

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

208 003 B

(21) A bejelentés száma: 3245/90
(22) A bejelentés napja: 1990. 05. 29.
(30) Elsőbbségi adatok:
359 634 1989. 05. 31. US
415 028 1989. 09. 29. US

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 303/40
C 07 D 305/14

(40) A közzététel napja: 1991. 11. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1993. 07. 28. SZKV 93/07

(72) Feltaláló:

Holton, Robert A., Tallahassee, Florida (US)

(73) Szabadalmaz:

Florida State University, Tallahassee, Florida
(US)

(74) Képvisező:

Danubia Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54)

Eljárás taxol előállítására béta-laktámok alkalmazásával

(57) KIVONAT

A találmány szerinti eljárással előállított taxol (VI) képletében

A és B együtt oxocsoportot képeznek,

L és D közül az egyik szubsztituens jelentése hidrogénatom, míg a másik szubsztituens jelentése hidroxilcsoport,

G jelentése 1–10 szénatomos alkanoiloxicsoport,

M és F a gyűrű szénatomokkal együtt oxa-ciklobutilgyűrűt alkotnak,

I és J közül az egyik szubsztituens jelentése hidrogénatom, míg a másik szubsztituens jelentése benzil-oxi-csoport,

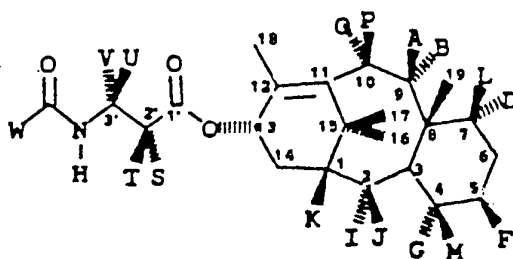
K jelentése hidroxilcsoport,

P és Q közül az egyik szubsztituens jelentése hidrogénatom, míg a másik szubsztituens jelentése 1–10 szénatomos alkanoiloxicsoport,

S és T közül az egyik szubsztituens jelentése hidrogénatom, míg a másik szubsztituens jelentése hidroxilcsoport,

U és V közül az egyik szubsztituens jelentése hidrogénatom, míg a másik szubsztituens jelentése 1–10 szénatomos alkilcsoport, adott esetben 1–6 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport vagy naftilcsoport, és

W jelentése fenilcsoport, naftilcsoport vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport.



(VI)

A találmány tárgya eljárás taxol előállítására β -laktámok alkalmazásával.

A terpénekhez tartozó taxán-vegyületeknek, amelyekhez a taxol tartozik, jelentős figyelmet szentelnek mind a biológiai, mind a kémiai tudományokban. Az (I) képletű taxol sokat ígérő kemoterápiás rákellenes szer, amely széles leukémiaellenes és tumor-inhibáló aktivitást mutat. Ezen kedvező aktivitása következtében a taxol jelenleg mind Franciaországban, mind az USA-ban klinikai vizsgálatok tárgya.

Ezekhez a klinikai vizsgálatokhoz a taxolt jelenleg a tiszafák számos típusának kérgéből biztosítják. A taxolt azonban ezeknek a lassú növekedésű örökzöldeknek a kérge csak csekély mennyiségben tartalmazza, ami azt a jelentős gondot okozza, hogy a taxolok korlátozott hozzáférhetősége nem fogja fedezni a szükségletet. Ennek következtében az utóbbi években a vegyészek fokozott erőfeszítéseket tettek taxolok előállítására szolgáló, megvalósítható szintézis kidolgozására. Az eredmények eddig nem bizonyultak teljesen kielégítőnek.

Az egyik javasolt szintézis a taxán-mag négyatomos gyűrűjének alapvegyületekből történő szintézisére irányul. A taxolhoz hasonló taxuzin szintéziséről Holton és munkatársai számoltak be (JACS 110, 6558, 1988). Az ezen a területen elért fejlődés ellenére a taxol végső szintézise azonban soklépcsős, bonyolult és költséges eljárás.

A taxol előállításának egy másik lehetséges módját Greene és munkatársai írták le (JACS 110, 5917, 1988), amelyben egy taxolhoz hasonló vegyületet, a (II) képletű 10-dezacetil-bakkatin(III)-at alkalmazták. A 10-dezacetil-bakkatin(III) a taxolnál jobban hozzáférhető, mivel kinyerhető a *Taxus baccata* leveleiből. Greene és munkatársai módszerével a 10-dezacetil-bakkatin(III) úgy alakítható taxollá, hogy a 10-es szénatomhoz acetilcsoportot és a 13-as szénatomhoz β -amino-észter oldalláncot kapcsolnak az ehhez a szénatomhoz kapcsolódó hidroxilcsoportnak β -amino-karbonsavval történő észterezése útján. Bár ez az eljárásváltozat viszonylag kevés lépésből áll, a β -amido-karbonsav szintézise soklépcsős, alacsony kitermelésű eljárás, és az összekapcsolás reakciója is körülményes, és ezért alacsony kitermeléssel végezhető el. Ez az összekapcsolási reakció azonban kulcsfontosságú lépés, amelyre a taxol vagy biológiailag aktív származékai minden tervezett szintézisében szükség van, mivel Wani és munkatársai (JACS 93, 2325, 1971) rámutattak, hogy a tumor-ellenes aktivitáshoz szükséges a 13-as szénatomhoz kapcsolódó β -amido-észter oldallánc jelenléte.

Az alábbiakban taxolszármazékokat ismertető irodalmi források alapján összefoglaljuk az egyes szubsztituensek jelentését, ennek során célszerűségi okokból megtartjuk a leírásunk (VI) általános képletében alkalmazott jelöléseket.

szubsztituens jele	4814470 számú USA-beli szabadalmi bejelentés	4942184 számú USA-beli szabadalmi bejelentés	J. Org. Chem., 56 5114-5119, (1991)
A és B együtt	oxocsoport		
L és D	egyik hidrogénatom, másik hidroxilcsoport		hidroxilcsoport -OAC vagy OS/(Et) ₃ csoport
G	-OAC csoport		-CH ₂ -CH ₂ -OAC vagy -CH ₂ -CH ₂ -OH csoport
M és F együtt	oxa-etilén-csoport		
T és J	egyik hidrogénatom, másik -O-CO-C ₆ H ₅ csoport		
K	hidroxilcsoport		
P és Q	egyik hidrogénatom, másik -OAC csoport	egyik hidrogénatom, másik -OAC csoport	
S és T	egyik hidrogénatom, másik hidroxilcsoport	egyik hidrogénatom, másik -O-CO-(CH ₂) ₂ -COOH csoport	egyik hidrogénatom, másik hidroxilcsoport, -OAC vagy -OSi(Et) ₃ csoport
U és V	egyik hidrogénatom, másik -C ₆ H ₅ csoport		hidrogénatom
W	terc-butoxi-csoport	-C ₆ H ₅ csoport	

* a találmány szerinti vegyületek szempontjából érdektelen számos egyéb szubsztituens jelentését elhagytuk.

A taxol és más potenciális tumor-ellenes vegyületek szintézisében továbbra is fennálló fő gond olyan, könnyen hozzáférhető vegyület hiánya, amelyet a β -amido-észter oldallánc biztosítására könnyen a 13-as szénatomhoz kötődő oxigénhez kapcsolhatunk. Egy ilyen vegyületnek és nagy kitermeléssel elvégezhető, molekulához történő kapcsolási eljárásának kidolgozása előnyös lenne taxol, valamint vele rokon olyan tumor-ellenes vegyületek szintézise szempontjából, amelyekben a mag szubsztituensei vagy a 13-as szénatomhoz kapcsolódó oldallánc módosítottak.

A találmány célja a taxol előállítására szolgáló olyan eljárás kidolgozása, amelyben egy alkoholt egy (III) általános képletű β -laktámmal reagáltatunk aktiválószer jelenlétében.

A (III) általános képletű β -laktám képletében
 R_1 jelentése fenilcsoport, 1–10 szénatomos alkilcsoport vagy naftilcsoport;
 R_2 jelentése hidrogénatom, etoxi-etil-, acetál- vagy más hidroxil-védőcsoport; és
 R_3 jelentése adott esetben 1–6 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport, 1–10 szénatomos alkilcsoport vagy naftilcsoport.

Előnyösen
 R_1 jelentése fenilcsoport;
 R_2 jelentése etoxi-etil-, 2,2,2-triklór-etoxi-metil- vagy más acetál hidroxil-védőcsoport; és
 R_3 jelentése adott esetben 1–6 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport vagy naftilcsoport.
 Két előnyös, R_1 és R_3 helyén fenilcsoportot tartalmazó β -laktám a (IV) és (V) képletű vegyület, a képletben
 OEE jelentése etoxi-etil-csoport.

Az IUPAC szabályoknak megfelelően a (IV) vegyület neve 1-benzoil-4-fenil-3-(1-etoxi-etoxi)-azetidín-2-on, az (V) képletű vegyület neve 1-benzoil-4-fenil-3-(2,2,2-triklór-etoxi-metoxi)-azetidín-2-on. Legelőnyösebb a (IV) képletű β -laktám.

A találmány szerinti eljárás lényege az, hogy a (VI) általános képletű taxol előállítására – a képletben

A és B együtt oxocsoportot képeznek,
 L és D közül az egyik szubsztituens jelentése hidrogénatom, míg a másik szubsztituens jelentése hidroxilcsoport,

G jelentése 1–10 szénatomos alkanoiloxicsoport,
 M és F a gyűrű szénatomokkal együtt oxa-ciklobutilgyűrűt alkotnak,

I és J közül az egyik szubsztituens jelentése hidrogénatom, míg a másik szubsztituens jelentése benzoil-oxi-csoport,

K jelentése hidroxilcsoport,
 P és Q közül az egyik szubsztituens jelentése hidrogénatom, míg a másik szubsztituens jelentése 1–10 szénatomos alkanoiloxicsoport,

S és T közül az egyik szubsztituens jelentése hidrogénatom, míg a másik szubsztituens jelentése hidroxilcsoport,

U és V közül az egyik szubsztituens jelentése hidrogénatom, míg a másik szubsztituens jelentése 1–10 szénatomos alkilcsoport, adott esetben 1–

6 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport vagy naftilcsoport, és

W jelentése fenilcsoport, naftilcsoport vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport –

5 egy (III) általános képletű β -laktámot – a képletben R_1 jelentése fenilcsoport, 1–10 szénatomos alkilcsoport vagy naftilcsoport;

R_2 jelentése hidroxil-védőcsoport, és

10 R_3 jelentése adott esetben 1–6 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport, 1–10 szénatomos alkilcsoport vagy naftilcsoport –

egy (XLVIII) általános képletű alkohollal – a képletben A, B, D, F, G, I, J, K, L, M, P és Q jelentése a fenti – reagáltatunk aktiválószer jelenlétében.

