

申請日期: 87. 11. 18

案號: M118/100

公告本

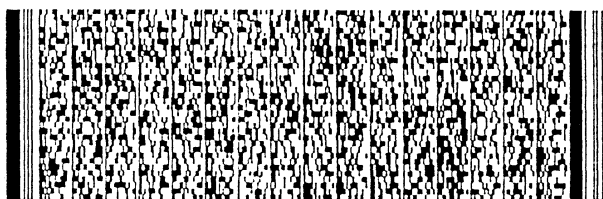
類別: C07D 305/4

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

518329

一、 發明名稱	中文	類紫杉酚族衍生物之製備方法
	英文	PROCESS FOR PREPARING DERIVATIVES OF THE TAXOID FAMILY
二、 發明人	姓名 (中文)	1. 艾瑞克 帝迪爾 2. 吉爾斯 歐登 3. 丹尼斯 寶茲 4. 派屈克 李盎
	姓名 (英文)	1. ERIC DIDIER 2. GILLES ODDON 3. DENIS PAUZE 4. PATRICK LEON
	國籍	1. 法國 2. 法國 3. 法國 4. 法國
	住、居所	1. 法國巴黎市帝拉葛雷斯爾路24號 2. 法國里昂市亞里度派克路6號 3. 法國索萊茨市露底艾奧龍路162號 4. 法國坦欣拉戴明露市察敏帝拉維尼克路9號
三、 申請人	姓名 (名稱) (中文)	1. 法商隆寶蘭洛爾公司
	姓名 (名稱) (英文)	1. RHONE-POULENC RORER S. A.
	國籍	1. 法國
	住、居所 (事務所)	1. 法國安東尼市雷蒙阿諾大道20號
	代表人 姓名 (中文)	1. 賈奎斯. 沙維那
	代表人 姓名 (英文)	1. JACQUES SAVINA



申請日期：	案號：
類別：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中 文	
	英 文	
二、 發明人	姓 名 (中文)	5. 帝戴爾 里查特
	姓 名 (英文)	5. DIDIER RIGUET
	國 籍	5. 法國
	住、居所	5. 法國攝琳杜儂市亞里帝沈思路8號
三、 申請人	姓 名 (名稱) (中文)	
	姓 名 (名稱) (英文)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代表人 姓 名 (中文)	
	代表人 姓 名 (英文)	



本案已向

國(地區)申請專利

法國 FR

申請日期

1997/11/18 97 14442

案號

主張優先權

有

有關微生物已寄存於

寄存日期

寄存號碼

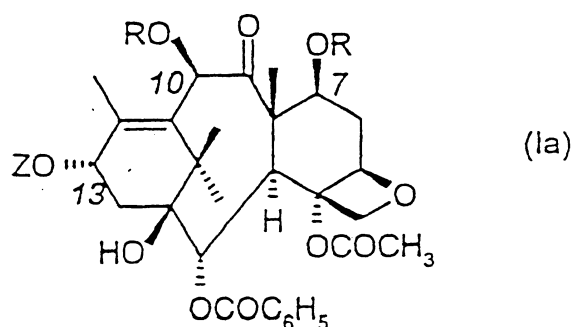
無



五、發明說明 (1)

本發明係有關製備類紫杉酚族二烷氧基衍生物之新穎方法。類紫杉酚族之表現二烷氧基衍生物經瞭解指在漿果素環系統之位置7和10上帶著烷氧基單元及視情況在位置13上帶著 β -苯基異絲胺酸鏈之衍生物。

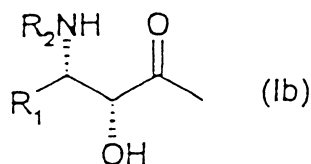
更特定地，類紫杉酚族之表現二烷氧基衍生物經瞭解指與下式相對應之衍生物：



其中：

基團R代表具1至6個碳原子之相同直式或分支烷基

Z代表氫或下式之單元



其中 R_1 代表

- 1) 具1至8個碳原子之直式或分支烷基、具2至8個碳原子之直式或分支烯基、具2至8個碳原子之直或分支炔基、具3至6個碳原子之環烷基、苯基或 α -或 β -萘基，視情況以1或多個選自以下之原子或基團取代：鹵原子

五、發明說明 (2)

和烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、烷氧基、烷硫基、芳氧基、芳硫基、羥基、羥基烷基、氫硫基、甲醯基、醯基、醯基胺基、芳醯基胺基、烷氧基羰基胺基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、羧基、烷氧基羰基、胺甲醯基、烷基胺甲醯基、二烷基胺甲醯基、氯基、硝基及三氟甲基，或

2) 5-員芳族雜環，具1或多個可相同或不同而選自氮、氧和硫原子之雜原子，及視情況以1或多個可相同或不同而選自以下之取代基取代：鹵原子和烷基、芳基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、烷氧基羰基胺基、醯基、芳基羰基、氯基、羧基、胺甲醯基、烷基胺甲醯基、二烷基胺甲醯基及烷氧基羰基，

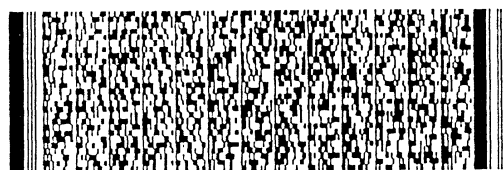
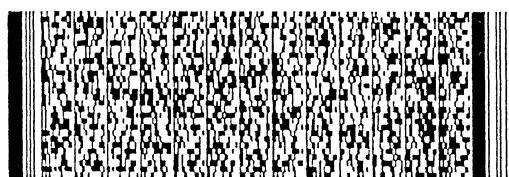
3) 當然地，在苯基、 α -或 β -萘基及芳族雜環上之取代基中，烷基及其他基團之烷基部分含1至4個碳原子及烯基和炔基具2至8個碳原子及芳基為苯基或 α -或 β -萘基。

