

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



PCT



(43) 国际公布日
2008 年 10 月 2 日 (02.10.2008)

(10) 国际公布号
WO 2008/116388 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 305/14 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2008/000594

(22) 国际申请日: 2008 年 3 月 26 日 (26.03.2008)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
200710010739.0
2007 年 3 月 27 日 (27.03.2007) CN

(71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 中国科学院大连化学物理研究所(DALIAN INSTITUTE OF CHEMICAL PHYSICS, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) [CN/CN]; 中国辽宁省大连市中山路 457 号, Liaoning 116012 (CN)。

(72) 发明人; 及

(75) 发明人/申请人 (仅对美国): 杨凌(YANG, Ling) [CN/CN]; 中国辽宁省大连市中山路 457 号, Liaoning 116012 (CN)。 张延延(ZHANG, Yanyan) [CN/CN]; 中国辽宁省大连市中山路 457 号, Liaoning 116012 (CN)。 葛广波(GE, Guangbo) [CN/CN]; 中国辽宁省大连市中山路 457 号, Liaoning 116012 (CN)。

(74) 代理人: 中国商标专利事务所有限公司(CHINA TRADEMARK & PATENT LAW OFFICE CO., LTD); 中国北京市西城区月坛南街 14 号月新大厦, Beijing 100045 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则 4.17 的声明:

— 发明人资格 (细则 4.17 (iv))

本国际公布:

— 包括国际检索报告。

(54) Title: A PREPARATION PROCESS FOR TAXOL, BACCATIN AND DERIVATIVES THEREOF

(54) 发明名称: 一种制备紫杉醇、巴卡亭 III 及其衍生物的方法

(57) Abstract: A process for preparing taxol, baccatin and derivatives thereof. In the process, C(10) hydroxy group of 10-deacetyl baccatin is selectively acylated with anhydride in the presence of metal nitrate catalyst. When a side chain is presented at C(13) and a hydroxy group is presented at C(2'), by this process C(10) and C(2') hydroxy groups are selectively acylated. The resulted taxanes are important intermediates for the preparation of taxol and derivatives thereof.

(57) 摘要:

本发明涉及一种制备紫杉醇、巴卡亭 III 及其衍生物的方法。该方法以金属元素的硝酸盐为反应催化剂, 在酸酐作为酰化剂的条件下, 可以选择性酰化 10-去乙酰-巴卡亭 III 上 C(10) 位的羟基。当紫杉烷在 C(13) 位含有侧链且 C(2') 位含有自由羟基时, 使用本方法可将其 C(2') 和 C(10) 位的羟基同时酰化, 所制得的紫杉烷类化合物可以作为制备紫杉醇及其衍生物的重要中间体。

WO 2008/116388 A1

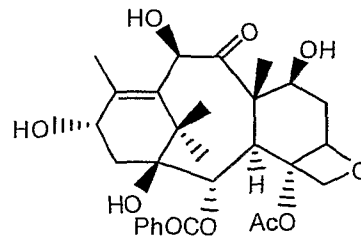
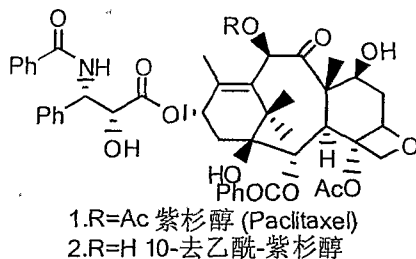
一种制备紫杉醇, 巴卡亭 III 及其衍生物的方法

技术领域

本发明涉及紫杉醇, 巴卡亭 III 及其衍生物的制备方法。尤其涉及在金属元素硝酸盐的催化条件下, 通过一步反应选择性酰化 10-去乙酰-巴卡亭 III 上 C(10) 位羟基的方法, 当紫杉烷在 C(13) 位含有侧链且 C(2') 位含有自由羟基时, 使用本方法可将 10-去乙酰-紫杉烷类化合物转化为 C(10) 和 C(2') 位羟基同时酰化的紫杉烷, 所制得的紫杉烷均可以作为制备紫杉醇及其类似物的重要中间体。

背景技术

紫杉醇(Paclitaxel, 式 III, 1) 和多烯紫杉醇(Docetaxel), 当前作为临床一线用药而广泛应用于不同种类肿瘤的治疗。



式 III 紫杉醇和 10-去乙酰-紫杉醇

式 IV 10-去乙酰-巴卡亭 III

通过红豆杉属植物提取, 植物细胞培养, 生物合成, 真菌发酵以及化学半合成等手段可以获得大量 10-去乙酰-紫杉烷类化合物, 这些物质的共同特征是都具有 10-去乙酰-巴卡亭 III (10-DAB, 式 IV) 母核结构, 通过对其 C(10) 位羟基的酰化即可得到巴卡亭 III 及其衍生物, 而 10-去乙酰-紫杉醇 (式 III, 2) 及其类似物在 C(1), C(7), C(10), C(2') 位上含有多个羟基, 选择性酰化 C(10) 和 C(2') 位上的羟基所得到的紫杉烷类化合物可以作为半合成紫杉醇及其他紫杉烷的重要中间体。目前, 这方面的工作主要集中在以下几个方面:

(一) 酰化 10-DAB 的 C(10) 位羟基

Denis 等人 (J. Am. Chem. Soc., 1988, 110, pp. 5917) 在吡啶做缚酸剂的情况下, 采用 TESCO 对 C(7) 位羟基进行保护, 再使用乙酰氯完成对 C(10) 位羟基的乙酰化, 从而得到 7-O-TES-巴卡亭 III。

Cravelle 等人 (Tetrahedron Letters, 1988, 39, pp. 4263) 用 Methyleniminium 盐作为酰化剂, 从而仅采用一步反应即将 10-DAB 乙酰化得到了巴卡亭 III。

Holton 等人 (Tetrahedron Letters, 1998, 39, pp. 2883) 发现, 在金属元素的卤化物或三氟甲磺酸盐等存在的情况下, 对于 10-去乙酰巴卡亭 III 或 C(2') 位羟基被保护后的紫杉醇, C(10) 位的羟基可优先于 C(7) 位的羟基被选择性酰化

(CN125196C, WO1999/009021, US6706896)。

Damen 等人(Tetrahedron Letters, 1998, 39, pp.6081)发现,在稀土元素的三氟甲磺酸盐催化下,采用乙酸酐可以将 10-DAB 选择性的乙酰化为巴卡亭 III。若采用其他酸酐,通过选择性酰化 10-DAB 的 C(10)位羟基,可得到不同的衍生物(EP0875508, US5874595, JP10298171)。但在以上两项研究工作中,均没有涉及到 IIIB 族金属元素的硝酸盐作为酰化反应催化剂,对 C(10)位羟基的选择性酰化问题。同时,也没有涉及到当 C(2')位存在自由羟基时, C(2')和 C(7) 位羟基,以及 C(2')和 C(10) 位羟基之间酰化反应的选择性问题。

Sisti 等人(US5914411)将 10-去乙酰巴卡亭 III 溶解在 THF 反应体系中,向其中加入锂盐,如 LiCl,再加入 TEA 作缚酸剂,采用乙酰氯作为酰化剂,也选择性的得到了巴卡亭 III。在其随后的专利(US6048990, US6066749)中,他们也将该方法扩展到当 C(2')位羟基被保护后,选择性乙酰化 C(10)位羟基,得到 C(2')位羟基被保护的紫杉醇。

Kant 等人(Tetrahedron Letters, 1994, 35, pp.5543)将 7-O-TES-10-DAB 溶于 THF 中,采用 n-BuLi 或 LiHMDS 来活化 C(10)位的羟基,采用乙酰氯做为酰化剂,选择性的得到了 7-O-TES-巴卡亭 III。采用同样的方法,使用其它酰基氯作为酰化剂,合成了一系列紫杉烷 C(10)位衍生物。

