

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2003 -330

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **06.08.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **07.08.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/633753**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.05.2003**
(Věstník č. 5/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/EP01/09068**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/012220**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 309/30

C 07 C 271/22

(71) Přihlašovatel:

NOVARTIS AG, Basel, CH;

(72) Původce:

Kinder Frederick Ray, Morristown, NJ, US;

(74) Zástupce:

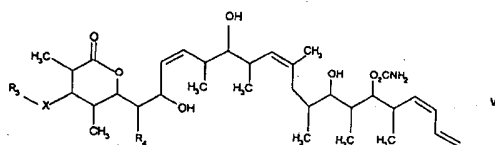
Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsob přípravy discodermolidu a jeho analog a
meziprodukty pro tento způsob**

(57) Anotace:

Praktičtější způsoby přípravy discodermolidu obecného
vzorce V a strukturně příbuzných analog, meziprodukty pro
tento způsob a nové sloučeniny tímto způsobem připravené.



03.02.03

PV 2003-330

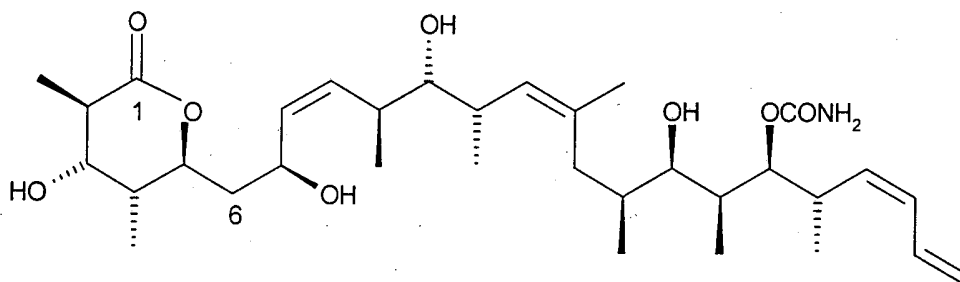
181217/KB

Způsob přípravy discodermolidu a jeho analog a meziprodukty pro tento způsob

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká způsobu přípravy discodermolidu a jeho analog, nových sloučenin používaných při tomto způsobu a nových sloučenin tímto způsobem připravených.

Dosavadní stav techniky



(+)-discodermolid

(+)-Discodermolid je nový polyketidový přírodní produkt, který byl izolován z extraktů mořské houby *Discodermolide dissoluta* výzkumnými pracovníky Harbor Branch Oceanographic Institution (HBOI) (Gunasekera S. P., Gunasekera M., Longley R. E., Schulte G. K., Discodermolide: a new bioactive polyhydroxylated lactone from the marine sponge *Discodermia dissoluta*. [publikované erratum se objevilo v J. Org. Chem. 1991; 56: 1346]. J. Org. Chem. 1990; 55: 4912-15.). Discodermolid nemá zřejmou strukturní podobnost s paclitaxelem, a přesto se s paclitaxelem (účinná látka v léčivu Taxol) podílí na schopnosti stabilizovat mikrotubuly. Při analýzách založených na mechanismu je discodermolid účinnější než paclitaxel. Ve skutečnosti je discodermolid ze skupiny sloučenin, o kterých je známo, že vyvolávají polymeraci purifikovaného tubulinu, nejsilnější. Mikrotubuly, důležitá

složka buněk, však nejsou prostými rovnovážnými polymery tubulinu. Existují jako regulované dynamické skupiny heterodimerů α a β tubulinu poháněné GTP. Ačkoliv je dynamika u buněk v interfázi relativně nízká, po začátku mitózy se rychlost prodlužování a zkracování zvyšuje 20 až 100-násobně - průměrný mikrotubulus otočí polovinu tubulinových podjednotek každých deset sekund. Tato změna rychlosti umožňuje demontáž cytoskeletální mikrotubulové sítě a sestavení mikrotubulů do podoby bipolárního vřeténka. Vřeténko se spojí s chromozómy a oddaluje je. Odpovědí na úplnou supresi dynamiky mikrotubulů v buňkách je smrt. Mitotické buňky jsou však citlivější a zdá se, že toleranční práh je specifický dle typu buněk. Molekuly podobné paclitaxelu, které se váží s vysokou afinitou na mikrotubuly, narušují dynamiku procesu u nádorových buněk s letálními následky, i když je poměr navázaného léčiva na tubulin nízký. Discodermolid se váže na tubulin kompetitivně s paclitaxelem. Protože je prokázáno, že je paclitaxel použitelný při léčení některých karcinomů, mohou být další sloučeniny ze stejné skupiny (dle mechanismu) užitečné proti hyperproliferativním onemocněním.

Dalšímu vývoji discodermolidu nebo strukturně příbuzných analog brání nedostatek spolehlivých přírodních zdrojů sloučeniny či uskutečnitelných způsobů syntézy. Přirozeně se vyskytující discodermolid je vzácný a pěstování organismů ho prodávajících představuje logistický problém. Proto existuje stále rostoucí potřeba lepších způsobů syntézy, které by umožňovaly přípravu komerčně přijatelných množství discodermolidu a strukturně příbuzných analog.

