

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG

(11) 60478B1

5(51) C 07 D 265/04

C 07 D 305/14

//A 61 K 31/355



ОПИСАНИЕ НА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 93228

(22) Заявено на 14.11.90

(24) Начало на действие
на патента от

Приоритетни данни

(31) 436235 (32) 14.11.89 (33) US
603041 30.10.90 US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 10А на 24.12.93

(45) Отпечатано на 30.08.95

(46) Публикувано в бюлетин № 5
на 30.05.95

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):

Florida State University, Tallahassee,
FL (US)

(72) Изобретател(и):

Robert A. Holton
Tallahassee, FL (US)

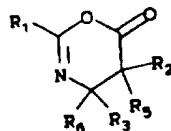
(74) Представител по индустриална
собственост: Аспарух Михайлов Анто-
нов, 1797 София, жк "Младост" бл. 91,
вх. 5, ап. 78

(86) № и дата на РСТ заявка:

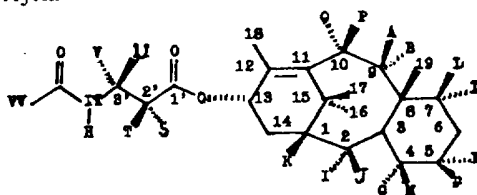
(87) № и дата на РСТ публикация:

(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА ТАКСОЛ

(57) Методът намира приложение в медицината за производство на противоканцерогенно химиотерапевтично средство. С него се осигуряват източник на странична верига за синтез на таксоли и начин на присъединяването на веригата при сравнително висок добив. По метода оксазинон с формула



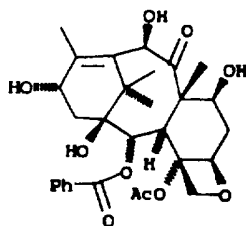
взаимодейства с алкохол с формула



BG 60478B1

60478

или с алкохол с формула



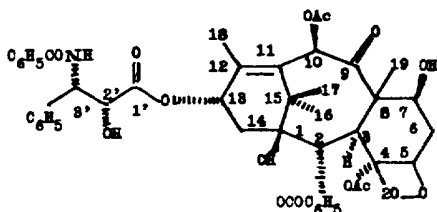
в присъствие на активатор, при което се получава β -амидо естер, който след това се превръща в таксол.

6 претенции

(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА ТАКСОЛ

Изобретението се отнася до метод за получаване на таксол, който намира приложение в медицината като противоканцерогенно химиотерапевтично средство.

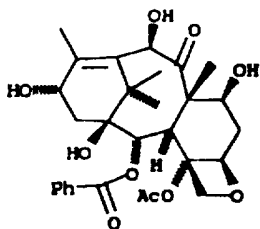
Таксановото семейство на терпените, член на което е таксолът, привлича силно интереса както на биолозите, така и на химиците. Таксолът е обещаващо противоканцерогенно химиотерапевтично вещество с широк спектър на антилевкозна и туморноинхибираща активност и има структурна формула



Поради неговата активност таксолът се подлага на клинични изследвания. Доставянето на таксол за тях се осъществява от кората на няколко вида тис, който обаче се намира само в незначителни количества в кората на тези бавнорастящи вечнозелени растения, което ограничава предлаганото и не задоволява търсенето. Поради това, през последните години химиците се опитват да намерят жизнеспособен синтетичен начин за получаване на таксоли, но резултатите не са напълно задоволителни.

Един от синтетичните начини, който се предлага, е насочен към синтез на тетрацикличните ядра на таксана от готовите химически продукти. Съобщава се за синтез на сродния на таксола таксузин /1/. Независимо че е постигнат прогрес при този подход, окончателният пълен синтез на таксола е все още един многостадийен, продължителен и скъп процес.

Алтернативен подход за получаване на таксол е описан в /2/ и включва употребата за представител на таксола - 10-деацетил бакатин III, който има структурна формула

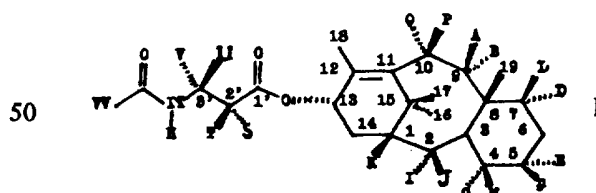


10-деацетил бакатин III е по-достъпен от таксола, тъй като се получава от листата на *Taxus baccata*. Съгласно метода, описан в /2/, 10-деацетил бакатин III се превръща в таксол чрез присъединяването на групата на C10 ацетил и присъединяването на C13 β -амидоестерна странична верига, като се извършва естерификация на C-13 алкохол с β -амидокарбоксилна киселина. Въпреки че този метод включва сравнително малко етапи, синтезът на β -амидокарбоксилната киселина представлява многостадийен процес, даващ ниски добиви, а присъединителната реакция е продължителен процес, който също завършва с ниски добиви. Тази реакция е ключов стадий, който е необходим при всеки евентуален синтез на таксол или биологично активно производно на таксола, тъй като както е показано в /3/, присъствието на β -амидоестерната странична верига при C13 е необходимо за антитуморната активност на таксола.

Основното затруднение, което остава при синтеза на таксол и другите потенциални антитуморни вещества, е липсата на лесно достъпна единица, която може да се присъедини към C13, съдържащ кислород във веригата си, за да се получи β -амидоестерната странична верига. Получаването на такава единица и методът за нейното присъединяване, съчетано с висок добив, би улеснило синтеза на таксола и на сродните му антитуморни вещества с модифицирана група от заместители в ядрото или модифицирана C13 странична верига. Тази необходимост е удовлетворена с откритието на нов, лесно достъпен химически източник на странична верига и ефикасен метод за присъединяването ѝ към C13, съдържащ кислород във веригата си.

Задачата на изобретението е да се създадат източник на странична верига за синтез на таксоли и метод за присъединяване към източника на страничната верига при сравнително висок добив, по който да се получи междинен продукт на таксола.

