

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
C07D305/14
A61K 31/335



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 94100725.1

[45] 授权公告日 2003 年 10 月 22 日

[11] 授权公告号 CN 1125060C

[22] 申请日 1994. 1. 15 [21] 申请号 94100725. 1
[30] 优先权
[32] 1993. 1. 15 [33] US [31] 005229
[32] 1993. 3. 22 [33] US [31] 034852
[32] 1993. 7. 20 [33] US [31] 094545
[71] 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 · 一B · 蔡
[56] 参考文献
CN1057049 1991. 12. 18 C07D205/08
WO9010443A1 1990. 09. 20 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

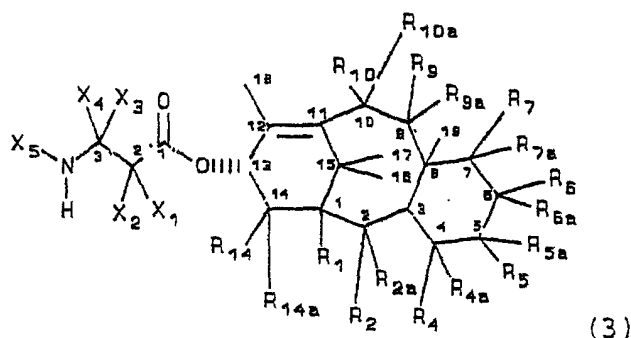
权利要求书 3 页 说明书 43 页

[54] 发明名称 C - 10 位紫杉烷衍生物及其药组合物

[57] 摘要
具有可变换的 C - 10 位取代基的紫杉烷衍生物。

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

1. 通式如下的紫杉烷，



式中

X_1 是 $-OX_6$ 、 $-SX_7$ 或 $-NX_8X_9$;

X_2 是氢、烷基、链烯基、炔基、芳基或杂芳基;

X_3 和 X_4 各自独立地是氢、烷基、链烯基、炔基、芳基或杂芳基;

X_5 是 $-COX_{10}$ 、 $-COOX_{10}$ 、 $-COSX_{10}$ 、 $-CONX_8X_{10}$ 或 $-SO_2X_{11}$;

X_6 是氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂芳基或羟基保护基;

X_7 是烷基、链烯基、炔基、芳基、杂芳基或巯基保护基;

X_8 是氢、烷基、链烯基、炔基、芳基或杂芳基;

X_9 是氨基保护基;

X_{10} 是烷基、链烯基、炔基、芳基或杂芳基;

X_{11} 是烷基、链烯基、炔基、芳基、杂芳基、 $-OX_{10}$ 或 $-NX_8X_{14}$;

X_{14} 是氢、烷基、链烯基、炔基、芳基或杂芳基;

R_1 是氢、羟基、保护了的羟基或与 R_{14} 一起形成碳酸酯;

R_2 是氢、羟基、 $-OCOR_{31}$ 或与 R_{2a} 一起形成氧代基;

R_{2a} 是氢或与 R_2 一起形成氧代基;

R_4 与 R_{5a} 和连接它们的碳原子一起形成氧杂环丁烷环;

R_{4a} 是氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、杂芳基、氰基、羟基或 $-OCOR_{30}$;

R_5 是氢;

R_{5a} 与 R_4 和连接它们的碳原子一起形成氧杂环丁烷环;

R_6 是氢、烷基、链烯基、炔基、芳基或杂芳基、羟基、保护了的羟基或与 R_{6a} 一起形成氧代基；

R_{6a} 是氢、烷基、链烯基、炔基、芳基或杂芳基、羟基、保护了的羟基或与 R_6 一起形成氧代基；

R_7 是氢或与 R_{7a} 一起形成氧代基；

R_{7a} 是氢、卤素、 $-OR_{28}$ 、或与 R_7 一起形成氧代基；

R_9 是氢或与 R_{9a} 一起形成氧代基；

R_{9a} 是氢、羟基、保护了的羟基、酰氧基、或与 R_9 一起形成氧代基；

R_{10} 与 R_{10a} 一起形成氧代基；

R_{14} 是氢、烷基、链烯基、炔基、芳基或杂芳基、羟基、保护了的羟基或与 R_1 一起形成碳酸酯；

R_{14a} 是氢、烷基、链烯基、炔基、芳基或杂芳基；

R_{28} 是氢、酰基或羟基保护基；和

R_{30} 和 R_{31} 各自独立地是氢、烷基、链烯基、炔基、单环芳基或单环杂芳基。

2. 权利要求 1 的紫杉烷，其中 X_3 是异丁烯基、异丙基、环丙基、正丁基、叔丁基、环丁基、环己基、呋喃基、噻吩基或吡啶基。

3. 权利要求 2 的紫杉烷，其中 X_5 是叔丁氧羰基或苯甲酰基。

4. 权利要求 1 的紫杉烷，其中 X_5 是叔丁氧羰基或苯甲酰基。

5. 权利要求 1 的紫杉烷，其中

X_1 是羟基；

X_2 是氢；

X_3 是噻吩基、异丁烯基或苯基；

X_5 是叔丁氧羰基；

R_1 是羟基；

R_2 是苯甲酰基；

R_{2a} 是氢；

R_4 与 R_{5a} 和连接它们的碳原子一起形成氧杂环丁烷环；

R_{4a} 是乙酰基；

R₅ 是氢;

R₆ 和 R_{6a} 是氢;

R₇ 是氢;

R_{7a} 是羟基;

R₉ 和 R_{9a} 是氢;

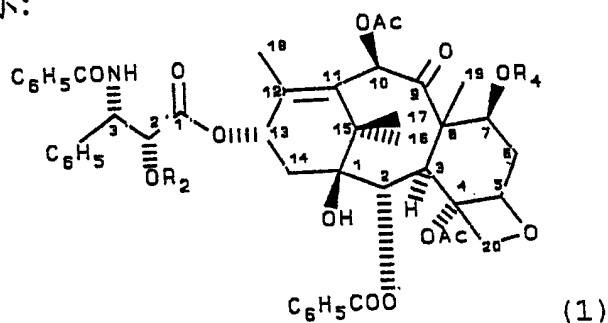
R₁₀ 和 R_{10a} 一起形成氧代基;

R₁₄ 和 R_{14a} 是氢。

6. 一种用作抗肿瘤药剂的药物组合物, 含有权利要求 1-5 中任一权项的紫杉烷和一种或多种药学上可接受的或惰性的稀释剂或佐剂。

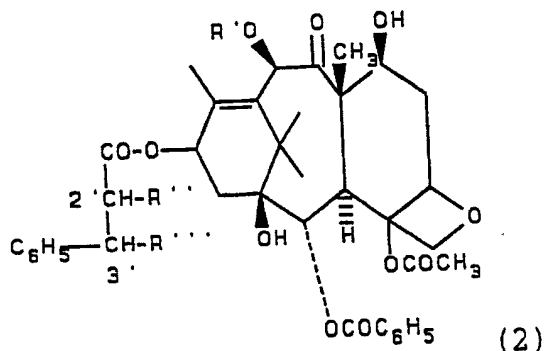
C-10 位紫杉烷衍生物及其药物组合物

本发明涉及用作抗白血病和抗肿瘤药剂的新的紫杉烷类化合物(taxanes)。萜类化合物中紫杉族的一员,紫杉酚,在生物和化学领域已引起人们很大的兴趣。紫杉酚是一种具有宽谱抗白血病和抑制肿瘤活性的很有前景的癌化学治疗剂。紫杉酚具有2'R, 3'S构型,其结构式如下所示:



式中 Ac 为乙酰基。由于这一有前景的活性,在法国和美国现在都对紫杉酚在进行临床试验。

Colin 等人在 U. S. P. No 4814470 中报告,结构式为 (2) 的紫杉酚衍生物具有比结构式为 (1) 的紫杉酚大得多的活性。



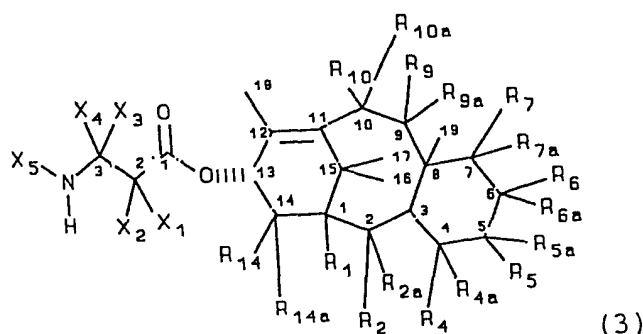
式中 R' 为氢或乙酰基, R'' 和 R''' 之一为羟基和另一个为叔丁氧羰基氨基和它们的立体异构形式及混合物。R' 为氢, R'' 为羟基, R''' 为叔丁氧羰基氨基。

氨基的具有 2'R, 3'S 构型的通式 (2) 化合物一般叫做 taxotere。

虽然, 紫杉酚和 taxotere 都是有前景的化学治疗剂, 但是, 它们并非普遍有效, 因此, 需要研制另外化学治疗剂。

本发明的目的是提供新的紫杉烷衍生物, 它们是有价值的抗白血病和抗肿瘤药剂。

因此, 简而言之, 本发明涉及 C-10 位紫杉烷衍生物。在优选的具体实施方案中, 紫杉烷衍生物具有三环或四环核心, 相应的结构式如下:



式中

X_1 是 $-OX_6$, $-SX_7$ 或 $-NX_8X_9$;

X_2 是氢, 烷基, 链烯基, 炔基, 芳基或杂芳基;

X_3 和 X_4 各自独立地是氢, 烷基, 链烯基, 炔基, 芳基或杂芳基;

X_5 是 $-COX_{10}$, $-COOX_{10}$, $-COSX_{10}$, $-CONX_8X_{10}$ 或 $-SO_2X_{11}$;

X_6 是氢, 烷基, 链烯基, 炔基, 芳基, 杂芳基, 羟基保护基或增加紫杉烷衍生物水溶性的官能团;

X_7 是烷基, 链烯基, 炔基, 芳基, 杂芳基或巯基保护基;

X_8 是氢, 烷基, 链烯基, 炔基, 芳基, 杂芳基或者杂取代的烷基, 链烯基, 炔基, 芳基或杂芳基;

X_9 是氨基保护基;

X_{10} 是烷基, 链烯基, 炔基, 芳基, 杂芳基或者杂取代的烷基, 链烯基, 炔基, 芳基或杂芳基;

X_{11} 是烷基, 链烯基, 炔基, 芳基, 杂芳基, $-OX_{10}$ 或 $-NX_8X_{14}$;

X_{14} 是氢, 烷基, 链烯基, 炔基, 芳基或杂芳基;

R_1 是氢, 羟基, 保护了的羟基或与 R_{14} 一起形成碳酸酯;

R_2 是氢, 羟基, $-OCOR_{31}$ 或与 R_{2a} 一起形成氧代基;

R_{2a} 是氢或与 R_2 一起形成氧代基;

R_4 是氢, 与 R_{4a} 一起形成氧代基, 环氧乙烷或亚甲基, 或者与 R_{5a} 和连接它们的碳原子一起形成氧杂环丁烷环;

R_{4a} 是氢, 烷基, 链烯基, 炔基, 芳基, 杂芳基, 氰基, 羟基, $-OCOR_{30}$, 或与 R_4 一起形成氧代基, 环氧乙烷或亚甲基;

R_5 是氢或与 R_{5a} 一起形成氧代基;

R_{5a} 是氢, 羟基, 保护了的羟基, 酰氧基, 与 R_5 一起形成氧代基, 或与 R_4 和连接它们的碳原子一起形成氧杂环丁烷环;

R_6 是氢, 烷基, 链烯基, 炔基, 芳基或杂芳基, 羟基, 保护了的羟基或与 R_{6a} 一起形成氧代基;

R_{6a} 是氢, 烷基, 链烯基, 炔基, 芳基或杂芳基, 羟基, 保护了的羟基或与 R_6 一起形成氧代基;

R_7 是氢或与 R_{7a} 一起形成氧代基;

R_{7a} 是氢, 卤素, 保护了的羟基, $-OR_{28}$, 或与 R_7 一起形成氧代基;

R_9 是氢或与 R_{9a} 一起形成氧代基;

R_{9a} 是氢, 羟基, 保护了的羟基, 酰氧基, 或与 R_9 一起形成氧代基;

R_{10} 是氢或与 R_{10a} 一起形成氧代基;

R_{10a} 是氢或与 R_{10} 一起形成氧代基;

R_{14} 是氢, 烷基, 链烯基, 炔基, 芳基或杂芳基, 羟基, 保护了的羟基或与 R_1 一起形成碳酸酯;

R_{14a} 是氢, 烷基, 链烯基, 炔基, 芳基或杂芳基;

R_{28} 是氢, 酰基, 羟基保护基或增加紫杉烷衍生物的溶解性的官

能基团;和

R_{29} , R_{30} 和 R_{31} 各自独立地是氢,烷基,链烯基,炔基,单环芳基或单环杂芳基。

本发明的其它目的和特征,部分是明显的,部分将在下文中指出。

文中所用符号和术语的含义是:

“Ar”指芳基;“Ph”指苯基;“Ac”指乙酰基;“Et”指乙基;“R”除另外定义外一般是指烷基;“Bu”指丁基;“Pr”指丙基;“TES”指三乙基甲硅烷基;“TMS”指三甲基硅烷基;“TPAP”指过钌酸四丙基铵;“DMAP”指对二甲氨基吡啶;“DMF”指二甲基甲酰胺;“LDA”指二异丙基氨基化锂;“LHMDS”指六甲基二硅氮化锂;“LAH”指氢化铝锂;“Red-Al”指氢化双(2-甲氧基乙氧基)铝钠;“AIBN”指偶氮-(双)-异丁腈;“10-DAB”指10-脱乙酰基浆果赤霉素Ⅲ;“FAR”指2-氯-1,1,2-三氟三乙胺;“保护的羟基”指-OR,其中R是羟基保护基;“巯基保护基”包括但不限于半硫缩醛如1-乙氧基乙基和甲氧基甲基硫酯,或硫代碳酸酯;“氨基保护基”,包括但不限于,氨基甲酸酯如氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯或氨基甲酸叔丁酯;和“羟基保护基”包括但不限于,醚如甲基,叔丁基,苄基,对甲氧基苄基,对硝基苄基,烯丙基,三苯甲基,甲氧基甲基,2-甲氧基丙基,甲氧基乙氧基甲基,乙氧基乙基,四氢吡喃基,四氢噻喃基,和三烷基甲硅烷基醚如三甲基甲硅烷基醚,三乙基甲硅烷基醚,二甲基芳基甲硅烷基醚,三异丙基甲硅烷基醚和叔丁基二甲基甲硅烷基醚;酯如苯甲酰基,乙酰基,苯基乙酰基,甲酰基,一、二和三卤乙酰基如氯乙酰基,二氯乙酰基,三氯乙酰基,三氟乙酰基;和碳酸酯包括但不限于有1-6个碳原子的烷基的碳酸酯,如甲基,乙基,正丙基,异丙基,正丁基,叔丁基,异丁基和正戊基的碳酸酯;有1-6个碳原子和一个或多个卤原子取代的烷基的碳酸酯,如2,2,2-三氯乙氧基甲基和2,2,2-三氯乙基的碳酸酯;有2-6个碳原子的链烯基的碳酸酯,如乙烯基和烯丙基;的碳酸酯;有3-6个碳原子的环烷基的碳酸酯,如

环丙基, 环丁基, 环戊基和环己基和在环上任意取代有1个或多个 C_1-C_6 烷氧基或硝基的苯基或苄基的碳酸酯。其它的羟基, 巯基和氨基保护基可以在“Protective Groups in Organic Synthesis” by T. W. Greene, John Wiley and Sons, 1981 中找到。

这里所说的烷基, 不论是独立的还是有各种取代基, 优选主链含1-6个碳原子和至多为15个碳原子的低级烷基。它们可以是取代的。直链的, 支链的或环状的, 包括甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 己基, 环丙基, 环戊基, 环己基等。

这里所说的链烯基, 不论是独立的还是有各种取代基, 优选主链含2-6个碳原子和至多为15个碳原子的低级链烯基。它们可以是取代的, 直链的或支链的, 包括乙烯基, 丙烯基, 异丙烯基, 丁烯基, 异丁烯基, 己烯基等。

