

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07J 63/00

A61K 31/575



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 99816940.4

[45] 授权公告日 2004 年 6 月 2 日

[11] 授权公告号 CN 1152046C

[22] 申请日 1999.9.9 [21] 申请号 99816940.4

[86] 国际申请 PCT/IN1999/000043 1999.9.9

[87] 国际公布 WO2001/018029 英 2001.3.15

[85] 进入国家阶段日期 2002.4.9

[71] 专利权人 达布尔研究基金会

地址 印度加济阿巴德

[72] 发明人 M·杰吉 S·拉曼多斯

P·拉詹德恩

M·J·阿曼德斯迪奎

审查员 戴年珍

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 林柏楠

权利要求书 2 页 说明书 18 页

[54] 发明名称 新的桦木酸衍生物,该衍生物的制备方法及其在治疗与血管生成有关肿瘤中的应用

[57] 摘要

本发明涉及具有抗血管生成活性的新的桦木酸衍生物,该衍生物的制备方法及其治疗与血管生成有关肿瘤的应用。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

MJ1103-RS	H	H	-OH	COCH=CH ₂	-CH(CH ₃) ₂
MJ1104-RS	H	H	-OCOC ₆ H ₄ (C ₃ H ₁₁)[4]	H	CH ₂ =C-CH ₃
MJ1108-RS	H	H	-OCOCH ₂ C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ [2,5]	H	CH ₂ =C-CH ₃
MJ1138-RS	H	H	-OCOC ₆ H ₄ (C ₇ H ₁₅)[4]	H	CH ₂ =C-CH ₃
MJ1161-RS	H	H	-OH	3-去氧 二氢桦木酸	-CH(CH ₃) ₂

o

2. 权利要求1的一种桦木酸衍生物或几种桦木酸衍生物的组合在制备治疗患者与肿瘤相关的血管生成的组合物中的用途。

3. 权利要求2的用途，其中所述患者是人、哺乳动物或其他动物。

4. 权利要求2的用途，其中桦木酸衍生物以在可药用添加剂、载体、稀释剂、溶剂、填料、润滑剂、赋形剂、粘合剂或稳定剂中的形式对患者给药。

5. 权利要求2的用途，其中桦木酸衍生物以片剂、锭剂、胶囊、粉剂、水悬浮液或油悬浮液、糖浆、酏剂、植入物或水溶液的形式给药。

6. 权利要求2的用途，其中对人而言，桦木酸衍生物或其组合的剂量是1.0 - 200 mg/kg/天。

7. 权利要求2的用途，其中桦木酸衍生物或其组合对患者全身给药。

新的桦木酸衍生物，该衍生物的制备方法及其在
治疗与血管生成有关肿瘤中的应用

发明领域

本发明涉及新的桦木酸衍生物和含有桦木酸衍生物的组合物，桦木酸衍生物的制备方法以及使用该衍生物治疗肿瘤和这类增生疾病的方法。本发明还涉及该新的桦木酸衍生物在抑制和/或预防与肿瘤有关血管生成，特别是与前列腺、肺、卵巢和结肠癌有关的血管生成中的应用。

发明背景

桦木酸是五环三萜烯。它衍生自几种天然(植物)来源。它还可以通过化学方法由桦木醇获得，桦木醇大量存在于白桦树(*Betula alba*)的外皮中。已发现，桦木酸选择性地杀死人黑素瘤细胞(*Nature Medicine*, Vol. 1 (10), 1995, WO 96/29068)。使用人黑素瘤细胞系 Mel-1、Mel-2 和 Mel-4 对桦木酸细胞毒性的可能性进行试验。通过用桦木酸处理，所有细胞系的生长被显著抑制。还使用无胸腺小鼠对桦木酸对抗黑素瘤细胞系的效能进行试验。它似乎是通过诱导癌细胞的细胞程序死亡发生作用的。

桦木酸及其某些衍生物的抗癌活性已经用皮下植入小鼠肉瘤 180 细胞的裸鼠 (JP 87, 301, 580)，其体外抑制 p388 淋巴细胞白血病细胞的生长 (Choi, Y-H 等, *Planta Medica* Vol. XLVII, 511-513, 1988)，以及抑制癌细胞的生长、特别是通过抑制鸟氨酸脱羧酶发生作用 (Yasukawa, K 等, *Oncology* 48: WO 95/04526) 等得以证明。

最近，本申请人报道了桦木酸及其衍生物的抗白血病和抗淋巴瘤活性以及抗前列腺癌、抗肺癌和抗卵巢癌活性，其 ED_{50} 值小于 $4.0 \mu\text{g/ml}$ 。(1998 年 3 月 18 日提交的美国申请 09/040,856 和 1999 年 2 月 17 日提交的美国申请 09/251,309)。

此外，最近本申请人在其 1998 年 10 月 6 日提交的美国申请 09/166,809

中报道了桦木酸及其衍生物的抗血管生成活性，其中桦木酸及其衍生物显示抑制内皮细胞在 Matrigel 涂覆的表面上生长时形成管样结构 (TLS)。内皮细胞抗增殖活性以及抗-TLS 活性暗示了桦木酸衍生物的抗血管生成活性。

Anderson 等 (WO 95/04526) 曾提到，对于某些扩散至患者全身的癌症，必然会发生称作转移，细胞-细胞粘连的过程。特别是，癌细胞一定从其原发部位移行并进入血管以便于其远距离转移。已知某些癌细胞通过其细胞表面的 E-选择蛋白配体与 E-选择蛋白粘附，并且这是转移过程的一个组成部分。桦木酸及其衍生物干扰选择蛋白的结合。桦木酸抑制 P-选择蛋白与 2, 3, sLex (与 P-选择蛋白结合的已知化合物) 结合，其 IC_{50} 值为 125 μ M。它还以剂量依赖的方式抑制 P-选择蛋白与 HL-60 细胞结合，其 IC_{50} 值为 0.75 mM。桦木酸及其衍生物还明显干扰结肠癌细胞 LS174T 与 E-选择蛋白结合。

Dasgupta 等 (WO 96/29068) 公开了用活性化合物桦木酸抑制肿瘤生长的方法和组合物。该发明提供了用天然产物衍生的化合物抑制肿瘤生长、尤其是抑制黑素瘤生长的方法和组合物。本发明还提供了用桦木酸预防癌细胞生长和蔓延的治疗方法，其中桦木酸以局部制剂形式使用。

Pezzuto 等 (美国专利 5,869,535) 公开了用桦木酸或其衍生物探查抑制肿瘤生长的方法和组合物。桦木酸已经从 *Ziziphus mauritiana* 的干部树皮中分离出来，通过选择性细胞毒性方式抗人癌细胞系中的黑素瘤，根据生物活性的特征、使用培养的人黑素瘤细胞 (MEL-2) 作为探测器分段进行生物测定，并且已经得到作为活性化合物的桦木酸。所得桦木酸可用于抑制肿瘤生长，或者可以转化为衍生物以预防或抑制肿瘤生长。该发明还提供了用桦木酸预防癌细胞生长或蔓延的治疗方法，其中桦木酸或其衍生物以局部制剂的形式使用。已发现，桦木酸体外抑制 MEL-2 细胞的生长。但是，桦木酸不影响所试验的其他细胞系 [A431 (鳞状细胞)，BC-1 (乳腺)，COL-2 (结肠)，HT1080 (肉瘤)，KB (人口腔表皮样癌)，LNCaP (前列腺)，LU-1 (肺)，U373 (神经胶质瘤) 和 ZR-75-1 (乳腺)] (即 ED_{50} 值大于 20 μ g/ml)。

