



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **314355**

(13) B1

(51) Int Cl⁷

C 07 D 305/14, A 61 K 31/335

Patentstyret

(21) Søknadsnr
(22) Inng. dag
(24) Løpedag
(41) Alm. tilgj.
(45) Meddelt dato
(62) Avdelt fra 19943021

19973253
1997.07.14
1993.12.15
1994.08.16
2003.03.10

(86) Int. inng. dag og
søknadsnummer
(85) Videreføringsdag
(30) Prioritet

1993.12.15, PCT/US93/12173
1994.08.16
1992.12.23, US, 995443

(71) Patenthaver
(72) Oppfinner

Bristol-Myers Squibb Co, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000, US
Michael A Poss, Lawrenceville, NJ 08648, US
David J Kucera, Warren, NJ, US
Jerome L Moniot, Chester, NJ, US
John K Thottathil, Robbinsville, NJ, US
Ivan D Trifunovich, Belle Mead, NJ, US
Shu-Hui Chen, Hamden, CT, US
Jianmei Wei, East Hartford, CT, US
AS Bergen Patentkontor, 5817 Bergen

(74) Fullmektig

(54) Benevnelse

Sidekjedeholdig taxan og fremgangsmåte til fremstilling derav

(56) Anførte publikasjoner

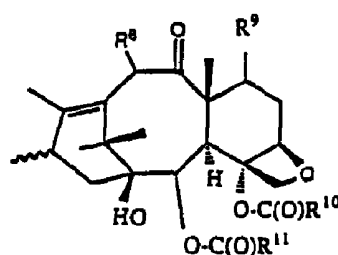
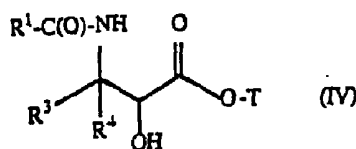
Ingen

(57) Sammendrag

Sidekjedeholdig taxan med formelen (IV)

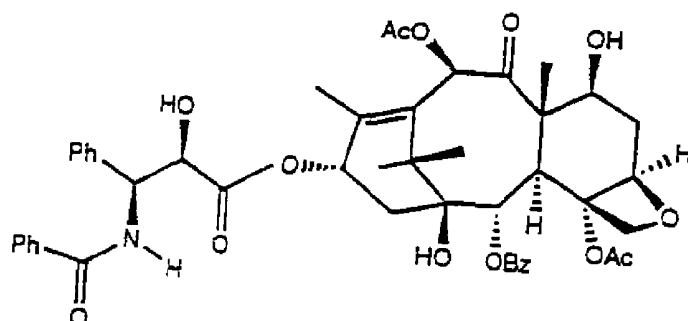
hvor R¹ er R⁵, R⁷-O-, R⁷-S-, eller (R⁵)(R⁶)N-, R³ og R⁴ uavhengig av hverandre er R⁵, R⁵-O-C(O)-, eller (R⁵)(R⁶)N-C(O)-, R⁵ og R⁶ uavhengig av hverandre er hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cyklalkyl, cykloalkenyl, aryl eller en heteroring, R⁷ er alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl eller en heteroring, og T er hvor R⁸ er hydrogen, hydroksyl, R¹⁴-O-, R¹⁵-C(O)-O-, eller R¹⁵-O-C(O)-O-, R⁹ er hydrogen, hydroksyl, fluor, R¹⁴-O-, R¹⁵-C(O)-O-, eller R¹⁵-O-C(O)-O-, R¹⁰ og R¹¹ uavhengig av hverandre er hydrogen, alkyl, R¹⁶-O-, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl eller en heteroring R¹⁴ er en hydroksylbeskyttende gruppe, og er R¹⁵ er hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl eller en heteroring, R¹⁶ er lavere alkyl med den forutsetning at R¹⁰ ikke er metyl.

Fremstilling av taxanet er omtalt.



Den foreliggende oppfinnelse vedrører sidekjede-
holdige taxaner og en fremgangsmåte til fremstilling
derav.

Taxaner er diterpenforbindelser som finner anvendelse
5 innen farmasien. Eksempelvis har taxol, et taxan, med
strukturen:



10

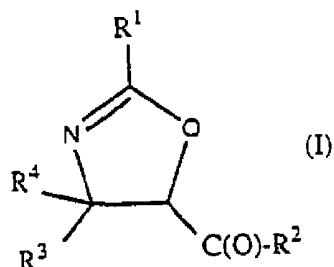
15

hvor Ph er fenyl, Ac er acetyl og Bz er benzoyl, vært fun-
20 net å være et effektivt middel mot kreft. Naturlig fore-
kommende taxaner slik som taxol finnes i plantematerialer,
og har vært isolert derfra. I plantematerialer kan slike
taxaner imidlertid foreligge i forholdsvis små mengder,
slik at eksempelvis i tilfellet med taxol kan det være
25 nødvendig med store antall av de langsomt voksende bar-
lind-trær som utgjør en kilde for forbindelsen. Fagfolk

har derfor fortsatt å lete etter syntetiske, inklusive halvsyntetiske, ruter for fremstilling av taxaner slik som taxol og analoger derav, så vel som ruter for fremstilling av mellomprodukter som benyttes ved fremstillingen av disse forbindelser.

Det beskrives, til fremstilling av nye sidekjedeholdige taxaner, en ny allmenn fremgangsmåte som omfatter de følgende trinn (a) til (e):

(a) Fremstilling av en oksazolinforbindelse av den følgende formel I eller et salt derav:



20 hvor

R¹ er R⁵, R⁷-O-, R⁷-S-, eller (R⁵)(R⁶)N-,

R² er R⁷-O-, R⁷-S-, eller (R⁵)(R⁶)N-,

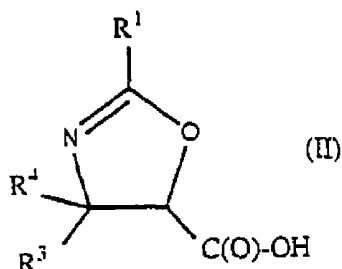
R³ og R⁴ uavhengig av hverandre er R⁵, R⁵-O-C(O)-, eller (R⁵)(R⁶)N-C(O)-,

25 R⁵ og R⁶ uavhengig av hverandre er hydrogen, alkyl,

alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl eller en heteroring, og

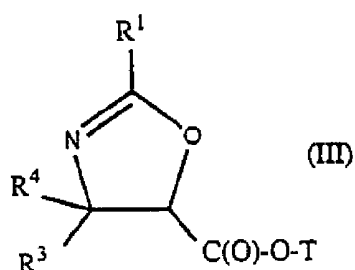
R⁷ er alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl eller en heteroring,

30 (b) konvertering av oksazolinet av formel I eller saltet derav til et oksazolin av formel II eller et salt derav:



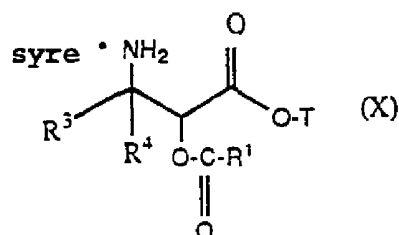
hvor R^1 , R^3 og R^4 er som definert i det foregående.

(c) Oksazolinet av formel II eller salter derav sammenkoples med et taxan som har en hydroksylgruppe direkte forbundet med dets C-13, eller et salt derav, til dannelsen av et oksazolin-sidekjedeholdig taxan av den følgende formel III eller et salt derav:



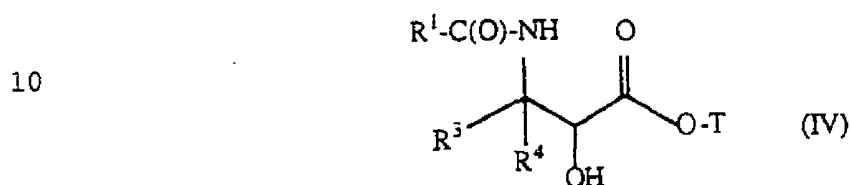
20 hvor R^1 , R^3 og R^4 er som definert i det foregående, og T er en taxanenhet, fortrinnsvis en forbindelse av formel IX, som er forbundet direkte til enhetens C-13,

(d) oksazolin-sidekjedeholdig taxan av formelen III eller saltet derav kontaktes med en vandig syre som er i stand til å åpne oksazolinringen i forbindelsen av formel III eller et salt derav til dannelsen av et sidekjedeholdig taxan av den følgende formel X eller et salt derav:



hvor R^1 , R^3 , R^4 og T er som definert i det foregående, og syresaltet ved amingruppen i formelen X dannes ved kontakt med den ringåpnende syre, og

- (e) det sidekjedeholdige taxan av formelen X eller et salt derav kontaktes med en base til dannelsen av et sidekjedeholdig taxan av den følgende formel IV eller et salt derav:



- 15 hvor R^1 , R^3 , R^4 og T er som definert i det foregående.

Det beskrives dessuten de individuelle fremgangsmåter for hvert av trinnene (a) til (e), idet disse er nye fremgangsmåter, og de nye forbindelser av formlene I, II, III, IV, IX og X, samt salter og hydrater derav som beskrevet i det følgende. Dessuten beskrives nye forløper-medikamenter (prodrugs) av disse forbindelser.

Den foreliggende oppfinnelse skal videre beskrives som følger.

- 25 Betegnelsene "alkyl" eller "alk", alene eller som del av en annen gruppe, betegner eventuelt substituerte, uforgrenede og forgrenede mettede hydrokarbongrupper, fortrinnsvis med 1 - 10 karbonatomer i normalkjeden, aller helst lavere alkylgrupper. Eksempelvis usubstituerte
- 30 slike grupper er metyl, etyl, propyl, isopropyl, n-butyl, tert-butyl, isobutyl, pentyl, heksyl, isohexyl, heptyl, 4,4-dimetylpentyl, oktyl, 2,2,4-trimetylpentyl, nonyl, dekyll, undekyll, dodekyll og lignende. Eksempelvis substituenten kan inkludere én eller flere av de følgende grupper:
- 35 Halogen, alkoksy, alkyltio, alkenyl, alkynyl, aryl (eksempelvis til dannelsen av en benzylgruppe), cykloalkyl,

cykloalkenyl, hydroksy eller beskyttet hydroksy, karboksyl (-COOH), alkylloksykarbonyl, alkylkarbonyloksy, alkylkarbonyl, karbamoyl (NH₂-CO-), substituert karbamoyl-[(R⁵)(R⁶)N-CO-, hvor R⁵ eller R⁶ er som definert i det foregående, 5 bortsett fra at i det minste én av R⁵ eller R⁶ ikke er hydrogen], amino (-NH₂), heteroring, mono- eller dialkylamino eller tiol (-SH).

Ved anvendelse heri betegner uttrykkene "lavere alk" eller "lavere alkyl" slike eventuelt substituerte grupper 10 som beskrevet i det foregående for alkyl med 1 - 4 karbonatomer i normalkjeden.

Betegnelsene "alkoksy" eller alkyltio" betegner en alkylgruppe som beskrevet i det foregående og som henholdsvis er tilknyttet ved hjelp av en oksygenlenke (-O-) 15 eller en svovellenke (-S-). Ved anvendelse heri betegner uttrykket "alkylloksykarbonyl" en alkoksygruppe som er tilknyttet ved hjelp av en karbonylgruppe. Ved anvendelse heri betegner uttrykket "alkylkarbonyl" en alkylgruppe som er tilknyttet ved hjelp av en karbonylgruppe. Ved anvendelse 20 heri betegner uttrykket "alkylkarbonyloksy" en alkylgruppe som er tilknyttet en karbonylgruppe som, i sin tur, er tilknyttet ved hjelp av en oksygenlenke. Uttrykkene "monoalkylamino" eller "dialkylamino" betegner en aminogruppe som henholdsvis er substituert med én eller to 25 alkylgrupper som beskrevet i det foregående.

Ved anvendelse heri betegner uttrykket "alkenyl", alene eller som del av en annen gruppe, eventuelt substituerte, uforgrenede og forgrenede hydrokarbongrupper med i det minste én dobbeltbinding karbon til karbon i kjeden, 30 og fortrinnsvis med 2 - 10 karboner i normalkjeden. Eksempelvis usubstituerte slike grupper inkluderer etenyl, propenyl, isobutenyl, butenyl, pentenyl, heksenyl, heptenyl, oktenyl, nonenyl, dekenyl og lignende. Eksempelvis substituenten kan inkludere én eller flere av de følgende 35 grupper: Halogen, alkoksy, alkyltio, alkyl, alkynyl, aryl, cykloalkyl, cykloalkenyl, hydroksy eller beskyttet

hydroksy, karboksyl (-COOH), alkylloksykarbonyl, alkylkarbonyloksy, alkylkarbonyl, karbamoyl (NH₂-CO-), substituert karbamoyl [(R⁵)(R⁶)N-CO-, hvor R⁵ og R⁶ er som definert i det foregående, bortsett fra at i det minste én av R⁵ eller R⁶ ikke er hydrogen, amino (-NH₂), heterocyklo, mono- eller dialkylamino, eller tiol (-SH).

Ved anvendelse heri betegner uttrykket "alkynyl", alene eller som en del av en annen gruppe, eventuelt substituerte, uforgrenede og forgrenede hydrokarbongrupper som inneholder i det minste én trippelbinding karbon til karbon i kjeden, og som fortrinnsvis har 2 - 10 karboner i normalkjeden. Eksempelvis usubstituerte slike grupper inkluderer etynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, heksynyl, heptynyl, oktynyl, nonynyl, dekylnyl og lignende. Eksempelvis substituenten kan inkludere én eller flere av de følgende grupper: Halogen, alkoksy, alkyltio, alkyl, alkenyl, aryl, cykloalkyl, cykloalkenyl, hydroksy eller beskyttet hydroksy, karboksyl (-COOH), alkylloksykarbonyl, alkylkarbonyloksy, alkylkarbonyl, karbamoyl (NH₂-CO-), substituert karbamoyl [(R⁵)(R⁶)N-CO-, hvor R⁵ eller R⁶ er som definert i det foregående, bortsett fra at i det minste én av R⁵ eller R⁶ ikke er hydrogen], amino (-NH₂), heterocyklo, mono- eller dialkylamino eller tiol (-SH).

Ved anvendelse heri betegner uttrykket "cykloalkyl", alene eller som en del av en annen gruppe, eventuelt substituerte, mettede, cykliske hydrokarbon-ringsystemer, fortrinnsvis med 1 - 3 ringer og 3 - 7 karboner pr. ring. Eksempelvis usubstituerte slike grupper inkluderer cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cykloheksyl, cykloheptyl, cyklooktyl, cyklodekyl, cyklododekyl og adamantyl. Eksempelvis substituenten inkluderer én eller flere alkylgrupper som beskrevet i det foregående, eller én eller flere grupper i det foregående betegnet som alkylsubstituenten.

Ved anvendelse heri betegner uttrykket "cykloalkenyl", alene eller som en del av en annen gruppe, slike eventuelt substituerte grupper som beskrevet i det fore-

gående for cykloalkyl, med ytterligere i det minste én dobbeltbinding karbon til karbon, idet det dannes en delvis umettet ring.

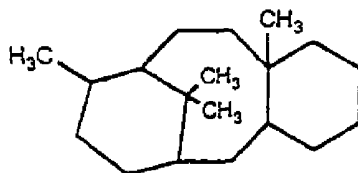
Ved anvendelse heri betegner uttrykkene "ar" eller "aryl", alene eller som en del av en annen gruppe, eventuelt substituerte, homocykliske, aromatiske grupper, fortrinnsvis med 1 eller 2 ringer og 6 - 12 ringatomer. Eksempelvis umettede slike grupper inkluderer fenyl, bifenyl og naftyl. Eksempelvis substituenter inkluderer én eller flere, fortrinnsvis tre eller færre, nitrogrupper, alkylgrupper som beskrevet i det foregående eller grupper i det foregående beskrevet som alkylsubstituenter.

Ved anvendelse heri betegner uttrykkene "heteroring" eller "heterocyklisk", alene eller som en del av en annen gruppe, eventuelt substituerte, fullt mettede eller umettede, aromatiske eller ikke-aromatiske cykliske grupper med i det minste ett heteroatom i minst én ring, fortrinnsvis monocykliske eller bicykliske grupper med 5 eller 6 atomer i hver ring. Den heterocykliske gruppe kan eksempelvis ha 1 eller 2 oksygenatomer, 1 eller 2 svovelatomer og/eller 1 - 4 nitrogenatomer i ringen. Hver heterocyklisk gruppe kan være forbundet ved hjelp av ethvert karbon eller heteroatom i ringsystemet. Eksempelvis heterocykliske grupper inkluderer de følgende: Tienyl, furyl, pyrrolyl, pyridyl, imidazolyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, azepinyl, indolyl, isoindolyl, kinolinyl, isokinolinyl, benzotiazolyl, benzoksazolyl, benzimidazolyl, benzoksadiazolyl og benzofurazanyl. Eksempelvis substituenter inkluderer én eller flere alkylgrupper som beskrevet i det foregående eller én eller flere grupper i det foregående beskrevet som alkylsubstituenter. Videre inkluderer mindre heteroringer, slik som epoksider og aziridiner.

Ved anvendelse heri betegner uttrykkene "halogen", "halo" eller "hal", alene eller som en del av en annen gruppe, klor, brom, fluor og jod.

Ved anvendelse heri betegner uttrykket "taxanenhet" enheter som inneholder kjernestrukturen:

5



idet kjernestrukturen kan være substituert og kan inneholde etylenisk umettethet i ringsystemet.

Ved anvendelse heri kan uttrykket "taxan" betegne forbindelser som inneholder en taxanenhet som beskrevet i det foregående.

Ved anvendelse heri betegner uttrykket "hydroksy (eller hydroksyl) -beskyttende gruppe" enhver gruppe som er i stand til å beskytte en fri hydroksylgruppe som, etter den reaksjon for hvilken den er benyttet, kan fjernes uten at resten av molekylet ødelegges. Slike grupper og disses synteser kan finnes i "Protective Groups in Organic Synthesis" av T.W. Greene, John Wiley and Sons, 1991, eller Fieser & Fieser. Eksempelvis hydroksylbeskyttende grupper inkluderer metoksymetyl, 1-etoksyetyl, 1-metoksy-1-metyletyl, benzyloksymetyl, (β-trimetylsilyl-etoksy)metyl, tetrahydropyranyl, 2,2,2-trikloretoksykarbonyl, tert-butyl(difenyl)silyl, trialkylsilyl, triklormetoksykarbonyl og 2,2,2-trikloretoksymetyl.

Uttrykket "salt" inkluderer sure og/eller basiske salter som dannes av uorganiske og/eller organiske syrer og baser. Eksempelvis sure salter inkluderer salter som dannes av mineralsyrer slik som HCl, H₂SO₄ eller HNO₃, eller karboksylsyrer slik som trifluoreddiksyre eller eddiksyre. Eksempelvis basiske salter inkluderer salter som dannes av aminer slik som trietylamin, diisopropyletylamin, eller pyridin eller aminosyrer slik som arginin, eller guanidin. Salter av hydroksylgrupper, slik som metaller (eksempelvis alkali- eller jordalkalimetall) -alkok-

sider, betraktes også som salter her. Metallalkoksidsalter kan eksempelvis dannes ved å kontakte en hydroksylgruppe med et metalliseringsmiddel.

Henvisning til en forbindelse som benyttes i eller
5 fremstilles ved fremgangsmåtene ifølge den foreliggende oppfinnelse inkluderer salter og hydrater derav, om annet ikke er vist.

10 Fremstilling av oksazolinforbindelser av formel I og
salter derav

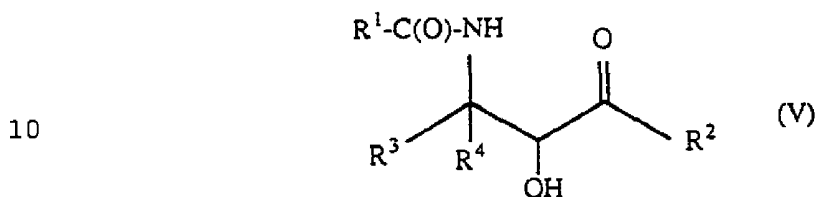
Det beskrives nye fremgangsmåter til fremstilling av oksazolinforbindelser av formel I og salter derav. Nærmere bestemt er dehydrerings-, forflytnings- og
15 utskiftingsfremgangsmåtene beskrevet i det følgende.

Det beskrives også nye oksazolinforbindelser av formelen I og salter derav, inklusive alle stereoisomerer derav, enten i det vesentlige frie for andre stereoisomerer, eller i blanding med andre utvalgte, eller
20 alle andre stereoisomerer, med de forutsetninger at når R^1 er fenyl og én av R^3 eller R^4 er hydrogen, (i) er R^2 ikke metoksy når den andre av R^3 eller R^4 er pentadekyl, benzyl eller metoksykarbonyl, eller (ii) er R^2 ikke etoksy når den andre av R^3 eller R^4 er etoksykarbonyl; når R^1 er
25 metyl og én av R^3 eller R^4 er hydrogen, er R^2 ikke 8-fenylmentyloksy når den andre av R^3 eller R^4 er 2-metylpropyl, og når R^1 er acetylmetyl og R^3 og R^4 er hydrogen, er R^2 ikke etoksy eller NH_2 .

Oksazoliner av formelen Ia og salter derav som
30 beskrives i det følgende foretrekkes, særskilt forbindelser av formelen Ia med de substituenten som er frembrakt i det følgende avsnitt som bærer tittelen "Foretrukne forbindelser".

Dehydreringsfremgangsmåten

Oksazolinforbindelser av formelen I eller salter
derav kan fremstilles ved en dehydreringsfremgangsmåte som
5 omfatter trinnet med å kontakte en forbindelse av den føl-
gende formel V eller et salt derav:



hvor R^1 , R^2 , R^3 og R^4 er som definert i det foregående,
med en syre som er i stand til å bevirke dehydrering av
15 forbindelsen av formel V eller et salt derav til dannelsen
av en forbindelse av formelen I eller et salt derav.

Utgangsstoffene av formel V og salter derav kan
fremstilles ved prosedyrer som beskrevet i US-patentsøknad
07/975.453; Ojima et al., J. Org. Chem., 56, 1681-1683
20 (1991); Georg et al., Tetrahedron Lett., 32, 3151-3154
(1991); Denis et al., J. Org. Chem., 51, 46-50 (1986);
Corey et al., Tetrahedron Lett., 32, 2857-2860 (1991);
Deng et al., J. Org. Chem., 57, 4320-4323 (1992); Ojima et
al., Tetrahedron, 48, 6985-7012 (1992); Commercon et al.,
25 Tett. Lett., 33, 5185-5188 (1992); Denis et al., J. Org.
Chem., 56(24), 6939-6942 (1991) (eksempelvis fulgt av for-
estring og syrebehandling), og Denis et al., J. Org.
Chem., 55, 1957-1959 (1990), som alle medtas heri under
henvisning.

30 Enhver syre som er i stand til å bevirke dehydrering
kan benyttes i dehydreringsfremgangsmåten ifølge den fore-
liggende oppfinnelse. Eksempelvis syrer inkluderer sul-
fonsyrer slik som pyridin-para-toluensyre, para-toluensul-
fonsyre, kamfersulfonsyre og metansulfonsyre, karboksyl-
35 syrer slik som trifluoerreddiksyre eller eddiksyre, eller

mineralsyrer slik som HCl , H_2SO_4 eller HNO_3 . Molforholdene syre:forbindelse av formel V er fortrinnsvis ca. 1:100 til 1:1.

5 Reaksjonen utføres fortrinnsvis ved en temperatur på ca. 0°C til 200°C , og ved et trykk på ca. 1 til 5 atmosfærer. Reaksjonen utføres fortrinnsvis under en atmosfære av inert gass slik som argon.

10 Det benyttes fortrinnsvis inerte, organiske løsningsmidler slik som toluen, tetrahydrofuran, acetonitril, benzen eller xylen. Den løsningsmiddel-mengde som benyttes frembringer fortrinnsvis en innlasting av utgangsstoffet av formel V på ca. 2,5 vekt%, basert på den kombinerte vekt av løsningsmiddel og forbindelse av formel V.

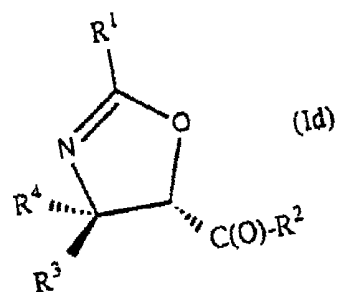
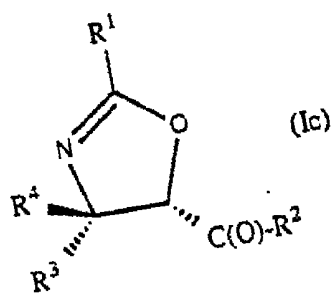
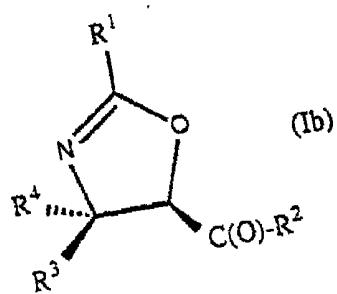
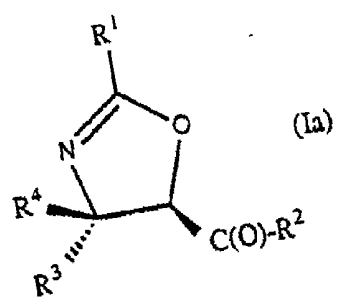
15 Forbindelsenes av formel V oksazolring nummereres heri som følger:



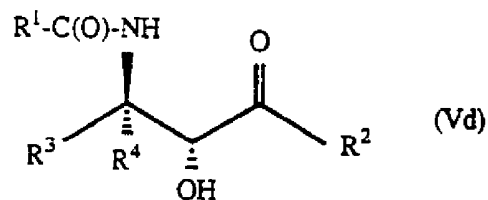
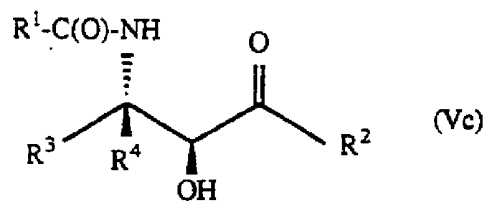
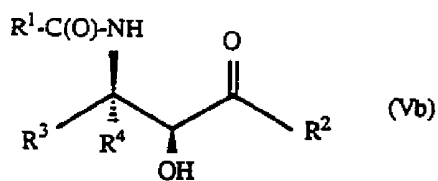
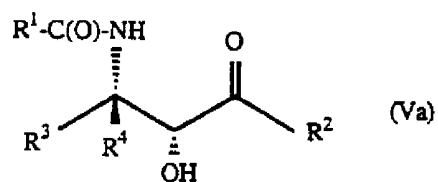
25 Med hensyn til karbonatomene i 4- og 5-stillingen kan oksazolinforbindelsene av formel I eksistere som fire stereoisomerer Ia, Ib, Ic og Id som følger:

30

35



Forbindelsene av formel V kan eksistere som fire stereoisomerer, med hensyn til karbonatomene i de tilsvarende posisjoner. Disse stereoisomerer er de følgende forbindelser Va, Vb, Vc og Vd:



En ønsket stereoisomer av forbindelsen av formel I kan eksempelvis fremstilles ved den foreliggende dehydreringsfremgangsmåte ved å benytte den egnede stereoisomer av utgangsstoffet av formel V. Dermed vil det å benytte en
 5 forbindelse Va frembringe en forbindelse Ia, det å benytte en forbindelse Vb vil frembringe en forbindelse Ib, det å benytte en forbindelse Vc vil frembringe en forbindelse Ic, og det å benytte en forbindelse Vd vil frembringe en forbindelse Id. Det foretrekkes å benytte en enkelt stereo-
 10 isomer av utgangsstoffet V i den foreliggende dehydreringsfremgangsmåte, selv om stereoisomere blandinger også kan benyttes. Anvendelse av en forbindelse Va til frembringelse av en forbindelse Ia, spesielt til fremstilling av en forbindelse Ia med de substituenten som er frembrakt
 15 i avsnittet i det følgende med tittelen "Foretrukne forbindelser" er spesielt foretrukne.

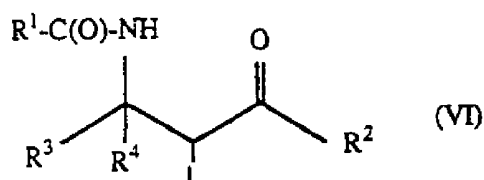
Forflytningsfremgangsmåten

Oxazolinforbindelser av formel I eller salter derav
 20 kan også fremstilles ved en forflytningsfremgangsmåte, som omfatter trinnet med å kontakte en forbindelse av formelen V eller et salt derav, i nærvær av en base, med et aktiveringsmiddel som er i stand til å aktivere hydroksylgruppen på forbindelsen av formel V eller et salt derav for å til-
 25 late intramolekylær forflytning og dannelse av en forbindelse av formel I eller et salt derav, med den forutsetning at når R^1 er fenyl og én av R^3 eller R^4 er hydrogen, (i) er R^2 ikke etoksy når den andre av R^3 eller R^4 er etoksykarbonyl, eller (ii) er R^2 ikke metoksy når den
 30 andre av R^3 eller R^4 er benzyl.

Enhver forbindelse som er i stand til å aktivere hydroksylgruppen på forbindelsen av formelen V og bevirke intramolekylær forflytning kan benyttes som aktiverings-
 35 middel i forflytningsfremgangsmåten ifølge den foreliggende oppfinnelse. Eksempelvis aktiveringsmidler inkluderer sulfonylhalider slik som alkylsulfonylhalider

(eksempelvis metylsulfonylchlorid), eller arylsulfonylh-
 lider (eksempelvis benzensulfonylchlorid eller para-toluen-
 sulfonylchlorid), fosforoksychlorid (POCl_3), fosforpenta-
 klorid (PCl_5), eller tionylchlorid (SOCl_2). Molforholdene
 5 aktiveringsmiddel:forbindelse av formel V er fortrinnsvis
 ca. 1:1 til 2:1.

