

修正
本 年 月 日
補充

申請日期	83.04.18
案 號	83103420
類 別	C07D ^{305/62, 407/62, 409/62, A61K^{31/35, 31/38}}

A4
C4

(88年9月修正本)

492963

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 新型名稱	中 文	C7紫杉烷衍生物及含彼等之醫藥組合物
	英 文	"C7 TAXANE DERIVATIVES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM"
二、發明人 創作	姓 名	1. 羅伯·艾·何頓 2. 崔金邦
	國 籍	1. 美國 2. 南韓
	住、居所	1. 美國佛羅里達州塔拉哈西市東保羅戴拉克街 2035號何伯莫根大廈109室 2. 美國佛羅里達州塔拉哈西市東保羅戴拉克街 2035號何伯莫根大廈109室
三、申請人	姓 名 (名稱)	美國佛羅里達州立大學
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國佛羅里達州塔拉哈西市東保羅戴拉克街 2035號何伯莫根大廈109室
	代 表 人 姓 名	羅伯·米·強生

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C分類：

A6
B6

本案已向：

國(地區)	申請專利，申請日期：	案號：	， ☐ 有 ☐ 無主張優先權
美	1993.1.29	08/010,798	
美	1993.3.22	08/034,852	
美	1993.7.20	08/095,160	

有關微生物已寄存於：，寄存日期：，寄存號碼：

(請先閱背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝訂線

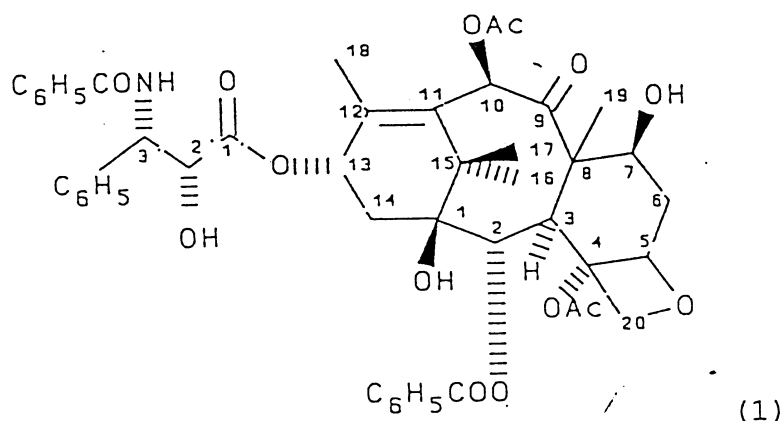
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

發明背景

本發明係關具有作為抗白血病劑和抗腫瘤劑效用的新穎紫杉烷。

萜烯類的紫杉烷族(紫杉醇(Taxol))是它的一個成員)已在生物術和化學技術兩個方面都吸引了很大興趣。紫杉醇是一種有前途的癌症化學療劑，具有廣泛的抗白血病活性和腫瘤抑制活性。紫杉醇有一種2'R, 3'S組態和下列結構式：

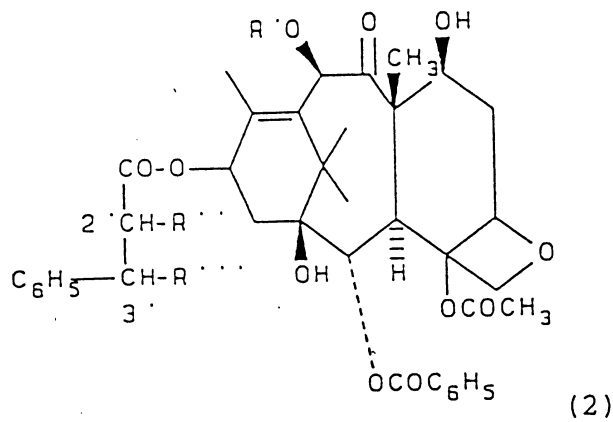


其中Ac是乙醯基。由於這種有前途的活性，紫杉醇目前在法國和美國都在進行臨床試驗。

Chen 等人，美國專利第5,248,796號，報導一種C-7取代的紫杉醇衍生物，其在C-4及C-5具一個C-10辛烷環，C-4醯氧基，C-2苯并氧基，C-1羟基，2'羟基或羟基保護基，3'苯基及苄基結合至C-13側鏈之氮。

Colin 等人在美國專利No. 4,814,470 中報導，具有以下結構式(2)的紫杉醇衍生物，其活性顯著大於紫杉醇(1)的活性。

五、發明說明()



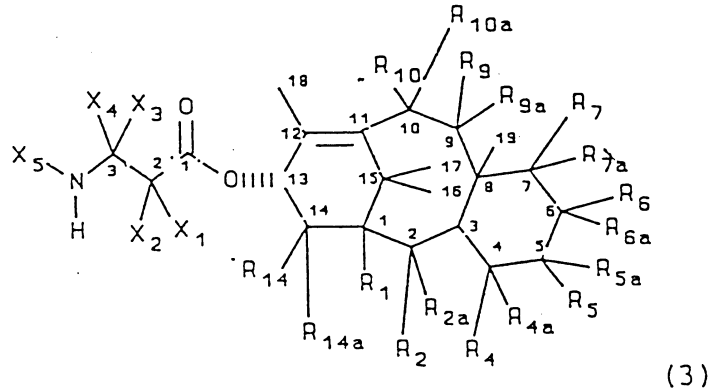
R'代表氫或乙醯基，且R''和R'''之一代表經基，另一個代表第三丁氧羰基胺基及其立體異構形式，及其混合物。式(2)的化合物，其中R''是經基，R'''是具有2'R，3'S組態的第三丁氧羰基胺基，通常稱為紫杉萜(taxotere)。

雖然紫杉醇和紫杉萜是有前途的化學治療劑，但它們並不是普遍有效的。因此，仍需要另外的化學治療劑。

發明摘要

因此，在本發明的目的中，包括提供有價值抗白血病劑和抗腫瘤劑的新穎紫杉烷衍生物。

因此，扼要地說，本發明係關C7紫杉烷衍生物。在一個較佳的具體實例中，這種紫杉烷衍生物有一個三環或四環核，對應式如下：



五、發明說明 (3)

式 中

X_1 是 $-OX_6$, $-SX_7$ 或 NX_8X_9 ;

X_2 是 氫 , 烷基 , 烯基 , 炔基 , 芳基 , 或 雜芳基 ;

X_3 和 X_4 分別 是 氫 , 烷基 , 烯基 , 炔基 , 芳基 或 雜芳基 ;

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

X_6 是 氫 , 烷基 , 烯基 , 炔基 , 芳基 , 雜芳基 , 經基保護基、或能增加紫杉烷衍生物水溶性的官能基 ;

X_7 是 烷基 , 烯基 , 炔基 , 芳基 , 雜芳基 , 或 巖基保護基 ;

X_8 是 氫 , 烷基 , 烯基 , 炔基 , 芳基 , 雜芳基 , 或 雜原子取代的烷基、烯基、炔基、芳基或雜芳基 ;

X_9 是 胺基保護基 ;

X_{10} 是 烷基 , 烯基 , 炔基 , 芳基 , 雜芳基 , 或 雜原子取代的烷基、烯基、炔基、芳基或雜芳基 ;

X_{11} 是 烷基 , 烯基 , 炔基 , 芳基 , 雜芳基 , $-OX_{10}$, 或 $-NX_8X_{14}$;

X_{14} 是 氫 , 烷基 , 烯基 , 炔基 , 芳基 , 或 雜芳基 ;

R_1 是 氫 , 經基 , 受保護的經基或與 R_{14} 共同形成碳酸酯 ;

R_2 是 氫 , 經基 , $-OCOR_{31}$, 或與 R_{2a} 共同形成氧基 ;

R_{2a} 是 氫 , 或與 R_2 共同形成氧基 ;

R_4 是 氫 , 與 R_{4a} 共同形成氧基、環氧乙烷或亞甲基 , 或與 R_{5a} 及彼所連接的碳原子共同形成螺 [4,4] 二氧己烷 (oxetane) 環 ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (4)

R_{4a} 是氫，烷基，烯基，炔基，芳基，雜芳基，氰基，
羥基， $-OCOR_{30}$ ，或與 R_4 共同形成氧基、環氧乙烷或亞甲
基；

R_5 是氫，或與 R_{5a} 共同形成氧基；

R_{5a} 是氫，羥基，受保護的羥基，醯氧基，與 R_5 共同形
成氧基，或與 R_4 及彼所連接的碳原子共同形成螺 [4,4] 二
氧己烷 (oxetane) 環；

R_6 是氫，烷基，烯基，炔基，芳基，或雜芳基，羥基，
受保護的羥基，或與 R_{6a} 共同形成氧基；

R_{6a} 是氫，烷基，烯基、炔基，芳基，或雜芳基，羥基
，受保護的羥基或與 R_6 共同形成氧基；

R_7 是氫或醯氧基；

R_{7a} 是氫；

R_9 是氫，或與 R_{9a} 共同形成氧基；

R_{9a} 是氫、羥基，受保護的羥基、醯氧基，或與 R_9 共同
形成氧基；

R_{10} 是氫，羥基，醯氧基，或與 R_{10a} 共同形成氧基；

R_{10a} 是氫，或與 R_{10} 共同形成氧基；

R_{14} 是氫，烷基，烯基，炔基，芳基，或雜芳基，羥基
，受保護的羥基，或與 R_1 共同形成碳酸酯；

R_{14a} 是氫，烷基，烯基，炔基，芳基，或雜芳基；

R_{28} 是氫，醯基，羥基保護基，或一個能增加紫杉烷衍
生物溶解度的官能基；和

R_{29} ， R_{30} 和 R_{31} 分別是氫，烷基，烯基，炔基，單環
芳基，或單環雜芳基。

五、發明說明(ㄗ)

本發明的其它目的和特徵將部分顯而易見且將部分地在下文指出。

較佳具體實例之詳述

如在本文中所使用的，"Ar"代表芳基；"Ph"代表苯基；"Ac"代表乙醯基；"Et"代表乙基；"R"代表烷基，除非另有定義；"Bu"代表丁基；"Pr"代表丙基；"TES"代表三乙基矽烷基；"TMS"代表三甲基矽烷基；"TPAP"代表過釷酸四丙銨；"DMAP"代表對二甲胺基吡啶；"DMF"代表二甲基甲醯胺；"LDA"代表二異丙基胺化鋰；"LHMDS"代表六甲基二矽氮化鋰；"LAH"代表氫化鋁鋰；"Red-Al"代表氫化雙(2-甲氧基乙氧基)鋁鈉；"AIBN"代表偶氮-(雙)異丁腈；"10-DAB"代表10-脫乙醯基漿果赤霉素III；"FAR"代表2-氯-1,1,2-三氟三乙胺；受保護的羥基系指-OR，其中R是一個羥基保護基團；"巯基保護基"包括但不限於半硫代縮醛，例如，1-乙氧基乙基和甲氧基甲基，硫代酯類，或硫代碳酸酯；"胺保護基"包括但不限於胺基甲酸酯類，例如胺基甲酸2,2,2-三氯乙酯或胺基甲酸第三丁酯；"羥基保護基"包括但不限於醚類，如甲基，第三丁基，苄基，對甲氧基苄基，對硝基苄基，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，四氫呋喃基，四氫硫呋喃基，和三烷基矽烷基的醚類，如三甲基矽烷基醚，三乙基矽烷基醚，二甲基芳基矽烷基醚，三異丙基矽烷基醚，和第三丁基二甲基矽烷基醚；酯類，例如，苯甲醯基，乙醯基，苯基乙醯基，甲醯基，一、二和三鹵乙醯基，如乙醯基、二氯乙醯基、三氯乙醯

五、發明說明 (6)

基、三氟乙醯基；和碳酸酯類，包括但不限於有1-6 碳原子的碳酸烷酯，如甲酯、乙酯、正丙酯、異丙酯、正丁酯、第三丁酯、異丁酯、和正戊酯；有1-6 碳原子並有1 個或多個鹵原子取代的碳酸烷酯，例如2,2,2-三氯乙氧基甲酯和2,2,2-三氯乙酯；有2-6 碳原子的碳酸烯酯，如乙烯酯和烯丙酯；有3-6 碳原子的碳酸環烷酯；如環丙酯；環丁酯，環戊酯和環己酯；和環上任選地有一個或多個C₁₋₆烷氧基或硝基取代的碳酸苯酯或苄酯。其它的羥基、巯基和胺基保護基可以參閱"Protective Groups in Organic Synthesis", T. W. Greene, John Wiley and Sons, 1981。

本文中所述的烷基，無論單獨還是有本文中所定義的各種取代基，最好是主鏈上含有1-6 個碳原子且含有可多達15碳原子的低碳烷基。彼可以經取代的、直鏈、支鏈或環狀的，並包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、己基、環丙基、環戊基、環己基等。

本文所述的烯基，無論單獨還是有本文中所定義的各種取代基，較好是主鏈上含有2-6 碳原子且含有可多達15碳原子的低碳烯基。彼可以經取代的、直鏈或支鏈的，並包括乙烯基，丙烯基，異丙烯基，丁烯基，異丁烯基，己烯基等。

本文所述的炔基，無論單獨還是有本文中所定義的各種取代基，較好是主鏈上含有2-6 碳原子且含有可多達15碳原子的低碳炔基。彼可以經取代的、直鏈或支鏈的，並包括乙炔基，丙炔基，丁炔基，異丁炔基，己炔基等。

五、發明說明 (7)

本文所述的芳基，無論單獨還是有各種取代基，含有6-15碳原子並包括苯基。取代基包括烷氧基，鹵素，烷基，芳基，烯基，醯基，醯氧基，硝基，胺基，醯胺基等。苯基是更好的芳基。

本文所述的雜芳基，無論單獨還是有各種取代基，含有5-15個原子並包括呋喃基、噻吩基、吡啶基等。取代基包括烷氧基，受保護的羥基，鹵素，烷基，芳基，烯基，醯基，醯氧基，硝基，胺基和醯胺基。

本文中所述的醯氧基含有烷基、烯基、炔基、芳基或雜芳基。

本文中所述的取代的烷基、烯基、炔基、芳基和雜芳基與殘基中的取代基可以是烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基和/或可以含有氮、氧、硫、鹵素、並包括諸如甲氧基、乙氧基、丁氧基等低碳烷氧基、氯、氟等鹵素，硝基，胺基和酮基。

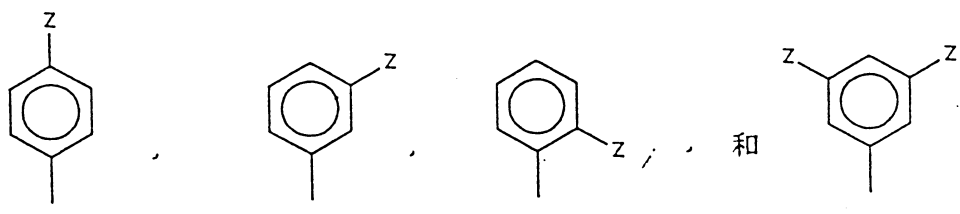
按照本發明，已發現對應於結構式3的化合物在活體外試驗中顯示出顯著性能，是有價值的抗白血病劑和抗腫瘤劑。它們的生物活性已利用按照Parness等人的方法(J/Cell Biology, 91:479-487 (1981)進行的微管蛋白檢定和人體癌細胞系，進行了活體外測定，而且可與紫杉醇和紫杉萜所表現的生物活性相媲美。

在本發明的一個較好的具體實施例中，紫杉烷具有對應於紫杉醇或紫杉萜的結構，所不同的是C7取代基(R_{7a} 為氫且 R_7 為氫或醯氧基)。是， R_{2a} 為氫， R_2 為苯甲醯氧基， R_{14} 及 R_{14a} 為氫， R_9 與 R_{9a} 形成氧基， R_{10a} 為氫， R_{10} 為

五、發明說明 (8)

經基或乙醯氧基， R_5 為氫， R_{5a} ， R_4 與彼所連接的碳原子形成螺[4,4]二氧乙烷環， R_{4a} 為乙醯氧基， R_1 為經基， X_1 為-OH， X_2 為氫， X_3 為苯基， X_4 為氫， X_5 為-COX₁₀，且 X_{10} 為苯基或第三丁氧基且該紫杉烷具有2'R，3'S組態。

在本發明另一具體實施例中，紫杉烷與紫杉醇或紫杉萜結構不同處在於C7取代基及至少一個其它取代基。例如， R_2 可為經基或-OCOR₃₁，其中 R_{31} 選自如下一組



而Z是烷基、經基、烷氧基、鹵素或三氟甲基。 R_{9a} 可以是氫且 R_9 可以是氫或經基， R_{10a} 可為氫且 R_{10} 可為乙醯氧基或其它醯氧基，或 R_{10} 及 R_{10a} 可為氧基， X_3 可以選自異丁烯基，異丙基，環丙基，正丁基，第三丁基，環丁基，戊基，環己基，呋喃基，噻吩基，吡啶基或其經取代衍生物， X_5 可以是-COX₁₀或-COOX₁₀，而 X_{10} 可以選自呋喃基，噻吩基，烷基取代的呋喃基或噻吩基，吡啶基，第三、異或正丁基，乙基，異或正丙基，環丙基，環己基，烯丙基，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 $-NHEt$ 。

具有通式3的紫杉烷可藉β-內醯胺與具有紫杉烷三環或四環核和C-13金屬氧化物取代基的醇鹽反應，生成在C-13上有一個β-醯胺酯取代基的化合物而獲得。該β-

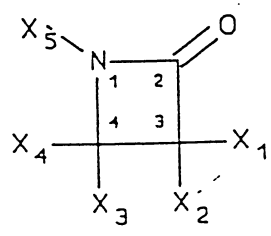
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (9)

