



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 95193480.5

[43]公开日 1997年5月21日

[11] 公开号 CN 1150422A

[22]申请日 95.6.7

[30]优先权

[32]94.6.9 [33]FR[31]94/07050

[86]国际申请 PCT/FR95/00736 95.6.7

[87]国际公布 WO95/33737 法 95.12.14

[85]进入国家阶段日期 96.12.6

[71]申请人 罗纳-布朗克罗莱尔股份有限公司

地址 法国安东尼

[72]发明人 H·博查德 J·D·博尔萨特

A·科莫尔康

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标
事务所

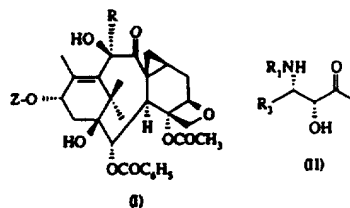
代理人 王 杰

权利要求书 5 页 说明书 15 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 新的紫杉化合物、其制备方法和药物组
合物

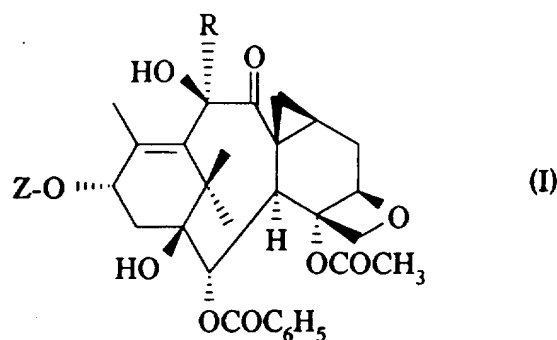
[57]摘要

具有下述通式的新紫杉化合物、其制备方法及其药物组合物。在通式(I)中: R表示烷基(1—6个碳原子)、链烯基(2—6个碳原子)、炔基(2—6个碳原子)、环烷基(3—6个碳原子)、环烯基(4—6个碳原子)、苯基、含5—6元环不饱和杂环基, Z表示氢原子或具有通式(II)的基, 式中R₁表示或许被取代的苯甲酰基, 噻吩甲酰基或呋喃甲酰基或R₂-O-CO-基, 其式中R₂表示烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烯基、双环烷基, 或许被取代的苯基或杂环基, R₃表示烷基、链烯基、炔基、环烷基、苯基、萘基或芳族杂环基。其中Z表示通式(II)基的通式(I)的新产品具有显著的抗肿瘤和抗白血病的性质。



权 利 要 求 书

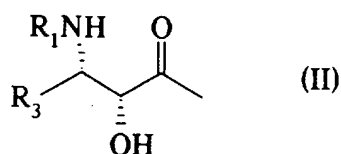
1. 具有下述通式的新紫杉化合物:



式中:

-R表示含1-6个碳原子的直链或支链烷基、含2-6个碳原子的直链或支链的烯基、含2-6个碳原子的直链或支链炔基、含3-6个碳原子的环烷基、含4-6个碳原子的环烯基、芳基、含5-6元环的芳族杂环基,

Z表示氢原子或具有下述通式的基:



式中:

R₁表示或许被一个或多个相同或不同的原子或基取代的苯甲酰基, 所述的原子或基选自于卤素原子和含1-4个碳原子的烷基、含1-4个碳原子的烷氧基或三氟甲基、噻吩甲酰基或呋喃甲酰基或R₂-O-CO-基, 其中R₂表示:

-含1-8个碳原子的烷基、含2-8个碳原子的链烯基、含3-8个碳原子的炔基、含3-6个碳原子的环烷基、含4-6个碳原子的环烯基、含7-10个碳原子的双环烷基, 这些基或许被一个或多个取代基取代, 所述的取代基选自于卤素原子和羟基、含1-4个碳原子的烷氧基、其每个烷基部分含1-4个碳原子的二烷基氨基、吡啶子基、吗啉代基、1-哌嗪基(或许在4位被含1-4个碳原子的烷基取代, 或被其烷基部分含1-4个碳原子的苯基烷基取代)、含3-6个碳原子的环烷基、含4-6个碳原子的环烯基、苯基(或许被一个或

多个原子或基取代，所述原子或基选自于卤素原子和含1-4个碳原子的烷基或含1-4个碳原子的烷氧基)、氟基、羧基或其烷基部分含1-4个碳原子的烷氧基羰基，

-或许被一个或多个原子或基取代的苯基或 α -萘基或 β -萘基，所述的原子或基选自于卤素原子和含1-4个碳原子的烷基或含1-4个碳原子的烷氧基，或最好选自于呋喃基和噻吩基的芳族5元杂环基，

-或许被一个或多个含1-4个碳原子烷基取代的含4-6个碳原子的饱和杂环基，

R_3 表示含1-8个碳原子的直链或支链烷基、含2-8个碳原子的直链或支链烯基、含2-8个碳原子的直链或支链炔基、含3-6个碳原子的环烷基、或许被一个或多个原子或基取代的苯基或 α -萘基或 β -萘基，所述的原子或基选自于卤素原子和烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、烷氧基、烷基硫基、芳基氧、芳硫基、羟基、羟烷基、巯基、甲酰基、酰基、酰氨基、芳酰氨基、烷氧基羰基氨基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、二烷基氨基甲酰基、氟基、硝基和三氟甲基，或具有5元环并含一个或多个相同或不同杂原子的芳族杂环基，所述的杂原子选自于氮、氧或硫原子，所述芳族杂环基或许被一个或多个相同或不同的取代基取代，所述的取代基选自于卤素原子和烷基、芳基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基羰基氨基、酰基、芳基羰基、氟基、羧基、氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、二烷基氨基甲酰基或烷氧基羰基，假定在苯基、 α -萘基或 β -萘基与芳族杂环基的取代基情况下，烷基和其他基的烷基部分含1-4个碳原子，烯基和炔基含2-8个碳原子，芳基是苯基或 α -萘基或 β -萘基。

2.根据权利要求1所述的新紫杉化合物，其中R表示含1-4个碳原子的烷基，Z表示氢原子或通式(II)的基，式中 R_1 表示苯甲酰基或 R_2 -O-CO-基，式中 R_2 表示叔丁基， R_3 表示含1-6个碳原子的烷基、含2-6个碳原子的链烯基、含3-6个碳原子的环烷基、或许被一个或多个相同或不同的原子或基取代的苯基，所述的原子或基选自于卤素原子(氟、氯)和烷基、烷氧基、二

