



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101663287 B

(45) 授权公告日 2013. 06. 19

(21) 申请号 200880001642. 6

(22) 申请日 2008. 01. 25

(30) 优先权数据

0701523. 3 2007. 01. 26 GB

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009. 07. 02

(86) PCT申请的申请数据

PCT/GB2008/000280 2008. 01. 25

(87) PCT申请的公布数据

W02008/090368 EN 2008. 07. 31

(73) 专利权人 查塔姆生物技术有限公司

地址 加拿大新不伦瑞克省

(72) 发明人 拉吉娜·奈杜

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理

有限责任公司 11204

代理人 王达佐 韩克飞

(51) Int. Cl.

C07D 305/14 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1703409 A, 2005. 11. 30, 说明书第 1-64

页和附图 1.

US 4924011 A, 1990. 05. 08, 说明书第 1-9 栏.

Andrew E. Greene et l.. A HIGHLY EFFICIENT, PRACTICAL APPROACH TO NATURAL TAXOL. 《J. Am. Chem. Soc. 》. 1988, 第 110 卷 5917-5919.

Andrew E. Greene et l.. A HIGHLY EFFICIENT, PRACTICAL APPROACH TO NATURAL TAXOL. 《J. Am. Chem. Soc. 》. 1988, 第 110 卷 5917-5919.

审查员 吴峥

权利要求书3页 说明书8页 附图1页

(54) 发明名称

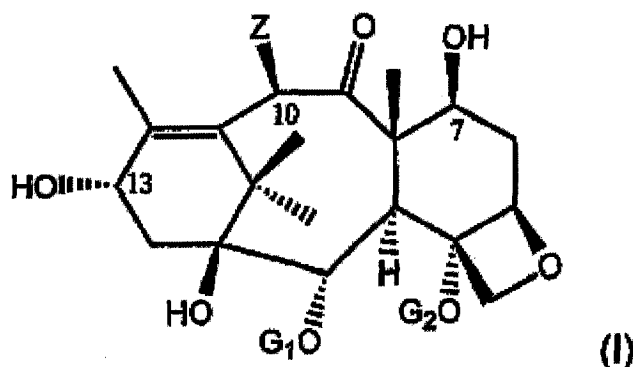
制备紫杉烷衍生物的半合成方法

(57) 摘要

本发明涉及制备诸如太平洋紫杉醇、多烯紫杉醇、canadensol 及其衍生物的紫杉烷衍生物的改进的半合成方法,所述方法使反应途径缩短、步骤简单、产率高而原料成本低,因此能够促进这些衍生物的商业制备。

1. 紫杉烷中间体的生产方法,所述方法包括如下步骤:

保护通式 (I) 紫杉烷 C-7 位上的游离羟基:



其中, Z 是 -OH 或被保护的 -OH; G_1 和 G_2 相同或不同并且独立地是羟基保护基团, 以及向所述通式 (I) 紫杉烷的 C-13 位上的游离羟基连接侧链从而产生 C-13 被保护的紫杉烷中间体, 所述方法的特征在于所述保护和连接步骤包括将所述通式 (I) 紫杉烷与碱、合适的羟基保护剂以及所述侧链的前体结合, 其中所述侧链的所述前体是 2'-位被合适的羟基保护剂保护的开链苯基异丝氨酸的单一异构体, 并且其中所述通式 (I) 紫杉烷和所述侧链的所述前体是通过缩合反应连接的, 所述缩合反应在甲苯和四氢呋喃混合物; DPC 或 DCC 以及催化量的 DMAP 的存在下于 40°C 至 70°C 进行, 使得所得到的 C-13 被保护的紫杉烷中间体在 C-7 位和所述苯基异丝氨酸侧链上的所述 2'-位上均有合适的羟基保护剂, 所述羟基保护剂是指结合在羟基 (-OH) 基团的氧上的容易裂解的基团。

2. 如权利要求 1 所述的方法, 其中所述开链苯基异丝氨酸的所述单一异构体是光学活性的。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的方法, 其中所述通式 (I) 紫杉烷来源于选自 10- 脱乙酰基浆果赤霉素 III 和 9- 二氢 -13- 乙酰基浆果赤霉素 III 中的至少一种紫杉烷。

4. 如权利要求 3 所述的方法, 其中所述通式 (I) 紫杉烷是浆果赤霉素 III。

5. 如权利要求 1 或 2 所述的方法, 其进一步包括在向所述通式 (I) 紫杉烷连接所述侧链的所述前体的所述步骤之前, 向所述侧链的所述前体的所述 2'-位添加羟基保护剂的步骤。

6. 如权利要求 1 或 2 所述的方法, 其中用于保护所述 C-7 位和所述侧链的所述前体的所述 2'-位的所述羟基保护剂相同或不同并选自烷基化试剂和酰化试剂。

