

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

292 642

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2000 - 1789**

(22) Přihlášeno: **16.11.1998**

(30) Právo přednosti:
18.11.1997 FR 1997/9714442

(40) Zveřejněno: **15.11.2000**
(Věstník č. 11/2000)

(47) Uděleno: **09.09.2003**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **12.11.2003**
(Věstník č. 11/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/FR98/02432**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 99/025704**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:
C 07 D 305/14

(73) Majitel patentu:

AVENTIS PHARMA S. A., Antony, FR;

(72) Původce vynálezu:

Didier Eric, Paris, FR;
Oddon Gilles, Lyon, FR;
Pauze Denis, Solaize, FR;
Leon Patrick, Tassin-la-Demi-Lune, FR;
Riguet Didier, Serezin du Rhône, FR;

(74) Zástupce:

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

(54) Název vynálezu:

**Nový způsob přípravy derivátů ze skupiny
taxoidů**

(57) Anotace:

Nový způsob přípravy dialkoxylovaných derivátů ze třídy
taxoidů pomocí přímé alkylace dvou poloh 7 a 10
desacetylbaccatinu nebo jeho derivátů esterifikovaných v
poloze 13.

CZ 292642 B6

Nový způsob přípravy derivátů ze skupiny taxoidů

Oblast techniky

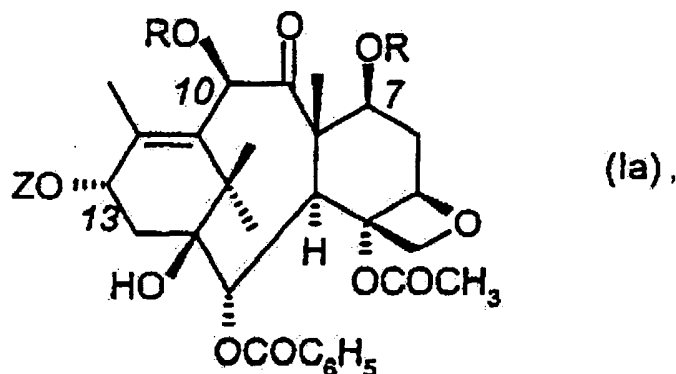
5

Předkládaný vynález se týká nového způsobu přípravy dialkoxylových derivátů ze skupiny taxoidů. Skupinou taxoidů se rozumí deriváty nesoucí alkoxylové jednotky v poloze 7 a 10 baccatinového cyklického systému a popřípadě nesoucí β -fenyлизoserinový řetězec v poloze 13.

10

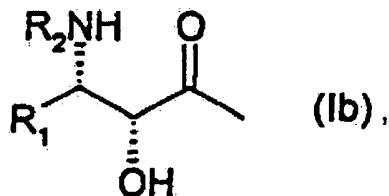
Podstata vynálezu

Přesněji znamená výraz dialkoxylové deriváty ze skupiny taxoidů deriváty obecného vzorce Ia:



15 kde:

- skupiny R jsou stejná přímá nebo rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,
- Z je atom vodíku nebo skupina vzorce Ib



20

- kde R₁ je

25

30

35

- 1) přímá nebo rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, přímá nebo rozvětvená alkenylová skupina obsahující 2 až 8 atomů uhlíku, přímá nebo rozvětvená alkinylová skupina obsahující 2 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, fenylová skupina nebo α - nebo β -naftylová skupina popřípadě substituovaná jedním nebo více atomy nebo skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří atomy halogenu a alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, alkoxykupina, alkylthioskupina, aryloxykupina, arylthioskupina, hydroxylová skupina, hydroxyalkylová skupina, merhaptoskupina, formylová skupina, acylová skupina, acylaminoskupina, aroylaminoskupina, alkoxykarbonylamino-skupina, aminoskupina, alkylaminoskupina, dialkylaminoskupina, karboxylová skupina, alkoxykarbonylová skupina, karbamoylová skupina, alkylkarbamoylová skupina, dialkylkarbamoylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina a trifluormethylová skupina nebo

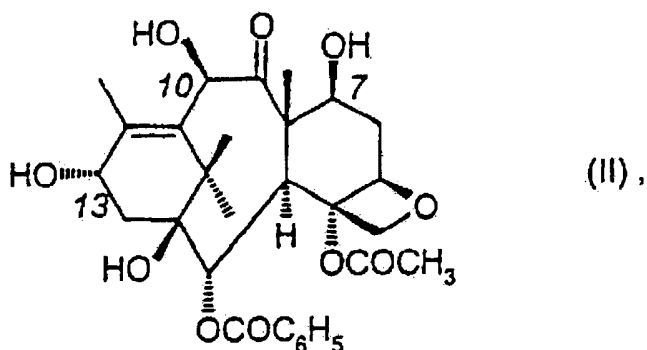
- 2) pětičlenný aromatický heterocyklus obsahující 1 nebo více heteroatomů, které mohou být stejné nebo různé a jsou vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, atom kyslíku a atom síry a je popřípadě substituovaný jedním nebo více substituenty, které mohou být stejné nebo různé a jsou vybrány ze skupiny, kterou tvoří atomy halogenu, alkylová skupina, arylová skupina, aminoskupina, alkylaminoskupina, dialkylaminoskupina, alkoxykarbonylaminoskupina, acylová skupina, arylkarbonylová skupina, kyanoskupina, karboxylová skupina, karbamoylová skupina, alkylkarbamoylová skupina, dialkylkarbamoylová skupina a alkoxykarbonylová skupina,
- 3) rozumí se, že v substituentech na fenylové skupině, α - nebo β -naftylové skupině a aromatických heterocyklech, alkylová skupina a alkylové části jiných substituentů obsahují 1 až 4 atomy uhlíku a že alkenylová skupina a alkinylová skupina obsahují 2 až 8 atomů uhlíku a že arylové skupiny jsou fenylová skupina nebo α - nebo β -naftylové zbytky,
- R_2 je
 - 1) benzoylová skupina popřípadě substituovaná jedním nebo více atomy nebo zbytky, které mohou být stejné nebo různé a jsou vybrány ze skupiny, kterou tvoří atomy halogenu a alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo trifluormethylová skupina, thenoylová skupina nebo furoylová skupina nebo
 - 2) skupina $R'_2-O-CO-$, kde R'_2 je:
 - alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 8 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, cykloalkenylová skupina obsahující 4 až 6 atomů uhlíku nebo bicykloalkylová skupina obsahující 7 až 10 atomů uhlíku, tyto skupiny jsou popřípadě substituované jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří atomy halogenu a hydroxylová skupina, alkoxykupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, dialkylaminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, piperidinoskupina nebo morfolinoskupina, 1-piperazinylová skupina (popřípadě substituovaná v poloze 4 alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylalkylovou skupinou obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku), cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, cykloalkenylová skupina obsahující 4 až 6 atomů uhlíku, fenylová skupina (popřípadě substituovaná jedním nebo více atomy nebo skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří atomy halogenu a alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxykupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku), kyanoskupina nebo karboxylová skupina nebo alkoxykarbonylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku,
 - fenylová skupina nebo α - nebo β -naftylová skupina popřípadě substituovaná jedním nebo více atomy nebo skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří atomy halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxykupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo pětičlenná aromatická heterocyklická skupina s výhodou vybraná ze skupiny, kterou tvoří furylová skupina a thienylová skupina,
 - nebo nasycená heterocyklická skupina obsahující 4 až 6 atomů uhlíku, popřípadě substituovaná jednou nebo více alkylovými skupinami obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.
- Mezi sloučeninami obecného vzorce Ia, které jsou předmětem způsobu podle předkládaného vynálezu, jsou výhodné ty, kde:
- Z je atom vodíku nebo skupina vzorce Ib, kde
 - R_1 je fenylová skupina