15 A taxol alkilcsoportjai legfeljebb 10 szénatomos rövid szénláncú alkilcsoportok, amelyek a fő láncban 1–6 szénatomot tartalmaznak. Ezek lehetnek egyenes vagy elágazó láncúak, így metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, terc-butil-, aril-, hexilcsoport és hasonlóak.

20 Az alkanoil-oxi-csoportok magukban foglalják például az acetát-, propionát-, butirát-, valeriát-, izobutirát-csoportot és hasonlókat. A legelőnyösebb alkanoil-oxi-csoport az acetát-csoport.

25 A taxol aromás oldalláncai 6–10 szénatomosak, így a fenil-, 1-naftil- vagy 2-naftil-csoport. Az előnyösebb aromás csoport a fenilcsoport.

A (VI) képletből levezethető vegyületekre példák a (VII)–(XXXII) képletű vegyületek.

30 A találmány szerinti eljárásnak megfelelően egy (III) általános képletű β -laktámot egy alkohol és egy aktiválószer, előnyösen egy terciér amin, így trietilamin, diizopropil-etil-amin, piridin, N-metil-imidazol és 4-dimetil-amino-piridin (DMAP) jelenlétében β -

35 amido-észterre alakítunk. A (III) általános képletű β -laktámok reagálnak például DMAP jelenlétében a 4-gyűrűs taxán-magot és a 13-as szénatomhoz kapcsolódó hidroxilcsoportot tartalmazó vegyületekkel a 13-as szénatomhoz kapcsolódó β -amido-észter-csoportot tartalmazó vegyület keletkezése közben.

Az alkohol legelőnyösebben 7-O-trietil-szilil-bakkatin(III), amelyet a Greene és munkatársai által leírt módon (JACS 110, 5917, 1988) vagy más eljárásokkal állítunk elő. Greene és munkatársai szerint a 10-dez-

45 acetil-bakkatin(III)-at az (A) reakciósema szerint alakíthatjuk 7-O-trietil-szilil-bakkatin(III)-má. A leírás szerinti, gondosan optimalizált körülmények között a 10-dezacetil-bakkatin(III) 20 ekvivalens (C_2H_5)₃SiCl-lel reagál 23 °C hőmérsékleten argonatmoszféra alatt

50 20 óra időtartamig 1 mmól 10-dezacetil-bakkatin(III)-ra számítva 50 ml piridin jelenlétében, miközben a tisztítás utáni 84–86% kitermeléssel (XXXIII) képletű 7-trietil-szilil-10-dezacetil-bakkatin(III) termék keletkezik.

55 A reakcióterméket 1 mmól-jára számított 5 ekvivalens CH_3COCl és 25 ml piridin jelenlétében 0 °C hőmérsékleten argonatmoszféra alatt 48 órán keresztül acetilezzük, amelynek során 86%-os kitermeléssel (XXXIV) képletű 7-O-trietil-szilil-bakkatin(III) keletkezik (JACS 110, 5917–5918, 1988).

Amint a (B) reakcióvázlat mutatja, a (XXXIV) képletű 7-O-trietil-szilil-bakkatin(III)-at reagáltathatjuk valamely β -laktámmal szobahőmérsékleten, ennek során taxol intermedier keletkezik, amelyben a 7 és 2' szénatomokhoz kapcsolódó hidroxilcsoportot trietil-szilil, illetve etoxi-etil védőcsoport védi. Ezt követően ezeket a csoportokat enyhe körülmények között hidrolizáljuk úgy, hogy ez az észterkötést vagy a taxol szubsztituenseit ne befolyásolja. Jóllehet, a (B) reakcióvázlat a természetben előforduló taxol szintézisére irányul, a β -laktám vagy a 4-gyűrűs alkohol természetben előforduló vagy elő nem forduló változataival is alkalmazhatjuk más szintetikus taxolok előállítására a találmány tárgy körében.

Egy (III) általános képletű β -laktámot másik lehetőségként aktiválószer és egy 7-O-trietil-szilil-bakkatin(III)-tól eltérő alkohol jelenlétében β -amido-észterre alakítunk taxol intermedier előállítása céljából. A taxol szintézisét ezután elvégezhetjük a taxol intermedier alkalmazásával megfelelő reakcióvázlat alapján.

A β -laktám alkilcsoportjai legfeljebb 10 szénatomos rövid szénláncú alkilcsoportok, amelyek a fő láncban 1–6 szénatomot tartalmaznak. Ezek lehetnek egyenes vagy elágazó láncúak, így metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, terc-butil-, aril-, hexilcsoport és hasonlóak.

A β -laktám említett aromás oldalláncai 6–10 szénatomot tartalmaznak, és magukban foglalják a fenil-, 1-naftil- vagy 2-naftil-csoportot. A szubsztituens lehet 1–6 szénatomos alkoxycsoport. A legelőnyösebb aromás csoport a fenilcsoport.

A fentiek szerint a (III) általános képletű β -laktám R_2 szubsztituensének helyén lehet alkil-, acil-, etoxi-etil-, 2,2,2-triklór-etoxi-metil-csoport vagy más hidroxil-védőcsoport, így acetálok és éterek, így metoxi-metil-, benzoiloxi-metil-csoport; észterek, így acetátok; karbonátok, mint metil-karbonátok; és hasonlóak. Nagyszámú hidroxil-védőcsoport és szintézisük megtalálható T. W. Greene „Protective Groups in Organic Synthesis” című könyvében (John Wiley and Sons, 1981). A választott hidroxil-védőcsoportnak könnyen eltávolíthatónak kell lennie olyan enyhe körülmények között, amelyek nem befolyásolják a taxol intermedier észterkötését vagy egyéb szubsztituenseit. R_2 helyén azonban előnyösen etoxi-etil-csoport vagy 2,2,2-triklór-etoxi-metil-csoport és legelőnyösebben etoxi-etil-csoport áll.

A (III) általános képletű vegyületek köréből mutatnak példákat a (XXXV)–(XL) képletű vegyületek.

Mivel a (III) általános képletű β -laktám számos aszimmetrikus szénatomot tartalmaz, a szakember számára ismert, hogy az aszimmetrikus szénatomokat tartalmazó vegyületek diasztereomer, racém vagy optikailag aktív alakokban létezhetnek.

A (III) általános képletű β -laktámokat előállíthatjuk könnyen hozzáférhető anyagokból, amint azt a (IV) képletű β -laktám esetére a (C) reakcióvázlat mutatja:

reagensek:

(a) trietil-amin, CH_2Cl_2 , 25 °C, 18 óra;

(b) 4 ekvivalens cérium-ammónium-nitrát, CH_3CN , –10 °C, 10 perc;

(c) KOH, THF, H_2O , 0 °C, 30 perc;

(d) etil-vinil-éter, THF, toluol-szulfonsav, 0 °C, 1,5 óra;

(e) CH_3Li , éter, –78 °C, 10 perc;

benzoil-klorid, –78 °C, 1 óra.

5 A kiindulási anyagok könnyen hozzáférhetőek. α -Acil-oxi-acetil-kloridot glikolsavból készítünk, és egy tercier amin jelenlétében aldehidekből és para-metoxi-anilinból készített iminekkal gyűrűs vegyületté kondenzáljuk 1-para-metoxi-fenil-3-aciloxi-4-aril-azetidín-2-on vegyületek keletkezése közben.

10 A para-metoxi-fenil-csoportot könnyen eltávolíthatjuk cérium-ammónium-nitráttal végzett oxidáció útján, és az aciloxi-csoportot könnyen hidrolizálhatjuk a szakember számára ismert szokásos körülmények között, miközben 3-hidroxi-4-aril-azetidín-2-on vegyületeket kapunk.

15 A 3-hidroxi-csoportot számos szokásos védőcsoporttal, így 1-etoxi-etil-csoporttal védhetjük. Előnyösen a racém 3-hidroxi-4-aril-azetidín-2-ont a védelem előtt a megfelelő 2-metoxi-2-(trifluor-metil)-fenil-ecetsav-észterek átkristályosítása után a tiszta enantiomerekre választjuk szét, és taxol készítésére csak a dextorotációs enantiomert használjuk. Mindenesetre a 3-(1-etoxi-etoxi)-4-fenil-azetidín-2-ont egy bázissal, 20 előnyösen n-butil-lítiummal és egy aroil-kloriddal –78 °C hőmérsékleten vagy annál kisebb hőmérsékleten (IV) képletű β -laktámmá alakíthatjuk.