7. 如权利要求 1 所述的方法, 其中用于保护所述 C-7 位和所述侧链的所述前体的所述 2'-位的所述羟基保护剂相同或不同并选自乙酰基 (Ac)、苄基 (PhCH₂)、1- 乙氧基乙基 (EE)、甲氧基甲基 (MOM)、(甲氧基乙氧基) 甲基 (MEM)、(对甲氧基苯基) 甲氧基甲基 (MPM)、叔丁基二甲基硅烷基 (TBS)、叔丁基二苯基硅烷基 (TBPS)、叔丁氧基羰基 (tBoc、t-Boc、tBOC、t-BOC)、四氢吡喃基 (THP)、三苯基甲基 (Trityl、Tr)、2- 甲氧基 -2- 甲基丙基、苄氧基羰基 (Cbz)、三氯乙酰基 (OCCl₃)、2,2,2- 三氯乙氧基羰基 (Troc)、苄氧基甲基 (BOM)、叔丁基 (t-Bu)、三乙基硅烷基 (TES)、三甲基硅烷基 (TMS) 以及三异丙基硅烷基 (TIPS)。

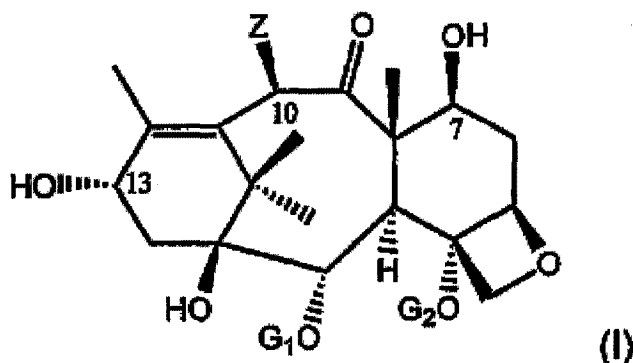
8. 如权利要求 7 所述的方法, 其中所述羟基保护剂是 tBOC。

9. 如权利要求 1 或 2 所述的方法, 其中所述通式 (I) 紫杉烷是紫杉烷类混合物的一部分, 所述紫杉烷类混合物除了所述通式 (I) 紫杉烷, 还包含太平洋紫杉醇、9- 二氢 -13- 乙

酰基浆果赤霉素 III、三尖杉宁碱、10- 脱乙酰基紫杉醇、7- 木糖基紫杉醇和 10- 脱乙酰基-7- 木糖基紫杉醇。

10. 生产紫杉烷衍生物的方法,所述方法包括如下步骤:

1) 保护通式 (I) 紫杉烷 C-7 位上的游离羟基:



其中, Z 是 -OH 或被保护的 -OH; G_1 和 G_2 相同或不同并且独立地是羟基保护基团, 以及

2) 向所述通式 (I) 紫杉烷的 C-13 位上的游离羟基连接侧链从而产生 C-13 被保护的紫杉烷中间体,

其特征在于所述保护和连接步骤包括将所述通式 (I) 紫杉烷与碱、合适的羟基保护剂以及所述侧链的前体结合, 其中所述侧链的所述前体是 2'- 位被合适的羟基保护剂保护的开链苯基异丝氨酸的单一异构体, 并且其中所述通式 (I) 紫杉烷和所述侧链的所述前体是通过缩合反应连接的, 所述缩合反应在甲苯和四氢呋喃混合物; DPC 或 DCC 以及催化量的 DMAP 的存在下于 40°C 至 70°C 进行, 使得所得到的 C-13 被保护的紫杉烷中间体在 C-7 位和所述苯基异丝氨酸侧链上的所述 2'- 位上均有合适的羟基保护剂;

3) 将步骤 2) 中获得的所述紫杉烷中间体脱保护,

所述羟基保护剂是指结合在羟基 (-OH) 基团的氧上的容易裂解的基团。

11. 如权利要求 10 所述的方法, 其中所述开链苯基异丝氨酸的所述单一异构体是光学活性的。

12. 如权利要求 10 或 11 所述的方法, 其中所述通式 (I) 紫杉烷来源于选自 10- 脱乙酰基浆果赤霉素 III 和 9- 二氢-13- 乙酰基浆果赤霉素 III 中的至少一种紫杉烷。

13. 如权利要求 12 所述的方法, 其中所述通式 (I) 紫杉烷是浆果赤霉素 III。

14. 如权利要求 10 或 11 所述的方法, 其进一步包括在向所述通式 (I) 紫杉烷连接所述侧链的所述前体的所述步骤之前, 向所述侧链的所述前体的所述 2' 位添加羟基保护剂的步骤。

15. 如权利要求 10 或 11 所述的方法, 其中用于保护所述 C-7 位和所述侧链的所述前体的所述 2' 位的所述羟基保护剂相同或不同并选自烷基化试剂和酰化试剂。

16. 如权利要求 10 所述的方法, 其中用于保护所述 C-7 位和所述侧链的所述前体的所述 2' 位的所述羟基保护剂相同或不同并选自乙酰基 (Ac)、苄基 (PhCH₂)、1- 乙氧基乙基 (EE)、甲氧基甲基 (MOM)、(甲氧基乙氧基) 甲基 (MEM)、(对甲氧基苯基) 甲氧基甲基 (MPM)、叔丁基二甲基硅烷基 (TBS)、叔丁基二苯基硅烷基 (TBPS)、叔丁氧基羰基 (tBoc、t-Boc、tBOC、t-BOC)、四氢吡喃基 (THP)、三苯基甲基 (Trityl、Tr)、2- 甲氧基-2- 甲基丙基、苄氧基羰基 (Cbz)、三氯乙酰基 (OCCCl₃)、2, 2, 2- 三氯乙氧基羰基 (Troc)、苄氧基甲基 (BOM)、叔