(二)酰化 10-去乙酰-紫杉醇(烷)的 C(10)位羟基

Rao 等人(J.Heterocycl.Chem.,1997, 34,pp.675)利用高碘酸盐氧化裂解 10-去乙酰-7-木糖-紫杉醇 C(7)位的木糖基,采用吡啶做缚酸剂,乙酸酐为酰化剂将 C(10)和 C(2')位的羟基乙酰化之后,使用苯肼脱去 C(7)位上的残余基团,从而得到 C(2')位羟基乙酰化的紫杉醇,再将其溶于甲醇中,在低浓度二甲胺作用下可选择性的脱去 C(2')位乙酰基得到紫杉醇 (US5200534; US5367086)。

Chattopadhyay 等人 (US5856532) 将得到 10-去乙酰紫杉烷类化合物,硅醚基保护其 C(7)和 C(2')位的羟基后,再乙酰化 C(10)位羟基,最后脱硅醚保护基得到目标产物。

Fang 等人(化学快报,8(10),1997, pp.847)发现 7-表-10-去乙酰-紫杉醇中 C(7)位表异构化的羟基在吡啶,乙酰氯的条件下很难被乙酰化。因此,他们用三乙基氯硅烷保护 C(2')位羟基,乙酰化 C(10)位羟基后,再脱去 C(2')位硅醚保护基后,得到 7-表-紫杉醇。

唐丁宁等人 (CN1640871A, WO2005/073209) 发现当反应体系中含有氯化稀土,氢氧化稀土,氯氧化稀土,或稀土元素的硫酸盐复盐时,可采用乙酸酐来乙酰化 C(10)和 C(2')位羟基,得到 C(2')位羟基乙酰化的紫杉醇。

本发明所涉及的 10-去乙酰-紫杉烷类化合物的开发涉及一步选择性酰化

5 C(2')位上含有的多个羟基之间的酰化反应活性也进行了探讨。

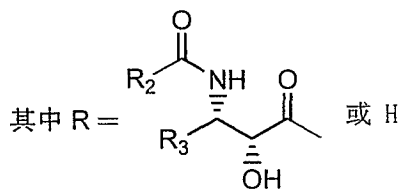
发明的公开

10 和 C(10)位羟基酰化的紫杉醇或其它紫杉烷的制备方法，基于该产物为原料，通过一步选择性水解 C(2')位酰基的反应，即可得到紫杉醇及其它 C(10)位羟基酰化的紫杉烷衍生物。

为实现上述目的，本发明提供了一种制备紫杉醇、巴卡亭III及其衍生物的方法，其特征在于：

15 ———反应体系中含有催化当量的金属元素硝酸盐作为催化剂;

——使用不少于 1 摩尔底物当量的酸酐作为酰化剂，处理具有如下结构通式(式 I)的 10-去乙酰-紫杉烷类化合物:



式 I

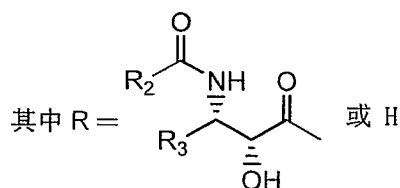
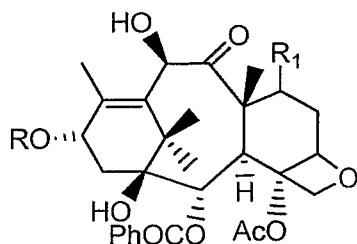
其中 R1 为—H, —OT, —OSi (T) 3 或—OCOT; R2 和 R3 相同或者不同, 为—T 或—OT; 其中 T 为 H, C1 至 C20 的直链、支链或环型烃基, 芳基, 芳烷基, 或者上述三种烃基的取代物, 取代基包括羟基, C1 至 C8 的烷氧基, 缩醛、缩酮, 卤素, 硝基和氨基;

——反应过程于惰性有机溶剂中进行。

30 位羟基,从而得到 C(10)位和 C(2')位羟基均被酰化的紫杉烷。同时,当 C(1)

和 C (7) 位羟基被保护或为其它基团所取代时, 采用本发明的方法, 也可以酰化 C(10) 和 C(2') 位羟基, 所得到的紫杉烷类化合物可以作为制备紫杉醇及其衍生物的重要中间体。

本发明中所涉及的 10-去乙酰-紫杉烷具有如下结构通式(式 I):



式 I

其中 R1 为—H, —OT, —OSi (T) 3 或—OCOT; R2 和 R3 可以相同也可以不同, 为—T 或—OT; 其中 T 为 H, C1 至 C20 的直链、支链或环型烃基, 芳基, 芳烷基, 及上述三种烃基的取代物, 取代基包括羟基, C1 至 C8 的烷氧基, 缩醛、缩酮, 卤素, 硝基和氨基;

特别的, 本文所指的缩醛和缩酮部分具有结构通式 $\begin{matrix} \text{OX}_1 \\ | \\ \text{X}_4-\text{C}-\text{OX}_2 \\ | \\ \text{X}_3 \end{matrix}$, 其中 X1, X2, X3, X4 代指氢或烃基, 且烃基可被本文所定义的任何取代基所取代, 该部分可以包括从糖类或取代糖类如葡萄糖或木糖制成的缩醛或缩酮 (Koppaka V.Rao, J.Heterocyclic Chem.34,676(1997)), 当该部分被作为 C(7) 位羟基的保护基进入本发明紫杉烷中时, X1 或 X2 代指紫杉烷部分。

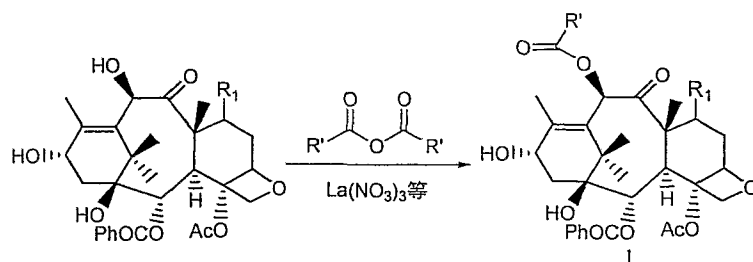
该选择性酰化反应优选在醚类溶剂中进行, 如四氢呋喃, 乙醚等。但在二氯甲烷, 氯仿, 乙酸乙酯等紫杉烷的良溶剂中反应也可发生, 只是反应时间略有延长。该反应体系优选为严格除水的溶剂, 当体系中的水分超过一定量时, 可降低反应速度, 甚至导致反应无法进行。

该选择性酰化反应所采用的催化剂, 来自于元素周期表中 IIIB 族金属元素的硝酸盐。优选自硝酸铈, 硝酸镱, 硝酸铒, 硝酸镧, 硝酸铈, 硝酸铷, 硝酸钐, 硝酸铈。

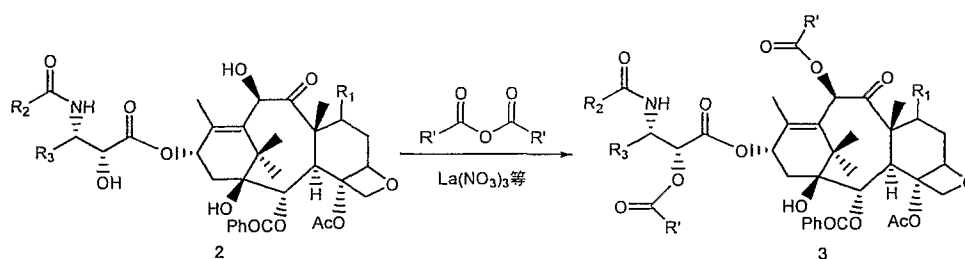
可用于该选择性酰化反应的酰化剂包括各种酸酐, 例如, 乙酸酐, 氯乙酸酐, 丙酸酐, 甲基丙烯酸酐, 苯甲酸酐等, 所述酸酐的结构具有结构通式 $\text{R}'-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}'$, 其中 R' 为 C1 至 C20 的直链、支链或环型烃基, 芳基, 及上述三种烃基的卤代物。

