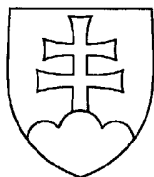


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

281 526

- (21) Číslo prihlášky: **100-97**
(22) Dátum podania: **21.07.1995**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **MI94A 001592, RM95A 000413**
(32) Dátum priority: **26.07.1994, 19.06.1995**
(33) Krajina priority: **IT, IT**
(40) Dátum zverejnenia: **06.08.1997**
(45) Dátum zverejnenia udelenia vo Vestníku: **09.04.2001**
(86) Číslo PCT: **PCT/EP95/02896, 21.07.1995**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl⁷:

C 07D 305/14
C 07D 305/08

(73) Majiteľ patentu: **Indena S. p. A., Milano, IT;**

(72) Pôvodca vynálezu: **Bombardelli Ezio, Milano, IT;**
Bellis Paolo, Milano, IT;
Gabetta Bruno, Milano, IT;

(74) Zástupca: **Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov vynálezu: **Semisyntetický taxán, spôsob jeho prípravy a medziprodukt, semisyntetický sekotaxán, spôsob jeho prípravy, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie**

(57) Anotácia:
Je opísaný semisyntetický taxán získaný oxidáciou a stereošpecifickou redukciou 10-deacetylbatatínu III a postupnou esterifikáciou substituovaným izoserínovým reťazcom pri príprave analógov taxolu. Produkty podľa vynálezu majú cytotoxické a antitumorózne účinky a pri vhodnej formulácii ich možno podávať injekčne a/alebo perorálne.

Oblasť techniky

Vynález sa týka nových derivátov získaných oxidáciou a stereospecifickou redukciou 10-deacetylbatatinu III a postupnou esterifikáciou substituovaným izoserínovým reťazcom pri príprave analógov taxolu. Produkty podľa vynálezu majú cytotoxické a antitumorózne účinky a pri vhodnej formulácii ich možno podávať injekčne a/alebo perorálne.

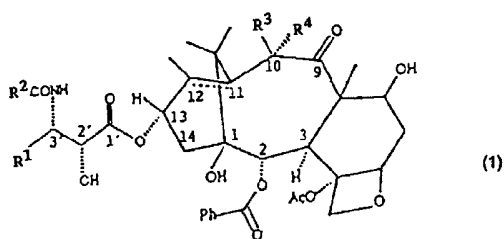
Doterajší stav techniky

Diterpény s taxánovým skeletom, najmä taxol, sú známe svojím antitumoróznym účinkom proti množstvu tumorov u ľudí. Ale použitie týchto liečiv, najmä taxolu, je spojené s určitými nedostatkami kvôli nežiaducim vedľajším účinkom. Z tohto dôvodu, ako aj preto, že takéto antitumorózne liečby rýchlo indukujú rezistenciu, venuje sa pozornosť vývoju nových molekúl, použitie ktorých znižuje problémy, ktoré sa objavujú pri klinickom použití.

WO 93/02067 (Nippon Steel) zo 4. februára 1993 objasňuje napríklad 10-alfa-acetyl-taxol extrahovaný z tkanivovej kultúry albuménu druhu *Taxus*, ktorý má výraznú cytotoxickú aktivitu.

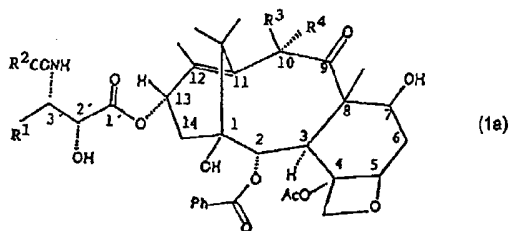
Podstata vynálezu

Predkladaný vynález sa týka nových derivátov s taxánovým skeletom, ktoré sa získavajú semisyntézou a majú silný antitumorózný účinok. Deriváty podľa vynálezu majú nasledovný vzorec (1)



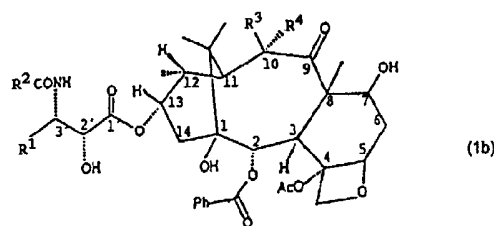
Možno ich rozdeliť do dvoch skupín:

a) deriváty taxánu obsahujúce dvojitz olefinovú väzbu v pozícií 11,12- a hydroxy alebo acyloxy skupinu v pozícií 10a - (taxány vzorca (1a))



(R³ = H; R⁴ = OH alebo acyloxy)

b) deriváty taxánu obsahujúce jednoduchú väzbu (medzi atómami uhlíka 11 a 12, s metylom na C12 v polohe α a hydroxy alebo acyloxy skupinou v polohe 10β (taxány vzorca (1b))



(R³ = OH alebo acyloxy; R⁴ = H)

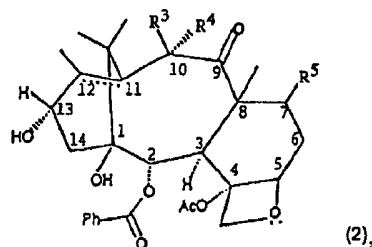
Pri taxánoch všeobecného vzorca (1), R¹ a R², ktoré môžu byť rovnaké alebo rozdielne, sú C₁-C₈ alkyl, C₂-C₈ alkenyl, aryl (výhodne fenyl) alebo heteroarylová skupina. R² tiež môže byť terc.butoxy skupina.

