



(12) PATENT

(19) NO

(11) 339631

(13) B1

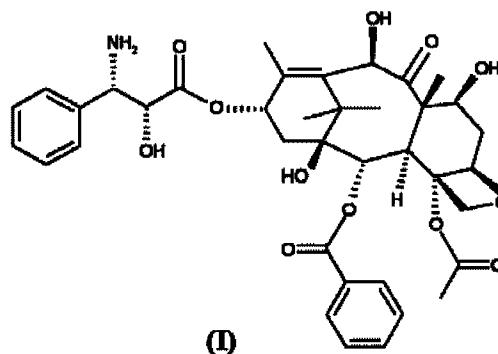
NORGE

(51) Int Cl.
C07D 305/14 (2006.01)

Patentstyret

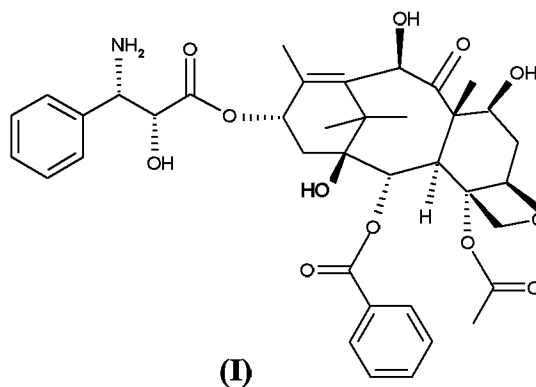
(21)	Søknadsnr	20071835	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2005.10.07 PCT/EP2005/010822
(22)	Inng.dag	2007.04.10	(85)	Videreføringsdag	2007.04.10
(24)	Løpedag	2005.10.07	(30)	Prioritet	2004.10.08, EP, 04425752 2005.04.11, EP, 05007888 2004.10.08, US, 60/616,840
(41)	Alm.tilgj	2007.05.07			
(45)	Meddelt	2017.01.16			
(73)	Innehaver	Indena SpA, Viale Ortles, 12, IT-20139 MILANO, Italia			
(72)	Oppfinner	Bruno Gabetta, c/o Indena S.p.A., Viale Ortles, 12, IT-20139 MILANO, Italia Gabriele Fontana, c/o Indena S.p.A., Viale Ortles, 12, IT-20139 MILANO, Italia Ezio Bombardelli, Via Gabetta, 13, IT-27027 GROPELLO CAIROLI, Italia Andrea Gambini, c/o Indena S.p.A., Viale Ortles, 12, IT-20139 MILANO, Italia			
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Semisynteseoppros for fremstillingen av 10-deacetyl-N-debenzoyl-paklitaxel.			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 94/07877 A1 US 2003/225291 A1 EP 1157018 A1 EP 0735036 A1 WO 02/44161 A2 NO 20055417 A			
(57)	Sammendrag				

Oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for fremstilling av 10-deacetyl-N-debenzoyl-paklitaxel (I), et synton som er nyttig i fremstillingen av taxaner med antitumor-aktivitet, og mellomstoffer i fremstillingen av disse.



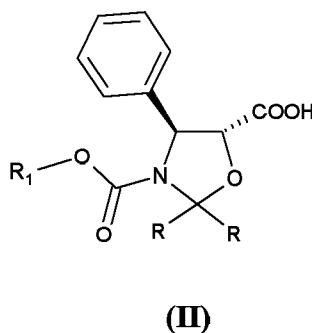
Oppfinnelsens område

Den foreliggende oppfinnelses målsetning er en ny semisyntesefremgangsmåte for fremstilling av 10-deacetyl-N-debenzoyl-paklitaxel **(I)** hvis trinn er angitt i krav 1, et nyttig synton til fremstilling av taxaner med antitumor aktivitet. Oppfinnelsen angår også intermediater til bruk i fremgangsmåten, hvor intermediatene har en formel og struktur som angitt i krav 8 og 9.



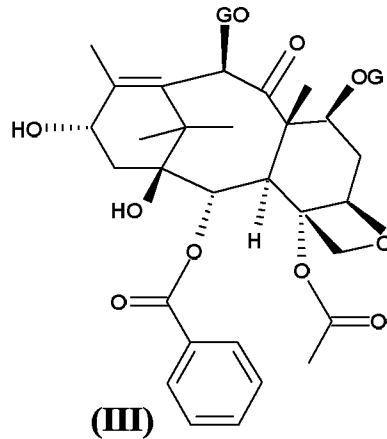
Kjent teknikk

En prosess som består av forestering med oxazolidiner med formelen **(II)**

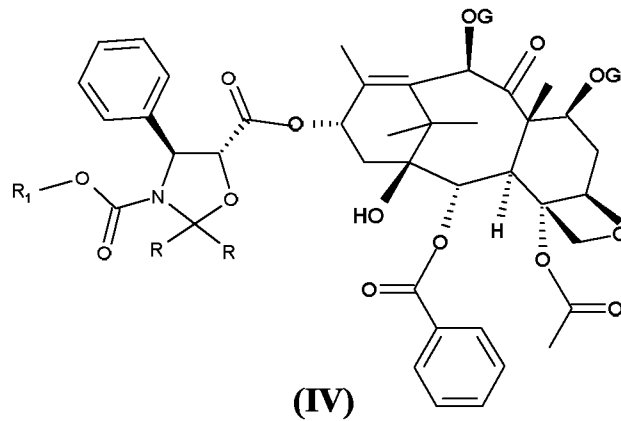


av 10-deacetylbaccatin beskyttet i 7- og 10-posisjon i formelen **(III)**

2



for å gi estere med formelen **(IV)**



har blitt beskrevet i WO 94/07877 til syntese av synton **(I)**, rapportert i litteraturen tidlig på 90-tallet (F. Guéritte-Voegelein et al., *J. Med. Chem.* 34, 992, 1991).

