

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C271/12

A61K 31/27 A61P 35/00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02808386.5

[43] 公开日 2004 年 6 月 9 日

[11] 公开号 CN 1503782A

[22] 申请日 2002.4.16 [21] 申请号 02808386.5

[30] 优先权

[32] 2001.4.17 [33] US [31] 60/284,412

[86] 国际申请 PCT/EP2002/004218 2002.4.16

[87] 国际公布 WO02/098843 英 2002.12.12

[85] 进入国家阶段日期 2003.10.17

[71] 申请人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 F·R·小欣德 P·K·卡帕

E·M·勒泽尔

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

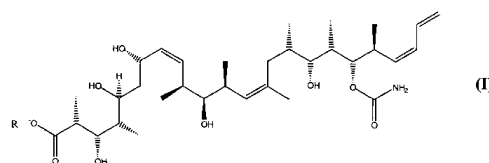
代理人 黄革生 林柏楠

权利要求书 3 页 说明书 11 页

[54] 发明名称 海绵内酯酸的某些盐、含有它们的
药物组合物及其在治疗肿瘤中的用
途

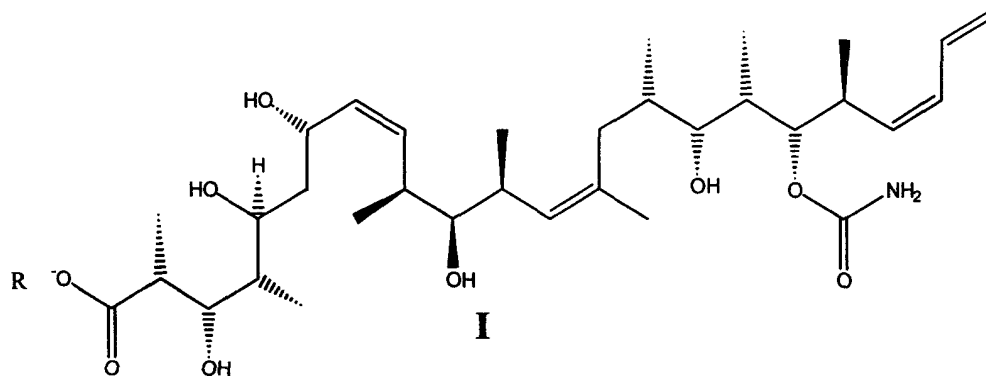
[57] 摘要

本发明涉及式 (I) 的海绵内酯酸盐，其中 R 如
文中所定义；含有所述盐的药物组合物；所述盐单
独或与其它治疗剂的组合在治疗肿瘤中的用途；还
涉及制备所述盐的方法。

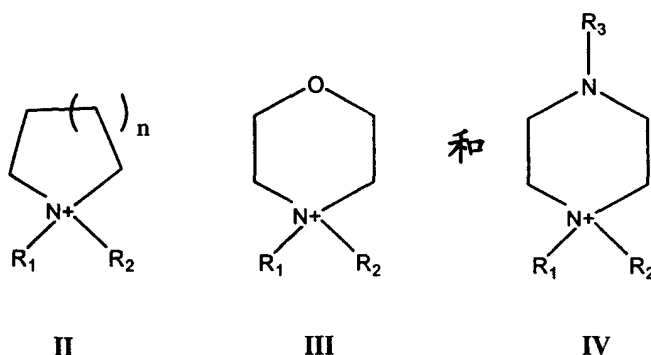


I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 式 I 化合物,



其中 R 为 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 $1/2 \text{Ca}^{++}$ 、 $1/2 \text{Mg}^{++}$ 、 $1/2 \text{Mn}^{++}$ 、 $\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{R}_4\text{N}^+$ ，
或为选自

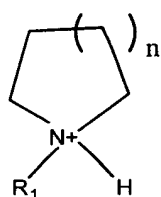


的含氮环，其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地为氢、 (C_{1-12}) 烷基、羟基 (C_{2-8}) 烷基或苄基；且 n 为 1 至 5。

2. 权利要求 1 的式 I 化合物，其中 R 为 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 $1/2 \text{Ca}^{++}$ 、 $\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{R}_4\text{N}^+$ ，或为选自 II、III 和 IV 的含氮环，其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地为氢、 (C_{1-8}) 烷基、羟基 (C_{2-6}) 烷基或苄基；且 n 为 1 至 3。

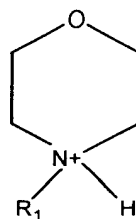
3. 权利要求 2 的式 I 化合物，其中 R 为 Na^+ 、 K^+ 、 $1/2 \text{Ca}^{++}$ 、 $\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{R}_4\text{N}^+$ ，或为选自 II 和 III 的含氮环，其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地为氢、 (C_{1-6}) 烷基、羟基 (C_{2-4}) 烷基或苄基；且 n 为 1 或 2。

