

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 31/425



## [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02805244.7

[43] 公开日 2005年4月27日

[11] 公开号 CN 1610549A

[22] 申请日 2002.2.6 [21] 申请号 02805244.7

[86] 国际申请 PCT/US2002/004247 2002.2.6

[87] 国际公布 WO2002/066033 英 2002.8.29

[85] 进入国家阶段日期 2003.8.20

[71] 申请人 布里斯托尔-迈尔斯斯奎布公司  
地址 美国新泽西州

[72] 发明人 F·Y·F·李

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
代理人 邹雪梅 马崇德

权利要求书 12 页 说明书 24 页 附图 5 页

[54] 发明名称 用于治疗难治肿瘤的埃坡霉素衍生物

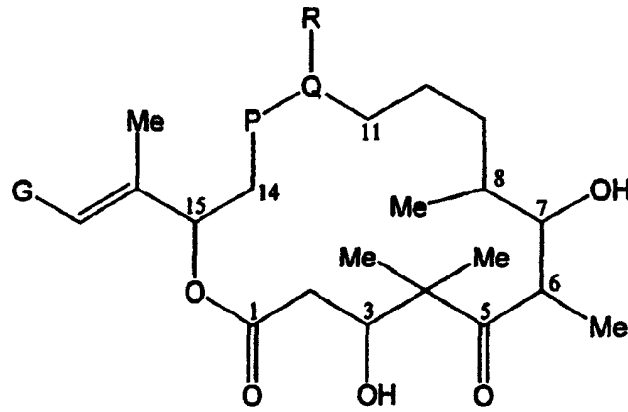
[57] 摘要

本发明公开了一种治疗哺乳动物肿瘤的方法，特别是用紫杉烷(taxane)类抗肿瘤药物治疗证明产生抗药性的人类肿瘤的方法。该方法对于用紫杉烷治疗开始无效或在治疗的过程中对紫杉烷产生抗药性的肿瘤有效。该方法包括服用选自式 I 的埃坡霉素(Epothilone)衍生物：[化学式图]。本发明的埃坡霉素衍生物不但能提高对用紫杉烷肿瘤药物治疗产生抗药性的肿瘤的治疗效力，而且口服有效。

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

1. 一种治疗哺乳动物肿瘤的方法，所述肿瘤已被证明对肿瘤治疗产生抗药性，包括投予所述哺乳动物有效剂量的包括药物可接受的载体和一种式I的埃坡霉素化合物的组合物：

5



I

其中：

P-Q是碳-碳双键或环氧化物；

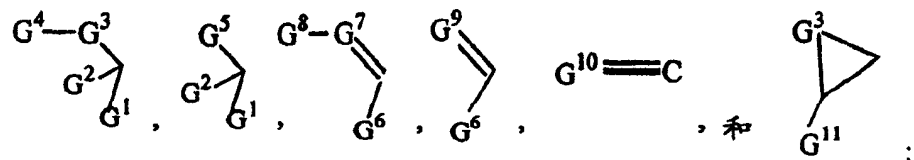
G是

10



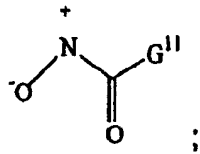
R是选自氢、烷基和取代烷基的基团；

R<sup>1</sup>选自

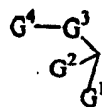


15

$R^2$ 是



- $G^1$ 选自氢、卤素、CN、烷基和取代烷基；
- 5  $G^2$ 选自氢、烷基和取代烷基；  
 $G^3$ 选自O、S、 $NZ^1$ ；  
 $G^4$ 选自氢、烷基和取代烷基、 $OZ^2$ 、 $NZ^2Z^3$ 、 $Z^2C=O$ 、 $Z^4SO_2$ ，和任选被取代的葡糖基；
- $G^5$ 选自卤素、 $N_3$ 、NCS、SH、CN、NC、 $N(Z^1)_3^+$ 和杂芳基；
- 10  $G^6$ 选自氢、烷基、取代烷基、 $CF_3$ 、 $OZ^5$ 、 $SZ^5$ 和 $NZ^5Z^6$ ；  
 $G^7$ 是 $CZ^7$ 或N；  
 $G^8$ 选自氢、卤素、烷基、取代烷基、 $OZ^{10}$ 、 $SZ^{10}$ 、 $NZ^{10}Z^{11}$ ；  
 $G^9$ 选自O、S、 $-NH-NH-$ 和 $-N=N-$ ；  
 $G^{10}$ 是N或 $CZ^{12}$ ；
- 15  $G^{11}$ 选自 $H_2N$ 、取代 $H_2N$ 、烷基、取代烷基、芳基和取代芳基；  
 每个 $Z^1$ 、 $Z^6$ 、 $Z^9$ 和 $Z^{11}$ 分别独立选自氢、烷基、取代烷基、酰基和取代酰基；  
 $Z^2$ 选自氢、烷基、取代烷基、芳基、取代芳基以及杂环；  
 每个 $Z^3$ 、 $Z^5$ 、 $Z^8$ 以及 $Z^{10}$ 分别独立选自氢、烷基、取代烷基、酰基、
- 20 取代酰基、芳基以及取代芳基；  
 $Z^4$ 选自烷基、取代烷基、芳基、取代芳基以及杂环；  
 $Z^7$ 选自氢、卤素、烷基、取代烷基、芳基、取代芳基、 $OZ^8$ 、 $SZ^8$ 和 $NZ^8Z^9$ ；以及  
 $Z^{12}$ 选自氢、卤素、烷基、取代烷基、芳基以及取代芳基；
- 25 前提条件是如果 $R^1$ 是如下结构，

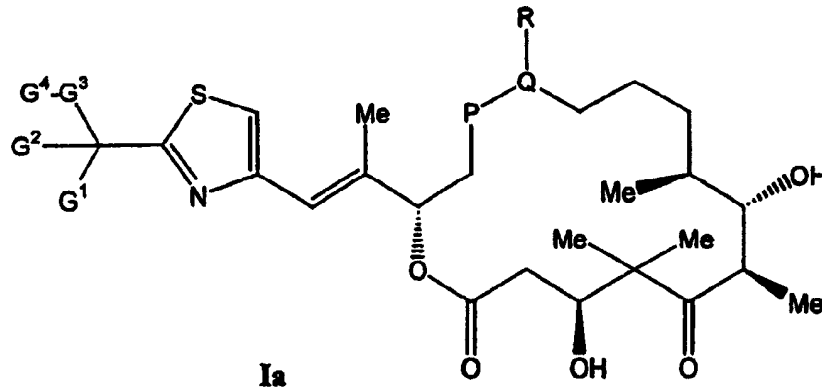


$G^1$ 、 $G^2$ 、 $G^3$ 和 $G^4$ 不能同时具有下列含义：

$G^1$ 和 $G^2$ 是氢， $G^3$ 是氧， $G^4$ 是氢或 $Z^2C=O$ ，其中 $Z^2$ 是烷基及其药物可接受的盐 and 任何水合物、溶剂化物或其几何、光学和立体异构体。

2. 权利要求1的方法，其中所述化合物是式Ia：

5



其中：

P-Q是碳-碳双键或环氧化物；

R是氢或甲基；

10  $G^1$ 是氢、烷基、取代烷基或卤素原子；

$G^2$ 是氢、烷基或取代烷基；

$G^3$ 是氧原子、S原子或 $NZ^1$ 基团；

$Z^1$ 是氢、烷基、取代烷基、酰基或取代酰基；

$G^4$ 是氢、烷基、取代烷基、 $OZ^2$ 基团、 $NZ^2Z^3$ 基团、 $Z^2C=O$ 基团、 $Z^4SO_2$

15 基团或任选被取代的葡糖基；

$Z^2$ 是氢、烷基、取代烷基、芳基、取代芳基或杂环基；

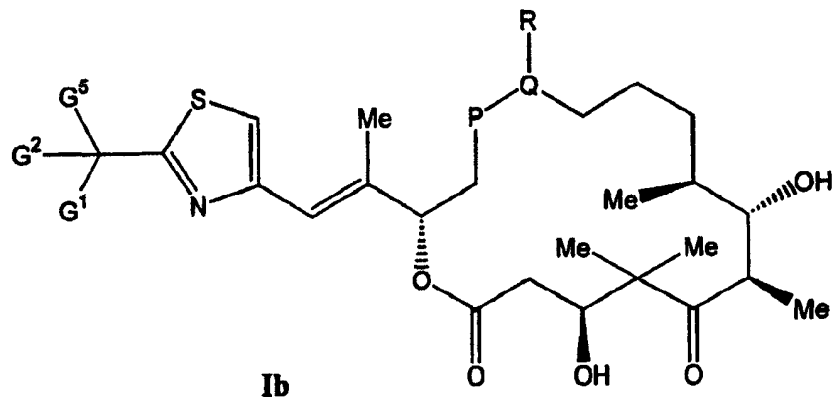
$Z^3$ 是氢、烷基、取代烷基、酰基或取代酰基；以及

$Z^4$ 是烷基、取代烷基、芳基、取代芳基或杂环基；

前提条件为： $G^1$ 、 $G^2$ 、 $G^3$ 和 $G^4$ 不能同时具有下列意义：

20  $G^1$ 和 $G^2$ 是氢， $G^3$ 是氧， $G^4$ 是氢或 $Z^2C=O$ ，其中 $Z^2$ 是烷基。

3. 权利要求1的方法，其中所述化合物是式Ib的化合物：



其中:

P-Q是碳-碳双键或环氧化物;

5 R是氢或甲基;

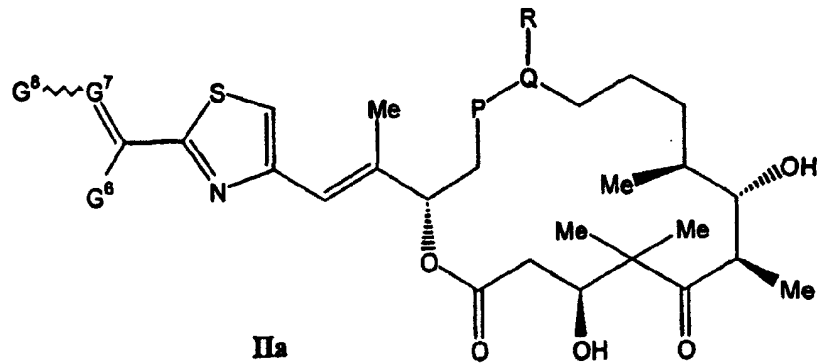
G<sup>1</sup>是氢、烷基、取代烷基或卤素原子;

G<sup>2</sup>是氢、烷基或取代烷基; 以及

G<sup>5</sup>是卤素原子、N<sub>3</sub>基、NCS基、SH基、CN基、NC基或杂环基。

4. 权利要求1的方法, 其中所述化合物是式IIa的化合物:

10



其中:

P-Q是碳-碳双键或环氧化物;

R是氢或甲基;

15 G<sup>6</sup>是氢、烷基、取代烷基或CF<sub>3</sub>、OZ<sup>5</sup>、SZ<sup>5</sup>或NZ<sup>5</sup>Z<sup>6</sup>基团;

Z<sup>5</sup>是氢、烷基、取代烷基、酰基或取代酰基;

Z<sup>6</sup>是氢、烷基或取代烷基;

$G^7$ 是 $CZ^7$ 基或氮原子;

$Z^7$ 是氢、卤素原子、烷基、取代烷基、芳基或取代芳基、或 $OZ^8$ 、 $SZ^8$ 或 $NZ^8Z^9$ 基团;

$Z^8$ 是氢、烷基、取代烷基、酰基或取代酰基;

5  $Z^9$ 是氢、烷基或取代烷基;

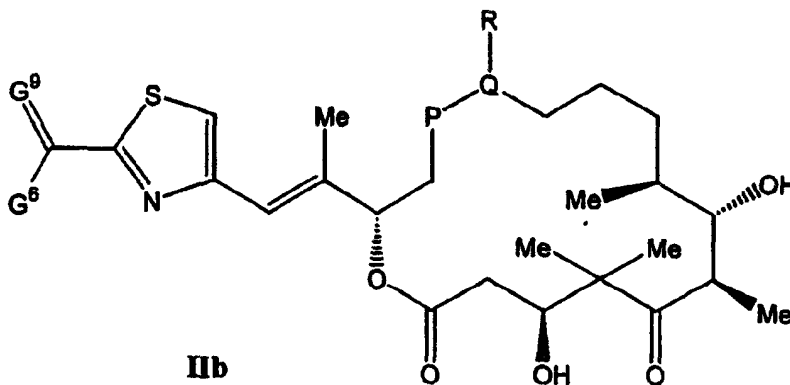
$G^8$ 是氢、卤素、烷基、取代烷基、 $OZ^{10}$ 、 $SZ^{10}$ 或 $NZ^{10}Z^{11}$ 基团;

