

抗多药耐药紫杉烷类抗肿瘤药物研究进展

于跃¹, 王军飞¹, 王长云¹, 李英霞^{2*} (1.中国海洋大学医药学院, 海洋药物教育部重点实验室, 山东 青岛 266003; 2.复旦大学药学院, 上海 201203)

摘要: 目的 介绍紫杉烷类活性分子与多药耐药肿瘤的构效关系及其临床研究进展。方法 综述了近年来国内外相关报道, 对紫杉醇 6 大区域的相关改造分别进行讨论, 并就其临床研究及开发上市状况进行概述。结果 发现了许多对敏感肿瘤和多药耐药肿瘤抑制活性相当的紫杉烷类药物候选分子。结论 熟悉紫杉烷类活性分子与多药耐药肿瘤的构效关系, 对开发新一代紫杉烷类抗肿瘤药物具有深远意义。

关键词: 紫杉烷; 多药耐药; 抗肿瘤

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2012)01-0016-08

Progress in the Study of Taxanes against Multi-Drug Resistant Tumor

YU Yue¹, WANG Junfei¹, WANG Changyun¹, LI Yingxia^{2*} (1. Key Laboratory of Marine Drugs of Ministry of Education, School of Medicine and Pharmacy, Ocean University of China, Qingdao 266003, China; 2. School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To introduce the structure activity relationships (SAR) of taxanes toward multi-drug resistant tumors and progress on its clinical research. **METHODS** According to the correlative reports in recent years, both the modifications of taxanes and advances in the development of taxane candidates that either have potential for, or are already in, clinical use are reviewed. **RESULTS** A number of taxanes exhibiting virtually no difference in potency against the drug-sensitive and drug-resistant cell lines were discovered. **CONCLUSION** It is essential to grasp the SAR of taxanes against drug-resistant tumors and there is far-reaching significance for the discovery of new generation taxane anticancer agents.

KEY WORDS: taxane; multi-drug resistant; anti-tumor

紫杉醇(paclitaxel, 1)及其类似物多西紫杉醇(docetaxel, 2)是当今临床化疗应用很广泛的抗肿瘤药物, 主要应用于卵巢癌、乳腺癌、肺癌、黑色素瘤等的治疗^[1]。其作用机制是通过促进微管蛋白聚合, 并稳定微管抑制其解聚, 将细胞周期阻断在 G₂/M 阶段, 从而导致细胞凋亡^[2-3]。尽管紫杉醇和多西紫杉醇对敏感肿瘤具有良好的抗肿瘤效果, 然而近年来随着多药耐药肿瘤的出现, 紫杉烷类药物的抗肿瘤效果大打折扣。因此, 开发对多药耐药肿瘤具有较高活性的紫杉烷类抗肿瘤药物成为国内外药学家的研究热点^[4]。化合物 1~2 结构式见图 1。

多药耐药(MDR)指细胞对一种药物产生耐药性的同时, 对未接触过的、结构无关的、机制各异的其他抗肿瘤药物也具有交叉耐药性^[5]。导致肿

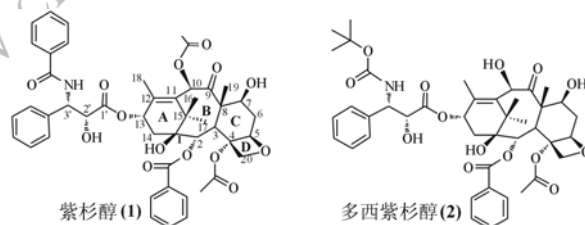


图 1 紫杉醇和多西紫杉醇的结构式

Fig 1 Structures of paclitaxel and docetaxel

瘤细胞产生 MDR 现象的机制很多, 如 MDR 基因(MDR-1)的过表达、靶分子(β 微管蛋白)的突变、凋亡途径及有丝分裂关卡蛋白的改变、近来发现的脂质成分的改变及白细胞介素 6(IL-6)潜在的过表达等。其中由 MDR-1 编码的 P-糖蛋白(P-gp)过表达介导的 MDR 是目前公认的一种主要的耐药机制^[6]。目前, 人们已经将紫杉醇对敏感肿瘤的构效关系进行了较为全面的总结, 而对 MDR 肿瘤的

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81072525)

作者简介: 于跃, 男, 硕士生 Tel: (0532)82031736
Tel: (021)51980127 E-mail: liyx417@fudan.edu.cn

E-mail: yuyue.163@163.com

*通信作者: 李英霞, 女, 教授, 博导

构效关系总结报道较少^[7-9]。本文对近十五年来抗多药耐药紫杉烷的构效关系及进入临床和上市的新一代紫杉烷类抗肿瘤药物的发展状况进行了综述。

1 抗 MDR 紫杉烷构效关系的研究进展

近十多年来,人们针对 P-gp 介导的紫杉醇耐药的构效关系进行了大量研究。最早文献报道 C-13 位酯键和环氧丙烷部分的修饰会导致促微管蛋白聚合及稳定微管的能力下降,进而导致细胞毒活性丧失^[10-12]。Seelig 等对上百个 P-gp 底物和调节物进行研究发现,氢键受体簇特定的空间距

离是识别 P-gp 结合位点的重要结构特征^[13-14],据此,堪萨斯大学 Georg 研究组总结了 P-gp 识别紫杉醇的位点,将其划分为 6 个氢键作用相关区域 group 1~6,其中 group 1~4 属于 Type I 单元,存在于所有 P-gp 底物中;Group 5、6 为 Type II 单元,存在于所有 P-gp 诱导物及大部分 P-gp 底物中,也就是说 Type II 单元对 P-gp 过表达的贡献更大,即与 P-gp 之间亲和力更强^[15-16]。