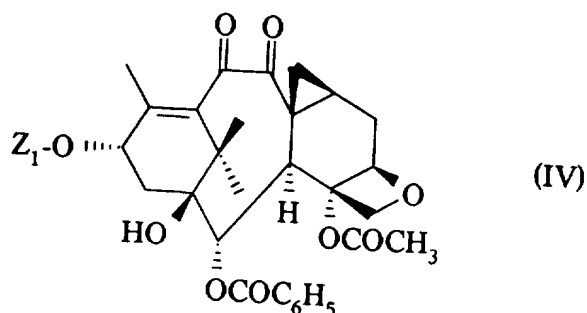
烷基氨基、酰氨基、烷氧基羰基氨基或三氟甲基，或2-呋喃基或3-呋喃基、2-噻吩基或3-噻吩基，或2-噻唑基、4-噻唑基或5-噻唑基。

3.根据权利要求1所述的新紫杉化合物，其中R表示甲基，Z表示氢原子或通式(II)的基，式中R₁表示苯甲酰基或R₂-O-CO-基，式中R₂表示叔丁基，R₃表示异丁基、异丁烯基、丁烯基、环己基、苯基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-噻唑基、4-噻唑基或5-噻唑基。

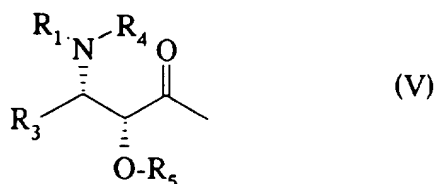
4.根据权利要求1-3中任一权利要求所述新紫杉化合物的制备方法，其特征在于让下述通式(III)的有机金属衍生物与下述通式(IV)的产品进行反应：



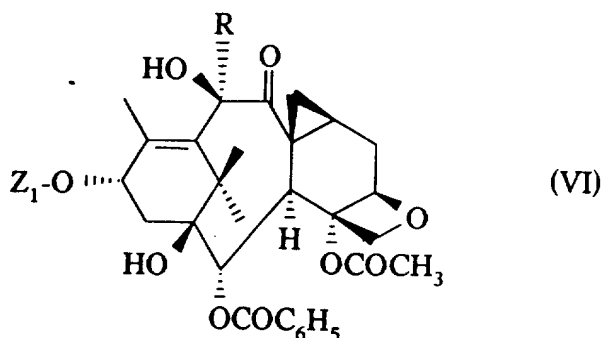
式中R如前面所定义，X表示诸如锂原子之类的金属原子或有机-镁的残基，



式中Z₁表示氢原子或下述通式的基：



式中R₁和R₃如权利要求1-3中任一权利要求所限定，或R₄表示氢原子和R₅表示羟基官能保护基，和/或R₄和R₅一起构成杂环，为了得到下述通式的产物：



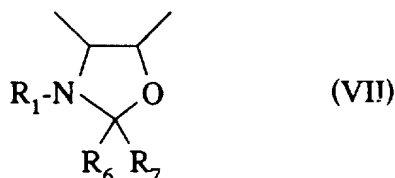
然后或许用氢原子置换由R₅和/或R₄和R₅表示的保护基。

5.根据权利要求4所述的方法，其特征在于在惰性有机溶剂中在温度-78℃至+30℃下操作让金属衍生物进行反应。

6.根据权利要求4所述的方法，其特征在于可以下述方式置换R₅和/或R₄和R₅保护基：

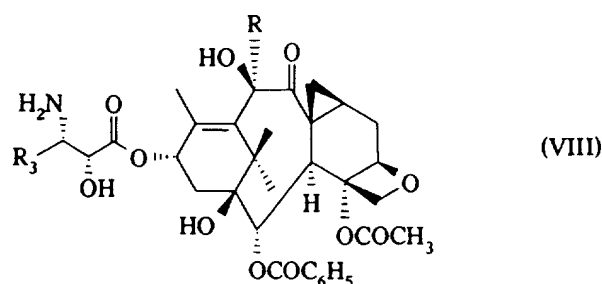
1)当R₄表示氢原子和R₅表示羟基官能保护基时，在选自于醇、醚、酯、脂族烃、卤代脂族烃、芳烃或腈的有机溶剂中，在温度-10℃至60℃下操作，借助单独使用或混合使用的无机酸或有机酸由氢原子置换保护基，

2)当R₄和R₅一起构成具有下述通式的恶唑烷环时：



式中R₁如权利要求1-3中任一权利要求所限定，R₆和R₇相同或不同，它们表示氢原子或含1-4个碳原子的烷基，或其烷基部分含1-4个碳原子、其芳基部分优选地表示或许被一个或多个含1-4个碳原子的烷氧基取代的苯基的芳烷基，或许被一个或多个含1-4个碳原子的烷氧基取代的苯基，或R₆表示含1-4个碳原子的烷氧基或如三氯甲基之类的三卤代甲基，或由如三氯甲基之类的三卤代甲基取代的苯基，和R₇表示氢原子，或R₆和R₇与同它们连接的碳原子一起构成具有4-7元环的环，根据R₁、R₆和R₇的定义，以下述方式进行由氢原子置换由R₆和R₇构成的保护基：

a)当R₁表示叔-丁氧基羰基，R₆和R₇相同或不同，它们表示烷基或芳烷基或芳基，或R₆表示三卤代甲基或被三卤代甲基取代的苯基，R₇表示氢原子或R₆和R₇一起构成具有4-7元环的环时，或许在如醇之类的有机溶剂中用无机酸或有机酸处理通式(VI)的酯得到下述通式的产品：



式中R和R₃如权利要求1-3中任一权利要求所限定，它用其苯核或许被取代的苯甲酰氯、噻吩甲酰氯、呋喃甲酰氯或下述通式产品酰化：



式中R₂如前面所定义，X表示卤素原子(氟、氯)或残基-O-R₂或-O-CO-O-R₂，以便得到通式(I)的产品，其中Z表示具有通式(II)的基，

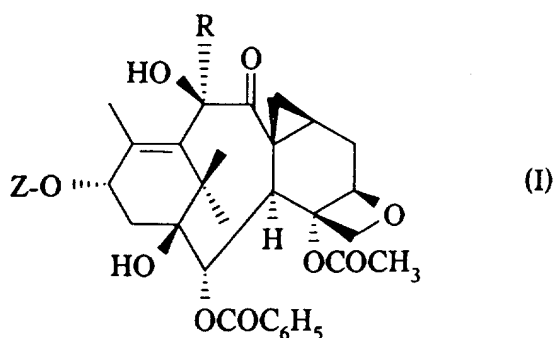
b)当R₁表示或许被取代的苯甲酰基、噻吩甲酰基、呋喃甲酰基或R₂O-CO-基，其中R₂如权利要求1-3中任一权利要求所限定，R₆表示氢原子或含1-4个碳原子的烷氧基，或被一个或多个含1-4个碳原子的烷氧基取代的苯基，R₇表示氢原子，在选自于醇、醚、酯、脂族烃、卤代脂族烃和芳烃的有机溶剂中，在温度-10至60℃下操作，在单独使用或混合使用的化学计量量或催化量的无机酸或有机酸存在下由氢原子置换由R₆和R₇构成的保护基。