Aktivering av hydroksylgruppen av en forbindelse av
 formel V eller et salt derav kan frembringe et nytt mel-
 lomprodukt av formelen VI eller et salt derav:



15 hvor R^1 , R^2 , R^3 og R^4 er som definert i det foregående, og
 L er en forlatende gruppe slik som alkylsulfonyloksy
 (eksempelvis metylsulfonyloksy), arylsulfonyloksy (eksem-
 pelvis benzensulfonyloksy eller para-toluensulfonyloksy),
 20 klor, eller en fosforoksygruppe (PO_2^- eller $\text{PO}-$). Det
 beskrives de førnevnte nye forbindelser av formelen VI og
 salter derav, inklusive alle stereoisomerer derav, enten i
 det vesentlige frie for øvrige stereoisomerer, eller i
 blanding med andre utvalgte, eller alle andre
 25 stereoisomerer, med den forutsetning at når R^1 er fenyl,
 R^2 er metoksy og én av R^3 eller R^4 er hydrogen og den
 andre er benzyl, er L ikke klor.

Baser som kan benyttes inkluderer organiske baser
 slik som aminer (eksempelvis pyridin, trietylamin, diiso-
 30 propyletylamin, lutidin eller 1,8-diazabicyklo[5,4,0]-
 undek-7-en) eller litiumheksametyldisilazid, eller uorga-
 niske baser slik som alkalimetallkarbonater (eksempelvis
 kaliumkarbonat). Molforholdene base:forbindelse av formel
 V er fortrinnsvis større enn ca. 2:1.

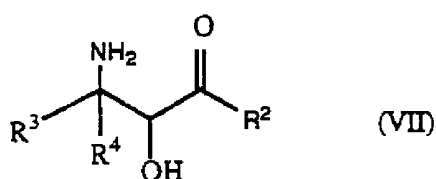
Reaksjonen utføres fortrinnsvis ved en temperatur på ca. -20°C til 100°C , spesielt 0°C , og ved et trykk på ca. 1 atmosfære. Reaksjonen utføres fortrinnsvis under en atmosfære av inert gass slik som argon.

Det benyttes fortrinnsvis inerte organiske løsningsmidler slik som kloroform, metylenklorid, toluen, tetrahydrofuran, acetonitril eller, aller helst, basiske organiske løsningsmidler som er i stand til å fungere både som løsningsmiddel og som base for den foreliggende metode, slik som pyridin, trietylamin eller lutidin. Den mengde løsningsmiddel som benyttes frembringer fortrinnsvis en innlasting av utgangsforbindelsen av formelen V på ca. 10 vekt%, basert på den kombinerte vekt av løsningsmiddel og forbindelse av formel V.

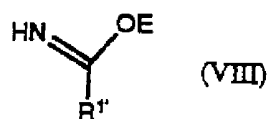
En ønsket stereoisomer av forbindelsen av formel I kan eksempelvis fremstilles ved den foreliggende forflytningsfremgangsmåte ved å benytte den egnede stereoisomer av utgangsforbindelsen av formel V. Dermed vil det å benytte en forbindelse Va frembringe en forbindelse Ic, det å benytte en forbindelse Vb vil frembringe en forbindelse Ib, det å benytte en forbindelse Vc vil frembringe en forbindelse Ia, og det å benytte en forbindelse Vd vil frembringe en forbindelse Id. Det foretrekkes å benytte en enkelt stereoisomer av utgangsstoffet V i den foreliggende forflytningsfremgangsmåte, selv om stereoisomere blandinger også kan benyttes. Anvendelse av en forbindelse Vc til dannelse av en forbindelse Ia, spesielt til fremstilling av en forbindelse Ia med de substituentene som er fremlagt i avsnittet i det følgende med tittelen "Foretrukne forbindelser", foretrekkes spesielt.

Utskiftingsfremgangsmåte

Oxazolinforbindelser av formel I hvor R^1 er $R^{1'}$ som definert i det følgende eller salter derav kan også fremstilles ved en utskiftingsmetode som omfatter trinnet med å kontakte en forbindelse av den følgende formel VII eller et salt derav:



hvor R^2 , R^3 og R^4 er som definert i det foregående, med en forbindelse av den følgende formel VIII eller et salt derav:



hvor $R^{1'}$ og E uavhengig av hverandre er alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl eller en heteroring,

med de forutsetninger at når E er etyl, én av R^3 eller R^4 er hydrogen, og (i) $R^{1'}$ er fenyl, er R^2 ikke metoksy når den andre av R^3 eller R^4 er metoksykarbonyl, og R^2 er ikke etoksy når den andre av R^3 eller R^4 er etoksykarbonyl, og (ii) $R^{1'}$ er metyl, er R^2 ikke 8-fenylmentyloksy når den andre av R^3 eller R^4 er 2-metylpropyl.

Når begge utgangsstoffene VII og VIII samtidig benyttes som sure salter ved henholdsvis NH_2 - og HN -gruppene, kan en aminbase, slik som ammoniakk eller en organisk aminbase, benyttes til å danne henholdsvis en fri NH_2 - og/eller HN -gruppe for å muliggjøre et effektivt reaksjonsforløp. Enhver aminbase som er i stand til å danne fri(e) NH_2 - og/eller HN -gruppe(r) kan benyttes deri. Tertiære aminbaser som trietylamin, diisopropyletylamin,

lutidin, pyridin eller 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undek-7-en foretrekkes. Molforholdene aminbase:forbindelse av formel VII er fortrinnsvis ca. 1:1 til 10:1.

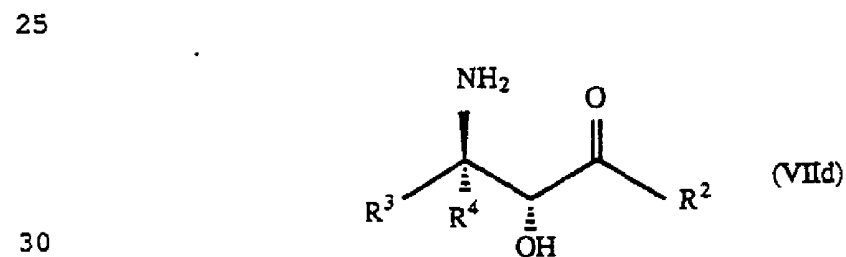
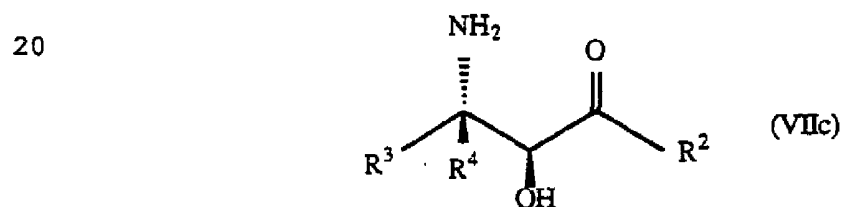
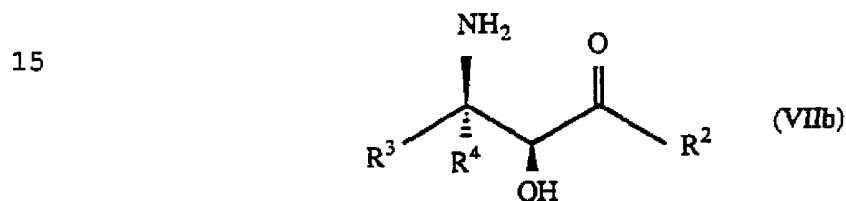
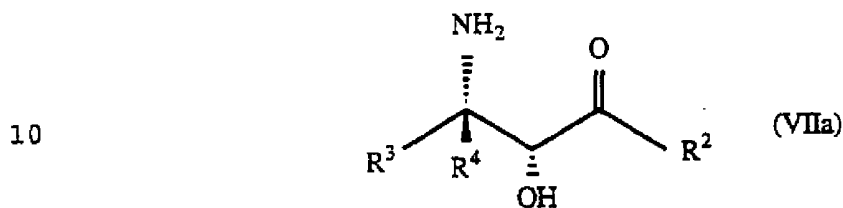
- 5 Utgangsforbindelsene av formel VII og salter derav kan fremstilles ved fremgangsmåter slik som beskrevet i US-patentsøknad 07/975.453; Commercon et al., Tetrahedron Lett., 33(36), 5185-5188 (1992); Corey et al., Tetrahedron Lett., 32, 2857-2860 (1991); Ojima et al., Tetrahedron, 10 48, 6985-7012 (1992), og Ojima et al., Tetrahedron Lett. 33, 5737- 5740 (1992), som alle medtas heri under henvisning. Utgangsforbindelsene av formel VIII og salter derav kan fremstilles ved fremgangsmåter som beskrevet i Kimball et al., Org. Synth. Coll., bd. II, s. 284 (1943). Det å 15 anvende sure salter av forbindelser av formel VIII, eksempelvis salter som er dannet med karboksyl-, sulfon- eller mineralsyrer, benyttes fortrinnsvis som utgangsmaterialer, idet slike forbindelser er relativt stabile og lett håndterbare. De førnevnte salter kan nøytraliseres med kontakt 20 med den base som benyttes i henhold til den foregående diskusjon. Molforholdene forbindelse av formel VIII:forbindelse av formel VII er fortrinnsvis ca. 1:1 til 2:1.

Reaksjonen utføres fortrinnsvis ved en temperatur på ca. 0°C til 100°C, og ved et trykk på ca. 1 atmosfære.

- 25 Reaksjonen utføres fortrinnsvis under en inert atmosfære, slik som argon eller nitrogen.

- Det benyttes fortrinnsvis inerte, organiske løsningsmidler slik som toluen, tetrahydrofuran, diklormetan, 1,2-dikloreten eller kloroform. Den mengde løsningsmiddel som 30 benyttes frembringer fortrinnsvis en innlasting av utgangsstoffet av formel VII på ca. 6 vekt%, basert på den kombinerte vekt av løsningsmiddel og forbindelse av formel VII.

Forbindelsene av formel VII kan, på samme måte som forbindelsene av formel V, eksistere som fire stereoisomerer med hensyn på karbonatomene i de tilsvarende stillinger. Disse stereoisomerer er de følgende forbindelser
 5 VIIa, VIIb, VIIc og VIId:



En ønsket stereoisomer av forbindelsen av formel I kan eksempelvis fremstilles ved den foreliggende utskiftingsmetode ved å benytte den egnede stereoisomer av utgangsforbindelsen av formel VII. Dermed vil det å benytte
 35 en forbindelse VIIa frembringe en forbindelse Ia, det å benytte en forbindelse VIIb vil frembringe en forbindelse

Id, det å benytte en forbindelse VIIc vil frembringe en forbindelse Ic, og det å benytte en forbindelse VIId vil frembringe en forbindelse Ib. Det foretrekkes å benytte en enkelt stereoisomer av utgangsstoffet VII i den foreliggende utskiftingsfremgangsmåte, selv om stereoisomere blandinger også kan benyttes. Det å benytte en forbindelse VIIa til å fremstille en forbindelse Ia, spesielt for å fremstille en forbindelse Ia med de substituentene som er fremlagt i avsnittet i det følgende med tittelen "Foretrukne forbindelser", foretrekkes spesielt.

Fremstilling av oksazolinforbindelser av formelen II og salter derav

Oksazolinforbindelser av formel II og salter derav kan fremstilles fra oksazolinforbindelser av formel I og salter derav ved å konvertere gruppen $-C(O)-R^2$ til gruppen $-C(O)-OH$.

Ethvert middel som kan utføre den førnevnte konvertering kan benyttes. Når eksempelvis R^2 er alkoksy slik som metoksy eller etoksy, kan forbindelsen av formel I eller et salt derav dealkyleres til dannelsen av en forbindelse av formel II ved anvendelse av et egnet nukleofilt middel, slik som alkali- eller jordalkalimetall-saltene av metantiol. Alternativt kan det benyttes hydrogenering, eksempelvis for å konvertere grupper slik som benzyloxykarbonyl til karboksyl, ved anvendelse av et hydrogeneringsmiddel, eksempelvis hydrogen, og en hydrogeneringskatalysator slik som palladium.

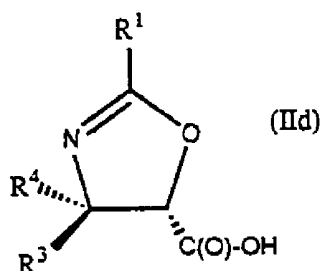
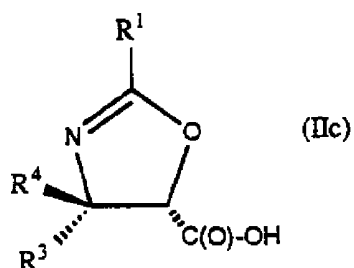
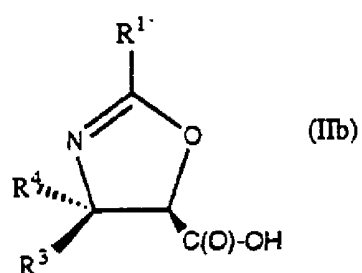
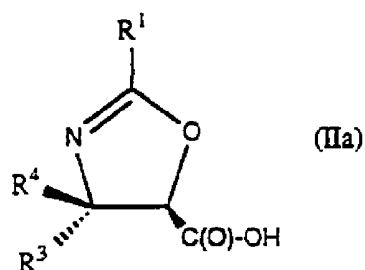
Fortrinnsvis utføres konverteringen av gruppen $-C(O)-R^2$ til en karboksylgruppe ved hjelp av hydrolyse. Enhver forbindelse som er i stand til å bevirke hydrolyse kan benyttes deri som hydrolysemidlet. Eksempelvis hydrolysemidler inkluderer vandige baser slik hydroksidene (eksempelvis metallhydroksider slik som bariumhydroksid, eller fortrinnsvis alkalimetallhydroksider slik som litium-, natrium- eller kaliumhydroksid). Molforholdene

base:forbindelse av formel I er fortrinnsvis ca. 1:1 til 3:1. Molforholdene vann:forbindelse av formel I er fortrinnsvis ca. 1:1 til 100:1.

Reaksjonen utføres fortrinnsvis ved en temperatur på ca. -20°C til 100°C , og ved et trykk på ca. 1 atmosfære. Hydroksidsaponifisering av forbindelser av formel I eller salter derav hvor R^2 er $-N(R^5)(R^6)$ utføres fortrinnsvis ved det førnevnte temperaturområdes høyere temperaturer, eller ved temperaturer som nærmer seg tilbaketilbakepstemperaturen for det væskeformede medium som benyttes. Reaksjonen utføres fortrinnsvis under en atmosfære av nitrogen, argon eller luft.

Løsningsmidler kan utvelges fra uorganiske og organiske væsker slik som vann, alkoholer, toluen, tetrahydrofuran, dioksan, acetonitril eller dimetylformamid, eller blandinger derav. En blanding av vann og en organisk væske slik som tetrahydrofuran benyttes fortrinnsvis som løsningsmiddel. Den mengde løsningsmiddel som benyttes frembringer fortrinnsvis en innlastning av utgangsforbindelsen av formel I på ca. 7 vekt%, basert på den kombinerte vekt av løsningsmiddel og forbindelse av formel I.

Det beskrives også nye forbindelser av formelen II og salter derav, inklusive alle stereoisomerer derav, enten i det vesentlige frie for andre stereoisomerer, eller i blanding med andre utvalgte, eller alle andre stereoisomerer, med den forutsetning at når R^1 er fenyl og én av R^3 eller R^4 er hydrogen, er den andre av R^3 eller R^4 ikke COOH . På samme måte som med oksazolinene av formelen I kan oksazolinene av formel II eksistere som fire stereoisomerer med hensyn til karbonatomene i 4- og 5-stillingen. Disse stereoisomerer er de følgende forbindelser IIa, IIb, IIc og IId:



Oksazoliner av formel IIa og salter derav foretrekkes, spesielt forbindelser av formel IIA med de substituentene som er fremlagt i det avsnitt i det følgende som bærer tittelen "Foretrukne forbindelser".

Den romlige konfigurasjon av utgangsstoffet av formel I eller et salt derav kan i den foreliggende fremgangsmåte beholdes og/eller inverteres. Dermed kan eksem-

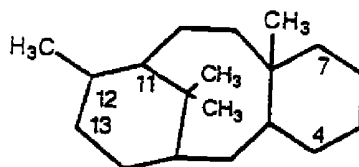
pelvis hydrolyse av en forbindelse av formel I med substi-
 tuenter som befinner seg i cis-stilling i forhold til
 hverandre i 4- og 5-stillingene hydrolyseres til frembrin-
 gelse av en forbindelse av formelen II med den tilsvarende
 5 cis-konfigurasjon, en forbindelse av formelen II med den
 tilsvarende trans-konfigurasjon hvor karboksylsubsti-
 tuenten i 5-stillingen inverteres i forhold til utgangs-
 stoffet, eller en blanding av de førnevnte cis- og trans-
 forbindelser. Baser som, når de benyttes til hydrolyse,
 10 deprotoniserer det karbonatom til hvilket gruppen $-C(O)-R^2$
 er bundet, og som deretter reprotoniserer det førnevnte
 karbon fra ringsystemets motsatte side, resulterer i
 invertering av stereokonfigurasjon. Eksempelvis slike
 baser inkluderer de som er beskrevet i det foregående
 15 eller alkalimetallkarbonater slik som kaliumkarbonater,
 aminbaser, eller metall, slik som alkali- eller jord-
 alkalimetall, alkoksider, hvorav sistnevnte kan dannes
 forut for tilsats dertil, eller *in situ* (eksempelvis ved
 tilsats av et metalliseringsmiddel slik som n-butyllitium
 20 sammen med et alkanol slik som etanol).

Når stereokonfigurasjonen inverteres under fremgangs-
 måten som diskutert i det foregående, kan en forbindelse
 av formelen I med en invertert stereokonfigurasjon i
 forhold til utgangsforbindelsen av formelen I dannes som
 25 et mellomprodukt (dvs. epimerisering). Når således f.eks.
 utgangsstoffet av formel I har substituenten i 4- og
 5-stillingene og disse befinner seg i cis-stilling i
 forhold til hverandre, kan den tilsvarende trans-
 forbindelse av formelen I hvor 5-stillingens substituent
 30 $-C(O)-R^2$ er invertert i forhold til utgangsstoffet, dannes
 som et mellomprodukt under hydrolysereaksjonen. Den
 førnevnte inverteringsfremgangsmåte ansees også å befinne
 seg innen rekkevidden av den foreliggende oppfinnelse.

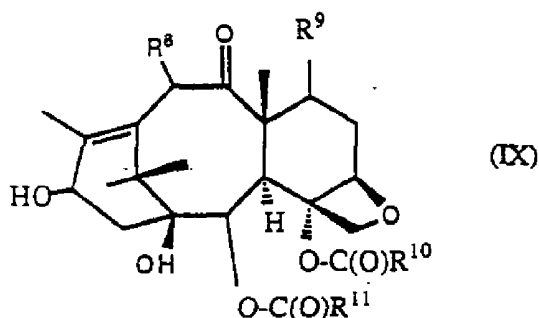
Kopling til fremstilling av oksazolin-sidekjedeholdige
taxaner av formelen III og salter derav

Et sidekjedeholdig taxan av formelen III eller et salt derav kan fremstilles ved en fremgangsmåte som omfatter trinnet med å kontakte en oksazolinforbindelse av formelen II eller et salt derav, med et taxan som har en hydroksylgruppe direkte bundet til sitt C-13, eller et salt derav, i nærvær av et koplingsmiddel. Det foretrekkes å benytte oksazoliner av formelen IIa eller salter derav, spesielt forbindelser av formelen IIa med de substituentene som er fremlagt i avsnittet i det følgende med tittelen "Foretrukne forbindelser".

Taxaner er forbindelser som inneholder kjernestrukturen:



idet kjernestrukturen kan være substituert og kan inneholde etylenisk umettethet i sitt ringsystem, som beskrevet i det foregående. Ethvert taxan med en hydroksylgruppe som er direkte forbundet med dets C-13, eller et salt derav (slik som et metallalkoksidsalt i C-13-hydroksylgruppen) kan benyttes. Taxan-utgangsstoffet som benyttes kan være en forbindelse som beskrevet i EP-publikasjon 400.971, som medtas heri under henvisning, eller kan være en forbindelse som inneholder en taxanenhet som beskrevet i, og som fremstilles ved prosedyrer som er beskrevet i eller er analoge til de som er fremlagt i US-patentsøknad 07/907.261 eller i US-patentsøknad 07/981.151, som begge medtas heri under henvisning. Eksempler på slike taxaner inkluderer de med den følgende formel IX:



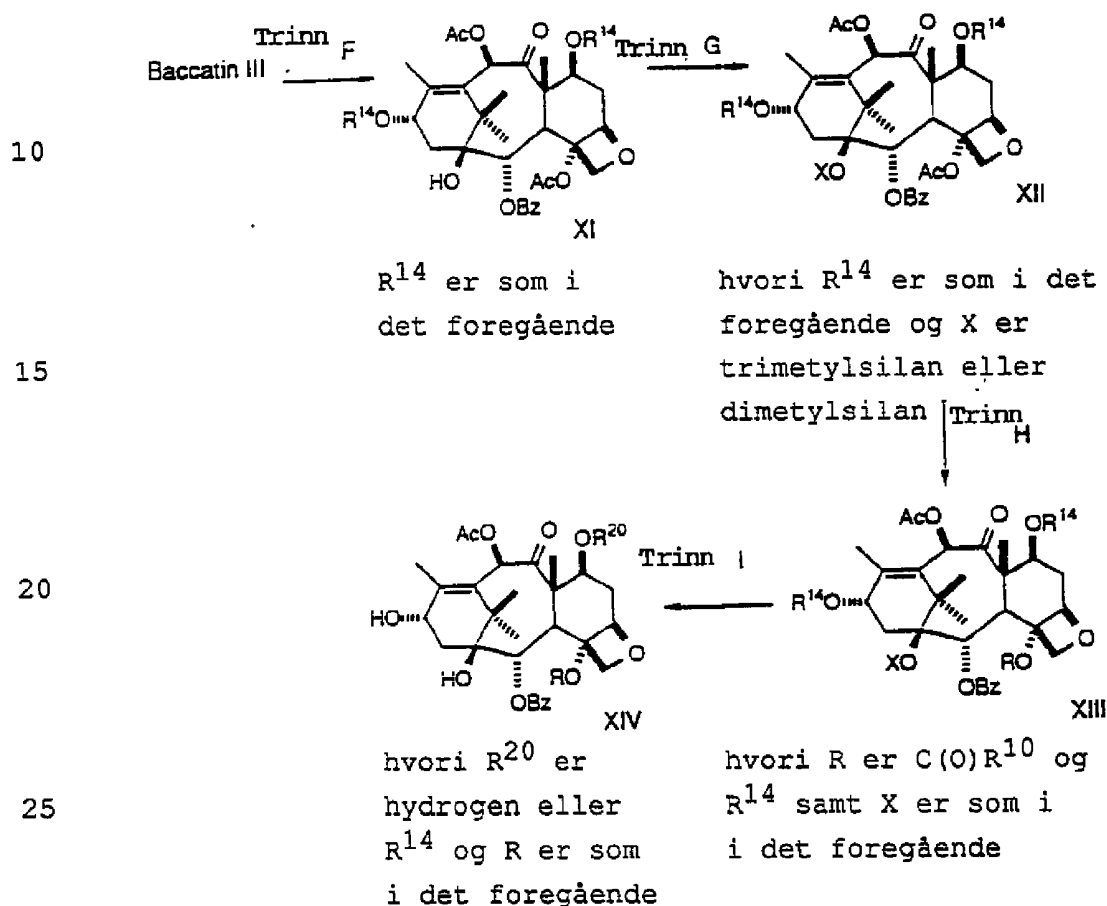
- 10 hvor
 R^8 er hydrogen, hydroksyl, R^{14} -O-, R^{15} -C(O)-O-, eller
 R^{15} -O-C(O)-O-,
 R^9 er hydrogen, hydroksyl, fluor, R^{14} -O-, R^{15} -C(O)-O-,
eller R^{15} -O-C(O)-O-,
15 R^{10} og R^{11} uavhengig av hverandre er hydrogen, alkyl,
alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, R^{16} -O-,
aryl eller en heteroring,
 R^{14} er en hydroksylbeskyttende gruppe, og
 R^{15} er hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl,
20 cykloalkenyl, aryl eller en heteroring,
 R^{16} er alkyl
eller salter derav.

Alle stereokonfigurasjoner for de uspesifiserte
kirale sentra i forbindelsen av formel IX kan vurderes for
25 anvendelse i koplingsfremgangsmåten. Anvendelsen av en
enkelt stereoisomer foretrekkes, selv om blandinger derav
kan benyttes. 7-Trialkylsilyl-baccatin III-forbindelser er
én av de forbindelser som med fordel benyttes som
utgangsstoffet for formel IX. Mest fordelaktig er 7-
30 trimetylsilyl-baccatin III eller 7-trietylsilylbaccatin
III.

En annen serie forbindelser som er foretrukne ut-
gangsstoffer av formel IX er forbindelser hvori R^8 er
OC(O)CH₃, R^9 er hydroksyl eller en hydroksylbeskyttende
35 gruppe, eksempelvis O-trimetylsilyl eller O-trietylsilyl,
 R^{10} er som i det foregående, bortsett fra metyl, og R^{11} er
aryl, eksempelvis benzyl. De sistnevnte forbindelser

betraktes som nye, sammen med fremgangsmåtene for deres fremstilling som fremsettes i det følgende. De av de ovennevnte forbindelser som spesielt foretrekkes er de hvori R^{10} er cykloalkyl eller OR^{16} .

5 Forbindelsene i det foregående fremstilles ved det følgende generelle reaksjonsskjema



Trinn F

30 Baccatin III beskyttes i punktene C-7 og C-13 ved omsetning med et egnet middel, slik som et halotrialkylsilan, eksempelvis trimetyl- eller trietyl-, 2,2,2-trikloretylklorformat eller karbobenzyloksy. Ethvert inert organisk løsningsmiddel hvori baccatin III er løselig kan

35 benyttes, eksempelvis THF, DMF, $MeCl_2$ og dioksan. Reaksjonen utføres i nærvær av en tertiær aminbase, slik som pyridin eller imidazol. Reaksjonstemperaturen kan variere

fra -30°C til romtemperatur, idet C-7-substitusjon fortrinnsvis opptrer ved -30°C til 0°C og C-13 ved 0°C til romtemperatur. Den beskyttende gruppes reaktantkonsentrasjon foreligger fortrinnsvis i molart overskudd (1-10) til
5 effektuering av både C-7- og C-13-substitusjon.

Trinn G

Mellomproduktet XI beskyttes i det følgende i C-1-hydroksy ved omsetning med et trimetylsilan eller fortrinnsvis et dimetylsilan, eksempelvis triklormetylsilan
10 eller fortrinnsvis klordimetylsilan i eksempelvis DMF, THF, dioksan eller diverse etere. På samme måte som i trinn F utføres reaksjonen fortrinnsvis i nærvær av en tertiær aminbase, slik som imidazol eller pyridin. Temperaturområdet kan spenne fra -30°C til romtemperatur, mens
15 ca. 0°C foretrekkes.

Trinn H

(A) Mellomproduktet XII reduseres i det følgende i C-4 til hydroksy ved omsetning med et egnet reduksjonsmiddel slik som Red-Al eller litiumaluminiumhydrid. Reduksjons-
20 midlet foreligger vanligvis i molart overskudd (1-5 ekvivalenter). Reaksjonsløsningsmidlet kan være THF, dioksan eller diverse egnede etere, og reaksjonstemperaturen kan spenne fra -30°C til 0°C, hvor ca. 0°C foretrekkes.

(B) Mellomproduktet XIII av (A) hvori C-4 er hydroksy
25 konverteres til den egnede C-4-substituent ved omsetning med det egnede acylklorid-syreanhydrid eller blandet anhydrid, eksempelvis akryloylklorid, benzoylklorid, sykloalkylkarbonylklorid, alkylklorformat, i nærvær av et alkali-
metall (Li, Na eller K) -anion av en sekundær aminbase.
30 Reaksjonsløsningsmidlene inkluderer THF, dioksan, etc. Temperaturområdet kan være -30°C til romtemperatur, mens ca. 0°C foretrekkes.

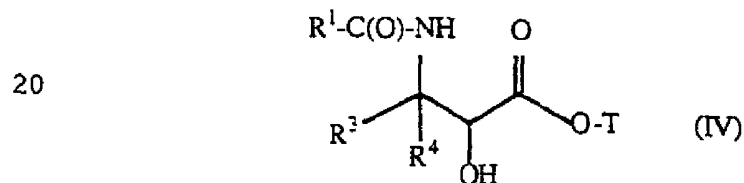
Trinn I

(A) Mellomproduktet XIII fra trinn H (B) avbeskyttes deretter ved omsetning med pyridinfluorid (vandig hydrogenfluorid i pyridin) i acetonitril, fulgt av tetrabutylammoniumfluorid i THF eller cesiumfluorid i THF. Deretter fortynnes blandingen i en alkohol, den vaskes med mild organisk eller uorganisk syre og isoleres.

(B) Deretter kan den C-7-hydroksybeskyttende gruppe innføres i XIV slik som i trinn F, fulgt av reaksjonsparametere som fremmer C-7-substitusjonen i det foregående.

Deretter kan den egnede sidekjede innføres i C-13 ved å følge den nye prosess som kunngjøres heri eller alternativt via Holton-metodologi som kunngjort i US-patenter 5.227.400, 5.175.315 og 5.229.526, som medtas heri under henvisning.

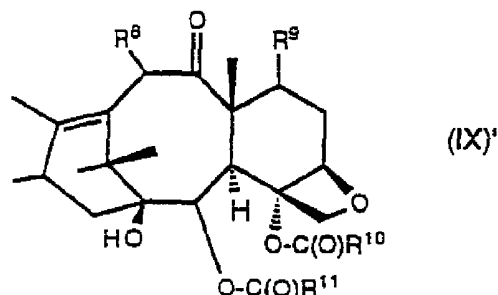
Som nye sluttprodukter ifølge den foreliggende oppfinnelse foreligger derfor forbindelser av formelen



hvor

25 R^1 er R^5 , $\text{R}^7\text{-O-}$, $\text{R}^7\text{-S-}$, eller $(\text{R}^5)(\text{R}^6)\text{N-}$,
 R^3 og R^4 uavhengig av hverandre er R^5 , $\text{R}^5\text{-O-C(O)-}$, eller
 $(\text{R}^5)(\text{R}^6)\text{N-C(O)-}$,
 R^5 og R^6 uavhengig av hverandre er hydrogen, alkyl,
 alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, fenyl
 30 eller furyl,
 R^7 er alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl,
 fenyl eller furyl, og

T er



5 hvor

R^8 er hydrogen, hydroksyl, R^{14} -O-, R^{15} -C(O)-O-, eller R^{15} -O-C(O)-O-,

R^9 er hydrogen, hydroksyl, fluor, R^{14} -O-, R^{15} -C(O)-O-, eller R^{15} -O-C(O)-O-,

R^{10} og R^{11} uavhengig av hverandre er hydrogen, alkyl, R^{16} -O-, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, fenyl eller furyl,

R^{14} er alkanoyl eller trialkylsilyl, og

R^{15} er hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, fenyl eller furyl,

R^{16} er lavere alkyl,

med den forutsetning at R^{10} ikke er metyl, eller salter eller hydrater derav.