Задачата се решава с метод за получаване на таксол с обща формула



където А и В означават независимо един от друг водород или низш алканоилокси, алкенилокси, алкиноилокси или арилоилокси, или А и В заедно образуват оксогрупа;

И и D означават независимо един от друг водород или хидрокси или низш алканоилокси, алкеноилокси, алкиноилокси или арилоилокси;

Е и F означават независимо един от друг водород или низш алканоилокси, алкеноилокси, алкиноилокси или арилоилокси, или

Е и F заедно образуват оксогрупа;

G означава водород или хидрокси или низш алканоилокси, алкеноилокси, алкиноилокси или арилоилокси, или

G и M заедно образуват оксогрупа или метилен, или

G и M заедно образуват оксиран, или

M и F заедно образуват оксетан;

J означава водород, хидрокси или низш алканоилокси, алкенилокси, алкиноилокси или арилоилокси, или

I означава водород, хидрокси, или низш алканоилокси, алкенилокси, алкиноилокси или арилоилокси, или I и J заедно взети образуват оксогрупи и

K означава водород, хидрокси или низш алкокси, алканоилокси, алкеноилокси, алкиноилокси или арилоилокси;

R и Q, независимо един от друг, означават водород или низш алканоилокси, алкеноилокси, алкиноилокси или арилоилокси или

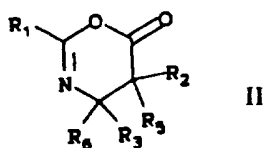
R и Q заедно образуват оксогрупа и

S и T означават независимо един от друг водород или низш алканоилокси, алкеноилокси, алкиноилокси или арилоилокси, или

S и T заедно образуват оксогрупа и

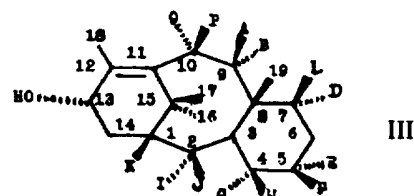
U и V означават независимо един от друг водород или низш алкил, алкенил, алкинил, арил, или заместен арил; и

W означава арил, заместен арил, низш алкил, алкенил или алкинил, съгласно който метод оксазинон с формула

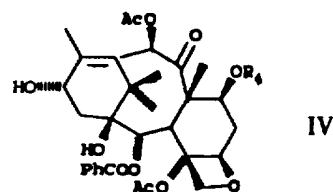


където R₁ е арил, хетероарил, алкил, алкенил, алкинил или OR₁, където R₂ е алкил, алкенил, алкинил, арил или хетероарил; R₃ и R₄ са свободно избрани от водород, алкил-

алкенил, алкинил, арил, хетероарил, и OR₁, където R₅ е алкил, алкенил, алкинил, арил, хетероарил или защитна на хидроксилна група; а R₃ и R₄ са свободно избрани от водород, алкил, алкенил, алкинил, арил и хетероарил, взаимодействия с алкохол с формула



където горепосочените А, В, D, E, F, G, I, J, K, L, M, P и Q имат значенията, определени по-горе, или с формула



където R₄ е защитна на хидроксилна група и означава етерна, естерна, карбонатна или силилна група, R₁ и R₂ означават фенол, R₃ и R₆ означават водород и R₂ означава OR₂, където R₄ означава защитаващ хидроксилната група радикал, в присъствието на определено количество активатор в условия, при които оксазинонът взаимодейства с алкохола, при което се получава β-амидоестер, след което посоченият междинен продукт се превръща в таксол.

Арилет може да бъде C₆₋₁₅ арил, алкилет - C₁₋₁₅ алкил, алкенилет - C₂₋₁₅ алкенил и алкинилет - C₂₋₁₅ алкинил.

Защитната на хидроксилната група се избира от ацетали, етери, естери и карбонати.

Радикалет R₁ означава арил, R₂ означава OR₂, като R₃ означава етоксиметил или 2,2,2-трихлоретоксиметил, а R₆ означава арил.

Споменатият активатор може да бъде третичен амин.

Споменатият активатор може да бъде триетиламин, диизопропилетиламин, пиридин, N-метил имидазол или 4-диметиламинопиридин.

За предпочитане е алкилните групи на таксола или самостоятелно, или с различни заместители, които са определени по-горе, да бъдат низш алкил, който има от един до шест въглеродни атома в основната верига и до де-

сет въглеродни атома общо. Те могат да бъдат с нормална или разклонена верига и включват етинил, пропенил, изопропенил, бутенил, изобутенил, арил, хексенил и други подобни.

За предпочитане е алкинилните групи на таксола, самостоятелно или с различните заместители, които са посочени, да бъдат низш алкинил, който има от два до шест въглеродни атома в основната верига и до десет въглеродни атома общо. Те могат да бъдат с нормална или разклонена верига и включват етинил, пропинил, бутинил, изобутинил, арил, хексинил и други подобни групи.

Типичните алканоилоксигрупи са ацетатни, пропионатни, бутиратни, валаратни, изобутиратни и други подобни. Най-предпочитаните алканоилокси са ацетатните.

Арилните части на таксола, самостоятел-

но или с различните заместители, съдържат от шест до десет въглеродни атома и включват фенил, α -нафтил или β -нафтил и други подобни. Заместителите могат да бъдат алканокси, хидрокси, халоген, алкил, арил, алкенил, ацил, ацилокси, нитро, аминоксидо и други подобни. Фенилът е най-предпочитаният арил.

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
75
80
85
90
95
100
105
110
115
120
125
130
135
140
145
150
155
160
165
170
175
180
185
190
195
200
205
210
215
220
225
230
235
240
245
250
255
260
265
270
275
280
285
290
295
300
305
310
315
320
325
330
335
340
345
350
355
360
365
370
375
380
385
390
395
400
405
410
415
420
425
430
435
440
445
450
455
460
465
470
475
480
485
490
495
500

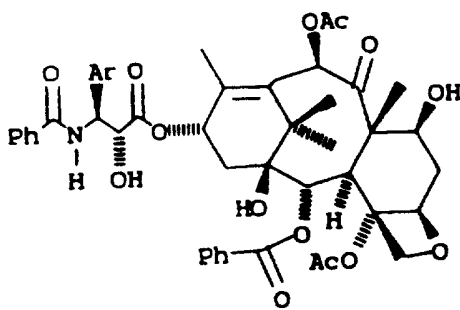
Както е посочено, понятието "арилоилокси" включва ароматични хетероциклически части, понятието "арил" включва всяко съединение, което има ароматичен пръстен, не съдържащо нито един хетеро /разнороден/ атом, а понятието "хетероарил" включва всяко съединение, което има ароматичен пръстен, съдържащо хетероатом.

Предпочитаните значения на заместителите A, B, D, L, E, F, G, M, I, J, K, P, Q, S, T, U, V и W са дадени в таблица 1.