丁基 (t-Bu)、三乙基硅烷基 (TES)、三甲基硅烷基 (TMS) 以及三异丙基硅烷基 (TIPS)。

17. 如权利要求 16 所述的方法, 其中所述羟基保护剂是 tBOC。

18. 如权利要求 10 或 11 所述的方法, 其中所述通式 (I) 紫杉烷是紫杉烷类混合物的一部分, 所述紫杉烷类混合物除了所述通式 (I) 紫杉烷, 还包含太平洋紫杉醇、9-二氢-13-乙酰基浆果赤霉素 III、三尖杉宁碱、10-脱乙酰基紫杉醇、7-木糖基紫杉醇和 10-脱乙酰基-7-木糖基紫杉醇。

19. 如权利要求 10 所述的方法, 其中于 30℃ 至 50℃, 在酸性介质中完成所述脱保护步骤。

20. 如权利要求 19 所述的方法, 其中所述酸性介质是甲酸。

21. 如权利要求 10 或 11 所述的方法, 其中所述紫杉烷衍生物是太平洋紫杉醇、多烯紫杉醇、canadensol 及其衍生物。

制备紫杉烷衍生物的半合成方法

发明领域

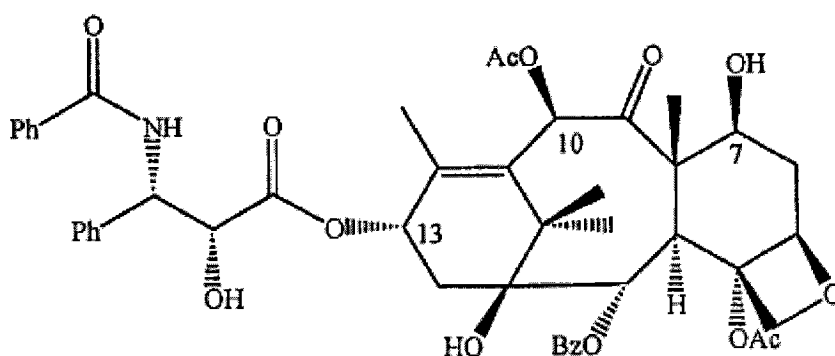
[0001] 本发明涉及制备诸如太平洋紫杉醇、多烯紫杉醇、canadensol 及其衍生物的紫杉烷衍生物的半合成方法。

[0002] 发明背景

[0003] 相关技术的描述

[0004] 萜烯类的紫杉烷家族因其成员所显示出的广谱抗白血病和抑癌活性而在科学和医学界备受关注。这个家族中一个众所周知的成员是太平洋紫杉醇 (paclitaxel) (1, Taxol®)。

[0005]



紫杉醇, (1)

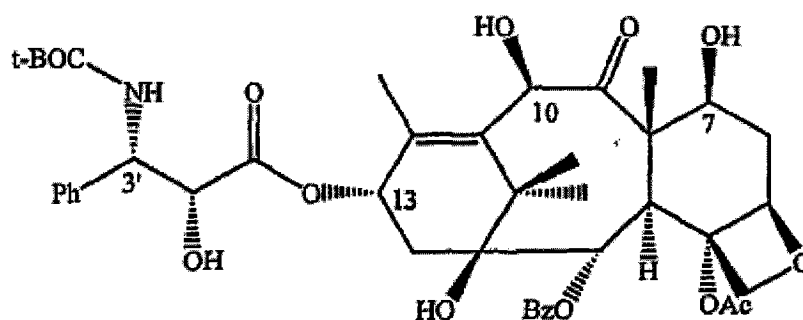
[0006] 太平洋紫杉醇于 1971 年首次分离自太平洋紫杉树 (*Taxusbrevifolia*) 的树皮, 并已被证实是强力的天然抗癌剂。

[0007] 到目前为止, 已经发现太平洋紫杉醇具有对抗人类不同类型的白血病以及乳腺、卵巢、脑和肺中的实体瘤的活性。

[0008] 因此可以理解, 这一有益活性在近几年刺激了大量的研究投入, 希望藉此鉴定出具有类似或改良性能的其他紫杉烷类, 以及开发出制备这些紫杉烷类比如太平洋紫杉醇的合成途径。

[0009] 这些研究工作使得太平洋紫杉醇的合成类似物, 即多烯紫杉醇 (docetaxel, 2, 其更常用的名字是泰索帝) 得以被发现。正如美国专利第 4, 814, 470 号中公开的, 泰索帝已被发现具有优良的抗肿瘤活性, 比太平洋紫杉醇的生物利用度更好。泰索帝与太平洋紫杉醇结构类似, 其 3' 位的氨基基团上具有叔丁氧基羰基而非苯甲酰基, C-10 位上具有羟基而非乙酰氧基基团。

[0010]

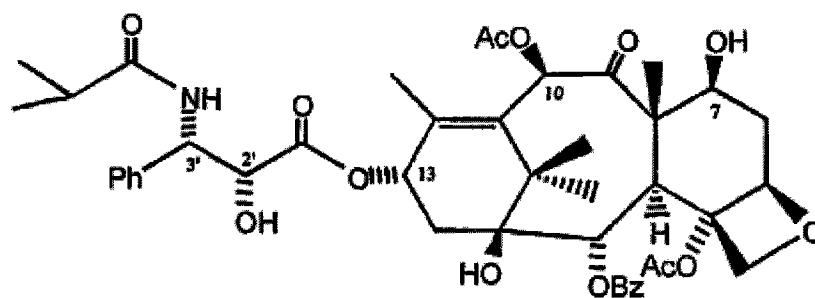


泰索帝, (2)

