

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) FI 964853 A7

**(12) JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **964853**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D305/14

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **09.06.1995**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **04.12.1996**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **07.02.1997**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - **09.06.1995 PCT/JP1995/001163**
Internationell ansökan - International
application

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

09.06.1994 JP 6-127334 20.02.1995 JP 7-030949

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Daiichi Pharmaceutical Co. Ltd., 14-10, Nihonbashi 3-chome, Chuo-ku, Tokyo 103-8234, JAPANI, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Terasawa, Hirofumi, 1-chome, Edogawa-ku, Tokyo 134, JAPANI, (JP)

2 • Soga, Tsunehiko, 1-chome, Edogawa-ku, Tokyo 134, JAPANI, (JP)

3 • Nakayama, Kyoshi, 1-chome, Edogawa-ku, Tokyo 134, JAPANI, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Deasetoksitaksolijohdannaiset

Deacetoxitaxolderivat

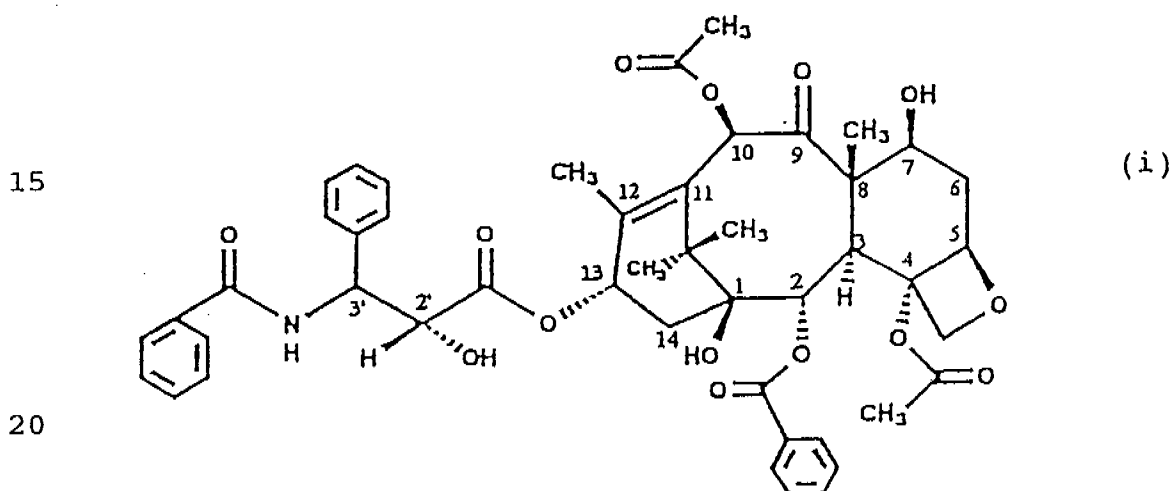
Deasetoksitaksolijohdannaiset

Tekninen ala

Tämä keksintö koskee uusia taksolijohdannaisia, joilla on kasvaimia ehkäisevä aktiivisuus.

Tausta

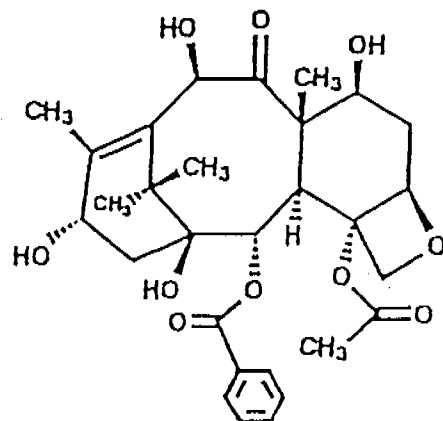
Taksoli on luonnossa esiintyvä aine, jota edustaa seuraava kemiallinen kaava (i), ja sitä on saatavissa vähäisessä määrin Tyynenmeren marjakuusen, *Taxus brevifolia*, *Taxaceae*, kuoresta.



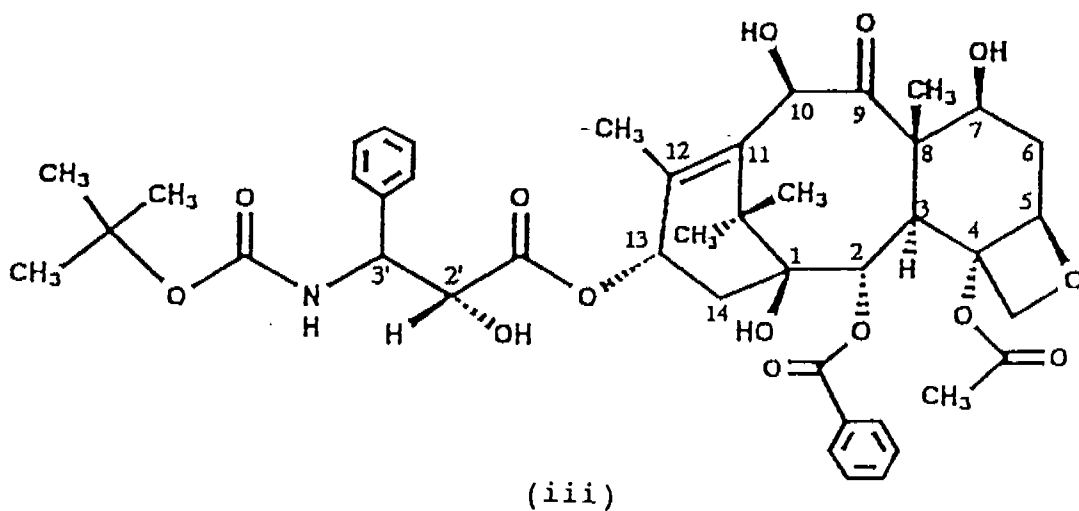
On tiedetty, että taksolilla on kasvaimia ehkäisevää aktiivisuutta ja sen toiminnan ainutlaatuinen mekanismi perustuu siihen, että sen toiminta estää mikrotubulusten joutumista epäjärjestykseen sytokineesissä. Näin ollen taksolin kliinistä sovellutusta odotetaan uudentyyppisenä kasvaimia ehkäisevänä aineena, joka eroaa tavanomaisista kasvaimia ehkäisevistä aineista.

Tähän saakka luonnollisesta lähteestä on saatu vain hyvin pieni määrä taksolia. Kuitenkin viime vuosina on raportoitu (JP-A-03-505725) puolisynteettiset taksolijohdannaiset, joiden lähtöaineena on käytetty 10-O-deasetyylibakkatiini III:a, jota esittää kaava (ii), taksoliprekursorina, jota on saatu suhteellisen suuressa määrin Tyynen-

meren marjakuusen neulasista. (Tässä käytettynä termi "JP-A" tarkoittaa tutkimatonta julkaistua japanilaista patenttihakemusta).



Erityisesti huomiota on kiinnittänyt seuraavan kaavan (iii) mukainen Taxotere® kasvaimia ehkäisevän aktiivisuutensa vuoksi, joka on yhtä suuri tai suurempi kuin taksolin vastaava aktiivisuus, ja tällä hetkellä Taxotere®:n kehittäminen kasvaimia ehkäisevänä aineena on meneillään.



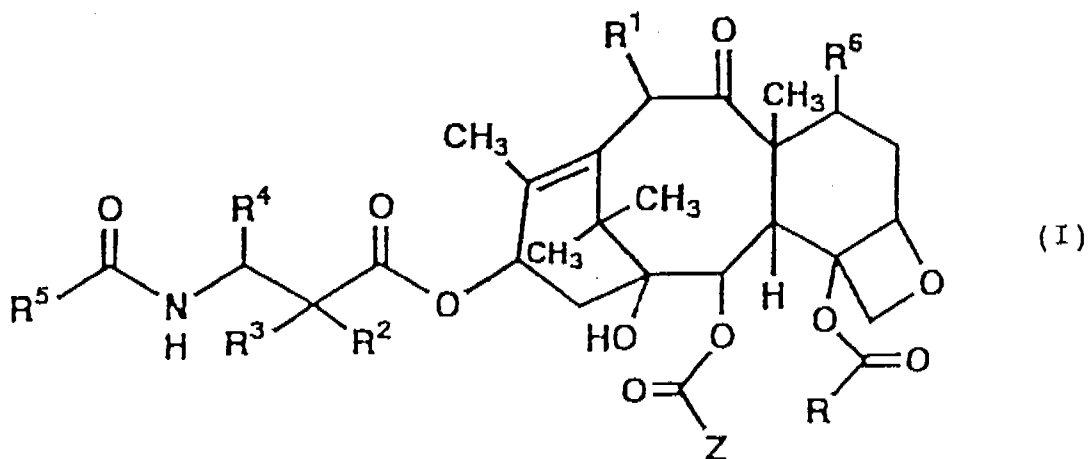
Kuitenkin vaikka edellä esitetyn kaavan (iii) mukainen taksoli tai taksolijohdannaiset ovat tehokkaita kasvaimia ehkäisevinä aineina, on käynyt ilmi, että niiden tehokkuus ruuansulatuskanavan syövissä, erityisesti paksusuolen syövässä, on heikko ja siitä johtuen tehokkaamman

kasvaimia ehkäisevän aktiivisuuden omaavat johdannaiset ovat olleet toivottuja.

Keksinnön julkaisu

Tähän mennessä on raportoitu taksolijohdannaiset, jotka on substituoitu 10-asemaan liittyen asetoksiryhmällä tai hydroksiryhmällä, ja johdannaiset, joissa hydroksiryhmä on edelleen substituoitu asyyliiryhmällä. Myös alkyylaminokarbonyylioksidiryhmä on raportoitu (EP-A-524 093). Lisäksi tunnettuja ovat myös johdannaiset, joilla on vain vetyatomeja 10-asemaan liittyen [Tetrahedron Lett., 34, 4931 (1993)]. Laajojen tutkimusten tuloksena tämä keksinnön keksijät ovat havainneet, että taksolijohdannaiset, joissa alkyyliryhmä on tuotu 10-asemaan, osoittavat voimakasta kasvaimia ehkäisevää aktiivisuutta ja toteuttavat tämän keksinnön.

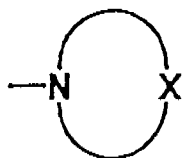
Tämä keksintö koskee yhdistettä, jota esittää yleinen kaava (I)



jossa

R^1 esittää alkyyliryhmää, alkenyyliiryhmää tai alkyynyliiryhmää [jolloin näillä alkyyli-, alkenyyli- ja alkyynyliiryhmillä voi olla yksi tai useampia substituentteja, jotka on valittu ryhmästä, joka koostuu karboksyyliiryhmästä, alkoksyyliiryhmästä, ariylioksidiryhmästä, alkoksikarbo-

nyyliryhmästä, aryylioksidikarbonyyliryhmästä, syaaniryhmästä, hydroksiryhmästä, aminoryhmästä, alkyyliaminoryhmästä, asyyliiryhmästä, asyyliaminoryhmästä, asyylioksidiryhmästä, alkoksikarbonyyliaminoryhmästä, alkyylitioriryhmästä, alkyylisulfinyyliiryhmästä, alkyylisulfonyyliryhmästä ja 3 - 8-jäsenisestä, tyypeä sisältävästä tyydyttyneestä tai tyydyttymättömästä heterosyklisestä substituentista (jolloin heterosyklisellä substituentilla voi olla yksi tai useampia alkyyliryhmiä liittyen hiiliatomiin, joka on renkaan rakenneatomi), jota esittää kaava:



(jossa X esittää happiatomia, rikkiatomia, CH₂-ryhmää, CH-Y-ryhmää, NH-ryhmää tai N-Y-ryhmää, jolloin Y esittää alkyyliryhmää)];

R² esittää vetyatomia, hydroksiryhmää, halogeeniatomia tai alkyyliryhmää;

R³ esittää vetyatomia, hydroksiryhmää, halogeeniatomia tai alkyyliryhmää;

R⁴ esittää alkyyliryhmää, alkenyyliiryhmää, alkynyyliiryhmää, sykloalkyyliiryhmää, aryyliiryhmää tai heterosyklistä ryhmää (jolloin näillä alkyyli-, alkenyyli-, alkynyyli-, sykloalkyyli- ja aryyliiryhmillä ja heterosyklisillä ryhmillä voi olla yksi tai useampia substituentteja, jotka on valittu ryhmästä, joka koostuu halogeeniatomista, hydroksiryhmästä, karboksyyliiryhmästä, alkyyliryhmästä, alkoksyyliiryhmästä, fenyyliiryhmästä, aminoryhmästä, alkyyliaminoryhmästä, aminoalkyyliiryhmästä, alkyyliaminoalkyyliiryhmästä, alkoksikarbonyyliryhmästä, aryylioksidikarbonyyliryhmästä, asyyliiryhmästä, asyyliaminoryhmästä ja asyylioksidiryhmästä);

R⁵ esittää alkyyliryhmää, aryyliiryhmää tai alkoksyyliiryhmää (jolloin näillä alkyyli-, aryyli- ja alkoksyyli-

ryhmillä voi olla yksi tai useampia substituentteja, jotka on valittu ryhmästä, joka koostuu halogeeniatomista, hydroksiryhmästä, karboksyyli ryhmästä, alkyyliryhmästä, alkoksyyli ryhmästä, fenyyli ryhmästä, aminoryhmästä, alkyylia minoryhmästä, aminoalkyyli ryhmästä, alkyylia minoalkyyli ryhmästä, alkoksikarbonyyli ryhmästä, aryylioksikarbonyyli ryhmästä, asyyli ryhmästä, asyyliaminoryhmästä ja asyylioksiryhmästä);

R^6 esittää vetyatomia tai hydroksiryhmää;

10 R esittää alkyyliryhmää, alkyyliryhmää, jolla on substituentti, alkenyyli ryhmää, alkenyyli ryhmää, jolla on substituentti, alkynyyli ryhmää, alkynyyli ryhmää, jolla on substituentti, alkoksyyli ryhmää, alkoksyyli ryhmää, jolla on substituentti, sykloalkyyli ryhmää tai sykloalkyyli ryhmää, jolla on substituentti (jolloin näiden alkyyli-, alkenyyli-, alkynyyli-, alkoksyyli- ja sykloalkyyli ryhmien substituentti on valittu ryhmästä, joka koostuu halogeeniatomista, hydroksiryhmästä, karboksyyli ryhmästä, alkoksyyli ryhmästä, aryylioksiryhmästä, fenyyli ryhmästä, aminoryhmästä, alkyylia minoryhmästä, alkoksikarbonyyli ryhmästä, aryylioksikarbonyyli ryhmästä, asyyli ryhmästä, asyyliamino-ryhmästä ja asyylioksiryhmästä ja enemmän kuin yksi substituentti voi olla substituoitu); ja

20 Z esittää fenyyli ryhmää (jolla voi olla enemmän kuin yksi substituentti, joka on valittu ryhmästä, joka koostuu halogeenista, alkyyliryhmästä tai alkoksyyli ryhmästä);

tai keksintö koskee sen suolaa.

30 Tässä patenttihakemuksessa käytetyt termit on kuvattu seuraavassa yksityiskohtaisesti.

Tässä käytettynä termi " C_{1-6} " tarkoittaa 1 - 6 hiiliatomia ja esimerkiksi " C_{2-6} -alkenyyli ryhmä" tarkoittaa alkenyyli ryhmää, jolla on 2 - 6 hiiliatomia.

35 Termi "halogeeniatomi" tarkoittaa fluoriatomia, klooriatomia, bromiatomia tai jodiatomia.

Termi "alkyyyliryhmä" tarkoittaa suoraketjuista tai haaraketjuista alkyyliä, esimerkiksi metyyliä, etyyliä, propyyliä, isopropyyliä, butyyliä, isobutyyliä, tertiaarista butyyliä, pentyyliä, heksyyliä, oktyyliä, dekyyliä, dodekyyliä, tetradekyyliä jne.

Termi "alkenyyliryhmä" tarkoittaa suoraketjuista tai haaraketjuista alkenyyliä, esimerkiksi vinyyliä, allyyliä, isopropenyyliä, 2-metyyli-1-propenyyliä jne.

Termi "alkynyyliryhmä" tarkoittaa suoraketjuista tai haaraketjuista alkynyliä, esimerkiksi etynyliä, 1-propynyliä, 2-propynyliä, 2-butyynyliä, 3-butyynyliä, 1-metyyli-2-propynyliä, 1,1-dimetyyli-2-propynyliä, 2-pentynyliä, 2-heksynyliä jne.

Termi "sykloalkyyyliryhmä" tarkoittaa syklopropyyliä, syklobutyyliä, syklopentyyliä, sykloheksyyliä, sykloheptyyliä jne.

Termi "alkoksyyliryhmä" tarkoittaa ryhmää, jossa alkyyyliryhmä on sitoutunut ryhmään -O-, ja sisältää esimerkiksi metoksin, etoksin, propoksin, isopropoksin, butoksin, isobutoksin, tertiaarisen butoksin, pentyylioksin, heksyylioksin jne. Se sisältää lisäksi myös ryhmän, jossa fenyyyliryhmä (jolla voi olla substituentti) on sitoutunut ryhmään -O- alkyyyliryhmän kautta, esimerkkinä bentsyylioksi, fenetyylioksi ja p-metoksibentsyylioksi.

Termi "alkoksikarbonyyliryhmä" tarkoittaa ryhmää, jossa alkyyyliryhmä on sitoutunut ryhmän -COO- happiatomiin, esimerkiksi metoksikarbonyyliä, etoksikarbonyyliä, propoksikarbonyyliä, isopropoksikarbonyyliä, tertiaarista butoksikarbonyyliä jne. Se sisältää lisäksi myös ryhmän, jossa fenyyyliryhmä (jolla voi olla substituentti) on sitoutunut ryhmän -COO- happiatomiin alkyyyliryhmän kautta, esimerkkinä bentsyylioksidikarbonyyli, fenetyylioksidikarbonyyli ja p-metoksibentsyylioksidikarbonyyli.

Termi "aryyliryhmä" tarkoittaa yksiarvoista ryhmää, joka on saatu poistamalla vetyatomi aromaattisen hiilive-

dyn ytimeistä, ja sisältää fenyylin, tolyylin, bifenylyylin, naftyylin jne.

Termi "aryylioksi-ryhmä" tarkoittaa ryhmää, jossa aryyli-ryhmä on sitoutunut ryhmään -O-, ja sisältää fenoksin, naftyylioksin jne.

Termi "aryylioksi-karbonyyli-ryhmä" tarkoittaa ryhmää, jossa aryyli-ryhmä on sitoutunut ryhmän -COO- happiatomiin, ja sisältää fenoksi-karbonyylin, naftyylioksi-karbonyylin jne.

Termi "aminoalkyyli-ryhmä" tarkoittaa ryhmää, jossa aminoryhmä on sitoutunut alkyyli-ryhmään, ja sisältää aminometyylin, 2-aminoetyylin, 1-aminoetyylin, 3-aminopropyylin, 4-aminobutyylin, 5-aminopentyylin, 6-aminoheksyylin jne.

Termi "alkyyliaminoryhmä" tarkoittaa ryhmää, jossa yksi alkyyli-ryhmä on sitoutunut aminoryhmään tai kaksi alkyyli-ryhmää (joka voi olla sama tai erilainen) on sitoutunut aminoryhmään. Esimerkkeihin ryhmästä, jossa yksi alkyyli-ryhmä on sitoutunut aminoryhmään, sisältyvät metyyli-amino, etyyli-amino, propyyli-amino, isopropyyli-amino, heksyyli-amino jne., ja esimerkkeihin ryhmästä, jossa kaksi alkyyli-ryhmää on substituoitu aminoryhmään liittyen, sisältyvät dimetyyli-amino, dietyyli-amino, etyyli-metyyli-amino, diheksyyli-amino jne.

Termi "alkyyli-amino-alkyyli-ryhmä" tarkoittaa ryhmää, jossa alkyyliaminoryhmä on sitoutunut alkyyli-ryhmään, ja sisältää metyyliaminometyylin, 2-metyyliaminoetyylin, dimetyyliaminometyylin jne.

Termi "asyyli-ryhmä" tarkoittaa ryhmää, jossa vety-atomi, alkyyli-ryhmä tai aryyli-ryhmä on sitoutunut karbonyyli-ryhmään (-CO-), ja sisältää formyylin, asetyylin, propanoyylin, bentsoyylin jne.

Termi "asyyliaminoryhmä" tarkoittaa ryhmää, jossa asyyli-ryhmä on sitoutunut aminoryhmään, ja sisältää asetaminon, propanoyyliaminon, bentsoyyliaminon jne.

Termi "asyylioksiryhmä" tarkoittaa ryhmää, jossa vetyatomi, alkyyliryhmä tai aryyliiryhmä on sitoutunut ryhmän -COO- hiiliatomiin, ja sisältää asetoksin, propanoyylioksin, bentsoyylioksin jne.

5 Termi "alkoksikarbonyyliaminoryhmä" tarkoittaa ryhmää, jossa alkyyliryhmä on sitoutunut ryhmän -CONH- happiatomiin, ja sisältää metoksikarbonyyliaminon, etoksikarbonyyliaminon, tertiaarisen butoksikarbonyyliaminon jne. Se sisältää lisäksi myös ryhmän, jossa fenyyliiryhmä (jolla
10 voi olla substituentti) on sitoutunut alkyyliryhmään, esimerkkinä bentsyylioksikarbonyyliamino.

Termi "alkyyliitioryhmä" tarkoittaa ryhmää, jossa alkyyliryhmä on sitoutunut ryhmään -S-, ja sisältää metyyli-
15 tion, etyyli- tion, propyyli- tion, butyyli- tion, heksyyli-
tion jne.

Termi "alkyyliisulfinyyliiryhmä" tarkoittaa ryhmää, jossa alkyyliryhmä on sitoutunut seuraavan ryhmän rikki-
atomiin:



ja sisältää metyyliisulfinyylin, etyyliisulfinyylin, propyyli-
25 lisulfinyylin, butyyliisulfinyylin, heksyyliisulfinyylin
jne.

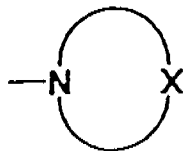
Termi "alkyyliisulfonyyliiryhmä" tarkoittaa ryhmää, jossa alkyyliryhmä on sitoutunut seuraavan ryhmän rikki-
atomiin:



ja sisältää metyyliisulfonyyylin, etyyliisulfonyyylin, propyyli-
35 lisulfonyyylin, butyyliisulfonyyylin, heksyyliisulfonyyylin
jne.

Termi "heterosyklinen ryhmä" tarkoittaa ryhmää, joka on peräisin monosyklisestä tai bisyklisestä tyydyttyneestä tai tyydyttymättömästä heterosyklisestä yhdisteestä ja joka sisältää yhden tai useampia heteroatomeja, jotka on valittu ryhmästä, joka koostuu happiatomista, typpi-atomista ja rikkiatomista, rengasrakenteen rakenneatomina. Esimerkkeihin monosyklisestä heterosyklisestä ryhmästä sisältyvät ryhmä, joka on peräisin monosyklisistä heterosyklisistä yhdisteistä, kuten pyrrolista, furaanista, tiofeenista, pyrrolidiinista, tetrahydrofuraanista, tetrahydrotiofeenista, imidatsolista, pyratsolista, imidatsolidiinista, pyratsolidiinista, oksatsolista, tiatsolista, oksadiatsolista, tiadiatsolista, pyridiinista, dihydropyridiinista, tetrahydropyraanista, piperidiinista, pyridatsiinista, pyrimidiinista, pyratsiinista, piperatsiinista, dioksaanista, pyraanista, morfoliinista jne., ja esimerkkeihin bisyklisestä heterosyklisestä ryhmästä sisältyy ryhmä, joka on peräisin bisyklisistä heterosyklisistä yhdisteistä, kuten bentsofuraanista, indolidiinista, bentso-
tiofeenista, indolista, naftylidiinista, kinoksaliinista, kinatsoliinista, kromaanista jne. Nämä heterosykliset ryhmät voivat olla sitoutuneina mihin tahansa asemiin.

Termi "tyydyttynyt tai tyydyttymätön 3 - 8-jäseninen heterosyklinen ryhmä, joka sisältää typpiä ja jota esittää kaava:



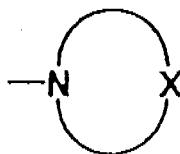
jossa X esittää happiatomia, rikkiatomia, CH_2 -ryhmää, CH-Y -ryhmää, NH -ryhmää tai N-Y -ryhmää (jolloin Y esittää alkyyli-ryhmää)", tarkoittaa ryhmiä, jotka ovat peräisin tyydyt-
tyneistä tai tyydyttymättömistä 3 - 8 -jäsenisistä hetero-
syklisistä yhdisteistä, jotka sisältävät vähintään yhden
typpiä renkaan rakenneatomina, esimerkiksi pyrroli-

diinista, imidatsolidiinista, pyratsolidiinista, oksatsolidiinista, tiatsolidiinista, isoksatsolidiinista, isotiatsolidiinista, piperidiinista, piperatsiinista, morfoliinista, tiomorfoliinista ja pyridiinista.

5 Seuraavassa kuvataan kukin kaavassa (I) esiintyviä substituentteja.

R^1 on alkyyliryhmä, alkenyyli- tai alkynyyli-ryhmä ja näillä alkyyli-, alkenyyli- ja alkynyyli-ryhmillä voi olla yksi tai useampia substituentteja, jotka on valittu ryhmästä, joka koostuu karboksyyli-ryhmästä, alkoksyyli-ryhmästä, aryylioksiryhmästä, alkoksikarbonyyli-ryhmästä, aryylioksikarbonyyli-ryhmästä, syaaniryhmästä, hydroksiryhmästä, aminoryhmästä, alkyliaminoryhmästä, asyyli-ryhmästä, asyliaminoryhmästä, asyylioksiryhmästä, alkoksikarbonyliaminoryhmästä, alkyylitioryhmästä, alkyylisulfinyyli-ryhmästä, alkyylisulfonyyli-ryhmästä ja tyydyttyneestä tai tyydyttymättömästä 3 - 8 -jäsenisestä heterosyklisestä substituentista, joka sisältää typpiä ja jota esittää kaava:

20



jossa X esittää happiatomia, rikkiatomia, CH_2 -ryhmää, CH-Y -ryhmää, NH -ryhmää tai N-Y -ryhmää (jolloin Y esittää alkyyliryhmää), ja heterosyklisellä ryhmällä voi olla yksi tai useampia alkyyliryhmiä liittyen hiiliatomiin, joka on renkaan rakenneatomi.

Alkyyliryhmä R^1 -ryhmänä on edullisesti C_{1-14} -alkyyliryhmä.

Samoin alkenyyli-ryhmä R^1 -ryhmänä on edullisesti C_{2-6} -alkenyli-ryhmä.

Samoin alkynyyli-ryhmä R^1 -ryhmänä on edullisesti C_{2-6} -alkynyyli-ryhmä.

Substituentit R^1 -ryhmänä olevaan alkyyliryhmään, alkenyyli-ryhmään tai alkynyyli-ryhmään liittyen on kuvattu seuraavassa.

Substituentit voivat olla sitoutuneina mihin tahansa alkyyli-, alkenyyli- ja alkynyyli-ryhmien aseisiin.

Alkoksyyliryhmä alkyyliryhmän, alkenyyli-ryhmän tai alkynyyli-ryhmän substituenttina R^1 -ryhmässä on edullisesti C_{1-6} -alkoksyyliryhmä.

Samoin aryylioksyryhmä on edullisesti fenyylioksyryhmä.

Samoin alkoksikarbonyyliryhmä on C_{2-7} -alkoksikarbonyyliryhmä, jossa C_{1-6} -alkyyli-ryhmä on sitoutunut ryhmän -COO- happiatomiin, ja sisältää metoksikarbonyylin, etoksikarbonyylin, propoksikarbonyylin, isopropoksikarbonyylin, tertiaarisen butoksikarbonyylin jne.

Samoin aryylioksidikarbonyyliryhmä on edullisesti fenyylioksidikarbonyyliryhmä.

Samoin alkyyliaminoryhmä on ryhmä, jossa yksi C_{1-6} -alkyyli-ryhmä on sitoutunut aminoryhmään tai kaksi C_{1-6} -alkyyli-ryhmää (jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia) on sitoutunut aminoryhmään. Edullisiin esimerkkeihin ryhmästä, jossa yksi C_{1-6} -alkyyli-ryhmä on sitoutunut aminoryhmään, sisältyvät metyyliamino, etyyliamino, propyyliamino, isopropyyliamino, heksyyliamino jne., ja edullisiin esimerkkeihin ryhmästä, jossa kaksi C_{1-6} -alkyyli-ryhmää on sitoutunut aminoryhmään, sisältyvät dimetyyliamino, dietyyliamino, etyylimetyyliamino, diheksyyliamino jne.

Samoin asyyli-ryhmä on ryhmä, jossa vety, C_{1-6} -alkyyli-ryhmä tai aryyli-ryhmä on sitoutunut karbonyyli-ryhmään (-CO-), ja sisältää formyylin, asetyylin, propanoyylin, bentsoyylin jne.

Samoin asyyliaminoryhmä on ryhmä, jossa edellä kuvattu asyyli-ryhmä on sitoutunut aminoryhmään, ja edullisiin esimerkkeihin tästä sisältyvät asetamino, propanoyyliamino, bentsoyyliamino jne.

Samoin asyylioksiryhmä on ryhmä, jossa vetyatomi, C_{1-6} -alkyyliiryhmä tai aryyliiryhmä on sitoutunut ryhmän $-COO-$ hiiliatomiin, ja sisältää asetoksin, propanooylioksin, bentsooylioksin jne.

5 Samoin alkoksikarbonyyliaminoryhmä on ryhmä, jossa C_{1-6} -alkyyliiryhmä on sitoutunut ryhmän $-CONH-$ happiatomiin, ja sisältää metoksikarbonyyliaminon, etoksikarbonyyliaminon, tertiaarisen butoksikarbonyyliaminon jne. Se sisältää lisäksi myös ryhmän, jossa fenyyliiryhmä (jolla voi
10 olla substituentti) on sitoutunut ryhmän $-CONH-$ happiatomiin alkyyliiryhmän kautta, esimerkkinä bentsyylioksikarbonyyliamino.

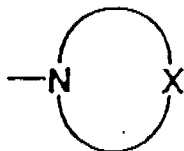
Samoin alkyyliitioryhmä on edullisesti C_{1-6} -alkyyliitioryhmä, kuten metyyliitio, etyyliitio, propyyliitio, butyyliitio ja heksyyliitio.
15

Samoin alkyyliisulfinyyliiryhmä on edullisesti C_{1-6} -alkyyliisulfinyyliiryhmä, kuten metyyliisulfinyyli, etyyliisulfinyyli, propyyliisulfinyyli, butyyliisulfinyyli ja heksyyliisulfinyyli.

20 Samoin alkyyliisulfonyyliiryhmä on edullisesti C_{1-6} -alkyyliisulfonyyliiryhmä, kuten metyyliisulfonyyli, etyyliisulfonyyli, propyyliisulfonyyli, butyyliisulfonyyli ja heksyyliisulfonyyli.

Samoin edullisiin esimerkkeihin tyydyttyneestä tai tyydyttymättömästä 3 - 8-jäsenisestä heterosyklisestä ryhmästä, joka sisältää tyypiatomin (ja jolla voi olla yksi tai useampia alkyyliiryhmiä liittyen hiiliatomiin, joka on sen renkaan rakenneatomi) ja jota esittää kaava:
25

30



jossa X esittää happiatomia, rikkiatomia, CH_2 -ryhmää, NH -ryhmää tai $N-Y$ -ryhmää (jossa Y esittää alkyyliiryhmää), sisältyvät heterosykliset ryhmät, jotka ovat peräisin hete-
35

rosyklisistä yhdisteistä, kuten pyrrolidiinista, imidatsolidiinista, pyratsolidiinista, piperidiinista, piperatsiinista, morfoliinista, tiomorfoliinista ja 4-C₁₃-alkyyli-piperatsiinista.

5 Edullisiin esimerkkeihin alkyyliryhmistä, jotka ovat sitoutuneet hiiliatomiin, joka on heterosyklisen renkaan rakenneatomi, sisältyvät metyyliryhmä, etyyliryhmä ja propyyliiryhmä.

Y on edullisesti C₁₋₃-alkyyliiryhmä.

10 R² ja R³ esittävät kumpikin vetyatomia, hydroksiryhmää, halogeeniatomia tai alkyyliryhmää.

Edullisiin esimerkkeihin halogeeniatomista ryhmien R² ja R³ tapauksessa sisältyvät fluoriatomi, klooriatomi ja bromiatomi.

15 Samoin edullisiin esimerkkeihin alkyyliryhmästä ryhmien R² ja R³ tapauksessa sisältyvät metyyliryhmä, etyyliryhmä ja propyyliiryhmä.

R⁴ esittää alkyyliryhmää, alkenyyliiryhmää, alkynyyliiryhmää, sykloalkyyliiryhmää, aryyliiryhmää tai heterosyklistä ryhmää (jolloin näillä alkyyli-, alkenyyli-, alkynyyli-, sykloalkyyli- ja aryyliiryhmillä ja heterosyklisillä ryhmillä voi olla yksi tai useampia substituentteja, jotka on valittu ryhmästä, joka koostuu halogeeniatomista, hydroksiryhmästä, karboksyyliiryhmästä, alkyyliryhmästä, 20 alkoksyyliiryhmästä, fenyyliiryhmästä, aminoryhmästä, alkyyliaminoryhmästä, aminoalkyyliiryhmästä, alkyyliaminoalkyyliiryhmästä, alkoksikarbonyyliiryhmästä, aryylioksikarbonyyliiryhmästä, asyyliiryhmästä, asyyliaminoryhmästä ja asyylioksiryhmästä).

30 Alkyyliryhmä R⁴-ryhmänä on edullisesti C₁₋₈-alkyyliiryhmä.

Samoin alkenyyliiryhmä R⁴-ryhmänä on edullisesti C₂₋₆-alkenyyliiryhmä.

35 Samoin alkynyyliiryhmä R⁴-ryhmänä on edullisesti C₂₋₆-alkynyyliiryhmä.

Samoin sykloalkyyliiryhmä R^4 -ryhmänä on edullisesti $C_{3,7}$ -sykloalkyyliiryhmä.

Samoin aryyliiryhmä R^4 -ryhmänä on edullisesti fenyyliiryhmä.

5 Samoin heterosyklinen ryhmä R^4 -ryhmänä on edullisesti ryhmä, joka on peräisin monosyklisistä 4 - 9-jäsenisistä heterosyklisistä yhdisteistä, kuten pyrrolista, furaa-

10 nista, tiofeenista, pyrrolidiinista, tetrahydrofuraanista, tetrahydrotiofeenista, imidatsolista, pyratsolista, imidatsolidiinista, pyratsolidiinista, oksatsolista, tiatsolista, oksadiatsolista, tiadiatsolista, pyridiinista, dihydropyridiinista, tetrahydropyranista, piperidiinista, pyridatsiinista, pyrimidiinista, pyratsiinista, dioksaa-

15 nista, pyraanista, morfoliinista jne., ja edullisesti ryhmä, joka on peräisin bisyklisistä heterosyklisistä yhdisteistä, kuten bentsofuraanista, indolidiinista, bentso-

tiofeenista, indolista, naftylidiinista, kinoksaliinista, kinatsoliinista, kromaanista jne.

Substituentit liittyen R^4 -ryhmänä olevaan alkyyliryhmään, alkenyyliiryhmään, alkynyyliiryhmään, sykloalkyyli-

20 ryhmään, aryyliiryhmään ja heterosykliseen ryhmään on kuvattu seuraavassa.

Substituentit voivat olla sitoutuneina mihin tahansa alkyyliryhmän, alkenyyliiryhmän, alkynyyliiryhmän, syklo-

25 alkyyliryhmän, aryyliiryhmän tai heterosyklisen ryhmän asemiin.

Alkyyliryhmä substituenttina liittyen R^4 -ryhmänä olevaan sykloalkyyliiryhmään, aryyliiryhmään tai heterosykliseen ryhmään on edullisesti $C_{1,6}$ -alkyyliiryhmä.

30 Alkoksyyliiryhmä substituenttina liittyen R^4 -ryhmänä olevaan alkyyliryhmään, alkenyyliiryhmään, alkynyyliiryhmään, sykloalkyyliiryhmään, aryyliiryhmään tai heterosykliseen ryhmään on edullisesti $C_{1,6}$ -alkoksyyliiryhmä.

Samoin alkyyliaminoriryhmä on ryhmä, jossa yksi $C_{1,6}$ -

35 alkyyliryhmä on sitoutunut aminoryhmään tai kaksi $C_{1,6}$ -al-

kyyliryhmää (jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia) on sitoutunut aminoryhmään. Edullisiin esimerkkeihin ryhmästä, jossa yksi C_{1-6} -alkyyli-ryhmä on sitoutunut aminoryhmään, sisältyvät metyyliamino, etyyliamino, propyyliamino, isopropyyliamino, heksyyliamino jne. ja edullisiin esimerkkeihin ryhmästä, jossa kaksi C_{1-6} -alkyyli-ryhmää on sitoutunut aminoryhmään, sisältyvät dimetyyliamino, dietyyliamino, etyyli-metyyliamino, diheksyyliamino jne.

Samoin aminoalkyyli-ryhmä on edullisesti amino- C_{1-6} -alkyyli-ryhmä, kuten aminometyyli, 2-aminoetyyli, 1-aminoetyyli, 3-aminopropyyli, 4-aminobutyyli, 5-aminopentyyli ja 6-aminoheksyyli.

Samoin alkyyliaminoalkyyli-ryhmä on edullisesti ryhmä, jossa C_{1-6} -alkyyliaminoryhmä on sitoutunut C_{1-6} -alkyyli-ryhmään, kuten metyyliaminometyyli, 2-metyyliaminoetyyli, dimetyyliaminometyyli jne.

Samoin alkoksikarbonyyli-ryhmä on C_{2-7} -alkoksikarbonyyli-ryhmä, jossa C_{1-6} -alkyyli-ryhmä on sitoutunut ryhmän -COO-happiatomiin, ja sisältää metoksikarbonyylin, etoksikarbonyylin, propoksikarbonyylin, isopropoksikarbonyylin, tertiaarisen butoksikarbonyylin jne.

Samoin aryyliloksikarbonyyli-ryhmä on edullisesti fe-nyylioksikarbonyyli-ryhmä.

Samoin asyyli-ryhmä on ryhmä, jossa vety, C_{1-6} -alkyyli-ryhmä tai aryyliryhmä on sitoutunut karbonyyli-ryhmään (-CO-), ja sisältää formyylin, asetyylin, propanoyylin, bentsoyylin jne.

Samoin asyyliaminoryhmä on ryhmä, jossa edellä kuvattu asyyli-ryhmä on sitoutunut aminoryhmään, ja sisältää asetaminon, propanoyyliaminon, bentsoyyliaminon jne.

Samoin asyylioksiryhmä on ryhmä, jossa vetyatomi, C_{1-6} -alkyyli-ryhmä tai aryyliryhmä on sitoutunut ryhmän -COO-hiiliatomiin, ja sisältää asetoksin, propanoyylioksin, bentsoyylioksin jne.

R^5 esittää alkyyliryhmää, aryyliiryhmää tai alkoksyyli-
 liryhmää (jolloin näillä alkyyli-, aryyli- ja alkoksyyli-
 ryhmällä voi olla yksi tai useampia substituentteja, jotka
 on valittu ryhmästä, joka koostuu halogeeniatomista, hyd-
 5 roksiryhmästä, karboksyyliiryhmästä, alkyyliryhmästä, al-
 koksyyliiryhmästä, fenyyliiryhmästä, aminoryhmästä, alkyyli-
 aminoryhmästä, aminoalkyyliiryhmästä, alkyyliaminoalkyyli-
 ryhmästä, alkoksikarbonyyliiryhmästä, aryylioksikarbonyyli-
 ryhmästä, asyyliiryhmästä, asyyliaminoryhmästä ja asyyliok-
 10 siryhmästä).

Alkyyliryhmä R^5 on C_{1-8} -alkyyliiryhmä.

Samoin aryyliiryhmä R^5 -ryhmänä on edullisesti fenyyli-
 liryhmä.

Alkoksyyliiryhmä R^5 -ryhmänä on edullisesti C_{1-8} -alkok-
 15 syyliiryhmä.

Substituentit liittyen R^5 -ryhmänä olevaan alkyyli-
 ryhmään, aryyliiryhmään tai alkoksyyliiryhmään on kuvattu
 seuraavassa.

Substituentit voivat olla sitoutuneina mihin tahan-
 20 sa alkyyliryhmän, aryyliiryhmän tai alkoksyyliiryhmän ase-
 miin.

Alkyyliryhmä substituenttina, joka liittyy R^5 -ryhmä-
 nä olevaan aryyliiryhmään, on edullisesti C_{1-6} -alkyyliiryhmä.

Alkoksyyliiryhmä, joka liittyy R^5 -ryhmänä olevaan al-
 25 kyyliiryhmään, aryyliiryhmään tai alkoksyyliiryhmään, on
 edullisesti C_{1-6} -alkoksyyliiryhmä.

Samoin alkyyliaminoryhmä on ryhmä, jossa yksi C_{1-6} -
 alkyyliryhmä on sitoutunut aminoryhmään tai kaksi C_{1-6} -al-
 kyyliiryhmää (jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia)
 30 on sitoutunut aminoryhmään. Edullisiin esimerkkeihin ryh-
 mästä, jossa yksi C_{1-6} -alkyyliiryhmä on sitoutunut aminoryh-
 mään, sisältyvät metyyliamino, etyyliamino, propyyliamino,
 isopropyyliamino, heksyyliamino jne. ja edullisiin esi-
 merkkeihin ryhmästä, jossa kaksi C_{1-6} -alkyyliiryhmää on si-

toutunut aminoryhmään, sisältyvät dimetyyliamino, dietyyliamino, etyyliamino, diheksyyliamino jne.

5 Samoin aminoalkyyliiryhmä on edullisesti ryhmä, jossa amino on sitoutunut C_{1-6} -alkyyliiryhmään, kuten aminometyyli, 2-aminoetyyli, 1-aminoetyyli, 3-aminopropyyli, 4-aminobutyyli, 5-aminopentyyli, 6-aminoheksyyli jne.

10 Samoin alkyyliaminoalkyyliiryhmä on edullisesti ryhmä, jossa C_{1-6} -alkyyliaminoryhmä on sitoutunut C_{1-6} -alkyyliiryhmään, kuten metyyliaminometyyli, 2-metyyliaminoetyyli, dimetyyliaminometyyli jne.

15 Samoin alkoksikarbonyyliiryhmä on C_{2-7} -alkoksikarbonyyliiryhmä, jossa C_{1-6} -alkyyliiryhmä on sitoutunut ryhmän -COO- happiatomiin, ja sisältää metoksikarbonyylin, etoksikarbonyylin, propoksikarbonyylin, isopropoksikarbonyylin, tertiaarisen butoksikarbonyylin jne.

Samoin aryylisikarbonyyliiryhmä on edullisesti fenyylioksikarbonyyliiryhmä.

20 Samoin asyyliiryhmä on ryhmä, jossa vety, C_{1-6} -alkyyliiryhmä tai aryyliryhmä on sitoutunut karbonyyliiryhmään (-CO-), ja sisältää formyylin, asetyylin, propanoyylin, bentsoyylin jne.

Samoin asyyliaminoryhmä on ryhmä, jossa edellä kuvattu asyyliiryhmä on sitoutunut aminoryhmään, ja sisältää asetaminon, propanoyyliaminon, bentsoyyliaminon jne.

25 Samoin asyylioksiryhmä on ryhmä, jossa vetyatomi, C_{1-6} -alkyyliiryhmä tai aryyliryhmä on sitoutunut ryhmän -COO- hiiliatomiin, ja sisältää asetoksin, propanoyylioksin, bentsoyylioksin jne.

30 R on alkyyliryhmä, alkyyliryhmä, jolla on substituentti, alkenyyliiryhmä, alkenyyliiryhmä, jolla on substituentti, alkynyyliiryhmä, alkynyyliiryhmä, jolla on substituentti, alkoksyyliiryhmä, alkoksyyliiryhmä, jolla on substituentti, sykloalkyyliiryhmä tai sykloalkyyliiryhmä, jolla on substituentti.

35 Alkyyliryhmä R-ryhmänä on edullisesti C_{1-8} -alkyyliiryhmä.

Samoin alkenyyyliryhmä R-ryhmänä on edullisesti $C_{2,6}$ -alkenyyyliryhmä.