4. 权利要求 3 的式 I 化合物，其中 R 为 Na^+ 、 $1/2 \text{Ca}^{++}$ 、 $\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{HN}^+$ ，或为选自



IIa

和



IIIa

的含氮环, 其中 R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地为氢、 (C_{1-6}) 烷基、羟乙基或苄基; 且 n 为 1 或 2。

5. 权利要求 1 的化合物, 其为 (2R,3S,4S,5S,7S,8Z,10S,11S,12S,13Z,16S,17S,18S,19S,20S,21Z)-19-[(氨基羰基)氧基]-3,5,7,11,17-五羟基-2,4,10,12,14,16,18,20-八甲基-8,13,21,23-二十四碳四烯酸钠盐。

6. 药物组合物, 其含有可药用的载体或稀释剂和治疗有效量的权利要求 1 至 4 的任何一项的化合物。

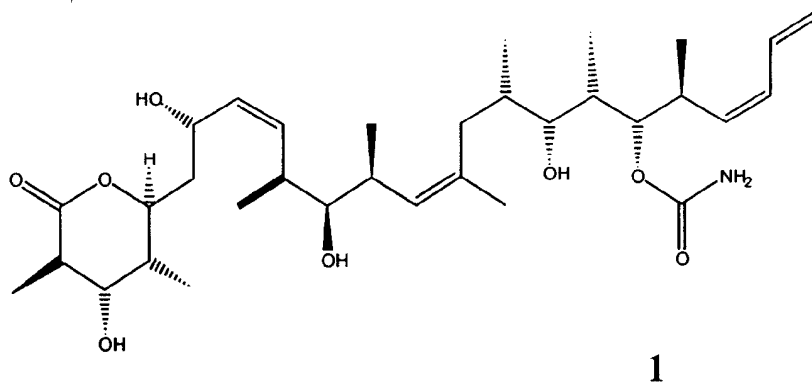
7. 权利要求 6 的药物组合物, 其含有可药用的载体或稀释剂和治疗有效量的 (2R, 3S, 4S, 5S, 7S, 8Z, 10S, 11S, 12S, 13Z, 16S, 17S, 18S, 19S, 20S, 21Z)-19-[(氨基羰基)氧基]-3,5,7,11,17-五羟基-2,4,10,12,14,16,18,20-八甲基-8,13,21,23-二十四碳四烯酸钠盐。