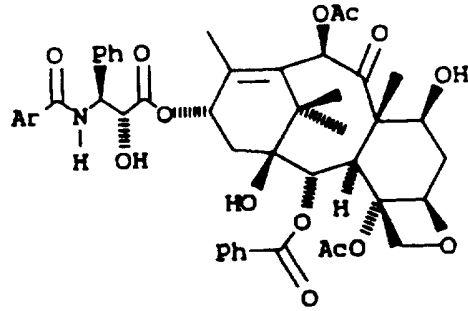
Таблица 1

A и B заедно образуват оксогрупа	A=H B=OAc	A=OCOR B=H,	A=B=H;			
L=H D=OH, E=H, F=OAc,	L=OH D=H, E=OAc, F=H	L=D=H; E и F заедно образуват оксогрупа	E=H F=O (оксетан);			
G и M=CH ₂ ,	G=CH ₂ M=O /епоксид/ I=J=H	G=O M=CH ₂ /епоксид/ I=COPh J=H;	G и M заедно образуват оксогрупа I=COAr J=H;	G=OAc M=CH ₂ O /оксетан/	G=H M=CH ₂ O /оксетан/	
K=H P и Q заедно образуват оксогрупа	K=OH, P=H Q=OAc,	K=OR P=OCOR Q=H,	K=OCOR, P=O=H;	K=OCOAr,		
S и T заедно образуват оксогрупа	S=H T=OCOR,	S=H T=OR,	S=OCOR T=H,	S=OR T=H	S=OH T=H	S=H T=OH;
U=H U=V=H; V=R, W=R	U=H V=Ph, W=Ph	U=H V=Ar, W=Ar	U=Ph V=H,	U=Ar V=H,	U=R V=H	U=V=H

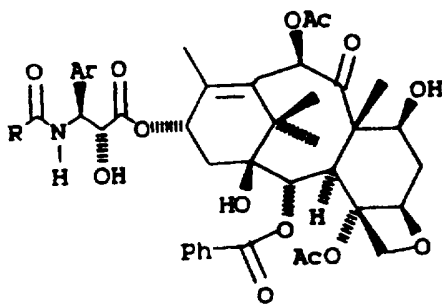
Типичните съединения, които се включват в основната обща група с формула са следните:



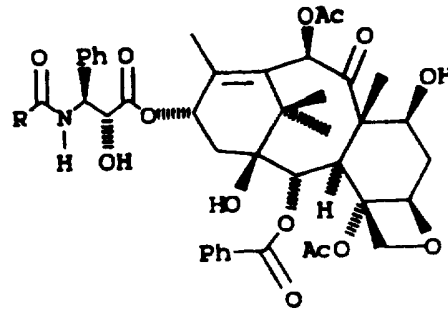
4



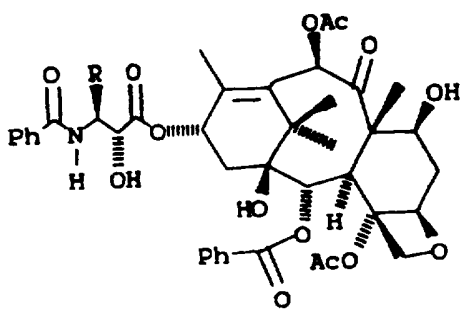
5



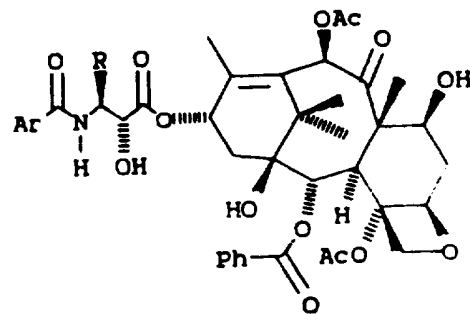
6



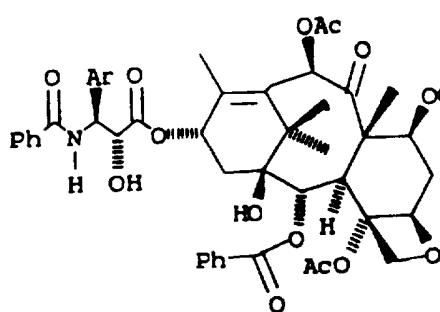
7



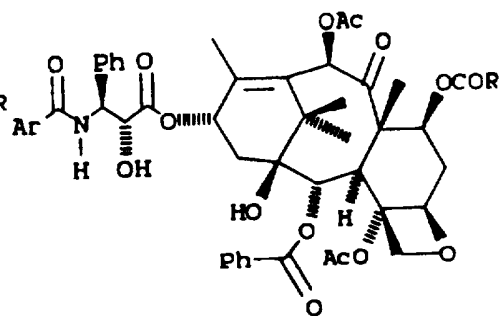
8



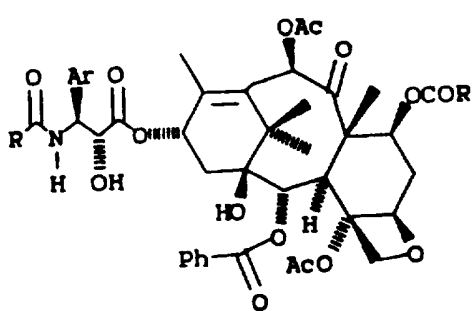
9



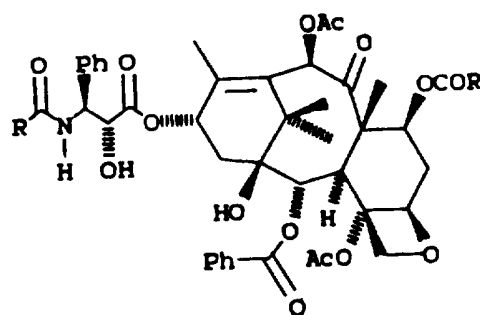
10



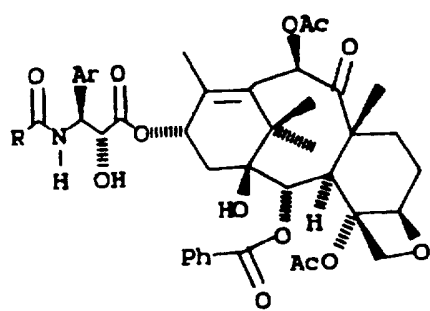
11



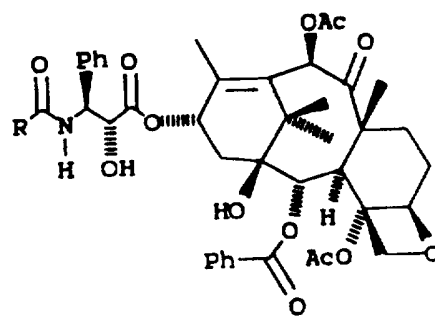
12



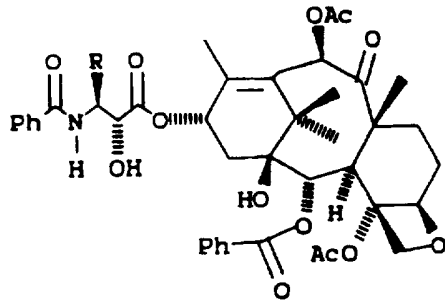
13



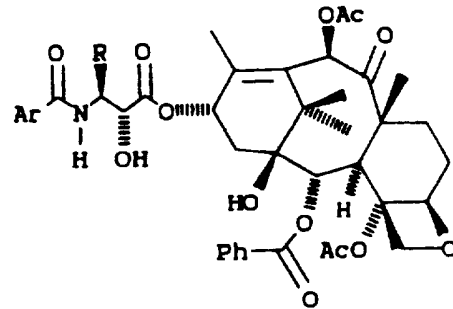
14



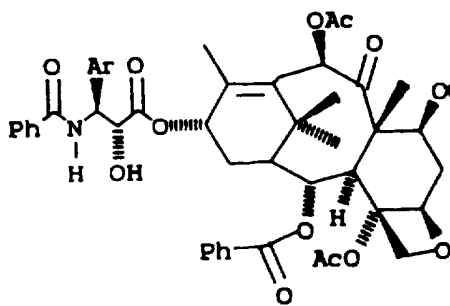
15



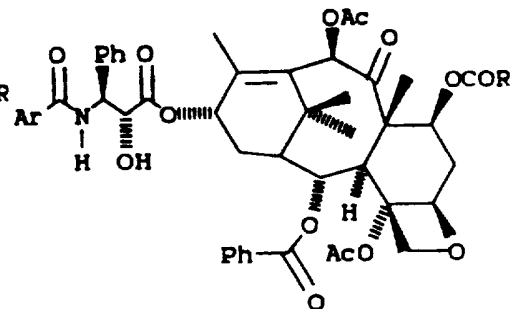
16



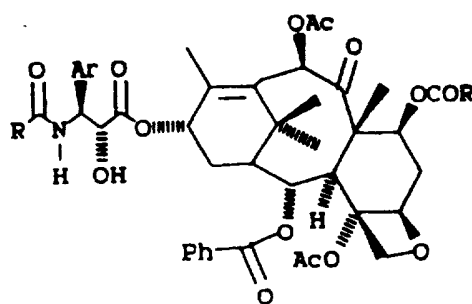
17



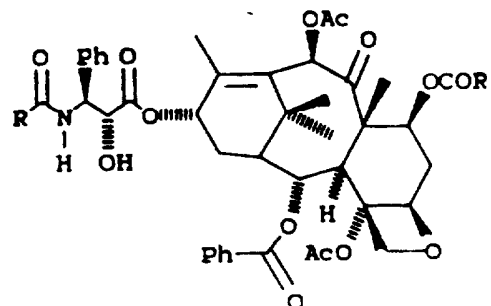
18



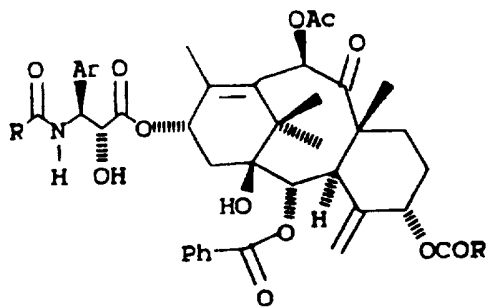
19



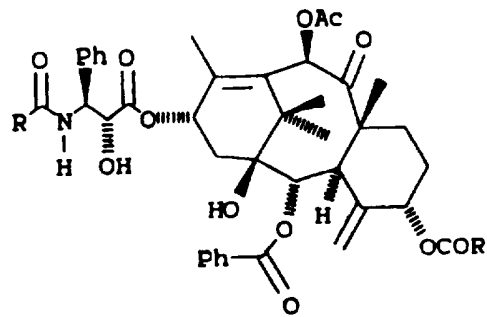
20



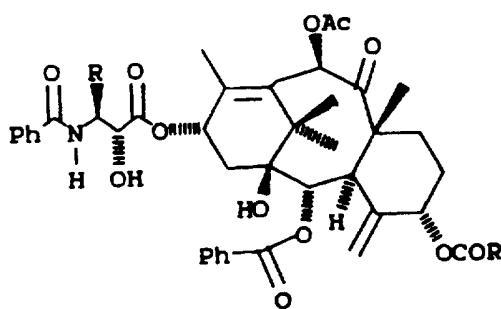
21



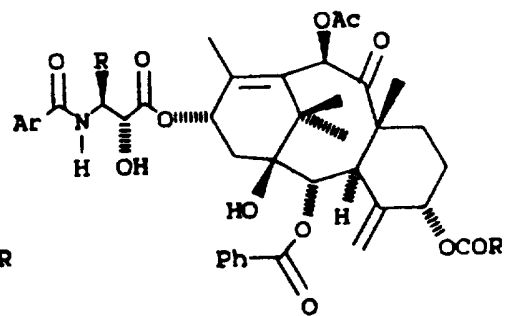
22



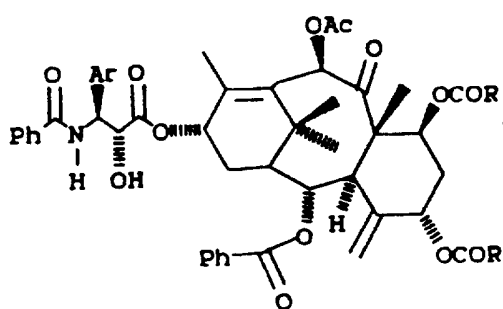
23



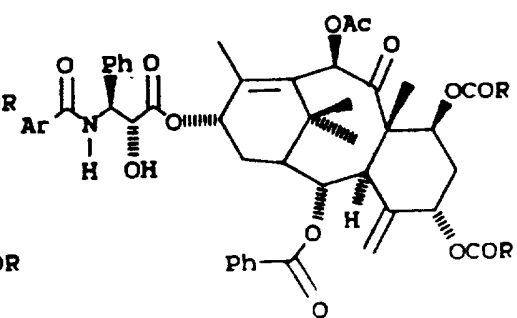
24



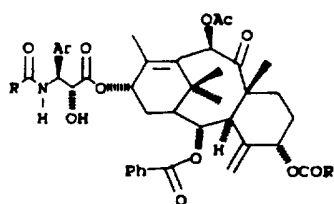
25



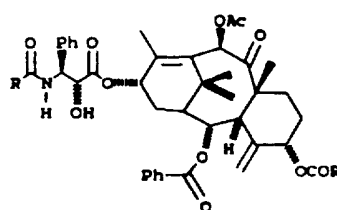
26



27



28

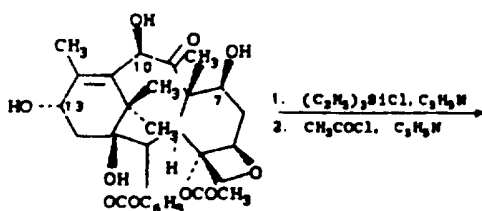


29

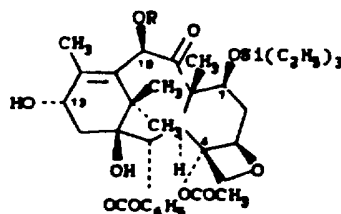
Съгласно метода от настоящото изобретение оксазинони 1 се превръщат в β -амидоестери в присъствието на алкохол и активатор, за предпочитане третичен амин, например триетиламин, диизопропилетиламин, пиридин, N-метил имидазол и 4-диметиламинопиридин /DMAP/. Например оксазинони 1 взаимодействат със съединения, които имат таксанови тетрациклични ядра и C13 хидроксилна група в

10 присъствие на 4-диметиламинопиридин /DMAP/, при което се получават вещества, които имат β -аминоестерна група при C13.