R_2 代表

1) $\text{--}\overset{\text{セ}}{\text{C}}\text{--}$ 醯基，視情況以1或多個可相同或不同而選自以下之原子或基團取代：鹵原子和具1至4個碳原子之烷基、具1至4個碳原子之烷氧基或三氟甲基，噻吩甲醯基或呋喃甲醯基，或

2) 基團 $R'_2\text{--O--CO--}$ ，其中 R'_2 代表：

- 具1至8個碳原子之烷基、具2至8個碳原子之烯基、具3至8個碳原子之炔基、具3至6個碳原子之環烷基、具4



五、發明說明 (3)

至6個碳原子之環烯基或具7至10個碳原子之雙環烷基，此些基團視情況以1或多個選自以下之取代基取代：鹵原子和羥基、具1至4個碳原子之烷氧基、其中各烷基部分具1至4個碳原子之二烷基胺基、六氫吡啶基或嗎啉基、1-六氫吡啶基(視情況在位置4上以具1至4個碳原子之烷基或以其中烷基部分具1至4個碳原子之苯基烷基取代)、具3至6個碳原子之環烷基、具4至6個碳原子之環烯基、苯基(視情況以1或多個選自鹵原子和具1至4個碳原子之烷基或具1至4個碳原子之烷氧基之原子或基團取代)、氰基或羧基或其中烷基部分具1至4個碳原子之烷氧基羧基，

- 苯基或 α -或 β -萘基，視情況以1或多個選自鹵原子和具1至4個碳原子之烷基或具1至4個碳原子之烷氧基之原子或基團取代，或5-員芳族雜環基，較佳地選自呋喃基和噻吩基，
- 或具4至6個碳原子之飽和雜環基，視情況以1或多個具1至4個碳原子之烷基取代。

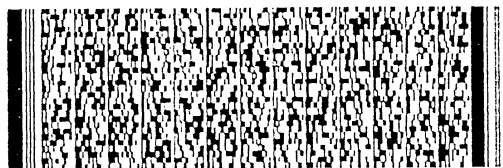
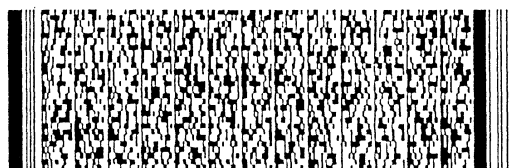
在式(Ia)之產物中，其為本發明方法之主題，較佳者係該等，其中：

- Z代表氫或式(Ib)之基團

其中

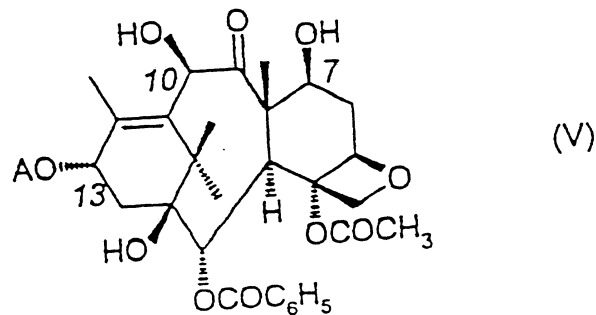
- R_1 代表苯基
- R_2 代表第三丁氧基羰基或 β -醯基。

最特別佳的產物係該等，其中：

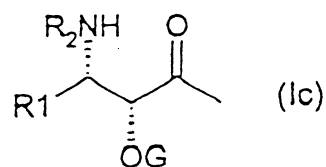


五、發明說明 (6)

本發明可能地達成此目標。其允許選擇性及同時直接一步驟烷化在10-去乙酰基漿果素或其在位置13上經酯化之式(V)衍生物上位置7和10之2個羥基功能

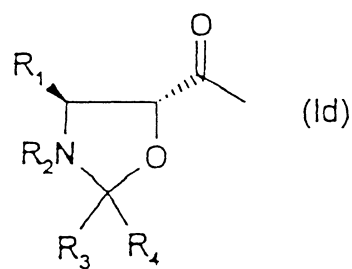


其中A代表氫或下式(Ic)之支鏈：

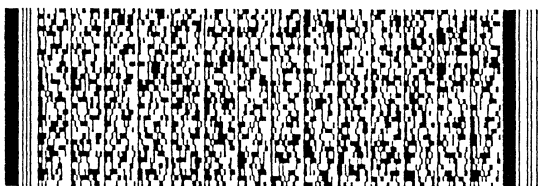


其中G代表羥基功能之保護基

或式(Id)之噁唑啉單元：



其中 R_1 和 R_2 具如上之相同意義及 R_3 和 R_4 係選自氫或自烷基、芳基、鹵基、烷氧基、芳基烷基、烷氧基芳基、鹵烷基及鹵芳基，可能地取代基視情況形成4-至7-員環。



五、發明說明 (7)

較佳地使用10-去乙醯基漿果素作為起始物質，即式(II)之產物，其使方法相當節省成本及再者避免在先前技藝之方法中所需之中間物保護及去保護步驟。

在保護式(Ic)之羥基功能之基團G中，通常較佳地選擇在書中所述之保護基組，如Greene和Wuts有機合成之保護基1991，約翰·懷尼氏，及MacOmie，有機化學之保護基，1975，普尼南出版社，及其在少許或一點也不降解分子之其餘部分之條件下去保護，例如：

- 醚及較佳地醚如甲氧基甲基醚、1-乙氧基乙基醚、~~苯~~氧基甲基醚、對甲氧基~~苯~~氧基甲基醚、~~苯~~基醚，視情況以1或多個如甲氧基、氯或硝基之基團取代、1-甲基-1-甲氧基乙基醚、2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基醚、四氫呋喃基醚或矽烷基醚如三烷基矽烷基醚，
- 碳酸酯如三氯乙基碳酸酯。

