



F1000113271B



SUOMI – FINLAND (FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(12) PATENTTIJULKAISU PATENTSKRIFT

(10) FI 113271 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats

31.03.2004

(51) Kv.lk.7 - Int.kl.7

C07F 9/655, C07D 305/14

(21) Patenttihakemus - Patentansökning

943749

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag

15.08.1994

(24) Alkupäivä - Löpdag

15.08.1994

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

18.02.1995

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet

17.08.1993 US 108015 P

24.11.1993 US 154840 P

17.05.1994 US 245119 P

(73) Haltija - Innehavare

1 •Bristol-Myers Squibb Company, Princeton Road, Princeton, NJ 08543, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Golik, Jerzy, 48 South End Road, Southington, CT 06489, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Kadow, John F., 9 Quarry Run, Wallingford, CT 06492, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 •Kaplan, Murray A., 1026 Glencove Road, Syracuse, NY 13206, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

4 •Li, Wen-Sen, 3 Holly Hill Road, Marlboro, NJ 07746, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

5 •Perrone, Robert K., 7353 Tomwood Drive, Liverpool, NY 13090, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

6 •Thottathil, John K., 31 Ellsworth Drive, Robbinsville, NJ 08691, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

7 •Vyas, Dolatrai, 19 Thames Way, Madison, CT 06443, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

8 •Wittman, Mark D., 328 S. Brooksvale Road, Cheshire, CT 06410, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

9 •Wong, Henry, 98 Black Walnut Drive, Durham, CT 06422, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

10 •Wright, John J., 609 Lake Drive, Guilford, CT 06437, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Kolster Oy Ab

Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

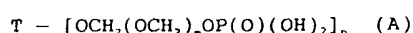
Taksaanijohdannaisten fosfono-oksimetyylieetterit
Fosfonooximetyletrar av taxanderivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

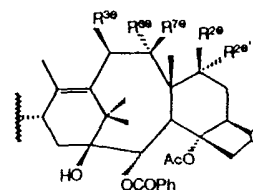
FI 935821 A

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

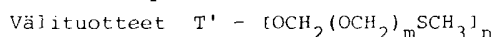
Keksintö koskee kaavan (A) mukaisten kasvaintenvastaisten taksaanijohdannaisten valmistusta,



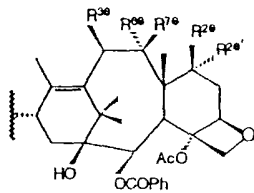
jossa T on taksaaniosa, joka sisältää C13-hiiliatomissa substituoidun 3-amino-2-hydroksipropanoyylioksiryhmän, m on 0 tai kokonaisluku välillä 1 - 6 ja n on 1, 2 tai 3. Mainittu taksaaniosa voi olla on peräisin esim. jäänöksestä, jolla on kaava



jonka vaihtuvien symboleiden merkitykset on kuvattu patenttivaatimuksissa.



Uppfinningen avser framställningen av antitumöra taxanderivat med formeln (A), vari T är en taxandel, vilken i C13-kolatomen innehåller en substituerad 3-amino-2-hydroxipropanoyloxigrupp, m är 0 eller ett heltal mellan 1 och 6 och n är 1, 2 eller 3. Nämda taxandel kan härstamma exempelvis från en rest med formeln



vari betydelserna för de varierande symbolerna definierats i patentkraven.

Mellanprodukterna $T' = [OCH_2(OCH_2)_mSCH_3]_n$

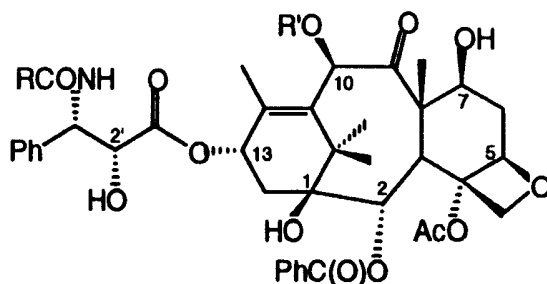
Taksaani johdannaisten fosfono-oksimetyylieetterit**Keksinnön tausta****1. Keksinnön ala**

5 Tämä keksintö koskee kasvaimenvastaisia yhdisteitä. Erityisemmin keksintö tarjoaa uusia taksaani johdannaista, niiden farmaseuttisia koostumuksia sekä niiden käytön kasvaimenvastaisina aineina.

2. Tekniikan taso

10 Taxol^R (paklitakseli) on luonnontuote, jota uutetaan Tyynen valtameren marjakuusipuiden, Taxus brevifolia, kaarnasta. Sillä on osoitettu olevan erinomainen kasvaimenvastainen aktiivisuus in vivo -eläinmalleissa, ja viimeaikaiset tutkimukset ovat selventäneet sen ainutlaatuisen toimintatavan, mikä käsittää epänormaalin tubuliinin polymerisoimisen ja mittoosin hajottamisen. Se hyväksyttiin
15 äskettäin munasarjasyövän hoitamiseen, ja tutkimukset, jotka käsittävät rinta-, paksusuoli- ja keuhkosyövät, ovat osoittaneet lupaavia tuloksia. Rowinsky ja Donehower julkaisussa Pharmac. Ther., 52:35 - 84, 1991, "The Clinical Pharmacology and Use of Antimicrotubule Agents in Cancer Chemotherapeutics" esittävät katsauksen paklitakselin
20 kliinisten tutkimusten tuloksista.

Äskettäin paklitakselin puolisynteettisellä analogilla, nimeltään Taxotere^R, on myös havaittu olevan hyvä kasvaimen vastainen aktiivisuus eläinmalleissa. Taxotere^R'lle suoritetaan myös parhaillaan klinisiä kokeita Euroopassa ja Yhdysvalloissa. Paklitakselin ja Taxotere^R'n rakenteet on esitetty alla; käytetään paklitakseli-molekyylin tavanomaista numerointijärjestelmää.
25
30



Taxol^R: R = Ph; R' = asetyyli

Taxotere^R: R = t-butoksi, R' = vety

Eräs paklitakselin haitta on sen erittäin rajallinen veteenliukoisuus, mikä vaatii sen formuloinnin ei-vesipitoisiin farmaseuttisiin vehikkeleihin. Eräs tavallisesti käytetty kantaja on Cremophor EL, jolla voi itsellään olla ei-toivottuja sivuvaikutuksia ihmisessä. Sen mukaisesti useat tutkimusryhmät ovat valmistaneet paklitakselin veteen liukenevia johdannaisia, jotka on esitetty seuraavissa viitejulkaisuissa:

- (a) Haugwitz et al, US-patenttijulkaisu 4 942 184;
- (b) Kingston et al, US-patenttijulkaisu 5 059 699;
- (c) Stella et al, US-patenttijulkaisu 4 960 790;
- (d) EP-patenttihakemusjulkaisu 0 558 959 A1, julkinen 8.9.1993;

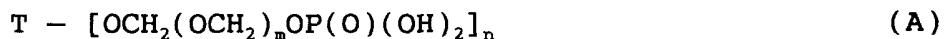
(e) Vyas et al, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1993, 3:1357 - 1360 ja

(f) Nicolaou et al, Nature, 1993, 364:464 - 466.

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet ovat taksaanijohdannaisten fosfono-oksimetyylieettereitä sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja. Suolojen veteen liukenevuus helpottaa farmaseuttisten formulaatioiden valmistusta.

Keksinnön yhteenveto

Tämä keksintö koskee taksaanijohdannaisia, joilla on kaava (A):



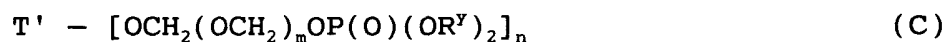
5 jossa T on taksaaniosa, joka kantaa C13-hiiliatomissa substituotua 3-amino-2-hydroksipropanoyylioksisiryhmää, n on 1, 2 tai 3, m on 0 tai kokonaisluku välillä 1 - 6, ne mukaan lukien, tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.

10 Tämän keksinnön eräs näkökohta tarjoaa taksaanijohdannaisia, joilla on kaava (B):



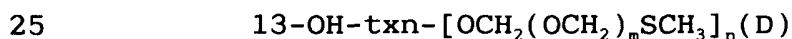
jossa T' on T, jossa reagoimattomat hydroksiryhmät on blokkattu, m ja n ovat kuten kaavalle (A) on määritetty.

15 Vielä eräs tämän keksinnön näkökohta tarjoaa väli tuotteita, joilla on kaava (C):



20 jossa T', m ja n ovat kuten kaavalle (A) on määritetty ja R^y on fosfonosuojarahma.

Eräs tämän keksinnön näkökohta tarjoaa kaavan (D) mukaiset yhdisteet:

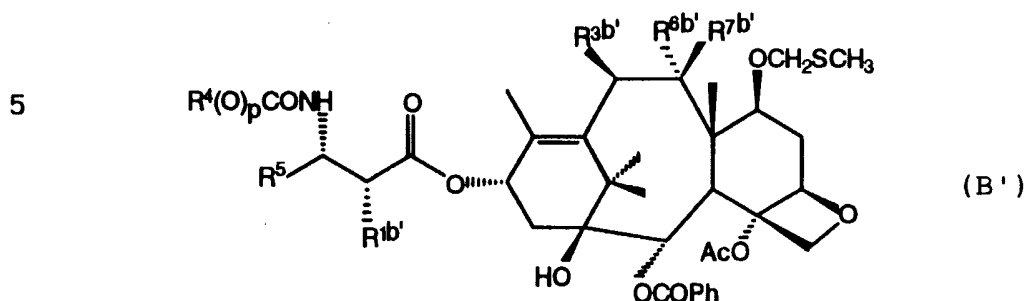


jossa m ja n ovat kuten edellä on määritetty ja txn on taksaaniosa, tai sen C13-metallialkoksidi.

30 Eräs tämän keksinnön näkökohta tarjoaa menetelmän kasvaimen inhiboimiseksi nisäkäsisännässä, mikä menetelmä käsittää kasvaimenvastaisesti tehokkaan määrän kaavan (A) mukaista yhdistettä antamisen mainitulle nisäkäsisännälle.

Eräs tämän keksinnön näkökohta tarjoaa menetelmän kasvaimen inhiboimiseksi nisäkäsisännässä, mikä menetelmä

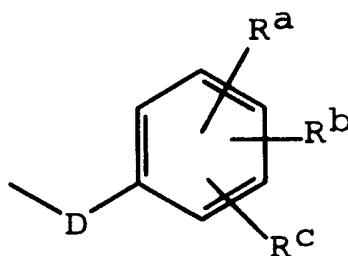
käsittää kasvaimenvastaisesti tehokkaan määrän kaavan (B') mukaista yhdistettä antamisen mainitulle nisäkäsissännälle:



10

jossa $R^{1b'}$ on hydroksi, $-OC(O)R^x$ tai $-OC(O)OR^x$, $R^{3b'}$ on vety, hydroksi, $-OC(O)OR^x$, C_{1-6} -alkyylioksi tai $-OC(O)R^x$, toinen $R^{6b'}$:sta tai $R^{7b'}$:sta on vety ja toinen on hydroksi tai C_{1-6} -alkanoyylioksi, tai $R^{6b'}$ ja $R^{7b'}$ yhdessä muodostavat oksoryhmän, R^4 ja R^5 ovat toisistaan riippumatta C_{1-6} -alkyyli, C_{2-6} -alkenyyl, C_{2-6} -alkynyyl tai $-Z-R^6$, Z on suora sidos, C_{1-6} -alkyyli tai C_{2-6} -alkenyyl, R^6 on aryyli, substitutoitu aryyli, C_{3-6} -sykloalkyyli tai heteroaryyli, p on 0 tai 1, R^x on C_{1-6} -alkyyli, joka on mahdollisesti substituoitu yhdestä kuuteen samanlaisella tai erilaisella halogeeniatomilla, C_{3-6} -sykloalkyyli, C_{2-6} -alkenyyl tai hydroksi, tai R^x on kaavan

25



30

mukainen radikaali, jossa D on sidos tai C_{1-6} -alkyyli ja R^a , R^b ja R^c ovat toisistaan riippumatta vety, amino, C_{1-6} -alkyyliamino, di- C_{1-6} -alkyyliamino, halogeeni, C_{1-6} -alkyyli tai C_{1-6} -alkoksi.

35

Näin ollen eräs tämän keksinnön näkökohta tarjoaa farmaseuttisen koostumuksen, joka käsittää kasvaimenvas-

taisesti tehokkaan määrän kaavan (B') tai (A) mukaista yhdistettä ja farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan.

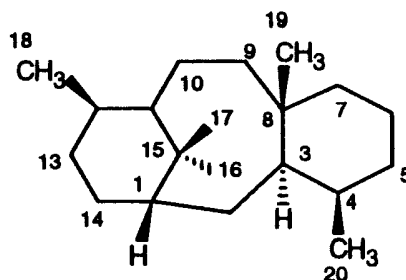
Keksinnön yksityiskohtainen kuvaus

- Hakemuksessa, jollei toisin spesifioida selvästi tai asiayhteydestä ilmene, seuraavat määritelmät ovat voimassa. "Alkyyli" tarkoittaa suoraa tai haarautunutta tyydyttyntä hiiliketjua, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, esimerkit käsittävät metyylin, etyylin, n-propyylin, isopropyylin, n-butylin, sec-butylin, isobutylin, t-butylin, n-pentyylin, sec-pentyylin, isopentyylin ja n-heksyylin. "Alkenyyli" tarkoittaa suoraa tai haarautunutta hiiliketjua, jossa on vähintään yksi hiili-hiili-kaksoissidos, ja jossa on 2 - 6 hiiliatomia, esimerkit käsittävät etenyylin, propenyylin, isopropenyylin, butenyylin, isobutenyylin, pentenyylin ja heksenyylin. "Alkynyyli" tarkoittaa suoraa tai haarautunutta hiiliketjua, jossa on vähintään yksi hiili-hiili-kolmoissidos ja 2 - 6 hiiliatomia, esimerkit käsittävät etynyylin, propynyylin, butynyylin ja heksynyylin.
- "Aryyli" tarkoittaa aromaattista hiilivetyä, jossa on 6 - 10 hiiliatomia, esimerkit käsittävät fenyylin ja naftyylin. "Substituoitu aryyli" tarkoittaa aryyliä, joka on substituoitu vähintään yhdellä ryhmällä, joka on valittu C₁₋₆-alkanoyylioksista, hydroksista, halogeenista, C₁₋₆-alkyylistä, trifluorimetyylistä, C₁₋₆-alkoksista, aryylistä, C₂₋₆-alkenyylistä, C₁₋₆-alkanoyylistä, nitrosta, aminosta ja amidosta. "Halogeeni" tarkoittaa fluoria, klooria, bromia ja jodia.
- "Fosfono-" tarkoittaa ryhmää -P(O)(OH)₂ ja "fosfono-oksimetoksi" tai "fosfono-oksimetyylieetteri" tarkoittavat yleisesti ryhmää -OCH₂(OCH₂)_mOP(O)(OH)₂. "(Metyylitio)tio-karbonyyli" tarkoittaa ryhmää -C(S)SCH₃. "Metyylitiometyyli" (lyhennetään myös MTM) viittaa yleisesti ryhmään -CH₂SCH₃.

"Taksaaniosa" (lyhennetään myös txn) merkitsee osia, jotka sisältävät kahdenkymmenen hiilen taksaaniydin-runkorakenteen, jota kuvaa alla esitetty rakennekaava, jolla on absoluuttinen konfiguraatio.

5

10

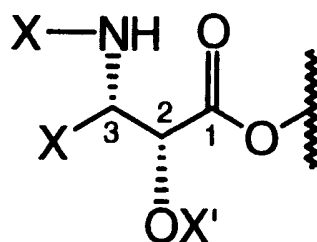


Edellä esitetty numerointijärjestelmä on sellainen, jota käytetään tavanomaisessa taksaanin nimeämisessä, ja sitä käytetään koko hakemuksessa. Merkintä C1 viittaa esimerkiksi hiiliatomiin, joka on merkitty "1":nä, C5 - C20-oksetaani viittaa oksetaanirenkaaseen, joka on muodostunut hiiliatomeista, jotka on merkitty 4:nä, 5:nä ja 20:nä, happiatomin kanssa, ja C9-oksi viittaa happiatomiin, joka on liittynyt hiiliatomiin, joka on merkitty "9":nä, mainittu happiatomi voi olla oksoryhmä, α - tai β -hydroksi, tai α - tai β -asyylioksi.

20

"Substituoitu 3-amino-2-hydroksipropanoyylioksi" merkitsee jäännöstä, jota esittää kaava

25



30

(X on ei-vetyryhmä ja X' on vety tai ei-vetyryhmä.) Tämän jäännöksen stereokemia on sama kuin paklitakselin sivuketjulla. Tähän ryhmään viitataan joskus hakemuksessa "C13-sivuketjuna".

"Taksaanijohdannainen" (lyhennetty T:nä) viittaa yhdisteeseen, jolla on taksaaniosa, joka kantaa C13-sivuketjua.

5 "Heteroaryyli" tarkoittaa 5- tai 6-jäsenistä aro-
maattista rengasta, joka sisältää vähintään yhden ja korkeintaan neljä ei-hiiliatomia, jotka on valittu hapestä, rikistä ja typestä. Esimerkit heteroaryylistä käsittävät tienyylin, furyylin, pyrrolyylin, imidatsolyylin, pyratso-
10 lyylin, tiatsolyylin, isotiatsolyylin, oksatsolyylin, iso-
oksatsolyylin, triatsolyylin, tiadiatsolyylin, oksadiat-
solyylin, tetratsolyylin, tiatriatsolyylin, oksatriatso-
lyylin, pyridyylin, pyrimidyylin, pyratsinyylin, pyridat-
sinyylin, triatsinyylin, tetratsinyylin ja samanlaiset renkaat.

15 "Fosfono-suojaryhmät" tarkoittavat osia, joita voidaan käyttää blokkamaan tai suojaamaan funktionaalista fosfonoryhmää, edullisesti tällaiset suojaryhmät ovat sellaisia, jotka voidaan poistaa menetelmillä, jotka eivät merkittävästi vaikuta muuhun molekyyliin. Alan ammattimies
20 tuntee sopivat fosfono-oksisuojaryhmät hyvin, ja ne käsittävät esimerkiksi bentsyyli- ja allyyliryhmät.

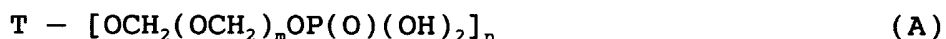
"Hydroksisuojaryhmät" käsittävät, mutta eivät rajoitu niihin, eetterit, sellaiset kuten metyyli-, t-butyyl-
25 li-, bentsyyli-, p-metoksibentsyyli-, p-nitrobentsyyli-,
allyyli-, trityyli-, metoksimetyyli-, metoksietoksimetyyli-,
etoksietyyli-, tetrahydropyranyyli-, tetrahydrotiopyranyyli- ja trialkyyilisilyylieetterit, sellaiset kuten trimetyylisilyylieetteri, trietyylisilyylieetteri ja
30 t-butyylidimetyylisilyylieetteri; esterit, sellaiset kuten bentsoyyli, asetyyli, fenyyliasetyyli, formyyl, mono-, di- ja trihalogeeniasetyyli, sellainen kuten klooriasetyyli,
diklooriasetyyli, triklooriasetyyli, trifluoriasetyyli, ja karbonaatit, sellaiset kuten metyyli-, etyyli-,
2,2,2-trikloorietyyli-, allyyli-, bentsyyli- ja p-nitrofe-
35 nyyli.

Lisäesimerkkejä hydroksi- ja fosfonosuojaryhmistä voidaan löytää standardireferenssiteoksista, sellaisista kuten Greene ja Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2. painos, 1991, John Wiley & Sons, ja McOmie, Protective Groups in Organic Chemistry, 1975, Plenum Press. Tällaisista käsikirjoista löydetään myös menetelmät suojaryhmien liittämiseksi ja poistamiseksi.

"Farmaseuttisesti hyväksyttävä suola" tarkoittaa happaman fosfonoryhmän metalli- tai amiinisuolaa, jossa kationi ei merkittävästi vaikuta aktiivisen yhdisteen toksisuuteen tai biologiseen aktiivisuuteen. Sopivat metallisuolat käsittävät litium-, natrium-, kalium-, kalsium-, barium-, magnesium-, sinkki- ja aluminiumsuolet. Edullisia metallisuoloja ovat natrium- ja kaliumsuolet. Sopivat amiinisuolat ovat esimerkiksi ammonium-, trometamiini- (TRIS), trietyyliamiini-, prokaiini-, bentsatiini-, dibentsyyliamiini-, klooriprokaiini-, koliini-, dietanoli-amiini-, trietanoliamiini-, etyleenidiamiini-, glukamiini-, N-metyyli-glukamiini-, lyysiini-, arginiini-, etanoli-amiini- vain joitakin nimettäessä. Edullisia amiinisuoloja ovat lyysiini-, arginiini-, trietanoliamiini- ja N-metyyli-glukamiinisuolet. Vielä edullisempi suola on N-metyyli-glukamiini tai trietanoliamiini.

Tässä käytettynä termin $\text{-OCH}_2(\text{OCH}_2)_m\text{OP(O)(OH)}_2$ tarkoitetaan käsittävän sekä vapaan hapon että sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, jollei asiayhteys osoita spesifisesti, että tarkoitetaan vapaata happoa.

Eräs tämän keksinnön näkökohta tarjoaa kaavan (A) mukaiset taksaanijohdannaiset



jossa T on taksaaniosa, joka kantaa C13-hiiliatomissa substituoitua 3-amino-2-hydroksipropanoyylioksi-ryhmää, n on 1, 2 tai 3, m on 0 tai kokonaisluku välillä 1 - 6, ne

mukaan lukien, tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan.

Tämän keksinnön eräs näkökohta tarjoaa taksaanijohdannaista, joilla on kaava (B):

5



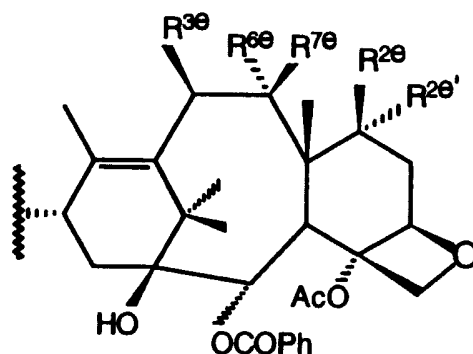
jotka ovat käyttökelpoisia kaavan (A) mukaisten taksaanijohdannaisten valmistamisessa.

10

Eräässä suoritusmuodossa taksaaniosa sisältää vähintään seuraavat funktionaalisuudet: C1-hydroksi, C2-bentsoyylioksi, C4-asetyylioksi, C5-C20-oksetaani, C9-oksi ja C11-C12-kaksoissidos.

Edullisessa suoritusmuodossa taksaaniosa on peräisin jäännöksestä, jolla on kaava

15



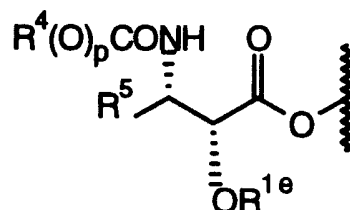
20

jossa $R^{2e'}$ on vety ja R^{2e} on vety, hydroksi, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^x$ tai $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^x$, R^{3e} on vety, hydroksi, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^x$ tai $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^x$ tai C_{1-6} -alkyylioksi, toinen R^{6e} :stä tai R^{7e} :stä on vety ja toinen on hydroksi tai $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^x$, tai R^{6e} ja R^{7e} yhdessä muodostavat oksoryhmän, R^x on kuten alla on määritelty.

25

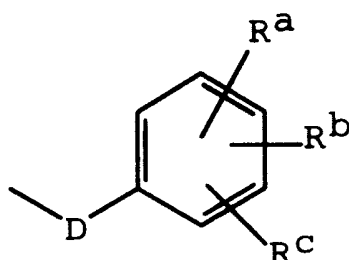
Eräässä suoritusmuodossa C13-sivuketju on peräisin jäännöksestä, jonka kaava on

30



35

jossa R^{1a} on vety tai $-C(O)R^x$, $-C(O)OR^x$, R^4 ja R^5 ovat toisistaan riippumatta C_{1-6} -alkyyli, C_{2-6} -alkenyyli, C_{2-6} -alkenyyli tai $-Z-R^6$, Z on suora sidos, C_{1-6} -alkyyli tai C_{2-6} -alkenyyli, R^6 on aryyli, substituoitu aryyli, C_{3-6} -sykloalkyyli tai heteroaryyli ja R^x on C_{1-6} -alkyyli, joka on mahdollisesti substituoitu yhdestä kuuteen samanlaista tai erilaista halogeeniatomia, C_{3-6} -sykloalkyyli, C_{2-6} -alkenyyli tai hydroksi, tai R^x on radikaali, jonka kaava on

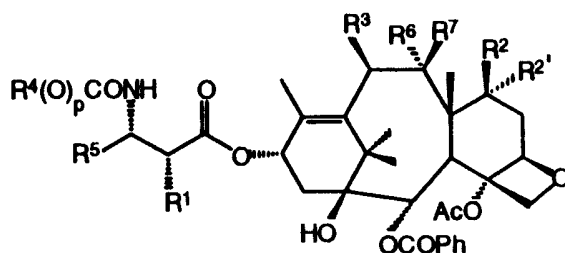


jossa D on sidos tai C_{1-6} -alkyyli ja R^a , R^b ja R^c ovat toisistaan riippumatta vety, amino, C_{1-6} -alkyyliamino, di- C_{1-6} -alkyyliamino, halogeeni, C_{1-6} -alkyyli tai C_{1-6} -alkoksi, p on 0 tai 1.

Edullisessa suoritusmuodossa R^4 on C_{1-6} -alkyyli ja p on 1, tai R^4 on $-Z-R^6$ ja p on 0. Edullisemmin $R^4(O)_p$ on t -butoksi, fenyyli, isopropyylioksi, n -propyylioksi tai n -butoksi.

Eräässä edullisessa suoritusmuodossa R^5 on C_{2-6} -alkenyyli tai $-Z-R^6$ ja Z ja R^6 ovat kuten edellä on määritelty. Edullisemmin R^5 on fenyyli, 2-furyyli, 2-tienyyli, isobutenyyli, 2-propenyyli tai C_{3-6} -sykloalkyyli.

Eräässä suoritusmuodossa kaavan (A) mukainen yhdiste voidaan spesifisemmin esittää kaavalla (I)



(I)

jossa R^1 on hydroksi, $-OCH_2(OCH_2)_mOP(O)(OH)_2$, $-OC(O)R^x$ tai $-OC(O)OR^x$, R^2 on vety ja R^2 on vety, hydroksi, $-OCH_2(OCH_2)_mOP(O)(OH)_2$, $-OC(O)R^x$ tai $-OC(O)OR^x$, R^3 on vety, hydroksi, C_{1-6} -alkyylioksi, $-OC(O)R^x$, $-OCH_2(OCH_2)_mOP(O)(OH)_2$, tai
 5 $-OC(O)OR^x$, toinen R^6 :sta tai R^7 :stä on vety ja toinen on hydroksi, C_{1-6} -alkanoyylioksi tai $-OCH_2(OCH_2)_mOP(O)(OH)_2$, tai R^6 ja R^7 yhdessä muodostavat oksoryhmän, sillä edellytyksellä, että vähintään yksi R^1 :stä, R^2 :sta, R^3 :sta, R^6 :sta tai R^7 :stä on $-OCH_2(OCH_2)_mOP(O)(OH)_2$, R^4 , R^5 , R^x , m ja p ovat
 10 kuten edellä on määritelty, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

Kaavan (I) mukaisissa yhdisteissä esimerkit R^x :stä käsittävät metyylin, hydroksimetyylin, etyylin, n-propyylin, isopropyylin, n-butylin, isobutylin, kloorimetyylin, 2,2,2-trikloorietylin, syklopropyylin, syklobutylin, syklopentylin, sykloheksyylin, etenyylin, 2-propenylin, fenyylin, bentsyylin, bromifenyylin, 4-aminofenyylin, 4-metyyliaminofenyylin, 4-metyylifenyylin, 4-metoksifenyylin ja samanlaiset. Esimerkit R^4 :stä ja R^5 :stä käsittävät 2-propenylin, isobutenyylin, 3-furanylin (3-furyyli), 3-tienyylin, fenyylin, naftyylin, 4-hydroksifenyylin, 4-metoksifenyylin, 4-fluorifenyylin, 4-trifluorimetyylifenyylin, metyylin, etyylin, n-propyylin, isopropyylin, n-butylin, isobutylin, t-butylin, etenyylin,
 15 2-propenylin, 2-propynylin, bentsyylin, fenetylin, fenyylietenyylin, 3,4-dimetoksifenyylin, 2-furanylin (2-furyyli), 2-tienyylin, 2-(2-furanyyli)etenyylin, 2-metyylipropyylin, syklopropyylin, syklobutylin, syklopentylin, sykloheksyylin, sykloheksyylimetylin, sykloheksyylietylin ja samanlaiset.
 20
 25
 30

Eräässä suoritusmuodossa tämä keksintö tarjoaa kaavan (I) mukaisten yhdisteiden edullisen ryhmän, joissa R^5 on C_{2-6} -alkenyli tai $-Z-R^6$ ja Z ja R^6 ovat kuten edellä on määritelty. Edullisemmin R^5 on fenyyli, 3-furyyli, 3-tie-

nyyli, 2-propenyli, isobutenyli, 2-furyyli, 2-tienyli tai C_{3-6} -sykloalkyli.

Eräässä edullisessa suoritusmuodossa kaavan (I) mukaisten yhdisteiden R^4 on C_{1-6} -alkyli, jossa tapauksessa p on 1, tai R^4 on $-Z-R^6$ ja Z ja R^6 ovat kuten edellä on määritetty, ja jossa tapauksessa p on 0. Edullisemmin $R^4(O)_p-$ on t-butoksi, fenyyli, isopropylioksi, n-propyylioksi, n-butoksi.

Eräässä edullisessa suoritusmuodossa tämä keksintö tarjoaa kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R^1 on $-OCH_2-(OCH_2)_mOP(O)(OH)_2$. Edullisemmassa suoritusmuodossa R^2 on hydroksi, $-OCH_2(OCH_2)_mOP(O)(OH)_2$, $-OC(O)OR^x$ tai $-OC(O)R^x$ ja R^x on edullisesti C_{1-6} -alkyli. Eräässä edullisemmassa suoritusmuodossa R^3 on hydroksi tai asetoksi.

Eräässä edullisessa suoritusmuodossa tämä keksintö tarjoaa kaavan (I) mukaisen yhdisteen, jossa R^2 on $-OCH_2-(OCH_2)_mOP(O)(OH)_2$, R^1 on hydroksi, $-OC(O)R^x$ tai $-OC(O)OR^x$ ja R^3 on vety, hydroksi, asetoksi, $-OCH_2(OCH_2)_mOP(O)(OH)_2$ tai $-OC(O)OR^x$, ja R^x on kuten edellä on määritetty. Edullisemmassa suoritusmuodossa R^1 on hydroksi tai $-OC(O)OR^x$ ja R^x on edullisesti C_{1-6} -alkyli, ja R^3 on hydroksi tai asetoksi.

Eräässä edullisessa suoritusmuodossa tämä keksintö tarjoaa kaavan (I) mukaisen yhdisteen, jossa R^3 on $-OCH_2-(OCH_2)_mOP(O)(OH)_2$, R^1 on hydroksi tai $-OC(O)OR^x$, $R^{2'}$ on vety ja R^2 on vety, hydroksi tai $-OC(O)OR^x$ ja R^x on kuten edellä on määritetty. Edullisemmassa suoritusmuodossa R^1 on hydroksi tai $-OC(O)OR^x$ ja R^x on edullisesti C_{1-6} -alkyli. Eräässä edullisemmassa suoritusmuodossa R^2 on hydroksi.

Eräässä edullisessa suoritusmuodossa m on 0, 1 tai 2, kun fosfono-oksimetoksiryhmä on läsnä taksaaniosan C7:ssä.

Kaavan (A) mukaisen yhdisteen edulliset farmaseutisestisesti hyväksyttävät suolat ovat alkalimetallisuoloja, jotka käsittävät litium-, natrium- ja kaliumsuolat, ja amiinisuoloja, jotka käsittävät trietyyliamiini-, trie-

tanoliamiini-, etanoliamiini-, arginiini-, lyysiini- ja N-metyyloglukamiinisuolat. Vielä edullisempia suoloja ovat natrium-, trietanoliamiini- ja N-metyyloglukamiinisuolat.

5 Kaavan (A) mukaisten taksaanijohdannaisten edullisimmat suoritusmuodot käsittävät seuraavat yhdisteet:

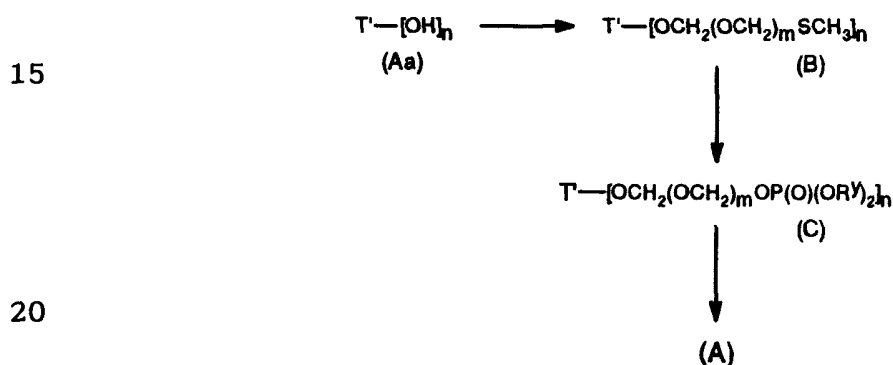
- (1) 7-O-fosfono-oksimetyylipaklitakseli,
- (2) 2'-O-(etyylioksikarbonyyli)-7-O-fosfono-oksimetyylipaklitakseli,
- (3) 2'-O-fosfono-oksimetyylipaklitakseli,
- 10 (4) 2',7-bis-O-(fosfono-oksimetyyli)paklitakseli,
- (5) 3'-N-debentsoyyli-3'-desfenyyli-3'-N-(t-butylioksikarbonyyli)-3'-(2-furyyli)-2'-O-etyylioksikarbonyyli-7-O-fosfono-oksimetyylipaklitakseli,
- (6) 3'-N-debentsoyyli-3'-desfenyyli-3'-N-(t-butylioksikarbonyyli)-3'-(2-tienyyli)-2'-O-etyylioksikarbonyyli-7-O-fosfono-oksimetyylipaklitakseli,
- 15 (7) 10-desasetyyli-3'-N-desbentsoyyli-3'-N-(t-butylioksikarbonyyli)-10-O-(fosfono-oksimetyyli)paklitakseli,
- (8) 2'-O-fosfono-oksimetoksimetyylipaklitakseli,
- 20 (9) 2'-O-n-propyylikarbonyyli-7-O-fosfono-oksimetyylipaklitakseli,
- (10) 2'-O-metyylikarbonyyli-7-O-fosfono-oksimetyylipaklitakseli,
- (11) 2'-O-metoksikarbonyyli-7-O-fosfono-oksimetyylipaklitakseli,
- 25 (12) 2'-O-fosfono-oksimetoksimetyyli-7-O-fosfono-oksimetyylipaklitakseli

sekä niiden vastaavat farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, erityisesti natrium-, kalium-, arginiini-, lyysiini-N-metyyloglukamiini-, etanoliamiini-, trietyyliamiini- ja trietanoliamiinisuolat.

35 Kaavan (A) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa taksaanijohdannainen-lähtöaineesta T-[OH]_n, jossa T ja n ovat kuten edellä on määritetty. T-[OH]_n:n identtisyttä ei ole erityisesti rajoitettu niin kauan kuin siinä on vähin-

tään yksi reaktiivinen hydroksiryhmä läsnä joko taksaani-
osassa tai C13-sivuketjussa fosfono-oksimetyylietterisi-
doksen muodostumisen mahdollistamiseksi. On ymmärrettävä,
että reaktiivinen hydroksiryhmä voidaan liittää suoraan
5 C13-propanoyylioksirunkoon (esim. paklitakselin 2'-hydrok-
siryhmä) tai taksaaniydinrunkorakenteeseen (esim. pakli-
takselin 7-hydroksiryhmä) tai se voi olla läsnä C13-sivu-
ketjun substituentissa tai taksaaniytimen substituentissa.
Kaaviossa I esitettyä reaktioketjua voidaan käyttää val-
10 mistettaessa kaavan (A) mukaisia yhdisteitä

Kaavio I

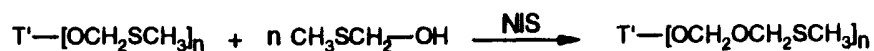


Kaaviossa I T' on taksaanijohdannainen, jossa ei-
reagoivat hydroksiryhmät on blokattu, R' on fosfonosuoja-
ryhmä, n ja m ovat kuten edellä on määriteltä. Näin ollen
25 sopivasti suojattu T', jossa on yksi tai useampia reaktii-
visia hydroksiryhmiä, konvertoidaan ensin vastaavaksi kaa-
van (B) mukaiseksi metyyliitiometyylietteriksi. Käytet-
täessä paklitakselia esimerkkinä T' voi olla itse pakli-
takseli (2',7-bismetyyliitiometyylaation aikaansaamiseksi),
30 7-O-trietyylisilyylipaklitakseli, 7-O-bentsyylioksikar-
bonyylipaklitakseli tai 2'-O-etoksikarbonyylipaklitakseli.
Kaavan (B) mukainen yhdiste, jossa m on 0, voidaan valmis-
taa käsittelemällä T'-[OH]_n dimetyylisulfoksidi/etikkahapon
35 anhydridillä tai dimetyylisulfidilla ja orgaanisella pe-

roksidilla. Nämä reaktiot kuvataan täydellisemmin seuraavassa osassa.

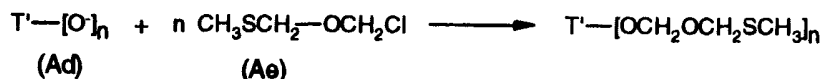
MTM-eetteri, jolla on yksi välissä oleva metyleenioksiyksikkö (eli kaavan (B) mukaiset yhdisteet, joissa $m = 1$), voidaan valmistaa useilla mahdollisilla tavoilla. Eräässä kaavan (B) mukainen yhdiste, jossa $m = 0$, saate-

taan reagoimaan N-jodisukkinimidin (NIS) ja metyyliitiometanolin kanssa ketjun pidentämiseksi yhdellä metyleenioksiyksiköllä.



Veeneman et al, julkaisussa Tetrahedron, 1991, vol. 47, s. 1547 - 1562 raportoivat alkoholin analogisen reaktion metyyliitiometyylioksiyryhmän kanssa NIS:n läsnä ollessa, minkä relevantit osuudet täten liitetään viitteeksi. Hopeatriflaattia käytetään edullisesti katalyyttinä. Yhdiste metyyliitiometanoli ja sen valmistus raportoidaan julkaisussa Syn. Comm., 1986, 16 (13): 1607 - 1610.

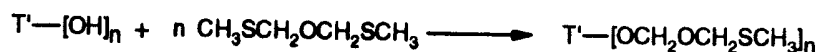
Vaihtoehtoisessa menetelmässä T-alkoksidi (Ad), joka muodostetaan käsittelemällä kaavan (Aa) mukainen yhdiste emäksellä, sellaisella kuten n-butyylilitium, litiumdi-isopropyyliamidi tai litiumheksametyylidisilatsidi, saatetaan reagoimaan kloorimetyylimetyyliitiometyylieetterin kanssa, jolloin saadaan kaavan (B) mukainen yhdiste, jossa $m = 1$.



Yhdiste (Ae) valmistetaan saattamalla metyyliitiometoksidi (saatu metyyliitiometanolista käsittelemällä emäksellä, sellaisella kuten n-butyylilitium, litiumdi-isopropyyliamidi tai litiumheksametyylidisilatsidi) reagoimaan kloorijodimetaanin kanssa. Yhdiste (Ae) voidaan myös val-

mistaa käsittelemällä 1,1'-diklooridimetyylieetteri ($\text{ClCH}_2\text{-OCH}_2\text{Cl}$) stökiometrisellä tai pienemmällä määrällä (esim. noin 0,8 ekvivalenttia) natriumjodidia, jonka jälkeen natriumtiometoksidilla. 1,1'-diklooridimetyylieetteri raportoidaan julkaisussa Ind. J. Chem., 1989, 28B, s. 454 - 456.

Toisessa menetelmässä kaavan (Aa) mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan bis(MTM)-eetterin, $\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{OCH}_2\text{SCH}_3$ ja NIS:n kanssa, jolloin saadaan kaavan (B) mukainen yhdiste, jossa $m = 1$.



Bis(MTM)-eetteri valmistetaan saattamalla 1,1'-diklooridimetyylieetteri reagoimaan natriumjodidin kanssa ja sen jälkeen natriumtiometoksidin kanssa.

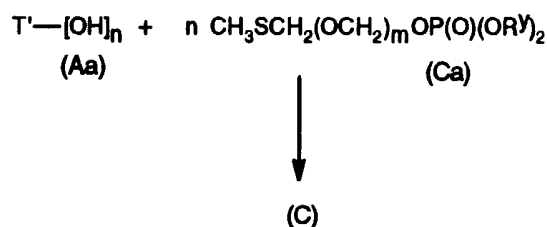
Edellä kuvattua menetelmää, jossa käytetään metyyliitiometanolia ja NIS:ä, voidaan käyttää mille tahansa reagenssille, jolla on MTM-ryhmä, ketjun pidentämiseksi yhdellä metyleenioksiyksiköllä kerrallaan. Esimerkiksi kaavan (B) mukainen yhdiste, jossa $m = 1$, voidaan saattaa reagoimaan metyyliitiometanolin ja NIS:n kanssa, jolloin saadaan kaavan (B) mukainen yhdiste, jossa $m = 2$. Menetelmä voidaan toistaa, jolloin saadaan kaavan (B) mukaisia yhdisteitä, joissa m on 3, 4, 5 tai 6.

Kaaviossa I esitetyssä toisessa vaiheessa metyyliitiometyylieetteri konvertoidaan vastaavaksi suojatuksi fosfono-oksimetyylieetteriksi. Tämä suoritetaan käsittelemällä MTM-eetteri NIS:llä ja suojatulla fosfaatilla $\text{HOP(O)(OR}^Y)_2$. Kolmannessa vaiheessa fosfonosuojaryhmä ja mikä/mitkä tahansa hydroksisuojaryhmä(t) poistetaan, jolloin saadaan kaavan (A) mukainen yhdiste. Esimerkiksi sopiva fosfonosuojaryhmä on bentsyyli, joka voidaan poistaa katalyyttisellä hydrauksella, hydroksisuojaryhmät, sellaiset kuten trialkyyilisilyyli, voidaan poistaa fluoridi-ionilla,

trikloorietoksikarbonyyli voidaan poistaa sinkkillä. Suojaryhmien poisto kuvataan käsikirjoissa, sellaisissa kuten Green ja Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991, ja McOmie, Protective in Organic Chemistry, Plenum Press, 1973. Molemmat vaiheet kuvataan yksityiskohtaisesti selitysosan myöhemmässä osassa.

Kaaviossa I esitetyn reaktioketjun muunnelma esitetään kaaviossa II.

Kaavio II

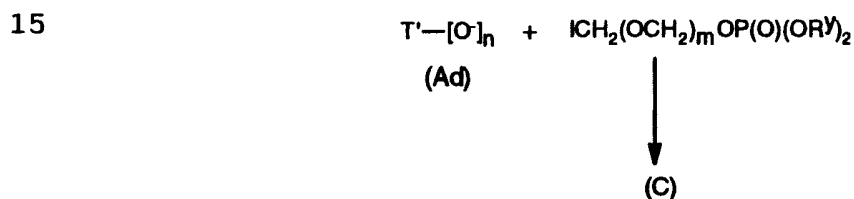


Kaaviossa II kaavan (Aa) mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan kaavan (Ca) mukaisen yhdisteen ja NIS:n kanssa, jolloin saadaan kaavan (C) mukainen yhdiste, josta sen jälkeen poistetaan blokkaukset, jolloin saadaan kaavan (A) mukainen yhdiste. Kaavan (Ca) mukaiset yhdisteet, joissa m on 0, voidaan valmistaa käsittelemällä ensin metyyliitiometanoli emäksellä, sellaisella kuten Na-, Li- tai K-heksametyyllidisilatsidi, jolloin saadaan metyyliitiometoksidi, metoksidi saatetaan sen jälkeen reagoimaan suojatun kloorifosfaatin, sellaisen kuten dibentsyylikloorifosfaatti, kanssa, jolloin saadaan haluttu yhdiste. Kaavan (Ca) mukaisia yhdisteitä, joissa m on 1, voidaan valmistaa käsittelemällä $\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{OCH}_2\text{Cl}$ disuojatulla fosfaattisuolalla, esim. dibentsyylifosfaatin natrium-, kalium-, tetra(n-butyyl)ammoniumsuoloilla, tai $\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{OCH}_2\text{Cl}$ voidaan ensin konvertoida vastaavaksi jodiyhdisteeksi käyttämällä natriumjodidia ennen saattamista reagoimaan fosfaattisuolan kanssa. Vaihtoehtoisesti kaavan (Ca) mukaisia yhdisteitä, joissa m on 1, voidaan valmistaa käsittelemällä $\text{ClCH}_2\text{OCH}_2\text{Cl}$

natriumjodidilla, jonka jälkeen natriumtiometoksidilla, jolloin saadaan $\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{OCH}_2\text{SCH}_3$, tämä yhdiste saatetaan sitten reagoimaan NIS:n ja disuojatun fosfaatin, sellaisen kuten dibentsyylifosfaatti, kanssa, jolloin saadaan haluttu tuote. Mikä tahansa edellä mainituista reagensseista, joissa on MTM-ryhmä, voidaan pidentää yhdellä metyleenioksiyksiköllä kerrallaan saattamalla mainittu reagenssi reagoimaan metyyliitiometanolin ja NIS:n kanssa.

Eräässä menetelmässä kaavan (A) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi T-alkoksidi (Ad) saatetaan reagoimaan jodifosfaatin kanssa, kuten kaaviossa III esitetään.

Kaavio III



20

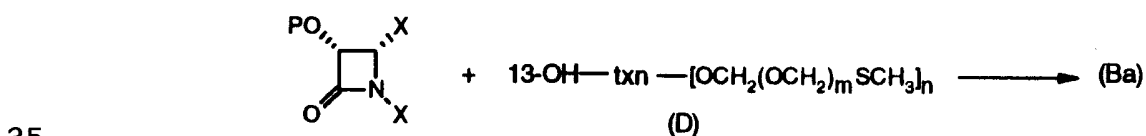
Kaaviossa III jodifosfaattiyhdiste saadaan saattamalla $\text{ClCH}_2(\text{OCH}_2)_m\text{Cl}$ reagoimaan disuojatun fosfaattisuolan kanssa, jolloin saadaan $\text{ClCH}_2(\text{OCH}_2)_m\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^Y)_2$, joka sen jälkeen käsitellään natriumjodidilla, jolloin saadaan haluttu tuote.

25

Vielä eräs menetelmä, joka sopii kaavan (A) mukaisen yhdisteiden osajoukon, joissa vähintään yksi fosfonoksimetoksiryhmistä on liittynyt taksaaniosaan, valmistamiseksi, on esitetty kaaviossa IV.

30

Kaavio IV



35

10



20

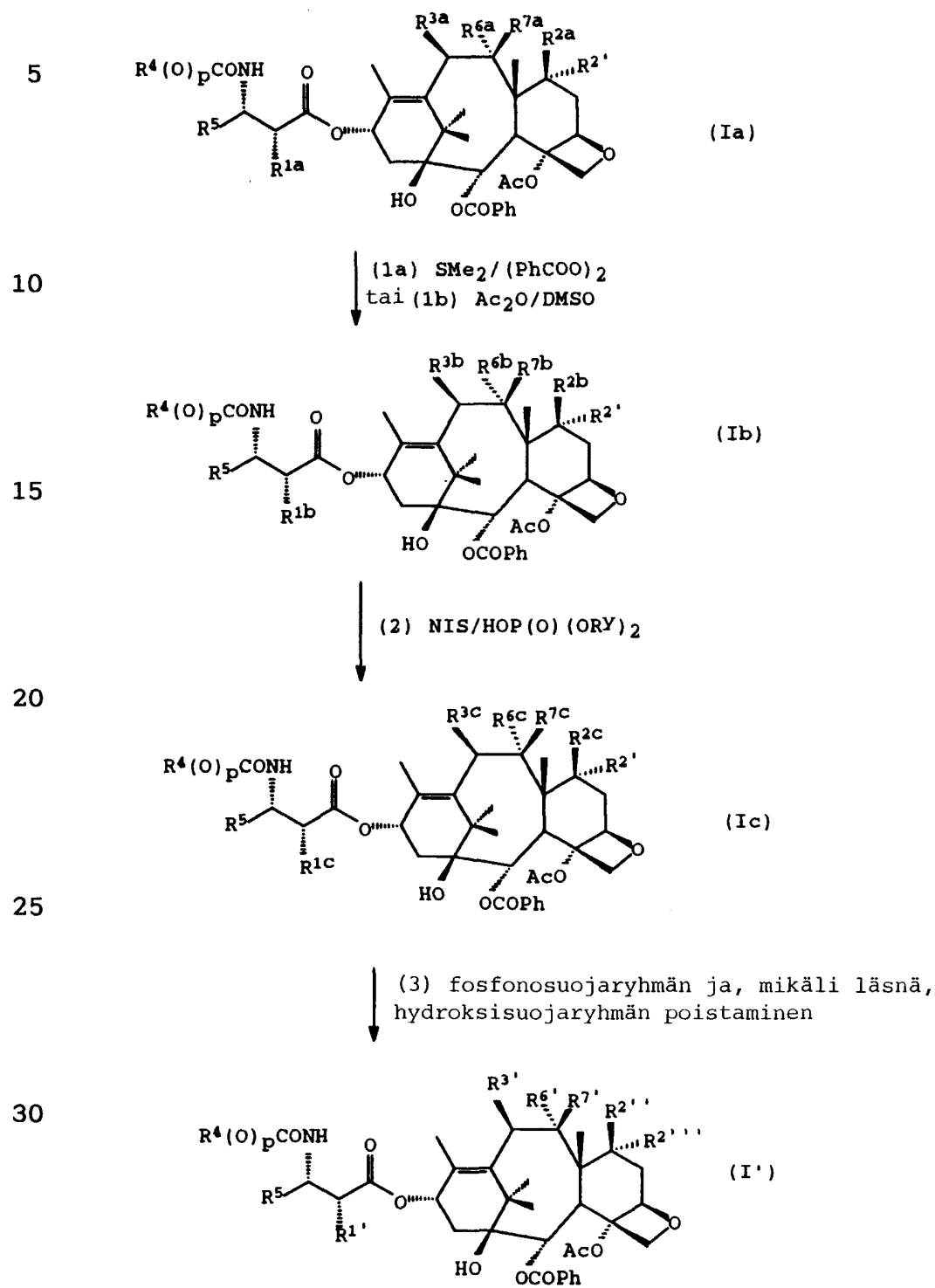
25

30

35

- daan valmistaa edellä kaavan (B) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi kuvatulla yleisellä menetelmällä käyttämällä sopivasti suojattua taksaania. Tarkoituksenmukaisemmin niitä voidaan kuitenkin saada kaavan (Ba) mukaisesta yhdisteestä lohkaisemalla C13-sivuketju käyttämällä boori-
5 hydridiä, sellaista kuten natrium- tai tetrabutyyliammoniumboorihydridi, esimerkiksi paklitakselin 7-O-MTM käsitel-
lään tetrabutyyliammoniumboorihydridillä, jolloin saadaan 7-O-MTM-baccatin III.
- 10 Kaavion I mukaista yleistä menetelmää kaavan (A) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi valaistaan erityisemmin esimerkein kaaviossa V, jossa havainnollistetaan kaavan (I') mukaisen yhdisteen (eli kaavan (I) mukaisen yhdis-
teen, jossa m on 0) valmistaminen. Tässä synteettisessä
15 ketjussa käytetty menetelmä on yleisesti käytettävissä muille taksaanijohdannaisille, joita kaava (I) ei spesifi-
sesti käsitä. Edelleen, alan ammattimies voi modifioida kaavion (V) mukaista menetelmää tähän sisältyvien opetus-
ten mukaan kaavan (A) mukaisten taksaanijohdannaisten,
20 joissa m on 1, 2 tai 3, saamiseksi.
- Tulee ymmärtää, että kaaviossa V sekä muualla seli-
tysosassa termi "hydroksisuojarahma" voi käsittää sopivat
karbonaatit (esim. $-OC(O)OR^x$, jossa R^x ei sisällä hydrok-
sia), näin ollen käytettäessä karbonaattia hydroksisuoja-
ryhmänä se on tarkoitus poistaa myöhemmässä vaiheessa
25 vapaan hydroksiryhmän muodostamiseksi, muutoin karbonaat-
tiosa jää osaksi lopputuotetta.

Kaavio V



- Kaaviossa V R^{1a} on hydroksi, suojattu hydroksi, $-OC(O)R^x$ tai $-OC(O)OR^x$, $R^{2'}$ on vety ja R^{2a} on vety, hydroksi, suojattu hydroksi, $-OC(O)R^x$ tai $-OC(O)OR^x$, R^{3a} on vety, hydroksi, suojattu hydroksi, C_{1-6} -alkyylioksi, $-OC(O)R^x$ tai
- 5 $-OC(O)OR^x$, toinen R^{6a} :sta tai R^{7a} :sta on vety ja toinen on hydroksi, suojattu hydroksi tai C_{1-6} -alkanoyylioksi, tai R^{6a} ja R^{7a} yhdessä muodostavat oksoryhmän, sillä edellytyksellä, että vähintään yksi R^{1a} :sta, R^{2a} :sta tai R^{3a} :sta, R^{6a} :sta tai R^{7a} :sta on hydroksi. R^{1b} on hydroksi, suojattu hydroksi,
- 10 $-OCH_2SCH_3$, $-OC(O)R^x$ tai $-OC(O)OR^x$, $R^{2'}$ on vety ja R^{2b} on vety, hydroksi, suojattu hydroksi, $-OCH_2SCH_3$, $-OC(O)R^x$ tai $-OC(O)OR^x$, R^{3b} on vety, hydroksi, suojattu hydroksi, C_{1-6} -alkyylioksi, $-OC(O)R^x$, $-OCH_2SCH_3$ tai $-OC(O)OR^x$, toinen R^{6b} :stä tai R^{7b} :stä on vety ja toinen on hydroksi, suojattu hydroksi,
- 15 C_{1-6} -alkanoyylioksi tai $-OCH_2SCH_3$, tai R^{6b} ja R^{7b} yhdessä muodostavat oksoryhmän, sillä edellytyksellä, että vähintään yksi R^{1b} :stä, R^{2b} :stä, R^{3b} :stä, R^{6b} :stä tai R^{7b} :stä on $-OCH_2SCH_3$. R^{1c} on hydroksi, suojattu hydroksi, $-OCH_2OP(O)(OR^y)_2$, $-OC(O)R^x$ tai $-OC(O)OR^x$, $R^{2'}$ on vety ja R^{2c} on vety,
- 20 hydroksi, suojattu hydroksi, $-OCH_2OP(O)(OR^y)_2$, $-OC(O)R^x$ tai $-OC(O)OR^x$, R^{3c} on vety, hydroksi, suojattu hydroksi, C_{1-6} -alkyylioksi, $-OC(O)R^x$, $-OCH_2OP(O)(OR^y)_2$ tai $-OC(O)OR^x$, toinen R^{6c} :stä tai R^{7c} :stä on vety ja toinen on hydroksi, suojattu hydroksi, C_{1-6} -alkanoyylioksi tai $-OCH_2OP(O)(OR^y)_2$,
- 25 sillä edellytyksellä, että vähintään yksi R^{1c} :stä, R^{2c} :stä, R^{3c} :stä, R^{6c} :stä tai R^{7c} :stä on $-OCH_2OP(O)(OR^y)_2$. $R^{1'}$ on hydroksi, $-OCH_2OP(O)(OH)_2$, $-OC(O)R^x$ tai $-OC(O)OR^x$, $R^{2''}$ on vety ja $R^{2''}$ on vety, hydroksi, $-OCH_2OP(O)(OH)_2$, $-OC(O)R^x$ tai $-OC(O)OR^x$, $R^{3'}$ on vety, hydroksi, C_{1-6} -alkyylioksi, $-OC(O)R^x$,
- 30 $-OCH_2OP(O)(OH)_2$ tai $-OC(O)OR^x$, toinen $R^{6'}$:sta tai $R^{7'}$:sta on vety ja toinen on hydroksi, C_{1-6} -alkanoyylioksi tai $-OCH_2OP(O)(OH)_2$, sillä edellytyksellä, että vähintään yksi $R^{1'}$:stä, $R^{2''}$:sta, $R^{3'}$:sta, $R^{6'}$:sta tai $R^{7'}$:stä on $-OCH_2OP(O)(OH)_2$. R^4 , R^5 , R^x ja p ovat kuten edellä on määritelty ja R^y
- 35 on fosfonosuojaryhmä.

Ensimmäisessä vaiheessa kaavan (Ia) mukaisen yhdisteen vapaa hydroksiryhmä konvertoidaan vastaavaksi metyyliitiometyylietteriryhmäksi ($-\text{OCH}_2\text{SCH}_3$). Tämä konversio voidaan suorittaa kummalla tahansa kahdesta menetelmästä (1a - dimetyylisulfidimenetelmä) ja (1b - dimetyylisulfoksidimenetelmä). Dimetyylisulfidimenetelmän alkoholien konvertoimiseksi metyyliitiometyyliettereiksi ovat raportoineet Medina et al, Tet. Lett., 1988, s. 3773 - 3776, jonka relevantit osat täten liitetään viitteeksi. Dimetyylisulfoksidimenetelmä on hyvin tunnettu reaktio, joka yleisesti tunnetaan Pummerer-reaktiona.

Tulisi huomata, että hydroksiryhmän reaktiivisuus eroaa riippuen sen asemasta kaavan (Ia) mukaisessa taksaanijohdannainen-lähtöaineessa. Vaikka yleisesti 2'-hydroksiryhmä on reaktiivisempi asylointireaktioissa kuin 7-hydroksiryhmä, joka puolestaan on reaktiivisempi kuin 10-hydroksiryhmä, on havaittu, että yllättäen dimetyylisulfidimenetelmää käytettäessä 7-hydroksi konvertoituu helpommin metyyliitiometyylietteriksi kuin 2'-hydroksiryhmä. Tertiaarinen hydroksiryhmä C-1:ssä on tavallisesti vähiten reaktiivinen. Eroa hydroksin reaktiivisuudessa voidaan käyttää hyväksi metyyliitiometylaation paikkaa ja astetta kontrolloitaessa.

Näin ollen kaavan (Ia) mukaisen yhdisteen, jossa R^{1a} ja R^{2a} ovat kumpikin hydroksi, kanssa vallitseva metyyliitiometylointituote on vastaava 7-O-metyyliitiometyylietteri dimetyylisulfidimenetelmällä. Kaavan (Ib) mukaisen yhdisteen, jossa R^{1b} on metyyliitiometoksi, saamiseksi konvertoimatta myös 7-hydroksiryhmää, mikäli se on läsnä, metyyliitiometyylietteriksi 7-hydroksiryhmä blokataan tavanomaisella hydroksisuojarahmällä, sellaisella kuten trietyylisilyyli tai bentsyylioksikarbonyyli. Samalla tavalla 10-metyyliitiometyylietteri voidaan saada konvertoimatta myös 7- ja/tai 2'-hydroksiryhmiä, mikäli ne ovat läsnä, kun viimeksi mainitut ryhmät blokataan samoilla tai eri-

laisilla hydroksisuojarahmillä. Vaikka 7-hydroksi on ensisijainen metyyliitiometylointikohta dimetyylisulfidimenetelmässä, on kuitenkin edullista suojata 2'-hydroksiryhmä, jos 7-monometyyliitiometyylieetteri on haluttu tuote.

5 Lisäksi reaktio-olosuhteita voidaan manipuloida bis- tai tris-metyyliitiometyylieetteritaksaani johdannais-
ten muodostumisen suosimiseksi. Esimerkiksi paklitakselin
kyseessä ollessa lisääntyvä reaktioaika tai suuremman me-
tyyliitiometyloivien reagenssien ylimäärän käyttö voi joh-
10 taa korkeampaan 2',7-bis(metyyliitiometyyli)etteri-pak-
litakselin suhteeseen tuoteseoksessa.

 Palattaessa nyt kaavioon V menetelmässä (Ia) kaavan
(Ia) mukainen yhdiste käsitellään dimetyylisulfidilla ja
orgaanisella peroksidilla, sellaisella kuten bentsoyyliperok-
15 sidilla. Reaktio suoritetaan inertissä orgaanisessa
liuottimessa, sellaisessa kuten asetonitriili, metyleenik-
loridi ja samanlaiset, lämpötilassa, joka edistää tuotteen
muodostumista, tyypillisesti reaktio suoritetaan lämpöti-
lavälillä noin -40 °C - noin ympäristön lämpötila. Dime-
20 tyylisulfidia ja bentsoyyliperoksidia käytetään ylimäärin
suhteessa taksaani johdannainen-lähtöaineeseen (Ia) ja di-
metyylisulfidia käytetään ylimäärin suhteessa bentsoyyliperok-
sidiin.

 Käytettyjen lähtömateriaalien suhteelliset määrät
25 riippuvat saavutettavan metyyliitiometyloinnin asteesta.
Näin ollen kun taksaani johdannainen-lähtöaineen (Ia) yksi
vapaa hydroksiryhmä on määrä konvertoida metyyliitiometyy-
lieetteriksi, dimetyylisulfidia ja bentsoyyliperoksidia
voidaan käyttää korkeintaan 10-kertainen ylimäärä suhtees-
30 sa taksaani johdannaiseen (Ia), ja edullisesti dimetyyli-
sulfidia käytetään noin 2 - 3-kertainen ylimäärä suhteessa
bentsoyyliperoksidiin. Sellaisessa tapauksessa, jossa läh-
töaineessa (Ia) on sekä 2'- että 7-hydroksiryhmät, saadun
2',7-bis(metyyliitiometyyli)etterin määrä kasvaa dimetyy-
35 lisulfidin ja bentsoyyliperoksidin suhteellisten määrien

5 kanssa. Kun 2',7-bis(metyyllitiometyyli)eetteri on haluttu tuote, dimetyyllisulfidia käytetään edullisesti noin 15 - noin 20-kertainen ylimäärä taksaanijohdannainen-lähtöaineeseen nähden ja bentsoyyliperoksidia käytetään noin 5 - noin 10-kertainen ylimäärä suhteessa taksaanijohdannainen-lähtöaineeseen.

10 Vaihtoehtoisesti kaavan (Ib) mukainen yhdiste voidaan valmistaa saattamalla kaavan (Ia) mukainen yhdiste reagoimaan dimetyyllisulfoksidin ja etikkahapon anhydridin kanssa (menetelmä 1b). Tämä menetelmä sopii ei-2'-hydroksiryhmän derivoimiseksi metyyllitiometyylieetteriin. Menetelmässä (1b) kaavan (Ia) mukainen yhdiste liuotetaan dimetyyllisulfoksidiin, ja etikkahapon anhydridiä lisätään liuokseen. Reaktio suoritetaan tavallisesti huoneenlämpötilassa ja 18 - 24 tuntia monometyyllitiometyylieetterin tuottamiseksi.