15 За предпочитане е използваният алкохол да бъде 7-0-триетилсилил бакатин 111, който може да се получи съгласно ниво /2/ или по други начини, т.е. 10-деацетил бакатин 111 се превръща в 7-0-триетилсилил бакатин 111 съгласно следващата схема на реакцията



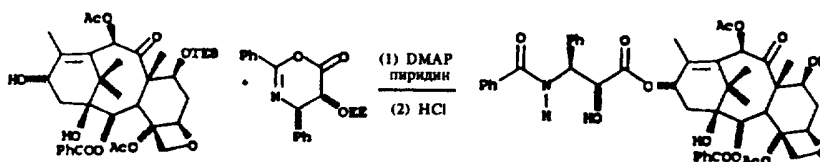
30

31 а, R=H
b, R=COCH₃

Съгласно това, което се описва в същия източник като внимателно оптимизирани условия, 10-деацетил бакатин 111 взаимодейства с двадесет еквивалента на C_2H_5SiCl при температура $23^\circ C$ в атмосфера на аргон в течение на двадесет часа в присъствието на 50 мл пиридин/милимола 10-деацетил бакатин 111, при което се получава 7-триетилсилил-1-деацетил бакатин 111 /31a/, като продукт на реакцията, който след пречистване дава добив от 84-86%. След това реакционният продукт се ацетилира с 5 еквивалента CH_3COCl и 25 мл пиридин/милимола от 31a при температура $0^\circ C$ в атмосфера на аргон в продължение на 48

35 часа, при което се получават 86% добив на 7-триетилсилил бакатин 111 /31b/, вж./2/.

40 Както е показано в схемата на реакцията по-долу, 7-0-триетилсилил бакатин 111 31b може да взаимодейства с оксазинона съгласно изобретението при стайна температура, при което се получава междинният продукт за получаване на таксол, в което хидроксилните групи C-7 и C-2' са защитени съответно с триетилсилил и етоксietил. След това тези групи се хидролизират при меки условия, така че да не се нарушат естерната връзка или заместителите на таксола. Синтезът на таксол от оксазинон 2 се извършва както следва:



Въпреки че тази схема се отнася до синтез на природния продукт таксол, тя може да бъде използвана - с някои модификации - както при оксазинона, така и при тетрацикличния алкохол, който може да бъде извлечен от естествени и синтетични източници, за да се получат други синтетични таксоли, които са описани и влизат в рамките на изобретението.

Алтернативно, оксазинон I може да се превърне в β -амидоестер в присъствието на активатор и алкохол, различен от 7-0-триетилсиллил бакатин III, при което се образува междинен продукт за получаване на таксол. След това синтезът на таксол може да продължи, като се използва междинният продукт за получаване на таксол в условията на подходяща схема на реакцията.

За предпочитане е посочените оксазинон алкилните групи, самостоятелни или с различните заместители, да бъдат низш алкил с един до шест въглеродни атома в основната верига и до петнадесет въглеродни атома общо. Те могат да бъдат с нормална или разклонена верига и включват метил, етил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, третичен бутил, арил, хексил и други подобни групи.

Алкилните групи на оксазинона, самостоятелно или с различните заместители, описани по-горе, е за предпочитане да бъдат низш алкенил, който има от два до шест въглеродни атома в основната верига и до петнадесет въглеродни атома общо. Те могат да са с нормална или разклонена верига и включват етинил, пропенил, изопропенил, бутенил, изобутенил, арил, хексенил и други подобни.

Алкилните групи на оксазинона, самостоятелно или с различните заместители, посочени по-горе, е за предпочитане да бъдат низш

5 алкенил, който има от два до шест въглеродни атома в основната верига и до петнадесет въглеродни атома общо. Те могат да са с нормална или разклонена верига и включват етинил, пропинил, бутинил, изобутинил, арил, хексинил и други подобни.

Типичните алканоилоксигрупи на оксазинона включват ацетат, пропионат, бутират, валарат, изобутират и други подобни групи.

10 Най-предпочитаният алканоилокси е ацетатът.

Описаните по-горе арилни части на оксазинона, самостоятелно или с различни заместители, съдържат от шест до петнадесет въглеродни атома и включват фенил, α -нафтил или β -нафтил и т.н. Заместителите са алканокси, хидрокси, халоген, алкил, арил, алкенил, ацил, ацилокси, нитро, amino, амидо и т.н. Фенилът е най-предпочитания арил.

20 Както е посочено R_1 и R_2 на оксазинон I може да бъдат OR_1 , където R_1 е алкил, ацил, кетал, етоксietил /"EE"/, 2,2,2-трихлоретоксиметил или друга защитна на хидроксилната група, като ацетали и етери, т.е. метоксиметил /"MOM"/, бензилоксиметил; естери, например ацетати; карбонати като метил карбонати, и други подобни. Най-различни защитни групи на хидроксилната група и техния синтез са описани в ниво /4/.

25 Избраните защитни групи на хидроксила трябва лесно да се отстраняват при условия, които са достатъчно меки, за да не се нарушават естерната връзка или други заместители на междинния продукт за получаване на таксол. За предпочитане е R_4 да е етоксietил или 2,2,-трихлоретоксиметил, а най-предпочитаната е групата на етоксietила.

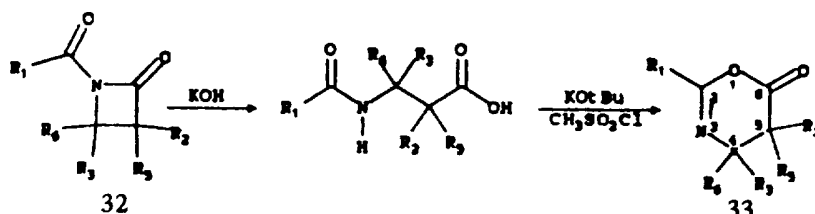
30 Предпочитаните значения на заместителите $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$, и R_8 на оксазинона са следните:

$R_1=OR_7$	$R_1=Ar$	$R_1=p-MeOPh$	$R_1=алкил$	$R_1=алкенил$	$R_1=алкинил$	$R_1=H$
$R_2=OR_8$						
$R_3=Ph$	$R_3=Ar$	$R_3=p-MeOP$	$R_3=алкил$	$R_3=алкенил$	$R_3=алкинил$	$R_3=H$
$R_5=H$						
$R_6=H$						
$R_7=алкил$	$R_7=алкенил$	$R_7=алкенил$	$R_7=арил$	$R_7=хетероарил$		
$R_8=EE$	$R_8=алкил$	$R_8=OCOR$	$R_8=MOM$	$R_8=Cl_3CCH_2OCH_2$		