Lee 等 (W0 96/39033) 公开了桦木酸和二氢桦木酸酰基衍生物具有有效的抗-HIV 活性。已经对其 C₃-羟基, C₁₇-羧酸和 C₂₀-外亚甲基进行了修饰。抗-HIV 分析显示了桦木酸和二氢桦木酸衍生物在急性感染 H9 淋巴细胞中的有效抗-HIV 活性, 其 EC₅₀ 值分别小于 $1.7 \times 10^{-5} \mu\text{M}$ 。

发明目的

本发明提供了通过施用药物有效剂量的桦木酸衍生物治疗血管生成的方法。本发明还提供了新的桦木酸衍生物以及含有这些衍生物和可药用添加剂、稀释剂、载体和赋形剂的组合物, 组合物中含有或者不含桦木酸。

本发明的另一目的是提供用于抑制血管生成的新的桦木酸衍生物。

本发明的另一目的是提供用天然产物衍生的化合物及其衍生物治疗、抑制和/或预防血管生成的化合物和组合物。

本发明的另一目的是提供用桦木酸衍生物抑制血管生成的治疗方法, 其中该衍生物全身给药。

本发明的再一目的是通过使用天然产物衍生的化合物、例如桦木酸或其衍生物, 克服与常规抗血管生成化疗剂有关的高毒性问题。

本发明的又一目的是通过使用易于获得的半合成的桦木酸衍生物, 克服与合成抗血管生成抗癌药不足的问题。

本发明的另一目的是通过使用易得的天然产物衍生的化合物、例如桦木酸及其衍生物, 克服合成抗血管生成剂高成本的问题, 预期桦木酸及其衍生物比其他化疗药便宜。

本发明的这些和其他目的通过下面的发明描述将变得清晰可见, 下面的描述不是旨在限制本发明的精神和范围, 而仅仅是对本发明优选具体实施方案的说明。

发明概述

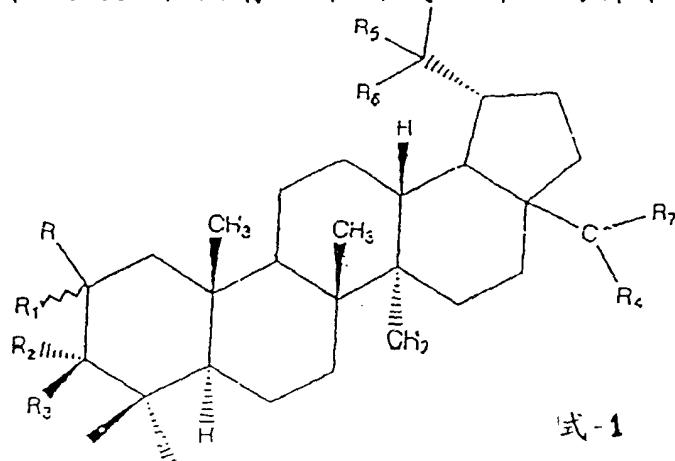
通过提供新的本发明所述的式 1 和 2 桦木酸衍生物实现了本发明的上述和其他目的。

发明详述

本发明提供了适用于预防/抑制血管生成的药物组合物。桦木酸衍生物抑制内皮细胞增殖并具有高的内皮细胞特异性,因此专一地指向内皮细胞。该衍生物还抑制内皮细胞在 Matrigel 涂覆的表面上生长时形成管样结构 (TLS)。内皮细胞抗增殖活性以及抗-TLS 活性非常强烈地暗示了桦木酸衍生物的抗血管生成活性。

该方法包括施用治疗有效量的桦木酸衍生物,可以是仅仅为桦木酸衍生物,也可以是含有该衍生物的药物组合物,以杀死、抑制或预防与肿瘤有关内皮细胞的增殖。在优选的实施方案中,可以将可药用载体、稀释剂、赋形剂和/或溶剂与桦木酸/或其衍生物一起使用。本发明的治疗方法尤其适用于抑制血管生成。

新的桦木酸衍生物具有如下面式 1 所示的桦木酸的基本结构。



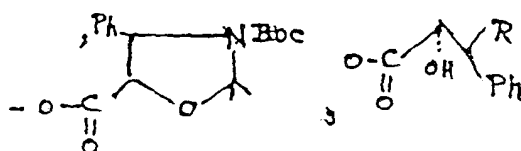
其中 R、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆ 和 R₇ 独立地或组合表示下列基团:

R 是 H;

R₁ 是 H、Br、Cl、F 或 I;

R₂ 是 H 并且 R₃ 是 OH、OCO(CH₂)_nCH₃ (其中 n = 0 - 14)、OCOC(CH₃)₃、OCO(CH₂)_nX (其中 n = 1 - 7, X = H、Cl、Br、F)、OCOCH₂C₆H_nX [n = 2 - 4, X = H、Cl、Br、F、I、CN、NO₂、NH₂、CF₃、CHCl₂、OH、OCH₃、OC₂H₅、CHCl₂ 或 C_nH_{2n+1} (n = 1 - 7)]、OSO₂(CH₂)_nX (其中 n = 1 - 7, X = H 或 Cl)、OSO₂ONH₂、OCOC₆H_nX [n = 0 - 4, X = H、Cl、Br、F、I、CN、NO₂、NH₂、CF₃、OH、OCH₃、OC₂H₅、CHCl₂ 或 C_nH_{2n+1} (n = 1 - 7)]、NH₂、NH(CH₂)_nOR [(n = 2 - 4), R = H 或 COCH₃]、NHR、N(R)² [其中 R = CH₃、C₂H₅、C₃H₇、C₄H₉]、NHC₆H_nX、NHCH₂C₆H_nX (其中 n