这里所说的炔基, 不论是独立的还是有各种取代基, 优选主链含2-6个碳原子和至多有15个碳原子的低级炔基。它们可以是取代的, 直链的或支链的包括乙炔基, 丙炔基, 丁炔基, 异丁炔基或己炔基等。

这里所说的芳基部分, 或者是独立的或者是取代的, 含有6-15个碳原子并包括苯基。取代基包括烷氧基, 保护了的羟基, 卤素, 烷基, 芳基, 链烯基, 酰基, 酰氧基, 硝基, 氨基, 酰胺基等。苯基是最优选的芳基。

这里所说的杂芳基部分, 或者是独立的或者是取代的, 含有5-15个碳原子和包括呋喃基, 噻吩基, 吡啶基等。取代基包括烷氧基, 保护了的羟基, 卤素, 烷基, 芳基, 链烯基, 酰基, 酰氧基, 硝基, 氨基和酰胺基。

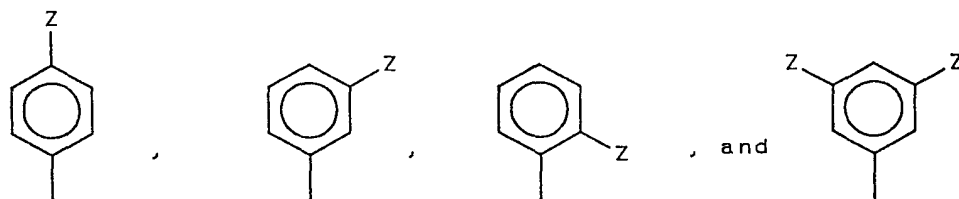
这里所说的酰氧基含有烷基, 链烯基, 炔基, 芳基或杂芳基。

这里所说的取代的烷基, 链烯基, 炔基, 芳基和杂芳基的取代基部分可以是烷基, 链烯基, 炔基, 芳基, 杂芳基和/或可以含有氮, 氧, 硫, 卤素, 包括例如甲氧基, 乙氧基, 丁氧基这样的低级烷氧基, 卤素如氯或氟, 硝基, 氨基和酮基。

按照本发明,发现通式(3)化合物在试管内显示显著的性质,是有价值的抗白血病和抗肿瘤剂。它们的生物活性已经在试管内,按照 Parness 等人在 J. Cell Biology, 91: 479 - 487 (1981) 中发表的方法,用微管蛋白试验和人的癌细胞系测定,并可与紫杉酚和 taxotere 的活性比较。

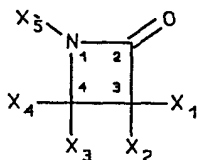
在本发明的优选的具体实施方案中,紫杉烷的结构与紫杉酚或 taxotere 相似,只是在 C-10 位的取代基是两个氢。即, R_{2a} 是氢, R_2 是苯甲酰氧基, R_{14} 和 R_{14a} 是氢, R_9 和 R_{9a} 形成氧代基, R_7 是氢, R_{7a} 是羟基, R_5 是氢, R_{5a} 和 R_4 和它们所连的碳原子一起形成氧杂环丁烷环, R_{4a} 是乙酰氧基, R_1 是羟基, X_1 是 $-OH$, X_2 是氢, X_3 是苯基, X_4 是氢, X_5 是 $-COX_{10}$, X_{10} 是苯基或叔丁氧基,该紫杉烷具有 2'R, 3'S 构型。

在本发明的其它具体实施方案中,就 C-10 位取代基和至少一个另个的取代基而言,紫杉烷的结构与紫杉酚或 taxotere 不同。例如, R_2 可以是羟基或 $-OCOR_{31}$, 其中 R_{31} 是氢, 烷基或选自如下的基团



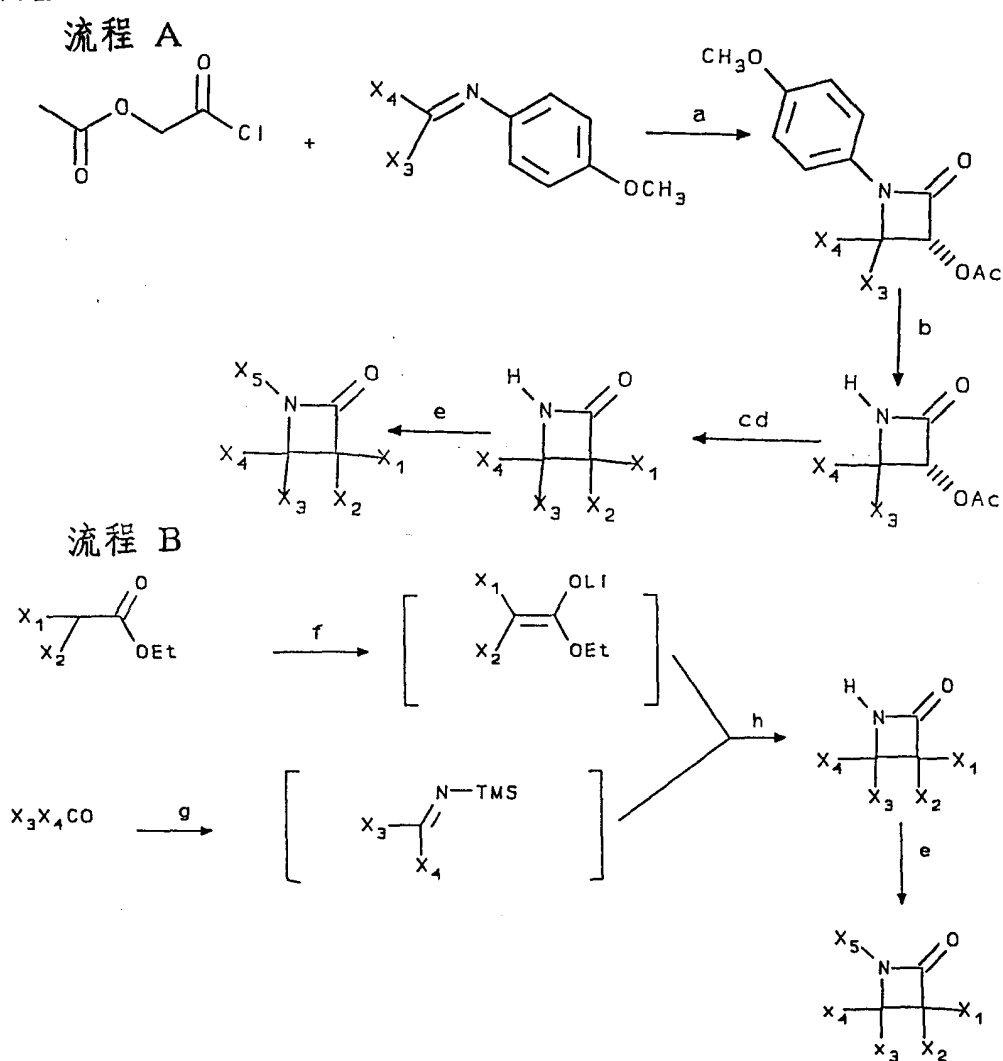
Z 是烷基, 羟基, 烷氧基, 卤素或三氟甲基。 R_{9a} 可以是氢和 R_9 可以是氢或羟基, R_7 可以是氢, 乙酰氧基及其它的酰氧基或卤素, X_3 可以是选自异丁烯基, 异丙基, 环丙基, 正丁基, 叔丁基, 环丁基, 环己基, 呋喃基, 噻吩基, 吡啶基或它们的取代衍生物, X_5 可以是, $-COX_{10}$ 或 $-COOX_{10}$ 和 X_{10} 可选自呋喃基, 噻吩基, 吡啶基, 烷基取代的呋喃基或噻吩基, 叔丁基, 异丁基, 正丁基, 乙基, 异丙基, 正丙基, 环丙基, 环己基, 烯丙基, 2-丁烯基, 1,3-二乙氧基-2-丙基, 2-甲氧基乙基, 戊基, 新戊基, $PhCH_2O-$, NPh_2 , $-NHnPr$, $-NHPh$ 和 $-NHEt$ 。

通式 3 的紫杉烷可以通过 β -内酰胺与有紫杉烷三环或四环核并在 C_{13} 位有金属氧化物取代基的醇盐反应形成在 C_{13} 位有 β -氨基酯取代基的化合物而制得。 β -内酰胺具有如下结构式:



式中 $X_1 - X_5$ 的定义同上。

β -内酰胺可从容易得到的原料, 由如以下反应流程 A 和 B 来制备:



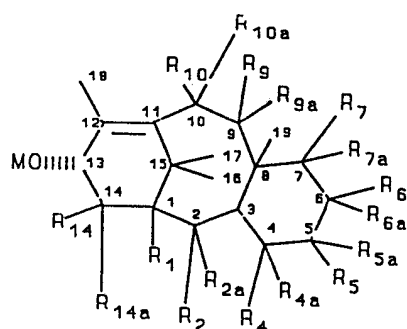
试剂: (a) 三乙胺, CH_2Cl_2 , 25°C , 18 小时; (b) 4 当量硝酸铈铵, CH_3CN , -10°C , 10 分钟; (c) KOH , THF , H_2O , 0°C , 30 分钟, 或吡咯烷, 吡啶, 25°C , 3 小时; (d) TESCl , 吡啶, 25°C , 30 分钟或 2-甲氧基丙烯甲苯磺酸 (cat.), THF , 0°C , 2 小时; (e) 正丁基锂, THF , -78°C , 30 分钟; 和酰氯或氯甲酸酯 ($\text{X}_5 = -\text{COX}_{10}$), 磺酰氯 ($\text{X}_5 = -\text{COSX}_{10}$) 或异氰酸酯 ($\text{X}_5 = -\text{CONX}_8\text{X}_{10}$); (f) 二异丙基氨基锂, THF , -78°C 至 -50°C ; (g) 六甲基二硅氮化锂; THF , $-78^\circ\text{C} - 0^\circ\text{C}$; (h) THF , -78°C 至 25°C , 12 小时。

原料容易获得。在流程 A 中, α -乙酰氧基乙酰基氯从羟基乙酸制得, 并在叔胺存在下, 与从醛和对甲氧基苯胺制得的亚胺环缩合, 得到 1-对甲氧基苯基-3-酰氧基-4-芳基氮杂环丁烷-2-酮。对甲氧基苯基通过硝酸铈铵氧化可容易地除去, 和酰氧基可在本技术领域技术人员熟悉的一般条件下水解, 得到 3-羟基-4-芳基氮杂环丁烷-2-酮。在流程 B 中, α -三乙基甲硅烷氧乙酸乙酯容易从羟基乙酸制备。

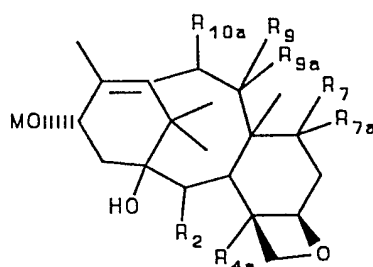
在反应流程 A 和 B 中, X_1 最好是 $-\text{OX}_6$ 和 X_6 是羟基保护基。优选保护基如 2-甲氧基丙基 (“MOP”), 1-乙氧基乙基 (“EE”) 等, 但可以使用各种其它标准保护基如三乙基甲硅烷基或其它三烷基 (或芳基) 甲硅烷基。如上所指出, 另外的羟基保护基及其合成可参见 “Protective groups in organic Synthesis” by T. W. Greene, John Wiley & Sons, 1981。

外消旋 β -内酰胺可在保护之前通过相应的 2-甲氧基-2-(三氟甲基)苯基乙酸酯重结晶拆分为纯的对映体。然而, 下文所述的连接 β -氨基酯侧链的反应具有高度非立体选择性的优点, 这允许使用侧链前体的外消旋混合物。

具有三环或四环紫杉烷核并在 C-13 位有金属氧化物或铵氧化物取代基的醇盐的结构式如下:



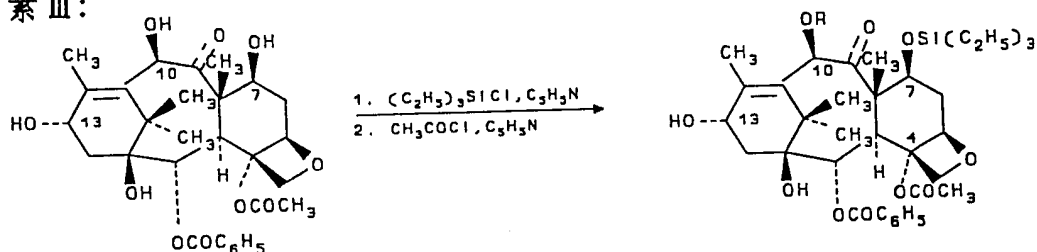
式中 $R_1 - R_{14a}$ 的定义同前, M 是铵或选自 IA 族, II A 族和过渡金属的任意一种金属, 优选 Li, Mg, Na, K 或 Ti。最优选的醇盐具有四环紫杉烷核并相应于下式结构下:



式中 $M, R_2, R_{4a}, R_7, R_{7a}, R_9, R_{9a}, R_{10}$ 和 R_{10a} 的定义同前。

醇盐可由具有紫杉烷核并在 C-13 位有羟基的醇与有机金属化合物在适合的溶剂中反应来制备。最可取的, 该醇是保护了浆果赤霉素 III, 特别是 7-*o*-三乙基甲硅烷基浆果赤霉素 III (可由 Greene 等人在 JACS 110: 5917 (1988) 中所叙的方法或其它方法制得) 或 7, 10-双-*o*-三乙基甲硅烷基浆果赤霉素 III。

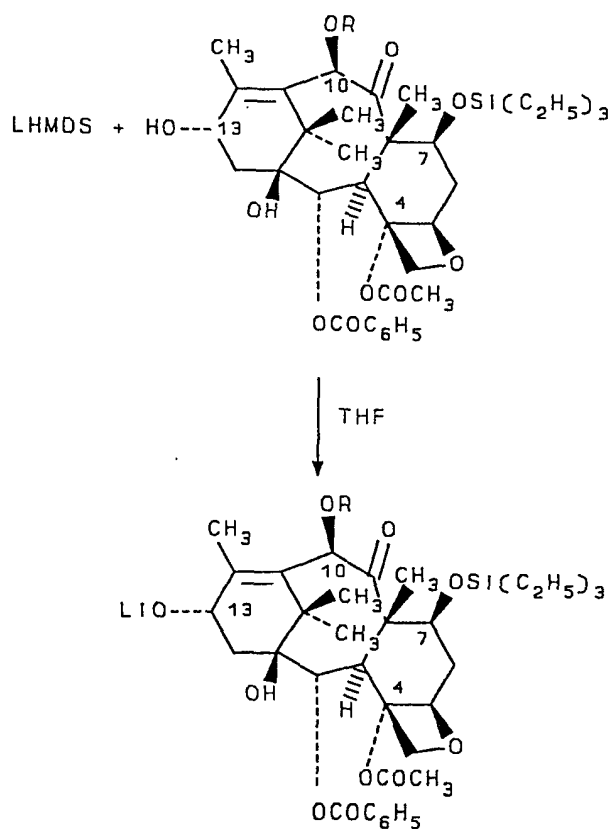
如 Greene 等人报告的, 按照如下反应流程, 10-脱乙酰基浆果赤霉素 III 转化成 7-*o*-三乙基甲硅烷基-10-脱乙酰基浆果赤霉素 III:



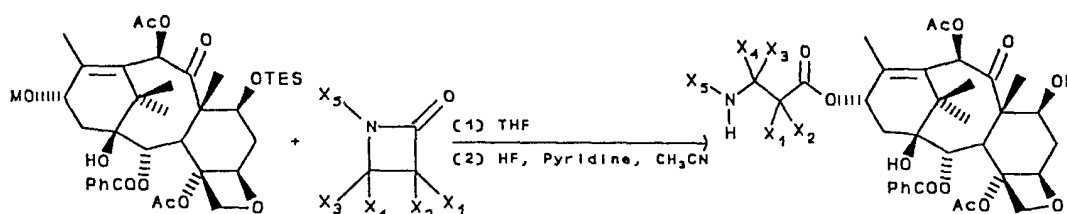
(4) a, $R=H$
b, $R=COCH_3$

在据报是仔细优选的条件下, 10-脱乙酰基浆果赤霉素Ⅲ与20当量 $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{SiCl}$ 在氩气氛下和在50ml 吡啶/mmol 10-脱乙酰基浆果赤霉素Ⅲ存在下, 23°C 反应20小时, 得到反应产物7-三乙基甲硅烷基-10-脱乙酰基浆果赤霉素Ⅲ (4a), 提纯后的收率为84-86%。反应产物然后可任意地以5当量 CH_3COCl 和25ml 吡啶/mmol 4a反应脱乙酰基, 条件是在氩气氛下在 0°C 反应48小时, 得到86%的7-O-三乙基甲硅烷基浆果赤霉素Ⅲ (4b)。参见Greene等人在JACS 110, 5917至5918(1988)中的方法。