- R_2 je *tert*-butoxykarbonylová skupina nebo benzylová skupina.

Nejvýhodnější jsou sloučeniny, kde:

- R_1 je fenylová skupina
- R_2 je *tert*-butoxykarbonylová skupina
- R je methylová skupina.

Podle patentu WO 96/30355 je známý způsob přípravy derivátu podle předkládaného vynálezu pomocí dvou postupů. Podle prvního postupu o mnoha krocích se vyjde ze sloučeniny vzorce II:



ta se selektivně chrání v polohách 7 a 13, například ve formě disilyletheru, potom se působí sloučeninou vzorce III:



kde R je skupina, která je definována výše a X je reaktivní esterový zbytek, jako je zbytek esteru kyseliny sírové nebo esteru kyseliny sulfonové nebo atom halogenu, za získání produktu nesoucího jednotku $-OR$ v poloze 10 a silylové skupiny v polohách 7 a 13. Potom se silylové chránicí skupiny nahradí atomy vodíku za získání sloučeniny, která stále nese skupinu $-OR$ v poloze 10 a hydroxylové skupiny v polohách 7 a 13. Tento derivát se selektivně etherifikuje v poloze 7 reakcí s derivátem vzorce III za získání derivátu vzorce I, kde Z je atom vodíku.

Poslední krok spočívá v esterifikaci v poloze 13 (podle způsobu, který je odborníkům pracujícím v této oblasti známý) derivátu vzorce Ia, kde Z je atom vodíku, v přítomnosti β -laktamu, například podle způsobu popsaného v patentu EP 617 018, nebo v přítomnosti oxazolidinu, například podle způsobu popsaného v přihlášce WO 96/30355 uvedené výše.

Podle druhého způsobu popsaného ve stejné patentové přihlášce WO 96/30355, se mohou produkty obecného vzorce Ia získat pomocí pětikrokového způsobu z produktu obecného vzorce II. V prvním kroku se provede chránění v polohách 7 a 10, potom se provede esterifikace v poloze 13 v přítomnosti β -laktamu, například podle způsobu popsaného v patentu EP 617 018, nebo v přítomnosti oxazolidinu, jak je popsáno například v přihlášce WO 96/30355 uvedené výše. Po odstranění chránicích skupin v polohách 7 a 10 se získá ester vzorce Ia, kde Z je jiné než atom vodíku a R je atom vodíku. Následující krok zahrnuje současnou reakci v polohách 7 a 10 působením činidla připraveného *in situ* ze sulfoxidu obecného vzorce IV a anhydridu kyseliny octové (reakce Pummerova typu),



kde R má stejný význam, jako bylo uvedeno výše, za získání meziproductu alkylthioalkyloxy typu v polohách 7 a 10.

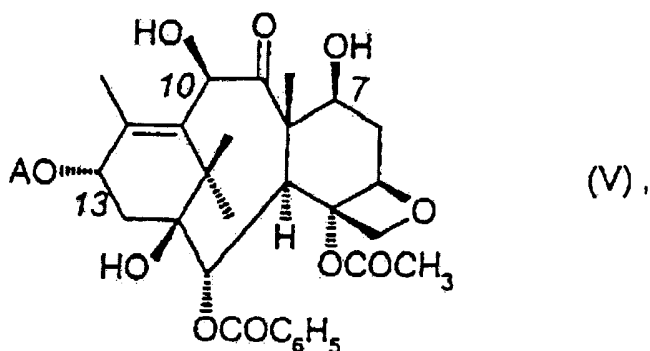
Poslední krok, který poskytuje požadovanou sloučeninu vzorce Ia, se provádí na meziprojektu získaném výše, působením aktivovaného Raneyova niklu.

- 5 Obecně se působení činidla připraveného *in situ* ze sulfoxidu obecného vzorce IV, s výhodou dimethylsulfoxidu a anhydridu kyseliny octové, provádí v přítomnosti kyseliny octové nebo derivátu kyseliny octové, jako je halogenoctová kyselina, při teplotě 0 až 50 °C.

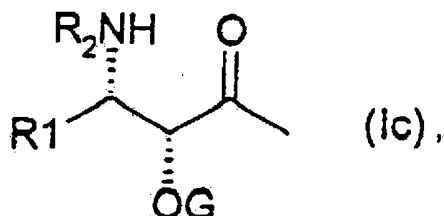
- 10 Obecně se působení Raneyova niklu provádí v přítomnosti alifatického alkoholu nebo etheru při teplotě -10 až 60 °C.