[0011] 可以理解,紫杉烷是一类结构复杂的分子,开发商业上可行的制备紫杉烷的合成方法极具挑战性。这些年已经建立起了多种半合成途径,它们通常是从分离和纯化天然起始材料开始,这些天然起始材料能够被转化成特定的目标紫杉烷衍生物。例如,太平洋紫杉醇和多烯紫杉醇可以如美国专利第 4,924,011 号 (Denis 等人) 和美国专利第 4,924,012 号 (Colin 等人) 所述由 10-脱乙酰基浆果赤霉素 III 或浆果赤霉素 III 来半合成制备;或者如美国专利第 5,175,315 号 (Holton 等人) 或已转让给本发明的受让人的美国专利申请第 10/683,865 号所述通过 β -内酰胺和适当保护的 10-脱乙酰基浆果赤霉素 III 或浆果赤霉素 III 衍生物进行反应来半合成制备。

[0012] 另一种重要的紫杉烷衍生物是 Canadensol (2.1) 及其衍生物。这些化合物能够按照美国专利第 6,410,756B1 号 (Zamir 等人) 所述进行制备。

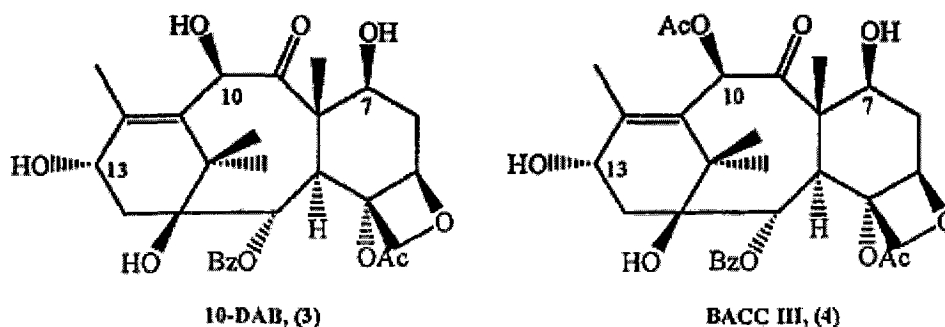
[0013]



Canadensol, 2.1

[0014] 能够从提取自诸如许多紫杉属植物的针叶、树干、树皮或心材的天然来源的混合物中分离前体或起始材料 10-脱乙酰基浆果赤霉素 III (10-DAB, 3) 和浆果赤霉素 III (BACC III, 4), 其结构如下:

[0015]



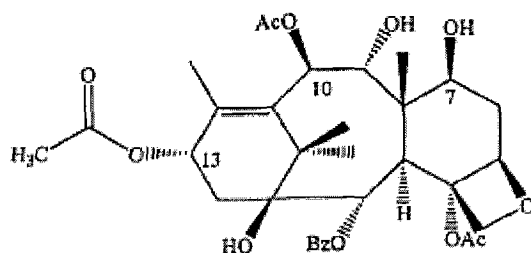
10-DAB, (3)

BACC III, (4)

[0016] 虽然许多针对太平洋紫杉醇和泰索帝的半合成的研究涉及将 10-脱乙酰基浆果赤霉素 III 作为起始材料,但是来自紫杉属植物的其它紫杉烷,比如存在于加拿大紫杉

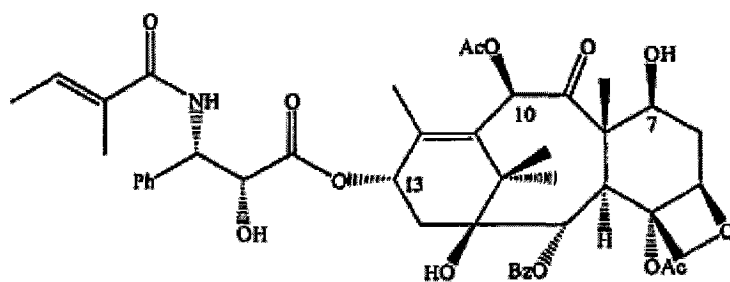
(*Taxus Canadensis*) 中的 9-二氢-13-乙酰基浆果赤霉素 III (9-DHB, 5), 三尖杉宁碱 (6)、10-脱乙酰基紫杉醇 (10-DAT, 7)、7-木糖基紫杉醇 (8)、10-脱乙酰基-7-木糖基紫杉醇 (9) 和多种 7-表-紫杉烷因为可以从自然来源中获得, 也能够作为合适的起始材料。

[0017]

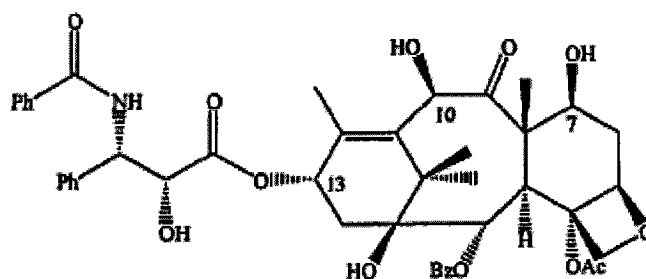


9-DHB, (5)