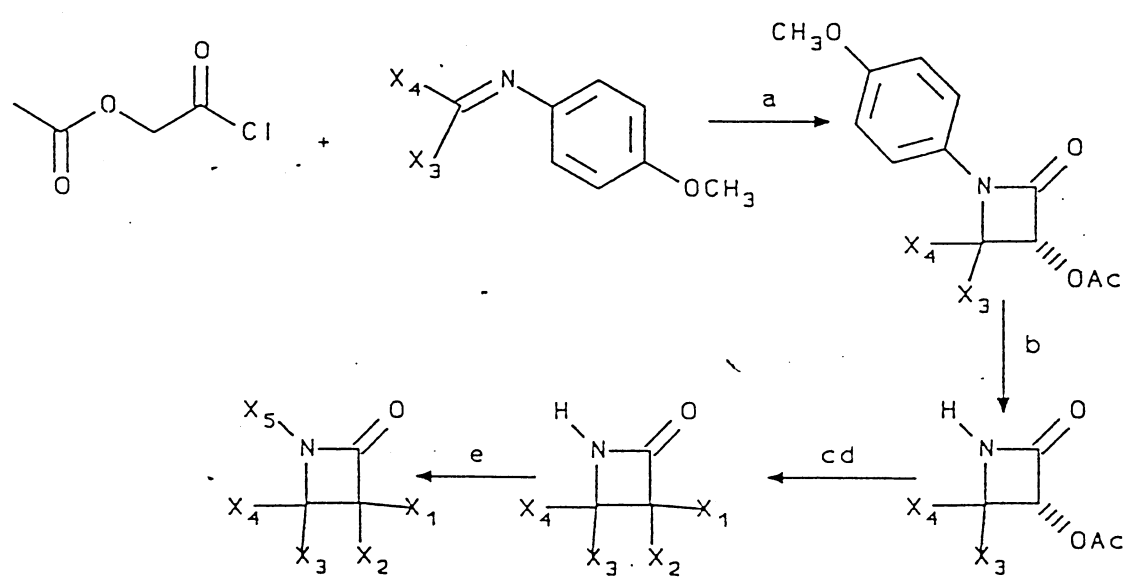
內 醯 胺 具 下 列 結 構 式：



式 中 $X_1 - X_5$ 如 上 定 義。

該 β - 內 醯 胺 可 從 容 易 得 到 的 材 料，依 下 流 程 A 和 B 中
所 說 明 而 製 備：

流 程 A



經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

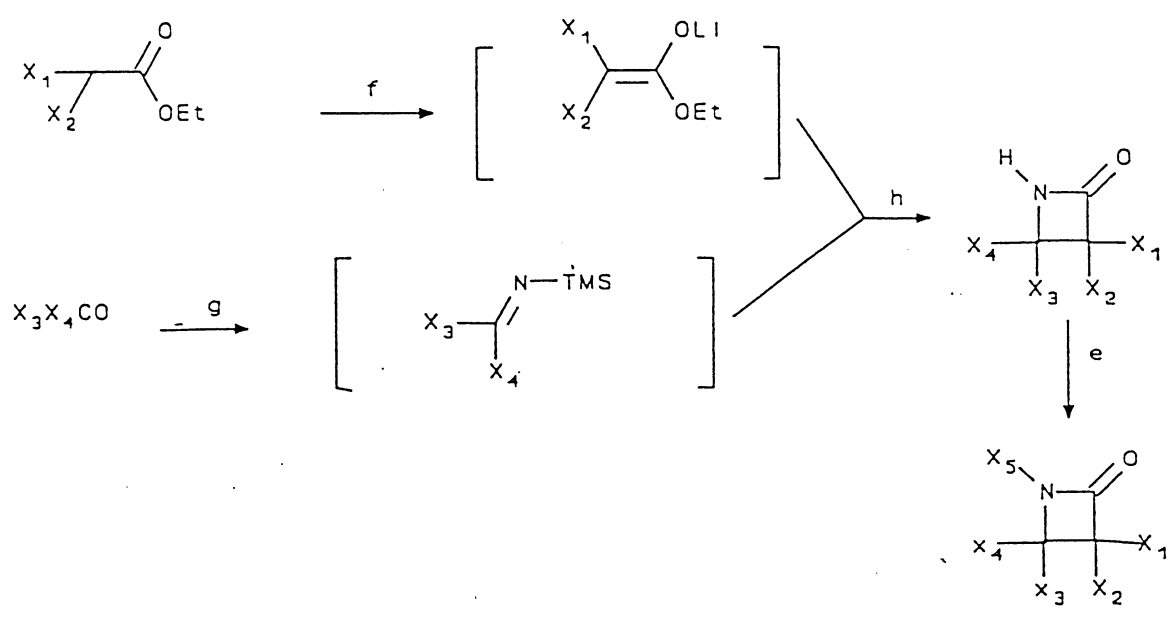
裝

訂

線

五、發明說明 (10)

流程 B



試劑：(a) 三乙胺，CH₂Cl₂，25℃，18小時；(b) 4 當量硝酸鉍高鉀，CH₃CN，-10℃，10分鐘；(c) KOH，THF，H₂O，0℃，30分鐘，或吡咯啉，吡啶，25℃，3 小時；(d) TESCl，吡啶，25℃，30分鐘或 2-甲氧基丙烯甲磺酸(催化劑)，THF，0℃，2 小時；(e) 正丁基鋰，THF，-78℃，30分鐘；和一種醯氯或氯甲酸酯(X₅=-COX₁₀)，磺醯氯(X₅=-COSX₁₀)或異氰酸酯(X₅=-CONX₈X₁₀)；(f) 二異丙基胺化鋰，THF，-78℃～-50℃；(g) 六甲基二矽氮化鋰，THF，-78℃～0℃；(h) THF，-78℃～25℃，12小時。

起始原料是容易得到的。在流程 A 中，α-乙醯氧基乙醯氯是從乙醇酸製備的，而在一種三級胺存在下與從醛和對甲氧基苯胺製備的亞胺發生環化縮合，產生 1-對甲氧基

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (11)

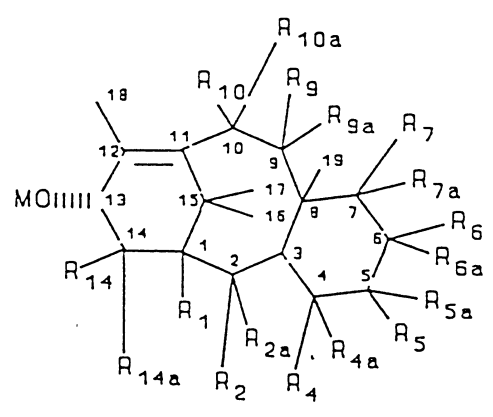
苯基-3-醯氧基-4-芳基氮雜環丁-2-酮。對甲氧基苯基可容易地通過用硝酸銨高鉀氧化而脫除，而醯氧基可以在對本門技術有經驗的人員所熟悉的標準條件下水解，提供3-羥基-4-芳基氮雜環丁-2-酮。在流程B中， α -(三乙基矽烷基氧基)乙酸乙酯可容易地由乙醇酸製備。

在流程A和B中， X_1 最好是 $-OX_2$ 而 X_2 是羥基保護基。2-甲氧基丙基("NOP")、1-乙氧基乙基("EE")等保護基較好，但各種各樣的其它標準保護基如三乙基矽烷基或三烷基(或芳基)矽烷基也可以使用。如以上所指出，進一步的羥基保護基及其合成可以參閱"Protective groups in Organic Synthesis", T. W. Greene, John Wiley & Sons, 1981。

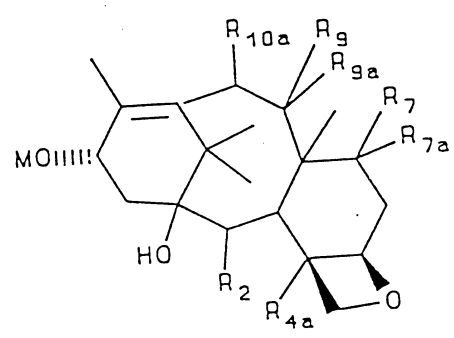
外消旋的 β -內醯胺可以先離析純對映體，然後以再重結晶保護對應的2-甲氧基-2-(三氟甲基)苯基乙酸酯。然而，下文所述的、帶有 β -醯胺酯側鏈的反應具有高度非對映選擇性的優點，因而允許使用側鏈前體物的外消旋混合物。

具有三環或四環紫杉烷核和C-13金屬氧化物或銨氧化物取代基的醇鹽有如下結構式：

五、發明說明 (12)



式中 R₁-R_{14a} 如上所定義，M 包含銨或是一種任意選自 IA 族、IIA 族和過度金屬的金屬，且較好是 Li，Mg，Na，K 或 Ti。最好的是，這種醇鹽具有四環紫杉烷核並對應於如下結構式：



式中 M、R₂、R_{4a}、R₇、R_{7a}、R₉、R_{9a}、R₁₀ 和 R_{10a} 的定義如上。

此類醇鹽可以通過使一種具有紫杉烷核和 C-13 羟基的醇在適當的溶劑中與有機金屬化合物反應來製備。最好的是，該醇是一種受保護的漿果赤霉素 III，明細言之，是 7-O-三乙基矽烷基漿果赤霉素 III (這可以通過 Greene 等人在 JACS 110: 5917 (1988) 中所述的方法或通過其它路徑得到) 或 7,10-雙 (O-三乙基矽烷基) 漿果赤霉素 III。

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

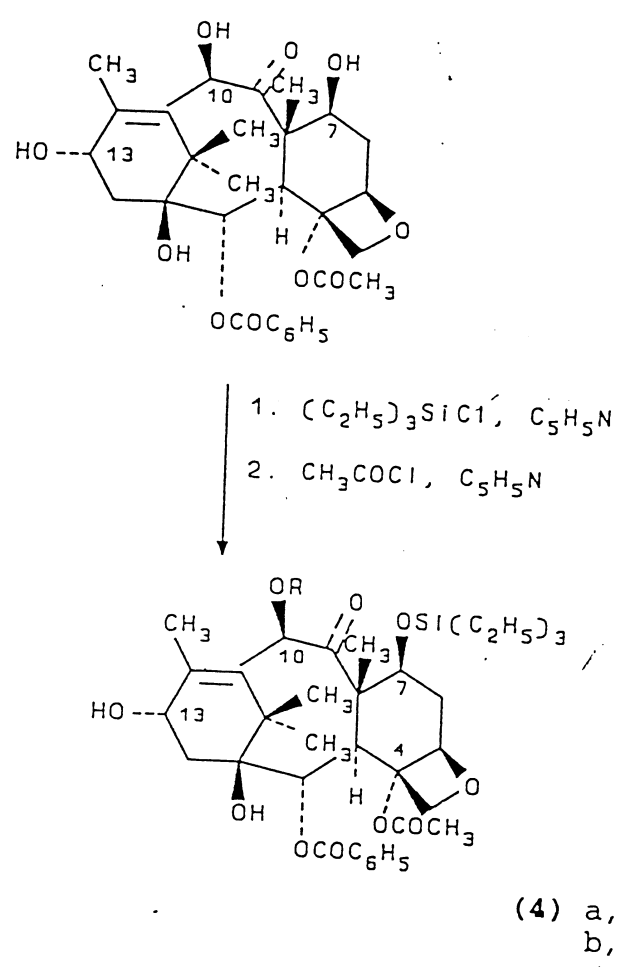
裝

訂

線

五、發明說明 (3)

如 Greene 等人所報導，10- 脫乙酰基漿果赤霉素 III 按照以下反應流程轉化成 7-O-三乙基矽烷基-10-脫乙酰基漿果赤霉素 III：



依所稱之最適宜化條件的情況下，10- 脫乙酰基漿果赤霉素 III 與 20 當量 $(C_2H_5)_3SiCl$ 在 50 ml 吡啶 / mmol 10-脫乙酰基漿果赤霉素 III 的存在下，在 23℃，氬氣下反應 20 小時，得到 7-三乙基矽烷基-10-脫乙酰基漿果赤霉素 III (4a) 作為一種反應產物，純化後的產率為 84 - 86%。然後，此種反應產物可以任選地用 5 當量 CH_3COCl 和 25 ml 吡

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

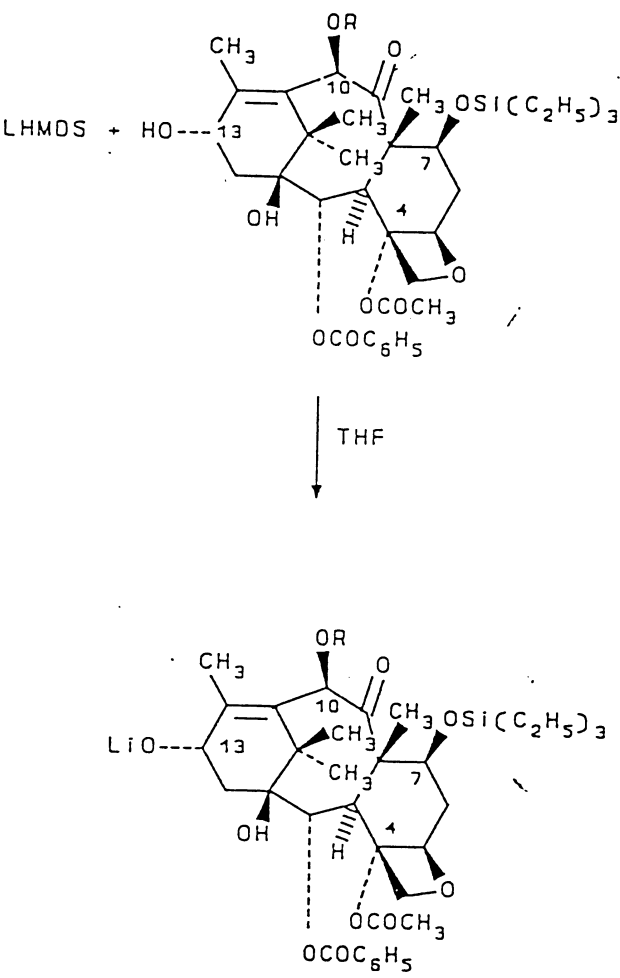
訂

錄

五、發明說明 (4)

啖 / mmol 4a在0℃，氬氣下醃化48小時，得到86%產率的7-0-三乙基矽烷基漿果赤霉素III (4b)。Greene等人，JACS 110, 5917-5918 (1988)。

7-經保護的漿果赤霉素III (4b)與一種有機金屬化合物如LHMDS在一種溶劑如四氫呋(THF)中反應，生成金屬醇鹽13-0-鋰-7-0-三乙基矽烷基漿果赤霉素III，如以下反應流程所示：



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

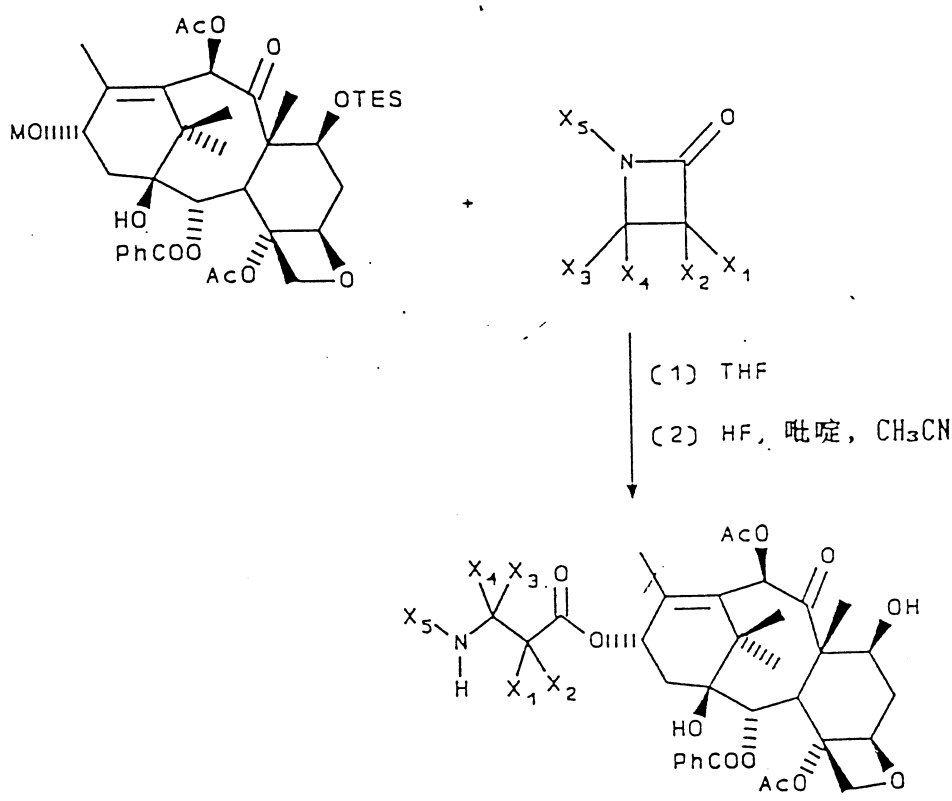
裝

訂

線

五、發明說明 (5)

如以下反應流程所示，13-O-鋰-7-O-三乙基矽烷基漿果赤霉素 III 與一種 β -內醯胺反應，其中 X_1 較好是 $-OX_5$ (X_5 是羥基保護基) 且 X_2-X_5 的定義同上，得到一種中間產物，其中 C-7 和 C-2' 羥基均受保護。然後，這些保護基在溫和條件下水解，以便不干擾酯鍵，或紫杉烷取代基。



醇轉化成醇鹽以及紫杉烷衍生物的最終合成，均可在同一反應器中進行。最好 β -內醯胺是在醇鹽反應器中生成後添加到該反應器中。

本發明的式 3 的化合物可用於抑制動物 (包括人類) 體中的腫瘤生長，較好以一種醫藥組合物的形式給藥，該組合物含有一有效抗腫瘤數量的本發明化合物並與醫藥學上可

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

錄

五、發明說明 (6)

接受的載體或稀釋劑結合。

本文中的抗腫瘤組合物可以以任何一種適合於預期用途的適當形式配製；例如，經口的、非經腸的或局部的給藥。非經腸給藥的實例是肌內、靜脈內、腹膜內、經直腸和經皮下的給藥。