8. 治疗肿瘤的方法, 其包括向需要这种治疗的哺乳动物施用治疗有效量的权利要求 1 至 5 的任何一项的化合物。

9. 权利要求 1 至 5 的任何一项的式 I 化合物用于治疗人体或动物体的用途。

10. 权利要求 1 至 5 的任何一项的式 I 化合物在制备用于肿瘤化疗的药物组合物中的用途。

11. 制备权利要求 1 的化合物的方法, 其包括在极性有机溶剂存在下用 ROH 水解具有式 1 的化合物, 其中 R 如权利要求 1 中所定义。

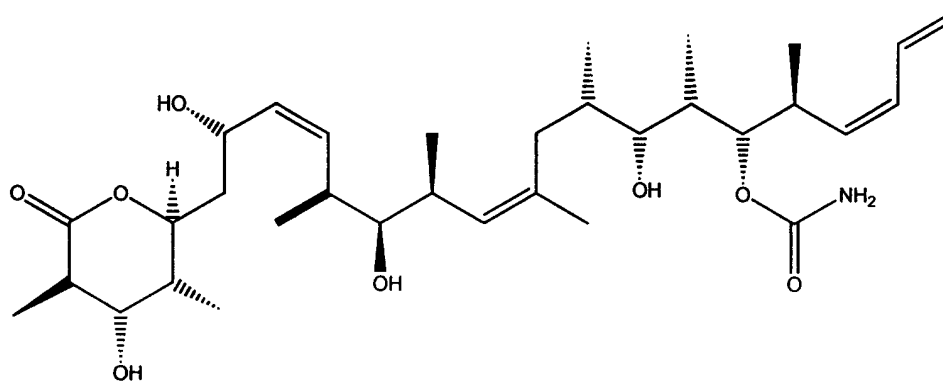


12. 权利要求 11 的方法，其中的溶剂为醚，并且水解是在 0℃至 20℃的温度下进行的。

海绵内酯酸的某些盐、含有它们的药物组合物 及其在治疗肿瘤中的用途

本发明涉及化疗药物领域,且更具体地涉及海绵内酯(discodermolide)酸的某些盐以及所述海绵内酯酸盐在治疗肿瘤中的用途。

发明背景



1

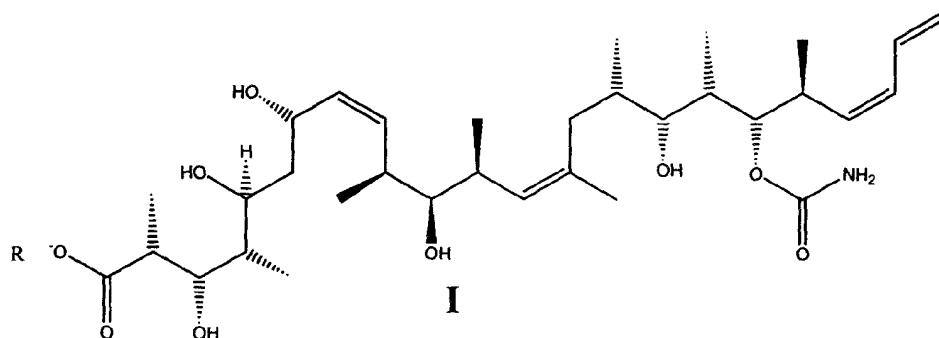
海绵内酯 (1)是一种新的聚酮类天然产物,它是由 Harbor Branch 海洋学研究所 (HBOI) 的研究人员从海产海绵 *Discodermia dissoluta* 的提取物中分离而得 (Gunasekera SP, Gunasekera M, Longley RE, Schulte GK., “海绵内酯: 一种得自海产海绵 *Discodermia dissolute* 的新的具有生物活性的多羟基化内酯” [在 J. Org. Chem. 1991; 56: 1346 中可见公开勘误表], J. Org. Chem. 1990; 55:4912-15.)。海绵内酯和紫杉醇的结构没有明显的相似性,然而它和紫杉醇 (药物“泰素” (Taxol) 中的活性物质) 都具有稳定微管的作用。在基于机理的实验中,海绵内酯比紫杉醇更为有效。海绵内酯可与紫杉醇竞争性地结合微管蛋白。由于已经证明紫杉醇可用于治疗一些癌症,所以其它具有相同机理类型的化合物也可能具有抗增殖性疾病的作用。

发明概述

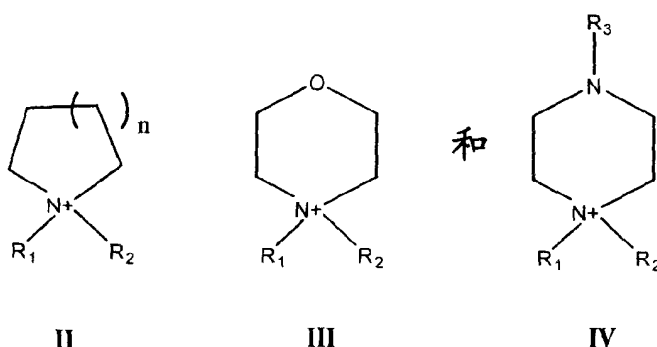
本发明提供了对多种癌细胞有效的新的抗肿瘤药物。更具体地讲，本发明涉及在杀灭癌细胞方面显示出较高选择性的某些海绵内酯酸盐。此外，本发明提供了含有治疗有效量的某些海绵内酯酸盐的、可用于治疗肿瘤的药物组合物。此外，本发明提供了治疗肿瘤的方法，其包括向患肿瘤哺乳动物施用治疗有效量的某些海绵内酯酸盐。而且，本发明涉及制备某些海绵内酯酸盐的方法。

发明详述

本发明的本质是发现了某些海绵内酯酸盐可用于治疗肿瘤。在一个实施方案中，本发明提供了新的式 I 抗肿瘤药物，



其中 R 为 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 $1/2 \text{Ca}^{++}$ 、 $1/2 \text{Mg}^{++}$ 、 $1/2 \text{Mn}^{++}$ 、 $\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{R}_4\text{N}^+$ ，或为选自



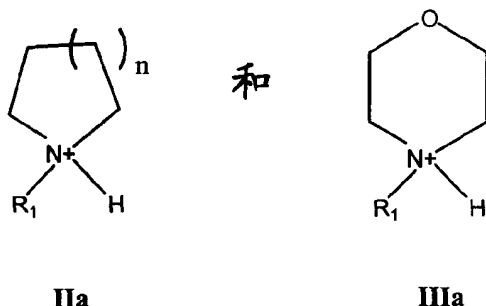
的含氮环，其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地为氢、 (C_{1-12}) 烷基、羟基 (C_{2-8})

烷基或苄基；且 n 为 1 至 5。

优选的化合物为那些式 I 化合物，其中 R 为 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 $1/2 \text{Ca}^{++}$ 、 $\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{R}_4\text{N}^+$ ，或为选自 II、III 和 IV 的含氮环，其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地为氢、 (C_{1-8}) 烷基、羟基 (C_{2-6}) 烷基或苄基；且 n 为 1 至 3。