7. 药物组合物，其特征在于它含有至少一种根据权利要求1-3中任一权利要求所述的产品，其中Z表示通式(II)的基，它与一种或多种惰性的或药理学活性的在药理学上可接受的产品相配合。

说明书

新的紫杉化合物、其制备方法和药物组合物

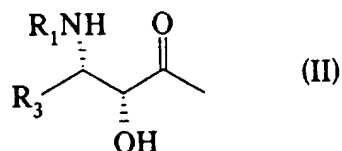
本发明涉及具有下述通式的新紫杉化合物：



式中：

-R表示含1-6个碳原子的直链或支链烷基、含2-6个碳原子的直链或支链的烯基、含2-6个碳原子的直链或支链炔基、含3-6个碳原子的环烷基、含4-6个碳原子的环烯基、芳基、含5-6元环的芳族杂环基，

Z表示氢原子或具有下述通式的基：



式中：

R₁表示或许被一个或多个相同或不同的原子或基取代的苯甲酰基，所述的原子或基选自于卤素原子和含1-4个碳原子的烷基、含1-4个碳原子的烷氧基或三氟甲基、噻吩甲酰基或呋喃甲酰基或R₂-O-CO-基，其中R₂表示：

-含1-8个碳原子的烷基、含2-8个碳原子的链烯基、含3-8个碳原子的炔基、含3-6个碳原子的环烷基、含4-6个碳原子的环烯基、含7-10个碳原子的双环烷基，这些基或许被一个或多个取代基取代，所述的取代基选自于卤素原子和羟基、含1-4个碳原子的烷氧基、其每个烷基部分含1-4个碳原子的二烷基氨基、吡啶基、吗啉代基、1-哌嗪基(或许在4位被含1-4个碳原子的烷基取代，或被其烷基部分含1-4个碳原子的苯基烷基取代)、含3-6个碳原子的环烷基、含4-6个碳原子的环烯基、苯基(或许被一

个或多个原子或基取代, 所述原子或基选自于卤素原子和含1-4个碳原子的烷基或含1-4个碳原子的烷氧基)、氨基、羧基或其烷基部分含1-4个碳原子的烷氧基羰基,

-或许被一个或多个原子或基取代的苯基或 α -萘基或 β -萘基, 所述的原子或基选自于卤素原子和含1-4个碳原子的烷基或含1-4个碳原子的烷氧基, 或最好选自于呋喃基和噻吩基的芳族5元环杂环基,

-或许被一个或多个含1-4个碳原子的烷基取代的含4-6个碳原子的饱和杂环基,

R_3 表示含1-8个碳原子的直链或支链烷基、含2-8个碳原子的直链或支链烯基、含2-8个碳原子的直链或支链炔基、含3-6个碳原子的环烷基、或许被一个或多个原子或基取代的苯基或 α -萘基或 β -萘基, 所述的原子或萘基选自于卤素原子和烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、烷氧基、烷硫基、芳氧基、芳硫基、羟基、羟烷基、巯基、甲酰基、酰基、酰氨基、芳酰氨基、烷氧基羰基氨基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、二烷基氨基甲酰基、氨基、硝基和三氟甲基, 或具有5元环并含一个或多个相同或不同杂原子的芳族杂环基, 所述的杂原子选自于氮、氧或硫原子, 所述芳族杂环基或许被一个或多个相同或不同的取代基取代, 所述的取代基选自于卤素原子和烷基、芳基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基羰基氨基、乙酰基、芳基羰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、二烷基氨基甲酰基或烷氧基羰基, 假定在苯基、 α -萘基或 β -萘基与芳族杂环基取代基情况下, 烷基和其他基的烷基部分含1-4个碳原子烷基, 链烯基和炔基含2-8个碳原子, 芳基是苯基或 α -萘基或 β -萘基。

优选地, 可以用R和 R_3 表示的芳基是或许被一个或多个原子或基取代的苯基或 α -萘基或 β -萘基, 所述的原子或基选自于卤素原子(氟、氯、溴、碘)和烷基、链烯基、炔基、芳基、芳烷基、烷氧基、烷基硫基、芳氧基、芳硫基、羟基、羟烷基、巯基、甲酰基、酰基、酰氨基、芳酰氨基、烷氧基羰基氨基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、氨基甲酰基、二烷基氨基甲酰基、氨基、硝基和三氟甲基, 假定烷基和其他基的

烷基部分含1-4个碳原子,链烯基和炔基含2-8个碳原子,芳基是苯基或 α -萘基或 β -萘基。

优选地,可以用R和R₃表示的杂环基是具有5元环并含一个或多个相同或不同原子的芳族杂环基,所述原子选自于氮、氧或硫原子,所述的杂环基或许被一个或多个相同或不同的取代基取代,所述的取代基选自于卤素原子(氟、氯、溴、碘)和含1-4个碳原子的烷基、含6-10个碳原子的芳基、含1-4个碳原子的烷氧基、含6-10个碳原子的芳氧基、氨基、含1-4个碳原子的烷基氨基,每个烷基部分含1-4个碳原子的二烷基氨基、其酰基部分含1-4个碳原子的酰氨基、含1-4个碳原子的烷氧基羰基氨基、含1-4个碳原子的酰基、其芳基部分含6-10个碳原子的芳基羰基、氨基、羧基、氨基甲酰基、其烷基部分含1-4个碳原子的烷基氨基甲酰基、其每个烷基部分含1-4个碳原子的二烷基氨基甲酰基,或其烷氧基部分含1-4个碳原子的烷氧基羰基。

更具体地,本发明涉及通式(I)的产品,式中R表示含1-4个碳原子的烷基,Z表示氢原子或通式(II)的基,式中R₁表示苯甲酰基或R₂-O-CO-基,式中R₂表示叔丁基,R₃表示含1-6个碳原子的烷基、含2-6个碳原子的链烯基、含3-6个碳原子的环烷基、或许被一个或多个相同或不同的原子或基取代的苯基,所述的原子或基选自于卤素原子(氟、氯)和烷基(甲基)、烷氧基(甲氧基)、二烷基氨基(二甲基氨基)、酰氨基(乙酰基氨基)、烷氧基羰基氨基(叔丁氧基羰基氨基)或三氟甲基,或2-呋喃基或3-呋喃基、2-噻吩基或3-噻吩基,或2-噻唑基、4-噻唑基或5-噻唑基。

