[19]中华人民共和国专利局

[11] 公开号 CN 1134700A

[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94194073.X

[51]Int.Cl[6]

C07D305/14

[43]公开日 1996年10月30日

[22]申请日 94.11.7

[30]优先权

[32]93.11.8 [33]FR[31]93/13233

[86]国际申请 PCT/FR94/01283 94.11.7

[87]国际公布 WO95/13271 法 95.5.18

[85]进入国家阶段日期 96.5.8

[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·布查德 J·D·博尔特

A·康默克

J·P·普利加尼

[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

A61K 31/335 C07D407/12

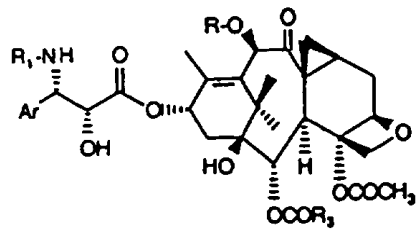
C07D409/12 A61K 31/38

权利要求书 10 页 说明书 40 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 新型紫杉化合物、其制备方法及其药物组合物

[57]摘要

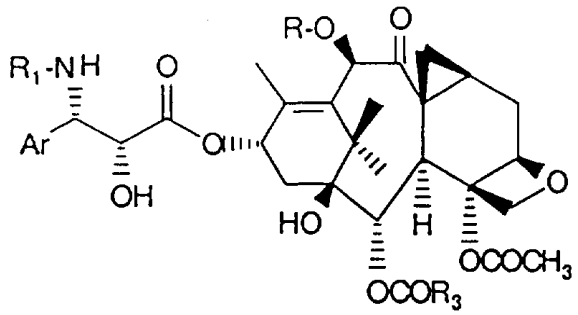
通式（I）所示的新型紫杉胺，其制备方法与含该化合物的药物组合物。该化合物呈现突出的抗肿瘤活性，Ar代表芳基，烷基，链烯基、环烷基或环烯基，R代表氢原子或链烷酰基、烷氧乙酰基或烷基，R_1代表苯甲酰基或R_2-O-CO-，其中R_2代表可被取代的烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烯基、二环烷基、苯基、杂环，R_3代表烷基、链烯基、环烷基、环烯基、二环烷基、可被取代的芳基（未被取代的苯基除外）或杂环。



(I)

权　利　要　求　书

1.下列通式所示的新型紫杉胺:



(I)

式中

Ar代表芳基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}链烯基、C_{3-6}环烷基或C_{3-6}环烯基,

R代表氢原子或烷基，烷氧乙酰基或链烷酰基,

R_1代表苯甲酰基，噻吩甲酰或糠酰基或基团$R_2-O-CO-$，其中R_2代表:

－C_{1-8}直链或支链烷基，C_{2-8}链烯基，C_{3-8}炔基、C_{3-6}环烷基，C_{4-6}环烯基或C_{7-11}二环烷基，这些基团可以被下列基团取代: 一个或多个选自卤原子和羟基，C_{1-4}烷氧基,其烷基部分含1－4碳原子的二烷基胺基，哌啶子基，吗啉代，哌嗪基－1（可以在4位被C_{1-4}烷基或苯基C_{1-4}烷基取代），C_{3-6}环烷基，C_{4-6}环烯基，苯基，氰基，羧基或其中烷基部分含1－4个碳原子的烷氧羰基,

－或可以被1个或多个下列基团取代的苯基: 卤原子与C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基,

或可以被一个或多个C_{1-4}烷基取代的饱和或不饱和4－6员杂环基

R_3代表

－C_{1-8}直链或支链烷基，C_{2-8}链烯基，C_{2-8}炔基，C_{3-6}环烷基，C_{4-6}环烯基或C_{7-11}二环烷基，这些基团可被一个或多个选自下列基团的取代基取代：卤原子，羟基，C_{1-4}烷氧基、其中烷基部分含1－4个碳原子的二烷基氨基，哌啶子基，吗啉代，哌嗪基－1（其4位可以被C_{1-4}烷基或其烷基部分含1－4个碳原子的苯基烷基取代），C_{3-6}环烷基，C_{4-6}环烯基，可被取代的苯基、氰基、羧基或其中烷基含有1－4个碳原子的烷氧羰基，

－或可被一个或多个选自卤原子、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基的取代基取代的芳基，条件是R_3不得代表未被取代的苯基。

－或C_{4-6}员饱和或不饱和并且可能被一个或多个C_{1-4}烷基取代的含氮杂环基，

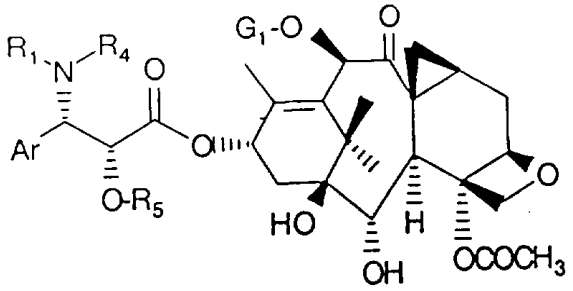
条件是环烷基、环烯基或二环烷基可被一个或多个C_{1-4}烷基取代。

2.按照权利要求1的新型紫杉胺，其中R与R_1如权利要求1所限定，Ar与R_3代表 可以被1个或多个下列基团取代的苯基或α－或β－萘基：卤（氟、氯、溴、碘）原子，烷基，链烯基，炔基，芳基，芳烷基，烷氧基，烷基硫，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，烷氧羰基胺基，氨基，烷基胺基，二烷基胺基，羧基，烷氧羰基，氨基甲酰，二烷基氨基甲酰，氰基，硝基，叠氮基、三氟甲氧基和三氟甲基，条件是烷基与其它基团的烷基部分含1－4个碳原子，链烯基与

炔基含 2 － 8 个碳并且芳基为苯基或α－或 －萘基，R_3不得代表未被取代的苯基，Ar 与 R_3 代表的杂环基为 5 员并且含有一个或多个相同或不同的下列原子的芳香杂环基：氮原子，氧原子或硫原子，该杂环基可以被一个或多个相同或不同的下列取代基取代：卤（氟、氯、溴、碘）原子与 C_{1-4}烷基，C_{6-10}芳基，C_{1-4}烷氧基，C_{6-10}芳氧基，氨基，C_{1-4}烷基胺基，其中每一烷基部分含 1 － 4 个碳原子的二烷基氨基，C_{1-4}酰基胺基，C_{1-4}烷氧羰基胺基，C_{1-4}酰基，C_{6-10}芳基羰基，氰基，羧基，氨基甲酰，C_{1-4}烷基氨甲酰基，二C_{1-4}烷基氨甲酰基，C_{1-4}烷氧羰基。

3. 按照权利要求 1 的新型紫杉胺，其中 R 与 R_1如权利要求 1 所限定，Ar 代表苯基，2 －或 3 －噻吩基，2 －或 3 －呋喃基，它们可被 1 个或多个相同或不同选自下列基团或原子的取代基取代：卤原子与烷基，烷氧基，氨基，烷基胺基，二烷基氨基，酰胺基，烷氧羰基胺基与三氟甲基，R_3代表被 1 个或多个相同或不同选自下列基团的取代基取代的苯基；卤原子，烷基、烷氧基，氨基，烷基胺基，二烷基胺基，酰胺基，烷氧羰基胺基与三氟甲基。

4.制备权利要求 1，2 或 3 中任一项的新型紫杉胺的方法，其特征在于：通式（II）所示产物借助通式（III）所示酸或其活化衍生物被酯化成通式（IV）所示产物

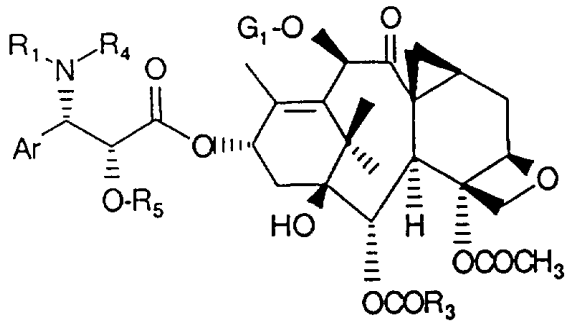


(II)

式中 Ar 与 R_1 如权利要求 1，2 或 3 限定，R_4 代表氢原子，R_5 代表羟基官能团的保护基，或 R_4 与 R_5 共同构成 5 或 6 员饱和杂环，G_1 代表链烷酰基，烷氧乙酰基或烷基或羟基官能团的保护基：

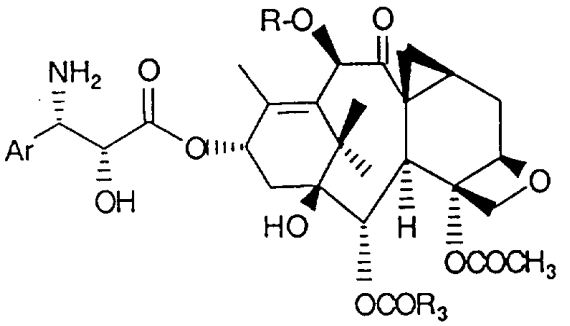
$R_3 - CO - OH$　　（III）

式中 R_3 如权利要求 1，2 或 3 定义，



(IV)

式中 Ar，R_1、R_3、R_4、R_5 与 G_1 如上限定，其中当 R_4 代表氢原子时、R_5 保护基被氢置换或者当 R_4 与 R_5 共同形成一 5 或 6 员饱和杂环时、R_4 与 R_5 以及 G_1 可能被氢原子置换导致　经过可能的，依据 R_1，R_4 与 R_5 的定义，下列通式所示产物而形成通式（I）所示产物：



(V)

式中 R 如上所限定，借助苯甲酰氯、噻吩甲酰氯或糠酰氯或

下列通式所示产物将其酰化:

$R_2-O-CO-X$（VI）

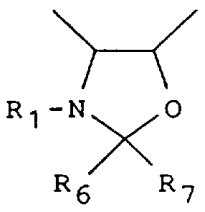
式中R_2如上限定，X代表卤原子或基团$-O-R_2$或$-O-CO-O-R_2$。

5.按照权利要求4的方法，其特征在于化合物（II）的酯化反应通过使以呈卤化物形式为佳的通式（III）所示酸与借助碱金属烷基化物预先经过金属取代处理的化合物（II）在诸如醚之类惰性有机溶剂中于低于－50℃进行反应来完成。

6.按照权利要求4的方法，其特征在于羟基保护基被氢原子置换的反应按照下列方式进行:

1)当R_4代表氢原子时，R_5如上定义，G_1代表链烷酰基、烷氧乙酰基、烷基，可以通过用以单独或混合物形式存在的无机酸（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）在选自醇、醚、酯、脂族烃、卤代脂族烃、芳香烃或腈于－10～60℃下处理通式（IV）所示化合物来进行，

2)当R_4与R_5共同形成下列通式所示饱和杂环时:



(VII)

式中R_1如权利要求1、2或3中任一项所定义并且与R_7可以相同或不同，代表氢原子或C_{1-4}烷基，或其中烷基部分含1－4个碳原子和其中芳基部分优选地代表可被一个或多个C_{1-4}烷氧

基取代的苯基的芳烷基，或者优选地代表可被一个或多个 C_{1-4} 烷氧基取代的苯基的芳基，或者 R_6 代表 C_{1-4} 烷氧基或三卤代甲基或可被三卤代甲基取代的苯基，R_7 代表氢原子，或者 R_6 和 R_7 与它们连接的碳原子共同形成 4 - 7 员环，G_1 代表乙酰基或烷基，依据 R_1、R_6 与 R_7 的定义，可以按下述方式进行:

a)当 R_1 代表叔丁氧羰基时，R_6 与 R_7 可以相同或不同，代表烷基或芳烷基或芳基，或 R_6 代表三卤代甲基或被三卤代甲基取代的苯基，R_7 代表氢原子，或者 R_6 与 R_7 共同形成 4 - 7 员环，在有机溶剂如醇中用无机或有机酸处理通式（ IV ）所示产物得到的通式（ V ）所示产物借助通式（ VI ）所示化合物被酰化;

b)当 R_1 代表苯甲酰基或其中 R_2 如上定义的 R_2 - O - CO - 时，R_6 代表氢原子或 C_{1-4} 烷氧基或被 1 个或多个 C_{1-4} 烷氧基取代的苯基，R_7 代表氢原子，在单独或以混合物形式按照催化用量或化学计量被使用的无机酸（盐酸、硫酸）或有机酸（乙酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、对甲苯磺酸）存在下在选自醇、醚、酯、脂肪烃、卤代脂肪烃与芳烃的有机溶剂中在 - 10 ~ 60 ℃处理化合物（ IV ）;

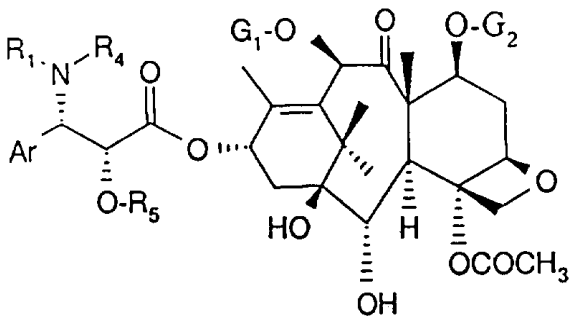
3)当 G_1 代表烷氧乙酰基，R_4 与 R_5 如 1)中定义时，首先在 1)所述酸性条件下用氢置换保护基 R_5，随后用氢原子通过碱性介质借助氨或肼处理或通过卤化锌的作用在不触及分子中其余部分的条件下置换保护基 G_1;

4)当 G_1 代表烷氧乙酰基、R_4 与 R_5 如 2 - a)所定义时，可以通过碱性介质处理或卤化锌处理在 3)所述条件下置换保护基 G_1，随后在 2 - a)所述酰化与去除保护的条件下处理所形成的产物

（ V ）；

5)若 G_1 代表烷氧乙酰基而 R_4 与 R_5 如 2 - b)所述，则可以通过用碱性介质或锌的卤化物在 3)所述条件下进行处理来置换保护基 G_1，随后在 2 - b)所述条件下处理所得到的产物。

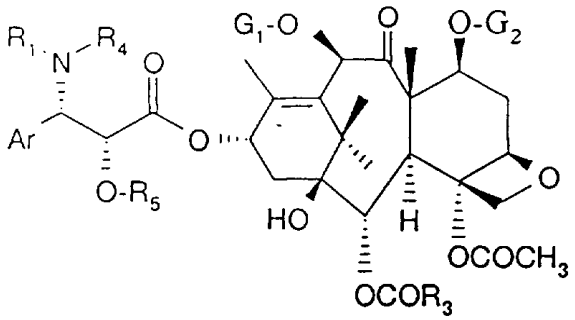
7.制备权利要求 1，2 或 3 中任一项的化合物的方法，其特征在于新型化合物（ I ）可以通过酯化产物（ XV ）获得:



(XV)

其中 Ar、R_1 如权利要求 1，2 或 3 中任一项所定义，R_4、R_5 与 G_1 如权利要求 4 限定，G_2 代表选自三烷基甲硅烷基、二烷基芳基甲硅烷基、烷基二芳基甲硅烷基或三芳基甲硅烷基的羟基保护基，其中烷基部分含 1 - 4 个碳原子，芳基部分为苯基，

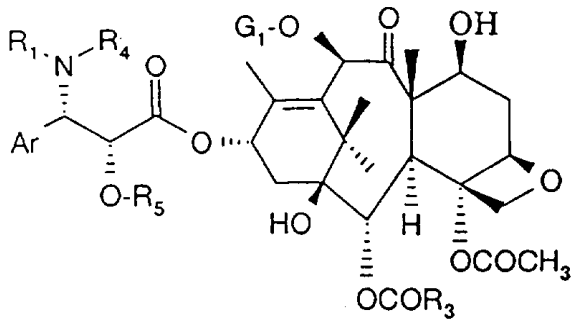
酯化反应借助酸 R_3 - CO - OH（ III ）（ R_3 如权利要求 1，2 或 3 中任一项所述）进行以便获得化合物（ XVI ）：



(XVI)

式中 Ar、R_1、R_3、R_4、R_5、G_1与G_2如上限定，

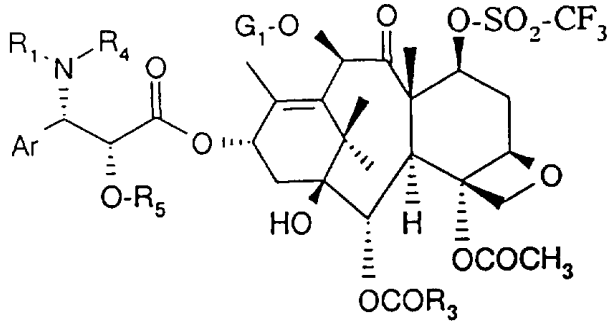
用氢原子选择性置换保护基G_2以便得到下列通式所示化合物：



(XVII)

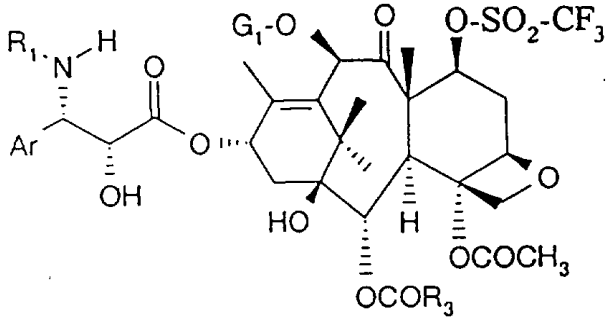
式中 Ar、R_1、R_3、R_4、R_5与G_1如上所述，

该化合物借助三氟甲磺酸衍生物如 N－苯基三氟甲磺酰亚胺或酐的作用被转化为通式（ XVIII ）所示产物：



(XVIII)

式中 Ar、R_1、R_3、R_4、R_5与G_1如上限定，其中R_5或R_4与R_5所示保护基被氢原子置换后形成通式（ XIX ）所示化合物：

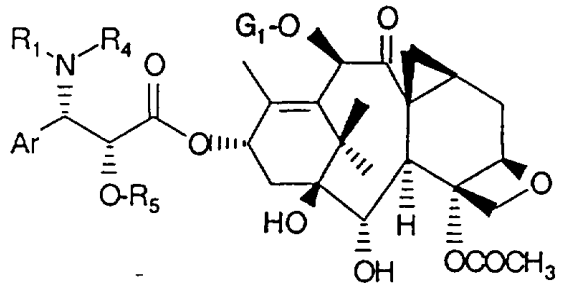


(XIX)

式中 Ar、 R_1、 R_3与 G_1如上限定，

该化合物通过碱金属卤化物、或碱金属叠氮化物或季铵盐或碱金属磷酸盐的作用形成其中 R 代表乙酰基、烷氧乙酰基或烷基的权利要求 1， 2 或 3 中任一项的化合物，它可以被转化为其中 R 代表羟基的权利要求 1， 2 或 3 中任一项的化合物。

8.通式 II 所示的化合物：



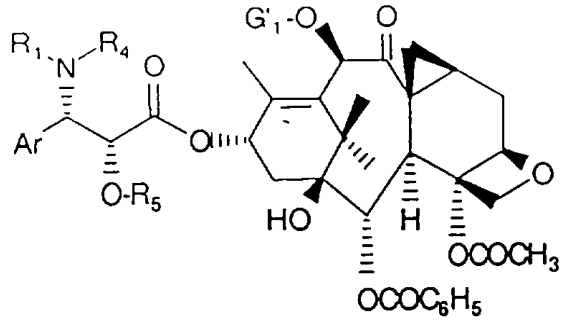
(II)

式中 Ar 与 R_1如权利要求 1， 2 或 3 中任一项限定， R_4代表氢原子， R_5代表羟基官能团的保护基，或 R_4与 R_5共同构成 5 或 6 员饱和杂环， G_1代表链烷酰基，烷氧乙酰基或烷基或羟基官能团保护基。

9.按照权利要求 8 的新型化合物，其特征在于 Ar 与 R_1如权利要求 1， 2 或 3 中任一项所限定，当 R_4代表氢原子时， R_5优选代表甲氧基甲基、 1 - 乙氧基乙基、苄氧甲基、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）甲基或四氢吡喃基，当 R_4 与 R_5 共同形成杂环时，该环为可以在 2－位单取代或双取代的恶唑烷环，G_1 代表链烷酰基，烷氧乙酰基或烷基或羟基保护基。

10.制备权利要求 8 或 9 的化合物的方法，其特征在于在由可溶于有机溶剂或水－有机混合物中的季铵盐构成的电解液中在受控电势下电解还原下列通式所示化合物：



(VIII)

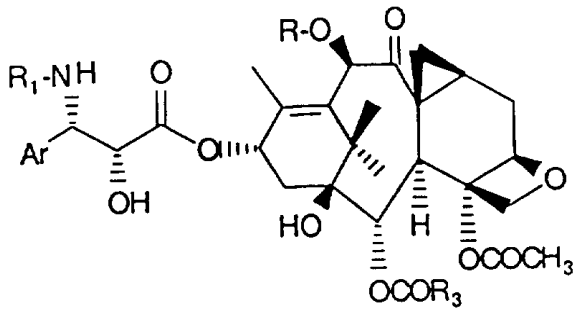
式中 Ar，R_1 与 R_4 如权利要求 1，2，3 或 4 所限定，R_5 如权利要求 4 定义并且可代表氢原子，G'_1 代表氢原子、链烷酰基、烷氧乙酰基或烷基或羟基保护基。

11.药物组合物，其特征在于含有至少一种权利要求 1，2 或 3 中任一项的化合物，该化合物与一种或多种呈惰性或生理活性的药物可接受的化合物相结合。

说　明　书

新型紫杉化合物、其制备方法及其药物组合物

本发明涉及通式 I 所示新型紫杉胺（ taxoide ）、其制备方法与含该化合物的药物组合物。



(I)

式中

Ar 代表芳基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}链烯基、C_{3-6}环烷基或C_{3-6}环烯基，

R 代表氢原子或烷基，烷氧乙酰基或链烷酰基，

R_1代表苯甲酰基，噻吩甲酰或糠酰基或基团 $R_2-O-CO-$，其中 R_2代表：

- C_{1-8}直链或支链烷基，C_{2-8}链烯基，C_{3-8}炔基、C_{3-6}环烷基，C_{4-6}环烯基或C_{7-11}二环烷基，这些基团可以被下列基团取代：一个或多个选自卤原子和羟基，C_{1-4}烷氧基其烷基部分含 1 - 4 碳原子的二烷基胺基，哌啶子基，吗啉代，哌嗪基 - 1（可以在 4 位被C_{1-4}烷基或苯基C_{1-4}烷基取代），C_{3-6}环烷基，C_{4-6}环烯基，苯基，氰基，羧基或其中烷基部分含 1 - 4 个

碳原子的烷氧羰基，

－或可以被1个或多下下列基团取代的苯基：卤原子与C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基，

或可以被一个或多个C_{1-4}烷基取代的饱和或不饱和4－6员杂环基

R_3代表

－C_{1-8}直链或支链烷基，C_{2-8}链烯基，C_{2-8}炔基，C_{3-6}环烷基，C_{4-6}环烯基或C_{7-11}二环烷基。这些基团可被一个或多个选自下列基团的取代基取代：卤原子，羟基，烷氧基，C_{1-4}烷氧基、其中烷基部分含1－4个碳原子的二烷基氨基，哌啶子基，吗啉代，哌嗪基－1（其4位可以被C_{1-4}烷基或其烷基部分含1－4个碳原子的苯基烷基取代），C_{3-6}环烷基，C_{4-6}环烯基，可被取代的苯基、氰基、羧基或其中烷基含有1－4个碳原子的烷氧羰基，

－或可被取代的芳基，条件是R_3不得代表未被取代的苯基，

－或C_{4-6}员饱和或不饱和并且可能被一个或多个C_{1-4}烷基取代的杂环基，

条件是环烷基、环烯基或二环烷基可被一个或多个C_{1-4}烷基取代。

优选地，Ar与R_3代表的芳基为可以被1个或多个下列基团取代的苯基或α－或β－萘基：卤（氟、氯、溴、碘）原子，烷基，链烯基，炔基，芳基，芳烷基，烷氧基，烷基硫，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，烷氧羰基胺基，氨基，烷基胺基，二烷基胺基，羧基，烷氧

羰基，氨基甲酰，二烷基氨基甲酰，氰基，硝基，叠氮基、三氟甲氧基和三氟甲基，条件是烷基与其它基团的烷基部分含 1 - 4 个碳原子，链烯基与炔基含 2 - 8 个碳并且芳基为苯基或 α - 或 β - 萘基，R_3 不得代表未被取代的苯基。

优选地，Ar 与 R_3 代表的杂环基为 5 员并且含有一个或多个相同或不同的下列原子的芳香杂环基：氮原子，氧原子或硫原子，该杂环基可以被一个或多个相同或不同的下列取代基取代：卤（氟、氯、溴、碘）原子与 C_{1-4} 烷基，C_{6-10} 芳基，C_{1-4} 烷氧基，C_{6-10} 芳氧基，氨基，C_{1-4} 烷基胺基，其中每一烷基部分含 1 - 4 个碳原子的二烷基氨基，C_{1-4} 酰基胺基，C_{1-4} 烷氧羰基胺基，C_{1-4} 酰基，C_{6-10} 芳基羰基，氰基，羧基，氨基甲酰，C_{1-4} 烷基氨甲酰基，二 C_{1-4} 烷基氨甲酰基，C_{1-4} 烷氧羰基，条件是环烷基、环烯基或二环烷基可以被一个或多个 C_{1-4} 烷基取代。

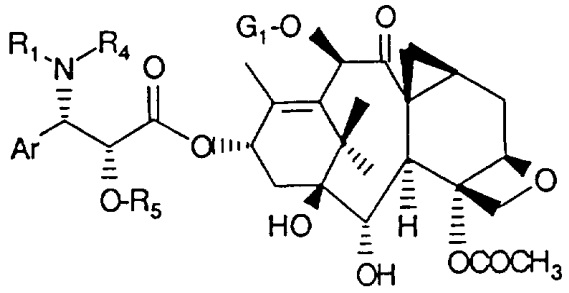
更具体地，Ar 代表苯基，2 - 或 3 - 噻吩基，2 - 或 3 - 呋喃基，它们可被 1 个或多个相同或不同选自下列基团或原子的取代基取代：卤原子与烷基，烷氧基，氨基，烷基胺基，二烷基氨基，酰胺基，烷氧羰基胺基与三氟甲基，R_3 代表被 1 个或多个相同或不同选自下列基团的取代基取代的苯基：卤原子，烷基、烷氧基，氨基，烷基胺基，二烷基胺基，酰胺基，烷氧羰基胺基与三氟甲基。

更具体地，Ar 代表可能被一个氯或氟原子或者下列基团之一取代的苯基：烷基（甲基），烷氧基（甲氧基），二烷基氨基（二甲胺基），酰胺基（乙酰胺基）或烷氧羰胺基（叔丁氧羰胺

基)或 2 - 或 3 - 噻吩基或 2 - 或 3 - 呋喃基，R_3 代表卤代苯基。

作为特别令人感兴趣的通式（ I ）所示产物，其中 Ar 代表苯基，R_1 代表苯甲酰基或叔丁氧羰基，R_3 代表卤代苯基。

根据本发明，通式（ I ）所示新型紫杉胺可以通过下列方法获得：通式（ II ）所示产物借助通式（ III ）所示酸或其活化衍生物被酯化成通式（ IV ）所示产物

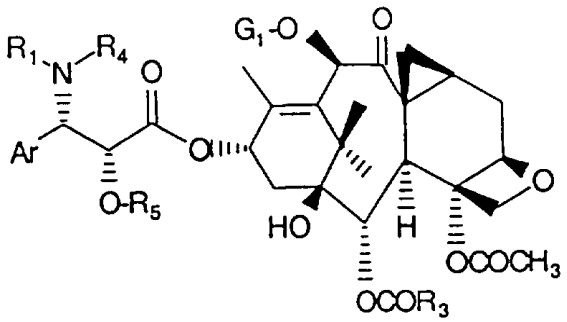


(II)

式中 Ar 与 R_1 如上限定，R_4 代表氢原子，R_5 代表羟基官能团的保护基，或 R_4 与 R_5 共同构成 5 或 6 员饱和杂环，G_1 代表链烷酰基（乙酰基），烷氧乙酰基（甲氧乙酰基）或烷基（甲基）或羟基官能团的保护基，

$R_3 - CO - OH$ （ III ）

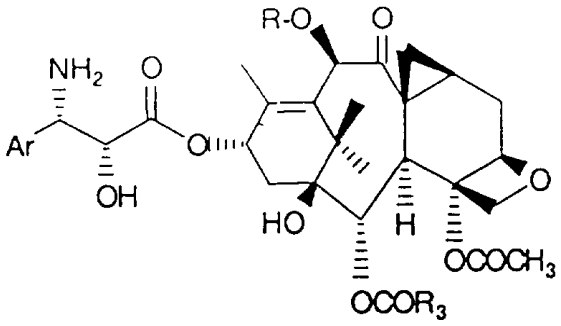
式中 R_3 如上定义，



(IV)

