

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 00820036. X

[51] Int. Cl.

C07D 491/20 (2006.01)

C07D 487/20 (2006.01)

C07D 498/22 (2006.01)

C07D 498/20 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 3 月 7 日

[11] 授权公告号 CN 1303084C

[51] Int. Cl. (续)

C07D 317/00 (2006.01)

C07D 223/00 (2006.01)

C07D 209/00 (2006.01)

C07D 313/00 (2006.01)

C07D 267/00 (2006.01)

[22] 申请日 2000.10.17 [21] 申请号 00820036. X

[86] 国际申请 PCT/IB2000/001593 2000.10.17

[87] 国际公布 WO2002/032904 英 2002.4.25

[85] 进入国家阶段日期 2003.5.21

[73] 专利权人 斯特进制药公司

地址 瑞士日内瓦

[72] 发明人 J-P·罗宾 R·达尔

F·德鲁耶 J-P·马里耶

N·拉多塞维克 J·罗宾

K·苏绍 P·巴塔伊

[56] 参考文献

WO9948894A1 1999.9.30

审查员 彭 斌

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利  
商标事务所

代理人 郭建新

权利要求书 9 页 说明书 92 页

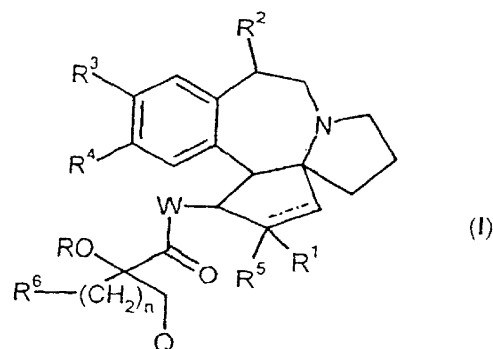
[54] 发明名称

新型粗榧生物碱、其制备方法和其在治疗癌症、白血病、包括耐受通常的化学治疗剂的寄生物在内的寄生物及作为反向治疗剂的应用

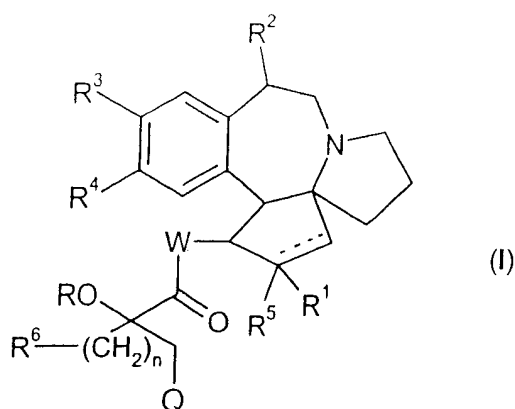
[57] 摘要

本发明涉及式(I)的化合物, 其中 W 表示 O 或 NH, Q 表示非支化或支化的、饱和或不饱和的或芳香族的、环状或非环状的或杂环的烃基, 含有 1-30 个碳原子, 包括或不包括杂原子, R<sup>1</sup> 是 H, OH, OMe, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>) 烷基, O-芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>) 烷基, O-(C<sub>2</sub>-C<sub>30</sub>)-链烯基, O-(C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub>)-环烷基或空缺, 并且 R<sup>2</sup> 是 H 或 OH, 或 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 一起构成 -O-, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = OMe 或 R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 一起构成 -OCH<sub>2</sub>O-, R 是 H, C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> 烷基或 O-保护基, R<sup>6</sup> 表示非支化或支化的、饱和或不饱和的或芳香族的、环状或非环状的或杂环的烃基, 含有 1-30 个碳原子, 包括或不包括杂原子, 或 R 和 R<sup>6</sup> 一起形成

-CMe<sub>2</sub>-, n 是 0-8, R<sup>5</sup> 是 H, OH, OMe, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)-烷基, O-芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)-烷基, O-(C<sub>2</sub>-C<sub>30</sub>)-链烯基, O-(C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub>)-环烷基或 O-芳基, 点划线空缺或形成双键, 根据 R<sup>1</sup> 的含义而定。 本发明还涉及它们的制备方法和它们在治疗癌症、白血病、寄生物及作为三尖杉酯碱的逆转剂方面的应用。



## 1. 一种式(I)的化合物:

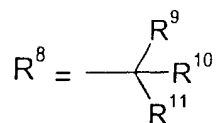


其中

W 表示 O,

$Q = COZ-R^8$ ,

Z = O, 并且



$R^9$  和  $R^{10}$  为 H

$R^{11}$  为直链  $C_3-C_{10}$  烷基, 苯基, 直链  $C_2-C_{10}$  链烯基, 直链  $C_2-C_{10}$  炔基,

$R^1$  是 H 或空缺, 并且

$R^2$  是 H,

或  $R^1$  和  $R^2$  一起构成 -O-,

$R^3$  和  $R^4$  一起构成 -OCH<sub>2</sub>O-,

R 是 H, 并且

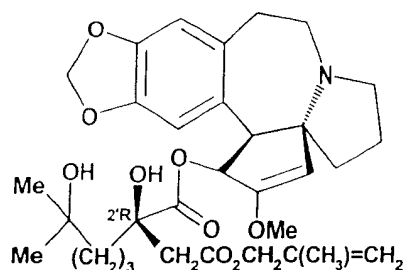
$R^6$  表示 -(C-Y)-Me<sub>2</sub>, 其中 Y=OH,

或 R 和  $R^6$  一起形成 -CMe<sub>2</sub>-,

n 是 1-3,

$R^5$  是 OMe,

点划线空缺或形成双键，根据  $R^1$  的含义而定，  
或如下式 41 的化合物，

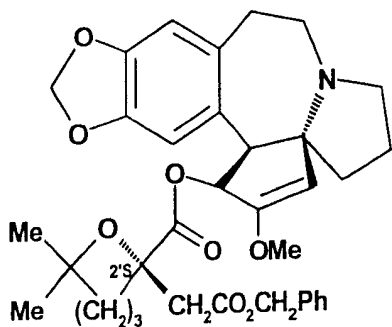


41

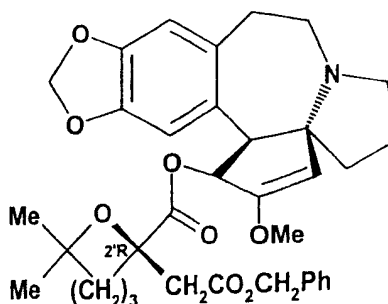
2. 权利要求 1 的式(I)化合物，其中  
点划线形成双键，  
 $R^1$  空缺，  
 $R^2$  为 H，  
 $R^3$  和  $R^4$  表示  $-O-CH_2-O-$ 。

3. 权利要求 1 的式(I)化合物，其中  
点划线空缺，  
 $R^1$  和  $R^2$  表示  $-O-$ ，  
 $R^3$  和  $R^4$  表示  $-O-CH_2-O-$ 。

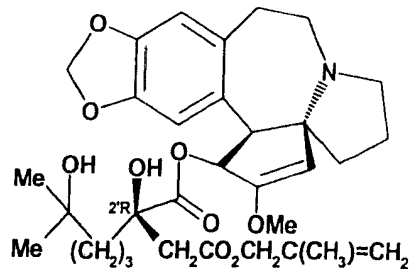
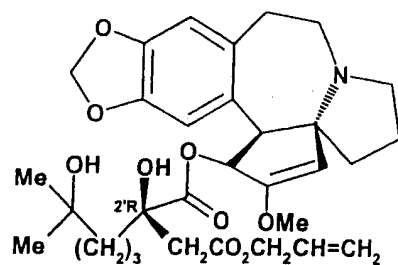
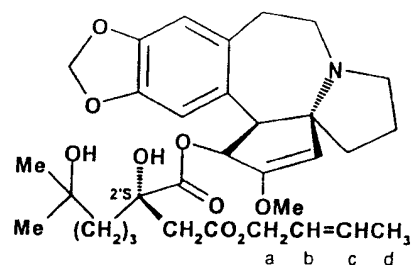
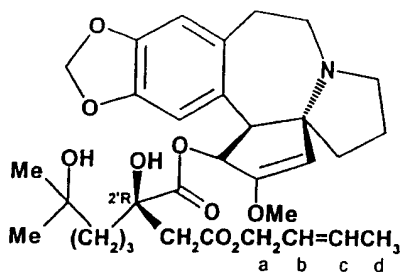
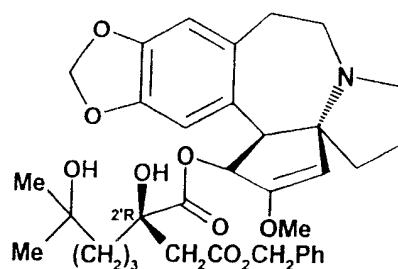
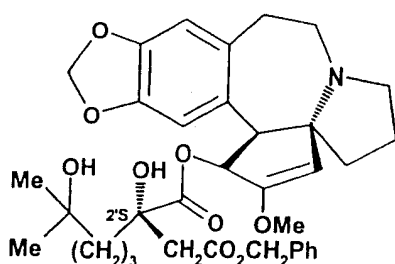
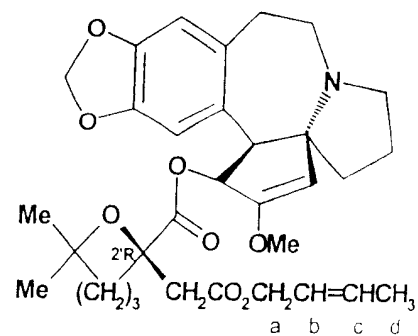
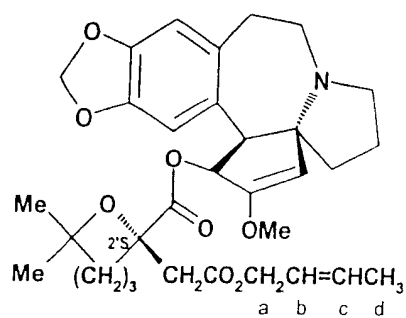
4. 权利要求 1 的化合物，其中该化合物选自下列化合物 7, 8, 20, 21, 28, 29, 37, 38, 40-43, 50, 53-57, 62, 64 和 65:

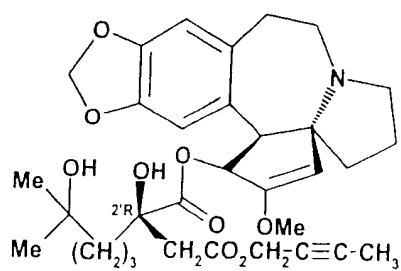


7

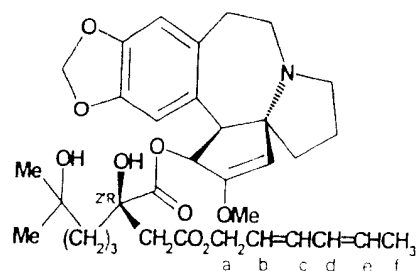


8

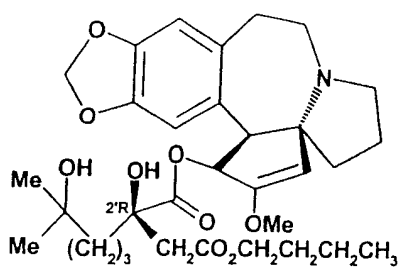




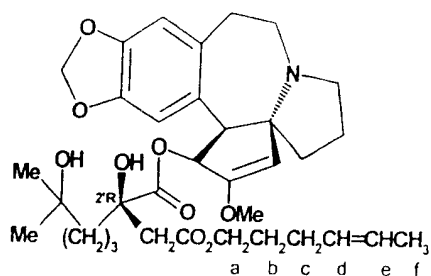
42



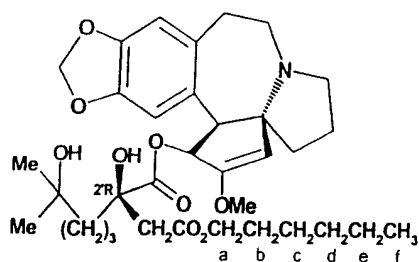
43



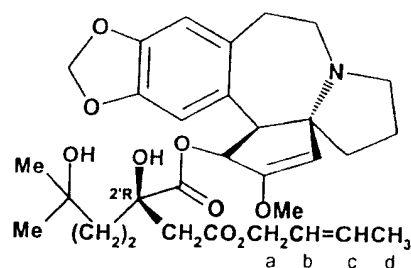
50



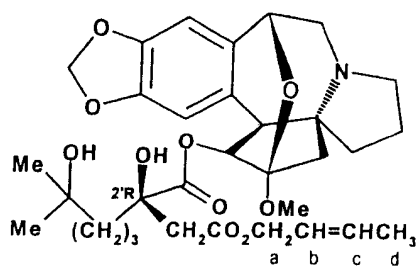
53



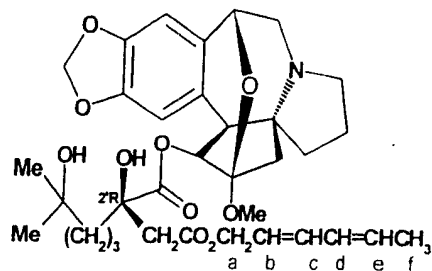
54



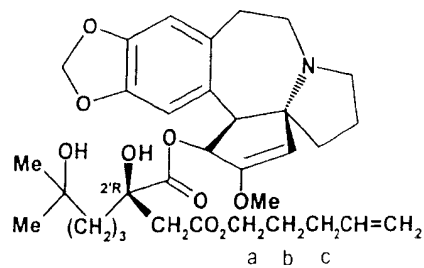
55



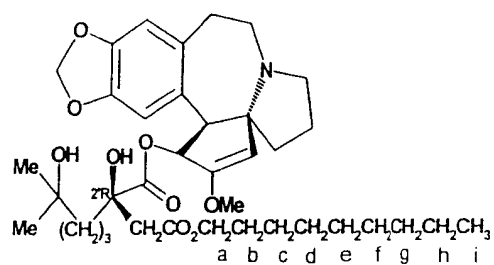
56



57

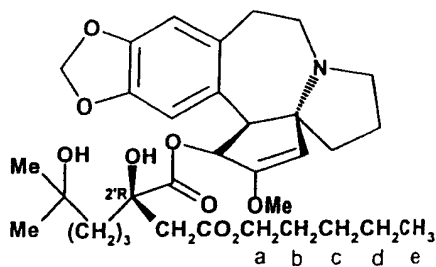


62



64

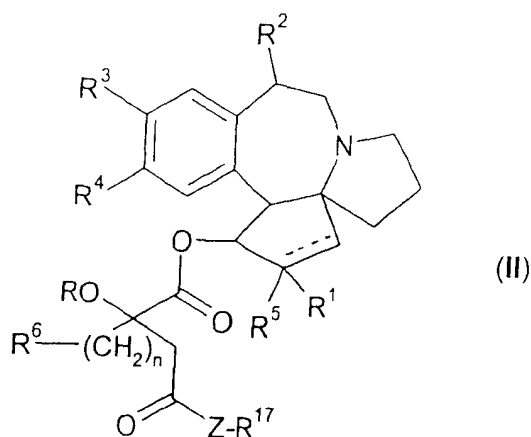
和



65.

5. 制备权利要求 1 所述的化合物的方法, 该方法包括下列的步骤 i) 和 ii),

i) 在水-有机溶剂混合物中, 用试剂选择性地水解式(II)的化合物:



其中

$R^1$  为 H 或空缺, 并且

$R^2$  为 H,

或者  $R^1$  和  $R^2$  一起形成 -O-,

$R^3$  和  $R^4$  一起形成 -OCH<sub>2</sub>O-,

R 为 H,

$R^6$  表示 -(C-Y)-Me<sub>2</sub>, 其中 Y=OH,

或者 R 和  $R^6$  一起形成 -CMe<sub>2</sub>-,

n 为 2 或 3,

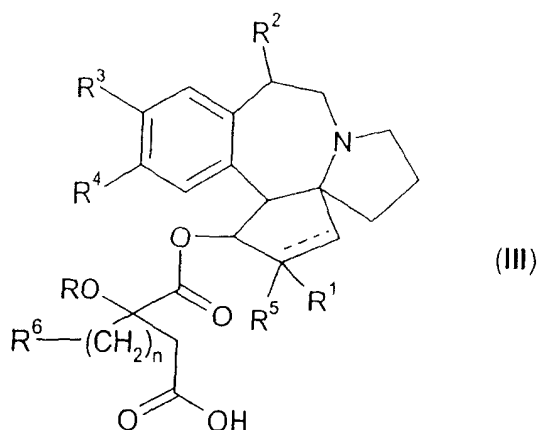
$R^5$  为 OMe,

点划线空缺或者形成双键, 取决于  $R^1$  的含义,

Z=O, 且

$R^{17}$  是 C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>-烷基, C<sub>2</sub>-C<sub>30</sub>-链烯基, C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub>-环烷基, C<sub>2</sub>-C<sub>30</sub>-炔基, 芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)-烷基或芳基,

得到作为反应产物的式(III)的两性酸:



其中  $R^1$ - $R^5$ ,  $R$  和  $R^6$  如上所定义,

ii) 用酯化试剂和式  $R^8$ -ZH 的化合物对上面得到式(III)的两性酸进行酯化, 其中  $R^8$  和 Z 定义如权利要求 1, 并且其中步骤 i) 和 ii) 是相继或同时进行的。

6. 权利要求 5 所述的方法, 其中  $R^{17}$  是甲基或乙基。

7. 权利要求 5 所述的方法, 其中在步骤 i) 中, 所述试剂是无机氢氧化物。

8. 权利要求 7 所述的方法, 其中所述试剂是锂、钾或钠的氢氧化物。

9. 权利要求 5 所述的方法, 其中酯化试剂是路易斯酸或质子酸。

10. 权利要求 5 所述的方法, 其中式(III)的两性酸用酰亚胺活化或通过形成混合酸酐或酰氯而活化。

11. 权利要求 10 所述的方法, 其中酰亚胺是二环己基碳二亚胺或二异丙基碳二亚胺。

12. 权利要求 10 所述的方法，其中混合酸酐是与 2,4,6-三氯苯甲酸形成的混合酸酐，是在碱存在下，通过与 2,4,6-三氯苯甲酰氯接触形成的。

13. 权利要求 5 的方法，其中通过在酸性或碱性催化剂存在下进行的酯交换反应，不分离式(III)的两性酸，步骤 i)和 ii)同时进行。

14. 权利要求 13 所述的方法，其中所述催化剂是碱。

15. 权利要求 13 的方法，其中所述催化剂是路易斯酸或质子酸。

16. 一种药物组合物，该组合物包含治疗有效量的权利要求 1 所述的化合物，和一种或多种药用载体，所述药物组合物用于抑制肿瘤生长和/或哺乳动物寄生物，用于增强其它化疗剂，或具有化疗作用和/或逆转作用。

17. 权利要求 1 所述的化合物在制备具有化疗作用的药物中的应用。

18. 权利要求 1 所述的化合物在制备用于增强其它化疗剂的药物中的应用。

19. 权利要求 1 所述的化合物在制备用于抑制肿瘤生长的药物中的应用。

20. 权利要求 19 所述的应用，其中所述药物用于抑制对其它治疗剂有耐受性的白血病细胞系中的肿瘤生长。

21. 权利要求 20 所述的应用,其中所述其它治疗剂是三尖杉酯碱。

22. 权利要求 1 所述的化合物在制备用于抑制哺乳动物寄生物的药物中的应用。

23. 权利要求 22 所述的应用,其中所述药物用于抑制对其它治疗剂有耐受性的白血病细胞系中的哺乳动物寄生物。

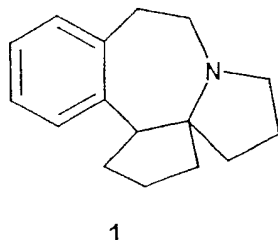
24. 权利要求 23 所述的应用,其中所述其它治疗剂是三尖杉酯碱。

25. 权利要求 1 所述的化合物在制备具有逆转作用的药物中的应用。

新型粗榧生物碱、其制备方法和其在治疗癌症、  
白血病、包括耐受通常的化学治疗剂的寄生物  
在内的寄生物及作为反向治疗剂的应用

本发明涉及新型粗榧生物碱 (Cephalotaxane)、其制备方法和其在治疗癌症、白血病、包括耐受通常的化学治疗剂的寄生物在内的寄生物及作为三尖杉酯碱的逆转剂的应用。

粗榧生物碱(CTX)是独特的生物碱，目前仅从粗榧科萃取得到，具有如下的结构式 1:



在该母核上可以有数个取代基：羟基、醚、酰氧基等。在具体的粗榧生物碱内有一些双键或分子内桥键。从各种粗榧属物种中已分离出数十种粗榧生物碱。

粗榧类生物碱 (Cephaioctaxoid) 包括粗榧生物碱和粗榧生物碱的非天然类似物。

粗榧碱 2 是不含酰氧基侧链的粗榧生物碱。

三尖杉酯碱 (即三尖杉酯碱 = HA 和均三尖杉酯碱 = HHT) 是粗榧碱的天然酯，通常具有强的细胞毒素活性。

三尖杉酯碱是粗榧碱的天然酯，通常具有强的细胞毒素活性。

三尖杉酯碱类生物碱 (Harringtonoid) 包括三尖杉酯碱和三尖杉酯碱的非天然类似物。

两种三尖杉酯碱是治疗某些白血病，例如慢性骨髓性白血病(CML)的非常有希望的药物。在急性骨髓性白血病(AML)、急性 前髓细胞性

白血病 (APL)和骨髓发育不良综合症 (MDS)中观察到 HHT 的明确活性 (Warrell Jr Rpet al, 3: 617-621,1985 ; Feldman E et al, Leukemia 6: 1185-88, 1992; Feldman EJ et al, Leukemia 10 : 40-42, 1996 ; Kantarjian H et al,, Cancer 63 : 813-817, 1989 ; Kantarjian H et al., J Clin Oncol 18: 3513-3521, 2000)。本申请人已开始在法国进行 HHT 在耐受或不适合使用所有现有治疗剂的 CML 病人中的富有同情心的应用, 并且数个 II 期和 III 期临床试验正在法国和美国在患有 CML 和 AML 的病人中进行。但是, 应该指出, 三尖杉酯碱属于天然药物系列, 表现出多重耐受性现象, 这导致癌症疾病的复发。这种情况严重限制了天然化学治疗剂在治疗癌症和白血病方面的应用。

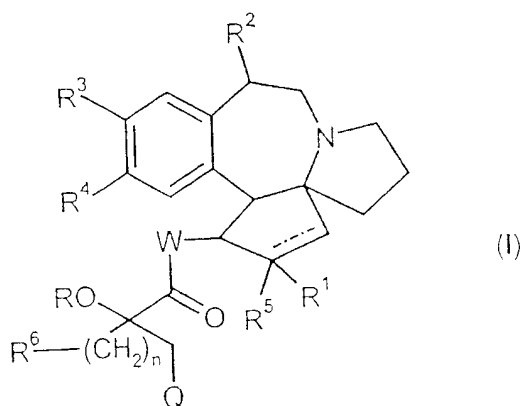
三尖杉酯碱在延伸水平上抑制蛋白质的合成, 但是三尖杉酯碱作用的具体机制还不清楚。最终的结果是细胞的自破坏。临床上, 三尖杉酯碱在骨髓系白血病方面具有选择性作用。另外, 三尖杉酯碱与 P 糖蛋白类 (PGP) 和多重耐受的蛋白(MRP)相互作用。PGP、MRP 和其它流出泵是复杂的分子实体, 它们在性质上是随环境变化的 (ubiquist)。它们的作用是选择性地流出环境的天然有毒剂, 包括化学治疗剂(蒽环型物质 (anthracyclines), taxanes, epipodophyllotoxins, 三尖杉酯碱等)。应该指出, 这种天然细胞毒素没有共有的结构特征与 PGP 的分子识别相关。

已合成了许多类似物, 它们的活性均比三尖杉酯碱低。这些酯中较高的活性比三尖杉酯碱的体外细胞毒性低约一个数量级(即 HA、HHT、新三尖杉酯碱的活性为: IC<sub>50</sub> 范围为 10-30 ng/mL, 而此前合成的类似物的 IC<sub>50</sub> 大于 100ng/mL)。从发现三尖杉酯碱以来, 迄今未发现相关构效关系。

因此, 需要具有与三尖杉酯碱同一数量级的体外细胞毒性的三尖杉酯碱新类似物。

令人惊讶地, 本申请人合成了一系列的 CTX 类似物, 其在体外试验中显示了比用作对照的 HHT 更强的对白血病细胞系如 K562 的抑制作用。

本发明提供式(I)的粗榧生物碱:



其中

- W 表示 O 或 NH,
  - Q 表示非支化或支化的、饱和或不饱和的或芳香族的、环状或非环状的或杂环的烃基, 含有 1-30 个碳原子, 包括或不包括杂原子,
  - R<sup>1</sup> 是 H, OH, OMe, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)烷基, O-芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)烷基, O-(C<sub>2</sub>-C<sub>30</sub>)链烯基, O-(C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub>)环烷基或空缺, 和
  - R<sup>2</sup> 是 H 或 OH, 或 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 一起构成-O-,
  - R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=OMe 或 R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 一起构成-OCH<sub>2</sub>O-,
  - R 是 H, C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>烷基或 O-保护基, R<sup>6</sup> 表示非支化或支化的、饱和或不饱和的或芳香族的、环状或非环状的或杂环的烃基, 含有 1-30 个碳原子, 包括或不包括杂原子, 或 R 和 R<sup>6</sup> 一起形成-CMe<sub>2</sub>-,
  - n 是 0-8,
  - R<sup>5</sup> 是 H, OH, OMe, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)烷基, O-芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)烷基, O-(C<sub>2</sub>-C<sub>30</sub>)链烯基, O-(C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub>)环烷基或 O-芳基,
  - 点划线空缺或形成双键, 根据 R<sup>1</sup> 的含义而定,
- 排除下列化合物, 其中
- W 表示 O, 点划线形成双键, R<sup>1</sup> 空缺, R<sup>2</sup> 是 H, R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 表示 -O-CH<sub>2</sub>-O-, R<sup>5</sup> 是 OMe, Q = CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, 和
  - 1) R = H, R<sup>6</sup> = -(C-OH) Me<sub>2</sub>, n = 2 或 3, R<sup>7</sup> = Me 或 H,

2)  $R = H$ ,  $R^6 = -(C-H)Me_2$ ,  $n = 2-4$ ,  $R^7 = Me$ ,

3)  $R = H$ ,  $R^6 = -(C-H)Me_2$ ,  $n = 1$  或  $2$ ,  $R^7 = H$ ,

4)  $R = H$ ,  $R^6 = Ph$ ,  $n = 1-3$ ,  $R^7 = Me$ ,

5)  $R = H$ ,  $R^6 = -CH=CH-Ph$ ,  $n = 0$ ,  $R^7 = Me$ ,

6)  $R = H$ ,  $R^6 = CH_3$ ,  $n = 4$ ,  $R^7 = Me$ ,

7)  $R$  和  $R^6$  一起形成  $-CMe_2-$ ,  $n = 2$  或  $3$ ,  $R^7 = Me$ ,

·  $W$  表示  $O$ , 点划线形成双键,  $R^1$  空缺,  $R^2$  为  $OH$ ,  $R^3$  和  $R^4$  表示  $-O-CH_2-O-$ ,  $R^5$  为  $OMe$ , 并且

$R = H$ ,  $R^6 = -(C-H)Me_2$ ,  $n = 2$  或  $3$ ,  $R^7 = Me$

·  $W$  表示  $O$ , 点划线空缺,  $R^1$  和  $R^2$  表示  $-O-$ ,  $R^3$  和  $R^4$  表示  $-O-CH_2-O-$ ,  $R^5$  为  $OMe$ , 并且

$R = H$ ,  $R^6 = -(C-H)Me_2$ ,  $n = 2$ ,  $R^7 = Me$ .

本发明中所用的术语"O-保护基"是在合成反应过程中保护羟基, 使其不发生不需要反应的取代基, 例如公开于 Greene, "Protective Groups In Organic synthesis", (John Wiley & Sons, New York (1981)) 中的那些 O-保护基。O-保护基包括取代的甲基醚, 例如甲氧基甲基, 苄氧基甲基, 2-甲氧乙氧基甲基, 2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基, 叔丁基, 苄基, 和三苯基甲基, 四氢吡喃基醚, 取代的乙基醚, 例如 2,2,2-三氯乙基, 甲硅烷基醚, 例如三甲基甲硅烷基, 叔丁基二甲基甲硅烷基和叔丁基二苯基甲硅烷基; 和通过羟基与羧酸反应制得的酯, 例如乙酸酯, 丙酸酯, 苯甲酸酯等。

本发明中所用的术语" $C_1-C_{30}$  烷基"是指直链或支链的、取代或非取代的、含有 1-30 个碳原子的烷基, 其包括但不限于甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基, 仲丁基, 叔丁基, 正戊基, 正己基等。

本发明中所用的术语" $C_2-C_{30}$  链烯基"是指直链或支链的、取代或非取代的、含有 1-30 个碳原子的链烯基, 其包括但不限于乙烯基, 丙烯基, 丁烯基, 戊烯基, 己烯基等。

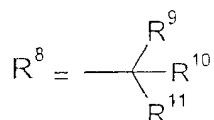
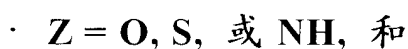
本发明所用的术语"芳基"是指具有一个或多个芳香环的单环或双

环碳环体系，其包括但不限于苯环，萘环，四氢萘环，2,3-二氢化茚环等。芳基可以是非取代的或被一个或多个取代基所取代。

本发明所用的术语"芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)烷基"是指例如上面所定义的芳基连接到例如上面所定义的 C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> 烷基上，例如苄基等。

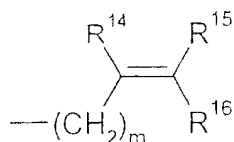
此处所用的术语"C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub> 环烷基"是指具有 3-30 个碳原子的碳环，其包括但不限于环丙基，环戊基，环己基等，环烷基可以是非取代的或被一个或多个取代基所取代。

一个优选的实施方案提供式(I)的化合物，其中



或 Z-R<sup>8</sup> 为 NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, R<sup>12</sup> 和 R<sup>13</sup> 分别代表 R<sup>9</sup> 和 R<sup>10</sup>,

R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> 独立地为 H, C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> 烷基, C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub> 环烷基, 芳基, 芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)-烷基, C<sub>2</sub>-C<sub>30</sub> 链烯基, C<sub>2</sub>-C<sub>30</sub> 炔基, C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> 三卤代烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> 烷基氨基 (C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)-烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> 二烷基氨基-(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)-烷基, 或氨基-(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)-烷基, 或者



其中 R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> 独立地为 H, 卤素, C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> 烷基, C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub> 环烷基, 芳基, 芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)-烷基, C<sub>2</sub>-C<sub>30</sub> 链烯基或 C<sub>2</sub>-C<sub>30</sub> 炔基, C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> 三卤代烷基, m 为 0-4,

这些基团中的每一个包括或不包括杂原子, 例如特别是 S, N 或 O。

本发明中所用的术语"C<sub>2</sub>-C<sub>30</sub> 炔基"是指直链或支链的、取代或非取代的、含有 1-30 个碳原子的炔基, 其包括但不限于乙炔基, 丙炔基, 丁炔基, 戊炔基, 己炔基, 庚炔基等。

本发明中所用的术语"C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> 三卤代烷基"是指直链或支链的、被三个卤原子取代的含有 1-30 个碳原子的烷基。

本发明所用的术语"C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> 烷基氨基"是指 R<sup>18</sup>NH-, 其中 R<sup>18</sup> 是如

上所定义的  $C_1-C_{30}$  烷基。

此处所用的术语" $C_1-C_{30}$  二烷基氨基"是指  $R^{19}R^{20}N-$ ，其中  $R^{19}$  和  $R^{20}$  独立地选自如上所定义的  $C_1-C_{30}$  烷基。

此处所用的术语" $C_1-C_{30}$  氨基烷基"是指  $C_1-C_{30}$  烷基，例如如上所定义的，其上面连接有氨基( $-NH_2$ )。

此处所用的术语" $C_1-C_{30}$  烷基氨基- $(C_1-C_{30})$ -烷基"是指  $C_1-C_{30}$  烷基，例如如上所定义的，其上面连接有  $C_1-C_{30}$  烷基氨基，如上所定义的。

此处所用的术语" $C_1-C_{30}$  二烷基氨基- $(C_1-C_{30})$ -烷基"是指  $C_1-C_{30}$  烷基，例如如上所定义的，其上面连接有  $C_1-C_{30}$  二烷基氨基，如上所定义的。

