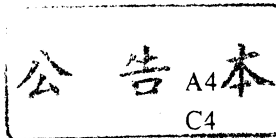


申請日期	89 年 8 月 7 日
案 號	89115879
類 別	CO7D 305/4, CO7F 7/8



(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	製備派利泰索 (paclitaxel) C-4 碳酸甲酯類似物之方法
	英 文	Process for the preparation of a paclitaxel C-4 methyl carbonate analog
二、發明 創作人	姓 名	(1) 喬伊迪普·甘特 Kant, Joydeep
	國 籍	(1) 印度
	住、居所	(1) 美國新澤西州契里高地海蓄大道二二一號 221 Hadleigh Drive, Cherry Hill, NJ 08003, U.S.A.
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 必治妥施貴寶公司 Bristol-Myers Squibb Company
	國 籍	(1) 美國
	住、居所 (事務所)	(1) 美國新澤西州·普林斯頓·勞倫斯維勒/普林斯頓路 Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, NJ, U.S.A.
	代 表 人 姓 名	(1) 史蒂芬·戴維斯 Davis, Stephen B.

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： 有 無主張優先權

美國 1999 年 8 月 11 日 60/148,392 有主張優先權

有關微生物已寄存於： 寄存日期： 寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

五、發明說明 (1)

相關申請案

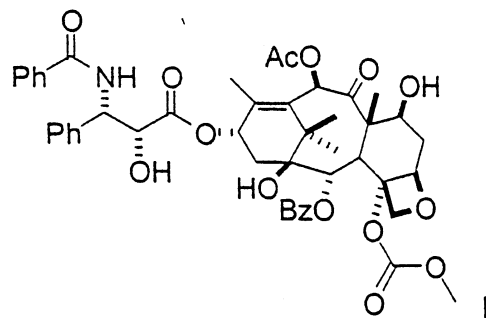
本發明之申請範圍於 Title 3 5 § 1 1 9 規定下，享有 1 9 9 9 年 8 月 1 1 日申請之美國暫時申請案第 60/148,392 號之優先權益，其名稱爲「製備派利泰素 (paclitaxel) C-4 碳酸甲酯類似物之方法」，其所有的內容在此併入參酌。

發明簡要說明

本發明係有關一種由 1 0 - 脫乙醯基漿果赤黴素 III 合成派利泰素 (paclitaxel) C - 4 碳酸甲酯類似物之方法。

發明背景及概述

本發明係提供一種有關如下式所示之派利泰素 C - 4 碳酸甲酯類似物之合成方法，



及本發明亦有關一種用於製備由 1 0 - 脫乙醯基漿果赤黴素 (1 0 - D A B) 製得之新穎抗癌試劑的中間物。

在四個末梢位置癌形式中，上述式 I 化合物之效能係優於派利泰素，該癌形式如：M 1 0 9 鼠類肺癌；

H C T / p k 人類大腸癌異種移植 (多藥性抗癌形式) ；

五、發明說明 (2)

L 2 9 8 7 人類肺癌異種移植；及 H O C 7 9 ，經臨床衍生的 Taxol®無反應的卵巢癌異種移植。於微管蛋白聚合反應分析中，化合物 I 的效能約二倍於派利泰索。相對於派利泰索，式 I 化合物結晶於典型的紫烷 (taxane) 載劑中可展現適度增加的溶解度，並因此若於每次以較小之劑量乳劑 (cremophor) 投予時，亦較目前以派利泰索投予之方式更有效。

首先，派利泰索的 C-4 碳酸甲酯類似物之初始的合成方法如系統 1 所示，一般為：以矽烷基醚形式保護 C - 2' 及 C - 7 之羥基；C - 2 苯甲酸酯及 C - 4 乙酸酯之水解反應；以環狀碳酸酯形式保護 C - 1 及 C - 2 之羥基；C - 4 碳酸甲酯的形成反應；區域選擇地打開碳酸酯以配置 C - 2 苯甲酸酯；及將保護基移除等步驟，以製備 I。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