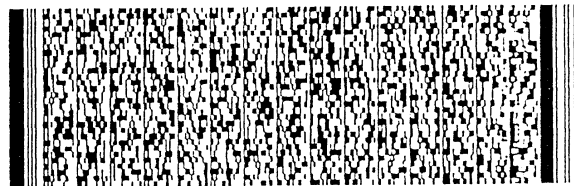
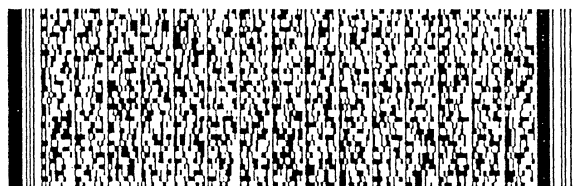
更特別地，式(Id)之基團 R_3 和 R_4 係選自該等述於專利WO 94/07878者，及其中 R_3 為氫和 R_4 為對甲氧基苯基之衍生物係更特別佳的。

烷化劑係選自：

- 烷基鹵化物及特別地，在此些中，烷基碘(RI)
- 烷基硫酸酯如硫酸甲酯
- ~~鎂~~如三烷基~~鎂~~之硼酸鹽，特別地四氯硼酸三甲基~~鎂~~ (Me_3OBF_4)。

甲基碘係較佳地使用。

烷化劑係在陰離子化劑如1或多個強鹼之存在下在無水



五、發明說明 (8)

媒液中 使用。

在可用於無水媒液中之鹼中，可提及者有：

- 鹼金屬氫化物如氫化鈉或鉀
- 鹼金屬烷氧化物如第三丁氧化鉀
- 氧化銀 Ag_2O
- 1,8-雙(二甲基胺基)萘
- 單-或二金屬鹼之混合物，如該等例如，述於出版物如 P. Caubère Chem. Rev. 1993 93, 2317-2334 或 M. Schlosser Mod. Synth. Methods (1992) 6, 227-271；特別地烷基鋰/鹼金屬第三丁氧化物或鹼金屬胺化物/鹼金屬第三丁氧化物組合物係較佳的。2種鹼之一可為"原位"生成的。

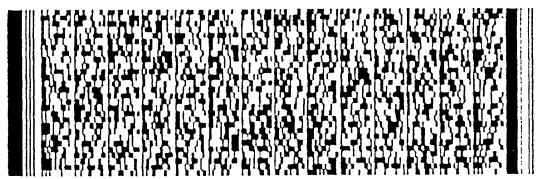
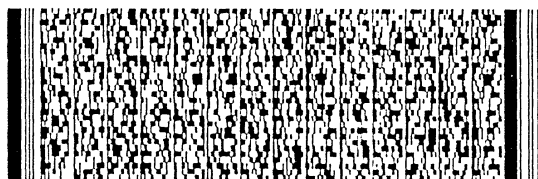
在烷化劑和陰離子化劑之所有可能組合中，較佳地在氫化鉀存在下使用甲基碘。

較佳地，反應在反應條件下惰性之有機媒液中進行。在溶劑中，較佳地使用：

- 醚如四氫呋喃或二甲氧基乙烷
- 當使用氧化銀時，較佳地使用極性非質子溶劑如二甲基甲醯胺或芳族溶劑如甲苯
- 當使用1,8-雙(二甲基胺基)萘時，較佳地使用烷基酯如乙酸乙酯。

為本發明之更佳實行，較佳地使用陰離子化劑與受質間莫耳比值大於2及較佳地在2至20間。

亦較佳地使用烷化劑與受質間莫耳比值大於2及較佳地



五、發明說明 (9)

在2至40間。

較佳地使用在 -30°C 至 80°C 間之反應溫度。

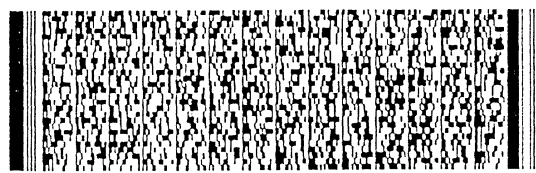
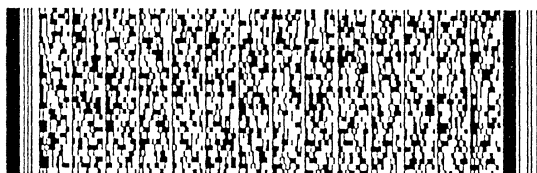
反應時間有利地在幾小時至48小時間之範圍，依選定之試劑而定。

烷化步驟後，當後者在10-去乙醯基漿果素上進行時，酯化步驟然後以已知之方式進行，例如根據在上述專利EP 617,018或WO 96/30355中所述之方法。

因此，根據第1個3-步驟方法，10-去乙醯基漿果素經用以開始，先進行二烷化，使用烷化劑在強鹼存在下，及在第2步驟中在位置7和10上二醚化之10-去乙醯基漿果素在位置13上與適當保護之 β -內醯胺，在活化劑選自三級胺和金屬鹼存在下偶合，形成在位置13之烷氧化物。支鏈然後由無機或有機酸之作用去保護。

因此，根據第2個3-步驟方法，10-去乙醯基漿果素經用以開始，先進行二烷化，使用烷化劑在強鹼存在下，及在第2步驟中在位置7和10上二醚化之10-去乙醯基漿果素在位置13上與噁唑啉，在偶合劑如二亞胺存在下，在活化劑如二烷基胺基吡啶存在下偶合。噁唑啉由無機或有機酸之作用打開。

根據第3個方法，在位置7和10上適當保護之漿果素先在位置13上與 β -內醯胺或噁唑啉，在如述於以上2個方法之偶合劑和/或活化劑存在下酯化。在位置7和10上去保護後，在位置7和10上二醚化係與烷化劑在強鹼存在下進行。支鏈然後由無機或有機酸之作用去保護。



五、發明說明 (10)

