

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **27.07.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **10.08.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/MI001869**

(33) Země priority: **IT**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **18.06.2003**
(Věstník č. 6/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/EP01/08730**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/012215**

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 365

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 305/14

C 07 D 493/04

A 61 K 31/337

A 61 P 35/00

/(C 07 D 493/04, C 07 D 317:00, C 07 D 305:00)

(71) Přihlašovatel:

INDENA S. P. A., Milano, IT;

(72) Původce:

Pontiroli Alessandro, Milano, IT;

Bombardelli Ezio, Milano, IT;

(74) Zástupce:

Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob výroby 14 beta-hydroxy-1,14-karbonátdeacetyl-baccatinu III

(57) Anotace:

Způsob výroby 14 β -hydroxy-1,14-karbonátdeacetyl-baccatinu III spočívá v tom, že se a) do poloh 7 a 10 v 10-deacetyl-baccatinu III zavede ochranná skupina volená ze skupiny: atom vodíku, C1-C10alkyl nebo aryl, C1-C10alkylkarbonyl nebo arylkarbonyl, trichloracetyl, C1-C4trialkylsilyl, s výhodou znamenají ochranné skupiny jsou-li stejné trichloracetyl a v případě, že se od sebe liší, znamená ochranná skupina v poloze 7 s výhodou trichloracetyl a ochranná skupina v poloze 10 acetyl nebo ochranná skupina v poloze 7 znamená triethylsilyl nebo trimethylsilyl a ochranná skupina v poloze 10 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. Řešení zahrnuje také reakční meziprodukty.

Způsob výroby 14 β -hydroxy-1,14-karbonátdeacetyl
-baccatinu III

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu výroby 14 β -hydroxy-1,14-karbonátdeacetyl-baccatinu III a nových meziproductů, 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 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 baccatinu III v jejich základní struktuře. Příkladem 14 β -hydroxybaccatinových derivátů mohou být látky, popsané v dokumentech US 5705508, WO 97/43291 a WO 96/36622. V poslední době se připravují deriváty 14 β -hydroxy-1,14-karbonátdeacetyl-baccatinu III tak, že se vychází z prekursoru, kterým je 14 β -hydroxydeacetyl-baccatin III. Jde o přírodní látku, kterou je možno v malém množství získat extrakcí listů *Taxus wallichiana*, jak je popsáno v EP 559019. Bylo by však zapotřebí nalézt nové meziproducty nebo alternativní postupy, jimiž by bylo možno připravit deriváty

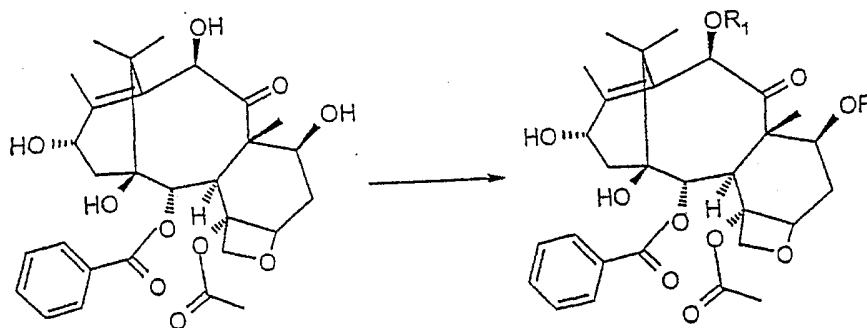
14 β -hydroxy-1,14-karbonátdeacetylbaecatinu III jednoduše a účinně.

