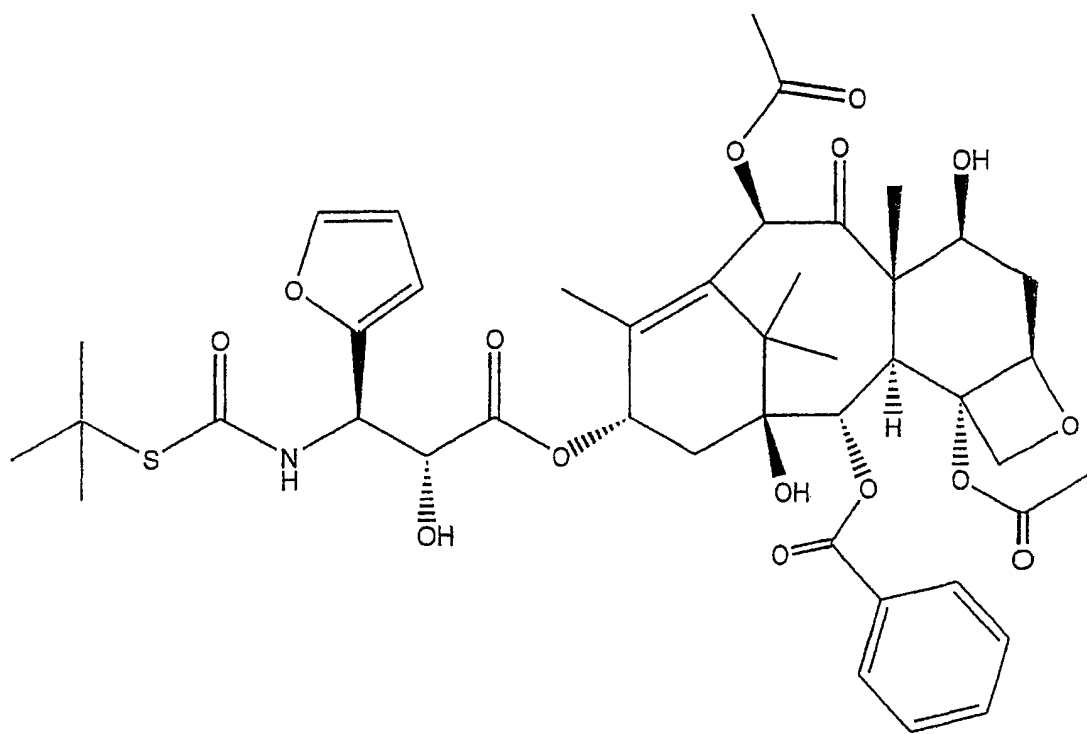


图 13

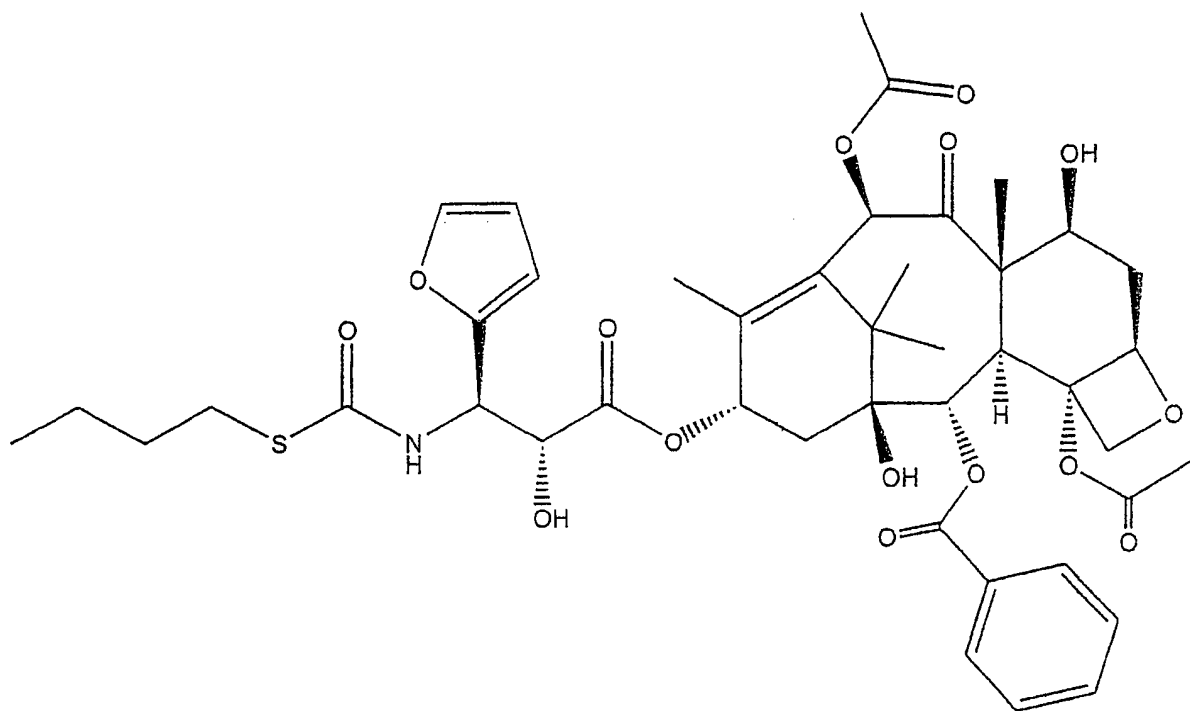