Samoin alkynyyyliryhmä R-ryhmänä on edullisesti $C_{2,6}$ -alkynyyyliryhmä.

5 Samoin alkoksyyyliryhmä R-ryhmänä on edullisesti $C_{1,6}$ -alkoksyyyliryhmä, ja metoksiryhmä ja etoksiryhmä ovat erityisen edullisia.

10 Samoin sykloalkyyyliryhmä R-ryhmänä on edullisesti $C_{3,6}$ -sykloalkyyyliryhmä, ja syklopropyyyliryhmä ja syklobutyyyliryhmä ovat erityisen edullisia.

Myös substituentti, joka liittyy alkyyliryhmään, alkenyyyliryhmään, alkynyyyliryhmään, alkoksyyyliryhmään tai sykloalkyyyliryhmään, on ryhmä, joka on valittu ryhmästä, joka koostuu halogeeniatomista, hydroksiryhmästä, karboksyyyliryhmästä, alkoksyyyliryhmästä, aryylioksiryhmästä, fenyyliryhmästä, aminoryhmästä, alkyyliaminoryhmästä, alkoksikarbonyyliryhmästä, aryylioksikarbonyyliryhmästä, asyyyliryhmästä, asyyliaminoryhmästä ja asyylioksiryhmästä, ja edellä kuvatulla ryhmällä voi olla enemmän kuin yksi substituentti.

20 Substituentit voivat olla sitoutuneina mihin tahansa alkyyliryhmän, alkenyyyliryhmän, alkynyyyliryhmän tai alkoksyyyliryhmän tai sykloalkyyyliryhmän aseisiin.

25 Nyt kuvataan R-ryhmänä olevan alkyyliryhmän, alkenyyyliryhmän, alkynyyyliryhmän, alkoksyyyliryhmän tai sykloalkyyyliryhmän substituentit.

30 Alkoksyyyliryhmä R-ryhmänä olevan alkyyliryhmän, alkenyyyliryhmän, alkynyyyliryhmän, alkoksyyyliryhmän tai sykloalkyyyliryhmän substituenttina on edullisesti $C_{1,6}$ -alkoksyyyliryhmä.

Samoin aryylioksiryhmä on edullisesti fenylioksiryhmä.

35 Samoin alkyyliaminoryhmä on ryhmä, jossa yksi $C_{1,6}$ -alkyyyliryhmä on sitoutunut aminoryhmään tai kaksi $C_{1,6}$ -alkyyyliryhmää on sitoutunut aminoryhmään (jolloin nämä kaksi

alkyyliiryhmää voivat olla samanlaisia tai erilaisia), ja edullisia esimerkkejä aminoryhmästä, jolla on yksi C_{1-6} -alkyyliiryhmä, ovat metyyliamino, etyyliamino, propyyliamino, isopropyyliamino ja heksyyliamino, ja edullisia esimerkkejä aminoryhmästä, jolla on kaksi C_{1-6} -alkyyliiryhmää, ovat dimetyyliamino, dietyyliamino, etyyli-metyyliamino ja di-heksyyliamino.

Samoin alkoksikarbonyyliiryhmä on C_{2-7} -alkoksikarbonyyliiryhmä, jossa C_{1-6} -alkyyliiryhmä on sitoutunut ryhmän -COO- happiatomiin, ja sisältää metoksikarbonyylin, etoksikarbonyylin, propoksikarbonyylin, isopropoksikarbonyylin, tertiaarisen butoksikarbonyylin jne.

Samoin aryyliloksikarbonyyliiryhmä on edullisesti fenyylioksikarbonyyliiryhmä.

Samoin asyyliiryhmä on ryhmä, jossa vetyatomi, C_{1-6} -alkyyliiryhmä tai aryyliryhmä on sitoutunut karbonyyliiryhmään (ryhmä -CO-), ja sisältää formyylin, asetyylin, propanoyylin, bentsoyylin jne.

Samoin "asyyliaminoryhmä" on ryhmä, jossa edellä kuvattu asyyliiryhmä on sitoutunut aminoryhmään, ja sisältää asetaminon, propanoyyliaminon, bentsoyyliaminon jne.

Samoin asyylioksiryhmä on ryhmä, jossa vetyatomi, C_{1-6} -alkyyliiryhmä tai aryyliryhmä on sitoutunut ryhmän -COO- hiiliatomiin, ja sisältää asetoksin, propanoyylioksin, bentsoyylioksin jne.

Z on fenyyliiryhmä ja fenyyliiryhmällä voi olla enemmän kuin yksi halogeeniatomi, alkyyliiryhmä tai alkoksyyliiryhmä substituentteina.

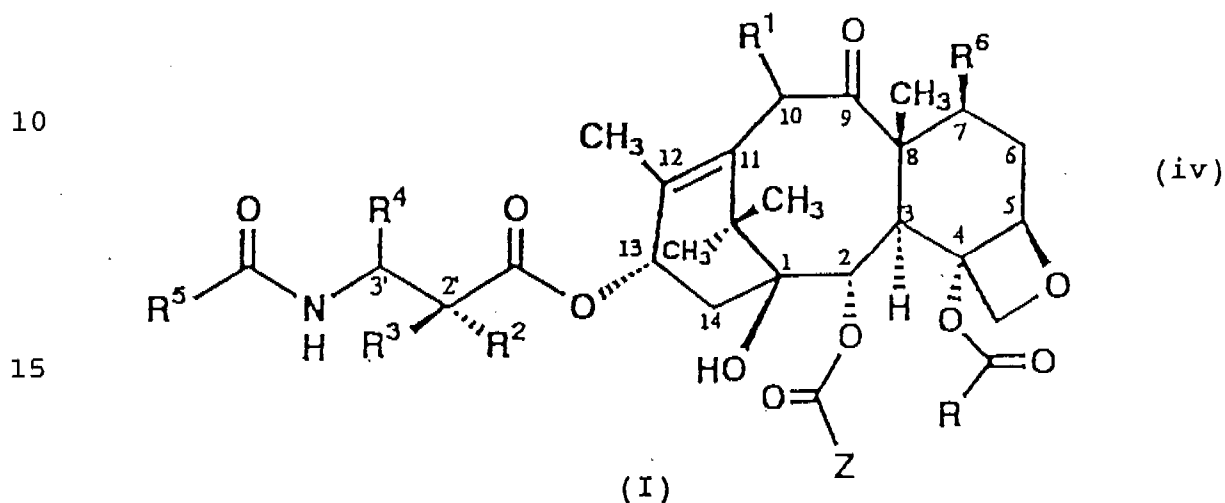
Halogeeniatomi Z-ryhmänä olevaan fenyyliiryhmään liittyvänä substituenttina on edullisesti fluoriatomi ja klooriatomi.

Samoin alkyyliiryhmä substituenttina on edullisesti C_{1-3} -alkyyliiryhmä.

Samoin alkoksyyliiryhmä substituenttina on edullisesti C_{1-3} -alkoksyyliiryhmä.

Z-fenyylliryhmään liittyvien substituenttien määrä on edullisesti 1 tai 2 ja fenyylliryhmään liittyvän substituentin asema on edullisesti fenyylliryhmän ja karbonyyliryhmän yhdistämisaseman meta-asema.

5 Tässä keksinnössä mahdollisten stereoisomeerien joukosta stereoisomeerit, joilla on seuraavan kaavan (iv) mukainen steerinen konfiguraatio, ovat edullisia.



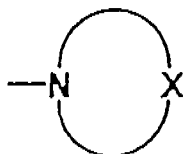
20 Steerisiin konfiguraatioihin liittyen 10-asemaan, johon substituentti R^1 on sitoutunut, ja 3'-asemaan, johon substituentti R^4 on sitoutunut, sisältyvät sekä R- ja S-konfiguraatio, kuitenkin koskien 3'-asemaa sama steerinen konfiguraatio kuin luonnollisella taksolilla on edullinen.

25 Seuraavat ovat edullisia esimerkkejä kustakin substituentista tämän keksinnön yhdisteissä.

Edullisiin R^1 -ryhmiin sisältyvät alkyyliryhmä tai alkenyyliiryhmä (jolloin alkyyliryhmällä voi olla yksi tai useampia substituentteja, jotka on valittu ryhmästä, joka koostuu karboksyyli ryhmästä, alkoksiryhmästä, aryylioksi-ryhmästä, alkoksikarbonyyli ryhmästä, aryylioksidikarbonyyli-ryhmästä, syaaniryhmästä, hydroksiryhmästä, aminoryhmästä, alkyyliaminoryhmästä, asyyli ryhmästä, asyyliaminoryhmästä, asyylioksidiryhmästä, alkoksikarbonyyliaminoryhmästä, alkyylitioryhmästä, alkyylisulfinyyli ryhmästä, alkyylisulfonyliryhmästä ja tyydyttyneestä tai tyydyttymättömästä 3 - 8-

35

jäsenisestä heterosyklisestä ryhmästä, joka sisältää typpi-
 atomin ja jota esittää kaava:



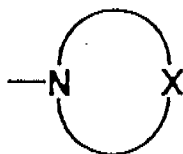
5

jossa X esittää happiatomia, rikkiatomia, CH₂-ryhmää, CH-Y-
 ryhmää, NH-ryhmää tai N-Y-ryhmää (jolloin Y esittää alkyyliryhmää), ja heterosyklisellä ryhmällä voi olla yksi tai
 10 useampia alkyyliryhmiä liittyen hiiliatomiin, joka on ren-
 kaan rakenneatomi.

Alkyyliryhmä on edullisesti ryhmä, jolla on 1 - 6
 hiiliatomia, ja metyyli-ryhmä, etyyli-ryhmä, propyyli-ryhmä
 ja butyyli-ryhmä ovat erityisen edullisia.

15 Alkenyyli-ryhmä on edullisesti ryhmä, jolla on 2 - 6
 hiiliatomia, ja allyyli-ryhmä on erityisen edullinen.

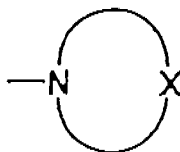
Tähän alkyyliryhmään liittyviin edullisiin substi-
 tuentteihin sisältyvät alkoksikarbonyyli-ryhmä, hydroksi-
 ryhmä, syaaniryhmä, asyyli-ryhmä, alkyyliaminor-ryhmä, alkyyliti-
 20 ori-ryhmä ja tyydyttynyt 5- tai 6-jäseninen heterosykli-
 nen ryhmä, joka sisältää typpi-atomin ja jota esittää kaa-
 va:



25

jossa X esittää happiatomia, rikkiatomia, CH₂-ryhmää, CH-Y-
 ryhmää, NH-ryhmää tai N-Y-ryhmää (jolloin Y esittää C₁₋₃-al-
 30 kyyli-ryhmää), ja heterosyklisellä ryhmällä voi olla yksi
 tai useampia alkyyliryhmiä liittyen hiiliatomiin, joka on
 renkaan rakenneatomi.

Edullisimpia substituentteja ovat tyydyttyneet 5-
 tai 6-jäseniset heterosykliset ryhmät, jotka sisältävät
 35 typpi-atomin ja joita esittää kaava:



5 jossa X on kuten edellä on määriteltä; esimerkkinä pyrrolidiini, piperidiini, piperatsiini, morfoliini, tiomorfoliini ja 4-C₁₋₃-alkyyli-piperatsin-1-yyli.

Lisäksi alkyyli-ryhmä, joka on substituoitu liittyen hiiliatomiin, joka on heterosyklisen ryhmän renkaan rakenne-
10 neatomi, on edullisesti metyyli-ryhmä.

Edullisin R¹ on alkyyli-ryhmä, jolla on 2 tai 3 hiiliatomia ja jolla on substituenttina morfoliini tai tiomorfoliini (jossa morfoliinilla tai tiomorfoliinilla voi olla yksi tai useampia metyyli-ryhmiä liittyen hiiliato-
15 miin, joka on niiden renkaan rakenneatomi), tai alkyli-ryhmä.

R² on edullisesti halogeeniatomi tai hydroksiryhmä ja halogeeniatomeista fluoriatomi on erityisen edullinen.

R³ on edullisesti halogeeniatomi, vetyatomi tai alkyyli-ryhmä. Halogeeniatomeista fluoriatomi on erityisen edullinen. Alkyyli-ryhmistä metyyli-ryhmä on erityisen edul-
20 linen.

Edullisimpiin R²- ja R³-ryhmiin sisältyvät yhdistelmä, jossa R² on fluoriatomi ja R³ on fluoriatomi, yhdistelmä, jossa R² on hydroksiryhmä ja R³ on vetyatomi, tai yhdistelmä, jossa R² on hydroksiryhmä ja R³ on metyyli-ryhmä.
25

R⁴ on edullisesti alkenyyli-ryhmä, aryyli-ryhmä tai heterosyklinen ryhmä ja alkenyyli-ryhmistä 2-metyyli-1-propenyli-ryhmä on erityisen edullinen ja aryyli-ryhmistä fe-
30 nyli-ryhmä on erityisen edullinen.

Heterosyklisistä ryhmistä monosyklinen heterosyklinen ryhmä on edullinen ja lisäksi edullinen on monosyklinen 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen ryhmä, esimerkiksi ryhmä, joka on peräisin heterosyklisistä yhdisteistä, kuten pyrrolista, furaanista, tiofeenista, pyrrolidiinista,
35

tetrahydrofuraanista, tetrahydrotiofeenista, imidatsolist-
 ta, pyratsolista, imidatsolidiinista, pyratsolidiinista,
 oksatsolista, tiatsolista, oksadiatsolista, tiadiatsolist-
 ta, pyridiinista, dihydropyridiinista, tetrahydropyraanis-
 5 ta, piperidiinista, pyridatsiinista, pyrimidiinista, py-
 ratsiinista, piperatsiinista, dioksaanista, pyraanista,
 morfoliinista jne.

Erityisen edullisia heterosyklisten ryhmien joukos-
 ta ovat monosykliset 5- tai 6-jäseniset heterosykliset
 10 ryhmät, jotka sisältävät happiatomin, typpiatomin tai rik-
 kiatomin rengasrakenteen rakenneatomina, esimerkiksi ryh-
 mä, joka on peräisin heterosyklisistä yhdisteistä, kuten
 pyrrolista, furaanista, tiofeenista, pyrrolidiinista, tet-
 rahydrofuraanista, tetrahydrotiofeenista, pyridiinista,
 15 dihydropyridiinista, tetrahydropyraanista, piperidiinista,
 pyraanista jne.

Edullisimpia heterosyklisten ryhmien joukosta ovat
 monosykliset 5- tai 6-jäseniset heterosykliset ryhmät ja
 tyydyttymättömät heterosykliset ryhmät, jotka sisältävät
 20 happiatomin, typpiatomin tai rikkiatomin rengasrakenteen
 rakenneatomina.

Erityisesti ryhmä, joka on peräisin furaanista,
 pyridiinista tai pyrrolista (esim. furyyli, pyridyyli tai
 pyrrolyyli), on mitä edullisin.

25 R^5 on edullisesti aryyli-ryhmä tai alkoksyyli-ryhmä ja
 aryyli-ryhmistä fenyyli-ryhmä on erityisen edullinen ja al-
 koksyyli-ryhmistä tertiaarinen butoksiryhmä on erityisen
 edullinen.

R on edullisesti C_{1-8} -alkyyli-ryhmä, C_{1-6} -alkoksyyli-ry-
 30 hmä ja C_{3-6} -syklopropyyli-ryhmä; ja metyyli-ryhmä, etyyli-ryh-
 mä, propyyli-ryhmä, metoksyyli-ryhmä, etoksyyli-ryhmä ja syk-
 lopropyyli-ryhmä ovat erityisen edullisia.

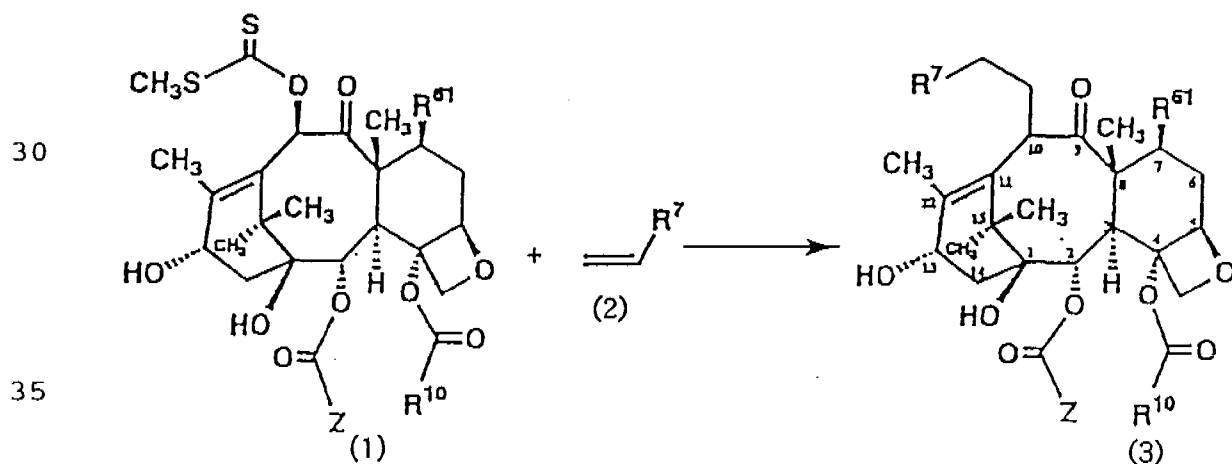
Z on edullisesti fenyyli-ryhmä, joka on substituoitu
 yhdellä tai kahdella substituentilla, jotka on valittu
 35 fluoriatomista, kloori-atomista, metyyli-ryhmästä tai metok-

siryhmästä, tai substituotun fenyyliryhmä. Substituentin edullinen substituutioasema on fenyyliryhmän ja karbonyyliiryhmän yhdistämisaseman meta-asema.

Näiden substituenttien edullinen yhdistelmä on, että R^1 on alkyyliryhmä, jolla on 2 tai 3 hiiliatomia ja morfolinoryhmä tai tiomorfolinoryhmä, jolloin morfolinoryhmällä tai tiomorfolinoryhmällä voi olla yksi tai useampia metyyliryhmiä liittyen hiiliatomiin, joka on niiden renkaan rakenneatomi, R^2 on hydroksiryhmä, R^3 on vetyatomi, R^4 on furyyliryhmä tai fenyyliryhmä, R^5 on tertiaarinen butoksiryhmä, ja R on metyyliryhmä, etyyliryhmä tai propyyliryhmä.

Tämän keksinnön taksolijohdannaisista johdannaista, jotka kykenevät muodostamaan suoloja, voivat olla vapaita muotoja tai niiden happoadditiosuoloja. Esimerkkeihin suoloista happoadditiosuolojen muodostamisen tapauksissa sisältyvät epäorgaanisten happojen suolat, kuten hydrokloridi, sulfaatti, nitraatti, hydrobromidi, hydrojodidi, fosfaatti jne., tai orgaanisten happojen suolat, kuten asetaatti, metaanisulfonaatti, bentseenisulfonaatti, tolueenisulfonaatti, sitraatti, maleaatti, fumaraatti, laktaatti jne.

Menetelmä tämän keksinnön yhdisteiden valmistamiseksi esitetään seuraavassa viitaten menetelmän esimerkkeihin.



Kaavoissa R^{61} esittää vetyatomia tai hydroksiryhmää, joka on suojattu suojaryhmällä, ja hydroksiryhmän suojaryhmä käsittää trietyylisilyyliryhmän, 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyliryhmän ja bentsyyliryhmän jne.

5 R^7 esittää karboksyyliryhmää, suojaryhmällä suojattua karboksyyliryhmää, asyyliryhmää tai syaaniryhmää. Karboksyyliryhmän suojaryhmä on edullisesti metyyli-, etyyli-, bentsyyli-, tertiaarinen butyyli- tai 2,2,2-trikloorietyyli-

10 R^{10} esittää R-ryhmää tai suojaryhmällä suojattua R-ryhmää (tapauksessa, jossa R on substituoitu hydroksiryhmällä tai aminoryhmällä).

Z on kuten edellä on määritetty.

Hydroksiryhmän tai aminoryhmän suojaryhmä käsittää 15 silyylityyppisen suojaryhmän, kuten trietyylisilyyliryhmän tai tertiaarisen butyylidimetyylisilyyliryhmän, 1-etoksietyyliryhmän, 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyliryhmän, bentsyyliryhmän jne.

Ensin kaavan (1) esittämä yhdiste (jäljempänä sitä 20 kutsutaan yhdisteeksi (1) ja yhdisteet, joita edustavat muut numerot, on ilmaistu myös vastaavalla tavalla) ja yhdiste (2) saatetaan reagoimaan liuottimessa radikaali-initiaattorin läsnä ollessa ja sen jälkeen liuottimeen liuotettu trialkyyli- tai dihydridi lisätään reaktioseokseen 25 tiipoittain pieninä annoksina, jolloin saadaan yhdiste (3).

Mitä tahansa reaktion suhteen inerttiä liuotinta käytetään reaktiossa yhdisteen (3) saamiseksi ja esimerkkeihin liuottimesta sisältyvät tolueeni ja bentseeni.

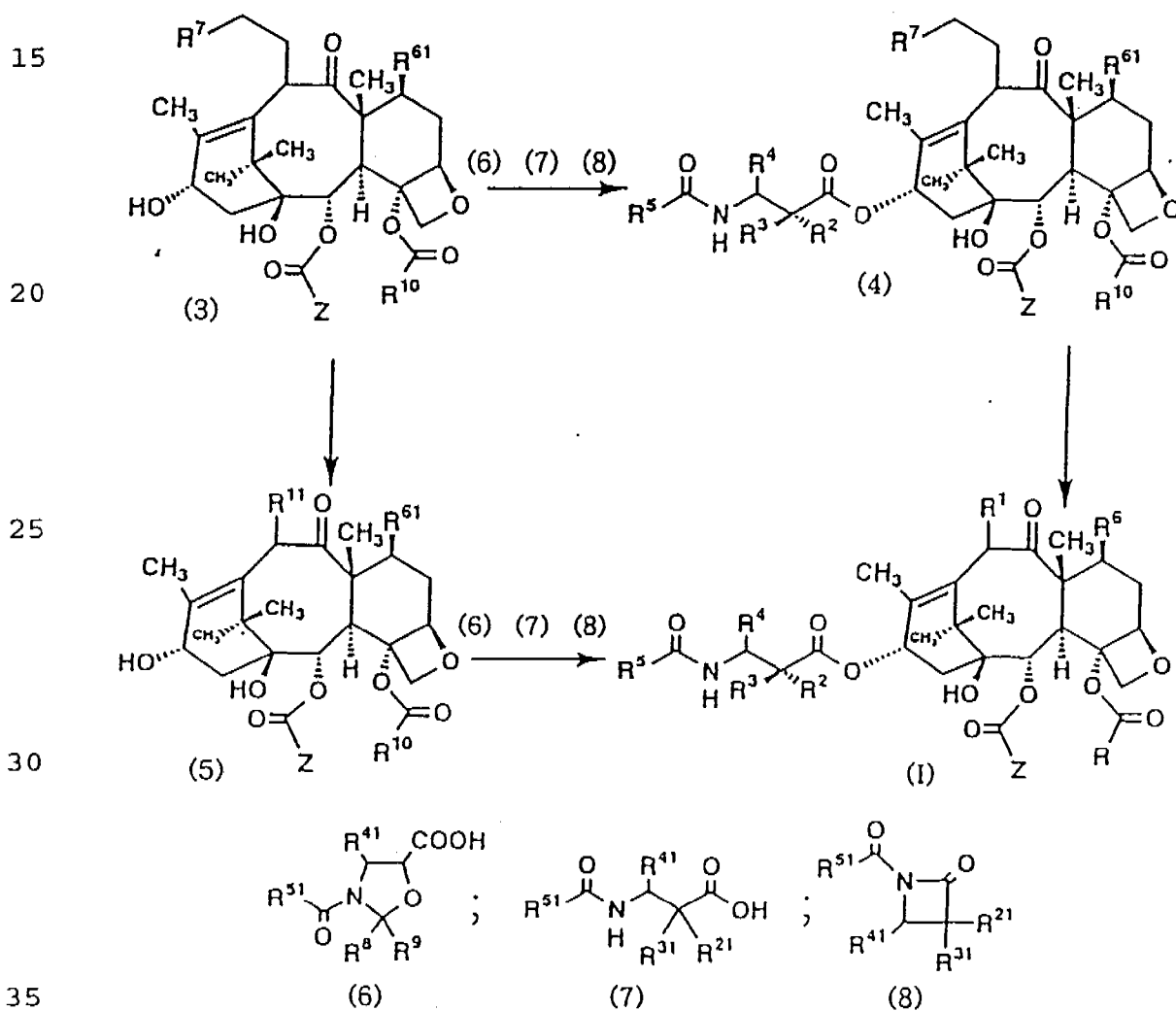
Esimerkkeihin radikaali-initiaattorista sisältyvät 30 2',2'-atsobis(isobutylonitriili):n ja 2,2,6,6-tetrametyyli-1-piperatsinyylioksin vapaa radikaali ja käytettävä radikaali-initiaattorin määrä voi olla katalyyttinen määrä.

Yleensä reaktio toteutetaan edullisesti 50 - 35 90 °C:n lämpötilassa sekoittaen.

Trialkyyylitinahydridi sisältää tributyyylitinahydridin jne., ja sitä käytetään liuottamalla se liuottimeen, joka on inertti reaktion suhteen, kuten tolueeniin tai bentseeniin.

- 5 Yhdistettä (2) käytetään määrä, joka on 5 - 50 mooliekvivalenttia yhdisteeseen (1) nähden ja trialkyyylitinahydridiä käytetään määrä, joka on noin 0,5 - 5 mooliekvivalenttia yhdisteeseen (1) nähden.

10 Näin saatuja yhdisteitä (3), joissa 10-asema on muunneltu siten, että siinä on hiili-hiilisidos, voidaan käyttää muiden yhdisteiden synteesiin lisäämällä sivuketju 13-asemaan.



Edellä esitetyissä kaavoissa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{61} , R^7 , R , R^{10} ja Z ovat kuten edellä on määriteltä.

5 R^{11} esittää ryhmää R^1 tai ryhmää R^1 , joka on suojattu suojaryhmällä (siinä tapauksessa, että sillä on hydroksiryhmä, aminoryhmä tai karboksyyli-ryhmä substituenttina).

R^{21} esittää vetyatomia, halogeeniatomia, hydroksiryhmää, joka on suojattu suojaryhmällä, tai alkyyliryhmää.

R^{31} esittää vetyatomia, halogeeniatomia, hydroksiryhmää, joka on suojattu suojaryhmällä, tai alkyyliryhmää.

10 R^{41} esittää ryhmää R^4 tai ryhmää R^4 , joka on suojattu suojaryhmällä (siinä tapauksessa, että sillä on hydroksiryhmä, aminoryhmä tai karboksyyli-ryhmä substituenttina).

15 R^{51} esittää ryhmää R^5 tai ryhmää R^5 , joka on suojattu suojaryhmällä (siinä tapauksessa, että sillä on hydroksiryhmä, aminoryhmä tai karboksyyli-ryhmä substituenttina).

20 R^8 ja R^9 esittävät kumpikin toisistaan riippumatta vetyatomia, alkyyliryhmää tai aryyli-ryhmää ja esimerkkeihin edullisista R^8 :n ja R^9 :n yhdistelmistä sisältyvät yhdistelmä, jossa molemmat ryhmät ovat metyyli-ryhmiä, ja yhdistelmä, jossa toinen ryhmistä on p-metoksifenyyli-ryhmä ja toinen on vetyatomi.

25 Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden saamiseksi edellä saadusta yhdisteestä (3), yhdiste (6), yhdiste (7) tai yhdiste (8) kondensoidaan yhdisteen (3) kanssa yhdisteen (4) syntetisoimiseksi ja sen jälkeen muutetaan substituentti yhdisteen (4) 10-asemassa R^1 -ryhmäksi ja sen jälkeen poistetaan suojaryhmä jne.

30 Vaihtoehtoisesti substituentti yhdisteiden (3) 10-asemassa muutetaan ensin R^{11} -ryhmäksi, jolloin saadaan yhdiste (5), ja sitten yhdiste (5) kondensoidaan yhdisteen (6), yhdisteen (7) tai yhdisteen (8) kanssa ja sen jälkeen poistetaan suojaryhmä jne., jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste.

35 Siis kun substituenttien muuntaminen 10-asemassa sisältää monta vaihetta, osa muuntamisvaiheista toteute-

taan ensin ja tulokseksi saatava yhdiste kondensoidaan yhdisteen (6), yhdisteen (7) tai yhdisteen (8) kanssa ja sen jälkeen toteutetaan jäljellä olevat substituentin muuntamisvaiheet 10-asemaan liittyen, jolloin saadaan kaa-

5 van (I) mukainen yhdiste.

Yhdisteen (6) tai yhdisteen (7) kondensoimiseksi yhdisteen (3) kanssa voidaan käyttää menetelmää, jossa käytetään aktivoivaa ainetta, kuten di-(2-pyridyyli)karbonaattia tai disykloheksyylikarbodi-imidiä emäksisen katalyytin, kuten 4-dimetyyliaminopyridiinin, läsnä ollessa, tämän synteessin toteuttamiseksi.

Yhdisteiden (8) kondensaatioreaktiota varten yhdisteen (3) kanssa voidaan käyttää menetelmää, jossa käytetään emästä, kuten natriumheksametyylidisilatsidia, tätä synteesiä varten.

Substituenttien muuttaminen 10-asemassa substituentiksi, joka vastaa ryhmää R^I tai R^{II} , voidaan saavuttaa käyttämällä tavanomaista orgaanisen kemian konversioreaktiota.

20 Esimerkiksi kun R^7 on karboksyyli-ryhmä, se voidaan muuttaa esteriksi, amidiksi jne.

Kun R^7 on suojaryhmällä suojattu karboksyyli-ryhmä, siitä voidaan poistaa suojaus, jolloin saadaan karboksyyli-ryhmä, ja sitten alkyloida se Grignardin reaktion avulla jne. lisäten näin hiiliatomien lukumäärää sen muuttamiseksi alkoholimuotoon.

Kun R^7 on asyyli-ryhmä, se voidaan muuttaa alkoholi-tyyppiseksi substituentiksi pelkistysreaktion avulla ja alkyloida Grignardin reaktion avulla jne. lisäten siten hiiliatomien lukumäärää sen muuttamiseksi alkoholimuotoon. Se voidaan myös muuttaa olefiinityyppiseksi substituentiksi Wittigin reaktion avulla jne.

Kun R^7 on syaaniryhmä, se voidaan muuttaa aminometyyli-ryhmäksi pelkistysreaktion avulla.

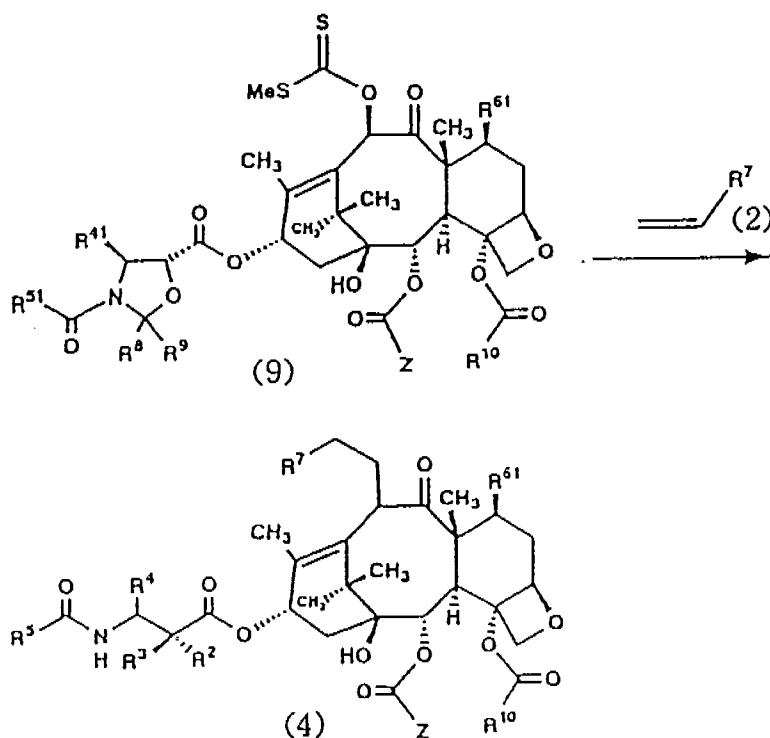
Edellä kuvatun konversioreaktion avulla saatu hydroksiryhmä voidaan muuttaa asyylioksi-ryhmäksi, alkoksyyli-ryhmäksi, aminoryhmäksi, alkyyliaminoryhmäksi tai alkyylitioryhmäksi.

- 5 Samoin aminoryhmä voidaan muuttaa asyyliaminoryhmäksi, alkoksikarbonyyliaminoryhmäksi tai alkyyliaminoryhmäksi.

Olefiinityyppinen substituentti voidaan muuttaa alkyylityyppiseksi substituentiksi hydrausreaktion avulla
10 tai diolityyppiseksi substituentiksi hapetusreaktion avulla. Se voidaan myös muuttaa substituentiksi, jolla on vähennetty hiiliatomien lukumäärä, esimerkiksi formyylimetyyliryhmäksi tai karboksimetyyliryhmäksi, hapettavan hajotusreaktion avulla.

- 15 Kun kysymyksessä on formyylimetyyliryhmä, se voidaan lisäksi saattaa erilaisiin konversioreaktioihin. Esimerkiksi formyylimetyyliryhmä voidaan muuttaa etyyli-ryhmäksi, johon tertiaarinen amiini sitoutuu saatettaessa se reagoimaan sekundaarisen amiinin kanssa pelkistävässä olo-
20 suhteissa.

Yhdiste (4) voidaan myös valmistaa synteettisesti käyttämällä seuraavaa menetelmää.



Yhdiste (4) voidaan saada saattamalla reagoimaan yhdiste (2) ja yhdiste (9), joka on saatu saattamalla reagoimaan yhdiste (1) yhdisteen (6) kanssa.

Tarkoituksena saada tavoitteena olevat yhdisteet, joissa R⁶ 7-asemassa on vetyatomi, voidaan käyttää seuraavaa menetelmää tuottamalla ensin yhdiste (5), jossa R⁶¹ on suojaryhmällä suojattu hydroksiryhmä ja sen jälkeen poistamalla suojaryhmä, jolloin saadaan yhdiste (5), jossa R⁶¹ on hydroksiryhmä, sitten poistamalla hydroksiryhmä käyttämällä menetelmää, joka on tunnettu kirjallisuusviitteistä [esimerkiksi J. Org. Chem., vol. 58, sivu 5028 (1993)], jolloin saadaan yhdiste (5), jossa R⁶ on vetyatomi, lopuksi kondensoimalla tulokseksi saatu yhdiste yhdisteen (6), yhdisteen (7) tai yhdisteen (8) kanssa samalla tavalla kuin edellä on kuvattu ja tarvittaessa muuttamalla 10-asemassa oleva osuus ja saattamalla tuote suojauksenpoistoreaktioon.

Kohteena oleva yhdiste voidaan myös valmistaa synteettisesti käyttämällä tunnettua yhdistettä, 7-deoksibakkatiini III:a, lähtöaineena.

Vaihtoehtoisesti edellä mainittu tavoitteena oleva yhdiste voidaan saada käyttämällä menetelmää, jossa valmistetaan synteettisesti yhdiste (3), jossa R⁶¹ on vetyatomi, sitten tämän yhdiste muutetaan yhdisteeksi (4) tai yhdisteeksi (5) ja sitten tulokseksi saatava yhdiste saatetaan kondensaatioreaktioon tai substituenttien konversioon 10-asemaan liittyen.

Yhdiste, jossa Z on substituentin omaava fenyyli-ryhmä, voidaan saada hydrolysoimalla valikoivasti esteriryhmä 2-asemassa ja sen jälkeen asyloimalla menetelmän mukaan, joka on kuvattu kirjallisuusviitteissä [Tetrahedron Lett., vol. 35, sivu 8931 (1994)].

Lähtöyhdiste (1) voidaan valmistaa synteettisesti 10-O-deasetyylibakkatiini III:sta ja yhdiste, jossa R⁶¹ on

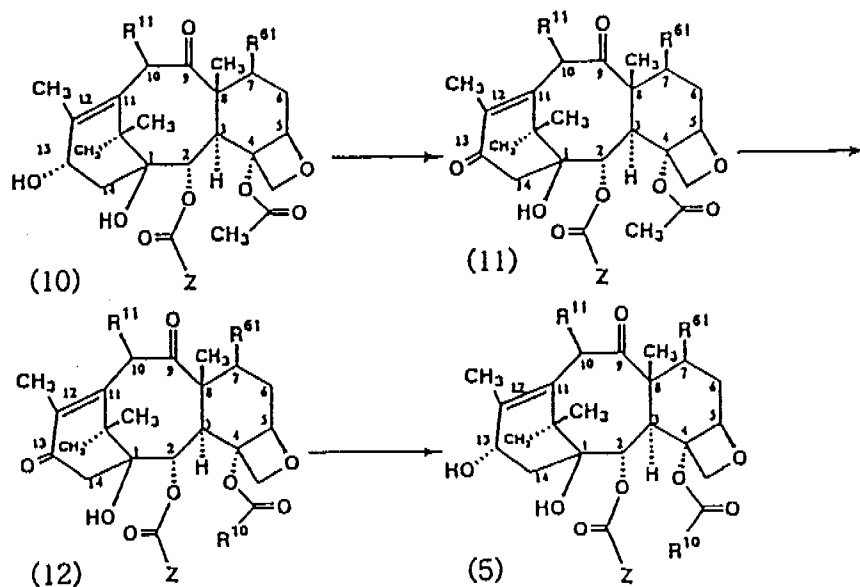
trietyylisilyyliryhmällä suojattu hydroksiryhmä, on tunnettu [Tetrahedron Lett., vol. 34, sivu 4921 (1993)].

Yhdiste (5), jossa R on muu alkyyyliryhmä kuin metyyyliryhmä, voidaan valmistaa synteettisesti seuraavasti:

5

10

15



20

jolloin R^{11} , R^{61} , Z ja R^{10} ovat kuten edellä on määritelty, edellyttäen, että R^{10} ei ole metyyyliryhmä tai substituentin omaava metyyyliryhmä.

25

Edellä esitetyssä menetelmässä yhdiste (10) hapetetaan ensin (esimerkiksi käsittelemällä se mangaanidioksidilla inertissä liuottimessa, kuten dioksaanissa, huoneenlämpötilassa tai kuumentaen), jolloin saadaan yhdiste (11).

30

Sitten yhdiste (11) saatetaan reagoimaan emäksen kanssa reaktion suhteen inertissä liuottimessa (esimerkiksi tetrahydrofuraanissa jne.) reaktiolämpötilassa, joka on $-100 - 0\text{ }^{\circ}\text{C}$, ja sen jälkeen tulokseksi saatava yhdiste saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jota esittää kaava $R^{101}\text{-Q}$ (jossa R^{101} esittää alkyyyliryhmää, Q esittää halogeeniatomia, kuten jodiatomia tai bromiatomia, tai poistuvaa ryhmää, kuten metaanisulfonyyliryhmää, p-tolueenisulfonyy-

35

liryhmää jne.) -100 °C:n lämpötilassa tai huoneenlämpötilassa yhdisteen (12) saamiseksi.

Emäs, jota voidaan käyttää, käsittää litiumheksametyylidisilatsidin, natriumheksametyylidisilatsidin, kaliumheksametyylidisilatsidin, litiumdi-isopropyylimidin, 5 tertiaarisen butoksikaliumin, natriumhydridin jne. ja emäksen määrä on 1 - 10 mooliekvivalenttia suhteessa yhdisteeseen (11).

Tulokseksi saatava yhdiste (12) pelkistetään käsittelemällä se pelkistimellä, kuten natriumboorihydridillä, 10 liuottimessa, esimerkiksi metanolissa tai tetrahydrofuraa-nissa jne., jolloin saadaan yhdiste (5).

Yhdiste (5), jossa R on muu alkyyliryhmä kuin metyyliryhmä, voidaan myös valmistaa synteettisesti muuttamalla asetoksiryhmä 4-asemassa hydroksiryhmäksi ja sen 15 jälkeen asyloimalla menetelmän mukaan, joka on kuvattu esimerkiksi lähteessä J. Org. Chem., vol. 59, sivu 6156 (1994). Samoin yhdiste, jossa R on alkoksiryhmä, voidaan valmistaa synteettisesti käyttämällä edellä esitettyä menetelmää. 20

Lähtöyhdisteet (6), (7) tai (8) voidaan valmistaa synteettisesti käyttämällä tavanomaisia menetelmiä. Esimerkiksi yhdiste (6) voidaan valmistaa käyttämällä menetelmää, joka on kuvattu lähteessä Tetrahedron Letter, vol. 33, sivu 5185 (1992), yhdiste (7) voidaan valmistaa käyttämällä menetelmää, joka on kuvattu lähteessä Journal of 25 American Chemical Society, vol. 110, sivu 5917 (1988) ja yhdiste (8) voidaan valmistaa käyttämällä menetelmää, joka on kuvattu lähteessä Tetrahedron Letter, vol. 34, sivu 4149 (1993). 30

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet ovat hyödyllisiä erityyppisten syöpien lääkteinä, mukaan luettuna keuhkosyöpä, ruuansulatuselinten syöpä, munasarjasyöpä, kohtu- 35 syöpä, rintasyöpä, maksakasvain, pään ja niskan syöpä, verisyöpä, munuaissyöpä ja kiveskasvain.

Tämän keksinnön yhdisteitä voidaan antaa potilaalle erilaisissa ruuansulatuskanavan ulkopuolisesti (esim. laskimonsisäisenä, lihaksensisäisenä tai ihonalaisena ruiskeena), suun kautta tai ihon läpi annettavissa annostusmuodoissa. Näiden annostusmuotojen joukosta nestemäisen valmisteiden antaminen laskimonsisäisesti ja suun kautta tapahtuva lääkkeen antaminen ovat edullisia. Nestemäinen valmiste voidaan valmistaa muodostamalla happoadditiosuola farmaseuttisesti hyväksyttävän hapon kanssa tai alkalimetallisuola, kuten natriumsuola. Suun kautta annettavaksi tämän keksinnön yhdisteitä voidaan käyttää vapaana yhdisteenä tai sen suolana.

Farmaseuttiset valmisteet, jotka sisältävät yhtä tai useampaa tämän keksinnön yhdistettä aktiivisena aineena, voidaan valita sopivasti antotavan mukaan ja valmistaa käyttämällä tavanomaisia valmistusmenetelmiä. Esimerkkeihin farmaseuttisista valmisteista otettavaksi suun kautta sisältyvät tabletit, jauheet, rakeet, kapselit, liuokset, siirapit, eliksiirit ja öljyiset tai vesipitoiset suspensiot. Ruiskutettavat valmisteet voivat sisältää lisäaineita, kuten stabiloimisaineita, antiseptisiä aineita ja liuottajia. Ruiskutettava liuos, joka voi sisältää näitä lisäaineita, voidaan laittaa säiliöön ja kiinteyttää esimerkiksi kylmäkuivaamalla, kiinteän valmisteiden saamiseksi, joka liuotetaan käytettäessä.

Nestemäisiin valmisteisiin sisältyvät liuokset, suspensiot ja emulsiot. Ne voivat sisältää lisäaineita, kuten suspendoimisaineita ja emulgointiaineita.