稀釋劑或載體成分不應使抗腫瘤化合物的療效降低。

適合於經使用的劑量形式包括片劑、可分散粉劑、顆粒劑、膠囊劑、懸浮液劑、糖漿劑和酏劑。片劑的惰性稀釋劑和載體包括諸如碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖和滑石。片劑也可以含有造粒劑和崩解劑如澱粉和藻酸，粘合劑如澱粉、明膠和阿拉伯膠，以及潤滑劑如硬脂酸鎂、硬脂酸和滑石。片劑可以是無包衣的也可以用任何已知技術包衣；以便諸如延緩崩解和吸收。可用於膠囊劑中的惰性稀釋劑和載體包括諸如碳酸鈣、磷酸鈣和高嶺土。懸浮劑、糖漿劑和酏劑可以含有慣用賦形劑，例如，甲基纖維素、西黃蓍膠、藻酸鈉；潤濕劑，如卵磷脂和硬脂酸聚氧乙烯酯；和防腐劑，如對羥基苯甲酸乙酯。

適用於非經腸給藥的劑量形式包括溶液、懸浮液、分散液、乳液等。彼也可以製成可在立即使用前溶解或懸浮於無菌可注射介質中的無菌固體組合物形式。彼可以含有本技術中已知的懸浮劑或分散劑。

式(3)化合物的水溶性可以通過C2'和/或C7取代基的改良加以提高。例如，在以下情況下水溶性可以提高：

X_1 是 $-OX_6$ 且 R_{7a} 是 $-OR_{2s}$ ，而 X_6 和 R_{2s} 分別是氫或 $-COGCOR^1$ ，其中

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (7)

G 是伸乙基，伸丙基， $-CH=CH-$ ，1,2-環己烷，或
1,2-伸苯基；

$R^1 = OH$ 鹼， NR^2R^3 ， OR^3 ， SR^3 ， $OCH_2CONR^4R^5$ ， OH ；

$R^2 =$ 氫，甲基；

$R^3 = (CH_2)_nNR^6R^7$ ； $(CH_2)_nN^{\oplus}R^6R^7R^8X^{\ominus}$ ；

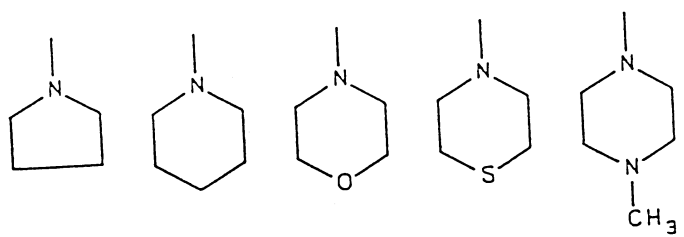
$n = 1$ 至 3

$R^4 =$ 氫，含有 1 至 4 碳的低碳烷基

$R^5 =$ 氫，含有 1 至 4 碳的低碳烷基，苄基，羥乙基，
 CH_2CO_2H ，二甲胺基乙基；

$R^6R^7 =$ 含有 1 或 2 碳的低碳烷基，苄基或 R^6 和

R^7 與 NR^6R^7 中的氮原子一起形成以下的環



$R^8 =$ 含有 1 或 2 碳的低碳烷基，苄基

$X^{\ominus} =$ 鹵根

鹼 = NH_3 ， $(HOC_2H_4)_3N$ ， $N(CH_3)_3$ ， $CH_3N(C_2H_4OH)_2$ ，
 $NH_2(CH_2)_6NH_2$ ，N-甲基還原葡萄糖胺， $NaOH$ ， KOH 。

其中 X_1 或 X_2 為 $-COGCOR^1$ 的化合物的製備見 Haugwitz 美國
專利 4,942,184，該專利列入本文供參考。

此外，在以下情況下也可以提高溶解度，當 X_1 是 $-OX_6$ 且
 X_6 是一個具有式 $-COCX=CHX$ 或 $-COX-CHX-CHX-SO_2O-M$ 的基

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (18)

團，式中 X 是氫、烷基或芳基，M 是氫、鹵金屬或胺基，見 Kingston 等人美國專利 No. 5,059,699 (列入本文供參考)。

具有可供選擇的 C9 取代基的紫杉烷可以通過選擇還原 C9 酮取代基來製備，產生對應的 C9 β -羥基衍生物。還原劑較好是一種硼氫化物，最好是硼氫化四丁銨 (Bu_4NBH_4) 或硼氫化三乙醯氧。

如反應流程 1 中所說明的，漿果赤霉素 III 與 Bu_4NBH_4 在二氯甲烷中的反應產生 9-脫氧-9 β -羥基漿果赤霉素 III 5。在 C7 羥基用三乙基矽烷基保護基保護後，可諸如把適當的鏈連接到 7-保護的-9 β -羥基衍生物 6 上，如本文中其它部分所述。因此，脫除留下的保護基就得到 C13 側鏈的 9 β -羥基脫氧紫杉醇或其它 9 β -羥基四環紫杉烷。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

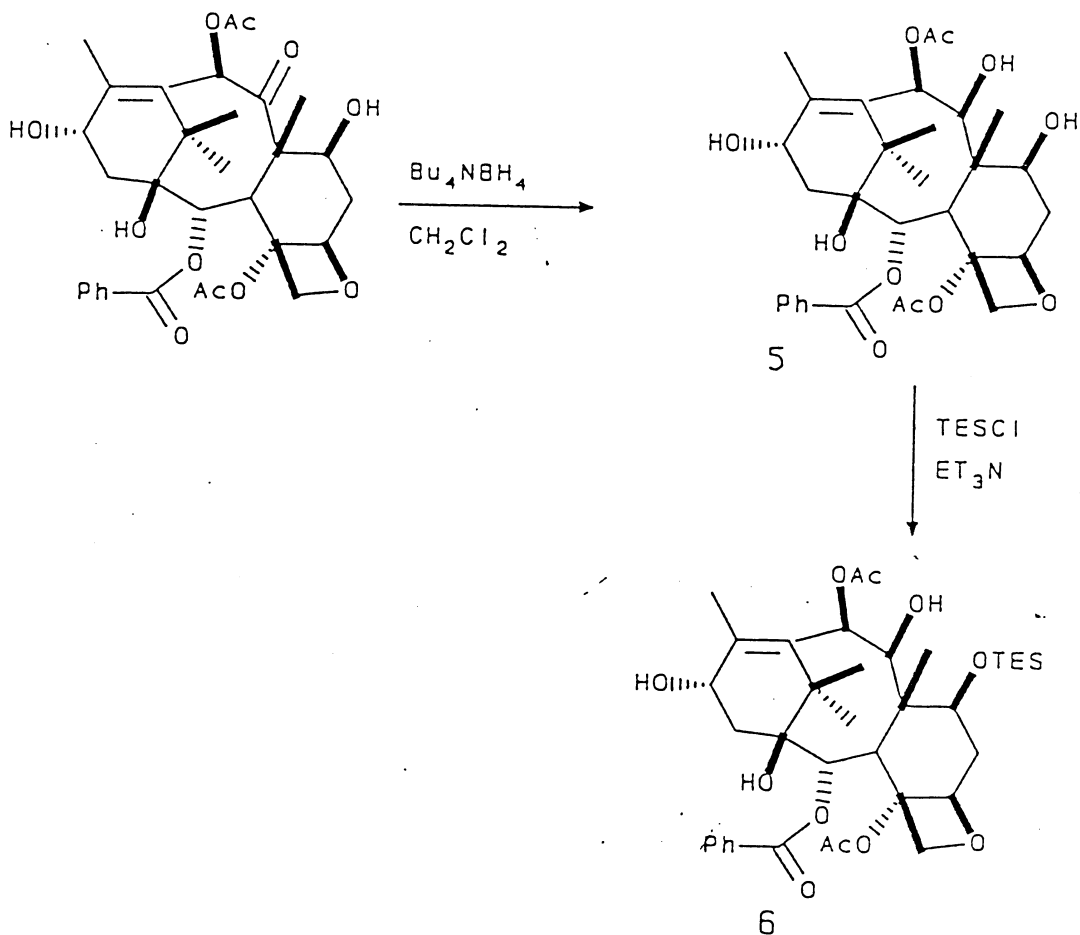
裝

訂

線

五、發明說明 (19)

反應流程 1



此外，7-保護的-9 β -羟基衍生物6的C13羟基也可以用三甲基矽烷基或其它能像反應流程2中所說明的那樣相對於C7羟基保護基選擇性脫除的保護基來保護，以便能進一步選擇性處置紫杉烷的各種取代基。例如，7,13-保護的-9 β -羟基衍生物7與KH的反應引起乙酸酯基由C10轉移到C9，而使羟基由C9轉移到C10，因而產生-10脫乙酰基衍生物8。10-脫乙酰基衍生物8的C10羟基用三乙基矽烷基保護產生了衍生物9。衍生物9上C13羟基保護基團的選

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (20)

擇性脫除產生了衍生物 10，它可以依上所述連接一個適當側鏈。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

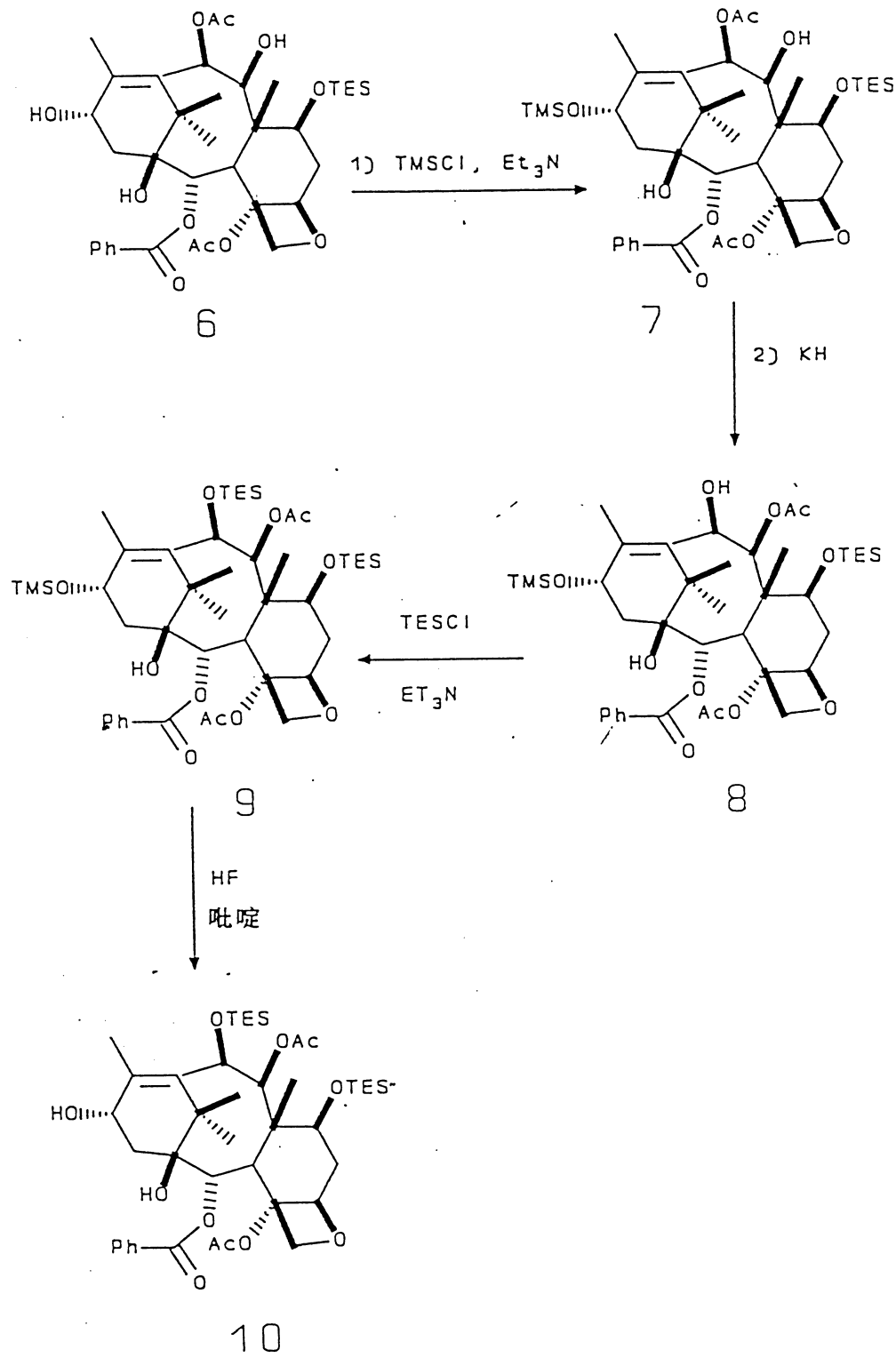
裝

訂

線

五、發明說明 (2)

反應流程 2



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

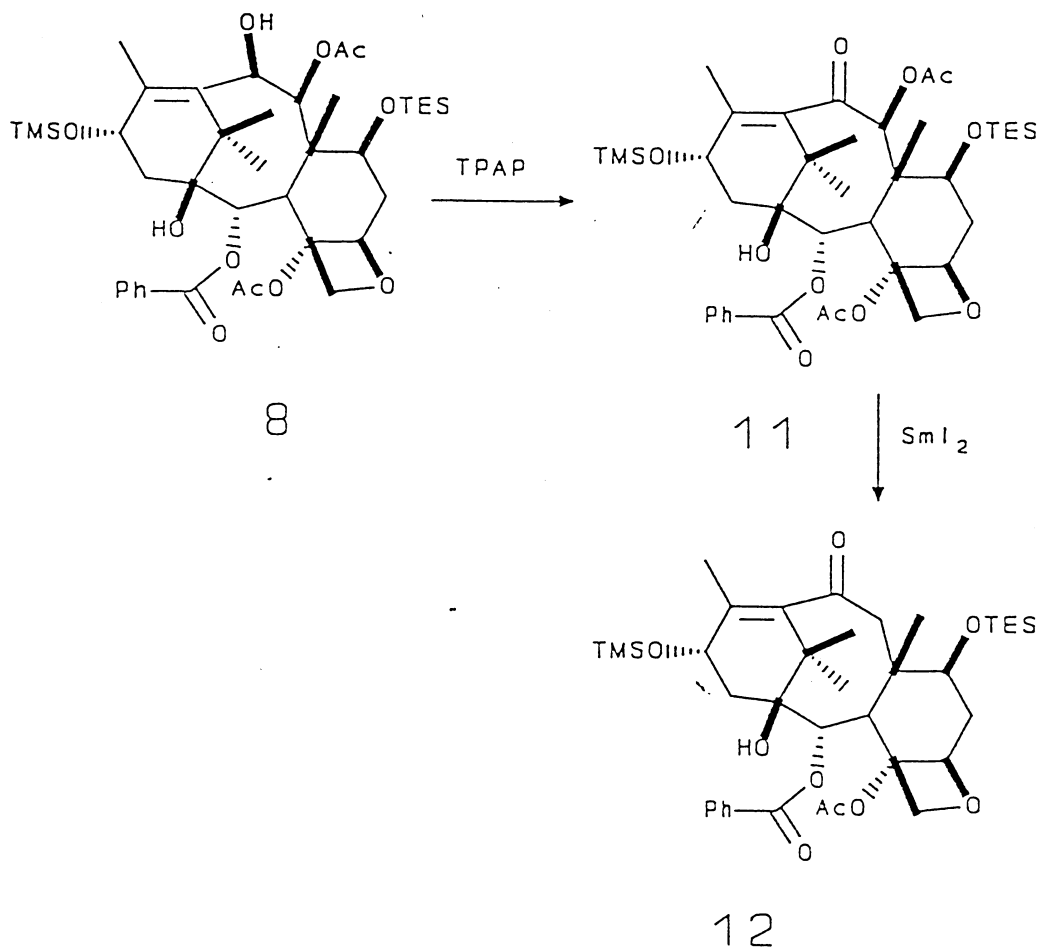
錄

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (72)

如反應流程3中所示，10-氧代衍生物11可以通過10-脫乙醯基衍生物8的氧化來提供。之後，C13 羥基保護基可以選擇性脫除，然後按以上所述連接一個側鏈，產生有C13 側鏈的9-乙醯氧基-10-氧代紫杉醇或其它9-乙醯氧基-10-氧代四環紫杉烷。此外，C9乙酸酯基可以通過用一種還原劑如二碘化鈔還原10-氧代衍生物11來選擇性脫除，產生9-脫氧-10-氧代衍生物12，其C13 羥基保護基可以選擇性脫除，隨後依以上所述連接一個側鏈，產生有C13 側鏈的9-脫氧-10-氧代紫杉醇或其它9-脫氧-10-氧代四環紫杉烷。

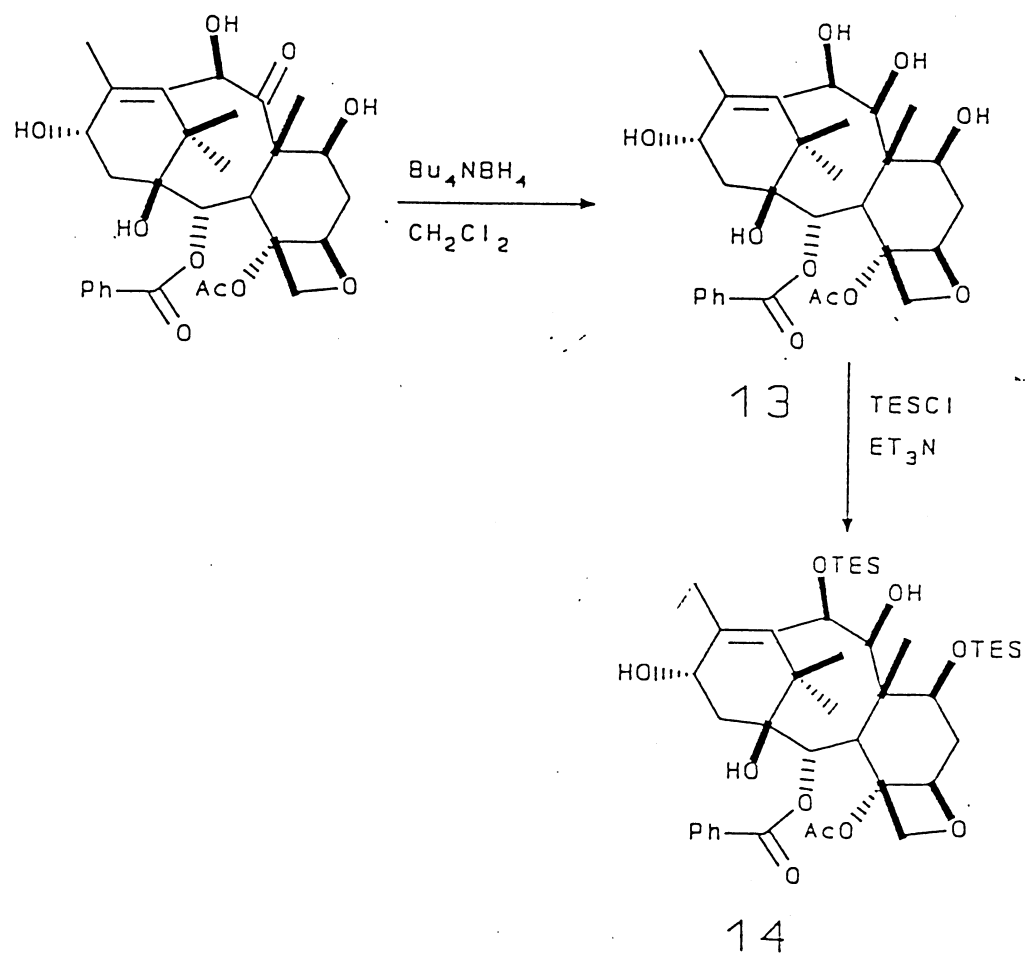
反應流程3



五、發明說明 (3)