7-保护的浆果赤霉素Ⅲ (4b) 与有机金属化合物如LHMDS在溶剂如四氢呋喃中反应, 得到金属醇盐13-O-锂-7-O-三乙基甲硅烷基浆果赤霉素Ⅲ, 反应流程如下所示:



如以下流程所示, 13-O-锂-7-O-三乙基甲硅烷基浆果赤霉素Ⅲ与 β -内酰胺(其中 X_1 优选为 $-OX_6$, X_6 是羟基保护基, X_2-X_5 的定义同前)反应, 得到C-7和C-2'位羟基被保护的中间体。然后, 在温和条件下水解保护基以使不影响酯链或紫杉烷取代基。



醇转化为醇盐和紫杉烷衍生物的最终合成可以在同一反应容器中进行。最好是, 在反应容器中形成醇盐后再加入 β -内酰胺。

本发明的通式3化合物可用于抑制包括人在内的动物体内肿瘤的生长。优选的给药形式是含有效抗肿瘤量的本发明化合物和药学上可接受的载体或稀释剂的药物组合物。

这种抗肿瘤组合物可制成适于所要求用途例如口服、胃肠外或局部给药的任何适宜形式。胃肠外给药的例子是肌内, 静脉内, 腹膜内, 直肠和皮下给药。

稀释剂或载体组分不应该是减弱抗肿瘤化合物治疗效果物质。

适宜口服的剂量形式包括片剂、可分散粉剂、粒剂、胶囊剂, 悬浮液, 糖浆剂和酏剂。片剂用的惰性稀释剂和载体包括例如, 碳酸钙, 碳酸钠, 乳糖和滑石粉。片剂也可含有成粒剂和分散剂如淀粉和藻酸, 粘结剂如淀粉, 明胶和阿拉伯树胶, 润滑剂如硬脂酸镁, 硬脂酸和滑石粉。片剂可以不包衣, 也可以用各种已知技术包衣以便例如延迟崩解和吸收。在胶囊剂中所用的惰性稀释剂和载体包括例如, 碳酸钙, 磷酸钙和高岭土。悬浮液, 糖浆剂和酏剂可以含常规的赋形剂如, 甲基纤维素, 黄蓍胶, 藻酸钠; 湿润剂如, 卵磷脂和硬脂酸聚氧乙烯酯;

和防腐剂如, 对羟基苯甲酸乙酯。

适宜胃肠外给药的剂量形式包括溶液, 悬浮液, 分散液, 乳液等。它们也可制成无菌固体组合物形式, 在使用前溶解或悬浮于无菌注射介质中。它们可含有本技术领域已知的悬浮剂或分散剂。

通式 (3) 化合物的水溶性可以通过 C-2' 和/或 C-7 位取代基的修饰而得到改进。例如, 以下取代基可增加水溶性:

X_1 为 $-OX_6$ 和 R_{7a} 是 $-OR_{28}$, X_6 和 R_{28} 各自独立地是氢或 $-COGCOR^1$,

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

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

$R^2 = \text{氢, 甲基},$

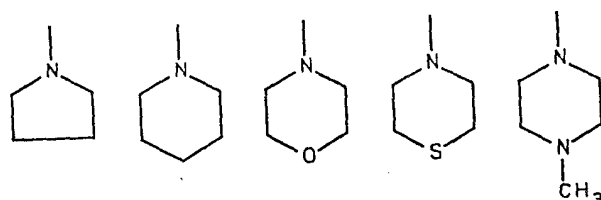
$R^3 = (\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{R}^7, (\text{CH}_2)_n\text{N}^{\oplus}\text{R}^6\text{R}^7\text{R}^8\text{X}^{\ominus}$

$n = 1-3,$

$R^4 = \text{氢}, \text{C}_{1-4}\text{低级烷基},$

$R^5 = \text{氢}, \text{C}_{1-4}\text{低级烷基}, \text{苄基}, \text{羟乙基}, \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}, \text{二甲基氨基乙基},$

$R^6, R^7 = \text{甲基}, \text{乙基}, \text{苄基}$ 或 R^6 和 R^7 与 NR^6R^7 的氮原子一起形成如下环:



$R^8 = \text{甲基}, \text{乙基}$ 或 苄基,

$X^{\ominus} = \text{卤素}$

碱 = $\text{NH}_3, (\text{HOC}_2\text{H}_4)_3\text{N}, \text{N}(\text{CH}_3)_3, \text{CH}_3\text{N}(\text{C}_2\text{H}_4\text{OH})_2,$

$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_6\text{NH}_2, \text{N-甲基葡萄糖胺}, \text{NaOH}, \text{KOH}.$

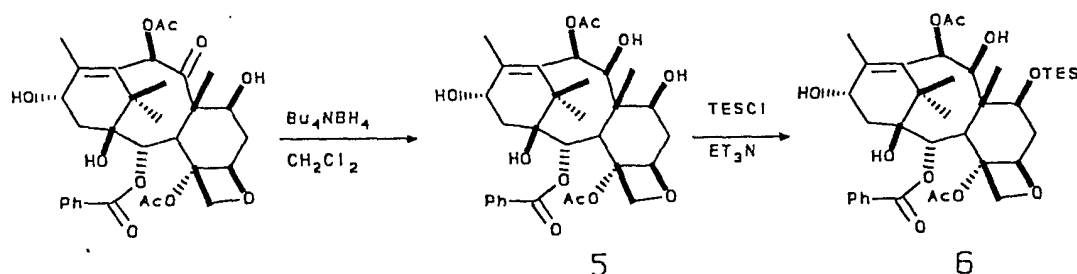
X_1 或 X_2 是 $-\text{COGCOR}^1$ 的化合物的制备在 Haugwitz 的 U. S. 4942184 中已说明, 合并在这里作参考。

当 X_1 是 $-\text{OX}_6$ 和 X_6 是 $-\text{COCX} = \text{CHX}$ 或 $-\text{COX}-\text{CHX}-\text{CHX}-\text{SO}_2\text{O}-\text{M}$, 其中 X 是氢, 烷基或芳基和 M 是氢, 碱金属或铵时, 溶解性可增加, 如在 Kingston 等人的 U. S. 5059699 中所述(合并于这里作参考)。

具有除酮基外的 C-9 位取代基的紫杉烷可通过 10-DAB, 浆果赤霉素 III 或者 10-DAB 或浆果赤霉素 III 的衍生物 C9 酮基取代基的选择性还原得到相应的 C-9 位 β -羟基衍生物来制备。还原剂优选硼氢化物, 更可选的硼氢化四丁铵 (Bu_4NBH_4) 或三乙酰氧基硼氢化物。

正如反应流程 1 中阐明的, 浆果赤霉素 III 与 Bu_4NBH_4 在二氯甲烷中反应, 得到 9-脱氧-9 β -羟基浆果赤霉素 III 5。在 C-7 位羟基用三乙基甲硅烷基保护基保护后, 例如, 适宜的侧链可接到 7-位保护的-9 β -羟基衍生物 6, 如本文别处所述。除去剩余的保护基, 得到具有 C-13 位侧链的 9 β -羟基-脱氧紫杉酚或其它 9 β -羟基四环紫杉烷。

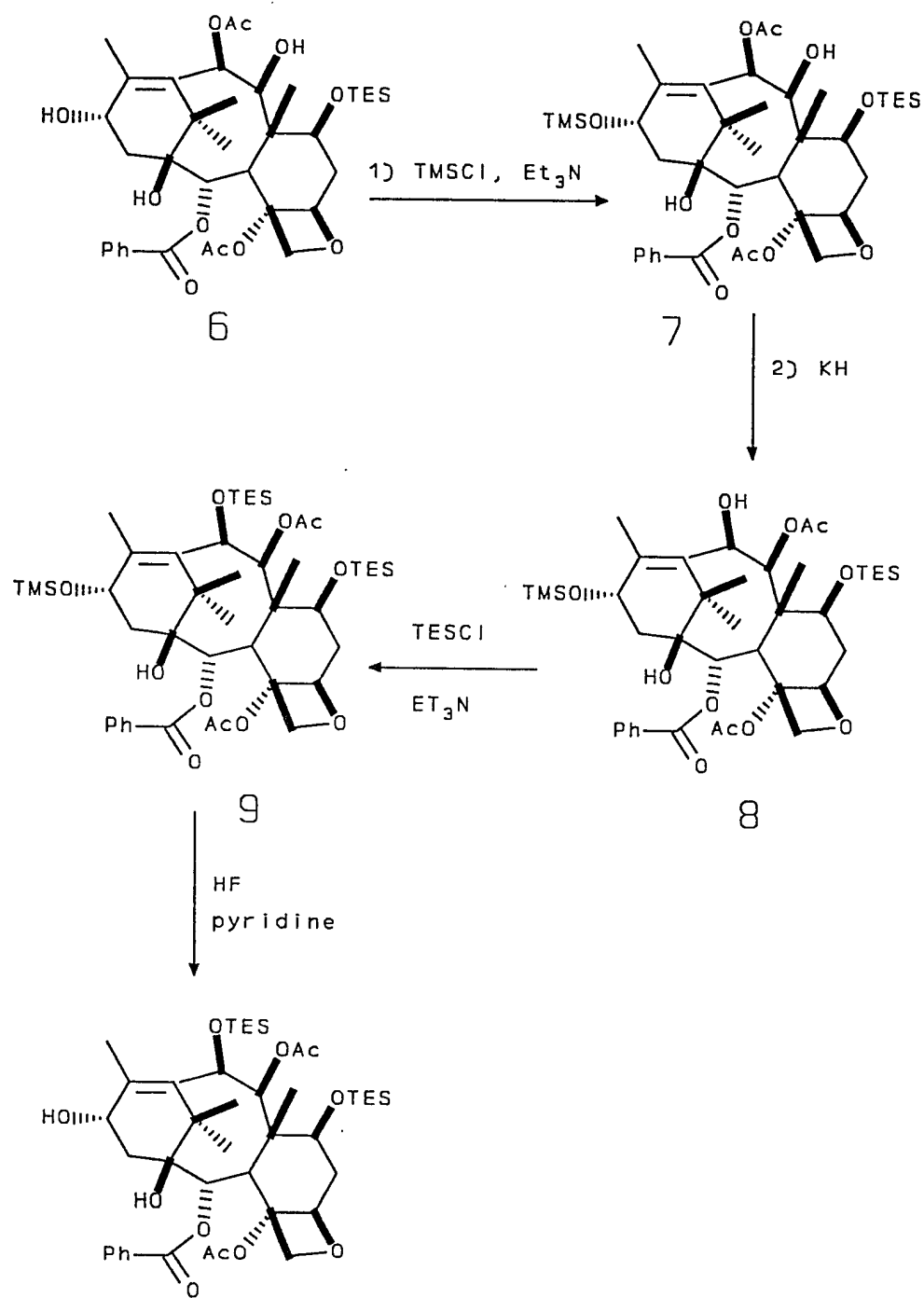
反应流程 1



或者, 7-位保护的-9 β -羟基衍生物 6 的 C-13 位羟基可用三甲基甲硅烷基或其它保护基保护, 该保护基相对于 C-7 位羟基保护基可被选择性地除去, 如在反应流程 2 中阐明的, 因此, 能够进一步的选择性控制紫杉烷的各种取代基。例如, 7, 13-保护

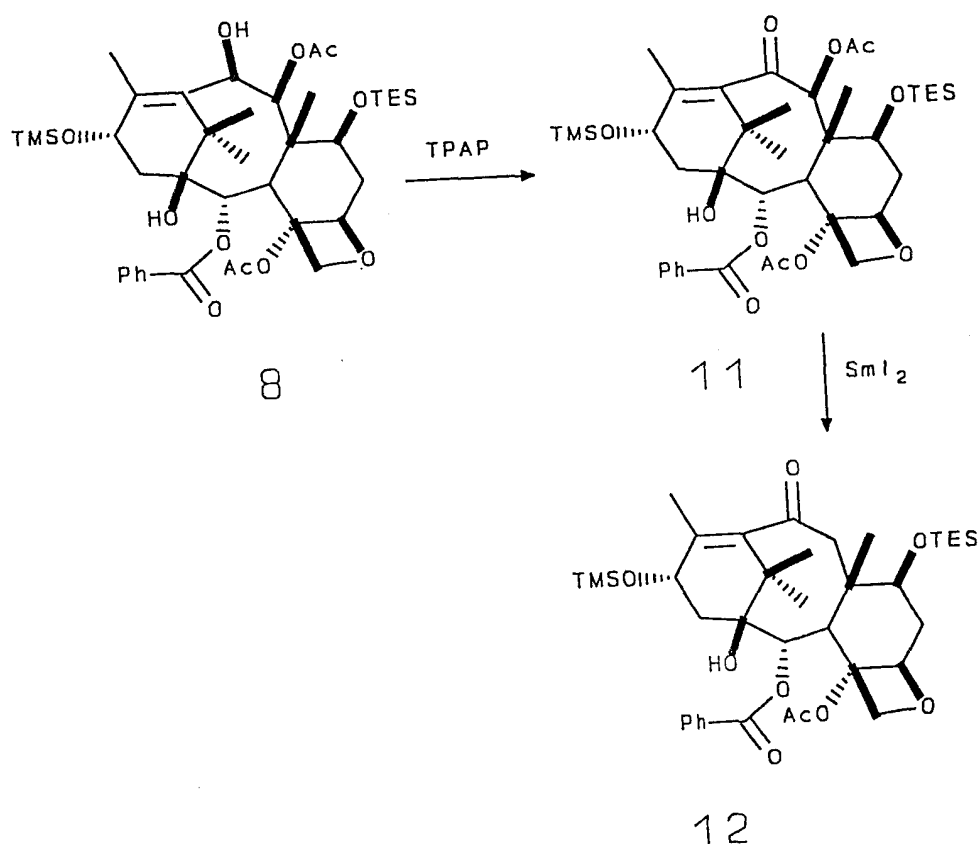
的 -9β -羟基衍生物 7 与 KH 反应, 引起乙酰基从 C-10 位迁移到 C-9 位和羟基从 C-9 位迁移到 C-10 位, 因此, 得到 10-位脱乙酰基衍生物 8。10-位脱乙酰基衍生物的 C-10 位羟基用三乙基甲基硅烷基保护, 得到衍生物 9。从衍生物 9 选择性除去 C-13 位羟基保护基, 得到可以如上述连接适宜侧链的衍生物 10。

反应流程 2



如反应流程 3 所示, 10-脱乙酰基衍生物 8 经氧化可得到 10-氧代衍生物 11。然后, 如上述, C-13 位羟基保护基被选择性除去后, 得到具有 C-13 位侧链的 9-乙酰氧基-10-氧代-紫杉酚或其它 9-乙酰氧基-10-氧代四环紫杉烷。用还原剂如二碘化钐还原 10-氧化衍生物 11, 选择性除去 C-9 位乙酰基, 得到 9-脱氧-10-氧代衍生物 12, C-13 位羟基保护在选择性除去后, 以上述方法连接侧连, 可由衍生物 12 得到具有 C-13 位侧链的 9-脱氧-10-氧代-紫杉酚或其它 9-脱氧-10-氧代四环紫杉烷。

