

卡巴他赛关键中间体7 β ,10 β -二甲氧基-10-脱乙酰巴卡汀Ⅲ的合成新方法

夏彪*, 邵波, 杨巧宾, 李勤耕*(重庆医科大学, 重庆 400016)

中图分类号 R979.1;R914.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)01-0047-02

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.01.16

摘要 目的:以新方法合成抗癌药卡巴他赛关键中间体7 β ,10 β -二甲氧基-10-脱乙酰巴卡汀Ⅲ。方法:以10-脱乙酰巴卡汀Ⅲ为原料,选择性在7位、10位羟基引入保护基后,在13位羟基引入不同保护基,然后选择性脱去7位、10位羟基上的保护基,接着在7位、10位羟基上甲基化,后脱去13位保护基,从而得到7 β ,10 β -二甲氧基-10-脱乙酰巴卡汀Ⅲ;经¹H-NMR对目标化合物进行验证。结果:经过5步反应合成了7 β ,10 β -二甲氧基-10-脱乙酰巴卡汀Ⅲ,纯度为95%,收率为97%,经验证确定为目标化合物。结论:该合成方法条件温和、操作方便、收率较高,适合大规模生产。

关键词 卡巴他赛;中间体;合成;甲基化

New Synthesis Method of 7 β , 10 β -Dimethoxy-10-deacetybaccatin III as Key Intermediate of Cabazitaxel

XIA Biao, SHAO Bo, YANG Qiao-bin, LI Qin-geng (Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To synthesize key intermediate of cabazitaxel, i.e. 7 β , 10 β -dimethoxy-10-deacetybaccatin III with a new method. METHODS: At first, the C(7) and C(10) hydroxy of 10-deacetybaccatin III was selectively protected; and then, the C(13) hydroxyl was protected by an another reagent. After the deprotection of C(7) and C(10) hydroxyl, the methylation was carried on C(7) and C(10). 7 β , 10 β -dimethoxy-10-deacetybaccatin III was obtained after the deprotection of C(13) hydroxyl, which was characterized by ¹H-NMR. RESULTS: 7 β , 10 β -dimethoxy-10-deacetybaccatin III was synthesized successfully with 5 steps of reactions, with purity of 95% and yield of 97%. CONCLUSION: The method will benefit from the good yield, mild conditions and convenient operations, which is suitable for industrial production.

KEY WORDS Cabazitaxel; Intermediate; Synthesis; Methylation

前列腺癌是一种常见的男性泌尿生殖系统恶性肿瘤之一,欧美地区发病率很高,据统计,其占男性恶性肿瘤的第2位^[1-2]。在我国,前列腺癌发病率远比欧美低,但随着人们生活方式的改变、人口老年化、前列腺特异抗原(PSA)筛查的普及,发病率在逐年升高^[3]。卡巴他赛(Cabazitaxel)为赛诺菲-安万特公司开发的一个新的紫杉烷类抗癌药物,于2010年6月经美国FDA批准上市,用于治疗前列腺癌。卡巴他赛是一种微管抑制剂,其通过与微管蛋白结合,促进微管双聚体装配成微管,同时通过防止去多聚化过程抑制其分解,从而具有稳定微管、抑制有丝分裂期和分裂间期肿瘤细胞的功能,可致癌细胞死亡,发挥抗肿瘤的治疗作用。有研究^[2-4]报道,卡巴他赛不仅对多西他赛敏感的肿瘤株有活性,对多西他赛不敏感的肿瘤也有活性,因此其应用前景较好。

卡巴他赛结构式见图1。

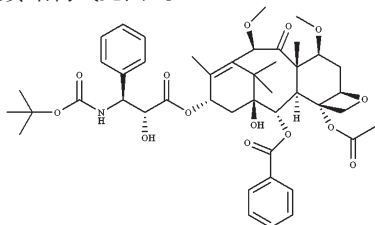


图1 卡巴他赛结构式

Fig 1 Structure of cabazitaxel

* 硕士研究生。研究方向:药物合成。E-mail: 19870627jitaixia@sina.cn

通信作者:教授,博士研究生导师。研究方向:新药合成、药物化学。E-mail: liqingeng@vip.163.com

1 文献调研

卡巴他赛的关键中间体7 β ,10 β -二甲氧基-10-脱乙酰巴卡汀Ⅲ(7 β ,10 β -二甲氧基-10-DABⅢ)的合成经文献调研主要有2种合成方法。Didier E等^[5]报道,以10-脱乙酰巴卡汀Ⅲ(10-DABⅢ)为原料,在7位、10位羟基上甲基化,得目标化合物。该法虽简单,但是副反应多(有7位、10位、13位羟基单甲基化的产物,也有混合甲基化的产物)、收率低(6.7%)。Bouchard H等^[6]报道,以10-DABⅢ为原料,在7位、13位羟基引入保护基,然后在10位羟基甲基化,而后脱去7位、13位羟基上的保护基,再在7位羟基甲基化,最后再脱去13位上的保护基。该法采用的是二步甲基化的方法,操作较复杂,且收率较低(19.9%),每步皆采用柱层析分离,不适合大规模生产。

