

# PATENTOVÝ SPIS

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRUMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2003-365**  
(22) Přihlášeno: **27.07.2001**  
(30) Právo přednosti: **10.08.2000 IT MI00A001869**  
(40) Zveřejněno: **18.06.2003**  
**(Věstník č. 6/2003)**  
(47) Uděleno: **12.10.2011**  
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **23.11.2011**  
**(Věstník č. 47/2011)**  
(86) PCT číslo: **PCT/EP2001/008730**  
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/012215**

(11) Číslo dokumentu:

## 302 810

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

**C07D 305/14** (2006.01)  
**C07D 493/04** (2006.01)  
**A61K 31/337** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

WO 96/29321 A; WO 96/36622 A.

(73) Majitel patentu:

INDENA S. P. A., Milano, IT

(72) Původce:

Pontiroli Alessandro, Milano, IT

Bombardelli Ezio, Milano, IT

(74) Zástupce:

JUDr. Zdenka Korejzová, Spálená 29, Praha 1, 11000

(54) Název vynálezu:

**Způsob výroby 14β-hydroxy-1,14-karbonátdeacetylbaecatinu III**

(57) Anotace:

Způsob výroby 14β-hydroxy-1,14-karbonátdeacetylbaecatinu III, který spočívá v tom, že se a) zavede ochranná skupina do poloh 7 a 10 v 10-deacetylbaecatinu III, kde R a R<sub>1</sub> se volí ze skupiny atom vodíku, C1-C10alkyl nebo aryl, C1-C10alkylkarbonyl nebo arylkarbonyl, trichloracetyl, C1-C4trialkylsilyl, s výhodou znamenají symboly R a R<sub>1</sub> v případě, že jsou stejné, trichloracetyl a v případě, že se od sebe liší, znamená R s výhodou trichloracetyl a R<sub>1</sub> znamená acetyl nebo R znamená triethylsilyl nebo trimethylsilyl a R<sub>1</sub> znamená acetyl, b) uskuteční se dvoustupňová oxidace za získání derivátu, oxidovaného v poloze 13 a hydroxylovaného v poloze 14, c) uskuteční se karbonace sousedních hydroxylových skupin v polohách 1 a 14 za vzniku 1,14-karbonátového derivátu, d) redukuje se karbonylová skupina v poloze 13, e) odstraní se ochranné skupiny v polohách 7 a 10. Meziprodukty ze skupiny 7,10-bis(trichloracetát 13-dehydro-14β-hydroxy-10-deacetylbaecatin III, 1,14-karbonát-13-dehydro-7-triethylsilylbaecatin III, 13-dehydro-14β-hydroxy-7,10-bis(trichloracetylbaecatin III 1,14-karbonát.

CZ 302810 B6

### Způsob výroby 14β-hydroxy-1,14-karbonátdeacetylbaecatinu III

#### Oblast techniky

Vynález se týká způsobu výroby 14β-hydroxy-1,14-karbonátdeacetylbaecatinu III a nových meziproduktů, využitelných při tomto postupu. Sloučeniny, získané způsobem podle vynálezu je možno využít při výrobě nových taxanových derivátů s protinádorovým účinkem.

#### Dosavadní stav techniky

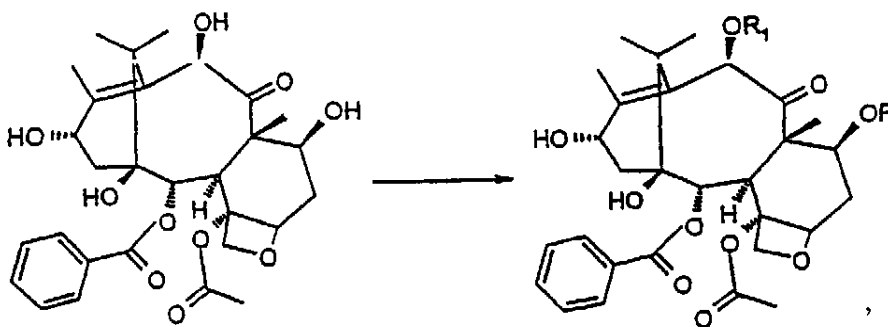
Taxany jsou jednou z nejdůležitějších skupin protinádorových látek, které byly vyvinuty v posledních letech. Paclitaxel je komplexní diterpen, který byl izolován z kůry *Taxus brevifolia* a je jednou z hlavních látek pro léčení zhoubných nádorů. V poslední době se provádí rozsáhlý výzkum pro získání taxanových derivátů s vysokým farmakologickým účinkem a zlepšeným farmakokinetickým profilem. Jde zejména o různou modifikaci derivátů baecatinu III v jejich základní struktuře. Příkladem 14β-hydroxybaecatinových derivátů mohou být látky, popsané v dokumentech US 5 705 508, WO 97/43 291 a WO 96/36 622. V poslední době se připravují deriváty 14β-hydroxy-1,14-karbonátdeacetylbaecatinu III tak, že se vychází z prekursoru, kterým je 14β-hydroxydeacetylbaecatin III. Jde o přírodní látku, kterou je možno v malém množství získat extrakcí listů *Taxus wallichiana*, jak je popsáno v EP 559 019. Bylo by však zapotřebí nalézt nové meziprodukty nebo alternativní postupy, jimiž by bylo možno připravit deriváty 14β-hydroxy-1,14-karbonátdeacetylbaecatinu III jednoduše a účinně.

Nyní bylo zjištěno, že 14β-hydroxy-1,14-karbonátdeacetylbaecatin III je možno připravit tak, že se jako výchozí látka užije 10-deacetylbaecatin III, který může být na rozdíl od 14β-hydroxybaecatinu III snadno izolován ve velkém množství z listů *Taxus baccata*.