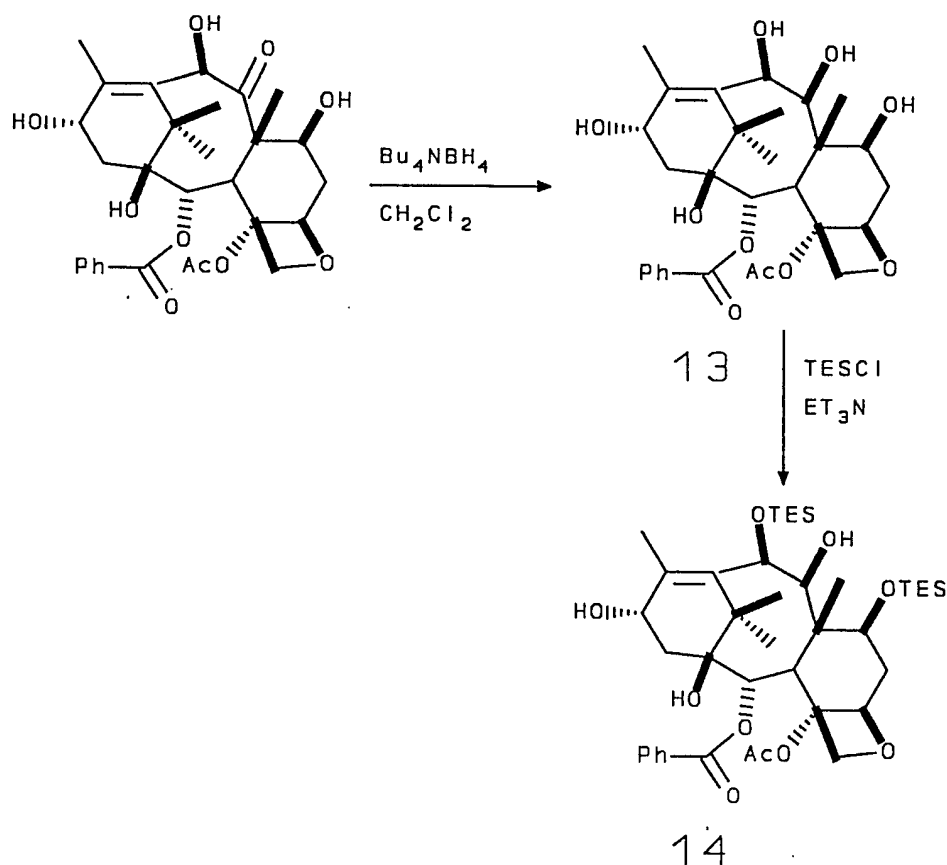
反应流程 3



反应流程 4 说明 10-DAB 还原成五元醇 13 的反应。五元醇 13 的 C-7 位和 C-10 位羟基然后用三乙基甲硅烷基或其它保护基选择性保护得到三元醇 14, 该三元醇可按上述方法连接 C-13 位侧

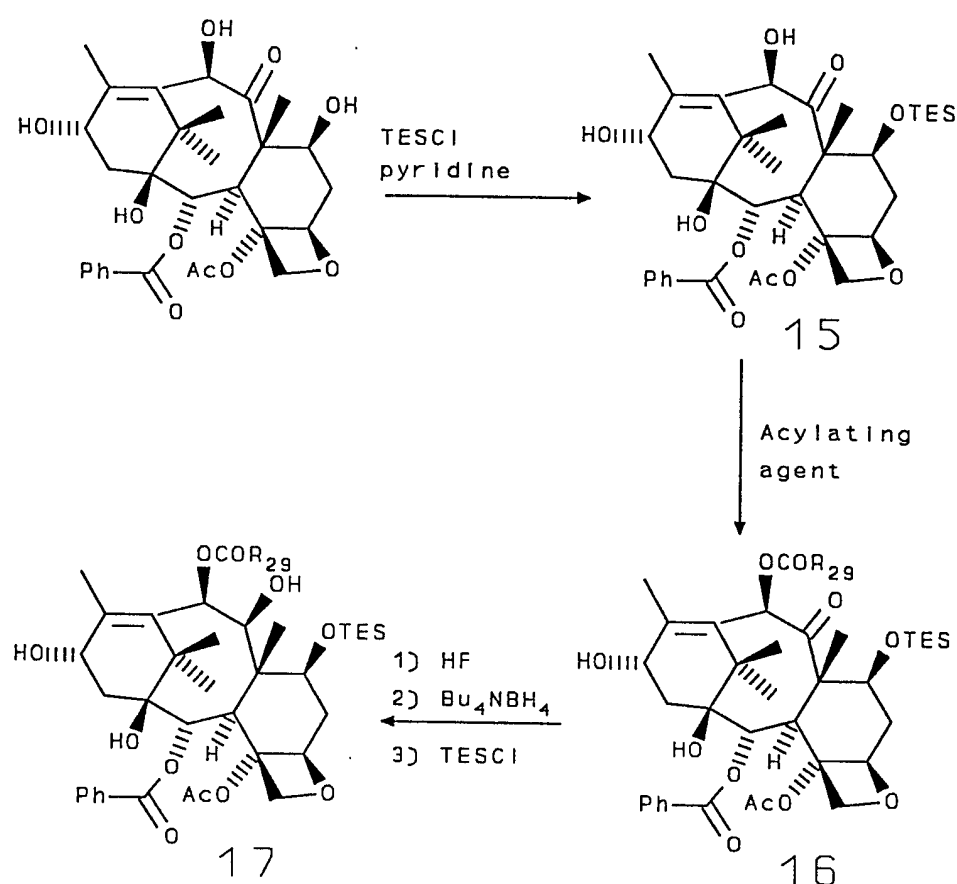
链, 或者也可在进一步四环取代基修饰后再接 C-13 位侧链。

反应流程 4



C-9 位和/或 C-10 位有除乙酸根以外的酰氧基取代基的紫杉烷可以如反应流程 5 说明的用 10-DAB 作原料来制备。10-DAB 与氯化三乙基甲硅烷在吡啶中反应, 得到 7-位保护的 10-DAB 15。7-位保护的 10-DAB 15 的 C-10 位羟基然后用任何标准酰化剂很容易地酰化为具有新的 C-10 位酰氧取代基的衍生物 16。衍生物 16 的 C-9 位酮取代基选择还原成 9β -羟基衍生物 17, 然后, 可连接 C-13 位侧链。或者也可如上面反应流程 2 阐述的那样, 发生 C-10 位和 C-9 位基团的迁移。

反应流程 5



具有 C-2 和/或 C-4 位酯的紫杉烷可以用浆果赤霉素Ⅲ和 10-DAB 作原料制备。浆果赤霉素Ⅲ和 10-DAB 的 C-2 位和/或 C-4 位酯, 可用还原剂如 LAH 或 Red-Al 选择性还原为相应的醇, 然后, 新酯可用标准酰化剂如酸酐和酰氯与胺如吡啶, 三乙胺, DMAP 或二异丙基乙基胺结合进行取代。C-2 位和/或 C-4 位醇也可以转化为新的 C-2 位和/或 C-4 位酯, 方法是该醇用适宜的碱如 LDA 处理, 形成相应的醇盐然后再用酰化剂如酰氯处理。

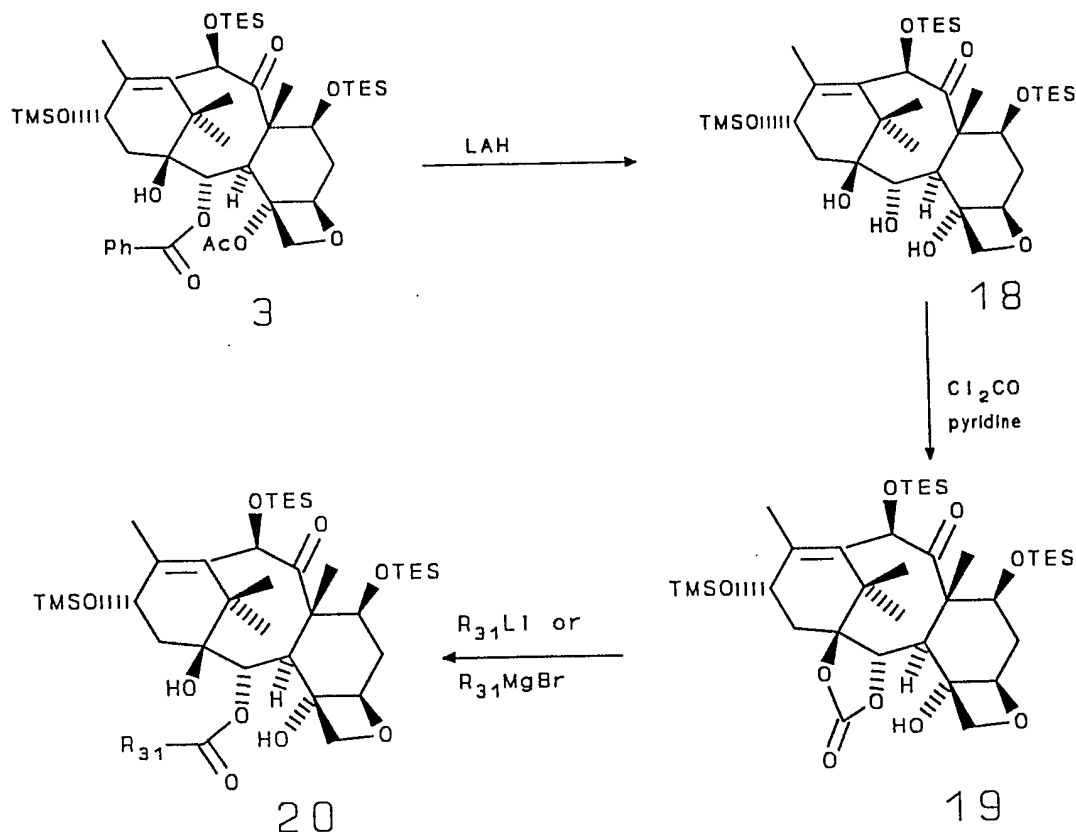
在 C-2 位和/或 C-4 位具有不同取代基的浆果赤霉素Ⅲ和 10-DAB 类似物, 可按反应流程 6-10 制备。为简化叙述, 以 10-DAB 作为原料。不过, 应该明白, 浆果赤霉素Ⅲ衍生物或类似物可用同样的反应系列产生 (除 C-10 位羟基保护外), 只是简单地用浆果赤霉素Ⅲ作原料而代替 10-DAB。

在 C-10 位和至少另外一个位置, 例如 C-1, C-2, C-7, C-4,

C-9 和 C-13 位, 具有不同取代基的浆果赤霉素 III 和 10-DAB 类似物的衍生物, 可通过这里所述的任何其它反应和本技术领域熟悉的其它任何反应来制备。

在反应流程 6 中, 保护了的 10-DAB 3 用氢化铝锂转化为三元醇 18。三元醇 18 然后用 Cl_2CO 在吡啶中然后用亲核试剂 (如格氏试剂或烷基锂试剂) 转化为相应的 C-4 酯。

反应流程 6

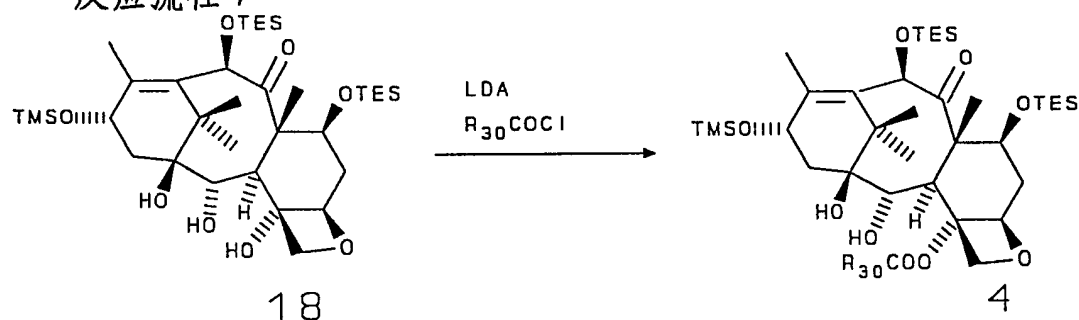


三元醇 18 用 LDA 脱保护, 接着加入酰氯, 选择性地得到 C-4 位酯。例如, 当用乙酰氯时, 三元醇 18 转化为 1,2-二元醇 4, 如流程 7 所述。

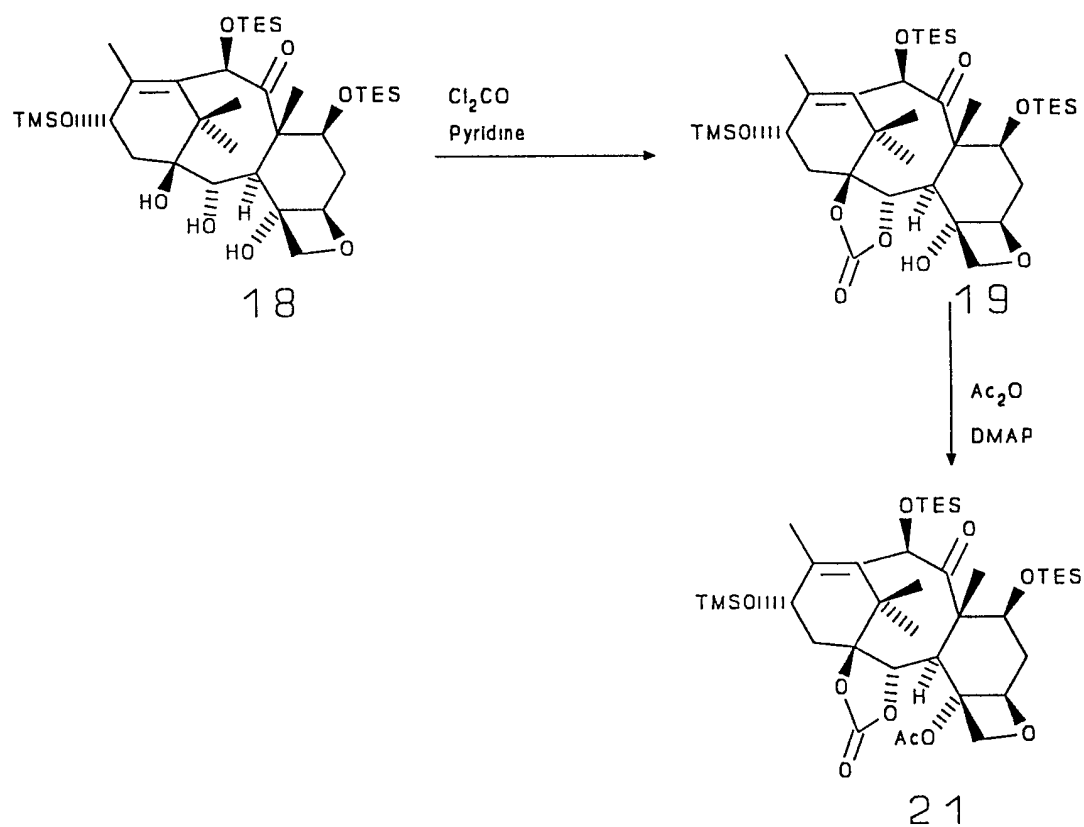
三元醇 18 也可容易地转化为 1,2-碳酸酯 19。在强力的标准条件下, 如反应流程 8 所述, 碳酸酯 19 乙酰化为碳酸酯 21。将烷基锂