该选择性酰化反应在室温下即可顺利进行, 但适当升温有利于反应尽快达到平衡, 一般优选在 -80℃ 至 100℃ 进行。

本发明所涉及的选择性酰化反应工艺流程及化学反应通式如式IV和式V所示:



式V



式VI

其中 R', R1, R2, R3 定义同前。

可用于该选择性酰化反应的紫杉烷原料可以是天然产物来源的在 C(1), C(7), C(10) 位同时含有羟基的 10-去乙酰-巴卡亭III 以及在 C(1), C(7), C(10), C(2') 位上同时含有羟基的 10-去乙酰-紫杉醇(烷)类化合物单体或其混合物。同时, 经由生物合成, 化学半合成或全合成手段获得的在上述位置含有羟基的紫杉烷也可以采用本发明对 C(10) 和 C(2') 位羟基进行选择性酰化。

15 附图的简要说明

图 1 为 10-去乙酰-巴卡亭III 的 LC-MS 谱图, 10-去乙酰-巴卡亭III 的负离子信号: [M-H]⁻ at m/z 543.0;

图 2 为巴卡亭III 的 LC-MS 谱图, 巴卡亭III 的负离子信号: [M-H]⁻ at m/z 585.2;

图 3 为 10-去乙酰-紫杉醇的 LC-MS 谱图, 10-去乙酰-紫杉醇的负离子信号: [M-H]⁻ at m/z 810.4;

图 4 为 2'-O-乙酰基-紫杉醇的 LC-MS 谱图, 2'-O-乙酰基-紫杉醇的负离子信号: [M-H]⁻ at m/z 894.9;

图 5 为紫杉醇的 LC-MS 谱图, 紫杉醇的负离子信号: [M-H]⁻ at m/z 852.3;

图 6 为 10-去乙酰-三尖杉宁碱的 LC-MS 谱图, 10-去乙酰-三尖杉宁碱的负离子信号: $[M-H]^{-}$ -at 788.3m/z;

图 7 为三尖杉宁碱的 LC-MS 谱图, 三尖杉宁碱的负离子信号: $[M-H]^{-}$ -at 830.4m/z;

5 图 8 为 10-去乙酰-7-木糖-紫杉醇的 LC-MS 谱图, 10-去乙酰-7-木糖-紫杉醇的负离子信号: $[M-H]^{-}$ -at 942.5m/z;

实现本发明的最佳方式

下列实施例是为了进一步说明本发明, 而不是要限制其范围。

10 实施例 1 采用多种 IIIB 族金属元素的硝酸盐催化乙酰化 10-去乙酰-巴卡亭 III 制取巴卡亭 III

15 称取 10-去乙酰-巴卡亭 III(含量 98%, LC-MS 谱图见图 1)的样品 100mg 溶于 1ml 反应溶剂中, 加入催化当量的 IIIB 族金属元素的硝酸盐, 充分混合后, 缓慢滴加约 3 当量的乙酸酐, 室温下搅拌, TLC 检测反应完全后, 加入饱和 NaHCO_3 溶液熄灭反应。反应后料液用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 真空旋蒸得巴卡亭 III (LC-MS 谱图见图 2)。所采用的各种催化剂, 催化剂量, 反应溶剂, 反应时间及收率见表 1。

表 1 多种 IIIB 族金属元素的硝酸盐催化乙酰化 10-去乙酰-巴卡亭 III

催化剂	催化剂量(equiv)	反应溶剂	反应时间(h)	收率(%)
硝酸铈	0.2	THF	3	>98
硝酸铈	1	CHCl_3	36	83
硝酸铈	0.1	THF	1.5	>98
硝酸镧	0.1	二氧六环	2.5	>98
硝酸镧	0.5	THF	3	>98
硝酸镧	0.5	CH_2Cl_2	36	77
硝酸铈	0.2	EtOAc	26	70
硝酸铈	0.1	THF	1	>98
硝酸铈	0.1	乙醚	5	>98
硝酸镧	0.1	THF: 氯仿(1:1)	1	>98

20 实施例 2 采用多种 IIIB 族金属元素的硝酸盐催化乙酰化 10-去乙酰-紫杉醇制取紫杉醇

25 称取 10-去乙酰-紫杉醇(含量 62%, LC-MS 谱图见图 3)的样品 100mg 溶于 1ml 反应溶剂中, 加入催化当量的 IIIB 族金属元素的硝酸盐, 充分混合后, 缓慢滴加约 5 当量的乙酸酐, 室温下搅拌, TLC 检测反应完全后, 加入饱和 NaHCO_3 溶液熄灭反应。反应后料液用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 真空旋蒸得 2'-O-乙酰基-紫杉醇 (LC-MS 谱图见图 4)。所采用的各种催化剂,

催化剂量, 反应溶剂, 反应时间及收率见表 2。

称取 2'-O-乙酰基-紫杉醇(含量 55%, LC-MS 谱图见图 4) 100mg 溶于 1ml THF 中, 缓慢加入 1ml 30% 双氧水, 随后加入 50mg Na₂HPO₄, 室温下搅拌 3h, TLC 检测反应完全后, 加入饱和硫代硫酸钠溶液熄灭反应。反应后料液用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 真空旋蒸得紫杉醇 96mg (含量 49%, 收率 89.7%, LC-MS 谱图见图 5)。

表 2 多种 IIIB 族金属元素的硝酸盐催化乙酰化 10-去乙酰-紫杉醇

催化剂	催化剂量(equiv)	反应溶剂	反应时间(h)	收率(%)
硝酸铈	0.5	二氧六环	5	>98
硝酸铈	0.5	THF	3.5	>98
硝酸铈	0.3	THF	3	>98
硝酸铈	0.2	氯仿	12	78
硝酸铈	0.5	THF	3	>98
硝酸铈	0.5	CH ₂ Cl ₂	36	70
硝酸铈	0.5	EtOAc	28	65
硝酸铈	0.3	乙醚	5	>98
硝酸铈	0.2	EtOAc	10	80
硝酸铈	0.1	THF: 氯仿(1:1)	1	>98

实施例 3 由 10-去乙酰-三尖杉宁碱制取三尖杉宁碱

称取 10-去乙酰-三尖杉宁碱(含量 85%, LC-MS 谱图见图 6)的样品 1g, 溶于 5ml 四氢呋喃, 加入 0.1g 硝酸铈充分混合后, 缓慢滴加 0.5ml 乙酸酐, 室温下反应 3 个小时, 加入饱和 NaHCO₃ 溶液 25ml 熄灭反应。反应后料液用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 真空旋蒸得 1.03g 白色固体。将其溶于 5ml 四氢呋喃中, 加入 2.5ml 双氧水(浓度 30%), 加入 100mg 柠檬酸钠, 室温下充分溶解, TLC 检测反应完全后, 加入饱和硫代硫酸钠溶液熄灭反应。料液用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 真空旋蒸得 0.98g 白色固体, 该物质经硅胶柱层析纯化后得到 0.79g 三尖杉宁碱(含量 90%, 收率 79.5%, LC-MS 谱图见图 7)。

实施例 4 由 10-去乙酰-7-木糖-紫杉醇制取紫杉醇

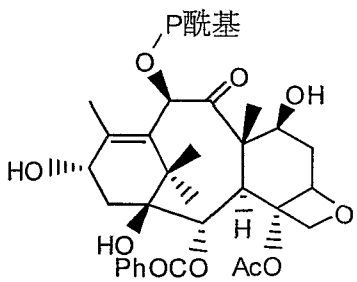
称取 10-去乙酰-7-木糖-紫杉醇(含量 90%, LC-MS 谱图见图 8)的样品 1g, 溶于 30ml 甲醇/水(4:1)中, 加入 1.0g 高碘酸钠和 3ml 0.5M 硫酸后, 室温下反应 3 个小时。加入 30ml 水熄灭反应, 反应后料液用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 真空旋蒸得 0.98g 白色固体。将其溶于 10ml 四氢呋喃, 加入 0.1g 硝酸铈, 充分混合后, 缓慢滴加 0.3ml 乙酸酐, 室温下反应 1.5 个小时, TLC 检测反应完全, 加入饱和 NaHCO₃ 溶液 15ml 熄灭反应, 乙酸乙酯萃取料液,