本發明將藉以下實例之助更完全地描述，其實例不應認為以限制本發明。

實例

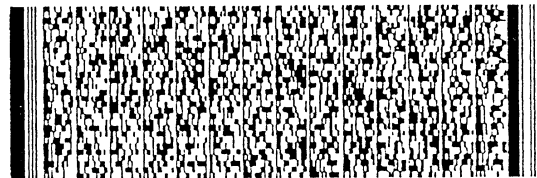
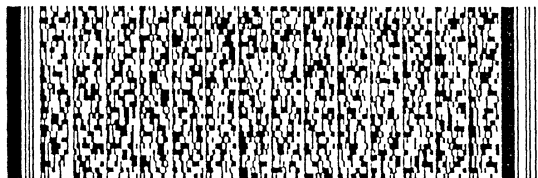
所有此些試驗係在氫氣下及使用無水溶劑進行。

實例1：氧化銀/甲基碘/甲苯/10-DAB

氧化銀(255毫克，1.1毫克耳，2.2當量)經在0℃下加入10-去乙醯基漿果素III(272毫克，0.5毫莫耳)在甲苯/甲基碘混合液(3/2；2.5毫升)之懸浮液。混合液允許逐漸回至室溫。反應5小時後，反應混合液經熱至60℃。在60℃下攪拌24小時後，加入過量之試劑：氧化銀(2×255毫克)及甲基碘(2×1毫升)。加熱再36小時後，反應混合液經燒結漏斗過濾及濾液經蒸發。根據HPLC分析，反應媒液含11.5%(由面積之內標準法)7,10-二甲氧基-10-去乙醯基漿果素。

實例2：氧化銀/甲基碘/吡啶/甲苯/10-DAB

吡啶(8微升，0.1毫莫耳，0.2當量)及然後氧化銀(255毫克，1.1毫莫耳，2.2當量)在室溫下經連續加入10-去乙醯基漿果素III(272毫克，0.5毫莫耳)在甲苯/甲基碘混合液(3/2；2.5毫升)之懸浮液。反應混合液然後經熱至50℃。在60℃下攪拌24小時後，加入過量試劑：氧化銀(255毫克，1.1毫莫耳，2.2當量)吡啶(80微升，1毫莫耳，2當量)及甲基碘(1毫升)。加熱再24小時後，反應混合液經燒結漏斗過濾及濾液以乙酸乙酯(40毫升)稀釋。此層以鹽水(20毫升)清洗、分開、在硫酸鈉中脫水及蒸發(131毫



五、發明說明 (11)

克)。根據HPLC分析，粗反應產物含12.2%(由面積之內標準法)7,10-二甲氧基-10-去乙醯基漿果素。

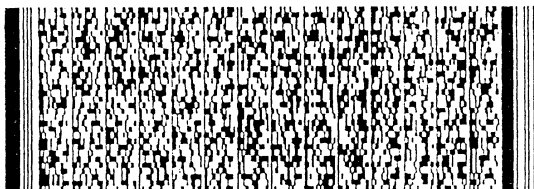
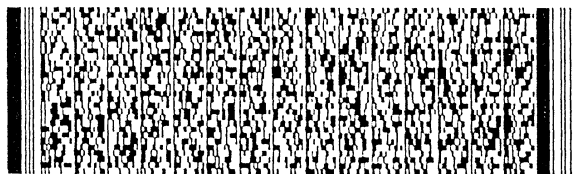
實例3：氧化銀/甲基碘/N,N-二甲基甲醯胺/10-DAB

氧化銀(255毫克，1.1毫莫耳，2.2當量)在0℃下經加入10-去乙醯基漿果素III(272毫克，0.5毫莫耳)在N,N-二甲基甲醯胺/甲基碘混合液(3/2；2.5毫升)之溶液。混合液允許逐漸回至室溫。攪拌24小時後，反應混合液以乙醚(20毫升)稀釋及經燒結漏斗過濾。濾液以水(20毫升)清洗。有機層經分開，在硫酸鈉中脫水及蒸發(207毫克)。根據HPLC分析，粗反應產物含9.2%(由面積之內標準法)7,10-二甲氧基-10-去乙醯基漿果素。

實例4：氫化鉀/甲基碘/四氫呋喃/10-DAB

在礦油中為20%懸浮液之氫化鉀(6.0克，30毫莫耳，3當量)以戊烷預洗。

10-去乙醯基漿果素III(5.23克，8.5毫莫耳，89%純)在四氫呋喃/甲基碘混合液(3/2；50毫升)之懸浮液在-30℃下經逐滴加入以戊烷預洗之氫化鉀在四氫呋喃(30毫升)之懸浮液。混合液然後允許逐漸回至室溫。攪拌3小時30分後，反應混合液經倒入水(150毫升)及異丙基醚(250毫升)。混合液經燒結漏斗過濾。沉澱物然後經收集及分開以水(14毫升)清洗。此懸浮液再經燒結漏斗過濾，在乾燥器中在P₂O₅上乾燥過液後，得到3.17克7,10-二甲氧基-10-去乙醯基漿果素(HPLC純度：93%由面積之內標準法)。分離產物之產量為61%。



五、發明說明 (12)

實例5：第三丁氧化鉀/甲基碘/四氫呋喃/10-DAB

10-去乙醯基漿果素III(544毫克, 1毫莫耳)在四氫呋喃/甲基碘混合液(3/2, 5毫升)之懸浮液在 -30°C 下經逐滴加入第三丁氧化鉀(336毫克, 3毫莫耳, 3當量)在四氫呋喃(4毫升)之懸浮液。混合液然後允許逐漸回至室溫。攪拌3小時30分後, HPLC分析指出反應混合液會10.0%(由面積之內標準法)7, 10-二甲氧基-10-去乙醯基漿果素。