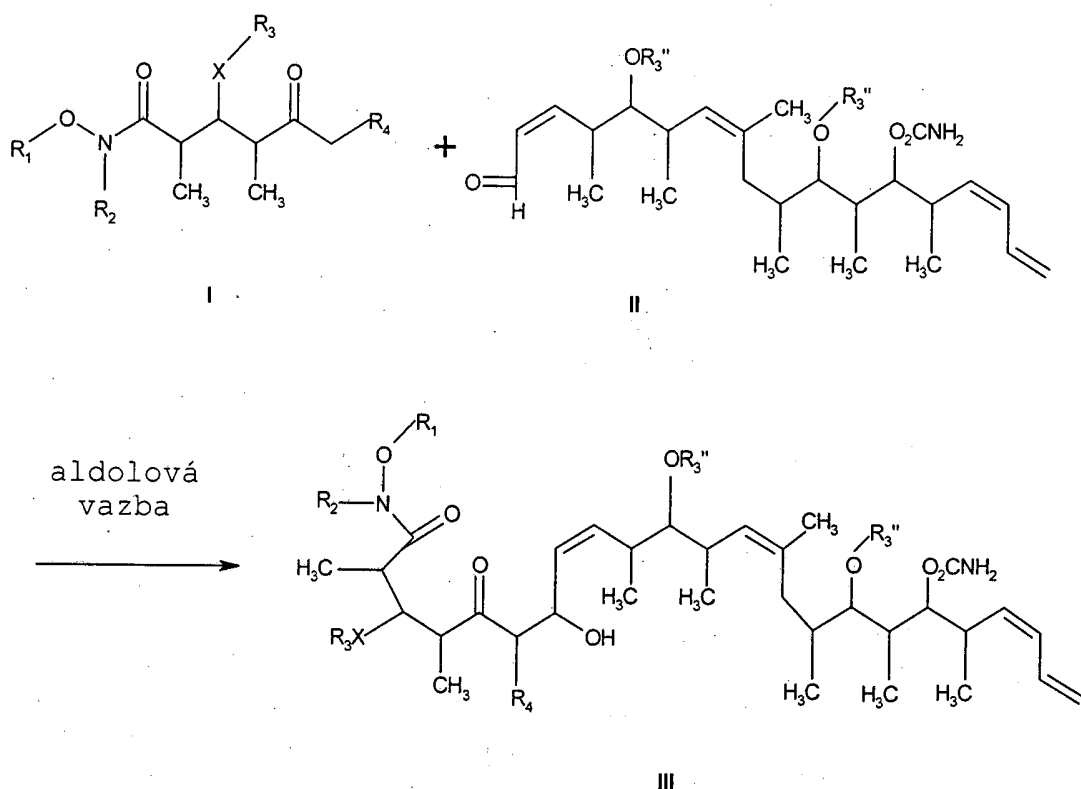
Podstata vynálezu

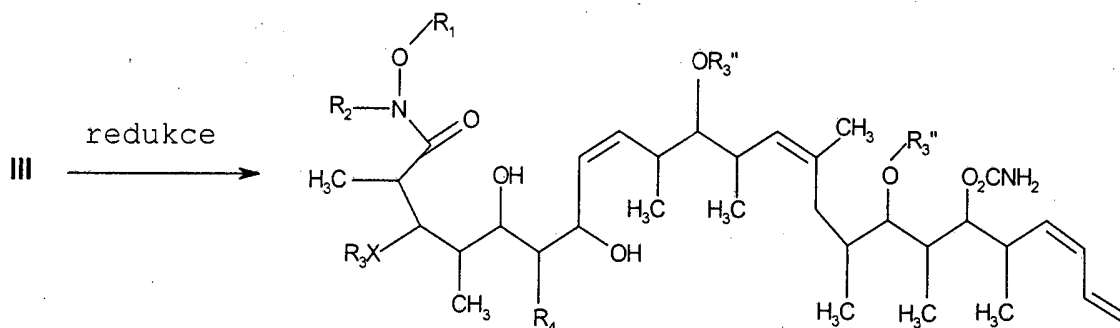
Předkládaný vynález se týká praktičtějšího způsobu syntézy discodermolidu a jeho analog. Podle jiného provedení se předkládaný vynález týká nových sloučenin použitelných při přípravě discodermolidu a jeho analog. Podle dalšího provedení

se předkládaný vynález týká nových sloučenin, které se připraví způsobem podle předkládaného vynálezu.

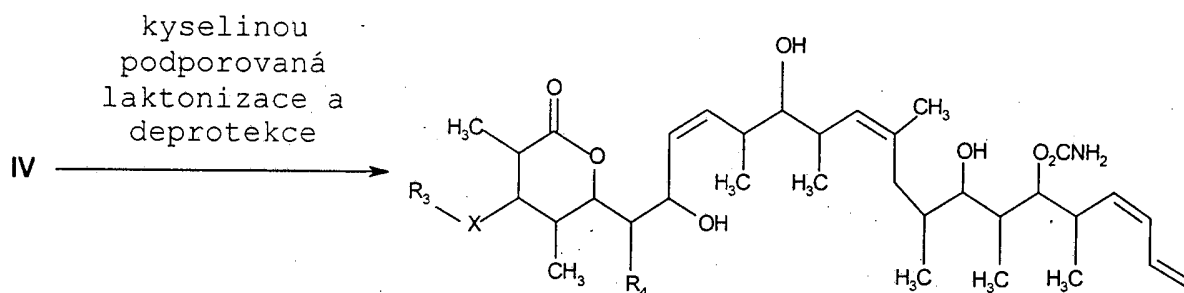
Podstatou předkládaného vynálezu je odhalení praktičtějšího způsobu syntézy discodermolidu a jeho analog. Bylo zejména zjištěno, že lze discodermolid a jeho analoga připravit pomocí třístupňové reakce, jak je popsáno následovně:

Stupeň 1



Stupeň 2

IV

Stupeň 3

V

kde

- R_1 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, benzylovou skupinu nebo chránící skupinu hydroxylové skupiny labilní v kyselém prostředí;
- R_2 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů nebo benzylovou skupinu;
- R_3 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, benzylovou skupinu, C(O)-alkylovou skupinu obsahující 1 až 12 uhlíkových atomů v alkylové části, C(O)-fenylovou skupinu, C(O)O-alkylovou skupinu

obsahující 1 až 12 uhlíkových atomů v alkylové části, C(O)O-fenylovou skupinu, C(O)NH-alkylovou skupinu obsahující 1 až 12 uhlíkových atomů v alkylové části, C(O)NH-fenylovou skupinu nebo chránicí skupinu hydroxylové skupiny labilní kyselém prostředí;

R₃" znamená chránicí skupinu hydroxylové skupiny labilní v kyselém prostředí;

R₄ znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu; a

X znamená skupinu O, NH, NCH₃, S nebo CH₂,

s tou výhradou, že, pokud ve sloučenině obecného vzorce I znamená X skupinu O a R₃ je chránicí skupina hydroxylové skupiny labilní v kyselém prostředí, znamená skupina "-X-R₃" ve sloučenině obecného vzorce V skupinu -OH.

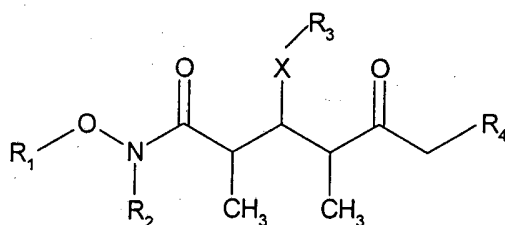
Pokud jde o jednotlivé stupně, zahrnuje stupeň 1 spojení ketonové sloučeniny obecného vzorce I s aldehydovou sloučeninou obecného vzorce II pomocí aldolové reakce za vzniku β-hydroxyketonové sloučeniny obecného vzorce III. Reakce se obvykle provádí pomocí 1 až 20, výhodně mezi 5 a 15, ekvivalentů ketonové sloučeniny obecného vzorce I, v poměru k aldehydové sloučenině obecného vzorce II. Reakce probíhá za přítomnosti: 1) dialkylbor-halogenidu či triflátu, výhodně chirálního bor-chloridu či triflátu, výhodněji β-chlordiisopinocampfenylboranu; 2) báze, výhodně aminu, výhodněji triethylaminu; a 3) polárního organického rozpouštědla, výhodně etheru, výhodněji diethyletheru, při teplotě mezi -100° C a 20° C, výhodně mezi -78° C a -20° C, po dobu mezi 2 a 72 hodinami, výhodně po dobu 16 hodin.

Stupeň 2 se týká redukce β-hydroxyketonové sloučeniny obecného vzorce III a, zejména, ketonové skupiny společně těmito sloučeninám, za vzniku 1,3-diolové sloučeniny obecného

vzorke IV. Redukce se provádí v přítomnosti: 1) keton-redukujícího činidla, výhodně borohydridu, jako je tetramethylammonium-triacetoxymorohydrid; 2) polárního organického rozpouštědla, výhodně acetonitrilu; a 3) protického rozpouštědla, výhodně karboxylové kyseliny, jako je kyselina octová, při teplotě mezi -78°C a 20°C , výhodně mezi -40°C a -10°C , po dobu pohybující se mezi 2 a 72 hodinami, výhodně po dobu 16 hodin.

Pokud jde o stupeň 3, ten zahrnuje laktonizaci a deprotektci chránících skupin hydroxylových skupin labilních v kyselém prostředí sloučeniny obecného vzorce IV za vzniku sloučeniny obecného vzorce V. Laktonizační a deprotektční reakce se provádí v přítomnosti: 1) protické kyseliny, výhodně vodného roztoku protické kyseliny, výhodně vodného roztoku hydrogen-halogenidu, jako je vodný hydrogenchlorid; a 2) polárního organického rozpouštědla, výhodně směsi polárních organických rozpouštědel, výhodněji směsi alifatického alkoholu a etheru, jako je methanol a tetrahydrofuran, při teplotě mezi -20°C a 40°C , výhodně mezi 20°C a 25°C , po dobu pohybující se mezi 8 hodinami a 7 dny, výhodně mezi 16 a 72 hodinami, výhodněji mezi 24 a 48 hodinami.