= 2-4)、 $\text{NHCH}_2\text{C}_{10}\text{H}_n\text{X}$ ($n = 2-7$) [$\text{X} = \text{H}$ 、 Cl 、 Br 、 F 、 I 、 CHCl_2 、 CN 、 CF_3 、 CHCl_2 、 OH 、 OCH_3 、 OC_2H_5 或 $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ ($n = 1-7$)]、 RCH_2NOH ($\text{R} = \text{H}$ 、 CH_3 、 C_2H_5 、 C_3H_7 、 C_4H_9)、 NHOR ($\text{R} = \text{H}$ 、 COCH_3 、 $\text{COC}_6\text{H}_n\text{X}$ 、 $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_n\text{X}$ 、 $\text{OC}_6\text{H}_n\text{X}$) [$n = 2-4$ 、 $\text{X} = \text{Cl}$ 、 Br 、 F 、 I 、 CF_3 、 CHCl_2 、 CN 、 NO_2 、 CH_3 、 NH_2 、 OH 、 OCH_3 、 OC_2H_5 或 $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ ($n = 1$ to 7)]、 $\text{N=CHC}_6\text{H}_n\text{X}$ (其中 $n = 2-4$)、 $\text{N=CHC}_{10}\text{H}_n\text{X}$ ($n = 2-6$) [$\text{X} = \text{H}$ 、 Cl 、 Br 、 F 、 I 、 CF_3 、 CN 、 NO_2 、 NH_2 、 OH 、 OCH_3 、 OC_2H_5 或 $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ ($n = 1-3$)]、 $\text{OCO}(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ ($n = 1-8$)、 $\text{NHCO}(\text{CH}_2)_n\text{X}$ ($\text{X} = \text{H}$ 、 Cl 或 Br 、 $n = 1-4$)、 $\text{NHCOC}_6\text{H}_n\text{X}$ 、 $\text{NHCOC}_{10}\text{H}_n\text{X}$ ($n = 2-6$)、 $\text{NHCOCH}_2\text{C}_6\text{H}_n\text{X}$ ($n = 2-4$)、 $\text{NHCOCH}_2\text{C}_{10}\text{H}_n\text{X}$ ($n = 2-6$) [$\text{X} = \text{Cl}$ 、 Br 、 F 、 I 、 CF_3 、 CN 、 NO_2 、 NH_2 、 OH 、 OCH_3 、 OC_2H_5 、 CHCl_2 或 $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ ($n = 1-7$)]、 $\text{NHCOC}_6\text{H}_4\text{COOH}$ 、 $\text{NHCOC}_6\text{H}_n(\text{COOH})\text{X}$ [其中 $n = 2$ 或 3 、 $\text{X} = \text{H}$ 、 Cl 、 Br 、 F 、 NO_2 或 NH_2)、 $\text{OCOC}_6\text{H}_4\text{COOH}$ 、 $\text{OCOC}_6\text{H}_n(\text{COOH})\text{X}$ (其中 $n = 2$ 或 3 、 $\text{X} = \text{H}$ 、 Cl 、 Br 、 F 、 NO_2 或 NH_2)、 OCOCHRR_1 ($\text{R} = \text{H}$ 、 CH_3 或 Ph ； $\text{R}_1 = \text{OH}$ 、 Cl 、 Br 或 OCOCH_3)、 $\text{NHNHC}_6\text{H}_n\text{X}$ ($n = 2-4$)、 $\text{NHNHCH}(\text{OH})\text{C}_6\text{H}_n\text{X}$ ($n = 2-4$)、 $\text{NHNHC}_{10}\text{H}_n\text{X}$ ($n = 2-6$)、 $\text{NHNHCH}(\text{OH})\text{C}_{10}\text{H}_n\text{X}$ ($n = 2-6$) [$\text{X} = \text{Cl}$ 、 Br 、 F 、 I 、 OH 、 OCH_3 、 OC_2H_5 、 NO_2 、 NH_2 、 CHCl_2 、 CF_3 或 $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ ($n = 1-7$)]、 $\text{OCOCH}=\text{C}(\text{R})^2$ (R 是 H 、 CH_3 或 C_2H_5)、 O-CO-CH=CH-COOH 、 $\text{O-CO-C}(\text{Br})=\text{CHCOOH}$ 、 $\text{OCOCH}_2\text{C}(\text{R})^2\text{COOH}$ ($\text{R} = \text{H}$ 或 CH_3)、 $\text{OCO}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ ($n = 0-3$)、



[$\text{R} = \text{NH}_2$ 、 $\text{NHC}_6\text{H}_n\text{X}$ ($n = 2-4$)、 $\text{NHC}_{10}\text{H}_n\text{X}$ ($n = 2-6$)、 $\text{NHCO}(\text{CH}_2)_n\text{X}$ ($n = 1-16$) [$\text{X} = \text{H}$ 、 Cl 、 F 、 Br]、 $\text{NHCOC}_6\text{H}_n\text{X}$ 、 $\text{NHCOCH}_2\text{C}_6\text{H}_n\text{X}$ ($n = 2-4$)、 $\text{NHCOC}_{10}\text{H}_n\text{X}$ ($n = 2-6$)、 $\text{N=CHC}_6\text{H}_n\text{X}$ ($n = 2-4$)、 $\text{N=CHC}_{10}\text{H}_n\text{X}$ ($n = 2-6$)、 $\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_n\text{X}$ ($n = 2-4$)、 $\text{NHCH}_2\text{C}_{10}\text{H}_n\text{X}$ ($n = 2-6$) [$\text{X} = \text{H}$ 、 Cl 、 Br 、 F 、 I 、 CN 、 NO_2 、 NH_2 、 CF_3 、 CHCl_2 、 OCH_3 、 OC_2H_5 或 $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ ($n = 1-7$)、 $\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_n\text{X}$ ($n = 1-7$)、 $\text{NHSO}_2\text{C}_6\text{H}_n\text{X}$ ($n = 2-4$) [$\text{X} = \text{H}$ 、 Cl 、 Br 、 F 、 CH_3 、 NO_2 或 NH_2]、

R_2 与 R_3 一起为 O 、 $\text{NNHC}_6\text{H}_n\text{X}$ 、 $\text{NNHCOC}_6\text{H}_n\text{X}$ ($n = 2-4$)、 $\text{NNHC}_{10}\text{H}_n\text{X}$ ($n = 2-6$)、

$\text{NNHCOC}_{10}\text{H}_n\text{X}$ ($n = 2 - 6$)、 $\text{NC}_6\text{H}_n\text{X}$ ($n = 2 - 4$)、 $\text{NC}_{10}\text{H}_n\text{X}$ ($n = 2 - 6$) [$\text{X} = \text{H}$ 、 Cl 、 Br 、 F 、 I 、 CN 、 NO_2 、 NH_2 、 CF_3 、 CHCl_2 、 OH 、 OCH_3 、 OC_2H_5 或 $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ ($n = 1 - 7$)]、 $\text{NNHC}_6\text{H}_n\text{BrX}$ [$(n = 2 \text{ 或 } 3)$, $\text{X} = \text{F}$ 、 Cl 、 NO_2 、 NH_2 、 OCH_3 、 OC_2H_5 、 $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ ($n = 1 - 7$)]、 NOSO_3H 、 N-OX 、 NHOX [X 是 H 、 CH_3 、 C_2H_5 、 COCH_3 、 $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ 、 $\text{COC}_6\text{H}_n\text{X}$ 、 $\text{C}_6\text{H}_n\text{X}$ 、 $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_n\text{X}$ [$(n = 2 - 4)$, $\text{X} = \text{H}$ 、 Cl 、 Br 、 F 、 I 、 CN 、 NO_2 、 NH_2 、 OH 、 OCH_3 、 OC_2H_5 、 $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ ($n = 1 - 7$)、 CF_3 或 CHCl_2]]、 NNHR [R 是 CH_3 、 C_2H_5 、 $\text{C}_2\text{H}_4\text{OY}$, $\text{Y} = \text{H}$ 、烷基、苯基、苄基或其具有 Cl 、 Br 、 F 、 I 、 NO_2 、 NH_2 、 CF_3 、 CHCl_2 、 OH 、 OCH_3 、 OC_2H_5 或 $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ ($n = 1 - 7$) 的取代衍生物],