$Z^{10}$ 是氢、烷基、取代烷基、酰基、取代酰基、芳基或取代芳基;

并且

$Z^{11}$ 是氢、烷基、取代烷基、酰基或取代酰基。

10 5. 权利要求1的方法, 其中所述化合物是式IIb的化合物:



其中:

P-Q是碳-碳双键或环氧化物;

15 R是氢或甲基;

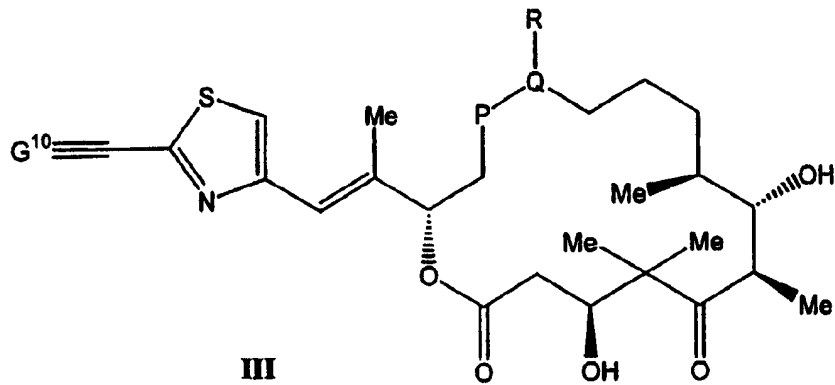
$G^6$ 是氢、烷基、取代烷基、 $CF_3$ 、 $OZ^5$ 、 $SZ^5$ 或 $NZ^5Z^6$ 基团;

$Z^5$ 是氢、烷基、取代烷基、酰基或取代酰基;

$Z^6$ 是氢、烷基或取代烷基; 以及

$G^8$ 是氧、硫或-N=N-基。

20 6. 权利要求1的方法, 其中所述化合物是式III的化合物:



其中：

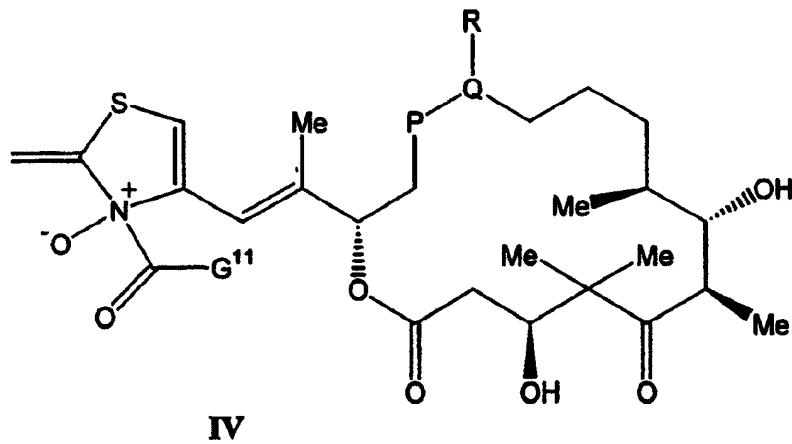
P-Q是碳-碳双键或环氧化物；

5 R是氢或甲基；

G<sup>10</sup>是氮原子或CZ<sup>12</sup>基；以及

Z<sup>12</sup>是氢、卤素原子、烷基、取代烷基、芳基或取代芳基。

7. 权利要求1的方法，其中所述化合物是式IV的化合物：



10

其中：

P-Q是碳-碳双键或环氧化物；

R是氢或甲基；以及

G<sup>11</sup>是H<sub>2</sub>N基、取代H<sub>2</sub>N基、烷基、取代烷基、芳基或取代芳基。

15 8. 权利要求1的方法，其中所述化合物选自：

[1S-[1R', 3R' (E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']] -3-[2-[2-(叠氮甲

- 基)-4-噻唑基]-1-甲基乙烯基]-7,11-二羧-8,8,10,12,16-五甲基-4,17-二噁二环-[14.1.0]十七烷-5,9-二酮;  
 [1S-[1R', 3R' (E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']]-7,11-二羧-8,8,10,12,16-五甲基-3-[1-甲基-2-(2-氨基甲基-4-噻唑基)乙烯基]-4,17-二噁二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮;  
 5 [1S-[1R', 3R' (E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']]-3-[2-[2-[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]甲基]-4-噻唑基]-1-甲基乙烯基]-7,11-二羧基-8,8,10,12,16-五甲基-4,17-二噁二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮;
- 10 [4S-[4R', 7S', 8R', 9R', 15R' (E)]]-16-[2-[2-[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]甲基]-4-噻唑基]-1-甲基乙烯基]-4,8-二羧基-5,5,7,9,13-五甲基-1-氧杂-13(Z)-环十六碳烯-2,6-二酮;  
 [4S-[4R', 7S', 8R', 9R', 15R' (E)]]-16-[2-[2-(氨基甲基)-4-噻唑基]-1-甲基乙烯基]-4,8-二羧基-5,5,7,9,13-五甲基-1-氧杂-13(Z)-环十六碳烯-2,6-二酮;
- 15 [1S-[1R', 3R' (E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']]-7,11-二羧-8,8,10,12-四甲基-3-[1-甲基-2-[2-[(戊酰氧基)甲基]-4-噻唑基]乙烯基]-4,17-二噁二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮;  
 [1S-[1R', 3R' (E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']]-7,11-二羧-8,8,10,12-四甲基-3-[1-甲基-2-[2-[(萘甲酸基)甲基]-4-噻唑基]乙烯基]-4,17-二噁二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮;
- 20 [1S-[1R', 3R' (E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']]-7,11-二羧-3-[2-[2-[2-甲氧基乙氧基]乙酰氧基]甲基]-1-甲基-4-噻唑基]乙烯基]-8,8,10,12-四甲基-4,17-二噁二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮;
- 25 [1S-[1R', 3R' (E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']]-7,11-二羧-8,8,10,12-四甲基-3-[1-甲基-2-[2-[N-丙酰氨基]甲基]-4-噻唑基]乙烯基]-4,17-二噁二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮;  
 [1S-[1R', 3R' (E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']]-3-[2-(3-乙酰基-2,3-二氢-2-亚甲基-4-噻唑基)-1-甲基乙烯基]-7,11-二羧-8,8,10,12-四甲基-4,17-二噁二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮,N-氧化物;
- 30 [1S-[1R', 3R' (E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']]-7,11-二羧-3-[2-

[2-(甲氧甲基)-4-噻唑基]-1-甲基乙烯基]-8,8,10,12-四甲基-4,17-二噁二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮;

[1S-[1R',3R'(E),7R',10S',11R',12R',16S']]-7,11-二羟-8,8,10,12,16-五甲基-3-[1-甲基-2-[2-[(苯氧甲基)-4-噻唑基]乙烯基]-4,17-二噁二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮;

[1S-[1R',3R'(E),7R',10S',11R',12R',16S']]-3-[2-[2-[(乙硫基)甲基]-4-噻唑基]-1-甲基乙烯基]-7,11-二羟-8,8,10,12,16-五甲基-4,17-二噁二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮;

[1S-[1R',3R'(E),7R',10S',11R',12R',16S']]-3-[2-[2-(乙氧甲基)-4-噻唑基]-1-甲基乙烯基]-7,11-二羟-8,8,10,12-四甲基-4,17-二噁二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮;

[1S-[1R',3R'(E),7R',10S',11R',12R',16S']]-7,11-二羟-8,8,10,12-四甲基-3-[1-甲基-2-[2-[(2,3,4,6-四乙酰基- $\alpha$ -葡萄糖氧基)甲基]-4-噻唑基]乙烯基]-4,17-二噁二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮;

[1S-[1R',3R'(E),7R',10S',11R',12R',16S']]-7,11-二羟-8,8,10,12-四甲基-3-[1-甲基-2-[2-[(2',3',4',6'-四乙酰基- $\beta$ -葡萄糖氧基)甲基]-4-噻唑基]乙烯基]-4,17-二噁二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮;

[1S-[1R',3R'(E),7R',10S',11R',12R',16S']]-7,11-二羟-8,8,10,12-四甲基-3-[1-甲基-2-[2-[(6'-乙酰基- $\alpha$ -葡萄糖氧基)甲基]-4-噻唑基]乙烯基]-4,17-二噁二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮;

[1S-[1R',3R'(E),7R',10S',11R',12R',16S']]-7,11-二羟-8,8,10,12,16-五甲基-3-[1-甲基-2-[2-[对甲苯磺酰氧基]甲基]-4-噻唑基]乙烯基]-4,17-二噁二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮;

[1S-[1R',3R'(E),7R',10S',11R',12R',16S']]-3-[2-[2-(溴甲基)-4-噻唑基]-1-甲基乙烯基]-7,11-二羟-8,8,10,12-四甲基-4,17-二噁二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮;

[1S-[1R',3R'(E),7R',10S',11R',12R',16S']]-3-[2-(5-溴-2-甲基-4-噻唑基)-1-甲基乙烯基]-7,11-二羟基-8,8,10,12-四甲基-4,17-二噁二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮;

[1S-[1R',3R'(E),7R',10S',11R',12R',16S']]-3-[2-[2-(氯甲

基)-4-噻唑基]-1-甲基乙烯基]-7, 11]-二羧-8, 8, 10, 12, 16-五甲基-4, 17-二噁二环[14. 1. 0]十七烷-5, 9-二酮;

[4S-[4R', 7S', 8R', 9R', 15R'(E)]]-16-[2-[2-(氟甲基)-4-噻唑基]-1-甲基乙烯基]-4, 8-二羧基-5, 5, 7, 9, 13-五甲基-1-氧杂-5  
13(Z)-环十六碳烯-2, 6-二酮;

[1S-[1R', 3R'(E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']] -7, 11-二羧-3-[2-[2-(1H-咪唑-1-基-甲基)-4-噻唑基]-1-甲基乙烯基]-8, 10, 12, 16-五甲基-4, 17-二噁二环[14. 1. 0]十七烷-5, 9-二酮;

[1S-[1R', 3R'(E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']] -3-[2-(2-甲酰基-10  
4-噻唑基)-1-甲基乙烯基]-7, 11-二羧基-8, 8, 10, 12-四甲基-4, 17-二噁二环[14. 1. 0]十七烷-5, 9-二酮;

[1S-[1R', 3R'(E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']] -3-[2-(2-甲酰基)-4-噻唑基]-1-甲基乙烯基]-7, 11-二羧-8, 8, 10, 12, 16-五甲基-4, 17-二噁二环[14. 1. 0]十七烷-5, 9-二酮;

[1S-[1R', 3R'(E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']] -3-[2-(2-乙烯基-15  
4-噻唑基)-1-甲基乙烯基]-7, 11-二羧-8, 8, 10, 12-四甲基-4, 17-二噁二环[14. 1. 0]十七烷-5, 9-二酮;

[1S-[1R', 3R'(E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']] -7, 11-二羧-3-[2-[2-(甲氧亚氨基)-4-噻唑基]-1-甲基乙烯基]-8, 8, 10, 12-四甲基-20  
4, 17-二噁二环[14. 1. 0]十七烷-5, 9-二酮;

[1S-[1R', 3R'(E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']] -7, 11-二羧-8, 8, 10, 12-四甲基-3-[1-甲基-2-[2-[(苯甲基)亚氨基]甲基]-4-噻唑基]乙烯基]-4, 17-二噁二环[14. 1. 0]十七烷-5, 9-二酮;

[1S-[1R', 3R'(E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']] -3-[2-(2-乙酰基-25  
4-噻唑基)-1-甲基乙烯基]-7, 11-二羧-8, 8, 10, 12-四甲基-4, 17-二噁二环[14. 1. 0]十七烷-5, 9-二酮;

[1S-[1R', 3R'(E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']] -7, 11-二羧-8, 8, 10, 12-四甲基-3-[1-甲基-2-(2-环氧乙基-4-噻唑基)乙烯基]-4, 17-二噁二环[14. 1. 0]十七烷-5, 9-二酮;

[1S-[1R', 3R'(E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']] -7, 11-二羧-3-[2-30  
[2-(2-碘乙烯基)-4-噻唑基]-1-甲基乙烯基]-8, 8, 10, 12-四甲基-4, 17-二噁二环[14. 1. 0]十七烷-5, 9-二酮;

[1S-[1R', 3R'(E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']]-3-[2-(2-乙炔基-4-噻唑基)-1-甲基乙烯基]-7, 11-二羟基-8, 8, 10, 12-四甲基-4, 17-二噁二环[14.1.0]十七烷-5, 9-二酮;

