



(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: P 93 01500

(22) A bejelentés napja: 1991. 11. 22.

(30) Elsőbbségi adatok:

90/14635 1990. 11. 23. FR

91/09423 1991. 07. 25. FR

(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/FR 91/00928

(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 92/09589

(40) A közzététel napja: 1993. 10. 28.

(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1998. 03. 02.

(11) Lajstromszám:

214 332 B

(51) Int. Cl.⁶

C 07 D 305/14

A 61 K 31/335

(72) Feltalálók:

Bourzat, Jean-Dominique, Vincennes (FR)

Commercon, Alain, Vitry/Seine (FR)

Paris, Jean-Marc, Vaires/Marne (FR)

(73) Szabadalmas:

RHONE-POULENC RORER S.A., Antony (FR)

(74) Képviselő:

S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi Szabadalmi
Iroda, Budapest

(54)

Eljárás taxánszármazékok és az új származékokat tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű taxán-
származékok előállítására. A képletben

R jelentése terc-butoxi- vagy fenilcsoport,

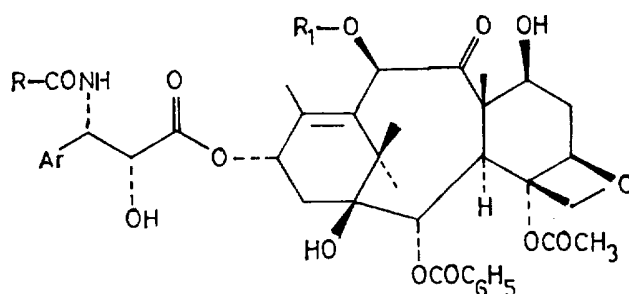
R₁ jelentése hidrogénatom vagy acetilcsoport, és

Ar jelentése fenil- vagy naftilcsoport, amelyek adott
esetben halogénatommal, 1–4 szénatomos alkil-,
1–4 szénatomos alkoxi- vagy trifluor-metil-cso-
porttal szubsztituáltak.

Az (I) általános képletű vegyületek közül újak azok a
taxán-származékok, amelyek képletében R₁ jelentése
hidrogénatom, R jelentése terc-butoxi- vagy fenilcsoport
és Ar jelentése a fentiek szerint szubsztituált fenilcsoport
vagy adott esetben szubsztituált α - vagy β -naftilcsoport.

Az eljárás szerint oxazolidin-származékot védett taxán-
származékkal kondenzálnak, savas kezelést végeznek, az
aminocsoportot is megvédik, majd a hidroxilcsoportokat
védő csoportokat eltávolítják.

A találmány szerinti vegyületek gátolják az abnormá-
lis sejtszaporodást.



(I)

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű taxán-származékok előállítására. A képletben

R jelentése terc-butoxi- vagy fenilcsoport,

R₁ jelentése hidrogénatom vagy acetylcsopót és

Ar jelentése fenil- vagy naftilcsoport, amelyek adott esetben halogénatommal, 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szén atomos alkoxi- vagy trifluor-metil-csoporttal szubsztituáltak.

Az (I) általános képletű vegyületek közül újak azok a taxán-származékok, amelyek képletében R₁ jelentése hidrogénatom, R jelentése terc-butoxi- vagy fenilcsoport és Ar jelentése a fentiek szerint szubsztituált fenilcsoport vagy adott esetben szubsztituált α - vagy β -naftilcsoport, azaz az (Ia) általános képletű taxán-származékok. A találmány körébe tartozik az új vegyületek és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására szolgáló eljárás is.

Ha Ar szubsztituált fenil- vagy naftilcsoport, akkor az egy vagy több, előzőekben megnevezett szubsztituens hordozhat.

Az EP-A-0 253 739 számú leírás a taxol előállítását ismerteti taxoterből – 4-acetoxi-2-benzoiloxi-5 β ,20-epoxi-7 β ,10 β -dihidrox-9-oxo-11-taxén-13 α -il-(2R,3S)-[3-(terc-butoxi-karbonil-amino)-3-fenil-2-hidroxipropionát] – kiindulva; utóbbi vegyület az EP-A-0 336 841 számú leírásban ismertetett eljárással 3-(terc-butoxi-karbonil-amino)-3-fenil-2(védett) hidroxipropionsavból és megfelelően védett 10-dezacetil-bakkatin III-ból kondenzálás révén állítható elő. A taxolnak és a taxoternek daganatellenes és antileukémiás tulajdonságaik vannak. A Chem.Abst. 114, 94569q (1991) közlemény szerint a taxol metabolitjai – amelyek a 3'-helyzetű fenilcsoporton vagy 2-helyzetű benzoilcsoport fenilrészén hidroxilezett származékok – lényegesen kevésbé hatásosak, mint a taxol.

A találmány szerint az (I) általános képletű taxán-származékokat úgy állítjuk elő, hogy

(i) egy (II) általános képletű oxazolidin-származékot – a képletben Ar a fenti jelentésű, Boc jelentése terc-butoxikarbonil-csoport, R₆ és R₇ azonos vagy eltérő, és jelentésük adott esetben egy vagy több arilcsoporttal (fenilcsoporttal) szubsztituált 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy arilcsoport fenilcsoport, vagy R₆ és R₇ a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 4–7 tagú gyűrűt alkotnak – egy (III) általános képletű taxán-származékkal – a képletben R'₁ jelentése acetylcsopót vagy hidroxilcsoportot védő csoport, így 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-csoport és R₂ jelentése hidroxilcsoportot védő csoport, így 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-csoport vagy tri(1–4 szénatomos alkil)-szilil-csoport – kondenzálunk, és így egy (IV) általános képletű vegyületet – a képletben Ar, R'₁, R₂, R₆ és R₇ a fenti jelentésűek – kapunk.

Az észterezést általában egy kondenzációs reagens, például egy karbodiimid – így pl. 2-dipiridil-karbonát – és egy aktiváló reagens, például egy dialkil-amino-piridin – így pl. (4-dimetil-amino)-piridin – jelenlétében, szerves oldószerben mint pl. benzol, toluol, xilol, etil-benzol, izopropil-benzol vagy klór-benzol – 60 és 90 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

A (II) általános képletű savat a (III) általános képletű taxán-származékhoz képest előnyösen mólfeleslegben, a

kondenzációs reagenst a (II) általános képletű savhoz képest sztöchiometrikus arányban, az aktiváló reagenst pedig a (III) általános képletű taxán-származékhoz képest sztöchiometrikus arányban alkalmazzuk.

A (IV) általános képletű terméket, amelyben R'₁ jelentése a fenti, R₂ jelentése pedig 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-csoport, úgy állíthatjuk elő, hogy egy (III) általános képletű taxán-származékot – ahol R'₁ jelentése a fenti, R₂ jelentése pedig trialkil-szilán-csoport – észterezünk, majd a trialkil-szilán-csoportot egy (IVa) általános képletű vegyületen keresztül – ahol Ar, R'₁, R₂, R₆ és R₇ jelentése a fenti – 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-csoporttal helyettesítjük.

Az észterezést a fent ismertetett körülmények között végezhetjük.

A (IVa) általános képletű vegyületet úgy kaphatjuk meg, hogy egy (IV) általános képletű észtert, amelyben R₂ olyan trialkil-szilil-csoportot jelent, melynek minden alkilcsoportja 1–4 szénatomos, alkoholban, például etanolban sósavgázzal kezelünk.

A (IV) általános képletű vegyületet, melyben R₂ jelentése 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-csoport, úgy kaphatjuk meg, hogy egy (IVa) általános képletű vegyületet szerves bázisos oldószerben, például piridinben klór-hangyasav-(2,2,2-triklór-etil)-észterrel kezelünk.

(ii) a (IV) általános képletű vegyületet, melyben R₂ jelentése 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-csoport, egy (V) általános képletű vegyület – amelyben Ar és R'₁ jelentése a fenti, R₂ jelentése pedig 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-csoport – előállítására adott esetben alkoholban, olyan körülmények között, melyek az R'₁ és R₂ védőcsoportot nem zavarják, ásványi vagy szerves savval kezeljük.

Általában hangyasavat használunk adott esetben alkoholban, például etanolban vagy sósavgázt alkoholban, például etanolban.

(iii) az (V) általános képletű terméket olyan vegyülettel reagáltatjuk, mely alkalmas arra, hogy az aminocsoportra egy terc-butoxi-karbonil- vagy benzoil-csoportot vigyünk be, s így megkapjuk a (VI) általános képletű vegyületet, amelyben Ar, R és R'₁ jelentése a fenti, R₂ jelentése pedig 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-csoport.

A (VI) általános képletű vegyületet általában egy szerves oldószerben, például metilén-kloridban, egy szervetlen bázis – például nátrium-hidrogén-karbonát – vagy szerves bázis például egy terciér-amin, mint pl. trietil-amin – jelenlétében reagáltatjuk a di-terc-butildikarbonáttal vagy a benzoil-kloriddal,

(iv) a (VI) általános képletű vegyületet átalakítjuk (I) általános képletű vegyületté oly módon, hogy az R'₁ és R₂ szubsztituens helyén lévő 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-csoportokat a molekula többi részeinek érintése nélkül hidrogénatomokkal helyettesítjük.

A (VI) általános képletű vegyületet általában ecetsav jelenlétében, 30 és 60 °C közötti hőmérsékleten vagy egy ásványi vagy szerves sav – például sósav vagy ecetsav – 1–3 szénatomos alifás alkohollal készült oldatában cinkkel kezeljük.

A (III) általános képletű vegyületet az EP 0 336 841 számú Európa-szabadalmi leírásban ismertetett körülmények között állíthatjuk elő.

A (II) általános képletű savat úgy állíthatjuk elő, hogy egy (VII) általános képletű észter – amelyben Ar, R₆ és R₇ jelentése a fenti, R₃ jelentése pedig adott esetben fenilcsoporttal helyettesített 1–4 szénatomos alkóilcsoport – bázisos közegben elszappanosítunk.

Az elszappanosítást általában szerves bázisos közegben, például alkálifém- (mint lítium, nátrium, kálium) -hidroxidban, alkálifém karbonátban vagy -hidrokarbonátban (mint nátriumkarbonát vagy kálium-hidrogén-karbonát), vizes-alkoholos közegben, például metanol és víz elegyében, 10 és 40 °C közötti, előnyösen 20 °C körüli hőmérsékleten végezzük.

A (VII) általános képletű észter úgy kapjuk, hogy egy adott esetben egy vagy több arilcsoporttal szubsztituált metoxi-alként (például 2-metoxi-propént) vagy adott esetben egy vagy több arilcsoporttal szubsztituált gem-dimetoxi-alkánt (például 2,2-dimetoxi-propánt) vagy egy 4–7 szénatomos gem-dimetoxi-cikloalkánt egy racém vagy előnyösen 2R,3S alakban jelenlévő (VII) általános képletű fenil-izoszerin-származékkal – ahol Ar és R₃ jelentése a fenti – reagáltatunk.

A metoxi-alkén vagy gem-dimetoxi-alkán vagy gem-dimetoxi-cikloalkán és a (VIII) általános képletű vegyület közötti reakciót általában inert szerves oldószerben, erős sav, például p-toluolszulfonsav jelenlétében, 0 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. E célra különösen alkalmas oldószerek választhatók az aromás szénhidrogének közül (mint benzol, toluol, xilol).

A (VIII) általános képletű vegyületet egy (IX) általános képletű β-fenil-izoszerin-származék – ahol Ar és R₃ jelentése a fenti – acilezésével kaphatjuk meg.

A di-terc-butil-dikarbonátos reakciót általában inert szerves oldószerben, például egy észterben – mint metil- vagy etil-acetát – 0 és 40 °C közötti, előnyösen 20 °C körüli hőmérsékleten hajtjuk végre.

A (IX) általános képletű β-fenil-izoszerin-származékot egy (X) általános képletű hidroxizid-származék – ahol Ar és R₃ jelentése a fenti – redukálásával állíthatjuk elő.

A redukciót általában hidrogénnel, katalizátor, például szénen megkötött palládium jelenlétében, inert szerves oldószerben, például etil-acetátban, előnyösen 0 és 50 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen 1 és 5 bar közötti nyomáson hajtjuk végre.

A (X) általános képletű vegyületet úgy állíthatjuk elő, hogy egy alkálifém-, például nátrium-azidot egy β-fenilglicid-észterrel – ahol Ar és R₃ jelentése a fenti – reagáltatunk.

Ezt általában vizes/organikus közegben, például tetrahidrofuran és víz elegyében, a reakcióelegy visszafolyási hőmérsékletén végezzük.

A (XI) általános képletű vegyületet egy (XII) általános képletű észter – ahol Ar jelentése a fenti, Hal jelentése halogénatom, előnyösen brómatom, R₄ és R₅ jelentése pedig azonos vagy különböző, és pedig 1–4 szénatomos acil- vagy fenilcsoport – dehidrohalogénezésével állíthatjuk elő.

Ezt a műveletet általában inert szerves oldószerben, például tetrahidrofuranban, adott esetben in situ előállí-

tott alkálifém-alkoholát feleslegének jelenlétében, –80 és +25 °C közötti hőmérsékleten végezzük.

A (XII) általános képletű vegyületet úgy állíthatjuk elő, hogy egy (XIII) általános képletű aldehidet, amelyben Ar jelentése a fenti, egy (XIV) általános képletű, előzőleg anionizált halogéniddel – amelyben Hal, R₄ és R₅ jelentése a fenti reagáltatunk.

Ezt a műveletet általában inert szerves oldószerben, például valamely éterben (mint etil-éter) vagy halogénezett alifás szénhidrogénben (mint metilén-klorid), –80 és +25 °C közötti hőmérsékleten, egy tercier amin (például trietil-amin) és egy enolizáló reagens [például (dibutil-bór)-trifluor-metánszulfonát] jelenlétében végezzük.

A (XIV) általános képletű vegyületet úgy állíthatjuk elő, hogy egy halogénezett halogén-ecetsavat, előnyösen brómacetil-bromidot a megfelelő oxazolidinonnal reagáltatunk.

A magmágneses proton rezonancia-spektrum vizsgálatokat deuterizált kloroformban hajtottuk végre. Az atomok számozása az oldallánc jellegétől függően a (IX') és a (II') általános képletben látható.

Az alábbi rövidítéseket alkalmazzuk:

- s – szinglet
- d – dublet
- dd = kettős dublet
- t – triplet
- q – kvadruplet
- m – masszív.

Az alábbi példák a találmány további illusztrálására szolgálnak.

1. Példa

A 4-acetoxi-2α-(benzil-oxi)-5β,20-epoxi-1-hidroxizid-9-oxo-7β,10β-[bisz(2,2,2-triklór-etoxi)-karbonil-oxi]-11-taxén-13a-il-(2R,3S)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-amino-3-tolil-2-hidroxipropionát]-ból 0,5 g-ot 10 cm³ metanol és 10 cm³ ecetsav elegyében oldunk, majd keverés közben, argon-atmoszférában, 60 °C körüli hőmérsékleten 1 g cinkport adunk hozzá. Ezután a reakcióelegyet 30 percen át 60 °C-on keverjük, majd 20 °C körüli hőmérsékletre hűtjük, és celitellel bélelt zsugorított üvegszűrőn leszűrjük. A szűrőt háromszor 10 cm³ diklór-metánnal átmosuk, a szűrleteket összeöntjük, majd csökkentett (2,7 kPa) nyomáson, 40 °C körüli hőmérsékleten bepároljuk.