20 Reaktioketjun toisessa vaiheessa metyyllitiometyylieetteri konvertoidaan vastaavaksi suojatuksi fosfono-oksimetyylieetteriksi. Metyyllitiometyyli suojatuksi fosfono-oksimetyylliksi konversiota varten voidaan saada aikaan yleisellä menetelmällä, jonka Veeneman et al, julkaisussa Tetrahedron, 1991, vol. 47, s. 1547 - 1562, jonka relevantit osat täten liitetään viitteeksi, ovat raportoineet. Näin ollen kaavan (Ib) mukainen yhdiste, jossa on vähintään yksi metyyllitiometyylieetteriryhmä, käsitellään N-jodisukkinimidillä ja suojatulla fosforihapolla, sellaisella kuten dibentsyylifosfaatti. Reaktio suoritetaan inertissä orgaanisessa liuottimessa, sellaisessa kuten tetrahydrofuraani tai halogenoitu hiilivety, sellainen 30 kuten 1,2-dikloorietaani tai metyleenikloridi, ja mahdollisesti dyhydratoivan aineen, sellaisen kuten molekyyli-seulat, läsnä ollessa. Katalyytti, sellainen kuten hopeatrifluorimetaanisulfonaatti, voidaan myös lisätä reaktion kiihdyttämiseksi. Reaktio suoritetaan lämpötilassa, joka 35 on välillä noin 0 °C - noin huoneenlämpötila, edullisesti

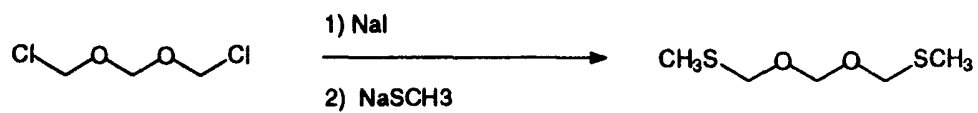
huoneenlämpötilassa. N-jodisukkinimidiä ja suojattua fosforihappoa käytetään noin samana molaarisena ekvivalenttina kuin metyyliitiometyylietteriä (Ib), mutta edullisesti niitä käytetään pieni ylimäärä, esimerkiksi noin 1,3 -
5 noin 1,5 ekvivalenttia suhteessa kaavan (Ib) mukaiseen yhdisteeseen.

Reaktioketjun kolmannessa vaiheessa fosfonosuoja-ryhmä ja hydroksisuojarahm, jos ne ovat läsnä, poistetaan. Blokkauksen poisto suoritetaan alalla hyvin
10 tunnetuilla tavanomaisilla menetelmillä, sellaisilla kuten happo- tai emäskatalysoitu hydrolyysi, hydraus, pelkistys ja samanlaiset. Esimerkiksi katalyyttistä hydrausta voidaan käyttää poistamaan bentsyylifosfonosuojarahm sekä bentsyylioksikarbonyylihydroksisuojarahm. Suojauksenpois-
15 tomenetelmiä voidaan löytää standarditeksteistä, sellaisista kuten Greene ja Wutz tai McOmie, supra. On tarpeetonta mainita, jos kaavan (Ia) mukainen yhdiste sisältää hydroksiryhmiä radikaalissa R^x , mainitut hydroksiryhmät suojataan edullisesti sopivilla hydroksisuojarahmillä,
20 kunnes niistä poistetaan suojaus tässä viimeisessä vaiheessa.

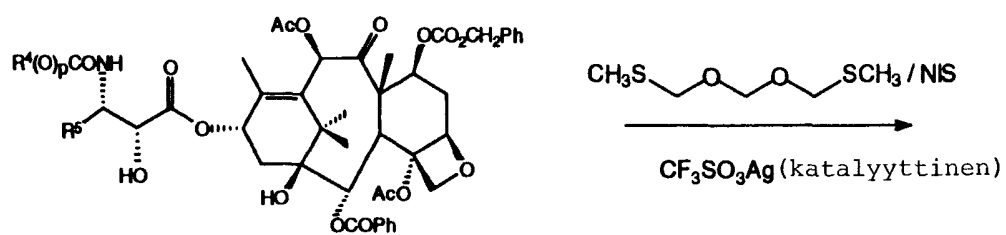
Kuten edellä on osoitettu, alan ammattimies voi modifioida kaavion V mukaista menetelmää tässä esitetyn opetuksen mukaisesti, jolloin saadaan kaavan A mukaisia
25 taksaanijohdannaisia, joissa m on 1, 2 tai 3. Esimerkkeinä kaaviot Va ja Vb spesifisesti havainnollistavat, kuinka alan ammattimies voi modifioida tähän sisältyvää opetusta tiettyjen kaavan A mukaisten yhdisteiden, joissa vähintään yksi substituentti on $-OCH_2(OCH_2)_2OP(O)(OH)_2$, saamiseksi.
30 Samalla tavalla muita kaavan A mukaisia yhdisteitä, joissa m on 3, voidaan saada helposti.

Kaavio Va

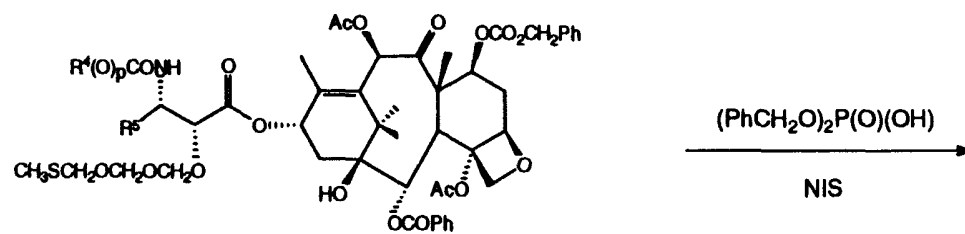
5



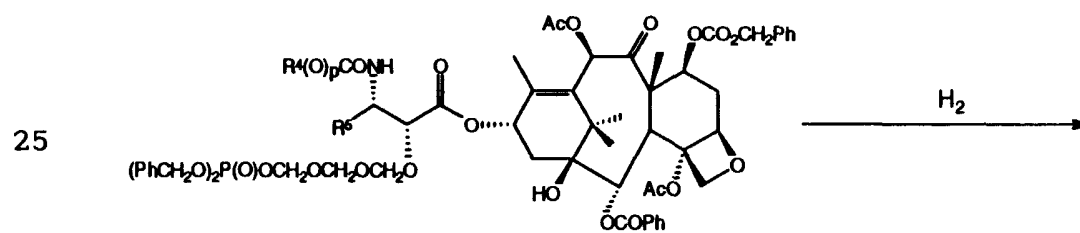
10



15

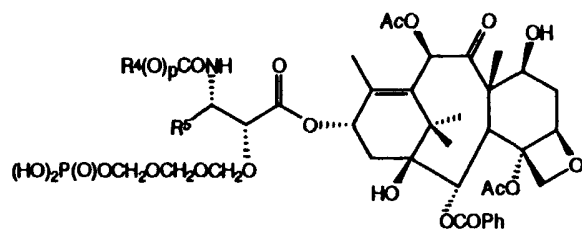


20



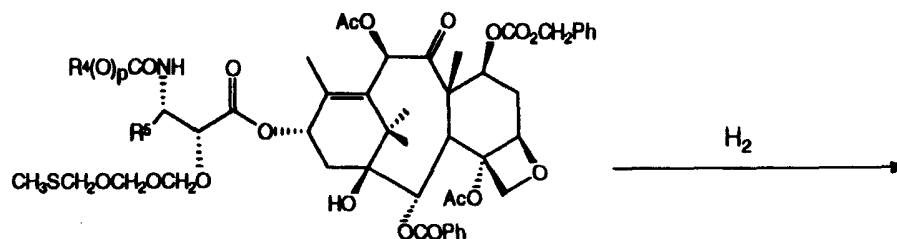
25

30

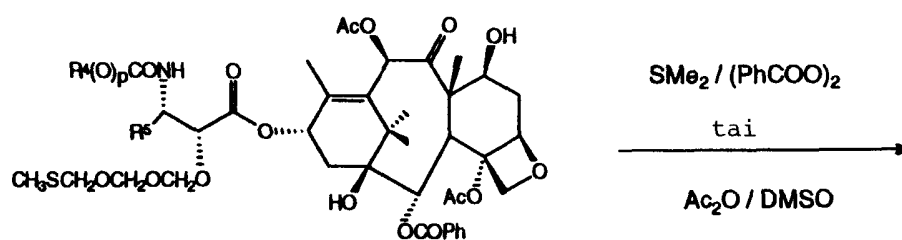


Kaavio Vb

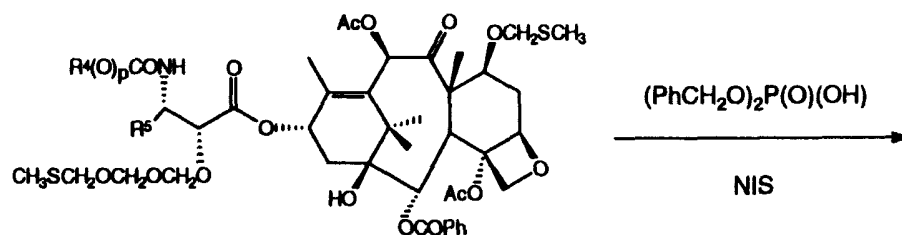
5



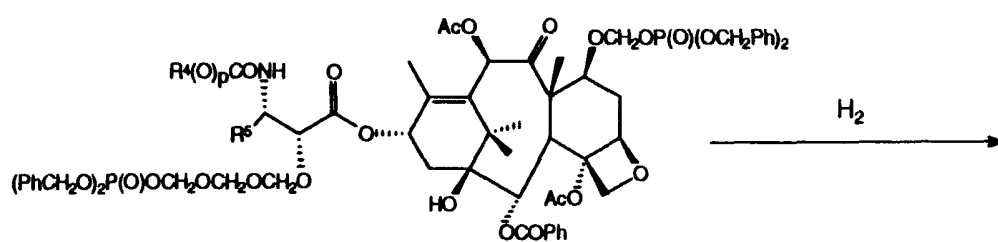
10



15

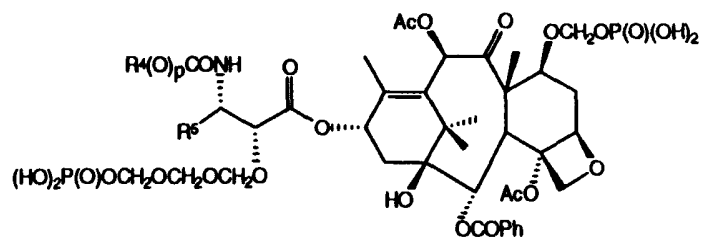


20



25

30



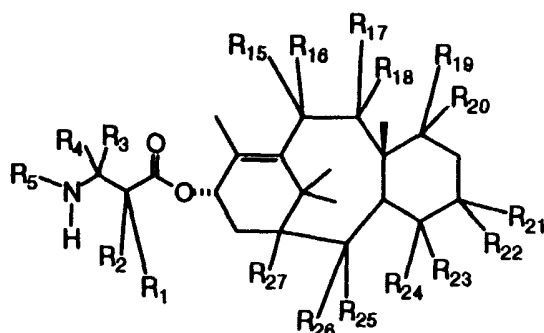
Kaavan (I) mukaisen yhdisteen emässuolat voidaan muodostaa tavanomaisilla menetelmillä, jotka käsittävät kaavan (I) mukaisen yhdisteen vapaan hapon saattamisen kosketukseen metalliemäksen tai amiinin kanssa. Sopivat metalliemäkset käsittävät natriumin, kaliumin, litiumin, kalsiumin, bariumin, magnesiumin, sinkin ja aluminiumin hydroksidit, karbonaatit ja bikarbonaatit, ja sopivat amiinit käsittävät trietyyliamiinin, ammoniakkin, lysiinin, arginiinin, N-metyyli-glykamiinin, etanoliamiinin, prokaiinin, bentsatiinin, dibentsyyliamiinin, trometamiinin (TRIS), klooriprokaiinin, koliinin, dietanoliamiinin, trietanoliamiinin ja samanlaiset. Emässuolat voidaan edelleen puhdistaa kromatografialla, jota seuraa lyofilisointi tai kiteytys.

15 Lähtöaineet taksaanijohdannaiset

Edellä kuvattuja menetelmiä voidaan käyttää mihin tahansa kaavan T-[OH]_n mukaisiin taksaanijohdannaisiin kaavan (A) mukaisten yhdisteiden muodostamiseksi. Useita esimerkkejä T-[OH]_n:stä on raportoitu kirjallisuudessa ja joista muutamia listataan alla. (a) paklitakseli, (b) Taxotere[®], (c) 10-desasetyyli-paklitakseli, (d) taksaanijohdannaiset, jotka on esitetty PCT-patenttihakemuksessa 93/06 079 (julkinen 1.4.1993), joilla on kaava

25

30



jossa R₁ on -OR₆, -SR₇ tai -NR₈R₉, R₂ on vety, alkyylili, alkenyyli, alkynyyli, aryyli tai heteroaryyli, R₃ ja R₄ ovat toisistaan riippumatta vety, alkyylili, alkenyyli, alkynyy-

35

li, ariyyli, heteroariyyli tai asyyli, edellyttäen kuitenkin, että R_3 ja R_4 eivät kumpikin ole asyyli, R_5 on $-\text{COR}_{10}$, $-\text{COOR}_{10}$, $-\text{COSR}_{10}$, $-\text{CONR}_8\text{R}_{10}$, $-\text{SO}_2\text{R}_{11}$ tai $-\text{POR}_{12}\text{R}_{13}$, R_6 on vety, alkyyli, alkenyyli, alkynyyli, ariyyli, heteroariyyli, hydroksisuojarahmä tai funktionaalinen ryhmä, joka lisää taksaanijohdannaisen veteen liukenevuutta, R_7 on alkyyli, alkenyyli, alkynyyli, ariyyli, heteroariyyli tai sulphydryylisuojarahmä, R_8 on vety, alkyyli, alkenyyli, alkynyyli, ariyyli, heteroariyyli, R_9 on aminosuojarahmä, R_{10} on alkyyli, alkenyyli, alkynyyli, ariyyli, heteroariyyli, R_{11} on alkyyli, alkenyyli, alkynyyli, ariyyli, heteroariyyli, $-\text{OR}_{10}$ tai $-\text{NR}_8\text{R}_{14}$, R_{12} ja R_{13} ovat toisistaan riippumatta alkyyli, alkenyyli, alkynyyli, ariyyli, heteroariyyli, $-\text{OR}_{10}$ tai $-\text{NR}_8\text{R}_{14}$, R_{14} on vety, alkyyli, alkenyyli, alkynyyli, ariyyli, heteroariyyli, R_{15} ja R_{16} ovat toisistaan riippumatta vety, hydroksi, alempi alkanoyylioksi, alkenoyylioksi, alkynoyylioksi, arylooyylioksi, tai R_{15} ja R_{16} yhdessä muodostavat okson, R_{17} ja R_{18} ovat toisistaan riippumatta vety, hydroksi, alempi alkanoyylioksi, alkenoyylioksi, alkynoyylioksi, arylooyylioksi, tai R_{17} ja R_{18} yhdessä muodostavat okson, R_{19} ja R_{20} ovat toisistaan riippumatta vety tai hydroksi tai alempi alkanoyylioksi, alkenoyylioksi, alkynoyylioksi tai arylooyylioksi, R_{21} ja R_{22} ovat toisistaan riippumatta vety tai alempi alkanoyylioksi, alkenoyylioksi, alkynoyylioksi tai arylooyylioksi, tai R_{21} ja R_{22} yhdessä muodostavat okson, R_{24} on vety tai hydroksi tai alempi alkanoyylioksi, alkenoyylioksi, alkynoyylioksi tai arylooyylioksi, tai R_{23} ja R_{24} yhdessä muodostavat okson tai metyleenin tai R_{23} ja R_{24} yhdessä sen hiiliatomin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, muodostavat oksiraanirenkaan tai R_{23} ja R_{22} yhdessä sen hiiliatomin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, muodostavat oksetaanirenkaan, R_{25} on vety, hydroksi tai alempi alkanoyylioksi, alkenoyylioksi, alkynoyylioksi tai arylooyylioksi, tai R_{26} on vety, hydroksi tai alempi alkanoyylioksi, alkenoyylioksi, alkynoyylioksi tai arylooyylioksi, tai R_{26}

ja R_{25} yhdessä muodostavat okson, ja R_{27} on vety, hydroksi tai alempi alkoksi, alkanoyylioksi, alkenoyylioksi, alky-
noyylioksi tai aryloyylioksi, (e) taksaanijohdannaiset,
jotka on esitetty US-patenttijulkaisussa 5 227 400
5 paklitakselin, Taxotere^R, 3'-desfenyyli-3'-(2-furyyli)- tai
3'-(2-tienyyli)johdannaiset, (f) taksaanijohdannaiset,
jotka on esitetty julkaisussa EP 534 709, julkinen
31.3.1993 (paklitakseli-johdannaiset, joissa sivuketjun
fenyyyliryhmät on toisistaan riippumatta korvattu naftyy-
10 lillä, styryylillä tai substituoidulla fenyyllillä). Katso
myös PCT 92/09 589, julkinen 11.6.1992, (g) taksaanijoh-
dannaiset, jotka on esitetty julkaisussa EP 534 707, jul-
kinen 31.3.1993 (paklitakseli-johdannaiset, joissa 3'-N-
bentsoyyyliryhmä on korvattu etoksikarbonyyllillä tai metok-
15 sikarbonyyllillä), (h) PCT-patenttihakemus 93/06 093, jul-
kinen 1.4.1993 (paklitakselin ja Taxotere^R'n 10-desasetok-
sijohdannaiset), (i) julkaisu EP 524 093, julkinen
20.1.1993 (10-, 7- tai 7,10-bis-O-(N-substituoidut kar-
bamoyylitaksaanijohdannaiset), (j) Klein, "Synthesis of 9-
20 Dihydrotaxol: A New Bioactive Taxane," Tetrahedron Let-
ters, 1993, 34(13): 2047 - 2050, on esittänyt paklitak-
selin 9- α -hydroksianalogin, (k) paklitakselin ja
Taxotere^R'n 14- β -hydroksianalogi, jotka on valmistettu 14 β -
hydroksi-10-deasetyylibaccatin III:sta, on esitetty
25 205.:ssä ACS National Meetingissä Coloradossa, 1993. (Med.
Chem. Division, Abstract nro 28) ja (l) muut taksaanit,
sellaiset kuten C7-fluoritaksaanit ja erilaiset C10-sub-
stituoidut taksaanit, kuten EP-patenttihakemusjulkaisussa
577 082 A1, julkinen 5.1.1994, on esitetty, ja joka liite-
30 tään tähän kokonaisuudessaan viitteeksi.

Taksaanijohdannaisten vapaa(t) hydroksiryhmä(t)
voidaan konvertoida tavanomaisilla menetelmillä vastaavak-
si esteriksi tai karbonaatiksi, esimerkiksi kaavan (Ia)
mukaisissa yhdisteissä yksi R^{1a} :sta, R^{2a} :sta tai R^{3a} :sta on
35 -OC(O) R^x tai -OC(O)OR^x ja R^x on kuten edellä on määritelty.

Näin ollen taksaanijohdannainen T-OH voidaan saattaa reagoimaan kaavan $L-C(O)OR^x$ mukaisen yhdisteen kanssa (L:n ollessa lähtevä ryhmä), sellaisen kuten kloroformaatti, emäksen, sellaisen kuten tertiaarinen amiini, läsnä ollessa, jolloin saadaan vastaava karbonaatti, esimerkiksi paklitakseli reagoi etyylikloroformaatin kanssa di-isopropylietyyliamiinin läsnä ollessa, jolloin saadaan 2'-O-etyylioksikarbonyylipaklitakseli. T-OH voi myös reagoida karboksyylihapon R^xCO_2H tai sen asyloivan ekvivalentin (esim. anhydridi, aktiivinen esteri tai asyylihalidi) kanssa, jolloin saadaan vastaava esteri. On tarpeetonta huomauttaa, kun $R^x L-C(O)OR^x$:ssä tai R^xCO_2H :ssa tai sen asyloivassa ekvivalentissa sisältää hydroksiryhmiä, ne edullisesti suojataan sopivilla hydroksisuojarahmillä.

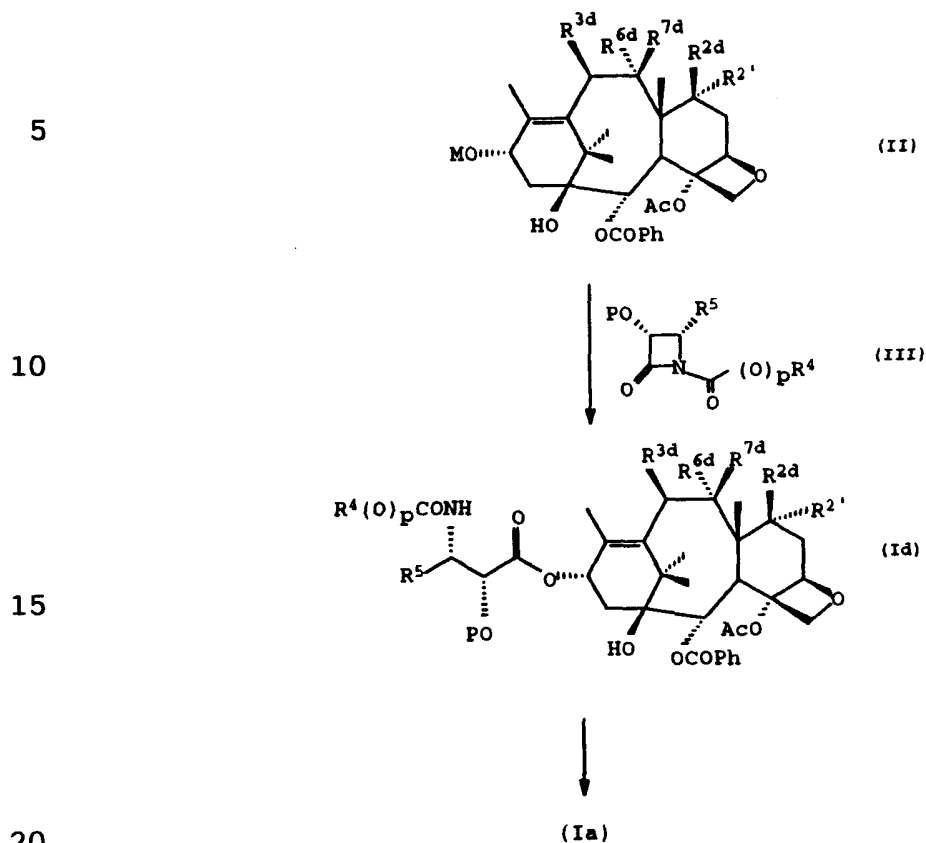
Lisäksi taksaanijohdannaisia $T-[OH]_n$ voidaan valmistaa asyloimalla taksaaniosa, jossa on C13-hydroksiryhmä, sopivasti substituoidulla 3-amino-2-hydroksipropaanihapolla, sen asyloivalla ekvivalentilla tai sen prekursorilla. Sopivia substituoidun 3-amino-2-hydroksipropaanihapon prekursoreita ovat esimerkiksi kaavan (III) mukaiset atsetidinonit. Tätä asylointireaktiota valaistaan esimerkeillä hydroksisuojatun baccatin III:n tai hydroksisuojatun 10-deasetyylibaccatin III:n ja fenyyli-isoseriini johdannaisen kytkennällä, jolloin saadaan paklitakselijohdannaisia, kuten esim. Denis et al, US-patenttijulkaisuissa 4 924 011 ja 4 924 012 ovat esittäneet, ja suojatun baccatin III:n ja atsetidinonin kytkennällä, jolloin saadaan paklitakselia ja sen johdannaisia, kuten julkisessa EP-patenttihakemuksessa 400 971, julkinen 5.12.1990 (nyt US-patenttijulkaisu 5 175 315) ja US-patenttijulkaisussa 5 229 526 on esitetty.

Julkaisussa EP 400 971 esitetty menetelmä (Holton-menetelmä) käsittää 1-bentsoyyli-3-(1-etoksi)etoksi-4-fenyyli-2-atsetidinonin saattamisen reagoimaan 7-O-trietyylisilylibaccatin III:n kanssa N,N-dimetyyliaminopyridi-

nin ja pyridiinin läsnä ollessa 25 °C:ssa 12 tuntia, paklitakseli saadaan sen jälkeen kun erilaiset hydroksisuojarahmät poistetaan. Holton-menetelmän parannuksen ovat raportoineet Ojima et al, "New and Efficient Approaches to the Semisynthesis of Taxol and its C-13 Side Chain Analogs by Means of β -Lactam Synthon Method" Tetrahedron, 1992, 48(34): 6985 - 7012. Ojiman menetelmä käsittää ensin 7-trietyylisilylibaccatin III:n natriumsuolan muodostamisen natriumhydridin kanssa, tämä suola saatetaan sitten reagoimaan kiraalisen 1-bentsoyyl-3-(1-etoksi)etoksi-4-fenyyli-2-atsetidinonin kanssa, jolloin saadaan paklitakselia sen jälkeen kun hydroksisuojarahmät on poistettu. US-patenttijulkaisussa 5 229 526 Holton esittää baccatin III:n metallialkoksidin tai sen johdannaisen kytkemisen 2-atsetidinonin kanssa, jolloin saadaan taksaaneja, joissa on C13-sivuketju. Tämän menetelmän sanotaan olevan suuresti diastereoselektiivinen, tästä syystä voidaan käyttää sivuketjun prekursorin 2-atsetidinoni raseemisia seoksia. Äskettäin Ojima et al, raportoivat, "A Highly Efficient Route to Taxotere by the β -Lactam Synthon Method", Tetrahedron Letters, 1993, 34(26): 4149 - 4152, 7,10-bis-O-(trikloorietoksikarbonyyli)-10-deasetyylibaccatin III:n metallialkoksidien kytkennän kiraalisen 1-(t-butoksikarbonyyli)-4-fenyyli-3-(suojaattu hydroksi)-2-atsetidinonin kanssa, jolloin saatiin Taxotere^R'ä sen jälkeen kun suojaus poistettiin. Relevantit osat kaikista edellä viitatuista viitejulkaisuista liitetään täten viitteeksi.

Baccatin/atsetidinoni-menetelmä, joka on kehitetty kaavan (Ia) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, on havainnollistettu kaaviossa VI. Jälleen, tällä menetelmällä voidaan myös valmistaa muita taksaanijohdannaisia, joita kaava (Ia) ei spesifisesti käsitä, käyttämällä sopivia lähtöaineita.

Kaavio VI



Kaaviossa VI $R^{2'}$ on vety ja R^{2d} on vety, suojattu hydroksi, $-OC(O)R^x$ tai $-OC(O)OR^x$, R^{3d} on vety, $-OC(O)R^x$, C_{1-6} -alkyylioksi, suojattu hydroksi tai $-OC(O)OR^x$, toinen R^{6d} :stä tai R^{7d} :stä on vety ja toinen on hydroksi, suojattu hydroksi tai C_{1-6} -alkanoyylioksi, tai R^{6d} ja R^{7d} yhdessä muodostavat oksoryhmän, P on hydroksisuojarahm, M on vety tai ryhmän IA metalli, sellainen kuten litium, natrium tai kalium, ja p, R^4 , R^5 ja R^x ovat kuten edellä on määritelty. Reaktio voidaan suorittaa julkaisussa EP 400 971 esitetyn menetelmän mukaisesti, jossa menetelmässä kaavan (II) mukainen baccatin III-johdannainen, jossa M on vety, saateetaan reagoimaan kaavan (III) mukaisen atsetidinonin kanssa orgaanisen emäksen, sellaisen kuten N,N-dimetyyliaminopyridiini, läsnä ollessa. Baccatin III-johdannainen konvertoitetaan kuitenkin edullisesti ensin 13-alkoksidiksi käsit-

telemällä ensiksi mainittu vahvalla emäksellä, sellaisella kuten ryhmän IA metallien hydridit, alkyyliamidit ja bis-(trialkyylisilyyli)amidit, kuten US-patenttijulkaisussa 5 229 526 ja Ojiman viitteissä, supra, on esitetty.

5 Edullisemmin 13-alkoksidi on litiumalkoksidi. Litiumsuolan mudostuminen voidaan saada aikaan saattamalla kaavan (II) mukainen yhdiste, jossa M on vety, reagoimaan voimakkaan metalliemäksen, sellaisen kuten litiumdi-isopropyyliamidi, C₁₋₆-alkyyllilitium, litium-bis(trimetyylisilyyli)amidi, fe-
10 nyyllilitium, litiumhydridi tai samanlainen emäs, kanssa. On tarpeetonta mainita, jos kaavan (II) mukainen yhdiste sisältää hydroksiryhmiä radikaalissa R^{*}, mainitut hydroksiryhmät suojataan edullisesti sopivilla hydroksisuojarahmillä.

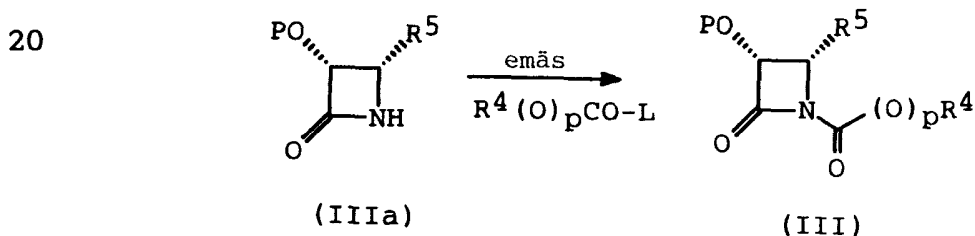
15 Kaaavan (II) mukaisen taksaanin ja kaavan (III) mukaisen atsetidinonin välinen kytkentäreaktio suoritetaan inertissä orgaanisessa liuottimessa, sellaisessa kuten tetrahydrofuraani, alennetussa lämpötilassa välillä noin 0 - noin -78 °C. Kaavan (III) mukaisia atsetidinoneja voi-
20 daan käyttää raseemisena seoksena kytkeytymään kaavan (II) mukaisten taksaanimetallialkoksidien, joissa M on ryhmän 1A metalli, kanssa; tällaisessa tapauksessa atsetidinoni-reaktanttia käytetään edullisesti vähintään 2 ekvivalenttia suhteessa taksaanireaktanttiin ja edullisemmin noin
25 3 - noin 6 ekvivalenttia. Kiraalisia atsetidinoneja voidaan myös käyttää ja tällaisessa tapauksessa yksi ekvivalentti atsetidinonia suhteessa taksaaniin voi riittää, mutta edullisesti atsetidinonia käytetään pieni ylimäärä, esimerkiksi 1,5:een ekvivalenttia.

30 Hydroksisuojarahmät voivat olla samat tai ne voidaan valita tavalla, joka mahdollistaa yhden tai useamman suojarahmän selektiivisen poistamisen olennaisesti vaikuttamatta toisiin, esimerkiksi kaavan (Id) mukaisessa yhdisteessä R^{2d} ja PO voivat kumpikin olla trietyylisilyylioksi ja R^{3d} voi olla bentsyylioksikarbonyyli, katalyyttinen hyd-
35

raus palladiumhiilen läsnä ollessa poistaa bentsyylioksi-
 karbonyylisuojarahmian poistamatta trietyylisilyyliryhmää.
 Näin ollen kaavan (Id) mukaisen yhdisteen hydroksisuoja-
 ryhmät voidaan poistaa selektiivisesti, jolloin saadaan
 5 kaavan (Ia) mukainen yhdiste.

Kaavan (II) mukaiset yhdisteet joko tunnetaan kir-
 jallisuudessa, esim. baccatin III, 10-deasettylibaccatin
 III ja niiden hydroksisuojatut johdannaiset, tai niitä
 voidaan valmistaa tunnetuista yhdisteistä tavanomaisilla
 10 menetelmillä, esim. konvertoimalla hydroksiryhmä karbonaa-
 tiksi. Kaavan (II) mukaiset lisäyhdisteet voidaan valmis-
 taa jäljempänä osassa "Lähtöaineiden valmistus" kuvattujen
 menetelmien mukaisesti.

Kaavan (III) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa
 15 kaavan (IIIa) mukaisesta yhdisteestä yleisen menetelmän,
 joka on kuvattu julkaisussa EP 400 971 ja Ojima et al:n,
 julkaisussa Tetrahedron, 48: 6985 - 7012, 1992, mukaises-
 ti.



25

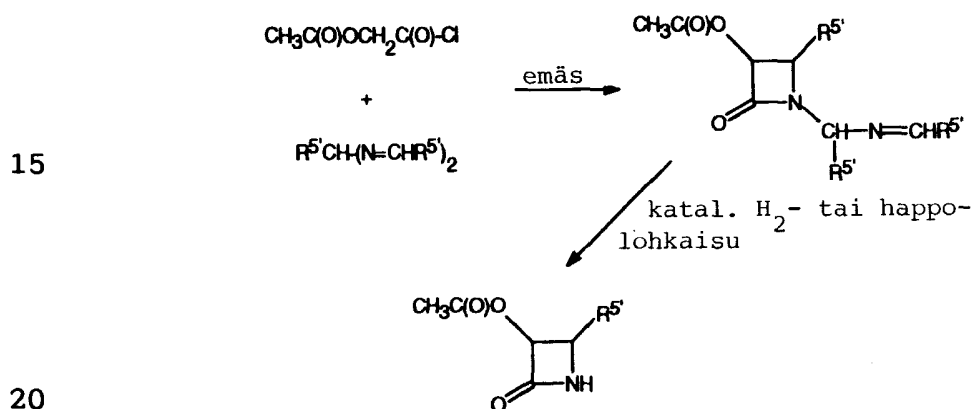
Näin ollen kaavan (IIIa) mukainen yhdiste käsitellään en-
 sin emäksellä, sellaisella kuten n-butyylilitium tai tri-
 etyyliamiini, jonka jälkeen kaavan $R^4(O)_pCO-L$ mukaisella
 30 yhdisteellä, jossa L on lähtevä ryhmä, jolloin saadaan
 kaavan (III) mukainen yhdiste.

Kaavan (IIIa) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa
 julkaisussa EP 400 971 kuvatun yleisen menetelmän mu-
 kaisesti välituoteyhdisteen 3-asetoksi-4-substituoitu-2-
 35 atsetidinoni (IIIb) kautta, tai US-patenttijulkaisussa

5 229 526 kuvatun menetelmän mukaisesti välituoteyhdisteen 3-trietyylisilyylioksi-4-substituoitu-2-atsetidinonikautta. Parannetussa menetelmässä kaavan (IIIb) mukainen yhdiste voidaan saada kondensoimalla asetoksisetyylikloridi

5 bisimiinin kanssa, jota seuraa hydraus tai happolohkaisu N-imiiniryhmän poistamiseksi; tämä menetelmä on esitetty seuraavassa kaaviossa, jossa $R^{5'}$ on mahdollisesti substituoitu aryyli tai heteroaryyliryhmä, sellainen kuten furyyli tai tienyyli. Tämä menetelmä on esitetty yhtä aikaa vi-

10 reillä olevassa US-hakemuksessa sarjanro 08/165 610, haettu 13.12.1993, joka näin liitetään viitteeksi.



Tuotteet (IIIb), jotka saadaan näistä sykloadditio-

reaktioista, ovat tavallisesti kahden cis-atsetidinonin raseeminen seos. Raseeminen seos voidaan hajottaa tavanomaisilla menetelmillä, sellaisella kuten konversio diastereomeereiksi, differentiaalinen absorptio pylvääseen, joka on täytetty kiraalisilla adsorbenteilla, tai entsy-

25 maattisesti. Esimerkiksi kaavan (IIIb) mukaisten yhdisteiden raseeminen seos voidaan saattaa kosketukseen entsyymin kanssa, joka katalysoi esterin hydrolyysiä, esimerkiksi esteraasi tai lipaasi, toisen enantiomeerin 3-asyyliryhmän selektiiviseksi lohkaisemiseksi vaikuttamatta toiseen. (Katso esim. Brieva et al, *J. Org. Chem.*, 1993, 58: 1068 -

30 1075, myös yhtäaikaan vireillä oleva US-hakemus sarjanro 092 170, haettu 14.7.1993, EP-patenttihakemus 552 041, julkinen 21.7.1993). Vaihtoehtoisesti raseeminen seos voi-

35

daan ensin altistaa emäskatalysoidulle hydrolyysille 3-
asyyliryhmän poistamiseksi ja vastaavan 3-hydroksi- β -lak-
taamin raseemisen seoksen muodostamiseksi, 3-hydroksi- β -
laktaamin raseeminen seos saatetaan sen jälkeen kosketuk-
seen entsyymien, joka kykenee katalysoimaan hydroksiryhmän
5 asyloinnin toisen enantiomeerin hydroksiryhmän selektiivi-
seksi asyloimiseksi vaikuttamatta toiseen. 3-hydroksi- β -
laktaamin raseeminen seos voidaan asyloida kiraalisella
karboksyylihapolla ja saatava diastereomeerinen seos voi-
10 daan sen jälkeen erottaa käyttämällä alalla tunnettuja
menetelmiä, ja kiraalinen apuaine poistaa halutun enan-
tiomeerin saamiseksi.

Ojima et al, julkaisuissa J. Org. Chem., 56: 1681 -
1683, 1991, Tet. Lett., 33: 5737 - 5740, 1992, ja Tetra-
15 hedron, 48: 6985 - 7012, 1992 raportoivat lukuisten kaavan
(IIIa) mukaisten kiraalisten atsetidinonien ja/tai vastaa-
van N-(p-metoksifenyyli)-yhdisteen (-"congener"), syntee-
sin, joissa P on hydroksisuojarahyhmä tri-isopropyyლისilyyli
ja R⁵ on 4-metoksifenyyli, 3,4-dimetoksifenyyli, fenyyli,
20 4-fluorifenyyli, 4-trifluorimetyyllifenyyli, 2-furyyli, 2-
fenyylietenyyli, 2-(2-furyyli)etenyyli, 2-metyyllipropyyli,
sykloheksyylimetyyli, isopropyyli, fenetyyli, 2-syklohek-
syylietyyli tai n-propyyli. Muita viitejulkaisuja kaavan
(IIIa) ja/tai (III) mukaisten atsetidinonien valmistami-
25 seksi voidaan löytää EP-patenttihakemusjulkaisuista
0 534 709 A1, 0 534 708 A1 ja 0 534 707 A1, jotka kaikki
kolme ovat tulleet julkisiksi 31.3.1993, PCT-patenttihak-
muksessa WO 93/06 079, julkinen 1.4.1993, julkaisussa Bio-
organic and Medicinal Chemistry Letters, 3, nro 11, s.
30 2475 - 2478 (1993), myös julkaisussa Bioorganic and Medi-
cinal Chemistry Letters, 3, nro 11, s. 2479 - 2482 (1993),
julkaisussa J. Org. Chem., 58, s. 1068 - 1075, julkaisussa
Tetrahedron Letters, 31, nro 44, s. 6429 - 6432 (1990),
julkaisussa Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 3,
35 nro 11, s. 2467 - 2470 (1993), EP-patenttihakemusjulkai-

sussa 552 041, julkinen 21.7.1993 sekä yhtäaikaan vireillä olevassa US-patenttihakemuksessamme sarjanro 092 170, haettu 14.7.1993. Relevantit osat kaikista edellä mainituista viitejulkaisuista liitetään täten viitteeksi. Alan ammattimies voi valmistaa muita atsetidinoneja, jotka kuuluvat kaavan (III) määrittelyyn, mutta joita ei spesifisesti esitetä näissä viitejulkaisuissa, käyttämällä alalla yleisesti tunnettuja menetelmiä.

Biologinen arviointi

10 Tämän keksinnön kaavan (B) mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia välituotteita kaavan (A) mukaisia uusia kasvaintenvastaisia aineita varten. Lisäksi joidenkin kaavan (B) suojapiiriin kuuluvien yhdisteiden, nimittäin kaavan (B') mukaisten yhdisteiden, havaittiin itsessään olevan kasvaintenvastaisia aineita.

15 Biologinen osa I alla havainnollistaa kaavan (A) mukaisten yhdisteiden kasvaintenvastaisen aktiivisuuden. Toisaalta Biologinen osa II alla havainnollistaa kaavan (B') mukaisten yhdisteiden kasvaintenvastaisen aktiivisuuden.

Biologinen osa I

In vitro sytotoksisuusarvot

Kaavan (A) mukaiset yhdisteet osoittivat in vitro sytotoksista aktiivisuutta ihmisen paksusuolenkarsinoomasoluja HCT-116 ja HCT-116/VM46 kohtaan. HCT-116/VM46-solut ovat soluja, jotka on aikaisemmin valikoitu teniposidiresistenssin suhteen ja jotka ilmentävät fenotyyppiä, joka on resistentti useille lääkkeille, käsittäen resistenssin paklitakselille. Sytotoksisuus arvioitiin ihmisen paksusuolenkarsinoomasoluissa HCT-116 XTT:llä (2,3-bis(2-metoksi-4-nitro-5-sulfenyyli)-5-[(fenyyliamino)karbonyyli]2H-tetratsoliumhydroksidi)-kokeella, kuten D. A. Scudiero et al., "Evaluation of soluble tetrazolium/formazan assay for cell growth and drug sensitivity in culture using human and other tumor cell lines", Cancer Res. 48: 4827 - 4833,

1988, ovat raportoineet. Soluja maljattiin 4 000 solua/kuoppa 96-kuoppaisille mikrotiitterilevvyille ja 24 tuntia myöhemmin lisättiin lääkkeitä ja ne sarjalaimennettiin. Soluja inkuboitiin 37 °C:ssa 72 tuntia, jona ajankohtana lisättiin tetratsoliumväriä XTT. Elävien solujen dehydrogenaasientsyymi pelkistää XTT:n muodoksi, joka absorboi valoa aallonpituudella 450 nm, mikä voidaan kvantifioida spektrofotometrisesti. Mitä korkeampi absorbanssi on sitä suurempi on elävien solujen lukumäärä. Tulokset esitetään IC₅₀:nä, mikä on solun lisääntymisen inhibointiin 50-%:isesti verrattuna käsittelemättömiin kontrollisoluihin tarvittava lääkekonsentraatio (eli absorbanssi aallonpituudella 450 nm). Taulukossa I on esitetty IC₅₀-arvot tässä kokeessa arvioiduille edustaville yhdisteille.

Taulukko I

In vitro sytotoksisuusarvot ihmisen paksusuolenkarsinoma-soluja kohtaan

Yhdiste ¹	IC ₅₀ (µM)	
	HCT-116	HCT-116/VM46
Taxotere ^R	0,004	0,213
25 paklitakseli	0,004	0,44
Esimerkki 1	0,0158	1,24
Esimerkki 3	0,312	6,25
Esimerkki 4	0,0457	> 6,3

¹Esimerkit 1 ja 4 vapaina happoina, esimerkki 3 natriumsuolana.

Yhdiste 7-O-metyyllitiometyyllipaklitakseli (esimerkki 1 (a) testattiin myös sytotoksisuuskokeessa ja se antoi

IC₅₀-arvon 0,003 µM HCT-116:ta ja 0,025 µM HCT-116/VM46:ta kohtaan.)

In vivo kasvaimenvastainen aktiivisuus

5 Balb/c x DBA₂ F₁ (CDF₁) -hybridihiiriin istutettiin subkutaanisesti (sc) 0,1 ml 2-%:ista (paino/til.) M109-keuhkokarsinoma"puuroa" (brei) (kuten W. Rose "Evaluation of Madison 109 Lung Carcinoma as a Model for Screening Antitumor Drugs", Cancer Treatment Reports, 65, nro 3 - 4, 10 s. 299 - 312 (1981) on kuvannut). Koeyhdisteitä ja referenssilääkettä, paklitakseli, annettiin intravenoosisesti hiiriryhmille, kukin ryhmä sai yhdistettä erilaisen annostason, ja yhdisteelle arvioitiin kolme tai neljä erilaista annostasoa. Hiiriä seurattiin päivittäin eloonjäämisen 15 suhteen niiden kuolemiseen asti tai noin päivään 75 kasvaimen istuttamisen jälkeen, kumpi tahansa tapahtui ensin. Yhtä hiiriryhmää koetta kohti ei käsitelty ja se toimi kontrollina. Kasvaimet mitattiin myös kerran tai kaksi kertaa viikossa ja kokoa mm:nä käytettiin arvioitaessa 20 kasvaimen painoa julkisen menetelmän (ibid.) mukaisesti.

Yhdisteellä käsiteltyjen (T) hiirien eloonjäämis-aikojen mediaania verrattiin rinnakkaisten kontrollihiirien (C) eloonjäämisajan mediaaniin. Näiden kahden arvon suhde jokaiselle yhdisteellä käsitellylle hiiriryhmälle 25 kerrottiin 100:lla ja esitettiin prosenttiosuutena (eli % T/C) taulukossa II edustaville yhdisteille. Lisäksi ero mediaaniajassa käsitellyille ryhmille ja kontrolliryhmälle kasvattaa kasvain 1 gramman painoiseksi, esitettyinä T-C-arvoina päivinä on myös esitetty taulukossa II. Mitä suurempi T-C-arvo on sitä suurempi on viivytys primaarisessa 30 kasvaimen kasvussa. Yhdisteitä, jotka osoittavat % T/C:n, joka on ≥ 125 % ja/tai T-C $\geq 4,0$ päivää, pidetään aktiivisina M109 SC-mallissa.

Taulukko II

5	Maksimivaikutus		Opt. annos
	Yhdiste	% T/C	T-C (päivää)
			(mg/kg/inj.)
	Esimerkki 1 ^d	131	14,0
	paklitaxel	134	14
			45 ^a
			48/24 ^{a,c}
10	Esimerkki 3 ^d	160	18,8
	paklitakseli		151
			24 ^b
			1518 ^b

^aYhdistettä annettiin i.v. kerran päivässä, päivinä 4, 5, 6, 7 ja 8 kasvaimen istuttamisen jälkeen.

15 ^bYhdistettä annettiin i.v. kerran päivässä, päivinä 5, 6, 7, 8 ja 9 kasvaimen istuttamisen jälkeen.

^cKorkeampi annos sai aikaan maksimikasvun elinajassa, matalampi annos liittyi kasvaimen kasvun maksimaalisen viivyttämisen aikaansaamiseen.

^dNatriumsuola.

20

Esimerkin 3 mukainen yhdiste (trietanoliamiinisuo-
lana) arvioitiin edelleen hiiren ja ihmisen ksenosiiirros-
kasvainmalleissa (M109, A2780/cDDP - ihmisen munasarjakar-
sinooman, joka on resistentti kisplatiinille ja HCT-116 -
ihmisen paksusuolen karsinooma) paklitakselia kohtaan po-
sitiivisena kontrollina. A2780/cDDP-mallin ovat kuvanneet
25 Rose ja Basler, julkaisussa In Vivo, 1990, 4: 391 - 396,
HCT-116-mallin ovat kuvanneet Rose ja Basler julkaisussa
In Vivo, 1989, 3: 249 - 254. M109:ää annettiin sc kaksi
30 kertaa viikossa Balb/C-hiiriin ja istutettiin sc CDF1-hiiriin
kasvaimenvastaista arviointia varten. A2780/cDDP ja
HCT-116 kasvatettiin atyymisissä hiirissä sekä läpikulku-
(joka toinen - kolmas viikko) että terapiakokeita varten.
Esimerkin 3 mukaista yhdistettä annettiin iv vedessä tai
35 oraalisesti vedessä, jossa oli muutama tippa Tween 80:tä,
kun taas paklitakseli joko suspendoitiin veteen ja Tween
80:een tai liuotettiin kremofori/etanoliin (50 %/50 %) ja
laimennettiin suolaliuoksella. Käsittelyjärjestys sc M109-
kasvainkokeissa tehtiin kerran päivässä 5 peräkkäisen päi-
40 vän ajan alkaen päivänä 4 kasvaimen istuttamisen jälkeen.

Ihmisen ksenosiirroskasvainkokeita varten yhdisteitä annettiin kerran päivässä joka toinen päivä viiden antamiskerran ajan alkaen kun kasvaimet olivat välillä 50 - 100 mg.

- 5 Yhdessä M109-kokeessa esimerkin 3 mukainen yhdiste, jota annettiin iv, saavutti maks. % T/C:n 155 (T - C:n 19 päivää) tasolla 36 mg/kg/inj. (vrt. paklitakseli maks. % T/C 132 (T - C 13 päivää) tasolla 36 tai 18 mg/kg/inj.). Samassa kokeessa oraalisesti annettu esimerkin 3 mukainen
- 10 yhdiste saavutti maks. % T/C:n 158 (T - C 22,8 päivää) annoksella 160 mg/kg/anto, kun taas paklitakseli samalla annoksella (korkein tutkittu) suspendoituna veteen ja Tween 80:een ei osoittanut aktiivisuutta. Toisessa M109-
- 15 kokeessa iv annettu esimerkin 3 mukainen yhdiste tuotti maks. % T/C: 170 (T - C 17 päivää) tasolla 48 mg/kg/inj. (vrt. paklitakseli maks. % T/C 167 (T - C 14 päivää) tasolla 48 tai 36 mg/kg/inj.). Samassa kokeessa oraalisesti annettu esimerkin 3 mukainen yhdiste tuotti maks. % T/C:n
- 20 172 (T - C 17 päivää) annoksella 200 mg/kg/anto, kun taas paklitakseli liuotettuna kremofori/etanoli/suolaliuokseen ei osoittanut aktiivisuutta tasolla 60 mg/kg/inj. Tässä kokeessa paklitakselia, joka oli liuotettu kremofori/etanoli/suolaliuokseen, ei voitu antaa enempää kuin 60 mg/kg/inj. johtuen liukoisuus- ja toksisuusrajoituksista.
- 25 A2780/cDDP-kokeessa iv annetut esimerkin 3 mukaiset yhdisteet osoittivat maks. T - C-arvon 29,8 päivää tasolla 36 mg/kg/inj. (vrt. paklitakseli maks. T - C 26,3 päivää tasolla 36 mg/kg/inj.). Oraalisesti annettu esimerkin 3 mukainen yhdiste tuotti maks. T - C 20 päivää annoksella
- 30 160 mg/kg/anto. HCT-116-kokeessa iv käsittely 24 tai 36 mg/kg/inj. paklitakselia tuotti 6 parantumista 7:stä tai 6 parantumista 8:sta käsitelystä hiirestä, vastaavasti, ja 160 tai 240 mg/kg/anto oraalista esimerkin 3 mukaista yhdistettä paransi 6 tai 7 8:sta käsitelystä hiirestä, vas-

taavasti. Parantaminen tarkoittaa kasvaimesta vapaata päivänä 80 kasvaimen istuttamisen jälkeen.

5 Esimerkin 1 mukaisen yhdisteen trietanoliamiinisuolan havaittiin myös omaavan oraalista aktiivisuutta M109- ja HCT-116-malleissa.

Alalla ymmärretään hyvin, että esiintyy jonkin verran, tavallisesti vähän, eroja kasvaimenvastaisessa aktiivisuudessa riippuen, mitä spesifistä suolamuotoa käytetään.

10 Kaavan (A) mukaisten taksaanijohdannaisten fosfono-
oksimetyylietteriden farmaseuttisesti hyväksyttävällä
suolalla on parantunut veteen liukoisuus verrattuna pakli-
takseliin, joka mahdollistaa tarkoituksenmukaisemmat far-
maseuttiset formulaatit. Olematta sidottuina teoriaan
15 uskotaan, että tämän keksinnön mukaiset fosfono-oksimetyylietterit ovat paklitakselin tai sen johdannaisen esilääkkeitä, fosfono-oksimetyyliosan lohjetessa joutuessaan kosketukseen fosfataasin kanssa in vivo, jonka jälkeen muodostuu emäyhdiste.

20 **Biologinen osa II**
Hiirien M109-malli

Balb/c x DBA/2 F₁-hybridihiiiriin istutettiin intraperitoneaalisesti, kuten William Rose, "Evaluation of Madison 109 Lung Carcinoma as a Model for Screening Anti-tumor Drugs", Cancer Treatment Reports, 65, nro 3 - 4
25 (1981) on kuvannut, 0,5 ml:lla 2-%:ista (paino/til.) M109-keuhkokarsinoma"puuroa" (brei).

Hiiret käsiteltiin tutkittavalla yhdisteellä antamalla intraperitoneaalisia erilaisia annoksia sisältäviä injektioita joko päivinä 1, 5 ja 9 kasvaimen istuttamisen jälkeen tai päivinä 5 ja 8 istuttamisen jälkeen. Hiiriä seurattiin päivittäin eloonjäämisen suhteen noin 75 - 90 päivää kasvaimen istuttamisesta asti. Yhtä hiiriryhmää koetta kohti ei käsitelty ja se toimi kontrolliryhmänä.
30

Yhdisteellä käsiteltyjen (T) hiirien eloonjäämisai-
 kojen mediaania verrattiin kontrollihiirien (C) eloonjää-
 misajan mediaaniin. Näiden kahden arvon suhde jokaiselle
 yhdisteellä käsitellylle hiiriryhmälle kerrottiin 100:lla
 5 ja esitettiin prosenttiosuutena (eli % T/C) taulukossa III
 kaavan (B') mukaisille edustaville yhdisteille.

Taulukko III

10	Esimerkki nro	T/C (mg/kg/inj., aikataulu päivinä)
	14 (b)	143 (12, pv. 5 + 9)
	15	192 (8, pv. 5 + 9)

15

Kuten edellä on osoitettu tämän keksinnön kaavojen
 (A) ja (B') mukaiset yhdisteet ovat tehokkaita kasvaimia
 inhiboivia aineita, ja näin ollen ne ovat käyttökelpoisia
 20 ihmis- ja/tai eläinlääketieteessä. Näin ollen tämän kek-
 sinnön eräs näkökohta koskee menetelmää ihmisen ja/tai
 muiden nisäkkäiden kasvainten inhiboimiseksi, mikä mene-
 telmä käsittää kasvaimenvastaisesti tehokkaan määrän kaa-
 van (A) tai (B') mukaista yhdistettä antamisen kasvainta
 25 kantavalle isännälle.

Tämän keksinnön kaavojen (A) ja (B') mukaisia
 yhdisteitä voidaan käyttää samanlaisella tavalla kuin
 paklitakselia; tämän vuoksi syövänhoidon alan onkologi ky-
 kenee varmistamaan ilman tarpeetonta kokeilua sopivan hoi-
 30 toprotokollan tämän keksinnön mukaisen yhdisteen antami-
 seksi. Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden annos, an-
 totapa ja -aikataulu eivät ole erityisen rajoitettuja ja
 ne vaihtelevat tietyn käytettävän yhdisteen mukaan. Näin
 ollen tämän keksinnön mukaista yhdistettä voidaan antaa
 35 millä tahansa sopivalla antamistavalla, edullisesti paren-

teraaalisesti; annos voi olla esimerkiksi välillä noin 1 -
noin 100 mg/kg kehon painoa, tai noin 20 - noin 500 mg/m².
Kaavojen (A) ja (B') mukaisia yhdisteitä voidaan myös an-
taa oraalisesti, oraalin annos voi olla välillä noin 5 -
5 noin 500 mg/kg kehon painoa. Todellinen käytetty annos
vaihtelee tietyn formuloidun koostumuksen, antamistavan ja
käsiteltävän kasvaimen tietyn kohdan, isännän ja tyyppin
mukaisesti. Monia tekijöitä, jotka modifioivat lääkkeen
vaikutusta, otetaan huomioon määrättäessä annosta, käsit-
10 täen potilaan iän, painon, sukupuolen, ruokavalion ja fyy-
sisen kunnon.

Tämä keksintö tarjoaa myös farmaseuttisia koos-
tumuksia (formulaatioita), jotka sisältävät kasvaimenvas-
taisesti tehokkaan määrän kaavan (A) tai (B') mukaista
15 yhdistettä yhdessä yhden tai useamman farmaseuttisesti
hyväksyttävän kantajan, täyteaineen, laimentimen tai apu-
aineen kanssa. Esimerkkejä paklitakselin tai sen johdan-
naisten formuloinnista voidaan löytää esimerkiksi US-pa-
tenttijulkaisuksista nrot 4 960 790 ja 4 814 470, ja tällai-
20 sia esimerkkejä voidaan käyttää formuloitaessa tämän kek-
sinnön mukaisia yhdisteitä. Esimerkiksi tämän keksinnön
mukaiset yhdisteet voidaan formuloida tablettien, pil-
lereiden, jauheseoksien, kapseleiden, injektoitavien liu-
osten, liuosten, lääkepuikkojen, emulsioiden, dispersioi-
25 den, ruokaan sekoitettavaan muotoon sekä muihin sopiviin
muotoihin. Ne voidaan myös valmistaa steriilien kiinteiden
koostumuksien muodossa, esimerkiksi pakkaskuivattuina ja,
haluttaessa, yhdistettyinä muihin farmaseuttisesti hyväk-
syttäviin täyteaineisiin. Tällaiset kiinteät koostumukset
30 voidaan rekonstituoida steriilillä vedellä, fysiologisella
suolaliuoksella tai veden ja orgaanisen liuottimen, sel-
laisen kuten propyleeniglykoli, etanoli ja samanlaiset,
seoksella tai jollakin muulla steriilillä injektoitavalla
väliaineella juuri ennen käyttämistä parenteraalista anta-
35 mista varten.

Tyypillisiä farmaseuttisesti hyväksyttäviä kantajia ovat esimerkiksi mannitoli, urea, dekstraanit, laktoosi, peruna- ja maissitärkkelykset, magnesiumstearaatti, talkki, kasviöljyt, polyalkyleeniglykolit, etyyliiselluloosa, poly(vinyylipyrrolidoni), kalsiumkarbonaatti, etyylioleaatti, isopropyylimyristaatti, bentsyylibentsoaatti, natriumkarbonaatti, gelatiini, kaliumkarbonaatti, silisyylihappo. Farmaseuttinen valmiste voi myös sisältää ei-toxisia lisäaineita, sellaisia kuten emulgoivia, säilöntä-, kosteuttavia aineita ja samanlaisia, sellaisia kuten esimerkiksi sorbitaanimonolauraatti, trietanoliamiinioliaatti, polyoksietyleenimonostearaatti, glyseryylitripalmitaatti, dioktyylinatriumsulfosukkinaatti ja samanlaiset.

Seuraavissa kokeellisissa menetelmissä kaikkien lämpötilojen ymmärretään olevan celsiusasteina ($^{\circ}\text{C}$) jollei spesifioida. Ydinmagneettiresonanssi (NMR)-spektriominaisuudet viittaavat kemiallisiin poikkeamiin (δ), jotka on esitetty miljoonasosina (ppm) referenssistandardin, tetrametyylisilaani (TMS), funktiona. Suhteellinen alue, joka on raportoitu erilaisille poikkeamille protoni-NMR-spektrituloksissa, vastaa tietyn funktionaalisen tyyppin vetyatomien lukumäärää molekyylissä. Poikkeamien luonne mitä tulee multiplisiteettiin on raportoitu leveänä singlettinä (bs), leveänä dublettina (bd), leveänä triplettinä (bt), leveänä kvartettina (bq), singlettinä (s), multiplettinä (m), dublettina (d), kvartettina (q), triplettinä (t), dubletin dublettina (dd), tripletin dublettina (dt) ja kvartetin dublettina (dq). NMR-spektrin ottamiseksi käytetyt liuottimet ovat asetoni- d_6 (deuteroitu asetoni), DMSO- d_6 (perdeuterodimetyylisulfoksidi), D_2O (deuteroitu vesi), CDCl_3 (deuterokloroformi) ja muut tavanomaiset deuteroidut liuottimet. Infrapunaspektrikuvaus (IR) käsittää vain sellaiset absorption aaltoluvut (cm^{-1}), joilla on funktionaalisen ryhmän indentifioimisarvoa.

Celite on Johns-Manville Products Corporationin rekisteröity tavaramerkki piimaalle.

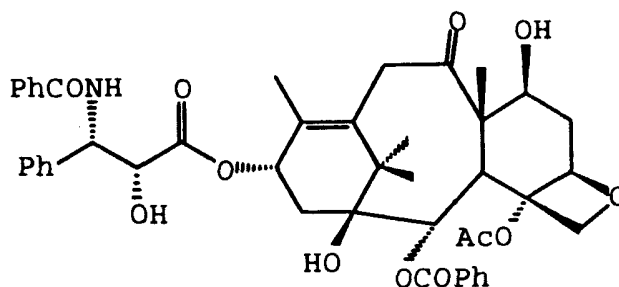
Tässä käytetyt lyhenteet ovat tavanomaisia lyhenteitä, joita käytetään laajalti alalla. Joitakin niistä ovat: MS (massaspektrometria), HRMS (korkean resoluution massaspektrometria), Ac (asetyyli), Ph (fenyyli), til./til. (tilavuus/tilavuus), FAB (nopea atomipommitus), NOBA (m-nitrobentsyylialkoholi), min (minuutti/minuutit), h (tunti/tunnit), NIS (N-jodisukkinimidi), BOC (t-butoksi-karbonyyli), CBZ tai Cbz (bentsyylioksikarbonyyli), Bn (bentsyyli), Bz (bentsooyli), TES (trietyylisilyyli), DMSO (dimetyylisulfoksidi), THF (tetrahydrofuraani), HMDS (heksametyylidisilatsaani).

Lähtöaineiden valmistaminen

Useiden spesifisten lähtöaineiden, jotka ovat käyttökelpoisia kaavan (A) mukaisten yhdisteiden valmistuksessa, valmisteita valaistaan esimerkein alla.

Valmiste 1

10-desasetoksipaklitakseli



(a) 2',7-O-bis(2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli)-10-deasetyylipaklitakseli

10-deasetyylipaklitakselia (140 mg, 0,173 mmol) kuivassa dikloorimetaanissa (3,5 ml) käsiteltiin 0 °C:ssa pyridiinillä (0,028 ml, 0,346 mmol) ja trikloorietyylikloroformaatilla (0,0724 ml, 0,260 mmol). 1 tunnin jälkeen tässä lämpötilassa kylmähaude poistettiin ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yli yön. Liuotin haihdutettiin ja jäännös kromatografioitiin silikageelillä (30 -

50-%:inen etyyliasetaatti heksaanissa), jolloin saatiin
otsikon mukaista yhdistettä vaahtona (92,3 mg, 46 %). Li-
säeluointi antoi reagoimatonta lähtöainetta (35 mg, 25 %)
ja 2',10-O-bis(2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli)-10-dease-
5 tyylipaklitakselia 16 %:n saannolla.

**(b) 2',7-O-bis(2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli)-10-
desasetoksi-11,12-dihydropaklitaksel-10,12(18)-dieeni**

Vaiheessa (a) saatua tuotetta (92,3 mg, 0,079 mmol)
kuivassa dikloorimetaanissa (2 ml) käsiteltiin huoneenläm-
10 pötilassa 1,1,2-trifluori-2-klooritrietyyliamiinilla
(0,0384 ml, 0,238 mmol). Liuosta sekoitettiin yli yön.
Liuotin haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin pylväskro-
matografiolla (25-%:inen etyyliasetaatti heksaanissa),
jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä valkoisena
15 jauheena (42,8 mg, 47,3 %).

