

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

[12] 发明专利说明书

C07D305/14

C07D407/12

C07D409/12 A61K 31/34

A61K 31/38

[21] ZL 专利号 93114654.2

[45]授权公告日 2000年4月12日

[11]授权公告号 CN 1051310C

[22]申请日 1993.11.13 [24]颁证日 2000.1.1

[21]申请号 93114654.2

[30]优先权

[32]1992.11.13 [33]US [31]975,723

[73]专利权人 佛罗里达州立大学

地址 美国佛罗里达州

[72]发明人 R·A·霍尔顿 K·伦根

H·纳迪扎德

[56]参考文献

US4942184 1990. 6. 17 A61K31/335

US4960790 1990. 10. 2 A61K31/335

审查员 彭见旭

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

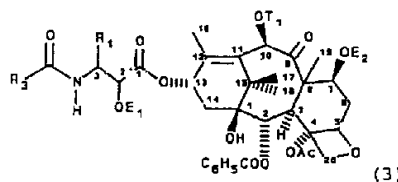
代理人 姜建成 田舍人

权利要求书 4 页 说明书 17 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 咪喃基或噻吩基羰基取代的紫杉烷及含它们的药用组合物

[57]摘要

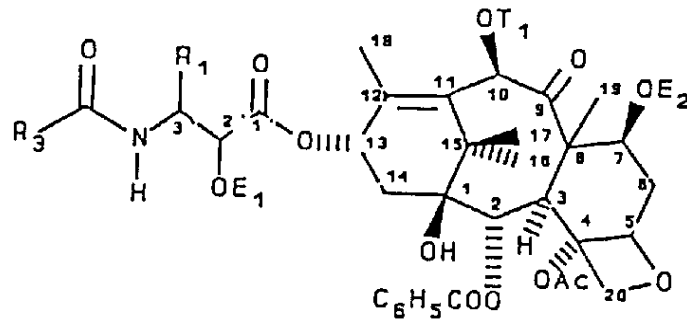
结构如下所示的紫杉烷衍生物可用作抗肿瘤剂,式中 R₁、R₃、T₁、T₂、Ac、E₁和 E₂的定义见说明书:



ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 下式紫杉烷衍生物:



式中

R_1 是苯基或对硝基苯基,

R_3 是咪喃基或噻吩基,

T_1 是氢或 $-COT_2$ 基团, 其中

T_2 是 H、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 链烯基、 C_2-C_6 链炔基或单环芳基,

Ac 是乙酰基, 以及

E_1 和 E_2 分别选自氢、羟基保护基团和基团 $-COGCO R^1$, 其中

G 是 1,2-亚乙基、1,2-亚丙基、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、1,2-亚环己基或 1,2-亚苯基,

R^1 是 NR^2R^3 、 OR^3 、 SR^3 、 $\text{OCH}_2\text{CONR}^4\text{R}^5$ 或 OH ,

R^2 是氢、甲基,

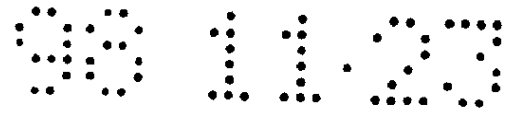
R^3 是 $(\text{CH}_2)_n \text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $(\text{CH}_2)_n \text{N}^+\text{R}^6\text{R}^7\text{R}^8 \text{X}^-$,

n 是 1-3,

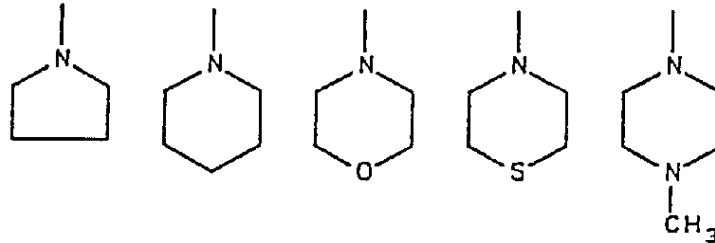
R^4 是氢、具 1-4 个碳原子的低级烷基,

R^5 是氢、具 1-4 个碳原子的低级烷基、苄基、羟基乙基、

$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、二甲基氨基乙基,



R^6R^7 是具 1 或 2 个碳原子的低级烷基、苄基或者 R^6 与 R^7 和 NR^6R^7 中的氮原子一起形成下列环:



R^8 是具 1 或 2 个碳原子的低级烷基、苄基,
X 是卤离子。

2. 权利要求 1 的紫杉烷衍生物, 其中, T_1 是 $-COCH_3$, 以及 E_1 和 E_2 是氢。

3. 权利要求 1 的紫杉烷衍生物, 其中, 紫杉烷衍生物具 $2'R$, $3'S$ 构型。

4. 权利要求 1 的紫杉烷衍生物, 其中, R_1 是苄基, T_1 是 $-COCH_3$, 以及 E_1 和 E_2 中至少有一个是 $-COGCO R^1$, 其中 G 是 1,2-亚乙基、1,2-亚丙基、 $-CH=CH-$ 、1,2-亚环己基或 1, 2-亚苯基,

R^1 是 NR^2R^3 、 OR^3 、 SR^3 、 $OCH_2CONR^4R^5$ 或 OH ,

R^2 是氢、甲基,

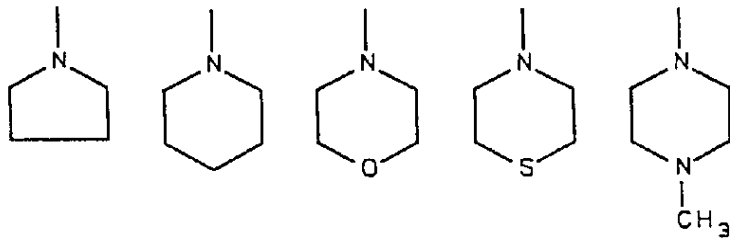
R^3 是 $(CH_2)_n N^6R^7$ 、 $(CH_2)_n N^+R^6R^7R^8X^-$,