#### Podstata vynálezu

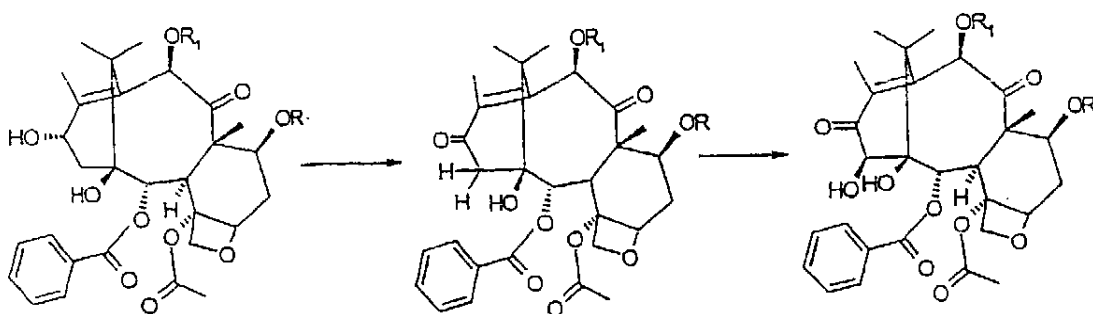
Podstatu vynálezu tvoří způsob výroby 14β-hydroxy-1,14-karbonátdeacetylbaecatinu III, který spočívá v tom, že se

1. zavede ochranná skupina do poloh 7 a 10 v 10-deacetylbaecatinu III podle schématu



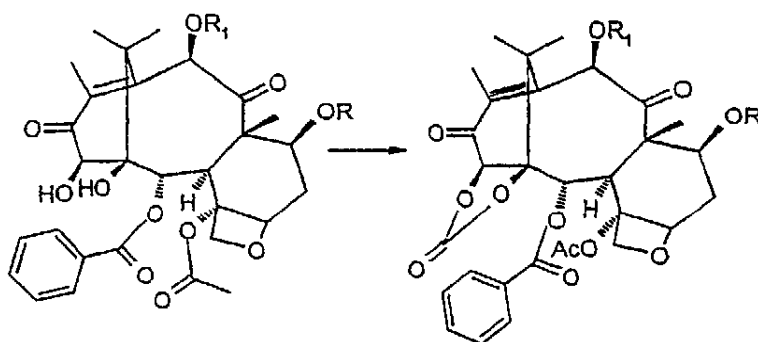
kde R a R<sub>1</sub> se volí ze skupiny atom vodíku, C1-10alkyl nebo aryl, C1-10alkylkarbonyl nebo arylkarbonyl, trichloracetyl, C1-C4trialkylsilyl, s výhodou znamenají symboly R a R<sub>1</sub> v případě, že jsou stejné, trichloracetyl a v případě, že se od sebe liší, znamená R s výhodou trichloracetyl a R<sub>1</sub> znamená acetyl nebo R znamená triethylsilyl nebo trimethylsilyl a R<sub>1</sub> znamená acetyl,

2. uskuteční se dvoustupňová oxidace za získání derivátu, oxidovaného v poloze 13 a hydroxylovaného v poloze 14 podle schématu



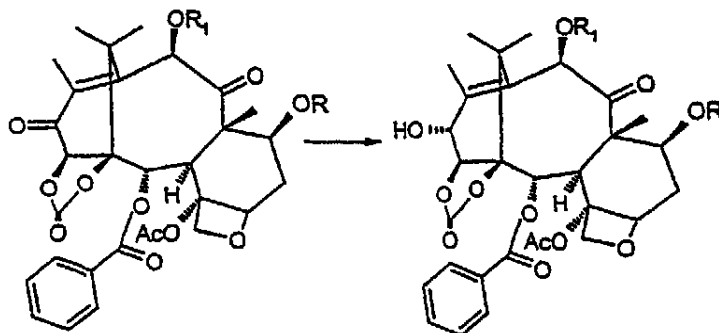
5

3. uskuteční se karbonace sousedních hydroxylových skupin v polohách 1 a 14 za vzniku 1,14-karbonátového derivátu podle schématu



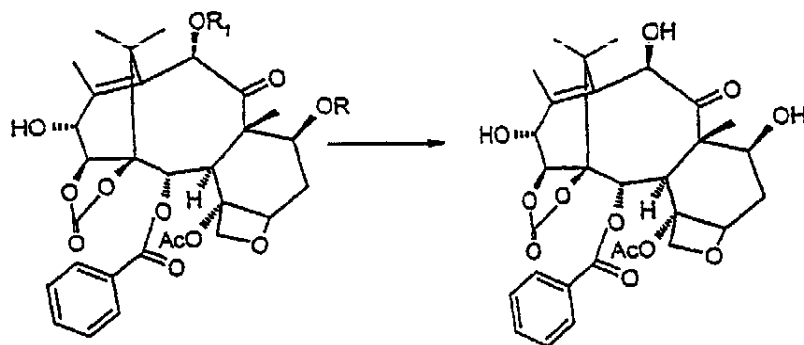
10

4. redukuje se karbonylová skupina v poloze 13 podle schématu



15

5. odstraní se ochranné skupiny v polohách 7 a 10 podle schématu



Způsoby pro ochranu hydroxylových skupin v polohách 7 a 10 je možno nalézt v publikaci Hol-  
 ton a další, Tetrahedron Letters 39, 1998, 2883 až 2886. Selektivní ochrana hydroxylových sku-  
 pin na výchozím deacetylaccatinu III je možná vzhledem k odlišné reaktivitě těchto skupin.  
 Zvláště bylo prokázáno, že reaktivita vzhledem k acylačním, alkylačním nebo silylačním činid-  
 lům se mění v pořadí C(7) -OH > C(10) -OH > C(13) -OH > C(1) -OH, takže skupiny v polohách 7  
 a 10 je možno selektivně chránit a přitom zachovat volné hydroxylové skupiny v polohách 1  
 a 13. Mimoto je možno změnou reakčních podmínek změnit pořadí reaktivity hydroxylových  
 skupin v polohách 7 a 10, takže lze umožnit rozdílnou substituci obou těchto skupin. Příklady re-  
 akčních složek a reakčních podmínek, použitelných pro ochranu hydroxylových skupin v polo-  
 hách 10 a 7 jsou podrobně rozebrány ve svrchu uvedené publikaci.