R_7 是 O 并且 R_4 是 H 、 OH 、 Cl 、 N_3 、 NH_2 、 OR ($\text{R} = \text{CH}_3$ 、 C_2H_5 、 C_3H_7 、 C_4H_9)、 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{COY}$ ($n = 1 - 3$) [$\text{Y} = \text{OH}$ 、 OCH_3 、 OC_2H_5 、 Cl 、 CN 、 N_3 、 NH_2]、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OY}$ [$\text{Y} = \text{H}$ 、 CH_3 、 C_2H_5 、 COCH_3]、 $\text{OCOCH}=\text{C}(\text{R})^2$ ($\text{R} = \text{H}$ 、 CH_3 或 C_2H_5)、 $\text{OCO}(\text{CH}_2)_n\text{X}$ ($n = 1 - 16$)、($\text{X} = \text{H}$ 、 Cl 、 F 或 Br)、 $\text{OCOC}_6\text{H}_n\text{X}$ ($n = 0 - 4$)、 $\text{OCOCH}_2\text{C}_6\text{H}_n\text{X}$ ($n = 2 - 4$) [$\text{X} = \text{H}$ 、 Cl 、 Br 、 F 、 I 、 CN 、 NO_2 、 CF_3 、 CHCl_2 、 OH 、 OCH_3 、 OC_2H_5 或 $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ ($n = 1 - 7$)]、 $\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ ($n = 0 - 9$)、 $\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ ($n = 1 - 8$)、 OCH_2CHO 、 $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{NOX}$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHOX}$ [$\text{X} = \text{H}$ 、 CH_3 、 $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ 、 OCOCH_3 、 OCOC_6H_5 、苯基或苄基取代的衍生物]、 $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{NNHC}_6\text{H}_n\text{X}$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHNHC}_6\text{H}_n\text{X}$ ($n = 2 - 4$)、 $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{NNHC}_{10}\text{H}_n\text{X}$ ($n = 2 - 6$)、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHNHC}_{10}\text{H}_n\text{X}$ [$\text{X} = \text{H}$ 、 Cl 、 Br 、 F 、 I 、 CN 、 CF_3 、 CHCl_2 、 NO_2 、 NH_2 、 OH 、 OCH_3 、 OC_2H_5 或 $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$) ($n = 1 - 7$)]、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R})^2$ ($\text{R} = \text{H}$ 、 CH_3 、 C_2H_5 、 C_3H_7 、 C_4H_9 、 C_6H_5 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ 或其取代衍生物例如 Cl 、 Br 、 CN 、 F 、 I 、 NO_2 、 NH_2 、 CF_3 、 CHCl_2 、 OH 、 OCH_3 、 OC_2H_5 或 $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ ($n = 1 - 7$)]、

R_4 是 H 并且 R_7 是 NOH 、 NHOR 、 N-OR [R 是 H 、 CH_3 、 C_2H_5 、 $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ 、 COCH_3 、 $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_n\text{X}$ 、 $\text{COC}_6\text{H}_n\text{X}$ ($n = 2 - 4$), $\text{X} = \text{Cl}$ 、 Br 、 F 、 I 、 CN 、 NO_2 、 NH_2 、 OH 、 OCH_3 、 OC_2H_5 、 CF_3 、 CHCl_2 或 $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ ($n = 1 - 7$)]、 RCH_2NOH ($\text{R} = \text{H}$ 、 CH_3 或 C_2H_5)、 NH_2 、 $\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_n\text{X}$ ($n = 1 - 7$)、 $\text{NHSO}_2\text{C}_6\text{H}_n\text{X}$ ($n = 2 - 5$) [$\text{X} = \text{H}$ 、 Cl 、 Br 、 CH_3 、 NO_2 或 NH_2]、 $(\text{NR})^2$ (R 是 H 、 CH_3 、 C_2H_5 、 C_3H_7 、 C_4H_9 、苯基或苄基或其取代衍生物)、 $\text{N}=\text{CHC}_6\text{H}_n\text{X}$ 、 $\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_n\text{X}$ ($n = 2 - 4$)、 $\text{N}=\text{CHC}_{10}\text{H}_n\text{X}$ 、 $\text{NHCH}_2\text{C}_{10}\text{H}_n\text{X}$ [$(n = 2 - 6)$, $\text{X} = \text{H}$ 、 Cl 、 Br 、 F 、 I 、 CN 、 NO_2 、 NH_2 、 CF_3 、 CHCl_2 、 OH 、 OCH_3 、 OC_2H_5

或 C_nH_{2n+1} ($n = 1 - 7$)], $NNHC_6H_nX$ 、 $NHNHC_6H_nX$ 、 $NHNHCH(OH)C_6H_nX$ 、 $NNHCOC_6H_nX$ ($n = 2 - 4$)、 $NNHC_{10}H_nX$ 、 $NNHCOC_{10}H_nX$ 、 $NHNHC_{10}H_nX$ 、 $NHNHCH(OH)C_{10}H_nX$ [其中 $n = 2 - 6$, $X = H$ 、 Cl 、 Br 、 F 、 I 、 CN 、 NO_2 、 NH_2 、 OH 、 OCH_3 、 OC_2H_5 、 C_nH_{2n+1} ($n = 1 - 7$)], $NHCOR$ [R 是 CH_3 、 CH_2Cl 、 $CHCl_2$ 、 CCl_3 、 C_2H_5 、 C_2H_4Cl 、 C_3H_7 、 C_3H_6OH 、 C_3H_6Cl 、 C_6H_5 、 C_6H_nX 、 $CH_2C_6H_nX$ 、 $COCH_2C_6H_nX$ ($n = 2 - 4$)、 $C_{10}H_nX$ 、 $CH_2C_{10}H_nX$ 、 $COCH_2C_{10}H_nX$ ($n = 2 - 6$)、 $X = Cl$ 、 Br 、 CN 、 F 、 I 、 NO_2 、 NH_2 、 CF_3 、 OH 、 OCH_3 、 OC_2H_5 、 $CHCl_2$ 或 C_nH_{2n+1} ($n = 1 - 7$)],