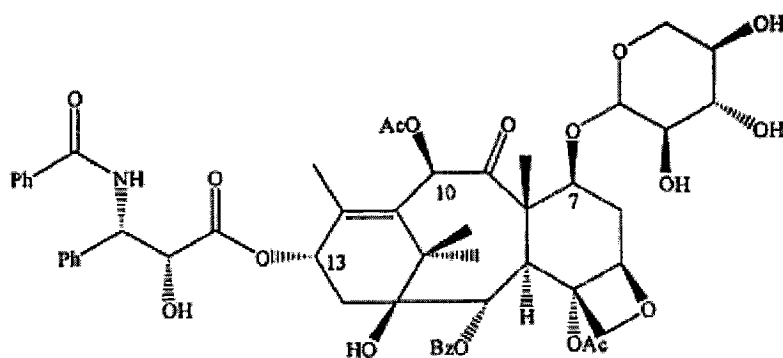
[0018]



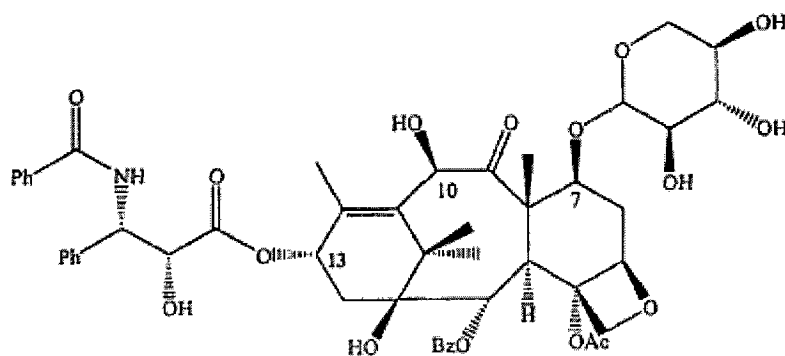
三尖杉宁碱, (6)



10-DAT, (7)



7-木糖基紫杉醇, (8)



10-脱乙酰基-7-木糖基紫杉醇, (9)

[0019] 此外,美国专利第 5,202,448 号和第 5,256,801 号 (Carver 等人)、美国专利第 5,449,790 号 (Zheng 等人) 以及美国专利第 6,281,368 号 (McChesney 等人) 所公开的方法是将存在于部分纯化的紫杉烷混合物中的某些紫杉烷 (即太平洋紫杉醇、三尖杉宁碱、10-脱乙酰基紫杉醇和某些 10-脱乙酰基紫杉醇衍生物) 转化为 10-脱乙酰基浆果赤霉素 III 和浆果赤霉素 III,这两种化合物随后可以用于前面描述的半合成途径。

[0020] 正如上文指出的, Denis 等人的美国专利第 4, 924, 011 号公开了利用浆果赤霉素 III 或 10-脱乙酰基浆果赤霉素 III 作为起始材料生产太平洋紫杉醇的半合成方法。Denis 提出的反应过程方案的不利之处在于其包括很长的反应途径, 包含复杂的步骤, 并且最后要求保护的紫杉烷 (即紫杉烷中间体) 的产率低 (只有 40%, 以两种比率为 60 : 40 的差向异构体的混合物的形式存在)。

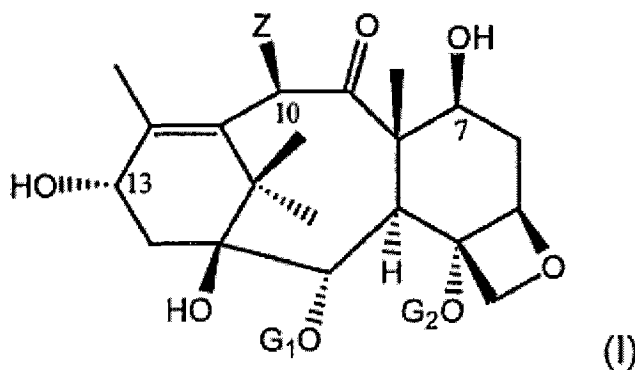
[0021] 尽管该领域已取得了许多进展, 但是仍然需要新的改进的制备紫杉烷衍生物以及将它们转化为太平洋紫杉醇、多烯紫杉醇、canadensol 及其衍生物的方法, 以及由包含多种紫杉烷的粗的和部分纯化的混合物制备紫杉烷中间体的方法。本发明旨在解决至少某些上述问题。

[0022] 发明概述

[0023] 本发明的第一方面提供了制备紫杉烷中间体的方法, 该方法包括以下步骤:

[0024] 保护通式 (I) 紫杉烷的 C-7 位上的游离羟基:

[0025]



[0026] 其中, Z 是 -OH 或被保护的 -OH; G_1 和 G_2 相同或不同并且独立地是羟基保护基团; 向通式 (I) 紫杉烷的 C-13 位上的游离羟基连接侧链从而产生 C-13 被保护的紫杉烷中间体, 该方法的特征在于所述保护和连接步骤包括将通式 (I) 紫杉烷与碱、合适的羟基保护剂以及侧链的前体结合, 其中所述侧链的前体是 2'-位被合适的羟基保护剂保护的开链苯基异丝氨酸的单一异构体, 使得所得到的 C-13 被保护的紫杉烷中间体在 C-7 位和苯基异丝氨酸侧链上的 2'-位上均有合适的羟基保护剂。