反應流程 4 說明 10-DAB 還原生成五元醇 13 的反應。之後，可以用三乙基矽烷基或另一種保護基選擇性地保護戊醇 13 的 C7 和 C10 羥基，以產生可以按如上所述或在四環取代基進一步改良後再連接一個 C13 側鏈的三元醇 14。

反應流程 4



有 C9 和 / 或 C10 醯氧基取代基而沒有乙酸酯的紫杉烷可以使用 10-DAB 作為流程 5 中所說明的原料來製備。

10-DAB 與三乙基矽烷基氯在吡啶中的反應產生了 7-保護的 10-DAB15。然後，7-保護的 10-DAB15 的 C10 羥基取代基可

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

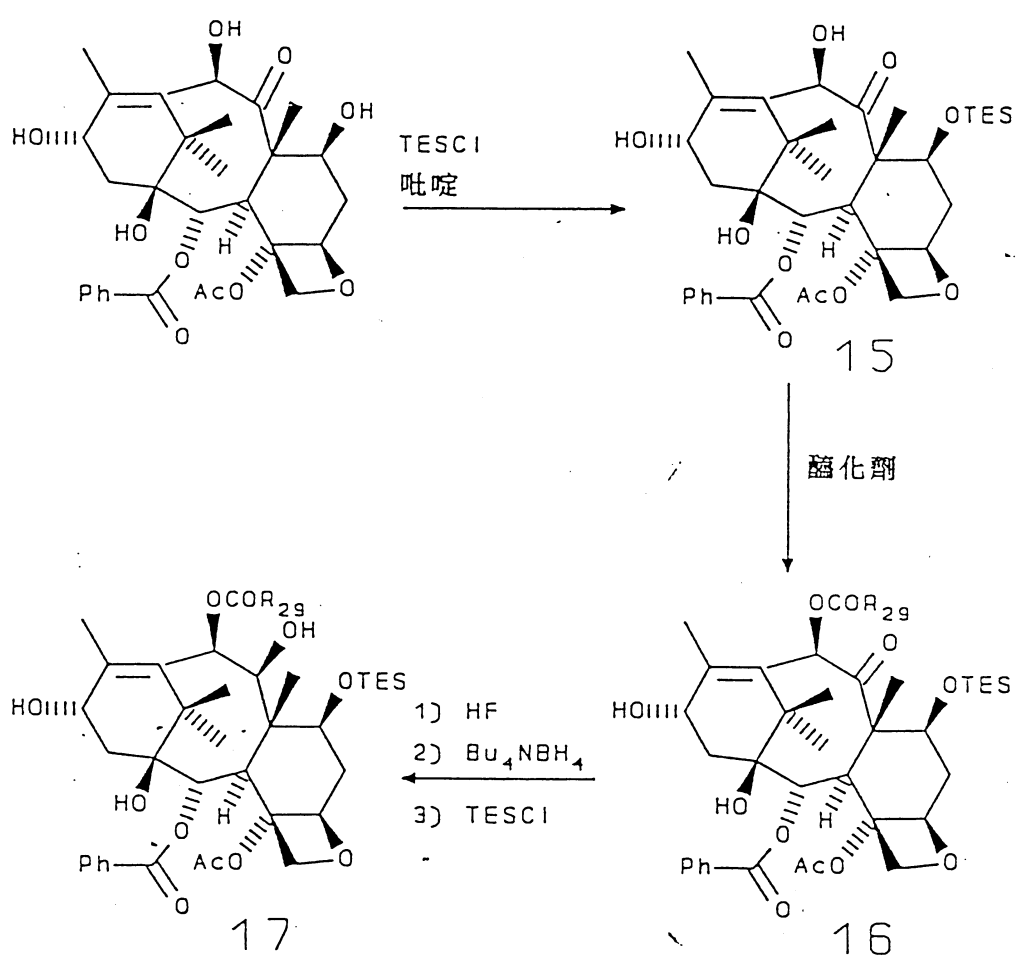
訂

線

五、發明說明 (24)

以容易地用任可一種標準醯化劑進行醯化，產生具有新 C10 醯氧取代基的衍生物 16。衍生物 16 的 C9 酮取代基的選擇性還原產生 9β-羥基衍生物 17，後者可以連接 C13 側鏈。此外，還可以如以上反應流程 2 中所述那樣使 C10 和 C9 基發生轉移。

反應流程 5



具有選擇性 C2 和 / 或 C4 酯的紫杉烷可以使用漿果赤霉素 III 和 10-DAB 作為起始材料來製備。漿果赤霉素 III 的 C2 和 / 或 C4 酯和 10-DAB 可以利用還原劑如 LAH 或 Red-Al 選

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(✓)

擇性地還原成對應的醇，之後，新酯可以利用標準酯化劑如酸酐和酯氯與一種胺如吡啶、三乙胺、DMAP或二異丙基·乙基胺組合進行取代。此外，C2和 / 或 C4醇可以通過用一種適當的鹼如 LDA 處理該種醇而生成對應的醇鹽，然後用一種酯化劑如酯氯處理而轉化成新的 C2和 / 或 C4酯。

在 C2和 / 或 C4上有不同取代基的漿果赤霉素 III 和 10-DAB類似物可以按照反應流程 6-10中所述製備。為了簡化描述，利用 10-DAB作為起始原料。然而，應理解，漿果赤霉素 III 衍生物或類似物可以同一系列反應（除 C10 羥基的保護外）產生，只需用漿果赤霉素 III 代表 10-DAB作為起始材料。在 C10 和至少一個其它位置例如 C1、C2、C4、C7、C9和 C13上有不同取代基的漿果赤霉素 III 和 10-DAB類似物的衍生物，也可以進行本文中所述的其它反應中的任何一種和技術熟練水平之內的任何其它反應來製備。

在反應流程 6 中，經保護的 10-DAB3 用氫化鋁鋰轉化成三醇 18。然後用 Cl_2CO 吡啶溶液，隨後用一種新核試劑（如格任亞試劑或烷基鋰試劑）處理，使三元醇 18轉化成對應的 C4酯。

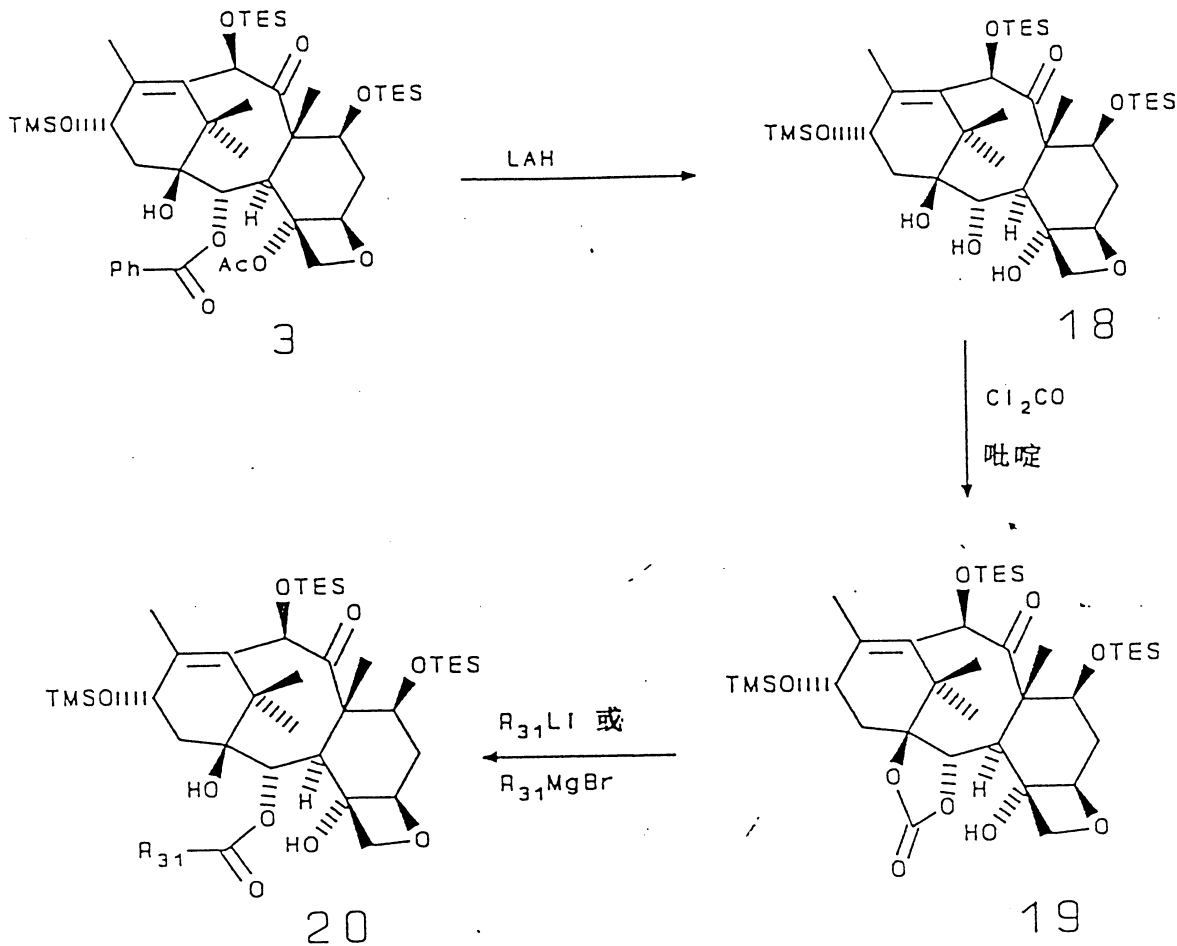
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

錄

五、發明說明 (76)

流程 6

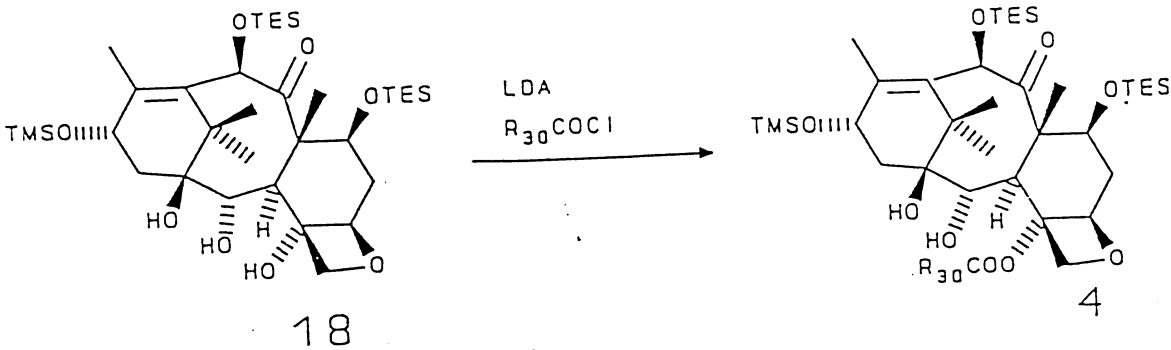


三元醇 18 用 LDA 脫質子隨後引進一種醯氯，能選擇性地給出 C4 酯。例如，當利用乙醯氯時，三元醇 18 就轉化成 1,2-二醇 4，如反應流程 7 中所述。

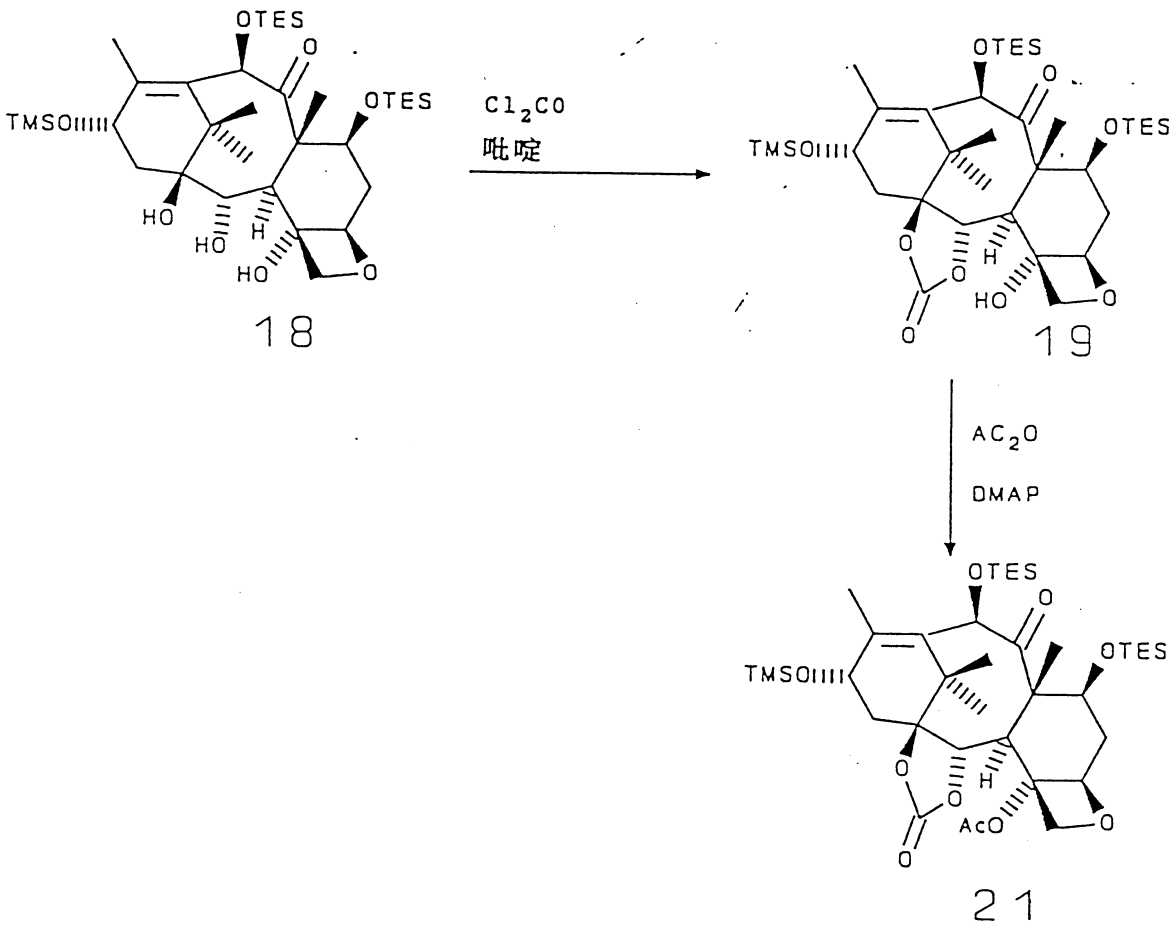
三元醇 18 也可以容易地轉化成，1,2-碳酸酯 19。碳酸酯 19 在強烈標準條件下的乙醯化能提供碳酸酯 21，如反應流程 8 中所述；烷基鋰或者格任亞試劑與碳酸酯 19 加成，提供在 C4 上有自由羥基的 C2 酯，如反應流程 6 中所述。

五、發明說明(27)

流程 7



流程 8



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

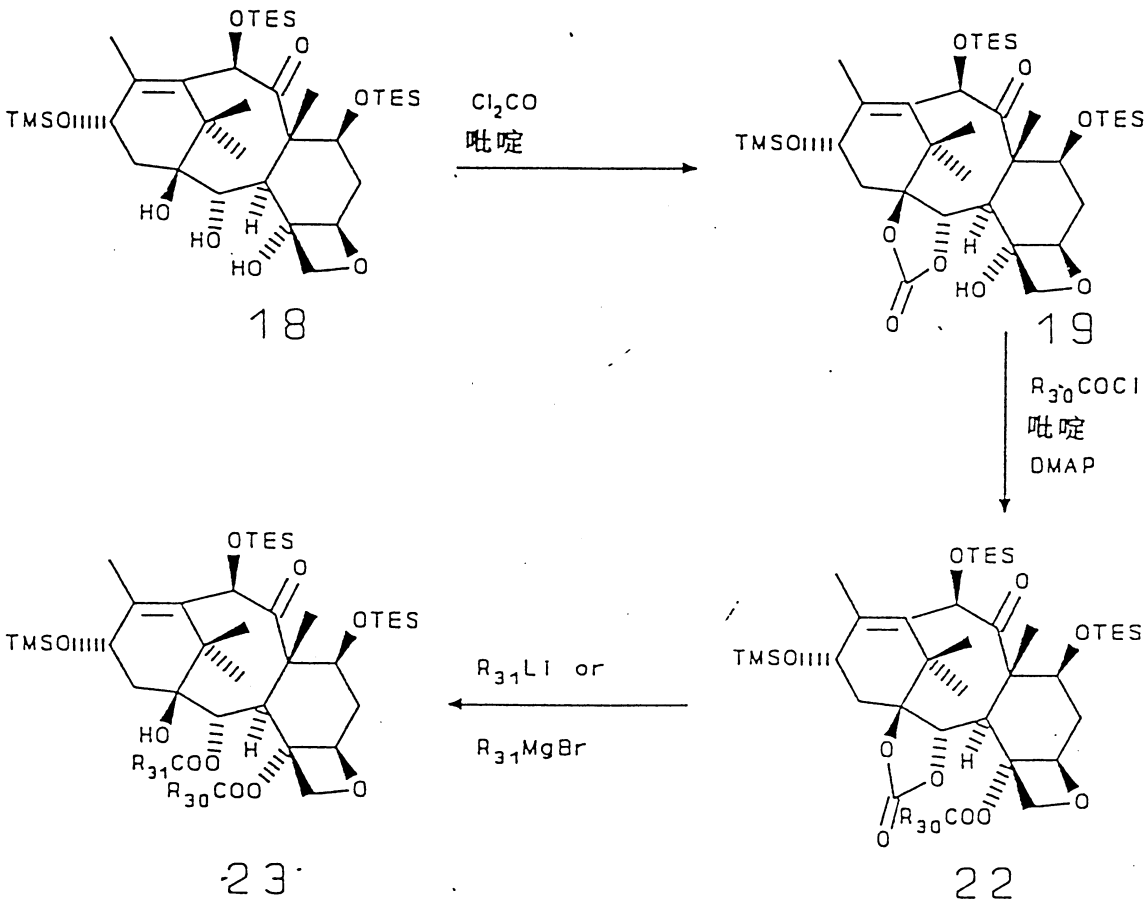
訂

錄

五、發明說明 (28)