20 Foretrukne forbindelser

Blant de nye forbindelser av formel IV foretrekkes spesielt de forbindelser hvori R^{10} er cykloalkyl eller OR^{16} . Mest foretrukket blant de nye forbindelser av formel IV er forbindelser hvor R^{10} er cykloalkyl, R^1 er aryl, fortrinnsvis fenyl, eller alkoksy, fortrinnsvis tert-butylloksyl, R^3 er aryl, fortrinnsvis fenyl, heteroring, fortrinnsvis 2- eller 3-furanyl eller tienyl, isobutenyl, 2-propenyl, isopropyl eller $(CH_3)_2CH-$, R^4 er hydrogen, R^8 er fortrinnsvis hydroksyl eller alkylkarbonyloksy, eksempelvis acetyloksy, R^9 er hydroksy og R^{11} er aryl, fortrinnsvis fenyl.

Foretrukne forbindelser angis spesifikt i underkravene 2-5.

35 Enhver forbindelse som er i stand til å bevirke for-
estring av hydroksylgruppen C-13, eller et salt derav, av
utgangstaxanet ved hjelp av karboksylgruppen av oksazo-

linet av formel II eller et salt derav, kan benyttes som
koplingsmidlet ifølge den foreliggende fremgangsmåte.

Eksempler på koplingsmidler inkluderer de forbindelser som
danner en aktivert oksazolinester (eksempelvis 1-hydroksy-

- 5 benzotriazol eller N-hydroksysuksinimid) eller anhydrid
(eksempelvis et syreklorid slik som pivaloylklorid eller
bis(2-okso-3-oksalidinyll)-fosfinsyre ved kontakt med oksa-
zolinet av formel II, spesielt koplingsmidlet som omfatter
en forbindelse slik som et karbodiimid, eksempelvis di-
10 cykloheksylkarbodiimid (DCC), 1,3-diisopropylkarbodiimid
(DIC), eller 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-
hydroklorid), bis(2-okso-3-oksazolidinyll)fosforsyre-
klorid), karbonyldiimidazol (CDI), pivaloylklorid eller
2,4,6-triklorbenzoylklorid, hvori de førnevnte forbindel-
15 ser fortrinnsvis benyttes sammen med en forbindelse slik
som 1-hydroksybenzotriazol (HOBt) eller N-hydroksysuksin-
imid (HO-Su), eller et amin slik som trietylamin, pyridin
eller pyridin som i 4-stillingen er substituert med
-N(R¹⁶)(R¹⁷), hvor R¹⁶ og R¹⁷ uavhengig av hverandre ut-
20 velges fra alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cyklo-
alkenyl eller en heteroring [til dannelsen av en forbind-
else slik som 4-dimetylaminopyridin (DMAP)], eller hvor
R¹⁶ og R¹⁷ sammen med det nitrogenatom til hvilket de er
bundet, danner en heterocyklisk gruppe (til dannelsen av en
25 forbindelse slik som 4-morfolinpyridin eller 4-pyrrolidin-
pyridin). Molforholdene koplingsmiddel:utgangstaxan er
fortrinnsvis ca. 1:1 til 2:1. Molforholdene oksazolin av
formel II:utgangstaxan er fortrinnsvis ca. 1:1 til 2:1.

- Reaksjonen utføres fortrinnsvis ved en temperatur på
30 ca. 0°C til 140°C, og ved et trykk på ca. 1 atmosfære.
Reaksjonen utføres fortrinnsvis under en atmosfære av
inert gass slik som argon.

- Det benyttes fortrinnsvis løsningsmidler som er
inerte organiske væsker, slik som toluen, acetonitril,
35 1,2-dikloretan, kloroform, tetrahydrofuran, pyridin,
metylenklorid eller dimetylformamid. Den mengde løsnings-

middel som benyttes frembringer fortrinnsvis en innlastning av utgangstaxan på ca. 20 vekt%, basert på den kombinerte vekt av løsningsmiddel og taxanforbindelse.

5 Stereokonfigurasjonen av utgangsoksazolinets substituenten i 4- og 5-stillingene kan beholdes og/eller inverteres i det koplede produkt av formel III, eksempelvis vurderes epimerisering fra cis til trans når 5-stillingens substituent har blitt invertert i forhold til utgangsmaterialet.

10 Det beskrives også nye oksazolin-sidekjedeholdige taxaner av formelen III og salter derav, inklusive alle stereoisomerer derav, enten i det vesentlige fri for andre stereoisomerer, eller i blanding med andre utvalgte, eller alle øvrige stereoisomerer.

15 Ringåpning til dannelse av taxaner av formelen X
og salter derav

20 Et sidekjedeholdig taxan av formelen X eller et salt derav kan fremstilles fra et oksazolin-sidekjedeholdig taxan av formelen III eller et salt derav, ved en fremgangsmåte som omfatter trinnet med å kontakte et taxan av formelen III eller et salt derav med en vandig syre som er i stand til å åpne ringen på den oksazolingruppe som er forbundet ved hjelp av C-13 av taxanforbindelsens taxan-

25 enhet til dannelse av nevnte forbindelse av formelen X eller et salt derav.

Enhver vandig syre som er i stand til å bevirke den førnevnte ringåpning kan benyttes i fremgangsmåten ifølge den foreliggende oppfinnelse. Eksempler på ringåpnende syrer inkluderer karboksylsyrer, slik som eddiksyre eller

30 trifluoreddiksyre, eller fortrinnsvis mineralsyrer, slik som saltsyre, hydrofluorsyre eller svovelsyre, i vann. Molforholdene ringåpnende syre:forbindelse av formel III er fortrinnsvis ca. 1:1 til 10:1. Molforholdene vann:for-

35 bindelse av formel III er fortrinnsvis ca. 1:1 til 100:1.

Ringåpningsreaksjonen utføres fortrinnsvis ved en temperatur på ca. -20°C til 40°C , og ved et trykk på ca. 1 atmosfære. Reaksjonen utføres fortrinnsvis under en atmosfære av nitrogen, argon eller luft.

Det benyttes fortrinnsvis løsningsmidler som er inerte organiske væsker, alene eller i blanding med vann, altså slike som tetrahydrofuran, alkoholer (fortrinnsvis lavere alkanoler slik som metanol), dioksan, toluen, acetoneitril eller blandinger derav. Den mengde løsningsmiddel som benyttes frembringer fortrinnsvis en innlasting av utgangsforbindelsen av formelen III på ca. 5 vekt%, basert på den kombinerte vekt av løsningsmiddel og forbindelse av formel III.

En foretrukken utførelsesform omfatter dessuten trinnet med avbeskyttelse av én eller flere grupper, særskilt til frigjøring av hydroksylgrupper, på taxanenheten til fremstilling av taxaner av formelen X. Avbeskyttelse kan eksempelvis utføres forut for, eller etter, eller samtidig med den førnevnte fremgangsmåte til ringåpning, ved anvendelse av et avbeskyttelsesmiddel. Enhver forbindelse som er i stand til å avbeskytte kan benyttes som avbeskyttelsesmiddel. Eksempelvis kan syrer slik som hydrofluorsyre eller vandige protiske syrer, eller tetraalkylammoniumfluorider slik som tetra-*n*-butylammoniumfluorid, benyttes til fjerning av beskyttende syregrupper. Benzylbeskyttende grupper kan fjernes ved hydrogenering. Trikloretoksykarbonylbeskyttende grupper fjernes ved kontakt med sink, og acetal- eller ketalbeskyttende grupper kan fjernes ved å benytte protiske syrer eller Lewis-syrer.

En foretrukken utførelsesform omfatter samtidig ringåpning og avbeskyttelse av én eller flere hydroksylgrupper på taxanets ringstruktur, særlig i C-7.

En spesielt foretrukken utførelsesform omfatter trinnet med samtidig ringåpning og avbeskyttelse ved anvendelse av en syre (eksempelvis en

5

10

15

20

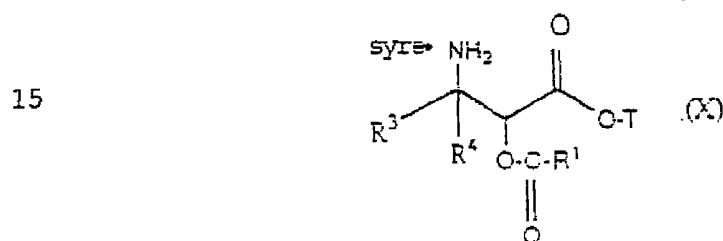
30

35

forbindelsen av formel X på ca. 1 til 5 vekt%, basert på den kombinerte vekt av løsningsmiddel og forbindelse av formel X.

5 Avbeskyttelse av beskyttede grupper kan utføres samtidig med, eller etter anvendelsen av en base, selv om avbeskyttelse forut for kontakt med en base, spesielt samtidig med ringåpning, fortrinnsvis benyttes, som beskrevet i det foregående.

10 Den foreliggende oppfinnelse vedrører således en fremgangsmåte til fremstilling av et sidekjedeholdig taxan eller et salt derav kjennetegnet ved at et sidekjedeholdig av formelen (X) eller et salt derav:



20 hvor R^1 , R^3 , R^4 og T er som definert i det foregående, bringes i kontakt med en base til dannelse av den sidekjedeholdige taxan av formelen (IV) eller et salt derav.

25 Foretrukne utførelser er angitt i underkravene 7 og 8.

Separering

30 Produktene av fremgangsmåten ifølge den foreliggende oppfinnelse kan isoleres og renses, eksempelvis ved fremgangsmåter slik som ekstraksjon, destillasjon, krystallisasjon og kolonnekromatografi.

Sidekjedeholdige taxanprodukter

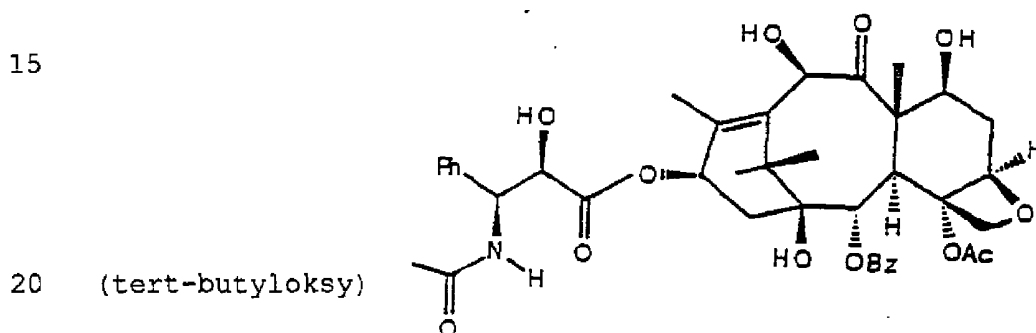
35 De sidekjedeholdige taxaner av formelen IV og salter derav som fremstilles ved fremgangsmåtene ifølge den foreliggende oppfinnelse er i seg selv farmakologisk aktive, eller er forbindelser som kan konverteres til farmakologisk aktive produkter. Farmakologisk aktive taxaner slik som taxol kan benyttes som antitumor-midler til behandling

av pasienter som lider av kreftformer slik som bryst-, ovarium-, kolon- eller lungekreft, melanom eller leukemi. Anvendbarheten av slike sidekjedeholdige taxaner har vært beskrevet, eksempelvis i EP-patentskrift 400.971, US-

5 patenter 4.876.399, 4.857.653, 4.814.470, 4.924.012, 4.924.011, US-patentsøknader 07/907.261 og 07/981.151, som alle medtas heri under henvisning.

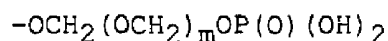
Taxoter, med den i det følgende viste struktur, eller spesielt taxol, med den struktur som er vist i det foregående, fremstilles fortrinnsvis endelig som de side-

10 kjedeholdige taxaner av formelen IV:



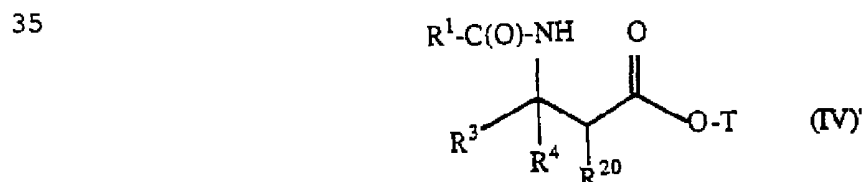
Solvater, slik som hydrater, av reaktanter eller produkter kan benyttes eller fremstilles ettersom det passer i enhver av fremgangsmåtene ifølge den foreliggende oppfinnelse.

De vannløselige forløper-medikamentformer av forbindelsene av formel IV beskrives også. Slike forløper-medikamentformer av forbindelsene av formel IV produseres i sidekjedens C-7 eller C-10 og/eller i 2'-stillingen å innføre en fosfonoksygruppe av den generelle formel



hvor m er 0 eller et heltall fra 1 til og med 6.

Disse nye forløpermedikamenter har formelen



hvor

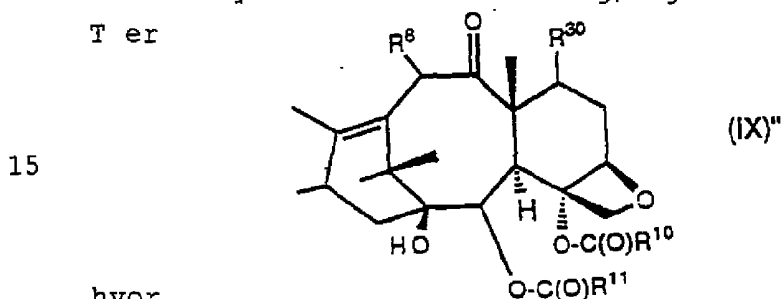
R^1 er R^5 , R^7 -O-, R^7 -S- eller $(R^5)(R^6)N$ -,

5 R^3 og R^3 uafhængig af hverandre er R^5 , R^5 -O-C(O)-, eller $(R^5)(R^6)N$ -C(O)-,

R^5 og R^6 uafhængig af hverandre er hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl eller en heteroring, og

10 R^7 er alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl eller en heteroring, og

T er



hvor

R^8 er hydrogen, hydroksyl, R^{14} -O-, R^{15} -C(O)-O-,

20 R^{15} -O-C(O)-O- eller $-OCH_2(OCH_2)_mOP(O)(OH)_2$,

R^{10} og R^{11} uafhængig af hverandre er hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, R^{16} -O-, aryl eller en heteroring,

R^{20} er hydrogen, $-OCH_2(OCH_2)_mOP(O)(OH)_2$, $-OC(O)R^{21}$ eller $-OC(O)OR^{21}$ hvor R^{21} er C_1 - C_6 -alkyl, eventuelt substitueret med 1 - 6 halogenatomer, C_3 - C_6 cykloalkyl, C_2 - C_6 alkenyl eller et radikal af formelen



hvor D er en binding eller C_1 - C_6 alkyl og R^a , R^b og R^c uafhængig af hverandre er hydrogen, amino, C_1 - C_6 mono- eller di-alkylamino, halogen, C_1 - C_6 alkyl eller C_1 - C_6 alkoksy,

R^{14} er en hydroksybeskyttende gruppe,

R^{16} er alkyl,

R^{30} er hydrogen, hydroksy, fluor, $-OCH_2(OCH_2)_m$
 $OP(O)(OH)_2$ eller $-OC(O)OR^{21}$, hvori R^{21} er som i det
foregående.

R^{15} er hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl,
5 cykloalkenyl, aryl eller en heteroring,

m er 0 eller et heltall fra 1 til og med 6, med den
forutsetning at i det minste én av R^8 , R^{20} og R^{30} er
 $-OCH_2(OCH_2)_mOP(O)(OH)_2$ og R^{10} ikke er metyl,
og basesalter av fosfonoksygruppen derav.

10 Foretrukne forbindelser av formelen IV' inkluderer de
hvor R^{10} er cykloalkyl eller OME eller OEt; R^1 er aryl,
fortrinnsvis fenyl, eller alkoksy, fortrinnsvis tert-
butyloksy; R^3 er aryl, fortrinnsvis fenyl, eller en
heteroring, fortrinnsvis furyl eller tienyl, eller alke-
15 nyl, fortrinnsvis propenyl eller isobutenyl; R^4 er hydro-
gen; R^8 er hydroksy eller alkylkarbonyloksy, fortrinnsvis
acetyloksy; R^{11} er aryl, fortrinnsvis fenyl; R^{20} er $-OCH_2$
 $(OCH_2)_mOP(O)(OH)_2$ eller $-OC(O)OR^{21}$ hvori R^{21} er etyl eller
N-propyl; R^{30} er $-OCH_2(OCH_2)_mOP(O)(OH)_2$ og m er 0 eller 1.

20 Fosfonoksygruppen innføres normalt etter syntesen av
endeproduktene av formel IV ved å følge prosedyrer som er
fremlagt i US-patentsøknad 08/108.015, som medtas heri
under henvisning.

Ved frembringelse av de nye forløpermedikamenter i
25 det foregående dannes forskjellige nye mellomprodukter når
de reaksjonsbetingelser som er fremlagt generelt i US-
patentsøknad 08/108.015 følges. Forbindelser av formelen
IV benyttes som utgangsmaterialer hvori uønskede hydroksy-
grupper har blitt blokkert. Den på egnet måte beskyttede
30 forbindelse av formel IV, hvori reaktive hydroksygrupper
foreligger, enten i 2'- eller 7- eller 10-stillingene
eller i multiple stillinger, forbindes først til en til-
svarende metyltiometyleter [$-OCH_2(OCH_2)_mSCH_3$]. Deretter,
avhengig av verdien på m , kan eteren forbindes med en be-
35 skyttet fosfonoksymetyleter ved et utvalg trinn som frem-

lagt i den ovenstående US-patentsøknad. Den/de fosfonoksybeskyttende gruppe(r) og de hydroksybeskyttende grupper kan deretter fjernes ved konvensjonelle teknikker.

Den frie syre kan deretter konverteres til det
 5 ønskede basesalt, ved konvensjonelle teknikker som involverer at den frie syre kontaktes med en metallbase eller med et amin. Egnede metallbaser inkluderer hydroksider, karbonater og bikarbonater av natrium, kalium, litium, kalsium, barium, magnesium, sink og aluminium. Egnede
 10 aminer inkluderer trietylamin, ammoniakk, lysin, arginin, N-metylglukamin, etanolamin, prokain, benzatin, dibenzylamin, trometamin (TRIS), klorprokain, kolin, dietanolamin, trietanolamin og lignende. Basesaltene kan renses ytterligere ved kromatografi fulgt av frysetørring eller krystallisasjon.
 15

Forløpermedikamentene kan administreres enten oralt eller parenteralt ved å følge anvisningen i den ovenstående patentsøknad (08/108.015). Forbindelsene av formel
 IV og IV' er nye antitumor-midler som fremviser *in vitro*
 20 cytotoxisk aktivitet overfor humane kolonkarcinom-cellelinjer HCT-116 og HCT-116/VM46 samt M109 lungekarcinom.

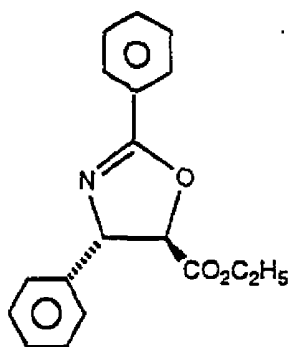
Den foreliggende oppfinnelse beskrives ytterligere ved de følgende eksempler som utelukkende er illustrerende, og som ikke på noen måte er ment å skulle begrense
 25 rekkevidden ifølge de foreliggende krav.

Eksempel 1

Fremstilling av (4S-trans)-4,5-dihydro-2,4-difenyl-5-oksalokarboksylsyre, etylester

30

35

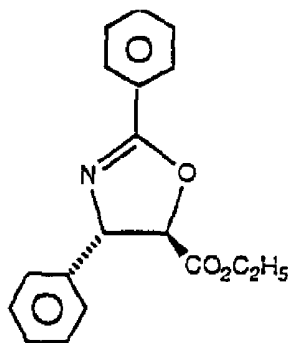


(2R,3S)-N-benzoyl-3-fenylisoserinetylester (0,104 g, 0,332 mmol) ble tilsatt til en ovnstørket 10 ml kolbe, renset med argon, og suspendert i toluen (5,0 ml). Pyridin-para-toluensulfonsyre (PPTS) (42 mg, 0,167 mmol) ble tilsatt. Etter omrøring ved romtemperatur i ca. 1 time ble blandingen oppvarmet til tilbakeføpskjøling. En klar homogen løsning fremkom ved oppvarming. Etter ca. 1 times oppvarming ble reaksjonsblandingen blakk. TLC (tynnsjikt-skromatografi) etter 16,5 timers oppvarming viste at reaksjonen var fullstendig [1:1 etylacetat (EtOAc):heksan, PMA (fosfomolybdensyre)/etanol, ultrafiolett (U.V.)].

Reaksjonsblandingen ble fortynnet med 10 ml kloroform, vasket med 5 ml mettet vandig NaHCO₃, tørket over Na₂SO₄, filtrert, og konsentrert for å gi 97,8 mg gulaktig olje (utbytte = 100%). ¹H MNR-spektret viste at tittelens trans-oksazolinprodukt hadde fremkommet med bare små (<<5%) urenheter, hvorav ingen var det tilsvarende cis-oksazolin.

Eksempel 2

Fremstilling av (4S-trans)-4,5-dihydro-2,4-difenyl-5-oksazolkarbonsyrlsve, etvlester



(2S,3S)-N-benzoyl-3-fenylisoserinetylester (0,100 g, 0,319 mmol) ble tilsatt til en flammetørket, argonrenset 5 ml kolbe, oppløst i pyridin (1,0 ml) og avkjølt til 0°C.

5 Metylsulfonylchlorid (38 mg, 0,335 mmol) ble tilsatt dråpevis, og den gulaktig løsning ble omrørt ved 0°C i 1 3/4 time, og deretter oppvarmet til romtemperatur. Tynnsjikt-kromatografi (TLC) etter 1½ time ved romtemperatur viste at reaksjonen var fullstendig (1:1 etylacetat:heksan, 10 PMA/etanol, U.V.).

Den heterogene blanding ble fortynnet med 5 ml etylacetat og vasket med 1/3 mettet vandig CuSO₄ (10 ml). Den vandige fraksjon ble ekstrahert med 2 x 5 ml etylacetat. De kombinerte organiske fraksjoner ble vasket med 15 5 ml mettet vandig NaCl, tørket over Na₂SO₄, filtrert, og konsentrert for å gi 0,12 g gulaktig olje.

Tittelproduktet ble renset ved silikagel-kromatografi (kolonne: 20 mm d x 50 mm l) med 1:1 etylacetat:heksan for å gi 92,6 mg gulaktig olje (utbytte = 98,3%). ¹H MNR-spektret og massespektra viste at tittelens trans-oksazolinprodukt var fremkommet.

Spesifikke rotasjoner: (c = 0,1, CHCl₃), [α]_D = +15,6°, [α]₅₇₈ = +16,3°, [α]₅₄₆ = +18,7°, [α]₄₃₆ = +33,1°.

Utgangsstoffet (2S,3S)-N-benzoyl-3-fenylisoserinetylester ble fremstilt som følger i et separat eksperiment:

I en 500 ml kolbe som inneholdt en løsning av (4S-cis)-4,5-dihydro-2,4-difenyl-5-oksazolkarboksylsyre, etylester (0,79 g, 2,67 mmol) i metanol (MeOH) (57 ml) ved 0°C 30 ble det tilsatt 1N HCl (57 ml) under omrøring i løpet av et tidsrom på 10 minutter. I løpet av HCl-tilsatsen ble det dannet et utfall som ble oppløst i løpet av tilsatsen av tetrahydrofuran (THF). THF (57 ml) ble deretter tilsatt til den klare løsning, og den resulterende blanding omrørt 35 ved 0°C i 2 timer og 15 minutter. Løsningens pH ble justert til 9,0 med mettet NaHCO₃ (120 ml), og deretter ble blandingen tillatt å omrøres ved romtemperatur i 18 timer.

(Reaksjonen ble overvåket ved TLC (silikagel) ved anvendelse av 4:6 EtOAc:heksan som elueringsmiddel, R_f for utgangsmaterialet = 0,71, R_f for produktet = 0,42, UV-visuallisering).

- 5 Reaksjonsblandingen ble fortynnet med EtOAc (200 ml), og det vandige lag ble separert og ekstrahert med EtOAc (100 ml x 1). Den kombinerte EtOAc-løsning ble deretter vasket med saltvann (150 ml x 1), tørket over Na_2SO_4 , filtrert og konsentrert for å gi ubearbeidet
- 10 (2S,3S)-N-benzoyl-3-fenylisoserinetylester i form av et fast stoff (0,810 g). Det ble oppløst i varm MeOH (15 ml) og satt til side ved romtemperatur i 30 minutter og deretter ved 4°C i 1 time. Det faste stoff ble filtrert, vasket med kald MeOH (2 ml) og tørket under vakuum for å
- 15 gi 0,43 g (2S,3S)-N-benzoyl-3-fenylisoserinetylester som det første utbytte. Et andre utbytte (0,24 g) fremkom også som i det foregående for å gi totalt 0,67 g (80%) (2S,3S)-N-benzoyl-3-fenylisoserinetylester.

Hvitt fast stoff: Smeltepunkt = 160 - 161°C.

- 20 Optisk rotasjon $[\alpha]_D = -40,3^\circ$ (c 1, CHCl_3).

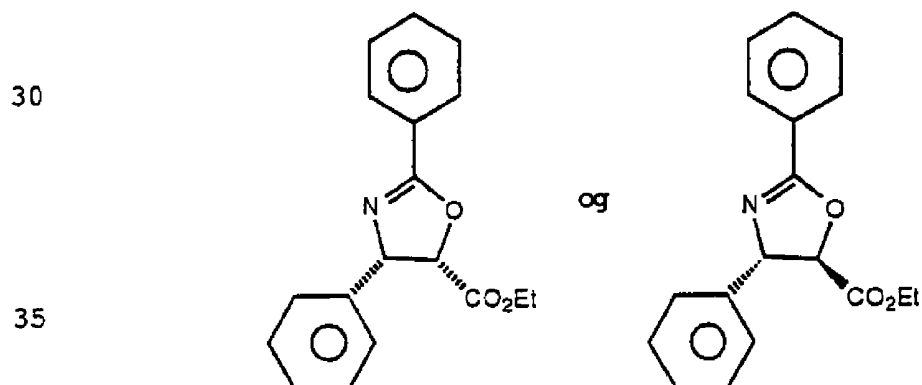
Elementæranalyse for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4 \cdot 0,03\text{H}_2\text{O}$

Beregnet (%): C: 68,86, H: 6,12, N: 4,46, H_2O : 0,20

Funnet (%) : C: 68,99, H: 6,07, N: 4,60, H_2O : 0,20

25 Eksempel 3

Fremstilling av (4S-trans)- og (4S-cis)-4,5-dihydro-2,4-difenyl-5-oksazolkarboksylsyre, etylestere



(2S,3S)-N-benzoyl-3-fenylisoserinetyl ester (66,8 mg, 0,213 mmol) ble tilsatt til en ovnstørket 10 ml kolbe, rensset med argon og suspendert i toluen (4,0 ml). Pyridin-
 5 para-toluensulfonsyre (49 mg, 0,195 mmol) ble tilsatt. Kolben ble utstyrt med en Dean-Stark-felle (fylt med 4 Å molekyllær sil). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbake-
 løpskjøling (mesteparten av det faste ble oppløst under oppvarming). TLC etter 5 timer viste at reaksjonen
 10 var nesten fullstendig (1:1 EtOAc:heksan, PMA/EtOH, U.V.).

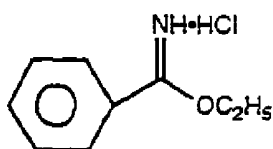
Tilbake løpskjølingen ble tillatt å fortsette over natten. Etter 22 timers oppvarming ble reaksjonsblandingen avkjølt til romtemperatur. Noe oljeaktig stoff falt ut av
 15 løsningen. Denne olje størknet ved ytterligere avkjøling til romtemperatur. Det faste stoff ble ikke merkbart oppløst ved tilsatt av ~5 ml EtOAc. ~3 ml CHCl_3 ble tilsatt til oppløsning av alt fast materiale. TLC viste intet utgangsmateriale.

20 Løsningen ble deretter vasket med 5 ml mettet vandig NaHCO_3 , tørket over Na_2SO_4 , filtrert og konsentrert for å gi 64,3 mg delvis krystallisert gul olje. ^1H og ^{13}C NMR-spektra viste tittelens cis-oksazolinprodukt: tittelens trans-oksazolinprodukt: urenhet i et ~5:spor:1 forhold.
 25 Tittelens trans-oksazolinprodukt ble tilskrevet en spormengde av (2R,3S)-N-benzoyl-3-fenylisoserinetyl ester som forelå i utgangsmaterialet. Produktet ble kromatografert på silikagel med 1:1 EtOAc/heksan 2:1 EtOAc/heksan, ($R_f = 0,57$ (1:1 EtOAc:heksan) for å gi 49,3 mg olje-
 30 aktig, gulaktig, fast stoff, utbytte = 78,4%. ^1H NMR-spek-
 tret viste tittelens cis- og trans-oksazolinprodukter i et forhold på omtrent 10:1 (cis:trans).

Eksempel 4

Fremstilling av (4S-trans)- og 4,5-dihydro-2,4-difenyl-5-oksazolkarboksylsyre, metylester

5 (a) Benzenkarboksimidisyre, etylester, hydroklorid

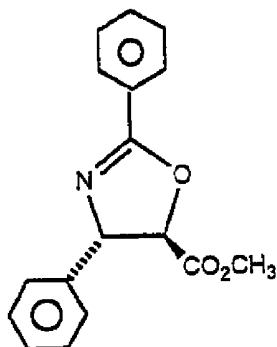


10

15 Benzonitril (30,3 g, 294 mmol) og etanol (14,2 g, 308 mmol) ble tilsatt til en flammetørket, argonrenset 100 ml kolbe og avkjølt til 0°C. HCl ble boblet gjennom den omrørte løsning i 20 minutter, og på dette tidspunkt viste tara at 17,5 g HCl hadde blitt tilsatt. HCl-tilsats ble avsluttet og den klare løsning ble omrørt ved 0°C. Et utfall begynte å dannes etter ca. 1 time.

