

(19)



(10) **LT 4185 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: **4185**

(51) Int. Cl.⁶: **C07F 7/18**

(21) Paraiškos numeris: **96-137**

(22) Paraiškos padavimo data: **1996 09 24**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1997 02 25**

(45) Patento paskelbimo data: **1997 07 25**

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/FR95/00419**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1995 04 03**

(85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1996 09 24**

(31, 32, 33) Prioritetas: **94 03979, 1994 04 05, FR**

(72) Išradėjas:

Jean-Pierre Bastart, FR
Jean-Pierre Leconte, FR

(73) Patento savininkas:

RHONE-POULENC RORER S.A., 20 avenue Raymond Aron,
F-92165 Antony Cedex, FR

(74) Patentinis patikėtinis:

Reda Žabolienė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

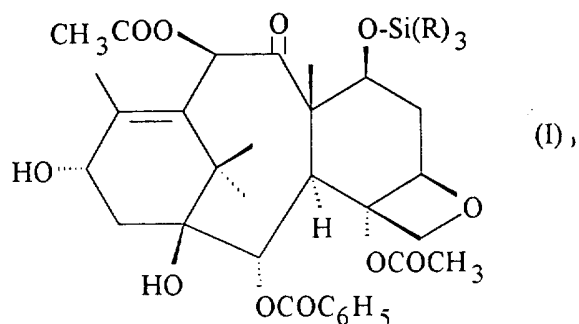
(54) Pavadinimas:

Trialkilsilil-7 bakatino III gavimo būdas

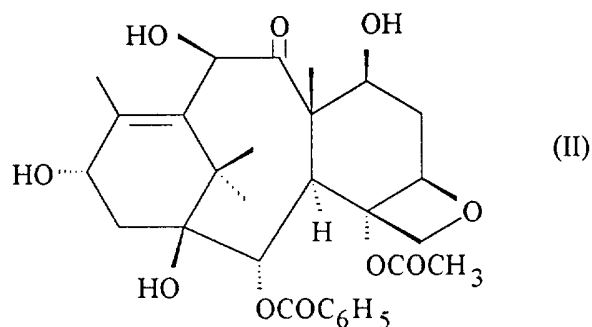
(57) Referatas:

7-Trialkilsilil-bakatino III gavimo iš 10-deacetil-bakatino III būdas.

Šiame išradime aprašomas naujas 7-trialkilsilil-bakatino III, kurio bendroji formulė:



kurioje simboliai R, vienodi arba skirtingi, reiškia alkilo radikalus, turinčius nuo 1 iki 4 anglies atomų, ir kuriuose kaip pakaitai gali būti fenilo radikalai, gavimo būdas iš 10-deacetil-bakatino III, kurio formulė:



Bendrojoje formulėje (I) kiekvienas simbolis R pirmiausia reiškia tiesųjį arba šakotą alkilo radikalą, turintį nuo 1 iki 4 anglies atomų. Atskiru atveju kiekvienas simbolis R reiškia dar ir etilo radikalą.

Žinoma iš J.-N.Denis ir A.E.Greene, J. Amer. Chem. Soc., 110, 5917-5919 (1998), kad bendrosios formulės (I) produktą galima gauti iš formulės (II) 10-deacetil-bakatino III, iš pradžių atlikus selektyvų sililimą 7-ojoje taksano ciklo padėtyje, susidarant 7-trialkilsilil-10-deacetil-bakatinui III, po to selektyviai acetilinant gauto 7-trialkilsilil-10-deacetil-bakatino III 10-je padėtyje esančią hidroksigrupę.

Pagal žinomą būdą sililavimo reakcija atliekama, veikiant 10-deacetil-bakatiną III trialkilsililhalogenido, kurio bendroji formulė:



kurioje Hal reiškia halogeno atomą, o R yra apibūdintas aukščiau, pertekliumi, reakciją vykdant organinės bazės, tokios kaip piridinas, tirpale apie 20 °C temperatūroje. Paprastai 7-trialkilsilil-10-deacetil-bakatinas III gaunamas su 85 % išeiga.

Pagal žinomą būdą acetilinimas atliekamas, veikiant 7-trietilsilil-10-deacetil-bakatiną III acetilo chlorido pertekliumi, vykdant reakciją organinėje bazėje, tokioje kaip piridinas, apie 0 °C temperatūroje. Paprastai 7-trialkilsilil-bakatinas III, kurio formulė (I), gaunamas, esant 85 % išeigai, skaičiuojant pagal 7-trietilsilil-10-deacetil-bakatiną III.

