[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int.Cl[7]
C07D305/14
A61K 31/335

[12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 93121690.7

[45]授权公告日 2000 年 8 月 16 日

[11]授权公告号 CN 1055467C

[22]申请日 1993.12.9 [24]颁证日 2000.5.25

[21]申请号 93121690.7

[30]优先权

[32]1992.12.9 [33]FR [31]9214813

[73]专利权人 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·玻查德 J·D·玻尔萨特

A·科莫肯

[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 杜京英

[56]参考文献

EP0253738A1	1988. 1.20	C07D305/14
EP0400971A2	1990. 1. 5	C07D305/14
US487399	1989.10.24	C07C35/37
US5015744	1991. 5.14	C07D305/00
WO92/09589	1992. 6.11	C07D305/14

J. MED. CHEM, VOL. 34 1991. 1. 1 F. GUERITTE－VOEGGLEIN ER AL

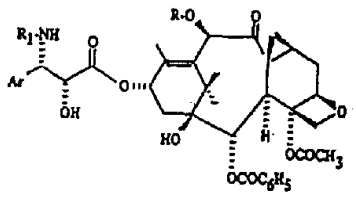
审查员 冯吾战

权利要求书 10 页 说明书 36 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 紫杉类化合物、其制备以及含有它们的药物组合物

[57]摘要

新的通式(Ⅰ)紫杉类化合物，其制备以及含有它们的药物组合物，在通式(Ⅰ)中：Ar 代表芳基，R 代表氢原子或乙酰基、烷氧基乙酰基或烷基，R_1代表苯甲酰基或式 R_2－O－CO－基团，其中 R_2代表任意取代的烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烯基、二环烷基、苯基或杂环基。新的通式(Ⅰ)的产物具有显著的抗肿瘤活性。

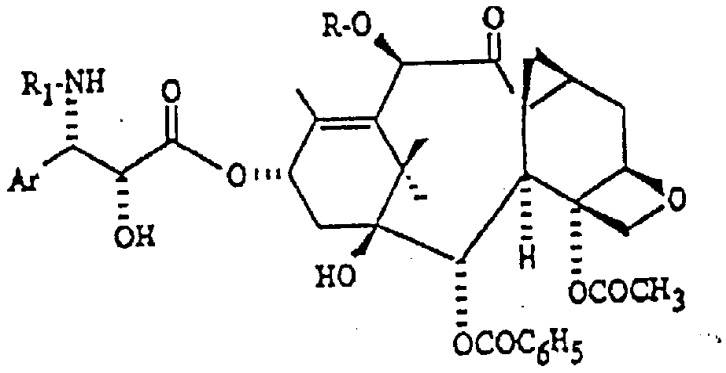


(Ⅰ)

ISSN1008－4274

权　利　要　求　书

1.通式（Ⅰ）紫杉类化合物：



(I)

其中：

R代表氢原子、乙酰基、烷氧基乙酰基或含1－8个碳原子的烷基，

R_1代表苯甲酰基或基团R_2－O－CO－其中R_2代表：

含有1－8个碳原子的直链或支链烷基、含有2－8个碳原子的链烯基、含有3－8个碳原子的炔基、含有3－6个碳原子的环烷基、含有4－6个碳原子的环烯基或含有7－11个碳原子的二环烷基，这些基团被一个或多个相同或不同的取代基任意地取代，取代基选自：卤原子、羟基、含有1－4个碳原子的烷氧基、其中各烷基部分含有1－4个碳原子的二烷基氨基、哌啶子基、吗啉代、在4位上被含有1－4个碳原子的烷基或被其烷基部分含有1－4个碳原子的苯基烷基任意取代的1－哌嗪基，含有3－6个碳原子的环烷基，含有4－6个碳原子的环烯基、苯基、氰基、羧基、或其烷基部分含有1－4个碳原子的烷氧羰基，

或者被一个或多个原子或基团任意取代的苯基，这些原子或基团相同或不同并选自含有1－4个碳原子的烷基或含有1－4个碳原子的烷氧基，

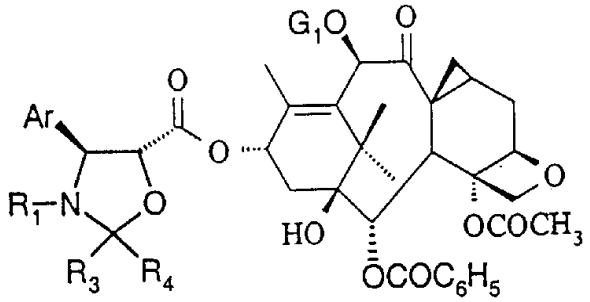
或者被一个或多个含有1－4个碳原子的烷基任意取代的饱和或不饱和的5－或6－元含氮杂环基，

其中环烷基、环烯基或二环烷基可进一步被一个或多个含有1－4个碳原子的烷基任意取代，

Ar代表被一个或多个原子或基团任意取代的苯基或α－或β－萘基，原子或基团选自卤原子、烷基、链烯基、炔基、芳基、芳烷基、烷氧基、烷硫基、芳氧基、芳硫基、羟基、羟烷基、巯基、甲酰基、酰基、酰氨基、芳酰氨基、烷氧羰基氨基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、二烷基氨基甲酰基、氰基、硝基和三氟甲基，其中烷基或其他基团的烷基部分含有1－4个碳原子、链烯基和炔基含有2－8个碳原子、芳基是苯基或α－或β－萘基，或者另外Ar代表含有一个或多个相同或不同且选自氮、氧或硫的原子的5元芳杂环基，它可被一个或多个相同或不同的取代基任意取代，取代基选自卤原子、含有1－4个碳原子的烷基、含有6－10个碳原子的芳基、含有1－4个碳原子的烷氧基、含有6－10个碳原子的芳氧基、氨基、含有1－4个碳原子的烷基氨基、各烷基部分含有1－4个碳原子的二烷基氨基、其酰基部分含有1－4个碳原子的酰氨基、含有1－4个碳原子的烷氧羰基氨基、含有1－4个碳原子的酰基、其芳基部分含有6－10个碳原子的芳基羰基、氰基、羧基、氨基甲酰基、其烷基部分含有1－4个碳原子的烷基氨基甲酰基、各烷基部分含有1－4个碳原子的二烷基氨基甲酰基、或其烷氧基部分含有1－4个碳原子的烷氧羰基。

2.根据权利要求1的衍生物，其中R代表氢原子或乙酰基、烷氧基乙酰基或含1－8个碳原子的烷基，R_1代表苯甲酰基或基团R_2－O－CO－其中R_2代表叔丁基，Ar代表苯基。

3.制备权利要求1或2产物的方法，该方法包括从下式化合物开始：

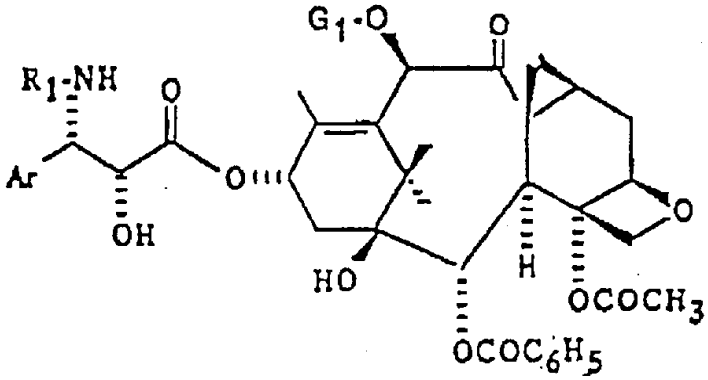


II

其中Ar、R_1如权利要求1或2中所定义，R_3和R_4相同或不同，代表氢原子或含1-4个碳原子的烷基或其烷基部分含有1-4个碳原子的芳烷基或任意取代的芳基，或者R_3代表含有1－4个碳原子的烷氧基或三卤代甲基或被三卤代甲基取代的苯基，R_4代表氢原子，或者R_3和R_4与和它们相连的碳原子一起形成4－7元环，G_1代表氢原子或乙酰基、烷氧基乙酰基或含1－8个碳原子的烷基或羟基保护基，

其中：

1）当R_3代表氢原子或含有1－4个碳原子的烷氧基或任意取代的芳基，R_4代表氢原子时，在酸性介质中处理式（II）化合物，得到式（III）化合物：

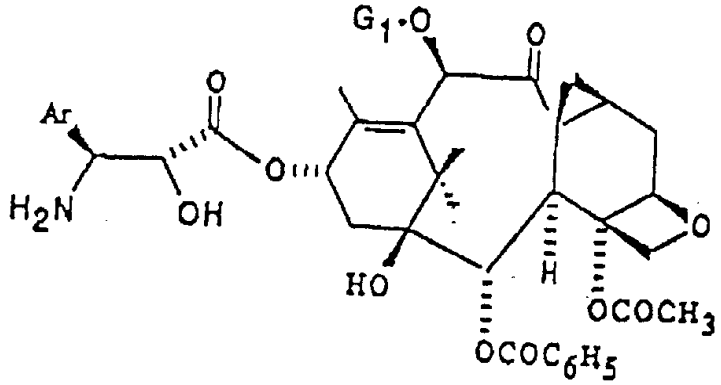


III

其中Ar，R_1如权利要求1或2中所定义，G_1如上所定义，然后用氢原子置换保护基G_1，并分离所得产物；

2）当R_3和R_4可相同或不同代表含有1－4个碳原子的烷基，或其中烷基部分含有1－4个碳原子的芳烷基，或任意取代的芳基，或者R_3代表三卤代甲基或被三卤代甲基取代

的苯基，R4代表氢原子，或者R3和R4与和它们相连的碳原子一起形成4－7元环时，将式（II）化合物在酸性介质中处理转变成下式化合物：



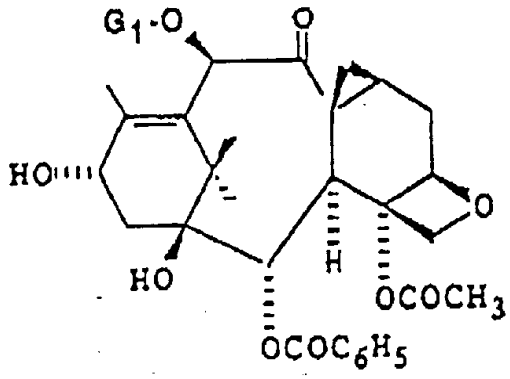
Ⅳ

其中Ar如权利要求1或2中定义，G1如上定义，式（IV）化合物用苯甲酰氯或如下通式的反应活性衍生物酰基化：

$R_2-O-CO-X$　　（X）

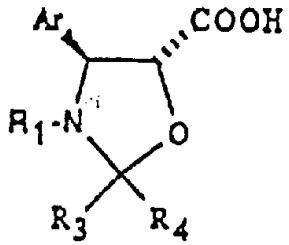
其中R_2如权利要求1或2中定义，X代表卤原子或基团－O－R_2或－O－CO－O－R_2，然后用氢原子置换保护基G_1，并分离所得产物。

4.根据权利要求3的方法，其特征在于式（II）化合物是通过用通式（VII）酸酯化通式（VI）的产物获得的：



(VI)

式（VI）中G_1如权利要求3中所定义，



(VII)