- Soubor způsobů popsany podle tohoto dosavadního stavu techniky v žádném případě neumožňuje získat dialkoxylvé deriváty v polohách 7 a 10 10-deacetylaccatinu III v jednom kroku.

- 15 Předkládaný vynález umožňuje dosáhnout tohoto cíle. Umožňuje selektivní a simultánní, přímou, jednokrokovou alkylaci dvou hydroxylových funkčních skupin v polohách 7 a 10 10-deacetylaccatinu nebo jeho derivátů, které jsou esterifikované v poloze 13, obecného vzorce V



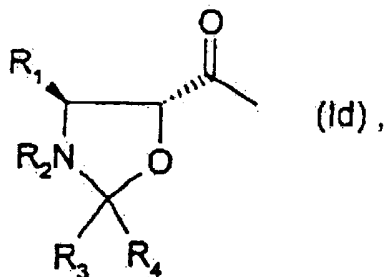
kde A je atom vodíku nebo postranní řetězec obecného vzorce Ic níže:



20

kde G chránicí skupina hydroxylové funkční skupiny

nebo oxazolidinová jednotka vzorce Id:



- 25 kde R₁ a R₂ mají stejný význam, jako je definováno výše a R₃ a R₄ jsou vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku nebo alkylová skupina, aryllová skupina, atom halogenu, alkoxy skupina, arylalkylová skupina, alkoxyarylová skupina, halogenalkylová skupina a halogenarylová skupina, kdy substituenty mohou popřípadě tvořit čtyřčlenný až sedmičlenný kruh.

Jako výchozí látku je výhodné použít 10-acetylbaecatin, tj. sloučeninu vzorce III, což způsob zlevňuje a dále také není nutné chránit meziprodukt a odstraňovat chránicí skupiny, jak je to běžné při způsobech podle dosavadního stavu techniky.

5

Mezi skupinami G, které chrání hydroxylovou funkční skupinu ve vzorci Ic, je obvykle výhodné vybrat ze skupiny chránících skupin popsanych v knihách, jako je Greene and Wuts Protective Groups in Organics Synthesis 1991, John Wiley & Sons, a MacOmie, Protective Groups in Organic Chemistry, 1975, Plenum Press, a chránicí skupiny odstranit za podmínek, které molekulu poškozují málo nebo vůbec. Těmito skupinami jsou například:

10

- ethery a s výhodou ethery, jako je methoxyethylether, 1-ethoxyethylether, benzyloxy-methylether, p-metoxybenzyloxymethylether, benzylethery popřípadě substituované jednou nebo více skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří methoxyskupina, atom chloru nebo nitroskupina, 1-methyl-1-methoxyethylether, 2-(trimethylsilyl)ethoxymethylether, tetra-hydropyranylether nebo silylethery, jako jsou trialkylsilylethery,
- karbonáty, jako jsou trichlorethylkarbonáty.

15

Přesněji jsou skupiny R₃ a R₄ obecného vzorce Id vybraný ze skupiny, která je popsána v WO 94/07878, a deriváty, kde R₃ je atom vodíku a R₄ je p-methoxyfenylová skupina jsou zvláště výhodné.

20

Alkylační činidlo je vybráno ze skupiny, kterou tvoří:

25

- alkylhalogenidy a s výhodou alkyljodidy (RI)
- alkylsulfáty, jako je methylsulfát
- oxoniové soli, jako jsou borové soli trialkyloxonia, zejména trimethyloxoniumtetrafluorborát (Me₃OBF₄).

30

S výhodou se použije methyljodid.

Alkylační činidlo se použije v přítomnosti anionizačního činidla, jako je jedna nebo více silných bází v bezvodém médiu.

Mezi báze, které se mohou použít v bezvodém médiu, patří například:

35

- hydridy alkalických kovů, jako je hydrid sodný nebo draselný
- alkoxidy alkalických kovů, jako je *tert.* butoxid draselný
- oxid stříbrný Ag₂O
- 1,8-bis(dimethylamino)naftalen
- směsi mono a bimetalických bází, které jsou například popsány v P. Caub re Chem. Rev. 1993, 93, 2317-2334 nebo M. Schlosser Mod. Synth. Methods (1992), 6, 227-271; zejména výhodné jsou kombinace alkyllithium/t-butoxid alkalického kovu nebo amidy alkalického kovu/t-butoxid alkalického kovu. Jedna ze dvou bází se může generovat *in situ*.

40

Mezi všemi možnými kombinacemi alkylačního činidla a anionizačního činidla je výhodné použít methyljodid v přítomnosti hydridu draselného.

45

Reakce se s výhodou provádí v organickém médiu, které je vzhledem k reakčním podmínkám inertní. Z rozpouštědel je výhodné použít:

50

- ethery, jako je tetrahydrofuran nebo dimethoxyethan
- když se použije oxid stříbrný, je výhodné použít polární aprotická rozpouštědla, jako je dimethylformamid nebo aromatická rozpouštědla, jako je toluen

- pokud se použije 1,8-bis(dimethylamino)naftalen, je výhodné použít estery, jako je ethylacetát.

Pro lepší provedení způsobu podle předkládaného vynálezu je výhodné použít molární poměr mezi anionizačním činidlem a substrátem vyšší než 2 a s výhodou 2 až 20.

Je také výhodné použít molární poměr mezi alkylačním činidlem a substrátem vyšší než 2 a s výhodou 2 až 40.

Je výhodné použít reakční teplotu -30 až 80 °C.

Reakční doba se s výhodou pohybuje mezi několika hodinami až 48 hodinami v závislosti na vybraných reagentech.

Po alkylačním kroku, který se provede na 10-deacetylbaecatinu, se provede známým způsobem esterifikační krok, například podle způsobu popsaného v EP 617 018 nebo WO 96/30355, které jsou uvedeny výše.