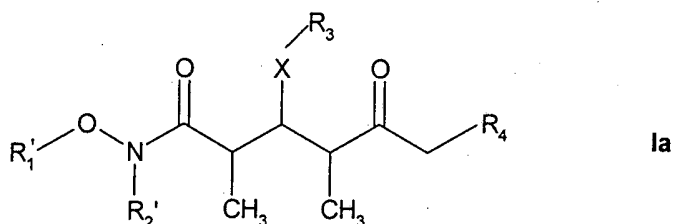
Podle jiného provedení se předkládaný vynález týká nových ketonových sloučenin obecného vzorce I



ve kterém

- R₁ znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, benzylovou skupinu nebo chránicí skupinu hydroxylové skupiny labilní v kyselém prostředí;
- R₂ znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů nebo benzylovou skupinu;
- R₃ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, benzylovou skupinu, C(O)-alkylovou skupinu obsahující 1 až 12 uhlíkových atomů v alkylové části, C(O)-fenylovou skupinu, C(O)O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 12 uhlíkových atomů v alkylové části, C(O)O-fenylovou skupinu, C(O)NH-alkylovou skupinu obsahující 1 až 12 uhlíkových atomů v alkylové části, C(O)NH-fenylovou skupinu nebo chránicí skupinu hydroxylové skupiny labilní kyselém prostředí;
- R₄ znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu; a
- X znamená skupinu O, NH, NCH₃, S nebo CH₂.

Výhodnými sloučeninami jsou sloučeniny obecného vzorce Ia



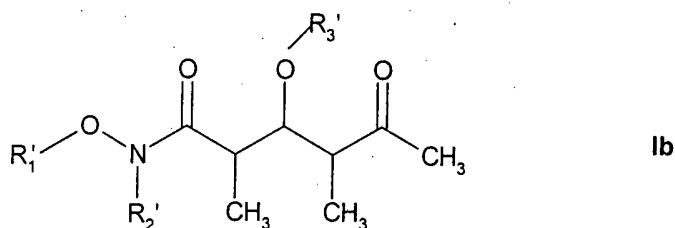
ve kterém

každý ze symbolů R₁' a R₂' znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů;

X znamená skupinu O nebo CH₂; a

R_3 a R_4 mají významy definované výše.

Výhodnějšími sloučeninami jsou sloučeniny obecného vzorce Ib

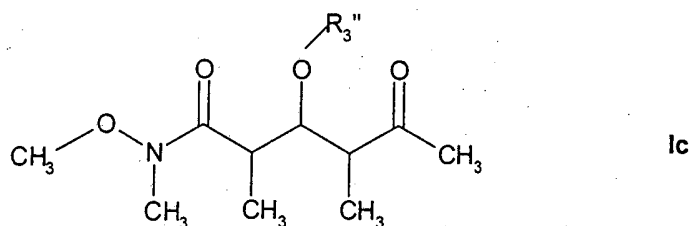


ve kterém

R_3' znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, $C(O)$ -alkylovou skupinu obsahující 1 až 12 uhlíkových atomů v alkylové části, benzylovou skupinu, $C(O)O$ -alkylovou skupinu obsahující 1 až 12 uhlíkových atomů v alkylové části nebo chránicí skupinu hydroxylové skupiny labilní v kyselém prostředí; a

symboly R_1' a R_2' nabývají významů definovaných výše.

Ještě výhodnějšími sloučeninami jsou sloučeniny obecného vzorce Ic



ve kterém

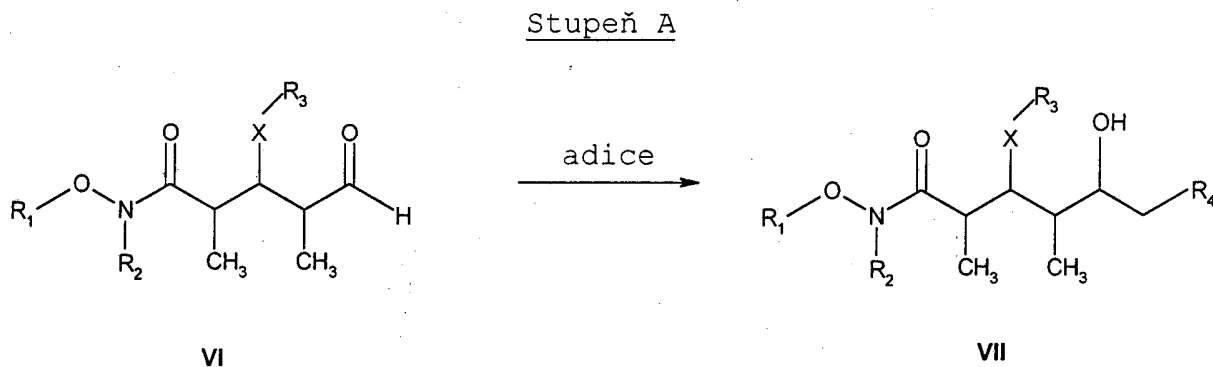
R_3'' znamená chránicí skupinu hydroxylové skupiny labilní v kyselém prostředí.

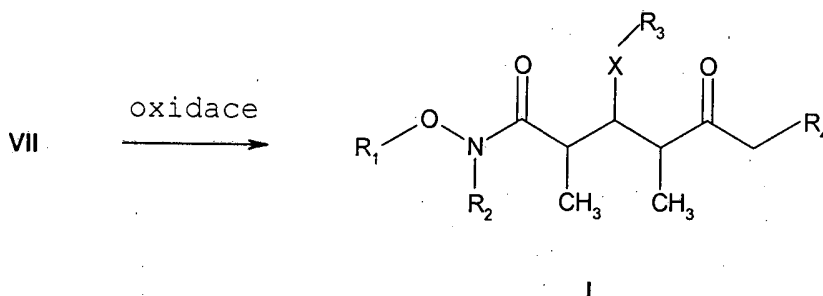
Ve výše uvedených definicích znamená termín "alkylová skupina obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů", jak je zde

použit, skupinu s přímým či rozvětveným řetězcem tvořenou pouze atomy uhlíku a vodíku, obsahující od 1 do 6 uhlíkových atomů, zatímco termín "alkylová skupina obsahující 1 až 12 uhlíkových atomů", jak je zde použit, označuje skupinu s přímým či rozvětveným řetězcem tvořenou pouze atomy uhlíku a vodíku, obsahující od 1 do 12 uhlíkových atomů. Mezi příklady "alkylových skupin" patří methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, butylová skupina, pentylová skupina, 3-methylpentylová skupina, atd.

Termín "chránící skupina(y) hydroxylové skupiny labilní v kyselém prostředí", jak je zde použit označuje jakoukoliv skupinu vázající se na atom kyslíku, kterou lze odstranit vystavením působení kyseliny. Mnohé příklady těchto skupin jsou odborníkovi v oboru známe a lze je nalézt v Greene a Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2. vydání, John Wiley & Sons, New York, 1991. Mezi konkrétní příklady patří, bez jakéhokoli omezení, *tert*-butyldimethylsilylová skupina, triethylsilylová skupina, *tert*-butyldifenylsilylová skupina, triisopropylsilylová skupina, methoxymethylová skupina a tetrahydropyranylová skupina.

Podle dalšího provedení se předkládaný vynález týká způsobu přípravy nových sloučenin obecného vzorce I. Sloučeniny obecného vzorce I lze zejména připravit způsobem znázorněným níže:



Stupeň B

kde symboly R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a X nabývají významů uvedených výše.

Pokud jde o jednotlivé stupně, zahrnuje stupeň A adici methylové či ethylové skupiny k aldehydové sloučenině obecného vzorce VI za vzniku alkoholové sloučeniny obecného vzorce VII. Adice se provádí v přítomnosti: 1) organokovového činidla, výhodně alkyllithium- či alkylmagnesiumhalogenidu, jako je methylmagnesiumbromid; a 2) polárního organického rozpouštědla, výhodně etheru, jako je diethylether, při teplotě pohybující se mezi -78°C a 40°C , výhodně při -78°C a 0°C , výhodněji přibližně při -40°C , po dobu pohybující se mezi 5 minutami a 24 hodinami, výhodně mezi 30 minutami a 2 hodinami, výhodněji přibližně po dobu 1 hodiny.