无水硫酸钠干燥，真空旋蒸得 1.08g 白色固体。将其溶于 20ml 甲醇/水(4:1)中，加入 3ml 乙酸和 0.5ml 苯肼，50℃下反应 3 个小时后，加入 50ml 水熄灭反应，乙酸乙酯萃取料液，无水硫酸钠干燥，真空旋蒸得 0.92g 白色固体。将其溶于 5ml 四氢呋喃中，加入 2.5ml 双氧水(浓度 30%)，加入 100mg 磷酸氢二钠，充分溶解后，0℃下反应 5h，加入饱和硫代硫酸钠溶液熄灭反应。料液用乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，真空旋蒸得 0.83g 白色固体，该物质经硅胶柱层析纯化后得到 0.62g 紫杉醇(含量 90%，收率 68.5%，LC-MS 谱图见图 5)。

实施例 5 用硝酸铈选择性酰化 10-去乙酰-巴卡亭III C(10)位羟基

称取 10-去乙酰-巴卡亭III(含量 98%，LC-MS 谱图见图 1)的样品 100mg，溶于 1ml THF 中，5mg 硝酸铈充分混合后，加入 1.5 当量的酸酐，室温下搅拌，TLC 检测反应完全，加入饱和 NaHCO₃ 溶液 5ml 熄灭反应。反应后料液用乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，真空旋蒸得白色固体(所得到产物的结构式，采用的各种酸酐，反应时间，温度及收率见表 3)。

表 3 硝酸铈选择性酰化 10-去乙酰-巴卡亭III C(10)位羟基

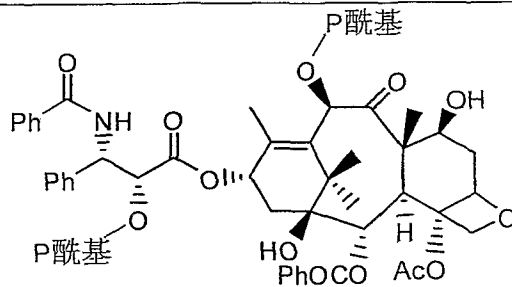
				
反应温度				
P 酰基	酸酐	(°C)	反应时间(h)	收率(%)
苯甲酰基	苯甲酸酐	40	5	>98
己酰基	己酸酐	40	3	>98
氯乙酰基	氯乙酸酐	0	1	87
丙酰基	丙酸酐	5	1.5	>98
甲基丙稀酰基	甲基丙烯酸酐	30	3	95

实施例 6 用硝酸铈选择性酰化 10-去乙酰-紫杉醇 C(10)和 C(2')位羟基

称取 10-去乙酰-紫杉醇(含量 62%，LC-MS 谱图见图 3)的样品 100mg，溶于 1ml THF 中，10mg 硝酸铈充分混合后，加入 3 当量的酸酐，室温下搅拌，

TLC 检测反应完全, 加入饱和 NaHCO_3 溶液 5ml 熄灭反应。反应后料液用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 真空旋蒸得白色固体 (所得产物的结构式, 采用的各种酸酐, 反应时间, 温度及收率见表 4)。

表 4 硝酸铈选择性酰化 10-去乙酰-紫杉醇 C(10)位羟基



2',10-O-P 酰基-10-去乙酰-紫杉醇

P 酰基	酸酐	反应温度 (°C)	反应时间 (h)	收率 (%)
丙酰基	丙酸酐	30	3	>98
己酰基	己酸酐	40	3	>98
甲基丙烯酰基	甲基丙烯酸酐	50	1.5	>98
苯甲酰基	苯甲酸酐	50	2	>98
氯乙酰基	氯乙酸酐	0	2	>98

5

实施例 7 从多烯紫杉醇制取 10-O-丙酰基-多烯紫杉醇

称取多烯紫杉醇(含量 98%)的样品 100mg, 溶于 1ml 四氢呋喃, 加入 10mg 硝酸铈充分混合后, 加入丙酸酐, 20°C 下反应 1.5 个小时, 加入饱和 NaHCO_3 溶液 5ml 熄灭反应。反应后料液用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 真空旋蒸得 109mg 白色固体。该物质溶于 1ml THF 中, 加入 30% 双氧水 1ml, 柠檬酸钠 200mg, 室温下反应 5h 后, 乙酸乙酯萃取料液, 无水硫酸钠干燥, 真空旋蒸得 97mg 10-O-丙酰基-多烯紫杉醇 (含量 95%, 收率 87.9%)。

10

实施例 8 从 10-去乙酰-7-O-TES-紫杉醇制取 10-O-苯甲酰基-10-去乙酰-7-O-TES-紫杉醇

15

称取 10-去乙酰-7-O-TES-紫杉醇(含量 80%)的样品 500mg, 溶于 5ml 四氢呋喃, 加入 10mg 硝酸铈, 充分混合后, 加入 0.5g 苯甲酸酐, 50°C 下反应 3 个小时, 加入饱和 NaHCO_3 溶液 15ml 熄灭反应。反应后料液用乙酸乙酯

萃取，无水硫酸钠干燥，真空旋蒸得 0.57g 淡黄色固体。该物质溶于 3ml THF 中，加入 30% 双氧水 3ml，酒石酸钠 500mg，室温下反应 3h 后，乙酸乙酯萃取料液，无水硫酸钠干燥，真空旋蒸得 0.55g 白色固体。该物质经硅胶柱层析后得到 10-O-苯甲酰基-10-去乙酰-7-O-TES-紫杉醇 0.41g (含量 85%，收率 83.3%)。

实施例 9 从由 2'',3''-双溴-10-去乙酰-三尖杉宁碱制取 2'',3''-双溴-三尖杉宁碱

称取 2'',3''-双溴-10-去乙酰-三尖杉宁碱(含量 90%)的样品 50mg，溶于 1ml 四氢呋喃，加入 5mg 硝酸镧充分混合后，缓慢滴加 0.1ml 乙酸酐，室温下反应 2 个小时，加入饱和 NaHCO₃ 溶液 1ml 熄灭反应。反应后料液用乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，真空旋蒸得 53mg 淡黄色固体。将其溶于 1ml 四氢呋喃中，加入 1ml 双氧水(浓度 30%)，加入 50mg 柠檬酸钠，室温下充分溶解，5h 后 TLC 检测反应完全，加入饱和硫代硫酸钠溶液熄灭反应。料液用乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，真空旋蒸得 51g 白色固体，该物质经硅胶柱层析纯化后得到 39mg 2'',3''-双溴-三尖杉宁碱 (含量 85%，收率 70.5%)。

工业应用性

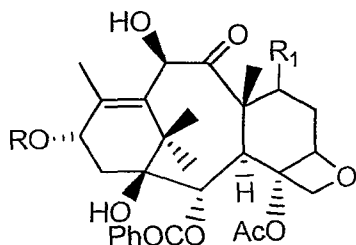
本发明涉及一种制备紫杉醇、巴卡亭III及其衍生物的方法。该方法以金属元素的硝酸盐为反应催化剂，在酸酐作为酰化剂的条件下，可以选择性酰化 10-去乙酰-巴卡亭III上 C(10)位的羟基。当紫杉烷在 C(13)位含有侧链且 C(2')位含有自由羟基时，使用本方法可将其 C(2')和 C(10)位的羟基同时酰化，所制得的紫杉烷类化合物可以作为制备紫杉醇及其衍生物的重要中间体。