另一个优选的实施方案提供式 (I) 的化合物，其中：

·  $R^6 = -(C-Y)Me_2, -CH=CMe_2$ ，或芳基

或  $R$  和  $R^6$  一起形成  $-CMe_2-$ ，

$Y=H, OH$  或卤素。

又一个优选实施方案提供式(I)的化合物，其中：

· 点划线形成双键

·  $R^1$  空缺

·  $R^2$  为  $H$

·  $R^3$  和  $R^4$  表示  $-O-CH_2-O-$

·  $R^5$  为  $OMe$ 。

本发明的再一个方面提供式(I)的化合物，其中：

· 点划线空缺

·  $R^1$  和  $R^2$  表示  $-O-$

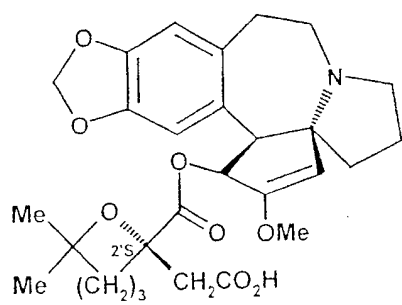
·  $R^3$  和  $R^4$  表示  $-O-CH_2-O-$

·  $R^5$  为  $OMe$ 。

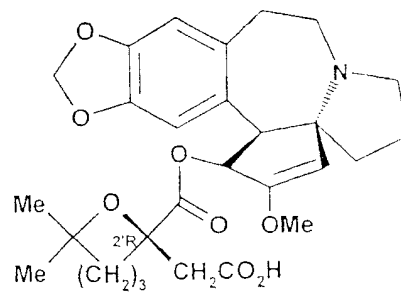
再一个优选实施方案提供式(I)的化合物，其中  $n = 1-3$ 。

本发明的另一个方面提供式(I)的化合物，其中  $W$  表示  $O$ 。

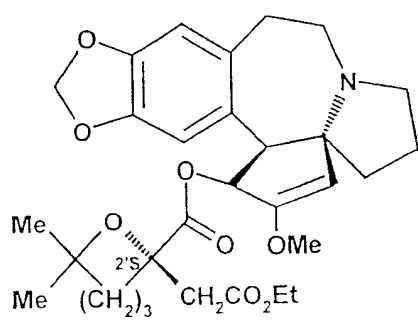
优选地，本发明的化合物选自下列的化合物 1-65：



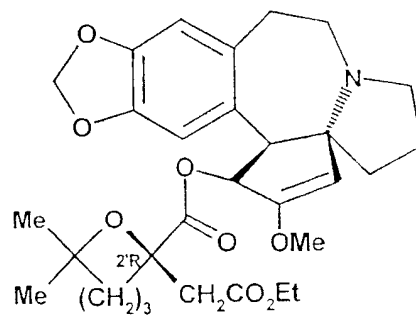
1



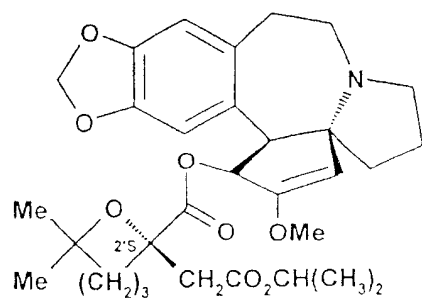
2



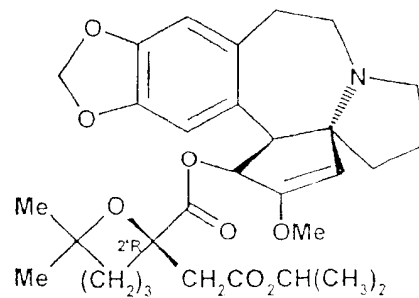
3



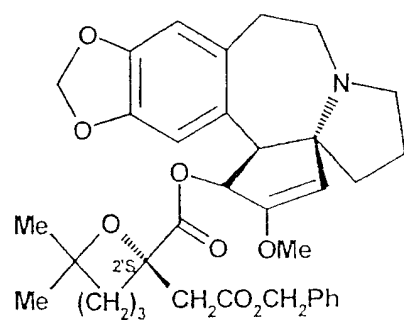
4



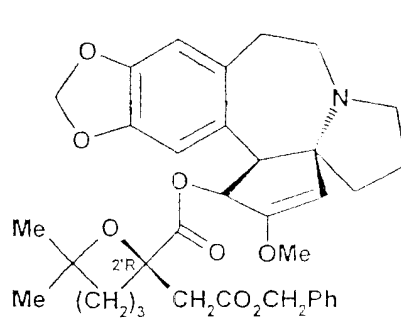
5



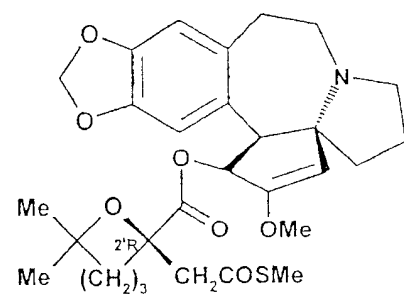
6



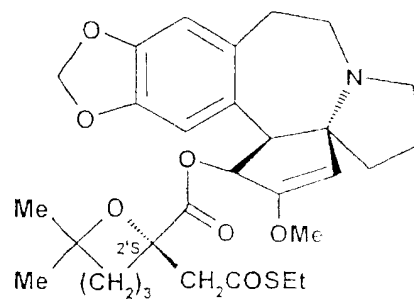
7



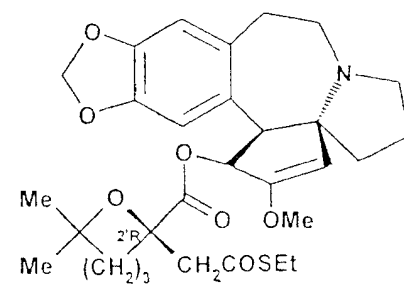
8



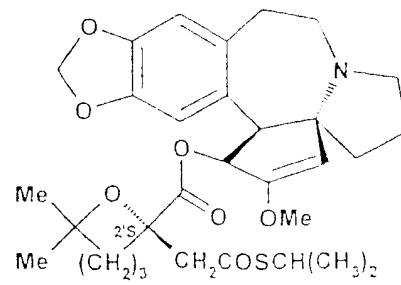
9



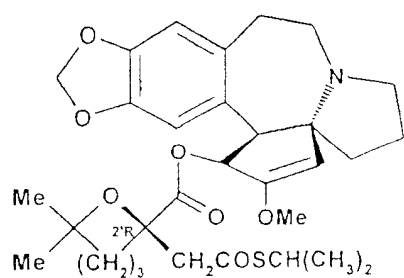
10



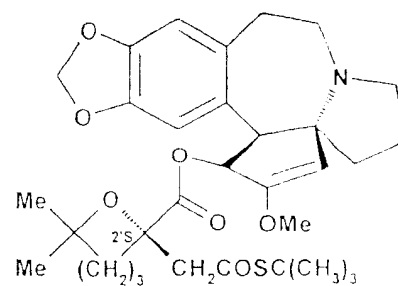
11



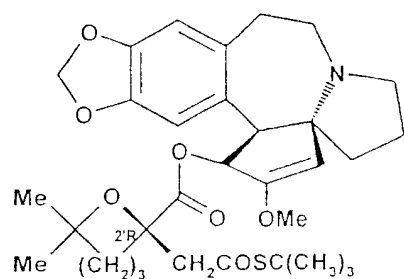
12



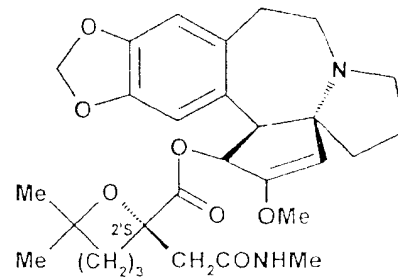
13



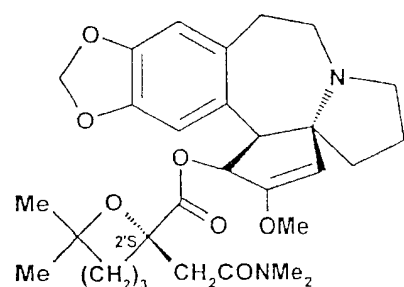
14



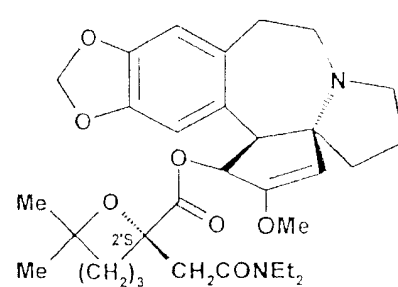
15



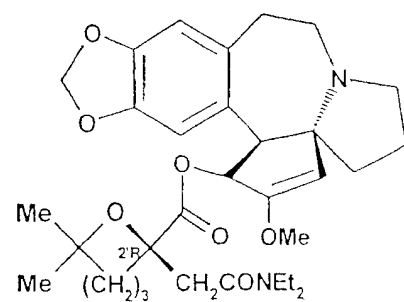
16



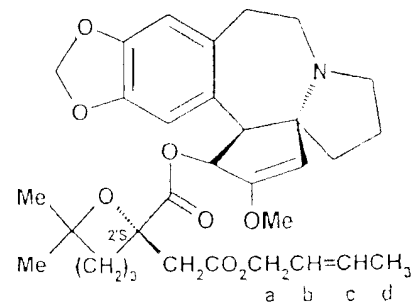
17



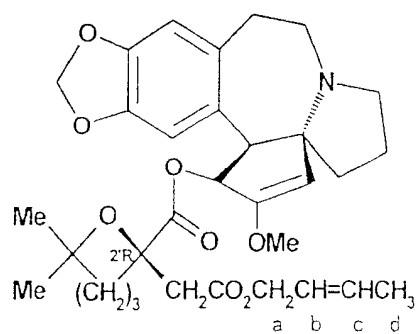
18



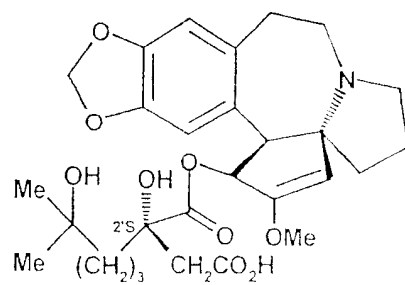
19



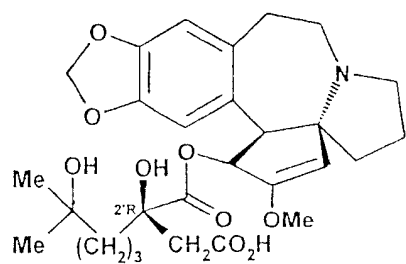
20



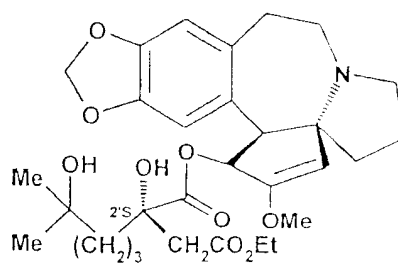
21



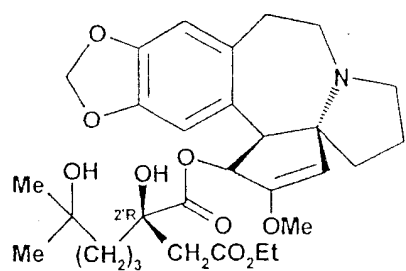
22



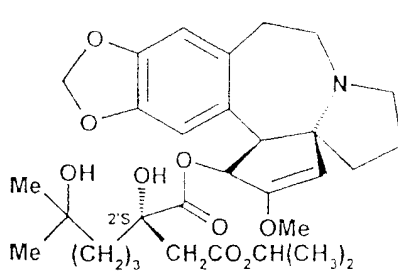
23



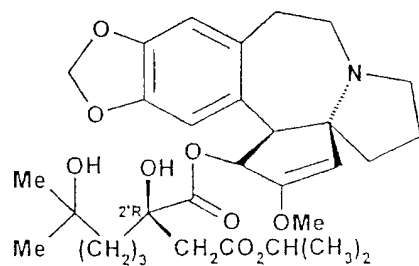
24



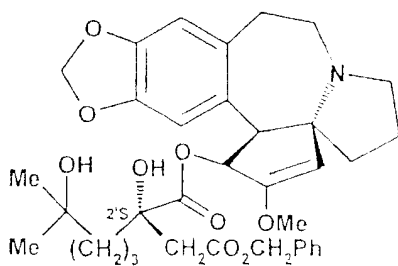
25



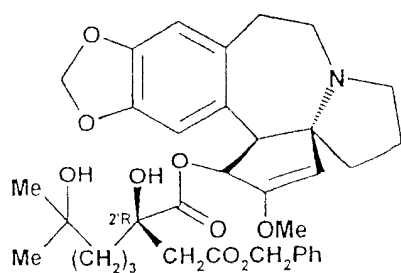
26



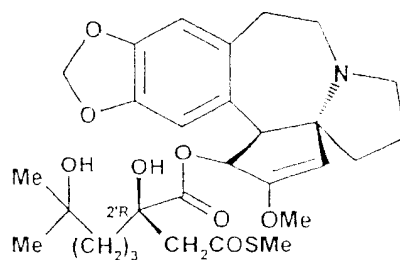
27



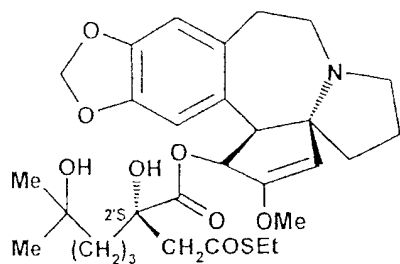
28



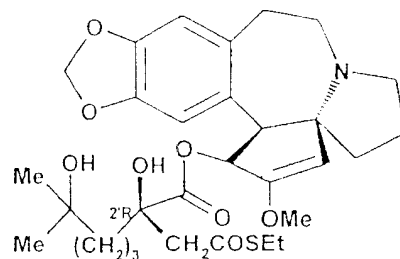
29



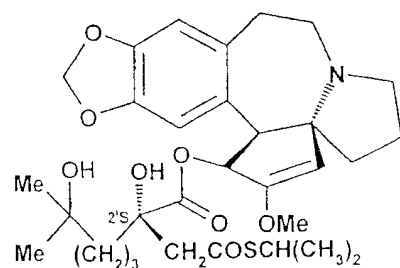
30



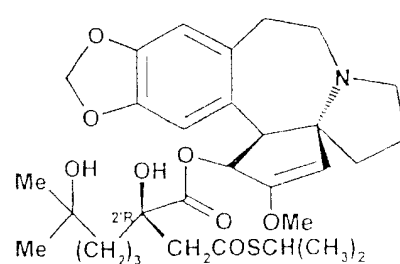
31



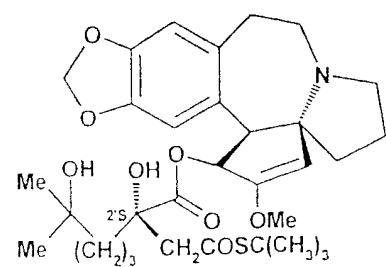
32



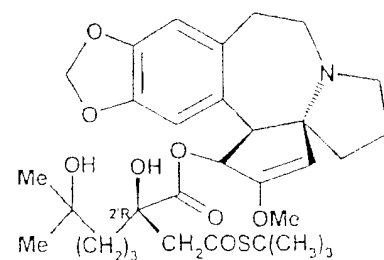
33



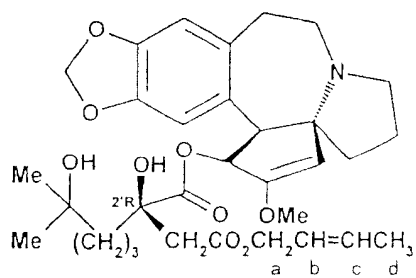
34



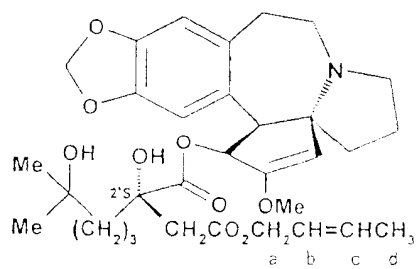
35



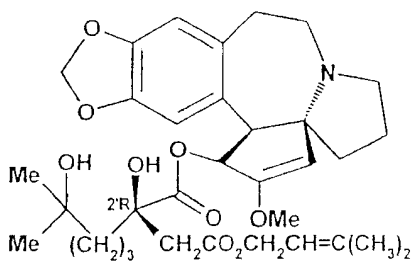
36



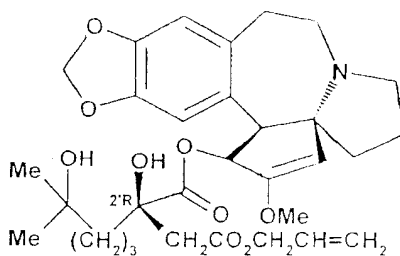
37



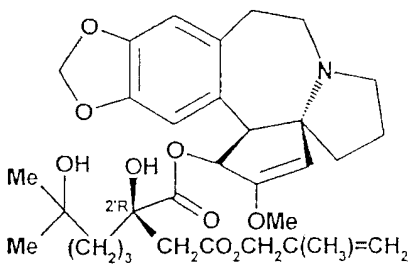
38



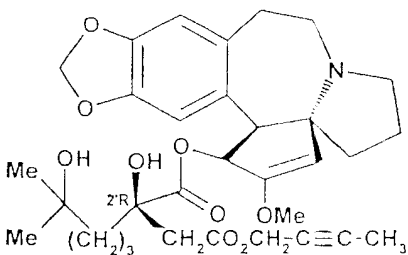
39



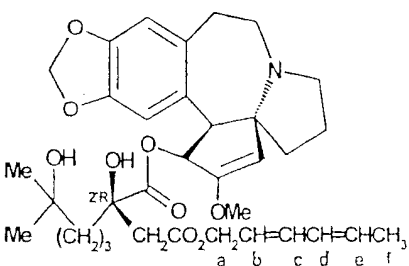
40



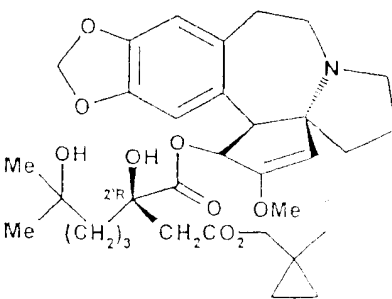
41



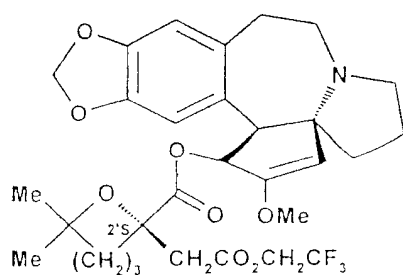
42



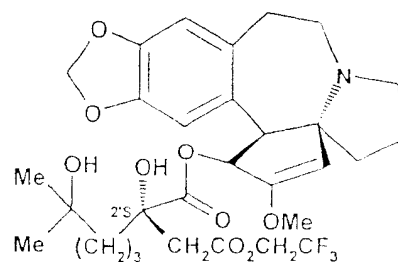
43



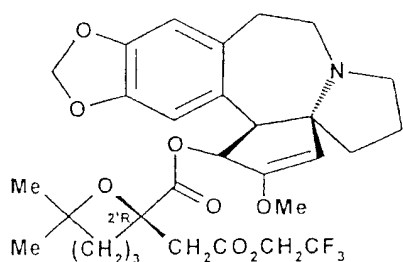
44



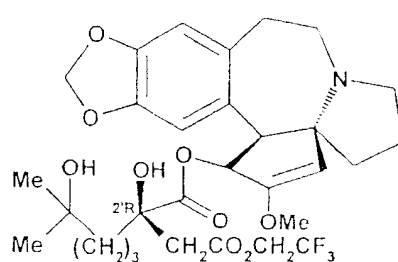
45



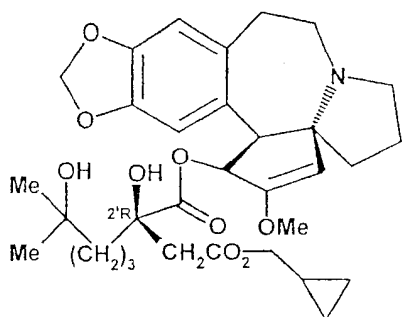
46



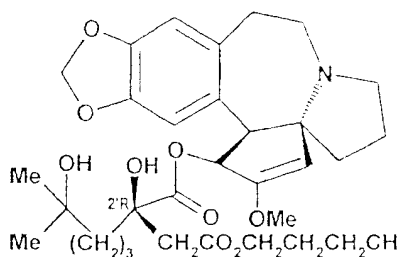
47



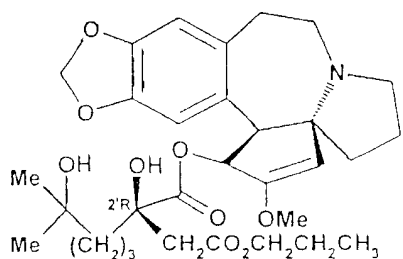
48



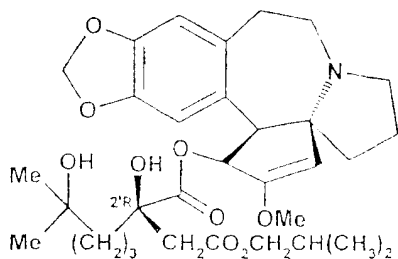
49



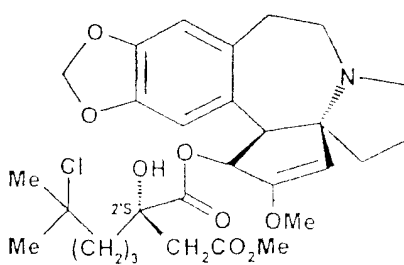
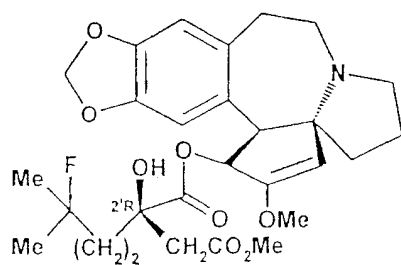
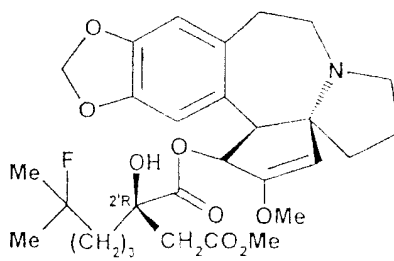
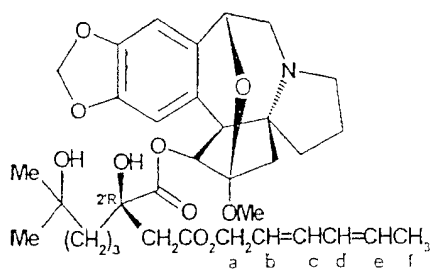
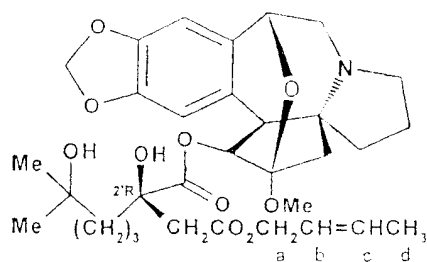
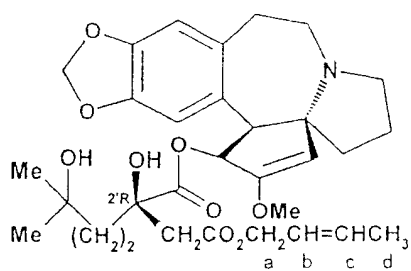
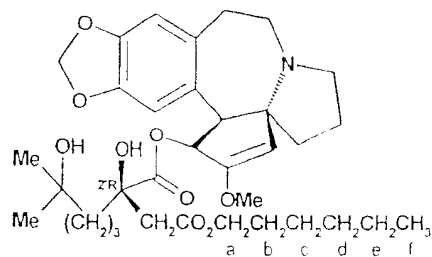
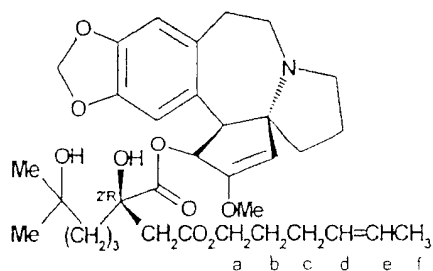
50

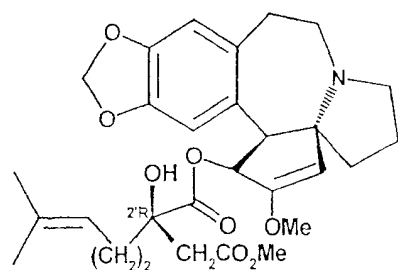


51

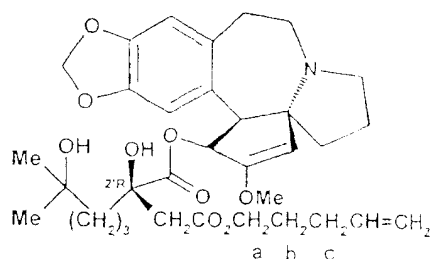


52

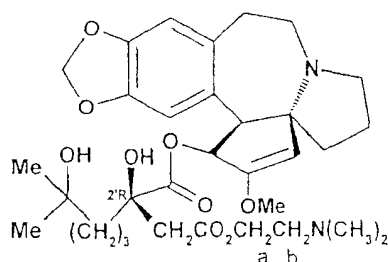




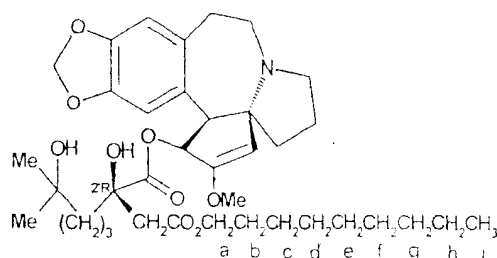
61



62

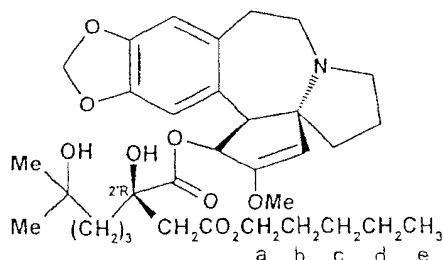


63



64

和



65.

本发明的优选化合物是，其中  $Q$  表示  $COZR^8$ ， $Z$  如上所述， $R^8$  具有 6 个碳原子，而没有任何亲水基的式(I)之一。

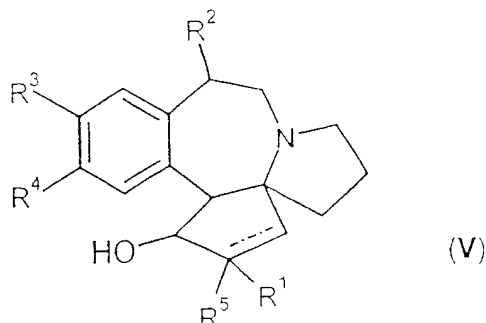
此处所述的某些化合物含有一个或多个不对称中心，因此可产生非对映异构体和光学异构体。本发明包括这些可能的异构体或非对映异构体的单独一种或其混合物，例如它们的外消旋混合物。

此处所述的某些化合物含有烯属双键，并意味着包括  $E$  和  $Z$  几何异构体。

本发明的另一个方面是制备式(I)化合物的方法。

A. 当 W 表示 NH 时, 该方法包括下列的步骤 A1-A2:

A1: 采用本领域技术人员已知的方法, 使式 V 的粗榷碱反应:



其中

·  $R^1$  为 H, OH, OMe, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)烷基, O-芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)烷基, O-(C<sub>2</sub>-C<sub>30</sub>)链烯基, O-(C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub>)环烷基或空缺, 和

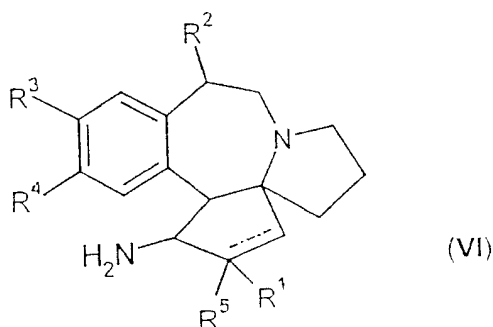
$R^2$  为 H 或 OH, 或者  $R^1, R^2$  一起形成-O-,

·  $R^3 = R^4 = \text{OMe}$  或  $R^3$  和  $R^4$  一起形成-OCH<sub>2</sub>O-,

·  $R^5$  为 H, OH, OMe, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)烷基, O-芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)烷基, O-(C<sub>2</sub>-C<sub>30</sub>)链烯基, O-(C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub>)环烷基或 O-芳基,

· 点划线空缺或形成双键, 取决于  $R^1$  的含义,

得到式 VI 的化合物



其中

·  $R^1$  是 H, OH, OMe, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)烷基, O-芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)烷基, O-(C<sub>2</sub>-C<sub>30</sub>)链烯基, O-(C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub>)环烷基或空缺, 和

$R^2$  是 H 或 OH, 或  $R^1, R^2$  一起形成-O-,

·  $R^3 = R^4 = \text{OMe}$  或  $R^3$  和  $R^4$  一起形成-OCH<sub>2</sub>O-,

·  $R^5$  为 H, OH, OMe, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)烷基, O-芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)烷基,

O-(C<sub>2</sub>-C<sub>30</sub>)链烯基, O-(C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub>)环烷基或 O-芳基,

· 点划线空缺或形成双键, 取决于 R<sup>1</sup> 的含义,

例如, 这些方法是下列的方法:

-采用本领域技术人员已知的方法(例如使用 SOCl<sub>2</sub>), 用卤素或甲苯磺酸酯基取代式 V 的粗榧碱的羟基, 然后采用本领域技术人员已知的方法(例如: 1) 在 0℃ 和 1 atm 下, 在二氯甲烷中使用气态氨, 或 2) 在 DMF 中使用 NaN<sub>3</sub>, 接着 2<sub>1</sub>) 用例如 Pd/C 作为催化剂进行催化氢解, 或 2<sub>2</sub>) 使用 LiAlH<sub>4</sub>) 用基团 NH<sub>2</sub> 取代卤素或甲苯磺酸酯基, 得到式 VI 的化合物。

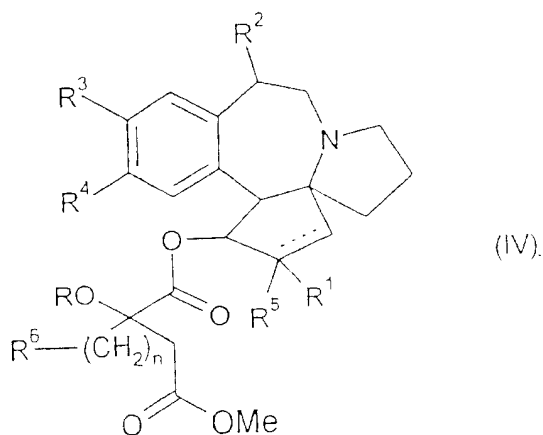
A2: 采用 WO 99/48894 中公开的方法, 使式 VI 的化合物反应。

B. 当 W 表示 O, Q = COR<sup>8</sup> 并且 R<sup>8</sup> 如上所述时, 该方法包括使市售的三尖杉酯碱或均三尖杉酯碱(SIGMA)与有机金属化合物, 优选有机锂或格氏试剂反应的步骤。

C. 当 W 表示 O, Q = CH<sub>2</sub>ZR<sup>8</sup> 或 CH<sub>2</sub>R<sup>8</sup> 并且 Z 和 R<sup>8</sup> 如上所述时, 该方法包括用氢化物, 优选硼或铝的氢化物还原市售的三尖杉酯碱或均三尖杉酯碱(SIGMA)的步骤。

D. 当 W 表示 O, Q = COZ-R<sup>8</sup> 并且 Z 和 R<sup>8</sup> 如上所述时, 该方法包括下列的步骤 i) 和 ii),

i) 在水-有机溶剂混合物中, 用诸如无机氢氧化物的试剂, 优选锂, 钾或钠的氢氧化物, 选择性地水解市售的式(IV)的化合物:



其中

·  $R^1$  为 H, OH, OMe, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)-烷基, O-芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)-烷基, O-(C<sub>2</sub>-C<sub>30</sub>)-链烯基, O-(C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub>)-环烷基或空缺, 并且

$R^2$  为 H 或 OH, 或者  $R^1$  和  $R^2$  一起形成-O-

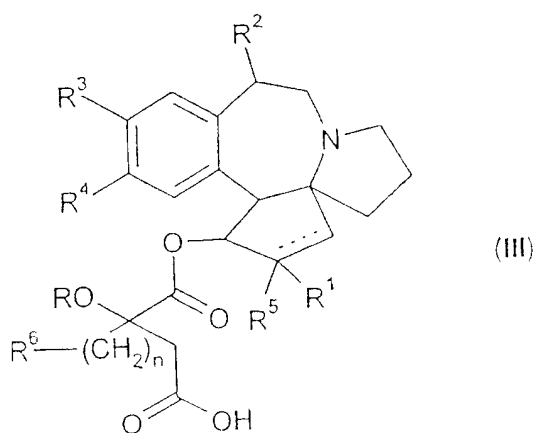
·  $R^3 = R^4 = \text{OMe}$  或  $R^3$  和  $R^4$  一起形成-OCH<sub>2</sub>O-

· R 为 H, C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> 烷基或 O-保护基, 并且  $R^6$  表示非支化或支化的, 饱和或不饱和的或芳香的, 环状或非环状的或杂环的含有 1-30 个碳原子的、包含或不包含杂原子的烃基, 或者 R 和  $R^6$  一起形成-CMe<sub>2</sub>-

· n 为 0-8,

·  $R^5$  为 H, OH, OMe, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)-烷基, O-芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)-烷基, O-(C<sub>2</sub>-C<sub>30</sub>)-链烯基, O-(C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub>)-环烷基或 O-芳基,

· 点划线空缺或者形成双键, 取决于  $R^1$  的含义,  
得到作为反应产物的式(III)的两性酸:

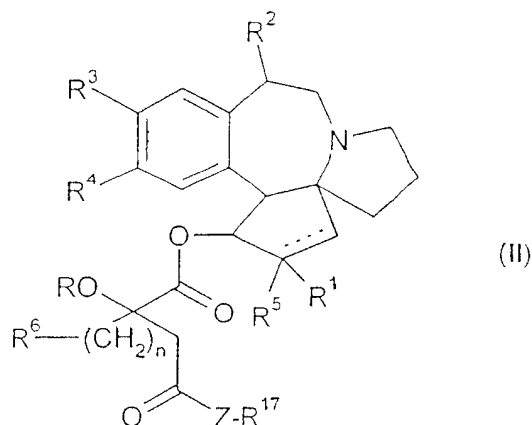


其中  $R^1$ - $R^5$ , R 和  $R^6$  如上所定义,

ii) 用酯化试剂和式  $R^8$ -ZH 的化合物对上面得到式(III)的两性酸进行酯化, 其中  $R^8$  和 Z 如上所定义,

并且其中步骤 i)和 ii)是相继或同时进行的。

优选地, 也可以用下面的式(II)的化合物来代替式 IV 的化合物, 根据方法 A 来制备式(I)的化合物:



其中

- $R^1$  为 H, OH, OMe, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)-烷基, O-芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)-烷基, O-(C<sub>2</sub>-C<sub>30</sub>)-链烯基, O-(C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub>)-环烷基或空缺, 并且
- $R^2$  为 H 或 OH, 或者  $R^1$  和  $R^2$  一起形成-O-
- $R^3 = R^4 = \text{OMe}$  或  $R^3$  和  $R^4$  一起形成-OCH<sub>2</sub>O-
- R 为 H, C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> 烷基或 O-保护基, 并且  $R^6$  表示非支化或支化的, 饱和或不饱和的或芳香的, 环状或非环状的或杂环的含有 1-30 个碳原子的、包含或不包含杂原子的烃基, 或者 R 和  $R^6$  一起形成-CMe<sub>2</sub>-
- n 为 0-8
- $R^5$  为 H, OH, OMe, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)-烷基, O-芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)-烷基, O-(C<sub>2</sub>-C<sub>30</sub>)-链烯基, O-(C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub>)-环烷基或 O-芳基,
- 点划线空缺或者形成双键, 取决于  $R^1$  的含义,
- Z = O 或 S, 和
- $R^{17}$  代表 C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> 烷基, C<sub>2</sub>-C<sub>30</sub> 链烯基, C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub> 环烷基, C<sub>2</sub>-C<sub>30</sub> 炔基, 芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)-烷基或芳基, 并优选为甲基或乙基。

优选地, 方法 A 中的酯化试剂是路易斯酸或质子酸。

在根据本发明的方法 A 的优选实施方案中, 式(III)的两性酸用酰亚胺活化或通过形成混合 (mixte) 酸酐或酰氯而活化。

优选地, 酰亚胺是二环己基碳二亚胺或二异丙基碳二亚胺。

更优选地, 混合酸酐是与 2,4,6-三氯苯甲酸形成的混合酸酐, 是在碱存在下, 通过与 2,4,6-三氯苯甲酰氯接触形成的。

在根据本发明的方法 A 的另一个优选实施方案中，通过在酸性或碱性催化剂存在下进行的酯交换反应，不分离式(III)的两性酸，步骤 i)和 ii)同时进行。

优选地，催化剂是碱，例如碱性氢化物。

更优选地，催化剂是路易斯酸或质子酸。

由于他们的药理学特性，本发明的化合物可用于癌症病理治疗的人体治疗中。

本发明还包括一种药物组合物，该组合物包含治疗有效量的至少一种本发明的化合物，和一种或多种药用载体，赋形剂或稀释剂。

这些药物组合物可被配制成口服，静脉或皮下给药的形式。

本发明的另一个方面是使用至少一种本发明的化合物或如上所述的药物组合物，作为(i)化疗剂，(ii)其它化疗剂的增强剂，(iii)用于抑制肿瘤生长，(iv)用于抑制哺乳动物寄生物。

本发明的又一个方面是本发明至少一种化合物用于制备药物组合物的应用，该药物组合物作为(i)化疗剂，(ii)其它化疗剂的增强剂，(iii)用于抑制肿瘤生长，(iv)用于抑制哺乳动物寄生物，或(v)作为逆转剂，特别是三尖杉酯碱的逆转剂(逆转剂是一种能够使细胞多耐受现象逆转的试剂)。

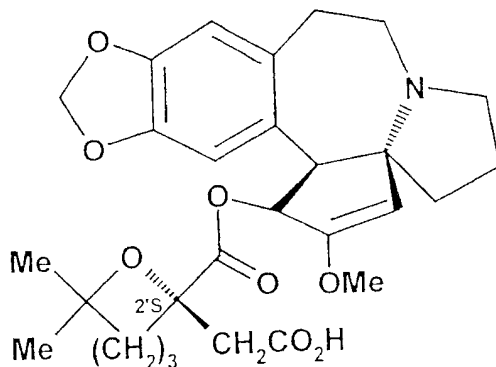
最后，本发明描述了一种治疗哺乳动物肿瘤的方法，该方法包括给哺乳动物服用治疗有效量的至少一种本发明的化合物。

本发明化合物的另一个优点是其对白血病细胞系的活性，该白血病细胞系对包括三尖杉酯碱的其它治疗剂有耐受性。

下列实施例不是用来限制的，而是用来说明本发明的。

#### 实施例 1

制备(2'S)-2-羧甲基-6, 6-二甲基-2-四氢吡喃羧酸(-)-粗榧碱基酯或 4'-去甲基-脱水-外-均三尖杉酯碱:



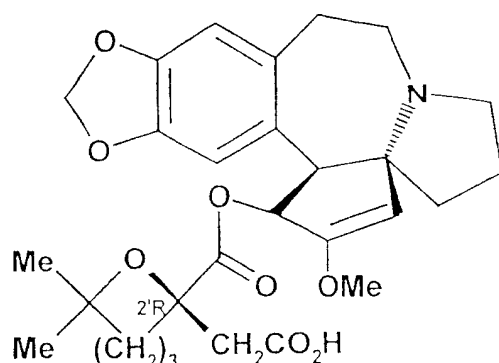
向搅拌下的脱水-外-均三尖杉酯碱 (5 g, 9.48 mmol) 在乙醇 (162.5 ml) 中的溶液中加入氢氧化钾 (5.35 mg, 94.8 mmol) 和水 (50 ml)。在环境温度下搅拌 7 小时后, 减压蒸发乙醇, 残余的水层用氯化钠饱和并用二氯甲烷 (3 x 100 ml) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干。得到的粗产品用柱色谱 (二氧化硅 15-40  $\mu$ m (50g), 二氯甲烷, 然后是二氯甲烷/甲醇, 90: 10 - 75: 25) 纯化, 得到所期望的化合物 (4.6g, 95%)。这样得到的产品显示出如下的特性:

$^1\text{H}$  NMR 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz) :