5 [1S-[1R', 3R'(E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']]-7, 11-二羟基-8, 8, 10, 12, 16-五甲基-3-[1-甲基-2-[2-[(甲氨基)甲基]-4-噻唑基]-4, 17-二噁二环[14.1.0]十七烷-5, 9-二酮;

10 [1S-[1R', 3R'(E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']]-3-[2-[2-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]甲基]-4-噻唑基-1-甲基乙烯基]-7, 11-二羟基-8, 8, 10, 12, 16-五甲基-4, 17-二噁二环[14.1.0]十七烷-5, 9-二酮;

[1S-[1R', 3R'(E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']]-3-[2-[2-[(二甲氨基)甲基]-4-噻唑基]-1-甲基乙烯基]-7, 11-二羟基-8, 8, 10, 12, 16-五甲基-4, 17-二噁二环[14.1.0]十七烷-5, 9-二酮;

15 [1S-[1R', 3R'(E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']]-3-[2-[2-[[双(甲氧乙基)氨基]甲基]-4-噻唑基]-1-甲基乙烯基]-7, 11-二羟基-8, 8, 10, 12, 16-五甲基-4, 17-二噁二环[14.1.0]十七烷-5, 9-二酮;

[1S-[1R', 3R'(E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']]-7, 11-二羟基-8, 8, 10, 12, 16-五甲基-3-[1-甲基-2-[2-[(4-甲基-1-哌嗪基)甲基]-4-噻唑基]乙烯基]-4, 17]-二噁二环[14.1.0]十七烷-5, 9-二酮;

20 [1S-[1R', 3R'(E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']]-4-[2-(7, 11-二羟基-8, 8, 10, 12-四甲基-5, 9-二氧代-4, 17-二噁二环[14.1.0]十七烷-3-基)-1-丙烯基]-2-噻唑羧酸; 以及

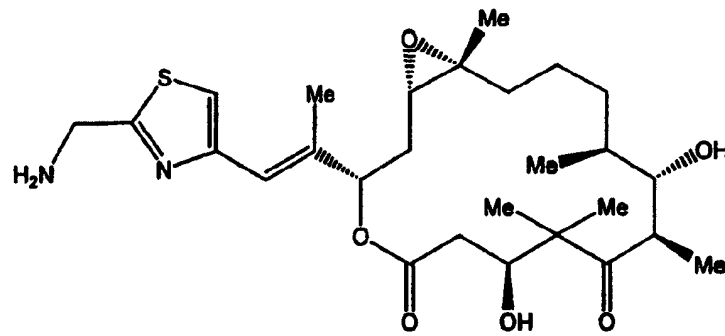
25 [1S-[1R', 3R'(E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']]-4-[2-(7, 11-二羟基-8, 8, 10, 12-四甲基-5, 9-二氧代-4, 17-二噁二环[14.1.0]十七烷-3-基)-1-丙烯基]-2-噻唑羧酸甲酯。

9. 权利要求8的方法, 其中所述化合物是:

[1S-[1R', 3R'(E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']]-7, 11-二羟基-8, 8, 10, 12, 16-五甲基-3-[1-甲基-2-(2-氨基-4-噻唑基)乙烯基]-4, 17-二噁二环[14.1.0]十七烷-5, 9-二酮。

30 10. 权利要求1的方法, 其中所述埃坡霉素化合物的结构是:





16. 权利要求1的方法，其中所述肿瘤对抗肿瘤治疗开始不反应。
17. 权利要求1的方法，其中所述肿瘤对抗肿瘤治疗开始有反应，
- 5 但在治疗过程中产生抗药性。
18. 权利要求1的方法，其中所述化合物与用于治疗癌症或其它增生性疾病的化疗剂同时给药或先后给药。

## 用于治疗难治肿瘤的埃坡霉素衍生物

### 交叉引用有关申请

- 5 本申请要求申请号为60/269,858,申请日为2001年2月20日的临时申请的优先权,其全文在此引用作为参考。

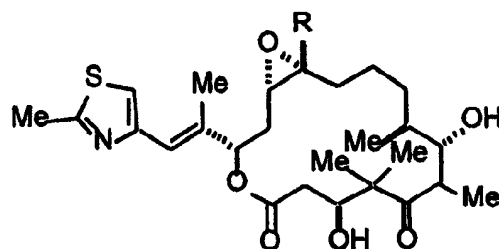
### 发明领域

- 10 本发明涉及某些有效的埃坡霉素(Epothilone)类似物在治疗用其它化疗剂已证明产生抗药性的肿瘤的应用。

### 发明背景

埃坡霉素是用于制药领域的大环内酯类化合物。例如埃坡霉素A和B,结构为:

15



埃坡霉素A

R = H

埃坡霉素B

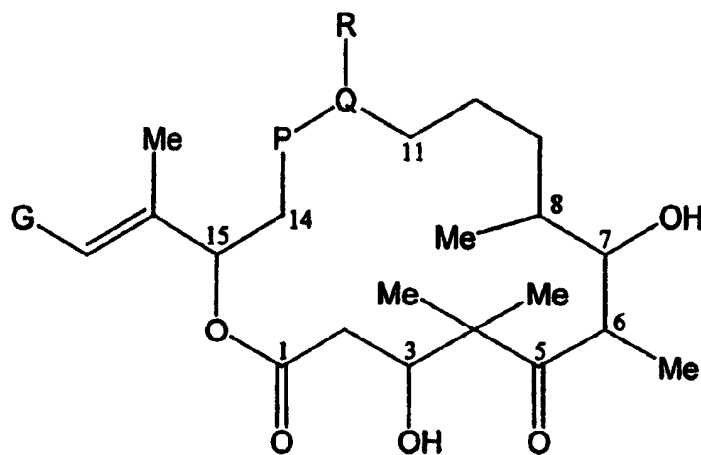
R = Me

- 20 可以发现发挥类似于紫杉醇(TAXOL®)的微管-稳定效应,因此具有对抗迅速增生细胞的细胞毒性作用,如可用于肿瘤细胞或其它高度增生细胞疾病,参见Hofle等,Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 35卷, No. 13/14, 1567-1569 (1996)、W093/10121公开于1993年5月27日;及W097/19086,公开于1997年5月29日。
- 25 埃坡霉素A和B的衍生物和类似物已经人工合成并且可用于治疗各种癌症及其他不正常的增生性疾病。这些类似物公开在Hofle

等, Id.; Nicolaou等, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, Vol. 36, No. 19, 2097-2103 (1997) 和 Su等, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 36卷, No. 19, 2093-2097 (1997)。在有些情况下, 埃坡霉素衍生物已表现出增强的性质, 超过埃坡霉素A和B本身。本发明涉及发现两种这样的埃坡霉素衍生物, 即它们可用于治疗已证明对其它化疗剂, 如紫杉烷 (taxane) 族化合物的溶瘤细胞剂产生抗药性的某些癌症。

### 发明概要

根据本发明, 可以用选自式I的埃坡霉素衍生物治疗对紫杉烷抗肿瘤剂治疗表明具有临床抗药性的肿瘤:



I

其中G、P、Q和R的意义如下。式I代表的化合物已表现出显著增强的效力, 超过已知化疗剂, 例如上述埃坡霉素A和B以及某些其它包括在紫杉烷系列的化合物。式I化合物的另一优势在于口服有效, 这与大多数抗肿瘤药物不同。

### 附图简要说明

图1是柱状图, 显示本发明的一种化合物的细胞毒性谱。

图2(A)是两种埃坡霉素衍生物对Pat-7人类卵巢癌细胞的抗肿瘤活性比较。

图2(B)是本发明一种化合物的剂量反应关系图。

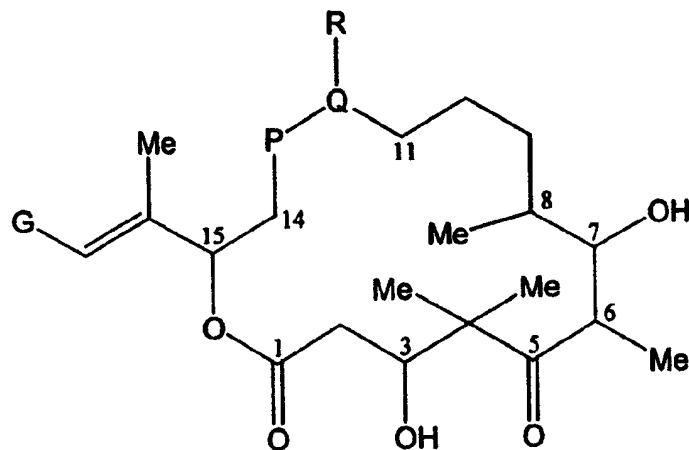
图3是两种埃坡霉素衍生物对A2780Tax人类卵巢癌细胞的抗肿瘤活性比较。

图4是一种口服埃坡霉素衍生物以及静脉注射埃坡霉素衍生物对Pat-7人类卵巢癌细胞的抗肿瘤活性比较。

5 图5显示几个埃坡霉素类似物的结构。

### 发明详述

10 本发明对用化疗剂如紫杉烷类治疗产生抗药性的肿瘤提供了有益的治疗方法。这里所用的术语“对治疗的抗药性”既包括最初用一种化疗剂治疗无反应的肿瘤，又包括开始有反应而治疗过程中产生抗药性的肿瘤。本发明方法的有效化合物是埃坡霉素，一类抗肿瘤药物。本发明的埃坡霉素衍生物由式I代表：



15 其中：

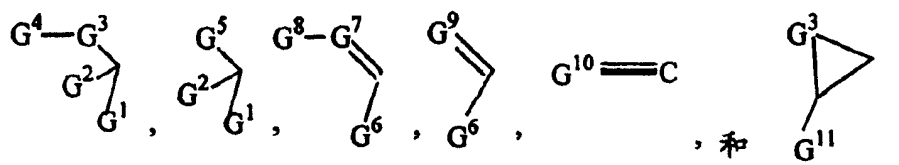
P-Q是碳-碳双键或环氧化物；

G是



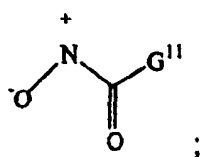
20 R选自氢、烷基和取代烷基；

$R^1$ 选自



$R^2$ 是

5



$G^1$ 选自氢、卤素、CN、烷基和取代烷基；

$G^2$ 选自氢、烷基和取代烷基；

$G^3$ 选自O、S、 $NZ^1$ 基团；

10  $G^4$ 选自氢、烷基和取代烷基、 $OZ^2$ 、 $NZ^2Z^3$ 、 $Z^2C=O$ 、 $Z^4SO_2$ 基团，和  
任选被取代的葡糖基；

$G^5$ 选自卤素、 $N_3$ 、NCS、SH、CN、NC、 $N(Z^1)_3^+$ 和杂芳基；

$G^6$ 选自氢、烷基和取代烷基、 $CF_3$ 、 $OZ^5$ 、 $SZ^5$ ，或 $NZ^5Z^6$ 基团；

$G^7$ 是 $CZ^7$ 或N；

15  $G^8$ 选自氢、卤素、烷基、取代烷基、 $OZ^{10}$ 、 $SZ^{10}$ 、 $NZ^{10}Z^{11}$ 基团；

$G^9$ 选自O、S、 $-NH-NH-$ 和 $-N=N-$ 基团；

$G^{10}$ 是N或 $CZ^{12}$ 基团；

$G^{11}$ 选自 $H_2N$ 、取代 $H_2N$ 、烷基、取代烷基、芳基和取代芳基；

20 每个 $Z^1$ 、 $Z^6$ 、 $Z^9$ 和 $Z^{11}$ 分别独立选自氢、烷基、取代烷基、酰基和取  
代酰基；

$Z^2$ 选自氢、烷基、取代烷基、芳基、取代芳基以及杂环；

每个 $Z^3$ 、 $Z^5$ 、 $Z^8$ 以及 $Z^{10}$ 分别独立选自氢、烷基、取代烷基、酰基、  
取代酰基、芳基以及取代芳基；

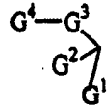
$Z^4$ 选自烷基、取代烷基、芳基、取代芳基以及杂环；

25  $Z^7$ 选自氢、卤素、烷基、取代烷基、芳基、取代芳基、 $OZ^8$ 、 $SZ^8$ 和

NZ<sup>8</sup>Z<sup>9</sup>基团；以及

Z<sup>12</sup>选自氢、卤素、烷基、取代烷基、芳基以及取代芳基；

当R<sup>1</sup>是如下结构时，



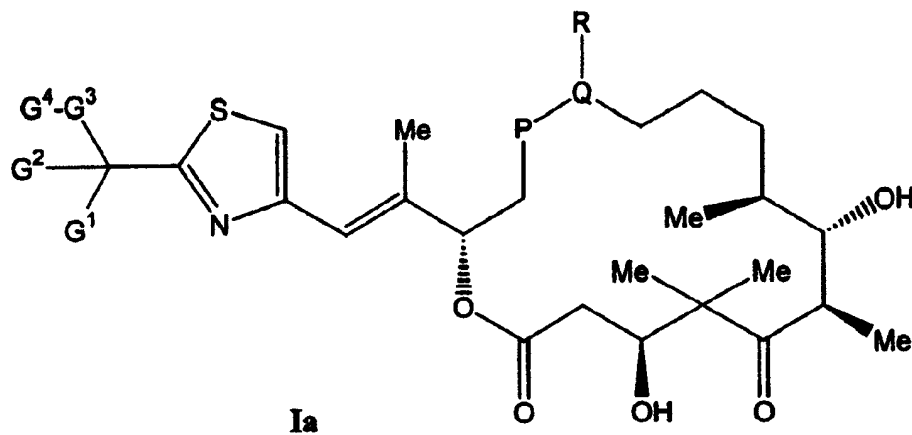
5

G<sup>1</sup>、G<sup>2</sup>、G<sup>3</sup>和G<sup>4</sup>不能同时具有下列意义：

G<sup>1</sup>和G<sup>2</sup>是氢，G<sup>3</sup>是氧，G<sup>4</sup>是氢或Z<sup>2</sup>C=O基团，其中Z<sup>2</sup>是烷基及其药物可接受的盐 and 任何水合物、溶剂化物或其几何、光学和立体异构体。