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

Podstata vynálezu

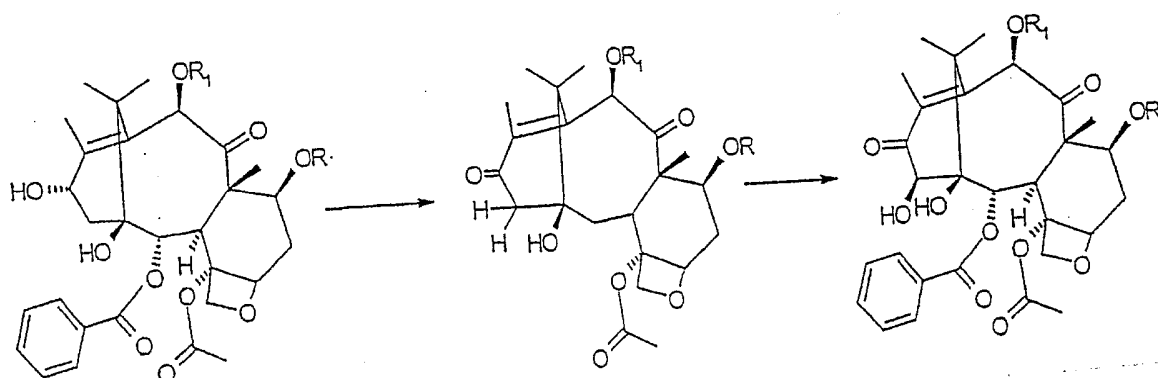
Podstatu vynálezu tvoří způsob výroby 14 β -hydroxy-1,14-karbonátdeacetylbaecatinu III, který spočívá v tom, že se

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

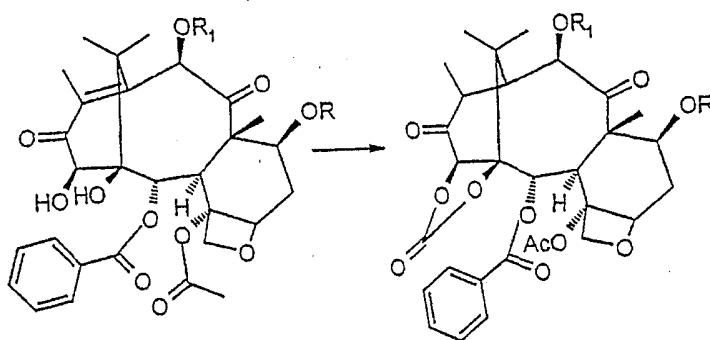


kde R a R₁ se volí ze skupiny atom vodíku, C1-C10alkyl nebo aryl, C1-C10alkylkarbonyl nebo arylkarbonyl, trichloracetyl, C1-C4trialkylsilyl, s výhodou znamenají symboly R a R₁ v případě, že jsou stejné, trichloracetyl a v případě, že se od sebe liší, znamená R s výhodou

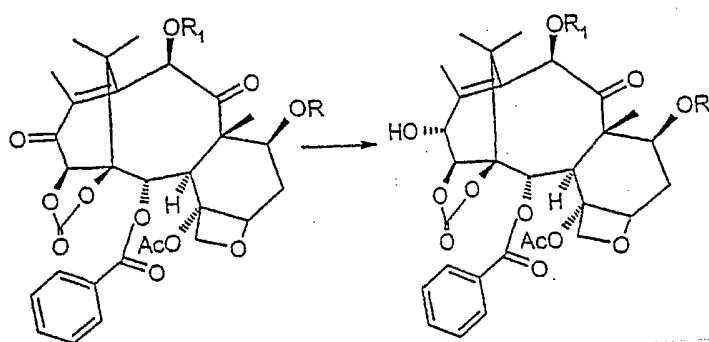
2. uskuteční se dvoustupňová oxidace za získání derivátu, oxidovaného v poloze 13 a hydroxylovaného v poloze 14 podle schématu



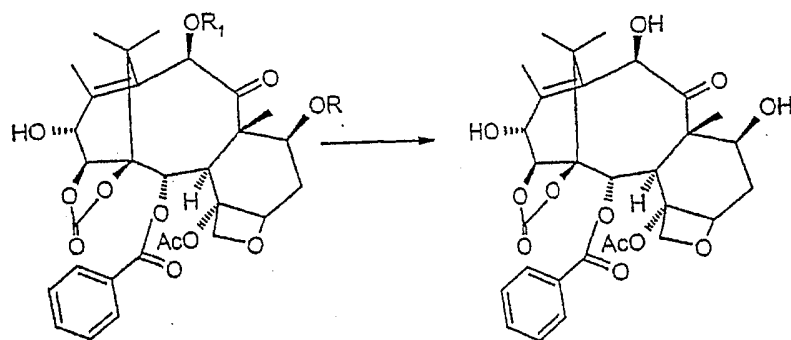
3. uskuteční se karbonace sousedních hydroxylových skupin
v polohách 1 a 14 za vzniku 1,14-karbonátového derivátu
podle schématu