Pri zlúčeninách vzorca (1a), R³ je vodík a R⁴ je hydroxy alebo C₂-C₈ acyloxy skupina.

Pri zlúčeninách vzorca (1b) je R³ hydroxy alebo C₂-C₈ acyloxy skupina a R⁴ je vodík.

Taxány vzorca (1) sa pripravujú esterifikáciou nových syntónov vzorca (2) v pozícií 13, s použitím vhodne aktivovaných izoserínových reťazcov ako acylačných činidiel, v súlade s postupom semisyntézy taxolu a jeho analógov uvedeným v literatúre (pozri napríklad EP-A-400971, 1992, Fr. Dem., 86, 10400; E. Didier et al., Tetrahedron Letters, 35, 2349, 1994; E. Didier et al., ibid., 35, 3063, 1994).

Vo vzorci (2)

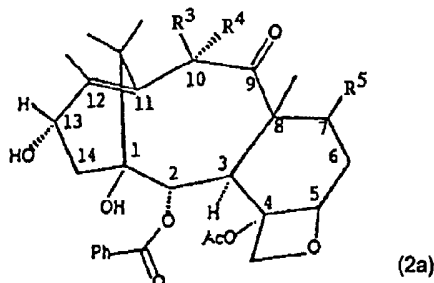


kde:

ak je prítomná dvojitz olefinová väzba v pozícií 11,12-, je R³ atóm vodíka, R⁴ a R⁵ sú hydroxy, C₂-C₈ acyloxy, alkylsiloxo alebo 2,2,2-trichloretoxykarbonyloxy skupina;

ak dvojitz olefinová väzba nie je prítomná v pozíciách 11,12, metyl je v pozícií 12 orientovaný α, R⁴ je atóm vodíka, R³ a R⁵ sú hydroxy, C₂-C₈ acyloxy, alkylsiloxo alebo 2,2,2-trichloretoxykarbonyloxy skupina.

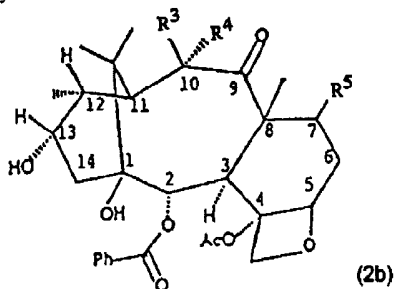
Pri syntéze nových taxánov vzorca (1a) sa používajú najmä syntóny vzorca (2a). Na druhej strane, syntóny vzorca (2b) sa používajú pri syntéze nových taxánov vzorca (1b).



Pri syntónoch (2a) je prítomná dvojitz olefinová väzba v pozícií 11,12 a C₂-C₈ acyloxy skupina alebo voliteľne chránená hydroxy skupina sú prítomné v pozícií 10α. Preto pri syntónoch (2a) je R³ vodík, R⁴ a R⁵ sú hydroxy, acyloxy, alkylsiloxo (napríklad trietylilyloxy, O-Tes)

alebo 2,2,2-trichloretoxykarbonyloxy ($\text{O-CO-O-CH}_2\text{CCl}_3$, O-TROC) skupiny.

Pri syntónoch (2b) sú atómy uhlíka v pozíciách 11- a 12- spojené jednoduchou väzbou, metyl v pozícii 12- je orientovaný α a acyloxy skupina alebo voliteľne chránená hydroxy skupina sú prítomné v pozícii 10a-. Preto pri syntónoch (2b) je R^4 vodík, R^3 a R^5 sú hydroxy, acyloxy, alkylsilyloxy (napríklad trietylsilyloxy, O-Tes) alebo 2,2,2-trichloretoxykarbonyloxy ($\text{O-CO-O-CH}_2\text{CCl}_3$, O-TROC) skupiny.



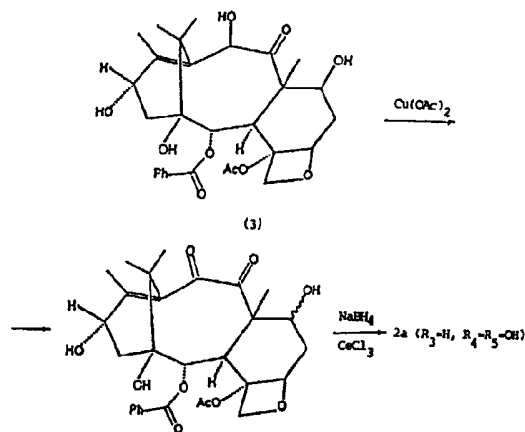
Po esterifikácii syntónov (2) v pozícii 13 izoserínovým reťazcom sú ochranné skupiny odstránené bežnými postupmi známymi v literatúre, čím sa získajú nové taxány vzorca (1).

10-Deacetylbatatin III 3, ktorý možno izolovať z listov *Taxus Baccata* (G. Chauviere et al., C. R. Acad. Sci. Ser. III, 293; 591 (1981), a používa sa ako univerzálna východisková látka na prípravu syntónov (2a) a (2b).