更优选的化合物为那些式 I 化合物，其中 R 为 Na^+ 、 K^+ 、 $1/2 \text{Ca}^{++}$ 、 $\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{R}_4\text{N}^+$ ，或为选自 II 和 III 的含氮环，其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地为氢、 (C_{1-6}) 烷基、羟基 (C_{2-4}) 烷基或苄基；且 n 为 1 或 2。

更优选的化合物为那些式 I 化合物，其中 R 为 Na^+ 、 $1/2 \text{Ca}^{++}$ 、 $\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{HN}^+$ ，或为选自



的含氮环，其中 R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地为氢、 (C_{1-6}) 烷基、羟乙基或苄基；且 n 为 1 或 2。

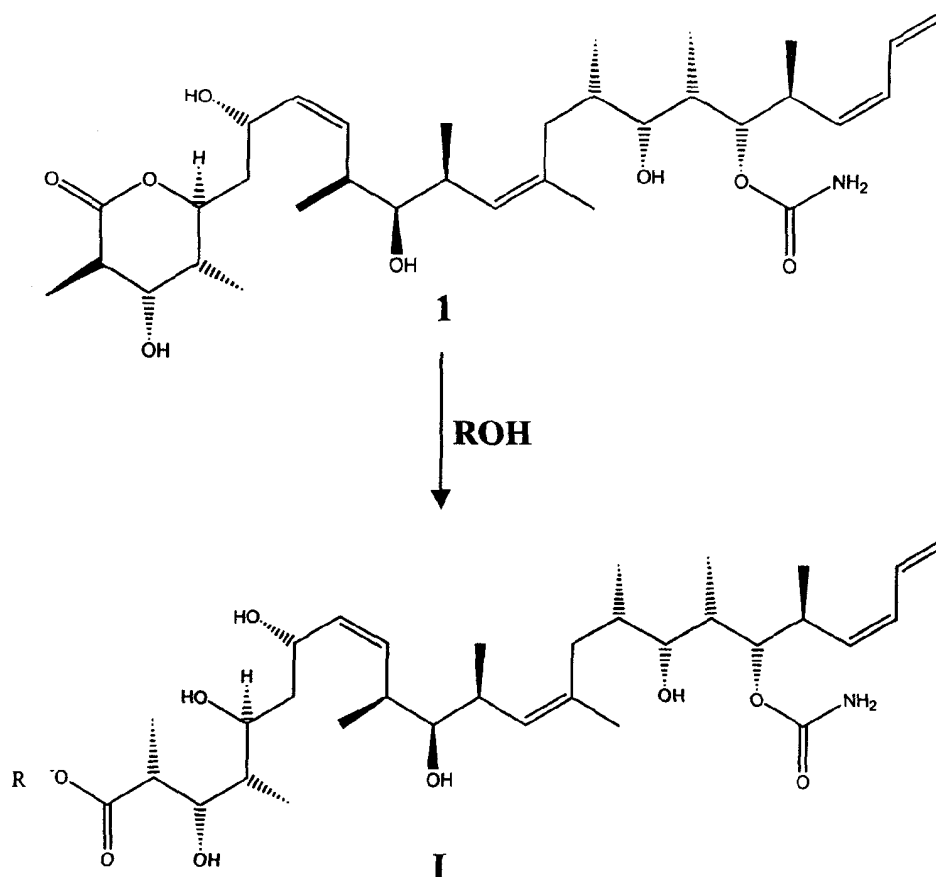
在另一个实施方案中，本发明提供了可用于治疗肿瘤的药物组合物，其含有可药用的载体或稀释剂和治疗有效量的以上式 I 化合物。

在另一个实施方案中，本发明提供了治疗肿瘤的方法，其包括向需要这种治疗的哺乳动物施用治疗有效量的以上式 I 化合物。

此外，本发明涉及式 I 化合物用于治疗人体或动物体的用途，尤其是在制备用于肿瘤化疗的药物组合物中的用途。

在以上定义中：这里所用的术语“ (C_{1-12}) 烷基”是指仅由碳和氢组成并且具有 1 至 12 个碳原子的直链、支链或环烷基基团。“烷基”的例子包括甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、3-甲基戊基、环己基、环戊基丁基等。这里所用的羟基 (C_{1-8}) 烷基的“ (C_{1-8}) 烷基”部分是指仅由碳和氢组成并且具有 1 至 8 个碳原子的直链或支链基团。

海绵内酯酸盐可按下述方法从式 1 的海绵内酯制备:



其中每个 R 如上所定义。

海绵内酯酸盐的制备包括 1 的水解。水解需要相对于 ROH 的 1 至 100 当量的 1, 优选相对于 ROH 的 1 至 5 当量的 1。水解在极性有机溶剂、优选醚、更优选四氢呋喃存在下, 在 0℃ 至 20℃、优选 0℃ 至 10℃ 的温度下进行 5 分钟至 2 小时、优选 15 至 30 分钟。

海绵内酯 (1) 的全合成在几种出版物中述及, 例如 A.B. Smith 等人, J. Am. Chem. Soc. (1995), 117(48), 12011-12; J. Golec 等人的专利申请 GB 94-15399 或者 I. Paterson 等人, Angew. Chem., Int. Ed. (2000), 39(2), 377-380。

所有 ROH 化合物或者是已知的并在文献中公开, 或者可按照与文献中公开的方法类似的方法制备。

如果需要, 可对所得的海绵内酯酸盐通过常规技术如层析或尤其是重

结晶（如是固体）进行纯化。

显然，对于本领域技术人员而言，式 I 化合物含有不对称碳原子。因此应该知道：各个立体异构体被视为包括在本发明的范围内。

如以上所指出的：所有式 I 化合物都是抗肿瘤剂，并且因此可用于抑制各种淋巴瘤、肉瘤、癌瘤、骨髓瘤和白血病细胞系的生长。式 I 化合物的抗肿瘤活性可通过贴壁依赖性生长单层实验（ADGMA）进行证明，所述实验测定试验化合物对贴壁细胞单层增殖的生长抑制作用。该实验是按照改进的国家癌症研究所（National Cancer Institute, NCI）使用的 60 细胞系实验而进行的，所作的改进如下：

- 1) 采用 4 种代表重要肿瘤类型即 MIP 101 结肠癌、HCT 116 结肠癌、1A9 卵巢癌和 1A9PTX22 卵巢癌的细胞系；和
- 2) 使用四氮唑衍生物，即 MTT，以测定细胞密度。

ADGMA 可对暴露于试验化合物 3 天后的存活细胞数与加入试验化合物时存在的细胞数进行比较。用四唑衍生物，即溴化 3-[4,5-二甲基噻唑-2-基]-2,5-二苯基-四氮唑（MTT）测定细胞的存活能力，所述 MTT 在电子耦合剂（PMS；吩嗪硫酸甲酯）存在下可被活细胞代谢还原成水溶性的甲腊衍生物。甲腊衍生物在 540 nm 处的吸光度（A₅₄₀）与存活细胞数成比例。试验化合物的 IC₅₀ 是指将最终细胞数减少到最终对照细胞数的 50% 所需的化合物浓度。如果细胞增殖受到抑制，所述实验可进一步将化合物定义为抑制细胞化合物（化合物培育 3 天后的细胞数 > 加入化合物时的细胞数）或细胞毒性化合物（化合物培育 3 天后的细胞数 < 加入化合物时的细胞数）。

HCT 116 结肠癌细胞系得自美国菌种保藏中心（American Type Culture Collection(ATCC), Rockville, MD）。MIP 101 结肠癌细胞系得自 Robert Kramer 博士（百时美施贵宝）且在以前被述及（Niles RM, Wilhem SA, Steele GD JR, Burke B, Christensen T, Dexter D, O'Brien MJ, Thomas P, Zamcheck N. “未分化的人结肠癌细胞系(MIP-101)的分离及鉴定”，Cancer Invest. 1987; 5(6): 545-52.）。1A9 和 1A9PTX22 卵巢肿瘤细胞系得

自 Tito Fojo 博士（国家癌症研究所，国家卫生研究所，临床科学部，药学分部，MD 20892）。1A9 是卵巢癌细胞系 A2780 的克隆（Giannakakou P, Sackett, DL, Kang Y-K, Zhan Z, ButersJTM, Fojo T, Poruchynsky MS. “耐紫杉醇的人卵巢癌细胞具有可削弱紫杉醇诱导的聚合作用的突变 β -微管蛋白”，J. Biol. Chem. 1997, 272(4): 17118-17125）。1A9PTX22 亚系是通过在 5 μ g/mL 的维拉帕米存在下将 1A9 细胞系暴露于 5 ng/mL 紫杉醇中的单步选择反应、作为单个克隆从 1A9 细胞系中分离而得。所有细胞系在解冻后传代 4 至 20 次时使用。使 MIP 101 结肠癌、HCT 116 结肠癌、1A9 卵巢癌和 1A9PTX22 卵巢癌细胞系在含有 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 培养基的平板上保持并接种。