Stupeň B zahrnuje oxidaci alkoholové sloučeniny obecného vzorce VII za vzniku požadované ketonové sloučeniny obecného vzorce I. Oxidace se provádí v přítomnosti: 1) oxidačního činidla, výhodně směs dimethylsulfoxidu a aktivčního činidla, výhodněji směs dimethylsulfoxidu a komplexu oxidu sírového s pyridinem; 2) báze, výhodně organické báze, výhodněji trialkylaminu, jako je triethylamin; a 3) polárního organického rozpouštědla, výhodně chlorovaného uhlovodíku, jako je dichlormethan. Oxidaci je vhodné provádět při teplotě pohybující se mezi -78°C a 40°C , výhodně mezi 5°C a 20°C , po dobu pohybující se mezi 5 minutami a 24 hodinami, výhodně mezi 1 hodinou a 12 hodinami, výhodněji mezi 4 a 6 hodinami.

Aldehydové sloučeniny obecného vzorce II a VI jsou buď známé nebo je lze připravit analogicky k procesům uvedeným v literatuře pro jiné, strukturně podobné aldehydy.

Podle dalšího provedení se předkládaný vynález týká nových β -hydroxyketonových sloučenin obecného vzorce III a nových 1,3-diolových sloučenin obecného vzorce IV.

Ačkoliv lze produkt každé z reakcí uvedených výše, pokud je to žádoucí, purifikovat běžnými způsoby, jako je chromatografie či rekrystalizace (pokud jde o pevnou látku), výhodně se použije surový produkt z jedné reakce v reakci následující bez purifikace.

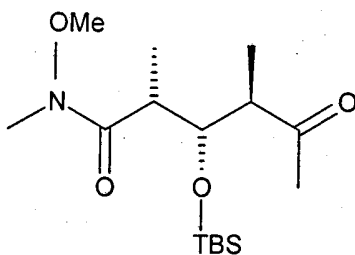
Jak je odborníkovi v oboru zřejmé, obsahují sloučeniny obecných vzorců I a III až V asymetrické uhlíkové atomy, a proto se rozumí, že se jednotlivé stereoisomery považují za součást předkládaného vynálezu.

Následující příklady provedení vynálezu slouží pouze pro ilustraci a v žádném případě nemají nikterak omezovat rozsah předkládaného vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

(2R,3S,4R)-3-[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-N-methoxy-N,2,4-trimethyl-5-oxo-hexanamid



K roztoku 13,1 g (39,5 mmol) směsi diastereomerů připravené ve stupni 1.1 ve směsi obsahující 150 ml methylenchloridu, 50 ml dimethylsulfoxidu a 25 ml triethylaminu se při 0° C přidá, po kapkách nálevkou, 19,0 g (120 mmol) sulfurtri-oxid-pyridinového komplexu ve 150 ml dimethylsulfoxidu. Výsledný roztok se poté míchá po dobu 1½ hodiny při 0° C, po kteréžto době se reakční směs koncentruje pomocí rotační odparky v ochlazovací lázni při <10° C. Roztok se poté zředí 200 ml etheru a poté se postupně extrahuje 200 ml 1M roztoku hydrogensíranu sodného a 200 ml solanky. Organická vrstva se poté suší pomocí síranu sodného a směs surového produktu se purifikuje bleskovou chromatografií za použití hexanu jako počátečního eluentu a poté eluční směsí 5% ethylacetátu v hexanu za zisku požadované sloučeniny v podobě čirého oleje.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4,23 (dd, J = 7,5, 4,2 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,92 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,03 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,98 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,81 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

Stupeň 1.1:

(2R,3S,4S)-3-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-5-hydroxy-N-methoxy-N,2,4-trimethyl-hexanamid

K roztoku 6,9 g (21,8 mmol) (2R,3S,4R)-3-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-N-methoxy-N,2,4-trimethyl-5-oxo-pentanamidu v 50 ml etheru se po kapkách při -40° C přidá 10,2 ml (30,5 mmol) 3M roztoku methylmagnesiumbromidu v etheru, načež se směs míchá při -20° C po dobu 1 hodiny. Reakční směs se poté zředí 200 ml etheru a reakce se ukončí přidáním reakční směsi k 20 g drceného ledu o teplotě 0° C. Směs se poté promyje 100 ml 1M roztoku hydrogensíranu sodného a rozdělí dvěma 150 ml porcemi etheru. Organické vrstvy se poté smíchají a suší pomocí síranu sodného. Směs surového produktu se poté podrobí chromatografii za použití eluční směsí 20% ethylace-

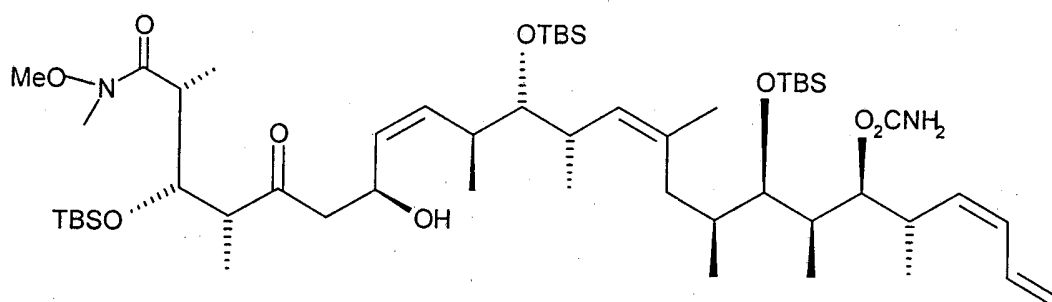
tátu v hexanu na počátku a poté eluční směsí 40% ethylacetátu v hexanu za zisku dvou diastereomerů v podobě žlutých olejů, které se v následujícím stupni použijí bez další purifikace.

Diastereomer 1: ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3): δ 4,08 (dd, $J = 9,8, 6,8$ Hz, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,54 (d, $J = 2,6$ Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,00 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,07 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,05 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,81 (s, 9H), 0,76 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 0,01 (d, $J = 3,8$ Hz, 6H).

Diastereomer 2: ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3): δ 4,19 (dd, $J = 12,1, 6,0$ Hz, 2H), 3,86 (dd, $J = 9,0, 1,51$ Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,18 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,28 (m, 2H), 1,06 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,94 (d, 6,4 Hz, 3H), 0,88 (d, 7,2 Hz, 3H), 0,78 (s, 9H), 0,01 (d, 1,3Hz, 6H).

Příklad 2

(2*R*,3*S*,4*R*,7*S*,8*Z*,10*S*,11*S*,12*S*,13*Z*,16*S*,17*R*,18*R*,19*S*,20*S*,21*E*)-19-
-[(aminokarbonyl)oxyl]-3,11,17-tris[[[(1,1-dimethylethyl)dimet-
hylsilyl]oxy]-7-hydroxy-*N*-methoxy-*N*,2,4,10,12,14,16,18,20-no-
namethyl-5-oxo-8,13,21,23-tetrakosatetraenamid



K míchanému roztoku 2,18 g (6,79 mmol, 10 ekv.) (+)- β -
-chlordiisopinocampenylboranu ve 4 ml diethyletheru se při
0° C přidá 1,04 ml (11 ekv., destilovaný přes kalciumhydrid)
triethylaminu a poté roztok 2,25 g (6,79 mmol, 10 ekv.)
sloučeniny z příkladu 1 ve 3 ml diethyletheru. Po míchání po
dobu 2 hodin při 0° C se směs zchladí na -78° C, načež se
kanylou přidá předchlazený (-78° C) roztok 450 mg (0,679 mmol)

(2Z,4S,5S,6S,7Z,10S,11R,12R,13S,14S,15E)-13-[(aminokarbonyl)-oxyl]-5,11-bis[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-4,6,8,10,12,14-hexamethyl-2,7,15,17-oktadekatetraenalu ve 4 ml diethyletheru. Poté, co se výsledná směs po dobu 3 hodin udržuje na teplotě -78°C , přenese se do mrazničky (-27°C) na 16 hodin. Reakce se poté ukončí 8 ml methanolu (jehož pH se upraví na 7 pomocí 12 ml pufovacího roztoku) a 4 ml 50% roztoku peroxidu vodíku při 0°C . Po míchání po dobu 2 hodin při 25°C se separují organické vrstvy. Vodná vrstva se poté extrahuje pětkrát 25 ml porcemi dichlormethanu. Smíchané organické vrstvy se poté suší pomocí síranu hořečnatého, koncentruje pomocí rotační odparky a podrobí chromatografii (Biotage, silikagel, gradient 10 až 30% ethylacetát/hexan) za zisku požadované sloučeniny v podobě bezbarvého, vysoce viskózního oleje.