式中 Ar，R_1、R_3、R_4、R_5 与 G_1 如上限定，其中当 R_4 代表氢原子时、R_5 保护基被氢置换或者当 R_4 与 R_5 共同形成一 5 或

6 员饱和杂环时、R_4与R_5被氢置换以及G_1可能被氢原子置换的过程会导致可能经过，依据R_1，R_4与R_5的定义，下列通式所示产物而形成通式（ I ）所示产物:



(V)

式中 Ar 与 R 如上所限定，借助苯甲酰氯、噻吩甲酰氯或糠酰氯或下列通式所示产物将其酰化:

$R_2 - O - CO - X$（ VI ）

式中R_2如上限定，X 代表卤原子（氟，氯）或基团 - O - R_2或 - O - CO - O - R_2。

当R_4代表氢原子时，R_5优选地代表甲氧甲基，1 - 乙氧基乙基，苄氧甲基，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）甲基或四氢吡喃基。

当R_4与R_5共同形成杂环时，以在 2 - 位上可能被单取代或双取代的噁唑烷环。

优选地，G_1代表乙酰基或烷基或烷氧乙酰基　　。

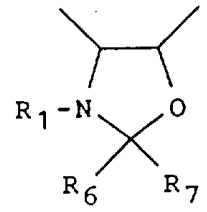
通式（ II ）所示产物的酯化过程可以通过使以呈卤代物形式如氯化物为佳的通式（ III ）所示酸与预先经过金属取代反应的产物（ II ）反应来进行。金属取代反应通常借助碱金属的烷基化物如丁基锂在惰性有机溶剂如醚例如四氢呋喃在低于 - 50 ℃、优选 - 78 ℃左右的温度下进行，酯化过程通常在相同温度于同种溶剂

中进行。

根据通式（ IV ）所示产物的保护基的特性，它们被氢原子置换的反应按照下列方式进行:

1)当 R_4 代表氢原子时， R_5 如上定义， G_1 代表链烷酰基（乙酰基）、烷氧乙酰基（甲氧乙酰基）、烷基（甲基），氢原子置换保护基的过程可以通过用以单独或混合物形式存在的无机酸（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）在选自醇、醚、酯、脂族烃、卤代脂族烃、芳香烃或腈的有机溶剂中于－ 10 ~ 60 ℃下处理通式（ IV ）所示化合物来进行。

2)当 R_4 与 R_5 共同形成 5 或 6 员饱和杂环、更具体地说为下列通式所示噁唑烷环时:



(VII)

式中 R_1 如上限定， R_6 与 R_7 可以相同或不同，代表氢原子或 C_{1-4} 烷基，或其中烷基部分含 1 － 4 个碳原子和其中芳基部分优选地代表可被一个或多个 C_{1-4} 烷氧基取代的苯基的芳烷基，或者优选地代表可被一个或多个 C_{1-4} 烷氧基取代的苯基的芳基，或者 R_6 代表 C_{1-4} 烷氧基或三卤代甲基如三氯甲基或可被三卤代甲基如三氯甲基取代的苯基， R_7 代表氢原子，或者 R_6 和 R_7 与它们连接的碳原子共同形成 4 － 7 员环， G_1 代表链烷酰基（乙酰基）、烷氧乙酰基（甲氧乙酰基）或烷基（甲基），依据 R_1 、 R_6 与 R_7

的定义，氢原子置换保护基的过程可以按下述方式进行:

a)当 R_1 代表叔丁氧羰基时， R_6 与 R_7 可以相同或不同，代表烷基或芳烷基（苄基）或芳基（苯基），或 R_6 代表三卤代甲基或被三卤代甲基取代的苯基， R_7 代表氢原子，或者 R_6 与 R_7 共同形成 4 - 7 员环,在有机溶剂如醇中用无机或有机酸处理通式（ IV ）所示产物得到的通式（ V ）所示产物借助通式（ VI ）所示的化合物被酰化。优选地，借助甲酸在 20 ℃左右的温度下处理通式（ IV ）化合物。优选地，在选自酯如乙酸乙酯、乙酸异丙酯或乙酸正丁酯和卤代脂族烃如二氯甲烷或 1， 2 - 二氯乙烷的惰性有机溶剂中在无机碱如 $NaHCO_3$ 或有机碱如三乙胺存在下借助通式（ VI ）产物对化合物（ V ）进行酰化处理。该反应在 0 - 50 ℃，以 20 ℃左右为佳的温度下进行。

b)当 R_1 代表苯甲酰基或其中 R_2 如上定义的 R_2 - O - CO - 时， R_6 代表氢原子或 C_{1-4} 烷氧基或被 1 个或多个 C_{1-4} 烷氧基取代的苯基， R_7 代表 氢原子，氢原子置换保护基的过程在单独或以混合物形式被使用的无机酸（盐酸、硫酸）或有机酸（乙酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、对甲苯磺酸）存在下在选自醇、醚、酯、脂肪烃、卤代脂肪烃与芳烃的有机溶剂中在 - 10 ~ 60 ℃、以 15 - 30 ℃为佳的温度下进行。该酸以催化用量或化学计量被使用。

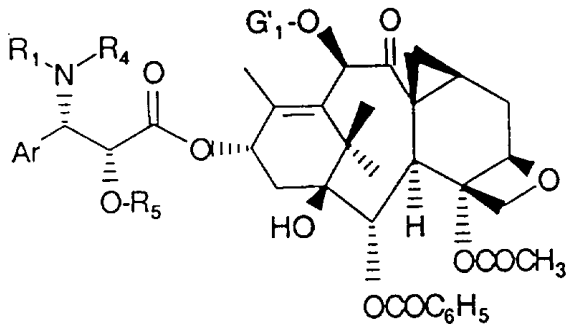
3)当 G_1 代表烷氧乙酰基， R_4 与 R_5 如 1)中定义时，首先在 1)所述酸性条件下用氢置换保护基 R_5，随后用氢原子通过碱性介质处理或通过卤化锌的作用在不触及分子中其余部分的条件下置换保护基 G_1。一般情况下，碱性处理借助在含水醇介质中的氨的作用或于醇介质中肼的作用在约 20 ℃下进行。一般地，借助卤化锌、

以碘化锌为佳进行的处理过程在甲醇中于约 20 ℃下完成。

4)当 G_1 代表烷氧乙酰基、R_4 与 R_5 如 2 - a)所定义时，可以通过碱性介质处理或卤化锌处理在 3)所述条件下置换保护基 G_1，随后在 2 - a)所述酰化条件下处理所形成的产物（ V ）。

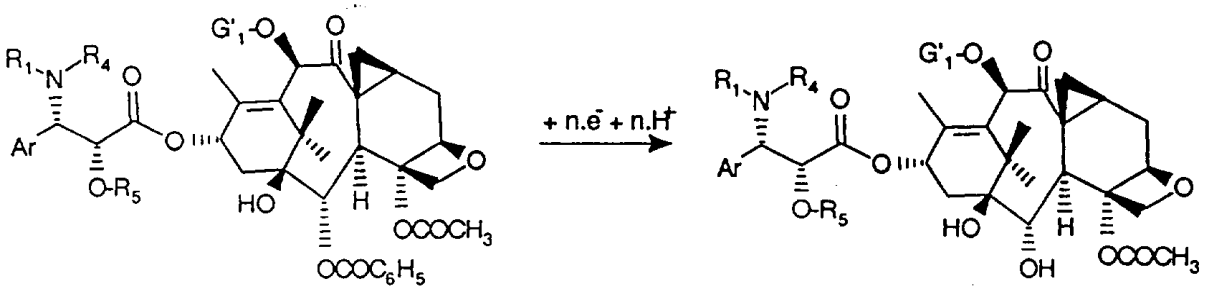
5)若 G_1 代表烷氧乙酰基而 R_4 与 R_5 如 2 - b)所述，则可以通过用碱性介质或锌的卤化物在 3)所述条件下进行处理来置换保护基 G_1，随后在 2 - b)所述条件下处理所得到的产物。

可以通过下列方法获得通式（ II ）所示产物：电解还原下列通式所示的产物



(VIII)

式中 Ar，R_1 与 R_4 如上限定，R_5 如上定义并且还可以代表氢原子，G'_1 代表氢原子或链烷酰基（乙酰基）、烷氧乙酰基（甲氧乙酰基）或烷基（甲基）或羟基官能团的保护基，电解还原过程示意如下：



条件是当 n=2 时，断裂产物为苯甲醛，当 n=4 时断裂产物为

苄醇，随后进行羟基保护 - OR_5 与 - O - G'_1，以便获得通式（ II ）产物。

以通式（ VIII ）所示产物为原料的电解还原过程在一个含有阴极电解液存储体的电解槽中进行，其中化合物（ VIII ）的溶解浓度为 0.1 克/升，该溶液被化合物（ VIII ）饱和。

优选地，该还原反应在隔膜电解槽中进行。

按照本发明方法的实施方案之一，电解还原在具有阴极、阴极室、隔膜、阳极室与阳极的电解槽中进行，其特征如下：

a)阴极由一层汞构成，

b)阴极室包括由处于有机介质中的化合物（ VIII ）的溶液构成的阴极电解液，

c)隔膜的构成如下：多孔材料如板，煅烧玻璃或陶瓷套管或探条或离子交换膜，以阳离子交换膜为佳，

d)阳极室含有优选由与阴极室所用种类相同的溶剂或溶剂混合物构成的阳极电解液与相同的电解液存储体，

e)阳极由其特性对于实施该方法并非至关重要的导电材料构成。

一般地，阳极由在电解条件下良好的导电材料如铂片、铂块或处于导电载体之上的铂，石墨或玻璃碳构成。

电解液载体由季铵盐构成如乙酸四乙铵或四氟硼酸四乙铵或它们在溶剂或溶剂混合物中的可溶性混合物。

一般情况下，使用易于溶解化合物（ II ）与（ III ）并且略有耐久性的溶剂如醇例如甲醇、腈如乙腈或酰胺如二甲基甲酰胺。

PH 值应该与基底的稳定性相一致。可以通过添加弱酸如与乙酸季铵盐等摩尔浓度的乙酸缓冲该介质。

按照该方法的优选实施方案之一，阴极、阳极与隔膜处在平行的水平面上，阴极由一层汞构成。

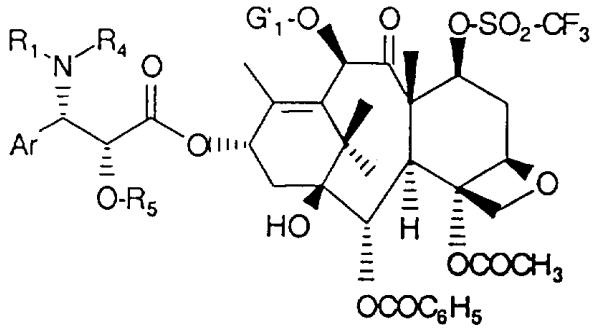
电解浴的温度通常为 0 - 30 ℃。

与被甘汞饱和的参比电极相比，电解可以在被控制在 - 1.9 - 2.10 伏的电势下进行。

有必要借助惰性气体如氩气在进行电解之前鼓泡 10 分钟进行除气，在全部电解过程中均保持惰性气氛。

化合物（ VIII ）可以通过下述过程获得:

1)借助碱金属卤化物（氯化钠、氟化钾）或碱金属的叠氮化物（一氮化三钠）或季铵盐或碱金属的磷酸盐对下列通式所示化合物发生作用:



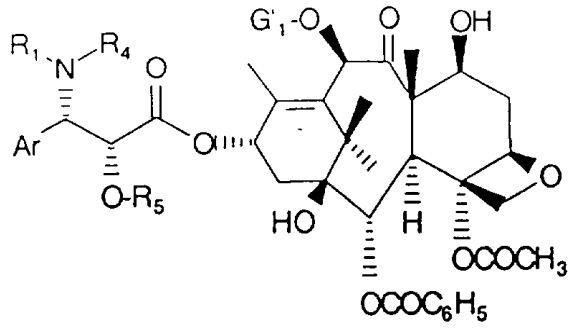
(IX)

式中 Ar、R_1、R_4与 G'_1如上限定，R_5如上定义并且可以代表氢原子。

一般情况下，该反应可以在选自醚（四氢呋喃，二异丙醚、甲基叔丁基醚）与腈（乙腈）或腈混合物的有机溶剂中在 20 ℃ - 反应混合物沸点下进行。

可以通过三氟甲磺酸衍生物如 N - 苯基三氟甲磺酰亚胺或其

酐与下列通式所示紫杉胺发生作用来制备化合物（ IX ）：

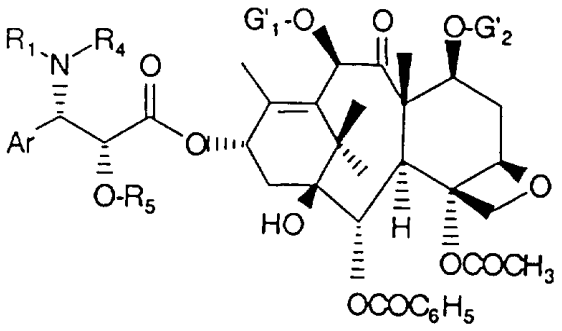


(X)

式中 Ar 、 R_1 、 R_4 与 G'_1 如上限定， R_5 如上定义。

一般地，该反应是在惰性有机溶剂（可被卤代的肪肪烃，芳烃）中在有机碱如脂族叔胺（三乙胺）或吡啶存在下在 - 50 ~ 20 ℃下进行。

可以由化合物（ XI ）得到其中 G'_1 代表氢原子或乙酰基、烷氧乙酰基或烷基的紫杉胺（ X ）：



(XI)

式中 Ar 、 R_1 与 R_4 如上限定， R_5 如上定义， G'_1 代表乙酰基、烷氧乙酰基或烷基或羟基保护基， G'_2 代表 羟基保护基，保护基 G'_2 与 G'_1 可以被氢原子置换。

当 G'_1 与 G'_2 代表羟基保护基时，优选为 2 ， 2 ， 2 - 三氯乙氧羰基、 2 - （ 2 - 三氯甲基 - 丙基）羰基，或三烷基甲硅烷基、

二烷基芳基甲硅烷基、烷基二芳基甲硅烷基或三芳基甲硅烷基，其中烷基含 1 - 4 个碳原子，芳基优选为苯基。

当 G'_1 与 G'_2 代表 2，2，2 - 三氯乙氧羰基或 2 -（2 - 三氯甲基 - 丙氧基）羰基时，氢原子置换保护基的过程借助可能与铜组合的锌在乙酸存在下在 20 - 60 ℃或者借助无机酸或有机酸如盐酸或乙酸的 C_{1-3} 脂肪醇溶液或诸如乙酸乙酯、乙酸异丙酯或乙酸正丁酯之类的酯溶液在可能与铜组合的锌存在下进行。