式（VII）中Ar和R_1如权利要求1或2中定义，R_3和R_4如权利要求3中所定义。

5.根据权利要求4的方法，其特征在于酯化是使用游离酸进行，该反应是在选自碳化二亚胺和反应活性碳酸酯的缩合剂，选自氨基吡啶的活化剂存在下在选自醚、酯、酮、腈、脂肪烃、卤代脂肪烃和芳香烃的有机溶剂中在温度－10至90℃下进行。

6.根据权利要求4的方法，其特征在于酯化是使用酸酐在选自氨基吡啶的活化剂存在下在选自醚、酯、酮、腈、脂肪烃、卤代脂肪烃和芳香烃的有机溶剂中在0－90℃下进行。

7.根据权利要求4的方法，其特征在于酯化是用可任意现场制备的卤化物或与脂肪酸或芳香酸形成的酸酐进行的，该反应在选自脂肪叔胺的碱存在下在选自醚、酯、酮、腈、脂肪烃、卤代脂肪烃和芳香烃的有机溶剂中在0－80℃下进行。

8.根据权利要求3（1）的方法，其特征在于酸处理是使用无机酸或有机酸在有机溶剂中在温度－10至60℃下进行。

9.根据权利要求8的方法，其特征在于酸选自盐酸、硫酸、乙酸、甲磺酸、三氟甲磺酸和对甲苯磺酸，可以单独使用或以其混合物形式使用。

10.根据权利要求8的方法，其特征在于溶剂选自醇、醚、酯、卤化脂肪烃、芳香烃和腈。

11.根据权利要求3的方法，其特征在于当保护基G_1代

表2，2，2－三氯乙氧基羰基或2－（2－三氯甲基丙氧基）羰基时，其被氢原子置换的反应是使用可任意与铜结合的锌在乙酸存在下在温度20－60℃下进行，或者使用无机酸或有机酸如盐酸或乙酸在含有1－3个碳原子的脂肪醇或脂肪酯如乙酸乙酯、乙酸异丙酯或乙酸正丁酯的溶液中在任意与铜结合的锌存在下进行，当G_1代表烷氧乙酰基时，其被氢原子置换的反应是在碱性介质中使用在含水醇介质中的氨且在温度接近20℃下进行处理，或使用卤化锌在甲醇中在温度接近20℃下进行处理。

12.根据权利要求3（2）的方法，其特征在于酸处理是使用无机酸或有机酸在有机溶剂中在温度0至50℃下进行。

13.根据权利要求12的方法，其特征在于酸选自盐酸、硫酸和甲酸。

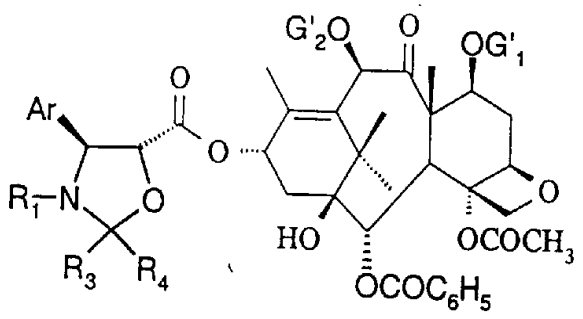
14.根据权利要求12的方法，其特征在于溶剂选自含有1－3个碳原子的醇。

15.根据权利要求3（2）的方法，其特征在于酰化是在惰性有机溶剂中在无机碱或有机碱的存在下进行。

16.根据权利要求15的方法，其特征在于惰性有机溶剂选自酯和卤代脂肪烃。

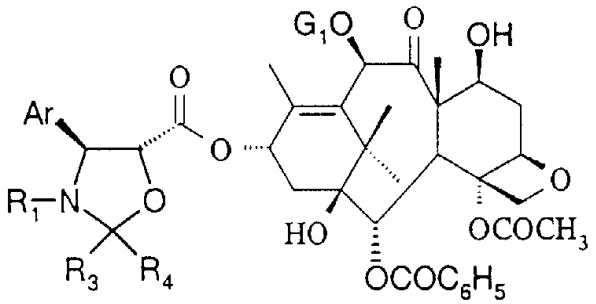
17.根据权利要求14、15、或16之一的方法，其特征在于反应是在温度0－50℃下进行。

18.根据权利要求3的方法，其特征在于式II化合物是从下式化合物按如下方法制得的：



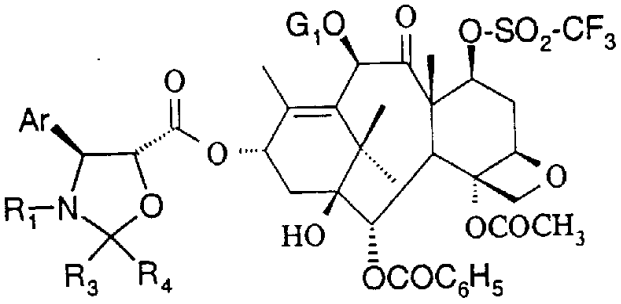
其中Ar、R_1、R_3、R_4如上所定义，G′ 1代表羟基保护基，G′ 2代表乙酰基或含1－6个碳原子的烷氧乙酰基或羟基保护基，

用氢原子置换保护基G_1′和可能的G_2′，用三氟甲磺酸衍生物处理所得化合物，得到下式化合物：



其中Ar、R_1、R_3、R_4、G_1如上所定义，

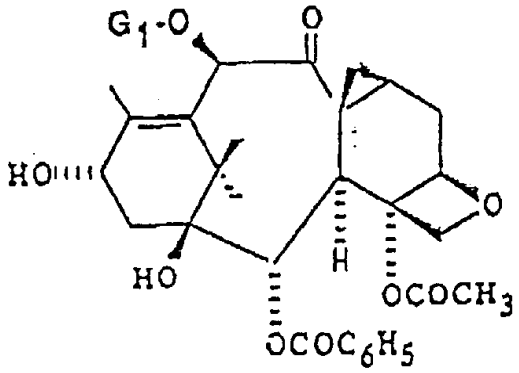
得到下式化合物：



其中Ar、R_1、R_3、R_4、G_1如上所定义，

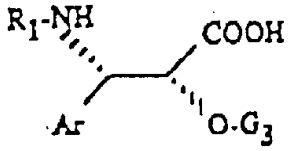
然后用碱金属卤化物、碱金属叠氮化物或季铵盐或碱金属磷酸盐处理所得化合物，得到式（II）化合物。

19.制备权利要求1或2的产物的方法，其特征在于用通式（XXVI）酸或其活化的衍生物酯化通式（VI）的产物：



(VI)

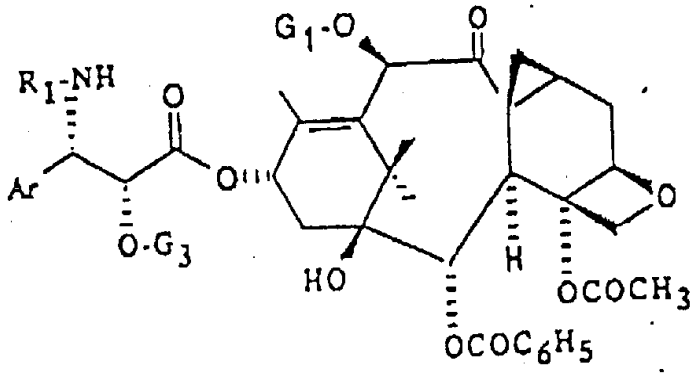
式（VI）中G_1代表氢原子或乙酰基或羟基保护基，



(XXVI)

式（XXVI）中Ar和R_1如权利要求1或2中定义，G_3代表羟基保护基，

从而得到如下通式的产物：



其中Ar、R_1、G_1和G_3如上定义，其保护基G_1和任意的G_1可被氢原子置换，分离得到的产物。

20.根据权利要求19的方法，其特征在于酯化是使用游离酸进行，该反应是在选自碳化二亚胺和反应活性碳酸酯的缩合剂，选自氨基吡啶的活化剂存在下在选自醚、酯、酮、腈、脂肪烃、卤代脂肪烃和芳香烃的有机溶剂中在温度－10至90℃下进行。

21.根据权利要求19的方法，其特征在于酯化是使用酸酐在选自氨基吡啶的活化剂存在下在选自醚、酯、酮、腈、脂肪烃、卤代脂肪烃和芳香烃的有机溶剂中在0－90℃下进行。

22.根据权利要求19的方法，其特征在于酯化是用可任意现场制备的卤化物或与脂肪酸或芳香酸形成的酸酐进行，该反应在选自脂肪叔胺的碱存在下在选自醚、酯、酮、腈、脂肪烃、卤代脂肪烃和芳香烃的有机溶剂中在温度0－80℃下进行。

23.根据权利要求19的方法，其特征在于当G_1和G_3代表2，2，2－三氯乙氧基羰基或2－（2－三氯甲基丙氧基）羰基时，保护基G_1和G_3被氢原子的置换是通过使用可任意与铜结合的锌处理，在乙酸存在下在温度30－60℃下进行，或者用无机或有机酸如盐酸或乙酸在含有1－3个碳原子的脂肪醇或脂肪酯如乙酸乙酯、乙酸异丙酯或乙酸正丁酯的溶液中在可任意与铜结合的锌存在下进行，当G_1代表甲硅烷基化基团或缩醛基团时，其被氢原子的置换是通过在酸性介质如盐酸在含有1－3个碳原子的脂肪醇中的溶液或氢氟酸水溶液中处理在温度0－40℃下进行，接着进行保护基G_1的置换，该置换是通过用任意与铜结合的锌的处理在乙酸存在下在温度30－60℃下进行，或者用无机或有机酸如盐酸或乙酸在含有1－3个碳原子的脂肪醇或脂肪酯如乙酸乙酯、乙酸异内酯或乙酸正丁酯的溶液中在可任意与铜结合的锌存在下进行，当G_1代表烷氧基乙酰基时，其置换是在碱性介质中使用在含水醇介质中的氨且在温度接近20℃下进行处理，或使用卤化锌在甲醇中在温度接近20℃下进行处理。

24.根据权利要求19的方法，其特征在于当G_3代表基团$-CH_2-Ph$时，该基团被氢原子的置换是通过氢解进行，然后在权利要求28的条件下进行保护基G_1的置换。

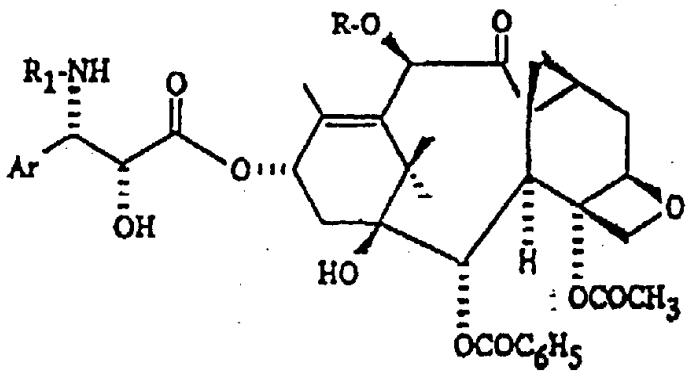
25.药物组合物，其特征在于它含有至少一种权利要求

1或2的产物以及与其混合的一种或多种惰性的或生理活性的药物上可接受的物质。

说　明　书

紫杉类化合物、其制备以及含有它们的药物组合物

本发明涉及新的通式（Ⅰ）紫杉类化合物



(Ⅰ)