或格氏试剂加到碳酸酯 19 上, 得到在 C-4 位有游离羟基的 C-2 位酯, 如反应流程 6 所述。

反应流程 7



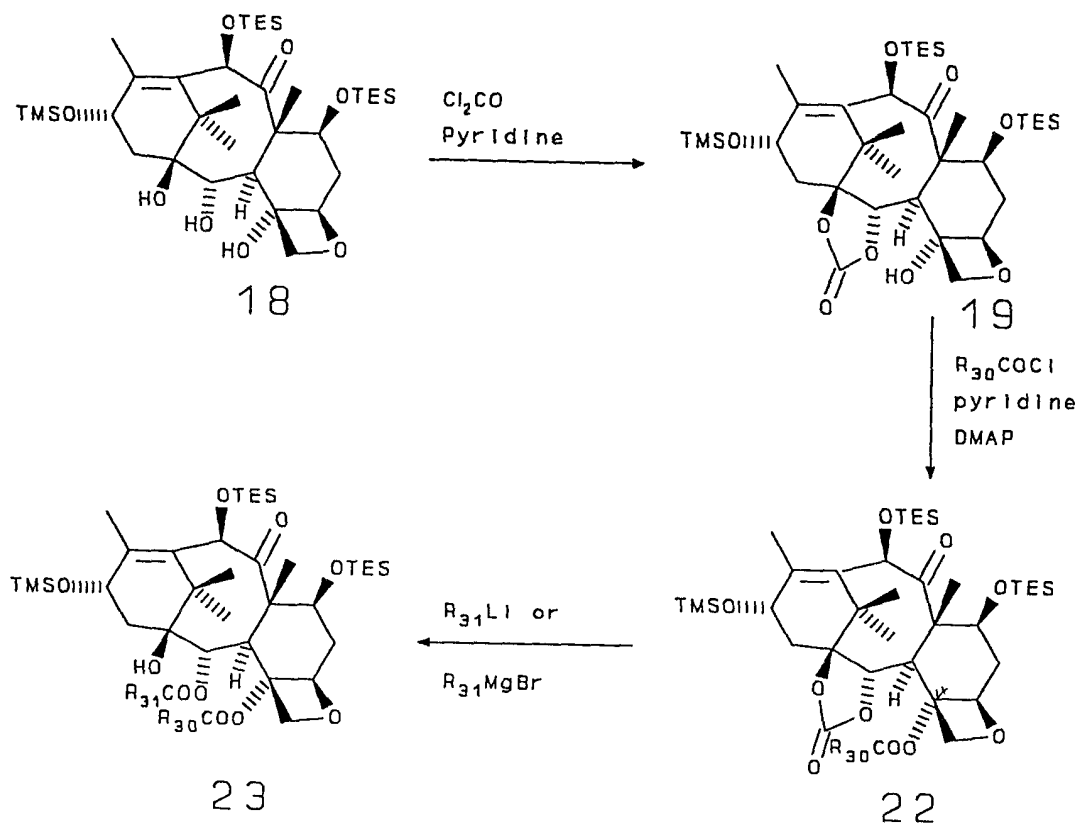
反应流程 8



如反应流程 9 所阐明的, 通过碳酸酯 19 与酰氯和叔胺反应得到

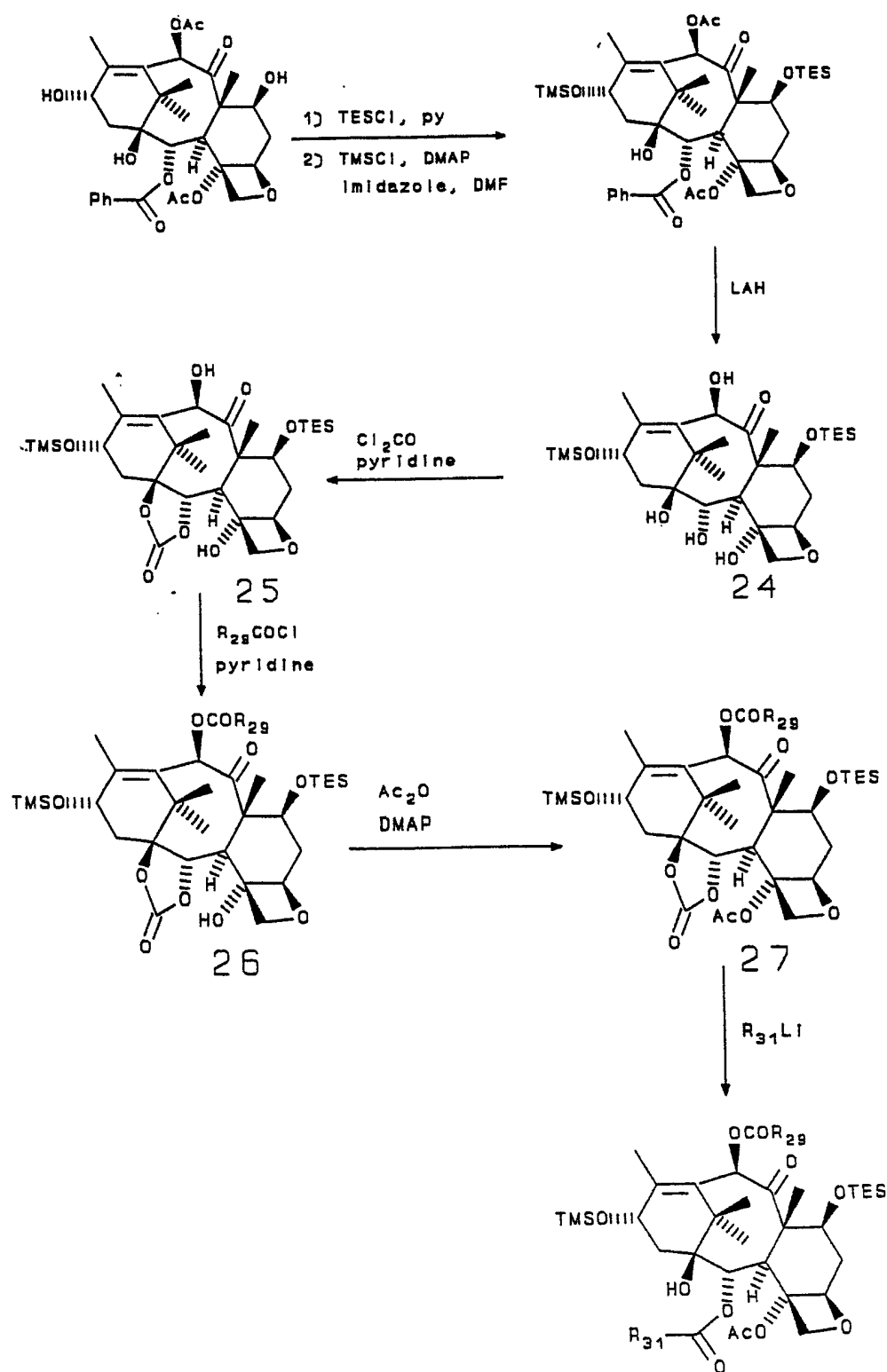
碳酸酯 22, 可以制备其它 C-4 位取代的化合物, 然后与烷基锂或格氏试剂反应, 得到在 C-2 位有新的取代基的 10-DAB 衍生物。

反应流程 9



浆果赤霉素Ⅲ也可用作原料进行反应, 如反应流程 10 所述。在 C-7 和 C-3 位保护后, 用 LAH 还原浆果赤霉素Ⅲ得到 1, 2, 4, 10-四元醇 24。四元醇 24 用 Cl_2CO 和吡啶转化为碳酸酯 25, 碳酸酯 25 用酰氯和吡啶酰化 C-10 位, 得到碳酸酯 26 (流程中所示), 用乙酸酐和吡啶酰化也可以 (未示出)。碳酸酯 26 在强力标准条件下乙酰化, 得到碳酸酯 27, 该碳酸酯 27 然后与烷基锂反应, 得到在 C-2 和 C-10 位有新取代基的浆果赤霉素Ⅲ衍生物。

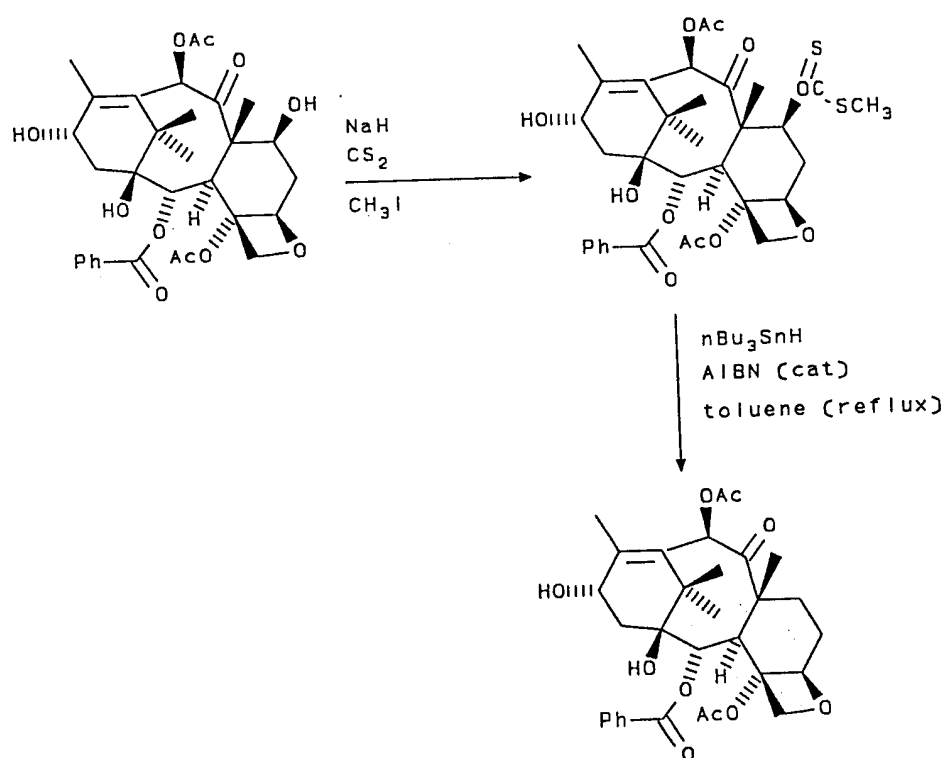
反应流程 10



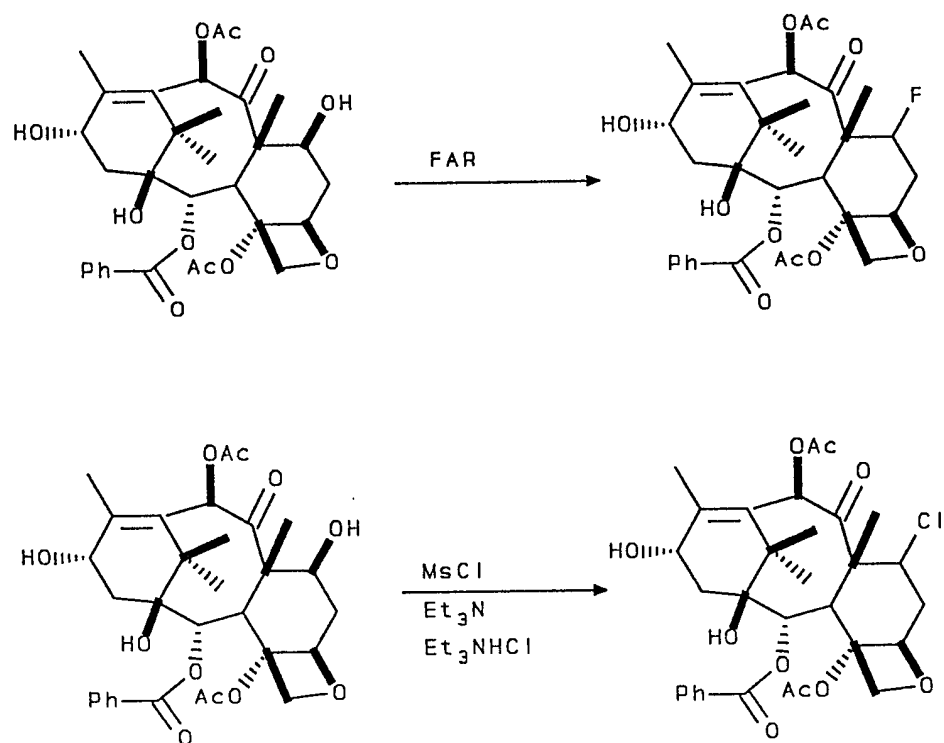
浆果赤霉素Ⅲ的10-脱乙酰氧基衍生物和10-DAB的10-脱氧衍生物可通过浆果赤霉素Ⅲ或10-DAB(或它们的衍生物)与二碘化钐反应制备。C-10位有离去基团的四环紫杉烷和二碘化钐之间的反应,可在溶剂如四氢呋喃中于0℃下进行。更有利地是,二碘化钐选择性地移去C-10位离去基团;四环核的C-13位侧链和其它取代基不受影响。然后,如本文别外所述,C-9位酮取代基可被还原,得到相应的9-脱氧-9β-羟基-10-脱乙酰氧基或10-脱氧衍生物。

C-7二氢和其它C-7取代的紫杉烷可以如反应流程11,12和12a所述的那样制备。

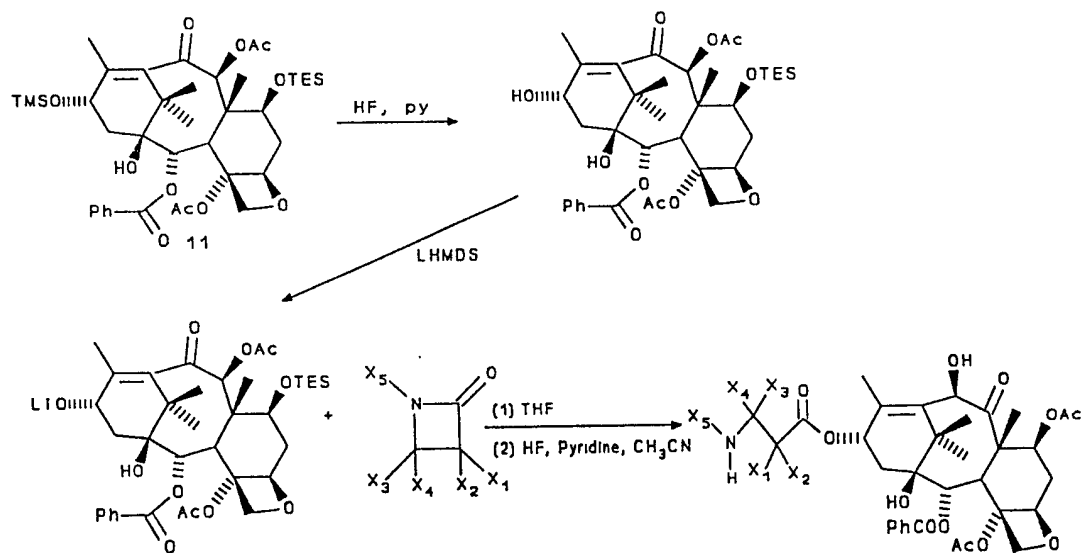
反应流程 11



反应流程 12



REACTION SCHEME 12a

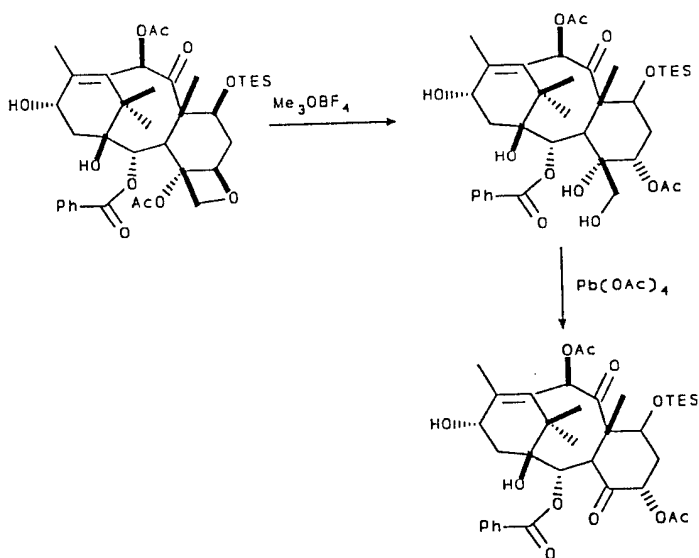


如反应流程 12 所示, 浆果赤霉素Ⅲ在 THF 溶液中于室温下用 FAR 处理, 可转化为 7-氟浆果赤霉素Ⅲ。基它具有游离的 C-7 羟基的浆果赤霉素衍生物行为类似。7-氟浆果赤霉素Ⅲ可通过在含过量三乙胺盐酸盐的二氯甲烷溶液中, 用甲磺酰氯和三乙胺处理浆果赤霉素Ⅲ来制备。