如反應流程 9 中所述，其它 C4 取代基可按如下提供：使碳酸酯 19 與一種醯氯和一種三級胺反應、產生碳酸酯 22，然後與烷基鋰或格任亞試劑反應，提供在 C2 上有新取代基的 10-DAB 衍生物。

流程 9



此外，漿果赤霉毒素 III 也可以用作一種起始原料並按反應流程 10 中所示進行反應。在對 C7 和 C13 進行保護後，漿果赤霉毒素 III 用 LAH 還原，產生 1,2,4,10- 四元醇 24。四元醇 24 利用 Cl_2CO 和吡啶轉化成碳酸酯 25，而碳酸酯 25 再用一種醯氯和吡啶在 C10 上進行醯化而產生碳酸酯 26 (如

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

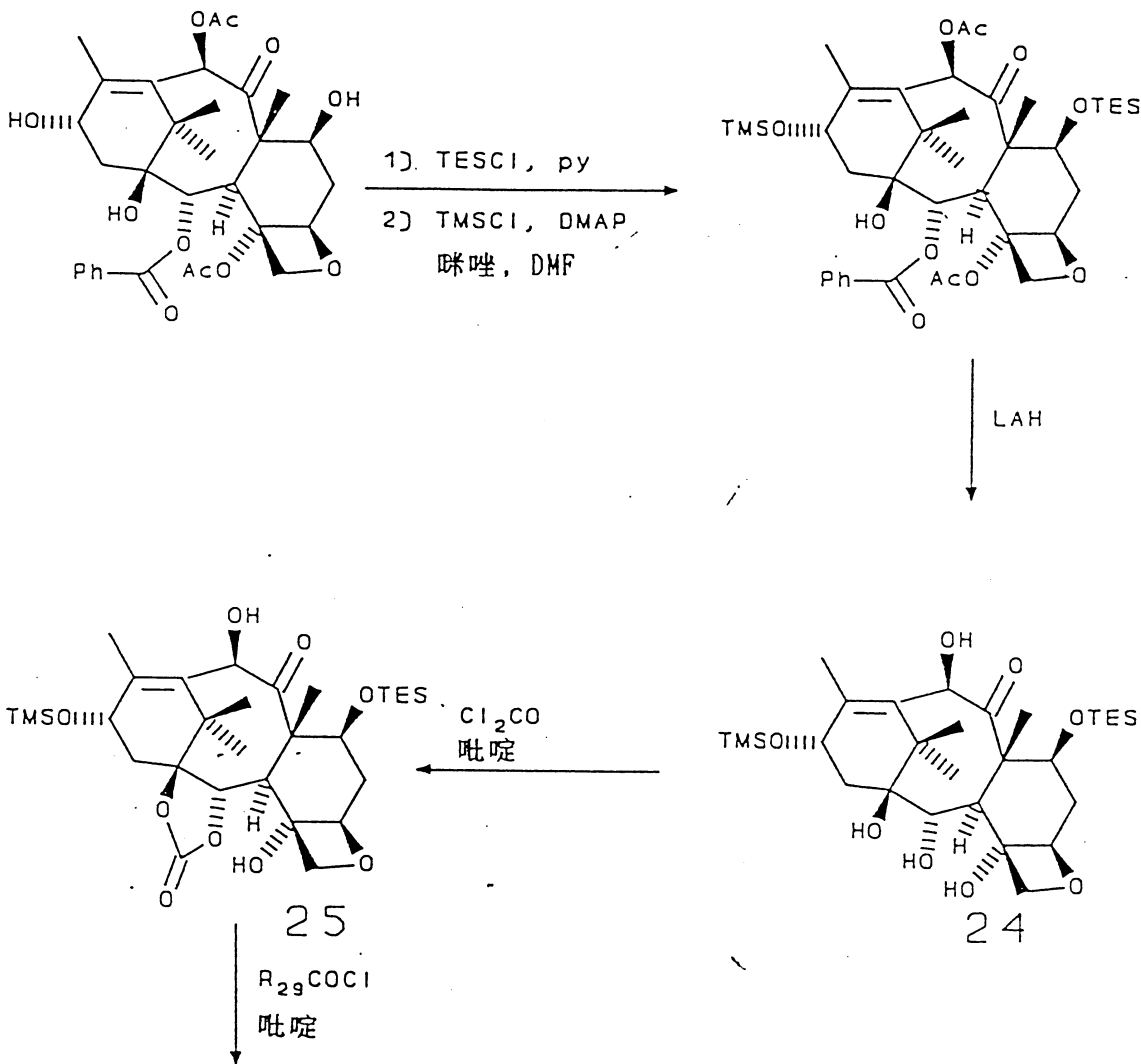
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(29)

所示)，也可以用乙酸酐和吡啶進行(未示出)。碳酸酯
26在強烈標準條件下的乙醯化提供碳酸酯27，然後與烷基
鋰反應，提供在C2和C10有新取代基的漿果赤霉素III衍
生物。

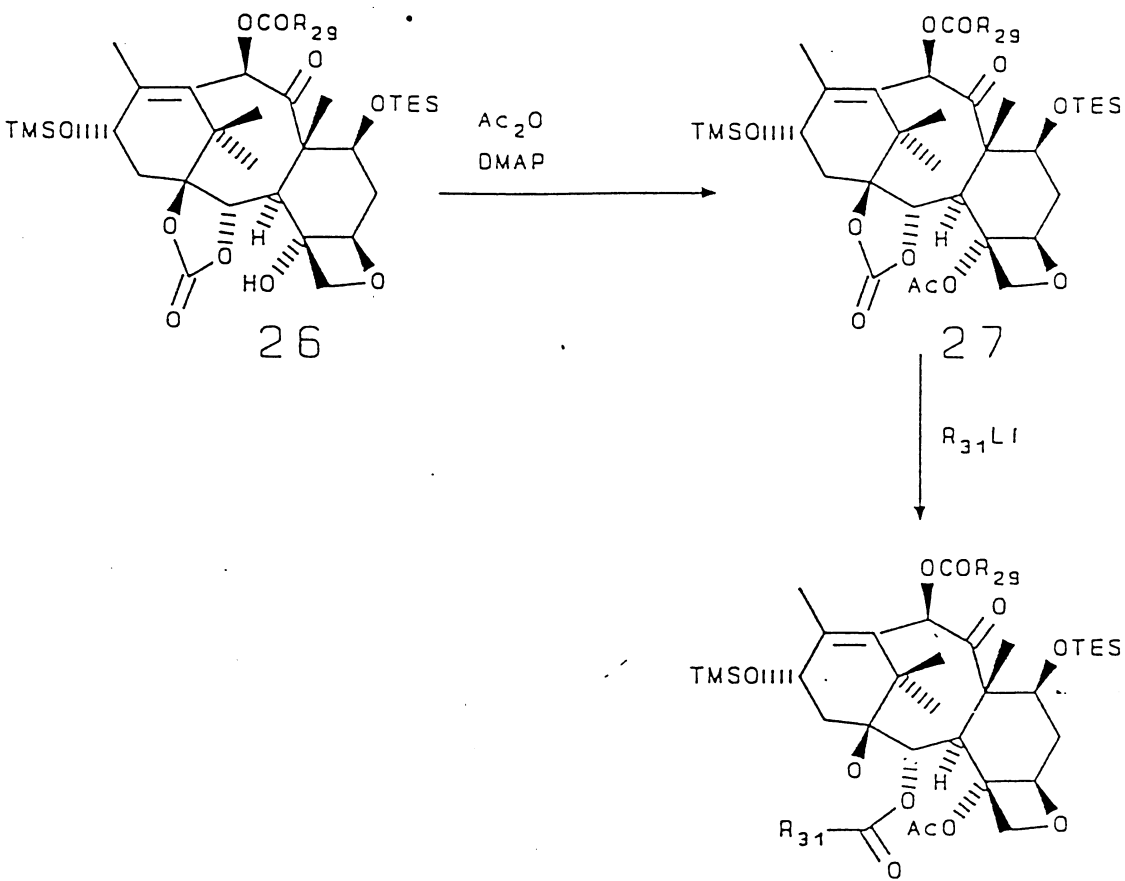
反應流程10



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(30)

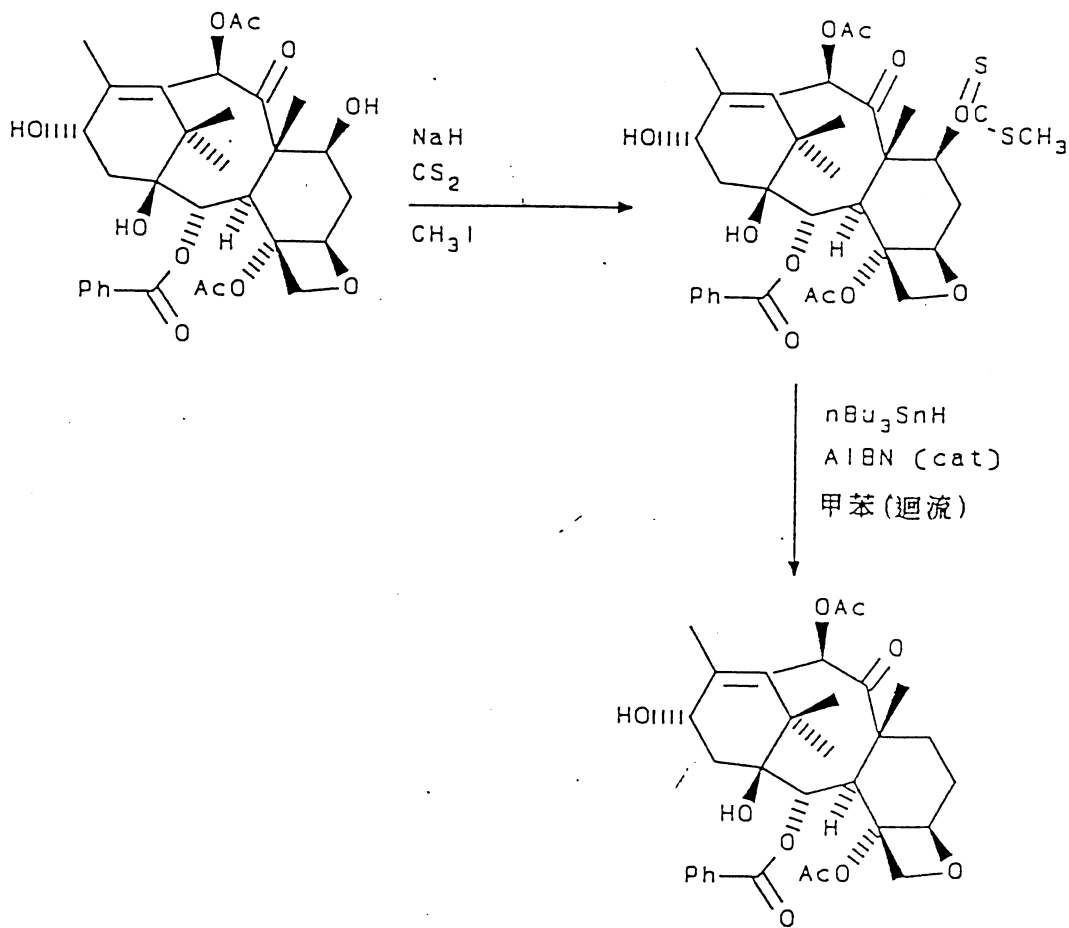


漿果赤霉素 III 的 10-脫乙醯氧基衍生物和 10-DAB 的 10-脫氧衍生物可以通過使漿果赤霉素 III 或 10-DAB (或它們的衍生物) 與二碘化鋨反應來製備。有 C10 離去基的四環紫杉烷與二碘化鋨之間的反應可以在 0℃ 在一種溶劑如四氫呋喃中進行。有益的是，二碘化鋨能選擇性地抽取 C10 離去基；四環核上的 C13 側鏈和其它取代基仍不受影響。之後，可以使 C9 酮取代基還原，以按本文中其它部分所述提供對應的 9-脫氧-9β-羟基-10-脫乙醯氧基或 10-脫氧衍生物。

C7 二氫經取代的紫杉烷可以按反應流程 11 所述製備。

五、發明說明 (3)

反應流程 11



有 C7 醯氧基取代基的紫杉烷可以按反應流程 12 中所述那樣製備，7,13-保護的 10-氧代衍生物 11 以選擇性脫除 C13 保護基並用一種金屬如鋰代替它而轉化成其對應 C13 醇鹽。之後，這種醇鹽與一種 β -內醯胺或其它側鏈前體物反應。隨後 C7 保護基的水解引起 C7 經基取代基轉移到 C10，C10 氧代取代基轉移到 C9，而 C9 醯氧基取代基轉移到 C7。

反應流程圖 12

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

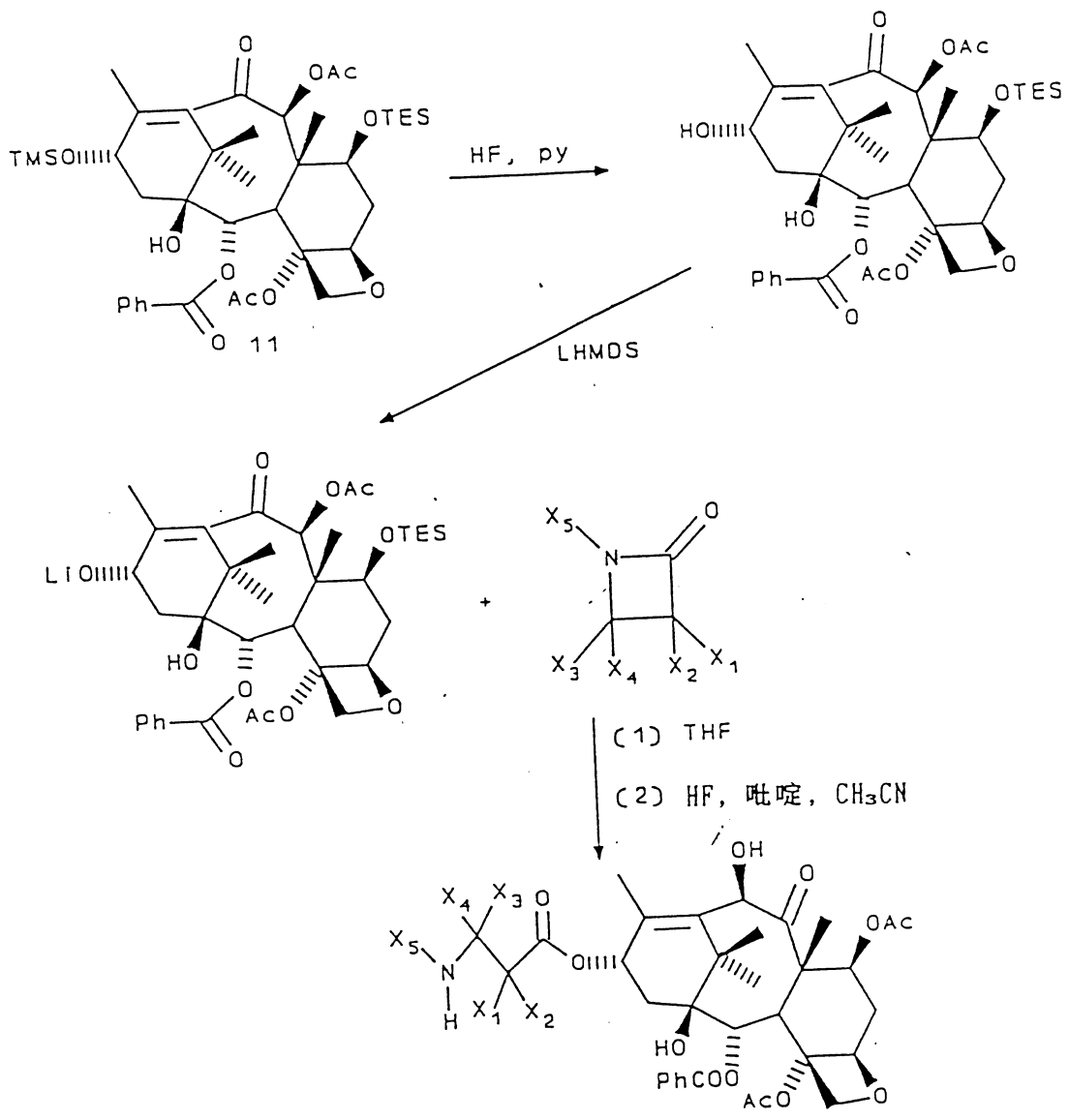
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (3)



種類繁多的三環紫杉烷是天然存在的，而且以類似於本文中所述的 操作，可以使一個適當的側鏈連接到這些物質的 C13 氧上。此外，如反應流程 13 中所示，7-O-三乙基矽烷基槲果赤霉素 III 可以經由在二氯甲烷溶液中四氟硼酸三甲基氧鎗的作用而轉化成一種三環紫杉烷。然後，此產品二醇與四乙酸鉛反應，提供對應的 C4 酮。