本文根据紫杉烷结构修饰耐受性及 P-gp 识别位点,将其分为 A~F 六个区域分别进行讨论,见图 2。

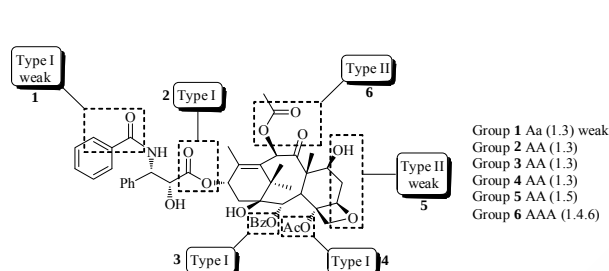


图 2 P-gp 识别紫杉醇的六大区域

Fig 2 Six recognition sites for P-gp interaction with paclitaxel

1.1 A、B 区域的结构修饰

法国罗纳普朗克·乐安公司开发的多西紫杉醇于 1996 年上市,是目前侧链修饰最为成功的范例,它对紫杉醇耐药肿瘤细胞的活性约为紫杉醇的 5 倍。

Song 研究组对侧链 3'位氨基取代基进行修饰,即在 A 区的修饰,合成了 22 个紫杉醇类似物,并测定了它们对 A549、SK-OV-3、HCT-15、SK-MEL-2 及 XF498 肿瘤细胞株的细胞毒活性,结果显示氨基上酰基取代是活性必需的,酰基碳链长度 3~6 最佳,若酰基 β 位为疏水取代的共轭三键或双键时对活性最为有利,一般比紫杉醇活性高 1~3 个数量级。他们从中挑选了 5 个高活性的化合物分别测试了两株敏感细胞 MES-SA、MCF-7 及其相应的耐药株 MES-SA/DX5、MCF-7/DOX 的细胞毒活性。实验结果显示除了化合物 3 与紫杉醇活性相当,化合物 4~7 对耐药肿瘤细胞的活性比紫杉醇强约 5~8 倍^[17]。化合物 3~7 结构式见图 3。

Chen 研究小组对紫杉醇侧链 3'位进行修饰,设计了 6 个硫代氨基甲酸酯类衍生物,生物活性结果显示,化合物 8~11 促微管蛋白聚合的能力比紫杉醇强 5~8 倍,其中仅对 3'位氨基进行修饰

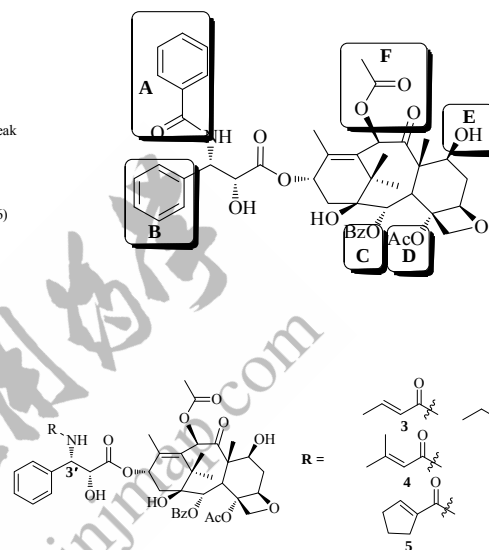


图 3 化合物 3~7 的结构式

Fig 3 Structures of compound 3~7

的化合物 8 对耐药株 HCT116 的活性增强约 30 倍。该小组还合成了 5 个 3'位氨基硫脲衍生物,其中有两个衍生物促微管蛋白聚合的能力与紫杉醇相当,但其细胞毒活性仅为紫杉醇的 1/5。由此亦可以看出,3'位氨基上酰基是活性必需基团^[18]。化合物 8~11 结构式见图 4。

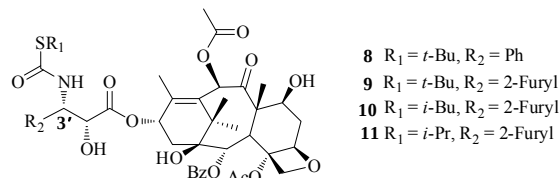


图 4 化合物 8~11 的结构式

Fig 4 Structures of compound 8~11

1.2 C、D 区域的结构修饰

单一地对紫杉醇 C 区或 D 区进行结构修饰的文献报道较少。Ojima 研究组分别将紫杉醇和多西紫杉醇的 C-2 位苯甲酰基替换为环己酰基,结果

其稳定微管的能力下降 1 ~ 2 倍, 对敏感细胞株 P388 的活性下降 1 ~ 2 个数量级, 对耐药细胞株 P388/Dox 的活性下降 4 ~ 5 倍^[19]。

中国医学科学院方唯硕小组设计合成了 6 个 C-2 α -氨基多西紫杉醇衍生物, 研究表明, C-2 位的间-甲氧基取代和间-氯取代的苯甲酰基衍生物对耐药细胞株 KB/VCR、MCF-7/ADR 的活性略高于紫杉醇^[20]。该小组合成的 4 个 C-2 位苯甲酸硫酯和苯硫醚衍生物对敏感株 A2780 和耐药株 A2780/AD 的活性均低于紫杉醇^[21]。

Kingston 研究组对紫杉醇的 C-2、C-4 位同时修饰合成了 18 个衍生物。结果显示, C-4 位甲氧酰基、环丙酰基取代的类似物促微管蛋白聚合的能力和细胞毒活性均有所提高, 其中化合物 12 ~ 14 对耐药株 HCT116/VM46 的细胞毒活性提高了 12 ~ 25 倍^[22]。化合物 12~14 结构式见图 5。

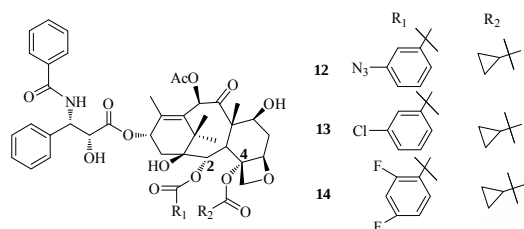


图 5 化合物 12~14 的结构式

Fig 5 Structures of compound 12 ~ 14

1.3 E、F 区域结构修饰

根据 Georg 等总结的 P-gp 识别紫杉醇的位点, E、F 区属于 Type II 单元, 即与 P-gp 高亲和力的区域。由于 C-7 位羟基和 C-10 位乙酰基并非活性必需基团, 因此对 C-7、C-10 进行适当的修饰不会影响紫杉醇对敏感肿瘤的活性, 但是会显著增强其对多药耐药肿瘤的活性^[23]。因此, 在抗多药耐药紫杉醇的研发中, E、F 区的修饰是主要的方法。