Tedy, podle prvního tříkrokového způsobu se jako výchozí látka použije 10-deacetylbaecatin, nejprve se provede dialkylace za použití alkylačního činidla v přítomnosti silné báze a v druhém kroku se 10-deacetylbaecatin dietherifikovaný v polohách 7 a 10 kondenzuje v poloze 13 s vhodně chráněným β -laktamem v přítomnosti aktivačního činidla vybraného z terciárních aminů a kovové báze, za vzniku alkoxidu v poloze 13. Z postranního řetězce se potom odstraní chránicí skupina působením anorganické nebo organické kyseliny.

Podle druhého tříkrokového způsobu se jako výchozí látka použije 10-deacetylbaecatin, nejprve se provede dialkylace za použití alkylačního činidla v přítomnosti silné báze a v druhém kroku se 10-deacetylbaecatin dietherifikovaný v poloze 7 a 10 kondenzuje v poloze 13 s oxazolidinem v přítomnosti kondenzačního činidla, jako jsou diimidy, v přítomnosti aktivačních činidel, jako jsou dialkyaminopyridiny. Oxazolidin se otevře působením anorganické nebo organické kyseliny.

Podle třetího způsobu se baecatin vhodně chráněný v polohách 7 a 10 nejprve esterifikuje v poloze 13 β -laktamem nebo oxazolidinem v přítomnosti kondenzačního činidla a/nebo aktivačního činidla, jak je popsáno v postupech uvedených výše. Po odstranění chránicích skupin v polohách 7 a 10 se provede dietherifikace v polohách 7 a 10 alkylačním činidlem v přítomnosti silné báze. Z postranního řetězce se potom odstraní chránicí skupina působením anorganické nebo organické kyseliny.

Předkládaný vynález bude dále přesněji popsán pomocí následujících příkladů, které nelze v žádném ohledu považovat za omezení rozsahu vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Všechny tyto pokusy se provádějí v argonové atmosféře a za použití bezvodých rozpouštědel.

Příklad 1

Oxid stříbrný/methyljodid/toluen/10-DAB

Oxid stříbrný (255 mg, 1,1 mmol, 2,2 ekv.) se při 0 °C přidá k suspenzi 10-deacetylbaecatinu III (272 mg, 0,5 mmol) ve směsi toluen/methyljodid (3/2; 2,5 ml). Směs se nechá postupně ohřát na teplotu místnosti. Po 5 hodinách reakce se reakční směs ohřeje na 60 °C. Po 24 hodinách míchání při 60 °C se přidá přebytek reagentů: oxid stříbrný (2 H 255 mg) a methyljodid (2 H 1 ml). Po

dalších 36 hodinách zahřívání se reakční směs filtruje přes nálevku se sintrem a filtrát se odpaří. Podle HPLC (vysokotlaká kapalinová chromatografie) analýzy reakční médium obsahuje 11,5 % (podle vnitřní standardizace ploch) 7,10-dimethoxy-10-deacetylbaecatinu.

5

Příklad 2

Oxid stříbrný/methyljodid/pyridin/toluen/10-DAB

- 10 Pyridin (8 µl, 0,1 mmol, 0,2 ekv.) a potom oxid stříbrný (255 mg, 1,1 mmol, 2,2 ekv.) se postupně při teplotě místnosti přidají k suspenzi 10-deacetylbaecatinu III (272 mg, 0,5 mmol) ve směsi toluen/methyljodid (3/2; 2,5 ml). Reakční směs se potom zahřívá na 50 °C. Po 24 hodinách
- 15 míchání při teplotě 60 °C se přidá přebytek reagentů: oxid stříbrný (255 mg, 1,1 mmol, 2,2 ekv.), pyridin (80 µl, 1 mmol, 2 ekv.) a methyljodid (1 ml). Po dalších 24 hodinách zahřívání se reakční směs filtruje přes nálevku se sintrem a filtrát se zředí ethylacetátem (40 ml). Tato fáze se promyje solankou (20 ml), oddělí se, suší se nad síranem sodným a odpaří se (131 mg). Podle HPLC analýzy surový reakční produkt obsahuje 12,2 % (podle vnitřní standardizace ploch) 7,10-dimethoxy-10-deacetylbaecatinu.

20

Příklad 3

Oxid stříbrný/methyljodid/N,N-dimethylformamid/10-DAB

- 25 Oxid stříbrný (255 mg, 1,1 mmol, 2,2 ekv.) se při teplotě 0 °C přidá k roztoku 10-deacetylbaecatinu III (272 mg, 0,5 mmol) ve směsi N,N-dimethylformamid/methyljodid (3/2; 2,5 ml). Směs se nechá postupně ohřát na teplotu místnosti. Po 24 hodinách se reakční směs zředí diethyletherem (20 ml) a filtruje se přes nálevku se sintrem. Filtrát se promyje vodou (20 ml). Organická fáze se oddělí, suší se nad síranem sodným a odpaří se (207 mg). Podle HPLC analýzy
- 30 surový reakční produkt obsahuje 9,2 % (podle vnitřní standardizace ploch) 7,10-dimethoxy-10-deacetylbaecatinu.

Příklad 4

35

Hydrid draselný/methyljodid/tetrahydrofuran/10-DAB

Hydrid draselný ve formě 20% suspenze v minerálním oleji (6,0 g, 30 mmol, 3 ekv.) se promyje pentanem.

40

- K suspenzi hydridu draselného promytého pentanem v tetrahydrofuranu (30 ml) se při -30 °C přikape 10-deacetylbaecatin III (5,23 g, 8,5 mmol, 89% čistota) ve směsi tetrahydrofuran/methyljodid (3/2, 50 ml). Směs se potom nechá postupně ohřát na teplotu místnosti. Po 3,5 hodinách míchání se reakční směs nalije do vody (150 ml) a diizopropyletheru (250 ml). Směs se filtruje
- 45 přes nálevku se sintrem, Sraženina se potom oddělí a odděleně se promyje vodou (14 ml). Suspenze se znovu filtruje přes nálevku se sintrem za získání (po sušení přes noc v exsikátoru nad P₂O₅) 3,17 g 7,10-dimethoxy-10-deacetylbaecatinu (HPLC čistota: 93 % podle vnitřní standardizace ploch). Výtěžek izolovaného produktu je 61 %.

