

公告本

I286552

修正

補充

本 91 年 2 月 7 日

A4

C4

申請日期	90.8.8
案 號	90119315
類 別	C07D 409/12, A61K 31/335, A61P 35/00

(以上各欄由本局填註)

中文說明書修正本(91年2月)

發明專利說明書

一、發明名稱	中 文	C10經碳酸酯取代之紫杉化物
	英 文	C10 CARBONATE SUBSTITUTED TAXANES
二、發明人	姓 名	羅伯特 A. 霍爾頓 ROBERT A. HOLTON
	國 籍	美國
	住、居所	美國佛羅里達州特拉赫斯市亞普蘭路7125號
三、申請人	姓 名 (名 稱)	美國佛羅里達州立大學研究基金組織 FLORIDA STATE UNIVERSITY RESEARCH FOUNDATION, INC.
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國佛羅里達州特拉赫斯市史利格大樓100號
	代 表 人 姓 名	

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6

B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權

本案在中華民國申請專利前未曾向其他國家提出申請

有關微生物已寄存於： 寄存日期： ，寄存號碼：

裝

訂

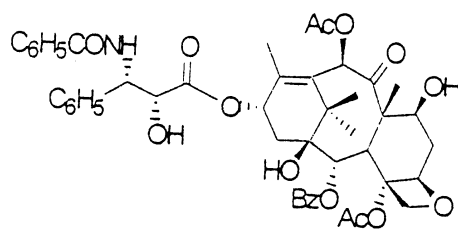
線

五、發明說明 (1)

發明背景

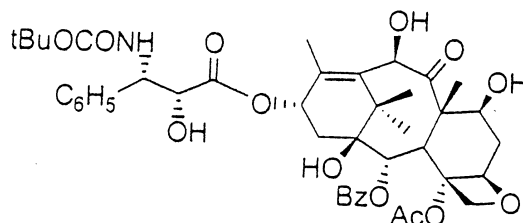
本發明係針對新穎紫杉化物，其具有作為抗腫瘤劑之異常利用性。

萜類之紫杉化物族群，其中漿果赤霉素III與紫杉醇係為成員，其在生物學與化學兩種技藝上，已經是相當令人感興趣之主題。紫杉醇本身係被採用作為癌症化學治療劑，且具有寬廣範圍之抑制腫瘤活性。紫杉醇具有2'R,3'S組態，及下列結構式：



其中Ac為乙醯基。

Colin 等人在美國專利4,814,470中報告某些紫杉醇類似物具有顯著大於紫杉醇之活性。此等類似物之一，常被稱為多謝他索 (docetaxel)，其具有下列結構式：



雖然紫杉醇與多謝他索為有用之化學治療劑，但關於其有效性有所限制，包括抵抗某些癌症類型之有限功效，及

五、發明說明(2)

當在各種劑量下投藥時，對病患之毒性。因此，仍然需要具有經改良功效及較低毒性之其他化學治療劑。

發明摘述

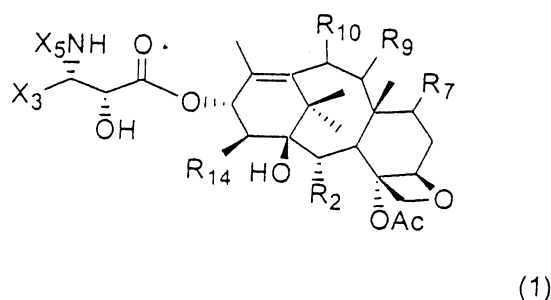
因此，在本發明之目的中，係為提供紫杉化物，關於作為抗腫瘤劑之功效及關於毒性方面，其與紫杉醇及多謝他索作比較，是有利的。一般而言，此等紫杉化物具有碳酸酯取代基在 C(10)，羥基取代基在 C(7)，及一範圍之 C(2), C(9), C(14) 及 C(13) 側鏈取代基。

因此，簡言之，本發明係針對紫杉化物組合物本身，包含紫杉化物及藥學上可接受載劑之醫藥組合物，以及投藥方法。

本發明之其他目的與特徵，一部份將是顯而易見的，而一部份將於後文指出。

較佳具體實施例之詳述

在本發明之一項具體實施例中，本發明之紫杉化物係相應於結構(1)：



其中

R_2 為醯氧基；

五、發明說明 (3)

R_7 為羥基；

R_9 為酮基、羥基或醯氧基；

R_{10} 為碳酸酯；

R_{14} 為氫基或羥基；

X_3 為經取代或未經取代之烷基、烯基、炔基、苯基或雜環基，其中烷基包含至少兩個碳原子；

X_5 為 $-\text{COX}_{10}$ 、 $-\text{COOX}_{10}$ 或 $-\text{CONHX}_{10}$ ；

X_{10} 為烴基、經取代之烴基或雜環基；

Ac 為乙醯基；及

R_7 、 R_9 及 R_{10} 獨立具有 α 或 β 立體化學組態。

在一項具體實施例中， R_2 為酯 ($R_{2a}\text{C}(\text{O})\text{O}-$)、胺基甲酸酯 ($R_{2a}R_{2b}\text{NC}(\text{O})\text{O}-$)、碳酸酯 ($R_{2a}\text{OC}(\text{O})\text{O}-$) 或硫代胺基甲酸酯 ($R_{2a}\text{SC}(\text{O})\text{O}-$)，其中 R_{2a} 與 R_{2b} 獨立為氫、烴基、經取代之烴基或雜環基。在一項較佳具體實施例中， R_2 為酯 ($R_{2a}\text{C}(\text{O})\text{O}-$)，其中 R_{2a} 為芳基或雜芳族。在另一項較佳具體實施例中， R_2 為酯 ($R_{2a}\text{C}(\text{O})\text{O}-$)，其中 R_{2a} 為經取代或未經取代之苯基、呋喃基、噻吩基或吡啶基。在一特佳具體實施例中， R_2 為苯甲醯氧基。

雖然在本發明之一項具體實施例中 R_9 為酮基，在其他具體實施例中 R_9 可具有 α 或 β 立體化學組態，較佳為 β 立體化學組態，且可為例如 α -或 β -羥基或 α -或 β -醯氧基。例如，當 R_9 為醯氧基時，其可為酯 ($R_{9a}\text{C}(\text{O})\text{O}-$)、胺基甲酸酯 ($R_{9a}R_{9b}\text{NC}(\text{O})\text{O}-$)、碳酸酯 ($R_{9a}\text{OC}(\text{O})\text{O}-$) 或硫代胺基甲酸酯 ($R_{9a}\text{SC}(\text{O})\text{O}-$)，其中 R_{9a} 與 R_{9b} 獨立為氫、烴基、經取代之烴

五、發明說明 (4)

基或雜環基。若 R_9 為酯 ($R_{9a}C(O)O^-$)，則 R_{9a} 為經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳族。 R_9 又更佳為酯 ($R_{9a}C(O)O^-$)，其中 R_{9a} 為經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之呋喃基、經取代或未經取代之噻吩基或經取代或未經取代之吡啶基。在一項具體實施例中， R_9 為 ($R_{9a}C(O)O^-$)，其中 R_{9a} 為甲基、乙基、丙基(直鏈、分枝狀或環狀)、丁基(直鏈、分枝狀或環狀)、戊基(直鏈、分枝狀或環狀)或己基(直鏈、分枝狀或環狀)。於另一項具體實施例中， R_9 為 ($R_{9a}C(O)O^-$)，其中 R_{9a} 為經取代之甲基、經取代之乙基、經取代之丙基(直鏈、分枝狀或環狀)、經取代之丁基(直鏈、分枝狀或環狀)、經取代之戊基(直鏈、分枝狀或環狀)或經取代之己基(直鏈、分枝狀或環狀)，其中取代基係選自包括雜環基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、芳氧基、羥基、經保護羥基、酮基、鹽氧基、硝基、胺基、鹽胺基、硫醇、縮酮、縮醛、酯及醚部份基團，但不為含磷部份基團。

在一項具體實施例中， R_{10} 為 $R_{10a}OCOO^-$ ，其中 R_{10a} 為 (i) 經取代或未經取代之 C_1 至 C_8 烷基(直鏈、分枝狀或環狀)，譬如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基；(ii) 經取代或未經取代之 C_2 至 C_8 烯基(直鏈、分枝狀或環狀)，譬如乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基或己烯基；(iii) 經取代或未經取代之 C_2 至 C_8 炔基(直鏈或分枝狀)，譬如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基或己炔基；(iv) 經取代或未經取代之苯

五、發明說明 (5)

基；或(v)經取代或未經取代之雜環基，譬如呋喃基、噻吩基或吡啶基。取代基可為烴基，或在本文別處對於經取代烴基所確認之任何含有雜原子之取代基。在一較佳具體實施例中， R_{10a} 為甲基、乙基，直鏈、分枝狀或環狀丙基，直鏈、分枝狀或環狀丁基，直鏈、分枝狀或環狀己基，直鏈或分枝狀丙烯基，異丁烯基，呋喃基或噻吩基。於另一項具體實施例中， R_{10a} 為經取代之乙基、經取代之丙基(直鏈、分枝狀或環狀)、經取代之丙烯基(直鏈或分枝狀)、經取代之異丁烯基、經取代之呋喃基或經取代之噻吩基，其中取代基係選自包括雜環基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、芳氧基、羥基、經保護羥基、酮基、鹽氧基、硝基、胺基、鹽胺基、硫醇、縮酮、縮醛、酯及醚部份基團，但不為含磷部份基團。

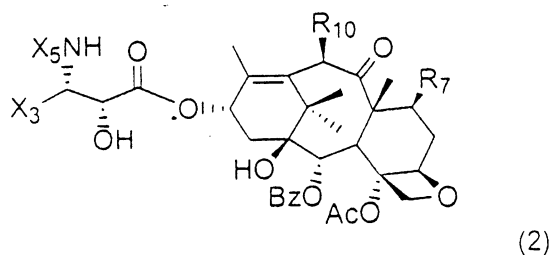
舉例之 X_3 取代基包括經取代或未經取代之 C_2 至 C_8 烷基、經取代或未經取代之 C_2 至 C_8 烯基、經取代或未經取代之 C_2 至 C_8 炔基、經取代或未經取代之含有5或6個環原子之雜芳族化合物及經取代或未經取代之苯基。舉例之較佳 X_3 取代基包括經取代或未經取代之乙基、丙基、丁基、環丙基、環丁基、環己基、異丁烯基、呋喃基、噻吩基及吡啶基。

舉例之 X_5 取代基包括 $-COX_{10}$ 、 $-COOX_{10}$ 或 $-CONHX_{10}$ ，其中 X_{10} 為經取代或未經取代之烷基、烯基、苯基或雜芳族。舉例之較佳 X_5 取代基包括 $-COX_{10}$ 、 $-COOX_{10}$ 或 $-CONHX_{10}$ ，其中 X_{10} 為(i)經取代或未經取代之 C_1 至 C_8 烷基，譬如經取代或未經取代之甲基、乙基、丙基(直鏈、分枝狀或環狀)、丁基

五、發明說明 (6)

(直鏈、分枝狀或環狀)、戊基(直鏈、分枝狀或環狀)或己基(直鏈、分枝狀或環狀); (ii) 經取代或未經取代之 C_2 至 C_8 烯基, 譬如經取代或未經取代之乙烯基、丙烯基(直鏈、分枝狀或環狀)、丁烯基(直鏈、分枝狀或環狀)、戊烯基(直鏈、分枝狀或環狀)或己烯基(直鏈、分枝狀或環狀); (iii) 經取代或未經取代之 C_2 至 C_8 炔基, 譬如經取代或未經取代之乙炔基、丙炔基(直鏈或分枝狀)、丁炔基(直鏈或分枝狀)、戊炔基(直鏈或分枝狀)或己炔基(直鏈或分枝狀); (iv) 經取代或未經取代之苯基, 或(v) 經取代或未經取代之雜芳族, 譬如呋喃基、噻吩基或吡啶基, 其中取代基係選自包括雜環基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、芳氧基、羥基、經保護羥基、酮基、醯氧基、硝基、胺基、醯胺基、硫醇、縮酮、縮醛、酯及醚部份基團, 但不為含磷部份基團。

在一較佳具體實施例中, 本發明之紫杉化物係相應於結構(2):



其中

R_7 為羥基;

R_{10} 為碳酸酯;

X_3 為經取代或未經取代之烷基、烯基、炔基或雜環基,

五、發明說明 (7)

其中烷基包含至少兩個碳原子；

X_5 為 $-\text{COX}_{10}$ 、 $-\text{COOX}_{10}$ 或 $-\text{CONHX}_{10}$ ；及

X_{10} 為烴基、經取代之烴基或雜環基。

例如，在此項較佳具體實施例中，其中紫杉化物係相應於結構(2)， R_{10} 可為 $R_{10a}\text{OCOO-}$ ，其中 R_{10a} 為經取代或未經取代之甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基，更佳為經取代或未經取代之甲基、乙基或丙基，又更佳為經取代或未經取代之甲基、乙基，且又更佳為未經取代之甲基或乙基。當 R_{7a} 選自其中時，於一項具體實施例中， X_3 係選自經取代或未經取代之烷基、烯基、苯基或雜環基，更佳為經取代或未經取代之烯基、苯基或雜環基，又更佳為經取代或未經取代之苯基或雜環基，且又更佳為雜環基，譬如呋喃基、噻吩基或吡啶基。當 R_{10a} 與 X_3 係選自其中時，在一項具體實施例中， X_5 係選自 $-\text{COX}_{10}$ ，其中 X_{10} 為苯基、烷基或雜環基，更佳為苯基。或者，當 R_{10a} 與 X_3 係選自其中時，在一項具體實施例中， X_5 係選自 $-\text{COX}_{10}$ ，其中 X_{10} 為苯基、烷基或雜環基，更佳為苯基，或 X_5 為 $-\text{COOX}_{10}$ ，其中 X_{10} 為烷基，較佳為第三-丁基。因此，在更佳具體實施例中，係為相應於結構2之紫杉化物，其中 (i) X_5 為 $-\text{COOX}_{10}$ ，其中 X_{10} 為第三-丁基，或 X_5 為 $-\text{COX}_{10}$ ，其中 X_{10} 為苯基，(ii) X_3 為經取代或未經取代之環烷基、烯基、苯基或雜環基，更佳為經取代或未經取代之異丁烯基、苯基、呋喃基、噻吩基或吡啶基，又更佳為未經取代之異丁烯基、呋喃基、噻吩基或吡啶基，及 (iii) R_{10a} 為未經取代之甲基、乙

五、發明說明(8)

基或丙基，更佳為甲基或乙基。

於其中紫杉化物相應於結構1或2之較佳具體實施例中，其中 R_{10} 為 $R_{10a}OCOO-$ ， R_{10a} 可為經取代或未經取代之乙基或丙基，且更佳為未經取代之乙基或丙基。當 R_{10a} 係選自其中時，在一項具體實施例中， X_3 係選自經取代或未經取代之環烷基、苯基或雜環基，更佳為經取代或未經取代之環烷基、苯基、呋喃基、噻吩基或吡啶基。當 R_{10a} 與 X_3 係選自其中時，在一項具體實施例中， X_5 係選自 $-COOX_{10}$ ，其中 X_{10} 為第三-丁基、第三-戊基、異丁基、異丙基或經取代或未經取代之環烷基。 R_2 、 R_9 及 R_{14} 均如結構1與2中之定義，且較佳係個別為苯甲醯氧基、酮基及氫基。因此，在更佳具體實施例中，係為相應於結構2之紫杉化物，其中

- (i) X_5 為 $-COOX_{10}$ ，其中 X_{10} 為第三-丁基、第三-戊基、異丁基、異丙基或未經取代之環烷基，且更佳為第三-丁基，
- (ii) X_3 為經取代或未經取代之環烷基、苯基、呋喃基、噻吩基或吡啶基，且更佳為未經取代之環烷基、苯基、呋喃基、噻吩基或吡啶基，及
- (iii) R_{10a} 為未經取代之乙基或丙基。

於此具體實施例之各替代方式中，當紫杉化物具有結構1時， R_7 與 R_{10} 可各具有 β 立體化學組態， R_7 與 R_{10} 可各具有 α 立體化學組態， R_7 可具有 α 立體化學組態，而同時 R_{10} 具有 β 立體化學組態，或 R_7 可具有 β 立體化學組態，而同時 R_{10} 具有 α 立體化學組態。

在較佳具體實施例中，係為相應於結構1或2之紫杉化物，其中 R_{10} 為 $R_{10a}OCOO-$ ，其中 R_{10a} 為甲基。在此具體實

施例中， X_3 較佳為環烷基、異丁烯基或雜環基，更佳為雜環基，又更佳為呋喃基、噻吩基或吡啶基；及 X_5 較佳為苯甲醯基、烷氧羰基或雜環羰基，更佳為苯甲醯基、第三-丁氧羰基或第三-戊氧羰基，又更佳為第三-丁氧羰基。在此具體實施例之一替代方式中， X_3 為雜環基； X_5 為苯甲醯基、烷氧羰基或雜環羰基，更佳為苯甲醯基、第三-丁氧羰基或第三-戊氧羰基，又更佳為第三-丁氧羰基； R_2 為苯甲醯基， R_9 為酮基及 R_{14} 為氫基。在此具體實施例之另一個替代方式中， X_3 為雜環基； X_5 為苯甲醯基、烷氧羰基或雜環羰基，更佳為苯甲醯基、第三-丁氧羰基或第三-戊氧羰基，又更佳為第三-丁氧羰基； R_2 為苯甲醯基， R_9 為酮基及 R_{14} 為氫基。在此具體實施例之另一個替代方式中， X_3 為雜環基； X_5 為苯甲醯基、烷氧羰基或雜環羰基，更佳為苯甲醯基、第三-丁氧羰基或第三-戊氧羰基，又更佳為第三-丁氧羰基； R_2 為苯甲醯基， R_9 為酮基及 R_{14} 為氫基。在此具體實施例之另一個替代方式中， X_3 為雜環基； X_5 為苯甲醯基、烷氧羰基或雜環羰基，更佳為苯甲醯基、第三-丁氧羰基或第三-戊氧羰基，又更佳為第三-丁氧羰基； R_2 為苯甲醯基， R_9 為羥基及 R_{14} 為羥基。在此具體實施例之另一個替代方式中， X_3 為雜環基； X_5 為苯甲醯基、烷氧羰基或雜環羰基，更佳為苯甲醯基、第三-丁氧羰基或第三-戊氧羰基，又更佳為第三-丁氧羰基； R_2 為苯甲醯基， R_9 為羥基及 R_{14} 為氫基。在此具體實施例之另一個替代方式中， X_3 為雜環基； X_5 為苯甲醯基、烷氧羰基或雜環羰基，更佳為苯甲醯基、第三-丁氧羰基或第三-戊氧羰基，又更佳為第三-丁氧羰基； R_2 為苯甲醯基， R_9 為羥基及 R_{14} 為氫基。

線

五、發明說明(10)

醯基、第三-丁氧羰基或第三-戊氧羰基，又更佳為第三-丁氧羰基； R_2 為苯甲醯基， R_9 為醯氧基及 R_{14} 為羥基。在此具體實施例之另一個替代方式中， X_3 為雜環基； X_5 為苯甲醯基、烷氧羰基或雜環羰基，更佳為苯甲醯基、第三-丁氧羰基或第三-戊氧羰基，又更佳為第三-丁氧羰基； R_2 為苯甲醯基， R_9 為醯氧基及 R_{14} 為氫基。於此具體實施例之各替代方式中，當紫杉化物具有結構1時， R_7 與 R_{10} 可各具有 β 立體化學組態， R_7 與 R_{10} 可各具有 α 立體化學組態， R_7 可具有 α 立體化學組態，而同時 R_{10} 具有 β 立體化學組態，或 R_7 可具有 β 立體化學組態，而同時 R_{10} 具有 α 立體化學組態。

亦在較佳具體實施例中者，係為相應於結構1或2之紫杉化物，其中 R_{10} 為 $R_{10a}OCOO-$ ，其中 R_{10a} 為乙基。在此具體實施例中， X_3 較佳為環烷基、異丁烯基、苯基、經取代之苯基，譬如對-硝基苯基，或雜環基，更佳為雜環基，又更佳為呋喃基、噻吩基或吡啶基；及 X_5 較佳為苯甲醯基、烷氧羰基或雜環羰基，更佳為苯甲醯基、第三-丁氧羰基或第三-戊氧羰基。在此具體實施例之一個替代方式中， X_3 為雜環基； X_5 為苯甲醯基、烷氧羰基或雜環羰基，更佳為苯甲醯基、第三-丁氧羰基或第三-戊氧羰基，又更佳為第三-丁氧羰基； R_2 為苯甲醯基， R_9 為酮基及 R_{14} 為氫基。在此具體實施例之另一個替

五、發明說明(11)