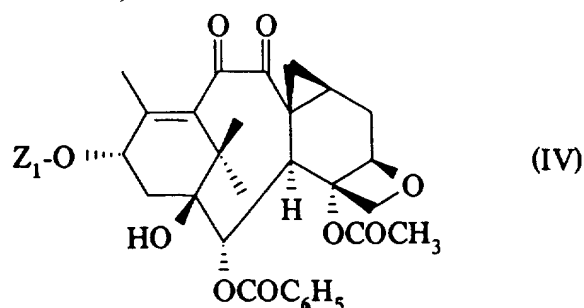
更具体地,本发明涉及通式(I)的产品,式中R表示甲基,Z表示氢原子或通式(II)的基,式中R₁表示苯甲酰基或R₂-O-CO-基,式中R₂表示叔丁基,R₃表示异丁基、异丁烯基、丁烯基、环己基、苯基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-噻唑基、4-噻唑基或5-噻唑基。

其中Z表示通式(II)基的通式(I)的产品具有显著的抗肿瘤和抗白血病的性质。

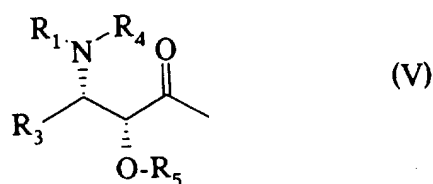
根据本发明，其中R和Z如上面所定义的通式(I)的产品可以由下述方式制备：通式(III)的有机金属衍生物与下述通式(IV)的产品作用得到化合物(VI)



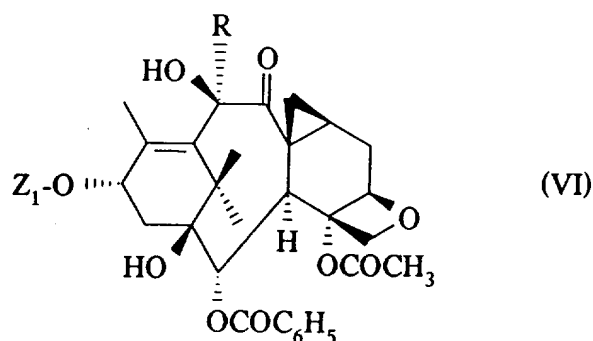
式中R如上面所定义，X表示诸如锂原子之类的金属原子或有机-镁的残基(Mg-Y, 式中Y表示卤素原子)，



式中Z₁表示氢原子或具有下述通式(V)的基：



式中R₁和R₃如前面所定义，或R₄表示氢原子和R₅表示羟基官能保护基，和/或R₄和R₅一起构成杂环，



接着或许用氢原子置换由R₅和/或R₄和R₅表示的和由Z₁携带的保护基。

一般地，在诸如醚(四氢呋喃)之类的有机溶剂中，在温度-78℃至30℃下实施本方法。

优选地，R₄表示氢原子，R₅表示羟基官能保护基或R₄和R₅一起构成具有5元环或6元环的饱和杂环。

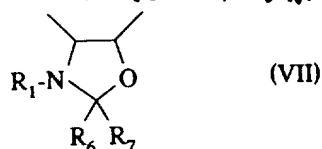
当R₄表示氢原子时，R₅优选地表示甲氧基甲基、1-乙氧基乙基、苄基氧甲基、三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、β-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基、苄基氧羰基或四氢吡喃基。

当R₄和R₅一起构成杂环时，这种杂环优选地是或许在2-位单取代或双取代的恶唑烷环。

可以按照下述方式进行由氢原子置换R₅和/或R₄和R₅保护基的过程：

1)当R₄表示氢原子和R₅表示羟基官能保护基时，在选自于醇、醚、酯、脂族烃、卤代脂族烃、芳烃或腈的有机溶剂中，在温度-10℃至60℃下操作，借助单独使用或混合使用的无机酸(盐酸、硫酸、氢氟酸)或有机酸(乙酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、对-甲苯磺酸)由氢原子置换保护基，

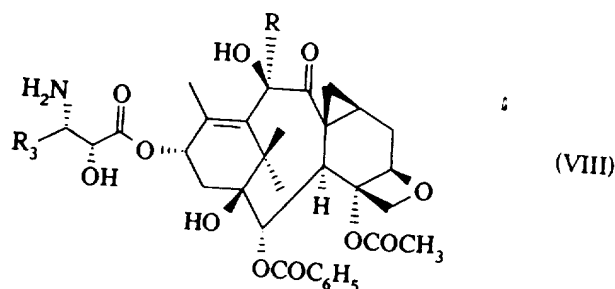
2)当R₄和R₅一起构成具有5元环或6元环的杂环时，更具体地构成具有下述通式的恶唑烷环时：



式中R₁如前面所定义，R₆和R₇相同或不同，它们表示氢原子或含1-4个碳原子的烷基，或其烷基部分含1-4个碳原子，其芳基部分优选地表示或许被一个或多个含1-4个碳原子的烷氧基取代的苯基的芳烷基，或优选地表示或许被一个或多个含1-4个碳原子的烷氧基取代的苯基的芳基，或R₆表示含1-4个碳原子的烷氧基或如三氯甲基之类的三卤代甲基，或由如三氯甲基之类的三卤代甲基取代的苯基，和R₇表示氢原子，或R₆和R₇与同它们连接的碳原子一起构成具有4-7元环的环，根据R₁、R₆和R₇的定义，以下述方式进行由氢原子置换由R₆和R₇构成的保护基：

a)当R₁表示叔-丁氧基羰基，R₆和R₇相同或不同，它们表示烷基或芳烷基(苄基)或芳基(苯基)，或R₆表示三卤代甲基或被三卤代甲基取代的苯基，R₇表示氢原子或R₆和R₇一起构成具有4-7元环的环时，用无机酸或有机酸，或许在如醇之类的有机溶剂中处理通式(VI)的酯得到下述通式的产

品：



式中R和R₃如前面所定义，它用其苯核或许被取代的苯甲酰氯、噻吩甲酰氯、呋喃甲酰氯或下述通式的产物酰化：



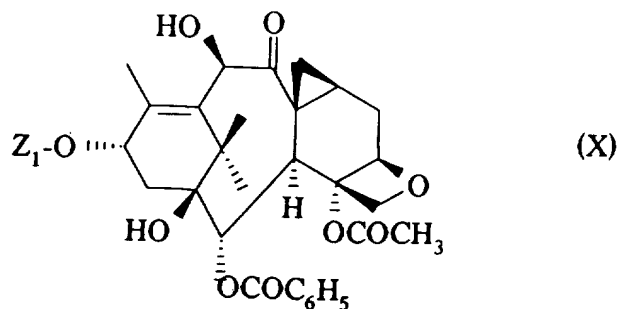
式中R₂如前面所定义，X表示卤素原子(氟、氯)或-O-R₂-或-O-CO-O-R₂残基，以便得到通式(I)的产品，其中Z表示具有通式(II)的基。