50

Příklad 5

t-butoxid draselný/methyljodid/tetrahydrofuran/10-DAB

Suspenze 10-deacetylbaecatinu III (544 mg, 1 mmol) ve směsi tetrahydrofuran/methyljodid (3/2, 5 ml) se při teplotě $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ přikape k suspenzi t-butoxidu draselného (336 mg, 3 mmol, 3 ekv.) v tetrahydrofuranu (4 ml). Směs se potom nechá postupně ohřát na teplotu místnosti. Po 3,5 hodinách míchání se podle HPLC zjistí, že reakční směs obsahuje 10,0 % (podle vnitřní standardizace ploch) 7,10-dimethoxy-10-deacetylbaecatinu.

Příklad 6

10 Hydrid draselný/methylsulfát/tetrahydrofuran/10-DAB

Hydrid draselný ve formě 20% suspenze v minerálním oleji (0,6 g, 3 mmol, 3 ekv.) se promyje pentanem.

15 K suspenzi hydridu draselného promytého pentanem v tetrahydrofuranu (3 ml) se při teplotě $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ současně přikape suspenze 10-deacetylbaecatinu III (544 mg, 1 mmol) v tetrahydrofuranu (6 ml) a roztok methylsulfátu (2,0 g, 16 mmol, 16 ekv.) v tetrahydrofuranu (2 ml). Směs se potom postupně ohřeje na teplotu místnosti. Po 8 hodinách reakce se reakční směs nalije do vody (20 ml) a přes noc se nechá stát při teplotě $4\text{ }^{\circ}\text{C}$. Potom se přidá diizopropylether (20 ml)
20 a směs se filtruje přes nálevku se sinterem za získání 220 mg. Podle HPLC analýzy surový reakční produkt obsahuje 98 % (podle vnitřní standardizace ploch) 7,10-dimethoxy-10-deacetylbaecatinu.

25 Příklad 7

Hydrid draselný/trimethyloxoniumtetrafluoroborát/tetrahydrofuran/10-DAB

30 Hydrid draselný ve formě 20% suspenze v minerálním oleji (0,6 g, 3 mmol, 3 ekv.) se promyje pentanem.

K suspenzi hydridu draselného promytého pentanem a trimethyloxoniumtetrafluoroborátu v tetrahydrofuranu (3 ml) se při teplotě $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ přidá suspenze 10-deacetylbaecatinu III (544 mg, 1 mmol) v tetrahydrofuranu (3 ml). Směs se potom nechá postupně ohřát na teplotu $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Po
35 2 hodinách reakce se přidá suspenze hydridu draselného (2 ekvivalenty) v tetrahydrofuranu (1 ml). Po dalších 2 hodinách podle HPLC analýzy reakční směs obsahuje 16,3 % (podle vnitřní standardizace ploch) 7,10-dimethoxy-10-deacetylbaecatinu.

40 Příklad 8

Hydrid draselný/methyljodid/1,2-dimethoxyethan/10-DAB

45 Hydrid draselný ve formě 20% suspenze v minerálním oleji (0,6 g, 3 mmol, 3 ekv.) se promyje pentanem.

K suspenzi hydridu draselného promytého pentanem v 1,2-dimethoxyethanu (3 ml) se při $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ přikape roztok 10-deacetylbaecatinu III (544 mg, 1 mmol) ve směsi 1,2-dimethoxyethan/methyljodid (3/1, 8 ml). Směs se nechá postupně ohřát na teplotu místnosti. Po 6,5 hodinách míchání se
50 zjistí, že reakční směs obsahuje 28,1 % (podle vnitřní standardizace ploch) 7,10-dimethoxy-10-deacetylbaecatinu.

Příklad 9

Hydrid draselný/methyljodid/tetrahydrofuran/sloučenina (V), kde A = (id) (R_1 = fenylová skupina, R_2 = H, R_3 = t-butoxykarbonylová skupina, R_4 = 4-methoxyfenylová skupina)

5

Hydrid draselný ve formě 20% suspenze v minerálním oleji (0,145 g, 2,4 ekv.) se promyje pentanem.

10

K suspenzi hydridu draselného promytého pentanem v tetrahydrofuranu (0,7 ml) se při -78°C přikape suspenze 4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1,7 β ,10 β -trihydroxy-9-oxotax-11-en-13 α -yl (2R,4S,5R)-3-*terc.*butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidin-karboxylátu (284 mg, 0,3 mmol) ve směsi tetrahydrofuran/methyljodid (5/3, 1,6 ml). Směs se nechá ohřát na teplotu -15°C . Po 3,5 hodinách míchání se reakční směs nalije do vody (15 ml) a ethylacetátu (15 ml). Organická fáze se oddělí, promyje se solankou (15 ml), suší se nad síranem sodným, filtruje se a odpaří (232 mg). Podle HPLC analýzy se zjistí, že surový produkt poskytuje výtěžek 39 % 4-acetoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-epoxy-1-hydroxy-9-oxo-7 β ,10 β -dimethoxytax-11-en-13 α -yl (2R,4S,5R)-3-*terc.*butoxykarbonyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-fenyl-5-oxazolidin-karboxylátu.

20

Příklad 10

Hydrid sodný/methyljodid/tetrahydrofuran/10-DAB

25

Hydrid sodný ve formě 55% suspenze v minerálním oleji (0,13 g, 3 mmol, 3 ekv.) se promyje pentanem.

30

K suspenzi hydridu sodného promytého pentanem v tetrahydrofuranu se při 0°C přikape 10-deacetylbaecatin III (544 mg, 1 mmol) ve směsi tetrahydrofuran/methyljodid (3/2, 5 ml). Směs se nechá postupně ohřát na teplotu místnosti. Po 7,5 hodinách míchání se reakční směs nalije do vody (25 ml) a diizopropyletheru (25 ml). Objeví se sraženina, která se odfiltruje přes nálevku se sintrem. Získá se 57 mg produktu, který obsahuje 67 % (podle vnitřní standardizace ploch) 7,10-dimethoxy-10-deacetylbaecatinu.