25 A következőkben a találmányt példákkal szemlél-tjük.

1. példa

cisz-1-Benzoil-3-(1-etoxi-etoxi)-4-fenil-azetidín-2-on előállítása

35 *cisz*-1-p-Metoxi-fenil-3-acetoxi-4-fenil-azetidín-2-on: Benzaldehidből és p-metoxi-anilinból előállított imin 962 mg (4,56 mól) és 0,85 ml (6,07 mól) trietil-amin 15 ml CH_2Cl_2 -ben készített oldatához –20 °C hőmérsékleten 413 mg (3,04 mmól) α -acetoxi-acetil-klorid 15 ml CH_2Cl_2 -ben oldott oldatát adjuk cseppenként. 40 A reakcióelegyet 18 óra időtartamon keresztül hagyjuk 25 °C hőmérsékletre felmelegedni. Ezután a reakció-elegyet 100 ml CH_2Cl_2 -vel hígítjuk, és az oldatot 30 ml 10%-os vizes HCl-oldattal extraháljuk. A szerves réteget 30 ml vízzel és 30 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, és szilárd tömeggé betöményítjük. A szilárd anyagot 50 ml hexánnal eldörzsöljük, és a keveréket szűrjük. A maradó szilárd anyagot etil-acetát/hexán elegyből kristályosítva 163 °C olvadáspontú fehér kristályokként 645 mg *cisz*-1-p-metoxi-fenil-3-acetoxi-4-fenil-azetidín-2-ont kapunk (Kitermelés: 68%).

cisz-3-Acetoxi-4-fenil-azetidín-2-on:

20,2 g *cisz*-1-p-metoxi-fenil-3-acetoxi-4-fenil-azetidín-2-on 700 ml acetonitrilben készített oldatához –10 °C 55 hőmérsékleten 1 óra időtartamon keresztül lassan cérium-ammónium-nitrát 450 ml vízben készített oldatát adjuk. A keveréket 30 percen keresztül –10 °C hőmérsékleten keverjük, és 500 ml éterrel hígítjuk. A vizes fázist éter 100 ml részletével kétszer extraháljuk, és az egyesített 60 szerves fázist víz 100 ml részletével kétszer, telített vizes

nátrium-hidrogén-szulfát 100 ml részletével kétszer, nátrium-hidrogén-karbonát telített vizes oldatának 100 ml részletével kétszer mossuk, és koncentráva 18,5 g szilárd anyagot kapunk. A szilárd anyagot aceton/hexán elegyből kristályosítva 152–154 °C olvadáspontú fehér kristályokként 12,3 g *cisz-3-acetoxi-4-fenil-azetidín-2-*ont kapunk (kitermelés: 92%).

cisz-3-Hidroxi-4-fenil-azetidín-2-on:

200 ml THF és 280 ml 1 mólos vizes kálium-hidroxid oldat keverékéhez 0 °C hőmérsékleten 4,59 g (22,4 mmól) *cisz-3-acetoxi-4-fenil-azetidín-2-on* 265 ml THF-ben készített oldatát adjuk csepegtető tölcserén keresztül 40 perc alatt. Az oldatot 0 °C hőmérsékleten 1 óra időtartamig keverjük, és 100 ml vizet és 100 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát oldatot adunk hozzá. A keveréket etil-acetát 200 ml részleteivel négyszer extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfát felett szárítjuk és betöményítjük, amelynek során 147–149 °C olvadáspontú fehér kristályokként 3,54 g racém *cisz-3-hidroxi-4-fenil-azetidín-2-on* kapunk (kitermelés: 97%). Ezt az anyagot 2-metoxi-2-(trifluor-metil)-fenil-ecetsav-észterének hexán/aceton elegyből történő átkristályosításával és azt követő hidrolízisével enantiomerjeire választjuk szét [α]_{Hg}²⁵ 177°.

cisz-3-(1-Etoxi-etoxi)-4-fenil-acetidín-2-on:

3,41 g (20,9 mmól) *cisz-3-hidroxi-4-fenil-azetidín-2-on* 15 ml THF-ben készített oldatához 5 ml etil-vinil-étert és 20 mg (0,2 mmól) metán-szulfonsavat adunk 0 °C hőmérsékleten. A keveréket 0 °C hőmérsékleten 20 perc időtartamon keresztül keverjük, nátrium-hidrogén-karbonát 20 ml telített vizes oldatával hígítjuk, és etil-acetát 40 ml részleteivel háromszor extraháljuk. Az egyesített etil-acetát fázisokat nátrium-szulfát felett szárítjuk és betöményítjük, ennek során színtelen olajként 4,87 g *cisz-3-(1-etoxi-etoxi)-4-fenil-azetidín-2-on* kapunk (kitermelés: 99%).

cisz-1-Benzoil-3-(1-etoxi-etoxi)-4-fenil-azetidín-2-on:

2,35 g (10 mmól) *cisz-3-(1-etoxi-etoxi)-4-fenil-azetidín-2-on* 40 ml THF-ben készített oldatához –78 °C hőmérsékleten butil-lítium-hexánban készített 1,65 mólos oldatának 6,1 ml-ét (10,07 mmól) adjuk. A keveréket 10 percen keresztül –78 °C hőmérsékleten keverjük, és 1,42 g (10,1 mmól) benzoil-klorid 10 ml THF-ben készített oldatát adjuk hozzá. A keveréket –78 °C hőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük, 70 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal hígítjuk, és etil-acetát 50 ml részleteivel háromszor extraháljuk. Az egyesített etil-acetát fázisokat nátrium-szulfát felett szárítjuk és betöményítjük, amelynek során 3,45 g olajat kapunk. Az olajnak szilikagélen etil-acetát/hexán eluálószerrel történő kromatografálásával színtelen olajként 3,22 g *cisz-1-benzoil-3-(1-etoxi-etoxi)-4-fenil-azetidín-2-on* kapunk (kitermelés: 95%).

2. példa

β-Amido-észterek előállítására cisz-1-benzoil-3-(1-etoxi-etoxi)-4-fenil-azetidín-2-onból

Benzil-3-benzamido-3-fenil-2-hidroxi-propionát:

88 mg (0,26 mmól) *cisz-1-benzoil-3-(1-etoxi-4-fe-*

nil-azetidín-2-on 0,3 ml THF-ben készített oldatához 28 mg (0,26 mmól) benzilalkoholt és 32 mg (0,26 mmól) 4-dimetil-amino-piridint (DMAP) adunk. Miután a keveréket 5 órán keresztül 25 °C hőmérsékleten tartjuk, nátrium-hidrogén-karbonát 10 ml telített vizes oldatával hígítjuk, és etil-acetát 20 ml részleteivel háromszor extraháljuk. Az egyesített etil-acetát fázisokat 10 ml 5%-os vizes HCl-oldattal és 10 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal extraháljuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és betöményítjük, amelynek során 112 mg benzil-észtert kapunk olajként, amelynek tisztasága NMR elemzés szerint 97%-nál nagyobb (kitermelés: 100%). Ennek az olajnak 4 ml THF-ben készített oldatához 1 ml 10%-os vizes HCl-oldatot adunk. A keveréket 25 °C hőmérsékleten 30 percen keresztül keverjük, 20 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal hígítjuk, és etil-acetát 30 ml részleteivel négyszer extraháljuk. Az egyesített etil-acetát fázisokat nátrium-szulfát felett szárítjuk és betöményítjük, amelynek során szilárd terméket kapunk. A szilárd anyag kloroformból végzett kristályosításával 92 mg benzil-3-benzamido-3-fenil-2-hidroxi-propionátot kapunk 129–131 °C olvadáspontú fehér kristályokként (kitermelés: 95%).

Taxol:

109 mg (0,320 mmól) (+)-*cisz-1-benzoil-3-(1-etoxi-etoxi)-4-fenil-azetidín-2-on*, 45 mg (0,064 mmól) 7-O-trietil-szilil-bakkatin(III)-at, 7,8 mg (0,064 mmól) 4-dimetil-amino-piridint (DMAP) és 0,032 ml piridint viszünk be egy kis reakcióedénybe. A keveréket 12 órán keresztül 25 °C hőmérsékleten keverjük, és 100 ml etil-acetáttal hígítjuk. Az etil-acetát oldatot 20 ml 10%-os vizes réz-szulfát-oldattal extraháljuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és betöményítjük. A maradékot szilikagél tölteten keresztül szűrjük eluálószerként etil-acetátot használva. Etil-acetát/hexán eluálószerrel szilikagélen végzett vékonyréteg-kromatográfias eljárással, majd etil-acetát/hexán elegyből végzett kristályosítással 61 mg 2'-(1-etoxi-etoxi)-7-O-trietil-szilil-taxolt kapunk a diasztereomerek 2:1 arányú keverékéeként (kitermelés: 92%).

A 2'-(1-etoxi-etoxi)-7-O-trietil-szilil-taxol 5 mg-os mintáját 2 ml etanolban oldjuk, és 0,5 ml 0,5%-os vizes HCl oldatot adunk hozzá. A keveréket 0 °C hőmérsékleten 30 óra időtartamig keverjük, és 50 ml etil-acetáttal hígítjuk. Az oldatot nátrium-hidrogén-karbonát 20 ml telített vizes oldatával extraháljuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és betöményítjük. A maradékot szilikagél töltetű oszlopon etil-acetát/hexán eluálószerrel végzett kromatografálással tisztítjuk, ennek során 4,5 mg taxolt kapunk (kitermelés: 90%), amely minden szempontból azonos egy autentikus mintával.

3. példa

N-Dezbenzoil-N-(1-naftoil)-taxol

125 mg (0,320 mmól) (+)-*cisz-1-(1-naftoil)-3-(1-etoxi-etoxi)-4-fenil-azetidín-2-on*, 45 mg (0,064 mmól) 7-O-trietil-szilil-bakkatin(III)-at, 7,8 mg (0,064 mmól) 4-dimetil-amino-piridint (DMAP) és 0,032 ml piridint viszünk be egy kis reakcióedénybe. A keveréket 12 órán keresztül 25 °C hőmérsékleten ke-

verjük, és 100 ml etil-acetáttal hígítjuk. Az etil-acetát oldatot 20 ml 10%-os vizes réz-szulfát-oldattal extraháljuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, és koncentrálnak. A maradékot szilikagél tölteten keresztül szűrjük eluálószerként etil-acetátot használva. Etil-acetát/hexán eluálószerrel szilikagélen végzett elárasztásos kromatográfiás eljárással, majd etil-acetát/hexán elegyéből végzett kristályosítással 62 mg N-dezbenzoil-N-(1-naftoil)-2'-(1-etoxi-etoxi)-7-O-trietil-szilil-taxolt nyerünk (kitermelés: 90%).

Az N-dezbenzoil-N-(1-naftoil)-2'-(1-etoxi-etoxi)-7-O-trietil-szilil-taxol 5 mg-os mintáját 2 ml etanolban oldjuk, és 0,5 ml 0,5%-os vizes HCl oldatot adunk hozzá. A keveréket 0 °C hőmérsékleten 30 óra időtartamig keverjük, és 50 ml etil-acetáttal hígítjuk. Az oldatot 20 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal extraháljuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és betöményítjük. A maradékot szilikagél töltetű oszlopon etil-acetát/hexán eluálószerrel végzett kromatografálással tisztítjuk, ennek során 3,9 mg N-dezbenzoil-N-(1-naftoil)-taxolt kapunk (kitermelés: 95%).