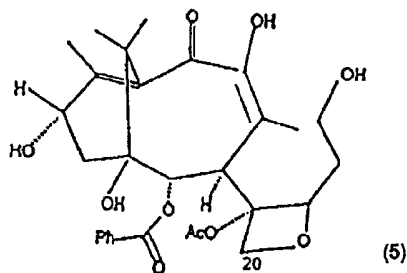
Syntóny vzorca (2a), ktoré nie sú známe v literatúre sa získajú (schéma 1) zo zlúčeniny 3 oxidáciou octanom mednatým v polohe 10-, aby vznikol diketón 4 a následnou redukciou borhydridom sodným v prítomnosti soli céria (III).

Výsledný produkt (2a, $\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{OH}$), ktorý je epimérom v polohe 10- vzorca (3), je vhodne chránený v polohe 7- a 10- a používa sa pri syntéze taxánov 1a.

Schéma 1

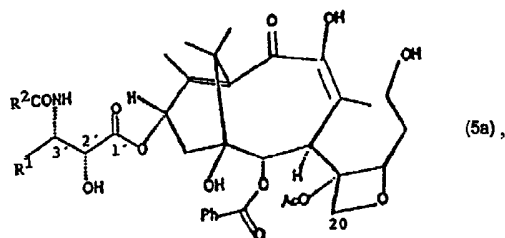


Nový sekotaxán vzorca (5) sa získava ako vedľajší produkt reakčnej sekvencie uvedenej v schéme 1



Sekotaxán 5 možno použiť na syntézu ďalších taxánov s potenciálnou antitumoróznou aktivitou.

Predkladaný vynález sa tiež týka nových derivátov sekotaxánového skeletónu pripravených semisyntézou a tieto deriváty majú silnú antitumoróznou aktivitu. Uvedené deriváty majú vzorec (5a)



kde:

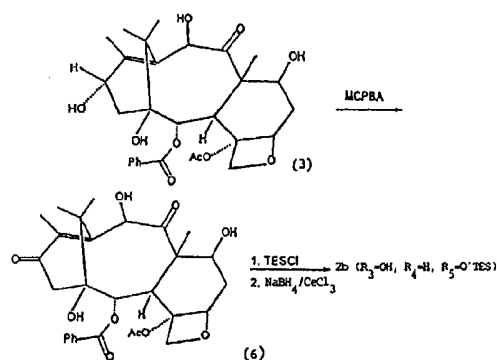
R^1 a R^2 , ktoré môžu byť rovnaké alebo rozdielne, sú $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_8$ alkenyl, aryl (prednostne fenylyl) alebo heteroarýlové skupiny. R^2 tiež môže byť terc.butoxy skupina.

Taxány vzorca (5a) sa pripravujú esterifikáciou zlúčeniny vzorca (5) v pozícii 13, s použitím vhodne aktivovaných izoserínových reťazcov ako acylačných agensov, ako je uvedené v literatúre o semisyntéze taxolu a jeho analógov (pozri napríklad EP-A-400,971; E. Didier et al., Tetrahedron Letters 35, 2349, 1994; E. Didier et al., ibid., 35, 3063, 1994). Hydroxyskupiny zlúčeniny 5 môžu byť voliteľne chránené vhodnými ochrannými skupinami, podľa bežne používaných spôsobov.

Po esterifikácii zlúčeniny 5 v polohe 13- izoserínovým reťazcom sú ochranné skupiny odstránené bežnými spôsobmi, ktoré sú známe z literatúry, čím sa získajú sekotaxány vzorca (5a).

Syntóny vzorca (2b), ktoré nie sú známe v literatúre, možno tiež získať z 10-deacetylbatatinu III vzorca (3) (schéma 2). Zistilo sa, že oxidáciou zlúčeniny 3 kyselinou m-chlórperbenzoovou (MCPBA) sa získa zodpovedajúci 13-ketoderivát vzorca (6). Po ochrane hydroxylov v polohe 7-trietylsilylchloridom (TESCl), redukciou bórhydridom sodným v prítomnosti soli céria vzorca (6) sa získa syntón 2b ($\text{R}^3 = \text{OH}$, $\text{R}^4 = \text{H}$, $\text{R}^5 = \text{O-TES}$), ktorý môže byť použitý na syntézu taxánov vzorca (1b). α -Orientácia metylu syntónov v polohe 12- (vzorec (2b)) bola dedukovaná pomocou sledovaní s použitím nukleárnej magnetickej rezonancie.

Schéma 2



Produkty podľa predkladaného vynálezu boli testované na cytotoxický účinok na rôznych tumoróznych bunkových líniiach, za porovnávania ich účinku s účinkom taxolu.

Tabuľka 1 vyjadruje hodnoty IC_{50} zlúčenín 13-[(2R,3S)-3-fenyl-2-hydroxy-3-terc.-butoxykarbonylamino-propanoyl]-10-epi-10-deacetylbatatínu III (1a, R^1 = fenyl, R^2 = tBuO, R^3 = H, R^4 = OH), 13-[(2R,3S)-3-fenyl-2-hydroxy-3-terc.-butoxykarbonylamino-propanoyl]-10-deacetyl-11,12-dihydrobatatínu III (5a, R^1 = fenyl, R^2 = tBuO, R^3 = OH, R^4 = H), 13-[(2R,3S)-3-fenyl-2-hydroxy-3-terc.-butoxykarbonylamino-propanoyl]-C-seko-10-deacetylbatatínu III (5a, R^1 = fenyl, R^2 = tBuO) a 13-[(2R,3S)-3-izobutyl-2-hydroxy-3-kaproylamino-propanoyl]-C-seko-10-deacetylbatatínu (5a, R^1 = izobutyl, R^2 = pentyl) v porovnaní s IC_{50} taxolu.