具有 C-7 位酰氧基取代基的紫杉烷可按反应流程 12a 阐述的方法制备, 7, 13-保护的 10-氧代衍生物 11 可通过选择性除去 C-13 位保护基并用金属如锂代替, 转化为其相应的 C-13 位醇盐。该醇盐然后与 β -内酰胺或其它侧体前体化合物反应。接着, 水解 C-7 位保护基, 引起 C-7 位羟基取代基迁移到 C-10 位, 而 C-10 位的氧代基迁移到 C-9 位和 C-9 位的酰氧基迁移到 C-7 位。

天然存在多种三环紫杉烷, 而通过类似本文所述的处理, 一个适当的侧链可连接到这些物质的 C-13 位氧上。或者, 如反应流程 13 所示, 7-o-三乙基甲硅烷基浆果赤霉素Ⅲ在二氯甲烷溶液中与四氟硼酸三甲基 反应, 转化为三环紫杉烷。然后, 产物二元醇与四乙酸铅反应, 得到相应的 C-4 酮。

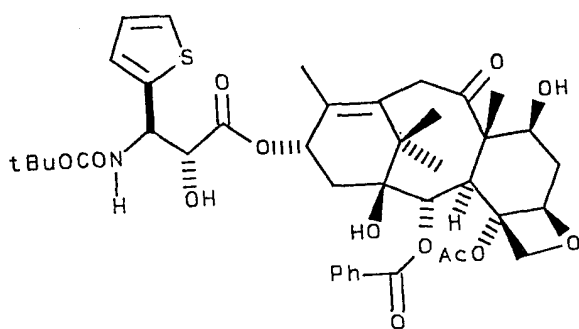
反应流程 13



新近, 一种羟基化紫杉烷(14-羟基-10-脱乙酰基浆果赤霉素Ⅲ)已在紫杉针的提取物中发现(C&EN, P36-37, April 12, 1993)。上述具有各种C-2位, C-4位等官能基的羟基化紫杉烷的衍生物也可用这种羟基化紫杉烷制备。另外, 如C&EN所述, 10-DAB的C-14位羟基与C-1位羟基一起可转化为1, 2-碳酸酯, 或如本文别处所述的它可就C-2, C-4, C-7, C-9, C-10和C-13取代基转化为各种各样的酯或, 其它官能团。

下列实施例对本发明提供了更详细的说明。

实施例1



3'-脱苯基-3'-(2-噻吩基)-N-脱苯甲酰基-N-(t-丁氧羰基)-10-脱乙酰氧基紫杉酚的制备

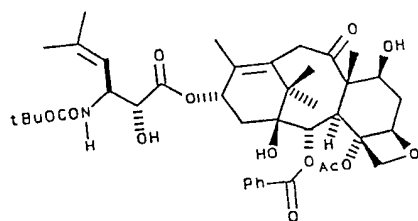
向0.7ml THF中的7-O-三乙基甲硅烷基-10-脱乙酰氧基浆果赤霉素111(47.5mg, 0.073mmol)的溶液中, 在-45℃下滴加0.08ml 0.98M LiN(SiMe₃)₂的己烷溶液。-45℃下0.5小时后, 将此混合物中滴加在0.7ml THF中的顺-1-t-丁氧羰基-3-三乙基甲硅烷氧基-4-(2-噻吩基)-氮杂环丁烷-2-酮(70.0mg, 0.182mmol)溶液。温热该溶液至0℃并保持此温度1小时, 然后, 加在THF中的1ml 10% AcOH溶液。该混合物在饱和NaHCO₃水溶液和60/40乙酸乙酯/己烷之间分配。蒸发有机相所得残留物用硅胶过滤提纯, 得到64.3mg含(2'R, 3'S)-2', 7-双-O-三乙基甲硅烷基-3'-脱苯基-3'-(2-噻吩基)-N-脱苯甲酰基-N-(t-丁

氧羰基)-10-脱乙酰氧基紫杉酚和小量(2'S, 3'R)异构体的混合物。

向64.3mg(0.056 mmol)上述反应所得混合物与3.2ml乙腈和0.15ml吡啶的溶液中,在0°C下加0.50ml 48% HF水溶液。于0°C下搅拌此混合物3小时,然后于25°C下搅拌13小时,在饱和NaHCO₃水溶液和乙酸乙酯间分配反应产物。蒸发乙酸乙酯层,得到46.3mg物质,经快速色谱提纯,得到40.1mg(91%)3'-脱苯基-3'-(2-噻吩)-N-脱苯基甲酰基-N-(t-丁氧羰基)-10-脱乙酰氧基紫杉酚,再经甲醇/水重结晶。

m.p.158-160°C; $[\alpha]_D^{25} -58.4^\circ$ (c 0.0028, CHCl₃) .
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.11(d, J=6.9 Hz, 2H, benzoate ortho), 7.61(m, 1H, benzoate para), 7.50(m, 2H, benzoate meta), 7.27(dd, J=5.5, 1.2 Hz, 1H, thienyl), 7.06(d, J=3.3 Hz, 1H, thienyl), 7.01(dd, J=5.7, 3.9 Hz, 1H, thienyl), 6.13(td, J=6.3, 0.9 Hz, 1H, H13), 5.70(d, J=6.9 Hz, 1H, H2), 5.49(d, J=9.2 Hz, 1H, NH), 5.34(d, J=9.9 Hz, 1H, H3'), 4.62(dd, J=5.4 2.1 Hz, 1H, H5), 4.30(d, J=8.1 Hz, 1H, H20 α), 4.29(s, 1H, H2'), 4.17(d, J=8.1 Hz, 1H, H20 β), 4.06(d, J=6.9 Hz, 1H, H7), 3.81(d, J=15.3 Hz, H10 α), 3.51(d, J=6.6 Hz, 1H, H3), 3.41(m, 1H, 2'OH), 2.61(m, 1H, H6 α), 2.36(s, 3H, 4Ac), 2.30(m, 1H, H10 β), 2.17(br s, 1H, 7 OH), 2.06(m, 1H, H14 α), 1.81(m, 1H, H14 β), 1.76(br s, 3H, Me18), 1.66(s, 1H, 1 OH), 1.62(m, 1H, H6 β), 1.35(s, 9H, 3Me t-butoxy), 1.25(s, 3H, Me17), 1.19(s, 3H, Me19), 1.17(s, 3H, Me16) .

实施例2



3'-脱苯基-3'-(异丁烯基)-N-脱苯基甲酰基-N-(t-丁氧羰基)-10-脱乙酰氧基紫杉酚的制备

于-45°C下,向在0.8ml THF中的7-O-三乙基甲硅烷基-10-脱乙酰氧基紫杉酚III(50.0mg, 0.077mmol)溶液中,

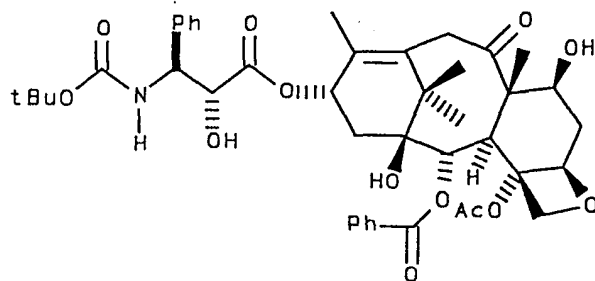
滴加 0.09ml 0.98M $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ 的己烷溶液。-45°C 下 0.5 小时后, 向此混合物中滴加在 0.7ml THF 中的顺-1-t-丁氧羰基-3-(2-甲氧基异丙氧基)-4-(异丁烯基)氮杂环丁烷-2-酮 (58.0mg, 0.193mmol) 的溶液。温热此溶液至 0°C 并在此温下保持 1 小时, 然后, 加 1ml 10% AcOH 的 THF 溶液。反应混合物在饱和 NaHCO_3 水溶液和 60/40 乙酸乙酯/己烷间分配。蒸发有机层得到的残留物经硅胶过滤提纯, 得到 62.7mg 含 (2'R, 3'S)-2'-O-(2-甲氧基异丙基)-7-O-三乙基甲硅烷基-3'-脱苯基-3'-(异丁烯基)-N-脱苯甲酰基-N-(t-丁氧羰基)-10-脱乙酰氧基紫杉酚和小量 (2'S, 3'R) 异构体的混合物。

于 0°C 下, 向上述反应所得混合物 62.7mg (0.059mmol) 与 3.5ml 乙腈和 0.16ml 吡啶的溶液中, 加 0.55ml 48% HF 水溶液。于 0°C 下搅拌此混合物 3 小时, 然后于 25°C 下搅拌 13 小时, 在饱和 NaHCO_3 水溶液和乙酸乙酯间分配。蒸发乙酸乙酯层得到 51.5mg 物质, 经快速色谱提纯得到 43.0mg (95%) 3'-脱苯基-3'-(异丁烯基)-N-脱苯甲酰基-N-(t-丁氧羰基)-10-脱乙酰氧基紫杉酚, 再经甲醇/水重结晶。

m.p. 153-155°C; $[\alpha]_D^{25} -56.3^\circ$ (c 0.003, CHCl_3).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.10(d, J=7.3 Hz, 2H, benzoate ortho), 7.60(m, 1H, benzoate para), 7.47(m, 2H, benzoate meta), 6.15(td, J=8.5, 1.8 Hz, 1H, H13), 5.69(d, J=6.9 Hz, 1H, H2), 5.32(d, J=9.2 Hz, 1H, NH), 4.93(dd, J=9.6, 1.8 Hz, 1H, H5), 4.82(d, J=8.7 Hz, 1H, $\text{Me}_2\text{C}=\text{CH}-$), 4.76(td, J=8.7, 2.7 Hz, 1H, H3'), 4.37(d, J=8.7 Hz, 1H, H20 α), 4.22(d, J=8.7 Hz, 1H, H20 β), 4.18(d, J=2.7 Hz, 1H, H2'), 4.03(d, J=7.3 Hz, 1H, H7), 3.82(d, J=15.2 Hz, 1H, H10 α), 3.47(m, 1H, 2'OH), 3.41(d, J=6.6 Hz, 1H, H3), 2.60(m, 1H, H6 α), 2.39(m, 1H, H10 β), 2.37(s, 3H, 4Ac), 2.18(s, 1H, 7OH), 2.08(m, 1H, H14 α), 1.78(m, 1H, H14 β), 1.76(s, 3H, Me18), 1.74(s, 6H, 2Me from isobuthenyl), 1.63(m, 1H, H6 β), 1.36(s, 9H, 3Me t-butoxy), 1.26(s, 3H, Me17), 1.18(s, 3H, Me19), 1.15(s, 3H, Me16).

实施例3



N-脱苯甲酰基-N-(t-丁氧羰基)-10-脱乙酰氧基紫杉酚的制备

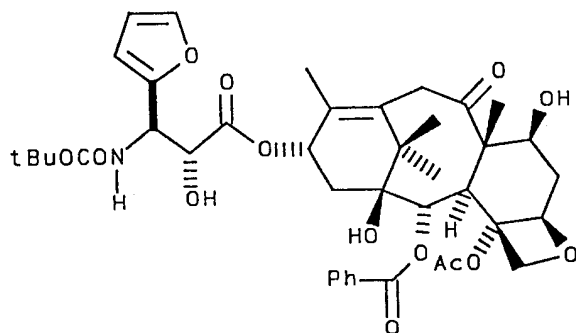
于 45℃ 下, 向在 0.8ml THF 中的 7-O-三乙基甲硅烷基-10-脱乙酰氧基紫杉酚 III (50.0mg, 0.077mmol) 溶液, 滴加 0.09ml 0.98M LiN(SiMe₃)₂ 的己烷溶液。-45℃ 下 0.5 小时后, 向此混合物中滴加在 0.8ml THF 中的顺-1-t-丁氧羰基-3-三乙基甲硅烷氧基-4-苯基氮杂环丁烷-2-酮 (67.5mg, 0.193mmol) 溶液。温热该溶液至 0℃ 并在此温下保持 1 小时, 然后, 加 1ml 10% AcOH 的 THF 溶液。此混合物在饱和 NaHCO₃ 水溶液和 60/40 乙酸乙酯/己烷间分配。蒸发有机层所得的残留物经硅胶过滤提纯, 得到 72.0mg 含 (2'R, 3'S)-2,7-双-O-三乙基甲硅烷基-N-脱苯甲酰基-N-(t-丁氧羰基)-10-脱乙酰氧基紫杉酚和小量 (2'S, 3'R) 异构体的混合物。

在 0℃ 下, 向在 3.8ml 乙腈和 0.17ml 吡啶中的上述反应所得混合物 (72.0mg, 0.071mmol) 的溶液中, 加 0.60ml 48% HF 水溶液。于 0℃ 下搅拌此混合物 3 小时, 然后, 于 25℃ 下搅拌 13 小时, 在饱和 NaHCO₃ 水溶液和乙酸乙酯间分配。蒸发乙酸乙酯溶液得 57.4mg 物质, 经快速色谱提纯得 39.4mg (71%) N-脱苯甲酰基-N-(t-丁氧羰基)-10-脱乙酰氧基紫杉酚, 再经甲醇/水重结晶。

m.p.145-147°C; $[\alpha]_D^{25} -54.4^\circ$ (c 0.0027, CHCl_3).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.11(d, $J=7.1$ Hz, 2H, benzoate ortho), 7.61-7.23(m, 8H, benzoate, phenyl), 6.13(td, $J=6.3, 0.9$ Hz, 1H, H13), 5.68(d, $J=6.9$ Hz, 1H, H2), 5.43(d, $J=9.2$ Hz, 1H, NH), 5.26(d, $J=9.9$ Hz, 1H, H3'), 4.96(dd, $J=5.4, 2.1$ Hz, 1H, H5), 4.31(d, $J=8.1$ Hz, 1H, H20 α), 4.22(s, 1H, H2'), 4.18(d, $J=8.1$ Hz, 1H, H20 β), 4.03(d, $J=6.9$ Hz, 1H, H7), 3.81(d, $J=15.1$ Hz, H10 α), 3.43(m, 1H, 2'OH), 3.40(d, $J=6.6$ Hz, 1H, H3), 2.60(m, 1H, H6 α), 2.38(s, 3H, 4Ac), 2.32(m, 1H, H10 β), 2.15(br s, 1H, 7 OH), 2.09(m, 1H, H14 α), 1.83(m, 1H, H14 β), 1.78(br s, 3H, Me18), 1.66(s, 1H, 1 OH), 1.63(m, 1H, H6 β), 1.36(s, 9H, 3Me t-butoxy), 1.25(s, 3H, Me17), 1.18(s, 3H, Me19), 1.16(s, 3H, Me16).