优选地，通式(VI)的产品用甲酸在温度约20℃下进行处理。

优选地，在选自于如乙酸乙酯、乙酸异丙酯或乙酸正丁酯之类的酯和如二氯甲烷或1, 2-二氯乙烷之类的卤代脂族烃的惰性有机溶剂中，在如碳酸氢钠之类的无机碱或如三乙基胺之类的有机碱存在下，用其苯基或许被取代的苯甲酰氯、噻吩甲酰氯、呋喃甲酰氯或通式(IX)的产品酰化通式(VIII)的产品。在温度0-50℃，优选地在约20℃进行这种反应。

b)当R₁表示或许被取代的苯甲酰基、噻吩甲酰基、呋喃甲酰基或R₂O-CO-基，其中R₂如前面所定义，R₆表示氢原子或含1-4个碳原子的烷氧基，或被一个或多个含1-4个碳原子的烷氧基取代的苯基，R₇表示氢原子时，在选自于醇、醚、酯、脂族烃、卤代脂族烃和芳烃的有机溶剂中，在温度-10℃至60℃下，优选地在温度15-30℃下操作，在单独使用或混合使用化学计算量或催化量的无机酸(盐酸、硫酸)或有机酸(乙酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、对-甲苯磺酸)存在下由氢原子置换由R₆和R₇构成的保护基。

通式(IV)的产品可以通过氧化下述通式的产品得到：



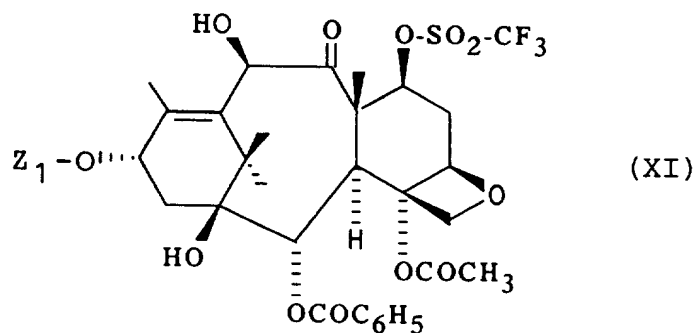
式中 Z_1 如前面所定义。

一般地，使用优选地选自于氯铬酸吡啶鎓、重铬酸吡啶鎓、重铬酸钾、重铬酸铵或氧化锰的氧化剂，在不涉及该分子其余部分情况下进行这种氧化作用。

根据所使用氧化剂的性质，在无水有机介质中或在水-有机介质中进行这种氧化作用。

一般地，这种氧化作用是在温度 $0-50^{\circ}\text{C}$ 下进行的。

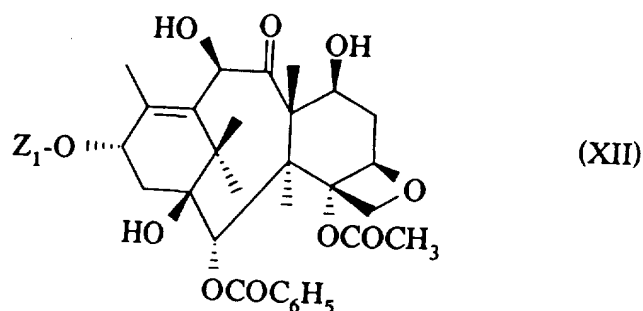
通式(X)的产品可以通过下述反应得到：碱金属卤化物(氯化钠、碘化钠、氟化钾)、碱金属迭氮化物(迭氮化钠)、季铵盐或碱金属磷酸盐与桉果赤霉素III衍生物或具有下述通式的10-脱乙酰基桉果赤霉素III衍生物反应：



式中 Z_1 如前面所定义。

一般地，在选自于醚(四氢呋喃、二异丙醚、甲基叔丁基醚)和腈(乙腈)的单一的或混合的有机溶剂中，在温度 20°C 至反应混合物的沸腾温度的条件下进行这种反应。

通式(XI)的产品可以由三氟甲磺酸衍生物如酸酐或N-苯基三氟甲磺酰亚胺与下述通式的产品作用得到：



式中 Z_1 如前面所定义。

一般地，这种反应是在惰性有机溶剂(或许卤化的脂族烃、芳烃)中，在诸如脂族叔胺(三乙胺)或吡啶之类的有机碱存在下，在温度-50℃至+20℃下进行的。

可以在EP0253738或EP0336841，或在PCT WO92/09589国际申请中描述的条件下制备通式(X II)的产品。

通过实施本发明方法所得到的通式(I)的新产品可以采用如结晶或色谱法之类的已知方法进行纯化。

其Z表示通式(II)基的通式(I)的产品具有显著的生物学性质。

在活体外，用M.L.Shelanski及其同事的方法[Proc.Natl.Acad.Sci. USA,70,765-768(1973)]测定了从猪大脑提取的微管蛋白的生物学活性。根据G.Chauviere及其同事的方法[C.R.Acad.Sci.,293,serie II, 501-503(1981)]进行了将微管解聚为微管蛋白的研究。在这种研究中，其中Z表示通式(II)基的通式(I)产品表现出至少与紫杉酚和Taxotere同样的活性。

在体内，其中Z表示通式(II)基的通式(I)产品在采用腹膜内法以1-10mg/Kg剂量对被移植有黑色素瘤B16 以及其他液体或固体瘤的小家鼠都表现出活性。

这些新产品具有抗肿瘤的性质，更具体地对耐Taxol或Taxotere的肿瘤具有拮抗活性。这些肿瘤包括具有高mdr 1基因表达(多抗药性基因)的结肠肿瘤。多抗药性是一种涉及肿瘤耐不同结构和作用机制的不同产品的常用术语。为了通过如P388/DOX之类的试验肿瘤达到深刻认识，一般都考虑紫杉化合物，P388/DOX是一种选择耐阿霉素的表达mdr1的细胞系。

下面的实施例说明本发明。

实施例1

在5cm³四氢呋喃里的260mg3-叔丁氧基羧基-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-1,3-恶唑烷-5 (2R, 4S, 5R)羧酸4 α -乙酰氧基-2 α -苯酰氧基-5 β , 20-环氧-1 β 羟基-7,8 β -亚甲基-9,10-二氧-19-去甲-11-紫杉烯-13 α -酯溶液中，在温度约-78℃的氩气氛下，滴加0.116cm³3M甲基镁碘的乙醚溶液。