权 利 要 求

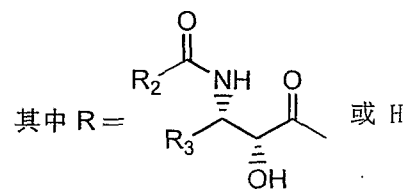
1. 一种制备紫杉醇、巴卡亭III及其衍生物的方法，其特征在于：

——反应体系中含有催化当量的金属元素硝酸盐作为催化剂；

5 ——使用不少于 1 摩尔底物当量的酸酐作为酰化剂，处理具有如下结构通式(式 I)的 10-去乙酰-紫杉烷类化合物：



式 I



10 其中 R1 为—H，—OT，—OSi (T) 3 或—OCOT；R2 和 R3 相同或者不同，为—T 或—OT；其中 T 为 H，C1 至 C20 的直链、支链或环型烃基，芳基，芳烷基，或者上述三种烃基的取代物，取代基包括羟基，C1 至 C8 的烷氧基，缩醛、缩酮，卤素，硝基和氨基；

——反应过程于惰性有机溶剂中进行。

15

2. 按照权利要求 1 所述制备紫杉醇、巴卡亭III及其衍生物的方法，其特征在于：所述紫杉烷原料是天然产物来源的在 C(10)位含有羟基的 10-去乙酰-巴卡亭III或者在 C(2')和 C(10)位同时含有羟基的 10-去乙酰-紫杉醇(烷)类化合物单体或其混合物，或者经由生物合成，化学半合成或全合成手段获得的在上述位置含有羟基的紫杉烷。

20

3. 按照权利要求 1 所述制备紫杉醇、巴卡亭III及其衍生物的方法，其特征在于：所述催化剂为IIIB 族金属元素的硝酸盐。

25

4. 按照权利要求 3 所述制备紫杉醇、巴卡亭III及其衍生物的方法，其特征在于：所述催化剂选自硝酸铈，硝酸镱，硝酸钪，硝酸镧，硝酸铈，硝酸铷，硝酸钇，硝酸铈。

5. 按照权利要求 1 所述制备紫杉醇、巴卡亭III及其衍生物的方法，其特

30

征在于所述酸酐具有结构通式 $R'-C(=O)-O-C(=O)-R'$ ，其中 R' 为 C1 至 C20 的直链、支

链或环型烃基，芳基，或者上述三种烃基的卤代物。

5 6. 按照权利要求 1 所述制备紫杉醇、巴卡亭III及其衍生物的方法，其特征在于：所述惰性有机溶剂选自四氢呋喃，乙醚，乙酸乙酯，二氧六环，氯仿，二氯甲烷中的一种或一种以上的混合体系。

7. 按照权利要求 1 所述制备紫杉醇、巴卡亭III及其衍生物的方法，其特征在于：所述反应温度为-80℃至 100℃。

-1/4-

hunbiao#124 RT: 5.62 AV: 1 NL: 5.96E5
T: -c ESI sid=25.00 Q1MS [200.00-1800.00]

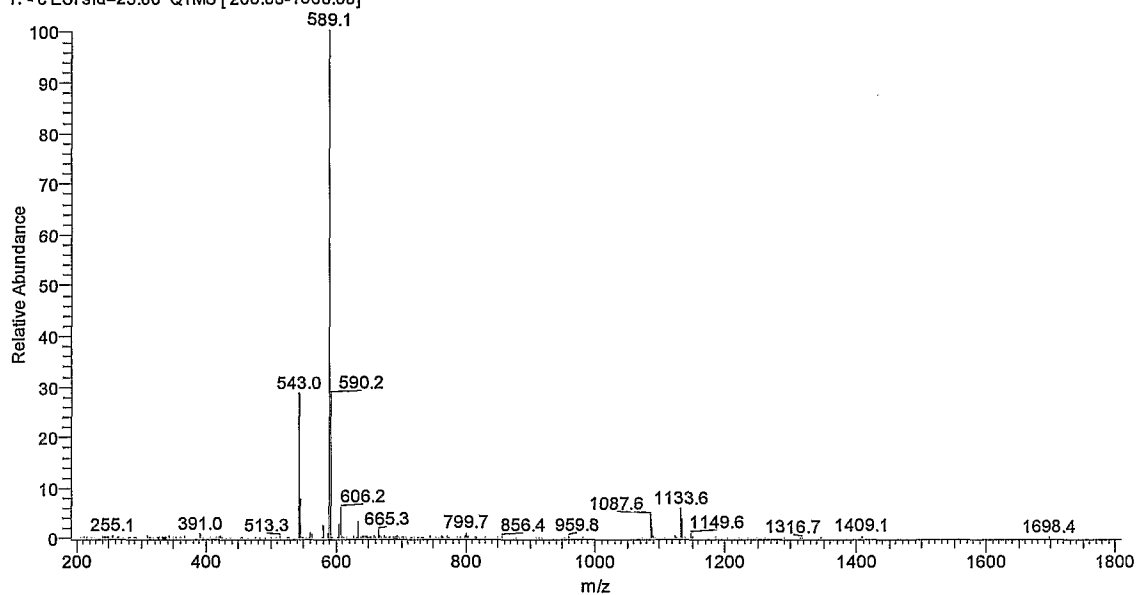


图 1

y03#312 RT: 13.95 AV: 1 NL: 5.15E5
T: -c ESI sid=10.00 Q1MS [200.00-1800.00]

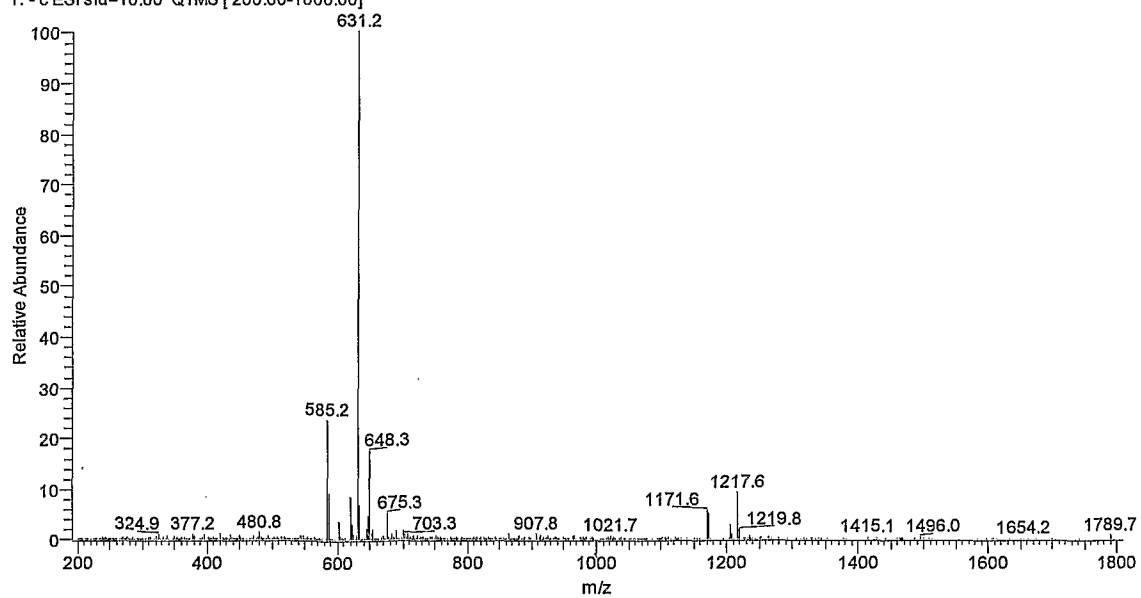


图 2

-2/4-

hunbiao#534 RT: 23.80 AV: 1 NL: 2.40E5
T: -c ESI sid=25.00 Q1MS [200.00-1800.00]