5 Frigjøring av aminofunksjonen i 3'-posisjon og hydroksygrupper i 2',-7- og 10-
posisjon fra estere med formelen **(IV)** gir synton **(I)**.

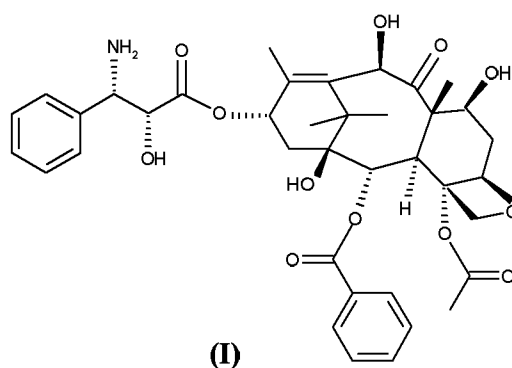
Spesielt, ifølge den ovennevnte patentsøknaden, kan gruppene R være hydrogen, alkyl, alkoxy eller forskjellige substituerte fenylyl og R₁ er alkyl substituert med en eller flere kloratomer. Gruppene G er alkylsilyl eller R₁-O-CO- grupper hvori R₁ er som definert ovenfor.

10 Med start fra mellomproduktet med formelen **(IV)**, blir hydroksy- og aminofunksjoner frigjort ved reduksjon med sink og syrer, og når gruppene G er alkylsilyl, blir hydroksyfunksjonene frigjort ved syrebehandling, for eksempel med hydrofluorsyre.

Også fra EP 1157018 og EP 0735036 er det kjent fremgangsmåter for fremstilling av forbindelse **(I)**. I førstnevnte benyttes det et oksazolidin som intermediat og fra sistnevnte benyttes det et oksazolidin som intermediat hvor intermediet substitueres ved nitrogenatomet med et karbonylderivat i stedet for en tiol-
5 gruppe.

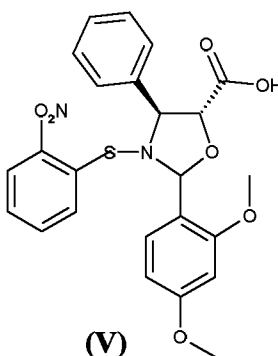
Sammendrag av oppfinnelsen

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører en fremgangsmåte for fremstilling av 10-deacetyl-N-debenzoyl-paclitaxel **(I)**



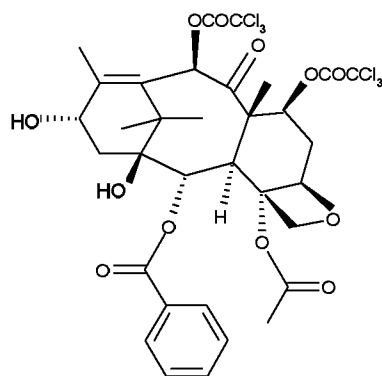
som består av følgende trinn:

- 10 a) omsetning av 2-(2,4-dimetoksyfenyl)-3-(2-nitrobenzensulfenyl)-4(S)-fenyl-5(R) - oxazolidinkarboksylysyre **(V)**

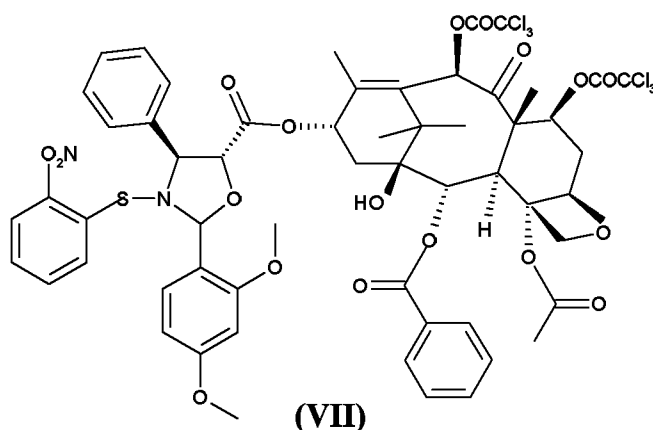


med 10-deacetyl-bis-7,10-trikloroacetylpaclitaxin III **(VI)**

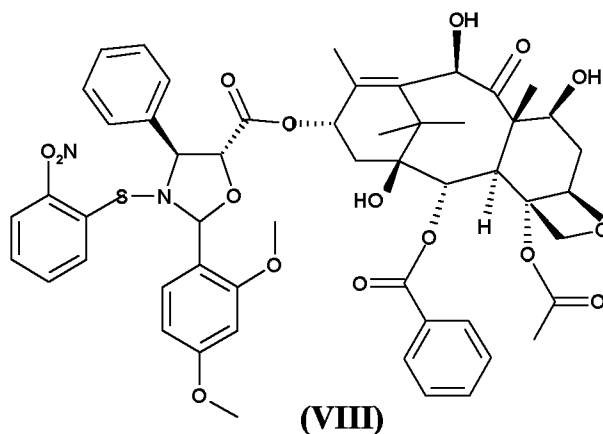
4

**(VI)**

for å gi 2-(2,4-dimetoksyfenyl)-3-(2-nitrobenzensulfenyl)-4(*S*)-fenyl-5(*R*)-oxazolidin karboksylsyre, 10-deacetyl-7,10-bis-trikloroacetylbccatin III 13-yl-ester **(VII)**