Georg 研究组利用组合化学方法对紫杉醇 C-7 位进行了系统的酰基化修饰, 合成了 26 个衍生物, 其中化合物 15 ~ 17 对敏感株 MCF-7、耐药株 MCF-7/ADR 的抑制活性略高于紫杉醇^[24]。该组又对 C-7、C-10 位进行系列脱氧反应合成了 18 ~ 20 三个衍生物, 它们促微管蛋白聚合的能力为紫杉醇的 1/2。化合物 18 对敏感株 MCF-7 和耐药株 NCI/ADR-RES 的活性略高于紫杉醇, 化合物 19 对敏感株活性下降 30 倍、保持了对耐药株的活性, 化合物 20 对敏感株活性下降 9 倍, 但对耐药株活

性提高了 5 倍^[16]。化合物 15~20 结构式见图 6。

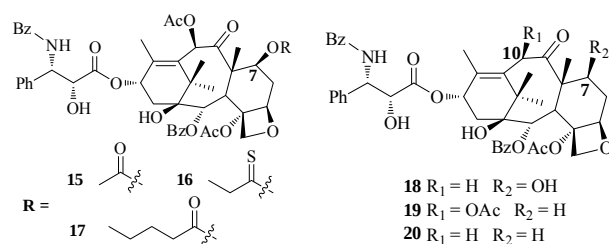


图 6 化合物 15~20 的结构式

Fig 6 Structures of compound 15 ~ 20

Georg 研究组又对紫杉醇 C-10 位羟基进行了系统的酰基化修饰, 合成了 64 个衍生物, 大部分化合物促微管蛋白聚合的能力及对敏感株 B16、MCF-7 的活性略有下降, 然而约 50% 的化合物对耐药株 MCF-7/ADR 的活性高于紫杉醇。其中, 5,6-二氯吡啶酰基取代的衍生物对 MCF-7/ADR 的活性比紫杉醇强 10 倍, 这表明 C-10 位羟基取代基中的氮原子可能在药物与微管作用中起到重要作用^[25]。该研究组最近又合成了代号为 Tx-67 的 C-10 位羟基丁二酸酯衍生物, 25 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 该化合物并没有增加脑微血管内皮细胞对 rhodamine 123 的吸收, 表明 Tx-67 是 P-糖蛋白弱的底物, 且可以透过血脑屏障^[26]。

Soga 研究组在 C-10 位引入吗啉乙基, 并对 C-7 位进行结构修饰合成了化合物 21 ~ 26, 它们对敏感株 PC-6 的活性略有增强, 对耐药株 PC-6/VCR-29-9 和敏感株 PC-12 细胞株活性显著增强^[27]。Walker 等在紫杉醇 C-10 位引入螺环氧乙烷基, 合成了类似物 27 和 28。化合物 27 对敏感株 HCT116、A2780、耐药株 HCT116/VM46 的活性与紫杉醇相当, 化合物 28 对敏感株 HCT116、A2780 活性略高于紫杉醇, 对耐药株 HCT116/VM46 的活性比紫杉醇强 8 倍^[28]。化合物 21~28 结构式见图 7。

Tarrant 研究组将紫杉醇和多西紫杉醇的 C-7、C-10 巧妙连接成环, 合成了 4 个大环内醚衍生物 29 ~ 32, 其中化合物 30、31 促微管蛋白聚合的能力略高于紫杉醇, 而化合物 29、32 略有降低。它们对耐药株 HCT116/MDR 的活性比紫杉醇强 4 ~ 10 倍, 对耐药株 A2780/tub 的活性也稍有增强, 其中化合物 31 对耐药株 A2780/tub 的活性比紫杉醇高 5 倍^[29]。化合物 29~32 结构式见图 8。