R_5 是 H 或 Br , R_6 是 CH_3 、 CH_2Br 、 CH_2OR [R 是 $CO(CH_2)_nX$ 、($n = 1 - 7$; $X = H$ 、 Cl 、 Br 或 F)、 CHO 、 $CHNOY$ 、 CH_2NHOY [$Y = H$ 、 CH_3 、 C_2H_5 、 $SO_2C_6H_5$ 、 $SO_2C_6H_4CH_3$ 、 $CH_2C_6H_nX$ 、 C_6H_nX ($n = 2 - 4$), $X = H$ 、 Cl 、 Br 、 F 、 I 、 CN 、 NO_2 、 NH_2 、 CF_3 、 $CHCl_2$ 、 OH 、 OCH_3 、 OC_2H_5 、 C_nH_{2n+1} ($n = 1 - 7$)], RCH_2NOH [其中 R 是 H 、 CH_3 、 C_2H_5 、 C_3H_7 、 C_4H_9], CH_2NH_2 、 CH_2NHR 或 $CH_2N(R)^2$ [R 是 CH_3 、 C_2H_5 、 C_3H_7 、 C_4H_9 、 C_6H_5 、 C_6H_nX 或 $CH_2C_6H_nX$ 、 $COCH_2C_6H_nX$ ($n = 2 - 4$)、 $CH_2C_{10}H_nX$ 、 $COCH_2C_{10}H_nX$ ($n = 2 - 6$) [$X = H$ 、 Cl 、 Br 、 F 、 CN 、 I 、 NO_2 、 NH_2 、 OH 、 OCH_3 、 OC_2H_5 、 CF_3 、 $CHCl_2$ 或 C_nH_{2n+1} ($n = 1 - 7$)], $COOH$ 、 $COC1$ 、 $CONHR$ (R 是烷基或芳基取代的基团)、 $CO-OCOR$ (R 是烷基或芳基取代的基团)、 $COCH_2COR$ (R 是 OH 、 OCH_3 、 OC_2H_5 、 NH_2 或 Cl)、 $COCH_2CH_2OR$ [R 是 H 、 $CO(CH_2)_nX$ ($n = 1 - 16$)、 COC_6H_nX 、 $COCH_2C_6H_nX$ ($n = 2 - 4$, $X = H$ 、 Cl 、 Br 、 CN 、 F 、 I 、 NO_2 、 NH_2 、 CF_3 、 $CHCl_2$ 、 OH 、 OCH_3 、 OC_2H_5 或 C_nH_{2n+1} ($n = 1 - 7$)], $COO(CH_2)_nH$ ($n = 1 - 5$)、 $COO(CH_2)_nCOY$ ($n = 1 - 5$, $Y = OH$ 、 OCH_3 、 OC_2H_5 、 Cl 或 Br)、 $CH=NC_6H_nX$ ($n = 2 - 4$)、 $CH=NC_{10}H_nX$ ($n = 2 - 6$)、 $CH=NNHC_6H_nX$ 、 $CH=NNHCOC_6H_nX$ ($n = 2 - 4$)、 $CH=NNHC_{10}H_nX$ 、 $CH=NNHCOC_{10}H_nX$ ($n = 2 - 6$)、 $CH_2NHNHC_6H_nX$ ($n = 2 - 4$)、 $CH_2NHNHC_{10}H_nX$ ($n = 2 - 6$)、 $CH_2NHNHCH(OH)C_6H_nX$ ($n = 2 - 4$)、 $CH_2NHNHCH(OH)C_{10}H_nX$ ($n = 2 - 6$) [其中 $X = H$ 、 Cl 、 Br 、 F 、 I 、 CN 、 CF_3 、 NO_2 、 NH_2 、 $CHCl_2$ 、 OH 、 OCH_3 、 OC_2H_5 或 C_nH_{2n+1} ($n = 1 - 7$)],

R_5 和 R_6 一起为 O 、 OH 、 $O(CH_2)_nX$ ($n = 1 - 6$, $X = H$ 、 Cl 或 Br)、 $OCOC_6H_nX$ 、 $OCOCH_2C_6H_nX$ [$n = 2 - 5$, $X = Cl$ 、 Br 、 F 、 I 、 CN 、 NO_2 、 NH_2 、 CF_3 、 OH 、 OCH_3 、

OC₂H₅ 或 C_nH_{2n+1} (n = 1 - 7)]、O(CH₂)_nCOOH (n = 1 - 3)、NOR、NHOR (R = H、CH₃、C₂H₅、C₃H₇、COCH₃、COC₆H₅、苯基或苄基取代的衍生物)、NH₂、(NR)² (R = H、CH₃、C₂H₅、C₃H₇、C₄H₉、C₆H_nX、CH₂C₆H_nX; n = 2 - 5、X = Cl、Br、F、I、CF₃、CN、NO₂、NH₂、OH、OCH₃、OC₂H₅、C_nH_{2n+1} (n = 1 - 7)]、NHCO(CH₂)_nX [n = 1 - 16, X = Cl 或 Br]、NHCOC₆H_nX、NHCOC₂C₆H_nX (n = 2 - 4)、NHCOC₁₀H_nX、NHCOC₂C₁₀H_nX (n = 2 - 6) (X = Cl、Br、F、I、CN、CF₃、NO₂、NH₂、OH、OCH₃、OC₂H₅、C_nH_{2n+1} (n = 1 - 7)]、N=CHC₆H_nX (n = 2 - 4)、N=CHC₁₀H_nX (n = 2 - 6)、NHCH₂C₆H_nX (n = 2 - 5)、NHCH₂C₁₀H_nX (n = 2 - 6)、NNHC₆H_nX、NC₆H_nX、NHC₆H_nX (n = 2 - 4)、NC₁₀H_nX、NHC₁₀H_nX、NNHC₁₀H_nX (n = 2 - 6)、NNHCOC₆H_nX (n = 2 - 4)、NNHCOC₁₀H_nX (n = 2 - 6)、NR [R = C₆H_nX (n = 2 - 5)、C₁₀H_nX (n = 2 - 7) [X = H、Cl、Br、Cl、F、I、CN、NO₂、NH₂、CF₃、CHCl₂、OCH₃、OC₂H₅、OH 或 C_nH_{2n+1} (n = 1-7)]]。

桦木酸衍生物的制备

下列方法单独或者组合使用以制备本发明的衍生物。

实施例 1

制备 3-o-酰基衍生物

方法 1: 用合适的酸酐在室温处理在有机碱中的底物约 4-16 小时。可用于该方法的酸酐的实例由通式 (RCH₂CO₂)₂O 表示, 其中 R=H、CH₃、C₂H₅ 等。蒸发反应混合物、加入水并用有机溶剂萃取进行该反应。有机层用无水硫酸钠干燥, 蒸发, 并使残余物结晶, 分别得到相应的纯的 3-o-酰基衍生物。可用于该方法的有机碱的实例是 TEA、吡啶和 DMPA。

方法 II: 如方法 1 所述, 用合适的酰氯处理在卤代有机溶剂中的底物。该反应如方法 I 所述进行后处理, 得到相应的纯的 3-o-酰基衍生物。可以使用的酰氯的实例是 RCH₂(CH₂)_nCOCl, (其中 R=H、Cl 或 F、Br, 并且 n=0 - 9) 或 RCH₂(CH)_nXCOC(=O)Cl (其中 R=H, X=OH、OCOCH₃ 并且 n=1)。卤代溶剂可以选自 CCl₄、CH₂Cl₂ 或 C₆H₅CH₃ 等。

实施例 2

制备 3-氧代衍生物

在正常的反应条件下，将底物溶解在有机溶剂中，并加入常规的氧化剂。该反应如方法 I 所述进行后处理，得到相应的纯的 3-氧代衍生物。

可以使用的氧化剂的实例是 CrO_3/Py 、 $\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ 或 CrO_3/AcOH 等。正常的反应条件是在 0°C 至室温搅拌底物与氧化剂数小时。有机溶剂可以选自丙酮、 CH_2Cl_2 、 AcOH 或其混合物等。