Тъй като оксазинон 1 има няколко асиметрични въглеродни атома, е известно, че съединенията съгласно изобретението, притежаващи асиметрични въглеродни атоми, могат да съществуват в диастереоизмерни, рацемични или оптичноактивни форми и всички тези форми се включват в рамките на изобретението. По-

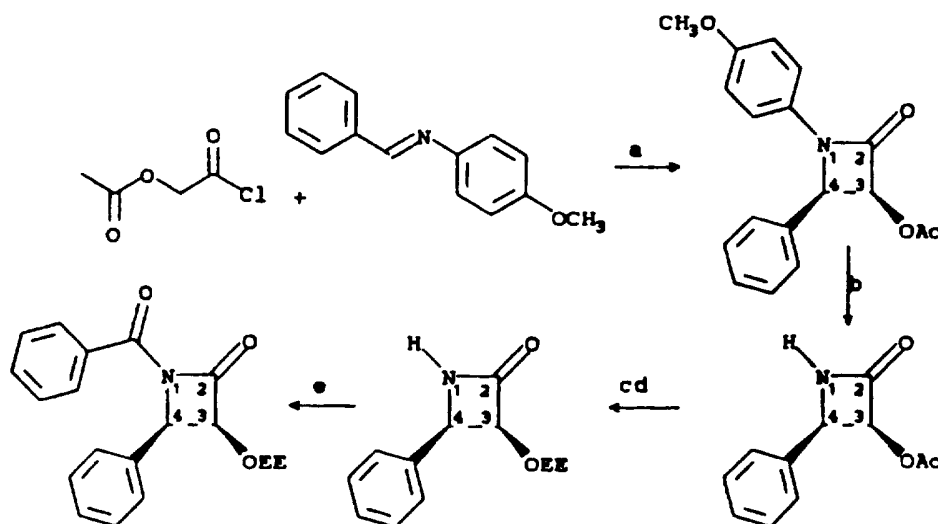
специално, изобретението включва енантиомерите, диастереоизомерите, рацемичните смеси и други смеси от тях.

Оксазионите 1 могат да се получат от лесно намиращи се изходни вещества, както е показано на следващата реакционна схема.



Карбоксилната киселина 33 може алтернативно да се получи съгласно метода, описан в ниво /2/. β -лактамите 32 могат да се получат от лесно намиращи се изходни вещества,

както е показано на следващата реакционна схема, където R_1 и R_3 са фенол, R_5 и R_6 са водород и R_2 е OR_1 , където R_1 е етоксипетил:



реагенти: /a/ триетиламин, CH_2Cl_2 , температура $25^\circ C$, 18 часа; /b/ 4 еквивалентна цериевоамониев нитрат, CH_3CN , температура $-10^\circ C$, 10 минути; /c/ KOH, THF, H_2O , температура $0^\circ C$, 30 минути; /d/ етил винилов етер, THF, толуол сулфонова киселина /като катализатор/, температура $0^\circ C$, 1,5 часа; /e/ CH_3Li , етер, температура $78^\circ C$, 10 минути; бензоил хлорид, температура $78^\circ C$, 1 час.

Изходните вещества са лесно достъпни. Алфа-ацилокси ацетил хлорид се получава от гликолова киселина и в присъствие на третиичен амин той циклокондензира с имини, получени от алдехиди и *p*-метоксианилин, при което се получава 1-3-ацилокси-4-арилазетидин-2-они.

Групата на *p*-метоксифенила може лесно да се отстрани посредством окисляване с цариево амониев нитрат, а ацилокси групата може да се хидролизира съгласно стандартните методики, известни на специалистите в дадената област, по които са получават 3-хидрокси-4-арилазетидин-2-они.

3-хидрокси-4-арилазетидин-2-он да се раздели на чистите енантиомери преди защитата чрез рекристализация на съответните 2-метокси-2-/трифлуорметил/ фенол оцетни естери и да се използва само дясновъртящият енантиомер за получа-

ването на таксол. Във всеки случай, съединението 3-/1-етоксietокси/-4-фенилазетидин-2-он може да се превърне в бета-лактам 32 чрез обработване с основа, за предпочитане *n*-бутилитий и ароилхлорид при температура - 78°C или по-ниска.

Настоящото изобретение се илюстрира от следните примери:

Пример 1. Получаване на таксол

В малък реакционен съд се поставят 77 мг /0,218 милимола/ от /-/-цис-2,4-дифенил-5-/1-етоксietокси/-4,5-дихидро-1,3-оксазинон-6-он 2, 40 мг /0,057 милимола/ от 7-0-триетилсилил бакатин III, 6,9 /0,057 милимола/ от 4-диметиламин пиридин /DMAP/ и 0,029 мл пиридин. Сместа се разбърква при температура 25°C в продължение на 12 часа и се разрежда със 100 мл етилацетат. Етилацетатният разтвор се екстрахира с 20 мл 10% воден разтвор на меден сулфат, изсушава се над натриев сулфат и се концентрира. Остатъкът се филтрира през слой от силикагел, елуиран с етилацетат. След Flash хроматография върху силикагел, елуиран с етилацетат/хексан, пос-

5

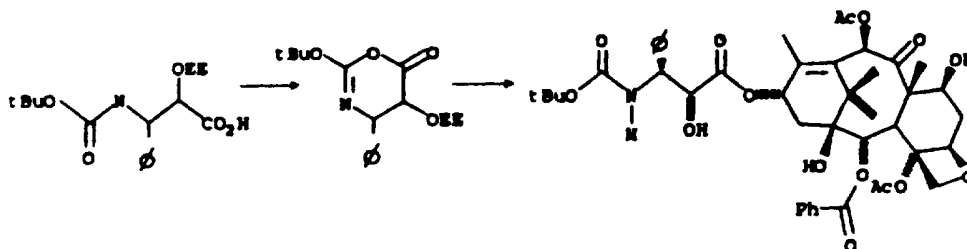
15

20

ледвано от рекристализация от етилацетат/хексан, се получават 46 мг /77%/ 2'-0-/1-етоксietил/-7-0-триетилсилил таксол като смес от диастереоизомери в съотношение приблизително 2:1 и 9,3 мг /23%/ 7-0-триетилсилил бакатин III. Добивът, въз основа на консумирания 7-0-триетилсилил бакатин III, е значителен по количество.

Проба в количество 5 мг от 2'-0-/1-етоксietил/-7-0-триетилсилил таксол се разтваря в 2 мл етанол и се прибавя 0,5 мл от 0,5-процентен воден разтвор на HCl. Сместа се разбърква при температура 0°C в продължение на 30 часа и се разрежда с 50 мл етилацетат. Разтворът се екстрахира с 20 мл наситен воден разтвор на натриев бикарбонат, изсушава се над натриев сулфат и се концентрира. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел, елуиран с етилацетат /хексан, при което се получава 3,8 мг /приблизително 90%/ таксол, който е идентичен с автентичния във всяко едно отношение.