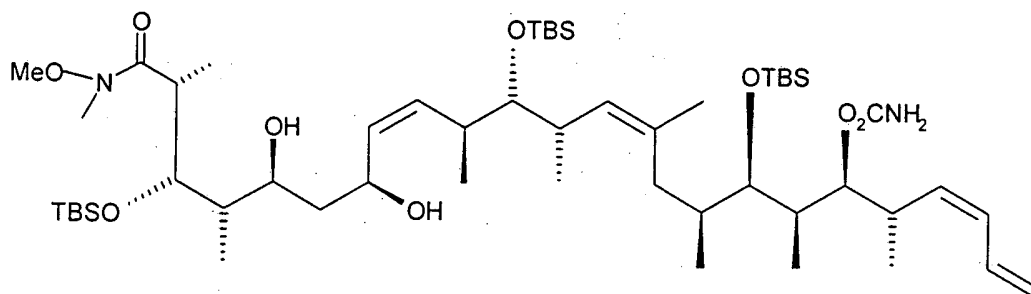
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +12,56^{\circ}$ ($c = 1,0$, CH_2Cl_2); IR (CH_2Cl_2) 3547 (m, OH), 3359 (m, CONH₂), 2958 (vs), 2990 (vs), 1729 (vs, C=O), 1664 (m), 1462 (s), 1385 (s), 1254 (s), 1037 (s), 1037 (s), 1004 (s), 835 (vs); ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 6,61 (1H, ddd, $J = 17,1, 10,5, 10,5$ Hz, H₂₃), 6,03 (1H, dd, $J = 11,0, 11,0$ Hz, H₂₂), 5,50 (1H, dd, $J = 10,6, 10,6$ Hz, H₉), 5,37 (1H, dd, $J = 10,6, 10,5$ Hz, H₂₁), 5,35 (1H, dd, $J = 10,8, 8,5$ Hz, H₈), 5,23 (1H, dd, $J = 15,3, 2,1$ Hz, H_{24A}), 5,13 (1H, d, $J = 10,2$ Hz, H_{24B}), 5,05 (1H, d, $J = 10,0$ Hz, H₁₃), 4,79 (1H, t, $J = 8,0$ Hz, H₇), 4,72 (1H, t, $J = 5,9$ Hz, H₁₉), 4,60 až 4,50 (2H, br, CONH₂), 4,33 (1H, dd, $J = 6,9, 4,3$ Hz, H₃), 3,74 (3H, s, NOCH₃), 3,43 (1H, dd, $J = 5,0, 4,1$ Hz, H₁₇), 3,31 (1H, dd, $J = 5,2, 5,1$ Hz, H₁₁), 3,13 (3H, s, NCH₃), 3,08 (1H, br, OH), 3,00 (1H, m, H₂₀), 2,78 až 2,69 (2H, m, H₄ + H_{6A}), 2,70 až 2,62 (1H, m, H₁₀), 2,66 až 2,54 (2H, m, H₂ + H_{6B}), 2,49 až 2,45 (1H, m, H₁₂), 2,12 (1H, dd, $J = 12,4, 12,3$ Hz, H_{15A}), 1,93 až 1,86 (2H, m, H₁₆ + H₁₈), 1,76 až 1,65 (1H, m, H_{15B}), 1,62 (3H, s, Me₁₄), 1,14 (3H, d, $J = 7,0$ Hz, Me₂), 1,11 (3H, d, $J = 7,0$ Hz, Me₄), 1,00 (3H, d, $J = 3,1$ Hz, Me₂₀), 0,99 (3H, d, $J = 3,3$ Hz, Me₁₀), 0,96 až 0,90 (21H, m, Me₁₈ + 2xSiC(CH₃)₃), 0,88 (3H, d, $J = 6,6$ Hz, Me₁₂), 0,83 (9H,

s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0,73 (3H, d, $J = 6,7$ Hz, Me_{16}), 0,10 & 0,08 & 0,04 & 0,03 & 0,03 & 0,01 (6x3H, 3x $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$);

^{13}C NMR (100,6 MHz, CDCl_3) δ 212,9, 175,9, 156,9, 136,0, 133,7, 132,1, 131,9, 131,3, 129,8, 129,6, 117,9, 80,6, 78,7, 76,8, 73,6, 64,9, 62,1, 61,3, 54,7, 53,1, 51,7, 49,0, 45,1, 44,9, 37,9, 37,1, 36,2, 35,9, 35,0, 34,4, 30,0, 29,1, 26,26, 26,24, 25,97, 23,0, 18,51, 18,5, 18,43, 18,14, 17,43, 16,44, 13,5, 10,99, 10,1, -3,29, -3,4, -3,5, -3,9, -4,1, -4,4; m/z (ESI+) 1017 (100 (MNa^+)).

Příklad 3

(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,7*S*,8*Z*,10*S*,11*S*,12*S*,13*Z*,16*S*,17*R*,18*R*,19*S*,20*S*,21*E*)-
-19-[(aminokarbonyl)oxyl]-3,11,17-tris[[1,1-dimethylethyl)-
dimethylsilyl]oxy]-5,7-dihydroxy-*N*-methoxy-
N,2,4,10,12,14,16,18,20-nonamethyl-8,13,21,23-tetrakosatetra-
enamid



K roztoku 1,02 g (3,9 mmol) tetramethylammoniumtriacetoxyborohydridu v 2,2 ml bezvodého acetonitrilu se přidá 2,2 ml bezvodé kyseliny octové a směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 30 min. Směs se poté ochladí na -29°C a k ochlazené směsi se přidá roztok 450 mg (0,453 mmol) sloučeniny z příkladu 2 v 1 ml bezvodého acetonitrilu. Výsledná směs se poté míchá při -29°C po dobu 18 hodin, načež se reakce ukončí 2 ml 0,5N vodného vlnanu sodnodraselného. Směs se poté ponechá pomalu ohřát na pokojovou teplotu, načež se zředí methylenchloridem a promyje nasyceným hydrogenuhličitánem sodným. Vodná vrstva se poté čtyřikrát extrahuje methylenchloridem.

Smíchané organické vrstvy se poté promyjí solankou, suší pomocí síranu sodného a koncentrují ve vakuu. Výsledná odparek se poté purifikuje bleskovou chromatografií (Biotage, silika-gel, gradient 10 až 30% ethylacetát/hexan) za zisku požadované sloučeniny v podobě bílé pevné látky.