代方式中， X_3 為雜環基； X_5 為苯甲醯基、烷氧羰基或雜環羰基，更佳為苯甲醯基、第三-丁氧羰基或第三-戊氧羰基，又更佳為第三-丁氧羰基； R_2 為苯甲醯基， R_9 為酮基及 R_{14} 為羥基。在此具體實施例之另一個替代方式中， X_3 為雜環基； X_5 為苯甲醯基、烷氧羰基或雜環羰基，更佳為苯甲醯基、第三-丁氧羰基或第三-戊氧羰基，又更佳為第三-丁氧羰基； R_2 為苯甲醯基， R_9 為羥基及 R_{14} 為羥基。在此具體實施例之另一個替代方式中， X_3 為雜環基； X_5 為苯甲醯基、烷氧羰基或雜環羰基，更佳為苯甲醯基、第三-丁氧羰基或第三-戊氧羰基，又更佳為第三-丁氧羰基； R_2 為苯甲醯基， R_9 為羥基及 R_{14} 為氫基。在此具體實施例之另一個替代方式中， X_3 為雜環基； X_5 為苯甲醯基、烷氧羰基或雜環羰基，更佳為苯甲醯基、第三-丁氧羰基或第三-戊氧羰基，又更佳為第三-丁氧羰基； R_2 為苯甲醯基， R_9 為醯氧基及 R_{14} 為氫基。於此具體實施例之各替代方式中，當紫杉化物具有結構1時， R_7 與 R_{10} 可各具有 β 立體化學組態， R_7 與 R_{10} 可各具有 α 立體化學組態， R_7 可具有 α 立體化學組態，而同時 R_{10} 具有 β 立體化學組態，或 R_7 可具有 β 立體化學組態，而同時 R_{10} 具有 α 立體化學組態。

亦在較佳具體實施例中者，係為相應於結構1或2之紫杉

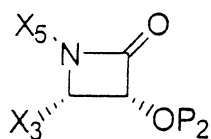
五、發明說明 (12)

化物，其中 R_{10} 為 $R_{10a}OCCO-$ ，其中 R_{10a} 為丙基。在此具體實施例中， X_3 較佳為環烷基、異丁烯基、苯基、經取代之苯基，譬如對-硝基苯基，或雜環基，更佳為雜環基，又更佳為呋喃基、噻吩基或吡啶基；及 X_5 較佳為苯甲醯基、烷氧羰基或雜環羰基，更佳為苯甲醯基、第三-丁氧羰基或第三-戊氧羰基。在此具體實施例之一個替代方式中， X_3 為雜環基； X_5 為苯甲醯基、烷氧羰基或雜環羰基，更佳為苯甲醯基、第三-丁氧羰基或第三-戊氧羰基，又更佳為第三-丁氧羰基； R_2 為苯甲醯基， R_9 為酮基及 R_{14} 為氫基。在此具體實施例之另一個替代方式中， X_3 為雜環基； X_5 為苯甲醯基、烷氧羰基或雜環羰基，更佳為苯甲醯基、第三-丁氧羰基或第三-戊氧羰基，又更佳為第三-丁氧羰基； R_2 為苯甲醯基， R_9 為酮基及 R_{14} 為氫基。在此具體實施例之另一個替代方式中， X_3 為雜環基； X_5 為苯甲醯基、烷氧羰基或雜環羰基，更佳為苯甲醯基、第三-丁氧羰基或第三-戊氧羰基，又更佳為第三-丁氧羰基； R_2 為苯甲醯基， R_9 為酮基及 R_{14} 為氫基。在此具體實施例之另一個替代方式中， X_3 為雜環基； X_5 為苯甲醯基、烷氧羰基或雜環羰基，更佳為苯甲醯基、第三-丁氧羰基或第三-戊氧羰基，又更佳為第三-丁氧羰基； R_2 為苯甲醯基， R_9 為羥基及 R_{14} 為羥基。在此具體實施例之另一個替代方式中， X_3 為雜環基； X_5 為苯甲醯基、烷氧羰基或雜環羰基，更佳為苯甲醯基、第三-丁氧羰基或第三-戊氧羰基，又更佳為第三-丁氧羰基； R_2 為苯甲醯基， R_9 為羥基及 R_{14} 為氫基。在此具體實施例之另一個替

五、發明說明 (13)

代方式中， X_3 為雜環基； X_5 為苯甲醯基、烷氧羰基或雜環羰基，更佳為苯甲醯基、第三-丁氧羰基或第三-戊氧羰基，又更佳為第三-丁氧羰基； R_2 為苯甲醯基， R_9 為醯氧基及 R_{14} 為羥基。在此具體實施例之另一個替代方式中， X_3 為雜環基； X_5 為苯甲醯基、烷氧羰基或雜環羰基，更佳為苯甲醯基、第三-丁氧羰基或第三-戊氧羰基，又更佳為第三-丁氧羰基； R_2 為苯甲醯基， R_9 為醯氧基及 R_{14} 為氫基。於此具體實施例之各替代方式中，當紫杉化物具有結構 1 時， R_7 與 R_{10} 可各具有 β 立體化學組態， R_7 與 R_{10} 可各具有 α 立體化學組態， R_7 可具有 α 立體化學組態，而同時 R_{10} 具有 β 立體化學組態，或 R_7 可具有 β 立體化學組態，而同時 R_{10} 具有 α 立體化學組態。

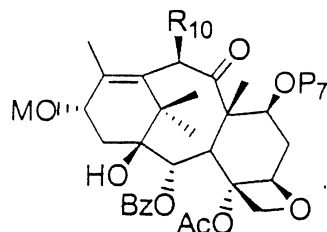
具有通式 1 之紫杉化物，可經由以具有紫杉化物四環核及 C-13 金屬氧化物取代基之烷氧化物處理 β -內醯胺，以形成在 C-13 具有 β -醯胺酯取代基之化合物（如更完整地描述於 Holton 美國專利 5,466,834 中者），接著移除羥基保護基而獲得。此 β -內醯胺具有下列結構式 (3)：



(3)

其中 P_2 為羥基之保護基，而 X_3 與 X_5 係如前文定義，且該烷氧化物具有結構式 (4)：

五、發明說明 (14)



(4)

其中M為金屬或銨，P₇為羥基之保護基，及R₁₀係如前文定義。

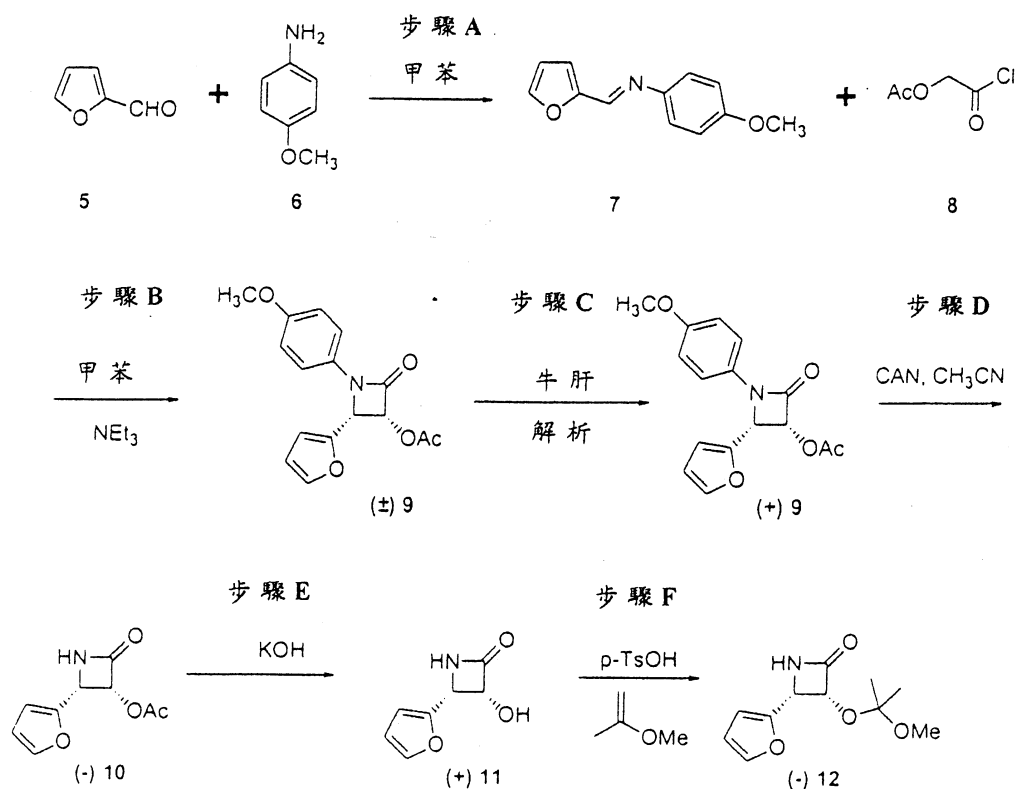
此烷氧化物可製自10-脫乙酰基漿果赤霉素III，其方式是選擇性形成C-10羥基之碳酸酯，然後保護C-7羥基(其係更完整地描述於Holton等人之PCT專利申請案WO 99/09021中)，接著以金屬胺化物處理。可用於紫杉化物C(10)羥基之選擇性醯化作用之醯化劑，包括二碳酸二甲酯、二碳酸二乙酯、二碳酸二-第三-丁酯、二碳酸二苄酯等。雖然紫杉化物C(10)羥基之醯化作用對許多醯化劑而言，將在適當速率下進行，但已發現反應速率可藉由在反應混合物中加入路易斯酸而增加。較佳路易斯酸包括氯化鋅、氯化錫、三氯化銻、氯化亞銅、三氯化鏷、三氯化鎢及三氯化鎢。當醯化劑為二碳酸酯時，氯化鋅或三氯化銻係為特佳的。

在C(2)、C(9)及C(14)具有替代取代基之10-脫乙酰基漿果赤霉素III衍生物及其製法，係為此項技藝中已知的。在C(2)具有苯甲醯氧基以外之醯氧基取代基之紫杉化物衍生物，可按例如Holton等人之美國專利5,728,725或Kingston等人之美國專利6,002,023中所述製備。在C(9)具有醯氧基或羥基取代

五、發明說明 (15)

基替代酮基之紫杉化物，可按例如 Holton 等人之美國專利 6,011,056 或 Gunawardana 等人之美國專利 5,352,806 中所述製備。在 C(14) 具有 β 羥基取代基之紫杉化物，可製自天然生成之 14-羥基-10-脫乙酰基漿果赤霉素 III。

製備及解析此 β -內醯胺起始物質之方法，係為一般習知的。例如， β -內醯胺可按 Holton 之美國專利 5,430,160 中所述製備，而所形成 β -內醯胺之對掌異構混合物，可使用脂肪酶或如在 Patel 之美國專利 5,879,929、Patel 之美國專利 5,567,614 中所述之酵素，或如在 PCT 專利申請案 00/41204 中所述之肝臟勻漿，藉由立體選擇性水解作用進行解析。在一較佳具體實施例中，其中 β -內醯胺係在 C(4) 位置經呋喃基取代，此 β -內醯胺可按下列反應圖式中所示製成：



五、發明說明 (16)

其中 Ac 為乙醯基， NEt_3 為三乙胺，CAN 為硝酸高銻鉍，及對-TsOH 為對-甲苯磺酸。牛肝解析可藉由例如將對掌異構性 β -內醯胺混合物與牛肝懸浮液(例如藉由添加 20 克冷凍牛肝至摻合器，然後添加 pH 8 緩衝劑，以使總體積成為 1 升而製成)合併，以進行之。

本發明之式 1 化合物可用於抑制哺乳動物(包括人類)中之腫瘤生長，且較佳係以醫藥組合物之形式投藥，其包含有效抗腫瘤量之本發明化合物，且併用至少一種藥學上或藥理學上可接受之載劑。載劑於此項技藝中亦稱為賦形劑、媒劑、輔助劑、佐劑或稀釋劑，其係為藥學上惰性，對組合物賦予適當一致性或形式，且不會減少抗腫瘤化合物之治療功效之任何物質。當按適當方式投予哺乳動物或人類時，若載劑不會產生不利過敏性或其他不適宜反應，則其係為"藥學上或藥理學上可接受"。

含有本發明抗腫瘤化合物之醫藥組合物，可以任何習用方式調配。適當配方係依所選擇之投藥途徑而定。本發明之組合物可針對任何投藥途徑進行調配，只要標的組織可經由該途徑而獲得有效治療即可。適當投藥途徑包括但不限於口腔、非經腸(例如靜脈內、動脈內、皮下、直腸、皮下、肌內、眶內、囊內、椎管內、腹膜腔內或胸骨內)、局部(鼻、經皮、眼球內)、膀胱內、椎管內、經腸、肺、淋巴管內、腔內、陰道、經由尿道、皮內、耳部、乳房內、面頰、局部矯正、氣管內、病灶內、經皮、內診鏡檢查、經黏膜、舌下及腸投藥。

五、發明說明 (17)

供使用於本發明組合物之藥學上可接受之載劑，係為一般熟諳此項技藝者所習知，且基於許多因素作選擇：所使用之特定抗腫瘤化合物，以及其濃度、安定性及所意欲之生物利用率；以此組合物治療之疾病、病症或症狀；病患，其年齡、大小及一般症狀；及投藥途徑。適當載劑易由一般熟諳此藝者決定(參閱，例如 J.G. Nairn：Remington 氏醫藥科學 (A. Gennaro 編著)，Mack 出版公司 (Easton, PA)., (1985), 第 1492-1517 頁，其內容係併於本文供參考)。

組合物較佳係被調配成片劑、可分散性粉末、丸劑、膠囊、凝膠蓋狀物、小藥囊、凝膠、脂質體、顆粒、溶液、懸浮液、乳化液、糖漿、酏劑、錠劑、糖衣錠、糖錠或任何其他可經口投藥之劑量形式。用於製造可用於本發明口服劑量形式之技術與組合物，係描述於下列參考資料中：7 現代製藥學，第 9 與 10 章(編輯者為 Banker & Rhodes, 1979)；Lieberman 等人，醫藥劑量形式：片劑(1981)；及 Ansel, 醫藥劑量形式簡介，第 2 版(1976)。

供口服投藥之本發明組合物，係包含有效抗腫瘤量之本發明化合物，在藥學上可接受之載劑中。供固體劑量形式用之適當載劑，包括糖、澱粉及其他習用物質，包括乳糖、滑石、蔗糖、明膠、羧甲基纖維素、瓊脂、甘露醇、花楸醇、磷酸鈣、碳酸鈣、碳酸鈉、高嶺土、海藻酸、阿拉伯膠、玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、糖精鈉、碳酸鎂、西黃蓍樹膠、微晶性纖維素、膠態二氧化矽、交聯羧甲基纖維素鈉、滑石、硬脂酸鎂及硬脂酸。再者，此種固體劑量形

五、發明說明 (18)

式可為未經塗覆或可藉已知技術塗覆；例如，為了延遲崩解及吸收。

本發明之抗腫瘤化合物較佳亦經調配以供非經腸投藥，例如經調配以經由靜脈內、動脈內、皮下、直腸、皮下、肌內、眶內、囊內、椎管內、腹膜腔內或胸骨內途徑注射。供非經腸投藥用之本發明組合物，係包含有效抗腫瘤量之抗腫瘤化合物，在藥學上可接受之載劑中。適合非經腸投藥之劑量形式，包括溶液、懸浮液、分散液、乳化液或任何其他可以非經腸方式投藥之劑量形式。用於製造非經腸劑量形式之技術與組合物，係為此項技藝中已知的。

用於調配口服或非經腸投藥之液體劑量形式之適當載劑，係包括非水性、藥學上可接受之極性溶劑，譬如油類、醇類、醃胺類、酯類、醚類、酮類、烴類及其混合物，以及水、鹽水溶液、右旋糖溶液(例如 DW5)、電解質溶液或任何其他水性藥學上可接受之液體。

適當非水性藥學上可接受之極性溶劑，包括但不限於醇類(例如 α -甘油二甲醇縮甲醛、 β -甘油二甲醇縮甲醛、1,3-丁二醇，具有 2-30 個碳原子之脂族或芳族醇類，譬如甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、丁醇、第三-丁醇、己醇、辛醇、戊烯水合物、苜醇、甘油、乙二醇、己二醇、四氫呋喃甲醇、月桂基醇、鯨蠟醇或硬脂基醇，脂肪醇類譬如聚烷二醇(例如聚丙二醇、聚乙二醇)、花楸聚糖、蔗糖及膽固醇之脂肪酸酯類)；醃胺類(例如二甲基乙醃胺(DMA)、苯甲酸苄酯 DMA、二甲基甲醃胺、N-(β -羥乙基)-乳醃胺、N,N-

五、發明說明 (19)

二甲基乙醯胺、2-四氫吡咯酮、1-甲基-2-四氫吡咯酮或聚乙
烯基四氫吡咯酮)；酯類(例如1-甲基-2-四氫吡咯酮、2-四氫
吡咯酮，醋酸酯類，譬如單醋酸甘油酯、二醋酸甘油酯及
三醋酸甘油酯，脂族或芳族酯類，譬如辛酸乙酯、油酸烷
基酯、苯甲酸苄酯、醋酸苄酯、二甲亞砜(DMSO)，甘油之
酯類，譬如檸檬酸或酒石酸之單、二或三甘油酯，苯甲酸
乙酯、醋酸乙酯、碳酸乙酯、乳酸乙酯、油酸乙酯、花楸
聚糖之脂肪酸酯類，脂肪酸衍生之PEG酯類、單硬脂酸甘
油酯，甘油酯類，譬如單、二或三-甘油酯類，脂肪酸酯
類，譬如肉豆蔻酸異丙酯，脂肪酸衍生之PEG酯類，譬如
PEG-羥基油酸酯與PEG-羥基硬脂酸酯，N-甲基四氫吡咯
酮、普洛尼克酸60、聚氧化乙烯花楸醇油酸聚酯，譬如聚
(乙氧基化)₃₀₋₆₀花楸醇聚(油酸酯)₂₋₄、聚(氧化乙烯)₁₅₋₂₀單
油酸酯、聚(氧化乙烯)₁₅₋₂₀單12-羥基硬脂酸酯及聚(氧化乙
烯)₁₅₋₂₀單蓖麻醇酸酯，聚氧化乙烯花楸聚糖酯類，譬如聚
氧化乙烯-花楸聚糖單油酸酯、聚氧化乙烯-花楸聚糖單棕
櫚酸酯、聚氧化乙烯-單月桂酸花楸聚糖酯、聚氧化乙烯-
花楸聚糖單硬脂酸酯，及Polysorbate®20, 40, 60或80，得自美
國ICI公司(Wilmington, DE)，聚乙烯基四氫吡咯酮，次烷氧基
改質之脂肪酸酯類，譬如多氧基40氫化蓖麻油及聚氧乙基
化蓖麻油類(例如Cremophor®EL溶液或Cremophor®RH40溶
液)，糖脂肪酸酯類(意即，單糖類(例如戊糖類，譬如核
糖、核酮糖、阿拉伯糖、木糖、異木糖及木酮糖，己糖
類，譬如葡萄糖、果糖、半乳糖、甘露糖及花楸糖，丙

五、發明說明(20)

糖、丁糖、庚糖及辛糖)，雙糖(例如蔗糖、麥芽糖、乳糖及海藻糖)或寡糖或其與 C_4 - C_{22} 脂肪酸(例如飽和脂肪酸類，譬如辛酸、癸酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕櫚酸及硬脂酸，以及不飽和脂肪酸類，譬如棕櫚油酸、油酸、反油酸、順廿二烯酸及亞麻仁油酸)之混合物，或類固醇酯類之縮合產物；具有2-30個碳原子之烷基、芳基或環狀醚類(例如乙醚、四氫呋喃、異花楸醇二甲酯、二乙二醇單乙基醚)；糖呋喃醛(四氫呋喃甲醇聚乙二醇醚)；具有3-30個碳原子之酮類(例如丙酮、甲基乙基酮、甲基異丁基酮)；具有4-30個碳原子之脂族、環脂族或芳族烴類(例如苯、環己烷、二氯甲烷、二氧五環類、己烷、正-癸烷、正-十二烷、正-己烷、環丁砜、四亞甲基砜、四亞甲基亞砜、甲苯、二甲亞砜(DMSO)或四亞甲基亞砜)；礦物、植物、動物、自發性或合成來源之油類(例如礦油，譬如脂族或蠟系烴類、芳族烴類、混合脂族與芳族系烴類及精製石蠟油，植物油，譬如亞麻子、桐、紅花、大豆、蓖麻、棉籽、落花生、菜子、椰子、棕櫚、橄欖、玉米、玉米胚芽、芝麻、桃及花生油，及甘油酯類，譬如甘油單酯、二酯或三酯，動物油類，譬如魚、海產、鯨腦、鱈魚肝、比目魚肝、角鯊烯、角鯊烷及鯊魚肝油，油酸油類，及聚氧乙基化蓖麻油)；烷基或芳基鹵化物，其具有1-30個碳原子及視情況大於一個鹵素取代基；二氯甲烷；單乙醇胺；石油醚；搓羅胺(trolamine)； ω -3多不飽和脂肪酸類(例如 α -亞麻脂酸、廿碳五烯酸、廿二碳五烯酸或廿二碳六烯酸)；12-

五、發明說明 (21)

羥基硬脂酸與聚乙二醇之聚二醇酯 (Solutol® HS-15, 得自 BASF (Ludwigshafen, Germany)); 聚氧化乙烯甘油; 月桂酸鈉; 油酸鈉; 或花楸聚糖單油酸酯。

供使用於本發明之其他藥學上可接受之溶劑, 係為一般熟諳此項技藝者所習知, 且係確認於化學療法資料書籍 (Williams & Wilkens 出版), 醫藥賦形劑手冊 (美國醫藥協會 (Washington, D.C.) 與英國醫藥學會 (英國倫敦, 1968)), 現代製藥學 (G. Banker 等人編著, 第 3 版) (Marcel Dekker 公司 (New York, New York), 1995), 治療學之藥理學基礎 (Goodman & Gilman, McGraw Hill 出版), 醫藥劑量形式 (H. Lieberman 等人編著) (Marcel Dekker 公司 (New York, New York), 1980), Remington 氏醫藥科學 (A. Gennaro 編著, 第 19 版) (Mack 出版 (Easton, PA), 1995), 美國藥典 24, 國家處方集 19 (國家出版社 (Philadelphia, PA), 2000), A.J. Spiegel 等人, 及非水性溶劑在非經腸產物中之用途, 醫藥科學期刊, 第 52 卷, 第 10 期, 第 917-927 頁 (1963)。