Пример 2. Получаване на *N*-дебензоил-*N*-четвъртичен бутоксикарбонил таксол



2-тертбутоксид-4-фенил-5-/1-етоксietокси/-4,5-дихидро-1,3-оксазин-6-он

Към разтвор на 409 мг /1,16 милимола/ от *N*-тертбутоксикарбонил -0-/1-етоксietил/-3-фенилизозерин /3/ в 20 мл THF се добавя 261 мг /2,33 милимола/ твърда маса калиев терт-бутоксид и сместа се разбърква при температура 25°C в продължение на 30 минути. Към него се прибавя разтвор на 134 мг /1,116 милимола/ метансулфонил хлорид в 3,2 мл THF и сместа се разбърква при температура 25°C в продължение на 1,5 часа. Сместа се разрежда с 80 мл хексан и етилацетат и този разтвор се екстрахира с 20 мл наситен воден разтвор на натриев карбонат и 10 мл солен разтвор. Органичната фаза се изсушава над

40

45

50

натриев сулфат и се концентрира, при което се получава 235 мг /70%/ 2-тертбутоксид-4-фенил-5-/1-етоксietокси/-4,5-дихидро-1,3-оксазин-6-он във вид на безцветно масло.

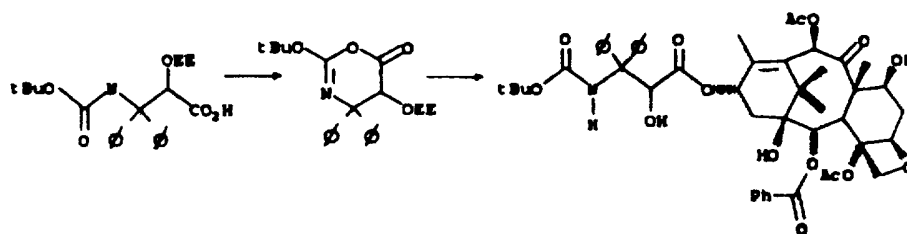
N-дебензоил-*N*-тертбутоксикарбонил таксол

В малък реакционен съд се поставят 73 мг /0,128 милимола/ 2-тертбутоксид-4-фенил-5-/1-етоксietокси/-4,5-дихидро-1,5-оксазин-6-он, 40 мг /0,057 милимола/ 7-0-триетилсилил бакатин III, 6,9 мг /0,057 милимола/ 4-диметиламин пиридин /MAP/ и 0,029 мл пиридин. Сместа се разбърква при температура 25°C в продължение на 12 часа и се разрежда със 100 мл етилацетат. Етилацетатният разтвор се екстрахира с 20 мл 10% воден раз-

твор на меден сулфат, изсушава се над натриев сулфат и се концентрира. Остатъкът се филтрира през слой от силикагел, като се елуира с етилацетат. След Flash хроматография върху силикагел, елуирана с етилацетат/хексан, последваното рекристализация от етилацетат/хексан, се получават 44 мг /73%/ N-дебензоил-N-тертбутоксикарбонил-2'-/1-етоксietокси-/7-0-триетилсилил таксол като смес от диастереоизомери в съотношение приблизително 1:1 и 9,3 мг /23%/ 7-0-триетилсилил бакатин III.

Проба в количество от 5 мг N-дебензоил-N-тертбутоксикарбонил-2'-/1-етоксietокси/-

7-0-триетилсилил таксол се разтваря в 2 мл етанол и се прибавят 0,5 мл 0,5%-ен воден разтвор на HCl. Сместа се разбърква при температура 0°C в продължение на 30 часа и се разрежда с 50 мл етилацетат. Разтворът се екстрахира с 20 мл наситен воден разтвор на натриев бикарбонат, изсушава се над натриев сулфат и се концентрира. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел и елуира с етилацетат/хексан, при което се получава 3,8 мг /приблизително 90%/ N-дебензоил-N-терц.бутоксикарбонил таксол.



2-терц.бутоксид-4,4-дифенил-5-/1-етоксietокси-/4,5-дихидро-1,3-оксазин-6-он

Към разтвор от 497 мг /1,16 милимола/ N-тертбутоксикарбонил-0-/1-етоксietил/-3,3-дифенилизозерин /3/ в 20 мл THF се прибавят 261 мг /2,33 милимола/ твърда маса калиев терт-бутоксид и сместа се разбърква при температура 25°C в продължение на 30 минути. Към това се прибавят 134 мг /1,16 милимола/ разтвор на метансулфонилхлорид в 3,2 мл THF и сместа се разбърква при температура 25°C в продължение на 1,5 часа. Сместа се разрежда с 80 мл хексан и етилацетат и след това се екстрахира с 20 мл наситен воден разтвор на натриев бикарбонат и 10 мл солен разтвор. Органичната фаза се изсушава над натриев сулфат и се концентрира, при което се получава 243 мг /59%/ 2-тертбутоксид-4,4-дифенил-5-/1-етоксietокси-/4,5-дихидро-1,3-оксазин-6-он във вид на безцветно масло.

N-дебензоил-N-терц.бутоксикарбонил-3'-фенил таксол

В малък съд се поставят 90 мг /0,218 милимола/ 2-тертбутоксид-4,4-дифенил-5-/1-етоксietокси-/4,5-дихидро-1,3-оксазин-6-он, 40 мг /0,057 милимола/ 7-0-триетилсилил бакатин III, 6,9 мг /0,057 милимола/ 4-диметилламинпиридин /DMAP/ и 0,029 мл пиридин.

25

Сместа се разбърква при температура 25°C в продължение на 12 часа и се разрежда със 100 мл етилацетат. Етилацетатният разтвор се екстрахира с 20 мл 10% воден разтвор на меден сулфат, изсушава се над натриев сулфат и се концентрира. Остатъкът се филтрира през слой от силикагел и се елуира с етилацетат. След Flash хроматография върху силикагел, елуиране с етилацетат/хексан, последвано от рекристализация от етилацетат/хексан се получават 44 мг /66%/ N-дебензоил-N-треитилсилил таксол като смес на диастереоизомери в съотношение приблизително 3:1.

30

35

40

45

50

Проба от 5 мг N-дебензоил-N-тертбутоксикарбонил-2'-/1-етоксietил/3'-фенил-7-0-триетилсилил таксол се разтваря в 2 мл етанол и се прибавят 0,5 мл 0,5% воден разтвор на HCl. Сместа се разбърква при температура 0°C в продължение на 30 часа и се разрежда с 50 мл етилацетат. Разтворът се екстрахира с 20 мл наситен воден разтвор на натриев бикарбонат, изсушава се над натриев сулфат и се концентрира. Остатъкът се пречиства през колонна хроматография върху силикагел и елуира с етилацетат/хексан, при което се получава 4,0 мг /приблизително 90%/ N-дебензоил-N-тетрабутоксикарбонил-3'-фенил таксол.