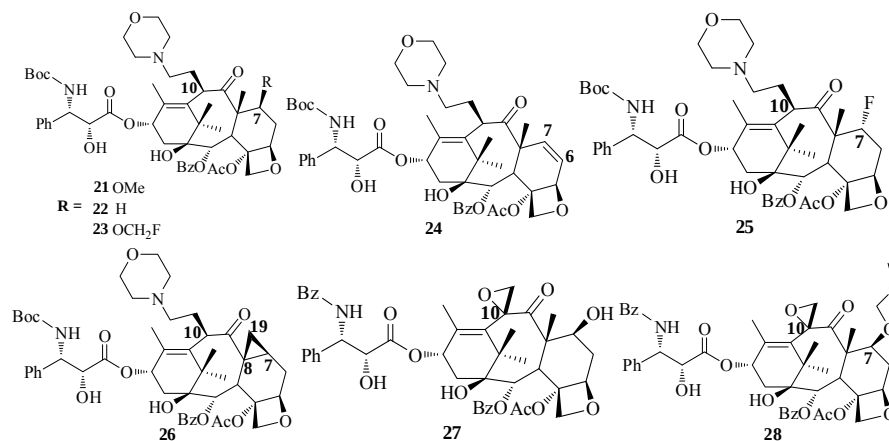


图 7 化合物 21~28 的结构式

Fig 7 Structures of compound 21 ~ 28

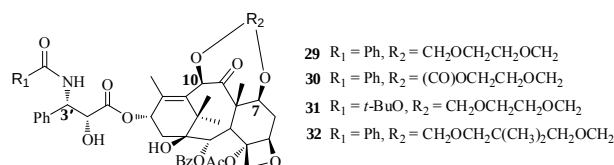


图 8 化合物 29~32 的结构式

Fig 8 Structures of compound 29 ~ 32

1.4 多区域结构修饰

目前抗多药耐药紫杉烷类化合物多数是对紫杉醇多个区域同时改造,方唯硕小组在 A、C、E、F 四个区域修饰设计合成了 44 个紫杉醇衍生物,通过优化其与微管的结合强度,最终得到高结合力化合物 **33**,其对耐药株 A2780AD 的活性比紫杉醇高 2 个数量级,耐药因子 R/S 仅有 1.3。他们总结了 C-2 位苯甲酰基间位取代基对微管结合力的贡献^[30]: $-N_3 > -OCH_3 > -Cl$ 。此前他们还合成了 20 个三尖杉宁碱的衍生物,其中化合物 **34**、**35** 对耐药株 A2780AD 的活性比紫杉醇高 1~2 个数量级,对 β -微管蛋白突变的细胞株 PTX10 和 PTX22 的活性比紫杉醇提高 1 个数量级,其中细胞株 PTX22 的测定显示耐药因子 R/S 为 1.0 和 1.2^[31]。可见间位叠氮基和甲氧基取代的苯甲酰基对克服肿瘤细胞耐药是有利的。最近,他们又在 2-间叠氮-10-去乙酰三尖杉宁碱的 C-7 位进行不同的酰基修饰,结果显示还是 C-7 丙酰基取代的化合物 **34** 活性最好,对耐药株 A2780AD 的活性比紫杉醇高 2 个数量级^[32]。化合物 **33**~**35** 结构式见图 9。

氟原子具有体积小、电负性强的特点,药物分子中引入氟原子或含氟基团可改善药物的物理性质、增强药物与蛋白的结合力、提高药物的代谢稳定性等,进而增强治疗效果^[33-34]。Ojima 研究

组在含氟紫杉醇方面做了大量研究,他们主要将多西紫杉醇侧链 3'位苯环替换为三氟甲基和二氟

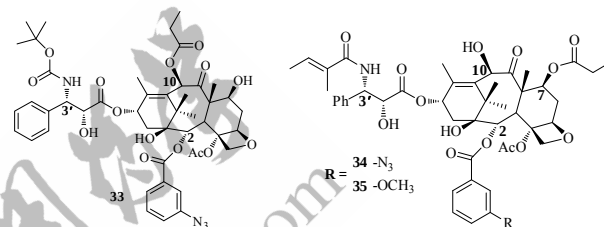


图 9 化合物 33~35 的结构式

Fig 9 Structures of compound 33 ~ 35

甲基,然后对 C-2、C-10 位进行修饰得到抗多药耐药紫杉烷。多数类似物对耐药株 MCF7-R 和 LCC6-MDR 的活性比紫杉醇提高约两个数量级,其中化合物 **36**、**37** 是其典型的代表,耐药因子 R/S 在 2.3~4.2 间^[35-39]。此外 Ojima 等还将多西紫杉醇侧链 3'位固定为二氟甲基,同时将 C-1、C-14 固定为碳酸酯结构,对 C-10 位进行修饰,得到的大部分化合物对敏感株 LCC6-WT 的活性高于紫杉醇,对耐药株 LCC6-MDR 的活性比紫杉醇高 1~2 个数量级,其中化合物 **38**、**39** 活性尤为突出^[40-41]。化合物 **36**~**39** 结构式见图 10。

Wittman 研究组对紫杉醇的 A、B、E 三个区域进行修饰合成了系列 C-7 位醚类衍生物,大多数对耐药株 HCT-116/MDR 的活性比紫杉醇高近 2 个数量级,其中化合物 **40**、**41** 的耐药因子 R/S 分别为 0.7, 1.0^[42]。化合物 **40**~**41** 结构式见图 11。

Miller 研究组对紫杉醇的 B、C、E、F 四个区域进行修饰合成了系列 C-7 或 C-10 位含二硫键的化合物,其对敏感株 MCF-7 和耐药株 NCI-ADR-RES 的活性都有显著提高,其中化合物

42、43 对上述两细胞系的活性均提高 50 倍左右。其中化合物 43 在 C-10 位引入聚乙二醇是为了提

高水溶性,其细胞毒活性稍有下降^[43]。化合物 42~43 结构式见图 12。

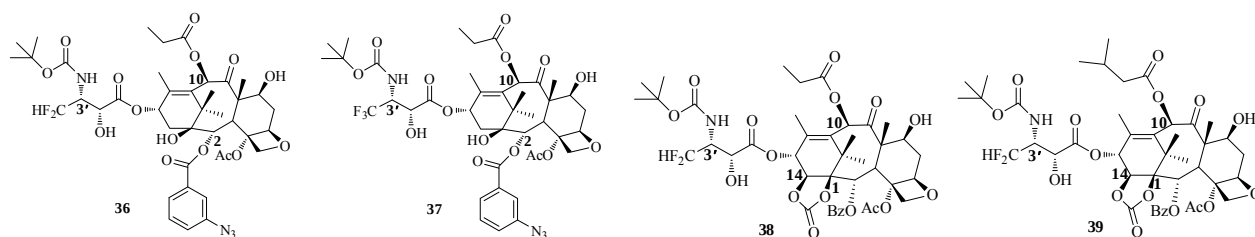


图 10 化合物 36~39 的结构式

Fig 10 Structures of compound 36 ~ 39

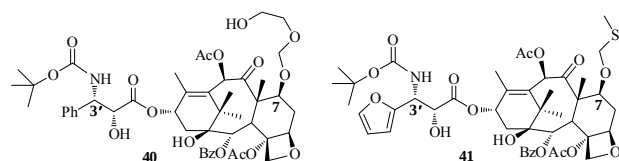


图 11 化合物 40~41 的结构式

Fig 11 Structures of compound 40 ~ 41

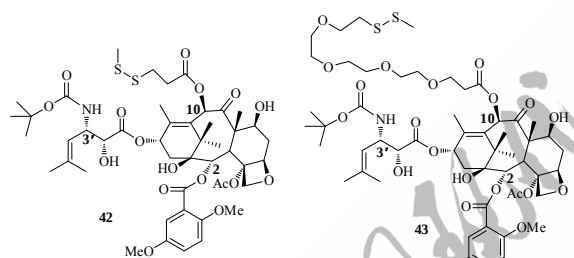


图 12 化合物 42~43 的结构式

Fig 12 Structures of compound 42 ~ 43

Battaglia 研究组在紫杉醇侧链 2'位引入 β -甲基同时,对其他区域进行修饰合成了 5 个类似物,它们对耐药株 A2780/ADR 的活性比紫杉醇强 1 ~ 2 个数量级。其中化合物 44 活性最好,对耐药株 A2780/ADR 的活性比紫杉醇提高 2 个数量级,对耐药株 MCF7-R 的活性比紫杉醇提高 1 个数量级^[44]。化合物 44 结构式见图 13。