A maradékhoz 20 cm³ desztillált vizet adunk, a kikristályosodott szilárd anyagot leszűrjük, 4 × 5 cm³ desztillált vízzel mossuk, és csökkentett nyomáson (0,27 kPa), 20 °C-on 16 óra alatt bepároljuk. Így 0,25 g szilárd fehér habot kapunk, amelyet azután 2 cm átmérőjű oszlopba töltött 40 g szilikagélén (0,063–0,2 mm) végzett kromatográfiával, eluensként diklór-metán és metanol 97:3 térfogatarányú elegyét alkalmazva tisztítunk, és 20 cm³-es frakciókat gyűjtünk. Az 5–12. frakciót összeöntjük, és csökkentett nyomáson (0,27 kPa), 40 °C-on 16 óra alatt bepároljuk. Ily módon 0,2 g fehér hab alakjában megkapjuk a 4-acetoxi-2α-(benzil-oxi)-5β,20-epoxi-1,7β,10β-trihidroxizid-9-oxo-11-taxén-13α-il-(2R,3S)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-amino-3-(4-metil-fenil)-2-hidroxipropionát]-ot, melynek tulajdonságai a következők:

– forgatóképesség: $[\alpha]_D^{20} = -32^\circ$ ($c=0,1$; metanol)

– NMR spektrum (250 MHz; $CDCl_3$)

δ (ppm) : 1,14 (s, 3H : $-CH_3$ 16 vagy 17); 1,24 (s, 3H : $-CH_3$ 16 vagy 17); 1,35 (s, 9H : $-C(CH_3)_3$); 1,7 (s, 1H : $-OH$ 1); 1,77 (s, 3H : $-CH_3$ 19); 1,85 (m, 1H : $-(CH)-H$ 6); 1,87 (s, 3H : $-CH_3$ 18); 2,26 (m, 2H : $-CH_2-$ 14); 2,33 (s, 3H : $-COCH_3$); 2,4 (s, 3H, $-CH_3-C_6H_4$); 2,6 (ddd, 1H, $J=6,5$ 9,5 és 15 Hz : $-(CH)-H$ 6); 3,38 (d, 1H, $J=5,5$ Hz : $-OH$ 2'); 3,92 (d, 1H, $j=7$ Hz : $-H$ 3); 4,18 (d, 1H, $J=8$ Hz : $-(CH)-H$ 20); 4,22 (m, 2H : $-H$ 7 és $-OH$ 10); 4,33 (d, 1H, $J=8$ Hz : $-(CH)-H$ 20); 4,6 (m, 1H, $-H$ 2'); 4,96 (dd, 1H, $J=1,5$ és 9,5 Hz : $-H$ 5); 5,22 (s, 1H : $-H$ 10); 5,22 (m, 1H : $-H$ 3'); 5,4 (d, 1H, $J=9$ Hz : $-NHCO-$); 5,86 (d, 1H, $J=7$ Hz : $-H$ 2); 6,2 (t, 1H, $J=9$ Hz : $-H$ 13); 7,23 (AB, 4H, $J_{AB}=8$ Hz : $-CH_3-C_6H_4$); 7,5 [t, 2H, $J=7,5$ Hz : $-OCOC_6H_5(-H$ 3 ; s $-H$ 5)]; 7,62 [tt, 1H, $J=1$ és 7,5 Hz : $-OCOC_6H_5(-H$ 4)]; 8,12 [d, 2H, $J=7,5$ Hz : $-OCOC_6H_5(-H$ 2 és $-H$ 6)].

A 4-acetoxi-2 α -(benzil-oxi)-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-9-oxo-7 β ,10 β -[bisz(2,2,2-triklór-etoxi)-(karbonil-oxi)]-11-taxén-13 α -il-(2R,3S)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-amino-3-tolil-2-hidroxi-propionát]-ot a következőképpen állíthatjuk elő:

A 4-acetoxi-2 α -(benzil-oxi)-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-9-oxo-7 β ,10 β -[bisz(2,2,2-triklór-etoxi)-(karbonil-oxi)]-11-taxén-13 α -il-(2R,3S)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-amino-3-tolil-2-hidroxi-propionát]-ból 0,45 g-ot 5 cm³ diklór-metánban oldunk, argon-atmoszférában 0,037 g nátrium-hidrogén-karbonátot adunk hozzá, majd 20 °C körüli hőmérsékleten cseppenként hozzáadunk 0,108 g terc-butyl-dikarbonátot 5 cm³ diklór-metánban oldva. A kapott oldatot 24 órán át 20 °C körüli hőmérsékleten keverjük, majd hozzáadjuk 15 cm³ desztillált víz és 20 cm³ diklór-metán elegyét. A vizes fázist dekantálással elválasztjuk, majd 20 cm³ diklór-metánnal visszaextraháljuk. A szerves fázisokat összeöntjük, magnézium-szulfáton szárítjuk, leszűrjük, majd csökkentett (2,7 kPa) nyomáson, 40 °C körüli hőmérsékleten bepároljuk. Ily módon 0,5 g szilárd fehér hab alakjában megkapjuk a 4-acetoxi-2 α -(benzil-oxi)-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-9-oxo-7 β ,10 β -[bisz(2,2,2-triklór-etoxi)-(karbonil-oxi)]-11-taxén-13 α -il-(2R,3S)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-amino-3-tolil-2-hidroxi-propionát]-ot.

A 4-acetoxi-2 α -(benzil-oxi)-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-9-oxo-7 β ,10 β -[bisz(2,2,2-triklór-etoxi)-(karbonil-oxi)]-11-taxén-13 α -il-(2R,3S)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-amino-3-tolil-2-hidroxi-propionát]-ot a következőképpen állíthatjuk elő:

A 4-acetoxi-2 α -(benzil-oxi)-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-9-oxo-7 β ,10 β -[bisz(2,2,2-triklór-etoxi)-(karbonil-oxi)]-11-taxén-13 α -il-(4S,5R)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-2,2-dimetil-4-tolil-5-oxazolidin-karboxilát]-ból 0,6 g-ot 6 cm³ hangyasavban 20 °C körüli hőmérsékleten 4 órán át keverünk, majd csökkentett (2,7 kPa) nyomáson, 40 °C-on szárazra pároljuk. A maradékhoz 40 cm³ toluolt adunk, majd a kapott oldatot csökkentett (2,7 kPa) nyomáson, 40 °C-on szárazra pároljuk. Ugyanezt a műveletet újabb 40 cm³ toluollal megismételjük. A kapott fehér csapadékot 50 cm³ diklór-metánban oldjuk, és a kapott oldathoz 25 cm³ telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk. A vizes fázist

dekantálással elválasztjuk, majd 25 cm³ diklór-metánnal visszaextraháljuk. A szerves fázisokat összeöntjük, magnézium-szulfáton szárítjuk, leszűrjük, majd csökkentett (2,7 kPa) nyomáson, 40 °C körüli hőmérsékleten bepároljuk. Ily módon 0,65 g fehér habot kapunk, ezt 2 cm átmérőjű oszlopba töltött 40 g szilikagélén (0,063–0,2 mm) végzett kromatográfiával, eluensként diklór-metán és metanol 98 : 2 térfogatarányú elegyét alkalmazva tisztítjuk, és 20 cm³-es frakciókat gyűjtünk. Az 5–9. frakciót összeöntjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40 °C körüli hőmérsékleten bepároljuk. Ily módon 0,45 g szilárd fehér hab alakjában megkapjuk a 4-acetoxi-2 α -(benzil-oxi)-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-9-oxo-7 β ,10 β -[bisz(2,2,2-triklór-etoxi)-(karbonil-oxi)]-11-taxén-13 α -il-(2R,3S)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-2,2-dimetil-4-tolil-5-oxazolidin-karboxilát]-ot a következőképpen állíthatjuk elő:

A 4-acetoxi-2 α -(benzil-oxi)-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-9-oxo-7 β ,10 β -[bisz(2,2,2-triklór-etoxi)-(karbonil-oxi)]-11-taxén-13 α -il-(4S,5R)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-2,2-dimetil-4-tolil-5-oxazolidin-karboxilát]-ot a következőképpen állíthatjuk elő:

0,4 g (4S,5R)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-2,2-dimetil-4-tolil-5-oxazolidin-karbonsav]-hoz 10 cm³ toluolban 0,247 g N,N'-diciklohexil-karbodiimidet, 0,675 g 4-acetoxi-2 α -(benzil-oxi)-5 β ,20-epoxi-1,13 α -dihidroxi-9-oxo-7 β ,10 β -[bisz(2,2,2-triklór-etoxi)-(karbonil-oxi)]-11-taxént és 0,046 g 4-(dimetil-amino)-piridint adunk. Ezután a reakcióelegyet keverés közben 3 órán át 80 °C körüli hőmérsékleten tartjuk, majd 20 °C körüli hőmérsékletre hűtjük, és hozzáadjuk 20 cm³ diklór-metán és 25 cm³ telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat elegyét. A vizes fázist dekantálással elválasztjuk, majd 15 cm³ diklór-metánnal visszaextraháljuk. A szerves fázisokat összeöntjük, magnézium-szulfáton szárítjuk, leszűrjük, majd csökkentett (2,7 kPa) nyomáson, 50 °C körüli hőmérsékleten bepároljuk. Ily módon 1,2 g sárga habot kapunk, ezt 2 cm átmérőjű oszlopba töltött 40 g szilikagélén (0,063–0,2 mm) végzett kromatográfiával, eluensként diklór-metán és metanol 98 : 2 térfogatarányú elegyét alkalmazva tisztítjuk, és 15 cm³-es frakciókat gyűjtünk. A 3.–6. frakciót összeöntjük, és csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 50 °C körüli hőmérsékleten bepároljuk. Ily módon 0,6 g szilárd fehér hab alakjában megkapjuk a 4-acetoxi-2 α -(benzil-oxi)-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-9-oxo-7 β ,10 β -[bisz(2,2,2-triklór-etoxi)-(karbonil-oxi)]-11-taxén-13 α -il-(4S,5R)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-2,2-dimetil-4-tolil-5-oxazolidin-karboxilát]-ot.

A 4-acetoxi-2 α -(benzil-oxi)-5 β ,20-epoxi-1,13 α -dihidroxi-9-oxo-7 β ,10 β -[bisz(2,2,2-triklór-etoxi)-(karbonil-oxi)]-11-taxént az EP 0 336 842 számú Európa-szabaddalmi leírás szerinti módon állítjuk elő.

A (4S,5R)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-2,2-dimetil-4-tolil-5-oxazolidin-karbonsav]-at a következőképpen állíthatjuk elő:

0,54 g 3-(terc-butoxi-karbonil)-2,2-dimetil-4-(4-metil-fenil)-5-(4S,5R)-oxazolidin-karbonsav-etil-észtert 10 cm³ etanolban oldunk, és 25 °C körüli hőmérsékleten hozzáadunk 0,19 g lítium-hidroxid-hidrátot 3 cm³ desztillált vízben oldva. A reakcióelegyet 20 percig 25 °C

körüli hőmérsékleten keverjük, majd csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40 °C körüli hőmérsékleten bepároljuk.

A maradékot 3,5 cm³ desztillált vízben oldjuk, majd 2 × 1 cm³ diizopropil-oxiddal extraháljuk. Ezután a vizes fázist 5 cm³ 1N vizes sósavoldattal hozzáadásával pH = 1 körüli értékre megsavanyítjuk, majd 3 × 3 cm³ diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázisokat összeöntjük, magnézium-szulfáton szárítjuk, leszűrjük, majd csökkentett (2,7 kPa) nyomáson, 40 °C körüli hőmérsékleten bepároljuk. Ily módon 0,43 g (4S,5R)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-2,2-dimetil-4-tolil-5-(4S,5R)-oxazolidin-karbonsavat kapunk narancssárga olaj alakjában.

A (4S,5R)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-2,2-dimetil-4-tolil-5-oxazolidin-karbonsav-etil-észter]-t a következőképpen állíthatjuk elő :

0,63 g etil-(2R,3S)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-amino-2-hidroxi-3-tolil-propionát], 0,2 cm³ 2-metoxipropén és 3,4 mg piridinium-p-toluol-szulfonát keverékét 18 cm³ toluolban 2 óra 30 percen át 20 °C körüli hőmérsékleten keverjük. Ezután a reakcióelegyet forrásig melegítjük, és egy szedőedénybe fokozatosan ledesztilláljuk, miközben a reakcióelegyhez cseppenként hozzáadunk 15 cm³ toluolban oldott 1,25 cm³ 2-metoxipropént oly módon, hogy a reakcióelegy térfogata állandó maradjon. A 15 percig tartó desztillálás után hozzáadunk 3,4 mg piridinium-p-toluol-szulfonátot, majd a desztillálást további 15 percen át folytatjuk. Ekkor a desztillátum térfogata 20 cm³ lesz. A reakcióelegyet 20 °C körüli hőmérsékletre hűtjük, majd 2 cm³ telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk hozzá. A vizes fázist dekantálással elválasztjuk, majd 2 × 5 cm³ diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázisokat összeöntjük, magnézium-szulfáton szárítjuk, leszűrjük, majd csökkentett (2,3 kPa) nyomáson, 40 °C körüli hőmérsékleten bepároljuk. Ily módon 0,54 g (4S,5R)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-2,2-dimetil-4-tolil-5-oxazolidin-karbonsav-etil-észter]-t kapunk sárga olaj alakjában.

Az etil-(2R,3S)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-amino-2-hidroxi-3-tolil-propionát]-ot a következőképpen állíthatjuk elő:

0,8 g etil-(2R,3S)-[3-amino-2-hidroxi-3-tolil-propionát]-ot 12 cm³ diklór-metánban oldunk, argonatmoszférában, 20 °C körüli hőmérsékleten 0,33 g nátrium-hidrogén-karbonát oldatot, majd cseppenként 0,94 g terc-butyl-dikarbonátot adunk hozzá 4 cm³ diklór-metánban oldva. A kapott oldatot 2 óra 30 percen át 20 °C körüli hőmérsékleten keverjük, majd 20 cm³ desztillált vizet adunk hozzá. A vizes fázist dekantálással elválasztjuk, majd 20 cm³ diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázisokat összeöntjük, magnézium-szulfáton szárítjuk, leszűrjük, majd csökkentett (2,7 kPa) nyomáson, 40 °C körüli hőmérsékleten bepároljuk. Ciklohexánból végzett kristályosítás után 0,65 g etil-(2R,3S)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-amino-2-hidroxi-3-tolil-propionát]-ot kapunk, olvadáspontja: 130 °C.