当 G'_2 代表甲硅烷基，G'_1 代表链烷酰基（乙酰基）、烷氧乙酰基（甲氧乙酰基）或烷基（甲基）时，可以在约 0 ℃借助举例来说存在于乙醇溶液中的气态氢氯酸或者借助处于有机溶剂如 CH_2Cl_2、四氢呋喃或乙腈中的氢氯酸 - 三乙胺配合物或氢氯酸 - 吡啶配合物的作用在约 20 ℃于对分子其它部分无任何影响的条件下用氢置换保护基 G'_2。

当 R_4 与 R_5 共同形成其中 R_6 代表氢原子、R_7 代表被取代苯基的恶唑烷环（VII）时，在酸中经过处理形成其中 R_4 与 R_5 代表氢原子的化合物（X）。因此有必要在制备化合物（IX）之前有选择地优选以甲硅烷基形式保护化合物（X）中 - O - R_5 表示的羟基官能团。

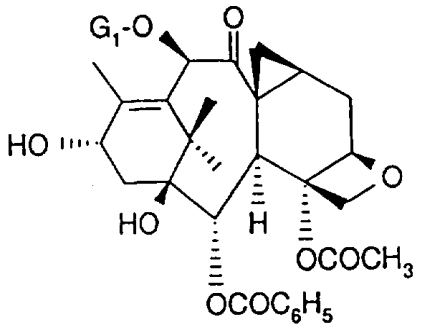
其中 G'_1 代表氢原子或乙酰基、烷氧乙酰基或烷基的化合物（XI）可以在 EP - 0336840 与 EP - 0336841 以及 PCT/WO9209589 所述条件下通过酯化其中 7 位并且可能在 10 位上的羟基被保护的浆果赤霉素 III 或 10 - 去乙酰基浆果赤霉素 III 来制备，条件是为了获得其中 G'_1 代表烷氧乙酰基或烷基的化合物（XI），有必要预先用烷基卤或烷氧基乙酰卤处理 7 位优选被甲硅烷基保护

的 10 - 去乙酰基浆果赤霉素。

一般情况下，通过用烷氧基乙酰卤在碱性有机溶剂如吡啶在约 20 ℃处理其 7 位被保护的 10 - 去乙酰基浆果赤霉素 III 来导入烷氧乙酰基。

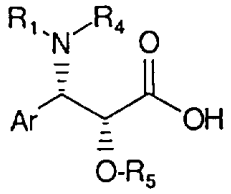
一般情况下，通过用烷基卤处理其 7 位被保护和其 10 位被例如碱金属氢化物（氢化钠）或金属烷基化物（丁基锂）金属化处理的 10 - 去乙酰基浆果赤霉素（ III ）来导入烷基。

2)借助酸（ XIII ）或其衍生物酯化下列通式所示化合物



(XII)

式中 G_1 如上限定，



(XIII)

式中 Ar 、 R_1 、 R_4 与 R_5 如上限定。

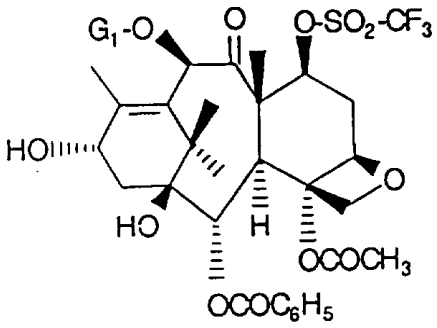
借助酸（ XIII ）进行的酯化可以在缩合剂（碳化二亚胺，反应性碳酸盐）与活化剂（氨基吡啶）存在下在有机溶剂（醚、酯、腈、脂肪烃、卤代烃、芳烃、酮）中在 - 10 ~ 90 ℃下进行。

酯化过程同样可以通过采用呈酐形式的酸（ XIII ）在活化剂

（氨基吡啶）存在下在有机溶剂（醚、酯、酮、腈、脂族烃、卤代烃、芳烃）中于 0 - 90 ℃进行。

酯化还可以通过采用呈卤化物或呈与可以就地制备的脂族酸或芳香酸形成的酐的形式的酸（ XIII ）在碱（脂肪叔胺）存在下在有机溶剂（醚、酯、酮、腈、脂族烃、卤代烃、芳烃）中在 0 - 80 ℃进行。

化合物（ XII ）可以通过碱金属卤化物（ NaCl 、 KF ）或碱金属叠氮化物（一氮化三钠）或季铵盐或碱金属磷酸盐对化合物（ XIV ）的作用来获得:



(XIV)

式中 G_1 如上限定。

一般情况下，该反应在选自醚（四氢呋喃、二异丙醚、甲基叔丁基醚）与腈（乙腈）或其混合物的有机溶剂中在 20 ℃ - 反应混合物沸点的温度范围进行。

其中 G_1 代表氢原子或链烷酰基（乙酰基）、烷氧乙酰基（甲氧乙酰基）或烷基（甲基）的化合物（ XIV ）可以通过三氟甲磺酸衍生物如 N' - 苯基三氟甲磺酰亚胺或酐对浆果赤霉素 III 或 1 - 去乙酰基浆果赤霉素的作用而获得，可以按照已知方法由紫杉叶（浆果紫杉）提取，随后对其 10 位进行保护，条件是为了获得

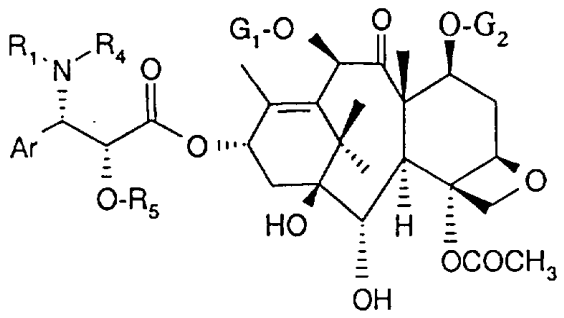
其中 G_1 代表烷氧乙酰基或烷基的化合物（ XIV ），有必要预先用烷氧乙酰卤或烷基卤处理其 7 位优选被甲硅烷基保护的 10 - 去乙酰基浆果赤霉素 III 。

一般情况下，三氟甲磺酸衍生物的反应在惰性有机溶剂（可能被卤代的脂族烃、芳烃）中在有机碱如脂族叔胺（三乙胺）或吡啶存在下在 - 50 至 20 ℃下进行。

一般情况下，烷氧乙酰基的引入通过用烷氧基乙酰卤在碱性有机溶剂如吡啶中在约 20 ℃处理其 7 位得到保护的 10 - 去乙酰基浆果赤霉素 III 来完成。

一般情况下，烷基的引入通过借助烷基卤处理其 7 位受到保护并且 10 位用例如碱金属氢化物（ NaH ）或金属烷基化物（丁基锂）被金属化处理的 10 - 去乙酰基浆果赤霉素 III 来进行。

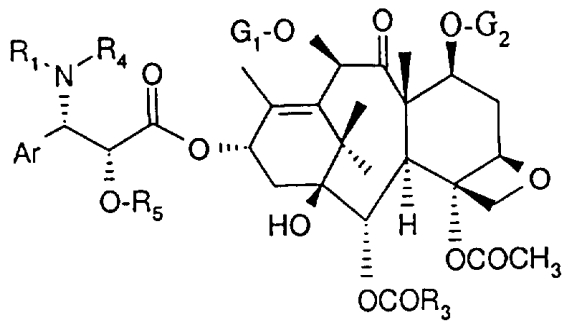
根据本发明，新型化合物（ I ）可以通过酯化产物（ XV ）获得:



(XV) ;

其中 Ar 、 R_1 、 R_4 、 R_5 与 G_1 如上限定， G_2 代表优选选自三烷基甲硅烷基、二烷基芳基甲硅烷基、烷基二芳基甲硅烷基或三芳基甲硅烷基的羟基保护基，其中烷基部分含 1 - 4 个碳原子，芳基部分优选为苯基，

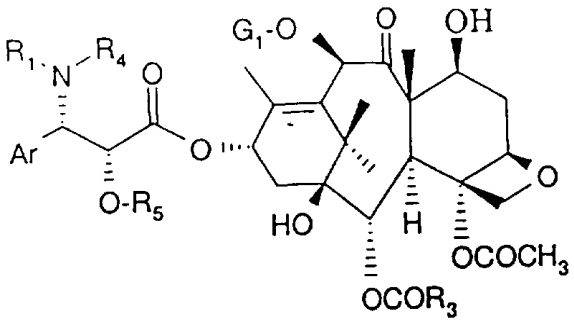
酯化反应借助酸（ III ）进行以便获得化合物（ XVI ）：



(XVI)

式中 Ar、 R_1、 R_3、 R_4、 R_5、 G_1与 G_2如上限定，

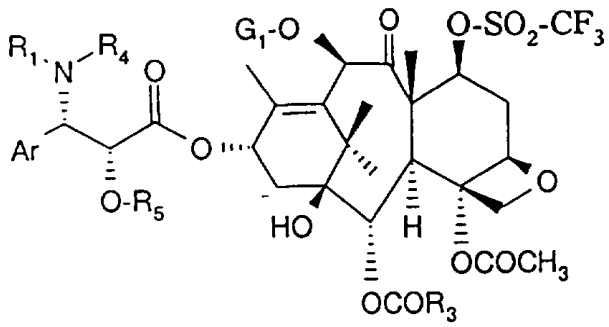
用氢原子选择性置换保护基 G_2以便得到下列通式所示化合物：



(XVII)

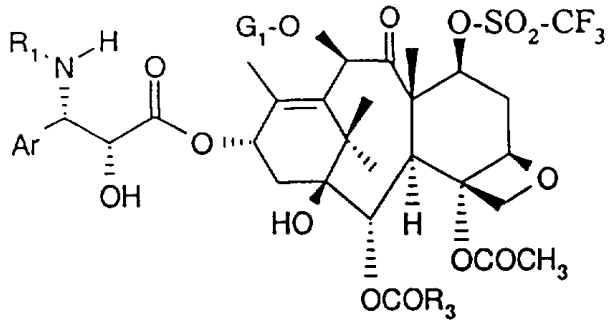
式中 Ar、 R_1、 R_3、 R_4、 R_5与 G_1如上所述，

该化合物借助三氟甲磺酸衍生物如 N－苯基三氟甲磺酰亚胺或酐的作用被转化为通式（ XVIII ）所示产物：



(XVIII)

式中 Ar、R_1、R_3、R_4、R_5与G_1如上限定，其中R_5或R_4与R_5所示保护基被氢原子置换后形成通式（XIX）所示化合物:



(XIX)

式中 Ar、R_1、R_3与G_1如上限定，

该化合物通过碱金属卤化物（NaCl、KF）或碱金属叠氮化物（一氮化三钠）或季铵盐或碱金属磷酸盐的作用形成其中R代表乙酰基、烷氧乙酰基或烷基的化合物（I），它可以被转化为其中R代表氢原子的化合物（I）。

借助酸（III）进行的产物（XV）的酯化过程在上述借助酸（III）酯化产物（II）的条件下进行。

氢原子置换保护基G_2的过程通常通过用氢氟酸或三氟乙酸在有机碱如吡啶或脂族叔胺如三乙胺存在下于有机溶剂如醚（四氢呋喃）或腈（乙腈）中处理化合物（XVI）进行。

化合物（XVII）转变为化合物（XVIII）的过程在上述由化合物（X）制备化合物（IX）的条件下进行。

R_5或R_4与R_5所示保护基的置换过程在上述置换化合物（IV）中保护基的条件下进行。

化合物（XIX）转变为其中R代表链烷酰基、烷氧乙酰基或

烷基的化合物（ I ）的过程，在上述使化合物（ IX ）转变为化合物（ VIII ）的条件下进行。

用氢原子置换化合物（ I ）中代表链烷酰基、烷氧乙酰基或烷基的 R 基团的过程可以在上述用氢原子置换化合物（ IV ）中保护基的条件下进行。

化合物（ XV ）可以在 PCT WO 94/20 484 所述条件下获得。

借助本发明方法获得的新化合物（ I ）可以按照诸如结晶或色谱之类已知法被提纯。

化合物（ I ）具备明显的生物优点。

体外生物活性测试在猪脑微管蛋白提取物上按照 M.L 。Shelanski 及其同事发明的方法， Proc 、Natl.Acak.Sci.USA.70， 765 － 768 （ 1973 ）进行。可以按照 G 。C hawviere 及其同事 CR 。 Acad.Sci,293， 系列 II， 501 － 503 （ 1981 ）的方法对微管蛋白中的微管解聚过程进行研究。在此研究过程中，化合物（ I ）与紫杉醇（ taxol ）和 Taxotere 具备至少同样的活性。

将化合物（ I ）以 1 － 10 毫克/千克剂量腹膜内注入被移植黑素瘤 B16 的小鼠体内呈现活性，它对其它液体或固体肿瘤同样呈现活性。

这些新型产物对于对 Taxol ®或 Taxotere®呈抗药性的肿瘤呈现活性，这类肿瘤包括强烈地表现出 mdr1 基因（多重抗药性基因）的结肠肿瘤。多重抗药性这一常用术语的含义在于肿瘤对结构与作用机理不同的产物的抵抗能力。紫杉胺通常是公知的，这是由于它对于诸如选用于抵抗阿霉素（ DOX)并且被表示为 mdr1