4. redukuje se karbonylová skupina v poloze 13 podle schématu



5. odstranění 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 Holton a další, Tetrahedron Letters 39, 1998, 2883-2886. Selektivní ochrana hydroxylových skupin na výchozím deacetylbaecatinu III je možná vzhledem k odlišné reaktivitě těchto skupin. Zvláště bylo prokázáno, že reaktivita vzhledem k acylačním, alkylačním nebo silylačním činidlům 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 reakčních složek a reakčních podmínek, použitelných pro ochranu hydroxylových skupin v polohách 10 a 7 jsou podrobně rozebrány ve svrchu uvedené publikaci.

Oxidaci hydroxylové skupiny v poloze 13 je možno uskutečnit působením oxidu manganičitého nebo oxidu vizmutičitého 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 manganičitý v acetonitrilu nebo acetonu. Reakce probíhá velmi rychle za vzniku oxidovaného 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.

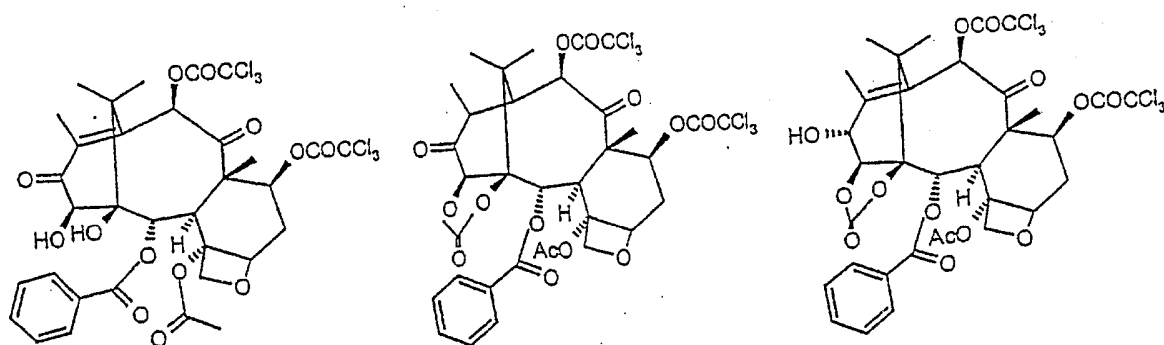
Následná karbonace hydroxylových skupin v polohách 1 a 14 se obvykle uskuteční působením fosgenu nebo trifosgenu ve směsi methylenchloridu a toluenu v přítomnosti pyridinu. Pak je možno výsledný 1,14-karbonátový derivát snadno redukovat v poloze 13 za vzniku odpovídajícího 13-hydroxyderivátu. Tato redukce probíhá regioselektivně na karbonylové skupině v poloze 13, kdežto karbonylová skupina v poloze 9 zůstává beze změny a současně probíhá reakce stereoselektivně, takže se téměř výlučně získá 13 α -isomer. 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 β -hydroxy-1,14-karbonátdeacetylbaecatin 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 meziproduktem pro syntézu celé řady taxanových derivátů. Jak již bylo svrchu uvedeno, tento meziprodukt byl až dosud připravován tak, že jako výchozí látka byl použit 14 β -hydroxybaccatin III, extrahovaný v malém množství z listů *Taxus wallichiana*. Způsob podle vynálezu umožňuje připravit 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 připravit z 14 β -hydroxy-1,14-karbonátdeacetylbaaccatinu III jako meziprodktu jsou uvedeny v dokumentech US 5705508, WO 97/43291 a WO 96/36622.