Az etil-(2R,3S)-(3-amino-2-hidroxi-3-tolil-propionát)-ot a következőképpen állíthatjuk elő:

1,15 g etil-(2R,3S)-(3-azido-2-hidroxi-3-tolil-propionát)-ot 35 cm³ etil-acetátban oldunk, és hozzáadunk 1,15 g, 10% megkötött palládiumot tartalmazó szénport.

A reakcióelegyet 120 kPa nyomáson, 22 °C körüli hőmérsékleten 8 órán át keverjük, majd celitvel bélelt zsugorított üvegszűrőn leszűrjük. A szűrőt 5 cm³ etil-acetáttal mossuk, a szűrleteket összeöntjük, majd csökkentett (2,7 kPa) nyomáson, 40 °C körüli hőmérsékleten bepároljuk, így 0,83 g etil-(2R,3S)-(3-amino-2-hidroxi-3-tolil-3-propionát)-ot kapunk halványsárga paszta alakjában.

Az etil-(2R,3S)-(3-azido-2-hidroxi-3-tolil-propionát)-ot a következőképpen állíthatjuk elő:

2,2 g (2R,3R)-(etil-3-tolil-2-oxirán-karboxilát)-ot 60 cm³ etanolban oldunk, majd 1,04 g nátrium-azidot és 0,86 g ammónium-kloridot adunk hozzá. A reakcióelegyet 5 1/2 órán át visszafolyási hőmérsékleten forraljuk, majd 20 °C körüli hőmérsékletre hűtve 50 cm³ etil-acetát és 50 cm³ víz elegyét adjuk hozzá. A vizes fázist dekantálással elválasztjuk, majd 50 cm³ etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat összeöntjük, magnézium-szulfáton szárítjuk, leszűrjük, majd csökkentett (2,7 kPa) nyomáson, 40 °C körüli hőmérsékleten bepároljuk. Ily módon 2,4 g narancssárga olajat kapunk, ezt 2 cm átmérőjű oszlopba töltött 80 g szilikagél (0,063–0,2 mm) végzett kromatográfiával, eluensként ciklohexán és etil-acetát 90:10 térfogatarányú elegyét alkalmazva tisztítjuk, és 50 cm³-es frakciókat gyűjtünk. A 8–16. frakciókat összeöntjük, csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40 °C körüli hőmérsékleten bepároljuk, így 1,55 g narancssárga olaj alakjában megkapjuk az etil-(2R,3S)-(3-azido-2-hidroxi-3-tolil-propionát)-ot.

A (2R,3R)-(etil-3-tolil-2-oxirán-karboxilát)-ot a következőképpen állíthatjuk elő:

2,3 cm³ etanolt 40 cm³ tetrahidrofuránban oldva –75 °C körüli hőmérsékletre hűtünk, és a hőmérsékletet –75 °C-on tartva 25 cm³ 1,6M hexános butil-lítium-oldatot, majd cseppenként 8,36 g (2S,3R)-[3-(2-bróm-3-hidroxi-3-tolil-1-oxo-propil)-5-tolil-2-(4S,5R)-oxazolidinon]-t adunk hozzá 120 cm³ tetrahidrofuránban oldva. A reakcióelegyet 0 °C körüli hőmérsékletre melegítjük, 1 órán át ezen a hőmérsékleten tartjuk, majd újból –75 °C körüli hőmérsékletre hűtjük. Ezután –75 °C-on 5,04 g citromsavat adunk hozzá 28 cm³ tetrahidrofuránban oldva. A reakcióelegyet 15 °C körüli hőmérsékletre melegítjük, 1 órán át ezen a hőmérsékleten tartjuk, majd 40 cm³ desztillált víz és 120 cm³ dietil-éter elegyét adjuk hozzá. A vizes fázist dekantálással elválasztjuk, majd kétszer 50 cm³ etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat összeöntjük, magnézium-szulfáton szárítjuk, leszűrjük, majd csökkentett (2,7 kPa) nyomáson, 40 °C körüli hőmérsékleten bepároljuk. Ily módon 5,3 g narancssárga olajat kapunk, ezt 2 cm átmérőjű oszlopba töltött 200 g szilikagél (0,063–0,2 mm) végzett kromatográfiával, eluensként ciklohexán és etil-acetát 90:10 térfogatarányú elegyét alkalmazva tisztítjuk, és 50 cm³-es frakciókat gyűjtünk. A 10–20. frakciókat összeöntjük, csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40 °C körüli hőmérsékleten bepároljuk. Diizopropil-oxidből végzett kristályosítás után 2,2 g etil-(2R,3R)-(3-tolil-oxirán-karboxilát)-ot kapunk, olvadáspontja 66 °C.

A (2S,3R)-3-(2-bróm-3-hidroxi-3-tolil-1-oxo-propil)-5-tolil-2-(4S,5R)-oxazolidinon)-t a következőképpen állíthatjuk elő:

35,8 g 3-(2-bróm-1-oxo-etil)-5-tolil-2-(4S,5R)-oxazolidinont 300 cm³ vízmentes dietil-éterben oldunk, és 20 °C körüli hőmérsékleten 23,4 cm³ trietil-amint, majd cseppenként 135 cm³ 1M diklór-metános (dibutil-bór)-trifluor-metánszulfonát-oldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet -75 °C körüli hőmérsékletre hűtjük, és a hőmérsékletet -75 °C-on tartva 10,64 cm³ 4-metil-benzaldehidet adunk hozzá. Ezután a reakcióelegyet 20 °C körüli hőmérsékletre melegítjük, 18 órán át ezen a hőmérsékleten tartjuk, majd 100 cm³ telített nátrium-hidrogén-szulfát-oldatot adunk hozzá. A vizes fázist dekantálással elválasztjuk, majd kétszer 100 cm³ dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázisokat összeöntjük, magnézium-szulfáton szárítjuk, leszűrjük, majd csökkentett (2,7 kPa) nyomáson, 40 °C körüli hőmérsékleten bepároljuk. Ily módon 69 g barna olajat kapunk, ezt 5 cm átmérőjű oszlopba töltött 200 g szilikagélén (0,063–0,2 mm) végzett kromatográfiával, eluensként ciklohexán és etil-acetát 70 : 30 térfogatarányú elegyét alkalmazva tisztítjuk, és 200 cm³-es frakciókat gyűjtünk. A 16–24. frakciókat összeöntjük, csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40 °C körüli hőmérsékleten bepároljuk. Diizopropil-oxidból végzett kristályosítás után 17 g (2S,3R)-3-(2-bróm-3-hidroxi-3-tolil-1-oxo-propil)-5-tolil-2-(4S,5R)-oxazolidinon-t kapunk, olvadáspontja 139 °C.

A 3-(2-bróm-1-oxo-etil)-5-tolil-2-(4S,5R)-oxazolidinont a következőképpen állíthatjuk elő:

106,2 g tolit-2-(4S,5R)-oxazolidinont 1080 cm³ vízmentes tetrahidrofuranban oldva -75 °C körüli hőmérsékletre hűtünk, és a hőmérsékletet -75 °C-on tartva 375 cm³ 1,6M hexános butil-lítium-oldatot, majd cseppenként 62,6 cm³ bróm-acetil-bromidot adunk hozzá. A reakcióelegyet 1 óra 30 percen át -70 °C körüli hőmérsékleten keverjük, majd -10 °C körüli hőmérsékletre melegítve 600 cm³ telített, vizes ammónium-klorid-oldatot adunk hozzá. A vizes fázist dekantálással elválasztjuk, majd kétszer 500 cm³ dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázisokat összeöntjük, magnézium-szulfáton szárítjuk, leszűrjük, majd csökkentett (2,7 kPa) nyomáson, 40 °C körüli hőmérsékleten bepároljuk. Az így kapott 201 g barna olajat 10 cm átmérőjű oszlopba töltött 400 g szilikagélén (0,063–0,2 mm) végzett kromatográfiával, eluensként ciklohexán és etil-acetát 66 : 33 térfogatarányú elegyét alkalmazva tisztítjuk, és 500 cm³-es frakciókat gyűjtünk. A 4–13. frakciókat összeöntjük, csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40 °C körüli hőmérsékleten bepároljuk, így 139,5 g 3-(2-bróm-1-oxo-etil)-5-tolil-2-(4S,5R)-oxazolidinont kapunk halványsárga olaj alakjában.

2. Példa

Az 1. példához hasonló módon, de 4-acetoxi-2 α -benzoil-oxi-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-9-oxo-7 β ,10 β -[bisz(2,2,2-triklór-etoxi)-(karbonil-oxi)]-11-taxén-13 α -il-(2R,3S)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-amino]-3-(3-fluor-fenil)-2-hidroxi-propionát]-ból kiindulva 0,14 g 4-acetoxi-2 α -benzoil-oxi-5 β ,20-epoxi-1,7 β ,10 β -trihidroxi-9-oxo-11-taxén-13 α -il-(2R,3S)-3-(terc-butoxi-karbonil)-amino]-3-(3-fluor-fenil)-2-hidroxi-propionát]-ot kapunk fehér szilárd hab alakjában, melynek tulajdonságai a következők:

– forgatóképesség: $[\alpha]_D^{20} = -34^\circ$ (c=0,59; metanol)

– NMR spektrum (300 MHz; CDCl₃)

δ (ppm) : 1,15 (s, 3H : -CH₃ 16 vagy 17); 1,25 (s, 3H : -CH₃ 16 vagy 17); 1,36 (s, 9H : -C(CH₃)₃); 1,77 (s, 3H : -CH₃ 19); 1,87 (s és m, 4H : -CH₃ 18 illetve -(CH)-H 6); 2,6 (m, 1H : -(CH)-H 6); 3,42 (m, 1H : -OH 2'); 3,92 (d, 1H, j=7 Hz : -H 3); 4,23 (dd, 1H : j=7 és 12 Hz : -H 7); 4,26 (AB, 2H, J_{AB}=8 Hz : CH₂ - 20); 4,61 (s, 1H -H 2'); 4,95 (d, 1H, J=9 Hz -H 5); 5,22 (s, 1H : -H 10); 5,26 és 5,43 (d és d, mindegyik 1H : J=9,5 Hz : -CH-NHCO-); 5,69 (d, 1H, J=7 Hz : -H 2); 6,24 (t, 1H, J=9 Hz : -H 13); 7-től 7,4-ig (m, 4H : F-C₆H₄); 7,5 [t, 2H, J=7,5 Hz : -OCOC₆H₅-(H 3 és -H 5)]; 7,62 [t, 1H, J=8 Hz : -OCOC₆H₅-(H 2 és -H 6)].

Az 1. példa szerinti módon, a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazva az alábbi intermediereket állíthatjuk elő:

– 4-acetoxi-2 α -benzoil-oxi-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-9-oxo-7 β ,10 β -[bisz(2,2,2-triklór-etoxi)-(karbonil-oxi)]-11-taxén-13 α -il-(2R,3S)-[3-amino-2-hidroxi-3-(3-fluor-fenil)-propionát] fehér kristályok alakjában, olvadáspontja 140 °C;

– 4-acetoxi-2 α -benzoil-oxi-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-9-oxo-7 β ,10 β -[bisz(2,2,2-triklór-etoxi)-(karbonil-oxi)]-11-taxén-13 α -il-(4S,5R)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-2,2-dimetil-4-(3-fluor-fenil)-amino-5-oxazolidin-karboxilát] sárga olaj alakjában;

– (4S,5R)-3-(terc-butoxi-karbonil)-2,2-dimetil-4-(3-fluor-fenil)-amino-5-oxazolidin-karbonsav szilárd sárga hab alakjában;

– etil-(4S,5R)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-2,2-dimetil-4-(3-fluor-fenil)-5-oxazolidin-karboxilát] sárga olaj alakjában;

– etil-(2R,3S)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-2,2-dimetil-3-(3-fluor-fenil)-propionát] fehér kristályok alakjában, olvadáspontja 112 °C;

– etil-(2R,3S)-[3-amino-2-hidroxi-3-(3-fluor-fenil)-propionát] fehér kristályok alakjában, olvadáspontja 80 °C;

– etil-(2R,3S)-[3-azido-2-hidroxi-3-(3-fluor-fenil)-propionát] sárga olaj alakjában;

– etil-(2R,3S)-[3-(3-fluor-fenil)-2-oxiránkarboxilát] sárga olaj alakjában;

– 3-(2S,3R)-[2-bróm-3-hidroxi-3-(3-fluor-fenil)-1-oxo-propil]-5-tolil-2-(4S,5R)-oxazolidinon fehér kristályok alakjában, olvadáspontja 145 °C.

3. Példa

Az 1. példa szerinti módon, de kiindulási anyagként 4-acetoxi-2 α -(benzoil-oxi)-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-9-oxo-7 β ,10 β -[bisz(2,2,2-triklór-etoxi)-(karbonil-oxi)]-11-taxén-13 α -il-(2R,3S)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-amino]-3-(2-fluor-fenil)-2-hidroxi-propionát]-ot alkalmazva 0,17 g 4-acetoxi-2 α -(benzoil-oxi)-5 β ,20-epoxi-1,7 β ,10 β -trihidroxi-9-oxo-11-taxén-13 α -il-(2R,3S)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-amino]-3-(2-fluor-fenil)-2-hidroxi-propionát]-ot kapunk szilárd fehér hab alakjában, melynek tulajdonságai a következők:

– forgatóképesség: $[\alpha]_D^{20} = -42^\circ$ (c=0,58; metanol)

– NMR spektrum (400 MHz; CDCl₃)

δ (ppm) : 1,14 (s, 3H : -CH₃ 16 vagy 17); 1,25 (s, 3H : -CH₃ 16 vagy 17); 1,32 (s, 9H : -C(CH₃)₃); 1,76 (s, 3H : -CH₃ 19); 1,86 (m, 1H : -(CH)-H 6); 1,93 (s, 3H : -CH₃

18); 2,22 (dd, 1H, J=9 és 16 Hz: (CH)-H 14); 2,37 (dd, 1H, J=9 és 16 Hz: (CH)-H 14); 2,45 (s, 3H, -COCH₃); 2,6 (m, 1H: -(CH)-H 6); 3,35 (s, 1H: -OH 2'); 3,94 (d, 1H, J=7 Hz: -H7); 4,26 (AB, 2H, J_{AB}=9 Hz: CH₂-20); 4,28 (dd, 1H J=7 és 12 Hz: -H7); 4,62 (m, 1H -H 2'); 4,98 (d, 1H, J=9 Hz -H 5); 5,23 (s, 1H: -H 10); 5,45 és 5,58 (d és d, mindegyik 1H: J=10 Hz: -CH-NHCO-); 5,7 (d, 1H, J=7 Hz: -H 2); 6,28 (t, 1H, J=9 Hz: -H 13); 7,06-től 7,4-ig (m, 4H: F-C₆H₄); 7,5 [t, 2H, J=8 Hz: -OCOC₆H₅(-H 3 és -H 5)]; 7,61 [t, 1H, J=8 Hz: -OCOC₆H₅(-H 4)]; 8,13 [d, 2H, J=8 Hz: -OCOC₆H₅(-H 2 és -H6)].