較佳溶劑包括已知用以使抗腫瘤化合物安定化者, 譬如富含甘油三酯之油類, 例如紅花油、大豆油或其混合物, 及次烷氧基改質之脂肪酸酯類, 譬如多氧基 40 氫化蓖麻油, 及聚氧乙基化蓖麻油類 (例如 Cremophor® EL 溶液或 Cremophor® RH 40 溶液)。市購可得之甘油三酯類, 包括 Intralipid® 乳化大豆油 (Kabi-Pharmacia 公司 (Stockholm, Sweden), Nutralipid® 乳化液 (McGaw, Irvine, California), Liposyn® II 20% 乳化液 (20% 脂肪乳化溶液, 每毫升溶液含有 100 毫克紅花油、100 毫克大豆油、12 毫克卵磷脂及 25 毫克甘油; Abbott 實驗室

五、發明說明 (22)

(Chicago, Illinois)) , Liposyn®III 2% 乳化液 (2% 脂肪乳化溶液 , 每毫升溶液含有 100 毫克紅花油、100 毫克大豆油、12 毫克卵磷脂及 25 毫克甘油 ; Abbott 實驗室 (Chicago, Illinois)) , 天然或合成甘油衍生物 , 含有廿二碳六烯醯基 , 以總脂肪酸含量為基準 , 在 25% 與 100% 重量比之含量下 (Dhasco® (得自 Martek Biosciences 公司 (哥倫比亞, MD) , DHA Maguro® (得自 Daito 企業公司 (Los Angeles, CA) , Soyacal®及 Travemulsion®。乙醇係為用於溶解抗腫瘤化合物以形成溶液、乳化液及其類似物之較佳溶劑。

可將其他較少成份加入本發明之組合物中 , 以供醫藥工業上所習知之多種目的使用。此等成份大部份將賦予一些性質 , 其係加強抗腫瘤化合物保持在投藥位置、保護組合物之安定性、控制 pH 值、幫助抗腫瘤化合物加工處理成醫藥配方等。每一種此等成份較佳係個別以低於全部組合物之約 15 重量% 存在 , 更佳係低於約 5 重量% , 且最佳係低於全部組合物之約 0.5 重量%。一些成份 , 譬如填料或稀釋劑 , 可構成高達全部組合物之 90 重量% , 正如配方技藝中所習知。此種添加劑包括低溫保護劑 , 用以防止紫杉化物再沉澱 , 表面活性、潤濕或乳化劑 (例如卵磷脂、聚花楸酸酯 -80、Tween®80、普洛尼克酸 60、聚氧化乙烯硬脂酸酯) , 防腐劑 (例如對-羥基苯甲酸乙酯) , 微生物防腐劑 (例如苧醇、酚、間-甲酚、氯丁醇、花楸酸、硫柳汞及對羥基苯甲酸酯) , 用以調整 pH 值之作用劑或緩衝劑 (例如酸類、鹼類、醋酸鈉、單月桂酸花楸聚糖酯) , 用以調整溶質度之作

五、發明說明 (23)

用劑(例如甘油)，增稠劑(例如單硬脂酸鋁、硬脂酸、鯨蠟醇、硬脂基醇、瓜爾膠、甲基纖維素、羥丙基纖維素、三硬脂酸甘油酯、鯨蠟基蠟酯類、聚乙二醇)，著色劑，染料，流動助劑，非揮發性聚矽氧(例如環甲矽氧)，黏土(例如膨土)，黏著劑，膨鬆化劑，矯味劑，增甜劑，吸附劑，填料(例如，糖類，譬如乳糖、蔗糖、甘露醇或花楸醇、纖維素或磷酸鈣)，稀釋劑(例如水、鹽水、電解質溶液)，黏合劑(例如澱粉，譬如玉米澱粉、小麥澱粉、稻米澱粉或馬鈴薯澱粉、明膠、西黃蓍樹膠、甲基纖維素、羥丙甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、聚乙烷基四氫吡咯酮、糖類、聚合體、阿拉伯膠)，崩解劑(例如澱粉，譬如玉米澱粉、小麥澱粉、稻米澱粉、馬鈴薯澱粉或羧甲基澱粉、交聯聚乙烷基四氫吡咯酮、瓊脂，海藻酸或其鹽，譬如海藻酸鈉，交聯羧甲基纖維素鈉或交聯波威酮)，潤滑劑(例如矽石、滑石，硬脂酸或其鹽，譬如硬脂酸鎂，或聚乙二醇)，塗覆劑(例如濃縮糖溶液，包括阿拉伯膠、滑石、聚乙烷基四氫吡咯酮、聚羧乙烯凝膠、聚乙二醇或二氧化鈦)，及抗氧化劑(例如偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉、右旋糖、酚及硫酚)。

在一較佳具體實施例中，本發明之醫藥組合物係包含至少一種非水性藥學上可接受之溶劑，及抗腫瘤化合物，其具有在乙醇中之溶解度為至少約100, 200, 300, 400, 500, 600, 700或800毫克/毫升。雖然不被特定理論所束縛，但咸信抗腫瘤化合物之乙醇溶解度可直接與其功效有關聯。此抗腫瘤

五、發明說明 (24)

化合物亦能夠自溶液結晶。換言之，結晶性抗腫瘤化合物，譬如化合物 1393，可溶於溶劑中而形成溶液，然後在蒸發溶劑時再結晶，而不會形成任何非晶質抗腫瘤化合物。當根據實施例中所提出之擬案度量時，抗腫瘤化合物較佳亦具有 ID50 值（意即對菌落形成產生 50% 抑制作用之藥物濃度），係低於培克里他索 (paclitaxel) 至少 4, 5, 6, 7, 8, 9 或 10 倍。

藉由此等途徑之劑量形式投藥，可為連續或間歇性，依例如病人之生理條件，投藥目的係為治療抑或預防，及熟練執業醫師所已知及可評估之其他因素而定。

關於本發明醫藥組合物投藥之劑量與服用法，可容易地由一般熟諳治療癌症者決定。應明瞭的是，抗腫瘤化合物之劑量，係依接受者之年齡、性別、健康情況及體重，同時治療之種類（若有時），頻率治療及所要作用之性質而定。對任何投藥模式而言，所傳輸抗腫瘤化合物之實際量，以及為達成本文中所述有利作用所必須之服藥時間表，亦一部份依一些因素而定，譬如抗腫瘤化合物之生物利用率，被治療之病症，所要之治療劑量，及熟諳此藝者顯而易見之其他因素。對動物，特別是人類，所投予之劑量，就本發明而論，應足以在動物中達成所要之治療回應，歷經一段合理時間。抗腫瘤化合物，無論是經口或藉由另一種途徑投予，其有效量較佳係為當藉由該途徑投藥時，會造成所要治療回應之任何量。供口服投藥用之組合物，較佳係以一種方式製成，以致使在一或多個口服製劑

五、發明說明 (25)

中之單一劑量，含有每平方米之病人身體表面積至少20毫克抗腫瘤化合物，或每平方米之病人身體表面積至少50, 100, 150, 200, 300, 400 或 500 毫克抗腫瘤化合物，其中對人類之平均身體表面積為1.8平方米。口服投藥用組合物之單一劑量，較佳係含有每平方米之病人身體表面積約20至約600 毫克抗腫瘤化合物，更佳為約25至約400 毫克 / 平方米，又更佳為約40至約300 毫克 / 平方米，且又更佳為約50至約200 毫克 / 平方米。非經腸投藥用之組合物，較佳係以一種方式製成，以致使單一劑量含有每平方米之病人身體表面積至少20 毫克抗腫瘤化合物，或每平方米之病人身體表面積至少40, 50, 100, 150, 200, 300, 400 或 500 毫克抗腫瘤化合物。在一或多個非經腸製劑中之單一劑量，較佳係含有每平方米之病人身體表面積約20至約500 毫克抗腫瘤化合物，更佳為約40至約400 毫克 / 平方米，且又更佳為約60至約350 毫克 / 平方米。但是，此劑量可依服藥時間表而改變，其可按需要調整，以達成所要之治療效果。應注意的是，本文中所提供之有效劑量範圍並非意欲限制本發明，而是代表較佳劑量範圍。最佳劑量係針對個別病患作修訂，其係為一般熟諳此藝者所瞭解，並可由其決定而無需過度實驗。

抗腫瘤化合物在液體醫藥組合物中之濃度，較佳係在每毫升組合物約0.01 毫克與約10 毫克之間，更佳係在每毫升約0.1 毫克與約7 毫克之間，又更佳係在每毫升約0.5 毫克與約5 毫克之間，且最佳係在每毫升約1.5 毫克與約4 毫克之

五、發明說明 (26)

間。相對較低濃度通常較佳，因為此抗腫瘤化合物大部份以低濃度溶於溶液中。抗腫瘤化合物在口服投藥用之固體醫藥組合物中之濃度，以組合物之總重量為基準，較佳係在約5重量%與約50重量%之間，更佳係在約8重量%與約40重量%之間，及最佳係在約10重量%與約30重量%之間。

在一項具體實施例中，口服投藥用之溶液係以下述方式製成，使抗腫瘤化合物溶解於能夠溶解該化合物之任何藥學上可接受之溶劑(例如乙醇或二氯甲烷)中，以形成溶液。將適當體積之載劑，其係為溶液，譬如Cremophor®EL溶液，添加至該溶液中，同時攪拌，以形成供口服投藥至病人之藥學上可接受之溶液。若需要可調配此種溶液，以包含最少量或不含乙醇，此項技藝中已知，當在口服配方中，於某些濃度下投藥時，其會造成不利生理作用。

於另一項具體實施例中，口服投藥用之粉末或片劑係以下述方式製成，使抗腫瘤化合物溶解於能夠溶解該化合物之任何藥學上可接受之溶劑(例如乙醇或二氯甲烷)中，以形成溶液。當使溶液在真空下乾燥時，溶劑可視情況被蒸發。在乾燥之前，可將另一種載劑加入該溶液中，譬如Cremophor®EL溶液。使所形成之溶液在真空下乾燥，以形成玻璃物質。然後，將此玻璃物質與黏合劑混合，以形成粉末。可將粉末與填料或其他習用壓片劑混合，並加工處理，以形成對病人口服投藥用之片劑。亦可將粉末添加至任何液體載劑中，如前述，以形成口服投藥用之溶液、乳

五、發明說明 (27)

化液、懸浮液或其類似物。

非經腸投藥用之乳化液可以下述方式製成，使抗腫瘤化合物溶解於能夠溶解該化合物之任何藥學上可接受之溶劑（例如乙醇或二氯甲烷）中，以形成溶液。將適當體積之載劑，其係為乳化液，譬如 Liposyn®II 或 Liposyn®III 乳化液，添加至該溶液中，同時攪拌，以形成對病人非經腸投藥用之藥學上可接受之乳化液。若需要可調配此種乳化液，以包含最少量或不含乙醇或 Cremophor® 溶液，此項技藝中已知，當在非經腸配方中，於某些濃度下投藥時，其會造成不利生理作用。

非經腸投藥用之溶液可以下述方式製成，使抗腫瘤化合物溶解於能夠溶解該化合物之任何藥學上可接受之溶劑（例如乙醇或二氯甲烷）中，以形成溶液。將適當體積之載劑，其係為溶液，譬如 Cremophor® 溶液，添加至該溶液中，同時攪拌，以形成對病人非經腸投藥用之藥學上可接受溶液。若需要可調配此種溶液，以包含最少量或不含乙醇或 Cremophor® 溶液，此項技藝中已知，當於非經腸配方中，在某些濃度下投藥時，其會造成不利生理作用。

若需要，可將上述供口服或非經腸投藥用之乳化液或溶液包裝在 IV 袋、小玻璃瓶或其他習用容器中，呈濃縮形式，並在使用之前，以任何藥學上可接受之液體，譬如鹽水稀釋，以形成可接受之紫杉化物濃度，正如此項技藝中所已知者。

定義

五、發明說明(28)

於本文中使用的"烴"與"烴基"術語，係描述只由元素碳與氫所組成之有機化合物或基團。此等部份基團包括烷基、烯基、炔基及芳基部份基團。此等部份基團亦包括被其他脂族或環狀烴基取代之烷基、烯基、炔基及芳基部份基團，譬如烷芳基、烯芳基及炔芳基。除非另有指出，否則此等部份基團較佳係包含1至20個碳原子。

於本文中所述之"經取代烴基"部份基團，係為被至少一個不為碳之原子取代之烴基部份基團，包括其中碳鏈原子被雜原子取代之部份基團，該雜原子譬如氮、氧、矽、磷、硼、硫或鹵原子。此等取代基包括鹵素、雜環基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、芳氧基、羥基、經保護羥基、酮基、醯基、醯氧基、硝基、胺基、醯胺基、硝基、氰基、硫醇、縮酮、縮醛、酯類及醚類。

"雜原子"一詞係意謂碳與氫以外之原子。

本文中所述之"雜取代之甲基"部份基團，係為其中碳原子共價結合到至少一個雜原子及視情況具有氫之甲基，該雜原子為例如氮、氧、矽、磷、硼、硫或鹵原子。該雜原子可依次被其他原子取代，以形成雜環基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、芳氧基、羥基、經保護羥基、氧基、醯氧基、硝基、胺基、醯胺基、硫醇、縮酮、縮醛、酯類或醚部份基團。

本文中所述之"雜取代之醋酸根"部份基團，係為其中甲基之碳共價結合到至少一個雜原子，及視情況具有氫之醋酸根基團，該雜原子為例如氮、氧、矽、磷、硼、硫或鹵

五、發明說明 (29)

原子。該雜原子可依次被其他原子取代，以形成雜環基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、芳氧基、羥基、經保護羥基、氧基、鹼氧基、硝基、胺基、鹼胺基、硫醇、縮酮、縮醛、酯類或醚部份基團。

除非另有指出，否則於本文中所述之烷基，較佳係為低碳烷基，在主鏈中含有一至八個碳原子，及至高20個碳原子。其可為直鏈或分枝鏈或環狀，且包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、己基等。

除非另有指出，否則於本文中所述之烯基，較佳係為低碳烯基，在主鏈中含有二至八個碳原子，及至高20個碳原子。其可為直鏈或分枝鏈或環狀，且包括乙烯基、丙烯基、異丙烯基、丁烯基、異丁烯基、己烯基等。

除非另有指出，否則於本文中所述之炔基，較佳係為低碳炔基，在主鏈中含有二至八個碳原子，及至高20個碳原子。其可為直鏈或分枝鏈，且包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、異丁炔基、己炔基等。

於本文中使用之"芳基"或"ar"術語，單獨或作為另一個基團之一部份，係表示視情況經取代之同環芳族基團，較佳為單環狀或雙環狀基團，在環部份中含有6至12個碳，譬如苯基、聯苯基、萘基、經取代之苯基、經取代之聯苯基或經取代之萘基。苯基與經取代之苯基係為更佳芳基。

於本文中使用之"鹵素"或"鹵基"術語，單獨或作為另一個基團之一部份，係指氯、溴、氟及碘。

於本文中使用之"雜環基"或"雜環族"術語，單獨或作為

五、發明說明 (30)

另一個基團之一部份，係表示視情況經取代、完全飽和或不飽和、單環狀或雙環狀、芳族或非芳族基團，具有至少一個雜原子在至少一個環中，且較佳為5或6個原子於各環中。此雜環基較佳係具有1或2個氧原子，1或2個硫原子及/或1至4個氮原子在環中，且可經過一個碳或雜原子結合至此分子之其餘部份。舉例之雜環基包括雜芳族基團，譬如呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘔唑基、吡咯基、吡啶基、喹啉基或異喹啉基等。舉例之取代基包括一或多種下列基團：烴基、經取代之烴基、酮基、羥基、經保護羥基、醯基、醯氧基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、芳氧基、鹵素、醯胺基、胺基、硝基、氰基、硫醇、縮酮、縮醛、酯類及醚類。

於本文中使用了"雜芳族"一詞，單獨或作為另一個基團之一部份，係表示視情況經取代之芳族基團，具有至少一個雜原子在至少一個環中，且較佳為5或6原子於各環中。此雜芳族基團較佳係具有1或2個氧原子，1或2個硫原子及/或1至4個氮原子在環中，且可經過一個碳或雜原子結合至此分子之其餘部份。舉例之雜芳族基團包括呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘔唑基、吡咯基、吡啶基、喹啉基或異喹啉基等。舉例之取代基包括一或多個下列基團：烴基、經取代之烴基、酮基、羥基、經保護羥基、醯基、醯氧基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、芳氧基、鹵素、醯胺基、胺基、硝基、氰基、硫醇、縮酮、縮醛、酯類及醚類。

於本文中使用了"醯基"一詞，單獨或作為另一個基團之

五、發明說明 (31)

一部份，係表示經由從有機羧酸之--COOH基中移除羥基所形成之部份基團，例如RC(O)-，其中R為 R^1 ， R^1O -， R^1R^2N -或 R^1S -， R^1 為烴基、雜取代之烴基或雜環基，及 R_2 為氫、烴基或經取代之烴基。

於本文中使用了"鹽基"一詞，單獨或作為另一個基團之一部份，係表示如上述之鹽基，經過氧鏈結(--O--)結合，例如RC(O)O-，其中R係如與"鹽基"一詞有關聯之定義。

除非另有指出，否則本文中所述之烷氧羰基氧基部份基團，係包括低碳烴或經取代烴或經取代烴部份基團。

除非另有指出，否則本文中所述之胺甲鹽基氧基部份基團係為胺甲羧酸之衍生物，其中胺氫之一或兩者係視情況被烴基、經取代烴基或雜環基部份基團置換。

於本文中使用了"羥基保護基"與"羥保護基"術語，係表示一種能夠保護自由態羥基之基團("經保護羥基")，其在採用保護之反應後可被移除，而不會擾亂此分子之其餘部份。關於羥基之多種保護基，及其合成，可參閱"有機合成之保護基"，T. W. Greene, John Wiley & Sons, 1981 或 Fieser & Fieser。

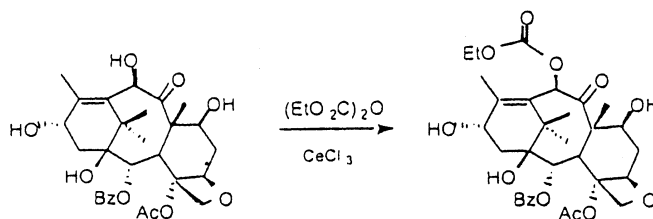
舉例之羥基保護基包括甲氧基甲基、1-乙氧基乙基、苄氧基甲基、(β -三甲基矽烷基乙氧基)甲基、四氫吡喃基、2,2,2-三氯基乙氧羰基、第三-丁基(二苯基)矽烷基、三烷基矽烷基、三氯基甲氧羰基及2,2,2-三氯基乙氧基甲基。

於本文中使用了"Ac"意謂乙酰基；"Bz"意謂苯甲鹽基；"Et"意謂乙基；"Me"意謂甲基；"Ph"意謂苯基；"iPr"意謂異

五、發明說明 (32)

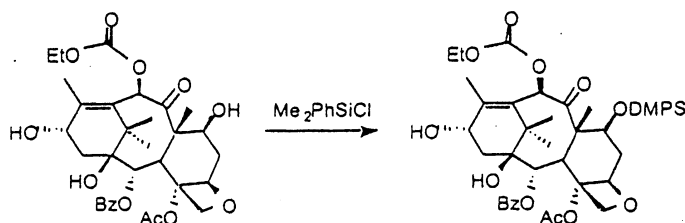
丙基；"tBu"與"t-Bu"意謂第三-丁基；"R"意謂低碳烷基，除非另有定義；"py"意謂吡啶或吡啶基；"TES"意謂三乙基矽烷基；"TMS"意謂三甲基矽烷基；"LAH"意謂氫化鋁鋇；"10-DAB"意謂10-脫乙酰基漿果赤霉素III；"胺保護基"包括但不限於胺基甲酸酯類，例如胺基甲酸2,2,2-三氯乙酯或胺基甲酸第三丁酯；"經保護羥基"意謂-OP，其中P為羥基之保護基；"tBuOCO"與"BOC"意謂第三-丁氧羰基；"tAmOCO"意謂第三-戊氧羰基；"PhCO"意謂苯基羰基；"2-FuCO"意謂2-呋喃基羰基；"2-ThCO"意謂2-噻吩基羰基；"2-PyCO"意謂2-吡啶基羰基；"3-PyCO"意謂3-吡啶基羰基；"4-PyCO"意謂4-吡啶基羰基；"C₄H₇CO"意謂丁烯基羰基；"tC₃H₅CO"意謂反式-丙烯基羰基；"EtOCO"意謂乙氧羰基；"ibueCO"意謂異丁烯基羰基；"iBuCO"意謂異丁基羰基；"iBuOCO"意謂異丁氧羰基；"iPrOCO"意謂異丙氧羰基；"nPrOCO"意謂正-丙氧羰基；"nPrCO"意謂正丙基羰基；"ibue"意謂異丁烯基；"THF"意謂四氫呋喃；"DMAP"意謂4-二甲胺基吡啶；"LHMDS"意謂六甲基二矽氮烷化鋁。