實例6：氫化鉀/甲基硫酸酯/四氫呋喃/10-DAB

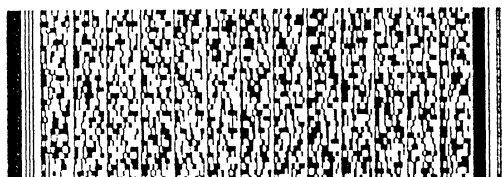
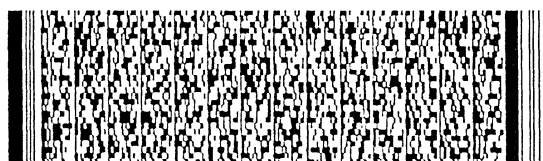
在礦油中為20%懸浮液之氫化鉀(0.6克, 3毫莫耳, 3當量)以戊烷預洗。

10-去乙醯基漿果素III(544毫克, 1毫莫耳)在四氫呋喃(6毫升)之懸浮液及甲基硫酸酯(2.0克, 16毫莫耳, 16當量)在四氫呋喃(2毫升)之溶液在 -20°C 下同時逐滴加入以戊烷預洗之氫化鉀在四氫呋喃(3毫升)之懸浮液。混合液然後允許逐漸回至室溫。反應8小時後, 反應混合液經倒入水(20毫升)中及在 4°C 下放置過夜。二異丙基醚(20毫升)然後經加入及混合液經燒結漏斗過濾, 得到220毫克。根據HPLC分析, 粗反應產物含98%(由面積之內標準法)7, 10-二甲氧基-10-去乙醯基漿果素。

實例7：氫化鉀/四氯硼酸三甲基~~醇~~ /四氫呋喃/10-DAB

在礦油中為20%懸浮液之氫化鉀(0.6克, 3毫莫耳, 3當量)以戊烷預洗。

10-去乙醯基漿果素III(544毫克, 1毫莫耳)在四氫呋喃(3毫升)之懸浮液在 -20°C 下經加入以戊烷預洗之氫化鉀及



五、發明說明 (13)

四氯硼酸三甲基~~銑~~在四氫呋喃(3 莫耳)之懸浮液。混合液然後允許逐漸升至 -10°C 之溫度。反應2小時後，加入氫化鉀(2 當量)在四氫呋喃(1 毫升)之懸浮液。反應再2小時後，HPLC分析指出反應混合液含16.3%(由面積之內標準法)7,10-二甲氧基-10-去乙醯漿果素。

實例8：氫化鉀/甲基碘/1,2-二甲氧基乙烷/10-DAB

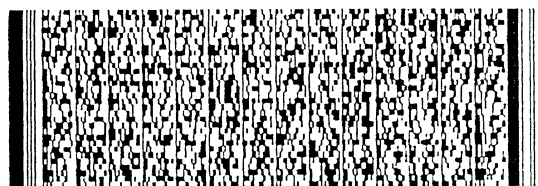
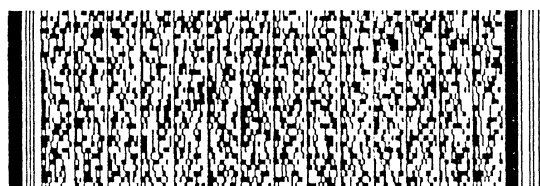
在礦油中為20%懸浮液之氫化鉀(0.6 克，3 毫莫耳，3 當量)以戊烷預洗。

10-去乙醯基漿果素III(544 毫克，1 毫莫耳)在1,2-二甲氧基乙烷/甲基碘混合液(3/1，8 毫升)之溶液在 -20°C 下經逐滴加入以戊烷預洗之氫化鉀在1,2-二甲氧基乙烷(3 毫升)之懸浮液。混合液然後允許逐漸回至室溫。攪拌6小時30分後，HPLC分析指出反應混合液含28.1%(由面積之內標準法)7,10-二甲氧基-10-去乙醯漿果素。

實例9：氫化鉀/甲基碘/四氫呋喃/化合物(V)，而 $A=(id)$ (R_1 =苯基， R_2 =H， R_3 =第三丁氧基羰基， R_4 =4-甲氧基苯基)

在礦油中為20%懸浮液之氫化鉀(0.145 克，2.4 當量)以戊烷預洗。

4-乙醯氧基-2 α -~~2~~醯氧基-5 β ，20-環氧基-1,7 β ，10 β -三羥基-9-氧紫杉-11-烯-13 α -(2R,4S,5R)-3-第三丁氧基羰基-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-5-噁唑啉羧酸酯(284 毫克，0.3 毫莫耳)在四氫呋喃/甲基碘混合液(5/3，1.6 毫升)之懸浮液在 -78°C 下經逐滴加入以戊烷預洗之氫化鉀在四氫呋喃(0.7 毫升)之懸浮液。混合液然後允許逐



五、發明說明 (14)

漸升至 -15°C 之溫度。攪拌3小時30分後，反應混合液經倒入水(15毫升)及乙酸乙酯(15毫升)。有機層經分開，以鹽水(15毫升)清洗，在硫酸鈉中脫水，過濾及蒸發(232毫克)。粗產物之HPLC分析得到分析產量之39% 4-乙醯氧基-2 α -~~基~~醯氧基-5 β ，20-環氧基-1-羥基-9-氧-7 β ，10 β -二甲氧基紫杉-11烯-13 α -基(2R,4S,5R)-3-第三丁氧基羰基-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-5-噁唑啉羧酸酯。

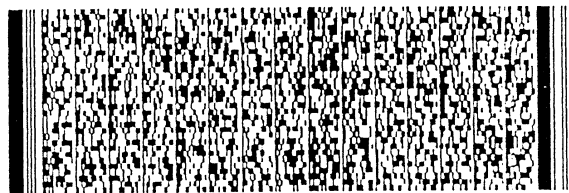
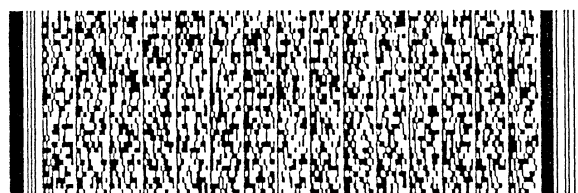
實例10：氫化鈉/甲基碘/四氫呋喃/10-DAB