2 合成新思路

鉴于文献调研,笔者提出了7 β ,10 β -二甲氧基-10-DABⅢ合成的新方法,即以10-DABⅢ为原料,先在7位、10位羟基引入苄氧甲酰基(CBZ)保护基,而后在13位引入三甲基硅基(TMS)保护基,再选择性脱去保护基CBZ,然后进行7位、10位羟基甲基化,最后脱去保护基,最终得到目标化合物。7 β ,10 β -二甲氧基-10-DABⅢ的合成路线见图2。

3 材料

JT302N型电子天平(上海精天电子仪器有限公司);1200 series型高效液相色谱仪(美国Agilent公司);Avance 500型核磁共振仪(瑞士Bruker公司)。

10-DABⅢ(西安昊轩生物科技有限公司,批号:HX100129,纯度:>98%,单一杂质:<0.5%);其余试剂或催化剂皆为分析纯。

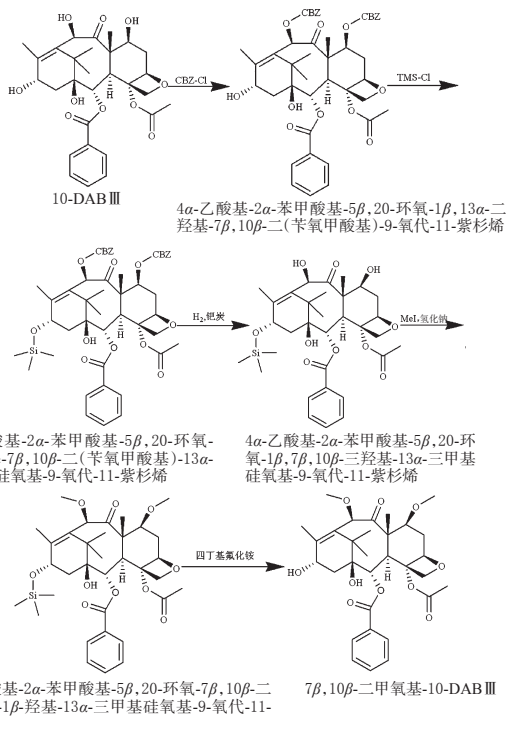


图2 7 β , 10 β -二甲氧基-10-DAB III的合成路线

Fig 2 Synthesis route of 7 β , 10 β -Dimethoxy-10-DAB III

4 目标化合物的合成与结构分析

4.1 4 α -乙酰基-2 α -苯甲酸基-5 β , 20-环氧-1 β , 13 α -二羟基-7 β , 10 β -二(苄氧甲酰基)-9-氧代-11-紫杉烯

将10-DAB III 50 g (91.9 mmol)、4-吡咯基吡啶(4-PPY) 32.6 g (221 mmol)、四氢呋喃500 ml置于圆底烧瓶中,搅拌中滴加氯甲酸苄酯(CBZ-Cl)37.5 g (221 mmol),滴加完毕后加热至回流,12 h后,经高效液相色谱(HPLC)法检测已转化完全,减压蒸馏除去四氢呋喃,剩余物以二氯甲烷500 ml稀释,稀盐酸(0.001 mol/L, pH=3)500 ml洗涤2次,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压蒸馏,得白色固体70.6 g(纯度95%,收率90%)。

4.2 4 α -乙酰基-2 α -苯甲酸基-5 β , 20-环氧-1 β -羟基-7 β , 10 β -二(苄氧甲酰基)-13 α -三甲基硅氧基-9-氧代-11-紫杉烯

取“4.1”项下所得产物20 g (24.6 mmol)、4-(*N,N*-二甲基)胺基吡啶(DMAP)3.1 g (24.6 mmol)、*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)200 ml置于圆底烧瓶中,冰浴,搅拌途中缓慢滴加三甲基硅烷(TMS-Cl)2.67 g (24.6 mmol),滴加完毕后,任其升至室温,搅拌3 h,将反应液以二氯甲烷200 ml稀释,滴加冰的饱和氯化铵溶液400 ml,分液,有机层以水200 ml洗涤5次,最后有机层以饱和氯化钠水溶液200 ml洗涤、无水硫酸镁干燥、过滤,减压蒸馏除去溶剂,得白色固体21.7 g(纯度98%,收率99%)。

4.3 4 α -乙酰基-2 α -苯甲酸基-5 β , 20-环氧-1 β , 7 β , 10 β -三羟基-13 α -三甲基硅氧基-9-氧代-11-紫杉烯