的细胞之类实验肿瘤如 P388/DOX 非常有效。

下列实施例用于描述本发明。

实施例 1

将处于 0.2cm^3CH_2Cl_2 中的 4 α，10 β－二乙酰氧－2 α－（4－氟苯甲酸基）－5 β，20－环氧－1 β－羟基－7 β，8 β－亚甲基－9－氧－19－降－11－紫杉烯（taxene）－13 α－基的 3－氨基－2－羟基－3－苯基－（2R，3S）丙酸酯（91.5 毫克）溶液置于氩气氛中，加入 12.5 毫克 $NaHCO_3$，随后在约 20 ℃滴加处于 0.1cm^3CH_2Cl_2 中的 32 毫克二碳酸二叔丁酯。在约 20 ℃将其搅拌 22 小时，随后加入 0.5cm^3 蒸馏水与 5cm^3CH_2Cl_2 的混合物。用 $CH_2Cl_2$0.5cm^3 萃取水相。用 $MgSO_4$ 干燥合并的有机相，过滤后在 40 ℃减压浓缩（2.7 千帕）至干。得到的 99.2 毫克黄色奶油夹心烤蛋白在 6 片薄层硅胶（ieselgel 60F254 ,Merck,0.25 毫米厚）上用 MeOH/ CH_2Cl_2（2/98 V/V）混合物洗提 2 次完成制备色谱提纯。经过用 MeOH/ CH_2Cl_2（10/90 V/V）对研究产物区域洗脱，随后减压（0.27 千帕）蒸发（约 40 ℃），得到 32.7 毫克其特征如下呈白色奶油夹心烤蛋白状的 4 α，10 β－二乙酸基－2 α－（4－氟苯甲酸基）－5 β，20－环氧基－1 β－羟基－7 β，8 β－亚甲基－9－氧－19－降－11－紫杉烯－13 α－基的 3－叔丁氧羰基胺基－2－羟基－3－苯基－（2R，3S）丙酸酯：

质子核磁共振谱 (400 MHz ; $CDCl_3$; 化学位移 ppm) : 1,28 (s, 3H : -C<u>H</u>$_3$ 16 或 17) ; 1,30 s, 9H : -C(C<u>H</u>$_3$)$_3$] ; 1,37 (mt, 1H : -<u>H</u> 于 7) ; 1,58 (s, 3H : -C<u>H</u>$_3$ 于 16 或 17) 1,68 和 2,25 (t 和 m, 1H 单) : C<u>H</u>$_2$ 环己烷) ; 1,87 (s, 3H : -C<u>H</u>$_3$ 于 18) ; 2,12 和 2,47 (d 和 td, 1H 宽 : -C<u>H</u>$_2$ 于 6) ; 2,22 (s, 3H : -COC<u>H</u>$_3$ 于 10) ; 2,22 和 2,40 (m, 1H 单 : -C<u>H</u>$_2$ 于 14) ; 2,38 (s, 3H : -COC<u>H</u>$_3$ 于 4) ; 3,26 (s 宽 , 1H : -O<u>H</u> 于 2') ; 4,05 和 4,30 (d, 1H 单) : -C<u>H</u>$_2$- 于 20) ; 4,10 (d, 1H : -<u>H</u> 于 3) ; 4,64 (s 宽 , 1H : -<u>H</u> 于 2') ; 4,75 (d, 1H -<u>H</u> 于 5) ; 5,30 (d, 宽 , 1H : -<u>H</u> 于 3') ; 5,31 (d, 1H : -CON<u>H</u>-) ; 5,65 (d, 1h : -<u>H</u> 于 2) ; 6,29 (宽 ,1H : -<u>H</u> 于 13) ; 6,32 (s, 1H : -<u>H</u> 于 10) ; 7,20 [t, 2H : -OCOC_6H_4F (-<u>H</u> 于 3 和 -<u>H</u> 于 5)] ; 7,30～7,45 (mt, 5H : C_6H_5 于 3') ; 8,19 [dd, 2H : -OCOC_6H_4F (-<u>H</u> 于 2 , -<u>H</u> 于 6).

可以采用下列方法制备 4 α, 10 β - 二乙酸基 - 2 α - (4 - 氟苯甲酰氧基) - 5 β, 20 - 环氧 - 1 β - 羟基 - 7 β, 8 β - 亚甲基 - 9 - 氧 - 19 降 - 11 - 紫杉烯 - 13 α - 基的 3 - 氨基 - 2 - 羟基 - 3 - 苯基 - (2R, 3S) - 丙酸酯:

将 4 α, 10 β - 二乙酸基 - 2 α - (4 - 氟苯甲酸基) - 5 β, 20 - 环氧基 - 1 β - 羟基 - 7 β, 8 β - 亚甲基 - 9 - 氧 - 19 - 降 - 11 - 紫杉烯 - 13 α - 基的 3 - 叔丁氧羰基 - 2, 2 - 二甲基 - 4 - 苯基 - 5 - (4R, 5S) - 恶唑烷羧酸酯 130 毫克于 1.3cm^3 甲酸中的溶液在约 20 ℃ 搅拌 2 小时, 随后在 30 ℃ 和减压 (0.27 千帕) 下浓缩至干。在大气压力下在直径为 2.5cm 的硅胶柱中 (40 克, 0.063 - 0.2 毫米) 借助 MeOH- CH_2Cl_2 (2.5/97.5 ~ 5/95 V/V) 洗脱混合物直接对所得到的白色奶油夹心烤蛋白进行色谱提纯。合并仅含标题化合物的馏分并且在 40 ℃ 减压 (0.27 千帕) 浓缩至干。因此得到 91.5 毫克呈白色奶油夹心烤蛋白状的标题化合物。

按照下列方法制备4α，10β－二乙酸基－2α－（4－氟苯甲酸基）－5β，20－环氧－1β－羟基－7β，8β－亚甲基－9－氧－19－降－11－紫杉烯－13α－基的3－叔丁氧羰基－2，2－二甲基－4－苯基－5－（4R，5S）－噁唑烷羧酸酯：

将4α，10β－二乙酸基－5β，20－环氧－1β，2α－二羟基－7β，8β－亚甲基－9－氧－19－降－11－紫杉烯－13α－基的3－叔丁氧羰基－2，2－二甲基－4－苯基－5－（4R，5S）－噁唑烷羧酸酯190毫克于4cm^{3}无水四氢呋喃中的溶液置于氩气氛中，在约－78℃依次加入0.38cm^{3}1.3M正丁基锂于己烷中的溶液和0.0585cm^{3}4－氟苯甲酰氯.在约－78℃搅拌溶液45分钟，随后在相同温度依次加入0.38cm^3 1.3M正丁基锂的己烷溶液和0.0585cm^3 4－氟苯甲酰氯。在约－78℃搅拌35分钟后加入1cm^3NH_4Cl饱和水溶液。在15分钟内使反应混合物升温至约20℃。倾析后，用1cm^{3}乙酸乙酯萃取水相2次。用$MgSO_4$干燥合并的有机相、过滤后在40℃减压（2.7千帕）浓缩至干。得到的245毫克黄色油状物在直径为2.5cm的硅胶（40克，0.063－0.2毫米)柱中借助MeOH-CH_2Cl_2（0.5/99.5～2.5/97.5 V/V）洗脱混合物在大气压力下进行色谱提纯。合并仅含标题化合物的馏分并且在40℃减压（0.27千帕）浓缩至干。得到130毫克呈白色奶油夹心烤蛋白状的标题产物.

按下述方式制备4α，10β－二乙酸基－5α，20－环氧－1β，2α－二羟基－7β，8β－亚甲基－9－氧－19－降－11－紫杉烯－13α基的3－叔丁氧羰基－2，2－二甲基－4

－苯基－5－（4R，5S）-噁唑烷羧酸酯:

在一个其特征如下的电解池中使4α，10β－二乙酸基－2α－苯甲酸基－5β，20－环氧－1β－羟基－7β，8β－亚甲基－9－氧－19－降－11－紫杉烯－13α－基的3－叔丁氧羰基－2，2－二甲基－4－苯基－5－（4R，5S）－噁唑烷羧酸酯发生电化学还原:

－电池为被阳离子交换膜分隔为2个室的100cm^{3}玻璃杯，

－阴极为其表面约为4cm^{2}的一层汞，

－阳极为铂栅，

－参比电极为饱和甘汞电极。

在阴极室内，被加入10cm^{3}组成如下的溶液:

－4α，10β－二乙酸基－2α－苯甲酸基－5β，20－环氧－1β－羟基－7β，8β－亚甲基－9－氧－19－降－11－紫杉烯－13α－基的3－叔丁氧羰基－2，2－二甲基－4－苯基－5－（4R，5S）－噁唑烷羧酸酯　27.3毫克

－四氟硼酸四乙铵　适量至　0.15M/l

－乙酸四乙铵　适量至　0.05M/l

－乙酸　适量至　0.05M/l

－甲醇　适量至　10cm^3

在阳极室内，导入10cm^{3}硫酸水溶液（0.1M）。

鼓泡通入氩气流10分钟以便使溶液除气，阴极的电势相对于参比电极被固定在－1.95伏，在电解全过程中，均保持有氩气流。

溶液电解进行54分钟，在此期间通过100库仑的电量。待于约35℃减压（0.27千帕）浓缩至干后，将残余物溶于10cm^{3}乙酸

乙酯与 10cm^3 蒸馏水。于萃取和倾析之后，用 5 cm^3 乙酸乙酯萃取水相 2 次。合并有机相，用 10 cm^{3}0.2M（ PH = 7 ）磷酸盐缓冲水溶液洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，过滤，减压浓缩至干。因此得到 24 毫克浅黄色奶油夹心烤蛋白，在 4 片硅胶薄层（ Kieselgel 60fF254,Merck;厚度 0.25 毫米）上借助 MeOH/乙腈 /CH_2Cl_2(5/5/90,V/V/V)洗脱剂混合物进行制备色谱提纯。于紫外定位（ 254 纳米）与用 MeOH/CH_2Cl_2（ 1/1,V/V ）混合物洗脱与主要产物对应的区域后，在约 40 ℃减压（ 0.27 千帕）蒸发，得到 9.6 毫克呈白色奶油夹心烤蛋白状 4 α， 10 β - 二乙酸基 - 5 β， 20 - 环氧 - 1 β， 2 α - 二羟基 - 7 β， 8 β - 亚甲基 - 9 - 氧代 - 19 - 降 - 11 - 紫杉烯 - 13 α - 基的 3 - 叔丁氧羰基 - 2， 2 - 二甲基 - 4 - 苯基 - 5 -（ 4R， 5S ）恶唑烷羧酸酯。

按下列方法制备 4 α， 10 β - 二乙酸基 - 2 α - 苯甲酸基 - 5 β， 20 - 环氧 - 1 β - 羟基 - 7 β， 8 β - 亚甲基 - 9 - 氧代 - 19 - 降 - 11 - 紫杉烯 - 13 α - 基的 3 - 叔丁氧羰基 - 2， 2 - 二甲基 - 4 - 苯基 - 5 -（ 4R， 5S ）- 恶唑烷羧酸酯:

将 1.8 克 4 α， 10 β - 二乙酸基 - 2 α - 苯甲酸基 - 5 β， 20 - 环氧 - 1 β - 羟基 - 9 - 氧代 - 7 β - 三氟甲磺酸酯 - 11 - 紫杉烯 - 13 α - 基的 3 - 叔丁氧羰基 - 2， 2 - 二甲基 - 4 - 苯基 - 5 -（ 4R， 5S ）恶唑烷羧酸酯于 20cm^3 无水乙腈和 4cm^3 无水四氢呋喃中的溶液置于氩气氛中，加入 4 克 NaCl 和 300 毫克粉状活化分子筛（ 4Å ）。边搅拌边在氩气氛中于约 80 ℃加热 2 小时，随后冷却至约 20 ℃并且在配有硅藻土的烧结玻璃上过滤。在约 40 ℃于减压（ 2.7 千帕）下浓缩至干。因此得到 4.9 克棕黄

色残余物，在直径为 4.5cm 的硅胶（ 40 克， 0.063 － 0.2 毫米）柱中借助乙酸乙酯/CH_2Cl_2 洗脱剂混合物（ 0/100 ~ 10/90,V/V ）于大气压下色谱提纯。合并仅含标题化合物的馏分并且在 40 ℃下减压（ 0.27 千帕）浓缩至干．得到 1.35 克呈白色奶油夹心烤蛋白的标题化合物。

按下列方式制备 4 α， 10 β －二乙酸基－ 2 α －苯甲酸基－ 5 β， 20 －环氧－ 1 β －羟基－ 9 －氧代－ 7 β －三氟甲磺酸酯－ 11 －紫杉烯－ 13 α －基的 3 －叔丁氧羰基－ 2， 2 －二甲基－ 4 －苯基－ 5 －（ 4R， 5S ）恶唑烷羧酸酯:

将 3.85 克 4 α， 10 β －二乙酸基－ 2 α －苯甲酸基－ 5 β， 20 －环氧－ 1 β， 7 β －二羟基－ 9 －氧代－ 11 －紫杉烯－ 13 α －基的 3 －叔丁氧羰基－ 2， 2 －二甲基－ 4 －苯基－ 5 －（ 4R， 5S ）－恶唑烷羧酸酯于 40cm^3 无水 CH_2Cl_2 中的溶液置于氩气氛中，加入 1.3cm^3 吡啶与 100 毫克粉状活化分子筛（ 4Å ）。将反应混合物冷却至约－ 30 ℃．缓慢加入 1.2cm^3 三氟甲磺酸酐，在约 0 ℃搅拌 1 小时．再次将其冷 却至约－ 30 ℃，加入 1.2cm^3 三氟甲磺酸酐，于约 0 ℃搅拌 1 小时并且加入 10cm^3 蒸馏水。再次使其升温至约 20 ℃，在配有硅藻土的烧结玻璃上过滤。用 50cm^3 乙酸乙酯/ CH_2Cl_2（ 1： 1 V/V ）混合物清洗烧结玻璃．倾析分离水相，用 10cm^3 CH_2Cl_2 萃取．用 $MgSO_4$ 干燥合并的有机相，过滤后在 40 ℃减压（ 2.7 千帕）浓缩至干．因此得到 4.39 克黄色固体，在直径为 4.5cm 的硅胶（ 350 克， 0.063 － 0.2 毫米）柱中借助乙酸乙酯/ CH_2Cl_2（ 0/100 ~ 5/95,V/V)洗脱剂混合物于大气压下进行色谱提纯。合并仅含标题化合物的馏分并且在 40 ℃减压

（0.27千帕）浓缩至干。得到4.07克呈白色奶油夹心烤蛋白状的标题化合物。

可以按照PCT WO92 095 89所述条件制备4α，10β－二乙酸基－2α－苯甲酸基－5β，20－环氧－1β，7β－二羟基－9－氧代－11－紫杉烯－13α－基的3－叔丁氧羰基－2，2－二甲基－4－苯基－5－（4R，5S）－恶唑烷羧酸酯。