根据本发明，优选的化合物是式Ia代表的化合物：

10



Ia

其中：

P-Q是碳-碳双键或环氧化物；

R是氢或甲基；

15

G<sup>1</sup>是氢、烷基、取代烷基或卤素原子；

G<sup>2</sup>是氢、烷基或取代烷基；

G<sup>3</sup>是氧原子、S原子或NZ<sup>1</sup>基团；

Z<sup>1</sup>是氢、烷基、取代烷基、酰基或取代酰基；

G<sup>4</sup>是氢、烷基、取代烷基、OZ<sup>2</sup>基团、NZ<sup>2</sup>Z<sup>3</sup>、Z<sup>2</sup>C=O、Z<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>基团，

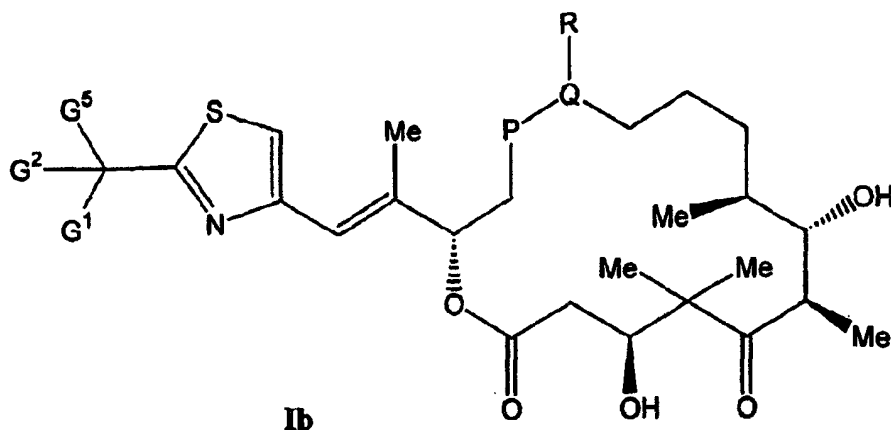
20 和任选被取代的葡糖基；

Z<sup>2</sup>是氢、烷基、取代烷基、芳基、取代芳基或杂环基；

Z<sup>3</sup>是氢、烷基、取代烷基、酰基或取代酰基；以及

$Z^4$ 是烷基、取代烷基、芳基、取代芳基或杂环基；  
 前提条件为： $G^1$ 、 $G^2$ 、 $G^3$ 和 $G^4$ 不能同时具有下列意义：  
 $G^1$ 和 $G^2$ 是氢， $G^3$ 是氧， $G^4$ 是氢或 $Z^2C=O$ 基团，其中 $Z^2$ 是烷基。  
 根据本发明，更优选的化合物组是式Ib代表的化合物：

5



其中：

P-Q是碳-碳双键或环氧化物；

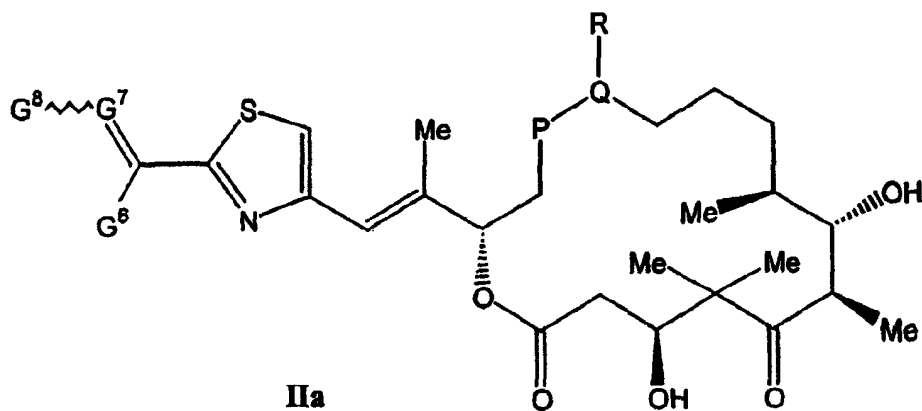
R是氢或甲基；

10  $G^1$ 是氢、烷基、取代烷基或卤素原子；

$G^2$ 是氢、烷基或取代烷基；

$G^3$ 是卤素原子、 $N_3$ 基、NCS基、SH基、CN基、NC基或杂环基。

根据本发明，另一更优选的化合物组是式IIa代表的化合物：



15

其中：

P-Q是碳-碳双键或环氧化物;

R是氢或甲基;

G<sup>6</sup>是氢、烷基、取代烷基或CF<sub>3</sub>、OZ<sup>5</sup>、SZ<sup>5</sup>或NZ<sup>5</sup>Z<sup>6</sup>基团;

Z<sup>5</sup>是氢、烷基、取代烷基、酰基或取代酰基;

5 Z<sup>6</sup>是氢、烷基或取代烷基;

G<sup>7</sup>是CZ<sup>7</sup>基或氮原子;

Z<sup>7</sup>是氢、卤素原子、烷基、取代烷基、芳基或取代芳基, 或OZ<sup>8</sup>、SZ<sup>8</sup>或NZ<sup>8</sup>Z<sup>9</sup>基团;

Z<sup>8</sup>是氢、烷基、取代烷基、酰基或取代酰基;

10 Z<sup>9</sup>是氢、烷基或取代烷基;

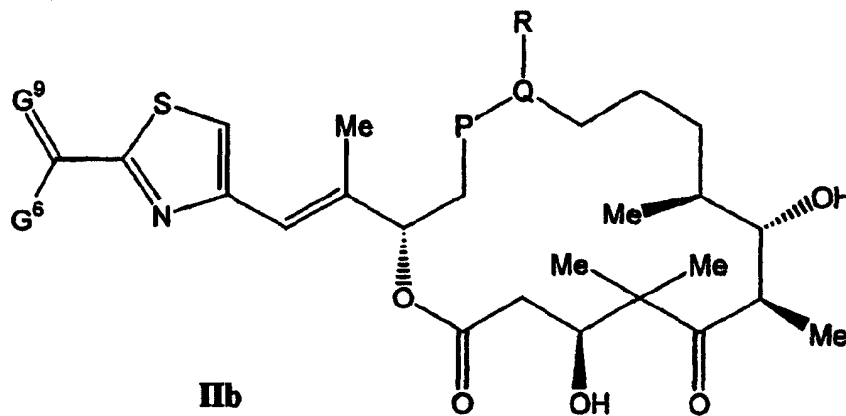
G<sup>8</sup>是氢、卤素原子、烷基、取代烷基, 或OZ<sup>10</sup>、SZ<sup>10</sup>、NZ<sup>10</sup>Z<sup>11</sup>基团;

Z<sup>10</sup>是氢、烷基、取代烷基、酰基、取代酰基、芳基或取代芳基;

以及

Z<sup>11</sup>是氢、烷基、取代烷基、酰基或取代酰基。

15 在本发明范围内, 另一组更优选的化合物组是式IIb代表的化合物:



其中:

20 P-Q是碳-碳双键或环氧化物;

R是氢或甲基;

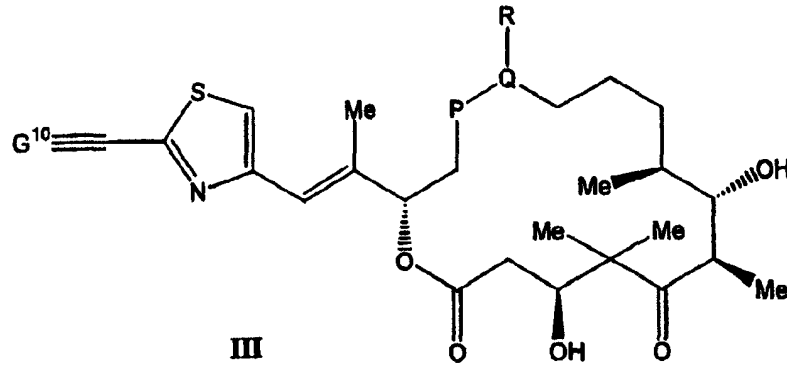
G<sup>6</sup>是氢、烷基、取代烷基, 或CF<sub>3</sub>、OZ<sup>5</sup>、SZ<sup>5</sup>或NZ<sup>5</sup>Z<sup>6</sup>基团;

Z<sup>5</sup>是氢、烷基、取代烷基、酰基或取代酰基;