及其制备以及含有它们的药物组合物

在通式（Ⅰ）中：

Ａｒ代表芳基，

Ｒ代表氢原子、乙酰基、烷氧基乙酰基或烷基，

R_1代表苯甲酰基或基团$R_2-O-CO-$其中R_2代表：

含有１－８个碳原子的直链或支链烷基、

含有２－８个碳原子的链烯基、含有３－８个碳原子的炔基、含有３－６个碳原子的环烷基、含有４－６个碳原子的环烯基或含有７－１１个碳原子的二环烷基，这些基团被一个或多个取代基任意地取代，取代基选自：卤原子、羟基、含有１－４个碳原子的烷氧基、二烷基氨基（其中各烷基部分含有１－４个碳原子）、

哌啶子基、吗啉代、1－哌嗪基（在4位上被含有1－4个碳原子的烷基或被其烷基部分含有1－4个碳原子的苯基烷基任意取代），含有3－6个碳原子的环烷基，含有4－6个碳原子的环烯基、苯基、氰基、羧基、或其烷基部分含有1－4个碳原子的烷氧羰基，

或者被一个或多个原子或基团任意取代的苯基，原子或基团选自卤原子、含有1－4个碳原子的烷基或含有1－4个碳原子的烷氧基，

或者被一个或多个含有1－4个碳原子的烷基任意取代的饱和或不饱和的4－6员含氮杂环基。

当然环烷基、环烯基或二环烷基可被一个或多个含有1－4个碳原子的烷基任意取代。

Ar优选代表被一个或多个原子或基团任意取代的苯基或α－或β－萘基、原子或基团选自卤原子（氟、氯、溴或碘）、烷基、链烯基、炔基、芳基、芳烷基、烷氧基、烷硫基、芳氧基、芳硫基、羟基、羟烷基、巯基、甲酰基、酰基、酰氨基、芳酰氨基、烷氧羰基氨基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、二烷基氨基甲酰基、氰基、硝基和三氟甲基、当然烷基或其他基团的烷基部分含有1－4个碳原子、链烯基和炔基含有2－8个碳原子、芳基是苯基或α－或β－萘基，或者另外Ar代表含有一个或多个原子（可是相同或不同）且选自氮、氧或硫原子的5员芳杂环基，它可被一个或多个取代基（可是相同或不同）任意取代，取代基选自卤原子（氟、氯、溴或碘）含有1－4个碳原子的烷基、含有6－10个碳原子的芳基、含有1－4个碳原子的烷氧基、含有6－10个碳原子的芳氧

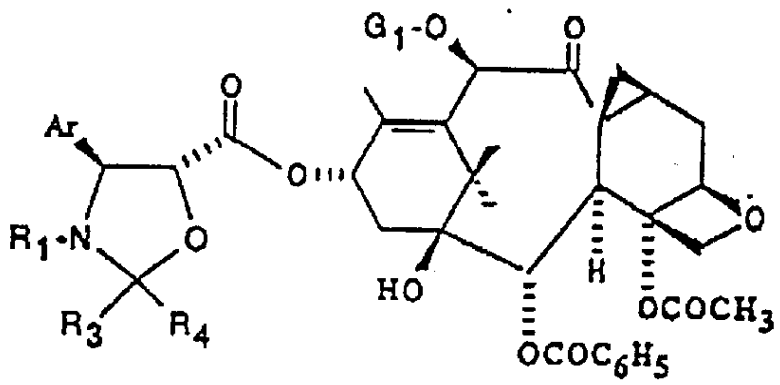
基、氨基、含有1－4个碳原子的烷基氨基、各烷基部分含有1－4个碳原子的二烷基氨基、其酰基部分含有1－4个碳原子的酰氨基、含有1－4个碳原子的烷氧羰基氨基、含有1－4个碳原子的酰基、其芳基部分含有6－10个碳原子的芳基羰基、氰基、羧基、氨基甲酰基、其烷基部分含有1－4个碳原子的烷基氨基甲酰基、各烷基部分含有1－4个碳原子的二烷基氨基甲酰基、或其烷氧基部分含有1－4个碳原子的烷氧羰基。

更具体地，Ar代表被一个或多个原子或基团（可是相同或不同）任意取代的苯基、2－或3－噻吩基、2－或3－呋喃基、原子或基团选自卤原子、烷基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰氨基、烷氧羰基氨基和三氟甲基。

更具体地，Ar代表被氯、氟原子、烷基（甲基）、烷氧基（甲氧基）、二烷基氨基（二乙基氨基）、酰氨基（乙酰氨基）或烷氧羰基氨基（叔丁氧羰基氨基）任意取代的苯基；或2－或3－噻吩基、或2－或3－呋喃基。

具有特别意义的化合物是通式（Ⅰ）中Ar代表苯基、R_1代表苯甲酰基或叔丁氧羰基的产物。

根据本发明，新的通式（Ⅰ）紫杉类化合物可由通式（Ⅱ）的产物得到：

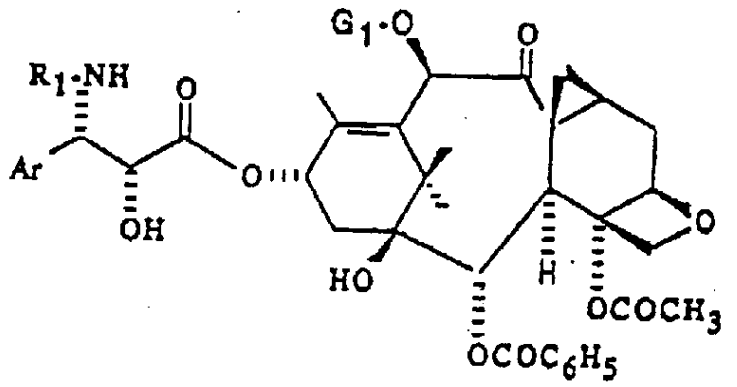


(II)

其中Ar和R_1如上定义，R_3和R_4可相同或不同代表氢原子或含有1－4个碳原子的烷基；或芳烷基其中烷基部分含有1－4个碳原子，芳基部分优选代表被一个或多个含有1－4个碳原子的烷氧基任意取代的苯基、芳基，优选代表被一个或多个含有1－4个碳原子的烷氧基任意取代的苯基，或者另外R_3代表含有1－4个碳原子的烷氧基、三卤代甲基如三氯甲基、被三卤代甲基如三氯甲基取代的苯基，R_4代表氢原子，或者另外R_3和R_4与它们相连的碳原子一起形成4－7元环，G_1代表氢原子、乙酰基、烷氧基乙酰基、烷基、羟基保护基。

按照R_3和R_4的定义，以下列方式实施方法：

1）当R_3代表氢原子或含有1－4个碳原子的烷氧基或任意取代的芳基、R_4代表氢原子时，在酸性介质中处理通式（II）的产物以得到通式（III）产物：



(III)

其中Ar、R_1和 G_1如上定义，若必要G_1基团被氢原子替代。

通式（II）产物的侧链的脱保护也可在无机酸（盐酸或硫酸）或有机酸（乙酸、甲磺酸、三氟甲磺酸或对甲苯磺酸）单独或以混合物形式使用的存在下进行，所述方法也是在有机溶剂中在温度－10至

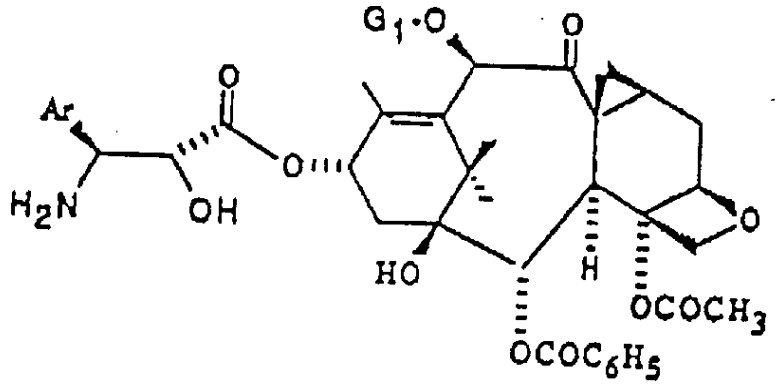
60° 优选15至30℃下进行，有机溶剂选自醇（甲醇、乙醇或异丙醇）、醚（四氢呋喃、二异丙醚或甲基叔丁基醚）、酯（乙酸乙酯、乙酸异丙酯或乙酸正丁酯）、脂肪烃（戊烷、己烷或庚烷）、卤代脂肪烃（二氯甲烷或1，2－二氯乙烷）、芳香烃(苯、甲苯或二甲苯)和腈（乙腈）。所述酸可以催化量或化学计量或过量使用。

脱保护也可在氧化条件下进行，例如使用硝酸铈（Ⅳ）铵的乙腈－水混合物液或2，3－二氯－5，6－二氰基－1，4－苯醌的水溶液。

脱保护也可在还原条件下进行，例如通过在催化剂存在下的氢解。

当G_1代表保护基优选2，2，2－三氯乙氧基羰基或2－（2－三氯甲基丙氧基）羰基时，其被氢原子置换的反应是使用可任意与铜结合的锌在乙酸存在下在温度20－60℃下进行，或者使用无机酸或有机酸如盐酸或乙酸在含有1－3个碳原子的脂肪醇或脂肪酯如乙酸乙酯、乙酸异丙酯或乙酸正丁酯的溶液中在任选与铜结合的锌存在下进行，另外当G_1代表烷氧羰基时其被氢原子任选置换的反应是通过在碱介质中处理或在不影响分子的其他部分的条件下通过卤化锌的作用来进行。通常，碱处理是通过在含水醇介质中氨的作用在温度大约20℃下进行。一般地，用卤化锌优选碘化锌处理是在甲醇中在温度接近20℃下进行。

2）当R_3和R_4可相同或不同代表含有1－4个碳原子的烷基；或芳烷基其中烷基部分含有1－4个碳原子且芳基部分优选是任意取代的苯基；另外R_3代表三卤代甲基或被三卤代甲基取代的苯基，R_4代表氢原子；另外R_3和R_4与和它们相连的碳原子一起形成4－7员环时，通式（Ⅱ）的产物被转化为通式（Ⅳ）的产物：



(IV)

（其中Ａｒ和Ｇ１如上定义），用苯甲酰氯或通式（Ｖ）的反应活性衍生物将其酰基化：

$$R_2-O-CO-X \qquad (V)$$

其中R_2如上定义，Ｘ代表卤原子（氟或氯）或基团－Ｏ－R_2或－Ｏ－ＣＯ－Ｏ－R_2，得到通式（Ⅲ）的产物其中Ａｒ、R_1和Ｇ１如上定义，若必要Ｇ１基团被氢原子替代。