**(VII)**

b) hydrolyse av trikloroacetylgrupper i 7- og 10- posisjon på forbindelser med formelen **(VII)** for å gi 2-(2,4-dimetoksyfenyl)-3-(2-nitrobenzensulfenyl)-4(*S*)-fenyl-5(*R*)-oxazolidinkarboksylsyre, 10-deacetylbccatin III 13-yl-ester **(VIII)**

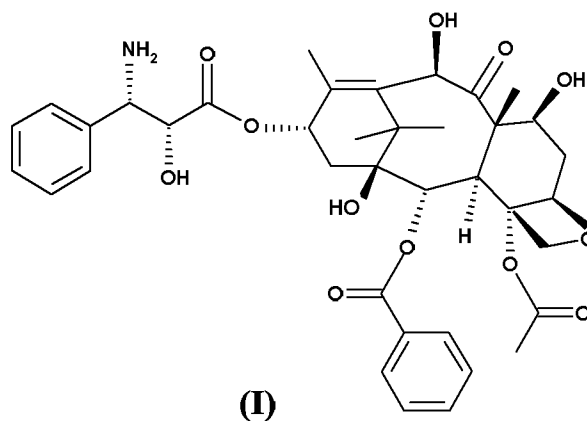
**(VIII)**

c) syrebehandling av forbindelser med formelen **(VIII)** for å gi 10-deacetyl-N-debenzoyl-paklitaxel **(I)**.

Oppfinnelsen gir også som nye mellomprodukter 2-(2,4-Dimetoksyfenyl)-3-(2-nitrobenzensulfenyl)-4(*S*)-fenyl-5(*R*)-oxazolidinkarboksylysyre, 10-deacetyl-7,10-bis-trikloroacetyl-baccatin III 13-yl-ester **(VII)** og 2-(2,4-Dimetoksyfenyl)-3-(2-nitrobenzensulfenyl)-4(*S*)-fenyl-5(*R*)-oxazolidinkarboksylysyre, 10-deacetyl-baccatin III 13-yl-ester **(VIII)**.

Beskrivelse av oppfinnelsen

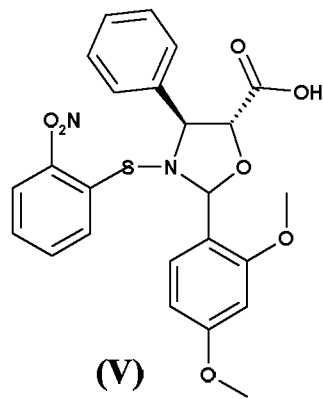
Den foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for syntese av synton **(I)**



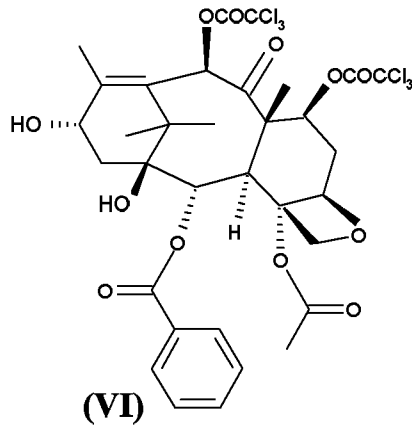
10 med høyt utbytte og/eller kvalitet. Fremgangsmåten krever dessuten ikke forurensende reagenser eller reagenser som er vanskelig å håndtere, så som sink og hydrofluorsyre.

Fremgangsmåten omfatter omsetning av 2-(2,4-dimetoksyfenyl)-3-(2-nitrobenzensulfenyl)-4(*S*)-fenyl-5(*R*)-oxazolidinkarboksylysyre **(V)**

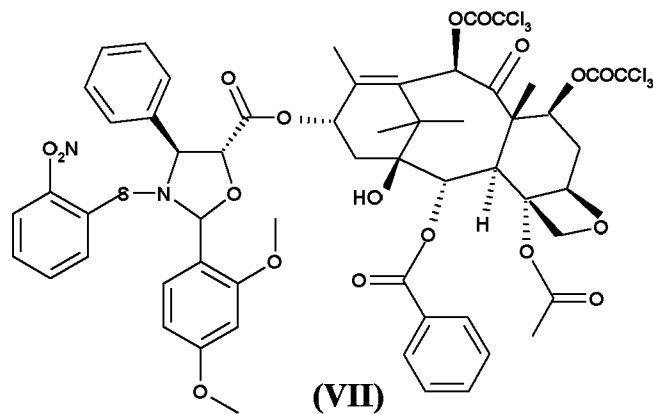
6



med 10-deacetyl-bis-7,10-trikloroacetylbaccatin III (**VI**)



for å gi esteren (**VII**)



hvorifra synton (**I**) blir oppnådd etter frigjøring av amino- og hydroksyfunksjonene via hydrolyse og syrebehandling som angitt i krav 1.

Forbindelsen med formelen **(VII)** som benyttes som intermediat, er ny og er en ytterligere målsetning av den foreliggende oppfinnelse.