Tab. 1 - IC_{50} taxánov 1a (R^1 = fenyl, R^2 = tBuO, R^3 = H, R^4 = OH), 1b (R^1 = fenyl, R^2 = tBuO, R^3 = OH, R^4 = H) a taxolu na 6 bunkových líniiach.

linia	čas expoz. (h)	Taxol	1a (R^1 a R^2 sú uved. v tab.1)	1b
L1210 (myšia leuk.)	48	57,0±3,0	48,0±2,1	32,0±0,1
A121 (humánna ovar.)	72	3,7±0,3	2,8±0,3	1,8±0,2
A549 (humánna NSCLC)	72	5,4±0,5	6,9±0,3	2,1±0,3
HT-29 (humánna črevná)	72	6,0±0,6	3,4±0,1	3,6±0,4
HCF7 (humánna prstík.)	72	4,3±0,1	2,2±0,2	0,8±0,2
HCF7-ADR (rezistentná)	72	395,0±8,7	130,0±2,2	128,0±6,2

Štandardné podmienky: Substrát RPMI 1640 + 20mM HE-PES + 2mM L-glutamínu

Tab. 1 - IC_{50} taxánov 5a (R^1 = fenyl, R^2 = tBuO), 5a (R^1 = izobutyl, R^2 = pentyl) a taxolu na 6 bunkových líniiach.

linia	čas expoz. (h)	Taxol	5a (R^1 a R^2 sú uved. v tab.1)	5b
L1210 (myšia leuk.)	48	57,0±3,0	35,0±1,2	26,0±1,3
A121 (humánna ovar.)	72	3,7±0,3	1,9±0,2	1,3±0,1
A549 (humánna NSCLC)	72	5,4±0,5	3,3±0,4	2,6±0,3
HT-29 (humánna črevná)	72	6,0±0,6	3,2±0,3	2,7±0,2
HCF7 (humánna prstík.)	72	4,3±0,1	1,5±0,2	1,1±0,2
HCF7-ADR (rezistentná)	72	395,0±8,7	31,3±4,2	25,4±3,7

Štandardné podmienky: Substrát RPMI 1640 + 20mM HE-PES + 2mM L-glutamínu

Zlúčeniny s rozdielnymi substituentmi v izoserínovom reťazci sa správajú podobne. Zlúčeniny majú oproti taxolu na bunkových líniiach rezistentných na iné antitumorózne látky, ako napríklad adriamycín a cis-platina, prekvapujúce

výhody. Rozdiely medzi taxolom a týmito produktmi sú ešte výraznejšie v modeloch *in vivo*, ako sú napríklad atymické nahé myši s humánnym tumoróznym implantátom. Tiež sa zistilo, že zlúčeniny podľa vynálezu, pri ktorých R^2 je alkylová alebo alkenylová skupina, sú prekvapujúco bez kardiotoxického účinku, na rozdiel od taxolu a jeho známych derivátov, preto ich možno bez obáv použiť u pacientov s kardiopatiami, ktorých nie je možné liečiť taxolom a jeho známymi derivátmi.

Zlúčeniny podľa vynálezu sú vhodné na použitie vo farmaceutických prípravkoch určených na parenterálne a perorálne podávanie. Na intravenózne podávanie sa používajú najmä zmesi polyetoxylovaného ricínového oleja a etanolu alebo lipozomálne prípravky pripravené s prirodzeným fosfatidylcholinom alebo zmesi prirodzených fosfolipidov v prítomnosti cholesterolu.

Ďalej uvedené príklady bližšie ilustrujú vynález.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Príprava 10-dehydro-10-deacetylbatatínu III (4)

10 g 10-deacetylbatatínu III (vzorec (3)) sa suspenduje v 350 ml metanolu, ku ktorému sa pridá 65 g $Cu(OAc)_2$. Suspenzia sa kontinuálne mieša 120 hodín pri izbovej teplote. Soli sa odfiltrujú a roztok sa chromatografuje na 100 g silikagelu za eluácie 6 : 4 zmesou hexán/etylacetát. Kryštalizáciou z ligroínu sa získa 9,5 g (4) M+ pri m/z 542.

Príklad 2

Príprava 10-deacetyl-10-epibatatínu III (2a, R^3 = H, R^4 = R^5 = OH) a C-seko-10-deacetylbatatínu III (5)

Roztok 300 mg (4) v 5 ml metanolu sa pridá k 1 ekvivalentu $CeCl_3 \cdot 3H_2O$, mieša sa pri izbovej teplote 5 minút, potom sa pridá 80 mg $NaBH_4$. Roztok je opracovaný roztokom NH_4Cl , je extrahovaný etylacetátom a chromatografovaný na silikagéli za eluácie 3 : 7 zmesou hexán/etylacetát. Získa sa 98 mg (2a) (M+ pri m/z 544) a 120 mg (5) (M+ pri m/z 546).

10-Deacetyl-10-epibatatín III má nasledovné 1H -NMR spektrum ($CDCl_3$) : H2, d 5,68, J 6,8; H3, d 4,26, J 6,8; d 5,03, J 7,1; H7/13, m 4,76; H10, br s 5,20; 10 OH, br s 3,44; H16, s 1,14; H17, s 1,68; H18, s 2,22; H19, s 1,13; H20a, d 4,33; H20b, d 4,18; Ac, s 2,31; Bnz, br 8,12 J 8, br t 7,60 J 8, br t 17,49 J 8.