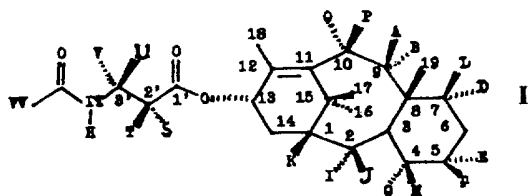
Пример 4. 4'-метил таксол

В малък реакционен съд се поставят 77 мг /0,218 милимола/ 2,4-дифенил-5-/1-етокси-етокси/5-метил-4,5-дихидро-1,3-оксазин-6-он, 40 мг /0,057 милимола/ 7-0-триетилсилил бакатин III, 6,9 мг /0,057 милимола/ 4-диметиламинпиридин /DMAP/ и 0,029 мл пиридин. Сместа се разбърква при температура 25°C и се разрежда със 100 мл етилацетат. Етилацетатният разтвор се екстрахира с 20 мл 10%-ен воден разтвор на меден сулфат, изсушава се над натриев сулфат и се концентрира. Остатъкът се филтрира през слой от силикагел и елуира с етилацетат. След Flash хроматография върху силикагел, елуиране с етилацетат/хексан, последвано от рекристализация от етилацетат/хексан, се получават 32 мг /53% /2'-/1-етокси-етил/3'-метил-7-0-триетилсилил таксол като смес от диастереоизомери в съотношение приблизително 1:1.

Проба от 5 мг 2'-/1-етоксиетил/3'-метил-7-0-триетилсилил таксол се разтваря в 2 мл етанол и се прибавят 0,5 мл 0,5%-ен воден разтвор на HCl. Сместа се разбърква при 0°C в продължение на 30 часа и се разрежда с 50 мл етилацетат. Разтворът се екстрахира с 20 мл наситен воден разтвор на натриев бикарбонат, изсушава се над натриев сулфат и се концентрира. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел и елуира с етилацетат/хексан, при което се получава 3,9 мг /приблизително 90%/ 3'-метил таксол.

Патентни претенции

1. Метод аз получаване на таксол с обща формула



в която А и В означават независимо един от друг водород или низш алканоилокси, алкеноилокси, алкиноилокси или арилоилокси, или

А и В заедно образуват оксогрупа;

И и D означават независимо един от друг водород или хидрокси или низш алканоилокси, алкеноилокси, алкиноилокси или арилоилокси;

Е и F означават независимо един от друг водород или низш алканоилокси, алкеноилокси, алкиноилокси или арилоилокси, или

Е и F заедно образуват оксогрупа;

5 G означава водород или хидрокси, или низш алканоилокси, алкеноилокси, алкиноилокси или арилоилокси, или

G и M заедно образуват оксогрупа или метилен, или

10 G и M заедно образуват оксиран, или M и F заедно образуват оксетан;

J означава водород, хидрокси или низш алканоилокси, алкенилокси, алкиноилокси или арилоилокси, или

15 I означава водород, хидрокси или низш алканоилокси, алкеноилокси, алкиноилокси или арилоилокси, или

I и J заедно взети образуват оксогрупа и

20 K означава водород, хидрокси или низш алкокси, алканоилокси, алкеноилокси, алкиноилокси или арилоилокси и

P и Q независимо един от друг означават водород или низш алканоилокси, алкеноилокси, алкиноилокси или арилоилокси, или

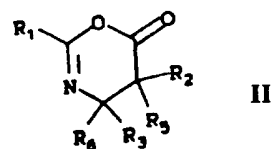
25 P и Q заедно образуват оксогрупа и

S и T означават независимо един от друг водород или низш алканоилокси, алкеноилокси, алкиноилокси или арилоилокси, или

30 S и T заедно образуват оксогрупа и

U и V означават независимо един от друг водород или низш алкил, алкенил, алкинил, арил или заместен арил и

35 W означава арил, заместен арил, низш алкил, алкенил или алкинил, характеризиращ се с това, че оксазион с обща формула

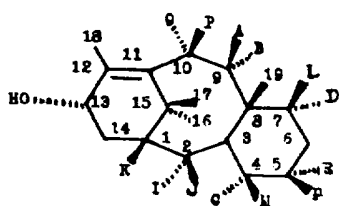


40

45

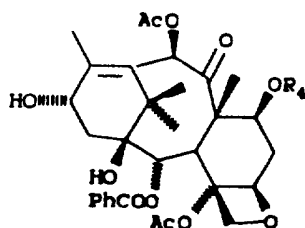
50

в която R₁ е арил, хетероарил, алкил, алкенил, алкинил или OR₇, където R₇ е алкил, алкенил, алкинил, арил или хетероарил, R₂ и R₃ са свободно избрани от водород, алкил алкенил, алкинил, арил, хетероарил и OR₈, където R₈ е алкил, алкенил, алкинил, арил, хетероарил или защитна на хидроксилна група; а R₃ и R₆ са свободно избрани от водород, алкил, алкенил, алкинил, арил и хетероарил, взаимодействие с алкохол с формула



III 5

в която посочените A, L, D, E, F, G, I, J, K, L, M, P и Q имат значенията, определени по-горе, или с формула



IV

в която R_4 е защитна на хидроксилна група и означава етерна, естерна, карбонатна или силилна група, R_1 и R_2 означават фенил, R_3 и R_6 - водород и R_2 е OR_3 , където R_3 означава защитаваш хидроксилната група радикал в присъствието на определено количество активатор в условия, при които оксазинонът взаимодейства с алкохола, при което се получава β -амидоестер, след което посоченият междинен продукт се превръща в таксол.

2. Метод съгласно претенция 1, характеризира се с това, че арилът е C_{6-15} арил, алкилът е C_{1-15} алкил, алкенилът е C_{2-15} алкенил и алкинилът е C_{2-15} алкинил.

3. Метод съгласно претенция 1, характеризира се с това, че защитна на хидроксилната група се избира от ацетали, етери, естери и карбонати.

4. Метод съгласно претенция 1, характеризира се с това, че R_1 е арил, R_2 е OR_3 , като R_3 е етоксietил или 2,2,2-трихлоретоксиметил, а R_3 е арил.

5. Метод съгласно претенция 1, характеризира се с това, че посоченият активатор е третичен амин.

6. Метод съгласно претенция 1, характеризира се с това, че посоченият активатор е триетиламин, диизопропилетиламин, пирдин, N-метилимидазол или 4-диметиламинопиридин.

Литература

1. Holton, et al. in JACS 110, 6558 /1988/.
2. Greene, et al. in JACS 110, 5917 /1988/.
3. Wani, et al. in JACS 93, 2325 /1971/.
4. "Protective Groups in Organic Synthesis" by T.W. Greene, John Wiley and Sons, 1981.

Издание на Патентното ведомство на Република България
София - 1113, бул. "Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: Б.Божков

Редактор: Н.Божинова

Пор. 36784

Тираж: 40 СР