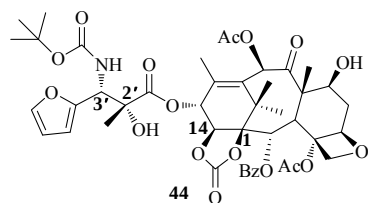


图 13 化合物 44 的结构式

Fig 13 Structure of compound 44

Soga 研究组合成了一系列含有 9- β -二氢-9,10-缩酮紫杉醇类似物,并测定了其对敏感株 PC-6、PC-12,耐药株 PC-6/VCR29-9、PC-6/VP1-1 的抑制活性。结果显示,多数化合物对敏感株和耐药株的活性都有 1~2 个数量级的提高。其中化合物 45~51 对耐药株的活性均比紫杉醇高 2 个数量级^[45-49]。化合物 45~51 结构式见图 14。

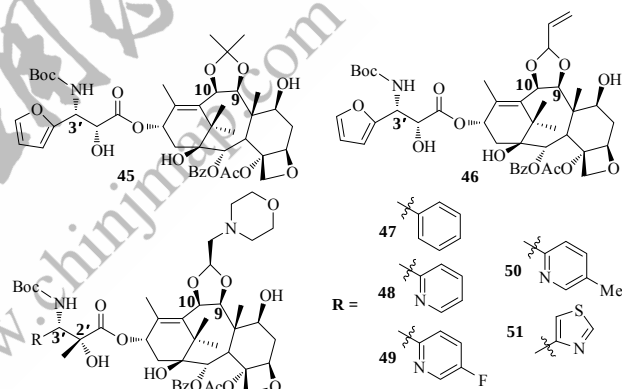


图 14 化合物 45~51 的结构式

Fig 14 Structures of compound 45 ~ 51

Ojima 研究组在抗多药耐药紫杉烷方面做了比较系统的研究,主要是针对 A、B、C、F 四个区域进行修饰合成了系列化合物。其中在多西紫杉醇侧链 3'位引入异丁基或异丁烯基、C-2 位间甲氧基或间叠氮基取代的苯甲酰基、C-10 位丙酰基或甲氧甲酰基取代的类似物对耐药株 LCC6-MDR、NCI/ADR 的活性比紫杉醇提高 2 个数量级,化合物 52~54 是其典型代表^[23,50-51]。其中化合物 52、53 对耐药株 LCC6-MDR 的耐药因子均小于 1.0,也就是说化合物 52、53 完全克服了 P-gp 介导的多药耐药现象^[1]。最近研究发现 3'位异丁烯基的烯丙型甲基和异丁基的次甲基易被

细胞色素 P450 家族的 CYP 3A4 代谢羟基化, 因此 Ojima 小组又合成了 3'位是二氟乙烯基的类似

物 55, 其活性与化合物 53 相当^[52]。化合物 52~55 结构式见图 15。

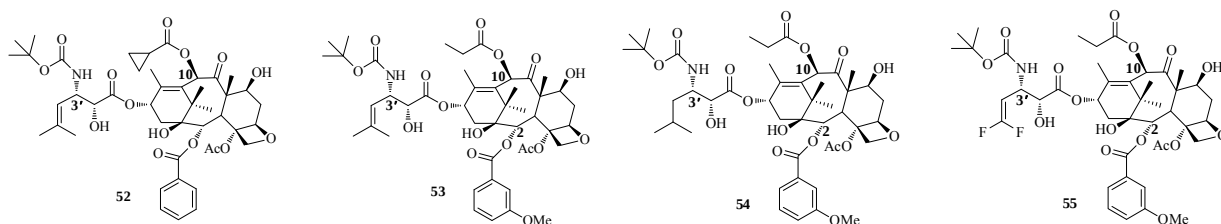
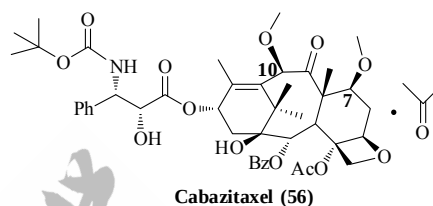


图 15 化合物 52~55 的结构式

Fig 15 Structures of compound 52 ~ 55

2 进入临床研究及新上市紫杉烷类抗肿瘤药物

继紫杉醇、多西紫杉醇之后, 2010 年 6 月 Sanofi-Aventis 研发的 Jevtana(Cabazitaxel, 56)获得美国 FDA 批准上市用于转移性前列腺癌的治疗。Cabazitaxel 是在多西紫杉醇的基础上, 将 C-7、C-10 位羟基进行双甲醚化修饰, 其与 P-gp 的作用较弱, 比多西紫杉醇更易透过血脑屏障^[53-54]。化合物 56 结构式见图 16。



Cabazitaxel (56)

图 16 Cabazitaxel(56)的结构式

Fig 16 Structure of Cabazitaxel(56)

化合物 57~65 是目前正处于或者曾经进入临床研究的结构新颖的紫杉烷类药物候选分子。Larotaxel 与 Cabazitaxel 类似, 也是 P-gp 弱的底物且易透过血脑屏障, Larotaxel 对耐药细胞株的活性比 Cabazitaxel 稍弱, 目前正处于 III 期临床研究^[55]。处于 I 期临床阶段的 Tesetaxel、TL-310 和