将细胞用胰蛋白酶消化并用血红蛋白计数器计数以测定细胞浓度。然后将细胞接种于 96 孔板中的它们各自的维持培养基中（200 μ L/孔），浓度如下：MIP 101, 2000 个细胞/孔；HCT 116, 2000 个细胞/孔；1A9, 10000 个细胞/孔；1A9PTX22, 10000 个细胞/孔。在预实验中测定每孔的细胞数，并在平板接种后的第 4 天得到 75 至 90% 的融合。平板接种后 1 天时测量的初始细胞密度比培养基空白的细胞密度约略大 0.10 至 0.20 个 A540 吸光度单位。在第 0 天接种 96 孔平板并在第 1 天加入试验化合物。仅 A 行接受培养基、B 至 E 行每行接受一个细胞系，制得“0 时间”平板。接种 24 小时后（当将药物加到实验平板中时）对“0 时间”平板进行如下处理：向每孔中加入 5 μ L 的 MTT 储备液（PBS 中的浓度为 0.5 mg/ml），然后在 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂、潮湿的环境中培育 3 小时。然后小心地将培养基完全除去。使平板在暗处干燥。向每孔中加入 DMSO（二甲亚砜）（100 μ L/孔）并将平板置于定轨摇摆器上摇摆 2 小时。将平板置于 Molecular Devices 平板读数器中的 96 孔平板读数器中、使用 2.35 版的 Softmax、以吸收模式-末点 L-1 于 540 nm 处读数，以 DMSO 作为空白。平板接种 1 天后，向试验平板中加入试验化合物（最终稀释度为 1:10）然后连序稀释 10 次。对照平板仅接受溶剂的 1:10 稀释物（10% DMSO/90% RPMI 1640）。加入试验化合物 3 天后，按照以上处理“0 时间”平板的方法对所有试验平板和

对照平板进行处理。从净生长百分数相对化合物浓度所作的图中确定 IC_{50} 值。净生长百分数按照以下公式计算： $[(\text{细胞} + \text{药物})A_{540} - \text{初始 } A_{540}] / [(\text{细胞} + \text{药物赋形剂})A_{540} - \text{初始 } A_{540}]$ 。

可以得到以下 IC_{50} 值（平均 $\pm$ S.E.M.），单位为 μM ：

化合物	MIP 101	HCT116	1A9	1A9PTX22
实施例 1	0.3 ± 0.01	0.05 ± 0.02	0.1 ± 0.04	0.2 ± 0.09
紫杉醇	0.2 ± 0.06	0.0003 ± 0.0002	0.047 ± 0.007	0.001 ± 0.001

通过使用无胸腺（T 细胞缺损）裸鼠中空纤维体内肿瘤细胞培育模型可以进一步证明式 I 化合物的抗肿瘤活性。使用该模型可以测定试验化合物对在无胸腺裸鼠的皮下（s.c.）生长的中空纤维中的人肿瘤细胞生长的抑制作用。所用的组织学肿瘤类型为 MIP 101 结肠癌、HCT-116 结肠癌、1A9PTX22 卵巢癌和 1A9 卵巢癌。

化合物	细胞系	实验 1 T/C $\pm$ SEM%	实验 2 T/C $\pm$ SEM%	平均 T/C%	Δ 平均% 体重
紫杉醇	HCT 116	$2 \pm 1^{**}$	$1 \pm 2^{**}$	1	实验 1: 无 实验 2: 无
紫杉醇	MIP 101	113 ± 10	112 ± 11	113	
紫杉醇	1A9	$1 \pm 3^{**}$	53% 回归 ^{**}	26% 回归	
紫杉醇	PTX22	109 ± 16	84 ± 8	97	
实施例 1	HCT 116	$15 \pm 4^{**}$	$10 \pm 3^{**}$	13	实验 1: 无 实验 2: 无
实施例 1	MIP 101	$50 \pm 9^{**}$	90 ± 9	70	
实施例 1	1A922	$14 \pm 4^{**}$	$23 \pm 8^{**}$	19	
实施例 1	1A9PTX22	$6 \pm 2^{**}$	$16 \pm 7^{**}$	11	

^{**} $P < 0.01$

每天静脉内施用紫杉醇 15 mg/kg, 为期 5 天

单次静脉内施用实施例 1 的化合物 45 mg/kg

Reg.=回归

如上所述得到细胞系。如以上所提及: 1A9PTX22 亚系是通过在 5 μ g/mL 的维拉帕米存在下将 1A9 细胞系暴露于 5 ng/mL 紫杉醇中的单步选择反应、作为单个克隆从 1A9 细胞系中分离而得。发现 1A9PTX22 细胞系对紫杉醇的抗性比亲本 1A9 强 24 倍。将 1A9PTX22 细胞系在无药物的培养基中培养 2 年后发现其对紫杉醇的抗性不变, 这归因于可见于 1A9PTX22 细胞系中的、 β -微管蛋白中 Ala³⁶⁴ $\rightarrow$ Thr 的突变。