$Z^6$ 是氢、烷基或取代烷基；以及

$G^9$ 是氧原子或硫原子，或-N=N-基。

根据本发明，另一优选的化合物组是式III代表的化合物：



5

其中：

P-Q是碳-碳双键或环氧化物；

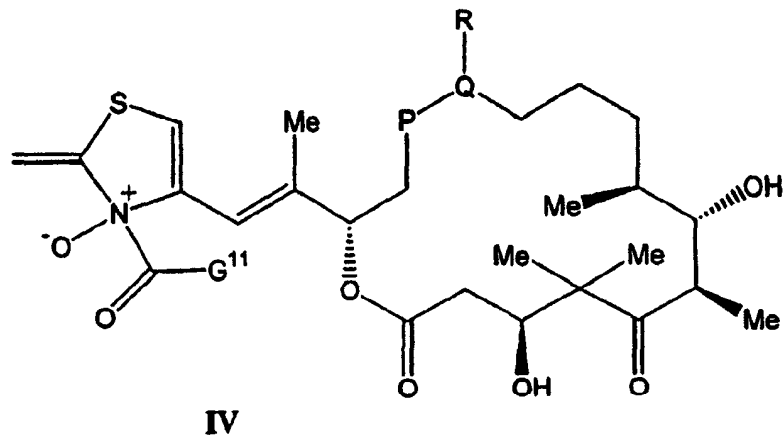
R是氢或甲基；

$G^{10}$ 是氮原子或 $CZ^{12}$ 基；以及

10

$Z^{12}$ 是氢、卤素原子、烷基、取代烷基、芳基或取代芳基。

根据本发明，附加的另一优选的化合物组是式IV代表的化合物：



其中：

15

P-Q是碳-碳双键或环氧化物；

R是氢或甲基；以及

$G^{11}$ 是 $H_2N$ 基、取代 $H_2N$ 基、烷基、取代烷基、芳基或取代芳基。

根据本发明，特别优选的化合物组如下：

- 5 [1S-[1R', 3R' (E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']]-3-[2-[2-(叠氨基甲基)-4-噻唑基]-1-甲基乙烯基]-7, 11-二羧-8, 8, 10, 12, 16-五甲基-4, 17-二噁二环-[14. 1. 0]十七烷-5, 9-二酮；
- [1S-[1R', 3R' (E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']]-7, 11-二羧-8, 8, 10, 12, 16-五甲基-3-[1-甲基-2-(2-氨基甲基-4-噻唑基)乙烯基]-4, 17-二噁二环[14. 1. 0]十七烷-5, 9-二酮；
- 10 [1S-[1R', 3R' (E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']]-3-[2-[2-[[[(1, 1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]甲基]-4-噻唑基]-1-甲基乙烯基]-7, 11-二羧基-8, 8, 10, 12, 16-五甲基-4, 17-二噁二环[14. 1. 0]十七烷-5, 9-二酮；
- [4S-[4R', 7S', 8R', 9R', 15R' (E)]]-16-[2-[2-[[[(1, 1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]甲基]-4-噻唑基]-1-甲基乙烯基]-4, 8-二羧基-15 5, 5, 7, 9, 13-五甲基-1-氧杂-13(Z)-环十六碳烯-2, 6-二酮；
- [4S-[4R', 7S', 8R', 9R', 15R' (E)]]-16-[2-[2-(氨基甲基)-4-噻唑基]-1-甲基乙烯基]-4, 8-二羧基-5, 5, 7, 9, 13-五甲基-1-氧杂-13(Z)-环十六碳烯-2, 6-二酮；
- 20 [1S-[1R', 3R' (E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']]-7, 11-二羧-8, 8, 10, 12-四甲基-3-[1-甲基-2-[2-[(戊酰氧基)甲基]-4-噻唑基]乙烯基]-4, 17-二噁二环[14. 1. 0]十七烷-5, 9-二酮；
- [1S-[1R', 3R' (E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']]-7, 11-二羧-8, 8, 10, 12-四甲基-3-[1-甲基-2-[2-[(萘甲酸基)甲基]-4-噻唑基]乙烯基]-4, 17-二噁二环[14. 1. 0]十七烷-5, 9-二酮；
- 25 [1S-[1R', 3R' (E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']]-7, 11-二羧-3-[2-[2-[[2-甲氧基乙氧基)乙酰氧基]甲基]-1-甲基-4-噻唑基]乙烯基]-8, 8, 10, 12-四甲基-4, 17-二噁二环[14. 1. 0]十七烷-5, 9-二酮；
- [1S-[1R', 3R' (E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']]-7, 11-二羧-8, 8, 10, 12-四甲基-3-[1-甲基-2-[2-(N-丙酰氨基)甲基]-4-噻唑基]乙烯基]-4, 17-二噁二环[14. 1. 0]十七烷-5, 9-二酮；
- 30 [1S-[1R', 3R' (E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']]-3-[2-(3-乙酰基-2, 3-二氢-2-亚甲基-4-噻唑基)-1-甲基乙烯基]-7, 11-二羧-

- 8, 8, 10, 12-四甲基-4, 17-二噁二环[14. 1. 0]十七烷-5, 9-二酮, N-氧化物;
- [1S-[1R', 3R' (E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']] -7, 11-二羧-3-[2-[2-(甲氧甲基)-4-噻唑基]-1-甲基乙烯基]-8, 8, 10, 12-四甲基-5 4, 17-二噁二环[14. 1. 0]十七烷-5, 9-二酮;
- [1S-[1R', 3R' (E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']] -7, 11-二羧-8, 8, 10, 12, 16-五甲基-3-[1-甲基-2-[2-[(苯氧甲基)-4-噻唑基]乙烯基]-4, 17-二噁二环[14. 1. 0]十七烷-5, 9-二酮;
- [1S-[1R', 3R' (E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']] -3-[2-[2-[(乙硫基)甲基]-4-噻唑基]-1-甲基乙烯基]-7, 11-二羧-8, 8, 10, 12, 16-五10 甲基-4, 17-二噁二环[14. 1. 0]十七烷-5, 9-二酮;
- [1S-[1R', 3R' (E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']] -3-[2-[2-(乙氧甲基)-4-噻唑基]-1-甲基乙烯基]-7, 11-二羧-8, 8, 10, 12-四甲基-4, 17-二噁二环[14. 1. 0]十七烷-5, 9-二酮;
- [1S-[1R', 3R' (E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']] -7, 11-二羧-15 8, 8, 10, 12-四甲基-3-[1-甲基-2-[2-[(2, 3, 4, 6-四乙酰基- $\alpha$ -葡萄糖氧基)甲基]-4-噻唑基]乙烯基]-4, 17-二噁二环[14. 1. 0]十七烷-5, 9-二酮;
- [1S-[1R', 3R' (E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']] -7, 11-二羧-20 8, 8, 10, 12-四甲基-3-[1-甲基-2-[2-[(2', 3', 4', 6'-四乙酰基- $\beta$ -葡萄糖氧基)甲基]-4-噻唑基]乙烯基]-4, 17-二噁二环[14. 1. 0]十七烷-5, 9-二酮;
- [1S-[1R', 3R' (E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']] -7, 11-二羧-8, 8, 10, 12-四甲基-3-[1-甲基-2-[2-[(6'-乙酰基- $\alpha$ -葡萄糖氧基)甲基]-4-噻唑基]乙烯基]-4, 17-二噁二环[14. 1. 0]十七烷-5, 9-二酮;25
- [1S-[1R', 3R' (E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']] -7, 11-二羧-8, 8, 10, 12, 16-五甲基-3-[1-甲基-2-[2-[2-[对甲苯磺酰氧基]甲基]-4-噻唑基]乙烯基]-4, 17-二噁二环[14. 1. 0]十七烷-5, 9-二酮;
- [1S-[1R', 3R' (E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']] -3-[2-[2-(溴甲30 基)-4-噻唑基]-1-甲基乙烯基]-7, 11-二羧-8, 8, 10, 12-四甲基-4, 17-二噁二环[14. 1. 0]十七烷-5, 9-二酮;
- [1S-[1R', 3R' (E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']] -3-[2-(5-溴-2-甲

基-4-噻唑基)-1-甲基乙烯基]-7,11-二羟基-8,8,10,12-四甲基-4,17-二噁二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮;

5 [1S-[1R',3R'(E),7R',10S',11R',12R',16S']]-3-[2-[2-(氟甲基)-4-噻唑基]-1-甲基乙烯基]-7,11]-二羟基-8,8,10,12,16-五甲基-4,17-二噁二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮;

[4S-[4R',7S',8R',9R',15R'(E)]]-16-[2-[2-(氟甲基)-4-噻唑基]-1-甲基乙烯基]-4,8-二羟基-5,5,7,9,13-五甲基-1-氧杂-13(Z)-环十六碳烯-2,6-二酮;

10 [1S-[1R',3R'(E),7R',10S',11R',12R',16S']]-7,11-二羟基-3-[2-[2-(1H-咪唑-1-基-甲基)-4-噻唑基]-1-甲基乙烯基]-8,10,12,16-五甲基-4,17-二噁二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮;

[1S-[1R',3R'(E),7R',10S',11R',12R',16S']]-3-[2-(2-甲酰基-4-噻唑基)-1-甲基乙烯基]-7,11-二羟基-8,8,10,12-四甲基-4,17-二噁二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮;

15 [1S-[1R',3R'(E),7R',10S',11R',12R',16S']]-3-[2-(2-甲酰基)-4-噻唑基]-1-甲基乙烯基]-7,11-二羟基-8,8,10,12,16-五甲基-4,17-二噁二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮;

20 [1S-[1R',3R'(E),7R',10S',11R',12R',16S']]-3-[2-(2-乙炔基-4-噻唑基)-1-甲基乙烯基]-7,11-二羟基-8,8,10,12-四甲基-4,17-二噁二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮;

[1S-[1R',3R'(E),7R',10S',11R',12R',16S']]-7,11-二羟基-3-[2-[2-(甲氧亚氨基)-4-噻唑基]-1-甲基乙烯基]-8,8,10,12-四甲基-4,17-二噁二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮;

25 [1S-[1R',3R'(E),7R',10S',11R',12R',16S']]-7,11-二羟基-8,8,10,12-四甲基-3-[1-甲基-2-[2-[(苯甲基)亚氨基]甲基]-4-噻唑基]乙烯基]-4,17-二噁二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮;

[1S-[1R',3R'(E),7R',10S',11R',12R',16S']]-3-[2-(2-乙酰基-4-噻唑基)-1-甲基乙烯基]-7,11-二羟基-8,8,10,12-四甲基-4,17-二噁二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮;

30 [1S-[1R',3R'(E),7R',10S',11R',12R',16S']]-7,11-二羟基-8,8,10,12-四甲基-3-[1-甲基-2-(2-环氧乙基-4-噻唑基)乙烯基]-4,17-二噁二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮;

[1S-[1R', 3R' (E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']] -7, 11-二羧-3-[2-[2-(2-碘乙烯基)-4-噻唑基]-1-甲基乙烯基]-8, 8, 10, 12-四甲基-4, 17-二噁二环[14. 1. 0]十七烷-5, 9-二酮;

5 [1S-[1R', 3R' (E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']] -3-[2-(2-乙炔基-4-噻唑基)-1-甲基乙烯基]-7, 11-二羧-8, 8, 10, 12-四甲基-4, 17-二噁二环[14. 1. 0]十七烷-5, 9-二酮;

[1S-[1R', 3R' (E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']] -7, 11-二羧-8, 8, 10, 12, 16-五甲基-3-[1-甲基-2-[2-[(甲氨基)甲基]-4-噻唑基]-4, 17-二噁二环[14. 1. 0]十七烷-5, 9-二酮;

10 [1S-[1R', 3R' (E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']] -3-[2-[2-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]甲基]-4-噻唑基]-1-甲基乙烯基]-7, 11-二羧基-8, 8, 10, 12, 16-五甲基-4, 17-二噁二环[14. 1. 0]十七烷-5, 9-二酮;

15 [1S-[1R', 3R' (E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']] -3-[2-[2-[(二甲氨基)甲基]-4-噻唑基]-1-甲基乙烯基]-7, 11-二羧基-8, 8, 10, 12, 16-五甲基-4, 17-二噁二环[14. 1. 0]十七烷-5, 9-二酮;

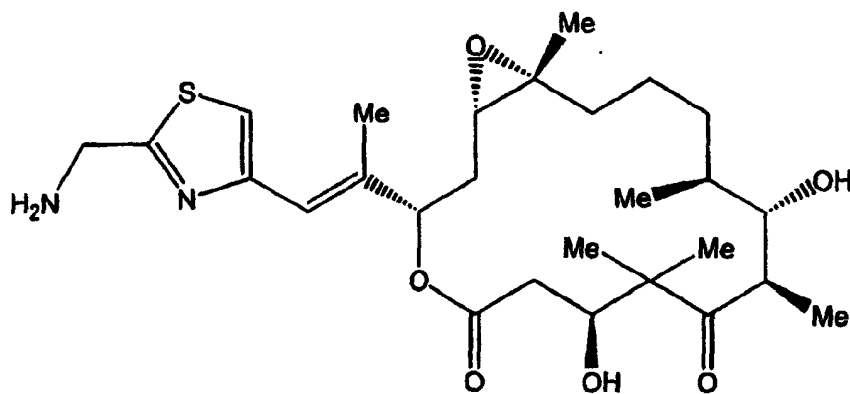
[1S-[1R', 3R' (E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']] -3-[2-[2-[[双(甲氧乙基)氨基]甲基]-4-噻唑基]-1-甲基乙烯基]-7, 11-二羧基-8, 8, 10, 12, 16-五甲基-4, 17-二噁二环[14. 1. 0]十七烷-5, 9-二酮;

20 [1S-[1R', 3R' (E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']] -7, 11-二羧基-8, 8, 10, 12, 16-五甲基-3-[1-甲基-2-[2-[(4-甲基-1-哌嗪基)甲基]-4-噻唑基]乙烯基]-4, 17]-二噁二环[14. 1. 0]十七烷-5, 9-二酮;

25 [1S-[1R', 3R' (E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']] -4-[2-(7, 11-二羧基-8, 8, 10, 12-四甲基-5, 9-二氧代-4, 17-二噁二环[14. 1. 0]十七烷-3-基)-1-丙烯基]-2-噻唑羧酸; 以及

[1S-[1R', 3R' (E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']] -4-[2-(7, 11-二羧基-8, 8, 10, 12-四甲基-5, 9-二氧代-4, 17-二噁二环[14. 1. 0]十七烷-3-基)-1-丙烯基]-2-噻唑羧酸甲酯。

根据本发明, 特别优选的化合物是下式:



此化合物是[1S-[1R', 3R'(E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']] -7, 11-二羟基-8, 8, 10, 12, 16-五甲基-3-[1-甲基-2-(2-氨基甲基-4-噻唑基)乙烯基]-4, 17-二噁二环[14.1.0]十七烷-5, 9-二酮。

上述式I代表的埃坡霉素衍生物是已知化合物。这些化合物和它们的制备方法公开在WO 00/50423。然而迄今一直未得知本发明的埃坡霉素衍生物具有治疗用其它已知化疗剂有抗药性的肿瘤的活性。

下面是用于描述上述的式I化合物的术语。术语“烷基”指任选被取代的具有1个至约20个碳原子，优选1至约7个碳原子的直链或支链饱和和烃基。“低级烷基”指具有1个至约4个碳原子的任选被取代的烷基。