下述實例係說明本發明。

實例 1

五、發明說明 (33)

10-乙氧羰基-10-脫乙醯基漿果赤霉素 III. 於 0.941 克 (1.73 毫莫耳) 10-脫乙醯基漿果赤霉素 III 與 0.043 克 (0.17 毫莫耳) CeCl_3 在 40 毫升 THF 中之混合物內，於 25°C 下添加 0.64 毫升 (4.32 毫莫耳) 焦碳酸二乙酯。3 小時後，將反應混合物以 200 毫升 EtOAc 稀釋，然後以 50 毫升飽和 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌三次。有機萃液以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在真空中濃縮。粗製固體於矽膠上藉急驟式管柱層析純化，使用 40% EtOAc / 己烷作為溶離劑，而得 0.960 克 (90%) 10-乙氧羰基-10-脫乙醯基漿果赤霉素 III，為固體。

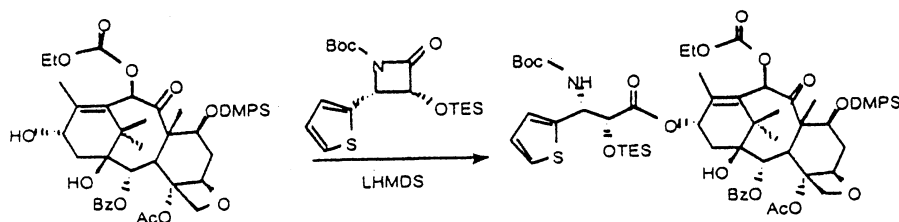


7-二甲基苯基矽烷基-10-乙氧羰基-10-脫乙醯基漿果赤霉素 III. 於 1.02 克 (1.65 毫莫耳) 10-乙氧羰基-10-脫乙醯基漿果赤霉素 III 在 30 毫升 THF 中之溶液內，於 -10°C 及氮大氣下，逐滴添加 0.668 毫升 (4.00 毫莫耳) 氯二甲基苯基矽烷與 2.48 毫升 (30.64 毫莫耳) 吡啶。90 分鐘後，將混合物以醋酸乙酯與己烷之 200 毫升 1:1 混合物稀釋，將混合物以 30 毫升飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，並分離有機層。水層以醋酸乙酯與己烷之 50 毫升 1:1 混合物萃取，並將合併之有機萃液以鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在真空中濃縮。使粗製固體於矽膠上藉急驟式管柱層析純化，使用 30% EtOAc / 己烷作為

五、發明說明 (34)

溶離劑，而得 1.16 克 (94%) 7-二甲基苯基矽烷基-10-乙氧羰基-10-脫乙醯基漿果赤霉素 III，為固體。

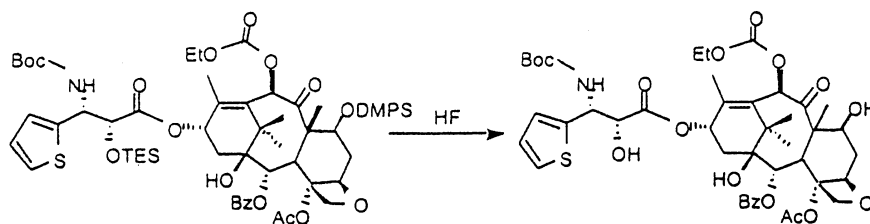
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.09 (dm, $J=7.64$ Hz, 2H, 苯甲酸酯, 鄰位), 7.59 (tt, $J=7.54, 1.43$ Hz, 1H, 苯甲酸酯, 對位), 7.57 (m, 2H, 苯基, 鄰位), 7.46 (t, $J=7.54$ Hz, 2H, 苯甲酸酯, 間位), 7.37-7.33 (m, 3H, 苯基, 間, 對), 6.21 (s, 1H, H10), 5.63 (d, $J=7.05$ Hz, 1H, H2), 4.87-4.80 (m, 2H, H5 與 H13), 4.44 (dd, $J=6.84, 10.37$ Hz, 1H, H7), 4.27 (d, $J=8.27$ Hz, 1H, H20 α), 4.16 (qm, $J=7.00$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$), 4.13 (d, $J=8.27$ Hz, 1H, H20 β), 3.83 (d, $J=7.05$ Hz, 1H, H3), 2.34 (ddd, $J=6.84, 9.63, 14.66$ Hz, 1H, H6 α), 2.26 (d, $J=7.65$ Hz, 2H, H14 α, β), 2.25 (s, 3H, Ac4), 2.03 (s, 3H, Me18), 1.98 (d, $J=5.29$, 1H, C13OH), 1.77 (ddd, $J=2.12, 10.37, 14.66$ Hz, 1H, H6 β), 1.73 (s, 1H, Me19), 1.59 (s, 1H, C1OH), 1.32 (t, $J=7.00$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$), 1.19 (s, 3H, Me17), 1.07 (s, 3H, Me16), 0.45 (s, 3H, $\text{PhMe}_2\text{ Si-}$), 0.35 (s, 3H, $\text{PhMe}_2\text{ Si-}$).



7-二甲基苯基矽烷基-2'-O-三乙基矽烷基-3'-脫苯基-3'-(2-噻吩基)-10-乙氧羰基-10-脫乙醯基紫杉帖里. 於 0.409 克 (0.544 毫莫耳) 7-二甲基苯基矽烷基-10-乙氧羰基-10-脫乙醯基漿果赤霉素 III 在 5.5 毫升 THF 中之溶液內，於 -45°C 及氮大氣下，添加 0.681 毫升 (0.681 毫莫耳) LHMDS 在 THF 中之 1M 溶液。於 1 小時後，慢慢添加 0.317 克 (0.818 毫莫耳) 順式-N-苯甲醯基-3-三

五、發明說明 (35)

乙基矽烷基氧基-4-(2-噻吩基)-一氫四環-2-酮在3毫升THF中之溶液。使混合物溫熱至0°C，並於3小時後，添加10毫升飽和碳酸氫鈉水溶液，及將混合物以50毫升醋酸乙酯萃取三次。合併之有機萃液以鹽水洗滌，以Na₂SO₄脫水乾燥，及在真空中濃縮。使粗產物於矽膠上藉急驟式管柱層析純化，使用40% EtOAc / 己烷作為溶離劑，而得0.574克(93%) 7-二甲基苯基矽烷基-2'-O-三乙基矽烷基-3'-脫苯基-3'-(2-噻吩基)-10-乙氧羰基-10-脫乙醯基紫杉帖里，為固體。



3'-脫苯基-3'-(2-噻吩基)-10-乙氧羰基-10-脫乙醯基紫杉帖里。於0.527克(0.464毫莫耳) 7-二甲基苯基矽烷基-2'-O-三乙基矽烷基-3'-脫苯基-3'-(2-噻吩基)-10-乙氧羰基-10-脫乙醯基紫杉帖里在2毫升CH₃CN與2毫升吡啶中之溶液內，於0°C下添加0.5毫升30% HF在H₂O中之溶液。3小時後，添加20毫升飽和碳酸氫鈉水溶液，並將混合物以50毫升醋酸乙酯萃取三次。合併之有機萃液以鹽水洗滌，以Na₂SO₄脫水乾燥，及在真空中濃縮。使粗產物於矽膠上藉急驟式管柱層析純化，使用70% EtOAc / 己烷作為溶離劑，而得0.411克(100%) 3'-脫苯基-3'-(2-噻吩基)-10-乙氧羰基-10-脫乙醯基紫杉帖里，為固體。熔點160-161°C；[α]_D²⁵ = -59.1 (c 1.0 在CH₂Cl₂中)；對C₄₄H₅₅NO₁₆S之分析計算值：C, 59.65；H, 6.26；實測值：

五、發明說明 (36)

C, 59.39 ; H, 6.34.

3'-脫苯基-3'-(2-噻吩基)-10-乙氧羰基-10-脫乙酰基紫杉帖里

¹H NMR 數據(500 MHz, CDCl₃)

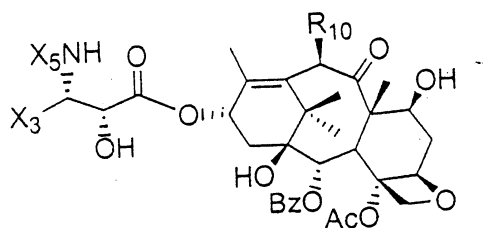
質子	δ (ppm)	圖樣	J (Hz)
1OH	1.68	s	
2	5.68	d	H3(7.0)
3	3.80	d	H3(7.0)
4Ac	2.38	s	
5	4.95	dd	H6 β(2.0), H6 β(9.8)
6 α	2.56	ddd	H7(6.6), H5(9.8), H6 β(14.65)
6 β	1.89	ddd	H5(2.0), H7(10.9), H6 α(14.65)
7	4.40	ddd	C7OH(4.2), H6 α(6.6), H6 β(10.9)
7OH	2.50	d	H7(4.2)
10	6.12	s	
13	6.25	t	H14 α(9.1), H14 β(9.1)
14 α	2.35	dd	H13(9.1), H14 β(14.2)
14 β	2.34	dd	H13(9.1), H14 α(14.2)
16Me	1.17	s	
17Me	1.26	s	
18Me	1.90	s	
19Me	1.70	s	
20 α	4.31	d	H20 β(8.6)
20 β	4.19	d	H20 α(8.6)
2'	4.64	dd	C2'OH(5.5), H3'(2.0)
2'OH	3.38	d	H3'(5.5)
3'	5.51	br d	NH(9.5)
NH	5.28	d	H3'(9.5)
3'(2-噻吩基), H3"	7.29	dd	3'(2-噻吩基), H5"(1.1), 3'(2-噻吩基), H3"(5.1)
3'(2-噻吩基), H4"	7.02	dd	3'(2-噻吩基), H5"(3.6), 3'(2-噻吩基), H3"(5.1)
3'(2-噻吩基), H5"	7.09	d	3'(2-噻吩基), H4"(3.6)

五、發明說明 (37)

Boc	1.34	s	
苯甲酸酯, 間位	7.51	t	苯甲酸酯, 鄰位 (7.8), 苯甲酸酯, 對位 (7.8)
苯甲酸酯, 鄰位	8.12	D	苯甲酸酯, 間位 (7.8)
苯甲酸酯, 對位	7.61	T	苯甲酸酯, 間位 (7.8)
CH ₃ -CH ₂ -OCO	1.37	T	CH ₃ -CH ₂ -OCO(7.1)
CH ₃ -CH ₂ -OCO	4.28	M	

實例 2

重複實例 1 中所述之程序，但以其他經適當保護之 β -內醯胺，取代實例 1 之 β -內醯胺，以製備具有結構式 (13) 及下表中所確認取代基組合之一系列化合物。



(13)

化合物	X ₅	X ₃	R ₁₀
1755	tBuOCO-	2-噻吩基	EtOCOO-
1767	tBuOCO-	異丙基	EtOCOO-
1781	tBuOCO-	異丁烯基	EtOCOO-
1799	tBuOCO-	2-吡啶基	EtOCOO-
1808	tBuOCO-	3-吡啶基	EtOCOO-
1811	tBuOCO-	4-吡啶基	EtOCOO-
1822	tBuOCO-	2-呋喃基	EtOCOO-
1838	tBuOCO-	3-呋喃基	EtOCOO-
1841	tBuOCO-	3-噻吩基	EtOCOO-
1855	tBuOCO-	環丁基	EtOCOO-
1999	tBuOCO-	異丁烯基	MeOCOO-
2002	tBuOCO-	2-吡啶基	MeOCOO-
2011	tBuOCO-	3-吡啶基	MeOCOO-

五、發明說明 (38)

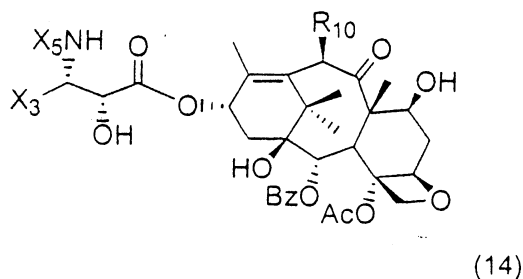
2020	tBuOCO-	4-吡啶基	MeOCOO-
2032	tBuOCO-	3-呋喃基	MeOCOO-
2044	tBuOCO-	2-噻吩基	MeOCOO-
2050	tBuOCO-	3-噻吩基	MeOCOO-
2062	tBuOCO-	異丙基	MeOCOO-
2077	tBuOCO-	環丁基	MeOCOO-
2666	tBuOCO-	2-呋喃基	MeOCOO-
2972	PhCO-	2-噻吩基	EtOCOO-
2988	EtOCO-	2-噻吩基	EtOCOO-
2999	iPrOCO-	2-噻吩基	EtOCOO-
3003	iBuOCO-	2-噻吩基	EtOCOO-
3011	2-FuCO-	2-噻吩基	EtOCOO-
3020	2-ThCO-	2-噻吩基	EtOCOO-
3033	C ₄ H ₇ CO-	2-噻吩基	EtOCOO-
3155	nPrCO-	2-噻吩基	EtOCOO-
3181	iBuOCO-	2-呋喃基	EtOCOO-
3243	tC ₃ H ₅ CO-	2-噻吩基	EtOCOO-
3300	3-PyCO-	2-噻吩基	EtOCOO-
3393	4-PyCO-	2-噻吩基	EtOCOO-
3433	2-PyCO-	2-噻吩基	EtOCOO-
3911	2-FuCO-	2-呋喃基	EtOCOO-
3929	nPrCO-	2-呋喃基	EtOCOO-
3963	iPrOCO-	2-呋喃基	EtOCOO-
4000	tC ₃ H ₅ CO-	2-呋喃基	EtOCOO-
4020	EtOCO-	2-呋喃基	EtOCOO-
4074	C ₄ H ₇ CO-	2-呋喃基	EtOCOO-
4088	2-ThCO-	2-呋喃基	EtOCOO-
4090	PhCO-	2-呋喃基	EtOCOO-
4374	ibueCO-	2-噻吩基	EtOCOO-
4636	iBuOCO-	3-呋喃基	EtOCOO-
6466	iPrCO-	2-呋喃基	EtOCOO-
4959	tC ₃ H ₅ CO-	3-呋喃基	EtOCOO-
4924	iBuOCO-	3-噻吩基	EtOCOO-
4844	iBuOCO-	Cpro	EtOCOO-
5171	tBuOCO-	Cpro	EtOCOO-

五、發明說明 (39)

5155	iBuOCO-	異丁烯基	EtOCOO-
1788	tBuOCO-	異丁烯基	EtOCOO-
1767	tBuOCO-	異丙基	EtOCOO-
1771	tBuOCO-	苯基	EtOCOO-
1866	tBuOCO-	對-硝基苯基	EtOCOO-
2060	tBuOCO-	異丙基	MeOCOO-
2092	tBuOCO-	苯基	MeOCOO-
2088	tBuOCO-	對-硝基苯基	MeOCOO-

實例 3

按照實例 1 及本文別處所述之方法，可製備下列具有結構式 14 之特定紫杉化物，其中 R_{10} 係如前文定義，包括其中 R_{10} 為 $R_{10a}OCOO-$ ，且 R_{10a} 為 (i) 經取代或未經取代之 C_1 至 C_8 烷基，譬如甲基、乙基，或直鏈、分枝狀或環狀丙基、丁基、戊基或己基；(ii) 經取代或未經取代之 C_3 至 C_8 烯基，譬如丙烯基，或直鏈、分枝狀或環狀丁烯基、戊烯基或己烯基；(iii) 經取代或未經取代之 C_3 至 C_8 炔基，譬如丙炔基，或直鏈或分枝狀丁炔基、戊炔基或己炔基；(iv) 經取代或未經取代之苯基；或 (v) 經取代或未經取代之雜芳族，譬如吡啶基。此等取代基可為在本文別處關於經取代烴基所確認者。例如 R_{10} 可為 $R_{10a}OCOO-$ ，其中 R_{10a} 為甲基、乙基，或直鏈、分枝狀或環狀丙基。



五、發明說明 (40)

修正
本 年 月 日
補充 91. 5. 9

X_5	X_3	R_{10}
tBuOCO-	2-呋喃基	R_2 OCOO-
tBuOCO-	3-呋喃基	R_2 OCOO-
tBuOCO-	2-噻吩基	R_2 OCOO-
tBuOCO-	3-噻吩基	R_2 OCOO-
tBuOCO-	2-吡啶基	R_2 OCOO-
tBuOCO-	3-吡啶基	R_2 OCOO-
tBuOCO-	4-吡啶基	R_2 OCOO-
tBuOCO-	異丁烯基	R_2 OCOO-
tBuOCO-	異丙基	R_2 OCOO-
tBuOCO-	環丙基	R_2 OCOO-
tBuOCO-	環丁基	R_2 OCOO-
tBuOCO-	環戊基	R_2 OCOO-
tBuOCO-	苯基	R_2 OCOO-
苯甲醯基	2-呋喃基	R_2 OCOO-
苯甲醯基	3-呋喃基	R_2 OCOO-
苯甲醯基	2-噻吩基	R_2 OCOO-
苯甲醯基	3-噻吩基	R_2 OCOO-
苯甲醯基	2-吡啶基	R_2 OCOO-
苯甲醯基	3-吡啶基	R_2 OCOO-
苯甲醯基	4-吡啶基	R_2 OCOO-
苯甲醯基	異丁烯基	R_2 OCOO-
苯甲醯基	異丙基	R_2 OCOO-
苯甲醯基	環丙基	R_2 OCOO-
苯甲醯基	環丁基	R_2 OCOO-
苯甲醯基	環戊基	R_2 OCOO-
苯甲醯基	苯基	R_2 OCOO-
2-FuCO-	2-呋喃基	R_2 OCOO-
2-FuCO-	3-呋喃基	R_2 OCOO-
2-FuCO-	2-噻吩基	R_2 OCOO-
2-FuCO-	3-噻吩基	R_2 OCOO-
2-FuCO-	2-吡啶基	R_2 OCOO-
2-FuCO-	3-吡啶基	R_2 OCOO-
2-FuCO-	4-吡啶基	R_2 OCOO-
2-FuCO-	異丁烯基	R_2 OCOO-

五、發明說明 (41)

2-FuCO-	異丙基	R _a OCOO-
2-FuCO-	環丙基	R _a OCOO-
2-FuCO-	環丁基	R _a OCOO-
2-FuCO-	環戊基	R _a OCOO-
2-FuCO-	苯基	R _a OCOO-
2-ThCO-	2-呋喃基	R _a OCOO-
2-ThCO-	3-呋喃基	R _a OCOO-
2-ThCO-	2-噻吩基	R _a OCOO-
2-ThCO-	3-噻吩基	R _a OCOO-
2-ThCO-	2-吡啶基	R _a OCOO-
2-ThCO-	3-吡啶基	R _a OCOO-
2-ThCO-	4-吡啶基	R _a OCOO-
2-ThCO-	異丁烯基	R _a OCOO-
2-ThCO-	異丙基	R _a OCOO-
2-ThCO-	環丙基	R _a OCOO-
2-ThCO-	環丁基	R _a OCOO-
2-ThCO-	環戊基	R _a OCOO-
2-ThCO-	苯基	R _a OCOO-
2-PyCO-	2-呋喃基	R _a OCOO-
2-PyCO-	3-呋喃基	R _a OCOO-
2-PyCO-	2-噻吩基	R _a OCOO-
2-PyCO-	3-噻吩基	R _a OCOO-
2-PyCO-	2-吡啶基	R _a OCOO-
2-PyCO-	3-吡啶基	R _a OCOO-
2-PyCO-	4-吡啶基	R _a OCOO-
2-PyCO-	異丁烯基	R _a OCOO-
2-PyCO-	異丙基	R _a OCOO-
2-PyCO-	環丙基	R _a OCOO-
2-PyCO-	環丁基	R _a OCOO-
2-PyCO-	環戊基	R _a OCOO-
2-PyCO-	苯基	R _a OCOO-
3-PyCO-	2-呋喃基	R _a OCOO-
3-PyCO-	3-呋喃基	R _a OCOO-
3-PyCO-	2-噻吩基	R _a OCOO-
3-PyCO-	3-噻吩基	R _a OCOO-

五、發明說明 (42)

3-PyCO-	2-吡啶基	R _a OCOO-
3-PyCO-	3-吡啶基	R _a OCOO-
3-PyCO-	4-吡啶基	R _a OCOO-
3-PyCO-	異丁烯基	R _a OCOO-
3-PyCO-	異丙基	R _a OCOO-
3-PyCO-	環丙基	R _a OCOO-
3-PyCO-	環丁基	R _a OCOO-
3-PyCO-	環戊基	R _a OCOO-
3-PyCO-	苯基	R _a OCOO-
4-PyCO-	2-呋喃基	R _a OCOO-
4-PyCO-	3-呋喃基	R _a OCOO-
4-PyCO-	2-噻吩基	R _a OCOO-
4-PyCO-	3-噻吩基	R _a OCOO-
4-PyCO-	2-吡啶基	R _a OCOO-
4-PyCO-	3-吡啶基	R _a OCOO-
4-PyCO-	4-吡啶基	R _a OCOO-
4-PyCO-	異丁烯基	R _a OCOO-
4-PyCO-	異丙基	R _a OCOO-
4-PyCO-	環丙基	R _a OCOO-
4-PyCO-	環丁基	R _a OCOO-
4-PyCO-	環戊基	R _a OCOO-
4-PyCO-	苯基	R _a OCOO-
C ₄ H ₇ CO-	2-呋喃基	R _a OCOO-
C ₄ H ₇ CO-	3-呋喃基	R _a OCOO-
C ₄ H ₇ CO-	2-噻吩基	R _a OCOO-
C ₄ H ₇ CO-	3-噻吩基	R _a OCOO-
C ₄ H ₇ CO-	2-吡啶基	R _a OCOO-
C ₄ H ₇ CO-	3-吡啶基	R _a OCOO-
C ₄ H ₇ CO-	4-吡啶基	R _a OCOO-
C ₄ H ₇ CO-	異丁烯基	R _a OCOO-
C ₄ H ₇ CO-	異丙基	R _a OCOO-
C ₄ H ₇ CO-	環丙基	R _a OCOO-
C ₄ H ₇ CO-	環丁基	R _a OCOO-
C ₄ H ₇ CO-	環戊基	R _a OCOO-
C ₄ H ₇ CO-	苯基	R _a OCOO-