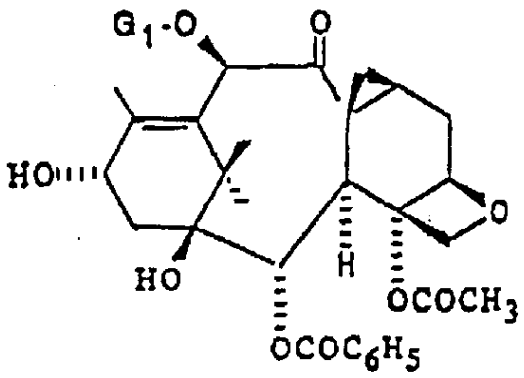
通式（Ⅳ）的产物通过处理通式（Ⅱ）的产物得到，式（Ⅱ）中Ａｒ、R_1和Ｇ１如上定义，R_3和R_4可相同或不同代表烷基、芳烷基或芳基，另外R_3和R_4与和它们相连的碳原子一起形成４－７员环，该处理是用无机酸（盐酸或硫酸）或有机酸（甲酸）任选在含有１－３个碳原子的醇（甲醇、乙醇或异丙醇）中在温度－５０℃下进行，甲酸优选在温度接近２０℃下使用。

用苯甲酰氯或通式（Ⅴ）的反应活性衍生物酰基化通式（Ⅳ）的产物是在惰性有机溶剂中在无机碱如碳酸氢钠或有机碱如三乙胺的存在下进行，惰性有机溶剂选自酯如乙酸乙酯、乙酸异丙酯或乙酸正丁酯，卤代脂肪烃如二氯甲烷或１，２－二氯乙烷。反应在温度０－５０℃优选接近２０℃下进行。

当基团 G_1 代表保护基时，其被氢原子置换的反应在上述条件下进行。

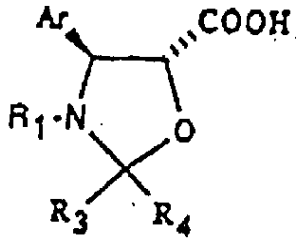
按照下列方法之一可制得通式（II）产物：

1）用通式（VII）的酸或其衍生物酯化通式（VI）的产物：



(VI)

（其中 G_1 如上定义）



(VII)

（其中 Ar、R_1、R_3、和 R_4 如上定义）。

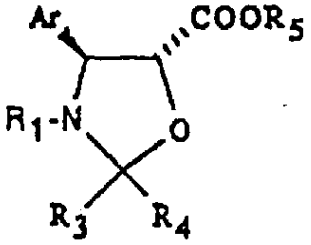
用通式（VII）酸的酯化反应是在缩合剂（碳化二亚胺、反应活性碳酸酯）和活化剂（氨基吡啶）存在下在有机溶剂（醚、酯、酮、腈、脂肪烃、卤代脂肪烃或芳香烃）中在温度－10至90℃下进行。

酯化反应也可使用通式（VII）酸的酐形式来进行，该反应是在活化剂（氨基吡啶）存在下在有机溶剂（醚、酯、酮、腈、脂肪烃、卤

代脂肪烃或芳香烃）中在温度0－90℃下进行。

酯化反应也可使用通式（Ⅶ）酸的卤化物形式或与脂肪酸或芳香酸形成的酐形式（最好现场制备）在碱（叔脂肪胺）存在下进行，该反应是在有机溶剂(醚、酯、酮、腈、脂肪烃、卤代脂肪烃或芳香烃)中在0－80℃下进行。

通式（Ⅶ）酸可通过皂化通式（Ⅷ）酯得到：

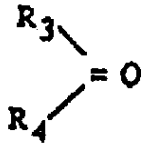


(VIII)

其中Ar、R_1、R_3、和R_4如上定义，R_5代表被苯基任意取代的含有1－4个碳原子的烷基。

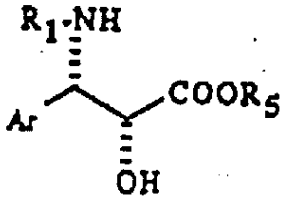
通常，皂化是用无机碱（碱金属氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐）在含水醇介质（甲醇－水）中在温度10－40℃下进行。

通式（Ⅷ）酯是通过通式（Ⅸ）产物：



(IX)

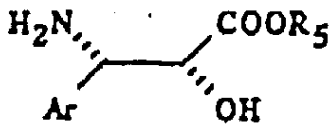
（其中R_3、和R_4如上定义）以二烷基缩醛或烯醇烷基醚的形式作用于通式（Ⅹ）酯：



(X)

（其中Ar、R_1和R_5如上定义），而得到，该反应是在惰性有机溶剂（芳香烃）中在强无机酸（硫酸）或有机酸（对甲苯磺酸任选以吡啶鎓盐的形式）存在下在温度0℃至反应混合物的沸点温度下进行。

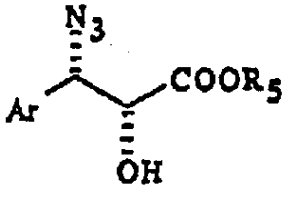
通式（X）酯的制备是通过通式（V）产物作用于通式（XI）酯：



(XI)

（其中Ar和R_5如上定义），反应是在有机溶剂(酯、卤代脂肪烃)中在无机或有机碱存在下在温度0－50℃下进行。

通式（XI）产物的制备是用氢气在催化剂如钯／炭存在下还原通式（XII）的叠氮化物：

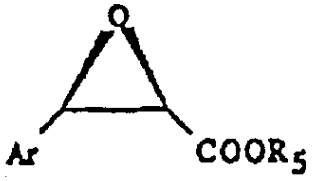


(XII)

（其中Ar和R_5如上定义），反应是在有机溶剂（酯）中进行。

通式（XII）产物的制备是通过叠氮化物如三甲基甲硅烷基叠氮

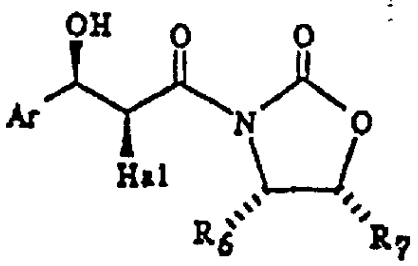
化物在氯化锌或金属（钠、钾或锂）叠氮化物存在下在水一有机介质（水－四氢呋喃）中在温度２０℃至反应混合物的沸点温度下作用于任选现场制得的通式（ＸⅢ）的环氧衍生物：



(XIII)

（其中Ａｒ和R_5如上定义）。

使通式（ＸⅣ）产物脱去卤化氢可现场任选制得通式（ＸⅢ）的环氧衍生物：



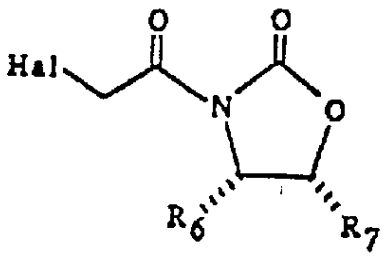
(XIV)

式（ＸⅣ）中Ａｒ如上定义，Ｈａｌ代表卤原子优选溴　原子，R_6和R_7可相同或不同代表氢原子或含有１－４个碳原子的烷基或苯基，至少一个是烷基或苯基。该脱卤化氢反应是任选现场制得的碱金属醇盐在惰性有机溶剂如四氢呋喃中在温度－８０℃至２５℃下进行，

通式（ＸⅣ）产物的制备是通过使通式（ＸＶ）醛：

Ａｒ－ＣＨＯ　　（ＸＶ）

（其中Ａｒ如上定义）作用于预先阴离子化的通式（ＸⅥ）的卤化物：



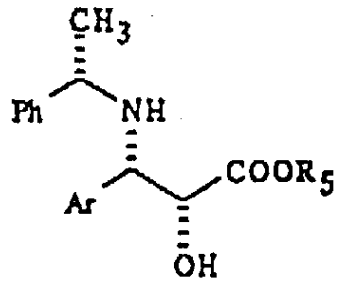
(XVI)

其中Hal、R_6和R_7如上定义。

通常，反应是在选自醚（乙醚）和卤代脂肪烃（二氯甲烷）的惰性有机溶剂中在温度－80至25℃下在叔胺（三乙胺）和烯醇化剂（二正丁基硼三氟甲磺酸盐）存在下进行。

通式（XVI）产物可通过使卤代乙酸的卤化物优选溴 乙酰溴作用于相应的噁唑烷酮得到。

通式（XI）产物可通过氢解通式（XVII）产物而得到：



(XVII)

其中Ar和R_5如上定义，ph代表任意取代的苯基。

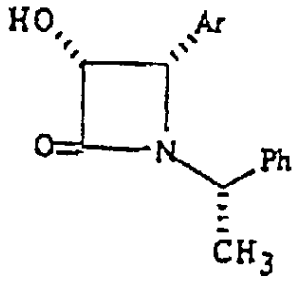
通常，氢解通过氢在催化剂存在下进行。更特定地，含1至10%重量钯的Pd／C或含20%重量钯的氢氧化钯被用作催化剂。

氢解在有机溶剂或有机溶剂的混合物中进行。最好将此反应在可以与含1至4个碳原子的脂肪醇混合的乙酸如乙酸－甲醇混合物中，

在20至80℃之间进行。

氢解所需的氢也可由通过化学反应或热分解（甲酸铵）释放氢的化合物提供。最好将此反应在氢压1至50巴之间进行。

通式（XVII）的产物可通过下式产物的水解或酵解得到：



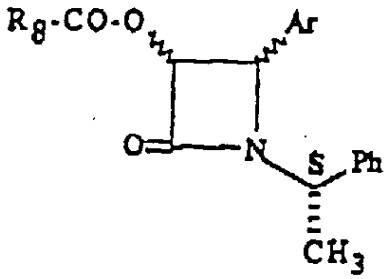
(XVIII)

其中Ar和Ph定义如前。

特别好的是使酵解由式R_5-OH其中R_5定义如前的醇进行，该过程在酸性介质中进行。

优选地，酵解由甲醇在强无机酸如盐酸存在下，在接近反应混合物的回流温度下进行。

通式（XVIII）的产物可通过皂化通式：



(XIX)

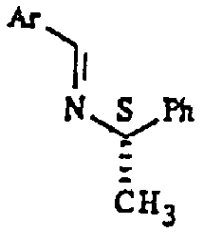
的酯，其中Ar和Ph定义如前，而R_8代表烷基，苯基烷基或苯基，接着将通式（XVII）的3R、4S非对映异构体与另外的非对映异构

体分离而得到。

通常，皂化是用无机或有机碱如氢氧化铵、氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾在合适溶剂如甲醇－水或四氢呋喃－水混合物中，在－10℃至20℃之间进行。

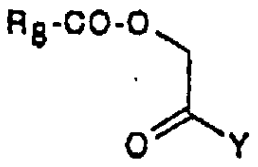
3R，4S非对映异构体的分离可通过由合适的有机溶剂如乙酸乙酯中结晶而进行。

通式（XIX）的产物可由如下通式的亚胺：



(XX)

其中Ar和Ph定义如前，在通式：



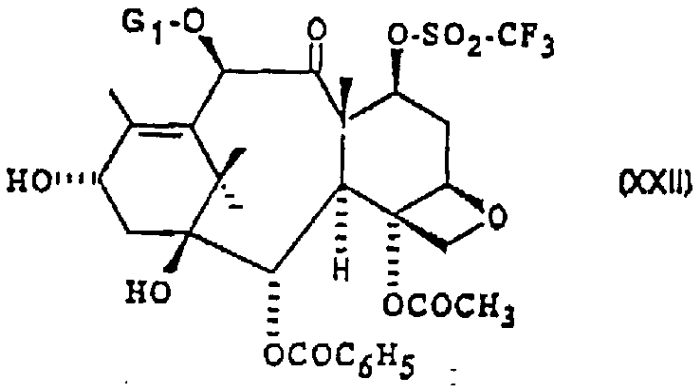
(XXI)