[0027] 简言之, 本发明涉及生产紫杉烷中间体的改进的半合成方法, 其最终能够用于生产紫杉烷衍生物, 比如太平洋紫杉醇、多烯紫杉醇和 canadensol 及其衍生物。本发明的方法中, 通过用单一的开链苯基异丝氨酸异构体侧链直接酯化被保护的通式 (I) 紫杉烷, 以超过单一异构体的 65% 的产率产生能够衍生紫杉烷衍生物的被保护的紫杉烷中间体。通过利用单一的苯基异丝氨酸异构体侧链, 单一的紫杉烷中间体异构体的产率在 65% 以上。这明显高于 Denis 等人在美国专利第 4, 924, 011 号中提出的 40% 的产率。此外, 利用相同的羟基保护基团来保护 C-7 位和苯基异丝氨酸侧链上的 2'-位简化了反应路径。这些在将本发明方法进行工业化放大时会被看做是有利的特点。

[0028] 优选地, 在合适的缩合剂, 比如碳二亚胺 (例如二环己基碳二亚胺 (DCC) 或者活性碳酸盐 (例如碳酸二 (2-吡啶) 酯 (DPC)) 以及催化量的活化剂, 比如二烷基氨基嘧啶 (DMAP) (例如 4-二甲基氨基嘧啶或类似试剂) 的存在下, 于 40°C 至 70°C 进行反应。然后, 于 30°C 至 50°C 用酸的 THF 溶液自被保护的紫杉烷中间体除去保护基团后产生了紫杉烷衍

生物,比如太平洋紫杉醇或多烯紫杉醇或者 canadensol 及其衍生物。

[0029] 优选地,开链苯基异丝氨酸的单一异构体是光学活性的或嵌合的。

[0030] 更优选地,通式 (I) 紫杉烷来源于选自 10- 脱乙酰基浆果赤霉素 III 和 9- 二氢 -13- 乙酰基浆果赤霉素 III 中的至少一种紫杉烷。

[0031] 有益地,通式 (I) 紫杉烷是浆果赤霉素 III。

[0032] 更优选地,本发明的方法在将侧链的前体连接到通式 (I) 紫杉烷的步骤之前还包括向侧链的前体的 2' - 位添加羟基保护剂的步骤。

[0033] 有益地,用于保护 C-7 位和侧链的前体的 2' - 位的羟基保护剂相同或不同并选自烷基化试剂和酰化试剂。

[0034] 有益地,用于保护 C-7 位和侧链的前体的 2' - 位的羟基保护剂相同或不同并选自乙酰基 (Ac)、苄基 (PhCH₂)、1- 乙氧基乙基 (EE)、甲氧基甲基 (MOM)、(甲氧基乙氧基) 甲基 (MEM)、(对甲氧基苯基) 甲氧基甲基 (MPM)、叔丁基二甲基硅烷基 (TBS)、叔丁基二苯基硅烷基 (TBPS)、叔丁氧基羰基 (tBoc、t-Boc、tBOC、t-BOC)、四氢吡喃基 (THP)、三苯基甲基 (Trityl、Tr)、2- 甲氧基 -2- 甲基丙基、苄氧基羰基 (Cbz)、三氯乙酰基 (OCCCl₃)、2,2,2- 三氯乙氧基羰基 (Troc)、苄氧基甲基 (BOM)、叔丁基 (t-Bu)、三乙基硅烷基 (TES)、三甲基硅烷基 (TMS) 以及三异丙基硅烷基 (TIPS)。在特别优选的方法中,所述羟基保护剂是 tBOC。应当明白,术语“羟基保护剂”应被理解为是指结合在羟基 (-OH) 基团的氧上的容易裂解的基团。

[0035] 更优选地,通式 (I) 紫杉烷和侧链的前体是通过缩合反应连接的,所述缩合反应优选在甲苯和四氢呋喃的混合物 ;DPC 或 DCC 以及催化量的 DMAP 的存在下于 40°C 至 70°C 进行。

[0036] 本发明的另一方面提供了制备紫杉烷衍生物的方法,所述方法包括将可通过本发明方法获得的紫杉烷中间体脱保护的步骤。

[0037] 有益地,优选于 30°C 至 50°C,在酸性介质,优选在甲酸中完成脱保护步骤。

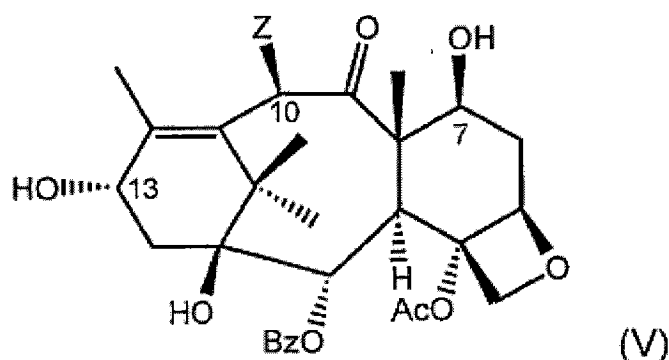
[0038] 优选地,所述紫杉烷衍生物是太平洋紫杉醇、多烯紫杉醇、canadensol 及其衍生物。