Oxazolidinsyren **(V)**, enten 2R, 2S eller en blanding av disse, er like nyttige i syntesen, siden chiralsenteret i 2-posisjon i oxazolinringen er fjernet fra mellomproduktet **(VII)** ved frigjøring av hydroksy- og aminofunksjonene. Med andre ord, 5 svekker ikke det relative forholdet mellom diastereoisomerene syntesens ytelse.

Oxazolidinsyren **(V)** blir lett fremstilt ved syrebehandling av de respektive alkalialter, hvis fremstilling er blitt beskrevet i WO 03/087077 A1.

Sammenlignet med andre oxazolidinsyrer, er syre **(V)** karakterisert ved en 10 bemerkelsesverdig stabilitet som gjør det lett å forestre med synton **(VI)**.

Videre, etter foresteringen, kan frigjøring av amino- og hydroksyfunksjonene som finnes i syreresten bli lett utført ved behandling med syrer, uten at det er nødvendig å tilpasse seg til drastiske betingelser.

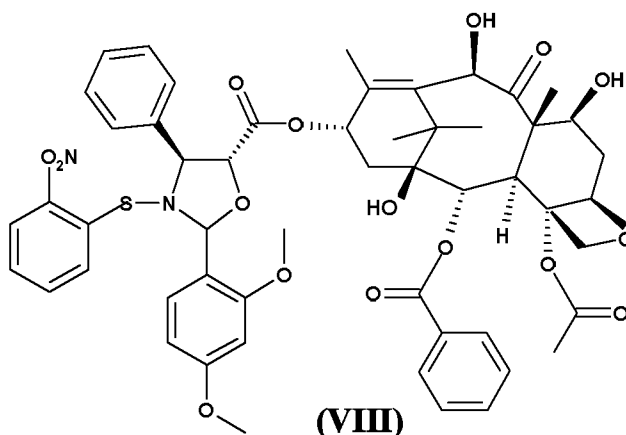
Taxansyntonet **(VI)** kan oppnås fra den naturlige metabolitten 10-deacetylbaaccatin 15 III gjennom forestering av 7- og 10-posisjon ved behandling med trikloroeddiksyre-aktiverte derivater, ifølge kjente foresteringsmetoder. Fortrinnsvis oppnås synton **(VI)** ved reaksjon med trikloroeddiksyreklorid ved en temperatur rundt 0 °C, ved å benytte pyridin som løsningsmiddel. Fortrinnsvis blir 10-deacetyl-bis-7,10-trikloroacetylbaaccatin III **(VI)** rensset fra sine respektive 7- og 10-mono-trikloacetyl estere 20 med silikagelkromatografi eller ekvivalente metoder. Restmengden av nevnte urenheter bør ikke overstige 0,1 % målt med HPLC % topper.

Ifølge den foreliggende oppfinnelsen, kan forestering av **(VI)** med oxazolidinsyre **(V)** for å gi **(VII)** bli utført i nærvær av en kondenserende forbindelse, så som et diimid, for eksempel dicycloheksylkarbodiimid, og en aktiverende forbindelse, for 25 eksempel 4-dimetylamino-pyridin eller 4-pyrrolidino-pyridin i et løsningsmiddel utvalgt fra en eter, så som etyleter, diisopropyleter, tetrahydrofuran eller dioxan; en ester, så som etyl, propyl eller butylacetat; et aromatisk hydrokarbon, så som benzen, toluen eller *o*-, *m*-, *p*-xylen; eller et halogenert alifatisk hydrokarbon, for eksempel metylenklorid, kloroform eller dikloroetan. Utførelse av forestering i 30 metylenklorid ved en temperatur på rundt 20 °C er spesielt fordelaktig.

Fremstillingen av synton **(I)** fra ester **(VII)** krever fjerning av trikloroacetylgrupper fra 7- og 10-posisjon og frigjøring av amino- og hydroksyfunksjonene fra oxazolidinresten.

Som nevnt ovenfor, kan amino- og hydroksyfunksjonene bli lett frigjort fra oxazolidinresten ved syrebehandling. Motsatt kan hydrolyse av trikloroeddiksyre-estere bli bekvemt utført ved mild alkalisk behandling, fortrinnsvis ved en reaksjon med ammoniumhydroksyd.

Det har blitt observert at hvis frigjøringen av amino- og hydroksyfunksjonene fra oxazolidinresten blir utført først, så oppstår en massiv vandring av en trikloroacetylgruppe fra baccatinresten til den frie aminofunksjonen, med dannelse av en trikloroacetamidofunksjon som konsekvens, som kan bli omformet til en aminofunksjon bare under betingelser som ville være skadelige for strukturen til baccatinskjelettet. Som en konsekvens krever fremstilling av synton **(I)** først fjerning av trikloroeddikgrupper i 7- og 10-posisjon på **(VII)** for å gi estere **(VIII)**.



Også forbindelsen med formelen **(VIII)** benyttes som intermediat, er ny og er en ytterligere målsetning av den foreliggende oppfinnelse. Fortrinnsvis utføres fjerning av trikloroeddikgrupper ved romtemperatur ved behandling med ammoniumhydroksyd i tetrahydrofuran som løsningsmiddel.

Frigjøringen av amino- og hydroksyfunksjonene utføres ved behandling med syrer, fortrinnsvis med vandig saltsyre, i alkoholløsning, for eksempel i metanol ved en temperatur på rundt 20 °C. Etter fortykning med vann og fjerning av reaksjonens biprodukter med organiske løsningsmidler, så som alifatiske hydrokarboner og halogenerte alifatiske hydrokarboner, for eksempel *n*-hexan og metylenklorid, blir synton **(I)** isolert ved alkalisering av den vandige fasen, ekstrahering i et organisk

løsningsmiddel, for eksempel metylenklorid eller etylacetat, konsentrering og felling i et alifatisk hydrokarbon, så som *n*-hexan. Oppfinnelsens prosess gir synton **(I)** med en renhet høyere enn 98 %, uten kromatografisk rensing.