35

Příklad 11

n-butyllithium/t-butoxid draselný/tetrahydrofuran/10-DAB

40

Roztok n-butyllithia v hexanu (2 ml, 3 mmol, 3 ekv.) se odpaří ve vakuu. Zbytek se převede do tetrahydrofuranu (3 ml), ochladí se na -78°C . Potom se přidá *terc.*-butoxid draselný (336 mg, 3 mmol, 3 ekv.), potom suspenze 10-deacetylbaecatinu III (544 mg, 1 mmol) ve směsi tetrahydrofuran/methyljodid (5 ml, 3/2). Směs se potom nechá pomalu ohřát na teplotu místnosti. Po 3 hodinách 45 minutách reakce se reakční směs nalije do vody (10 ml) a diizopropyletheru (10 ml). Po krystalizaci přes noc při 4°C se získá 75 mg krystalů obsahujících 60 % (podle vnitřní standardizace ploch) 7,10-dimethoxy-10-deacetylbaecatinu.

45

Příklad 12

50

n-butyllithium/t-butoxid draselný/diizopropylamin/tetrahydrofuran/10-DAB

Roztok n-butyllithia v hexanu (2 ml, 3 mmol, 3 ekv.) se odpaří ve vakuu. Zbytek se převede do roztoku diizopropylaminu (0,5 ml, 3 mmol, 3 ekv.) v tetrahydrofuranu (3 ml) předem ochlazeného na teplotu -78°C . Potom se přidá t-butoxid draselný (336 mg, 3 mmol, 3 ekv.), potom

55

suspenduje 10-deacetylbaecatinu III (544 mg, 1 mmol) ve směsi tetrahydrofuran/methyljodid (5 ml, 3/2). Směs se potom nechá pomalu ohřát na teplotu místnosti. Po 19 hodinách reakce se podle HPLC zjistí, že reakční směs obsahuje 24 % (podle vnitřní standardizace ploch) 7,10-dimethoxy-10-deacetylbaecatinu.

5

Příklad 13

Amid sodný/t-butanol/tetrahydrofuran/10-DAB

10

Suspenze amidu sodného (173 mg, 4 mmol, 4 ekv.) a t-butanolu (0,13 ml, 1,3 mmol, 1,3 ekv.) v tetrahydrofuranu (2 ml) se 2 hodiny zahřívá na 45 °C. Po ochlazení na teplotu místnosti se směs ochladí na -50 °C a přikape se suspenze 10-deacetylbaecatinu III (544 mg, 1 mmol) ve směsi tetrahydrofuran/methyljodid (3/2, 5 ml). Směs se nechá postupně ohřát na teplotu -20 °C. o 2 hodinách 20 minutách míchání se směs nalije do vody (10 ml) a diizopropyletheru (10 ml). Sraženina se odfiltruje přes nálevku se sintrem za získání 160 mg surového produktu obsahujícího 37 % (podle vnitřní standardizace ploch) 7,10-dimethoxy-10-deacetylbaecatinu.

15

20 Příklad 14

Trimethyloxoniumtetrafluoroborát/1,8-bis(dimethylamino)naftalen/4 síta/10-DAB

1,8-bis(dimethylamino)naftalen (514 mg, 2,4 mmol, 12 ekv.), 4 molekulová síta (700 mg) a trimethyloxoniumtetrafluoroborát (296 mg, 2 mmol, 10 ekv.) se postupně při teplotě 25 °C přidávají k suspenzi 10-deacetylbaecatinu III (109 mg, 0,2 mmol) v dichlormethanu (4 ml). Po 24 hodinách míchání při teplotě místnosti se podle HPLC zjistí, že reakční směs obsahuje 7,10-dimethoxy-10-deacetylbaecatin ve výtěžku 17 %.

25

30

Příklad 15

1,8-bis(dimethylamino)naftalen (1,2744 g, 5,95 mmol, 12,8 ekv.) a trimethyloxoniumtetrafluoroborát (0,7598 g, 14 mmol, 11 ekv.) se postupně při 20 °C přidávají k suspenzi 10-deacetylbaecatinu III (0,2876 g, 0,46 mmol) v ethylacetátu (7,8 ml). Po 2 hodinách 20 minutách míchání při teplotě 45 až 50 °C se podle HPLC analýzy zjistí, že reakční směs obsahuje 7,10-dimethoxy-10-deacetylbaecatin ve výtěžku 62 %.

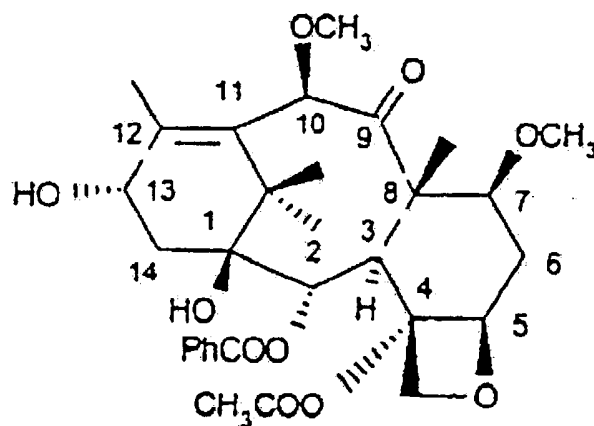
35

Analýzy sloučeniny 7,10-dimethoxy-10-deacetylbaecatin III

40

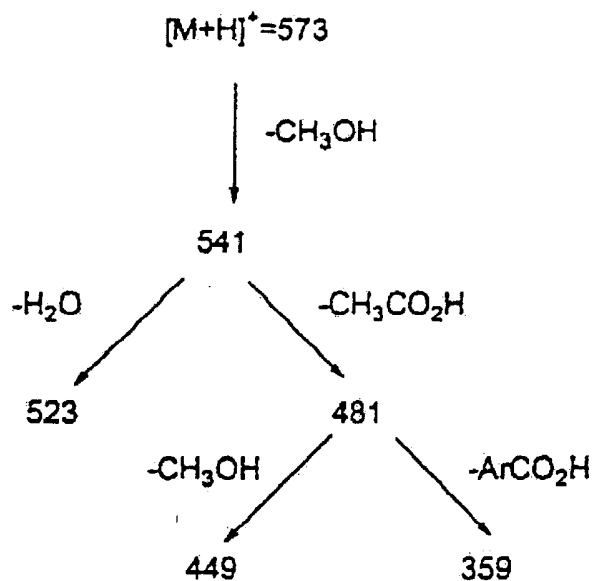
NMR analýzy se prováděly na spektrometru Bruker AM 360 pracujícím při frekvenci 360 MHz pro protony a 90 MHz pro uhlík-13 a opatřeném 5 mm proton/uhlík-13 duální sondou. Chemické posuny jsou vyjádřeny v ppm; jako externí reference se použil dimethylsulfoxid (2,44 ppm v protonovém spektru a 39,5 ppm v uhlíkovém spektru). Teplota je kontrolována pomocí termostatu na 26,8 °C (300 K).