五、發明說明 (43)

EtOCO-	2-呋喃基	R _a OCOO-
EtOCO-	3-呋喃基	R _a OCOO-
EtOCO-	2-噻吩基	R _a OCOO-
EtOCO-	3-噻吩基	R _a OCOO-
EtOCO-	2-吡啶基	R _a OCOO-
EtOCO-	3-吡啶基	R _a OCOO-
EtOCO-	4-吡啶基	R _a OCOO-
EtOCO-	異丁烯基	R _a OCOO-
EtOCO-	異丙基	R _a OCOO-
EtOCO-	環丙基	R _a OCOO-
EtOCO-	環丁基	R _a OCOO-
EtOCO-	環戊基	R _a OCOO-
EtOCO-	苯基	R _a OCOO-
ibueCO-	2-呋喃基	R _a OCOO-
ibueCO-	3-呋喃基	R _a OCOO-
ibueCO-	2-噻吩基	R _a OCOO-
ibueCO-	3-噻吩基	R _a OCOO-
ibueCO-	2-吡啶基	R _a OCOO-
ibueCO-	3-吡啶基	R _a OCOO-
ibueCO-	4-吡啶基	R _a OCOO-
ibueCO-	異丁烯基	R _a OCOO-
ibueCO-	異丙基	R _a OCOO-
ibueCO-	環丙基	R _a OCOO-
ibueCO-	環丁基	R _a OCOO-
ibueCO-	環戊基	R _a OCOO-
ibueCO-	苯基	R _a OCOO-
iBuCO-	2-呋喃基	R _a OCOO-
iBuCO-	3-呋喃基	R _a OCOO-
iBuCO-	2-噻吩基	R _a OCOO-
iBuCO-	3-噻吩基	R _a OCOO-
iBuCO-	2-吡啶基	R _a OCOO-
iBuCO-	3-吡啶基	R _a OCOO-
iBuCO-	4-吡啶基	R _a OCOO-
iBuCO-	異丁烯基	R _a OCOO-
iBuCO-	異丙基	R _a OCOO-

五、發明說明 (44)

iBuCO-	環丙基	R _a OCOO-
iBuCO-	環丁基	R _a OCOO-
iBuCO-	環戊基	R _a OCOO-
iBuCO-	苯基	R _a OCOO-
iBuOCO-	2-呋喃基	R _a OCOO-
iBuOCO-	3-呋喃基	R _a OCOO-
iBuOCO-	2-噻吩基	R _a OCOO-
iBuOCO-	3-噻吩基	R _a OCOO-
iBuOCO-	2-吡啶基	R _a OCOO-
iBuOCO-	3-吡啶基	R _a OCOO-
iBuOCO-	4-吡啶基	R _a OCOO-
iBuOCO-	異丁烯基	R _a OCOO-
iBuOCO-	異丙基	R _a OCOO-
iBuOCO-	環丙基	R _a OCOO-
iBuOCO-	環丁基	R _a OCOO-
iBuOCO-	環戊基	R _a OCOO-
iBuOCO-	苯基	R _a OCOO-
iPrOCO-	2-呋喃基	R _a OCOO-
iPrOCO-	3-呋喃基	R _a OCOO-
iPrOCO-	2-噻吩基	R _a OCOO-
iPrOCO-	3-噻吩基	R _a OCOO-
iPrOCO-	2-吡啶基	R _a OCOO-
iPrOCO-	3-吡啶基	R _a OCOO-
iPrOCO-	4-吡啶基	R _a OCOO-
iPrOCO-	異丁烯基	R _a OCOO-
iPrOCO-	異丙基	R _a OCOO-
iPrOCO-	環丙基	R _a OCOO-
iPrOCO-	環丁基	R _a OCOO-
iPrOCO-	環戊基	R _a OCOO-
iPrOCO-	苯基	R _a OCOO-
nPrOCO-	2-呋喃基	R _a OCOO-
nPrOCO-	3-呋喃基	R _a OCOO-
nPrOCO-	2-噻吩基	R _a OCOO-
nPrOCO-	3-噻吩基	R _a OCOO-
nPrOCO-	2-吡啶基	R _a OCOO-

五、發明說明 (45)

修正
本 年 月 日
補充 91. 5. 9

nPrOCO-	3-吡啶基	R _a OCOO-
nPrOCO-	4-吡啶基	R _a OCOO-
nPrOCO-	異丁烯基	R _a OCOO-
nPrOCO-	異丙基	R _a OCOO-
nPrOCO-	環丙基	R _a OCOO-
nPrOCO-	環丁基	R _a OCOO-
nPrOCO-	環戊基	R _a OCOO-
nPrOCO-	苯基	R _a OCOO-
nPrCO-	2-呋喃基	R _a OCOO-
nPrCO-	3-呋喃基	R _a OCOO-
nPrCO-	2-噻吩基	R _a OCOO-
nPrCO-	3-噻吩基	R _a OCOO-
nPrCO-	2-吡啶基	R _a OCOO-
nPrCO-	3-吡啶基	R _a OCOO-
nPrCO-	4-吡啶基	R _a OCOO-
nPrCO-	異丁烯基	R _a OCOO-
nPrCO-	異丙基	R _a OCOO-
nPrCO-	環丙基	R _a OCOO-
nPrCO-	環丁基	R _a OCOO-
nPrCO-	環戊基	R _a OCOO-
nPrCO-	苯基	R _a OCOO-
tBuOCO-	環戊基	EtOCO-
苯甲醯基	3-呋喃基	EtOCO-
苯甲醯基	3-噻吩基	EtOCO-
苯甲醯基	2-吡啶基	EtOCO-
苯甲醯基	3-吡啶基	EtOCO-
苯甲醯基	4-吡啶基	EtOCO-
苯甲醯基	異丁烯基	EtOCO-
苯甲醯基	異丙基	EtOCO-
苯甲醯基	環丙基	EtOCO-
苯甲醯基	環丁基	EtOCO-
苯甲醯基	環戊基	EtOCO-
苯甲醯基	苯基	EtOCO-
2-FuCO-	3-呋喃基	EtOCO-
2-FuCO-	3-噻吩基	EtOCO-

五、發明說明 (46)

2-FuCO-	2-吡啶基	EtOCOO-
2-FuCO-	3-吡啶基	EtOCOO-
2-FuCO-	4-吡啶基	EtOCOO-
2-FuCO-	異丁烯基	EtOCOO-
2-FuCO-	異丙基	EtOCOO-
2-FuCO-	環丙基	EtOCOO-
2-FuCO-	環丁基	EtOCOO-
2-FuCO-	環戊基	EtOCOO-
2-FuCO-	苯基	EtOCOO-
2-ThCO-	3-呋喃基	EtOCOO-
2-ThCO-	3-噻吩基	EtOCOO-
2-ThCO-	2-吡啶基	EtOCOO-
2-ThCO-	3-吡啶基	EtOCOO-
2-ThCO-	4-吡啶基	EtOCOO-
2-ThCO-	異丁烯基	EtOCOO-
2-ThCO-	異丙基	EtOCOO-
2-ThCO-	環丙基	EtOCOO-
2-ThCO-	環丁基	EtOCOO-
2-ThCO-	環戊基	EtOCOO-
2-ThCO-	苯基	EtOCOO-
2-PyCO-	2-呋喃基	EtOCOO-
2-PyCO-	3-呋喃基	EtOCOO-
2-PyCO-	3-噻吩基	EtOCOO-
2-PyCO-	2-吡啶基	EtOCOO-
2-PyCO-	3-吡啶基	EtOCOO-
2-PyCO-	4-吡啶基	EtOCOO-
2-PyCO-	異丁烯基	EtOCOO-
2-PyCO-	異丙基	EtOCOO-
2-PyCO-	環丙基	EtOCOO-
2-PyCO-	環丁基	EtOCOO-
2-PyCO-	環戊基	EtOCOO-
2-PyCO-	苯基	EtOCOO-
3-PyCO-	2-呋喃基	EtOCOO-
3-PyCO-	3-呋喃基	EtOCOO-
3-PyCO-	3-噻吩基	EtOCOO-

五、發明說明 (47)

3-PyCO-	2-吡啶基	EtOCOO-
3-PyCO-	3-吡啶基	EtOCOO-
3-PyCO-	4-吡啶基	EtOCOO-
3-PyCO-	異丁烯基	EtOCOO-
3-PyCO-	異丙基	EtOCOO-
3-PyCO-	環丙基	EtOCOO-
3-PyCO-	環丁基	EtOCOO-
3-PyCO-	環戊基	EtOCOO-
3-PyCO-	苯基	EtOCOO-
4-PyCO-	2-呋喃基	EtOCOO-
4-PyCO-	3-呋喃基	EtOCOO-
4-PyCO-	3-噻吩基	EtOCOO-
4-PyCO-	2-吡啶基	EtOCOO-
4-PyCO-	3-吡啶基	EtOCOO-
4-PyCO-	4-吡啶基	EtOCOO-
4-PyCO-	異丁烯基	EtOCOO-
4-PyCO-	異丙基	EtOCOO-
4-PyCO-	環丙基	EtOCOO-
4-PyCO-	環丁基	EtOCOO-
4-PyCO-	環戊基	EtOCOO-
4-PyCO-	苯基	EtOCOO-
C ₄ H ₇ CO-	3-呋喃基	EtOCOO-
C ₄ H ₇ CO-	3-噻吩基	EtOCOO-
C ₄ H ₇ CO-	2-吡啶基	EtOCOO-
C ₄ H ₇ CO-	3-吡啶基	EtOCOO-
C ₄ H ₇ CO-	4-吡啶基	EtOCOO-
C ₄ H ₇ CO-	異丁烯基	EtOCOO-
C ₄ H ₇ CO-	異丙基	EtOCOO-
C ₄ H ₇ CO-	環丙基	EtOCOO-
C ₄ H ₇ CO-	環丁基	EtOCOO-
C ₄ H ₇ CO-	環戊基	EtOCOO-
C ₄ H ₇ CO-	苯基	EtOCOO-
EtOCO-	3-呋喃基	EtOCOO-
EtOCO-	3-噻吩基	EtOCOO-
EtOCO-	2-吡啶基	EtOCOO-

五、發明說明 (48)

EtOCO-	3-吡啶基	EtOCOO-
EtOCO-	4-吡啶基	EtOCOO-
EtOCO-	異丁烯基	EtOCOO-
EtOCO-	異丙基	EtOCOO-
EtOCO-	環丙基	EtOCOO-
EtOCO-	環丁基	EtOCOO-
EtOCO-	環戊基	EtOCOO-
EtOCO-	苯基	EtOCOO-
ibueCO-	2-呋喃基	EtOCOO-
ibueCO-	3-呋喃基	EtOCOO-
ibueCO-	2-噻吩基	EtOCOO-
ibueCO-	3-噻吩基	EtOCOO-
ibueCO-	2-吡啶基	EtOCOO-
ibueCO-	3-吡啶基	EtOCOO-
ibueCO-	4-吡啶基	EtOCOO-
ibueCO-	異丁烯基	EtOCOO-
ibueCO-	異丙基	EtOCOO-
ibueCO-	環丙基	EtOCOO-
ibueCO-	環丁基	EtOCOO-
ibueCO-	環戊基	EtOCOO-
ibueCO-	苯基	EtOCOO-
iBuCO-	2-呋喃基	EtOCOO-
iBuCO-	3-呋喃基	EtOCOO-
iBuCO-	2-噻吩基	EtOCOO-
iBuCO-	3-噻吩基	EtOCOO-
iBuCO-	2-吡啶基	EtOCOO-
iBuCO-	3-吡啶基	EtOCOO-
iBuCO-	4-吡啶基	EtOCOO-
iBuCO-	異丁烯基	EtOCOO-
iBuCO-	異丙基	EtOCOO-
iBuCO-	環丙基	EtOCOO-
iBuCO-	環丁基	EtOCOO-
iBuCO-	環戊基	EtOCOO-
iBuCO-	苯基	EtOCOO-
iBuOCO-	2-吡啶基	EtOCOO-

五、發明說明 (49)

iBuOCO-	3-吡啶基	EtOCOO-
iBuOCO-	4-吡啶基	EtOCOO-
iBuOCO-	異丙基	EtOCOO-
iBuOCO-	環丁基	EtOCOO-
iBuOCO-	環戊基	EtOCOO-
iBuOCO-	苯基	EtOCOO-
iPrOCO-	3-呋喃基	EtOCOO-
iPrOCO-	3-噻吩基	EtOCOO-
iPrOCO-	2-吡啶基	EtOCOO-
iPrOCO-	3-吡啶基	EtOCOO-
iPrOCO-	4-吡啶基	EtOCOO-
iPrOCO-	異丁烯基	EtOCOO-
iPrOCO-	異丙基	EtOCOO-
iPrOCO-	環丙基	EtOCOO-
iPrOCO-	環丁基	EtOCOO-
iPrOCO-	環戊基	EtOCOO-
iPrOCO-	苯基	EtOCOO-
nPrOCO-	2-呋喃基	EtOCOO-
nPrOCO-	3-呋喃基	EtOCOO-
nPrOCO-	2-噻吩基	EtOCOO-
nPrOCO-	3-噻吩基	EtOCOO-
nPrOCO-	2-吡啶基	EtOCOO-
nPrOCO-	3-吡啶基	EtOCOO-
nPrOCO-	4-吡啶基	EtOCOO-
nPrOCO-	異丁烯基	EtOCOO-
nPrOCO-	異丙基	EtOCOO-
nPrOCO-	環丙基	EtOCOO-
nPrOCO-	環丁基	EtOCOO-
nPrOCO-	環戊基	EtOCOO-
nPrOCO-	苯基	EtOCOO
nPrCO-	3-呋喃基	EtOCOO-
nPrCO-	3-噻吩基	EtOCOO-
nPrCO-	2-吡啶基	EtOCOO-
nPrCO-	3-吡啶基	EtOCOO-
nPrCO-	4-吡啶基	EtOCOO-

五、發明說明 (50)

91. 5. 9

nPrCO-	異丁烯基	EtOCOO-
nPrCO-	異丙基	EtOCOO-
nPrCO-	環丙基	EtOCOO-
nPrCO-	環丁基	EtOCOO-
nPrCO-	環戊基	EtOCOO-
nPrCO-	苯基	EtOCOO-
tBuOCO-	環丙基	MeOCOO-
tBuOCO-	環戊基	MeOCOO-
苯甲醯基	2-呋喃基	MeOCOO-
苯甲醯基	3-呋喃基	MeOCOO-
苯甲醯基	2-噻吩基	MeOCOO-
苯甲醯基	3-噻吩基	MeOCOO-
苯甲醯基	2-吡啶基	MeOCOO-
苯甲醯基	3-吡啶基	MeOCOO-
苯甲醯基	4-吡啶基	MeOCOO-
苯甲醯基	異丁烯基	MeOCOO-
苯甲醯基	異丙基	MeOCOO-
苯甲醯基	環丙基	MeOCOO-
苯甲醯基	環丁基	MeOCOO-
苯甲醯基	環戊基	MeOCOO-
苯甲醯基	苯基	MeOCOO-
2-FuCO-	2-呋喃基	MeOCOO-
2-FuCO-	3-呋喃基	MeOCOO-
2-FuCO-	2-噻吩基	MeOCOO-
2-FuCO-	3-噻吩基	MeOCOO-
2-FuCO-	2-吡啶基	MeOCOO-
2-FuCO-	3-吡啶基	MeOCOO-
2-FuCO-	4-吡啶基	MeOCOO-
2-FuCO-	異丁烯基	MeOCOO-
2-FuCO-	異丙基	MeOCOO-
2-FuCO-	環丙基	MeOCOO-
2-FuCO-	環丁基	MeOCOO-
2-FuCO-	環戊基	MeOCOO-
2-FuCO-	苯基	MeOCOO-
2-ThCO-	2-呋喃基	MeOCOO-

五、發明說明 (51)

2-ThCO-	3-呋喃基	MeOCOO-
2-ThCO-	2-噻吩基	MeOCOO-
2-ThCO-	3-噻吩基	MeOCOO-
2-ThCO-	2-吡啶基	MeOCOO-
2-ThCO-	3-吡啶基	MeOCOO-
2-ThCO-	4-吡啶基	MeOCOO-
2-ThCO-	異丁烯基	MeOCOO-
2-ThCO-	異丙基	MeOCOO-
2-ThCO-	環丙基	MeOCOO-
2-ThCO-	環丁基	MeOCOO-
2-ThCO-	環戊基	MeOCOO-
2-ThCO-	苯基	MeOCOO-
2-PyCO-	2-呋喃基	MeOCOO-
2-PyCO-	3-呋喃基	MeOCOO-
2-PyCO-	2-噻吩基	MeOCOO-
2-PyCO-	3-噻吩基	MeOCOO-
2-PyCO-	2-吡啶基	MeOCOO-
2-PyCO-	3-吡啶基	MeOCOO-
2-PyCO-	4-吡啶基	MeOCOO-
2-PyCO-	異丁烯基	MeOCOO-
2-PyCO-	異丙基	MeOCOO-
2-PyCO-	環丙基	MeOCOO-
2-PyCO-	環丁基	MeOCOO-
2-PyCO-	環戊基	MeOCOO-
2-PyCO-	苯基	MeOCOO-
3-PyCO-	2-呋喃基	MeOCOO-
3-PyCO-	3-呋喃基	MeOCOO-
3-PyCO-	2-噻吩基	MeOCOO-
3-PyCO-	3-噻吩基	MeOCOO-
3-PyCO-	2-吡啶基	MeOCOO-
3-PyCO-	3-吡啶基	MeOCOO-
3-PyCO-	4-吡啶基	MeOCOO-
3-PyCO-	異丁烯基	MeOCOO-
3-PyCO-	異丙基	MeOCOO-
3-PyCO-	環丙基	MeOCOO-

五、發明說明 (52)

3-PyCO-	環丁基	MeOCOO-
3-PyCO-	環戊基	MeOCOO-
3-PyCO-	苯基	MeOCOO-
4-PyCO-	2-呋喃基	MeOCOO-
4-PyCO-	3-呋喃基	MeOCOO-
4-PyCO-	2-噻吩基	MeOCOO-
4-PyCO-	3-噻吩基	MeOCOO-
4-PyCO-	2-吡啶基	MeOCOO-
4-PyCO-	3-吡啶基	MeOCOO-
4-PyCO-	4-吡啶基	MeOCOO-
4-PyCO-	異丁烯基	MeOCOO-
4-PyCO-	異丙基	MeOCOO-
4-PyCO-	環丙基	MeOCOO-
4-PyCO-	環丁基	MeOCOO-
4-PyCO-	環戊基	MeOCOO-
4-PyCO-	苯基	MeOCOO-
C ₄ H ₇ CO-	2-呋喃基	MeOCOO-
C ₄ H ₇ CO-	3-呋喃基	MeOCOO-
C ₄ H ₇ CO-	2-噻吩基	MeOCOO-
C ₄ H ₇ CO-	3-噻吩基	MeOCOO-
C ₄ H ₇ CO-	2-吡啶基	MeOCOO-
C ₄ H ₇ CO-	3-吡啶基	MeOCOO-
C ₄ H ₇ CO-	4-吡啶基	MeOCOO-
C ₄ H ₇ CO-	異丁烯基	MeOCOO-
C ₄ H ₇ CO-	異丙基	MeOCOO-
C ₄ H ₇ CO-	環丙基	MeOCOO-
C ₄ H ₇ CO-	環丁基	MeOCOO-
C ₄ H ₇ CO-	環戊基	MeOCOO-
C ₄ H ₇ CO-	苯基	MeOCOO-
EtOCO-	2-呋喃基	MeOCOO-
EtOCO-	3-呋喃基	MeOCOO-
EtOCO-	2-噻吩基	MeOCOO-
EtOCO-	3-噻吩基	MeOCOO-
EtOCO-	2-吡啶基	MeOCOO-
EtOCO-	3-吡啶基	MeOCOO-

五、發明說明 (53)