实施例 4



3'-脱苯基-3'-(2-呋喃基)-N-脱苯甲酰基-N-(t-丁氧羰基)-10-脱乙酰氧基紫杉酚的制备

于 -45°C 下, 向在 0.8ml THF 中的 7-O-三乙基甲硅烷基-10-脱乙酰氧基紫杉酚 III (50.0mg, 0.077mmol) 溶液中, 滴加 0.09ml 0.98M $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ 的己烷溶液。 -45°C , 0.5 小时后, 向此混合物中滴加, 在 0.8ml THF 中的顺-1-t-丁氧羰基-3-三乙基甲硅烷氧基-4-(2-呋喃基)氮杂环丁烷-2-酮 (72.8mg,

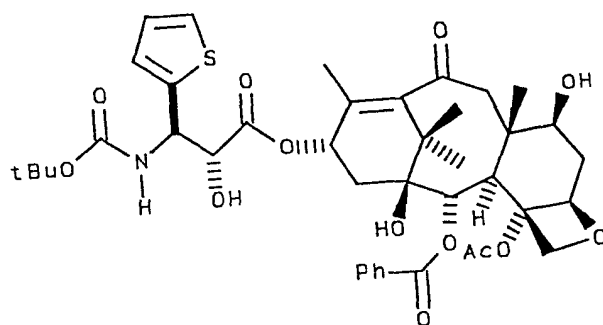
0.195mmol) 溶液, 温热此溶液至 0°C 并保持此温度 1 小时, 然后, 加 1ml 10% AcOH 的 THF 溶液。在饱和 NaHCO₃ 水溶液和 60/40 乙酸乙酯/己烷间分配此混合物。蒸发有机层所得残留物经硅胶过滤提纯, 得到 69.4mg 含 (2'R, 3'S) -2', 7-双-0-三乙基甲硅烷基-3'-脱苯基-3'-(2-呋喃基)-N-脱苯甲酰基-N-(t-丁氧羰基)-10-脱乙酰氧基紫杉酚和小量 (2'S, 3'R) 异构体的混合物。

在 0°C 下, 向在 3.8ml 乙腈和 0.17ml 吡啶中的 (69.4 mg, 0.068mmol) 上述反应所得混合物的溶液中, 加 0.60ml 48% HF 水溶液。于 0°C 下搅拌此混合物 3 小时, 然后, 于 25°C 下搅拌 13 小时, 在饱和 NaHCO₃ 水溶液和乙酸乙酯间分配。蒸发乙酸乙酯溶液得 59.0mg 物质经快速色谱提纯得 41.0mg (76%) 3'-脱苯基-3'-(2-呋喃基)-N-脱苯甲酰基-N-(t-丁氧羰基)-10-脱乙酰氧基紫杉酚, 再经甲醇/水重结晶。

m.p. 151-153°C; $[\alpha]_D^{25} -56.5^\circ$ (c 0.0025, CHCl₃).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.11(d, J=7.3 Hz, 2H, benzoate ortho), 7.60(m, 1H, benzoate para), 7.49(m, 2H, benzoate meta), 7.41(m, 1H, furyl), 6.37(m, 1H, furyl), 6.34(m, 1H, furyl), 6.13(dd, J=6.3, 0.9 Hz, 1H, H13), 5.69(d, J=6.6 Hz, 1H, H2), 5.49(d, J=9.2 Hz, 1H, NH), 5.34(d, J=9.9 Hz, 1H, H3'), 4.62(dd, J=5.4, 2.1 Hz, 1H, H5), 4.30(d, J=8.1 Hz, 1H, H20 α), 4.29(s, 1H, H2'), 4.17(d, J=8.1 Hz, 1H, H20 β), 4.06(d, J=6.9, 1H, H7), 3.81(d, J=15.3 Hz, 1H, H10 α), 3.51(d, J=6.6 Hz, 1H, H3), 3.41(m, 1H, 2'OH), 2.61(m, 1H, H6 α), 2.36(s, 3H, 4Ac), 2.32(m, 2H, H14 α), 2.28(m, 1H, H10 β), 2.17(br s, 1H, 7OH), 2.14(m, 1H, H14 α), 1.82(m, 1H, H14 β), 1.76(br s, 3H, Me18), 1.66(s, 1H, 1 OH), 1.62(m, 1H, H6 β), 1.35(s, 9H, 3Me t-butoxy), 1.25(s, 3H, Me17), 1.19(s, 3H, Me19), 1.16(s, 3H, Me16).

实施例5



3'-脱苯基-3'-(2-噻吩基)-N-脱苯甲酰基-N-(t-丁氧羰基)-9-脱氧-10-脱乙酰氧基-10-酮紫杉酚的制备

于 -45°C 下, 向在0.5ml THF中的7-O-三乙基甲硅烷基-9-脱氧-10-脱乙酰氧基-10-酮紫杉酚(25.0mg, 0.039mmol)溶液中, 滴加0.05ml 0.98M $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ 的己烷溶液。 -45°C , 0.5小时后, 向此混合物中滴加在0.5ml THF中的顺-1-t-丁氧羰基-3-三乙基甲硅烷氧基-4-(2-噻吩基)氮杂环丁烷-2-酮(45.0mg, 0.117mmol)溶液, 温热此溶液至 0°C 并保持此温度1小时, 然后, 加1ml 10% AcOH的THF溶液。此混合物在饱和 NaHCO_3 和60/40乙酸乙酯/己烷间分配。蒸发有机层所得残留物经硅胶过滤提纯, 得到36.2mg含(2'R, 3'S)-2', 7-双-O-三乙基甲硅烷基-3'-脱苯基-3'-(2-噻吩基)-N-脱苯甲酰基-N-(t-丁氧羰基)-9-脱氧-10-脱乙酰氧基-10-酮紫杉酚和小量(2'S, 3'R)异构体的混合物。

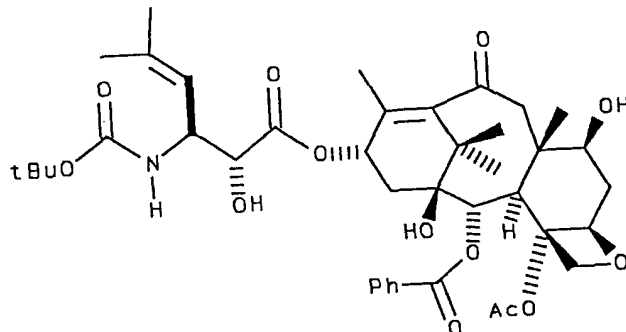
在 0°C 下, 向在3.0ml 乙腈和0.15ml 吡啶中的36.2 mg (0.035mmol)上述反应所得混合物的溶液中, 加0.45ml 48% HF水溶液。于 0°C 下搅拌此混合物3小时, 然后, 于 25°C 下搅拌13小时, 在饱和 NaHCO_3 水溶液和乙酸乙酯间分配。蒸发乙酸乙酯溶液得29.4mg物质, 经快速色谱提纯, 得24.3mg (87%) 3'-脱苯

基-3'-(2-噻吩基)-N-脱苯甲酰基-N-(t-丁氧羰基)-9-脱氧-10-脱乙酰氧基-10-酮紫杉酚,再经甲醇/水重结晶。

m.p.163-169°C; $[\alpha]_D^{25} -54.2^\circ$ (c 0.0023, CHCl₃).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.12(d, J=7.3 Hz, 2H, benzoate ortho), 7.64(m, 1H, benzoate para), 7.51(m, 2H, benzoate meta), 7.26(m, 1H, thienyl), 7.10(d, J=3.4 Hz, 1H, thienyl), 6.99(dd, J=5.1, 3.4 Hz, 1H, thienyl), 6.12(td, J=6.1, 1.0 Hz, 1H, H13), 5.95(d, J=5.9 Hz, 1H, H2), 5.50(d, J=4.4 Hz, 1H, NH), 5.42(d, J=9.8 Hz, 1H, H3'), 4.94(d, J=8.3 Hz, 1H, H5), 4.64(dd, J=4.2, 2.0 Hz, 1H, 2'), 4.33(d, J=7.8 Hz, 1H, H20 α), 4.18(d, J=7.8 Hz, 1H, H20 β), 3.90(br s, 1H, 2'OH), 3.73(m, 1H, H7), 3.11(d, J=15.8 Hz, H9 α), 3.09(d, J=5.1 Hz, 1H, H3), 2.90(d, J=15.6 Hz, 1H, H9 β), 2.54(m, 1H, H6 α), 2.45(m, 1H, H14 β), 2.31(s, 3H, 4Ac), 2.28(m, 1H, H14 α), 2.01(br s, 1H, 7 OH), 1.88(s, 1H, 1 OH), 1.83(m, 1H, H6 β), 1.69(s, 3H, Me18), 1.56(s, 3H, Me16), 1.46(s, 3H, Me19), 1.40(s, 9H, 3Me t-butoxy), 1.29(s, 3H, Me17).

实施例6



3'-脱苯基-3'-(异丁烯基)-N-脱苯甲酰基-N-(t-丁氧羰基)-9-脱氧-10-脱乙酰氧基-10-酮紫杉酚的制备

于-45°C下,向在0.5ml THF中的7-O-三乙基甲硅烷基-9-脱氧-10-脱乙酰氧基-10-酮紫杉酚(30.0mg, 0.047mmol)溶液中,滴加0.5ml 0.98M LiN(SiMe₃)₂的己烷溶液。

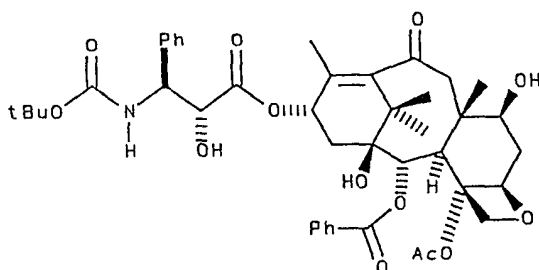
-45°C, 0.5 小时后, 将在 0.5ml THF 中的顺-1-t-丁氧羰基-3-(-2 甲氧基异丙氧基)-4-(异丁烯基)氮杂环丁烷-2-酮 (44.1mg, 0.141mmol) 溶液, 滴加入该混合物。温热此溶液至 0°C 并保持此温度 1 小时, 然后, 加 1ml 10% AcOH 的 THF 溶液。此混合物在饱和 NaHCO₃ 和 60/40 乙酸乙酯/己烷间分配。蒸发有机层所得残留物经硅胶过滤提纯, 得到 40.8mg 含 (2'R, 3'S)-0-(2-甲氧基异丙基)-7-0-三乙基甲硅烷基-3'-脱苯基-3'-(异丁烯基)-N-脱苯甲酰基-N-(t-丁氧羰基)-9-脱氧-10-脱乙酰氧基-10-酮紫杉酚和小量 (2'S, 3'R) 异构体的混合物。

在 0°C 下, 向在 4ml 乙腈和 0.2ml 吡啶中的 40.8 mg (0.043mmol) 上述反应所得混合物的溶液中, 加 0.5ml 48% HF 水溶液。于 0°C 下搅拌此混合物 3 小时, 然后, 于 25°C 下搅拌 13 小时, 在饱和 NaHCO₃ 水溶液和乙酸乙酯间分配。蒸发乙酸乙酯溶液得 34.4mg 物质, 经快速色谱提纯, 得 23.0mg (70%) 3'-脱苯基-3'-(异丁烯基)-N-脱苯甲酰基-N-(t-丁氧羰基)-9-脱氧-10-脱乙酰氧基-10-酮紫杉酚, 再经甲醇/水重结晶。

m.p.149-153°C; $[\alpha]_D^{25} -56.3^\circ$ (c 0.0025, CHCl₃).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.12(d, J=7.2 Hz, 2H, benzoate ortho), 7.64(m, 1H, benzoate para), 7.51(m, 2H, benzoate meta), 6.12(t, J=7.5 Hz, 1H, H13), 5.95(d, J=6.2 Hz, 1H, H2), 5.30(d, J=8.9 Hz, 1H, NH), 4.94(d, J=8.2 Hz, 1H, H5), 4.88(d, J=8.9 Hz, 1H, Me₂C=CH-), 4.79(td, J=8.9, 2.4 Hz, 1H, H3'), 4.34(d, J=8.2 Hz, 1H, H20 α), 4.27(dd, J=5.5, 2.7 Hz, 1H, H2'), 4.19(d, J=8.2 Hz, 1H, H20 β), 3.73(m, 1H, H7), 3.67(br s, 1H, 2'OH), 3.13(d, J=5.1 Hz, 1H, H3), 3.12(d, J=15.7 Hz, 1H, H9 α), 2.90(d, J=15.7 Hz, 1H, H9 β), 2.55(m, 1H, H6 α), 2.47(m, 1H, H14 β), 2.32(s, 3H, 4Ac), 2.28(m, 1H, H14 α), 2.04(br s, 1H, 7 OH), 1.88(s, 1H, 1 OH), 1.82(m, 1H, H6 β), 1.79(s, 3H, Me18), 1.76(s, 6H, 2Me from isobuthenyl), 1.57(s, 3H, Me16), 1.47(s, 3H, Me19), 1.40(s, 9H, 3Me t-butoxy) 1.30(s, 3H, Me17).

实施例 7



N-(脱苯甲酰基)-N-(t-丁氧羰基)-9-脱氧-10-脱乙酰氧基-10-酮紫杉酚的制备

于 -45°C 下, 向在 0.5ml THF 中的 7-O-三乙基甲硅烷基-10-脱乙酰氧基-10-酮紫杉酚 III (30.0mg, 0.047mmol) 溶液中, 滴加 0.05ml 0.98M $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ 的己烷溶液。 -45°C , 0.5 小时后, 向此混合物中滴加在 0.5ml THF 中的顺-1-t-丁氧羰基-3-三乙基甲硅烷基-4-苯基氮杂环丁烷-2-酮 (53.1mg, 0.14mmol) 溶液。温热此溶液至 0°C 并保持此温度 1 小时, 然后, 加 1ml 10% AcOH 的 THF 溶液。在饱和 NaHCO_3 水溶液和 60/40 乙酸乙酯/己烷间分配此混合物。蒸发有机层所得残留物经硅胶过滤提纯, 得到 43.7mg 含 (2'R, 3'S) -2'-双-O-三乙基甲硅烷基-N-脱苯甲酰基-N-(t-丁氧羰基)-9-脱氧-10-脱乙酰氧基-10-酮紫杉酚和小量 (2'S, 3'R) 异构体的混合物。

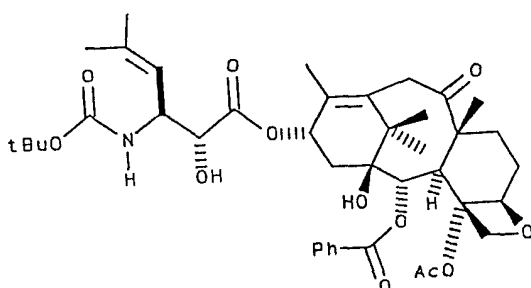
在 0°C 下, 向下 4.0ml 乙腈和 0.20ml 吡啶中的 43.7 mg (0.042mmol) 上述反应所得混合物的溶液中, 加 0.5ml 48% HF 水溶液。于 0°C 下搅拌此混合物 3 小时, 然后, 于 25°C 下搅拌 13 小时, 在饱和 NaHCO_3 水溶液和乙酸乙酯间分配。蒸发乙酸乙酯溶液得 33.2mg 物质经快速色谱提纯, 得 24.1mg (73%) -N-脱苯甲酰

基-N-(t-丁氧羰基)-9-脱氧-10-脱乙酰氧基-10-酮紫杉酚,再经甲醇/水重结晶。

m.p.162-165°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -58.7^\circ$ (c 0.0025, CHCl_3).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.11(d, $J=7.1$ Hz, 2H, benzoate ortho), 7.63(m, 1H, benzoate para), 7.50(m, 2H, benzoate meta), 7.40-7.29(m, 5H, benzoate, phenyl), 6.11(td, $J=7.8, 1.0$ Hz, 1H, H13), 5.94(d, $J=6.4$ Hz, 1H, H2), 5.52(d, $J=9.8$ Hz, 1H, H3'), 5.27(d, $J=9.3$ Hz, 1H, NH), 4.93(dd, $J=8.8$ Hz, 1H, H5), 4.64(br s, 1H, H2'), 4.32(d, $J=8.3$ Hz, 1H, H20 α), 4.18(d, $J=8.3$ Hz, 1H, H20 β), 3.88(br s, 1H, 2'OH), 3.71(m, 1H, H7), 3.11(d, $J=5.1$ Hz, 1H, H3), 3.10(d, $J=15.7$ Hz, H9 α), 2.88(d, $J=16.1$, 1H, H9 β), 2.54(m, 1H, H6 α), 2.44(m, 1H, H14 β), 2.29(s, 3H, 4Ac), 2.26(m, 1H, H14 α), 2.02(br s, 1H, 7 OH), 1.88(s, 1H, 1 OH), 1.80(m, 1H, H6 β), 1.65(s, 3H, Me18), 1.55(s, 3H, Me16), 1.46(s, 3H, Me19), 1.35(s, 9H, 3Me t-butoxy), 1.29(s, 3H, Me17).