Az 1. példa szerinti módon, a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazva az alábbi intermediereket állíthatjuk elő: 4-acetoxi-2α-(benzoil-oxi)-5β,20-epoxi-1-hidroxi-9-oxo-7β,10β-[bisz(2,2,2-triklór-etoxi)-(karbonil-oxi))-11-taxén-13α-il-(2R,3S)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-amino]-3-(2-fluor-fenil)-2-hidroxi-propionát szilárd fehér hab alakjában;

4-acetoxi-2α-(benzoil-oxi)-5β,20-epoxi-1-hidroxi-9-oxo-7β,10β-[bisz(2,2,2-triklór-etoxi)-(karbonil-oxi))-11-taxén-13α-il-(2R,3S)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-2,2-dimetil-4-(2-fluor-fenil)-5-(4S,5R)-oxazolidin-karboxilát szilárd fehér hab alakjában;

(4S,5R)-3-[(terc-butoxi-karbonil)-2,2-dimetil-4-(2-fluor-fenil)-5-oxazolidin-karbonsav] fehér kristályok alakjában, olvadáspont: 164 °C;

a (4S,5R)-3-[(terc-butoxi-karbonil)-2,2-dimetil-4-(2-fluor-fenil)-5-oxazolidin-karbonsav] etil-észtere sárga olaj alakjában;

a (4S,5R)-3-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-2-hidroxi-3-(2-fluor-fenil)-(2R,3S)-propionsav etil-észtere fehér kristályok alakjában, olvadáspont: 99 °C;

a (2R,3S)-[3-amino-2-hidroxi-3-(2-fluor-fenil)-propionsav] etil-észtere fehér kristályok alakjában, olvadáspont: 73 °C;

a (2R,3S)-[3-azido-2-hidroxi-3-(2-fluor-fenil)-propionsav] etil-észtere sárga olaj alakjában;

a (2R,3S)-[3-(2-fluor-fenil)-2-oxiránkarbonsav] etil-észtere sárga olaj alakjában;

3-(2S,3R)-[2-bróm-3-hidroxi-3-(2-fluor-fenil)-1-oxo-propil]-5-tolil-2-(4S,5R)-oxazolidinon sárga szilárd hab alakjában.

4. Példa

Az 1. példa szerinti módon, de kiindulási anyagként 4-acetoxi-2α-(benzoil-oxi)-5β,20-epoxi-1-hidroxi-9-oxo-7β,10β-[bisz(2,2,2-triklór-etoxi)-(karbonil-oxi))-11-taxén-13α-il-(2R,3S)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-amino]-3-(4-klór-fenil)-2-hidroxi-propionát]-ot alkalmazva 0,35 g 4-acetoxi-2α-(benzoil-oxi)-5β,20-epoxi-1,7β,10β-trihidroxi-9-oxo-11-taxén-13α-il-(2R,3S)-3-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-3-(4-klór-fenil)-2-hidroxi-propionátot kapunk szilárd fehér hab alakjában, melynek tulajdonságai a következők:

– forgatóképesség: $[\alpha]^{20}_D = -27^\circ$ (c=0,97; metanol)
– NMR spektrum (400 MHz; CDCl₃)

δ (ppm): 1,15 (s, 3H: -CH₃ 16 vagy 17); 1,25 (s, 3H: -CH₃ 16 vagy 17); 1,35 (s, 9H: -C(CH₃)₃); 1,77 (s, 3H:

-CH₃ 19); 1,9 (m, 1H: -(CH)-H 6 és s, 3H: -CH₃ 18); 2,3 (d, 2H, J=8,5 Hz: (CH₂ 14); 2,39 (s, 3H, -COCH₃); 2,6 (m, 1H, -(CH)-H 6); 3,48 (s, 1H, -OH 2'); 3,92 (d, 1H, J=7 Hz: -H 3); 4,24 (dd, 1H, J=7 Hz: -H7); 4,26 (AB, 2H, J_{AB}=9 Hz: CH₂-20); 4,61 (s, 1H -H 2'); 4,96 (d, 1H, J=9 Hz -H 5); 5,24 (s, 1H: -H 10); 5,26 (m, 1H, -H 3'); 5,43 (d, 1H: J=9 Hz: -CH-NHCO-); 5,68 (d, 1H, J=7 Hz: -H 2); 6,25 (t, 1H, J=8,5 Hz: -H 13); 7,35 (m, 4H: Cl-C₆H₄); 7,5 [t, 2H, J=8 Hz: -OCOC₆H₅(-H 3 és -H 5)]; 7,62 [t, 1H, J=8 Hz: -OCOC₆H₅(-H 4)]; 8,10 [d, 2H, J=8 Hz: -OCOC₆H₅(-H 2 és -H6)].

Az 1. példa szerinti módon, a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazva az alábbi intermediereket állíthatjuk elő:

4-acetoxi-2α-(benzoil-oxi)-5β,20-epoxi-1-hidroxi-9-oxo-7β,10β-[bisz(2,2,2-triklór-etoxi)-(karbonil-oxi))-11-taxén-13α-il-3-(2R,3S)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-amino]-3-(4-klór-fenil)-2-hidroxi-propionát] szilárd fehér hab alakjában;

4-acetoxi-2α-(benzoil-oxi)-5β,20-epoxi-1-hidroxi-9-oxo-7β,10β-(bisz(2,2,2-triklór-etoxi)-(karbonil-oxi))-11-taxén-13α-il-(2R,3S)-(3-amino-2-hidroxi-3-(4-klór-fenil)-(2R,3S)-propionát] szilárd fehér hab alakjában;

4-acetoxi-2α-(benzoil-oxi)-5β,20-epoxi-1-hidroxi-9-oxo-7β,10β-(bisz(2,2,2-triklór-etoxi)-(karbonil-oxi))-11-taxén-13α-il-(4S,5R)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-2,2-dimetil-4-(4-klór-fenil)-5-oxazolidin-karboxilát] szilárd fehér hab alakjában;

(4S,5R)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-2,2-dimetil-4-(4-klór-fenil)-5-oxazolidin-karbonsav] színtelen olaj alakjában;

a (4S,5R)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-2,2-dimetil-4-(4-klór-fenil)-5-oxazolidin-karbonsav] etil-észtere sárga olaj alakjában;

a 3-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-2-hidroxi-3-(4-klór-fenil)-propionsav etil-észtere fehér kristályok alakjában, olvadáspont: 117 °C;

a (2R,3S)-[3-amino-2-hidroxi-3-(4-klór-fenil)-propionsav] etil-észtere barna olaj alakjában;

a (2R,3S)-[3-azido-2-hidroxi-3-(4-klór-fenil)-propionsav] etil-észtere sárga olaj alakjában;

a (2R,3S)-[3-(4-klór-fenil)-2-(2R,3R)-oxiránkarbonsav] etil-észtere sárga olaj alakjában;

3-(2R,3S)-[2-bróm-3-hidroxi-3-(4-klór-fenil)-1-oxo-propil]-5-tolil-2-(4S,5R)-oxazolidinon fehér kristályok alakjában, olvadáspont: 140 °C.

5. Példa

Az 1. példa szerinti módon, de kiindulási anyagként 4-acetoxi-2α-(benzoil-oxi)-5β,20-epoxi-1-hidroxi-9-oxo-7β,10β-[bisz(2,2,2-triklór-etoxi)-(karbonil-oxi))-11-taxén-13α-il-(2R,3S)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-amino]-3-(4-metoxi-fenil)-2-hidroxi-propionát]-ot alkalmazva 0,15 g 4-acetoxi-2α-(benzoil-oxi)-5β,20-epoxi-1,7β,10β-trihidroxi-9-oxo-11-taxén-13α-il-(2R,3S)-3-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-3-(4-metoxi-fenil)-2-hidroxi-propionát]-ot kapunk szilárd fehér hab alakjában, melynek tulajdonságai a következők:

– forgatóképesség: $[\alpha]^{20}_D = -32^\circ$ (c=0,47; metanol)
– NMR spektrum (400 MHz; CDCl₃)

δ (ppm) : 1,15 (s, 3H : $-\text{CH}_3$ 16 vagy 17); 1,25 (s, 3H : $-\text{CH}_3$ 16 vagy 17); 1,38 (s, 9H : $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1,7 (m, 1H : $-\text{OH}$ 1); 1,78 (s, 3H : $-\text{CH}_3$ 19); 1,88 (m, 1H : $-(\text{CH})-\text{H}$ 6 és s, H : $-\text{CH}_3$ 18); 2,28 (d, 2H, $J=8,5$ Hz : (CH_2) 14); 2,38 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$); 2,6 (m, 1H, $-(\text{CH})-\text{H}$ 6); 3,4 (m, 1H, $-\text{OH}$ 2'); 3,8 (s, 3H : $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$); 3,92 (d, 1H, $J=7$ Hz : $-\text{H}$ 3); 4,2 és 4,33 (2d, mindegyik 1H, $J=9$ Hz : CH_2 – 20); 4,25 (m, 1H –H 7); 4,1-től 4,4-ig (megnyúlt m, 1H : OH 10); 4,59 (m, 1H, $-\text{H}$ 2'); 4,95 (d, 1H, $J=9$ Hz –H 5); 5,2 és 5,37 (2m, mindegyik 1H : $-\text{CH}-\text{NHCOO}-$); 5,22 (s, 1H, $-\text{H}$ 10); 5,69 (d, 1H, $J=7$ Hz : $-\text{H}$ 2); 6,22 (t, 1H, $J=8,5$ Hz : $-\text{H}$ 13); 6,92 [d, 2H, $J=8$ Hz : $\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$ ($-\text{H}$ 2 és $-\text{H}$ 6)]; 7,45 [t, 2H, $J=8$ Hz : $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ ($-\text{H}$ 3 és $-\text{H}$ 5)]; 7,62 [t, 1H, $J=8$ Hz : $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ ($-\text{H}$ 4)]; 8,11 [d, 2H, $J=8$ Hz : $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ ($-\text{H}$ 2 és $-\text{H}$ 6)]].

Az 1. példa szerinti módon, a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazva az alábbi intermediereket állíthatjuk elő:

– 4-acetoxi-2 α -(benzoil-oxi)-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-9-oxo-7 β ,10 β -[bisz(2,2,2-triklór-etoxi)-(karbonil-oxi)]-11-taxén-13 α -il-(2R,3S)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-amino]-3-(4-metoxi-fenil)-2-hidroxi-propionát szilárd fehér hab alakjában;

– 4-acetoxi-2 α -(benzoil-oxi)-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-9-oxo-7 β ,10 β -[bisz(2,2,2-triklór-etoxi)-(karbonil-oxi)]-11-taxén-13 α -il-(2R,3S)-[3-amino-2-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-propionát] szilárd fehér hab alakjában;

– 4-acetoxi-2 α -(benzoil-oxi)-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-9-oxo-7 β ,10 β -[bisz(2,2,2-triklór-etoxi)-(karbonil-oxi)]-11-taxén-13 α -il-(2R,3S)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-2,2-dimetil-4-(4-metoxi-fenil)-5-(4S,5R)-oxazolidin-karboxilát] szilárd fehér hab alakjában;

– (4S,5R)-[(terc-butoxi-karbonil)-2,2-dimetil-4-(4-metoxi-fenil)-5-oxazolidin-karbonsav] szilárd fehér hab alakjában;

– a (4S,5R)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-2,2-dimetil-4-(4-metoxi-fenil)-5-oxazolidin-karbonsav] etil-észtere sárga olaj alakjában;

– a (2R,3S)-3-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-2-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-propionsav] etil-észtere fehér kristályok alakjában, olvadáspont: 135 °C;

– a 3-amino-2-hidroxi-[3-(4-metoxi-fenil)-propionsav] etil-észtere sárga olaj alakjában;

– a (2R,3S)-[3-azido-2-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-2,2-dimetil-4-(4-fluor-fenil)-5-oxazolidin-karbonsav] etil-észtere sárga olaj alakjában;

– a (2R,3R)-[3-(4-metoxi-fenil)-2-oxiránkarbonsav] etil-észtere sárga olaj alakjában;

– (4S,5R)-[3-(2S,3R)-[2-bróm-3-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-1-oxo-propil]-5-tolil-2-oxazolidinon] fehér kristályok alakjában, olvadáspont: 130 °C.

6. Példa

Az 1. példa szerinti módon, de kiindulási anyagként 4-acetoxi-2 α -(benzoil-oxi)-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-9-oxo-7 β ,10 β -[bisz(2,2,2-triklór-etoxi)-(karbonil-oxi)]-11-taxén-13 α -il-(2R,3S)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-amino]-3-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-propionát-ot alkalmazva 0,086 g 4-acetoxi-2 α -(benzoil-oxi)-5 β ,20-epoxi-1,7 β ,10 β -trihidroxi-9-oxo-11-taxén-13 α -il-(2R,

3S)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-amino]-3-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-propionát-ot kapunk fehér hab alakjában, melynek tulajdonságai a következők:

– forgatóképesség: $[\alpha]^{20}_D = -35^\circ$ ($c=0,49$; metanol)

5 – NMR spektrum (250 MHz; CDCl_3)

δ (ppm) : 1,14 (s, 3H : $-\text{CH}_3$ 16 vagy 17); 1,25 (s, 3H : $-\text{CH}_3$ 16 vagy 17); 1,35 (s, 9H : $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1,7 (m, 1H : $-\text{OH}$ 1); 1,77 (s, 3H : $-\text{CH}_3$ 19); 1,87 (m, 1H : $-(\text{CH})-\text{H}$ 6); 2,3 (d, 2H, $J=9$ Hz : $-(\text{C}-\text{H}_2)$ 14); 2,36 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$); 2,6 (m, 1H, $-(\text{CH})-\text{H}$ 6); 3,43 (m, 1H, $-\text{OH}$ 2'); 3,93 (d, 1H, $J=7$ Hz : $-\text{H}$ 3); 4,2 és 4,33 (AB, 2H, $J_A-B=8$ Hz : CH_2 – 20); 4,23 (m, 1H –H 7); 4,6 (m, 1H, $-\text{H}$ 2'); 4,96 (dd, 1H, $J=2$ és 10,5 Hz –H 5); 5,22 (m, 1H : $-\text{H}$ 10); 5,25 (m, 1H, $-\text{H}$ 3'); 5,42 (d, 1H, $J=10$ Hz : $-\text{CH}-\text{NHCOO}-$); 5,7 (dd, 1H, $J=7$ Hz : $-\text{H}$ 2); 6,24 (t, 1H, $J=9$ Hz : $-\text{H}$ 13); 7,09 [t, 2H, $J=8,5$ Hz : $\text{F}-\text{C}_6\text{H}_4$ ($-\text{H}$ 3 és $-\text{H}$ 5)]; 7,38 [dd, 2H, $J=8,5$ Hz : [t, 2H, $J=8$ Hz : $\text{F}-\text{C}_6\text{H}_4$, ($-\text{H}$ 3 és $-\text{H}$ 5)]; 7,62 [t, 1H, $J=8,5$ Hz : $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ ($-\text{H}$ 4)]; 8,1 [d, 2H, $J=8,5$ Hz : $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ ($-\text{H}$ 2 és $-\text{H}$ 6)] .