EtOCO-	4-吡啶基	MeOCOO-
EtOCO-	異丁烯基	MeOCOO-
EtOCO-	異丙基	MeOCOO-
EtOCO-	環丙基	MeOCOO-
EtOCO-	環丁基	MeOCOO-
EtOCO-	環戊基	MeOCOO-
EtOCO-	苯基	MeOCOO-
ibueCO-	2-呋喃基	MeOCOO-
ibueCO-	3-呋喃基	MeOCOO-
ibueCO-	2-噻吩基	MeOCOO-
ibueCO-	3-噻吩基	MeOCOO-
ibueCO-	2-吡啶基	MeOCOO-
ibueCO-	3-吡啶基	MeOCOO-
ibueCO-	4-吡啶基	MeOCOO-
ibueCO-	異丁烯基	MeOCOO-
ibueCO-	異丙基	MeOCOO-
ibueCO-	環丙基	MeOCOO-
ibueCO-	環丁基	MeOCOO-
ibueCO-	環戊基	MeOCOO-
ibueCO-	苯基	MeOCOO-
iBuCO-	2-呋喃基	MeOCOO-
iBuCO-	3-呋喃基	MeOCOO-
iBuCO-	2-噻吩基	MeOCOO-
iBuCO-	3-噻吩基	MeOCOO-
iBuCO-	2-吡啶基	MeOCOO-
iBuCO-	3-吡啶基	MeOCOO-
iBuCO-	4-吡啶基	MeOCOO-
iBuCO-	異丁烯基	MeOCOO-
iBuCO-	異丙基	MeOCOO-
iBuCO-	環丙基	MeOCOO-
iBuCO-	環丁基	MeOCOO-
iBuCO-	環戊基	MeOCOO-
iBuCO-	苯基	MeOCOO-
iBuOCO-	2-呋喃基	MeOCOO-
iBuOCO-	3-呋喃基	MeOCOO-

五、發明說明 (54)

iBuOCO-	2-噻吩基	MeOCOO-
iBuOCO-	3-噻吩基	MeOCOO-
iBuOCO-	2-吡啶基	MeOCOO-
iBuOCO-	3-吡啶基	MeOCOO-
iBuOCO-	4-吡啶基	MeOCOO-
iBuOCO-	異丁烯基	MeOCOO-
iBuOCO-	異丙基	MeOCOO-
iBuOCO-	環丙基	MeOCOO-
iBuOCO-	環丁基	MeOCOO-
iBuOCO-	環戊基	MeOCOO-
iBuOCO-	苯基	MeOCOO-
iPrOCO-	2-呋喃基	MeOCOO-
iPrOCO-	3-呋喃基	MeOCOO-
iPrOCO-	2-噻吩基	MeOCOO-
iPrOCO-	3-噻吩基	MeOCOO-
iPrOCO-	2-吡啶基	MeOCOO-
iPrOCO-	3-吡啶基	MeOCOO-
iPrOCO-	4-吡啶基	MeOCOO-
iPrOCO-	異丁烯基	MeOCOO-
iPrOCO-	異丙基	MeOCOO-
iPrOCO-	環丙基	MeOCOO-
iPrOCO-	環丁基	MeOCOO-
iPrOCO-	環戊基	MeOCOO-
iPrOCO-	苯基	MeOCOO-
nPrOCO-	2-呋喃基	MeOCOO-
nPrOCO-	3-呋喃基	MeOCOO-
nPrOCO-	2-噻吩基	MeOCOO-
nPrOCO-	3-噻吩基	MeOCOO-
nPrOCO-	2-吡啶基	MeOCOO-
nPrOCO-	3-吡啶基	MeOCOO-
nPrOCO-	4-吡啶基	MeOCOO-
nPrOCO-	異丁烯基	MeOCOO-
nPrOCO-	異丙基	MeOCOO-
nPrOCO-	環丙基	MeOCOO-
nPrOCO-	環丁基	MeOCOO-

五、發明說明 (55)

nPrOCO-	環戊基	MeOCOO-
nPrOCO-	苯基	MeOCOO-
nPrCO-	2-呋喃基	MeOCOO-
nPrCO-	3-呋喃基	MeOCOO-
nPrCO-	2-噻吩基	MeOCOO-
nPrCO-	3-噻吩基	MeOCOO-
nPrCO-	2-吡啶基	MeOCOO-
nPrCO-	3-吡啶基	MeOCOO-
nPrCO-	4-吡啶基	MeOCOO-
nPrCO-	異丁烯基	MeOCOO-
nPrCO-	異丙基	MeOCOO-
nPrCO-	環丙基	MeOCOO-
nPrCO-	環丁基	MeOCOO-
nPrCO-	環戊基	MeOCOO-
nPrCO-	苯基	MeOCOO-

實例 4

按照實例 1 及本文別處所述之方法，可製備下列具有結構式 15 之特定紫杉化物，其中於各系列(意即，各系列"A"至"K")中， R_7 為羥基，且 R_{10} 係如前文定義，包括其中 R_{10} 為 $R_{10a}OCOO-$ ，且 R_{10a} 為 (i) 經取代或未經取代，較佳為未經取代之 C_2 至 C_8 烷基(直鏈、分枝狀或環狀)，譬如乙基、丙基、丁基、戊基或己基；(ii) 經取代或未經取代，較佳為未經取代之 C_2 至 C_8 烯基(直鏈、分枝狀或環狀)，譬如乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基或己烯基；(iii) 經取代或未經取代，較佳為未經取代之 C_2 至 C_8 炔基(直鏈或分枝狀)，譬如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基或己炔基；(iv) 經取代或未經取代，較佳為未經取代之苯基；或(v) 經取代或未經取代，較佳為未經取代之雜芳族，譬如呋喃基、噻吩基或吡啶基。

五、發明說明 (56)

在"A"系列化合物中， X_{10} 在其他方面係如本文中定義。較佳情況是，雜環基為經取代或未經取代之呋喃基、噻吩基或吡啶基， X_{10} 為經取代或未經取代之呋喃基、噻吩基、吡啶基、苯基或低碳烷基(例如第三-丁基)，且 R_7 與 R_{10} 各具有 β 立體化學組態。

在"B"系列化合物中， X_{10} 與 R_{2a} 在其他方面係如本文中定義。較佳情況是，雜環基較佳為經取代或未經取代之呋喃基、噻吩基或吡啶基， X_{10} 較佳為經取代或未經取代之呋喃基、噻吩基、吡啶基、苯基或低碳烷基(例如第三-丁基)， R_{2a} 較佳為經取代或未經取代之呋喃基、噻吩基、吡啶基、苯基或低碳烷基，且 R_7 與 R_{10} 各具有 β 立體化學組態。

在"C"系列化合物中， X_{10} 與 R_{9a} 在其他方面係如本文中定義。較佳情況是，雜環基較佳為經取代或未經取代之呋喃基、噻吩基或吡啶基， X_{10} 較佳為經取代或未經取代之呋喃基、噻吩基、吡啶基、苯基或低碳烷基(例如第三-丁基)， R_{9a} 較佳為經取代或未經取代之呋喃基、噻吩基、吡啶基、苯基或低碳烷基，且 R_7 、 R_9 及 R_{10} 各具有 β 立體化學組態。

在"D"與"E"系列化合物中， X_{10} 在其他方面係如本文中定義。較佳情況是，雜環基較佳為經取代或未經取代之呋喃基、噻吩基或吡啶基， X_{10} 較佳為經取代或未經取代之呋喃基、噻吩基、吡啶基、苯基或低碳烷基(例如第三-丁基)，且 R_7 、 R_9 (只有系列D)及 R_{10} 各具有 β 立體化學組態。

在"F"系列化合物中， X_{10} 、 R_{2a} 及 R_{9a} 在其他方面係如本文中定義。較佳情況是，雜環基較佳為經取代或未經取代之

五、發明說明 (57)

呋喃基、噻吩基或吡啶基， X_{10} 較佳為經取代或未經取代之呋喃基、噻吩基、吡啶基、苯基或低碳烷基(例如第三-丁基)， R_{2a} 較佳為經取代或未經取代之呋喃基、噻吩基、吡啶基、苯基或低碳烷基，且 R_7 、 R_9 及 R_{10} 各具有 β 立體化學組態。

在"G"系列化合物中， X_{10} 與 R_{2a} 在其他方面係如本文中定義。較佳情況是，雜環基較佳為經取代或未經取代之呋喃基、噻吩基或吡啶基， X_{10} 較佳為經取代或未經取代之呋喃基、噻吩基、吡啶基、苯基或低碳烷基(例如第三-丁基)， R_{2a} 較佳為經取代或未經取代之呋喃基、噻吩基、吡啶基、苯基或低碳烷基，且 R_7 、 R_9 及 R_{10} 各具有 β 立體化學組態。

在"H"系列化合物中， X_{10} 在其他方面係如本文中定義。較佳情況是，雜環基較佳為經取代或未經取代之呋喃基、噻吩基或吡啶基， X_{10} 較佳為經取代或未經取代之呋喃基、噻吩基、吡啶基、苯基或低碳烷基(例如第三-丁基)， R_{2a} 較佳為經取代或未經取代之呋喃基、噻吩基、吡啶基、苯基或低碳烷基，且 R_7 與 R_{10} 各具有 β 立體化學組態。

在"I"系列化合物中， X_{10} 與 R_{2a} 在其他方面係如本文中定義。較佳情況是，雜環基較佳為經取代或未經取代之呋喃基、噻吩基或吡啶基， X_{10} 較佳為經取代或未經取代之呋喃基、噻吩基、吡啶基、苯基或低碳烷基(例如第三-丁基)， R_{2a} 較佳為經取代或未經取代之呋喃基、噻吩基、吡啶基、苯基或低碳烷基，且 R_7 與 R_{10} 各具有 β 立體化學組態。

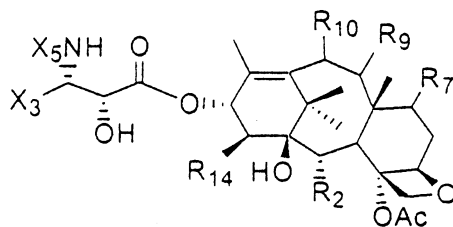
在"J"系列化合物中， X_{10} 與 R_{2a} 在其他方面係如本文中定

五、發明說明 (58)

義。較佳情況是，雜環基較佳為經取代或未經取代之呋喃基、噻吩基或吡啶基， X_{10} 較佳為經取代或未經取代之呋喃基、噻吩基、吡啶基、苯基或低碳烷基(例如第三-丁基)， R_{2a} 較佳為經取代或未經取代之呋喃基、噻吩基、吡啶基、苯基或低碳烷基，且 R_7 、 R_9 及 R_{10} 各具有 β 立體化學組態。

在"K"系列化合物中， X_{10} 、 R_{2a} 及 R_{9a} 在其他方面係如本文中定義。較佳情況是，雜環基較佳為經取代或未經取代之呋喃基、噻吩基或吡啶基， X_{10} 較佳為經取代或未經取代之呋喃基、噻吩基、吡啶基、苯基或低碳烷基(例如第三-丁基)， R_{2a} 較佳為經取代或未經取代之呋喃基、噻吩基、吡啶基、苯基或低碳烷基，且 R_7 、 R_9 及 R_{10} 各具有 β 立體化學組態。

各 X_3 、 X_5 、 R_2 、 R_9 及 R_{10} 之任何取代基，可為烴基或任何含有雜原子之取代基，選自包括雜環基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、芳氧基、羥基、經保護羥基、酮基、醯氧基、硝基、胺基、醯胺基、硫醇、縮酮、縮醛、酯及醚部份基團，但不為含磷之部份基團。



系列	X_5	X_3	R_{10}	R_2	R_9	R_{14}
A1	$-\text{COOX}_{10}$	雜環基	$R_{10a} \text{ OCOO-}$	$\text{C}_6\text{H}_5 \text{ COO-}$	O	H
A2	$-\text{COX}_{10}$	雜環基	$R_{10a} \text{ OCOO-}$	$\text{C}_6\text{H}_5 \text{ COO-}$	O	H
A3	$-\text{CONHX}_{10}$	雜環基	$R_{10a} \text{ OCOO-}$	$\text{C}_6\text{H}_5 \text{ COO-}$	O	H

五、發明說明 (59)

A4	-COOX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烷基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H
A5	-COX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烷基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H
A6	-CONHX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烷基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H
A7	-COOX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烯基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H
A8	-COX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烯基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H
A9	-CONHX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烯基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H
A10	-COOX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 炔基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H
A11	-COX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 炔基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H
A12	-CONHX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 炔基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	O	H

五、發明說明 (60)

B1	-COOX ₁₀	雜環基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	O	H
B2	-COX ₁₀	雜環基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	O	H
B3	-CONHX ₁₀	雜環基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	O	H
B4	-COOX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烷基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	O	H
B5	-COX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烷基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	O	H
B6	-CONHX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烷基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	O	H
B7	-COOX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烯基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	O	H
B8	-COX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烯基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	O	H
B9	-CONHX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烯基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	O	H
B10	-COOX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 炔基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	O	H
B11	-COX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 炔基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	O	H

五、發明說明 (61)

B12	-CONHX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 炔基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	O	H
C ₁	-COOX ₁₀	雜環基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C ₂	-COX ₁₀	雜環基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C ₃	-CONHX ₁₀	雜環基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C ₄	-COOX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烷基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C ₅	-COX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烷基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C ₆	-CONHX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烷基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C ₇	-COOX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烯基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C ₈	-COX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烯基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C ₉	-CONHX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烯基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C10	-COOX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 炔基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H

五、發明說明 (62)

C11	-COX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 炔基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
C12	-CONHX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 炔基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	R _{9a} COO-	H
D1	-COOX ₁₀	雜環基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D2	-COX ₁₀	雜環基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D3	-CONHX ₁₀	雜環基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D4	-COOX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烷基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D5	-COX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烷基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D6	-CONHX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烷基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D7	-COOX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烯基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D8	-COX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烯基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D9	-CONHX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烯基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H

五、發明說明 (63)

D10	-COOX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 炔基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D11	-COX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 炔基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
D12	-CONHX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 炔基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	H
E1	-COOX ₁₀	雜環基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH
E2	-COX ₁₀	雜環基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH
E3	-CONHX ₁₀	雜環基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH
E4	-COOX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烷基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH
E5	-COX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烷基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH
E6	-CONHX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烷基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH
E7	-COOX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烯基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH
E8	-COX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烯基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH

五、發明說明 (64)

E9	-CONHX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烯基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH
E10	-COOX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 炔基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH
E11	-COX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 炔基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH
E12	-CONHX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 炔基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	O	OH
F1	-COOX ₁₀	雜環基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
F2	-COX ₁₀	雜環基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
F3	-CONHX ₁₀	雜環基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
F4	-COOX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烷基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
F5	-COX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烷基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
F6	-CONHX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烷基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
F7	-COOX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烯基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H

五、發明說明 (65)

F8	-COX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烯基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
F9	-CONHX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烯基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
F10	-COOX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 炔基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
F11	-COX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 炔基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
F12	-CONHX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 炔基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	H
G1	-COOX ₁₀	雜環基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	OH	H
G2	-COX ₁₀	雜環基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	OH	H
G3	-CONHX ₁₀	雜環基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	OH	H
G4	-COOX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烷基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	OH	H
G5	-COX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烷基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	OH	H
G6	-CONHX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烷基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	OH	H

五、發明說明 (66)

G7	-COOX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烯基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	OH	H
G8	-COX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烯基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	OH	H
G9	-CONHX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烯基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	OH	H
G10	-COOX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 炔基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	OH	H
G11	-COX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 炔基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	OH	H
G12	-CONHX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 炔基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	OH	H
H ₁	-COOX ₁₀	雜環基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H ₂	-COX ₁₀	雜環基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H ₃	-CONHX ₁₀	雜環基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H ₄	-COOX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烷基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H ₅	-COX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烷基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH

五、發明說明 (67)

H ₆	-CONHX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烷基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H ₇	-COOX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烯基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H ₈	-COX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烯基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H ₉	-CONHX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烯基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H ₁₀	-COOX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 炔基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H ₁₁	-COX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 炔基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
H ₁₂	-CONHX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 炔基	R _{10a} OCOO-	C ₆ H ₅ COO-	OH	OH
I ₁	-COOX ₁₀	雜環基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	O	OH
I ₂	-COX ₁₀	雜環基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	O	OH
I ₃	-CONHX ₁₀	雜環基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	O	OH
I ₄	-COOX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烷基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	O	OH

五、發明說明 (68)

I5	-COX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烷基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	O	OH
I6	-CONHX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烷基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	O	OH
I7	-COOX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烯基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	O	OH
I8	-COX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烯基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	O	OH
I9	-CONHX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烯基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	O	OH
I10	-COOX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 炔基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	O	OH
I11	-COX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 炔基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	O	OH
I12	-CONHX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 炔基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	O	OH
J1	-COOX ₁₀	雜環基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J2	-COX ₁₀	雜環基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J3	-CONHX ₁₀	雜環基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	OH	OH

五、發明說明 (69)

J4	-COOX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烷基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J5	-COX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烷基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J6	-CONHX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烷基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J7	-COOX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烯基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J8	-COX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烯基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J9	-CONHX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烯基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J10	-COOX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 炔基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J11	-COX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 炔基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	OH	OH
J12	-CONHX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 炔基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	OH	OH

五、發明說明 (70)

K1	-COOX ₁₀	雜環基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K2	-COX ₁₀	雜環基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K3	-CONHX ₁₀	雜環基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K4	-COOX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烷基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K5	-COX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烷基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K6	-CONHX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烷基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K7	-COOX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烯基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K8	-COX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烯基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K9	-CONHX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 烯基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K10	-COOX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 炔基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
K11	-COX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 炔基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH

五、發明說明 (71)

K12	-CONHX ₁₀	視情況 經取代 之C ₂ 至 C ₈ 炔基	R _{10a} OCOO-	R _{2a} COO-	R _{9a} COO-	OH
-----	----------------------	--	------------------------	----------------------	----------------------	----

實例 5

藉細胞菌落形成檢測所度量之活體外細胞毒性

將四百個細胞(HCT116)覆蓋在含有2.7毫升培養基(經修改之McCoy氏5a培養基,含有10%牛胎兒血清與100單位/毫升青黴素及100毫克/毫升鏈黴素)之60毫米陪替氏培養皿。使細胞在CO₂培養器中,於37°C下培養5小時,以連附至陪替氏培養皿之底部。將實例2中確認之化合物以最後濃度之十倍,補充在新培養基中,然後將0.3毫升此儲備溶液添加至該皿中之2.7毫升培養基內。接著,將細胞與藥物於37°C下一起培養72小時。於培養結束時,將含藥物之培養基傾析,以4毫升Hank氏平衡鹽溶液(HBSS)沖洗培養皿,添加5毫升新培養基,並使培養皿返回培養器,以供菌落形成。於培養7天後,使用菌落計數器,計算細胞菌落。計算細胞存活率,及測定各待測化合物之ID50數值(對菌落形成產生50%抑制作用之藥物濃度)。

五、發明說明 (72)

化合物	活體外 ID 50 (nm) HCT116
紫杉醇	2.1
多謝他素	0.6
1755	<1
1767	<10
1781	<1
1799	<1
1808	<10
1811	<1
1822	<1
1838	<1
1841	<1
1855	<10
1867	<1
1999	<1
2002	<1
2011	<10
2020	<1
2032	<1
2044	<1
2050	<1
2062	<10
2077	<10
2086	<1
2097	<1
2666	<1
2972	<10
2988	<1
2999	<1
3003	<10
3011	<1
3020	<1
3033	<10
3155	<1
3181	<1
3243	<1
3300	<10

五、發明說明 (73)

3393	>50
3433	22.3
3911	<1
3929	<1
3963	<1
4000	<1
4020	<1
4074	<1
4088	<10
4090	<1
4374	<1
4636	<10
6466	<10
4959	<1
4924	<10
4844	<1
5171	<1
5155	<10
1788	<1
1767	<10
1771	<10
1866	<1
2060	<10
2092	<1
2088	<1

實例 6

口服投藥用溶液之製備

溶液 1：使抗腫瘤化合物 1771 溶於乙醇中，以形成每毫升溶液含有 145 毫克該化合物之溶液。將等體積 Cremophor®EL 溶液添加至該溶液中，同時攪拌以形成每毫升含有 72.5 毫克化合物 1771 之溶液。將此溶液使用 9 重量份數之鹽水稀釋，以形成用於投予病人之藥學上可接受之溶液。

溶液 2：使抗腫瘤化合物 1781 溶於乙醇中，以形成每毫升溶液含有 98 毫克該化合物之溶液。將等體積 Cremophor®EL 溶液添加至該溶液中，同時攪拌以形成每毫升含有 49 毫克化

五、發明說明 (74)

合物 1781 之溶液。將此溶液使用 9 重量份數之鹽水稀釋，以形成用於投予病人之藥學上可接受之溶液。

實例 7

口服投藥用懸浮液之製備

本發明抗腫瘤化合物之口服組合物，可經由使 25 毫克化合物以微細粉末懸浮於一毫升載劑中而製成，該載劑係於去離子水中含有 1% 羧甲基纖維素(CMC)。

實例 8

口服投藥用片劑之製備

可使本發明之抗腫瘤化合物(100 毫克)溶於二氯甲烷(2 毫升)中，並可添加 Cremophor®EL 溶液(100 毫克)。可使二氯甲烷在真空下蒸發，以形成玻璃物質。可將微晶性纖維素(600 毫克)添加至玻璃物質中，並混合以形成粉末，可將其加工處理以形成片劑。

實例 9

非經腸投藥用乳化液之製備

乳化液 1：可使本發明之抗腫瘤化合物溶於 100% 乙醇中，以形成每毫升溶液含有 40 毫克化合物之溶液。可將此溶液以 19 重量份數之 Liposyn®II (20%) 稀釋，並攪拌以形成每毫升含有 2 毫克化合物之乳化液，供非經腸投藥用。