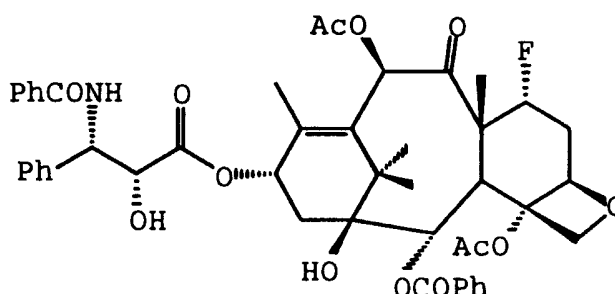
**(c) 10-desasetoksi-11,12-dihydropaklitaksel-10,12-
(18)dieeni**

Vaiheen (b) mukainen tuote (39 mg, 0,034 mmol)
liuotettiin metanoliin (0,5 ml) ja etikkahappoon (0,5 ml)
20 ja käsiteltiin hapossa pestyllä sinkkijauheella (66,4 mg,
1,020 mmol). Lietettä kuumennettiin 40 °C:ssa 1 tunti,
suodatettiin ja suodos haihdutettiin. Jäännöksen kromato-
grafiointi 60-%:isella etyyliasetaatti/heksaanilla antoi
otsikon mukaisen yhdisteen vaahtona (22 mg, 81 %).

(d) 10-desasetoksipaklitakseli

Vaiheen (c) mukaista tuotetta (22 mg, 0,028 mmol)
etyyliasetaatissa (0,7 ml) hydrattiin ilmakehän paineessa
palladiumhiilen (10 %, 14,7 mg, 0,014 mmol Pd) läsnä ol-
lessa. 5,5 tunnin jälkeen huoneenlämpötilassa suodatus
30 (huuhtelu etyyliasetaatilla), haihdutus ja kromatografia
(60-%:inen etyyliasetaatti heksaanissa) antoi otsikon mu-
kaisen tuotteen (15,0 mg, 68 %) valkoisena vaahtona.

Valmiste 2

7-deoksi-7 α -fluoripaklitakseli(a) 2'-O-bentsyylioksikarbonyyli-7-deoksi-7 α -fluoripaklitakseli

Dietyyliaminorikkitrifluoridia (DAST, 18,7 μ l, 0,141 mmol) liuotettiin kuivaan dikloorimetaaniin (0,5 ml) ja tämä liuos jäähdytettiin 0 °C:seen. Liuos, jossa oli 2'-O-(bentsyylioksikarbonyyli)paklitakselia (71 mg, 0,072 mmol) dikloorimetaanissa (1 ml), lisättiin ja muodostunutta liuosta pidettiin 0 °C:ssa 30 minuuttia ja huoneenlämpötilassa 4 tuntia. Sitten lisättiin vettä (0,15 ml) reaktioseokseen reaktion tukahduttamiseksi ja saatu seos konsentroitiin jäännöksen saamiseksi. Jäännös kromatografioitiin silikageelipylvässä (eluoitiin 40-%:isella etyyliasetaatilla heksaanissa), jolloin saatiin 61 mg (S: 85,7 %) 1:1 seosta otsikon mukaista yhdistettä ja 2'-O-bentsyylioksikarbonyyli-8-desmetyyli-7,8-syklopropapaklitakselia.

(b) 7-deoksi-7 α -fluoripaklitakseli

Vaiheessa (a) saatu tuoteseos (89 mg) liuotettiin etyyliasetattiin (3 ml) ja seosta sekoitettiin lievästi yli yhden vetyilmakehän paineessa palladiumhiilen (10 % Pd, 29 mg, 0,027 mmol) läsnä ollessa. 12 tunnin jälkeen poistettiin liuotin ja jäännös puhdistettiin silikageelikromatografiolla (eluointi 40-%:isella etyyliasetaatilla heksaanissa), jolloin saatiin 67,7 mg otsikon mukaista

yhdistettä yhdessä 8-desmetyyli-7,8-syklopropapaklitakselin kanssa.

Seuraavaa HPLC-menetelmää käytettiin 7-deoksi-7 α -fluoripaklitakselin ja 8-desmetyyli-7,8-syklopropapaklitakselin erottamiseksi.

Laitteisto

Pumppu: PE Sarja 4

Pylväs: Shandon Hypercarb (grafitoitu hiili), 7 μ ,
100 x 4,6 mm, #59864750 (informaatiota preparatiivista kokoa olevista pylväistä saa
Keystone Scientificiltä, Bellefonte, PA)

Injektori: PE ISS-100

Detektori: HP-1040M

Olosuhteet

Liikkuva faasi: 85:15 metyleenikloridi:heksaani
Erotus ei häviä 80:19:1 metyleenikloridi:heksaani:isopropyylialkoholilla

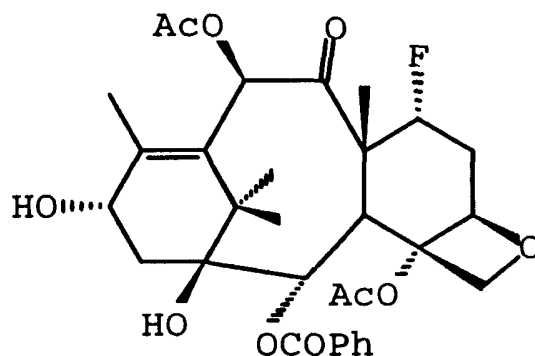
Virtausnopeus: 2,5 ml/min

Detektori: 254 nm

Laimennin: Näyte liuotettu metyleenikloridiin

Valmiste 3

7-deoksi-7 α -fluoribaccatin III



Kuivaan pulloon inertissä ilmakehässä lisättiin 2'-O-(bentsyylioksikarbonyyli)paklitakselia (4 g, 4 mmol) ja kuivaa tolueenia (80 ml). Muodostunutta lietettä sekoitet-

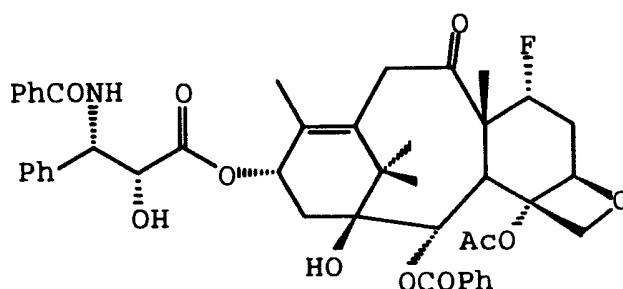
tiin ympäristön lämpötilassa samalla kun kuivaa tetrahydrofuraania (16 ml) lisättiin tipoittain, kunnes saatiin väritön liuos. Edellä kuvattu liuos jäähdytettiin -78 °C:seen kuivassa jää/asetonihauteessa, sitten käsiteltiin dietyyliaminorikkitrifluoridilla (DAST, 1,2 ml, 2,5 ekv.) Reaktioseoksen annettiin sekoittua 16 tunnin ajan, samalla kun se vähitellen lämpeni ympäristön lämpötilaan. Saatu suspensio suodatettiin ja suodos (laimennettu etyyliasetaatilla (30 ml)) pestiin kyllästetyllä vesipitoisella natriumbikarbonaatilla, minkä jälkeen suolaliuoksella. Orgaaninen fraktio kuivattiin (MgSO₄) ja konsentroitiin, jolloin saatiin raakatuotetta valkoisena vaahtona. Raaka aine puhdistettiin osittain silikageelipylväskromatografialla (eluoitiin 10-%:isella CH₃CN:llä CH₂Cl₂:ssa), jolloin saatiin 1,45 g 2'-O-(bentsyylioksikarbonyyli)-7-deoksi-7α-fluoripaklitaksin ja 2'-O-(bentsyylioksikarbonyyli)-8-desmetyyli-7,8-syklopropapaklitaksin seosta (82:18 seos ¹H-NMR:llä).

Edellä esitetty seos (1,45 g) siirrettiin etyyliasetaattiin (60 ml) ja käsiteltiin palladiumhiilellä (300 mg). 4 tunnin ravistamisen jälkeen 50 psi:ssä vetyä reaktio ilmastettiin ja suodatettiin lyhyen silikageelitäytteen läpi ja konsentroitiin. Tämä antoi halutun tuoteseoksen, 7-deoksi-7α-fluoripaklitaksin ja 8-desmetyyli-7,8-syklopropapaklitaksin, valkoisena vaahtona (1,24 g, S: 99 %, 90:10 seos ¹H-NMR:llä). Tämä seos siirrettiin kuivaan metyleenikloridiin (30 ml) ja käsiteltiin tetrabutyyliammoniumboorihydridillä (745 mg, 2,9 mmol, 2 ekv.) ja annettiin sekoittua 6 tuntia. Reaktio tukahdutettiin sitten etikkahapolla (1 ml), laimennettiin ylimääräisellä metyleenikloridilla (30 ml) ja pestiin kyllästetyllä vesipitoisella natriumbikarbonaattiliuoksella. Orgaaninen fraktio kuivattiin (MgSO₄) ja konsentroitiin. Raaka substituoitu taksaaniydinseos puhdistettiin osittain silikageelipylväskromatografialla (eluoitiin 10-%:isella

CH₃CN:llä CH₂Cl₂:ssa), jolloin saatiin 90:10 seos (määritetty ¹H-NMR:llä) 7-deoksi-7α-fluoribaccatin III:a ja 8-des-metyyli-7,8-syklopropabaccatin III:a (510 mg, 60 %) valkoisena vaahtona. Muodostunut vaahto kiteytettiin kuumasta isopropanolista, jolloin saatiin 7-deoksi-7α-fluoribaccatin III:a (pieninä valkoisina neulasina (S: 410 mg); sp. 234 - 236 °C (hajoaa).

Valmiste 4

10-desasetoksi-7-deoksi-7α-fluoripaklitakseli



(a) 2'-O-bentsyylioksidikarbonyyli-10-desasetoksi-paklitakseli

10-desasetoksipaklitakselia (27 mg, 0,034 mmol) dikloorimetaanissa (1 ml) käsiteltiin bentsyylikloroformaatilla (0,0146 ml, 0,102 mmol), minkä jälkeen di-isopropylietyyliamiinilla (0,0177 ml, 0,102 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:ssa 45 minuuttia ja huoneenlämpötilassa 12 tuntia. Liuottimen haihdutus ja silikageelikromatografia (eluoitiin 40-%:isella etyyliasetaatilla heksaanissa) antoi 25,5 mg (S: 81 %) otsikon mukaista yhdistettä vaahtona.

(b) 10-desasetoksi-7-deoksi-7α-fluoripaklitakseli

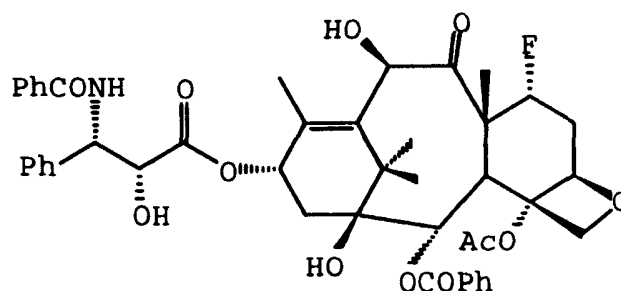
Vaiheessa (a) saatua tuotetta (25,5 mg, 0,028 mmol) dikloorimetaanissa (0,8 ml) 0 °C:ssa käsiteltiin DAST:lla (0,0071 ml, 0,055 mmol). 45 minuutin jälkeen 0 °C:ssa reaktion annettiin edetä 5 tuntia huoneenlämpötilassa. Liuottimen haihdutus ja kromatografia antoivat 2'-O-bentsyylioksidikarbonyyli-7-deoksi-7α-fluoripaklitakseliaraakana vaahtona. Tämä yhdiste liuotettiin etyyliasetaattiin

(1 ml) ja sekoitettiin lievästi yli yhden vetyilmakehän
paineessa palladiumhiilen (10 %, 8,9 mg) läsnä ollessa 12
tuntia huoneenlämpötilassa. Katalyytti poistettiin suodat-
tamalla ja tuotteen silikageelikromatografia antoi 10 mg
5 (S: 40 % kahdessa vaiheessa) otsikon mukaista tuotetta
vaahtona.

Valmiste 5

10-deasetyyli-7-deoksi-7 α -fluoripaklitakseli

10



15

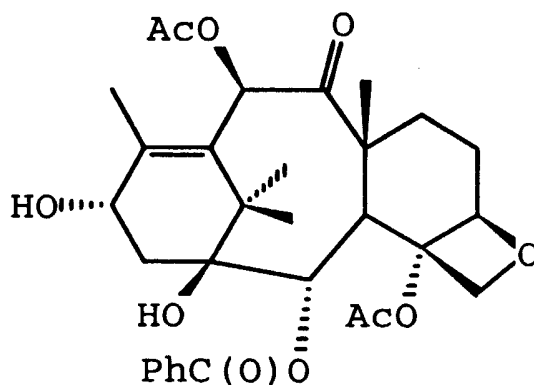
liuotettiin, josta oli 2',10-O-bis(2,2,2-trikloorietok-
sikarbonyyli)-10-deasetyyli-paclitakseliä (120 mg, 0,103
mmol) dikloorimetaanissa (2 ml), jäähdytettiin 0 °C:ssa ja
20 käsiteltiin DASTilla (0,0266 ml, 0,207 mmol). Liuotetta se-
koitettiin 0 °C:ssa 30 minuuttia ja huoneenlämpötilassa 4
tuntia. Reaktio tukahdutettiin lisäämällä vettä (0,05 ml).
Reaktioseos konsentroitiin ja jäännös puhdistettiin sili-
kageelikromatografialla (eluoitiin 30-%:isella etyyliase-
25 taatilla heksaanissa), jolloin saatiin 81 mg (S: 68 %) 2',10-O-bis(2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli)-7-deoksi-7 α -
fluoripaclitakseliä vaahtona. Tämä yhdiste (63 mg, 0,054
mmol) liuotettiin metanoliin (0,5 ml) ja etikkahappoon
(0,5 ml) ja käsiteltiin sinkkijauheella (104 mg, 1,62
30 mmol) 90 minuuttia 45 °C:ssa. Reaktioseos suodatettiin ja
suodos konsentroitiin. Jäännöksen silikageelikromatografia
(eluoitiin 40-%:isella heksaanilla 60-%:isessä etyyliase-
taatissa) antoi 38 mg (S: 86 %) otsikon mukaista yhdistet-
tä valkoisena kiinteänä aineena.

Valmiste 6

7-deoksibaccatin III

5

10



(a) 7-O-[(metyyli)tiokarbonyyli]baccatin III

Baccatin III:a (750 mg, 1,278 mmol) liuotettiin kuivaan tetrahydrofuraaniin (20 ml) ja imidatsolia (8,7 mg, 0,128 mmol) lisättiin yhdessä erässä. Natriumhydridiä (50-%:ista mineraaliöljyssä, 77 mg, 1,597 mmol) lisättiin huoneenlämpötilassa. Kun kaasunmuodostus oli loppunut (10 min), lisättiin heti hiilidisulfidia (4,6 ml). 3 tunnin jälkeen huoneenlämpötilassa keltaista liuosta käsiteltiin metyylijodidilla (0,238 ml, 3,835 mmol) ja sekoitettiin yli yön. Työstö etyyliasetaatilla ja vedellä antoi otsikon mukaisen yhdisteen raakana öljynä.

Vaihtoehtoinen tapa:

Baccatin III:a (394 mg, 0,672 mmol) liuotettiin tetrahydrofuraaniin (5 ml) ja hiilidisulfidiin (1 ml). Tähän liuokseen lisättiin natriumhydridiä (40,3 mg, 60 %, 1,009 mmol). Katalyyttinen määrä imidatsolia lisättiin myös. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1,5 tuntia ja sitten metyylijodidia (122,8 µl, 2,016 mmol) lisättiin. 40 minuutin jälkeen poistettiin liuotin vakuumissa ja jäännös kromatografioitiin silikageelillä (eluotiin 20-%:isella - 50-%:isella - 60-%:isella etyyliasetaatilla heksaaneissa), jolloin saatiin otsikon mukaista tuotetta (260 mg, S: 57,2 %) yhdessä 7-epibaccatinin kanssa (98,5 mg, 25 %).

(b) 7-0-[(metyylitiio)tiokarbonyyli]-13-0-trietyyli-silyyllibaccatin III

Vaiheen (a) mukainen tuote raakana öljynä liuotettiin kuivaan dimetyyliformamidiin (5 ml) ja käsiteltiin imidatsolilla (870 mg, 12,78 mmol) ja trietyylisilyylikloridilla (2,10 ml, 12,78 mmol) huoneenlämpötilassa 15 tuntia. Veden lisäystä seurasi uuttaminen etyyliasetaattiin. Orgaaninen kerros pestiin runsaalla vedellä ja sitten kuivattiin. Silikageeli-"flash"-kromatografia (eluoitiin 20-%:isella etyyliasetaatilla heksaaneissa) antoi otsikon mukaisen yhdisteen lasimaisena kiinteänä aineena (S: 209 mg, 20 %:n saanto kahdessa vaiheessa).

Vaihtoehtoinen tapa:

Vaiheen (a) mukainen tuote (193,4 mg, 0,286 mmol) liuotettiin kuivaan dimetyyliformamidiin (2,86 ml). Tähän liuokseen lisättiin imidatsolia (77,9 mg, 1,14 mmol), min-kä jälkeen trietyylisilyylikloridia (192 µl, 1,14 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin yli yön huoneenlämpötilassa. 12 tunnin kuluttua reaktioseos laimennettiin etyyliasetaatilla (150 ml). Orgaaninen kerros pestiin vedellä (3 x 10 ml) ja suolavedellä (1 x 10 ml), kuivattiin ja konsentroitiin vakuuissa. Jäännös kromatografioitiin silikageelillä (eluoitiin 20-%:isella etyyliasetaatilla heksaaneissa), jolloin saatiin otsikon mukaista tuotetta (163 mg, S: 72,0 %).

(c) 7-deoksi-13-0-trietyylisilyyllibaccatin III

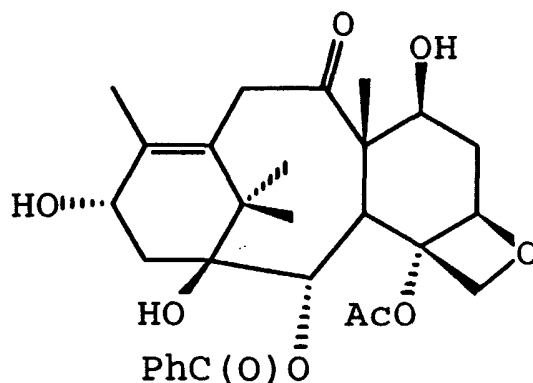
Vaiheen (b) mukainen tuote (182 mg, 0,230 mmol) kuivassa bentseenissä (5 ml) kuumennettiin 80 °C:seen tri-butyyliitinahydridin (0,310 ml, 1,150 mmol) ja 2,2'-atso-bisisobutyronitriilin (AIBN, 10 mg) läsnä ollessa. 3 tunnin kuluttua liuoksen annettiin jäähtyä ja liuotin haihdutettiin vakuuissa. Jäännöksen silikageelikromatografia (eluoitiin 20-%:isella etyyliasetaatilla heksaanissa) antoi otsikon mukaisen yhdisteen öljynä.

(d) 7-deoksibaccatin III

Vaiheen (c) mukainen tuote liuotettiin tetrahydrofuraaniin (5 ml) ja käsiteltiin tetrabutyyliammoniumfluoridilla (1 M tetrahydrofuraanissa, 0,50 ml, 0,50 mmol) 2 tuntia huoneenlämpötilassa. Laimentaminen etyyliasetaatilla ja pesu vedellä ja suolavedellä, minkä jälkeen silikageelikromatografia (eluoitiin 1:1 etyyliasetaatti/heksaanilla) antoi otsikon mukaisen yhdisteen valkoisena lasimaisena kiinteänä aineena (63 mg, S: 58 % kahdessa vaiheessa).

Valmiste 7

10-desasetoksibaccatin III



(a) 10-deasetyyli-10-O-(pentafluorifenoksi)tiokarbonyyli-7-O-trietyylisilylibaccatin III

7-O-trietyylisilyyli-10-deasetyylibaccatin III:a (katso Greene et al., J. Am. Chem. Soc. 110, s. 5917, 1988) (319 mg, 0,485 mmol) liuotettiin kuivaan tetrahydrofuraaniin (5 ml), jäähdytettiin -40 °C:seen ja käsiteltiin n-butyylilitiumilla (1,58 M heksaaneissa, 0,384 ml, 0,606 mmol). 40 minuutin jälkeen tässä lämpötilassa lisättiin pentafluorifenyyliklooritionoformaattia (0,086 ml, 0,536 mmol) puhtaasti ruiskulla. Reaktioseosta sekoitettiin -20 °C:ssa 90 minuuttia, tukahdutettiin kyllästetyllä ammoniumkloridiliuoksella ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattikerros kuivattiin ja konsentroitiin. Jäännös puhdistettiin silikageelikromatografialla (eluoitiin

40-%:isella etyyliasetaatilla heksaanissa), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä vaahtona (320 mg, S: 74 %).

(b) 10-desasetoksi-7-O-trietyylisilylibaccatin III

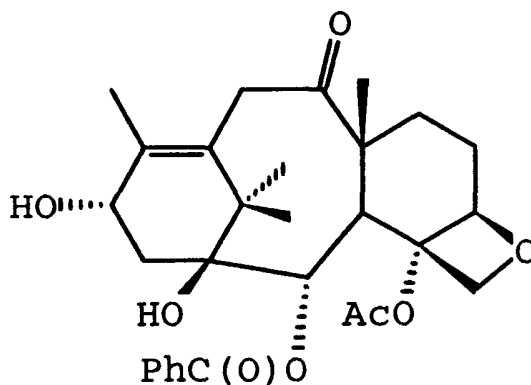
5 Vaiheen (a) mukainen tuote (119 mg, 0,135 mmol) liuotettiin kuivaan tolueeniin (3 ml) ja käsiteltiin AIBN:llä (2 mg). Liuoksesta poistettiin kaasu kuivalla typellä, sitten tributyyylitinahydridiä (0,055 ml, 0,202 mmol) lisättiin. Seuraavaksi liuosta kuumennettiin 10 90 °C:ssa 1 tunti. Liuotin haihdutettiin sitten ja jäännöksen silikageelikromatografia (eluoitiin 40-%:isella etyyliasetaatilla heksaanissa) antoi otsikon mukaisen yhdisteen (87 mg, S: 99 %) värittömänä vaahtona.

(c) 10-desasetoksibaccatin III

15 Vaiheen (b) mukainen tuote (120 mg, 0,187 mmol) liuotettiin asetonitriiliin (3,5 ml) ja liuos jäädytettiin -10 °C:seen. Konsentroitua HCl:ää (36 %, 0,060 ml) lisättiin ja liuosta sekoitettiin 30 minuuttia. Seos laimennettiin etyyliasetaatilla (75 ml) ja pestiin kyllästetyllä vesipitoisella natriumbikarbonaatilla ja suolavedellä, sitten kuivattiin ja konsentroitiin. Jäännös puhdistettiin "flash"-silikakromatografialla (eluoitiin 20 70-%:isella etyyliasetaatilla heksaanissa), jolloin saatiin 10-deasetyylioksibaccatin III:a vaahtona (75 mg, S: 25 76 %).

Valmiste 8

10-desasetoksi-7-deoksibaccatin III



(a) 7-O-[(metyyllitio)tiokarbonyyli]-10-desasetoksi-baccatin III

10-desasetoksibaccatin III (75 mg, 0,142 mmol) liuotettiin kuivaan tetrahydrofuraaniin (2 ml) ja hiili-disulfidiin (0,5 ml). Natriumhydridiä (60-%:inen mineraaliöljyssä, 8,5 mg, 0,213 mmol) lisättiin sitten ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2 tuntia. Jodimetaania (0,026 ml, 0,426 mmol) lisättiin ja reaktion annettiin tapahtua yli yön. Liuotin poistettiin sitten ja jäännös puhdistettiin silikageelikromatografialla (eluoitiin 50 - 70-%:isella etyyliasetaatilla heksaanissa), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä vaahtona (46,4 mg, S: 53 %).

(b) 10-desasetoksi-7-deoksi-baccatin III

15 Vaiheen (a) mukaista tuotetta (36 mg, 0,058 mmol) kuumennettiin palautusjäähdyttäen bentseenissä (1 ml) AIBN:n (2 mg) ja tributyyliitinahydridin (0,079 ml, 0,290 mmol) läsnä ollessa argonilmakehässä 3 tuntia. Reaktio-seoksen konsentroiminen ja jäännöksen "flash"-silikageelikromatografia (eluoitiin 40-%:isella etyyliasetaatilla heksaaneissa), minkä jälkeen HPLC-erotus (korkea paine-nestekromatografia) muista komponenteista antoi otsikon mukaisen yhdisteen vaahtona (16,8 mg, S: 56 %).

Vaihtoehtoinen tapa:

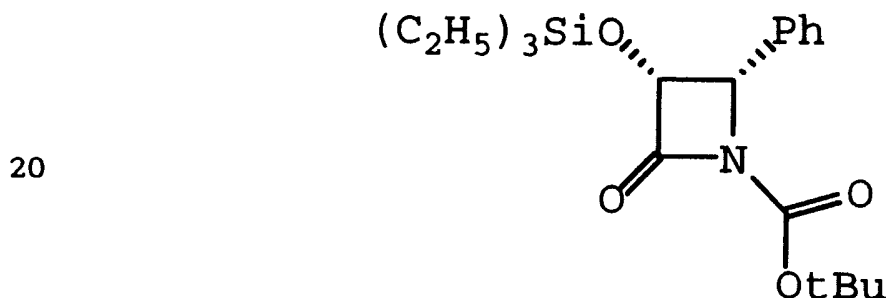
25 Liuokseen, jossa oli 7-O-[(metyyllitio)karbonotio-yyli]-13-O-trietyyylisilylibaccatin III:a (valmiste I vaiheen (b) mukainen tuote, 416,3 mg, 0,527 mmol) kuivassa tolueenissa (10,5 ml), lisättiin katalyyttinen määrä AIBN:ää ja muodostuneesta liuoksesta poistettiin kaasu kuivalla N₂:lla 5 minuutin ajan. Tributyyliitinahydridiä (708,7 µl, 2,63 mmol) lisättiin ja reaktioseosta kuumennettiin 100 °C:ssa 2 tuntia, minkä jälkeen toinen osa tri-butyyliitinahydridiä (425,3 µl, 1,581 mmol) lisättiin. Reaktioseosta kuumennettiin 5,5 tuntia 100 °C:ssa ja an-
35 nettiin sitten jäähtyä huoneenlämpötilaan. Silikageelikro-

matografia (eluoitiin 20-%:isella etyyliasetaatilla heksaaneissa) antoi 7-deoksi-10-desasetoksi-13-O-(trietyylisilyyli)baccatin III:a (320 mg, S: 97 %).

5 Liukseen, jossa oli edellisen vaiheen mukainen tuote (160 mg, 0,255 mmol) kuivassa tetrahydrofuraanissa (2 ml) huoneenlämpötilassa, lisättiin tetrabutyyliammoniumfluoridia (766 µl, 1 M, 0,766 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin 1 tunti huoneenlämpötilassa. Liuotin poistettiin ja jäännös kromatografioitiin silikageelillä (eluoitiin 10 50 - 70-%:isella etyyliasetaatilla heksaaneissa), jolloin saatiin haluttu otsikon mukainen tuote (115 mg, S: 87,9 %).

Valmiste 9

15 (3R,4S)-1-t-butoksikarbonyyli-4-fenyyli-3-trietyyllisilyylioksi-2-atsetidinoni



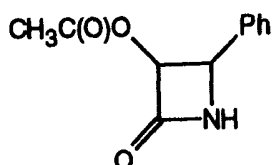
25 Sekoitettuun liukseen, jossa oli (3R,4S)-4-fenyyli-3-trietyyllisilyylioksi-2-atsetidinonia (2,200 g, 7,92 mmol) kuivassa tetrahydrofuraanissa (25 ml), lisättiin N,N-di-isopropyylietyyliamiinia (1,65 ml, 9,510 mmol, 1,2 ekv.) 0 °C:ssa argonilmakehässä. Liuosta sekoitettiin 5 min, minkä jälkeen lisättiin di-t-butyylidikarbonaattia 30 (2,080 g, 9,510 mmol, 1,2 ekv.) ja 4-dimetyyliaminopyridiiniä (193,6 mg, 1,581 mmol, 0,20 ekv.). Reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:ssa 60 min, sitten laimennettiin etyyliasetaatilla (25 ml). Muodostunut liuos pestiin suolavedellä, 10-%:isella NaHCO₃:lla, 10-%:isella HCl-liuoksella, 35 kuivattiin (MgSO₄) ja konsentroititiin, jolloin saatiin raa-

kaa yhdistettä (öljy). Yhdiste puhdistettiin edelleen silikageeli-"flash"-kromatografialla (eluoitiin 15-%:isella etyyliasetaatilla heksaaneissa), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (2,4 g, S: 83 %).

Valmiste 10

(±)-cis-3-asetyylioksi-4-fenyyliatsetidin-2-oni

10



(a) 1 litran 3-kaulaiseen pyöreäpohjaiseen pulloon, joka oli varustettu lämpömittarilla, magneettisekoittajalla ja tiputussuppilolla, lisättiin hydrobentsamidia (30,00 g, 100,5 mmol) ja etyyliasetaattia (150 ml). Samalla sekoittaen ja argonvaipassa reaktioseos jäähdytettiin 5 °C:seen ja trietyyliamiinia (16,8 ml, 121 mmol) lisättiin. Liuos, jossa oli asetoksiasetyylikloridia (12,4 ml, 116 mmol) etyyliasetaatissa (300 ml), lisättiin sitten tipoittain 90 minuutin aikana. 16 tunnin jälkeen tässä lämpötilassa reaktioseoksen annettiin lämmetä 20 °C:seen (1,5 h) ja siirrettiin erotussuppiloon. Orgaaninen kerros pestiin peräkkäin vesipitoisella NH₄Cl:llä (kyll.)(150 ml, 100 ml), vesipitoisella NaHCO₃:lla (kyllästetty) (120 ml) ja suolavedellä (120 ml). Karakterisointia varten otsikon mukainen yhdiste voidaan eristää tässä vaiheessa kuivaamalla orgaaninen faasi MgSO₄:llä, suodattamalla ja poistamalla liuotin vakuumissa. Tämä antoi (±)-cis-3-asetyylioksi-1-[(fenyyli)(bentsyylideeni-imino)metyyli]-4-fenyyliatsetidin-2-onia kvantitatiivisella raakasaannolla punaisena lasimaisena aineena.

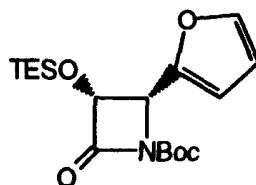
(b) Liuos, jossa oli vaiheessa (a) saatu yhdiste etyyliasetaatissa (500 ml), siirrettiin varovasti argon-

virrassa 2,0 litran Parrin pulloon, joka sisälsi 10-%:ista palladium-aktiivihiihtä (6,00 g). Tämä seos käsiteltiin vedyllä (4 atm) 20 tuntia, jolloin katalyytti poistettiin suodattamalla Celite-tyynyn läpi. Suoduskakku lietetttiin
 5 etyyliasetaattiin (200 ml), sekoitettiin (10 min) ja suodatettiin. Suoduskakku huuhdeltiin etyyliasetaatilla (100 ml) ja suodokset yhdistettiin. Orgaaninen kerros pestiin 10-%:isella HCl:llä (300 ml) ja molemmat kerrokset suodatettiin sintterilasiasuppilon läpi valkoisen saostuman
 10 (dibentsyyliamiini-HCl) poistamiseksi, joka huuhdeltiin etyyliasetaatilla (100 ml). Faasit erotettiin ja orgaaninen kerros pestiin toisella osalla 10-%:ista HCl:ää (200 ml). Yhdistetyt 10-%:iset HCl-pesuliuokset uutettiin uudelleen etyyliasetaatilla (200 ml) ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin vesipitoisella NaHCO₃:lla (kyllästetty)
 15 (300 ml) ja suolavedellä (250 ml). Orgaaninen kerros kuivattiin MgSO₄:n päällä, suodatettiin ja konsentroitiin vakuumissa lopulliseen 75 ml:n tilavuuteen. Tämä seos jäähdytettiin 4 °C:seen ja saostunut tuote eristettiin
 20 suodattamalla. Suoduskakku pestiin heksaanilla (200 ml), jolloin saatiin 16,12 g (78,1 %:n kokonaissaanto hydrobentsamidista) otsikon mukaista yhdistettä valkoisina neulasina. sp. 150 - 151 °C.

Valmiste 11

25 (±)-cis-3-trietyylisilyylioksi-4-(2-furyyli)-N-t-butoksykarbonyliatsetidin-2-oni

30



(a) Valmisteen 10 osassa (a) kuvattua menetelmää
 35 seuraten paitsi, että hydrofuramidia [eli 2-furyyli-CH-

(N=CH-2-furyyli)₂] käytettiin hydrobentsamidin asemasta ja reaktio suoritettiin 18,6 mmol:n (vs 100 mmol) mitassa. Näin ollen hydrofuramidi (5,00 g, 18,6 mmol), trietyyliamiini (3,11 ml, 22,3 mmol) ja asetoksiasetyylikloridi (2,30 ml, 21,4 mmol) antoivat 6,192 g (S: 90,4 %) (±)-cis-3-asetyylioksi-1-[(2-furyyli)(2-furyylimetyleenimino)-metyyli]-4-(2-furyyli)atsetidin-2-onia vaalean punaisena siirappina.

(b) Valmisteen 10 osassa (b) kuvattua menetelmää seuraten paitsi, että tuote eristettiin preparatiivisella TLC:llä ja reaktio suoritettiin 2,7 mmol:n mitassa perustuen alkuperäiseen hydrofuramidin määrään. Näin ollen osassa (a) edellä saatu raakatuote liuotettiin uudelleen etyyliasetaattiin (50 ml) ja lisättiin 10-%:iseen palladiumaktiivihilleen (150 mg). Raa'an kiinteän aineen puhdistaminen preparatiivisella TLC:llä (2 mm silikageeli, eluoiitiin 1:1 etyyliasetaatti/heksaanilla) antoi 386 mg (65,8 % korjattu kokonaissaanto hydrofuramidista) (±)-cis-3-(asetyylioksi)-4-(2-furyyli)atsetidin-2-onia keltaisena kiinteänä aineena. Tämä uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatti/heksaanista. sp. 118 - 119 °C.

(c) Vaiheessa (b) edellä saatua yhdistettä (3,78 g, 19,4 mmol) 60 ml:ssa metanolia sekoitettiin K₂CO₃:n kanssa (20 mg, 0,14 mmol) 90 minuuttia ja liuos neutraloitiin Dowex 50W-X8:lla ja suodatettiin. Suodos konsentroitiin ja jäännös liuotettiin 80 ml:aan vedetöntä THF:a ja sekoitettiin 0 °C:ssa imidatsolin (1,44 g, 21,2 mmol) ja TESCl:n (3,4 ml, 20,2 mmol) kanssa 30 minuuttia. Liuos laimennettiin etyyliasetaatilla ja pestiin suolavedellä, kuivattiin MgSO₄:n päällä ja konsentroitiin. Jäännös kromatografioitiin silikageelillä (eluoiitiin 3:1 heksaani/etyyliasetaatilla), jolloin saatiin 4,47 g (S: 86 %) (±)-cis-3-trietyylisilyylioksi-4-(2-furyyli)-atsetidin-2-onia väritömänä öljynä.

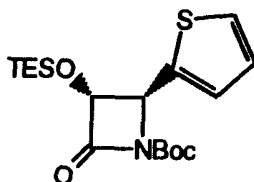
(d) Osan (c) mukaista tuotetta (2,05 g, 7,7 mmol) 30 ml:ssa dikloorimetaania sekoitettiin 0 °C:ssa di-iso-propyylietyyliamiinin (1,5 ml, 8,6 mmol) ja di-t-butyylidikarbonaatin (2,0 g, 9,2 mmol) kanssa, joiden lisäksi oli
 5 katalyyttinen määrä dimetyyliaminopyridiiniä (DMAP). Liuos laimennettiin dikloorimetaanilla ja pestiin suolavedellä, kuivattiin MgSO_4 :n päällä ja konsentroitiin. Jäännös kromatografioitiin silikageelillä (eluoitiin 8:1 heksaani/etyyliasetaatilla), jolloin saatiin 2,0 (S: 70 %) otsikon mu-
 10 kaista yhdistettä vahamaisena kiinteänä aineena.

Osassa (b) saatua raseemista seosta voidaan käyttää substraattina entsymaattiselle hydrolyysille käyttäen lipaasia sellaista kuten PS-30 *Pseudomonas* sp.:stä (Amano International Co.), jolloin saadaan (3R,4R)-3-hydroksi-4-(2-furyyli)-atsetidin-2-onia. Entsymaattisen resoluution
 15 menetelmä käyttäen PD-30-lipaasia ja muita entsyymejä on esitetty samanaikaisesti vireillä olevassa US-patenttihakemuksessa sarjanro 092 170, haettu 14.7.1993, ja joka täten liitetään kokonaisuudessaan viitteeksi.

Osien (c) ja (d) mukaista menetelmää seurattiin käyttäen (3R,4R)-3-hydroksi-4-(2-furyyli)-atsetidin-2-onia, jolloin saadaan (3R,4R)-N-(t-butoksikarbonyyli)-3-trietyylisilyylioksi-4-(2-furyyli)-atsetidine-2-onia.

Valmiste 12

25 (±)-cis-3-trietyylisilyylioksi-4-(2-tienyyli)-N-t-butoksikarbonyliatsetidin-2-oni



(a) Valmisteen 10 vaiheessa (a) kuvattua menetelmää seuratiin paitsi, että hydrotienamidia [eli 2-tienyyli-CH-(N=CH-2-tienyyli)₂] käytettiin hydrobentsamidin asemasta. Näin ollen hydrotienamidi (30 g, 94,7 mmol), tietyyliamiini (15,84 ml, 114 mmol) ja asetoksiasetyylikloridi (11,6 ml, 108 mmol) antoivat (±)-cis-3-asetyylioksi-1-[(2-tienyyli)(2-trienyyli)metyleeni-imino)metyyli]-4-(2-tienyyli)-atsetidin-2-onia viskoosina öljynä.

(b) 70-%:inen vesipitoinen etikkahapon liuos (0,35 ml, jääetikkahappoa ja 0,15 ml vettä) lisättiin yhdessä osassa osassa (a) saadun tuotteen sekoitettuun liuokseen (0,431 g, 1,03 mmol) dikloorimetaanissa (2,93 ml) 25 °C:ssa. Reaktioseos kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilaan ja sekoitettiin 2,5 tuntia. Reaktio laimennettiin 50 ml:lla dikloorimetaania ja sitten pestiin kahdella 75 ml:n osalla kyllästettyä vesipitoista natriumbikarbonaattia ja sitten yhdellä 50 ml:n osalla kyllästettyä suolavettä. Orgaaninen uute konsentroitiin vakuumissa ruskeaksi öljyksi, liuotettiin minimaaliseen määrään dikloorimetaania ja sitten laitettiin silikageelipylvääseen, jonka mitat olivat 4" x 0,5". Eluointi käyttäen gradienttia 10 - 60-%:inen EtOAc heksaanissa antoi vähemmän polaarisia sivutuotteita ja sitten (±)-cis-3-asetyylioksi-4-(2-tienyyli)atsetidin-2-onia (0,154 g, S: 75 %) valkoisena kiinteänä aineena.

(c) Osassa (b) saadun tuotteen liuos (2,5 g, 11,8 mmol) liuotettiin metanoliin (10 ml) ja käsiteltiin kyllästetyllä vesipitoisella natriumbikarbonaatilla (10 ml) ja muodostuvan lietteen annettiin sekoittua ympäristön lämpötilassa 3 tuntia. Reaktio laimennettiin sitten etyyliasetaatilla (20 ml) ja pestiin vedellä (15 ml). Vesipitoinen fraktio uutettiin takaisin useita kertoja etyyliasetaatilla ja yhdistetyt orgaaniset fraktiot kuivattiin (MgSO₄) ja konsentroitiin, jolloin saatiin keltaista kiinteää ainetta (S: 1,7 g). Raaka aine liuotettiin kuivaan

tetrahydrofuraaniin (20 ml) ja liuos jäähdytettiin 5 °C:seen jää/vesi-hauteessa. Imidatsolia (752 mg, 1,1 ekv.) lisättiin sitten. 5 minuutin sekoittamisen jälkeen trietyylikloorisilaania (1,85 ml, 1,1 ekv.) lisättiin ti-
5 poittain. Saadun suspension annettiin sekoittua 3 tuntia tässä lämpötilassa; sitten kiinteät aineet poistettiin suodattamalla. Orgaaninen fraktio pestiin vedellä (2 x 20 ml), sitten kuivattiin (MgSO_4) ja konsentroitiin. Raaka tuote puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla
10 (eluoitiin heksaanit/etyyliasetaatilla 7:3), jolloin saatiin (+)-cis-3-trietyylisilyylioksi-4-(2-tienyyli)atsetidin-2-onia värittömänä kiinteänä aineena (1,5 g, S: 45 %). sp. 70 - 71 °C.

Vaihtoehtoinen tapa:

15 Osassa (b) saatua tuotetta (2,0 g, 9,37 mmol) 40 ml:ssa metanolia sekoitettiin K_2CO_3 :n (60 mg, 0,43 mmol) kanssa 30 minuuttia ja liuos neutraloitiin Dowex 50W-X8:lla ja suodatettiin. Suodos konsentroitiin ja jäännös liuotettiin 50 ml:aan vedetöntä THF:a ja sekoitettiin
20 0 °C:ssa imidatsolin (0,85 g, 11,3 mmol) ja TESCl :n (1,9 ml, 12,5 mmol) kanssa 30 minuuttia. Liuos laimennettiin etyyliasetaatilla ja pestiin suolavedellä, kuivattiin MgSO_4 :n päällä ja konsentroitiin. Jäännös kromatografioitiin silikageelillä (eluoitiin 3:1 heksaani/etyyliasetaatilla), jolloin saatiin 2,13 g (S: 86 %) otsikon mukaista
25 tuotetta värittömänä öljynä.

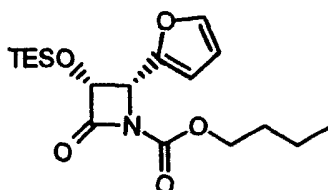
(d) Osassa (c) saadun tuotteen liuos (425,7 mg, 1,48 mmol) liuotettiin dikloorimetaaniin (10 ml) ja jäähdytettiin 5 °C:seen jää/vesi-hauteessa. Reaktiota käsiteltiin katalyyttisellä määrällä DMAP:ä, minkä jälkeen diisopropyylietyyliamiinilla (TESCl , 0,25 ml, 1,0 ekv.),
30 sitten di-t-butyylidikarbonaatilla (388,4 mg, 1,2 ekv.). Kun oli sekoitettu 2 tuntia tässä lämpötilassa reaktio tukahdutettiin kyllästetyllä vesipitoisella natriumbikarbonaatilla (5 ml) ja orgaaninen fraktio pestiin vedellä
35

(5 ml), sitten kuivattiin (MgSO_4), laitettiin lyhyen silikageelitäytteen läpi ja konsentroitiin, jolloin saatiin haluttu tuote värittömänä öljynä (525,3 mg, S: 93 %).

Valmiste 13

5 (3R,4R)-3-trietyylisilyylioksi-4-(2-furyyli)-N-n-butyylioksikarbonyliatsetidin-2-oni

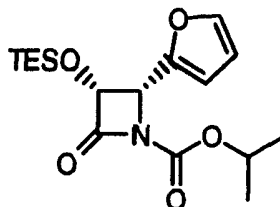
10



(3R,4R)-3-trietyylisilyylioksi-4-(2-furyyli)atsetidin-2-onia (0,58 g, 2,17 mmol) 30 ml:ssa dikloorimetaania sekoitettiin di-isopropylietyyliamiinin (0,4 ml, 2,30 mmol) ja butyylikloroformaatin (0,3 ml, 2,36 mmol) kanssa, joiden lisäksi oli katalyyttinen määrä DMAP:ä. Liuosta sekoitettiin 1 tunti ja laimennettiin dikloorimetaanilla ja pestiin suolavedellä, kuivattiin MgSO_4 :n päällä ja konsentroitiin. Jäännös kromatografioitiin silikageelillä (eluoitiin 3:1 heksaani/etyyliasetaatilla), jolloin saatiin 523 mg tuotetta (S: 65 %); IR (KBr) 1 820, 1 734, 1 318, 1 018, 734 cm^{-1} ; ^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,38 (m, 1H), 6,35 (m, 2H), 5,09 (ABq, $J = 15,5, 5,6$ Hz, 2H), 4,14 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,28 (s, 2H), 0,87 (t, $J = 8,7$ Hz, 3H), 0,82 (t, $J = 7,9$, 9H), 0,50 (m, 6H); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75,5 Hz) δ 165,4, 149,1, 147,6, 142,9, 110,5, 109,9, 77,7, 66,6, 55,9, 30,5 18,8, 13,6, 6,3, 4,3; DCIMS M+H laskettu $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_5\text{Si}$:lle: 368, saatu: 368.

Valmiste 14

(3R,4R)-3-trietyylisilyylioksi-4-(2-furyyli)-N-isopropyylioksikarbonyliatsetidin-2-oni



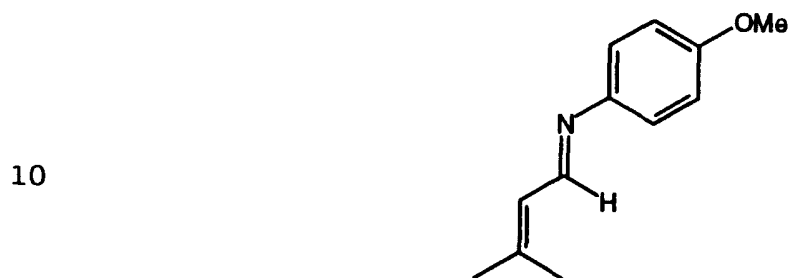
10

(3R,4R)-3-trietyylisilyylioksi-4-(2-furyyli)atsetidin-2-onia (0,51 g, 1,91 mmol) 25 ml:ssa dikloorimetaania sekoitettiin di-isopropyylietyyliamiinin (0,78 ml, 4,4 mmol) ja i-propyylikloroformaatin (4,0 ml, 1,0 M tolueenissa, 4,0 mmol) kanssa, joiden lisäksi oli katalyyttinen määrä DMAP:ä. Liuosta sekoitettiin 1 tunti ja laimennettiin dikloorimetaanilla ja pestiin suolavedellä, kuivatettiin MgSO_4 :n päällä ja konsentroitiin. Jäännös kromatografioitiin silikageelillä (eluoitiin 5:1 heksaani/etyyliasetaatilla), jolloin saatiin 649 mg otsikon mukaista tuotetta (S: 96 %); IR (KBr) 1 822, 1 812, 1 716, 1 374, 1 314, 1 186, 1 018, 1 004, 746 cm^{-1} ; ^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,39 (m, 1H), 6,35 (m, 2H), 5,08 (ABq, $J = 15,6, 5,6$ Hz, 2H), 4,96 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 1,25 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,17 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 0,83 (t, $J = 7,8$, 9H), 0,50 (m, 6H); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75,5 Hz) δ 165,5, 148,6, 147,8, 142,9, 110,5, 109,9, 77,6, 71,1, 55,9, 21,7, 21,6, 6,3, 4,4; DCIMS $\text{M}+\text{H}$ laskettu $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{NO}_5\text{Si}$:lle: 354, saatu: 354.

Valmiste 15

(±)-cis-3-trietyylisilyylioksi-4-(isobutenyyli-N-t-butoksykarbonyliatsetidin-2-oni

5 (a) N-4-metoksi-N-(3-metyyli-2-butenyyli)bentseeni-amiini

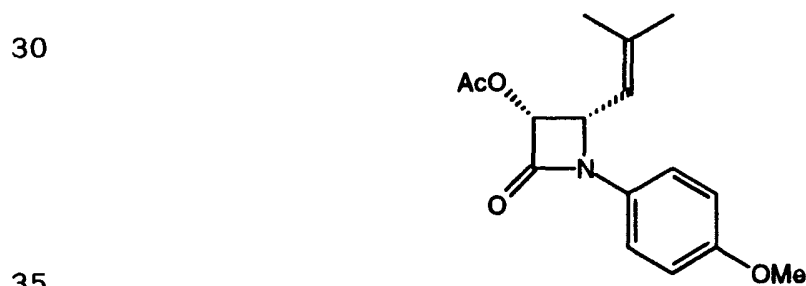


15 p-anisidiinin liuos (5,7 g, 46,3 mmol) liuotettiin dietyylieetteriin (100 ml) ja käsiteltiin katalyyttisellä määrällä p-tolueenisulfonihappoa (10 mg). Tähän lisättiin 3-metyyli-2-butenaalia (2,67 ml, 50,9 mmol) yhdessä osassa ja reaktion annettiin sekoittua ympäristön lämpötilassa 16

20 tuntia. Liuotin haihdutettiin sitten kiertoaihduttimessa 0,5 torrissa, jolloin saatiin haluttu imiini (8,7 g, 100 %) ruskeana öljynä; ¹H-NMR 300 MHz CDCl₃): δ 8,38 (d, 1H, J = 9,5 Hz), 7,11 (dd, 2H, J = 2,2, 6,7 Hz), 6,88 (dd, 2H, J = 2,2, 6,7 Hz), 6,22 - 6,18 (m, 1H), 3,81 (s, 3H),

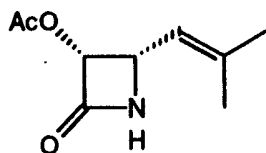
25 2,01 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).

(b) (±)-cis-N-(4-metoksifenyyli)-3-asetyylioksi-4-isobutenyyliatsetidin-2-oni



Asetoksiasetyylikloridin (6,9 g, 50,5 mmol) liuos liuotettiin etyyliasetaattiin (100 ml) ja jäähdytettiin -30 °C:seen inertissä ilmakehässä. Tähän liuokseen lisättiin trietyyliamiinia (7,0 ml, 50,5 mmol) 5 minuutin aikana. Saatua valkoista lietettä käsiteltiin sitten N-4-metoksi-N-(3-metyyli-2-butenyyli)bentseeniamiinin (8,7 g, 40 ml) etyyliasetaattiliuoksella tipoittain 20 minuutin aikana. Saadun vihreänruskean lietteen annettiin sitten vähitellen lämmetä ympäristön lämpötilaan 4 tunnin aikana. Liete suodatettiin sitten celite-tyynyn läpi ja suodosta pestiin vedellä ja sen jälkeen suolavedellä. Orgaaninen fraktio kuivattiin (MgSO₄) ja konsentroitiin, jolloin saatiin ruskeaa öljyä. Raaka tuote puhdistettiin huolellisella silikageelikromatografialla (eluoitiin heksaanit/etyyliasetaatilla 8:2), jolloin saatiin oranssia öljyä, joka kiinteytyi seisoessaan. Tämä uudelleenkiteytettiin dikloorimetaani/heksaaneista, jolloin saatiin haluttu tuote vaalean keltaisena kiinteänä aineena (4,4 g, 32 %); ¹H-NMR (300 MHz CDCl₃): δ 7,32 (d, 2H, J = 9,1 Hz), 6,86 (d, 2H, J = 9,1 Hz), 5,59 (dd, 1H, J = 3,0, 7,8 Hz), 5,14 - 5,10 (m, 1H), 4,96 (dd, 1H, J = 4,8, 9,3 Hz), 3,77 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,78 (s, 3H).

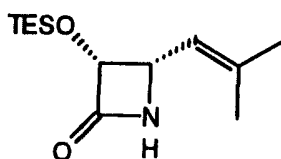
(c) (±)-cis-3-asetyylioksi-4-isobutenyyliatsetidin-2-oni



(±)-cis-N-(4-metoksifenyyli)-3-asetyylioksi-4-isobutenyyliatsetidin-2-onin (4,88 g, 16,2 mmol) liuos liuotettiin asetonitriiliin (50 ml) ja jäähdytettiin 0 - 5 °C:seen jäähauteessa. Tähän lisättiin kylmä seriumammo-

niumnitraatin (26,6 g, 48,6 mmol, 50 ml) liuos yhdessä osassa. Syvän punaisen reaktion annettiin sekoittua 10 minuuttia ja tänä aikana väri vähitellen vaaleni oranssiksi. Kylmä liuos siirrettiin erotussuppiloon, laimennettiin vedellä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen fraktio pestiin useilla osilla 10-%:ista vesipitoista natriumsulfiittia, minkä jälkeen kyllästetyllä vesipitoisella natriumbikarbonaatilla. Orgaaninen fraktio kuivattiin (MgSO_4) ja konsentroitiin, jolloin saatiin haluttu tuote (2,71 g, 91 %) keltaoranssina kiinteänä aineena, jota käytettiin suoraan seuraavassa vaiheessa; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz CDCl_3): δ 6,11 (bs, 1H), 5,73 (dd, 1H, $J = 2,2, 4,7$ Hz), 5,12 - 5,08 (m, 1H), 4,63 (dd, 1H, $J = 4,7, 9,1$ Hz), 2,09 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,67 (s, 3H).

(d) ($\pm$)-cis-3-trietyylisilyylioksi-4-isobutenyyliatsetidin-2-oni

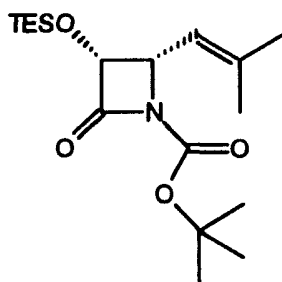


($\pm$)-cis-3-asetyylioksi-4-isobutenyyliatsetidin-2-onia (1,47 g, 8,0 mmol) liuotettiin metanoliin (15 ml) ja sekoitettiin K_2CO_3 :n (110,5 mg, 0,8 mmol) kanssa 3 tuntia ympäristön lämpötilassa. Liuos neutraloitiin sitten Dowex 50W-X8 -hartsilla ja sitten suodatettiin. Suodos konsentroitiin ja raaka kiinteä aine liuotettiin THF:iin (25 ml) ja jäädytettiin 5 °C:seen jäähauteessa. Imidatsolia (544,0 mg, 8,0 mmol) lisättiin ja kun se oli liuennut lisättiin trietyylisilyylikloridia (1,34 ml, 8,0 mmol) tiipoittain ruiskun avulla. Muodostuneen lietteen annettiin lämmetä ympäristön lämpötilaan ja sekoittua yli yön. Liuos suodatettiin ja suodos pestiin vedellä, sitten suolavedellä. Orgaaninen fraktio kuivattiin (MgSO_4) ja konsentroitiin. Raaka kiinteä aine puhdistettiin silikageelikromato-

grafiolla (eluoitiin hekseenit/etyyliasetaatilla 3:1), jolloin saatiin haluttu tuote (612 mg, 30 %) vaalean keltaisena kiinteänä aineena; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz CDCl_3): δ 5,87 (bs, 1H), 5,31 - 5,26 (m, 1H), 4,90 (dd, 1H, $J = 2,2, 4,7$ Hz), 4,42 (dd, 1H, $J = 4,7, 9,3$ Hz), 1,74 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 0,98 - 0,91 (m, 9H), 0,71 - 0,55 (m, 6H).

(e) ($\pm$)-cis-3-trietyylisilyylioksi-4-isobutenyyli-N-t-butoksikarbonyliatsetidin-2-oni

10



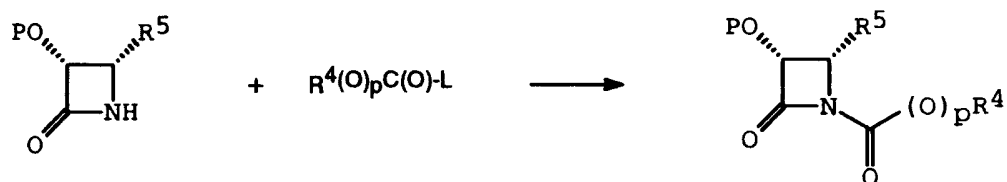
15

($\pm$)-cis-3-trietyylisilyylioksi-4-isobutenyyliatsetidin-2-oni (1,01 g, 3,95 mmol) liuotettiin dikloorimetaaniin (20 ml) ja käsiteltiin di-isopropyylietyyliamiinilla (0,68 ml, 3,95 mmol) ja katalyyttisellä määrällä dimetyyliaminopyridiiniä. Tähän liuokseen lisättiin di-t-butyyliidikarbonaattia (1,02 g, 4,68 mmol) ja liuoksen annettiin sekoittua 24 tuntia ympäristön lämpötilassa. Liuos laimennettiin sitten ylimääräisellä dikloorimetaanilla ja pestiin vedellä, sitten suolavedellä. Orgaaninen fraktio kuivattiin (MgSO_4) ja konsentroitiin. Jäännös puhdistettiin silikageelikromatografiolla (eluoitiin hekseenit/etyyliasetaatilla 8:2), jolloin saatiin haluttu tuote (1,26 g, 90 %) värittömänä öljynä; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz CDCl_3): δ 5,24 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz), 4,86 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz), 4,72 (dd, 1H, $J = 6,0, 9,9$ Hz), 1,78 (d, 3H, $J = 1,1$ Hz), 1,75 (d, 3H, $J = 1,1$ Hz), 1,47 (s, 9H), 0,96 - 0,91 (m, 9H), 0,64 - 0,55 (m, 6H).

Edellä valmisteissa 9, 11(d), 12(d), 13, 14 ja 15(e) kuvattua menetelmää voidaan soveltaa muiden N-sub-

tituoitujen atsetidinonien, jotka ovat käyttökelpoisia keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistuksessa, valmistamiseksi.

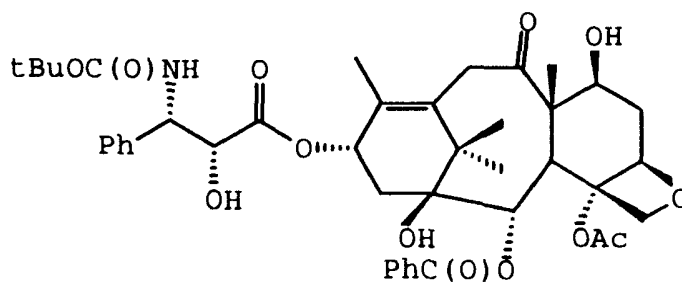
Esimerkkejä sellaisista atsetidinoneista luetellaan seuraavassa taulukossa; P alla on hydroksi-suojaryhmä sellainen kuten trietyylisilyyli, tri-isopropyylisilyyli ja etoksietyyli.



L	R ⁴ (O) _p	R ⁵
Cl	Ph	4-CH ₃ O-Ph- 3,4-diCH ₃ O-Ph- Ph- 4-F-Ph- 4-CF ₃ -Ph- 2-furanyyli- 2-furanyyli- PhCH=CH- 2-furanyyli-CH=CH- (CH ₃) ₂ CHCH ₂ - C ₆ H ₁₁ -CH ₂ - (CH ₃) ₂ CH- PhCH ₂ CH ₂ - C ₆ H ₁₁ -CH ₂ CH ₂ - CH ₃ CH ₂ CH ₂ - 4-Cl-Ph 2-F-Ph 3-F-Ph 4-CH ₃ -Ph (CH ₃) ₂ C=CH

	L	R ⁴ (O) _p	R ⁶
5	Cl	4-CH ₃ O-Ph-	3,4-diCH ₃ O-Ph- 4-CF ₃ -Ph- 2-furanyyli- PhCH=CH- (CH ₃) ₂ CHCH ₂ - C ₆ H ₁₁ -CH ₂ - PhCH ₂ CH ₂ -
10	(CH ₃) ₃ COCO ₂ -	(CH ₃) ₃ CO-	4-CH ₃ O-Ph- 4-F-Ph- 4-CF ₃ -Ph- PhCH=CH- (CH ₃) ₂ CH- PhCH ₂ CH ₂ - C ₆ H ₁₁ -CH ₂ CH ₂ - CH ₃ CH ₂ CH ₂ -
15			
20	Cl	CH ₃ -	4-CH ₃ O-Ph- Ph- 4-F-Ph- 2-furanyyli- 2-furanyyli-CH=CH- PhCH ₂ CH ₂ - C ₆ H ₁₁ -CH ₂ CH ₂ - CH ₃ CH ₂ CH ₂ -
25			

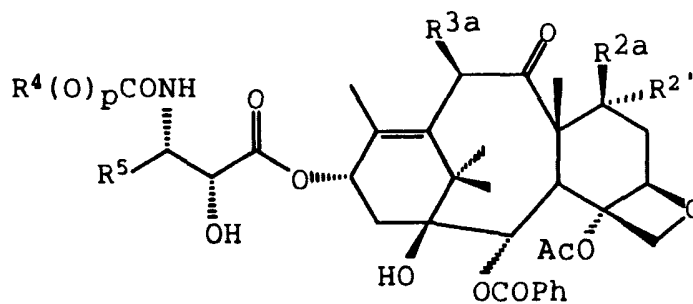
Valmiste 16
10-deoksitaksoteeri



10-desasetoksi-7-O-trietyylisilylibaccatin III:a (100 mg, 0,156 mmol) laitettiin pulloon argonilmakehässä ja liuotettiin kuivaan tetrahydrofuraaniin (1,5 ml). Jäähdytettäessä -40 °C:seen n-butyylilitiumia (1,45 M heksaanissa, 0,119 ml, 0,170 mmol) lisättiin tipoittain, minkä jälkeen (3R,4S)-1-tertbutoksikarbonyyli-4-fenyyli-3-trietyylisilyylioksi-2-atsetidinonia (94,2 mg, 0,25 mmol) tetrahydrofuraanissa (0,5 ml) 2 minuutin aikana. Seos lämmitettiin heti 0 °C:seen ja sekoitettiin 45 minuuttia ennen kuin se tukahdutettiin kyllästetyllä ammoniumkloridilla (3 ml). Seos uutettiin etyyliasetaatilla, kuivattiin ja konsentroitiin. Silikageelikromatografia (eluoitiin 30-%:isella etyyliasetaatilla heksaanissa) antoi 10-deoksi-2',7-bis-O-(trietyylisilyyli)taksoteeriä vaahtona (125 mg, S: 76 %). Tämä yhdiste (100 mg, 0,098 mmol) liuotettiin heti asetonitriiliin (2 ml) -5 °C:ssa ja käsiteltiin kloorivetyhapolla (0,037 ml, 36 %, 12 M). Seosta sekoitettiin 2 tuntia -5 °C:ssa, sitten tukahdutettiin vesipitoisella bikarbonaatilla, uutettiin etyyliasetaatilla ja kuivattiin. Liuottimen haihdutusta seurasi silikageelikromatografia (eluoitiin 75-%:isella etyyliasetaatilla heksaanissa), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä vaahtona (80,5 mg, S: 80 %).

Valmisteessa 16 esitettyä yleistä menetelmää voidaan soveltaa kaavan (Ia) mukaisten muiden yhdisteiden valmistamiseen lähtemällä sopivasta baccatin III komponentista ja atsetidinonikomponentista; esimerkkejä muista kaavan (Ia) mukaisista yhdisteistä luetellaan seuraavassa taulukossa. Tulee ymmärtää, että vaikka yhdisteet alla esitetään vapaiden hydroksiryhmien kanssa, erilaisten hydroksisuojarahmien järkevällä valinnalla mikä tahansa suojaryhmä 2'-, 7- tai 10-asemassa voidaan selektiivisesti poistaa vaikuttamatta muihin läsnäoleviin suojaryhmiin.