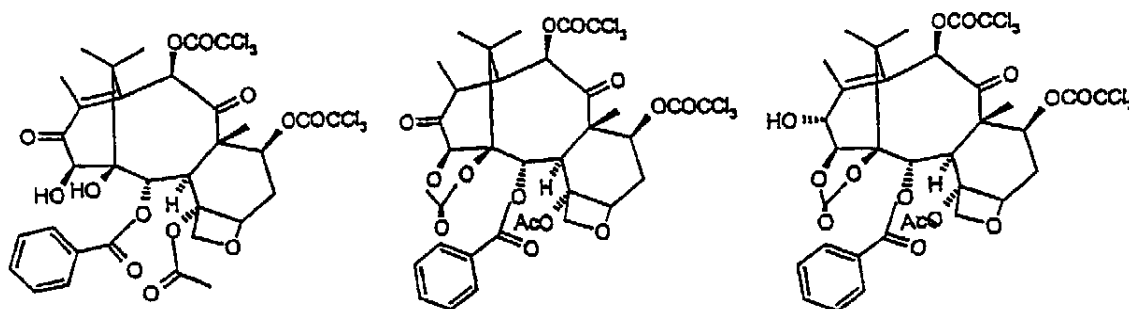
Oxidaci hydroxylové skupiny v poloze 13 je možno uskutečnit působením oxidu manganického  
 nebo oxidu vismutického v rozpouštědle ze skupiny acetonitril, aceton nebo směs ethylacetátu  
 a methylenchloridu v poměru 9:1, oxidace se provádí za energického míchání, s výhodou se užije  
 oxid manganický v acetonitrilu nebo acetonu. Reakce probíhá velmi rychle za vzniku oxidované-  
 ho derivátu v poloze 13, tento derivát je možno izolovat z reakční směsi, při delším průběhu  
 reakce se získají deriváty, oxidované v poloze 13 a hydroxylované v poloze 14.

Následná karbonace hydroxylových skupin v polohách 1 a 14 se obvykle uskuteční působením  
 fosgenu nebo trifosgenu ve směsi methylenchloridu a toluenu v přítomnosti pyridinu. Pak je  
 možno výsledný 1,14-karbonátový derivát snadno redukovat v poloze 13 za vzniku odpovídající-  
 ho 13-hydroxyderivátu. Tato redukce probíhá regioselektivně na karbonylové skupině v poloze  
 13, zatímco karbonylová skupina v poloze 9 zůstává beze změny a současně probíhá reakce ste-  
 reoselektivně, takže se téměř výlučně získá 13 $\alpha$ -izomer. Reakce se obvykle provádí působením  
 hydroborátu sodného v methanolu, při reakci je možno získat vysoký výtěžek. Poslední reakční  
 stupeň spočívá v odstranění ochranných skupin na hydroxylových skupinách v polohách 7 a 10,  
 čímž se získá výsledný 14 $\beta$ -hydroxy-1,14-karbonátdeacetylaccatin III. Podmínky a reakční  
 složky, které je možno použít pro selektivní odstranění ochranných skupin na hydroxylových  
 skupinách v polohách 7 a 10 jsou popsány v publikacích Zheng a další, Tetrahedron Lett., 1995,  
 36, 2001 a Datta a další, J. Org. Chem., 1995, 60, 761. Výsledný produkt je vynikajícím mezipro-  
 duktem pro syntézu celé řady taxanových derivátů. Jak již bylo svrchu uvedeno, tento mezipro-  
 dukt byl až dosud připravován tak, že jako výchozí látka byl použit 14 $\beta$ -hydroxybaccatin III,  
 extrahovaný v malém množství z listů *Taxus wallichiana*. Způsob podle vynálezu umožňuje při-  
 praviti tentýž meziprodukt ve vysokém výtěžku tak, že se vychází ze sloučeniny, kterou je možno  
 získat ve velkém množství. Příklady sloučenin s protinádorovým účinkem, které je možno připra-  
 vit z 14 $\beta$ -hydroxy-1,14-karbonátdeacetylaccatinu III jako meziproduktu jsou uvedeny v doku-  
 mentech US 5 705 508, WO 97/43 291 a WO 96/36 622.

Podle výhodného provedení způsobu podle vynálezu se deacetylaccatin III nechá reagovat  
 s trichloracetylchloridem v methylenchloridu v přítomnosti triethylaminu a při použití N,N-di-  
 methylaminopyridinu DMAP v katalytických množstvích. Bylo prokázáno, že použití trichlor-  
 acetátové skupiny jako ochranné skupiny je pro oxidaci velmi výhodné, což platí i pro karbonač-  
 ní a redukční stupeň způsobu podle vynálezu. 7,10-bistrichloracetátový derivát, který se získá

v kvantitativním výtěžku z výchozí látky se po oxidaci a karbonaci snadno redukuje v poloze 13 za současného odštěpení zbytku kyseliny trichloroctové, čímž se získá 14β-hydroxy-1,14-karbo-nátdeacetyl-baccatin III. Použití DMAP v katalytickém množství má zřetelné výhody, pokud jde o provedení v průmyslovém měřítku a pokud jde o ohled na životní prostředí, protože až dosud byla acylace substrátu prováděna v pyridinu, což znamenalo podstatné problémy s odstraňováním odpadních produktů.

Součástí podstaty vynálezu tvoří také následující meziprodukty, získané podle výhodného provedení způsobu podle vynálezu.



Praktické provedení vynálezu bude osvětleno následujícími příklady, které však nemají sloužit k omezení rozsahu vynálezu.

#### Příklady provedení vynálezu

##### Příklad 1

##### Příprava 7,10-bis(trichloroacetyl)-10-deacetyl-baccatinu III

##### První alternativa:

4,77 ml, 42,32 mmol anhydridu kyseliny trichloroctové se po kapkách přidá k roztoku 10 g, 18,4 mmol 10-deacetyl-baccatinu III ve 125 ml bezvodého methylenchloridu a 42 ml pyridinu. Reakční směs se míchá 3 hodiny nebo až do ukončení reakce, která se sleduje pomocí TLC na silikagelu, jako eluční činidlo se užije směs n-hexanu a ethylacetátu 1:1. Po ukončení reakce se přidá 5 ml methanolu k rozrušení přebytku anhydridu kyseliny trichloroctové a pak se přidá voda. Organická fáze se důkladně promyje vodou, okyselenou kyselinou chlorovodíkovou k odstranění pyridinu, pak se organická fáze vysuší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu do sucha, čímž se získá 17 g bledě žluté pevné látky, která se nechá krystalizovat z chloroformu.