图 14

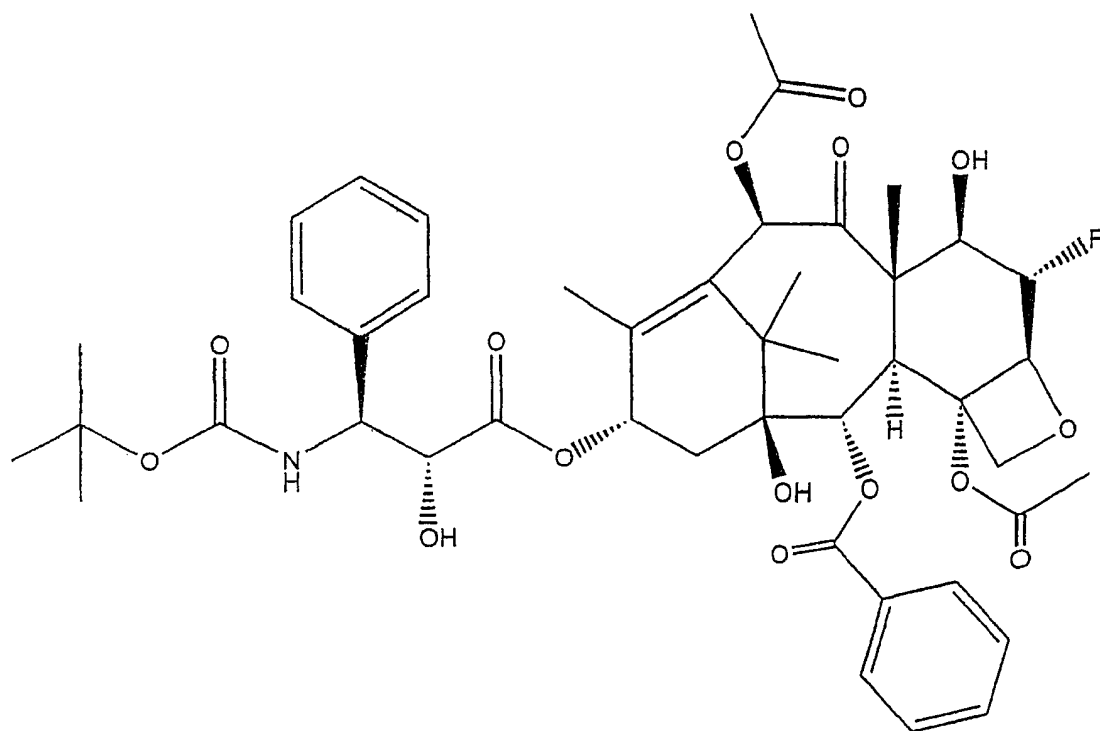


图 16