Docetaxel kan med fordel bli oppnådd fra nevnte mellomprodukt med en
5 renhetsgrad høyere enn 99 %, fortrinnsvis høyere enn 99,4 %, ved reaksjon med di-*tert*-butyl dikarbonat.

Reaksjonen blir fortrinnsvis utført i løsningsmidler så som alkoholer (metanol, etanol, isopropanol, fortrinnsvis etanol), klorerte hydrokarboner (metylenklorid, kloroform, fortrinnsvis metylenklorid) eller blandinger av disse i fravær av baser.

10 Prosessen er fordelaktig siden Docetaxel kan oppnås med høy renhet uten tungvint kromatografisk rensing, krystallisering fra egnede løsningsmidler, fortrinnsvis fra etanol/vann og/eller aceton/hydrokarbon blandinger. Docetaxel som er oppnådd ved å benytte prosessen i den foreliggende oppfinnelse, har en renhetsgrad høyere enn 99 % (HPLC areal %) og innhold av 7-epi docetaxel og 10-dehydrodocetaxel på
15 mindre enn 0,1 % av hver (HPLC areal %).

Oppfinnelsen vil nå bli illustrert mer i detalj gjennom følgende eksempler.

Eksempler

Eksempel 1 - 10-Deacetyl-7,10-bis-trikloroacetylbaaccatin III (VI)

10-Deacetylbaaccatin III (15 g) blir behandlet med 6,6 ml trikloroacetylchlorid i 60 ml
20 pyridin ved 0-5 °C i 1 time under omrøring. Blandingen blir fortynnet med 100 ml metylenklorid og 100 ml 4 N saltsyre. Fasene blir separert og den organiske fasen blir vasket med 100 ml 4 N saltsyre og 50 ml vann mettet med natriumklorid. Den organiske fasen blir konsentrert under vakuum og resten blir tatt opp med 100 ml toluen. Produkt **(VI)** blir oppsamlet ved filtrering og tørket under vakuum ved
25 50 °C. Det sistnevnte blir oppløst ved 35 °C in CH₂Cl₂ (80 ml) og renses med søylekromatografi ved å benytte 800 g Kiesegel 60 Merck (eluent: CH₂Cl₂). Fraksjonene blir kombinert (TLC: CH₂Cl₂) og kontrollert med HPLC. Det totale innholdet av mono 7 og 10.-trikloroacetylbaaccatin III må være mindre enn 0,1 %. Renset forbindelse **(VI)** blir bunnfelt i toluen til et utbytte (17,8 g, 21,4 mmol,
30 660/26/B, A % renhet: 99 %, utbytte: 78 %)

Eksempel 2 - 2-(2,4-Dimetoksyfenyl)-3-(2-nitrobenzensulfenyl)-4(S)-fenyl-5(R)-oxazolidinkarboksylysyre, 10-deacetyl-7,10-bis-trikloroacetylbaaccatin III 13-yl-ester (VII)

En løsning som inneholder 10,3 g (**V**) i form av natriumsalt i 100 ml vann blir
 5 avkjølt til 0-5 °C og justert til pH 2-3 med en 2 M natriumbisulfatløsning.
 Reaksjonsblandingen blir omrørt ved 0 °C i 15 minutter og deretter blir CH₂Cl₂ (70 ml) tilsatt. De to fasene blir separert og det vandige laget ekstrahert en gang med CH₂Cl₂ (1x50 ml). De kombinerte organiske fasene blir vasket med en mettet løsning NaCl (1x25 ml) (360 g/l) og tørket over vannfri MgSO₄ (3 g, KF 0,12 %). Etter
 10 filtrering blir løsningen konsentrert under vakuum ved romtemperatur inntil 100 ml.
 12 g (**VI**) blir tilsatt til den gule løsningen, etterfulgt av 0,175 g (1,42 mmol) dimetylamino-pyridin (DMAP) og, etter fullstendig oppløsning av forbindelsen, 5,88 g dicycloheksylkarbodiimid (DCC). Reaksjonsblandingen blir omrørt ved romtemperatur i en time. Ingen (**VI**) ved start blir bestemt med TLC
 15 (etylacetat/hexan:1/2, bestemmelse ved å spraye med en løsning som inneholder H₂SO₄ (31 ml), ammoniummolybdat (19 g) og (NH₄)₄Ce(SO₄)₄·2 H₂O (1,9 g) i vann (500 ml) og oppvarming til 130 °C i 5 minutter). Bunnfallet dicycloheksylurea (DCU) som dannes filtreres av og vaskes med CH₂Cl₂ (1x20 ml). Klorometylenløsningen blir fordampet til tørrhet og gir 24 g (**VII**).

20 Eksempel 3 - 2-(2,4-Dimetoksyfenyl)-3-(2-nitrobenzensulfenyl)-4(S)-fenyl-5(R)-oxazolidinkarboksylysyre, 10-deacetylbaaccatin III 13-yl-ester (VIII)

En løsning som inneholder 24 g (**VII**) i 100 ml tetrahydrofuran blir konsentrert under vakuum, resten blir tatt opp med 150 ml tetrahydrofuran (THF) og blandingen blir konsentrert under vakuum til 100 ml.