II 期临床阶段的 Ortataxel、Milataxel、BMS-275183 均口服有效, 其中 Ortataxel 在小鼠体内口服生物利用度可达 50.4%。处于 II 期临床阶段的 TPI-287 与 β -微管蛋白结合机制灵活, 完全克服了 P-gp 介导的药物外排泵作用^[56-57]。化合物 57~65 结构式见图 17。

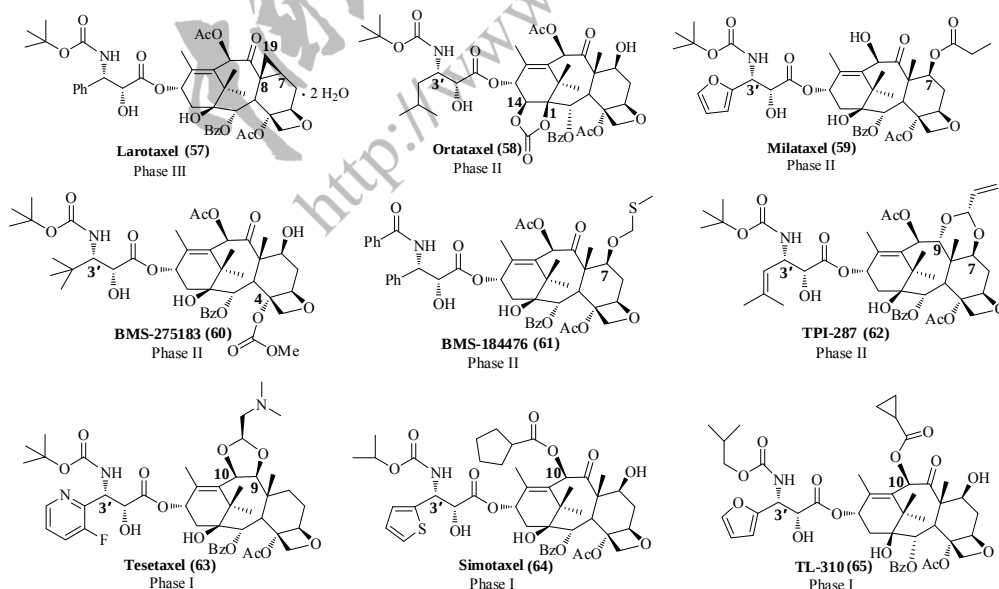


图 17 化合物 57~65 的结构式

Fig 17 Structures of compound 57 ~ 65

此外,目前紫杉醇新剂型的开发也是研究的热点^[58],如紫杉醇白蛋白纳米粒(ABI-007)已被FDA批准用于转移性乳腺癌的治疗^[55, 59]。另外,紫杉醇前药的研究也是一个热点^[60],如紫杉醇C-2'位二十二碳六烯酸前药(Taxoprexin)对肿瘤细胞具有很好的靶向性正处于III临床研究;紫杉醇C-2'位聚谷氨酸衍合物(CT-2103)最近由于较高频率的神经毒性和超敏反应而终止在II期临床阶段,但是其与吉西他滨的联合用药仍在研究^[55, 61]。肿瘤的靶向给药是目前研究又一热点,基于肿瘤细胞对聚不饱和脂肪酸、叶酸、透明质酸及肽类等特殊的识别作用,各种紫杉烷单克隆抗体正处于研究阶段^[8, 62]。

3 结语

综上所述,药物化学家们设计并合成了大量结构多样的紫杉烷类似物,其中对侧链3'位、C-7、C-10位即B、E、F三区结构改造的类似物对多药耐药肿瘤的抑制活性显著提高。由进入临床的紫杉烷类药物候选分子中,亦可以看出,B、E、F三个区域的结构改造对于抑制P-gp介导的多药耐药现象起着重要作用。因此,相信随着研究的不断深入,将会有更多的对抗多药耐药紫杉烷类活性分子进入临床研究乃至上市。

REFERENCES

- [1] OJIMA I, CHEN J, SUN L, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of new-generation taxoids [J]. *J Med Chem*, 2008, 51(11): 3203-3221.
- [2] PEREZ E A. Microtubule inhibitors: Differentiating tubulin-inhibiting agents based on mechanisms of action, clinical activity, and resistance [J]. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8(8): 2086-2095.
- [3] FAN W M, SUI M H, HUANG Y. Glucocorticoids selectively inhibit paclitaxel-induced apoptosis: Mechanisms and its clinical impact [J]. *Curr Med Chem*, 2004, 11(4): 403-411.
- [4] ROWINSKY E K. The development and clinical utility of the taxane class of antimicrotubule chemotherapy agents [J]. *Annu Rev Med*, 1997, 48: 353-374.
- [5] GUO Q L. *Oncological Pharmacology(肿瘤药理学)* [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2007: 118.
- [6] YUSUF R Z, DUAN Z, LAMENDOLA D E, et al. Paclitaxel resistance: molecular mechanisms and pharmacologic manipulation [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2003, 3(1): 1-19.
- [7] FU Y, LI S, ZU Y, et al. Medicinal chemistry of paclitaxel and its analogues [J]. *Curr Med Chem*, 2009, 16(30): 3966-3985.
- [8] GENEY R, CHEN J, OJIMA I. Recent advances in the new generation taxane anticancer agents [J]. *Med Chem*, 2005, 1(2): 125-139.
- [9] FANG W S, LIANG X T. Recent progress in structure activity relationship and mechanistic studies of taxol analogues [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2005, 5(1): 1-12.
- [10] CHEN S H, FARINA V, VYAS D M, et al. Synthesis and