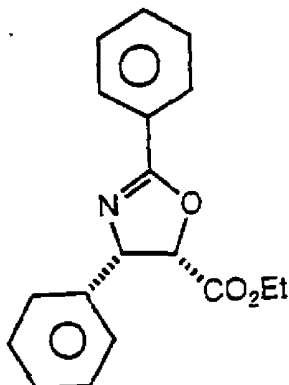
20 Etter omrøring ved 0°C i ca. 2½ time ble den heterogene blanding overført til et 4°C kaldt rom. Etter 3½ dag ved 4°C ble den faste masse knust og tritureert med 150 ml kald 4°C dietyleter. Blandingen ble tillatt å stå ved 4°C i 6 timer. Blandingen ble vakuumfiltrert og hurtig vasket med 2 x 100 kald dietyleter og tørket under høy-
25 vakuum (0,5 mm Hg i 17 timer) for å gi 51,6 g (94,5%) hvitt frittstrømmende pulver av tittelproduktet.

(b) (4S-trans)-4,5-dihydro-2,4-difenyl-5-oksazolkarbok-
syksyre, metylester



(2R,3S)-3-fenylisoserinmetylester-hydrokloridsalt
(5,76 g, 24,9 mmol) ble oppløst i 1,2-dikloreten (75 ml).
Trietylamin (2,77 g, 27,3 mmol) ble tilsatt og den resul-
terende blanding ble omrørt i 15 minutter før tilsats av
det benzimidat som ble fremstilt i trinn (a) i det fore-
gående (4,62 g, 24,9 mmol) i én porsjon. Blandingen ble
omrørt i 10 minutter, deretter oppvarmet til tilbakeføps-
kjøling. TLC etter 4½ time tilbakeføpskjøling viste at
reaksjonen var fullstendig. (1:1 acetat/heksan, PMA/eta-
nol, U.V.).

Reaksjonsblandingen ble fortynnet med 150 ml diklor-
metan og 150 ml 10% K₂CO₃ og rystet. Lagene ble separert,
og den vandige fraksjon ble ekstrahert med 3 x 50 ml
CH₂Cl₂. De kombinerte organiske fraksjoner ble vasket med
50 ml mettet vandig NaCl, tørket over Na₂SO₄, filtrert og
konsentrert for å gi en gul olje som ble renset på en
silikagelkolonne (tørt volum - 750 ml; pakket kolonne: 100
mm d x 110 mm l) med 1:2 etylacetat:heksan for å gi 6,05 g
av tittelproduktet i form av en meget svakt farget olje
som størknet under henstand ved romtemperatur. Utbytte =
86,4%.

Eksempel 5Fremstilling av (4S-cis)-4,5-dihydro-2,4-difenyl-5-oksazolkarbonsyrlsyre, etylester

I en 100 ml kolbe som inneholdt en løsning av (2R,3S)-N-benzoyl-3-fenylisoserinetylster (2,00 g, 6,38 mmol) i pyridin (20 ml) ved 0°C ble det dråpevis tilsatt metansulfonylchlorid (0,52 ml, 6,70 mmol) i løpet av et tidsrom på 2 minutter. Løsningen ble omrørt ved 0 til 4°C i 90 minutter og deretter ved 65-70°C i 18 timer. (Reaksjonen ble overvåket ved TLC ved anvendelse av 1:2 EtOAc:-toluen som elueringsmiddel, R_f for utgangsmaterialet = 0,42, R_f for mesylatet = 0,48 og R_f for tittelens cis-oksazolinprodukt = 0,78, UV-visualisering).

Reaksjonen ble avkjølt til romtemperatur og fortynnet med EtOAc (80 ml) og 1/3 mettet CuSO_4 -løsning (80 ml) (1/3 mettet CuSO_4 -løsning ble fremstilt ved å fortynne mettet CuSO_4 -løsning til 1/3 av dens opprinnelige konsentrasjon). Det vandige lag ble separert og ekstrahert med EtOAc (40 ml x 1). Den kombinerte EtOAc-løsning ble deretter vasket med saltvann (80 ml x 1), tørket over Na_2SO_4 , filtrert, konsentrert og azeotropert med heptan (20 ml x 2) for å gi ubearbeidet tittelens cis-oksazolinprodukt i form av et fast stoff (1,88 g). Dette ble oppløst i varm EtOAc (8 ml) og deretter ble heksan (4 ml) tilsatt. KrySTALLISASJONSBLANDINGEN ble satt til side ved romtemperatur i 20 minutter og deretter ved 4°C i 30 minutter. Det

faste stoff ble filtrert, vasket med kald 10% EtOAc i heksan og lufttørket for å gi 1,34 g (71,3%) av tittelens cis-oksazolinprodukt med et smeltepunkt på 135°C.

Optisk rotasjon $[\alpha]_D = -9,25^\circ$ (c 1,0, CHCl_3).

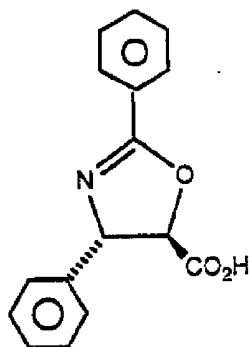
5

Eksempel 6

Fremstilling av (4S-trans)-4,5-dihydro-2,4-difenyl-5-oksazolkarbonsyrlsvre

10

15



20

25

(4S-trans)-4,5-dihydro-2,4-diphenyl-5-oksazolkarbonsyrlsvre, etylester (92 mg, 0,311 mmol) ble overført til en ca. 3,5 ml skål og oppløst i tetrahydrofuran (THF) (0,8 ml). LiOH (vandig, 1N, 0,343 mmol) ble tilsatt dråpevis og den resulterende tofasige blanding ble kraftig omrørt ved romtemperatur. Innen 5 minutter ble det oppnådd en homogen løsning. TLC etter 45 minutter viste intet utgangsmateriale [1:1 etylacetat (EtOAc)/heksan, PMA/etanol (EtOH), U.V.].

30

35

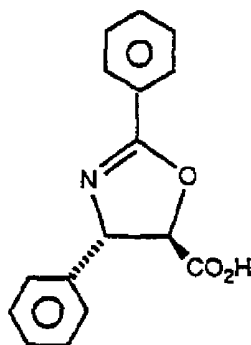
Løsningen ble avkjølt til 0°C og ytterligere fortynnet med 2,0 ml THF. Reaksjonen ble kvalt med 0,34 ml 1N HCl (1,1 ekvivalent). Etter oppvarming til romtemperatur ble løsningen fortynnet med 5 ml EtOAc og 5 ml H_2O og rystet. Lagene ble separert. Den vandige fraksjon ble ekstrahert med 3 x 5 ml EtOAc. (Etter ekstraksjoner, vandig fraksjon pH ~6). De kombinerte organiske fraksjoner ble tørket over Na_2SO_4 , filtrert og konsentrert for å gi 72,1

mg hvitt, fast stoff. Utbytte = 87%. ^1H og ^{13}C NMR-spektra og massespektra viste tittelproduktet med et smeltepunkt på 201 - 203°C.

- 5 Optisk rotasjon: $[\alpha]_D = +25,6^\circ$, $[\alpha]_{578} = +26,9^\circ$, $[\alpha]_{546} = +30,7^\circ$, $[\alpha]_{436} = +53,8^\circ$ [$c = 1,0$ CHCl_3 : CH_3OH (1:1)],

Eksempel 7

Fremstilling av (4S-trans)-4,5-dihydro-2,4-difenyl-5-oksazolkarboksylsyre



20

(4S-trans)-4,5-dihydro-2,4-diphenyl-5-oksazolkarboksylsyre, metylester (0,509 g, 1,81 mmol) ble tilsatt til en 10 ml kolbe og oppløst i tetrahydrofuran (THF) (4,7 ml). Litiumhydroksid (1N i H_2O , 2,0 ml, 1,99 mmol) ble tilsatt dråpevis. Den tofasige blanding ble kraftig omrørt. Innen 2 minutter etter fullføring av litiumhydroksid-tilsatsen ble det oppnådd en klar løsning. TLC etter 15 minutter viste at reaksjonen var fullstendig (1:1 etylacetat:heksan, PMA/etanol).

30 Reaksjonsblandingen ble ytterligere fortynnet med 10 ml THF, og den resulterende blakke løsning ble avkjølt til 0°C. Reaksjonen ble kvalt ved dråpevis tilsats av 2,0 ml 1N vandig HCl . Løsningen ble ytterligere fortynnet med 20 ml etylacetat og 15 ml vann og rystet. Lagene ble separert, og den vandige fraksjon ble ekstrahert med 3 x 10 ml

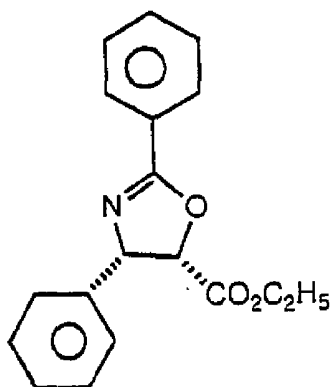
etylacetat (det vandige lags pH etter ekstraksjoner var omtrent 6). De kombinerte organiske fraksjoner ble tørket over Na_2SO_4 , filtrert og konsentrert. Det oppnådde konsentrat var løselig i en blanding av benzen og metanol, og mindre løselig i metanol, CHCl_3 , etylacetat eller en blanding av disse. Konsentratet ble tørket i høyvakuum over natten for å gi 0,448 g av tittelproduktet i form av et hvitt, fast stoff. (Utbytte = 93%).
Smeltepunkt = 201 - 203°C.

Optisk rotasjon: $[\alpha]_D = +25,6^\circ$, $[\alpha]_{578} = +26,9^\circ$, $[\alpha]_{546} = +30,7^\circ$, $[\alpha]_{436} = +53,8^\circ$ [$c = 1,0 \text{ CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH} (1:1)$].

Eksempel 8

Fremstilling av (4S-trans)-4,5-dihydro-2,4-difenyl-5-oksazolkarboksylsyre

Etanol (0,1 ml) ble blandet med tetrahydrofuran (1,0 ml), og blandingen ble avkjølt til -78°C . n-Butyllitium (n-BuLi) (2,12M, 0,050 ml) ble tilsatt dråpevis, og blandingen ble oppvarmet til 0°C . Fast (4S-cis)-4,5-dihydro-2,4-difenyl-5-oksazolkarboksylsyre, etylester med struktur:



(20 mg, 0,0678 mmol) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time (en mindre mengde vann var til stede). En blanding av utgangsmaterialet cis-oksazolinetylester og den tilsvarende trans-oksazolinetylester

(inversjon i 5-stillingen) ble observert ved TLC (meget liten hydrolyse ble bemerket på dette punkt). Reaksjonsblandingen ble omrørt i nok 1 time og deretter etterlatt på isbad over natten (0°C til romtemperatur). Etter 18 timer viste TLC for det meste tittelens trans-syreprodukt og et spor av utgangsmaterialet cis-ester [løsningsmiddel-systemer heksan:EtOAc 2:1 (spor av cis-ester) og EtOAc:aceton:H₂O:MeOH 7:1:1:1 (tittelprodukt)].

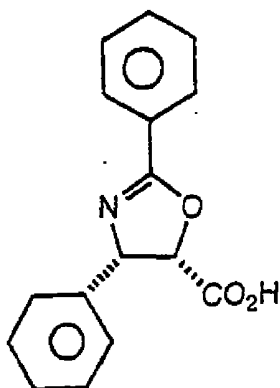
Reaksjonen ble kvalt med fosfat (ph = 4,3) -buffer, og ekstrahert med etylacetat (5 x 10 ml). Det organiske lag ble tørket og løsningsmidlet fjernet for å gi ~ 17 mg (93%) av tittelproduktet. (MNR viste tittelens trans-syreprodukt). Smeltepunkt = 135°C.

Optisk rotasjon: $[\alpha] = -92,5^\circ$, ($c = 1,0$ CHCl₃).

Eksempel 9Fremstilling av (4S-trans)- og (4S-cis)-4,5-dihydro-2,4-difenyl-5-oksazolkarboksylsyrer

5

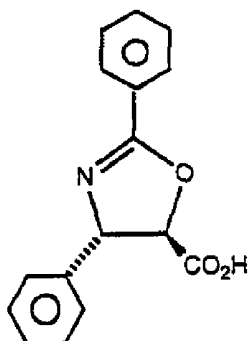
10



og

15

20



25

30

35

(4S-cis)-4,5-dihydro-2,4-difenyl-5-oksazolkarboksylsyre, etylester (202 mg, 0,6890 mmol) ble oppløst i tetrahydrofuran (1,5 ml) og litiumhydroksid (1N vandig, 0,718 ml) ble tilsatt dråpevis. En heterogen løsning ble observert. Reaksjonsblandingen ble omrørt over natten ved romtemperatur, og etter dette tidsrom var løsningen klar. [TLC (etylacetat:heksan, 1:1) viste en liten mengde utgangsmateriale. TLC (etylacetat:metanol:vann:aceton 7:1:1:1) viste tittelens cis- og trans-oksazolinprodukter].

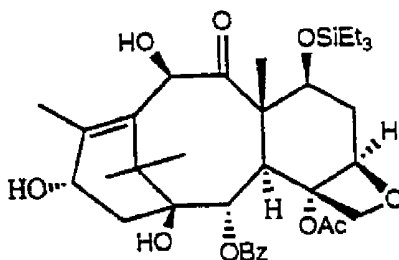
1N HCl (0,718 ml) ble tilsatt, fulgt av mettet NaCl (omtrent 10 ml) og etylacetat (omtrent 10 ml). Vannlaget ble vasket 5 ganger med etylacetat (omtrent 10 ml), og H₂O-laget som hadde en pH på ~5,5 ble ytterligere surgjort til pH 3,4 og ekstrahert med omtrent 10 ml EtOAc. De kombinerte organiske lag ble tørket over MgSO₄ og filtrert. Etylacetatet ble avdampet under redusert trykk for å gi 183 mg (100%) av en blanding av tittelens cis- og trans-produkter (3:1, cis:trans ved ¹H NMR-spektrum).

Eksempel 10

Fremstilling av 7-trietylsilyl-13-[[[(4S-trans)-4,5-dihydro-2,4-difenyl-5-oksazolyl]-karbonyl]-baccatin III

(a) 7-Trietylsilyl-baccatin III

(i) [2aR-(2a α , 4 β , 4a β , 6 β , 9 α , 11 β , 12 α , 12a α , 12b α)]-benzoesyre, 12b-acetyloksv-2a, 3, 4, 4a, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 12a, -12b-dodekahydro-6, 9, 11-trihydroksv-4a, 8, 13, 13-tetrametvl-5-okso-4[(trietylsilyl)oksv]-7, 11-metan-1H-cvklodeka-[3, 4]benz[1, 2-b]okset-12-ylester



10-Desacetylbaccatin III (27,4 g, 50,3 mmol, inneholdende H₂O: 1,57%, CH₃OH: 1,6%, etylacetat: 0,09%, og heksan: 0,03%), og 4-dimetylaminopyridin (2,62 g, 21,4 mmol, vekt% H₂O [Karl Fisher ("K.F.") = 0,09] ble tilsatt til en flammetørket, argonrenset 1-liters, 3-halset kolbe (utstyrt med en mekanisk rører og et digitalt termometer), og ble oppløst i tørr dimetylformamid [122 ml, vekt% H₂O

(K.F.) = <0,01]. Metylenklorid [256 ml, vekt% H₂O (K.F.) = <0,01] ble tilsatt (reaksjonsløsningens temperatur steg fra 23°C til 25°C i løpet av tilsatsen av metylenklorid) og den resulterende homogene løsning ble avkjølt til -50°C.

Trietylamin [16 ml, 120 mmol, vekt% H₂O (K.F.) = 0,8] ble tilsatt dråpevis i løpet av 3 minutter og den resulterende løsning ble omrørt ved -50°C i 5 minutter før den dråpevis tilsats av ren trietylsilylchlorid (18,6 ml, 111 mmol). Tilsatsen av trietylsilylchlorid ble utført i løpet av et tidsrom på 10 minutter, hvorunder reaksjonsblandingens temperatur ikke steg over -50°C. Reaksjonsblandingen ble meget blakk i løpet av tilsatsen av trietylsilylchlorid.

Den resulterende blanding ble omrørt ved ca. -50°C i 1 time og ble deretter tillatt å stå (uten omrøring) i en -48°C fryser i 22 timer. (Et separat eksperiment viste at omrøring av reaksjonsblandingen ved -48°C i 8 timer resulterte i -60% konvertering). Blandingen ble deretter fjernet fra fryseren og oppvarmet til ca. -10°C. TLC-analyse av blandingen (løsningsmiddel: etylacetat, farging: fosfomolybdensyre/etanol) viste fravær av utgangsmaterialet og viste en enkelt flekk for produktet ($R_f = 0,60$). Den kalde blanding ble kombinert med EtOAc (1 l) og vasket med H₂O (890 ml).

Det resulterende vandige lag ble separert og ekstrahert med EtOAc (250 ml). De kombinerte organiske lag ble vasket med 5,7% vandig NaH₂PO₄ (2 x 250 ml, målt pH for 5,7% vandig NaH₂PO₄ = 4,30 ± 0,05, målt pH for de kombinerte NaH₂PO₄-utvaskinger = 5,75 ± 0,05), halvmettet vandig NaCl (250 ml), mettet vandig NaCl (250 ml), tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert på en rotasjonsinndamper. (Alle konsentrasjoner på dette eksemplets rotasjonsinndamper ble utført med en vannbadstemperatur på 35°C).

Det resulterende halvfastе materiale ble ytterligere tørket ved eksponering overfor høyvakuum (~1 mm Hg i 20

- minutter) for å gi 41,5 g av et hvitt, fast stoff. Det ubearbeidede produkt ble deretter oppløst i CH_2Cl_2 (400 ml) (oppvarming i et 35°C vannbad ble benyttet til oppløsning av det faste stoff), og den resulterende løsningsvolum ble redusert til ~150 ml på en rotasjonsinndamper. Krystallasjonen startet straks, og blandingen ble tillatt å stå ved romtemperatur i 1 time. Heksaner (100 ml) ble tilsatt og blandingen ble svunget forsiktig. Blandingene ble tillatt å stå i et 4°C kaldt rom i 16,5 timer.
- 10 Det faste stoff ble filtrert, vasket med 1:9 CH_2Cl_2 /heksaner (3 x 250 ml) på et sugefilter, og tørket under høyvakuum (~0,2 mm Hg i 42 timer) for å gi 26,1 g (79%) av tittelproduktet i form av et hvitt pulver. Moderlutene ble konsentrert på en rotasjonsinndamper, og inndampingsresten
- 15 ble krystallisert fra CH_2Cl_2 for å gi 4,5 g (14%) av tittelproduktet i form av hvite krystaller. Omkrystallasjonen ble utført på samme måte som med det første produktutbyttet: Det faste stoff ble oppløst i CH_2Cl_2 (100 ml) uten oppvarming, og den resulterende løsningsvolum
- 20 ble redusert til ~7 ml på en rotasjonsinndamper. Krystallasjon begynte innen 5 minutter. Blandingene ble tillatt å stå ved romtemperatur i 1 time, deretter i et 4°C kaldt rom i 42 timer. Krystallene ble filtrert, vasket med 1:9 CH_2Cl_2 /heksaner (3 x 50 ml) på et sugefilter, og tørket under høyvakuum (~0,2 mm Hg i 18 timer). Dette utbyttettes ^1H NMR-spektrum var identisk til det første produktutbyttet ^1H NMR-spektrum. Det kombinerte utbytte for de to utbytter var 93% (ukorrigert).

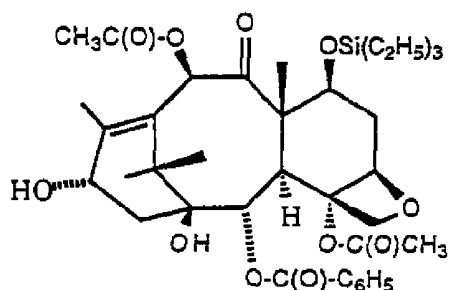
Elementæranalyse for $\text{C}_{35}\text{H}_{50}\text{O}_{10}\text{Si}$

- 30 Beregnet (%): C: 63,80, H: 7,65, KF(H_2O): 0,00
 Funnet (%) : C: 63,43, H: 7,66, KF(H_2O): 0,00

Smeltepunkt: $239\text{--}242^\circ\text{C}$ (dekomponering).

Optisk rotasjon: $[\alpha]_D^{22}$: $-53,6^\circ$ (silikagel, EtOAc). Visualisert ved fosfomolybdensyre/etanol.

- (ii) [2aR-(2a α , 4 β , 4a β , 6 β , 9 α , 11 β , 12 α , 12a α , 12b α)]-6, 12b-
bis(acetvloksy)-12-(benzovloksy)-2a, 3, 4, 4a, 5, 6, 9, -
10, 11, 12, 12a, 12b-dodekahydro-9, 11-dihydroksy-4a, 8, -
13, 13-tetrametyl-4-[(trietylsilyl) oksy]-7, 11-me-
tan-1H-cyklodeka-[3, 4]benz[1, 2-b]-okset-5-on-(7-tri-
etylsilyl-baccatin III)



Tittelproduktet fra trinn (i) i det foregående (21,4 g, 32,4 mmol) ble tilsatt til en flammetørket, argonrenset 1-liters, 3-halset kolbe (utstyrt med en mekanisk rører og et digitalt termometer) og oppløst i THF (350 ml, nylig destillert fra natrium/benzofenon). Den resulterende løsning ble avkjølt til -70°C . En løsning av n-butyllitium (n-BuLi) (14,6 ml av en 2,56 M løsning i heksaner, 37,3 mmol, titrert i triplikat med difenyleddiksyre i THF ved 0°C) ble tilsatt dråpevis i løpet av et tidsrom på 23 minutter. Reaksjonstemperaturen steg ikke over -68°C i løpet av tilsatsen. Fast stoff ble dannet ved tilsats av n-BuLi og syntes ikke å oppløses ved -70°C . Den resulterende blanding ble omrørt ved -70°C i 20 minutter og ble deretter oppvarmet til -48°C . En klar homogen løsning fremkom ved oppvarming til -48°C .

Etter omrøring ved -48°C i 1/2 time ble eddiksyreanhydrid [4,6 ml, 49 mmol, destillert ($137 - 138^{\circ}\text{C}$, 1 atmosfære) under en atmosfære av argon før bruk] tilsatt dråpevis i løpet av 7 minutter. Reaksjonstemperaturen steg

ikke over -45°C i løpet av tilsatsen. Den resulterende løsning ble omrørt ved -48°C i 20 minutter og deretter ved 0°C i 1 time. Løsningen ble fortynnet med etylacetat (350 ml), vasket med mettet, vandig NH_4Cl (250 ml), og lagene
5 ble separert. Det vandige lag ble ekstrahert med etylacetat (200 ml). De kombinerte organiske lag ble vasket med mettet vandig NaCl , tørket over Na_2SO_4 , filtrert og konsentrert på en rotasjonsinndamper. (All konsentrering på rotasjonsinndamperen i dette eksempel ble utført med en
10 vannbadtemperatur på 35°C). Eksponering av det halvfastestoff overfor høyvakuum ($\sim 1,5$ mm Hg i 1/2 time) ga 24,7 g av et hvitt, fast stoff.

Det ubearbeidede produkt ble oppløst i CH_2Cl_2 (300 ml) og den resulterende løsnings volum ble redusert til
15 ~ 70 ml på en rotasjonsinndamper. Krystallisasjon begynte innen ett minutt. Blandingen ble tillatt å stå i romtemperatur i 45 minutter og deretter i et 4°C kaldt rom i 18 timer. Krystallene ble filtrert, vasket med 1:9 CH_2Cl_2 /heksaner (3 x 100 ml) på et sugefilter, og tørket under
20 høyvakuum ($\sim 0,2$ mm Hg i 19 timer) for å gi 20,9 g (92,0%) av tittelproduktet i form av fine, hvite nåler. Moderluten ble konsentrert på en rotasjonsinndamper, og inndampingsresten ble krystallisert fra CH_2Cl_2 /heksaner for å gi 0,82 g (3,6%) av tittelproduktet i form av små hvite krystaller.
25

Krystallisasjonen av moderluten ble utført som følger: Inndampingsresten ble oppløst i CH_2Cl_2 (10 ml) og den resulterende løsnings volum ble redusert til ~ 5 ml på rotasjonsinndamperen. Etter henstand ved romtemperatur i
30 1/2 time hadde det ikke dannet seg noen krystaller. Heksaner (5 ml) ble tilsatt i 1 ml porsjoner og løsningen ble svunget. Noen få krystaller forelå på dette tidspunkt. Blandingen ble tillatt å stå ved romtemperatur i 1/2 time (flere krystaller ble dannet) og deretter i et 4°C kaldt
35 rom i 18 timer. Krystallene ble filtrert, vasket med 1:9

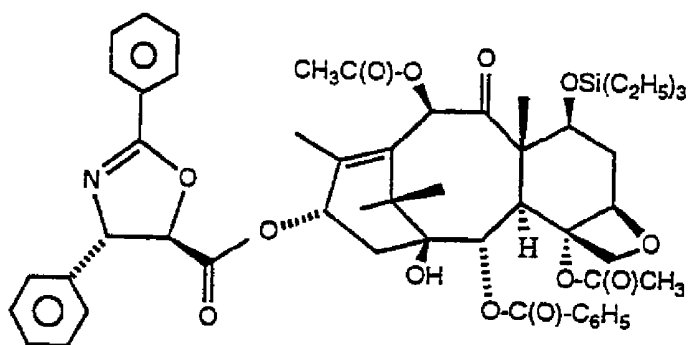
CH₂Cl₂/heksaner på et sugefilter, og tørket under høy-vakuum (-0,15 mm Hg i 21 timer). Det kombinerte utbytte for de to innhøstinger var 95,6%.

5 Smeltepunkt = 218 - 219°C (dekomponering).

Optisk rotasjon: $[\alpha]_D^{22}$: -78,4° (c 1,0, CHCl₃),

TLC: R_F=0,37 (silikagel, 1:9 aceton, CH₂Cl₂, visualisert ved fosfomolybdensyre/etanol.

10 (b) . 7-Trietylsilyl-13-[[[(4S-trans)-4,5-dihydro-2,4-difenyl-5-oksazolyl]-karbonyl]-baccatin III



20

7-Trietylsilyl-baccatin III, som ble fremstilt i trinn (a) i det foregående (0,209 g, 0,298 mmol), det oksazolin som ble fremstilt som eksemplets 6 tittelprodukt (80,2 mg, 0,300 mmol), dicykloheksylkarbodiimid (DCC) (84 mg, 0,407 mmol), og 4-dimetylaminopyridin (DMAP) (25 mg, 0,205 mmol) ble tilsatt til en ca. 3,5 ml skål (ovns-tørket), rensset med argon og suspendert i toluen (1,0 ml). Etter omrøring i 1 time ved romtemperatur, var noe av det faste stoff oppløst og blandingen hadde en gulaktig farge. Den heterogene blanding ble oppvarmet til 85°C. TLC ved 2½ time viste tilstedeværelsen av utgangsmaterialet (1:1 etylacetat/heksan, PMA/etanol, U.V.). Oppvarming ved 85°C fortsatte. TLC ved 5 timer så i det vesentlige tilsvarende ut. Reaksjonsblandingen ble tillatt å omrøres ved romtemperatur over natten. Etter 14 timer ved romtemperatur for-

ble TLC det samme. Den heterogene blanding ble fortynnet med 1,0 ml etylacetat (noe utfall ble bemerket), og blandingen ble filtrert gjennom en Celite-pute. Celitet ble rensset med 3 x 1 ml etylacetat, og filtratet ble konsentrert for å gi 0,349 g av et gulaktig, fast stoff. ^1H NMR-spektret viste at tittelproduktet og 7-trietylsilyl-baccatin III forelå i et forhold på hhv. 8:1. Noe 1,3-dicykloheksylurea (DCU) og et spor av enten utgangs-oksazolinet eller en forurensing ble også bemerket.

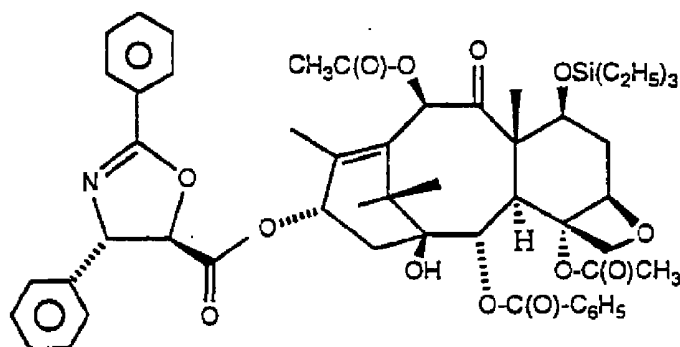
Blandingen ble delvis separert på silikagel (kolonne: 20 mm diameter x 90 mm lengde) med 1:2 etylacetat/heksan til 1:1 etylacetat/heksan. Under kromatografi viste TLC-analyse en liten flekk med en noe lavere R_f enn det koblete tittelprodukt. De blandede fraksjoner av denne forurensing og det koblete produkt ble kombinert. Første flekk: Koblet tittelprodukt (0,267 g av et hvitaktig, fast stoff, utbytte = 94%). (^1H NMR-spektret viste et forhold på omtrent 18:1 mellom det ønskede koblete produkt og den førnevnte forurensning. Den første flekk og de førnevnte dannede fraksjoner: 11,5 mg og en olje (^1NMR -spektret viste et omtrent 2:1 forhold mellom det ønskede koblete produkt og en annen forurensning).

Smeltepunkt = 139 - 142°C.

Optisk rotasjon: $[\alpha]_D = -49,5^\circ$, $[\alpha]_{578} = -52,6^\circ$, $[\alpha]_{546} = -63,5^\circ$, $[\alpha]_{436} = -157,0^\circ$, ($c = 1,0$, CHCl_3).