在礦油中為55%懸浮液之氫化鉀(0.13克，3毫莫耳，3當量)以戊烷預洗。

10-去乙醯基漿果素III(544毫克，1毫莫耳)在四氫呋喃/甲基碘混合液(3/2，5毫升)之懸浮液在 0°C 下經逐滴加入以戊烷預洗之氫化鈉在四氫呋喃(3毫升)之懸浮液。混合液然後允許逐漸回至室溫。攪拌7小時30分後，反應混合液經倒入水(25毫升)及二異丙基醚(25毫升)。出現沉澱物，其在燒結漏斗中濾出，57毫克之產物因此回收，含67%(由面積之內標準法)7,10-二甲氧基-10-去乙醯基漿果素。

實例11：正丁基鋰/第三丁氧基鉀/四氫呋喃/10-DAB

正丁基鋰在己烷(2毫升，3毫莫耳，3當量)之溶液在真空下蒸發。殘留物在預冷至 -78°C 之四氫呋喃(3毫升)中溶取。然後加入第三丁氧基鉀(336毫克，3毫莫耳，3當量)，接著添加10-去乙醯基漿果素III(544毫克，1毫莫耳)在四氫呋喃/甲基碘混合液(5毫升，3/2)之懸浮液。混



五、發明說明 (15)

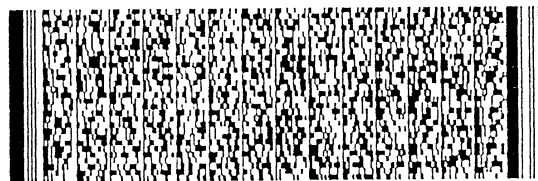
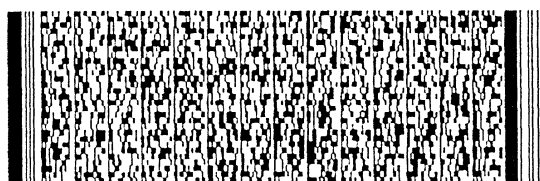
合液然後允許逐漸回至室溫。反應3小時45分後，混合液經倒入水(10毫升)及二異丙基醚(10毫升)。在4℃下結晶過夜後，75毫克結晶經回收，含61%(由面積之內標準法)7,10-二甲氧基-10-去乙醯漿果素。

實例12：正丁基鋰/第三丁氧基鉀/二異丙基胺/四氫呋喃/10-DAB

正丁基鋰在己烷(2毫升，3毫莫耳，3當量)之溶液在真空下蒸發。殘留物以二異丙基胺(0.5毫升，3毫莫耳，3當量)在預冷至-78℃之四氫呋喃(3毫升)溶液溶取。然後加入第三丁氧基鉀(336毫克，3毫莫耳，3當量)，接著添加10-去乙醯基漿果素III(544毫克，1毫莫耳)在四氫呋喃/甲基碘混合液(5毫升，3/2)之懸浮液。混合液然後允許逐漸回至室溫。反應19小時後，HPLC分析指出反應混合液含24%(由面積之內標準法)7,10-二甲氧基-10-去乙醯漿果素。

實例13：胺化鈉/第三丁醇/四氫呋喃/10-DAB

胺化鈉(173毫克，4毫莫耳，4當量)和第三丁醇(0.13毫升，1.3毫莫耳，1.3當量)在四氫呋喃(2毫升)之懸浮液在45℃下加熱2小時。冷至室溫後，混合液經冷至-50℃，及逐滴加入10-去乙醯基漿果素III(544毫克，1毫莫耳)在四氫呋喃/甲基碘混合液(3/2，5毫升)之懸浮液。混合液允許逐漸升至-20℃。攪拌2小時20分後，混合液經倒入水(10毫升)及二異丙基醚(10毫升)。沉澱物在燒結漏斗中濾出，得到160毫克粗產物，含37%(由面積之內標準法)7,10



五、發明說明 (16)

- 二甲氧基-10-去乙醯基漿果素。

實例14：四氟硼酸三甲基錫/1,8-雙(二甲基胺基)萘/4-埃分子篩/10-DAB

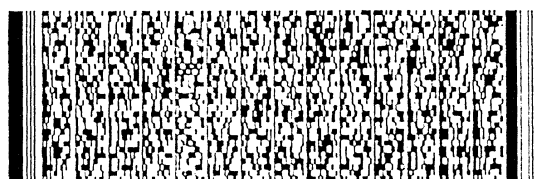
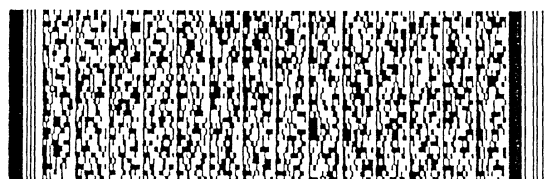
1,8-雙(二甲基胺基)萘(514毫克, 2.4毫莫耳, 12當量)、4埃分子篩(700毫克)及四氟硼酸三甲基錫(296毫克, 2毫莫耳, 10當量)在25℃下經連續加入10-去乙醯基漿果素III(109毫克, 0.2毫莫耳)在二氯甲烷(4毫升)之懸浮液。在室溫下攪拌24小時後, HPLC分析指出反應混合液含分析產量之17% 7,10-二甲氧基10-去乙醯基漿果素。

實例15：

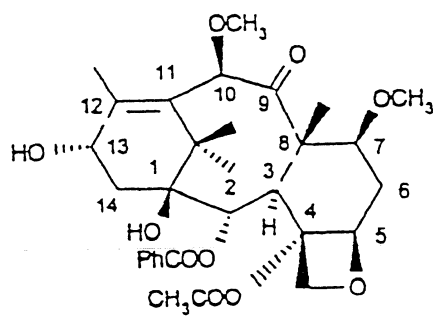
1,8-雙(二甲基胺基)萘(1.2744毫克, 5.95毫莫耳, 12.8當量)、及四氟硼酸三甲基錫(0.7598毫克, 14毫莫耳, 11當量)在20℃下經連續加入10-去乙醯基漿果素III(0.2876毫克, 0.46毫莫耳)在乙酸乙酯(7.8毫升)之懸浮液。在45-50℃間溫度下攪拌2小時20分後, HPLC分析指出反應混合液含分析產量之62% 7,10-二甲氧基10-去乙醯基漿果素。