的酰卤（其中R_B定义如前，而y代表卤原子如溴 或氯原子）上环加成而得到。

通常，反应在0至50℃之间，在选自脂族叔胺（三乙胺）或吡啶的碱存在下，在选自可任意卤代的脂肪烃（二氯甲烷或氯仿）和芳香烃（苯、甲苯或二甲苯）中进行。

通式（XX）的产物可在类似于M．Furukawa et al., Chem. Pharm. Bull., 25（1），181－184（1977）所述的条件下得到。

通式（VI）的产物可通过碱金属卤化物（碘化钠或氟化钾）或碱金属叠氮化物（叠氮化钠）或季铵盐或碱金属磷酸盐作用于如下通式的浆果赤霉素III或10－去乙酰基浆果赤霉素III衍生物：



(XXIII)

（其中G_1定义如前）而得到。

通常，反应在选自醚（四氢呋喃，二异丙醚，甲基叔丁基醚）和腈（乙腈），单独或混合物的形式的有机溶剂中，在20℃至反应混合物沸腾的温度之间进行。

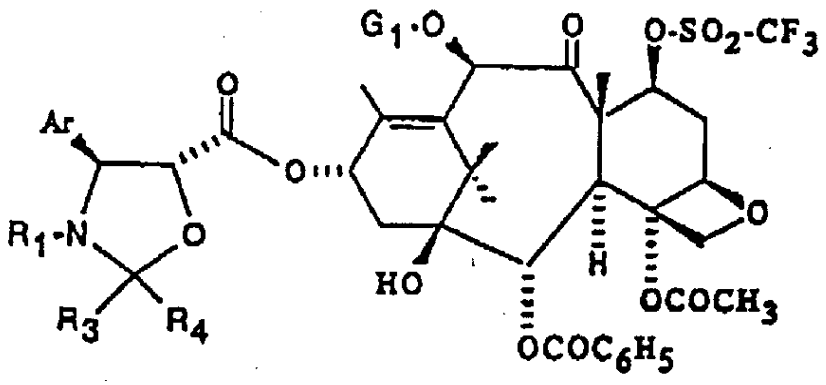
其中G_1代表氢原子或乙酰基，烷氧基乙酰基或烷基的式（XXII）产物可通过三氟甲磺酸衍生物如酸酐或N－苯基三氟甲磺酰亚胺，对可根据已知方法从针叶（浆果紫杉）提取的浆果赤霉素III或10－去乙酰基浆果赤霉素III作用，接着可任意保护10位，当然，为了得到其中G_1代表烷氧基乙酰基或烷基的通式（XXII）产物，需要预先优选地用甲硅烷基化的基团，用烷氧基乙酰卤或用烷基卤化物处理10－去乙酰基浆果赤霉素III而保护7位。

通常，三氟甲磺酸衍生物的反应在惰性有机溶剂（可以任意卤代的脂肪烃，或芳香烃）中，在有机碱如脂肪叔胺（三乙胺）或吡啶存在下，在－５０至＋２０℃之间进行。

通常，烷氧乙酰基的引入通过用烷氧基乙酰卤处理保护的１０－去乙酰基浆果赤霉素Ⅲ而进行，该过程在碱性有机溶剂如吡啶中在接近２０℃进行。

一般地，烷基的引入通过用烷基卤化物处理保护的和通过例如碱金属氢化物（氢化钠）或金属烷基化物（丁基锂）在１０位金属化的１０－去乙酰基浆果赤霉素Ⅲ而进行。

２）通过碱金属卤化物（碘化钠或氟化钾）或碱金属叠氮化物（叠氮化钠）或季铵盐或碱金属磷酸盐对如下通式的产物的作用：

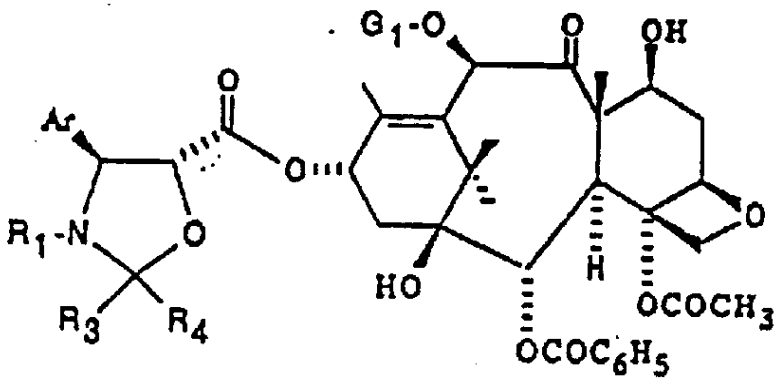


(XXIII)

其中其中Ａｒ、R_1、R_3、和G_1定义如前。

通常，反应在选自醚类(四氢呋喃、二异丙基醚或甲基叔丁基醚)和腈类（乙腈），单独或混合物形式的有机溶剂中，在２０℃至反应混合物的沸腾温度之间进行。

通式（ＸＸⅢ）的产物可通过三氟甲磺酸衍生物如酸酐或Ｎ－苯基三氟甲磺酰胺作用于如下通式的紫杉类化合物而得到：

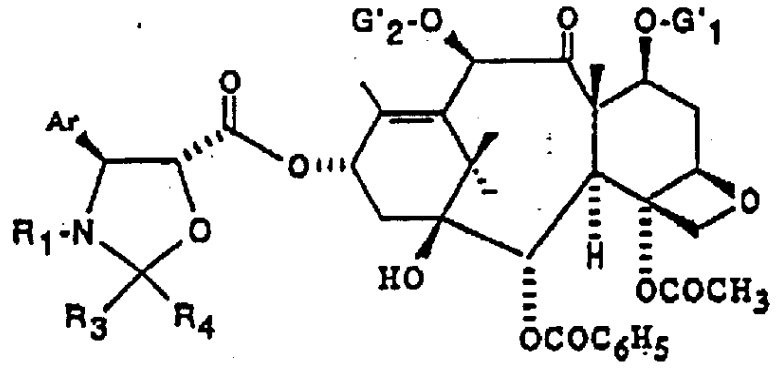


(XXIV)

其中Ar、R_1、R_3、和G_1定义如前。

通常，反应在惰性有机溶剂（任意卤代的脂肪烃，或芳香烃）中，在有机碱如脂族叔胺（三乙胺）或吡啶存在下，在－50至＋20℃之间进行。

其中G_1代表氢原子或乙酰基的通式（XXIV）的紫杉类化合物可由通式：



(XXV)

（其中Ar、R_1、R_3、和R_4定义如前，G_1'代表羟基保护基，G_2'代表乙酰基，烷氧乙酰基或烷基或羟基保护基）的产物用氢原子置换保护基G_1'以及任意的G_2'而得到。

基团G_1'和G_2'，当它们代表羟基保护基时，优选地为2，2，2－三氯乙氧羰基或2－（2－三氯甲基丙氧基）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，其中烷基部分含1至4个碳原子，而芳基部分优选苯基，另外，G_2'可代表烷氧乙酰基。

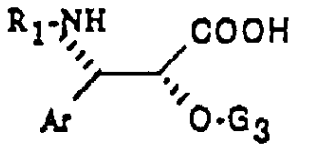
当G_1'和G_2'代表2，2，2－三氯乙氧羰基或2－（2－三氯甲基丙氧基）羰基时，保护基被氢原子的置换可用任意与铜结合的锌，在乙酸存在下，在20至60℃之间进行，或用无机或有机酸如盐酸或乙酸，在含1至3个碳原子的脂肪醇或脂族酯如乙酸乙酯、乙酸异丙酯或乙酸正丁酯的溶液中，在可任意与铜结合的锌存在下进行。

当G_1'代表甲硅烷基化的基团而G_2'代表乙酰基，烷氧乙酰基或烷基时，保护基G_1'被氢原子的置换可用，例如，气体氯化氢的乙醇溶液在接近0℃，在对分子的其它部分没有影响的条件下进行。

当G_2'代表烷氧乙酰基时，其被氢原子的任意的置换通过在碱性介质中处理或由卤化锌在不影响分子的其它部分的条件下的作用而进行。一般地，碱处理通过氨在水－醇介质中的作用，在近20℃进行。一般地，用卤化锌，优选地碘化锌的处理在甲醇中于近20℃进行。

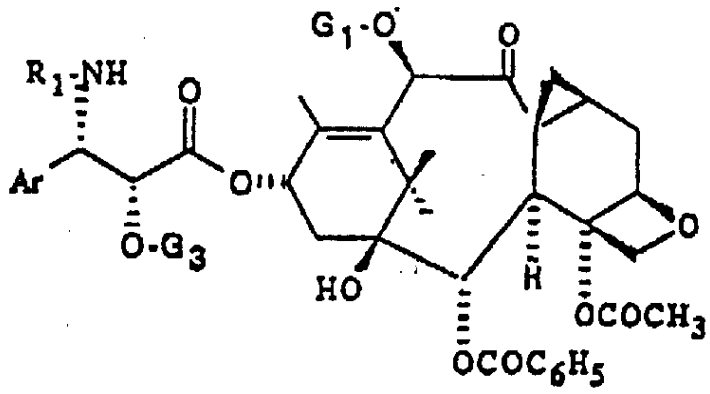
通式（XXV）的产物可在国际专利PCT／WO9209589所述的条件下得到。

通式（I）的新衍生物也可通过用通式：



(XXVI)

（其中Ar和R_1定义如前而G_3代表选自甲氧甲基，1－乙氧乙基，苄氧甲基，（β－三甲基甲硅烷氧基）甲基，四氢呋喃基，2，2，2－三氯乙氧甲基，2，2，2－三氯乙氧羰基或2－（2－三氯甲基丙氧基）羰基，或其中Ph代表可被一个或多个相同或不同，选自卤原子和含1至4个碳原子的烷基，或含1至4个碳原子的烷氧基的原子或基团取代的苯基的CH_2－Ph的羟基保护基）的酸或此酸的活化衍生物酯化通式（Ⅵ）的产物，得到如下通式的产物：



(XXVII)

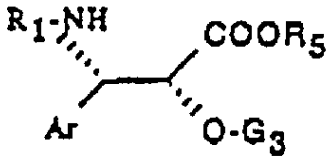
其中Ar、T_1、G_1、G_2和G_3定义如前，接着用氢原子置换保护基G_1、G_2和G_3得到通式（Ⅰ）的产物。

酯化可在前述用通式（Ⅶ）的酸酯化通式（Ⅵ）的产物的条件下进行。

当G_1和G_3代表2，2，2－三氯乙氧羰基或2－（2－三氯甲基丙氧基）羰基时，用氢原子对通式（ⅩⅩⅦ）的产物的保护基G_1和G_3的置换通过用可任意与铜结合的锌，在乙酸存在下，在30至60℃之间处理，或用无机酸或有机酸如盐酸或乙酸在含1至3个碳原子的脂肪醇或脂族酯如乙酸乙酯，乙酸异丙酯或乙酸正丁酯溶液中，在可任意与铜结合的锌存在下进行。当G_2代表甲硅烷基化的基团或