Eksempel 11

Fremstilling av 7-trietylsilyl 13-[[[(4S-trans)-4,5-dihydro-2,4-difenyl-5-oksazolyl]-karbonyl]baccatin III



- (4S-Trans)-4,5-dihydro-2,4-difenyl-5-oksazolkarboksylsyre (96,0 mg, 0,359 mmol), 7-trietylsilylbaccatin III (0,252 g, 0,359 mmol) og 4-dimetylamino­pyridin (DMAP) (30 mg, 0,246 mmol) ble tilsatt til en flammetørket ca. 3,5 ml-flaske, rens­et med argon og suspendert i toluen (1,2 ml). Diisopropylkarbodiimid (DIC) (63 mg, 0,503 mmol) ble straks tilsatt, og den svakt gulaktig hydrogene blanding ble omrørt ved romtemperatur. Ettersom tiden fremskred, resulterte dette i en meget blakk gulaktig løsning. På dette punkt ble flasken forse­glet og nedsenket i et 80°C oljebad. Etter 3 timer ved ~80°C fremkom en mørkere orangeaktig løsning. Reaksjonsblandingen ble straks konsentrert. ¹H NMR-spektret viste ~6:1 forhold mellom det ønskede kob­lede produkt og 7-trietylsilylbaccatin III. Produktet ble delvis rens­et ved silikagel-kromatografi med 1:3 EtOAc/heksan for å gi 0,300 g hvitaktig, fast stoff. TLC viste isolert produkt og diisopropylurea som biprodukt.
- ¹H NMR-spektret viste utelukkende det ønskede kob­lede produkt og en forurensning i forholdet ~25:1, og diisopropylurea som biprodukt. Forholdet mellom ønsket koblet produkt og biproduktet diisopropylurea var ~12:1.
- Fra disse resultater var utbyttet av det ønskede kob­lede produkt ~85%.

Smeltepunkt = 139 - 142°C.

Optisk rotasjon: $[\alpha]_D = -49,5^\circ$, $[\alpha]_{578} = -52,6^\circ$, $[\alpha]_{546} = -63,5^\circ$, $[\alpha]_{436} = -157,0^\circ$, ($c = 1,0$, CHCl₃).

Eksempel 12Fremstilling av 7-trietylsilyl 13-[[[(4S-trans)-4,5-dihydro-2,5-difenyl-5-oksazolyl]-karbonyl]baccatin III

- 5 7-Trietylsilylbaccatin III (forkortet som "A" i dette eksempel) og (4-S-trans)-4,5-dihydro-2,4-difenyl-5-oksazolkarboksylsyre (forkortet som "B" i dette eksempel) ble kontaktet under de betingelser som er fremlagt i den følgende tabell 1 til fremstilling av tittelforbindelsen.
- 10 Smeltepunkt = 139 - 142°C.
- Optisk rotasjon: $[\alpha]_D = -49,5^\circ$, $[\alpha]_{578} = -52,6^\circ$, $[\alpha]_{546} = -63,5^\circ$, $[\alpha]_{436} = -157,0^\circ$, ($c = 1,0$, CHCl_3).

Tabell 1

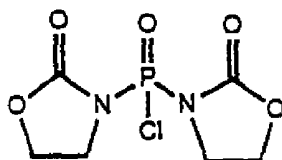
Eksempel nr.	B (ekv.)*	Reagenser (ekv.)*	Løsnings- middel	Konsentrasjon B (M)	Tid (time)	Temp. (°C)
5	12a	1,2	DCC (1,4) DMAP (0,7)	0,29	1	23
					2,5	85
	12b	1,0	DCC (1,4) DMAP (0,7)	0,30	5,5	85
10	12c	1,0	R ₂ POCl (1,04)	0,28	6	23
			DMAP (1,01)		15	55
			NEt ₃ (1,04)			
15	12d	1,0	R ₂ POCl (1,01)	0,23	5	23
			NEt ₃ (2,0)		16	65
					44	75
20	12e	1,0	CDI (1,2)	0,39	21	70
			DMAP (1,0)			
	12f	1,0	ArCOCl (1,5)	0,23	23	23
25	12g	1,0	ArCOCl (1,5)	0,29	5,5	23
			DMAP (2,0)			
			NEt ₃ (1,5)			
30	12h	1,0	ArCOCl (1,05)	0,30	3,5	-78
			DMAP (2,0)		19	-60
			NEt ₃ (1,0)		1	0
					20	23

Tabell 1 (forts.)

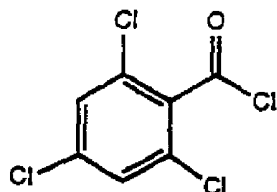
5	12i	1,0	t-BuCOCl (1,1)	1,2-DCE	0,28	4,5	23
			DMAP (2,0)				
			NEt ₃ (1,2)			15	60
10	12j	2,1	t-BuCOCl (2,1)	1,2-DCE	0,23	21	23
			DMAP (4,2)				
			NEt ₃ (2,3)				
	12k	1,0	t-BuCOCl (1,0)	CH ₂ Cl ₂	0,24	19	23
15			DMAP (0,07)				
			NEt ₃ (2,0)				
	12l	1,0	t-BuCOCl (1,0)	Pyridine	0,23	4,5	23
			DMAP (0,05)			16	55
20						23	23

25

30 *ekv. = ekvivalenter, basert på 7-trietylsilyl-baccatin
 III (mengdene av 7-trietylsilyl-baccatin III var
 som følger for de foregående eksempler: 12a =
 0,0061 g, 12b = 0,533 g, 12c = 0,200 g, 12d =
 0,161 g, 12e = 0,057 g, 12f = 0,200 g, 12g =
 0,203 g, 12h = 0,208 g, 12i = 0,196 g, 12j =
 35 0,165 g, 12k = 0,165 g, 12l = 0,164 g).

Forklaring til tabell 1 $R_2POCl =$  $=$ bis(2-okso-3-oksazolidinyl)-fosfinklorid

DCC = dicykloheksylkarbodiimid
 DMAP = 4-dimetylaminopyridin
 DIC = diisopropylkarbodiimid
 ArCOCl = 2,4,6-triklorbenzoylklorid =



CDI = karbonyldiimidazol
 tert-BuCOCl = pivaloylklorid
 1,2-DCE = 1,2-dikloretan
 NEt₃ = trietylamin
 THF = tetrahydrofuran
 PhCH₃ = toluen

Eksempel 12a

Alle reagenser ble blandet sammen før tilsats av
 løsningsmidlet. 108% (90 mg) av tittelproduktet ble iso-
 lert ved kromatografi (inneholdende ca. 10% av en foru-
 rensning). Utgangsstoffet A var ikke synlig ved NMR. (Kon-
 sentrasjonen av B i dette eksempel var 0,29M. Et separat
 eksperiment, hvori DCC (2 ekv.), DMAP (3,0 ekv.),
 (DMAP·HCl (2,0 ekv.) i CHCl₃ og 1,0 ekv. B ble benyttet,
 viste at en molar konsentrasjon på 0,07M B ikke tillot

reaksjonen å fremskride hurtig nok til å observere hele dannelsen av tittelproduktet ved hjelp av NMR i løpet av 27 timer.

5 Eksempel 12b

Alle reagenser ble blandet sammen før tilsats av løsningsmidlet. Tittelproduktet fremkom i et forhold på ca. 9:1 til utgangsstoffet A (ved hjelp av NMR). 87% (0,63 g) av tittelproduktet ble isolert ved kromatografi.

10

Eksempel 12c

Alle reagenser ble blandet sammen før tilsats av løsningsmidlet. Tittelproduktet fremkom i et forhold på ca. 1:1 til utgangsstoffet A (ved hjelp av NMR). Intet ytterligere reaksjonsforløp ble bemerket etter 1 time.

15

Eksempel 12d

Aktivert oksazolin B ble tillatt å dannes i løpet av 1 time (ved tilsats av R_2POCl til utgangsstoffet B) før tilsats av utgangsstoffet A. Tittelproduktet fremkom i et forhold på ca. 1:6 til utgangsstoffet A (ved hjelp av NMR). Bare lite reaksjonsforløp ble bemerket etter 5 timer.

20

Eksempel 12e

CDI og utgangsstoffet B ble kontaktet i 1 time før tilsats av utgangsstoffet A. DMAP ble tilsatt ved $t = 4$ timer. Et forhold på ca. 1:1:1 mellom tittelforbindelsen og utgangsmaterialet A og en forurensning fremkom (ved hjelp av NMR). Det ble bemerket at ingen reaksjon forekom etter tilsats av DMAP, og at overflødig oppvarming forårsaket noe dekomponering.

30

Eksempel 12f

ArCOCl ble tilsatt til slutt. Et forhold på ca. 1:1 mellom tittelproduktet og utgangsstoffet A ble oppnådd (ved hjelp av NMR). Intet ytterligere reaksjonsforløp ble
5 bemerket etter 1,5 timer.

Eksempel 12g

ArCOCl ble tilsatt til slutt. Et forhold på ca. 1:1 mellom tittelproduktet og utgangsstoffet A ble oppnådd
10 (ved hjelp av NMR). Intet ytterligere reaksjonsforløp ble bemerket etter 1 time.

Eksempel 12h

ArCOCl ble tilsatt til slutt. Et forhold på ca. 1:1 mellom tittelproduktet og utgangsstoffet A ble oppnådd
15 (ved hjelp av NMR). Intet ytterligere reaksjonsforløp ble bemerket etter 3,5 timer.

Eksempel 12i

20 Et blandet anhydrid ble laget ferdig 1 time i forveien (ved tilsats av tert-BuCOCl til utgangsstoffet B) før tilsats av utgangsstoffet A. Et forhold på ca. 1:2 mellom tittelproduktet og utgangsstoffet A fremkom (ved hjelp av NMR). Intet ytterligere reaksjonsforløp ble be-
25 merket etter 2 timer.

Eksempel 12j

Et blandet anhydrid ble gjort ferdig 1 time i forveien (ved tilsats av tert-BuCOCl til utgangsstoffet B)
30 før tilsats av utgangsstoffet A. Et forhold på ca. 3:1 mellom tittelproduktet og utgangsstoffet A fremkom (ved hjelp av NMR). Intet ytterligere reaksjonsforløp ble bemerket etter 1 time.

Eksempel 12k

Et blandet anhydrid ble gjort ferdig 1 time i for-
veien (ved tilsats av tert-BuCOCl til utgangsstoffet B)
før tilsats av utgangsstoffet A. DMAP ble tilsatt 1 time
5 etter utgangsstoffet A. Et forhold på ca. 1:4 mellom tit-
telforbindelsen og utgangsstoffet A fremkom (ved hjelp av
NMR). Ingen reaksjon ble observert uten DMAP. Intet ytter-
ligere reaksjonsforløp ble bemerket etter 2 timer etter
DMAP-tilsats.

10

Eksempel 12l

Et blandet anhydrid ble gjort ferdig 1 time i for-
veien (ved tilsats av tert-BuCOCl til utgangsstoffet B)
før tilsats av utgangsstoffet A. DMAP ble tilsatt etter 16
15 timer ved 55°C. Et forhold på ca. 1:6 mellom tittelproduk-
tet og utgangsstoffet A fremkom (ved hjelp av NMR). Ingen
eller meget liten reaksjon ble observert før tilsats av
DMAP.

20

Eksempel 13

Fremstilling av 7-trietylsilyl-13-[[(4S-trans)-4,5-di-
hydro-2,4-difenyl-5-oksazolyl]-karbonyl]baccatin III

(4S-Trans)-4,5-dihydro-2,4-difenyl-5-oksazolkarbok-
sylsyre (65,0 mg, 0,243 mmol), 7-trietylsilyl-baccatin III
25 (0,142 g, 0,203 mmol), DCC (75 mg, 256 mmol) og pyrroli-
dinopyridin (38 mg, 256 mmol) ble tilsatt til en flamme-
tørket ca. 3,5 ml flaske, rensset med argon og delvis opp-
løst i toluen (1,0 ml). Den resulterende gulaktige hetero-
gene blanding ble omrørt ved romtemperatur. TLC ved 3
30 timer viste tilstedeværelsen av tittelproduktet (1:1
EtOAc:heksaner, PMA/EtOH, U.V.). (TLC ved 7 og 23 timer
etter omrøring ved romtemperatur viste ingen ytterligere
forandring).

Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat (1
35 ml), filtrert gjennom en celite-pute og konsentrert for å
gi 0,275 g oljeaktig, gulaktig, fast stoff. ¹H NMR-spek-

tret viste det ønskede koblede tittelprodukt og 7-trietylsilyl-baccatin III i et forhold på ~8:1. Biproduktet N-acylurea av koblingsmidlet forelå også i omtrent samme mengde som 7-trietylsilyl-baccatin III.

- 5 Det faste stoff ble kromatografert på silikagel med 1:2 EtOAc/heksan for å gi 0,176 g av et hvitaktig, fast stoff. Utbytte ~91%. ^1H NMR-spektret viste utelukkende det ønskede koblede produkt og N-acylurea i et forhold på ~11:1.

10

Eksempel 14

Fremstilling av 7-trietylsilyl-13-[[(4S-trans)-4,5-dihydro-2,4-difenyl-5-oksazolyl]-karbonyl]baccatin III

- (4S-Trans)-4,5-dihydro-2,4-difenyl-5-oksazolkarboksylsyre (66,7 mg, 0,250 mmol), 7-trietylsilyl-baccatin III (0,146 g, 0,208 mmol), DCC (79 mg, 383 mmol) og 4-morfolinpyridin (41 mg, 250 mmol) ble tilsatt til en flammertørket ca. 3,5 ml flaske, renset med argon, og delvis oppløst i toluen (1 ml). Den resulterende gule, heterogene blanding ble omrørt ved romtemperatur. TLC ved 3 timer viste tilstedeværelsen av tittelproduktet (1:1 EtOAc:heksan, PMA/EtOH, U.V.). (TLC ved 7 og 23 timer etter omrøring ved romtemperatur viste ingen ytterligere forandring).

- 25 Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat (1 ml), filtrert gjennom en Celite-pute og konsentrert for å gi 0,280 g av et gulaktig, fast stoff. ^1H NMR-spektret viste det ønskede koblede tittelprodukt og intet 7-trietylsilyl-baccatin III (selv om et spor var synlig ved hjelp av TLC). Biproduktet N-acylurea fra koblingsmidlet forelå også i et forhold til tittelproduktet på ~1:9.

- 30 Det faste stoff ble kromatografert på silikagel med 1:2 EtOAc/heksaner for å gi 0,196 g av et hvitt, fast stoff. ^1H NMR-spektret viste utelukkende det koblede tittelprodukt og N-acylurea i et forhold på ca. 15:1. Utbytte over 90%.

Smeltepunkt = 139 - 142°C.

Optisk rotasjon: $[\alpha]_D = -49,5^\circ$, $[\alpha]_{578} = -52,6^\circ$, $[\alpha]_{546} = -63,5^\circ$, $[\alpha]_{436} = -157,0^\circ$, ($c = 1,0$, CHCl_3).

5

Eksempel 15

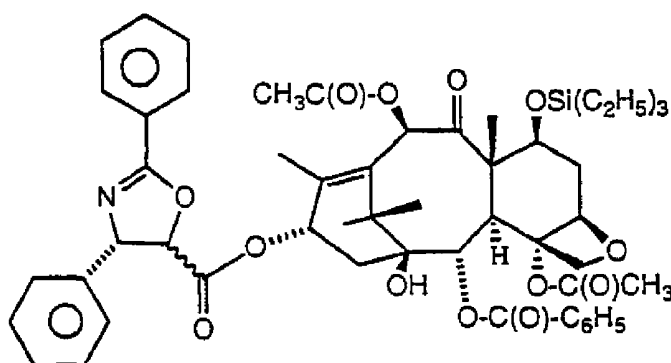
Fremstilling av 7-trietylsilyl-13-[[(4S-trans)-4,5-dihydro-2,4-difeny-5-oksazolyl]-karbonyl]baccatin III

og

10

7-Trietylsilyl-13-[[(4S-cis)-4,5-dihydro-2,4-difeny-5-oksazolyl]-karbonyl]baccatin III

15



20

En blanding av tittelens cis- og trans-oksazolinprodukter fra eksempel 9 i et forhold på 3:1 mellom cis:trans (100 mg) 7-trietylsilyl-baccatin III (219 mg, 0,3121 mmol), DCC (97 mg) og DMAP (23 mg) i toluen (0,9 ml) ble fremstilt. Etter 1 times oppvarming ved 80°C var en betydelig andel av 7-trietylsilyl-baccatin III uomsatt. En annen blanding med DMAP (97 mg) og DCC (23 mg) ble tilsatt, og blandingen ble oppvarmet ved 80°C over natten. Små mengder av utgangsmaterialet ble observert ved TLC (heksan/EtOAc 2:1).

30

Den reaksjonsblanding som fremkom ble fortynnet med metylenklorid (20 ml), mettet natriumbikarbonat (10 ml, vandig) ble tilsatt og vannlaget ble ekstrahert med metylenklorid (2 x 10 ml), og de kombinerte organiske lag ble tørket over vannfri MgSO_4 . Ved konsentrasjon *in vacuo* ble produktet renset på HPLC (heksan/etylacetat 4:1) for å gi

35

en blanding av tittelproduktene som inneholdt dicyklo-
 heksylurea (DCU). Produktet hadde en vekt på 260 mg etter
 resuspendering i etylacetat og fjerning av noe DCU ved
 filtrering. En annen HPLC-rensing gav 117 mg av tittelens
 5 rene trans-produkt (40%) og 45 mg av en blanding [-2:1
 tittelens trans-produkt:tittelens cis-produkt (15%)].
 Blandingen ble renset ved preparativ TLC (heksan:etyl-
 acetat, 1:1) for å gi 11 mg av tittelens cis-produkt.

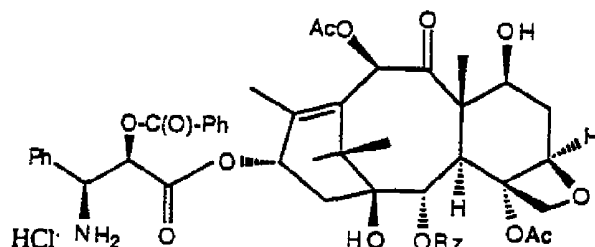
10

Eksempel 16

Fremstilling av taxol

Det koblete tittelprodukt som fremkom i eksempel 10
 (0,102 g, 0,107 mmol) ble veiet inn i en 10 ml kolbe og
 oppløst i tetrahydrofuran (1,2 ml). Metanol ble deretter
 15 tilsatt (1,2 ml), og den homogene løsning ble avkjølt til
 0°C. HCl (vandig, 1N, 0,59 ml, 0,59 mmol) ble tilsatt drå-
 pevis og den klare homogene løsning ble omrørt ved 0°C.
 Etter 3 timer ved 0°C indikerte TLC (1:1 etylacetat:hek-
 san, PMA/etanol, U.V.) at utgangsmaterialet gjenstod, og
 20 den klare homogene løsning ble overført til et 4°C kaldt
 rom. Etter 18 timer ved 4°C viste TLC-analyse at reak-
 sjonen i det vesentlige var fullstendig (1:1 etylacetat:-
 heksan, PMA/etanol, U.V.). Den følgende forbindelse frem-
 kom:

25



30

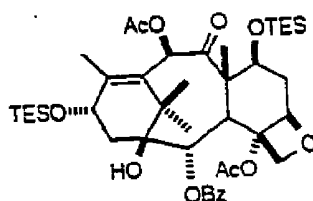
Den klare homogene løsning ble oppvarmet til romtem-
 peratur. 3,5 ml mettet vandig NaHCO_3 ble tilsatt (bobling
 35 ble bemerket) for å gi en heterogen blanding. Tilsats av
 5 ml tetrahydrofuran ga ingen signifikant forbedring av

løseligheten. Den heterogene blanding ble kraftig omrørt ved romtemperatur. Etter omrøring ved romtemperatur i 1 time forelå fremdeles en heterogen blanding. Blandingen ble ytterligere fortynnet med 7 ml vann og 4 ml tetrahydrofuran. Den resulterende klare homogene løsning ble omrørt ved romtemperatur.

TLC ved 2½ time etter NaHCO₃-tilsats viste utelukkende tilstedeværelsen av taxol (2:1 etylacetat/heksan, PMA/etanol, U.V.). Reaksjonsblandingen ble fortynnet med 25 ml etylacetat og 25 ml vann og rystet. Lagene ble separert og den vandige fraksjon ble ekstrahert med 3 x 25 ml etylacetat. De kombinerte organiske fraksjoner ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert for å gi 104 mg svakt hvitaktig, glassaktig, fast stoff. ¹H NMR-spektret viste taxol. Det faste stoff som fremkom ble renset ved kromatografi på silikagel (kolonne: 20 mm diameter x 70 mm lengde) med 2:1 etylacetat/heksan til 4:1 etylacetat/heksan for å gi 79,0 mg av tittelproduktet i form av et hvitt, fast stoff. Utbytte = 86,4%.

Eksempel 17

Fremstilling av 7,13-bisTES-baccatin



Baccatin III (3,102 g, 5,290 mmol) ble oppløst i tørr DMF (21 ml). Til denne løsning ved 0°C ble det tilsett imidazol (1,80 g, 26,5 mmol), fulgt av TESCl (4,45 ml, 26,5 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten og fortynnet med EtOAc (350 ml), og vasket med vann (4 x 20 ml) og saltvann. Det organiske lag

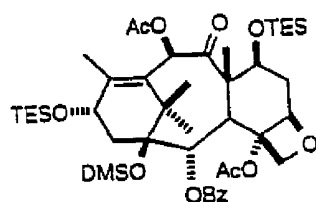
ble tørket og konsentrert *in vacuo*, og inndampingsresten ble kromatografert (20% etylacetat i heksaner) for å gi 4,00 g (89,1%) av det ønskede produkt.

5

Eksempel 18

Fremstilling av 1-DMS-7,13-TES-baccatin

10



15

7,13-TES-baccatin (2,877 g, 3,534 mmol) ble oppløst i tørr DMF (17,7 ml). Til denne løsning ved 0°C ble det tilsatt imidazol (720,9 g, 10,60 mmol), fulgt av dimetylklorosilan 91,18 ml, 10,60 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved denne temperatur i 45 minutter, og deretter fortynnet med EtOAc (300 ml), og vasket med vann (4 x 20 ml). Den organiske fase ble tørket og konsentrert *in vacuo*. Inndampingsresten ble kromatografert (10% etylacetat i heksaner) for å gi 2,632 g (85,4%) av det ønskede produkt.

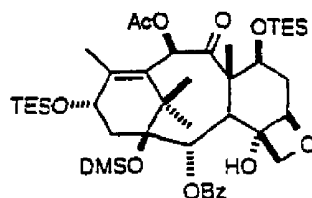
20

25

Eksempel 19

Fremstilling av 4-hydroksy-7,13-bisTES-1-DMS-baccatin

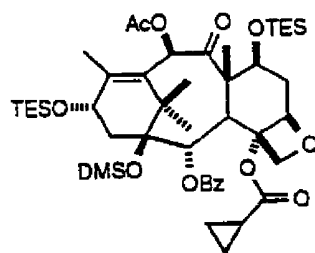
30



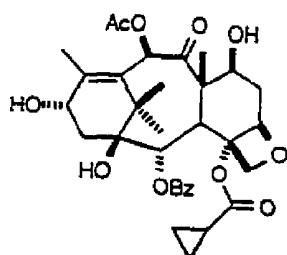
35

Det silylerte baccatinderivat fra eksempel 18 (815 mg, 0,935 mmol) ble oppløst i THF (15,6 ml). Til denne løsning ved 0°C ble det tilsatt Red-Al (0,910 ml, 60 vekt%, 4,675 mmol). Etter 40 minutter ble reaksjonen kvalt

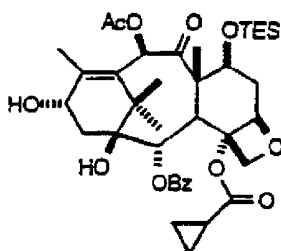
10 Fremstilling av C4-cyklopropylester-7,13-bisTES-1-DMS-
baccatin



C4-hydroksylbaccatinderivatet fra eksempel 19 (196 mg, 0,236 mmol) ble oppløst i tørr THF (4,7 ml). Denne løsning ble ved 0°C behandlet med LHMDS (0,283 ml, 1 M, 0,283 mmol). Etter 30 minutter ved denne temperatur ble syklopropankarbonylklorid (0,032 ml, 0,354 mmol) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 1 time og deretter kvalt med mettet NH₄Cl (3 ml). Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med EtOAc (100 ml), og vasket med vann og saltvann. Det organiske lag ble tørket og konsentrert in vacuo. Den resulterende inndampingsrest ble kromatografert (10% etylacetat i heksaner) for å gi 137 mg (65%) av det ønskede produkt.

Eksempel 21Fremstilling av C4-cyklopropanester-baccatin

7,13-TES-1-DMS-4-cyklopropanbaccatin fra eksempel 20. (673 mg, 0,749 mmol) ble oppløst i tørr acetonitril (6 ml) og THF (2 ml). Til denne løsning ved 0°C ble det tilsatt pyridin (2,25 ml), fulgt av 48% HF-løsning (6,74 ml). Etter 30 minutter ved 0°C ble TBAF (2,25 ml, 1 M, 2,25 mmol) tilsatt. Ytterligere dose av TBAF ble tilsatt inntil utgangsmaterialet, slik det ble observert med TLC, var forbrukt. Reaksjonsblandingen ble konsentrert til en sirup, og deretter fortynnet med EtOAc (350 ml) og vasket med 1 N HCl, mettet NaHCO₃-løsning, saltvann og konsentrert *in vacuo*. Inndampingsresten ble kromatografert (60% etylacetat i heksaner) for å gi 366 mg (80%) av det ønskede produkt.

Eksempel 22Fremstilling av 7-TES-4-cyklopropan-baccatin

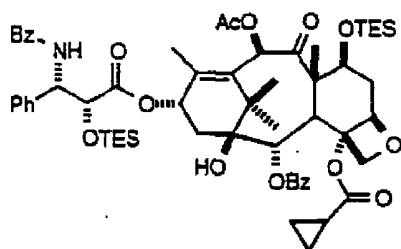
4-Cyklopropanbaccatin fra eksempel 21 (46,6 mg, 0,076 mmol) ble oppløst i tørr DMF (1 ml). Til denne løsning ved 0°C ble det tilsatt imidazol (20,7 mg, 0,305 mmol), fulgt av TESC1 (0,0512 ml, 0,305 mmol). Reaksjonsblanding

5 blandingen ble omrørt ved 0°C i 30 minutter og fortynnet med EtOAc (50 ml). Reaksjonsblanding ble vasket med vann og saltvann og tørket, hvorefter den ble konsentrert *in vacuo*. Inndampingsresten ble kromatografert (30-50% etylacetat i heksaner) for å gi 36 mg (65,1%) av det ønskede produkt.

10 produkt.

Eksempel 23

Fremstilling av 2',7-bisTES-4-cyklopropan-paclitaksel

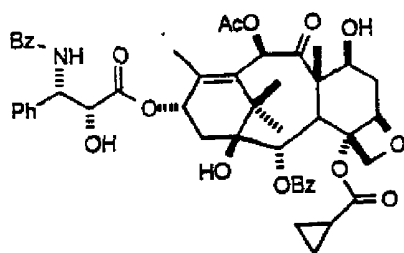


En THF (1 ml) -løsning av forbindelsen fra eksempel 22 (30,0 mg, 0,0413 mmol) ble avkjølt til -40°C og behandlet med LHMDs (0,062 ml, 0,062 mmol). Etter 5 minutter ble en THF-løsning (0,5 ml) av β -laktam* (23,6 mg, 0,062 mmol) tilsatt. Reaksjonsblanding ble omrørt ved 0°C i 1 time, og deretter kvalt med mettet NH_4Cl -løsning (1 ml). Reaksjonsblanding ble ekstrahert med EtOAc (40 ml) og vasket med vann og saltvann. Den organiske fase ble tørket

25

30 og konsentrert *in vacuo*, inndampingsresten ble kromatografert (20-30-60% etylacetat i heksaner) for å gi 24,5 mg (53,6%) av det ønskede produkt med 5,1 mg (17%) av utgangsmaterialet.

35 *Metoder for fremstilling av dette finnes i US-patent 5.175.316.

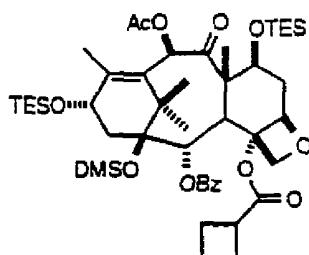
Eksempel 24Fremstilling av 4-cyklopropanester av paclitaksel

En acetonitril-løsning (0,5 ml) av produktet fra eksempel 23 (22,0 mg, 0,020 mmol) ble behandlet ved 0°C med pyridin (0,060 ml), fulgt av 48% HF-løsning (0,180 ml). Reaksjonsblandingen ble holdt ved 5°C over natten og deretter fortynnet med EtOAc (30 ml), og vasket med vann og saltvann. Det organiske lag ble tørket og konsentrert *in vacuo*. Inndampingsresten ble kromatografert (60% etylacetat i heksaner) for å gi 10,0 mg (57,2%) av det ønskede produkt.

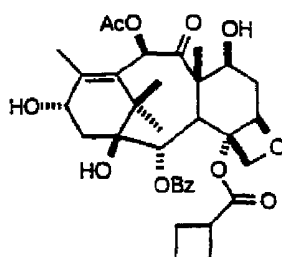
¹H NMR-spektrum (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

8,10-8,06 (m, 2H), 7,76-7,26 (m, 13H), 7,04 (d, J=9,1 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,14 (m, 1H), 5,82 (d, J=9,1 Hz, 1H), 5,65 (d, J=6,9 Hz, 1H), 4,85 (m, 2H), 4,39 (m, 1H), 4,19 (AB q, J=8,4 Hz, 2H), 3,80 (d, J=6,9 Hz, 1H), 3,59 (d, J=4,8 Hz, 1H), 2,60-1,13 (m, 24H, inkl. singletter ved 2,23, 1,77, 1,66, 1,23, 1,14, 3H hver).

HRMS beregnet for C₄₉H₅₄NO₁₄ (MH⁺): 880,3544, funnet: 880,3523.

Eksempel 25Fremstilling av 7,13-TES-1-DMS-4-cyklobutylester-baccatin

En THF (2,6 ml) -løsning av produktet fra eksempel 19 (113,6 mg, 0,137 mmol) ble behandlet ved 0°C med LHMS (0,178 ml, 1 M, 0,178 mmol). Etter 30 minutter ved 0°C ble cyklobutylkarbonylchlorid (24,4 mg, 0,206 mmol) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 1 time og kvalt med mettet NH₄Cl-løsning (2 ml). Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med EtOAc (75 ml), vasket med vann og saltvann. Det organiske lag ble tørket og konsentrert *in vacuo*. Inn-dampingsresten ble kromatografert (10% etylacetat i heksaner) for å gi 80 mg (64,1%) av det ønskede produkt.