45



Poloha	¹ H NMR			¹³ C NMR
	δ (ppm)	multiplicita	J (Hz)	d (ppm)
1	—	—	—	75,2
2	5,34	doublet	7,2	74,3
3	3,71	doublet	7,2	47,0
4	—	—	—	80,0
5	4,93	doublet	9,1	83,2
6	1,44/2,64	multiplet	—	31,7
7	3,76	doubletovaný doublet	10,5/6,5	80,4
8	—	—	—	56,6
9	—	—	—	205,3
10	4,70	singlet	—	82,7
11	—	—	—	132,7
12	—	—	—	143,9
13	4,61	multiplet	—	66,1
14	2,13	multiplet	—	39,3
15 (CH ₃)	0,90	singlet	—	20,5 26,9
1 (OH)	4,33	singlet	—	—
2 (PhCOO)	7,5 (2H) 7,6 (1H) 8,0 (ortho C=O)	triplet triplet doublet	7,5	165,1 (C=O) 130,1/129,4 128,6/133,1
4 (Ac)	2,15	singlet	—	169,6 (C=O)22,3
4 (CH ₂ O)	3,99	AB systém	neurčeno	76,8
7 (OCH ₃)	3,17	singlet	—	56,4
8 (CH ₃)	1,47	singlet	—	10,0
10 (OCH ₃)	3,25	singlet	—	56,0
12 (CH ₃)	1,93	singlet	—	15,0
13 (OH)	5,25	doublet	4,5	—

Hmotové spektrum: přímé zavedení; ionizační mód °SI+



Infračervené spektrum (bromid draselný):

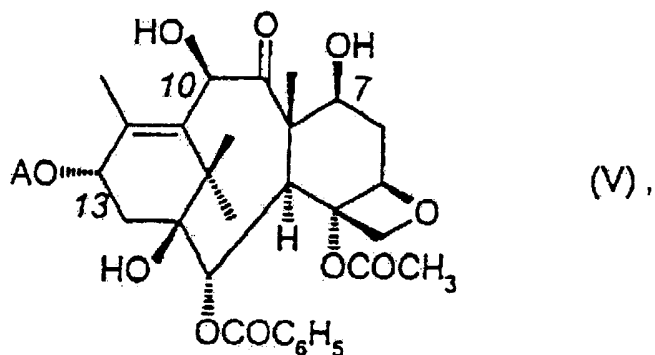
3552,2 cm ⁻¹	Alkoholická O–H (sekundární)
3434,9 cm ⁻¹	Alkoholická O–H (terciární)
2972,2–2931,5–2892,6 cm ⁻¹	Uhlovodíkový skelet
2826,9 cm ⁻¹	C–H jednotek O–CH ₃
1716–1705,3 cm ⁻¹	C=O skupiny OAc a ketonových jednotek
1269,7–1250,8 cm ⁻¹	Aromatický ether C–O
1098,3–1068,7 cm ⁻¹	C–O alkoholů a cyklický ether

5

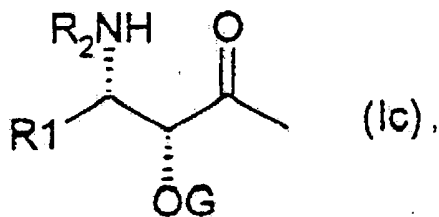
PATENTOVÉ NÁROKY

10

1. Způsob jednokrokové přímé alkylace současně dvou hydroxylových funkčních skupin v polohách 7 a 10 na 10-deacetylbaecatinu nebo jeho derivátech, které jsou esterifikované v poloze 13, obecného vzorce V