化合物7,10-二甲氧基10-去乙醯基漿果素III

NMR分析在Bruker AM 360分光儀中進行, 質子在360 MHz下及碳13在90 MHz下操作, 及裝有5毫米質子/碳-13二元探針。化學位移以ppm表示; DMSO經作為內參考物(在質子圖譜中2.44 ppm, 及在碳圖譜中39.5 ppm)。溫度由可變溫度單元控制至300K。



五、發明說明 (17)



五、發明說明 (18)

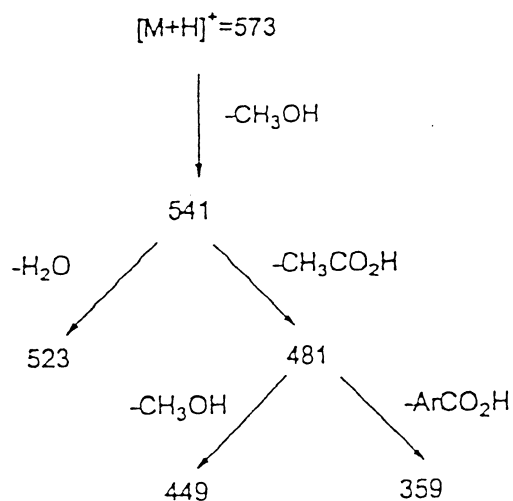
位置	¹ H NMR			¹³ C NMR
	δ (ppm)	多重性	J (Hz)	d (ppm)
1	-	-	-	75.2
2	5.34	二重線	7.2	74.3
3	3.71	二重線	7.2	47.0
4	-	-	-	80.0
5	4.93	二重線	9.1	83.2
6	1.44/2.64	多重線	-	31.7
7	3.76	二重線	10.5/6.5	80.4
8	-	-	-	56.6
9	-	-	-	205.3
10	4.70	單線	-	82.7
11	-	-	-	132.7
12	-	-	-	143.9
13	4.61	多重線	-	66.1
14	2.13	多重線	-	39.3
15(CH ₃)	0.90	單線	-	20.5 26.9
1(OH)	4.33	單線	-	-
2(PhCOO)	7.5 (2H) 7.6 (1H) 8.0 (ortho C=O)	單線 單線 二重線	7.5	165.1 (C=O) 130.1/129.4 128.6/133.1



五、發明說明 (19)

4 (Ac)	2.15	單線	-	169.6 (C=O) 22.3
4 (CH ₂ O)	3.99	AB 系統	未測定	76.8
7 (OCH ₃)	3.17	單線	-	56.4
8 (CH ₃)	1.47	單線	-	10.0
10(OCH ₃)	3.25	單線	-	56.0
12(CH ₃)	1.93	單線	-	15.0
13(OH)	5.25	二重線	4.5	-

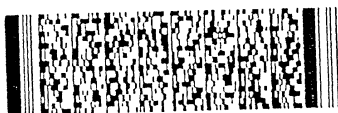
MS：直接導入；離子化模式



五、發明說明 (20)

IR (KBr) :

3552.5 cm^{-1}	醇的O-H(二級)
3434.9 cm^{-1}	醇的O-H(三級)
2972.2-2931.5-2892.6 cm^{-1}	烴主鏈
2826.9 cm^{-1}	單元O-CH ₃ 單元之C-H
1716-1705.3 cm^{-1}	OAc及主鏈單元之C=O
1269.7-1250.8 cm^{-1}	芳族醚C-O
1098.3-1068.7 cm^{-1}	醇及環狀醚之C-O

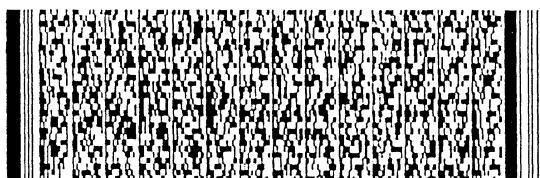


四、中文發明摘要 (發明之名稱：類紫杉酚族衍生物之製備方法)

本發明係有關製備類紫杉酚族二烷氧基衍生物之新穎方法，由直接烷化去乙酰基漿果素或其在位置13上酯化之衍生物之2個位置7和10。

英文發明摘要 (發明之名稱：PROCESS FOR PREPARING DERIVATIVES OF THE TAXOID FAMILY)

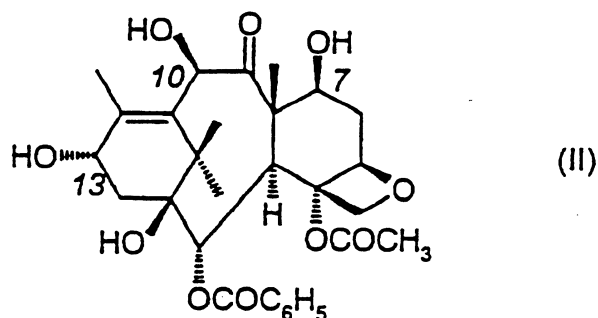
The present invention relates to a novel process for preparing dialkoxy derivatives of the taxoid family by direct alkylation of the two positions 7 and 10 of deacetylbaccatin or derivatives thereof which are esterified in position 13.