在-78℃经过75分钟后，补充滴加0.116cm³3M甲基镁碘的乙醚溶液。这种反应混合物在-78℃搅拌30分钟，然后在温度约0℃下搅拌18小时。在冷却到温度约-78℃后，滴加0.116cm³3M甲基镁碘的乙醚溶液，再继续在-78℃反应20分钟，在0℃反应30分钟，然后在20℃反应30分钟。反应混合物用1cm³饱和氯化铵水溶液和5cm³乙酸乙酯处理。在倾析后，含水相用1.5cm³乙酸乙酯提取，将有机相合并，用硫酸镁干燥，用烧结玻璃过滤器过滤，再在约40℃减压(0.27kPa)下浓缩。这样得到240mg橙色“蛋白酥皮”，它用在直径1.6cm柱中装10g二氧化硅(0.063-0.2mm)的常压色谱法纯化(洗提液：甲醇-二氯甲烷：以体积计3-97)，同时回收每份馏分为5cm³的馏分。合并只含所研究产物的馏分，在40℃减压(0.27kPa)下浓缩2小时至干。这样得到0.15g3-叔丁氧基羰基-2-(4-甲氧基-苯基)-4-苯基-1,3-恶唑烷-5- (2R, 4S, 5R)-羧酸4α-乙酰氧基-2α-苯酰氧基-5β, 20-环氧-1β,10β-二羟基-10α-甲基-7,8β-亚甲基-9-氧-19-去甲-11-紫杉烯-13α-酯，呈鲜黄“蛋白酥皮”状。

75mg3-叔丁氧基羰基-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-1,3-恶唑烷-5- (2R, 4S, 5R)-羧酸4α-乙酰氧基-2α-苯酰氧基-5β, 20-环氧-1β,10β-二羟基-10α-甲基-7,8β-亚甲基-9-氧-19-去甲-11-紫杉烯-13α-酯在1.5cm³0.1N盐酸乙醇溶液中的溶液，在约20℃温度下搅拌5小时。在温度约5℃下16小时后，补充加入0.5cm³0.1N盐酸乙醇溶液，让这种溶液在温度约20℃下搅拌3小时。反应混合物用2.5cm³二氯甲烷、2.5cm³饱和碳酸氢钠水溶液和2cm³蒸馏水稀释。在倾析后，含水相用5cm³二氯甲烷提取，将有机相合并，用硫酸镁干燥，用烧结玻璃过滤器过滤，在约40℃温度下减压(0.27kPa)浓缩。这样得到124mg黄色“蛋白酥皮”，它再用薄层制备色谱法纯化[5个Merck,Kieselgel 60F254制备板，厚度0.5mm，在二氯甲烷中以溶液沉积，洗提液：甲醇-二氯甲烷混合物(按体积计5-95)]。在用甲醇-二氯甲烷混合物(以体积计10-90)洗提相应于基本产物的区域后，用烧结玻璃过滤器过滤，然后在约40℃温度下减压(0.27kPa)蒸发溶剂，得到37mg3-叔丁氧基羰基氨基-2-羟基-3-苯基- (2R, 3S)-丙酸4α-乙酰氧基-2α-苯酰氧基-5β,

20-环氧-1 β ,10 β -二羟基-10 α -甲基-7,8 β -亚甲基-9-氧-19-去甲-11-紫杉烯-13 α -酯, 呈白色"蛋白酥皮"状, 它具有如下的特性:

- R.M.N. 谱 ^1H (600MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 1.21(s, 3H: CH_3); 1.22(s, 9H: $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.28(s, 3H: CH_3); 1.38(mt, 1H: 在7位的H); 1.68和2.31(2mt, 每个1H: 在19位的 CH_2); 1.70(s, 3H: 在10位的 CH_3); 1.85(s, 1H: 在1位的OH); 1.87(s, 3H: CH_3); 2.17和2.33(2mt, 每个1H: 在14位的 CH_2); 2.17和2.43 (分别d和dt, $J=16$ 和 $J=16$ 和4.5Hz, 每个1H: 在6位 CH_2); 2.41(s, 3H: COCH_3); 3.25(mt, 1H: 在2'位的OH); 4.05和4.35(2d, $J=9\text{Hz}$, 每个1H: 在20位的 CH_2); 4.30(d, $J=7\text{Hz}$, 1H: 在3位的H); 4.42(s, 1H: 在10位的OH); 4.60(mt, 1H: 在2'位的H); 4.75(d, $J=4\text{Hz}$, 1H: 在5位的H); 5.30(mt, 1H: 在3'位的H); 5.38(d, $J=10\text{Hz}$, 1H: CONH); 5.67(d, $J=7\text{Hz}$, 1H: 在2位的H); 6.33(宽的t, $J=9\text{Hz}$, 1H: 在13位的H); 7.30(t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H: 在对位3'H芳族); 7.37(d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H: 在邻位3'H芳族); 7.40(t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H: 在间位3'H芳族); 7.51(t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H: 在间位的 $\text{OCOC}_6\text{H}_5\text{H}$); 7.60(t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H: 在对位的 $\text{OCOC}_6\text{H}_5\text{H}$); 8.17(d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H: 在邻位的 $\text{OCOC}_6\text{H}_5\text{H}$)。

可以下述方式制备3-叔丁氧基羧基-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-1,3-恶唑烷-5-(2R, 4S, 5R)-羧酸4 α -乙酰氧基-2 α -苯酰氧基-5 β , 20-环氧-1 β -羟基-7,8 β -亚甲基-9, 10-二氧-19-去甲-11-紫杉烯-13 α -酯:

在9 cm^3 二氯甲烷里的900mg3-叔丁氧基羧基-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-1,3-恶唑烷-5-(2R, 4S, 5R)-羧酸4 α -乙酰氧基-2 α -苯酰氧基-5 β , 20-环氧-1 β ,10 β -二羟基-7,8 β -亚甲基-9-氧-19-去甲-11-紫杉烯-13 α -酯溶液中, 在温度约20 $^{\circ}\text{C}$ 的氩气氛下, 加入0.5g4A分子筛, 然后分份加入0.43g氯铬酸吡啶鎓。这种反应混合物在温度约20 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌90分钟, 然后在配备Clarcel(聚丙烯酰胺型絮凝剂)的烧结玻璃过滤器上过滤。在用二氯甲烷洗涤固体残渣后, 滤液在温度约40 $^{\circ}\text{C}$ 下减压(0.27kPa)浓缩, 这样得到1.13g褐色漆, 它用在直径2.2cm柱中装40g二氧化硅(0.063-0.2mm)的常压色谱法纯化(洗提液: 甲醇-二氯甲烷: 以体积计2-98), 同时回收每份馏分为10 cm^3 的馏