4. példa

N-Dezbenzoil-N-(2-naftoil)-taxol

125 mg (0,320 mmól) (+)-cisz-1-(2-naftoil)-3-(1-etoxi-etoxi)-4-fenil-azetidín-2-ont, 45 mg (0,064 mmól) 7-O-trietil-szilil-bakkatin(III)-at, 7,8 mg (0,064 mmól) 4-dimetil-amino-piridint (DMAP) és 0,032 ml piridint viszünk be egy kis reakcióedénybe. A keveréket 12 órán keresztül 25 °C hőmérsékleten keverjük, és 100 ml etil-acetáttal hígítjuk. Az etil-acetát oldatot 20 ml 10%-os vizes réz-szulfát-oldattal extraháljuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és koncentrálnak. A maradékot szilikagél tölteten keresztül szűrjük eluálószerként etil-acetátot használva. Etil-acetát/hexán eluálószerrel szilikagélen végzett elárasztásos kromatográfiás eljárással, majd etil-acetát/hexán elegyéből végzett kristályosítással 64 mg N-dezbenzoil-N-(2-naftoil)-2'-(1-etoxi-etoxi)-7-O-trietil-szilil-taxolt kapunk (kitermelés: 93%).

Az N-dezbenzoil-N-(2-naftoil)-2'-(1-etoxi-etoxi)-7-O-trietil-szilil-taxol 5 mg-os mintáját 2 ml etanolban oldjuk, és 0,5 ml 0,5%-os vizes HCl oldatot adunk hozzá. A keveréket 0 °C hőmérsékleten 30 óra időtartamig keverjük, és 50 ml etil-acetáttal hígítjuk. Az oldatot 20 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal extraháljuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és betöményítjük. A maradékot szilikagél töltetű oszlopon etil-acetát/hexán eluálószerrel végzett kromatografálással tisztítjuk, ennek során 3,5 mg N-dezbenzoil-N-(2-naftoil)-taxolt kapunk (kitermelés: 90%).

5. példa

N-Dezbenzoil-N-pivaloil-taxol

102 mg (0,320 mmól) (+)-cisz-1-pivaloil-3-(1-etoxi-etoxi)-4-fenil-azetidín-2-ont, 45 mg (0,064 mmól) 7-O-trietil-szilil-bakkatin(III)-at, 7,8 mg (0,064 mmól) 4-dimetil-amino-piridint (DMAP) és 0,032 ml piridint viszünk be egy kis reakcióedénybe. A keveréket 12 órán keresztül 25 °C hőmérsékleten keverjük, és 100 ml etil-acetáttal hígítjuk. Az etil-acetát

oldatot 20 ml 10%-os vizes réz-szulfát-oldattal extraháljuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, és koncentrálnak. A maradékot szilikagél tölteten keresztül szűrjük, eluálószerként etil-acetátot használva. Etil-acetát/hexán eluálószerrel szilikagélen végzett elárasztásos kromatográfiás eljárással, majd etil-acetát/hexán elegyéből végzett kristályosítással 55 mg N-dezbenzoil-N-pivaloil-2'-(1-etoxi-etoxi)-7-O-trietil-szilil-taxolt kapunk (kitermelés: 85%).

Az N-dezbenzoil-N-pivaloil-2'-(1-etoxi-etoxi)-7-O-trietil-szilil-taxol 5 mg-os mintáját 2 ml etanolban oldjuk, és 0,5 ml 0,5%-os vizes HCl oldatot adunk hozzá. A keveréket 0 °C hőmérsékleten 30 óra időtartamig keverjük, és 50 ml etil-acetáttal hígítjuk. Az oldatot 20 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal extraháljuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és betöményítjük. A maradékot szilikagél töltetű oszlopon etil-acetát/hexán eluálószerrel végzett kromatografálással tisztítjuk, ennek során 3,6 mg N-dezbenzoil-N-pivaloil-taxolt kapunk (kitermelés: 92%).

6. példa

N-Dezbenzoil-N-pentanoil-taxol

102 mg (0,320 mmól) (+)-cisz-1-pentanoil-3-(1-etoxi-etoxi)-4-fenil-azetidín-2-ont, 45 mg (0,064 mmól) 7-O-trietil-szilil-bakkatin(III)-at, 7,8 mg (0,064 mmól) 4-dimetil-amino-piridint (DMAP) és 0,032 ml piridint viszünk be egy kis reakcióedénybe. A keveréket 12 órán keresztül 25 °C hőmérsékleten keverjük, és 100 ml etil-acetáttal hígítjuk. Az etil-acetát oldatot 20 ml 10%-os vizes réz-szulfát-oldattal extraháljuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, és koncentrálnak. A maradékot szilikagél tölteten keresztül szűrjük eluálószerként etil-acetátot használva. Etil-acetát/hexán eluálószerrel szilikagélen végzett elárasztásos kromatográfiás eljárással, majd etil-acetát/hexán elegyéből végzett kristályosítással 58 mg N-dezbenzoil-N-pentanoil-2'-(1-etoxi-etoxi)-7-O-trietil-szilil-taxolt kapunk (kitermelés: 89%).

Az N-dezbenzoil-N-pentanoil-2'-(1-etoxi-etoxi)-7-O-trietil-szilil-taxol 5 mg-os mintáját 2 ml etanolban oldjuk, és 0,5 ml 0,5%-os vizes HCl oldatot adunk hozzá. A keveréket 0 °C hőmérsékleten 30 óra időtartamig keverjük, és 50 ml etil-acetáttal hígítjuk. Az oldatot 20 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal extraháljuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és betöményítjük. A maradékot szilikagél töltetű oszlopon etil-acetát/hexán eluálószerrel végzett kromatografálással tisztítjuk, ennek során 3,6 mg N-dezbenzoil-N-pentanoil-taxolt kapunk (kitermelés: 92%).

7. példa

3'-Dezfenil-3'-(1-naftil)-taxol

125 mg (0,320 mmól) (+)-cisz-1-pentanoil-3-(1-etoxi-etoxi)-4'-(1-naftil)-azetidín-2-ont, 45 mg (0,064 mmól) 7-O-trietil-szilil-bakkatin(III)-at, 7,8 mg (0,064 mmól) 4-dimetil-amino-piridint (DMAP) és 0,032 ml piridint viszünk be egy kis reakcióedénybe. A keveréket 12 órán keresztül 25 °C hőmérsékleten keverjük, és 100 ml etil-acetáttal hígítjuk. Az etil-acetát

oldatot 20 ml 10%-os vizes réz-szulfát-oldattal extraháljuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, és koncentrálnak. A maradékot szilikagél tölteten keresztül szűrjük eluálószerként etil-acetátot használva. Etil-acetát/hexán eluálószerrel szilikagélen végzett elárasztásos kromatográfiás eljárással, majd etil-acetát/hexán elegyéből végzett kristályosítással 62 mg N-dezbenzoil-N-pentanoil-2'-(1-etoxi-etoxi)-3'-dezfenil-3'-(1-naftil)-7-O-trietil-szilil-taxolt kapunk (kitermelés: 90%).

Az N-dezbenzoil-N-pentanoil-2'-(1-etoxi-etoxi)-3'-dezfenil-3'-(1-naftil)-7-O-trietil-szilil-taxol 5 mg-os mintáját 2 ml etanolban oldjuk, és 0,5 ml 0,5%-os vizes HCl oldatot adunk hozzá. A keveréket 0 °C hőmérsékleten 30 óra időtartamig keverjük, és 50 ml etil-acetáttal hígítjuk. Az oldatot 20 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal extraháljuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és koncentrálnak. A maradékot szilikagél töltetű oszlopon etil-acetát/hexán eluálószerrel végzett kromatografálással tisztítjuk, ennek során 3,9 mg 3'-dezfenil-3'-(1-naftil)-taxolt kapunk (kitermelés: 95%).

8. példa

3'-Dezfenil-3'-(2-naftil)-taxol

125 mg (0,320 mmól) (+)-cisz-1-pentanoil-3-(1-etoxi-etoxi)-4'-(2-naftil)-azetidín-2-ont, 45 mg (0,064 mmól) 7-O-trietil-szilil-bakkatin(III)-at, 7,8 mg (0,064 mmól) 4-dimetil-amino-piridint (DMAP) és 0,032 ml piridint viszünk be egy kis reakcióedénybe. A keveréket 12 órán keresztül 25 °C hőmérsékleten keverjük, és 100 ml etil-acetáttal hígítjuk. Az etil-acetát oldatot 20 ml 10%-os vizes réz-szulfát-oldattal extraháljuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, és koncentrálnak. A maradékot szilikagél tölteten keresztül szűrjük eluálószerként etil-acetátot használva. Etil-acetát/hexán eluálószerrel szilikagélen végzett elárasztásos kromatográfiás eljárással, majd etil-acetát/hexán elegyéből végzett kristályosítással 62 mg N-dezbenzoil-N-pentanoil-2'-(1-etoxi-etoxi)-3'-dezfenil-3'-(2-naftil)-7-O-trietil-szilil-taxolt kapunk (kitermelés: 90%).

Az N-dezbenzoil-N-pentanoil-2'-(1-etoxi-etoxi)-3'-dezfenil-3'-(2-naftil)-7-O-trietil-szilil-taxol 5 mg-os mintáját 2 ml etanolban oldjuk, és 0,5 ml 0,5%-os vizes HCl oldatot adunk hozzá. A keveréket 0 °C hőmérsékleten 30 óra időtartamig keverjük, és 50 ml etil-acetáttal hígítjuk. Az oldatot 20 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal extraháljuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és koncentrálnak. A maradékot szilikagél töltetű oszlopon etil-acetát/hexán eluálószerrel végzett kromatografálással tisztítjuk, ennek során 3,9 g 3'-dezfenil-3'-(2-naftil)-taxolt kapunk (kitermelés: 95%).