n 是 1-3,

R^4 是氢、具 1-4 个碳原子的低级烷基,

R^5 是氢、具 1-4 个碳原子的低级烷基、苄基、羟基乙基、 CH_2CO_2H 、二甲基氨基乙基,

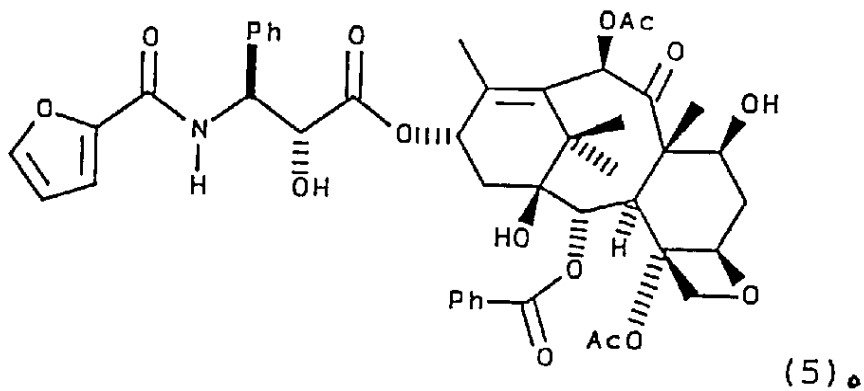
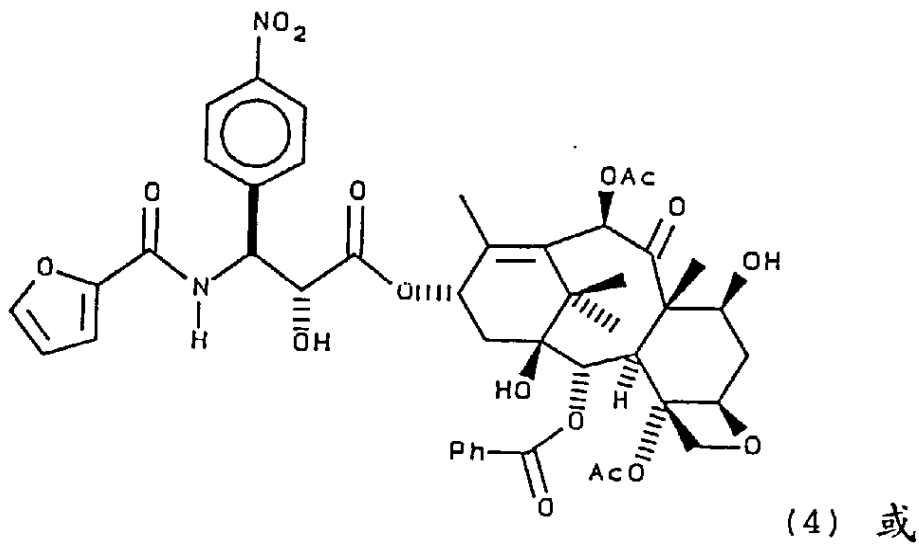
R^6R^7 是具 1 或 2 个碳原子的低级烷基、苄基或者 R^6 与 R^7 和 NR^6R^7 中的氮原子一起形成下列环:



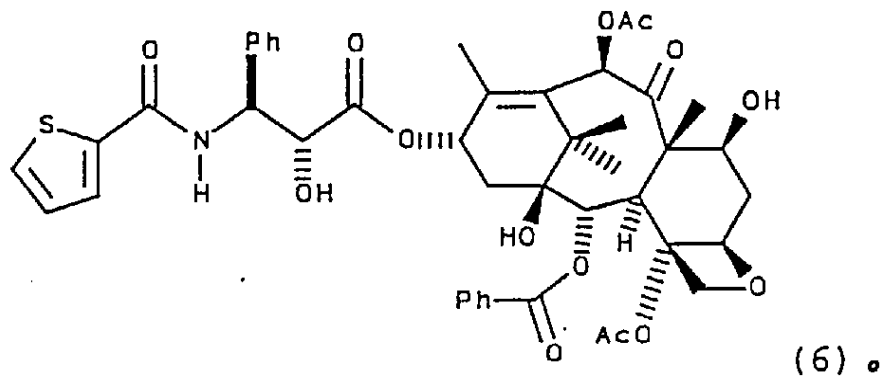
R^8 是具 1 或 2 个碳原子的低级烷基、苄基,
X 是卤离子。

5. 权利要求 1 的紫杉烷衍生物, 其中, T_1 是 H 或 $-COT_2$, T_2 是 C_1-C_6 烷基, 以及 E_1 和 E_2 是氢,

6. 权利要求 1 的紫杉烷衍生物, 它具有下列结构:



7. 权利要求 1 的紫杉烷衍生物, 它具有下式结构:

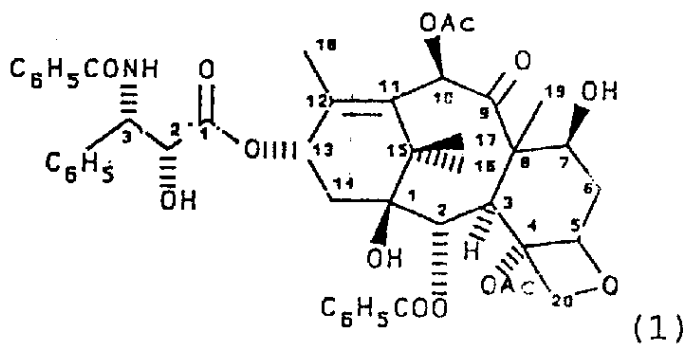


8.一种药用组合物，它含有权利要求 1 的紫杉烷衍生物和一种或多种药学上可接受的、惰性或生理学上活性稀释剂或辅助剂。

咪喃基或噻吩基羰基取代的紫杉
烷及含它们的药用组合物

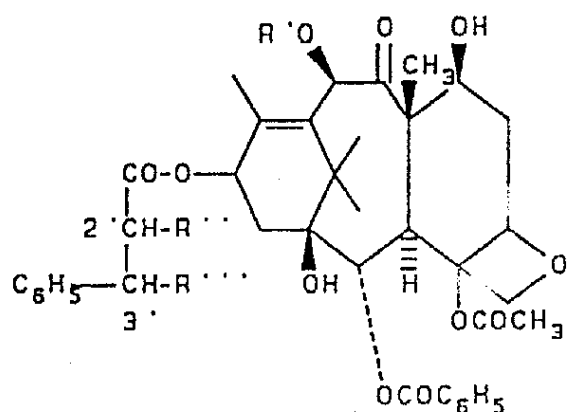
本发明涉及可用作抗白血病及抗肿瘤剂的新的紫杉烷(taxanes)。

紫杉烷萜类在生物和化学领域均引起了人们极大的兴趣。紫杉醇(taxol)是其中之一。紫杉醇是一个有希望的具广谱抗白血病和抑制肿瘤活性的癌症化疗剂。紫杉醇具2'R, 3'S构型, 其结构式如下式(1)示:



其中Ac是乙酰基。由于其有前途的活性, 目前法国和美国都在对紫杉醇进行临床试验。

Colin等人在美国专利第4814470中报道, 具下式(2)结构的紫杉醇衍生物, 其活性远远大于紫杉醇(1)的活性。所述式(2)结构如下:

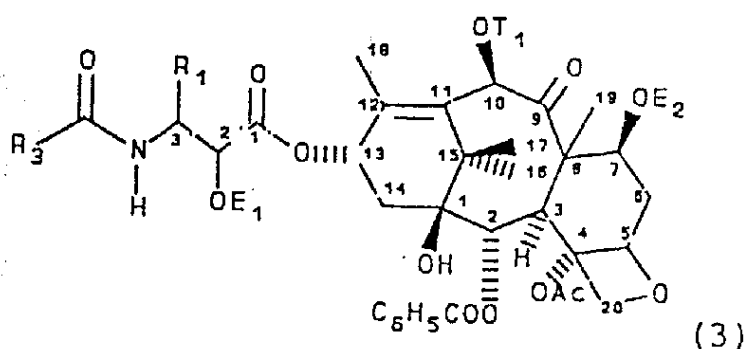


式中 R' 代表氢或乙酰基, 以及 R'' 和 R''' 中一个代表羟基, 而另一个代表叔丁氧基羰基氨基及其立体异构形式和它们的混合物。式中 R'' 是羟基、 R''' 是叔丁氧基羰基氨基并具 $2'R$ 、 $3'S$ 构型的式(2)化合物通常称为taxolere。

尽管紫杉醇和taxolere是有希望的化疗剂, 但它们并不是普遍奏效的。因此仍有必要开发其它的化疗剂。

因此, 本发明的目的之一是提供新的紫杉烷衍生物, 它们是有有效的抗白血病和抗肿瘤剂。

因此概括地说, 本发明涉及下式(3)紫杉烷衍生物:



式中

R_1 是苯基或对硝基苯基,

R₃是呋喃基或噻吩基,

T₁是氢、羟基保护基团或-COT₂,

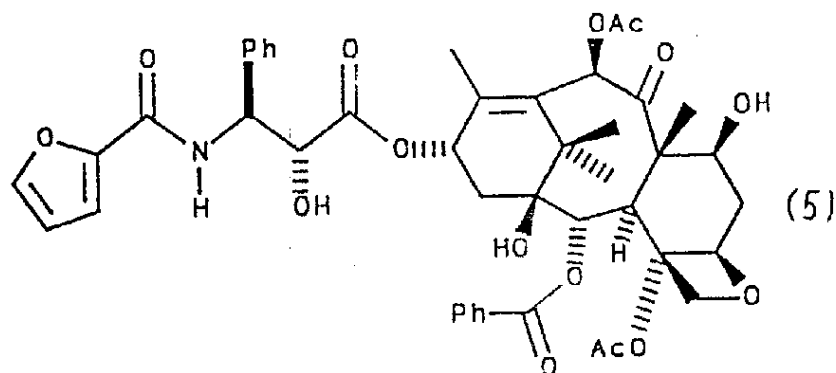
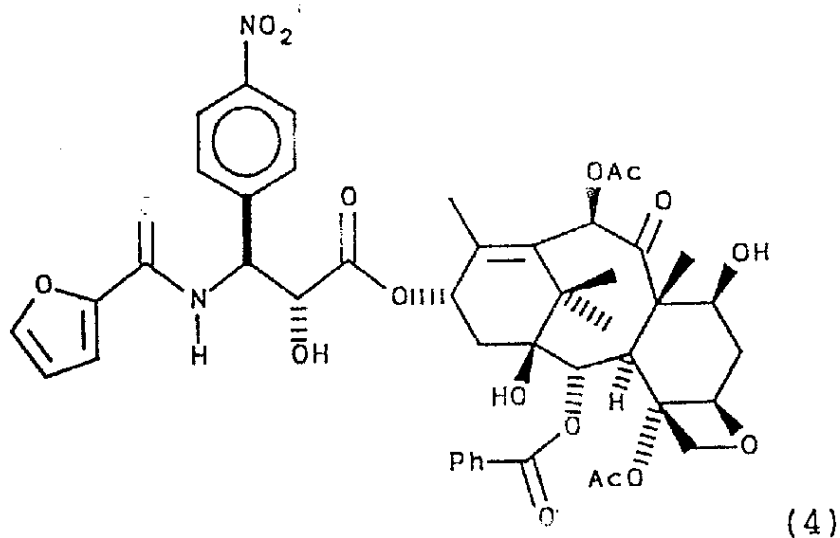
其中T₂是H、C₁-C₆烷基、C₂-C₆链烯基、C₂-C₆链炔基或单环芳基,

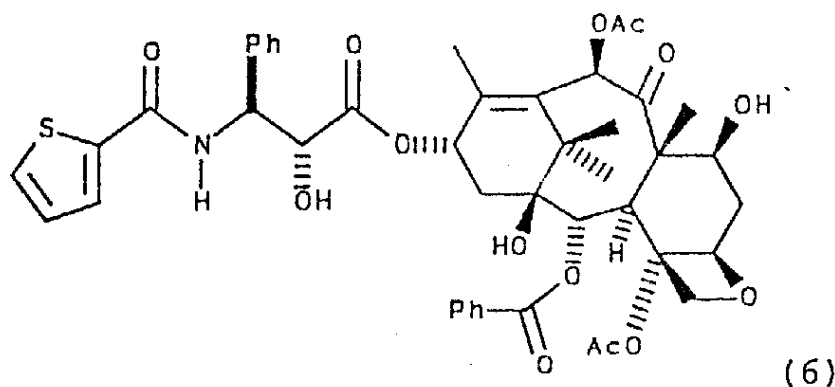
Ac是乙酰基, 以及

E₁和E₂分别选自氢、羟基保护基团和能增加紫杉烷衍生物水溶性的功能基。

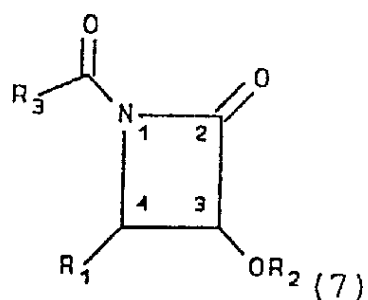
本发明的其它目的和特征将在下文中做部分叙述。

根据本发明, 现已发现: 一般具式(3) 以及尤其是具式(4)、(5) 和(6) 结构的化合物在体外显示出显著的特性, 是有效的抗白血病和抗肿瘤剂。其生物活性已在体外用微管蛋白测定法(tubulin assays) 和人癌细胞系进行了测定, 并将该活性与紫杉醇和taxotere 的作了比较; 所述测定方法是按照Parness等人的方法, 见J. Cell Biology, 91:479-487(1981); 所述式(4)、(5) 和(6) 的结构如下:





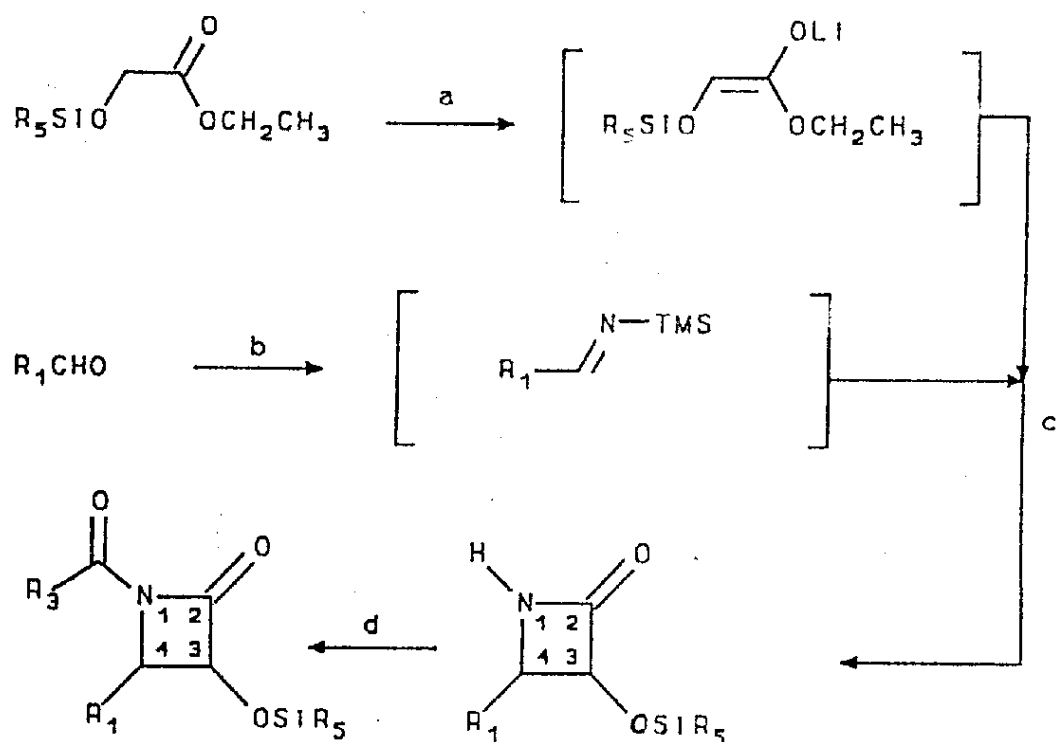
具2'R、3'S构型的式(4)、(5)和(6)紫杉烷可通过下述方法获得：使β-内酰胺与具紫杉烷四环核及C-13金属氧化物取代基的金属醇盐反应，生成在C-13位具β-酰氨基酯取代基的化合物。所述的β-内酰胺具下式(7)结构：



式中

R₁是苯基或对硝基苯基，
R₂是羟基保护基团，以及
R₃是呋喃基或噻吩基。

β-内酰胺(7)可由易得的原料，按下图所示的反应路线来制备：



试剂

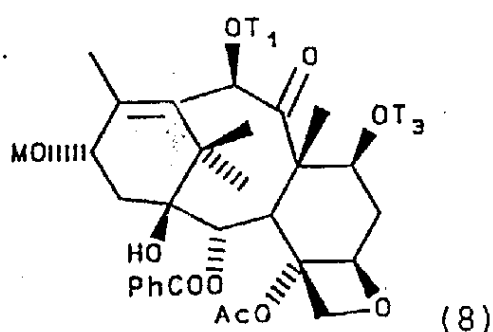
- (a) 二异丙基氨基化锂, 四氢呋喃(“THF”), $-78^{\circ}C$ — $-50^{\circ}C$;
- (b) 六甲基二硅氮杂烷(disilazane) 锂, THF, -78 — $0^{\circ}C$;
- (c) THF, -78 — $25^{\circ}C$, (2小时) ; 和
- (d) 三乙胺和酰基氯。

以上反应路线中所示的 β -羟基保护基团是 SiR_5 , 式中 R_5 是三烷基或三芳基, 如三乙基。 β -羟基可用其它标准的保护基团如1-乙氧基乙基或2, 2, 2-三氯乙氧基甲基来保护。更多的羟基保护基团及其合成可见“Protective Groups in Organic Synthesis”, T. W. Greene, John Wiley & Sons, 1981。

外消旋 β -内酰胺可以通过将其相应的2-甲氧基-2-(三氟甲

基) 苯基乙酸酯重结晶, 而在保护前被拆分成纯的对映体。然而在下文所述的连接有 β -酰氨基酯侧链的反应具很高的非对映选择性的优点, 因此允许侧链前体的外消旋混合物。

具紫杉烷四环核和C-13金属氧化物取代基的金属醇盐具下式(8)结构:



式中

T_1 是氢、羟基保护基团或 $-COT_2$,

T_2 是H、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 链烯基、 C_2-C_6 链炔基或单环芳基,