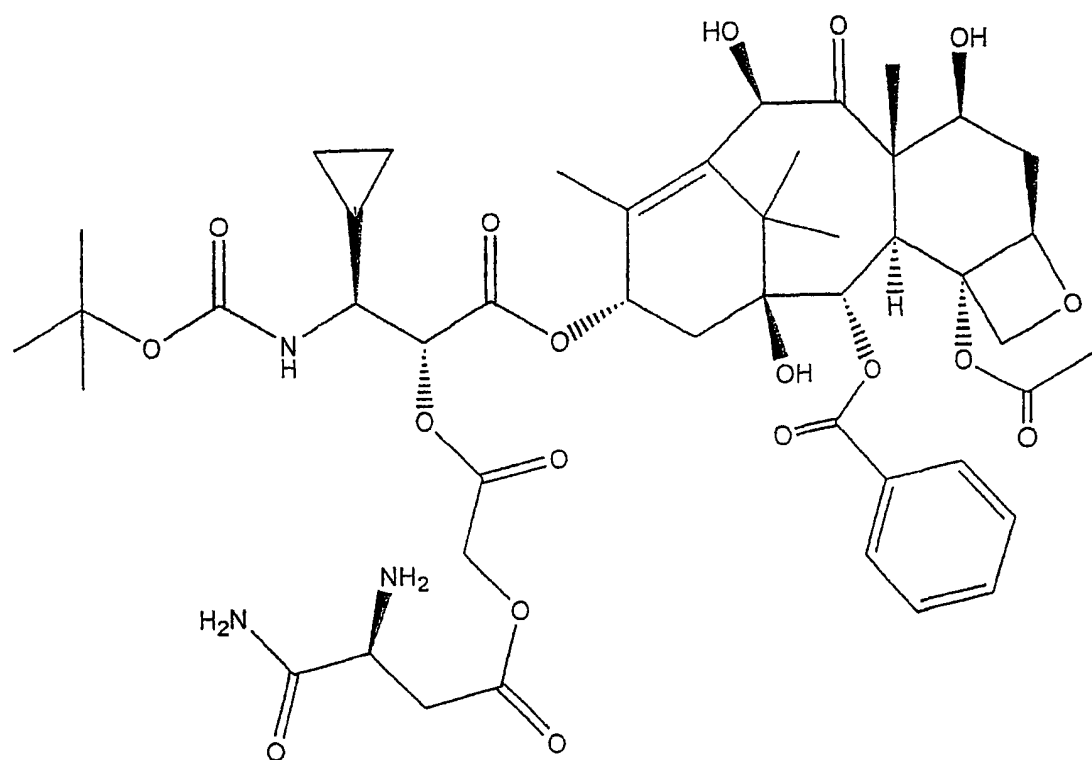


图 17

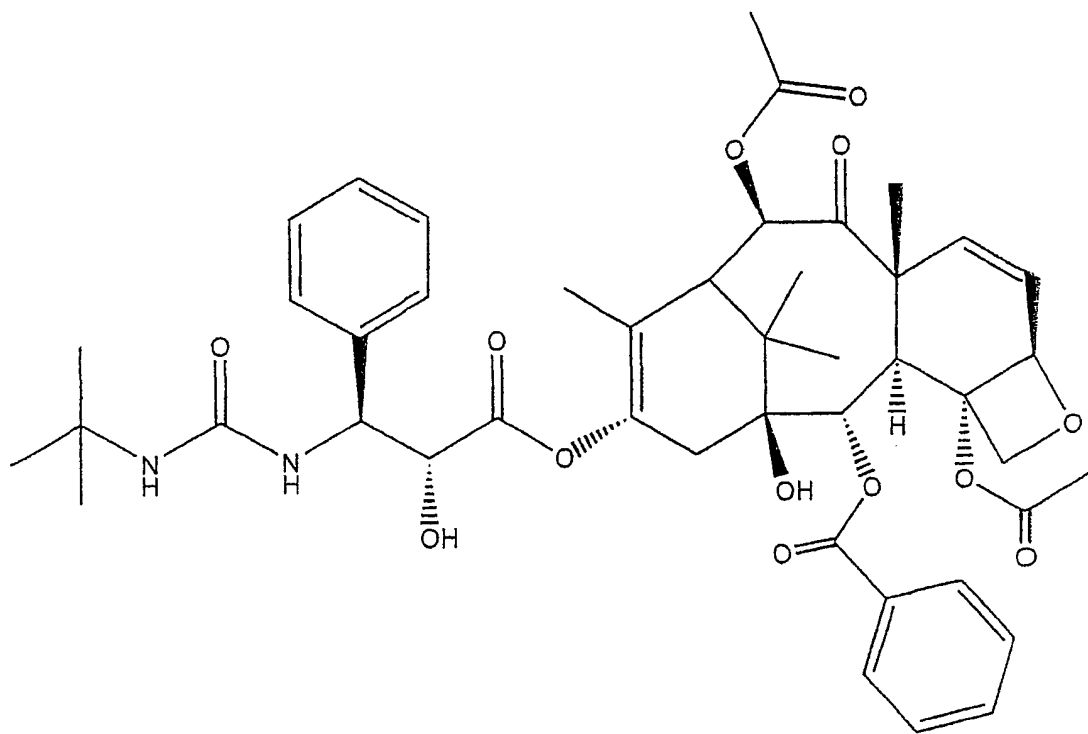