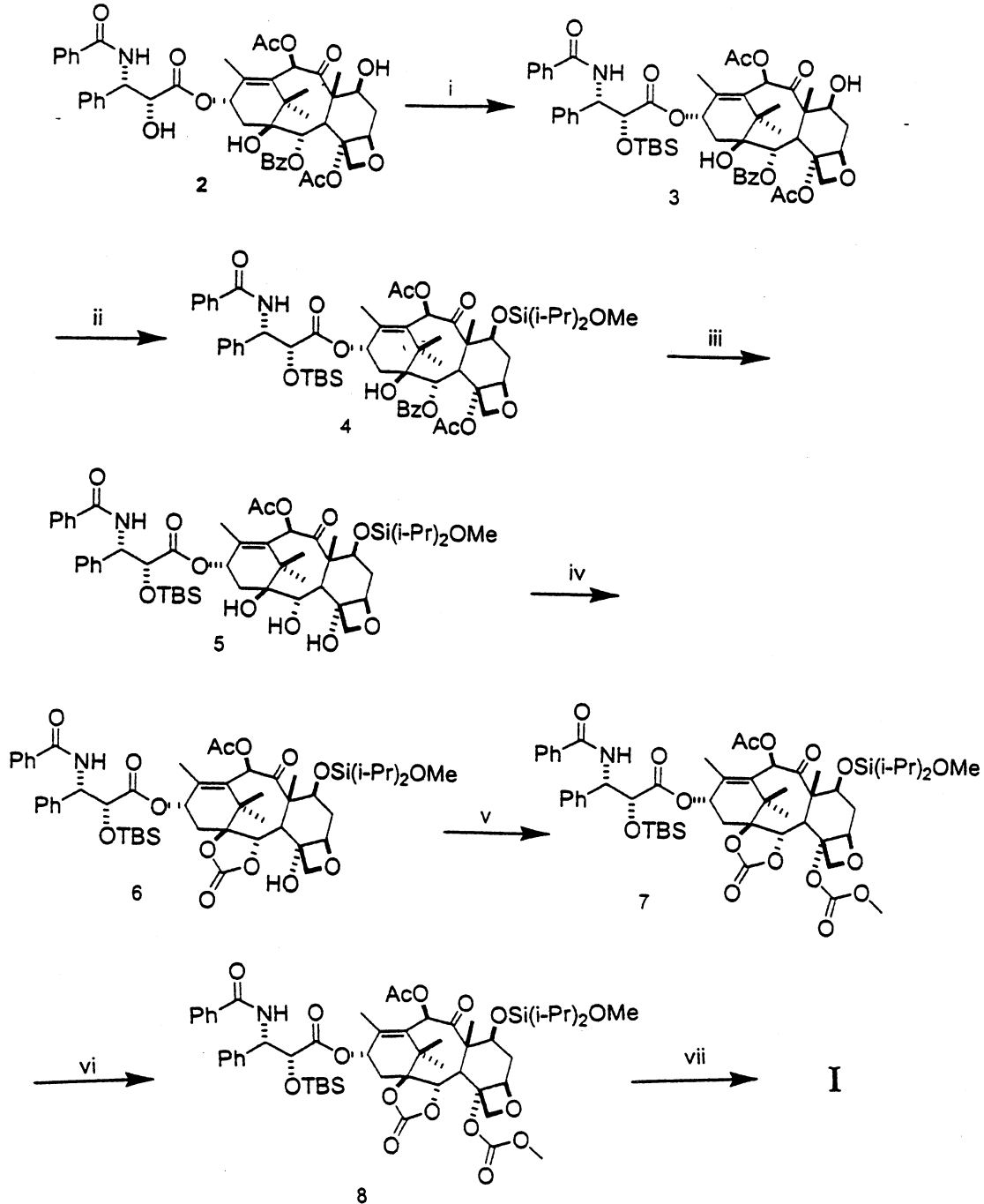
裝

訂

線

五、發明說明 (3)

系統 1 (先前技術) - 由派利泰素合成 I



反應條件：(i) TBDMSCl, 咪唑, DMF, 4 h, 90% ; (ii) 二異丙基二氯矽烷, 咪唑, 12 h, MeOH 驟冷, 80%, 以 IPA 結晶 ; (iii) Triton-B, DCM, -70°C → 0°C, 4 h, 色層分析, 40-50% ; (iv) 羰二咪唑

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

編

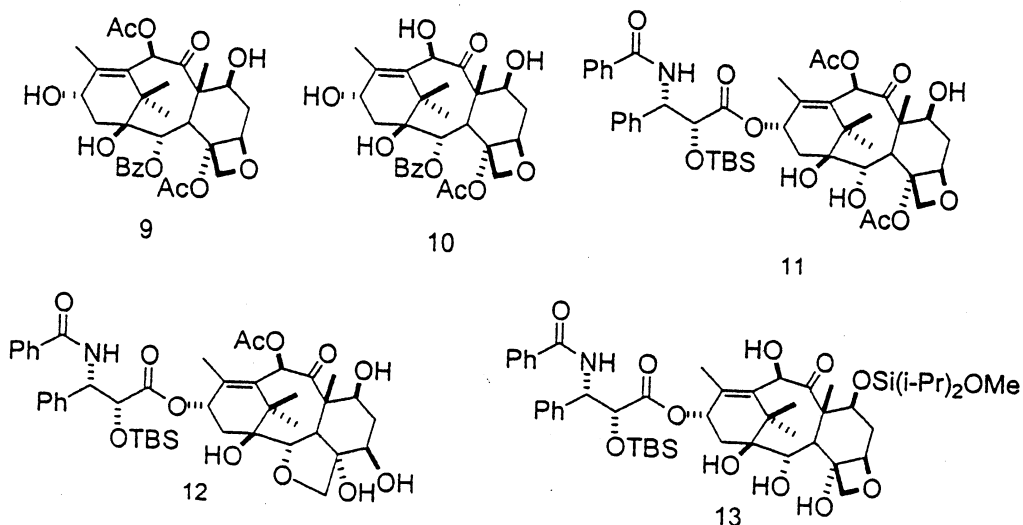
五、發明說明 (4)

， T H F ， 回流 ， 4 h ， 色層分析 ， 7 5 % ； (v) LHMDs ， ClCOOMe ， T H F ， - 7 8 ° C → 0 ° C ， 色層分析 ， 8 5 % ， (vi) PhLi ， - 7 8 ° C ， T H F ， 4 5 m i n ， 色層分析 ， 8 5 % ； (vii) T E A • 3 H F ， T H F ， 室溫 ， 色層分析 ， 8 0 % 等 。

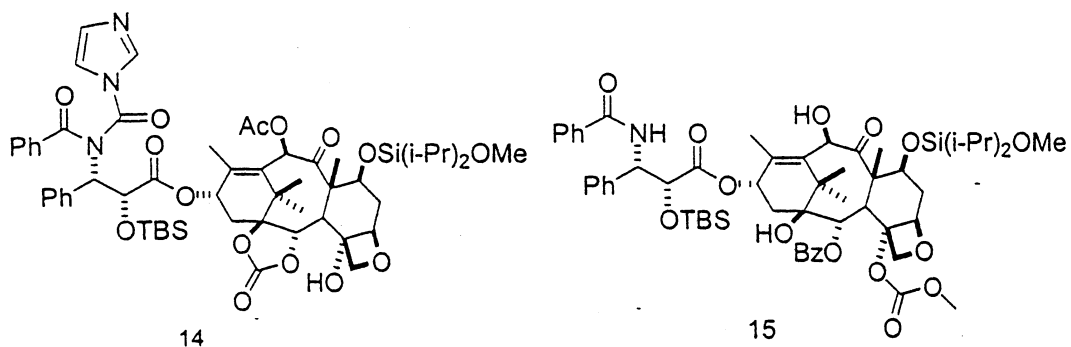
然而於上述初始的合成方法中，即使其可適用於製備少量 ($< 20\text{ g}$) 的 I，但基於下列原因，其將無法量測到由 I 製備所得之多量的 G L P 及 G M P 的量：

(a) 由化合物 4 的 Triton B 經水解反應所產生的化合物 5，以色層分析法純化後的產率為 40%。目前曾嘗試改善該反應內容，但並未成功，更且，亦確認出更多的不純物 9 - 12，且該些不純物很難藉結晶或色層分析法將其移除。

不純物



五、發明說明 (5)



(b) 由化合物 6 的環狀碳酸酯之合成反應會產生約 5 - 10 % 的 N - 醯基不純物 14 , 且其很難藉結晶之方式除去。

(c) 由化合物 7 處理苯基鋰的產生之約 10 % 的 C - 10 脫乙酸酯 15 , 該化合物係與產物共結晶而析出。

(d) 多數中間物的純化需要另外再施以管柱色層分析之步驟。

目前用以製備化合物 I 的合成途徑為已予揭示之如 WO 94/14787 ; Chen 等人 , "First Synthesis of Novel Paclitaxel (Taxol) Analogs Modified at the C4-Position" , J. Org. Chem. 59 (21) , pp. 6156-6158 (1994) ; Chen 等人 , "Novel C-4 Paclitaxel (Taxol®) Analogs : Potent Antitumor Agent" , Bioorg. Med. Chem. Lett. 5 (22) , pp. 2471-2476 (1995) 等。然而 , 該些方法完全未揭示由 10 - D A B 起始之式 I 化合物的製法。而本發明係提供一種合成方法 , 其係在 C - 10 乙醯基反應前 , 使位於 10 - D A B 之 C - 4 位置的乙酸酯基先經由 R e d - A l 而得以還原性移除 , 如此將可避免 C - 10 脫乙醯基反應之副產物的產生。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (6)