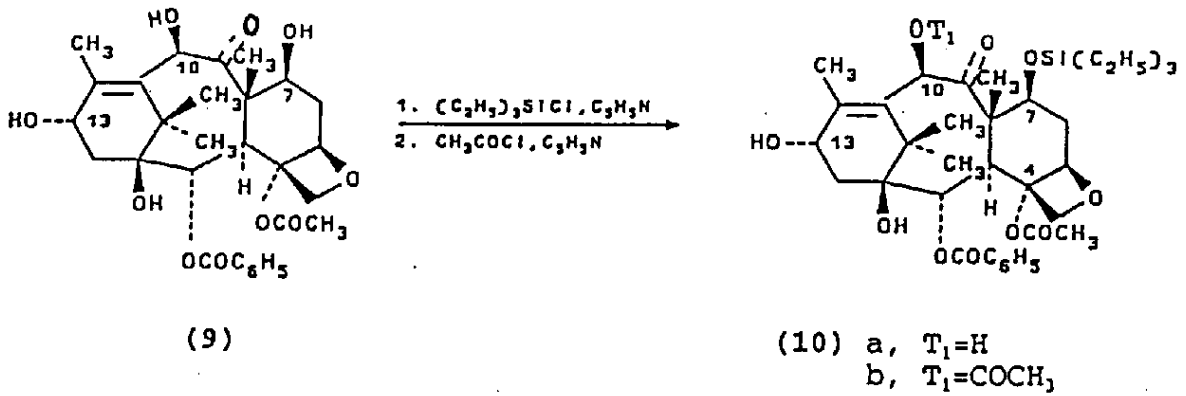
T_3 是氢或羟基保护基团, 以及

M是金属, 最好选自IA族、IIA族和过渡金属, 以Li、Mg、Na、K或Ti为最佳。

该金属醇盐最好通过使具紫杉烷四环核和C-13羟基基团的醇在合适的溶剂中与有机金属化合物反应来制备。优选的醇是保护的浆果赤霉素III, 尤其是7-0-三乙基甲硅烷基浆果赤霉素III(它可按Greene等人在JACS 110:5917(1988)中所述的方法或通过其它途径制得) 或7, 10-双-0-三乙基甲硅烷基浆果赤霉素III。

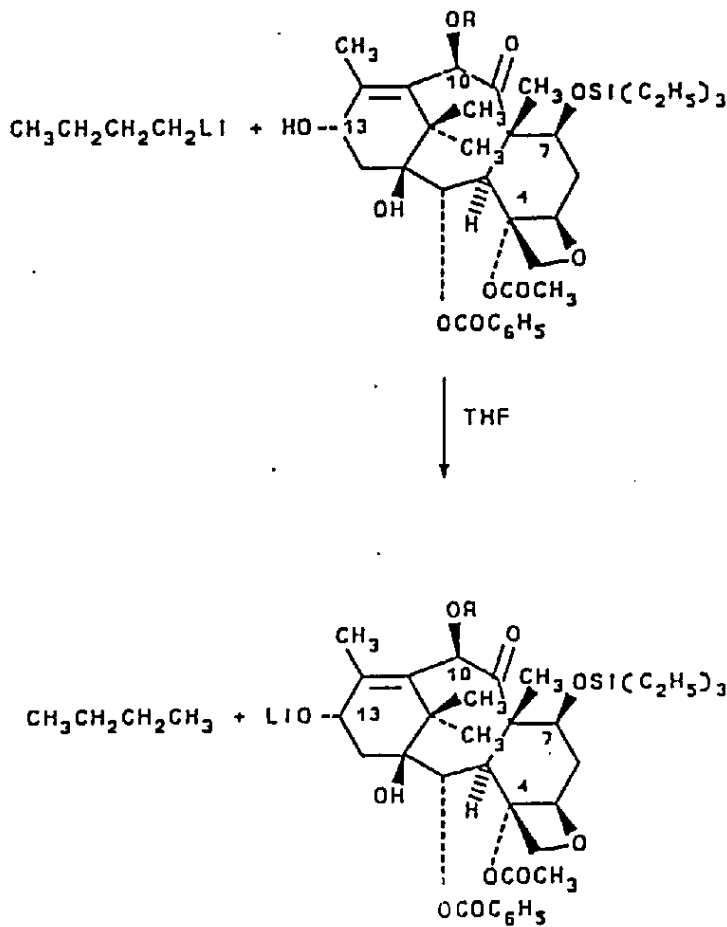
根据Greene等人的报道, 10-去乙酰基浆果赤霉素III按照以下反应路线转化成7-0-三乙基甲硅烷基-10-去乙酰基浆果赤霉素

III:

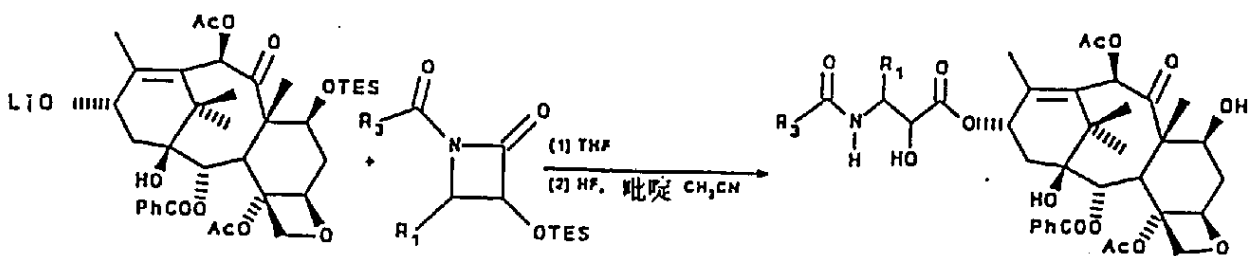


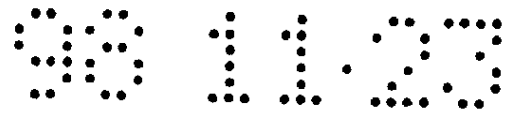
在据报道是经仔细选择的最佳条件下，10-去乙酰基浆果赤霉素III与20当量 $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{SiCl}$ 在 23°C 及氩气气氛中并在吡啶存在下反应20小时，得反应产物7-三乙基甲硅烷基-10-去乙酰基浆果赤霉素III(10a)，纯化后收率为84-86%；所述吡啶的用量为每mmol 10-去乙酰基浆果赤霉素III 50ml。然后可将反应产物用5当量 CH_3COCl 和吡啶在 0°C 以及氩气气氛下乙酰化48小时，得7-0-三乙基甲硅烷基浆果赤霉素III(10b)，收率为86%；所述吡啶的用量为每mmol 10a 25ml。见Greene等，JACS 110, 5917-5918(1988)。

7-0-三乙基甲硅烷基浆果赤霉素III(10b)在溶剂如四氢呋喃(THF)中与有机金属化合物如正丁基锂反应，生成金属醇盐13-0-锂-7-0-三乙基甲硅烷基浆果赤霉素III(11)，如以下反应图解所示：



如以下反应图解所示，13-O-锂-7-O-三乙基甲硅烷基浆果赤霉素III(11)与式中 R_2 是三乙基甲硅烷基的 β -内酰胺(1)反应，得到C-7和C-2'羟基被三乙基甲硅烷基基团保护的中间体；然后在温和的条件下，即不影响酯键或紫杉烷取代基的条件下，将三乙基甲硅烷基基团水解：