反應流程 13

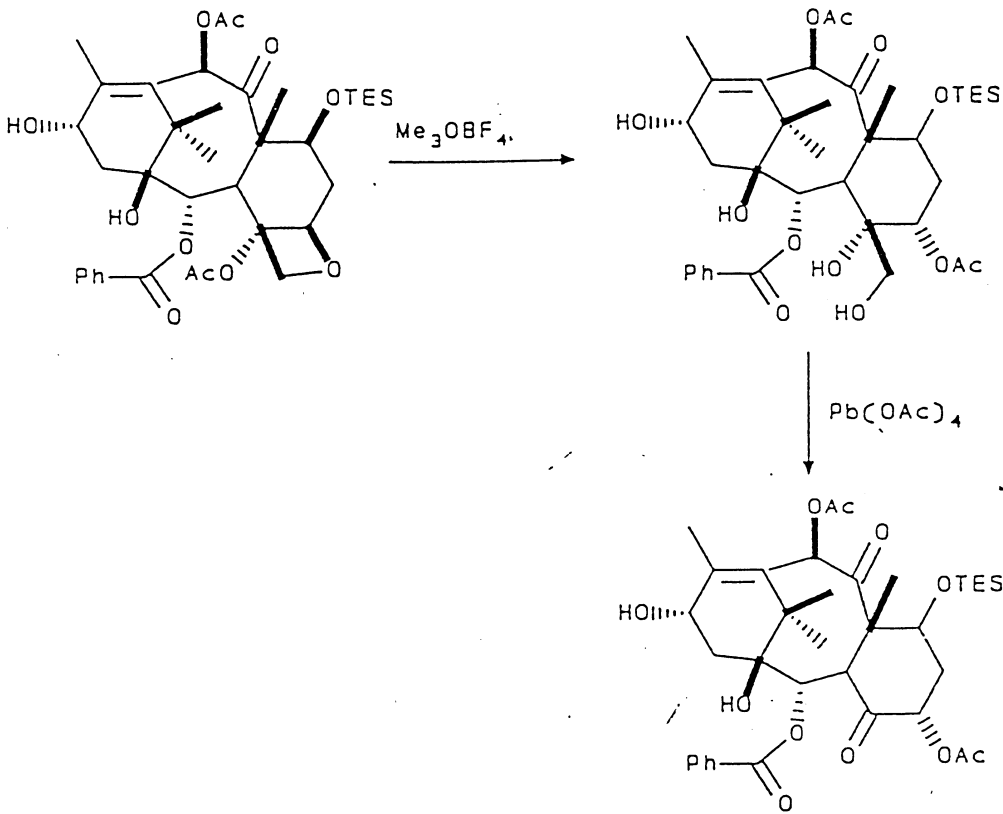
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (33)



最近，已在針葉的萃取物中發現一種經基化的紫杉烷
(14-經基-10-脫乙醯基漿果赤霉素 III) (C&EN p. 36-37,
1993年4月12日)。具有以上所述各種C2，C4等官能基的
這種經基化紫杉烷的衍生物也可以利用這種經基化紫杉烷
來製備。此外，C14 經基與10-DAB的C1經基一起，可以按
C&EN中所述轉化成一種1,2-碳酸酯，也可以按本文中其它
部分有關C2、C4、C7、C9、C10 和C13 取代基的描述，把
它轉化成各種各樣的酯或其它官能基。

以下實例旨在對本發明做更充分說明。

實例 1

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

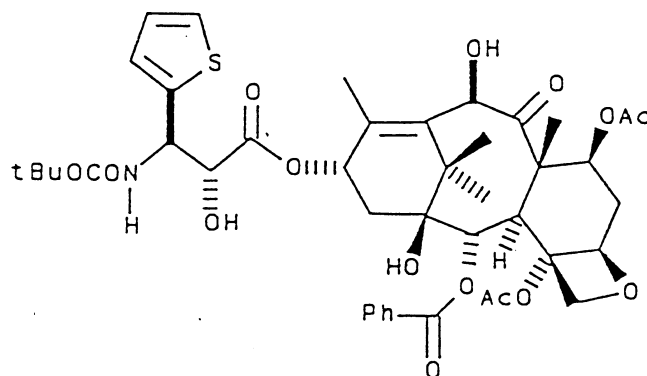
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(34)



(69-3)

3'-脫苯基-3'-(2-噻吩基)-N-脫苯甲醯基-N-(第三丁氧羰基)-7-O-乙醯基-10-脫乙醯基紫杉醇的製備。

在 -45°C ，向7-O-三乙矽烷基-9-脫氧基-9 β -乙醯氧基-10-脫乙醯氧基-10-酮漿果赤霉素(III)(33.2毫克，0.047毫莫耳)於0.5毫升THF的溶液中滴加0.05毫升0.98 M $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ 於己烷的溶液。在 -45°C 保持0.5小時後，將順-1-第三丁氧羰基-3-三乙矽烷基-4-(2-噻吩基)氮雜環丁-2-酮(54.2毫克，0.141毫莫耳)於0.5毫升THF的溶液滴加至該混合物中。溫熱溶液至 0°C ，在此溫度下保持1小時後加入1毫升10%乙酸於四氫呋喃溶液。將混合物分配於飽和 NaHCO_3 水溶液和60/40乙酸乙酯/己烷之間。有機層蒸發後殘餘物用矽膠過濾純化得到46.5毫克含有(2'R,3'S)-2',7-(雙)-O-三乙矽烷基-3'-脫苯基-3'-(2-噻吩基)-N-脫苯甲醯基-N-(第三丁氧羰基)-9-脫氧基-9 β -乙醯氧基-10-脫乙醯氧基-10-酮紫杉醇及少量(2'S,3'R)異構體的混合物。

在 0°C ，向46.5毫克(0.043毫莫耳)得自上述反應混合物

五、發明說明(35)

於 3.5 毫升乙腈和 0.15 毫升吡啶的溶液中加入 0.50 毫升 48% HF 水溶液。在 0℃ 攪拌該混合物 3 小時，然後在 25℃ 攪拌 13 小時，並分配於飽和的碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯之間。蒸發乙酸乙酯溶液後得到 32.7 毫克物料，其以驟層析純化並由甲醇 / 水再結晶得到 22.2 毫克 (61%) 3'-脫苯基-3'-(2-噻吩基)-N-脫苯甲醯基-N-(第三丁氧羰基)-7-0-乙醯基-10-脫乙醯基紫杉醇。

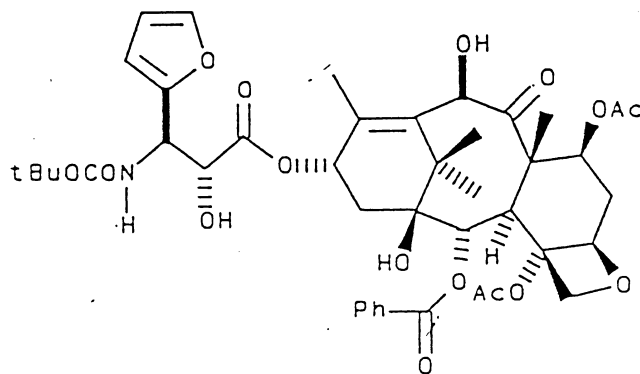
熔點 140.5-143℃； $[\alpha]^{25}_{Na} -58.6^{\circ}$ (c 0.00245, CHCl₃)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.11(d, J=6.9 Hz, 2H, 苯甲酸酯鄰位), 7.62(m, 1H, 苯甲酸酯間位), 7.51(m, 2H, 苯甲酸酯對位), 7.29(dd, J=5.5, 1.4 Hz, 1H, 噻吩基), 7.09(d, J=3.2 Hz, 1H, 噻吩基), 7.01(dd, J=3.7, 1.4 Hz, 1H, 噻吩基), 6.22(dd, J=8.3, 0.9 Hz, 1H, H13), 5.68(d, J=6.9 Hz, 1H, H2), 5.51(d, J=8.7 Hz, H), 5.45(dd, J=10.5, 7.3 Hz, 1H, H3'), 5.33(d, J=9.2 Hz, 1H, NH), 5.32(s, 1H, H10), 4.93(dd, J=9.6 1.8 Hz, 1H, H5), 4.64(s, 1H, H2'), 4.33(d, J=8.7 Hz, 1H, H20 α), 4.23(d, J=8.7 Hz, 1H, H20 β), 4.01(d, J=1.8 Hz, 1H, 10 OH), 4.00(d, J=6.9 Hz, 1H, H3), 3.46(m, 1H, 2'OH), 2.54(m, 1H, H6 α), 2.39(s, 3H, 4Ac), 2.33(m, 2H, H14 α), 2.01(m, 1H, H14 β), 1.99(s, 3H, 7Ac), 1.92(br s, 3H, Me18), 1.90(m, 1H, H6 β), 1.70(s, 3H, Me19), 1.53(s, 1H, 1 OH), 1.35(s, 9H,

五、發明說明 (36)

3Me 第三丁氧基) 1.23(s, 3H, Me17), 1.10(s, 3H, Me16)。

實例 2



(69-4)

3'-脫苯基-3'-(2-呋喃基)-N-脫苯甲酰基-N-(第三丁氧羰基)-7-O-乙酰基-10-脫乙酰基紫杉醇的製備。

在 -45°C ，向 7-O-三乙矽烷基-9-脫氧基-9 β -乙酰氧基-10-脫乙酰氧基-10-酮槲果赤霉素(III)(33.0毫克，0.047毫莫耳)於 0.5 毫升 THF 的溶液中滴加 0.05 毫升 0.98 M $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ 於己烷的溶液。在 -45°C 保持 0.5 小時後，將順-1-第三丁氧羰基-3-三乙矽烷基-4-(2-呋喃基)氮雜環丁-2-酮(52.0毫克，0.141毫莫耳)於 0.5 毫升 THF 的溶液滴加至該混合物中。溫熱溶液至 0°C ，在此溫度下保持 1 小時後加入 1 毫升 10% 乙酸於四氫呋喃溶液。將混合物分配於飽和 NaHCO_3 水溶液和 60/40 乙酸乙酯/己烷之間。有機層蒸發後殘餘物用矽膠過濾純化得到 42.1 毫克含有 (2'R, 3'S)-2', 7-(雙)-O-三乙矽烷基-9-脫氧基-9 β -乙酰氧基-10-脫乙酰氧基-10-酮紫杉醇及少量 (2'S, 3'R)

五、發明說明(3)

異構體的混合物。

在 0℃，向 42.1 毫克 (0.045 毫莫耳) 得自上述反應混合物於 3.5 毫升乙腈和 0.15 毫升吡啶的溶液中加入 0.50 毫升 48% HF 水溶液。在 0℃ 攪拌該混合物 3 小時，然後在 25℃ 攪拌 13 小時，並分配於飽和的碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯之間。蒸發乙酸乙酯溶液後得到 31.2 毫克物料，其以醚 / 己烷並再結晶純化得到 24.2 毫克 (57%) 3'-脫苯基-3'-(2-呋喃基)-N-脫苯甲醯基-N-(第三丁氧羰基)-7-O-乙醯基-10-脫乙醯基紫杉醇。

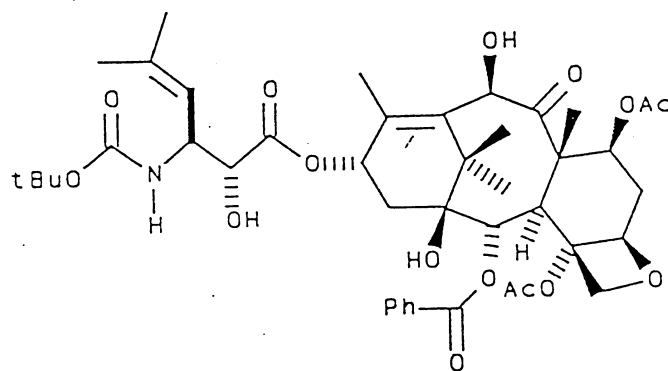
熔點 148-150℃； $[\alpha]^{25}_{Na} -56.9^{\circ}$ (c 0.0024, CHCl₃)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.11(d, J=7.3 Hz, 2H, 苯甲酸酯鄰位), 7.61(m, 1H, 苯甲酸酯對位), 7.50(m, 2H, 苯甲酸酯間位), 7.42(m, 1H, 呋喃基), 6.38(m, 1H, 呋喃基), 6.33(m, 1H, 呋喃基), 6.23(dd, J=8.2, 0.9 Hz, 1H, H13), 5.69(d, J=6.9 Hz, 1H, H2), 5.48(dd, J=10.5, 7.3 Hz, 1H, H3'), 5.35(d, J=8.7 Hz, H7), 5.33(s, 1H, H10), 5.24(d, J=9.2 Hz, 1H, NH), 4.93(dd, J=9.3, 1.8 Hz, 1H, H5), 4.71(s, 1H, H2'), 4.33(d, J=8.7 Hz, 1H, H20 α), 4.21(d, J=8.7 Hz, 1H, H20 β), 4.02(d, J=6.9, 1H, H3), 3.98(d, J=1.8 Hz, 1H, 10 OH), 3.29(d, J=5.5 Hz, 1H, 2'OH), 2.53(m, 1H, H6 α), 2.41(s, 3H, 4Ac), 2.33(m, 2H, H14 α), 2.30(m, 1H, H14 β), 1.99(s, 3H, 7 Ac), 1.96(br s, 3H, Me18),

五、發明說明 (38)

1.93(m, 1H, H6 β), 1.85(s, 3H, Me19), 1.62(s, 1H, 1 OH), 1.36(s, 9H, 3Me 第三丁氧基), 1.22(s, 3H, Me17), 1.10(s, 3H, Me16)。

實例 3



(70-1) ·

3'-脫苯基-3'-(異丁烯基)-N-脫苯甲醯基-N-(第三丁氧羰基)-7-O-乙醯基-10-脫乙醯基紫杉醇的製備。

在 -45℃，向 7-O-三乙矽烷基-9-脫氧基-9 β -乙醯氧基-10-脫乙醯氧基-10-酮漿果赤霉素(III)(33.0毫克，0.047 毫莫耳)於 0.5 毫升 THF 的溶液中滴加 0.05 毫升 0.98 M LiN(SiMe₃)₂於己烷的溶液。在 -45℃ 保持 0.5 小時後，將順-1-第三丁氧羰基-3-(2-甲氧異丙丙氧基)-4-異丁烯氮雜環丁-2-酮(44.1毫克，0.141 毫莫耳)於 0.5 毫升 THF 的溶液滴加至該混合物中。溫熱溶液至 0℃，在此溫度下保持 1 小時後加入 1 毫升 10% 乙酸於四氫呋喃溶液。將混合物分配於飽和 NaHCO₃水溶液和 60/40 乙酸乙酯/己烷之間。有機層蒸發後殘餘物用矽膠過濾純化得到 41.9 毫克含有 (2'R,3'S)-2'-O-(2-甲氧異丙基)三乙矽烷基

五、發明說明(39)

-3'-脫苯基-3'-(異丁烯基)-N-脫苯甲醯基-N-(第三丁氧羰基)-9-脫氧基-9 β -乙醯氧基-10-脫乙醯氧基-10-酮紫杉醇及少量(2'S,3'R)異構體的混合物。

在0℃，向41.0毫克(0.045毫莫耳)得自上述反應混合物於3.5毫升乙腈和0.15毫升吡啶的溶液中加入0.50毫升48% HF水溶液。在0℃攪拌該混合物3小時，然後在25℃攪拌13小時，並分配於飽和的碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯之間。蒸發乙酸乙酯溶液後得到32.4毫克物料，其在室溫下用1.0克矽膠於5毫升二氯甲烷攪拌48小時。以矽膠通過純化得到26.2毫克(70%)3'-脫苯基-3'-(異丁烯基)-N-脫苯甲醯基-N-(第三丁氧羰基)-7-0-乙醯基-10-脫乙醯基紫杉醇。

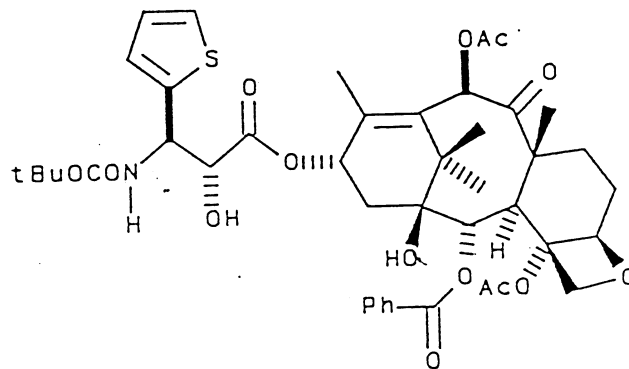
熔點136-139℃； $[\alpha]^{25}_{Na} -60.2^{\circ}$ (c 0.0025, CHCl₃)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.10(d, J=7.3 Hz, 2H, 苯甲酸酯鄰位), 7.61(m, 1H, 苯甲酸酯對位), 7.48(m, 2H, 苯甲酸酯間位), 6.16(td, J=8.7, 1.8 Hz, 1H, H13), 5.68(d, J=6.9 Hz, 1H, H2), 5.48(dd, J=10.5, 7.3 Hz, 1H, H7), 5.33(d, J=1.8 Hz, 1H, H10), 5.32(d, J=9.2 Hz, 1H, NH), 4.94(dd, J=9.6, 1.8 Hz, 1H, H5), 4.80(d, J=8.7 Hz, 1H, Me₂C=CH-), 4.75(td, J=8.7, 2.7 Hz, 1H, H3'), 4.33(d, J=8.7 Hz, 1H, H20 α), 4.23(d, J=2.7 Hz, 1H, H2'), 4.22(d, J=8.7 Hz, 1H, H20 β), 4.01(d, J=6.9 Hz, 1H, H3), 3.98(d, J=1.8 Hz, 1H, 10OH), 3.68(m, 1H,

五、發明說明(45)

2.0H), 2.54(m, 1H, H6 α), 2.37(s, 3H, 4Ac), 2.35(m, 1H, H14 α), 2.01(m, 1H, H14 β), 1.99(s, 3H, 7Ac), 1.98(br s, 3H, Me18), 1.93(m, 1H, H6 β), 1.85(s, 3H, Me19), 1.77(s, 6H, 2Me 來自異丁烯基), 1.61(s, 1H, 7OH), 1.37(s, 9H, 3Me 第三丁氧基), 1.23(s, 3H, Me17), 1.10(s, 3H, Me16)。