25 Konsentrert ammoniumhydroksyd 33 % (NH₄OH, 1,8 ml, 30 mmol) blir tilsatt ved romtemperatur i 5 minutter og reaksjonsblandingen blir omrørt ved romtemperatur i to timer. TLC av blandingen viser ingen forbindelse (**VII**) (etylacetat/hexan: 4/3). Løsningen blir konsentrert under vakuum og resten blir tatt opp med MeOH (125 ml). Suspensjonen blir omrørt i 2 timer. Bunnfallet blir filtrert gjennom et
 30 sinterglassfilter og vasket med (10 ml) MeOH for å få forbindelse (**VIII**) (13 g, 12 mmol, HPLC A % = 93 %, utbytte 84 %). Moderlutten inneholder 9,3 g av resten som skal kastes.

Eksempel 4 - 10-Deacetyl-N-debenzoyl-paklitaxel (I)

En suspensjon av 13 g (**VIII**) i 260 ml metanol blir behandlet i 30 minutter ved romtemperatur under omrøring med 4,2 ml konsentrert vandig saltsyre fortynnet med 130 ml metanol. Reaksjonsblandingen blir omrørt ved romtemperatur i fire timer og suspensjonen blir en klar gul løsning. TLC av blandingen viser ingen forbindelse (**VIII**) (etylacetat/hexan: 4/3). Løsningen blir langsomt fortynnet med vann (350 ml) (for å forhindre dannelse av bunnfall) og den homogene løsningen blir omrørt ved romtemperatur i 30 minutter. CH₂Cl₂ (200 ml) blir tilsatt, de to fasene blir separert og det vandige laget ekstrahert igjen med CH₂Cl₂ (2x100 ml). De organiske fasene blir fjernet. Hydro-alkoholfasen blir kjølt ned til 0-5 °C og fortynnet med CH₂Cl₂ (1x100 ml). Under kraftig omrøring ved 0-5 °C blir konsentrert ammonium (3,1 ml, NH₄OH) tilsatt dråpevis (en 1 grads økning av temperaturen blir oppnådd) opp til pH=7-8. Den bifasiske reaksjonen blir omrørt ved samme temperatur i 20 minutter, deretter blir fasene separert og det vandige laget ekstrahert med CH₂Cl₂ (5x100 ml).

De kombinerte organiske lagene blir konsentrert under vakuum til 100 ml, og ved romtemperatur under omrøring krystalliserer produktet. Bunnfallet blir filtrert gjennom et sinterglassfilter og etter tørking under vakuum ved 40 °C over natten, blir 7,5 g av forbindelsen i overskriften oppnådd.

Eksempel 5 - Fremstilling av Docetaxel

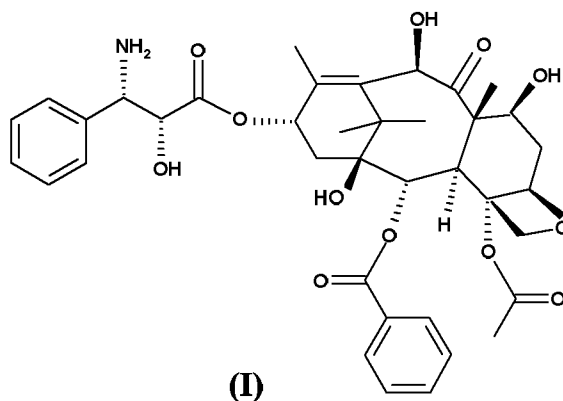
Forbindelse (**I**) (16 g, HPLC renhetstest: 90,57 %, 20,49 mmol) blir oppløst i en blanding 1:1 av absolutt EtOH og CH₂Cl₂ (320 ml) og di-*tert*-butyldikarbonat (BOC)₂O i CH₂Cl₂ (24,18 mmol, 5,27 g oppløst i 5 ml CH₂Cl₂) blir tilsatt til den svakt gule løsningen. På slutten av tilsetningen blir reaksjonsblandingen omrørt i 16 timer ved romtemperatur. TLC viser ingen forbindelse (**I**) (CH₂Cl₂/MeOH:9/1, bestemmelse ved spraying med en løsning som inneholder H₂SO₄ (31 ml), ammoniummolybdat (19 g) og (NH₄)₄Ce(SO₄)₄·2 H₂O (1,9 g) i vann (500 ml) og oppvarming til 130 °C i 5 min). CH₂Cl₂ blir destillert av og eddiksyre blir tilsatt (0,39 ml) til løsningen. Den sure etanoløsningen blir varmet til 50 °C og rent vann (320 ml) blir tilsatt dråpevis. Blandingen får stå i 50 °C i en time og ved romtemperatur i ytterligere 2 timer. Bunnfallet blir filtrert gjennom et sinterglassfilter og overført inne i en vakuumovn og bibeholdt under vakuum ved 40 °C over natten til utbytte 16,75 g halvrenset Docetaxel og 1 g moderlut som kan bli eliminert.