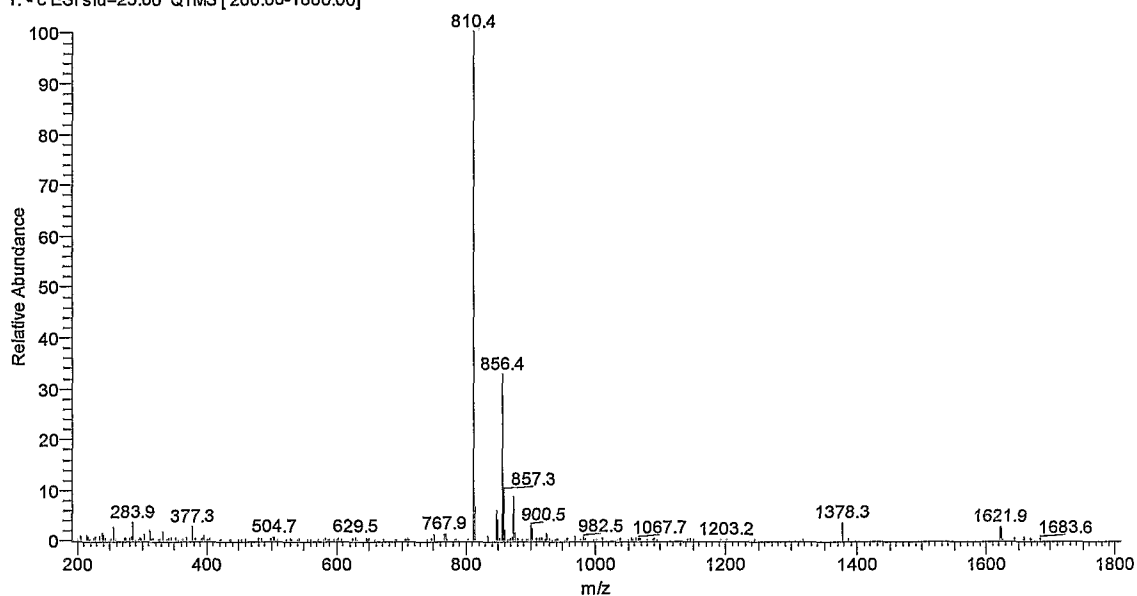


图 3

tes-b#181 RT: 8.09 AV: 1 NL: 9.60E4
T: -c ESI sid=10.00 Q1MS [200.00-1500.00]

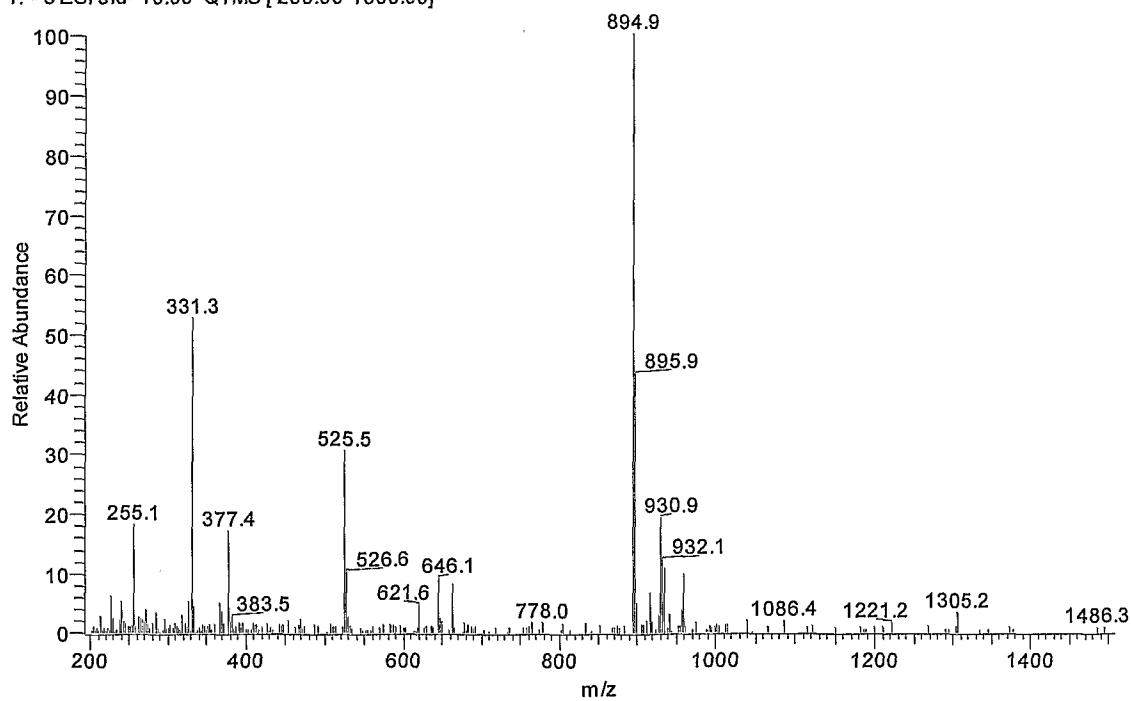


图 4

-3/4-

y03#632 RT: 28.14 AV: 1 NL: 9.56E4
T: -c ESI sid=10.00 Q1MS [200.00-1800.00]

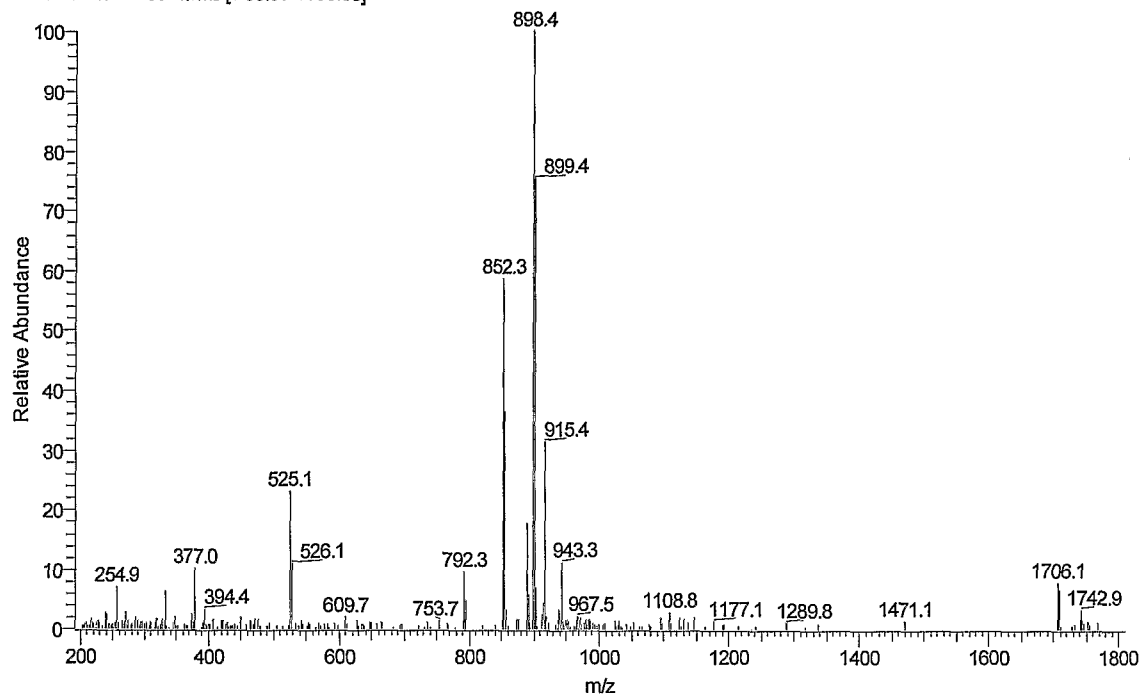


图 5

hunbiao#480 RT: 21.40 AV: 1 NL: 8.67E4
T: -c ESI sid=25.00 Q1MS [200.00-1800.00]