乙缩醛残基时，保护基G_2的置换可通过在酸性介质如盐酸在含1至3个碳原子的脂族醇（甲醇、乙醇、丙醇或异丙醇）中的溶液或氢氟酸水溶液，在0至40℃之间处理而进行。当G_3代表乙缩醛残基时，保护基G_3的置换在上述条件下进行。当G_3代表基团$-CH_2-Ph$时，此保护基团用氢原子的置换通过在催化剂存在下的氢解而进行。

通式（XXVI）的酸可通过皂化如下通式的酯而得到：



(XXVIII)

其中Ar、R_1、R_5和G_2定义如前。

一般地，皂化通过无机碱(碱金属氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐)在水－醇介质（甲醇－水）中，在10至40℃之间进行。

通式（XXVII）的酯可根据用于制备醚的常用方法，更特定地根据J－N．DENIS et al．，J．Org．Chem．，51，46－50（1986）所述的方法，从通式（XI）的产物得到。

用本发明的方法得到的通式（I）新产物可根据已知方法如结晶或色谱法进行纯化。

通式（I）的产物具有显著的生物活性。

在体外，生物活性的测定是用M．L．Shelanski et al．，Proc．Natl．Acad．Sci．USA，70，765－768（1973）的方法从猪脑中提取的微管蛋白上进行。微管解聚为微管蛋白的研究根据G．Chauviere et al.，C．R．Acad．

Sci ., 293, serie II, 501－503（1981）的方法进行。在此研究中，通式（Ⅰ）的产物显示出至少紫杉醇和Taxotere的活性。

在体内，通式（Ⅰ）的产物在用B16黑瘤移植的大鼠上以1至10mg／Kg的剂量腹膜内给药显示活性，并对其它液态或固态肿瘤有效。

下面实施例举例说明本发明。

实施例1

2.01g 4－乙酰氧基－2α－苯甲酰氧基－5β，20－环氧－1β，10β－二羟基－7β，8β－亚甲基－9－氧代－19－去甲－11－紫杉烯－13α－基（4S，5R）－3－叔丁氧羰基－2，2－二甲基－4－苯基－5－噁唑烷甲酸酯于20cm³甲酸的溶液在近20℃搅拌4小时，然后在40℃减压（0.27kpa）浓缩至干。所得泡沫状物溶于100cm³二氯甲烷，所得溶液添加20cm³饱和碳酸氢钠水溶液。放置后分离出水相并用20cm³二氯甲烷萃取。将有机相沉淀，硫酸镁干燥，过滤并在40℃减压（2.7kpa）浓缩至干。得到1.95g白色泡沫体，将其在装于直径7cm的柱内的200g硅胶（0.063－0.2mm）上色谱纯化，用二氯甲烷－甲醇混合物（98－2体积比）洗脱并收积30cm³洗脱液。只含有所需产物的部分沉降并在40℃减压（0.27kpa）浓缩2小时至干。得到1.57g 4－乙酰氧基－2α－苯甲酰氧基－5β，20－环氧－1β，10β－二羟基－7β，8β－亚甲基－9－氧代－19－去甲－11－紫杉烯－13α－基（2R，3S）－3－氨基－2－羟基－3－苯基丙酸酯白色泡沫体。

保持在氩气氛中，往400mg4－乙酰氧基－2α－苯甲酰氧基－5β，20－环氧－1β，10β－二羟基－7β，8β－亚甲基－9－氧代－19－去甲－11－紫杉烯－13α－基(2R，3S)－3－氨基－2－羟基－3－苯基丙酸酯于1cm³二氯甲烷的溶液中加入60mg碳酸氢钠，然后在约20℃滴加0．16g碳酸二叔丁酯的1cm³二氯甲烷溶液。所得溶液在约20℃搅拌64小时，然后补加5cm³蒸馏水和10cm³二氯甲烷的混合物。在机相用2cm³蒸馏水洗三次。有机相用硫酸镁干燥，过滤然后在40℃减压（2．7kPa）浓缩至干。所得317mg白色泡沫体在装于3cm直径柱内的30g硅胶（0．63－0．2mm）上色谱纯化，用二氯甲烷－甲醇混合物（95－5体积比）洗脱，并收集5cm³洗出液。将只含所需产物的部分沉淀并在40℃减压（0．27kPa）浓缩2小时至干。得到161mg白色泡沫体形式的4－乙酰氧基－2α－苯甲酰氧基－5β，20－环氧－1β，10β－二羟基－7β，8β－亚甲基－9－氧代－19－去甲－11－紫杉烯－13α－基（2R，3S）－3－叔丁氧羰基氨基－2－羟基－3－苯基丙酸酯，其表征如下：

旋光率：$[\alpha]^{20}_{D}=-17°$（C＝0．482；甲醇）

质子NMR谱：（400MHz；$CDCl_3$；323K温度；δ单位为ppm；偶合常数J单位为Hz）：

1．21（s，3H：$-C\underline{H}_3$ 16或17）；1．28（s，3H：$-C\underline{H}_3$ 16或17）；1．34［s，9H：$-C(C\underline{H}_3)_3$］；1．30至1．50（mt，1H：$-\underline{H}$7）；1．80和2．36（2mt，每个1H：环丙烷的$-C\underline{H}_2-$）；1．88（s，3H：$-CH_3$ 18）；2．13［mt，1H：

－（CH）－H　6］；2．26［dd，1H，J＝15至8．5：－（CH）－H　14］；2．35［s，3H：－COCH$_3$］；2．35至2．50［mt，2H：－（CH）－H 14和－（CH）－H 6］］；3．21（d，1H，J＝4：－OH 2′）；4．08［d，1H，J＝8：－（CH）－H　20］；4．16（d，1H，J＝7－H　3）；4．18（s，1H，－OH　10）；4．31［d，1H，J＝8：－（CH）－H 20］；4．61（dd，1H，J＝4和2：－H　2′）；4．74（d，1H，J＝4：－H　5）；5．00（s，1H：－H　10）；5．26（d，1H，J＝9和2：－H　3′）；5．33（d，1H，J＝9：－NH　3′）；5．69（d，1H，J＝7：－H　2）；6．29（d，1H，J＝8．5：－H 13）；7．30至7．50（mt，5H：－C_6H_5于　3′（－H　2至－H　6）；7．51［t，2H，J＝7．5：－OCOC_6H_5（－H　3和H　5）］；7．60［t，1H，J＝7．5：－OCOC_6H_5（－H　4）］；8．14［d，2H，J＝7．5：－OCOC_6H_5（－H　2和H　6）］。

4－乙酰氧基－2α－苯甲酰氧基－　5β，20－环氧－1β，10β－二羟基－7β，8β－亚甲基－9－氧代－19－去甲－11－紫杉烯－13α－基（4S，5R）－3－叔丁氧羰基－2，2－二甲基－4－苯基－5－噁唑烷甲酸酯，可用如下方法制备：

保持在氩气氛中，往2．5g 4－乙酰氧基－2α－苯甲酰氧－5β，20－环氧－1β，10β－二羟基－9－氧代－7β－三氟甲磺酸基－11－紫杉烯－13α－基（4S，5R）－3－叔丁

氧羰基－2，2－二甲基－4－苯基－5－噁唑烷甲酸酯的2 5 cm^3 无水乙腈和3 cm^3 无水四氢呋喃溶液中加入2．5 g叠氮化钠，反应混合物加热2小时，在氩气氛中约80℃搅拌，然后冷至约20℃并加入30 cm^3 蒸馏水。水相倾析分离然后用20 cm^3 二氯甲烷提取。合并的有机相用硫酸镁干燥，过滤并在40℃减压（2．7 kPa）浓缩至干。得到2．44 g黄色泡沫体，将其在装于8 cm直径的柱内的300 g硅胶（0．063－0．2 mm）上色谱纯化，用二氯甲烷－乙酸乙酯混合物（90－10体积比）洗脱并收集60 cm^3 洗脱液。部分47至70被沉淀并在40℃减压（0．27 kPa）浓缩2小时至干。得到2．01 g白色泡沫体形式的4－乙酰氧基－2α－苯甲酰氧基－5β，20－环氧－1β，10β－二羟基－7β，8β－亚甲基－9－氧代－19－去甲－11－紫杉烯－13α－基(4S，5R)－3－叔丁氧羰基－2，2－二甲基－4－苯基－5－噁唑烷甲酸酯。

4－乙氧基－2α－苯甲酰氧基－5β，20－环氧－1β，10β－二羟基－9－氧代－7β－三氟甲磺酸基－11－紫杉烯－13α－基（4S，5R）－3－叔丁氧羰基－2，2－二甲基－4－苯基－5－噁唑烷甲酸酯可用如下方法制备

保持在氩气氛中，往2．86 g 4－乙酰氧基－2α－苯甲酰氧－5β，20－环氧－1β，7β，10β－三羟基－9－氧代－7β－11－紫杉烯－13α－基（4S，5R）－3－叔丁氧羰基－2，2－二甲基－4－苯基－5－噁唑烷甲酸酯的29 cm^3 无水二氯甲烷的溶液中加入0．955 cm^3 吡啶和50 mg粉状活化的4 Å分子筛。反应混合物冷至约－35℃，缓慢加入0．85 cm^3 三氟甲

磺酸酐，在约－5℃搅拌15分钟并加入10cm³蒸馏水。在装有硅藻土的烧结玻璃上过滤后，用3×10cm³甲醇－二氯甲烷混合物（10－90体积比）冲洗烧结玻璃，放置后分出水相并用2×10cm³二氯甲烷萃取。有机相沉淀，硫酸镁干燥，过滤然后在40℃减压（2.7kPa）浓缩至干。得到3.87g白色泡沫体，将其在装于10cm直径的柱内的400g硅胶（0.063－0.2mm）上色谱纯化，用二氯甲烷－乙酸乙酯梯度（97.5－2.5至90－10体积比）洗脱，并收集80cm³洗脱液。将只含产物的部分沉淀并在40℃减压（0.27kPa）浓缩2小时至干。得到3.0g白色泡沫体形式的4－乙酰氧基－2α－苯甲酰氧基－5β，20－环氧－1β，10β－二羟基－9－氧代－7β－三氟甲磺酸基－11－紫杉烯－13α－基（4S，5R）－3－叔丁氧羰基－2，2－二甲基－4－苯基－5－噁唑烷甲酸酯。

4－乙酰氧基－2α－苯甲酰氧基－5β，20－环氧－1β，7β，10β－三羟基－9－氧代－11－紫杉烯－13α－基（4S，5R）－3－叔丁氧羰基－2，2－二甲基－4－苯基－5－噁唑烷甲酸酯。可用如下方法制备：

将24.35g 4－乙酰氧基－2α－苯甲酰氧基－5β，20－环氧－9－氧代－7β，10β－[双（2，2，2－三氯乙氧基）羰基氧基]－1β－羟基－11－紫杉烯－13α－基（4S，5R）－3－叔丁氧羰基－2，2－二甲基－4－苯基－5－噁唑烷甲酸酯在130cm³乙酸乙酯和46.5cm³乙酸混合物中的溶液加热，在氩气氛中高达约60℃搅拌，然后加入40g锌粉。反应混合物然后在60℃搅拌30分钟，然后冷至约20℃，并在装有硅藻土的烧结