6.61 (1 H, s, H-14\*), 6.58 (1H, s, H-17\*), 5.85 (3H, m, H-3 +  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.06 (1H, s, H-1), 3.80 (1H, d,  $J_{4-3} = 9.6$ , H-4), 3.68 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.09 (2H, m, H-11 $\beta$  + H-8 $\alpha$ ), 2.94 (1H, m, H-10 $\alpha$ ), 2.60 (2H, m, H-8 $\beta$  + H-10 $\beta$ ), 2.37 (1H, dd,  $J_{AB} = 14.0$ ,  $J = 6.7$ , H-11 $\alpha$ ), 2.16 和 1.90 (2H, 2d,  $J_{AB} = 12.3$ ,  $\underline{\text{CH}_2\text{CO}_2}$ ), 2.02 (1H, m, H-6 $_A$ ), 1.90 (1H, m, H-6 $_B$ ), 1.76 (2H, m,  $\text{CH}_2$ -7), 1.5 - 1.2 (6H, m, 3x $\text{CH}_2$ ), 1.26 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.05 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

## 实施例 2

制备 (2'R)-2-羧甲基-6, 6-二甲基-2-四氢吡喃羧酸(-)-粗榧碱基酯或 4'-去甲基-脱水-均三尖杉酯碱 :



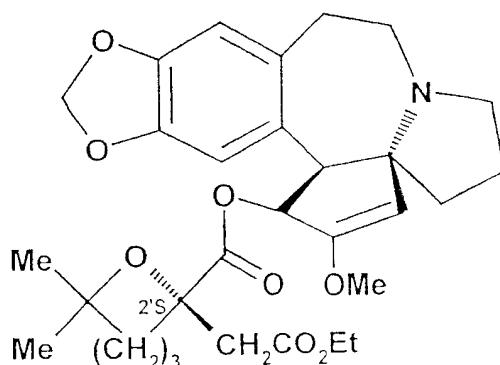
向搅拌下的脱水-均三尖杉酯碱 (1g, 1.9 mmol) 在乙醇(32.5 ml) 中的溶液中加入氢氧化钾(1.07g, 19 mmol)和水(10 ml)。在环境温度下搅拌 6 小时后, 减压蒸发乙醇, 残余的水层用氯化钠饱和并用二氯甲烷(3 x 25 ml) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥, 并蒸发至干。得到的粗产品用柱色谱 (二氧化硅 15-40  $\mu$ m(10g), 二氯甲烷, 然后是二氯甲烷/甲醇, 98: 2 至 80:20) 纯化, 得到期望的化合物(678 mg, 69.5%)。这样得到的产品显示出如下的特性:

$^1\text{H}$  NMR 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz) :

6.64 (1H, s, H-17), 6.56 (1H, s, H-14), 5.90 (3H, br, s, H-3 +  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.07 (1H, s, H-1), 3.80 (1 H, d,  $J_{4-3} = 9.6$ , H-4), 3.71 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.09 (2H, m, H-11 $\beta$  + H-8 $\alpha$ ), 2.95 (1H, dd,  $J_{AB} = 11.6$ ,  $J = 6.9$ , H-10 $\alpha$ ), 2.59 (2H, m, H-8 $\beta$  + H-10 $\beta$ ), 2.37 (1H, dd,  $J_{AB} = 14.0$ ,  $J = 6.7$ , H-11 $\alpha$ ), 2.07 和 2.02 (2H, 2d,  $J_{AB} = 9.6$ ,  $\underline{\text{CH}_2\text{CO}_2}$ ), 1.91 (1H, m, H-6 $_A$ ), 1.75 (3H, m, H-6 $_B$  +  $\text{CH}_2$ -7), 1.6-1.0 (6H, m,  $\text{xCH}_2$ ), 1.22 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.09 (3H, s,  $\text{CH}_3$ )。

### 实施例 3

制备 (2'S)-2-乙氧羰基甲基-6, 6-二甲基-2-四氢吡喃羧酸(-)-粗榧碱基酯或 4'-乙基-4'-去甲基-脱水-外-均三尖杉酯碱 :



### 1°) 方法 A

将得自实施例 1 的 4'-去甲基-脱水-外-均三尖杉酯碱(100 mg, 0.195 mmol)和 1.5 M 的三氯化硼-乙醚的乙醇溶液(1.12 ml, 0.973 mmol)的混合物在环境温度下搅拌 15 小时, 在 50℃ 搅拌 5 小时。将反应混合物冷却后, 加入 2N 氢氧化钠至 pH 10, 所得到的层用二氯甲烷 (3 x 10 ml) 萃取。合并的有机层用盐水(50 ml)洗涤, 硫酸镁干燥并蒸发至干, 得到期望的化合物(80 mg 粗品, 76%)。这样得到的粗产品显示出如下的特性:

$^1\text{H}$  NMR 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz) :

6.62 (1H, s, H-14\*), 6.58 (1H, s, H-17\*), 5.85 (3H, m, H-3 +  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.02 (1H, s, H-1), 4.05 (2H, m,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.79 (1H, d,  $J_{4-3} = 9.6$ , H-4), 3.65 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.26 (1H, m, H-11 $\beta$ ), 3.13 (1H, m, H-8 $\alpha$ ), 2.99 (1H, m, H-10 $\alpha$ ), 2.66 (2H, m, H-8 $\beta$ + H-10 $\beta$ ), 2.43 (1 H, dd,  $J_{AB} = 14.5$ ,  $J = 6.7$ , H-11 $\alpha$ ), 2.12 和 1.78 (2H, 2d,  $J_{AB} = 14.2$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 2.04 (1H, m, H-6 $_A$ ), 1.88 (1H, m, H-6 $_B$ ), 1.78 (2H, m,  $\text{CH}_2$ -7), 1.5-0.9 (6H, m, 3x $\text{CH}_2$ ), 1.22 (3H, t,  $J = 7.2$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.16 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.02 (3H, s,  $\text{CH}_3$ )。

### 2°) 方法 B

向得自实施例 1 的脱水-外-均三尖杉酯碱 (39 mg, 0.074 mmol) 在

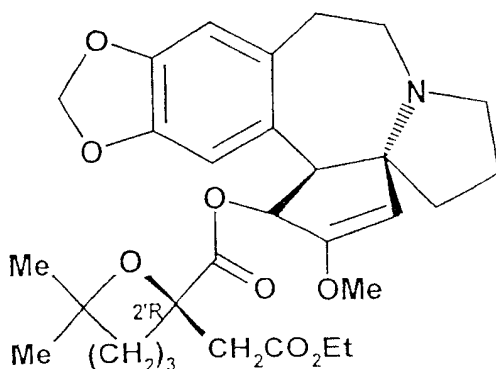
干燥乙醇(1 ml)中的溶液中加入 60%氢氧化钠(0.5 mg, 0.037 mmol), 得到的混合物在环境温度下搅拌 48 小时。加入水(5 ml)后, 得到的水层用乙醚(2 x 5 ml)萃取。合并的有机层用盐水(2 x 100 ml)洗涤, 硫酸镁干燥并蒸发至干, 得到期望的产品 (24 mg 粗品, 60%)。这样得到的产品显示出与用方法 A 得到的产品相同的特征。

### 3°) 方法 C

在 0℃, 用 10 分钟的时间, 向搅拌下的得自实施例 1 的 4'-去甲基-脱水-外-均三尖杉酯碱 (50 mg, 0.097 mmol)在干燥二氯甲烷(0.35 ml)中的混合物中加入三乙胺(氢氧化钾干燥过的) (13  $\mu$ l, 0.097 mmol)和 2,4,6-三氯苯甲酰氯 (15  $\mu$ l, 0.097 mmol)。在环境温度下搅拌 2 小时后, 加入 4-二甲基氨基吡啶 (23.8 mg, 0.195 mmol)和乙醇(10  $\mu$ l, 0.175 mmol)在干燥二氯甲烷 (0.15 ml)中的溶液。在环境温度下搅拌 2.5 小时, 用二氯甲烷 (5 ml)稀释反应混合物。得到的有机层相继用水 (5 ml), 饱和碳酸氢钠溶液(5 ml), 和盐水(5 ml)洗涤。得到的水层用二氯甲烷(10 ml)萃取, 然后合并的有机层用硫酸镁干燥后蒸发至干。这样得到的粗产品(44 mg 粗品, 85%)显示出与方法 A 得到的产品相同的特征。

### 实施例 4

制备 (2'R)-2-乙氧羰基甲基-6,6-二甲基-2-四氢吡喃羧酸(-)-粗榧碱基酯或 4'-乙基-4'-去甲基-脱水-均三尖杉酯碱 :



在 0℃, 用 10 分钟的时间, 向搅拌下的得自实施例 2 的 4'-去甲基-脱水-均三尖杉酯碱 (256 mg, 0.498 mmol) 在干燥二氯甲烷 (1.8 ml) 中的混合物中加入三乙胺 (氢氧化钾干燥过的) (69  $\mu$ l, 0.498 mmol) 和 2,4,6-三氯苯甲酰氯 (78  $\mu$ l, 0.498 mmol)。在环境温度下搅拌 2.5 小时后, 加入 4-二甲基氨基吡啶 (121 mg, 0.996 mmol) 和乙醇 (58  $\mu$ l, 0.996 mmol) 在干燥二氯甲烷 (0.8 ml) 中的溶液。在环境温度下搅拌 15 小时后, 用二氯甲烷 (5 ml) 稀释反应混合物。得到的有机层相继用水 (7 ml), 饱和碳酸氢钠溶液 (7 ml), 盐水 (5 ml) 洗涤。合并的水层用二氯甲烷 (10 ml) 最后萃取一次后, 合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干。得到的粗产品用柱色谱 (二氧化硅 15-40  $\mu$ m (8g), 二氯甲烷, 然后二氯甲烷/甲醇, 99:1 - 97:3) 纯化, 得到期望的化合物 (241 mg, 89%)。这样得到的产品显示出如下的特性:

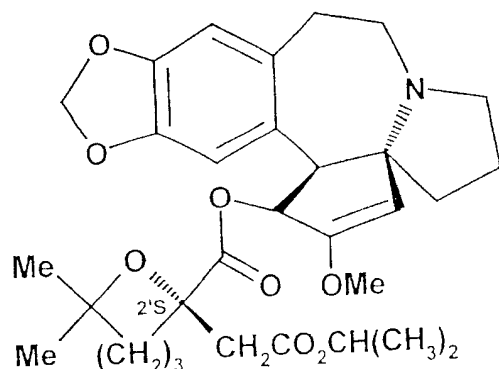
IR (薄膜) (cm<sup>-1</sup>): 1735 (CO<sub>2</sub>), 1657 (C=C-O), 1504 (Ar), 1221 (C-O), 1141 (C-O), 1080 (C-O), 1034 (C-O), 930.

<sup>1</sup>H NMR 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>) ( $\delta$  ppm, J Hz):

6.62 (1H, s, H-14\*), 6.58 (1H, s, H-17\*), 5.92 (1H, d, J<sub>3-4</sub> = 9.5, H-3), 5.89 和 5.81 (2H, 2s, OCH<sub>2</sub>O), 5.06 (1H, s, H-1), 4.06 (2H, m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.78 (1H, d, H-4), 3.72 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.20 (2H, m, H-11 $\beta$  + H-8 $\alpha$ ), 3.01 (1H, m, H-10 $\alpha$ ), 2.67 (2H, m, H-8 $\beta$  + H-10 $\beta$ ), 2.41 (1H, m, H-11 $\alpha$ ), 2.14 和 1.66 (2H, 2d, JAB = 14.4, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2.06 (1H, m, H-6<sub>A</sub>), 1.80 (1H, m, H-6<sub>B</sub>), 1.68 (2H, m, CH<sub>2</sub>-7), 1.65-1.2 (6H, m, 3xCH<sub>2</sub>), 1.21 (3H, t, J = 7.1, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.10 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.01 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

#### 实施例 5

制备 (2'S)-2-异丙氧基羧基甲基-6,6-二甲基-2-四氢吡喃羧酸(-)-粗榧碱基酯或 4'-异丙基-4'-去甲基-脱水-外-均三尖杉酯碱:



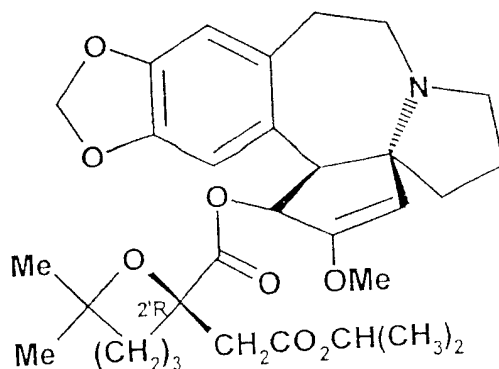
将得自实施例 1 的 4'-去甲基-脱水-外-均三尖杉酯碱(100 mg, 0.195 mmol)和 6 M 三氟化硼-乙醚的异丙醇溶液(1.5 ml, 3.9 mmol)的混合物在环境温度下搅拌 15 小时。用 2N 氢氧化钠(6 ml)将该反应混合物碱化至 pH 10, 得到的层用二氯甲烷 (3 x 10 ml)萃取。合并的有机层用盐水(10 ml)洗涤, 用硫酸镁干燥并蒸发至干。得到的粗产品用柱色谱(二氧化硅 15-40  $\mu$ m (2.4g), 二氯甲烷, 然后二氯甲烷/甲醇, 99 : 1)纯化, 得到期望的化合物 (56 mg, 52%)。这样得到的产品显示出下列的特性:

$^1\text{H}$  NMR 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz) :

6.61 (1H, s, H-14\*), 6.58 (1H, s, H-17\*), 5.84 (3H, m, H-3 +  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.02 (1H, s, H-1), 4.92 (1H, m, J = 6.2,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.78 (1H, d,  $J_{4,3} = 9.6$ , H-4), 3.65 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.24 (1H, m, H-11 $\beta$ ), 3.09 (1H, m, H-8 $\alpha$ ), 2.94 (1H, m, H-10 $\alpha$ ), 2.60 (2H, m, H-8 $\beta$  + H-10 $\beta$ ), 2.40 (1H, dd, JAB = 14.4, J = 6.6, H-11 $\alpha$ ), 2.08 和 1.71 (2H, 2d,  $J_{AB} = 13.8$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 2.01 (1H, m, H-6 $_A$ ), 1.9-1.0 (6H, m, 3x $\text{CH}_2$ ), 1.86 (1H, m, H-6 $_B$ ), 1.75 (2H, m,  $\text{CH}_2$ -7), 1.20 (6H, d, J = 6.2,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.12 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.01 (3H, s,  $\text{CH}_3$ )。

#### 实施例 6

制备 (2'R)-2-异丙氧基羧基甲基-6, 6-二甲基-2-四氢吡喃羧酸(-)-粗榧碱基酯或 4'-异丙基-4'-去甲基-脱水-均三尖杉酯碱 :



在 0℃, 用 10 分钟的时间, 向搅拌下的得自实施例 2 的 4'-去甲基-脱水-均三尖杉酯碱 (255 mg, 0.498 mmol) 在干燥二氯甲烷 (1.8 ml) 中的混合物中加入三乙胺 (氢氧化钾干燥过的) (69  $\mu$ l, 0.498 mmol) 和 2,4, 6-三氯苯甲酰氯 (78  $\mu$ l, 0.498 mmol)。在环境温度下搅拌 2.5 小时后, 加入 4-二甲基氨基吡啶 (121 mg, 0.996 mmol) 和异丙醇 (76  $\mu$ l, 0.996 mmol) 在干燥二氯甲烷 (0.8 ml) 中的溶液。在环境温度下搅拌 15 小时后, 用二氯甲烷 (5 ml) 稀释反应混合物。得到的有机层相继用水 (7 ml), 饱和碳酸氢钠溶液 (7 ml), 和盐水 (7 ml) 洗涤。得到的水层用二氯甲烷 (10 ml) 萃取后, 合并的有机层用硫酸镁干燥后蒸发至干。得到的粗产品用柱色谱 (二氧化硅 15-40  $\mu$ m (8g), 二氯甲烷, 然后二氯甲烷/甲醇, 99 : 1 - 98 : 2) 纯化, 得到期望的化合物 (216 mg, 78%)。这样得到的产品显示出如下的特性:

IR (薄膜) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1731 ( $\text{CO}_2$ ), 1656 ( $\text{C}=\text{C}-\text{O}$ ), 1504 (Ar), 1223 ( $\text{C}-\text{O}$ ), 1142 ( $\text{C}-\text{O}$ ), 1108 ( $\text{C}-\text{O}$ ), 1036 ( $\text{C}-\text{O}$ ), 914.

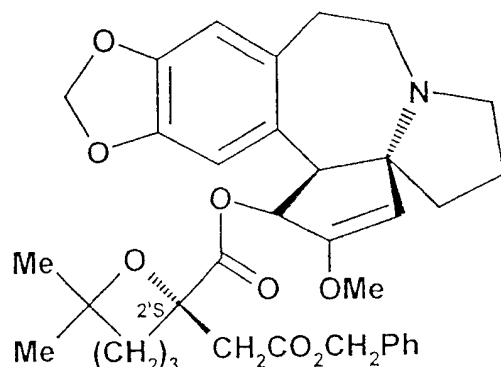
$^1\text{H}$  NMR 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz) :

6.62 (1H, s, H-14\*), 6.59 (1H, s, H-17\*), 5.91 (1H, d,  $J_{3-4} = 9.6$ , H-3), 5.88 和 5.79 (2H, 2s,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.04 (1H, s, H-1), 4.93 (1H, m,  $J = 6.3$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.79 (1H, d,  $J_{4-3} = 9.3$ , H-4), 3.72 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.19 (2H, m, H-11 $\beta$  + H-8 $\alpha$ ), 2.99 (1H, m, H-10 $\alpha$ ), 2.62 (2H, m, H-8 $\beta$  + H-10 $\beta$ ), 2.41 (1H, m, H-11 $\alpha$ ), 2.09 和 1.70 (2H, 2d,  $J_{\text{AB}} = 14.1$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 2.04 (1H, m, H-6 $_A$ ), 1.91 (1H, m, H-6 $_B$ ), 1.77 (2H, m,  $\text{CH}_2$ -7), 1.65-1.2

(6H, m, 3xCH<sub>2</sub>), 1.19 (6H, d, J = 6.3, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.11 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.02 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

### 实施例 7

制备 (2'S)-2-苄氧基羧基甲基-6,6-二甲基-2-四氢吡喃羧酸(-)-粗榧碱基酯或 4'-苄基-4'-去甲基-脱水-外-均三尖杉酯碱:



在 0℃, 用 10 分钟的时间, 向搅拌下的得自实施例 1 的 4'-去甲基-脱水-外-均三尖杉酯碱 (62 mg, 0.12 mmol) 在干燥二氯甲烷 (0.43 ml) 中的混合物中加入三乙胺 (氢氧化钾干燥过的) (17 μl, 0.12 mmol) 和 2,4,6-三氯苯甲酰氯 (19 μl, 0.12 mmol)。在环境温度下搅拌 2.5 小时后, 加入 4-二甲基氨基吡啶 (29 mg, 0.14 mmol) 和苄醇 (25 μl, 0.24 mmol) 在干燥二氯甲烷 (0.19 ml) 中的溶液。在环境温度下搅拌 15 小时后, 用二氯甲烷 (5 ml) 稀释反应混合物。得到的有机层相继用水 (5 ml), 饱和碳酸氢钠溶液 (5 ml), 和盐水 (5 ml) 洗涤。得到的水层用二氯甲烷 (10 ml) 萃取后, 合并的有机层用硫酸镁干燥后蒸发至干。得到的粗产品用柱色谱 (二氧化硅 15-40 μm (3g), 二氯甲烷, 然后二氯甲烷/甲醇, 99.5 : 0.5 – 98.5 : 1.5) 纯化, 得到期望的化合物 (40 mg, 55%)。这样得到的产品显示出如下的特性:

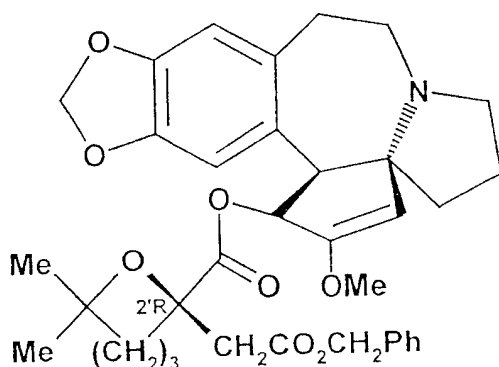
<sup>1</sup>H NMR 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>) (δ ppm, J Hz) :

7.35 (5H, m, Ph), 6.58 (1H, s, H-17), 6.47 (1H, s, H-14), 5.81 和 5.71 (2H, 2d, J<sub>AB</sub> = 1.4, OCH<sub>2</sub>O), 5.81 (1H, d, J = 9.2, H-3), 5.08 和 4.99

(2H, 2d,  $J_{AB} = 12.4$ ,  $OCH_2Ph$ ), 5.0 (1H, s, H-1), 3.70 (1H, d,  $J_{4-3} = 9.7$ , H-4), 3.63 (3H, s,  $OCH_3$ ), 3.23 (1H, m, H-11 $\beta$ ), 3.08 (1H, m, H-8 $\alpha$ ), 2.93 (1H, m, H-10 $\alpha$ ), 2.59 (2H, m, H-8 $\beta$  + H-10 $\beta$ ), 2.37 (1H, dd,  $J_{AB} = 14.3$ ,  $J = 7.0$ , H-11 $\alpha$ ), 2.16 和 1.80 (2H, 2d,  $J_{AB} = 14.3$ ,  $CH_2CO_2$ ), 2.0 (1H, m, H-6 $_A$ ), 1.90 (1H, m, H-6 $_B$ ), 1.75 (2H, m,  $CH_2$ -7), 1.6-0.8 (6H, m, 3x $CH_2$ ), 1.07 (3H, s,  $CH_3$ ), 1.02 (3H, s,  $CH_3$ ).

### 实施例 8

制备 (2'R)-2-苄氧基羧基甲基-6,6-二甲基-2-四氢吡喃羧酸(-)-粗榧碱基酯或 4'-苄基-4'-去甲基-脱水-均三尖杉酯碱:



在 0℃, 用 10 分钟的时间, 向搅拌下的得自实施例 2 的 4'-去甲基-脱水-均三尖杉酯碱 (255 mg, 0.496 mmol) 在干燥二氯甲烷 (1.8 ml) 中的混合物中加入三乙胺 (氢氧化钾干燥过的) (69  $\mu$ l, 0.496 mmol) 和 2,4,6-三氯苯甲酰氯 (78  $\mu$ l, 0.496 mmol)。在环境温度下搅拌 2.5 小时后, 加入 4-二甲基氨基吡啶 (121 mg, 0.992 mmol) 和苄醇 (102  $\mu$ l, 0.992 mmol) 在干燥二氯甲烷 (0.8 ml) 中的溶液。在环境温度下搅拌 15 小时后, 用二氯甲烷 (0.8 ml) 稀释反应混合物。得到的有机层相继用水 (5 ml), 饱和碳酸氢钠溶液 (5 ml), 和盐水 (5 ml) 洗涤。得到的水层用二氯甲烷 (10 ml) 萃取后, 合并的有机层用硫酸镁干燥后蒸发至干。得到的粗产品用柱色谱 (二氧化硅 15-40  $\mu$ m (8g), 二氯甲烷, 然后二氯甲烷/甲醇, 99 : 1 - 98 : 2) 纯化, 得到期望的化合物 (278 mg,

93%)。这样得到的产品显示出如下的特性:

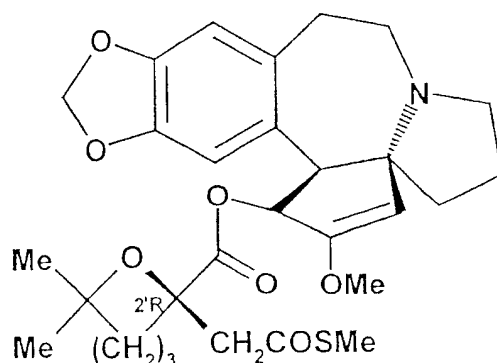
IR (薄膜) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1737 ( $\text{CO}_2$ ), 1656 ( $\text{C}=\text{C}-\text{O}$ ) 1504 (Ar), 1222 ( $\text{C}-\text{O}$ ), 1141 ( $\text{C}-\text{O}$ ), 1081 ( $\text{C}-\text{O}$ ), 1036 ( $\text{C}-\text{O}$ ), 911。

$^1\text{H}$  NMR 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz) :

7.34 (5H, m, Ph), 6.60 (1H, s, H-17), 6.52 (1H, s, H-14), 5.91 (1H, d,  $J = 9.8$ , H-3), 5.77 和 5.61 (2H, 2s,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.05 (2H, s,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 5.03 (1H, s, H-1), 3.75 (1H, d,  $J_{4-3} = 9.7$ , H-4), 3.67 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.11 (2H, m, H-11 $\beta$  + H-8 $\alpha$ ), 2.93 (1H, m, H-10 $\alpha$ ), 2.59 (2H, m, H-8 $\beta$  + H-10 $\beta$ ), 2.36 (1H, dd,  $J_{AB} = 14.0$ ,  $J = 6.6$ , H-11 $\alpha$ ), 2.18 和 1.66 (2H, 2d,  $J_{AB} = 14.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 2.0 (1H, m, H-6 $_A$ ), 1.89 (1H, m, H-6 $_B$ ), 1.75 (2H, m,  $\text{CH}_2-7$ ), 1.7 - 1.2 (6H, m,  $3\times\text{CH}_2$ ), 1.06 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.04 (3H, s,  $\text{CH}_3$ )。

#### 实施例 9

制备(2'R)-2-甲硫基羧基甲基-6,6-二甲基-2-四氢吡喃羧酸(-)-粗榧碱基酯或 4'-甲硫基-4'-去甲氧基-脱水-均三尖杉酯碱 :



在  $0^\circ\text{C}$ , 用 10 分钟的时间, 向搅拌下的得自实施例 2 的 4'-去甲基-脱水-均三尖杉酯碱 (404 mg, 0.786 mmol) 在干燥二氯甲烷 (2.75 ml) 中的混合物中加入三乙胺 (氢氧化钾干燥过的) (105  $\mu\text{l}$ , 0.786 mmol) 和 2,4,6-三氯苯甲酰氯 (123  $\mu\text{l}$ , 0.786 mmol)。在环境温度下搅拌 2.5 小时后, 加入 4-二甲基氨基吡啶 (192 mg, 1.57 mmol) 在干燥二氯甲烷

(0.8 ml)和甲硫醇 (218 $\mu$ l, 1.57mmol) 中的溶液。在环境温度下搅拌 15 小时后, 用二氯甲烷 (10 ml) 稀释反应混合物。得到的有机层相继用水 (14 ml), 饱和碳酸氢钠溶液 (14 ml), 和盐水(14 ml)洗涤。得到的水层用二氯甲烷 (20 ml) 萃取后, 合并的有机层用硫酸镁干燥后蒸发至干。得到的粗产品用柱色谱 (二氧化硅 15-40  $\mu$ m (12g), 二氯甲烷, 然后二氯甲烷/甲醇, 99 : 1 – 96: 4) 纯化, 得到期望的化合物 (228 mg, 53%)。这样得到的产品显示出如下的特性:

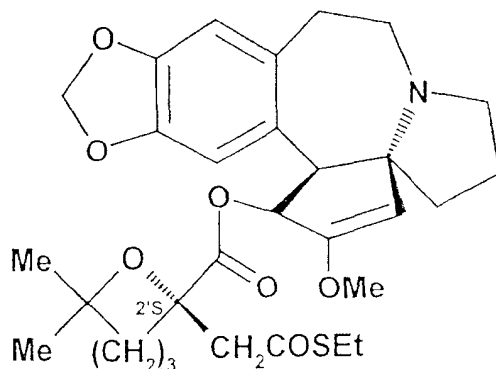
IR (薄膜) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1741 ( $\text{CO}_2$ ), 1690 (COS), 1656 ( $\text{C}=\text{C}-\text{O}$ ), 1504 (Ar), 1222 ( $\text{C}-\text{O}$ ), 1142 ( $\text{C}-\text{O}$ ), 1078 ( $\text{C}-\text{O}$ ), 1035 ( $\text{C}-\text{O}$ ), 913.

$^1\text{H}$  NMR 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz) :

6.64 (1H, s, H-14\*), 6.58 (1H, s, H-17\*), 5.91 (1H, d,  $J_{3-4} = 9.7$ , H-3), 5.88 和 5.84 (2H, 2s,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.04 (1H, s, H-1), 3.79 (1H, H-4), 3.70 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.10 (2H, m, H-11 $\beta$  + H-8 $\alpha$ ), 2.95 (1H, m, H-10 $\alpha$ ), 2.60 (2H, m, H-8 $\beta$  + H-10 $\beta$ ), 2.35 (1H, d,  $J_{AB} = 14.5$ ,  $\underline{\text{CH}}_A\text{COS}$ ) 和 (1H, m, H-11 $\alpha$ ), 2.23 (3H, s,  $\text{SCH}_3$ ), 2.03 (1H, m, H-6 $_A$ ), 1.90 (1H, m, H-6 $_B$ ), 1.75 (2H, m,  $\text{CH}_2$ -7), 1.8-1.2 (7H, m,  $3\times\text{CH}_2$  +  $\underline{\text{CH}}_B\text{COS}$ ), 1.14 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.03 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

## 实施例 10

制备 (2'S)-2-乙硫基羧基甲基-6,6-二甲基-2-四氢吡喃羧酸(-)-粗榧碱基酯或 4'-乙硫基-4'-去甲氧基-脱水-外-均三尖杉酯碱 :



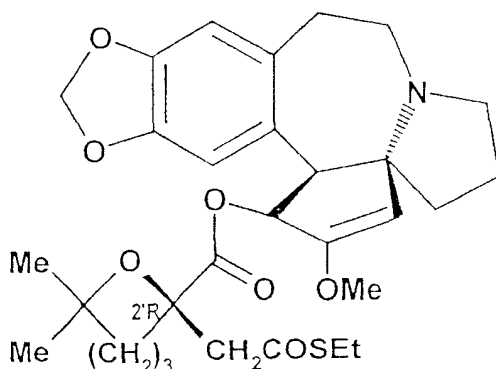
在 0℃, 用 10 分钟的时间, 向搅拌下的得自实施例 1 的 4'-去甲基-脱水-外-均三尖杉酯碱 (70 mg, 0.136 mmol) 在干燥二氯甲烷 (0.49 ml) 中的混合物中加入三乙胺 (氢氧化钾干燥过的) (19  $\mu$ l, 0.136mmol) 和 2,4,6-三氯苯甲酰氯(21  $\mu$ l, 0.136 mmol)。在环境温度下搅拌 2.5 小时后, 加入 4-二甲基氨基吡啶 (33 mg, 0.272 mmol)和乙硫醇 (20 $\mu$ l, 0.272mmol) 在干燥二氯甲烷 (0.25 ml)中的溶液。在环境温度下搅拌 15 小时后, 用二氯甲烷 (5 ml)稀释反应混合物。得到的有机层相继用水(5 ml), 饱和碳酸氢钠溶液 (5 ml), 和盐水(5 ml)洗涤。得到的水层用二氯甲烷 (10 ml)萃取后, 合并的有机层用硫酸镁干燥后蒸发至干。得到的粗产品用柱色谱 (二氧化硅 15-40  $\mu$ m (2g), 二氯甲烷/甲醇, 99 : 1)纯化, 得到期望的化合物 (40 mg, 53%)。这样得到的产品显示出如下的特性:

$^1\text{H}$  NMR 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):

6.64 (1H, s, H-14\*), 6.56 (1H, s, H-17\*), 5.87 and 5.83 (3H, 2d,  $J_{AB} = 1.5$ ,  $\text{OCH}_2\text{O} + \text{H}-3$ ), 5.02 (1H, s, H-1), 3.78 (1H, d,  $J_{4,3} = 9.7$ , H-4), 3.65 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.24 (1H, m, H-11 $\beta$ ), 3.09 (1H, m, H-8 $\alpha$ ), 2.95 (1H, m, H-10 $\alpha$ ), 2.79 (2H, m,  $\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.60 (2H, m, H-8 $\beta$  + H-10 $\beta$ ), 2.41 (1H, dd,  $J_{AB} = 14.2$ ,  $J = 7.0$ , H-11 $\alpha$ ), 2.28 和 1.83 (2H, 2d,  $J_{AB} = 14.4$ ,  $\text{CH}_2\text{COS}$ ), 2.01 (1H, m, H-6 $_A$ ), 1.91 (1H, m, H-6 $_B$ ), 1.75 (2H, m,  $\text{CH}_2-7$ ), 1.5 - 0.85 (6H, m,  $3\times\text{CH}_2$ ), 1.20 (3H, t,  $J = 7.4$ ,  $\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.14 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.01 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

## 实施例 11

制备(2'R)-2-乙硫基羧基甲基-6,6-二甲基-2-四氢吡喃羧酸(-)-粗榧碱基酯或 4'-乙硫基-4'-去甲氧基-脱水-均三尖杉酯碱 :



在 0℃, 用 10 分钟的时间, 向搅拌下的得自实施例 2 的 4'-去甲基-脱水-均三尖杉酯碱 (250 mg, 0.486 mmol) 在干燥二氯甲烷 (1.8 ml) 中的混合物中加入三乙胺 (氢氧化钾干燥过的) (68  $\mu$ l, 0.486 mmol) 和 2,4,6-三氯苯甲酰氯 (76  $\mu$ l, 0.486 mmol)。在环境温度下搅拌 2.5 小时后, 加入 4-二甲基氨基吡啶 (119 mg, 0.973 mmol) 和乙硫醇 (72  $\mu$ l, 0.973 mmol) 在干燥二氯甲烷 (0.8 ml) 中的溶液。在环境温度下搅拌 15 小时后, 用二氯甲烷 (5 ml) 稀释反应混合物。得到的有机层相继用水 (7 ml), 饱和碳酸氢钠溶液 (7 ml), 和盐水 (7 ml) 洗涤。得到的水层用二氯甲烷 (10 ml) 萃取后, 合并的有机层用硫酸镁干燥后蒸发至干。得到的粗产品用柱色谱 (二氧化硅 15-40  $\mu$ m (7g), 二氯甲烷, 然后二氯甲烷/甲醇, 99 : 1 – 98 : 2) 纯化, 得到期望的化合物 (251 mg, 93%)。这样得到的产品显示出如下的特性:

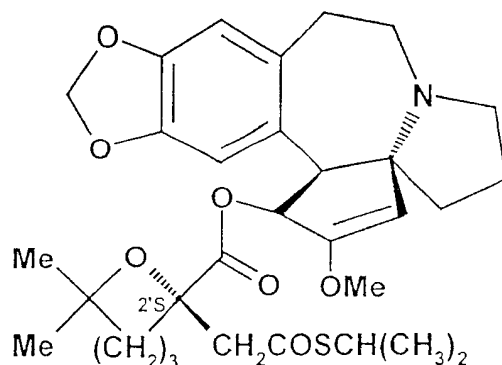
IR (薄膜) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1740 ( $\text{CO}_2$ ), 1688 (COS), 1657 ( $\text{C}=\text{C}-\text{O}$ ), 1504 (Ar), 1223 ( $\text{C}-\text{O}$ ), 1142 ( $\text{C}-\text{O}$ ), 1078 ( $\text{C}-\text{O}$ ), 1037 ( $\text{C}-\text{O}$ ), 910.