- biological evaluation of C-13 amide-linked paclitaxel (Taxol) analogs [J]. *J Org Chem*, 1996, 61(6): 2065-2070.
- [11] MARDER-KARSENTI R, DUBOIS J, BRICARD L, et al. Synthesis and biological evaluation of D-ring-modified taxanes: 5(20)-azadocetaxel analogs [J]. *J Org Chem*, 1997, 62(19): 6631-6637.
- [12] GUNATILAKA A A L, RAMDAYAL F D, SARRAGIOTTO M H, et al. Synthesis and biological evaluation of novel paclitaxel (Taxol) D-ring modified analogues [J]. *J Org Chem*, 1999, 64(8): 2694-2703.
- [13] SEELIG A. A general pattern for substrate recognition by P-glycoprotein [J]. *Eur J Biochem*, 1998, 251(1-2): 252-261.
- [14] SEELIG A, BLATTER X L, WOHNSLAND F. Substrate recognition by P-glycoprotein and the multidrug resistance-associated protein MRP1: a comparison [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2000, 38(3): 111-121.
- [15] SPLETSTOSER J T, TURUNEN B J, DESINO K, et al. Single-site chemical modification at C10 of the baccatin III core of paclitaxel and Taxol C reduces P-glycoprotein interactions in bovine brain microvessel endothelial cells [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16(3): 495-498.
- [16] GE H, VASANDANI V, HUFF J K, et al. Synthesis and interactions of 7-deoxy-, 10-deacetoxy, and 10-deacetoxy-7-deoxypaclitaxel with NCI/ADR-RES cancer cells and bovine brain microvessel endothelial cells [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16(2): 433-436.
- [17] ROH E J, KIM D, LEE C O, et al. Structure-activity relationship study at the 3'-N-position of paclitaxel: synthesis and biological evaluation of 3'-N-acyl-paclitaxel analogues [J]. *Bioorg Med Chem*, 2002, 10(10): 3145-3151.
- [18] XUE M, LONG B H, FAIRCHILD C, et al. Structure-activity relationships study at the 3'-N position of paclitaxel. Part 2: Synthesis and biological evaluation of 3'-N-thiourea- and 3'-N-thiocarbamate-bearing paclitaxel analogues [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2000, 10(12): 1327-1331.
- [19] OJIMA I, DUCLOS O, ZUCCO M, et al. Synthesis and structure-activity relationships of new antitumor taxoids. Effects of cyclohexyl substitution at the C-3' and/or C-2 of taxotere (docetaxel) [J]. *J Med Chem*, 1994, 37(16): 2602-2608.
- [20] FANG W S, LIU Y, LIU H Y, et al. Synthesis and cytotoxicity of 2 α -amido docetaxel analogues [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2002, 12(11): 1543-1546.
- [21] WANG L, ALCARAZ A A, MATE SANZ R, et al. Synthesis, biological evaluations, and tubulin binding poses of C-2 α sulfur linked taxol analogues [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17(11): 3191-3194.
- [22] CHORDIA M D, YUAN H, JAGTAP P G, et al. Synthesis and bioactivity of 2,4-diacetyl analogues of paclitaxel [J]. *Bioorg Med Chem*, 2001, 9(1): 171-178.
- [23] OJIMA I, SLATER J C, MICHAUD E, et al. Syntheses and structure-activity relationships of the second-generation antitumor taxoids: exceptional activity against drug-resistant cancer cells [J]. *J Med Chem*, 1996, 39(20): 3889-3896.
- [24] BHAT L, LIU Y, VICTORY S F, et al. Synthesis and evaluation of paclitaxel C7 derivatives: solution phase synthesis of combinatorial libraries [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 1998, 8(22): 3181-3186.
- [25] LIU Y B, ALI S M, BOGE T C, et al. A systematic SAR study of C10 modified paclitaxel analogues using a combinatorial approach [J]. *Comb Chem High T Scr*, 2002, 5(1): 39-48.
- [26] RICE A, LIU Y, MICHAELIS M L, et al. Chemical modification of paclitaxel (Taxol) reduces P-glycoprotein interactions and increases permeation across the blood-brain