乳化液 2：可使本發明之抗腫瘤化合物溶於 100% 乙醇中，以形成每毫升溶液含有 40 毫克化合物之溶液。可將此溶液以 19 重量份數之 Liposyn®III (2%) 稀釋，並攪拌以形成每毫升含有 2 毫克化合物之乳化液，供非經腸投藥用。

乳化液 3：可使本發明之抗腫瘤化合物溶於 100% 乙醇中，

五、發明說明 (75)

以形成每毫升溶液含有40毫克化合物之溶液。可將此溶液以9重量份數之Liposyn®III (2%) 稀釋，並攪拌以形成每毫升含有4毫克化合物之乳化液，供非經腸投藥用。

實例 10

含有化合物而供非經腸投藥用之溶液之製備

溶液1：可使本發明之抗腫瘤化合物溶於100%乙醇中，以形成每毫升含有140毫克化合物之溶液。可將此溶液以等體積Cremophor®EL溶液稀釋並攪拌，然後以9重量份數之定規鹽液稀釋，以形成每毫升溶液含有7毫克化合物之溶液，供非經腸投藥用。

溶液2：可使本發明之抗腫瘤化合物溶於100%乙醇中，以形成每毫升溶液含有140毫克化合物之溶液。可將此溶液以等體積Cremophor®EL溶液稀釋並攪拌，然後以4重量份數之定規鹽液稀釋，以形成每毫升溶液含有11.7毫克化合物之溶液，供非經腸投藥用。

溶液3：可使本發明之抗腫瘤化合物溶於100%乙醇中，以形成每毫升溶液含有140毫克化合物之溶液。可將此溶液以等體積Cremophor®EL溶液稀釋並攪拌，然後以2.33重量份數之定規鹽液稀釋，以形成每毫升溶液含有16.2毫克化合物之溶液，供非經腸投藥用。

實例 11

抗腫瘤化合物抵抗人類肺癌異種移植物之活體內評估

調配供靜脈內服藥法使用之抗腫瘤化合物1755，於下列媒劑中製成：10%乙醇、10% Cremophor及80%等滲鹽水。此

五、發明說明 (76)

等抗腫瘤化合物，係以實例 10 之溶液 2 所述之方式調配。作為對照物使用之紫杉醇(培克里他索 (paclitaxel), Bristol Meyers Squibb)，係以市售醫藥獲得。

於研究中使用之兩種肺臟腫瘤異種移植物，係為 SK-MES 癌，其對於紫杉醇極為敏感，及 NCI-H1299 (H1299) 癌，與 SK-MES 贅瘤比較，其對紫杉醇較具抗藥性。

於第 1 天，將帶有無論是 SK-MES 或 H1299 贅瘤(使用 1 立方毫米人類肺癌碎片，以皮下方式植入腰窩中)之雌性 NCr-無毛老鼠，配對成為各六隻老鼠之組群，其中組群之平均腫瘤大小範圍為 241-244 毫克。治療組包括：以媒劑治療(第 1 組)；以紫杉醇治療(第 2 組)；及以抗腫瘤化合物 1755 治療(第 3 組)。

以抗腫瘤化合物 1755 之治療，係在適於該化合物之最大容許劑量(MTD)下，以靜脈內方式投藥，其中半劑量係依每天 1 次之時間表，間隔一小時給予。抗腫瘤化合物 1755 之 MTD 係由稍早關於接受此化合物靜脈內投藥之老鼠之單一劑量數據計算而得。紫杉醇本身係以分離靜脈內劑量為 36 毫克 / 公斤給予，使用兩個間隔一小時之 18 毫克 / 公斤劑量。媒劑對照動物係以靜脈內方式服藥兩次，其中總體積之一半係間隔一小時給予。此項研究係於第 60 天終止。

其結果係摘錄於表 1 中，且包括存活之平均天數(MDS)，毒性死亡之數目，存活者之數目，完全或部份回應之數目，及具有安定疾病之數目。存活之平均天數係為 SKMES 贅瘤達到 1.5 克大小後之天數，並使動物安樂死。若在研究

五、發明說明 (77)

結束時未能觸知有腫瘤，則獲得完全回應。若腫瘤大小縮小至小於其在研究第1天時之大小，則獲得部份回應。當此項治療限制贅瘤之生長達小尺寸，其在研究終止時並未達到1.5克大小時，則發生"安定疾病"。

腫瘤記分系統係經設計，以在被評估抵抗不同人類固態腫瘤異種移植物之抗腫瘤劑中，提供較為定量之功效等級(治療潛力)。於研究中之每隻老鼠，係在研究結束時，給予1至10之評分。此等評分可摘述如下：

評分	說明
<1	嚴重毒性
2-3	腫瘤達到截止大小，但顯著腫瘤生長延遲 係顯而易見
4-6	腫瘤生長係顯著被抑制(安定疾病)
7-9	部份腫瘤縮小(部份回應)
10	完全回應(完美評分)

將每隻老鼠之個別評分，平均成為各治療組之平均評分。此腫瘤記分系統係藉由將治療結果定量(完全回應對部份回應)，提供不同抗腫瘤化合物之較良好比較。

表1

組別	MDS (n)	毒性死亡	存活者	完全回應	部份回應	安定疾病	平均評分
1	12.2 ± 1.3 (6)	0	0	0	0	0	1 ± 0
2	16 ± 2.0 (6)	0	0	0	0	0	1.3 ± 0.3
3	--	0	6	5	0	1	9.2 ± 0.8

12.2天之MDS值係對媒劑處理對照組計算而得。與媒劑對照組比較，紫杉醇(36毫克/公斤；第2組)係產生適度30%存活延長(MDS=16.0天)，未具有被記錄之腫瘤退化。對照

五、發明說明 (78)

上而言，抗腫瘤化合物 1755 係為高度活性。與媒劑或紫杉醇對照組比較，化合物 1755 (49 毫克 / 公斤；第 4 組) 係產生五個完全回應，具有顯著存活延長，被記錄於其餘經治療動物中。抗腫瘤化合物 1755 係良好地被容許。

在 H1299 實驗中，係於第 1 天，將老鼠配對成為各六隻動物之六個組群，其中六組之平均腫瘤大小範圍為 229-233 毫克。關於 H1299 試驗之治療提案，係與 SK-MES 試驗提案相同。24.5 天之 MDS 值係對媒劑處理對照組 1 計算而得。紫杉醇 (36 毫克 / 公斤；第 2 組) 在 H1299 模式中，並未具有活性，與媒劑處理動物比較，在五隻動物中僅造成 10% 存活延長 (MDS = 27.0 天) (統計學上不顯著)。在紫杉醇治療後，發現一個部份回應。

表 2

組別	MDS (n)	毒性 死亡	存活者	完全 回應	部份 回應	安定 疾病	平均評分
1	24.5 ± 3.3 (6)	0	0	0	0	0	1.2 ± 0.2
2	27.0 ± 4.6 (5)	0	1	0	1	0	2.7 ± 1.3
3	--	2	4	3	0	1	5.8 ± 2

抗腫瘤化合物 1755 (49 毫克 / 公斤；第 4 組) 証實對於反抗紫杉醇之 H1299 贅瘤，具有顯著功效，在 H1299 試驗中產生三個完全回應。當與媒劑處理或紫杉醇治療之動物比較時，其他以此化合物治療之老鼠，歷經顯著延長之存活。

在以抗腫瘤化合物 1755 治療之組群中，兩隻老鼠係在 H1299 試驗中因毒性而死亡。由於劑量與時間表均與 SK-MES 實驗中之三種化合物相同，故無毛老鼠所歷經之副作用很

五、發明說明 (79)

可能並非由於系統藥物毒性所致。基於H1299腫瘤對於抗腫瘤化合物1755之極端反應，包括癌之壞死與出血，其一項解釋係為該化合物會造成腫瘤構造與基質之破壞，而造成毒性物質自贅瘤釋出至宿主老鼠。

當化合物1755以單一大丸劑投予，以抵抗處於不利位置(250毫克)之人類肺癌異種移植物時，係為有效的。

實例 12

抗腫瘤化合物抵抗DU 145人類前列腺癌

異種移植物之活體內評估

抗腫瘤化合物係以實例10溶液1所述之方式，在5%乙醇、5% Cremophor及90%等滲鹽水之媒劑中製成。紫杉醇(培克里他索；Bristol Meyers Squibb)係以市售醫藥獲得。服藥體積為每20克老鼠0.3毫升。

將雄性NCr-無毛老鼠使用1立方毫米DU 145前列腺癌碎片，以皮下方式植入腰窩中，並揀選成為各五隻老鼠之治療組。DU 145組群之平均大小範圍為223-228毫克。服藥係於第1天開始。抗腫瘤化合物係在所估計適於各藥劑之最大容許劑量(MTD)下，依每天1次時間表(化合物之單次投藥)，以靜脈內給予。靜脈內紫杉醇係在每天1次時間表下，以兩個分離劑量(一小時之間)給予，每個分離劑量為12毫克/公斤(總劑量=24毫克/公斤)。紫杉醇亦依每天5次時間表，在日服劑量為18毫克/公斤下，以腹膜腔內投藥。媒劑係在每天1次時間表下，以靜脈內投予第1組對照老鼠。此研究係於第91天終止。治療組係詳述於表3中。

五、發明說明 (80)

表 3

組別	化合物	毫克 / 公斤	途徑	時間表
1	媒劑	---	靜脈內	每天 1 次
2	紫杉醇	24	靜脈內	每天 1 次
3	紫杉醇	18	靜脈內	每天 5 次
4	1781	72.6	靜脈內	每天 1 次

其結果係摘錄於表 4 中，且包括平均存活天數(MDS)，毒性死亡之數目，存活者之數目，完全或部份回應之數目，及具有安定疾病之數目。平均存活天數為贅瘤達到 1.5 克大小後之天數，並使動物安樂死。若腫瘤大小縮小至小於其在研究第 1 天時之大小，則獲得完全回應。當治療限制贅瘤生長至小尺寸，於研究終止時未達到 1.5 克大小時，即發生"安定疾病"。

表 4

組別	MDS (n)	毒性死亡	存活者	完全回應	部份回應	安定疾病	平均評分
1	34.3 ± 9.4 (3)	1	1	1	0	0	2.8 ± 1.8
2	37.4 ± 8.9 (3)	1	1	0	0	1	2 ± 1
3	---	5	0	0	0	0	0 ± 0
4	---	5	0	0	0	0	0 ± 0

DU145 腫瘤係在以媒劑處理之五隻老鼠(第 1 組)之三隻中漸進地生長；對此等動物計算出 34.3 天之 MDS 值。在第 1 組中之一隻老鼠，係於第 40 天時，死於未知原因，而在第 1 組中之另一隻老鼠之癌，係自其配對之 220 毫克起始大小慢慢地退化，直到贅瘤於 71 天時已不再可觸知為止。此後述情況很可能是不良腫瘤採樣之實例。

五、發明說明 (81)

在24毫克 / 公斤(靜脈內；每天1次)下接受紫杉醇之五隻動物中之三隻，其前列腺癌係穩定地生長，並達到1.5克終點，具有MDS=37.4天(第2組)。與第1對照組比較，於存活率上之此種9%增加，於統計學上並無不同($p=0.82$ ；未成對t-試驗)。在第2組中之一隻動物係死於第32天，可能是由於藥物相關之副作用。在第2組中之第五隻老鼠，在91天研究中，並未歷經淨腫瘤生長；第6天之癌係與第91天時相同大小(196毫克)。於18毫克 / 公斤劑量下，依每天5次時間表，以腹膜腔內投予之紫杉醇(第3組)，係為高度毒性。全部五隻老鼠均死於藥物相關副作用，包括實質(經常大於20%)體重減輕。

抗腫瘤化合物1781在所投予之劑量下，自五隻以各化合物治療之動物中，具有高於40%死亡率。抗腫瘤化合物1781在所投予之劑量下，對老鼠為100%致死。此化合物在許多經治療老鼠中，於其死亡之前，係產生體重減輕超過20%。

實例 13

抗腫瘤化合物抵抗A2780人類卵巢癌

異種移植物之活體內評估

抗腫瘤化合物係以實例10溶液1中所述之方式，在5%乙醇、5% Cremophor 及90%等滲鹽水之媒劑中製成。紫杉醇(培克里他索；Bristol Meyers Squibb)與紫杉帖里(taxotere)(多謝他索(docetaxel)；Rhone-Poulenc Rorer)係以市售醫藥獲得。服藥體積為每20克老鼠0.3毫升。

五、發明說明 (82)

將雌性 NCr- 無毛老鼠使用 1 立方毫米 A2780 黑色素瘤碎片，以皮下方式植入腰窩中，並揀選成為各五隻老鼠之治療組，惟紫杉帖里治療組包括六隻老鼠之組群。A2780 組群平均大小範圍為 237-243 毫克。服藥係於第 1 天開始。抗腫瘤化合物係在適於各藥劑所估計之最大容許劑量(MTD)下，依每天 1 次時間表(化合物之單次投藥)，以靜脈內給予。靜脈內紫杉醇係依每天 1 次時間表，以兩個分離劑量(於一小時之間)給予，每個分離劑量 12 毫克 / 公斤(總劑量=24 毫克 / 公斤)。紫杉醇亦依每天 5 次時間表，於日服劑量為 15 毫克 / 公斤下，以腹膜腔內投藥。紫杉帖里係依每天 1 次時間表，於劑量為 70 毫克 / 公斤下，以靜脈內給予。媒劑係在每天 1 次時間表下，以靜脈內投予第 1 組中之對照老鼠。此項研究係於第 60 天終止。治療組係詳述於表 5 中。

表 5

組別	化合物	毫克 / 公斤	途徑	時間表
1	媒劑	---	靜脈內	每天 1 次
2	紫杉醇	24	靜脈內	每天 1 次
3	紫杉醇	15	腹膜腔內	每天 5 次
4	1781	60.6	靜脈內	每天 1 次
5	紫杉帖里	70	靜脈內	每天 1 次

其結果係摘錄於表 6 中，且包括平均存活天數(MDS)，毒性死亡之數目，存活者之數目，完全或部份回應之數目，及具有安定疾病之數目。平均存活天數係為贅瘤達到 2.0 克大小之天數，並使動物安樂死。若腫瘤大小縮小至小於其在研究第 1 天時之大小，則獲得完全回應。當治療限制贅

五、發明說明 (83)

瘤生長至小尺寸，於研究終止時未達到2.0克大小時，即發生"安定疾病"。

表 6

組別	MDS (n)	毒性死亡	存活者	完全回應	部份回應	安定疾病	平均評分
1	11.7 ± 2.5 (5)	0	0	0	0	0	1.2 ± 0.2
2	21.9 ± 5.5 (5)	0	1	0	0	0	1.8 ± 0.4
3	26.5 (1)	4	0	0	0	0	0.6 ± 0.6
4	38.5 ± 8.3 (2)	0	3	0	2	1	6 ± 1.3
5	27.4 ± 3.5 (5)	0	0	0	0	0	2.5 ± 0.3

於接受媒劑之第1組中，在所有五隻老鼠中之卵巢腫瘤，係漸進地生長，並達到2.0克截止值，其中MDS值為11.7天。因此，此卵巢癌異種移植物為一種快速生長之贅瘤，其會在相對較短時期內殺死其宿主。

依每天1次時間表給予之紫杉醇(第2組)，在此項試驗中，係為中等有效性。對第2組老鼠計算之21.9天MDS值，與第1組對照動物比較，係表示存活率上有87%增加，其並不顯著(在 $p=0.13$ 下；未成對t-試驗)。在第2組中之一隻動物，為在第61天時，安定疾病之一項記錄情況。以腹膜腔內投予之紫杉醇，在15毫克/公斤劑量下，依每天5次時間表(第3組)，為高度毒性；四隻老鼠死於藥物相關副作用。

在此實驗中，紫杉帖里(70毫克/公斤；靜脈內；每天1次)係比紫杉醇更具活性。第5組中全部五隻老鼠之MDS為27.4天，與第1對照組比較，係賦予計算而得之存活延長率為134%，其係為統計學上顯著的，在 $p=0.007$ 下(未成對t-

五、發明說明 (84)

試驗)。

抗腫瘤化合物 1781 在帶有 A2780 卵巢癌之老鼠中，產生至少一個完全回應或部份回應(總回應率為至少 20%)。化合物 1781 在經治療之五隻老鼠中，產生 2 個部份回應。

以抗腫瘤化合物 1781 治療之組群，於第 11 天附近，係歷經最大平均體重減輕在 3% 至 19% 範圍內，且動物體重隨後回復。因此，關於抗腫瘤化合物 1781 所記錄之副作用，係在 NCI 可接受之範圍內。這表示在 A2780 實驗中之動物，係接受合理之 MTD 劑量。

實例 14

抗腫瘤化合物抵抗 A375 人類黑色素瘤

異種移植植物之活體內評估

抗腫瘤化合物係以實例 10 溶液 1 所述之方式，在 5% 乙醇、5% Cremophor 及 90% 等滲鹽水之媒劑中製成。紫杉醇(培克里他索；Bristol Meyers Squibb)與紫杉帖里(多謝他索；Rhone-Poulenc Rorer)係以市售醫藥獲得。服藥體積為每 20 克老鼠 0.3 毫升。

將雌性 NCr-無毛老鼠使用 1 立方毫米 A375 黑色素瘤碎片，以皮下方式植入腰窩中，並揀選成為各六隻老鼠之治療組，惟紫杉帖里治療組為七隻老鼠之組群。A375 腫瘤組群平均大小範圍為 206-212 毫克。服藥係於第 1 天開始。抗腫瘤化合物係在適於各藥劑所估計之最大容許劑量(MTD)下，依每天 1 次時間表(化合物之單次投藥)，以靜脈內給予。靜脈內紫杉醇係依每天 1 次時間表，以兩個分離劑量(於一小

五、發明說明 (85)

時之間)給予，每分離劑量12毫克/公斤(總劑量=24毫克/公斤)。紫杉醇亦依每天5次時間表，在日服劑量為18毫克/公斤下，以腹膜腔內投藥。紫杉帖里係依每天1次時間表，在70毫克/公斤之劑量下，以靜脈內給予。媒劑係依每天1次時間表，以靜脈內投予第1組對照老鼠。此研究係於第60天終止。治療組係詳述於表7中。

表7

組別	化合物	毫克/公斤	途徑	時間表
1	媒劑	---	靜脈內	每天1次
2	紫杉醇	24	靜脈內	每天1次
3	紫杉醇	18	腹膜腔內	每天5次
4	1781	72.6	腹膜腔內	每天1次
5	紫杉帖里	70	靜脈內	每天1次

其結果係摘錄於表8中，且包括平均存活天數(MDS)，毒性死亡之數目，存活者之數目，完全或部份回應之數目，及具有安定疾病之數目。平均存活天數係為腫瘤達到2.0克大小後之天數，並使動物安樂死。若腫瘤大小縮小至小於其在研究第1天時之大小，則獲得完全回應。當治療限制腫瘤生長至小尺寸，在研究終止時未達到2.0克大小時，即發生"安定疾病"。

表8

組別	MDS (n)	毒性死亡	存活者	完全回應	部份回應	安定疾病	平均評分
1	14.4 ± 0.9 (6)	0	0	0	0	0	1 ± 0
2	18.1 ± 0.6 (4)	2	0	0	0	0	0.8 ± 0.3
3	---	6	0	0	0	0	0 ± 0
4	45.6 (1)	5	0	0	0	0	0.5 ± 0.5

五、發明說明 (86)

5	21.5 ± 0.5 (7)	0	0	0	0	0	2 ± 0
---	----------------	---	---	---	---	---	-------

A375 黑色素瘤植入物係在以媒劑處理之所有六隻老鼠中迅速且漸進地生長(第1組)。此等贅瘤係達到2.0克截止值，具有MDS值為14.4天。

依每天1次時間表(24毫克/公斤；第2組)以靜脈內投予紫杉醇之動物，係歷經來自化學治療藥物之適度治療利益。與第1對照組比較，18.1天之MDS值係表示26%存活延長。此存活增加為統計學上顯著的($p=0.016$ ；未成對t-試驗)。依每天5次時間表給予之紫杉醇(18毫克/公斤；腹腔內)對老鼠為高度毒性。於18毫克/公斤下服藥之全部六隻動物，均死於毒性。

於70毫克/公斤之劑量下，以靜脈內給予之紫杉帖里(每天1次；第5組)，產生MDS為21.5天。與第1對照組比較，於 $p<0.0001$ 下(未成對t-試驗)，此49%存活延長係為顯著的。

抗腫瘤化合物1781係在接受此藥劑之組群之六隻老鼠中，造成五個毒性死亡。大致上而言，係對以此藥劑治療之動物，記錄20-30%平均組群體重減輕。

實例 15

抗腫瘤化合物抵抗Panc-1人類胰癌

異種移植物之活體內評估

抗腫瘤化合物係以實例10溶液1所述之方式，在5%乙醇、5% Cremophor及90%等滲鹽水之媒劑中製成。紫杉醇(培克里他索；Bristol Meyer Squibb)係以市售醫藥獲得。服藥體積為每20克老鼠0.3毫升。

將雌性NCR-無毛老鼠使用1立方毫米Panc-1胰癌碎片，以

五、發明說明 (87)