5



10

15

20

25

30

35

R^2	R^{2a}	R^{3a}	$R^4(O)_p$	R^6
H	OH	AcO	Ph	4-CH ₃ O-Ph- 3,4-diCH ₃ O-Ph- Ph- 4-F-Ph- 4-CF ₃ -Ph- 2-furanyyli- 2-tienyyli- PhCH=CH- 2-furanyyli-CH=CH- (CH ₃) ₂ CHCH ₂ - C ₆ H ₁₁ -CH ₂ - (CH ₃) ₂ CH- PhCH ₂ CH ₂ - C ₆ H ₁₁ -CH ₂ CH ₂ - CH ₃ CH ₂ CH ₂ - 4-Cl-Ph 2-F-Ph 3-F-Ph 4-CH ₃ -Ph
H	OH	OH	(CH ₃) ₃ CO	4-CH ₃ O-Ph- Ph 4-F-Ph- 4-CF ₃ -Ph- 2-furanyyli- 2-tienyyli- PhCH=CH- C ₆ H ₁₁ -CH ₂ - (CH ₃) ₂ CH- PhCH ₂ CH ₂ -

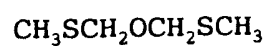
	R^2	R^{2a}	R^{3a}	$R^4(O)_p$	R^6
5		OH	H	Ph	4-CH ₃ O-Ph- 3,4-diCH ₃ O-Ph- 4-F-Ph- 4-CF ₃ -Ph- 2-furanyyli- 2-tienyyli- PhCH=CH- 2-furanyyli-CH=CH- (CH ₃) ₂ CHCH ₂ - C ₆ H ₁₁ -CH ₂ - (CH ₃) ₂ CH- PhCH ₂ CH ₂ - C ₆ H ₁₁ -CH ₂ CH ₂ - CH ₃ CH ₂ CH ₂ -
10					
15					
20		H	H	(CH ₃) ₃ CO	4-CH ₃ O-Ph- 3,4-diCH ₃ O-Ph- Ph- 4-F-Ph- 4-CF ₃ -Ph- 2-furanyyli- 2-tienyyli- PhCH=CH- 2-furanyyli-CH=CH- (CH ₃) ₂ CHCH ₂ - C ₆ H ₁₁ -CH ₂ - (CH ₃) ₂ CH- PhCH ₂ CH ₂ - C ₆ H ₁₁ -CH ₂ CH ₂ - CH ₃ CH ₂ CH ₂ -
25					

	R ²	R ^{2a}	R ^{3a}	R ⁴ (O) _p	R ⁶
5	H	OH	AcO	2-naphthyl 4-OH-Ph 4-CH ₃ O-Ph 4-F-Ph (CH ₃) ₃ CO- CH ₃ - (CH ₃) ₂ CH- CH ₂ =CHCH ₂ - 4-Cl-Ph	Ph
10	F	H	AcO	(CH ₃) ₃ CO-	Ph
	F	H	OH	Ph	Ph
15	H	H	AcO	Ph	4-CH ₃ O-Ph- 3,4-diCH ₃ O-Ph- Ph- 4-F-Ph- 4-CF ₃ -Ph- 2-furanyyli- 2-tienyyli- PhCH=CH- 2-furanyyli-CH=CH- (CH ₃) ₂ CHCH ₂ - C ₆ H ₁₁ -CH ₂ - (CH ₃) ₂ CH- PhCH ₂ CH ₂ - C ₆ H ₁₁ -CH ₂ CH ₂ CH ₃ CH ₂ CH ₂ -
20					
25					

30

Valmiste 17

Bis(metyylitiometyyli)eetteri

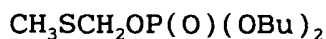


Natriumjodidia (8,23 g, 55,23 mmol) lisättiin liuokseen, jossa oli 1,1'-diklooridimetyylieetteriä (3,0 g, 26,3 mmol) asetonissa (100 ml) 0 °C:ssa ja seosta sekoitettiin tässä lämpötilassa 20 minuuttia. Natriumtio-
5 metoksidia (1,84 g, 5,23 mmol) lisättiin sitten neljässä osassa ja mudostunutta liuosta sekoitettiin vielä 1 tunti. Heterogeeninen liuos suodatettiin sitten celite-tyynyn läpi ja suodos konsentroitiin vakuumissa. Jäännösöljy jaettiin etyyliasetaatin ja kyllästetyn vesipitoisen natriumbikarbonaattiliuoksen välillä. Vesipitoinen kerros
10 poistettiin ja uutettiin edelleen etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset aineet käsiteltiin sitten 1:1 (til.:til.) seoksella kyllästettyä vesipitoista natriumbikarbonaatti- ja 5-%:ista vesipitoista natriumtiosulfaattiliuosta. Orgaaniset aineet pestiin sitten suolavedellä,
15 kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja konsentroitiin vakuumissa. Jäännösöljy puhdistettiin "flash"-kromatografialla (30:1 heksaanit:etyyliasetaatti), joilloin saatiin 1,9 g keltaista öljyä, joka tislattiin seuraavaksi käyttäen Kugelrohr-laitetta (120 - 130 °C, 20 mmHg), jolloin
20 saatiin 1,5 g (45 %) otsikon mukaista yhdistettä värittömänä öljynä:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4,73 (4H, s), 2,15 (6H, s).

Valmiste 18

25 **Dibentsyyylimetyyllitiometyyllifosfaatti**



Liuokseen, jossa oli bis(metyyllitiometyyli)etteriä (30 mg, 2,34 mmol) ja molekyyliseuloja (300 mg) THF:ssa (100 ml) huoneenlämpötilassa, lisättiin dibentsyyllifosfaattia (2,74 g, 9,85 mmol), minkä jälkeen N-jodisukkinimidiä (608 mg, 2,71 mmol) ja liuosta sekoitettiin 4 tuntia. Reaktioseos laimennettiin sitten etyyliasetaatilla
30 ja suodatettiin celite-tyynyn läpi. Suodos käsiteltiin 1:1
35

(til.:til.) liuoksella, jossa oli kyllästettyä vesipitoista natriumbikarbonaattia ja 5-%:ista vesipitoista natriumtiosulfaattia. Väritön orgaaninen uute pestiin sitten suolavedellä, kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja konsentroitiin vakuuimissa, jolloin saatiin 600 mg (69 %) otsikon mukaista yhdistettä:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,35 (10H, s), 5,29 (2H, d, $J = 12,2$ Hz), 5,08 (4H, dd, $J = 8,0, 1,0$ Hz), 4,68 (2H, s), 2,10 (3H, s).

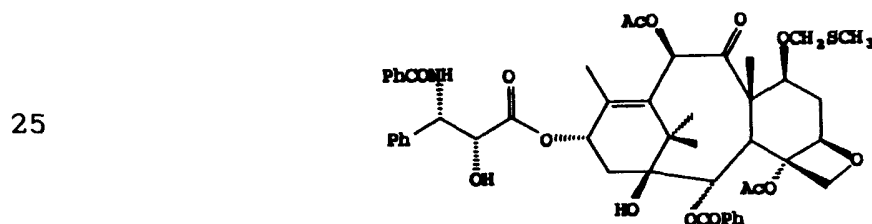
10 Esimerkit

Seuraavat esimerkit tarjotaan havainnollistamaan tämän keksinnön edustavien yhdisteiden synteesiä eikä niiden tule tulkita rajoittavan keksinnön suojapiiriä millään tavoin. Alan ammattimies kykenee soveltamaan näitä menetelmiä ilman kohtuutonta kokeilua tämän keksinnön suojapiiriin kuuluvien mutta ei spesifisesti esitettyjen yhdisteiden syntetoinmiseksi.

Esimerkki 1

7-O-fosfono-oksimetyylipaklitakseli ja sen mononatriumsuola

(a) 7-O-metyylitiometyylipaklitakselin valmistaminen



Bentsoyyliperoksidia (0,98 g, 4 mmol) lisättiin voimakkaasti sekoitettuun seokseen, jossa oli paklitakseliä (0,85 g, 1 mmol) ja dimetyylisulfidia (0,72 ml, 8 mmol) kuivassa asetonitrilissä (10 ml) 0 °C:ssa. Sekoitamista jatkettiin 2,5 tuntia 0 °C:ssa. Reaktion etenemistä valvottiin silikageeli-TLC:llä tolueeni:asetoni- (2:1, til./ til.) liuotinsysteemissä ($R_{f \text{ tax}} = 0,38$, $R_{f \text{ tuote}} =$

0,64), ja kun havaittiin korkeamman mobiliteetin omaavia tuotteita, tukahdutettiin reaktio haihduttamalla liuot-
timet käyttäen Rotavaporia 30 °C:ssa. Reaktioseoksen TLC-
analyysi osoitti joitakin määriä reagoimatonta paklitak-
selia ja 2',7-O-bis(metyyllitiometyyli)paklitakselia. Ot-
sikon mukaisen yhdisteen erottaminen reaktioseoksesta saa-
tiin aikaiseksi "flash"-pylväskromatografialla Silica Gel
60'llä (40 - 60 µm) EM Science (100 ml), pylvään halkaisi-
ja: 2 in käyttäen etyyliasetaatti:heksaani- (1:1,
til./til.) liuotinsysteemiä (R_f tuote = 0,34). Tuote (552 mg,
60 %:n saanto) otettiin talteen fraktioista 12 - 18 (kukin
fraktio noin 20 ml).

MS (FAB/matriisi NOBA, NaI, KI): $[M+H]^+$, m/z 914; $[M+Na]^+$,
m/z 936; $[M+K]^+$, m/z 952

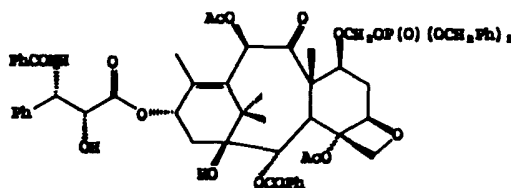
Alkuaineanalyysi: C: 64,28 (laskettu 64,39), H: 5,85 (las-
kettu 6,07), N: 1,46 (laskettu 1,53)

UV (MeOH): λ maks. = 226 nm, $E(1\%/1\text{ cm}) = 150$, $A = 0,2653$

IR (KBr): 3 432, 3 066, 2 940, 1 726, 1 668, 1 602, 1 582,
1 514, 1 484, 1 452, 1 372, 1 242, 1 178, 1 142, 1 108,
1 068, 1 026, 990, 916, 884, 852, 802, 774, 710, 608, 570,
538, 482 cm^{-1} .

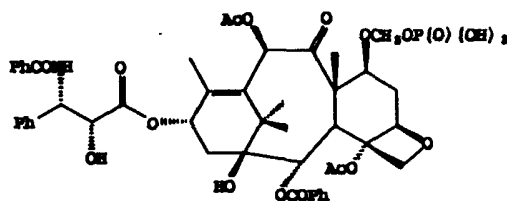
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,15 (3H, s), 1,19 (3H, s), 1,73 (3H, s),
1,79 (H, s), 1,90 (3H, d), 2,09 (3H, s), 2,16 (3H, s),
2,29 (2H, d), 2,35 (3H, s), 2,77 (H, m), 3,70 (H, d), 3,83
(H, d), 4,17 (H, d), 4,26 (H, m, menee päällekkäin H:n
kanssa, d), 4,63 (2H, t), 4,77 (H, dd), 4,91 (H, d), 5,65
(H, d), 5,77 (H, dd), 6,16 (H, dd), 6,48 (H, s), 7,07 (H,
d), 7,29 - 7,50 (10H, m), 7,57 (H, m), 7,73 (2H, d), 8,08
(2H, d).

(b) 7-O-dibentsyylifosfono-oksimetyyllipaklitakselin
valmistaminen



Liuos, jossa oli N-jodisukkinimidiä (45 mg, 0,2 mM)
 ja dibentsyylifosfaattia (55 mg, 0,2 mM) kuivassa tetra-
 hydrofuraanissa (4 ml), lisättiin seokseen, jossa oli 7-O-
 metyyylitiometyyylipaklitakselia (119 mg, 0,13 mM) ja jau-
 5 hettuja molekyyliseuloja 4 Å (noin 120 mg) kuivassa 1,2-
 dikloorietaanissa (5 ml). Reaktioseosta sekoitettiin hu-
 neenlämpötilassa 16 tuntia. Reaktion etenemistä valvottiin
 TLC:llä tolueeni:asetoni- (2:1, til./til.) systeemissä
 (R_f tuote = 0,48). Molekyyliseulat poistettiin suodattamalla
 10 Celite 545:n läpi ja suodos uutettiin metyleenikloridilla
 (100 ml). Orgaaninen kerros pestiin 1-%:isella natriumtio-
 sulfaattiliuoksella (noin 100 ml) ja 0,5 M natriumbikarbo-
 naatilla (100 ml) ja suolavedellä. Uute suodatettiin
 15 Whatman Phase Separatorin läpi ja liuottimet haihdutet-
 tiin. Puhdistaminen Silica Gel 60-"flash"-pylväässä mety-
 leenikloridi:etyyliasetaatissa (2:1, til./til.) antoi 7-O-
 dibentsyylifosfono-oksimetyylipaklitakselia (41,5 mg).

(c) 7-O-fosfono-oksimetyylipaklitakselin ja sen mo-
 nonatriumsuolan valmistaminen



25 7-O-dibentsyylifosfono-oksimetyylipaklitakselia
 (41,5 mg) liuotettiin etyyliasetaattiin (5 ml) ja
 10-%:ista palladiumhiiltä (20 mg) lisättiin. Hydraus suo-
 ritettiin 40 PSI:ssä (275 kPa) huoneenlämpötilassa 1 tun-
 30 ti. Reaktion etenemistä valvottiin TLC:lla klorofoor-
 mi:metanoli:vedessä (120:45:8, til./til.). Puhdistaminen
 preparatiivisella TLC:lla (20 x 20 x 0,05 cm silikageeli-
 levy analyttisessä systeemissä) antoi 7-O-fosfono-ok-
 simetyylipaklitakselia (26 mg, 75 %:n saanto).

Koska havaittiin 7-O-dibentsyylifosfo-oksimetyyli-paklitakselin hajoaminen silikageelipuhdistuksen aikana, on hydrausmenetelmää modifioitu. Näin ollen 7-O-dibentsyy-lifosfono-oksimetyylikpaklitakselin raaka uute hydrattiin
5 ilman puhdistusta. 7-O-dibentsyylifosfono-oksimetyylikpaklitakselin raakauutteen hydraus suoritettiin 60 PSI:ssä (400 kPa) 24 tuntia.

7-O-fosfono-oksimetyylikpaklitakseli (70 mg) liuo-
tettiin 5 ml:aan asetoni:vesi- (1:1) liuosta ja laimennet-
10 tiin vedellä 50 ml:aan. Kuivaa natriumbikarbonaattia (18 mg, 1,2 ekv.) lisättiin. Asetoni haihdutettiin huo-
neenlämpötilassa käyttäen Rotavaporia ja jäljelle jäänyt
vesiliuos lyofilisoitiin. Raaka 7-O-fosfono-oksimetyyli-
paklitakselmononatriumsuola puhdistettiin C18-käänteisfaa-
15 sipylväskromatografialla vesi:asetonitriili- (70:30,
til./til.) systeemissä. Eluaattia valvottiin analyytii-
sellä HPLC:lla (15 cm, Jones C18-pylväs, 1 ml/min., 1 =
230/270 nm) asetonitriili: 0,05 M ammoniumasetatipusku-
rissa (45:55, til./til.), pH = 7, Rt = 2,09 min. Fraktiot,
20 jotka sisälsivät haluttua tuotetta, yhdistettiin, aseto-
nitriili haihdutettiin ja jäljelle jäänyt vesipitoinen
liuos lyofilisoitiin, jolloin saatiin 7-O-fosfono-ok-
simetyylikpaklitakselin mononatriumsuolaa (112 mg).

MS (FAB): $[M+H]^+$, m/z 986; $[M+Na]^+$, m/z 1008

25 UV (MeOH): $\lambda_{\text{maks.}}$ = 230 nm, E(1 %/1 cm) = 248

IR (KBr): 3 430, 3 066, 2 948, 1 724, 1 652, 1 602, 1 580,
1 518, 1 486, 1 452, 1 372, 1 316, 1 246, 1 178, 1 154,
1 108, 1 070, 1 000, 982, 946, 856, 802, 776, 710, 628,
538 cm^{-1} .

30 ^1H -NMR (asetoni- d_6 /D $_2$ O) δ : 8,05 (2H, d), 7,92 (2H, d), 7,65
(1H, dd), 7,58 - 7,35 (9H, m, menevät päällekkäin), 7,23
(1H, dd), 6,38 (1H, s), 6,08 (1H, t), 5,65 (1H, d), 5,60
(1H, d), 5,10 (1H, br.s), 4,99 (1H, d), 4,97 (1H, br.s),
4,80 (1H, d), 4,28 (1H, dd), 4,11 (2H, s), 3,79 (1H, d),
35 2,94 (1H, m), 2,35 (3H, s), 2,35 - 2,10 (1H, m), 2,13 (3H,

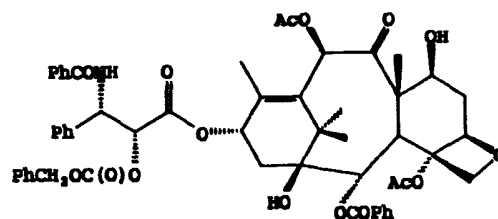
s), 1,95 (3H, s), 1,84 (1H, m), 1,67 (3H, s), 1,13 (6H, s, menevät päällekkäin).

Esimerkki 2

Vaihtoehtoinen menetelmä 7-O-fosfono-oksimetyyli-paklitakselin valmistamiseksi

(a) 2'-O-(bentsyylioksikarbonyyli)paklitakselin valmistaminen

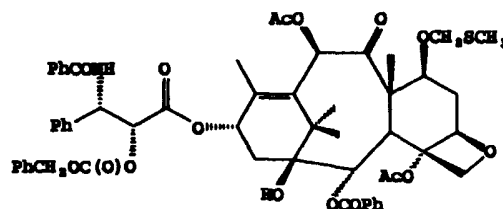
10



Paklitakselin (150 mg, 0,176 mmol) ja N,N-di-isopropyylietyyliamiinin (93 μ l, 0,534 mmol, 3 ekv.) sekoitettiin liuokseen vedettömässä metyleenikloridissa (4 ml) huoneenlämpötilassa lisättiin bentsyylikloroformaattia (75 μ l, 0,525 mmol, 3 ekv.). Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 3 tuntia, konsentrittiin 2 ml:ksi ja puhdistettiin silikageelipylväässä käyttämällä 1:1 etyyliasettaatti/heksaaneja eluenttina, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste valkoisena jauheena (150 mg, S: 86 %). Sp. 140 - 150 °C (hajoaa).

(b) 2'-O-(bentsyylioksikarbonyyli)-7-O-metyyllitio-metyyllipaklitakselin valmistaminen

25



30

Jäähdytettyyn (kuiva jää - CCl₄, -30 °C hauteen lämpötila) liuokseen, jossa oli 2'-O-(bentsyylioksikarbonyyli)paklitakselia (4,935 g, 5,0 mmol) kuivassa asetonitrilissä (80 ml), lisättiin peräkkäin dimetyylisulfidia

35

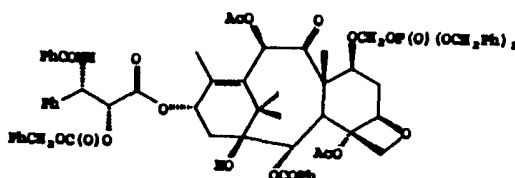
- (3,6 ml, 40 mmol) ja bentsoyyliperoksidia (4,9 g, 20,247 mmol). 10 minuutin kuluttua -30 °C:ssa kylmä haude poistettiin ja reaktioseosta sekoitettiin voimakkaasti 2 tuntia huoneenlämpötilassa. Reaktioseos laimennettiin sen jälkeen etyyliasetaatilla tilavuuteen 200 ml ja pestiin vedellä ja suolavedellä. Orgaaninen kerros kuivattiin (MgSO₄) ja liuotin haihdutettiin sen jälkeen, jolloin saatiin jäännös, jota pidettiin vakuumissa 18 tuntia kaiken dimetyylisulfoksidin, jota oli läsnä reaktion sivutuotteena, poistamiseksi. Jäännös puhdistettiin silikageelipylväässä käyttämällä ensin etyyliasetaatti:heksaania (1:2) eluenttina vähemmän polaaristen epäpuhtauksien poistamiseksi, jonka jälkeen etyyliasetaatti:heksaania (1:1) odotetun otsikon mukaisen yhdisteen saamiseksi vaahtona. Tämä trituroitiin kuivalla eetterillä ja suodatettiin, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste kuohkeana kiinteänä aineena (5,0 g, 95 %). Sp. 120 - 122 °C.
- MS (FAB): [MH]⁺, m/z 1 048; [M+Na]⁺, m/z 1 070; [M+K]⁺, m/z 108
- IR (KBr): 3 440, 3 066, 1 750, 1 722, 1 664, 1 602, 1 583, 1 538 cm⁻¹.
- NMR (CDCl₃) δ: 1,177 (3H, s), 1,236 (3H, s), 1,745 (3H, s), 2,023 (3H, s), 2,121 (3H, s), 2,162 (3H, s), 2,436 (3H, s), 3,887 (H, d), 4,134 (H, d), 4,197 (H, d), 4,295 (H, m), 4,964 (H, d), 5,161 (2H, d), 5,450 (H, d), 5,703 (H, d), 5,981 (H, dd), 6,257 (H, t), 6,541 (H, s), 6,920 (H, d, NH), 7,322 - 8,22 (15H, m).

Otsikon mukainen yhdiste valmistettiin myös seuraavalla vaihtoehtoisella menetelmällä:

- 30 Liuokseen, jossa oli 2'-O-(bentsyylioksikarbonyyli)paklitakselia (2,0 g, 2,0263 mmol) kuivassa dimetyylisulfoksidissa (10 ml), lisättiin tipoittein etikkahapon anhydridiä (10 ml). Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 18 tuntia N₂-ilmakehässä, laimennettiin etyyliasetaatilla (100 ml) ja pestiin huolellisesti kylmällä
- 35

6-%:isella natriumbikarbonaattiliuoksella (6 x 30 ml), kylmällä vedellä (6 x 30 ml) ja suolavedellä. Orgaaninen kerros kuivattiin (MgSO_4) ja liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin jäännös. Tämä puhdistettiin silikageelipylväässä ja eluoitiin metyleenikloridilla, metyleenikloridi - 5 % asetonitriilillä ja metyleenikloridi - 10 % asetonitriilillä, jolloin saatiin odotettu otsikon mukainen yhdiste (1,86 g, 87,7 %). Tämä yhdiste on identtinen sille yhdisteelle, joka saatiin edellä kuvatulla dimetyylisulfidi/bentsoyyliperoksidimenetelmällä.

(c) 2'-O-(bentsyylioksikarbonyyli)-7-O-dibentsyyli-fosfono-oksimetyylipaklitakselin valmistaminen



Liuokseen, jossa oli 2'-O-(bentsyylioksikarbonyyli)-7-O-metyylitiometyylipaklitakselia (5,0 g, 5,5396 mmol) kuivassa 1,2-dikloorietaanissa (120 ml), lisättiin aktivoituja, jauhettuja 4 Å:n molekyyliseuloja (5,0 g). Tähän seokseen lisättiin tiipoittain huoneenlämpötilassa N-jodisukkinimidin (1,61 g, 7,1632 mmol) ja dibentsyyli-fosfaatin (1,97 g, 7,1632 mmol) liuosseosta kuivassa tetrahydrofuraanissa (90 ml). Voimakkaasti 30 minuutin huoneenlämpötilassa sekoittamisen jälkeen reaktioseos suodatettiin Celiten läpi ja suodos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin punainen jäännös. Jäännös laitettiin etyyli-asetaattiin (100 ml), pestiin kylmällä 6-%:isella NaHSO_3 -liuoksella (2 x 50 ml), kylmällä 6-%:isella NaHCO_3 -liuoksella (2 x 50 ml) ja suolavedellä (1 x 50 ml). Orgaaninen kerros kuivattiin (MgSO_4) ja liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin kiinteä aine, joka trituroitiin kuivalla eetterillä ja suodatettiin, jolloin saatiin otsikon mukainen yh-

diste kermanvaalean värisenä kiinteänä aineena (5,9 g, 97 %). Sp. 124 - 127 °C.

MS (FAB): $[MH]^+$, m/z 1 278; $[M+Na]^+$, m/z 1 301; $[M+K]^+$, m/z 1316

5 IR (KBr): 3 430, 3 066, 3 032, 1 750, 1 726, 1 664, 1 582, 1 532 cm^{-1} .

NMR ($CDCl_3$) δ : 1,160 (3H, s), 1,703 (3H, s), 1,985 (3H, s), 2,164 (3H, s), 2,420 (3H, s), 3,854 (H, d), 4,151 (H, d), 4,216 (H, m), 4,298 (H, d), 4,873 (H, d), 5,043 (6H, m), 10 5,140 (2H, d), 5,417 (H, d), 5,670 (H, d), 5,971 (H, dd), 6,241 (H, t), 6,317 (H, s), 6,912 (H, d, NH), 7,280 - 8,115 (25H, m).

(d) 7-O-fosfono-oksimetyylipaklitakselin valmistaminen

15 Liuokseen, jossa oli 2'-O-(bentsyylioksikarbonyyli)-7-O-dibentsyylifosfono-oksimetyylipaklitakselia (6,0 g, 4,7095 mmol) etyyliasetaatissa (120 ml), lisättiin 10-%:ista Pd/C:tä (6,0 g) ja seosta hydrattiin 60 psi:ssa (400 kPa) 24 tuntia. Reaktioseos suodatettiin Celiten läpi ja liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin 4,07 g raakaa jäännöstä. Tämä puhdistettiin lyhyellä silikageelipylväällä eluoimalla peräkkäin kloroformi:10 %, 20 % ja 40 % metanolilla, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste valkoisena kiinteänä aineena (3,2 g, 71 %). Sp. 155 - 25 158 °C.

Tämän tuotteen R_f (TLC) ja retentioaika (HPLC) olivat samat kuin autenttisella näytteellä.

MS (FAB): $[MH]^+$, m/z 964; $[M+Na]^+$, m/z 986; $[M+K]^+$, m/z 1 002; $[M+K^++Na^+-H]^+$, m/z 1024; $[M+2K-H]^+$, m/z 1 040

30 UV (MeOH): $\lambda_{maks.}$ = 230 nm, $E(1\%/1\text{ cm})$ = 252,5

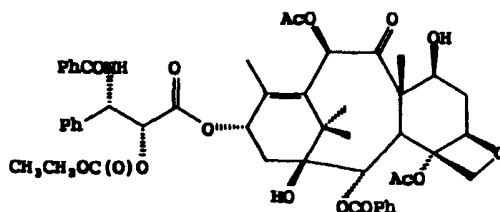
IR (KBr): 3 432, 3 066, 2 992, 1 722, 1 648, 1 602, 1 580, 1 522, 1 488, 1 452, 1 372, 1 316, 1 246, 1 178, 1 154, 1 110, 1 070, 1 000, 980, 946, 854, 802, 776, 710, 628, 538 cm^{-1} .

^1NMR (asetoni- $d_6/\text{D}_2\text{O}$), δ : 1,08 (3H, s), 1,10 (3H, s), 1,63 (3H, s), 1,88 (3H, s), 1,96 (H, m), 2,13 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,89 (H, m), 3,76 (H, d), 4,19 (H, m), 4,89 (H, dd), 5,09 (H, dd), 5,55 - 5,60 (2H, päällekkäin menevät d't), 6,04 (H, t), 6,32 (H, s), 7,20 (H, t), 7,34 - 7,67 (10H, päällekkäin menevät m't), 7,87 (2H, dd), 8,02 (2H, dd).

Esimerkki 3

2'-O-(etoksikarbonyyli)-7-O-fosfono-oksimetyyli-paklitakseli

(a) 2'-O-(etoksikarbonyyli)paklitakselin valmistaminen



Liuokseen, jossa oli paklitakseliä (4,35 g, 5,1 mmol) kuivassa metyleenikloridissa (51 ml), lisättiin N,N-di-isopropyylietyyliamiinia (2,67 ml, 15,3 mmol), jonka jälkeen etyylikloroformaattia (1,46 ml, 15,3 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:ssa 2 tuntia ja sen jälkeen huoneenlämpötilassa 1 tunti lisää. Reaktioseos laimennettiin etyyliasetaatilla (400 ml), orgaaninen faasi pestiin kyllästetyllä NaHCO_3 -liuoksella (2 x 30 ml) ja suolavedellä (30 ml). Saatu orgaaninen faasi kuivattiin MgSO_4 :n päällä, jolloin saatiin raaka otsikon mukainen yhdiste (93 %), joka käytettiin seuraavassa vaiheessa ilman lisäpuhdistusta.

MS (FAB/NOBA, NaI, KI): $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 926; $[\text{M}+\text{Na}]^+$, m/z 948; $[\text{M}+\text{K}]^+$, m/z 964

HRMS (FAB/NOBA, CsI/Gly ulkoinen referenssi): $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 926,3588 havaittu, $\text{C}_{50}\text{H}_{56}\text{NO}_{16}$:lle, laskettu arvo: 926,3599 (poikkeama $\Delta = 1,2$ ppm)

¹HNMR (CDCl₃): δ 1,13 (3H, s), 1,23 (3H, s), 1,30 (3H, t), 1,67 (3H, s), 1,92 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,37 (H, d), 2,45 (3H, s), 2,54 (H, m), 3,80 (H, d), 4,15 - 4,32 (4H, m't menevät päällekkäin), 4,43 (H, dd), 4,96 (H, d), 5,42 (H, d), 5,68 (H, d), 5,98 (H, dd), 6,28 (2H, m't menevät päällekkäin), 7,00 (H, d), 7,34 - 7,59 (11H, m't menevät päällekkäin), 7,74 (2H, d), 8,12 (2H, d).

Vaihtoehtoinen tapa:

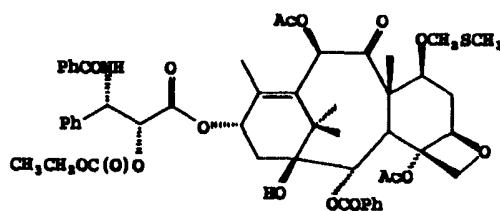
Paklitakselia (5,40 g, 6,324 mmol) kuivassa dikloorimetaanissa (63 ml) jäähdytettiin 0 °C:seen ja käsiteltiin puhtaalla N,N-di-isopropyylietyyliamiinilla (3,30 ml, 3 ekv.) ja sen jälkeen puhtaalla etyylikloroformaattilla (1,81 ml, 3 ekv.) tipoittain 5 minuutin ajanjakson ajan. Reaktiota valvottiin TLC:lla (50-%:inen etyyliasetaatti heksaanissa). 2 tunnin 0 °C:ssa ja 16 tunnin huoneenlämpötilassa kuluttua reaktio oli mennyt loppuun ja keltaisen oranssi liuos laimennettiin etyyliasetaatilla (300 ml) ja pestiin kyllästetyllä natriumbikarbonaatilla (3 x 75 ml) ja suolavedellä (75 ml). Kuivaus (MgSO₄) ja haihdutus antoivat raa'an otsikon mukaisen yhdisteen, joka puhdistettiin saostamalla: dikloorimetaania (noin 100 ml) lisättiin, jota seurasi jäähdytys ja heksaanin (noin 60 ml) lisääminen samepisteeseen. Useiden tuntien jäällä jäähdyttämisen jälkeen kiinteä aine kerättiin talteen suodattamalla. Saanto 5,17 g (88 %).

Vaihtoehtoinen tapa:

Liekkikuivattuun, yksikaulaiseen 3 l:n pulloon liuotettiin paklitakselia (99,0 g, 115,9 mmol) 1 350 ml:ssa kuivaa metyleenikloridia argonilmakehässä. Liuos jäähdytettiin -10 °C:seen. N,N-di-isopropyylietyyliamiinia (52,4 g, 405,7 mmol) lisättiin hitaasti (lisäysaika - 3 min), jonka jälkeen ClCO₂Et:a (31,45 g, 289,8 mmol), lisäysaika - 15 min). Saatua seosta sekoitettiin yön yli (16 tuntia) -4 °C:ssa. Reaktio arvioitiin epätäydelliseksi TLC:lla. Toinen panos N,N-di-isopropyylietyyliamiinia

(2,62 g, 20,28 mmol) lisättiin, jonka jälkeen ClCO_2Et :a (2,20 g, 20,28 mmol) ja sekoittamista jatkettiin 3 tuntia $-4\text{ }^\circ\text{C}$:ssa. TLC:lla ei havaittu lähtöainetta. Kylmä seos laimennettiin etyyliasetaatilla (1,5 l) ja siirrettiin erotussuppiloon. Sen jälkeen se pestiin 5-%:isella KHSO_4 :lla (2 x 500 ml), vedellä (1 x 500 ml), 5-%:isella KHSO_4 :lla (1 x 500 ml), vedellä (1 x 500 ml), kyll. NaHCO_3 :lla (2 x 500 ml) ja suolavedellä (2 x 500 ml), kuivattiin (MgSO_4) ja liuottimet poistettiin vakuumissa, jolloin saatiin 147 g raakaa tuotetta. Jäännös liuotettiin kuumaan metyleenikloridiin (800 ml, hauteen lämpötila $42\text{ }^\circ\text{C}$) ja heksaaneita lisättiin tipoittain (530 ml) sekoittaen samalla kun lämpötila pidettiin samana. Kiteytyvä seos laitettiin syrjään 3 tunniksi huoneenlämpötilaan ja sen jälkeen kylmähuoneeseen ($0\text{ }^\circ\text{C}$) yön yli. Raskaat, valkoiset kiteet otettiin talteen suodattamalla ja pestiin heksaanit/ CH_2Cl_2 :lla 1:1 (til./til.) (2 x 200 ml). Imusuodattimella 1 tunnin kuivaamisen jälkeen se kuivattiin vakuumissa ($\sim 1,0\text{ mmHg}$) yön yli, jolloin saatiin 95,7 g (89 % saanto) otsikon mukaista yhdistettä (homogeenisuusindeksi HPLC:lla mitattuna = 98,5 %).

(b) 2'-O-(etoksikarbonyyli)-7-O-metyyllitiometyyli-paklitakselin valmistaminen



Liuokseen, jossa oli 2'-O-(etoksikarbonyyli)paklitakselia (4,38 g, 4,7 mmol) kuivassa dimetyylisulfoksidissa (12,5 ml), lisättiin etikkahapon anhydridiä (12,5 ml). Reaktioseosta sekoitettiin 24 tuntia huoneenlämpötilassa ja sen jälkeen laimennettiin etyyliasetaatilla (500 ml), pestiin kyllästetyllä NaHCO_3 -liuoksella (3 x 40 ml) ja ve-

dellä (2 x 40 ml). Saatu orgaaninen kerros kuivattiin MgSO_4 :n päällä ja liuottimet haihdutettiin vakuumissa kuiviin. Jäännös puhdistettiin silikageelikromatografiolla (40-%:inen etyyliasetaatte heksaanissa), jolloin saatiin
5 haluttu otsikon mukainen yhdiste (4,39 g, 94 %).
MS (FAB/NOBA, NaI, KI): $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 986; $[\text{M}+\text{Na}]^+$, m/z 1008; $[\text{M}+\text{K}]^+$, m/z 1024
HRMS (FAB/NOBA, CsI/Gly ulkoinen referenssi): $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 986,3646 (laskettu arvo: 986,3633 (poikkeama $\Delta = 1,3$ ppm)
10 ^1H NMR (CDCl_3): δ 1,18 (3H, s), 1,20 (3H, s), 1,30 (3H, s), 1,75 (3H, s), 1,84 (H, m), 2,09 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,24 (H, d), 2,37 (H, d), 2,45 (3H, s), 2,80 (H, m), 3,68 (H, d), 4,08 - 4,33 (5H, m, menevät päällekkäin), 4,65 (2H, s), 4,96 (H, d), 5,43 (H, d), 5,69 (H, d), 5,98 (H, dd), 6,26 (H, t), 6,55 (H, s), 7,00 (H, d),
15 7,32 - 7,61 (11H, m, menevät päällekkäin), 7,73 (2H, dd), 8,11 (2H, dd).

Vaihtoehtoinen tapa:

2'-O-(etoksikarbonyyli)paklitakselia (2,260 g,
20 2,4406 mmol) liuotettiin vedettömään dimetyylisulfoxiidiin (6 ml) ja etikkahapon anhydridiä (6 ml) lisättiin yhdessä erässä huoneenlämpötilassa. Reaktiota valvottiin HPLC:lla (C18-analyyttinen pylväs, 60-%:inen asetonitriili - 40-%:inen 10 mM ammoniumfosfaattipuskuri, pH 6). 30 tunnin
25 kuluttua liuos laimennettiin etyyliasetaatilla (250 ml) ja pestiin kyllästetyllä vesipitoisella bikarbonaatilla (3 kertaa), jonka jälkeen vedellä ja suolavedellä. Magnesiumsulfaatin päällä kuivaamisen ja suodattamisen jälkeen raaka tuote kromatografioitiin silikalla (40-%:inen etyyliasetaatte heksaanissa), jolloin saatiin otsikon mukainen
30 yhdiste valkoisena vaahtona (2,030 g, 91 %), joka oli 90-%:isen puhdas HPLC:lla. Osa puhdistettiin edelleen toisella pylväällä (5-%:inen asetonitriili dikloorimetaanis-
sa), jolloin saatiin ainetta, joka oli noin 97-%:isen puh-
35 das HPLC:lla.

Vaihtoehtoinen menetelmä 2'-O-(etoksikarbonyyli)-7-O-metyyllitiometyyllipaklitakselin valmistamiseksi.

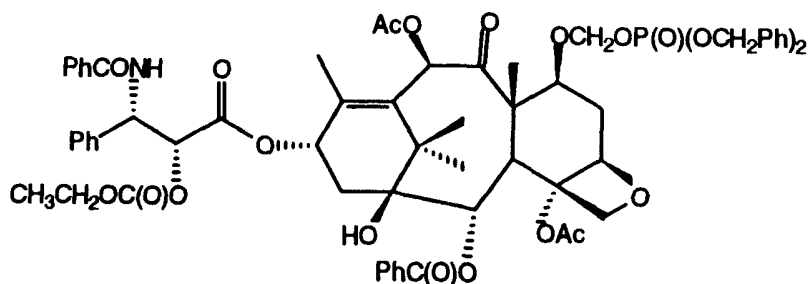
2'-O-(etoksikarbonyyli)paklitakselia (4,170 g, 4,503 mmol) liuotettiin vedettömään asetonitriiliin (68 ml) -40 °C:ssa ja dimetyylisulfidia (3,2 ml, 44,10 mmol) lisättiin, jonka jälkeen bentsoyyliperoksidia (4,400 g, 18,24 mmol). Seos laitettiin jäähauteeseen ja sekoitettiin 0 °C:ssa ja reaktion kulkua valvottiin TLC:lla (40-%:inen etyyliasetaatti heksaanissa). 3 tunnin kuluttua ei havaittu yhtään lähtöainetta, ja liuosta käsiteltiin lisäämällä etyyliasetaattia (250 ml) ja kyllästettyä vesipitoista natriumbikarbonaattia (100 ml). Orgaaninen faasi pestiin edelleen bikarbonaatilla, vedellä ja suolavedellä, sen jälkeen kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja suodatettiin. Jäännös puhdistettiin silikageeli-"flash"-kromatografialla (4-%:inen asetonitriili dikloorimetaanissa), jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste valkoisena vaahdona (2,571 g, 58 %:n saanto). Tämän näytteen puhtaus arvioitiin > 97 %:ksi HPLC:lla. NMR-spektri oli identtinen edellä raportoidun kanssa.

Vaihtoehtoinen tapa 2'-O-(etoksikarbonyyli)-7-O-metyyllitiometyyllipaklitakselin valmistamiseksi.

2'-O-(etoksikarbonyyli)paklitakselia (49,3 g, 53,2 mmol) laitettiin liekkikuivattuun, yksikaulaiseen 1 l:n pulloon ja liuotettiin kuivaan asetonitriiliin (500 ml) huoneenlämpötilassa. Metyylisulfidia (39,1 ml, 0,532 mol) lisättiin nopeasti ruiskun kautta. Sekoitettu reaktioseos jäähdytettiin -16 °C:seen jää/suolahauteessa ja seokseen lisättiin kiinteää bentsoyyliperoksidia (51,6 g, 0,213 mol) yhtenä eränä. (Neljä täyttä ekvivalenttia tarvitaan reaktion menemiseksi loppuun.) Sekoittamista jatkettiin 30 minuuttia, jonka aikana lämpötila kohosi -10 °C:seen. Reaktioväliaine pysyi heterogeenisena tämän ajanjakson ajan (bentsoyyliperoksidi ei ole liuennut kokonaan). Jäähdytyshaude vaihdettiin jää/vedeksi, lämpötila korotettiin

0 °C:seen ja jäljellä oleva bentsoyyliperoksidi liukeni
 ~ 5 minuuttia lämpiämisen jälkeen. Reaktion arvioitiin
 menneen loppuun TLC:lla 0 °C:ssa vielä 2,5 tunnin sekoit-
 tamisen jälkeen. Liuoksen tilavuus vähennettiin ~ 200
 5 ml:aan poistamalla liuotin kiertohaihduuttimessa ja sen
 jälkeen se siirrettiin erotussuppiloon, jossa se pestiin
 heptaanilla (5 x 500 ml). Asetonitriilikerros laimennet-
 tiin etyyliasetaatilla (1,5 l) ja pestiin 3:1 seoksella
 kyll. NaHCO₃/5-%:inen K₂CO₃:a (til./til.) (2 x 500 ml),
 10 kyll. NaHCO₃:lla (2 x 500 ml), puolikyll. suolavedellä (1 x
 500 ml) ja suolavedellä (1 x 500 ml), kuivattiin (MgSO₄)
 ja liuottimet poistettiin vakuumissa, jolloin saatiin
 67,0 g raakaa tuotetta. Se liuotettiin asetoniin (200 ml),
 lämmitettiin 40 °C:seen vesihauteessa ja lisättiin tipoit-
 15 tain heksaaneja sekoittaen, kunnes havaittiin sameutta
 (400 ml). Kiteytyvä seos laitettiin syrjään 3 tunniksi
 huoneenlämpötilaan ja siirrettiin sen jälkeen kylmähuonee-
 seen (0 °C), jossa sitä pidettiin yön yli (16 tuntia).
 Muodostui paksu kakku. Kiinteä aine otettiin talteen suo-
 20 dattamalla ja pestiin heksaanit/asetonilla 3:1 (til./til.)
 (2 x 50 ml). Saadut valkoiset kiteet kuivattiin imusuodat-
 timella 1 tunti ja sen jälkeen vakuumissa (~ 0,5 mmHg) yön
 yli, jolloin saatiin 47,5 g (91 %:n saanto) otsikon mu-
 kaista yhdistettä (homogeenisuusindeksi HPLC:lla määritet-
 25 tynä = 94,8 %).

(c) 2'-O-(etoksikarbonyyli)-7-O-dibentsyylifosfono-
 oksimetyylipaklitakselin valmistaminen



Liuos, jossa oli N-jodisukkinimidiä (1,953 g, 8,65 mmol) ja dibentsyylifosfaattia (2,41 g, 8,65 mmol) tetrahydrofuraanissa, lisättiin seokseen, jossa oli 2'-O-(etoksikarbonyyli)-7-O-metyylitiometyyliklitakselia (5,677 g, 5,76 mmol) ja 4 Å:n molekyyliseuloja (5,7 g) metyleenikloridissa (100 ml) huoneenlämpötilassa. Reaktioseosta sekoitettiin 40 minuuttia huoneenlämpötilassa. Tämän ajanjakson jälkeen reaktio oli mennyt loppuun TLC:lla arvioituna. Reaktioseos suodatettiin Celiten läpi ja suodos konsentroidiin vakuuimissa, jolloin saatiin ruskehtava jäännös, joka laimennettiin etyyliasetaatilla (800 ml), orgaaninen faasi pestiin 1-%:isellä Na₂SO₃:lla (2 x 80 ml), sen jälkeen pestiin 5-%:isellä suolavedellä (2 x 50 ml). Orgaaninen faasi konsentroidiin vakuuimissa ja kuivattiin. Saadun jäännöksen kromatografointi (50 - 60-%:inen etyyliasetaatilla heksaaneissa) antoi halutun otsikon mukaisen yhdisteen (6,23 g, 89 %).

MS (FAB/NOBA, NaI, KI): [M+Na]⁺, m/z 1 238; [M+K]⁺, m/z 1 254

20 HRMS (FAB/NOBA, CsI/Gly ulkoinen referenssi): [M+Na]⁺ m/z 1216,4291 (C₆₅H₇₁NO₂₀P:lle, laskettu arvo: 1216,4307; poikkeama Δ = 1,3 ppm)

1H NMR (CDCl₃): δ 1,18 (3H, s), 1,21 (3H, s), 1,30 (3H, t), 1,67 (6H, s), 1,80 (H, s), 1,93 (H, m), 1,99 (3H, d), 2,18 (3H, s), 2,23 (H, m), 2,38 (H, m), 2,45 (3H, s), 2,80 (H, m), 3,86 (H, d), 4,14 - 4,32 (5H, m't menevät päällekkäin), 4,88 (H, d), 5,00 - 5,07 (4H, m't menevät päällekkäin), 5,42 (H, d), 5,68 (H, d), 5,96 (H, dd), 6,26 (H, t), 6,33 (H, s), 6,95 (H, d), 7,30 - 7,61 (11H, m't menevät päällekkäin), 7,75 (2H, dd), 8,12 (2H, dd).

Vaihtoehtoinen tapa:

35 Liuokseen, jossa oli 2'-O-(etoksikarbonyyli)-7-O-metyylitiometyyliklitakselia (350 mg, 0,355 mmol) vedetörmässä tetrahydrofuraanissa (8 ml), lisättiin liuos, jossa oli N-jodisukkinimidiä (120 mg, 0,532 mmol) ja di-

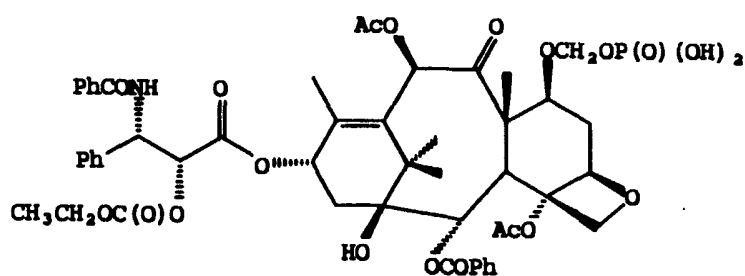
bentsyylifosfaattia (148 mg, 0,532 mmol) tetrahydrofuraanissa (5 ml). Reaktiota valvottiin HPLC:lla (C18-pylväs, 70-%:inen asetonitriili, 30-%:inen 10 mM ammoniumfosfaatti, pH 6). 2 tunnin kuluttua vähemmän kuin 5 % lähtöainesta havaittiin, ja reaktioseos sekoitettiin. Liuos laimennettiin etyyliasetaatilla (75 ml) ja pestiin 1-%:isella vesipitoisella natriumbisulfiitilla (2 x 50 ml) ja suolavedellä (50 ml). Nopean magneiumsulfaatin päällä kuivaamisen ja suodatuksen jälkeen liuotin haihdutettiin. Silikaageeli-"flash"-kromatografia (45-%:inen etyyliasetaatti/heksaani) antoi otsikon mukaisen yhdisteen valkoisena vaahtona (281 mg, 65 %). HPLC-analyysi osoitti puhtauden olevan noin 95 %.

Vaihtoehtoinen tapa:

Murskattuja 4 Å:n molekyyliseuloja laitettiin liekkikuivattuun, yksikaulaiseen 1 l:n pulloon, joka yhdistettiin sen jälkeen vakuumilinjaan (~ 0,5 mmHg). Seuloja kuumennettiin lämpötykillä ~ 10 minuuttia samalla manuaalisesti ravistaen. Vakuumissa jäähdyttämisen jälkeen pulloon johdettiin argonia ja 2'-O-(etoksikarbonyyli)-7-O-metyyli-tiometyylipaklitakselia (37,5 g, 38,03 mmol) lisättiin, jonka jälkeen dibentsyylifosfaattia (14,8 g, 53,24 mmol) ja THF:a (400 ml). Heterogeenista seosta sekoitettiin voimakkaasti 15 minuuttia huoneenlämpötilassa magneettisekoittajalla. Erillisessä liekkikuivatussa pullossa liuotettiin N-jodisukkinimidiä (10,7 g, 47,54 mmol) THF:iin (50 ml) argonilmakehässä. (NIS-liuoksen valmistamisen, nestesiirron ja reaktion kulumisen aikana astiat oli peitetty aluminiumkelmulla valolta suojauksen vuoksi.) Se lisättiin sitten hitaasti (10 minuuttia) reaktioseokseen ruiskun kautta. Pullo, joka sisälsi NIS:n pestiin 5 ml:lla THF:a ja siirrettiin reaktioseokseen, jota sekoitettiin sen jälkeen 2 tuntia huoneenlämpötilassa. TLC-analyysi osoitti lähtöaineen puuttumisen. Syvänpunaisen värinen liuos suodatettiin Celite^R-tyynyn läpi suoraan voimakkaas-

ti sekoitettuun kaksifaasiseseen seokseen, joka sisälsi etyyliasetaattia (500 ml), 10-%:ista vesipitoista natriumtiosulfaattia (300 ml) ja kyllästettyä natriumbikarbonaattia (200 ml). Punainen väri hävisi muutamassa sekunnissa, jolloin saatiin väritön liuos. Celite^R-tyyny pestiin EtOAc:lla (~ 100 ml) ja kummatkin nestekerrokset siirrettiin erotussuppiloon. Orgaaninen kerros laimennettiin 1 l:lla EtOAc:a, kerrokset erotettiin ja orgaaninen kerros pestiin seoksella, jossa oli kyllästettyä NaHCO₃:a ja 5-%:ista K₂CO₃:a (3:1 til./til., 2 x 500 ml), sen jälkeen kyllästetyllä NaHCO₃:lla (2 x 500 ml), puolikyllästeyllä suolavedellä (1 x 500 ml) ja suolavedellä (1 x 500 ml). Uute kuivattiin vedettömällä MgSO₄:lla ja suodatettiin. Se käsiteltiin 5,0 g:lla neutraalia Noritia (hiili) sekoittamalla huoneenlämpötilassa 15 minuuttia. Se suodatettiin jälleen Celite^R-tyynyn läpi ja liuotin poistettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin 52 g raakaa tuotetta. Se liuotettiin tolueeni/metyleenikloridiin (280 ml/25 ml) ja heksaaneja lisättiin tipoittein (20 ml). Sen jälkeen kun kiteytyvä seos oli pantu syrjään 3 tunniksi huoneenlämpötilassa, se jätettiin 0 °C:seen yön yli. Vaalean keltainen kiinteä aine muodostui pullon seinämille. Emäliuoksen dekantoimisen jälkeen jäännös trituroitiin tolueenilla (50 ml), suodatettiin, pestiin tolueenilla ja kuivattiin imusuodattimella 30 minuuttia. Sen jälkeen se siirrettiin eksikkaattoriin, jossa oli Drierite^R'ä ja sitä kuivattiin edelleen vakuuissa (~ 0,5 mmHg) neljä tuntia, jolloin saatiin 24,4 g (53 %:n saanto) otsikon mukaista yhdistettä (homogeenisuusindeksi HPLC:lla määritettynä = 95,9 %). Emäliuos haihdutettiin kuiviin, trituroitiin tolueenilla (100 ml), suodatettiin, pestiin tolueenilla ja kuivattiin imusuodattimella 30 minuuttia. Eksikkaattorissa kuivaamisen jälkeen, kuten edellä on kuvattu, saatiin 12,5 g (27 %:n saanto) samaa tuotetta (homogeenisuusindeksi HPLC:lla määritettynä = 97,1 %).

(d) 2'-O-(etoksikarbonyyli)-7-O-fosfono-oksimetyyli-
lipaklitakselin, sen mononatrium-, monokalium-, trietyyli-
amiini-, arginiini-, lyysiini-, etanoliamiini-, N-metyyli-
glukamiini- ja trietanoliamiinisuolojen valmistaminen



Liuokseen, jossa oli 2'-O-(etoksikarbonyyli)-7-O-
dibentsyylifosfono-oksimetyyllipaklitakselia (1,23 g, 1,01
mmol) kuivassa etyyliasetaatissa (40 ml), lisättiin
10-%:ista Pd-hiilellä (428 mg, 10 %, 0,404 mmol). Reak-
tioseosta hydrattiin (60 PSI = 400 kPa) jatkuvasti ravis-
telemalla 24 tuntia. Kiinteä aine suodatettiin Celiten
läpi, jonka jälkeen Celiteä huuhdeltiin useita kertoja
etyyliasetaatilla. Suodos konsentroitiin, jolloin saatiin
otsikon mukaisen yhdisteen vapaa happomuoto (1,01 g,
80 %:n puhtaus HPLC:lla arvioituna). Epäpuhtaudet poistet-
tiin seuraavassa vaiheessa preparatiivisella C-18-pylväs-
kromatografialla.

MS (FAB/NOBA, NaI, KI): $[M+Na]^+$, m/z 1 058; $[M+K]^+$, m/z
1 074; $[M+2Na-H]^+$, m/z 1080; $[M+Na+K-H]^+$, m/z 1 096; $[M+2K-
H]^+$, m/z 1 112

HR-MS (FAB/NOBA, CsI/Gly ulkoinen referenssi): $[M+Na]^+$ m/z
1058,3163 ($C_{51}H_{58}NO_{20}PNa$:lle, laskettu arvo: 1058,3188; poik-
keama Δ = 2,3 ppm)

1H NMR (asetoni- d_6 /D2O): δ 1,13 (3H, s), 1,21 (3H, s), 1,66
(3H, s), 1,87 (H, m), 1,93 (3H, s), 2,14 (3H, s), 2,18 (H,
m), 2,44 (3H, s), 2,95 (H, m), 3,81 (H, d), 4,12 (2H, s),
4,15 - 4,27 (3H, m't menevät päällekkäin), 4,92 - 4,99
(2H, br, m't menevät päällekkäin), 5,15 (H, br s), 5,48
(H, d), 5,61 (H, d), 5,84 (H, dd), 6,07 (H, t), 6,36 (H,

s), 7,25 (H, t), 7,28 - 7,69 (10H, m't menevät päällekkäin), 7,89 (2H, dd), 8,08 (2H, dd), 8,86 (H, d).

Vaihtoehtoinen tapa:

2'-O-(etoksikarbonyyli)-7-O-(dibentsyylifosfono-
5 oksimetyyli)paklitakselia (490 mg, 0,402 mmol) etyyliasetaatissa (20 ml) hydrattiin Parrin ravistimessa 60 psi:ssä (400 kPa) palladiumhiilen (10 % paino/paino, 150 mg) läsnä ollessa. Valvonta suoritettiin TLC:lla ja HPLC:lla. Kun lähtöainetta eikä välituotetta (oletettavasti monobentsyylifosfaatti) ei enää havaittu (26 tuntia), suspensio suodatettiin Celiten läpi ja haihdutettiin kuiviin. HPLC-analyysi osoitti 88 - 92 %:n puhtauden.

Vaihtoehtoinen tapa:

2'-O-(etoksikarbonyyli)-7-O-fosfono-oksimetyyli-
15 paklitakselin trietyyliamiinisuolo, joka kuvataan alla, (5,4 g, 4,75 mmol) jaettiin voimakkaasti EtOAc:n (100 ml) ja 5-%:isen NaHSO₄:n (45 ml) välillä sekoittaen 0 °C:ssa 30 minuuttia. Vesipitoinen kerros erotettiin ja uutettiin EtOAc:lla (20 ml). Yhdistetty EtOAc-kerros pestiin puoli-suolavedellä (25 ml), suolavedellä (25 ml x 2), kuivattiin
20 NaSO₄:n päällä ja suodatettiin, jolloin saatiin hapon liuos (~ 4,75 mmol) EtOAc:ssa (~ 150 ml). Tämä EtOAc-liuos konsentroitiin sen jälkeen kuiviin kiertohaihduttimessa, jolloin saatiin 3,75 g otsikon mukaista yhdistettä vapaan hapon muodossa 95 %:n saannolla. HPLC-analyysi osoitti
25 homogeenisuusindeksin olevan 96,1 %.

Mononatriumsuolo valmistettiin seuraavasti:

Näyte, jossa oli 2'-O-(etoksikarbonyyli)-7-O-fosfono-oksimetyylipaklitakselia (1,6 g, 1,55 mmol), liuotettiin asetonitriiliin (30 ml) sonikoimalla. Tämä liuos laimennettiin vedellä (30 ml), ja 1,1 M NaHCO₃-liuos (2,11 ml, 2,32 mmol) lisättiin, vaihtoehtoisesti ravistamalla ja sonikoimalla, jolloin saatiin liuos (5 - 20 minuuttia). Hiukan maitomainen liuos laitettiin C-18-pylvääseen, pestiin kahdella pylvään tilavuudella vettä ja sen jälkeen
35

eluoitiin mononatriumsuola 25 % asetonitriili/vedellä. Sopivat fraktiot yhdistettiin, asetonitriili haihdutettiin ja vesipitoinen faasi lyofilisoitiin, jolloin saatiin ot-sikon mukaisen yhdisteen mononatriumsuola (850 mg, noin 50 %), jonka HPLC-puhtaus oli 97 %.

MS (FAB/NOBA, NaI, KI): $[M+Na]^+$, m/z 1 180

HR-MS (FAB/NOBA, CsI/Gly ulkoinen referenssi): $[M+Na]^+$ m/z 1 080,2968 ($C_{51}H_{57}NO_{20}PNa_2$:lle, laskettu arvo: 1 080,3007; poikkeama $D = 3,6$ ppm)

10 Alkuaineanalyysi: C: 52,65 (lask. 56,72), H: 5,06 (lask. 5,23), N: 1,20 (lask. 1,30), Na: 2,74 (lask. 2,12)

IR (KBr): 3 430, 3 066, 2 988, 1 746, 1 722, 1 660, 1 602, 1 582, 1 526, 1 488, 1 452, 1 374, 1 246, 1 178, 1 150, 1 108, 1 070, 1 052, 1 026, 1 002, 966, 912, 834, 792, 776, 710, 628, 538 cm^{-1} .

15 1H -NMR (DMSO- d_6 , D_2O , aseton- d_6), δ : 1,10 (6H, s), 1,23 (3H, t), 1,64 (3H, s), 1,70 (H, m), 1,90 (3H, s), 1,99 (H, m), 2,14 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,98 (H, m), 3,74 (H, d), 4,07 (2H, s), 4,13 - 4,26 (3H, m, menevät päällekkäin), 4,80 (H, br dd), 4,97 (H, d), 5,09 (H, br t), 5,44 (H, d), 20 5,55 (H, d), 5,99 (H, t), 6,34 (H, s), 7,22 (H, t), 7,43 - 7,69 (10H, m, menevät päällekkäin), 7,92 (2H, dd), 8,06 (2H, dd).

Natriumsuola voidaan myös valmistaa seuraavasti:

25 Raakaa 2'-O-(etoksikarbonyyli)-7-O-fosfono-oksime-tyylipaklitakselia (89 %, 70 mg, 0,060 mmol) EtOAc:ssa (2 ml) käsiteltiin liuoksella, jossa oli natriumetyyliheksanoaattia (87,5 mM EtOAc:ssa, 1,0 ml, 0,0875 mmol) huoneenlämpötilassa sekoittaen. Huoneenlämpötilassa 1 tunnin sekoittamisen jälkeen lisättiin heksaania (1,2 ml) samepisteeseen. -20 °C:ssa 2 tunnin säilyttämisen jälkeen hieno amorfinen jauhe suodatettiin (joitakin vaikeuksia, hyvin hidas) hienosuodatinpaperin läpi, jolloin saatiin 30 45 mg (70 %) natriumsuolaa. Tämä oli 95,2-%:isen puhdasta

HPLC:lla ja sisälsi pienen määrän etyyliheksaanihappoa (NMR).

Trietanoliamiinisuola valmistettiin seuraavasti:

2'-O-(etoksikarbonyyli)-7-O-fosfono-oksimetyyli-
5 paklitakselia, raakaa hydrauksesta (89 % HPLC:lla)
(0,69 g, 0,593 mmol epäpuhtauksien suhteen korjauksen jäl-
keen) liuotettiin etyyliasetaattiin (10 ml) ja sekoitet-
tiin hitaasti samalla kun trietanoliamiinin (0,11 M
EtOAc:ssa, käytettiin 5,1 ml, 0,95 ekv.) liuosta lisättiin
10 tipoittain. Tällä menetelmällä saatu maitomainen liuos
pilkottiin 0 °C:ssa 2 tuntia, jonka jälkeen se suodatet-
tiin hienosuodatinpaperilla kylmällä EtOAc:lla huuhdel-
leen. Saanto: 499 mg (80 %) amorfista, hienoa, ei-elek-
trostaattista jauhetta, jota kuivattiin yön yli vakuumis-
15 sa. HPLC osoittaa 96,6-%:isen puhtauden (C-18, 45 %, 5 mM
Q₁₂+10 mM ammoniumfosfaatti, pH 6, 55 % asetonitriili).
NMR-spektri (D₂O/asetoni/DMSO) osoittaa juovia etyyliase-
taatista eikä muita teräviä epäpuhtauksia. Se analysoituu
2 - 3 x hydraatiksi.

20 Trietanolisuola, joka oli vähemmän edullinen ja
joka oli saatu toisesta kokeesta, puhdistettiin edelleen
seuraavalla menetelmällä. Trietanoliamiinisuola (noin 2 g)
liuotettiin noin 30-%:iseen asetonitriili/veteen. Tätä
liuosta eluoitiin kevyellä typpipaineella C18-pylvään
25 (Bakerbond) läpi 20 - 40-%:isella asetonitriilin gradien-
tilla vedessä. Halutun trietanoliamiinisuolan sisältävät
fraktiot kerättiin, asetonitriili poistettiin kiertohaih-
duttimella alennetussa paineessa. Vesipitoiset liuokset
pakastettiin ja lyofilisoitiin yön yli, jolloin saatiin
30 1,4 grammaa trietanoliamiinisuolaa, jonka puhtaus oli
97,5 %.

Trietanoliamiinisuola voidaan myös valmistaa seu-
raavasti:

2'-O-(etoksikarbonyyli)-7-O-fosfono-oksimetyyli-
35 paklitakselin trietyyliamiinisuola (3,0 g, 2,64 mmol)

jaettiin EtOAc:n (60 ml) ja 5-%:isen NaHSO₄:n (30 ml) välille voimakkaasti sekoittaen 0 °C:ssa 15 minuutin ajan. Vesipitoinen kerros erotettiin ja uutettiin EtOAc:lla (10 ml). Yhdistetty EtOAc-kerros pestiin suolavedellä (15 ml),
5 kuivattiin Na₂SO₄:n päällä, suodatettiin, jolloin saatiin hapon liuos (~ 2,64 mmoolia) EtOAc:ssa (~ 70 ml). Tähän EtOAc-liuokseen huoneenlämpötilassa lisättiin tipoittain voimakkaasti sekoittaen N(CH₂CH₂OH)₃:a (0,35 ml, 2,64 mmol) 5 minuutin aikana. Saatua suspensiota sekoitettiin 1 tunti
10 lisää ja sen jälkeen se suodatettiin, pestiin EtOAc:lla (15 ml x 2). kuivattiin vakuuissa, jolloin saatiin 2,8 g trietanoliamiinisuolaa 89 %:n saannolla. HPLC-analyysi osoitti homogeenisuusindeksin olevan 98,7 %, sp. > 157 °C, hajoaa.