$^1\text{H}$  NMR 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):

6.64 (1H, s, H-14\*), 6.59 (1H, s, H-17\*), 5.91 (1H, H-3), 5.90 and 5.85 (2H, 2s,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.03 (1H, s, H-1), 3.80 (1H, H-4), 3.71 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.14 (2H, m, H-11 $\beta$  + H-8 $\alpha$ ), 2.88 (1H, m, H-10 $\alpha$ ), 2.81 (2H, m,  $\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.61 (2H, m, H-8 $\beta$  + H-10 $\beta$ ), 2.38 (1H, m, H-11 $\alpha$ ), 2.35 (1H, d, JAB = 14.8,  $\text{CH}_\text{A}\text{COS}$ ), 2.02 (1H, m, H-6 $\text{A}$ ), 1.91 (1H, m, H-6 $\text{B}$ ), 1.77 (2H, m,  $\text{CH}_2$ -7), 1.65 – 1.1 (7H, m,  $3\times\text{CH}_2$  +  $\text{CH}_\text{B}\text{COS}$ ), 1.20 (3H, t, J = 7.4,  $\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.14 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.02 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

## 实施例 12

制备(2'S)-2-异丙硫基羧基甲基-6,6-二甲基-2-四氢吡喃羧酸(-)-粗榧碱基酯或 4'-异丙硫基-4'-去甲氧基-脱水-外-均三尖杉酯碱:



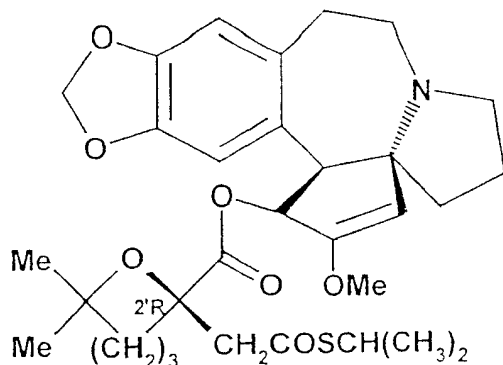
在 0℃, 用 10 分钟的时间, 向搅拌下的得自实施例 1 的 4'-去甲基-脱水-外-均三尖杉酯碱 (49 mg, 0.095 mmol) 在干燥二氯甲烷 (0.34 ml) 中的混合物中加入三乙胺 (氢氧化钾干燥过的) (13  $\mu$ l, 0.095mmol) 和 2,4,6-三氯苯甲酰氯 (15  $\mu$ l, 0.095 mmol)。在环境温度下搅拌 2.5 小时后, 加入 4-二甲基氨基吡啶 (23 mg, 0.19 mmol) 和异丙硫醇 (18  $\mu$ l, 0.19mmol) 在干燥二氯甲烷 (0.2 ml) 中的溶液。在环境温度下搅拌 15 小时后, 用二氯甲烷 (5 ml) 稀释反应混合物。得到的有机层相继用水 (5 ml), 饱和碳酸氢钠溶液 (5 ml), 和盐水 (5 ml) 洗涤。得到的水层用二氯甲烷 (10 ml) 萃取后, 合并的有机层用硫酸镁干燥后蒸发至干。得到的粗产品用柱色谱 (二氧化硅 15-40  $\mu$ m (1g), 二氯甲烷/甲醇, 99 : 1) 纯化, 得到期望的化合物 (40 mg, 74%)。这样得到的产品显示出如下的特性:

$^1\text{H NMR}$  400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz) :

6.64 (1H, s, H-14\*), 6.57 (1H, s, H-17\*), 5.87 (3H, 2d,  $J_{AB} = 1.4$ ,  $\text{OCH}_2\text{O} + \text{H}-3$ ), 5.02 (1H, s, H-1), 3.78 (1H, d,  $J_{4,3} = 9.7$ , H-4), 3.65 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.55 (1H, m,  $J = 6.9$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.23 (1H, m, H-11 $\beta$ ), 3.09 (1H, m, H-8 $\alpha$ ), 2.94 (1H, m, H-10 $\alpha$ ), 2.60 (2H, m, H-8 $\beta$  + H-10 $\beta$ ), 2.42 (1H, dd,  $J_{AB} = 13.9$ ,  $J = 6.8$ , H-11 $\alpha$ ), 2.25 和 1.79 (2H, 2d,  $J_{AB} = 14.3$ ,  $\text{CH}_2\text{COS}$ ), 2.04 (1H, m, H-6 $\alpha$ ), 1.90 (1H, m, H-6 $\beta$ ), 1.75 (2H, m,  $\text{CH}_2-7$ ), 1.45 - 0.85 (6H, m,  $3 \times \text{CH}_2$ ), 1.25 (6H, d,  $J = 6.9$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.14 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.01 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

### 实施例 13

制备(2'R)-2-异丙硫基羧基甲基-6,6-二甲基-2-四氢吡喃羧酸(-)-粗榧碱基酯或 4'-异丙硫基-4'-去甲氧基-脱水-均三尖杉酯碱：



在 0℃，用 10 分钟的时间，向搅拌下的得自实施例 2 的 4'-去甲氧基-脱水-均三尖杉酯碱 (248 mg, 0.483 mmol) 在干燥二氯甲烷 (1.8 ml) 中的混合物中加入三乙胺 (氢氧化钾干燥过的) (67  $\mu$ l, 0.483mmol) 和 2,4,6-三氯苯甲酰氯(76  $\mu$ l, 0.483 mmol)。在环境温度下搅拌 2.5 小时后，加入 4-二甲基氨基吡啶 (120 mg, 0.965 mmol) 和异丙硫醇 (90 $\mu$ l, 0.965mmol) 在干燥二氯甲烷 (0.8 ml) 中的溶液。在环境温度下搅拌 15 小时后，用二氯甲烷 (5 ml) 稀释反应混合物。得到的有机层相继用水(7 ml)，饱和碳酸氢钠溶液 (7 ml)，和盐水(7 ml)洗涤。得到的水层用二氯甲烷 (10 ml) 萃取后，合并的有机层用硫酸镁干燥后蒸发至干。得到的粗产品用柱色谱 (二氧化硅 15-40  $\mu$ m (8 g)，二氯甲烷，然后二氯甲烷/甲醇，99 : 1 – 98: 2) 纯化，得到期望的化合物 (267 mg, 97%)。这样得到的产品显示出如下的特性：

IR (薄膜) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1740 ( $\text{CO}_2$ ), 1687 (COS), 1656 ( $\text{C}=\text{C}-\text{O}$ ), 1504 (Ar), 1223 ( $\text{C}-\text{O}$ ), 1142 ( $\text{C}-\text{O}$ ), 1078 ( $\text{C}-\text{O}$ ), 1036 ( $\text{C}-\text{O}$ ), 912.

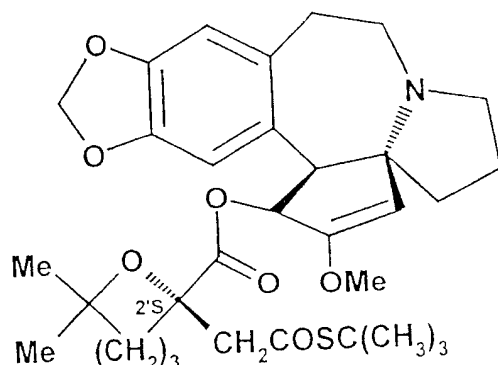
$^1\text{H}$  NMR 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):

6.64 (1H, s, H-14\*), 6.58 (1H, s, H-17\*), 5.91 (1H, d,  $J_{3,4} = 9.7$ , H-3), 5.89 and 5.85 (2H, 2s,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.04 (1H, s, H-1), 3.79 (1H, d, H-4), 3.71 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.56 (1H, m,  $J = 6.9$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.18 (2H, m, H-11 $\beta$  + H-8 $\alpha$ ), 2.99 (1H, m, H-10 $\alpha$ ), 2.61 (2H, m, H-8 $\beta$  + H-10 $\beta$ ), 2.39 (1H, m, H-11 $\alpha$ ), 2.31 (1H, d,  $J_{AB} =$

14.3,  $\text{CH}_A\text{COS}$ ), 2.04 (1H, m, H-6<sub>A</sub>), 1.92 (1H, m, H-6<sub>B</sub>), 1.78 (2H, m, CH<sub>2</sub>-7), 1.7 – 1.2 (7H, m, 3×CH<sub>2</sub> +  $\text{CH}_B\text{COS}$ ), 1.25 and 1.24 (6H, 2d, J = 6.8, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.13 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.0 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

#### 实施例 14

制备(2'S)-2-叔丁基硫基羧基甲基-6,6-二甲基-2-四氢吡喃羧酸(-)-粗榧碱基酯或 4'-叔丁基硫基-4'-去甲氧基-脱水-外-均三尖杉酯碱:



在 0℃, 用 10 分钟的时间, 向搅拌下的得自实施例 1 的 4'-去甲基-脱水-外-均三尖杉酯碱 (70 mg, 0.136 mmol) 在干燥二氯甲烷 (0.49 ml) 中的混合物中加入三乙胺 (氢氧化钾干燥过的) (19  $\mu\text{l}$ , 0.136mmol) 和 2,4,6-三氯苯甲酰氯(21  $\mu\text{l}$ , 0.136 mmol)。在环境温度下搅拌 2.5 小时后, 加入 4-二甲基氨基吡啶 (33 mg, 0.272 mmol)和叔丁基硫醇 (31  $\mu\text{l}$ , 0.272mmol) 在干燥二氯甲烷 (0.3 ml)中的溶液。在环境温度下搅拌 15 小时后, 用二氯甲烷 (5 ml)稀释反应混合物。得到的有机层相继用水(5 ml), 饱和碳酸氢钠溶液 (5 ml), 和盐水(5 ml)洗涤。得到的水层用二氯甲烷 (10 ml)萃取后, 合并的有机层用硫酸镁干燥后蒸发至干。得到的粗产品用柱色谱 (二氧化硅 15-40  $\mu\text{m}$  (1.5g), 二氯甲烷/甲醇, 99 : 1)纯化, 得到期望的化合物 (46 mg, 58%)。这样得到的产品显示出如下的特性:

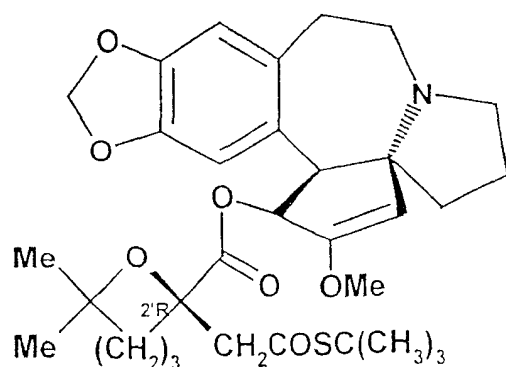
$^1\text{H}$  NMR 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):

6.65 (1H, s, H-14\*), 6.56 (1H, s, H-17\*), 5.87 and 5.84 (2H, 2d,  $J_{AB}$  = 1.5,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.84 (1H, d,  $J_{3,4}$  = 10.0, H-3), 5.02 (1H, s, H-1), 3.78 (1H, d,  $J_{4,3}$  = 9.6, H-4), 3.64 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.24 (1H, m, H-11 $\beta$ ), 3.09 (1H, m, H-8 $\alpha$ ), 2.96 (1H, m, H-

10 $\alpha$ ), 2.60 (2H, m, H-8 $\beta$  + H-10 $\beta$ ), 2.42 (1H, dd,  $J_{AB} = 14.3$ ,  $J = 7.0$ , H-11 $\alpha$ ), 2.20 and 1.71 (2H, 2d,  $J_{AB} = 14.1$ ,  $\underline{\text{CH}_2\text{COS}}$ ), 2.01 (1H, m, H-6 $_A$ ), 1.88 (1H, m, H-6 $_B$ ), 1.75 (2H, m, CH $_2$ -7), 1.6 - 0.85 (6H, m, 3 $\times$ CH $_2$ ), 1.41 (9H, s, C(CH $_3$ ) $_3$ ), 1.13 (3H, s, CH $_3$ ), 1.01 (3H, s, CH $_3$ ).

### 实施例 15

制备(2'R)-2-叔丁基硫羧基甲基-6,6-二甲基-2-四氢吡喃羧酸(-)-粗榧碱基酯或 4'-叔丁基硫基-4'-去甲氧基-脱水-均三尖杉酯碱：



在 0℃，用 10 分钟的时间，向搅拌下的得自实施例 2 的 4'-去甲基-脱水-均三尖杉酯碱 (234 mg, 0.455 mmol) 在干燥二氯甲烷 (1.8 ml) 中的混合物中加入三乙胺 (氢氧化钾干燥过的) (63  $\mu$ l, 0.455mmol) 和 2,4,6-三氯苯甲酰氯(72  $\mu$ l, 0.455 mmol)。在环境温度下搅拌 2.5 小时后，加入 4-二甲基氨基吡啶 (111 mg, 0.911 mmol) 和叔丁基硫醇 (102 $\mu$ l, 0.911mmol) 在干燥二氯甲烷 (0.8 ml) 中的溶液。在环境温度下搅拌 15 小时后，用二氯甲烷 (5 ml) 稀释反应混合物。得到的有机层相继用水(7 ml)，饱和碳酸氢钠溶液 (7 ml)，和盐水(7 ml)洗涤。得到的水层用二氯甲烷 (10 ml) 萃取后，合并的有机层用硫酸镁干燥后蒸发至干。得到的粗产品用柱色谱 (二氧化硅 15-40  $\mu$ m (6 g)，二氯甲烷，然后二氯甲烷/甲醇, 99 : 1 – 98: 2) 纯化，得到期望的化合物 (212 mg, 81%)。这样得到的产品显示出如下的特性：

IR (薄膜) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1738 ( $\text{CO}_2$ ), 1681 ( $\text{COS}$ ), 1659 ( $\text{C}=\text{C}-\text{O}$ ), 1504

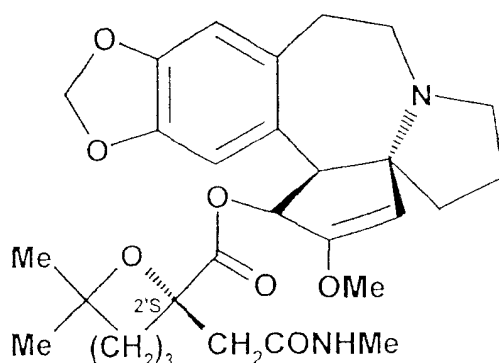
(Ar), 1222 (C-O), 1141 (C-O), 1077 (C-O) 1037 (C-O), 911.

$^1\text{H NMR}$  400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):

6.65 (1H, s, H-14\*), 6.59 (1H, s, H-17\*), 5.89 (3H, m,  $\text{OCH}_2\text{O}$  + H-3), 5.03 (1H, s, H-1), 3.76 (1H, H-4), 3.72 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.13 (2H, m, H-11 $\beta$  + H-8 $\alpha$ ), 3.0 (1H, m, H-10 $\alpha$ ), 2.63 (2H, m, H-8 $\beta$  + H-10 $\beta$ ), 2.40 (1H, m, H-11 $\alpha$ ), 2.23 (1H, d,  $J_{AB} = 12.2$ ,  $\text{CH}_A\text{COS}$ ), 2.01 (1H, m, H-6A), 1.93 (1H, m, H-6B), 1.78 (2H, m,  $\text{CH}_2$ -7), 1.7 – 1.2 (6H, m,  $3\times\text{CH}_2$  +  $\text{CH}_B\text{COS}$ ), 1.41 (9H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.12 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.99 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

### 实施例 16

制备(2'S)-2-(甲氨基)羧基甲基-6, 6-二甲基-2-四氢吡喃羧酸(-)-粗榧碱基酯或 4'-甲氨基-4'-去甲氧基-脱水-外-均三尖杉酯碱 :



在  $0^\circ\text{C}$ , 用 10 分钟的时间, 向搅拌下的得自实施例 1 的 4'-去甲基-脱水-外-均三尖杉酯碱 (52 mg, 0.10 mmol) 在干燥二氯甲烷 (0.34 ml) 中的混合物中加入三乙胺 (氢氧化钾干燥过的) (14  $\mu\text{l}$ , 0.10 mmol) 和 2,4,6-三氯苯甲酰氯 (15.5  $\mu\text{l}$ , 0.10 mmol)。在环境温度下搅拌 2.5 小时后, 加入 4-二甲基氨基吡啶 (49 mg, 0.40 mmol) 在干燥二氯甲烷 (0.3 ml) 中的溶液和盐酸甲胺 (13.5 mg, 0.20 mmol)。在环境温度下搅拌 15 小时后, 用二氯甲烷 (5 ml) 稀释反应混合物。得到的有机层相继用水 (5 ml), 饱和碳酸氢钠溶液 (5 ml) 洗涤。得到的水层用二氯甲烷 (10 ml) 萃取后, 合并的有机层用硫酸镁干燥后蒸发至干。得到的粗产品用柱色谱 (二氧化硅 15-40  $\mu\text{m}$  (2g), 二氯甲烷, 然后二氯甲烷/甲醇, 98 : 2) 纯化, 得到期望的化合物 (47 mg, 89%)。这样得到的产品显示

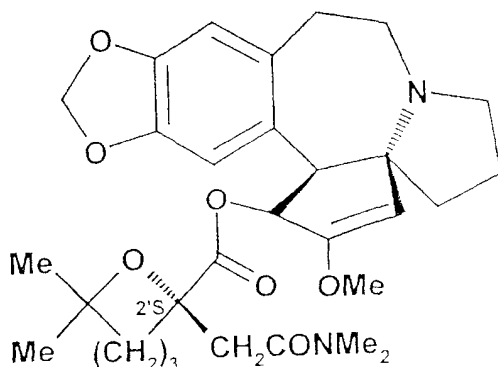
出如下的特性:

$^1\text{H}$  NMR 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):

6.61 (1H, s, H-14\*), 6.59 (1H, s, H-17\*), 6.48 (1H, m, NH), 5.85 (3H, m,  $\text{OCH}_2\text{O}$  + H-3), 5.03 (1H, s, H-1), 3.79 (1H, d,  $J_{4,3} = 9.7$ , H-4), 3.67 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.17 (1H, m, H-11 $\beta$ ), 3.09 (1H, m, H-8 $\alpha$ ), 2.93 (1H, m, H-10 $\alpha$ ), 2.74 (3H, d,  $J = 4.9$ ,  $\text{NHCH}_3$ ), 2.59 (2H, m, H-8 $\beta$  + H-10 $\beta$ ), 2.37 (1H, dd,  $J_{AB} = 14.2$ ,  $J = 7.0$ , H-11 $\alpha$ ), 2.11 和 1.84 (2H, 2d,  $J_{AB} = 14.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CON}$ ), 2.02 (1H, m, H-6 $\alpha$ ), 1.89 (2H, m, H-6 $\beta$  + CH), 1.75 (2H, m,  $\text{CH}_2$ -7), 1.4 – 1.1 (5H, m, CH +  $2\times\text{CH}_2$ ), 1.18 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.96 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

### 实施例 17

制备(2'S)-2-(二甲基氨基)羧基甲基-6, 6-二甲基-2-四氢吡喃羧酸 (-)-粗榧碱基酯或 4'-二甲基氨基-4'-去甲氧基-脱水-外-均三尖杉酯碱:



在  $0^\circ\text{C}$ , 用 10 分钟的时间, 向搅拌下的得自实施例 1 的 4'-去甲基-脱水-外-均三尖杉酯碱 (60 mg, 0.117 mmol) 在干燥二氯甲烷 (0.4 ml) 中的混合物中加入三乙胺 (氢氧化钾干燥过的) (16.2  $\mu\text{l}$ , 0.111 mmol) 和 2,4,6-三氯苯甲酰氯 (18  $\mu\text{l}$ , 0.117 mmol)。在环境温度下搅拌 2.5 小时后, 加入 4-二甲基氨基吡啶 (28.6 mg, 0.234 mmol) 在干燥二氯甲烷 (0.16 ml) 中的溶液和二胺 (过量)。在环境温度下搅拌 15 小时后, 用二氯甲烷 (5 ml) 稀释反应混合物。得到的有机层相继用水 (5 ml), 饱和碳酸氢钠溶液 (5 ml), 和盐水 (5 ml) 洗涤。得到的水层用二氯甲烷 (10 ml) 萃取后, 合并的有机层用硫酸镁干燥后蒸发至干。

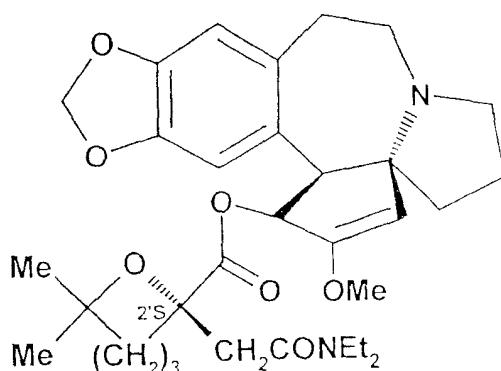
得到的粗产品用柱色谱 (二氧化硅 15-40  $\mu\text{m}$  (1.5g), 二氯甲烷, 然后二氯甲烷/甲醇, 99: 1-98 : 2) 纯化, 得到期望的化合物 (11 mg, 17.4%)。这样得到的产品显示出如下的特性:

$^1\text{H}$  NMR 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):

6.59 (2H, s, H-17 + H-14), 5.88 (1H, d,  $J_{3-4} = 9.7$ , H-3), 5.84 (2H, s,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.01 (1H, s, H-1), 3.80 (1H, d,  $J_{4,3} = 9.9$ , H-4), 3.66 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.23 (1H, m, H-11 $\beta$ ), 3.09 (1H, m, H-8 $\alpha$ ), 2.95 (1H, m, H-10 $\alpha$ ) and (3H, s,  $\text{NCH}_3$ ), 2.88 (3H, s,  $\text{NCH}_3$ ), 2.60 (2H, m, H-8' + H-10 $\beta$ ), 2.37 (1H, m, H-11 $\alpha$ ), 2.35 和 1.73 (2H, 2d,  $J_{\text{AB}} = 13.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CON}$ ), 2.01 (2H, m,  $\text{CH}_2-6$ ), 1.95 – 1.10 (8H, m,  $\text{CH}_2-7 + 3 \times \text{CH}_2$ ), 1.08 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.96 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

### 实施例 18

制备(2'S)-2-(二乙基氨基)羧甲基-6,6-二甲基-2-四氢吡喃羧酸(-)-粗榧碱基酯或 4'-二乙基氨基-4'-去甲氧基-脱水-外-均三尖杉酯碱:



在  $0^\circ\text{C}$ , 用 10 分钟的时间, 向搅拌下的得自实施例 1 的 4'-去甲基-脱水-外-均三尖杉酯碱 (57 mg, 0.11 mmol) 在干燥二氯甲烷 (0.34 ml) 中的混合物中加入三乙胺 (氢氧化钾干燥过的) (15.3  $\mu\text{l}$ , 0.11mmol) 和 2,4,6-三氯苯甲酰氯(17.1  $\mu\text{l}$ , 0.11 mmol)。在环境温度下搅拌 2.5 小时后, 加入 4-二甲基氨基吡啶 (27.4 mg, 0.22 mmol) 和二乙胺 (23 $\mu\text{l}$ , 0.22mmol) 在干燥二氯甲烷 (0.16 ml) 中的溶液。在环境温度下搅拌 15 小时后, 用二氯甲烷 (5 ml) 稀释反应混合物。得到的有机层相继用水(5 ml), 饱和碳酸氢钠溶液 (5 ml), 和盐水(5 ml)洗涤。

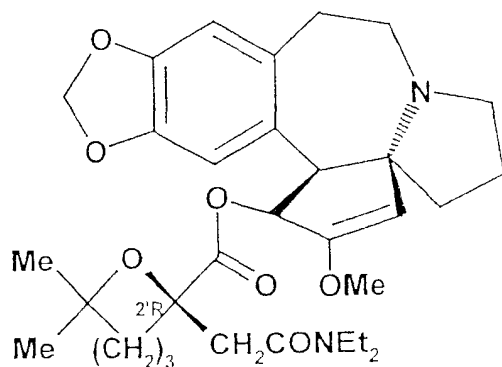
得到的水层用二氯甲烷 (10 ml)萃取后,合并的有机层用硫酸镁干燥后蒸发至干。得到的粗产品用柱色谱 (二氧化硅 15-40  $\mu\text{m}$  (1.5g), 二氯甲烷, 然后二氯甲烷/甲醇, 99: 1-98 : 2)纯化, 得到期望的化合物 (50 mg, 80%)。这样得到的产品显示出如下的特性:

$^1\text{H}$  NMR 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):

6.60 (1H, s, H-14\*), 6.58 (1H, s, H-17\*), 5.84 (3H, m,  $\text{OCH}_2\text{O}$  + H-3), 5.02 (1H, s, H-1), 3.81 (1H, d,  $J_{4,3} = 9.6$ , H-4), 3.69 (2H, m,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.66 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.21 (1H, m, H-11 $\beta$ ), 3.08 (1H, m, H-8 $\alpha$ ), 2.95 (3H, m, H-10 $\alpha$  +  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.60 (2H, m, H-8 $\beta$  + H-10 $\beta$ ), 2.41 and 1.71 (2H, 2d,  $J_{AB} = 13.3$ ,  $\text{CH}_2\text{CON}$ ), 2.37 (1H, dd,  $J_{AB} = 14.2$ ,  $J = 7.0$ , H-11 $\alpha$ ), 2.01 (1H, m, H-6 $\alpha$ ), 2.0 – 1.0 (6H, m,  $3 \times \text{CH}_2$ ), 1.89 (1H, m, H-6 $\beta$ ), 1.75 (2H, m,  $\text{CH}_2$ -7), 1.10 (9H, m,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$  +  $\text{CH}_3$ ), 0.92 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

### 实施例 19

制备(2'R)-2-(二乙基氨基)羧甲基-6, 6-二甲基-2-四氢吡喃羧酸(-)-粗榧碱基酯或 4'-二乙基氨基-4'-去甲氧基-脱水-均三尖杉酯碱:



在  $0^\circ\text{C}$ , 用 10 分钟的时间, 向搅拌下的得自实施例 2 的 4'-去甲基-脱水-均三尖杉酯碱 (250 mg, 0.487 mmol) 在干燥二氯甲烷 (1.8 ml) 中的混合物中加入三乙胺 (氢氧化钾干燥过的) (65  $\mu\text{l}$ , 0.487mmol) 和 2,4,6-三氯苯甲酰氯(76 $\mu\text{l}$ , 0.487mmol)。在环境温度下搅拌 2.5 小时后, 加入 4-二甲基氨基吡啶 (119 mg, 0.974mmol) 和二乙胺 (105 $\mu\text{l}$ , 0.974mmol) 在干燥二氯甲烷 (0.8 ml) 中的溶液。在环境温度下搅拌

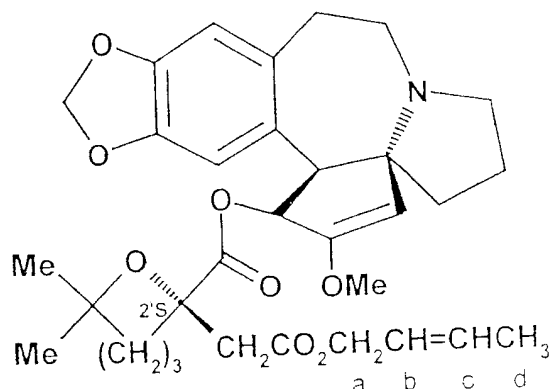
15 小时后, 用二氯甲烷 (5 ml) 稀释反应混合物。得到的有机层相继用水 (5 ml), 饱和碳酸氢钠溶液 (5 ml), 和盐水 (5 ml) 洗涤。得到的水层用二氯甲烷 (10 ml) 萃取后, 合并的有机层用硫酸镁干燥后蒸发至干。得到的粗产品用柱色谱 (二氧化硅 15-40  $\mu\text{m}$  (8g), 二氯甲烷, 然后二氯甲烷/甲醇, 99: 1-97: 3) 纯化, 得到期望的化合物 (226 mg, 82%)。这样得到的产品显示出如下的特性:

$^1\text{H}$  NMR 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):

6.63 (1H, s, H-14\*), 6.59 (1H, s, H-17\*), 5.86 (1H, d,  $J_{3,4} = 9.6$ , H-3), 5.82 and 5.78 (2H, 2s,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.04 (1H, s, H-1), 3.81 and 3.72 (2H, 2m,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.80 (1H, d, H-4), 3.70 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.12 (2H, m, H-11 $\beta$  + H-8 $\alpha$ ), 2.90 (3H, m, H-10 $\alpha$  +  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.59 (2H, m, H-8 $\beta$  + H-10 $\beta$ ), 2.38 (1H, dd,  $J_{AB} = 14.2$ ,  $J = 6.7$ , H-11 $\alpha$ ), 2.24 (1H, d,  $J_{AB} = 13.1$ ,  $\text{CH}_A\text{CON}$ ), 2.02 (1H, m, H-6 $_A$ ), 1.95 – 1.15 (10H, m, H-6 $_B$  +  $\text{CH}_2$ -7 +  $\text{CH}_B\text{CON}$  +  $3\times\text{CH}_2$ ), 1.06 and 1.03 (6H, 2t,  $J = 7.1$ ,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 1.04 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.92 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

## 实施例 20

制备(2'S)-2-(丁-2-烯基)氧基羧甲基-6, 6-二甲基-2-四氢吡喃羧酸 (-)-粗榧碱基酯或 4'-(丁-2-烯基)-4'-去甲基-脱水-外-均三尖杉酯碱:



### 1°) 方法 A

在 0℃, 用 10 分钟的时间, 向搅拌下的得自实施例 1 的 4'-去甲基-脱水-外-均三尖杉酯碱 (60 mg, 0.12 mmol) 在干燥二氯甲烷 (0.35 ml) 中的混合物中加入三乙胺 (氢氧化钾干燥过的) (17  $\mu\text{l}$ , 0.12mmol)

和 2,4,6-三氯苯甲酰氯(19  $\mu$ l, 0.12 mmol)。在环境温度下搅拌 2.5 小时后, 加入 4-二甲基氨基吡啶 (29mg, 0.14 mmol) 和巴豆醇 (17 $\mu$ l, 0.24mmol) 在干燥二氯甲烷 (0.19 ml)中的溶液。在环境温度下搅拌 72 小时后, 用二氯甲烷 (5 ml)稀释反应混合物。得到的有机层相继用水(5 ml), 饱和碳酸氢钠溶液 (5 ml), 和盐水(5 ml)洗涤。得到的水层用二氯甲烷 (10 ml)萃取后, 合并的有机层用硫酸镁干燥后蒸发至干。得到的粗产品用柱色谱 (二氧化硅 15-40  $\mu$ m (1g), 二氯甲烷, 然后二氯甲烷/甲醇, 99: 1-97 : 3)纯化, 得到期望的化合物 (36 mg, 55%)。这样得到的产品显示出如下的特性:

$^1\text{H}$  NMR 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):

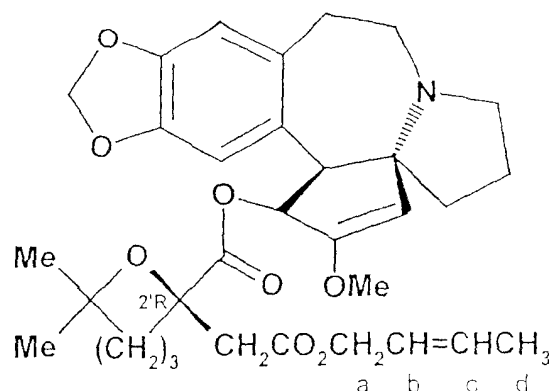
6.61 (1H, s, H-17\*), 6.57 (1H, s, H-14\*), 5.85 and 5.81 (2H, 2d,  $J_{AB} = 1.4$ , OCH<sub>2</sub>O), 5.83 (1H, d,  $J_{3,2} = 9.6$ , H-3), 5.75 (1H, dq,  $J_{c,b'} = 15.2$ ,  $J_{c,d'} = 6.5$ , H c), 5.55 (1H, m,  $J_{b,c} = 15.3$ , H-b), 5.02 (1H, s, H-1), 4.46 和 4.38 (2H, 2dd,  $J_{AB} = 12.3$ ,  $J_{a,b'} = 6.5$ , CH<sub>2</sub>-a), 3.77 (1H, d,  $J_{4,3} = 9.7$ , H-4), 3.65 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.23 (1H, m, H-11 $\beta$ ), 3.09 (1H, m, H-8 $\alpha$ ), 2.95 (1H, m, H-10 $\alpha$ ), 2.61 (2H, m, H-8 $\beta$  + H-10 $\beta$ ), 2.40 (1H, dd,  $J_{AB} = 14.2$ ,  $J = 6.6$ , H-11 $\alpha$ ), 2.13 and 1.78 (2H, 2d,  $J_{AB} = 14.3$ , CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2.01 (1H, m, H-6<sub>A</sub>), 1.90 (1H, m, H-6<sub>B</sub>), 1.76 (2H, m, CH<sub>2</sub>-7), 1.71 (3H, dd,  $J_{d,c} = 6.5$ ,  $J_{d,b} = 1.1$ , CH<sub>3</sub>-d), 1.55 – 1.2 (6H, m, 3 $\times$ CH<sub>2</sub>), 1.11 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.01 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

## 2°) 方法 B

向得自实施例 1 的脱水-外-均三尖杉酯碱 (100 mg, 0.18 mmol) 在巴豆醇(1 ml)中的溶液中加入 60% 氢氧化钠(10 mg, 0.228 mmol), 得到的混合物在环境温度下搅拌 72 小时。通过加入 1N 的盐酸中和后, 用水(5 ml)稀释并用氯化钠饱和, 得到的水层用二氯甲烷(3 x 5 ml) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干。得到的粗产品用柱色谱 (二氧化硅 15-40  $\mu$ m (2g), 二氯甲烷, 然后二氯甲烷/甲醇, 99: 1)纯化, 得到期望的产品 (66mg, 62%)。这样得到的产品显示出与用方法 A 得到的产品相同的特征。

## 实施例 21

制备 (2'R)-2-(丁-2-烯基)氧羰甲基-6, 6 二甲基-2-四氢吡喃羧酸 (-)-粗榧碱基酯或 4'-(丁-2-烯基)-4'-去甲基-脱水-均三尖杉酯碱：



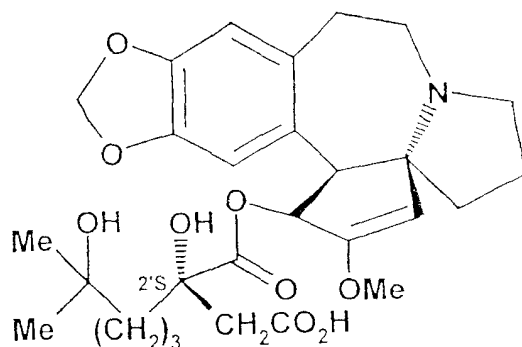
向脱水-均三尖杉酯碱 (400 mg, 0.767mmol) 在 3-甲基-2-丁烯醇 (4ml) 中的溶液中加入 60% 氢化钠 (21.9mg, 0.9 mmol), 得到的混合物在环境温度和氩气氛下搅拌 36 小时。在用水 (50ml) 稀释后, 水层用二氯甲烷 (3 x 20 ml) 萃取。合并的有机层用二氯甲烷 (150ml) 稀释, 用水 (50ml) 洗涤, 用硫酸镁干燥并蒸发至干 (350mg 粗产品, 81%)。得到的粗产品用柱色谱 (二氧化硅 15-40  $\mu$ m (5g), 二氯甲烷, 然后二氯甲烷/甲醇, 95: 5) 纯化, 得到期望的产品 (105mg, 24.5%)。如此得到的产品具有如下特征:

$^1\text{H NMR}$  400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):

6.61 (1H, s, H-17'), 6.57 (1H, s, H-14'), 5.91 (1H, d,  $J_{3,2} = 9.4$ , H-3), 5.86 and 5.78 (2H, 2d, JAB = 1.4,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.72 (1H, m, H-c), 5.55 (1H, m, H-b), 5.03 (1H, s, H-1), 4.43 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{-a}$ ), 3.78 (1H, d,  $J_{4,3} = 9.7$ , H-4), 3.69 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.11 (2H, m, H-11 $\beta$  + H-8 $\alpha$ ), 2.94 (1H, m, H-10 $\alpha$ ), 2.59 (2H, m, H-8 $\beta$  + H-10 $\beta$ ), 2.36 (1H, dd,  $J_{AB} = 14.1$ ,  $J = 6.9$ , H-11 $\alpha$ ), 2.13 和 1.60 (2H, 2d,  $J_{AB} = 14.43$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 2.0 (1H, m, H-6 $\alpha$ ), 1.89 (1H, m, H-6 $\beta$ ), 1.75 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{-7}$ ), 1.71 (3H, dd,  $J_{d,c} = 5.5$ ,  $J_{d,b} = 1.1$ ,  $\text{CH}_3\text{-d}$ ), 1.7 – 1.2 (6H, m,  $3 \times \text{CH}_2$ ), 1.10 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.04 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

## 实施例 22

由外-均三尖杉酯碱制备 4'-去甲基-外-均三尖杉酯碱:



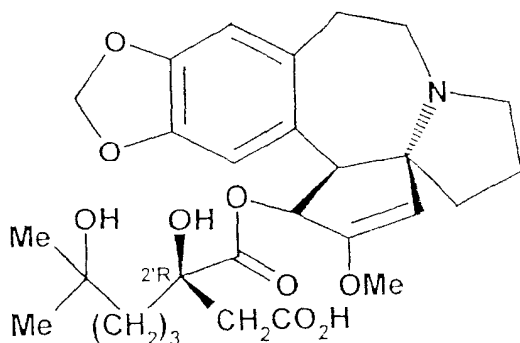
在搅拌下，向外-均三尖杉酯碱 (266 mg, 0.488 mmol) 在甲醇 (6.7 ml) 中的溶液中加入氢氧化锂 (119 mg, 0.488 mmol) 和水 (2.2 ml)。在环境温度下搅拌 5 小时后，加入 1N 盐酸至 pH 7，并减压蒸发掉乙醇。加入二氯甲烷 (10 ml) 后，用硫酸镁除去残余水层。通过过滤除去固体，该固体用二氯甲烷 (4x2 ml) 洗涤，合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干，得到预期的化合物 (128 mg 粗品, 49%)。如此得到的粗产品具有如下特征：

$^1\text{H}$  NMR 400 MHz (DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz) :

6.64 (1H, s, H-17\*), 6.57 (1H, s, H-14\*), 5.90 (2H, s, OCH<sub>2</sub>O), 5.75 (1H, d,  $J_{3,4}$  = 9.5, H-3), 5.11 (1H, s, H-1), 3.95 (1H, s, 2'-OH), 3.78 (1H, d,  $J_{4,3}$  = 9.7, H-4), 3.58 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.06 (1H, m, H-11 $\beta$ ), 2.81 (1H, m, H-8 $\alpha$ ), 2.68 (1H, m, H-10 $\alpha$ ), 2.52 (2H, m, H-8 $\beta$  + H-10 $\beta$ ), 2.33 (1H, dd,  $J_{AB}$  = 13.4,  $J$  = 6.3, H-11 $\alpha$ ), 2.0 (2H, m, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 1.9 – 0.6 (10H, m, CH<sub>2</sub>-6 + CH<sub>2</sub>-7 + 3xCH<sub>2</sub>), 0.99 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 0.97 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

### 实施例 23

由均三尖杉酯碱制备 4'-去甲基-均三尖杉酯碱:



在搅拌下, 向均三尖杉酯碱 (60 mg, 0.11mmol)在甲醇 (1.5ml)中的溶液中加入氢氧化锂 (27mg, 1.1mmol)和水(0.5 ml)。在环境温度下搅拌 15 小时后, 加入 1N 盐酸至 pH 为 7-8, 并减压蒸发掉乙醇。加入二氯甲烷 (5ml)后, 用硫酸镁除去残余水层。通过过滤除去固体, 该固体用二氯甲烷 (4x2 ml)洗涤, 合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干, 得到预期的化合物 (28 mg 粗品, 48%)。如此得到的粗产品具有如下特征:

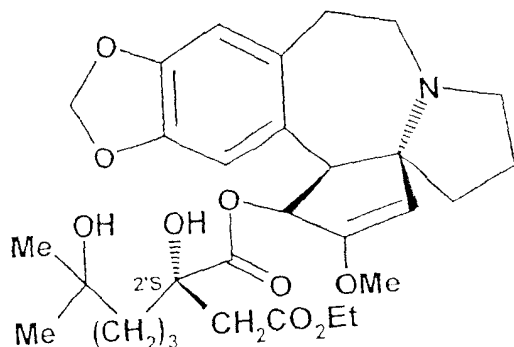
IR (薄膜) ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3600-2800 ( $\text{CO}_2\text{H}$ , OH), 1738 ( $\text{CO}_2$ ), 1657 ( $\text{C}=\text{C}-\text{O}$ ), 1505 (Ar), 1223 (C-O), 1166 (C-O), 1080 (C-O), 1041 (C-O), 912.