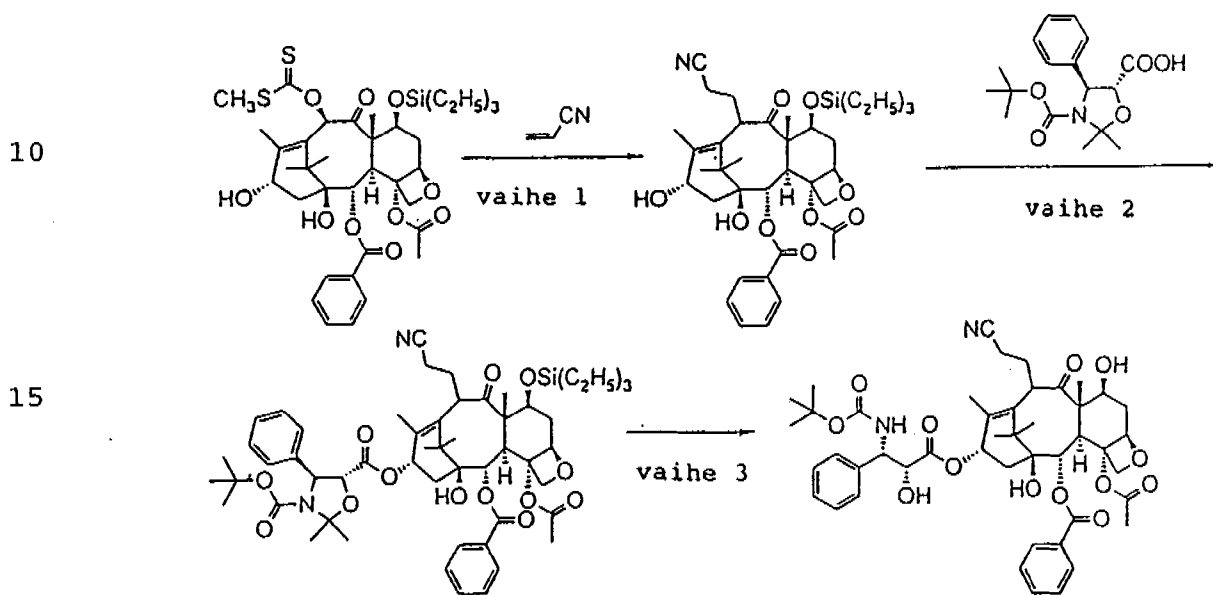
Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää kasvaimia ehkäisevänä aineena nisäkkään, erityisesti ihmisen hoitamiseksi. Tämän keksinnön yhdisteen annos lääkkeen aktiivisena aineena ihmiselle annettavaksi on yleensä noin 0,5 - 50 mg/1 m² kehon pinta-alaa/päivä ja edullisesti noin 1 - 20 mg/1 m² kehon pinta-alaa/päivä. Lääkkeen otto suun

kautta tai ei suun kautta tapahtuu edullisesti kerran päivässä sopivin välein.

Paras malli keksinnön toteuttamiseksi

Seuraavat esimerkit kuvaavat edelleen tätä keksintöä.

Esimerkki 1



Vaihe 1: 10-(2-syanaanietyyli)-10-deasetoksi-7-O-trietyylisilylibakkatiini III

Typpikaasuilmakehässä 200 mg 10-deasetyyli-10-O-(metyyllitio)tiokarbonyyli-7-O-trietyylisilylibakkatiini III:a suspendoitiin 3 ml:aan kuivattua tolueenia ja saatuun suspensioon lisättiin katalyyttinen määrä 2,2'-atso-bis(isobutyronitriiliä) ja 20 µl akryylinitriiliä ja sen jälkeen korvattiin typpikaasulla. Liuosta kuumennettiin 80 °C:n lämpötilassa, minkä jälkeen lisättiin samanaikaisesti liuos, jossa oli 123 µl tributyyliitinahydridiä liuotettuna 0,3 ml:aan tolueenia, ja 200 µl akryylinitriiliä tiipoittain 30 minuutin kuluessa sekoittaen. Kun lisääminen tiipoittain oli saatu päätökseen, seos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja reaktioliuoksen liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa. Tulokseksi saatu jäännös puhdistet-

tiin silikageeli-ohutkerroskromatografian avulla [eluentti: kloroformi/asetoni = 95/5 (tilavuuden mukaan)], jolloin saatiin 109 mg otsikon yhdistettä värittömänä amorfisena jähmeänä aineena.

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS) δ (ppm):

0,58(6H, m), 0,97(9H, t), 1,06(3H, s), 1,09(3H, s),
1,63(3H, s), 1,94(2H, m), 2,05(3H, d, $J=1\text{Hz}$), 2,06(1H, m),
2,29(3H, s), 3,91(1H, t, $J=7\text{Hz}$), 4,00(1H, d, $J=7\text{Hz}$),
10 4,15(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 4,30(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 4,58(1H, dd, $J=11\text{Hz}$,
6,5Hz), 4,86(1H, m), 4,97(1H, d, $J=9\text{Hz}$), 5,59(1H, d, $J=7\text{Hz}$),
7,48(2H, t), 7,60(1H, t), 8,11(2H, m).

Vaihe 2: 13-O-[(2R,3S)-N-(tert-butoksykarbonyyli)-
N,O-isopropylideeni-3-fenyyli-isoserinyyli]-10-(2-syaani-
15 etyyli)-10-deasetoksi-7-O-trietyylisilyylibakkatiini III

Liuotettiin 107 mg edellisessä vaiheessa 1 saatua
yhdistettä ja 93 mg (4S,5R)-3-(tert-butoksykarbonyyli)-
2,2-dimetyyli-4-fenyylioksatsoliini-5-karboksyylihappoa 5
ml:aan kuivattua metyleenikloridia ja saatuun liuokseen
20 lisättiin 16 mg 4-dimetyyliaminopyridiinia ja 70 mg disyk-
loheksyylikarbodi-imidiä ja sen jälkeen seosta sekoitet-
tiin 15 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Saostunut liuke-
nematon aine poistettiin suodattamalla ja liuotin haihdu-
tettiin alennetussa paineessa. Tulokseksi saatu jäännös
25 puhdistettiin silikageeli-ohutkerroskromatografian avulla
[eluentti: kloroformi/asetoni = 95/5 (tilavuus/tilavuus)],
jolloin saatiin 118 mg otsikon yhdistettä värittömänä
amorfisena jähmeänä aineena.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS) δ (ppm):

30 0,57(6H, m), 0,97(9H, t), 1,10(9H, br), 1,11(3H, s), 1,20(3H,
s), 1,60(3H, s), 1,76(3H, s), 1,81(3H, s), 1,86(3H, s),
1,92(3H, s), 2,14(2H, m), 2,37(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2,51(2H, m),
3,89(2H, m), 4,11(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 4,24(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 4,46(1H,
35 d, $J=7\text{Hz}$), 4,53(1H, dd, $J=11\text{Hz}$, 6,5Hz), 4,89(1H, d,
 $J=8,5\text{Hz}$), 5,05(1H, br), 5,61(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 6,23(1H, t,
 $J=9\text{Hz}$), 7,35(5H, m), 7,50(2H, t), 7,64(1H, t), 8,04(2H, m).

Vaihe 3: 13-O-[(2R,3S)-3-(tert-butoksykarbonyyli-amino)-2-hydroksi-3-fenyylipropionyyli]-10-(2-syaa-nietyyli)-10-deasetoksybakkatiini III

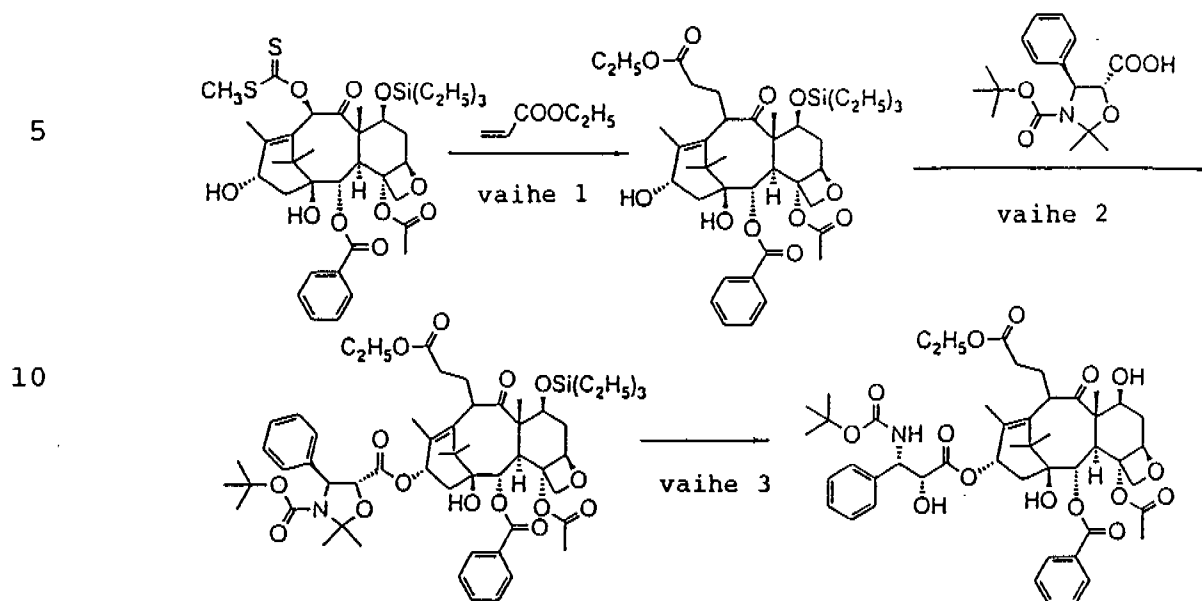
5 Liuotettiin 118 mg edellisessä vaiheessa 2 saatua yhdistettä 2 ml:aan muurahaishappoa ja sen jälkeen liuosta sekoitettiin 2 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa ja jäännökseen lisättiin natriumbikarbonaatin vesiliuosta ja seos uutettiin kloroformi-metanolilla [90/10 (tilavuus/tilavuus)]. Uute-
 10 kerros kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa ja jäännös liuotettiin 5 ml:aan tetrahydrofuraania. Liuokseen lisättiin 41 µl di-tert-butyylidikarbonaattia ja sen jälkeen seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 3,5 tunnin ajan. Liuotin
 15 haihdutettiin alennetussa paineessa, tulokseksi saatu jäännös puhdistettiin silikageeli-ohutkerroskromatografian avulla [eluentti: kloroformi/asetoni = 95/5 (tilavuus/tilavuus)], jolloin saatiin 52 mg otsikon yhdistettä väritömänä kiinteänä aineena.

20 Sulamispiste: 157 - 162 °C.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

1,12(3H, s), 1,20(3H, s), 1,33(9H, s), 1,65(3H, s), 1,84(3H, s), 2,22(1H, m), 2,31(1H, m), 2,39(3H, s), 2,50(3H, m),
 25 2,63(1H, m), 3,36(1H, d, J=4Hz), 3,94(1H, d, J=7Hz), 3,99(1H, dd, J=10Hz, 3,5Hz), 4,18(1H, d, J=8,5Hz), 4,31(1H, d, J=8,5Hz), 4,43(1H, m), 4,63(1H, br), 4,96(1H, d, J=9Hz),
 5,26(1H, m), 5,39(1H, d, J=9,5Hz), 5,66(1H, d, J=7Hz),
 6,19(1H, t, J=9Hz), 7,3-7,45(5H, m), 7,50(2H, t), 7,61(1H, t),
 30 8,11(2H, d).

Esimerkki 2



Vaihe 1: 10-deasetoksi-10-(2-etoksikarbonyylietyyli)-7-O-trietyylisilylibakkatiini III

Reaktio toteutettiin samalla tavalla kuin esimerkin 1 vaiheessa 1 paitsi käyttäen etyyliakrylaattia akryyli-nitriilin sijasta otsikon yhdisteen saamiseksi.

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS) δ (ppm):

0,58(6H, m), 0,92(9H, t), 1,06(3H, s), 1,12(3H, s), 1,26(3H, t), 1,62(3H, s), 1,96(3H, s), 2,29(3H, s), 3,83(1H, m), 4,03(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 4,15(4H, m), 4,30(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 4,54(1H, dd, $J=11\text{Hz}$, 6,5Hz), 4,86(1H, m), 4,96(1H, d, $J=9\text{Hz}$), 5,60(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 7,47(2H, t), 7,60(1H, t), 8,11(2H, m).

25

Vaihe 2: 13-O-[(2R,3S)-N-(tert-butoksikarbonyyli)-N,O-isopropylideeni-3-fenyyli-isoserinyyli]-10-deasetoksi-10-(2-etoksikarbonyylietyyli)-7-O-trietyylisilylibakkatiini III

30

Edellisessä vaiheessa 1 saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 1 vaiheessa 2, jolloin saatiin otsikon yhdiste värittömänä amorfisena jähmeänä aineena.

35

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

0,56(6H, m), 0,95(9H, t), 1,10(9H, br), 1,15(3H, s), 1,21(3H, s), 1,26(3H, t, J=7Hz), 1,60(3H, s), 1,78(3H, s), 1,81(3H, s), 1,82(6H, s), 2,14(2H, m), 2,29(2H, m), 2,43(2H, m), 3,80(1H, dd, J=9Hz, 5Hz), 3,90(1H, d, J=7Hz), 4,13(4H, m), 4,22(1H, d, J=8Hz), 4,48(2H, m), 4,88(1H, d, J=8,5Hz), 5,05(1H, br), 5,62(1H, d, J=7Hz), 6,24(1H, t, J=9Hz), 7,35(5H, m), 7,50(2H, t), 7,64(1H, t), 8,04(2H, m).

Vaihe 3: 13-O-[(2R,3S)-3-(tert-butoksykarbonyyli-amino)-2-hydroksi-3-fenyylipropionyli]-10-deasetoksi-10-(2-etoksykarbonyylietyyli)bakkatiini III

Edellisessä vaiheessa 2 saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 1 vaiheessa 3, jolloin saatiin otsikon yhdiste värittömänä kiinteänä aineena.

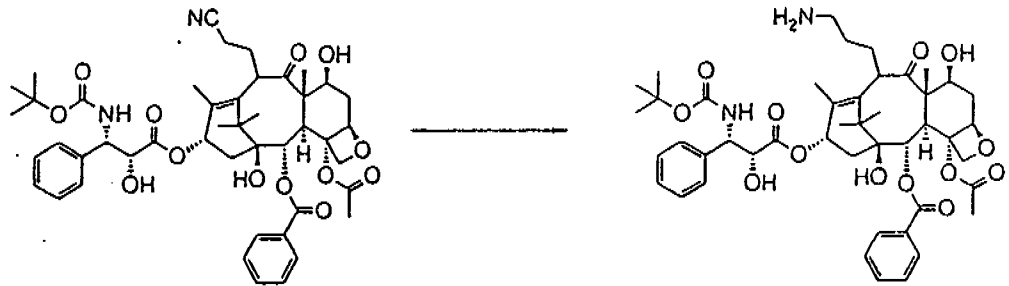
Sulamispiste: 126 - 128 °C.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

1,14(3H, s), 1,20(3H, s), 1,27(3H, t, J=7Hz), 1,33(9H, s), 1,64(3H, s), 1,73(3H, s), 1,87(1H, m), 2,20(1H, m), 2,30(1H, m), 2,37(3H, s), 3,32(1H, d, J=4Hz), 3,94(3H, m), 4,13(2H, m), 4,20(1H, d, J=8,5Hz), 4,30(1H, d, J=8,5Hz), 4,37(1H, m), 4,60(1H, m), 4,96(1H, dd, J=9,5Hz), 5,26(1H, br), 5,37(1H, d, J=9,5Hz), 5,66(1H, d, J=7Hz), 6,18(1H, t, J=9Hz), 7,3-7,45(5H, m), 7,50(2H, t), 7,61(1H, t), 8,11(2H, d).

Esimerkki 3

10-(3-aminopropyyli)-13-O-[(2R,3S)-3-(tert-butoxikarbonyyliamino)-2-hydroksi-3-fenyylipropionyyli]-10-deasetoksibakkatiini III



Liutettiin 32 mg esimerkin 1 vaiheessa 3 saatua yhdistettä 3 ml:aan tetrahydrofuraania ja saatuun liukseen lisättiin noin 1 ml suspensiota, jossa oli aktivoitua Raney-nikkeliä tetrahydrofuraanissa. Siihen lisättiin myös 0,5 ml väkevää vesipitoista ammoniakkia ja sen jälkeen seosta sekoitettiin vetykaasussa noin 2 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Reaktioliuos laimennettiin kloroformi-metanoli-tislattu vesi -liuotinseoksella (6/4/1, tilavuuden mukaan) ja liukenematon aine poistettiin suodattamalla. Suodoksen liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa, minkä jälkeen jäännös puhdistettiin silikageeli-ohutkerroskromatografian avulla [eluentti: kloroformi/metanoli/tislattu vesi = 6/4/1, tilavuus/tilavuus], jolloin saatiin 22 mg otsikon yhdistettä värittömänä kiinteänä aineena.

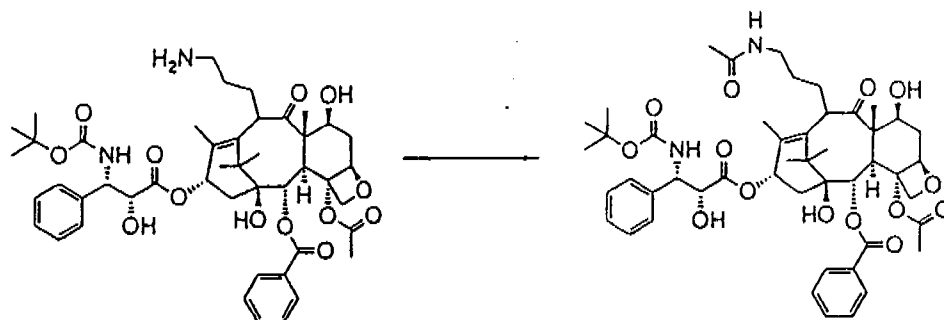
Sulamispiste: 177 - 184 °C (hajoaminen).

¹H-NMR (CDCl₃-CD₃OD(1:1(v/v)))/TMS δ (ppm):

1,12(3H, s), 1,20(3H, s), 1,39(9H, s), 1,64(3H, s), 1,83(3H, s), 2,38(3H, s), 2,94(2H, m), 3,85(1H, m), 3,97(1H, d, J=7Hz), 4,27(2H, AB tyyppi q), 4,37(1H, m), 4,53(1H, m), 5,02(1H, d, J=9Hz), 5,15(1H, br), 5,66(1H, d, J=7Hz), 6,12(1H, t, J=8,5Hz), 7,25-7,45(5H, m), 7,52(2H, t), 7,64(1H, t), 8,11(2H, d).

Esimerkki 4

10-(3-asetaminopropyyli)-13-O-[(2R,3S)-3-(tert-bu-
toksikarbonyyliamino)-2-hydroksi-3-fenyylipropio-
nyyli]-10-deasetoksibakkatiini III



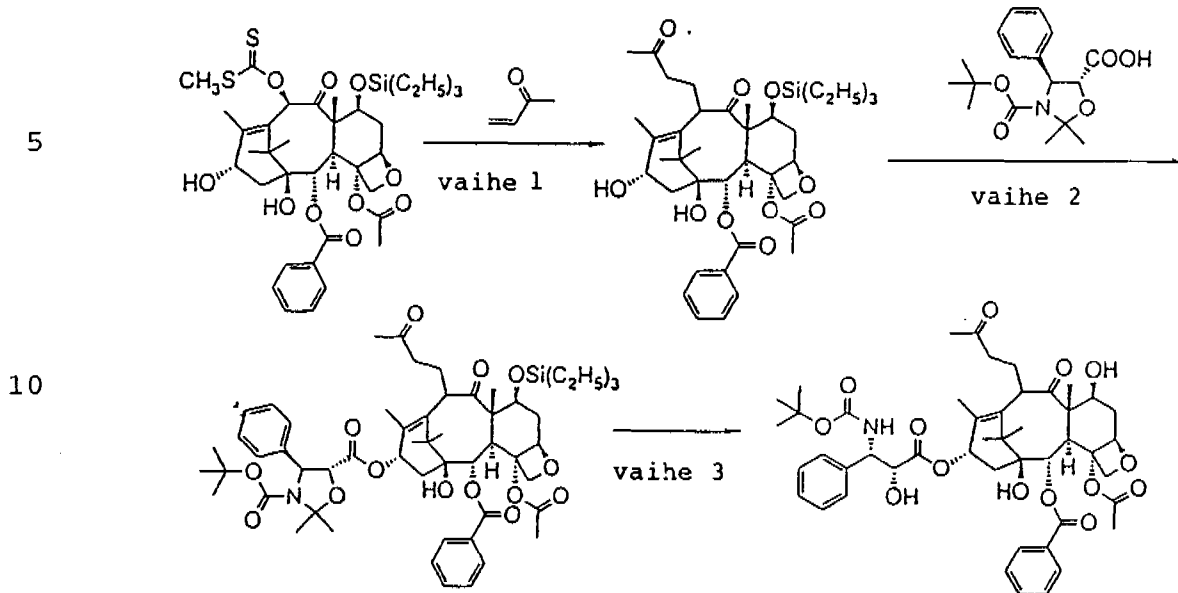
Liuotettiin 10 mg esimerkissä 3 saatua yhdistettä
0,5 ml:aan tetrahydrofuraania ja saatuun liuokseen lisät-
tiin 0,2 μ l N-metoksidiasetamidia ja 1,6 μ l trietyyliamii-
nia liuotettuna 0,1 ml:aan tetrahydrofuraania ja sen jäl-
keen seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 16 tunnin
ajan. Liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa, minkä
jälkeen jäännös puhdistettiin silikageeli-ohutkerroskroma-
tografian avulla [eluentti: kloroformi/metanoli = 20/1
(tilavuus/tilavuus)], jolloin saatiin 8 mg otsikon yhdis-
tettä värittömänä kiinteänä aineena.

Sulamispiste: 157 - 161 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)/TMS δ (ppm):

1,13(3H, s), 1,19(3H, s), 1,33(9H, s), 1,64(3H, s), 1,79(3H,
s), 1,98(3H, s), 2,22(1H, m), 2,39(3H, s), 3,09(1H, m),
3,47(1H, m), 3,95(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 3,99(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 4,19(1H,
d, $J=8,5\text{Hz}$), 4,29(1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 4,40(1H, dd, $J=11\text{Hz}$,
 $c6,5\text{Hz}$), 4,61(1H, br), 4,94(1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 5,27(1H, m),
5,55(1H, d, $J=9,5\text{Hz}$), 5,66(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 6,16(1H, t,
 $J=8,5\text{Hz}$), 7,3-7,45(5H, m), 7,52(2H, t), 7,62(1H, t), 8,11(2H,
d).

Esimerkki 5



Vaihe 1: 10-deasetoksi-10-(3-oksobutyyli)-7-O-trietyylisilylibakkatiini III

Reaktio toteutettiin samalla tavalla kuin esimerkin 1 vaiheessa 1 paitsi käyttäen metyyllivinyyliketonia akryylinitriilin sijasta otsikon yhdisteen saamiseksi.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)/TMS) δ (ppm):

0,59(6H, m), 0,97(9H, t), 1,05(3H, s), 1,12(3H, s), 1,63(3H, s), 1,95(3H, s), 2,16(3H, s), 2,29(3H, s), 3,79(1H, m), 4,03(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 4,17(1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 4,30(1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 4,54(1H, dd, $J=10,5\text{Hz}$, $6,5\text{Hz}$), 4,85(1H, m), 4,96(1H, d, $J=9\text{Hz}$), 5,60(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 7,47(2H, t), 7,60(1H, t), 8,11(2H, m).

Vaihe 2: 13-O-[(2R,3S)-N-(tert-butoksykarbonyyli)-N,O-isopropylideeni-3-fenyyli-isoserinyyli]-10-deasetoksi-10-(3-oksobutyyli)-7-O-trietyylisilylibakkatiini III

Edellisessä vaiheessa 1 saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 1 vaiheessa 2,

jolloin saatiin otsikon yhdiste värittömänä amorfisena jähmeänä aineena.

¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ(ppm):

0,57(6H, m), 0,96(9H, t), 1,13(12H, br), 1,20(3H, s),
 5 1,60(3H, s), 1,77(3H, s), 1,79(6H, s), 1,80(3H, s), 2,15(3H,
 s), 3,78(1H, m), 3,88(1H, d, J=7,5Hz), 4,11(1H, d, J=8,5Hz),
 4,23(1H, d, J=8,5Hz), 4,47(2H, m), 4,87(1H, d, J=8Hz),
 5,05(1H, br), 5,61(1H, d, J=7,5Hz), 6,23(1H, t, J=9,5Hz),
 10 7,35(5H, m), 7,50(2H, t), 7,63(1H, t), 8,04(2H, m).

Vaihe 3: 13-O-[(2R,3S)-3-(tert-butoksykarbonyyli-amino)-2-hydroksi-3-fenyylipropionyli]-10-deasetoksi-10-(3-oksobutyli)bakkatiini III

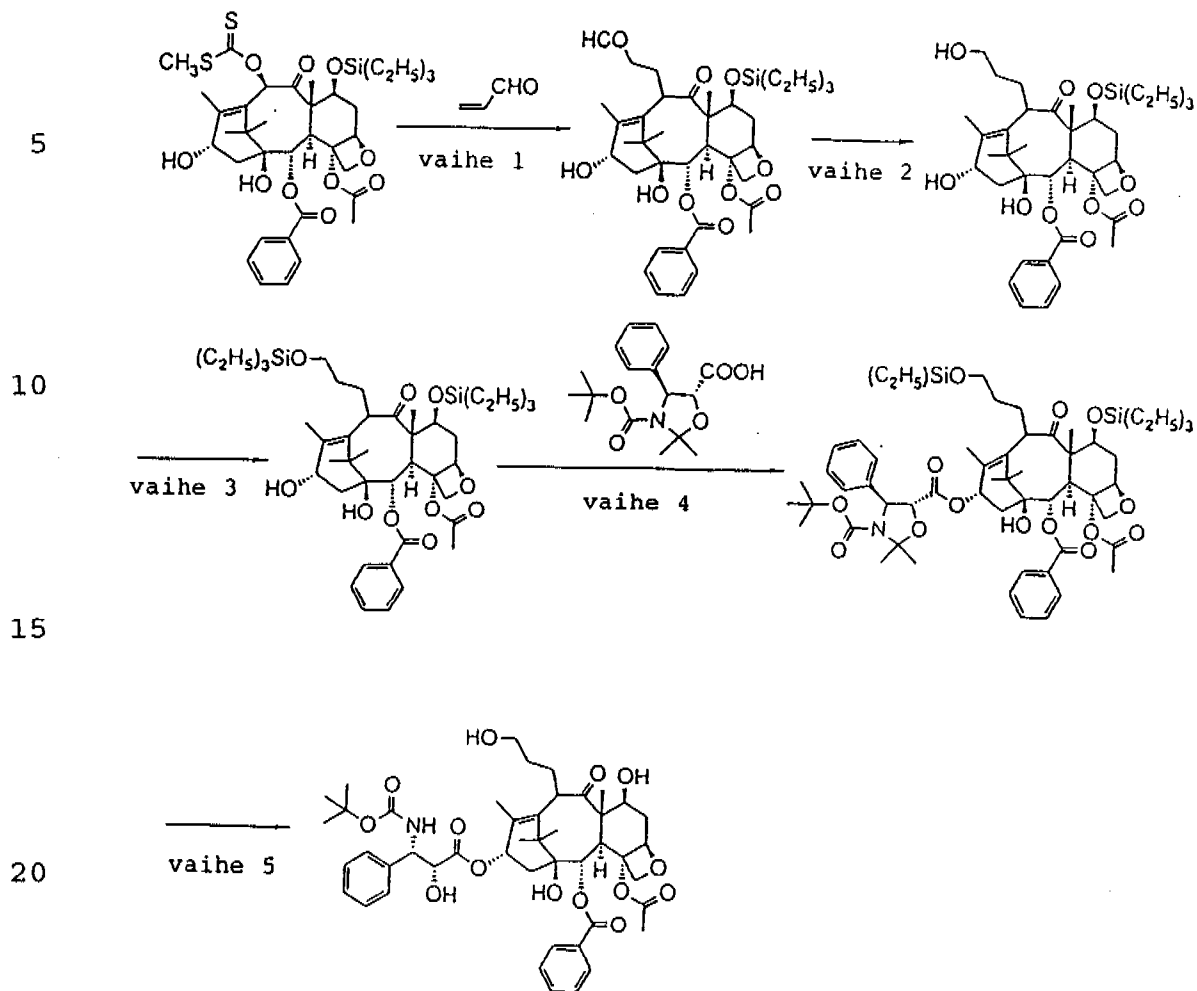
Edellisessä vaiheessa 2 saatu yhdiste saatettiin
 15 reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 1 vaiheessa 3, jolloin saatiin otsikon yhdiste värittömänä kiinteänä aineena.

Sulamispiste: 137 - 142 °C.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

20 1,13(3H, s), 1,20(3H, s), 1,33(9H, s), 1,63(3H, s), 1,76(3H,
 s), 2,14(3H, s), 2,38(3H, s), 3,85(1H, m), 3,94(1H, d,
 J=7Hz), 4,18(1H, d, J=8,5Hz), 4,29(1H, d, J=8,5Hz), 4,33(1H,
 m), 4,61(1H, br), 4,94(1H, d, J=9Hz), 5,27(1H, br), 5,38(1H,
 25 m), 5,65(1H, d, J=7Hz), 6,19(1H, t, J=8,5Hz), 7,3-7,45(5H,
 m), 7,49(2H, t), 7,60(1H, t), 8,10(2H, d).

Esimerkki 6



25

Vaihe 1: 10-deasetoksi-10-(3-oksopropyyli)-7-O-tri-etyylisilylibakkatiini III

Reaktio toteutettiin samalla tavalla kuin esimerkin 1 vaiheessa 1 paitsi käyttäen akroleinia akrylinitriilin sijasta otsikon yhdisteen saamiseksi.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

30

0,57(6H, m), 0,96(9H, t), 1,05(3H, s), 1,12(3H, s), 1,63(3H, s), 1,94(3H, s), 2,29(3H, s), 3,82(1H, m), 4,02(1H, d, J=7Hz), 4,16(1H, d, J=8,5Hz), 4,30(1H, d, J=8,5Hz), 4,54(1H, dd, J=11Hz, 6,5Hz), 4,85(1H, m), 4,96(1H, d, J=9Hz), 5,60(1H, d, J=7Hz), 7,47(2H, t), 7,60(1H, t), 8,10(2H, m), 9,80(1H, s).

35

Vaihe 2: 10-deasetoksi-10-(3-hydroksipropyli)-7-O-trietyylisilylibakkatiini III

Liutettiin 73 mg edellisessä esimerkissä 1 saatua yhdistettä 3 ml:aan metanolia ja saatuun liuokseen lisättiin 16 mg natriumboorihydridiä, joka oli jaettu 4 annokseen, 4 kertana yhden tunnin välein samalla sekoittaen ja jäähdyttäen jäällä. Seosta sekoitettiin edelleen 30 minuutin ajan, minkä jälkeen reaktioliuokseen lisättiin 1 N suolahappoa ja seos uutettiin kloroformilla. Kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, minkä jälkeen liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa ja jäännös puhdistettiin silikageeli-ohutkerroskromatografian avulla [eluentti: kloroformi/metanoli = 20/1, (tilavuus/tilavuus)], jolloin saatiin 39 mg otsikon yhdistettä värittömänä kiinteänä aineena.

¹H-NMR (CDCl₃)/TMS) δ (ppm):

0,55(6H, m), 0,95(9H, t), 1,05(3H, s), 1,11(3H, s), 1,62(3H, s), 1,88(1H, m), 1,97(3H, s), 2,29(3H, s), 2,49(1H, m), 3,68(3H, m), 3,83(1H, m), 4,07(1H, d, J=7Hz), 4,17(1H, d, J=8,5Hz), 4,30(1H, d, J=8,5Hz), 4,55(1H, dd, J=10,5Hz, 6,5Hz), 4,84(1H, t, J=8Hz), 4,97(1H, d, J=8Hz), 5,60(1H, d, J=7Hz), 7,47(2H, t), 7,59(1H, t), 8,10(2H, d).

Vaihe 3: 10-deasetoksi-10-(3-trietyylisilyylioksi-propyyli)-7-O-trietyylisilylibakkatiini III

Liutettiin 39 mg edellisessä vaiheessa 2 saatua yhdistettä 2 ml:aan kuivattua metyleenikloridia ja saatuun liuokseen lisättiin 4,5 mg imidatsolia ja 10,5 µl trietyylisilylikloridia ja sen jälkeen seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yhden tunnin ajan. Sitten lisättiin vielä 5 mg imidatsolia ja 10,5 µl trietyylisilylikloridia ja seosta sekoitettiin 15 minuutin ajan. Reaktioliuokseen lisättiin 1 N suolahappoa ja seos uutettiin etyyliasetaatilla ja uutettu orgaaninen kerros pestiin kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella. Reaktioliuos kuivattiin

vedettömällä magnesiumsulfaatilla, minkä jälkeen liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa, jäännös puhdistettiin silikageeli-ohutkerroskromatografian avulla [eluentti: kloroformi/asetoni = 20/1 (tilavuus/tilavuus)], jolloin
 5 saatiin 34 mg otsikon yhdistettä värittömänä amorfisena jähmeänä aineena.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

0,5-0,65(12H, m), 0,95(18H, m), 1,05(3H, s), 1,11(3H, s),
 10 1,62(3H, s), 1,76(1H, m), 1,88(1H, m), 1,97(3H, s), 2,07(1H, m), 2,29(3H, s), 2,48(1H, m), 3,64(2H, m), 3,81(1H, dd, J=10Hz, 4Hz), 4,07(1H, d, J=7Hz), 4,17(1H, d, J=8,5Hz), 4,29(1H, d, J=8,5Hz), 4,55(1H, dd, J=10,5Hz, 6,5Hz), 4,85(1H, t, J=8Hz),
 15 4,97(1H, d, J=8Hz), 5,60(1H, d, J=7Hz), 7,47(2H, t), 7,59(1H, t), 8,10(2H, d).

Vaihe 4: 13-O-[(2R,3S)-N-(tert-butoksikarbonyyli)-N,O-isopropylideeni-3-fenyyli-isoserinyyli]-10-deasetoksi-10-(3-trietyylisilyylioksiipropyyli)-7-O-trietyylisilyyli-
 20 bakkatiini III

Edellisessä vaiheessa 3 saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 1 vaiheessa 2, jolloin saatiin otsikon yhdiste värittömänä amorfisena jähmeänä aineena.

25 ¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

0,5-0,65(12H, m), 0,9-1,0(18H, t), 1,13(12H, br), 1,20(3H, s) 1,60(3H, s), 1,77(3H, s), 1,81(6H, s), 1,83(3H, s),
 2,09(4H, m), 2,44(1H, m), 3,64(3H, m), 3,76(1H, dd, J=9,5Hz, 4Hz), 3,94(1H, d, J=7Hz), 4,12(1H, d, J=8,5Hz), 4,23(1H, d, J=8,5Hz), 4,45(1H, d, J=7Hz), 4,49(1H, dd, J=10Hz, 6,5Hz),
 30 4,88(1H, t, J=8Hz), 5,05(1H, br), 5,62(1H, d, J=7Hz), 6,24(1H, t, J=8,5Hz), 7,35(5H, m), 7,49(2H, t), 7,63(1H, t), 8,05(2H, m).

Vaihe 5: 13-O-[(2R,3S)-3-(tert-butoksykarbonyyli-amino)-2-hydroksi-3-fenyylipropionyyli]-10-deasetoksi-10-(3-hydroksipropyyli)bakkatiini III

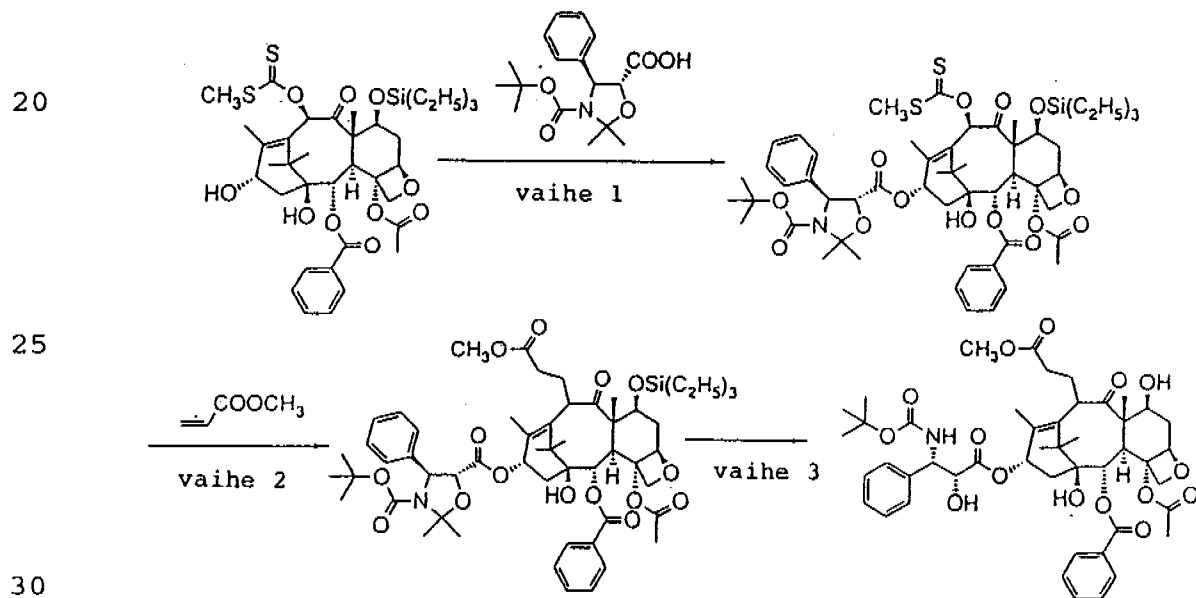
Edellisessä vaiheessa 4 saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 1 vaiheessa 3, jolloin saatiin otsikon yhdiste värittömänä kiinteänä aineena.

Sulamispiste: 130 - 138 °C.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

1,14(3H, s), 1,21(3H, s), 1,33(9H, s), 1,64(3H, s), 1,77(3H, s), 2,22(1H, m), 2,38(3H, s), 2,57(1H, m), 3,30(1H, br), 3,81(1H, d, J=6,5Hz), 4,00(1H, d, J=7Hz), 4,20(4H, m), 4,32(2H, m), 4,61(1H, br), 4,95(1H, d, J=9,5Hz), 5,27(1H, br), 5,37(1H, m), 5,67(1H, d, J=7Hz), 6,20(1H, t, J=8,5Hz), 7,3-7,45(5H, m), 7,50(2H, t), 7,61(1H, t), 8,11(2H, d).

Esimerkki 7



Vaihe 1: 13-O-[(2R,3S)-N-(tert-butoksykarbonyyli)-N,O-isopropylideeni-3-fenyyli-isoserinyyli]-10-deasetyyli-10-O-(metyyliitio)tiokarbonyyli-7-O-trietyylisilyylibakkatiini III

Saatettiin reagoimaan 10-deasetyyli-10-O-(metyyliitio)tiokarbonyyli-7-O-trietyylisilyylibakkatiini III

(4S,5R)-3-(tert-butoksykarbonyyli)-2,2-dimetyyli-4-fenyylioksatsoliini-5-karboksylihappo samalla tavalla kuin esimerkin 1 vaiheessa 2, jolloin saatiin otsikon yhdiste värittömänä öljyisenä aineena.

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS) δ (ppm):

0,57(6H, m), 0,91(9H, t), 1,11(9H, br), 1,22(3H, s), 1,29(3H, s), 1,68(3H, s), 1,77(3H, s), 1,81(3H, s), 1,87(3H, s), 1,88(1H, m), 2,16(3H, s), 2,52(1H, m), 2,65(3H, s), 3,77(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 4,11(1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 4,25(1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 4,45(2H, m), 4,88(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 5,06(1H, br), 5,68(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 6,24(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7,26(10H, s), 7,3-7,4(5H, m), 7,49(2H, t), 7,63(1H, t), 8,05(2H, d).

15 **Vaihe 2: 13-O-[(2R,3S)-N-(tert-butoksykarbonyyli)-N,O-isopropylideeni-3-fenyyli-isoserinyyli]-10-deasetoksi-10-(2-metoksykarbonyylietyyli)-7-O-trietyylisilylibakkatiini III**

20 Edellisessä vaiheessa 1 saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 1 vaiheessa 1 paitsi käyttäen metyyliakrylaattia akryylnitriilin sijasta otsikon yhdisteen saamiseksi värittömänä amorfisena jähmeänä aineena.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS) δ (ppm):

25 0,57(6H, m), 0,95(9H, t), 1,14(12H, br+s), 1,21(3H, s), 1,31(1H, m), 1,60(3H, s), 1,77(3H, s), 1,81(9H, s), 3,68(3H, s), 3,80(1H, m), 3,89(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 4,11(1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 4,23(1H, d, $J=8,5$), 4,46(2H, m), 4,88(1H, m), 5,03(1H, br), 5,61(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 6,23(1H, t), 7,36(5H, m), 7,50(2H, t), 7,63(1H, t), 8,04(2H, m).

35 **Vaihe 3: 13-O-[(2R,3S)-3-(tert-butoksykarbonyyli-amino)-2-hydroksi-3-fenyylipropionyli]-10-deasetoksi-10-(2-metoksykarbonyylietyyli)bakkatiini III**

Edellisessä vaiheessa 2 saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 1 vaiheessa 3,

jolloin saatiin otsikon yhdiste värittömänä kiinteänä aineena.

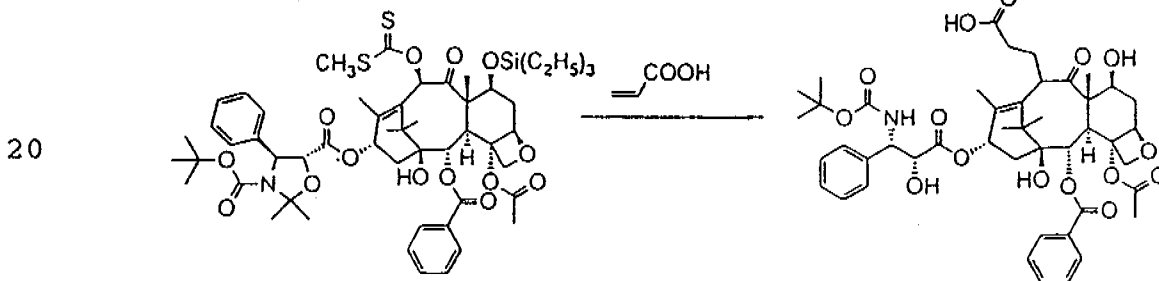
Sulamispiste: 130 - 134 °C.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

5 1,13(3H, s), 1,20(3H, s), 1,33(9H, s), 1,64(3H, s), 1,73(3H, s), 1,87(1H, m), 2,37(3H, s), 3,33(1H, br), 3,68(3H, s), 3,95(2H, m), 4,13(2H, m), 4,19(1H, d, J=8,5Hz), 4,30(1H, d, J=8,5Hz), 4,33(1H, m), 4,60(1H, m), 4,95(1H, d, J=9Hz), 5,26(1H, br), 5,37(1H, m), 5,66(1H, d, J=7,5Hz), 6,18(1H, t, J=9Hz), 7,3-7,45(5H, m), 7,49(2H, t), 7,60(1H, t), 8,11(2H, d).

Esimerkki 8

15 13-O-[(2R,3S)-3-(tert-butoksykarbonyyliamino)-2-hydroksi-3-fenyylipropionylyli]-10-(2-karboksietyyli)-10-deasetoksibakkatiini III



25 Esimerkin 7 vaiheessa 1 saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 1 vaiheessa 1 paitsi käyttäen akryylihappoa akryylinitriilin sijasta, jolloin saatiin väritön amorfinen jähmeä aine. Saatu jähmeä aine saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 1 vaiheessa 3, jolloin saatiin otsikon yhdiste värittömänä kiinteänä aineena.