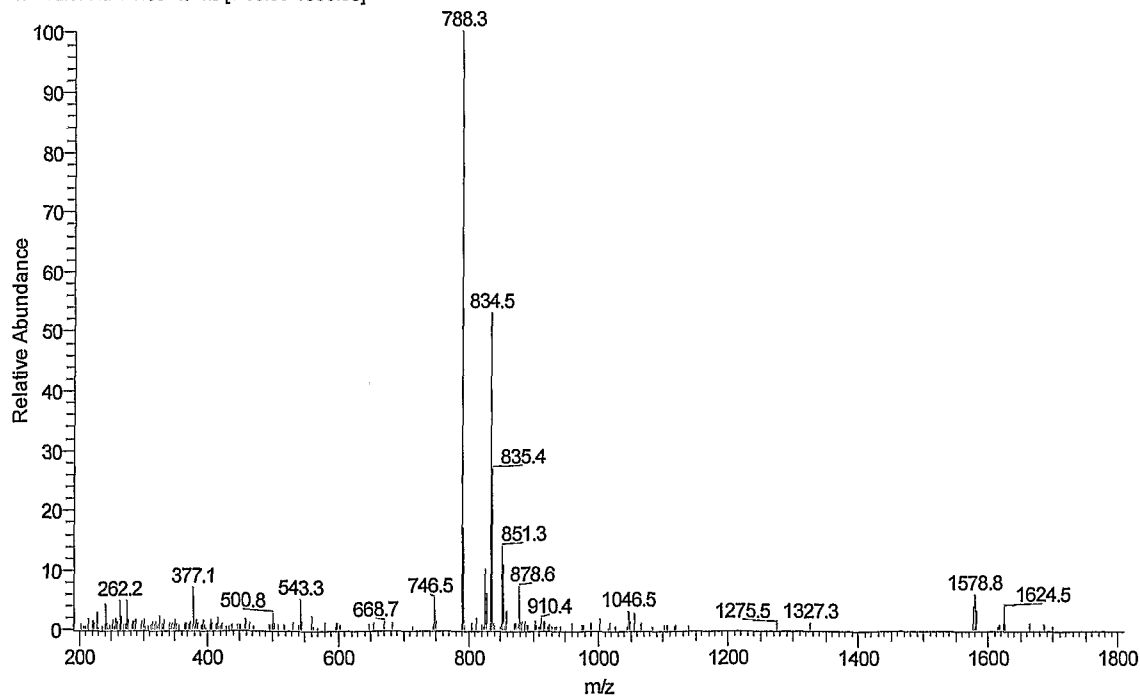


图 6

-4/4-

y03#576 RT: 25.66 AV: 1 NL: 1.03E5
T: -cESI sid=10.00 Q1MS [200.00-1800.00]

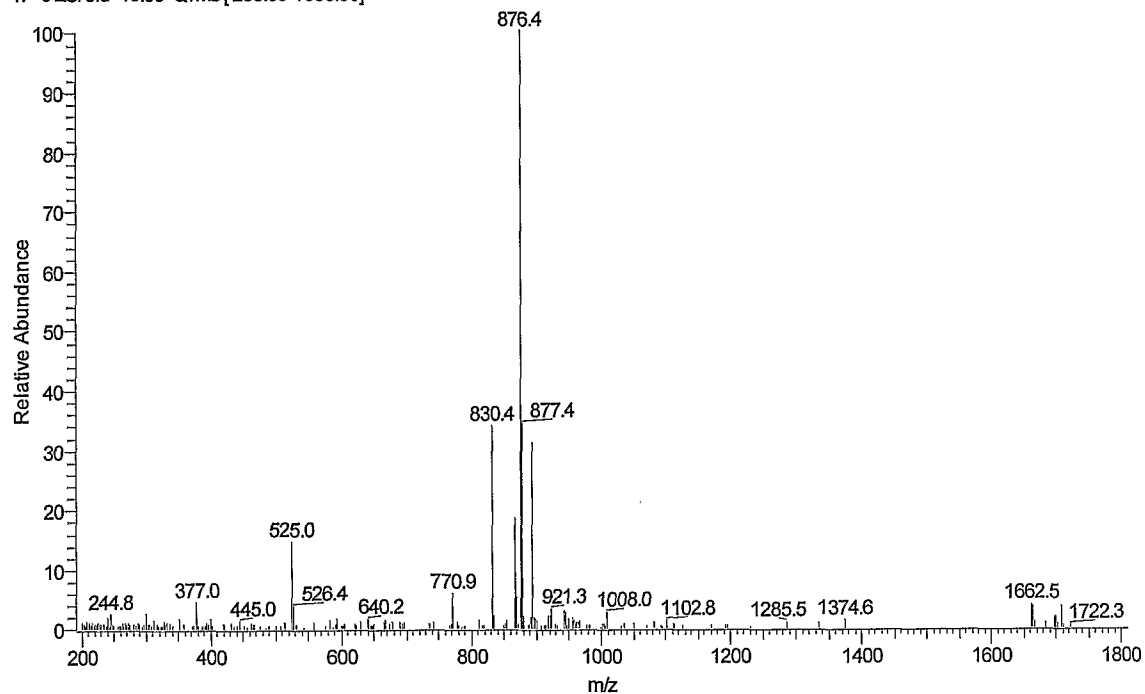


图 7

hunbiao#428 RT: 19.10 AV: 1 NL: 4.32E4
T: -cESI sid=25.00 Q1MS [200.00-1800.00]

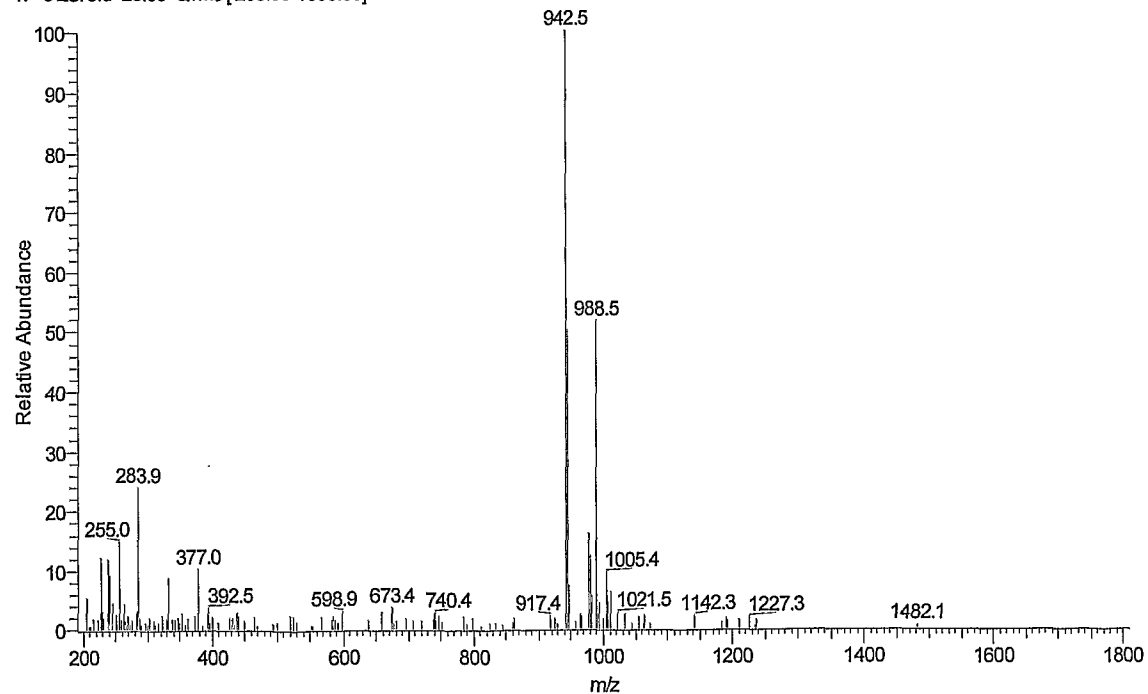


图 8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2008/000594

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D305/14 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Data base: WPI, EPODOC, PAJ, CNPAT, CNKI, STN

Search terms: baccatin, taxol, paclitaxel, taxane, docetaxel, cephalomannine, taxotere, acetic, anhydride, acetylation, acetylyzation, acyl, acylation, anhydride?, nitrate?