Az 1. példa szerinti módon, a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazva az alábbi intermediereket állíthatjuk elő:

– 4-acetoxi-2 α -(benzoil-oxi)-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-9-oxo-7 β ,10 β -[bisz(2,2,2-triklór-etoxi)-(karbonil-oxi)]-11-taxén-13 α -il-(2R,3S)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-amino]-3-(4-fluor-fenil)-2-hidroxi-propionát] fehér szilárd hab alakjában;

– 4-acetoxi-2 α -(benzoil-oxi)-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-9-oxo-7 β ,10 β -(bisz(2,2,2-triklór-etoxi)-(karbonil-oxi))-11-taxén-13 α -il-(2R,3S)-[3-amino-2-hidroxi-3-(4-fluor-fenil)-propionát] fehér szilárd hab alakjában;

– 4-acetoxi-2 α -(benzoil-oxi)-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-9-oxo-7 β ,10 β -(bisz(2,2,2-triklór-etoxi)-(karbonil-oxi))-11-taxén-13 α -il-(4S,5R)- β -(terc-butoxi-karbonil)-2,2-dimetil-4-(4-fluor-fenil)-5-oxazolidin-karboxilát] fehér szilárd hab alakjában;

– (4S,5R)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-2,2-dimetil-4-(4-fluor-fenil)-5-oxazolidin-karbonsav] sárga olaj alakjában;

– a (4S,5R)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-2,2-dimetil-4-(4-fluor-fenil)-5-oxazolidin-karbonsav] etil-észtere sárga olaj alakjában;

– a 3-(terc-butoxi-karbonil)-amino-2-hidroxi-3-(4-fluor-fenil)-propionsav] etil-észtere fehér kristályok alakjában, olvadáspont: 116 °C;

– a (2R,3S)-[3-amino-2-hidroxi-3-(4-fluor-fenil)-propionsav] etil-észtere fehér kristályok alakjában, olvadáspont: 105 °C;

– a (2R,3S)-[3-azido-2-hidroxi-3-(4-fluor-fenil)-propionsav] etil-észtere sárga olaj alakjában;

– a (2R,3R)-[3-(4-fluor-fenil)-2-oxiránkarbonsav] etil-észtere halványsárga kristályok alakjában, olvadáspont: 40 °C;

– 3-(2S,3R)-[2-bróm-3-hidroxi-3-(4-fluor-fenil)-1-oxo-propil]-5-tolil-2-(4S,5R)-oxazolidinon sárga szilárd hab alakjában.

7. Példa

5,52 g (4S,5R)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-2,2-dimetil-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav]-at 350 cm^3 toluolban

oldunk, és hozzáadunk 3,55 g N,N'-diciklohexil-karbodiimidet. Az oldatot 10 percig 20 °C körüli hőmérsékleten keverjük, majd hozzá adunk 3 g, a J-N. Denis és munkatársai [J. Am. Chem. Soc., 110, 5917 (1988)] által leírt módon előállított 4,10β-diacetoxi-2α-(benzoi-oxi)-5β,20-epoxi-1,13α-dihidroxi-9-oxo-7β-(trietyl-szilil-oxi)-11-taxén és 0,52 g 4-(dimetyl-amino)-piridint. Ezután a reakcióelegyet 2 órán át 80 °C körüli hőmérsékleten melegítjük, majd 20 °C körüli hőmérsékletre hűtve 250 cm³ telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk hozzá. A vizes fázist dekantálással elválasztjuk, majd kétszer 200 cm³ diklór-metánnal extraháljuk. Az összeöntött szerves fázisokat magnézium-szulfáton szárítjuk, leszűrjük, majd csökkentett (2,7 kPa) nyomáson, 30 °C körüli hőmérsékleten bepároljuk. Az így kapott 10,8 g narancsszínű olajat gyorskromatográfiával, eluensként diklór-metán és metanol 99,5 : 0,5 térfogatarányú elegyét alkalmazva tisztítjuk. A 60–73. frakciókat összeöntjük, csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40 °C körüli hőmérsékleten bepároljuk, így 3,7 g 4,10β-diacetoxi-2α-(benzoi-oxi)-5β,20-epoxi-1-hidroxi-9-oxo-7β-(trietyl-szilil-oxi)-11-taxén-13α-il-(4S,5R)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-2,2-dimetyl-4-fenil-oxazolidin-karboxilát]-ot kapunk sárga hab alakjában, melynek tulajdonságai a következők:

- forgatóképesség: $[\alpha]_D^{20} = -45,3^\circ$ (c=0,5; metanol)
- NMR spektrum (400 MHz; CDCl₃; eltolódások

ppm-ben)	
7,35 ppm,	5H, C ₆ H ₅ (lánc)
6,5 ppm,	1H, H-10
6,25 ppm,	1H, H-13
5,15 ppm,	1H, CHN (H-4)
4,5 ppm,	2H, CHO (H-) + H-7
4,15 és 4,25 ppm	2d, 2H, H-20
1,25 ppm	s, 15H, C(CH ₃) ₃ + 2CH ₃ a taxényűrűből
0,98 ppm,	9H, CH ₃ CSi
0,6 ppm,	6H, CH ₂ Si.

60 cm³ 0,1N etanolos hidrogén-klorid-oldathoz 0 °C-on 3 g 4,10β-diacetoxi-2α-(benzoi-oxi)-5β,20-epoxi-1-hidroxi-9-oxo-7β-(trietyl-szilil-oxi)-11-taxén-13α-il-(4S,5R)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-2,2-dimetyl-4-fenil-5-oxazolidin-karboxilát]-ot adunk. A reakcióelegyet 48 órán át 0 °C-on keverjük, azután 250 cm³ diklór-metánt, majd 30 cm³ telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat és 30 cm³ víz elegyét adjuk hozzá. A szerves fázist dekantálással elválasztjuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, leszűrjük, majd csökkentett (2,7 kPa) nyomáson, 30 °C körüli hőmérsékleten bepároljuk. Az így kapott 2,8 g fehér habot gyorskromatográfiával, eluensként diklór-metán és metanol 99 : 1 térfogatarányú elegyét alkalmazva tisztítjuk. A 15–30. frakciókat összeöntjük, csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40 °C körüli hőmérsékleten bepároljuk, így 2,33 g 4,10β-diacetoxi-2α-(benzoi-oxi)-5β,20-epoxi-1,7β-dihidroxi-9-oxo-11-taxén-13α-il-(4S,5R)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-2,2-dimetyl-4-fenil-5-oxazolidin-karboxilát]-ot kapunk sárga szilárd hab alakjában, melynek tulajdonságai a következők:

- forgatóképesség: $[\alpha]_D^{20} = -65,1^\circ$ (c=1; metanol)

– NMR spektrum (250 MHz; CDCl₃; eltolódások ppm-ben)

7,35 ppm, 5H, C₆H₅ (lánc)

6,3 ppm, 2H, H-10 és H-13, 1 ppm, 1H, CHN

5 (H-4)

4,5 ppm, 1H, CHO (H-5)

4,45 ppm, 1H, H-7, 1 és 4,3 ppm

2d, 2H, H-20

1,05–1,15 ppm, 9H C(CH₃)₃.

10 2,3 g 4,10β-diacetoxi-2α-(benzoi-oxi)-5β,20-epoxi-

1,7β-dihidroxi-9-oxo-11-taxén-13α-il-(4S,5R)-[3-

(terc-butoxi-karbonil)-2,2-dimetyl-4-fenil-5-oxazoli-

-din-karboxilát]-ot 35 cm³ piridinben oldunk, majd 10

perc alatt 0,4 cm³ klór-hangyasav-(2,2,2-triklór-etyl)-

15 észtert csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet 1 órán át

80 °C körüli hőmérsékleten melegítjük, majd 0,36 cm³

klór-hangyasav-(2,2,2-triklór-etyl)-észtert adunk

hozzá. Ezután 4 órán át 80 °C-on tartjuk, további 0,36

cm³ klór-hangyasav-(2,2,2-triklór-etyl)-észtert adunk

20 hozzá, és a hőmérsékletet további 30 percen át 80 °C-on

tartjuk. Miután a reakcióelegyet 20 °C körüli hőmérséklet-

re hűtöttük, 175 cm³ vizet, 175 cm³ telített vizes nátrium-

hidrogén-karbonát-oldatot és 150 cm³ diklór-metán

elegyét adjuk hozzá. A vizes fázist dekantálással elvá-

25 lasztjuk, majd kétszer 25 cm³ diklór-metánnal

extraháljuk. Az összeöntött szerves fázisokat magnézium-

szulfáton szárítjuk, leszűrjük, majd csökkentett (0,13

kPa) nyomáson, 30 °C körüli hőmérsékleten bepároljuk.

Az így kapott 2,8 g fehér habot gyorskromatográfiával,

30 eluensként diklór-metán és metanol 99 : 1 térfogatará-

nyú elegyét alkalmazva tisztítjuk. A 60–73. frakciókat

összeöntjük, csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40 °C

körüli hőmérsékleten bepároljuk, így 2,57 g 4,10β-

-diacetoxi-2α-(benzoi-oxi)-5β,20-epoxi-1-hidroxi-9-

35 -oxo-7β-[(2,2,2-triklór-etyl)-(karbonil-oxi)]-11-taxén-

-13α-il-(4S,5R)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-2,2-dimetyl-

-4-fenil-5-oxazolidin-karboxilát]-ot kapunk fehér szil-

árd hab alakjában, melynek tulajdonságai a következők:

- forgatóképesség: $[\alpha]_D^{20} = -55^\circ$ (c=0,5; metanol)

40 – NMR spektrum (400 MHz; CDCl₃; eltolódások ppm-ben)

7,35 ppm m, 5H, C₆H₅ (lánc)

6,4 ppm s, 1H, H-10

6,25 ppm t, 1H, H-13

45 5,6 ppm dd, 1H, H-7

5,1 ppm m, 1H, CHN (H-4)

5,05 és 4,65 ppm 2d, 2H, CH₂CCl₃

4,5 ppm d, 1H, CHO (H-5)

4,1 és 4,3 ppm 2d, 2H, H-20

50 1,5–1,15 ppm m, 9H, C(CH₃)₃.

3,2 g 4,10β-diacetoxi-2α-(benzoi-oxi)-5β,20-epoxi-

-1-hidroxi-9-oxo-7β-[(2,2,2-triklór-etyl)-(karbonil-oxi)]-

-11-taxén-13α-il-(4S,5R)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-2,2-

55 -dimetyl-4-fenil-5-oxazolidin-karboxilát]-ot 32 cm³

hangyasavban oldva 4,5 órán át 20 °C körüli hőmérsék-

leten keverünk.

Ezután a reakcióelegyet csökkentett (0,13 kPa) nyo-

máson, 30 °C körüli hőmérsékleten bepároljuk. A kapott

60 maradékot 150 cm³ diklór-metánban oldjuk, ezt az olda-

tot 50 cm³ telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal átmossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, leszűrjük, majd csökkentett (0,13 kPa) nyomáson, 30 °C körüli hőmérsékleten bepároljuk. Az így kapott 2,74 g fehér pasztát gyorskromatográfiával, eluensként diklór-metán és metanol 99 : 1 térfogatarányú elegyét alkalmazva tisztítjuk. A 13–25. frakciókat összeöntjük, csökkentett nyomáson (2,7 kPa),

40 °C körüli hőmérsékleten bepároljuk, így 2,17 g 4,10β-diacetoxi-2α-(benzoil-oxi)-5β,20-epoxi-1-hidroxi-9-oxo-7β-[(2,2,2-triklór-etoxi)-11-taxén-13-α-il-(2R,3S)-[3-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionát]-ot kapunk fehér szilárd hab alakjában, melynek tulajdonságai a következők:

– forgatóképesség: $[\alpha]^{20}_D = -60,2^\circ$ (c=0,5; metanol)

– NMR spektrum (400 MHz; CDCl₃; eltolódások ppm-ben)

7,4–7,25 ppm m, 5H C₆H₅ (lánc)

6,4 ppm s, 1H, H-10

6,15 ppm t, 1H, H-13

5,55 ppm dd, 1H, H-7

5,05 és 4,65 ppm 2d, 2H, CH₂CCl₃

4,35 ppm m, 2H, H-2 és H-3

4,1 és 4,3 ppm 2d, 2H, H-20.

A 4,10β-diacetoxi-2α-(benzoil-oxi)-5β,20-epoxi-1-hidroxi-9-oxo-7β-[(2,2,2-triklór-etoxi)-(karbonil-oxi)]-11-taxén-13-α-il-(2R,3S)-[3-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionát]-ot a következőképpen is előállíthatjuk:

0,1 g 4,10β-diacetoxi-2α-(benzoil-oxi)-5β,20-epoxi-1-hidroxi-9-oxo-7β-[(2,2,2-triklór-etoxi)-(karbonil-oxi)]-11-taxén-13-α-il-(2R,3S)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-2-hidroxi-3-fenil-propionát]-ot 1,4 cm³ 3,4N etanolos hidrogén-klorid-oldat és 0,6 cm³ diklór-metán elegyében 20 °C körüli hőmérsékleten 7 órán át keverünk. Ekkor 2 cm³ diklór-metánt, 1 cm³ vizet és 1 cm³ telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk hozzá.

A szerves fázist dekantálással elválasztjuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, leszűrjük, majd csökkentett (0,13 kPa) nyomáson, 30 °C körüli hőmérsékleten bepároljuk. Az így kapott 0,1 g sárga habot gyorskromatográfiával, eluensként diklór-metán és metanol 98 : 2 térfogatarányú elegyét alkalmazva tisztítjuk. A 14–20. frakciókat összeöntjük, csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40 °C körüli hőmérsékleten bepároljuk, így 0,023 g 4,10β-diacetoxi-2α-(benzoil-oxi)-5β,20-epoxi-1-hidroxi-9-oxo-7β-[(2,2,2-triklór-etoxi)-(karbonil-oxi)]-11-taxén-13-α-il-(2R,3S)-[3-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionát]-ot kapunk fehér szilárd hab alakjában.