Príklad 3

Príprava 10-deacetyl-13-dehydrobatatínu III (6)

3 g kyseliny meta-chlórperbenzoovej a 1 g acetátu sodného sa pridá k suspenzii 1 g 10-deacetylbatatínu III (vzorec (3)) v 100 ml CH_2Cl_2 . Suspenzia sa bez prestania mieša 120 hodín pri izbovej teplote a potom sa zriedi 5 % vodným roztokom Na_2CO_3 . Organická fáza sa premyje 5 % Na_2CO_3 a odparí sa do sucha. Zvyšok je purifikovaný na silikagéli eluáciou zmesou hexán/etylacetát 3 : 7. Získa sa 789 mg (6), pri m/z 542.

Príklad 4

Príprava 10-deacetyl-11,12-dihydro-7-trietylsilylbakatinu III (2b, $R^3 = OH$, $R^4 = H$, $R^5 = O-TES$)

1,6 g (6) sa rozpustí v metylénchloride a pridá sa 370 mg 4-dimetylaminopyridínu a 2,5 ml trietylsilylchloridu. Po 2 hod. stáťia pri izbovej teplote sa reakčná zmes zriedi metylénchloridom a premyje sa vodou. Organická fáza sa skoncentruje do sucha. Získa sa 1,72 g zvyšku, ktorý sa rozpustí v 150 ml 95% etanolu, a opracuje sa 9 g $Na-BH_4$. Po 3 hodinách sa zmes zriedi roztokom NH_4Cl a produkt je extrahovaný etylacetátom. Po chromatografovaní na silikagéli s použitím zmesi hexán/etylacetát 7 : 3 sa získa 800 mg (2b) ($R^3=OH$, $R^4=H$, $R^5 = O-TES$).

Príklad 5

Príprava 11,12-dihydro-7-TES-bakatinu III (2b, $R^3 = OH$, $R^4 = H$, $R^5 = O-TES$) a 11,12-dihydrobakatinu III (2b, $R^3=OAc$, $R^4 = H$, $R^5 = OH$)

500 mg 10-deacetyl-11,12-dihydro-7-trietylsilylbakatinu III (2b, $R^3 = OH$, $R^4 = H$, $R^5 = O-TES$) reaguje v bezvodom pyridíne s 3 ekvivalentmi acetylchloridu pri 0 °C počas 6 hodín. Reakčná zmes sa zriedi vodou a extrahuje sa metylénchloridom. Po odparení rozpúšťadla zvyšok kryštalizuje z acetón/hexánu. Získa sa 510 mg 11,12-dihydro-7-TES-bakatinu III, M^+ pri m/z 702 III. Produkt sa rozpustí v metanole a opracuje sa zriedenou HCl , až kým desilylácia nie je ukončená. Reakčná zmes sa zriedi vodou, extrahuje sa etylacetátom a kryštalizuje z roztoku metanolu. Získa sa 400 mg 11,12-dihydrobakatinu III, M^+ pri m/z 588.

Príklad 6

Príprava 13-[(2R,3S)-3-fenyl-2-hydroxy-3-terc.butoxykarbonylamino-propanoyl]-11,12-dihydrobakatinu III (1b, $R^1 = \text{fenyl}$, $R^2 = tBuO$, $R^3 = OAc$, $R^4 = H$)

500 mg 11,12-dihydrobakatinu III (2b, $R^3 = OAc$, $R^4 = H$, $R^5 = O-TES$) sa rozpustí v 20 ml toluénu s 0,45 g kyseliny (4S,5R)-N-terc.butoxykarbonyl-2,2-dimetyl-5-oxazolidínkarboxylovej, s dicyklohexylkarbodiimidom (1,03 ekvivalentov) a N,N-dimetylaminopyridínom (0,2 ekvivalentu) pri 80 °C počas 2 hodín. Reakčná zmes sa premyje vodou, až kým sa neodstráni nadbytok činidiel, potom sa skoncentruje do sucha. Zvyšok sa ďalej opracuje metanolom s obsahom 1 % kyseliny mravčej počas 4 hodín pri izbovej teplote. Metanolickeý roztok sa zriedi vodou, neutralizuje sa a extrahuje etylacetátom. Organická fáza je skoncentrovaná do sucha a zvyšok sa opracuje roztokom s obsahom 1,5 ekv. di-terc-butylkarbonátu a bikarbonátu sodného v 15 ml tetrahydrofuránu. Reakčná zmes sa zriedi vodou, extrahuje sa etylacetátom a heterooctová fáza sa skoncentruje do sucha. Zvyšok sa rozpustí metanolom okysleným pomocou kyseliny chlorovodíkovej, aby sa desilylácia ukončila. Roztok sa potom zriedi vodou a extrahuje sa etylacetátom. Zvyšok získaný odparením heterooctovej fázy je chromatografovaný na silikagéli za eluácie zmesou acetón/hexán 1 : 1, aby sa odstránili nečistoty vzniknuté počas reakcie. Získa sa 580 mg produktu, M^+ pri m/z 851.