9. példa

3'-Dezfenil-3'-terc-butil-taxol

102 mg (0,320 mmól) (+)-cisz-1-pentanoil-3-(1-etoxi-etoxi)-4-butil-azetidín-2-ont, 45 mg (0,064 mmól) 7-O-trietil-szilil-bakkatin(III)-at, 7,8 mg (0,064 mmól) 4-dimetil-amino-piridint (DMAP) és 0,032 ml piridint viszünk be egy kis reakcióedénybe. A keveréket 12 órán keresztül 25 °C hőmérsékleten keverjük, és 100 ml etil-acetáttal hígítjuk. Az etil-acetát oldatot 20 ml 10%-os vi-

zes réz-szulfát-oldattal extraháljuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és koncentrálnak. A maradékot szilikagél tölteten keresztül szűrjük eluálószerként etil-acetátot használva. Etil-acetát/hexán eluálószerrel szilikagélen végzett elárasztásos kromatográfiás eljárással, majd etil-acetát/hexán elegyéből végzett kristályosítással 58 mg 2'-(1-etoxi-etoxi)-7-3'-dezfenil-3-terc-butil-O-trietil-szilil-taxolt kapunk (kitermelés: 89%).

A 2'-(1-etoxi-etoxi)-3'-dezfenil-3'-terc-butil)-7-O-trietil-szilil-taxol 5 mg-os mintáját 2 ml etanolban oldjuk, és 0,5 ml 0,5%-os vizes HCl oldatot adunk hozzá. A keveréket 0 °C hőmérsékleten 30 óra időtartamig keverjük, és 50 ml etil-acetáttal hígítjuk. Az oldatot 20 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal extraháljuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és betöményítjük. A maradékot szilikagél töltetű oszlopon etil-acetát/hexán eluálószerrel végzett kromatografálással tisztítjuk, ennek során 3,6 mg 3'-dezfenil-3'-terc-butil-taxolt kapunk (kitermelés: 92%).

10. példa

3'-Dezfenil-3'-p-metoxi-fenil-taxol

118 mg (0,320 mmól) (+)-cisz-1-pentanoil-3-(1-etoxi-etoxi)-4-(p-metoxi-fenil)-azetidín-2-ont, 45 mg (0,064 mmól) 7-O-trietil-szilil-bakkatin(III)-at, 7,8 mg (0,064 mmól) 4-dimetil-amino-piridint (DMAP) és 0,032 ml piridint viszünk be egy kis reakcióedénybe. A keveréket 12 órán keresztül 25 °C hőmérsékleten keverjük, és 100 ml etil-acetáttal hígítjuk. Az etil-acetát oldatot 20 ml 10%-os vizes réz-szulfát-oldattal extraháljuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, és koncentrálnak. A maradékot szilikagél tölteten keresztül szűrjük eluálószerként etil-acetátot használva. Etil-acetát/hexán eluálószerrel szilikagélen végzett elárasztásos kromatográfiás eljárással, majd etil-acetát/hexán elegyéből végzett kristályosítással 58 mg 2'-(1-etoxi-etoxi)-7-3'-dezfenil-3'-p-metoxi-fenil-O-trietil-szilil-taxolt kapunk (kitermelés: 87%).

A 2'-(1-etoxi-etoxi)-3'-dezfenil-3'-p-metoxi-fenil-7-O-trietil-szilil-taxol 5 mg-os mintáját 2 ml etanolban oldjuk, és 0,5 ml 0,5%-os vizes HCl oldatot adunk hozzá. A keveréket 0 °C hőmérsékleten 30 óra időtartamig keverjük, és 50 ml etil-acetáttal hígítjuk. Az oldatot 20 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal extraháljuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és betöményítjük. A maradékot szilikagél töltetű oszlopon etil-acetát/hexán eluálószerrel végzett kromatografálással tisztítjuk, ennek során 3,6 mg 3'-dezfenil-3'-p-metoxi-fenil-taxolt kapunk (kitermelés: 90%).

11. példa

N-Dezfenil-N-(2-naftoil)-3'-dezfenil-3'-(1-naftil)-taxol

140 mg (0,320 mmól) (+)-cisz-1-2-naftoil-3-(1-etoxi-etoxi)-4-(1-naftil)-azetidín-2-ont, 45 mg (0,064 mmól) 7-O-trietil-szilil-bakkatin(III)-at, 7,8 mg (0,064 mmól) 4-dimetil-amino-piridint (DMAP) és 0,032 ml piridint viszünk be egy kis reakcióedénybe. A keveréket 12 órán keresztül 25 °C hőmérsékleten keverjük, és 100 ml etil-acetáttal hígítjuk. Az etil-acetát

oldatot 20 ml 10%-os vizes réz-szulfát-oldattal extraháljuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, és koncentrálnak. A maradékot szilikagél tölteten keresztül szűrjük eluálószerként etil-acetátot használva. Etil-acetát/hexán eluálószerrel szilikagélen végzett elárasztásos kromatográfiás eljárással, majd etil-acetát/hexán elegyéből végzett kristályosítással 51 mg N-dezbenzoil-N-(2-naftoil)-2'-(1-etoxi-etoxi)-3'-dezfenil-3'-(1-naftil)-7-O-trietil-szilil-taxolt kapunk (kitermelés: 70%).

Az N-dezbenzoil-N-(2-naftoil)-7-O-trietil-szilil-taxol 5 mg-os mintáját 2 ml etanolban oldjuk, és 0,5 ml 0,5%-os vizes HCl oldatot adunk hozzá. A keveréket 0 °C hőmérsékleten 30 óra időtartamig keverjük, és 50 ml etil-acetáttal hígítjuk. Az oldatot 20 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal extraháljuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és betöményítjük. A maradékot szilikagél töltetű oszlopon etil-acetát/hexán eluálószerrel végzett kromatografálással tisztítjuk, ennek során 3,3 mg N-dezbenzoil-N-(2-naftoil)-3'-dezfenil-3'-(1-naftil)-taxolt kapunk (kitermelés: 80%).

A fentiek alapján látható, hogy a találmány a célkitűzést teljesíti.

Mivel a találmány oltalmi körében a fenti eljárások számos változata elvégezhető, a leírásban foglaltak nem korlátozó jellegű szemléltetésként szolgálnak.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (VI) általános képletű taxol előállítására – a képletben
- A és B együtt oxocsoportot képeznek,
- L és D közül az egyik szubsztituens jelentése hidrogénatom, míg a másik szubsztituens jelentése hidroxilcsoport,
- G jelentése 1–10 szénatomos alkanoiloxicsoport,
- M és F a gyűrű szénatomokkal együtt oxa-ciklobutilgyűrűt alkotnak,
- I és J közül az egyik szubsztituens jelentése hidrogénatom, míg a másik szubsztituens jelentése benzoil-oxi-csoport,
- K jelentése hidroxilcsoport,
- P és Q közül az egyik szubsztituens jelentése hidrogénatom, míg a másik szubsztituens jelentése 1–10 szénatomos alkanoiloxicsoport,
- S és T közül az egyik szubsztituens jelentése hidrogénatom, míg a másik szubsztituens jelentése hidroxilcsoport,
- U és V közül az egyik szubsztituens jelentése hidrogénatom, míg a másik szubsztituens jelentése 1–10 szénatomos alkilcsoport, adott esetben 1–6 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport vagy naftilcsoport, és
- W jelentése fenilcsoport, naftilcsoport vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy egy (III) általános képletű β -laktámot – a képletben
- R₁ jelentése fenilcsoport, 1–10 szénatomos alkilcsoport vagy naftilcsoport;
- R₂ jelentése hidroxil-védőcsoport, és

R₃ jelentése adott esetben 1–6 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport, 1–10 szénatomos alkilcsoport vagy naftilcsoport,

- egy (XLVIII) általános képletű alkohollal – a képletben A, B, D, F, G, I, J, K, L, M, P és Q jelentése a tárgyi körben megadott – reagáltatunk aktiválószer jelenlétében. (Elsőbbsége: 1989. 05. 31.)

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy (III) általános képletű β -laktámként olyan vegyületet alkalmazunk, amelyben az R₂ szubsztituens helyén álló hidroxil-védőcsoport acetál-, éter-, észter- vagy karbonátcsoport. (Elsőbbsége: 1989. 09. 29.)

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy (III) általános képletű β -laktámként olyan vegyületet alkalmazunk, amelyben az R₂ szubsztituens helyén álló hidroxil-védőcsoport éter-, észter- vagy karbonátcsoport. (Elsőbbsége: 1989. 05. 31.)

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy β -laktámként olyan (III) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelyben R₂ szubsztituens helyén etoxi-etil-csoport áll. (Elsőbbsége: 1989. 05. 31.)

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy alkoholként olyan (XLVII) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelyben R₄ jelentése hidroxil-védőcsoport. (Elsőbbsége: 1989. 05. 31.)

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy alkoholként olyan (XLVII) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelyben R₄ helyén éter-, észter-, karbonát- vagy szililcsoport áll. (Elsőbbsége: 1989. 05. 31.)