2,1 g 4,10β-diacetoxi-2α-(benzoil-oxi)-5β,20-epoxi-1-hidroxi-9-oxo-7β-[(2,2,2-triklór-etoxi)-(karbonil-oxi)]-11-taxén-13-α-il-(2R,3S)-[3-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionát]-ot 52,5 cm³ etil-acetátban oldva keverünk, majd hozzáadjuk 140 cm³ telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat és 140 cm³ víz elegyét. A reakcióelegyet 15 percen át 24 °C körüli hőmérsékleten keverjük, azután 3×50 cm³ diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, magnézium-szulfáton szárítjuk, leszűrjük, majd csökkentett (2,7 kPa) nyomáson, 30 °C körüli hőmérsékleten bepároljuk. Az így kapott 2,3 g

fehér pasztát gyorskromatográfiával, eluensként diklór-metán és metanol 99 : 1 térfogatarányú elegyét alkalmazva tisztítjuk. A 31–38. frakciókat összeöntjük, csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40 °C körüli hőmérsékleten bepároljuk, így 2,03 g 4,10β-diacetoxi-2α-(benzoil-oxi)-5β,20-epoxi-1-hidroxi-9-oxo-7β-[(2,2,2-triklór-etoxi)-(karbonil-oxi)]-11-taxén-13-α-il-(2R,3S)-[3-(benzoil-amino)-hidroxi-3-fenil-propionát]-ot kapunk fehér szilárd hab alakjában, melynek tulajdonságai a következők:

– forgatóképesség: $[\alpha]^{20}_D = -41,9^\circ$ (c=0,5; metanol)

– NMR spektrum (250 MHz; CDCl₃; eltolódások ppm-ben)

8,15 ppm, 2H]

7,8 ppm, 2H] 2xC₆H₅CO+C₆H₅ (lánc)

15 7,6 ppm, 6, 1H, 7,6–7,3 ppm, 10H

7,05 ppm, 1H, NH

6,35 ppm, 1H, H-10 és

6,2 ppm, 1H, H-13, 5,8 ppm, 1H, H-35, 5,5 ppm, 1H, H-75, 0,5 és 4,62 ppm, 2H, CH₂CCl₃, 4,8 ppm, 1H,

20 (H-2) 4,2 és 4,35 ppm, 2H, H-20.

A 4,10β-diacetoxi-2α-(benzoil-oxi)-5β,20-epoxi-1-hidroxi-9-oxo-7β-[(2,2,2-triklór-etoxi)-(karbonil-oxi)]-11-taxén-13-α-il-(2R,3S)-[3-(benzoil-amino)-2-hidroxi-3-fenil-propionát]-ot az EP 0 253 738 számú Európa-szabadalmi leírás szerint úgy alakíthatjuk át taxollá, hogy a 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-csoportot ecetsav jelenlétében cink segítségével hidrogénatommal helyettesítjük.

A (4S,5R)-[3-terc-butoxi-karbonil-2,2-dimetil-4-fenil-5-oxazolidinkarbonsav]-at a következőképpen állíthatjuk elő:

12,8 g (4S,5R)-[3-terc-butoxi-karbonil-2,2-dimetil-4-fenil-5-oxazolidinkarbonsav]-at 200 cm³ etanolban oldunk, és keverés közben, 10 perc alatt hozzáadjuk 4,62 g lítium-hidroxi-hidrátnak 80 cm³ vízzel készített oldatát. 10 perces további keverés után a reakcióelegyet csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40 °C körüli hőmérsékleten bepároljuk. A maradékot 70 cm³ vízben oldjuk, majd 3×20 cm³ izopropil-oxiddal extraháljuk. A vizes fázist körülbelül 100 cm³ vizes 1N sósav-oldattal körülbelül pH = 2,6-ra megsavanyítjuk, majd 3×50 cm³ diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, magnézium-szulfáton szárítjuk, leszűrjük, majd csökkentett (2,7 kPa) nyomáson, 40 °C körüli hőmérsékleten bepároljuk, így 11,3 g (4S,5R)-[3-terc-butoxi-karbonil-2,2-dimetil-4-fenil-5-oxazolidinkarbonsav]-at kapunk fehér szilárd hab alakjában, melynek tulajdonságai a következők:

– forgatóképesség: $[\alpha]^{20}_D = -3,3^\circ$ (c=0,8; kloroform)

– NMR spektrum (250 MHz; CDCl₃; eltolódások ppm-ben)

7,4 ppm m, 5H, C₆H₅

5,2 m, 1H, CHN

4,55 ppm d, 1H, CHO

1,85 ppm s, 3H, C-CH₃

55 1,75 ppm s, 3H, C-CH₃

1,2 ppm m, 9H, s, 3H, C(CH₃)₃.

A (4S,5R)-[3-terc-butoxi-karbonil-2,2-dimetil-4-fenil-5-oxazolidinkarbonsav] etil-észterét a következőképpen állíthatjuk elő:

11,7 g etil-(2R,3S)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionát], 3,6 cm³ 2-metoxi-propén és 0,06 g p-toluolszulfonsav 120 cm³ toluollal készített oldatát 1 órán át 20 °C körüli hőmérsékleten keverjük. Ezután a reakcióelegyet felforraljuk, majd 0,06 g p-toluolszulfonsavat adunk hozzá. A desztillátumot beosztott edényben gyűjtjük, miközben cseppenként hozzáadunk 18 cm³ 2-metoxi-propént 82 cm³ toluolban oldva, oly módon, hogy közben a reakcióelegy térfogata állandó maradjon. 1 óra 20 percig tartó desztillálás után 0,06 g p-toluolszulfonsavat adunk hozzá, majd a desztillálást további 10 percen át folytatjuk; ekkor a desztillátum térfogata eléri a 100 cm³-t. A reakcióelegyet 20 °C körüli hőmérsékletre hűtjük, 25 cm³ telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk hozzá. A vizes fázist dekantálással elválasztjuk, majd kétszer 10 cm³ diklór-metánnal extraháljuk. Az összeöntött szerves fázisokat magnézium-szulfáton szárítjuk, leszűrjük, majd csökkentett (2,7 kPa) nyomáson, 40 °C körüli hőmérsékleten bepároljuk. Az így kapott 20,8 g sárga olajat 630 g szilikagéllel töltött 5,5 cm átmérőjű oszlopon végzett kromatográfiával, eluensként ciklohexán és etil-acetát 70 : 30 térfogatarányú elegyét alkalmazva tisztítjuk, és 100 cm³-es frakciókat gyűjtünk. A 3–9. frakciókat csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40 °C körüli hőmérsékleten bepároljuk, így 13 g (4S,5R)-[3-(terc-butoxi-karbonil-2,2-dimetil-4-fenil-5-oxazolidinkarbonsav)]-etil-észtert kapunk sárga olaj alakjában, melynek tulajdonságai a következők:

– forgatóképesség: $[\alpha]_D^{20} = -7,3^\circ$ (c=1; kloroform)
– NMR spektrum (250 MHz; CDCl₃; eltolódások ppm-ben)

7,3 ppm	m, 5H, C ₆ H ₅
5,05 ppm	m, 1H, CHN
4,45 ppm	d, 1H, CHO
4,25 ppm	q, 2H, O–CH ₂ –
1,8 ppm	s, 3H, C–CH ₃
1,7 ppm	s, 3H, C–CH ₃
1,3 ppm	t, 3H, O–C–CH ₃
1,2 ppm	m, 9H, C(CH ₃) ₃ .

Az etil-(2R,3S)-[3-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-2-hidroxi-3-fenil-propionát]-ot a következőképpen állítjuk elő:

16 g etil-(2R,3S)-[3-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionát]-ot 160 cm³ diklór-metánban oldunk, keverés közben 7,1 g nátrium-hidrogén-karbonátot adunk hozzá, majd 40 perc alatt hozzáadjuk 22,1 g di-terc-butyl-dikarbonát 40 cm³ diklór-metánnal készített oldatát. A reakcióelegyet 3,5 órán át 20 °C körüli hőmérsékleten keverjük, majd 150 cm³ vizet adunk hozzá. A szerves fázist dekantáljuk, a vizes fázist 50 cm³ diklór-metánnal extraháljuk, majd a szerves fázisokat egyesítjük, magnézium-szulfáton szárítjuk, leszűrjük, majd csökkentett (2,7 kPa) nyomáson, 30 °C körüli hőmérsékleten bepároljuk. A maradékot 50 cm³ propil-éterrel trituráljuk; a kapott szilárd anyagot leszűrjük, és szárítjuk. Így 11,9 g etil-3-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-2-hidroxi-3-fenil-(2R,3S)-propionátot kapunk fehér, 124 °C-on olvadó por alakjában, melynek forgatóképessége $[\alpha]_D^{20} = 6,3^\circ$ (c=1; kloroform).

Az etil-(2R,3S)-[3-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionát]-ot a H. Hönlig és munkatársai [Tetrahedron, 46, p. 3841 (1990)] által leírt módon állíthatjuk elő.

8. Példa

A 7. példával azonos módon, de 10 g (4S,5R)-[3-(terc-butoxi-karbonil-2,2-dimetil-4-fenil-5-oxazolidin-karbonsav)]-ból és 12,6 g 4-acetoxi-2α-(benzoil-oxi)-5β,20-epoxi-1,13α-dihidroxi-9-oxo-7β,10β-[(bisz-(2,2,2-triklór-etoxi)-(karbonil-oxi))-11-taxén]ből kiindulva gyorskromatográfiás tisztítás – melyhez eluensként diklór-metán és metanol 98:2 térfogatarányú elegyét alkalmazunk és a 22.–39. frakciók csökkentett (2,7 kPa) nyomáson, 40 °C körüli hőmérsékleten végzett bepárlása után 14 g 4-acetoxi-2α-(benzoil-oxi)-5β,20-epoxi-hidroxi-9-oxo-7β,10β-bisz[(2,2,2-triklór-etoxi)-(karbonil-oxi))-11-taxén-13α-il-(4S,5R)-[3-(terc-butoxi-karbonil-2,2-dimetil-4-fenil-5-oxazolidin-karboxilát)]-ot kapunk fehér szilárd hab alakjában, melynek tulajdonságai a következők:

– forgatóképesség: $[\alpha]_D^{20} = -37,2^\circ$ (c=1; metanol)
– NMR spektrum (400 MHz; CDCl₃; eltolódások ppm-ben)

25	A 4-acetoxi-2α-(benzoil-oxi)-5β,20-epoxi-1,13α-dihidroxi-9-oxo	
	7,4–7,2 ppm	m, 5H, C ₆ H ₅
	6,25 ppm	t, 1H, H–13
	6,2 ppm	s, 1H, H–10
	5,55 ppm	dd, 1H, H–7
30	5,1	m, 1H, CHN (H–4)
	4,9 és 4,6 ppm	2d, 2H, CH ₂ Cl ₃
	7,78 ppm	s, H, CH ₂ Cl ₃
	4,45 ppm	d, 1H, CHO (H–5)
	4,1 és 4,28 ppm	2d, 2H, H–20
35	1,1 ppm	m, 9H, C(CH ₃) ₃ .

A 4-acetoxi-2α-(benzoil-oxi)-5β,20-epoxi-1,13α-dihidroxi-9-oxi-7β,10β-[(bisz(2,2,2-triklór-etoxi)-(karbonil-oxi))-11-taxén] az EP 0 253 738 számú Európa-szabaddalmi leírás szerinti módon állíthatjuk elő.

9. Példa

A 7. példával azonos módon, de 14 g 4-acetoxi-2α-(benzoil-oxi)-5β,20-epoxi-1-hidroxi-9-oxo-7β,10β-[(bisz(2,2,2-triklór-etoxi)-(karbonil-oxi))-11-taxén-13α-il-(4S,5R)-[3-(terc-butoxi-karbonil-2,2-dimetil-4-fenil-5-oxazolidin-karboxilát)]-ból kiindulva gyorskromatográfiás tisztítás – melyhez eluensként diklór-metán és metanol 95:5 térfogatarányú elegyét alkalmazunk – és a 7. és 8. frakció csökkentett (2,7 kPa) nyomáson, 40 °C körüli hőmérsékleten végzett bepárlása után 6,3 g 4-acetoxi-2α-(benzoil-oxi)-5β,20-epoxi-1-hidroxi-9-oxo-7β,10β-bisz[(2,2,2-triklór-etoxi)-(karbonil-oxi))-11-taxén-13α-il-(2R,3S)-[3-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionát]-ot kapunk fehér szilárd hab alakjában, melynek tulajdonságai a következők:

– forgatóképesség: $[\alpha]_D^{20} = -39,7^\circ$ (c=1; metanol)
– NMR spektrum (400 MHz; CDCl₃; eltolódások ppm-ben)

60	7,45–7,3 ppm	m, 5H, C ₆ H ₅ (lánc)
----	--------------	---

6,3 ppm	s, 1H, H-10
6,22 ppm	t, 1H, H-13
5,6 ppm	d, 1H, H-13
4,95 és 4,65 ppm	2d, 2H, CH ₂ Cl ₃
4,8 ppm	s, 2H, CH ₂ Cl ₃
7,79 ppm	s, 2H, CH ₂ Cl ₃
4,40 ppm	m, 3H, H-2+H-3-H-20
4,2 ppm	d, 1H, H-20

A 4-acetoxi-2 α -(benzoil-oxi)-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-9-oxo-7 β ,10 β -bisz[(2,2,2-triklór-etoxi)-(karbonil-oxi)]-11-taxén-13 α -il-(2R,3S)-[3-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionát]-ot szervesen vagy szervetlen bázis jelenlétében terc-butyl-dikarbonáttal reagáltatva alakítjuk át 4-acetoxi-

2 α -(benzoil-oxi)-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-9-oxo-7 β ,10 β -bisz[(2,2,2-triklór-etoxi)-(karbonil-oxi)]-11-taxén-13 α -il-(2R,3S)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionát]-tá.

A 4-acetoxi-2 α -(benzoil-oxi)-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-9-oxo-7 β ,10 β -bisz[(2,2,2-triklór-etoxi)-(karbonil-oxi)]-11-taxén-13 α -il-(2R,3S)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionát]-ot úgy alakítjuk át 4-acetoxi-2 α -(benzoil-oxi)-5 β ,20-epoxi-1,7 β ,10 β -trihidroxi-9-oxo-11-taxén-13 α -il-(2R,3S)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-amino-2-hidroxi-3-fenilpropionát]-tá, hogy az EP 0 253 738 számú szabadalmi leírásban ismertetett módon ecetsav jelenlétében cink segítségével a 2,2,2-triklór-etoxi-csoportokat egy-egy hidrogénatommal helyettesítjük.

10. Példa

A 7. példában leírt módon, de kiindulási anyagként 0,54 g (4SR,5RS)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-2,2-dimetil-4-fenil-5-oxazolidinkarbonsav]-at és 0,47 g 4-acetoxi-2 α -(benzoil-oxi)-5 β ,20-epoxi-1,13 α -dihidroxi-9-oxo-7 β ,10 β -bisz[(2,2,2-triklór-etoxi)-(karbonil-oxi)]-11-taxént alkalmazva gyorskromatográfiás tisztítás – melyhez eluensként diklór-metán és metanol 99,5 : 0,5 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk – és a 9–11. frakció csökkentett (2,7 kPa) nyomáson, 40 °C körüli hőmérsékleten végzett bepárlása után 0,5 g 4-acetoxi-2 α -(benzoil-oxi)-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-9-oxo-7 β ,10 β -bisz[(2,2,2-triklór-etoxi)-(karbonil-oxi)]-11-taxén-13 α -il-(4S,5R)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-2,2-dimetil-4-fenil-oxazolidinkarbonsav]-at kapunk fehér, szilárd hab alakjában, melynek tulajdonságai azonosak a 8. példában kapott termékével.