[0039] 应当理解,所述方法中通式 (I) 紫杉烷可能是紫杉烷混合物的一部分,所述混合物除了通式 (I) 紫杉烷,还包含太平洋紫杉醇、9- 二氢 -13- 乙酰基浆果赤霉素 III、三尖杉宁碱、10- 脱乙酰基紫杉醇、7- 木糖基紫杉醇和 10- 脱乙酰基 -7- 木糖基紫杉醇。

[0040] 本发明的另一方面提供了制备太平洋紫杉醇或相关紫杉烷衍生物的方法,其包括 :

[0041] 保护通式 (V) 化合物中 C-7 和 / 或 C-10 位上的羟基 :

[0042]



[0043] 其中, Z 是 -OH 或被保护的 -OH; 向 C-13 位上的游离羟基连接侧链以提供 C-13 被保护的紫杉烷中间体; 以及将 C-13 被保护的紫杉烷中间体转化为太平洋紫杉醇或相关的紫杉烷, 其中保护和连接步骤包括使通式 (V) 化合物与碱、合适的羟基保护剂以及侧链的前体接触, 并且其中侧链的前体是优选在 2' - 位受到羟基保护剂的保护的苯基异丝氨酸的单一异构体。

[0044] 上述优选的特征经必要的变更同样适用于该另一方面。

[0045] 应当明白, 本发明的半合成方法具有以下优点:

[0046] 1. 与前面提及的合成方法相比, 该反应路径更短。对羟基基团的保护是相同的, 该方法所有的操作都很简单。

[0047] 2. 整体产率高。原料用量下降, 因此经济价值相当可观。

[0048] 3. 便于对偶联反应终点进行监测和控制。

[0049] 4. 获得的是单一的紫杉烷中间体异构体, 并分别转化为紫杉烷衍生物, 比如太平洋紫杉醇或多烯紫杉醇或者 canadensol。

[0050] 参考附图和以下详细描述, 本发明的这些和其他方面是显而易见的。

[0051] 发明详述

[0052] 参考图 1 中概括的方案 1, 来说明本发明所述的产生紫杉烷中间体及随后的紫杉烷衍生物的方法的一个非限制性实施方案。具体来说, 以下非限制性实施例公开了由 9-DHB 合成 C-13 被保护的紫杉烷中间体并随后将这样的中间体转化为诸如太平洋紫杉醇或多烯紫杉醇或者 canadensol 的紫杉烷衍生物的代表性方法。

[0053] 除非另外说明, 所有的科技术语具有本领域普通技术人员所理解的含义。

[0054] A) 由 9-DHB 半合成 C-7 被保护的紫杉烷

[0055] 将搅拌着的溶于诸如 THF 的有机溶剂的 9-二氢-13-乙酰基浆果赤霉素 III (9-DHB) 的溶液, 在诸如 4-(N,N-二甲基氨基) 吡啶的碱的存在下, 于室温、氩气环境中用诸如 Boc_2O 的羟基保护剂进行处理。将反应物在该温度下搅拌 30 分钟至 1 小时直至经 TLC 证明起始材料已完全耗尽。

[0056] 然后将反应物按常规处置, 用水洗涤有机相两次, 用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。过滤并减压蒸发溶剂得到粗的第一种 C-7 被保护的 9-DHB 衍生物, 将所述衍生物经柱层析或者结晶进一步纯化得到纯的第一种 C-7 被保护的 9-DHB 衍生物。

[0057] 将所述第一种 C-7 被保护的 9-DHB 衍生物于室温下溶于无水丙酮中, 并向混合物中加入氧化剂, 比如氧化铬 (IV)-硅胶。将该溶液搅拌 30 分钟至 1 小时或者直至起始材

料耗尽后,在大约 20℃至 25℃的温度下,用诸如硅胶或硅藻土的过滤片过滤反应混合物。蒸发溶剂得到粗的第二种 C-7 被保护的 13-乙酰基浆果赤霉素 III 衍生物,该衍生物能够用于下面的合成步骤,或者经柱层析或者结晶进一步纯化得到纯的第二种 C-7 被保护的 13-乙酰基浆果赤霉素 III 衍生物。

[0058] 将溶于诸如新鲜蒸馏的 THF 的有机溶剂的第二种 C-7 被保护的 13-乙酰基浆果赤霉素 III 衍生物于 0℃下用还原剂如溶于 pH 7.0 的含还原盐的磷酸盐缓冲液中的硼氢化钠进行处理。通过 TLC 对反应进行监测,在起始材料完全耗尽后,用盐水淬灭反应,并按常规处置。能够将粗的 C-7 被保护的浆果赤霉素 III 经柱层析或结晶进一步纯化得到纯的 C-7 被保护的紫杉烷。

[0059] B:向 C-7 被保护的紫杉烷连接苯基异丝氨酸侧链

[0060] 向搅拌着的溶于诸如甲苯或新鲜蒸馏的 THF 或吡啶或其混合物等的有机溶剂的 C-7 被保护的紫杉烷溶液中,于室温、氩气环境下,缓慢加入 DCC 或 DPC,然后于室温下立即或者缓慢加入 2'位被保护的单一的苯基异丝氨酸异构体侧链,搅拌 5 至 10 分钟之后,加入催化量的碱,比如 4-(N, N-二甲基氨基)吡啶或者类似的碱,最优选于 60℃至 70℃下将溶液缓慢加热回流 6-24 小时,或者直至经 TLC 证明大部分起始材料已耗尽。溶液冷却后,加入乙酸乙酯,然后将该混合物在饱和碳酸氢钠和乙酸乙酯或者二氯甲烷与乙酸乙酯的混合物之间进行分层。蒸发有机相得到粗的偶联的被保护的紫杉烷中间体,其能够经柱层析或结晶进一步纯化以得到纯的 C-13 被保护的紫杉烷中间体,这样得到的紫杉烷中间体在 C-7 位和苯基异丝氨酸侧链上的 2'-位均具有合适的羟基保护剂,本实施方案中,该保护剂是 BOC;或者能够直接将所述粗的偶联的被保护的紫杉烷中间体用于下一步骤。