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5874595A (PHARMACHEMIE B.V.), 23 Feb. 1999 (23.02.1999) See the whole document, especially column 3, line 64-column 5, line 2; examples	1-7
X	CN 1205196C (UNIV FLORIDA STATE), 08 Jun. 2005 (08.06.2005) See the whole document, especially page 6-page 9	1-7
X	CN 1303077C (HUIANG BIOCHEMICAL PHARM GUILIN LLC), 07 Mar. 2007 (07.03.2007) See the whole document, especially page 5-page 7	1-7
A	US 5629433A (HAUSER INC.), 13 May 1997 (13.05.1997) See the whole document	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search

24 June 2008(24.06.2008)

Date of mailing of the international search report

10 Jul. 2008 (10.07.2008)

Name and mailing address of the ISA/CN

The State Intellectual Property Office, the P.R.China
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China
100088
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer

Daiqingwei

Telephone No. (86-10)62084480

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2008/000594

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
US 5874595A	23.02.1999	CA2205745 A	02.11.1998
		EP0875508 A	04.11.1998
		JP10298171 A	10.11.1998
		AT252569T	15.11.2003
		DE69725700D	27.11.2003
		DK875508T	26.01.2004
		PT875508T	27.02.2004
		SI875508T	30.04.2004
		ES2210451T	01.07.2004
		DE69725700T	22.07.2004
CN 1205196C	08.06.2005	CA2597799 A	25.02.1999
		WO9909021 A	25.02.1999
		CA2268662 A	25.02.1999
		AU9021198 A	08.03.1999
		ZA9807394 A	14.05.1999
		NO20054514 A	18.06.1999
		NO20054513 A	18.06.1999
		NO20054512 A	18.06.1999
		NO991838 A	18.06.1999
		ID21654 A	08.07.1999
		PL332723 A	11.10.1999
		EP0956284 A	17.11.1999
		CZ9901332 A	17.11.1999
		CZ296580 B	12.04.2006
		CN1239476 A	22.12.1999
		BR9806145 A	18.01.2000
		US6191287 B	20.02.2001
		JP2001504864T	10.04.2001
		US6291691 B	18.09.2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2008/000594

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		NZ335156 A	26.10.2001
		EP1170292 A	09.01.2002
		EP1170293	09.01.2002
		AU744987B	07.03.2002
		EP1193262 A	03.04.2002
		SG97986 A	20.08.2003
		HU0300425 A	29.09.2003
		RU2225402 C	10.03.2004
		US6706896 B	16.03.2004
		CN1690053 A	02.11.2005
		US2005272944 A	08.12.2005
		AT326455T	15.06.2006
		EP1671960 A	21.06.2006
		DE69834584D	22.06.2006
		PT1170293T	31.07.2006
		DK1170293T	11.09.2006
		AT341540T	15.10.2006
		ES2259646T	16.10.2006
		DE69836072D	16.11.2006
		DE69834584T	23.11.2006
		DE69836072T	11.01.2007
		DK0956284T	12.02.2007
		PL193674B	30.03.2007
		AT360624T	15.05.2007
		ES2274579T	16.05.2007
		DE69837684D	06.06.2007
		CN1974563 A	06.06.2007
		EP1795528 A	13.06.2007
		DK1170292T	27.08.2007
		DE69837684T	06.09.2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2008/000594

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 1303077C	07.03.2007	US7288665 B	30.10.2007
		ES2286073T	01.12.2007
		CN1640871A	20.07.2005
		WO2005073209A	11.08.2005
US 5629433A	13.05.1997	WO9602527A	01.02.1996
		AU3127895A	16.02.1996

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2008/000594

A. 主题的分类

C07D305/14 (2006.01) i

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07D

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

数据库: WPI, EPDOC, PAJ, CNPAT, CNKI, STN

检索词: 巴卡亭, 紫杉醇, 紫杉烷, 紫杉酚, 三尖杉宁碱, 酸酐, 乙酰, 酰化, 硝酸, baccatin, taxol, paclitaxel, taxane, docetaxel, cephalomannine, taxotere, acetic, anhydride, acetylation, acetylyzation, acyl, acylation, anhydride?, nitrate?

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	US 5874595A (PHARMACHEMIE B.V.), 23.2 月 1999 (23.02.1999) 参见全文, 特别是第 3 栏第 64 行~第 5 栏第 2 行, 实施例	1-7
X	CN 1205196C (佛罗里达州立大学), 08.6 月 2005 (08.06.2005) 参见全文, 特别是第 6 页~第 9 页	1-7
X	CN 1303077C (桂林晖昂生化药业有限责任公司), 07.3 月 2007 (07.03.2007) 参见全文, 特别是第 5 页~第 7 页	1-7
A	US 5629433A (HAUSER INC.), 13.5 月 1997 (13.05.1997) 参见全文	1-7

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

24.6 月 2008(24.06.2008)

国际检索报告邮寄日期

10.7 月 2008 (10.07.2008)

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

受权官员

代庆伟

电话号码: (86-10) 62084480

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2008/000594

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
US 5874595A	23.02.1999	CA2205745 A	02.11.1998
		EP0875508 A	04.11.1998
		JP10298171 A	10.11.1998
		AT252569T	15.11.2003
		DE69725700D	27.11.2003
		DK875508T	26.01.2004
		PT875508T	27.02.2004
		SI875508T	30.04.2004
		ES2210451T	01.07.2004
		DE69725700T	22.07.2004
CN 1205196C	08.06.2005	CA2597799 A	25.02.1999
		WO9909021 A	25.02.1999
		CA2268662 A	25.02.1999
		AU9021198 A	08.03.1999
		ZA9807394 A	14.05.1999
		NO20054514 A	18.06.1999
		NO20054513 A	18.06.1999
		NO20054512 A	18.06.1999
		NO991838 A	18.06.1999
		ID21654 A	08.07.1999
		PL332723 A	11.10.1999
		EP0956284 A	17.11.1999
		CZ9901332 A	17.11.1999
		CZ296580 B	12.04.2006
		CN1239476 A	22.12.1999
		BR9806145 A	18.01.2000
		US6191287 B	20.02.2001
		JP2001504864T	10.04.2001
		US6291691 B	18.09.2001
		NZ335156 A	26.10.2001
		EP1170292 A	09.01.2002
		EP1170293	09.01.2002
		AU744987B	07.03.2002
		EP1193262 A	03.04.2002
		SG97986 A	20.08.2003
		HU0300425 A	29.09.2003

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2008/000594

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
		RU2225402 C	10.03.2004
		US6706896 B	16.03.2004
		CN1690053 A	02.11.2005
		US2005272944 A	08.12.2005
		AT326455T	15.06.2006
		EP1671960 A	21.06.2006
		DE69834584D	22.06.2006
		PT1170293T	31.07.2006
		DK1170293T	11.09.2006
		AT341540T	15.10.2006
		ES2259646T	16.10.2006
		DE69836072D	16.11.2006
		DE69834584T	23.11.2006
		DE69836072T	11.01.2007
		DK0956284T	12.02.2007
		PL193674B	30.03.2007
		AT360624T	15.05.2007
		ES2274579T	16.05.2007
		DE69837684D	06.06.2007
		CN1974563 A	06.06.2007
		EP1795528 A	13.06.2007
		DK1170292T	27.08.2007
		DE69837684T	06.09.2007
		US7288665 B	30.10.2007
		ES2286073T	01.12.2007
CN 1303077C	07.03.2007	CN1640871A	20.07.2005
		WO2005073209A	11.08.2005
US 5629433A	13.05.1997	WO9602527A	01.02.1996
		AU3127895A	16.02.1996