实施例 8



3'-脱苯基-3'-(异丙烯基)-N-脱苯甲酰基-N-(t-丁氧羰基)-7-脱羟基紫杉酚的制备

于-45°C下,向在0.7ml THF中的7-脱羟基-10-脱乙酰氧基浆果赤霉素 III (28.7mg, 0.051mmol) 溶液中,滴加0.09ml

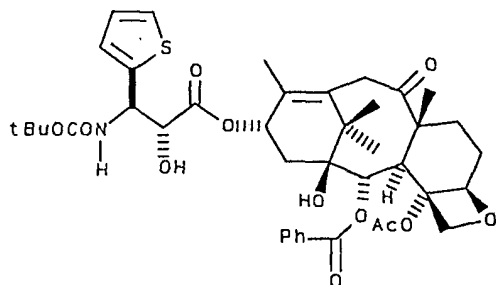
0.98M $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ 的己烷溶液。 -45°C , 0.5 小时后, 向此混合物中滴加在 0.7ml THF 中的顺-1-t-丁氧羰基-3-(2-甲氧基异丙氧基)-4-(异丁烯基)氮杂环丁烷-2-酮 (47.3mg, 0.15mmol) 溶液, 温热此溶液至 0°C 并保持此温度 1 小时, 然后, 加 1ml 10% AcOH 的 THF 溶液。此混合物在饱和 NaHCO_3 和 60/40 乙酸乙酯/己烷间分配。蒸发有机层所得残留物经硅胶过滤提纯, 得到 40.3mg 含 (2'R, 3'S) -2'-O-(2-甲氧基异丙基)基-3'-(异丁烯基)-N-脱苯甲酰基-N-(t-丁氧羰基)-7-脱羟基-10-脱乙酰氧基紫杉酚和小量 (2'S, 3'R) 异构体的混合物。

在 0°C 下, 向在 3.2ml 乙腈和 0.15ml 吡啶中的 40.3 mg (0.046mmol) 上述反应所得混合物的溶液中, 加 0.47ml 48% HF 水溶液。于 0°C 下搅拌此混合物 3 小时, 然后, 于 25°C 下搅拌 13 小时, 在饱和 NaHCO_3 水溶液和乙酸乙酯间分配。蒸发乙酸乙酯溶液得 35.2mg 物质, 经快速色谱提纯, 得 24.0mg (70%) 3'-脱苯基-3'-(异丁烯基)-N-脱苯甲酰基-N-(t-丁氧羰基)-7-脱羟基-10-脱乙酰氧基紫杉酚, 再经甲醇/水重结晶。

m.p. $122-125^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{25} -64.3^\circ$ (c 0.0025, CHCl_3).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.12(d, $J=7.1$ Hz, 2H, benzoate ortho), 7.60(m, 1H, benzoate para), 7.48(m, 2H, benzoate meta), 6.11(td, $J=8.1, 1.8$ Hz, 1H, H13), 5.68(d, $J=6.9$ Hz, 1H, H2), 5.23(d, $J=9.9$ Hz, 1H, NH), 5.12(d, $J=9.9$ Hz, 1H, H3'), 4.96(dd, $J=9.1, 2.7$ Hz, 1H, H5), 4.80(d, $J=8.7$ Hz, 1H, $\text{Me}_2\text{C}=\text{CH}-$), 4.58(dd, $J=5.7, 2.1$ Hz, 1H, H2'), 4.30(d, $J=8.1$, 1H, H20 α), 4.19(d, $J=8.1$ Hz, 1H, H20 β), 3.97(d, $J=6.9$ Hz, H3), 3.83(d, $J=16.5$, 1H, H10 α), 3.33(m, 1H, H10 β), 3.30(m, 1H, 2'OH), 2.39(m, 1H, H14 α), 2.35(s, 3H, 4Ac), 2.26(m, 1H, H14 β), 2.19(m, 1H, H6 α), 2.10(m, 1H, H7 α), 1.95(m, 1H, H6 β), 1.73(s, 3H, Me18), 1.69(s, 6H, 2Me from isobuthenyl), 1.63(s, 3H, Me19), 1.44(m, 1H, H7 β), 1.39(br. s, 1H, 1 OH), 1.35(s, 9H, 3Me t-butoxy), 1.25(s, 3H, Me16), 1.15(s, 3H, Me17).

实施例9



3'-脱苯基-3'-(2-噻吩基)-N-脱苯甲酰基-N-(t-丁氧羰基)-7-脱羟基-10-脱乙酰氧基紫杉酚的制备

于 -45°C 下,向在0.7ml THF中的7-脱羟基-10-脱乙酰氧基紫杉酚(25.0mg, 0.044mmol)溶液中,滴加0.05ml 0.98M $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ 的己烷溶液。 -45°C , 0.5小时后,向此混合物中滴加,在0.7ml THF中的顺-1-t-丁氧羰基-3-三乙氧基用硅烷氧基-4-(2-噻吩基)氮杂环丁烷-2-酮(50.0mg, 0.13mmol)溶液。温热此溶液至 0°C 并保持此温度1小时,然后,加1ml 10% AcOH 的 THF 溶液。此混合物在饱和 NaHCO_3 和 60/40 乙酸乙酯/己烷间分配。蒸发有机层所得残留物经硅胶过滤提纯,得到 35.4mg 含 (2'R, 3'S) -2'-O-三乙基甲硅烷基-3'-脱苯基-3'-(2-噻吩基)-N-脱苯甲酰基-N-(t-丁氧羰基)-7-脱羟基-10-脱乙酰氧基紫杉酚和小量 (2'S, 3'R) 异构体的混合物。

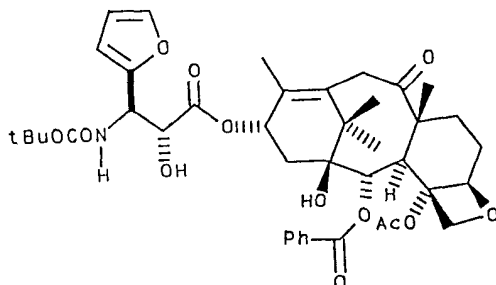
在 0°C 下,向在3.2ml 乙腈和0.15ml 吡啶中的35.4 mg (0.037mmol) 上述反应所得混合物的溶液中,加0.47ml 48% HF 水溶液。于 0°C 下搅拌此混合物3小时,然后,于 25°C 下搅拌13小时,在饱和 NaHCO_3 水溶液和乙酸乙酯间分配。蒸发乙酸乙酯溶液得 32.4mg 物质,经快速色谱提纯,得 20.5mg (71%) 3'-脱苯基-3'-(2-噻吩基)-N-脱苯甲酰基-N-(t-丁氧羰基)-7-

脱羟基-10-脱乙酰氧基紫杉酚,再经甲醇/水重结晶。

m.p.132-134°C; $[\alpha]_D^{25} -61.3^\circ$ (c 0.0025, CHCl₃).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.14(d, J=7.1 Hz, 2H, benzoate ortho), 7.61(m, 1H, benzoate para), 7.51(m, 2H, benzoate meta), 7.29(dd, J=5.4, 1.2 Hz, 1H, thienyl), 7.09(d, J=3.3 Hz, 1H, thienyl), 7.01(dd, J=5.4, 3.3 Hz, 1H, thienyl), 6.14(td, J=8.4, 1.8 Hz, 1H, H13), 5.69(d, J=6.9 Hz, 1H, H2), 5.24(d, J=9.9 Hz, 1H, NH), 5.19(d, J=9.9 Hz, 1H, H3'), 4.93(dd, J=9.3, 2.7 Hz, 1H, H5), 4.62(dd, J=5.7, 2.1 Hz, 1H, H2'), 4.31(d, J=8.1, 1H, H20 α), 4.21(d, J=8.1 Hz, 1H, H20 β), 3.98(d, J=6.9 Hz, H3), 3.84(d, J=16.5, 1H, H10 α), 3.38(m, 1H, H10 β), 3.33(m, 1H, 2'OH), 2.40(m, 1H, H14 α), 2.37(s, 3H, 4Ac), 2.27(m, 1H, H14 β), 2.20(m, 1H, H6 α), 2.11(m, 1H, H7 α), 1.95(m, 1H, H6 β), 1.74(s, 3H, Me18), 1.71(s, 3H, Me19), 1.46(m, 1H, H7 β), 1.40(br. s, 1H, 1 OH), 1.34(s, 9H, 3Me t-butoxy), 1.24(s, 3H, Me16), 1.13(s, 3H, Me17).

实施例 10



3'-脱苯基-3'-(2-呋喃基)-N-脱苯甲酰基-N-(t-丁氧羰基)-7-脱羟基-10-脱乙酰氧基紫杉酚的制备

于-45°C下,向在0.8ml THF中的7-脱羟基-10-脱乙酰氧基紫杉酚 III (35.0mg, 0.061mmol) 溶液中,滴加0.07ml 0.98M LiN(SiMe₃)₂的己烷溶液。-45°C,0.5 小时后,向此混合物中

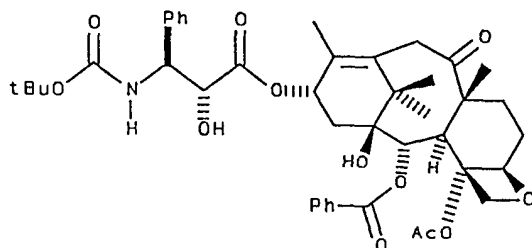
滴加在 0.7ml THF 中的顺-1-t-丁氧羰基-3-三乙基甲硅氧基-4-(2-呋喃基)氮杂环丁烷-2-酮 (68.0mg, 0.18mmol) 溶液。温热此溶液至 0℃并保持此温度 1 小时, 然后, 加 1ml 10% AcOH 的 THF 溶液。此混合物在饱和 NaHCO₃ 和 60/40 乙酸乙酯/己烷间分配。蒸发有机层所得残留物经硅胶过滤提纯, 得到 56.3mg 含 (2'R, 3'S) -2'-O-三乙基甲硅烷基-3'-脱苯基-3'-(2-呋喃基)-N-脱苯甲酰基-N-(t-丁氧羰基)-7-脱氧羟基-10-脱乙酰氧基紫杉酚和小量 (2'S, 3'R) 异构体的混合物。

在 0℃下, 向在 4.6ml 乙腈和 0.22ml 吡啶中的 56.3 mg (0.06mmol) 上述反应所得混合物的溶液中, 加 0.68ml 48% HF 水溶液。于 0℃下搅拌此混合物 3 小时, 然后, 于 25℃下搅拌 13 小时, 在饱和 NaHCO₃ 水溶液和乙酸乙酯间分配。蒸发乙酸乙酯溶液得 48.3mg 物质经快速色谱提纯, 得 31.7mg (69%) 3'-脱苯基-3'-(2-呋喃基)-N-苯甲酰基-N-(t-丁氧羰基)-7-脱氧羟基-10-脱乙酰氧基紫杉酚, 再经甲醇/水重结晶。

m.p. 128-131℃; $[\alpha]_D^{25} -66.9^\circ$ (c 0.0028, CHCl₃).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.13(d, J=6.9 Hz, 2H, benzoate ortho), 7.60(m, 1H, benzoate para), 7.48(m, 2H, benzoate meta), 7.40(m, 1H, furyl), 6.38(m, 1H, furyl), 6.32(m, 1H, furyl), 6.12(td, J=8.1, 1.8 Hz, 1H, H13), 5.67(d, J=6.9 Hz, 1H, H2), 5.22(d, J=9.9 Hz, 1H, NH), 5.17(d, J=9.9 Hz, 1H, H3'), 4.91(dd, J=9.1, 2.7 Hz, 1H, H5), 4.60(dd, J=5.7, 2.1 Hz, 1H, H2'), 4.28(d, J=8.1, 1H, H20 α), 4.21(d, J=8.1 Hz, 1H, H20 β), 3.95(d, J=6.9 Hz, H3), 3.82(d, J=16.5, 1H, H10 α), 3.33(m, 1H, H10 β), 3.31(m, 1H, 2'OH), 2.38(m, 1H, H14 α), 2.35(s, 3H, 4Ac), 2.23(m, 1H, H14 β), 2.20(m, 1H, H6 α), 2.11(m, 1H, H7 α), 1.94(m, 1H, H6 β), 1.73(s, 3H, Me18), 1.71(s, 3H, Me19), 1.43(m, 1H, H7 β), 1.38(br. s, 1H, 1 OH), 1.32(s, 9H, 3Me t-butoxy), 1.23(s, 3H, Me16), 1.12(s, 3H, Me17).

实施例 11



(72-4)

N-脱苯甲酰基-N-(t-丁氧羰基)-7-脱羟基-10-脱乙酰氧基紫杉酚的制备

于 -45°C 下, 向在0.7ml THF中的7-脱羟基-10-脱乙酰氧基紫杉酚 (28.0mg, 0.049mmol) 溶液中, 滴加0.06ml 0.98M $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ 的己烷溶液。 -45°C , 0.5小时后, 向此混合物中滴加, 在0.7ml THF中的顺-1-t-丁氧羰基-3-三乙基甲硅烷基-4-(苯基)氮杂环丁烷-2-酮 (56mg, 0.15mmol) 溶液, 温热此溶液至 0°C 并保持此温度1小时, 然后, 加1ml 10% AcOH 的THF溶液。在饱和 NaHCO_3 水溶液和60/40 乙酸乙酯/己烷间分配此混合物。蒸发有机层所得残留物经硅胶过滤提纯, 得到38.4mg 含(2'R, 3'S)-2'-O-三乙基甲硅烷基-N-脱苯甲酰基-N-(t-丁氧羰基)-7-脱羟基-10-脱乙酰氧基紫杉酚和小量(2'S, 3'R) 异构体的混合物。

在 0°C 下, 向在3.2ml 乙腈和0.15ml 吡啶中的 (38.4 mg, 0.041mmol) 上述反应所得混合物的溶液中, 加0.46ml 48% HF 水溶液。于 0°C 下搅拌此混合物3小时, 然后, 于 25°C 下搅拌13小时, 在饱和 NaHCO_3 水溶液和乙酸乙酯间分配。蒸发乙酸乙酯溶液得33.8mg 物质经快速色谱提纯得27.4mg (71%) N-脱苯甲酰基-N-(t-丁氧羰基)-7-脱羟基-10-脱乙酰氧基紫杉酚, 再经

甲醇/水重结晶。

m.p.135-138°C; $[\alpha]_D^{25} -65.2^\circ$ (c 0.0025, CHCl₃).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.12(d, J=7.1 Hz, 2H, benzoate ortho), 7.60(m, 1H, benzoate para), 7.51(m, 2H, benzoate meta), 7.42-7.29(m, 5H, phenyl), 6.12(td, J=8.1, 1.8 Hz, 1H, H13), 5.66(d, J=6.9 Hz, 1H, H2), 5.21(d, J=9.9 Hz, 1H, NH), 5.16(d, J=9.9 Hz, 1H, H3'), 4.92(dd, J=9.1, 2.7 Hz, 1H, H5), 4.58(dd, J=5.7, 2.1 Hz, 1H, H2'), 4.30(d, J=8.1, 1H, H20 α), 4.21(d, J=8.1 Hz, 1H, H20 β), 3.97(d, J=6.9 Hz, H3), 3.82(d, J=16.5, 1H, H10 α), 3.41(m, 1H, H10 β), 3.36(m, 1H, 2'OH), 2.40(m, 1H, H14 α), 2.38(s, 3H, 4Ac), 2.26(m, 1H, H14 β), 2.20(m, 1H, H6 α), 2.13(m, 1H, H7 α), 1.93(m, 1H, H6 β), 1.73(s, 3H, Me18), 1.70(s, 3H, Me19), 1.43(m, 1H, H7 β), 1.38(br. s, 1H, 1 OH), 1.32(s, 9H, 3Me t-butoxy), 1.25(s, 3H, Me16), 1.15(s, 3H, Me17).

实施例 12

在试管中评价实施例 1-11 的紫杉烷 68-3, 68-4, 69-1, 69-2, 75-1, 74-4, 74-3, 72-1, 72-2, 72-3 和 72-4 对人结肠癌细胞 HCT-116 的细胞毒性活性。对 HCT-116 细胞的细胞毒性以 XTT (2, 3-双(2-甲氧基-4-硝基-5-磺苯基)-5-[(苯氨基)羰基]-2H-四唑鎓氢氧化物) 检验 (Scudiero 等人 "Evaluation of a soluble tetrazolium/formazan assay for cell growth and drug sensitivity in culture using human and other tumor cell lines", Cancer Res. 48; 4827-4833, 1988)。以 4000 细胞/孔将细胞涂于 96 孔微滴板中, 24 小时后加药剂并连续稀释。于 37°C 下培养细胞 72 小时, 并在此期间加四唑鎓染料, XTT。活细胞中的脱氢酶还原 XTT 为在 450nm 处吸收光的形式, 并可以分光光度法测定。吸收值越大活细胞数越大。IC₅₀表示的结果是抑制细胞增殖 (即在 450nm 处的吸

收)到未处理对照细胞的 50%所需的药剂浓度。

所有化合物的 IC_{50} 小于 0.1 表明它们都具有细胞毒性活性。