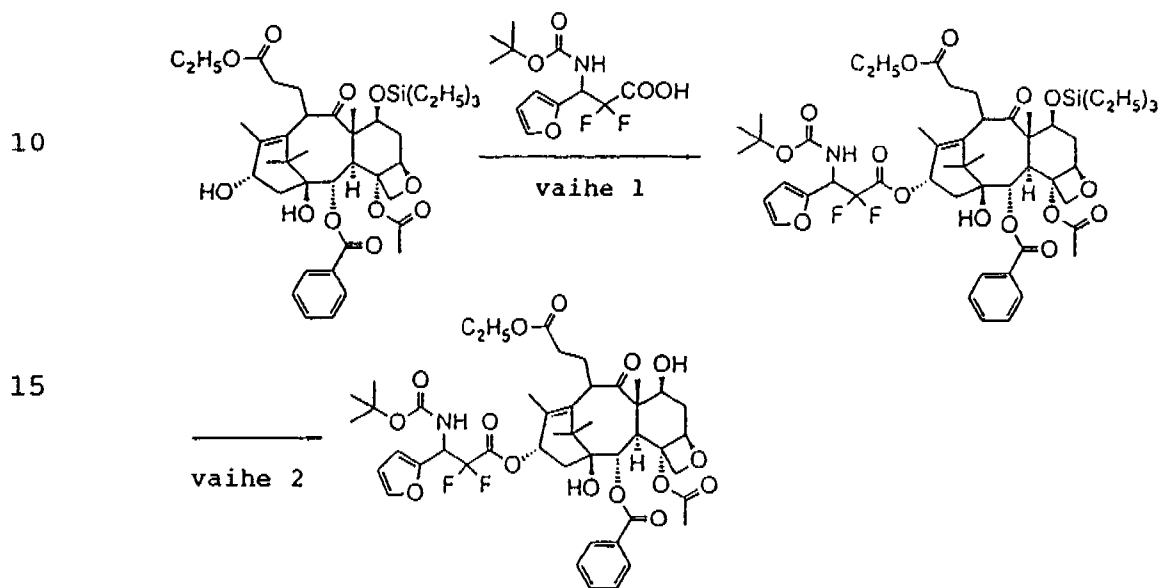
Sulamispiste: 148 - 152 °C.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

35 1,13(3H, s), 1,20(3H, s), 1,32(9H, s), 1,64(3H, s), 1,78(3H, s), 2,38(3H, br), 3,95(1H, d, J=7,5Hz), 3,99(1H, m), 4,19(1H, d, J=8,5Hz), 4,30(1H, d, J=8,5Hz), 4,37(1H, dd, J=9Hz),

6,5Hz), 4,63(1H, br), 4,96(1H, d, J=9,5Hz), 5,27(1H, br),
5,45(1H, m), 5,65(1H, d, J=7,5Hz), 6,18(1H, br), 7,3-7,45(5H,
m), 7,50(2H, t), 7,61(1H, t), 8,10(2H, d).

5 Esimerkki 9



Vaihe 1: 13-O-[3-(tert-butoksykarbonyyliamino)-2,2-difluori-3-(2-furyyli)propionyyli]-10-deasetoksi-10-(2-etoksykarbonyylietyyli)-7-O-trietyylisilylibakkatiiniIII

Suspendoitiin 67 mg esimerkin 2 vaiheessa 1 saatua yhdistettä ja 218 mg 3-(tert-butoksykarbonyyliamino)-2,2-difluori-3-(2-furyyli)propionihappoa 2 ml:aan kuivattua tolueenia ja saatuun suspensioon lisättiin 123 mg di-2-pyridyylikarbonaattia ja 20 mg 4-metyyliaminopyridiinia ja sitten seosta sekoitettiin 14 tunnin ajan samalla kuumentuen 70 °C:n lämpötilassa. Liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa, tulokseksi saatu jäännös puhdistettiin silikageeli-ohutkerroskromatografian avulla [eluentti: kloroformi/asetoni = 95/5 (tilavuus/tilavuus)], jolloin saatiin 77 mg otsikon yhdistettä värittömänä kiinteänä aineena.

25

30

35

Vaihe 2: 13-O-[3-(tert-butoksykarbonyyliamino)-2,2-difluori-3-(2-furyyli)propionyli]-10-deasetoksi-10-(2-etoksykarbonyylietyyli)bakkatiini III

5 Liuotettiin 75 mg edellisessä vaiheessa 1 saatua yhdistettä 10 ml:aan 80-%:ista etikkahapon vesiliuosta ja sen jälkeen saatua liuosta sekoitettiin 4 tunnin ajan samalla kuumentaen 70 °C:n lämpötilassa. Liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa, minkä jälkeen jäännökseen lisättiin natriumbikarbonaatin vesiliuosta ja seos uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa. Tulokseksi saatu jäännös puhdistettiin silikageeli-ohutkerroskromatografian avulla [eluentti: kloroformi/metanoli = 97/3 (tilavuus/tilavuus)], jolloin saatiin 10 otsikon yhdiste 3'-asemaan liittyvien isomeerien seoksena. Isomeerit erotettiin suuren erotuskyvyn nestekromatografian avulla [käytetty pylväs: silikageelityyppinen normaali faasipylväs, eluentti: heksaani/etyyliasetaatti = 3/1 20 (tilavuus/tilavuus)], jolloin saatiin 12 mg otsikon yhdisteen isomeeria A, joka eluoitui aikaisemmin, ja 13 mg otsikon yhdisteen isomeeria B, joka eluoitui myöhemmin, kumpikin valkoisena jauheena.

Isomeeri A

25 Sulamispiste: 118 - 120 °C

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

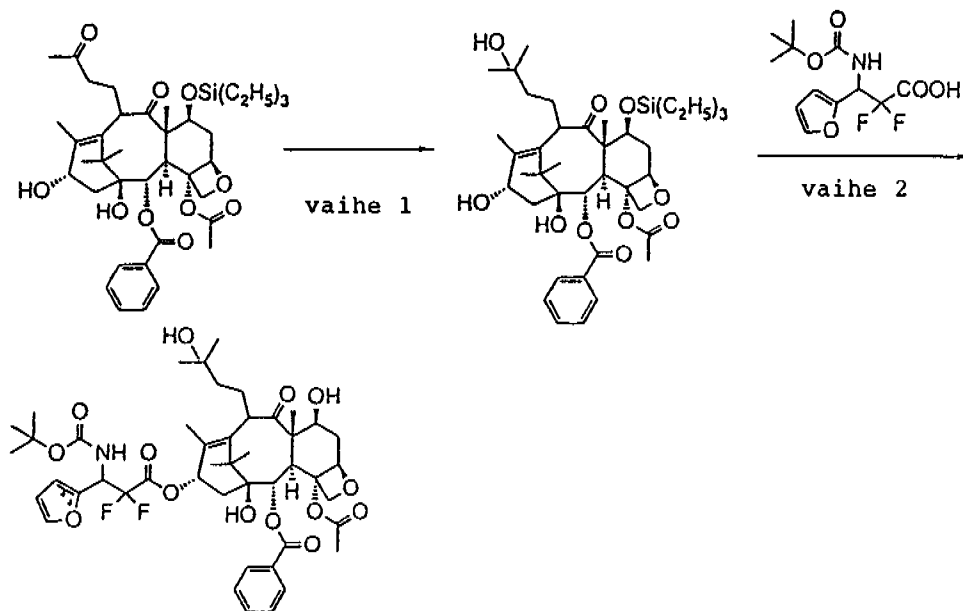
1,13(3H, s), 1,18(3H, s), 1,27(3H, t, J=7,5Hz), 1,42(9H, s),
1,64(3H, s), 1,72(3H, s), 1,86(1H, m), 2,31(3H, s), 3,95(2H,
30 m), 4,15(3H, m), 4,30(1H, d, J=9Hz), 4,45(1H, m), 4,96(1H, d, J=9Hz), 5,35(1H, m), 5,63(1H, m), 5,66(1H, d, J=7Hz),
6,18(1H, m), 6,41(2H, m), 7,44(1H, s), 7,49(2H, t), 7,62(1H, t), 8,10(2H, d).

Isomeeri B

Sulamispiste: 103 - 105 °C.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

1,13(3H, s), 1,18(3H, s), 1,27(3H, m), 1,45(9H, s), 1,64(3H, s), 1,72(3H, s), 1,86(1H, m), 2,24(3H, s), 3,95(2H, m), 4,14(3H, m), 4,30(1H, d, J=8,5Hz), 4,40(1H, m), 4,96(1H, d, J=8,5Hz), 5,37(1H, m), 5,62(1H, m), 5,66(1H, d, J=7Hz), 6,13(1H, m), 6,41(2H, m), 7,42(1H, s), 7,50(2H, t), 7,62(1H, t), 8,08(2H, d).

Esimerkki 10

Vaihe 1: 10-deasetoksi-10-(3-hydroksi-3-metyyllibutyli)-7-O-trietyylisilyyllibakkatiini III

Typrikaasuilmakehässä 164 mg esimerkin 5 vaiheessa 1 saatua yhdistettä liuotettiin 5 ml:aan kuivattua tetrahydrofuraania ja liuos jäädytettiin -78 °C:n lämpötilaan kuivan jään ja asetonin muodostamassa hauteessa ja sen jälkeen siihen lisättiin tipoittain 100 µl metyyllitiumin heksaaniliuosta (konsentraatio 1,15 M). Seosta sekoitettiin tuossa lämpötilassa 30 minuutin ajan, minkä jälkeen siihen lisättiin 10-%:ista (paino/tilavuus) ammoniumklori-

din vesiliuosta ja sen jälkeen seoksen annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan. Seos uutettiin kloroformilla ja orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa ja tulokseksi

5 saatu jäännös kuivattiin silikageeli-ohutkerroskromatografian avulla [eluentti: kloroformi/metanoli = 97/3 (tilavuus/tilavuus)], jolloin saatiin 171 mg otsikon yhdistettä värittömänä öljyisenä aineena.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

10 0,57(6H, m), 0,96(9H, t, J=8Hz), 1,06(3H, s), 1,13(3H, s),
1,25(6H, s), 1,49(2H, m), 1,63(3H, s), 1,89(1H, m), 1,97(3H, s),
2,29(3H, s), 2,49(1H, m), 3,78(1H, dd, J=4,5Hz, 9,5Hz),
4,06(1H, d, J=7Hz), 4,17(1H, d, J=8Hz), 4,30(1H, d, J=8Hz),
15 4,55(1H, dd, J=10,5Hz, 6,5Hz), 4,85(1H, m), 4,97(1H, d, J=9,5Hz),
5,60(1H, d, J=7Hz), 7,47(2H, t), 7,60(1H, t),
8,11(2H, d).

Vaihe 2: 13-O-[3-tert-butoksikarbonyyliamino)-2,2-difluori-3-(2-furyyli)propionyyli]-10-deasetoksi-10-(3-hydroksi-3-metyyllibutyyli)bakkatiini III

20

Edellisessä vaiheessa 1 saatu yhdiste saatettiin reagoimaan 3-(tert-butoksikarbonyyliamino)-2,2-difluori-3-(2-furyyli)propionihapon kanssa samalla tavalla kuin esimerkin 9 vaiheessa 1 ja sitten suojauksenpoistoreaktio toteutettiin samalla tavalla kuin esimerkin 9 vaiheessa 2. Reaktioseos puhdistettiin silikageeli-ohutkerroskromatografian avulla [eluentti: kloroformi/metanoli = 96/4 (tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin otsikon yhdiste 3'-asemaan liittyvien isomeerien seoksena. Isomeerit erotettiin

25 suuren erotuskyvyn nestekromatografian avulla [käytetty pylväs: ODS-tyyppinen käänteisfaasipylväs; eluentti: metanoli/vesi = 62/38 (tilavuus/tilavuus)], jolloin saatiin otsikon yhdisteen isomeeri A, joka eluoitui aikaisemmin, ja otsikon yhdisteen isomeeri B, joka eluoitui myöhemmin.

30

Isomeeri A

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

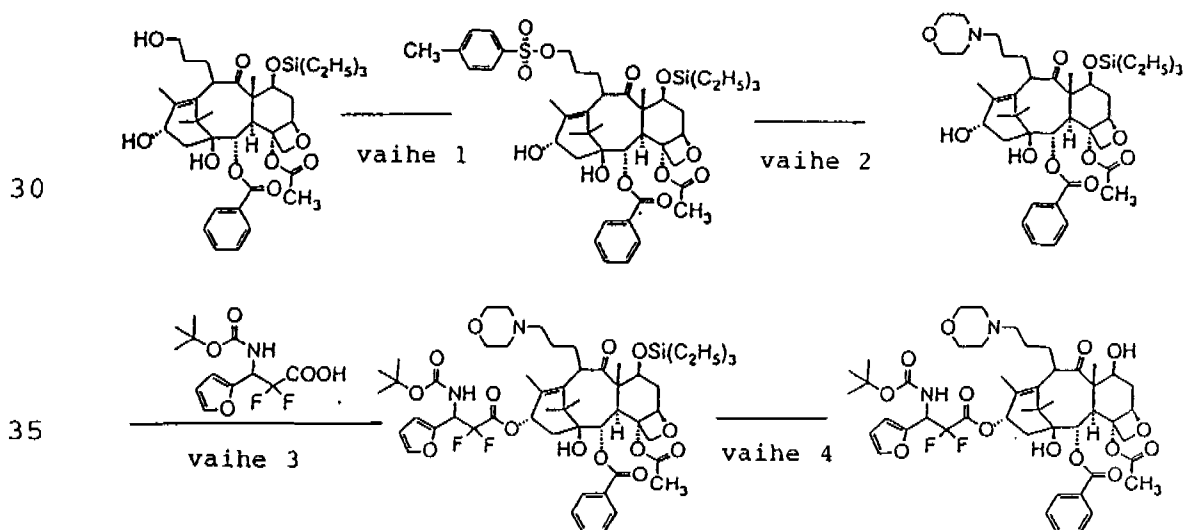
1,14(3H, s), 1,19(3H, s), 1,24(3H, s), 1,26(3H, s), 1,45(9H, s), 1,64(3H, s), 1,79(3H, s), 1,82(1H, m), 2,25(3H, s),
 2,53(1H, m), 3,98(1H, d, J=7,5Hz), 4,07(1H, m), 4,17(1H, d, J=9Hz), 4,30(1H, d, J=9Hz), 4,37(1H, dd, J=11,5Hz, 7Hz),
 4,96(1H, br-d, J=8Hz), 5,36(1H, br-d, J=8,5Hz), 5,6(1H, m), 5,67(1H, d, J=7,5Hz), 6,17(1H, br-t, J=8,5Hz), 6,39(1H, dd, J=3,5Hz, 2Hz), 6,43(1H, d, J=3,5Hz), 7,42(1H, J=2Hz),
 7,50(2H, t), 7,62(1H, t), 8,08(2H, d).

Isomeeri B

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

1,14(3H, s), 1,19(3H, s), 1,25(3H, s), 1,26(3H, s), 1,42(9H, s), 1,64(3H, s), 1,79(3H, s), 1,83(1H, m), 2,30(3H, s),
 2,53(1H, m), 3,98(1H, d, J=7Hz), 4,08(1H, dd, J=8Hz, 4Hz), 4,17(1H, d, J=8,5Hz), 4,30(1H, d, J=8,5Hz), 4,37(1H, dd, J=11Hz, 6,5Hz), 4,97(1H, d, J=8,5Hz), 5,37(1H, d, J=10Hz),
 5,6(1H, m), 5,66(1H, d, J=7Hz), 6,21(1H, br-t, J=8,5Hz), 6,40(1H, dd, J=3Hz, 1,5Hz), 6,43(1H, d, J=3Hz), 7,45(1H, J=1,5Hz), 7,50(2H, t), 7,62(1H, t), 8,10(2H, d).

Esimerkki 11



Vaihe 1: 10-deasetoksi-10-(3-p-tolueenisulfonyyli-propyyli)-7-O-trietyyylisilyylibakkatiini III

Liuotettiin 400 mg 10-deasetoksi-10-(3-hydroksipro-pyyli)-7-O-trietyyylisilyylibakkatiini III:a 10 ml:aan di-
 5 kloorimetaania ja saatuun liuokseen lisättiin 245 mg
 p-tolueenisulfonyylikloridia, 130 mg trietyyliamiinia ja
 katalyyttinen määrä 4-metyyliaminopyridiinia 0 °C:n lämpö-
 tilassa ja sen jälkeen seosta sekoitettiin yön yli. Reak-
 tioliuokseen lisättiin jäävettä ja seos uutettiin kloro-
 10 formilla. Uute pestiin kyllästetyllä natriumkloridin vesi-
 liuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla
 ja liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa. Tulokseksi
 saatu jäännös puhdistettiin silikageeli-pylväkromatogra-
 fian avulla [eluentti: kloroformi/metanoli = 97/3 (tila-
 15 vuus/tilavuus)], jolloin saatiin 360 mg otsikon yhdistet-
 tä.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

0,52(6H, m), 0,92(9H, t, J=8Hz), 1,00(3H, s), 1,04(3H, s),
 20 1,60(3H, s), 1,92(3H, s), 2,28(3H, s), 2,46(3H, s), 3,73-
 3,77(1H, m), 4,00-4,10(3H, m), 4,15(1H, d, J=8Hz), 4,29(1H,
 d, J=8Hz), 4,49-4,55(1H, m), 4,80-4,88(1H, br), 4,95(1H, d,
 J=10Hz), 5,57(1H, d, J=7Hz), 7,36(2H, d, J=8Hz), 7,47(2H, t,
 J=7Hz), 7,60(1H, t, J=8Hz), 7,80(2H, d, J=7,5Hz), 8,10(2H, d,
 25 J=7,5Hz).

Vaihe 2: 10-deasetoksi-10-(3-morfolinopropyyli)-7-O-trietyyylisilyylibakkatiini III

Liuotettiin 100 mg edellisessä vaiheessa 1 saatua
 30 yhdistettä 2 ml:aan metanolia ja saatuun liuokseen lisät-
 tiin 51 mg morfoliinia ja sen jälkeen seosta kuumennettiin
 palautusjäähdyttäen 5 tunnin ajan. Reaktioliuos haihdutet-
 tiin alennetussa paineessa ja tulokseksi saatu jäännös
 puhdistettiin silikageelipylväskromatografian avulla

[eluentti: kloroformi/metanoli = 9/1 (tilavuus/tilavuus)], jolloin saatiin 74 mg otsikon yhdistettä.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

0,50-0,61(6H, m), 0,95(9H, t, J=8Hz), 1,04(3H, s), 1,11(3H, s), 1,45-2,51(23H, m, sis. s kohdissa 1,62, 1,96, 2,28, kukin 3H), 3,72(4H, t, J=4,5Hz), 3,81(1H, dd, J=4,5Hz, 9Hz), 4,05(1H, d, J=7Hz), 4,16(1H, d, J=8Hz), 4,29(1H, d, J=8Hz), 4,54(1H, dd, J=7Hz, 11Hz), 4,80-4,85(1H, m), 4,96(1H, d, J=8Hz), 5,59(1H, d, J=7Hz), 7,47(2H, t, J=8Hz), 7,59(1H, t, J=8Hz), 8,10(2H, d, J=7Hz).

Vaihe 3: 13-O-[3-(tert-butoksykarbonyyliamino)-2,2-difluori-3-(2-furyyli)propionyyli]-10-deasetoksi-10-(3-morfolinopropyyli)-7-O-trietyylisilylibakkatiini III

Liuotettiin 74 mg edellisessä vaiheessa 2 saatua yhdistettä, 83 mg di-2-pyridyylikarbonaattia ja 112 mg 3-(tert-butoksykarbonyyliamino)-2,2-difluori-3-(2-furyyli)propionihappoa 2 ml:aan tolueenia. Saatuun liuokseen lisättiin 12 mg 4-dimetyyliaminopyridiinia ja seosta sekoitettiin 15 minuutin ajan huoneenlämpötilassa ja sitten sitä sekoitettiin 70 tunnin ajan 70 °C:n lämpötilassa. Seokseen lisättiin kyllästettyä natriumbikarbonaatin vesiliuosta, minkä jälkeen seos uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa. Tulokseksi saatu jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografian avulla [eluentti: kloroformi/metanoli = 95/5 (tilavuus/tilavuus)], jolloin saatiin 20 mg otsikon yhdistettä.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

0,49-0,61(6H, m), 0,95(9H, t, J=8Hz), 1,14(3H, s), 1,18(3H, s), 1,44(9H, s), 1,62(3H, s), 1,71-1,94(3H, m), 2,04(3H, s), 2,04-2,50(11H, m), 2,25(3H, s), 3,73(4H, br-s), 3,96(1H, d, J=7Hz), 4,15(1H, d, J=8Hz), 4,29(1H, d, J=8Hz), 4,51(1H, dd,

J=6Hz, 11Hz), 4,93(1H, d, J=8Hz), 5,37-5,42(1H, m), 5,58-5,62(1H, m), 5,64(1H, d, J=7Hz), 6,15-6,24(1H, m), 6,39-6,45(2H, m), 7,43 ja 7,44 (yhteensä 1H, kumpikin s), 7,49 (2H, t, J=7Hz), 7,59-7,64(1H, m), 8,06-8,10(2H, m).

5

Vaihe 4: 13-O-[3-(tert-butoksykarbonyyliamino)-2,2-difluori-3-(2-furyyli)propionyyli]-10-deasetoksi-10-(3-morfolinopropyyli)bakkatiini III

10 Liuotettiin 20 mg edellisessä vaiheessa 3 saatua yhdistettä 5 ml:aan asetonitriiliä ja saatuun liuokseen lisättiin 20 µml väkevää suolahappoa tipoittain -10 °C:n lämpötilassa. Seosta sekoitettiin tuossa lämpötilassa yhden tunnin ajan, minkä jälkeen siihen lisättiin kyllästettyä natriumbikarbonaatin vesiliuosta ja seos uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa. Tulokseksi saatu jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografian avulla [eluentti: kloroformi/metanoli = 93/7 (tilavuus/tilavuus)], jolloin saatiin 13 mg otsikon yhdistettä.

15

20

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

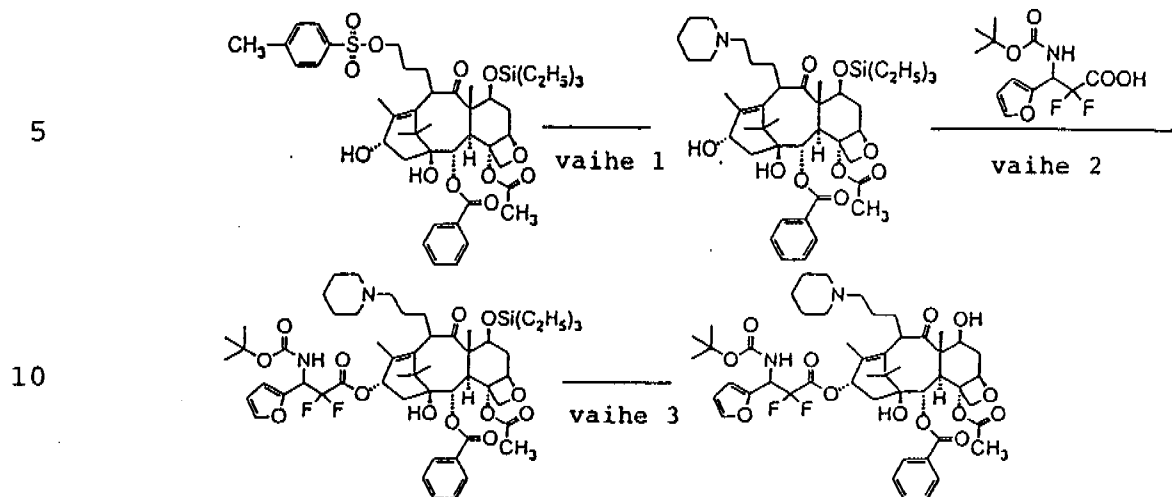
25

1,12(3H, s), 1,17(3H, s), 1,42 ja 1,45 (yhteensä 9H, kumpikin s), 1,63(3H, s), 1,70-1,88(7H, m), 2,25(3H, s), 2,19-2,57(7H, m), 3,72(4H, t, J=4Hz), 3,79-3,82(1H, m), 3,99(1H, d, J=7Hz), 4,17(1H, d, J=8Hz), 4,30(1H, d, J=8Hz), 4,36(1H, dd, J=7Hz, 11Hz), 4,96(1H, d, J=10Hz), 5,34-5,40(1H, m), 5,60-5,64(1H, m), 5,66(1H, d, J=7Hz), 6,11-6,21(1H, m), 6,39-6,44(2H, m), 7,43-7,45(1H, m), 7,50(2H, t, J=7Hz), 7,60-7,65(1H, m), 8,07-8,11(2H, m).

30

MS-FAB: 930(MH⁺)

Esimerkki 12



15 **Vaihe 1: 10-deasetoksi-10-(3-piperidinopropyyli)-7-O-trietyylisilylibakkatiini III**

Esimerkin 11 vaiheessa 1 saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 11 vaiheessa 2 paitsi käyttäen piperidiinia morfoliinin sijasta, jolloin saatiin otsikon yhdiste valkoisena amorfisena jähmeänä aineena.

20

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

0,49-0,61(6H, m), 0,94(9H, t, J=8Hz), 1,04(3H, s), 1,08(3H, s), 1,49-1,96(11H, m), 1,61(3H, s), 1,96(3H, s), 2,00-2,32(2H, m), 2,29(3H, s), 2,45-2,53(1H, m), 2,55-2,86(6H, m), 3,79-3,83(1H, m), 4,04(1H, d, J=7Hz), 4,16(1H, d, J=8Hz), 4,28(1H, d, J=8Hz), 4,54(1H, dd, J=6Hz, 11Hz), 4,82(1H, br-t, J=8Hz), 4,97(1H, d, J=8Hz), 5,58(1H, d, J=7Hz), 7,49(2H, t, J=8Hz), 7,59(1H, t, J=7Hz), 8,10(2H, d, J=7Hz).

25

30

Vaihe 2: 13-O-[3-tert-butoksykarbonyyliamino)-2,2-difluori-3-(2-furyyli)propionyyli]-10-deasetoksi-10-(3-piperidinopropyyli)-7-O-trietyylisilylibakkatiini III

Edellisessä vaiheessa 1 saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 11 vaiheessa 3,

35

jolloin saatiin otsikon yhdiste valkoisena amorfisena aineena.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

5 0,49-0,60(6H, m), 0,94(9H, t, J=8Hz), 1,13(3H, s), 1,17(3H, s), 1,39-2,15(11H, m), 1,42 ja 1,45 (yhteensä 9H, kumpikin s), 1,62(3H, s), 1,76 ja 1,79 (yhteensä 3H, kumpikin s), 2,15-2,30 (1H, m), 2,25(3H, s), 2,30-2,60(8H, m), 3,72-3,80(1H, m), 3,95(1H, d, J=7Hz), 4,15(1H, d, J=8Hz), 4,29(1H, d, J=8Hz), 4,49-
10 4,53(1H, m), 4,93(1H, d, J=8Hz), 5,37-5,42(1H, m), 5,56-5,64(1H, m), 5,64(1H, d, J=7Hz), 6,13-6,22(1H, m), 6,39-6,46(2H, m), 7,43 ja 7,45 (yhteensä 1H, kumpikin s-d), 7,49 (2H, t, J=8Hz), 7,59-7,65(1H, m), 8,06-8,11(2H, m).

15

Vaihe 3: 13-O-[3-tert-butoksikarbonyyliamino)-2,2-difluori-3-(2-furyyli)propionyyli]-10-deasetoksi-10-(3-piperidinopropyyli)bakkatiini III

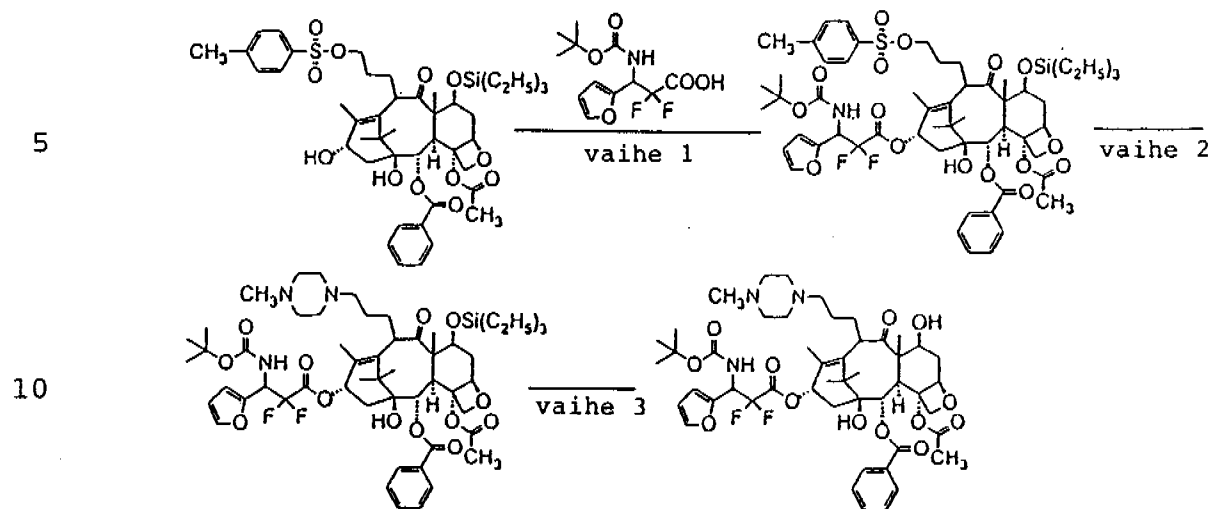
20 Edellisessä vaiheessa 2 saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 11 vaiheessa 4, jolloin saatiin otsikon yhdiste valkoisena amorfisena aineena.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

25 1,07(3H, s), 1,17(3H, s), 1,43 ja 1,46 (yhteensä 9H, kumpikin s), 1,66(3H, s), 1,81(3H, s), 2,24(3H, s), 3,90-3,93(1H, m), 3,97-4,01(1H, m), 4,15(1H, d, J=8Hz), 4,29(1H, d, J=8Hz), 4,48-4,53(1H, m), 5,35-5,40(1H, m), 5,57-5,70(1H, m), 5,62(1H, d, J=7Hz), 5,60-5,65(1H, m), 6,09-6,21(1H, m),
30 6,41(2H, m), 7,44 ja 7,46 (yhteensä 1H, kumpikin s-d), 7,49 (2H, t, J=8Hz), 7,59-7,64(1H, m), 8,07-8,11(2H, m).

MS-FAB: 928(MH⁺)

Esimerkki 13



Vaihe 1: 13-O-[3-tert-butoksykarbonyyliamino)-2,2-difluori-3-(2-furyyli)propionyyli]-10-deasetoksi-10-[3-(p-tolueenisulfonyyli)propyyli]-7-O-trietyylisilyylibakkatini III

Esimerkin 11 vaiheessa 1 saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 11 vaiheessa 3, jolloin saatiin otsikon yhdiste valkoisena amorfisena jähmeänä aineena.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

0,45-0,55(6H, m), 0,92(9H, t, J=8Hz), 1,07(3H, s), 1,12(3H, s), 1,35-1,90(5H, m), 1,42 ja 1,45 (yhteensä 9H, kumpikin s), 1,61(3H, s), 1,72 ja 1,74 (yhteensä 3H, kumpikin s), 2,00-2,10(1H, m), 2,10-2,40(1H, m), 2,25(3H, s), 2,38-2,50(1H, m), 2,46(3H, s), 3,68-3,72(1H, m), 3,91(1H, d, J=7Hz), 4,02-4,09(2H, m), 4,13(1H, d, J=8Hz), 4,28(1H, d, J=8Hz), 4,48(1H, dd, J=6Hz, 11Hz), 4,92(1H, d, J=9Hz), 5,35-5,40(1H, m), 5,60-5,65(1H, m), 5,62(1H, d, J=7Hz), 6,10-6,20(1H, m), 6,40-6,45(2H, m), 7,36(2H, d, J=8Hz), 7,44 ja 7,46 (yhteensä 1H, kumpikin s), 7,49(2H, t, J=8Hz), 7,58-7,64(1H, m), 7,79(2H, d, J=8Hz), 8,05-8,10(2H, m).

Vaihe 2: 13-O-[3-tert-butoksykarbonyyliamino)-2,2-difluori-3-(2-furyyli)propionyyli]-10-deasetoksi-10-[3-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)propyyli]-7-O-trietyyliisilyyli-bakkatiini III

5 Edellisessä vaiheessa 1 saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 11 vaiheessa 2 paitsi käyttäen N-metyylipiperatsiinia morfoliinin sijasta, jolloin saatiin ostikon yhdiste valkoisena amorfisena aineena.

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS) δ (ppm):

0,50-0,60(6H, m), 0,94(9H, t, $J=8\text{Hz}$), 1,14(3H, s), 1,18(3H, s),
1,42 ja 1,45 (yhteensä 9H, kumpikin s), 1,62(3H, s), 1,76(3H,
s), 2,25(3H, s), 2,34(3H, s), 3,73-3,79(1H, m), 3,95(1H, d,
15 $J=7\text{Hz}$), 4,15(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 4,29(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 4,48-4,52(1H,
m), 4,93(1H, d, $J=9\text{Hz}$), 5,33-5,39(1H, m), 5,57-5,63(1H, m),
5,64(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 6,17 ja 6,21 (yhteensä 1H, kumpikin t, $J=8\text{Hz}$),
6,39-6,45(2H, m), 7,43 ja 7,44 (yhteensä 1H, kumpikin s), 7,45(2H,
t, $J=8\text{Hz}$), 7,59-7,64(1H, m), 8,06-8,11(2H, m).

20

Vaihe 3: 13-O-[3-tert-butoksykarbonyyliamino)-2,2-difluori-3-(2-furyyli)propionyyli]-10-deasetoksi-10-[3-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)propyyli]bakkatiini III

25 Edellisessä vaiheessa 2 saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 11 vaiheessa 4, jolloin saatiin ostikon yhdiste valkoisena amorfisena aineena.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS) δ (ppm):

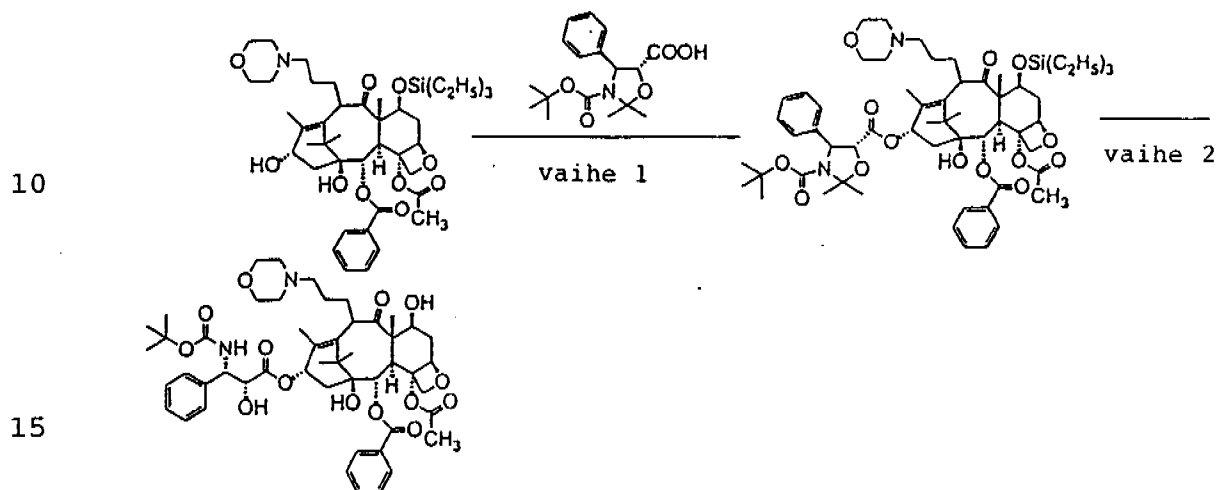
1,11 ja 1,17 (yhteensä 3H, kumpikin s), 1,25(3H, s), 1,42 ja
30 1,45 (yhteensä 9H, kumpikin s), 1,64(3H, s), 2,4(3H, s), 2,20-
2,32(1H, m), 2,25(3H, s), 2,30(3H, s), 3,80(1H, m), 3,98(1H,
m), 4,17(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 4,30(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 4,35(1H, m),
4,96(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 5,30-5,40(1H, m), 5,61(1H, m), 5,65(1H,

d, J=7Hz), 6,10-6,20(1H, m), 6,34-6,43(2H, m), 7,38-7,50(3H, m), 7,57-7,65(1H, m), 8,04-8,11(2H, m).

MS-FAB: 943(MH⁺)

5

Esimerkki 14



20

Vaihe 1: 13-O-[(2R,3S)-N-(tert-butoksikarbonyyli)-N,O-isopropylideeni-3-fenyyli-isoserinyyli]-10-deasetoksi-10-[3-morfolinopropyyli]-7-O-trietyylisilyylibakkatiini III

25

30

Liuotettiin 33 mg esimerkin 11 vaiheessa 2 saatua yhdistettä ja 27 mg (2R,3S)-N-(tert-butoksikarbonyyli)-2,3-N,O-isopropylideeni-3-fenyyli-isoseriiniä 2 ml:aan tolueenia ja sen jälkeen liuos jäähdytettiin 0 °C:n lämpötilaan. Sitten siihen lisättiin 18 mg di-2-pyridyylikarbonaattia. Seosta sekoitettiin 15 minuutin ajan, minkä jälkeen siihen lisättiin 5 mg 4-dimetyyliaminopyridiinia ja seosta sekoitettiin 70 °C:n lämpötilassa yön yli. Jäähdyttämisen jälkeen seos uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja liuotin haihduutettiin alennetussa paineessa. Tulokseksi saatu jäännös puhdistettiin silikageeli-ohutkerroskromatografian avulla

[eluentti: kloroformi/metanoli = 95/5 (tilavuus/tilavuus)], jolloin saatiin 10 mg otsikon yhdistettä.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

5 0,48-0,59(6H, m), 0,93(9H, t, J=8Hz), 1,05-1,50(5H, m),
1,13(3H, s), 1,20(3H, s), 1,59(3H, s), 1,67(9H, s), 1,77-
1,98(2H, m), 1,77(3H, s), 1,79(3H, s), 1,82(3H, s), 2,08-
2,16(3H, m), 2,30-2,48(5H, m), 3,70-3,80(5H, m), 3,92(1H, d,
J=7Hz), 4,06(1H, br-d, J=7Hz), 4,11(1H, d, J=8Hz), 4,23(1H,
10 d, J=8Hz), 4,44-4,50(1H, m), 4,47(1H, m), 4,88(1H, d, J=8Hz),
5,04(1H, br), 5,62(1H, d, J=7Hz), 6,24(1H, br-t, J=8Hz),
7,30-7,41(5H, m), 7,50(2H, t, J=7Hz), 7,63(1H, t, J=7Hz),
8,05(2H, d, J=7Hz).

15 **Vaihe 2: 13-O-[(2R,3S)-3-(tert-butoksykarbonyyli-
amino)-2-hydroksi-3-fenyylipropionyyli]-10-deasetoksi-10-
(3-morfolinopropyyli)bakkatiini III**

Liuotettiin 10 mg edellisessä vaiheessa 1 saatua
yhdistettä 2 ml:aan muurahaishappoa ja liuoksen annettiin
20 reagoida 30 minuutin ajan huoneenlämpötilassa. Reaktio-
liuos väkevöitiin alennetussa paineessa ja jäännös laimen-
nettiin kloroformilla, pestiin kyllästetyllä natriumbikar-
bonaatin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä natrium-
sulfaatilla ja liuotin haihdutettiin alennetussa painees-
25 sa. Jäännös liuotettiin 2 ml:aan tetrahydrofuraania ja
saatuun liuokseen lisättiin 15 mg di-tert-butyylidikarbo-
naattia ja sen jälkeen seosta sekoitettiin yön yli huo-
neenlämpötilassa. Väkevöimisen jälkeen tulokseksi saatu
jäännös puhdistettiin silikageeli-ohutkerroskromatografian
30 avulla [eluentti: kloroformi/metanoli = 95/5 (tilavuus/ti-
lavuus)], jolloin saatiin 5 mg otsikon yhdistettä.

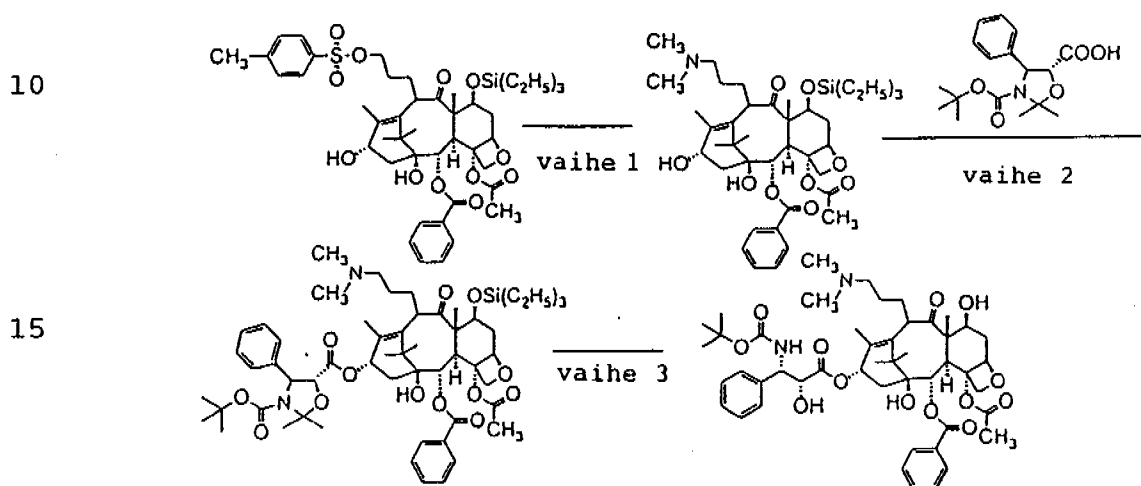
¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

35 1,13(3H, s), 1,20(3H, s), 1,58(9H, s), 1,64(3H, s), 1,68(3H,
s), 1,78(3H, s), 3,65-3,75(4H, m), 3,80-3,83(1H, m), 4,01(1H,
d, J=7Hz), 4,20(1H, d, J=8Hz), 4,30(1H, d, J=8Hz), 4,30-

4,36(1H, m), 4,96(1H, d, J=8Hz), 5,22-5,30(1H, m), 5,34-5,37(1H, m), 5,67(1H, d, J=8Hz), 6,15-6,21(1H, m), 7,30-7,42(5H, m), 7,50(2H, t, J=8Hz), 7,61(1H, m), 8,12(2H, d, J=7Hz).

MS-FAB: 920(MH⁺)

Esimerkki 15



Vaihe 1: 10-deasetoksi-10-(3-dimetyyliaminopropyyli)-7-O-trietyylisilylibakkatiini III

Esimerkin 11 vaiheessa 1 saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 11 vaiheessa 2 paitsi käyttäen dimetyyliamiinia morfoliinin sijasta, jolloin saatiin otsikon yhdiste valkoisena amorfisena jähmeänä aineena.

¹H-NMR (CDCl₃)/TMS) δ (ppm):

0,50-0,61(6H, m), 0,95(9H, t, J=8Hz), 1,05(3H, s), 1,11(3H, s), 1,45-1,54(2H, m), 1,62(3H, s), 1,65-1,92(6H, m), 1,97(3H, d, J=1Hz), 2,04-2,44(4H, m), 2,25(6H, s), 2,29(3H, s), 2,44-2,52(1H, m), 3,81(1H, dd, J=5Hz, 10Hz), 4,06(1H, d, J=7Hz), 4,16(1H, d, J=8Hz), 4,29(1H, d, J=8Hz), 4,54(1H, dd, J=11Hz, 7Hz), 4,81-4,85(1H, m), 4,96(1H, d, J=8Hz), 5,60(1H, d, J=7Hz), 7,47(2H, t, J=8Hz), 7,52-7,61(1H, m), 8,11(2H, d, J=7Hz).

Vaihe 2: 13-O-[(2R,3S)-3-(tert-butoksykarbonyyli)-N,O-isopropylideeni-3-fenyyli-isoserinyyli]-10-deasetoksi-10-(3-dimetyyliaminopropyyli)-7-O-trietyylisilyylibakkatiini III

5 Edellisessä vaiheessa 1 saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 14 vaiheessa 1, jolloin saatiin otsikon yhdiste valkoisena amorfisena jähmeänä aineena.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

10 0,49-0,59(6H, m), 0,94(9H, t, J=8Hz), 1,10(9H, br-s),
1,12(3H, s), 1,19(3H, s), 1,59(3H, s), 1,77(3H, s), 1,81(3H, s),
1,84(3H, s), 2,09-2,16(3H, m), 2,33(6H, s), 2,40-2,50(3H, m),
3,72-3,78(1H, m), 3,92(1H, d, J=7Hz), 4,11(1H, d, J=8Hz),
15 4,24(1H, d, J=8Hz), 4,45(1H, d, J=7Hz), 4,46-4,51(1H, m),
4,88(1H, d, J=8Hz), 5,06(1H, br), 5,61(1H, d, J=7Hz),
6,22(1H, m), 7,30-7,40(5H, m), 7,50(2H, t, J=8Hz), 7,63(1H, t, J=7Hz), 8,04(2H, d, J=7Hz).