$^1\text{H}$  NMR 400 MHz ( $\text{DMSO}-d_6$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz) :

6.63 (1H, s, H-17\*), 6.54 (1H, s, H-14\*), 5.89 + 5.86 (2H, 2s,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.70 (1H, d,  $J_{3,4} = 9.6$ , H-3), 5.13 (1H, s, H-1), 4.02 (1H, s, 2'-OH), 3.77 (1H, d,  $J_{2,3} = 9.6$ , H-4), 3.59 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.04 (1H, m, H-11 $\beta$ ), 2.81 (1H, td,  $J = 8.7$  和  $3.6$ ), H-8 $\alpha$ ), 2.69 (1H, m, H-10 $\alpha$ ), 2.52 (2H, m, H-8 $\beta$  + H-10 $\beta$ ), 2.33 (1H, dd,  $J_{AB} = 14.0$ ,  $J = 7.0$ , H-11 $\alpha$ ), 1.86 (1H, m, H-6 $\alpha$ ), 1.81 (1H, m, H-6 $\beta$ ), 1.68 + 1.57 (4H, 2m,  $\text{CH}_2$ -7 +  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 1.16 (6H, m,  $3 \times \text{CH}_2$ ), 1.02 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.01 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

### 实施例 24

制备(2'S)-4'-乙基-4'-去甲基-外-均三尖杉酯碱 :



### 1°) 方法 A

在 $-10^{\circ}\text{C}$ ，在氮气保护下，向搅拌着的得自实施例 3 的 4'-乙基-4'-去甲基-脱水-外-均三尖杉酯碱 (59 mg, 0.109 mmol) 在干燥二氯甲烷 (0.3 ml) 中的溶液中，加入市售氢溴酸的乙酸溶液 (0.195 ml, 0.98 mmol, HBr 30% w/w)。在 $-10^{\circ}\text{C}$ 搅拌 3 小时后，加入水 (2.8 ml)，并将温度升至 $20^{\circ}\text{C}$ 。在 $20^{\circ}\text{C}$ 搅拌 3 小时后，加入碳酸钠溶液 (0.76 M, 6 ml) 至 pH 8。得到的水层用氯化钠饱和后，用二氯甲烷 (3 x 10 ml) 萃取，合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干，得到预期的化合物 (46 mg 粗品, 76%)。如此得到的粗产品具有如下特征：

$^1\text{H}$  NMR 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):

6.64 (1H, s, H-17\*), 6.59 (1H, s, H-14\*), 5.95 and 5.85 (2H, 2d,  $J_{AB} = 1.3$ ,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.94 (1H, d,  $J_{3-4} = 9.3$ , H-3), 5.03 (1H, s, H-1), 4.11 (2H, m,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.78 (1H, d,  $J_{4-3} = 9.8$ , H-4), 3.65 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.52 (1H, s, 2'-OH), 3.09 (2H, m, H-11 $\beta$  + H-8 $\alpha$ ), 2.93 (1H, m, H-10 $\alpha$ ), 2.59 and 2.51 (2H, 2d,  $J_{AB} = 16.6$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 2.57 (2H, m, H-8 $\beta$  + H-10 $\beta$ ), 2.38 (1H, dd,  $J_{AB} = 14.2$ ,  $J = 6.8$ , H-11 $\alpha$ ), 2.02 (1H, m, H-6 $\alpha$ ), 1.89 (1H, m, H-6 $\beta$ ), 1.71 (2H, m,  $\text{CH}_2$ -7), 1.5 - 0.6 (6H, m,  $3 \times \text{CH}_2$ ), 1.24 (3H, t,  $J = 7.2$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.16 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.15 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

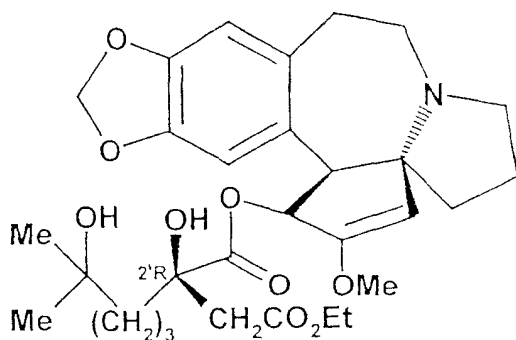
### 2°) 方法 B

在 $0^{\circ}\text{C}$ ，用 10 分钟的时间，向搅拌下的得自实施例 22 的 4'-去甲基-外-均三尖杉酯碱 (40 mg, 0.075 mmol) 在干燥二氯甲烷 (0.26 ml) 中的混合物中加入三乙胺(氢氧化钾干燥过的) (10  $\mu\text{l}$ , 0.075 mmol) 和 2,4,6-三氯苯甲酰氯 (12  $\mu\text{l}$ , 0.075 mmol)。在环境温度下搅拌 2.5 小时后，

加入 4-二甲基氨基吡啶 (18.4mg, 0.15 mmol) 和乙醇 (8 $\mu$ l, 0.138mmol) 在干燥二氯甲烷 (0.16ml) 中的溶液。在环境温度下搅拌 15 小时后, 用二氯甲烷 (10 ml) 稀释反应混合物。得到的有机层相继用水 (5 ml), 饱和碳酸氢钠溶液 (5 ml), 和盐水 (5 ml) 洗涤。得到的水层用二氯甲烷 (10 ml) 萃取后, 合并的有机层用硫酸镁干燥后蒸发至干。得到的粗产品用柱色谱 (二氧化硅 15-40  $\mu$ m (1g), 二氯甲烷, 然后二氯甲烷/甲醇, 99: 1-98 : 2) 纯化, 得到期望的化合物 (11 mg, 26%)。这样得到的产品显示出与用方法 A 得到的产品相同的特征。

### 实施例 25

制备 (2'R)-4'-乙基-4'-去甲基-均三尖杉酯碱 :



#### 1°) 方法 A

在 -10℃, 在氮气保护下, 向搅拌着的得自实施例 4 的 4'-乙基-4'-去甲基-脱水-均三尖杉酯碱 (220 mg, 0.406 mmol) 在干燥二氯甲烷 (1.1 ml) 中的溶液中, 加入市售氢溴酸的乙酸溶液 (0.728ml, 3.6mmol, HBr 30% w/w)。在 -10℃ 搅拌 3 小时后, 加入水 (10ml), 并将温度升至 20℃。在 20℃ 搅拌 3 小时后, 加入碳酸钠溶液 (0.76 M, 31.5ml) 至 pH 8-9。得到的水层用氯化钠饱和后, 用二氯甲烷 (3 x 20 ml) 萃取, 合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干。得到的粗产品用柱色谱 (二氧化硅 15-40  $\mu$ m (8g), 二氯甲烷, 然后二氯甲烷/甲醇, 99: 1-98 : 2) 纯化, 得到期望的化合物 (125 mg, 55%)。如此得到的产品具有如下

特征:

HRMS  $C_{30}H_{42}NO_9$  计算值 $[M + H]^+$  560.2860, 实测值 560.2863

IR (薄膜) ( $cm^{-1}$ ) : 3516 (OH), 3427 (OH), 1741 ( $CO_2$ ), 1656 ( $C=C-O$ ), 1504 (Ar), 1224 (C-O), 1183 (C-O), 1114 (C-O), 1083 (C-O), 1035 (C-O), 911.

$^1H$  NMR 400 MHz ( $CDCl_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):

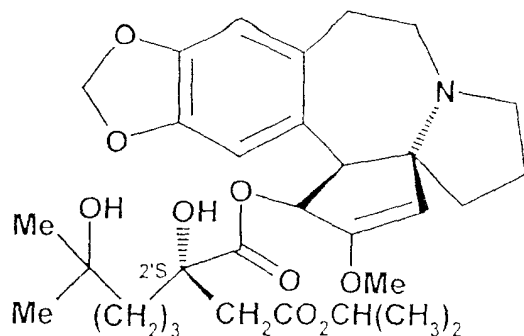
6.62 (1H, s, H-17\*), 6.55 (1H, s, H-14\*), 5.98 (1H, d,  $J_{3,4} = 9.7$ , H-3), 5.86 (2H, m,  $OCH_2O$ ), 5.05 (1H, s, H-1), 4.02 (2H, m,  $OCH_2CH_3$ ), 3.78 (1H, d,  $J_{4,3} = 9.7$ , H-4), 3.68 (3H, s,  $OCH_3$ ), 3.53 (1H, s, 2'-OH), 3.10 (2H, m, H-11 $\beta$ +H-8 $\alpha$ ), 2.96 (1H, m, H-10 $\alpha$ ), 2.60 (2H, m, H-8 $\beta$ +H-10 $\beta$ ), 2.38 (1H, m, H-11 $\alpha$ ), 2.24 和 1.90 (2H, 2d,  $J_{AB} = 16.2$ ,  $CH_2CO_2$ ), 2.02 (1H, m, H-6 $_A$ ), 1.90 (1H, m, H-6 $_B$ ), 1.76 (2H, m,  $CH_2-7$ ), 1.5 - 1.15 (6H, m,  $3\times CH_2$ ), 1.21 (3H, t,  $J = 7.2$ ,  $OCH_2CH_3$ ), 1.19 (6H, 2s,  $2\times CH_3$ ).

## 2°) 方法 B

向均三尖杉酯碱 (300 mg, 0.55mmol) 在干燥乙醇(30ml)中的溶液中加入 60% 氢化钠(2.4mg, 0.1 mmol), 得到的混合物在环境温度下搅拌 27 小时。加入水(10ml)后, 得到的水层用氯化钠饱和并用二氯甲烷(3 x 20 ml)萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干。得到的粗产品用反相色谱 (十八烷基硅烷 12 $\mu$ m (65g),  $NH_4Cl-HCl$  缓冲液/甲醇, 82 : 18)纯化。真空除去甲醇后, 得到的水层碱化到 pH 8-9, 并用二氯甲烷 (3x50ml) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干, 得到期望的化合物 (298mg, 97%)。这样得到的产品显示出与用方法 A 得到的产品相同的特征。

### 实施例 26

制备(2'S)-4'-异丙基-4'-去甲基-外-均三尖杉酯碱：



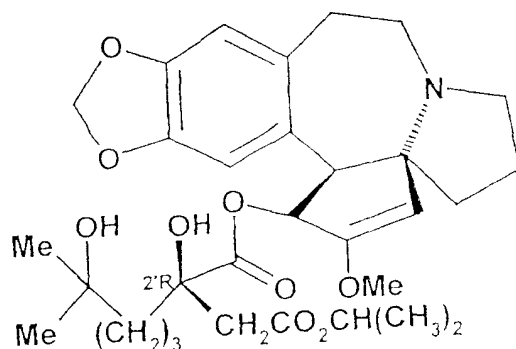
在 $-10^{\circ}\text{C}$ ，在氮气保护下，向搅拌着的得自实施例 5 的 4'-异丙基-4'-去甲基-脱水-外-均三尖杉酯碱 (46 mg, 0.083 mmol) 在干燥二氯甲烷 (0.23ml) 中的溶液中，加入市售氢溴酸的乙酸溶液 (0.148ml, 0.745mmol, HBr 30% w/w)。在 $-10^{\circ}\text{C}$ 搅拌 3 小时后，加入水 (2.2ml)，并将温度升至  $20^{\circ}\text{C}$ 。在  $20^{\circ}\text{C}$  搅拌 3 小时后，加入碳酸钠溶液 (0.76 M, 4ml) 至 pH 8。得到的水层用氯化钠饱和后，用二氯甲烷 (3 x 5 ml) 萃取，合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干，得到期望的化合物 (30 mg 粗品, 64%)。如此得到的粗产品具有如下特征：

$^1\text{H}$  NMR 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):

6.64 (1H, s, H-17\*), 6.59 (1H, s, H-14\*), 5.94 and 5.85 (2H, 2d,  $J_{AB} = 1.3$ ,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.93 (1H, d,  $J_{3,4} = 9.8$ , H-3), 5.03 (1H, s, H-1), 4.98 (1H, m,  $J = 6.2$ ,  $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.78 (1H, d,  $J_{4,3} = 9.7$ , H-4), 3.65 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.54 (1H, s, 2'-OH), 3.09 (2H, m, H-11 $\beta$  + H-8 $\alpha$ ), 2.94 (1H, m, H-10 $\alpha$ ), 2.57 和 2.49 (2H, 2d,  $J_{AB} = 16.6$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 2.56 (2H, m, H-8 $\beta$  + H-10 $\beta$ ), 2.38 (1H, dd,  $J_{AB} = 14.0$ ,  $J = 7.0$ , H-11 $\alpha$ ), 2.02 (1H, m, H-6 $\alpha$ ), 1.89 (1H, m, H-6 $\beta$ ), 1.71 (2H, m,  $\text{CH}_2$ -7), 1.5 - 0.6 (6H, m,  $3 \times \text{CH}_2$ ), 1.22 and 1.21 (6H, 2d,  $J = 6.2$ ,  $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.16 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.15 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

### 实施例 27

制备(2'R)-4'-异丙基-4'-去甲基-均三尖杉酯碱：



### 1°) 方法 A

在 $-10^{\circ}\text{C}$ ，在氮气保护下，向搅拌着的得自实施例 6 的 4'-异丙基-4'-去甲基-脱水-均三尖杉酯碱 (220 mg, 0.36 mmol) 在干燥二氯甲烷 (1 ml) 中的溶液中，加入市售氢溴酸的乙酸溶液 (0.64 ml, 3.24 mmol, HBr 30% w/w)。在 $-10^{\circ}\text{C}$ 搅拌 3 小时后，加入水 (9.5 ml)，并将温度升至 $20^{\circ}\text{C}$ 。在 $20^{\circ}\text{C}$ 搅拌 3 小时后，加入碳酸钠溶液 (0.76 M, 17.4 ml) 至 pH 8-9。得到的水层用氯化钠饱和后，用二氯甲烷 (3 x 20 ml) 萃取，合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干。得到的粗产品用柱色谱 (二氧化硅 15-40  $\mu\text{m}$  (6g)，二氯甲烷，然后二氯甲烷/甲醇, 99: 1-97: 3) 纯化，得到期望的化合物 (103 mg, 50%)。如此得到的产品具有如下特征：

**HRMS**  $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{NO}_9$  计算值 $[\text{M} + \text{H}]^{+}$  574.3016，实测值 574.3012

**IR** (薄膜) ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3519 (OH), 3430 (OH), 1735 ( $\text{CO}_2$ ), 1655 ( $\text{C}=\text{C}-\text{O}$ ), 1504 (Ar), 1224 (C-O), 1182 (C-O), 1109 (C-O), 1039 (C-O), 910.

$^1\text{H}$  NMR 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):

6.63 (1H, s, H-17\*), 6.56 (1H, s, H-14\*), 5.96 (1H, d,  $J_{3,4} = 9.8$ , H-3), 5.83 (2H, s,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.05 (1H, s, H-1), 4.88 (1H, m,  $J = 6.2$ ,  $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.78 (1H, d,  $J_{4,3} = 9.8$ , H-4), 3.68 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.54 (1H, s, 2'-OH), 3.10 (2H, m, H-11 $\beta$  + H-8 $\alpha$ ), 2.95 (1H, m, H-10 $\alpha$ ), 2.60 (2H, m, H-8 $\beta$  + H-10 $\beta$ ), 2.38 (1H, dd,  $J_{AB} = 14.0$ ,  $J = 6.7$ , H-11 $\alpha$ ), 2.19 and 1.87 (2H, 2d,  $J_{AB} = 16.0$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 2.02 (1H, m, H-6 $\alpha$ ), 1.91

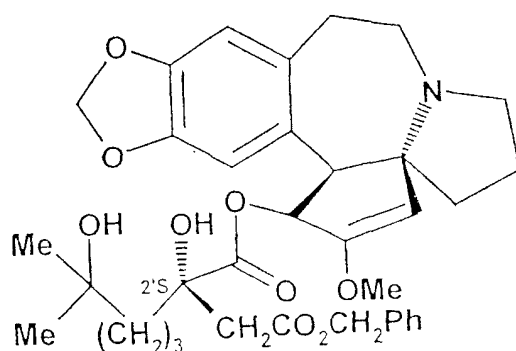
(1H, m, H-6<sub>B</sub>), 1.76 (2H, m, CH<sub>2</sub>-7), 1.5 – 1.16 (6H, m, 3×CH<sub>2</sub>), 1.18 (12H, m, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> + 2×CH<sub>3</sub>).

## 2°) 方法 B

在搅拌和氩气保护下，在室温下，向均三尖杉酯碱 (440 mg, 0.807mmol) 在异丙醇(6ml)中的溶液中加入 60% 氢氧化钠(13mg, 0.325mmol, 分两次，在 t=0 和 t=16 小时时加入)。最后一次加料完成 4 小时后，通过加入 0.1N 盐酸 (157ml) 将混合物调节到 pH 1.9，水层用乙醚 (3x8ml) 洗涤。得到的水层用 25%氨水 (0.3ml) 碱化，并用二氯甲烷(8 x 8 ml) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干 (311mg 粗品, 67%)。得到的粗产品用反相色谱 (十八烷基硅烷 12μm (100g), pH3 的缓冲液/甲醇, 61:39) 纯化。真空除去甲醇后，得到的水层用 25%氨水碱化到 pH10，并用二氯甲烷 (6x8ml) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干，得到期望的化合物 (143mg, 31%)。这样得到的产品显示出与用方法 A 得到的产品相同的特征。

## 实施例 28

制备(2'S)-4'-苄基-4'-去甲基-外-均三尖杉酯碱：



在-10℃，在氩气保护下，向搅拌着的得自实施例 7 的 4'-苄基-4'-去甲基-脱水-均三尖杉酯碱 (28mg, 0.046 mmol) 在干燥二氯甲烷 (0.14ml) 中的溶液中，加入市售氢溴酸的乙酸溶液 (83μl, 0.417mmol, HBr 30% w/w)。在-10℃搅拌 3 小时后，加入水 (2ml)，并将温度升至 20℃。在 20℃搅拌 3 小时后，加入碳酸钠溶液 (0.76 M, 4ml) 至 pH 8。得到的水层用氯化钠饱和后，用二氯甲烷 (3 x 3 ml) 萃取，合并的

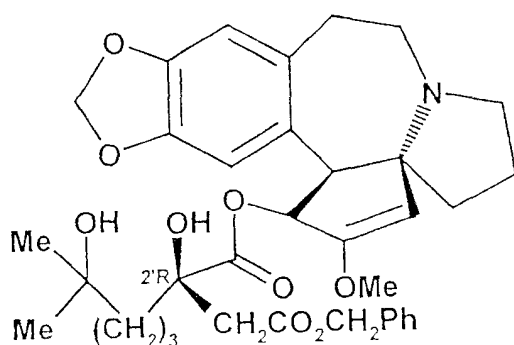
有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干，得到期望的化合物 (30mg 粗品, 100%)。如此得到的粗产品具有如下特征：

$^1\text{H}$  NMR 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz) :

7.34 (5H, m, Ph), 6.64 (1H, s, H-17), 6.60 (1H, s, H-14), 5.90 (3H, m,  $\text{OCH}_2\text{O}$  + H-3), 5.12 and 5.07 (2H, 2d,  $J_{AB} = 12.4$ ,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 5.01 (1H, s, H-1), 3.78 (1H, d, H-4), 3.60 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.13 (2H, m, H-11 $\beta$  + H-8 $\alpha$ ), 2.96 (1H, m, H-10 $\alpha$ ), 2.66 and 2.57 (2H, 2d,  $J_{AB} = 16.7$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 2.60 (2H, m, H-8 $\beta$  + H-10 $\beta$ ), 2.40 (1H, m, H-11 $\alpha$ ), 2.04 (1H, m, H-6 $\alpha$ ), 1.92 (1H, m, H-6 $\beta$ ), 1.78 (2H, m,  $\text{CH}_2$ -7), 1.6 - 0.8 (6H, m,  $3 \times \text{CH}_2$ ), 1.16 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.15 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

### 实施例 29

制备(2'R)-4'-苄基-4'-去甲基-均三尖杉酯碱：



#### 1°) 方法 A

在 $-10^\circ\text{C}$ ，在氮气保护下，向搅拌着的得自实施例 8 的 4'-苄基-4'-去甲基-脱水-均三尖杉酯碱 (261 mg, 0.432 mmol) 在干燥二氯甲烷 (1.3 ml) 中的溶液中，加入市售氢溴酸的乙酸溶液 (0.775ml, 3.89mmol, HBr 30% w/w)。在 $-10^\circ\text{C}$ 搅拌 3 小时后，加入水 (18.6ml)，并将温度升至  $20^\circ\text{C}$ 。在  $20^\circ\text{C}$  搅拌 3 小时后，加入碳酸钠溶液 (0.76 M, 37ml) 至 pH 8。得到的水层用氯化钠饱和后，用二氯甲烷 (3 x 20 ml) 萃取，合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干。得到的粗产品用柱色谱 (二氧化硅 15-40  $\mu\text{m}$  (8g)，二氯甲烷，然后二氯甲烷/甲醇，99:1-95:5) 纯化，得到期望的化合物 (80mg, 30%)。如此得到的粗产品具有如下特征：

IR (薄膜) ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3520 (OH), 3401 (OH), 1744 ( $\text{CO}_2$ ), 1655 ( $\text{C}=\text{C}-\text{O}$ ), 1504 (Ar), 1224 ( $\text{C}-\text{O}$ ), 1173 ( $\text{C}-\text{O}$ ), 1082 ( $\text{C}-\text{O}$ ), 1037 ( $\text{C}-\text{O}$ ), 910.

$^1\text{H}$  NMR 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):

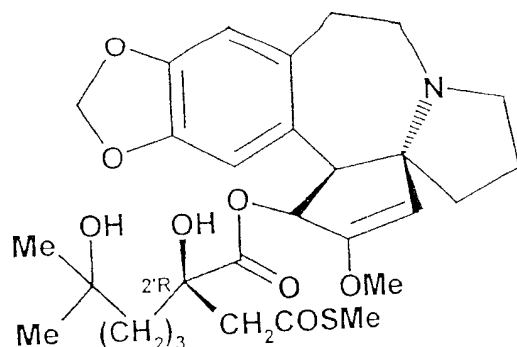
7.33 (5H, m, Ph), 6.62 (1H, s, H-17), 6.44 (1H, s, H-14), 5.96 (1H, d,  $J_{3,4} = 9.7$ , H-3), 5.77 和 5.65 (2H, 2s,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.09 and 4.94 (2H, 2d,  $J_{AB} = 12.4$ ,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 5.05 (1H, s, H-1), 3.70 (1H, d,  $J_{4,3} = 10$ , H-4), 3.68 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.52 (1H, s, 2'-OH), 3.10 (2H, m, H-11 $\beta$  + H-8 $\alpha$ ), 2.93 (1H, m, H-10 $\alpha$ ), 2.59 (2H, m, H-8 $\beta$  + H-10 $\beta$ ), 2.40 (1H, dd,  $J_{AB} = 14$ ,  $J = 6.7$ , H-11 $\alpha$ ), 2.31 and 1.92 (2H, 2d,  $J_{AB} = 16.3$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 2.0 (1H, m, H-6 $_A$ ), 1.90 (1H, m, H-6 $_B$ ), 1.75 (2H, m,  $\text{CH}_2$ -7), 1.6 - 1.1 (6H, m,  $3\times\text{CH}_2$ ), 1.25 (1H, s, OH), 1.19 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.18 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

## 2°) 方法 B

向均三尖杉酯碱 (300 mg, 0.55mmol) 在苄醇(4ml)中的溶液中加入 60% 氢氧化钠(10mg, 0.275mmol), 得到的混合物在氩气保护下, 在室温下搅拌 1.5 小时。通过加入 0.1N 盐酸 (15ml) 调节水层到 pH 2.5 后, 水层用乙醚 (3x15ml) 洗涤。得到的水层用 25%氨水 (1.5ml) 碱化, 并用二氯甲烷(6 x 15 ml) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干。得到的粗产品用反相色谱 (十八烷基硅烷 12 $\mu\text{m}$  (100g), pH3 的缓冲液/甲醇, 47:53) 纯化。真空除去甲醇后, 得到的水层用 25%氨水碱化到 pH9, 并用二氯甲烷 (3x5ml) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干, 得到期望的化合物 (154mg, 45%)。这样得到的产品显示出如下特征。

### 实施例 30

制备(2'R)-4'-甲硫基-4'-去甲氧基-均三尖杉酯碱：



在 $-10^{\circ}\text{C}$ ，在氮气保护下，向搅拌着的得自实施例 9 的 4'-甲硫基-4'-去甲氧基-脱水-均三尖杉酯碱 (209mg, 0.384mmol) 在干燥二氯甲烷 (1 ml) 中的溶液中，加入市售氢溴酸的乙酸溶液 (0.608ml, 3.46mmol, HBr 30% w/w)。在 $-10^{\circ}\text{C}$ 搅拌 3 小时后，加入水 (12.2ml)，并将温度升至  $20^{\circ}\text{C}$ 。在  $20^{\circ}\text{C}$  搅拌 3 小时后，加入碳酸钠溶液 (0.76 M, 29ml) 至 pH 8-9。得到的水层用氯化钠饱和后，用二氯甲烷 (3 x 20 ml) 萃取，合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干。得到的粗产品用反相柱色谱 (正十八烷基硅烷  $15\mu\text{m}$  (20g)，甲醇/pH3 的缓冲液 32: 68) 纯化，并合并保留级分。真空除去甲醇后，将残余水层 (250ml) 调节到 pH8，并用二氯甲烷 (3x80ml) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干，得到期望的化合物 (100 mg, 46.5%)。如此得到的粗产品具有如下特征：

HRMS  $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{NO}_8\text{S}$  计算值  $[\text{M} + \text{H}]^+$  562.2475，实测值 562.2477

IR (薄膜) ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3513 (OH), 3369 (OH), 1744 (CO<sub>2</sub>), 1688 (COS), 1655 (C=C-O), 1503 (Ar), 1223 (C-O), 1150 (C-O), 1081 (C-O) 1035 (C-O), 911.

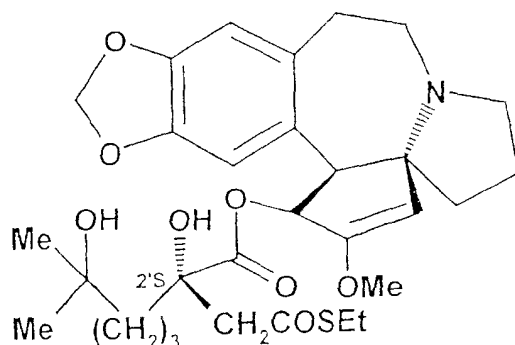
$^1\text{H}$  NMR 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):

6.62 (1H, s, H-17\*), 6.54 (1H, s, H-14\*), 6.01 (1H, d,  $J_{3,4} = 9.7$ , H-3), 5.87 (2H, s,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.05 (1H, s, H-1), 3.78 (1H, d,  $J_{4,5} = 9.6$ , H-4), 3.68 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.42 (1H, s, 2'-OH), 3.09 (2H, m, H-11 $\beta$  + H-8 $\alpha$ ), 2.94 (1H, m, H-10 $\alpha$ ), 2.59 (2H, m, H-

8 $\beta$  + H-10 $\beta$ ), 2.50 和 2.03 (2H, 2d,  $J_{AB}$  = 15.8,  $\underline{\text{CH}_2\text{COS}}$ ), 2.40 (1H, m, H-11 $\alpha$ ), 2.23 (3H, s,  $\text{SCH}_3$ ), 2.03 (1H, m, H-6 $\alpha$ ), 1.91 (1H, m, H-6 $\beta$ ), 1.76 (2H, m,  $\text{CH}_2$ -7), 1.6 – 1.2 (6H, m,  $3\times\text{CH}_2$ ), 1.19 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.18 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

### 实施例 31

制备(2'S)-4'-乙硫基-4'-去甲氧基-外-均三尖杉酯碱:



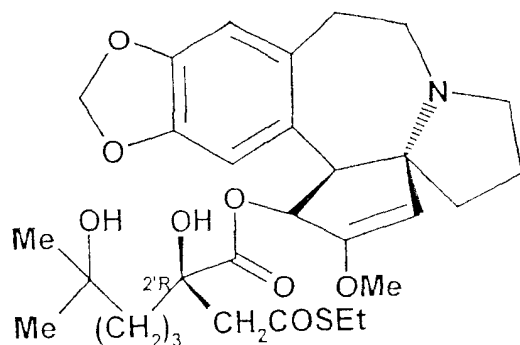
在-10℃, 在氮气保护下, 向搅拌着的得自实施例 10 的 4'-乙硫基-4'-去甲氧基-脱水-外-均三尖杉酯碱 (18mg, 0.032mmol) 在干燥二氯甲烷 (90  $\mu\text{l}$ ) 中的溶液中, 加入市售氢溴酸的乙酸溶液 (58 $\mu\text{l}$ , 0.29mmol, HBr 30% w/w)。在-10℃搅拌 3 小时后, 加入水 (2ml), 并将温度升至 20℃。在 20℃搅拌 3 小时后, 加入碳酸钠溶液 (0.76 M, 2ml) 至 pH 8。得到的水层用氯化钠饱和后, 用二氯甲烷 (3 x 2 ml) 萃取, 合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干, 得到期望的化合物 (18 mg 粗品, 76%)。如此得到的粗产品具有如下特征:

$^1\text{H}$  NMR 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):

6.66 (1H, s, H-17\*), 6.59 (1H, s, H-14\*), 5.95 and 5.85 (2H, 2d,  $J_{AB}$  = 1.2,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.95 (1H, d,  $J_{3,4}$  = 9.7, H-3), 5.03 (1H, s, H-1), 3.78 (1H, d,  $J_{4,5}$  = 9.7, H-4), 3.66 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.43 (1H, s, 2'-OH), 3.12 (2H, m, H-11 $\beta$  + H-8 $\alpha$ ), 2.94 (1H, m, H-10 $\alpha$ ), 2.89 (2H, m,  $\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.79 (2H, m,  $\underline{\text{CH}_2\text{COS}}$ ), 2.58 (2H, m, H-8 $\beta$  + H-10 $\beta$ ), 2.40 (1H, dd,  $J_{AB}$  = 14.2, J = 6.9, H-11 $\alpha$ ), 2.02 (1H, m, H-6 $\alpha$ ), 1.90 (1H, m, H-6 $\beta$ ), 1.76 (2H, m,  $\text{CH}_2$ -7), 1.5 – 0.6 (6H, m,  $3\times\text{CH}_2$ ), 1.24 (3H, t, J = 7.4,  $\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.16 (3H, s,  $\underline{\text{CH}_3}$ ), 1.15 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

### 实施例 32

制备(2'R)-4'-乙硫基-4'-去甲氧基-均三尖杉酯碱：



在 $-10^{\circ}\text{C}$ ，在氮气保护下，向搅拌着的得自实施例 11 的 4'-乙硫基-4'-去甲氧基-脱水-均三尖杉酯碱 (251 mg, 0.45 mmol) 在干燥二氯甲烷 (1.1 ml) 中的溶液中，加入市售氢溴酸的乙酸溶液 (0.803 ml, 4.05 mmol, HBr 30% w/w)。在 $-10^{\circ}\text{C}$ 搅拌 3 小时后，加入水 (14.6 ml)，并将温度升至 $20^{\circ}\text{C}$ 。在 $20^{\circ}\text{C}$ 搅拌 3 小时后，加入碳酸钠溶液 (0.76 M, 35.9 ml) 至 pH 8-9。得到的水层用氯化钠饱和后，用二氯甲烷 (3 x 20 ml) 萃取，合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干。得到的粗产品用柱色谱 (二氧化硅 15-40  $\mu\text{m}$  (8g)，二氯甲烷，然后二氯甲烷/甲醇，99.5:0.5-95:5) 纯化，得到期望的化合物 (120 mg, 46%)。如此得到的产品具有如下特征：

HRMS  $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{NO}_8\text{S}$  计算值  $[\text{M} + \text{H}]^+$  576.2631，实测值 576.2624

IR (薄膜) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3514 (OH), 3391 (OH), 1744 (CO<sub>2</sub>), 1687 (COS), 1656 (C=C-O), 1504 (Ar), 1223 (C-O), 1159 (C-O), 1081 (C-O), 1035 (C-O), 911.