實例 4



(71-1)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(41)

3'-脫苯基-3'-(2-噻吩基)-N-脫苯甲醯基-N-(第三丁氧羰基)-7-脫羥基紫杉醇的製備。

在-45℃，向7-脫羥基漿果赤霉素(III)(50.0毫克，0.082毫莫耳)於1.0毫升THF的溶液中滴加0.09毫升0.98 M $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ 於己烷的溶液。在-45℃保持0.5小時後，將順-1-第三丁氧羰基-3-三乙矽烷氧基-4-(2-噻吩基)氮雜環丁-2-酮(94.2毫克，0.25毫莫耳)於1.0毫升THF的溶液滴加至該混合物中。溫熱溶液至0℃，在此溫度下保持1小時後加入1毫升10%乙酸於四氫呋喃溶液。將混合物分配於飽和 NaHCO_3 水溶液和60/40乙酸乙酯/己烷之間。有機層蒸發後殘餘物用矽膠過濾純化得到63.8毫克含有(2'R,3'S)-2'-O-三乙矽烷基-3'-脫苯基-3'-(2-噻吩基)-N-脫苯甲醯基-N-(第三丁氧羰基)-7-脫羥基紫杉醇及少量(2'S,3'R)異構體的混合物。

在0℃，向63.8毫克(0.067毫莫耳)得自上述反應混合物於5.5毫升乙腈和0.24毫升吡啶的溶液中加入0.8毫升48% HF水溶液。在0℃攪拌該混合物3小時，然後在25℃攪拌13小時，並分配於飽和的碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯之間。蒸發乙酸乙酯溶液後得到59.2毫克物料，其以驟層析純化並由甲醇/水再結晶得到54.2毫克(96%) 3'-脫苯基-3'-(2-噻吩基)-N-脫苯甲醯基-N-(第三丁氧羰基)-7-脫羥基紫杉醇。

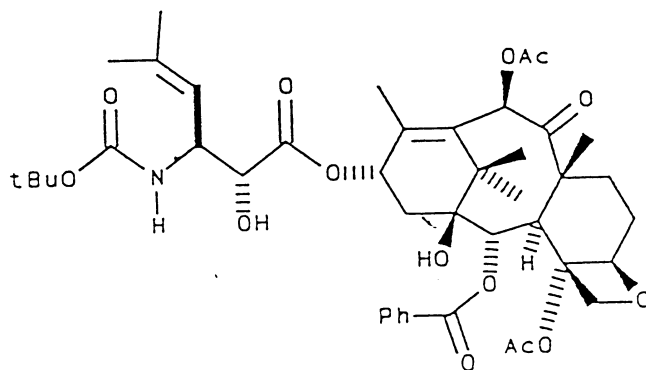
熔點148-151℃； $[\alpha]^{25}_{\text{Na}}$ -50.2° (c 0.0025, CHCl_3)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.13(d, J=7.1 Hz,

五、發明說明 (42)

2H, 苯甲酸酯鄰位), 7.60(m, 1H, 苯甲酸酯對位), 7.49(m, 2H, 苯甲酸酯間位), 7.27(dd, J=5.1, 1.2 Hz, 1H, 噻吩基), 7.07(d, J=3.3 Hz, 1H, 噻吩基), 7.01(dd, J=5.1, 3.3 Hz, 1H, 噻吩基), 6.43(s, 1H, H10), 6.23(dd, J=9.0, 0.9 Hz, 1H, H13), 5.68(d, J=7.2 Hz, 1H, H2), 5.50(d, J=9.6 Hz, 1H, H3'), 5.32(d, J=7.2 Hz, 1H, NH), 4.93 (dd, J=9.0, 2.1 Hz, 1H, H5), 4.64(d, J=3.3 Hz, 1H, H2'), 4.33(d, J=9.0 Hz, 1H, H20 α), 4.19(d, J=9.0 Hz, 1H, H20 β), 3.76(d, J=6.6 Hz, 1H, H3), 3.43(m, 1H, 2'OH), 2.38(s, 3H, 4Ac), 2.34(m, 1H, H14 α), 2.31(m, 1H, H14 β), 2.28(m, 1H, H6 α), 2.08(m, 1H, H7 α), 1.95(m, 1H, H6 β), 1.86(br s, 3H, Me18), 1.71(s, 3H, Me19), 1.66(s, 1H, 1OH), 1.57(m, 1H, H7 β), 1.30(s, 9H, 3Me 第三丁氧基), 1.24(s, 3H, Me16), 1.16(s, 3H, Me17)。

實例 5



(71-2)

五、發明說明(43)

3'-脫苯基-3'-(異丁烯基)-N-脫苯甲醯基-N-(第三丁氧羰基)-7-脫羥基紫杉醇的製備。

在-45℃，向7-脫羥基漿果赤霉素(III)(38.7毫克，0.063毫莫耳)於0.8毫升THF的溶液中滴加0.08毫升0.98 M $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ 於己烷的溶液。在-45℃保持0.5小時後，將順-1-第三丁氧羰基-3-(2-甲氧異丙氧基)-4-(異丁烯基)氮雜環丁-2-酮(59.0毫克，0.19毫莫耳)於0.8毫升THF的溶液滴加至該混合物中。溫熱溶液至0℃，在此溫度下保持1小時後加入1毫升10%乙酸於四氫呋喃溶液。將混合物分配於飽和 NaHCO_3 水溶液和60/40乙酸乙酯/己烷之間。有機層蒸發後殘餘物用矽膠過濾純化得到43.4毫克含有(2'R,3'S)-2'-O-(2-甲氧異丙基)-3'-脫苯基-3'-(異丁烯基)-N-脫苯甲醯基-N-(第三丁氧羰基)-7-脫羥基紫杉醇及少量(2'S,3'R)異構體的混合物。

在0℃，向43.4毫克(0.049毫莫耳)得自上述反應混合物於3.5毫升乙腈和0.15毫升吡啶的溶液中加入0.50毫升48% HF水溶液。在0℃攪拌該混合物3小時，然後在25℃攪拌13小時，並分配於飽和的碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯之間。蒸發乙酸乙酯溶液後得到40.2毫克物料，其以驟層析純化並由甲醇/水再結晶得到34.1毫克(86%) 3'-脫苯基-3'-(異丁烯基)-N-脫苯甲醯基-N-(第三丁氧羰基)-7-脫羥基紫杉醇。

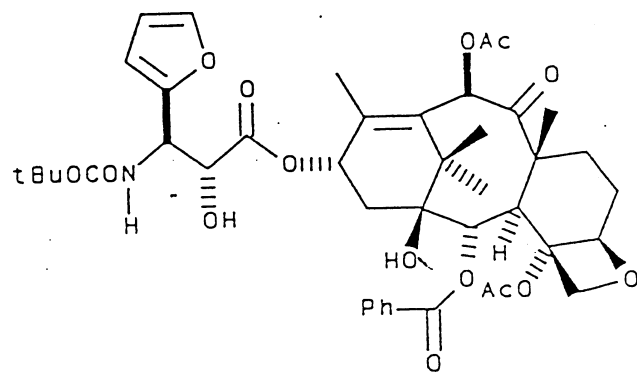
熔點142-144℃； $[\alpha]^{25}_{\text{Na}} -53.3^\circ$ (c 0.0024, CHCl_3)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.13(d, J=7.3 Hz,

五、發明說明(44)

2H, 苯甲酸酯鄰位), 7.60(m, 1H, 苯甲酸酯對位), 7.47(m, 2H, 苯甲酸酯間位), 6.41(s, 1H, H10), 6.20(dd, J=9.0, 0.9 Hz, 1H, H13), 5.67(d, J=7.2 Hz, 1H, H2), 5.39(d, J=6.9 Hz, 1H, NH), 5.32(d, J=9.0 Hz, 1H, H3'), 4.93(dd, J=8.7, 2.1 Hz, 1H, H5), 4.81(d, J=8.7 Hz, 1H, Me₂C=CH-), 4.61(d, J=3.3 Hz, 1H, H2'), 4.30(d, J=8.1 Hz, H20 α), 4.17(d, J=8.1 Hz, 1H, H20 β), 3.75(d, J=6.6 Hz, 1H, H3), 3.41(m, 1H, 2'OH), 2.36(s, 3H, 4Ac), 2.33(m, 1H, H14 α), 2.30(m, 1H, H14 β), 2.26(m, 1H, H6 α), 2.08(m, 1H, H7 α), 1.94(m, 1H, H6 β), 1.85(br s, 3H, Me18), 1.73(s, 6H, 2Me 來自異丁烯基), 1.70(s, 3H, Me19), 1.66(s, 1H, 1 OH), 1.53(m, 1H, H7 β), 1.41(s, 9H, 3Me 第三丁氧基), 1.25(s, 3H, Me16), 1.15(s, 3H, Me17)。

實例 6



(71-3)

五、發明說明(45)

3'-脫苯基-3'-(2-呋喃基)-N-脫苯甲醯基-N-(第三丁氧羰基)-7-脫羥基紫杉醇的製備。

在-45℃，向7-脫羥基漿果赤霉素(III)(40.0毫克，0.065毫莫耳)於0.8毫升THF的溶液中滴加0.08毫升0.98 M $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ 於己烷的溶液。在-45℃保持0.5小時後，將順-1-第三丁氧羰基-3-三乙矽烷氧基-4-(2-呋喃基)氮雜環丁-2-酮(71.8毫克，0.20毫莫耳)於1.0毫升THF的溶液滴加至該混合物中。溫熱溶液至0℃，在此溫度下保持1小時後加入1毫升10%乙酸於四氫呋喃溶液。將混合物分配於飽和 NaHCO_3 水溶液和60/40乙酸乙酯/己烷之間。有機層蒸發後殘餘物用矽膠過濾純化得到56.0毫克含有(2'R,3'S)-2'-O-三乙矽烷基-3'-脫苯基-3'-(2-呋喃基)-N-脫苯甲醯基-N-(第三丁氧羰基)-7-脫羥基紫杉醇及少量(2'S,3'R)異構體的混合物。

在0℃，向56.0毫克(0.060毫莫耳)得自上述反應混合物於4.5毫升乙腈和0.20毫升吡啶的溶液中加入0.66毫升48% HF水溶液。在0℃攪拌該混合物3小時，然後在25℃攪拌13小時，並分配於飽和的碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯之間。蒸發乙酸乙酯溶液後得到45.7毫克物料，其以矽層析純化並由甲醇/水再結晶得到37.2毫克(75%) 3'-脫苯基-3'-(2-呋喃基)-N-脫苯甲醯基-N-(第三丁氧羰基)-7-脫羥基紫杉醇。

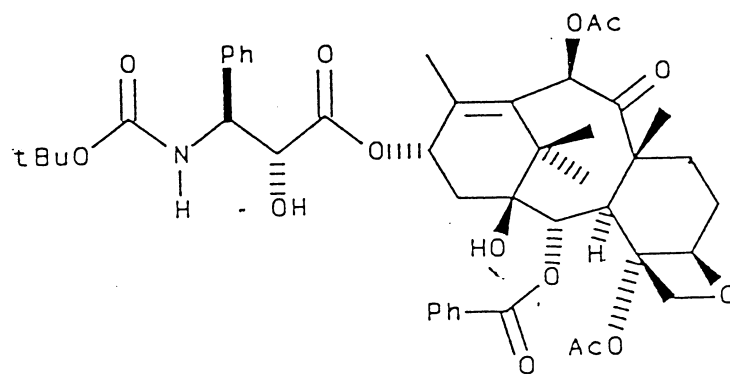
熔點143-146℃； $[\alpha]^{25}_{\text{Na}}$ -56.0° (c 0.0026, CHCl_3)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.13(d, J=7.1 Hz,

五、發明說明(46)

2H, 苯甲酸酯鄰位), 7.61(m, 1H, 苯甲酸酯對位), 7.48(m, 2H, 苯甲酸酯間位), 7.41(m, 1H, 呋喃基), 6.42(s, 1H, H10), 6.38(m, 1H, 呋喃基), 6.33(m, 1H, 呋喃基), 6.22(dd, J=9.0, 0.9 Hz, 1H, H13), 5.66(d, J=7.2 Hz, 1H, H2), 5.42(d, J=9.6 Hz, 1H, H3'), 5.27(d, J=7.2 Hz, 1H, NH), 4.92(dd, J=9.0, 2.1 Hz, 1H, H5), 4.61(d, J=3.3 Hz, 1H, H2'), 4.32(d, J=9.0 Hz, 1H, H20 α), 4.20(d, J=9.0 Hz, H20 β), 3.77(d, J=6.6 Hz, 1H, H3), 3.41(m, 1H, 2'OH), 2.37(s, 3H, 4Ac), 2.32(m, 1H, H14 α), 2.29(m, 1H, H14 β), 2.22(m, 1H, H6 α), 2.06(m, 1H, H7 α), 1.92(m, 1H, H6 β), 1.86(br s, 3H, Me18), 1.70(s, 3H, Me19), 1.64(s, 1H, 1 OH), 1.55(m, H7 β), 1.30(s, 9H, 3Me 第三丁氧基), 1.25(s, 3H, Me16), 1.16(s, 3H, Me17)。

實例 7



(71-4)

五、發明說明(47)

N-脫苯甲醯基-N-(第三丁氧羰基)-7-脫羥基紫杉醇的製備

在 -45°C ，向 7-脫羥基漿果赤霉素(III)(40.0毫克，0.065毫莫耳)於 0.8 毫升 THF 的溶液中滴加 0.08 毫升 0.98 M $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ 於己烷的溶液。在 -45°C 保持 0.5 小時後，將順-1-第三丁氧羰基-3-三乙矽烷氧基-4-(苯基)氮雜環丁-2-酮(73.7毫克，0.20毫莫耳)於 0.8 毫升 THF 的溶液滴加至該混合物中。溫熱溶液至 0°C ，在此溫度下保持 1 小時後加入 1 毫升 10% 乙酸於四氫呋喃溶液。將混合物分配於飽和 NaHCO_3 水溶液和 60/40 乙酸乙酯/己烷之間。有機層蒸發後殘餘物用矽膠過濾純化得到 54.6 毫克含有 (2'R,3'S)-2'-O-三乙矽烷基-N-脫苯甲醯基-N-(第三丁氧羰基)-7-脫羥基紫杉醇及少量 (2'S,3'R) 異構體的混合物。

在 0°C ，向 54.6 毫克 (0.055毫莫耳) 得自上述反應混合物於 4.5 毫升乙腈和 0.20 毫升吡啶的溶液中加入 0.66 毫升 48% HF 水溶液。在 0°C 攪拌該混合物 3 小時，然後在 25°C 攪拌 13 小時，並分配於飽和的碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯之間。蒸發乙酸乙酯溶液後得到 47.7 毫克物料，其以驟層析純化並由甲醇/水再結晶得到 33.9 毫克 (74%) N-脫苯甲醯基-N-(第三丁氧羰基)-7-脫羥基紫杉醇。

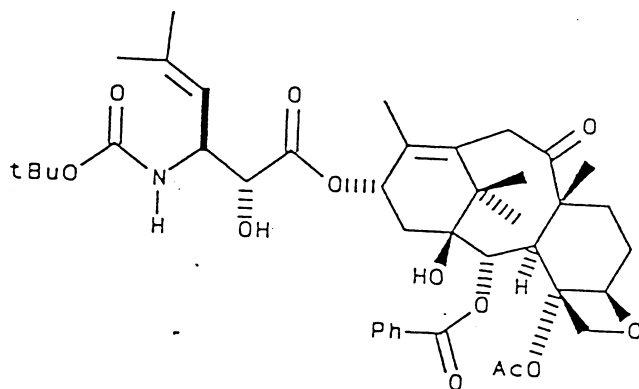
熔點 $149-152^{\circ}\text{C}$ ； $[\alpha]^{25}_{\text{Na}}$ -51.3° (c 0.0025, CHCl_3)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.13(d, $J=7.1$ Hz, 2H, 苯甲酸酯鄰位), 7.61(m, 1H, 苯甲酸酯對位),

五、發明說明(48)

7.50(m, 2H, 苯甲酸酯間位), 7.43-7.29(m, 5H, 苯基), 6.45(s, 1H, H10), 6.25(dd, $J=9.3, 0.9$ Hz, 1H, H13), 5.66(d, $J=7.2$ Hz, 1H, H2), 5.38(d, $J=9.9$ Hz, 1H, H3'), 5.26(d, $J=7.5$ Hz, 1H, NH), 4.93(dd, $J=9.0, 2.1$ Hz, 1H, H5), 4.61(br s, 1H, H2'), 4.36(d, $J=9.0$ Hz, 1H, H20 α), 4.20(d, $J=9.0$ Hz, 1H, H20 β), 3.76(d, $J=6.6$ Hz, 1H, H3), 3.32(m, 1H, 2'OH), 2.37(s, 3H, 4Ac), 2.34(m, 1H, H14 α), 2.32(m, 1H, H14 β), 2.28(m, 1H, H6 α), 2.05(m, 1H, H7 α), 1.94(m, 1H, H6 β), 1.84(br s, 3H, Me18), 1.73(s, 3H, Me19), 1.6(s, 1H, 10H), 1.56(m, 1H, H7 β), 1.31(s, 9H, 3Me 第三丁氧基), 1.23(s, 3H, Me16), 1.15(s, 3H, Me17)。

實例 8



(72-1)

3'-脫苯基-3'-(異丁烯基)-N-脫苯甲酰基-N-(第三丁氧羰基)-7-脫羥基紫杉醇的製備。

在-45℃，向7-脫羥基-10-脫乙酰氧基漿果赤霉素

五、發明說明(49)