五、發明說明 (4)

- R_1 代表 苯基
- R_2 代表 第三丁氧基羰基
- R 代表 甲基。

根據專利 WO 96/30355，其為已知之慣例由 2 種方法製備根據本發明之衍生物。根據第 1 種多步驟方法，以下式之 10-去乙酰基漿果素 II 開始：



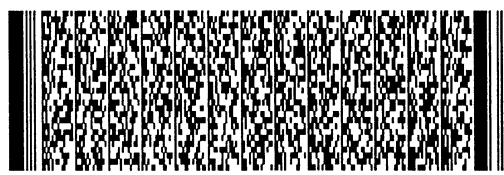
其在位置 7 和 13 上選擇地經保護，例如以二矽烷基醚之形式，接著下式產物之作用：

R-X

(III)

其中 R 代表如上界定之基團及 X 代表反應性酯殘基如硫酸或磺酸酯殘基，或鹵原子，得到在位置 10 上帶有單元 $-OR$ 及在位置 7 和 13 上帶有矽烷基之產物。接著，矽烷基保護基以氫原子置換，得到在位置 10 上仍帶基團 $-OR$ 及在位置 7 和 13 上帶有 OH 基之化合物。此衍生物在位置 7 上由式 (III) 之衍生物之反應而選擇地經醚化，得到式 (Ia) 之衍生物，其中 Z 等於氫。

最後步驟在於在位置 13 上之酯化，根據本質上已知之方法，式 (Ia) 之衍生物，其中 Z 代表氫，在 β -內醯胺存在下



五、發明說明 (5)

，例如根據專利EP 617,018中所述之方法，或在嘔唑啉存在下，例如根據在上述專利WO 96/30355中所述之方法。

根據在相同專利WO 96/30355中之第二種方法，式(Ia)之產物可根據5-步驟方法自式(II)之產物開始而製備。在第1步驟中，位置7和10之保護經進行，接著在位置13上之酯化，在 β -內醯胺存在下，例如根據在專利EP 617,018中所述之方法，或在嘔唑啉存在下，例如述於上述之專利WO 96/30355中。在位置7和10之保護基去保護後，因此得到式(Ia)之酯，其中Z不為氫及R代表氫。其後步驟在於由自式(IV)之亞砒和乙酸酐(Pummerer型反應)原位形成之試劑作用而同時反應位置7和10，



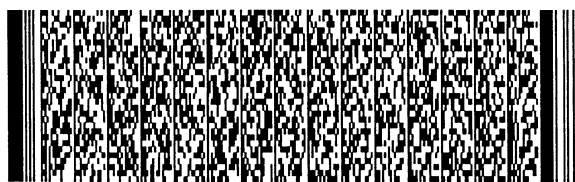
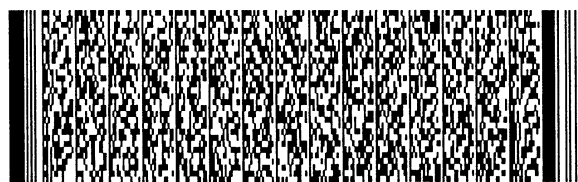
其中R具如上之相同意義，以期在位置7和10上形成烷硫基烷氧基型中間物。

得到想要之式(Ia)化合物之最後步驟在以上獲得之中間物上由活化拉尼(Raney)鎳作用而進行。

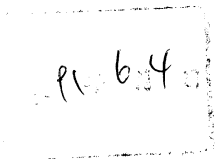
通常，自式(IV)之亞砒，較佳地二甲基亞砒及乙酸酐原位形成試劑之作用係在乙酸或乙酸衍生物如鹵乙酸存在下，在0至50℃間之溫度下進行。

通常，活化拉尼鎳之作用係在脂族醇或醚存在下在-10至60℃之溫度下進行。

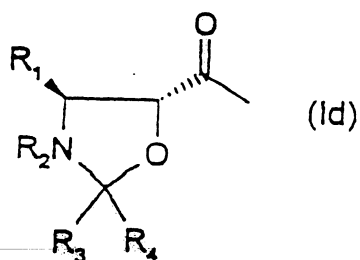
在此先前技藝中所述之方法組未層可能地以1步驟直接達成10-去乙醯基漿果素II在位置7和10之二烷氧基衍生物。



圖式簡單說明



六、申請專利範圍



其中 R_3 和 R_4 係為氫或對-甲氧苯基，
其特徵在於甲基化劑係選自：

- 甲基鹵化物；
- 甲基硫酸酯及
- 甲基鎂化合物

在強鹼存在下，在反應條件下惰性之有機媒液中進行，並於 -30°C 至 80°C 之反應溫度，2至48小時反應時間下進行，其溶劑係選自醚、芳族溶劑，或極性非質子溶劑、二氯甲烷及乙酸乙酯。

2. 如申請專利範圍第1項之方法，其特徵在於可用於無水媒液之鹼係選自鹼金屬氫化物、鹼金屬烷氧化物、氧化銀、1,8-雙(二甲基胺基)萘、鹼金屬胺化物與鹼金屬第三丁氧化物混合或烷基鋰與鹼金屬第三丁氧化物混合。

3. 如申請專利範圍第2項之方法，其特徵在於鹼金屬氫化物係選自氫化鈉或鉀。

4. 如申請專利範圍第2項之方法，其特徵在於鹼金屬烷氧化物係第三丁氧化鉀。

5. 如申請專利範圍第1項之方法，其特徵在於甲基化劑



六、申請專利範圍

在氫化鉀存在下係甲基碘。

6. 如申請專利範圍第1項之方法，其特徵在於使用選自醚類之溶劑。

7. 如申請專利範圍第2項之方法，其特徵在於當反應在氧化銀存在下進行時，使用之溶劑係選自芳族溶劑及極性非質子溶劑。

8. 如申請專利範圍第6項之方法，其特徵在於四氫呋喃或二甲氧基乙烷經使用為溶劑。

9. 如申請專利範圍第1項之方法，其特徵在於使用1,8-雙(二甲基胺基)萘及四氟硼酸三甲基銻在乙酸乙酯之混合液。

10. 如申請專利範圍第1項之方法，其特徵在於所用強鹼與受質間之莫耳比值係界於2至20之間。

11. 如申請專利範圍第1項之方法，其特徵在於所用甲基化劑與受質間之莫耳比值係界於2至40之間。