$[\alpha] + 29,75$ stupňů ($c = 0,87$, CH_2Cl_2); ^1H NMR (499,87 MHz, CDCl_3) δ 6,60 (1H, ddd, $J = 16,8, 10,5, 10,5$ Hz, H_{23}), 6,02 (1H, t, $J = 11,0$, H_{22}), 5,48 (1H, dd, $J = 10,0, 9,8$ Hz, H_9), 5,37 (1H, dd, $J = 10,6, 11,2$ Hz, H_{21}), 5,35 (1H, dd, $J = 10,8, 8,5$ Hz, H_8), 5,22 (1H, d, $J = 15,8$ Hz, H_{24A}), 5,12 (1H, d, $J = 10,2$ Hz, H_{24B}), 4,98 (1H, d, $J = 10,1$ Hz, H_{13}), 4,79 (1H, t, $J = 6,3$ Hz, H_7), 4,65 (1H, t, $J = 5,9$ Hz, H_{19}), 4,60 až 4,50 (2H, br, CONH_2), 4,20 (1H, dd, $J = 7,7, 2,3$ Hz, H_3), 3,92 (1H, m, H_5), 3,73 (3H, s, NOCH_3), 3,45 (1H, br, OH-5), 3,41 (1H, dd, $J = 10,9, 4,7$ Hz, H_{17}), 3,31 (1H, dd, $J = 5,2, 5,1$ Hz, H_{11}), 3,18 (3H, s, NCH_3), 3,08 (1H, br, OH), 2,99 (1H, m, H_{20}), 2,67 (1H, m, H_{10}), 2,43 až 2,41 (2H, m), 2,11 (1H, t, $J = 12,3$ Hz), 1,90 až 1,87 (2H, m), 1,76 až 1,58 (10H, m), 1,25 (3H, t, Me), 1,17 (3H, d, $J = 7,1$ Hz, Me), 0,99 (3H, d, $J = 6,4$ Hz, Me), 0,97 (3H, d, $J = 6,5$ Hz, Me), 0,93 až 0,83 (30H, m, Me + $3 \times \text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0,71 (3H, d, $J = 6,8$ Hz, Me), 0,10 & 0,08 & 0,04 & 0,03 & 0,03 & 0,01 ($6 \times 3\text{H}$, $3 \times \text{Si}(\text{CH}_3)_2$). ^{13}C NMR (100,6 MHz, CDCl_3) δ 156,88, 140,02, 134,19, 133,66, 132,10, 131,88, 131,40, 131,30, 131,11, 130,06, 129,79, 117,91, 115,44, 80,79, 80,69, 78,61, 78,32, 74,31, 70,68, 65,55, 61,66, 45,69, 40,38, 38,36, 37,92, 37,83, 37,29, 36,29, 35,07, 34,91, 34,45, 32,36, 29,68, 26,21, 26,12, 26,03, 25,95, 22,95, 18,52, 18,43, 18,12, 17,41, 17,07, 16,57, 13,44, 12,29, 10,32, 10,14, -3,20, -3,43, -3,96, -4,16, -4,48. m/z (ESI+) 1019 (100 (MNa^+)).

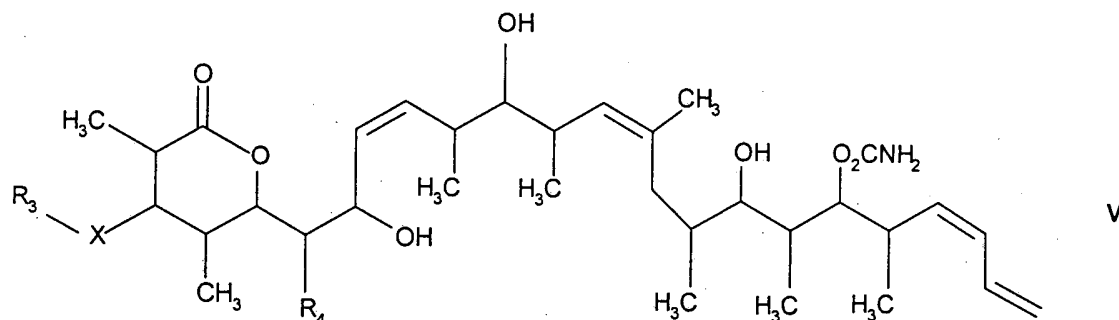
Příklad 4**Příprava (+)-discodermolidu**

K roztoku 450 mg (0,452 mmol) sloučeniny z příkladu 3 v 56 ml tetrahydrofuranu se přidá 56 ml vodného roztoku 4N kyseliny chlorovodíkové. Výsledný roztok se poté míchá při pokojové teplotě po dobu 24 hodin, přidá se 10 ml methanolu a tento roztok se míchá po dobu dalších 24 hodin při pokojové teplotě. K roztoku se poté přidá 50 ml ethylacetátu, což následuje přidání hydrogenuhličitanu sodného při 0° C na pH ve výši 8. Organický roztok se poté promyje solankou. Vodná vrstva se poté třikrát extrahuje 30 ml porcemi ethylacetátu a smíchané extrakty se suší pomocí síranu sodného. Filtrací a koncentrací následovanou bleskovou chromatografií za použití eluční směsi 50% methylenchloridu v ethylacetátu zpočátku a poté 100% ethylacetátu se získá (+)- discodermolid.

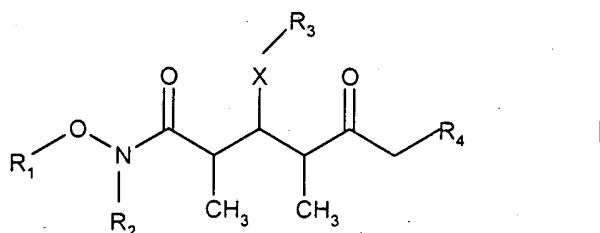
$[\alpha] + 22,0^\circ$ ($c = 1,41$, MeOH); teplota tání 122 až 124° C; ^{13}C NMR (100,6 MHz, CDCl_3) δ 176,8, 160,33, 134,17, 133,92, 133,88, 133,59, 133,28, 131,59, 131,00, 118,80, 80,66, 80,22, 78,48, 76,48, 73,66, 63,70, 44,56, 42,60, 38,79, 37,71, 36,92, 36,77, 36,69, 34,97, 34,62, 23,45, 19,73, 18,25, 18,11, 16,05, 15,84, 13,27, 9,44. m/z (ESI+) 594 (100 ($M+1^+$)).

P A T E N T O V É N Á R O K Y

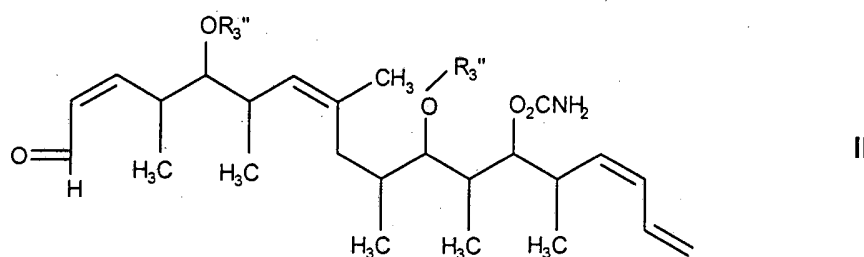
1. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce V



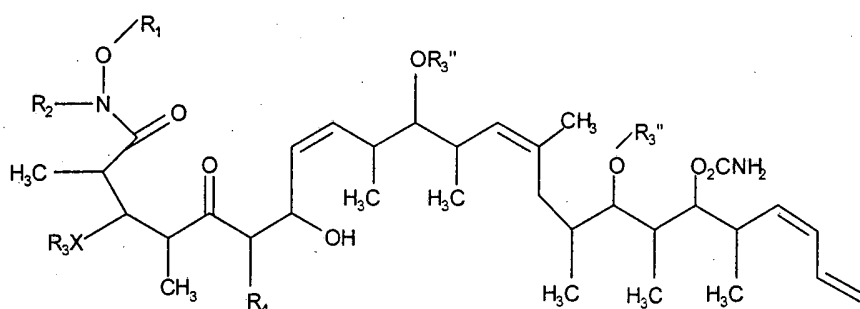
v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e s e v p r v n í m s t u p n i
s p o j u j e k e t o n o v á s l o u č e n i n a o b e c n é h o v z o r c e I



s a l d e h y d o v o u s l o u č e n i n o u o b e c n é h o v z o r c e II

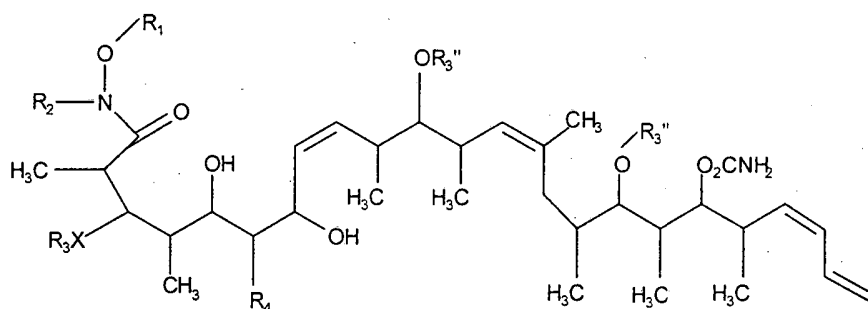


v p ř í t o m n o s t i d i a l k y l b o r - h a l o g e n i d u č i t r i f l á t u , a m i n o v é b á z e
a p o l á r n í h o o r g a n i c k é h o r o z p o u š t ě d l a z a v z n i k u β - h y d r o x y k e t o n u
o b e c n é h o v z o r c e III