Príklad 7

Príprava 13-[(2R,3S)-3-benzoylamino-3-fenyl-2-hydroxypropanoyl]-11,12-dihydrobakatinu III (1b, $R^1 = R^2 = \text{fenyl}$, $R^3 = OAc$, $R^4 = H$)

500 mg 11,12-dihydro-7-TES-bakatinu III (2b, $R^3 = OAc$, $R^4 = H$, $R^5 = O-TES$) sa rozpustí v 20 ml toluénu s 1,5 g kyseliny (4S,5R)-N-benzoyl-2,2-dimetyl-4-fenyl-5-oxazolidínkarboxylovej, s dicyklohexylkarbodiimidom (1,03 ekvivalentov) a N,N-dimetylaminopyridínom (0,2 ekvivalenty) pri 80 °C počas 2 hodín. Reakčná zmes sa premyje vodou, až kým sa neodstráni nadbytok činidiel, potom sa skoncentruje do sucha. Zvyšok sa ďalej opracuje metanolom s obsahom 1 % kyseliny mravčej počas 4 hodín pri izbovej teplote. Metanolickeý roztok sa zriedi vodou, neutralizuje sa a extrahuje etylacetátom. Organická fáza je skoncentrovaná do sucha a zvyšok sa rozpustí v metanole okyslenom kyselinou chlorovodíkovou, aby sa ukončila desilylácia. Roztok sa zriedi vodou, extrahuje sa etylacetátom. Zvyšok získaný odparením heterooctovej fázy je chromatografovaný na silikagéli za eluácie zmesou acetón/hexán 1 : 1, aby sa odstránili nečistoty vzniknuté počas reakcie. Získa sa 530 mg produktu, M^+ pri m/z 855.

Príklad 8

Príprava 13-[(2R,3S)-3-fenyl-2-hydroxy-3-terc.butoxykarbonylamino-propanoyl]-10-epi-10-deacetylbakatinu III (1a, $R^1 = \text{fenyl}$, $R^2 = tBuO$, $R^3 = H$, $R^4 = OH$)

500 mg 10-deacetyl-10-epi-bakatinu III (2a, $R^3 = H$, $R^4 = R^5 = OH$) sa rozpustí v 15 ml bezvodého pyridínu a počas 5 minút sa pri 80 °C opracováva tromi ekvivalentmi trichloretoxykarbonylchloridu (TROCCI) a potom sa ochladí na izbovú teplotu. Pridá sa 1 ml metanolu, aby sa odstránil prebytok TROCCI. Roztok sa zriedi ľadovou vodou a extrahuje sa chloroformom, organická vrstva sa premyva zriedeným roztokom kyseliny chlorovodíkovej. Organická fáza sa odparí do sucha a zvyšok sa pri izbovej teplote opracúva 24 hodín roztokom toluénu s obsahom troch ekvivalentov kyseliny (4S,5R)-N-terc.butoxykarbonyl-2,2-dimetyl-4-fenyl-5-oxazolidínkarboxylovej, 3 ekvivalentov dicyklohexylkarbodiimidu a 0,2 ekvivalentu N,N-dimetylaminopyridínu. Reakčná zmes sa premyje vodou a organická fáza sa odparí do sucha vo vákuu. Zvyšok sa rozpustí v metanole a opracuje sa jedným ekvivalentom kyseliny p-toluénsulfónovej počas 48 hodín, potom sa zriedi vodou a extrahuje sa etylacetátom. Organická fáza sa odparí vo vákuu a zvyšok sa rozpustí v 200 ml zmesi kyselina octová/etylacetát 1 : 1 a ďalšie 3 hodiny sa opracováva 11 ekvivalentmi práškoveho zinku pri 30 °C. Tuhá látka sa odfiltruje a roztok sa zriedi vodou, extrahuje sa etylacetátom a chromatografuje na silikagéli za eluácie zmesou etylacetát/hexán 1 : 4. Získa sa 512 mg produktu (1a), M^+ pri m/z 807.

Príklad 9

Príprava 7,9-ditrietylsilyl-C-seko-10-deacetylbakatinu III

Roztok (5) (200 mg, 0,37 mmolu) v bezvodom dimetylformamide (DMF) (5 ml) sa pridá k imidazolu (75 mg, 1,1 mmolu) a trietylsilylchloridu (TES) (186 ml, 167,3 mg, 1,11 mmolu, 3 ekv. molu) a reakčná zmes sa mieša 10 minút pri izbovej teplote. Reakcia sa overuje TLC (3 : 7 hexán-etylacetát, R_f východiskovej látky 0,10, R_f produktu

0,80). Reakcia je zhášaná pridaním vody a Celitu^R a precipitát sa sfiltruje a premyje vodou, aby sa odstránil DMF, potom sa premyje CHCl_3 , aby sa oddelil produkt. Po purifikácii stĺpcovou chromatografiou (9 : 1) hexán/etylacetát na eluáciu silanolu, potom 6 : 4 hexán/etylacetát na eluáciu produktu) sa získa 146 mg hlavnej zložčeniny (51 %).