取“4.2”项下所得产物20 g (22.7 mmol)、10%钯碳2 g、四氢呋喃200 ml置于圆底烧瓶中,以氢气置换3次,常压氢解12 h,过滤,减压蒸馏除去溶剂,得白色固体17 g(纯度98%,收率99%)。

4.4 4 α -乙酰基-2 α -苯甲酸基-5 β , 20-环氧-7 β , 10 β -二甲氧基-1 β -羟基-13 α -三甲基硅氧基-9-氧代-11-紫杉烯

氩气保护下,取“4.3”项下所得产物5 g (8.1 mmol)、碘甲

烷1 ml、DMF 50 ml置于圆底烧瓶中,冰浴,分批加入60%氢化钠1.2 g,5.5 h后,将反应液倾倒入饱和氯化铵溶液200 ml中,加入二氯甲烷200 ml,分液,有机相以水50 ml洗涤5次,而后以饱和氯化钠溶液50 ml洗涤,无水硫酸镁干燥,过滤,减压蒸馏掉溶剂,得淡黄色固体3.6 g。该固体经柱层析纯化得3 g固体,纯度96%,收率60%。

4.5 7 β , 10 β -二甲氧基-10-DAB III

氩气保护下,取“4.4”项下所得产物2.5 g (3.9 mmol)、四氢呋喃30 ml置于圆底烧瓶中,冰浴,缓慢滴加四丁基氟化铵(1 mol/L)3.9 ml,2 h后,加入饱和氯化铵溶液10 ml后,加入二氯甲烷30 ml,分液,有机层以水30 ml洗涤3次,再以饱和氯化钠溶液30 ml洗涤,无水硫酸镁干燥,过滤,得目标化合物2.27 g(浅黄色固体,纯度95%,收率97%)。

4.6 目标化合物的结构分析

将“4.5”合成的7 β , 10 β -二甲氧基-10-DAB III进行分析,得到以下数据:核磁共振谱¹H-NMR[500 Hz, 氘代氯仿与数滴氘代二甲亚砜(DMSO)] δ : 8.02(d, J=7, 2H); 7.52(t, J=7, 1H); 7.39(t, J=7, 2H); 5.50(d, J=8, 1H); 4.96(d, J=9.0, 1H); 4.81(s, 1H); 4.76(t, J=9, 1H); 4.22(d, J=8, 1H); 4.10(d, J=8, 1H); 3.89(dd, J=10, 6.5, 1H); 3.84(d, J=8, 1H); 3.41(s, 3H); 3.25(s, 3H); 2.63(m, 1H), 2.25(s, 3H); 2.18(dd, J=12, 8, 2H); 2.04(s, 3H); 1.70(m, 1H); 1.65(s, 3H); 1.09(s, 3H); 1.01(s, 3H)。与文献^[7]相似,由此可知所得产物为7 β , 10 β -二甲氧基-10-DAB III。

5 分析与讨论

根据文献^[5-6], Bouchard H法和Didier E法皆须通过柱层析分离提纯,特别是后者,每步皆须柱层析纯化,不仅难以操作、难以工业化,而且大幅增加了成本。本文合成方法采取一步甲基化,也不用柱层析,减少了纯化步骤,降低了纯化的要求和成本,提高了收率。

针对文献调研中合成方法的缺点,根据卡巴他赛的结构分析,7位、10位羟基活性较13位羟基活性高,本文采取保护13位羟基,再在7位、10位进行甲基化的方法,操作方便,条件温和,副反应少,收率较高,适合大工业生产,是较好的一条工艺路线,适合大工业生产。

参考文献

- [1] 孙颖浩. 前列腺癌诊治进展[J]. 上海医学, 2011, 34(7): 487.
- [2] 王志宏, 钟旭丽. 抗前列腺癌新药卡巴他赛的药理与临床评价[J]. 中国新药杂志, 2011, 20(9): 763.
- [3] 李国, 杜小莉. 治疗晚期前列腺癌新药: cabazitaxel[J]. 中国药学杂志, 2011, 46(22): 1 773.
- [4] FDA. Label approved on 6/17/2010 for JEVTANA, NDA no. 201023[EB/OL]. [2012-03-27]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/2010231bl.pdf. 2010.
- [5] Didier E, Oddon G, Pauze D, et al. Process for preparing derivatives of the taxoid family: US, 5962705[P]. 1999-10-05.
- [6] Bouchard H, Bourzat JD, Commeron A. Methods of treating cell lines expressing multidrug resistance P-glycoprotein: US, 6372780[P]. 2002-04-06.
- [7] 伯查德 H, 伯尔萨特 JD, 科莫康 A, 等. 新型紫杉化合物、其制备方法及其药物组合物: 中国, 1179776[P]. 1997-05-21.

(收稿日期: 2012-03-27 修回日期: 2012-04-26)