皮下方式植入腰窩中，並揀選成為各六隻老鼠之治療組。Panc-1 腫瘤組群平均大小範圍為 192-213 毫克。服藥係於第 1 天開始。抗腫瘤化合物係在適於各藥劑所估計之最大容許劑量 (MTD) 下，依每天 1 次時間表 (化合物之單次投藥)，以靜脈內給予。靜脈內紫杉醇係依每天 1 次時間表，以兩個分離劑量 (在一小時之間) 給予，每分離劑量 12 毫克 / 公斤 (總劑量 = 24 毫克 / 公斤)。紫杉醇亦於 15 毫克 / 公斤劑量下，依每天 5 次時間表，以腹膜腔內投藥。媒劑係依每天 1 次時間表，以靜脈內給予第 1 組中之對照老鼠。此研究係於第 63 天終止。治療組係詳述於表 9 中。

表 9

組別	化合物	毫克 / 公斤	途徑	時間表
1	媒劑	---	靜脈內	每天 1 次
2	紫杉醇	24	靜脈內	每天 1 次
3	紫杉醇	15	腹膜腔內	每天 5 次
4	1781	60	靜脈內	每天 1 次

其結果係摘錄於表 10 中，且包括平均存活天數 (MDS)，毒性死亡之數目，存活者之數目，完全或部份回應之數目，及具有安定疾病之數目。平均存活天數為贅瘤達到 1.5 克大小後之天數，並使動物安樂死。若腫瘤大小縮小至小於其在研究第 1 天時之大小，則獲得完全回應。當治療限制贅瘤生長至小尺寸，於研究終止時未達到 1.5 克大小時，即發生 "安定疾病"。

五、發明說明 (88)

表 10

組別	MDS (n)	毒性 死亡	存活者	完全 回應	部份 回應	安定 疾病	平均評分
1	23.0 $\pm$ 3.1 (5)	0	1	0	0	1	2 $\pm$ 0.8
2	34.7 $\pm$ 3.4 (4)	1	1	0	0	1	2.2 $\pm$ 0.8
3	---	4	1	0	1	0	1.2 $\pm$ 1.2
4	59.3 $\pm$ 2.9 (2)	0	4	0	4	0	6.7 $\pm$ 1.2

接受媒劑之老鼠(第1組)之Panc-1贅瘤，達到1.5克截止值，具有經計算之MDS為23.0天。於媒劑對照組中之一個瘤，並未長出來，推測上係由於不良腫瘤採樣。

在24毫克/公斤之劑量下(每天1次)，以靜脈內投藥之紫杉醇(第2組)，產生一個安定疾病情況，及在另外四隻老鼠中造成MDS為34.7天(與第1對照組顯著不同，於 $p=0.038$ 下；未成對t-試驗)。一隻老鼠死於因為此紫杉醇劑量所造成之毒性。在15毫克/公斤之劑量下(每天5次)以腹腔內給予之紫杉醇，在第3組之六隻動物中，造成四個毒性死亡。

抗腫瘤化合物1781產生整體回應率為66.7%。抗腫瘤化合物1781係良好地被容許，不會造成毒性死亡，及最低平均體重減輕。因此，此化合物係於合理MTD劑量下投藥。

實例 16

抗腫瘤化合物抵抗VM46人類結腸癌之活體內評估

抗腫瘤化合物係以實例10溶液1所述之方式，在5%乙醇、5% Cremophor及90%等滲鹽水之媒劑中製成。紫杉醇(培克里他索；Bristol Meyers Squibb)與紫杉帖里(多謝他索；Rhône-Poulenc Rorer)係以市售醫藥獲得。服藥體積為每20克老鼠0.3

五、發明說明 (89)

毫升。

將雌性 NCr- 無毛老鼠使用 1 立方毫米 VM46 結腸癌碎片，以皮下方式植入腰窩中，並揀選成為各六隻老鼠之治療組。VM46 腫瘤組群平均大小範圍為 181-188 毫克。服藥係於第 1 天開始。抗腫瘤化合物係在所估計適於各藥劑之最大容許劑量 (MTD) 下，依每天 1 次時間表 (化合物之單次投藥)，以靜脈內給予。靜脈內紫杉醇係依每天 1 次時間表，以兩個分離劑量 (於一小時之間) 給予，每分離劑量 12 毫克 / 公斤 (總劑量 = 24 毫克 / 公斤)。紫杉醇亦於 15 毫克 / 公斤劑量下，依每天 5 次時間表，以腹膜腔內投藥。紫杉帖里係在 70 毫克 / 公斤之劑量下，依每天 1 次時間表，以靜脈內給予。媒劑係依每天 1 次時間表，以靜脈內投予第 1 組中之對照老鼠。試驗係於第 64 天終止。治療組係詳述於表 11 中。

表 11

組別	化合物	毫克 / 公斤	途徑	時間表
1	媒劑	---	靜脈內	每天 1 次
2	紫杉醇	24	靜脈內	每天 1 次
3	紫杉醇	15	腹膜腔內	每天 5 次
4	1781	60	靜脈內	每天 1 次
5	紫杉帖里	70	靜脈內	每天 1 次

其結果係摘錄於表 12 中，且包括存活之平均天數 (MDS)，毒性死亡之數目，存活者之數目，完全或部份回應之數目，及具有安定疾病之數目。存活之平均天數為贅瘤達到 1.5 克大小後之天數，並使動物安樂死。若腫瘤大小縮小至

五、發明說明 (90)

小於其在研究第1天時之大小，則獲得完全回應。當治療限制贅瘤生長至小尺寸，在研究終止時未達到1.5克大小時，即發生"安定疾病"。

表 12

組別	MDS (n)	毒性死亡	完全回應	部份回應	安定疾病	平均評分
1	31.0 ± 4.4 (6)	0	0	0	0	1.2 ± 0.2
2	43.3 ± 3.7 (4)	0	0	1	1	3.8 ± 1.4
3	36.1 ± 12.2 (2)	3	0	1	0	1.8 ± 1.3
4	42.2 ± 7.1 (5)	0	0	1	0	3 ± 1.2
5	45.3 ± 3.6 (6)	0	0	0	0	2 ± 0

在接受媒劑之所有六隻老鼠(第1組)中之結腸癌係漸進地生長，且達到1.5克終點，具有經計算之MDS值為31.0天。

在24毫克/公斤(靜脈內；每天1次)下給予之紫杉醇(第2組)，造成一個部份回應，一個安定疾病情況，及對此組群中之其餘四隻老鼠之MDS=43.3天(與對照組並無顯著不同，於 $p=0.086$ 下；未成對t-試驗)。以腹膜腔內投予之紫杉醇，於15毫克/公斤之劑量下(每天5次)係具有過度毒性，在六隻經治療動物中造成三隻死亡。紫杉醇在此項試驗中頗具有活性，產生MDS值為45.3天(與第1對照組比較，於 $p \leq 0.05$ 下為顯著的；未成對t-試驗)。

抗腫瘤化合物1781達成16.7%之回應率。以化合物1781獲得比對於對照組所計算而得之MDS 31.0天更長11至20天範圍內之存活延長。抗腫瘤化合物1781係良好地被容許，不會造成毒性死亡，且最高平均組群體重減輕，於第8天，係在3-14%範圍內。

五、發明說明 (91)

實例 17

抗腫瘤化合物 1755 抵抗 SKMES 人類肺癌

異種移植物之活體內評估

抗腫瘤化合物 1755，在 5% 乙醇、5% Cremophor 及 90% 等滲鹽水之媒劑中，係以實例 6 溶液 1 所述之方式製成。在一項研究中，化合物係以單一大丸劑，藉由口腔途徑投藥，以探查此化合物抵抗 SKMES 人類肺癌異種移植物之功效。

將雌性 Nu/Nu 老鼠 (6-8 週大；使用 1 立方毫米 SKMES 肺癌碎片，植入腰窩中) 揀選成為各六隻老鼠之四個治療組。SKMES 大小範圍與組群平均 SKMES 大小範圍，個別為 126-448 毫克與 238-241 毫克。治療組包括：未治療 (第 1 組)，只有媒劑 (第 2 組)，紫杉醇 (40 毫克 / 公斤；第 3 組) 及抗腫瘤化合物 1755 (49 毫克 / 公斤；第 4 組)。治療藥品係以單一口服大丸劑，在第 1 天投予，且研究係於第 60 天終止。

其結果係摘錄於表 13 中，且包括存活之平均天數 (MDS)，毒性死亡之數目，存活者之數目，完全或部份回應之數目，及具有安定疾病之數目。存活之平均天數為 SKMES 贅瘤達到 2.0 克大小後之天數，並使動物安樂死。若在研究結束時未能觸知有腫瘤，則獲得完全回應。若腫瘤大小縮小至小於其在研究第 1 天時之大小，則獲得部份回應。當治療限制贅瘤生長至小尺寸，在研究終止時未達到 2.0 克大小時，即發生安定疾病。

五、發明說明 (92)

表 13

組別	MDS (n)	毒性 死亡	存活者	完全 回應	部份 回應	安定 疾病	總回應%
1	14.5 ± 1.7 (5)	0	1	0	0	1	0
2	13.7 ± 1.4 (6)	0	0	0	0	0	0
3	13.2 ± 1.4 (6)	0	0	0	0	0	0
4	---	0	6	4	2	0	100

抗腫瘤化合物 1755 以單次口服投藥為高度活性。總回應率為 100%，具有四個完全回應及兩個部份回應。總回應率係被定義為在一組群中，於研究終止時，歷經完全或部份回應之可評估動物(排除由於程序或毒性所致之死亡)之百分比。

實例 18

抗腫瘤化合物之口服投藥以抵抗 MX-1 人類乳房癌

異種移植物之活體內評估

在一項研究中，抗腫瘤化合物係經口投藥，以探查此種配方是否有效抵抗 MX-1 人類乳房癌異種移植物。此等化合物係在下列媒劑中製成：90% 鹽水、5% Cremophor 及 5% 乙醇。抗腫瘤化合物 1771 係按實例 6 溶液 1 調配。抗腫瘤化合物 1781 係按實例 6 溶液 2 調配。

將雌性 nu/nu 老鼠(11-12 週大；使用 1 立方毫米 MX-1 人類乳房癌碎片，以皮下方式植入腰窩中)揀選成為一個對照組(n=10)與兩個治療(n=6)組(組群平均腫瘤大小 47-49 毫克)。治療組係詳述於表 14 中。所有治療藥品係以單一口服大丸劑，在第 1 天投藥，且此研究係於第 63 天終止。

五、發明說明 (93)

其結果係摘錄於表 14 中，且包括存活之平均天數(MDS)，毒性死亡之數目，存活者之數目，完全或部份回應之數目，及具有安定疾病之數目。存活之平均天數係為腫瘤達到 1.5 克大小後之天數，並使動物安樂死。若腫瘤大小縮小至小於其在研究第 1 天時之大小，則獲得完全回應。當治療限制腫瘤生長至小尺寸，在研究終止時未達到 1.5 克大小時，即發生安定疾病。

表 14

組別	抗腫瘤化合物	劑量 (毫克 / 公斤)	存活平均 天數(n)	最大體重減輕 (天)	毒性 死亡	完全 回應	部份 回應	安定 疾病
1	媒劑	n/a	21.5 ± 0.7 (8)	n/a	0	0	0	2
2	1771	107	60.8 ± 1.0 (2)	-8.1% (5)	0	4	0	0
3	1781	73	33.3 ± 2.9 (5)	-9.4% (5)	0	0	0	1

所評估之抗腫瘤化合物，在 MX-1 人類乳房癌異種移植物模式中，於良好容許劑量下，係為活性的。抗腫瘤化合物 1771 造成經治療六隻老鼠中之四隻完全腫瘤退化，在此組群中之另兩老鼠，在達到研究終點之前，相對於對照組，係歷經顯著存活增加。藉由抗腫瘤化合物 1781 產生之回應，與媒劑對照老鼠比較，其特徵為顯著存活延長。

除了存活與腫瘤退化回應以外，係評估治療對於血球體群之作用。此等抗腫瘤化合物對於血球體群之主要作用，係為嗜中性白血球數目上之顯著降低。對各抗腫瘤化合物

五、發明說明 (94)

而言，單細胞耗竭係非常地與嗜中性白血球減少極有關聯。此抗腫瘤化合物不會影響一般白血球體群、淋巴細胞及血小板。於抗腫瘤活性與減少嗜中性白血球計數之間有關聯性。一般而言，毒性(當藉嗜中性白血球耗竭測定時)與體重減輕，係和功效有關聯。重要的是，以極有效抗腫瘤化合物發現之毒性，係為容易處理且可逆的；嗜中性白血球計數與體重，只在數天內，即自其最低點回復。表15摘述在第4天之重量降低，嗜中性白血球與單細胞度量值，其中腫瘤重量降低係在第18天計算而得：

表 15

組別	抗腫瘤 化合物	劑量 (毫克 / 公斤)	重量 (毫克)	% 降低	嗜中性 白血球 (K/L)	% 降低	單細胞 (K/L)	% 降低
1	媒劑	n/a	868.5	-	0.9115		0.096	-
2	1771	107	0.1	100.0%	0.044	95.2%	0.045	53.1%
3	1781	73	275.3	68.3%	0.117	87.2%	0.101	-

四、中文發明摘要(發明之名稱: C10 經碳酸酯取代之紫杉化物)

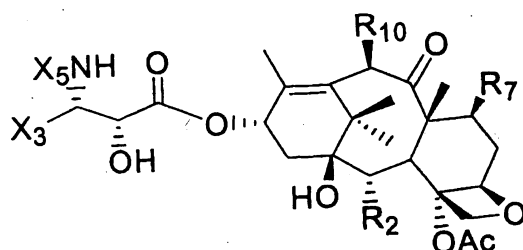
紫杉化物, 其具有碳酸酯取代基在 C(10), 羥基取代基在 C(7), 及一範圍之 C(2), C(9), C(14), 以及側鏈取代基。

英文發明摘要(發明之名稱: C10 CARBONATE SUBSTITUTED TAXANES)

Taxanes having a carbonate substituent at C(10), a hydroxy substituent at C(7), and a range of C(2), C(9), C(14), and side chain substituents.

六、申請專利範圍

1. 一種紫杉化物，其具有下式



R_2 為苯甲醯氧基；

R_7 為羥基；

R_{10} 為 $R_{10a} \text{OCOO-}$ ；

X_3 為雜環基；

X_5 為 $-\text{COX}_{10}$ 或 $-\text{COOX}_{10}$ ；

X_{10} 為 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、苯基、噻吩基、呋喃基或吡啶基；

R_{10a} 為 C_{18} 烷基；及

Ac 為乙醯基；

其中雜環基表示完全飽和或不飽和、單環或雙環、芳族或非芳族，具有至少一個選自 O、S 及 N 之雜原子在至少一個環中，且具 5 或 6 個原子於各環中之基團。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之紫杉化物，其中 X_3 為 2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基。
3. 根據申請專利範圍第 2 項之紫杉化物，其中 X_5 為 $-\text{COX}_{10}$ ，且 X_{10} 為苯基，或 X_5 為 $-\text{COOX}_{10}$ ，且 X_{10} 為第三-丁基。
4. 根據申請專利範圍第 1 項之紫杉化物，其中 X_3 為呋喃基

六、申請專利範圍

或噻吩基。

5. 根據申請專利範圍第4項之紫杉化物，其中 X_5 為 $-\text{COX}_{10}$ ，且 X_{10} 為苯基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、 C_1 - C_8 烷基或 C_2 - C_8 烯基，或 X_5 為 $-\text{COOX}_{10}$ ，且 X_{10} 為 C_1 - C_8 烷基或 C_2 - C_8 烯基。
6. 根據申請專利範圍第4項之紫杉化物，其中 X_5 為 $-\text{COX}_{10}$ ，且 X_{10} 為苯基，或 X_5 為 $-\text{COOX}_{10}$ ，且 X_{10} 為第三-丁基。
7. 根據申請專利範圍第1項之紫杉化物，其中 R_{10a} 為甲基或乙基。
8. 根據申請專利範圍第7項之紫杉化物，其中 X_3 為2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基或4-吡啶基。
9. 根據申請專利範圍第8項之紫杉化物，其中 X_5 為 $-\text{COX}_{10}$ ，且 X_{10} 為苯基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、 C_1 - C_8 烷基或 C_2 - C_8 烯基，或 X_5 為 $-\text{COOX}_{10}$ ，且 X_{10} 為 C_1 - C_8 烷基或 C_2 - C_8 烯基。
10. 根據申請專利範圍第8項之紫杉化物，其中 X_5 為 $-\text{COX}_{10}$ ，且 X_{10} 為苯基，或 X_5 為 $-\text{COOX}_{10}$ ，且 X_{10} 為第三-丁基。
11. 根據申請專利範圍第7項之紫杉化物，其中 X_3 為呋喃基或噻吩基。

六、申請專利範圍

12. 根據申請專利範圍第11項之紫杉化物，其中 X_5 為 $-\text{COX}_{10}$ ，且 X_{10} 為苯基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、 C_1 - C_8 烷基或 C_2 - C_8 烯基，或 X_5 為 $-\text{COOX}_{10}$ ，且 X_{10} 為 C_1 - C_8 烷基或 C_2 - C_8 烯基。
13. 根據申請專利範圍第11項之紫杉化物，其中 X_5 為 $-\text{COX}_{10}$ ，且 X_{10} 為苯基，或 X_5 為 $-\text{COOX}_{10}$ ，且 X_{10} 為第三-丁基。
14. 根據申請專利範圍第7項之紫杉化物，其中 X_3 為吡啶基。
15. 根據申請專利範圍第14項之紫杉化物，其中 X_5 為 $-\text{COX}_{10}$ ，且 X_{10} 為苯基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、 C_1 - C_8 烷基或 C_2 - C_8 烯基，或 X_5 為 $-\text{COOX}_{10}$ ，且 X_{10} 為 C_1 - C_8 烷基或 C_2 - C_8 烯基。
16. 根據申請專利範圍第14項之紫杉化物，其中 X_5 為 $-\text{COX}_{10}$ ，且 X_{10} 為苯基，或 X_5 為 $-\text{COOX}_{10}$ ，且 X_{10} 為第三-丁基。
17. 根據申請專利範圍第1項之紫杉化物，其中 X_3 為呋喃基或噻吩基， R_{10a} 為乙基，及 X_5 為 $-\text{COX}_{10}$ ，且 X_{10} 為苯基，或 X_5 為 $-\text{COOX}_{10}$ ，且 X_{10} 為第三-丁基。
18. 根據申請專利範圍第1項之紫杉化物，其中 X_3 為2-呋喃基或2-噻吩基， R_{10a} 為乙基， X_5 為 $-\text{COOX}_{10}$ ，且 X_{10} 為第三-丁基。
19. 根據申請專利範圍第1項之紫杉化物，其中 R_{10a} 為甲基

六、申請專利範圍

或乙基， X_3 為2-噻吩基或3-噻吩基，且 X_5 為- COOX_{10} ，及 X_{10} 為第三-丁基。

20. 根據申請專利範圍第1項之紫杉化物，其中 R_{10a} 為甲基或乙基， X_3 為2-吡啶基、3-吡啶基或4-吡啶基，且 X_5 為- COOX_{10} ，及 X_{10} 為第三-丁基。

21. 根據申請專利範圍第1項之紫杉化物，其中 R_{10a} 為甲基或乙基， X_3 為2-呋喃基或3-呋喃基，且 X_5 為- COOX_{10} ，及 X_{10} 為第三-丁基。

22. 根據申請專利範圍第1項之紫杉化物，其中 R_{10a} 為乙基， X_3 為2-呋喃基或2-噻吩基，且 X_5 為- COX_{10} ，及 X_{10} 為2-呋喃基或2-噻吩基。

23. 根據申請專利範圍第1項之紫杉化物，其中 R_{10a} 為乙基， X_3 為2-噻吩基，且 X_5 為- COX_{10} ，及 X_{10} 為2-吡啶基、3-吡啶基或4-吡啶基。

24. 根據申請專利範圍第1項之紫杉化物，其中 R_{10a} 為乙基， X_3 為2-噻吩基或2-呋喃基，且 X_5 為- COOX_{10} ，及 X_{10} 為乙基、異丙基或異丁基。

25. 根據申請專利範圍第1項之紫杉化物，其中 R_{10a} 為乙基， X_3 為2-噻吩基或2-呋喃基，且 X_5 為- COX_{10} ，及 X_{10} 為正-丙基。

26. 根據申請專利範圍第1項之紫杉化物，其中 R_{10a} 為乙基， X_3 為2-噻吩基或2-呋喃基，且 X_5 為- COX_{10} ，及 X_{10} 為丁烯基或反式-丙烯基。

六、申請專利範圍

27. 根據申請專利範圍第1項之紫杉化物，其中 R_{10a} 為乙基， X_3 為2-噻吩基或2-呋喃基，且 X_5 為 $-COX_{10}$ ，及 X_{10} 為苯基。
28. 根據申請專利範圍第1項之紫杉化物，其中 R_{10a} 為乙基， X_3 為2-噻吩基，且 X_5 為 $-COX_{10}$ ，及 X_{10} 為異丁烯基。
29. 根據申請專利範圍第1項之紫杉化物，其中 R_{10a} 為乙基， X_3 為3-呋喃基或3-噻吩基，且 X_5 為 $-COOX_{10}$ ，及 X_{10} 為異丁基。
30. 根據申請專利範圍第1項之紫杉化物，其中 R_{10a} 為乙基， X_3 為3-呋喃基，且 X_5 為 $-COX_{10}$ ，及 X_{10} 為反式-丙烯基。