式中 R_1 是苯基或对硝基苯基， R_3 是咪喃基或噻吩基。

醇向金属醇盐的转化和紫杉烷衍生物的最终合成均可以在同一个反应器中进行，最好是将 β -内酰胺在金属醇盐生成后加到反应器中。

本发明式(1)化合物在抑制动物、包括人的肿瘤生长方面有效，它最好以药用组合物的形式来使用；所述药用组合物包含抗肿瘤有效量的本发明化合物和药学上可接受的载体或稀释剂。

本发明抗肿瘤组合物可以配制成适合所需使用途径如口服、非胃肠道或局部给药的任何适宜的形式。非胃肠道给药的例子有肌肉、静脉内、腹膜内、直肠和皮下给药。

稀释剂或载体组分不应削弱抗肿瘤化合物的治疗作用。

适宜的口服制型包括片剂、可分散的粉剂、颗粒剂、胶囊剂、悬浮剂、糖浆剂和酏剂。用于片剂的情性稀释剂和载体包括例如碳酸钙、碳酸钠、乳糖和滑石粉。片剂也可以含有成粒剂和崩解剂如淀粉和藻酸，粘合剂如淀粉、明胶和阿拉伯胶，以及润滑剂如硬脂酸镁、硬脂酸和滑石粉。片剂可以不包衣，或可用已知技术包衣，制成延缓崩解和吸收的包衣片。可用在胶囊剂中的情性稀释剂和载体包括例如碳酸钙、磷酸钙和高岭土。悬浮剂、糖浆剂和酏剂可含有常规赋形剂如甲基纤维素、黄蓍胶、藻酸钠，润湿剂如卵磷脂和聚氧乙烯硬脂酸酯以及防腐剂如对羟基苯甲酸乙酯。

适宜于非胃肠道给药的剂型包括溶液、悬浮剂、分散剂、乳剂等。也可将其制成可在使用前立即溶于或悬浮于灭菌注射用介质中的灭菌固体组合物。它们可以含有本领域公知的助悬剂或分散剂。

式(3)化合物的水溶性可以通过将 $C2'$ 和/或 $C1$ 取代基改性，与适宜的功能基 E_1 和 E_2 结合而得到改善。为增加水溶性， E_1 和 E_2 各自可以是氢和 $-COGCOR^1$ ，其中

G是1, 2-亚乙基、1, 2-亚丙基、-CH=CH-、1, 2-亚环己基或
1, 2-亚苯基,

R^1 是OH碱、 NR^2R^3 、 OR^3 、 SR^3 、 $OCH_2CONR^4R^5$ 或OH,

R^2 是氢、甲基,

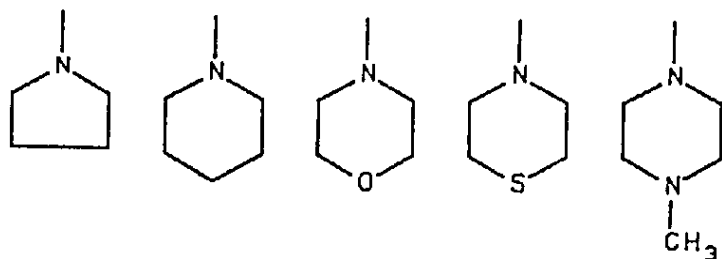
R^3 是 $(CH_2)_nNR^6R^7$ 、 $(CH_2)_nN^+R^6R^7R^8X^-$,

n是1-3,

R^4 是氢、具1-4个碳原子的低级烷基,

R^5 是氢、具1-4个碳原子的低级烷基、苄基、羟基乙基、 CH_2CO_2H 、
二甲基氨基乙基,

R^6R^7 是具1或2个碳原子的低级烷基、苄基或者 R^6 与 R^7 和 NR^6R^7 中的氮
原子一起形成下列环:



R^8 是具1或2个碳原子的低级烷基、苄基,

X^- 是卤离子,

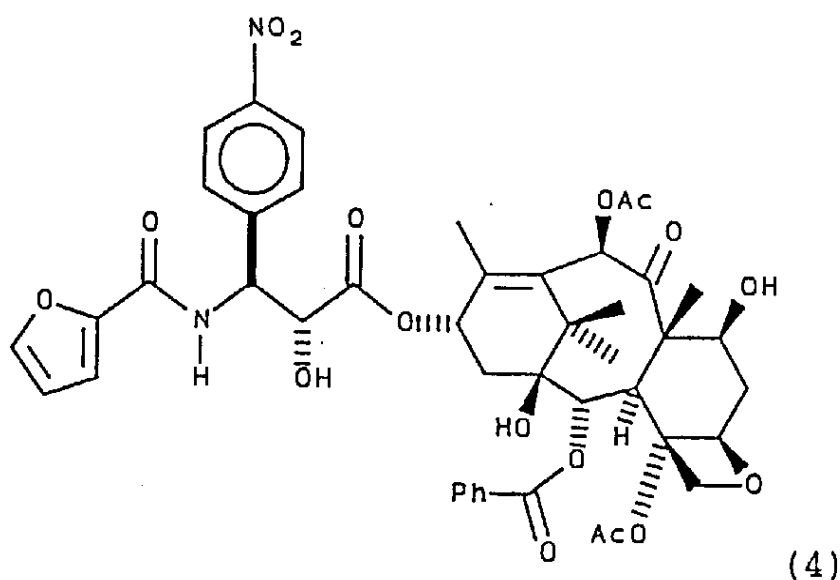
碱为 NH_3 、 $(HOC_2H_4)_3N$ 、 $N(CH_3)_3$ 、 $CH_3N(C_2H_4OH)_2$ 、 $NH_2(CH_2)_6NH_2$ 、
N-甲基葡萄糖胺、NaOH、KOH。