实施例 3

制备 2, 20, 29-三溴-3-氧代衍生物

将按照实施例 3 的方法制备的 3-氧代桦木酸衍生物溶解在卤代有机溶剂中。向其中滴加在相同溶剂中的液溴，并将温度保持在 $0-10^\circ\text{C}$ 。使反应混合物恢复至室温，并搅拌数小时。该反应如实施例 2 方法 I 所述进行后处理。有机层用 5-10% 碱水溶液洗涤并蒸发。使产物结晶，得到纯的 2, 20, 29-三溴-3-氧代衍生物。可以使用的卤代溶剂的实例是 CCl_4 、 CH_2Cl_2 和 CHCl_3 等；可以使用的碱水溶液的实例是碱金属的碳酸氢盐或碳酸盐水溶液等。

桦木酸的 3-氧代-衍生物、二氢桦木酸或其衍生物可用于实施例 4、5、8、10 和 14 的方法。

实施例 4

制备 3-肟基衍生物

将 3-氧代衍生物与醇溶剂例如甲醇、乙醇和 丙醇等混合。向其中加入羟胺、苯基羟胺或苄基羟胺或其取代的衍生物和乙酸钠。使该混合物回流数小时。将反应混合物蒸发至干。该反应如实施例 2 方法 I 所述进行后处理，得到粗制 3-肟基衍生物，使其结晶，得到相应的纯的 3-肟基衍生物。

实施例 5

制备 3-氧代衍生物的苯腙

将苯胂或其苯基取代的类似物或其盐和乙酸钠加入溶解在醇溶剂例如甲醇、乙醇和丙醇等中的 3-氧代衍生物中，并使其回流约 4 小时。该反应如实施例 2 方法 I 所述进行后处理，得到相应的纯的苯胂衍生物。

实施例 6

制备 17 和/或 20-羧基烷基羧酸酯

向溶解在无水二甲基甲酰胺中的底物中加入氢化钠，并在室温搅拌该混合物约 2 小时。向上述反应混合物中加入合适的卤代烷基羧基酯，并在室温搅拌该混合物 16-20 小时。该反应如实施例 2 方法 I 所述进行后处理，得到纯的 17 和/或 20-羧基烷基羧酸酯衍生物。可以使用的卤代烷基羧基酯的实例是乙酸甲酯或乙酸乙酯的氯或溴衍生物、或者丙酸酯的氯或溴衍生物等。

实施例 7

制备 17 和/或 20-羧基烷基羧酸

将 17 和/或 20-羧基烷基羧酸酯溶解在醇溶剂例如甲醇、乙醇或丙醇等中，或者类似地向其中加入氢氧化物例如氢氧化钠或氢氧化钾等。将该混合物温热至 40-50℃，保持 2-4 小时。如实施例 2 方法 1 所述对反应混合物进行处理，得到纯的 17 或 20-羧基烷基羧酸衍生物。

实施例 8

制备 2-溴-3-氧代衍生物：

将 3-氧代-二氢桦木酸衍生物溶解在卤代有机溶剂例如 CCl_4 、 CH_2Cl_2 或 CHCl_3 等中。保持温度在 0-10℃，向其中滴加溶解在相同溶剂中的液溴。使反应混合物恢复至室温，并保持数小时。以常规方法对该混合物进行后处理，有机层用 5-10% 碱水溶液洗涤，然后用水洗涤。蒸发并结晶，得到纯的 2-溴-3-氧代衍生物。可以使用的碱水溶液的实例是碱金属的碳酸氢盐或碳酸盐水溶液等。

实施例 9

制备 20, 29-二溴衍生物:

将桦木酸或其衍生物(除了 3-氧代-桦木酸或其衍生物之外)溶解在卤代有机溶剂中。向其中滴加溶解在相同溶剂中的液溴, 并保持温度在 0-10℃。使反应混合物恢复至室温并搅拌数小时。如实施例 2 方法 I 所述对反应混合物进行后处理。有机层用 5-10%的碱水溶液洗涤并蒸发。使产物结晶, 得到纯的 20, 29-二溴衍生物。

可以使用的卤代溶剂的实例是 CCl_4 、 CH_2Cl_2 和 CHCl_3 等。

实施例 10

制备 3-氨基衍生物

- a] 将 3-肟基衍生物溶解在冰醋酸中, 并在氧化铂催化剂存在下、在氢气氛 (60-70psi) 下振摇数小时。将反应混合物过滤、真空蒸发母液以除去冰醋酸, 残余物以常规方法处理, 得到相应的 3-氨基衍生物。
- b] 将 3-氧代衍生物溶解在加有硫酸铵和硼氢化钠的甲醇中, 并回流 2-4 小时。将反应混合物蒸发至干, 加入水, 滤出固体, 结晶, 得到 3-氨基衍生物。

实施例 11

制备 3-o-苯甲酰基衍生物

在室温, 用合适的苯甲酰氯处理在有机碱中的底物约 6-16 小时。可以使用的苯甲酰氯的实例由通式 $\text{R}_n(\text{Ar})\text{CoCl}$ 表示, 其中 $n = 1-3$, $\text{R} = \text{H}$ 、 Cl 、 Br 、 F 、 CF_3 并且 $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$ 、 C_6H_4 、 C_6H_3 或 C_6H_2 。通过加入水并用有机溶剂萃取对反应物进行后处理。有机层用无水硫酸钠干燥, 蒸发, 并使残余物结晶, 分别得到纯的 3-o-苯甲酰基衍生物。可以使用的有机碱的实例是吡啶、哌啶。

实施例 12

制备 3-o-甲磺酸基衍生物

将底物溶解在卤代溶剂中，并在 5 - 10℃ 向其中缓缓加入甲磺酰氯。在室温搅拌该混合物 2-4 小时。通过用水洗涤有机层对反应混合物进行后处理。有机层用无水硫酸盐干燥、过滤、蒸发至干得到残余物，残余物从乙腈中结晶，得到纯的 3-o-甲磺酸基衍生物。

实施例 13

制备 3-苯基胍基或其苯基取代的衍生物

将桦木酸的 3-苯胍或其苯基取代的衍生物或二氢桦木酸溶解在冰醋酸中，并在铂海绵催化剂存在下、在氢气氛 (50-70-psi) 下振摇 3-5 小时。将反应混合物过滤，真空蒸发母液以除去冰醋酸，并将残余物从醇溶剂中结晶，得到纯的 3-苯基胍基或其苯基取代的衍生物。所用醇溶剂是甲醇、乙醇或异丙醇。

实施例 14

制备 3-N-羟基乙基衍生物

将 3-氧代衍生物溶解在无水醇溶剂例如甲醇/乙醇中，并向其中加入 15-20% 盐酸醇溶液和 2-氨基乙醇，并在室温搅拌 30-60 分钟。向其中加入氰基硼氢化钠并在室温进一步搅拌约 72 小时。加入水，然后滤出固体，得到粗产物，该粗产物从乙醇中结晶，得到纯的 3-N-羟基乙基衍生物。

实施例 15

制备 3-N-亚苄基衍生物

将 3-氨基衍生物溶解在醇溶剂例如甲醇/乙醇中，并在有或无碱性碳酸盐例如碳酸钠或碳酸钾存在下、向其中加入苯甲醛或取代的苯甲醛衍生物。在室温至约 50℃ 搅拌该混合物数小时。通过真空除去乙醇并加入水对反应混合物进行后处理。水层过滤或者用卤代有机溶剂萃取，然后蒸发，得到 3-N-亚苄基衍生物。