玻璃上过滤。烧结玻璃用１００cm³甲醇－二氯甲烷混合物（２０－８０体积比）冲洗；将滤液沉淀然后在４０℃减压（０．２７kpa）浓缩至干。

残余物中加入５００cm³二氯甲烷。有机相用２×５０cm³饱和碳酸氢钠水溶液洗，然后用５０cm³蒸馏水洗。所得水相沉降并沉清后用２×３０cm³二氯甲烷萃取。将有机相沉清，硫酸镁干燥，过滤然后在４０℃减压（２．７kpa）浓缩至干。得到１９．７g白色泡沫体，将其在装于１０cm直径柱内的８００g硅胶（０．０６３－０．２mm）上色谱纯化，用二氯甲烷－甲醇梯度（１００－０至９７－３体积比）洗脱，收集８０cm洗脱液。只含有所需化合物的部分沉清并在４０℃减压（０．２７kpa）浓缩２小时至干。得１６．５３g白色泡沫体形式的４－乙酰氧基－２α－苯甲酰氧基－５β，２０－环氧－１β，７β，１０β－三羟基－９－氧代－１１－紫杉烯－１３α－基（４Ｓ，５Ｒ）－３－叔丁氧基羰基－２，２－二甲基－４－苯基－５－噁唑烷甲酸酯。

４－乙酰氧基－２α－苯甲酰氧基－５β，２０－环氧－９－氧代－７β，１０β－［双（２，２，２－三氯乙氧基）羰氧基］－１β－羟基－１１－紫杉烯－１３α－基（４Ｓ，５Ｒ）－３－叔丁氧基羰基－２，２－二甲基－４－苯基－５－噁唑烷甲酸酯可按国际专利申请ＰＣＴ　ＷＯ９２０９５８９中所述的方法制备。

实施例２

往５５０mg４α，１０β－二乙酰氧基－２α－苯甲酰氧基－５β，２０－环氧－１β－羟基－７β，８β－亚甲基－９－氧代－１９－去甲－１１－紫杉烯－１３α－基（２Ｒ，３Ｓ）－３－氨基

－2－羟基－3－苯基丙酸酯中加入45cm³蒸馏水，45cm³饱和碳酸氢钠水溶液，然后在约20℃滴加0.096cm³苯甲酰氯。所得混合物在约20℃搅拌10分钟。沉降后，水相用2×30cm³乙酸乙酯萃取。合并的有机相用硫酸镁干燥，过滤然后在40℃减压（0.27kpa）浓缩至干。所得670mg白色泡沫体在装于2.5cm直径的柱内的50g硅胶（0.063－0.2mm）上常压色谱纯化，用甲醇－二氯甲烷混合物（1－99然后2.5－97.5体积比）洗脱，并收集10cm³洗脱液。将只含所需产物的部分沉清并在40℃减压（0.27kpa）浓缩至干。得到610mg白色泡沫体。300mg样品用制备性色谱在12个薄层硅胶板（Kiesegel 60F254，Merck；厚度0.25mm）上纯化，用甲醇－二氯甲烷混合物（3－97体积比）洗脱。用甲醇－二氯甲烷混合物（10－90体积比）洗脱对应于主产物的带后，然后在约40℃减压（0.27kpa）蒸发溶剂，得到155.2mg白色泡沫体形式的4α，10β－二乙酰氧基－2α－苯甲酰氧基－5β，20－环氧－1β－羟基－7β，8β－亚甲基－9－氧代－19－去甲－11－紫杉烯－13α－基（2R，3S）－3－苯甲酰氨基－2－羟基－3－苯基丙酸酯，其表征如下：

旋光率：$[\alpha]^{20}_{D}=-30.5°$（C＝0.491；甲醇）

质子NMR谱：（300MHz；$CDCl_3$；δ单位为ppm；偶合常数J单位为Hz）；

1.27（s，3H：－C<u>H</u>₃ 16或17）；1.30（s，3H：－C<u>H</u>₃ 16或17）；1.40（m1，1H：－<u>H</u>7）；1.62和2.25（q和m，，各个1H：环丙烷的－C<u>H</u>₂－）；

1．85（s，3H：－C$\underline{H}_3$ 18）；1．96（s，1H：－O$\underline{H}$于1）2．05和2．48（d和m，各个1H：－C$\underline{H}_2$－于6）；2．24（s，3H：－COC$\underline{H}_3$于10）2．28和2．50（m，各个1H：－C$\underline{H}_2$于14）2．45（s．3H，－COC$\underline{H}_3$于4）3．52（（d，1H，－O$\underline{H}$于2′）；4．10和4．35（d，各个1H：－C$\underline{H}_2$于20）；4．11（d，1H：－$\underline{H}$3）；4．77（宽d，1H：－$\underline{H}$5）；4．82（dd，1H，－$\underline{H}$2′）；5．70（d，1H：－$\underline{H}$于2）；5．84（dd，1H：－$\underline{H}$3′）；6．30（宽t，1H：－$\underline{H}$13）；6．36（s，1H：－$\underline{H}$10）；7．00（d．1H：－CON$\underline{H}$－）；7．35至8．30（m，15H：－C$_6$ $\underline{H}_5$于3′，－OCOC$_6$ $\underline{H}_5$和NHCOC$_6$ $\underline{H}_5$）。

4α，10β－二乙酰氧基－2α－苯甲酰氨基－5β，20－环氧－1β－羟基－7β，8β－亚甲基－9－氧代－19－去甲－11－紫杉烯－13α－基（2R，3S）－3－氨基－2－羟基－3－苯基丙酸酯可通过在实施例1中制备4－乙酰氧基－2α－苯甲酰氨基－5β，20－环氧－1β，10β－二羟基－7β，8β－亚甲基－9－氧代－19－去甲－11－紫杉烯－13α－基（2R，3S）－3－氨基－2－羟基－3－苯基丙酸酯所述的条件下进行操作而制备。因而，由1．6g 4α，10β－二乙酰氧基－2α－苯甲酰氨基－5β，20－环氧－1β－羟基－7β，8β－亚甲基－9－氧代－19－去甲－11－紫杉烯－13α－基（4S，5R）－3－叔丁氧基羰基－2，2－二甲基－4－苯基－5－噁唑烷甲酸酯开始，得到1．14g白色泡沫体形式的4α，10β－二乙酰氧

基－2α－苯甲酰氨基－5β，20－环氧－1β－羟基－7β，8β－亚甲基－9－氧代－19－去甲－11－紫杉烯－13α－基（2R，3S）－3－氨基－2－羟基－3－苯基丙酸酯。

4α，10β－二乙酰氧基－2α－苯甲酰氧基－5β，20－环氧－1β－羟基－7β，8β－亚甲基－9－氧代－19－去甲－11－紫杉烯－13α－基（4S，5R）－3－叔丁氧基羰基－2，2－二甲基－4－苯基－5－噁唑烷甲酸酯可在实施例1中制备4α－乙酰氧基－2α－苯甲酰氧基－5β，20－环氧－1β，10β－二羟基－7β，8β－亚甲基－9－氧代－19－去甲－11－紫杉烯－13α－基（4S，5R）－3－叔丁氧基羰基－2，2－二甲基－4－苯基－5－噁唑烷甲酸酯所述的条件下制备。因而，由2，2g 4α，10β－二乙酰氧基－2α－苯甲酰氨基－5β，20－环氧－1β－羟基－9－氧代－7β－三氟甲磺酸基－11－紫杉烯－13α－基（4S，5R）－3－叔丁氧基羰基－2，2－二甲基－4－苯基－5－噁唑烷甲酸酯开始，得1．62g白色泡沫体形式的4α，10β－二乙酰氧基－2α－苯甲酰氨基－5β，20－环氧－1β－羟基－7β，8β－亚甲基－9－氧代－19－去甲－11－紫杉烯－13α－基（4S，5R）－3－叔丁氧基羰基－2，2－二甲基－4－苯基－5－噁唑烷甲酸酯。

4α，10β－二乙酰氧基－2α－苯甲酰氧基－5β，20－环氧－1β－羟基－9－氧代－7β－三氟甲磺酸基－11－紫杉烯－13α－基（4S，5R）－3－叔丁氧基羰基－2，2－二甲基－4－苯基－5－噁唑烷甲酸酯可在实施例1中制备4α－乙酰氧基－2α－苯甲酰氨基－5β，20－环氧－1β，10β－二羟基－

9－氧代－7β－三氟甲磺酸基－19－去甲－11－紫杉烯－13α－基（4S，5R）－3－叔丁氧基羰基－2，2－二甲基－4－苯基－5－噁唑烷甲酸酯所述的条件下制备。因而，由2．4g 4α，10β－二乙酰氧基－2α－苯甲酰氧基－5β，20－环氧－1β，7β－二羟基－9－氧代－11－紫杉烯－13α－基（4S，5R）－3－叔丁氧基羰基－2，2－二甲基－4－苯基－5－噁唑烷甲酸酯开始，得白色泡沫体形式的2．46g 4α，10β－二乙酰氧基－2α－苯甲酰氧基－5β，20－环氧－1β－羟基－9－氧代－7β－三氟甲磺酸基－11－紫杉烯－13α－基（4S，5R）－3－叔丁氧基羰基－2，2－二甲基－4－苯基－5－噁唑烷甲酸酯。

4α，10β－二乙酰氧基－2α－苯甲酰氨基－5β，20－环氧－1β，7β－二羟基－9－氧代－11－紫杉烯－13α－基（4S，5R）－3－叔丁氧基羰基－2，2－二甲基－4－苯基－5－噁唑烷甲酸酯可在国际专利PCT WO9209589中所述条件下制备。

实施例3

在氩气氛中，往550mg4α，10β－二乙酰氧基－2α－苯甲酰氨基－5β，20－环氧－1β－羟基－7β，8β－亚甲基－9－氧代－19－去甲－11－紫杉烯－13α－基（2R，3S）－3－氨基－2－羟基－3－苯基丙酸酯于1cm³ 二氯甲烷的溶液中加入76mg碳酸氢钠，然后在约20℃滴加197mg碳酸二叔丁酯的1cm³ 二氯甲烷溶液。所得溶液在约20℃搅拌15小时，然后加入5cm³ 蒸馏水和10cm³ 二氯甲烷的混合物。水相用5cm³ 二氯甲烷

萃取。合并的有机相用硫酸镁干燥，过滤然后在40℃减压（0.27kpa）浓缩至干。所得780mg白色泡沫体在装于2.5cm直径柱内的50g硅胶（0.063－0.2mm）上常压色谱纯化，用甲醇－二氯甲烷混合物（1－99然后2.5－97.5体积比）洗脱并收集10cm³洗脱液。将只含所需产物的部分沉清并在40℃减压（0.27kpa）浓缩至干。得到660mg白色泡沫体。300mg样品在12块薄层硅胶板（Kiesegel 60F254，Merck；厚度0.25mm）上制备性色谱纯化，用甲醇－二氯甲烷混合物（4－96体积比）洗脱。在用甲醇－二氯甲烷混合物（10－90体积比）洗脱对应于主产物的带后，再于约40℃减压（0.27kpa）蒸发溶剂，得159.7mg白色泡沫体形式的4α，10β－二乙酰氧基－2α－苯甲酰氧基－5β，20－环氧－1β－羟基－7β，8β－亚甲基－9－氧代－19－去甲－11－紫杉烯－13α－基（2R，3S）－3－叔丁氧基羰基－2－羟基－3－苯丙酸酯，其表征如下：