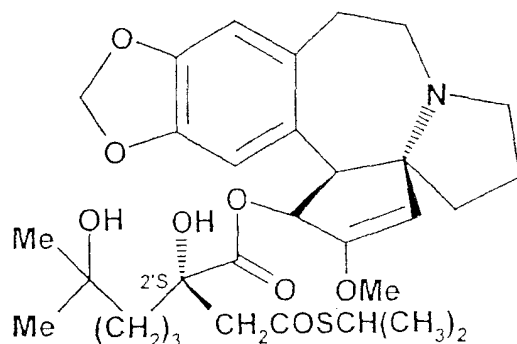
$^1\text{H}$  NMR 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):

6.63 (1H, s, H-17\*), 6.54 (1H, s, H-14\*), 5.99 (1H, d,  $J_{3,4} = 9.8$ , H-3), 5.97 (2H, s,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.05 (1H, s, H-1), 3.78 (1H, d,  $J_{4,3} = 9.8$ , H-4), 3.67 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.43 (1H, s, 2'-OH), 3.09 (2H, m, H-11 $\beta$  + H-8 $\alpha$ ), 2.94 (1H, m, H-10 $\alpha$ ), 2.84 (2H, m,  $\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.59 (2H, m, H-8 $\beta$  + H-10 $\beta$ ), 2.46 and 1.98 (2H, 2d,  $J_{AB} = 15.8$ ,  $\text{CH}_2\text{COS}$ ), 2.38 (1H, dd,  $J_{AB} = 14.0$ ,  $J = 6.9$ , H-11 $\alpha$ ), 2.02 (1H, m, H-6 $\alpha$ ), 1.90 (1H,

m, H-6<sub>B</sub>), 1.75 (2H, m, CH<sub>2</sub>-7), 1.5 – 1.1 (6H, m, 3×CH<sub>2</sub>), 1.21 (3H, t, J = 7.5, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.19 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.18 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

### 实施例 33

制备(2'S)-4'-异丙基硫基-4'-去甲氧基-外-均三尖杉酯碱：



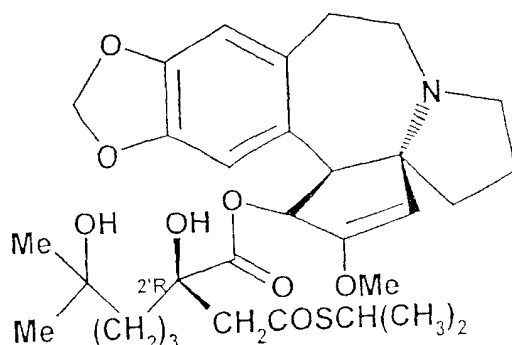
在-10℃，在氮气保护下，向搅拌着的得自实施例 12 的 4'-异丙基硫基-4'-去甲氧基-脱水-外-均三尖杉酯碱 (28mg, 0.049mmol) 在干燥二氯甲烷 (0.14ml) 中的溶液中，加入市售氢溴酸的乙酸溶液 (88μl, 0.44mmol, HBr 30% w/w)。在-10℃搅拌 3 小时后，加入水 (2ml)，并将温度升至 20℃。在 20℃搅拌 3 小时后，加入碳酸钠溶液 (0.76 M, 4ml) 至 pH 8-9。得到的水层用氯化钠饱和后，用二氯甲烷 (3 x 3 ml) 萃取，合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干，得到期望的化合物 (19 mg 粗品, 66%)。如此得到的粗产品具有如下特征：

<sup>1</sup>H NMR 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>) (δ ppm, J Hz):

6.65 (1H, s, H-17), 6.59 (1H, s, H-14), 5.94 (1H, d, J<sub>3-4</sub> = 10.0, H-3), 5.94 和 5.88 (2H, 2d, J<sub>AB</sub> = 1.4, OCH<sub>2</sub>O), 5.03 (1H, s, H-1), 3.78 (1H, d, J<sub>2,3</sub> = 9.7, H-4), 3.66 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.64 (1H, m, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.41 (1H, s, OH), 3.11 (2H, m, H-11β + H-8α), 2.96 (1H, m, H-10α), 2.77 (2H, m, CH<sub>2</sub>COS), 2.59 (2H, m, H-8β + H-10β), 2.40 (1H, dd, J<sub>AB</sub> = 14.2, J = 6.9, H-11α), 2.04 (1H, m, H-6<sub>A</sub>), 1.90 (1H, m, H-6<sub>B</sub>), 1.76 (2H, m, CH<sub>2</sub>-7), 1.7 - 0.6 (6H, m, 3×CH<sub>2</sub>), 1.29 and 1.27 (6H, 2d, J = 6.8, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.16 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.15 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

### 实施例 34

制备(2'R)-4'-异丙基硫基-4'-去甲氧基-均三尖杉酯碱：



在 $-10^{\circ}\text{C}$ ，在氮气保护下，向搅拌着的得自实施例 13 的 4'-异丙基硫基-4'-去甲氧基-脱水-均三尖杉酯碱 (267 mg, 0.467 mmol) 在干燥二氯甲烷 (1.1 ml) 中的溶液中，加入市售氢溴酸的乙酸溶液 (0.839 ml, 4.2 mmol, HBr 30% w/w)。在 $-10^{\circ}\text{C}$ 搅拌 3 小时后，加入水 (15.6 ml)，并将温度升至 $20^{\circ}\text{C}$ 。在 $20^{\circ}\text{C}$ 搅拌 3 小时后，加入碳酸钠溶液 (0.76 M, 38.2 ml) 至 pH 8-9。得到的水层用氯化钠饱和后，用二氯甲烷 (3 x 20 ml) 萃取，合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干。得到的粗产品用柱色谱 (二氧化硅 15-40  $\mu\text{m}$  (8g)，二氯甲烷，然后二氯甲烷/甲醇, 99:1) 纯化，得到期望的化合物 (118 mg, 43%)。如此得到的产品具有如下特征：

HRMS  $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{NO}_8\text{S}$  计算值  $[\text{M} + \text{H}]^+$  590.2788，实测值 590.2789

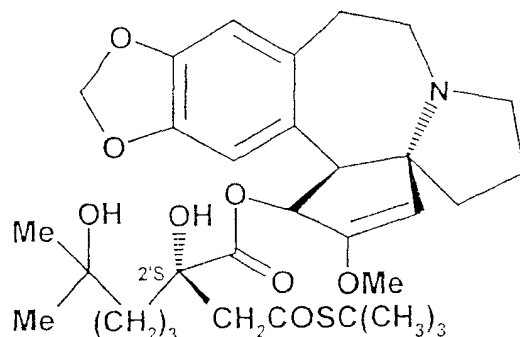
IR (薄膜) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3521 (OH), 3385 (OH), 1743 (CO<sub>2</sub>), 1681 (COS), 1656 (C=C-O), 1504 (Ar), 1223 (C-O), 1159 (C-O), 1082 (C-O), 1039 (C-O), 910.

$^1\text{H}$  NMR 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):

6.64 (1H, s, H-17), 6.55 (1H, s, H-14), 5.97 (1H, d,  $J_{3,4} = 9.8$ , H-3), 5.88 (2H, s,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.05 (1H, s, H-1), 3.79 (1H, d,  $J_{4,3} = 9.8$ , H-4), 3.67 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.56 (1H, m,  $J = 6.9$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.44 (1H, s, 2'-OH), 3.10 (2H, m, H-11 $\beta$  + H-8 $\alpha$ ), 2.95 (1H, td,  $J = 11.1$  and  $6.8$ , H-10 $\alpha$ ), 2.59 (2H, m, H-8 $\beta$  + H-10 $\beta$ ), 2.40 和 1.92 (2H 2d,  $J_{AB} = 15.6$ ,  $\text{CH}_2\text{COS}$ ), 2.38 (1H, dd,  $J_{AB} = 13.9$ ,  $J = 6.7$ , H-11 $\alpha$ ), 2.02 (1H, m, H-6 $\alpha$ ), 1.90 (1H, m, H-6 $\beta$ ), 1.76 (2H, m,  $\text{CH}_2$ -7), 1.6 - 1.1 (6H, m,  $3 \times \text{CH}_2$ ), 1.27 和 1.25 (6H, 2d,  $J = 6.9$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.18 (6H, 2s,  $2 \times \text{CH}_3$ ).

### 实施例 35

制备(2'S)-4'-叔丁基硫基-4'-去甲氧基-外-均三尖杉酯碱：



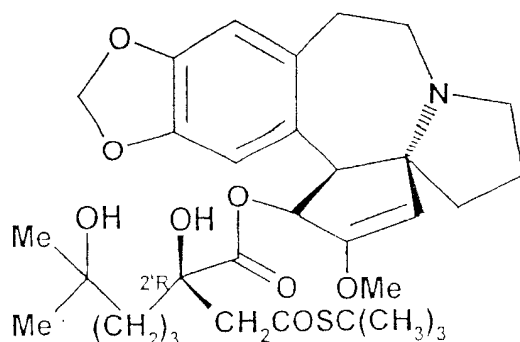
在-10℃，在氮气保护下，向搅拌着的得自实施例 14 的 4'-叔丁基硫基-4'-去甲氧基-脱水-外-均三尖杉酯碱 (60 mg, 0.102 mmol) 在干燥二氯甲烷 (0.3ml) 中的溶液中，加入市售氢溴酸的乙酸溶液 (0.183ml, 0.44mmol, HBr 30% w/w)。在-10℃搅拌 3 小时后，加入水 (3ml)，并将温度升至 20℃。在 20℃搅拌 3 小时后，加入碳酸钠溶液 (0.76 M, 8.6ml) 至 pH 8-9。得到的水层用氯化钠饱和后，用二氯甲烷 (3 x 8 ml) 萃取，合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干，得到期望的化合物 (30mg 粗品, 48%)。如此得到的粗产品具有如下特征：

$^1\text{H}$  NMR 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):

6.65 (1H, s, H-17), 6.59 (1H, s, H-14), 5.96 和 5.89 (2H, 2d, J = 1.3,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.96 (1H, d,  $J_{3,4} = 9.9$ , H-3), 5.03 (1H, s, H-1), 3.78 (1H, d,  $J_{4,5} = 9.7$ , H-4), 3.66 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.39 (1H, s, 2'-OH), 3.13 (2H, m, H-11 $\beta$  + H-8 $\alpha$ ), 2.96 (1H, m, H-10 $\alpha$ ), 2.74 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{COS}$ ), 2.62 (2H, m, H-8 $\beta$  + H-10 $\beta$ ), 2.41 (1H, dd,  $J_{AB} = 14.0$ , J = 6.7, H-11 $\alpha$ ), 2.04 (1H, m, H-6 $\alpha$ ), 1.91 (1H, m, H-6 $\beta$ ), 1.71 (2H, m,  $\text{CH}_2$ -7), 1.6 – 0.8 (6H, m,  $3 \times \text{CH}_2$ ), 1.44 (9H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.16 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.15 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

### 实施例 36

制备(2'R)-4'-叔丁基硫基-4'-去甲氧基-均三尖杉酯碱：



在 $-10^{\circ}\text{C}$ ，在氮气保护下，向搅拌着的得自实施例 15 的 4'-叔丁基 硫基-4'-去甲氧基-脱水-均三尖杉酯碱 (216 mg, 0.37 mmol) 在干燥二氯甲烷 (1.1 ml) 中的溶液中，加入市售氢溴酸的乙酸溶液 (0.658ml, 3.33mmol, HBr 30% w/w)。在 $-10^{\circ}\text{C}$ 搅拌 3 小时后，加入水 (12.6ml)，并将温度升至  $20^{\circ}\text{C}$ 。在  $20^{\circ}\text{C}$  搅拌 3 小时后，加入碳酸钠溶液 (0.76 M, 31.5ml) 至 pH 8-9。得到的水层用氯化钠饱和后，用二氯甲烷 (3 x 30 ml) 萃取，合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干。得到的粗产品用柱色谱 (二氧化硅 15-40  $\mu\text{m}$  (8g)，二氯甲烷，然后二氯甲烷/甲醇，99: 1-95: 5) 纯化，得到期望的化合物 (70mg, 31.5%)。如此得到的产品具有如下特征：

HRMS  $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{NO}_8\text{S}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  计算值 604.2944，实测值 604.2940

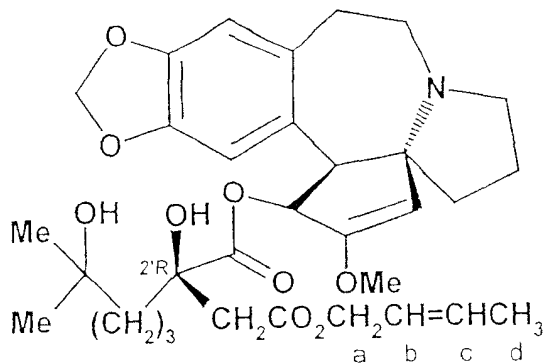
IR (薄膜) ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3514 (OH), 3369 (OH), 1744 ( $\text{CO}_2$ ), 1679 (COS), 1655 ( $\text{C}=\text{C}-\text{O}$ ), 1504 (Ar), 1223 ( $\text{C}-\text{O}$ ), 1159 ( $\text{C}-\text{O}$ ), 1081 ( $\text{C}-\text{O}$ ), 1035 ( $\text{C}-\text{O}$ ), 910.

$^1\text{H}$  NMR 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz) :

6.65 (1H, s, H-17), 6.54 (1H, s, H-14), 5.96 (1H, d,  $J_{3,4} = 9.7$ , H-3), 5.89 (2H, s,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.05 (1H, s, H-1), 3.78 (1H, d,  $J_{4,5} = 9.9$ , H-4), 3.67 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.46 (1H, s, 2'-OH), 3.09 (2H, m, H-11 $\beta$  + H-8 $\alpha$ ), 2.95 (1H, m, H-10 $\alpha$ ), 2.59 (2H, m, H-8 $\beta$  + H-10 $\beta$ ), 2.32 and 1.81 (2H, 2d,  $J_{4,5} = 15.5$ ,  $\text{CH}_2\text{COS}$ ), 2.38 (1H, m, H-11 $\alpha$ ), 2.03 (1H, m, H-6 $\alpha$ ), 1.91 (1H, m, H-6 $\beta$ ), 1.76 (2H, m,  $\text{CH}_2$ -7), 1.6 – 1.1 (6H, m,  $3 \times \text{CH}_2$ ), 1.42 (9H, s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.18 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.175 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

### 实施例 37

制备(2'R)-4'-(丁-2-烯基)-4'-去甲基-均三尖杉酯碱：



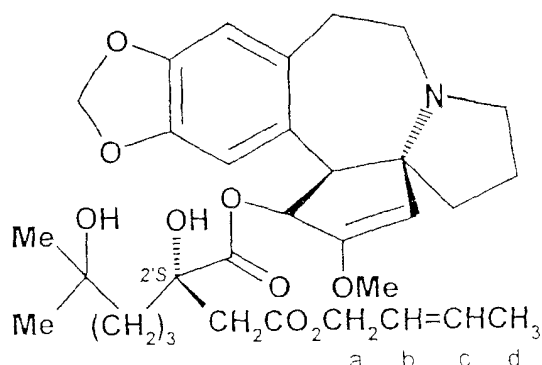
向均三尖杉酯碱 (500mg, 0.917mmol) 在巴豆醇(1 ml) 中的溶液中, 加入 60% 氢化钠 (15mg, 0.366mmol), 并将得到的混合物在室温下搅拌 2.5 小时。通过加入 1N 盐酸调节水层到 pH4 后, 水层用乙醚 (3x10ml) 洗涤。得到的水层用 25% 氨水碱化, 并用二氯甲烷 (3 x 10 ml) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干 (454mg 粗品, 70%)。得到的粗产品用反相色谱 (十八烷基硅烷 12 $\mu$ m (100g), pH3 的缓冲液/甲醇, 55:45) 纯化。真空除去甲醇后, 得到的水层用 25% 氨水碱化到 pH9.2, 并用二氯甲烷 (6x10ml) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干, 得到期望的化合物 (122mg, 30%)。这样得到的产品显示出如下特征:

$^1\text{H}$  NMR 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):

6.62 (1H, s, H-17\*), 6.54 (1H, s, H-14\*), 5.98 (1H, d,  $J_{3,4} = 9.8$ , H-3), 5.86 和 5.85 (2H, 2d,  $J_{AB} = 1.5$ ,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.74 (1H, m, H-c), 5.53 (1H, m, H-b), 5.05 (1H, s, H-1), 4.46 和 4.35 (2H, 2dd,  $J_{AB} = 12.3$ ,  $J_{a,b} = 6.5$ ,  $\text{CH}_2\text{-a}$ ), 3.77 (1H, d,  $J_{4,5} = 9.8$ , H-4), 3.68 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.55 (1H, s, 2'-OH), 3.10 (2H, m, H-11 $\beta$  + H-8 $\alpha$ ), 2.94 (1H, m, H-10 $\alpha$ ), 2.58 (2H, m, H-8 $\beta$  + H-10 $\beta$ ), 2.38 (1H, m, H-11 $\alpha$ ), 2.25 and 1.90 (2H, 2d,  $J_{AB} = 16.4$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 2.02 (1H, m, H-6 $\alpha$ ), 1.90 (1H, m, H-6 $\beta$ ), 1.76 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{-7}$ ), 1.72 (3H, dd,  $J_{d,c} = 6.6$ ,  $J_{d,b} = 1.2$ ,  $\text{CH}_3\text{-d}$ ), 1.39 (6H, m,  $3 \times \text{CH}_2$ ), 1.18 (6H, 2s,  $2 \times \text{CH}_3$ ).

### 实施例 38

### 制备(2'S)-4'-(丁-2-烯基)-4'-去甲基-外-均三尖杉酯碱



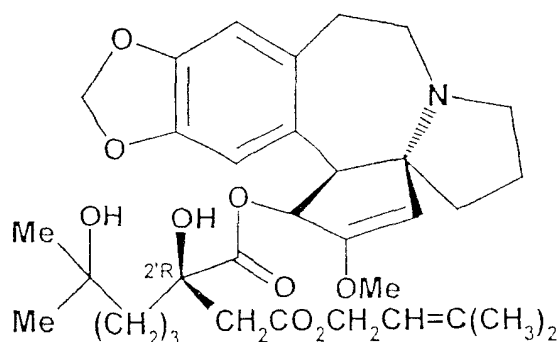
向均三尖杉酯碱 (500mg, 0.917mmol) 在巴豆醇(5ml) 中的溶液中, 加入 60% 氢化钠 (15mg, 0.366mmol), 并将得到的混合物在室温下搅拌 2 小时。通过加入 1N 盐酸调节水层到 pH4 后, 水层用乙醚 (3x10ml) 洗涤并用水 (50ml) 稀释。得到的水层用 25% 氨水碱化到 pH10.6, 并用二氯甲烷(5 x 15ml) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干 (456mg 粗品, 78%)。得到的粗产品用反相色谱 (十八烷基硅烷 12 $\mu$ m (100g), pH3 的缓冲液/甲醇, 65:35) 纯化。真空除去甲醇后, 得到的水层用 25% 氨水碱化到 pH9.5, 并用二氯甲烷(56x10ml) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干, 得到期望的化合物 (188mg, 32%)。这样得到的产品显示出如下特征:

$^1\text{H}$  NMR 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):

6.64 (1H, s, H-17\*), 6.60 (1H, s, H-14\*), 5.94 (1H, d,  $J_{3,4} = 9.7$ , H-3), 5.94 and 5.85 (2H, 2d,  $J_{AB} = 1.2$ ,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.76 (1H, m, H-c), 5.54 (1H, m, H-b), 5.03 (1H, s, H-1), 4.49 (2H, m,  $\text{CH}_2$ -a), 3.78 (1H, d,  $J_{4,3} = 9.7$ , H-4), 3.66 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.53 (1H, s, 2'-OH), 3.10 (2H, m, H-11 $\beta$  + H-8 $\alpha$ ), 2.94 (1H, m, H-10 $\alpha$ ), 2.61 and 2.52 (2H, 2d,  $J_{AB} = 16.7$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 2.59 (2H, m, H-8 $\beta$  + H-10 $\beta$ ), 2.39 (1H, dd,  $J = 14.1$  and 6.8, H-11 $\alpha$ ), 2.02 (1H, m, H-6 $\alpha$ ), 1.90 (1H, m, H-6 $\beta$ ), 1.72 (2H, m,  $\text{CH}_2$ -7) and (3H, dd,  $J_{d,c} = 6.5$ ,  $J_{d,b} = 0.9$ ,  $\text{CH}_3$ -d), 1.20 (3H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.16 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.15 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.06 (1H, m,  $\text{CH}_2$ ), 0.93 (1H, m,  $\text{CH}_2$ ), 0.736 (1H, m,  $\text{CH}_2$ ).

### 实施例 39

制备(2'R)-4'-(3-甲基-2-丁烯基)-4'-去甲基-均三尖杉酯碱:



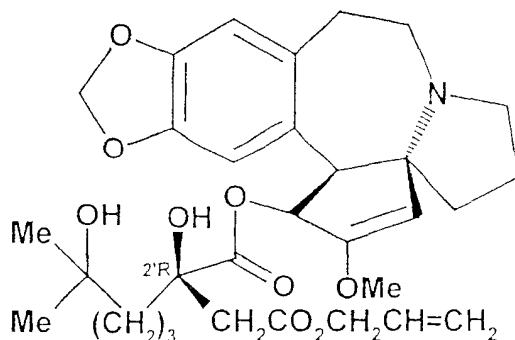
向均三尖杉酯碱 (500mg, 0.917mmol) 在 3-甲基-2-丁烯醇(4ml) 中的溶液中, 加入 60% 氢化钠 (29.4mg, 0.735mmol), 并将得到的混合物在氩气保护下, 在室温下搅拌 1.5 小时。通过加入 0.1N 盐酸(15ml) 调节水层到 pH2.5 后, 水层用乙醚(3x15ml) 洗涤。得到的水层用 25% 氨水 (1.5ml) 碱化, 并用二氯甲烷(6 x 15ml) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干 (464mg 粗品, 85%)。得到的粗产品用反相色谱 (十八烷基硅烷 12 $\mu$ m (100g), pH3 的缓冲液/甲醇, 47:53) 纯化。真空除去甲醇后, 得到的水层用 25% 氨水碱化到 pH9, 并用二氯甲烷 (3x5ml) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干, 得到期望的化合物 2 (266mg, 48%)。这样得到的产品显示出如下特征:

$^1\text{H}$  NMR 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):

6.62 (1H, s, H-17), 6.54 (1H, s, H-14), 5.98 (1H, d,  $J_{3,4} = 9.8$ , H-3), 5.86 and 5.84 (2H, 2d,  $J = 1.5$ ,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.28 (1H, m, H-C=), 5.05 (1H, s, H-1), 4.54 and 4.42 (2H, 2dd,  $J_{AB} = 12.4$ ,  $J = 7.1$ ,  $\text{OCH}_2$ ), 3.77 (1H, d,  $J_{4,5} = 9.8$ , H-4), 3.68 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.54 (1H, s, 2'-OH), 3.10 (2H, m, H-11 $\beta$ +H-8 $\alpha$ ), 2.94 (1H, dt,  $J = 11.5$  and 7.0, H-10 $\alpha$ ), 2.58 (2H, m, H-8 $\beta$  + H-10 $\beta$ ), 2.38 (1H, dd,  $J_{AB} = 14.0$ ,  $J = 6.7$ , H-11 $\alpha$ ), 2.24 and 1.89 (2H, 2d,  $J_{AB} = 16.4$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 2.04 (1H, m, H-6 $\alpha$ ), 1.90 (1H, m, H-6 $\beta$ ), 1.77 (2H, m,  $\text{CH}_2$ -7), 1.75 (3H, s,  $\text{CH}_3$ -C=), 1.68 (3H, s,  $\text{CH}_3$ -C=), 1.39 (6H, m, 3x $\text{CH}_2$ ), 1.19 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.18 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

#### 实施例 40

制备(2'R)-4'-(2-丙烯基)-4'-去甲基-均三尖杉酯碱:



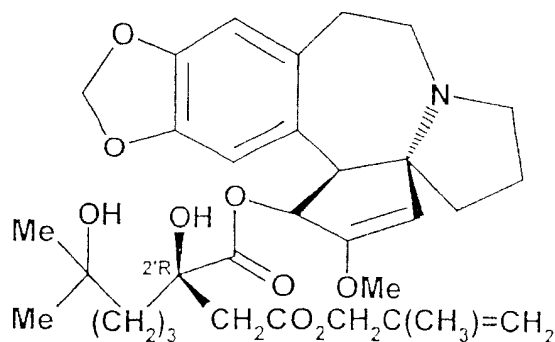
向均三尖杉酯碱 (508mg, 0.932mmol) 在 2-丙烯醇(5ml) 中的溶液中, 加入 60% 氢化钠 (29.8mg, 0.745mmol), 并将得到的混合物在氩气保护下, 在室温下搅拌 2 小时。通过加入 0.1N 盐酸 (17ml) 调节水层到 pH2.1 后, 水层用乙醚 (3x15ml) 洗涤。得到的水层用 25% 氨水 (1.5ml) 碱化, 并用二氯甲烷(6 x 15ml) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干 (417mg 粗品, 78%)。得到的粗产品用反相色谱 (十八烷基硅烷 12 $\mu$ m (100g), pH3 的缓冲液/甲醇, 61.5:38.5) 纯化。真空除去甲醇后, 得到的水层用 25% 氨水碱化到 pH10, 并用二氯甲烷 (5x10ml) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干, 得到期望的化合物(289mg, 54%)。这样得到的产品显示出如下特征:

$^1\text{H}$  NMR 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):

6.62 (1H, s, H-17), 6.54 (1H, s, H-14), 5.99 (1H, d,  $J_{3,4} = 9.8$ , H-3), 5.87 (1H, m, HC=), 5.85 (2H, m,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.30 (1H, m,  $J = 17.2$ ,  $=\text{CH}_2$ ), 5.22 (1H, m,  $J = 10.4$ ,  $=\text{CH}_2$ ), 5.05 (1H, s, H-1), 4.53 和 4.42 (2H, 2m,  $J_{AB} = 13.3$ ,  $J = 5.6$ ,  $\text{OCH}_2$ ), 3.77 (1H, d,  $J_{4,3} = 9.8$ , H-4), 3.68 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.52 (1H, s, 2'-OH), 3.10 (2H, m, H-11 $\beta$  + H-8 $\alpha$ ), 2.94 (1H, dt,  $J = 11.0$  and  $6.9$ , H-10 $\alpha$ ), 2.59 (2H, m, H-8 $\beta$  + H-10 $\beta$ ), 2.38 (1H, dd,  $J_{AB} = 14.0$ ,  $J = 6.7$ , H-11 $\alpha$ ), 2.28 and 1.90 (2H, 2d,  $J_{AB} = 16.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 2.05 (1H, m, H-6 $_A$ ), 1.90 (1H, m, H-6 $_B$ ), 1.75 (2H, m,  $\text{CH}_2$ -7), 1.5 – 1.1 (6H, m,  $3\times\text{CH}_2$ ), 1.29 (1H, s, 4''-OH), 1.19 (6H, 2s,  $2\times\text{CH}_3$ ).

#### 实施例 41

制备(2'R)-4'-(2-甲基-2-丙烯基)-4'-去甲基-均三尖杉酯碱:



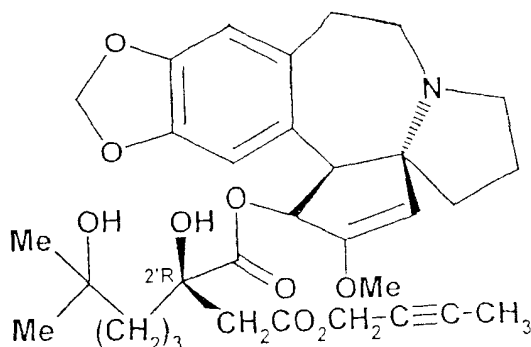
向均三尖杉酯碱 (400mg, 0.734mmol) 在 2-甲基-2-丙烯醇(4ml) 中的溶液中, 加入 60% 氢化钠 (23.5mg, 0.470mmol), 并将得到的混合物在氩气保护下, 在室温下搅拌 2 小时。通过加入 0.1N 盐酸 (15ml) 调节水层到 pH2 后, 水层用乙醚 (3x8ml) 洗涤。得到的水层用 25% 氨水 (0.3ml) 碱化, 并用二氯甲烷(4 x 8ml) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干 (302mg 粗品, 70%)。得到的粗产品用反相色谱 (十八烷基硅烷 12 $\mu$ m (100g), pH3 的缓冲液/甲醇, 55:45) 纯化。真空除去甲醇后, 得到的水层用 25% 氨水 (0.9ml) 碱化到 pH9.8, 并用二氯甲烷 (5x10ml) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干, 得到期望的化合物(183mg, 43%)。这样得到的产品显示出如下特征:

$^1\text{H}$  NMR 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):

6.62 (1H, s, H-17), 6.54 (1H, s, H-14), 5.98 (1H, d,  $J_{3,4} = 9.8$ , H-3), 5.85 (2H, s,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.05 (1H, s, H-1), 4.96 和 4.91 (2H, 2s,  $=\text{CH}_2$ ), 4.47 and 4.33 (2H, 2d,  $J_{AB} = 13.3$ ,  $\text{OCH}_2$ ), 3.77 (1H, d,  $J_{4,3} = 9.8$ , H-4), 3.68 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.51 (1H, s, 2'-OH), 3.09 (2H, m, H-11 $\beta$ +H-8 $\alpha$ ), 2.94 (1H, dt,  $J = 11.0$  和 6.8, H-10 $\alpha$ ), 2.59 (2H, m, H-8 $\beta$ +H-10 $\beta$ ), 2.38 (1H, dd,  $J_{AB} = 14.0$ ,  $J = 6.7$ , H-11 $\alpha$ ), 2.30 and 1.92 (2H, 2d,  $J_{AB} = 16.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 2.02 (1H, m, H-6 $\alpha$ ), 1.90 (1H, m, H-6 $\beta$ ), 1.75 (2H, m,  $\text{CH}_2$ -7), 1.73 (3H, s,  $\text{CH}_3$ -C=), 1.5 – 1.1 (6H, m,  $3\times\text{CH}_2$ ), 1.19 (6H, 2s,  $2\times\text{CH}_3$ ).

## 实施例 42

制备(2'R)-4'-(2-丁炔基)-4'-去甲基-均三尖杉酯碱:



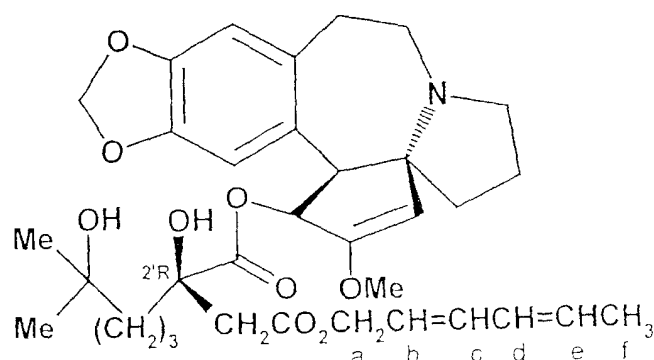
在搅拌和氩气保护下，在室温下，向均三尖杉酯碱 (510 mg, 0.936mmol) 在 2-丁炔醇(2.9ml)中的溶液中加入 60% 氢化钠(30mg, 0.75mmol, 分五份，分别在  $t = 0$ ,  $t = 1.5$ ,  $t = 3.5$ ,  $t = 5$  和  $t = 24$  小时加入)。最后一次加料完成 2 小时后，通过加入 0.1N 盐酸 (17ml) 将混合物调节到 pH 2.1, 水层用乙醚 (3x10ml) 洗涤。得到的水层用 25% 氨水 (0.3ml) 碱化，并用二氯甲烷(6 x 10 ml) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干 (368mg 粗品, 67.5%)。得到的粗产品用反相色谱 (十八烷基硅烷 12 $\mu$ m (100g), pH3 的缓冲液/甲醇, 65:35) 纯化。真空除去甲醇后，得到的水层用 25% 氨水 (0.4ml) 碱化到 pH10, 并用二氯甲烷 (6x8ml) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干，得到期望的化合物(171mg, 46.5%)。这样得到的产品显示出如下特征：

$^1\text{H}$  NMR 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):

6.62 (1H, s, H-17), 6.54 (1H, s, H-14), 5.99 (1H, d,  $J_{3,4} = 9.5$ , H-3), 5.94 and 5.87 (2H, 2d,  $J_{AB} = 1.5$ ,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.05 (1H, s, H-1), 4.60 and 4.48 (2H, 2dq,  $J_{AB} = 15.2$ ,  $J = 2.4$ ,  $\text{OCH}_2$ ), 3.77 (1H, d,  $J_{4,3} = 9.8$ , H-4), 3.67 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.51 (1H, s, 2'-OH), 3.09 (2H, m, H-11 $\beta$  + H-8 $\alpha$ ), 2.94 (1H, m, H-10 $\alpha$ ), 2.59 (2H, m, H-8 $\beta$  + H-10 $\beta$ ), 2.38 (1H, dd,  $J_{AB} = 13.9$ ,  $J = 6.7$ , H-11 $\alpha$ ), 2.30 和 1.88 (2H, 2d,  $J_{AB} = 16.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 2.02 (1H, m, H-6 $\alpha$ ), 1.88 (1H, m, H-6 $\beta$ ), 1.86 (3H, t,  $J = 2.4$ ,  $\text{CH}_3\text{-C}\equiv$ ), 1.76 (2H, m,  $\text{CH}_2$ -7), 1.5 – 1.1 (6H, m, 3 $\times$  $\text{CH}_2$ ), 1.19 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.16 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

## 实施例 43

## 制备(2'R)-4'-(己-2,4-二烯基)-4'-去甲基-均三尖杉酯碱



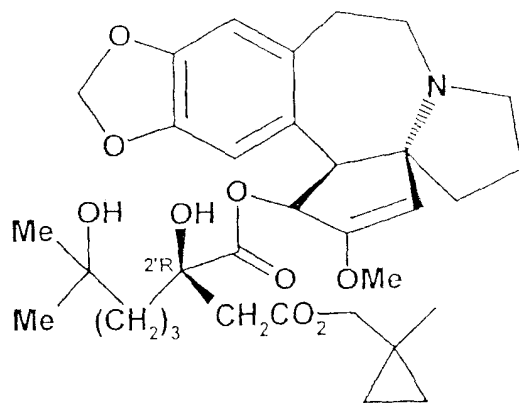
向均三尖杉酯碱 (300mg, 0.55mmol) 在 (*E, E*)-己-2,4-二烯醇 (3ml) 中的溶液中, 加入 60% 氢化钠 (8.8mg, 0.22mmol), 并将得到的混合物在氩气保护下, 在 35℃ 搅拌 1 小时 45 分钟。通过加入 0.1N 盐酸 (9ml) 调节水层到 pH1.9 后, 水层用乙醚 (3x6ml) 洗涤。得到的水层用 25% 氨水 (0.3ml) 碱化至 pH10, 并用二氯甲烷 (4 x 6ml) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干 (224mg 粗品, 67%)。得到的粗产品用反相色谱 (十八烷基硅烷 12 $\mu$ m (100g), pH3 的缓冲液/甲醇, 40:60) 纯化。真空除去甲醇后, 得到的水层用乙醚 (10ml) 洗涤, 用 25% 氨水 (0.3ml) 碱化到 pH9.5, 并用二氯甲烷 (6x8ml) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干, 得到期望的化合物 (175mg, 43%)。这样得到的产品显示出如下特征:

$^1\text{H}$  NMR 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):

6.62 (1H, s, H-17), 6.53 (1H, s, H-14), 6.22 (1H, dd,  $J_{c,b} = 15.2$ ,  $J_{c,d} = 10.5$ , H-c), 6.06 (1H, ddd,  $J_{d,e} = 15.0$ ,  $J_{d,c} = 10.6$ ,  $J_{d,f} = 1.4$ , H-d), 5.98 (1H, d,  $J_{2,4} = 9.8$ , H-3), 5.84 and 5.83 (2H, 2d,  $J_{AB} = 1.5$ ,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.76 (1H, dq,  $J_{e,d} = 15.0$ ,  $J_{e,f} = 6.8$ , H-e), 5.56 (1H, dt,  $J_{b,c} = 15.3$ ,  $J_{b,a} = 6.6$ , H-b), 5.05 (1H, s, H-1), 4.53 and 4.42 (2H, 2dd,  $J_{AB} = 12.8$ ,  $J_{a,b} = 6.6$ ,  $\text{CH}_2\text{-a}$ ), 3.70 (1H, d,  $J_{4,3} = 9.8$ , H-4), 3.67 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.52 (1H, s, 2'-OH), 3.09 (2H, m, H-11 $\beta$ +H-8 $\alpha$ ), 2.94 (1H, dt,  $J = 11.5$  and 6.9, H-10 $\alpha$ ), 2.58 (2H, m, H-8 $\beta$  + H-10 $\beta$ ), 2.38 (1H, dd,  $J_{4,5} = 14.0$ ,  $J = 6.7$ , H-11 $\alpha$ ), 2.26 and 1.88 (2H, 2d,  $J_{AB} = 16.4$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 2.02 (1H, m, H-6 $\alpha$ ), 1.90 (1H, m, H-6 $\beta$ ), 1.77 (3H, d,  $J \sim 6$ ,  $\text{CH}_3\text{-f}$ ) and (2H, m,  $\text{CH}_2\text{-7}$ ), 1.5 – 1.1 (6H, m, 3 $\times$  $\text{CH}_2$ ), 1.28 (1H, s, 4''OH), 1.19 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.16 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

## 实施例 44

制备(2'R)-4'-(甲基环丙基)甲基-4'-去甲基-均三尖杉酯碱：



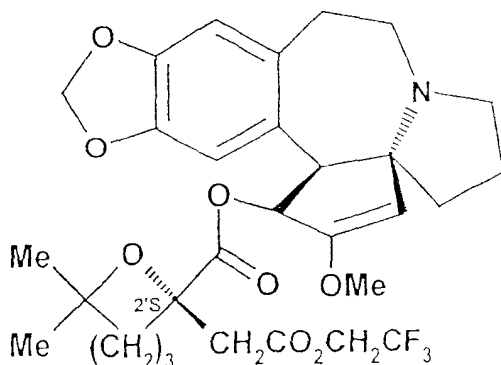
向均三尖杉酯碱 (263mg, 0.482mmol) 在 (1-甲基环丙基) 甲醇 (2.3ml) 中的溶液中, 加入 60% 氢化钠 (3.8mg, 0.095mmol), 并将得到的混合物在氩气保护下, 在室温下搅拌 20 小时。通过加入 0.1N 盐酸 (9ml) 调节水层到 pH2 后, 水层用乙醚 (3x10ml) 洗涤。得到的水层用 25% 氨水 (0.3ml) 碱化至 pH9.5, 并用二氯甲烷 (6 x 8ml) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干 (231mg 粗品, 80%)。得到的粗产品用反相色谱 (十八烷基硅烷 12 $\mu$ m (100g), pH3 的缓冲液 / 甲醇, 50:50) 纯化。真空除去甲醇后, 得到的水层用 25% 氨水 (0.4ml) 碱化到 pH9.5, 并用二氯甲烷 (6x8ml) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干, 得到期望的化合物 (173mg, 69%)。这样得到的产品显示出如下特征:

$^1\text{H}$  NMR 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):

6.62 (1H, s, H-17), 6.55 (1H, s, H-14), 5.99 (1H, d,  $J_{3,4} = 9.6$ , H-3), 5.86 (2H, s,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.06 (1H, s, H-1), 3.86 和 3.72 (2H, 2d,  $J_{A,B} = 11.2$ ,  $\text{CH}_2\text{-a}$ ), 3.78 (1H, d,  $J_{4,3} = 9.6$ , H-4), 3.68 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.53 (1H, s, 2'-OH), 3.10 (2H, m, H-11 $\beta$  + H-8 $\alpha$ ), 2.95 (1H, m, H-10 $\alpha$ ), 2.58 (2H, m, H-8 $\beta$  + H-10 $\beta$ ), 2.39 (1H, dd,  $J_{A,B} = 14.0$ , J = 6.7, H-11 $\alpha$ ), 2.28 and 1.95 (2H, 2d,  $J_{A,B} = 16.3$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 2.02 (1H, m, H-6 $\alpha$ ), 1.90 (1H, m, H-6 $\beta$ ), 1.76 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{-7}$ ), 1.5 – 1.1 (6H, m, 3 $\times$  $\text{CH}_2$ ), 1.29 (1H, s, 4''-OH), 1.19 (6H, 2s, 2 $\times$  $\text{CH}_3$ ), 1.09 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{-c}$ ), 0.44 and 0.35 (4H, 2m,  $\text{CH}_2\text{-d,e}$ ).