20 Vaihe 3: 13-O-[(2R,3S)-3-(tert-butoksykarbonyyli-amino)-2-hydroksi-3-fenyylipropionyyli]-10-deasetoksi-10-(3-dimetyyliaminopropyyli)bakkatiini III

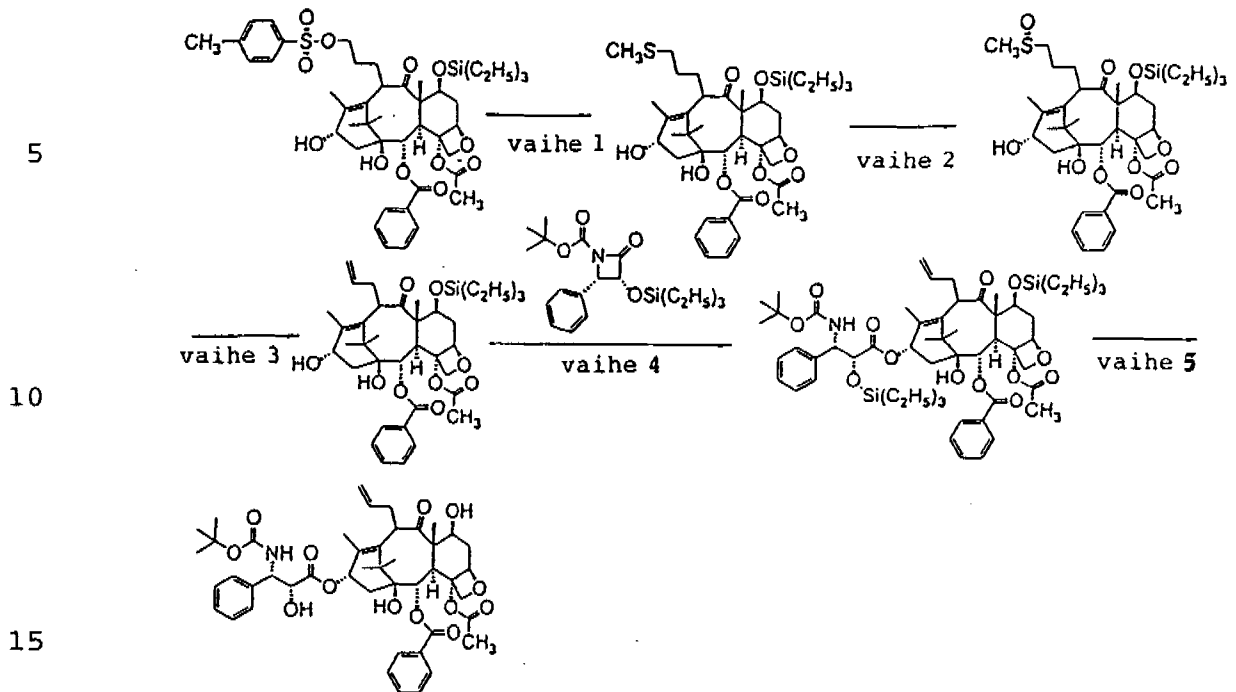
25 Edellisessä vaiheessa 2 saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 14 vaiheessa 2, jolloin saatiin otsikon yhdiste valkoisena amorfisena aineena.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

30 1,09-2,72(40H, m, sis. s kohdissa 1,09, 1,19, 1,67, 1,81, 2,37
kukin 3H, 1,25 s 9H, 2,61 s 6H), 3,85-3,90(1H, m), 4,00(1H, d, J=7Hz), 4,18(1H, d, J=8Hz), 4,29(1H, d, J=8Hz), 4,39-4,48(1H, m), 4,96(1H, d, J=8Hz), 5,24-5,30(1H, m), 5,43-5,48(1H, m), 5,63(1H, d, J=7Hz), 6,14(1H, m), 7,31-7,40(5H, m), 7,49(2H, t, J=8Hz), 7,60(1H, m), 8,11(2H, d, J=8Hz).

35 MS-FAB: 878(MH⁺)

Esimerkki 16



Vaihe 1: 10-deasetoksi-10-(3-metyylitiopropyyli)-7-O-trietyylisilylibakkatiini III

Liuotettiin 425 mg esimerkin 11 vaiheessa 1 saatua yhdistettä 5 ml:aan kuivattua tetrahydrofuraania. Liuos jäähdytettiin 0 °C:n lämpötilaan, minkä jälkeen siihen lisättiin 2,3 ml 50-%:ista (paino/tilavuus) metyyliimerkap-tonatriumin vesiliuosta ja 127 mg tetrabutyyliammoniumjo-didia ja sen jälkeen seosta sekoitettiin huoneenlämpöti-lassa 6 tunnin ajan. Reaktioliuos laimennettiin etyyliase-taatilla, sitten se pestiin peräjälkeen vedellä ja kylläs-tetyllä natriumkloridin vesiliuoksella ja kuivattiin ve-dettömällä natriumsulfaatilla. Liuottimen haihduttamisen jälkeen alennetussa paineessa tulokseksi saatu jäännös puhdistettiin silikageeli-ohutkerroskromatografian avulla [eluentti: kloroformi/heksaani/asetaatti = 7/2,5/0,5 (ti-lavuus/tilavuus)], jolloin saatiin 332 mg otsikon yhdis-tettä.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

0,56(6H, m), 0,96(9H, t, J=8Hz), 1,06(3H, s), 1,12(3H, s), 1,62(3H, s), 1,7-2,0(3H, m), 1,97(3H, s), 2,11(3H, s), 2,1-

2,35(4H, m), 2,29(3H, s), 2,45-2,65(3H, m), 3,81(1H, dd, J=4Hz, 9Hz), 4,06(1H, d, J=7Hz), 4,17(1H, d, J=8Hz), 4,30(1H, d, J=8Hz), 4,54(1H, dd, J=7Hz, 11Hz), 4,86(1H, br), 4,96(1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 5,60(1H, d, J=7Hz), 7,47(2H, t, J=7Hz), 7,60(1H, t, J=7Hz), 8,11(2H, d, J=7Hz).

Vaihe 2: 10-deasetoksi-10-(3-metyylisulfinyyli)propyyli)-7-O-trietyylisilylibakkatiini III

Liutettiin 332 mg edellisessä vaiheessa 1 saatua yhdistettä 7 ml:aan metanolia. Liuos jäähdytettiin 0 °C:n lämpötilaan, minkä jälkeen siihen lisättiin natriummeta-perjodaatin vesiliuos (150 mg jodaattia liuotettuna 3,5 ml:aan tislattua vettä) ja sitten saatua seosta sekoitettiin 0 °C:n lämpötilassa 2 tunnin ajan. Reaktioliuos laimennettiin etyyliasetaatilla, sitten se pestiin peräjälkeen vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa, minkä jälkeen tulokseksi saatu jäännös puhdistettiin silikageeli-ohutkerroskromatografian avulla [eluentti: kloroformi, jossa 6 % (tilavuuden/tilavuus) metanolia], jolloin saatiin 312 mg otsikon yhdistettä.

¹H-NMR (CDCl₃)/TMS) δ (ppm):

0,55(6H, m), 0,95(9H, t, J=8Hz), 1,11, 1,10, 1,08 ja 1,06 (yhteensä 6H, jokainen s), 1,63(3H, s), 1,98(3H, s), 2,29(3H, s), 1,7-2,35(6H, m), 2,50(1H, m), 2,59(3H, s), 2,6-2,9(3H, m), 3,86(1H, dd, J=5Hz, 10Hz), 4,04(1H, d, J=7Hz), 4,16(1H, d, J=8Hz), 4,30(1H, d, J=8Hz), 4,55(1H, dd, J=6Hz, 10Hz), 4,85(1H, br), 4,97(1H, d, J=8Hz), 5,60(1H, d, J=7Hz), 7,47(2H, t, J=7Hz), 7,60(1H, t, J=7Hz), 8,11(2H, d, J=7Hz).

Vaihe 3: 10-allyyli-10-deasetoksi-7-O-trietyylisilylibakkatiini III

Liutettiin 294 mg edellisessä vaiheessa 2 saatua yhdistettä 20 ml:aan o-diklooribentseeniä ja saatuaun

liuokseen lisättiin 42 mg natriumkarbonaattia ja sen jälkeen seosta sekoitettiin 170 °C:n lämpötilassa 4 tunnin ajan. Liukenematon aine poistettiin suodattamalla, minkä jälkeen liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa, tulokseksi saatu jäännös puhdistettiin silikageeli-ohutkerroskromatografian avulla [eluentti: kloroformi/heksaani/asetoni = 7/2/1 (tilavuus/tilavuus)], jolloin saatiin 100 mg otsikon yhdistettä.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

0,57(6H, m), 0,96(9H, t, J=8Hz), 1,13(3H, s), 1,08(3H, s),
1,63(3H, s), 1,89(1H, m), 1,93(3H, d, J=1Hz), 2,15-2,35(2H, m),
2,29(3H, s), 2,4-2,6(2H, m), 2,80(1H, m), 3,90(1H, dd, J=4Hz, 10Hz),
4,05(1H, d, J=7Hz), 4,17(1H, d, J=8Hz),
4,30(1H, d, J=8Hz), 4,54(1H, dd, J=7Hz, 11Hz), 4,85(1H, br),
4,96(1H, dd, J=2Hz, 10Hz), 5,01(1H, br-d, J=10Hz), 5,09(1H, br-d, J=16Hz),
5,61(1H, d, J=7Hz), 5,79(1H, tdd, J=7Hz, 10Hz, 16Hz),
7,47(2H, t, J=7Hz), 7,60(1H, t, J=7Hz), 8,11(2H, d, J=7Hz).

Vaihe 4: 10-allyyli-13-O-[(2R,3S)-3-(tert-butoksi-karboxyyliamino)-2-trietyylisilyylioksi-3-fenyylipropionyyli]-10-deasetoksi-7-O-trietyylisilyylibakkatiini III

Pestiin 100 mg natriumhydridiä [60-%:inen (paino/paino) öljysuspensio] kuivatulla heksaanilla ja sitten siihen lisättiin 1,5 ml kuivattua tetrahydrofuraania. Sekoittaen seosta 0 °C:n lämpötilassa siihen lisättiin peräjäälkeen kuivattu tetrahydrofuraaniliuos (1,5 ml), jossa oli 100 mg edellä kohdassa 3 saatua yhdistettä, ja kuivatut tetrahydrofuraaniliuos (1 ml), jossa oli 110 mg (3R,4S)-1-tert-butoksikarboxyyli-4-fenyyli-3-(trietyylisilyylioksi)atsetidin-2-onia, minkä jälkeen seosta sekoitettiin tuossa lämpötilassa 2 tunnin ajan. Reaktioliuokseen lisättiin 15 ml 10-%:ista (paino/tilavuus) ammoniumkloridin vesiliuosta ja seos uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla. Uute pestiin kyllästetyllä natriumkloridin vesi-

liuoksella ja sitten se kuivattiin vedettömällä natrium-sulfaatilla. Liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa, tulokseksi saatu jäännös puhdistettiin silikageeli-ohutkerroskromatografian avulla [eluentti: kloroformi/heksaani/asetoni = 5/4,5/0,5 (tilavuus/tilavuus)], jolloin saatiin 141 mg otsikon yhdistettä.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

0,38(6H, m), 0,57(6H, m), 0,78(9H, t, J=8Hz), 0,96(9H, m),
 1,16(3H, s), 1,25(3H, s), 1,30(9H, s), 1,64(3H, s), 1,76(3H,
 10 s), 1,91(1H, m), 2,13(1H, m), 2,38(1H, m), 2,45-2,55(1H, m),
 2,48(1H, m), 2,52(3H, s), 2,84(1H, m), 3,84(1H, dd, J=4Hz,
 10Hz), 3,99(1H, d, J=7Hz), 4,21(1H, d, J=8Hz), 4,31(1H, d,
 J=8Hz), 4,52(1H, dd, J=7Hz, 11Hz), 4,54(1H, br-s), 4,96(1H,
 15 dd, J=2Hz, 10Hz), 5,04(1H, br-d, J=10Hz), 5,10(1H, br-d,
 J=17Hz), 5,39(1H, br), 5,49(1H, br), 5,67(1H, d, J=7Hz),
 5,78(1H, m), 6,26(1H, t, J=9Hz), 7,2-7,4(5H, m), 7,48(2H, t,
 J=7Hz), 7,58(1H, t, J=7Hz), 8,12(2H, d, J=7Hz).

20 **Vaihe 5: 10-allyyli-13-O-[(2R,3S)-3-(tert-butoksi-karboxyyliamino)-2-hydroksi-3-fenyylipropionyyli]-10-de-asetoksibakkatiini III**

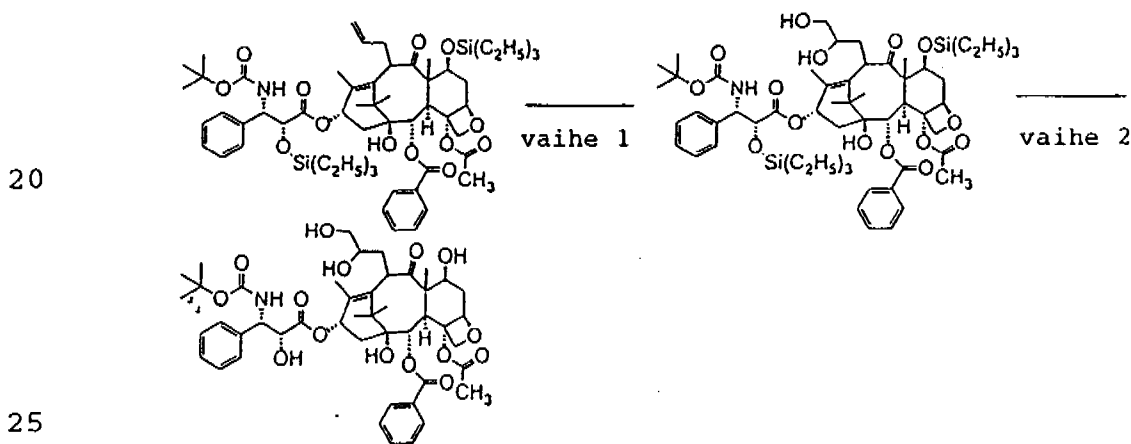
Lisättiin 0,2 ml fluorivetyhappo-pyridiinia 0 °C:n lämpötilassa seokseen, joka sisälsi 9 mg edellisessä vaiheessa 4 saatua yhdistettä ja 1 ml pyridiinia, ja sen jälkeen seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2 tunnin ajan. Reaktioliuos laimennettiin etyyliasetaatilla ja pestiin peräjälkeen vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella ja tulokseksi saatu orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa, tulokseksi saatu jäännös puhdistettiin silikageeli-ohutkerroskromatografian avulla [eluentti: kloroformi, joka sisälsi 3 % (tilavuus/tilavuus) metanolia], jolloin saatiin 6 mg otsikon yhdistettä.

Sulamispiste: 138 - 142 °C (dioksaaniliuos oli kylmäkuivattu).

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

5 1,15(3H, s), 1,23(3H, s), 1,33(9H, s), 1,65(3H, s), 1,74(3H, s), 1,82(1H, m), 2,21(1H, m), 2,37(3H, s), 2,25-2,40(2H, m), 2,57(1H, m), 2,94(1H, td, J=7Hz, 15Hz), 3,89(1H, t, J=7Hz), 4,01(1H, d, J=7Hz), 4,20(1H, d, J=8Hz), 4,30(1H, d, J=8Hz), 4,31(1H, m), 4,61(1H, br-s), 4,95(1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 10 5,01(1H, br-d, J=10Hz), 5,10(1H, br-d, J=17Hz), 5,27(1H, br-d, J=9Hz), 5,37(1H, br-d, J=9Hz), 5,68(1H, d, J=7Hz), 5,78(1H, m), 6,21(1H, br-t, J=9Hz), 7,30-7,45(5H, m), 7,50(2H, t, J=7Hz), 7,61(1H, t, J=7Hz), 8,12(2H, d, J=7Hz).

15 Esimerkki 17



Vaihe 1: 13-O-[(2R,3S)-3-(tert-butoksykarbonyyli-amino)-2-trietyylisilyylioksi-3-fenyylipropionyyli]-10-deasetoksi-10-(2,3-dihydroksipropyyli)-7-O-trietyylisilylibakkatiini III

Katalyyttinen määrä osmiumtetroksidia lisättiin 0 °C:n lämpötilassa seokseen, jossa oli 54 mg esimerkin 16 vaiheessa 4 saatua yhdistettä, 9 mg N-metyylimorfoliini-N-oksidia, 1 ml tetrahydrofuraania ja 0,2 ml vettä, ja sen jälkeen seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yhden tun-

nin ajan. Reaktioliuos laimennettiin etyyliasetaatilla ja pestiin peräjälkeen vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella ja tulokseksi saatu orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa, tulokseksi saatu jäännös puhdistettiin silikageeli-ohutkerroskromatografian avulla [eluentti: kloroformi/heksaani/asetoni = 7/2,5/0,5 (tilavuus/tilavuus)], jolloin saatiin 41 mg otsikon yhdistettä diastereomeerien seoksena.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

8,12(2H, d, J=7Hz), 7,58(1H, t, J=7Hz), 7,48(2H, t, J=7Hz),
7,2-7,4(5H, m), 6,15-6,30(1H, m), 5,67(1H, m), 5,45-5,55(1H, m),
5,29(1H, m), 4,97(1H, d, J=9Hz), 4,5-4,7(1H, m), 4,55(1H, br-s),
4,32(1H, d, J=8Hz), 3,95-4,25(3H, m), 3,4-3,8(3H, m),
2,53(3H, s), 1,93 ja 1,88 (yhteensä 3H, kumpikin s), 1,65 ja 1,64
(yhteensä 3H, kumpikin s), 1,30(9H, s), 1,24 ja 1,20 (yhteensä 3H,
kumpikin s), 1,14 ja 1,12(yhteensä 3H, kumpikin s), 0,96(9H, m),
0,77(9H, m), 0,59(6H, m), 0,39(6H, m).

Vaihe 2: 13-O-[(2R,3S)-3-(tert-butoksikarbonyyli-amino)-2-hydroksi-3-fenyylipropionyyli]-10-deasetoksi-10-(2,3-dihydroksipropyyli)bakkatiini III

Saatettiin reagoimaan 10 mg edellisessä vaiheessa 1 saatua yhdistettä samalla tavalla kuin esimerkin 16 vaiheessa 5 ja tuote puhdistettiin silikageeli-ohutkerroskromatografian avulla [eluentti: kloroformi, joka sisälsi 10 % (tilavuus/tilavuus) metanolia], jolloin saatiin 5 mg isomeeria A pienemmän polaarisuuden omaavana fraktiona, ja 3 mg isomeeria B suuremman polaarisuuden omaavana fraktiona.

Isomeeri A

Sulamispiste: 149 - 154 °C (dioksaaniliuos oli kylmäkuivattu).

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

8,11(2H, d, J=7Hz), 7,61(1H, t, J=7Hz), 7,50(1H, t, J=7Hz),
7,34-7,43(4H, m), 7,31(1H, m), 6,16(1H, br), 5,65(1H, d,

$J=7\text{Hz}$), 5,43(1H, br), 5,27(1H, br), 4,98(1H, dd, $J=2\text{Hz}$,
 10Hz), 4,62(1H, br-s), 4,44(1H, dd, $J=6\text{Hz}$, 10Hz), 4,30(1H, d,
 $J=8\text{Hz}$), 4,26(1H, br-d, $J=10\text{Hz}$), 4,19(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 3,97(1H,
 5 d, $J=7\text{Hz}$), 3,9-4,0(1H, m), 3,72(1H, dd, $J=3\text{Hz}$, 11Hz),
 3,44(1H, dd, $J=7\text{Hz}$, 11Hz), 2,1-2,6(4H, m), 2,38(3H, s),
 1,84(1H, m), 1,80(3H, s), 1,63(3H, s), 1,5-1,8(1H, m),
 1,32(9H, s), 1,19(3H, s), 1,11(3H, s).

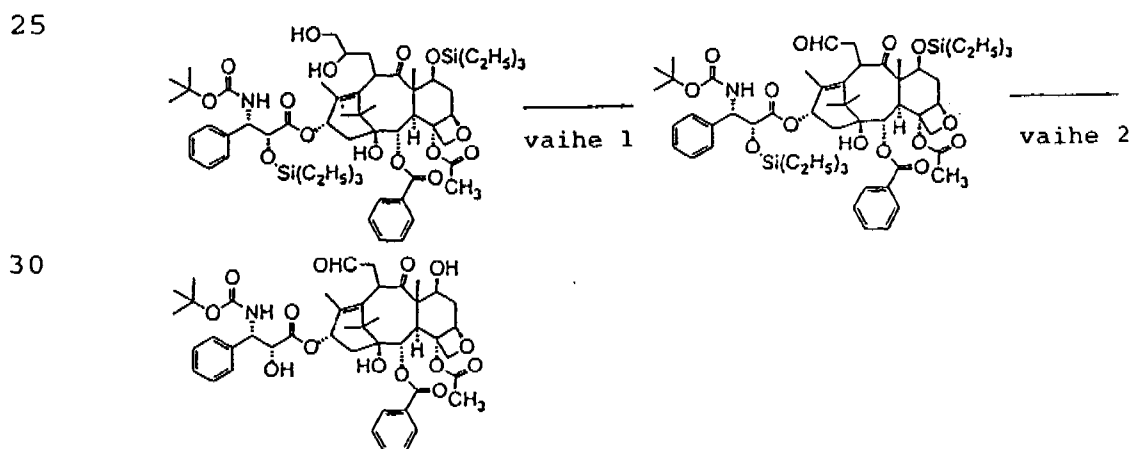
10 Isomeeri B

Sulamispiste: 151 - 157 °C (dioksaaniliuos oli kyl-
 mäkuivattu).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS) δ (ppm):

8,11(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 7,61(1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7,50(2H, t, $J=7\text{Hz}$),
 15 7,35-7,44(4H, m), 7,32(1H, m), 6,17(1H, br), 5,66(1H, d,
 $J=7\text{Hz}$), 5,43(1H, br), 5,27(1H, br), 4,97(1H, br-d, $J=9\text{Hz}$),
 4,61(1H, br-s), 4,38(1H, dd, $J=6\text{Hz}$, 10Hz), 4,30(1H, d,
 $J=8\text{Hz}$), 4,18(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 4,10(1H, m), 3,99(1H, d, $J=7\text{Hz}$),
 20 3,5-3,75(3H, m), 2,45-2,65(2H, m), 2,36(3H, s), 2,1-2,45(2H,
 m), 1,87(3H, s), 1,65(3H, s), 1,5-1,9(2H, m), 1,32(9H, s),
 1,19(3H, s), 1,10(3H, s).

Esimerkki 18



Vaihe 1: 13-O-[(2R,3S)-3-(tert-butoksykarbonyyli-amino)-2-trietyylisilyylioksi-3-fenyylipropionyyli]-10-deasetoksi-10-formyyli-metyyli-7-O-trietyylisilyylibakkatiini III

5 Lisättiin 40 mg natriummetaperjodaattia 0 °C:n lämpötilassa seokseen, jossa oli 33 mg esimerkin 17 vaiheessa 1 saatua yhdistettä, 1,5 ml tetrahydrofuraania ja 1,5 ml vettä, ja sen jälkeen seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 23 tunnin ajan. Reaktioliuos laimennettiin etyyli-
 10 asetaatilla, sitten se pestiin peräjälkeen vedellä ja kylästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella ja näin saatu orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa, minkä
 15 jälkeen tulokseksi saatu jäännös puhdistettiin silikageeli-ohutkerroskromatografian avulla [eluentti: kloroformi/heksaani/asetoni = 7/2,5/0,5 (tilavuus/tilavuus)], jolloin saatiin 30 mg otsikon yhdistettä.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

20 9,79(1H, s), 8,12(2H, d, J=7Hz), 7,58(1H, t, J=7Hz), 7,48(2H, t, J=7Hz), 7,37(2H, t, J=7Hz), 7,22-7,32(3H, m), 6,21(1H, t, J=10Hz), 5,68(1H, d, J=7Hz), 5,48(1H, br), 5,29(1H, br),
 4,97(1H, dd, J=2Hz, 10Hz), 4,59(1H, dd, J=7Hz, 11Hz),
 4,54(1H, br-s), 4,49(1H, t, J=6Hz), 4,32(1H, d, J=8Hz),
 25 4,20(1H, d, J=8Hz), 4,00(1H, d, J=7Hz), 3,59(1H, dd, J=6Hz, 17Hz), 2,45-2,62(2H, m), 2,53(3H, s), 2,38(1H, m), 2,15(1H, m), 1,92(1H, m), 1,88(3H, s), 1,66(3H, s), 1,29(9H, s),
 1,24(3H, s), 1,13(3H, s), 0,94(9H, t, J=8Hz), 0,78(9H, t, J=8Hz), 0,57(6H, m), 0,39(6H, m).

Vaihe 2: 13-O-[(2R,3S)-3-(tert-butoksykarbonyyli-amino)-2-hydroksi-3-fenyylipropionyyli]-10-deasetoksi-10-(formyyli-metyyli)bakkatiini III

35 Edellisessä vaiheessa 1 saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 16 vaiheessa 5

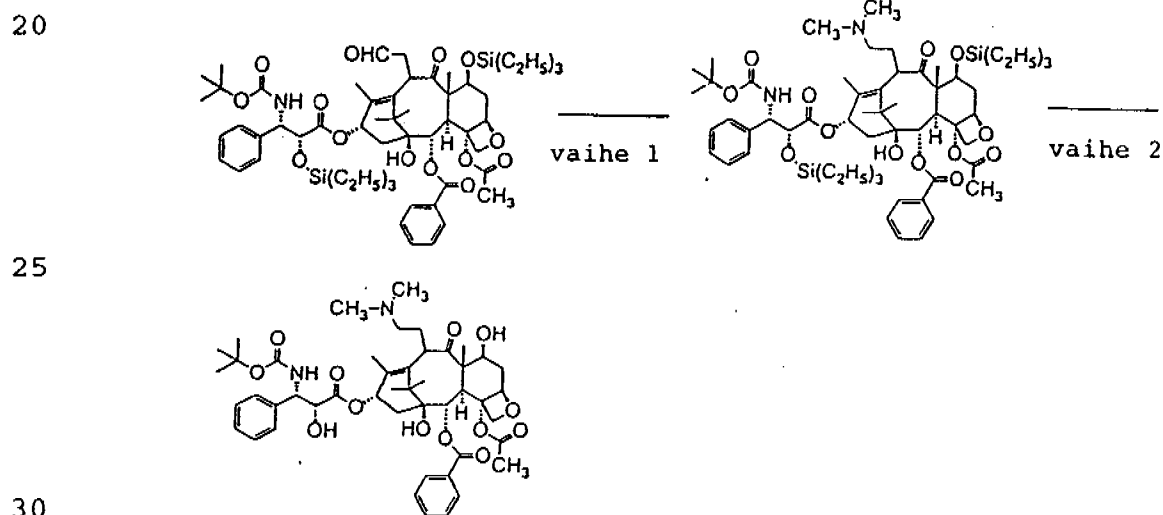
ja sitten tuote puhdistettiin otsikon yhdisteen saamiseksi.

Sulamispiste: 147 - 153 °C (dioksaaniliuos oli kylmäkuivattu).

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS) δ (ppm):

9,82(1H, s), 8,12(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 7,61(1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7,50(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7,35-7,45(4H, m), 7,32(1H, m), 6,17(1H, br),
5,66(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 5,36(1H, d, $J=9\text{Hz}$), 5,26(1H, br-d, $J=9\text{Hz}$),
10 4,98(1H, dd, $J=2\text{Hz}$, 9Hz), 4,61(1H, br-s), 4,53(1H, m), 4,49(1H, dd, $J=2\text{Hz}$, 11Hz), 4,31(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 4,20(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 3,95(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 3,60(1H, dd, $J=11\text{Hz}$, 19Hz),
2,58(1H, m), 2,42(1H, dd, $J=2\text{Hz}$, 19Hz), 2,39(3H, s), 2,33(1H, m),
15 2,20(1H, dd, $J=8\text{Hz}$, 16Hz), 1,91(1H, m), 1,73(3H, s), 1,64(3H, s), 1,32(9H, s), 1,21(3H, s), 1,08(3H, s).

Esimerkki 19



Vaihe 1: 13-O-[(2R,3S)-3-(tert-butoksykarbonyyliamino)-2-trietyylisilyylioksi-3-fenyylipropionyyli]-10-deasetoksi-10-(2-dimetyyliaminoetyyli)-7-O-trietyylisilylibakkatiini III

35 Seosta, jossa oli 21 mg esimerkin 18 vaiheessa 1 saatua yhdistettä, 2 ml metanolia, 0,3 ml dimetyyliamiinia

ja 50 mg palladiumia hiilellä (50 paino-% märkänä), sekoi-
tettiin vetyvirrassa 1,5 tunnin ajan. Liukenematon aine
poistettiin suodattamalla, minkä jälkeen liuotin haihdu-
tettiin alennetussa paineessa ja tulokseksi saatu jäännös
5 puhdistettiin silikageeli-ohutkerroskromatografian avulla
[eluentti: kloroformi, joka sisälsi 3 % (tilavuus/tila-
vuus) metanolia], jolloin saatiin 17 mg otsikon yhdistet-
tä.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

10 8,12(2H, d, J=7Hz), 7,58(1H, t, J=7Hz), 7,48(2H, t, J=7Hz),
7,37(2H, t, J=7Hz), 7,22-7,32(3H, m), 6,26(1H, t, J=9Hz),
5,67(1H, d, J=7Hz), 5,49(1H, br), 5,29(1H, br), 4,96(1H, dd,
J=2Hz, 10Hz), 4,55(1H, br-s), 4,52(1H, dd, J=6Hz, 11Hz),
15 4,31(1H, d, J=8Hz), 4,20(1H, d, J=8Hz), 3,99(1H, d, J=7Hz),
3,79(1H, dd, J=4Hz, 9Hz), 2,53(3H, s), 2,49(1H, m), 2,2-
2,45(3H, m), 2,28(6H, s), 2,14(1H, m), 1,91(1H, m), 1,82(3H,
s), 1,7-1,8(2H, m), 1,64(3H, s), 1,31(9H, s), 1,23(3H, s),
20 1,16(3H, s), 0,96(1H, t, J=8Hz), 0,78(9H, t, J=8Hz), 0,57(6H,
m), 0,40(6H, m).

Vaihe 2: 13-O-[(2R,3S)-3-(tert-butoksykarbonyyli-
amino)-2-hydroksi-3-fenyylipropionyyli]-10-deasetoksi-10-
(2-dimetyyliaminoetyyli)bakkatiini III

25 Edellisessä vaiheessa 1 saatu yhdiste saatettiin
reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 16 vaiheessa 5
ja sitten tuote puhdistettiin otsikon yhdisteen saamisek-
si.

30 Sulamispiste: 139 - 141 °C (dioksaaniliuos oli kyl-
mäkuivattu).

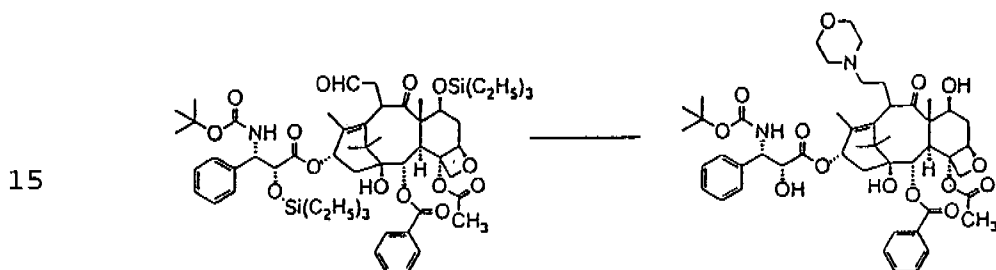
¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

8,11(2H, d, J=7Hz), 7,60(1H, t, J=7Hz), 7,49(2H, t, J=7Hz),
7,35-7,45(4H, m), 7,32(1H, m), 6,18(1H, br-t, J=9Hz),
5,64(1H, d, J=7Hz), 5,37(1H, d, J=10Hz), 5,27(1H, br),

5,00(1H, dd, J=2Hz, 10Hz), 4,60(1H, br-s), 4,46(1H, dd, J=7Hz, 11Hz), 4,30(1H, d, J=8Hz), 4,19(1H, d, J=8Hz), 4,08(1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 3,92(1H, d, J=7Hz), 2,86(1H, m), 2,4-2,6(2H, m), 2,37(3H, s), 2,25(6H, s), 2,15-2,35(2H, m), 1,80(3H, d, J=1Hz), 1,7-2,0(2H, m), 1,62(3H, s), 1,51(1H, m), 1,33(9H, s), 1,21(3H, s), 1,12(3H, s).

Esimerkki 20

Vaihe 1: 13-O-[(2R,3S)-3-(tert-butoksykarbonyyli-amino)-2-hydroksi-3-fenyylipropionyyli]-10-deasetoksi-10-(2-morfolinoetyyli)bakkatiini III



Esimerkin 18 vaiheessa 1 saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 19 vaiheessa 1 paitsi käyttäen morfoliinia dimetyyliamiinin sijasta ja sitten tuote puhdistettiin. Tulokseksi saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 16 vaiheessa 5 ja sitten tuote puhdistettiin otsikon yhdisteen saamiseksi.

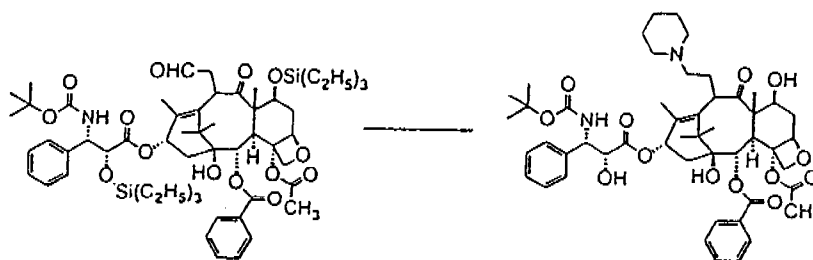
Sulamispiste: 145 - 149 °C (dioksaaniliuos oli kylmäkuivattu).

¹H-NMR (CDCl₃)/TMS) δ (ppm):

8,11(2H, d, J=7Hz), 7,61(1H, t, J=7Hz), 7,50(2H, t, J=7Hz), 7,35-7,44(4H, m), 7,32(1H, m), 6,17(1H, br), 5,64(1H, d, J=7Hz), 5,37(1H, d, J=9Hz), 5,27(1H, br-d, J=9Hz), 5,00(1H, dd, J=2Hz, 10Hz), 4,60(1H, br-s), 4,44(1H, dd, J=6Hz, 11Hz), 4,30(1H, d, J=8Hz), 4,19(1H, d, J=8Hz), 4,01(1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 3,94(1H, d, J=7Hz), 3,68(4H, m), 2,15-2,75(9H, m), 2,38(3H, s), 1,78(3H, s), 1,7-1,95(2H, m), 1,62(3H, s), 1,45-1,55(1H, m), 1,33(9H, s), 1,21(3H, s), 1,11(3H, s).

Esimerkki 21

13-O-[(2R,3S)-3-(tert-butoksykarbonyyliamino)-2-hydroksi-3-fenyylipropionyyli]-10-deasetoksi-10-(2-piperidinoetyyli)bakkatiini III



Esimerkin 18 vaiheessa 1 saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 19 vaiheessa 1 paitsi käyttäen piperidiinia dimetyyliamiinin sijasta ja sitten tuote puhdistettiin. Tulokseksi saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 16 vaiheessa 5 ja tuote puhdistettiin otsikon yhdisteen saamiseksi.

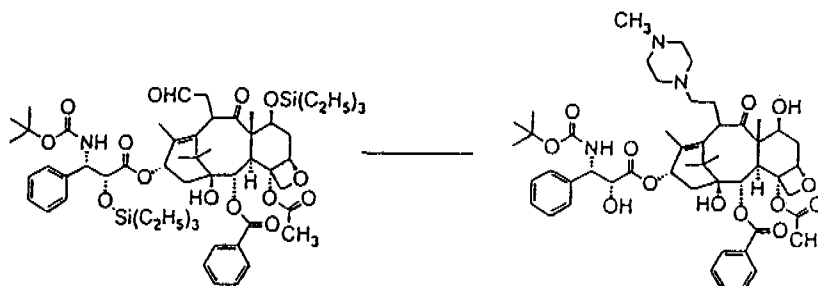
Sulamispiste: 143 - 148 °C (dioksaaniliuos oli kylmäkuivattu).

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

8,11(2H, d, J=7Hz), 7,61(1H, t, J=7Hz), 7,50(2H, t, J=7Hz),
7,35-7,44(4H, m), 7,31(1H, m), 6,17(1H, br), 5,63(1H, d, J=7Hz),
5,40(1H, d, J=9Hz), 5,27(1H, br-d, J=9Hz), 4,99(1H, dd, J=2Hz, 10Hz),
4,61(1H, br-s), 4,48(1H, dd, J=6Hz, 11Hz), 4,29(1H, d, J=8Hz),
4,18(1H, d, J=8Hz), 4,14(1H, m), 3,94(1H, d, J=7Hz), 2,88(1H, m),
2,43-2,75(4H, m), 2,38(3H, s), 2,14-2,40(2H, m), 1,90(1H, m),
1,83(3H, s), 1,45-1,80(8H, m), 1,63(3H, s), 1,33(9H, s), 1,20(3H, s), 1,12(3H, s).

Esimerkki 22

13-O-[(2R,3S)-3-(tert-butoksykarbonyyliamino)-2-hydroksi-3-fenyylipropionyli]-10-deasetoksi-10-[2-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)etyyli]bakkatiini III



Esimerkin 18 vaiheessa 1 saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 19 vaiheessa 1 paitsi käyttäen N-metyylipiperatsiinia dimetyyliamiinin sijasta ja sen jälkeen tuote puhdistettiin. Tulokseksi saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 16 vaiheessa 5 ja sen jälkeen tuote puhdistettiin otsikon yhdisteen saamiseksi.

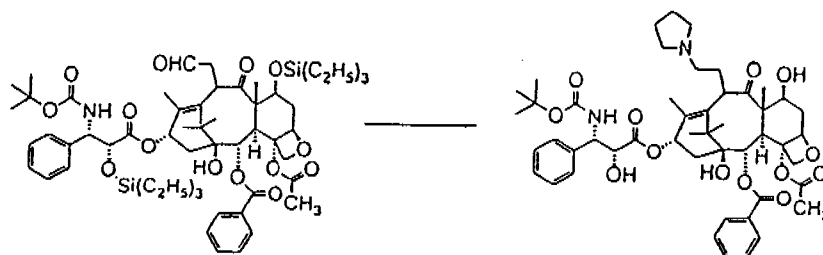
Sulamispiste: 142 - 149 °C (dioksaaniliuos oli kylmäkuivattu).

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

8,11(2H, d, J=7Hz), 7,61(1H, t, J=7Hz), 7,50(2H, t, J=7Hz),
 7,35-7,43(4H, m), 7,32(1H, m), 6,17(1H, br), 5,64(1H, d,
 J=7Hz), 5,37(1H, d, J=10Hz), 5,27(1H, br), 5,00(1H, dd,
 J=2Hz, 10Hz), 4,60(1H, br-s), 4,44(1H, dd, J=6Hz, 11Hz),
 4,30(1H, d, J=8Hz), 4,19(1H, d, J=8Hz), 4,00(1H, br-d,
 J=9Hz), 3,94(1H, d, J=7Hz), 2,15-2,80(14H, m), 2,38(3H, s),
 2,31(3H, s), 1,88(1H, m), 1,78(3H, s), 1,62(3H, s), 1,45-
 1,55(1H, m), 1,33(9H, s), 1,21(3H, s), 1,12(3H, s).

Esimerkki 23

13-O-[(2R,3S)-3-(tert-butoksykarbonyyliamino)-2-hydroksi-3-fenyylipropionyyli]-10-deasetoksi-10-[2-N-pyrrolidino)etyyli]bakkatiini III



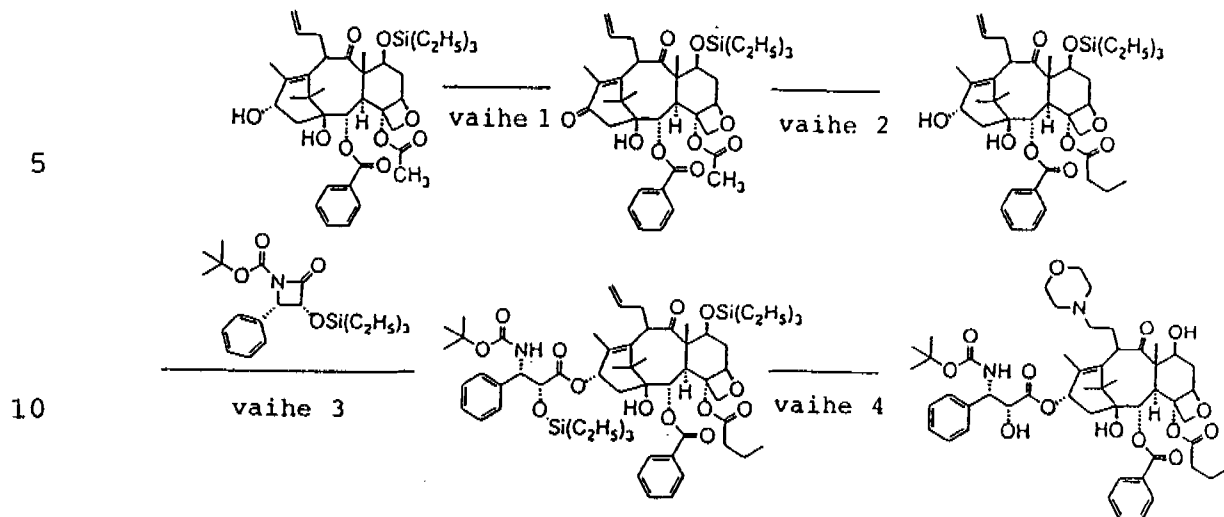
Esimerkin 18 vaiheessa 1 saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 19 vaiheessa 1 paitsi käyttäen pyrrolidiinia dimetyyliamiinin sijasta ja sen jälkeen tuote puhdistettiin. Tulokseksi saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 16 vaiheessa 5 ja sen jälkeen tuote puhdistettiin otsikon yhdisteen saamiseksi.

Sulamispiste: 146 - 150 °C (dioksaaniliuos oli kylmäkuivattu).

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

8,11(2H, d, J=7Hz), 7,60(1H, t, J=7Hz), 7,49(2H, t, J=7Hz),
7,35-7,43(4H, m), 7,31(1H, m), 6,18(1H, br), 5,64(1H, d,
J=7Hz), 5,39(1H, d, J=9Hz), 5,27(1H, br-d, J=9Hz), 4,98(1H,
dd, J=2Hz, 9Hz), 4,60(3H, br-s), 4,48(1H, dd, J=6Hz, 11Hz),
4,29(1H, d, J=8Hz), 4,18(1H, d, J=8Hz), 4,18-4,23(1H, m),
3,94(1H, d, J=7Hz), 3,13(1H, m), 2,55-2,95(3H, m), 2,51-
2,55(2H, m), 2,49(1H, m), 2,37(3H, s), 2,30(1H, m), 2,20(1H,
m), 1,55-1,95(7H, m), 1,85(3H, s), 1,63(3H, s), 1,33(9H, s),
1,21(3H, s), 1,12(3H, s).

Esimerkki 24



Vaihe 1: 10-allyyli-10-deasetoksi-13-deoksi-13-okso-7-O-trietyylisilyyllibakkatiini III

15 Seosta, jossa oli 191 mg esimerkin 16 vaiheessa 3 saatua yhdistettä, 10 ml dioksaania ja 250 mg mangaani-dioksidia, sekoitettiin huoneenlämpötilassa 5 päivän ajan. Liukenematon aine poistettiin suodattamalla, minkä jälkeen liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa ja tulokseksi

20 saatu jäännös puhdistettiin silikageeli-ohutkerroskromatografian avulla [eluentti: kloroformi/heksaani/asetoni = 7/2,5/0,5 (tilavuus/tilavuus)], jolloin saatiin 150 mg otsikon yhdistettä.