Det ubehandlede produktet blir krystallisert to ganger: halvrenset Docetaxel blir oppløst ved 50 °C i 95 % etanol (160 ml) og eddiksyre (0,39 ml) blir tilsatt. Blandingen får stå i 50 °C i en time og i romtemperatur i ytterligere 2 timer etter tilsetning av rent vann (320 ml). Bunnfallet filtreres gjennom et sinterglassfilter og overføres inne i en vakuumovn og bibeholdt under vakuum ved 40 °C over natten for å få 15,25 g Docetaxel og 0,4 g moderlut som kan fjernes. Den andre krystalliseringen utføres ved å oppløse produktet igjen ved 30 °C i aceton (150 ml) og tilsette heptan (150 ml). Blandingen får stå i romtemperatur i tre timer. Bunnfallet blir filtrert gjennom et sinterglassfilter og overført inne i en vakuumovn og bibeholdt under vakuum ved 40 °C over natten for å få 13,9 g of Docetaxel (HPLC renhet høyere enn 99,4 %, <0,1 % 7-epi docetaxel og <0,1 % 10-dehydro-docetaxel).

Kort beskrivelse av tegningene

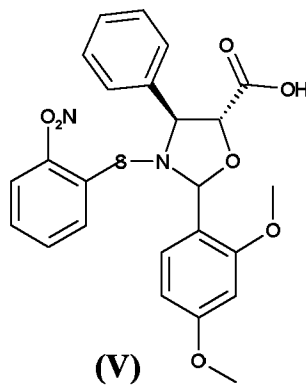
Figur 1. XRD diffraktogram av prøve fremstilt med prosedyren i eksempel 5.

15 Figur 2. DSC termogram av prøve fremstilt med prosedyren i eksempel 5.

P a t e n t k r a v1. Fremgangsmåte for fremstilling av 10-deacetyl-N-debenzoyl-paklitaxel (**I**)

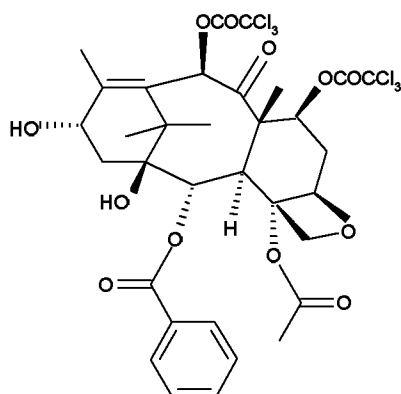
omfattende de følgende trinn:

- a) reaksjon mellom 2-(2,4-dimetoksyfenyl)-3-(2-nitrobenzensulfenyl)-4(*S*)-
5 fenyl-5(*R*) - oxazolidinkarboksylsyre (**V**)

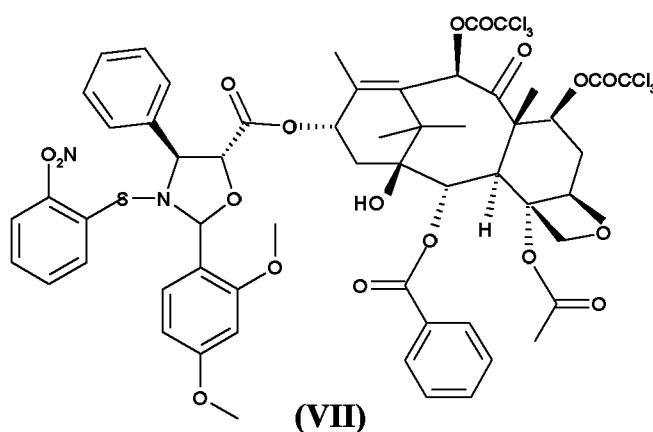


og 10-deacetyl-bis-7,10-trikloroacetylbaaccatin III (**VI**)

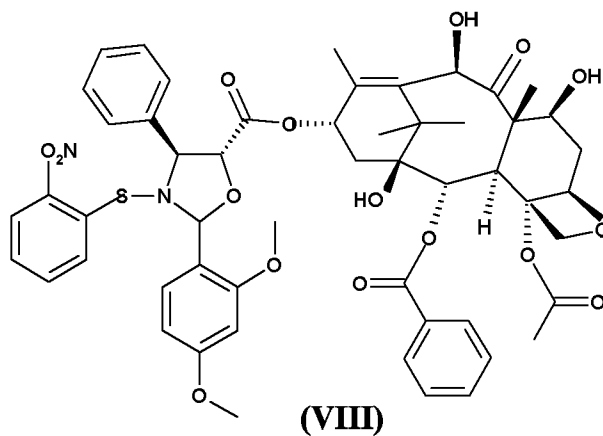
14

**(VI)**

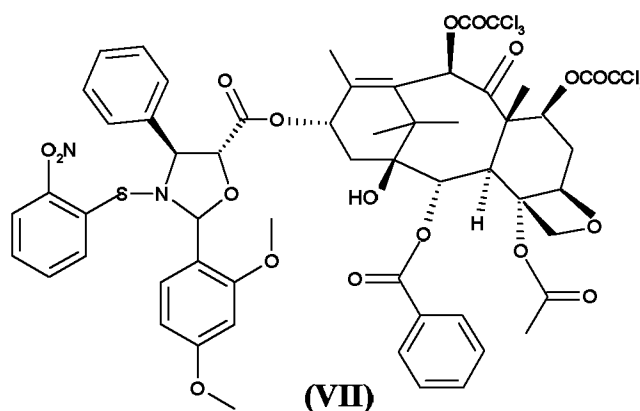
for å gi 2-(2,4-dimetoksyfenyl)-3-(2-nitrobenzensulfenyl)-4(*S*)-fenyl-5(*R*)-oxazolidinkarboksylsyre, 10-deacetyl-7,10-bis-trikloroacetylbaecatin III 13-yl-ester **(VII)**