15 Alkuaineanalyysi laskettu C₅₆H₇₃N₂O₂₃P·2,0 H₂O·0,3 EtOAc:lle: C, 55,60; H, 6,48; N, 2,27; KF (H₂O), 2,92. Saatu 55,94; H, 6,59; N, 2,43; KF (H₂O), 3,50.

Trietyyliamiinisuola valmistettiin seuraavasti:

Liuokseen, jossa oli 2'-O-(etoksikarbonyyli)-7-O-
20 dibentsyylifosfono-oksimetyylipaklitakselia (10 g, 8,23 mmol) EtOAc:ssa (350 ml) huoneenlämpötilassa, lisättiin 10-%:inen Pd-hiilellä (2 g, 20-%:inen kuormitus). Saadusta suspensiosta poistettiin kaasut poistamalla ilma ja sen jälkeen huuhtelemalla argonilla. Tämä menetelmä toistettiin
25 kaksi kertaa uudestaan. Argon korvattiin sen jälkeen vedyllä käyttämällä samaa kaasunpoistomenetelmää. Saatua suspensiota sekoitettiin pallorenkaan vedynpaineessa (2 - 3 psi) 16 tuntia huoneenlämpötilassa voimakkaasti sekoittaen. Vety poistettiin ja korvattiin argonilla kolme kertaa käyttämällä kaasunpoistomenetelmää. Saatu suspensio
30 suodatettiin Celite-tyynyn läpi. Tähän homogeeniseen suodokseen lisättiin hitaasti Et₃N:ä (8,23 mmol, 1,14 ml) 5 minuutin aikana voimakkaasti sekoittaen. Saatua hienoa valkoista suspensiota sekoitettiin 30 minuuttia lisää. Se
35 suodatettiin frittisuppilon läpi. Suodatinkakku kuivattiin

vakuumissa (1 mmHg) 16 tuntia, jolloin saatiin 8,22 g ot-sikon mukaista trietyyliamiinisuolaa 88 %:n saannolla. HPLC-analyysi osoitti homogeenisuusindeksin olevan 97,4 %, sp.: > 178 °C, hajoaa.

- 5 Alkuaineanalyysi laskettu $C_{57}H_{73}N_2O_{20}P \cdot 4,5 H_2O$:lle: C, 56,19; H, 6,79; N, 2,30; KF (H_2O), 6,65. Saatu: 56,33; H, 6,87; N, 2,32; KF (H_2O), 7,96.

Vaihtoehtoinen tapa trietyyliamiinisuolan valmistamiseksi:

- 10 2'-O-(etoksikarbonyyli)-7-O-dibentsyylifosfono-oksimetyylipaklitakselia (5,67 g, 4,66 mmol) lisättiin 250 ml:n pulloon ja liuotettiin etyyliasetaattiin (150 ml). Pullo oli varustettu kolmitieventtiilillä, jonka yksi liitos oli sisäiseen vakuumi- ja yksi liitos oli argonlinjaan. Käyttämällä venttiiliä pullo tyhjennettiin osittain ja sen jälkeen puhdistettiin argonilla. Tämä menetelmä toistettiin kaksi kertaa uudestaan. Palladiumaktiivihiiltä (10 % Pd) (0,85 g) lisättiin pulloon. Argonlinja, joka oli liitetty kolmitieventtiiliin, korvattiin vedyllä täytetyllä pallorenkaalla. Venttiiliä käyttäen pullo tyhjennettiin osittain ja sen jälkeen puhdistettiin vedyllä. Tämä menetelmä toistettiin neljä kertaa lisää. Saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa vetypallorengaan ilmakehässä yön yli. TLC-analyysi 17 tuntia vedylle ensimmäisen altistuksen jälkeen osoitti lähtöaineen puuttuvan. Vetypallorengas, joka oli liitetty kolmitieventtiiliin, korvattiin argonlinjalla. Venttiiliä käyttämällä pullo tyhjennettiin osittain ja sen jälkeen puhdistettiin argonilla. Tämä menetelmä toistettiin kaksi kertaa uudestaan. Pullon sisältö suodatettiin vakuumissa Celite-tyynyn läpi. Celite huuhdeltiin etyyliasetaatilla (2 x 10 ml). Sekoitettuun suodokseen lisättiin NEt_3 :a (0,650 ml, 4,66 mmol). Saatua suspensiota sekoitettiin huoneenlämpötilassa kaksi tuntia ja sen jälkeen tilavuus pienennettiin - 150 ml:ksi
- 35 kiertohaihdutinta käyttäen. Kiinteä aine suodatettiin,

pestiin etyyliasetaatilla (2 x 10 ml) ja kuivattiin vakuu-
missa, jolloin saatiin 4,76 g (90 %:n saanto) otsikon mu-
kaista trietyyliamiinisuolaa valkoisen jauheena (tuotteen
homogeenisuusindeksin määritettiin olevan 96,6 % HPLC-ana-
lyysillä).

Vaihtoehtoinen tapa trietyyliamiinisuolan valmistamiseksi:

2'-O-(etoksikarbonyyli)-7-O-dibentsyylifosfono-oksimetyylipaklitakselia (5,17 g, 4,25 mmol) lisättiin 250
ml:n pulloon ja liuotettiin etyyliasetaatilla (150 ml).
Pullo oli varustettu kolmitieventtiilillä, jonka yksi liitos
oli sisäiseen vakuumi- ja yksi liitos oli argonlinjaan.
Käyttämällä venttiiliä pullo tyhjennettiin osittain ja sen
jälkeen puhdistettiin argonilla. Tämä menetelmä toistettiin
kaksi kertaa uudestaan. Palladiumaktiivihiiltä (10 % Pd) (0,86 g)
lisättiin pulloon. Argonlinja, joka oli liitetty kolmitieventtiiliin,
korvattiin vedyllä täytetyllä pallorenkaalla. Venttiiliä käyttäen
pullo tyhjennettiin osittain ja sen jälkeen puhdistettiin vedyllä.
Tämä menetelmä toistettiin viisi kertaa lisää. Saatua seosta sekoitettiin
huoneen lämpötilassa vetypallorenkaan ilmakehässä yön yli.
TLC-analyysi 16 tuntia vedylle ensimmäisen altistuksen jälkeen
osoitti lähtöaineen puuttuvan. Vetypallorenkas, joka oli liitetty
kolmitieventtiiliin, korvattiin argonlinjalla. Venttiiliä käyttäen
pullo tyhjennettiin osittain ja sen jälkeen puhdistettiin argonilla.
Tämä menetelmä toistettiin kaksi kertaa uudestaan. Pullon sisältö
suodatettiin vakuuissa Celite-tyynyn läpi. Celite huuhdeltiin
etyyliasetaatilla (4 x 10 ml). Sekoitettuun suodokseen lisättiin
NEt₃:a (0,590 ml, 4,25 mmol). Saatua suspensiota sekoitettiin
huoneenlämpötilassa yksi tunti ja sen jälkeen tilavuus pienennettiin
~ 140 ml:ksi kiertohaihdutinta käyttäen. Kiinteä aine suodatettiin,
pestiin etyyliasetaatilla (10 ml) ja kuivattiin vakuuissa, jolloin
saatiin 4,46 g (92 %:n saanto) otsikon mukaista tri-

etyyliamiinisuolaa valkoisen jauheena (homogeenisuusindeksi HPLC-analyysillä määritettynä oli 96,7 %).

Lysiini-suola valmistettiin seuraavasti:

- 5 2'-O-(etoksikarbonyyli)-7-O-dibentsyylifosfono-oksimetyylipaklitakselia (15,0 g, 12,34 mmol) lisättiin osissa suspensioon, jossa oli 10-%:ista palladiumhiiltä (20 %:n kuormitus, 3 g) EtOH:ssa (600 ml, 200 väkevyysaste (proof)) 0 °C:ssa. Saadusta suspensiosta poistettiin kaasut poistamalla ilma ja puhdistamalla argonilla. Tämä menetelmä toistettiin kaksi kertaa uudelleen. Argon korvattiin sen jälkeen vedyllä käyttämällä samaa kaasunpoistomenetelmää voimakkaasti sekoittaen. Saatua seosta sekoitettiin 0 °C:ssa 2 tuntia. Jäähdytyslaite poistettiin ja reaktioliuosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 4-1/2
- 10 tuntia lisää. Reaktioseoksesta poistettiin kaasut poistamalla vety ja puhdistamalla argonilla kolme kertaa. Se suodatettiin argonilmakehässä Celite-tyynyn läpi. Saatuun suodokseen lisättiin hitaasti liuos, jossa oli lysiiniä (1,63 g, 0,94 ekv.) 1:1 seoksessa H₂O:EtOH:a (200 väkevyysaste) (20 ml) 5 minuutin aikana voimakkaasti sekoittaen. Saatuun valkoiseen suspensioon lisättiin tislattua vettä (110 ml) ja sekoitettiin 30 minuuttia. Se lämmitettiin noin 55 °C:seen. Saatu homogeeninen liuos pidettiin öljyhauteessa, joka oli säädetty 50 °C:seen, ja jäähdytettiin
- 25 hitaasti huoneenlämpötilaan 16 tunniksi ja 4 °C:seen 3 tunniksi. Se suodatettiin ja imukuivattiin 16 tuntia, jolloin saatiin 11,8 g (~ 80 %:n saanto) lysiini-suolaa, jonka homogeenisuusindeksi oli 99,0 % HPLC:llä määritettynä, sp.: > 170 °C, hajoaa.
- 30 Alkuaineanalyysi laskettu C₅₇H₇₂N₃O₂₂P·8,0 H₂O:lle: C, 51,62; H, 6,69; N, 3,17; KF (H₂O), 10,87. Saatu: 51,76; H, 6,57; N, 3,48; KF (H₂O), 11,42.

Etanoliamiinisuola valmistettiin seuraavasti:

- 35 2'-O-(etoksikarbonyyli)-7-O-fosfono-oksimetyylipaklitakselin trietyyliamiinisuola (3,0 g, 2,64 mmol) jaet-

tiin EtOAc:n (60 ml) ja 5-%:isen NaHSO₄:n (30 ml) välille voimakkaasti sekoittaen 0 °C:ssa 15 minuutin ajan. Vesipitoinen kerros erotettiin ja uutettiin EtOAc:lla (15 ml). Yhdistetty EtOAc-kerros pestiin suolavedellä (15 ml), kuivattiin Na₂SO₄:n päällä, suodatettiin, jolloin saatiin vapaan hapon liuos (~ 2,64 mmoolia) EtOAc:ssa (~ 70 ml). Tähän EtOAc-liuokseen huoneenlämpötilassa lisättiin ti-
poittain voimakkaasti sekoittaen H₂NCH₂CH₂OH-liuos (0,15 ml, 2,64 mmoolia) EtOAc:ssa (5 ml) 5 minuutin aikana. Saatua
suspensiota sekoitettiin 1 tunti lisää ja sen jälkeen se
suodatettiin, pestiin EtOAc:lla (15 ml x 2) ja kuivattiin
vakuumissa, jolloin saatiin 2,6 g otsikon mukaista etano-
liamiinisuolaa 89 %:n saannolla. HPLC-analyysi osoitti
homogeenisuusindeksin olevan 97,8 %, sp. > 130 °C, hajooa.
Alkuaineanalyysi laskettu C₅₃H₆₅N₂O₂₁P·2,5 H₂O:lle: C, 55,73;
H, 6,18; N, 2,45; KF (H₂O), 3,94. Saatu C 55,76; H, 6,39;
N, 2,45; KF (H₂O), 6,00.

Arginiinisuoia valmistettiin seuraavasti:

2'-O-(etoksikarbonyyli)-7-O-dibentsyylifosfono-ok-
simetyylipaklitakselia (30,0 g, 24,69 mmol) lisättiin
osissa suspensioon, jossa oli 10-%:ista palladiumhiiltä
(20 %:n kuormitus, 6 g) EtOH:ssa (900 ml, 200 väkevyyssas-
te) 0 °C:ssa. Saadusta suspensiosta poistettiin kaasut
poistamalla ilma ja puhdistamalla argonilla. Tämä menetel-
mä toistettiin kaksi kertaa uudelleen. Argon korvattiin
sen jälkeen vedyllä käyttämällä edellä esitettyä kaasun-
poistomenetelmää voimakkaasti sekoittaen. Saatua seosta
sekoitettiin 0 °C:ssa 2 tuntia. Jäähdytyshaude poistettiin
ja reaktioliuosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 24
tuntia lisää. Reaktioseoksesta poistettiin kaasut poista-
malla vety ja puhdistamalla argonilla kolme kertaa käyttä-
mällä edellä esitettyä kaasunpoistomenetelmää. Se suoda-
tettiin argonilmakehässä Celite-tyynyn läpi. Suodos jaet-
tiin kahteen yhtä suureen osaan ja EtOH:a (190 ml, 200
väkevyyssaste) lisättiin kumpaankin osaan. Toiseen osaan

(~ 630 ml) lisättiin hitaasti arginiinin liuos (2,0 g, 0,94 ekv.) 2:1 seoksessa $H_2O:EtOH:a$ (200 väkevyysaste) (20 ml) 5 minuutin aikana voimakkaasti sekoittaen. Saatuun valkoiseen suspensioon lisättiin tislattua vettä (100 ml) ja sekoitettiin 30 minuuttia ja sen jälkeen se lämmitettiin noin 60 °C:seen. Se suodatettiin kuumana ja suodos pidettiin öljyhauteessa, joka oli säädetty 50 °C:seen, ja sen annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan ja pidettiin huoneenlämpötilassa 2 tuntia ja 4 °C:ssa 2 tuntia. Se suodatettiin ja pestiin kylmällä 3-%:isellä $H_2O:lla$ $EtOH:ssa$ (100 ml) ja imukuivattiin 16 tuntia, jolloin saatiin 12,95 g (~ 86 %:n saanto) otsikon mukaista arginiinisuo-

5
10

laa, jonka homogeenisuusindeksi oli 96,7 %.

Tämä aine (12,95 g) liuotettiin seokseen, jossa oli 15-%:inen H_2O $EtOH:ssa$ (~ 700 ml) 55 °C:ssa. Liuos jäähdytettiin ja pidettiin 30 °C:ssa 3-1/2 tuntia, huoneenlämpötilassa 16 tuntia ja 4 °C:ssa 3 tuntia. Saadut kiteet suodatettiin, pestiin kylmällä 2-%:isellä $H_2O:lla$ $EtOH:ssa$ (50 ml x 2), imukuivattiin 4 tuntia ja sen jälkeen kuivattiin vakuuissa (1 mmHg) 16 tuntia, jolloin saatiin 10,2 g (~ 80 %:n saanto) otsikon mukaista arginiinisuo-

15
20

laa (homogeenisuusindeksi oli 98,5 %), sp.: > 176 °C, hajoaa. Alkuaineanalyysi laskettu $C_{57}H_{72}N_5O_{22}P \cdot 6,4 H_2O$:lle: C, 51,65; H, 6,45; N, 5,28; KF (H_2O), 8,7. Saatu C 51,86; H, 6,65; N, 5,53; KF (H_2O), 8,72.

25

N-metyyliyglukamiinisuo-la valmistettiin seuraavasti:

2'-O-(etoksikarbonyyli)-7-O-dibentsyylifosfono-oksimetyyliyglukamiinisuo-la (30,0 g, 24,69 mmol) lisättiin osissa suspensioon, jossa oli 10-%:ista palladiumhiiltä (20 %:n kuormitus, 6 g) $EtOH:ssa$ (900 ml, 200 väkevyysaste) 0 °C:ssa. Saadusta suspensiosta poistettiin kaasut poistamalla ilma ja puhdistamalla argonilla. Tämä menetelmä toistettiin kaksi kertaa uudelleen. Argon korvattiin sen jälkeen vedyllä käyttämällä edellä esitettyä kaasunpoistomenetelmää voimakkaasti sekoittaen. Saatua seosta

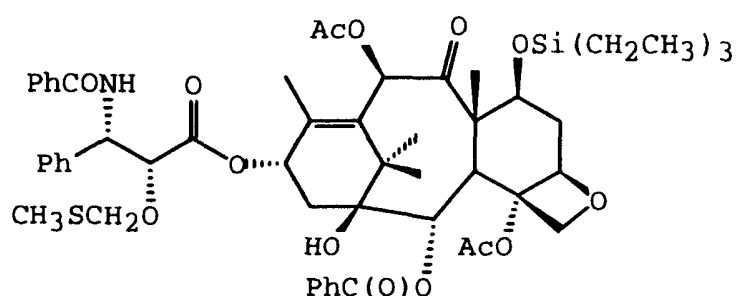
30
35

sekoitettiin 0 °C:ssa 2 tuntia. Jäähdytyschaude poistettiin ja reaktioliuosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 24 tuntia lisää. Reaktioseoksesta poistettiin kaasut poistamalla vety ja puhdistamalla argonilla kolme kertaa käyttämällä edellä esitettyä kaasunpoistomenetelmää. Se suodatettiin argonilmakehässä Celite-tyynyn läpi. Suodos jaettiin kahteen yhtä suureen osaan ja EtOH:a (190 ml, 200 väkevyysaste) lisättiin kumpaankin osaan. Toiseen osaan (~ 630 ml) lisättiin hitaasti N-metyyloglukamiiniliuos (2,24 g, 0,94 ekv.) 1:1 seoksessa H₂O:EtOH:a (200 väkevyysaste) (20 ml) 5 minuutin aikana voimakkaasti sekoittaen. Saatuun valkoiseen suspensioon lisättiin tislattua vettä (100 ml) ja suspensiota sekoitettiin 30 minuuttia ja sen jälkeen se lämmitettiin noin 49 °C:seen. Kirkas, homogeeninen liuos pidettiin öljyhauteessa, joka oli säädetty 50 °C:seen, ja sen annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan ja pidettiin huoneenlämpötilassa 2 tuntia ja 4 °C:ssa 1-1/2 tuntia. Se suodatettiin ja pestiin 3-%:isella H₂O:lla EtOH:ssa (100 ml), imukuivattiin huoneenlämpötilassa 16 tuntia, jolloin saatiin 9,65 g (~ 64 %:n saanto) otsikon mukaista N-metyyloglukamiinisuolaa, jonka homogeenisuusindeksi oli 96,4 %.

Tämä aine (9,65 g) liuotettiin seokseen, jossa oli 15-%:inen H₂O EtOH:ssa (~ 450 ml) 52 °C:ssa. Sen jälkeen liuos jäähdytettiin ja pidettiin 28 °C:ssa 3-1/2 tuntia, huoneenlämpötilassa 16 tuntia ja 4 °C:ssa 3 tuntia. Saadut kiteet suodatettiin, pestiin kylmällä 2-%:isellä H₂O:lla EtOH:ssa (50 ml x 2), imukuivattiin 4 tuntia ja sen jälkeen kuivattiin vakuuissa (1 mmHg) 16 tuntia, jolloin saatiin 7,5 g (~ 80 %:n saanto) otsikon mukaista N-metyyloglukamiinisuolaa (homogeenisuusindeksi HPLC:lla määritettynä oli 98,6 %), sp.: > 154 °C, hajoaa.

Alkuaineanalyysi laskettu C₅₈H₇₅N₂O₂₅P·5,0 H₂O:lle: C, 52,72; H, 6,48; N, 2,12; KF (H₂O), 6,82. Saatu C 53,09; H, 6,50; N, 2,08; KF (H₂O), 7,12.

(a) 2'-0-(metyylitiometyyli)-7-0-(trietyylisilyyli)paklitakselin valmistaminen



MS: [M+H]⁺, 1 028; [M+Na]⁺, 1 050; [M+K]⁺, 1 066

Chemical structure of compound 10, a complex polycyclic molecule. The structure features a central polycyclic core with several stereocenters indicated by wedges and dashes. Key functional groups include a benzamide group (PhCONH) attached to a chiral center, a thioether group (CH₃SCH₂O), and various ester and hydroxyl groups (AcO, OH, PhC(O)O) distributed across the polycyclic system.

Vaiheen (a) tuotteen (1,0 g, 0,9737 mmol) jäähdy-
35 tettyyn (-15 °C) liuokseen kuivassa asetonitriilissä

(30 ml) lisättiin tipoittain 0,5 N HCl:a (3 ml). Saatua liuosta sekoitettiin -15 °C:ssa 1 tunti ja 5 °C:ssa 18 tuntia. Tämä laimennettiin etyyliasetaatilla (20 ml) ja pestiin kylmällä 6-%:isella NaHCO₃-liuoksella ja suolavedellä. Se kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin. Tämä puhdistettiin silikageelilevyllä (metyleenikloridi : 15-%:inen asetonitrili), jolloin saatiin puhdasta otsikon mukaista yhdistettä (280 mg, 31,4 %).

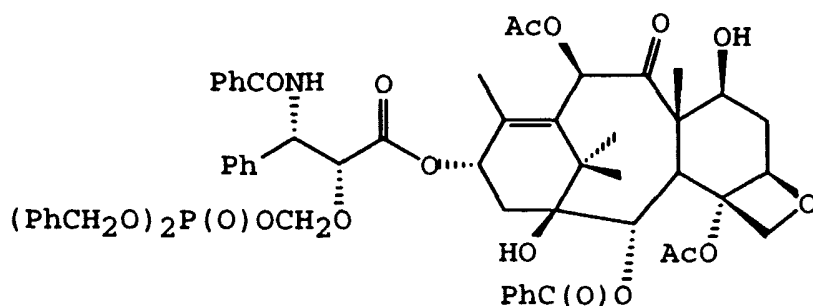
IR (KBr): 3 446, 3 064, 2 940, 1 726, 1 666, 1 582, 1 516, 1 486.

NMR (CDCl₃): δ 1,118 (s, 3H), 1,229 (s, 3H), 1,662 (s, 3H), 1,689 (s, 3H), 1,871 (s, 3H), 2,209 (s, 3H), 2,450 (s, 3H), 3,800 (d, H), 4,119 (d, H), 4,305 (d, H), 4,413 (m, H), 4,563 (d, H), 4,703 (d, H), 4,940 (d, H), 4,958 (dd, H), 5,667 (d, H), 5,822 (dd, H), 6,263 (m, 2H), 7,019 (d, NH), 7,293 - 8,127 (m, 15H).

MS: [M+H]⁺, 914; [M+Na]⁺, 936; [M+K]⁺, 952

HRMS: MH⁺: 914,3394 (laskettu = 914,3422)

(c) 2'-O-(dibentsyylifosfono-oksimetyyli)paklitakselin valmistaminen



Vaiheen (b) tuotteen (0,89 g, 0,9748 mmol) sekoitettiin liuokseen kuivassa 1,2-dikloorietaanissa (12 ml) lisättiin jauhettuja 4 Å:n molekyyliseuloja (1,0 g), jota seurasi N-jodisukkinimidin (0,33 g, 1,4622 mmol) ja dibentsyylifosfaatin (0,41 g, 1,4622 mmol) liuosseoksen kuivassa tetrahydrofuraanissa (8 ml) lisääminen tipoittain. Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1 tunti,

jonka jälkeen se suodatettiin Celiten läpi. Suodos haihdutettiin kuiviin ja punainen jäännös laitettiin etyyliasetaattiin (50 ml) ja pestiin kylmällä 6-%:isella NaHSO_3 :lla, kylmällä 6-%:isella NaHCO_3 :lla ja suolavedellä.

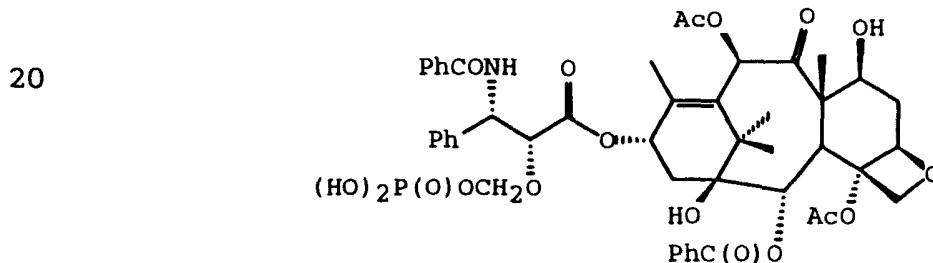
5 Se kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin, jolloin saatiin vaahtoa. Tämä puhdistettiin silikageelilevyllä (metyleenikloridi: 20-%:inen asetonitriili), jolloin saatiin puhdas tuote (0,77 g, 69 %).

10 IR (KBr): 3 854, 3 744, 3 362, 3 066, 1 960, 1 722, 1 602, 1 580.

NMR (CDCl_3): δ 1,075 (s, 3H), 1,167 (s, 3H), 1,651 (s, 3H), 1,799 (s, 3H), 2,209 (s, 3H), 2,296 (s, 3H), 2,464 (m, H), 3,686 (d, H), 4,121 (d, H), 4,240 (d, H), 4,293 (m, H), 4,808 - 4,957 (m, 6H), 5,006 (m, H), 5,565 - 5,649 (m, 2H), 6,034 (t, H), 6,194 (3, H), 7,100 - 8,132 (m, 26H).

15 MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1144; $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1166; $[\text{M}+\text{K}]^+$, 1182

(d) 2'-O-(fosfono-oksimetyyli)paklitakselinvalmistaminen



25

Vaiheen (c) tuotteen (0,9 g, 0,7874 mmol) ja 10-%:isen Pd/C:n (1,0 g) seosta etyyliasetaatissa (20 ml) hydrattiin 60 psi:ssä (400 kPa) 24 tuntia. Reaktioseos suodatettiin Celiten läpi ja suodos haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin silikageelilevyllä (metyleenikloridi:40-%:inen metanoli), jolloin saatiin otsikon mukainen tuote (0,254 g, 33,4 %). Sp. 202 - 205 °C (haj.).

30 IR (KBr): 3 438, 3 066, 2 942, 1 722, 1 652, 1 602 cm^{-1} .

NMR (asetoni- d_6 / D_2O): δ 1,081 (s, 6H), 1,571 (s, 3H), 1,847 (s, 3H), 2,115 (s, 3H), 2,357 (s, 3H), 3,707 (d, H), 4,08

35

(m, 2H), 4,275 (m, H), 4,941 - 5,085 (m, 4H), 5,231 (t, H), 5,430 (d, H), 5,544 (d, H), 5,970 (t, H), 6,376 (s, H), 6,961 - 8,017 (m, 16H).

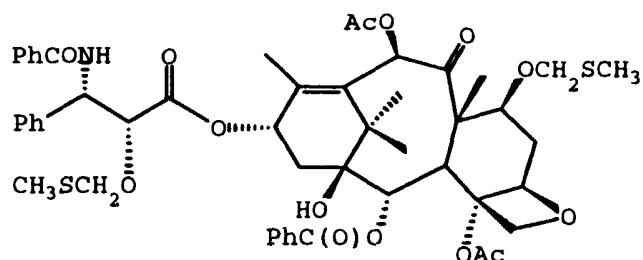
MS: $[M+Na]^+$, 986; $[M+K]^+$, 1 002; $[M+2Na-H]^+$, 1 008; $[M+Na+K-H]^+$, 1 024; $[M+2K-H]^+$, 1 040

HRMS: MNa^+ , 986,2955 (laskettu = 986,2976)

Esimerkki 5

2',7-O-bis(fosfono-oksimetyyli)paklitakselin natriumsuola

(a) 2',7-O-bis(metyyllitiometyyli)paklitakselin valmistaminen



Kiinteää bentsoyyliperoksidia (1,995 g, 8 mmol) lisättiin paklitakselin (0,853 g, 1 mmol) ja dimetyylisulfidin (1,465 g, 20 mmol) sekoitettuun liuokseen asetonitrilissä (20 ml) 0 °C:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin voimakkaasti 0 °C:ssa 3 tuntia. Sen etenemistä valvottiin TLC:lla heksaani:etyyliasetaatissa (1:1, til./til.), R_f paklitaksel = 0,24, R_f tuote = 0,60. Kun lähtöaine hävisi (noin 3 tunnin kuluttua), reaktio tukahdutettiin haihduttamalla liuottimet kuiviin 25 °C:ssa käyttämällä sisäistä vakuumia. Kuiva jäännös erotettiin käyttämällä silikageelipylvästä (EM Science, 40 - 63 μ m), 100 ml kuivaa silikageeliä, pylvään koko: Φ = 3/4 in., liuotinjärjestelmä: heksaani:etyyliasetaatti (3:2, til./til.), kunkin fraktion tilavuus: noin 25 ml. Otsikon mukainen yhdiste (0,515 g, 53 %:n saanto) otettiin talteen fraktioista 15 - 19.

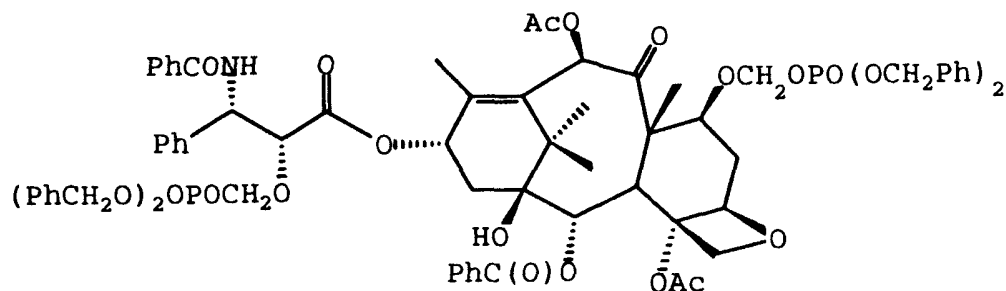
MS (FAB/matriisi NOBA, NaI KI): $[M+H]^+$, m/z 974; $[M+Na]^+$, m/z 996; $[M+K]^+$, m/z 1 012

UV (MeOH): $\lambda_{\text{maks.}}$ = 204 nm, $E(1\ \%/1\ \text{cm})$ = 243,45; $\lambda_{\text{maks.}}$ = 228 nm, $E(1\ \%/1\ \text{cm})$ = 313,99

IR (KBr): 3 440, 3 064, 2 926, 1 724, 1 668, 1 602, 1 582, 1 514, 1 484, 1 452, 1 372, 1 314, 1 266, 1 242, 1 178, 1 142, 1 068, 1 026, 990, 916, 886, 848, 800, 774, 710, 646, 606, 570, 540, 480 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,17 (3H, s), 1,20 (3H, s), 1,68 (3H, s), 1,74 (3H, s), 1,84 (H, dd), 2,04 (3H, d), 2,09 (3H, s), 2,15 (3H, s) menee päällekkäin (H, m):n kanssa, 2,37 (H, dd), 2,51 (3H, s), 2,79 (H, ddd), 3,78 (H, d), 4,18 (H, d), 4,28 (H, m), 4,31 (H, d), 4,53 - 4,74 (4H, kaksi päällekkäin menevää AB m:ää), 4,93 (H, d), 4,95 (H, d), 5,68 (H, d), 5,82 (H, dd), 6,24 (H, dd), 6,54 (H, s), 7,05 (H, d), 7,28 - 7,59 (10H, päällekkäin menevät m't), 7,57 (H, m), 7,76 (2H, d), 8,09 (2H, d).

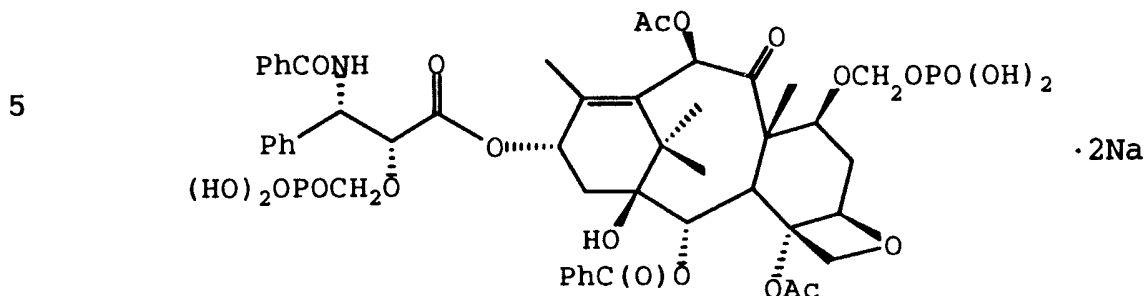
(b) 2',7-O-bis(dibentsyylifosfono-oksimetyyli)-paklitakselin valmistaminen



Liuosta, jossa oli N-jodisukkinimidiä (135 mg, 0,5 mmol) ja dibentsyylifosfaattia (167 mg, 0,5 mmol) kuivassa tetrahydrofuraanissa (8 ml), lisättiin seokseen, jossa oli 2',7-O-bis(metyyllitiometyyli)paklitakselia (198 mg, 0,2 mmol) ja 5 Å:n molekyyliseuloja (noin 200 mg) metyleenikloridissa (12 ml) huoneenlämpötilassa. Reaktioseosta sekoitettiin 1,5 tuntia, sen jälkeen molekyyliseulat suodatettiin pois Celitellä, pestiin metyleenikloridilla (10 ml) ja liuottimet haihdutettiin kuiviin huoneenlämpötilassa käyttämällä sisäistä vakuumia. Jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (100 ml) ja pestiin erotussuppilossa

- 1-%:isella natriumtiosulfaatilla (50 ml), 0,5 m natriumbi-
karbonaatilla (50 ml) ja kahdesti vedellä (2 x 50 ml).
Orgaaninen faasi kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä,
haihdutettiin kuiviin ja liuotettiin uudelleen etyyliase-
5 taattiin (1 ml). Tuote saostettiin 50 ml:lla etyyliette-
ri:heksaania (1:1) ja pestiin kahdesti samalla liuotinjär-
jestelmällä (2 x 50 ml). Raaka tuote (218 mg) saatiin
74 %:n saannolla. Tämän tuotteen puhdistus suoritettiin
laittamalla sen metyleenikloridisuola (3 ml) silikageelil-
10 le ($\Phi = 3/4$ in. x L = 1 in.) ja eluoimalla tuote 50 ml:lla
metyleenikloridi:etyyliasetaatti- (3:1) liuotinjärjestel-
mää. Otsikon mukainen yhdiste (172,7 mg) saatiin 59,3 %:n
saannolla.
- MS (FAB, matriisi NOBA/NaI, KI): $[M+Na]^+$, m/z 1 456;
15 $[M+K]^+$, m/z 1 472
- UV (MeCN): $\lambda_{maks.} = 194$ nm, $E(1 \% / 1 \text{ cm}) = 1\,078,36$;
 $\lambda_{maks.} = 228$ nm, $E(1 \% / 1 \text{ cm}) = 311,95$
- IR (KBr): 3 430, 3 066, 3 032, 2 958, 1 744, 1 726, 1 664,
1 602, 1 582, 1 532, 1 488, 1 456, 1 372, 1 270, 1 244,
20 1 158, 1 108, 1 068, 1 016, 1 000, 952, 886, 800, 776,
738, 698, 604, 498 cm^{-1} .
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,12 (3H, s), 1,14 (3H, s), 1,56 (H, m),
1,67 (3H, s), 1,84 (3H, d), 1,90 (H, m), 2,17 (3H, s),
2,29 (3H, s), 2,73 (H, m), 3,73 (H, d), 4,08 (H, d), 4,15
25 (H, m), 4,20 (H, d), 4,77 (H, m), 4,79 (H, d), 4,91 - 5,04
(10H, päällekkäin menevä m), 5,25 (H, dd), 5,38 (H, dd),
5,54 - 5,64 (2H, päällekkäin menevä m), 5,99 (H, br dd),
6,25 (H, s), 7,11 - 7,14 (2H, m), 7,24 - 7,64 (28H, pääl-
lekkäin menevä m), 7,94 (2H, dd), 8,04 (2H, dd), 8,30 (H,
30 d).

(c) 2',7-O-bis(fosfono-oksimetyyli)paklitakselin
natriumsuolan valmistaminen

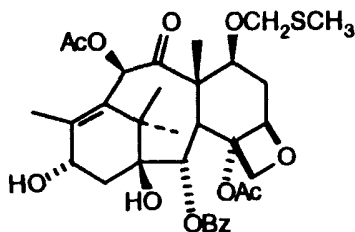


- 10 2',7-O-bis(dibentsyylifosfono-oksimetyyli)pakli-
takseli-näyte (112 mg, 0,078 mmol) liuotettiin etyyliase-
taattiin (7 ml) ja hydrattiin 10-%:isella palladiumhiiltä
(50 mg) huoneenlämpötilassa, 60 psi (400 kPa), 2 tuntia.
Katalyytti poistettiin suodattamalla Celiten läpi. Celite
15 huuhdeltiin etyyliasetaatilla (10 ml). Suodos käsiteltiin
kiinteällä natriumbikarbonaatilla (20 mg, 3 ekv.) ja sen
jälkeen liuotin haihdutettiin kuiviin. Kuiva jäännös liuo-
tettiin uudelleen 5 ml:aan vesi:asetonia (4:1, til./til.)
ja puhdistettiin C-18-käänteisfaasipylväskromatografialla
20 (55 - 105 μ , C-18, Waters, 50 ml kuivaa C-18:aa, Φ = 3/4
in. vesi:asetonissa, 4:1, til./til.). Eluaattia valvottiin
analyttisellä HPLC-Jones-C-18-pylväällä (15 cm, 1 ml/min,
 λ = 230 nm) asetonitriili:fosfaattipuskurissa, pH 6 (50/-
50, til./til.) lisäämällä Q12-ionipariseosta (Regis), Rt =
25 4,7 minuuttia. Fraktiot, jotka sisälsivät otsikon mukaisen
tuotteen, yhdistettiin, asetonin haihdutettiin sisäisellä
vakuumilla 20 °C:ssa ja liuos lyofilisoitiin. Otsikon mu-
kainen tuote (44,2 mg) saatiin 58,8 %:n saannolla.
MS (FAB, matriisi NOBA/NaI, KI): $[M+H]^+$, m/z 1 118;
30 $[M+Na]^+$, m/z 1 140
UV (MeCN): λ maks. = 192 nm, E(1 %/1 cm) = 129,73; λ maks. =
230 nm, E(1 %/1 cm) = 26,43
IR (KBr): 3 430, 3 066, 2 956, 1 724, 1 658, 1 604, 1 582,
1 520, 1 486, 1 452, 1 374, 1 316, 1 256, 1 152, 1 110,
35 1 070, 1 026, 966, 914, 802, 772, 710, 538 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (asetoni- $d_6/\text{D}_2\text{O}$) δ : 0,97 (3H, s), 1,02 (3H, s), 1,47 (H, m), 1,54 (3H, s), 1,70 (H, m), 1,75 (3H, s), 1,85 (H, m), 2,11 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,88 (H, m), 3,64 (H, d), 4,03 (H, m), 4,06 (H, d), 4,16 (H, d), 4,74 (H, m), 4,86 (H, m), 5,11 (H, br t), 5,22 (H, d), 5,42 (H, d), 5,90 (H, br t), 6,21 (H, s), 7,06 (H, br t), 7,32 - 7,69 (10H, päällekkäin menevä m), 7,80 (2H, d), 7,93 (2H, d).

Esimerkki 6

7-O-metyyllitiometyyllibaccatin III (7-MTM-baccatin III)



Liuokseen, jossa oli 2'-O-etyylioksidikarbonyyli-7-O-metyyllitiometyyllipaklitakselia (esimerkin 3(b) mukainen yhdiste, 27 g, 27,4 mmol) 100 ml:ssa THF:a ja 500 ml:ssa metanolia, lisättiin juuri jauhettua K_2CO_3 :a (2,7 g, 19 mmol). Liuosta sekoitettiin 30 minuuttia ja neutraloitiin IR-120 (H^+)-hartsilla, suodatettiin ja konsentroitiin. Raaka suodos liuotettiin sitten 200 ml:aan dikloorimetaania ja sekoitettiin 24 tuntia tetrabutyyliammoniumboorihydridin (10 g) kanssa. Liuos laimennettiin dikloorimetaanilla ja pestiin vedellä, kyllästetyllä bikarbonaatilla ja suolavedellä. Orgaaninen fraktio kuivattiin sitten MgSO_4 :n päällä ja konsentroitiin. Jäännös kromatografioitiin sili-kageelillä (1:1 heksaani/etyyliasetatti), jolloin saatiin 9,4 g otsikon mukaista yhdistettä (53 %), jonka sulamispiste oli 269 °C.

FABMS (NOBA) $\text{M}+\text{H}$ laskettu $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{SO}_{11}$:lle 647. Saatu: 647.

IR (KBr): 3 474, 1 746, 1 724, 1 712, 1 270, 1 240, 1 070 cm^{-1} .

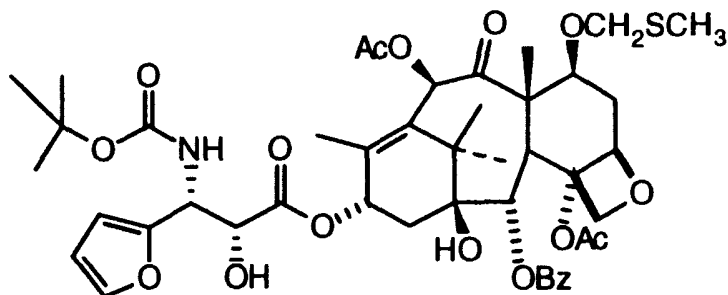
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,08 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,58 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,83 (bq, J = 5,1 Hz, 1H), 4,66 (ABq, J = 14,7, 12,3 Hz, 2H), 4,30 (m, 2H), 4,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,10 (s, 4H), 1,81 (m, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,61 (m, 2H), 1,16 (s, 3H), 1,03 (s, 3H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75,5 Hz) δ 202,3, 170,8, 169,3, 167,0, 144,2, 132,6, 132,1, 130,1, 129,4, 128,6, 83,9, 80,9, 78,7, 75,7, 74,5, 73,9, 67,9, 57,6, 47,6, 42,7, 38,3, 26,7, 22,6, 21,0, 20,1, 15,2, 15,0, 10,8.

Esimerkki 7

3'-N-debentsoyyli-3'-desfenyyli-3'-N-(t-butyyl-
oksikarbonyyli)-3'-(2-furyyli)-2'-O-etyylioksikarbonyyli-
7-O-fosfono-oksimeetylipaklitakselintrietanoliamiinisuo-
la

(a) 3'-N-debentsoyyli-3'-desfenyyli-3'-N-(t-butyyl-
lioksikarbonyyli)-3'-(2-furyyli)-7-O-metyyllitiometyyli-
paklitakselin valmistaminen



Liuokseen, jossa oli HMDS:a (0,40 ml, 1,90 mmol) 15
ml:ssa THF:a, lisättiin n-BuLi-liuos (0,75 ml, 2,5 M hek-
saaneissa, 1,88 mmol), ja sekoitettiin 5 minuuttia -55
°C:ssa. Tähän liuokseen lisättiin 7-MTM-baccatin III:a
(esimerkin 6 mukainen yhdiste, 1,03 g, 1,59 mmol) 10
ml:ssa THF:a ja sekoitettiin 10 minuuttia ennen kuin li-
sättiin 10 ml (3R,4R)-1-(t-butyyl-oksikarbonyyli)-4-(2-
furyyli)-3-(trietyylisilyylioksi)-2-atsetidinoniliuosta

- (883 mg, 2,40 mmol). Kylmähaude poistettiin ja korvattiin 0°C:isella hauteella ja reaktioseosta sekoitettiin 30 minuuttia. Liuos laimennettiin etyyliasetaatilla ja pestiin kyllästetyllä NH_4Cl -liuoksella, kuivattiin MgSO_4 :n päällä ja konsentroitiin. Jäännös kromatografioitiin silikageelillä (2,5:1 heksaani/etyyliasetaatti), jolloin saatiin 1,5 g kytkentätuotetta 3'-N-debentsoyyli-3'-desfenyyli-3'-N-(t-butyylisilikarbonyyli)-3'-(2-furyyli)-7-O-metyyllitio-metyyli-2'-O-trietyylisilyylipaklitakselia (93 %).
- 10 FABMS (NOBA) $\text{M}+\text{Na}$ laskettu $\text{C}_{50}\text{H}_{71}\text{NSSiO}_{16}$:lle 1036. Saatu: 1 036.
- IR (filmi): 3 446 (s), 1 720, 1 368, 1 242, 1 166, 1 144, 1 124, 1 066 cm^{-1} .
- ^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,07 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,46 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,36 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,20 (m, 2H), 5,67 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 5,29 (bs, 2H), 4,94 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,28 (m, 2H), 4,16 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,89 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,37 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,84 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,33 (s, 9H), 1,20 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 0,81 (t, $J = 7,8$ Hz, 9H), 0,47 (m, 6H).
- 20 ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75,5 Hz) δ 202,0, 171,2, 170,3, 169,3, 167,1, 155,3, 152,0, 141,9, 141,0, 133,6, 132,9, 130,2, 129,2, 128,7, 110,7, 107,3, 84,0, 81,1, 80,2, 78,7, 76,1, 75,7, 74,7, 74,1, 72,4, 71,1, 57,4, 52,8, 47,1, 43,3, 35,2, 33,0, 28,1, 26,3, 22,9, 21,2, 21,0, 15,0, 14,5, 10,9, 6,5, 4,3.
- 25 Edellä saatuun 2'-trietyylisilyylieetteriliuokseen (330 mg, 0,32 mmol) 7 ml:ssa THF:a lisättiin tetrabutyyliammoniumfluoridia (0,35 ml, 1,0 M THF:ssa, 0,35 mmol) ja sekoitettiin 10 minuuttia. Liuos laimennettiin etyyliasetaatilla ja pestiin suolavedellä, kuivattiin MgSO_4 :n päällä ja konsentroitiin ja jäännös kromatografioitiin silikagee-
- 30 ja konsentroitiin ja jäännös kromatografioitiin silikagee-
- 35

lillä (2:1 heksaani/etyyliasetatti), jolloin saatiin 301 mg otsikon mukaista yhdistettä (95 %).

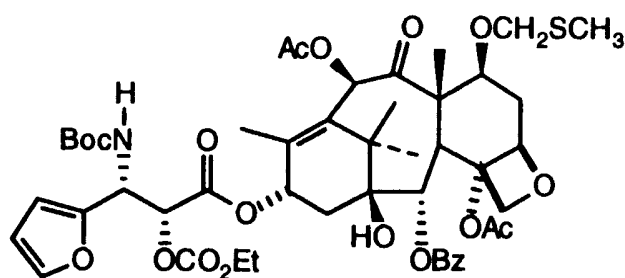
FABMS (NOBA) M+H laskettu $C_{45}H_{58}NO_{16}S$:lle 900. Saatu: 900.

IR (filmi): 3442, 1720, 1242, 1066, 1026 cm^{-1} .

- 5 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,07 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,57 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,34 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,29 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,17 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,65 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 5,29 (m, 2H), 4,92 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,64 (d, $J = 4,6$ Hz, 2H), 4,29 (m, 2H), 4,14 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 3,86 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,37 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,32 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,77 (m, 3H), 1,73 (s, 3H), 1,33 (s, 9H), 1,17 (s, 3H), 1,12 (s, 3H).
- 10 ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 75,5 Hz) δ 202,0, 172,6, 170,3, 169,2, 167,0, 155,2, 151,3, 142,4, 140,4, 133,7, 133,2, 130,2, 129,1, 128,7, 110,7, 107,4, 83,9, 81,2, 80,5, 78,6, 76,5, 76,1, 75,4, 74,6, 74,0, 72,5, 71,8, 57,4, 51,7, 47,2, 43,2, 35,2, 32,8, 28,1, 26,4, 22,6, 20,9, 15,2, 14,6, 10,9, 8,3.
- 15
- 20

(b) 3'-N-debentsoyyli-3'-desfenyyli-3'-N-(t-butyylioksikarbonyyli)-3'-(2-furyyli)-2'-O-etyylioksikarbonyyli-7-O-metyylitiometyylipaklitakselin valmistaminen

25



30

- Vaiheen (a) tuotteen (864 mg, 0,96 mmol) liuokseen 50 ml:ssa dikloorimetaania 0 °C:ssa lisättiin di-isopropylietyyliamiinia (2,0 ml, 11,5 mmol) ja etyylikloroformaattia (0,50 ml, 5,25 mmol) ja sekoitettiin 4 tuntia.
- 35 Liuos laimennettiin dikloorimetaanilla ja pestiin kylläs-

tetyllä bikarbonaatilla ja kuivattiin MgSO_4 :n päällä ja konsentroitiin. Jäännös kromatografioitiin silikageelillä (1:1 heksaani/etyyliasetatti), jolloin saatiin 884 mg otsikon mukaisen yhdisteen 2'-etyylikarbonaattia (95 %).

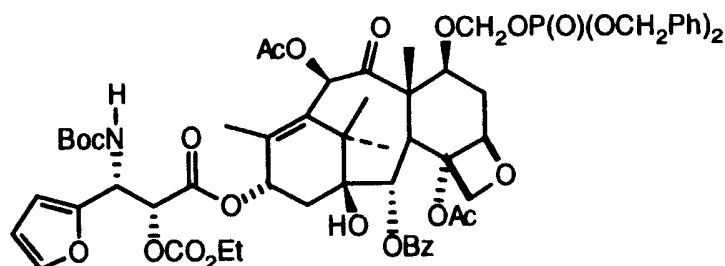
5 FABMS (NOBA) $M+H$ laskettu $\text{C}_{48}\text{H}_{62}\text{NO}_{18}\text{S}$:lle 972,3688. Saatu: 972,3654.

IR (filmi): 1 752, 1 720, 1 370, 1 244, 1 196, 1 176, 1 064 cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,09 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,57 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,35 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 6,22 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,67 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,51 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 5,34 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,25 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 4,95 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,30 (m, 2H), 4,22 (m, 2H), 3,88 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,36 - 2,21 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,83 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,67 (s, 1H), 1,59 (s, 1H), 1,34 (s, 9H), 1,29 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,18 (s, 3H).

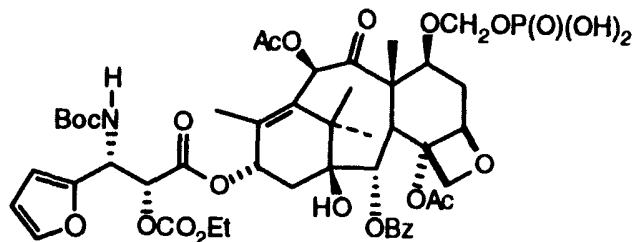
20 ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75,5 Hz) δ 202,1, 169,9, 169,1, 167,6, 167,0, 154,0, 150,1, 142,6, 141,0, 133,6, 132,9, 130,2, 129,2, 128,7, 110,7, 107,5, 83,9, 81,1, 80,7, 78,7, 76,0, 75,7, 75,1, 74,7, 74,2, 71,8, 65,1, 57,4, 49,7, 47,1, 43,2, 35,0, 33,0, 28,1, 26,3, 22,6, 21,1, 20,9, 15,1, 14,5, 14,1, 10,9.

(c) 3'-N-debentsoyyli-3'-desfenyyli-3'-N-(t-butyylioksikarbonyyli)-3'-(2-furyyli)-2'-O-etyylioksikarbonyyli-7-O-dibentsyylifosfono-oksimetyylipaklitaksin valmistaminen



- Vaiheen (b) tuotteen (230 mg, 0,236 mmol) liuokseen 10 ml:ssa vedetöntä THF:a lisättiin 300 mg 4A-seuloja, dibentsyylifosfaattia (270 mg, 0,98 mmol) ja uudelleenkitettyä NIS:ä (62 mg, 0,28 mmol). Tähän liuokseen lisättiin
- 5 hopeatrifluorimetaanisulfonaattia (45 mg, 0,17 mmol) ja liuosta sekoitettiin 3 tuntia. Liuos suodatettiin Celiten läpi ja laimennettiin etyyliasetaatilla ja pestiin 10-%:isella $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$:lla, kyllästetyllä bikarbonaatilla ja suolavedellä, kuivattiin MgSO_4 :n päällä ja konsentroitiin.
- 10 Jäännös kromatografioitiin silkageelillä (15-%:inen asetoni-triili/kloroformi), jolloin saatiin 219 mg otsikon mukaisen yhdisteen dibentsyylifosfaattia (77 %).
- FABMS (NOBA) $\text{M}+\text{Na}$ laskettu $\text{C}_{61}\text{H}_{72}\text{NPO}_2\text{Na}$:lle 1 224. Saatu: 1 224.
- 15 IR (filmi): 3 422 (br), 1 750, 1 722, 1 370, 1 244, 1 160, 1 036, 1 016, 1 000, 976, 944 cm^{-1}
- ^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,08 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 7,58 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,31 (m, 10), 6,35 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 6,21 (t,
- 20 $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,64 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 5,50 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 5,39 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 5,32 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,25 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 5,01 (dd, $J = 8,1, 6,3$ Hz, 5H), 4,86 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,29 - 4,09 (m, 4H), 3,85 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,30
- 25 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,94 (m, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,67 (s, 1H), 1,54 (s, 1H), 1,34 (s, 9H), 1,28 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,17 (s, 3H).
- ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75,5 Hz) δ 201,8, 169,9, 169,2, 167,7, 167,0, 155,1, 154,0, 150,0, 142,74, 141,1, 133,7, 132,9,
- 30 130,2, 129,1, 128,7, 128,5, 128,4, 128,0, 110,7, 107,6, 93,8, 84,1, 81,6, 80,8, 80,7, 78,8, 76,3, 75,1, 74,6, 71,8, 69,3, 69,2, 65,1, 57,0, 49,7, 46,7, 43,2, 35,0, 28,1, 26,4, 22,6, 21,2, 20,8, 14,6, 14,1, 10,5.

(d) 3'-N-debentsoyyli-3'-desfenyyli-3'-N-(t-butyylioksikarbonyyli)-3'-(2-furyyli)-2'-O-etyylioksikarbonyyli-7-O-fosfono-oksimetyylipaklitakselin trietanoli-amiinisuolan valmistaminen



Vaiheen (c) mukaisen tuotteen (311 mg, 0,259 mmol) liuokseen 25 ml:ssa etyyliasetaattia lisättiin 60 mg Pd-hiilellä (10 %) ja liuosta sekoitettiin H²-ilmakehässä 30 minuuttia. Katalyytti poistettiin suodattamalla Celiten läpi ja suodos konsentroitiin vakuumissa. Jäännös liuotettiin 3 ml:aan etyyliasetaattia, ja trietanoliamiinia (2,3 ml, 0,1 M etyyliasetaatissa, 0,23 mmol) lisättiin. Liuos konsentroitiin ja jäännös kromatografioitiin C₁₈:lla (40-%:inen asetonitriili/vesi) ja lyofilisoitiin, jolloin saatiin 205 mg fosfaattitrietanoliamiinisuolaa (67 %). FABMS (NOBA) M+Na laskettu C₄₇H₆₀HPO₂₂Na:lle 1 044. Saatu: 1 044.

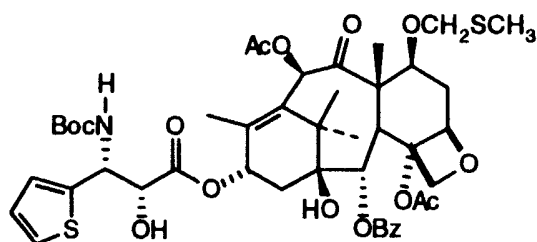
IR (filmi): 3 432 (br), 1 752, 1 722, 1 372, 1 246, 1 158, 1 108, 1 096, 1 070, 1 002 cm⁻¹

¹H-NMR (d₆-asetoni/D₂O, 300 MHz) δ 8,09 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,52 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 6,48 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,42 (m, 2H), 6,16 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 5,65 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,46 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,30 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,17 (bs, 1H), 5,01 (bd, J = 9,0 Hz, 1H), 4,19 (bs, 1H), 4,18 (m, 5H), 3,95 (m, 4H), 3,87 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 3,68 (s, 10H), 3,50 (bt, J = 4,8 Hz, 4H), 2,95 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,41 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,94 (m, 1H), 1,68 (s, 3H), 1,34 (s, 9H), 1,24 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,17 (s, 6H).

Esimerkki 8

3'-N-debentsoyyli-3'-desfenyyli-3'-N-(t-butyylisikarbonyyli)-3'-(2-tienyyli)-2'-O-etyylioksikarbonyyli-7-O-fosfono-oksimeetylipaklitakselin trietanoliamiinisuo-

(a) 3'-N-debentsoyyli-3'-desfenyyli-3'-N-(t-butyylisikarbonyyli)-3'-(2-tienyyli)-7-O-metyylitiometyyli-paklitakselin valmistaminen



HMDS:n (0,5 ml, 2,4 mmol) liuokseen 18 ml:ssa THF:a -55 °C:ssa lisättiin n-BuLi:a (0,85 ml, 2,5 M heksaaneissa, 2,1 mmol). 10 minuutin kuluttua 7-MTM-baccatin III:a (1,15 g, 1,78 mmol) 18 ml:ssa THF:a lisättiin tipoittain ja sekoitettiin kylmässä 10 minuuttia. (±)cis-1-(t-butyylisikarbonyyli)-4-(2-tienyyli)-3-(trietyylisilyylioksi)-2-atsetidinonia (2,80 g, 7,3 mmol) 18 ml:ssa THF:a lisättiin, ja kylmän hauteen annettiin hitaasti lämmittää 0 °C:seen 30 minuutin aikana. Liuos laimennettiin etyyliasetaatilla ja pestiin kyllästetyllä NH₄Cl-liuoksella, kuivattiin MgSO₄:n päällä ja konsentroitiin. Jäännös kromatografioitiin silikageelillä (5:1 heksaani/etyyliasetaatilla), jolloin saatiin 1,87 g talteenotettua laktaamia (3:1 heksaani/etyyliasetaatilla), jolloin saatiin 1,44 g kytkentätuotetta 3'-N-debentsoyyli-3'-desfenyyli-3'-N-(t-butyylisikarbonyyli)-3'-(2-tienyyli)-7-O-metyylitiometyyli-2'-O-trietyylisilyylipaklitakselia (78 %).

FABMS (NOBA) M+Na laskettu C₅₁H₇₁NO₁₅S₂SiNa:lle 1 052. Saatu: 1 052.

IR (filmi): 3 442 (br), 1 720, 1 490, 1 368, 1 270, 1 242, 1 162, 1 110, 1 064, 1 024, 984, 754 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,09 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,57 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,22 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 6,21 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 5,68 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,49 (bd, 1H), 5,39 (bd, J = 9,6 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,57 (s, 1H), 4,28 (m, 2H), 4,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,37 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,84 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,68 (s, 1H), 1,62 (s, 1H), 1,31 (s, 9H), 1,20 (s, 6H), 0,84 (t, J = 7,8 Hz, 9H), 0,50 (m, 6H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75,5 Hz) δ 201,9, 171,1, 170,7, 170,1, 169,3, 167,0, 155,1, 142,8, 140,9, 133,6, 132,9, 130,2, 129,2, 128,7, 126,9, 124,6, 83,9, 81,2, 80,1, 78,8, 77,4, 76,0, 75,7, 75,2, 74,8, 74,1, 71,3, 57,4, 53,8, 47,0, 43,3, 35,3, 33,3, 28,1, 26,3, 23,0, 21,3, 20,9, 14,9, 14,4, 10,9, 6,6, 4,5.

Liuokseen, jossa oli edellä saatua 2'-trietyyylisilylieetteriä (1,41 g, 1,37 mmol) 14 ml:ssa THF:a, lisättiin tetrabutyyliammoniumfluoridia (1,4 ml, 1,0 M THF:ssa, 1,40 mmol). Liuosta sekoitettiin 30 minuuttia, laimennettiin etyyliasetaatilla ja pestiin suolavedellä, kuivattiin MgSO₄:n päällä ja konsentroitiin. Jäännös kromatografioitiin silikageelillä (1:1 heksaani/etyyliasetaatti), jolloin saatiin 1,16 g otsikon mukaista yhdistettä (92 %). FABMS (NOBA) M+Na laskettu C₄₅H₅₇NO₁₅S₂Na:lle 938. Saatu: 938.

IR (filmi): 3 440 (br), 1 720, 1 368, 1 242, 1 168, 1 106, 1 066, 710 cm⁻¹

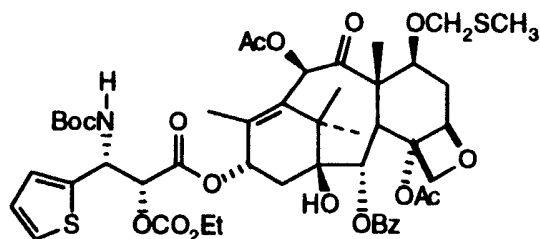
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,08 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,47 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,18 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 5,66 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,49 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,63 (m, 3H), 4,28 (m, 2H), 4,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,86 (d, J =

6,9 Hz, 1H), 3,47 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,34 (, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,83 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,72 (s, 1H), 1,61 (s, 1H), 1,33 (s, 9H), 1,21 (s, 3H), 1,18 (s, 3H).

5 ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75,5 Hz) δ 201,9, 172,3, 170,3, 169,2, 167,0, 154,0, 141,5, 140,2, 133,7, 133,3, 130,2, 129,1, 128,7, 127,0, 125,4, 125,4, 83,9, 81,3, 80,4, 78,6, 76,1, 75,4, 74,5, 74,0, 73,4, 72,5, 57,5, 52,8, 47,2, 43,2, 35,3, 32,9, 28,2, 26,4, 22,6, 20,9, 15,1, 14,7, 10,8.

10 (b) 3'-N-debentsoyyli-3'-desfenyyli-3'-N-(t-butyylisikarbonyyli)-3'-(2-tienyyli)-2'-O-etyylioksikarbonyyli-7-O-metyylitiometyylipaklitakselin valmistaminen

15



Vaiheen (a) tuotteen (621 mg, 0,677 mmol) liuokseen
20 35 ml:ssa dikloorimetaania 0 °C:ssa lisättiin di-isopropylietyyliamiinia (1,20 ml, 6,89 mmol) ja etyylikloroformaattia (0,35 ml, 3,7 mmol) ja sekoitettiin 1 tunti. Kylmähaude poistettiin ja liuosta sekoitettiin 2 tuntia ja laimennettiin dikloorimetaanilla ja pestiin kyllästetyllä
25 bikarbonaatilla ja kuivattiin MgSO_4 :n päällä ja konsentroitiin. Jäännös kromatografioitiin silikageelillä (1:1 heksaani/etyyliasettaatti), jolloin saatiin 528 mg otsikon mukaista yhdistettä (79 %).

30 FABMS (NOBA) $\text{M}+\text{Na}$ laskettu $\text{C}_{48}\text{H}_{61}\text{NO}_{17}\text{S}_2\text{Na}$:lle 1 010. Saatu: 1 010.