实施例2

将4α－乙酸基－1β，2α－二羟基－5β，20－环氧－10β－甲氧乙酸基－9－氧代－7β－三乙基甲硅烷氧基－11－紫杉烯－13α－基的3－叔丁氧羰基－2－（4－甲氧苯基）－4－苯基－1，3－恶唑烷－5－（2R，4S，5R）－羧酸酯500毫克于7cm^{3}四氢呋喃中的溶液置于氩气氛中搅拌，在约－78℃依次加入0.9cm^{3}1.4M正丁基锂于己烷中的溶液、279毫克3－三氟甲氧基苯甲酰氯。在45分钟内保持搅拌该溶液，随后加入被NH_4Cl饱和的10cm^{3}水溶液。在1小时内将反应介质升温至约20℃。将其倾入50cm^{3}乙酸乙酯与50cm^{3}饱和NH_4Cl水溶液的混合物中。倾析分离水相，用乙酸乙酯50cm^{3}萃取2次。用50cm^{3}蒸馏水洗涤合并的有机相，用$MgSO_4$干燥，过滤后在40℃减压（2.7千帕）浓缩至干。在直径为2厘米的硅胶（200克，0.063－0.2mm）柱中色谱提纯得到的620毫克白色奶油夹心烤蛋白（洗脱剂：乙酸乙酯/环己烷10/90，V/V），回收馏分30cm^3。合并仅含标题化合物的馏分并且在40℃减压（2.7千帕）浓缩至干。得到244毫克呈白色奶油夹心烤蛋白状的4α－乙酸基－5β，20－环氧－1β－羟基－10β－甲氧乙酸基－9－氧代－7β－

三乙基甲硅烷氧基－2α－（3－三氟甲氧基苯甲酸基）－11－紫杉烯－13α－基的3－叔丁氧羰基－2－（4－甲氧基苯基）－4－苯基－1，3－恶唑烷－5－（2R，4S，5R）羧酸酯。其特征如下：

质子核磁共振谱 (400 MHz；$CDCl_3$；δ ppm)：0,59 (q, J = 7,5 Hz, 6 H：$SiCH_2$ 乙基)；0,94 (t, J = 7,5 Hz, 9H：CH_3 乙基)；1,08 (s, 9H：$(CH_3)_3$)；1,19 (s, 3H：CH_3)；1,21 (s, 3H：CH_3)；1,62 (s, 1H：OH 1)；1,67 (s, 3H：CH_3)；1,70 (s, 3H：CH_3)；1,83 (s, 3H：$COCH_3$)；1,85和2,50 (2 mts, 1H ：CH_2 于6)；2,08和2,19 (2 dd, J = 16和9 Hz, 1H 单 ：CH_2 于14)；3,53 (s, 3H：OCH_3)；3,73 (d, J = 7 Hz, 1H：H 于3)；3,84 (s, 3H：$ArOCH_3$)；4,07和4,22 (2 d, J = 8,5 Hz, 1H 单 ：CH_2 于20)；4,18 (AB ，J = 16 Hz, 2H：$OCOCH_2O$)；4,43 (dd, J = 11和6,5 Hz, 1H：H 于7)；4,58 (d, J = 5 Hz, 1H：H 于2')；4,87 (d 宽 ，J = 10 Hz, 1H：H 于5)；5,43 (mt, 1H：H 于3')；5,62 (d, J = 7 Hz, 1H：H 和2)；6,07 (t 宽 ，J = 9 Hz, 1H：H 于13)；6,40 (mt, 1H：H 和5')；6,46 (s, 1H：H 和10)；6,93 (d, J = 8 Hz, 2H： 芳香，H，相邻于 OCH_3)； 7,30～7,50 (mt, 7H：H 芳香H，和与OCH_3处于间位的芳香氢)；7,49 (d 宽，J = 7,5 Hz, 1H：H 2位芳环上的4位氢)；7,53 (t, J = 7,5 Hz, 1H：H 2位芳环上5位氢)；7,90 (s 宽，1H：H 2位芳环上的2位氢)；7,99 (d, J = 7,5 Hz, 1H：H 2位芳环上的6位氢).

向该化合物240毫克于4cm^3 CH_2Cl_2中的溶液在约20℃添加3.3cm^{3}三乙胺－氢氟酸配合物。在约20℃搅拌4小时，加入10cm^3 CH_2Cl_2和50cm^{3}饱和$NaHCO_3$水溶液。倾析有机相，用NaCl饱和水溶液50cm^{3}洗涤2次，随后用$MgSO_4$干燥，过滤后在40℃

减压（2.7千帕）浓缩至干。得到205毫克呈白色奶油夹心烤蛋白状的4α－乙酸基－1β，7β－二羟基－5β，20－环氧－10β－甲氧乙酸基－9－氧代－2α－（3－三氟甲氧基苯甲酸基）－11－紫杉烯－13α－基的3－叔丁氧羰基－2－（4－甲氧基苯基）－4－苯基－1，3－恶唑烷－5－（2R，4S，5R）－羧酸酯，其特征如下：

质子核磁共振谱 (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) : 1,06 (s, 9H : $(CH_3)_3$) ; 1,24 (s, 3H : CH_3) ; 1,28 (s, 3H : CH_3) ; 1,56 (s, 3H : CH_3) ; 1,65 (s, 3H : CH_3) ; 1,85 (s, 3H : $COCH_3$) ; 1,85和2,53 (2 mts, 1H 单 : CH_2 于6) ; 2,08和2,21 (2 dd, J = 16和9 Hz, 1H 单 n : CH_2 于14) ; 2,35 (mf, 1H : OH于1) ; 3,53 (s, 3H : OCH_3) ; 3,72 (d, J = 7 Hz, 1H : H于3) ; 3,83 (s, 3H : $ArOCH_3$) ; 4,08和4,22 (2 d, J = 8,5 Hz, 1H 单 : CH_2 于20) ; 4,25 (AB , J = 16 Hz, 2H : $OCOCH_2O$) ; 4,37 (dd, J = 11 et 8 Hz, 1H : H于7) ; 4,58 (d, J = 5 Hz, 1H : H和2') ; 4,90 (d 宽 , J = 10 Hz, 1H : H于5) ; 5,43 (mt, 1H : H于3') ; 5,62 (d, J = 7 Hz, 1H : H于2) ; 6,13 (t 宽 , J = 9 Hz, 1H : H于13) ; 6,31 (s, 1H : H于10) ; 6,39 (mt, 1H : H于5') ; 6,93 (d, J = 8 Hz, 2H : H芳香H，相邻于 OCH_3) ; 7,30～7,50 (mt, 7H : H 芳香氢与处于OCH_3间位的芳香H) ; 7,49 (d 宽 , J = 7,5 Hz, 1H : H 2位芳环上的4位氢) ; 7,54 (t, J = 7,5 Hz, 1H : H 2位芳环上的5位氢) ; 7,88 (s 宽, , 1H : H 2位芳环上的2位氢) ; 7,98 (d, J = 7,5 Hz, 1H : H 2位芳环上的6位氢).

200毫克该化合物于3 cm^3 无水CH_2Cl_2与0.120 cm^3 吡啶中的溶液被置于氩气氛中和约0℃下，滴加0.125 cm^3 三氟甲磺酸

酐。在约 0 ℃搅拌所形成的橙色溶液 20 分钟，加入 3 cm^3 水和 30 cm^3 CH_2Cl_2。倾析有机相，用 20cm^3 饱和 NaCl 水溶液洗涤 2 次，用 $MgSO_4$ 干燥，过滤后在 40 ℃减压（ 2.7 千帕）浓缩至干。得到的残余物 233 毫克在直径为 2cm 的硅胶（ 200 克， 0.063-0.2 毫米）柱中进行色谱提纯（洗脱液： CH_2Cl_2/MeOH， 98/2,V/V ），得到 10 cm^3 馏分。合并仅含标题化合物的馏分，在 40 ℃减压（ 2.7 千帕）浓缩至干。得到 192 毫克呈白色奶油夹心烤蛋白状的 4 α - 乙酸基 - 5 β， 20 - 环氧 - 1 β - 羟基 - 10 β - 甲氧乙酸基 - 9 - 氧代 - 7 β - 三氟甲磺酸基 - 2 α - （ 3 - 三氟甲氧基苯甲酸基）- 11 - 紫杉烯 - 13 α - 基的 3 - 叔丁氧羰基 - 2 - （ 4 - 甲氧苯基）- 4 - 苯基 - 1， 3 - 恶唑烷 - 5 - （ 2R， 4S， 5R ）- 羧酸酯，其特征如下 ：

质子核磁共振谱 ：(400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) : 1,07 (s, 9H : $(CH_3)_3$) ; 1,18 (s, 3H : CH_3) ; 1,20 (s, 3H : CH_3) ; 1,65 (s, 1H : OH 于 1) ; 1,72 (s, 3H : CH_3) ; 1,84 (s, 3H : CH_3) ; 1,92 (s, 3H : $COCH_3$) ; 2,07 ; 2,10～2,25 (分别为 dd (J = 16和 9 Hz) 和mt, 1H 单 : CH_2 于14) ; 2,10～2,25 和2,83 (2 mts, 1H 单 : CH_2 于6) ; 3,52 (s, 3H : OCH_3) ; 3,83 (s, 3H : $ArOCH_3$) ; 3,85 (mt, 1H : H 于 3) ; 4,08 et 4,26 (2 d, J = 8,5 Hz, 1H 单 : CH_2 于 20) ; 4,14 和 4,22 (2 d, J = 16 Hz, 2H : $OCOCH_2O$) ; 4,56 (d, J = 5 Hz, 1H : H 于 2') ; 4,86 (d 宽 , J = 10 Hz, 1H : H 于 5) ; 5,43 (dd, J = 11 和 8 Hz, 1H : H 于 7) ; 5,46 (mt, 1H : H 于 3') ; 5,66 (d, J = 7 Hz, 1H : H 于 2) ; 6,06 (t 宽 , J = 9 Hz, 1H : H 于 13) ; 6,40 (mt, 1H : H 于 5') ; 6,63 (s, 1H : H 于 10) ; 6,93 (d, J = 8 Hz, 2H : H 芳香，相邻于 OCH_3) ; de 7,30～7,50 (mt, 7H : 芳香氢与处于 OCH_3 间位上的芳香氢) ; 7,50 (d 宽 , J = 7,5 Hz, 1H : 2 位芳环上的 4 位氢) ; 7,56 (t, J = 7,5 Hz, 1H : 2 位芳环上的 5 位氢) ; 7,89 (s 宽 , 1H : 2 位芳环上的 2 位氢 2) ; 7,99 (d, J = 7,5 Hz, 1H : 2 位芳环上的 6 位氢).

将190毫克该化合物于3.2 cm^3 0.1N乙醇/HCl溶液中形成的溶液在约20℃搅拌20小时。在40℃减压（2.7千帕）浓缩至干。将粗产物溶于50 cm^3 CH_2Cl_2 和50cm^3 $NaHCO_3$饱和水溶液。倾析分离有机相，用50 $cm^3$$CH_2Cl_2$ 萃取2次。合并有机相，用50 cm^3蒸馏水洗涤，用$MgSO_4$干燥，过滤并在40℃减压（2.7千帕）浓缩至干。得到的175毫克白色奶油夹心烤蛋白在厚度为0.5毫米的硅胶片上被制备色谱提纯（洗脱剂：CH_2Cl_2/MeOH,94/6,V/V）。得到66毫克 4α－乙酸基－5β，20－环氧－1β－羟基－10β－甲氧乙酸基－9－氧代－7β－三氟甲磺酸基－2α－（3－三氟甲氧苯甲酸基）－11－紫杉烯－13α－基的 3－叔丁氧羰基氨基－2－羟基－3－苯基－（2R，3S）丙酸酯，呈白色奶油夹心烤蛋白状，其特征如下：

质子核磁共振谱 (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) : 1,22 (s, 3H : CH_3) ; 1,26 (s, 3H : CH_3) ; 1,37 (s, 9H : $(CH_3)_3$) ; 1,72 (s, 1H : OH 于1) ; 1,91 (s, 3H : CH_3) ; 2,07 (s, 3H : CH_3) ; 2,26 和2,89 (2 mts, 1H 单 : CH_2 于6) ; 2,36 (mt, 2H : CH_2 于14) ; 2,37 (s, 3H : $COCH_3$) ; 3,36 (d, J = 5 Hz, 1H : OH 于2') ; 3,54 (s, 3H : OCH_3) ; 3,97 (d, J = 7,5 Hz, 1H : H 于3) ; 4,16 和4,26 (2 d, J = 16 Hz, 2H : $OCOCH_2O$) ; 4,17 和4,34 (2 d, J = 8,5 Hz, 1H 单 : CH_2 于20) ; 4,62 (d 宽, J = 5 Hz, 1H : H 于2') ; 4,94 (d 宽, J = 10 Hz, 1H : H 于5) ; 5,24 (d 宽, J = 10 Hz, 1H : H 于3') ; 5,36 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH) ; 5,49 (dd, J = 11 和8 Hz, 1H: H

于 7)；5,73 (d, J = 7 Hz, 1H：H 于 2)；6,17 (t 宽，J = 9 Hz, 1H：H 于 13)；6,73 (s, 1H：H 于 10)； 7,30～7,50 (mt, 5H：H 芳香)；7,50 (d 宽，J = 7,5 Hz, 1H：2 位芳环上的 4 位氢)；7,57 (t, J = 7,5 Hz, 1H：2 位芳环上的 5 位氢 2)；7,99 (s 宽，1H：2 位芳环上的 2 位氢)；8,07 (d, J = 7,5 Hz, 1H：2 位芳环上的 6 位氢).

向该化合物 66 毫克于 0.855 cm^3 乙腈与 0.085 cm^3 四氢呋喃中的溶液依次添加 200 毫克粉状分子筛（4Å）与 100 毫克 NaCl，在约 75 ℃搅拌 5 小时，在约 20 ℃加入 75 cm^3 CH_2Cl_2 和 50 cm^3 NaCl 饱和水溶液。倾析有机相，用 40 cm^3 NaCl 饱和水溶液洗涤 2 次，随后用 $MgSO_4$ 干燥，过滤并在 40 ℃减压（2.7 千帕）浓缩至干。得到的 110 毫克残余物在厚度为 0.5 毫米的硅胶片上进行制备色谱提纯（洗脱液：环己烷/乙酸乙酯，1/1,V/V）。得到 30 毫克 4α－乙酸基－1β－羟基－5β，20－环氧－10β－甲氧乙酸基－7β，8－亚甲基－19－降－9－氧－2α－（3－三氟甲氧苯甲酸基）－11－紫杉烯－13α－基的 3－叔丁氧羰基胺基－2－羟基－4－苯基－（2R，3S）丙酸酯，其特征如下：

质子核磁共振谱 (400 MHz, $CDCl_3$, δ 于 ppm)：1,22 (s, 3H：CH_3)；1,25 (s, 3H：CH_3)；1,28 (s, 9H：$(CH_3)_3$)；1,38 (mt, 1H：H 于 7)；1,65 和 2,25 (2 mts, 1H 单：CH_2 于 19)；1,80 (s, 1H：OH 于 1)；1,85 (s, 3H：CH_3)；2,09 和 2,45 (分别为 d 和 dt, J = 16 Hz 和 J = 16 和 4 Hz, 1H 单：CH_2 于 6)；2,32 (mt, 2H：CH_2 于 14)；2,32 (s, 3H：$COCH_3$)；3,28 (mf, 1H：H 于 2')；3,49 (s, 3H：OCH_3)；4,00 和 4,27 (2 d, J = 8,5 Hz, 1H 单：CH_2 于 20)；4,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H：H 于 3)；4,18 (AB，J = 16 Hz, 2H：$OCOCH_2O$)；4,57 (s 宽，1H：H 于 2')；4,72 (d 宽，J = 4 Hz, 1H：H 于 5)；5,21 (d 宽，J = 10 Hz, 1H：H 于 3')；5,30 (d, J = 10, 1H：CONH)；5,62 (d, J = 7 Hz, 1H：H 于 2)；6,19 (t 宽，J = 9 Hz, 1H：H 于 13)；6,39 (s, 1H：H 于 10)； 7,25～7,50 (mt, 5H：H 芳香)；7,44 (d 宽，J = 7,5 Hz, 1H：2 位芳环上的 4 位氢)；7,55 (t, J = 7,5 Hz, 1H：2 位芳环上的 5 位氢)；7,99 (s 宽，1H：2 位芳环上的 2 位氢 2)；8,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H：2 位芳环上的 6 位氢).