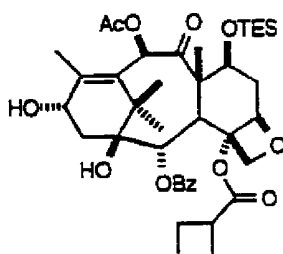
Eksempel 26Fremstilling av 4-cyklobutylbaccatin

Til en acetonitril-løsning (3 ml) av forbindelsen fra eksempel 25 ved 0°C ble det tilsatt tørr pyridin (0,61 ml), fulgt av 48% HF (1,83 ml). Etter 1 time ved 0°C ble TBAF (0,61 ml, 1 M, 0,61 mmol) tilsatt. Ytterligere TBAF ble tilsatt inntil alt utgangsmaterialet var forbrukt.

Løsningsmidlet ble deretter delvis fjernet, og inndampingsresten ble fortynnet med EtOAc (150 ml), og vasket med 1 N HCl og mettet NaHCO₃-løsning. Det organiske lag ble deretter tørket og konsentrert *in vacuo*. Inndampingsresten ble kromatografert (60% etylacetat i heksaner) for å gi 95,6 mg (75%) av det ønskede produkt.

Eksempel 27

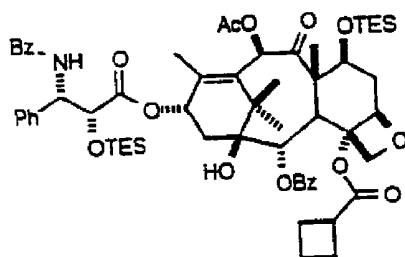
Fremstilling av 7-TES-4-cyklobutylesterbaccatin



4-Cyklobutylbaccatin fra eksempel 26 (85 mg, 0,136 mmol) ble oppløst i tørr DMF (1,4 ml). Til denne løsning ved 0°C ble det tilsatt imidazol (36,9 mg, 0,543 mmol) og TESCl (91,2 µl, 0,543 mmol). Reaksjonsblandingen ble fortynnet med EtOAc (75 ml) og vasket med vann og saltvann. Det organiske lag ble tørket og konsentrert *in vacuo*. Inndampingsresten ble kromatografert (40% etylacetat i heksaner) for å gi 74 mg (73,6%) av det ønskede produkt.

Eksempel 28

Fremstilling av 2',7-TES-4-cyklobutyl-paclitaxel

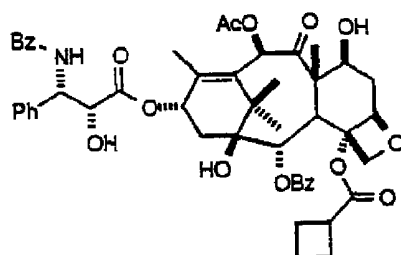


7-TES-4-cyklobutylbaccatin fra eksempel 27 (41 mg, 0,055 mmol) ble oppløst i THF (1 ml). Denne løsning ble avkjølt til -40°C og behandlet med LHMDs (0,083 ml, 1 M, 0,083 mmol), fulgt av en THF-løsning (0,5 ml) av β -laktamet fra eksempel 23 (31,7 mg, 0,083 mmol). Reaksjonsblandingen ble holdt ved 0°C i 1 time og kvalt med NH_4Cl (2 ml). Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med EtOAc (50 ml), og vasket med vann og saltvann. Det organiske lag ble deretter tørket og konsentrert *in vacuo*, inndampingsresten ble kromatografert (20-30% etylacetat i heksaner) for å gi 56 mg (90,2%) av det ønskede produkt.

xx

Eksempel 29

Fremstilling av 4-cyklobutyl-paclitaxel



2',7-TES-4-cyklobutyltaxol fra eksempel 28 (47 mg, 0,042 mmol) ble oppløst i acetonitril (1 ml). Til denne løsning ved 0°C ble det tilsatt pyridin (0,125 ml), fulgt av 48% HF (0,375 ml). Reaksjonsblandingen ble holdt ved 5°C over natten. Reaksjonsblandingen ble deretter fortynnet med EtOAc (50 ml), vasket med 1 N HCl, mettet NaHCO_3 -løsning og saltvann. Det organiske lag ble tørket og konsentrert *in vacuo*. Inndampingsresten ble kromatografert (60% etylacetat i heksaner) for å gi 31,8 mg (84,9%) av det ønskede produkt.

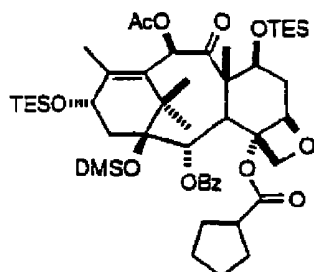
¹H NMR-spektrum (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

8,15-8,12 (m, 2H), 7,73-7,26 (m, 13H), 6,96 (d, J=9,0 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,17 (m, 1H), 5,80 (d, J=9,0 Hz, 1H), 5,66 (d, J=7,1 Hz, 1H), 4,83 (m, 2H), 4,41 (m, 1H), 4,26 (AB q, J=8,4 Hz, 2H), 3,78 (d, J=7,0 Hz, 1H), 3,57 (d, J=5,2 Hz, 1H), 3,42 (m, 1H), 2,61-1,14 (m, 25H, inkl. singletter ved 2,23, 1,76, 1,68, 1,23, 1,14, 3H hver).

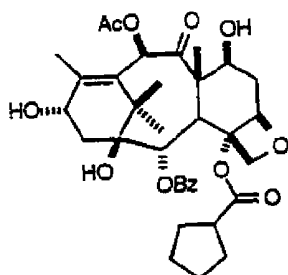
HRMS beregnet for C₅₀H₅₆NO₁₄ (MH⁺): 894,3701, funnet: 894,3669.

Eksempel 30

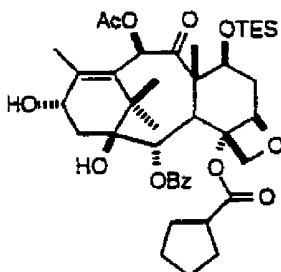
Fremstilling av 7,13-TES-1-DMS-4-cyklopentylester av bac-
catin



En THF-løsning (3,5 ml) av forbindelsen fra eksempel 19 (147 mg, 0,177 mmol) ble behandlet ved 0°C med LHMDS (0,230 ml, 1 M, 0,230 mmol). Etter 30 minutter ble syklopentylkarbonylchlorid (32,3 µl, 0,266 mmol) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time ved denne temperatur, og deretter kvalt med mettet NH₄Cl-løsning. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert og vasket og tørket, og konsentrert *in vacuo*. Inndampingsresten ble kromatografert (10% etylacetat i heksaner) for å gi 90 mg (55%) av det ønskede produkt.

Eksempel 31Fremstilling av 4-cyklopentylbaccatin

En acetonitril-løsning (1,6 ml) av produktet fra eksempel 30 (75 mg, 0,081 mmol) ble behandlet ved 0°C med pyridin (0,24 ml), fulgt av 48% HF (0,72 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 1 time, og deretter ble TBAF (0,405 ml, 1 M, 0,405 mmol) tilsatt. Ytterligere 4 ekvivalenter reagens ble tilsatt etter 1 time. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med EtOAc (100 ml), og vasket med 1 N HCl og mettet NaHCO₃-løsning og saltvann. Det organiske lag ble tørket og konsentrert *in vacuo*. Inndampingsresten ble kromatografert (50% etylacetat i heksaner) for å gi 44 mg (85%) av det ønskede produkt.

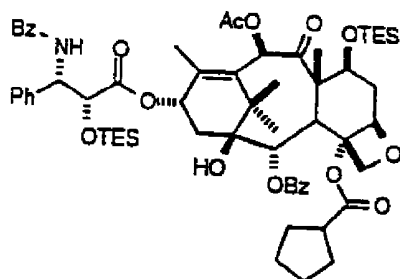
Eksempel 32Fremstilling av 7-TES-4-cyklopentylesterbaccatin

4-Cyklopentylbaccatin (35 mg, 0,055 mmol) ble oppløst i tørr DMF (1 ml). Til denne løsning ved 0°C ble det tilsatt imidazol (14,9 mg, 0,219 mmol), fulgt av TESCI (36,8 µl, 0,219 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved

0°C i 30 minutter, og deretter fortynnet med EtOAc (50 ml). Det organiske lag ble vasket og tørket og konsentrert *in vacuo*. Inndampingsresten ble kromatografert (40% etylacetat i heksaner) for å gi 31 mg (75%) av det ønskede produkt.

Eksempel 33

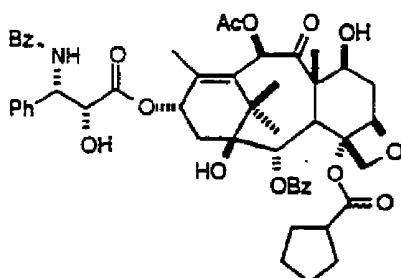
Fremstilling av 2',7-TES-4-cyklopentylesterbaccatin



En THF-løsning (0,6 ml) av produktet fra eksempel 32 (24,5 mg, 0,0324 mmol) ble behandlet ved -40°C med LHMDs (0,049 ml, 1 M, 0,049 mmol), fulgt av en THF-løsning (0,3 ml) av β -laktamet fra eksempel 23 (18,6 mg, 0,049 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 1 time, og deretter kvalt med mettet NH_4Cl -løsning. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med EtOAc (35 ml), og vasket og tørket og konsentrert *in vacuo*. Inndampingsresten ble kromatografert (20-30-50% etylacetat i heksaner) for å gi 15,5 mg (42%) av det ønskede produkt sammen med 7,8 mg (31,8%) av det uomsatte utgangsmateriale.

Eksempel 34

Fremstilling av 4-cyklopentylesterpaclitaksel



En acetonitril-løsning (0,3 ml) av produktet fra eksempel 33 (13 mg, 0,0115 mmol) ble behandlet ved 0°C med pyridin (0,035 ml), fulgt av 48% HF (0,103 ml). Reaksjonsblanding ble holdt ved 5°C over natten. Reaksjonsblandingen ble deretter fortynnet med EtOAc (30 ml), og vasket med 1 N HCl, NaHCO₃ og saltvann. Det organiske lag ble tørket og konsentrert *in vacuo*. Inndampingsresten ble kromatografert (50% etylacetat i heksaner) for å gi 7,3 mg (70,3%) av det ønskede produkt.

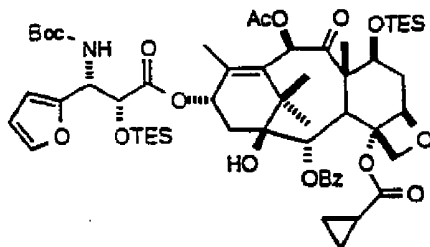
¹H NMR-spektrum (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

8,17-8,14 (m, 2H), 7,74-7,26 (m, 13H), 6,90 (d, J=8,9 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,20 (m, 1H), 5,75 (d, J=8,9 Hz, 1H), 5,69 (d, J=7,0 Hz, 1H), 4,79 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 4,24 (AB q, J=8,4 Hz, 2H), 3,81 (d, J=7,0 Hz, 1H), 3,46 (d, J=4,7 Hz, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,56-1,15 (m, 27H, inkl. singletter ved 2,24, 1,82, 1,68, 1,33, 1,15, 3H hver).

HRMS beregnet for C₅₁H₅₇NO₁₄Na (MNa⁺): 930,3677, funnet: 930,3714.

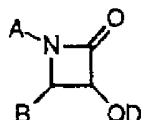
Eksempel 35

Fremstilling av 2',7-silylert-4-cyklopropantaxan med furvyl-sidekjede



En THF-løsning (2 ml) av produktet fra eksempel 22 (75,8 mg, 0,104 mmol) ble behandlet ved -40°C med LHMDS (0,136 ml, 1 M, 0,136 mmol) og 13-laktam* (57,3 mg, 0,156 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 1 time, og deretter kvalt med mettet NH₄Cl-løsning (1 ml). Reaksjons-

blandingen ble ekstrahert med EtOAc, vasket og tørket og konsentrert *in vacuo*. Inndampingsresten ble kromatografert (20% etylacetat i heksaner) for å gi 113 mg (100%) av det ønskede produkt.



A = Benzoyloksykarbonyl

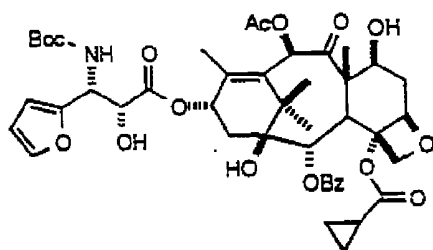
10 B = 2-Furyl

D = Silylbeskyttende gruppe

Fremgangsmåter for fremstilling av beta-laktamet i det ovenstående er beskrevet i US-patentsøknad 5.227.400.

15 Eksempel 36

Fremstilling av 4-cyklopropylestertaxan med furvl-side-
kjede



25 En acetonitril-løsning av produktet fra eksempel 35 (2 ml) ble behandlet ved 0°C med pyridin (0,27 ml), fulgt av 48% HF (0,81 ml). Reaksjonsblandingen ble holdt ved 5°C for 3 timer, fortynnet med EtOAc (75 ml), vasket med 1 N HCl, mettet NaHCO₃-løsning, saltvann og tørket og konsentrert *in vacuo*. Inndampingsresten ble kromatografert (50-60% etylacetat i heksaner) for å gi 68 mg (88,2%) av det ønskede produkt.

¹H NMR-spektrum (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

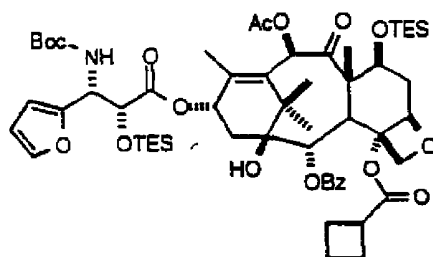
8,09-8,06 (m, 2H), 7,62-7,37 (m, 3H), 7,26 (s, 1H),
35 6,37-6,30 (m, 3H), 6,19 (m, 1H), 5,65 (d, J=7,0 Hz, 1H), 5,37 (d, J=9,9 Hz, 1H), 5,23 (d, J=9,9 Hz, 1H),

4,82 (d, J=8,3 Hz, 1H), 4,76 (d, J=4,1 Hz, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,18 (AB q, J=8,4 Hz, 2H), 3,85 (d, J=6,9 Hz, 1H), 3,37 (d, J=5,4 Hz, 1H), 2,55-1,01 (m, 33H, inkl. singletter på 2,23, 1,90, 1,66, 1,26, 1,14, 3H hver, 1,33, 9H).

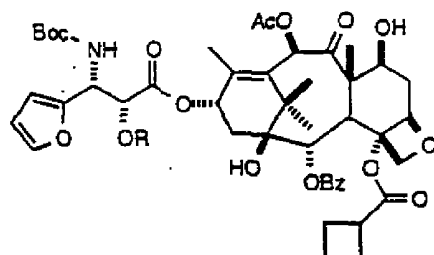
HRMS beregnet for $C_{45}H_{56}NO_{16}$ (MH^+) 866,3599, funnet 866,3569.

Eksempel 37

10 Fremstilling av 2',7-silylert-4-cyklobutylestertaxan med furyl-sidekjede



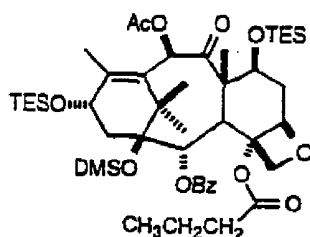
En THF-løsning (0,8 ml) av produktet fra eksempel 22 ble behandlet ved -40°C med LHMDS (0,050 ml, 1 M, 0,050 mmol). Etter 2 minutter ble β -laktam fra eksempel 35 (18,2 mg, 0,050 mmol) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 1 time, og kvalt med mettet NH_4Cl -løsning. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert og vasket, tørket og konsentrert *in vacuo*. Inndampingsresten ble kromatografert (20% etylacetat i heksaner) for å gi 33,0 mg (89,4%) av det ønskede produkt.

Eksempel 38Fremstilling av 4-cyklobutvlestedertaxan med furyl-sidekjede

En acetonitril-løsning (1 ml) av produktet fra eksempel 37 (30,0 mg, 0,027 mmol) ble behandlet ved 0°C med pyridin (0,081 ml), fulgt av 48% HF (0,243 ml). Reaksjonsblandingen ble holdt ved 5°C over natten, og fortynnet med EtOAc (50 ml), vasket med 1 N HCl, mettet NaHCO₃-løsning, og saltvann. Det organiske lag ble deretter tørket og konsentrert *in vacuo*. Inndampingsresten ble kromatografert (60% etylacetat i heksaner) for å gi 22 mg (92,4%) av det ønskede produkt.

¹H NMR-spektrum (300 HMz, CDCl₃) δ (ppm):

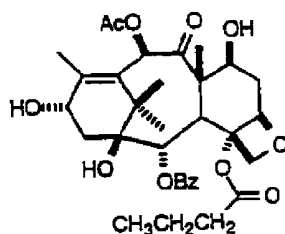
8,13-8,10 (m, 2H), 7,62-7,45 (m, 3H), 6,42-6,38 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 6,19 (m, 1H), 5,65 (d, J=7,1 Hz, 1H), 5,34 (d, J=9,6 Hz, 1H), 5,18 (d, J=9,8 Hz, 1H), 4,90 (d, J=7,7 Hz, 1H), 4,73 (dd, J=2,0 Hz, J'=5,7 Hz, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,25 (AB q, J=8,4 Hz, 2H), 3,80 (d, J=7,0 Hz, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,27 (d, J=5,8 Hz, 1H), 2,61-1,15 (m, 34H, inkl. singletter på 2,24, 1,86, 1,68, 1,26, 1,15, 3H hver, 1,33, 9H).

Eksempel 39Fremstilling av 7,13-TES-1-DMSO-4-butyratbaccatin

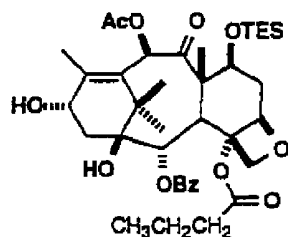
C4-Hydroksylbaccatin-derivatet fra eksempel 19 (181 mg, 0,218 mmol) ble oppløst i tørr THF (4,4 ml). Denne løsning ved 0°C ble behandlet med LHMDS (0,262 ml, 1 M, 0,262 mmol). Etter 30 minutter ved denne temperatur ble butyrylchlorid (0,034 ml, 0,33 mmol) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 1 time og deretter kvalt med mettet NH₄Cl (3 ml). Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med EtOAc (100 ml), og vasket med vann og saltvann. Det organiske lag ble tørket og konsentrert *in vacuo*. Den resulterende inndampingsrest ble kromatografert (10% etylacetat i heksaner) for å gi 138 mg (70,3%) av det ønskede produkt.

Eksempel 40

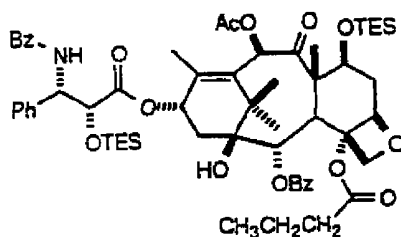
Fremstilling av C4-butyrylesterbaccatin



7,13-TES-1-DMS-4-butyratebaccatin fra eksempel 39 (527 mg, 0,586 mmol) ble oppløst i tørr acetonitril (19,5 ml). Til denne løsning ved 0°C ble det tilsatt pyridin (1,95 ml), fulgt av 48% HF-løsning (5,86 ml). Etter 30 minutter ved 0°C ble reaksjonsblandingen holdt ved 5°C over natten. Deretter ble den fortynnet med EtOAc (400 ml) og vasket med 1 N HCl, mettet NaHCO₃-løsning, saltvann og konsentrert *in vacuo*. Inndampingsresten ble kromatografert (60% etylacetat i heksaner) for å gi 286 mg (80%) av det ønskede produkt.

Eksempel 41Fremstilling av 7-TES-4-butyratbaccatin.

4-Butyratbaccatin fra eksempel 40 (286 mg, 0,466 mmol) ble oppløst i tørr DMF (2,3 ml). Til denne løsning ved 0°C ble det tilsatt imidazol (127 mg, 1,86 mmol), fulgt av TESCl (0,313 ml, 1,86 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 30 minutter og deretter fortynnet med EtOAc (100 ml). Reaksjonsblandingen ble vasket med vann og saltvann og tørket, deretter konsentrert *in vacuo*. Inn-dampingsresten ble kromatografert (30-50% etylacetat i heksaner) for å gi 283,3 mg (83,5%) av det ønskede produkt.

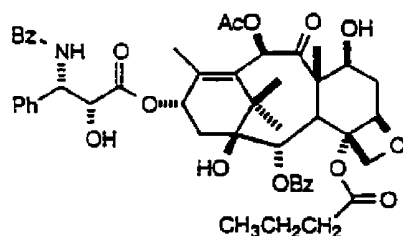
Eksempel 42Fremstilling av 2',7-bisTES-C4-butyratpaclitaksel

En THF (8,3 ml) -løsning av produktet fra eksempel 41 (300,6 mg, 0,413 mmol) ble avkjølt til -40°C og behandlet med LHMDS (0,619 ml, 0,619 mmol). Etter 5 minutter ble en THF (4,1 ml) av β -laktamet fra eksempel 23 (236 mg, 0,619 mmol) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 1 time, og deretter kvalt med mettet NH_4Cl -løsning

(3 ml). Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med EtOAc (150 ml) og vasket med vann og saltvann. Den organiske fase ble tørket og konsentrert *in vacuo*, inndampingsresten ble kromatografert (20-30-60% etylacetat i heksaner) for å gi 377 mg (82,3%) av det ønskede produkt.

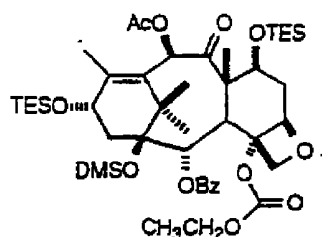
Eksempel 43

Fremstilling av C4-butyrapaclitaksel

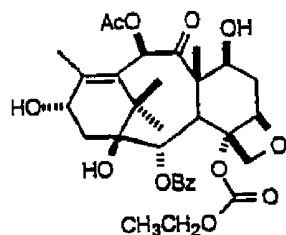


En acetonitril-løsning (15,3 ml) av produktet fra eksempel 42 (366 mg, 0,334 mmol) ble behandlet ved 0°C med pyridin (0,926 ml), fulgt av 48% HF-løsning (2,78 ml). Reaksjonsblandingen ble holdt ved 5°C over natten og deretter fortynnet med EtOAc (200 ml), og vasket med vann og saltvann. Det organiske lag ble tørket og konsentrert *in vacuo*. Inndampingsresten ble kromatografert (60% etylacetat i heksaner) for å gi 274 mg (94,5%) av det ønskede produkt.

¹H NMR-spektrum (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):
 8,12-8,09 (m, 2H), 7,71-7,32 (m, 13H), 7,00 (d, J=8,9 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,16 (m, 1H), 5,73 (d, J=8,8 Hz, 1H), 5,64 (d, J=7,0 Hz, 1H), 4,85 (d, KJ=9,4 Hz, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,20 (AB q, J=8,4 Hz, 2H), 3,77 (d, J=6,9 Hz, 1H), 3,70 (d, J=4,3 Hz, 1H), 2,66-0,85 (m, 26H, inkl. singletter ved 2,20, 1,76, 1,65, 1,21, 1,11, 3H hver, triplett ved 0,88, 3H).

Eksempel 44Fremstilling av 7,13-TES-1-DMS-4-etylkarbonatbaccatin

En THF-løsning (5 ml) av produktet fra eksempel 19 (205 mg, 0,247 mmol) ble behandlet ved 0°C med LHMDS (0,296 ml, 1 M, 0,296 mmol). Etter 30 minutter ved 0°C ble etylklorformat (0,0354 ml, 0,370 mmol) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 1 time og kvalt med mettet NH₄Cl-løsning (3 ml). Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med EtOAc (100 ml), vasket med vann og saltvann. Det organiske lag ble tørket og konsentrert *in vacuo*. Inndampingsresten ble kromatografert (10% etylacetat i heksaner) for å gi 155 mg (69,6%) av det ønskede produkt.

Eksempel 45Fremstilling av C4-etylkarbonatbaccatin

Til en acetonitril-løsning (5,6 ml) av produktet fra eksempel 44 (152 mg, 0,169 mmol) ved 0°C ble det tilsatt tørr pyridin (0,56 ml), fulgt av 48% HF (1,69 ml). Etter 30 minutter ved 0°C ble reaksjonsblandingen holdt ved 5°C over natten. Deretter ble inndampingsresten fortynnet med EtOAc (150 ml), og vasket med 1 N HCl og mettet NaHCO₃-løsning. Det organiske lag ble deretter tørket og konsen-

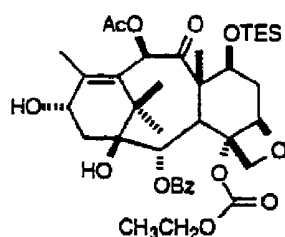
trert *in vacuo*. Inndampingsresten ble kromatografert (60% etylacetat i heksaner) for å gi 99 mg (95,4%) av det ønskede produkt.

5

Eksempel 46

Fremstilling av 7-TES-C-4-etylkarbonatbaccatin

10



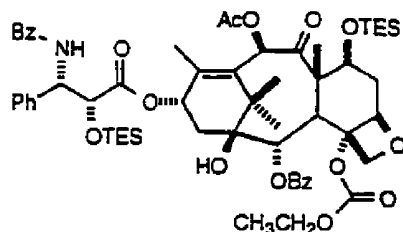
4-Etylkarbonatbaccatin fra eksempel 45 (95 mg, 0,154 mmol) ble oppløst i tørr DMF (0,771 ml). Til denne løsning ved 0°C ble det tilsatt imidazol (42 mg, 0,617 mmol) og TESCl (104 µl, 0,617 mmol). Reaksjonsblandingen ble fortynnet med EtOAc (100 ml), og vasket med vann og saltvann. Det organiske lag ble tørket og konsentrert *in vacuo*. Inndampingsresten ble kromatografert (40% etylacetat i heksaner) for å gi 95 mg (84,4%) av det ønskede produkt.

20

Eksempel 47

Fremstilling av 2',7-TES-C-4-etylkarbonat-paclitaksel

25



30

7-TES-4-etylkarbonatbaccatin fra eksempel 46 (93,4 mg, 0,128 mmol) ble oppløst i THF (2,6 ml). Denne løsning ble avkjølt til -40°C og behandlet med LHMDs (0,192 ml, 1 M, 0,192 mmol), fulgt av en THF-løsning (1,3 ml) av β -laktamet fra eksempel 23 (73,1 mg, 0,192 mmol). Reaksjonsblandingen ble holdt ved 0°C i 1 time og kvalt med NH_4Cl

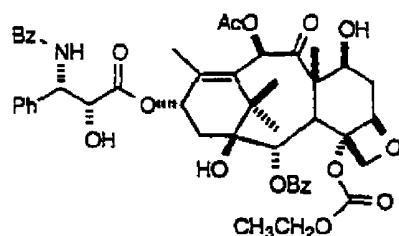
35

(3 ml). Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med EtOAc (100 ml), og vasket med vann og saltvann. Det organiske lag ble deretter tørket og konsentrert *in vacuo*, inndampingsresten ble kromatografert (20-30% etylacetat i heksaner) for å gi
 5 118 mg (83,0%) av det ønskede produkt.

Eksempel 48

Fremstilling av C-4-etylkarbonat-paclitaxel

10



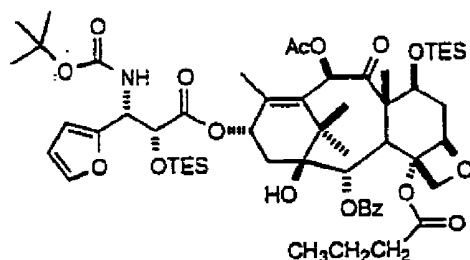
15

2',7-TES-4-etylkarbonattaxol fra eksempel 47 (114 mg, 0,103 mmol) ble oppløst i acetonitril (5,1 ml). Til denne løsning ved 0°C ble det tilsatt pyridin (0,285 ml), fulgt av 48% HF (0,855 ml). Reaksjonsløsningen ble holdt ved 5°C over natten. Reaksjonsløsningen ble deretter for-
 20 tynnet med EtOAc (100 ml), vasket med 1 N HCl, mettet NaHCO₃-løsning og saltvann. Det organiske lag ble tørket og konsentrert *in vacuo*. Inndampingsresten ble kromatogra-
 25 fert (60% etylacetat i heksaner) for å gi 75 mg (82,8%) av det ønskede produkt.

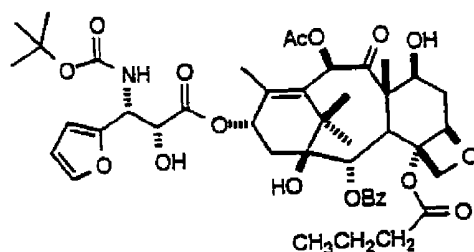
¹H NMR-spektrum (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

8,09-8,06 (m, 2H), 7,75-7,24 (m, 13H), 7,14 (d, J=9,0 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,79 (d, J=7,1 Hz, 1H), 5,66 (d, J=6,9 Hz, 1H), 4,95 (d, J=8,2 Hz, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,41-4,16 (m, 5H), 3,89 (d, J=4,3 Hz, 1H), 3,81 (d, J=6,9 Hz, 1H), 2,56-1,11 (m, 23H, inkl. singletter ved 2,21, 1,75, 1,65, 1,18, 1,11, 3H hver, triplett ved 1,22, 3H).

30

Eksempel 49Fremstilling av 2',7-silylert-C-4-butyrtattan med furyl-sidekjede

En THF-løsning (7,3 ml) 7-silyl-4-butyrtatbaccatin fra eksempel 41 (266 mg, 0,365 mmol) ble behandlet ved -40°C med LHMDs (0,548 ml, 1 M, 0,548 mmol). Etter 2 minutter ble en THF-løsning (3,6 ml) av β -laktamet fra eksempel 35 (201 mg, 0,548 mmol) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 1 time, og kvalt med mettet NH_4Cl -løsning. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert og vasket, tørket og konsentrert *in vacuo*. Inndampingsresten ble kromatografert (20% etylacetat i heksaner) for å gi 399,0 mg (99%) av det ønskede produkt.