$[\alpha]_D -34^\circ$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  C5,8) IR (KBr) 3517, 1771, 1728, 1240, 981, 819, 787, 675  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  NMR (200MH):  $\delta$  8,11 (Bz C), 7,46 (Bz, BB'), 6,50 (s, H-10), 5,72 (m, H-7, H-29), 5,02 (d, J = 8 Hz, H-5), 4,95 8m, H-13), 4,37 (d, J = 8 Hz, H-20a), 4,18 (d, J = 8 Hz, H-20b), 4,02 (d, J = 6 Hz, H-3), 2,32 (s, 4-Ac), 2,22 (s, H-18), 1,91 (s, H-19), 1,25 a 1,11 (s, H-16, H-17), 1,94 (m, H 14 $\alpha$ ), 1,89 (m, H 14 $\beta$ ).

##### Druhá alternativa:

10 g, 18,38 mmol 10-deacetyl-baccatinu III se uvede do suspenze ve 120 ml methylenchloridu, přidá se 220 mg, 1,4 mmol, 0,1 ekvivalentu DMAP, směs se zchladí na 0 °C na ledové lázni a přidá se 10,26 ml, 73,6 mmol, 4 ekvivalenty  $\text{Et}_3\text{N}$  a bezprostředně potom ještě 4,12 ml,

36,8 mmol, 2 ekvivalenty  $\text{Cl}_3\text{CCOCl}$  pod dusíkem v průběhu 5 minut, přičemž teplota se udržuje na hodnotě nižší než  $10^\circ\text{C}$ . Po skončeném přidávání se směs ještě 15 minut míchá v ledové lázni, pak se lázeň odstraní a reakční směs se míchá ještě 1 hodinu při teplotě místnosti. Po této době se reakční směs analyzuje pomocí TLC při použití směsi ethylacetátu a n-hexanu v poměru 2:3,  $R_f$  pro 10-DAB III = 0,005,  $R_f$  pro 7,10-bistrichloracetyl-10-DAB III = 0,26. Pak se ke směsi přidá 1 ml, 0,5 ekvivalentu  $\text{Cl}_3\text{CCOCl}$ . Směs se ještě 10 minut míchá při teplotě místnosti, pak se vlije do nádoby, obsahující 160 g drceného ledu a míchá se až do dosažení rovnovážného stavu, přibližně 1 hodinu při teplotě místnosti. Vodná fáze se oddělí a extrahuje se 3 x 40 ml methylenchloridu. Organické fáze se spojí, promyjí se 20 ml 1N HCl, pak 20 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Získá se 16,5 g surového produktu. Po krystalizaci z chloroformu jsou hodnoty, získané v IR spektru,  $^1\text{H}$  NMR i optická otáčivost v souladu s hodnotami, které byly naměřeny pro sloučeninu, získanou při použití pyridinu a anhydridu kyseliny trichloroctové.

## Příklad 2

Oxidace 7,10-bistrichloracetát-10-deacetylbaecatinu III v poloze 13 a jeho hydroxylace v poloze 14

30 g aktivovaného  $\text{MnO}_2$  se přidá k roztoku 3 g 10-deacetylbaecatinu III ve formě 7,10-bistrichloracetátu ve 40 ml acetonitrilu, suspenze se míchá při teplotě místnosti magnetickým míchadlem a průběh reakce se sleduje pomocí TLC při použití směsi petroletheru a ethylacetátu 5:5,  $R_f$  výchozí látky je přibližně 0,31. Po 1 hodině je tvorba 13-dehydroderivátu ukončena podle analýzy TLC,  $R_f$  13-dehydroderivátu je přibližně 0,50. Pak se směs míchá ještě 72 hodin, v průběhu této doby 13-dehydroderivát pomalu oxiduje na odpovídající 14 $\beta$ -hydroxyderivát, jehož  $R_f$  je přibližně 0,36. Reakční směs se zfiltruje přes vrstvu cellitu a filtrační koláč se opakovaně promyje ethylacetátem. Rozpouštědlo se odpaří a odparek se čistí chromatografií na sloupci silikagelu, užije se 100 ml silikagelu a jako eluční činidlo se užije směs petroletheru a ethylacetátu 7:3. Tímto způsobem se získá 170 mg 13-dehydroderivátu a 2,38 g 14 $\beta$ -hydroxy-13-dehydroderivátu.

13-dehydro-14 $\beta$ -hydroxy-10-deacetylbaecatin III ve formě 7,10-bistrichloracetátu je bílý prášek s teplotou tání  $97^\circ\text{C}$ , IR spektrum (KBr kotouč):

3440, 1780, 1767, 1736, 1686, 1267, 1232, 1103, 1010,  $854\text{ cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,07 (Bz, AA'), 7,60 (Bz, C), 7,49 (Bz, BB'), 6,52 (s, H-10), 5,92 (d, J = 6,7 Hz, H-2), 5,70 (br t, J = 8,0 Hz, H-7), 4,95 (br d, J = 8,2 Hz, H-5), 4,37 (d, J = 8,2 Hz, H-20a), 4,31 (d, J = 8,2 Hz, H-20b), 4,17 (s, H14), 4,02 (d, J = 6,7 Hz, H-3), 2,71 (m, H-6), 2,29 (s, OAc), 2,17 (s, OAc), 1,96 (s, H-18), 1,27, 1,01 (s, H-16, H-17 a H-19).