IR (filmi): 3 510, 3 440, 1 752, 1 720, 1 370, 1 244, 1 198, 1 170, 1 026, 988, 756 cm^{-1}

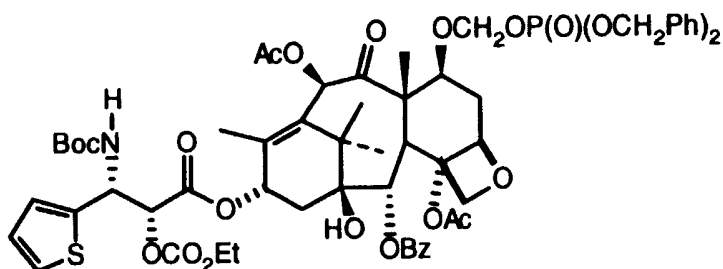
^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,09 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,48 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,26 (m, 1H), 6,99 (, 2H), 6,55 (s, 1H), 6,23 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,68 (d, $J =$

6,9 Hz, 2H), 5,33 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,25 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,33 - 4,08 (m, 5H), 3,88 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,40 - 2,20 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,11 (s, 3H),
 5 2,07 (s, 3H), 1,83 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,69 (s, 1H), 1,60 (s, 1H), 1,33 (s, 9H), 1,31 (t, J = 7,2 Hz, 9H), 1,20 (s, 3H), 1,19 (s, 3H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75,5 Hz) δ 202,0, 169,7, 169,1, 167,5, 167,1, 154,0, 140,9, 133,6, 132,9, 130,2, 129,2, 128,7,
 10 127,2, 125,4, 125,3, 83,9, 81,2, 80,6, 78,8, 76,9, 76,0, 75,7, 74,7, 74,2, 72,8, 72,0, 65,2, 57,4, 50,9, 47,1, 43,3, 35,1, 33,0, 28,1, 26,4, 22,7, 21,2, 20,9, 15,1, 14,5, 14,1, 10,9.

(c) 3'-N-debentsoyyli-3'-desfenyyli-3'-N-(t-butyylioksikarbonyyli)-3'-(2-tienyyli)-2'-O-etyylioksikarbonyyli-7-O-dibentsyylifosfono-oksimetyylipaklitakselinvalmistaminen

20



25

Vaiheen (b) tuotteen (516 mg, 0,522 mmol) liuokseen 15 ml:ssa vedetöntä THF:a lisättiin 530 mg 4A-seuloja, dibentsyylifosfaattia (576 mg, 2,09 mmol) ja uudelleenkitettyä NIS:ä (136 mg, 0,604 mmol). Tähän liuokseen lisättiin hopeatrifluorimetaanisulfonaattia (50 mg, 0,194 mmol) ja liuosta sekoitettiin 1 tunti. Liuos suodatettiin Celiten läpi ja laimennettiin etyyliasetaatilla ja pestiin 10-%:isella Na₂O₈:lla, kyllästetyllä bikarbonaatilla ja suolavedellä, kuivattiin MgSO₄:n päällä ja konsentroitiin. Jäännös kromatografioitiin silikageelillä (15-%:inen ase-

30

tonitriili/kloroformi), jolloin saatiin 535 mg otsikon mukaista yhdistettä (84 %).

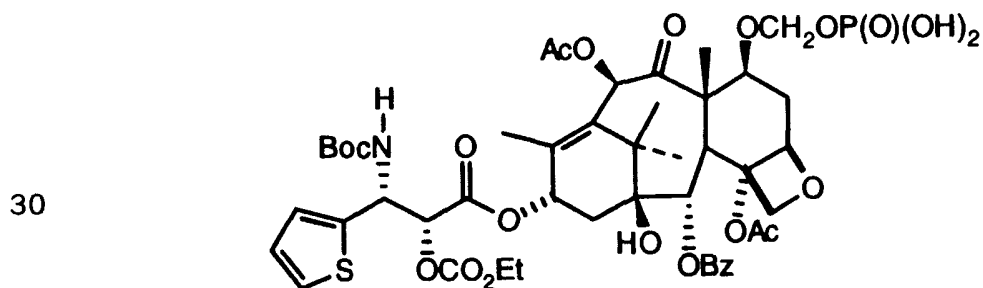
FABMS (NOBA) M+Na laskettu $C_{61}H_{72}NO_{21}$ PSNa:lle 1 240. Saatu: 1 240.

5 IR (filmi): 3 424 (br), 1 750, 1 722, 1 370, 1 244, 1 016, 1 000, 944 cm^{-1}

1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,08 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,47 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,28 (m, 11H), 6,99 (m, 2H), 6,33 (s, 1H), 6,22 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,66 (m, 2H),
10 5,39 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 5,34 (d, J = 12 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,01 (dd, J = 8,1, 6,0 Hz, 5H), 4,86 (d J = 7,8 Hz, 1H), 4,29 - 4,08 (m, 5H), 3,85 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,35 - 2,18 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,97 (s, 4H), 1,69 (s, 4H), 1,33 (s, 9H),
15 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,17 (s, 3H).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 75,5 Hz) δ 197,4, 165,4, 164,9, 163,3, 162,7, 150,6, 149,7, 136,7, 136,0, 129,4, 128,6, 125,9, 124,7, 124,3, 124,2, 124,1, 123,6, 122,9, 121,1, 121,0, 89,4, 79,8, 77,3, 76,5, 76,3, 74,4, 72,0, 70,7, 70,3,
20 67,7, 64,9, 64,9, 60,9, 52,7, 46,5, 42,3, 38,9, 30,7, 23,8, 22,0, 18,3, 17,0, 16,4, 10,3, 9,8, 6,2.

(d) 3'-N-debentsoyyli-3'-desfenyyli-3'-N-(t-butyylioksikarbonyyli)-3'-(2-tienyyli)-2'-O-etyylioksikarbonyyli-7-O-fosfono-oksimetyylipaklitakselin trietanoliamiini-suolan valmistaminen
25



Vaiheen (c) mukaisen tuotteen (512 mg, 0,42 mmol)
35 liuokseen 30 ml:ssa etyyliasetaattia lisättiin 53 mg Pd-

hiilellä (10 %) ja liuosta sekoitettiin H²-ilmakehässä 3 tuntia. Katalyytti poistettiin suodattamalla Celiten läpi ja suodos konsentroitiin vakuuimissa. Jäännös liuotettiin 2 ml:aan etyyliasetaattia, ja trietanoliamiinia (4,0 ml, 0,1 M etyyliasetaatissa, 0,40 mmol) lisättiin. Liuos konsentroitiin ja jäännös kromatografioitiin C₁₈:lla (40-%:inen asetonitriili/vesi) ja lyofilisoitiin, jolloin saatiin 280 mg fosfaattitrietanoliamiinisulaa (56 %). HPLC-analyysi osoitti suolan puhtauden olevan 96 %.

FABMS (NOBA) M+Na laskettu C₄₇H₆₀NO₂₁PS:lle 1 060. Saatu: 1 060.

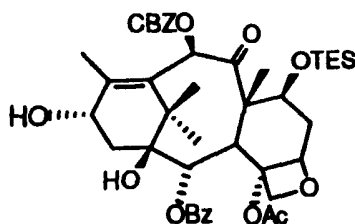
IR (KBr): 3 422 (br), 1 750, 1 720, 1 372, 1 246, 1 162, 1 096, 1 068, 1 000 cm⁻¹

¹H-NMR (d₆-asetoni/D₂O, 300 MHz) δ 8,06 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,63 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 5,1, 3,6 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,11 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,26 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 5,14 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,86 (dd, J = 12,0, 6,3 Hz, 1H), 4,17 (m, 5H), 4,00 (s, 7H), 3,92 (t, J = 4,8 Hz, 6H), 3,84 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 3,48 (t, J = 5,4 Hz, 6H), 2,94 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,36 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,95 (s, 4H), 1,66 (s, 3H), 1,30 (s, 9H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,14 (s, 6H).

Esimerkki 9

10-desasetyyli-3'-N-desbentsoyyli-3'-N-(t-butyylis-oksikarbonyyli)-10-O-(fosfono-oksimeetyyli)paklitakseli

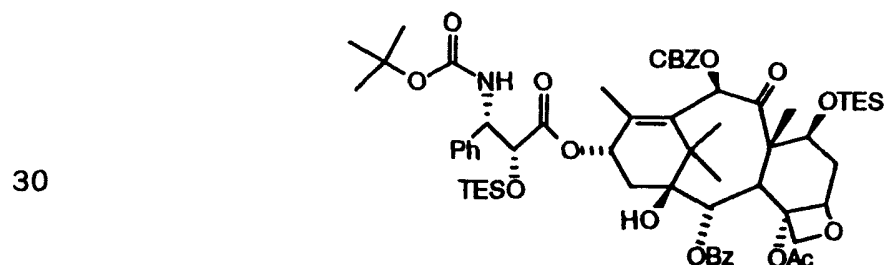
(a) 10-desasetyyli-10-O-bentsyylioksikarbonyyli-7-O-trietyylisilylibaccatin III:n valmistaminen



Kuivaan pulloon argonilmakehässä, joka sisälsi 7-O-
 trietyylisilyyli-10-desasetyylibaccatin III:a (2,093 g,
 3,177 mmol), lisättiin kuivaa THF:a (30 ml) ja jäädytet-
 tiin -70 °C:seen. Tähän lisättiin 1,6 M n-butyylilitiumia
 5 (2,38 ml, 3,81 mmol) tipoittain. Sen jälkeen kun oli se-
 koitettu 15 minuuttia lisättiin tipoittain bentsyylikloro-
 formaattia (0,91 ml, 6,35 mmol). Saatua seosta sekoitet-
 tiin 3 tuntia vähitellen ympäristön lämpötilaan lämmittä-
 mällä. Reaktio tukahdutettiin 25 ml:lla kyll. NH₄Cl:a, pes-
 tiin suolavedellä, ja kuivattiin MgSO₄:lla. "Flash"-kroma-
 tografia (silikageeli, 30 - 45-%:inen etyyliasetaatti/hek-
 saani) antoi 2,24 g (89 %) otsikon mukaista yhdistettä
 valkoisena vaahtona.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (d, J = 8,0, 2H), 7,63 -
 15 7,58 (m, 1H), 7,47 (t, J = 8,0, 2H), 7,41 - 7,26 (m, 5H),
 6,29 (s, 1H), 5,61 (d, J = 7,0, 1H), 5,20 (q, J = 12,2,
 2H), 4,96 (d, J = 9,0, 1H), 4,87 - 4,84 (m, 1H), 4,48 (dd,
 J = 6,7, J = 10,4, 1H), 4,30 (d, J = 8,5, 1H), 4,14 (d,
 J = 8,5, 1H), 3,84 (d, J = 7,0, 1H), 2,58 - 2,48 (m, 1H),
 20 2,29 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,03 (d, J = 5,0, 1H), 1,92 -
 1,83 (m, 1H), 1,68 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,04 (s, 3H),
 0,91 (t, J = 7,5, 9H), 0,57 (q, J = 7,4, 6H).

(b) 10-desasetyyli-10-O-bentsyylioksikarbonyyli-3'-
 N-debentsoyyli-3'-N-(t-butylioksikarbonyyli)-2',7-bis-O-
 25 trietyylisilylipaklitakselin valmistaminen

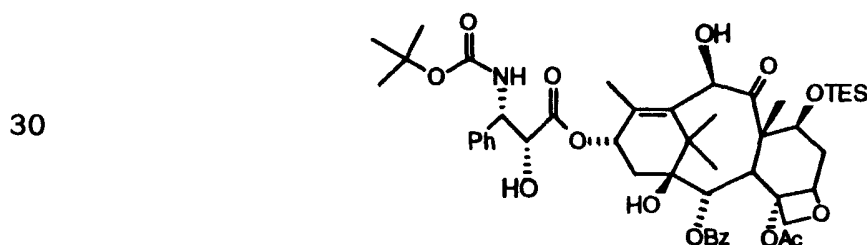


Kuivaan pulloon, joka sisälsi vaiheen (a) tuotetta
 (3,50 g, 4,42 mmol), lisättiin pieni määrä tolueenia ja
 35 liuos konsentroitiin sitten vakuumissa. Tämä pullo laitet-

tiin argonilmakehään ja lisättiin 100 ml kuivaa THF:a. Pullo jäähdytettiin -70 °C:seen ja 1,0 M litiumheksametyyliidisilatsidia (6,19 ml, 6,19 mmol) lisättiin tipoittain. 20 minuutin sekoittamisen jälkeen lisättiin tipoittain
 5 (3R,4S)-1-(t-butyyliloksikarbonyyli)-4-fenyyli-3-trietyylisilyylioksi-2-atsetidinoniliuosta (2,58 g, 7,07 mmol) 10 ml:ssa kuivaa THF:a. Reaktioseosta sekoitettiin 3,5 tuntia lämmittämällä vähitellen ympäristön lämpötilaan. Sen jälkeen se tukahdutettiin 70 ml:lla kyll. NH_4Cl :a, pestiin suolavedellä ja kuivattiin MgSO_4 :lla. "Flash"-kromatografia (silikaageeli, 5 - 15-%:inen etyyliasettaatti/heksaanit) antoi
 10 5,12 g (99 %) otsikon mukaista yhdistettä valkoisena vaah-tona.

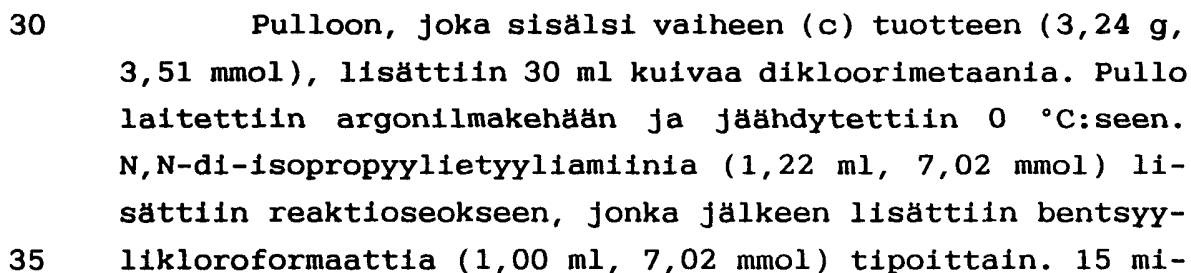
^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,11 (d, $J = 8,0$, 2H), 7,60 - 7,58 (m, 1H), 7,48 (t, $J = 8,0$, 2H), 7,24 - 7,26 (m, 10H), 6,32 - 6,26 (m, 2H), 5,69 (d, $J = 7,0$, 1H), 5,47 (bd, $J = 9,7$, 1H), 5,31 - 5,10 (m, 3H), 4,94 (d, $J = 8,5$, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,46 (dd, $J = 6,9$, $J = 10,6$, 1H), 4,31 (d, $J = 8,3$, 1H), 4,17 (d, $J = 8,3$, 1H), 3,81 (d, $J = 7,0$, 1H),
 20 2,53 (s, 3H), 2,48 - 2,33 (m, 1H), 2,22 - 2,17 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,95 - 1,86 (m, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,65 (s, 1H), 1,52 (s, 1H), 1,30 (s, 9H), 1,26 - 1,19 (m, 6H), 0,94 - 0,87 (m, 9H), 0,80 - 0,75 (m, 9H), 0,61 - 0,53 (m, 6H), 0,48 - 0,30 (m, 6H).

25 (c) 10-desasetyyli-3'-N-debentsoyyli-3'-N-(t-butyyliloksikarbonyyli)-7-O-trietyylisilylipaklitakselin valmistaminen



Vaiheen (b) tuote (5,12 g, 4,40 mmol) liuotettiin
 35 100 ml:aan etyyliasettaattia, siirrettiin Parrin pulloon ja

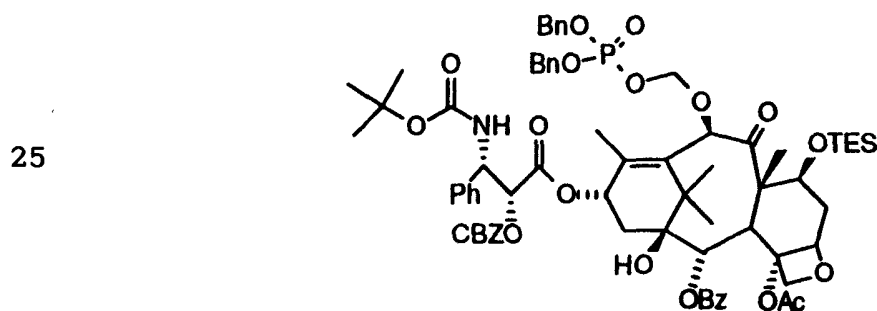
20 (d) 10-desasetyyli-2'-0-bentsyylioksikarbonyyli-3'-
N-debentsoyyli-3'-N-(t-butyylisikarbonyyli)-7-0-trietyy-
lisilyylipaklitakselin valmistaminen



nuutin kuluttua jäädytyschaude poistettiin ja reaktion annettiin sekoittua ympäristön lämpötilassa 7 tuntia. Seos tukahdutettiin 30 ml:lla kyll. NH_4Cl :a, pestiin suolavedellä ja kuivattiin MgSO_4 :lla. "Flash"-kromatografia (silikaageeli, 7 - 20-%:inen etyyliasetaatti/heksaanit) antoi 3,24 g (89 %) otsikon mukaista yhdistettä valkoisena kiinteänä aineena.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,10 (d, $J = 8,0$, 2H), 7,62 - 7,57 (m, 1H), 7,48 (d, $J = 8,0$, 2H), 7,40 - 7,26 (m, 10H), 6,33 - 6,27 (m, 1H), 5,66 (d, $J = 7,0$, 1H), 5,49 - 5,42 (m, 2H), 5,31 (s, 1H), 5,22 - 5,13 (m, 3H), 4,93 (d, $J = 9,4$, 1H), 4,38 (dd, $J = 6,5$, $J = 10,7$, 1H), 4,34 - 4,28 (m, 2H), 4,18 (d, $J = 8,3$, 1H), 3,90 (d, $J = 6,7$, 1H), 2,52 - 2,30 (m, 4H), 2,24 - 2,20 (m, 1H), 1,97 - 1,87 (m, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,32 (s, 9H), 1,26 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 0,96 - 0,88 (m, 9H), 0,61 - 0,48 (m, 6H).

(e) 10-desasetyyli-2'-O-bentsyylioksikarbonyyli-3'-N-debentsoyyli-3'-N-(t-butylioksikarbonyyli)-10-O-(di-bentsyylifosfono-oksimetyyli)-7-O-trietyylisilyylipaklitakselin valmistaminen



Vaiheen (d) tuote liuotettiin 13,5 ml:aan (54 %) DMSO:a, 8,75 ml:aan (35 %) etikkahapon anhydridiä ja 2,75 ml:aan (11 %) jääetikkahappoa ja laitettiin argonilmakehään. Reaktioseosta sekoitettiin 56 tuntia, jonka jälkeen se laimennettiin etyyliasetaatilla tilavuuteen 60 ml. Liuos pestiin kyll. NaHCO_3 :lla kunnes se oli neutraali pH-paperilla ja sen jälkeen se pestiin suolavedellä. Orgaani-

nen fraktio kuivattiin MgSO_4 :lla ja konsentroitiin. "Flash"-kromatografia 15 - 20-%:isella EtOAc /heksaanilla antoi 3,12 g raakaa valkoista vaahtoa halutun tiometyyli-asetaalituotteen kanssa (eli 10-desasetyyli-2'-O-bentsyyli-
 5 lioksikarbonyyli-3'-N-debentsoyyli-3'-N-(t-butyylilioksikarbonyyli)-10-O-(metyylitiometyyli)-7-O-trietyylisilyyli-paklitakseli, joka vastasi 70 %:a aineesta NMR:llä).

Edellä esitetty raaka seos (3,12 g) liuotettiin sitten 1,2-dikloorietaaniin (61 ml) ja laitettiin argon-
 10 vaippaan. 4 Å:n jauhettuja molekyyliseuloja (3,12 g) lisättiin ja saatua heterogeenista seosta sekoitettiin voimakkaasti. Tähän lisättiin liuos, jossa oli uudelleenki-
 teytettyä N-jodisukkinimidiä (0,830 g, 3,69 mmol) ja di-
 bentsyylifosfaattia (1,027 g, 3,69 mmol) kuivassa THF:ssa
 15 (46 ml), kanyylin kautta. Saatua seosta sekoitettiin 5 tuntia, suodatettiin Celite-täytteen läpi ja laimennettiin tilavuuteen 250 ml etyyliasetaatilla. Se pestiin (2 x 125 ml) kylmää 2-%:ista NaHSO_3 :a, kylmällä 6-%:isella NaHCO_3 :lla (2 x 125 ml) ja suolavedellä. Orgaaninen faasi
 20 kuivattiin MgSO_4 :lla ja konsentroitiin. "Flash"-kromatografia (silikageeli, 25 - 35-%:inen etyyliasetaat/heksaani) antoi 1,52 g (40 %) otsikon mukaista yhdistettä valkoisena kiinteänä aineena.

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,08 (d, J = 7,0, 2H), 7,59 -
 25 7,55 (m, 1H), 7,46 (t, J = 7,2, 2H), 7,38 - 7,25 (m, 20H), 6,30 (t, J = 8,5, 1H), 5,65 (d, J = 6,8, 1H), 5,49 - 5,39 (m, 4H), 5,32 (s, 1H), 5,18 - 4,19 (m, 4H), 4,93 (d, J = 9,2, 1H), 4,44 (dd, J = 6,6, J = 10,2, 1H), 4,31 (d, J = 8,4, 1H), 4,16 (d, J = 8,5, 1H), 3,80 (d, J = 6,9, 1H),
 30 2,69 - 2,39 (m, 4H), 2,33 - 2,23 (m, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,90 (t, J = 12,6, 1H), 1,68 - 1,63 (m, 6H), 1,28 (s, 9H), 1,16 - 1,10 (m, 6H), 0,93 (t, J = 7,4, 9H), 0,55 (q, J = 7,8, 6H).

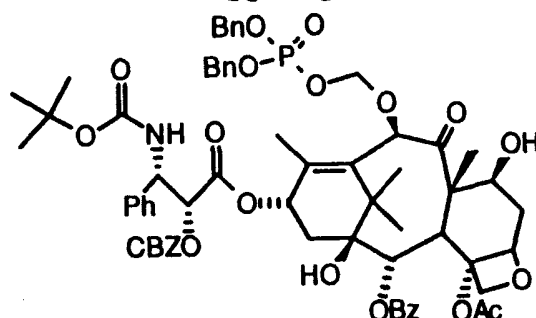
^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75,5 MHz) δ 204,1, 169,7, 167,9, 167,1,
 35 151,1, 140,7, 135,7, 133,6, 130,2, 129,2, 128,9, 128,8,

128,7, 128,6, 128,5, 128,4, 128,3, 128,2, 128,0, 127,8,
126,4, 90,4, 84,2, 81,1, 80,4, 79,3, 78,8, 74,9, 72,8,
72,0, 70,5, 69,2, 69,1, 69,0, 58,1, 46,8, 43,2, 37,1,
35,0, 28,1, 26,5, 22,8, 21,0, 14,1, 10,0, 6,9, 5,5.

5 MS (FAB) m/z+: 1 345

(f) 10-desasetyyli-2'-O-bentsyylioksikarbonyyli-3'-
N-debentsoyyli-3'-N-(t-butylylioksikarbonyyli)-10-O-(di-
bentsyylifosfono-oksimetyyli)paklitakselin valmistaminen

10



15

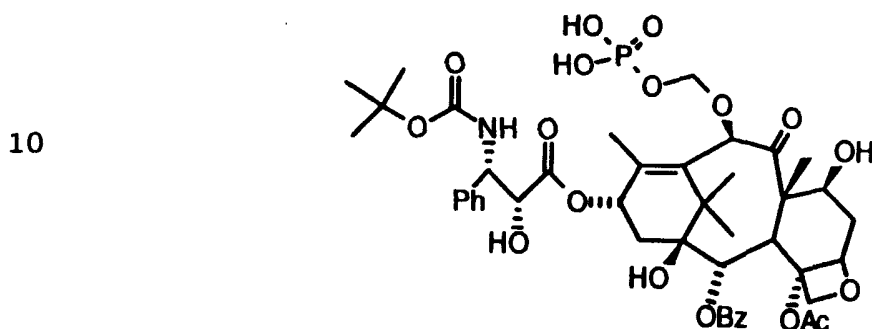
Vaiheen (e) tuotteen (50,8 mg, 0,038 mmol) liuos
kuivassa THF:ssa (2,5 ml) argonilmakehässä jäähdytettiin
-40 °C:seen. Tähän liuokseen lisättiin tetrabutyyliam-
moniumfluoridia (0,057 ml, 0,057 mmol) THF:ssa (1,0 M)
20 tipoittain. Reaktioseosta sekoitettiin 1,5 tuntia vähitel-
len lämmittäen -20 °C:seen. Seos tukahdutettiin 15 ml:lla
kyll. NH₄Cl:a ja laimennettiin 30 ml:lla EtOAc:a. Orgaani-
nen faasi pestiin 2 x 15 ml:lla NaHCO₃ ja suolavedellä. Se
kuivattiin MgSO₄:lla ja konsentroitiin. Preparatiivinen
25 kerroskromatografia (silikageeli, 50-%:inen etyyliasetaat-
ti/heksaani) antoi 36 mg (77 %) otsikon mukaista yhdistet-
tä valkoisena jauheena.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,10 (d, J = 8,5, 2H), 7,60 -
7,55 (m, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 2H), 7,36 - 7,18 (m, 20H),
30 6,27 - 6,22 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,67 (d, J = 7,0, 1H),
5,44 - 5,34 (m, 3H), 5,27 (d, J = 2,2, 1H), 5,24 - 5,05
(m, 4H), 5,01 - 4,91 (m, 4H), 4,39 - 4,28 (m, 2H), 4,17
(d, J = 8,2, 1H), 3,87 (d, J = 7,0, 1H), 2,58 - 2,51 (m,
1H), 2,41 (s, 3H), 2,40 - 2,18 (m, 2H), 2,00 - 1,87 (m,

5H), 1,73 - 1,69 (m, 4H), 1,30 (s, 9H), 1,22 - 1,15 (m, 6H).

MS (FAB) m/z+: 1 231

(g) 10-desasetyyli-3'-N-desbentsoyyli-3'-N-(t-butyylioksikarbonyyli)-10-O-(fosfono-oksimeetyyli)-
5 paklitakselin trietanoliamiinisuoloval valmistaminen



15 500 ml:an Parrin pullo ladattiin 10-desasetyyli-2'-
O-bentsyylioksikarbonyyli-3'-N-debentsoyyli-3'-N-(t-butyy-
lioksikarbonyyli)-10-O-(dibentsyylifosfono-oksimeetyyli)-
paklitakselilla (264,9 mg, 0,215 mmol) ja etyyliasetaatil-
la (20 ml). Pullo huuhdeltiin sen jälkeen argonilla ja
20 10-%:ista Pd/C:llä (318 mg) lisättiin. Saatu seos laitet-
tiin Parrin laitteeseen 55 psi:n vetyilmakehään. Reaktiota
valvottiin HPLC:lla (70:30 CH₃CN/Q8-puskuri, pH 6,0, 1,00
ml/min, Zorbax-C-18-pylväs, 25,0 cm, λ = 230 nm), kunnes
lähtöainetta ei ollut jäljellä (12,5 tuntia). Seos suoda-
tettiin Celite-täytteen läpi, joka pestiin etyyliasetaa-
tilla ja pienellä määrällä dikloorimetaania. Saatu suodos
25 konsentroitiin ja jäännös laitettiin dikloorimetaaniin
(5 ml). Heksaanin lisääminen aiheutti valkoisen saostuman
muodostumisen, josta 140,3 mg vapaasta haposta (80 % puh-
30 taus HPLC:lla) eristettiin valkoisena kiinteänä aineena.
Tämä aine siirrettiin suoraan seuraavaan vaiheeseen.

Pulloon, joka sisälsi edellä esitetyn vapaan hapon
(140 mg, 0,153 mmol), lisättiin dikloorimetaania (10 ml).
Saatu liuos käsiteltiin sitten 0,100 M trietanoliamiini-
35 liuoksella etyyliasetaatissa (1,16 ml, 0,116 mmol), joka

aiheutti liuoksen muuttumisen sameaksi. Noin 2 ml heksaania lisättiin ja seos laitettiin -20 °C:seen yön yli. Saatua saostuma suodatettiin 4,0 - 5,5 µm:n frittilasisuppilon läpi. Kiinteä aine poistettiin ja laitettiin vakuumiin 4 tunniksi, jolloin saatiin 69,9 mg (42 %) otsikon mukaista trietanoliamiinisuolaa harmaana jauheena, jonka määritettiin olevan 95 - 96-%:isen puhdasta HPLC-analyysillä. (T_R = 2,05 min, 70:30 CH₃CN/Q8-puskuri, pH 6,0, 1,00 ml/min, Zorbax-C-18 25,0 cm, λ = 230 nm).

¹H-NMR (d₆-asetoni/D₂O, 300 MHz): δ 8,03 (d, J = 7,4, 2H), 7,65 (t, J = 7,3, 1H), 7,54 (t, J = 7,6, 2H), 7,42 - 7,33 (m, 5H), 7,21 (t, J = 7,0, 1H), 6,09 (t, J = 9,0, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,59 (d, J = 7,0, 1H), 5,12 (bs, 2H), 4,93 (d, J = 8,4, 2H), 4,56 (d, J = 4,9, 1H), 4,31 - 4,26 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,41 - 3,37 (m, 6H), 2,42 - 2,32 (m, 5H), 2,15 (bs, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,77 - 1,64 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,13 (s, 9H), 1,15 - 1,07 (m, 6H).

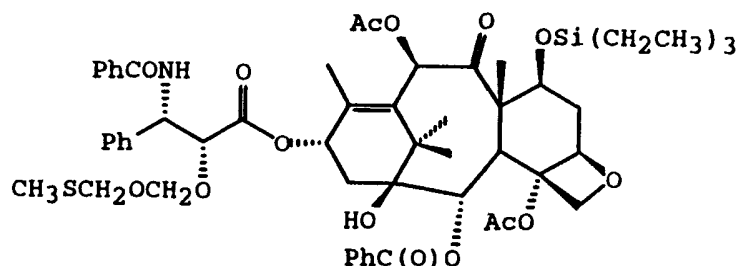
¹³C-NMR (d₆-asetoni, D₂O, 75,6 MHz): δ 171,6, 166,9, 156,6, 141,8, 135,1, 134,2, 131,0, 130,7, 129,4, 129,3, 128,4, 128,1, 88,3, 85,4, 81,9, 79,7, 78,6, 78,1, 76,8, 76,0, 74,8, 71,9, 71,2, 47,4, 44,0, 37,1, 36,3, 28,5, 27,0, 23,1, 22,0, 14,7, 10,4.

HRMS: MNa⁺, 940,3142 (laskettu C₄₄H₅₆NO₁₈PNa:lle = 940,3133)

Esimerkki 10

2'-O-fosfono-oksimetoksimetyylipaklitaksieli

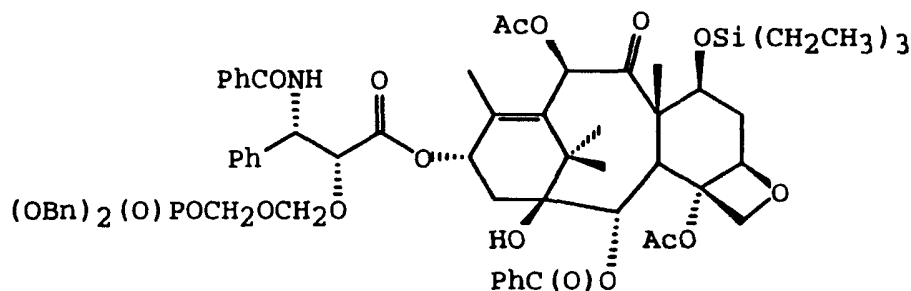
(a) 2'-O-(metyylitiometoksimetyyli)-7-O-trietyylisilyylipaklitakselin valmistaminen



7-O-trietyylisilylipaklitakselin (70,0 mg, 72,2 mmol), bis(metyyllitiometyyli)eetterin (90 mg, 72,2 mmol), molekyyliseulojen (70 mg) ja N-jodisukkinimidin (160 mg, 72,2 mmol) liuokseen THF:ssä (2,0 ml) huoneenlämpötilassa lisättiin hopeatriflaattia (5,0 mg, 19,5 mmol) ja saatua liuosta sekoitettiin 2 tuntia. Reaktioseos laimennettiin sen jälkeen etyyliasetaatilla ja suodatettiin Celite-tyynyn läpi. Suodos pestiin kyllästetyllä, vesipitoisella natriumbikarbonaattiliuoksella, jonka jälkeen kyllästetyn, vesipitoisen natriumbikarbonaatin ja 5-%:isen vesipitoisen natriumtiosulfaattiliuoksen 1:1 (til./til) seoksella ja lopuksi suolavedellä. Orgaaniset aineet kuivattiin sen jälkeen natriumsulfaatin päällä ja konsentroitiin vakuumissa. Jäännösöljy puhdistettiin "flash"-kromatografiolla (3:1, heksaanit/etyyyliasetaatti), jolloin saatiin 22,0 mg (29 %) otsikon mukaista yhdistettä valkoisena kiinteänä aineena:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,12 - 7,20 (15H, m), 7,04 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 6,41 (1H, s), 6,25 (1H, m), 5,81 (1H, dd, $J = 8,9, 2,4$ Hz), 5,68 (1H, d, 7,0 Hz), 4,93 (1H, d, 8,0 Hz), 4,79 (2H, m), 4,71 (1H, d, 2,4, Hz), 4,45 (1H, dd, $J = 10,5, 6,6$ Hz), 4,30 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 4,28 (1H, d, $J = 11,7$ Hz), 4,17 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 4,04 (1H, d, $J = 11,7$ Hz), 3,80 (1H, d, $J = 6,9$ Hz), 2,48 - 1,13 (25H, m, sis. singletit kohdissa 2,51, 2,13, 2,05, 2,01, 1,69, 1,19, 1,16), 0,98 - 0,85 (9H, m), 0,65 - 0,50 (6H, m).

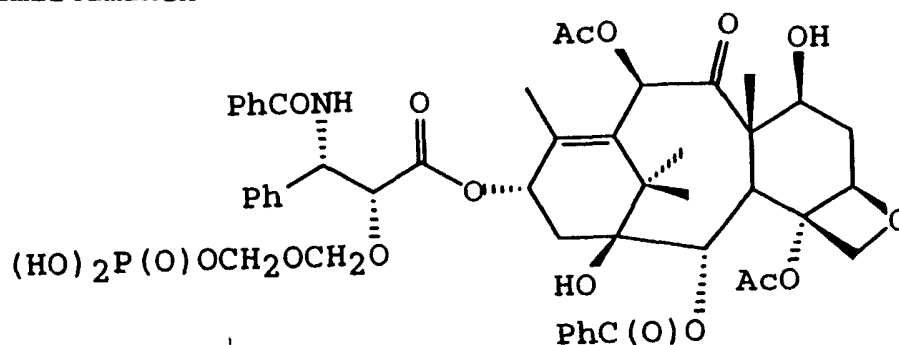
(b) 2'-O-(dibentsyylifosfono-oksimetoksimetyyli)-7-trietyylisilylipaklitakselin valmistaminen



Vaiheessa (a) saadun tuotteen (15 mg, 0,0141 mmol) ja molekyyliseulojen (15 mg) liuokseen THF:ssa (0,5 ml) huoneenlämpötilassa lisättiin dibentsyyllifosfaattia (20,0 mg, 0,089 mmol), jonka jälkeen N-jodisukkinimidiä (4,2 mg, 0,0187 mmol) ja liuosta sekoitettiin 1 tunti. Reaktioseoksen TLC-analyysi tässä vaiheessa osoitti ainoastaan lähtöaineen läsnäolon. Hopeatriflaattia (5,0 mg, 0,019 mmol) lisättiin sitten kolmessa osassa 2 tunnin aikana ja reaktioseosta sekoitettiin 1 tunti lisää. Reaktioseos laimennettiin sitten etyyliasetaatilla ja saatu liuos suodatettiin Celite-tyynyn läpi. Suodos käsiteltiin 1:1 (til./til.) liuoksella kyllästettyä, vesipitoista natriumbikarbonaattia ja 5-%:ista vesipitoista natriumtiosulfaattiliuosta. Orgaaninen uute pestiin sen jälkeen suolavedellä, kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja konsentroitiin vakuumissa. Jäännösöljy puhdistettiin "flash"-kromatografialla (1:1 heksaanit/etyyliasetatti), jolloin saatiin 5,0 mg (33 %) otsikon mukaista yhdistettä;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,08 - 7,16 (25H, m), 7,18 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,41 (1H, s), 6,21 (1H, m), 5,82 (1H, dd, $J = 9,0, 3,1$ Hz), 5,66 (1H, d, 7,0 Hz), 5,01 - 4,65 (10H, m), 4,56 (1H, dd, $J = 14,7, 5,6$ Hz), 4,43 (1H, dd, $J = 10,4, 6,7$ Hz), 4,29 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 4,16 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 3,78 (1H, d, $J = 7,0$ Hz), 2,60 - 1,13 (22H, m, sis. singletit kohdissa 2,49, 2,15, 1,93, 1,66, 1,15, 1,13, 3H jokaisessa), 0,95 - 0,84 (9H, m), 0,63 - 0,45 (6H, m).

(c) 2'-O-fosfono-oksimetoksimetyylipaklitakselin valmistaminen



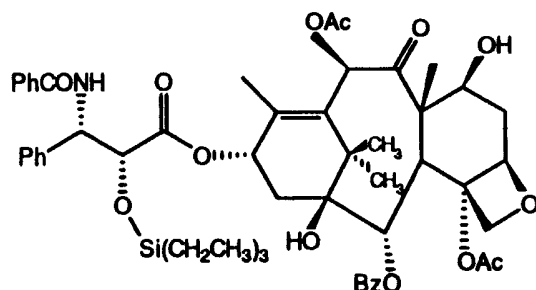
Vaiheen (b) mukaista tuotetta käsitellään tetrabutyyliammoniumfluoridilla esimerkissä 9(f) esitetyn menetelmän 7-O-trietyylisilyyllisuojarahmian poistamiseksi mukaisesti. Näin saatu yhdiste altistetaan katalyyttiselle

5 hydraukselle edellisissä esimerkeissä kuvatun menetelmän mukaisesti, jolloin saadaan otsikon mukainen yhdiste.

Esimerkki 11

2',-O-fosfono-oksimetoksimetyylipaklitakseli(Vaihtoehtoinen tapa)

10 (a) 2'-O-trietyylisilyyllipaklitakselin valmistaminen



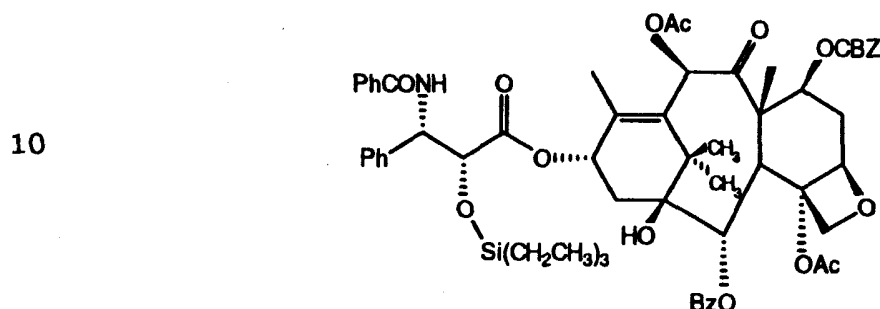
Liukseen, jossa oli paklitakselia (20,0 g, 0,0234 mol) ja imidatsolia (3,59 g, 0,052 mol) 150 ml:ssa DMF:a (dimetyyliformamidi) 0 °C:ssa, lisättiin trietyylisilyylisuojarahmian (6,0 ml, 0,053 mol) 2,0 ml:n määrissä 20 minuutin aikana. Reaktioseosta sekoitettiin sitten 0 °C:ssa 1 tun-
 25 ti. Seos laimennettiin sitten etyyliasetaatilla ja kyllästetyllä vesipitoisella ammoniumkloridilla. Orgaaninen kerros poistettiin, pestiin suolavedellä, kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja konsentroitiin vakuuissa, jolloin saatiin keltaista öljyä. Raakatuotteen puhdistus "flash"-kromatografialla (heksaanit:etyyliasetaatti: 1:3 sitten 1:1) antoi 21,07 g (98 %:n saanto) haluttua otsikon mu-
 30 kaista yhdistettä värittömänä valkoisena kiinteänä aineena.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (2H, m), 7,70 (2H, m), 7,65 - 7,30 (11H, m), 7,15 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,30 (1H, s), 6,25 (1H, m), 6,70 - 6,10 (2H, m), 4,94 (1H, d, J =

35

7,9 Hz), 4,67 (1H, d, 2,0 Hz), 4,40 (1H, m), 4,29 (1H, d, J = 8,4 Hz), 4,18 (1H, d, J = 8,4 Hz), 3,81 (1H, d, J = 7,1 Hz), 2,65 - 1,10 (22H, käsittäen singletit kohdissa 2,55, 2,20, 1,88, 1,69, 1,22, 1,13, 3H kukin).

5 (b) 2'-O-trietyylisilyyli-7-O-bentsyylioksikarbonyylipaklitakselin valmistaminen



15 Butyyllitiumia (1,6 M heksaaneissa, 12,9 ml, 8,06 mmol) lisättiin tipoittain 10 minuutin aikana liuokseen, jossa oli 2'-O-trietyylisilyylipaklitakselia (22,3 g, 24,1 mmol) THF:ssä (250 ml) jäähdytettynä -50 °C:seen. Muodostunutta liuosta sekoitettiin 20 minuuttia ja lämpötila pidettiin välillä -50 ja -35 °C. Reaktioseos jäähdytettiin sitten -50 °C:seen ja bentsyylikloroformaattia (5,08 ml, 29,8 mmol) lisättiin tipoittain 5 minuutin aikana. Reaktioseos pidettiin -40 °C:ssä 30 minuuttia, sitten tasapainotettiin 0 °C:seen noin 30 minuutin aikana. Seos laimennettiin sitten etyyliasetaatilla ja kyllästetyllä vesipitoisella ammoniumkloridilla ja muodostunut orgaaninen kerros pestiin suolavedellä, kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja konsentroitiin vakuuissa. Raa'an reaktioseoksen ¹H-NMR-analyysi osoitti halutun 2'-O-trietyylisilyyli-7-O-bentsyylioksikarbonyylipaklitakselin sekä 2'-O-trietyylisilyyli-7-epihydroksipaklitakselin läsnäolon (3:1 suhde vastaavasti). Tämä tuoteseos käytettiin seuraavassa vaiheessa ilman lisäpuhdistusta ja isomeerit erotettiin sitten. Päätuote 2'-O-trietyylisilyyli-7-O-bentsyylioksikarbonyylipaklitakselin analyttinen näyte puhdistettiin

20

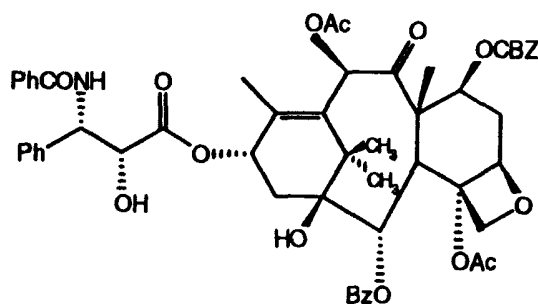
25

30

35

"flash"-kromatografiolla; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,12 (2H, m), 7,72 (1H, m), 7,65 - 7,27 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,41 (1H, m), 6,20 (1H, m), 5,72 - 5,65 (2H, m), 5,52 (1H, m), 5,24 (1H, d, $J = 12,3$ Hz), 5,16 (1H, d, 12,3 Hz), 4,95 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 4,69 (1H, s), 4,35 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 4,25 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 3,94 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,70 - 1,12 (22H, käsittäen singletit kohdissa 2,54, 2,14, 2,01, 1,80, 1,20, 1,15, 3H kukin), 0,81 - 0,73 (9H, m), 0,55 - 0,31 (6H, m).

(c) 7-O-bentsyylioksikarbonyylipaklitakselin valmistaminen

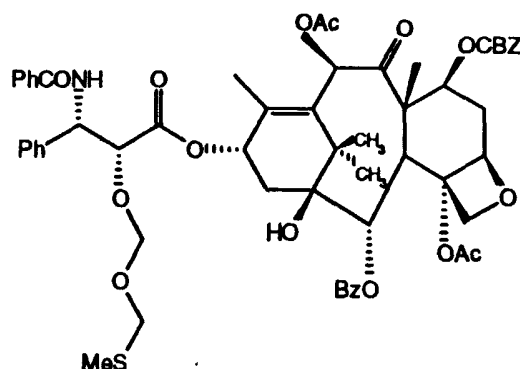


Koorivetyhappoa (6 N, 1,0 ml, 6,0 mmol) lisättiin liuokseen, jossa oli vaiheen (b) mukainen tuote (24,0 g, 22,6 mmol) asetonitriilissä (250 ml) jäähdytettynä 0 °C:seen. 10 minuutin kuluttua TLC-analyysi (heksaanit:etyyliasetaatit, 1:1) osoitti, että reaktio oli mennyt loppuun. Reaktioseos laimennettiin kyllästetyllä vesipitoisella natriumbikarbonaatilla, minkä jälkeen etyyliasetaatilla ja orgaaninen kerros poistettiin, pestiin suolavedellä, kuivattiin käyttäen natriumsulfaattia ja konsentroitiin vakuuissa. Jäännösöljy puhdistettiin käyttäen "flash"-kromatografiaa (heksaanit:etyyliasetaatit, 1:3 sitten 1:1), jolloin saatiin 11,4 g (48 % kahdessa vaiheessa) otsikon mukaista yhdistettä ja 4,8 g (20 %) 7-epi-hydroksipaklitakselia.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,09 (2H, m), 7,71 (2H, m), 7,65 - 7,27 (16H, m), 7,10 (1H, d, 8,9 Hz), 6,39 (1H, s),

6,16 (1H, m), 5,81 (1H, d, $J = 8,9, 2,4$ Hz), 5,65 (1H, d, $J = 6,9$ Hz), 5,49 (1H, dd; $J = 10,6, 7,2$ Hz), 5,20 (1H, d, $J = 11,9$ Hz), 5,12 (1H, d, $J = 11,9$), 4,91 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 4,78 (1H, m), 4,30 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 4,15 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 3,91 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 3,69 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 2,65 - 1,10 (22H, käsittäen singletit kohdissa 2,39, 2,18, 1,81, 1,75, 1,21, 1,15, 3H kukin).

(d) 2'-O-(metyyliotiometoksimetyyli)-7-O-bentsyyli-
oksikarbonyylipaklitakselin valmistaminen



Hopeatriflaattia (300 mg, 1,17 mmol) lisättiin
liuokseen, jossa oli 7-O-bentsyylioksikarbonyylipakli-
takselia (5,53 g, 5,71 mmol), 1,1'-ditiometyylidimetyyli-
eetteriä (7,8 g, 57,1 mmol), N-jodisukkinimidiä (6,35 g,
28,3 mmol) ja uunissa kuivattuja jauhettuja molekyyliseu-
loja (5,0 g) THF:ssä (110 ml) huoneenlämpötilassa. Reak-
tioseoksen TLCanalyysi (heksaanit:etyyliasetaatti, 1:1) 20
minuutin kuluttua osoitti noin 40 %:n lähtöaineesta kon-
vertoituneen korkeammalle kulkeutuvaksi tuotteeksi. Ho-
peatriflaattia (150 mg, 0,585 mmol) lisättiin sitten ja
reaktiota valvottiin TLC:lla, joka osoitti 30 minuutin
kuluttua, että reaktio oli noin 65-%:isesti mennyt lop-
puun. Seos laimennettiin etyyliasetaatilla (100 ml), suo-
datettiin käyttäen celite-tyynyä ja suodos kaadettiin ero-
tussuppiloon, joka sisälsi 200 ml kyllästettyä vesipitois-
ta natriumbikarbonaattiliuosta ja 50 ml 5 % vesipitoista
natriumtiosulfaattiliuosta. Orgaaninen kerros poistettiin,

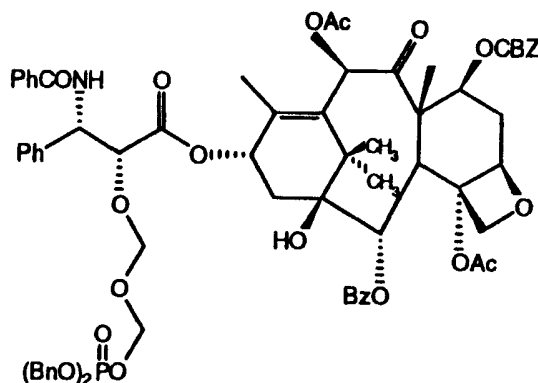
pestiin suolavedellä, kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja konsentroitiin vakuuissa. Jäännösöljy puhdistettiin "flash"-kromatografialla (heksaanit:etyyliasetaatti, gradienttieluointi 4:1 - 3:2), jolloin saatiin 3,0 g (54 %:n saanto) otsikon mukaista tuotetta vaalean keltaisena kiinteänä aineena.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,10 (2H, m), 7,74 (2H, m), 7,66 - 7,25 (18H, m), 7,05 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 6,40 (1H, s), 6,26 (1H, m), 5,77 (1H, dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz), 5,71 (1H, d, $J = 6,9$ Hz), 5,51 (1H, dd, $J = 10,6, 7,1$ Hz), 5,21 (1H, d, $J = 11,9$ Hz), 5,14 (1H, d, $J = 11,9$ Hz), 4,92 (1H, m), 4,79 (2H, m), 4,68 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 4,31 (1H, d, $J = 11,8$ Hz), 4,30 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 4,16 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 4,10 (1H, d, $J = 11,8$ Hz), 3,93 (1H, d, $J = 6,9$ Hz), 2,65 - 1,10 (25H, käsittäen singletit kohdissa 2,50, 2,15, 2,05, 1,74, 1,72, 1,20, 1,15, 3H kukin).

(e) 2'-O-(dibentsyylifosfono-oksimetoksimetyyli)-7-O-bentsyylioksikarbonyylipaklitakselin valmistaminen

20

25



Liuokseen, jossa oli 2'-O-(metyyliitiometoksimetyyli)-7-O-bentsyylioksikarbonyylipaklitakselia (1,06 g, 1,07 mmol) ja uunissa kuivattuja jauhettuja molekyyliseuloja (1,0 g) THF:ssä (20 ml) huoneenlämpötilassa, lisättiin dibentsyylifosfaattia (1,49 g, 5,30 mmol), minkä jälkeen heti N-jodisukkinimidiä (2,65 g, 1,18 mmol). Reaktioseoksen TLC-analyysi (heksaanit:etyyliasetaatti 1:1) 2,5 tunnin kuluttua osoitti, että reaktio oli mennyt noin

60-%:isesti loppuun. N-jodisukkinimidiä (175 mg, 0,78 mmol) lisättiin sitten ja reaktiota sekoitettiin vielä 30 minuuttia, minkä ajan jälkeen TLC-analyysi osoitti, että rektio oli mennyt loppuun. Reaktioseos laimennettiin sitten etyyliasetaatilla (50 ml) ja suodatettiin käyttäen Celite-tyynyä. Suodos kaadettiin erotussuppiloon, joka sisälsi 100 ml kyllästettyä vesipitoista natriumbikarbonaattiliuosta ja 20 ml 5-%:ista vesipitoista natriumsulfaattiliuosta. Orgaaninen kerros poistettiin, pestiin suolavedellä, kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja konsentroitiin vakuuimissa. Jäännösöljy puhdistettiin käyttämällä "flash"-kromatografiaa (heksaanit:etyyliasetaatit, gradienttieluointi 3:1 - 1:1), jolloin saatiin 750 mg (62 %:n saanto) haluttua otsikon mukaista yhdistettä valkoiseena kiinteänä aineena.

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) δ 8,10 (2H, m), 7,79 (2H, m), 7,65 - 7,24 (26H, m), 7,10 (1H, m), 6,41 (1H, s), 6,20 (1H, m), 5,79 (1H, dd, $J = 8,8, 3,6$ Hz), 5,65 (1H, d, $J = 7,0$ Hz), 5,52 (1H, m), 5,20 (1H, d, $J = 11,8$ Hz), 5,11 (1H, d, $J = 11,8$ Hz), 5,04 - 4,85 (6H, m), 4,75 - 4,60 (4H, m), 4,30 (1H, d, 8,4 Hz), 4,15 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 3,92 (1H, d, $J = 7,0$ Hz), 2,65 - 1,10 (22H, käsittäen singletit kohdissa 2,48, 2,19, 1,95, 1,80, 1,20, 1,10, 3H kukin).

25 **(f) 2'-O-fosfono-oksimetoksimetyyliipaklitakselin trietanoliamiinisuolan valmistaminen**

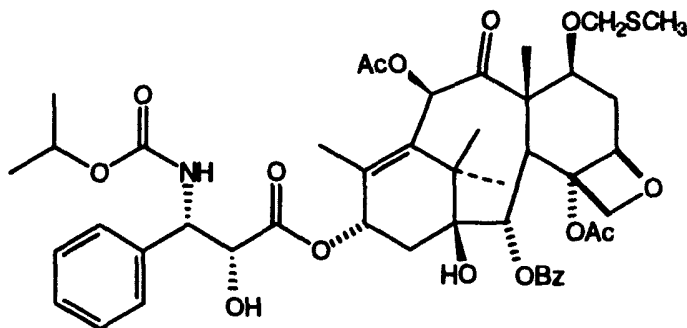
Palladiumhiiltä (10 %) lisättiin liuokseen, jossa oli 2'-O-(dibentsyylifosfono-oksimetoksimetyyli)-7-O-bentsyylioksikarbonyyliipaklitakselia (500 mg, 0,382 mmol) etyyliasetaatissa (40 ml) ja jotka olivat Parrin pullossa. Astia kiinnitettiin Parrin laitteeseen ja reaktioseos altistettiin vedylle 50 psi:ssä. Reaktioseosta ravistettiin 6,5 tuntia, sitten suodatettiin käyttäen sintteri- lasisuppiloa. Trietanoliamiinia (0,1 N etyyliasetaatissa, 35 4,0 ml) lisättiin tähän suodokseen ja muodostunut liuos

konsentroidiin vakuumissa. Raaka kiinteä aine suspendoitiin noin 5,0 ml:aan etyyliasetaattia ja liuotin dekantoitiin. Tämä menetelmä toistettiin kolme kertaa ja muodostunut otsikon mukainen trietanoliamiinisuuola (300 mg) saatiin 87 %:n puhtaudella määritettynä HPLC-analyysillä. Tämän yhdisteen lisäpuhdistus C18-kromatografiolla (vesi:asetonitriili, 3:1) antoi halutun otsikon mukaisen yhdisteen (120 mg, 34 %) 95 %:n puhtaudella HPLC:lla.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3COCD_3 , D_2O) δ 9,05 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 8,15 - 7,12 (21H, m), 6,40 (1H, m), 6,05 (1H, m), 5,69 - 5,55 (2H, m), 5,01 - 4,85 (6H, m), 4,35 (1H, m), 4,14 (2H, m), 3,96 - 3,85 (6H, m), 3,25 (1H, d, $J = 7,1$ Hz), 3,30 - 3,15 (6H, m), 2,50 - 1,04 (22H, käsittäen singletit kohdissa 2,49, 2,15, 2,05, 1,81, 1,60, 3H kukin).

Esimerkki 12

3'-N-debentsoyyli-3'-N-(isopropyylioksikarbonyyli)-7-O-metyyllitiometyyllipaklitakseli



Liuokseen, jossa oli 7-O-metyyllitiometyyllibaccatin III:a (408 mg, 0,630 mmol) 10 ml:ssa THF:a -60 °C:ssa, lisättiin nBuLi:a (0,30 ml, 2,5 M, 0,75 mmol) ja sekoitettiin 10 minuuttia. (3R,4S)-3-trietyylisilyylioksi-4-fenyyli-N-isopropyylioksikarbonyyliatsetidin-2-onia (320 mg, 0,88 mmol) 6 ml:ssa THF:a lisättiin tipoittain ja sitten reaktio tuotiin 0 °C:seen 30 minuutiksi. Liuos tukahdutettiin kyllästetyllä NH_4Cl :lla ja uutettiin etyyliasetaatilla, ravistettiin Bu_4NF :n kanssa (1,0 ml, 1,0 M, 1,0 mmol) ja sitten pestiin suolavedellä, kuivattiin MgSO_4 :n päällä

ja konsentroidiin. Jäännös kromatografioitiin silikageelillä (1,5:1 heksaani/etyyliasetatti), jolloin saatiin 545 mg tuotetta, joka kiteytettiin asetoni/heksaanista, jolloin saatiin 476 mg otsikon mukaista tuotetta valkoisena kiinteänä aineena (84 %);

IR (KBr) 3 460, 1 720, 1 266, 1 244, 1 230 cm^{-1} ;

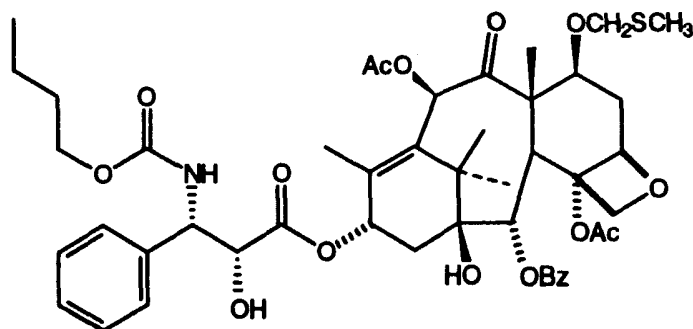
^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,07 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,59 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,47 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,32 (m, 5H), 6,51 (s, 1H), 6,18 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,65 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 5,50 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 5,28 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,91 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,64 (bs, 3H), 4,26 (m, 2H), 4,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,83 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,44 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,25 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,14 (s, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,83 (m, 1H), 1,73 (s, 3H), 1,15 (m, 12H); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75,5 Hz) δ 201,8, 170,4, 169,2, 167,0, 156,3, 140,1, 138,3, 133,7, 133,3, 130,2, 129,1, 128,8, 128,6, 128,1, 126,8, 83,8, 81,4, 78,7, 76,0, 75,5, 74,5, 74,0, 73,6, 72,2, 68,9, 57,5, 56,4, 47,1, 43,2, 35,3, 32,9, 26,6, 22,6, 22,0, 21,9, 20,9, 15,1, 14,6, 10,9

FABMS (NOBA) $\text{M}+\text{Na}$ laskettu $\text{C}_{46}\text{H}_{57}\text{NSO}_{15}$:lle: 918. Saatu: 918.

Analyysi laskettu $\text{C}_{46}\text{H}_{57}\text{NSO}_{15}$:lle: C, 61,66; H, 6,41; N, 1,56. Saatu: C, 61,63; H, 6,36; N, 1,68.

Esimerkki 13

3-N-debentsoyyli-3'-N-(n-butylioksikarbonyyli)-7-O-metyyliotiometyyliipaklitakseli



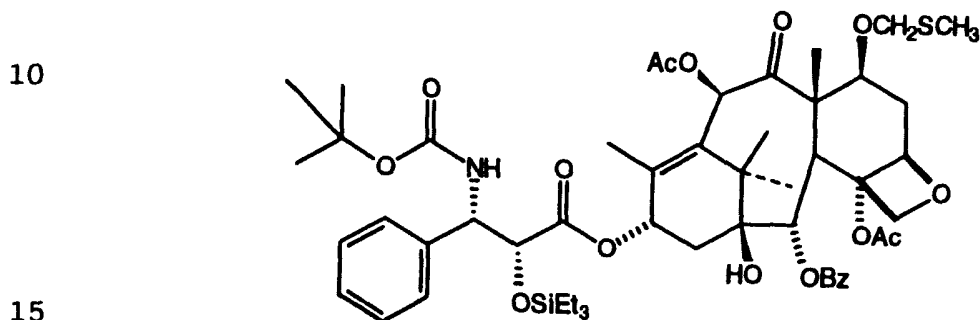
Liuokseen, jossa oli 7-O-metyyllitiometyyllibaccatin
III:a (425 mg, 0,66 mmol) 10 ml:ssa THF:a -60 °C:ssa, li-
sättiin nBuLi:a (0,30 ml, 2,5 M, 0,75 mmol) ja sekoitet-
tiin 10 minuuttia. (3R,4S)-3-trietyylisilyylioksi-4-fenyy-
5 li-N-(n-butyylisilikakarbonyyli)atsetidin-2-onia (350 mg,
0,93 mmol) 6 ml:ssa THF:a lisättiin tipoitain ja sitten
reaktio tuotiin 0 °C:seen 30 minuutiksi. Liuos tukahdutet-
tiin kyllästetyllä NH₄Cl:lla ja uutettiin etyyliasetaatil-
la, ravistettiin Bu₄NF:n kanssa (1,0 ml, 1,0 M, 1,0 mmol)
10 ja sitten pestiin suolavedellä, kuivattiin MgSO₄:n päällä
ja konsentroitiin. Jäännös kromatografioitiin silikagee-
lillä (1,5:1 heksaani/etyyliasetaatti), jolloin saatiin
581 mg otsikon mukaista tuotetta, joka kiteytettiin tolu-
eeni/heksaanista, jolloin saatiin 464 mg valkoista kiin-
15 teää ainetta (77 %);
IR (KBr) 3 444, 1 722, 1 372, 1 242, 1 108, 1 066, 1 026,
988 cm⁻¹;
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,08 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,59
(t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,39 - 7,11
20 (m, 5H), 6,51 (s, 1H), 6,20 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 5,65 (d,
J = 6,9 Hz, 1H), 5,56 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,29 (d, J =
8,4 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,65 (bs, 3H), 4,27
(m, 2H), 4,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,84 (d,
J = 6,9 Hz, 1H), 3,45 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 2,78 (m, 1H),
25 2,33 (s, 6H), 2,25 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,10
(s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,83 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,62
(s, 1H), 1,48 (m, 2H), 1,19 (m, 5H), 0,83 (t, J = 7,2 Hz,
3H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 75,5 Hz) δ 201,9, 172,3, 170,5, 169,2,
167,0, 156,3, 140,1, 138,4, 133,8, 133,4, 130,2, 129,2,
30 129,0, 128,9, 128,7, 128,2, 126,8, 125,3, 83,9, 81,4,
78,8, 77,3, 76,0, 75,6, 74,6, 74,1, 73,7, 72,2, 65,4,
57,5, 56,5, 47,2, 43,2, 35,4, 26,6, 22,6, 21,5, 21,0,
18,9, 15,1, 14,7, 13,7, 10,9
FABMS (NOBA) M+H laskettu C₄₇H₆₀NSO₁₅:lle: 910. Saatu: 910.

Analyysi laskettu $C_{47}H_{59}NSO_{15}$:lle: C, 62,03; H, 6,53; N, 1,54. Saatu: C, 62,16; H, 6,45; N, 1,57.