A (4SR,5RS)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-2,2-dimetil-4-fenil-5-oxazolidinkarbonsav]-at megkaphatjuk a 6. példában a (4S,5R)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-2,2-dimetil-4-fenil-5-oxazolidinkarbonsav] előállítására leírt módszer szerint.

Tehát 5 g (4SR,5RS)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-2,2-dimetil-4-fenil-5-oxazolidinkarbonsav-etilészter]-ből kiindulva 4,54 g (4SR,5RS)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-2,2-dimetil-4-fenil-5-oxazolidinkarbonsav]-at kapunk fehér, szilárd, 110 °C-on olvadó anyag alakjában, melynek tulajdonságai a következők:

– NMR spektrum (250 MHz; eltölődások ppm-ben)

7,4 ppm	m, 5H, C ₆ H ₅
5,2 ppm	m, 1H, CHN
4,55 ppm	d, 1H, CHO
1,85 ppm	s, 3H, C-CH ₃
5 1,75 ppm	s, 3H, C-CH ₃
1,2 ppm	m, 9H, C(CH ₃) ₃ .

A (4SR,5RS)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-2,2-dimetil-4-fenil-5-oxazolidinkarbonsav-etilészter]-t a következőképpen állíthatjuk elő:

- 10 0,42 g etil-(2RS,3SR)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionát]-ot 1 cm³ 2,2-dimetoxipropánban és 0,01 g p-toluolszulfonsavat 10 cm³ toluolban oldva 15 percen át forralunk; a desztillátumból 5 cm³-t gyűjtünk. A reakcióelegyhez hozzáadunk 5 cm³ toluolt és 1 cm³ 2,2-dimetoxi-propánt, majd 15 perc alatt újabb 15 cm³-t ledesztillálunk. Ezt az eljárást kétszer megismételjük. Ezután a reakcióelegyet 20 °C körüli hőmérsékletre hűtjük, és 20 cm³ telített nátriumhidrogén-karbonát-oldatot adunk hozzá. A vizes fázist dekantálással elválasztjuk, majd kétszer 20 cm³ diklór-metánnal extraháljuk. Az összeöntött szerves fázisokat magnézium-szulfáton szárítjuk, leszűrjük, majd csökkentett (2,7 kPa) nyomáson, 40 °C körüli hőmérsékleten bepároljuk. Az így kapott 0,42 g sárga olajat 15 g szilikagéllal töltött 1,5 cm átmérőjű oszlopon végzett kromatográfiával, eluensként fiklór-metánt alkalmazva tisztítjuk, és 10 cm³-es frakciókat gyűjtünk. A 6–13. frakciókat csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40 °C körüli hőmérsékleten bepároljuk, így 0,2 g (4SR,5RS)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-2,2-dimetil-4-fenil-5-oxazolidinkarbonsav]-etilésztert kapunk sárga olaj alakjában, melynek tulajdonságai a következők:

– NMR spektrum (250 MHz; eltölődások ppm-ben)

7,3 ppm	m, 5H, C ₆ H ₅
35 5,05 ppm	m, 1H, CHN
4,45 ppm	d, 1H, CHO
4,25 ppm	q, 2H, O-CH ₂ -
1,8 ppm	s, 3H, C-CH ₃
1,7 ppm	s, 3H, C-CH ₃
40 1,3 ppm	t, 3H, O-C-CH ₃
1,1 ppm	m, 9H, C(CH ₃) ₃ .

Az etil-(2RS,3SR)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionát]-ot a 7. példában az etil-(2R,3S)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionát]-ra leírt módon állítjuk elő.

Ily módon 0,78 g etil-(2RS,3SR)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionát]-ból kiindulva 0,6 g etil-(2RS,3SR)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionát]-ot kapunk fehér por alakjában, olvadáspontja 102 °C.

50 Az etil-(2RS,3SR)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionát]-ot a H. Hönig és munkatársai [Tetrahedron, 46, p. 3841 (1990)] által leírt módon állíthatjuk elő.

11. Példa

55 A 7. példában leírt módon, de kiindulási anyagként 1,7 g (4S,5R)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-2,2-dietil-4-fenil-5-oxazolidinkarbonsav]-at és 2,9 g 4-acetoxi-2 α -(benzoil-oxi)-5 β ,20-epoxi-1,13 α -dihidroxi-9-oxo-7 β ,10 β -bisz[(2,2,2-triklór-etoxi)-(karbonil-oxi)]-11-taxént alkalmazva 3,5 g 4-acetoxi-2 α -(benzoil-oxi)-5 β ,20-

epoxi-1-hidroxi-9-oxo-7 β ,10 β -bisz[(2,2,2-triklór-etoxi)-(karbonil-oxi)]-11-taxén-13 α -il-(4S,5R)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-2,2-dietil-4-fenil-5-oxazolidinkarboxilát]-ot kapunk szilárd, fehér hab alakjában.

– forgatóképesség: $[\alpha]^{20}_D = -41,2^\circ$ ($c=1$; metanol).

A 4-acetoxi-2 α -(benzoil-oxi)-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-9-oxo-7 β ,10 β -bisz[(2,2,2-triklór-etoxi)-(karbonil-oxi)]-11-taxén-13 α -il-(4S,5R)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-2,2-dietil-4-fenil-5-oxazolidinkarboxilát]-ot a 7. példában a 4-acetoxi-2 α -(benzoil-oxi)-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-9-oxo-7 β ,10 β -bisz[(2,2,2-triklór-etoxi)-(karbonil-oxi)]-11-taxén-13 α -il-(4S,5R)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-2,2-dimetil-4-fenil-5-oxazolidinkarboxilát]-ra leírt módon, hangyasavval alakítjuk át 4-acetoxi-2 α -(benzoil-oxi)-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-9-oxo-7 β ,10 β -bisz[(2,2,2-triklór-etoxi)-(karbonil-oxi)]-11-taxén-13 α -il-(2R,3S)-[3-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionát]-tá. Az így kapott termék minden fizikai tulajdonsága megegyezik a 9. példa szerinti módon előállított azonos termék tulajdonságaival.

– forgatóképesség: $[\alpha]^{20}_D = -38,3^\circ$ ($c=0,8$; metanol).

A (4S,5R)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-2,2-dietil-4-fenil-5-oxazolidinkarbonsav]-at a 7. példában a (4S,5R)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-2,2-dimetil-4-fenil-5-oxazolidinkarbonsav]-ra leírt módon állíthatjuk elő. Így 2,3 g etil-(4S,5R)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-2,2-dietil-4-fenil-5-oxazolidinkarboxilát]-ból kiindulva 1,7 g (4S,5R)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-2,2-dietil-4-fenil-5-oxazolidinkarbonsav]-at kapunk fehér, 185 °C-on olvadó kristályok alakjában.

– forgatóképesség: $[\alpha]^{20}_D = +2,4^\circ$ ($c=0,5$; metanol).

Az etil-(4S,R)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-2,2-dietil-4-fenil-5-oxazolidinkarboxilát]-ot a következőképpen állítjuk elő

2,5 g etil-(2R,3S)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionát, 1,12 g 3,3-dimetoxi-pentán és 25 mg piridínium-p-toluolszulfonát 25 cm³ toluollal készített oldatát 3 órán át 20 °C körüli hőmérsékleten keverjük. Ezután a reakcióelegyet felforraljuk, és beosztott edénybe ledesztilláljuk. 20 cm³ desztillátum összegyűjtése után a reakcióelegyhez 1,12 g 3,3-dimetoxi-pentánt és 25 mg piridínium-p-toluolszulfonátot adunk 10 cm³ toluolban oldva, majd 5 órán át visszafolyási hőmérsékleten forraljuk. Ezután 20 °C körüli hőmérsékletre hűtjük, és 10 cm³ telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk hozzá. A vizes fázist dekantálással elválasztjuk, majd kétszer 10 cm³ diklór-metánnal extraháljuk. Az összeöntött szerves fázisokat magnézium-szulfáton szárítjuk, leszűrjük, majd csökkentett (2,7 kPa) nyomáson, 40 °C körüli hőmérsékleten bepároljuk. Így 2,3 g etil-(4S,5R)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-2,2-dietil-4-fenil-5-oxazolidinkarboxilát]-ot kapunk sárga olaj alakjában.

– forgatóképesség: $[\alpha]^{20}_D = -8,9^\circ$ ($c=1$; metanol).

A 3,3-dimetoxi-pentánt a Lorette és munkatársai [J. Org. Chem., 24, 1731 (1959)] által leírt módon állítjuk elő.

12. Példa

A 7. példában leírt módon, de kiindulási anyagként 0,9 g (4S,5R)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-2-spiro-ciklo-

hexán-4-fenil-5-oxazolidinkarbonsav]-at és 1,443 g 4-acetoxi-2 α -(benzoil-oxi)-5 β ,20-epoxi-1,13 α -dihidroxi-9-oxo-7 β ,10 β -bisz[(2,2,2-triklór-etoxi)-karbonil-oxi)]-11-taxént alkalmazva 1,85 g 4-acetoxi-2 α -(benzoil-oxi)-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-9-oxo-7 β ,10 β -bisz[(2,2,2-triklór-etoxi)-(karbonil-oxi)]-11-taxén-13 α -il-(4S,5R)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-2-spiro-ciklohexán-4-fenil-5-oxazolidinkarboxilát]-ot kapunk szilárd, fehér hab alakjában.

10 A 4-acetoxi-2 α -(benzoil-oxi)-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-9-oxo-7 β ,10 β -bisz[(2,2,2-triklór-etoxi)-(karbonil-oxi)]-11-taxén-13 α -il-(4S,5R)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-2-spiro-ciklohexán-4-fenil-5-oxazolidinkarboxilát]-ot a 7. példában a 4-acetoxi-2 α -(benzoil-oxi)-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-9-oxo-7 β ,10 β -bisz[(2,2,2-triklór-etoxi)-(karbonil-oxi)]-11-taxén-13 α -il-(4S,5R)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-2,2-dimetil-4-fenil-5-oxazolidinkarboxilát]-ra leírt módon alakítjuk át 4-acetoxi-2 α -(benzoil-oxi)-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-9-oxo-7 β ,10 β -bisz[(2,2,2-triklór-etoxi)-(karbonil-oxi)]-11-taxén-13 α -il-(2R,3S)-[3-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionát]-tá. Az így kapott termék minden fizikai tulajdonságai minden tekintetben megegyeznek a 9. példa szerinti módon előállított azonos termék tulajdonságaival.

25 – forgatóképesség: $[\alpha]^{20}_D = -41,7^\circ$ ($c=0,5$; metanol).

A (4S,5R)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-2-spiro-ciklohexán-4-fenil-5-oxazolidinkarbonsav]-at a 7. példában a (4S,5R)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-2,2-dimetil-4-5-oxazolidinkarbonsav]-ra leírt körülmények között állítjuk elő. Ily módon 1,2 g etil-(4S,5R)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-2-spiro-ciklohexán-4-fenil-5-oxazolidinkarboxilát]-ból kiindulva 1 g (4S,5R)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-2-spiro-ciklohexán-4-fenil-5-oxazolidinkarbonsav]-at kapunk fehér, szilárd hab alakjában.

35 – forgatóképesség: $[\alpha]^{20}_D = -4,5^\circ$ ($c=0,5$; metanol).

Az etil-(4S,5R)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-2-spirociklohexán-4-fenil-5-oxazolidinkarboxilát]-ot a következőképpen állítjuk elő:

2,5 g etil-(2R,3S)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-amino-2-hidroxi-3-fenil-propionát, 1,22 g 1,1-dimetoxi-ciklohexán és 25 mg piridínium-p-toluolszulfonát 25 cm³ toluollal készített oldatát 3 órán át 20 °C körüli hőmérsékleten keverjük. Ezután a reakcióelegyet felforraljuk, és beosztott edénybe ledesztilláljuk. 20 cm³ desztillátum összegyűjtése után a reakcióelegyhez 1,22 g 1,1-dimetoxi-ciklohexánt és 25 mg piridínium-p-toluolszulfonátot adunk 10 cm³ toluolban oldva, majd 30 órán át a toluol visszafolyási hőmérsékletén forraljuk. Ezután 20 °C körüli hőmérsékletre hűtjük, és 10 cm³ telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk hozzá. A vizes fázist dekantálással elválasztjuk, majd kétszer 10 cm³ diklór-metánnal extraháljuk. Az összeöntött szerves fázisokat magnézium-szulfáton szárítjuk, leszűrjük, majd csökkentett (2,7 kPa) nyomáson, 40 °C körüli hőmérsékleten bepároljuk. Így 2,6 g fehér, szilárd habot kapunk, ezt 2 cm átmérőjű oszlopba töltött 100 g szilikagélen (0,063–0,2 mm) végzett kromatográfiával, eluensként diklór-metánt alkalmazva tisztítjuk, és 25 cm³-es frakciókat gyűjtünk. A 6–13. frakciókat összeöntjük, csökkentett nyomáson (2,7 kPa), 40 °C körüli hőmérsék-

leten bepároljuk, így 1,25 g etil-(4S,5R)-[3-(terc-butoxi-karbonil)-2-spiro-ciklohexán-4-fenil-5-oxazolidinkarboxilát]-ot kapunk sárga olaj alakjában.

Az 1,1-dimetoxi-ciklohexánt a Lorette és munkatársai [J. Org. Chem., 24, 1731 (1959)] által leírt módon állítjuk elő.

Az új (Ia) általános képletű vegyületek rendkívül értékes biológiai hatást fejtenek ki. Ezek a vegyületek szignifikánsan gátolják az abnormális sejtszaporodást és olyan terápiás hatást fejtenek ki, mely felhasználható az abnormális sejtszaporodással összefüggő betegségek állapotok kezelésére.

Az abnormális sejtszaporodással összefüggő betegségek állapotok közé tartozik a különféle szövetek és/vagy szervek – mint például az izom-, csont- és kötőszövetek, a bőr, az agy, a tüdő, a nemi szervek, a nyirok- és veserendszer, az emlő- és vesejtek, a máj, az emésztőszervek, a hasnyálmirigy, pajzsmirigy és mellékvese – rosszindulatú vagy nem rosszindulatú sejteinek abnormális szaporodása. Ide sorolható továbbá a psoriasis, a kemény tumorok, a petefészek-, mell-, agy-, prosztata-, vastagbél-, gyomor-, a vese- és hererák, a Kaposi szarkoma, a kolangio- és chorio-carcinoma, a neuroblastoma (az idegrendszer rosszindulatú daganata), a Wilms-tumor, a Hodgkin-kór, a melanómák, a krónikus limfoid leukémia, az akut vagy krónikus granulocitás lymphoma (nyirokmirigy-daganat). A találmány szerinti új vegyületek különösen alkalmasak a petefészekrák kezelésére. A találmány szerinti termékek felhasználhatók a kóros tünetek kezdeti vagy ismételt megjelenésének megelőzésére vagy visszaszorítására, illetve a kóros állapotok kezelésére.