## Příklad 3

Oxidace/hydroxylace 7-triethylsilylbaecatinu III

10 g aktivovaného  $\text{MnO}_2$  se přidá k roztoku 1,0 g 7-triethylsilylbaecatinu III v 10 ml acetonitrilu, suspenze se míchá při teplotě místnosti magnetickým míchadlem a průběh reakce se sleduje pomocí TLC při použití směsi petroletheru a ethylacetátu 6:4,  $R_f$  výchozí látky je přibližně 0,25. Po přibližně 2 hodinách je tvorba 13-dehydroderivátu ukončena, při analýze TLC je  $R_f$  pro 13-dehydroderivát přibližně 0,45. Míchání pak pokračuje přibližně 188 hodin, v průběhu této doby se přidá ještě 10 g  $\text{MnO}_2$ . 13-dehydroderivát je pomalu oxidován na odpovídající 14 $\beta$ -hydroxyderivát, jehož  $R_f$  je přibližně 0,38. Reakční směs se zfiltruje přes cellit a filtrační koláč se promyje ethylacetátem. Rozpouštědlo se odpaří a odparek se čistí chromatografií na sloupci silikagelu, užije se 40 ml silikagelu a jako eluční činidlo směs petroletheru a ethylacetátu 7:3, čímž se

získá 126 mg 13-dehydroderivátu, ve výtěžku 46 % se získá 479 mg 14β-hydroxy-13-dehydroderivátu a 189 mg směsi obou látek.

13-dehydro-7-triethylsilylbaccatin III je bílý prášek s teplotou tání 168 °C.

5

$[\alpha]_D^{25} - 35^\circ$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , C 0,67) IR (KBr) 3488, 1726, 1711, 1676, 1373, 1269, 1244, 1230, 1105  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (200MH  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,07 (Bz AA'), 7,60 (Bz, C), 7,49 (Bz, BB'), 6,59 (s, H-10), 5,69 (d, J = 6,9 Hz, H-2), 4,92 (d, J = 8,2 Hz, H-5), 4,48 (dd, J = 10,6 Hz, H-7), 4,33 (d, J = 8,0 Hz, H-20a), 4,12 (d, J = 8,0 Hz, H-20b), 3,91 (d, J = 6,9 Hz, H-3), 2,96 (d, J = 20 Hz, H-14a), 2,65 (d, J = 20 Hz, H-20b), 2,50 (m, H-6α), 2,23 (s, OAc), 2,19 (s, OAc + H-18), 1,67, 1,28, 1,19 (s, H-16, H-17 a H-19), 0,19 (m, TES).

10

13-dehydro-14β-hydroxy-10-deacetylaccatin III ve formě 7,10-bistrichloracetátu je bílý prášek s teplotou tání 153 °C.

15

$[\alpha]_D^{25} + 20^\circ$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , C 0,75) IR (KBr) 3431, 1723, 1692, 1371, 1269, 1242, 1223, 1096  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500MH  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,06 (Bz AA'), 7,60 (Bz, C), 7,48 (Bz, BB'), 6,51 (s, H-10), 5,88 (d, J = 6,9 Hz, H-2), 4,90 (d, J = 8,2 Hz, H-5), 4,47 (dd, J = 10,6 7 Hz, H-7), 4,30 (d, J = 8 Hz, H-20a), 4,28 (d, J = 8,2 Hz, H-20b), 4,13 (br d, J = 2 Hz, H-14), 3,84 (d, J = 6,9 Hz, H-3), 3,69 (br d, J = 2 Hz, 14-OH), 3,62 (s, 1-OH), 2,52 (m, H-6α), 2,24 (s, OAc), 2,21 (s, OAc), 2,11 (s, H-18), 1,92 (m, H-6β), 1,74, 1,56, 1,28 (s, H-16, H-17 a H-19), 0,94 (m, TES), 0,59 (m, TES). HRNS: 714,3092 (vypočteno pro  $\text{C}_{37}\text{H}_{50}\text{O}_{12}\text{Si}$  714,3092).

20

#### 25 Příklad 4

##### Oxidace/hydroxylace 7-triethylsilylbaccatinu III

30

10 g aktivovaného  $\text{MnO}_2$  se přidá k roztoku 1,0 g 7-triethylsilylbaccatinu III v 10 ml acetonitrilu za míchání při teplotě místnosti a průběh reakce se sleduje pomocí TLC při použití směsi petrol-etheru a ethylacetátu 6:4, Rf výchozí látky je přibližně 0,25. Po přibližně 2 hodinách je tvorba 13-dehydroderivátu ukončena podle analýzy TLC, Rf pro 13-dehydroderivát je přibližně 0,45. Pak se směs míchá ještě přibližně 188 hodin, v průběhu této doby se přidá ještě 10 g  $\text{MnO}_2$ . 13-dehydroderivát je pomalu oxidován na odpovídající 14β-hydroxyderivát, jehož Rf je přibližně 0,38. Reakční směs se zfiltruje přes celtit a filtrační koláč se promyje ethylacetátem. Rozpouštědlo se odpaří a odparek se čistí chromatografií na sloupci silikagelu, užije se 40 ml silikagelu a jako eluční činidlo směs petroletheru a ethylacetátu 7:3, čímž se získá 126 mg 13-dehydroderivátu, ve výtěžku 46 % se získá 479 mg 14β-hydroxy-13-dehydroderivátu a 189 mg směsi obou látek.

35

40

13-dehydro-7-triethylsilylbaccatin III je bílý prášek s teplotou tání 210 °C.

45

$[\alpha]_D^{25} - 48^\circ$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , C 0,50) IR (KBr) 3478, 1728, 1676, 1373, 1271, 1240, 1071, 1026  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (200MH  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,07 (Bz AA'), 7,64 (Bz, C), 7,50 (Bz, BB'), 6,46 (s, H-10), 5,70 (d, J = 6,9 Hz, H-2), 4,95 (d, J = 8,2 Hz, H-5), 4,51 (dd, J = 10,7 Hz, H-7), 4,32 (d, J = 8,4 Hz, H-20a), 4,14 (d, J = 8,4 Hz, H-20b), 3,92 (d, J = 6,9 Hz, H-3), 2,99 (d, J = 20 Hz, H-14a), 2,68 (d, J = 20 Hz, H-14b), 2,56 (m, H-6α), 2,29 (s, OAc), 2,18 (s, OAc), 2,08 (s, H-18), 1,68, 1,29, 1,20 (s, H-16, H-17 a H-19), 0,19.

50

13-dehydro-14β-hydroxy-7-triethylsilylbaccatin III je bílý prášek s teplotou tání 220 °C.