图 18

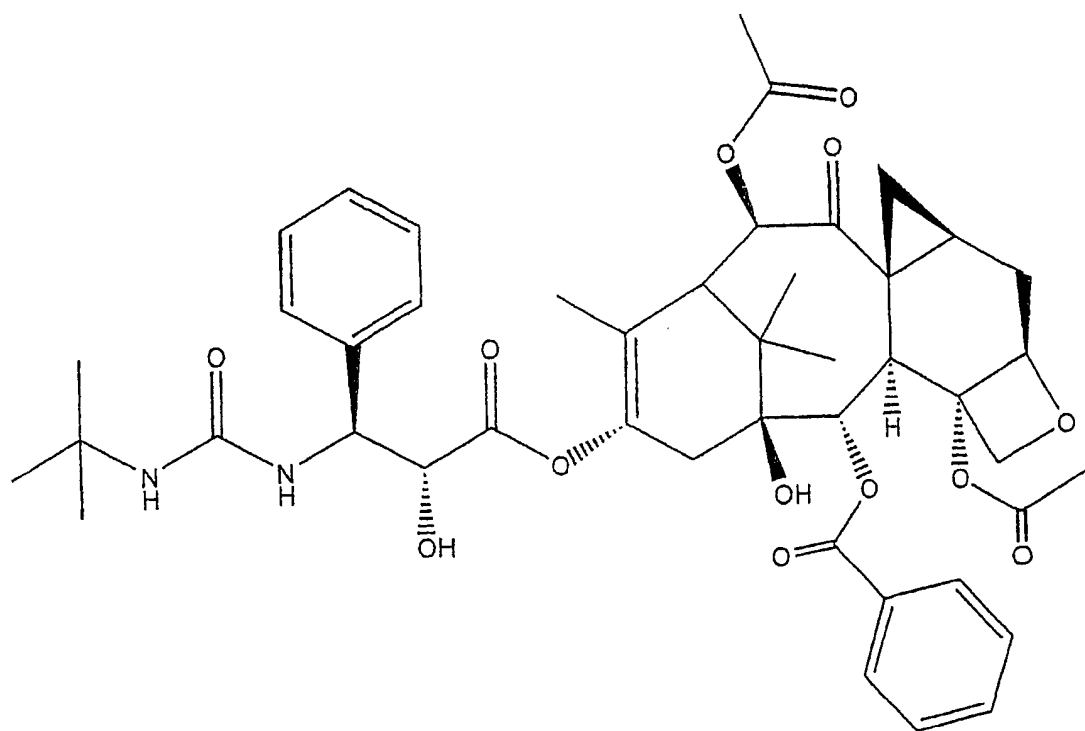


图 19

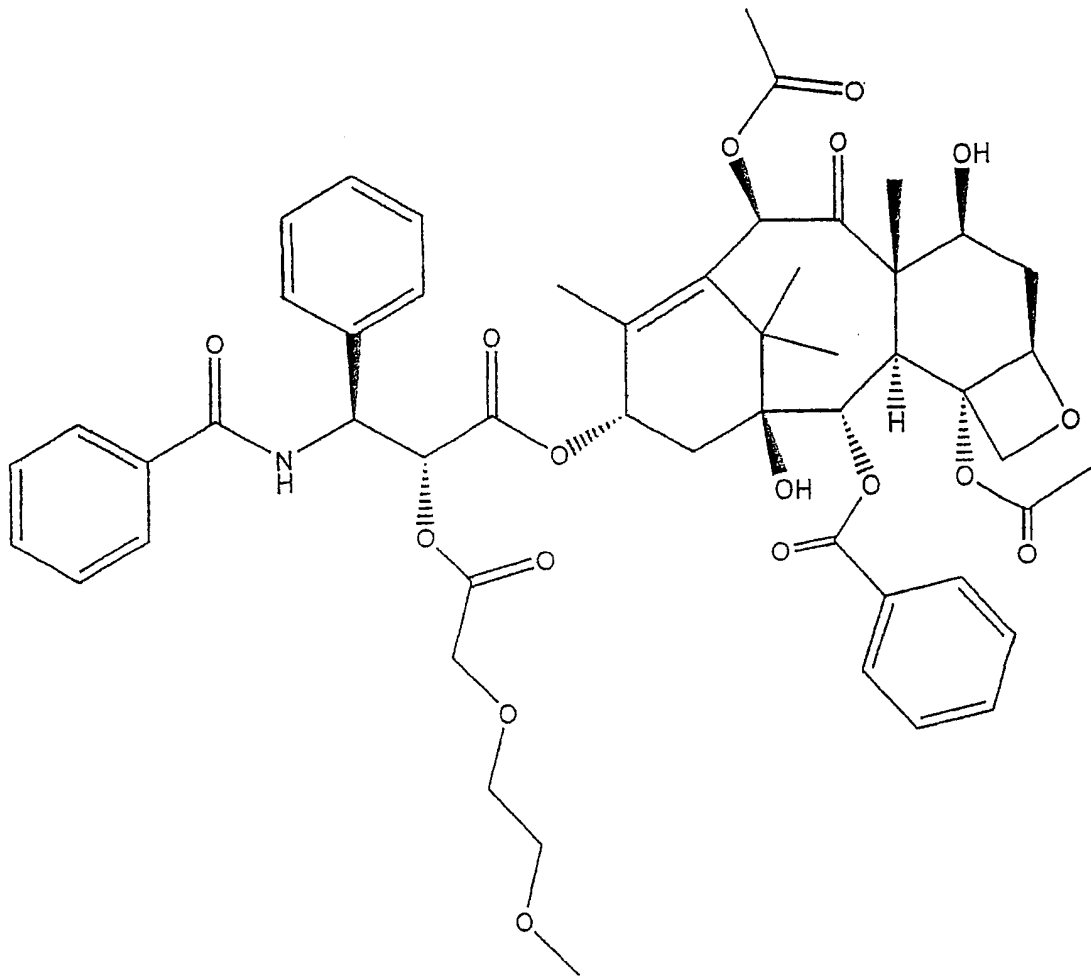