术语“取代烷基”指被取代的烷基，例如被1-4个取代基取代，如卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、烷氧基、环烷氧基、杂环氧基、氧代、烷酰基、芳基、芳氧基、芳烷基、烷酰氧基、氨基、烷氨基、芳氨基、芳烷基、环烷氨基、杂环氨基、二取代氨基，其中氨基上的二取代基选自烷基、芳基、芳烷基、烷酰氨基、芳酰氨基、芳烷酰氨基、取代烷酰氨基、取代芳氨基、取代芳烷酰氨基、硫醇基、烷基硫基、芳基硫基、芳烷硫基、环烷硫基、杂环硫基、烷基硫羰基、芳基硫羰基、芳烷硫羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、芳烷硫磺酰基、磺酰胺(如SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)、取代磺酰胺基、硝基、氰基、羧基、氨基甲酰基(如CONH<sub>2</sub>)、取代氨基甲酰(如CONH烷基、CONH芳基、CONH芳烷基，或氮原子上二个取代基选自烷基、芳基或芳烷基的情况)、烷氧羰基、芳基、取代芳基、胍基和杂环基，如吡啶基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯烷基、吡啶基、嘧啶基等。其中，如上所述，取代基本身可

进一步被取代，这样的进一步取代基选自卤素、烷基、烷氧基、芳基以及芳烷基。在此所述的烷基和取代烷基也用于烷氧基的烷基部分。

术语“链烯基”指任选被取代的不饱和脂肪烃基，具有从1个至大约9个碳原子以及一个或多个双键。取代基可以包括一个或多个如上所述取代烷基的取代基团。

术语“卤素”或“卤”指氟、氯、溴以及碘。

术语“环状体系”指任选被取代的包含1-3环，并且至少在一个环上有至少一个碳碳双键的环状体系。示例的环状体系包括、但是不局限于芳基，或部分或完全不饱和的可任选被取代的杂环体系。

10 术语“芳基”指在环部分具有从大约6个到大约12个碳原子的单环或二环的芳烃基，例如：苯基、萘基、联苯和二苯基，每个芳烃基可以被取代。

术语“芳烷基”指通过烷基连接到更大的基团的芳基，比如苯甲基。

15 术语“取代芳基”指被取代的芳基，例如被1-4个取代基取代，如烷基、取代烷基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、烷氧基、环烷氧基、杂环氧基、烷酰基、烷酰氧基、氨基、烷氨基、二烷氨基、芳烷氨基、环烷氨基、杂环氨基、烷酰氨基、硫醇基、烷基硫基、环烷硫基、杂环硫基、脲基、硝基、氰基、羧基、羧基烷基、氨基甲酰基、烷氧羰基、烷基硫羰基、芳基硫羰基、烷基磺酰基、磺酰胺基、  
20 芳氧基等。取代基可以更进一步被一个或多个基团取代，这些取代基选自卤素、羟基、烷基、烷氧基、芳基、取代烷基、取代芳基和芳烷基。

25 术语“环烷基”指任选被取代的饱和环烃环状体系，优选包含1个至大约3个环，每环大约3至7个碳原子，可以进一步与不饱和的C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>碳环稠合。示例的基团包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环癸基、环十二烷基和金刚烷基。示例的取代基包括一个或多个如上所述烷基，或一个或多个如上所述烷基取代基。

30 术语“杂环”(heterocycle, heterocyclic和heterocyclo)指任选被取代的不饱和、部分饱和、或完全饱和的，芳香族或非芳香族的环状基团，例如4-7页环单环、7-11页二环或10-15页三环，其中在至少一个含碳原子环上有至少一个杂原子。每个杂环基可含有1、2或3个杂原子，其选自氮原子、氧原子和硫原子，氮和硫杂原子也可任选被氧

化，氮杂原子也可以任选被季铵化。杂环基可以连接在任何杂原子或碳原子上。

单环杂环基包括吡咯烷基、吡咯基、吡啶基、吡唑基、oxetanyl、吡唑啉基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、噁唑基、噁唑烷基、异噁唑烷基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、噻唑烷基、异噻唑基、异噻唑烷基、呋喃基、四氢呋喃基、噻吩基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基、2-氧哌嗪基、2-氧哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧氮杂萘基、氮杂萘基、4-哌啶酮基、吡啶基、氮-氧吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、四氢吡喃基、四氢硫代吡喃基、四氢硫代吡喃砜、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉基亚砜、硫代吗啉基砜、1,3-二氧戊环和四氢-1,1-二氧噻吩基、二噁烷基、异噻唑烷基、硫杂环丁烷基、硫杂丙环基、三嗪基以及三唑基等等。

示例的二环杂环基包括苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、奎宁啶基、喹啉基、喹啉基-N-氧化物、四氢异喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、中氮茛基、苯并呋喃基、色酮基、香豆素基、噌啉基、喹啶、吡唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基(如呋喃并2,3-c]吡啶基、呋喃并[3,1-b]吡啶基]或呋喃并[2,3-b]吡啶基)、二氢异吡啶基、二氢喹啉基(如3,4-二氢-4-氧-喹啉基)、苯基异噻唑基、苯基异噁唑基、苯并二嗪基、苯并呋喃基、苯并硫代吡喃基、苯并三唑基、苯基吡唑基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并硫代吡喃基、二氢苯并苯吡喃基、二氢苯并苯吡喃基砜、二氢苯并苯吡喃基、二氢吡啶基、异苯并二氢吡喃基、异二氢吡啶基、1,8-二氮杂萘基、2,3-二氮杂萘基、胡椒基、嘌呤基、吡啶并吡啶基、喹啉基、四氢喹啉基、噻吩并呋喃基、噻吩并吡啶基、噻吩并噻吩基等等。

术语“环状体系”、“杂环”(heterocycle、heterocyclic、heterocyclo)中示例的取代基包括一个或多个如上所述取代烷基或取代芳基的取代基团，和比较小的杂环，如环氧化物、氮丙啶等等。

术语“烷酰基”指-C(0)-烷基。

术语“取代烷酰基”指-C(0)-取代烷基。

术语“杂原子”包括氧、硫和氮。

式I化合物与各种有机和无机酸形成盐。这种盐包括用氯化氢、溴化氢、甲磺酸、羧基乙磺酸、硫酸、乙酸、三氟乙酸、马来酸、苯磺

酸、甲苯磺酸和本领域技术人员所知的各种其它制药技术所用酸制成的盐。通过将式I化合物与当量数的酸反应形成盐，反应在一种可沉淀出盐的介质中进行，或在一种水介质中形成盐，然后蒸发。另外，两性离子（“内盐”）也可包括在此处所用的术语“盐”中，而且在此包括式I化合物的溶剂化物和水合物。

式I化合物可以以多种光学、几何和立体异构体形式存在。当所示化合物在此描述出一种光性方位时，也表示包括本发明全部异构体及其混合物。

认识到上述式I化合物是微管稳定剂。因此它们用于治疗各种癌及其他增生性疾病，这些疾病包括但不限于如下所述疾病：

癌，包括膀胱、乳房、结肠、肾、肝、肺、卵巢、胰腺、胃、宫颈、甲状腺和皮肤癌，包括鳞状细胞癌在内；

淋巴系统的造血瘤，包括白血病、急性淋巴细胞性白血病、急性淋巴瘤母细胞性白血病、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、何杰金淋巴瘤、非何杰金淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤，和Burkett's淋巴瘤；

骨髓系统的造血瘤，包括急性和慢性粒细胞性白血病以及早幼粒细胞性白血病；

间质起源的肿瘤，包括纤维肉瘤和横纹肌肉瘤；

其它肿瘤，包括黑素瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、成神经细胞瘤和神经胶质瘤；

中枢和外周神经系统肿瘤，包括星形细胞瘤、成神经细胞瘤、神经胶质瘤，和许旺氏细胞瘤；

间质起源的肿瘤，包括纤维肉瘤、横纹肌肉瘤和骨肉瘤；

其它肿瘤，包括黑素瘤、着色性干皮病、角化棘皮瘤、精原细胞瘤、甲状腺滤泡癌和畸胎瘤。

在此举出上述适应症，因为不能确定是上述哪一种类型的肿瘤以及其它类型的肿瘤可能证明对肿瘤治疗产生抗药性。“肿瘤治疗”指用在细胞中起到细胞毒素性作用的化疗剂治疗肿瘤。化疗剂的一个例子是紫杉烷族化合物肿瘤药物。例如，已知用紫杉烷化合物治疗肿瘤开始有效的大量病人在经过一个阶段治疗后产生抗药性，而且并不是所有癌症用紫杉烷治疗有作用。实际上，所有肿瘤药物都有此情况。此外，某些疾病，比如已知结肠直肠癌或黑素瘤对紫杉烷治疗有先天的

抗药性。

本发明埃坡霉素化合物是非常有效的细胞毒性剂，在毫微克的低浓度能够杀死癌细胞，在诱导微管蛋白聚合方面的作用大约是紫杉醇的两倍。更重要的是，在对紫杉醇天然不敏感或产生抗药性的人类癌症方面，本发明化合物看来在体外和体内均具有保持其抗肿瘤活性的能力。

本发明埃坡霉素化合物对下列肿瘤但又限于下列肿瘤显示出重要的抗癌活性，这些肿瘤包括：

[1]紫杉醇抗药性-HCT 116/VM46结肠直肠肿瘤(多种药物抗药性，MDR)、Pat-21乳腺癌和Pat-7卵巢癌(临床分离物，抗药性机理未完全明了)、A2780 Tax卵巢癌(微管蛋白突变)；

[2]对紫杉醇不敏感-Pat-26人类胰腺癌(临床分离物)和M5076鼠纤维肉瘤；和

[3]对紫杉醇敏感-A2780卵巢癌、LS174T和HCT人类结肠癌。

此外，式I化合物在免疫受损小鼠或大鼠实验中证明对临床前人类肿瘤异种移植口服有效。口服有效是本发明埃坡霉素衍生物的重要的优点。

因此本发明提供了一种对哺乳动物，尤其是人类的肿瘤治疗方法，所述肿瘤是证明对紫杉烷族肿瘤药物治疗产生抗药性的肿瘤，该方法包括给予本发明的一种有效量的式I结构的埃坡霉素化合物用于治疗。可用如下所述的其它治疗剂以其通常剂量，与本发明埃坡霉素化合物一起使用。这些药物可以先用、同时用或在本发明埃坡霉素化合物服用后使用。

一个本领域普通技术人员可以确定式I代表的埃坡霉素化合物的有效量，示范性的人用剂量是大约0.05到大约200mg/kg/day。此剂量是一般的单剂量，也可以均分剂量给药，因为本发明化合物经口服有效。化合物可以多次的方式给药，如每两天给药五次，或间歇地给药，如每四天给药三次或每八天给药三次。应该理解，对于一个对象，服用的特定剂量和频率可以根据多种因素而改变，包括用药者的年龄、体重、一般健康状况、性别、日常饮食等、非口服时的服用方式、症状的严重程度等。

式I化合物以含对癌症治疗有效量的药物和药物可接受的载体的

5 药物组合物方式服用。这样的组合物中可以包含如下所述的其它治疗剂，并且可以配制，例如：根据众所周知的药物配方技术和/或可接受的制药实践，使用常规的固体或液体载体或稀释剂，以及适于服用要求的药物添加剂类型（例如赋形剂、粘合剂、防腐剂、稳定剂、矫味剂等等）。

10 式I化合物可以任何合适的方法服用，例如口服，如以片剂、胶囊剂、颗粒剂或粉末的形式；舌下给药；口含方式给药；不经胃肠道给药，比如皮下、静脉内、肌内给药或胸骨内注射，或输液方法（如以含水或非水溶液或悬浮的无菌注射溶液）；经鼻给药，如吸入喷雾；局部  
15 给药，如以乳膏剂或软膏形式；或直肠给药，如用栓剂形式；以含无毒的、药物可接受的载体或稀释剂的剂量单位配方方式。本发明化合物可以采用适于速释或缓释的形式。通过利用适当的含本发明化合物的药物组合物可以达到速释或缓释，特别是通过利用某些装置，如皮下植入物或渗透泵可达到缓释效果。本发明化合物还可以微脂粒形式服用。

20 本发明埃坡霉素衍生物适当的剂型包括但不限于口服有效的每一单位剂量含大约5-500mg式I化合物的组合物，如片剂、胶囊剂、溶液或悬浮液，或局部方式（式I化合物重量的约0.01%~约5%，每日治疗1-5次）。它们可以以常规的方式与生理上可接受的载体、赋形剂、粘合剂、防腐剂、稳定剂、矫味剂等混合，或与外用药的载体混合。式I化合物还可以是配制为经胃肠道外用药的组合物，如无菌溶液或悬浮液。可用大约0.1mg-大约500mg的式I化合物与一种生理可接受的载体、赋形剂、粘合剂、防腐剂、稳定剂等，正如所要求的以可接受的制药实践制备成单位剂量形式。在这些组合物或制剂中，活性物质的量优选在  
25 指定剂量的范围内。