旋光率：$[\alpha]^{20}_{D}=-34°$（C=0.561；甲醇）

质子NMR谱：（400MHz；$CDCl_3$；δ 单位为ppm；偶合常数J单位为Hz）：

1.28（s，3H：$-CH_3$ 16或17）；1.30［s，9H：$-C(CH_3)_3$］；1.38（mt，1H：－H7）；1.60（s，3H：$-CH_3$ 16或17）；1.68和2.25（t和m，每个1H：环丙烷的$-CH_2-$）；1.85（s，3H：$-CH_3$ 18）；2.10和2.45（d和td，每个1H：$-CH_2-$于6）；2.23（s，3H：$-COCH_3$于10）；

2．22和2．40（m，各个1H：－C$\underline{H}_2$于14）；2．40（s，3H，－COC$\underline{H}_3$于4）3．28（（d，1H，－O$\underline{H}$于2′）；4．05和4．22（d，各个1H：－C$\underline{H}_2$于20）；4．10（d，1H：－$\underline{H}$3）；4．62(宽s，1H：－$\underline{H}$2′)；4．73（d，1H，－$\underline{H}$5）：5．29（宽d，1H：－$\underline{H}$于3′）；5．37（d，1H：－CONH－）；5．67（d，1H：－$\underline{H}$于2）；6．28（宽t，1H：－$\underline{H}$13）；6．33（s，1H：－$\underline{H}$10）；7．30至7．45（mt，5H：－$C_6\underline{H}_5$于3′）；7．5[t，2H：－OCOC$_6\underline{H}_5$（－H3和－$\underline{H}$5）]；7．61[t，1H：－OCOC$_6\underline{H}_5$（－$\underline{H}$4）]；8．17[d，2H：－OCOC$_6\underline{H}_5$（－$\underline{H}$2和－$\underline{H}$6）]；

实施例4

将100mg10－去乙酰基浆果赤霉素Ⅲ于3cm³四氢呋喃和0．05cm³吡啶的混合物中的溶液冷至－78℃并保持在氩气氛中，滴加0．09cm³三氟甲磺酸酐。在约1小时使温度缓慢升至0℃，然后在约1小时使温度高至约20℃。在约20℃2小时后，加入200mg碘化四丁铵，然后将溶液在溶剂折沸腾温度加热15小时。冷至约20℃后，加入10cm³乙酸乙酯再加1cm³蒸馏水。沉降并分离后，有机相用硫酸镁干燥，过滤并在40℃减压(0．27kpa)浓缩至干。所得116mg黄色油在装于2．5cm直径的柱内的30g硅胶（0．063－0．2mm）上常压色谱纯化，用乙酸乙酯－二氯甲烷混合物，以0－100至80－20体积比梯度洗脱。将只含所需产物的部分沉清并在40℃减压（0．27kpa）浓缩至干。得到

10.3mg10－去乙酰基－7β，8β－亚甲基－19－去甲紫果赤霉素Ⅲ白色泡沫体，其表征如下；

质子NMR谱：（400MHz；$CDCl_3$；δ 单位为ppm；偶合常数J单位为Hz）：

1.14（s，3H：－$C\underline{H}_3$于16或17）；1.42（mt，1H：－$\underline{H}$于7）；1.76和2.31（t和m，各个1H：环丙烷的$C\underline{H}_2$）：2.07（s，3H：－$C\underline{H}_3$于18）；2.15和2.50（宽d和td，各个1H：－$C\underline{H}_2$－于6）；2.30（s，3H：－$COC\underline{H}_3$于4） 2.28和2.35（m，各个1H：－$C\underline{H}_2$于14）；4.11和4.37（d，各个1H：－$C\underline{H}_2$于20）：4.28（d，1H：－$\underline{H}$3）；4.79（d，1H：－$\underline{H}$于5）；4.88（宽t，1H，－$\underline{H}$于13）；5.09（s，1H：－$\underline{H}$于10）；5.66（d，1H：－$\underline{H}$于2）；7.51[t，2H：－$OCOC_6\underline{H}_5$（－$\underline{H}$于3和5）]；7.61[t，1H：－$OCOC_6\underline{H}_5$（－$\underline{H}$于4）]；8.17[d，2H：－$OCOC_6\underline{H}_5$（－$\underline{H}$于2和6）]。

^{13}C NMR：（100MHz；$CDCl_3$；δ为ppm；未偶合s＝单峰，d＝双重峰；t＝三重峰；q＝四重峰）：15（q，C18）；16.5（t，C19）；20和27（q，C16和C17）；22.5（q，$-CO\underline{C}H_3$）：26.5（t，C6）33（d，C7）；35（s，C8）；39（d，C3）；39.5（t，C14）；43（s，C15）；68(d，C13)；76（t，C20）；76.2（d，C10）；79.5（s，C1）；80（s，C4）；81（d，C2）；85（d，C5）；

129（d，C2：$-OCOC_6H_5$）；130（s，$-OCOC_6H_5$的C1）；130.5（d，$-OCOC_6H_5$的C3）；134（d，$-OCOC_6H_5$的C4）；136（s，C11）；143（s，C12）；168（s，$-O\underline{C}OC_6H_5$）；171（s，$-\underline{C}OCH_2$）；210（s，C9）；

通式（I）的新产物对非正常细胞的增殖显示明显的抑制活性并具有可治疗具有与非正常细胞增殖有关的病症的患者的治疗性质。病症包括各种组织和/或器官，包括，但并不限于，肌肉，骨头或结缔组织、皮肤、脑、肺、性器官、淋巴或肾系体、乳房或血细胞、肝、消化道、胰腺和甲状腺或肾上腺的恶性或良性细胞的非正常细胞增殖。这些病症也可包括牛皮癣，固态肿瘤、卵巢、乳房、脑、前列腺、结肠、胃、肾或睾丸的癌症，Kaposi's肉瘤、胆管瘤、绒毛膜瘤、成神经细胞瘤、Wilms'肿瘤、Hodgkin's 病、黑瘤、多发性骨髓瘤、淋巴性白血病和急性或慢性粒细胞淋巴瘤。本发明的新产物对于治疗卵巢癌特别有用。本发明的产物可用于预防或阻止发病或复发或治疗这些病症。

本发明的产物可对患者以各种形式给药，合适的所选给药途径优选地为非肠胃给药。非肠胃给药包括静脉内、腹膜内、肌内或皮下给药。腹膜内或静脉内给药是更优选的。

本发明也包括含有至少一种适用于人或兽医的有效量的通式(I)产物的药物组合物。组合物可根据惯用方法，用一种或多种药理上可接受的辅药载体，或赋形剂制备。合适的载体包括稀释剂，无菌水介质和各种无毒溶剂。优选地，组合物以可注射溶液的水溶液或悬浮液形式提供，可含有乳化剂，着色剂，防腐剂或稳定剂。

辅药或赋形剂的选择可由产物的溶解性和化学性质，特定的给途方式的良好的药用实践确定。

对非肠胃给药，使用水或非水无菌溶液或悬浮液。为了制备非水溶液或悬浮液，可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如油酸乙酯。含水无菌溶液为药理上可接受的盐的水溶液。水溶液适于静脉内给药，至于ＰＨ进行适当调节，并例如用足量氯化钠或葡萄糖达到等渗性。灭菌可通过加热或任何其它对组合物无不良影响的方式进行。

很显然，所有进入本发明组合物的产物相对其用量应是纯净和无毒的。

组合物可含有至少０．０１％的治疗活性产物。活性产物在组合物中的量为可处方的合适剂量。优选地，对于非肠胃给药，组合物制成含约０．０１至１０００mg活性产物的单剂量。

治疗可与其它治疗包括抗肿瘤药，单克隆抗体，免疫治疗或放射治疗或生物应答调节剂等共同进行。应答调节剂包括，但不限于，淋巴因子、活素和细胞因子如白细胞介素、干扰素（α，β或δ）和ＴＮＦ。其它用于治疗由细胞的非正常增殖引起的病症的化疗剂包括，但不限于，氮芥类烷基化剂如氮芥，环磷酰胺，苯丙氨酸氮芥和苯丁酸氮芥，磺酸烷基酯类如马利兰，亚硝基脲如卡氮芥、罗氮芥、赛氮芥和链脲霉素、三氮烯如氮烯唑胺、抗代射物如叶酸类如甲氨蝶呤，嘧啶类如氟尿嘧啶和阿糖胞苷，嘌呤类如巯基嘌呤和硫鸟嘌呤，天然产物类长春花生物碱如长春碱，长春新碱和长春碱酰胺，表鬼臼毒素如鬼臼乙叉甙和鬼臼噻吩甙，抗生素是如更生霉素、柔红霉素、阿霉素、博来霉素，plicamycin 和丝裂霉素、酶类如Ｌ－天冬酰胺酶，各种药剂

如铂配合物如顺氯氨铂，取代的脲如羟基脲，甲基肼衍生物如甲苄肼，肾上腺抑制剂如邻对滴滴滴和氨基导眠能，激素和阻断剂如肾上腺皮质类固醇如强的松，孕激素如乙酸羟孕酮，乙酸甲氧孕酮和甲地孕酮、雌激素如己烯雌酚和炔雌醇、抗雌激素类如三苯氧胺，和雄激素如丙酸睾酮和氟羟甲睾酮。

用于实行本发明方法的剂量是允许预防治疗或最大治疗应答的剂量。剂量根据给药的形式，所选的特定产物和对所治疗对象的特性而变化。一般地，剂量为对治疗由非正常细胞增殖引起的病症治疗有效的量。本发明的产物可以根据需要时常给药以达到所需治疗效果。有些患者对相对高或低剂量迅速反应，再需要低的或不需要维持剂量。一般地，在治疗的初期用低剂量，如果需要，增高给药剂量直到达到最佳效果。对其它患者，需要给药每天1至8次的维持剂量，优选地所考虑病人的生理需要1至4次。也有可能对于某些患者只需要每天1至2次给药。

对于人，剂量一般在0．01至200mg／Kg之间。对于腹膜内给药，剂量一般在0．1至100mg／Kg之间，而优选地为 0．5至50mg／Kg之间，更优选地为1至10mg／Kg之间。对于静脉内给药，剂量一般为0．1至50mg／Kg，优选0．1至5mg／Kg，更优选1至2mg／Kg。当然为了确定最合适的剂量，将考虑给药途径，患者体重，其普通健康状况，年龄和所有影响治疗效率的因素。

下面实施例举例说明本发明的组合物。

实施例

将40mg实施例1所得产物溶于1cm³ Emuphor EL620和

1 cm^3 乙醇中，然后将溶液通过加入 1 8 cm^3 生理盐水稀释。

组合物通过加入生理盐水输注 1 小时给药。