Esimerkki 14

3'-N-debentsoyyli-3'-N-(t-butoksikarbonyyli)-7-O-metyyllitiometyyllipaklitakseli

(a) 3'-N-debentsoyyli-3'-N-(t-butoksikarbonyyli)-2-O-trietyyilisilyyli-7-O-metyyllitiometyyllipaklitakselin valmistaminen

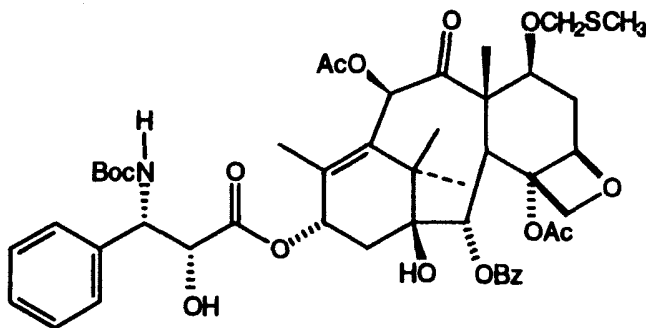


Liuokseen, jossa oli HMDS:a (0,275 ml, 1,30 mmol) 8 ml:ssa THF:a, lisättiin n-BuLi:n liuos (0,48 ml, 2,5 M heksaaneissa, 1,20 mmol) ja sekoitettiin 5 minuuttia -55 °C:ssa. Tähän liuokseen lisättiin 7-O-metyyllitiometyyllibaccatin III:a (639 mg, 0,99 mmol) 8 ml:ssa THF:a ja sekoitettiin 10 minuuttia ennen 8 ml:n (3R,4S)-3-trietyyilisilyylioksi-4-fenyyli-N-(t-butoksikarbonyyli)atsetidin-2-oniliuoksen (575 mg, 1,52 mmol) lisäämistä. Kylmähaude poistettiin ja korvattiin 0 °C:isella hauteella ja reaktiota sekoitettiin 30 minuuttia. Liuos laimennettiin etyyliasetaatilla ja pestiin kyllästetyllä NH_4Cl -liuoksella kuivattiin $MgSO_4$:n päällä ja konsentroitiin. Jäännös kromatografioitiin silikageelillä (3:1 heksaani/etyyliasetaatilla), jolloin saatiin 1,0 g otsikon mukaista tuotetta (98 %);

1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,09 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,46 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,26 (m, 3H), 6,55 (s, 1H), 6,25 (t, $J = 9,6$ Hz, 1H), 5,68 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 5,45 (bd, $J = 9,3$ Hz, 1H), 5,27 (bd, 1H),

4,95 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,53 (s, 1H), 4,29 (m, 2H), 4,17 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,89 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,37 (dd, $J = 15,3, 9,6$ Hz, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,85 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,63 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 1,29 (s, 9H), 1,21 (s, 6H), 0,76 (t, $J = 7,8$ Hz, 9H), 0,36 (m, 6H); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75,5 Hz) δ 202,0, 171,6, 170,1, 169,3, 167,1, 155,2, 141,0, 139,0, 133,6, 132,8, 130,2, 129,2, 128,7, 128,5, 127,7, 126,4, 83,9, 81,2, 79,9, 78,9, 76,0, 75,7, 75,2, 74,8, 74,2, 71,3, 57,3, 56,7, 47,0, 43,3, 35,3, 33,0, 28,2, 26,4, 23,0, 21,5, 21,0, 15,0, 14,4, 10,9, 6,5, 4,3; IR (filmi) 3448 (s), 1720, 1242, 1120, 1056 cm^{-1} FABMS (NOBA) $\text{M}+\text{H}$ laskettu $\text{C}_{53}\text{H}_{74}\text{NSSiO}_{15}$:lle: 1024,4549. Saat-
tu: 1024,4583.

(b) 3'-N-debentsoyyli-3'-N-(t-butoksikarbonyyli)-7-O-metyyllitiometyyllipaklitakselin valmistaminen



Liukseen, jossa oli 3'-N-debentsoyyli-3'-N-(t-butoksikarbonyyli)-2-O-trietyyllisilyyli-7-O-metyyllitiometyyllipaklitakselia (269 mg, 0,26 mmol) 6 ml:ssa THF:a lisättiin tetrabutyyliammoniumfluoridia (0,3 ml, 1,0 M THF:ssa, 0,3 mmol) ja sekoitettiin 10 minuuttia. Liuos laimennettiin etyyliasetaatilla ja pestiin suolavedellä, kuivattiin MgSO_4 :n päällä ja konsentroititiin ja jäännös kromatografioitiin silikageelillä (1:1 hekseeni/etyyliasetaatti), jolloin saatiin 240 mg otsikon mukaista tuotetta (95 %);

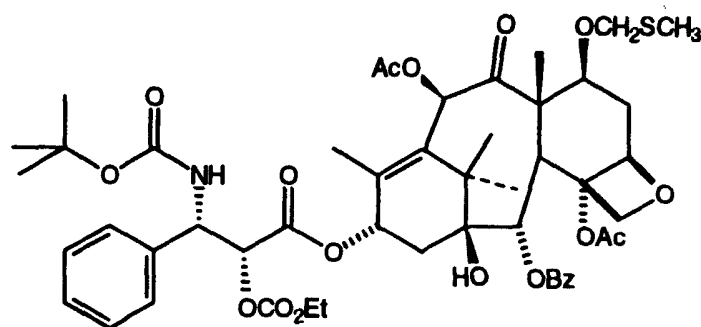
IR (filmi) 3 440, 1 720, 1 370, 1 242, 1 170, 1 108, 1 066, 756 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,06 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,57 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,35 (m, 5H), 6,52 (s, 1H), 6,16 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,64 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 5,43 (bd, $J = 9,3$ Hz, 1H), 5,24 (bd, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,91 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,63 (m, 3H), 4,26 (m, 2H), 4,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,83 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,46 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,27 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,79 (m, 2H), 1,72 (s, 3H), 1,32 (s, 9H), 1,19 (s, 3H), 1,18 (s, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75,5 Hz) δ 202,0, 172,7, 170,3, 169,2, 167,0, 155,3, 140,3, 138,4, 133,7, 133,2, 130,2, 129,1, 128,8, 128,7, 128,0, 126,7, 83,9, 81,3, 80,2, 78,6, 76,5, 76,1, 75,4, 74,6, 74,0, 73,6, 72,3, 57,4, 56,1, 47,1, 43,2, 35,3, 32,8, 28,2, 26,5, 22,6, 21,0, 15,1, 14,6, 10,9.

FABMS (NOBA) $\text{M}+\text{H}$ laskettu $\text{C}_{47}\text{H}_{60}\text{NO}_{15}\text{S}$ lle: 910,3684. Saatu: 910,3706.

Esimerkki 15

3'-N-debentsoyyli-3'-N-(t-butoksikarbonyyli)-2'-O-etyylioksikarbonyyli-7-O-metyyllitiometyyllipaklitakseli



Liuokseen, jossa oli 3'-N-debentsoyyli-3'-N-(t-butoksikarbonyyli)-7-O-metyyllitiometyyllipaklitakselia (428 mg, 0,47 mmol) 10 ml:ssa dikloorimetaania, lisättiin di-isopropyylietyyliamiinia (0,85 ml, 4,8 mmol) ja DMAP:ä (20 mg) ja jäähdytettiin 0 °C:seen. Etyylikloroformaattia

(0,25 ml, 2,6 mmol) lisättiin sitten ja sekoitettiin 1 tunti. Liuos laimennettiin etyyliasetaatilla ja pestiin bikarbonaatilla ja suolavedellä, kuivattiin (MgSO_4) ja konsentroidtiin. Näin saatu jäännös kromatografioitiin silika-

5 geelillä (1:1 heksaani/etyyliasetaatii), jolloin saatiin 428 mg otsikon mukaista etyylikarbonaattia (92 %);

IR (filmi) 3 448 (w), 1 750, 1 720, 1 370, 1 244, 10 064 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,09 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,59 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,31 (m, 3H), 6,55 (s, 1H), 6,25 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,68 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,40 (bm, 2H), 5,25 (s, 1H), 4,95 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,29 (m, 2H), 4,15 (m, 3H), 3,88 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,32 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,84 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,62 (s, 1H), 1,32 (s, 9H), 1,28 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,20 (s, 6H);

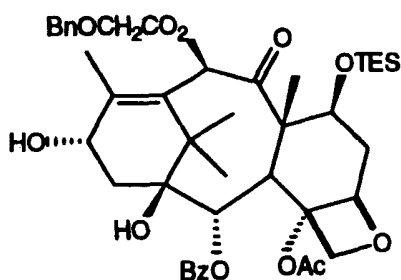
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75,5 Hz) δ 202,0, 169,7, 169,1, 168,1, 167,0, 155,1, 154,1, 141,0, 137,2, 133,6, 132,9, 130,2, 129,2, 128,9, 128,7, 128,2, 126,4, 83,9, 81,2, 80,4, 78,9, 76,5, 76,0, 75,8, 74,8, 74,2, 72,0, 65,1, 57,4, 47,1, 43,3, 35,1, 33,0, 28,1, 26,4, 22,7, 21,3, 20,9, 15,0, 14,5, 14,1, 10,9.

FABMS (NOBA) $\text{M}+\text{H}$ laskettu $\text{C}_{50}\text{H}_{64}\text{NSO}_{17}$:lle: 982,3895. Saatu: 982,3874.

Esimerkki 16

3'-N-debentsoyyli-3'-N-(t-butoksykarbonyyli)-7-O-metyyllitiometyyli-10-deasetyyli-10-hydroksimetyylikarbonyyli(paklitakseli)

30 (a) 7-O-trietyylisilyyli-10-deasetyyli-10-bentsyylioksimetyylikarbonyylibaccatin III:n valmistaminen



Liuokseen, jossa oli 7-O-trietyylisilyyli-10-de-
 asetyyllibaccatin III:a (3,85 g, 5,85 mmol) 40 ml:ssa THF:a
 -60 °C:ssa, lisättiin n-BuLi:a (2,6 ml, 2,5 M heksaaneis-
 sa, 6,5 mmol) ja sekoitettiin 5 minuuttia ennen bentsyyli-
 oksiasetyylikloridin (1,0 ml, 6,5 mmol) lisäämistä. Sen
 jälkeen kun oli sekoitettu 30 minuuttia -60 °C:ssa ja sit-
 ten lämmitetty ympäristön lämpötilaan, liuos laimennettiin
 etyyliasetaatilla ja pestiin bikarbonaatilla. Liuos kui-
 vattiin MgSO₄:n päällä ja konsentroitiin ja jäännös kroma-
 tografioitiin silikageelillä (2:1 sitten 1:1 hek-
 saani/etyyliasetaatti), jolloin saatiin 4,36 g tuotetta
 (92 %);

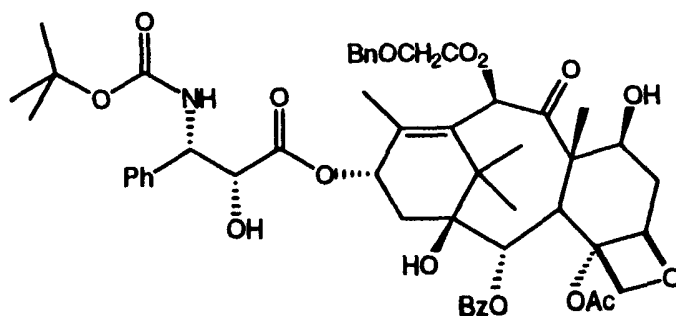
IR (filmi) 3 478 (br), 1 724, 1 270, 1 244, 1 136, 1 110,
 1 070 cm⁻¹;

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,08 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,60 -
 7,23 (m, 8H), 6,54 (s, 1H), 5,60 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,94
 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,79 (bq, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,49
 (dd, J = 10,5, 6,6 Hz, 1H), 4,26 (m, 2H), 4,12 (m, 1H),
 3,85 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,23
 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,10 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,66
 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,91 (t, J = 7,5 Hz,
 9H), 0,56 (m, 6H);

Analyysi laskettu C₄₄H₅₆SiO₁₂:lle: C, 65,49; H, 7,24. Saatu:
 C, 65,33; H, 7,27.

FABMS (NOBA) M+H laskettu C₄₄H₅₉SiO₁₂:lle: 807. Saatu: 807.

(b) 3'-N-debentsoyyli-3'-N-(t-butoksikarbonyyli)-
 10-deasetyyli-10-bentsyylioksimetyylikarbonyyli(pakli-
 takseli)



Liukokseen, jossa oli 7-O-trietyylisilyyli-10-deasetyyli-10-bentsyylioksimetyylikarbonylibaccatin III:a (1,21 g, 1,66 mmol) 50 ml:ssa THF:a -60 °C:ssa, lisättiin n-BuLi:a (0,7 ml, 2,5 M heksaaneissa, 1,75 mmol) ja sekoitettiin 5 minuuttia ennen (3R,4S)-3-trietyylisilyylioksi-4-fenyli-N-(t-butoksikarbonyyli)atsetidin-2-onin (1,2 g, 3,2 mmol) lisäämistä. Sen jälkeen kun oli sekoitettu 5 minuuttia -60 °C:ssa ja sitten 30 minuuttia 0 °C:ssa, liuos laimennettiin etyyliasetaatilla ja pestiin kyllästetyllä NH₄Cl:lla. Liuos kuivattiin MgSO₄:n päällä ja konsentroitiin ja jäännös kromatografioitiin silikageelillä (3:1 sitten 1:1 heksaani/etyyliasetaatti), jolloin saatiin 980 mg tuotetta (53 %); Tämä tuote liuotettiin 6 ml:aan asetonitriiliä ja jäähdytettiin 0 °C:seen ja sekoitettiin 0,60 ml:n kanssa 6 N HCl:a 19 tuntia. Liuos laimennettiin etyyliasetaatilla ja pestiin kyllästetyllä bikarbonaatilla, kuivattiin MgSO₄:n päällä ja kromatografioitiin silikageelillä (1:1 heksaani/etyyliasetaatti), jolloin saatiin 570 mg tuotetta (35 %);

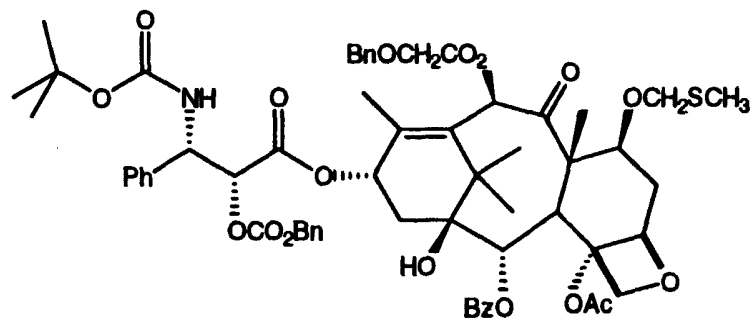
IR (filmi) 3448 (br), 1 716, 1 496, 1 368, 1 316, 1 270, 1 246, 1 176, 1 108, 1 070, 1 026 cm⁻¹;

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,08 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,59 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,36 (m, 10H), 6,38 (s, 1H), 6,20 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 5,65 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,39 (bd, J = 9,3 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,60 (bs, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,28 (m, 3H), 4,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 3,40 (bs, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,28 (m, 2H), 1,84 (s, 4H), 1,72 (m, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,31 (s, 9H), 1,23 (m, 1H), 1,21 (s, 3H), 1,10 (s, 3H).

Analyysi laskettu C₅₂H₆₁NO₁₆:lle: C, 65,33; H, 6,43; N, 1,46. Saatu: C, 64,97; H, 6,44; N, 1,43.

FABMS (NOBA) M+Na laskettu C₅₂H₆₁NO₁₆Na:lle: 978. Saatu: 978.

5

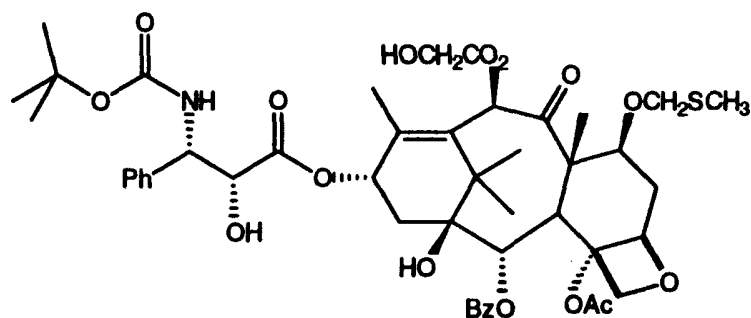


¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,11 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,61 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,35 (m, 15H), 6,67 (s, 1H), 6,26 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,41 (bm, 2H), 5,29 (s, 1H), 5,14 (ABq, J = 12, 5,7 Hz, 2H), 4,98 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,72 (m, 4H).

4,32 (m, 3H), 4,19 (m, 2H), 3,90 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,34 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,87 (m, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,33 (s, 9H), 1,19 (s, 6H); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75,5 MHz) δ 201,6, 169,7, 168,7, 168,0, 167,0, 155,1, 154,1, 141,6, 137,1, 134,4, 133,7, 132,5, 130,2, 129,2, 128,9, 128,8, 128,7, 128,5, 128,4, 128,2, 128,0, 128,0, 126,4, 83,9, 81,2, 80,4, 78,8, 77,2, 76,2, 75,8, 74,7, 74,3, 73,4, 72,0, 70,6, 67,1, 57,4, 54,1, 47,1, 43,2, 35,2, 32,9, 28,1, 26,4, 22,7, 21,3, 15,2, 14,6, 10,9.

FABMS (NOBA) $\text{M}+\text{Na}$ laskettu $\text{C}_{62}\text{H}_{71}\text{NO}_{18}\text{SNa}$:lle: 1 172. Saatu: 1 172.

(d) 3'-N-debentsoyyli-3'-N-(t-butoksikarbonyyli)-7-O-metyyllitiometyyli-10-deasetyyli-10-hydroksimetyylikarbonyyli(paklitakselin) valmistaminen



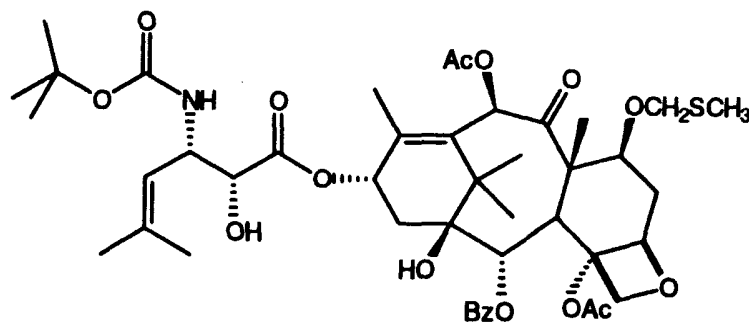
Liuokseen, jossa oli 3'-N-debentsoyyli-3'-N-(t-butoksikarbonyyli)-2-O-bentsyylioksikarbonyyli-7-O-metyyllitiometyyli-10-deasetyyli-10-bentsyylioksikarbonyyli-(paklitakselia) (377 mg, 0,35 mmol) 30 ml:ssa etanolia, lisättiin kaikkiaan 450 mg 10-%:ista palladium-hiilellä-katalyyttiä ja sekoitettiin vetyilmakehässä 120 tuntia. Katalyytti poistettiin suodattamalla celiten läpi ja liuos konsentroidtiin. Jäännös kromatografioitiin silikageelillä (20 % CH_3CN / 79 % CH_2Cl_2 / 1 % MeOH), jolloin saatiin 190 mg otsikon mukaista tuotetta (65 %); IR (filmi) 3 444 (br), 1 724, 1 368, 1 246, 1 174, 1 096, 1 070, 1 026, 988 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,07 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,59 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,47 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,35 (m, 5H), 6,65 (s, 1H), 6,17 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,65 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 5,39 (bd, $J = 9,6$ Hz, 1H), 5,26 (bd, 1H), 4,93 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,67 (m, 3H), 4,28 (m, 5H), 3,83 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,44 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,29 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 2,13 (bs, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,82 (m, 2H), 1,74 (s, 3H), 1,33 (s, 9H), 1,18 (s, 3H), 1,16 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75,5 MHz) δ 201,5, 171,7, 170,3, 167,0, 155,4, 141,3, 133,7, 132,7, 130,2, 129,0, 128,8, 128,7, 128,1, 126,8, 83,8, 81,3, 80,2, 78,6, 75,0, 74,4, 74,0, 73,6, 72,3, 60,6, 57,4, 56,2, 47,2, 43,2, 35,3, 32,6, 28,2, 26,5, 22,6, 21,0, 15,5, 14,7, 10,8.

FABMS (NOBA) $\text{M}+\text{Na}$ laskettu $\text{C}_{47}\text{H}_{59}\text{NO}_{16}\text{SNa}$:lle: 948. Saatu: 948.

Esimerkki 17

3'-N-debentsoyyli-3'-N-(t-butoksikarbonyyli)-7-O-metyyllitiometyyli-3'-desfenyyli-3'-isobutenyylipaklitakseli



Liuokseen, jossa oli 7-O-metyyllitiometyyllibaccatin III:a (1,5 g, 2,3 mmol) 30 ml:ssa THF:a, lisättiin n-BuLi:a (1,0 ml, 2,5 M heksaanissa, 2,5 mmol) -60°C :ssa ja sekoitettiin 10 minuuttia. Sitten lisättiin ($\pm$)-cis-3-trietyylisilyylioksi-4-isobutenyyli-N-t-butoksikarbonyyli-atsetidin-2-oniliuos (3,3 g, 9,3 mmol) 10 ml:ssa THF:a tipoitain. Liuosta sekoitettiin sitten 30 minuuttia

0 °C:ssa ja tukahdutettiin kyllästetyllä NH_4Cl -liuoksella ja uutettiin etyyliasetaatilla. Liuos kuivattiin MgSO_4 :n päällä ja konsentroitiin ja jäännös kromatografioitiin silikageelillä (3:1 heksaani/etyyliasetaatit). Tuote liuotettiin 100 ml:aan THF:a ja ravisteltiin Bu_4NF :n (2,3 ml, 1,0 M, THF:ssa, 2,3 mmol) kanssa, joka oli laimennettu etyyliasetaatilla ja pestiin suolavedellä. Liuos kuivatettiin MgSO_4 :n päällä ja konsentroitiin ja jäännös kromatografioitiin silikageelillä (1,5:1 heksaani/etyyliasetaatit), jolloin saatiin 1,6 g otsikon mukaista tuotetta (78 %);

IR (filmi) 3 452 (br), 1 724, 1 370, 1 242, 1 096, 1 066 cm^{-1} ;

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,07 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,59 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 6,54 (s, 1H), 6,11 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 5,66 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,29 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,75 (m, 2H), 4,64 (ABq, J = 12,0, 2,7 Hz, 2H), 4,29 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,86 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,37 (bd, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,35 (s, 6H), 2,16 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,82 (m, 1H), 1,74 (s, 9H), 1,34 (s, 9H), 1,23 (s, 3H), 1,20 (s, 3H); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75,5 Hz) δ 202, 170,2, 169,2, 166,9, 155,4, 140,6, 138,0, 133,7, 133,1, 130,1, 129,2, 128,6, 120,6, 83,8, 81,2, 79,9, 78,7, 77,2, 76,1, 75,5, 74,6, 74,0, 73,7, 72,2, 57,4, 51,5, 47,1, 43,2, 35,4, 32,9, 28,2, 26,4, 25,8, 22,4, 21,0, 18,6, 15,1, 14,8, 10,9.

FABMS (NOBA) $\text{M}+\text{H}$ laskettu $\text{C}_{45}\text{H}_{62}\text{NSO}_{15}$:lle: 888. Saatu: 888.

Esimerkki 18

7-O-metyyllitiometyyli-3'-desfenyyli-3'-isobute-nyylipaklitakseli

Otsikon mukainen yhdiste valmistettiin esimerkin 17 mukaisesti 7-O-metyyllitiometyyllibaccatin III:sta ja (+)-cis-3-trietyylisilyylioksi-4-isobutenyyli-N-bentsoyylitsetidin-2-onista.

Esimerkki 19

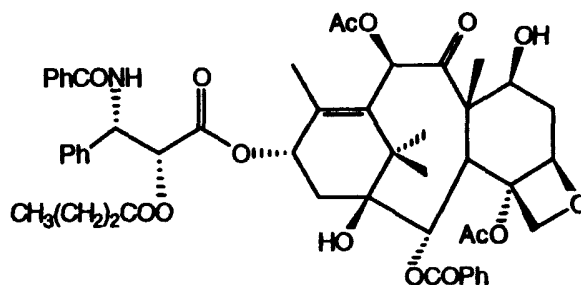
3'-desfenyyli-3'-(2-furyyli)-2'-O-etyylioksikarbonyyli-7-O-metyyllitiometyyllipaklitakseli

Otsikon mukainen yhdiste voidaan valmistaa (3R,4R)-1-bentsoyyli-4-(2-furyyli)-3-trietyylisilyylioksi-2-atsetidinonista ja 7-O-metyyllitiometyyllibaccatin III:sta esimerkissä 7(a) ja 7(b) kuvattujen menetelmien mukaisesti.

Esimerkki 20

2'-O-n-propyylikarbonyyli-7-O-fosfono-oksimetyyllipaklitakseli

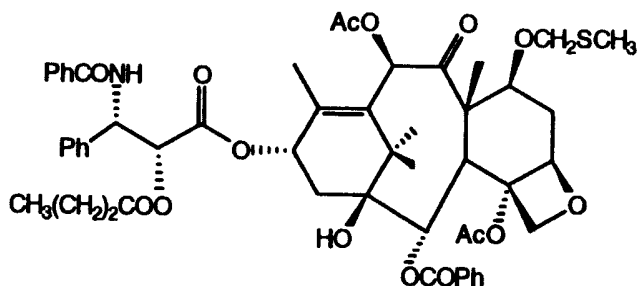
(a) 2'-O-n-propyylikarbonyyllipaklitakselin valmistaminen



Liuokseen, jossa oli paklitakseliä (15,0 g, 17,5 mmol) ja di-isopropylietyyliamiinia (18,3 ml, 105 mmol) dikloorimetaanissa (175 ml) jäähdytettynä 0 °C:seen, lisättiin butyryylikloridia (5,49 ml, 52,4 mmol) tipoittain 2 minuutin aikana. Reaktioseos lämmitettiin sitten huoneenlämpötilaan ja sekoitettiin 16 tuntia. Reaktioseos jaettiin sitten etyyliasetaatin ja kyllästetyn vesipitoisen ammoniumkloridiliuoksen välillä. Orgaaninen faasi pestiin sitten kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella, minkä jälkeen suolavedellä, kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja konsentroitiin vakuuissa. Jäännösöljy puhdistettiin käyttäen "flash"-kromatografiaa (eluoitiin heksaanit/etyyliasetaatilla), jolloin saatiin otsikon mukaista esterä (15,9 g, 98 %:n saanto) valkoisena kiinteänä aineena;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,13 - 8,05 (2H, m), 7,75 - 7,65 (2H, m), 7,62 - 7,30 (11H, m), 6,88 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,26 (1H, s), 6,23 (1H, dd, $J = 8,4$ Hz), 5,92 (1H, dd, $J = 9,3, 6,0$ Hz), 5,65 (1H, d, $J = 7,1$ Hz), 5,48 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 4,94 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 4,21 (1H, dd, $J = 10,4, 6,5$ Hz), 4,28 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 4,17 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 3,78 (1H, d, $J = 7,0$ Hz), 2,64 - 1,02 (26H, m, käsittämättä singletit kohdissa 2,43, 2,19, 1,91, 1,65, 1,65, 1,20, 1,10, 3H kukin), 0,87 (3H, dd, $J = 8,2$ Hz).

(b) 2'-O-n-propyylikarboxyyli-7-O-metyyliotiometyyli-paklitakselin valmistaminen

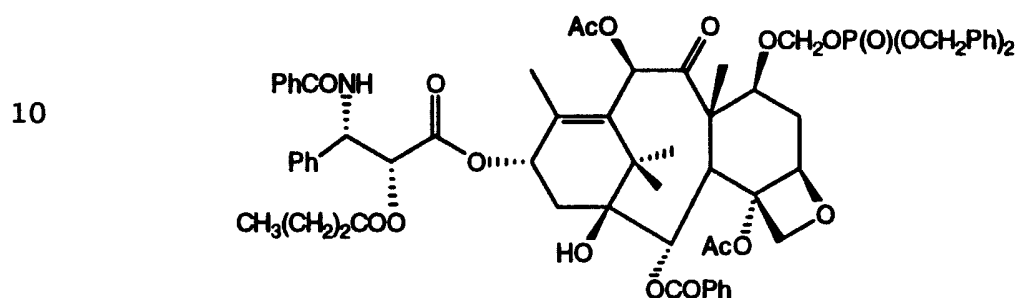


Liuokseen, jossa oli 2'-O-n-propyylikarboxyyli-paklitakseliä (14,4 g, 15,6 mmol) ja dimetyylisulfidia (9,23 ml, 124,8 mmol) asetonitriilissä (312 ml) jäädytettyä -40 °C:seen, lisättiin bentsoyyliperokssidia (15,1 g, 62,3 mmol) ja reaktioseos lämmitettiin huoneenlämpötilaan 1 tunnin aikana. Tässä vaiheessa TLC (eluoitiin heksaanit/etyyliasetaatilla, 1:1) osoitti, että reaktio oli mennyt loppuun. Reaktioseos laimennettiin sitten etyyliasetaatilla ja muodostunut orgaaninen liuos pestiin kolme kertaa kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella sitten suolavedellä. Orgaaninen faasi kuivattiin sitten natriumsulfaatin päällä ja konsentroitiin vakuuissa. Jäännösöljy puhdistettiin "flash"-kromatografiolla (eluoitiin heksaanit/etyyliasetaatilla), jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (14,4 g, 93 %) valkoisena kiinteänä aineena;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,21 - 8,19 (2H, m), 7,72 - 7,70 (2H, m), 7,62 - 7,26 (11H, m), 6,92 (3H, s), 6,20 (1H, dd,

$J = 8,4 \text{ Hz}$), 5,92 (1H, dd, $J = 9,0, 3,1 \text{ Hz}$), 5,66 (1H, d, $J = 6,9 \text{ Hz}$), 5,51 (1H, d, $J = 3,2 \text{ Hz}$), 4,92 (1H, d, $J = 8,2 \text{ Hz}$), 4,68 - 4,59 (2H, m), 4,32 - 4,26 (2H, m), 4,15 (1H, d, $J = 8,3 \text{ Hz}$), 3,86 (1H, d, $J = 6,8 \text{ Hz}$), 2,77 (1H, m), 2,50 - 1,05 (25H, m), 0,87 (3H, dd, $J = 7,3 \text{ Hz}$).

(c) 2'-O-n-propyylikarbonyyli-7-O-(dibentsyylifosfono-oksimetyyli)paklitakselin valmistaminen



15 N-jodisukkinimidiä (4,9 g, 21,8 mmol) lisättiin yhdessä osassa liuokseen, jossa oli 2'-O-n-propyylikarbonyyli-7-O-metyylitiometyylipaklitakselia (10,7 g, 11,0 mmol), dibentsyylifosfaattia (15,3 g, 55,0 mmol) ja 5 g uunissa kuivattuja 3 Å:n seuloja THF:ssa (200 ml) huoneen-

20 lämpötilassa, ja muodostunutta seosta sekoitettiin 1 tunti. Tällöin TLC-analyysi (eluoitiin heksaanit/etyyliasetaatilla, 1:1) osoitti, että reaktio oli mennyt loppuun. Reaktioseos laimennettiin sitten kaksinkertaiseksi alkupe-
räisestä tilavuudestaan etyyliasetaatilla ja suodatettiin celite-tyynyn läpi. Suodos kaadettiin sen jälkeen kyllästettyyn natriumbikarbonaattiliuokseen, joka sisälsi 1 paino-%:a natriumtiosulfaattia. Orgaaninen kerros pestiin sitten neljä kertaa kyllästetyllä vesipitoisella natriumbikarbonaattiliuoksella, minkä jälkeen suolavedellä. Vesi-

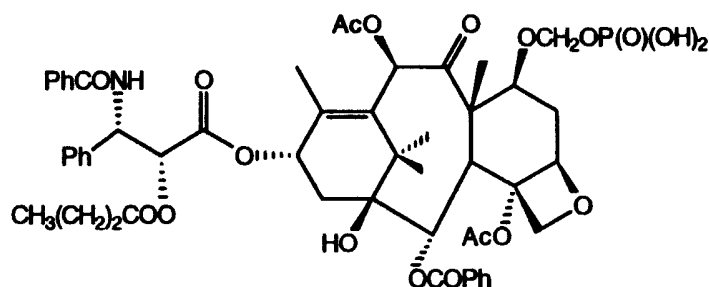
25 pitoinen kerros uutettiin sitten takaisin etyyliasetaatilla ja yhdistetyt orgaaniset aineet kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja konsentroitiin vakuumissa. Jäännösöljy puhdistettiin "flash"-kromatografiolla (heksaanit:etyyliasetaatilla), jolloin saatiin otsikon mukainen dibentsyyli-

30 fosfaatti (9,9 g, 76 %:n saanto) valkoisena kiinteänä ai-

35

neena; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,10 - 8,08 (2H, m), 7,74 - 7,71 (2H, m), 7,61 - 7,25 (21H, m), 6,94 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,31 (1H, s), 6,20 (1H, dd, $J = 8,7$ Hz), 5,91 (1H, dd, $J = 9,0, 3,1$ Hz), 5,64 (1H, d, $J = 6,9$ Hz), 5,49 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 5,39 (1H, dd, $J = 6,6$ Hz), 5,05 - 4,98 (5H, m), 4,86 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 4,26 - 4,12 (3H, m), 3,84 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,82 - 2,71 (1H, m), 2,52 - 1,05 (26H, m, käsittäen singletit kohdissa 2,43, 2,18, 1,97, 1,69, 1,22, 1,20, 3H kukin), 0,90 - 0,85 (3H, dd, $J = 7,3$ Hz).

(d) 2'-O-n-propyylikarbonyyli-7-O-fosfono-oksimetyyli-paklitakselin valmistaminen



Typellä puhdistettuun Parrin hydrausastiaan lisättiin 2,5 g 10-%:ista palladiumhiiltä, minkä jälkeen puhdasta etyyliasetaattia (150 ml) ja 2'-O-n-propyylikarbonyyli-7-O-(dibentsyylifosfono-oksimetyyli)paklitakselin (4,9 g, 4,14 mmol) liuosta etyyliasetaatissa (40 ml). Reaktioastia kiinnitettiin sitten Parrin hydrauslaitteeseen, laitettiin vakuumiin, sitten paineistettiin 50 psi:n vetyilmakehällä. Heterogeenista seosta ravistettiin sitten 5 tuntia, minkä ajan jälkeen TLC-analyysi (eluotiin heksaanit:etyyliasetaatilla) osoitti lähtöaineen kuluksen. Reaktioseos laitettiin sitten vakuumiin ja sitten puhdistettiin typellä. Seos suodatettiin sitten käyttäen sintterilasisuppiloa ja suodos konsentroitiin vakuumissa, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (3,7 g, 91 %:n saanto), joka oli puhdas $^1\text{H-NMR}$ -analyysillä.

(e) 2'-O-n-propyylikarbonyyli-7-O-fosfono-oksimetyylipaklitakselin trietanoliamiinisuolan valmistaminen

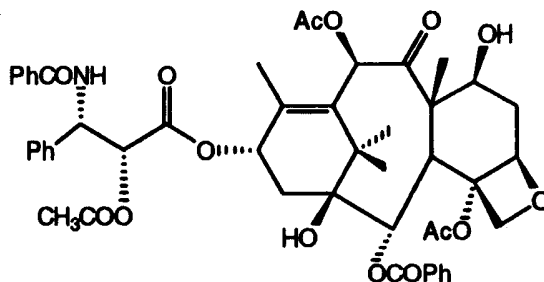
Liuokseen, jossa oli 2'-O-n-propyylikarbonyyli-7-O-fosfono-oksimetyylipaklitakselia (1,1 g, 1,09 mmol) dikloorimetaanissa (50 ml), lisättiin 0,1 M trietanoliamiini (10,9 ml, 1,09 ml) liuos etyyliasetaatissa ja muodostunutta seosta sekoitettiin 5 minuuttia huoneenlämpötilassa. Reaktioseos konsentroitiin sitten vakuumissa ja muodostunut valkoinen kiinteä aine puhdistettiin ensin liuottamalla raaka aine minimimäärään metyleenikloridietyyliasettaattiseosta. Heksaanit lisättiin sitten tähän liuokseen ja haluttu amiinisuola saostui valkoisena kiinteänä aineena. Sen jälkeen seos dekantoitettiin, jolloin saatiin amiinisuola valkoisena kiinteänä aineena, jonka HPLC:lla havaittu puhtaus oli suurempi kuin 95 %;

$^1\text{H-NMR}$ (Asetoni- d_6 , D_2O , 300 MHz) δ 8,09 - 8,07 (2H, m), 7,86 - 7,84 (2H), 7,69 - 7,24 (11H, m), 7,24 (1H, dd, J = 7,5 Hz), 6,36 (1H, s), 6,05 (1H, dd, J = 8,4 Hz), 5,85 (1H, d, J = 6,7 Hz), 5,61 (1H, d, J = 7,0 Hz), 5,49 (1H, d, J = 6,9 Hz), 5,15 - 5,13 (1H, m), 4,98 (1H, d, J = 8,2 Hz), 4,87 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 6,4 Hz), 4,12 (bs, 2H), 3,89 - 3,80 (7H, m), 3,36 - 3,30 (6H, m), 2,95 - 2,93 (1H, m), 2,42 - 1,50 (25H, m, käsittäen singletit kohdissa 2,42, 2,22, 1,93, 1,66, 3H kukin), 1,13 (bs, 6H), 0,86 - 0,81 (2H, dd, J = 7,4 Hz).

Esimerkki 21

2'-O-metyylipaklitakseli-7-O-fosfono-oksimetyylipaklitakseli

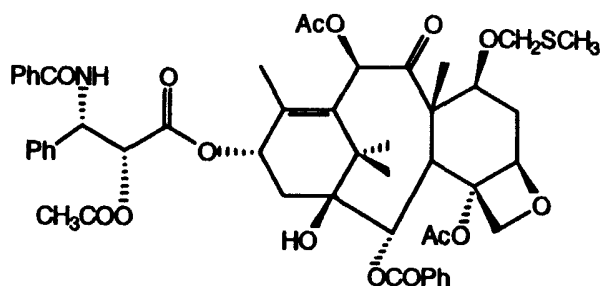
(a) 2'-O-asetyylipaklitakselin valmistaminen



Liuokseen, jossa oli paklitakselia (8,0 g, 9,37 mmol) ja di-isopropyylieetyyliamiinia (4,89 ml, 28,1 mmol) dikloorimetaanissa (140 ml) jäähdytettynä 0 °C:seen, lisättiin asetyylikloridia (1,0 ml, 14,1 mmol) tipoittain 2 minuutin aikana. Reaktioseos lämmitettiin sitten huoneenlämpötilaan ja sekoitettiin 10 tuntia. Reaktioseos jaettiin sitten etyyliasetaatin ja kyllästetyn vesipitoisen ammoniumkloridiliuoksen välillä. Orgaaninen faasi pestiin sitten kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella, minkä jälkeen suolavedellä, kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja konsentroitiin vakuuissa. Jäännösöljy puhdistettiin käyttäen "flash"-kromatografiaa (eluoitiin heksaanit:etyyliasetaatilla), jolloin saatiin 2'-O-asetyylipaklitakselia (7,7 g, 92 %) valkoisena kiinteänä aineena;

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,10 - 8,08 (2H, m), 7,92 - 7,90 (1H, m), 7,89 - 7,70 (2H, m), 7,60 - 7,29 (11H, m), 6,94 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,26 (1H, s), 6,23 (1H, dd, J = 9,5 Hz), 5,93 (1H, dd, J = 9,2, 3,1 Hz), 5,65 (1H, d, J = 7,0 Hz), 5,48 (1H, d, J = 3,2 Hz), 4,94 (1H, d, J = 7,8 Hz), 4,42 (1H, dd, J = 10,8 Hz, 6,6 Hz), 4,28 (1H, d, J = 8,4 Hz), 4,16 (1H, d, J = 8,4 Hz), 3,78 (1H, d, J = 6,9 Hz), 2,60 - 1,02 (25H, m, käsittäen singletit kohdissa 2,42, 2,19, 2,12, 1,90, 1,65, 1,25, 1,11, 3H kukin).

(b) 2'-O-asetyyli-7-O-metyyllitiometyyllipaklitakselin valmistaminen

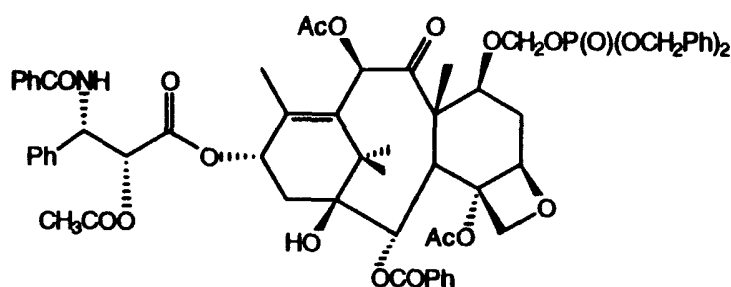


Liuokseen, jossa oli 2'-O-asetyylipaklitakselia (7,7 g, 8,60 mmol) ja dimetyyllisulfidia (5,1 ml, 68,8 mmol) asetonitriilissä (200 ml) jäähdytettynä -40 °C:seen,

lisättiin bentsoyyliperoksidia (8,3 g, 34,4 mmol) ja reaktioseos lämmitettiin huoneenlämpötilaan 1 tunnin aikana. Tällöin TLC (eluoitiin heksaanit:etyyliasetaatilla, 1:1) osoitti, että reaktio oli mennyt loppuun. Reaktioseos laimennettiin sitten etyyliasetaatilla ja muodostunut orgaaninen liuos pestiin kolme kertaa kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella, sitten suolavedellä. Sen jälkeen orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja konsentroitiin vakuuissa. Jäännösöljy puhdistettiin "flash"-kromatografialla (heksaanit:etyyliasetatti), jolloin saatiin otsikon mukaista metyyliitiometyylietteriä (7,39 g, 90 %) valkoisena kiinteänä aineena;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,10 - 8,08 (2H, m), 7,77 - 7,73 (2H, m), 7,65 - 7,26 (11H, m), 6,53 (3H, 2), 6,20 (1H, dd, $J = 8,3$ Hz), 5,92 (1H, dd, $J = 12,2, 3,1$ Hz), 5,67 (1H, d, $J = 7,0$ Hz), 5,51 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 4,94 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 4,69 - 4,60 (3H, m), 4,33 - 4,28 (2H, m), 4,27 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 3,86 (1H, d, $J = 6,9$ Hz), 2,84 - 2,74 (1H, m), 2,50 - 1,1 (28H, m, käsittäen singletit kohdissa 2,41, 2,15, 2,13, 2,11, 2,06, 1,73, 1,18, 1,15, 3H kukin).

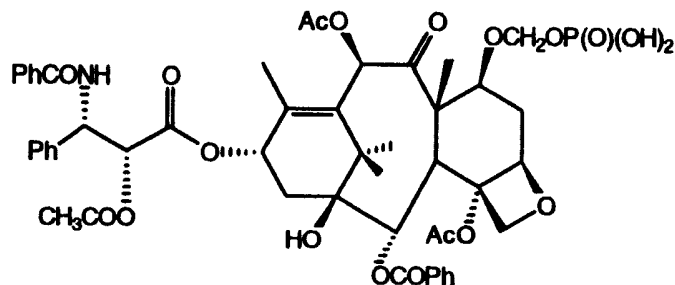
(c) 2'-O-asetyyli-7-O-(dibentsyylifosfono-oksime-tyyli)paklitakselin valmistaminen



N-jodisukkinimidiä (1,75 g, 7,85 mmol) lisättiin yhdessä osassa liuokseen, jossa oli 2'-O-asetyyli-7-O-metyyliitiometyylikpaklitakselia (5,0 g, 5,23 mmol), dibentsyyliosfaattia (7,3 g, 26,1 mmol) ja 5 g uunissa kuivat-
 tuja 3 Å:n seuloja THF:ssä (104 ml) huoneenlämpötilassa, ja muodostunutta seosta sekoitettiin 1,5 tuntia. Tällöin

TLC-analyysi (eluoitiin heksaanit:etyyliasetaatilla, 1:1) osoitti, että reaktio oli mennyt loppuun. Reaktioseos laimennettiin sitten kaksinkertaiseen tilavuuteen etyyliasetaatilla ja suodatettiin celite-tyynyn läpi. Suodos kaadettiin sitten kyllästettyyn natriumbikarbonaattiliuokseen, joka sisälsi 1 paino-%:a natriumtiosulfaattia. Orgaaninen kerros pestiin sitten neljä kertaa kyllästetyllä vesipitoisella natriumbikarbonaattiliuoksella, minkä jälkeen suolavedellä. Vesipitoiset kerrokset uutettiin sitten takaisin etyyliasetaatilla ja yhdistetyt orgaaniset aineet kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja konsentroitiin vakuumissa. Jäännösöljy puhdistettiin "flash"-kromatografialla (eluoitiin heksaanit:etyyliasetaatilla), jolloin saatiin otsikon mukainen dibentsyylifosfaatti (4,9 g, 80 %) valkoisena kiinteänä aineena.

(b) 2'-O-asetyyli-7-O-fosfono-oksimetyyli-paklitaksin valmistaminen



Typellä puhdistettuun Parrin hydrausastiaan lisättiin 700 mg 10-%:ista palladiumhiiletä, minkä jälkeen puhdasta etyyliasetaatia (130 ml) ja 2'-O-asetyyli-7-O-(dibentsyylifosfono-oksimetyyli)paklitaksin (1,0 g, 0,84 mmol) liuos etyyliasetaatissa (40 ml). Reaktioastia kiinnitettiin sitten Parrin hydrauslaitteeseen, laitettiin vakuumiin, sitten paineistettiin 50 psi:n vetyilmakehässä. Sen jälkeen reaktioseosta ravistettiin 6 tuntia, minkä ajan jälkeen TLC-analyysi (eluoitiin heksaanit:etyyliasetaatilla) osoitti lähtöaineen kulumisen. Reaktioseos laitettiin sitten vakuumiin ja sen jälkeen puhdistettiin

typellä. Heterogeeninen liuos suodatettiin sitten käyttäen
sintterilasisuppiloa ja suodos konsentroitiin vakuuissa,
jolloin saatiin valkoinen kiinteä aine (848 mg), joka
¹H-NMR-analyysillä osoittautui olevan halutun otsikon mu-
5 kaisen yhdisteen (50 %) ja 2'-O-asetyylipaklitakselin
seos.

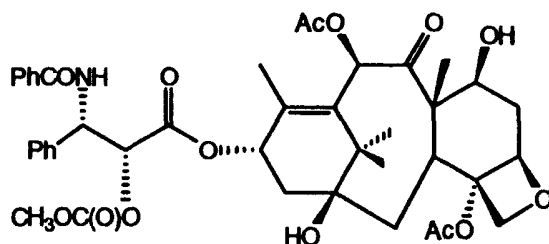
**(e) 2'-O-asetyyli-7-O-fosfono-oksimetyylipakli-
takselin trietanoliamiinisuoloan valmistaminen**

Liuokseen, jossa oli 2'-O-asetyyli-7-O-fosfono-ok-
10 simetyylipaklitakselia (424 mg, 0,42 mmol) ja edellä mai-
nittua sivutuotetta 2'-O-asetyylipaklitakseli dikloori-
metaanissa (15 ml), lisättiin 0,1 M trietanoliamiinin
(3,7 ml, 3,8 mmol) liuos etyyliasetaatissa ja muodostunut-
ta seosta sekoitettiin 10 minuuttia huoneenlämpötilassa.
15 Reaktioseos konsentroitiin sitten vakuuissa ja muodostu-
nut valkoinen kiinteä aine puhdistettiin C18-kromatogra-
fialla (vesi:asetonitriili 2,3:1), jolloin saatiin haluttu
amiinisuolo (310 mg, 72 %), jonka puhtauden havaittiin
HPLC:lla olevan suurempi kuin 96 %; ¹H-NMR (Asetoni-d₆, D₂O,
20 300 MHz) δ 8,08 - 8,05 (2H, m), 7,86 - 7,83 (2H, m),
7,69 - 7,24 (11H, m), 7,23 (1H, dd, J = 7,4 Hz), 6,35 (1H,
s), 6,02 (1H, dd, J = 8,3 Hz), 5,79 (1H, d, J = 6,9 Hz),
5,59 (1H, d, J = 7,1 Hz), 5,45 (1H, d, J = 6,9 Hz), 5,12
(1H, dd, J = 6,4 Hz), 4,95 (1H, d, J = 8,4 Hz), 4,86 (1H,
25 dd, J = 11,5, 6,5 Hz), 4,24 - 4,18 (1H, m), 4,12 (2H, bs),
3,92 - 3,89 (6H, m), 3,80 - 3,77 (1H, m), 3,46 - 3,43 (6H,
m), 3,00 - 2,89 (1H, m), 2,39 - 1,65 (21H käsittäen sin-
gletit kohdissa 2,39, 2,14, 2,12, 1,92, 1,65, 1,11, 3H
kukin), 1,11 (6H, bs).

Esimerkki 22

2'-O-metoksikarbonyyli-7-O-fosfono-oksimetyyli-paklitakseli

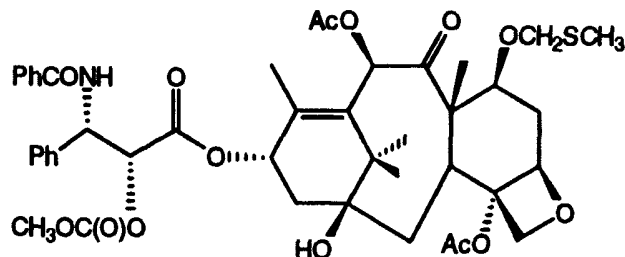
(a) 2'-O-metoksikarbonyylikpaklitakselinvalmistaminen



Liuokseen, jossa oli paklitakselia (8,0 g, 9,60 mmol) ja di-isopropyylietyyliamiinia (5,0 ml, 28,8 mmol) dikloorimetaanissa (96 ml) jäähdytettynä 0 °C:seen, lisättiin kloorimetyylikarbonaattia (1,11 ml, 14,4 mmol) ti-
 poittain 2 minuutin aikana. Reaktioseos lämmitettiin sit-
 ten huoneenlämpötilaan ja sekoitettiin 20 tuntia. Reaktio-
 seos jaettiin sitten etyyliasetaatin ja kyllästetyn vesi-
 pitoisen ammoniumkloridiliuoksen välillä. Orgaaninen faasi
 pestiin sitten kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksel-
 la, minkä jälkeen suolavedellä, kuivattiin natriumsulfaa-
 tin päällä ja konsentroitiin vakuuissa. Jäännösöljy puh-
 distettiin käyttäen "flash"-kromatografiaa (heksaanit:
 etyyliasetaatti), jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste
 (7,8 g, 91,3 %) valkoisena kiinteänä aineena;
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,12 - 8,09 (2H, m), 7,72 - 7,70
 (2H, m), 7,62 - 7,30 (11H, m), 6,96 (1H, d, J = 9,3 Hz),
 6,29 - 6,23 (3H, m), 5,95 (1H, dd, J = 9,3, 2,5 Hz), 5,66
 (1H, d, J = 7,1 Hz), 5,38 (1H, d, J = 2,6 Hz), 4,94 (1H,
 d, J = 7,8 Hz), 4,41 (1H, dd, J = 10,8 Hz, 6,6 Hz), 4,28
 (1H, d, J = 8,4 Hz), 4,17 (1H, d, J = 8,4 Hz), 3,79 - 3,78
 (3H, m), 2,60 - 1,04 (22H, m, käsittäen singletit kohdissa
 2,43, 2,19, 1,90, 1,65, 1,22, 1,10, 3H kukin).

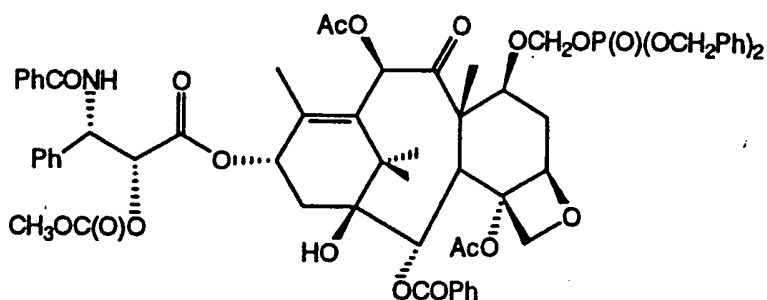
(b) 2'-O-metoksikarbonyyli-7-O-metyyllitiometyyllipaklitakselin valmistaminen

5



10 Liuokseen, jossa oli 2'-O-metoksikarbonyyllipaklitakselia (7,4 g, 8,10 mmol) ja dimetyylisulfidia (4,8 ml, 64,8 mmol) asetonitriilissä (162 ml) jäähdytettynä -40 °C:seen lisättiin bentsoyyliperoksidia (7,48 g, 32,4 mmol) ja reaktioseos lämmitettiin huoneenlämpötilaan 1 tunnin aikana. Tällöin TLC-analyysi (eluoitiin heksaanit:etyyli-
 15 asetaatilla, 1:1) osoitti, että reaktio oli mennyt loppuun. Reaktioseos laimennettiin sitten etyyliasetaatilla ja muodostunut orgaaninen liuos pestiin kolme kertaa kylälästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella, sitten suolavedellä. Orgaaninen faasi kuivattiin sitten natriumsulfaatin
 20 päällä ja konsentroitiin vakuumissa. Jäännösöljy puhdistettiin "flash"-kromatografialla (eluoitiin heksaanit:etyyliasetaatilla), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (7,4 g, 95 %) valkoisena kiinteänä aineena; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,25 - 8,23 (2H, m), 7,87 - 7,77 (2H, m), 7,60 - 7,30 (11H, m), 6,93 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,53 (1H, s), 6,25 (1H, dd, J = 8,2 Hz), 5,95 (1H, dd, J = -
 25 11,7, 2,4 Hz), 5,68 (1H, d, J = 6,9 Hz), 5,40 (1H, d, J = 2,6 Hz), 4,95 (1H, d, J = 8,1 Hz), 4,69 - 4,60 (2H, m), 4,31 - 4,26 (2H, m), 4,16 (1H, d, J = 8,4 Hz), 3,86 (1H, J = 6,9 Hz), 3,79 (3H, s), 2,84 - 2,74 (1H, m), 2,43 -
 30 1,10 (25H, käsittäen singletit kohdissa 2,44, 2,15, 2,10, 2,08, 1,73, 1,19, 1,16, 3H).

(c) 2'-O-metoksikarbonyyli-7-O-(dibentsyylifosfono-
oksimetyyli)paklitakselin valmistaminen

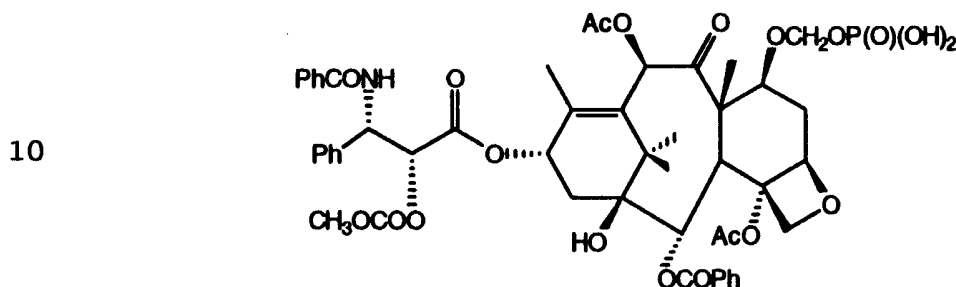


N-jodisukkinimidiä (1,74 g, 7,77 mmol) lisättiin yhdessä osassa liuokseen, jossa oli 2'-O-metoksikarbonyyli-paklitakselia (5,04 g, 5,18 mmol), dibentsyylifosfaattia (7,2 g, 25,8 mmol) ja 5 g uunissa kuivattuja 3 Å:n seuloja THF:ssä (100 ml) huoneenlämpötilassa, ja muodostunutta seosta sekoitettiin 1,5 tuntia. Tällöin TLC-analyysi (eluoitettiin heksaanit:etyyliasetaatilla, 1:1) osoitti, että reaktio oli mennyt loppuun. Reaktioseos laimennettiin sitten kaksinkertaiseen tilavuuteen etyyliasetaatilla ja suodatettiin celite-tyynyn läpi. Suodos kaadettiin sitten kyllästettyyn natriumbikarbonaattiliuokseen, joka sisälsi 1 paino-%:a natriumtiosulfaattia. Orgaaninen kerros pestiin sitten neljä kertaa kyllästetyllä vesipitoisella natriumbikarbonaattiliuoksella, minkä jälkeen suolavedellä. Vesipitoinen kerros uutettiin sitten takaisin etyyliasetaatilla ja yhdistetyt orgaaniset aineet kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja konsentroitiin vakuuissa. Jäännösöljy puhdistettiin "flash"-kromatografiolla (eluoitettiin heksaanit:etyyliasetaatilla), jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (5,1 g, 96 %) valkoisena kiinteänä aineena;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,12 - 8,08 (2H, m), 7,73 - 7,70 (2H, m), 7,62 - 7,27 (21H, m), 7,00 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 6,31 (1H, s), 6,24 - 6,21 (1H, m), 5,96 - 5,92 (1H, m), 5,66 - 5,64 (1H, m), 5,40 - 5,36 (2H, m), 5,05 - 4,93 (5H,

m), 4,87 - 4,84 (1H, m), 4,29 - 4,05 (3H, m), 3,85 - 3,83 (1H, m), 3,77 (3H, s), 2,81 - 2,71 (1H, m), 2,62 - 1,05 (22H, m, käsittäen singletit kohdissa 2,43, 2,19, 2,01, 1,73, 1,22, 1,15, 3H kukin).

5 (d) 2'-O-metoksikarbonyyli-7-O-fosfono-oksimetyyli-paklitakselin valmistaminen



15 Typellä puhdistettuun Parrin hydrausastiaan lisät-
tiin 1,3 g 10-%:ista palladiumhiiltä, minkä jälkeen puh-
dasta etyyliasetaattia (140 ml) ja 2'-O-metoksikarbonyy-
li-7-O-(dibentsyylifosfono-oksimetyyli)paklitakselin
(3,4 g, 3,32 mmol) liuos etyyliasetaatissa (40 ml). Reak-
tioastia kiinnitettiin sitten Parrin hydrauslaitteeseen,
20 laitettiin vakuumiin, sitten paineistettiin 50 psi:n vety-
ilmakehässä. Muodostunutta seosta ravistettiin 8,5 tuntia,
minkä ajan jälkeen TLC-analyysi (eluoitiin heksaanit:etyy-
liasetaatilla) osoitti lähtöaineen kulumisen. Reaktioseos
laitettiin sitten vakuumiin ja sen jälkeen puhdistettiin
25 typellä. Heterogeeninen liuos suodatettiin sitten käyttäen
sintterilasiasuppilaa ja suodos konsentroitiin vakuumissa,
jolloin saatiin valkoinen kiinteä aine (2,9 g), joka
¹H-NMR-analyysillä osoittautui olevan halutun otsikon
mukaisen yhdisteen (67 %) ja 2'-O-metoksikarbonyyli-
30 paklitakselin (33 %) seos.

(e) 2'-O-metoksikarbonyyli-7-O-fosfono-oksimetyyli-
paklitakselin trietanoliamiinisuolojen valmistaminen

Liuokseen, jossa oli 2'-O-metoksikarbonyyli-7-O-
fosfono-oksimetyylipaklitakselia (1,91 g, 1,87 mmol) ja
35 edellä mainittua sivutuotetta 2'-O-metoksikarbonyylipakli-

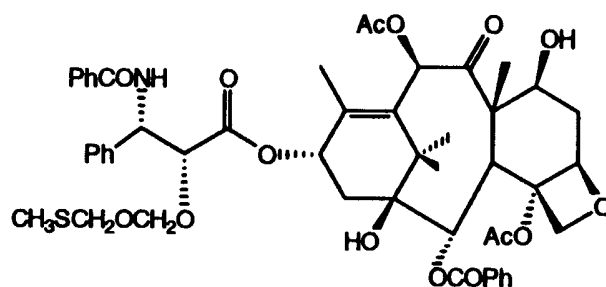
takseli dikloorimetaanissa (11 ml), lisättiin 0,1 M trietanoliamiinin (18,9 ml, 1,89 mmol) liuos etyyliasetaatissa ja muodostunutta seosta sekoitettiin 5 minuuttia huoneenlämpötilassa. Reaktioseos konsentroidtiin sitten vakuumissa ja muodostunut valkoinen kiinteä aine puhdistettiin Cl8-kromatografialla (eluoitiin vesi:asetonitriilillä 2,3:1), jolloin saatiin sitä seuraavan lyofilisoinnin jälkeen trietanoliamiinisuolo, jonka puhtauden havaittiin HPLC:lla olevan suurempi kuin 97 %;

¹H-NMR (Asetoni-d₆, D₂O, 300 MHz) δ 8,08 - 8,06 (2H, m), 7,88 - 7,55 (2H, m), 7,69 - 7,24 (11H, m), 7,24 (1H, dd, J = 7,3 Hz), 6,36 (1H, m), 6,05 (1H, dd, J = 8,8 Hz), 5,82 (1H, d, J = 6,8 Hz), 5,60 (1H, d, J = 7,1 Hz), 5,46 (1H, d, J = 6,9 Hz), 5,13 (1H, dd, J = 6,5 Hz), 5,98 (1H, d, J = 8,1 Hz), 4,87 (1H, dd, J = 11,8 Hz, 6,3 Hz), 4,21 (1H, dd, J = 10,3, 6,9 Hz), 4,13 (bs, 6H), 3,92 - 3,89 (6H, m), 3,81 (1H, d, J = 7,02), 3,76 (3H, s), 3,46 - 3,42 (6H, m), 3,01 - 2,90 (1H, m), 2,42 (3H, s), 2,20 - 1,80 (10H käsittäen singletit kohdissa 2,20, 1,93), 1,66 (3H, s), 1,12 (6H, bs).

Esimerkki 23

2'-O-fosfono-oksimetoksimetyyli-7-O-fosfono-oksimetyylipaklitakselin valmistaminen

(a) 2'-O-metyyllitiometoksimetyylipaklitakselinvalmistaminen



Palladium (10 %) -hiiltä (3 g) lisättiin liuokseen, jossa oli 2'-O-metyyllitiometoksimetyyli-7-O-bentsyylioksi-karbonyylipaklitakseliä (1,2 g, 1,11 mmol) etyyliasetaa-

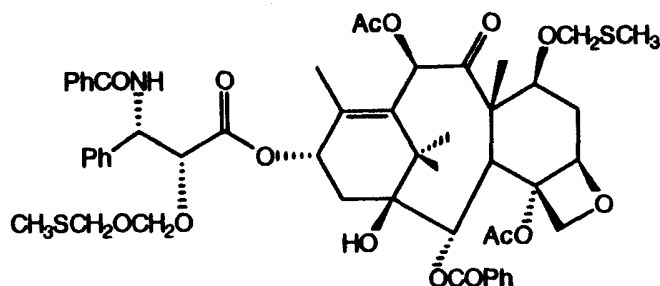
tissa (100 ml) ja etanolissa (70 ml) ja jotka olivat Parrin pullossa. Astia kiinnitettiin Parrin laitteeseen ja reaktioseos altistettiin vedylle 50 psi:ssä. Reaktioseosta sekoitettiin 20,5 tuntia, sitten suodatettiin käyttäen
 5 sintterilasisuppilaa. Suodos konsentroitiin vakuuissa ja jäännösöljy puhdistettiin "flash"-kromatografialla (eluoitiin heksaanit:etyyliasetaatilla), jolloin saatiin haluttu (0,98 g, 93 %) kiinteä aine.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,12 - 8,10 (2H, m), 7,76 - 7,73 (2H, m), 7,61 - 7,27 (11H, m), 7,03 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,40 - 6,27 (1H, m), 6,25 (1H, s), 5,80 (1H, dd, J = 8,9, 2,4 Hz), 5,66 (1H, d, J = 7,1 Hz), 4,98 - 4,94 (1H, m), 4,86 - 4,79 (2H, m), 4,75 - 4,68 (1H, m), 4,43 - 4,39 (1H, m), 4,31 - 4,26 (2H, m), 4,05 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,78 (1H, d, J = 7,1 Hz), 2,60 - 1,06 (25H, m, käsittäen singletit kohdissa 2,45, 2,21, 2,02, 1,85, 1,66, 1,22, 1,11, 3H kukin).