30 示例的口服组合物包括悬浮液，例如可以含起疏松作用的微晶纤维素；海藻酸或海藻酸钠作为助悬剂；甲基纤维素作为增粘剂；以及本领域技术已知的甜味剂或调味剂；速释片可以包含例如：微晶纤维素、磷酸二钙、淀粉、硬脂酸镁和/或乳糖和/或其它赋形剂、粘合剂、填料、崩解剂、稀释剂以及本领域技术已知的润滑剂。可以应用的示例的形式是模制片、压制片或冻干的片剂。示例的组合物包括用速溶的稀释剂，如甘露醇、乳糖、蔗糖和/或环糊精配制的本发明化合物。

还包括高分子量赋形剂,如纤维素(Avicel)或聚乙二醇(PEG)。这种配制剂可能同时包括产生粘合性的赋形剂,如羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羧基甲基纤维素钠(SCMC)、马来酞共聚物(如Gantrez)和控释剂,如聚丙烯酸共聚物(如卡巴浦尔934)。也可加入润滑剂、助流剂、矫味剂、着色剂和稳定剂,便于成型和使用。

示范性的鼻喷雾剂或吸入剂包括生理盐水溶液,可以含有例如苯甲醇或其它适当的防腐剂、吸收促进剂,以提高生物利用度,和/或本领域已知的其它增溶或分散剂。

示范性的胃肠外用药物组合物包括可注射的溶液或悬浮液,含有例如,适当的无毒胃肠外用药物可接受的稀释剂或溶剂,如Cremophor®(聚氧乙烯化蓖麻油表面活性剂)、甘露醇、1,3-丁二醇、水、Ringer溶液、Ringer乳酸盐溶液、等渗氯化钠溶液,或其它适当的分散剂或湿润剂及助悬剂,包括合成的甘油一酯或二酯,以及包括油酸在内的脂肪酸。示范性的直肠用组合物包括栓剂,可含有例如适当的非刺激性赋形剂,比如可可脂、合成甘油酯或聚乙二醇,这些赋形剂在常温下为固体,但在直肠腔内液化和/或溶解,释放出药物。

本发明的化合物可以单独服用,或与其它化疗剂或抗癌剂和细胞毒性剂和/或治疗对癌症或者其它增生性疾病有用的治疗方法结合使用。尤其有用的是抗癌药和细胞毒性药物联合使用,其中所选的第二种药以不同的方式或在不同的细胞周期如S期发生作用,而本发明的式I化合物是在G<sub>2</sub>-M期发挥作用。抗癌剂和细胞毒性剂包括但是不局限于:烷基化剂,比如氮芥类、烷基磺酸酯、亚硝基脲、吡丙啶和三氮烯;抗代谢物,如叶酸拮抗物、嘌呤类似物和嘧啶类似物;抗生素,如蒽环类抗生素、争光霉素、丝裂霉素、更生霉素和普卡霉素;酶,如左旋天冬酰胺酶;法呢基蛋白质转移酶抑制剂;激素类药物,如糖皮质激素、雌激素类/抗雌激素类、雄激素类/抗雄激素类、孕酮和黄体生成素释放激素拮抗剂、奥曲肽醋酸盐;微管破裂剂,如海鞘素类或它们的类似物以及衍生物;埃坡霉素A-F或它们的类似物或衍生物;植物衍生物,如长春花生物碱、表鬼臼脂素,以及拓扑异构酶抑制剂;异戊二烯基-蛋白质转移酶抑制剂;以及其他药物,如羟基脲、甲基苄胍、米托坦、六甲基蜜胺、铂配位络合物,如顺铂以及卡铂;及其他药物用作抗癌和细胞毒性药物,如生物应答改性剂、生长因子;免疫调节剂

和单克隆抗体。本发明化合物还可用于与放射疗法结合。

式I化合物还可与其它治疗药物同时配制或服用，这些药物的选择是根据与上述疾病症状有关的治疗。例如本发明的化合物可与防止恶心、超敏性和胃刺激的药物一同配制，如止吐药、H<sub>1</sub>和H<sub>2</sub>抗组胺剂。

5 当与本发明的化合物联合使用时，上述治疗剂的用量可以参考Physicians' Desk Reference (PDR)中指出的用量，或由本领域普通技术人员确定用量。

举出下列实例，为更进一步说明本发明，而不是做出任何限制。

### 10 实施例

[1S-[1R', 3R'(E), 7R', 10S', 11R', 12R', 16S']] -7, 11- 二 羧 -  
8, 8, 10, 12, 16-五甲基-3-[1-甲基-2-(2-氨基甲基-4-噻唑基)乙烯基]-  
4, 17-二噁二环[14.1.0]十七烷-5, 9-二酮 (BMS-310705)。

15 本发明化合物给啮齿类动物服用，或以1:9乙醇/水，或者以1:1:8 Cremophor®/乙醇/水的浓度。胃肠外用药的最终稀释液是在使用一个小时之前用水制成的。最终口服稀释液用0.25M磷酸钠缓冲液制成(pH 8.0)。将紫杉醇溶于乙醇和Cremophor®各半(50/50)的混合溶剂中，并保持在4℃。最终稀释液制备后立即注射，以防止不合需要的沉淀出现。

20 肿瘤细胞系：将HCT 116人类癌细胞和HCT116/V/M46细胞保存在McCoy培养基中和10%热灭活的胎牛血清中。A2780人类卵巢癌细胞和A2780Tax细胞保持在IMEM和10%热灭活的胎牛血清中。此紫杉醇抗药性细胞系不超表达P-糖蛋白，但在β微管蛋白2的M40同种型有点突变。由此抗药性细胞分离出的纯化微管蛋白是难于用紫杉醇聚合的，所以被  
25 认为是因为对这种药物具有抗药性，并且同时对微管解聚剂如长春花碱敏感。所有其它细胞系都保存在加有10%热灭活胎牛血清的RPM11640培养基中。

30 细胞毒性试验：体内细胞毒性用肿瘤细胞做试验，以四唑氮法为基础，于492nm进行比色测定。在加入药物24小时之前，接种细胞。加入试剂后与系列稀释受试化合物一起温育72小时。再温育3小时后进行测定。结果以半数细胞中毒浓度(IC<sub>50</sub>值)表示。

克隆源性细胞群落-形成试验：用菌落形成试验体外评估受试化合

物和紫杉醇杀死克隆源性肿瘤细胞(能不确定地分裂形成群落细胞)所需的效力。测定杀死90%的克隆源性癌细胞需要的浓度(IC<sub>90</sub>)。

微管蛋白聚合试验:用公开的方法评估受试化合物和紫杉醇聚合从小牛脑分离的微管蛋白的效力。有效浓度(EC<sub>0.01</sub>)被定义为能诱导光密度(OD)起始斜率0.010D/分钟的插入浓度,用下式计算:EC<sub>0.01</sub> = 浓度/斜率。EC<sub>0.01</sub>值表示为由3种不同浓度获得的带有标准差的均值。

体内抗癌试验:使用下列人类肿瘤:卵巢A2780、卵巢A2780Tax和Pat-7(从对紫杉醇产生抗药性的患者的卵巢肿瘤组织活检中得到);和Pat-26胰腺癌(从肝转移组织活检中得到)。将人类肿瘤异种移植物保持在Ba1b/c nu/nu裸鼠体内。将从供体小鼠获得的肿瘤片段皮下植入适当的小鼠品系进行肿瘤转染。所有用于效果测试的肿瘤植入物都是在皮下的(sc)。在实验开始时,集中处理需要检测有意义反应(6-8)的所需若干动物,用13号规格的套管注射器将肿瘤片段(约50mg)植入皮下。为早期肿瘤的治疗,在将动物分为多种治疗组和对照组之前集中处理。为治疗有晚期肿瘤的动物,使肿瘤长到预先确定的大小(排除肿瘤外面范围),并将动物均匀分成多种治疗组和对照组。每个动物的治疗是以个体体重为基础的。每日检查治疗组动物的治疗相关毒性/死亡率。每组动物在开始治疗之前称重(Wt1),然后于最后一次剂量治疗后再称重(Wt2)。体重之差(Wt2-Wt1)是治疗相关毒性的一个指标值。

用卡钳每周两次测量肿瘤,直到达到预先确定的0.5g或1.0g的“目标”大小,以此确定肿瘤反应。肿瘤重量(毫克)用下式估算:

$$\text{肿瘤重量} = (\text{长度} \times \text{宽度}^2) / 2$$

最大耐受剂量(MTD)定义为超过此的剂量水平则发生过高的毒性(如受试动物死亡1个以上)。MTD往往相当于最适剂量(OD)。在OD描述活性。肿瘤达到目标大小之前期满的治疗组小鼠被认为具有药物毒性。没有一个对照组小鼠期满时肿瘤小于目标大小。超过一个因药物毒性死亡的试验组被认为有过量毒性的治疗,它们的数据不包括化合物抗癌效力的估价之内。

肿瘤反应终点用肿瘤生长延迟(T-C值)的术语表示,T-C值定义为治疗组的肿瘤(T)与对照组的肿瘤(C)相比达到预定目标大小需要的时差(天数)。在研究终止的时候无可检出的肿瘤,则将肿瘤定义为“治愈”;研究终止和药物治疗结束之间的间隔始终超过肿瘤体积倍增时

间的10倍。所有治疗组和对照组的大小一般由8只小鼠组成。用Gehan总结出的Wilcoxon检验法对反应数据进行统计学分析。

5 体外抗癌细胞细胞毒性：如图1所示，结果证明受试化合物具有广谱体外抗肿瘤细胞系活性。在8个受试细胞系中，7个 $IC_{50}$ 值范围在0.9nM-3.5nM。高多抗药性(MDR)结肠肿瘤系HCT/VM46的 $IC_{50}$ 值为11.9nM。应注意受试药物基本上克服了这些细胞的MDR。这可以从紫杉醇抑制细胞生长50%所需的浓度比(R/S或抗药性比)在抗药性细胞系对敏感HCT 116细胞系是155倍，而受试化合物仅12.8倍看出。

10 细胞毒性-微管蛋白聚合机理：埃坡霉素的细胞毒性活性如同紫杉烷的一样，已经与导致在G2/M过渡时有丝分裂停滞的微管稳定有关。在这点上受试化合物的作用大约是紫杉醇的2.5倍以上。4个埃坡霉素化合物的微管蛋白聚合作用见如下表1。

表1 四种与紫杉醇相比较埃坡霉素的肿瘤聚合能力

类似物	聚合能力, $EC_{0.01}$ ( $\mu$ M)	类似物/紫杉醇 聚合能力比
BMS-310705	7.4	1.7
BMS-247550	3.5	0.4
BMS-212188 (埃坡霉素A)	2.0	0.4
BMS-205535 (埃坡霉素B)	1.8	0.3

15 表1中类似物的结构见图5。

20 胃肠外投药的抗肿瘤活性：用五种已知对紫杉醇表现抗药性特性的人类肿瘤异种移植物评价受试化合物。肿瘤模型(见表2)如下：临床得出的紫杉醇抗药性Pat-7卵巢癌；A2780Tax卵巢癌异种移植物(突变的微管蛋白)；HCT116/VM46人类结肠癌异种移植物-多药抗药性(MDR)；临床得出的紫杉醇抗药性Pat-21乳癌模型；和Pat-26人类胰腺癌模型。受试的本发明化合物保持其抗肿瘤活性并且比紫杉醇活性更强。这些结果见图2和3及表3。

表2 肿瘤模型特征

	肿瘤	组织学	紫杉醇敏感性	抗药性机理
人类	Pat-7	卵巢	抗药性 <sup>1</sup>	MDR, MRP <sup>2</sup>
	A2780Tax	卵巢	抗药性	微管蛋白突变
	HCT 116/VM46	结肠	抗药性	MDR
	Pat-21	乳房	抗药性 <sup>1</sup>	未知
	Pat-26	胰腺	难于治疗	未知