Príklad 10

Príprava 13-[(2R,3S)-3-fenyl-2-hydroxy-3-terc.butoxykarbonylamino-propanoyl-C-seko-10-deacetylbatatínu III (5a, $\text{R}^1 = \text{fenyl}$, $\text{R}^2 = \text{tBuO}$)

Roztok produktu získaného v príklade 9 (126 mg, 0,16 mmolu) v bezvodom toluéne (5 ml) sa pridá k 67,5 mg dicyklohexylkarbodiimidu (0,327 mmolu, 2 mol ekvivalenty), 105 mg kyseliny (4S, 5R)-N-Boc-2(2-4-dimetoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidínkarboxylovej (0,327 mmol, 2 mol ekvivalenty) a 5 mg 4-dimetylaminopyridínu. Zmes sa 24 hodín zohrieva na 60 °C a zriedi sa nasýteným vodným roztokom NaHCO_3 a etylacetátom. Zvyšok sa purifikuje stĺpcovou chromatografiou (8 : 2 hexán-etylacetát), aby vzniklo 175 mg 13-esteru (95 %). Zvyšok sa rozpustí v 50 ml metanol/HCl (0,01 %) a reakčná zmes sa nechá stáť pri izbovej teplote 1 hodinu. Roztok sa alkalizuje na pH 5 a skonzcentruje sa do sucha vo vákuu. Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélú za eluácie zmesou 98 : 2 metylénchlorid-metanolu. Po kryštalizácii z etylacetátu sa získa 85 mg hlavnej zložčeniny.

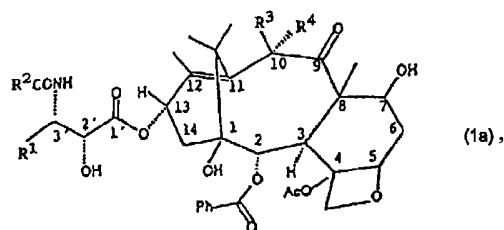
Príklad 11

Príprava 13-[(2R,3S)-3-izobutyl-2-hydroxy-3-kaproylamino-propanoyl-C-seko-10-deacetylbatatínu III (5a, $\text{R}^1 = \text{fenyl}$, $\text{R}^2 = \text{pentyl}$)

Roztok produktu získaného v príklade 9 (126 mg, 0,16 mmolu) v bezvodom toluéne (5 ml) sa pridá k 67,5 mg dicyklohexylkarbodiimidu (0,327 mmolu, 2 mol ekvivalenty), 140 mg kyseliny (4S,5R)-N-kaproyl-2(2)-4-dimetoxyfenyl-4-izobutyl-5-oxazolidínkarboxylovej (0,327 mmol, 2 mol ekvivalenty) a 5 mg 4-dimetylaminopyridínu. Zmes sa 24 hodín zohrieva na 60 °C a zriedi sa nasýteným vodným roztokom NaHCO_3 a etylacetátom. Zvyšok sa purifikuje stĺpcovou chromatografiou (8 : 2 hexán-etylacetát), aby vzniklo 175 mg 13-esteru (95 %). Zvyšok sa rozpustí v 50 ml metanol/HCl (0,01 %) a reakčná zmes sa nechá stáť pri izbovej teplote 1 hodinu. Roztok sa alkalizuje na pH 5 a skonzcentruje sa do sucha vo vákuu. Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélú za eluácie zmesou 98 : 2 metylénchlorid-metanolu. Po kryštalizácii z etylacetátu sa získa 88 mg hlavnej zložčeniny.

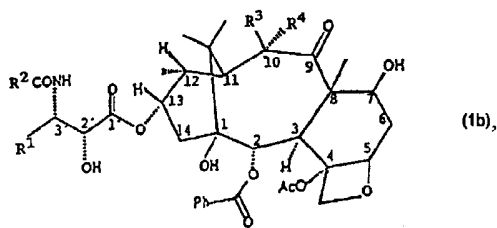
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Semisyntetický taxán 13-[(2R,3S)-3-fenyl-2-hydroxy-3-terc.-butoxykarbonyl aminopropanoyl]-11-epi-10-deacetylbatatín III vzorca (1a)



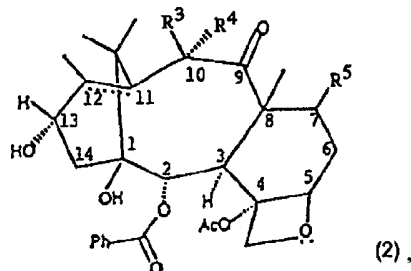
kde $\text{R}^1 = \text{fenyl}$, $\text{R}^2 = \text{terc.butoxy}$, $\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^4 = \text{OH}$.

2. Semisyntetický taxán 13-[(2R,3S)-3-fenyl-2-hydroxy-3-terc.butoxykarbonylamino-propanoyl]-11,12-dihydrobatatín III vzorca (1b)



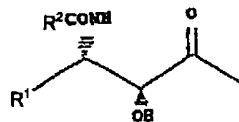
kde $\text{R}^1 = \text{fenyl}$, $\text{R}^2 = \text{terc.butoxy}$, $\text{R}^3 = \text{acetoxyl}$ a $\text{R}^4 = \text{H}$.

3. Spôsob prípravy zložčenín podľa nároku 1 a 2, vyznačujúci sa tým, že syntóny vzorca (2),



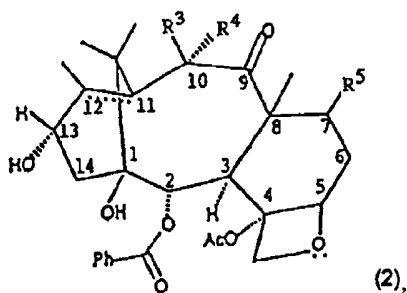
kde

ak je v pozícii 11, 12 prítomná dvojité olefinová väzba, R^3 je vodík, R^4 a R^5 sú hydroxy, $\text{C}_2\text{-C}_8$ -acyloxy, alkylsiloxy alebo 2,2,2-trichloretoxykarbonyloxy skupina; ak dvojité olefinová väzba v pozíciách 11 a 12 nie je prítomná, metyl v pozícii 12 má α -orientáciu, R^4 je vodík, R^3 a R^5 sú hydroxy, $\text{C}_2\text{-C}_8$ -acyloxy, alkylsiloxy alebo 2,2,2-trichloretoxykarbonyloxy skupina; sú podrobené esterifikácii s vhodne aktivovanými a/alebo chránenými derivátmi izoserínu, so zavedením acylovej skupiny do pozície 13



kde R^1 a R^2 majú význam uvedený v nároku 1 a 2, a následne sa odstránia ochranné skupiny.