Eksempel 50Fremstilling av C-4-butyrtattan med furyl-sidekjede

En acetonitril-løsning (18,2 ml) av produktet fra eksempel 49 (399,0 mg, 0,364 mmol) ble behandlet ved 0°C med pyridin (0,01 ml), fulgt av 48% HF (3,03 ml). Reak-

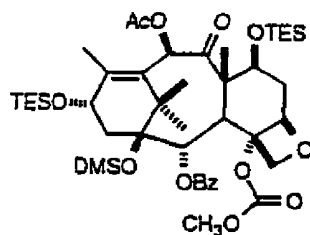
sjonsblandingen ble holdt ved 5°C over natten, og fortynnet med EtOAc (200 ml), vasket med 1 N HCl, mettet NaHCO₃-løsning og saltvann. Det organiske lag ble deretter tørket og konsentrert *in vacuo*. Inndampingsresten ble kromatografert (60% etylacetat i heksaner) for å gi 305 mg (96,5%) av det ønskede produkt.

¹H NMR-spektrum (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

8,05-8,02 (m, 2H), 7,56-7,35 (m, 4H), 6,33-6,26 (m, 3H), 6,15 (m, 1H), 5,59 (d, J=7,0 Hz, 1H), 5,40 (d, J=9,7 Hz, 1H), 5,26 (d, J=9,7 Hz, 1H), 4,85 (d, J=9,5 Hz, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,17 (AB q, J=8,4 Hz, 2H), 3,76 (d, J=6,9 Hz, 1H), 3,64 (J=6,0 Hz, 1H), 2,65-0,91 (m, 35H, inkl. singletter ved 2,18, 1,82, 1,62, 1,21, 1,09, 3H hver, 1,28, 9H, triplett ved 0,94, 3H).

Eksempel 51

Fremstilling av 7,13-bisTES-1-DMS-C-4-metylkarbonat-baccatin



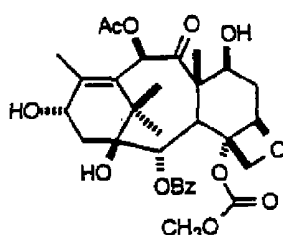
Forbindelsen fra eksempel 19 (118 mg, 0,150 mmol) ble oppløst i THF (3 ml). Til denne løsning ved 0°C ble det tilsatt LHMDs (0,180 ml, 1 M, 0,180 mmol). Etter 30 minutter ble metylklorformat (0,174 ml, 0,225 mmol) tilsatt. Etter nok 30 minutter ble reaksjonen kvalt med NH₄Cl. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med EtOAc (100 ml). Det organiske lag ble vasket med vann (10 ml x 2) og saltvann (10 ml). Den organiske fase ble deretter tørket

og konsentrert *in vacuo*. Inndampingsresten ble kromatografert (5-10% EtOAc/heksaner) for å gi 104 mg (82,1%) av det ønskede produkt.

5

Eksempel 52Fremstilling av C-4-metylkarbonatbaccatin

10



15

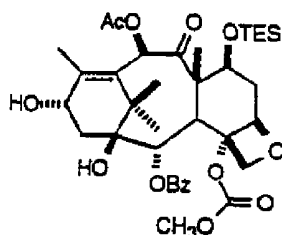
Forbindelsen fra eksempel 51 (89,0 mg, 0,105 mmol) ble oppløst i CH_3CN (3,5 ml). Til denne løsning ved 0°C ble det tilsatt pyridin (0,30 ml), fulgt av 48% HF (1,05 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 6 timer, deretter fortynnet med EtOAc (100 ml). Reaksjonsblandingen ble vasket med 1N HCl (10 ml), mettet NaHCO_3 -løsning (10 ml x 3). Den organiske fase ble tørket og konsentrert *in vacuo*. Inndampingsresten ble kromatografert (50% EtOAc/-heksaner) for å gi 70 mg (100%) av det ønskede produkt.

20

25

Eksempel 53Fremstilling av 7-TES-C-4-metylkarbonatbaccatin

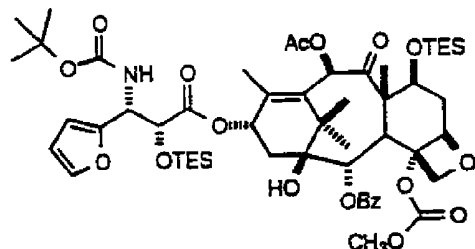
30



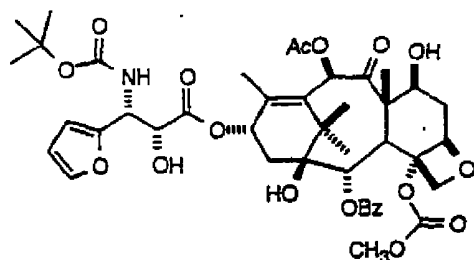
Forbindelsen fra eksempel 52 (115,5 mg, 0,192 mmol) ble oppløst i DMF (0,960 ml). Til denne løsning ved 0°C ble det tilsatt imidazol (52,2 mg, 0,767 mmol), fulgt av
 5 TESC1 (0,128 ml, 0,767 mmol). Etter 30 minutter ble reaksjonsblandingen fortynnet med EtOAc (100 ml). Det organiske lag ble vasket med vann (10 ml x 2) og saltvann (10 ml). Den organiske fase ble deretter tørket og konsentrert *in vacuo*. Inndampingsresten ble kromatografert (40%
 10 EtOAc/heksaner) for å gi 133 mg (96,8%) av det ønskede produkt.

Eksempel 54

Fremstilling av 2'-7-silylert C-4-metylkarbonattaxan med
 15 furvl-sidekjede



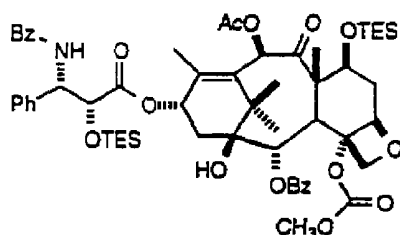
En THF-løsning (6,4 ml) av 7-silyl-4-metylkarbonatbaccatin fra eksempel 53 (227,8 mg, 0,318 mmol) ble behandlet ved -40°C med LHMDs (0,350 ml, 1 M, 0,350 mmol). Etter 2 minutter ble en THF-løsning (3,6 ml) av β -laktamet
 30 fra eksempel 35 (140 mg, 0,382 mmol) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 1 time, og kvalt med mettet NH_4Cl -løsning. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert og vasket, tørket og konsentrert *in vacuo*. Inndampingsresten ble kromatografert (20% etylacetat i heksaner) for å gi
 35 332,0 mg (96,3%) av det ønskede produkt.

Eksempel 55Fremstilling av C-4-metylkarbonattaxan med furyl-sidekjede

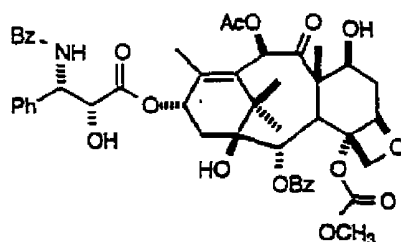
En acetonitril-løsning (15,3 ml) fra eksempel 54 (332,0 mg, 0,307 mmol) ble behandlet ved 0°C med pyridin (1,7 ml), fulgt av 48% HF (5,1 ml). Reaksjonsblandingen ble holdt ved 5°C over natten, og fortynnet med EtOAc (200 ml), vasket med 1 N HCl, mettet NaHCO₃-løsning og saltvann. Det organiske lag ble deretter tørket og konsentrert *in vacuo*. Inndampingsresten ble kromatografert (60% etylacetat i heksaner) for å gi 260 mg (99,0%) av det ønskede produkt.

¹H NMR-spektrum (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

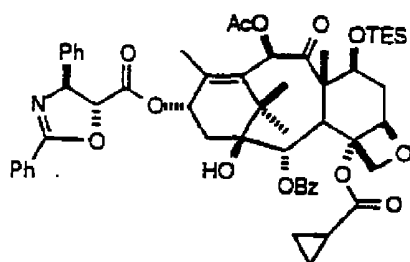
8,05-8,02 (m, 2H), 7,53-7,37 (m, 4H), 6,29-6,15 (m, 4H), 5,62 (d, J=6,9 Hz, 1H), 5,40 (d, J=9,6 Hz, 1H), 5,30 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,91 (d, J=9,3 Hz, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,16 (AB q, J=8,5 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,80 (d, J=8,9 Hz, 1H), 3,69 (d, J=5,5 Hz, 1H), 2,63-1,08 (m, 28H, inkl. singletter ved 2,18, 1,85, 1,60, 1,20, 1,08, 3H hver, 1,26, 9H).

Eksempel 56Fremstilling av 2',7-silylert C-4-metylkarbonat-paclitaksel

Forbindelse fra eksempel 53 (113,3 mg, 0,158 mmol) ble oppløst i THF (3,16 ml). Til denne løsning ved -40°C ble det tilsatt LHMDS (0,237 ml, 1 M, 0,237 mmol), fulgt by β -laktamet fra eksempel 23 (90,43 mg, 0,237 mmol). Ved å følge den samme prosedyre som i det foregående, fremkom 159 mg (91,6%) av det ønskede produkt.

Eksempel 57Fremstilling av C-4-metylkarbonat-paclitaksel

Forbindelsen fra eksempel 56 (149 mg, 0,136 mmol) ble oppløst i CH_3CN (6,8 ml). Til denne løsning ved 0°C ble det tilsatt pyridin (0,377 ml), fulgt av 48% HF (1,132 ml). Ved å følge den samme prosedyre som i det foregående, fremkom 103,4 mg (87,6%) av det ønskede produkt.

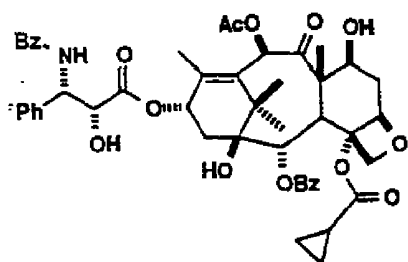
Eksempel 58Fremstilling av C-4-cyklopropylester-7-TES-13-oksayol-baccatin

Til en suspensjon av produktet fra eksempel 22 (72 mg, 0,099 mmol) og av produktet fra eksempel 6 (29,4 mg, 0,110 mmol) i toluen (2 ml) ved romtemperatur ble det tilsatt DMAP (13,4 mg, 0,110). Etter 10 minutter ble DCC (22,6 mg, 0,110) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter filtrert gjennom Celite, skylt med EtOAc. Det organiske lag ble konsentrert *in vacuo*. Inndampingsresten ble kromatografert (30% EtOAc/heksaner) for å gi det ønskede produkt (99 mg) i 100% utbytte.

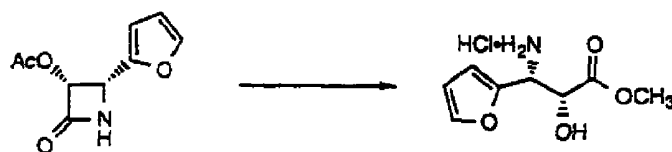
^1H NMR-spektrum (CDCl_3) δ (ppm):

8,27–8,24 (m, 2H), 8,03–7,26 (m, 13H), 6,42 (s, 1H), 6,08 (m, 1H), 5,67 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 5,60 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 4,92 (d, $J=6,1$ Hz, 1H), 4,87 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 4,50 (dd, $J=6,6$ Hz, $J'=10,3$ Hz, 1H), 4,16 (AB q, $J=8,3$ Hz, 2H), 3,85 (d, $J=6,9$ Hz, 1H), 2,56–0,52 (m, 39H, inkl. singletter ved 2,15, 2,02, 1,68, 1,20, 1,18, 3H hver, triplett ved 0,92, 9H).

HRMS beregnet for $\text{C}_{55}\text{H}_{66}\text{NO}_{13}\text{Si}$ (MH^+): 976,4303, funnet: 976,4271.

Eksempel 59Fremstilling av C-4-cyklopropylester av paclitaksel

Til en løsning av produktet fra eksempel 58 (83,4 mg, 0,084 mmol) i THF (0,8 ml) og metanol (0,8 ml) ved 0°C ble det tilsatt 1 N HCl (0,42 ml). Reaksjonsblandingen ble holdt ved 4°C i 14 timer. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til romtemperatur og mettet NaHCO₃-løsning (2,1 ml) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur 3 timer og deretter tømte over i H₂O. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med EtOAc (4 x 20 ml). De kombinerte organiske lag ble tørket og konsentrert *in vacuo*. Inndampingsresten ble kromatografert (60% EtOAc/heksaner) for å gi det ønskede produkt (45 mg) i 60% utbytte.

Eksempel 60

BMS-189892-01

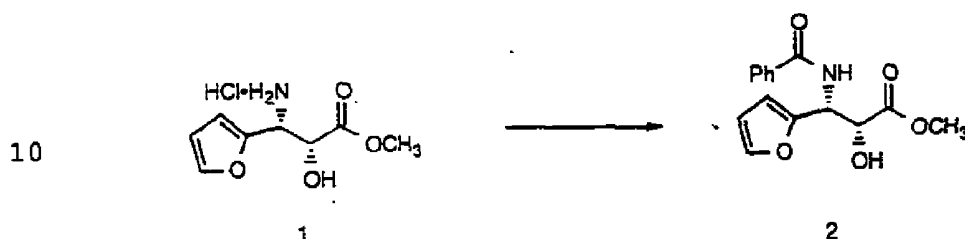
1

I en ovnstørket, argonrenset 25 ml kolbe ble BMS-189892-01 (485 mg, 3,0 mmol) (fotnote 1) oppløst i tørr metanol (5,0 ml). Til denne kolbe ble det tilsatt trimetylsilylklorid (326 mg, 3,0 mmol) dråpevis via en injeksjonssprøyte ved 0°C. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 5 minutter og deretter ble isvannbadet fjernet. Reaksjonsblandingen ble ytterligere omrørt i 14 timer ved

romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble konsentrert *in vacuo* og tørket under høyvakuum for å gi 1 kvantitativt (691 mg, 100%) i form av et hvitt skum.

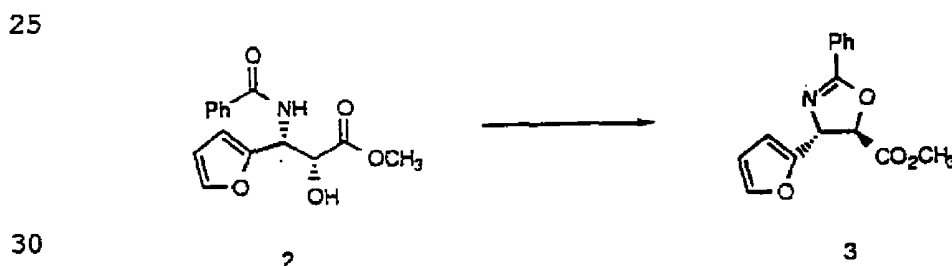
1. Chem. Abs.: 34408-064-33.

Eksempel 61



I en 25 ml kolbe ble 1 (691 mg, 3,0 mmol) fra det foregående oppløst i mettet NaHCO₃ (10 ml). Til denne løsning ble det tilsatt benzoylchlorformat (512 mg, 3,0 mmol) ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 14 timer ved romtemperatur, og i løpet av dette tidsrom ble det dannet et hvitt utfall. Det hvite utfall ble filtrert fra og vasket med vann (2 x 5 ml) og heksan (2 x 5 ml). Det faste stoff ble tørket under høyvakuum for å gi 2 i form av et hvitaktig fast stoff (745 mg, 86%).

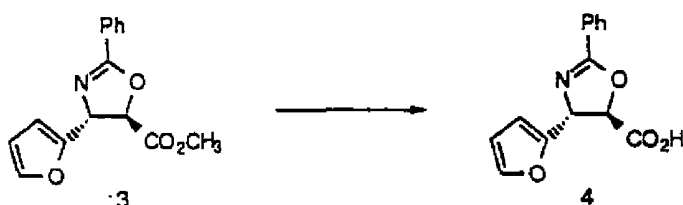
Eksempel 62



I en ovnstørket, argonrenset 25 ml kolbe som var utstyrt med en Dean-Stark-felle ble 2 (745 mg, 2,58 mmol) oppløst i toluen (12 ml) og DMF (2,5 ml). PPTS (502 mg, 2,0 mmol) ble tilsatt til denne løsning. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakeløpskjøling under omrøring i 28 timer. Blandingen ble fortynnet med etylacetat (50

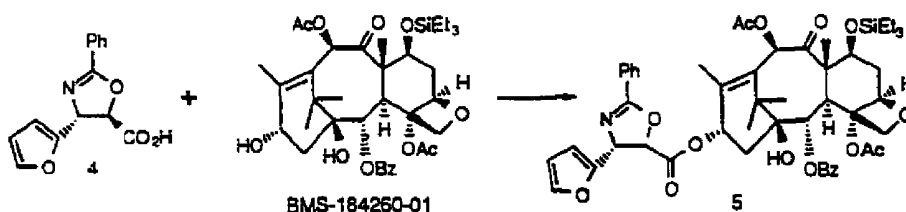
ml) og ble vasket med H₂O (20 ml). Det vandige lag ble ekstrahert med etylacetat (50 ml). De kombinerte organiske fraksjoner ble tørket over MgSO₄, filtrert, og konsentrert in vacuo for å gi ubearbeidet 3 produkt (630 mg, 77%) i form av en mørk olje. Ubearbeidet 3 ble renset ved kolonnekromatografi (silikagel, 2 x 12 cm, 10% etylacetat/heksan som elueringsmiddel) for å gi 3 i form av en tykk fargeløs olje (540 mg, 66%).

Eksempel 63



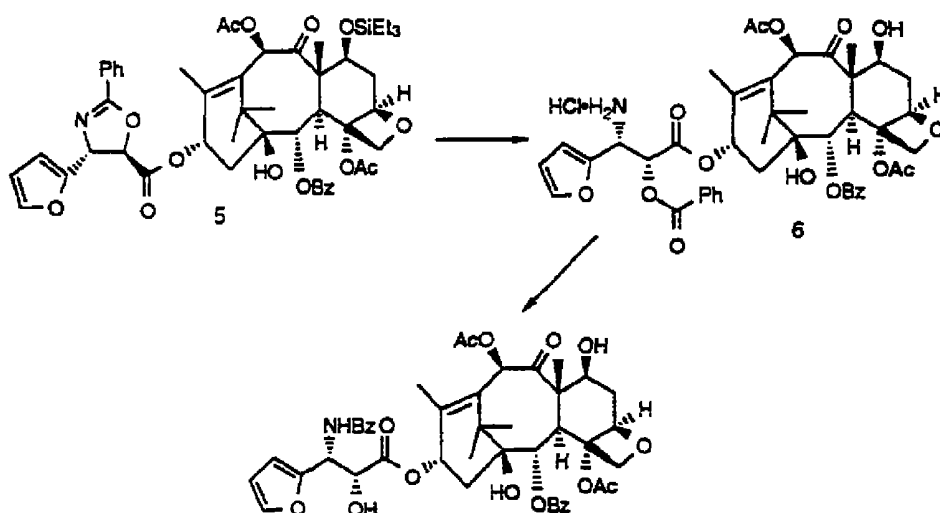
I en 25 ml kolbe ble 3 (540 mg, 2,1 mmol) oppløst i THF (6 ml) og H₂O (3 ml). Til denne løsning ble det tilsatt fast LiOH (82 mg, 2,0 mmol) i én porsjon ved romtemperatur. Den resulterende blanding ble omrørt i 0,5 time ved romtemperatur. Reaksjonen ble kvalt ved tilsats av HCl (2,4 ml av en 1,0 N løsning) dråpevis ved romtemperatur. Deretter ble blandingen tømmt over i H₂O (10 ml), ekstrahert med CH₂Cl₂ (4 x 15 ml), tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert in vacuo for å gi ubearbeidet 4 (420 mg, 82%) i form av en gul olje som ble benyttet direkte i det neste trinn uten ytterligere rensing.

Eksempel 64



I en ovnstørket, argonrenset 25 ml kolbe ble 4 (140 mg, 0,54 mmol) BMS-184260-01 (346 mg, 0,495 mmol) og N,N-dimetyl-aminopyridin (66 mg, 0,54 mmol) suspendert i toluen (10 ml) ved romtemperatur. Etterat suspensjonen var omrørt i 20 minutter ble 1,3-dicykloheksylkarbodiimid (DCC) (111 mg, 0,54 mmol) tilsatt i én porsjon og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Deretter ble N,N-dimetylaminopyridin (66 mg, 0,54 mmol) og 1,3-dicykloheksylkarbodiimid (DCC) (111 mg, 0,54 mmol) tilsatt til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 14 timer. Blandingen ble tømmt over i mettet NH_4Cl (20 ml) og ekstrahert med etylacetat (100 ml). Den organiske ekstrakt ble filtrert gjennom Celite, og Celite-puten ble deretter skylt med etylacetat (4 x 50 ml). De kombinerte organiske lag ble tørket over MgSO_4 , filtrert og konsentrert *in vacuo* for å gi ubearbeidet 5 (582 mg, 125%). Det ubearbeidede produkt ble rensset ved kolonnekromatografi (silikagel, 2 x 12 cm, 5% etylacetat/heksan som elueringsmiddel) for å gi 5 (413 mg, 89%) i form av en fargeløs olje.

Eksempel 65

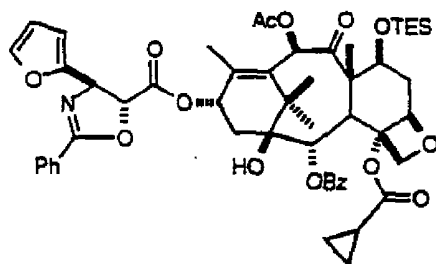


I en ovnstørket, argonrenset 25 ml kolbe ble 5 (92 mg, 0,094 mmol) oppløst i THF (2,0 ml) og metanol (2,0 ml). Til denne kolbe ble det tilsatt vandig HCl (0,5 ml av

en 2,0 N-løsning) ved 0°C. Løsningen ble deretter plassert i et 6°C kaldt bad i 14 timer. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved romtemperatur og til denne kolbe ble det tilsatt mettet NaHCO_3 (5,0 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 3 timer ved romtemperatur. Blandingen ble tømt over i H_2O (10 ml) og ekstrahert med CH_2Cl_2 (4 x 20 ml). De kombinerte organiske fraksjoner ble tørket over MgSO_4 , filtrert, og konsentrert *in vacuo* for å gi ubearbeidet produkt (70 mg) i form av et hvitt, fast stoff. Til en varm løsning av det ubearbeidede produkt som var oppløst i CH_3OH (3,0 ml), ble H_2O (~1,0 ml) tilsatt inntil løsningen ble blakk. Løsningen ble avkjølt i et kjøleskap over natten. Det hvite, faste stoff ble filtrert fra ved anvendelse av et middels frittet glassfilter og tørket under høyvakuum for å gi sluttproduktet (51 mg, 64%) i form av et hvitt, fast stoff.

Eksempel 66

Fremstilling av C-4-cyklopropylester-7-TES-baccatin med en C-13-(oksavolyl-furyl)sidekjede



Til en toluen (2,5 ml) -suspensjon av produktet fra eksempel 22 (92,3 mg, 0,127 mmol) og av produktet fra eksempel 63 (36,0 mg, 0,140 mmol) ved romtemperatur ble det tilsatt DMAP (17,1 mg, 0,140 mmol). Etter 10 minutter ble DCC (28,8 mg, 0,140 mmol) også tilsatt. Etter 2 timer ved romtemperatur ble en andre dose reagenser tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt over natten ved romtemperatur. Deretter ble denne reaksjonsblanding filtrert og renset

med EtOAc. Det organiske ble lag ble konsentrert in vacuo. Inndampingsresten ble kromatografert (30% EtOAc/heksaner) for å gi det ønskede produkt (125 mg) i 100% utbytte.

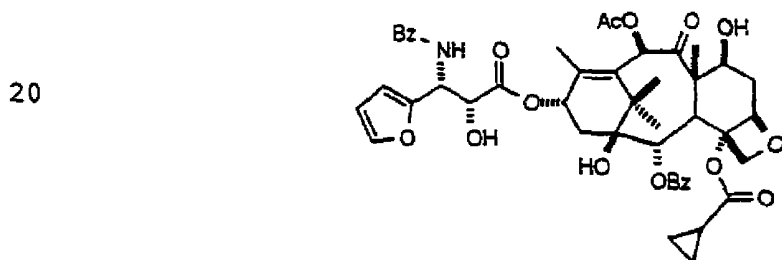
 ^1H NMR-spektrum (CDCl_3) δ (ppm):

5 8,20-7,80 (m, 4H), 7,62-7,39 (m, 7H), 6,38 (m, 3H),
6,08 (m, 1H), 5,67 (m, 2H), 5,20 (d, J=5,9 Hz, 1H),
5,20 (d, J=5,9 Hz, 1H), 4,88 (d, J=9,2 Hz, 1H), 4,49
(dd, J=6,6 Hz, J'=10,2 Hz, 1H), 4,16 (AB q, J=8,4
Hz, 2H), 3,86 (d, J=6,8 Hz, 1H), 2,54-0,52 (m, 39H,
inkl. singletter ved 2,14, 2,03, 1,67, 1,21, 1,15,
3H hver, triplett ved 0,91, 9H).

HRMS beregnet for $C_{53}H_{64}NO_{14}Si$ (MH^+): 966,4096, funnet: 966,4134.

15 Eksempel 67

Fremstilling av C-4-cyklopropylestertaxan med en furyl-
sidekjede



25 Forbindelsen fra eksempel 66 (69 mg, 0,0715 mmol)
ble oppløst i THF (1,4 ml) og MeOH (1,4 ml). Denne løsning
ble deretter behandlet ved 0°C med 1N HCl (0,716 ml).
Etter 17 timer ved 4°C ble reaksjonsblandingen oppvarmet
30 til romtemperatur og behandlet med mettet NaHCO₃-løsning
(6,5 ml). Etter 6 timer ved romtemperatur ble reaksjons-
blandingen ekstrahert med EtOAc (4 x 20 ml). De kombinerte
organiske lag ble konsentrert *in vacuo*. Inndampingsresten
ble kromatografert (60% EtOAc/heksaner) for å gi ønsket
35 produkt (37,4 mg) i 60% utbytte.

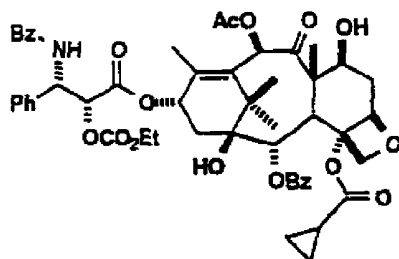
¹H NMR-spektrum (CDCl₃) δ (ppm):

8,12-8,09 (m, 2H), 7,74-7,26 (m, 7H), 6,85 (d, J=9,3 Hz, 1 H), 6,39 (s, 2H), 6,30 (s, 1H), 6,20 (m, 1H), 5,93 (d, J=9,3 Hz, 1H), 5,67 (d, J=7,0 Hz, 1 H), 4,88 (s, 1H), 4,82 (d, J=7,7 Hz, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,20 (AB q, J=8,5 Hz, 2H), 3,85 (d, J=6,8 Hz, 1H) 2,54-0,88 (m, 24H, inkl. singletter ved 2,23, 1,88, 1,67, 1,24, 1,14, 3H hver).

HRMS beregnet for C₄₇H₅₂NO₁₅ (MH⁺): 870,3337, funnet: 870,3307.

Eksempel 68

Fremstilling av C-4-cyklopropylester-2'-etylkarbonat



En diklormetanløsning (22,8 ml) av produktet fra eksempel 24 (1,333 g, 1,52 mmol) ved 0°C ble tilsatt EtPr₂N (1,586 ml, 9,10 mmol), fulgt av EtOCOC₂H₅ (0,87 ml, 9,10 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 6 timer. Deretter ble reaksjonsblandingen fortynnet med EtOAc (200 ml), vasket med vann (20 ml x 3) og saltvann. Det organiske lag ble tørket og konsentrert *in vacuo*. Inn-dampingsresten ble kromatografert (50% EtOAc/heksaner) for å gi ønsket produkt (1,281 g) i 88,8% utbytte, sammen med 86 mg av utgangsmaterialet (6,5%).

¹H NMR-spektrum (CDCl₃) δ (ppm):

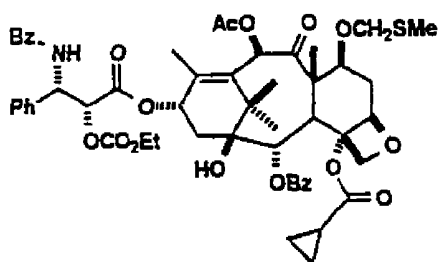
8,12-8,10 (m, 2H), 7,76-7,26 (m, 13H), 6,90 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,27 (m, 2H), 6,01 (dd, J=2,1 Hz, J'=9,3 Hz, 1H), 5,68 (d, J=7,0 Hz, m 1H), 5,55 (d, J=2,4 Hz, 1H), 4,83 (d, J=8,2 Hz, 1H), 4,44 (m, 1H),

4,23 (m, 4H), 3,83 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 2,53-0,87 (m, 27H, inkl. singletter ved 2,22, 1,95, 1,87, 1,67, 1,26, 3H hver, triplett ved 1,32, 3H).

HRMS beregnet for $C_{52}H_{58}NO_{16}$ (MH^+): 952,3756, funnet: 952,3726.

Eksempel 69

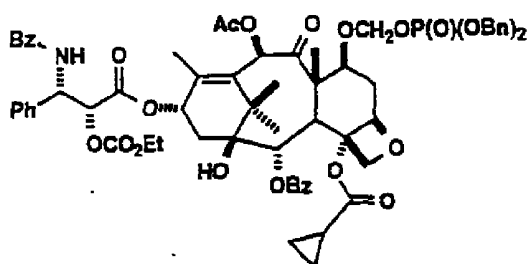
Fremstilling av C-4-cyklopropan-2'-etylkarbonat-7-substituert forløper



2'-Etylkarbonatet fra eksempel 68 (53 mg, 0.056 mmol) ble oppløst i DMSO (0,5 ml), hvorefter Ac_2O (0,5 ml) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 14 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med EtOAc (50 ml), vasket med vann (5 ml x 3), mettet $NaHCO_3$ -løsning og saltvann. Det organiske lag ble deretter tørket og konsentrert *in vacuo*. Inndampingsresten ble kromatografert (40% EtOAc/heksaner) for å gi 56,3 mg av det ønskede produkt i 100% utbytte.