<sup>1</sup>对TAXOL具有临床抗药性

<sup>2</sup>MRP = 多药抗药性相关蛋白

5 表3 BMS-310705和紫杉醇对紫杉醇抗药性肿瘤临床的抗肿瘤活性

肿瘤	实验号	BMS-310705			BMS-247550 LCK <sup>2</sup>	紫杉醇 <sup>3</sup> LCK <sup>2</sup>	
		给药途径 方案	OD <sup>1</sup> (mg/kg)	LCK <sup>2</sup>			
人类 肿瘤 在 裸 鼠	Pat-7	14	静脉注射, q4dx3	8	2.4	1.8	0.8
	A2780 Tax	13	静脉注射, q4dx3	10	3.6	3.5	0.8
	HCTVM46	40	静脉注射, q4dx3	7.5	1.5	1.3	0.55
	Pat-21	717	静脉注射, q4dx3; 37, 66	9	>4. 1	3.9	0.3
	Pat-26	968	静脉注射, q4dx3	10	1.2	(1.2)	0.4

<sup>1</sup>OD最佳剂量或最大耐受剂量(MTD)。

<sup>2</sup>LCK在最大耐受剂量(MTD)时总对数细胞杀灭率,如无活性时为最高剂量。

<sup>3</sup>在分别研究中紫杉醇所得的结果。

10

进行配方试验,以观察所用载体的效果。因为受试化合物是稳定的并且高度水溶性的,将单纯溶液的效果与相同浓度的受试药物在如上所述的Cremophor®/乙醇/水的载体中进行了对比。未发现差异。

经口服药的抗肿瘤活性: 由于受试化合物在中性pH比在低pH中更稳定, 用pH缓冲载体 (0.25m磷酸钾, pH 8.0) 评价其口服 (PO) 效果。如图4所示, 每4天3次服用, 口服受试化合物对抗Pat-7人类卵巢癌肿模型是高活性的。如下表4所示, 在其MTD下, 口服受试化合物得到 2.4LCK。不能用紫杉醇进行比较, 因为紫杉醇经口服途径是无活性的。

表4 口服BMS-310705和静脉注射BMS-247550的抗肿瘤活性

肿瘤	实验号	BMS-310705 (PO)			BMS-247550 LCK <sup>2</sup>
		给药途径 方案	OD <sup>1</sup> (mg/kg)	LCK <sup>2</sup> (治愈/总数)	
Pat-7	18	PO, q4dx3	90	2.4	1.9

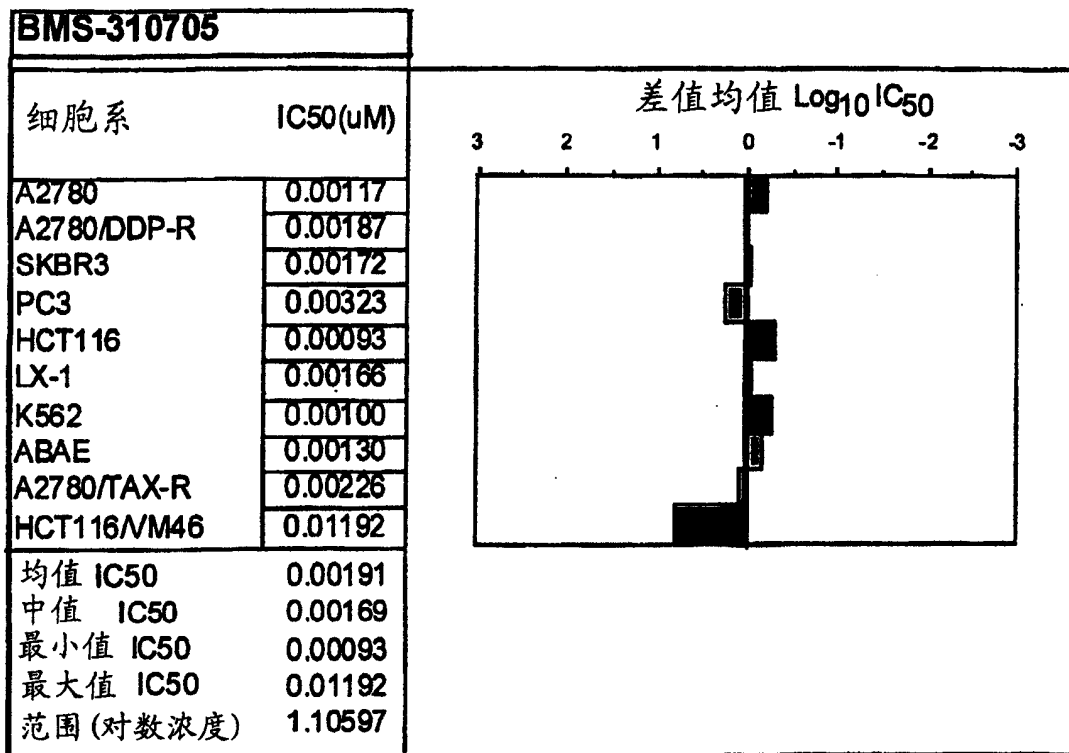
<sup>1</sup>OD最佳剂量或最大耐受剂量 (MTD)。

<sup>2</sup>LCK总对数细胞杀灭率。

10

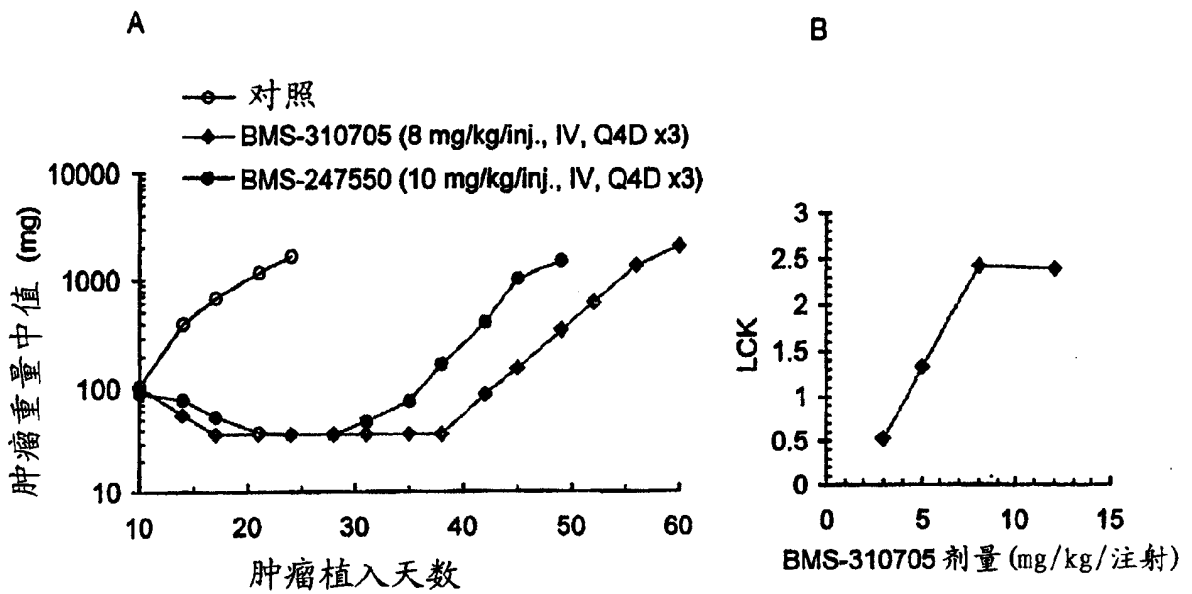
从上述体外实验数据看出, 受试化合物在对紫杉醇产生抗药性的癌细胞中保持其抗肿瘤活性, 无论是否通过MDR P-糖蛋白超表达或微管蛋白突变。在此研究中, 体内证据表明, 在对五种紫杉醇抗药性肿瘤评价中, 受试化合物已清楚地证明具有抗癌活性。

15 受试化合物优于原型紫杉烷的另一优点是口服有效, 口服时具有相当于静脉注射药物产生的抗癌活性。



BMS-31075对8种肿瘤细胞系的细胞毒性谱。右侧是柱状图，左栏中从上到下列出细胞系的IC50值。

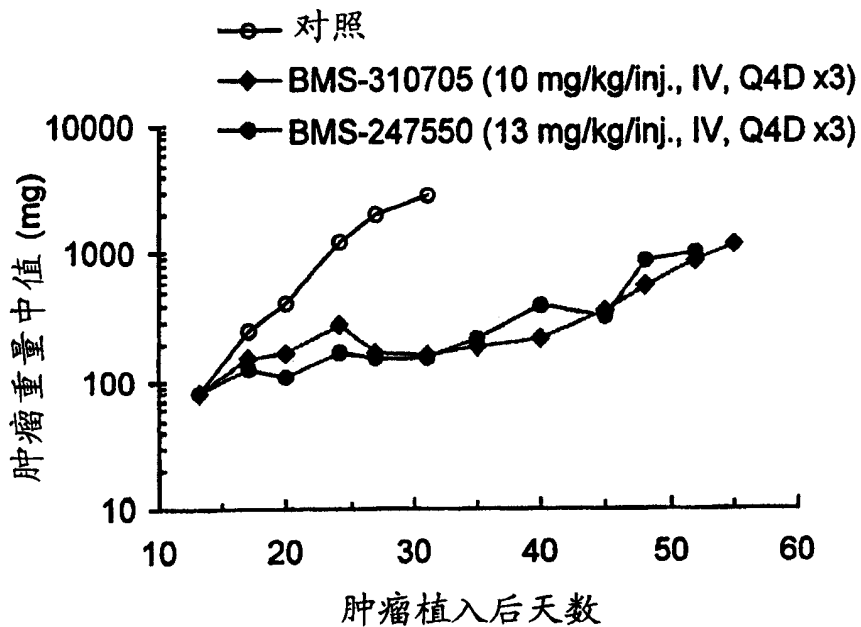
图 1



(A) 在Pat-7人类卵巢癌模型中静脉注射BMS-31075和静脉注射BMS-247550的抗癌活性比较。化合物以指示剂量用药，从植入瘤开始10天后每4天共3次给药 (Q4D × 3; 10)，每个数据点代表8只小鼠的瘤重中值。

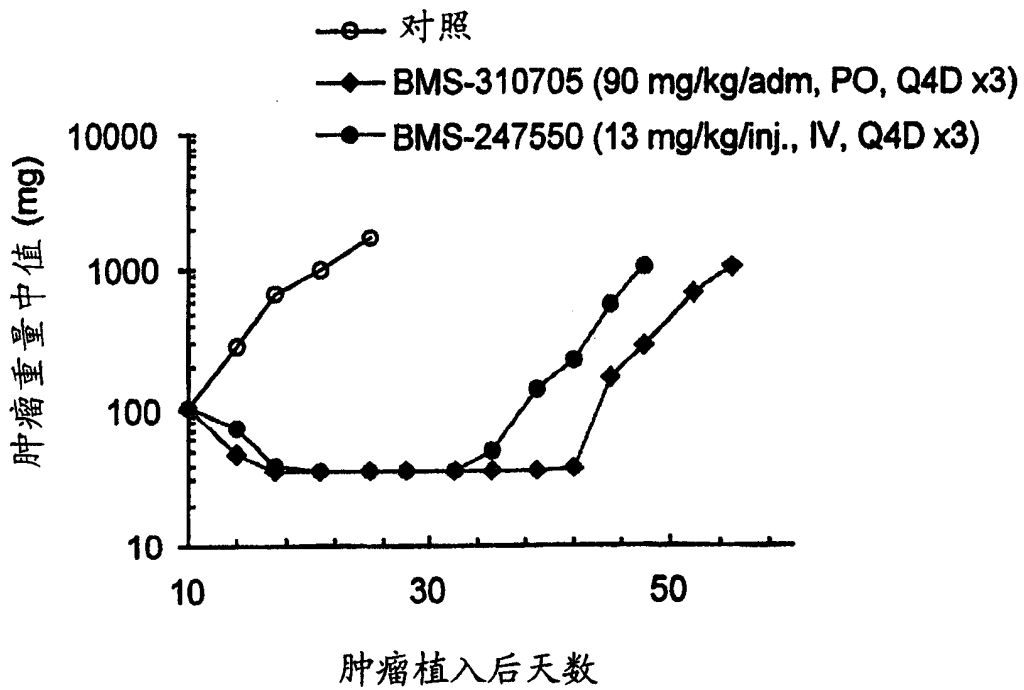
(B) 是BMS-31075在Pat-7肿瘤模型中的剂量-反应关系。

图 2



口服BMS-31075和静脉注射BMS-247550对A2780Tax人类卵巢癌模型的抗癌活性比较。化合物以指示剂量用药，从植入瘤开始13天后每4天共3次给药(Q4D×3;13)，每个数据点代表8只小鼠的瘤重中值。

图 3



在Pat-7人类卵巢癌模型口服BMS-31075和静脉注射BMS-247550的抗癌活性比较。化合物以指示剂量用药，从植入瘤开始10天后每4天共3次给药（Q4D×3; 10），每个数据点代表8只小鼠的瘤重中值。

图 4