Podle výhodného provedení způsobu podle vynálezu se deacetylbaaccatin III nechá reagovat s trichloracetylchloridem v methylenchloridu v přítomnosti triethylaminu a při použití N,N-dimethylaminopyridinu DMAP v katalytických množstvích. Bylo prokázáno, že použití trichloracetátové skupiny jako ochranné skupiny je pro oxidaci velmi výhodné, což platí i pro karbonační 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 14 β -hydroxy-1,14-karbonátdeacetylbaaccatin 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-bistrichloracetyl-10-deacetylbaecatinu III

První alternativa:

4,77 ml, 42,32 mmol anhydridu kyseliny trichloroctové se po kapkách přidá k roztoku 10 g, 18,4 mmol 10-deacetylbaecatinu 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.

$[\alpha]_D -34^\circ$ (CH_2Cl_2 C5,8) IR (KBr) 3517, 1771, 1728, 1240, 981, 819, 787, 675 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (200MH): δ 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 α), 1,89 (m, H14 β).

Druhá alternativa:

10 g, 18,38 mmol 10-deacetylbaecatinu 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 Et_3N a bezprostředně potom ještě 4,12 ml, 36,8 mmol, 2 ekvivalenty Cl_3CCOCl pod dusíkem v průběhu 5 minut, přičemž teplota se udržuje na hodnotě nižší než 10 °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 Cl_3CCOCl . 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, ^1H -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 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 14β -hydroxyderivát, jehož R_f je přibližně 0,36. Reakční směs se zfiltruje přes vrstvu celitu 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 β -hydroxy-13-dehydroderivátu.

13-dehydro-14 β -hydroxy-10-deacetylbaecatin III ve formě 7,10-bistrichloracetátu je bílý prášek s teplotou tání 97 °C, IR spektrum (KBr kotouč):

3440, 1780, 1767, 1736, 1686, 1267, 1232, 1103, 1010, 854 cm⁻¹;

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃): δ 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 MnO₂ 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 MnO₂. 13-dehydroderivát je pomalu oxidován na odpovídající 14 β -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. $[\alpha]_D^{25} - 35$ (CH₂Cl₂, C 0,67) IR (KBr) 3488, 1726, 1711, 1676, 1373, 1269, 1244, 1230, 1105 cm⁻¹; ¹H-NMR (200MH CDCl₃): δ 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).

13-dehydro-14β-hydroxy-10-deacetylaccatin III ve formě 7,10-bistrichloracetátu je bílý prášek s teplotou tání 153 °C. $[\alpha]_D^{25} + 20$ (CH₂Cl₂, C 0,75) IR (KBr) 3431, 1723, 1692, 1371, 1269, 1242, 1223, 1096 cm⁻¹; ¹H-NMR (500MH CDCl₃): δ 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 C₃₇H₅₀O₁₂Si 714,3092).

Příklad 4

Oxidace/hydroxylace 7-triethylsilylbaccatinu III

10 g aktivovaného 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 petroletheru a ethylacetátu 6:4, R_f výchozí látky je přibližně 0,25. Po přibližně 2 hodinách je tvorba 13-dehydroderivátu ukončena podle analýzy TLC, R_f pro 13-dehydroderivát je přibližně 0,45. Pak se směs míchá ještě přibližně 188 hodin, v průběhu této doby se přidá ještě 10 g MnO_2 . 13-dehydroderivát je pomalu oxidován na odpovídající 14 β -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 14 β -hydroxy-13-dehydroderivátu a 189 mg směsi obou látek.

13-dehydro-7-triethylsilylbaccatin III je bílý prášek s teplotou tání 210 °C. $[\alpha]_D^{25} - 48$ (CH_2Cl_2 , C 0,50) IR (KBr) 3478, 1728, 1676, 1373, 1271, 1240, 1071, 1026 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (200MH CDCl_3): δ 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-6 α), 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.

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

$[\alpha]_D^{25} + 19$ (CH_2Cl_2 , C 0,42) IR (KBr) 3568, 1710, 1719, 1686, 1372, 1282, 1240, 1219, 1073 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (200MH CDCl_3): δ 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-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 and H-19), HRMS: 600,6112 0,19 (vypočteno pro $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{O}_{12}\text{Si}$ 600,6103).