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS) δ (ppm):

8,08(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 7,62(1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7,49(2H, t, $J=7\text{Hz}$),
 5,76(1H, dddd, $J=7\text{Hz}$, 9Hz, 11Hz, 17Hz), 5,66(1H, d, $J=7\text{Hz}$),
 5,16(1H, br-d, $J=17\text{Hz}$), 5,08(1H, br-d, $J=11\text{Hz}$), 4,93(1H, dd,
 30 $J=2\text{Hz}$, 9,5Hz), 4,52(1H, dd, $J=6,5\text{Hz}$, 11Hz), 4,32(1H, d,
 $J=8\text{Hz}$), 4,15(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 4,12(1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 10Hz),
 4,02(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 2,95(1H, d, $J=20\text{Hz}$), 2,88(1H, ddd, $J=5\text{Hz}$,
 7Hz, 15Hz), 2,70(1H, ddd, $J=9\text{Hz}$, 10Hz, 15Hz), 2,62(1H, d,
 $J=20\text{Hz}$), 2,49(1H, ddd, $J=6,5\text{Hz}$, 9,5Hz, 16Hz), 2,18(3H, s),
 35 1,98(3H, s), 1,88(1H, ddd, $J=2\text{Hz}$, 11Hz, 16Hz), 1,62(3H, s),
 1,22(6H, s), 0,96(9H, t, $J=8\text{Hz}$), 0,58(6H, m).

Vaihe 2: 10-allyyli-4-O-butanoyyli-10-deasetoksi-4-deasetyyli-7-O-trietyylisilylibakkatiini III

Liuotettiin 150 mg edellisessä vaiheessa 1 saatua yhdistettä 3 ml:aan tetrahydrofuraania. Liuos jäädytettiin -78 °C:n lämpötilaan, minkä jälkeen siihen lisättiin 0,88 ml natriumbis(trimetyylisilyyli)amidia (1 M tetrahydrofuraaniliuos). Seosta sekoitettiin tuossa lämpötilassa 10 minuutin ajan, minkä jälkeen siihen lisättiin 0,083 ml etyylijodidia ja sen jälkeen sitä sekoitettiin 80 minuutin ajan. Reaktioliuokseen lisättiin 10-%:ista (paino/tilavuus) ammoniumkloridin vesiliuosta ja seos uutettiin etyyliasetaatilla. Näin saatu orgaaninen kerros pestiin kylästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella, tulokseksi saatu orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla. Liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa ja tulokseksi saatu jäännös puhdistettiin silikageeli-ohutkerroskromatografian avulla [eluentti: heksaani/etyyliasetaatti = 6/1 (tilavuus/tilavuus)]. Näin saatu yhdiste liuotettiin 4 ml:aan tetrahydrofuraania ja saatuun liuoksen lisättiin peräjälkeen 54 mg natriumboorihydridiä ja 0,2 ml metanolia samalla sekoittaen 0 °C:n lämpötilassa, minkä jälkeen seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 4 tunnin ajan. Reaktioliuos jäädytettiin, minkä jälkeen siihen lisättiin 10-%:ista ammoniumkloridin vesiliuosta ja seos uutettiin etyyliasetaatilla. Näin saatu orgaaninen kerros pestiin kylästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella ja sitten se kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla. Liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa ja tulokseksi saatu jäännös puhdistettiin silikageeli-ohutkerroskromatografian avulla [eluentti: heksaani/etyyliasetaatti = 2,5/1 (tilavuus/tilavuus)], jolloin saatiin 31 mg otsikon yhdistettä.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

8,12(2H, d, J=7Hz), 7,60(1H, t, J=7Hz), 7,47(2H, t, J=7Hz),
5,78(1H, m), 5,60(1H, d, J=7Hz), 5,09(1H, dd, J=1Hz, 17Hz),

5,02(1H, dd, J=1Hz, 10Hz), 4,92(1H, dd, J=1Hz, 9Hz), 4,83(1H, br), 4,54(1H, dd, J=7Hz, 11Hz), 4,30(1H, d, J=8Hz), 4,17(1H, d, J=8Hz), 4,04(1H, d, J=7Hz), 3,90(1H, dd, J=4Hz, 10Hz), 2,79(1H, m), 2,56(2H, t, J=7Hz), 2,45-2,6(2H, m), 2,24(2H, m), 1,92(3H, d, J=1Hz), 1,88(1H, m), 1,78(2H, m), 1,63(3H, s), 1,13(3H, s), 1,07(3H, s), 1,05(3H, t, J=7Hz), 0,96(9H, t, J=8Hz), 0,57(6H, m).

Vaihe 3: 10-allyyli-4-O-butanoyyli-13-O-[(2R,3S)-3-(tert-butoksykarbonyyliamino)-2-trietyylisilyylioksi-3-fenyylipropionyyli]-10-deasetoksi-4-deasetyyli-7-O-trietyylisilyylibakkatiini III

Edellisessä vaiheessa 2 saatu yhdiste kondensoitiin (3R,4S)-1-tert-butoksykarbonyyli-4-fenyyli-3-(trietyylisilyylioksi)atsetidin-2-onin kanssa samalla tavalla kuin esimerkin 16 vaiheessa 4 otsikon yhdisteen saamiseksi.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

8,14(2H, d, J=7Hz), 7,59(1H, t, J=7Hz), 7,48(2H, t, J=7Hz), 7,2-7,4(5H, m), 6,20(1H, br), 5,78(1H, m), 5,67(1H, d, J=7Hz), 5,47(1H, br-d, J=9Hz), 5,39(1H, br-d, J=9Hz), 5,10(1H, dd, J=1Hz, J=17Hz), 5,04(1H, dd, J=1Hz, 10Hz), 4,91(1H, dd, J=2Hz, 10Hz), 4,53(1H, br-s), 4,53(1H, dd, J=6Hz, 11Hz), 4,31(1H, d, J=8Hz), 4,21(1H, d, J=8Hz), 3,99(1H, d, J=7Hz), 3,85(1H, dd, J=4Hz, 10Hz), 2,83(2H, m), 2,61(1H, td, J=7Hz, 15Hz), 2,43-2,55(2H, m), 2,38(1H, m), 2,15(1H, m), 1,75-2,0(3H, m), 1,75(3H, s), 1,65(3H, s), 1,32(9H, s), 1,24(3H, s), 1,16(3H, s), 1,05(3H, t, J=7Hz), 0,96(9H, m), 0,78(9H, t, J=8Hz), 0,58(6H, m), 0,41(6H, m).

Vaihe 4: 4-O-butanoyyli-13-O-[(2R,3S)-3-(tert-butoksykarbonyyliamino)-2-hydroksi-3-fenyylipropionyyli]-10-deasetoksi-4-deasetyyli-10-(2-morfolinoetyyli)bakkatiini III

Edellisessä vaiheessa 3 saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 17 vaiheessa 1

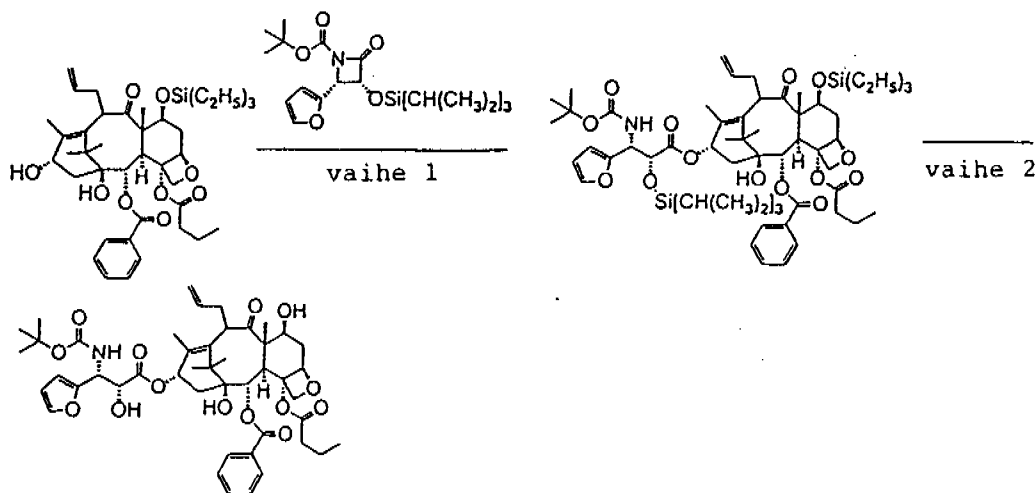
ja sen jälkeen tuote puhdistettiin. Tulokseksi saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 18 vaiheessa 1 ja sen jälkeen tuote puhdistettiin. Sitten tulokseksi saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 19 vaiheessa 1 paitsi käyttäen morfoliinia dimetyyliamiinin sijasta ja sen jälkeen tuote puhdistettiin. Lopuksi tulokseksi saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 16 vaiheessa 5 ja sen jälkeen tuote puhdistettiin, jolloin saatiin otsikon yhdiste.

Sulamispiste: 131 - 136 °C (dioksaaniliuos oli kylmäkuivattu).

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

8,13(2H, d, J=7Hz), 7,62(1H, t, J=7Hz), 7,50(2H, t, J=7Hz), 7,35-7,44(4H, m), 7,31(1H, m), 6,13(1H, br), 5,64(1H, d, J=7Hz), 5,30(1H, d, J=9Hz), 5,23(1H, br-d, J=9Hz), 4,95(1H, dd, J=2Hz, 10Hz), 4,59(1H, br-s), 4,47(1H, dd, J=6Hz, 11Hz), 4,30(1H, d, J=8Hz), 4,20(1H, d, J=8Hz), 4,01(1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 3,95(1H, d, J=7Hz), 3,67(4H, m), 1,77(3H, s), 1,62(3H, s), 1,33(9H, s), 1,21(3H, s), 1,11(3H, s), 0,95(3H, t, J=7Hz).

Esimerkki 25



Vaihe 1: 10-allyyli-4-O-butanoyyli-13-O-[3-(tert-butoksykarbonyyliamino)-2-tri-isopropyyylisilyylioksi-3-(2-furyyli)propionyyli]-10-deasetoksi-4-deasetyyli-7-O-tri-etyylisilyyllibakkatiini III

5 Liuotettiin 14,5 mg esimerkin 24 vaiheessa 2 saatua yhdistettä ja 30,7 mg (3R,4S)-1-(tert-butoksykarbonyyli)-4-(2-furyyli)-3-(tri-isopropyyylisilyylioksi)atsetidin-2-onia 1 ml:aan kuivattua tetrahydrofuraania ja liuos jäädytettiin -60 °C:n lämpötilaan. Sitten liuokseen lisättiin
10 tipoittain 0,082 ml natriumbis(trimetyylisilyyli)amidia (1 M tetrahydrofuraaniliuos) ja sen jälkeen liuosta sekoitettiin 25 minuutin ajan. Reaktioliuokseen lisättiin kyllästettyä ammoniumkloridin vesiliuosta ja seos uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa. Tulokseksi saatu jäännös puhdistettiin silikageeli-ohutkerroskromatografian avulla (eluentti: heksaani/etyyliasetaatti = 6/1), jolloin saatiin 18,8 mg otsikon
15 yhdistettä värittömänä siirappiaineena.
20

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

0,57(6H, m), 0,84-1,07(33H, m), 1,16(3H, s), 1,21(3H, s),
1,32(9H, s), 1,63(3H, s), 1,78(3H, s), 1,75-1,95(3H, s),
25 2,21(1H, dd, J=10Hz, 15Hz), 2,36(1H, dd, J=10Hz, 15Hz), 2,42-
2,63(3H, m), 2,71-2,88(2H, m), 3,86(1H, dd, J=5Hz, 10Hz),
3,98(1H, d, J=7Hz), 4,20(1H, d, J=8,5Hz), 4,29(1H, d,
J=8,5Hz), 4,52(1H, dd, J=11Hz, 7Hz), 4,90(1H, d, J=9Hz),
30 4,97(1H, s), 5,02(1H, br-d, J=9,5Hz), 5,09(1H, d, J=18Hz),
5,24(1H, d, J=10Hz), 5,31(1H, d, J=10Hz), 5,64(1H, d, J=7Hz),
5,71-5,84(1H, m), 6,15(1H, t, J=8,5Hz), 6,26(1H, d, J=4Hz),
6,30-6,40(2H, m), 7,37(1H, s), 7,47(2H, t, J=8Hz), 7,57(1H,
t, J=8Hz), 8,12(2H, d, J=8Hz).

Vaihe 2: 10-allyyli-4-O-butanoyyli-13-O-[3-(tert-butoksykarbonyyliamino)-3-(2-furyyli)-2-hydroksipropionyyli]-10-deasetoksi-4-deasetyylibakkatiini III

Edellisessä vaiheessa 1 saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 16 vaiheessa 5 ja sen jälkeen tuote puhdistettiin otsikon yhdisteen saamiseksi.

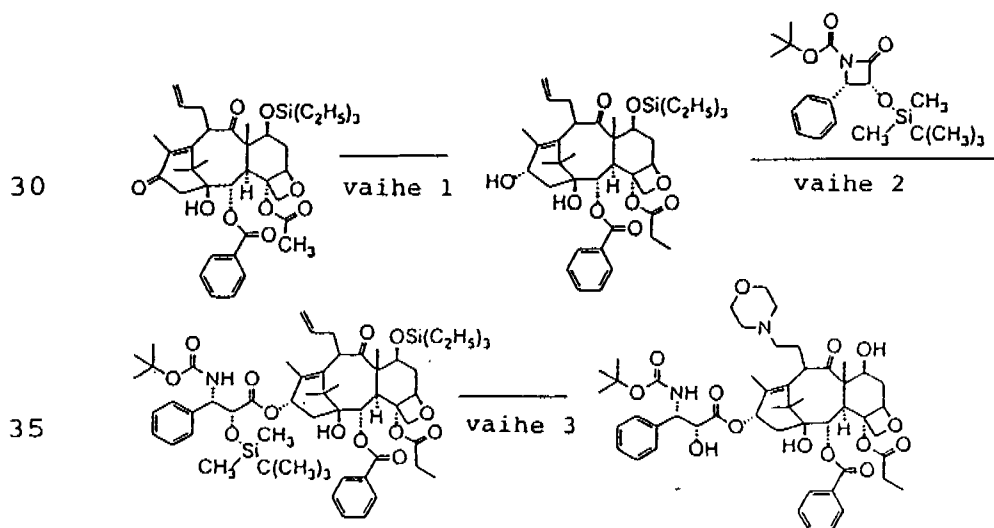
Sulamispiste: 127 - 129 °C (dioksaaniliuos oli kylmäkuivattu).

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

0,98(3H, t, J=7,5Hz), 1,15(3H, s), 1,22(3H, s), 1,33(9H, s),
1,59(3H, s), 1,78(3H, s), 1,65-1,90(3H, m), 2,17-2,43(3H, m),
2,50-2,73(3H, m), 2,89-3,00(1H, m), 3,27(1H, br), 3,89(1H, d,
J=7,5Hz), 4,03(1H, d, J=7,5Hz), 4,21(1H, d, J=8,5Hz),
4,31(1H, d, J=8,5Hz), 4,35(1H, br), 4,69(1H, br), 4,90(1H,
dd, J=2Hz, 10Hz), 5,01(1H, dd, J=1Hz, 10Hz), 5,10(1H, dd,
J=1,5Hz, 17Hz), 5,18(1H, br-d, J=10Hz), 5,32(1H, br-d,
J=7,5Hz), 5,68(1H, d, J=7,5Hz), 5,71-5,85(1H, m), 6,18(1H,
br-t, J=8,5Hz), 6,34(1H, d, J=3,5Hz), 6,38(1H, dd, J=2Hz,
3Hz), 7,41(1H, s), 7,49(2H, t, J=7,5Hz), 7,60(1H, t,
J=7,5Hz), 8,13(2H, d, J=7,5Hz).

MS-FAB: 850(MH⁺)

Esimerkki 26



Vaihe 1: 10-allyyli-10-deasetoksi-4-deasetyyli-4-O-propanoyyli-7-O-trietyylisilylibakkatiini III

Esimerkin 24 vaiheessa 1 saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 24 vaiheessa 2 paitsi käyttäen etyylijodidia metyylijodidin sijasta ja sen jälkeen tuote puhdistettiin ja sitten tuote pelkistettiin natriumboorihydridillä samalla tavalla kuin esimerkin 24 vaiheessa 2 otsikon yhdisteen saamiseksi.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

0,57(m, 6H), 0,93(m, 9H), 1,06(s, 3H), 1,12(s, 3H), 1,25(m, 3H), 1,62(s, 3H), 1,86(m, 1H), 1,90(s, 3H), 2,22(m, 2H), 2,50(m, 2H), 2,56(m, 2H), 2,77(m, 1H), 3,90(dd, 1H, J=4,5Hz, 10,5Hz), 4,05(d, 1H, J=7Hz), 4,18(d, 1H, J=8,5Hz), 4,28(d, 1H, J=8,5Hz), 4,62(dd, 1H, J=6,5Hz, 10,5Hz), 4,82(m, 1H), 4,90(d, 1H, J=8Hz), 5,00(dd, 1H, J=1Hz, J=10Hz), 5,05(dd, 1H, J=1Hz, J=9Hz), 5,59(d, 1H, J=7Hz), 5,77(dd, 1H, J=1Hz, J=17Hz), 7,43(t, 2H, J=7,5Hz), 7,59(t, 1H, J=7,5Hz), 8,10(d, 2H, J=7,5Hz).

MASS-FAB: 696(M⁺)

Vaihe 2: 10-allyyli-13-O-[(2R,3S)-3-(tert-butoksi-karbonyyliamino)-2-(tert-butyylidimetyylisilyylioksi)-3-fenyylipropionyyli]-10-deasetoksi-4-deasetyyli-4-O-propionyyli-7-O-trietyylisilylibakkatiini III

Vaiheessa 1 saatu yhdiste kondensoitiin (3R,4S)-1-(tert-butoksikarbonyyli)-4-fenyyli-3-(tert-butyylidimetyylisilyylioksi)atsetidin-2-onin kanssa samalla tavalla kuin esimerkin 16 vaiheessa 4 otsikon yhdisteen saamiseksi.

¹H-NMR (CDCl₃)/TMS) δ (ppm):

-0,31(s, 3H), -0,11(s, 3H), 0,57(m, 6H), 0,75(s, 9H), 0,95(m, 9H), 1,16(s, 3H), 1,23(m, 3H), 1,32(br-s, 9H), 1,40(t, 3H, J=7,5Hz), 1,65(s, 3H), 1,75(s, 3H), 1,90(m, 1H), 2,30-2,35(m, 3H), 2,82(m, 2H), 3,84(dd, 1H, J=4,5Hz, 10,5Hz), 3,98(m, 1H),

4,21(d, 1H, J=8,5Hz), 4,32(d, 1H, J=8,5Hz), 4,48(s, 1H),
 4,53(m, 1H), 4,90(d, 1H, J=8Hz), 5,03(m, 1H), 5,09(m, 1H),
 5,26(m, 1H), 5,43(m, 1H), 5,69(d, 1H, J=7Hz), 5,78(m, 1H,
 5 J=7,5Hz), 7,28(m, 3H), 7,37(m, 2H), 7,47(t, 2H,
 J=7,5Hz), 7,58(t, 1H, J=7,5Hz), 8,12(d, 2H, J=7,5Hz).
 MASS-FAB: 1074(M⁺)

Vaihe 3: 13-O-[(2R,3S)-3-(tert-butoksykarbonyyli-
 amino)-2-hydroksi-3-fenyylipropionyyli]-10-deasetoksi-4-
 10 deasetyyli-10-(2-morfolinoetyyli)-4-O-propionyylibakkatii-
 ni III

Edellisessä vaiheessa 2 saatu yhdiste saatettiin
 reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 17 vaiheessa 1
 ja sen jälkeen tuote puhdistettiin. Tulokseksi saatu yh-
 15 diste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin
 18 vaiheessa 1 ja sen jälkeen tuote puhdistettiin. Sitten
 tulokseksi saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla
 tavalla kuin esimerkin 19 vaiheessa 1 paitsi käyttäen mor-
 foliinia dimetyyliamiinin sijasta ja sen jälkeen tuote
 20 puhdistettiin. Lopuksi tulokseksi saatu yhdiste saatettiin
 reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 16 vaiheessa 5
 ja sen jälkeen tuote puhdistettiin otsikon yhdisteen saa-
 miseksi.

Sulamispiste: 175 - 180 °C.

25 ¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

1,11(s, 3H), 1,23(m, 6H), 1,32(br-s, 9H), 1,62(s, 3H),
 1,78(s, 3H), 1,88(m, 1H), 2,20(m, 1H), 2,30(m, 2H), 2,38(m,
 2H), 2,53(m, 4H), 2,66(m, 4H), 3,92(d, 1H, J=7Hz), 4,00(d,
 30 1H, J=7Hz), 4,20(d, 1H, J=8,5Hz), 4,30(d, 1H, J=8,5Hz),
 4,48(dd, 1H, J=7Hz, 11Hz), 4,60(s, 1H), 4,96(d, 1H, J=8Hz),
 5,23(m, 1H), 5,29(m, 1H), 5,64(d, 1H, J=7Hz), 6,16(m, 1H),
 7,40(m, 5H), 7,49(t, 2H, J=7,5Hz), 7,61(t, 2H, J=7,5Hz),
 8,13(d, 2H, J=7,5Hz).

IR(KBr): 3796, 3456, 2976, 2936, 1716, 1604, 1586, 1496,

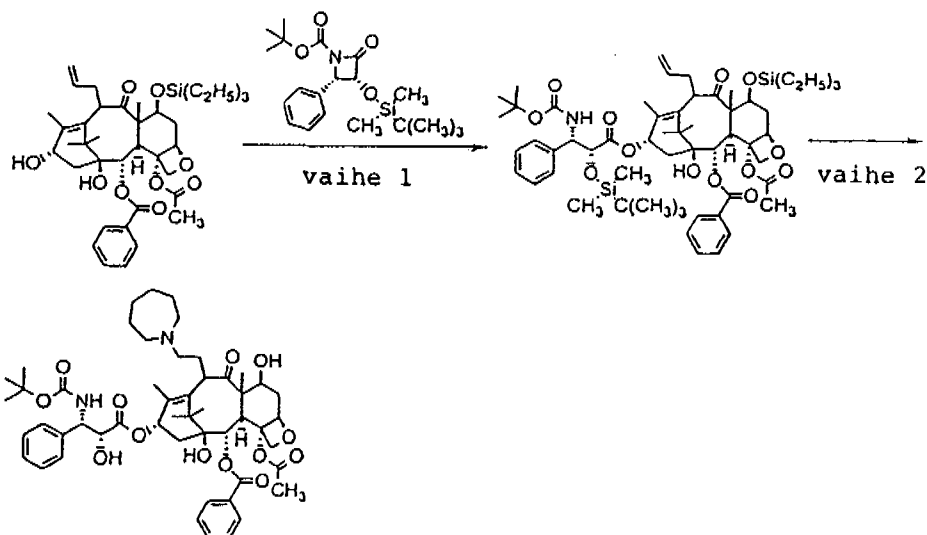
1454, 1396, 1368, 1316.

MASS-FAB: 919(M⁺)

5

Esimerkki 27

10



15

20

Vaihe 1: 10-allyyli-13-O-[(2R,3S)-3-(tert-butoksi-karbonyyliamino)-2-(tert-butyylidimetyyllisilyylioksi)-3-fenyylipropionyyli]-10-deasetoksi-7-O-trietyyllisilyyllibak-katiini III

25

Esimerkin 16 vaiheessa 3 saatu yhdiste saatettiin reagoimaan (3R,4S)-1-tert-butoksikarbonyyli-4-fenyyli-3-(tert-butyylidimetyyllisilyylioksi)atsetidin-2-onin kanssa samalla tavalla kuin esimerkin 16 vaiheessa 4 otsikon yhdisteen saamiseksi.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

30

-0,31(3H, s), -0,11(3H, s), 0,57(6H, m), 0,75(9H, s),
0,95(9H, m), 1,16(3H, s), 1,23(3H, m), 1,32(9H, br-s),
1,65(3H, s), 1,75(3H, s), 1,90(1H, m), 2,30-2,35(6H, m),
2,82(2H, m), 3,84(1H, dd, J=4,5Hz, 10,5Hz), 3,98(1H, m),
4,21(1H, d, J=8,5Hz), 4,32(1H, d, J=8,5Hz), 4,48(1H, s),
4,53(1H, m), 4,90(1H, d, J=8Hz), 5,03(1H, m), 5,09(1H, m),
5,26(1H, m), 5,43(1H, m), 5,69(1H, d, J=7Hz), 5,78(1H, m),

35

6,22(1H, t, J=6Hz), 7,28(3H, m), 7,37(2H, m), 7,47(2H, t, J=7,5Hz), 7,58(1H, t, J=7,5Hz), 8,12(2H, d, J=7,5Hz).

MASS-FAB: 1060(M⁺).

5 Vaihe 2: 13-O-[(2R,3S)-3-(tert-butoksykarbonyyli-amino)-2-hydroksi-3-fenyylipropionyyli]-10-deasetoksi-10-[(2-(1-heksametyleni-imino)etyyli)bakkatiini III

Edellisessä vaiheessa 1 saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 17 vaiheessa 1 ja sen jälkeen tuote puhdistettiin. Tulokseksi saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 18 vaiheessa 1 ja sen jälkeen tuote puhdistettiin. Sitten tulokseksi saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 19 vaiheessa 1 paitsi käyttäen heksametyleni-imiiniä dimetyyliamiinin sijasta ja sen jälkeen tuote puhdistettiin. Lopuksi tulokseksi saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 16 vaiheessa 5 ja sen jälkeen tuote puhdistettiin otsikon yhdisteen saamiseksi.

20 Sulamispiste: 155 - 160 °C.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

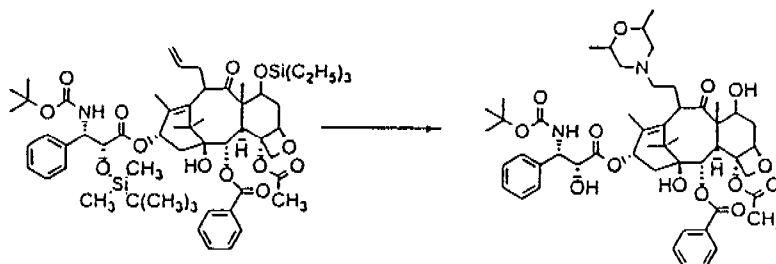
1,11(3H, s), 1,12(3H, s), 1,32(9H, br-s), 1,62(3H, s),
1,68(6H, m), 1,87(5H, m), 1,88(3H, s), 2,20(1H, m), 2,30(2H,
25 m), 2,37(3H, s), 2,49(1H, m), 2,60(1H, m), 2,90-3,10(6H, br-m), 3,52(1H, m), 3,95(1H, d, J=7Hz), 4,19(1H, d, J=8,5Hz),
4,23(1H, m), 4,28(1H, d, J=8,5Hz), 4,51(1H, dd, J=7Hz, 11Hz),
4,60(1H, s), 4,96(1H, d, J=8Hz), 5,26(1H, m), 5,42(1H, m),
5,62 (1H, d, J=7Hz), 6,17(1H, m), 7,31-7,38(5H, m), 7,49(2H,
30 t, J=7,5Hz), 7,61(1H, t, J=7,5Hz), 8,13(2H, d, J=7,5Hz).

MASS-FAB: 915(M⁺)

IR(KBr): 3840, 3668, 3304, 2936, 2868, 1962, 1860, 1714, 1606, 1496.

Esimerkki 28

5



10

Vaihe 1: 13-O-[(2R,3S)-3-(tert-butoksykarbonyyli-
amino)-2-hydroksi-3-fenyylipropionyyli]-10-deasetoksi-10-
[(2-(cis-2,6-dimetyylimorfolino)etyyli)bakkatiini III

15

Esimerkin 27 vaiheessa 1 saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 17 vaiheessa 1 ja sen jälkeen tuote puhdistettiin. Tulokseksi saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 18 vaiheessa 1 ja sen jälkeen tuote puhdistettiin. Sitten tulokseksi saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 19 vaiheessa 1 paitsi käyttäen cis-2,6-dimetyylimorfoliinia dimetyyliamiinin sijasta ja sen jälkeen tuote puhdistettiin. Lopuksi tulokseksi saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 16 vaiheessa 5 ja sitten tuote puhdistettiin otsikon yhdisteen saamiseksi.

20

Sulamispiste: 135 - 140 °C.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

25

1,11(3H, s), 1,16(1H, d, J=7Hz), 1,21(3H, s), 1,32(9H, s),

1,62(3H, s), 1,78(6H, m), 1,87(1H, m), 2,15-2,35(7H, m),

2,37(3H, s), 2,49(1H, m), 2,60(1H, m), 2,72-2,90(2H, m),

3,62(2H, m), 3,92(1H, d, J=7Hz), 4,00(1H, d, J=7Hz), 4,19(1H,

30

d, J=8,5Hz), 4,29(1H, d, J=8,5Hz), 4,42(1H, dd, J=7Hz, 11Hz),

4,60(1H, s), 5,00(1H, d, J=8Hz), 5,28(1H, m), 5,38(1H, d,

J=9Hz), 5,62(1H, d, J=6Hz), 6,18(1H, m), 7,31-7,42(5H, m),

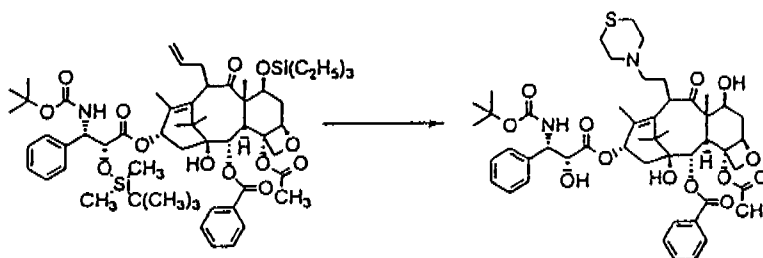
7,49(2H, t, J=7,5Hz), 7,61(1H, t, J=7,5Hz), 8,11(2H, d,

J=7,5Hz).

MASS-FAB: 933(M^+)

IR(KBr): 3448, 2976, 2936, 2348, 1714, 1604, 1496, 1454.

Esimerkki 29



Vaihe 1: 13-O-[(2R,3S)-3-(tert-butoksykarbonyyli-amino)-2-hydroksi-3-fenyylipropionyyli]-10-deasetoksi-10-(2-tiomorfolinoetyyli)bakkatiini III

Esimerkin 27 vaiheessa 1 saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 17 vaiheessa 1 ja sen jälkeen tuote puhdistettiin. Tulokseksi saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 18 vaiheessa 1 ja sen jälkeen tuote puhdistettiin. Sitten tulokseksi saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 19 vaiheessa 1 paitsi käyttäen tiomorfoliinia dimetyyliamiinin sijasta ja sen jälkeen tuote puhdistettiin. Lopuksi tulokseksi saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 16 vaiheessa 5 ja sen jälkeen tuote puhdistettiin, jolloin saatiin otsikon yhdiste.

Sulamispiste: 155 - 160 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS) δ (ppm):

1,09(3H, s), 1,21(3H, s), 1,32(9H, s), 1,62(3H, s), 1,78(3H, s), 1,87(1H, m), 2,19(1H, m), 2,36(5H, m), 2,37(3H, s), 2,49(1H, m), 2,68(6H, m), 2,78(2H, m), 3,94(2H, m), 4,19(1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 4,29(1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 4,42(1H, dd, $J=7\text{Hz}$, 11Hz), 4,60(1H, s), 4,98(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 5,24(1H, m), 5,36(1H, m), 5,62(1H, d, $J=6\text{Hz}$), 6,17(1H, m), 7,31-7,37(5H, m), 7,47(2H,

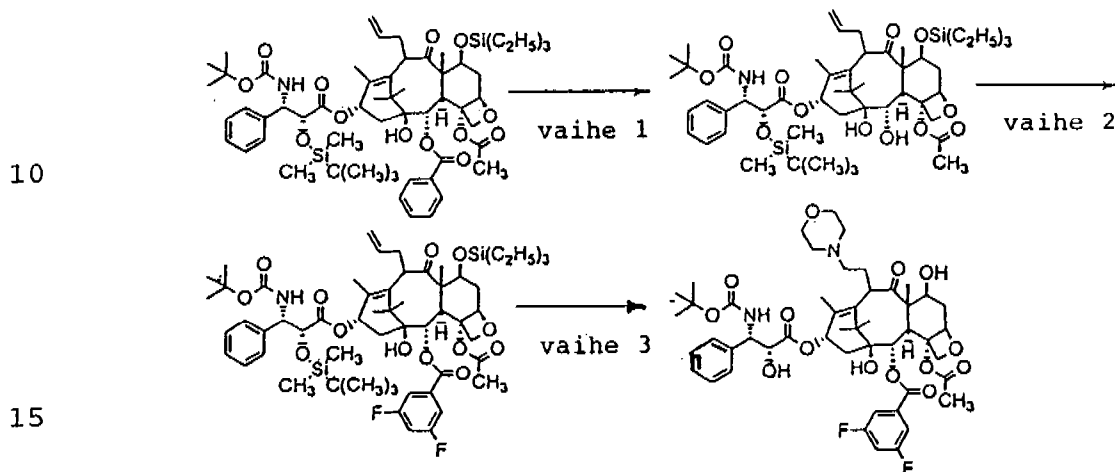
t, J=7,5Hz), 7,61(1H, t, J=7,5Hz), 8,11(2H, d, J=7,5Hz).

MASS-FAB: 920(M⁺)

IR(KBr): 3448, 2976, 1982, 1714, 1608, 1496, 1454, 1372,

1316, 1248, 1170, 1108, 1070.

Esimerkki 30



20

Vaihe 1: 10-allyyli-13-O-[(2R,3S)-3-(tert-butoksi-karboxyyliamino)-2-(tert-butyylidimetyylisilyylioksi)-3-fenyylipropionyyli]-10-deasetoksi-2-debentsoyyli-7-O-trietyylisilylibakkatiini III

25

30

Liuotettiin 95 mg esimerkin 27 vaiheessa 1 saatua yhdistettä 3 ml:aan kuivattua tetrahydrofuraania ja saatuun liuokseen lisättiin 4,8 ml vettä. Sitten saatuun liuokseen lisättiin -40 °C:n lämpötilassa 36 mg kalium-tert-butoksidia ja sen jälkeen seosta sekoitettiin 66 tunnin ajan -20 °C:n lämpötilassa. Lisättiin 3 ml kyllästettyä ammoniumkloridin vesiliuosta ja saatu seos uutettiin etyyliasetaatilla. Uute kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa, minkä jälkeen saatu jäännös puhdistettiin silikageeli-ohutkerroskromatografian avulla [eluentti: kloroformi/asetoni = 95/5 (tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin 17 mg otsikon yhdistettä.

35

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

-0,31(3H, s), -0,12(3H, s), 0,57(6H, m), 0,73(9H, s),

0,96(9H, m), 1,05(3H, s), 1,26(3H, s), 1,42(9H, s), 1,59(3H,

s), 1,69(3H, s), 1,91(1H, m), 2,10(1H, m), 2,30(1H, m),
 2,39(3H, s), 2,49(2H, m), 2,78(1H, m), 3,59(1H, d, J=7Hz),
 3,75(1H, dd, J=4Hz, 10Hz), 3,90(1H, m), 4,41(2H, m), 4,62(2H,
 AB tyyppi d, J=8,5Hz), 4,97(1H, d, J=8Hz), 5,01(1H, d, J=10Hz),
 5,07(1H, d, J=17Hz), 5,21(1H, d, J=9Hz), 5,48(1H, d, J=10Hz),
 5,73(1H, m), 6,20(1H, m), 7,27(1H, m), 7,38(1H, m), 7,32(3H,
 m).

MASS-FAB: 957(M⁺)

10 Vaihe 2: 10-allyyli-13-O-[(2R,3S)-3-(tert-butoksi-
 karbonyyliamino)-2-(tert-butyylidimetyylisilyylioksi)-3-
 fenyylipropionyli]-10-deasetoksi-2-debentsoyyli-2-O-(3,5-
 difluoribentsolyyli)-7-O-trietyylisilyylibakkatiini III

15 Liuotettiin 17 mg edellisessä vaiheessa 1 saatua
 yhdistettä 0,5 ml:aan kuivattua tetrahydrofuraania ja saa-
 tuun liuokseen lisättiin 11 µl 3,5-difluoribentsoyylidiklo-
 ridia ja 89 µl litiumheksametyylidisilatsidia (1,0 M
 liuos) -78 °C:n lämpötilassa ja sen jälkeen seosta sekoi-
 tettiin tuossa lämpötilassa 15 minuutin ajan. Reaktio lo-
 20 petettiin lisäämällä kyllästettyä ammoniumkloridin vesi-
 liuosta ja reaktioseos uutettiin etyyliasetaatilla. Uute
 kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuottimen
 haihduttamisen jälkeen jäännös puhdistettiin silikageeli-
 ohutkerroskromatografian avulla [eluentti: heksaani/etyy-
 25 liasetaatti = 8/2 (tilavuus/tilavuus)], jolloin saatiin
 16 mg otsikon yhdistettä.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

30 -0,31(3H, s), -0,12(3H, s), 0,57(6H, m), 0,73(9H, s),
 0,96(9H, m), 1,14(3H, s), 1,26(3H, m), 1,30(9H, s), 1,62(3H,
 s), 1,74(3H, s), 1,91(1H, m), 2,10(1H, m), 2,30(1H, m),
 2,49(2H, m), 2,53(3H, s), 2,82(1H, m), 3,83(1H, m), 4,00(1H,
 d, J=7Hz), 4,19(1H, d, J=8,5Hz), 4,32(1H, d, J=8,5Hz),
 4,50(2H, m), 4,98(1H, d, J=8Hz), 5,05(2H, m), 5,30(1H, m),

5,42(1H, m), 5,61(1H, d, J=7Hz), 5,76(1H, m), 6,23(1H, t, J=5Hz), 7,05(1H, m), 7,25-7,39(5H, m), 7,66(2H, br-d, J=5Hz).

MASS-FAB: 1096(M⁺)

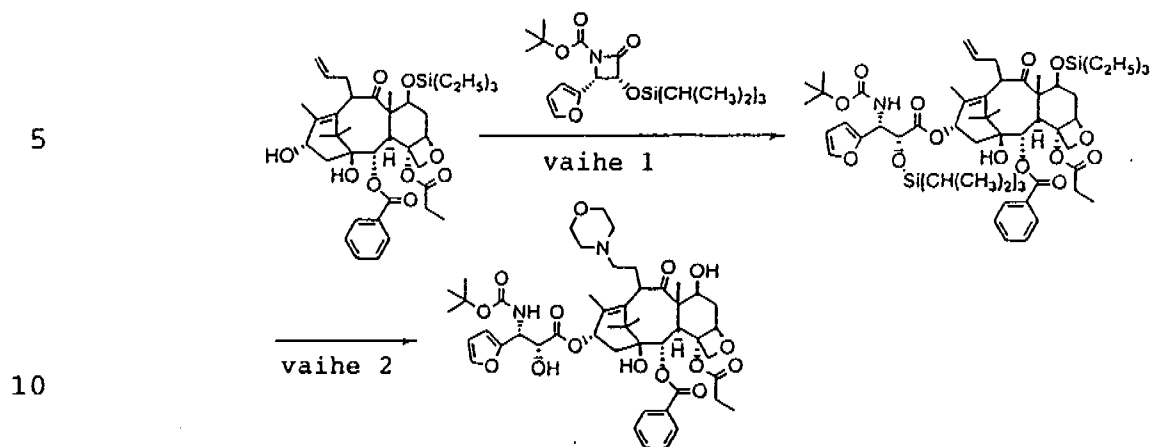
5 Vaihe 3: 13-O-[(2R,3S)-3-(tert-butoksykarbonyyli-amino)-2-hydroksi-3-fenyylipropionyyli]-10-deasetoksi-2-debentsoyyli-2-O-(3,5-difluoribentsoyyli)-10-(2-morfolino-etyyli)bakkatiini III

Edellisessä vaiheessa 2 saatu yhdiste saatettiin
10 reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 17 vaiheessa 1 ja sen jälkeen tuote puhdistettiin. Tulokseksi saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 18 vaiheessa 1 ja sen jälkeen tuote puhdistettiin. Sitten tulokseksi saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla
15 tavalla kuin esimerkin 19 vaiheessa 1 paitsi käyttäen morfoliinia dimetyyliamiinin sijasta ja sen jälkeen tuote puhdistettiin. Lopuksi tulokseksi saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 16 vaiheessa 5 ja sitten tuote puhdistettiin otsikon yhdisteen saamiseksi.
20

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

1,09(3H, s), 1,21(3H, s), 1,32(9H, s), 1,62(3H, s), 1,78(3H, s), 1,87(1H, m), 2,19(1H, m), 2,36(5H, m), 2,37(3H, s),
25 2,49(1H, m), 2,68(6H, m), 2,78(2H, m), 3,94(2H, m), 4,19(1H, d, J=8,5Hz), 4,29(1H, d, J=8,5Hz), 4,42(1H, dd, J=7Hz, 11Hz), 4,60(1H, s), 4,98(1H, d, J=8Hz), 5,24(1H, m), 5,36(1H, m), 5,62(1H, d, J=6Hz), 6,17(1H, m), 7,31-7,37(5H, m), 7,47(2H, t, J=7,5Hz), 7,61(1H, t, J=7,5Hz), 8,11(2H, d, J=7,5Hz).
30

Esimerkki 31



Vaihe 1: 10-allyyli-13-O-[(2R,3S)-3-(tert-butoksi-
 karbonyyliamino)-3-(2-furyyli)-2-(tri-isopropyyilisilyyli-
 15 oksi)propionyyli]-10-deasetoksi-4-deasetyyli-4-O-propio-
 nyyli-7-O-trietyylisilyyllibakkatiini III

Esimerkin 26 vaiheessa 1 saatu yhdiste saatettiin
 reagoimaan (3R,4S)-1-(tert-butoksikarbonyyli)-4-(2-furyy-
 20 li)-3-(tri-isopropyyilisilyylioksi)atsetidin-2-onin kanssa
 samalla tavalla kuin esimerkin 16 vaiheessa 4, jolloin
 saatiin otsikon yhdiste.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS) δ (ppm):

0,57(6H, m), 0,95(30H, m), 1,15(3H, s), 1,21(3H, s), 1,32(9H,
 25 s), 1,34(3H, m), 1,61(3H, s), 1,75(3H, s), 1,90(1H, m),
 2,21(1H, m), 2,32(1H, m), 2,48(2H, m), 2,72(2H, m), 2,80(1H,
 m), 3,82(1H, m), 3,96(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 4,21(1H, d, $J=8,5\text{Hz}$),
 4,30(1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 4,52(1H, dd, $J=7\text{Hz}$, 11Hz), 4,90(1H, d,
 $J=7\text{Hz}$), 4,99(1H, m), 5,02(1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5,10(1H, d,
 30 $J=17\text{Hz}$), 5,29(2H, m), 5,68(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 5,76(1H, m),
 6,16(1H, t, $J=6\text{Hz}$), 6,26(1H, d, $J=3\text{Hz}$), 6,33(1H, m), 7,33(1H,
 s), 7,43(2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 7,52(1H, m), 8,08(2H, d, $J=7,5\text{Hz}$).

MASS-FAB: 1106(M^+)

Vaihe 2: 13-O-[(2R,3S)-3-(tert-butoksykarbonyyli-amino)-3-(2-furyyli)-2-hydroksipropionyli]-10-deasetoksi-4-deasetyyli-10-(2-morfolinoetyyli)-4-O-propionylibakka-tiini III

5 Edellisessä vaiheessa 1 saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 17 vaiheessa 1 ja sen jälkeen tuote puhdistettiin. Tulokseksi saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 18 vaiheessa 1 ja sen jälkeen tuote puhdistettiin. Sitten
10 tulokseksi saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 19 vaiheessa 1 paitsi käyttäen morfoliinia dimetyyliamiinin sijasta ja sen jälkeen tuote puhdistettiin. Lopuksi tulokseksi saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 16 vaiheessa 5
15 ja sitten tuote puhdistettiin otsikon yhdisteen saamiseksi.