### 实施例 45

制备(2'S)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)羧甲基-6, 6-二甲基-2-四氢吡喃羧酸(-)-粗榧碱基酯或 4'-(2,2,2-三氟乙基)-4'-去甲基-脱水-外-均三尖杉酯碱:



在氩气保护下, 在 0℃, 用 10 分钟的时间, 向搅拌下的 4'-去甲基-脱水-外-均三尖杉酯碱 (1g, 1.947 mmol) 在干燥二氯甲烷 (10 ml) 中的混合物中加入三乙胺 (氢氧化钾干燥过的) (270μl, 1.947mmol) 和 2,4,6-三氯苯甲酰氯(305μl, 1.947 mmol)。在环境温度下搅拌 2.5 小时后, 加入 4-二甲基氨基吡啶 (476 mg, 3.896 mmol) 和 2,2,2-三氟乙醇 (280μl, 3.899mmol) 在干燥二氯甲烷 (3ml)中的溶液。在环境温度下搅拌 20 小时后, 用二氯甲烷 (19ml)稀释反应混合物。得到的有机层相继用水(27 ml), 饱和碳酸氢钠溶液 (27 ml), 和盐水(27 ml)洗涤。合并的水层用二氯甲烷 (27 ml)最后萃取一次后, 合并的有机层用硫酸镁干燥后蒸发至干。得到的粗产品用柱色谱 (二氧化硅 15-40 μm (10g), 二氯甲烷, 然后二氯甲烷/甲醇, 99: 1-80 : 20)纯化, 得到期望的化合物 (838 mg, 72%)。这样得到的产品显示出如下的特性:

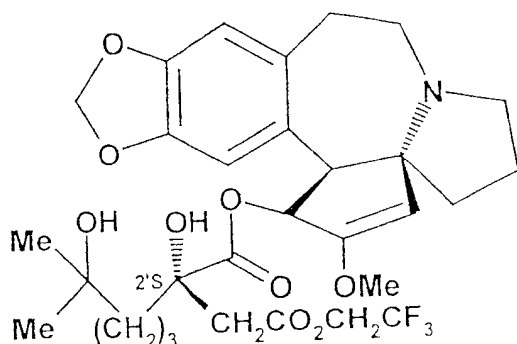
<sup>1</sup>H NMR 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>) (δ ppm, J Hz):

6.61 (1H, s, H-14\*), 6.57 (1H, s, H-17\*), 5.83 (3H, m, H-3 + OCH<sub>2</sub>O), 5.02 (1H, s, H-1), 4.43 and 4.33 (2H, 2dq, J<sub>AB</sub> = 12.7, J<sub>H-F</sub> = 8.6, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 3.78 (1H, d, J<sub>4,5</sub> = 9.7, H-4), 3.65 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.23 (1H, m, H-11β), 3.09 (1H, m, H-6α), 2.94

(1H, dt,  $J = 11.6$  and  $7.2$ , H-10 $\alpha$ ), 2.60 (2H, m, H-8 $\beta$  + H-10 $\beta$ ), 2.39 (1H, m, H-11 $\alpha$ ), 2.18 和 1.84 (2H, 2d,  $J_{AB} = 14.5$ ,  $\underline{\text{CH}_2\text{CO}_2}$ ), 2.01 (1H, m, H-6 $\alpha$ ), 1.89 (1H, m, H-6 $\beta$ ), 1.74 (2H, m,  $\text{CH}_2$ -7), 1.5 – 1.2 (6H, m,  $3 \times \text{CH}_2$ ), 1.10 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.03 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

#### 实施例 46

制备(2'S)-4'-(2, 2, 2-三氟乙基)-4'-去甲基-外-均三尖杉酯碱：



在 $-10^\circ\text{C}$ ，在氩气保护下，向搅拌着的得自实施例 45 的 4'-(2,2,2-三氟乙基)-4'-去甲基-脱水-外-均三尖杉酯碱 (300 mg, 0.504 mmol) 在干燥二氯甲烷 (1.55ml) 中的溶液中，加入市售氢溴酸的乙酸溶液 (0.903ml, 4.53mmol, HBr 30% w/w)。在 $-10^\circ\text{C}$ 搅拌 3 小时后，加入水 (14ml)，并将温度升至  $20^\circ\text{C}$ 。在  $20^\circ\text{C}$  搅拌 2.75 小时后，加入碳酸钠溶液 (0.76 M, 25ml) 至 pH 8.7。得到的水层用氯化钠饱和后，用二氯甲烷 (3 x 11.4 ml) 萃取，合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干。得到的粗产品用柱色谱 (二氧化硅 15-40  $\mu\text{m}$  (15g)，二氯甲烷/甲醇, 99:1-90:10) 纯化，得到期望的化合物 (211mg, 68%)。如此得到的产品具有如下特征：

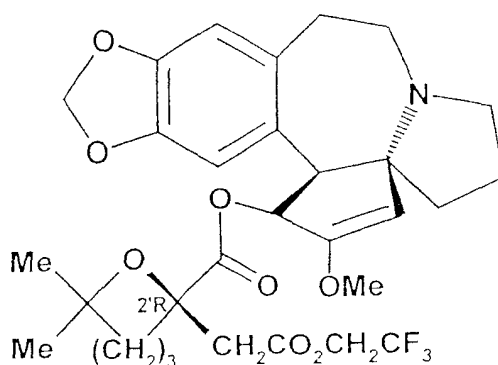
$^1\text{H}$  NMR 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):

6.65 (1H, s, H-17\*), 6.60 (1H, s, H-14\*), 5.94 和 5.85 (2H, 2d,  $J_{AB} = 1.3$ ,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.93 (1H, d, H-3), 5.05 (1H, s, H-1), 4.53 和 4.32 (2H, 2dq,  $J_{AB} = 12.6$ ,  $J_{\text{H-F}} = 8.4$ ,  $\text{OCH}_2\text{CF}_3$ ), 3.79 (1H, d,  $J_{4,3} = 9.6$ , H-4), 3.65 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.36 (1H, s, 2'-OH), 3.08 (2H, m, H-11 $\beta$  + H-8 $\alpha$ ), 2.93 (1H, m, H-10 $\alpha$ ), 2.70 和 2.64 (2H, 2d,  $J_{AB} = 16.8$ ,  $\underline{\text{CH}_2\text{CO}_2}$ ), 2.57 (2H, m, H-8 $\beta$  + H-10 $\beta$ ), 2.38 (1H, dd,  $J_{AB} = 14.0$ ,  $J = 6.8$ , H-11 $\alpha$ ), 2.01 (1H, m, H-6 $\alpha$ ), 1.89 (1H, m, H-6 $\beta$ ), 1.76 (2H, m,  $\text{CH}_2$ -7), 1.34

(1H, s, 4''-OH), 1.3 – 1.15 (3H, m, CH<sub>2</sub>), 1.17 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.16 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.03 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 0.97 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 0.70 (1H, m, CH<sub>2</sub>).

### 实施例 47

制备(2'R)-2-(2, 2, 2-三氟乙氧基)羧甲基-6,6-二甲基-2-四氢吡喃羧酸(-)-粗榧碱基酯或 4'-(2, 2, 2-三氟乙基)-4'-去甲基-脱水-均三尖杉酯碱:



在氩气保护下, 在 0℃, 用 10 分钟的时间, 向搅拌下的 4'-去甲基-脱水-均三尖杉酯碱 (723mg, 1.407 mmol)在干燥二氯甲烷 (5.1 ml) 中的混合物中加入三乙胺(氢氧化钾干燥过的) (196μl, 1.408mmol)和 2,4,6-三氯苯甲酰氯(220μl, 1.407mmol)。在环境温度下搅拌 2.5 小时后, 加入 4-二甲基氨基吡啶 (344 mg, 2.816 mmol) 和 2,2,2-三氟乙醇 (202μl, 2.813mmol) 在干燥二氯甲烷 (2.2ml)中的溶液。在环境温度下搅拌 17 小时后, 用二氯甲烷 (14ml)稀释反应混合物。得到的有机层相继用水(19ml), 饱和碳酸氢钠溶液 (19ml), 和盐水(19ml)洗涤。合并的水层用二氯甲烷 (19ml)最后萃取一次后, 合并的有机层用硫酸镁干燥后蒸发至干。得到的粗产品用柱色谱 (二氧化硅 15-40 μm (10g), 二氯甲烷/甲醇, 99: 1-90 : 10)纯化, 得到期望的化合物 (523 mg, 77%)。这样得到的产品显示出如下的特性:

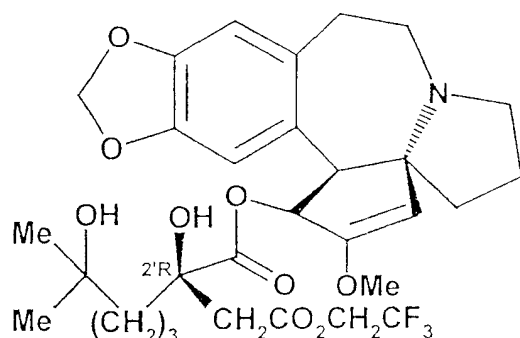
<sup>1</sup>H NMR 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>) (δ ppm, J Hz):

6.62 (1H, s, H-17), 6.58 (1H, s, H-14), 5.88 (1H, d, H-3), 5.86 and 5.79 (2H, 2d, J<sub>AB</sub> = 1.4, OCH<sub>2</sub>O), 5.05 (1H, s, H-1), 4.41 和 4.35 (2H, 2m, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 3.80 (1H, d, J<sub>4,3</sub> = 9.7, H-4), 3.70 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.12 (2H, m, H-11β) + H-8α), 2.90

(1H, m, H-10 $\alpha$ ), 2.60 (2H, m, H-8 $\beta$  + H-10 $\beta$ ), 2.37 (1H, dd,  $J = 14.1$  和  $6.7$ , H-11 $\alpha$ ), 2.20 and 1.68 (2H, 2d,  $J_{AB} = 14.7$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 2.01 (1H, m, H-6 $\alpha$ ), 1.93 (1H, m, H-6 $\beta$ ), 1.76 (2H, m,  $\text{CH}_2$ -7), 1.7 – 1.2 (6H, m,  $3\times\text{CH}_2$ ), 1.10 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.04 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

#### 实施例 48

制备(2'R)-4'-(2, 2, 2-三氟乙基)-4'-去甲基-均三尖杉酯碱：



在 $-10^\circ\text{C}$ ，在氩气保护下，向搅拌着的得自实施例 47 的 4'-(2,2,2-三氟乙基)-4'-去甲基-脱水-均三尖杉酯碱 (507 mg, 0.851mmol) 在干燥二氯甲烷 (2.6ml) 中的溶液中，加入市售氢溴酸的乙酸溶液 (1.525ml, 7.659mmol, HBr 30% w/w)。在 $-10^\circ\text{C}$ 搅拌 3 小时后，加入水 (24ml)，并将温度升至  $20^\circ\text{C}$ 。在  $20^\circ\text{C}$  搅拌 2.75 小时后，加入碳酸钠溶液 (0.76 M, 44ml) 至 pH 8.5。得到的水层用氯化钠饱和后，用二氯甲烷 (3 x 19 ml) 萃取，合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干 (508mg 粗品，97%)。得到的粗产品用反相色谱 (十八烷基硅烷  $12\mu\text{m}$  (100g), pH3 的缓冲液/甲醇, 60: 40-20: 80) 纯化。真空除去甲醇后，得到的水层用 25% 氨水 (0.4ml) 碱化到 pH9.6，并用二氯甲烷 (12x10ml) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干，得到期望的化合物 (122mg, 23%)。这样得到的产品显示出如下特征：

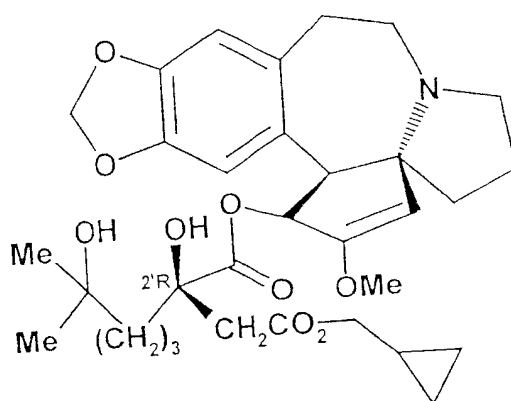
$^1\text{H}$  NMR 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):

6.62 (1H, s, H-17), 6.55 (1H, s, H-14), 5.99 (1H, d,  $J_{3,4} = 9.7$ , H-3), 5.86 和 5.84 (2H, 2d,  $J_{AB} = 1.2$ ,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 4.42 and 4.26 (2H, 2dd,  $J_{AB} = 12.7$ ,  $J_{H,F} = 8.4$ ,

$\text{OCH}_2\text{CF}_3$ ), 5.05 (1H, s, H-1), 3.78 (1H, d,  $J_{4,3} = 9.8$ , H-4), 3.68 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.45 (1H, s, 2'-OH), 3.10 (2H, m, H-11 $\beta$  + H-8 $\alpha$ ), 2.96 (1H, m, H-10 $\alpha$ ), 2.60 (2H, m, H-8 $\beta$  + H-10 $\beta$ ), 2.39 (1H, m, H-11 $\alpha$ ), 2.37 和 1.93 (2H, 2d,  $J_{AB} = 15.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 2.03 (1H, m, H-6 $\alpha$ ), 1.92 (1H, m, H-6 $\beta$ ), 1.76 (2H, m,  $\text{CH}_2$ -7), 1.55 - 1.15 (6H, m,  $3\times\text{CH}_2$ ), 1.25 (1H, s, 4''-OH), 1.19 (6H, 2s,  $2\times\text{CH}_3$ ).

### 实施例 49

制备(2'R)-4'-环丙基甲基-4'-去甲基-均三尖杉酯碱：



向均三尖杉酯碱 (210mg, 0.385mmol) 在环丙基甲醇(1.53ml) 中的溶液中, 加入 60%氢化钠 (3.2mg, 0.08mmol), 并将得到的混合物在氩气保护下, 在室温下搅拌 2.5 小时。通过加入 0.1N 盐酸 (6ml) 调节水层到 pH1.8 后, 水层用乙醚 (3x5ml) 洗涤。得到的水层用 25% 氨水 (0.3ml) 碱化至 pH9.5, 并用二氯甲烷(6 x 5ml) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干 (175mg 粗品, 78%)。得到的粗产品用反相色谱 (十八烷基硅烷 12 $\mu\text{m}$  (100g), pH3 的缓冲液/甲醇, 57:43) 纯化。真空除去甲醇后, 得到的水层用 25%氨水 (0.4ml) 碱化到 pH9.5, 并用二氯甲烷 (6x6ml) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干, 得到期望的化合物(170mg, 51%)。这样得到的产品显示出如下特征:

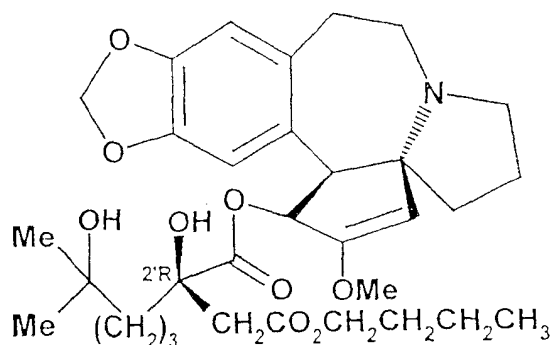
$^1\text{H}$  NMR 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):

6.62 (1H, s, H-17), 6.55 (1H, s, H-14), 5.98 (1H, d,  $J_{3,4} = 9.8$ , H-3), 5.87 and 5.66 (2H, 2d,  $J_{AB} = 1.3$ ,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.06 (1H, s, H-1), 3.83 和 3.77 (2H, 2dd,  $J_{AB} = 11.4$ ,  $J_{a-b} = 1.3$ ,  $\text{CH}_2$ -a), 3.78 (1H, d,  $J_{4,3} \sim 10$ , H-4), 3.68 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.55 (1H, s, 2'-OH), 3.10 (2H, m, H-11 $\beta$  + H-8 $\alpha$ ), 2.95 (1H, m, H-10 $\alpha$ ), 2.61 (2H, m, H-8 $\beta$  + H-

10 $\beta$ ), 2.39 (1H, dd,  $J_{AB} = 14.1$ ,  $J = 6.8$ , H-11 $\alpha$ ), 2.27 和 1.93 (2H, 2d,  $J_{AB} = 16.3$ ,  $\underline{\text{CH}_2\text{CO}_2}$ ), 2.03 (1H, m, H-6 $_A$ ), 1.93 (1H, m, H-6 $_B$ ), 1.76 (2H, m, CH $_2$ -7), 1.5 – 1.1 (6H, m, 3 $\times$ CH $_2$ ), 1.19 (3H, s, CH $_3$ ), 1.18 (3H, s, CH $_3$ ), 1.06 (1H, m, H-b), 0.55 and 0.24 (4H, 2m, CH $_2$ -c,d).

### 实施例 50

制备(2'R)-4'-丁基-4'-去甲基-均三尖杉酯碱：



向均三尖杉酯碱 (225mg, 0.4125mmol) 在正丁醇(2.25ml) 中的溶液中, 加入 60% 氢化钠 (4.95mg, 0.124mmol), 并将得到的混合物在氩气保护下, 在室温下搅拌 20 小时。通过加入 0.1N 盐酸 (6ml) 调节水层到 pH1.9 后, 水层用乙醚 (3 $\times$ 6ml) 洗涤。得到的水层用 25% 氨水 (0.43ml) 碱化至 pH10, 并用二氯甲烷(10  $\times$  8ml) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干 (178mg 粗品, 74%)。得到的粗产品用反相色谱 (十八烷基硅烷 12 $\mu$ m (100g), pH3 的缓冲液/甲醇, 50:50) 纯化。真空除去甲醇后, 得到的水层用 25% 氨水 (0.4ml) 碱化到 pH9.5, 并用二氯甲烷 (8 $\times$ 10ml) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干, 得到期望的化合物(107mg, 44%)。这样得到的产品显示出如下特征:

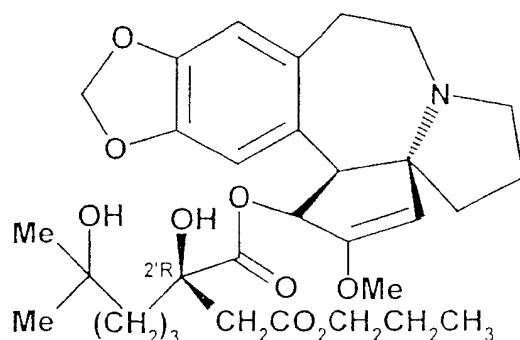
$^1\text{H}$  NMR 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):

6.62 (1H, s, H-17), 6.55 (1H, s, H-14), 5.98 (1H, d,  $J_{3,4} = 9.7$ , H-3), 5.86 (2H, s,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.05 (1H, s, H-1), 4.02 和 3.92 (2H, 2dt,  $J_{AB} = 10.8$ ,  $J_{a,b} = 6.8$ ,  $\underline{\text{CH}_2\text{-a}}$ ), 3.78 (1H, d,  $J_{4,3} = 9.8$ , H-4), 3.68 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.52 (1H, s, 2'-OH), 3.11 (2H, m, H-11 $\beta$ +H-8 $\alpha$ ), 2.95 (1H, m, H-10 $\alpha$ ), 2.60 (2H, m, H-8 $\beta$ +H-10 $\beta$ ), 2.39 (1H, dd, J =

14.1 and 6.8, H-11 $\alpha$ ), 2.25 和 1.92 (2H, 2d,  $J_{AB} = 16.3$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 2.03 (1H, m, H-6 $\alpha$ ), 1.92 (1H, m, H-6 $\beta$ ), 1.76 (2H, m,  $\text{CH}_2$ -7), 1.55 (2H, m,  $\text{CH}_2$ -b), 1.45 - 1.15 (8H, m,  $\text{CH}_2$ -c 和  $3\times\text{CH}_2$ ), 1.19 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.18 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.92 (3H, t,  $J = 7.3$ ,  $\text{CH}_3$ -d)

### 实施例 51

制备(2'R)-4'-丙基-4'-去甲基-均三尖杉酯碱：



向均三尖杉酯碱 (405mg, 0.742mmol) 在正丙醇(4ml) 中的溶液中, 加入 60% 氢化钠 (8.9mg, 0.223mmol), 并将得到的混合物在氩气保护下, 在室温下搅拌 1.5 小时。通过加入 0.1N 盐酸 (12ml) 调节水层到 pH1.9 后, 水层用乙醚 (3x8ml) 洗涤。得到的水层用 25% 氨水 (0.8ml) 碱化至 pH9.6, 并用二氯甲烷(6 x 10ml) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干 (374mg 粗品, 88%)。得到的粗产品用反相色谱 (十八烷基硅烷 12 $\mu\text{m}$  (100g), pH3 的缓冲液/甲醇, 62:38-50:50) 纯化。真空除去甲醇后, 得到的水层用 25% 氨水 (0.8ml) 碱化到 pH9.5, 并用二氯甲烷 (6x10ml) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干, 得到期望的化合物(244mg, 57%)。这样得到的产品显示出如下特征:

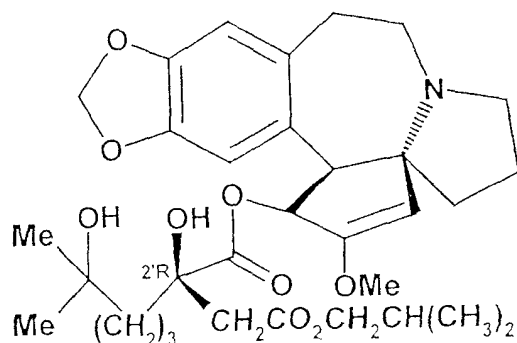
$^1\text{H}$  NMR 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):

6.62 (1H, s, H-17), 6.54 (1H, s, H-14), 5.98 (1H, d,  $J_{3,4} = 9.7$ , H-3), 5.86 (2H, s,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.05 (1H, s, H-1), 3.97 and 3.89 (2H, 2dt,  $J_{AB} = 10.6$ ,  $J_{a,b} = 6.8$ ,  $\text{CH}_2$ -a), 3.78 (1H, d,  $J_{4,3} = 9.8$ , H-4), 3.68 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.52 (1H, s, 2'-OH), 3.10 (2H, m, H-11 $\beta$  + H-8 $\alpha$ ), 2.94 (1H, m, H-10 $\alpha$ ), 2.60 (2H, m, H-8 $\beta$  + H-10 $\beta$ ), 2.38 (1H, dd,  $J =$

14.0 and 6.7, H-11 $\alpha$ ), 2.25 和 1.92 (2H, 2d,  $J_{AB} = 16.3$ ,  $\underline{\text{CH}_2\text{CO}_2}$ ), 2.02 (1H, m, H-6 $\alpha$ ), 1.90 (1H, m, H-6 $\beta$ ), 1.76 (2H, m,  $\text{CH}_2$ -7), 1.60 (2H, m,  $\text{CH}_2$ -b), 1.5 - 1.1 (6H, m,  $3\times\text{CH}_2$ ), 1.19 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.18 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.91 (3H, t,  $J = 7.4$ ,  $\text{CH}_2$ -c)

## 实施例 52

制备(2'R)-4'-异丁基-4'-去甲基-均三尖杉酯碱：



向均三尖杉酯碱 (3975mg, 0.7282mmol) 在异丁醇(4ml) 中的溶液中, 加入 60% 氢化钠 (8.8mg, 0.220mmol), 并将得到的混合物在氩气保护下, 在室温下搅拌 1.5 小时。通过加入 0.1N 盐酸 (11ml) 调节水层到 pH1.8 后, 水层用乙醚 (3x8ml) 洗涤。得到的水层用 25% 氨水碱化至 pH9.7, 并用二氯甲烷(6 x 10ml) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干 (316mg 粗品, 76.8%)。得到的粗产品用反相色谱 (十八烷基硅烷 12 $\mu\text{m}$  (135g), pH3 的缓冲液/甲醇, 50:50) 纯化。真空除去甲醇后, 得到的水层用 25% 氨水碱化到 pH9.5, 并用二氯甲烷 (6x10ml) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干, 得到期望的化合物(254mg, 61%)。这样得到的产品显示出如下特征:

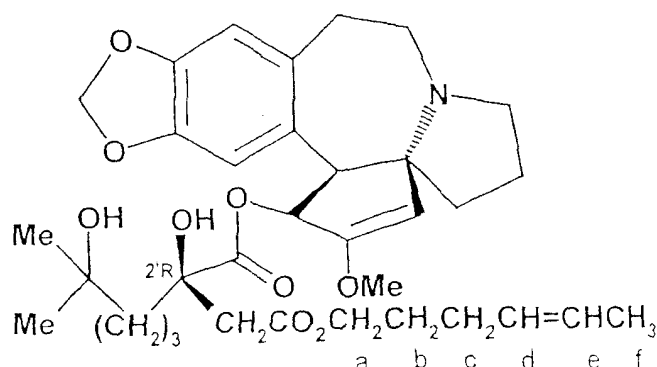
$^1\text{H}$  NMR 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):

6.62 (1H, s, H-17), 6.55 (1H, s, H-14), 5.98 (1H, d,  $J_{3,4} = 9.5$ , H-3), 5.66 (2H, s,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.06 (1H, s, H-1), 3.81 and 3.71 (2H, 2dt,  $J_{AB} = 10.7$ ,  $J_{a,b} = 6.7$ ,  $\underline{\text{CH}_2}$ -a), 3.78 (1H, d,  $J_{4,5} = 9.5$ , H-4), 3.68 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.52 (1H, s, 2'-OH), 3.11 (2H, m, H-11 $\beta$ +H-8 $\alpha$ ), 2.94 (1H, m, H-10 $\alpha$ ), 2.60 (2H, m, H-8 $\beta$ +H-10 $\beta$ ), 2.38 (1H, dd,  $J = 14.1$  和 6.8, H-11 $\alpha$ ), 2.26 和 1.94 (2H, 2d,  $J_{AB} = 16.3$ ,  $\underline{\text{CH}_2\text{CO}_2}$ ), 2.04 (1H, m, H-6 $\alpha$ ), 1.90 (1H, m, H-6 $\beta$ ), 1.85 (1H, m, H-b), 1.76 (2H, m,  $\text{CH}_2$ -7), 1.5 - 1.15 (6H,

m,  $3\times\text{CH}_2$ ), 1.19 (6H, 2s,  $2\times\text{CH}_3$ ), 0.91 (3H, d,  $J_{c-b} = 6.8$ ,  $\text{CH}_3\text{-c}$ ), 0.90 (3H, d,  $J_{d-b} = 6.8$ ,  $\text{CH}_3\text{-d}$ ).

### 实施例 53

制备(2'R)-4'-(己-4-烯基)-4'-去甲基-均三尖杉酯碱：



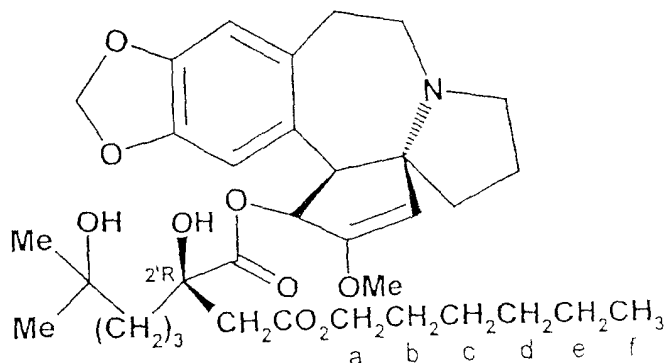
向均三尖杉酯碱 (374mg, 0.685mmol) 在 4-己烯醇(4ml) 中的溶液中, 加入 60% 氢化钠 (10.96mg, 0.274mmol), 并将得到的混合物在氩气保护下, 在室温下搅拌 45 分钟。通过加入 0.1N 盐酸 (12ml) 调节水层到 pH1.9 后, 水层用乙醚 (3x8ml) 洗涤。得到的水层用 25% 氨水碱化至 pH10, 并用二氯甲烷(6 x 10ml) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干 (358mg 粗品, 85%)。得到的粗产品用反相色谱 (十八烷基硅烷  $12\mu\text{m}$  (135g), pH3 的缓冲液/甲醇, 30:70) 纯化。真空除去甲醇后, 得到的水层用乙醚 (5ml) 洗涤和用二氯甲烷 (5ml) 洗涤, 用 25% 氨水 (0.8ml) 碱化到 pH9.5, 并用二氯甲烷 (6x10ml) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干, 得到期望的化合物 (226mg, 54%)。这样得到的产品显示出如下特征:

$^1\text{H}$  NMR 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):

6.62 (1H, s, H-17), 6.54 (1H, s, H-14), 5.98 (1H, d,  $J_{3-4} = 9.7$ , H-3), 5.85 (2H, s,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.42 (2H, m, H-e,d), 5.05 (1H, s, H-1), 3.99 and 3.92 (2H, 2m,  $\text{CH}_2\text{-a}$ ), 3.78 (1H, d,  $J_{4-3} = 9.7$ , H-4), 3.68 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.52 (1H, s, 2'-OH), 3.10 (2H, m, H-11 $\beta$  + H-8 $\alpha$ ), 2.94 (1H, m, H-10 $\alpha$ ), 2.59 (2H, m, H-8 $\beta$  + H-10 $\beta$ ), 2.38 (1H, dd,  $J = 14.0$  and  $6.7$ , H-11 $\alpha$ ), 2.24 and 1.92 (2H, 2d,  $J_{AB} = 16.2$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 2.0 (3H, m, H-6 $\alpha$  and  $\text{CH}_2\text{-c}$ ), 1.92 (1H, m, H-6 $\beta$ ), 1.76 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{-7}$ ), 1.63 (5H, m,  $\text{CH}_2\text{-b}$  and  $\text{CH}_3\text{-f}$ ), 1.5 – 1.1 (6H, m,  $3\times\text{CH}_2$ ), 1.18 (6H, 2s,  $2\times\text{CH}_3$ ).