(b) 2'-O-metyyllitiometoksimetyyli-7-O-metyyllitiometyyli-paklitakselin valmistaminen

20

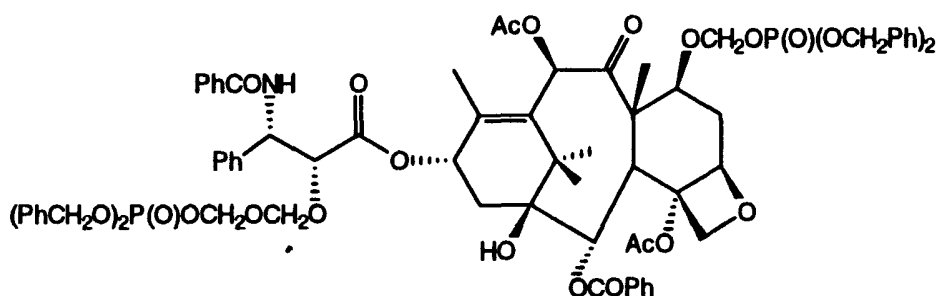
25



Liukseen, jossa oli 2'-O-metyyllitiometoksimetyyli-paklitakselia (0,98 g, 1,03 mmol) ja dimetyylisulfidia (0,6 ml, 8,11 mmol) asetonitriilissä (20 ml) jäähdytettynä
 30 -40 °C:seen, lisättiin bentsoyyliperoksidia (1,0 g, 4,13 mmol) ja reaktioseos lämmitettiin huoneenlämpötilaan 30 minuutin aikana. Tällöin TLC-analyysi (eluoitiin heksaanit:etyyliasetaatilla, 1:1) osoitti, että reaktio oli mennyt loppuun. Reaktioseos laimennettiin sitten etyyliasetaatilla ja muodostunut orgaaninen liuos pestiin kolme
 35

kertaa kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella, sitten suolavedellä. Orgaaninen faasi kuivattiin sitten natriumsulfaatin päällä ja konsentroitiin vakuumissa. Jäätösöljy puhdistettiin "flash"-kromatografialla (eluoitiin hekseenit:etyyliasetaatilla), jolloin saatiin otsikon mukainen tuote (0,945 g, 91 %) valkoisena kiinteänä aineena; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,13 - 8,11 (2H, m), 7,79 - 7,77 (2H, m), 7,61 - 7,29 (11H, m), 6,54 (1H, s), 6,30 - 6,26 (1H, m), 5,83 - 5,80 (1H, m), 5,71 - 5,69 (1H, m), 5,01 - 4,66 (6H, m), 4,34 - 4,04 (5H, m), 3,88 (1H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,90 - 2,80 (1H, m), 2,55 - 1,05 (27H, m, käsittäen singletit kohdissa 2,51, 2,18, 2,11, 1,80, 1,21, 1,20, 3H kukin).

(c) 2'-O-dibentsyylifosfono-oksimetoksimetyyli-7-O-(dibentsyylifosfono-oksimetyyli)paklitakselin valmistaminen

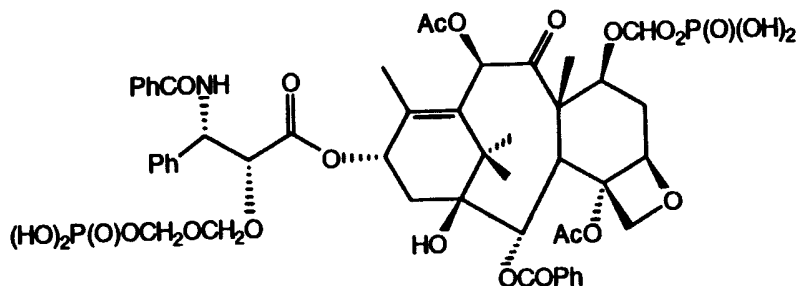


N-jodisukkinimidiä (0,615 g, 2,74 mmol) lisättiin yhdessä osassa liuokseen, jossa oli 2'-O-metyyllitiometoksimetyyli-7-O-metyyllitiometyyli-paklitakselia (0,92 g, 0,916 mmol), dibentsyylifosfaattia (2,03 g, 7,30 mmol) ja 1 g uunissa kuivattuja 3 Å:n seuloja THF:ssä (18 ml) huoneenlämpötilassa, ja muodostunutta seosta sekoitettiin 30 minuuttia. Tällöin TLC-analyysi (eluoitiin hekseenit:etyyliasetaatilla, 1:2) osoitti, että reaktio oli mennyt loppuun. Reaktioseos laimennettiin sitten kaksinkertaiseen tilavuuteen etyyliasetaatilla ja suodatettiin Celite-tyynyn läpi. Suodos kaadettiin sitten kyllästettyyn natriumbikarbonaattiliuokseen, joka sisälsi 1 paino-%:a natrium-

tiosulfaattia. Orgaaninen kerros pestiin sitten neljä kertaa kyllästetyllä vesipitoisella natriumbikarbonaattiliuoksella, minkä jälkeen suolavedellä. Vesipitoinen kerros uutettiin sitten takaisin etyyliasetaatilla ja yhdistetyt orgaaniset aineet kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja konsentroitiin vakuuimissa. Jäännösöljy puhdistettiin "flash"-kromatografialla (eluoitiin hekseenit:etyyliasetaatilla), jolloin saatiin otsikon mukainen tuote (0,768 g, 58 %) valkoisena kiinteänä aineena;

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,10 - 8,05 (2H, m), 7,80 - 7,74 (2H, m), 7,65 - 7,27 (11H, m), 6,30 (1H, s), 6,25 - 6,18 (1H, m), 5,82 (1H, dd, J = 9,1, 3,4 Hz), 5,63 (1H, dd, J = 6,9 Hz), 5,38 (1H, dd, J = 6,6 Hz), 5,10 - 4,60 (15H, m), 4,30 - 4,10 (3H, m), 3,80 (1H, d, J = 6,8 Hz), 2,85 - 2,65 (1H, m), 2,50 - 1,60 (22H, m, käsittäen singletit kohdissa 2,47, 2,16, 1,91, 1,72, 1,88, 1,15, 3H kukin).

(d) 2'-O-fosfono-oksimetoksimetyyli-7-O-fosfono-oksimetyyliklitakselin valmistaminen



Typellä puhdistettuun Parrin hydrausastiaan lisättiin 1,3 g 10-%:ista palladiumhiiltä, minkä jälkeen puhdasta etyyliasetaatia (110 ml) ja 2'-O-dibentsyylifosfono-oksimetoksimetyyli-7-O-(dibentsyylifosfono-oksimetyyli)pklitakselin (0,721 g, 0,498 mmol) liuos etyyliasetaatissa (40 ml). Reaktioastia kiinnitettiin sitten Parrin hydrauslaitteeseen, laitettiin vakuumiin, sitten paineistettiin 50 psi:n vetyilmakehässä. Heterogeenista seostavistettiin sitten 16 tuntia, minkä ajan jälkeen TLC-analyysi (eluoitiin hekseenit:etyyliasetaatilla) osoitti läh-

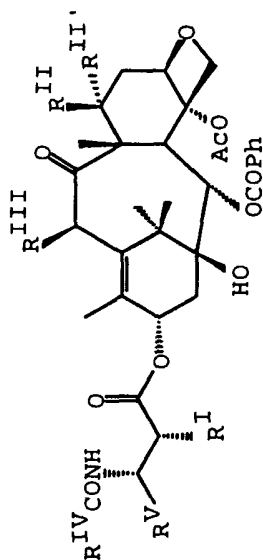
töaineen kulumisen. Reaktioseos laitettiin sitten vakuumiin ja sen jälkeen puhdistettiin typellä. Seos suodatettiin sitten käyttäen sintterilasisuppilaa ja suodos konsentroidtiin vakuumissa, jolloin saatiin otsikon mukainen tuote
5 (0,413 g), jonka puhtaus oli 60 % HPLC-analyysillä.

(e) 2'-O-fosfono-oksimetoksimetyyli-7-O-fosfono-oksimetyylipaklitakselin bis-trietanoliamiinisuolan valmistaminen

Liukseen, jossa oli raakaa 2'-O-fosfono-oksimetoksimetyyli-7-O-fosfono-oksimetyylipaklitakselia (413 mg)
10 dikloorimetaanissa (10 ml), lisättiin 0,1 M trietanoliamiinin (7,6 ml, 0,076 mmol) liuosta etyyliasetaatissa ja muodostunutta seosta sekoitettiin 5 minuuttia huoneenlämpötilassa. Reaktioseos konsentroidtiin sitten vakuumissa ja
15 muodostunut valkoinen kiinteä aine puhdistettiin C18-kromatografialla (eluoitiin vesi:asetonitriilillä, 9:1 - 5,6:1). Eluaattifraktiot, jotka sisälsivät haluttua suolaa, jonka puhtaus oli suurempi kuin 96 % HPLC:lla, yhdistettiin ja asetonitriili poistettiin kiertohaihduuttamisella.
20 Muodostunut amiinisuolan vesipitoinen liuos lyofilisoitiin, jolloin saatiin haluttu suola (0,210 g, 30 % 2 vaiheessa) valkoisena kiinteänä aineena; ¹H-NMR (Asetonid₆, D₂O, 300 MHz) δ 7,97 - 7,94 (2H, m), 7,79 - 7,76 (2H, m), 7,67 - 7,33 (11H, m), 7,12 - 7,07 (1H, m), 6,26 (1H, s), 5,89 (1H, dd, J = 8,6 Hz), 5,48 (1H, d, J = 7,9 Hz),
25 5,00 - 4,79 (8H, m), 4,70 (1H, d, J = 8,1 Hz), 4,15 - 4,03 (3H, m), 3,74 - 3,66 (7H, m), 3,14 - 2,86 (8H, m), 2,33 - 1,00 (20H, m, käsittäen singletit kohdissa 2,33, 2,10, 1,88, 1,56, 1,02, 1,00, 3H kukin).

30 **Lisäesimerkit**

Edellisissä esimerkeissä ja selityksessä esitettyjä yleisiä menetelmiä käytetään seuraavien kaavan (A) suoja-
piiriin kuuluvien yhdisteiden valmistamisessa.



R ^I	R ^{II'}	R ^{II}	R ^{III}	R ^{IV}	R ^V
OH	H	-OCH ₂ OP(O)(OH) ₂	AcO	Ph	4-F-Ph- 4-CH ₃ -Ph 2-furanylyl 2-tienylyl (CH ₃) ₂ CH- isobutenylyl (2-metylyl- 1-propenylyl) *C-C ₃ H ₆ - 3-furanylyl 3-tienylyl 2-propenylyl

* "c" merkitsee sykloa

R^I	$R^{II'}$	R^{II}	R^{III}	R^{IV}	R^V
$-\text{OCH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$	H	OH	AcO	Ph	4-CF ₃ -Ph- 2-furanyyli (CH ₃) ₂ CH- 2-tienyyli isobutenyyli syklopropyyli 3-tienyyli 3-furanyyli 2-propenyyli isopropyyli
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{O}-$	H	$-\text{OCH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$	AcO	Ph	4-F-pH- 2-tienyyli isopropyyli 2-propenyyli isobutenyyli syklopropyyli 3-furanyyli 3-furanyyli 3-tienyyli
$-\text{OCH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$	H	OH H $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{O}-$	OH	(CH ₃) ₃ CO-	Ph

R^I	$R^{II'}$	R^{II}	R^{III}	R^{IV}	R^V
OH $CH_3CH_2OC(O)O-$	H	$-OCH_2OP(O)(OH)_2$	OH	$(CH_3)_3CO-$	Ph
$-OCH_2OP(O)(OH)_2$	H	H $CH_3CH_2OC(O)O-$	AcO	Ph	Ph
OH $CH_3OC(O)O-$ $CH_3CH_2OC(O)O-$ $CH_3(CH_2)_2OC(O)O-$ $CH_3(CH_2)_3OC(O)O-$ $CCl_3CH_2OC(O)O-$ $CH_3C(O)O-$ $CH_3CH_2(O)O-$ $CH_3(CH_2)_2C(O)O-$ $CH_3(CH_2)_3C(O)O-$ $PhC(O)O-$ $PhOC(O)O-$ $CH_2=CHCH_2OC(O)O-$ $PhCH_2OC(O)O-$	H	$-OCH_2OP(O)(OH)_2$	AcO	Ph	Ph
OH	H	OH	$-OCH_2OP(O)(OH)_2$	Ph	Ph
OH	H	H	$-OCH_2OP(O)(OH)_2$	Ph	Ph
$-OCH_2OP(O)(OH)_2$	H	H	H	$(CH_3)_3CO-$	4- CH_3O-Ph

R^I	$R^{II'}$	R^{II}	R^{III}	R^{IV}	R^V
OH	H	$-\text{OCH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$	AcO	$(\text{CH}_3)_3\text{CO}-$	isobutenyyli 2-propenyyli syklopropyyli 3-furanyyli 3-tienyyli isopropyyli syklobutyli isopropyyli
$\text{CH}_3\text{OC}(\text{O})\text{O}-$	H	$-\text{OCH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$	AcO	$(\text{CH}_3)_3\text{CO}-$	isobutenyyli 2-propenyyli syklopropyyli 3-furanyyli 3-tienyyli isopropyyli syklobutyli isopropyyli

R^I	$R^{II'}$	R^{II}	R^{III}	R^{IV}	R^V
$CH_3CH_2OC(O)O-$	H	$-OCH_2OP(O)(OH)_2$	AcO	$(CH_3)_3CO-$	isobutenyyli 2-propenyyli syklopropyyli 3-furanyyli 3-tienyyli isopropyyli syklobutyli isopropyyli
$CH_3(CH_2)_2OC(O)O-$	H	$-OCH_2OP(O)(OH)_2$	AcO	$(CH_3)_3CO-$	isobutenyyli 2-propenyyli syklopropyyli 3-furanyyli 3-tienyyli isopropyyli syklobutyli isopropyyli

R^I	$R^{II'}$	R^{II}	R^{III}	R^{IV}	R^V
$CH_3(CH_2)_3OC(O)O-$	H	$-OCH_2OP(O)(OH)_2$	AcO	$(CH_3)_3CO-$	isobutenyyl 2-propenyyl syklopropyyl 3-furanyyl 3-tienyyl isopropyyl syklobutyyl isopropyyl
$CCl_3CH_2OC(O)O-$	H	$-OCH_2OP(O)(OH)_2$	AcO	$(CH_3)_3CO-$	isobutenyyl 2-propenyyl syklopropyyl 3-furanyyl 3-tienyyl isopropyyl syklobutyyl isopropyyl

R^I	$R^{II'}$	R^{II}	R^{III}	R^{IV}	R^V
$CH_3C(O)O-$	H	$-OCH_2OP(O)(OH)_2$	AcO	$(CH_3)_3CO-$	isobutenyyli 2-propenyyli syklopropyyli 3-furanyyli 3-tienyyli isopropyyli syklobutyli isopropyyli
$CH_3CH_2(O)O-$	H	$-OCH_2OP(O)(OH)_2$	AcO	$(CH_3)_3CO-$	isobutenyyli 2-propenyyli syklopropyyli 3-furanyyli 3-tienyyli isopropyyli syklobutyli isopropyyli

R^I	R^{II}	R^{III}	R^{IV}	R^V
$CH_3(CH_2)_2C(O)O-$	H	$-OCH_2OP(O)(OH)_2$	AcO	$(CH_3)_3CO-$
				isobutenyyli 2-propenyyli syklopropyyli 3-furanyyli 3-tienyyli isopropyyli syklobutyli isopropyyli
$CH_3(CH_2)_3C(O)O-$	H	$-OCH_2OP(O)(OH)_2$	AcO	$(CH_3)_3CO-$
				isobutenyyli 2-propenyyli syklopropyyli 3-furanyyli 3-tienyyli isopropyyli syklobutyli isopropyyli

R^I	R^{II}	R^{III}	R^{IV}	R^V
$PhC(O)O-$	H	AcO	$(CH_3)_3CO-$	isobutenyyli 2-propenyyli syklopropyyli 3-furanyyli 3-tienyyli isopropyyli syklobutyli isopropyyli
$PhOC(O)O-$	H	AcO	$(CH_3)_3CO-$	isobutenyyli 2-propenyyli syklopropyyli 3-furanyyli 3-tienyyli isopropyyli syklobutyli isopropyyli

R^I	R^{II}	R^{III}	R^{IV}	R^V
$CH_2=CHCH_2OC(O)O-$	H	$-OCH_2OP(O)(OH)_2$	$(CH_3)_3CO-$	isobutenyyli 2-propenyyli syklopropyyli 3-furanyyli 3-tienyyli isopropyyli syklobutyli isopropyyli
$PhCH_2OC(O)O-$	H	$-OCH_2OP(O)(OH)_2$	$(CH_3)_3CO-$	isobutenyyli 2-propenyyli syklopropyyli 3-furanyyli 3-tienyyli isopropyyli syklobutyli isopropyyli

R^I	$R^{II'}$	R^{II}	R^{III}	R^{IV}	R^V
$-\text{OCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$-\text{OCH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$	AcO	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$	2-furanyyli 3-furanyyli isobutenyyli 2-propenyyli syklopropyyli syklobytyyli 3-tienyyli 2-tienyyli isopropyyli
OH	H	$-\text{OCH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$	AcO	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$	2-furanyyli 3-furanyyli isobutenyyli 2-propenyyli syklopropyyli syklobytyyli 3-tienyyli 2-tienyyli isopropyyli

R^I	$R^{II'}$	R^{II}	R^{III}	R^{IV}	R^V
$-\text{OCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$-\text{OCH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$	AcO	isopropoxy	2-furanyyli 3-furanyyli 2-tienyyli isobutenyyli 2-propenyyli syklopropyyli syklobytyyli 3-tienyyli isopropyyli
OH	H	$-\text{OCH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$	AcO	isopropoxy	2-furanyyli 3-furanyyli 2-tienyyli isobutenyyli 2-propenyyli syklopropyyli syklobytyyli 3-tienyyli isopropyyli

R^I	$R^{II'}$	R^{II}	R^{III}	R^{IV}	R^V
OH $CH_3OC(O)O-$ $CH_3CH_2OC(O)O-$ $CH_3(CH_2)_2OC(O)O-$ $CH_3(CH_2)_3OC(O)O-$ $CCl_3CH_2OC(O)O-$ $CH_3C(O)O-$ $CH_3CH_2(O)O-$ $CH_3(CH_2)_2C(O)O-$ $CH_3(CH_2)_3C(O)O-$ $PhC(O)O-$ $PhOC(O)O-$ $CH_2=CHCH_2OC(O)O-$ $PhCH_2OC(O)O-$	H	$-OCH_2OCH_2OP(O)(OH)_2$	AcO	$(CH_3)_3CO-$	2-furanyyli
$-OCO_2CH_2CH_3$	H	$-OCH_2OCH_2OP(O)(OH)_2$	AcO	$(CH_3)_3CO-$	3-furanyyli isobutenyyl 2-propenyyl 2-tienyyl 3-tienyyl syklopropyyl isopropyyl

R^I	$R^{II'}$	R^{II}	R^{III}	R^{IV}	R^V
OH	H	$-OCH_2OCH_2OP(O)(OH)_2$	AcO	$(CH_3)_3CO-$	2-furanyyli isobutenyyli 2-tienyyli 2-propenyyli isopropyyli syklopropyyli 3-tienyyli 3-furanyyli
$-OCO_2CH_2CH_3$	H	$-OCH_2OCH_2OP(O)(OH)_2$	AcO	$CH_3CH_2CH_2CH_2O-$	2-furanyyli
$-OCO_2CH_2CH_3$	H	$-OCH_2OCH_2OP(O)(OH)_2$	AcO	Isopropyl oxy	2-furanyyli
$-OCO_2CH_2CH_3$	H	$-OCH_2OP(O)(OH)_2$	$-OCO_2CH_3$	$(CH_3)_3CO-$	2-furanyyli 3-furanyyli 3-tienyyli isopropyyli syklopropyyli isobutenyyli 2-tienyyli 3-propenyyli

R^I	$R^{II'}$	R^{II}	R^{IV}	R^V
OH	H	$-OCH_2OP(O)(OH)_2$	$(CH_3)_3CO-$	2-furanyyli 3-furanyyli 3-tienyyli isopropyyli syklopropyyli isobutenyyli 2-tienyyli 2-propenyyli
$-OCO_2CH_2CH_3$	H	$-OCH_2OP(O)(OH)_2$	OMe	2-furanyyli 3-furanyyli 3-tienyyli isopropyyli syklopropyyli isobutenyyli 2-tienyyli 2-propenyyli

R^I	$R^{II'}$	R^{II}	R^{III}	R^{IV}	R^V
OH	H	$-OCH_2OP(O)(OH)_2$	OMe	$(CH_3)_3CO-$	2-furanyyli 3-furanyyli 3-tienyyli isopropyli syklopropyyli isobutenyyli 2-tienyyli 2-propenyyli
$-OCO_2CH_2CH_3$	H	$-OCH_2OP(O)(OH)_2$	$-OC(O)Ph$	$(CH_3)_3CO-$	2-furanyyli 3-furanyyli 3-tienyyli isopropyli syklopropyyli isobutenyyli 2-tienyyli 2-propenyyli

R^I	R^{II}	R^{II}	R^{III}	R^{IV}	R^V
OH	H	-OCH ₂ OP(O)(OH) ₂	-OC(O)Ph	(CH ₃) ₃ CO-	2-furanyyli 3-furanyyli 3-tienyyli isopropyyli syklopropyyli isobutenyyli 2-tienyyli 2-propenyyli
-OCO ₂ CH ₂ CH ₃	H	-OCH ₂ OP(O)(OH) ₂	-OCO ₂ CH ₃	Ph CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ O- isopropyylioksi	2-furanyyli
OH	H	-OCH ₂ OP(O)(OH) ₂	-OCO ₂ CH ₃	Ph CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ O- isopropyylioksi	2-furanyyli
-OCO ₂ CH ₂ CH ₃	H	-OCH ₂ OP(O)(OH) ₂	OMe	Ph CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ O- isopropyylioksi	2-furanyyli
OH	H	-OCH ₂ OP(O)(OH) ₂	OMe	Ph CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ O- isopropyylioksi	2-furanyyli

R^I	R^{II}	R^{II}	R^{III}	R^{IV}	R^V
$-\text{OCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$-\text{OCH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$	$-\text{OC}(\text{O})\text{Ph}$	Ph $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ isopropyylioksi	2-furanyyli
OH	H	$-\text{OCH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$	$-\text{OC}(\text{O})\text{Ph}$	Ph $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ isopropyylioksi	2-furanyyli
$-\text{OCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$-\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$	$-\text{OCO}_2\text{CH}_3$	$(\text{CH}_3)_3\text{CO}-$ isopropyylioksi $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$	2-furanyyli
OH	H	$-\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$	$-\text{OCO}_2\text{CH}_3$	$(\text{CH}_3)_3\text{CO}-$ isopropyylioksi $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$	2-furanyyli
$-\text{OCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$-\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$	OMe	$(\text{CH}_3)_3\text{CO}-$ isopropyylioksi $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$	2-furanyyli
OH	H	$-\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$	OMe	$(\text{CH}_3)_3\text{CO}-$ isopropyylioksi $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$	2-furanyyli
$-\text{OCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$-\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$	$-\text{OC}(\text{O})\text{Ph}$	$(\text{CH}_3)_3\text{CO}-$ isopropyylioksi $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$	2-furanyyli

R^I	$R^{II'}$	R^{II}	R^{III}	R^{IV}	R^V
OH	H	$-\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{OP(O)(OH)}_2$	$-\text{OC(O)Ph}$	$(\text{CH}_3)_3\text{CO-}$ isopropyylloksi $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O-}$	2-furanyyli
$-\text{OCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$-\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{OP(O)(OH)}_2$	$-\text{OCO}_2\text{CH}_3$	$(\text{CH}_3)_3\text{CO-}$	isobytenyyl
$-\text{OCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$-\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{OP(O)(OH)}_2$	OMe	$(\text{CH}_3)_3\text{CO-}$	isobutenyyl
$-\text{OCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$-\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{OP(O)(OH)}_2$	$-\text{OC(O)Ph}$	$(\text{CH}_3)_3\text{CO-}$	isobutenyyl
OH	H	$-\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{OP(O)(OH)}_2$	$-\text{OCO}_2\text{CH}_3$	Ph	2-furanyyli
OH	H	$-\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{OP(O)(OH)}_2$	OMe	Ph	2-furanyyli
OH	H	$-\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{OP(O)(OH)}_2$	$-\text{OC(O)Ph}$	Ph	2-furanyyli
$-\text{OCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$-\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{OP(O)(OH)}_2$	$-\text{OCO}_2\text{CH}_3$	$(\text{CH}_3)_3\text{CO-}$	2-propenyyl
$-\text{OCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$-\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{OP(O)(OH)}_2$	OMe	$(\text{CH}_3)_3\text{CO-}$	2-propenyyl
$-\text{OCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$-\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{OP(O)(OH)}_2$	$-\text{OC(O)Ph}$	$(\text{CH}_3)_3\text{CO-}$	2-propenyyl

R^I	R^{II}	R^{III}	R^{IV}	R^V
$-\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$	H	AcO	$(\text{CH}_3)_3\text{CO}-$	2-furanyyli 2-tienyyli 3-furanyyli 3-tienyyli isobutenyli 2-propenyyli syklopropyyli
$-\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$	H	AcO	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ isopropylioksi $(\text{CH}_3)_3\text{CO}-$	2-furanyyli
$-\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$	H	OH	$(\text{CH}_3)_3\text{CO}-$ Ph isopropylioksi	2-furanyyli
$-\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$	H	OMe	$(\text{CH}_3)_3\text{CO}-$ Ph isopropylioksi	2-furanyyli
$-\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$	H	OH	$(\text{CH}_3)_3\text{CO}-$ Ph isopropylioksi	2-furanyyli
$-\text{OCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	AcO	Ph	Ph

R^I	R^{II}	R^{III}	R^{IV}	R^V
OH	F	$-\text{OCH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$	$(\text{CH}_3)_3\text{CO}-\text{Ph}$	Ph
$-\text{OCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	F	$-\text{OCH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$	$(\text{CH}_3)_3\text{CO}-\text{Ph}$	Ph
$-\text{OCH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$	F	AcO	Ph	2-furanyyli isobutenyyl 3-furanyyli 2-tienyyl 2-propenyyl syklopropyyl 3-tienyyl isopropyyl
$-\text{OCH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$	F	AcO	Ph	2-furanyyli isobutenyyl 3-furanyyli 2-tienyyl 2-propenyyl syklopropyyl 3-tienyyl isopropyyl

R^I	$R^{II'}$	R^{II}	R^{III}	R^{IV}	R^V
-OCH ₂ OP(O)(OH) ₂	F	H	AcO	(CH ₃) ₃ CO-	2-furanyyli 3-tienyyl isobutenyyl 3-furanyyli syklopropyyl 2-tienyyl Ph 2-propenyyl
	F	H	AcO	(CH ₃) ₃ CO-	2-furanyyli 3-tienyyl isobutenyyl 3-furanyyli syklopropyyl 2-tienyyl Ph 2-propenyyl
-OCH ₂ OP(O)(OH) ₂	F	H	-OCO ₂ CH ₃	(CH ₃) ₃ CO-	2-furanyyli
-OCH ₂ OP(O)(OH) ₂	F	H	OMe	(CH ₃) ₃ CO-	2-furanyyli
-OCH ₂ OP(O)(OH) ₂	F	H	-OC(O)Ph	(CH ₃) ₃ CO-	2-furanyyli
-OCH ₂ OP(O)(OH) ₂	F	H	-OCO ₂ CH ₃	(CH ₃) ₃ CO-	2-furanyyli
-OCH ₂ OP(O)(OH) ₂	F	H	OMe	(CH ₃) ₃ CO-	2-furanyyli

R^I	R^{II}	R^{II}	R^{III}	R^{IV}	R^V
$-\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$	F	H	$-\text{OC}(\text{O})\text{Ph}$	$(\text{CH}_3)_3\text{CO}-$	2-furanyyli
$-\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$	H	OH	OH	$(\text{CH}_3)_3\text{CO}-$	Ph
OH	H	$-\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$	OH	$(\text{CH}_3)_3\text{CO}-$	Ph
$-\text{OCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$-\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$	OH	$(\text{CH}_3)_3\text{CO}-$	Ph
OH	H	OH	$-\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$	$(\text{CH}_3)_3\text{CO}-$	Ph
$-\text{OCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	OH	$-\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$	$(\text{CH}_3)_3\text{CO}-$	Ph
OH	F	H	$-\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$	$(\text{CH}_3)_3\text{CO}-$	Ph 2-furanyyli 3-furanyyli 2-tienyyli 3-tienyyli isobutenyyli syklopropyyli 2-propenyyli

R^I	$R^{II'}$	R^{II}	R^{III}	R^{IV}	R^V
$-\text{OCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	F	H	$-\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$	$(\text{CH}_3)_3\text{CO}-$	Ph 2-furanyyli 3-furanyyli 2-tienyyli 3-tienyyli isobutenyyli syklopropyyli 2-propenyyli
$-\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$	H	$-\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$	OAc	Ph	Ph 2-furanyyli
$-\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$	H	$-\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$	OAc	$t\text{BuO}$	Ph 2-furanyyli
$-\text{OCH}_2(\text{OCH}_2)_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$	H	OH $-\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ $-\text{OCH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ $-\text{OCH}_2(\text{OCH}_2)_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$	OAc	Ph	Ph
$-\text{OCH}_2(\text{OCH}_2)_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$	H	OH	OAc	$t\text{BuO}$	Ph 2-furanyyli
$-\text{OCH}_2(\text{OCH}_2)_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$	H	$-\text{OCH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$	OAc	$t\text{BuO}$	Ph 2-furanyyli

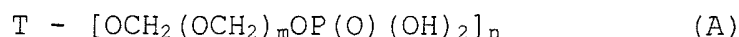
R ^I	R ^{II'}	R ^{II}	R ^{III}	R ^{IV}	R ^V
-OCH ₂ (OCH ₂) ₂ OP(O)(OH) ₂	H	-OCH ₂ OCH ₂ OP(O)(OH) ₂	OAc	tBuO	Ph 2-furanylyl
-OCH ₂ (OCH ₂) ₂ OP(O)(OH) ₂	H	-OCH ₂ (OCH ₂) ₂ OP(O)(OH) ₂	OAc	tBuO	Ph 2-furanylyl
-OCH ₂ (OCH ₂) ₃ OP(O)(OH) ₂	H	-OH	OAc	Ph	Ph
-OCH ₂ (OCH ₂) ₃ OP(O)(OH) ₂	H	-OH	OAc	tBuO	Ph 2-furanylyl
-OCH ₂ (OCH ₂) ₃ OP(O)(OH) ₂	H	-OCH ₂ OP(O)(OH) ₂	OAc	Ph tBuO	Ph
-OCH ₂ (OCH ₂) ₃ OP(O)(OH) ₂	H	-OCH ₂ OP(O)(OH) ₂	OAc	tBuO	2-furanylyl
-OCH ₂ (OCH ₂) ₃ OP(O)(OH) ₂	H	-OCH ₂ OCH ₂ OP(O)(OH) ₂	OAc	Ph tBuO	Ph
-OCH ₂ (OCH ₂) ₃ OP(O)(OH) ₂	H	-OCH ₂ OCH ₂ OP(O)(OH) ₂	OAc	tBuO	2-furanylyl
-OCH ₂ (OCH ₂) ₃ OP(O)(OH) ₂	H	-OCH ₂ (OCH ₂) ₂ OP(O)(OH) ₂	OAc	Ph tBuO	Ph
-OCH ₂ (OCH ₂) ₃ OP(O)(OH) ₂	H	-OCH ₂ (OCH ₂) ₂ OP(O)(OH) ₂	OAc	tBuO	2-furanylyl
-OCH ₂ (OCH ₂) ₃ OP(O)(OH) ₂	H	-OCH ₂ (OCH ₂) ₃ OP(O)(OH) ₂	OAc	Ph	Ph 2-furanylyl

R^I	R^{II}	R^{III}	R^{IV}	R^V
$-\text{OCH}_2(\text{OCH}_2)_3\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$	H	$-\text{OCH}_2(\text{OCH}_2)_3\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$	OAc	tBuO
				Ph 2-furanylyl

Patenttivaatimukset

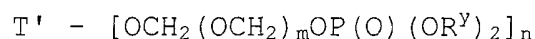
1. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jolla on
kaava

5



jossa T on taksaaniosa, joka kantaa C13-hiiliatomissa substituotua 3-amino-2-hydroksipropanoyylioksi-ryhmää,
10 m on kokonaisluku välillä 1 - 6, ne mukaan lukien,
n on 1, 2 tai 3,
tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi,
edellyttäen, että valmistettava yhdiste ei ole 7-O-
15 fosfono-oksimetyylitaksoli ja sen mononatriumsuola, 2'-O-(etoksikarbonyyli)-7-O-fosfono-oksimetyylitaksoli eikä 2'-O-(fosfono-oksimetyyli)taksoli,
t u n n e t t u siitä, että kaavan

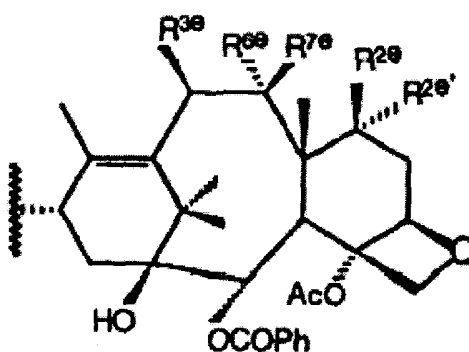
20



mukaisesta yhdisteestä, jossa R^y on fosfonosuojaryhmä ja T' on taksaanijohdannainen, jossa ei-reagoivat hydroksiryhmät on blokattu, poistetaan hydroksi- ja fosfono-
25 suojaryhmä(t).

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että mainittu taksaaniosa sisältää vähintään C11-C12-kaksoissidoksen, C1-hydroksin, C2-bentsoyylioksin, C4-asetyylioksin, C9-oksin ja C5-C20-
30 oksetaanin.

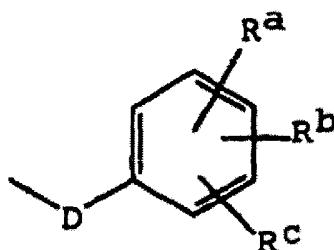
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että mainittu taksaaniosa on peräisin jäännöksestä, jolla on kaava



5

jossa $R^{2e'}$ on vety ja R^{2e} on vety, hydroksi, $-OC(O)R^x$ tai $-OC(O)OR^x$, R^{3e} on vety, hydroksi, $-OC(O)R^x$ tai $-OC(O)OR^x$ tai C_{1-6} -alkyylioksi, toinen R^{6e} :stä tai R^{7e} :stä on vety ja toinen on hydroksi tai $-OC(O)R^x$, tai R^{6e} ja R^{7e} yhdessä muodostavat oksoryhmän, R^x on C_{1-6} -alkyyli, joka on mahdollisesti substituoitu yhdessä kuuteen samanlaisella tai erilaisella halogeeniatomilla tai hydroksilla, C_{3-6} -sykloalkyyllillä, C_{2-6} -alkenyylillä tai R^x on kaavan

15

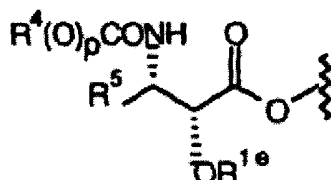


mukainen radikaali, jossa D on sidos tai C_{1-6} -alkyyli, ja R^a , R^b ja R^c ovat toisistaan riippumatta vety, amino, C_{1-6} -alkyyliamino, di- C_{1-6} -alkyyliamino, halogeeni, C_{1-6} -alkyyli tai C_{1-6} -alkoksi.

20

4. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu substituoitu 3-amino-2-hydroksipropanoyylioksiyryhmä on peräisin jäännöksestä, jolla on kaava

5



jossa

R^{1e} on vety tai $-C(O)R^x$, $-C(O)OR^x$,

10 R^4 ja R^5 ovat toisistaan riippumatta C_{1-6} -alkyyli, C_{2-6} -alkenylyli, C_{2-6} -alkynylyli tai $-Z-R^6$,

Z on suora sidos, C_{1-6} -alkyyli tai C_{2-6} -alkenylyli,

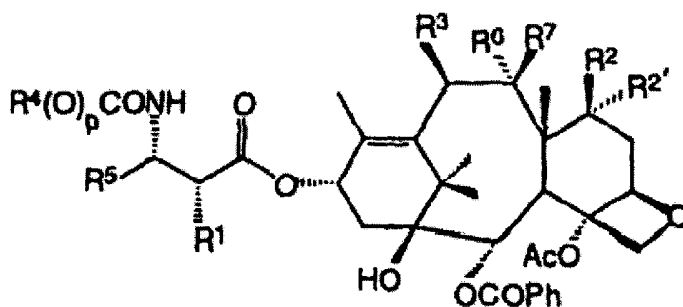
R^6 on aryyli, substituoitu aryyli, C_{3-6} -sykloalkyyli tai heteroaryyli,

15 p on 0 tai 1, ja

R^x on kuten edellä on määritelty patenttivaatimuksessa 3.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan (A) mukainen yhdiste, jolla on kaava

20



jossa R^1 on hydroksi, $-OCH_2(OCH_2)_mOP(O)(OH)_2$, $-OC(O)R^x$ tai $-OC(O)OR^x$,

25 $R^{2'}$ on vety ja R^2 on vety, hydroksi, $-OCH_2(OCH_2)_mOP(O)(OH)_2$, $-OC(O)R^x$ tai $-OC(O)OR^x$,

R^3 on vety, hydroksi, asetoksi, $-\text{OCH}_2(\text{OCH}_2)_m\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ tai $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^x$,
toinen R^6 :sta tai R^7 :stä on vety ja toinen on hydroksi,
 C_{1-6} -alkanoyylioksi tai $-\text{OCH}_2(\text{OCH}_2)_m\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, tai R^6 ja R^7
5 yhdessä muodostavat oksoryhmän, sillä edellytyksellä, että
vähintään yksi R^1 :stä, R^2 :sta, R^3 :sta, R^6 :sta tai R^7 :stä on
 $-\text{OCH}_2(\text{OCH}_2)_m\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$,
 m on 1 tai 2,
 R^4 , R^5 , R^x ja p ovat kuten edellä on määritelty patentti-
10 vaatimuksessa 4,
tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

6. Minkä tahansa edellä olevan patenttivaatimuksen
mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^5 on
fenyyli, 2-furyyli, 2-tienyyli, 3-furyyli, 3-tienyyli, 2-
15 propenyyli, isobutenyyli tai C_{3-6} -sykloalkyyli.

7. Minkä tahansa edellä olevan patenttivaatimuksen
mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että $R^4(\text{O})_p$
on fenyyli, t-butoksi, isopropyylioksi, n-propyylioksi, n-
butoksi.

20 8. Minkä tahansa edellä olevan patenttivaatimuksen
mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^1 on
 $-\text{OCH}_2(\text{OCH}_2)_m\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ tai sen farmaseuttisesti hyväk-
syttävä suola.

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä,
25 t u n n e t t u siitä, että R^2 on hydroksi,
 $-\text{OCH}_2(\text{OCH}_2)_m\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^x$ tai $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^x$ ja R^x on C_{1-6} -
alkyyli.

10. Patenttivaatimuksen 8 tai 9 mukainen mene-
telmä, t u n n e t t u siitä, että R^3 on hydroksi tai
30 asetoksi.

11. Minkä tahansa edellä olevan patenttivaati-
muksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että
 R^2 on $-\text{OCH}_2(\text{OCH}_2)_m\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$; R^1 on hydroksi tai $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^x$;
ja R^3 on vety, hydroksi, asetoksi, $-\text{OCH}_2(\text{OCH}_2)_m\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$
35 tai $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^x$; ja R^x on kuten on määritelty patentti-
vaatimuksessa 3.

12. Patenttivaatimuksen 11 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R^1 on hydroksi tai $-OC(O)OR^x$; ja R^3 on hydroksi tai asetoksi.

13. Minkä tahansa edellä olevan patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R^3 on $-OCH_2(OCH_2)_mOP(O)(OH)_2$, R^1 on hydroksi tai $-OC(O)OR^x$; $R^{2'}$ on vety ja R^2 on vety, hydroksi tai $-OC(O)OR^x$; ja R^x on kuten on määritelty patenttivaatimuksessa 3.

14. Patenttivaatimuksen 13 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R^1 on hydroksi tai $-OC(O)OR^x$; ja R^x on C_{1-6} -alkyyli.

15. Patenttivaatimuksen 13 tai 14 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R^2 on hydroksi.

16. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R^1 on $-OCH_2OCH_2OP(O)(OH)_2$ tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

17. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R^1 on $-OCH_2OCH_2OCH_2OP(O)(OH)_2$.

18. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan 2'-O-fosfonometoksimetoksimetyylipaklitakseli tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, erityisesti sen trietanoliamiinisuola, ja

2'-O-[(fosfonometoksi)metoksimetyyli]paklitakseli.

19. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan:

2'-O-metoksikarbonyyli-7-O-fosfonometoksimetoksimetyylipaklitakseli;

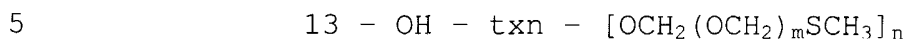
2'-O-metyylipaklitakseli-7-O-fosfonometoksimetoksimetyylipaklitakseli;

2'-O-n-propyylikarbonyyli-7-O-fosfonometoksimetoksimetyylipaklitakseli;

2'-O-fosfonometoksimetoksimetyyli-7-O-fosfonometoksimetyylipaklitakseli; ja

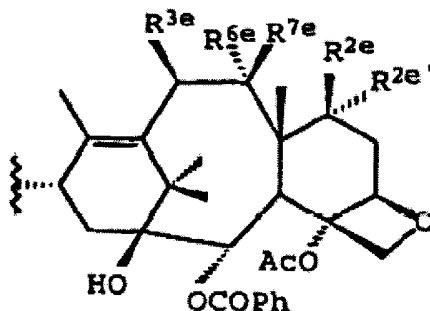
2'-O-[(fosfono-oksimetoksi)metoksi]metyyli-7-O-fosfono-oksimetyylipaklitakseli.

20. Yhdiste, jolla on kaava



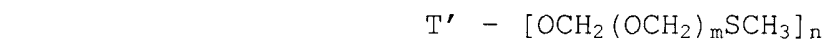
jossa txn on taksaaniosa, m ja n ovat kuten patenttivaatimuksessa 1 on määritelty, tai sen C13-metalli-alkoksidi.

10 21. Patenttivaatimuksen 20 mukainen yhdiste, jossa taksaaniosa on peräisin jäännöksestä, jolla on kaava



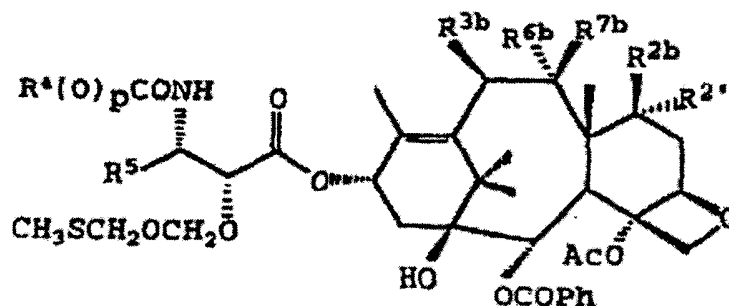
15 jossa R^{2e} , $R^{2e'}$, R^{3e} , R^{6e} ja R^{7e} ovat kuten patenttivaatimuksessa 3 on määritelty.

22. Yhdiste, jolla on kaava



jossa T' on T kuten patenttivaatimuksessa 1 ja siinä ei-reaktiiviset hydroksiryhmät on suojattu, m ja n ovat kuten patenttivaatimuksessa 1 on määritelty.

23. Patenttivaatimuksen 22 mukainen yhdiste, jolla on kaava



5

jossa $R^{2'}$ on vety ja R^{2b} on vety, hydroksi, suojattu hydroksi, $-OCH_2SCH_3$; $-OC(O)R^x$ tai $-OC(O)OR^x$; R^{3b} on vety, hydroksi, suojattu hydroksi, C_{1-6} -alkyylioksi, asetoksi, $-OCH_2SCH_3$ tai $-OC(O)OR^x$; toinen R^{6b} :sta ja R^{7b} :stä on vety ja toinen on hydroksi, suojattu hydroksi, C_{1-6} -alkanoyylioksi tai $-OCH_2SCH_3$; tai R^{6b} ja R^{7b} muodostavat yhdessä oksoryhmän; edellyttäen, että ainakin yksi R^{1b} :stä, R^{2b} :stä, R^{3b} :stä, R^{6b} :stä ja R^{7b} :stä on $-OCH_2SCH_3$; p, R^4 , R^5 ja R^x ovat kuten on määritelty patenttivaatimuksessa 4.

24. Patenttivaatimuksen 23 mukainen yhdiste, joka on 2'-O-(metyylitiometoksimetyyli)-7-O-trietyylisilyylipaklitakseli; tai 2'-O-(metyylitiometoksimetyyli)-7-O-bentsyylioksidikarbonylipaklitakseli

20 25. Yhdiste, joka on:

3'-N-debentsoyyli-3'-N-(isopropylioksidikarbonyyli)-7-O-metyylitiometyylipaklitakseli;

3'-N-debentsoyyli-3'-N-(n-butylioksidikarbonyyli)-7-O-metyylitiometyylipaklitakseli;

25 3'-N-debentsoyyli-3'-N-(t-butoksidikarbonyyli)-2-O-trietyylisilyyli-7-O-metyylitiometyylipaklitakseli;

3'-N-debentsoyyli-3'-N-(t-butoksidikarbonyyli)-7-O-metyylitiometyylipaklitakseli;

30 3'-N-debentsoyyli-3'-N-(t-butoksidikarbonyyli)-7-O-metyylitiometyyli-10-deasetyyli-10-hydroksimetyyli-karbonyyli(paklitakseli);

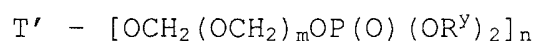
3'-N-debentsoyyli-3'-N-(t-butoksikarbonyyli)-7-O-metyylitiometyyli-3'-desfenyyli-3'-isobutenyylipaklitakseli;

3'-N-debentsoyyli-3'-N-(t-butoksikarbonyyli)-2'-O-etyylioksikarbonyyli-7-O-metyylitiometyylipaklitakseli;

7-O-metyylitiometyyli-3'-desfenyyli-3'-isobutenyyli-paklitakseli; tai

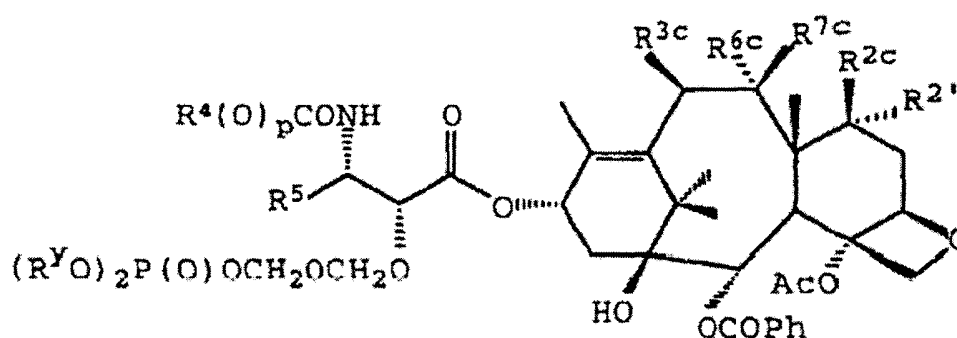
3'-desfenyyli-3'-(2-furyyli)-2'-O-etyylioksikarbonyyli-7-O-metyylitiometyylipaklitakseli.

26. Yhdiste, jolla on kaava



jossa T' on T kuten patenttivaatimuksessa 1, m ja n ovat kuten patenttivaatimuksessa 1 on määritelty ja R^y on fosfonon suojarymä.

27. Patenttivaatimuksen 26 mukainen yhdiste, jolla on kaava



20

jossa R^{2'} on vety, R^{2c} on vety, hydroksi, suojattu hydroksi, -OCH₂OP(O)(OR^y)₂, -OC(O)R^x tai -OC(O)OR^x; R^{3c} on vety, hydroksi, suojattu hydroksi, C₁₋₆-alkyylioksi, asetoksi, -OCH₂OP(O)(OR^y)₂ tai -OC(O)OR^x; toinen R^{6c}:sta ja R^{7c}:stä on vety ja toinen on hydroksi, suojattu hydroksi, C₁₋₆-alkanoyylioksi tai -OCH₂OP(O)(OR^y)₂; tai R^{6c} ja R^{7c} muodostavat yhdessä oksoryhmän; p, R⁴, R⁵, R^x ja R^y ovat kuten on määritelty patenttivaatimuksessa 4.

30

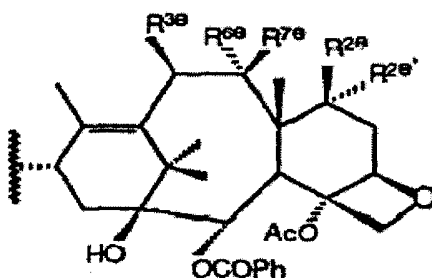
1. Förfarande för framställning av en förening med formeln

vari T är en taxandel som på C13-kolatomen bär en substituerad 3-amino-2-hydroxipropanoyloxigrupp, m är ett heltal inkluderande från 1 till 6, n är 1, 2 eller 3,

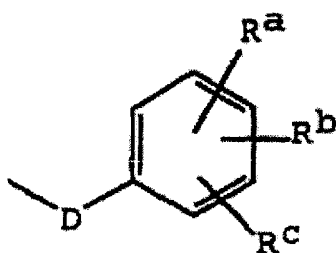
$$T' = [\text{OCH}_2(\text{OCH}_2)_m\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^y)_2]_n$$

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
25 t e c k n a t av, att nämnda taxandel innehåller minst en
C11-C12-dubbelbindning, C1-hydroxi, C2-bensoyloxi, C4-
acetyloxi, C9-oxi, och C5-C20-oxetan.

3. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t av, att nämnda taxandel härrör från en rest
30 med formeln

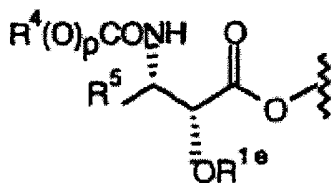


- vari R^{2e} är väte och R^{2e} är väte, hydroxi, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^x$ eller $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^x$, R^{3e} är väte, hydroxi, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^x$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^x$ eller C_{1-6} -alkyloxi, en av R^{6e} eller R^{7e} är väte och den andra är hydroxi eller $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^x$, eller R^{6e} samt R^{7e} tillsammans bildar en oxogrupp, R^x är C_{1-6} -alkyl eventuellt substituerad med en till sex lika eller olika halogenatomer eller med hydroxi, C_{3-6} -cykloalkyl, C_{2-6} -alkenyl eller R^x är en radikal med formeln



- 10 vari D är en bindning eller C_{1-6} -alkyl, och R^a , R^b och R^c oberoende av varandra är väte, amino, C_{1-6} -alkylamino, di- C_{1-6} -alkylamino, halogen, C_{1-6} alkyl eller C_{1-6} -alkoxi.

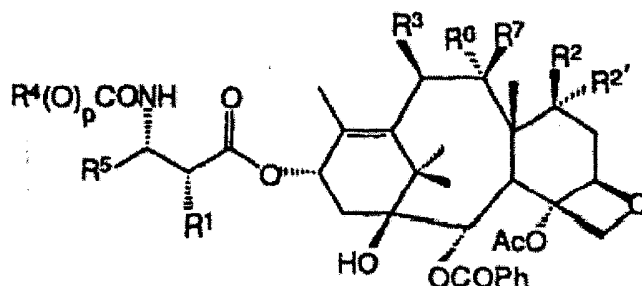
4. Förfarande enligt patentkrav 1 eller 2, k ä n -
n e t e c k n a t av, att nämnda substituerade 3-amino-2-
15 hydroxipropanoyloxigrupp härrör från en rest med formeln



vari

- R^{1e} är väte eller $-\text{C}(\text{O})\text{R}^x$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^x$,
20 R^4 och R^5 oberoende av varandra är C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl, C_{2-6} -alkynyl eller $-\text{Z}-\text{R}^6$,
 Z är en direkt bindning, C_{1-6} -alkyl eller C_{2-6} -alkenyl,
 R^6 är aryl, substituerad aryl, C_{3-6} -cykloalkyl eller heteroaryl,
25 p är 0 eller 1, och
 R^x är såsom definierats i patentkrav 3.

5. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t av, att man framställer en förening med for-
meln (A)



- 5 vari R^1 är hydroxi, $OCH_2(OCH_2)_mOP(O)(OH)_2$, $-OC(O)R^x$ eller $-OC(O)OR^x$,
 R^2 är väte och R^2' är väte, hydroxi, $OCH_2(OCH_2)_mOP(O)(OH)_2$,
 $-OC(O)R^x$ eller $-OC(O)OR^x$,
 R^3 är väte, hydroxi, acetoxi, $OCH_2(OCH_2)_mOP(O)(OH)_2$, eller
10 $-OC(O)OR^x$,
en av R^6 eller R^7 är väte och den andra är hydroxi, C_{1-6} -
alkanoyloxi eller $OCH_2(OCH_2)_mOP(O)(OH)_2$, eller R^6 och R^7
bildar tillsammans en oxogrupp, förutsatt, att minst en av
 R^1 , R^2 , R^3 , R^6 eller R^7 är $-OCH_2(OCH_2)_mOP(O)(OH)_2$,
15 m är 1 eller 2,
 R^4 , R^5 , R^x och p är såsom definieras i patentkrav 4,
eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav.

6. Förfarande enligt något av de föregående pat-
entkraven, k ä n n e t e c k n a t av, att R^5 är fenyl,
20 2-furyl, 2-tienyl, 3-furyl, 3-tienyl, 2-propenyl, isobu-
tenyl eller C_{3-6} -cykloalkyl.

7. Förfarande enligt något av de föregående pat-
entkraven, k ä n n e t e c k n a t av, att $R^4(O)_p$ är fe-
nyl, t-butoxi, isopropyloxi, n-propyloxi, n-butoxi.

25 8. Förfarande enligt något av de föregående pat-
entkraven, k ä n n e t e c k n a t av, att R^1 är
 $-OCH_2(OCH_2)_mOP(O)(OH)_2$ eller ett farmaceutiskt godtagbart
salt därav.

9. Förfarande enligt patentkrav 8, k ä n n e -
30 t e c k n a t av, att R^2 är hydroxi, $-OCH_2(OCH_2)_mOP(O)-$
 $(OH)_2$, $-OC(O)OR^x$ eller $-OC(O)R^x$ och R^x är C_{1-6} -alkyl.

10. Förfarande enligt patentkrav 8 eller 9, k ä n n e t e c k n a t av, att R^3 är hydroxi eller acetoxi.

11. Förfarande enligt något av de föregående patentkraven, k ä n n e t e c k n a t av, att R^2 är $-\text{OCH}_2(\text{OCH}_2)_m\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$; R^1 är hydroxi eller $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^x$; och R^3 är väte, hydroxi, acetoxi, $-\text{OCH}_2(\text{OCH}_2)_m\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ eller $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^x$; och R^x är såsom definieras i patentkrav 3.

12. Förfarande enligt patentkrav 11, k ä n n e t e c k n a t av, att R^1 är hydroxi eller $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^x$; och R^3 är hydroxi eller acetoxi.

13. Förfarande enligt något av de föregående patentkraven, k ä n n e t e c k n a t av, att R^3 är $-\text{OCH}_2(\text{OCH}_2)_m\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, R^1 är hydroxi eller $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^x$; $R^{2'}$ är väte och R^2 är väte, hydroxi eller $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^x$; och R^x är såsom definieras i patentkrav 3.

14. Förfarande enligt patentkrav 13, k ä n n e t e c k n a t av, att R^1 är hydroxi eller $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^x$; och R^x är C_{1-6} -alkyl.

15. Förfarande enligt något av patentkrav 13 eller 14, k ä n n e t e c k n a t av, att R^2 är hydroxi.

16. Förfarande enligt patentkrav 5, k ä n n e t e c k n a t av, att R^1 är $-\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav.

17. Förfarande enligt patentkrav 5, k ä n n e t e c k n a t av, att R^1 är $-\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$.

18. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t av, att man framställer 2'-O-fosfonoximetoximetylpaclitaxel eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav, i synnerhet trietanolaminsaltet därav, och

2'-O-[(fosfonoximetoxi)metoximetyl]paclitaxel.

19. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t av, att man framställer:

2'-O-metoxikarbonyl-7-O-fosfonoximetoximetylpaclitaxel;

2'-O-metylikarbonyl-7-O-fosfonooximetoximetyl-
paclitaxel;

2'-O-n-propylkarbonyl-7-O-fosfonooximetoximetyl-
paclitaxel;

5 2'-O-fosfonooximetoximetyl-7-O-fosfonooximetyl-
paclitaxel; och

2'-O-[(fosfonooximetoxi)metoxi]metyl-7-O-fosfono-
oximetylpaclitaxel.

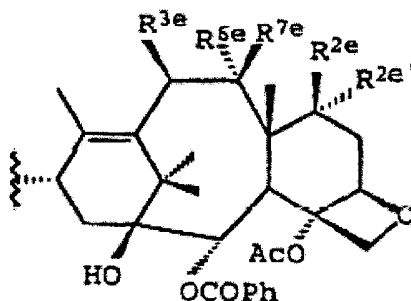
20. Förening som har formeln

10



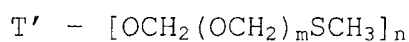
vari txn är en taxandel, m och n är såsom definieras i pa-
tentkrav 1, eller en C13-metallalkoxid därav.

15 21. Förening enligt patentkrav 20, vari nämnda
taxandel härrör från en rest med formeln



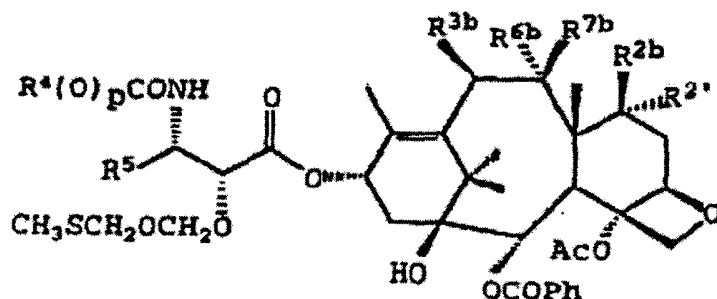
20 vari R^{2e}, R^{2e'}, R^{3e}, R^{6e} och R^{7e} är såsom definieras i pa-
tentkrav 3.

22. Förening som har formeln



25 vari T' är T enligt patentkrav 1 vari icke-reagerande hy-
droxigrupper har blockerats, m och n är såsom definieras i
patentkrav 1.

23. Förening enligt patentkrav 22 med formeln



- 5 vari $R^{2'}$ är väte och R^{2b} är väte, hydroxi, skyddad hydroxi, $-OCH_2SCH_3$; $-OC(O)R^x$ eller $-OC(O)OR^x$; R^{3b} är väte, hydroxi, skyddad hydroxi, C_{1-6} -alkyloxi, acetoxi, $-OCH_2SCH_3$ eller $-OC(O)OR^x$; en av R^{6b} eller R^{7b} är väte och den andra är hydroxi, skyddad hydroxi, C_{1-6} -alkanoyloxi eller $-OCH_2SCH_3$;
 10 eller R^{6b} och R^{7b} tillsammans bildar en oxogrupp; förutsatt, att minst en av R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} , R^{6b} eller R^{7b} är $-OCH_2SCH_3$; p , R^4 , R^5 och R^x är såsom definieras i patentkrav 4.

24. Förening enligt patentkrav 23, som är 2'-O-(metyltiometyloximetyl)-7-O-trietylsilylpaclitaxel; eller 2'-O-(metyltiometyloximetyl)-7-O-bensyloxikarbonylpaclitaxel.

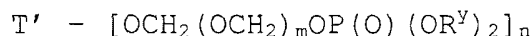
25. Förening som är:

- 3'-N-debensoyl-3'-N-(isopropylloxikarbonyl)-7-O-metyltiometylpaclitaxel;
 20 3'-N-debensoyl-3'-N-(n-butyloxikarbonyl)-7-O-metyltiometylpaclitaxel;
 3'-N-debensoyl-3'-N-(t-butoxikarbonyl)-2-O-trietylsilyl-7-O-metyltiometylpaclitaxel;
 25 3'-N-debensoyl-3'-N-(t-butoxikarbonyl)-7-O-metyltiometylpaclitaxel;
 3'-N-debensoyl-3'-N-(t-butoxikarbonyl)-7-O-metyltiometyl-10-deacetyl-10-hydroximetyl-karbonyl(paclitaxel);
 3'-N-debensoyl-3'-N-(t-butoxikarbonyl)-7-O-metyltiometyl-3'-desfenyl-3'-isobutenylpaclitaxel;
 30 3'-N-debensoyl-3'-N-(t-butoxikarbonyl)-2'-O-etylloxikarbonyl-7-O-metyltiometylpaclitaxel;

7-O-metyltiometyl-3'-desfenyl-3'-isobutenylpaclitaxel; eller

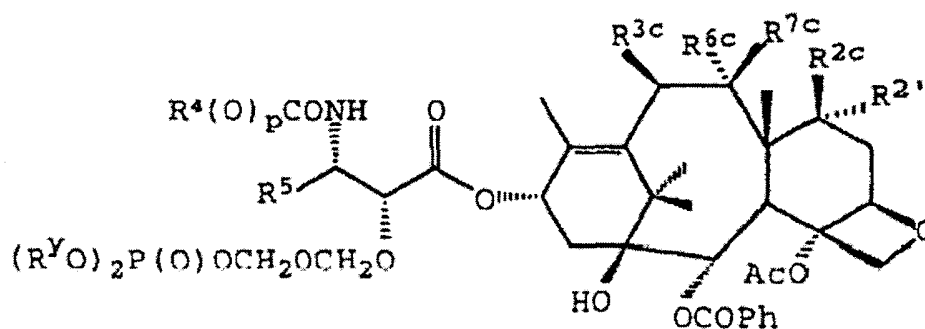
3'-desfenyl-3'-(2-furyl)-2'-O-etyloxikarbonyl-7-O-metyltiometylpaclitaxel.

5 26. Förening som har formeln



vari T' är T enligt patentkrav 1, m och n är såsom definieras i patentkrav 1 och R^Y är en fosfonoskyddsgrupp.

27. Förening enligt patentkrav 26 som har formeln



15 vari $R^{2'}$ är väte, R^{2c} är väte, hydroxi, skyddad hydroxi, $-\text{OCH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^Y)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^X$ eller $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^X$; R^{3c} är väte, hydroxi, skyddad hydroxi, C_{1-6} -alkyloxi, acetoxi, $-\text{OCH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^Y)_2$ eller $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^X$; en av R^{6c} eller R^{7c} är väte och den andra är hydroxi, skyddad hydroxi, C_{1-6} -alkanoyloxi eller $-\text{OCH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^Y)_2$; eller R^{6c} och R^{7c} tillsammans bildar
20 en oxogrupp; p , R^4 , R^5 , R^X och R^Y är såsom definieras i patentkrav 4.