Taigi, pagal žinomą būdą 7-trialkilsilil-bakatinas III gaunamas su apie 72 % bendra išeiga.

Buvo rasta, ir tai yra šio išradimo objektas, kad bendrosios formulės (I) produktas gali būti gautas su didesne išeiga, jei sililinimas ir acetilinimas atliekamas neišskiriant tarpinio 7-trialkilsilil-10-deacetil-bakatino III.

Pagal šį išradimą 10-deacetil-bakatinas III organinės bazės, parinktos iš piridino ir piridinų, turinčių kaip pakaitus vieną arba keletą alkilo radikalų, kuriuose yra nuo 1 iki 4 anglies atomų, tirpale yra veikiamas sililinio reagentu, kurio bendroji formulė (III), 0-15 °C temperatūroje, o po to acto rūgšties anhidridu apie 20 °C temperatūroje.

Pagal šio išradimo būdą reikia naudoti daug mažesnę sililinio reagento perteklių negu žinomame būde. Paprastai naudojama nuo 1,5 iki 2,5 sililinio reagento molių, vienam 10-deacetil-bakatino III moliui.

Paprastai naudojama nuo 5 iki 7 acto rūgšties anhidrido molių, vienam 10-deacetil-bakatino III moliui.

7-Trialkilsilil-bakatinas III gali būti išskiriamas, po nusodinimo vandeniui ir iškristalinimo, iš jo tirpalo alifatiniam esteryje, tokiam kaip etilo acetatas, panaudojant eterį, tokį kaip izopropilo oksidas. Paprastai, išeiga yra artima 80 %, skaičiuojant pagal 10-deacetil-bakatiną III.

Pagal šio išradimo būdą gautas 7-trialkilsilil-bakatinas III (išskirtas arba jo tirpalas alifatiniam esteryje, tokiam kaip etilo acetatas) gali būti panaudotas

paklitakseliui arba jo dariniams gauti pagal žinomus būdus, tokius, kaip aprašyti, pavyzdžiui, Europos patente EP-0 336840 arba tarptautinėje paraiškoje W0 92/09589.

Pateiktasis pavyzdys iliustruoja šiame išradime aprašytojo būdo pritaikymą.

PAVYZDYS

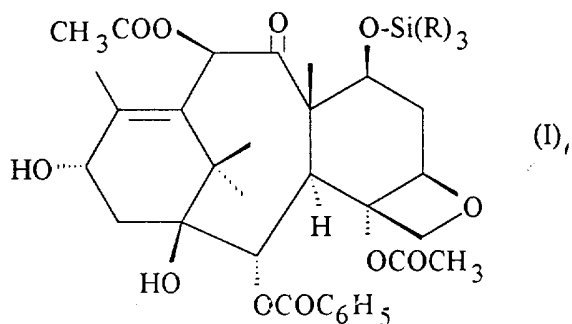
Į 293,9 g 10-deacetil-bakatino III tirpalą 2,7 litro piridino per 1 val. 20 min. įdedama 182 g trietilsililchlorido. Gautasis tirpalas maišomas 40 valandų 5 °C temperatūroje. Tada pridedama 360 g acto rūgšties anhidrido, palaikant 5 °C temperatūrą. Gautoji suspensija 48 val. maišoma 20 °C temperatūroje, po to išpilama į 40 litrų ledinio vandens. Susidariusios nuosėdos nufiltruojamos, 8 kartus perplaunamos 2 litrais vandens ir pagaliau ištirpinamos 3 litruose etilo acetato. Organinė fazė džiovinama magnio sulfatu. Nufiltravus ir sukonzentravimus sumažintame slėgyje, gautasis produktas perkristalinamas iš izopropilo oksido. Gaunamas 7-trietilsilil-bakatinas III su 77 % išeiga. Jo charakteristikos yra šios:

- lydymosi temperatūra: 254 °C

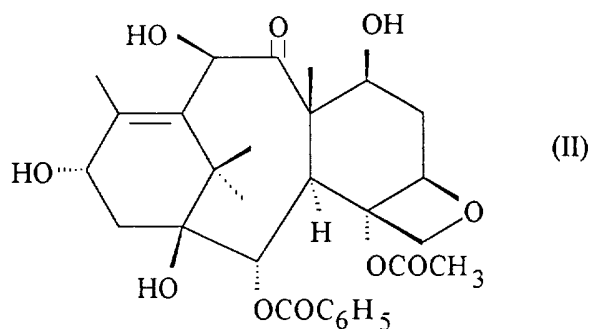
- branduolių (protonų) magnetinio rezonanso spektras: (400 MHz; CDCl₃, δ, m.d.) : 0,58 (mt, 6H : CH₂ etilas); 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 9H : CH₃ etilas); 1,02 (s, 3H : CH₃); 1,18 (s, 3H CH₃); 1,68 (s, 3H : CH₃); 1,75 (s platus, 1H : OH 1-oje padėtyje); 1,87 ir 2,53 (2 mt : 1H kiekvienas: CH₂ 6-oje padėtyje); 2,18 (s, 6H : CH₃ ir COCH₃); 2,27 (mt, 2H ; CH₂ 14-oje padėtyje); 2,28 (s, 3H : COCH₃); 2,47 (s platus, 1H : OH 13-oje padėtyje); 3,88 (d, J = 7 Hz, 1H ; H3); 4,13 ir 4,30 (2d, J = 8,5 Hz, 1H kiekvienas : CH₂ 20-oje padėtyje); 4,50 (dd, J = 11 ir 7 Hz, 1H : H 7-oje padėtyje); 4,81 (mt, 1H : H 13-oje padėtyje); 4,95 (d platus, J = 10 Hz, 1H : H 5-oje padėtyje); 5,63 (d, J = 7 Hz, 1H : H2); 6,46 (s, 1H : H 10-oje padėtyje); 7,46 (t, J = 8,5 Hz, 2H : -OCOC₆H₅ H meta padėtyje); 7,60 (t, J = 8,5 Hz, 1H: -OCOC₆H₅ H para padėtyje); 8,10 (d, J = 8,5 Hz, 2H : -OCOC₆H₅ H orto padėtyje).

APIBRĖŽTIS

1. 7-Trialkilsilil-bakatino III, kurio bendroji formulė:



kurioje simboliai R, vienodi arba skirtingi, reiškia tiesius arba šakotus alkilo radikalus, turinčius nuo 1 iki 4 anglies atomų, ir kuriuose kaip pakaitai gali būti fenilo radikalai, gavimo būdas, besiskiriantis tuo, kad 10-deacetil-bakatiną III, kurio formulė:



veikia sililinio reagentu, kurio bendroji formulė:



kurioje R yra tokie kaip nurodyta aukščiau, o po to acto rūgšties anhidridu, neišskiriant tarpinio 7-trialkilsilil-10-deacetil-bakatino.

2. Būdas pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad reakciją vykdo organinėje bazėje, kaip tirpiklyje:

3. Būdas pagal 2 punktą, besiskiriantis tuo, kad organinę bazę pasirenka iš piridino ir piridinų, kaip pakaitus turinčių vieną arba keletą alkilo radikalų, kuriuose yra nuo 1 iki 4 anglies atomų.

4. Būdas pagal 2 punktą, besiskiriantis tuo, kad organinė bazė yra piridinas.

5. Būdas pagal 1 punktą arba 2 punktą, besiskiriantis tuo, kad naudoja nuo 1,5 iki 2,5 sililinio reagento molių vienam 10-deacetil-bakatino III moliui.
6. Būdas pagal 1 punktą arba 2 punktą, besiskiriantis tuo, kad naudoja nuo 5 iki 7 acto rūgšties anhidrido molių vienam 10-deacetil-bakatino III moliui.
7. Būdas pagal 1 punktą arba 2 punktą, besiskiriantis tuo, kad apdorojimą sililinio reagentu atlieka 0-15 °C temperatūroje.
8. Būdas pagal 1 punktą arba 2 punktą, besiskiriantis tuo, kad apdorojimą acto rūgšties anhidridu atlieka temperatūroje, artimoje 20 °C.
9. 7-Trialkilsilil-bakatino III, kurio bendroji formulė (I), gavimo būdas pagal vieną iš 1-8 punktų, besiskiriantis tuo, kad (I) formulėje kiekvienas simbolis R reiškia alkilo radikalą, turintį nuo 1 iki 3 anglies atomų.
10. 7-Trialkilsilil-bakatino III, kurio bendroji formulė (I), gavimo būdas pagal vieną iš 1-8 punktų, besiskiriantis tuo, kad (I) formulėje kiekvienas simbolis R reiškia etilo radikalą.