在组织培养培育器 (37°C、可调控的含 5% 的 CO₂ 的潮湿气氛) 中, 使所有细胞系在含有 10% 热失活的 FBS (Life Technologies, Grand Island, NY) 的 RPMI 1640 培养基中增殖和扩展。在 T75 组织培养烧瓶 (Costar[®], Corning, NY) 中进行细胞扩展。使用 0.25% 的胰蛋白酶-EDTA (Life Technologies, Grand Island, NY) 在融合达 70 至 90% 时收集细胞以制备中空纤维。

在使用前将 PVDF 中空纤维 (Spectrum, Gardena, CA) 于 70% EtOH 中浸泡 72 小时。使用注射器用 3 mL 冰冷的组织培养液冲洗单个纤维。然后以适当的细胞悬液 (对于 1A9 和 1A9PTX22 细胞为 1×10^6 个细胞/mL, 对于 HCT 116 和 MIP 101 细胞为 0.3×10^6 个细胞/mL) 填充每根纤维, 并将纤维的两端密封。然后将完整长度的纤维密封入 1.5 cm 的微囊 (还称为“中空纤维”) 中, 每个微囊含有约 15 μ L 的适当的细胞悬液。在分离后将每个纤维置于有孔平板中, 于 37°C 培育过夜。

将杂交繁殖的无胸腺 (*nu/nu*) 雌性小鼠 (“ChrIs: Athymic Nude-nu”, Charles River Laboratories, Wilmington, MA) 麻醉。将含有 1 至 2 个中空纤维的 11-口径套管针通过用剪刀剪开的切口插入动物的颈背部, 以进行皮下植入。

植入 1 天后 (4 个中空纤维/动物, 每个中空纤维含有 HCT 116、MIP 101、1A9 和 1A9PTX22 中的一个细胞系), 将动物随机分成 5 组, 每组 6

只小鼠。将第一组动物处死，取回中空纤维并根据已公开的方法进行处理，以确定每个纤维中的存活细胞数（ T_0 ）。

余下各组如下处理：

组 1：单次静脉施用实施例 1 的化合物 45 mg/kg。

组 2：单次静脉施用实施例 1 化合物的赋形剂（16.7%聚氧乙基化蓖麻油（Cremophor EL）、8.3% 乙醇、75% D5W）。

组 3：每天静脉施用紫杉醇 15 mg/kg，为期 5 天。

组 4：每天静脉施用紫杉醇的赋形剂（12.5%聚氧乙基化蓖麻油、12.5%乙醇、75% D5W），为期 5 天。

在第 7 天时，将所有动物处死，并取回中空纤维进行处理以确定每个纤维中的存活细胞数（ T 为用试验化合物处理的动物体内的纤维中的存活细胞数， C 为用相应的赋形剂处理的动物体内的纤维中的存活细胞数）。抗肿瘤活性表达为“ ΔT 平均/ ΔC 平均%” [比较处理组与赋形剂对照组中细胞的生长，其中 ΔT 平均/ ΔC 平均% = $(T \text{ 平均} - T_0 \text{ 平均} / C \text{ 平均} - T_0 \text{ 平均}) \times 100\%$]。使用以下公式计算回归： $(1 - T \text{ 平均} / T_0 \text{ 平均}) \times 100\%$ 。结果的统计学显著性均用双尾 Student's t -检验进行评价。

式 I 化合物可单独使用或和其它治疗剂组合使用。可能组合使用的治疗剂尤其为一种或多种细胞抑制或细胞毒性化合物，例如化疗药物，其选自（包括但不限于）多胺生物合成抑制剂；蛋白激酶抑制剂，特别是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶如蛋白激酶 C 的抑制剂，或者是酪氨酸蛋白激酶如 EGF 受体酪氨酸激酶（例如 PKI166）、VEGF 受体酪氨酸激酶（例如 PTK787）或 PDGF 受体酪氨酸激酶（例如 STI571）的抑制剂；细胞因子；负生长调节剂如 TGF- β 或 IFN- β ；芳香酶抑制剂如来曲唑；SH2 结构域和磷酸化蛋白相互作用的抑制剂；抗雌激素药物；拓扑异构酶 I 抑制剂；拓扑异构酶 II 抑制剂；微管活性剂如紫杉醇或埃坡霉素(epothilone)；烷化剂；抗肿瘤的抗代谢药物；铂化合物；抗血管生成化合物；促性激素释放素拮抗剂；抗雄激素药物；二膦酸盐例如 ARENIA[®]或 ZOMETA[®]以及曲妥珠单抗（trastuzumab）。以编号、通用名或商品名标识的活性药物的结构可从现