III ,

ve druhém stupni se redukuje ketonová sloučenina získaná ve stupni prvním podrobením působení borohydridového činidla v polárním organickém rozpouštědle a protickém rozpouštědle za vzniku 1,3-diolu obecného vzorce IV



IV ,

a ve třetím stupni se 1,3-diol získaný ve stupni druhém podrobí laktonizaci a deprotekcí chránících skupin hydroxylových skupin labilních v kyselém prostředí podrobením působení hydrogenhalogenidu rozpuštěného v polárním rozpouštědle či směsi rozpouštědel za vzniku požadované sloučeniny obecného vzorce V, kde

R₁ znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, benzylovou skupinu nebo chránící skupinu hydroxylové skupiny labilní v kyselém prostředí;

R₂ znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů nebo benzylovou skupinu;

R₃ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, benzylovou skupinu, C(O)-alkylovou

skupinu obsahující 1 až 12 uhlíkových atomů v alkylové části, C(O)-fenylovou skupinu, C(O)O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 12 uhlíkových atomů v alkylové části, C(O)O-fenylovou skupinu, C(O)NH-alkylovou skupinu obsahující 1 až 12 uhlíkových atomů v alkylové části, C(O)NH-fenylovou skupinu nebo chránicí skupinu hydroxylové skupiny labilní kyselém prostředí;

R₃" znamená chránicí skupinu hydroxylové skupiny labilní v kyselém prostředí;

R₄ znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu; a

X znamená skupinu O, NH, NCH₃, S nebo CH₂,

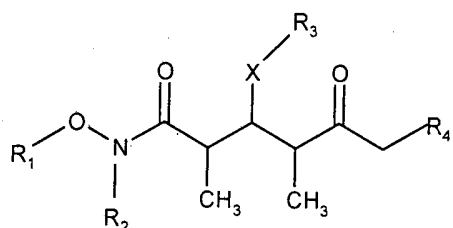
s tou výhradou, že, pokud ve sloučenině obecného vzorce I znamená X skupinu O a R₃ je chránicí skupina hydroxylové skupiny labilní v kyselém prostředí, znamená skupina "-X-R₃" ve sloučenině obecného vzorce V skupinu -OH.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se spojovací stupeň provádí v přítomnosti β-chlordiisopinocampfenylboranu, triethylaminu a diethyletheru, při teplotě pohybující se mezi -78° C a -20° C.

3. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se redukční stupeň provádí v přítomnosti tetramethylammonium-triacetoxymorohydridu, acetonitrilu a kyseliny octové, při teplotě pohybující se mezi -40° C a -10° C.

4. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se stupeň laktonizace a deprotektce chránících skupin hydroxylových skupin labilních v kyselém prostředí provádí v přítomnosti vodného chlorovodíku, methanolu a tetrahydrofuranu, při teplotě pohybující se mezi -20° C a 40° C.

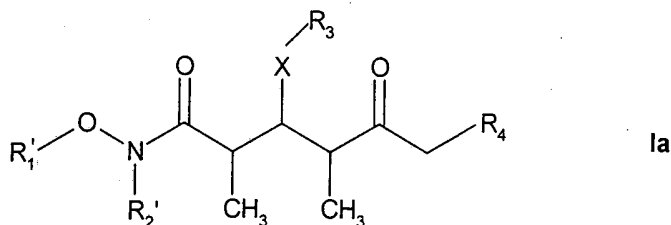
5. Sloučenina obecného vzorce I



ve kterém

- R_1 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, benzylovou skupinu nebo chránící skupinu hydroxylové skupiny labilní v kyselém prostředí;
- R_2 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů nebo benzylovou skupinu;
- R_3 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, benzylovou skupinu, C(O)-alkylovou skupinu obsahující 1 až 12 uhlíkových atomů v alkylové části, C(O)-fenylovou skupinu, C(O)O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 12 uhlíkových atomů v alkylové části, C(O)O-fenylovou skupinu, C(O)NH-alkylovou skupinu obsahující 1 až 12 uhlíkových atomů v alkylové části, C(O)NH-fenylovou skupinu nebo chránící skupinu hydroxylové skupiny labilní kyselém prostředí;
- R_4 znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu; a
- X znamená skupinu O, NH, NCH₃, S nebo CH₂.

6. Sloučenina podle nároku 5 obecného vzorce Ia



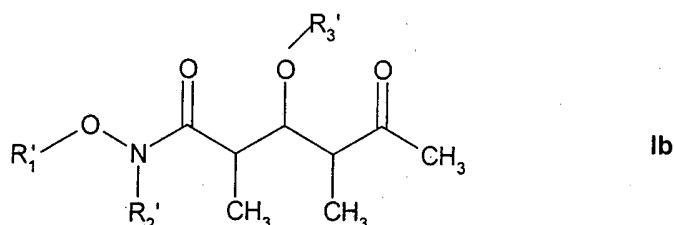
ve kterém

každý ze symbolů R_1' a R_2' znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů;

X znamená skupinu O nebo CH_2 ; a

R_3 a R_4 mají významy definované v nároku 5.

7. Sloučenina podle nároku 6 obecného vzorce Ib

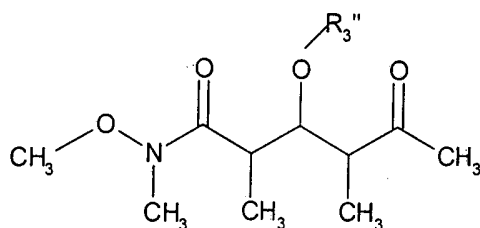


ve kterém

R_3' znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, C(O)-alkylovou skupinu obsahující 1 až 12 uhlíkových atomů v alkylové části, benzylovou skupinu, C(O)O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 12 uhlíkových atomů v alkylové části nebo chránící skupinu hydroxylové skupiny labilní v kyselém prostředí; a

symboly R_1' a R_2' nabývají významů definovaných v nároku 6.

8. Sloučenina podle nároku 7 obecného vzorce Ic

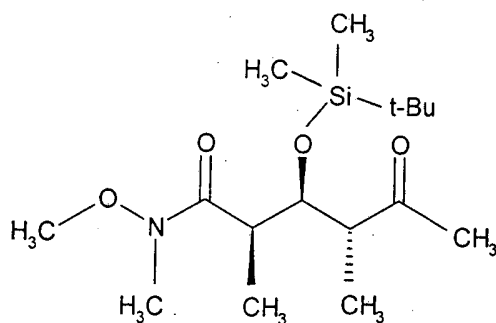


Ic

ve kterém

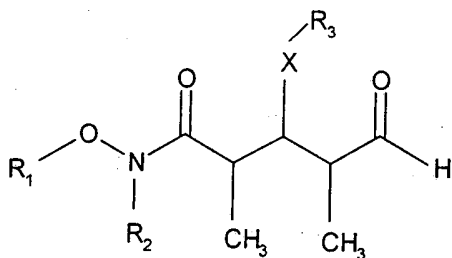
R_3'' znamená chránicí skupinu hydroxylové skupiny labilní v kyselém prostředí.