实施例 16

向 96 孔组织培养板 (Nunc, Denmark) 的各孔中加入 30 μ l ECV304 细胞悬浮液 (50 x 10⁴ 细胞/ml, 在含有 10% FBS 的 RPMI 1640 中), 然后加入 150 μ l 的培养基, 并培养 (37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂) 过夜。然后加入浓度为 0.5 μ g/ml - 4 μ g/ml 的 20 μ l 试验用桦木酸衍生物。每一浓度一式三份涂板。向对照孔中仅加入 20 μ l 培养基。培养 72 小时后, 进行 MTT 分析 (Mosmann, 1983), 并计算出所处理细胞的增殖相对于对照细胞的抑制百分数。

对肿瘤细胞的细胞毒性分析在我们 1998 年 3 月 18 日提交的 09/040,856 号申请中已有详细描述。表 I 示出了对 ECV304 和四种不同肿瘤细胞系的 ED₅₀ 值和 17 种有效衍生物的内皮细胞特异性。

表 I

序号	衍生物	内皮	前列腺		肺		卵巢		结肠	
		ECV304 (ED ₅₀)	DU14 5 (ED ₅₀)	ECS 比率	LI32 (ED ₅₀)	ECS 比率	PA-1 (ED ₅₀)	ECS 比率	HT-29 (ED ₅₀)	ECS 比率
1	MJ353-RS	2.4	6.5	2.7	4.5	1.9	5	2.08	>10	4.2
2	MJ548-RS	2.5	>10	>4	>10	>4	3.9	1.56	>10	4.0
3	MJ878-RS	0.5	9.9	19.8	0.8	1.6	3.5	7.0	1.75	3.5
4	MJ912-RS	0.4	8.5	21.1	>4	>10	ND	-	0.35	0.87
5	MJ935-RS	0.7	3.2	4.5	1.2	1.7	ND	-	>10	>14.3
6	MJ937-RS	0.7	2.5	3.5	1.1	1.5	1.6	2.3	1.7	2.4
7	MJ939-RS	0.9	>10	>11.1	2.7	3.0	>4	>4.4	>10	>11.1
8	MJ943-RS	2.6	>4	>1.5	4	1.5	>4	>1.53	>10	3.84
9	MJ998-RS	0.35	2.2	6.2	2.5	7.1	1.3	3.7	4	11.4
10	MJ1065-RS	2.4	2.5	1.04	3.4	1.4	1.3	0.54	4.9	2.04
11	MJ1098-RS	0.6	1.5	2.5	1.3	2.1	1.6	2.7	2.6	4.3
12	MJ1101-RS	4.0	>10	>2.5	1.7	0.43	>4	>1	>10	2.5
13	MJ1103-RS	2.0	>4	>2.0	4	2.0	1.5	0.75	10	5.0
14	MJ1104-RS	1.9	2	1.05	5.9	3.1	>4	>2.1	3.5	1.84
15	MJ1108-RS	1.8	1	0.55	4.6	2.5	ND	-	>10	>5.6
16	MJ1138-RS	1.7	>10	>5.8	7	4.1	>4	>2.3	>10	>5.89
17	MJ1161-RS	4.0	0.4	0.1	3.5	0.88	2.6	0.65	3.5	0.87

ED_{50} = 引起 50% 细胞毒性的药物浓度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$), 其中

细胞毒性% = $[1 - \text{O.D. 处理的} / \text{O.D. 对照的}] * 100$

ECS 比率 = ED_{50} 肿瘤细胞生长 / ED_{50} 内皮细胞生长。

ECS 小于 10 = 低 ECS

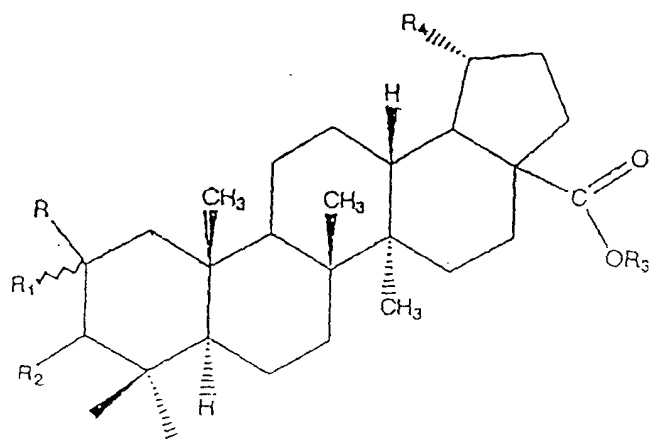
ECS 在 10 - 20 = 中等 ECS

ECS 大于 20 = 高 ECS

我们预测‘高’和‘中等’ECS 化合物专一地指向内皮细胞, 并且可以分在有效的抗血管生成化合物组, 而‘低’ECS 化合物将补充其已经报道的对肿瘤细胞的细胞毒活性。

实施例 17

如实施例中所所述, 通过在桦木酸的 C_3 、 C_{17} 、 C_{20} 和/或 C_{29} 位进行取代和/或进行结构改变, 制备几种桦木酸衍生物。根据图谱数据确定衍生物的特征。表 II 提到式 2 的结构, 其中明确给出了 $R-R_4$, 包括 40 种衍生物的结构列表。式 2, 其中 $R-R_4$ 如下所示:



式-2

表 II

(P 16 - 18, 表 II)

衍生物	R	R1	R2	R3	R4
MJ353-RS	H	H	=NNHC ₆ H ₅	H	CH ₂ =CCH ₃

MJ548-RS	H	Br	=O	CH ₂ CH ₂ COO- -CH ₃	BrCH ₂ - C(Br)CH ₃
MJ-878-RS	H	H	-NHNH C ₆ H ₅	H	-CH(CH ₃) ₂
MJ-912-RS	H	H	-NHNH C ₆ H ₄ (OCH ₃)[4]	H	-CH(CH ₃) ₂
MJ-935-RS	H	H	-OCO-C ₆ H ₃ F ₂ [3,5]	H	-CH(CH ₃) ₂
MJ-937-RS	H	H	-OCO-C ₆ H ₃ F ₂ [2,4]	H	-CH(CH ₃) ₂
MJ939-RS	H	H	-OCOC ₆ H ₄ (CF ₃)[3]	H	CH ₂ =C-CH ₃
MJ943-RS	H	H	-OCOC ₆ H ₄ (CF ₃)[2]	H	-CH(CH ₃) ₂
MJ998-RS	H	H	-N=CHC ₆ H ₃ F ₂ [3,4]	H	-CH(CH ₃) ₂
MJ1065-RS	H	H	-N=CHC ₆ H ₃ F ₂ (2,4)	H	-CH(CH ₃) ₂
MJ1098-RS	H	H	NOCH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂ (4)	H	-CH(CH ₃) ₂
MJ1101-RS	H	H	-OH	COCH ₂ =CH ₂	CH ₂ =C-CH ₃
MJ1103-RS	H	H	-OH	COCH ₂ =CH ₂	-CH(CH ₃) ₂
MJ1104-RS	H	H	-OCOC ₆ H ₄ (C ₅ H ₁₁)[4]	H	CH ₂ =C-CH ₃
MJ1108-RS	H	H	-OCOCH ₂ C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ [2,5]	H	CH ₂ =C-CH ₃
MJ1138-RS	H	H	-OCOC ₆ H ₄ (C ₇ H ₁₅)[4]	H	CH ₂ =C-CH ₃
MJ1161-RS	H	H	-OH	3- 去氧 DHBA*	-CH(CH ₃) ₂
MJ1183-RS	H	H	-OCOCH ₂ C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ [3,4]	H	CH ₂ =C-CH ₃
MJ1204-RS	H	H	=O	COCH=CH ₂	-CH(CH ₃) ₂
MJ1205-RS	H	H	-OCO C ₆ F ₅	H	CH ₂ =C-CH ₃
MJ1210-RS	H	H	=NOH	COCH=CH ₂	-CH(CH ₃) ₂
MJ1213-RS	H	H	-OCO C ₆ F ₅	H	-CH(CH ₃) ₂
MJ1283-RS	H	H	-OCOC ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ [3,4]	H	-CH(CH ₃) ₂
MJ1287-RS	H	H	-OCOC ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ [2,4]	H	-CH(CH ₃) ₂
MJ1295-RS	H	H	-OCOCClF ₂	H	-CH(CH ₃) ₂