式中 E_1 或 E_2 是- $COGCOR^1$ 的化合物的制备见Haugwitz,美国专利4942184,
该文献被并入本文作参考。

以下实施例将举例说明本发明。

实施例1

N-去苯甲酰基-N-(呋喃甲酰)-3'-去苯基-3'-(4-硝基苯基)紫杉醇的制备



将0.174 ml 1.63 M $n\text{BuLi}$ 的己烷溶液于 -45°C 滴加至7-三乙基甲硅烷基浆果赤霉素III(200 mg, 0.286 mmol)的THF(2 ml)溶液中。在 -45°C 0.5小时后,将顺式-1-(呋喃甲酰)-3-三乙基甲硅烷氧基-4-(4-硝基苯)氮杂环丁-2-酮(596 mg, 1.43 mmol)的THF(2 ml)溶液滴加至该混合物中。将溶液温热至 0°C ,并在该温度下保持1小时,然后加入1 ml 10% AcOH的THF溶液。将混合物分配于 NaHCO_3 饱和溶液和60/40乙酸乙酯/己烷中。将有机层蒸发后得到的残留物经硅胶过滤纯化,得320 mg混合物,该混合物含有(2'R, 3'S)-2'7-(双)三乙基甲硅烷基-N-去苯甲酰基-N-(呋喃甲酰)-3'-去苯基-3'-(4-硝基苯基)紫杉醇和少量的(2'S, 3'R)异构体。

将2.8 ml 48% HF水溶液于 0°C 加至由上述反应所得的混合物(320 mg, 0.286 mmol)的乙腈(18 ml)和吡啶(0.93 ml)溶液中。将混

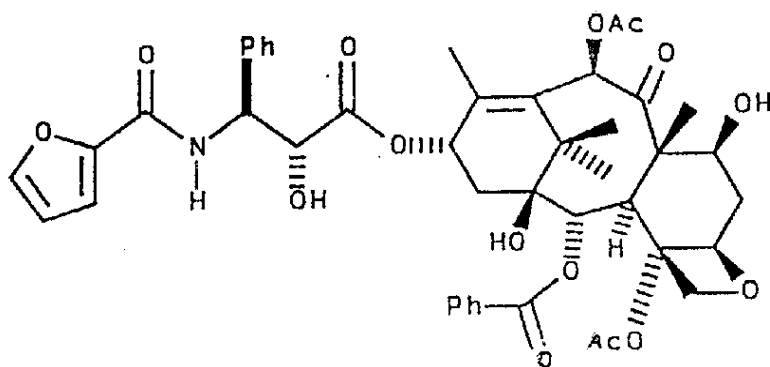
合物于0℃搅拌3小时，然后于25℃搅拌13小时后将混合物分配于碳酸氢钠饱和溶液和乙酸乙酯中。将乙酸乙酯溶液蒸发后得254mg残留物，将其用闪层析纯化，用甲醇/水重结晶，得187mg(74%)N-去苯甲酰基-N-(呋喃甲酰)-3'-去苯基-3'-(4-硝基苯基)紫杉醇。

m.p.184-185 °C; $[\alpha]_{D}^{25} -60.0^{\circ}$ (c 0.006, CHCl₃)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.26 (d, J = 8.79 Hz, 2H, Ar-NO₂), 8.12 (d, J=7.2 Hz, 2H, 苯甲酸酯, 邻位), 7.68 (d, J=8.8 Hz 2H, 苯甲酰胺, 邻位), 7.7-7.47 (m, 6 H, 芳族的), 7.3 (d, J = 9.3 Hz, 1H, NH), 7.02 (d, J=3.3 Hz, 1H, 呋喃基), 6.48 (dd, J=3.3 Hz, 1.65 Hz, 1H, 呋喃基), 6.27 (s, 1H Hz, H10), 6.26 (dd, J = 8.5, 8.5 Hz, 1H, H13), 5.87 (dd, J = 8.8, 1.65 Hz, 1H, H3'), 5.65 (d, J = 6.6 Hz, 1H, H2β), 4.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H5), 4.79 (dd, J = 2.7, 1.4 Hz, 1H, H2'), 4.38 (m, 1H, H7), 4.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H20α), 4.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H20β), 3.97 (d, J=3.3 Hz, 1H, 2'OH), 3.79 (d, J = 6.6 Hz, 1H, H3), 2.5 (m, 1H, H6α), 2.4 (m, 1H, 7OH), 2.38 (s, 3H, 4Ac), 2.27 (m, 2H, H14), 2.22 (s, 3H, 10Ac), 1.88 (m, 1H, H6β), 1.81 (br s, 3H, Me18), 1.78 (s, 1H, 10H), 1.68 (s, 3H, Me19), 1.21 (s, 3H, Me17), 1.13 (s, 3H, Me16)。

实施例2

N-去苯甲酰基-N-(2-呋喃甲酰)紫杉醇的制备



将0.174 ml 1.63 M nBuLi 的己烷溶液于 -45°C 滴加至7-三乙基甲硅烷基紫杉醇(200 mg, 0.286 mmol) 的THF(2 ml) 溶液中。于 -45°C 0.5 小时后, 将顺式-1-(2-呋喃甲酰)-3-三乙基甲硅烷氧基-4-苯基氮杂环丁-2-酮(531 mg, 1.43 mmol) 的THF(2 ml) 溶液滴加至该混合物中。将溶液温热至 0°C 并在该温度下保持1 小时, 然后加入1 ml 10% AcOH 的THF 溶液。将混合物分配于 NaHCO_3 饱和溶液和60/40 乙酸乙酯/己烷中。将有机层蒸发后得到的残留物用硅胶过滤纯化, 得306 mg 混合物, 该混合物含有(2'R, 3'S)-2'-7-(双)三乙基甲硅烷基-N-去苯甲酰基-N-(2-呋喃甲酰)紫杉醇和少量的(2'S, 3'R) 异构体。

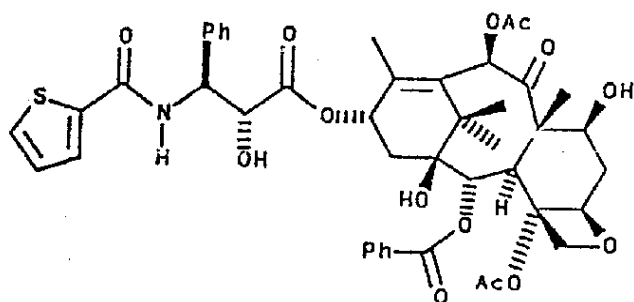
将2.8 ml 48% HF 水溶液于 0°C 加至由上述反应所得的混合物(306 mg, 0.286 mmol) 的乙腈(18 ml) 和吡啶(0.93 ml) 溶液中。将混合物于 0°C 搅拌3 小时, 然后于 25°C 搅拌13 小时后将混合物分配于碳酸氢钠饱和溶液和乙酸乙酯中。将乙酸乙酯溶液蒸发后得240 mg 残留物, 将其用闪层析纯化, 用甲醇/水重结晶, 得192 mg (80%) N-去苯甲酰基-N-(2-呋喃甲酰)紫杉醇。