[0061] C:紫杉烷中间体的脱保护

[0062] 将 C-13 被保护的紫杉烷中间体用甲酸水解以除去 C-7 和 C-2' 被保护的羟基基团,从而产生紫杉烷衍生物,比如太平洋紫杉醇或多烯紫杉醇或 canadensol 或者美国专利申请第 10/790,622 号中描述的衍生物,该专利申请已转让给本发明的受让人,其以参考文献的形式全文并入本文。

[0063] 本说明书中提及的和 / 或申请资料页中列出的所有以上美国专利、美国专利申请公开文本、美国专利申请、外国专利、外国专利申请和非专利出版物均以参考文献的方式全文并入本文。

[0064] 根据上文应当明白,虽然文中描述了本发明的具体实施方案以便阐述发明,但是可以在不偏离仅由所附权利要求限定的本发明的范围的情况下进行各种修改。

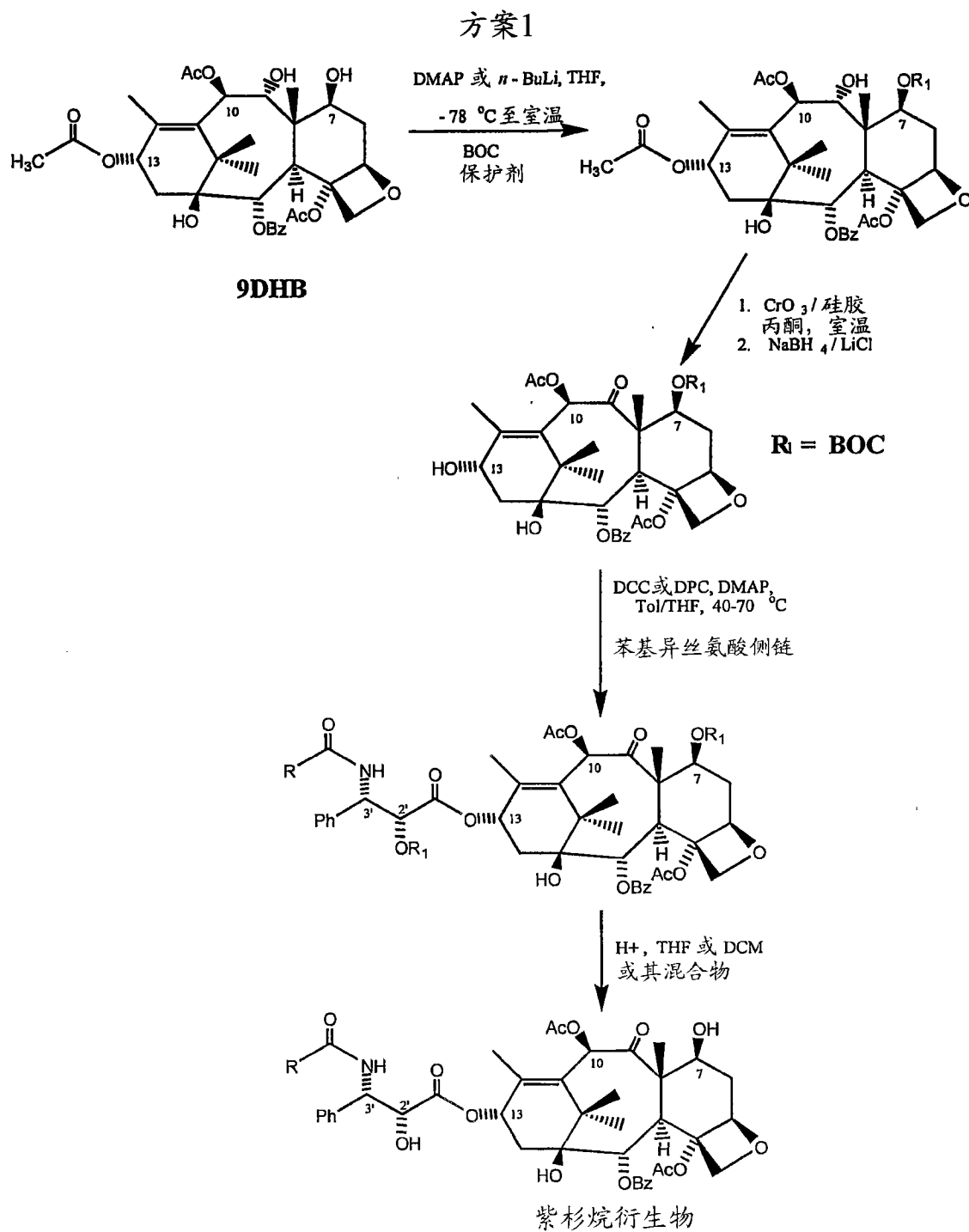


图 1