### 实施例 54

制备(2'R)-4'-己基-4'-去甲基-均三尖杉酯碱：



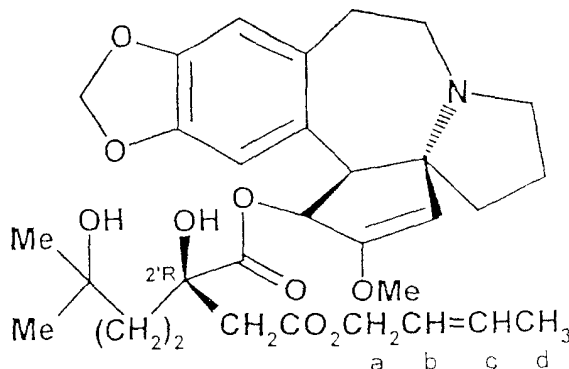
向均三尖杉酯碱 (300mg, 0.55mmol) 在正己醇(3ml) 中的溶液中, 加入 60% 氢氧化钠 (6.6mg, 0.16mmol), 并将得到的混合物在氩气保护下, 在室温下搅拌 1.5 小时。通过加入 0.1N 盐酸 (5ml) 调节水层到 pH1.9 后, 水层用乙醚 (3x10ml) 洗涤。得到的水层用 25% 氨水碱化至 pH9.5, 并用二氯甲烷(6 x 10ml) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干。得到的粗产品用反相色谱 (十八烷基硅烷 12 $\mu$ m (135g), pH3 的缓冲液/甲醇, 30:70) 纯化。真空除去甲醇并加入 0.1N 盐酸 (5ml) 调节水层到 pH1.9 后, 得到的水层用乙醚 (3x 5ml) 洗涤, 用 25% 氨水碱化到 pH9.5, 并用二氯甲烷 (6x10ml) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干, 得到期望的化合物(158mg, 47%)。这样得到的产品显示出如下特征:

$^1\text{H}$  NMR 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):

6.62 (1H, s, H-17), 6.55 (1H, s, H-14), 5.98 (1H, d,  $J_{3,4} = 9.8$ , H-3), 5.86 (2H, s,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.05 (1H, s, H-1), 4.0 和 3.91 (2H, 2m,  $\text{CH}_2\text{-a}$ ), 3.78 (1H, d,  $J_{4,3} = 9.9$ , H-4), 3.68 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.52 (1H, s, 2'-OH), 3.10 (2H, m, H-11 $\beta$ + H-6 $\alpha$ ), 2.94 (1H, m, H-10 $\alpha$ ), 2.60 (2H, m, H-8 $\beta$  + H-10 $\beta$ ), 2.39 (1H, dd,  $J = 13.8$  和 6.7, H-11 $\alpha$ ), 2.25 and 1.92 (2H, 2d,  $J_{AB} = 16.2$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 2.17 (1H, m, H-6 $\alpha$ ), 1.92 (1H, m, H-6 $\beta$ ), 1.76 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{-7}$ ), 1.56 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{-b}$ ), 1.5 - 1.1 (12H, m,  $\text{CH}_2\text{-c,d,e}$  and  $3\times\text{CH}_2$ ), 1.19 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.18 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.89 (3H, t,  $J = 6.83$ ,  $\text{CH}_3\text{-f}$ )

### 实施例 55

制备(2'R)-4'-(丁-2-烯基)-4'-去甲基-三尖杉酯碱：



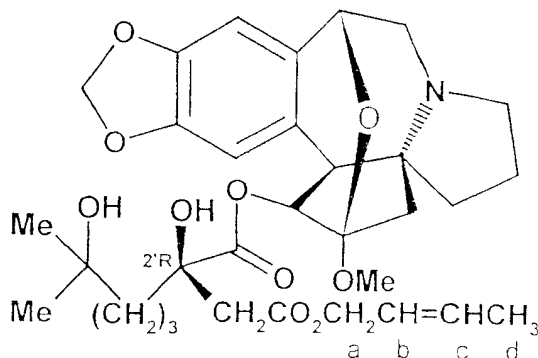
向三尖杉酯碱 (250mg, 0.471mmol) 在巴豆醇(2.5ml) 中的溶液中, 加入 60% 氢化钠 (7.4mg, 0.188mmol), 并将得到的混合物在室温下搅拌 2.5 小时。通过加入 1N 盐酸调节水层到 pH4 后, 水层用乙醚(3x10ml) 洗涤。得到的水层用 25% 氨水碱化, 并用二氯甲烷(3 x 10ml) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干(268mg 粗品, 99.50%)。得到的粗产品用反相色谱 (十八烷基硅烷 12 $\mu$ m (100g), pH3 的缓冲液/甲醇, 65: 35-60:40) 纯化。真空除去甲醇后, 得到的水层用 25% 氨水碱化到 pH9.2, 并用二氯甲烷 (6x15ml) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干, 得到期望的化合物(157mg, 58.5%)。这样得到的产品显示出如下特征:

$^1\text{H}$  NMR 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):

6.62 (1H, s, H-17), 6.55 (1H, s, H-14), 5.98 (1H, d,  $J_{3,4} = 9.7$ , H-3), 5.85 (2H, s,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.75 (1H, dq,  $J_{c,b} = 15.3$ ,  $J_{c,d} = 6.4$ , H-c), 5.55 (1H, dtq,  $J_{b,c} = 15.3$ ,  $J_{a,b} = 6.4$ ,  $J_{b,d} = 1.7$ , H-b), 5.07 (1H, s, H-1), 4.47 和 4.35 (2H, 2dd,  $J_{A,B} = 12.3$ ,  $J_{A,C} = 6.5$ ,  $\text{CH}_2$ -a), 3.78 (1H, d,  $J_{4,3} = 9.6$ , H-4), 3.70 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.63 (1H, s, 2'-OH), 3.10 (2H, m, H-11 $\beta$ +H-8 $\alpha$ ), 2.95 (1H, m, H-10 $\alpha$ ), 2.58 (2H, m, H-8 $\beta$ +H-10 $\beta$ ), 2.398 (1H, m, H-11 $\alpha$ ), 2.28 and 1.89 (2H, 2d,  $J_{A,B} = 16.4$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 2.01 (1H, m, H-6 $\alpha$ ), 1.89 (1H, m, H-6 $\beta$ ), 1.76 (2H, m,  $\text{CH}_2$ -7), 1.72 (3H, dd,  $J_{d,c} = 6.6$ ,  $J_{d,b} = 1.2$ ,  $\text{CH}_3$ -d), 1.60 (3H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.25 (1H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.17 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.14 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

## 实施例 56

制备 (2R)-2-羟基-2-(4-羟基-4-甲基戊基)琥珀酸 4-(2-丁烯基)酯  
(-)-drupacine 酯:



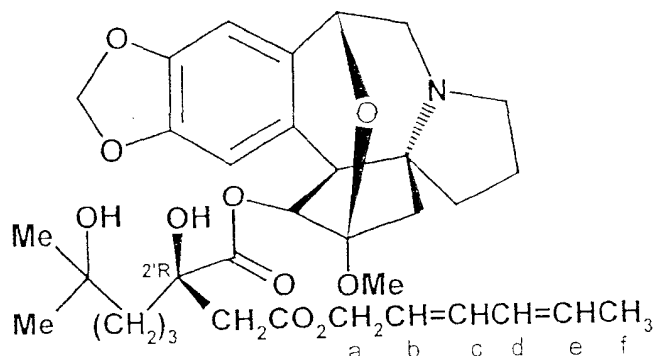
向(2R)-2-羟基-2-(4-羟基-4-甲基戊基)琥珀酸 4-甲酯(-)-drupacine 酯 (500 mg, 0.8 mmol)在巴豆醇(4.5ml) 中的溶液中,加入 60%氢化钠 (14mg, 0.358mmol), 并将得到的混合物在室温下搅拌 2.5 小时。通过加入 1N 盐酸调节水层到 pH4 后, 水层用乙醚 (3x10ml) 洗涤。得到的水层用 25%氨水碱化, 并用二氯甲烷(3 x 10ml) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干 (366mg 粗品, 74%)。得到的粗产品用反相色谱 (十八烷基硅烷 12 $\mu$ m (100g), pH3 的缓冲液/甲醇, 57:43)纯化。真空除去甲醇后, 得到的水层用 25%氨水碱化到 pH10.6, 并用二氯甲烷 (6x10ml) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干, 得到期望的化合物(132mg, 27%)。这样得到的产品显示出如下特征:

$^1\text{H}$  NMR 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):

6.65 (1H, s, H-17\*), 6.46 (1H, s, H-14\*), 5.90 和 5.87 (2H, 2d,  $J_{AB} = 1.5$ ,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.79 (1H, m, H-c), 5.57 (1H, m, H-b), 5.23 (1H, d,  $J_{3,4} = 9.6$ , H-3), 4.86 (1H, d,  $J_{11,10A} = 4.3$ , H-11), 4.56 and 4.45 (2H, 2dd,  $J_{AB} = 12.3$ ,  $J_{a,b} = 6.6$ ,  $\text{CH}_2$ -a), 3.56 (1H, d,  $J_{4,3} = 9.6$ , H-4), 3.51 (1H, s, 2'-OH), 3.41 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.12 (1H, dd,  $J_{AB} = 13.2$ ,  $J_{10A,11} = 4.9$ , H-10A), 3.08 (1H, m, H-8 $\alpha$ ), 2.97 (1H, d,  $J_{AB} = 13.1$ , H-10B), 2.67 (1H, d,  $J_{AB} = 14.0$ , H-1A), 2.40 (1H, ~q,  $J = 8.7$ , H-8 $\beta$ ), 2.29 and 1.96 (2H, 2d,  $J_{AB} = 16.4$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 2.19 (1H, m, H-6A), 2.04 (1H, m, H-6B), 1.9 – 1.1 (8H, m,  $\text{CH}_2$ -7 and  $3\times\text{CH}_2$ ), 1.73 (3H, dd,  $J_{d,c} = 6.5$ ,  $J_{d,b} = 1.1$ ,  $\text{CH}_3$ -d), 1.55 (1H, d,  $J_{AB} = 14.0$ , H-1B), 1.18 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.16 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

## 实施例 57

制备(2R)-2-羟基-2-(4-羟基-4-甲基戊基)琥珀酸 4- (己-2, 4-二烯基)酯(-)-drupacine 酯



向 (2R)-2-羟基-2-(4-羟基-4-甲基戊基)琥珀酸 4-甲酯(-)-drupacine 酯 (200 mg, 0.34 mmol)在己-2, 4-二烯醇(2ml) 中的溶液中,加入 60% 氢氧化钠 (6.8mg, 0.272mmol), 并将得到的混合物在室温下搅拌 2 小时。通过加入 1N 盐酸(7ml)调节水层到 pH1.5 后,水层用乙醚(3x10ml) 洗涤。得到的水层用 25%氨水碱化到 pH9.5, 并用二氯甲烷(5 x 10ml) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干 (182mg 粗品, 86%)。得到的粗产品用反相色谱 (十八烷基硅烷 12 $\mu$ m (100g), pH3 的缓冲液 /甲醇, 40:60)纯化。真空除去甲醇后,得到的水层用 1N 盐酸调节到 pH1.5, 用乙醚 (3x10ml) 洗涤, 用 25%氨水碱化到 pH10.6 并用二氯甲烷 (5x10ml) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干, 得到期望的化合物(50mg, 23.5%)。这样得到的产品显示出如下特征:

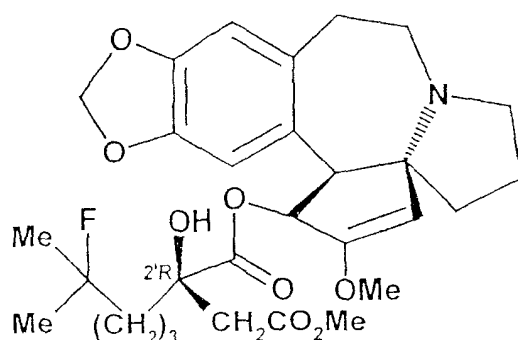
$^1\text{H}$  NMR 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):

6.65 (1H, s, H-17\*), 6.46 (1H, s, H-14\*), 6.26 (1H, dd,  $J_{c,b} = 15.2$ ,  $J_{c,d} = 10.5$ , H-c), 6.05 (1H, m, H-d), 5.88 and 5.85 (2H, 2d,  $J_{AB} = 1.3$ ,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.76 (1H, m, H-e), 5.60 (1H, m, H-b), 5.23 (1H, d,  $J_{3,4} = 9.6$ , H-3), 4.86 (1H, d,  $J_{11,10A} = 4.3$ , H-11), 4.63 and 4.52 (2H, 2dd,  $J_{AB} = 12.9$ ,  $J_{a,b} = 6.6$ ,  $\text{CH}_2$ -a), 3.55 (1H, d,  $J_{4,3} = 9.6$ , H-4), 3.51 (1H, s, 2'-OH), 3.41 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.11 (1H, dd,  $J_{AB} = 13.3$ ,  $J_{10A,11} = 4.9$ , H-

10<sub>A</sub>), 3.06 (1H, m, H-8<sub>α</sub>), 2.96 (1H, d,  $J_{AB} = 13.1$ , H-10<sub>B</sub>), 2.66 (1H, d,  $J_{AB} = 14.0$ , H-1A), 2.42 (1H, m, H-8<sub>β</sub>), 2.30 和 1.96 (2H, 2d,  $J_{AB} = 16.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 2.19 (1H, m, H-6<sub>A</sub>), 2.05 (1H, m, H-6<sub>B</sub>), 1.77 (2H, m,  $\text{CH}_2$ -7) and (3H, d,  $J_{H,F} = 6.2$ ,  $\text{CH}_3$ -f), 1.6 – 1.1 (6H, m,  $3\times\text{CH}_2$ ), 1.55 (1H, d,  $J_{AB} = 14.0$ , H-1<sub>B</sub>), 1.17 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.16 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

### 实施例 58

制备(2'R)-4''-氟-4''-脱氧-均三尖杉酯碱：



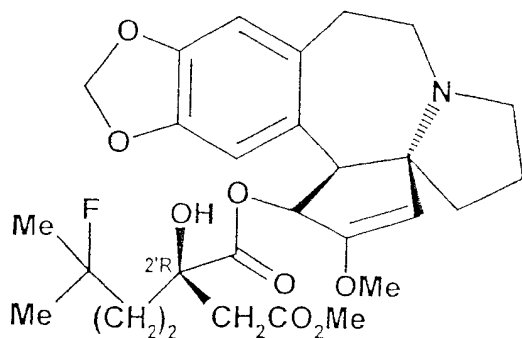
在氮气气氛下，在-40℃，在搅拌下向均三尖杉酯碱 (20 mg, 0.037 mmol) 在干燥二氯甲烷 (1.5 ml) 中的溶液中缓慢加入 DAST (25μl, 0.185 mmol)。在-20℃搅拌 3 小时后，加入饱和碳酸氢钠溶液(2 ml)，得到的水层用二氯甲烷 (3 x 5 ml) 萃取，合并的有机层用水(5 ml)，盐水(5ml)洗涤，用硫酸镁干燥并蒸发至干。得到的粗产品(13 mg)用柱层析 (二氧化硅 15-40 μm (0.2g)，二氯甲烷，然后二氯甲烷/甲醇，98:2) 纯化，得到期望的化合物(4 mg, 20%)。这样得到的产品显示如下的特性：

<sup>1</sup>H NMR 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>) (δ ppm, J Hz) :

6.63 (1H, s, H-17), 6.54 (1H, s, H-14), 6.08 (1H, d,  $J_{3,4} = 9.3$ , H-3), 5.87 and 5.86 (2H, 2d  $J_{AB} = 1.4$ ,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.04 (1H, s, H-1), 3.77 (1H, d,  $J_{4,3} = 9.8$ , H-4), 3.67 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.57 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.39 (1H, s, 2'-OH), 3.10 (2H, m, H-11<sub>β</sub> + H-8<sub>α</sub>), 2.94 (1H, m, H-10<sub>α</sub>), 2.60 (2H, m, H-8<sub>β</sub> + H-10<sub>β</sub>), 2.38 (1H, m,  $J = 14$  and 6.8, H-11<sub>α</sub>), 2.26 and 1.89 (2H, 2d,  $J_{AB} = 16.4$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 2.02 (1H, m, H-6<sub>A</sub>), 1.91 (1H, m, H-6<sub>B</sub>), 1.75 (2H, m,  $\text{CH}_2$ -7), 1.6 – 1.2 (6H, m,  $3\times\text{CH}_2$ ), 1.34 (3H, d,  $J_{H,F} = 21.4$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1.28 (3H, d,  $J_{H,F} = 21.4$ ,  $\text{CH}_3$ ).

### 实施例 59

制备(2'R)-3''-氟-3''-脱氧-三尖杉酯碱：



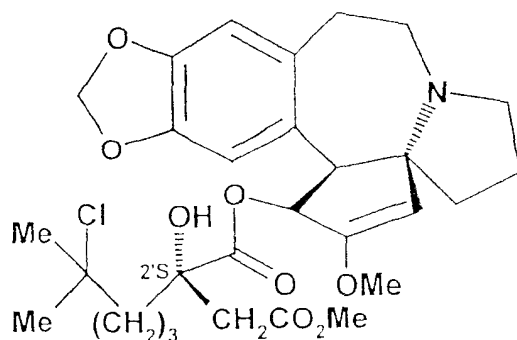
在氮气气氛下,在-40℃,在搅拌下向三尖杉酯碱 (50 mg, 0.094 mmol) 在干燥二氯甲烷 (3.5 ml) 中的溶液中缓慢加入 DAST (62μl, 0.47 mmol)。在-20℃搅拌 3 小时后,加入饱和碳酸氢钠溶液(5 ml),得到的水层用二氯甲烷 (3 x 5 ml) 萃取。合并的有机层用水(5 ml), 盐水(5ml)洗涤,用硫酸镁干燥并蒸发至干。这样得到的粗产品用反相色谱(十八烷基硅烷 12μm (135g), pH3 的缓冲液/甲醇, 45:65)纯化。真空除去甲醇后,得到的水层用 25%氨水调节到 pH8.6, 并用二氯甲烷 (5x10ml) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干,得到期望的化合物 (11mg, 22%)。这样得到的产品显示出如下特征:

$^1\text{H}$  NMR 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):

6.63 (1H, s, H-17), 6.54 (1H, s, H-14), 6.01 (1H, d,  $J_{3,4} = 9.8$ , H-3), 5.87 和 5.856 (2H, 2d  $J_{AB} = 1.4$ ,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.05 (1H, s, H-1), 3.77 (1H, d,  $J_{4,3} = 9.8$ , H-4), 3.67 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.57 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.54 (1H, s, 2'-OH), 3.10 (2H, m, H-11 $\beta$  + H-8 $\alpha$ ), 2.94 (1H, m, H-10 $\alpha$ ), 2.60 (2H, m, H-8 $\beta$  + H-10 $\beta$ ), 2.38 (1H, m, J = 14 and 6.8, H-11 $\alpha$ ), 2.29 和 1.90 (2H, 2d,  $J_{AB} = 16.6$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 2.03 (1H, m, H-6 $\alpha$ ), 1.91 (1H, m, H-6 $\beta$ ), 1.75 (2H, m,  $\text{CH}_2$ -7), 1.7 – 1.1 (4H, m, 2 $\times$  $\text{CH}_2$ ), 1.30 (3H, d,  $J_{\text{H},\text{F}} = 21.4$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1.29 (3H, d,  $J_{\text{H},\text{F}} = 21.4$ ,  $\text{CH}_3$ ).

### 实施例 60

制备(2'S)-4''-氟-4''-脱氧-外-均三尖杉酯碱：



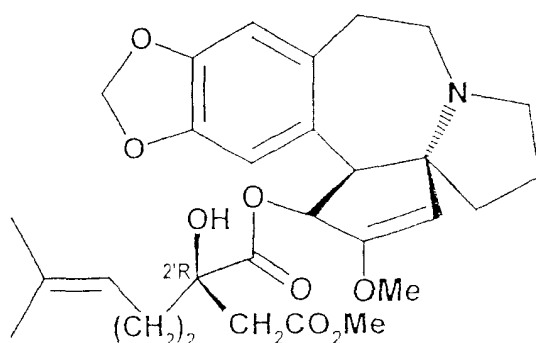
在氮气气氛下,在搅拌下向外-均三尖杉酯碱 (100 mg, 0.18 mmol) 在干燥氯仿(2 ml) 中的溶液中加入 SOCl<sub>2</sub> (131μl, 1.8 mmol)。在环境温度下搅拌 2 小时后,加入饱和碳酸氢钠溶液 (5 ml),得到的水层用二氯甲烷 (3 x 5 ml)萃取,合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干,得到期望的化合物 (104 mg 粗品, 100%)。这样得到的产品显示如下特征:

<sup>1</sup>H NMR 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>) (δ ppm, J Hz):

6.64 (1H, s, H-17), 6.59 (1H, s, H-14), 5.95 和 5.87 (2H, 2d J<sub>AB</sub> = 1.2, OCH<sub>2</sub>O), 5.94 (1H, d, J<sub>3,4</sub> = 9.8, H-3), 5.04 (1H, s, H-1), 3.78 (1H, d, J<sub>4,3</sub> = 9.7, H-4), 3.67 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.66 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.58 (1H, s, 2'-OH), 3.11 (2H, m, H-11β + H-8α), 2.93 (1H, m, H-10α), 2.62 and 2.54 (2H, 2d, J<sub>AB</sub> = 16.5, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2.60 (2H, m, H-8β + H-10β), 2.39 (1H, m, J = 13.9 and 6.6, H-11α), 2.02 (1H, m, H-6α), 1.90 (1H, m, H-6β), 1.76 (2H, m, CH<sub>2</sub>-7), 1.7 – 0.7 (6H, m, 3×CH<sub>2</sub>), 1.53 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.52 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

## 实施例 61

制备(2R)-2-羟基-2-(4-甲基-戊-3-烯基)琥珀酸 4-甲酯(-)粗榷碱酯:



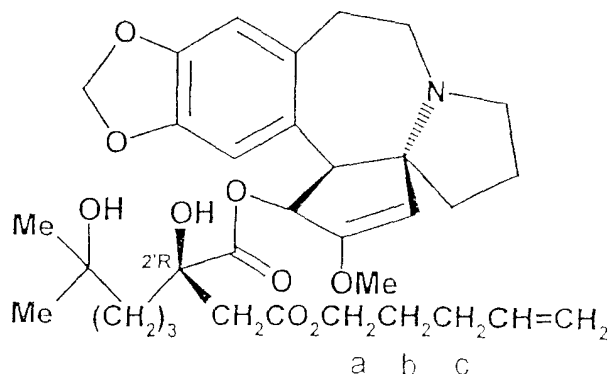
在氮气气氛下, 在 $-5^{\circ}\text{C}$ , 于搅拌下向均三尖杉酯碱 (100 mg, 0.18 mmol) 在干燥吡啶(2 ml)中的溶液中加入  $\text{POCl}_3$  (170  $\mu\text{l}$ , 1.8 mmol)。在 $-5^{\circ}\text{C}$ 搅拌 20 小时后, 加入 50% 盐酸(9 ml)将水层调节到 pH 0.5, 并用乙醚(3 x 10 ml)洗涤水层。得到的水层用 25% 氨水碱化到 pH 9.5, 并用二氯甲烷(5 x 10 ml)萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干。这样得到的粗产品用反相色谱 (十八烷基硅烷 12 $\mu\text{m}$  (100g), pH3 的缓冲液/甲醇, 45:55) 纯化。真空除去甲醇后, 得到的水层用 1N 盐酸调节到 pH1.5, 用乙醚 (3x10ml) 洗涤, 用 25% 氨水碱化到 pH10.6 并用二氯甲烷 (5x10ml) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干, 得到期望的化合物(20mg, 21%)。这样得到的产品显示出如下特征:

$^1\text{H}$  NMR 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):

6.62 (1H, s, H-17), 6.54 (1H, s, H-14), 6.0 (1H, d,  $J_{3,4} = 9.8$ , H-3), 5.88 and 5.83 (2H, 2d  $J_{AB} = 1.4$ ,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.06 (1H, s, H-1), 5.01 (1H, m, =CH), 3.78 (1H, d,  $J_{4,3} = 9.8$ , H-4), 3.68 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.58 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.51 (1H, s, 2'-OH), 3.14 (2H, m, H-11 $\beta$  + H-8 $\alpha$ ), 2.96 (1H, m, H-10 $\alpha$ ), 2.39 (2H, m, H-8 $\beta$  + H-10 $\beta$ ), 2.39 (1H, m,  $J = 14.1$  and 6.7, H-11 $\alpha$ ), 2.27 and 1.89 (2H, 2d,  $J_{AB} = 16.4$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 2.1 – 1.9 (3H, m,  $\text{CH}_2\text{-6} + \text{CH}_2$ ), 2.1 – 1.9 (3H, m,  $\text{CH}_2\text{-7} + \text{CH}_2$ ), 1.66 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.56 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.42 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ).

## 实施例 62

制备(2'R)-4'-(4-戊烯基)-4'-去甲基-均三尖杉酯碱:



在氮气气氛下, 向均三尖杉酯碱 (322 mg, 0.590 mmol) 在 4-戊烯

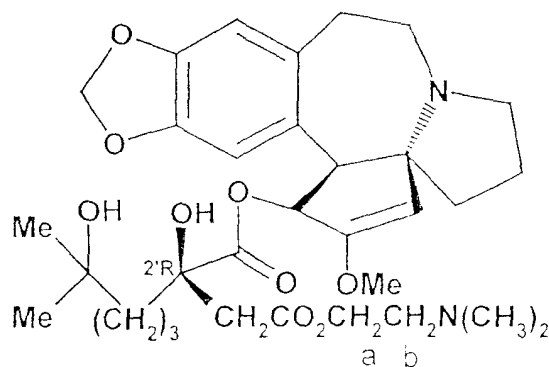
-1-醇(3.2ml) 中的溶液中, 加入 60%氢化钠 (7.1mg, 0.177mmol), 并将得到的混合物在室温下搅拌 2 小时。通过加入 0.1N 盐酸调节水层到 pH1.9 后, 水层用乙醚 (3x6ml) 洗涤。得到的水层用 25%氨水(5 滴)碱化, 并用二氯甲烷(6 x 10ml) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干 (230mg 粗品, 65%)。这样得到的粗产品用反相色谱 (十八烷基硅烷 12 $\mu$ m (135g), pH3 的缓冲液/甲醇, 50:50)纯化。真空除去甲醇后, 得到的水层用乙醚 (10ml) 洗涤, 用 25%氨水(5 滴)碱化到 pH9.5 并用二氯甲烷 (6x10ml) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干, 得到期望的化合物(149mg, 42%)。这样得到的产品显示出如下特征:

$^1\text{H}$  NMR 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):

6.62 (1H, s, H-17), 6.54 (1H, s, H-14), 5.98 (1H, d,  $J_{3-4} = 9.8$ , H-3), 5.85 (2H, s,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.80 (1H, m,  $\text{CH=}$ ), 5.05 (1H, s, H-1), 5.03 (2H, m,  $=\text{CH}_2$ ), 3.98 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{-a}$ ), 3.77 (1H, d,  $J_{4-3} = 9.8$ , H-4), 3.68 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.52 (1H, s, 2'-OH), 3.12 (2H, m, H-11 $\beta$ +H-8 $\alpha$ ), 2.94 (1H, dt,  $J = 11.2$  and  $6.9$ , H-10 $\alpha$ ), 2.58 (2H, m, H-8 $\beta$  + H-10 $\beta$ ), 2.38 (1H, dd,  $J_{AB} = 14.0$ ,  $J = 6.7$ , H-11 $\alpha$ ), 2.25 and 1.92 (2H, 2d,  $J_{AB} = 16.3$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 2.09 (2H, q,  $J = 7.2$ ,  $\text{CH}_2\text{-c}$ ), 2.03 (1H, m, H-6 $\alpha$ ), 1.90 (1H, m, H-6 $\beta$ ), 1.75 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{-7}$ ), 1.67 (2H, qt,  $J = 7.4$ ,  $\text{CH}_2\text{-b}$ ), 1.50 – 1.30 (6H, m,  $3\times\text{CH}_2$ ), 1.29 (1H, s, 4''-OH), 1.18 and 1.19 (6H, 2s,  $2\times\text{CH}_3$ ).

### 实施例 63

制备(2'R)-4'-(二甲基氨基乙基)-4'-去甲基-均三尖杉酯碱:



在氩气气氛下, 向均三尖杉酯碱 (400mg, 0.733mmol)在 N,N-二甲

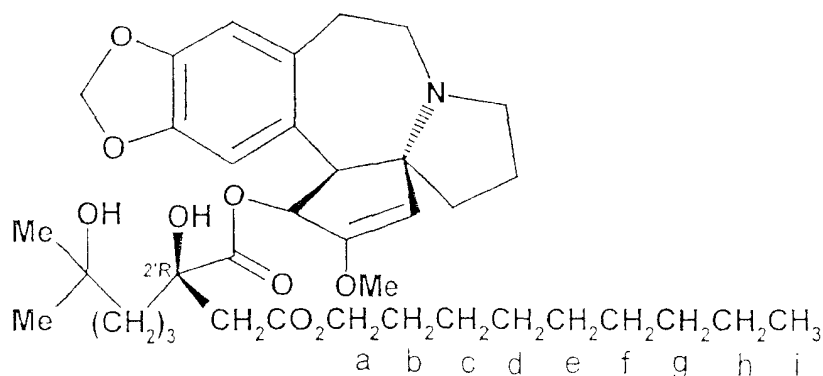
基乙醇(4ml) 中的溶液中, 加入 60%氢化钠 (5.8mg, 0.145mmol), 并将得到的混合物在室温下搅拌 2 小时。通过加入 0.1N 盐酸(20ml)调节水层到 pH1.5 后, 水层用乙醚 (3x8ml) 洗涤。得到的水层用 25%氨水碱化(pH=8-9), 并用二氯甲烷(6 x 10ml) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干(定量)。这样得到的粗产品用反相色谱 (十八烷基硅烷 12 $\mu$ m (135g), pH3 的缓冲液/甲醇, 100:0, 然后 95:5; 90:10; 80:20)纯化。真空除去甲醇后, 得到的水层用乙醚 (10ml) 洗涤, 用 25%氨水碱化到 pH9.5 并用二氯甲烷 (6x10ml) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干, 得到期望的化合物(266mg, 60%)。这样得到的产品显示出如下特征:

$^1\text{H}$  NMR 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):

6.60 (1H, s, H-17), 6.54 (1H, s, H-14), 6.02 (1H, d,  $J_{3,4} = 9.8$ , H-3), 5.84 (2H, s,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.04 (1H, s, H-1), 4.43 (1H, ddd,  $J = 11.8$ ,  $J = 8.0$ ,  $J = 4.0$ , H-a $\alpha$ ), 3.79 (1H, d,  $J_{4,3} = 9.8$ , H-4), 3.74 (1H, m, H-a $\beta$ ), 3.67 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.12 (2H, m, H-11 $\beta$ +H-8 $\alpha$ ), 2.94 (1H, dt,  $J = 11.2$  和 6.9, H-10II), 2.58 (2H, m, H-8 $\beta$ +H-10II), 2.49 (1H, ddd,  $J = 12.6$ ,  $J = 8.0$ ,  $J = 4.3$ , H-b $\beta$ ), 2.37 (1H, dd,  $J_{AB} = 14.3$ ,  $J = 6.7$ , H-11 $\alpha$ ), 2.34 (1H, m, H-6 $\alpha$ ), 2.22 (6H, s,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.22 and 2.11 (2H, 2d,  $J_{AB} = 15.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 2.03 (1H, m, H-6 $\beta$ ), 1.89 (1H, ddd,  $J = 12.1$ ,  $J = 7.7$ ,  $J = 4.3$ , H-b $\beta$ ), 1.75 (2H, m,  $\text{CH}_2$ -7), 1.50 – 1.20 (7H, m,  $3\times\text{CH}_2$  and 4''-OH), 1.19 and 1.18 (6H, 2s,  $2\times\text{CH}_3$ ).

#### 实施例 64

制备(2'R)-4'-壬基-4'-去甲基-均三尖杉酯碱:



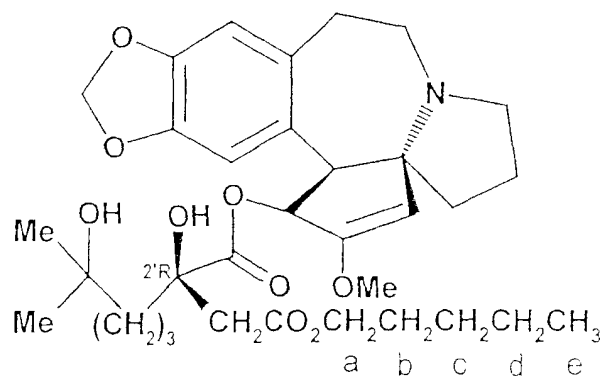
在氩气气氛下, 向均三尖杉酯碱 (405 mg, 0.742 mmol) 在正壬醇 (4ml) 中的溶液中, 加入 60% 氢化钠 (8.9mg, 0.223mmol), 并将得到的混合物在室温下搅拌 3 小时。通过加入 0.1N 盐酸 (13ml) 调节水层到 pH1.3 后, 水层用石油醚 (8ml) 洗涤, 得到的有机层用 0.1N 盐酸 (5ml) 萃取。重复该过程一次。合并的水层用乙醚 (8ml) 洗涤, 然后用 25% 氨水 (15 滴) 碱化到 pH9.6, 并用二氯甲烷 (6 x 8ml) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干 (400mg 粗品, 82%)。这样得到的粗产品用反相色谱 (十八烷基硅烷 12 $\mu$ m (135g), pH3 的缓冲液/甲醇, 20:80) 纯化。真空除去甲醇后, 得到的水层用 25% 氨水碱化到 pH9.7, 并用二氯甲烷 (6 x 10ml) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干, 得到期望的化合物 (256mg, 52%)。这样得到的产品显示出如下特征:

$^1\text{H}$  NMR 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):

6.62 (1H, s, H-17), 6.54 (1H, s, H-14), 5.98 (1H, d,  $J_{3,4} = 9.8$ , H-3), 5.86 (2H, s,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.05 (1H, s, H-1), 4.00 and 3.91 (2H, 2m,  $\text{CH}_2\text{-a}$ ), 3.78 (1H, d,  $J_{1,3} = 9.8$ , H-4), 3.68 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.52 (1H, s, 2'-OH), 3.10 (2H, m, H-11 $\beta$  + H-8 $\alpha$ ), 2.95 (1H, m, H-10 $\alpha$ ), 2.60 (2H, m, H-8 $\beta$  + H-10 $\beta$ ), 2.38 (1H, dd,  $J = 14.1$  and  $6.7$ , H-11 $\alpha$ ), 2.24 和 1.92 (2H, 2d,  $J_{AB} = 16.3$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 2.03 (1H, m, H-6 $_A$ ), 1.92 (1H, m, H-6 $_B$ ), 1.77 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{-7}$ ), 1.56 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{-b}$ ), 1.50 - 1.22 (16H, m,  $\text{CH}_2\text{-c,d,e,f,g,h}$  and  $3 \times \text{CH}_2$ ), 1.19 (6H, s,  $2 \times \text{CH}_3$ ), 0.88 (3H, t,  $J = 6.8$ ,  $\text{CH}_3\text{-i}$ ).

## 实施例 65

制备 (2'R)-4'-戊基-4'-去甲基-均三尖杉酯碱 :



在氩气气氛下，向均三尖杉酯碱 (416 mg, 0.762 mmol) 在正戊醇 (4.2ml) 中的溶液中，加入 60% 氢化钠 (10.0mg, 0.250mmol)，并将得到的混合物在室温下搅拌 2 小时。通过加入 0.1N 盐酸 (14ml) 调节水层到 pH1.8 后，水层用乙醚 (3x8ml) 洗涤。得到的水层用 25% 氨水碱化 (pH=9.5)，并用二氯甲烷 (6x10ml) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干 (339mg 粗品, 74%)。这样得到的粗产品用反相色谱 (十八烷基硅烷 12 $\mu$ m (130g), pH3 的缓冲液/甲醇, 40:60) 纯化。真空除去甲醇后，得到的水层用 25% 氨水碱化到 pH9.7，并用二氯甲烷 (6 x 10ml) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干，得到期望的化合物 (274mg, 60%)。这样得到的产品显示出如下特征：

$^1\text{H}$  NMR 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm, J Hz):

6.62 (1H, s, H-17), 6.55 (1H, s, H-14), (1H, d,  $J_{3,4} = 9.7$ , H-3), 5.86 (2H, s,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.05 (1H, s, H-1), 4.00 和 3.92 (2H, 2m,  $\text{CH}_2\text{-a}$ ), 3.78 (1H, d,  $J_{4,3} = 9.2$ , H-4), 3.68 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.53 (1H, s, 2'-OH), 3.12 (2H, m, H-11 $\beta$  + H-8 $\alpha$ ), 2.96 (1H, m, H-10 $\alpha$ ), 2.61 (2H, m, H-8 $\beta$  + H-10 $\beta$ ), 2.41 (1H, m, H-11 $\alpha$ ), 2.25 and 1.95 (2H, 2d,  $J_{\text{AB}} = 16.2$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 2.03 (1H, m, H-6 $\text{A}$ ), 1.92 (1H, m, H-6 $\text{B}$ ), 1.78 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{-7}$ ), 1.57 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{-b}$ ), 1.50 - 1.22 (10H, m,  $\text{CH}_2\text{-c,d}$  and  $3\times\text{CH}_2$ ), 1.19 (6H, s,  $2\times\text{CH}_3$ ), 0.90 (3H, t,  $J = 6.9$ ,  $\text{CH}_3\text{-e}$ )

## 生物学数据

### 1- 材料和方法

在 K562 细胞系上测试本发明中描述的三尖杉酯碱的结构类似物，所述 K562 细胞系是在胚胎 (blastic) 转化中由慢性骨髓白血病细胞衍生的 (bcr-abl 阳性)。该细胞系购自 ATCC (American Tissue Culture Collection) 并在 RPMI 介质中生长，所述介质用 10% 热灭活的牛胎血清，2 mmol/L 谷氨酰胺，50 IU/mol 青霉素和 50 IU/mol 链霉素补充。所有测试产品最初被溶解在 2N HCl (pH=2) 中，补充以超声波处理 1h。通过在培养介质 (pH 约 7) 中稀释得到操作浓度。在指数生长相中的细胞被放入 96-微孔板，浓度为  $3\times 10^4/\text{mL}$  (总体积 200 $\mu\text{L}$ /孔)，并用药物在 37 $^\circ\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$  的潮湿气氛下培养 72h。继培养后，向每个孔中加入 20  $\mu\text{L}$  的 MTT 溶液 (Sigma, St. Louis, MO)。在随后的于 37 $^\circ\text{C}$  的 6h

培养过程中, 通过在活细胞的线粒体中黄色 MTT 盐的转化, 形成了紫色的甲臜产品。得到的沉淀物溶解在 DMSO 中, 并在 ELISA 读数装置 (MR 5000, Dynatech) 上确定转化的 MTT 的数量。每个产品测试三次 (3x8 孔), 每次测试含有至少一个板是用 HHT 做对照的, 其以相同的浓度加入作为测试产品。

## 2- 结果

下表表示本发明化合物的一些实施例在 K562 细胞系中与均三尖杉酯碱, 三尖杉酯碱和粗榧碱比较的结果

| 名称                       | 实施例 # | IC <sub>50</sub> |
|--------------------------|-------|------------------|
| O-己二烯基-DMHO <sup>1</sup> | 43    | 3.5              |
| O-己基-DMHO                | 54    | 5                |
| O-甲基烯丙基-DMHO             | 41    | 8.5              |
| O-己烯基-DMHO               | 53    | 8.5              |
| O-己二烯基-DMHD              | 57    | 9                |
| O-丁炔基-DMHO               | 42    | 10.5             |
| O-丁烯基-DMHO               | 37    | 12.5             |
| O-丁基-DMHO                | 50    | 13               |
| O-丁烯基-DMHD <sup>2</sup>  | 56    | 13.5             |
| 氟代脱氧三尖杉酯碱                | 59    | 13.5             |
| O-丁烯基-DMHA <sup>3</sup>  | 55    | 14               |
| 均三尖杉酯碱                   |       | 14               |
| O-烯丙基-DMHO               | 40    | 14.5             |
| 脱氢-HHT                   | 61    | 17.5             |
| 硫代叔丁基-DMHO               | 36    | 20               |
| O-丙基-DMHO                | 51    | 22.5             |
| O-异丁基-DMHO               | 52    | 24               |
| O-异戊烯基-DMHO              | 39    | 28               |

|                         |    |      |
|-------------------------|----|------|
| 三尖杉酯碱(HHT) <sup>4</sup> |    | 30   |
| O-乙基-DMHO               | 25 | 41   |
| 硫代异丙基-DMHO              | 34 | 50   |
| 硫代甲基-DMHO               | 30 | 50   |
| O-甲基环丙基-DMHO            | 49 | 70   |
| O-异丙基-DMHO              | 27 | 80   |
| 硫代乙基-DMHO               | 32 | 80   |
| O-三氟乙基-DMHO             | 48 | 100  |
| 粗榧碱 (CTX) <sup>5</sup>  |    | 2000 |

<sup>1</sup>DMHO 表示 4'-去甲基-均三尖杉酯碱

<sup>2</sup>DMHD 表示 4'-去甲基-4''-羟基 drupangtonine

<sup>3</sup>DMHA 表示 4'-去甲基-三尖杉酯碱

<sup>4</sup>HHT 表示均三尖杉酯碱 (天然的或半合成来源)

<sup>5</sup>CTX 表示粗榧碱 (天然源)

采用上述方法在 K562<sub>MRP</sub> 上测试 O-己二烯基-DMHO (实施例 43), 所述 K562<sub>MRP</sub> 是对 50 ng/mL 的均三尖杉酯碱显示强耐受性的 K562 系的亚系。O-己二烯基-DMHO (实施例 43) 的 IC<sub>50</sub> 为 16 ng/mL, 该值与均三尖杉酯碱本身在非耐受型 K562 细胞系中的值没有明显差别(比较上表)。