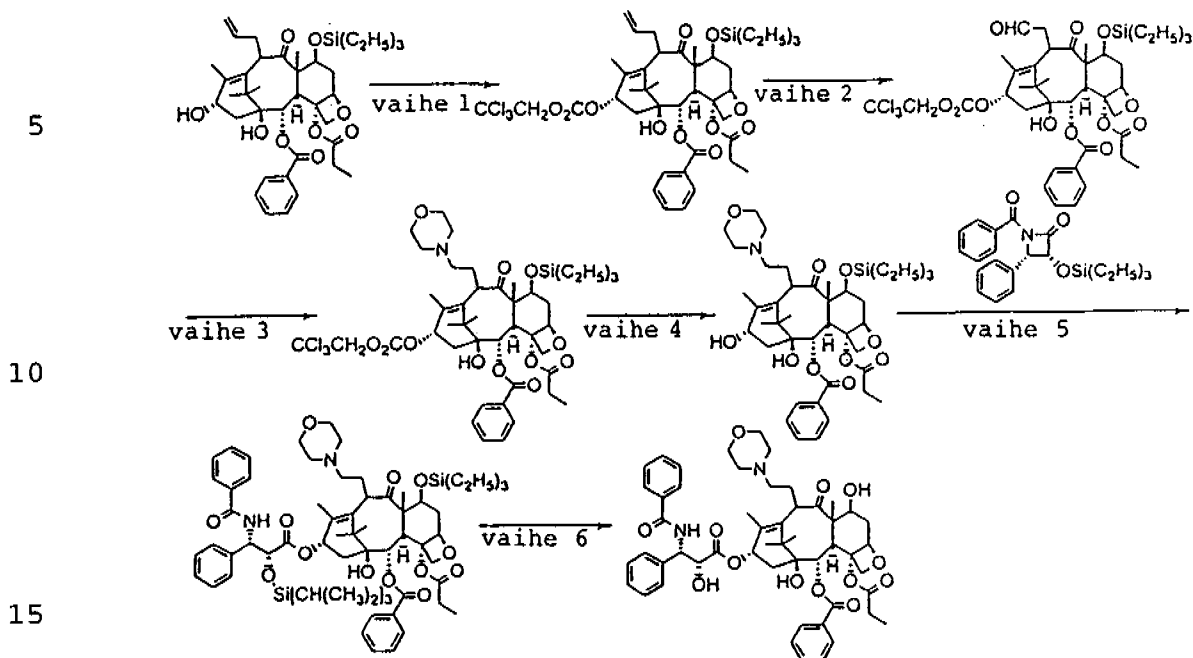
Sulamispiste: 140 - 145 °C.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

20 1,01(3H, s), 1,21(3H, s), 1,22(3H, m), 1,30(9H, s), 1,61(3H, s), 1,79(3H, s), 1,83(1H, m), 2,21(1H, m), 2,30-2,72(12H, m), 3,68(4H, br), 3,92(1H, d, J=7Hz), 3,99(1H, m), 4,20(1H, d, J=8,5Hz), 4,30(1H, d, J=8,5Hz), 4,50(1H, dd, J=7Hz, 11Hz),
25 4,70(1H, s), 4,95(1H, d, J=7Hz), 5,18(1H, d, J=7Hz), 5,30(1H, d, J=7Hz), 5,64(1H, d, J=6Hz), 6,18(1H, m), 6,32(1H, d, J=3Hz), 6,38(1H, m), 7,42(1H, s), 7,48(2H, t, J=7,5Hz), 7,59(1H, t, J=7,5Hz), 8,11(2H, d, J=7,5Hz).

MASS-FAB: 909(M⁺)

Esimerkki 32



Vaihe 1: 10-allyyli-10-deasetoksi-4-deasetyyli-4-O-propionyyli-13-O-trikloorietoksikarbonyyli-7-O-trietyyli-silyyllibakkatiinin III

Liuotettiin 118 mg esimerkin 26 vaiheessa 1 saatua yhdistettä 3,5 ml:aan kuivattua pyridiinia ja saatuaan liuokseen lisättiin 0,11 ml trikloorietoksikarbonyylikloridia ja sen jälkeen seos saatettiin reagoimaan 80 °C:n lämpötilassa 30 minuutin ajaksi. Reaktioseoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan, minkä jälkeen siihen lisättiin etyyliasetaattia ja vettä reaktion lopettamiseksi. Reaktioseos uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla, uute kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa ja tulokseksi saatu jäännös puhdistettiin silikageeli-ohutkerroskromatografian avulla [eluentti: kloroformi/asetoni = 97/3 (tilavuus/tilavuus)], jolloin saatiin 119 mg otsikon yhdistettä.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

0,56(6H, m), 0,99(9H, s), 1,14(3H, s), 1,32(3H, t, J=7,5Hz), 1,62(3H, s), 1,82(3H, s), 1,88(1H, m), 2,32(1H, m), 2,50(2H,

m), 2,68(3H, m), 2,80(1H, m), 3,98(1H, dd, J=4Hz, 10Hz),
 4,00(1H, d, J=7Hz), 4,12(1H, d, J=8Hz), 4,29(1H, d, J=8Hz),
 4,65(1H, dd, J=7Hz, 10Hz), 4,82(2H, AB tyyppi d, J=12Hz),
 4,89(1H, d, J=8Hz), 5,00(1H, d, J=10Hz), 5,12(1H, d, J=17Hz),
 5,61(1H, d, J=7Hz), 5,74(1H, m), 5,98(1H, t, J=8Hz), 7,43(2H,
 t, J=7,5Hz), 7,58(1H, t, J=7,5Hz), 8,09(2H, d, J=7,5Hz).

MASS-FAB: 873(M⁺).

Vaihe 2: 10-deasetoksi-4-deasetyyli-10-formyyli-
 metyyli-4-O-propionyyli-13-O-trikloorietoksikarbonyyli-7-
 O-trietyylisilylibakkatiini III

Edellisessä vaiheessa 1 saatu yhdiste saatettiin
 reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 17 vaiheessa 1
 ja sen jälkeen tuote puhdistettiin. Tulokseksi saatu yh-
 diste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin
 18 vaiheessa 1 otsikon yhdisteen saamiseksi.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

0,55(6H, m), 0,92(9H, t, J=7,5Hz), 1,11(3H, s), 1,13(3H, s),
 1,32(3H, t, J=7Hz), 1,62(3H, s), 1,89(1H, m), 1,96(3H, s),
 2,25-2,40(2H, m), 2,50-2,62(3H, m), 2,70(2H, m), 3,56(1H, dd,
 J=5Hz, 10Hz), 4,02(1H, d, J=7Hz), 4,15(1H, d, J=8Hz),
 4,30(1H, d, J=8Hz), 4,50(1H, m), 4,61(1H, dd, J=7Hz, 11Hz),
 4,82(AB tyyppi d, 2H, J=12Hz), 4,90(1H, d, J=8Hz), 5,62(1H, d,
 J=7Hz), 5,90(1H, m), 7,46(2H, t, J=7,5Hz), 7,60(1H, t,
 J=7,5Hz), 8,08(2H, d, J=7,5Hz).

MASS-FAB: 875(M⁺)

Vaihe 3: 10-deasetoksi-4-deasetyyli-4-O-propionyy-
 li-10-(2-morfolinoetyyli)-13-O-trikloorietoksikarbonyyli-
 7-O-trietyylisilylibakkatiini III

Edellisessä vaiheessa 2 saatu yhdiste saatettiin
 reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 19 vaiheessa 1
 paitsi käyttäen morfoliinia dimetyyliamiinin sijasta ja

sen jälkeen tuote puhdistettiin otsikon yhdisteen saamiseksi.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

5 0,56(6H, m), 0,93(9H, t, J=7,5Hz), 1,12(6H, s), 1,32(3H, t, J=8Hz), 1,61(3H, s), 1,86(1H, m), 1,93(3H, s), 2,30-2,52(10H, m), 2,70(2H, m), 3,70(4H, m), 3,86(1H, dd, J=5Hz, 10Hz), 4,02(1H, d, J=7Hz), 4,16(1H, d, J=8Hz), 4,30(1H, d, J=8Hz), 4,56(1H, dd, J=7Hz, 11Hz), 4,82(2H, AB tyyppi d, J=12Hz),
10 4,90(1H, m), 5,60(1H, d, J=7Hz), 5,95(1H, m), 7,42(2H, t, J=7,5Hz), 7,58(1H, t, J=7,5Hz), 8,09(2H, d, J=7,5Hz).

MASS-FAB: 944(M⁺)

Vaihe 4: 10-deasetoksi-4-deasetyyli-4-O-propionyyli-10-(2-morfolinoettyli)-7-O-trietyylisilyyllibakkatiini III

15 Liuotettiin 107 mg edellisessä vaiheessa 3 saatua yhdistettä liuotinseokseen, jossa oli 4 ml etikkahappoa ja 4 ml metanolia, ja saatuun liuokseen lisättiin 800 mg
20 sinkkijauhetta ja sen jälkeen reaktioseoksen annettiin reagoida 60 °C:n lämpötilassa 1 tunnin ajan. Reaktioseos laimennettiin etyyliasetaatilla ja sinkkijauhe suodatettiin. Suodos väkevöitiin, jäännös liuotettiin etyyliasettaattiin ja pestiin kyllästetyllä natriumbikarbonaatin
25 vesiliuoksella. Liuos kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, minkä jälkeen liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa ja tulokseksi saatu jäännös puhdistettiin silikageeli-ohutkerroskromatografian avulla [eluentti: kloroformi/asetoni = 97/4 (tilavuus/tilavuus)], jolloin
30 saatiin 76 mg otsikon yhdistettä.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

0,57(6H, m), 0,96(9H, t, J=7,5Hz), 1,04(3H, s), 1,10(3H, s), 1,22(3H, t, J=7Hz), 1,61(3H, s), 1,88(1H, m), 1,98(3H, s),
35 2,22(1H, m), 2,37(4H, m), 2,50(5H, br), 2,61(3H, m), 3,71(4H,

m), 3,84(1H, m), 4,03(1H, d, J=7Hz), 4,18(1H, d, J=8Hz),
4,30(1H, d, J=8Hz), 4,55(1H, dd, J=7Hz, 11Hz), 4,81(1H, t,
J=8Hz), 4,91(1H, d, J=7Hz), 5,59(1H, d, J=7Hz), 7,46(2H, t,
J=7,5Hz), 7,59(1H, t, J=7,5Hz), 8,11(2H, d, J=7,5Hz).

5

MASS-FAB: 770(M⁺)

Vaihe 5: 13-O-[(2R,3S)-3-(bentsoyyliamino)-3-fenyyli-2-(trietyylisilyylioksipropionyyli)-10-deasetoksi-4-deasetyyli-10-(2-morfolinoetyyli)-4-O-propionyyli-7-O-trietyylisilyyllibakkatiini III

10

Liuotettiin 23 mg edellisessä vaiheessa 4 saatua yhdistettä ja 23 mg (3R,4S)-1-bentsoyyli-4-fenyyli-3-(trietyylisilyylioksi)atsetidin-2-onia 0,7 ml:aan kuivattua tetrahydrofuraania ja saatuun liuokseen lisättiin tiptotain 121 µl natriumheksametyylidisilatsidia (1,0 M tolueniliuos) -78 °C lämpötilassa ja sen jälkeen seoksen annettiin reagoida 15 minuutin ajan tuossa lämpötilassa. Reaktioseos laimennettiin etyyliasetaatilla, siihen lisättiin kyllästettyä ammoniumkloridin vesiliuosta ja seos uutettiin etyyliasetaatilla. Uute kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja puhdistettiin silikageeli-ohutkeroskromatografian avulla [eluentti: kloroformi/asetoni = 90/10 (tilavuus/tilavuus)], jolloin saatiin 14 mg otsikon yhdistettä.

15

20

25

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

0,48(6H, m), 0,55(6H, m), 0,82(9H, m), 0,99(9H, m), 1,18(3H, s), 1,21(3H, s), 1,35 (3H, m), 1,62(3H, s), 1,85(3H, s), 1,95(1H, m), 2,15-2,50(11H, m), 2,72-2,80(2H, m), 3,69(4H, br), 3,80(1H, m), 3,92(1H, m), 4,23(1H, m), 4,30(1H, d, J=8,5Hz), 4,52(1H, m), 4,64(1H, s), 4,89(1H, m), 5,66(2H, m), 6,18(1H, m), 7,10(1H, d, J=8,5Hz), 7,32-7,60(9H, m), 7,70(2H, m), 8,12(4H, m).

30

MASS-FAB: 1151(M⁺)

Vaihe 6: 13-O-[(2R,3S)-3-(bentsoyyliamino)-2-hydroksi-3-fenyylipropionyyli]-10-deasetoksi-4-deasetyyli-10-(2-morfolinoetyyli)-4-O-propionyylibakkatiini III

Saatettiin reagoimaan 14 mg edellisessä vaiheessa 5 saatua yhdistettä samalla tavalla kuin esimerkin 16 vaiheessa 5 ja sen jälkeen tuote puhdistettiin, jolloin saatiin 5 mg otsikon yhdistettä.

Sulamispiste: 130 - 135 °C.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

10

1,10(3H, s), 1,19(6H, m), 1,62(3H, s), 1,76(3H, s), 1,88(1H,

m), 2,21-2,70(13H, m), 3,65(4H, br), 3,92(1H, d, J=7Hz),

3,96(1H, m), 4,21(1H, d, J=8,5Hz), 4,30(1H, d, J=8,5Hz),

4,47(1H, dd, J=7Hz, 11Hz), 4,78(1H, m), 4,92(1H, d, J=8Hz),

15

5,65(1H, d, J=7Hz), 5,76(1H, d, J=9Hz), 6,18(1H, m), 6,88(1H,

d, J=8,5Hz), 7,35-7,50(10H, m), 7,58(1H, m), 7,70(2H, d,

J=7Hz), 8,15(2H, d, J=7Hz).

MASS-FAB: 923(M⁺)

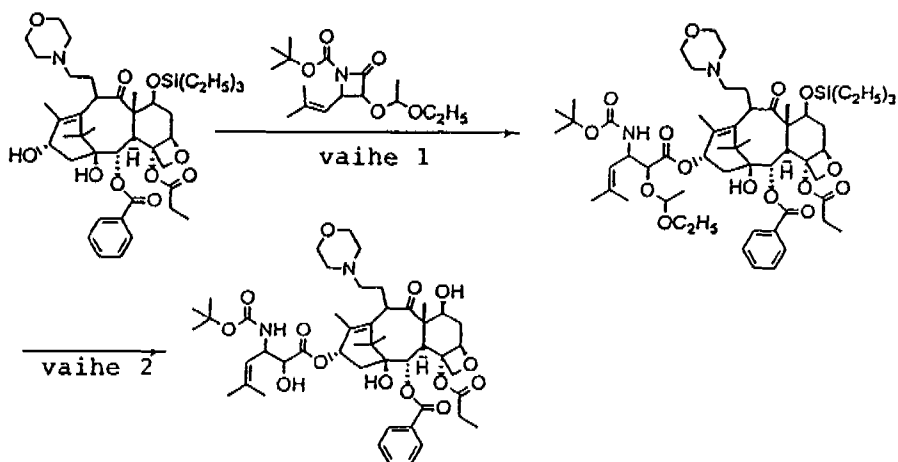
20

IR(KBr): 3452, 3068, 3036, 2936, 2860, 2824, 1974, 1730,

1668, 1604, 1582, 1516, 1486, 1454.

Esimerkki 33

25



30

Vaihe 1: 13-O-[3-(tert-butoksykarbonyyliamino)-2-[(1-etoksi)etoksi]-5-metyyli-4-heksenoyyli]-10-deasetoksi-4-deasetyyli-10-(2-morfolinoetyyli)-4-O-propionyyli-7-O-trietyylisilyylibakkatiini III

5 Saatettiin reagoimaan 29 mg esimerkin 32 vaiheessa 4 saatua yhdistettä 36 mg:n kanssa cis-1-(tert-butoksykarbonyyli)-4-isobutenyyli-3-[(1-etoksi)etoksi]atsetidin-2-onia samalla tavalla kuin esimerkin 32 vaiheessa 5 ja sen jälkeen tuote puhdistettiin, jolloin saatiin 25 mg otsikon
10 yhdistettä.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

0,59(6H, m), 0,94(9H, m), 1,12(3H, s), 1,19(6H, br), 1,29-
1,42(15H, m), 1,62-1,89(13H, m), 2,10-2,70(13H, m), 3,70(4H,
15 br), 7,42(2H, m), 7,55(1H, m), 8,05(2H, m).

MS-MS-FAB: 1083(M⁺).

Vaihe 2: 13-O-[3-(tert-butoksykarbonyyliamino)-2-hydroksi-5-metyyli-4-heksenoyyli]-10-deasetoksi-4-deasetyyli-10-(2-morfolinoetyyli)-4-O-propionyylibakkatiini III

20 Saatettiin reagoimaan 25 mg edellisessä vaiheessa 1 saatua yhdistettä samalla tavalla kuin esimerkin 16 vaiheessa 5, tuote puhdistettiin ja sitten se saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 32 vaiheessa 6 ja sen jälkeen tuote puhdistettiin otsikon yhdisteen saami-
25 seksi (pienen polaarisuuden omaava isomeeri A = 4 mg ja suuren polaarisuuden omaava isomeeri B = 8 mg).

Isomeeri A

Sulamispiste: 105 - 110 °C.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

30 1,10(3H, s), 1,19(3H, s), 1,27(3H, m), 1,39(9H, s), 1,62(3H, s), 1,78(3H, s), 1,82(3H, s), 1,89(1H, m), 2,05(3H, s),
2,13(1H, m), 2,40-2,63(11H, m), 2,77(1H, m), 3,71(4H, br),
3,99(1H, d, J=7Hz), 4,05(1H, m), 4,06(1H, s), 4,20(1H, d,
35 J=8,5Hz), 4,30(1H, d, J=8,5Hz), 4,52(1H, dd, J=7Hz, 11Hz),

4,78(2H, m), 4,97(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 5,30(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 5,64(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 5,95(1H, br), 7,47(2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 7,61(1H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 8,07(2H, d, $J=7,5\text{Hz}$).

MASS-FAB: 897(M^+)

5 IR(KBr): 3456, 2976, 2936, 2824, 1712, 1632, 1604, 1494, 1454, 1394, 1370.

Isomeeri B

Sulamispiste: 110 - 115 °C.

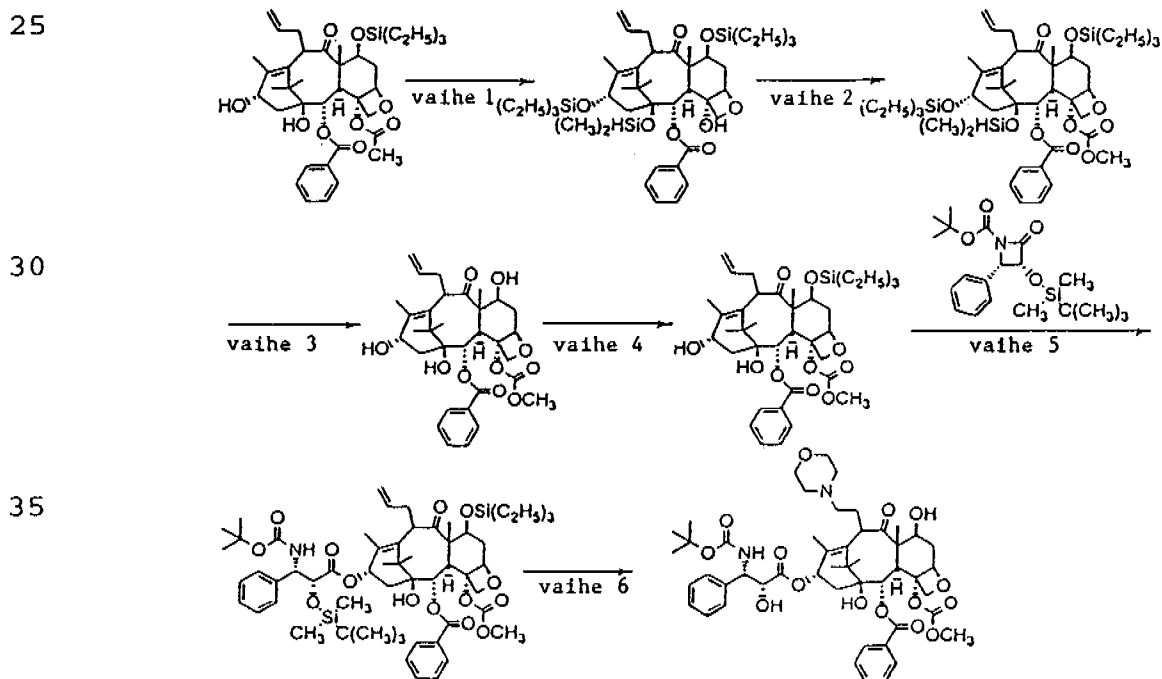
10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS) δ (ppm):

1,12(3H, s), 1,22(3H, s), 1,25(3H, m), 1,32(9H, s), 1,62(3H, s), 1,79(6H, s), 1,82(3H, s), 1,89(1H, m), 2,08(1H, m), 2,40(1H, m), 2,60-2,70(11H, m), 3,69(4H, m), 3,96(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 4,00(1H, m), 4,18(1H, s), 4,22(1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 4,30(1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 4,49(1H, dd, $J=7\text{Hz}$, 11Hz), 4,73(2H, m), 4,97(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 5,37(1H, br), 5,64(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 6,10(1H, br), 7,47(2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 7,61(1H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 8,12(2H, d, $J=7,5\text{Hz}$).

20 MASS-FAB: 897(M^+)

IR(KBr): 3456, 2976, 2936, 2824, 1712, 1632, 1604, 1494, 1454, 1394, 1370.

Esimerkki 34



Vaihe 1: 10-allyyli-10-deasetoksi-4-deasetyyli-1-O-dimetyylisilyyli-7,13-bis-O-trietyylisilyylibakkatiiniIII

Liuotettiin 450 mg esimerkin 26 vaiheessa 1 saatua yhdistettä 9 ml:aan kuivattua dimetyyliformamidia ja saatuu
 5 tuun liuokseen lisättiin 450 mg imidatsolia ja 1,10 ml trietyylisilyylikloridia 0 °C:n lämpötilassa ja sen jälkeen seoksen annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan ja sitä sekoitettiin 1 tunnin ajan. Seos laimennettiin etyyliasetaatilla, siihen lisättiin vettä ja seos uutettiin
 10 etyyliasetaatilla. Uute kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja puhdistettiin silikageeli-pylväskromatografian avulla [eluentti: kloroformi/asetoni = 90/10 (tilavuus/tilavuus)]. Tuote liuotettiin 10,5 ml:aan dimetyyliformamidia ja saatuu liuokseen lisättiin 180 mg imidatsolia ja 0,287 ml dimetyylisilyylikloridia 0 °C:n lämpötilassa ja seoksen annettiin reagoida tuossa lämpötilassa 30
 15 minuutin ajan. Reaktioseos laimennettiin etyyliasetaatilla, siihen lisättiin vettä ja seos uutettiin etyyliasetaatilla. Uute kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja puhdistettiin silikageeli-pylväskromatografian avulla
 20 [eluentti: heksaani/etyyliasetaatti = 90/10 (tilavuus/tilavuus)]. Tuote liuotettiin 9,4 ml:aan kuivattua tetrahydrofuraania ja saatuu liuokseen lisättiin 0,31 ml bis-(2-metoksietoksi)alumiinihydridiä (1,0 M tolueeniliuos) 0 °C:n lämpötilassa ja sen jälkeen seoksen annettiin rea-
 25 goida 5 tunnin ajan. Reaktioseos laimennettiin etyyliasetaatilla, siihen lisättiin kyllästettyä kaliumtartraatin vesiliuosta ja seos uutettiin etyyliasetaatilla. Uute kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, liuotin haihdu-
 30 tettiin alennetussa paineessa ja tulokseksi saatu jäännös puhdistettiin silikageeli-pylväskromatografian avulla [eluentti: heksaani/etyyliasetaatti = 90/10 (tilavuus/tilavuus)], jolloin saatiin 342 mg otsikon yhdistettä.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

35 -0,30(3H, d, J=3Hz), 0,00(3H, d, J=3Hz), 0,53(6H, m),
 0,78(6H, m), 0,92(12H, m), 1,22(12H, m), 1,51(3H, s),

1,85(3H, s), 1,97(1H, m), 2,35(1H, m), 2,52(1H, m), 2,63(1H, m), 2,73(1H, m), 2,81(1H, m), 3,67(1H, s), 3,70(3H, d, J=6Hz), 3,88(1H, dd, J=5Hz, 10Hz), 4,66(1H, dd, J=6Hz, 12Hz), 4,19(1H, d, J=8Hz), 4,30(1H, d, J=8Hz), 4,55(1H, m), 4,66(2H, m), 5,03(2H, m), 5,55(1H, d, J=6Hz), 5,77(1H, m), 7,42(2H, t, J=7,5Hz), 7,53(1H, t, J=7,5Hz), 8,10(2H, d, J=7,5Hz).

MASS-FAB: 813(M⁺)

Vaihe 2: 10-allyyli-10-deasetoksi-4-deasetyyli-1-O-dimetyyllisilyyli-4-O-metoksikarbonyyli-7,13-bis-O-trietyyllisilyyllibakkatiini III

Liuotettiin 50 mg edellisessä vaiheessa 1 saatua yhdistettä 1,5 ml:aan kuivattua tetrahydrofuraania ja saatuaan liuokseen lisättiin 92 µl litiumheksametyylidisilatsidia (1,0 M heksaaniliuos) 0 °C:n lämpötilassa ja sen jälkeen seoksen annettiin reagoida 15 minuutin ajan. Sitten siihen lisättiin 7 µl metoksikarbonyylikloridia 0 °C:n lämpötilassa ja seoksen annettiin reagoida tuossa lämpötilassa 10 minuutin ajan. Reaktioseos laimennettiin etyyliasetaatilla, siihen lisättiin kyllästettyä kaliumtartraatin vesiliuosta ja seos uutettiin etyyliasetaatilla. Uute kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa ja jäännös puhdistettiin silikageeli-ohutkerroskromatografian avulla [eluentti: heksaani/etyyliasetaatit = 90/10 (tilavuus/tilavuus)], jolloin saatiin 42 mg otsikon yhdistettä.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

-0,30(3H, d, J=3Hz), 0,07(3H, d, J=3Hz), 0,53(6H, m), 0,68(6H, m), 0,96(9H, t, J=7,5Hz), 1,02(9H, t, J=7,5Hz), 1,12(3H, s), 1,13(3H, s), 1,61(3H, s), 1,89(4H, m), 2,29(2H, d, J=8,5Hz), 2,46(2H, m), 2,84(1H, m), 3,81(1H, dd, J=4Hz, 10Hz), 3,88(3H, s), 3,98(1H, d, J=7Hz), 4,24(2H, m), 4,48(1H, dd, J=7Hz, 11Hz), 4,54(1H, m), 4,98(2H, m), 5,08(1H, dd,

$J=2\text{Hz}$, 14Hz), $5,70(1\text{H}, d, J=7\text{Hz})$, $5,77(1\text{H}, m)$, $7,46(2\text{H}, t, J=7,5\text{Hz})$, $7,57(1\text{H}, t, J=7,5\text{Hz})$, $8,11(2\text{H}, d, J=7,5\text{Hz})$.

MASS-FAB: $871(\text{M}^+)$

5 **Vaihe 3: 10-allyyli-10-deasetoksi-4-deasetyyli-4-O-metoksikarbonylibakkatiini III**

10 Saatettiin reagoimaan 42 mg edellisessä vaiheessa 2 saatua yhdistettä samalla tavalla kuin esimerkin 16 vaiheessa 5 ja sen jälkeen tuote puhdistettiin, jolloin saatiin 28 mg otsikon yhdistettä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS) δ (ppm):

1,06(3H, s), 1,12(3H, s), 1,61(3H, s), 1,80(1H, m), 1,92(3H, s), 2,21(1H, m), 2,32(4H, m), 2,91(1H, m), 3,70(1H, m),
15 3,85(3H, s), 3,92(1H, t, $J=7\text{Hz}$), 4,13(3H, m), 4,32(2H, m), 4,81(1H, m), 5,00(2H, m), 5,12(1H, dd, $J=1,5\text{Hz}$, 7Hz), 5,66(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 5,80(1H, m), 7,49(2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 7,57(1H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 8,11(2H, d, $J=7,5\text{Hz}$).

20 MASS-FAB: $585(\text{M}^+)$

Vaihe 4: 10-allyyli-10-deasetoksi-4-deasetyyli-4-O-metoksikarbonyyli-7-O-trietyylisilylibakkatiini III

25 Liuotettiin 27 mg edellisessä vaiheessa 3 saatua yhdistettä 0,5 ml:aan kuivaa dimetyyliformamidia ja saatuu liuokseen lisättiin 13 mg imidatsolia ja 0,03 ml trietyylisilyylikloridia 0°C :n lämpötilassa ja sen jälkeen seoksen annettiin reagoida tuossa lämpötilassa 30 minuutin ajan. Reaktioseos laimennettiin etyyliasetaatilla, siihen lisättiin vettä ja seos uutettiin etyyliasetaatilla. Uute
30 kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja puhdistettiin silikageeli-ohutkerroskromatografian avulla [eluentti: kloroformi/asetoni = 95/5 (tilavuus/tilavuus)], jolloin saatiin 26 mg otsikon yhdistettä.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS) δ (ppm):

35 0,58(6H, m), 0,96(9H, t, $J=8\text{Hz}$), 1,08(3H, s), 1,13(3H, s), 1,61(3H, s), 1,89(1H, m), 1,96(3H, d, $J=1\text{Hz}$), 2,28(2H, m),

2,52(2H, m), 2,80(1H, m), 3,85(3H, s), 3,92(1H, dd, J=4Hz, 10Hz), 4,08(1H, d, J=7Hz), 4,16(1H, d, J=8Hz), 4,30(1H, d, J=8Hz), 4,52(1H, dd, J=7Hz, 11Hz), 4,85(1H, m), 5,01(2H, m), 5,10(1H, dd, J=2Hz, 17Hz), 5,62(1H, d, J=7Hz), 5,80(1H, m), 7,49(2H, t, J=7,5Hz), 7,57(1H, t, J=7,5Hz), 8,11(2H, d, J=7,5Hz).

MASS-FAB: 699(M⁺)

Vaihe 5: 10-allyyli-13-O-[(2R,3S)-3-(tert-butoksi-karboonyyliamino)-2-(tert-butyylidimetyylisilyylioksi)-3-fenyylipropionyylil]-10-deasetoksi-4-deasetyyli-4-O-metoksikarboonyyli-7-O-trietyylisilyyllibakkatiini III

Edellisessä vaiheessa 4 saatu yhdiste saatettiin reagoimaan (3R,4S)-1-(tert-butoksikarboonyyli)-4-fenyyl-3-(tert-butyylidimetyylisilyylioksi)atsetidin-2-onin kanssa samalla tavalla kuin esimerkin 32 vaiheessa 5 ja sen jälkeen tuote puhdistettiin otsikon yhdisteen saamiseksi.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

-0,34(3H, s), -0,09(3H, s), 0,57(6H, m), 0,75(9H, s), 0,97(9H, m), 1,18(3H, s), 1,23(3H, s), 1,32(9H, s), 1,66(3H, s), 1,80(3H, s), 1,92(1H, m), 2,15(1H, m), 2,49(2H, m), 2,82(1H, m), 3,88(1H, dd, J=4,5Hz, 10,5Hz), 4,03(3H, s), 4,12(1H, d, J=7Hz), 4,28(1H, d, J=8,5Hz), 4,31(1H, d, J=8,5Hz), 4,50(1H, dd, J=7Hz, 11Hz), 4,57(1H, s), 4,97(1H, d, J=8Hz), 5,04(1H, d, J=10Hz), 5,79(1H, m), 6,29(1H, m), 7,30(1H, m), 7,41(4H, m), 7,44(2H, t, J=7,5Hz), 7,55(1H, t, J=7,5Hz), 8,12(2H, d, J=7,5Hz).

MASS-FAB: 1076(M⁺)

Vaihe 6: 13-O-[(2R,3S)-3-(tert-butoksikarboonyyli-amino)-2-hydroksi-3-fenyylipropionyylil]-10-deasetoksi-4-deasetyyli-4-O-metoksikarboonyyli-10-(2-morfolinoetyyli)-bakkatiini III

Edellisessä vaiheessa 5 saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 17 vaiheessa 1

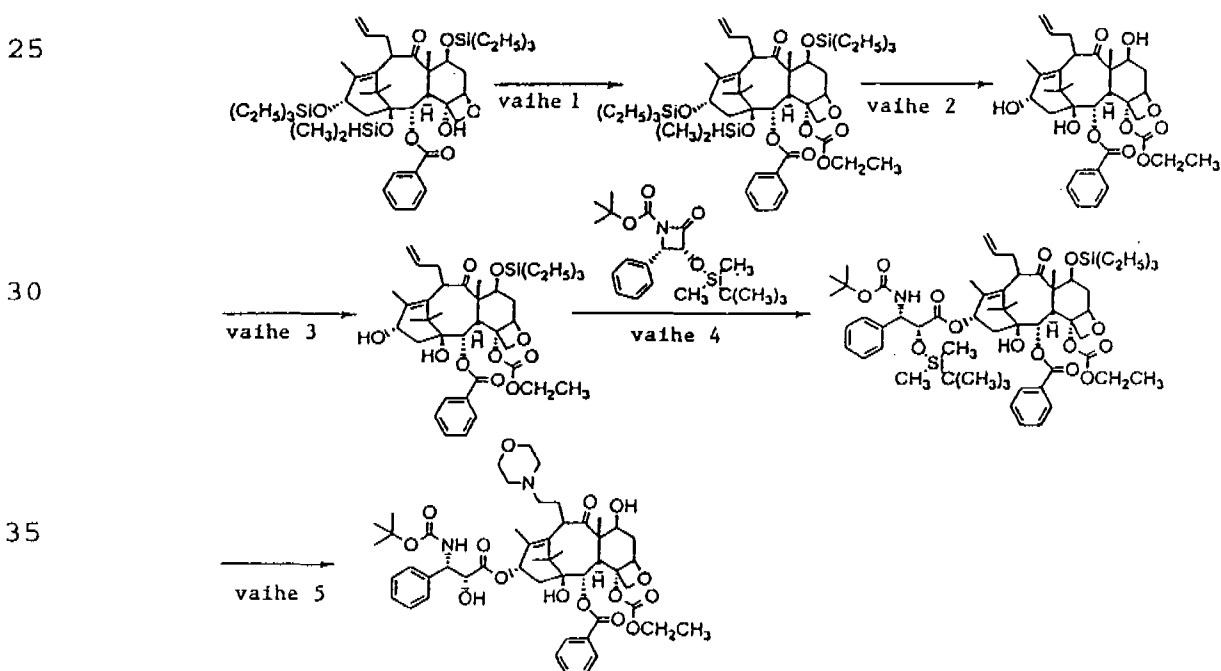
ja sen jälkeen tuote puhdistettiin. Tulokseksi saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 18 vaiheessa 1 ja sen jälkeen tuote puhdistettiin. Sitten tulokseksi saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 19 vaiheessa 1 paitsi käyttäen morfoliinia dimetyyliamiinin sijasta ja sen jälkeen tuote puhdistettiin. Lopuksi tulokseksi saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 16 vaiheessa 5 ja sitten tuote puhdistettiin otsikon yhdisteen saamiseksi.

Sulamispiste: 135 - 140 °C.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

1,11(3H, s), 1,20(3H, s), 1,32(9H, br-s), 1,62(3H, s),
 1,81(3H, s), 1,89(1H, m), 2,20(1H, m), 2,38(3H, m), 2,50-
 2,71(7H, m), 3,69(4H, m), 3,82(3H, s), 3,99(2H, m), 4,21(1H, d, J=8,5Hz), 4,32(1H, d, J=8,5Hz), 4,42(1H, dd, J=7Hz, 11Hz), 4,61(1H, s), 5,01(1H, d, J=8Hz), 5,30(2H, m), 5,68(1H, d, J=7Hz), 6,12(1H, m), 7,30(1H, m), 7,40(2H, t, J=7,5Hz), 7,47(4H, m), 7,59(1H, t, J=7,5Hz), 8,11(2H, d, J=7,5Hz).
 MASS-FAB: 915(M⁺).

Esimerkki 35



Vaihe 1: 10-allyyli-10-deasetoksi-4-deasetyyli-1-O-dimetyylisilyyli-4-O-etoksikarbonyyli-7,13-bis-O-trietyylisilyyllibakkatiini III

5 Esimerkin 34 vaiheessa 1 saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 34 vaiheessa 2 paitsi käyttäen etoksikarbonyylikloridia metoksikarbonyylikloridin sijasta ja sen jälkeen tuote puhdistettiin otsikon yhdisteen saamiseksi.

10 ¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

-0,31(3H, d, J=3Hz), 0,07(3H, d, J=3Hz), 0,56(6H, m),
0,68(6H, m), 0,98(9H, t, J=8Hz), 1,02(9H, t, J=8Hz), 1,12(6H, s),
1,40(3H, t, J=7Hz), 1,61(3H, s), 1,89(4H, m), 2,29(2H, d, J=8,5Hz),
2,43(2H, m), 2,82(1H, m), 3,82(1H, dd, J=4Hz, 10Hz),
3,99(1H, d, J=7Hz), 4,24(1H, d, J=8,5Hz), 4,25(1H, d, J=8,5Hz),
4,45(2H, m), 4,55(1H, m), 4,98(2H, m), 5,08(1H, d, J=17Hz),
5,70(1H, d, J=7Hz), 5,79(1H, m), 7,46(2H, t, J=7,5Hz),
7,56(1H, t, J=7,5Hz), 8,10(2H, d, J=7,5Hz).

20 MASS-FAB: 885(M⁺).

Vaihe 2: 10-allyyli-10-deasetoksi-4-deasetyyli-4-O-etoksikarbonyyllibakkatiini III

25 Edellisessä vaiheessa 1 saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 16 vaiheessa 5 ja sen jälkeen tuote puhdistettiin otsikon yhdisteen saamiseksi.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

1,09(3H, s), 1,11(3H, s), 1,39(3H, t, J=7Hz), 1,60(3H, s),
30 1,80(1H, m), 1,92(3H, s), 2,25-2,39(3H, m), 2,58(1H, m),
2,92(1H, m), 3,92(1H, t, J=7Hz), 4,15(3H, m), 4,34(3H, m),
4,81(1H, m), 5,00(1H, m), 5,11(1H, dd, J=1,5Hz, 17Hz),
5,66(1H, d, J=7,5Hz), 5,80(1H, m), 7,48(2H, t, J=7,5Hz),
35 7,59(1H, t, J=7,5Hz), 8,10(2H, d, J=7,5Hz).

MASS-FAB: 599(M⁺)

Vaihe 3: 10-allyyli-10-deasetoksi-4-deasetyyli-4-O-etoksikarbonyyli-7-O-trietyylisilylibakkatiini III

Edellisessä vaiheessa 2 saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 34 vaiheessa 4 ja sen jälkeen tuote puhdistettiin otsikon yhdisteen saamiseksi.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS) δ (ppm):

0,58(6H, m), 0,97(9H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 1,09(3H, s), 1,12(3H, s),
 1,39(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,61(3H, s), 1,89(1H, m), 1,93(3H, s),
 2,28(1H, m), 2,50(2H, m), 2,80(1H, m), 3,91(1H, dd, $J=4\text{Hz}$,
 10Hz), 4,08(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 4,20(2H, m), 4,32(2H, m), 4,50(1H,
 dd, $J=7\text{Hz}$, 11Hz), 4,81(1H, m), 5,00(2H, m), 5,10(1H, dd,
 $J=1,5\text{Hz}$, 17Hz), 5,61(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 5,79(1H, m), 7,46(2H, t,
 $J=7,5\text{Hz}$), 7,58(1H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 8,10(2H, d, $J=7,5\text{Hz}$).
 MASS-FAB: 713(M^+).

Vaihe 4: 10-allyyli-13-O-[(2R,3S)-3-(tert-butoksi-karbonyyliamino)-2-(tert-butyylidimetyylisilyylioksi)-3-fenyylipropionyli]-10-deasetoksi-4-deasetyyli-4-O-etoksikarbonyyli-7-O-trietyylisilylibakkatiini III

Edellisessä vaiheessa 3 saatu yhdiste saatettiin reagoimaan (3R,4S)-1-(tert-butoksikarbonyyli)-4-fenyyl-3-(tert-butyylidimetyylisilyylioksi)atsetidin-2-onin kanssa samalla tavalla kuin esimerkin 32 vaiheessa 5 ja sen jälkeen tuote puhdistettiin otsikon yhdisteen saamiseksi.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS) δ (ppm):

-0,33(3H, s), -0,09(3H, s), 0,58(6H, m), 0,75(9H, s),
 0,97(9H, m), 1,18(3H, s), 1,22(3H, s), 1,28(3H, m), 1,32(9H,
 s), 1,65(3H, s), 1,80(3H, s), 1,94(1H, m), 2,13(1H, m),
 2,48(2H, m), 2,82(1H, m), 3,88(1H, dd, $J=4\text{Hz}$, 10Hz), 4,12(1H,
 d, $J=7\text{Hz}$), 4,26(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 4,30(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 4,50(4H,
 m), 4,95(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 5,03(1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5,11(1H, d,

$J=17\text{Hz}$), 5,39(1H, m), 5,44(1H, m), 5,69(1H, d, $J=7\text{Hz}$),
5,78(1H, m), 6,22(1H, m), 7,29(1H, m), 7,39(4H, m), 7,45(2H,
t, $J=7,5\text{Hz}$), 7,56(1H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 8,13(2H, d, $J=7,5\text{Hz}$).

MASS-FAB: 1090(M⁺).

5

Vaihe 5: 13-O-[(2R,3S)-3-(tert-butoksykarbonyyli-
amino)-2-hydroksi-3-fenyylipropionyyli]-10-deasetoksi-4-
deasetyyli-4-O-etoksykarbonyyli-10-(2-morfolinoetyyli)bak-
katiini III

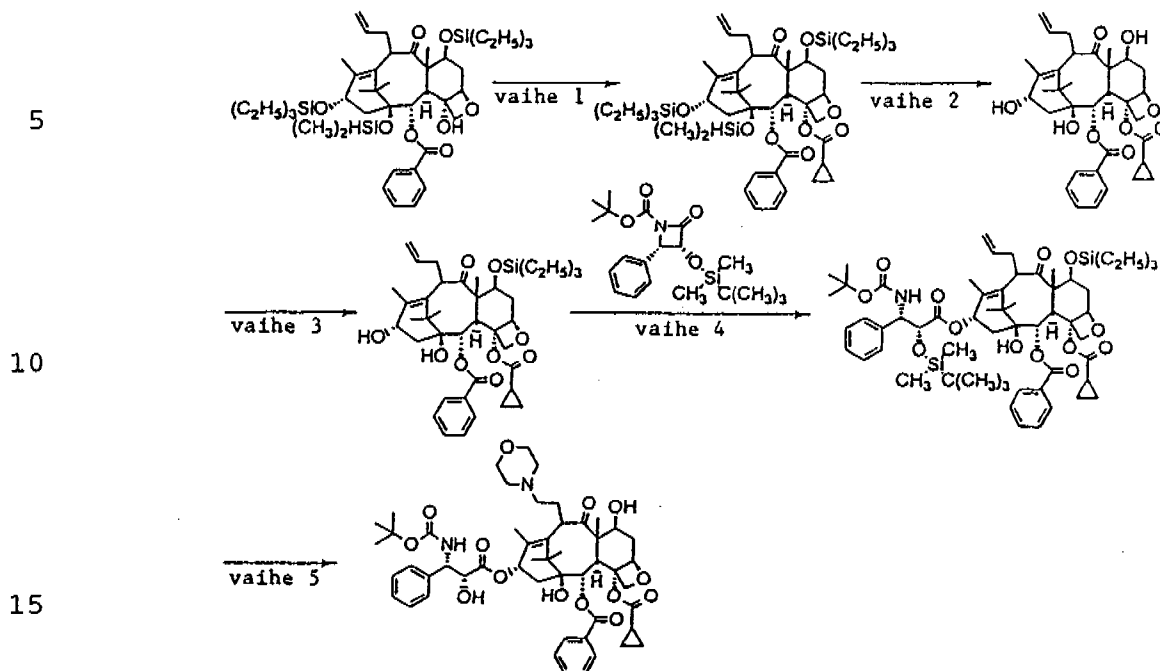
10 Edellisessä vaiheessa 4 saatu yhdiste saatettiin
reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 17 vaiheessa 1
ja sen jälkeen tuote puhdistettiin. Tulokseksi saatu yh-
diste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin
18 vaiheessa 1 ja sen jälkeen tuote puhdistettiin. Sitten
15 tulokseksi saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla
tavalla kuin esimerkin 19 vaiheessa 1 paitsi käyttäen mor-
foliinia dimetyyliamiinin sijasta ja sen jälkeen tuote
puhdistettiin. Lopuksi tulokseksi saatu yhdiste saatettiin
reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 16 vaiheessa 5
20 ja sitten tuote puhdistettiin otsikon yhdisteen saamiseksi.