Příklad 5

Příprava 1,14-karbonát-13-dehydro-7-triethylsilyl-baccatinu III

Roztok 124 mg, 1,17 mmol 13-dehydro-14 β -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 hydrogenuhličitanu sodného a směs se extrahuje methylenchloridem. Organická fáze se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, nasyceným roztokem chloridu sodného a pak se vysuší síranem sodným. Rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá černevavý 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 bazí, získá se směs 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.

$[\alpha]_D^{25} + 23$ (CH₂Cl₂, C 0,75) IR (KBr) číslo pásu OH
1834, 1734, 1709, 1373, 1242, 1225, 1088, 1057 cm⁻¹; ¹H-NMR (200MH
CDCl₃): δ 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-6α), 2,23 (s, OAc), 2,22 (s, OAc), 2,19 (s, H-18), 1,92
(m, H-6β), 1,72, 1,39, 1,26 (s, H-16, H-17 a H-19), 0,90 (m, TES), 0,56 (m,
TES). HRNS: 740,2851 (vypočteno^(pro) C₃₈H₄₈O₁₃Si 740,2864).

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

$[\alpha]_D^{25} - 2,5$ (CH₂Cl₂, C 0,4) IR (KBr) 3539, 1831, 1736, 1240, 1088, 1068,
1057, 1024 cm⁻¹; ¹H-NMR (200MH CDCl₃): δ 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-6α), 2,30 (s,
OAc), 2,20 (s, OAc), 2,15 (s, H-18), 1,90 (m, H-6β), 1,74, 1,34, 1,25 (s, H-16,
H-17 a H-19), HRMS: 626,2005 (vypočteno^(pro) C₃₃H₃₄O₁ 626,1999).

Příklad 6

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-14 β -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 α -hydroxyderivátu a 9 mg 13 β -hydroxyderivátu.

14 β -Hydroxy-7-triethylsilylbaccatin III 1,14-karbonát $[\alpha]_D^{25}$ -35 (CH₂Cl₂, C 0,60) IR (KBr) 3054, 1819, 1736, 1603, 1371, 1261, 1238, 1090, 1069, cm⁻¹; ¹H-NMR (200MH CDCl₃): δ 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 α), 2,34 (s, OAc), 2,22 (s, OAc), 1,78 (m, H-6 β), 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 β -Hydroxy-7-triethylsilyl-13-epibaccatin III 1,14-karbonát, amorfní $[\alpha]_D^{25}$ - 13 (CH₂Cl₂, C 0,60) IR (KBr) 3630, 1825, 1734, 1603, 1375, 1262, 1091, 1071, 1049 cm⁻¹; ¹H-NMR (200MH CDCl₃): δ 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, H-13), 4,50 (dd, J = 10, 7 Hz, H-7), 4,41 (d, J = 8 Hz, H-20a), 4,31 (d, J = 8 Hz, H-20b), 3,68 (d, J = 7,2 Hz, H-3), 2,60 (m, H-6 α), 2,32 (s, OAc), 2,26 (s, H-18), 2,21 (s, OAc), 1,80 (m, H-6 β), 1,72, 1,43, 1,27 (s, -H-16, H-17 a H-19), 0,93 (m, TES), 0,61 (m, TES).

Příklad 7

Příprava 13-dehydro-14 β -hydroxy-7,10-bistrichloracetyl-baccatin III, 1,14-karbonátu

K roztoku 200 mg 13-dehydro-14 β -hydroxy-7,10-bistrichloracetyl-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 hydrogenuhlitanu sodného. Pak se směs extrahuje methylenchloridem, organická fáze se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhlitanu 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 β -hydroxy-7,10-bistrichloracetyl-baccatin III, 1,14-karbonát je amorfni bílá pevná látka.
IR (KBr) 1834, 1771, 1735, 1709, 1232, 1103, 1010, 854 cm^{-1} .
 ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 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).

Příklad 8

Příprava 14 β -hydroxy-10-deacetylbaecatin III,
1,14-karbonátu

Roztok 500 mg 13-dehydro-14 β -hydroxy-7,10-bistrichloracetylbaecatin 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 roztok se promyje nasyceným vodným roztokem 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 13 β -epimeru a 55 mg 13 α -epimeru karbonátu, zbaveného ochranné skupiny. Celkový výtěžek je 88 %.