m.p.172-174 °C; $[\alpha]_{\text{Na}}^{25} -49.6^\circ$ (c 0.0103, CHCl_3)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.12 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, 苯甲酸酯, 邻位), 7.64-7.33 (m, 9H, 芳族的), 7.19 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, NH), 7.01 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, 咪唑基), 6.45 (dd, 1H, 咪唑基), 6.26 (s, 1H, H10), 6.21 (dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz, 1H, H13), 5.72 (dd, $J = 8.8, 1.7$ Hz, 1H, H3'), 5.66 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, H2B), 4.92 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H5), 4.75 (br s, 1H, H2'), 4.40 (m, 1H, H7), 4.28 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H20 α), 4.18 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H20B), 3.78 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, H3), 3.69 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, 2'OH), 2.53 (m, 1H, H6 α), 2.47 (br s, 1H, 7OH), 2.36 (s, 3H, 4Ac), 2.32 (m, 2H, H14), 2.22 (s, 3H, 10Ac), 1.84 (m, 1H, H6B), 1.79 (br s, 3H, Me18), 1.67 (s, 3H, Me19), 1.22 (s, 3H, Me17), 1.13 (s, 3H, Me16)。

实施例3

N-去苯甲酰基-N-(2-噻吩甲酰)紫杉醇的制备



将0.174 ml 1.63 M nBuLi的己烷溶液于-45 °C滴加至7-三乙基甲硅烷基浆果赤霉素III(200 mg, 0.286 mmol)的THF(2 ml)溶液中。于-45 °C 0.5小时后,将顺式-1-(2-噻吩甲酰)-3-三乙基甲硅烷氧基-4-苯基氮杂环丁-2-酮(554 mg, 1.43 mmol)的THF(2 ml)溶液滴加至该混合物中。将溶液温热至0 °C并在该温度下保持1小时,然后加入1 ml 10% AcOH的THF溶液。将混合物分配于 NaHCO_3 饱和溶

液和60/40 乙酸乙酯/己烷中。将有机层蒸发后得到的残留物用硅胶过滤纯化，得311mg混合物，该混合物含有(2'R, 3'S) - 2'7-(双)三乙基甲硅烷基-N-去苯甲酰基-N-(2-噻吩甲酰)紫杉醇和少量的(2'S, 3'R)异构体。

将2.8ml 48% HF水溶液于0℃加至由上述反应所得的混合物(311mg, 0.286mmol)的乙腈(18ml)和吡啶(0.93ml)溶液中。将混合物于0℃搅拌3小时，然后于25℃搅拌13小时后将混合物分配于碳酸氢钠饱和溶液和乙酸乙酯中。将乙酸乙酯溶液蒸发后得246mg残留物，将其用闪层析纯化，用甲醇/水重结晶，得195mg(80%) N-去苯甲酰基-N-(2-噻吩甲酰)紫杉醇。

m.p. 218-219 °C; $[\alpha]_{\text{Na}}^{25} -47.6^\circ$ (c 0.0103, CHCl_3)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.12 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, 苯甲酸酯, 邻位), 7.64-7.31 (m, 10H, 芳族的), 7.05 (dd, 1H, 噻吩基环), 6.86 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, NH), 6.23 (s, 1H, H10), 6.21 (dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz, 1H, H13), 5.75 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H, H3'), 5.66 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, H2B), 4.93 (dd, $J = 9.3, 1.65$ Hz, 1H, H5), 4.78 (dd, $J = 5.0, 2.7$ Hz, 1H, H2'), 4.41 (m, 1H, H7), 4.28 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H20 α), 4.18 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H20B), 3.78 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, H3), 3.63 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, 2'OH), 2.53 (m, 1H, H6 α), 2.48 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, 7OH), 2.36 (s, 3H, 4Ac), 2.30 (m, 2H, H14), 2.23 (s, 3H, 10Ac), 1.85 (m, 1H, H6B), 1.78 (br s, 3H, Me18), 1.68 (s, 3H, Me19), 1.23 (s, 3H, Me17), 1.13 (s, 3H, Me16)。

实施例4

用化合物(4)、(5)和(6)，基本上按照Parness等人在J. Cell Biology 91:479-487(1981)中所述的方法进行微管蛋白结合测定(Tubulin binding assay)，并与紫杉醇和taxotere进行了比较，结果见表1。

表1

化合物 名称/式	微管蛋白测定	
	Init. Peak	Rel. Rate
4	219	
5	92	
6	114	
紫杉醇	100	98
Taxotere	100	-

实施例5

将紫杉烷4、5和6在体外评价它们抗人结肠癌细胞HCT-116和HCT-116/VM46的细胞毒活性。HCT116/VM细胞是已经选择teniposide抗性的细胞并表示出多药物抗性表型(multidrug resistance phenotype)，包括对紫杉醇的抗性。细胞毒性在HCT 116和HCT VM46人结肠癌细胞中通过下述测定来评价：XTT(氢氧化2,3-双(2-甲氧基-4-硝基-5-磺苯基)-5-[(苯基氨基)羰基]-2H-四唑啉测定(Scudiero等，“用人和其它肿瘤细胞系评价用于培养物中

24

细胞生长和药物敏感性的可溶性四唑鎓 / 甲脒测定”，Cancer Res. 48:4827-4833, 1988)。将细胞以4000细胞 / 孔置于96孔微量滴定盘中。24小时后加入药物并连续稀释。将细胞于37℃培养72小时，同时加入四唑鎓染料XTT。在活细胞中的脱氢酶将XTT还原成在450nm处吸光的形式，它可用分光光度法定量。吸收越强，则活细胞的数目就越多。结果用IC₅₀来表示，IC₅₀是抑制细胞繁殖(即在450nm处的吸收)达未处理的对照细胞的50%时所需的药物浓度。结果见表2，数字越小表示活性越强。

表2

化合物名称 / 式	IC ₅₀	
	HCT 116	HCT VM46
4	0.002	0.883
5	0.003	0.300
6	0.002	0.202
紫杉醇	0.004	0.536
Taxotere	0.007	0.246

鉴于以上所述，可以看出：本发明的几个目的已经达到。

由于不背离本发明的范围可对上述组合物进行各种改变，因此，以上说明书中所包含的所有内容均被理解为举例说明，并不具限定意义。