1H NMR-spektrum ($CDCl_3$) δ (ppm):

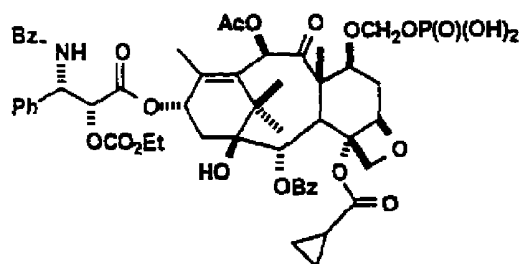
8,10-8,07 (m, 2H), 7,76-7,26 (m, 13H), 6,90 (d, $J=9,4$ Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,23 (m, 1H), 6,03 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 5,70 (d, $J=6,9$ Hz, 1H), 5,58 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 4,84 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,21 (m, 5H), 3,91 (d, $J=6,8$ Hz, 1H), 2,80-0,87 (m, 30H, inkl. singletter ved 2,17, 2,12, 2,11, 1,75, 1,22, 1,20, 3H hver, triplett ved 1,32, 3H),

Eksempel 70Fremstilling av C-4-cyklopropan-2'-etylkarbonat-7-fosfat-forløper

Til en diklormetanløsning (25,7 ml) av produktet fra eksempel 69 (1,30 g, 1,286 mmol) ble det tilsatt 4A-siler (1,30 g), fulgt en THF-løsning (25,7 ml) av NIS (434 mg, 1,929 mmol) og dibenzylfosfat (537 mg, 1,929 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 5 timer. Deretter ble reaksjonsblandingen filtrert gjennom Celite og skylt med EtOAc. Løsningsmidlet ble fjernet, og inndampingsresten ble oppløst i EtOAc (200 ml), vasket med 1% NaHSO₃, saltvann, og tørket over MgSO₄. Den organiske fase ble konsentrert *in vacuo*. Inndampingsresten ble kromatografert (50% EtOAc/heksaner) for å gi 1,278 g produkt i 80,1% utbytte.

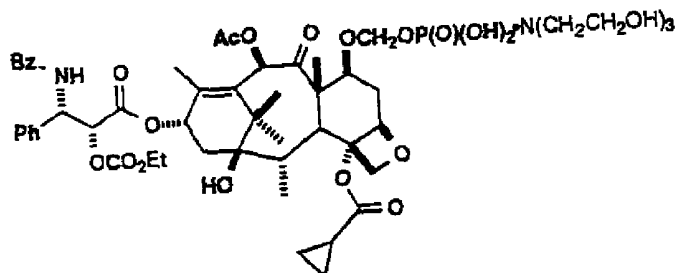
¹H NMR-spektrum (CDCl₃) δ (ppm):

8,10-8,07 (m, 2H), 7,76-7,26 (m, 23H), 6,90 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,23 (m, 1H), 6,02 (d, J=9,5 Hz, 1H), 5,68 (d, J=6,8 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,40 (m, 1H), 5,04 (m, 4H), 4,75 (d, J=9,0 Hz, 1H), 4,20 (m, 5H), 3,89 (d, J=6,8 Hz, 1H), 2,78-0,86 (m, 27H, inkl. singletter ved 2,18, 1,99, 1,67, 1,18, 1,05, 3H hver, triplett ved 1,31, 3H).

Eksempel 71Fremstilling av C-4-cyklopropan-2'-etylkarbonat-7-fosfat

Forbindelsen fra eksempel 70 (1,278 g, 1,03 mmol) ble oppløst i tørr EtOAc (41,2 ml). Til denne løsning ble det tilsatt katalysator Pd/C (438 mg, 10%, 0,412 mmol). Reaksjonsblandingen ble hydrogenert under 3,52 kg/cm² i 12 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter filtrert og konsentrert *in vacuo* for å gi 1,08 g av det ubearbeidede produkt i 100% utbytte.

Det ubearbeidede produkt ble ført videre til neste trinn uten ytterligere karakterisering.

Eksempel 72Fremstilling av C-4-cyklopropan-2'-etylkarbonat-7-fosfat-trietanolaminsalt

Til en EtOAc-løsning (6,8 ml) av produktet fra eksempel 71 (1,08 g, 1,02 mmol) ble det tilsatt en 0,100M-løsning av trietanolamin (6,8 ml, 0,15 M) i EtOAc. Den resulterende blanding ble plassert i -20°C over natten. Blandingen ble deretter filtrert, det faste stoff ble vasket med avkjølt 10% EtOAc/heksan og tørket under vakuum i 12 timer for å gi det ønskede forløper-medikament (1,00 g) i 81,2% utbytte. Sluttproduktets renhet ble (ved hjelp av HPLC) bestemt til å være >97% rent.

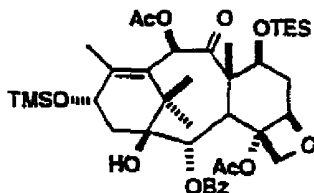
^1H NMR-spektrum (CD_3OD) δ (ppm):

8,10-8,07 (m, 2H), 7,80-7,26 (m, 14H), 6,38 (s, 1H), 6,07 (m, 1H), 5,89 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 5,63 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 5,55 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 5,22 (m, 1H), 4,87 (m, 2H), 4,23 (m, 5H), 3,88 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 3,80 (m, 6H), 3,30 (m, 1H), 3,18 (m, 6H), 2,97-0,86 (m, 26H, inkl. singletter ved 2,15, 1,94, 1,69, 1,57, 1,13, 3H hver, triplett ved 1,30, 3H).

HRMS beregnet for $\text{C}_{53}\text{H}_{61}\text{NO}_{20}\text{P}$ (MH^+ , M = syre): 1062,3525, funnet: 1062,3550.

Eksempel 73

Fremstilling av 7-TES-13-TMS-baccatin



7-TES-baccatin fra eksempel 10 (1,895 g, 2,707 mmol) ble oppløst i tørr DMF (10,8 ml). Til denne løsning ved 0°C ble det tilsatt imidazol (736,4 mg, 10,83 mmol), fulgt av TMSCl (1,37 ml, 10,83 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 1½ time. Reaksjonsblandingen ble deretter fortynnet med EtOAc (400 ml), og vasket med vann (20 ml x

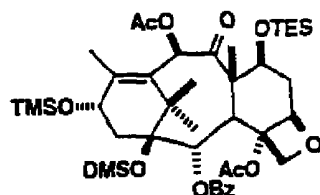
3), saltvann (15 ml). Det organiske lag ble deretter tørket og konsentrert *in vacuo*. Inndampingsresten ble kromatografert (20% EtOAc/heksaner) for å gi 1,881 g (90%) ønsket produkt.

5

Eksempel 74

Fremstilling av 7-TES-13-TMS-1-DMS-baccatin

10



15

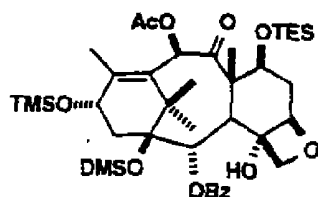
7-TES-13-TMS-baccatin fra eksempel 73 (305 mg, 0,430 mmol) ble oppløst i tørr DMF (2 ml). Til denne løsning ved 0°C ble det tilsatt imidazol (87,6 mg, 1,289 mmol), fulgt av klordimetylsilan (122 mg, 1,289 mmol). Etter 1 time ble reaksjonsblandingen fortynnet med EtOAc (150 ml), vasket med vann (10 ml x 3) og saltvann (10 ml). Det resulterende organiske lag ble tørket og konsentrert *in vacuo*. Inndampingsresten ble kromatografert (10% EtOAc/heksaner) for å gi 305 mg (92,4%) av det ønskede produkt.

25

Eksempel 75

Fremstilling av 7-TES-13-TMS-1-DMS-C-4-hydroxybaccatin

30



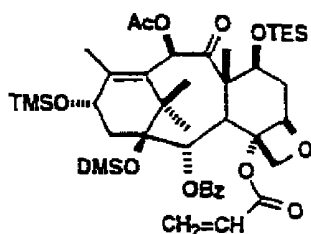
1-DMS-7-TES-13-TMS-baccatin fra eksempel 74 ble oppløst i tørr DMF (8 ml). Til denne løsning ved 0°C ble det tilsatt Red-Al (0,314 ml, 60%, 1,61 mmol). Blandingen ble omrørt ved 0°C i 40 minutter, reaksjonen ble deretter kvalt med mettet løsning av natriumtartrat (1 ml) i 2 minutter. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med EtOAc (150 ml), vasket med vann (15 ml x 2) og saltvann (15 ml). Det organiske lag ble tørket og konsentrert *in vacuo*. Inndampingsresten ble kromatografert (10-20% EtOAc/heksaner) for å gi 143,8 mg (45,3%) ønsket produkt.

NMR-spektrum (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

8,10-8,06 (m, 2H), 7,55-7,39 (m, 3H), 6,39 (s, 1H), 5,59 (d, J=5,5 Hz, 1H), 4,68 (dd, J₁=3,9 Hz, J₂=9,6 Hz, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,21 (AB q, J=7,8 Hz, 2H), 4,03 (dd, J₁=6,1 Hz, J₂=11,6 Hz, 1H), 3,74 (s, 1H), 3,48 (d, J=5,7 Hz, 1H), 2,74-0,48 (m, 34H, inkl. singletter ved 2,15, 2,06, 1,54, 1,16, 0,92, 3H hver), 0,28 (s, 9H), -0,015 & -0,32 (dubletter, 3H hver).

Eksempel 76

Fremstilling av 7-TES-13-TMS-1-DMS-C-4-[OC(O)CH=CH₂]-baccatin

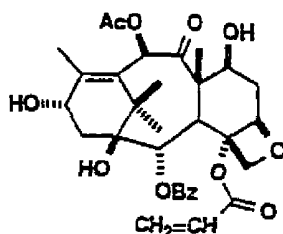


Forbindelsen fra eksempel 75 (99 mg, 0,125 mmol) ble oppløst i tørr THF (2,5 ml). Til denne løsning ved 0°C ble det tilsatt LHMDs (0,150 ml, 1M, 0,150 mmol). Etter 30 minutter ble det tilsatt akryloylchlorid (0,0153 ml, 0,188 mmol). Etter ytterligere 30 minutter ble reaksjonen kvalt

med mettet NH_4Cl -løsning. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med EtOAc (100 ml), og vasket med vann (10 ml x 2) og saltvann (10 ml). Den organiske fase ble tørket og konsentrert *in vacuo*. Inndampingsresten ble kromatografert (5-10% EtOAc/heksaner) for å gi 57,5 mg (54,6%) ønsket produkt.

Eksempel 77

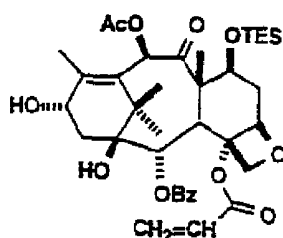
Fremstilling av C-4-[OC(O)CH=CH₂]-baccatin



Forbindelsen fra eksempel 76 (105 mg, 0,125 mmol) ble oppløst i CH_3CN (2,5 ml). Til denne løsning ved 0°C ble det tilsatt pyridin (0,374 ml), fulgt av 48% HF (1,12 ml). Reaksjonsblandingen ble holdt ved 4°C over natten. Reaksjonsblandingen ble deretter fortynnet med EtOAc (75 ml). Det organiske lag ble vasket med 1N HCl (5 ml), mettet NaHCO_3 -løsning (5 ml x 3) og saltvann. Den organiske fase ble deretter tørket og konsentrert *in vacuo*. Inndampingsresten ble kromatografert (60% EtOAc/heksaner) for å gi 60,6 mg (81,3%) ønsket produkt.

Eksempel 78

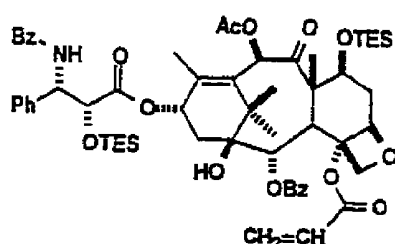
Fremstilling av 7-TES-C-4[OC(O)CH=CH₂]-baccatin



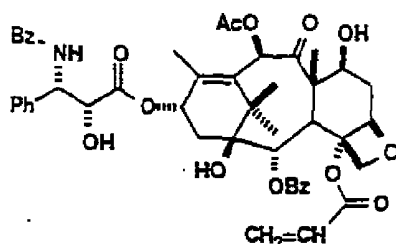
Triolet fra eksempel 77 (60,0 mg, 0,100 mmol) ble
 oppløst i tørr THF (0,66 ml). Til denne løsning ved 0°C
 ble det tilsatt imidazol (27,2 mg, 0,400 mmol), fulgt av
 TESCl (0,0672 ml, 0,400 mmol). Etter 30 minutter ble reak-
 sjonsblandingen fortynnet med EtOAc (75 ml), vasket med
 vann (5 ml x 3) og saltvann. Det organiske lag ble der-
 etter tørket og konsentrert *in vacuo*. Inndampingsresten
 ble kromatografert (40% EtOAc/heksaner) for å gi 56,0 mg
 (78,4%) ønsket produkt.

Eksempel 79

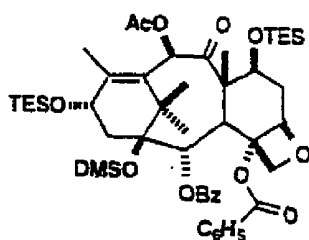
Fremstilling av 2',7-bis-TES-4[OC(O)CH=CH₂]-paclitaksel



Baccatinet fra eksempel 78 (50 mg, 0,0702 mmol) ble
 oppløst i THF (1,4 ml). Til denne løsning ved -40°C ble
 det tilsatt LHMDs (0,0843 ml, 1M, 0,0843 mmol), straks
 fulgt av en THF (0,7 ml) -løsning av β -laktamet fra ek-
 sempel 23 (49,1 mg, 0,105 mmol). Etter 2 minutter ved
 -40°C ble reaksjonsblandingen omrørt ved 0°C i 1 time.
 Reaksjonsblandingen ble deretter kvalt med mettet NH₄Cl-
 løsning. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med EtOAc, og
 vasket med vann. Det organiske lag ble tørket og konsen-
 trert *in vacuo*. Inndampingsresten ble kromatografert (20-
 30% EtOAc/heksaner) for å gi 66 mg (86%) av det ønskede
 produkt.

Eksempel 80Fremstilling av C-4[OC(O)CH=CH₂]-paclitaksel

Forbindelsen fra eksempel 79 (46 mg, 0,0421 mmol) ble oppløst i CH₃CN (0,85 ml). Til denne løsning ved 0°C ble det tilsatt pyridin (0,125 ml), fulgt av 48% HF (0,375 ml). Reaksjonsblandingen ble holdt ved 4°C over natten. Reaksjonsblandingen ble deretter fortynnet med EtOAc (40 ml), vasket 1N HCl (3 ml), mettet NaHCO₃-løsning (3 ml x 3). Det organiske lag ble tørket og konsentrert in vacuo. Inndampingsresten ble kromatografert (70% EtOAc/heksaner) for å gi 28 mg (76,9%) av det ønskede produkt.

Eksempel 81Fremstilling av 7,13-bis-TES-DMS-C-4[C(O)C₆H₅]-baccatin

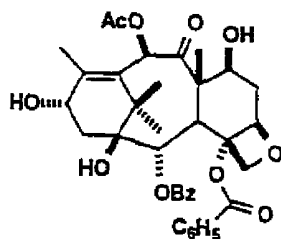
Forbindelsen fra eksempel 19 (279 mg, 0,336 mmol) ble oppløst i tørr THF (7 ml). Til denne løsning ved 0°C ble det tilsatt LHMDs (0,403 ml, 1M, 0,403 mmol). Etter 3 minutter ble benzoylklorid (0,0585 ml, 0,504 mmol) tilsatt. Etter 30 minutter ble reaksjonen kvalt med mettet

NH₄Cl-løsning. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med EtOAc (150 ml). Det organiske lag ble vasket med vann og saltvann, og tørket og konsentrert *in vacuo*. Inndampingsresten ble kromatografert (10% EtOAc/heksaner) for å gi

215,5 mg (68,6%) av det ønskede produkt.

Eksempel 82

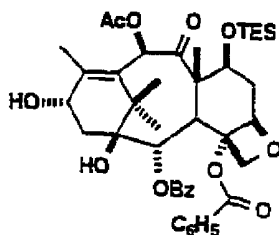
Fremstilling av C-4-benzoylbaccatin



Forbindelsen fra eksempel 81 (161 mg, 0,172 mmol) ble oppløst i CH₃CN. Til denne løsning ved 0°C ble det tilsatt pyridin (0,57 ml), fulgt av 48% HF (1,80 ml). Etter 5 timer ved 4°C ble nok en dose reagens tilsatt. Reaksjonen ble holdt ved 4°C over natten. Reaksjonsblandingen ble deretter fortynnet med EtOAc (100 ml), og vasket med 1N HCl (5 ml), NaHCO₃ (5 ml x 3). Den organiske fase ble tørket og konsentrert *in vacuo*. Den inndampingsrest som således fremkom ble kromatografert (30-50% EtOAc/heksaner) for å gi 48 mg (43,0%) av det ønskede sluttprodukt.

Eksempel 83

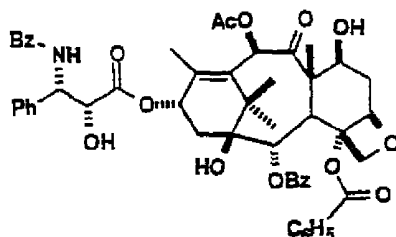
Fremstilling av 7-TES-C-4-benzoylbaccatin



Triolet fra eksempel 82 (48,0 mg, 0,074 mmol) ble oppløst i DMF (0,40 ml). Til denne løsning ved 0°C ble det tilsatt imidazol (20,1 mg, 0,296 mmol), fulgt av TESCl (0,0496 ml, 0,296 mmol). Etter 30 minutter ble reaksjonsblandingens fortynnet med EtOAc (45 ml), og vasket med vann (1 ml x 3) og saltvann. Den organiske fase ble tørket og konsentrert *in vacuo*. Inndampingsresten ble kromatografert (40% EtOAc/heksaner) for å gi 48 mg (85,0%) av det ønskede sluttprodukt.

Eksempel 84

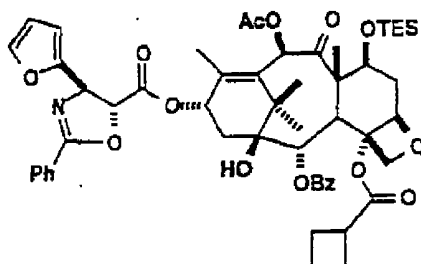
Fremstilling av C-4-benzoylpaclitaksel



Forbindelsen fra eksempel 83 (364,6 mg, 0,478 mmol) ble oppløst i THF (9,6 ml). Til denne løsning ved -40°C ble det tilsatt LHMDs (0,718 ml, 1M, 0,718 mmol), fulgt av β -laktamet fra eksempel 23 (273,5 mg, 0,718 mmol). Ved å følge den samme prosedyre som i de foregående eksempler, fremkom 415 mg (75,9%) av forbindelsen. Deretter kan den avbeskyttede paclitaksel-analog oppnås ved å oppløse den foregående forbindelse i CH₃CN (16,5 ml) og ved 0°C å tilsette pyridin (0,36 ml), fulgt av 48% HF (3,0 ml). Ved å følge de trinn som er skissert i eksempel 80, oppnås paclitaksel-analogen i 315 mg (94,8% utbytte).

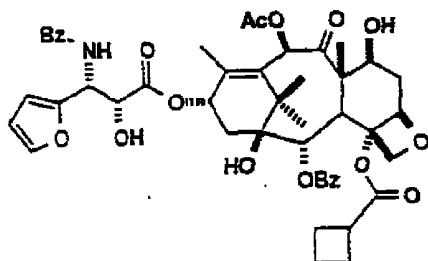
Eksempel 85Fremstilling av 4-cyklobutantaksan med furvi-sidekiede

(A)



7-TES-4-cyklobutanbaccatin fra eksempel 27 (154 mg, 0,208 mmol) ble oppløst i tørr toluen (4 ml). Til denne løsning ved romtemperatur ble det tilsatt fri syre fra eksempel 63 (64,2 mg, 0,250 mmol) og DMAP (30,5 mg, 0,250 mmol). Etter 10 minutter ble DCC (51,4 mg, 0,250 mmol) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer, og på dette tidspunkt ble nok en dose DCC/DMAP tilsatt. Reaksjonsblandingen ble ytterligere omrørt i 12 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter filtrert gjennom Celite, og "kaken" ble skylt med EtOAc. De kombinerte organiske lag ble konsentrert *in vacuo*, og inndampingsresten ble kromatografert (30-40% etylacetat i heksaner) for å gi 222 mg (100%) av det ønskede produkt.

(B)



En THF (2 ml) og MeOH (2 ml) -løsning av (A) (182 mg, 0,186 mmol) ble behandlet ved 0°C med 1 N HCl (1,86 ml). Etter 1 time ved 0°C reaksjonen holdt ved 4°C over natten. Reaksjonsblandingen ble deretter behandlet med

mettet NaHCO_3 (9,6 ml). Etter 5 timer ved romtemperatur ble reaksjonsblandingen fortynnet med EtOAc (120 ml), og vasket med vann (4 x 10 ml). Det organiske lag ble deretter tørket med MgSO_4 , og konsentrert *in vacuo*. Inndampingsresten ble kromatografert (40-60% etylacetat i heksaner) for å gi 77 mg (47%) av det ønskede produkt.

^1H NMR-spektrum (CDCl_3):

8,15-8,12 (m, 2H), 7,73-7,35 (m 9H), 6,87 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 6,44 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 6,20 (m, 1H),
 10 5,89 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 5,66 (d, $J=7,1$ Hz, 1H), 4,90 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,27 (AB q, $J=8,4$ Hz, 2H), 3,80 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 3,56 (m, 1H), 2,61-0,92 (m, 25H, inkl. singletter ved 2,22, 1,83, 1,69, 1,23, 1,13, 3H hver).

15 ^{13}C NMR-spektrum (CDCl_3):

203,6, 174,4, 172,4, 171,2, 166,9, 166,8, 150,9, 142,5, 142,0, 133,5, 133,3, 132,9, 131,9, 130,1, 130,0, 129,7, 129,0, 128,5, 127,0, 110,8, 108,0, 84,6, 80,8, 78,9, 76,4, 75,4 75,0, 72,5, 72,0, 71,3,
 20 58,5, 50,1, 45,6, 43,1, 38,8, 35,6, 35,5, 26,7, 25,3, 25,1, 21,9, 20,7, 18,2, 14,6, 9,5.

HRMS beregnet for $\text{C}_{48}\text{H}_{54}\text{NO}_{15}$ (MH^+): 884,3493, funnet: 884,3472.

25 Eksempel 86

Fremstilling av paclitaksel

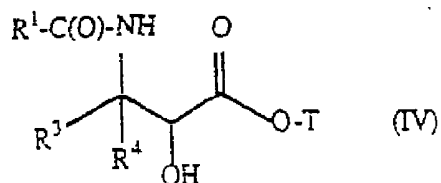
Forbindelsen fra eksempel 10(b) ble tilsatt til en 5 ml kolbe og oppløst i THF. Det ble tilsatt metanol, og den svakt gulaktige, homogene løsning ble avkjølt til 0°C . Det ble tilsatt HCl, og den resulterende homogene løsning ble
 30 omrørt ved 0°C i 1/2 time og deretter overført til et 4°C kaldt rom. Etter 19½ time fra tilsatsen av HCl viste TLC intet utgangsmateriale. Reaksjonsløsningen ble tilsatt til en kolbe som inneholdt 200 ml halv-mettet løsning av NaCl.
 35 Den resulterende heterogene blanding ble omrørt ved romtemperatur i 45 minutter. Blandingen ble filtrert og det

faste stoff ble vasket med 15 ml H_2O og lufttørret på den frittete trakt. Det hvite, faste stoff ble deretter vasket gjennom fritten ved oppløsning i THF over i en annen kolbe og konsentrert for å gi 0,169 g glassaktig fast stoff.

- 5 Materialet ble overført til en flaske og oppløst i 1,0 ml THF. NEt_3 (4 ekv., 0,63 mmol, 88 ml) ble tilsatt, og et utfall ble dannet. Den heterogene blanding ble omrørt ved romtemperatur. TLC viste at reaksjonen i det vesentlige var fullstendig etter 4,25 timer etter tilsatsen av NEt_3 .
- 10 Blandingen ble fortynnet med 5 ml EtOAc og 5 ml H_2O og rystet. Lagene ble skilt fra hverandre. Den vandige fraksjon ble ekstrahert to ganger med 5 ml EtOAc. De kombinerte organiske fraksjoner ble vasket med 5 ml HCl (1N), 5 ml mettet vandig NaCl , tørket over Na_2SO_4 , filtrert og
- 15 konsentrert for å gi 0,127 g av et hvitt, fast stoff (paclitaksel) med 93,9% utbytte.

P A T E N T K R A V .

1. Sidekjedeholdig taxan, karakteriseret
ved at det har formelen (IV)



hvor

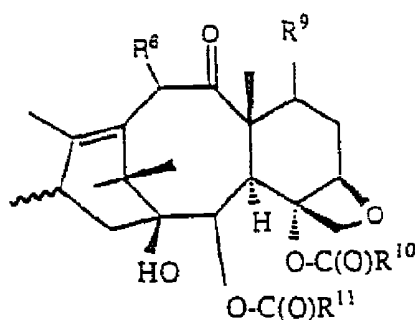
R^1 er R^5 , $\text{R}^7\text{-O-}$, $\text{R}^7\text{-S-}$, eller $(\text{R}^5)(\text{R}^6)\text{N-}$,

R^3 og R^4 uafhængig af hverandre er R^5 , $\text{R}^5\text{-O-C(O)-}$, eller
 $(\text{R}^5)(\text{R}^6)\text{N-C(O)-}$,

R^5 og R^6 uafhængig af hverandre er hydrogen, alkyl,
alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, fenyl
eller furyl,

R^7 er alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl,
fenyl eller furyl, og

T er



hvor

R^8 er hydrogen, hydroksyl, $\text{R}^{14}\text{-O-}$, $\text{R}^{15}\text{-C(O)-O-}$, eller
 $\text{R}^{15}\text{-O-C(O)-O-}$,

R^9 er hydrogen, hydroksyl, fluor, $\text{R}^{14}\text{-O-}$, $\text{R}^{15}\text{-C(O)-O-}$,
eller $\text{R}^{15}\text{-O-C(O)-O-}$,

R^{10} og R^{11} uafhængig af hverandre er hydrogen, alkyl,
 $\text{R}^{16}\text{-O-}$, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, fenyl
eller furyl,

R^{14} er alkanoyl eller trialkylsilyl, og
 R^{15} er hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl,
 cykloalkenyl, fenyl eller furyl,
 R^{16} er lavere alkyl,
 5 med den forutsetning at R^{10} ikke er metyl.

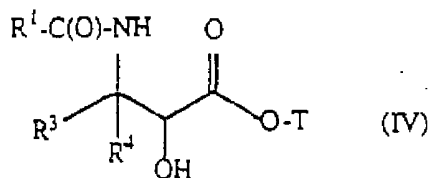
2. Taxan i samsvar med krav 1, k a r a k t e r i -
 s e r t v e d at R^1 er fenyl eller alkoksy, R^3 er
 fenyl eller furyl, R^4 er hydrogen, R^8 er hydroksyl eller
 10 alkylkarbonyloksy, R^9 er hydroksyl eller en beskyttet
 hydroksylgruppe, R^{10} er cykloalkyl eller R^{16} -O- og R^{11} er
 aryl.

3. Taxan i samsvar med krav 2, k a r a k t e r i -
 15 s e r t v e d at R^1 er fenyl eller tert-butyloksy, R^3
 er fenyl, 2- eller 3-tienyl, 2- eller 3-furanyl, iso-
 butenyl, 2-propenyl eller $(CH_3)_2CH-$, R^8 er hydroksyl eller
 acetyloksy, R^9 er hydroksyl eller trialkylsilyloksy, R^{10}
 er cykloalkyl utvalgt fra cyklopropyl, cyklobutyl eller
 20 cyklopentyl og R^{11} er fenyl.

4. Taxan i samsvar med krav 3, k a r a k t e r i -
 s e r t v e d at R^{10} er cyklopropyl eller cyklobutyl.

25 5. Taxan i samsvar med krav 1, k a r a k t e r i -
 s e r t v e d at
 R^1 , R^3 og R^{11} er fenyl,
 R^4 er hydrogen,
 R^8 er $R^{15}-C(O)-O-$, hvor R^{15} er metyl,
 30 R^9 er hydroksyl,
 R^{10} er $R^{16}-O-$, hvor R^{16} er metyl.

6. Fremgangsmåte til fremstilling av et sidekjedeholdig
 taxan av formelen (IV) eller et salt derav:



5

hvor

R^1 er R^5 , $\text{R}^7\text{-O-}$, $\text{R}^7\text{-S-}$, eller $(\text{R}^5)(\text{R}^6)\text{N-}$,

R^3 og R^4 uavhengig av hverandre er R^5 , $\text{R}^5\text{-O-C(O)-}$, eller $(\text{R}^5)(\text{R}^6)\text{N-C(O)-}$,

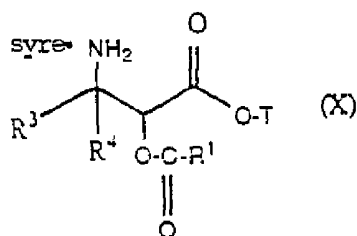
10 R^5 og R^6 uavhengig av hverandre er hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, fenyl eller furyl,

R^7 er alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, aryl eller en heteroring, og

15 T er en taxanenhet som er direkte forbundet gjennom enhetens C-13,

karakterisert ved at et sidekjedeholdig taxan av formelen (X) eller et salt derav:

20



25

hvor R^1 , R^3 , R^4 og T er som definert i det foregående, bringes i kontakt med en base til dannelsen av den sidekjedeholdige taxan av formelen (IV) eller et salt derav.

30

7. Fremgangsmåte i samsvar med krav 6, karakterisert ved at basen er et alkalimetallbikarbonat.

35

8. Fremgangsmåte i samsvar med krav 6, karakterisert ved at taxol eller taxoter fremstilles som forbindelsen av formelen (IV).