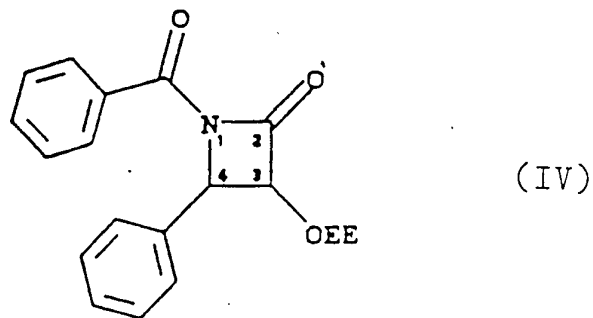
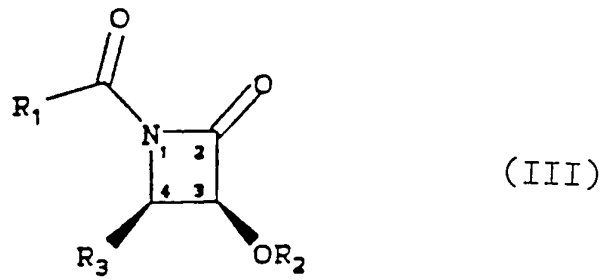
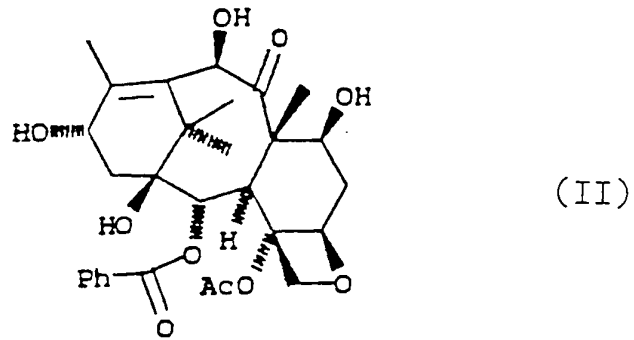
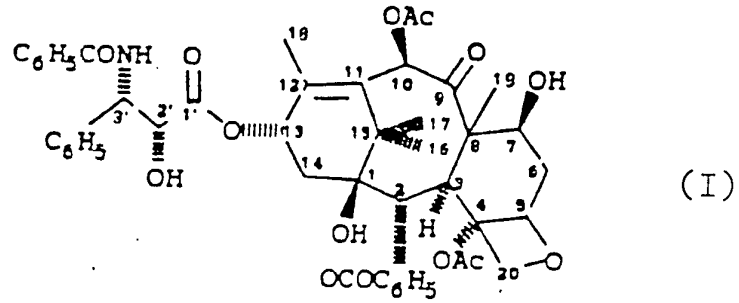
7. Az 5. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy β -laktámként olyan (III) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelyben R₁ és R₃ helyén fenilcsoport áll. (Elsőbbsége: 1989. 05. 31.)

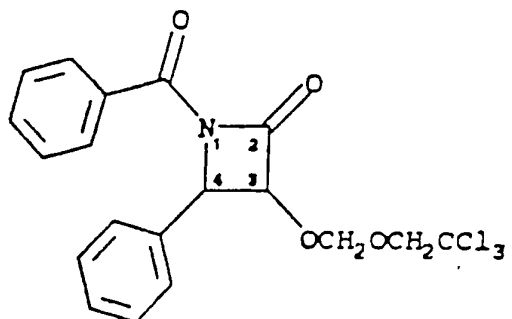
8. Az 5. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy alkoholként olyan (XLVII) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelyben R₄ helyén etoxi-etil-, trimetil-szilil- vagy trietil-szilil-csoport áll. (Elsőbbsége: 1989. 05. 31.)

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy aktiválószerként trietil-amint, diizopropil-etil-amint, piridint, N-metil-imidazolt vagy 4-dimetil-amino-piridint alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1989. 05. 31.)

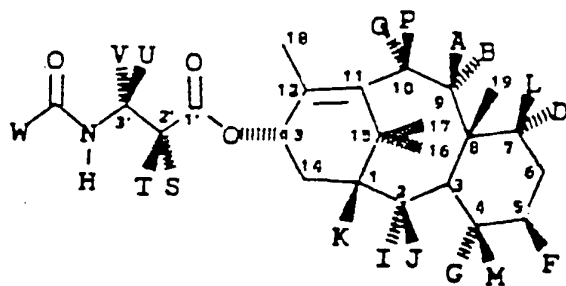
10. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy (III) általános képletű β -laktámként olyan vegyületet alkalmazunk, amelyben R₁ jelentése fenilcsoport vagy naftilcsoport, az R₂ szubsztituens helyén álló hidroxil-védőcsoport acetál-, éter-, észter-, karbonát-, etoxi-etil- vagy 2,2,2-triklór-etoxi-metil-csoport, és R₃ jelentése naftilcsoport vagy 1–6 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport. (Elsőbbsége: 1989. 09. 29.)

11. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy (III) általános képletű β -laktámként olyan vegyületet alkalmazunk, amelyben R₁ jelentése fenilcsoport vagy naftilcsoport, az R₂ szubsztituens helyén álló hidroxil-védőcsoport éter-, észter-, karbonát- vagy etoxi-etil-csoport, és R₃ jelentése naftilcsoport vagy 1–6 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport. (Elsőbbsége: 1989. 05. 31.)

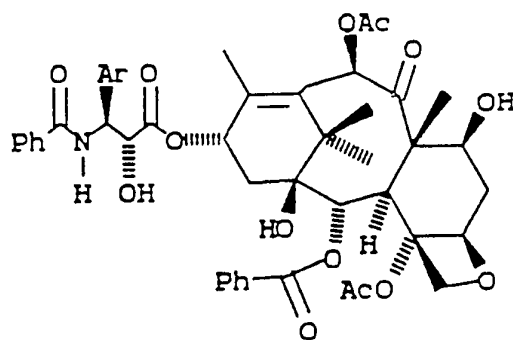




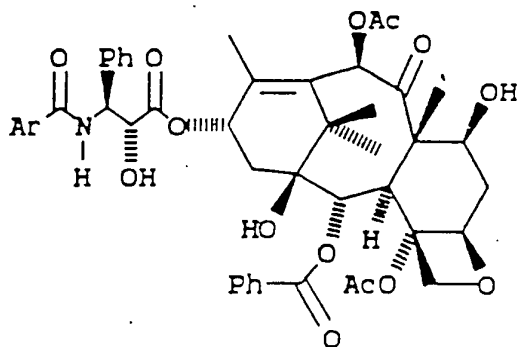
(V)



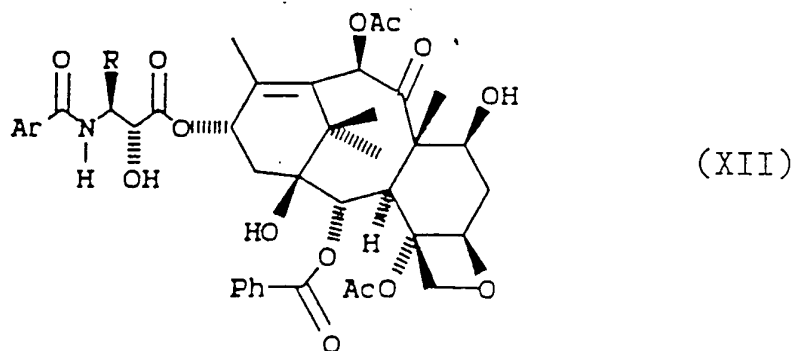
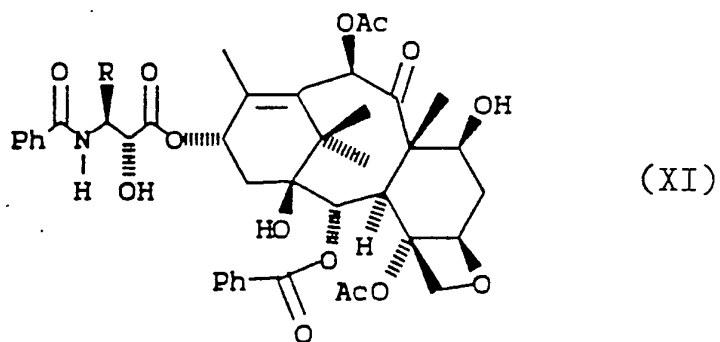
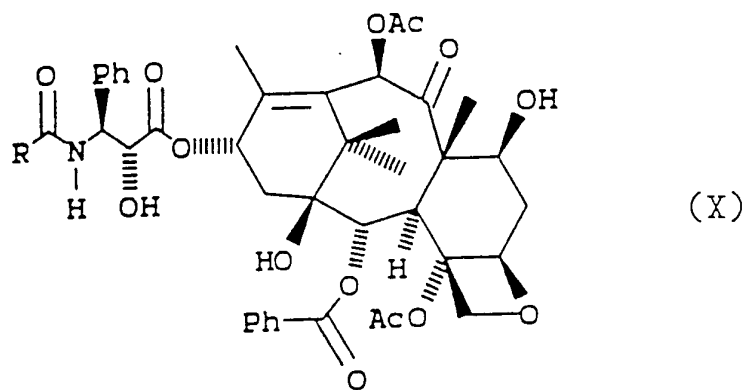
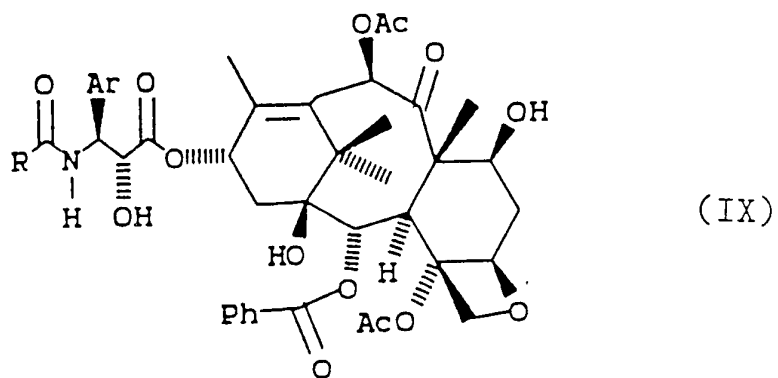
(VI)

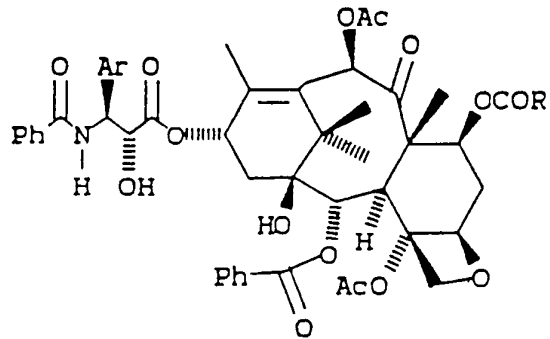


(VII)

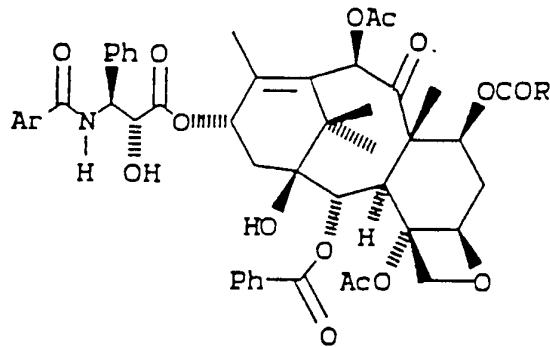


(VIII)