$[\alpha]_D^{25} + 19^\circ$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , C 0,42) IR (KBr) 3568, 1710, 1719, 1686, 1372, 1282, 1240, 1219, 1073  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (200MH  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,09 (Bz AA'), 7,60 (Bz, C), 7,51 (Bz, BB'), 6,39 (s, H-10), 5,89 (d, J = 6,9 Hz, H-2), 4,94 (d, J = 8,2 Hz, H-5), 4,47 (dd, J = 10,7 Hz, H-7), 4,31 (br s,

–H–20a + H–20a + H–20b), 4,15 (s, H–14), 3,69 (d,  $J = 6,9$  Hz, H–3), 2,29 (s, OAc), 2,16 (s, H–18), 2,14 (s, OAc), 1,74, 1,21, 1,10 (s, H–16, H–17 a H–19), HRMS: 600,6112 0,19 (vypočteno pro  $C_{31}H_{36}O_{12}Si$  600,6103).

5

## Příklad 5

## Příprava 1,14–karbonát–13–dehydro–7–triethylsilylbaccatinu III

- 10 Roztok 124 mg, 1,17 mmol 13–dehydro–14β–hydroxy–7–triethylsilylbaccatinu III v 1 ml methylenchloridu a 0,56 ml, 6,8 mmol, 20 molárních ekvivalentů pyridinu se po kapkách přidá v průběhu 5 minut k roztoku fosgenu (1,8 ml 20% roztoku v toluenu, 3,4 mmol, 20 molárních ekvivalentů) ve 2 ml methylenchloridu. Směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti, pak se přebytek fosgenu neutralizuje nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a směs se extrahuje methylenchloridem. Organická fáze se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, nasyceným roztokem chloridu sodného a pak se vysuší síranem sodným. Rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá červenavý odparek, který se čistí na malém sloupci s obsahem přibližně 5 ml silikagelu, jako eluční činidlo se užije směs hexanu a ethylacetátu 8:2, čímž se ve výtěžku 92 % získá 118 mg karbonátu. V případě, že se reakce uskuteční s triethylaminem jako bází, získá se směs 20 1,14–karbonátu a 2–debenzoyl–1,2–karbonát–14–benzoátu v poměru přibližně 1:15.

13–dehydro–14β–hydroxy–7–triethylsilylbaccatin III, 1,14–karbonát je bílý prášek s teplotou tání 153 °C.

- 25  $[\alpha]_D^{25} + 23^\circ$  ( $CH_2Cl_2$ , C 0,75) IR (KBr) číslo pásu OH 1834, 1734, 1709, 1373, 1242, 1225, 1088, 1057  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (200MH  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,99 (Bz AA'), 7,60 (Bz, C), 7,48 (Bz, BB'), 6,51 (s, H–10), 6,12 (d,  $J = 6,9$  Hz, H–2), 4,90 (d,  $J = 8,2$  Hz, H–5), 4,78 (s, H–14), 4,44 (dd,  $J = 10,7$  Hz, H–7), 4,34 (d,  $J = 8$  Hz, H–20a), 4,19 (d,  $J = 8,2$  Hz, H–20b), 3,80 (d,  $J = 6,9$  Hz, H–3), 2,50 (m, H–6 $\alpha$ ), 2,23 (s, OAc), 2,22 (s, OAc), 2,19 (s, H–18), 1,92 (m, H–6 $\beta$ ), 1,72, 1,39, 30 1,26 (s, –H–16, H–17 a H–19), 0,90 (m, TES), 0,56 (m, TES). HRNS: 740,2851 (vypočteno pro  $C_{38}H_{48}O_{13}Si$  740,2864).

13–dehydro–14β–hydroxybaccatin III, 1,14–karbonát je bílý prášek s teplotou tání 240 °C.

- 35  $[\alpha]_D^{25} - 2,5^\circ$  ( $CH_2Cl_2$ , C 0,4) IR (KBr) 3539, 1831, 1736, 1240, 1088, 1068, 1057, 1024  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (200MH  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,98 (Bz AA'), 7,61 (Bz, C), 7,50 (Bz, BB'), 6,39 (s, H–10), 6,14 (d,  $J = 6,9$  Hz, H–2), 4,98 (d,  $J = 8,2$  Hz, H–5), 4,80 (s, H–14), 4,43 (dd,  $J = 10,7$  Hz, H–7), 4,35 (d,  $J = 8$  Hz, H–20a), 4,24 (d,  $J = 8,2$  Hz, H–20b), 3,80 (d,  $J = 6,9$  Hz, H–3), 2,50 (m, H–6 $\alpha$ ), 2,30 (s, OAc), 2,20 (s, OAc), 2,15 (s, H–18), 1,90 (m, H–6 $\beta$ ), 1,74, 1,34, 1,25 (s, H–16, H–17 40 a H–19), HRMS: 626,2005 (vypočteno pro  $C_{33}H_{34}O_7$  626,1999).

## Příklad 6

- 45 Příprava 1,14–karbonát–7–O–triethylsilylbaccatinu III

Přebytek přibližně 20 mg hydroborátu sodného se přidá po malých podílech k roztoku 50 mg 13–dehydro–14β–hydroxy–7–triethylsilylbaccatin III, 1,14–karbonátu v 5 ml methanolu. Po 3 minutách se k reakční směsi přidá nasycený chlorid amonný, směs se extrahuje ethylacetátem, promyje se nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá odparek, který se čistí chromatografií na sloupci přibližně 5 ml silikagelu, jako eluční činidlo se užije směs hexanu a ethylacetátu 8:2, čímž se získá 35 mg 13 $\alpha$ –hydroxyderivátu a 9 mg 13 $\beta$ –hydroxyderivátu.