分。合并只含所研究产物的馏分，在40℃减压(0.27kPa)浓缩2小时至干。这样得到0.63g 3-叔丁氧基羧基-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-1,3-恶唑烷-5-(2R, 4S, 5R)-羧酸4 α -乙酰氧基-2 α -苯酰氧基-5 β , 20-环氧-1 β -羟基-7,8 β -亚甲基-9, 10-二氧-19-去甲-11-紫杉烯-13 α -酯，呈黄绿"蛋白酥皮"状。

可以下述方式制备3-叔丁氧基羧基-2-(4-甲氧基-苯基)-4-苯基-1,3-恶唑烷-5-(2R, 4S, 5R)-羧酸4 α -乙酰氧基-2 α -苯酰氧基-5 β , 20-环氧-1 β ,10 β -二羟基-7,8 β -亚甲基-9-氧-19-去甲-11-紫杉烯-13 α -酯：

在20cm³乙腈和3cm³四氢呋喃里的1.8g 3-叔丁氧基羧基-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-1,3-恶唑烷-5-(2R, 4S, 5R)-羧酸4 α -乙酰氧基-2 α -苯酰氧基-5 β , 20-环氧-1 β ,10 β -二羟基-9-氧-7 β -三氟甲磺酰氧-11-紫杉烯-13 α -酯的溶液中，加入1.5g氯化钠和0.5g 4A分子筛。让反应混合物在氩气惰性气氛中回流1小时，再回到温度约20℃，用烧结玻璃过滤器过滤。固体残渣用10cm³乙酸乙酯洗涤。将滤液合并，用硫酸镁干燥，用烧结玻璃过滤器过滤，在约40℃温度下减压(0.27kPa)浓缩。这样得到1.6g黄色"蛋白酥皮"，它再用在直径3cm的柱中装60g二氧化硅(0.063-0.2mm)常压色谱法纯化(洗提液：乙酸乙酯-二氯甲烷，按体积计20-80)，回收每份馏分10cm³。将只含所研究产物的馏分合并，在40℃减压(0.27kPa)下浓缩2小时至干。这样得到0.91g 3-叔丁基羧基-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-1,3-恶唑烷-5-(2R, 4S, 5R)-羧酸4 α -乙酰氧基-2 α -苯酰氧基-5 β , 20-环氧-1 β ,10 β -二羟基-7,8 β -亚甲基-9-氧-19-去甲-11-紫杉烯-13 α -酯，呈白色"蛋白酥皮"状。

可以下述方式制备3-叔丁氧基羧基-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-1,3-恶唑烷-5-(2R, 4S, 5R)-羧酸4 α -乙酰氧基-2 α -苯酰氧基-5 β , 20-环氧-1 β ,10 β -二羟基-9-氧-7 β -三氟甲磺酸-11-紫杉烯-13 α -酯：

在20cm³无水二氯甲烷和0.68cm³无水吡啶里的1.9g 3-叔丁氧基羧基-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-1,3-恶唑烷-5-(2R, 4S, 5R)-羧酸4 α -乙酰氧基-2 α -苯酰氧基-5 β , 20-环氧-1 β , 7 β , 10 β -三羟基-9-氧-11-紫杉烯-13 α -酯溶液中，在温度约-35℃的氩气氛下，滴加0.54cm³三氟甲磺酸酐。这种反应混合物在-35℃搅拌10分钟，然后在约-5℃温度下搅拌90分钟，然后在

温度约-15℃下加入5cm³蒸馏水。在倾析后，含水相用2cm³二氯甲烷再提取，将有机相合并，用硫酸镁干燥，用烧结玻璃过滤器过滤，再在温度约40℃减压(0.27kPa)下浓缩。这样得到2.4g黄色油，它用在直径3.2cm柱中装100g二氧化硅(0.063-0.2mm)的常压色谱纯化(洗提液：甲醇-二氯甲烷：以体积计2-98)，同时回收每份馏分为15cm³的馏分。合并只含所研究产物的馏分，在40℃减压(0.27kPa)下浓缩2小时至干。这样得到1.23g3-叔丁氧基羧基-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-1,3-恶唑烷-5-(2R, 4S, 5R)-羧酸4α-乙酰氧基-2α-苯酰氧基-5β, 20-环氧-1β,10β-三羟基-9-氧-7β-三氟甲磺酸-11-紫杉烯-13α-酯，呈淡黄"蛋白酥皮"状。

可以下述方式制备3-叔丁氧基羧基-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-1,3-恶唑烷-5-(2R, 4S, 5R)-羧酸4α-乙酰氧基-2α-苯酰氧基-5β, 20-环氧-1,7β, 10β-三羟基-9-氧-11-紫杉烯-13α-酯：

3.95g3-叔丁氧基羧基-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-1,3-恶唑烷-5-(2R, 4S, 5R)-羧酸4-乙酰氧基-2α-苯酰氧基-5β, 20-环氧-1β-羟基-9-氧-7β,10β-双-(2,2,2-三氯乙氧基)羧基-11-紫杉烯-13α-酯在20cm³甲醇和7cm³乙酸混合物中的溶液在氩气氛中，在搅拌下加热，直至温度达到约60℃为止，然后加2g锌粉。然后在60℃下搅拌这种混合物15分钟，再冷却到温度约20℃，用装有C盐的烧结玻璃过滤器过滤。烧结玻璃过滤器用每次15cm³甲醇洗涤2次。滤液在温度约40℃下减压(0.27kPa)浓缩至干。往残渣中加100cm³二氯甲烷。有机相用每次10cm³饱和碳酸氢钠水溶液洗涤2次，然后用10cm³蒸馏水洗涤。用硫酸镁干燥有机相，用烧结玻璃过滤器过滤，再在温度40℃减压(0.27kPa)浓缩至干。这样得到5.57g白色"蛋白酥皮"，它用在直径6cm柱中装300g二氧化硅(0.063-0.2mm)的色谱纯化(洗提梯度：甲醇-二氯甲烷：以体积计由0-100到2-98)，同时回收每份馏分为100cm³的馏分。合并只含所研究产物的馏分，在40℃减压(0.27kPa)下浓缩2小时至干。这样得到2.52g3-叔丁氧基羧基-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-1,3-恶唑烷-5-(2R, 4S, 5R)-羧酸-4-乙酰氧基-2α-苯酰氧基-5β, 20-环氧-1,7β,10β-三羟基-9-氧-11-紫杉烯-13α-酯，呈白色"蛋白酥皮"状。