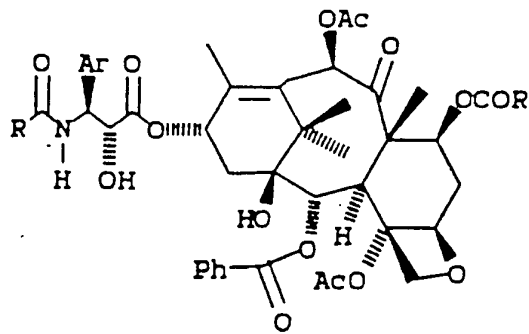




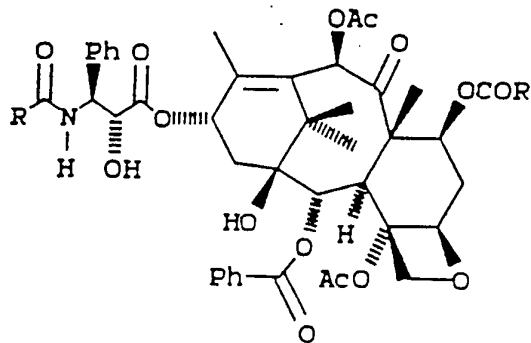
(XIII)



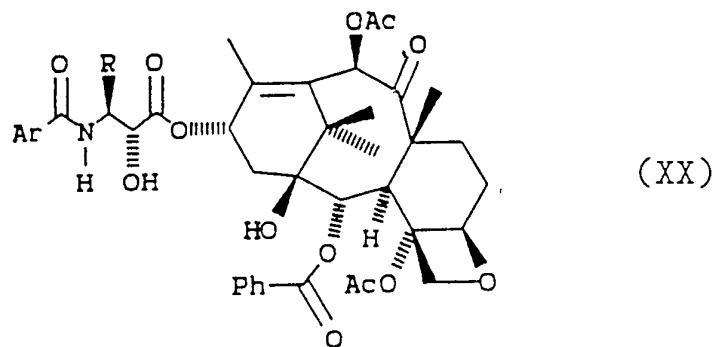
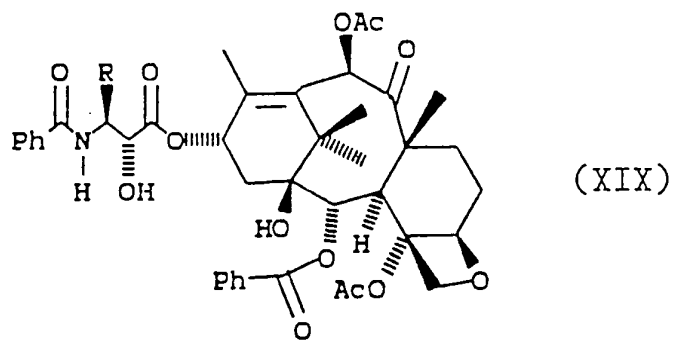
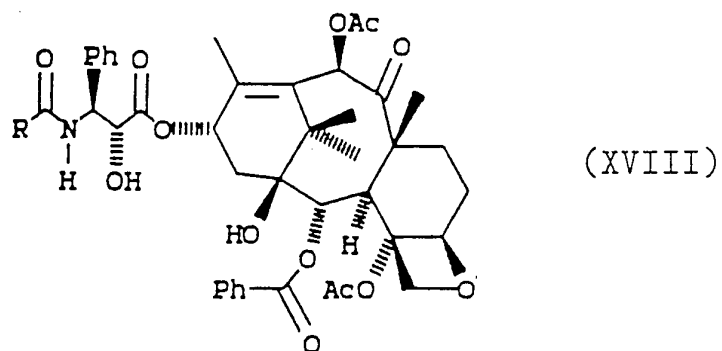
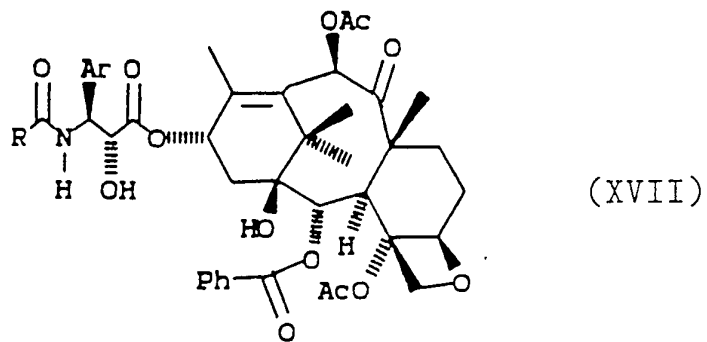
(XIV)

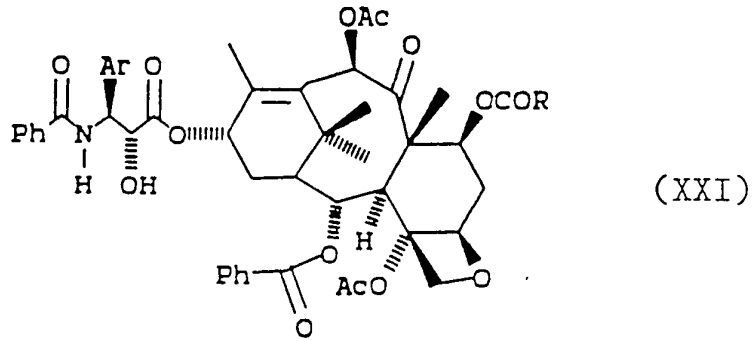


(XV)

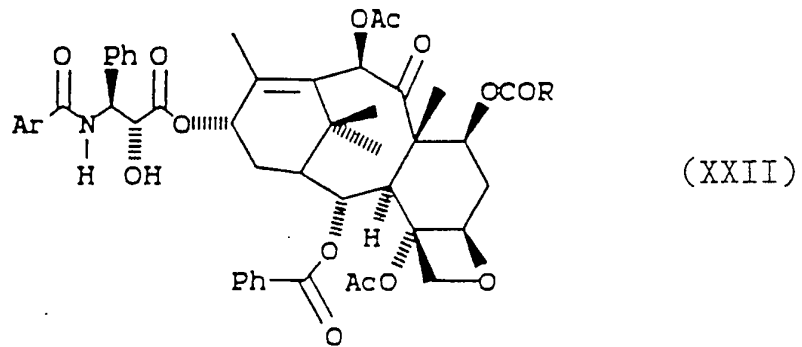


(XVI)

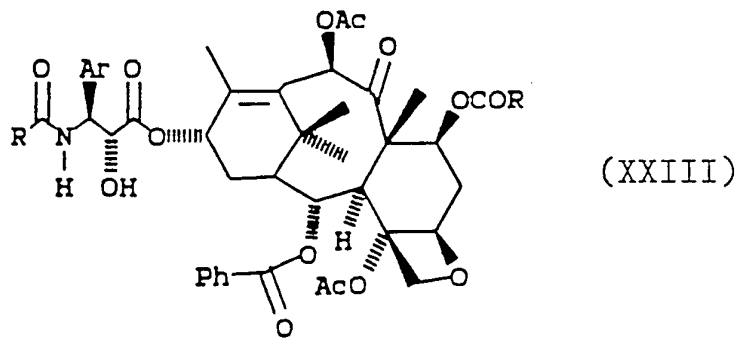




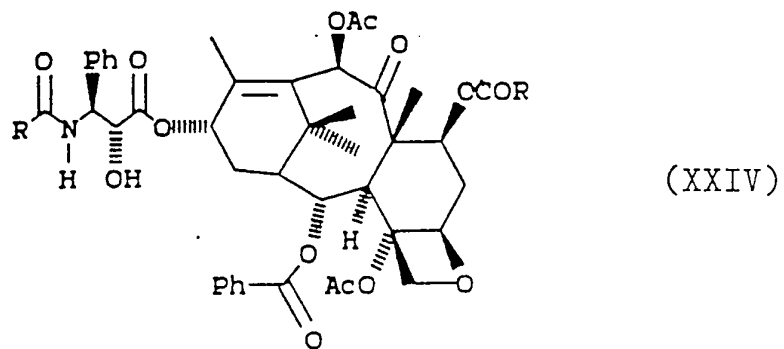
(XXI)



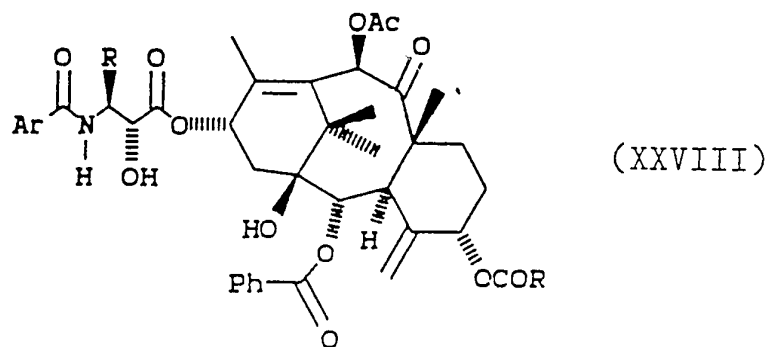
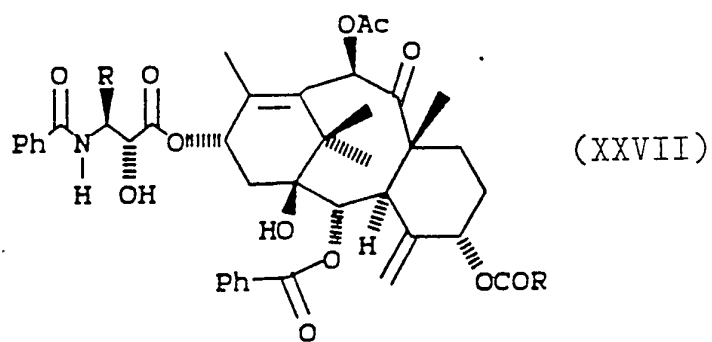
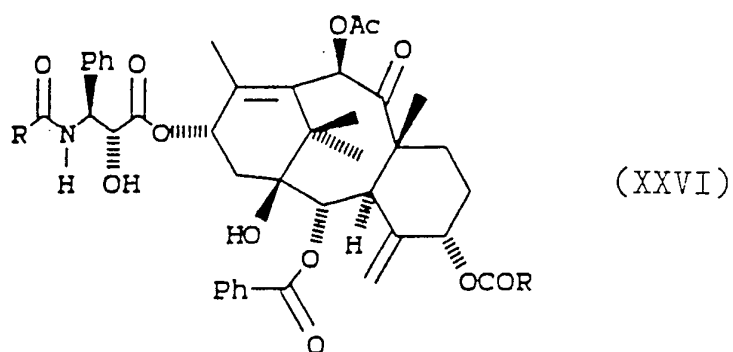
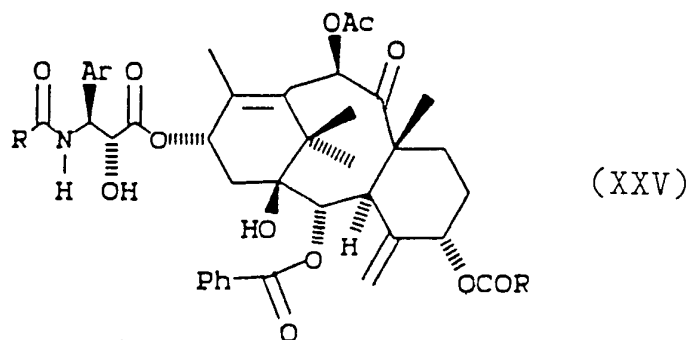
(XXII)