14 $\beta$ -Hydroxy-7-triethylsilylbaccatin III 1,14-karbonát

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> -35° (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, C 0,60) IR (KBr) 3054, 1819, 1736, 1603, 1371, 1261, 1238, 1090, 1069 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (200MH CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,06 (Bz, AA'), 7,65 (Bz, C), 7,50 (Bz, BB'), 6,47 (s, H-10), 6,12 (d, J = 6,9 Hz, H-2), 5,05 (br d, J = 5,5 Hz, H-13), 4,98 (br d, J = 9 Hz, H-5), 4,83 (d, J = 5 Hz, H-14), 4,50 (dd, J = 10,7 Hz, H-7), 4,34 (d, J = 8 Hz, H-20a), 4,23 (d, J = 8 Hz, H-20b), 3,75 (d, J = 6,9 Hz, H-3), 2,56 (m, H-6 $\alpha$ ), 2,34 (s, OAc), 2,22 (s, OAc), 1,78 (m, H-6 $\beta$ ), 1,35 (s, H-18), 1,75, 1,18, 0,95 (s, -H-16, H-17 a H-19), 0,90 (m, TES), 0,62 (m, TES).

14 $\beta$ -Hydroxy-7-triethylsilyl-13-epibaccatin III 1,14-karbonát, amorfní

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> -13° (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, C 0,60) IR (KBr) 3630, 1825, 1734, 1603, 1375, 1262, 1091, 1071, 1049 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (200MH CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,01 (Bz, AA'), 7,63 (Bz, C), 7,48 (Bz, BB'), 6,44 (s, H-10), 6,12 (d, J = 7,2 Hz, H-2), 4,90 (br d, J = 9 Hz, H-5), 4,81 (d, J = 8 Hz, H-14), 4,48 (br, J = 8 Hz, H-20b), 3,68 (d, J = 7,2 Hz, H-3), 2,60 (m, H-6 $\alpha$ ), 2,32 (s, OAc), 2,26 (s, H-18), 2,21 (s, OAc), 1,80 (m, H-6 $\beta$ ), 1,72, 1,43, 1,27 (s, -H-16, H-17 a H-19), 0,93 (m, TES), 0,61 (m, TES).

## Příklad 7

20

Příprava 13-dehydro-14 $\beta$ -hydroxy-7,10-bis(trichloracetyl)-baccatin III, 1,14-karbonátu

K roztoku 200 mg 13-dehydro-14 $\beta$ -hydroxy-7,10-bis(trichloracetyl)baccatinu III ve směsi 2 ml methylenchloridu a 1,12 ml, 20 ekvivalentech pyridinu se přidá v průběhu 5 minut roztok 2 ml fosgenu (20% roztok v toluenu, 3,6 ml, 20 ekvivalentů) v methylenchloridu. Směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti, pak se přebytek fosgenu neutralizuje přidáním 3 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Pak se směs extrahuje methylenchloridem, organická fáze se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, pak nasyceným roztokem chloridu sodného, načež se vysuší síranem sodným. Po odpaření rozpouštědla se odparek čistí chromatografií na sloupci silikagelu při použití směsi hexanu a ethylacetátu 9:1, čímž se ve výtěžku 89 % získá 175 mg karbonátu.

13-dehydro-14 $\beta$ -hydroxy-7,10-bis(trichloracetyl)baccatin III, 1,14-karbonát je amorfni bílá pevná látka.

35

IR (KBr) 1834, 1771, 1735, 1709, 1232, 1103, 1010, 854 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8,03 (Bz, AA'), 7,60 (Bz, C), 7,50 (Bz, BB'), 6,52 (s, H-10), 5,92 (d, J = 6,7 Hz, H-2), 5,70 (br t, J = 8,0 Hz, H-7), 4,95 (br d, J = 8,2 Hz, H-20b), 4,77 (s, H-14), 4,02 (d, J = 6,7 Hz, H-3), 2,71 (m, H-6), 2,29 (s, OAc), 1,96 (s, H-18), 1,27 - 1,01 (m, H-16, H-17, H-19).

40

## Příklad 8

Příprava 14 $\beta$ -hydroxy-10-deacetyl-baccatin III, 1,14-karbonátu

45

Rožtok 500 mg 13-dehydro-14 $\beta$ -hydroxy-7,10-bis(trichloracetyl)baccatin III, 1,14-karbonátu v 8 ml methanolu se zchladí na ledové lázni na 0 °C a pak se v průběhu 5 minut přidá 44 mg pevného hydroborátu sodného. Směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti a pak se zchladí na 0 °C. Přidají se 2 ml acetonu v průběhu 5 minut, směs se odpaří, přidá se 10 ml ethylacetátu a směs se zfiltruje přes vrstvu celitu. Čirý rožtok se promyje nasyceným vodným rožtokem chloridu sodného a vysuší se síranem sodným. Pak se rozpouštědlo odpaří, čímž se získá odparek, obsahující směs C13-epimerů v poměru 4,5:1. Tato směs se čistí chromatografií na sloupci silikagelu, jako eluční činidlo se užije směs hexanu a ethylacetátu 1:1, čímž se získá 251 mg

50

13 $\beta$ -epimeru a 55 mg 13 $\alpha$ -epimeru karbonátu, zbaveného ochranné skupiny. Celkový výtěžek je 88 %.

13 $\alpha$ -14 $\beta$ -hydroxy-10-deacetylbaccatin III, 1,14-karbonát je amorfni bílá pevná látka.

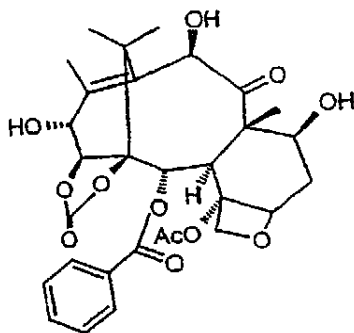
IR (KBr): 3520 (OH), 1834, 1709, 1232, 1103, 1010, 854 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8,03 (Bz, AA'), 7,60 (Bz, C), 7,50 (Bz, BB'), 6,27 (s, H-10), 5,92 (d, J = 6,7 Hz, H-2), 4,95 (br d, J = 8,2 Hz, H-20b), 4,85 (m, H-13), 4,77 (s, H-14), 4,42 (br t, J = 8,0 Hz, H-7), 4,02 (d, J = 6,7 Hz, H-3), 2,71 (m, H-6), 2,29 (s, OAc), 1,96 (s, H-18), 1,27-1,01 (m, H-16, H-17, H-19).