(III)(28.7毫克, 0.051 毫莫耳) 於0.7 毫升THF 的溶液中滴加0.06毫升0.98 M $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ 於己烷的溶液。在-45℃保持0.5 小時後, 將順-1-第三丁氧羰基-3-(2-甲氧異丙氧基)-4-(異丁烯基)氮雜環丁-2-酮(47.3毫克, 0.15毫莫耳) 於0.7 毫升THF 的溶液滴加至該混合物中。溫熱溶液至 0℃, 在此溫度下保持1 小時後加入1 毫升10% 乙酸於四氫呋喃溶液。將混合物分配於飽和 NaHCO_3 水溶液和60/40 乙酸乙酯/己烷之間。有機層蒸發後殘餘物用矽膠過濾純化得到40.3毫克含有(2'R,3'S)-2'-O-(2-甲氧異丙基)-3'-脫苯基-3'-(異丁烯基)-N-脫苯甲醯基-N-(第三丁氧羰基)-7-脫羥基-10-脫乙醯氧基紫杉醇及少量(2'S,3'R)異構體的混合物。

在0℃, 向40.3毫克(0.046毫莫耳)得自上述反應混合物於3.2 毫升乙腈和0.15毫升吡啶的溶液中加入0.47毫升48% HF水溶液。在 0℃攪拌該混合物3 小時, 然後在25℃攪拌13小時, 並分配於飽和的碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯之間。蒸發乙酸乙酯溶液後得到35.2毫克物料, 其以聚層析純化並由甲醇/水再結晶得到24.0毫克(70%) 3'-脫苯基-3'-(異丁烯基)-N-脫苯甲醯基-N-(第三丁氧羰基)-7-脫羥基-10-脫乙醯基紫杉醇。

熔點 122-125℃; $[\alpha]^{25}_{\text{Na}}$ -64.3° (c 0.0025, CHCl_3)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.12(d, J=7.1 Hz, 2H, 苯甲酸酯鄰位), 7.60(m, 1H, 苯甲酸酯對位), 7.48(m, 2H, 苯甲酸酯間位), 6.11(td, J=8.1 Hz, 1.8

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

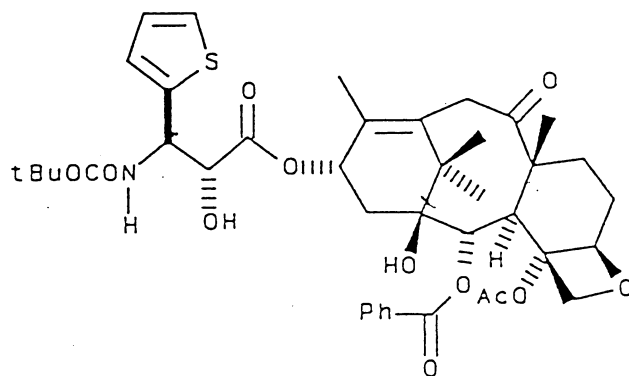
訂

線

五、發明說明 (50)

Hz, 1H, H13), 5.68(d, J=6.9 Hz, 1H, H2), 5.23(d, J=9.9, 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, Me₂C=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 來自異丁烯基), 1.63(s, 3H, Me19), 1.44(m, 1H, H7 β), 1.39(br. s, 1H, 1 OH), 1.35(s, 9H, 3Me 第三丁氧基), 1.25(s, 3H, Me16), 1.15(s, 3H, Me17)。

實例 9



(72-2)

五、發明說明 (51)

3'-脫苯基-3'-(2-噻吩基)-N-脫苯甲醯基-N-(第三丁氧羰基)-7-脫羥基-10-脫乙醯氧基紫杉醇的製備。

在-45℃，向7-脫羥基-10-脫乙醯氧基漿果赤霉素(III)(25.0毫克，0.044毫莫耳)於0.7毫升THF的溶液中滴加0.05毫升0.98 M $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ 於己烷的溶液。在-45℃保持0.5小時後，將順-1-第三丁氧羰基-3-三乙矽烷氧基-4-(2-噻吩基)氮雜環丁-2-酮(50.0毫克，0.13毫莫耳)於0.7毫升THF的溶液滴加至該混合物中。溫熱溶液至0℃，在此溫度下保持1小時後加入1毫升10%乙酸於四氫呋喃溶液。將混合物分配於飽和 NaHCO_3 水溶液和60/40乙酸乙酯/己烷之間。有機層蒸發後殘餘物用矽膠過濾純化得到35.4毫克含有(2'R,3'S)-2'-O-三乙矽烷基-3'-脫苯基-3'-(2-噻吩基)-N-脫苯甲醯基-N-(第三丁氧羰基)-7-脫羥基-10-脫乙醯氧基紫杉醇及少量(2'S,3'R)異構體的混合物。

在0℃，向35.4毫克(0.037毫莫耳)得自上述反應混合物於3.2毫升乙腈和0.15毫升吡啶的溶液中加入0.47毫升48% HF水溶液。在0℃攪拌該混合物3小時，然後在25℃攪拌13小時，並分配於飽和的碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯之間。蒸發乙酸乙酯溶液後得到32.4毫克物料，其以驟層析純化並由甲醇/水再結晶得到20.5毫克(71%) 3'-脫苯基-3'-(2-噻吩基)-N-脫苯甲醯基-N-(第三丁氧羰基)-7-脫羥基-10-脫乙醯氧基紫杉醇。

熔點132-134℃； $[\alpha]^{25}_{\text{Na}}$ -61.3° (c 0.0025, CHCl_3)。

五、發明說明(ㄟ)

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.14(d, $J=7.1$ Hz, 2H, 苯甲酸酯鄰位), 7.61(m, 1H, 苯甲酸酯對位), 7.51(m, 2H, 苯甲酸酯間位), 7.29(dd, $J=5.4, 1.2$ Hz, 1H, 噻吩基), 7.09(d, $J=3.3$ Hz, 1H, 噻吩基), 7.01(dd, $J=5.4, 3.3$ Hz, 1H, 噻吩基), 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 第三丁氧基), 1.24(s, 3H, Me16), 1.13(s, 3H, Me17)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

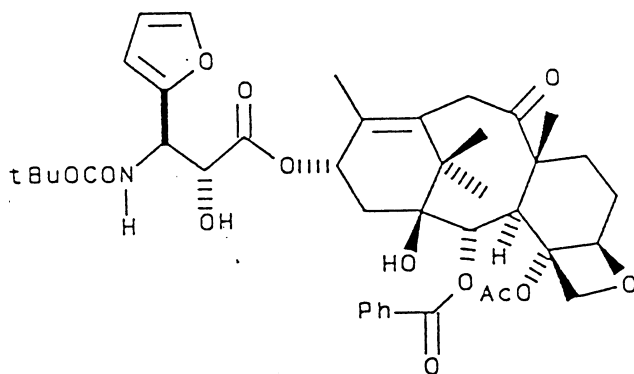
裝

訂

線

五、發明說明(53)

實例 10



(72-3)

3'-脫苯基-3'-(2-呋喃基)-N-脫苯甲酰基-N-(第三丁氧羰基)-7-脫羥基-10-脫乙酰氧基紫杉醇的製備。

在 -45°C ，向 7-脫羥基-10-脫乙酰氧基漿果赤霉素 (III) (35.0 毫克，0.061 毫莫耳) 於 0.8 毫升 THF 的溶液中滴加 0.07 毫升 0.98 M $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ 於己烷的溶液。在 -45°C 保持 0.5 小時後，將順-1-第三丁氧羰基-3-三乙矽烷氧基-4-(2-呋喃基)氮雜環丁-2-酮 (68.0 毫克，0.18 毫莫耳) 於 0.7 毫升 THF 的溶液滴加至該混合物中。溫熱溶液至 0°C ，在此溫度下保持 1 小時後加入 1 毫升 10% 乙酸於四氫呋喃溶液。將混合物分配於飽和 NaHCO_3 水溶液和 60/40 乙酸乙酯 / 己烷之間。有機層蒸發後殘餘物用矽膠過濾純化得到 56.3 毫克含有 (2'R, 3'S)-2'-O-三乙矽烷基-3'-脫苯基-3'-(2-呋喃基)-N-脫苯甲酰基-N-(第三丁氧羰基)-7-脫羥基-10-脫乙酰氧基紫杉醇及少量 (2'S, 3'R) 異構體的混合物。

在 0°C ，向 56.3 毫克 (0.06 毫莫耳) 得自上述反應混合物

五、發明說明 (54)

於 4.6 毫升乙腈和 0.22 毫升吡啶的溶液中加入 0.68 毫升 48% HF 水溶液。在 0℃ 攪拌該混合物 3 小時，然後在 25℃ 攪拌 13 小時，並分配於飽和的碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯之間。蒸發乙酸乙酯溶液後得到 48.3 毫克物料，其以驟層析純化並由甲醇 / 水再結晶得到 31.7 毫克 (69%) 3'-脫苯基-3'-(2-呋喃基)-N-脫苯甲醯基-N-(第三丁氧羰基)-7-脫羥基-10-脫乙醯氧基紫杉醇。

熔點 128-131℃； $[\alpha]^{25}_{Na} -66.9^{\circ}$ (c 0.0028, CHCl₃)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.13(d, J=6.9 Hz, 2H, 苯甲酸酯鄰位), 7.60(m, 1H, 苯甲酸酯對位), 7.48(m, 2H, 苯甲酸酯間位), 7.40(m, 1H, 呋喃基), 6.38(m, 1H, 呋喃基), 6.32(m, 1H, 呋喃基), 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 第三丁氧基), 1.23(s, 3H, Me16), 1.12(s, 3H,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

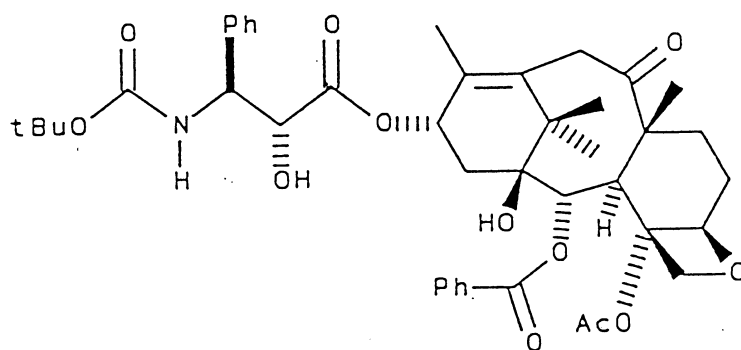
訂

線

五、發明說明(55)

Me17)。

實例 11



(72-4)

N-脫苯甲醯基-N-(第三丁氧羰基)-7-脫羥基-10-脫乙醯氧基紫杉醇的製備。

在 -45°C ，向 7-脫羥基-10-脫乙醯氧基漿果赤霉素 (III) (28.0 毫克，0.049 毫莫耳) 於 0.7 毫升 THF 的溶液中滴加 0.06 毫升 0.98 M $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ 於己烷的溶液。在 -45°C 保持 0.5 小時後，將順-1-第三丁氧羰基-3-三乙矽烷氧基-4-(苯基)氮雜環丁-2-酮 (56.0 毫克，0.15 毫莫耳) 於 0.7 毫升 THF 的溶液滴加至該混合物中。溫熱溶液至 0°C ，在此溫度下保持 1 小時後加入 1 毫升 10% 乙酸於四氫呋喃溶液。將混合物分配於飽和 NaHCO_3 水溶液和 60/40 乙酸乙酯 / 己烷之間。有機層蒸發後殘餘物用矽膠過濾純化得到 38.4 毫克含有 (2'R, 3'S)-2'-O-三乙矽烷基-N-脫苯甲醯基-N-(第三丁氧羰基)-7-脫羥基-10-脫乙醯氧基紫杉醇及少量 (2'S, 3'R) 異構體的混合物。

在 0°C ，向 38.4 克 (0.041 毫莫耳) 得自上述反應混合物於 3.2 毫升乙腈和 0.15 毫升吡啶的溶液中加入 0.46 毫升 48%

五、發明說明 (56)

HF水溶液。在 0℃ 攪拌該混合物 3 小時，然後在 25℃ 攪拌 13 小時，並分配於飽和的碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯之間。蒸發乙酸乙酯溶液後得到 33.8 毫克物料，其以矽層析純化並由甲醇 / 水再結晶得到 27.4 毫克 (71%) N-脫苯甲醯基-N-(第三丁氧羰基)-7-脫羥基-10-脫乙醯氧基紫杉醇。

熔點 135-138℃； $[\alpha]^{25}_{Na} -65.2^{\circ}$ (c 0.0025, CHCl₃)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.12(d, J=7.1 Hz, 2H, 苯甲酸酯鄰位), 7.60(m, 1H, 苯甲酸酯對位), 7.51(m, 2H, 苯甲酸酯間位), 7.42-7.29(m, 5H, 苯基), 6.12(td, J=8.1, 1.8 Hz, 1H, H13), 5.66(d, J=6.9 Hz, 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 第三丁氧基), 1.25(s, 3H, Me16), 1.15(s, 3H, Me17)。

實例 12

先前實例之紫杉烷對人體結腸癌細胞 HCT-116 進行活體

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

外細胞毒性活性評估。細胞毒性是在 HCT116 細胞中用 XTT (2,3-雙(2-甲氧基-4-硝基-5-磺基苯基)-5-[(苯胺基) 羰基]-2H-四唑鎢氫氧化物) 試驗評價 (Scudieno 等人, "Evaluation of a soluble tetrazolium/formazan assay for cell growth and drug sensitivity in culture using human and other tumor cell lines" (用人體及其它腫瘤細胞系評估培養基中細胞生長和藥物敏感性的可溶四唑鎢 / 甲 試驗), Cancer Res. 48:4827-4833, 1988), 以 4000 個細胞 / 孔, 把細胞塗在 96 孔微滴定板上, 24 小時後添加藥物, 並進行連續稀釋。這些細胞在 37℃ 培養 72 小時, 此時添加四唑鎢染料 XTT。活細胞中的脫氫酶使 XTT 還原成一種在 450 nm 吸收光的形式, 它可以用分光光度法定量吸光度越大, 活細胞數就越多。結果用 IC₅₀ 表示, 即: 使細胞增值 (即 450 nm 的吸光度) 抑制到未處理對照細胞增殖的 50% 所需的藥物濃度。

實例 1-11 之化合物之 IC₅₀ 數據如下: 實例 1 之化合物之 IC₅₀ 為 0.002, 實例 2, 6, 7, 8 及 9 之化合物之 IC₅₀ 為 0.003 及實例 3, 4, 5, 10 及 11 之化合物之 IC₅₀ 為 0.004。上述數據指出所有化合物均具細胞毒性活性。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

四、中文發明摘要 (發明之名稱：)
C7紫杉烷衍生物及含彼等之醫藥組合物

具替換 C7取代基之紫杉烷衍生物。

英文發明摘要 (發明之名稱：)
"C7 TAXANE DERIVATIVES AND PHARMACEUTICAL
COMPOSITIONS CONTAINING THEM"

Taxane derivatives having alternative C7
substituents.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

表

訂

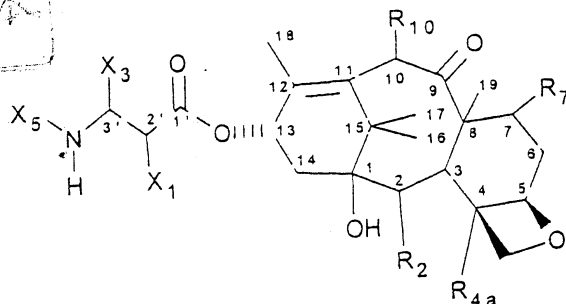
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

1. 一種具下式之紫杉烷

公告本

修正
本81年3月21日
補充

其中

 X_1 是羥基； X_3 是 C_3 - C_6 烷基， C_3 - C_6 烯基，苯基，呋喃基，噻吩基，或吡啶基； X_5 是 $-COX_{10}$ ， $-COOX_{10}$ 或 $-CONX_8X_{10}$ ； X_8 是氫， C_1 - C_6 烷基或苯基； X_{10} 是 C_1 - C_6 烷基， C_2 - C_6 烯基， C_2 - C_6 炔基，苯基，呋喃基，噻吩基，或吡啶基； R_2 是 $-OCOR_{31}$ ； R_{4a} 是 $-OCOR_{30}$ ； R_7 為氫或鹽氧基； R_{10} 是氫，羥基，鹽氧基或氧基； R_{30} 是 C_1 - C_6 烷基；及 R_{31} 是 C_1 - C_6 烷基、苯基，經 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、羥基或鹵素取代之苯基，或呋喃基；限制條件為當 R_{10} 為乙鹽氧基， R_7 不為氫或乙鹽氧基。

六、申請專利範圍

2. 根據申請專利範圍第1項之紫杉烷

其中

X_1 是羥基；

X_3 是 C_3 - C_6 烷基， C_3 - C_6 烯基，呋喃基，噻吩基或吡啶基；

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

X_8 是氫， C_1 - C_6 烷基，或苯基；

X_{10} 是 C_1 - C_6 烷基， C_2 - C_6 烯基， C_2 - C_6 炔基，苯基，呋喃基，噻吩基或吡啶基；

R_2 是 $-OCOR_{31}$ ；

R_{4a} 是 $-OCOR_{30}$ ；

R_7 是氫或醯氧基；

R_{10} 是氫，羥基，醯氧基，或氧基；

R_{30} 是 C_1 - C_6 烷基；及

R_{31} 是 C_1 - C_6 烷基、苯基，經 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、羥基或鹵素取代之苯基，或呋喃基；

限制條件為當 R_{10} 為乙醯氧基時， R_7 不為氫或乙醯氧基。

3. 根據申請專利範圍第1或2項之紫杉烷，其中 X_5 為 $-COX_{10}$ 及 X_{10} 為苯基。

4. 根據申請專利範圍第1或2項之紫杉烷，其中 X_5 為 $-COOX_{10}$ 及 X_{10} 為第三-丁基。

5. 根據申請專利範圍第1或2項之紫杉烷，其中 R_{31} 為苯

六、申請專利範圍

基。

6. 根據申請專利範圍第1或2項之紫杉烷，其中 R_{30} 為甲基。
7. 根據申請專利範圍第1或2項之紫杉烷，其中 R_{10} 為羥基。
8. 根據申請專利範圍第1或2項之紫杉烷，其中 R_7 為氫。
9. 根據申請專利範圍第1或2項之紫杉烷，其中 R_7 為醯氧基。
10. 根據申請專利範圍第1或2項之紫杉烷，其中 R_7 為乙醯氧基。
11. 一種具細胞毒性活性之醫藥組合物，其含有根據申請專利範圍第1或2項之紫杉烷及一或多種藥理上可接受，惰性或生理活性的稀釋劑或佐劑。