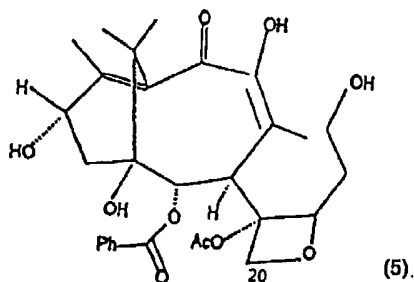
4. Medziprodukt na výrobu zložčeniny vzorca (1a) a (1b), ktorým je zložčenina vzorca (2)



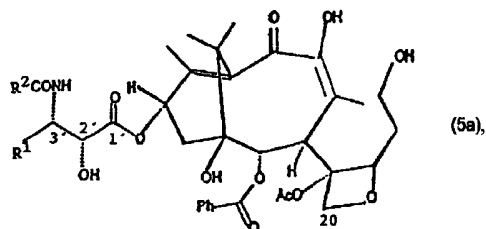
kde

ak je v pozícií 11, 12 prítomná dvojité olefinová väzba, R^3 je vodík, R^4 a R^5 sú hydroxy, C_2-C_8 -acyloxy, alkylsiloxo alebo 2,2,2-trichloretoxykarbonyloxy skupina; ak dvojité olefinová väzba v pozíciách 11 a 12 nie je prítomná, metyl v pozícií 12 má α -orientáciu, R^4 je vodík, R^3 a R^5 sú hydroxy, C_2-C_8 -acyloxy, alkylsiloxo alebo 2,2,2-trichloretoxykarbonyloxy skupina.

5. Medziprodukt na výrobu zlúčeniny vzorca (1a) a (1b), ktorým je zlúčenina vzorca (5)



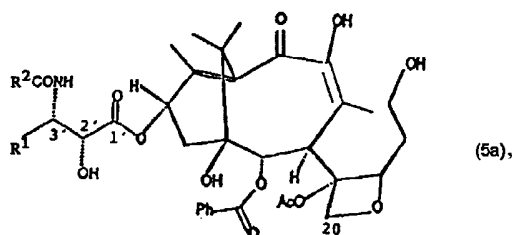
6. Semisyntetický sekotaxán vzorca (5a),



kde

R^1 a R^2 , ktoré môžu byť rovnaké alebo rozdielne, sú C_1-C_{20} alkyl, C_2-C_8 alkenyl, aryl alebo heteroarylová skupina, R^2 tiež môže byť terc.butoxy skupina.

7. Semisyntetický sekotaxán podľa nároku 6, ktorým je 13-[(2R,3S)-3-fenyl-2-hydroxy-3-terc.butoxykarbonylaminopropanoyl-C-seko-10-deacetylbatatin III vzorca (5a)

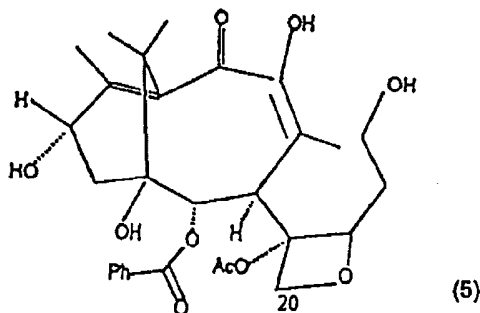


kde R^1 = fenyl, R^2 = terc.butoxy.

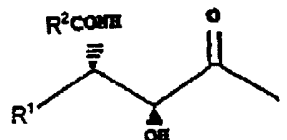
8. Semisyntetický sekotaxán podľa nároku 6, ktorým je 13-[(2R,3S)-3-izobutyl-2-hydroxy-3-kaproylaminopro-

panoyl-C-seko-10-deacetylbatatin III vzorca (5a), kde R^1 = izobutyl, R^2 = pentyl.

9. Spôsob prípravy zlúčenín podľa nároku 6, vyznačujúci sa tým, že zlúčenina vzorca (5)



sa esterifikuje derivátmi vhodne aktivovanými a/alebo chránenými na reťazci izoserínu, so zavedením acylovej skupiny do pozície 13



kde R^1 a R^2 majú význam uvedený v nároku 7, a následne sa odstránia ochranné skupiny.

10. Farmaceutický prostriedok, vyznačujúci sa tým, že obsahuje taxány podľa nárokov 1 až 2 a 6 až 8.

11. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 10, vyznačujúci sa tým, že majú antitumoróznú aktivitu.

12. Použitie taxánov podľa nárokov 1 až 2 a 6 až 8 na prípravu liečiv vhodných pri liečbe rakoviny.

13. Použitie taxánov podľa nároku 6, kde R^2 je alkylová alebo alkenylová skupina, na prípravu liečiv vhodných na liečenie rakoviny u pacientov s kardiopatiami.

Koniec dokumentu