- 15 kde A je atom vodíku nebo postranní řetězec vzorce Ic



ve kterém

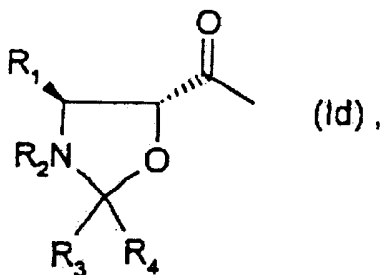
- 5
 - G je chránicí skupina hydroxylové funkční skupiny,
 - R₁ je
- 10
 - 1) přímá nebo rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, přímá nebo rozvětvená alkenylová skupina obsahující 2 až 8 atomů uhlíku, přímá nebo rozvětvená alkinylová skupina obsahující 2 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, fenylová skupina nebo α- nebo β-naftylová skupina popřípadě substituovaná jedním nebo více atomy nebo skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří atomy halogenu a alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, alkoxy skupina, alkylthioskupina, aryloxy skupina, arylthioskupina, hydroxylová skupina, hydroxyalkylová skupiny, merhaptoskupina, formylová skupina, acylová skupina, acylaminoskupina, aroylaminoskupina, alkoxykarbonylaminoskupina, aminoskupina, alkylaminoskupina, dialkylaminoskupina, karboxylová skupina, alkoxykarbonylová skupina, karbamoylová skupina, alkylkarbamoylová skupina, dialkylkarbamoylová skupina, kyanoskupina, nitroskupina a trifluormethylová skupina nebo
 - 20
 - 2) pětičlenný aromatický heterocyklus obsahující 1 nebo více heteroatomů, které mohou být stejné nebo různé a jsou vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, atom kyslíku a atom síry a je popřípadě substituovaný jedním nebo více substituenty, které mohou být stejné nebo různé a jsou vybrány ze skupiny, kterou tvoří atomy halogenu, alkylová skupina, arylová skupina, aminoskupina, alkylaminoskupina, dialkylaminoskupina, alkoxykarbonylaminoskupina, acylová skupina, arylkarbonylová skupina, kyanoskupina, karboxylová skupina, karbamoylová skupina, alkylkarbamoylová skupina, dialkylkarbamoylová skupina a alkoxykarbonylová skupina,
 - 25
 - 30
 - 3) přičemž v substituentech na fenylové skupině, α- nebo β-naftylové skupině a aromatických heterocyklech, alkylová skupina a alkylové části jiných substituentů obsahují 1 až 4 atomy uhlíku a že alkenylová skupina alkinylová skupina obsahují 2 až 8 atomů uhlíku a že arylové skupiny jsou fenylová skupina nebo α- nebo β-naftylové zbytky,
 - 35
 - R₂ je
 - 1) benzoylová skupina popřípadě substituovaná jedním nebo více atomy nebo zbytky, které mohou být stejné nebo různé a jsou vybrány ze skupiny, kterou tvoří atomy halogenu a alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo trifluormethylová skupina, thenoylová skupina nebo furoylová skupina nebo
 - 40
 - 2) skupina R'₂-O-CO-, kde R'₂ je:
 - 45
 - alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 8 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, cykloalkenylová skupina obsahující 4 až 6 atomů uhlíku nebo bicykloalkylová skupina obsahující 7 až 10 atomů uhlíku, tyto skupiny jsou popřípadě substituované jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří atomy

halogenu a hydroxylová skupina, alkoxykupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, dialkyl-aminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, piperidinoskupina nebo morfolinoskupina, 1-piperazinylová skupina, popřípadě substituovaná v poloze 4 alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenyalkylovou skupinou obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, cykloalkenylová skupina obsahující 4 až 6 atomů uhlíku, fenylová skupina, popřípadě substituovaná jedním nebo více atomy nebo skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří atomy halogenu a alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxykupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, kyanoskupina nebo karboxylová skupina nebo alkoxykarbonylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku,

– fenylová skupina nebo α - nebo β -naftylová skupina popřípadě substituovaná jedním nebo více atomy nebo skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří atomy halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxykupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo pětičlenná aromatická heterocyklická skupina s výhodou vybraná ze skupiny, kterou tvoří furylová skupina a thienylová skupina,

– nebo nasycená heterocyklická skupina obsahující 4 až 6 atomů uhlíku, popřípadě substituovaná jednou nebo více alkylovými skupinami obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

nebo oxazolidinová skupina vzorce Id níže:



kde R_3 a R_4 jsou vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku nebo alkylová skupina, arylová skupina, atom halogenu, alkoxykupina, arylalkylová skupina, alkoxyarylová skupina, halogenalkylová skupina nebo halogenarylová skupina, kdy tyto substituenty mohou popřípadě tvořit čtyřčlenný až sedmičlenný kruh,

v y z n a č u j í c í s e t í m, že alkylační činidlo je vybráno ze skupiny, kterou tvoří

- alkylhalogenidy a s výhodou alkyljodidy
- alkylsulfáty, jako je metylsulfát
- oxoniové soli, jako jsou borové soli trialkyloxonia, zejména trimethyloxoniumtetrafluoroborát

v přítomnosti jednoho nebo více anionizačních činidel, jako je jedna nebo více silných bází v bezvodém médiu.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že alkylačním činidlem je metylsulfát nebo metyljodid a s výhodou metyljodid.

3. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že báze, které se mohou použít v bezvodém médiu, jsou vybrány ze skupiny, kterou tvoří hydridy alkalických kovů, alkoxydy alkalických kovů, oxid stříbrný, 1,8-bis(dimethylamino)naftalen, amidy alkalických kovů smíšené s t-butoxidy alkalických kovů nebo alkylolithia smíšená s t-butoxidy alkalických kovů.

4. Způsob podle nároku 3, **vyznačující se tím**, že hydridy alkalických kovů jsou vybrány z hydridu sodného nebo hydridu draselného a s výhodou hydridu draselného.
- 5 5. Způsobem podle nároku 3, **vyznačující se tím**, že alkoxidem alkalického kovu je *terc*-butoxid draselný.
6. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že alkylačním činidlem je metyljodid v přítomnosti hydridu draselného.
- 10 7. Způsob podle kteréhokoli z nároků 1 až 6, **vyznačující se tím**, že se reakce provádí v organickém médiu, které je za reakčních podmínek inertní.
- 15 8. Způsob podle kteréhokoli z nároků 4 až 6, **vyznačující se tím**, že se použije rozpouštědlo vybrané z etherů.
9. Způsob podle nároku 3, **vyznačující se tím**, že pokud se reakce provádí v přítomnosti oxidu stříbrného, použije se rozpouštědlo vybrané z aromatických rozpouštědel a polárních aprotických rozpouštědel.
- 20 10. Způsob podle nároku 8, **vyznačující se tím**, že se jako rozpouštědlo použije tetrahydrofuran nebo dimethoxyethan.
- 25 11. Způsob podle kteréhokoli z nároků 1 a 3, **vyznačující se tím**, že se použije směs 1,8-bis(dimethylamino)naftalenu a trimethyloxoniumtetrafluoroborátu v ethylacetátu.
12. Způsob podle kteréhokoli z nároků 1 až 11, **vyznačující se tím**, že se použije molární poměr mezi anionizačním činidlem a substrátem vyšší než 2 a s výhodou 2 až 20.
- 30 13. Způsob podle kteréhokoli z nároků 1 až 12, **vyznačující se tím**, že se použije molární poměr mezi alkylačním činidlem a substrátem vyšší než 2 a s výhodou 2 až 40.
14. Způsob podle kteréhokoli z nároků 1 až 13, **vyznačující se tím**, že se použije reakční teplota mezi -30 až 80 °C.
- 35

40

Konec dokumentu