13 $\alpha$ -14 $\beta$ -hydroxy-10-deacetylbaccatin III, 1,14-karbonát je amorfni bílá pevná látka.

IR (KBr): 3520 (OH), 1834, 1709, 1232, 1103, 1010, 854 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8,03 (Bz, AA'), 7,60 (Bz, C), 7,50 (Bz, BB'), 6,27 (s, H-10), 5,92 (d, J = 6,7 Hz, H-2), 4,95 (br d, J = 8,2 Hz, H-20b), 4,80 (m, H-13), 4,77 (s, H-14), 4,42 (br t, J = 8,0 Hz, H-7), 4,02 (d, J = 6,7 Hz, H-3), 2,71 (m, H-6), 2,29 (s, OAc), 1,96 (s, H-18), 1,27-1,01 (m, H-16, H-17, H-19).

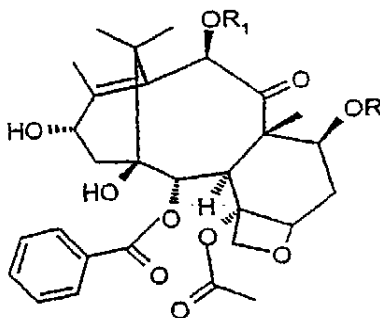
## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob výroby 14 $\beta$ -hydroxy-1,14-karbonátdiacetylbaccatinu III,



vyznačující se tím, že se

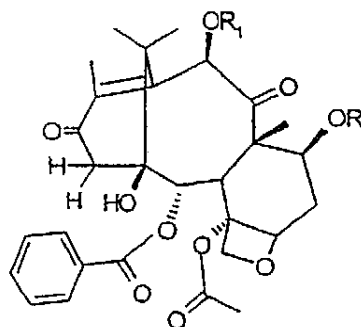
a) zavede ochranná skupina do poloh 7 a 10 v 10-deacetylbaccatinu III za vzniku derivátu



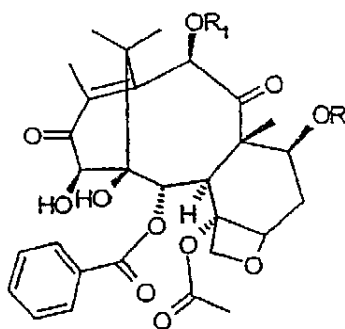
kde R a R<sub>1</sub> se volí ze skupiny atom vodíku, C1–10alkyl nebo aryl, C1–10alkylkarbonyl nebo arylkarbonyl, trichloracetyl, C1–C4trialkylsilyl, s výhodou znamenají symboly R a R<sub>1</sub> v případě, že jsou stejné, trichloracetyl a v případě, že se od sebe liší, znamená R s výhodou trichloracetyl a R<sub>1</sub> znamená acetyl nebo R znamená triethylsilyl nebo trimethylsilyl a R<sub>1</sub> znamená acetyl,

5

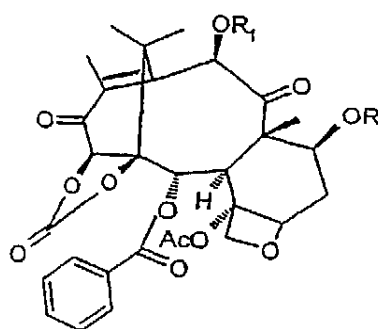
b) uskuteční se dvoustupňová oxidace za získání derivátu, oxidovaného v poloze 13



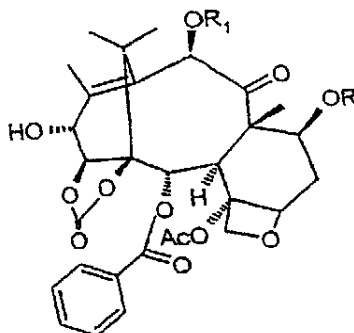
10 a pak za získání derivátu, oxidovaného v poloze 13 a hydroxylovaného v poloze 14



15 c) uskuteční se karbonace sousedních hydroxylových skupin v polohách 1 a 14 za vzniku 1,14-karbonátového derivátu vzorce



20 d) redukuje se karbonylová skupina v poloze 13 za vzniku meziprojektu vzorce



e) odstraní se ochranné skupiny v polohách 7 a 10.

5 2. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že R a R<sub>1</sub> jsou stejné a znamenají trichloracetyl nebo jsou odlišné a pak R znamená trichloracetyl a R<sub>1</sub> znamená acetyl nebo R znamená triethylsilyl nebo trimethylsilyl a R<sub>1</sub> znamená acetyl.

10 3. Způsob podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že R i R<sub>1</sub> znamenají trichloracetyl.

4. Způsob podle nároku 3, **vyznačující se tím**, že se ochrana hydroxylových skupin v polohách 7 a 10 uskuteční působením trichloracetylchloridu v methylenchloridu v přítomnosti triethylaminu a katalytického množství N,N-dimethylaminopyridinu.

15 5. Způsob podle některého z nároků 1 až 4, **vyznačující se tím**, že se oxidace hydroxylové skupiny v poloze 13 a hydroxylace v poloze 14 uskuteční působením oxidu manganického nebo oxidu vizmutického v rozpouštědle ze skupiny acetonitril, aceton nebo směs ethylacetátu a methylenchloridu.

20 6. Způsob podle některého z nároků 1 až 5, **vyznačující se tím**, že se karbonační stupeň pro hydroxylové skupiny v poloze 1 a 14 uskuteční působením fosgenu ve směsi methylenchloridu a toluenu v přítomnosti pyridinu.

25 7. Způsob podle některého z nároků 1 až 6, **vyznačující se tím**, že se redukce 13-hydroxyskupiny uskuteční působením hydroborátu sodíku v methanolu.

8. Meziprodukty ze skupiny:

7,10-bistrichloracetát 13-dehydro-14β-hydroxy-10-deacetylbaecatinu III,

30 1,14-karbonát-13-dehydro-7-triethylsilylbaecatin III,

13-dehydro-14β-hydroxy-7,10-bistrichloracetylbaecatin III 1,14-karbonát.

35

---

Konec dokumentu

---