- barrier in vitro and in situ [J]. *J Med Chem*, 2005, 48(3): 832-838.
- [27] IIMURA S, UOTO K, OHSUKI S, et al. Orally active docetaxel analogue: synthesis of 10-deoxy-10-C-morpholinoethyl docetaxel analogues [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2001, 11(3): 407-410.
- [28] WALKER M A, JOHNSON T D, HUANG S, et al. Synthesis of a novel C-10 spiro-epoxide of paclitaxel [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2001, 11(13): 1683-1685.
- [29] TARRANT J G, COOK D, FAIRCHILD C, et al. Synthesis and biological activity of macrocyclic taxane analogues [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2004, 14(10): 2555-2558.
- [30] MATESANZ R, BARASOAIN I, YANG C G, et al. Optimization of taxane binding to microtubules: binding affinity dissection and incremental construction of a high-affinity analog of paclitaxel [J]. *Chem Biol*, 2008, 15(6): 573-585.
- [31] YANG C G, BARASOAIN I, LI X, et al. Overcoming tumor drug resistance with high-affinity taxanes: a SAR study of C2-modified 7-acyl-10-deacetyl cephalomannines [J]. *ChemMedChem*, 2007, 2(5): 691-701.
- [32] XIAO X, WU J, TRIGILI C, et al. Effects of C7 substitutions in a high affinity microtubule-binding taxane on antitumor activity and drug transport [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21(16): 4852-4856.
- [33] HAGMANN W K. The many roles for fluorine in medicinal chemistry [J]. *J Med Chem*, 2008, 51(15): 4359-4369.
- [34] BOHM H J, BANNER D, BENDELS S, et al. Fluorine in medicinal chemistry [J]. *ChemBioChem*, 2004, 5(5): 637-643.
- [35] KUZNETSOVA L V, PEPE A, UNGUREANU I M, et al. Syntheses and structure-activity relationships of novel 3'-difluoromethyl and 3'-trifluoromethyl-taxoids [J]. *J Fluor Chem*, 2008, 129(9): 817-828.
- [36] KUZNETSOVA L, UNGUREANU I M, PEPE A, et al. Trifluoromethyl- and difluoromethyl-beta-lactams as useful building blocks for the synthesis of fluorinated amino acids, dipeptides, and fluoro-taxoids [J]. *J Fluor Chem*, 2004, 125(4): 487-500.
- [37] OJIMA I, SLATER J C, PERA P, et al. Synthesis and biological activity of novel 3'-trifluoromethyl taxoids [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 1997, 7(2): 133-138.
- [38] OJIMA I, INOUE T, CHAKRAVARTY S. Enantiopure fluorine-containing taxoids: potent anticancer agents and versatile probes for biomedical problems [J]. *J Fluor Chem*, 1999, 97(1/2): 3-10.
- [39] OJIMA I. Use of fluorine in the medicinal chemistry and chemical biology of bioactive compounds—a case study on fluorinated taxane anticancer agents [J]. *ChemBioChem*, 2004, 5(5): 628-635.
- [40] OJIMA I, LIN S, SLATER J C, et al. Syntheses and biological activity of C-3'-difluoromethyl-taxoids [J]. *Bioorg Med Chem*, 2000, 8(7): 1619-1628.
- [41] OJIMA I, SLATER J C, KUDUK S D, et al. Syntheses and structure-activity relationships of taxoids derived from 14 beta-hydroxy-10-deacetyl baccatin III [J]. *J Med Chem*, 1997, 40(3): 267-278.
- [42] ALTSTADT T J, FAIRCHILD C R, GOLIK J, et al. Synthesis and antitumor activity of novel C-7 paclitaxel ethers: discovery of BMS-184476 [J]. *J Med Chem*, 2001, 44(26): 4577-4583.
- [43] MILLER M L, ROLLER E E, ZHAO R Y, et al. Synthesis of taxoids with improved cytotoxicity and solubility for use in tumor-specific delivery [J]. *J Med Chem*, 2004, 47(20): 4802-4805.
- [44] BATTAGLIA A, BERNACKI R J, BERTUCCI C, et al. Synthesis and biological evaluation of 2'-methyl taxoids derived from baccatin III and 14beta-OH-baccatin III 1,14-carbonate [J]. *J Med Chem*, 2003, 46(23): 4822-4825.
- [45] ISHIYAMA T, IIMURA S, OHSUKI S, et al. New highly active taxoids from 9 beta-dihydrobaccatin-9,10-acetals [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2002, 12(7): 1083-1086.
- [46] ISHIYAMA T, IIMURA S, YOSHINO T, et al. New highly active taxoids from 9beta-dihydrobaccatin-9,10-acetals. Part 2 [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2002, 12(20): 2815-2819.
- [47] TAKEDA Y, YOSHINO T, UOTO K, et al. New highly active taxoids from 9beta-dihydrobaccatin-9,10-acetals. Part 3 [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2003, 13(2): 185-190.
- [48] TAKEDA Y, UOTO K, CHIBA J, et al. New highly active taxoids from 9beta-dihydrobaccatin-9,10-acetals. Part 4 [J]. *Bioorg Med Chem*, 2003, 11(20): 4431-4447.
- [49] TAKEDA Y, UOTO K, IWAHANA M, et al. New highly active taxoids from 9 beta-dihydrobaccatin-9,10-acetals. Part 5 [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2004, 14(12): 3209-3215.
- [50] OJIMA I, WANG T, MILLER M L, et al. Synthesis and structure-activity relationships of new second-generation taxoids [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 1999, 9(24): 3423-3428.
- [51] OJIMA I, KUDUK S D, PERA P, et al. Synthesis and structure-activity relationships of nonaromatic taxoids: effects of alkyl and alkenyl ester groups on cytotoxicity [J]. *J Med Chem*, 1997, 40(3): 279-285.
- [52] OJIMA I, DAS M. Recent advances in the chemistry and biology of new generation taxoids [J]. *J Nat Prod*, 2009, 72(3): 554-565.
- [53] MITA A C, DENIS L J, ROWINSKY E K, et al. Phase I and pharmacokinetic study of XRP6258 (RPR 116258A), a novel taxane, administered as a 1-Hour infusion every 3 weeks in patients with advanced solid tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(2): 723-730.
- [54] PAL S K, TWARDOWSKI P, SARTOR O. Critical appraisal of cabazitaxel in the management of advanced prostate cancer [J]. *Clin Interv Aging*, 2010, 5: 395-402.
- [55] MANYAK M J. Indium-111 capromab pendetide in the management of recurrent prostate cancer [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2008, 8(2): 175-181.
- [56] CHEN Q Q. *Anticancer Small Molecular Libraries (抗癌药物分子库)* [M]. Beijing: Science Press, 2010: 205-215.
- [57] NOBILI S, LANDINI I, MAZZEI T, et al. Overcoming tumor multidrug resistance using drugs able to evade P-glycoprotein or to exploit its expression [J]. *Medicinal Research Reviews*, 2011, published online: doi: 10.1002/med.20239.
- [58] LIN B L, CUI S, SHEN X D. Progress in the research on new medicament form of paclitaxel [J]. *Chin J Mod Appl Pharm (中国现代应用药理学)*, 2009, 26(3): 203-206.
- [59] MORRIS P G, FORNIER M N. Microtubule active agents: beyond the taxane frontier [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(22): 7167-7172.
- [60] WANG J F, ZHANG W, DING N, et al. Progress on the prodrugs of paclitaxel [J]. *Chin J Med Chem (中国药物化学杂志)*, 2010, 20(5): 394-402.
- [61] ALTMANN K H, GERTSCH J. Anticancer drugs from nature - natural products as a unique source of new microtubule-stabilizing agents [J]. *Nat Prod Rep*, 2007, 24(2): 327-357.
- [62] JARACZ S, CHEN J, KUZNETSOVA L V, et al. Recent advances in tumor-targeting anticancer drug conjugates [J]. *Bioorg Med Chem*, 2005, 13(17): 5043-5054.

收稿日期: 2011-08-01