图 20

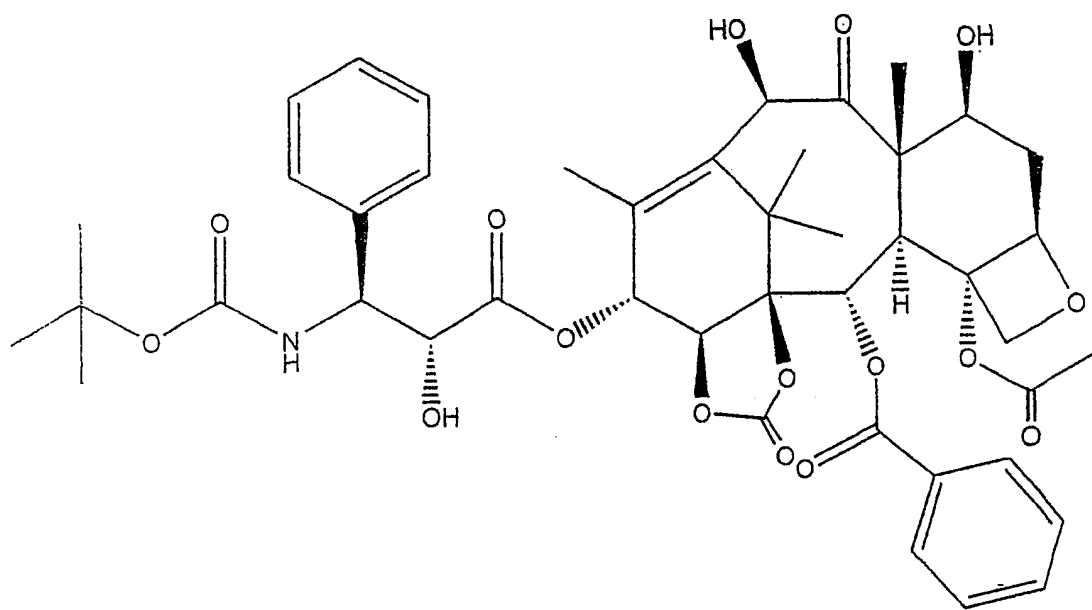


图 21

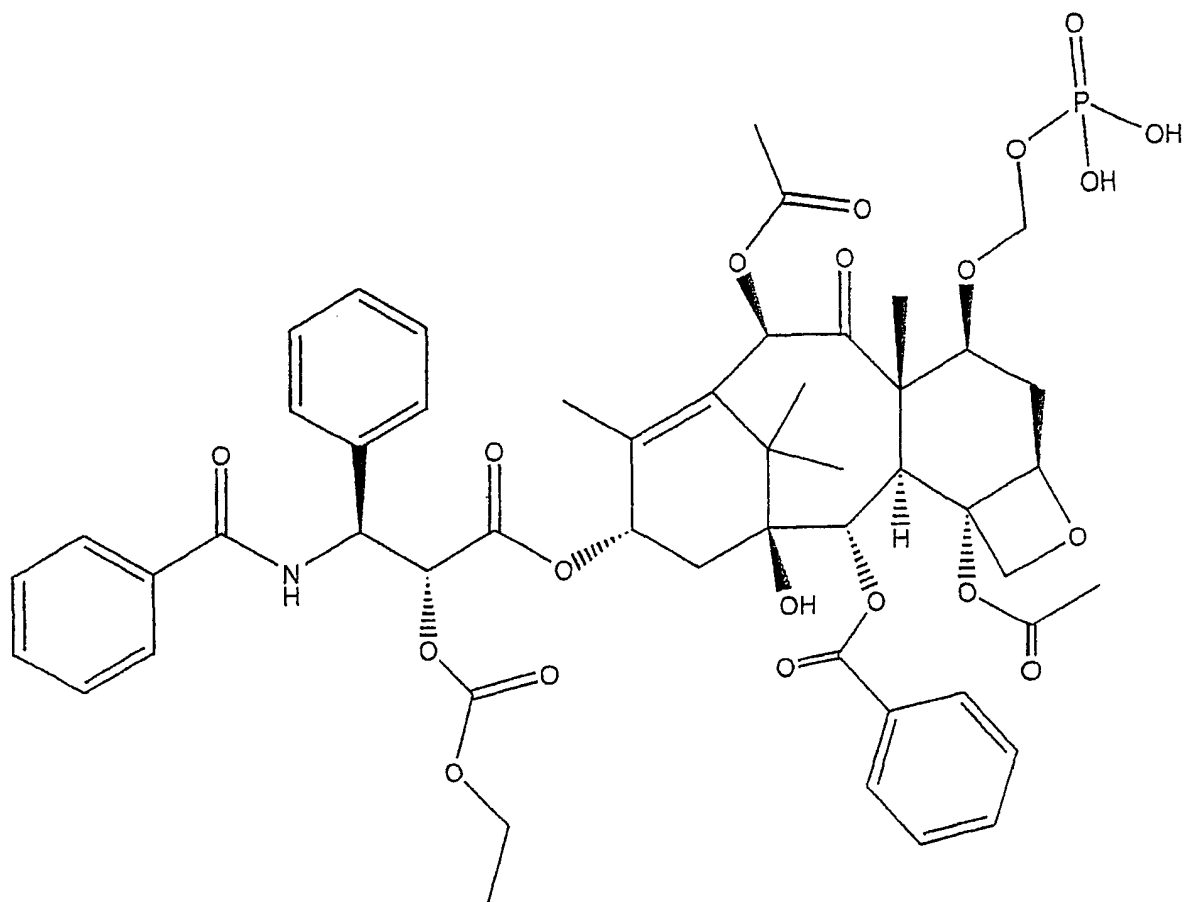


图 22

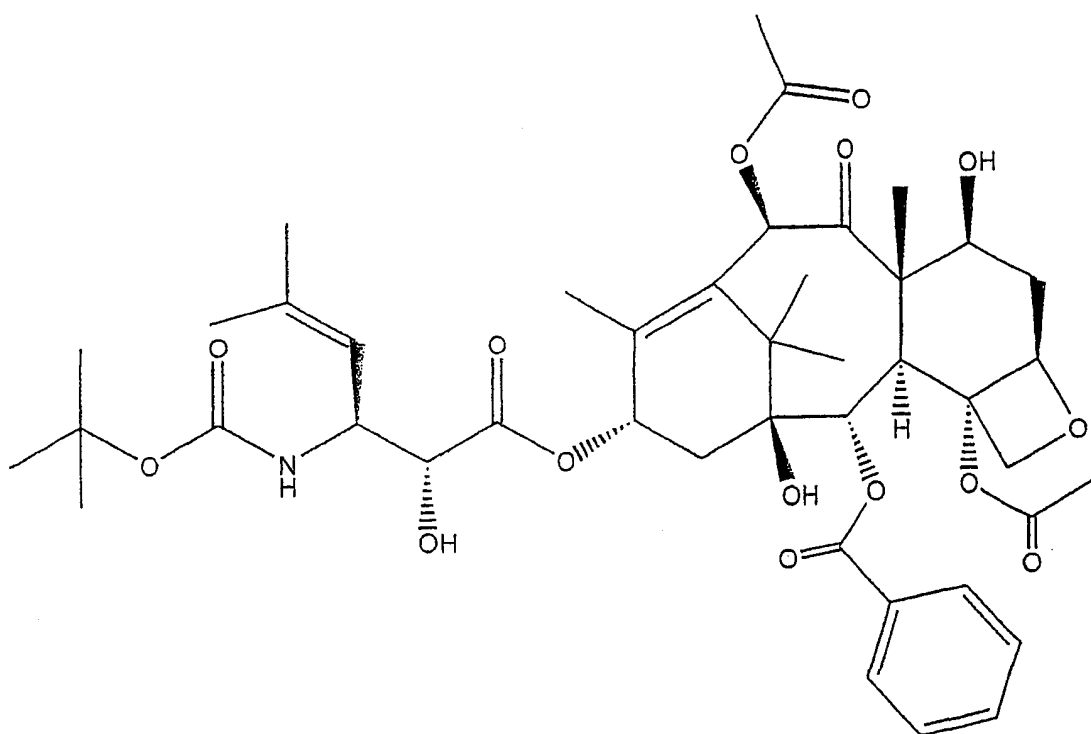


图 23

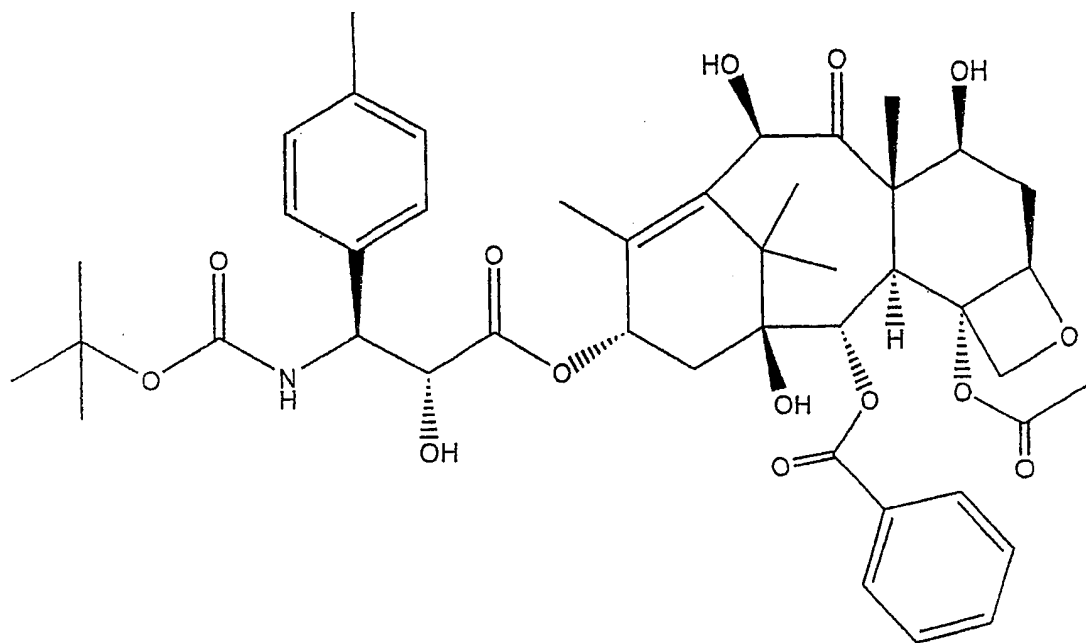


图 24

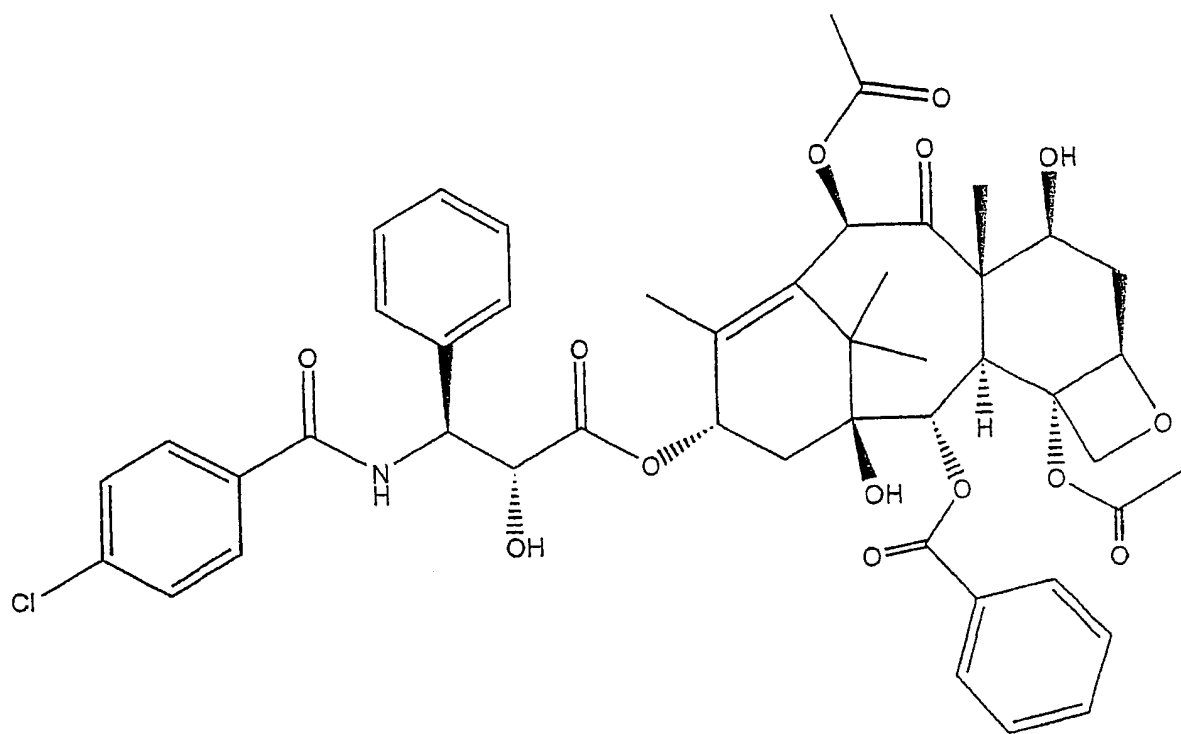


图 25

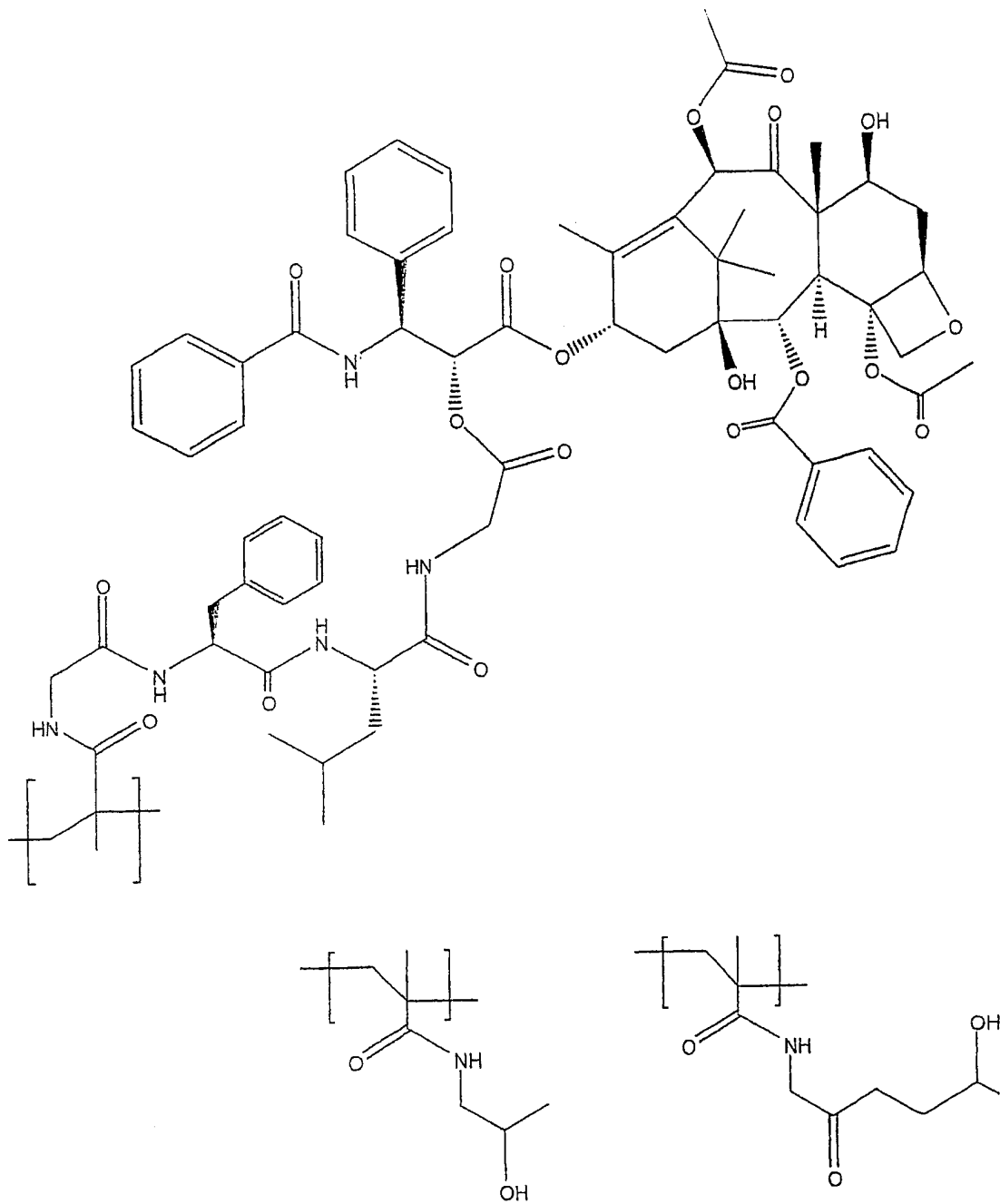


图 26