13 α -14 β -hydroxy-10-deacetylbaecatin III, 1,14-karbonát je amorfni bílá pevná látka.

IR (KBr): 3520 (OH), 1834, 1709, 1232, 1103, 1010, 854 cm⁻¹.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 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 α -14 β -hydroxy-10-deacetylbaecatin III, 1,14-karbonát je amorfni bílá pevná látka.

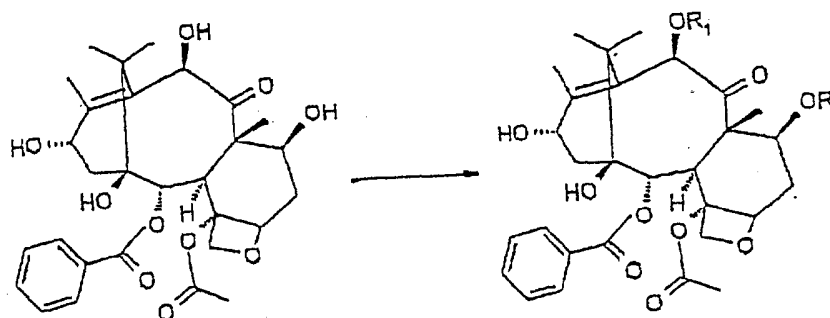
IR (KBr): 3520 (OH), 1834, 1709, 1232, 1103, 1010, 854 cm⁻¹.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 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).

Zastupuje:

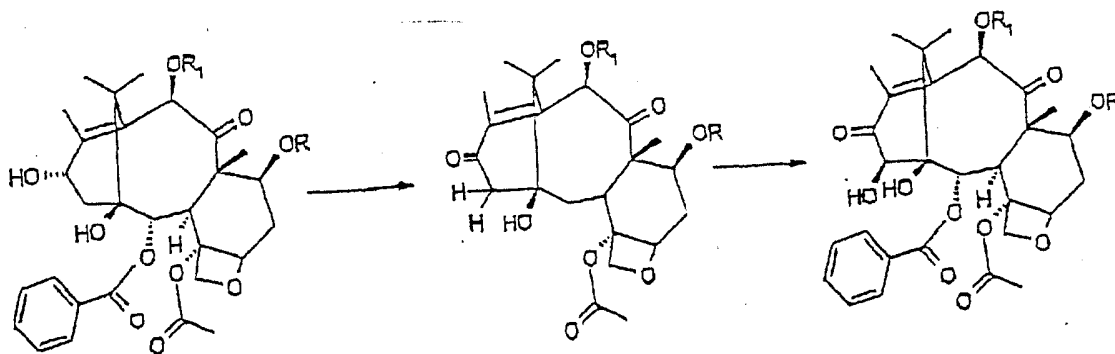
P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob výroby 14 β -hydroxy-1,14-karbonátdeacetyl-baccatinu III, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se
- a) zavede ochranná skupina do poloh 7 a 10
v 10-deacetyl-baccatinu III podle schématu

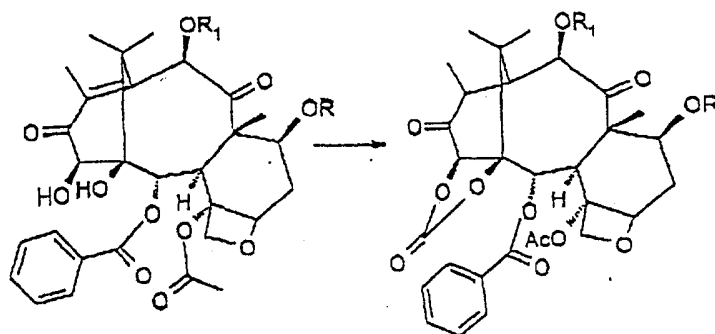


kde R a R₁ se volí ze skupiny atom vodíku, C1-C10alkyl nebo aryl, C1-C10alkylkarbonyl nebo arylkarbonyl, trichloracetyl, C1-C4trialkylsilyl, s výhodou znamenají symboly R a R₁ v případě, že jsou stejné, trichloracetyl a v případě, že se od sebe liší, znamená R s výhodou trichloracetyl a R₁ znamená acetyl nebo R znamená triethylsilyl nebo trimethylsilyl a R₁ znamená acetyl,