9. Sloučenina podle nároku 8, kterou je (2*R*,3*S*,4*R*)-3-[[*(1,1*-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-*N*-methoxy-*N*,2,4-trimethyl-5-oxo-hexanamid vzorce



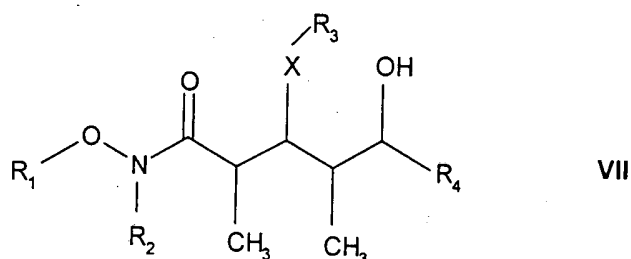
ve kterém t-Bu znamená *terc*-butylovou skupinu.

10. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 5, vyznačující se tím, že se v prvním stupni přidá methyl- či ethylorganokovového činidla k aldehydu obecného vzorce VI



VI

v přítomnosti polárního organického rozpouštědla za vzniku alkoholu obecného vzorce VII



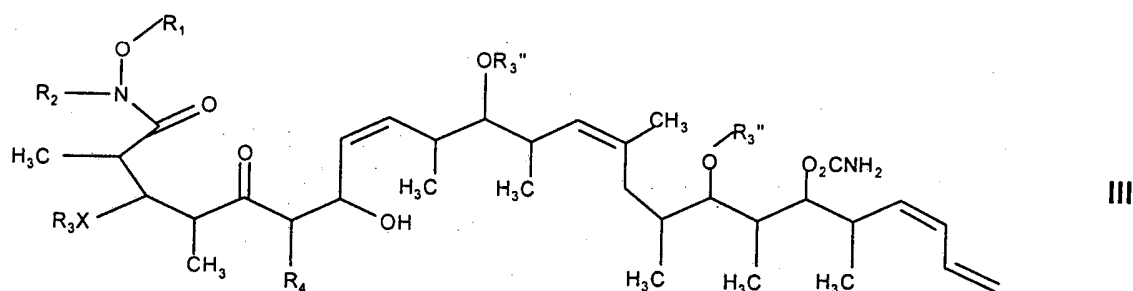
a v druhém stupni se alkoholová sloučenina připravená ve stupni první oxiduje podrobením působení oxidačního činidla a báze v polárním organickém rozpouštědle za vzniku požadované sloučeniny obecného vzorce I,

kde symboly R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a X nabývají významů definovaných v nároku 5.

11. Způsob podle nároku 10, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se adiční stupeň provádí v přítomnosti methylmagnesiumbromidu a diethyletheru, při teplotě pohybující se mezi -78°C a 40°C .

12. Způsob podle nároku 10, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se oxidační stupeň provádí v přítomnosti sulfurtrioxid-pyridinového komplexu, triethylaminu a dichlormethanu, při teplotě pohybující se mezi -78°C a 40°C .

13. Sloučenina obecného vzorce III

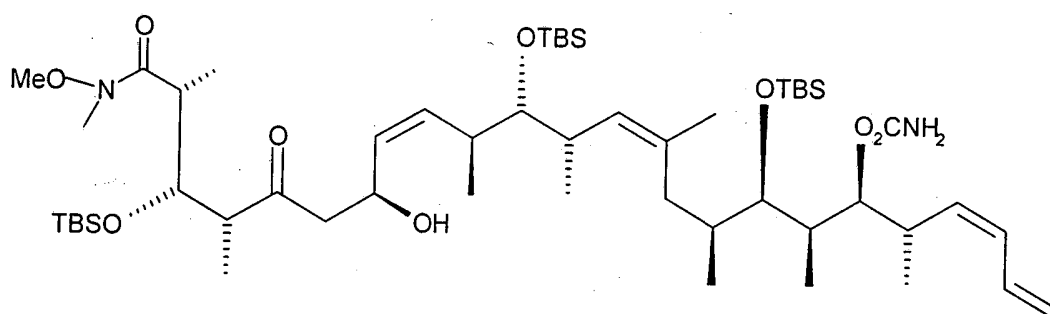


ve kterém

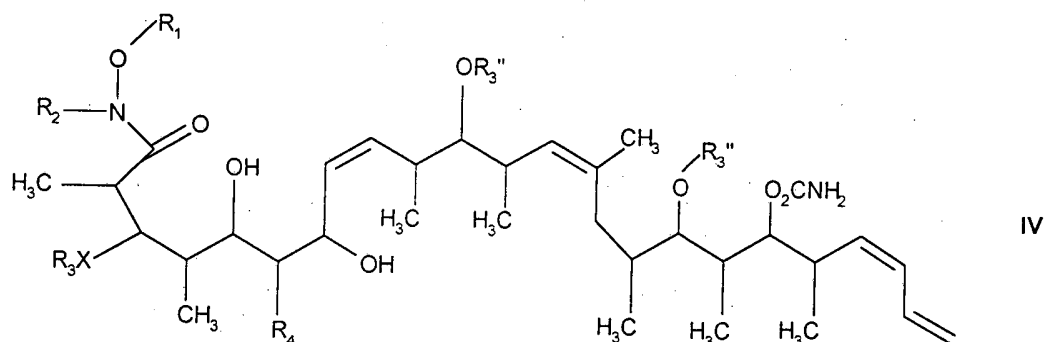
- R₁ znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, benzylovou skupinu nebo chránicí skupinu hydroxylové skupiny labilní v kyselém prostředí;
- R₂ znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů nebo benzylovou skupinu;
- R₃ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, benzylovou skupinu, C(O)-alkylovou skupinu obsahující 1 až 12 uhlíkových atomů v alkylové části, C(O)-fenylovou skupinu, C(O)O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 12 uhlíkových atomů v alkylové části, C(O)O-fenylovou skupinu, C(O)NH-alkylovou skupinu obsahující 1 až 12 uhlíkových atomů v alkylové části, C(O)NH-fenylovou skupinu nebo chránicí skupinu hydroxylové skupiny labilní kyselém prostředí;
- R₄ znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu; a
- X znamená skupinu O, NH, NCH₃, S nebo CH₂, a

každý ze symbolů R₃" znamená chránicí skupinu hydroxylové skupiny labilní v kyselém prostředí.

14. Sloučenina podle nároku 13, kterou je (2R,3S,4R,7S,8Z,10S,11S,12S,13Z,16S,17R,18R,19S,20S,21E)-19-[(aminokarbonyl)oxy]-3,11,17-tris[[(1,1-dimethylethyl)-dimethylsilyl]oxy]-7-hydroxy-N-methoxy-N,2,4,10,12,14,16,18,20-nonamethyl-5-oxo-8,13,21,23-tetrakosatetraenamid vzorce



15. Sloučenina obecného vzorce IV



ve kterém

- R₁ znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, benzylovou skupinu nebo chránicí skupinu hydroxylové skupiny labilní v kyselém prostředí;
- R₂ znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů nebo benzylovou skupinu;
- R₃ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, benzylovou skupinu, C(O)-alkylovou skupinu obsahující 1 až 12 uhlíkových atomů v alkylové části, C(O)-fenylovou skupinu, C(O)O-alkylovou skupinu obsahující 1 až 12 uhlíkových atomů v alkylové části, C(O)O-fenylovou skupinu, C(O)NH-alkylovou skupinu obsahující 1 až 12 uhlíkových atomů v alkylové části, C(O)NH-fenylovou skupinu nebo chránicí skupinu hydroxylové skupiny labilní kyselém prostředí;

R_4 znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu; a

X znamená skupinu O, NH, NCH_3 , S nebo CH_2 , a

každý ze symbolů R_3 znamená chránicí skupinu hydroxylové skupiny labilní v kyselém prostředí.

16. Sloučenina podle nároku 15, kterou je
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,7*S*,8*Z*,10*S*,11*S*,12*S*,13*Z*,16*S*,17*R*,18*R*,19*S*,20*S*,21*E*)-
-19-[(aminokarbonyl)oxy]-3,11,17-tris[[(1,1-dimethylethyl) di-
methylsilyl]oxy]-5,7-dihydroxy-*N*-methoxy-
-*N*,2,4,10,12,14,16,18,20-nonamethyl-8,13,21,23-tetra α -tetra-
enamid vzorce