实施例 3

将由 300 毫克 4 α - 乙酸基 - 2 α - (3 - 氯苯甲酸基) - 5 β, 20 - 环氧 - 1 β - 羟基 - 10 β - 甲氧乙酸基 - 9 - 氧 - 7 β - 三氟甲磺酸基 - 11 - 紫杉烯 - 13 α - 基的 3 - 叔丁氧羰基胺基 - 2 - 羟基 - 3 - 苯基 - (2R, 3S) - 丙酸酯、500 毫克 NaCl 和 100 毫克活化分子筛 (4A) 于 3 cm^3 乙腈和 0.6 cm^3 四氢呋喃中形成的混合物回流加热 3 小时. 冷却至约 20 ℃后, 在配有硅藻土的烧结玻璃上过滤. 用 5 cm^3 水洗涤滤液, 倾析有机相, 用 $MgSO_4$ 干燥. 在烧结玻璃上过滤后在约 40 ℃减压 (0.27 千帕) 浓缩至干. 得到 410 毫克浅黄色奶油夹心烤 蛋白, 借助薄层制备色谱提纯〔 12 个制备片, Merck,Kieselgel 60F254;厚度 0.25 毫米; CH_2 Cl_2 中溶液活性沉淀; 洗脱剂: $MeOH/CH_2Cl_2$ 混合物 (7/93,V/V) 〕. 用 $MeOH/CH_2Cl_2$ (10/90,V/V) 洗提对应于主产物的区域后, 用烧结玻璃过滤并且在约 40 ℃减压 (0.27 千帕) 蒸除溶剂, 得到 136.8 毫克呈白色奶油夹心烤蛋白状 4 α - 乙酸基 - 2 α - (3 - 氯苯甲酸基) - 5 β, 20 - 环氧 - 1 β - 羟基 - 10 β - 甲氧乙酸基 - 7, 8 β - 亚甲基 - 9 - 氧 - 19 - 降 - 11 - 紫杉烯 - 13 α - 基的 3 - 叔丁氧羰基胺基 - 2 - 羟基 - 3 - 苯基 - (2R, 3S) - 丙酸酯, 其特征如下:

质子核磁共振谱 (400 MHz ; $CDCl_3$; δ 于 ppm) : 1,22 (s, 6H : CH_3) ; 1,26 (s, 9H : $(CH_3)_3$) ; 1,37 (mt, 1H : H 于 7) ; 1,67 和 2,34 (2 mts, 1H 单 : CH_2 于 19) ; 1,78 (s, 1H : OH 于 1) ; 1,85 (s, 3H : CH_3) ; 2,10 和 2,44 (分别为 d 和 dt, J = 16 Hz 和 J = 16 和 4 Hz, 1H 单 : CH_2 于 6) ; 2,23 (mt, 2H : CH_2 于 14) ; 2,34 (s, 3H : $COCH_3$) ; 3,26 (mt, 1H : OH 于 2') ; 3,49 (s, 3H : OCH_3) ; 3,98 和 4,27 (2 d, J = 8,5 Hz, 1H 单 : CH_2 于 20) ; 4,07 (d, J = 7,5 Hz, 1H : H 于 3) ; 4,15 和 4,22 (2 d, J = 16 Hz, 2H : $OCOCH_2O$) ; 4,57 (mt, 1H : H 于 2') ; 4,73 (d 宽 , J = 4 Hz, 1H : H 于 5) ; 5,22 (d 宽 , J = 10 Hz, 1H : H 于 3') ; 5,30 (d, J = 10

Hz, 1H : CONH) ; 5,60 (d, J = 7 Hz, 1H : H 于 2) ; 6,20 (t 宽 , J = 9 Hz, 1H : H 于 13) ; 6,40 (s, 1H : H 10) ; 7,20～7,50 (mt, 5H : H 芳香) ; 7,44 (t, J = 7,5 Hz, 1H : 2 位芳环上的 5 位氢) ; 7,57 (d 宽 , J = 7,5 Hz, 1H : 2 位芳环上的 4 位氢) ; 8,02 (d, J = 7,5 Hz, 1H : 2 位芳环上的 6 位氢) ; 8,14 (s 宽 , 1H : 2 位芳环上的 2 位氢).

将 770 毫克 4 α - 乙酸基 - 2 α - (3 - 氯苯甲酸基) - 5 β, 20 - 环氧 - 1 β - 羟基 - 9 - 氧 - 7 β - 三氟甲磺酸基 - 11 - 紫杉烯 - 13 α - 基的 3 - 叔丁氧羰基 - 2 - (4 - 甲氧苯基) - 4 - 苯基 - 1, 3 - 噁唑烷 - 5 - (2R, 4S, 5R) - 羧酸酯于 20 $cm^3$0.1N 盐酸的乙醇溶液中形成的溶液在约 5 ℃搅拌 16 小时。用 50 $cm^3$$CH_2$ Cl_2 稀释，用蒸馏水 10 cm^3 洗涤 2 次。用 10 $cm^3$$CH_2$ Cl_2 萃取水相，合并有机相，用 $MgSO_4$ 干燥。在约 40 ℃减压浓缩 (0.27 千帕) 经过烧结玻璃过滤的滤液。得到 710 毫克黄色固体。在直径为 2 厘米的硅胶 (50 克, 0.063 - 0.2 毫米) 柱中在大气压下借助洗脱剂乙酸乙酯/CH_2 Cl_2 (10/90-20/80,V/V) 进行色谱提纯，得到 10 cm^3 馏分，合并仅含所需化合物的馏分并在 40 ℃减压 (0.27 千帕) 浓缩至干 2 小时。得到 594 毫克呈浅黄色奶油夹心烤蛋白状的 4 α - 乙酸基 - 2 α - (3 - 氯苯甲酸基) - 5 β, 20 - 环氧 - 1 β - 羟基 - 10 β - 甲氧乙酸基 - 9 - 氧 - 7 β - 三氟甲磺酸基 - 11 - 紫杉烯 - 13 α - 基的 3 - 叔丁氧羰基氨基 - 2 - 羟基 - 3 - 苯基 - (2R, 3S) - 丙酸酯，其特征如下:

质子核磁共振谱 (400 MHz ; $CDCl_3$; δ ppm) : 1,23 (s, 3H : CH_3) ; 1,24 (s, 3H : CH_3) ; 1,38 (s, 9H : $(CH_3)_3$) ; 1,68 (s, 1H : OH 于 1) ; 1,90 (s, 3H : CH_3) ; 2,08 (s, 3H : CH_3) ; 2,26 和 2,88 (2 mts, 1H 单 : CH_2 于 6) ; 2,31 (mt, 2H : CH_2 于 14) ; 2,41 (s, 3H : $COCH_3$) ; 3,35 (mt, 1H : OH 于 2') ; 3,54 (s, 3H : OCH_3) ; 3,95 (d, J = 7,5 Hz, 1H : H 于 3) ; 4,15 和 4,35 (2 d, J = 8,5 Hz, 1H 单 : CH_2 于 20) ; 4,16 和 4,25 (2 d, J = 16 Hz, 2H : $OCOCH_2O$) ; 4,64 (mt, 1H : H 于 2') ; 4,95 (d 宽 , J = 10 Hz, 1H : H 于 5) ; 5,26 (d 宽 J = 10 Hz, 1H : H 于 3') ; 5,37 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH) ; 5,48 (dd, J = 10,5 和 8 Hz, 1H : H 于 7) ; 5,70 (d, J = 7 Hz, 1H : H 于 2) ; 6,19 (t 宽 , J = 9 Hz, 1H : H 于 13) ; 6,73 (s, 1H : H 于 10) ; de 7,30 ～ 7,50 (mt, 5H : H 芳香) ; 7,48 (t, J = 7,5 Hz, 1H : 2 位芳环上的 5 位氢) ; 7,62 (d 宽 , J = 7,5 Hz, 1H : 2 位芳环上的 4 位氢) ; 8,00 (d, J = 7,5 Hz, 1H : H 2 位芳环上的 6 位氢) ; 8,11 (s 宽 , 1H : 2 位芳环上的 2 位氢).

向 680 毫克 4 α - 乙酸基 - 2 α - (3 - 氯苯甲酸基) - 5 β , 20 - 环氧 - 1 β , 7 β - 二羟基 - 9 - 氧 - 11 - 紫杉烯 - 13 α - 基的 3 - 叔丁氧羰基 - 2 - (4 - 甲氧苯基) - 4 - 苯基 - 1 , 3 - 噁唑烷 - 5 - (2R , 4S , 5R) - 羧酸酯于 7 cm^3 CH_2Cl_2 与 0.43 cm^3 无水吡啶中的溶液在约 20 ℃ 添加粉状分子筛 4A 。向如此得到的悬浮液中在约 - 30 ℃ 和惰性氩气中加入 0.445 cm^3 三氟甲磺酸酐。于 1 小时内使其温度升至约 20 ℃ , 依次加入 5 cm^3 蒸馏水和 5 cm^3 CH_2Cl_2 , 随后在配有硅藻土的烧结玻璃上过滤分子筛。倾析后, 用 5 cm^3 CH_2Cl_2 萃取水相 2 次。合并有机相, 用 $MgSO_4$ 干燥, 用烧结玻璃过滤, 在约 40 ℃ 减压 (0.27 千帕) 浓缩至干。得到的 1.13 克褐色奶油夹心烤蛋白状产物在直径为 2cm 的硅胶 (60 克, 0.063 - 0.2 毫米) 柱在

大气压下进行色谱提纯（洗脱剂：乙酸乙酯/CH_2 Cl_2 ，0/100 - 10/90， V/V），得到 10 cm^3 馏分．合并仅含所需产物的馏分并且在 40 ℃减压（0.27 千帕）浓缩至干 2 小时．得到 762 毫克黄橙色奶油夹心烤蛋白状 4 α - 乙酸基 - 2 α -（3 - 氯苯甲酸基）- 5 β，20 - 环氧 - 1 β - 羟基 - 9 - 氧 - 7 β - 三氟甲磺酸基 - 11 - 紫杉烯 - 13 α - 基的 3 - 叔丁氧羰基 - 2 -（4 - 甲氧苯基）- 4 - 苯基 - 1，3 - 噁唑烷 - 5 -（2R，4S，5R）- 羟酸酯，其特征如下：

质子核磁共振谱 (400 MHz ; $CDCl_3$; δ ppm) : 1,08 (s, 9H : $(CH_3)_3$) ; 1,20 (s, 6H : CH_3) ; 1,61 (s, 1H : OH 于 1) ; 1,71 (s, 3H : CH_3) ; 1,85 (s, 3H : CH_3) ; 1,95 (s, 3H : $COCH_3$) ; 2,08 和 2,10～2,30 (分别为 dd (J = 16 和 9 Hz) 和 mt, 1H 单 : CH_2 于 14) ; 2,10～2,30 和 2,84 (2 mts, 1H 单 : CH_2 于 6) ; 3,53 (s, 3H : OCH_3) ; 3,85 (s, 3H : $ArOCH_3$) ; 3,85 (mt, 1H : H 于 3) ; 4,09 和 4,28 (2 d, J = 8,5 Hz, 1H 单 : CH_2 于 20) ; 4,15 和 4,23 (2 d, J = 16 Hz, 2H : $OCOCH_2O$) ; 4,58 (d, J = 5 Hz, 1H : H 于 2') ; 4,87 (d 宽 , J = 10 Hz, 1H : H 于 5) ; 5,42 (dd, J = 10 和 7 Hz, 1H : H 于 7) ; 5,45 (mt, 1H : H 于 3') ; 5,65 (d, J = 7 Hz, 1H : H 于 2) ; 6,06 (t 宽 , J = 9 Hz, 1H : H 于 13) ; 6,42 (mt, 1H : H 于 5') ; 6,61 (s, 1H : H 于 10) ; 6,94 (d, J = 8,5 Hz, 2H : H aromatiques en ortho du OCH_3) ; 7,30～7,50 (mt, 8H : 芳香氢和与 OCH_3 处于间位的芳香氢) ; 7,45 (t, J = 7,5 Hz, 1H : 2 位芳环上的 5 位氢) ; 7,62 (d 宽 , J = 7,5 Hz, 1H : 2 位芳环上的 4 位氢) ; 7,92 (d, J = 7,5 Hz, 1H : 2 位芳环上的 6 位氢) ; 8,01 (s 宽 , 1H : 2 位芳环上的 2 位氢).