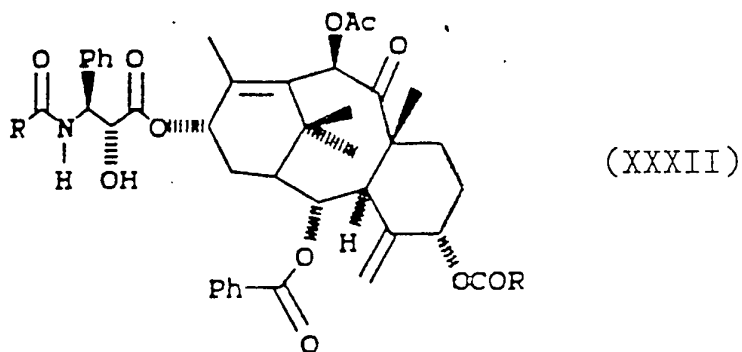
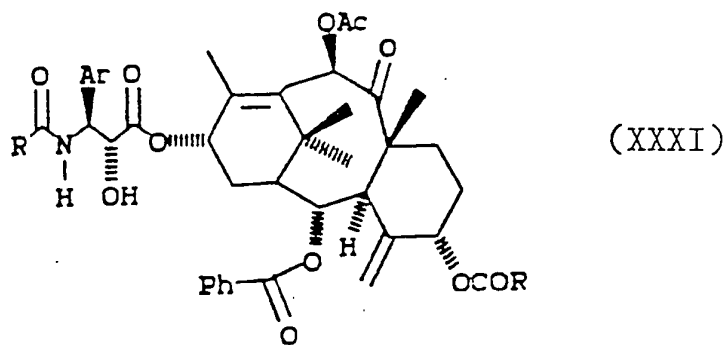
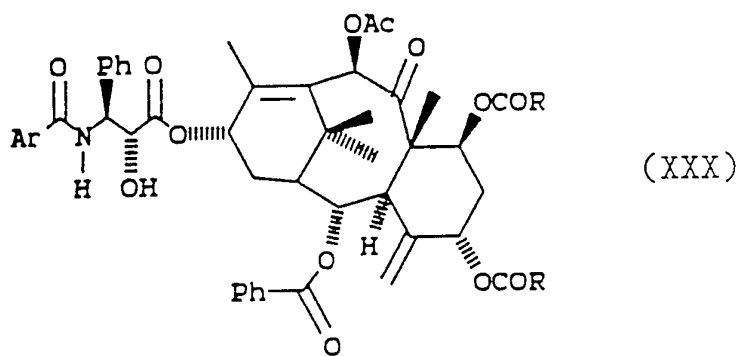
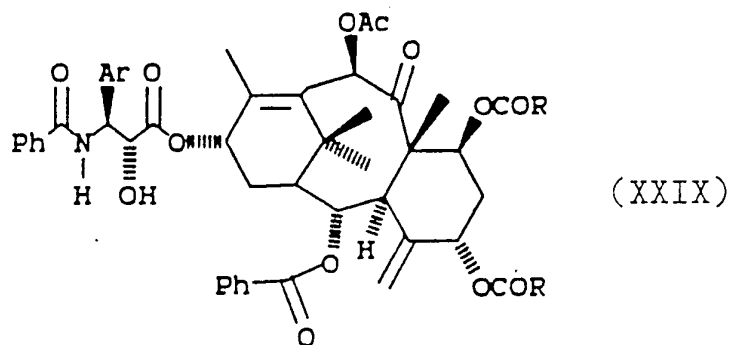


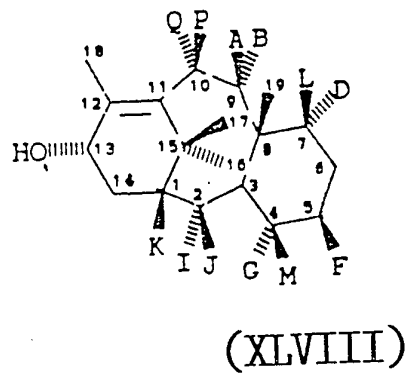
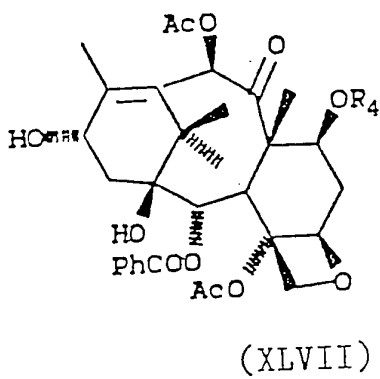
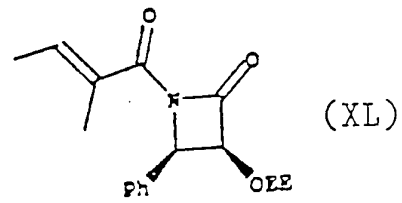
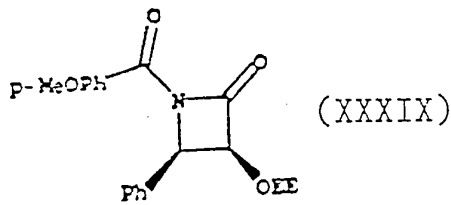
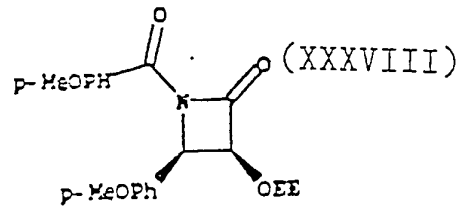
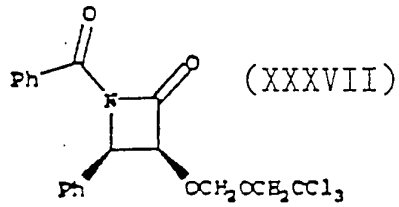
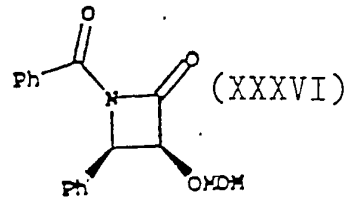
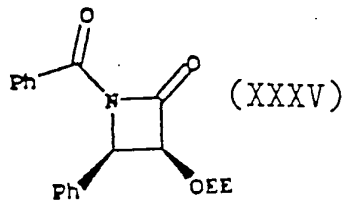
(XXIII)

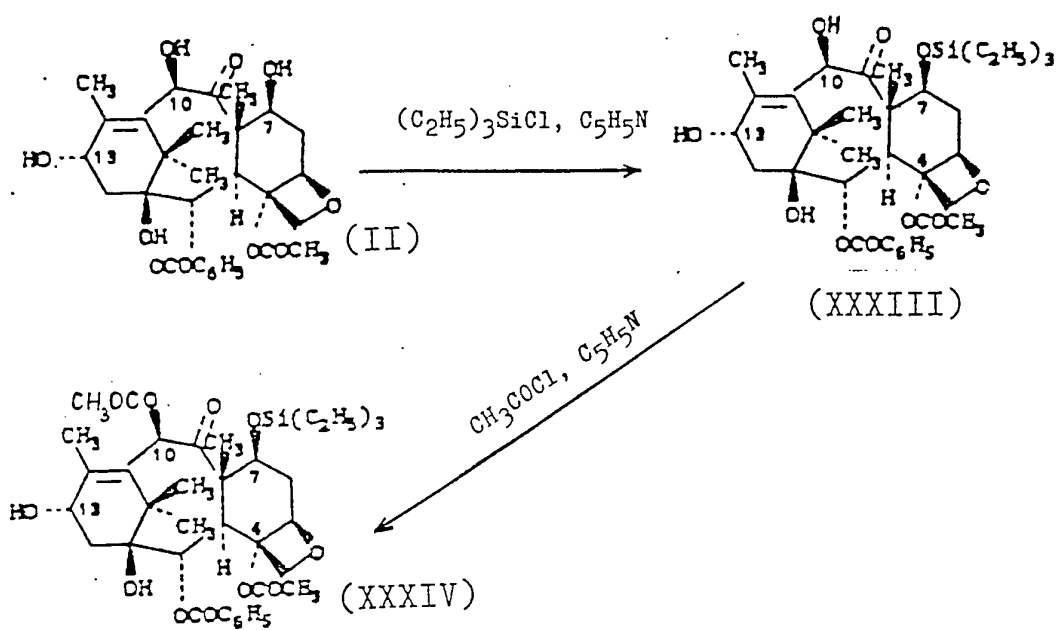


(XXIV)









(B) reakcióvázlat