**(VII)**

b) hydrolyse av trikloroacetylgrupper i 7- og 10- posisjon på forbindelser med formelen **(VII)** for å gi 2-(2,4-dimetoksyfenyl)-3-(2-nitrobenzensulfenyl)-4(*S*)-fenyl-5(*R*)-oxazolidinkarboksylsyre, 10-deacetylbaecatin III 13-yl-ester **(VIII)**

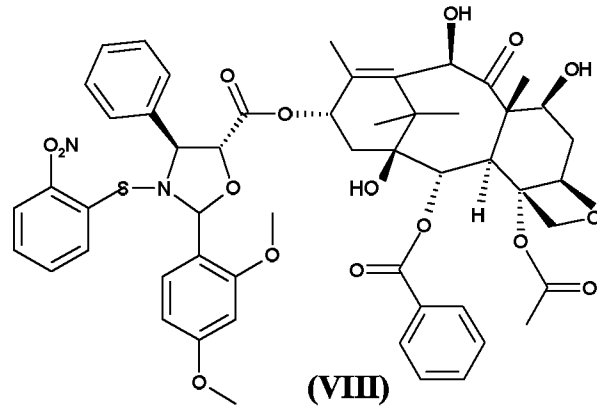
**(VIII)**

- c) syrebehandling av forbindelsen med formelen **(VIII)** for å gi 10-deacetyl-N-debenzoyl-paklitaxel **(I)**.
2. Fremgangsmåte ifølge krav 1 hvori trinn a) utføres i et løsningsmiddel som er valgt fra en eter, en ester, et aromatisk hydrokarbon eller et halogenert alifatisk oppløsningsmiddel.
- 5 3. Fremgangsmåte ifølge krav 2 hvori det alifatiske halogeniserte hydrokarbonet er metylenklorid.
4. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 – 3, hvori trinn a) utføres i nærvær av et kondenseringsmiddel og et aktiveringsmiddel.
- 10 5. Fremgangsmåte ifølge krav 4 hvori kondenseringsmiddelet er dicycloheksylkarbodiimid og aktiveringsmiddelet er 4-dimetylaminopyridin.
6. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 to 5 hvori trinn b) utføres med ammoniumhydroksyd i tetrahydrofuran som løsningsmiddel.
7. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 to 6 hvori trinn c) utføres med en metanoloppløsning av vandig saltsyre.
- 15 8. 2-(2,4-Dimethoxyfenyl)-3-(2-nitrobenzensulfenyl)-4(S)-fenyl-5(R)-oxazolidin karboksylsyre, 10-deacetyl-7,10-bis-trikloroacetylbaaccatin III 13-yl-ester **(VII)**



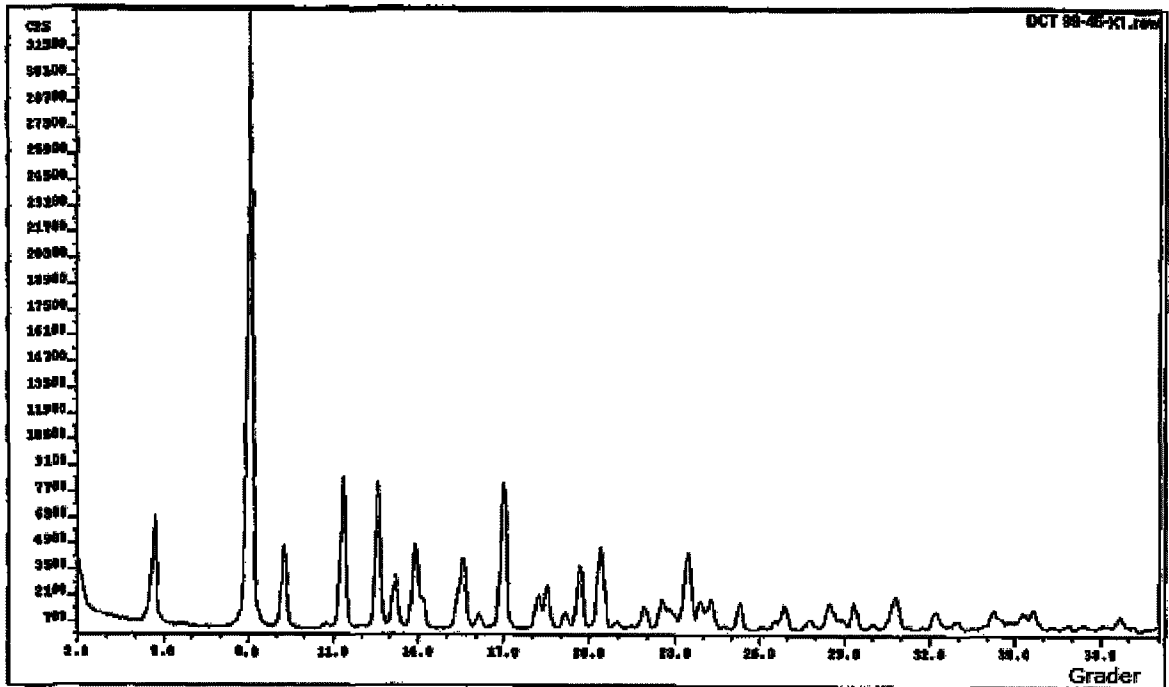
9. 2-(2,4-Dimetoksyfenyl)-3-(2-nitrobenzensulfenyl)-4(S)-fenyl-5(R)-oxazolidin karboksylsyre, 10-deacetylbaaccatin III 13-yl-ester **(VIII)**
- 20

16



1/2

Figur 1



2/2

Figur 2