800 毫克 4 α - 乙酸基 - 2 α - (3 - 氯苯甲酸基) - 5 α , 20 - 环氧 - 1 β - 羟基 - 9 - 氧 - 7 β - 三乙基甲硅烷氧基 - 11 - 紫杉烯 - 13 α - 基的 3 - 叔丁氧羰基 - 2 - (4 - 甲氧苯基) - 4 - 苯基 - 1 , 3 - 噁唑烷 - 5 - (2R , 4S , 5R) - 羧酸酯于 8 cm^3 CH_2 Cl_2 中的溶液被保持在氩气氛中，于约 0 ℃滴加 8.5 cm^3 氢氟酸/三乙胺 (3HF · Et_3N) 配合物。在 0 ℃搅拌 4 小时，随后用 20 cm^3 CH_2 Cl_2 稀释，将其倾入 40 cm^3 $NaHCO_3$ 饱和水溶液，保持在约 0 ℃。倾析后，用 30 cm^3 CH_2 Cl_2 萃取水相 3 次。用 $MgSO_4$ 干燥合并的有机相。用烧结玻璃过滤，在约 40 ℃减压 (0.27 千帕) 浓缩。得到 781 毫克浅黄色奶油夹心烤蛋白，在直径为 3.5 厘米的硅胶 (100 克， 0.063 - 0.2 毫米) 柱中在大气压下进行色谱提纯 (洗脱剂： EtOAC/CH_2Cl_2 , 25/75,V/V) 得到 15 cm^3 馏分。合并仅含所需产物的馏分，在 40 ℃减压 (0.27 千帕) 浓缩至干 2 小时，得到 686 毫克白色奶油夹心烤蛋白状 4 α - 乙酸基 - 2 α - (3 - 氯苯甲酸基) - 5 β , 20 - 环氧 - 1 β , 7 β - 二羟基 - 9 - 氧 - 11 - 紫杉烯 - 13 α - 基的 3 - 叔丁氧羰基 - 2 - (4 - 甲氧苯基) - 4 - 苯基 - 1 , 3 - 噁唑烷 - 5 - (2R , 4S , 5R) - 羧酸酯，其特征在于：

质子核磁共振谱 (400 MHz ; $CDCl_3$; δ ppm) : 1,08 (s, 9H : $(CH_3)_3$) ; 1,12 (s, 3H : CH_3) ; 1,25 (s, 3H : CH_3) ; 1,58 (s, 3H : CH_3) ; 1,64 (s, 1H : OH 于 1) ; 1,66 (s, 3H : CH_3) ; 1,86 和 2,54 (2 mts, 1H 单 : CH_2 于 6) ; 1,88 (s, 3H : $COCH_3$) ; 2,08 和 2,21 (2 dd, J = 16 和 9 Hz, 1H 单 : CH_2 14) ; 2,32 (d, J = 4 Hz, 1H : OH 于 7) ; 3,54 (s, 3H : OCH_3) ; 3,71 (d, J = 7 Hz, 1H : H 3) ; 3,83 (s, 3H : $ArOCH_3$) ; 4,08 和 4,24 (2 d, J = 8,5 Hz, 1H 单 : CH_2 于 20) ; 4,26 (AB limite, J = 16 Hz, 2H : $OCOCH_2O$) ; 4,37 (mt, 1H : H 于 7) ; 4,61 (d, J = 5 Hz, 1H : H 于 2') ; 4,91 (d 宽 , J = 10 Hz, 1H : H 于 5) ; 5,43 (mt, 1H : H 于 3') ; 5,60 (d, J = 7 Hz, 1H : H 于 2) ; 6,14 (t 宽 , J = 9 Hz, 1H : H 于 13) ; 6,30 (s, 1H : H 于 10) ; 6,40 (mt, 1H : H 于 5') ; 6,94 (d, J = 8,5 Hz, 2H : 芳香 H，相邻于 tho du OCH_3); de 7,30～7,50 (mt, 8H : 芳香 H 和与 OCH_3 处于间位的芳香 H) ; 7,45

(t, J = 7,5 Hz, 1H : 2 位芳环上的 5 位氢) ; 7,61 (d 宽 , J = 7,5 Hz, 1H : 2 位芳环上的 4 位氢 2) ; 7,92 (d, J = 7,5 Hz, 1H : 2 位芳环上的 6 位氢 ı 2) ; 8,03 (s 宽 1H : 2 位芳环上的 2 位氢 n 2).

2.5 克 4 α - 乙酸基 - 1 β, 2 α - 二羟基 - 5 β, 20 - 环氧 - 10 β - 甲氧乙酸基 - 9 - 氧 - 7 β - 三乙基甲硅烷氧基 - 11 - 紫杉烯 - 13 α - 基的 3 - 叔丁氧羰基 - 2 - (4 - 甲氧苯基) - 4 - 苯基 - 1, 3 - 噁唑烷 - 5 - (2R, 4S, 5R) - 羧酸酯于 25 cm^3 四氢呋喃中的溶液被搅拌并且被置于氩气中, 依次在约 - 78 ℃ 加入 3.90 cm^3 1.6M 正丁基锂的己烷溶液和 0.8 cm^3 间氯苯甲酰氯. 在约 - 78 ℃ 搅拌 45 分钟, 随后加入 10 cm^3 NH_4Cl 饱和水溶液. 在 1 小时内使其升温至约 20 ℃, 用 20 cm^3 乙酸乙酯稀释. 倾析分离水相, 用乙酸乙酯 10 cm^3 萃取 2 次. 合并有机相, 用 10 cm^3 蒸馏水洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥. 过滤后于 40 ℃ 减压 (2.7 千帕) 浓缩至干。得到的 3.47 克浅黄色奶油夹心烤蛋白在直径为 5 厘米的硅胶 (250 克, 0.063 - 0.2 毫米) 柱中被色谱提纯 (洗脱剂: EtOAC/CH_2Cl_2, 3/97-10/90,V/V), 得到 15cm^3 馏分。合并仅含所需产物的馏分, 在 40 ℃ 减压 (2.7 千帕) 浓缩至干, 得到 1.41 克 4 α - 乙酸基 - 2 α - (3 - 氯苯甲酸基) - 5 β, 20 - 环氧 - 1 β - 羟基 - 9 - 氧 - 7 β - 三乙基甲硅烷氧基 - 11 - 紫杉烯 - 13 α - 基的 3 - 叔丁氧羰基 - 2 - (4 - 甲氧苯基) - 4 - 苯基 - 1, 3 - 噁唑烷 - 5 - (2R, 4S, 5R) - 羧酸酯, 呈白色奶油夹心烤蛋白状, 其特征如下:

质子核磁共振谱 (400 MHz ; $CDCl_3$; δ ppm) : 0,60 (q, J = 7,5 Hz, 6 H : $SiCH_2$ 乙基) ; 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 9H : CH_3 乙基) ; 1,08 (s, 9H : $(CH_3)_3$) ; 1,19 (s, 3H : CH_3) ; 1,21 (s, 3H : CH_3) ; 1,62 (s, 1H : OH 于 1) ; 1,65 (s, 3H : CH_3); 1,70 (s, 3H : CH_3) ; 1,85 (s, 3H : $COCH_3$) ; 1,85 和 2,51 (2 mts, 1H 单 : CH_2 于

6)；2,08 和 2,19 (2 dd, J = 16 和 9 Hz, 1H 单　　：CH_2 于 14)；3,53 (s, 3H：OCH_3)；3,71 (d, J = 7,5 Hz, 1H：H 于 3)；3,84 (s, 3H：$ArOCH_3$)；4,07 和 4,24 (2 d, J = 8,5 Hz, 1H 单　　：CH_2 于 20)；4,15 和 4,22 (2 d, J = 16 Hz, 2H：$OCOCH_2O$)；4,42 (dd, J = 10 和 6 Hz, 1H: H 于 7)；4,60 (d, J = 5 Hz, 1H：H 于 2')；4,88 (d 宽　, J = 10 Hz, 1H：H 于 5)；5,42 (mt, 1H：H 于 3')；5,60 (d, J = 7,5 Hz, 1H：H en 2)；6,08 (t 宽　, J = 9 Hz, 1H：H 于 13)；6,40 (mt, 1H：H 于 5')；6,45 (s, 1H：H 于 10)；6,93 (d, J = 8,5 Hz, 2H：芳香氢，相邻于　　OCH_3)；7,30～7,50 (mt, 8H：芳香 H 和与 OCH_3 处于间位的芳香 H 以及 2 位芳环上的 5 位氢　　)；7,61 (d 宽　, J = 7,5 Hz, 1H：2 位芳环上的 4 位氢　)；7,94 (d, J = 7,5 Hz, 1H：2 位芳环上的 6 位氢　)；8,03 (s 宽　, 1H：2 位芳环上的 2 位氢).

可以按照 PCT WO94/20484 所述条件制备 4 α - 乙酸基 - 1 β，2 α - 二羟基 - 5 β，20 - 环氧 - 10 β - 甲氧乙酸基 - 9 - 氧 - 7 β - 三乙基甲硅烷氧基 - 11 - 紫杉烯 - 13 α - 基的 3 - 叔丁氧羰基 - 2 - (4 - 甲氧苯基)- 4 - 苯基 - 1，3 - 噁唑烷 - 5 - (2R，4S，5R) - 羧酸酯。

通式 (I) 所示新型化合物对于不正常的细胞增殖能够产生显著常的抑制活性并且对于具有与不正常的细胞增殖相关的病症的患者疗效明显。这些病症包括不同组织和/或器官中恶性细胞或非恶性细的不正常增殖，这些组织和/器官非限制性地包括肌肉组织，骨组织或结缔组织、皮肤、脑、肺、性器官、淋巴或肾系统、乳房细胞或血细胞、肝、消化器官、甲状腺或肾上腺、胰腺。这些疾病还包括牛皮癣、肿瘤、卵巢癌、乳腺癌、脑癌、前列腺癌、结肠癌、肾癌或睾丸癌、Kaposi 肉瘤、胆管癌、绒毛膜癌、成神经细胞瘤、Wilms 肿瘤、Hodgkin 病、黑素瘤、骨髓瘤、慢性淋巴细胞白血病、急性或慢性颗粒细胞淋巴瘤。本发明新化合物尤其适用于治疗卵巢癌。本发明化合物可被用于防止或阻抑这些病症的发作或复发或者用于治疗这些病症。

本发明化合物可依据选定的给药途径以不同剂型向患者给药，其中以非肠给药为佳。非肠道给药包括静脉内、腹膜内、肌肉或皮下给药。更为优选的是腹膜内或静脉内给药。

本发明还包括含有其有得足以对人与兽类产生治疗作用的至少一种通式（Ⅰ）所示化合物的药物组合物。可以按照常规方法、采用一种或多种药物可接受的助剂、载体或赋形剂制备该组合物。适宜的载体包括稀释剂、无菌水介质与不同的非毒性溶剂。优选地，该组合物呈水溶液或悬浮液、注射液形式，其中可以含有乳化剂、着色剂、防腐剂或稳定剂。

可以依据产物的溶解性与化学特性、给药具体方式和有经验的药剂实践来选定助剂或赋形剂。

对于非肠道给药来说，人们使用无菌水或非水溶液或悬浮液。为了制备非水溶液或悬浮液，可以采用天然植物油如橄榄油、芝麻油或石蜡油或可注射的有机酯类如油酸乙酯。无菌水溶液由药物可接受的盐水溶液构成的溶液组成、适合静脉内注射的水溶液的 PH 易于被调节并且可以，例如通过足够量的 NaCl 或葡萄糖实现等渗状态。可以通过加热或不改变组成的任何其它方式完成消毒过程。

所有进入本发明组合物的化合物相对于所用数量来说都必须是纯态的和无毒性的。

组合物可以含有至少 0.01 % 治疗活性化合物。组合物中活性组分含量为适宜的规定剂量。优选地，组合物被制成其均一剂量含有约 0.01 - 1000 毫克活性组分并适合于非肠道给药的剂型。

这一治疗过程可以伴随着其它治疗过程同时进行，它们包括

抗新生物形成药物、单克隆抗体、免疫疗法或放射疗法或生物响应改性剂。这些响应改性剂非限制性地包括淋巴细胞活素与细胞活素如内白细胞素、干扰素（α、β或δ）与TNF。其它适用于治疗由于细胞不正常增殖而发生的疾病的化疗剂非限制地包括烷基化剂如氮芥例如氮芥、苯丙氨酸氮芥、环磷酰胺与苯丁酸氮芥、烷基磺酸酯如马利兰，亚硝基脲如亚硝脲氮芥，罗氮芥、司莫司汀与链佐星，三氮烯如氮烯唑胺、抗代谢物如叶酸类似物例如氨甲喋呤、嘧啶类似物如氟尿嘧啶、阿糖胞苷、嘌呤类似物如巯基嘌呤与硫代鸟嘌呤，天然产物如长春花生物碱例如长春花碱、长春新碱与Vendesine，表鬼臼毒如依托泊甙与替尼泊甙，抗菌素如达克霉素、道诺红霉素、阿霉素、争光霉素、褶皱霉素与丝裂素，酶如天门冬酰胺酶，各类试剂如铂的共价配合物如二氨二氯络铂，被取代脲如羟基脲，甲基肼的衍生物如甲基苄肼，肾上腺皮质类抑制剂如米托坦与氨基导眠能，激素与拮抗物如肾上腺皮质类固醇类如脱氢可的松，黄体制剂如羟基黄体酮的己酸酯、甲氧基黄体酮的乙酸酯与甲地孕酮的乙酸酯，雌情激素如二乙基己烯雌酚与乙炔基雌二醇，抗雌情激素如他莫昔芬，雄性激素如睾酮丙酸酯与氟氧睾酮。

实施本发明方法所用的剂量可以产生预防或最大治疗响应的效果。该剂量依据给药剂型，具体选有的化合物与待治疗的客体自身的特征而变化。一般情况下，该剂量能够有效地治疗细胞不正常增殖引起的各种疾病。本发明化合物可以经常与必要地被施用以便产生所需的治疗效果。一些患者可以对较大或较小剂量作出迅速反应，尔后需要维持较少剂量或根本不需要维持剂量。一

般地，于治疗初始阶段使用较少剂量，必要时，逐渐加大剂量直至产生最佳效果为止。对于其它患者来说，有必要每日施用保持剂量 1 - 8 次，依据目标患者的生理需要而定，以 1 - 4 次为佳。对于特定患者来说，同样可以每日给药 1 - 2 次。

人用药剂量通常为 0.01 - 200 毫克/千克。对于腹膜内给药来说，剂量范围通常为 0.1 - 100 毫克/克，以 0.5 - 50 毫克/千克为佳，更为具体地为 1 - 10 毫克/千克。对于静脉内给药来说，剂量范围通常为 0.1 - 50 毫克/千克，以 0.1-5 毫克/千克为佳，更为具体地为 1 - 2 毫克/千克，以 0.1 - 5 毫克/千克为佳，更为具体地为 1 - 2 毫克/千克。最佳剂量的选用当然取决于对给药途径、患者体重、健康状况、年龄与所有可能影响治疗效果的因素的全面考虑。

下面实施例给出本发明的一种组合物。

实施例

将 40 毫克实施例 1 获得的产物溶于 $1cm^3$Emulphor El620 与 $1cm^3$ 乙醇中，随后用 $18cm^3$ 生理盐水稀释。

该组合物借助导入生理盐水以输液方式给药 1 小时。