MJ1296-RS	H	H	-OCOC ₆ H ₅ -C ₆ H ₅	H	CH ₂ =C-CH ₃
MJ1298-RS	H	H	-OCOCH(Cl)Ph	H	CH ₂ =C-CH ₃
MJ1301-RS	H	H	-OCO-(CH ₂) ₃ COOH	H	-CH(CH ₃) ₂
MJ1304-RS	H	H	-OCOC ₆ H ₄ Cl(4)	H	CH ₂ =C-CH ₃
MJ1305-RS	H	H	-OCOC ₆ H ₄ Cl(4)	H	-CH(CH ₃) ₂
MJ1315-RS	H	H	-OCOC ₆ H ₄ (CHCl ₂)(3)	H	CH ₂ =C-CH ₃
MJ1316-RS	H	H	-OCOC ₆ H ₄ (CHCl ₂)(3)	H	-CH(CH ₃) ₂
MJ1312-RS	H	H	-OSO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	H	CH ₂ =C-CH ₃
MJ1313-RS	H	H	-OSO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	H	-CH(CH ₃) ₂
MJ1327-RS	H	H	-OCOC ₆ H ₂ (COOH)(2)Cl ₂ (3,6)	H	CH ₂ =C-CH ₃
MJ1328-RS	H	H	-OCOC ₆ H ₂ (COOH)(2)Cl ₂ (3,6)	H	-CH(CH ₃) ₂
MJ1335-RS	H	H	-OCOCH(Cl)-CH ₃	H	CH ₂ =C-CH ₃
MJ1336-RS	H	H	-OCOCH(Cl)-CH ₃	H	-CH(CH ₃) ₂
MJ1338-RS	H	H	=NNHCOC ₆ H ₄ (OH)(2)	H	-CH(CH ₃) ₂
MJ1366-RS	H	Br	=N-O-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂ (4)	H	-CH(CH ₃) ₂

* 二氢桦木酸

实施例 18

在 4℃, 将 Matrigel (70 μl) 涂布在 96 孔培养板的每一孔中, 并通过在 37℃ 培养 30 分钟使其聚合。将 ECV304 (1 x 10⁴) 细胞接种到在 200 μl DMEM 中的 Matrigel 上, 在 DMEM 中含有 10% FBS。将所试验的桦木酸和衍生物以无细胞毒性的浓度加入有记号的孔中, 并在 37℃ 培养 24-48 小时。通过合适的对照证明桦木酸及其衍生物在上述时间点对 ECV304 细胞缺乏细胞毒性。观察五个不同的相差显微域 (4X), 并用 Video Pro 32 图象分析系统测量管样结构 (TLS) 的总管面积。以五个域数据的平均值给出总管面积

减少的百分数。以对照（无药物）为参照，计算 TLS 的抑制百分数。

表 III

衍生物	在所述浓度总管面积减少%		
	0.5 $\mu\text{g/ml}$	2 $\mu\text{g/ml}$	4 $\mu\text{g/ml}$
MJ937-RS	16.7	21	21.7
MJ998-RS	21.1	13.4	33.4
MJ1065-RS	23.4	16.7	46.7
MJ1098-RS	15	7.5	10
MJ1161-RS	18.4	16.7	11.7

实施例 19

如下制备合适的桦木酸衍生物制剂。将该衍生物溶解在最小体积的甲醇中。该衍生物还可以溶解在异丙醇、二甲基甲酰胺、二甲基亚砷或任何其他适宜的溶剂中。将取代的 β -环糊精例如 2-羟基丙基 β -环糊精、磺基丁基醚 β -环糊精以约 50–1000 mg/ml、优选 250–750 mg/ml 的浓度分别溶解在水中。将该溶解的桦木酸衍生物以小等分试样加入衍生的 β -环糊精溶液中，并在低温下进行声处理直至得到澄清的溶液。通过旋转蒸发除去有机溶剂，并将最终的溶液过滤，得到无菌产物。将所得溶液冻干。

全身给药是指口服、直肠、鼻、透皮和非肠道（即肌肉内、腹膜内、皮下或静脉内）给药。按照良好的临床惯例，优选以产生抗血管生成作用、而不引起不适当的有害副作用的剂量施用该组合物。该组合物可以单独或者与其他治疗剂的混合物形式给药。

每单位剂量提供约 10 mg 至 1000 mg 组成的药物组合物优选为按照常规方法得到的片剂、锭剂、胶囊、粉剂、水悬浮液或油悬浮液、糖浆、酞剂、植入物或水溶液。当然，所用药物组合物的性质取决于所需的给药途径。组合物的人用剂量为 1.0–200 mg/kg/天，优选为 1.0–50 mg/kg/天。

本发明的一个具体实施方案涉及通过对患者施用药物有效剂量的所述桦木酸衍生物或其组合，用新的桦木酸衍生物或其组合治疗与血管生成有

关的肿瘤患者的方法。本发明的患者可以是人、哺乳动物或其他动物。桦木酸衍生物对人脐静脉内皮细胞的 ED_{50} 值是 $0.35 - 4.0 \mu\text{g/ml}$ 。桦木酸衍生物对前列腺癌的内皮细胞特异性是 $1.04 - 21.1$ 。而桦木酸衍生物对肺癌的内皮细胞特异性是 0.43 至 > 10 。然而，桦木酸衍生物对卵巢癌的内皮细胞特异性是 $0.54 - 7.0$ 。桦木酸衍生物对结肠癌的内皮细胞特异性是 $0.87 - 14.3$ 。

桦木酸衍生物以在可药用添加剂、载体、稀释剂、溶剂、填料、润滑剂、赋形剂、粘合剂或稳定剂中的形式给药。优选地，该桦木酸衍生物以片剂、锭剂、胶囊、粉剂、水悬浮液或油悬浮液、糖浆、酏剂、植入物或水溶液的形式给药，并且该桦木酸衍生物或其组合对患者全身给药。