可以在国际申请PCT WO94/07878描述的条件下制备3-叔丁氧基羰基-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-1,3-恶唑烷-5-(2R, 4S, 5R)-羧酸4-乙酰氧基-2 α -苯酰氧基-5 β , 20-环氧-1 β -羟基-9-氧-7 β ,10 β -双-(2,2,2-三氯乙氧基)羧基-11-紫杉烯-13 α -酯。

其中Z表示通式(II)基的通式(I)的新产品表现出很大的非正常细胞增生的抑制活性,还具有能够治疗患有与非正常细胞增生相关疾病的病人的治疗作用。这些疾病包括各种组织和/或器官的恶性肿瘤或非恶性肿瘤细胞的非正常细胞增生,这些组织和/或器官非限制性地包括肌肉组织、骨组织或结缔组织、皮肤、大脑、肺、性器官、淋巴系统或肾系统、乳房细胞或血液细胞、肝、消化器官、胰、甲状腺或肾上腺。这些疾病还可能包括牛皮癣、固体肿瘤、卵巢癌、乳房癌、脑癌、前列腺癌、结肠癌、胃癌、肾癌或睾丸癌、Kaposi恶肿、胆管癌、绒毛膜癌、成交通神经细胞癌、Wilms肿瘤、Hodgkin病、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞白血病、急性或慢性粒细胞淋巴瘤。本发明的新产品对治疗卵巢癌是特别有效的。本发明的产品还能够用于预防或延迟疾病的出现或再出现,或用于治疗这些疾病。

本发明的产品可以按照适合于用药方法的不同形式给病人用药,这些用药方法优选自肠胃道外的方法。肠胃道外的方法包括静脉内用药、腹膜内用药、肌肉内或皮下用药。更优选的是腹膜内用药或静脉内用药。

本发明还包括含有至少一种其量足以适于人或兽医治疗使用的通式(I)产品的药物组合物。可以根据通常的方法使用一种或多种药学上可接受的添加剂、载体或赋形剂制备这些组合物。适合的载体包括无菌的稀释剂、含水溶液和各种无毒的溶剂。优选地,这些组合物呈含水溶液或悬浮液形式、呈可以含有乳化剂、染料、防腐剂或稳定剂的注射液形式。

添加剂或赋形剂的选择可以根据产品的溶解度和化学性质、特定的用药方式和良好的药学实践加以确定。

对于肠胃道外用,使用含水的或非含水的无菌溶液或悬浮液。为了制备非含水溶液或悬浮液,可以使用如橄榄油或芝麻油之类的天然的植物油,或石蜡油或如油酸乙酯之类的可注射有机酯。无菌的含水溶液可以由

药上可接受的盐在水中的溶液以溶液形式构成。含水溶液适合静脉内用药，只要例如用足够量的氯化钠或葡萄糖适当调整其溶液的pH和实现其溶液的等渗性。灭菌可以采用加热或任何不改变组合物的其他方法进行。

应当理解加入到本发明组合物的任何产品对于使用量来说都应该是纯的和无毒的。

这些组合物可以含有至少0.01%药理学活性产品。在组合物中活性产品的量就如同可能规定合适的剂量的那样。优选地，制备这些组合物，以便肠道外方法用药的单位剂量含约0.01-1000mg活性产品。

这种治疗可以与其他的治疗一起进行，所述的其他治疗包括抗致癌药物、单克隆抗体、免疫治疗或放射性治疗或生物学反应调节剂。反应调节剂非限制性地包括淋巴激活素和细胞因子，如白介素、干扰素(α 、 β 或 δ)和TNE。在治疗因非正常细胞增生所引起的生理失调时的其他有效化学治疗剂，非限制性地包括烷基化剂，如氮芥、环磷酰胺、左旋苯丙氨酸氮芥和对苯丁酸氮芥之类的氮芥，如白消安之类的磷酸烷基酯，如卡氮芥、环己亚硝脲司莫司汀和链佐星之类的亚硝替脲，如达卡巴嗪之类的三氮烯，如氨甲叶酸之类的叶酸类似物的抗代谢物，如氟脲嘧啶和阿糖胞苷之类的嘧啶类似物，如巯基嘌呤和巯基鸟嘌呤之类嘌呤类似物，如长春碱、长春新碱和长春地辛之类的长春花生物碱的天然产品，如依托泊甙和替尼泊甙之类的表鬼臼毒素，如放线菌素D、柔毛霉素、阿霉素、博来霉素、普卡霉素和丝裂霉素C之类的抗生素，如L-天门冬酰胺酶之类的酶，如铂配位配合物之类的各种剂，如顺铂，如羟基脲的取代脲，如甲基苄肼之类的甲基肼衍生物，如米托坦和氨基导眠能之类的肾上腺皮质抑制剂，如强的松之类的肾上腺皮质类固醇类激素和拮抗物，如羟孕酮己酸酯、甲氧基黄体酮乙酸酯和甲地孕酮乙酸酯之类的黄体酮，如己烯雌酚和乙炔雌二醇之类的雌激素，如他莫昔芬之类的抗雌激素，如睾丸素丙酸酯和氟羟甲睾丸素之类的雄激素。

实施本发明方法所使用的剂量是，它允许预防治疗或最大的治疗反应。这些剂量能按照用药形式、所选择的特定产品和待治疗病人的原有特点而改变。一般地，这些剂量是治疗由非正常细胞增生而引起的生理失调

的治疗有效剂量。经常、必要地服用本发明的产品，以便达到所要求的治疗效果。某些病人对相对高的或低的剂量可能作出快速反应，然后需要维持低的剂量或无需这种维持。一般地，在开始治疗应使用低的剂量，必要时，用药的剂量越来越大，直到达到最佳效果为止。对于另外一些病人，根据所研究病人的生理需要，可能有必要每天服用维持剂量1-8次，优选地1-4次。某些病人只需每天使用一至二次药也是可能的。

对于人来说，其剂量一般是0.01-200mg/Kg。对于腹膜内的方法，其剂量一般是0.1-100mg/Kg,优选地是0.5-50mg/Kg，更优选地是1-10mg/Kg。对于静脉内的方法，其剂量一般是0.1-50mg/Kg,优选地是0.1-5mg/Kg，更优选地是1-2mg/Kg。应当理解，为了选择最适宜的剂量应该考虑用药方法、病人的体重、病人的一般健康状况、年龄和任何可能影响治疗效果的因素。

下述实例说明本发明的组合物。

实例

将实施例1得到的40mg产品溶解在1cm³Emulphor EL620和1cm³乙醇中，然后往这种溶液加18cm³生理盐水进行稀释。

通过加入生理盐水1小时内灌注使用这种组合物。