Sulamispiste: 125 - 130 °C.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

25 1,11(3H, s), 1,19(3H, s), 1,28(3H, m), 1,33(9H, s), 1,62(3H,
s), 1,80(3H, s), 1,90(1H, m), 2,20-2,75(11H, m), 3,68(4H, m),
4,00(2H, m), 4,20(1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 4,33(1H, d, $J=8,5\text{Hz}$),
4,40(3H, m), 4,60(1H, s), 5,00(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 5,29(1H, m),
5,40(1H, m), 5,68(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 6,07(1H, m), 7,29(1H, m),
30 7,38(2H, m), 7,43(4H, m), 7,59(1H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 8,11(2H, d,
 $J=7,5\text{Hz}$).

Esimerkki 36



Vaihe 1: 10-allyyli-4-O-syklopropyylikarbonyyli-10-deasetoksi-4-deasetyyli-1-O-dimetyylisilyyli-7,13-bis-O-trietyylisilyyllibakkatiini III

Esimerkin 34 vaiheessa 1 saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 34 vaiheessa 2 paitsi käyttäen syklopropyylikarbonyylikloridia metoksykarbonyylikloridin sijasta ja sen jälkeen tuote puhdistettiin otsikon yhdisteen saamiseksi.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS) δ (ppm):

-0,29(3H, d, $J=3\text{Hz}$), 0,08(3H, d, $J=3\text{Hz}$), 0,55(6H, m),
 0,68(6H, m), 0,94(9H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,02(11H, m), 1,13(3H, s),
 1,14(3H, s), 1,26(2H, br), 1,61(3H, s), 1,72(1H, m), 1,88(3H, s),
 2,30(2H, m), 2,43(2H, m), 2,82(1H, m), 3,82(1H, dd, $J=4\text{Hz}$, 10Hz),
 3,96(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 4,20(1H, d, $J=8,5\text{Hz}$),
 4,21(1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 4,48(1H, dd, $J=7\text{Hz}$, 11Hz), 4,57(1H, m),
 4,83(1H, dd, $J=2\text{Hz}$, 8Hz), 4,99(2H, m), 5,08(1H, d, $J=17\text{Hz}$),

5,69(1H, d, J=7Hz), 5,78(1H, m), 7,46(2H, t, J=7,5Hz),

7,58(1H, t, J=7,5Hz), 8,08(2H, d, J=7,5Hz).

MASS-FAB: 881 (M+)

5 **Vaihe 2: 10-allyyli-4-O-syklopropyylikarbonyyli-10-deasetoksi-4-deasetyylibakkatiini III**

Edellisessä vaiheessa 1 saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 16 vaiheessa 5 ja sen jälkeen tuote puhdistettiin otsikon yhdisteen saamiseksi.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

1,08(3H, s), 1,11(3H, s), 1,24(4H, m), 1,63(3H, s), 1,79(2H, m), 1,91(3H, d, J=1Hz), 2,27(2H, d, J=8Hz), 2,34(1H, m),

15 2,53(1H, m), 2,92(1H, m), 3,90(1H, t, J=7Hz), 4,10(1H, d, J=7Hz), 4,20(1H, d, J=8Hz), 4,31(1H, d, J=8Hz), 4,34(1H, m), 4,80(1H, m), 4,88(1H, dd, J=8Hz), 5,00(1H, dd, J=1Hz, 10Hz), 5,10(1H, dd, J=1,5Hz, 17Hz), 5,64(1H, d, J=7Hz), 5,79(1H, m),

20 7,48(2H, t, J=7,5Hz), 7,60(1H, t, J=7,5Hz), 8,10(2H, d, J=7,5Hz).

MASS-FAB: 595(M+)

25 **Vaihe 3: 10-allyyli-4-O-syklopropyylikarbonyyli-10-deasetoksi-4-deasetyyli-7-O-trietyyilisilylibakkatiini III**

Edellisessä vaiheessa 2 saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 34 vaiheessa 4 ja sen jälkeen tuote puhdistettiin otsikon yhdisteen saamiseksi.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

30 0,57(6H, m), 0,95(9H, t, J=8Hz), 1,05(2H, m), 1,08(3H, s), 1,13(3H, s), 1,24(2H, m), 1,62(3H, s), 1,79(1H, m), 1,88(1H, m), 1,92(3H, d, J=1Hz), 2,26(1H, m), 2,42-2,58(2H, m), 2,79(1H, m), 3,89(1H, dd, J=4Hz, 10Hz), 4,05(1H, d, J=7Hz),

35 4,19(1H, d, J=8Hz), 4,29(1H, d, J=8Hz), 4,50(1H, dd, J=7Hz,

11Hz), 4,82(1H, m), 4,86(1H, m), 5,02(1H, dd, J=1,5Hz, 10Hz),
 5,10(1H, dd, J=1,5Hz, 17Hz), 5,61(1H, d, J=7Hz), 5,79(1H, m),
 7,47(2H, t, J=7,5Hz), 7,60(1H, t, J=7,5Hz), 8,11(2H, d,
 J=7,5Hz).

5

MASS-FAB: 709(M⁺)

Vaihe 4: 10-allyyli-13-O-[(2R,3S)-3-(tert-butoksi-
 karbonyyliamino)-2-(tert-butyylidimetyylisilyylioksi)-3-
 fenyylipropionyylil]-4-O-syklopropyylikarbonyyli-10-dease-
 10 toksi-4-deasetyyli-7-O-trietyylisilyyllibakkatiini III

Edellisessä vaiheessa 3 saatu yhdiste saatettiin
 reagoimaan (3R,4S)-1-(tert-butoksikarbonyyli)-4-fenyyli-3-
 (tert-butyylidimetyylisilyylioksi)atsetidin-2-onin kanssa
 samalla tavalla kuin esimerkin 32 vaiheessa 5 ja sen jäl-
 15 keen tuote puhdistettiin otsikon yhdisteen saamiseksi.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

-0,30(3H, s), -0,05(3H, s), 0,57(6H, m), 0,74(9H, s),
 0,96(9H, m), 1,17(3H, s), 1,24(4H, m), 1,27(3H, s), 1,33(9H,
 20 s), 1,62(3H, s), 1,78(3H, s), 1,90(2H, m), 2,14(1H, m),
 2,46(3H, m), 2,82(1H, m), 3,84(1H, dd, J=4Hz, 10Hz), 4,00(1H,
 d, J=7Hz), 4,21(1H, d, J=8Hz), 4,23(1H, d, J=8Hz), 4,51(1H,
 dd, J=7Hz, 11Hz), 4,60(1H, s), 4,81(1H, d, J=8Hz), 5,04(1H,
 d, J=10Hz), 5,10(1H, d, J=17Hz), 5,32(1H, m), 5,42(1H, m),
 25 5,68(1H, d, J=7Hz), 5,79(1H, m), 6,23(1H, m), 7,25(3H, m),
 7,34(2H, m), 7,48(2H, t, J=7,5Hz), 7,59(1H, t, J=7,5Hz),
 8,09(2H, d, J=7,5Hz).

MASS-FAB: 1086(M⁺)

30 Vaihe 5: 13-O-[(2R,3S)-3-(tert-butoksikarbonyyli-
 amino)-2-hydroksi-3-fenyylipropionyylil]-4-O-syklopropyy-
 likarbonyyli-10-deasetoksi-10-(2-morfolinoetyyli)bakkatii-
 ni III

Edellisessä vaiheessa 4 saatu yhdiste saatettiin
 35 reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 17 vaiheessa 1

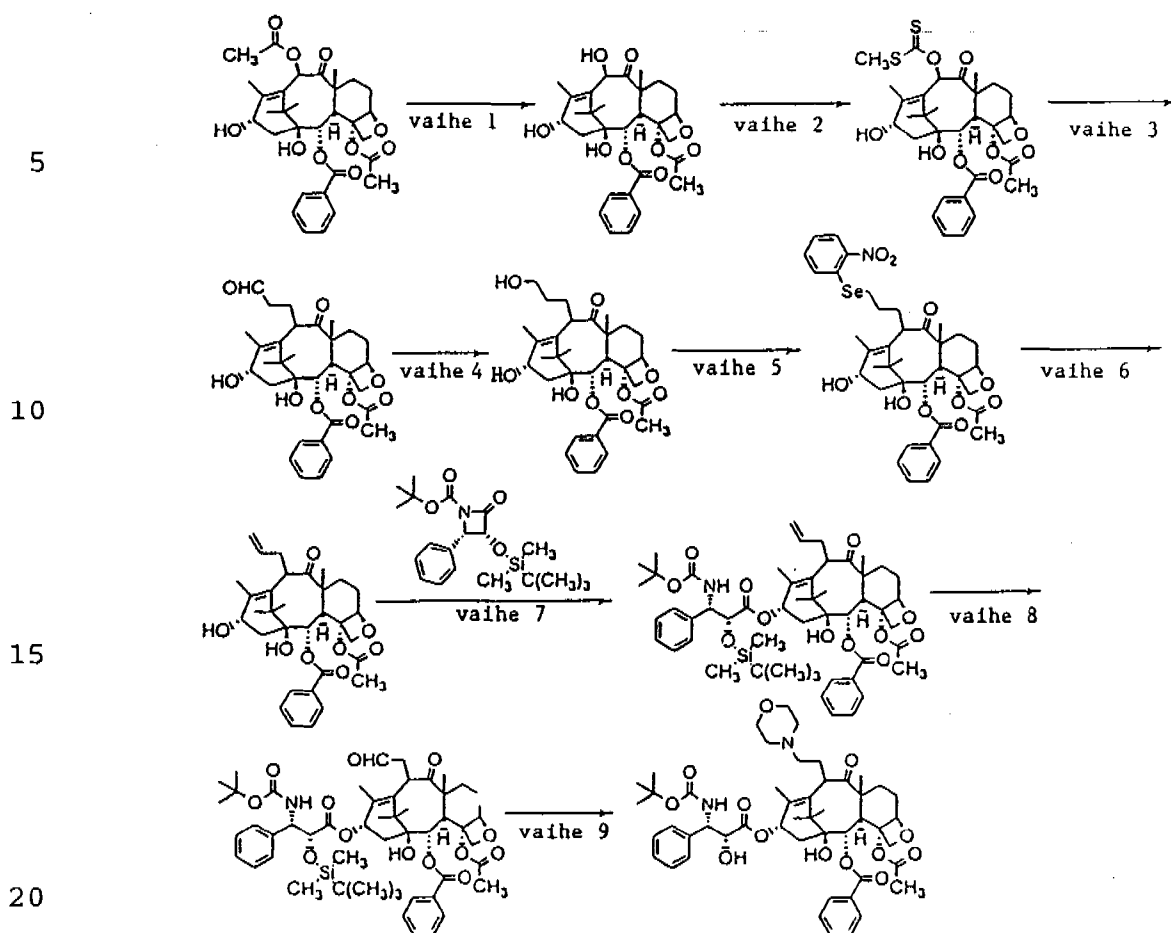
ja sen jälkeen tuote puhdistettiin. Tulokseksi saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 18 vaiheessa 1 ja sen jälkeen tuote puhdistettiin. Sitten tulokseksi saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 19 vaiheessa 1 paitsi käyttäen morfoliinia dimetyyliamiinin sijasta ja sen jälkeen tuote puhdistettiin. Lopuksi tulokseksi saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 16 vaiheessa 5 ja sitten tuote puhdistettiin otsikon yhdisteen saamiseksi.

Sulamispiste: 135 - 140 °C.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

0,90(2H, m), 1,10(3H, s), 1,20(5H, m), 1,32(9H, s), 1,60(3H, s), 1,78(3H, s), 1,85(1H, m), 2,25-2,75(12H, m), 3,66(4H, m), 3,95(1H, d, J=7Hz), 4,01(1H, d, J=6Hz), 4,19(1H, d, J=8,5Hz), 4,22(1H, d, J=8,5Hz), 4,42(1H, dd, J=7Hz, 11Hz), 4,69(1H, s), 4,88(1H, d, J=8Hz), 5,29(1H, m), 5,32(1H, m), 5,62(1H, d, J=7Hz), 6,09(1H, m), 7,30(1H, m), 7,38(4H, m), 7,49(2H, t, J=7,5Hz), 7,60(1H, t, J=7,5Hz), 8,08(2H, d, J=7,5Hz).

Esimerkki 37



Vaihe 1: 10-deasetyyli-7-deoksibakkatiini III

Liuotettiin 6,85 g 7-deoksibakkatiini III:a 250 ml:aan 95-%:ista etanolia ja saatuun liuokseen lisättiin 25 ml hydratsiinimonohydraattia ja sen jälkeen seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 7 tunnin ajan. Reaktio-
liuokseen lisättiin etyyliasetaattia, tulokseksi saatu seos pestiin peräjälkeen vedellä ja kyllästetyllä natrium-
kloridin vesiliuoksella ja orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa ja tulokseksi saatu jäännös puhdis-
tettiin silikageeli-ohutkerroskromatografian avulla [eluentti: heksaani/etyyliasetaatti = 3/2 (tilavuus/tila-
vuus)], jolloin saatiin 3,34 g otsikon yhdistettä värittö-
minä kiteinä.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

1,06(3H, s), 1,09(3H, s), 1,45-1,7(1H, m), 1,80(3H, s), 1,9-
2,2(2H, m), 2,06(3H, d, J=1Hz), 2,2-2,4(2H, m), 2,29(3H, s),
3,92(1H, d, J=7Hz), 4,18(1H, d, J=1Hz), 4,22(1H, d, J=8Hz),
4,33(1H, d, J=8Hz), 4,87(1H, m), 4,97(1H, dd, J=2Hz, 9Hz),
5,24(1H, d, J=1Hz), 5,62(1H, d, J=7Hz), 7,49(1H, d, J=7Hz),
7,59(2H, t, J=7Hz), 8,12(2H, d, J=7Hz).

**Vaihe 2: 10-deasetyyli-7-deoksi-10-O-[(metyyylitio)-
tiokarbonyyli]bakkatiini III**

Liuotettiin 2,20 g edellisessä vaiheessa 1 saatua yhdistettä 30 ml:aan kuivattua tetrahydrofuraania ja sitten saatuun liuokseen lisättiin n-butyylilitiumin heksaaniliuosta (konsentraatio 1,6 M) -48 °C:n lämpötilassa ja sen jälkeen seosta sekoitettiin tuossa lämpötilassa 10 minuutin ajan. Reaktioliuokseen lisättiin peräjälkeen 0,36 ml rikkihiiltä ja 0,36 ml metyylijodidia ja sen jälkeen saatua seosta sekoitettiin 2 tunnin ajan nostaten asteittain lämpötila -10 °C:seen. Siihen lisättiin 10-%:inen ammoniumkloridin vesiliuos ja seos uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla. Tulokseksi saatu orgaaninen kerros pestiin kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivatettiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa. Tulokseksi saatu jäännös puhdistettiin silikageeli-ohutkerroskromatografian avulla [eluentti: heksaani/etyyliasetaatti = 3/2 (tilavuus/tilavuus)], jolloin saatiin 2,12 g otsikon yhdistettä värittöminä kiteinä.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

1,11(3H, s), 1,16(3H, s), 1,2-1,4(1H, m), 1,5-1,7(1H, m),
1,73(3H, s), 1,8-2,5(4H, m), 2,09(3H, s), 2,29(3H, s),
2,64(3H, s), 3,83(1H, d, J=7Hz), 4,19(1H, d, J=8Hz), 4,32(1H,
d, J=8Hz), 4,87(1H, m), 4,97(1H, d, J=9Hz), 5,64(1H, d,
J=7Hz), 7,46(1H, s), 7,48(2H, t, J=7Hz), 7,61(1H, d, J=7Hz),
8,12(2H, d, J=7Hz).

Vaihe 3: 10-deasetoksi-7-deoksi-10-(3-oksopropyyli)bakkatiini III

Edellisessä vaiheessa 2 saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 1 vaiheessa 1 paitsi käyttäen akroleiinia akryylnitriilin sijasta otsikon yhdisteen saamiseksi.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

1,06(3H, s), 1,07(3H, s), 1,2-1,5(1H, m), 1,6-2,7(9H, m),
1,69(3H, s), 1,92(3H, d, J=1Hz), 2,29(3H, s), 3,84(1H, t,
J=6Hz), 3,98(1H, d, J=7Hz), 4,23(1H, d, J=8Hz), 4,31(1H, d,
J=8Hz), 4,84(1H, m), 4,96(1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 5,60(1H, d,
J=7Hz), 7,48(2H, t, J=7Hz), 7,61(1H, t, J=7Hz), 8,12(2H, d,
J=7Hz), 9,80(1H, s).

Vaihe 4: 10-deasetoksi-7-deoksi-10-(3-hydroksipropyyli)bakkatiini III

Edellisessä vaiheessa 3 saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 6 vaiheessa 2 sijasta, jolloin saatiin otsikon yhdiste valkoisena jauheena.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

1,06(6H, s), 1,3-1,7(4H, m), 1,74(3H, s), 1,8-2,0(1H, m),
1,92(3H, s), 2,1-2,4(5H, m), 2,29(3H, s), 3,5-3,75(2H, m),
3,81(1H, t, J=6Hz), 4,03(1H, d, J=7Hz), 4,23(1H, d, J=8Hz),
4,31(1H, d, J=8Hz), 4,82(1H, d, J=8Hz), 4,97(1H, dd, J=3Hz,
10Hz), 5,60(1H, d, J=7Hz), 7,48(2H, t, J=7Hz), 7,60(1H, t,
J=7Hz), 8,12(2H, d, J=7Hz).

Vaihe 5: 10-deasetoksi-7-deoksi-10-[3-(2-nitrofenyyliseleno)propyyli]bakkatiini III

Liuotettiin 399 mg edellisessä vaiheessa 4 saatua yhdistettä ja 195 mg o-nitrofenyyliselenosyanaattia 8 ml:aan kuivattua tetrahydrofuraania ja saatuun liuokseen lisättiin 0,27 ml tri-n-butyylifosfiinia samalla sekoittaen huoneenlämpötilassa ja sitten seosta sekoitettiin 2

tunnin ajan. Liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa, tulokseksi saatu jäännös puhdistettiin silikageeli-ohutkerroskromatografian avulla (eluentti: heksaani/etyyliasettaatti = 2/3 (tilavuus/tilavuus)), jolloin saatiin 394 mg

5 otsikon yhdistettä keltaisena jauheena.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

1,04(3H, s), 1,06(3H, s), 1,5-1,8(4H, m), 1,70(3H, s), 1,8-
2,1(1H, m), 1,90(3H, d, J=1Hz), 2,1-2,5(5H, m), 2,29(3H, s),
10 2,91(1H, m), 3,03(1H, m), 3,82(1H, t, J=6Hz), 4,00(1H, d,
J=7Hz), 4,23(1H, d, J=8Hz), 4,31(1H, d, J=8Hz), 4,83(1H, t,
J=8Hz), 4,97(1H, dd, J=3Hz, 10Hz), 5,61(1H, d, J=7Hz),
7,32(1H, m), 7,48(2H, t, J=7Hz), 7,53(2H, m), 7,61(1H, t,
15 J=7Hz), 8,12(2H, d, J=7Hz), 8,29(1H, d, J=8Hz).

Vaihe 6: 10-allyyli-10-deasetoksi-7-deoksibakkatini III

Liuotettiin 394 mg edellisessä vaiheessa 5 saatua yhdistettä 20 ml:aan tetrahydrofuraania ja saatuun liuokseen lisättiin 95 mg m-klooriperbentsoehappoa samalla sekoittaen 0 °C:n lämpötilassa ja sitten seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2 tunnin ajan. Reaktioliuokseen lisättiin 100 ml etyyliasettaattia, minkä jälkeen seos pestiin

20 peräjälkeen kyllästetyllä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella ja kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella ja orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla. Liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa ja tulokseksi saatu jäännös puhdistettiin silikageeli-ohutkerroskromatografian avulla [eluentti: heksaani/etyyliasettaatti = 13/7 (tilavuus/tilavuus)] ja sen jälkeen tuote

30 kiteytettiin uudelleen etyyliasettaatti-heksaanista, jolloin saatiin 236 g otsikon yhdistettä värittöminä kiteinä.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

1,07(6H, s), 1,45(1H, dd, J=7Hz, 11Hz), 1,70(3H, s), 1,85-
35 2,2(1H, m), 1,90(3H, s), 2,1-2,4(5H, m), 2,29(3H, s),

2,95(1H, dt, J=15Hz, 6Hz), 3,92(1H, t, J=7Hz), 4,02(1H, d, J=7Hz), 4,25(1H, d, J=8Hz), 4,32(1H, d, J=8Hz), 4,85(1H, t, J=8Hz), 4,98(1H, dd, J=3Hz, 9Hz), 5,01(1H, d, J=11Hz), 5,09(1H, d, J=17Hz), 5,62(1H, d, J=7Hz), 5,82(1H, m),
 5 7,48(2H, t, J=7Hz), 7,60(1H, t, J=7Hz), 8,13(2H, d, J=7Hz).

Vaihe 7: 10-allyyli-13-O-[(2R,3S)-3-(tert-butoksi-karboxyyliamino)-2-(tert-butyylidimetyylisilyylioksi)-3-fenyylipropionyyli]-10-deasetoksi-7-deoksibakkatiini III

10 Edellisessä vaiheessa 6 saatu yhdiste saatettiin reagoimaan (3R,4S)-1-(tert-butoksikarboxyyli)-4-fenyyl-3-(tert-butyylidimetyylisilyylioksi)atsetidin-2-onin kanssa samalla tavalla kuin esimerkin 16 vaiheessa 4 otsikon yhdisteen saamiseksi.

15 ¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

-0,34(3H, s), -0,11(3H, s), 0,74(9H, s), 1,11(3H, s), 1,23(3H, s), 1,28(9H, s), 1,4-1,5(1H, m), 1,72(3H, s), 1,74(3H, s), 1,8-2,35(5H, m), 2,43(1H, dd, J=10Hz, 15Hz),
 20 2,54(3H, s), 2,96(1H, dt, J=15Hz, 7Hz), 3,88(1H, t, J=7Hz), 3,93(1H, d, J=7Hz), 4,27(1H, d, J=8Hz), 4,33(1H, d, J=8Hz), 4,50(1H, br.s), 4,97(1H, dd, J=3Hz, 9Hz), 5,03(1H, d, J=11Hz), 5,10(1H, d, J=17Hz), 5,33(1H, br-d, J=8Hz), 5,45(1H, br-d, J=8Hz), 5,67(1H, d, J=7Hz), 5,82(1H, m), 6,27(1H, t, J=8Hz),
 25 7,2-7,35(3H, m), 7,37(2H, t, J=7Hz), 7,49(2H, t, J=7Hz), 7,58(1H, t, J=7Hz), 8,14(2H, d, J=7Hz).

30 Vaihe 8: 13-O-[(2R,3S)-3-(tert-butoksikarboxyyli-amino)-2-(tert-butyylidimetyylisilyylioksi)-3-fenyylipropionyyli]-10-deasetoksi-7-deoksi-10-formyylimetyylibakkatiini III

35 Edellisessä vaiheessa 7 saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 17 vaiheessa 1 ja sen jälkeen tuote puhdistettiin. Tulokseksi saatu yh-

diste saatettiin sitten reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 18 vaiheessa 1 ja sen jälkeen tuote puhdistettiin otsikon yhdisteen saamiseksi.

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

5 -0,33(3H, s), -0,12(3H, s), 0,74(9H, s), 1,07(3H, s),
1,22(3H, s), 1,28(9H, s), 1,48(1H, dd, J=6Hz, 12Hz), 1,71(3H, s),
1,79(3H, s), 1,95(1H, m), 2,11(1H, dd, J=8Hz, 15Hz),
2,23(1H, dd, J=3Hz, 17Hz), 2,2-2,35(2H, m), 2,43(1H, dd,
10 J=10Hz, 15Hz), 2,55(3H, s), 3,49(1H, dd, J=10Hz, 17Hz),
3,92(1H, d, J=7Hz), 4,26(1H, d, J=8Hz), 4,33(1H, d, J=8Hz),
4,51(1H, br-s), 4,64(1H, dd, J=3Hz, 10Hz), 4,98(1H, dd,
J=3Hz, 9Hz), 5,33(1H, br-d, J=8Hz), 5,43(1H, br-d, J=8Hz),
5,65(1H, d, J=7Hz), 6,24(1H, t, J=9Hz), 7,2-7,35(3H, m),
15 7,38(2H, t, J=7Hz), 7,49(2H, t, J=7Hz), 7,58(1H, t, J=7Hz),
8,14(2H, d, J=7Hz), 9,87(1H, s).

Vaihe 9: 13-O-[(2R,3S)-3-(tert-butoksikarbonyyliamino)-2-hydroksi-3-fenyylipropionyyli]-10-deasetoksi-7-deoksi-10-(2-morfolinoetyyli)bakkatiini III

20 Edellisessä vaiheessa 8 saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 19 vaiheessa 1 paitsi käyttäen morfoliinia dimetyyliamiinin sijasta ja sen jälkeen tuote puhdistettiin. Tulokseksi saatu yhdiste
25 saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 16 vaiheessa 5 ja sen jälkeen tuote puhdistettiin otsikon yhdisteen saamiseksi.

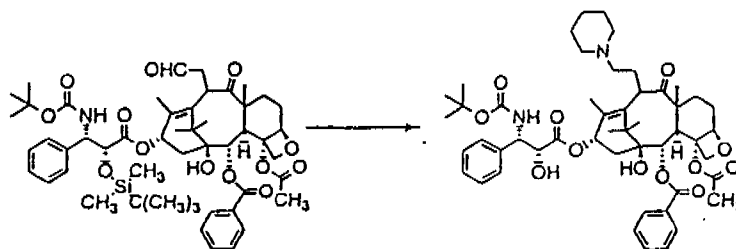
¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

30 1,09(3H, s), 1,20(3H, s), 1,31(9H, s), 1,3-1,6(2H, m),
1,71(3H, s), 1,80(3H, s), 1,85-2,05(1H, m), 2,1-2,6(11H, m),
2,40(3H, s), 3,68(4H, m), 3,92(1H, d, J=7Hz), 4,08(1H, t,
J=5Hz), 4,24(1H, d, J=8Hz), 4,32(1H, d, J=8Hz), 4,60(1H, br-s),
4,95(1H, dd, J=3Hz, 9Hz), 5,28(1H, br-d, J=9Hz), 5,37(1H,
35 d, J=9Hz), 5,65(1H, d, J=7Hz), 6,20(1H, t, J=9Hz), 7,31(1H,

t, J=7Hz), 7,37(2H, t, J=7Hz), 7,40(2H, t, J=7Hz), 7,51(2H, t, J=7Hz), 7,61(1H, t, J=7Hz), 8,14(2H, d, J=7Hz).

Esimerkki 38

5



10

13-O-[(2R,3S)-3-(tert-butoksykarbonyyliamino)-2-hydroksi-3-fenyylipropionyyli]-10-deasetoksi-7-deoksi-10-(2-piperidinoetyyli)bakkatiini III

15

Esimerkin 37 vaiheessa 8 saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 19 vaiheessa 1 paitsi käyttäen piperidiinia dimetyyliamiinin sijasta ja sen jälkeen tuote puhdistettiin. Saatu yhdiste saatettiin reagoimaan samalla tavalla kuin esimerkin 16 vaiheessa 5 ja sen jälkeen tuote puhdistettiin otsikon yhdisteen saamiseksi.

20

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

25

1,09(3H, s), 1,20(3H, s), 1,31(9H, s), 1,3-1,8(8H, m),
1,70(3H, s), 1,79(3H, s), 1,8-2,6(12H, m), 2,39(3H, s),
3,91(1H, d, J=7Hz), 4,03(1H, br-t, J=6Hz), 4,24(1H, d,
J=8Hz), 4,31(1H, d, J=8Hz), 4,60(1H, br-s), 4,95(1H, dd,
J=3Hz, 10Hz), 5,28(1H, br-d, J=10Hz), 5,39(1H, d, J=10Hz),
5,64(1H, d, J=7Hz), 6,19(1H, t, J=8Hz), 7,31(1H, br-t,
J=7Hz), 7,35-7,45(4H, m), 7,50(2H, t, J=7Hz), 7,60(1H, t,
J=7Hz), 8,13(2H, d, J=7Hz).

30

Keksinnön vaikutukset

Tämän keksinnön yhdisteiden kasvaimia ehkäisevä vaikutus on osoitettu seuraavassa koe-esimerkissä.

Koe-esimerkki

Kolmea kasvainsolua, P388, PC-6 ja PC-12, istutettiin 96-kuoppaiselle mikrolevyille määrien ollessa $5,0 \times 10^2$ P388-solua/150 μ l/kuoppa, $5,0 \times 10^3$ PC-6-solua/150 μ l/kuoppa ja $1,0 \times 10^3$ PC-12-solua/150 μ l/kuoppa ja kahden tunnin kuluttua P388:n tapauksessa tai 24 tunnin kuluttua PC-6:n ja PC-12:n tapauksessa tutkittava yhdiste lisättiin kuoppaan määrän ollessa kaikissa tapauksissa 50 μ l/kuoppa. Soluja viljeltiin 3 päivää. Sitten kuoppaan lisättiin MTT:n [3-(4,5-dimetyylitiatsol-2-yyli)-2,5-difenyyli-2H-tetratsoliumbromidin] 5 mg/ml -liuosta määrän ollessa 20 μ l/kuoppa. Neljän tunnin kuluttua viljelmän neste poistettiin, kuoppaan lisättiin dimetyylisulfoksidia, jonka määrä oli 150 μ l/kuoppa ja absorbanssi aallonpituudella 540 nm mitattiin. Kasvaimia ehkäisevä vaikutus määritettiin perustuen tutkittavan yhdisteen konsentraatioon, joka tarvittiin solun kasvun tukahduttamiseksi lääkityssä ryhmässä 50 %:iin solun kasvusta kontrolliryhmässä, eli perustuen GI_{50} -arvoon (ng/ml).

Saadut tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa 1.

Taulukko 1

Tutkittava yhdiste	GI ₅₀ -arvo (ng/ml)		
	P388	PC-6	PC-12
Taksoli	30,4	3,51	136
Taksoteli	5,30	1,72	49,7
Esimerkki 7	3,30	0,771	24,4
Esimerkki 16	1,16	0,677	7,87
Esimerkki 18	1,19	0,983	12,9
Esimerkki 20	3,07	0,603	13,5
Esimerkki 24	0,845	1,67	4,99
Esimerkki 25	0,226	0,771	1,34
Esimerkki 26	1,07	1,22	5,64
Esimerkki 31	0,136	1,03	1,26
Esimerkki 33 Isomeeri B	0,690	4,13	4,16
Esimerkki 35	0,729	1,83	2,95
Esimerkki 36	0,505	1,64	1,81

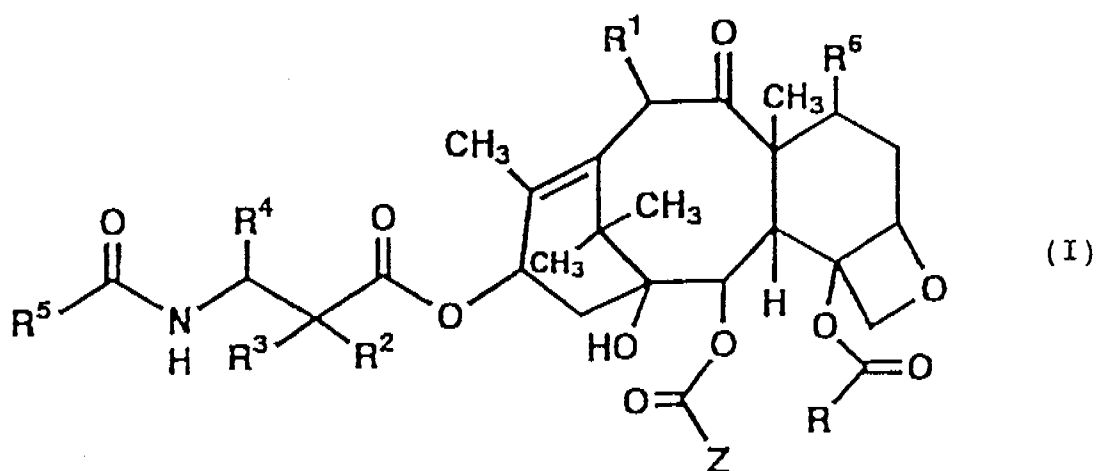
Patenttivaatimukset

1. Yhdiste, tunnettu siitä, että sitä esittää yleinen kaava (I)

5

10

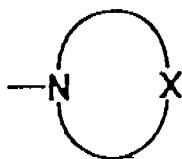
15



jossa

R¹ esittää alkyyli ryhmää, alkenyyli ryhmää tai alkynyyli ryhmää, jolloin mainituilla alkyyli-, alkenyyli- ja alkynyyli ryhmillä voi olla yksi tai useampia substituentteja, jotka on valittu ryhmästä, joka koostuu karboksyyli-ryhmästä, alkoksyyli ryhmästä, aroylioksi ryhmästä, alkoksikarbonyyli ryhmästä, aroylioksikarbonyyli ryhmästä, syaani-ryhmästä, hydroksi ryhmästä, aminoryhmästä, alkyyliamino-ryhmästä, asyyli ryhmästä, asyyliaminoryhmästä, asyylioksi-ryhmästä, alkoksikarbonyliaminoryhmästä, alkyyliitioryhmästä, alkyyliisulfinyyli ryhmästä, alkyyliisulfonyli ryhmästä ja tyydyttyneestä tai tyydyttymättömästä 3 - 8-jäsenisestä, tyyppiä sisältävästä heterosyklisestä ryhmästä, jota esittää kaava:

30



jossa X esittää happiatomia, rikkiatomia, CH₂-ryhmää, CH-Y-ryhmää, NH-ryhmää tai N-Y-ryhmää, jolloin Y esittää alkyy-

35

liryhmää, ja mainitulla heterosyklisellä ryhmällä voi olla yksi tai useampia alkyyliryhmiä liittyen hiiliatomiin, joka on renkaan rakenneatomi;

5 R^2 esittää vetyatomia, hydroksiryhmää, halogeeniatomia tai alkyyliryhmää;

R^3 esittää vetyatomia, hydroksiryhmää, halogeeniatomia tai alkyyliryhmää;

10 R^4 esittää alkyyliryhmää, alkenyyliiryhmää, alkynyyliiryhmää, sykloalkyyliiryhmää, aryyliiryhmää tai heterosyklistä ryhmää, jolloin mainituilla alkyyli-, alkenyyli-, alkynyyli-, sykloalkyyli- ja aryyliiryhmillä ja heterosyklisillä ryhmillä voi olla yksi tai useampia substituentteja, jotka on valittu ryhmästä, joka koostuu halogeeniatomista, hydroksiryhmästä, karboksyyliiryhmästä, alkyyliryhmästä, alkoksyyliiryhmästä, fenyyliiryhmästä, aminoryhmästä, alkyyliaminoryhmästä, aminoalkyyliiryhmästä, alkyyliaminoalkyyliiryhmästä, alkoksikarbonyyliiryhmästä, aryylioksikarbonyyliiryhmästä, asyyliiryhmästä, asyyliaminoryhmästä ja asyylioksiryhmästä;

20 R^5 esittää alkyyliryhmää, aryyliiryhmää tai alkoksyyliiryhmää, jolloin mainituilla alkyyli-, aryyli- ja alkoksyyliiryhmillä voi olla yksi tai useampia substituentteja, jotka on valittu ryhmästä, joka koostuu halogeeniatomista, hydroksiryhmästä, karboksyyliiryhmästä, alkyyliryhmästä, alkoksyyliiryhmästä, fenyyliiryhmästä, aminoryhmästä, alkyyliaminoryhmästä, aminoalkyyliiryhmästä, alkyyliaminoalkyyliiryhmästä, alkoksikarbonyyliiryhmästä, aryylioksikarbonyyliiryhmästä, asyyliiryhmästä, asyyliaminoryhmästä ja asyylioksiryhmästä;

30 R^6 esittää vetyatomia tai hydroksiryhmää;

35 R esittää alkyyliryhmää, alkyyliryhmää, jolla on yksi tai useampi substituentti, alkenyyliiryhmää, alkenyyliiryhmää, jolla on yksi tai useampi substituentti, alkynyyliiryhmää, alkynyyliiryhmää, jolla on yksi tai useampi substituentti, alkoksyyliiryhmää tai alkoksyyliiryhmää, jol-

la on yksi tai useampi substituentti, sykloalkyyliiryhmää tai sykloalkyyliiryhmää, jolla on yksi tai useampi substituentti, jolloin mainittu substituentti on valittu ryhmästä, joka koostuu halogeeniatomista, hydroksiryhmästä, karboksyyliiryhmästä, alkoksyyliiryhmästä, aryylioksiryhmästä, fenyyliiryhmästä, aminoryhmästä, alkyyliminoryhmästä, alkoksikarbonyyliiryhmästä, aryylioksikarbonyyliiryhmästä, asyyliiryhmästä, asyliminoryhmästä ja asyylioksiryhmästä; ja

10 Z esittää fenyyliiryhmää, joka voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla hlaogeeniatomilla, alkyyliiryhmällä tai alkoksyyliiryhmällä;

ja sen suola.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste tai sen
15 suola, t u n n e t t u siitä, että R^2 ja R^3 ovat fluori-atomeja.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste tai sen suola, t u n n e t t u siitä, että R^2 on hydroksiryhmä ja R^3 on vetyatomi.

20 4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste tai sen suola, t u n n e t t u siitä, että R^2 on hydroksiryhmä ja R^3 on metyyliiryhmä.

5. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 4 mukainen yhdiste tai sen suola, t u n n e t t u siitä, että R^5
25 on fenyyliiryhmä.

6. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 4 mukainen yhdiste tai sen suola, t u n n e t t u siitä, että R^5 on tertiaarinen butoksiryhmä.

7. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 6 mukainen yhdiste tai sen suola, t u n n e t t u siitä, että R^4
30 on 2-metyyli-1-propenyliiryhmä.

8. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 6 mukainen yhdiste tai sen suola, t u n n e t t u siitä, että R^4 on fenyyliiryhmä.

9. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 6 mukainen yhdiste tai sen suola, t u n n e t t u siitä, että R^4 on heterosyklinen ryhmä.

5 10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen yhdiste tai sen suola, t u n n e t t u siitä, että heterosyklinen ryhmä on monosyklinen heterosyklinen ryhmä.

11. Patenttivaatimuksen 9 mukainen yhdiste tai sen suola, t u n n e t t u siitä, että heterosyklinen ryhmä on monosyklinen 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen ryhmä.

10 12. Patenttivaatimuksen 9 mukainen yhdiste tai sen suola, t u n n e t t u siitä, että heterosyklinen ryhmä on monosyklinen 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen ryhmä, joka sisältää yhden happiatomin, typpiatomin tai rikkiatomin sen rakenteen rakenneatomina.

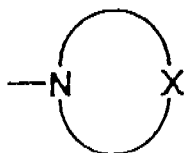
15 13. Patenttivaatimuksen 9 mukainen yhdiste tai sen suola, t u n n e t t u siitä, että heterosyklinen ryhmä on monosyklinen tyydyttymätön 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen ryhmä, joka sisältää yhden happiatomin, typpiatomin tai rikkiatomin sen rakenteen rakenneatomina.

20 14. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 6 mukainen yhdiste tai sen suola, t u n n e t t u siitä, että R^4 on furyyliryhmä, pyrrolyyliryhmä tai pyridyyliryhmä.

25 15. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 14 mukainen yhdiste tai sen suola, t u n n e t t u siitä, että R^1 on alkyyliryhmä tai alkenyyliryhmä, joilla kummallakin on substituentti.

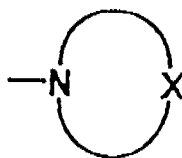
30 16. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 14 mukainen yhdiste tai sen suola, t u n n e t t u siitä, että R^1 on alkyyliryhmä, jolla on 1 - 6 hiiliatomia ja jolla on substituenttina alkoksikarbonyyliryhmä, hydroksiryhmä, syaaniryhmä, asyyliryhmä, alkyyliaminoriryhmä, alkyylitioriryhmä tai tyydyttynyt 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen ryhmä, joka sisältää typpiatomin ja jota esittää kaava:

35



jossa X esittää happiatomia, rikkiatomia, CH₂-ryhmää, CH-Y-ryhmää, NH-ryhmää tai N-Y-ryhmää, jolloin Y esittää alkyyliryhmää, ja mainitulla heterosyklisellä renkaalla voi olla yksi tai useampia alkyyliryhmiä liittyen hiiliatomiin, joka on sen renkaan rakenneatomi; tai alkenyyliryhmä, jolla on 2 - 6 hiiliatomia.

17. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 14 mukainen yhdiste tai sen suola, t u n n e t t u siitä, että R¹ on alkyyliryhmä, jolla on 1 - 6 hiiliatomia ja jolla on substituenttina tyydyttynyt 5-jäseninen tai 6-jäseninen heterosyklinen ryhmä, joka sisältää typpiä ja jolla on kaava:



15

jossa X esittää happiatomia, rikkiatomia, CH₂-ryhmää, CH-Y-ryhmää, NH-ryhmää tai N-Y-ryhmää, jolloin Y esittää alkyyliryhmää, ja mainitulla heterosyklisellä renkaalla voi olla useita alkyyliryhmiä liittyen hiiliatomiin, joka on sen renkaan rakenneatomi; tai allyyliryhmä.

18. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 14 mukainen yhdiste tai sen suola, t u n n e t t u siitä, että R¹ on alkyyliryhmä, jolla on 1 - 4 hiiliatomia ja jolla on substituenttina morfolinoryhmä tai tiomorfolinoryhmä; tai allyyliryhmä.

19. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 18 mukainen yhdiste tai sen suola, t u n n e t t u siitä, että R on alkyyliryhmä, jolla on 1 - 8 hiiliatomia, alkoksyyli-ryhmä, jolla on 1 - 6 hiiliatomia, ja sykloalkyyliryhmä, jolla on 3 - 6 hiiliatomia.

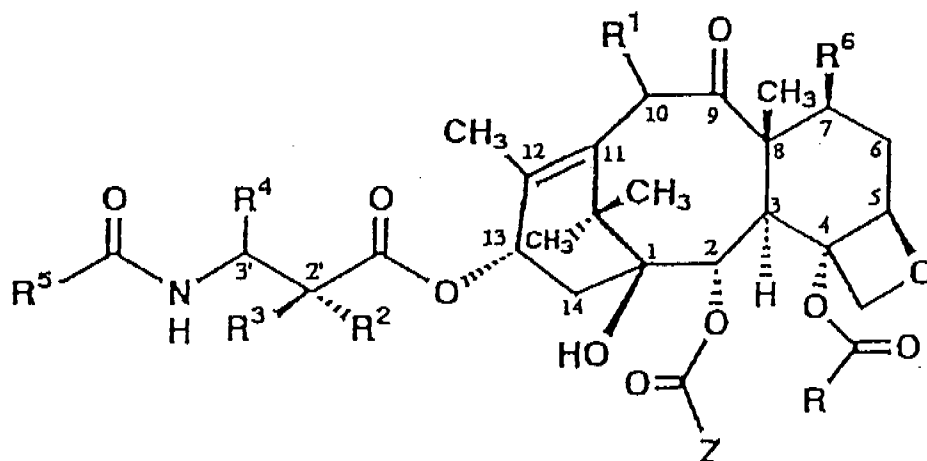
20. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 19 mukainen yhdiste tai sen suola, t u n n e t t u siitä, että R on metyyliryhmä, etyyliryhmä, propyyliryhmä, metoksiryhmä, etoksiryhmä tai syklopropyyliryhmä.

21. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste tai sen suola, tunnettu siitä, että R^1 on alkyyliryhmä, jolla on 2 tai 3 hiiliatomia ja jolla on morfolinoryhmä tai tiomorfolinoryhmä, jolloin mainitulla morfolinoryhmälä tai mainitulla tiomorfolinoryhmä voi olla yksi tai useampia metyyliiryhmiä liittyen hiiliatomiin, joka on renkaan rakenneatomi, R^2 on hydroksiryhmä, R^3 on vetyatomi, R^4 on furyyliryhmä tai fenyyliiryhmä, R^5 on tertiaarinen butoksiryhmä, ja R on metyyliiryhmä, etyyliiryhmä tai propyyliiryhmä.

22. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste tai suola, tunnettu siitä, että sillä on steerinen konfiguraatio, joka esittää kaava (Ia).

15

20



(Ia)