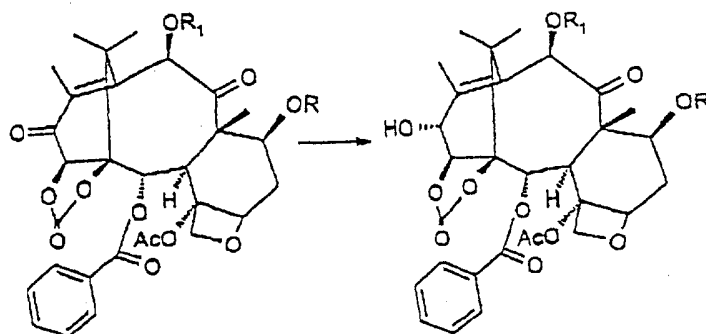
- b) uskuteční se dvoustupňová oxidace za získání derivátu, oxidovaného v poloze 13 a hydroxylovaného v poloze 14 podle schématu



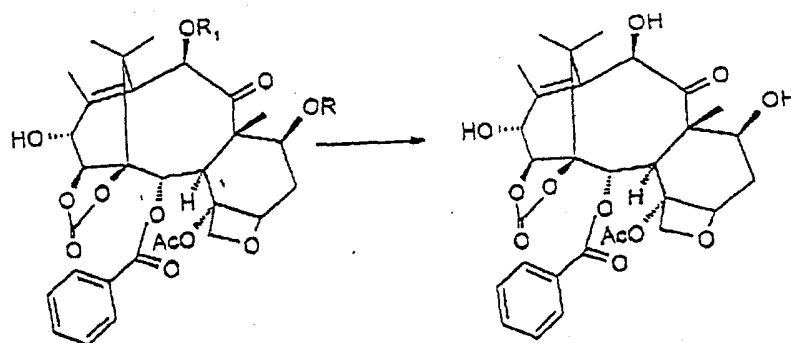
c) uskuteční se karbonace sousedních hydroxylových skupin v polohách 1 a 14 za vzniku 1,14-karbonátového derivátu podle schématu



d) redukuje se karbonylová skupina v poloze 13 podle schématu



e) odstraní se ochranné skupiny v polohách 7 a 10 podle schématu



2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že R a R_1 jsou stejné a znamenají trichloracetyl nebo jsou odlišné a pak R znamená trichloracetyl a R_1 znamená acetyl nebo R znamená triethylsilyl nebo trimethylsilyl a R_1 znamená acetyl.
3. Způsob podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že R i R_1 znamenají trichloracetyl.
4. Způsob podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se ochrana hydroxylových skupin v polohách 7 a 10 uskuteční působením trichloracetylchloridu v methylenchloridu v přítomnosti triethylaminu a katalytického množství N,N-dimethylaminopyridinu.
5. Způsob podle některého z nároků 1 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se oxidace hydroxylové skupiny v poloze 13 a hydroxylace v poloze 14 uskuteční působením oxidu manganičitého nebo oxidu vizmutičitého v rozpouštědle ze skupiny acetonitril, aceton nebo směs ethylacetátu a methylenchloridu.
6. Způsob podle některého z nároků 1 až 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se karbonační stupeň pro hydroxylové skupiny v poloze 1 a 14 uskuteční působením fosgenu ve směsi methylenchloridu a toluenu v přítomnosti pyridinu.
7. Způsob podle některého z nároků 1 až 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se redukce 13-hydroxyskupiny uskuteční působením hydroborátu sodíku v methanolu.

8. Reakční meziprodukty ze skupiny:

13-dehydro-14 β -hydroxy-10-deacetylbaecatin III,

1,14-karbonát-13-dehydro-7-tiethylsilylbaecatin III,

13-dehydro-14 β -hydroxy-7,10-bistrichloracetylbaecatin

III, 1,14-karbonát.

Zastupuje: