

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

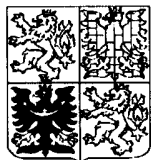
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2019-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **27. 12. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **27.12.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/9515557**

(33) Země priority: **FR**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16. 09. 98**
(Věstník č. 9/98)

(86) PCT číslo: **PCT/FR96/02097**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/24345**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 305/14

(71) Přihlášovatel:

SOCIETE D'ETUDE ET DE RECHERCHE EN
INGENIERIE PHARMACEUTIQUE
SERIPHARM, Le Mans, FR;

(72) Původce:

Chanteloup Luc, Sargé-les-Le Mans, FR;
Chauveau Bruno, Le Mans, FR;
Corbin Christine, Etival-les-Le Mans, FR;
Dhal Robert, Le Mans, FR;
Le Guen Sonia, Le Mans, FR;
Lamy Arnaud, La Milesse, FR;
Leze Antoine, Le Mans, FR;
Robin Lean-Pierre, Le Mans, FR;

(74) Zástupce:

Hakr Eduard Ing., Přístavní 24, Praha 7,
17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsob selektivní ochrany derivátů
baccatinu a jeho použití při syntéze
taxanů**

(57) Anotace:

Způsob selektivní ochrany hydroxylových
skupin v poloze 7 derivátů baccatinu
substituovanými alkoxykarbonylovými skupi-
namí více stericky bráněnými než Troc, získa-
ných meziproductů a jejich použití při přípra-
vě taxanů použitelných jako léčivo.

CZ 2019-98 A3

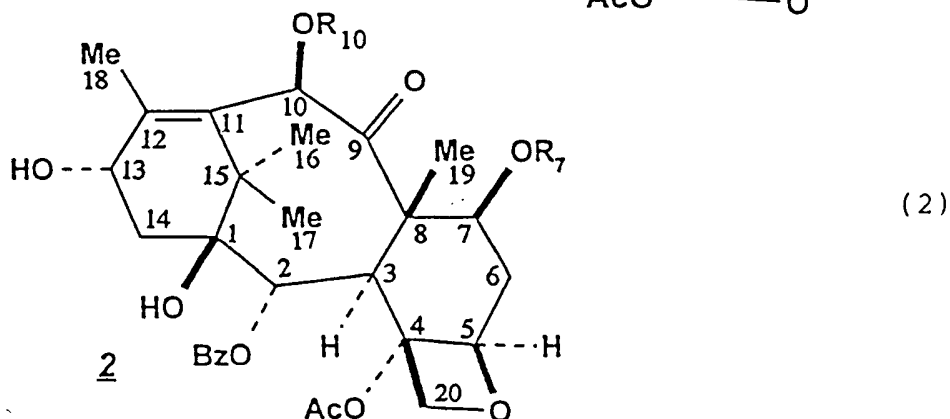
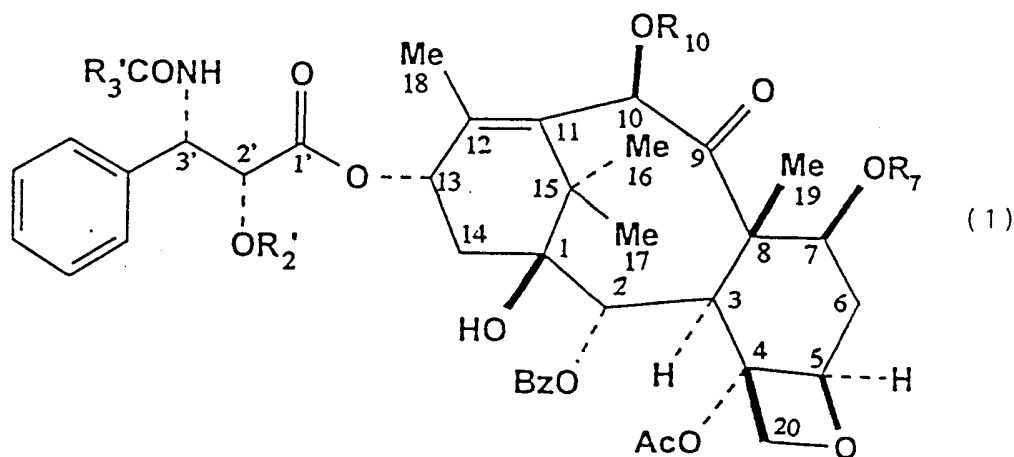
Způsob selektivní ochrany derivátů baccatinu a jeho použití při syntéze taxanů

Oblast techniky

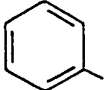
Vynález se týká nových meziproductů pro hemisyntézu taxanů a způsobu jejich přípravy.

Dosavadní stav techniky

Taxany, které jsou přírodními látkami, jejichž diterpenový skelet je obecně esterifikován bočním beta-aminokyselinovým řetězcem odvozeným od N-alkoyl- nebo N-aroylphenylisoserinu, jsou známy jako protirakovinová činidla. Z tisovitých rodu *Taxus* bylo izolováno několik desítek taxanů, kterými jsou například paclitaxel ($R_1 = \text{Ac}$, $R_2 = \text{Ph}$, $R_3 = \text{H}$), cephalomamin, jejich desacetylované deriváty v poloze 10, nebo baccatiny (deriváty bez bočního řetězce) reprezentované dále uvedenými obecnými vzorci 1 a 2.



	R_{10}	R_3, R_7	R_2
PACLITAXEL (ex. TAXOL) <u>1a</u>	Ac	Ph	H
10-DESACETYL-TAXOL <u>1b</u>	H	Ph	H
CEPHALOMANNIN <u>1c</u>	Ac	iBu	H
10-DESACETYL-CEPHALOMANNIN <u>1d</u>	H	iBu	H
DOCETAXEL (ex. TAXOTER) <u>1e</u>	H	TBO	H
BACCATINI (TETRAOL) <u>2a</u>	Ac	-	H
10-DESACETYL-BACCATIN <u>2b</u>	H	-	H
	G	-	G

$\text{Ph} =$


$\text{iBu} =$


$\text{TBO} =$


Ve snaze nevyčerpat rychle původní zdroj, kterým je *T. brevifolia*, snažili se francouzští výzkumníci izolovat paclitaxel z obnovitelných částí (z listů) evropského typu. Takto prokázali existenci pravděpodobného biogenetického prekurzoru taxanů, kterým je 10-desacetylbaccatin III a který představuje velmi dobrý odrazový můstek pro syntézu taxanů vzhledem k tomu, že je v extraktu z uvedených listů hojně obsažen.

Hemisyntéza taxanů, jakými jsou paclitaxel nebo docetaxel ($R_1 = \text{Ac}$, $R_2 = \text{terc. butyloxy}$, $R_3 = R_4 = \text{H}$), spočívá tudíž v esterifikaci hydroxy-skupiny v poloze 13 chráněného derivátu baccatinu nebo 10-desacetylbaccatinu III beta-aminokyselínovým derivátem.

Jednotlivé způsoby hemisyntézy paclitaxelu nebo docetaxelu jsou rozsáhle popsány v rámci dosavadního stavu techniky (EP-0 253 738, EP-0 336 840, EP-0 336 841, EP-0 495 818, WO 92/09589, WO 94/07877, WO 94/07878, WO 94/07879, WO 94/10169, WO 94/12482, EP-0 400 971, EP-0 428 376, WO 94/14787). Vyčerpávající souhrn hemisyntéz taxanů je obsažen ve dvou nedávno publikovaných dílech: I. Georg, T.T. Chen, I. Ojima, a D.M. Vyas,

"Taxane Anticancer Agents, Basic Science and Current Status", ACS Symposium Series 583, Washington (1995) a zejména Matthew Suffness, "Taxol Science and Applications" CRC press (1995), kde je uvedeno 1500 odkazů týkajících se uvedené problematiky .

Selektivní monoprotekce taxanů dihydroxylovaných v poloze 7 a 10 bylo možné až dosud dosáhnout pouze pomocí trialkylsilanetherových skupin (EP-A-0 336 840). Tato ochrana je předmětem velkého zájmu jednak vzhledem k relativní vzácnosti například přímého baccatin-III-ového prekursoru paclitaxelu a jednak vzhledem k nemožnosti připravit tento prekursor za rentabilních podmínek z jeho mnohem snadněji dostupné příbuzné sloučeniny, kterou je 10-desacetyl-baccatin III, a to bez účinné selektivní ochrany v poloze 10.

Nevýhoda použití běžných ochranných skupin, jakými jsou acetátové skupiny nebo dokonce málo stéricky bráněné halogenalkoxykarbonylové skupiny, jakou je klasická trichlorethyloxykarbonylová skupina, pro ochranu dihydroxytaxanů, jakým je například 10-desacetyl-baccatin, spočívá v tom, že tyto skupiny nejsou vůbec selektivní. Naopak posledně uvedená skupina byla až dosud používána ve velkém měřítku pro neselektivní ochranu 7,10-dihydroxytaxanů, jakým je 10-desacetyl-baccatin III, k získání 7,10-di-(2,2,2-trichlorethoxykarbonyloxy)-10-desacetyl-baccatinu III, což je klíčový meziprodukt při syntéze docetaxelu (EP-A-0 336 841).

Použití trialkylsilanů pro ochranu hydroxylové skupiny v poloze 7 dihydroxylovaných taxanů v polohách 7 a 10 představuje určitou nevýhodu spočívající v labilitě těchto ochranných skupin v mírně kyselém prostředí, přičemž tento nedostatek představuje negativní protipól k nesporně dobré selektivitě uvedených ochranných skupin.

1) Následná acylace v poloze 10, vzhledem ke které byla realizována ochrana v poloze 7 , které se vynález týká, vede

k průměrným výtěžkům 50 až 60 % v důsledku snadnosti, s jakou jsou trialkylsilylované ethery substituovány acylující skupinou přítomnou v reakčním prostředí, přičemž tato situace je zhoršena největší překážkou esterifikace v poloze 10, kterou představuje skutečnost, že poloha 7 je již obsazena stéricky bránící skupinou. Této sekundární reakci se lze vyvarovat za podmínek, kdy se pracuje při nízké teplotě za použití alkoxidu alkalického kovu jako meziprojektu, nicméně za cenu nové dvojité nevýhody uplatňující se při syntéze prováděné v průmyslovém měřítku, jak je to uvedeno v přihlášce WO-A-94/14787.

2) Citlivost alkylsilylovaných etherů na kyselé podmínky omezuje možnost použití kyselých reakčních složek v průběhu následující syntetické sekvence a zužuje tak rozsah použití uvedených ochranných skupin. Kromě toho je vhodné uvést, že terc.butyldimethylsilylovaný ether by byl odolnější vůči uvedeným podmínkám, avšak jeho použití je v daném případě nemožné vzhledem k jeho velmi stéricky bránícímu charakteru.

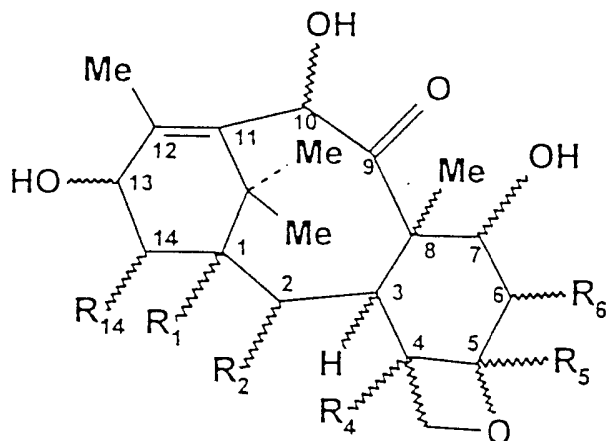
3) Velmi dobře známá citlivost alkylsilylovaných etherů k hydroxylovaným rozpouštědlům, jakými jsou voda a alkoholy brání použití těchto rozpouštědel při rekrystalizacích, přičemž uvedená hydroxylovaná rozpouštědla patří mezi velmi vhodné rekrystalizační systémy s velmi dobrou čistící účinností. Tato skutečnost představuje další výrazný nedostatek použití uvedených ochranných skupin.

4) Částečný rozklad meziprojektů nesoucích etherové silylované skupiny v průběhu průmyslových chromatografických čistících stupňů prakticky vylučuje možnost použití této čistící techniky, která je jinak velmi žádoucí pro získání farmaceutických surovin s dodatečně zvýšenou vysokou čistotou.

Taxoidy nenesoucí boční řetězec a mající následující obecný vzorec 3a

24.05.98

- 5 -



(3a)

ve kterém

R_1, R_2, R_4, R_5, R_6 znamenají nezávisle jeden na druhém skupinu Q, přičemž

Q znamená R, H, OH, OR, SH, SR, OCOR, OCOOR, HCO a X, kde

X znamená atom halogenu a

R znamená nezávisle jeden na druhém nasycenou nebo nenasycenou, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu, perhalogenalkylovou skupinu, nasycenou nebo nenasycenou, přímou nebo rozvětvenou heteroalkylovou skupinu, nasycenou nebo nenasycenou cykloalkylovou skupinu, nasycenou nebo nenasycenou heterocykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu a aralkylovou skupinu, přičemž tyto skupiny mohou být substituovány, zejména jedním nebo několika halogeny, nebo nesubstituovány, jejich kombinované násobné jednoduché seskupení, a obecněji každá kombinace, která je obsahuje ve formě jednoduchých nebo opakovaných motivů,

a zejména deriváty obecného vzorce 2, jako například 10-desacetylbaecatin III mají často alespoň čtyři volné hydroxylové skupiny, a to jednu terciární v poloze 1, která je značně stéricky bráněná a esterifikovatelná pouze za drastických podmínek, a tři další hydroxylové skupiny v polohách

7, 10 a 13, které jsou sekundární a snadnější přístupné k esterifikaci, a které mohou být na základě jejich stérického bránění rozděleny do dvou reaktivitních skupin:

- do první skupiny patří hydroxylová skupina v poloze 13, která je relativně málo reaktivní, pokud jde o esterifikaci za standardních reakčních podmínek (včetně podmínek zahrnujících podle literatury zavedení bočního řetězce) a
- do druhé skupiny patří hydroxylové skupiny v polohách 7 a 10, kterých se vynález týká a které mohou být zase rozděleny do dvou subtilně se lišících reaktivních podskupin s ohledem na jejich reaktivitu při esterifikaci nebo karbonizaci, přičemž ze srovnání reaktivit vychází jako mírně lepší hydroxylová skupina v poloze 7.

Z osobních výzkumných prací přihlašovatele rovněž vyplývá, že obě hydroxylová místa představují případ allosterické interakce: zavedení bráněné esterové skupiny do jedné z poloh 7 nebo 10 modifikuje stérickou disponibilitu polohy druhé.

Vynález se tedy týká nového způsobu selektivní ochrany polohy 7 7,10-dihydroxytaxanů výše uvedeného obecného vzorce 3a použitím specifických reakčních podmínek při současném použití alkoxykarbonylových skupin substituovaných v poloze 2 (nebo beta) a více stéricky bráněných než 2,2,2-trichlorethoxykarbonylová skupina (která zůstává za specifických reakčních podmínek přihlašovatele neselektivní), jakož i schopných odštěpení eliminačním mechanismem beta (Protecting Groups, P.J.Kocienski, Thieme Verlag Ed., str.7 (1994) a zde uvedené odkazy) a nemajících nedostatky trialkylovaných etherových skupin, které byly uvedeny výše.

V patentové přihlášce WO-A-94/07877 se popisuje způsob syntézy taxanů, při kterém lze použít 2-trichlormethyl-2-propoxykarbonylovou skupinu jako ochrannou skupinu hydroxylových skupin v polohách 7 a 10 10-desacetylbaecatinu III. Nicméně z popisu vyplývá, že tato skupina není použita pro selektivní ochranu hydroxylové skupiny v poloze 7, nýbrž pro ochranu obou

24.06.98

- 7 -

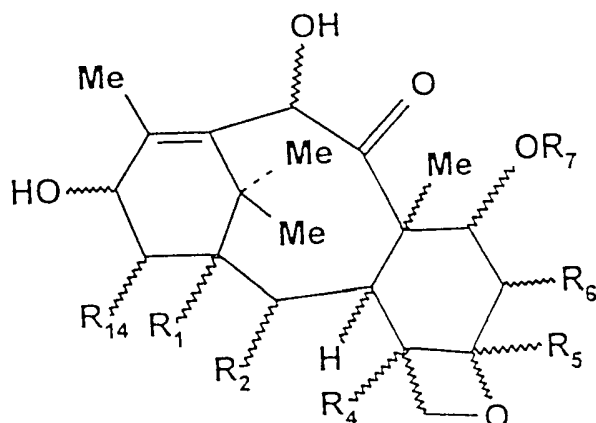
hydroxylových skupin v polohách 7 a 10 nezbytnou pro přípravu docetaxelu, což je jediný produkt skutečně připravený podle příkladů, přičemž je zde navíc uvedeno jedno příklady doložené použitím 2,2,2-trichlorethoxykarbonylové skupiny jako ochranné skupiny. Instrukce této patentové přihlášky mají takto tendenci odradit odborníka od použití beta-halogenalkoxykarbonylových skupin, které jsou dokonce více stéricky bráněné než 2,2,2-trichlorethoxykarbonylová skupina, při přípravě baccatinu III chráněného v poloze 7 z 10-desacetylbaccatinu.

Vynález se rovněž týká nových takto rezultujících meziproduktů, selektivního acylačního způsobu v poloze 10 (vzhledem k hydroxylové skupině situované v poloze 13) taxanů chráněných v poloze 7 a nových takto rezultujících 7-(alkoxykarbonyloxy-beta-substituovaných)-10-acyloxytaxanů, jejich použití při kopulaci s bočními řetězci taxanů a nových takto rezultujících chráněných meziproduktů taxanů.

Vynález konečně spočívá v popsání selektivního odstranění ochranných beta-substituovaných-alkoxykarbonylových skupin, vedoucího k finálním taxanům, zejména k docetaxelu.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je tudíž především způsob přípravy 7-(alkoxykarbonyloxy-beta-substituovaných)-10-hydroxytaxanových derivátů následujícího obecného vzorce 3b



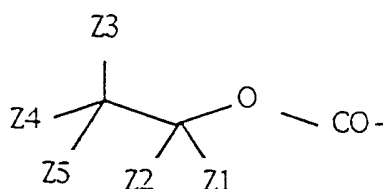
(3b)

ve kterém

R_1, R_2, R_4, R_5, R_6 a R_{14} mají výše uvedené významy a R_7 znamená alkoxykarbonylovou skupinu substituovanou v poloze 2 (nebo beta), více stéricky bráněnou než 2,2,2-2,2,2-trichlorethoxykarbonylová skupina a schopnou odstranění eliminačním mechanismem beta,

jehož podstata spočívá tom, že se pomalu přidá odpovídající alkoxykarbonylchlorid substituovaný v poloze 2, zředěný v příslušném rozpouštědle, při teplotě, která je vyšší než okolní teplota, což je v rozporu s běžně používanou praxí, výhodně při teplotě mezi 20 a 80 °C, k intenzivně míchanému rozto-ku 7,10-dihydroxytaxanu obecného vzorce 3a, který byl definován výše, v přítomnosti pyridinu a/nebo stéricky bráněného substituovaného pyridinu, jakým je například 4-pyrolidinopyridin nebo dimethylaminopyridin.

Obecný substituent R_7 zejména znamená alkoxykarbonylovou skupinu obecného vzorce



ve kterém

Z_1 a Z_2 znamenají nezávisle jeden na druhém atom vodíku, výše definovanou skupinu R nebo atom halogenu,

Z_3, Z_4 a Z_5 znamenají nezávisle jeden na druhém atom vodíku, atom halogenu, skupinu R, OR, $Si(R)_3$, kde R má výše uvedený význam, nebo dva z Z_3, Z_4 a Z_5 tvoří dohromady část aromatického kruhu nebo nearomatického kruhu,

za předpokladu, že když jeden z Z_3, Z_4 nebo Z_5 znamená atom vodíku, potom alespoň jeden z Z_3, Z_4 nebo Z_5 znamená skupinu $Si(R)_3$ a

za předpokladu, že když jeden z Z_3, Z_4 nebo Z_5 znamená atom ha-

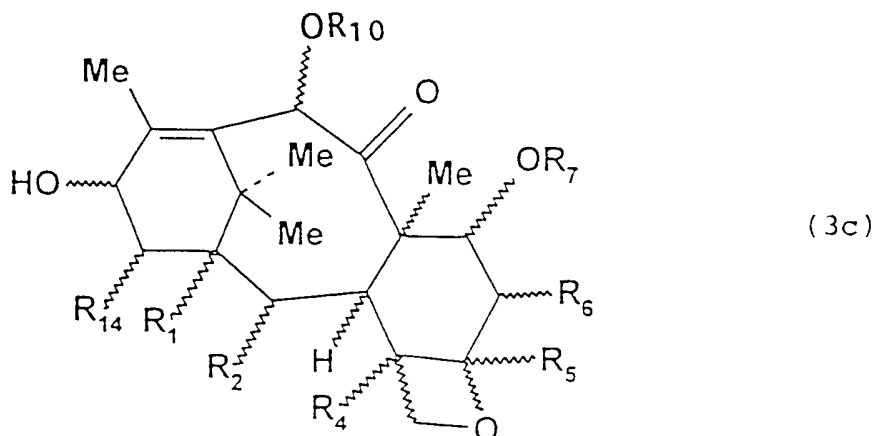
24.06.98

- 9 -

logenu, potom Z3, Z4 a Z5 každý znamená atom halogenu zvolený z množiny zahrnující atom bromu nebo atom jodu.

Výhodně se uvedená esterifikace provede za použití 1 až 1,5 ekvivalentu chlorformiátu, vztaženo na 7,10-dihydroxytaxan obecného vzorce 3a.

7-(Alkoxykarbonyloxy-beta-substituované)-10-acyloxytaxany odpovídající obecnému vzorci 3c



ve kterém

R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 a R_{14} mají výše uvedené významy a R_{10} znamená acylovou skupinu obecného vzorce $O-CO-R$, ve které R má výše uvedený význam,

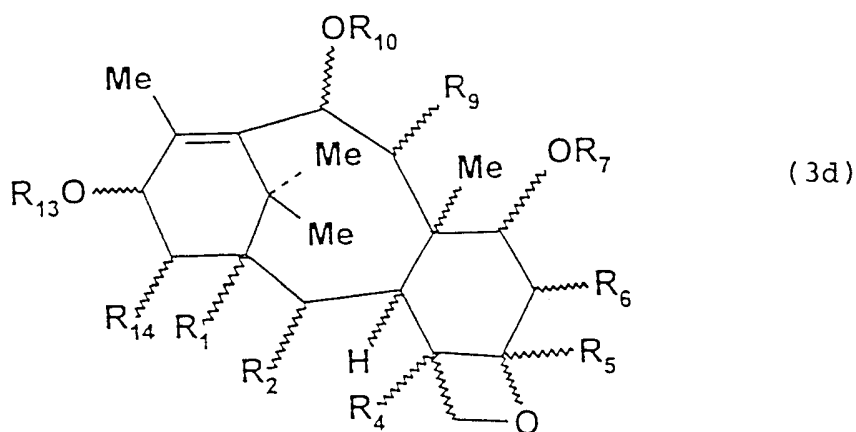
se potom připraví pozvolným přidáním odpovídajícího acylchloridu (1 až 1,2 ekvivalentu) zředěného v příslušném rozpouštědle, při okolní teplotě, k intenzivně míchanému roztoku 7-(alkoxykarbonyloxy-beta-substituovanému)-10-hydroxytaxanového derivátu, získanému předešle uvedeným způsobem, v přítomnosti pyridinu a/nebo stéricky bráněného substituovaného pyridinu, jakým je například 4-pyrolidinopyridin nebo dimethylaminopyridin.

Při obou uvedených reakcích je příslušným rozpouštědlem nehydroxylované rozpouštědlo, zejména alkylhalogenid, jako například methylenchlorid, chloroform nebo dichlorethan.

24.06.98

- 10 -

Předešle uvedeným způsobem získané taxany obecného vzorce 3c chráněné v poloze 7 mohou být použity pro hemisyn-
tému taxanů a to esterifikací hydroxylové skupiny v poloze
13 působením příslušného prekursoru bočního taxanového řetěz-
ce, přičemž se získá derivát taxanu obecného vzorce 3d



ve kterém

$R_1, R_2, R_4, R_5, R_6, R_7, R_{10}$ a R_{14} mají výše uvedené významy
a

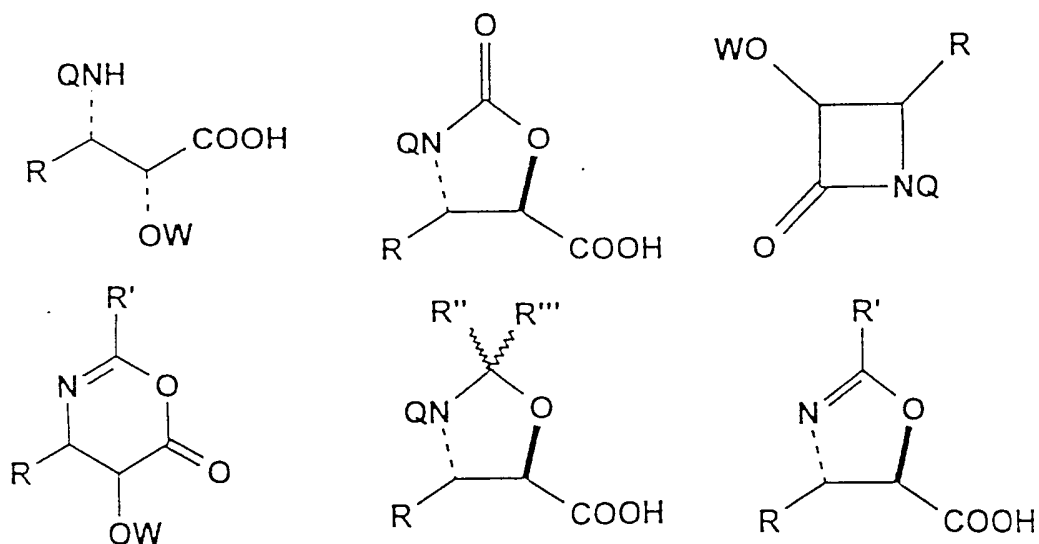
R_{13} znamená prekursorovou skupinu bočního taxanového ře-
tězce,

načež se provede selektivní deproteckce hydroxylové skupiny
v poloze 7, která je případně doprovázena nebo následuje po
otevření kruhu nebo/a transformaci nebo/a deproteckci bočního
prekursorového řetězce za vzniku požadovaného taxanu.

Zejména se použijí prekursorové bočního řetězce taxanů,
které jsou popsány v rámci dosavadního stavu techniky (EP-0
253 738, EP-0 336 840, EP-0 336 841, EP-0 495 718, WO 92/09
ř89, WO 94/07877, WO 94/07878, WO 94/07879, WO 94/10169,
WO 94/12482, EP-0 400 971, EP-0 428 376, WO 94/14787) nebo
oxazolidin popsáný v patentové přihlášce FR-95 12 735. Jedná
se zejména o následující řetězce prekursorů:

24.06.98

- 11 -



ve kterých

Q znamená H, RCO nebo ROCO,

W znamená Bz nebo ochrannou skupiny hydroxy-funkce GP,

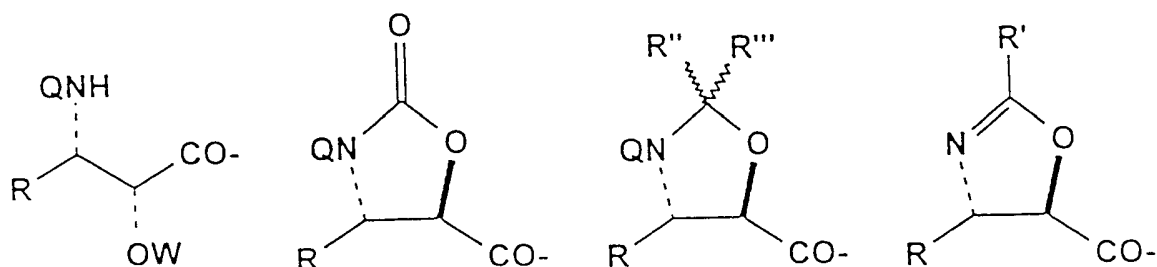
R' znamená R, OR, SR, X, Si(R)₃,

R'' a R''' znamenají R, přičemž

R má výše uvedený význam,

spojené s derivátem obecného vzorce 3c o sobě známými metodami popsanými v literatuře (EP-0 253 738, EP-0 336 840, EP-0 336 841, EP-0 495 718, WO 92/09589, WO 94/07877, WO 94/07878, WO 94/07879, WO 94/10169, WO 94/12482, EP-0 400 971, EP-0 428 376, WO 94/14787 nebo FR 95 12 735) za vzniku odpovídajícího přímého prekursoru taxanů.

Výhodně se použijí následující prekursori bočního řetězce taxanů:



24.05.98

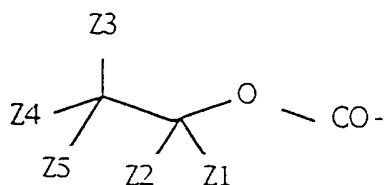
- 12 -

ve kterých Q, R, R', R'', R''' a W mají výše uvedené významy, zejména prekursor, ve kterých R a R' znamenají arylovou skupinu a Q znamená aroylovou skupinu.

Jedná se o oxazolidin popsany v patentové přihlášce FR 95 12 735 a bude se výhodně jednat o kyselinu N-benzoyl-4-fenyloxazolidin-2-onkarboxylovou a zejména o izomer (4S,5R), výhodně získaný šetrným zmýdelněním odpovídajícího (+)-menthyl-esteru.

Deprotekce hydroxylové skupiny v poloze 7 baccatinu se provede beta-eliminací, provedenou obvyklými technikami . /P.J.Kocienski, Protecting Groups, Thieme Verlag Ed., str.7 (1994) a citované odkazy).

Výhodně má ochranná skupina hydroxylové funkce R₇ obecný vzorec



ve kterém Z1 a Z2 znamenají atom vodíku.

V případě, že Z3, Z4 a Z5 znamenají atom halogenu, potom se výhodně jedná o atom bromu.

V rámci další výhodné formy způsobu podle vynálezu alespoň jeden ze symbolů Z3, Z4 nebo Z5 znamená alkylovou skupinu a alespoň jeden ze zbývajících symbolů Z3, Z4 a Z5 znamená perhalogenalkylovou skupinu.

Podle další výhodné formy provedení vynálezu tvoří dva ze symbolů Z3, Z4 a Z5 společně část fluorenylového kruhu.

Výhodně je skupina R₇ zvolena z množiny zahrnující 2,2,2-tribromomethoxykarbonylovou skupinu, 2-trichlormethyl-2-

2-propoxykarbonylovou skupinu, 2-trimethylsilylethoxykarbonylovou skupinu a fluorenylmethoxykarbonylovou skupinu.

Způsob podle vynálezu je obecně popsán pro 7,10-dihydro-taxany obecného vzorce 3a, poněvadž se týká selektivní ochrany hydroxylové skupiny v poloze 7 a to nezávisle na charakteru obecných substituentů R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 nebo R_{14} . Vynález je samozřejmě přizpůsoben zejména pro ochranu 10-desacetylbaecatinu obecného vzorce 2, ve kterém R_7 a R_{10} znamenají atom vodíku, přičemž 10-desacetylbaecatin je klíčovým meziproduktem při hemisyntéze paclitaxelu.

Vynález se tudíž rovněž týká způsobu přípravy paclitaxelu, získaného esterifikací derivátu baecatinu III obecného vzorce 2, ve kterém R_7 znamená výše definovanou ochrannou skupinu a R_{10} znamená acetylovou skupinu, příslušným prekurzorem bočního řetězce paclitaxelu a následnou deprotekcí hydroxylové skupiny v poloze 7 výše uvedenou technikou, případně doprovázenou nebo/a následující po otevření nebo/a transformaci nebo/a deprotekcí prekurzoru bočního řetězce paclitaxelu k získání uvedeného bočního řetězce paclitaxelu.

Přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou se zde rozumí alkylová skupina obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, zejména zvolená z množiny zahrnující metylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou skupinu, isopropylovou skupinu, butylovou skupinu a její jednotlivé rozvětvené isomery, jakým je například terc.butylová skupina, pentylovou skupinu a hexylovou skupinu a jejich jednotlivé rozvětvené isomery. Tato definice se rovněž vztahuje na alkylové zbytky alkoxy-skupiny, aralkylové skupiny nebo aralkoxy-skupiny.

Cykloalkylovou skupinou se v rámci vynálezu rozumí cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů, která je zejména zvolena z množiny zahrnující cyklopropylovou skupinu, cyklobutylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu nebo cyklohexylovou skupinu.

Arylovou skupinou se v rámci vynálezu rozumí aromatická nebo heteroaromatická skupina, která je zejména zvolena z množiny zahrnující fenylovou skupinu, naftylovou skupinu, anthrylovou skupinu, fenantrylovou skupinu, pyridylovou skupinu, pyrimidylovou skupinu, atd..

Konečně halogenem se výhodně rozumí atom chloru, atom bromu nebo atom jodu. V případě perhalogenalkylových skupin se výhodně jedná o perchlorované skupiny, zejména o trichlor-methylovou skupinu nebo pentachlorethylovou skupinu.

Další charakteristiky způsobů a meziproduktů podle vynálezu budou patrné z dále zařazených příkladů provedení způsobů podle vynálezu.

Srovnávací studie provedená za použití halogenalkoxykarbonylových skupin

Hlavním cílem tohoto vynálezu je dokázat rozhodující přednost, pokud jde o selektivitu, beta-substituovaných alkoxykarbonylových ochranných skupin více stéricky bráněných než 2,2,2-trichlorethoxykarbonylová skupina (Troc), která již byla neselektivně použita při neselektivní ochraně taxanů majících alespoň dvě volné hydroxylové skupiny v polohách 7 a 10 (EP-A0 336 841), přičemž srovnávací kinetická studie byla provedena v porovnání s posledně uvedenou skupinou.

Za účelem provedení uvedené srovnání a aniž bychom jakoliv tímto srovnáním omezovali rozsah vynálezu jsme jako příklad zvolili 2,2,2-trichlor-terc.butoxykarbonylovou skupinu (TCBoc) a tribromethoxykarbonylovou skupinu (Tbroc), což jsou ochranné skupiny podstatně více stéricky bráněné než Troc, přičemž se jako příklad substrátu použije 10-desacetylbaaccatin, což je obvyklý prekurzor hemisyntézy paclitaxelu a docetaxelu.

Při této kinetické studii se použijí následující reakční podmínky:

teplota: 38 °C,
 rozpouštědlo: dichlormethan,
 chloroformiát: 1,1 až 1,5 molárních ekvivalentů,
 celková doba studie: 16 hodin,
 katalyzátory: pyridin, 5 molárních ekvivalentů, 4-pyrolidino-
 pyridin, 1,4 molárních ekvivalentů,
 metodika: intenzivní míchání, pozvolné přidání chlorformiátu
 (1 molární ekvivalent/h).

Následující kvantitativní analytické stanovení bylo provedeno vysoko výkonnou kapalinovou chromatografií.

Výsledky, které byly získány při této srovnávací kinetické studii, jsou shrnuty v následující tabulce 1.

Tabulka 1

Srovnávací příklady ochrany 10-desacetylbaecatinu III: Srovnávací tabulka

	Kumulovaný výtěžek (%)
--	---------------------------

Ochrana skupinou Troc za obvyklých podmínek

7-TROC-10-DAB III (0-25°C, DMAP, pyridin)	49 - 54
7-TROC-BACCATINE III	47 - 52

Ochrana skupinou Troc za speciálních podmínek

7-TROC-10-DAB III (0-25°C, DMAP, pyridin)	56 - 60
7-TROC-BACCATINE III	51 - 57

Příklad ochrany skupinou TCboc za speciálních podmínek

7-TCBOC-10-DAB III (40-60°C, PP, pyridin)	78 - 89
7-TCBOC-BACCATINE III	75 - 87

Ochrana skupinou TES (srovnávací)

7-TES-10-DAB III*	90 - 94
7-TES-BACCATINE III	57 - 64

Použité zkratky:

TROC = 2,2,2-trichlorethoxykarbonylová skupina,

TCBOC= 2,2,2-trichlorterc.butoxykarbonylová skupina,

TES = triethylsilylová skupina,

DMAP = dimethylaminopyridin,

PP = 4-pyrolidinopyridin,

DAB = desacetylbaecatin,

hvězdička = 84-86 % podle literatury /J.-N.Denis, A.Greene, J.Am.Chem.Soc.,5917 (1988)/.

Výsledky provedené srovnávací studie nepochybně ukazují, že nové ochranné skupiny podle vynálezu použité při syntéze baccatinu III, chráněného v poloze 7, umožňují získat 10-desacetylbaecatin III chráněný v poloze 7 při dosažení selektivity, která je blízká selektivitě dosažené za použití triethylsilylové skupiny, což je jediná skupina použitá k danému účelu v rámci dosavadního stavu techniky.

Když se potom provede selektivní acylace hydroxylové skupiny v poloze 10, dosáhne se výtěžků, které jsou vyšší než výtěžky dosažené s 7-triethylsilyl-10-desacetylbaecatinem III.

Takto se dosáhne celkového výtěžku syntézy baccatinu

III chráněného v poloze 7 z 10-desacetylbaecatinu, který je vyšší než výtěžek syntézy podle dosavadního stavu techniky (75-87 % proti 57-64 %).

Příklady provedení vynálezu

V této části bude vynález blíže ilustrován pomocí příkladů jeho konkrétního provedení, přičemž tyto příklady mají pouze ilustrační charakter a nikterak neomezuji rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen definicí patentových nároků.

Příklad 1

7-O-(2,2,2-Trichlor-terc.butoxykarbonyl)-10-desacetylbaecatin III

K míchanému roztoku 500 mg (0,919 mmolu) 10-desacetylbaecatinu III a 0,19 g (1,29 mmolu) 4-pyrolidinopyridinu v 5 ml bezvodého dichlormethanu se při teplotě 40 °C a pod inertní atmosférou přidá roztok 0,26 g (1,10 mmolu) 2,2,2-trichlor-terc.butoxykarbonylchloridu ve 2 ml dichlormethanu a v průběhu 50 minut. Po dodatečné jednohodinové reakční době a vychlazenutí na okolní teplotu se organický roztok promyje 2% vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové (5 ml), promyje osmosovanou vodou (2 x 5 ml), vysuší nad síranem hořečnatým a zahustí za sníženého tlaku. Po chromatografii surového produktu na silikagelu (15-40 µm) za použití eluční soustavy tvořené směsí cyklohexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 60:40 se získá 7-O-(2,2,2-trichlor-terc.butoxykarbonyl)-10-desacetylbaecatin III ve formě bílého prášku.

Výtěžek: 89 %.

Získaný produkt má následující charakteristiky:

¹H-nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(400 MHz (CDCl₃), delta v ppm)

8,10 (2H, d, $J = 7,3$ Hz) ; 7,62 (1H, t, $J = 7,3$ Hz) ; 7,49 (2H, t, $J = 7,6$ Hz) ; 5,64 (1H, d, $J = 6,8$ Hz) ; 5,50 (1H, d) ; 5,39 (1H, dd, $J = 10,6$ a $7,3$ Hz) ; 4,97 (1H, d, $J = 8,6$ Hz) ; 4,89 (1H, m) ; 4,34 a 4,20 (2H, 2d, $J = 8,4$ Hz) ; 4,09 (1H, d) ; 4,06 (1H, d) ; 2,60 (1H, m) ; 2,31 (3H, s) ; 2,29 (1H, m) ; 2,13 (3H, s) a (1H, m) ; 2,06 (1H, m) ; 1,90 (6H, s) ; 1,85 (3H, s) ; 1,09 (3H, s) ; 1,06 (3H, s).

Příklad 2

7-O-(2,2,2-Trichlor-terc.butoxykarbonyl)baccatin III

K míchanému roztoku 260 mg (0,347 mmolu) 7-O-(2,2,2-trichlor-terc.butoxykarbonyl)-10-desacetyl-baccatinu III a 127,5 mg (1,04 mmolu) 4-dimethylaminopyridinu ve 2,5 ml bezvodého dichlormethanu se při okolní teplotě a pod inertní atmosférou přidá 50 μ l (0,695 mmolu) acetylchloridu. Po jednodinové reakční době při okolní teplotě se organická fáze promyje 2% vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové až k dosažení hodnoty pH = 6, vysuší nad síranem hořečnatým a zahustí za sníženého tlaku. Po chromatografii získaného zbytku na silikagelu (15-40 μ m) za použití chromatografické soustavy tvořené směsí cyklohexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 6:4 se získá 7-O-(2,2,2-trichlor-terc.butoxykarbonyl)baccatin III v pevném stavu.

Výtěžek: 96 %.

Získaná sloučenina má následující charakteristiky:

^1H -nukleární magnetickorezonanční spektrum:
(400 MHz (CDCl_3), delta v ppm)

8,10 (2H, d, $J = 7,6$ Hz) ; 7,61 (1H, t, $J = 7,4$ Hz) ; 7,48 (2H, t, $J = 7,7$ Hz) ; 6,52 (1H, s) ; 5,65 (1H, d, $J = 6,9$ Hz) ; 5,39 (1H, dd, $J = 10,4$ a $7,3$ Hz) ; 4,96 (1H, d, $J = 8,9$ Hz) ; 4,86 (1H, m) ; 4,32 a 4,17 (2H, 2d, $J = 8,4$ Hz) ; 4,01 (1H, d, $J = 6,9$ Hz) ; 2,69 (1H, m) ; 2,30 (2H, m) ; 2,29 (3H, s) ; 2,16 (3H, s) ; 2,14 (3H, s) ; 2,07 (1H, d, $J = 4,8$) ; 1,97 (1H, m) ; 1,95 a 1,91 (6H, 2s) ; 1,80 (3H, s) ; 1,61 (1H, s) ; 1,15 (3H, s) ; 1,07 (3H, s).

Příklad 3

(srovnávací příklad)

7-O-Trichlorethoxykarbonyl-10-desacetylbaecatin III

K míchanému roztoku 500 mg (0,919 mmolu) 10-desacetylbaecatinu III a 0,19 g (1,29 mmolu) 4-pyrolidinopyridinu v 5 ml bezvodého dichlormethanu se při teplotě 40 °C a pod inertní atmosférou přidá roztok 0,152 ml (1,10 mmolu) trichlorethoxykarbonylchloridu ve 2 ml dichlormethanu a v průběhu 40 minut. Po další jedné hodině trvání reakce a vychladnutí na okolní teplotu se organický roztok promyje 2% vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové (5 ml), promyje osmosovanou vodou (2 x 5 ml), vysuší nad síranem hořečnatým a zahustí za sníženého tlaku.

Výtěžek = 57 % (stanoveno vysoko výkonnou kapalinovou chromatografií).

Po chromatografii surového produktu na silikagelu (15-40 µm) za použití eluční soustavy tvořené směsí cyklohexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 60:40 se získá 7-O-trichlorethoxykarbonyl-10-desacetylbaecatin III ve formě bílého prášku.

Získaný produkt má následující charakteristiky:

¹H-nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(400 MHz (CDCl₃), delta v ppm)

8,10 (2H, d, J = 7 Hz) ; 7,62 (1H, t, J = 7,4 Hz) ; 7,49 (2H, t, J = 7,6 Hz) ; 5,65 (1H, d, J = 6,9 Hz) ; 5,44 (1H, dd, J = 10,8 a 7,3 Hz) ; 5,39 (1H, d) ; 4,98 (1H, d, J = 7,5 Hz) ; 4,89 (1H, m) ; 4,84 a 4,70 (2H, 2d, J = 11,9 Hz) ; 4,35 a 4,20 (2H, 2d, J = 8,4 Hz) ; 4,10 (1H, d, J = 7 Hz) ; 4,01 (1H, d, J = 1,8 Hz) ; 2,64 (1H, m) ; 2,31 (3H, s) ; 2,29 (1H, m) ; 2,11 (3H, d) ; 2,05 (2H, m) ; 1,89 (3H, s) ; 1,09 (3H, s) ; 1,07 (3H, s).

Příklad 4

(srovnávací příklad)

7-O-Trichlorethoxykarbonylbaecatin III

K míchanému roztoku 1,70 g (2,36 mmolu) 7-O-trichlor-ethoxykarbonyl-10-desacetylbaecatinu III a 0,96 ml (12 mmolů) pyridinu v 17 ml bezvodého dichlormrthanu se při okolní teplotě a pod inertní atmosférou přidá 0,68 ml (0,695 mmolu) acetylchloridu. Po 3 hodinách reakce při okolní teplotě se organická fáze promyje vodou (2 x 20 ml), vysuší nad síranem hořečnatým a zahustí za sníženého tlaku. Po chromatografii získaného zbytku na silikagelu (15-40 μ m) za použití eluční soustavy tvořené směsí cyklohexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 6:4 se získá 1,38 g 7-O-trichlorethoxykarbonylbaecatinu III v pevném stavu.

Výtěžek = 75 %.

Získaná sloučenina má následující charakteristiky:

^1H -nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(400 MHz (CDCl_3), delta v ppm)

8,11 (2H, d, $J = 7,1$ Hz) ; 7,62 (1H, t, $J = 7,4$ Hz) ; 7,49 (2H, t, $J = 7,6$ Hz) ; 6,39 (1H, s) ; 5,64 (1H, d, $J = 6,9$ Hz) ; 5,61 (1H, dd, $J = 10,7$ a $7,2$ Hz) ; 5,04 a 4,65 (2H, 2d, $J = 12$ Hz) ; 4,99 (1H, d, $J = 8,2$ Hz) ; 4,87 (1H, m) ; 4,33 a 4,16 (2H, 2d, $J = 8,4$ Hz) ; 4,02 (1H, d, $J = 6,9$ Hz) ; 2,64 (1H, ddd, $J = 14,4, 9,5$ et $7,2$ Hz) ; 2,30 (3H, s) a (2H, m) ; 2,17 (3H, s) ; 2,13 (3H, d, $J = 0,8$ Hz) ; 2,04 (1H, m) ; 1,83 (3H, s) ; 1,63 (1H, s) ; 1,14 (3H, s) ; 1,09 (3H, s).

Příklad 5

13-O-/(4S,5R)-2,4-Difenyl-4,5-dihydrooxazol-5-yl/karbonyl/-
7-O-(2,2,2-trichlor-terc.butoxykarbonyl)baecatin III

K míchanému roztoku 3,38 g (12,7 mmolu) kyseliny (4S,5R)-2,4-difenyl-4,5-dihydrooxazol-5-karboxylové v 60 ml bezvodého toluenu se při okolní teplotě a pod inertní atmosférou přidá 2,61 g (12,7 mmolu) dicyklohexylkarbodiimidu. Po 5 minutách míchání se přidá 5 g (6,33 mmolu) 7-O-(2,2,2-trichlor-terc.butoxykarbonyl)baecatinu a 0,77 g (6,33 mmolu) 4-dimethylaminopyridinu a získaná směs se míchá při okolní teplotě po dobu 15

minut. Po odstranění nerozpuštěného podílu filtrací se organická fáze zahustí za sníženého tlaku a získaný zbytek se přečistí chromatograficky na silikagelu (15-40 μ m) za použití eluční soustavy tvořené směsí cyklohexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 9:1.

Takto se získá 6,2 g požadované sloučeniny ve formě bílého pevného produktu (výtěžek = 94 %), který má následující charakteristiky:

^1H -nukleární magnetickorezonanční spektrum:
(400 MHz (CDCl_3), delta v ppm)

8,18 (2H, d, $J = 7,2$ Hz); 8,07 (2H, d, $J = 7,6$ Hz); 7,64 (1H, t, $J = 7,4$ Hz); 7,60 (1H, t, $J = 7,3$ Hz); 7,52 (4H, m); 7,39 (5H, m); 6,47 (1H, s); 6,24 (1H, t, $J = 8,4$ Hz); 5,70 (1H, d, $J = 7$ Hz); 5,59 (1H, d, $J = 7,3$ Hz); 5,35 (1H, dd, $J = 10,4$ a 7,2); 4,93 (2H, d, $J = 7,3$ Hz); 4,29 a 4,17 (2H, 2d, $J = 8,5$ Hz); 3,96 (1H, d, $J = 6,9$ Hz); 2,71 (1H, m); 2,37 (1H, dd, $J = 15,1$ et 9,2 Hz); 2,28 (1H, dd, $J = 15,1$ a 8,8 Hz); 2,13 (3H, s); 2,01 (6H, s); 1,95 a 1,93 (6H, 2s); 1,80 (3H, s); 1,72 (1H, s); 1,23 (3H, s); 1,18 (3H, s).

Příklad 6

13-O-/(2R,3S)-O-Benzoyl-3-fenylisoserin-1-yl/-7-O-(2,2,2-trichlor-terc.butoxykarbonyl)baccatin III

K míchanému roztoku 100 mg (0,0963 mmolu) 13-O-/(4S,5R)-2,4-difenyl-4,5-dihydrooxazol-5-yl/karbonyl/-7-O-(2,2,2-trichlor-terc.butoxykarbonyl)baccatinu III ve směsi tetrahydrofuranu (1 ml) a methanolu (1 ml) se přidá 0,2 ml (0,2 mmolu) 1M vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové a to při okolní teplotě a pod inertní atmosférou, načež se reakční směs míchá při okolní teplotě po dobu 14 hodin a 30 minut. Po přidání 15 mg (0,2 mmolu) pevného hydrogenuhličitanu sodného a následném 10 minutovém míchání se reakční směs extrahuje ethylacetátem (2 x 2 ml) a organická fáze se promyje vodou, vysuší nad síranem hořečnatým a zahustí za sníženého tlaku.

Takto se izoluje 102 mg požadované sloučeniny.
Výtěžek surového produktu = kvantitativní.
Tento produkt se použije jako takový v následujícím reakčním stupni a má následující charakteristiky:

¹H-nukleární magnetickorezonanční spektrum:
(400 MHz (DMSO-d₆), delta v ppm)

8,15 (2H, d, J = 7,9 Hz) ; 7,97 (2H, d, J = 7,7 Hz) ; 7,75 (2H, t, J = 7,4 Hz) ; 7,64 (1H, t, J = 7,7 Hz) ; 7,59 (1H, t, J = 7,7 Hz) ; 7,48 (2H, d, J = 7,3 Hz) ; 7,42 (2H, t, J = 7,5 Hz) ; 7,42 (2H, t, J = 7,5 Hz) ; 7,19 (1H, t, J = 7 Hz) ; 6,34 (1H, s) ; 5,89 (1H, t, J = 8,9 Hz) ; 5,47 (1H, d, J = 7 Hz) ; 5,28 (1H, dd, J = 10,5 a 7,3) ; 5,16 (1H, d, J = 6,8 Hz) ; 4,98 (1H, d, J = 9,5 Hz) ; 4,80 (1H, s) ; 4,41 (1H, d, J = 6,8) ; 4,06 (2H, s šir) ; 3,72 (1H, d, J = 7 Hz) ; 2,26 (3H, s) ; 2,07 (3H, s) ; 2,0 až 1,6 (4H, m) ; 1,86 (6H, s) ; 1,83 (3H, s) ; 1,64 (3H, s) ; 1,05 (3H, s) ; 1,01 (3H, s).

Příklad 7

7-O-(2,2,2-Trichlor-terc.butoxykarbonyl)taxol

K míchanému roztoku 90 mg (0,0852 mmolu) 13-O-/(2R,3S)-O-benzoyl-3-fenylisoserin-1-yl/-7-O-(2,2,2-trichlor-terc.butoxykarbonyl)baccatinu II ve směsi tetrahydrofuranu (4 ml) a methanolu (4 ml) se při okolní teplotě a pod inertní atmosférou přidá 0,25 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a reakční směs se míchá při okolní teplotě po dobu 48 hodin. Po extrakci reakční směsi ethylacetátem (2 x 5 ml) se oddělená organická fáze promyje vodou (5 ml), vysuší nad síranem hořečnatým a zahustí za sníženého tlaku, načež se získaný zbytek přečistí chromatografií na silikagelu (15-40 μm) za použití eluční soustavy tvořené směsí cyklohexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 6:4.

Takto se získá 63 mg požadované sloučeniny ve formě bílého pevného produktu.
Výtěžek = 70 %.
Tento produkt má následující charakteristiky:

¹H-nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(400 MHz (CDCl₃), delta v ppm)

8,12 (2H, d, J = 7,4 Hz) ; 7,75 (2H, d, J = 7,3 Hz) ; 7,61 (1H, t, J = 7,4 Hz) ; 7,50 (5H, m) ; 7,38 (5H, m) ; 7,19 (1H, d, J = 9 Hz) ; 6,47 (1H, s) ; 6,18 (1H, t, J = 8,6 Hz) ; 5,79 (1H, dd, J = 8,9 a 2,2 Hz) ; 5,70 (1H, d, J = 6,8 Hz) ; 5,33 (1H, dd, J = 10,3 a 7,2) ; 4,93 (1H, d, J = 9 Hz) ; 4,80 (1H, d, J = 2,4 Hz) ; 4,31 a 4,21 (2H, 2d, J = 8,5 Hz) ; 3,91 (1H, d, J = 6,8 Hz) ; 2,66 (1H, m) ; 2,38 (3H, s) ; 2,33 (2H, m) ; 2,13 (3H, s) ; 1,99 (1H, m) ; 1,94 (3H, s) ; 1,90 (6H, s) ; 1,81 (3H, s) ; 1,19 (3H, s) ; 1,18 (3H, s).

Příklad 8

13-O-/(4S,5R)-2,4-Difenyl-4,5-dihydrooxazol-5-yl/karbonyl/-baccatin III

K míchanému roztoku 390 mg (0,376 mmolu) 13-O-/(4S,5R)-2,4-difenyl-4,5-dihydrooxazol-5-yl/karbonyl/-7-O-(2,2,2-trichlor-t-butoxykarbonylbaccatinu III v 10 ml ethylacetátu se při okolní teplotě a pod inertní atmosférou přidá 300 µl (5,26 mmolu) kyseliny octové a 221 mg (3,38 mmolu) práškového zinku. Po míchání trvajícím 1 hodinu a 15 minut při teplotě 30 °C a kontrole průběhu reakce chromatografií na tenké vrstvě se organická fáze po filtraci promyje osmosovanou vodou (5 ml), nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (2 x 5 ml) a konečně znovu vodou, vysuší nad síranem hořečnatým a zahusťtí za sníženého tlaku.

Takto se izoluje 314 mg požadované sloučeniny.
Výtěžek surového produktu = kvantitativní.
Tento produkt se použije v následujícím reakčním stupni jako takový a má následující charakteristiky:

¹H-nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(400 MHz (CDCl₃), delta v ppm)

8,18 (2H, d, $J = 7,3$ Hz) ; 8,07 (2H, d, $J = 7,4$ Hz) ; 7,64 (1H, t, $J = 7,4$ Hz) ; 7,60 (1H, t, $J = 7,3$ Hz) ; 7,52 (2H, t, $J = 8,1$ Hz) ; 7,50 (2H, t, $J = 7,8$ Hz) ; 7,39 (5H, m) ; 6,27 (1H, s) ; 6,24 (1H, t, $J = 8,5$ Hz) ; 5,67 (1H, d, $J = 7,1$ Hz) ; 5,59 (1H, d, $J = 6,9$ Hz) ; 4,96 (1H, d) ; 4,95 (1H, d, $J = 6,9$ Hz) ; 4,29 a 4,15 (2H, 2d, $J = 8,4$ Hz) ; 3,82 (1H, d, $J = 7$ Hz) ; 2,57 (1H, ddd, $J = 15,9,6$ a $6,8$ Hz) ; 2,48 (1H, d, $J = 4$ Hz) ; 2,38 (1H, dd, $J = 15,3$ a 9 Hz) ; 2,27 (1H, dd, $J = 15,3$ a $8,7$ Hz) ; 2,24 (3H, s) ; 2,04 (3H, s) ; 1,89 (3H, s) ; 1,88 (1H, m) ; 1,75 (1H, s) ; 1,67 (3H, s) ; 1,26 (3H, s) ; 1,15 (3H, s).

Příklad 9

Příprava paclitaxelu z 13-O-//(4S,5R)-2,4-difenyl-4,5-dihydrooxazol-5-yl/karbonyl/-7-O-(2,2,2-trichlor-terc.butoxykarbonyl)-baccatinu III

K míchanému roztoku 15 mg (0,0148 mmolu) 13-O-//(4S,5R)-2,4-difenyl-4,5-dihydrooxazol-5-yl/karbonyl/-7-O-(2,2,2-trichlor-terc.butoxykarbonyl)baccatinu III ve směsi tetrahydrofuranu (0,18 ml) a methanolu (0,18 ml) se při okolní teplotě a pod ochrannou atmosférou přidá 90 μ l (0,09 mmolu) 1M vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové a reakční směs se míchá při okolní teplotě po dobu 8 hodin. Po přidání 0,6 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného se roztok udržuje homogenním přidáním 1 ml tetrahydrofuranu a 1 ml vody, načež se reakční směs míchá po dobu 1 hodiny a 30 minut. Po přidání 2,5 ml ethylacetátu a 2,5 ml osmosované vody se zbylá vodná fáze extrahuje ethylacetátem (2,5 ml). Sloučené organické fáze se vysuší nad síranem hořečnatým a zahustí za sníženého tlaku.

Takto se získá 14 mg 7-O-(2,2,2-trichlor-terc.butoxykarbonyl)taxolu v surovém stavu.

Výtěžek = 93 %.

Tento produkt se použije v následujícím reakčním stupni bez dalšího čištění.

K míchanému 13 mg (0,0128 mmolu) 7-O-(2,2,2-trichlor-

terc.butoxykarbonyl)taxolu ve 2 ml ethylacetátu se přidá 30 μ l (0,525 mmolu) kyseliny octové a 22,5 mg (0,344 mmolu) práškového zinku. Po míchání při okolní teplotě trvajícím 2 hodiny a 30 minut a po kontrole průběhu reakce chromatografií na tenké vrstvě a po zředění reakční směsi 3 ml ethylacetátu se organická fáze promyje osmosovanou vodou (1 ml), nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného (1 ml) a konečně znovu vodou, vysuší nad síranem hořečnatým a zahustí za sníženého tlaku.

Po chromatografii surového produktu na silikagelu (15-40 μ m) za použití eluční soustavy tvořené směsí cyklohexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 6:4 se takto izoluje 9,5 mg paclitaxelu v krystalickém stavu.
Výtěžek = 89 %.

b)

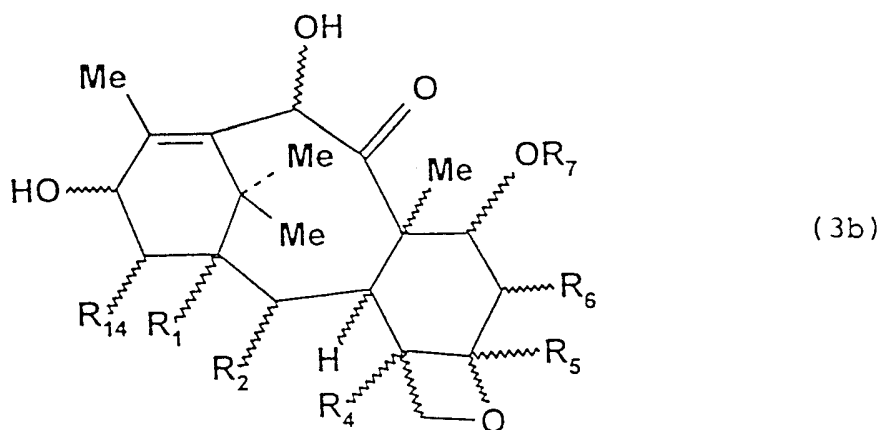
Příprava paclitaxelu z 13-O-/(4S,5R)-2,4-difenyl-4,5-dihydrooxazol-5-yl/karbonyl/baccatinu III

K míchanému roztoku 290 mg (0,347 mmolu) 13-O-/(4S,5R)-2,4-dihydrooxazol-5-yl/karbonyl/baccatinu III ve směsi tetrahydrofuranu (4 ml) a methanolu (4 ml) se při okolní teplotě a pod inertní atmosférou přidá 0,7 ml (0,7 mmolu) 1M vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové a reakční směs se míchá při okolní teplotě po dobu 4 hodin. Po přidání 6 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného se roztok udržuje homogenní přidáním 10 ml vody, načež se reakční směs míchá po dobu 3 hodin a 30 minut. Po přidání 20 ml ethylacetátu a 10 ml osmosované vody se zbylá fáze extrahuje ethylacetátem (20 ml). Sloučené organické fáze se vysuší nad síranem hořečnatým a zahustí za sníženého tlaku.

Po chromatografii surového produktu na silikagelu (15-40 μ m) za použití chromatografické soustavy tvořené směsí cyklohexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 5:5 se takto izoluje 270 mg paclitaxelu v krystalickém stavu.
Výtěžek = 93 %.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob přípravy 7-(alkoxykarbonyloxy-beta-substituovaných)-10-hydroxytaxanových derivátů obecného vzorce 3b



ve kterém

R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 a R_{14} znamenají nezávisle jeden na druhém skupinu Q, přičemž

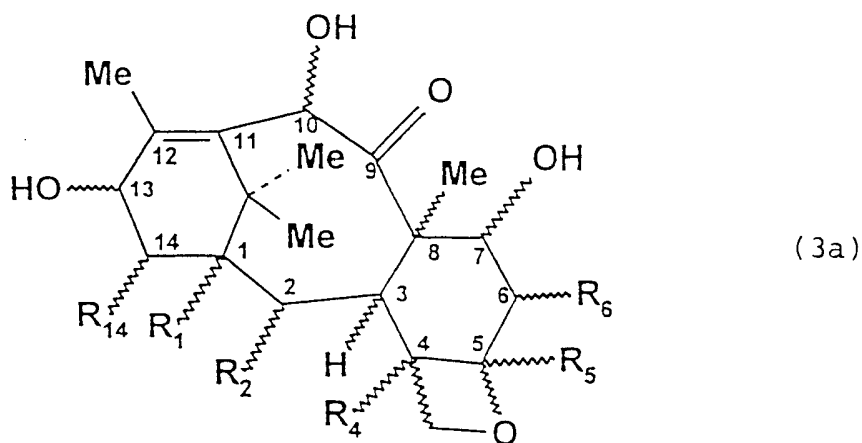
Q znamená H, OH, R, OR, SH, SR, OCOR, OCOOR, HCO, X, kde

X znamená atom halogenu a

R znamená nezávisle jeden na druhém přímou nebo rozvětvenou, nasycenou nebo nenasycenou alkylovou skupinu, perhalogenalkylovou skupinu, přímou nebo rozvětvenou, nasycenou nebo nenasycenou heteroalkylovou skupinu, nasycenou nebo nenasycenou cykloalkylovou skupinu, nasycenou nebo nenasycenou heterocykloalkylovou skupinu, arylovou a aralkylovou skupinu, přičemž tyto skupiny mohou být substituované, zejména jedním nebo několika halogeny, a

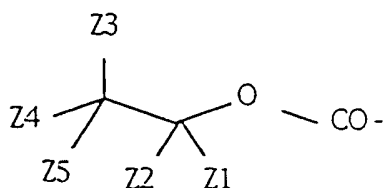
R_7 znamená v poloze 2 substituovanou alkoxykarbonylovou skupinu stericke více bráněnou než 2,2,2-trichlorethoxy-

karbonylová skupina a schopnou odstranění eliminačním mechanismem beta, v y z n a č e n ý t í m , že se příslušný v poloze 2 substituovaný alkoxykarbonylchlorid, zředěný v příslušném rozpouštědle, pomalu přidá při teplotě vyšší, než je teplota okolí, výhodně při teplotě mezi 20 a 80 °C, k intenzivně míchanému 7,10-dihydroxytaxanu obecného vzorce 3a



ve kterém R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 a R_{14} mají výše uvedené významy, v přítomnosti pyridinu a/nebo stéricky bráněného substituovaného pyridinu, jakým je například 4-pyrolidinopyridin nebo dimethylaminopyridin.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m , že R_7 znamená alkoxykarbonylovou skupinu obecného vzorce



ve kterém

Z1 a Z2 znamenají nezávisle jeden na druhém atom vodíku, sku-

pinu R, která byla definována výše, nebo atom halogenu, Z3, Z4 a Z5 znamenají nezávisle jeden na druhém atom vodíku, atom halogenu nebo skupinu R, OR nebo $\text{Si}(\text{R})_3$, kde R má výše uvedený význam, nebo dva ze symbolů Z3, Z4 a Z5 společně tvoří část aromatického nebo nearomatického kruhu,

za předpokladu, že, když jeden ze symbolů Z3, Z4 nebo Z5 znamená atom vodíku, potom alespoň jeden ze symbolů Z3, Z4 nebo Z5 znamená skupinu $\text{Si}(\text{R})_3$ nebo dva ze symbolů Z3, Z4 a Z5 společně tvoří část aromatického nebo nearomatického kruhu, a za předpokladu, že, když jeden ze symbolů Z3, Z4 nebo Z5 znamená halogen a Z1 a Z2 znamenají každý atom vodíku, potom Z3, Z4 a Z5 znamenají každý atom halogenu zvolený z množiny zahrnující atom bromu nebo atom jodu.

3. Způsob podle nároku 2, v y z n a č e n ý t í m , že Z1 a Z2 znamenají každý atom vodíku nebo alkylovou skupinu.

4. Způsob podle některého z nároků 2 nebo 3, v y z n a č e n ý t í m , že Z3, Z4 a Z5 znamenají každý atom bromu.

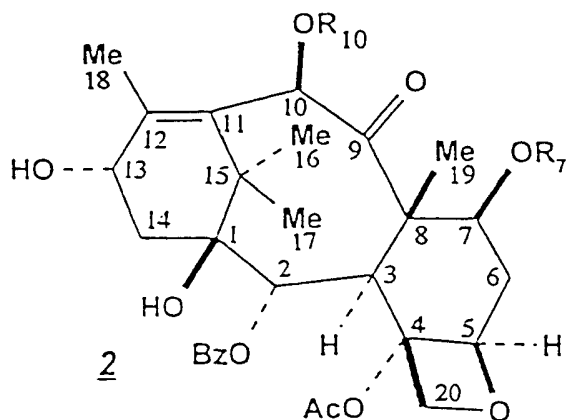
5. Způsob podle některého z nároků 2 nebo 3, v y z n a č e n ý t í m , že Z1 a Z2 znamenají každý alkylovou skupinu a Z3, Z4 a Z5 znamenají každý atom halogenu.

6. Způsob podle některého z nároků 2 nebo 3, v y z n a č e n ý t í m , že dva ze symbolů Z3, Z4 a Z5 společně tvoří část fluorenylového kruhu.

7. Způsob podle některého z nároků 2 nebo 3, v y z n a č e n ý t í m , že skupina R_7 je zvolena z množiny zahrnující 2,2,2-tribromethoxykarbonylovou skupinu, 2-trichlormethyl-

2-propoxykarbonylovou skupinu, 2-trimethylsilylethoxykarbonylovou skupinu a fluorenylethoxykarbonylovou skupinu.

8. Způsob podle některého z nároků 1 až 7, v y z n a -
č e n ý t í m, že se jako 10-hydroxytaxan obecného vzorce
3a použije 10-desacetylbaccatin obecného vzorce 2

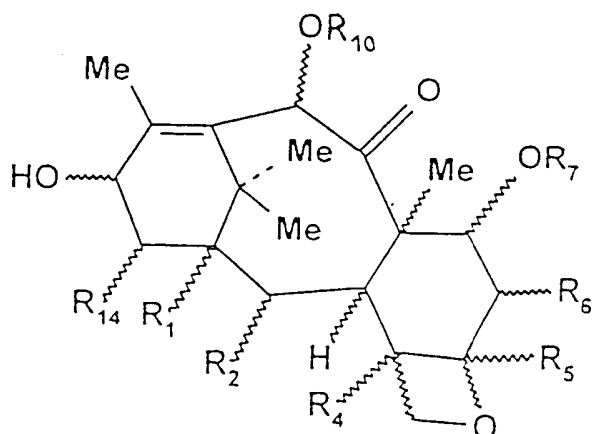


(2)

ve kterém R_{10} znamená atom vodíku a R_7 má výše uvedený význam.

9. Způsob podle některého z nároků 1 až 7, v y z n a č e -
n ý t í m, že esterifikace se provádí za použití 1 až 1,5
ekvivalentu v poloze 2 substituovaného alkoxykarbonylchlori-
du více stéricky bráněného než 2,2,2-trichlorethoxykarbonylo-
vá skupina, vztaženo na 7,10-dihydroxytaxan obecného vzorce 3a.

10. Způsob podle některého z nároků 1 až 9, v y z n a č e -
n ý t í m, že se potom připraví 7-(alkoxykarbonyloxy-beta-
substituovaný)-10-acyloxytaxanový derivát obecného vzorce 3c



(3c)

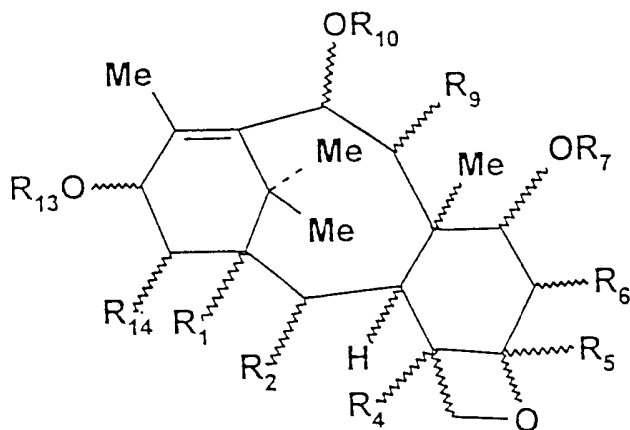
ve kterém R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 a R_{14} mají výše uvedené významy a R_{10} znamená acylovou skupinu obecného vzorce $O-CO-R$, kde R má výše uvedený význam, pomalým přidáváním při okolní teplotě odpovídajícího acylchloridu, zředěného v příslušném rozpouštědle, k intenzivně míchanému 7-(alkoxykarbonyloxy-beta-substituovanému)-10-hydroxytaxanovému derivátu obecného vzorce 3b, který byl definován v nárocích 1 až 9, v přítomnosti pyridinu nebo/a stéricky bráněného substituovaného pyridinu, jakým je například 4-pyrolidinopyridin nebo dimethylaminopyridin.

11. Způsob podle nároku 10, v y z n a č e n ý t í m , že R znamená alkylovou skupinu, zejména methylovou skupinu.

12. Způsob podle některého z nároků 1 až 11, v y z n a č e n ý t í m , že příslušným rozpouštědlem je nehydroxylované rozpouštědlo, zejména alkylhalogenid, jako například methylenchlorid, chloroform nebo dichlorethan.

13. Způsob podle některého z nároků 1 až 12, v y z n a č e n ý t í m , že taxany obecného vzorce 3c, definované v nároku 10, se potom použijí pro hemisyntézu taxanů esterifikací hydroxylové skupiny v poloze 13 příslušným prekurzorem bočního taxanového řetězce za vzniku derivátu taxanu obecného

vzorci 3d



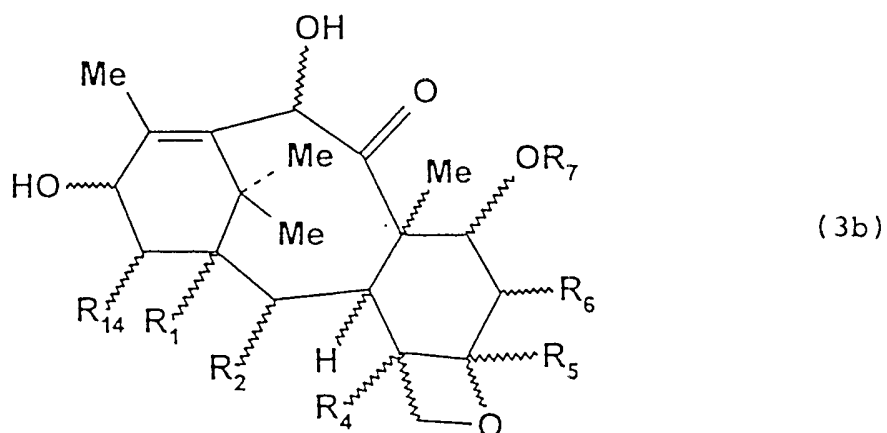
(3d)

ve kterém R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_{10} a R_{14} mají výše uvedené významy a R_{13} znamená prekursorovou skupinu bočního taxanového řetězce, a následnou selektivní deprotekcí hydroxylové skupiny v poloze 7, případně doprovázenou nebo/a následující po otevření nebo/a transformaci nebo/a deprotekcí prekursoru bočního řetězce za vzniku požadovaného taxanu.

14. Způsob podle nároku 13, v y z n a č e n ý t í m , že R_{13} znamená prekursor bočního řetězce paclitaxelu.

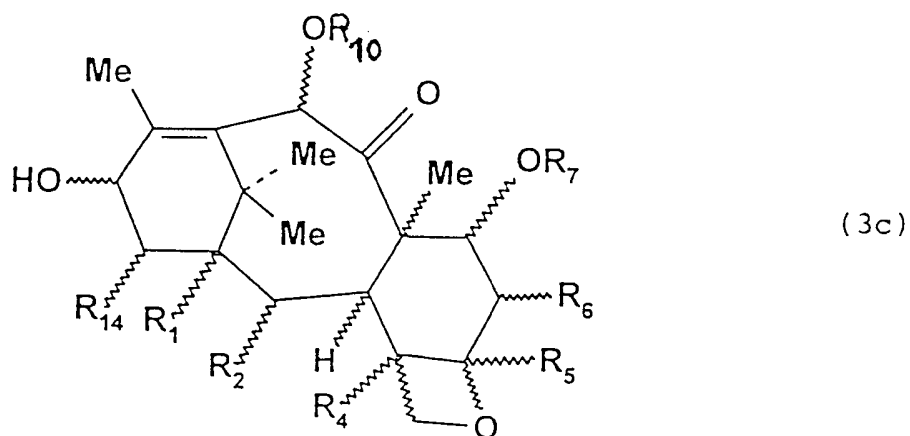
15. Způsob podle některého z nároků 13 nebo 14, v y z n a č e n ý t í m , že deprotekce hydroxylové skupiny v poloze 7 se provádí beta-eliminací.

16. 7-(Alkoxykarbonyloxy-beta-substituované)-10-hydroxytaxanové deriváty odpovídající obecnému vzorci 3b



ve kterém R₁, R₂, R₄, R₅, R₆, R₇ a R₁₄ mají významy definované v některém z nároků 1 až 8.

17. Deriváty obecného vzorce 3c

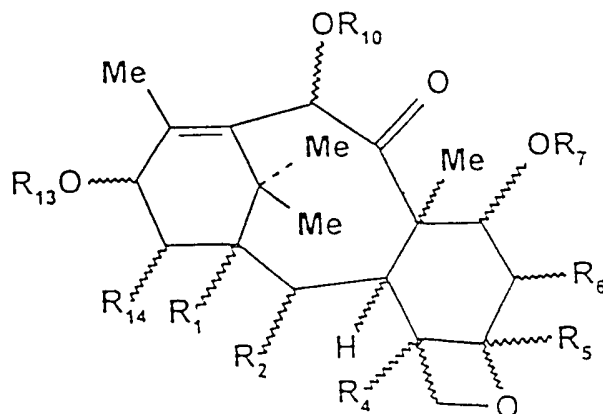


ve kterém R₁, R₂, R₄, R₅, R₆, R₇ a R₁₄ mají významy definované v některém z nároků 1 až 8 a R₁₀ má význam definovaný v nároku 10.

18. Deriváty obecného vzorce 3d

24.08.98

- 33 -



(3d)

ve kterém R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_{10} a R_{14} mají významy uvedené v nároku 17 a R_{13} znamená prekurzorovou skupinu bočního taxanového řetězce.

Zastupuje :

ING. EDUARD HAKR
patentový zástupce