本發明詳細說明

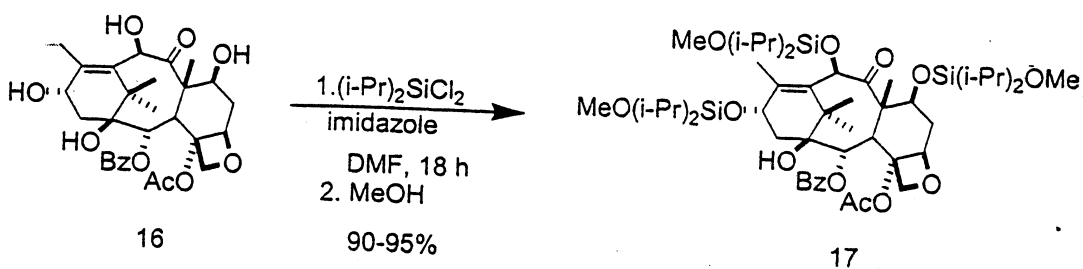
為努力克服該些缺點，本發明發展出一種更有效的化合物 I 之合成方法，該新穎合成方法係提供一種由易於取得的派利泰索先質 10 - 脫乙酰基漿果赤黴素 ("10 - D A B") 16 製備化合物 I 之合成方法，其內容將於下述系統 2 中詳細地說明。

本發明之穎方法中，10 - D A B 21 的 C - 4 碳酸酯類似物於化合物 I 之合成方法中被視為主要的中間物，上述本發明之新穎合成方法中之主要反應係使用 R e d - A 1 對 C - 4 乙酸酯進行化學選擇性還原反應。而在 C - 13 之派利泰索苯基異絲氨酸支鏈可經由 β - 內醯胺途徑或噁唑以偶合化學為基礎進行鍵結以製得式 I 化合物（其相關技術分別揭示於美國專利案第 5,274,124 號 (Holton)，及美國專利申請案第 07/995,443 號，在此併入參考）。

系統 2

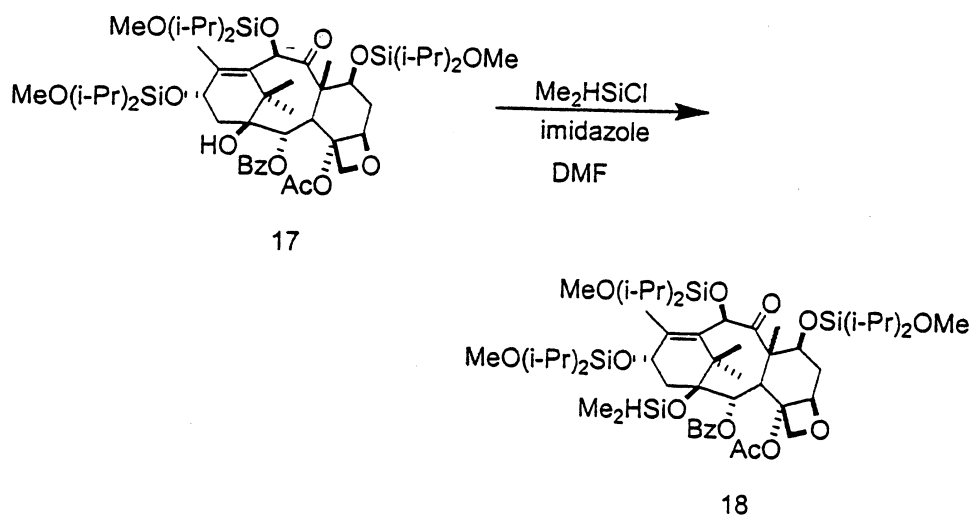
由 10 - D A B 之 I 合成方法

步驟 I：以二異丙基甲氧基矽烷基醚形式保護 C - 7、C - 10 及 C - 13 羥基

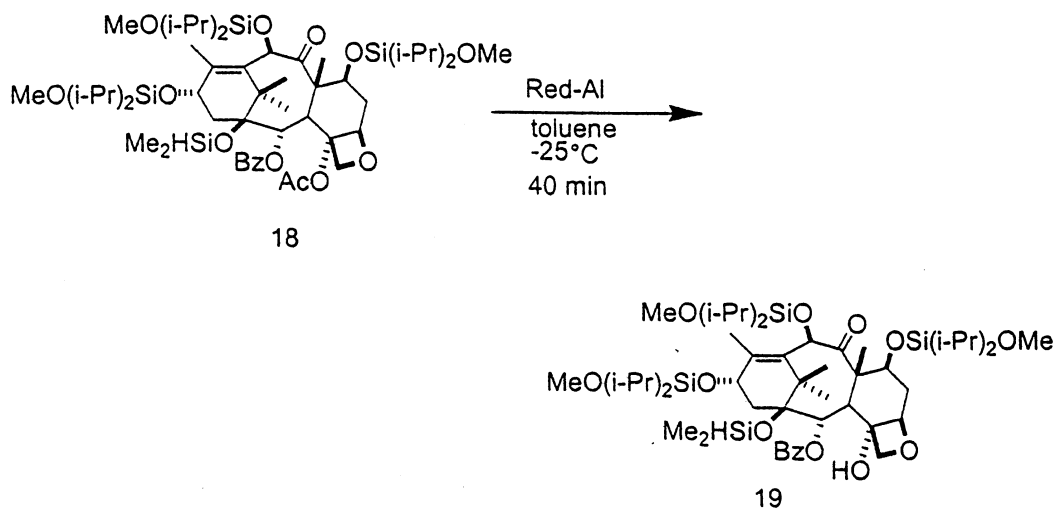


五、發明說明 (7)

步驟 I I : 以二甲基
矽烷基醚形式保護 C - 1 羥基

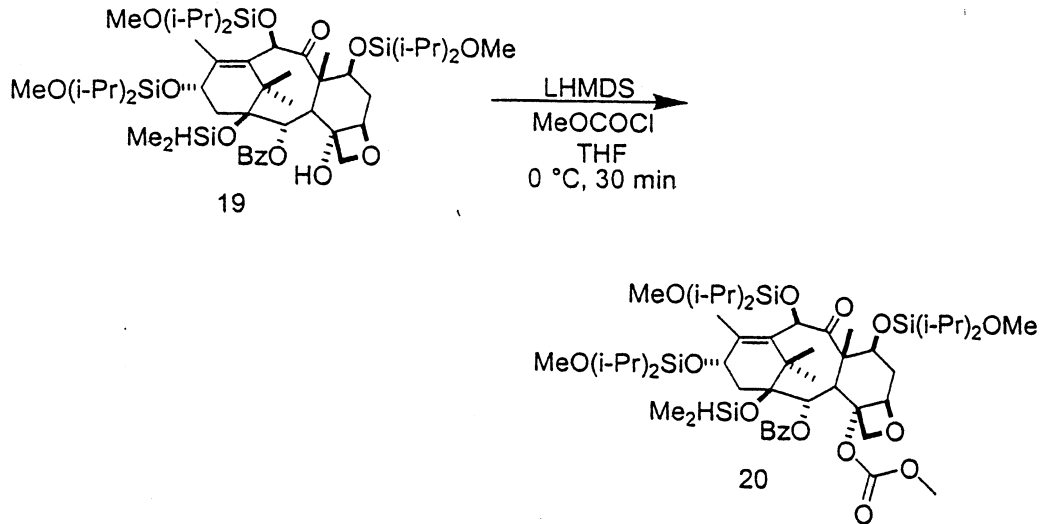


步驟 III : 還原性移除 C - 4 乙酸酯

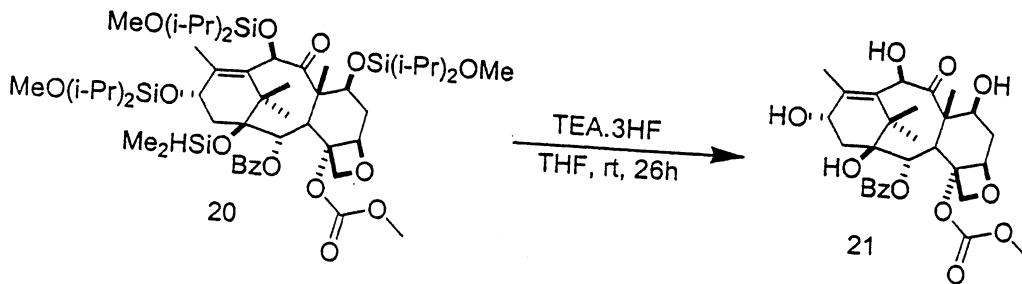


五、發明說明 (8)

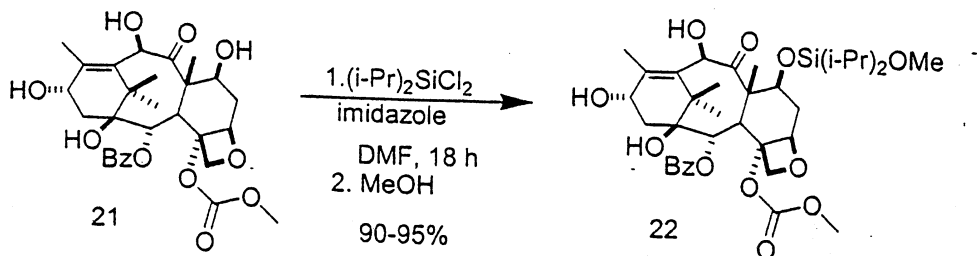
步驟 IV : C - 4 碳酸甲酯之製備



步驟 V : 矽烷基醚之脫保護反應



步驟 VI : 以矽烷基醚形式選擇性保護 C - 7 羥基



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

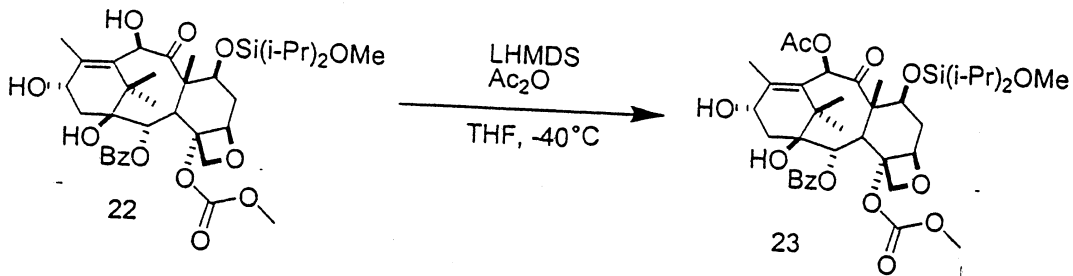
裝

訂

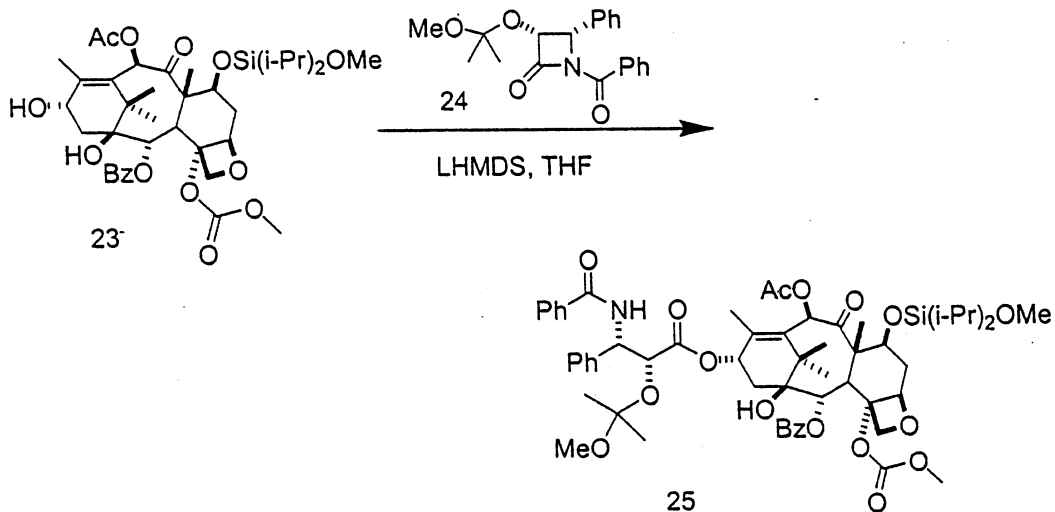
線

五、發明說明(9)

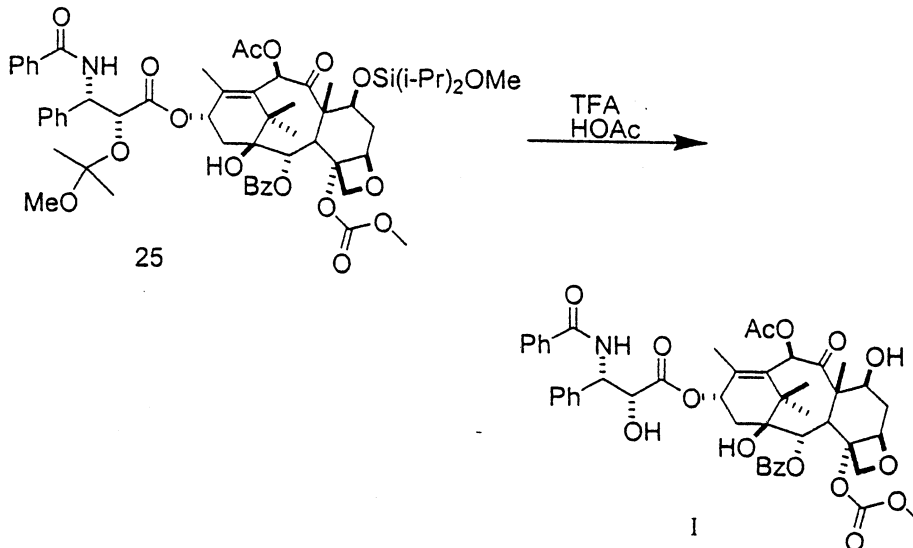
步驟 VII：化學選擇性 C-10 乙醯基反應



步驟 VIII：附加至支鏈的偶合反應



步驟 IX：最後的脫保護反應，I之製備



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

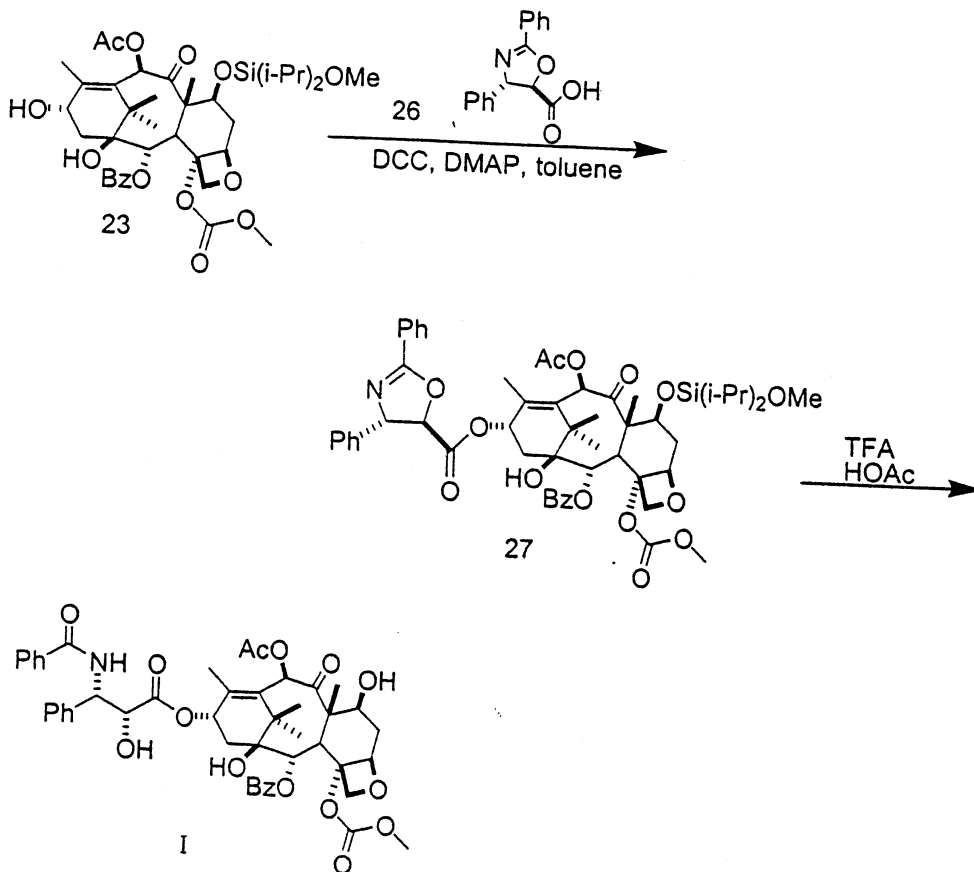
裝

訂

線

五、發明說明 (10)

經由噁唑酸及其轉變成 I 之另一種反應



因為利用 10 - D A B 作為起始化合物較派利泰索本身更便宜，因此使用本發明之新穎的合成方法係為有效的方法。更且，本發明之新穎合成方法的化學性具可修正性，俾便使用經改質的支鏈在 C - 4 碳酸酯系列中調節及合成新穎的抗癌試劑。

本發明可藉相關的操作實例進一步地說明，該實例提供說明本發明之目的，但不被解釋成限制本發明的領域及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

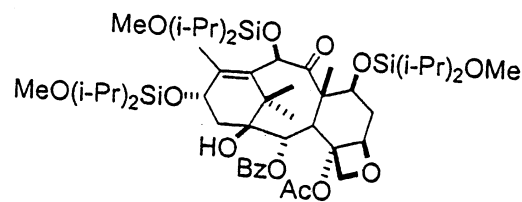
線

五、發明說明 (11)

精神；據了解其它的落在本發明之精神及領域的具體實例，藉由在此所附之申請專利範圍定義。

實例

1) 漿果赤黴素衍生物 1 7 之合成



室溫下，將咪唑（47克，691毫莫耳）加至含10-脫乙酰基漿果赤黴素（16）（47.4克，87毫莫耳）於無水N,N-二甲基甲醯胺（DMF）（500毫升）之溶液中；溶液攪拌10至15分鐘，直到溶液為澄清溶液為止；二異丙基二氯矽烷（58毫升，322毫莫耳）逐滴加至上述反應混合物中；室溫下攪拌該反應混合物16小時；另外量的二異丙基二氯矽烷（6毫升）加至溶液中，並攪拌該反應混合物60分鐘；此時由HPLC指示反應的完成；將甲醇（36毫升）加至混合物中，並攪拌該溶液60分鐘；停止反應，以第三-丁基甲基酮（TBME）（500毫升）與水（200毫升）之混合液稀釋；分離各層，以食鹽水（250毫升）清洗有機層，乾燥（硫酸鈉）及蒸發，獲得衍生物17（91克，產率>100%）之白色無定形化合物，其用於

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

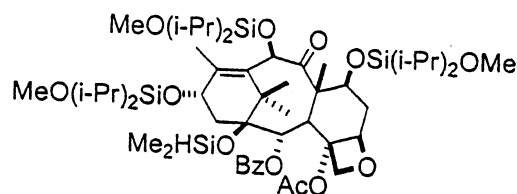
線

五、發明說明 (12)

以下步驟未經進一步地純化處理。

$C_{50}H_{84}O_{13}Si_3$ 之 ESILRMS M+計算值：977，實測值：
977

2) 漿果赤黴素衍生物 18 之合成



0 °C 下，將咪唑 (22 克，320 毫莫耳) 加至含漿果赤黴素衍生物 17 (90 克，92 毫莫耳) 於 DMF (500 毫升) 之溶液中；於 0 °C 下逐滴加入二甲基氯矽烷 (35 毫升，320 毫莫耳) ；此時發現有化合物沉澱；於 0 °C 下攪拌該反應混合物 (漿液) 0.5 小時；過濾該固體，並以冷 DMF (3 × 150 毫升) 清洗；於空氣中乾燥後，固體再次溶解於 TBME (700 毫升) 中，並以此水 (3 × 200 毫升)、食鹽水 (250 毫升) 清洗，及乾燥 (硫酸鈉) ；經由短的二氧化矽濾墊過濾該溶液，真空移除溶劑，獲得衍生物 18 (70 克，產率 77 %) 。

$C_{50}H_{90}O_{13}Si_4$ 之 ESILRMS M+計算值：1035，實測值：
1035

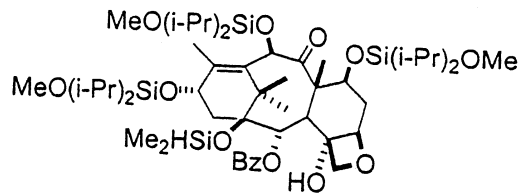
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (13)

3) 漿果赤黴素衍生物 19 之合成

於 -34°C 下，將 Red - A 1 (50 毫升，160 毫莫耳，含雙 (2 - 甲氧基乙氧基) 氫化鋁鈉之甲苯的 65 wt % 溶液) 逐滴加至攪拌的含 18 (66.3 克，64 毫莫耳) 之甲苯 (680 毫升) 的溶液中，時間為 10 分鐘；反應混合物加溫至 -25°C ，並攪拌 1.5 小時；將甲醇 (62 毫升) 逐滴加至該反應混合物中，內部溫度維持於 -20 至 -25°C 間；添加 1 N 氫氧化鈉溶液 (60 毫升) 與食鹽水 (60 毫升) 之後，溶液以 TBME (500 毫升) 稀釋；溶液攪拌 30 分鐘；寅式鹽 (12 克) 加至混合物中，攪拌 10 分鐘，經由寅式鹽 (c e l i t e) 濾墊過濾；分離各層，以水、食鹽水清洗有機層，並乾燥 (硫酸鈉) ；接著，移除溶劑前，溶液通過短的二氧化矽濾墊，獲得白色固體化合物 (62 克，產率 97 %) 。

$\text{C}_{50}\text{H}_{88}\text{O}_{12}\text{Si}_4$ 之 ESILRMS M+ 計算值：993，實測值：993。

4) 漿果赤黴素衍生物 20 之合成

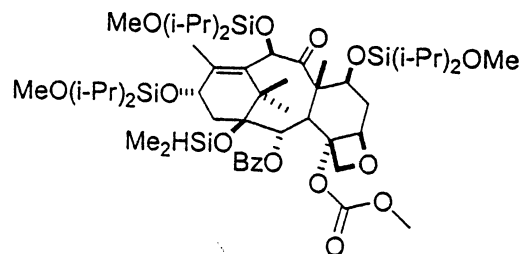
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (14)



於 -60°C 、氬氛下，將 L H M D S (雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰 (125 毫升，125 毫莫耳，於 T H F 之 1 M 溶液) 逐滴加至含 19 (62 克，62 毫莫耳) 之無水四氫呋喃 (T H F) (600 毫升) 的溶液中；添加氯甲酸甲酯 (9 毫升，116 毫莫耳) 之後，溶液攪拌 15 分鐘，溶液內部溫度維持於 -60°C ；反應慢慢加溫至 0°C ，及混合物攪拌 3 小時；於反應完成後，加入飽和的氯化銨 (300 毫升)；以 T B M E (100 毫升) 萃取反應混合物；以飽和的氯化銨 (200 毫升)、水 (200 毫升)、食鹽水 (200 毫升) 清洗有機層，並乾燥 (硫酸鈉) 及蒸發，獲得油狀物 20 (67 克，產率 $> 100\%$)。該粗物質用於下一步驟中未進一步純化。

$\text{C}_{52}\text{H}_{90}\text{O}_{14}\text{Si}_4$ 之 ESILRMS M+ 計算值：1051，實測值：1051。

5) 漿果赤黴素衍生物 21 之合成

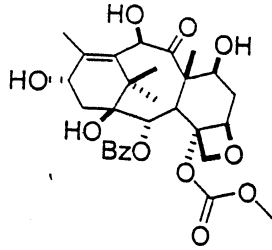
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

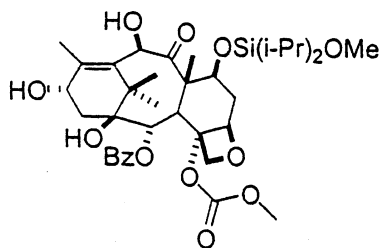
五、發明說明 (15)



室溫下，將三乙胺·氫氟酸複合物（56毫升，344毫莫耳）加至含槲果赤黴素衍生物20（62克，59毫莫耳）之無水THF（260毫升）的溶液中；反應攪拌3小時；以乙酸乙酯（350毫升）稀釋反應混合物，及以水（200毫升）、食鹽水（200毫升）清洗，乾燥（硫酸鈉），蒸發，獲得21（43克，粗產率>100%）；於熱的乙酸乙酯（350毫升）及己烷（50毫升）之混合物中再混合該粗化合物，獲得純21（產率90%）。

$C_{29}H_{36}O_{11}$ 之ESILRMS M^+ 計算值：560，實測值：560。

6) 槲果赤黴素衍生物22之合成

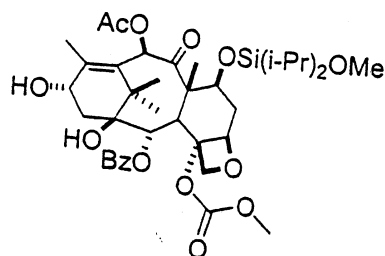


五、發明說明 (16)

於 -65°C 、氬氛下，將二異丙基二氯矽烷 (26.8 毫升) 加至含漿果赤黴素 21 (32 克，57 毫莫耳) 與咪唑 (11.7 克，172 毫莫耳) 之 DMF (220 毫升) 的攪拌溶液中；反應混合物溫度維持於 -60°C ，並攪拌混合物 2 小時；反應完成後 (藉 HPLC 指示)，加入咪唑之甲醇溶液 (11.7 克咪唑溶解於 35 毫升甲醇中)，並於 0°C 下攪拌 30 分鐘；以 TBME (500 毫升) 萃取混合物；以水 (4×150 毫升) 清洗有機層，乾燥 (硫酸鈉) 及蒸發，獲得粗產物 22 (45 克)；將該粗產物進一步溶解於乙腈 (150 毫升) 中，及以己烷 (3×100 毫升) 清洗；除去乙腈，獲得白色固體之純 22 (34 克，產率 84%)。

$\text{C}_{36}\text{H}_{52}\text{O}_{12}\text{Si}$ 之 ESILRMS M+ 計算值：704，實測值：704

7) 漿果赤黴素衍生物 23 之合成



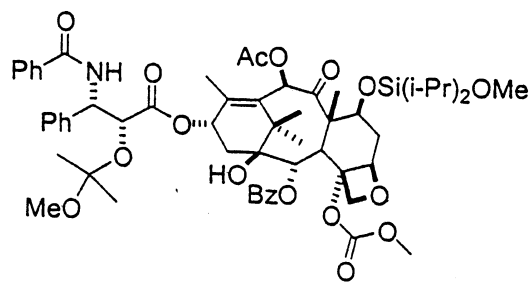
於 -43°C 下，將 LHMDS (61.2 毫升，61.2 毫莫耳) 逐滴加至含漿果赤黴素衍生物 22 (

五、發明說明 (17)

33.2 克，47 毫莫耳) 之 DMF 的溶液中；添加醋酸酐 (5.8 毫升，63 毫莫耳) 之後，反應混合物攪拌 15 分鐘；反應於 -40°C 攪拌 30 分鐘；添加醋酸 (3.6 毫升)，並將冷浴移除；以 TBME (300 毫升) 萃取反應混合物；以水 (3 × 150 毫升)、食鹽水 (150 毫升) 清洗有機層，乾燥 (硫酸鈉) 及蒸發，獲得粗產物；從 THF : 庚烷 (1 : 6) 混合物中結晶以進行該粗產物之純化，40 克量可獲得 21 克之結晶的漿果赤黴素衍生物 23 (產率 60%)。

$\text{C}_{38}\text{H}_{54}\text{O}_{13}\text{Si}$ 之 ESILRMS M^+ 計算值：746，實測值：746

8) 派利泰索衍生物 25 之合成



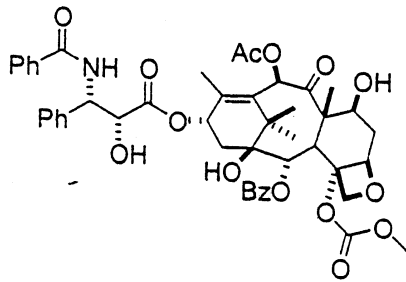
於 -55°C 、氬氛下，將 LHMDs (32 毫升，1 M 之 THF 溶液) 加至含漿果赤黴素衍生物 24 (19 克，25.5 毫莫耳) 之 THF (65 毫升) 的攪拌溶液中；於 -37°C 攪拌溶液 10 分鐘後，將含 β -己內醯 24 (10.4 克，30.6 毫莫耳) 之 THF (25 毫

五、發明說明 (18)

升) 的溶液加至該反應混合物中；反應混合物加溫至 0 °C，並攪拌 60 分鐘；於反應完成後 (藉 H P L C 指示)，加入 20 % 碳酸氫鈉 (54 毫升) 溶液之後，加入 p H 7 磷酸酯緩衝液 (17 毫升)；以乙酸乙酯萃取反應混合物；以水、食鹽水清洗有機層，乾燥 (無水硫酸鎂)，獲得粗偶合產物；從庚烷：I P A (4：6) 混合物中結晶以純化該化合物，獲得 21.8 克之純產物 25 (產率 77 %)。

$C_{57}H_{72}O_{17}Si$ 之 ESILRMS M+ 計算值：1071，實測值：1071。

化合物 (I) 之製備



室溫下，將三氟乙酸之醋酸溶液 (39 毫升，1 毫莫耳溶液，其由溶解 23.4 克三氟乙酸於 120 毫升水與 69 毫升醋酸而製備者) 加至含派利泰索衍生物 25 之醋酸 (69 毫升) 的溶液中，攪拌混合物 17 小時，並以 40 % 醋酸鈉水溶液 (6 當量) 驟冷；添加二氯甲烷 (200 毫升) 與水 (50 毫升) 之後，反應攪拌 20 分鐘

五、發明說明 (19)

；於分離有機層前，攪拌該二相混合物 20 分鐘；以水 (3×100 毫升) 清洗有機層，乾燥 (硫酸鎂) 及蒸發，獲得 6.9 克粗產物，從乙醇 / 庚烷 (1 : 1) 中結晶粗產物，獲得 4.2 克 (產率 76%) 的標題化合物。

$C_{47}H_{51}NO_{15}$ 之 ESILRMS M+ 計算值：869，實測值：
869

$C_{47}H_{51}NO_{15}$ 之元素分析計算值：C，64.89；H，
5.91；N，1.61

實測值：C，64.79；H，5.82；N，
1.54

經由噁唑中間物之另一種偶合製程：派利泰索衍生物
27 之製備

室溫下，將 4 - 二甲胺基吡啶 (3.24 克，26 毫
莫耳)、噁唑酸 26 (5.67 克，21.2 毫莫耳) 及
1,3 - 二環己基碳二醯亞胺 (1,3 -
dicyclohexylcarbodiimide) (DCC) (5.47 克，26 毫莫耳
) ；添加醋酸 (2.1 毫升) 之後，反應混合物 (漿液)
攪拌 3 小時，並另外再攪拌 45 分鐘；混合物以乙酸乙酯
(200 毫升) 稀釋，及以食鹽水、0.1 N 氫氨酸、碳
酸氫鈉清洗，乾燥 (硫酸鎂)，蒸發，獲得粗產物 27；
從 25% 異丙醇水溶液中進行結晶，1.8 克量獲得 15.
8 克純產物 (產率 86%)

$C_{54}H_{65}NO_{15}$ 之 ESILRMS M+ 計算值：996，實測值：
996

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (20)

27 轉變成化合物 I :

室溫下，將三氟乙酸之醋酸溶液（7.2 毫升三氟乙酸於 29 毫升醋酸）及水（28 毫升）加至噁唑化合物 27（14.4 克，14.4 毫莫耳）之醋酸（123 毫升）溶液中；添加醋酸鈉（8.3 克）與水（30 毫升）之後，反應混合物攪拌 18 小時；於添加二氯甲烷（140 毫升）與水（95 毫升）前，溶液攪拌 5 分鐘；分離有機層，以水（150 毫升）清洗並移至燒瓶中；維持反應之內部溫度於 20 - 25 °C，添加三乙胺（25 毫升）於該攪拌的溶液中；反應混合物攪拌 45 分鐘；加入硫酸（21 毫升）與水（209 毫升），分離有機層，以水、食鹽水清洗，乾燥（硫酸鎂），蒸發，獲得 12.2 克標題化合物（產率 97%）。純化係以先前述及之結晶方法進行。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 製備派利泰索 (paclitaxel) C-4 碳酸甲酯類似物之方法)

本發明有關一種用以合成 C-4 碳酸甲酯派利泰索 (paclitaxel) 類似物之方法，係由 10-脫乙酰基漿果赤黴素 III 藉使用 Red-Al 在 10-脫乙酰基漿果赤黴素的 C-4 位置上選擇性地還原乙酸酯而製得者。

英文發明摘要 (發明之名稱：)

**PROCESS FOR THE PREPARATION OF A
PACLITAXEL C-4 METHYL CARBONATE ANALOG**

Abstract

A process for the synthesis of a C-4 methyl carbonate paclitaxel analog from 10-deacetylbaccatin III by the selective reduction of the acetate at the C-4 position of 10-deacetylbaccatin using Red-Al.

六、申請專利範圍

附件 2:



修正
補充
本 95 年 8 月 10 日
第 89115879 號專利申請案
中文申請專利範圍替換本

民國 95 年 8 月 10 日修正

1. 一種由 10-脫乙酰基漿果赤黴素合成派利泰索 (paclitaxel) C-4 碳酸甲酯類似物之方法，其包含步驟：

(a) 由在其中 C-1、7、10 及 13 位置上之羥基已經保護之 10-脫乙酰基漿果赤黴素，藉由使用還原劑還原性移除 C-4 乙酸酯及隨後將碳酸甲酯加至 C-4 羥基，以製備 10-脫乙酰基漿果赤黴素的 C-4 碳酸甲酯類似物；

(b) 以二烷基二烷氧基矽烷保護基選擇性保護 C-7 羥基；

(c) 乙酰基化 C-10 羥基；

(d) 將派利索泰支鏈偶合至 C-13 羥基；及

(e) 脫保護上述在 C-7 的矽烷基醚保護基。

2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中步驟 (a) 包含步驟：

(i) 以二烷基二烷氧基矽烷保護基保護 10-脫乙酰基漿果赤黴素的 C-1、C-7、C-10 及 C-13 羥基；

(ii) 以二甲基矽烷基醚形式，以二烷基氨基矽烷基保護基保護 C-1 羥基；

(iii) 以所指還原劑化學選擇性還原該 C-4 乙酸酯基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

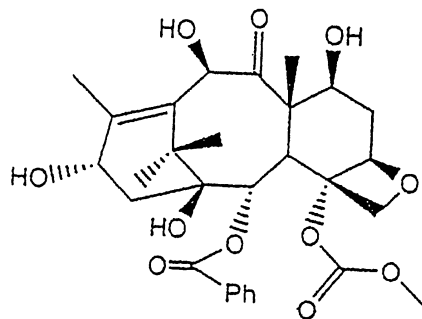
訂

六、申請專利範圍

;

(iv) 將碳酸甲酯加至 C - 4 羥基 ; 及

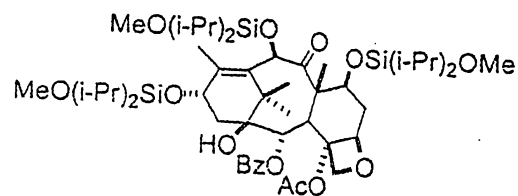
(v) 脫保護 C - 1、C - 7、C - 10 及 C - 13 之經保護的羥基，形成如下式之 C - 4 碳酸甲酯 - 10 - 脫乙酰基漿果赤黴素：



3. 如申請專利範圍第 2 項之方法，其中該還原劑為 R e d - A 1。

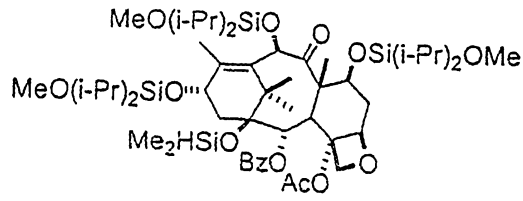
4. 如申請專利範圍第 3 項之方法，其中該二烷基二氯矽烷保護基為二異丙基二氯矽烷基。

5. 一種如構造式之化合物，

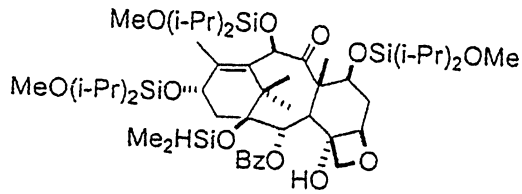


6. 一種如構造式之化合物，

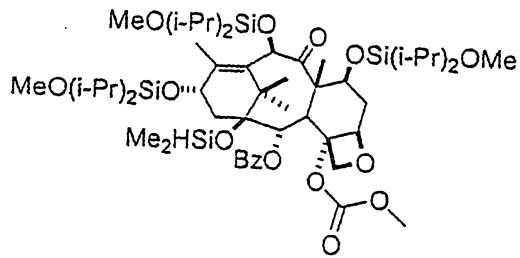
六、申請專利範圍



7 . 一種如構造式之化合物，



8 . 一種如構造式之化合物，



9 . 一種如構造式之化合物，

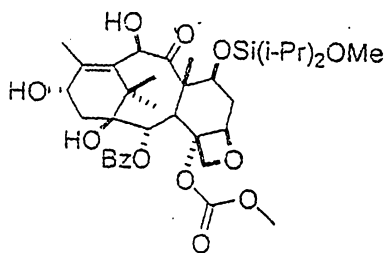
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

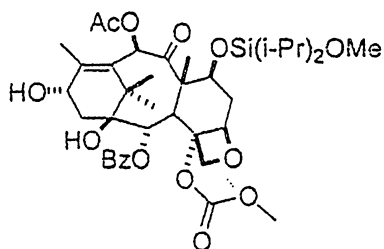
訂

線

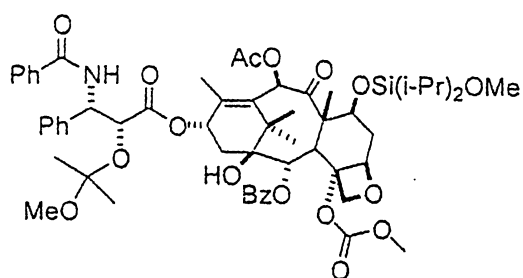
六、申請專利範圍



1 0 . 一種如構造式之化合物，



1 1 . 一種如構造式的化合物，



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