行版的标准目录“默克索引”或从数据库例如国际专利数据库（例如 IMS World Publications）中得到。因此其相应内容在此引入作为参考。

用于抑制肿瘤的式 I 化合物的精确剂量取决于几种因素，包括宿主、所治疗病症的性质和严重性、给药方式和所使用的具体化合物以及（若有的话）组合伙伴。然而，通常当式 I 化合物以每周期（每周期 = 3 至 6 周）1 至 300 mg/kg 体重的单剂量或对于大多数大型灵长类动物以每治疗周期 50 至 5000 mg 的单剂量、经胃肠外（例如经腹膜内、静脉内、肌内、皮下、肿瘤内）或经直肠或经小肠（例如经口服）、优选经静脉内或经口服、更优选经静脉内施用时，可得到满意的肿瘤抑制效果。优选的每 3 至 6 周治疗周期的静脉单剂量为 1 至 75 mg/kg 体重，或对于大多数大型灵长类动物的日剂量为 50 至 1500 mg。通常的静脉剂量为 45 mg/kg，每 3 周 1 次。

通常，最初施用小剂量，然后逐渐增加剂量直到所治疗宿主的最佳剂量被确定。剂量的上限为产生副作用时的剂量，并可通过对所治疗的宿主进行试验而确定。

式 I 化合物可以和一种或多种可药用的载体以及任选地一种或多种其它常用的药物辅料组合使用，并以片剂、胶囊、囊片等的形式经小肠例如经口服施用，或以无菌注射液或混悬液的形式经胃肠外（例如经腹膜内或经静脉内）施用。可通过常规方法制备经肠内和经胃肠外施用的组合物。

式 I 化合物可配制成包含抑制肿瘤有效量的活性物质的经肠内和经胃肠外施用的药物组合物，这种组合物为单位剂量的形式且含有可药用的载体。

以下实施例对本发明所包含的代表性化合物及其合成进行了说明。然而，应该清楚地知道：该实施例仅仅起到说明的作用。

实施例

(2R, 3S, 4S, 5S, 7S, 8Z, 10S, 11S, 12S, 13Z, 16S, 17S, 18S, 19S, 20S, 21Z) -19-[(氨基羰基)氧基]-3, 5, 7, 11, 17-五羟基-2, 4, 10, 12, 14, 16, 18, 20-八甲基-8, 13, 21, 23-二十四碳四烯酸钠盐的合成。

给 25 mL 圆底烧瓶配备以磁力搅拌和隔膜,并将其保持在氮气环境中。向烧瓶中装入 95 mg (0.16 mmol) 6-[(2S,3Z,5S,6S,7S,8Z,11S,12R,13S,14S,15S,16Z)-14-[(氨基羰基)氧基]-2,6,12-三羟基-5,7,9,11,13,15-六甲基-3,8,16,18-十九碳四烯基]四氢-4-羟基-3,5-二甲基-(3R,4S,5R,6S)-2H-吡喃-2-酮[化学文摘号: 127943-53-7]和 6 mL THF。搅拌并使固体溶解后,使烧瓶在冰浴中冷却。在约 25 分钟内用注射器加入 1.6 mL 0.10 M 的 NaOH (0.16 mmol)。使混合物恢复到室温后, TLC 显示反应完全。TLC 条件: 洗脱液: 100% EtOAc; 显色: Vanillin/H₂SO₄/EtOH 加热; R_f = 0.5。使混合物在 t-BuOMe (30 mL) 和水 (30 mL) 之间分配。将各层分离并将含有产物的水层用另外 30 mL t-BuOMe 洗涤。将水层过滤并蒸发溶剂得到白色残余物。将残余物用约 30 mL 水重新溶解并冻干, 得到白色固体状的所需产物。

¹H NMR (300MHz, D₂O) δ 6.75 (1H, dd, J = 16.8, 11.0 Hz), 6.22 (1H, t, J = 11.2, Hz), 5.65 (1H, t, J = 9.4 Hz), 5.51 (2H, m), 5.38 (1H, d, J = 16.8 Hz), 5.29 (1H, d, J = 10.1 Hz), 5.02 (1H, d, J = 10.1 Hz), 4.75 (1H, dd, J = 10.3, 2.2 Hz), 4.53 (1H, t, J = 9.0 Hz), 4.11 (1H, q, J = 4.9 Hz), 3.82 (1H, q, J = 4.5 Hz), 3.34-3.23 (2H, m), 3.16 (1H, m), 2.71 (1H, m), 2.51 (1H, m), 2.32 (1H, m), 1.94-1.72 (4H, m), 1.71-1.55 (5H, m), 1.32 (1H, m), 1.11 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.07 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.02 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.97 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.88 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.87 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.80 (3H, d, J = 4.5 Hz).