A találmány szerinti készítmények különböző formákban adhatók be a betegnek, előnyösen parenterálisan. Ebbe beleértjük az intravénás, intraperitoneális, intramuszkuláris és a szubkután beadási módot. Különösen előnyös az intraperitoneális és a szubkután beadás.

A találmány további tárgya gyógyszerkészítmény, mely legalább egy (Ia) általános képletű vegyületből humán- vagy állatgyógyászati kezelés céljára alkalmas mennyiséget tartalmaz. A készítményeket a szokásos módon, egy vagy több gyógyászati elfogadható adalékanyag, hordozó- vagy töltőanyag alkalmazásával készíthetjük. Az alkalmas hordozóanyagok közé tartoznak a hígítószerke, a steril vizes közegek és a különféle nem toxikus oldószerke. A készítmények előnyös megjelenési formája vizes oldatok vagy szuszpenziók, injektálható oldatok, melyek emulgeáló-, színező-, tartósító- vagy stabilizálószerkeket is tartalmazhatnak.

Az adalék- vagy töltőanyagokat a termék oldhatósága és kémiai tulajdonságai, a beadás módja, valamint az általános gyógyszerészeti gyakorlat alapján választjuk meg.

Parenterális beadás céljára steril vizes vagy nem vizes oldatokat vagy szuszpenziókat használunk. Nem vizes oldatok készítéséhez használhatunk természetes növényolajokat, mint például olíva- vagy szezámolaj, parafinolajat vagy injektálható szerves észtereket, mint például etil-oleát. A steril vizes oldatok közege állhat egy

gyógyászati elfogadható só vizes oldatából. A vizes oldatok akkor alkalmasak intravénás beadásra, ha pH-jukat megfelelően beállítottuk, és az izotóniát – például alkalmas mennyiségű nátrium-kloriddal vagy glükózzal – biztosítottuk. A sterilizálást végezhetjük hevítéssel vagy bármely más olyan módszerrel, amely a készítmény összetételét nem változtatja meg.

Fontos, hogy a találmány szerinti készítményben alkalmazott vegyületek tiszták és az alkalmazott mennyiségben nem toxikusak legyenek.

A készítményeknek legalább 0,01% terápiásan hatásos vegyületet kell tartalmazniuk. A készítménynek annyi hatóanyagot kell tartalmaznia, hogy alkalmas adagolási módot lehessen előírni. Parenterális beadáshoz a készítményt előnyösen úgy formuláljuk, hogy egy egysegdózis körülbelül 0,01 – 1000 mg hatóanyagot tartalmazzon.

A kezelést végrehajthatjuk egyéb terápiás kezelésekkel – így például tumor elleni szerek, monoklonális antitestek, immun- vagy radioterápia vagy biológiai reakciómódosító szerek alkalmazásával – egyidejűleg is. A reakciómódosító szerek közé tartoznak például a lymphokinek és a cytokinek, mint például az interleukinok, az α , β , vagy δ interferon és a TNF. További kemoterápiás szerek – melyek az abnormális sejtszaporodás által okozott rendellenességek kezelésére használhatók például az alkilezőszerek, mint a mustár-nitrogének – például mechloreタミン, cyclophosphamid, melphalan és chlorambucil –, az alkilszulfonátok, mint a busulfan, a nitrozo-származékok, mint a carmustin, a lomusin, a sémustin és a streptozocin, a triazinok, mint a dacarbazin, az anti-metabolitok, így a folsav-analógok, mint a methotrexat, a pirimidin-analógok, mint a fluorouracil és a cytarabin, a purin-analógok, mint a mercaptopurin és a thioguanin, a természetben előforduló vegyületek, így a vinkaalkaloidok, mint a vinblastin, a vincristin, és a vendésin, az epipodophyllo-toxinok, mint az etoposid és a teniposid, az antibiotikumok, mint a dactinomycin, danurobicin, doxorubicin, bleomicin, plicamicin és mitomicin, enzimek, mint az L-aszparagináz, különféle reagensek, így a platina koordinációs komplexei, mint például a cisplatin, szubsztituált karbamidok, mint hidroxikarbamid, metil-hidrazin-származékok, mint procarbazin, adrenocorticoikus szuppresszorok, mint a mitotan és az amino-glutetimid, hormonok és antagonisták, így adrenokortikoidok, mint a predison, progestinek, mint a hidroxiprogészteronkaproát, metoxi-progészteron-acetát és megesterol-acetát, ösztrogének, mint a tamoxifen, androgének, mint tesztoszteron-propionát és a fluoximesteron.

A találmány megvalósítása során alkalmazott dózisok olyanok, amelyek lehetővé teszik a profilaktikus kezelést vagy a maximális terápiás hatást. A dózisok a beadás módjától, a választott készítménytől és a kezelendő személy tulajdonságaitól függően változók. Általában olyan dózist alkalmazunk, mely az abnormális sejtszaporodás által okozott rendellenességek kezelésében terápiásan hatásos. A találmány szerinti vegyületeket a kívánt terápiás hatás eléréséhez szükséges gyakorisággal kell beadni. Egyes betegek gyorsan reagálnak viszonylag erős

vagy gyenge dózisokra, ezeket azután gyenge dózisokkal vagy további gyógyszer beadása nélkül kell kezelni. A kezelés kezdetén általában kis dózisokat alkalmazunk, majd a dózist szükség esetén fokozatosan növeljük az optimum eléréséig. Vannak betegek, akiknek fiziológiai alkatuktól függően napi 1–8-szori, előnyösen 1–4-szeri dózist kell beadni. Vannak viszont olyanok is, akiknek elég napi két dózist beadni.

Emberek esetén 0,01 és 200 mg/kg közötti dózist alkalmazunk. Az intraperitoneális beadás esetén alkalmazott dózisok 0,1 és 100 mg/kg, előnyösen 0,5 és 50 mg/kg, még előnyösebben 1 és 10 mg/kg közé esnek. Intraperitoneális beadás esetén általában 0,1 és 50 mg/kg, előnyösen 0,1 és 5 mg/kg, még előnyösebben 1 és 2 mg/kg közötti dózist alkalmazunk. A legalkalmasabb dózis meghatározásához figyelembe kell venni a beadás módját, a beteg testtömegét, általános egészségi állapotát, életkorát és mindazon tényezőket, melyek a kezelés hatásosságát befolyásolhatják.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű taxán-származékok – a képletben

R jelentése terc-butoxi- vagy fenilcsoport,

R₁ jelentése hidrogénatom vagy acetyl csoport és

Ar jelentése fenil- vagy naftilcsoport, amelyek adott esetben halogénatommal, 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi- vagy trifluor-metil-csoporttal szubsztituáltak

előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

(i) egy (II) általános képletű oxazolidin-származékot – a képletben Ar a fenti jelentésű, Boc jelentése terc-butoxikarbonil-csoport, R₆ és R₇ azonos vagy eltérő, és jelentésük adott esetben egy vagy több arilcsoporttal, előnyösen fenilcsoporttal szubsztituált 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy arilcsoport, előnyösen fenilcsoport, vagy R₆ és R₇ a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 4–7 tagú gyűrűt alkotnak egy (III) általános képletű taxán-származékkal – a képletben R'₁ jelentése acetyl csoport vagy hidroxilcsoportot védő csoport, és R₂ jelentése hidroxilcsoportot védő csoport – kondenzálunk,

(ii) a kapott (IV) általános képletű vegyületet – a képletben Ar, R'₁, R₂, R₆ és R₇ a fenti jelentésűek – savas közegben az R'₁ és R₂ csoportokat kímélő körülmények mellett kezeljük,

(iii) a kapott (V) általános képletű vegyület – a képletben Ar, R'₁ és R₂, a fenti jelentésűek – az aminocsoportjára terc-butoxi-karbonil- vagy benzoil-csoportot viszünk fel,

(iv) a kapott (VI) általános képletű vegyület – a képletben Ar, R, R'₁ és R₂ a fenti jelentésűek – acetyl csoporttól eltérő R'₁, valamint R₂ védőcsoportjait eltávolítva hidrogénatomokra cseréljük ki, majd

(v) a kapott vegyületet elkülönítjük és kívánt esetben tisztítjuk. (Elsőbbsége: 1991.07.25.)

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan (III) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelynek képletében R'₁ és R₂ jelentése 2,2,2-triklór-etoxikarbonil-csoport vagy 2,2,2-triklór-etoxikarbonil-csoporttal átalakítható csoport.

(Elsőbbsége: 1991.07.25.)

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (II) általános képletű vegyületet a (III) általános képletű taxán-származékkal kondenzálószer vagy aktiválószer jelenlétében reagáltatjuk.

(Elsőbbsége: 1991.07.25.)

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (IV) általános képletű vegyület szelektív savas kezelését ásványi vagy szerves savval, adott esetben alkoholban végezzük.

(Elsőbbsége: 1991.07.25.)

5. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az (V) általános képletű vegyületbe di(terc-butyl)-dikarbonáttal vagy benzoil-kloriddal reagáltatva visszük be a terc-butoxi-karbonil- vagy benzoilcsoportot.

(Elsőbbsége: 1991.07.25.)

6. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az R'₁ és R₂ védőcsoportok eltávolítását cinkkel ecetsavas közegben vagy ásványi vagy szerves savval alifás alkoholban cink jelenlétében végezzük.

(Elsőbbsége: 1991.07.25.)

7. Az 1–6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás az (Ia) általános képletű vegyületek – a képletben R az 1. igénypontban megadott jelentésű és Ar jelentése szubsztituált fenilcsoport vagy adott esetben szubsztituált naftilcsoport és a szubsztituensek az 1. igénypontban megadottak – előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

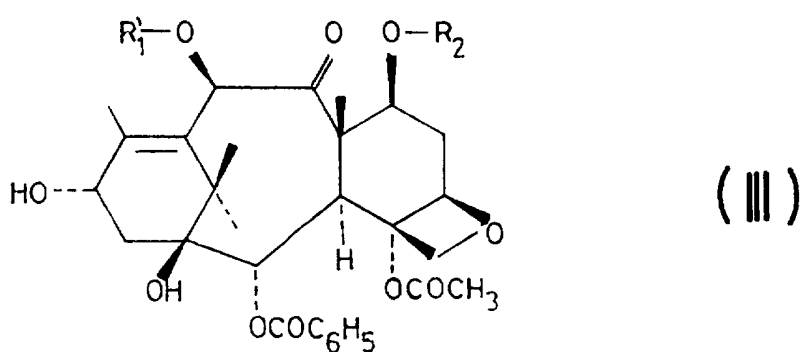
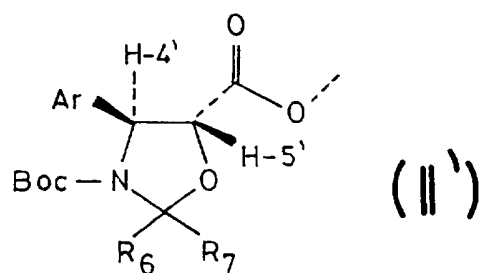
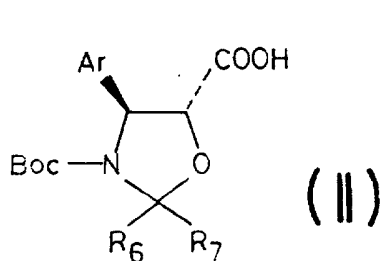
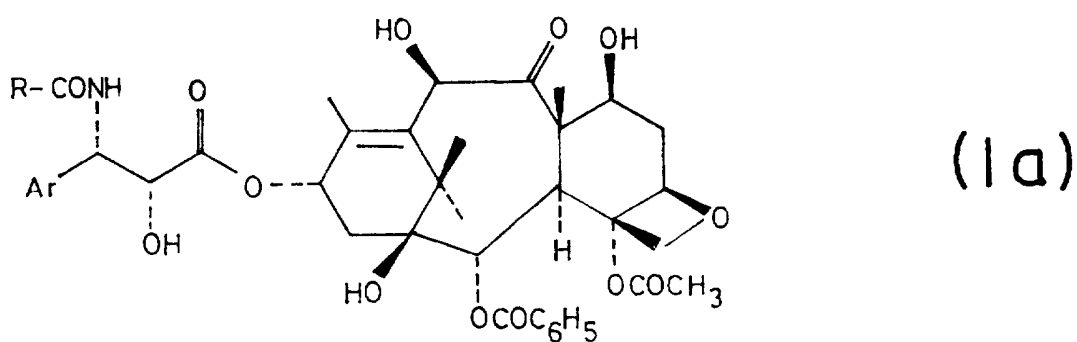
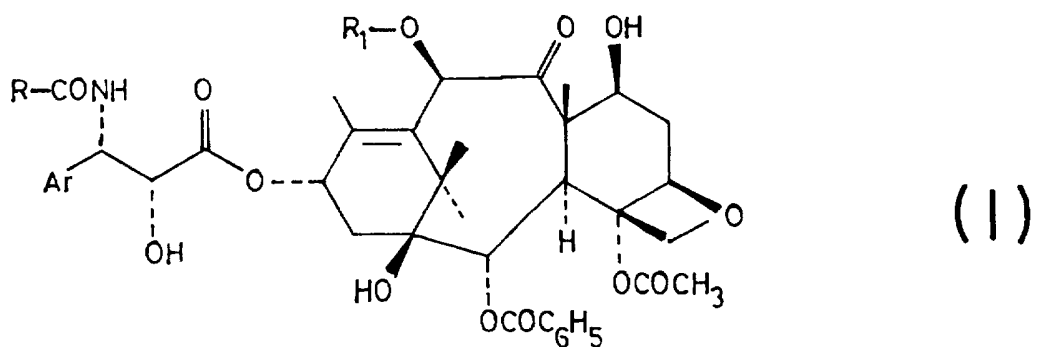
(Elsőbbsége: 1991.07.25.)

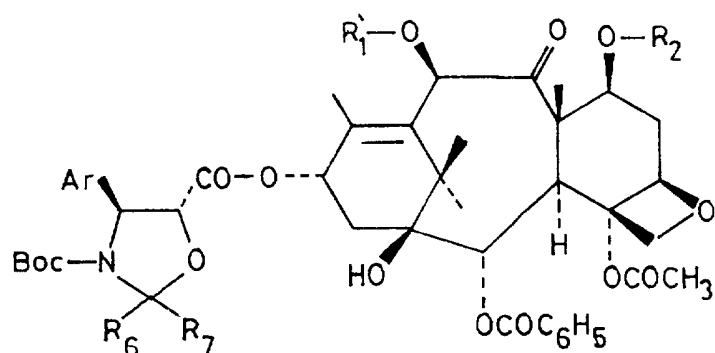
8. Az 1–7. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan (II) általános képletű oxazolidint reagáltatunk, amelynek képletében R₆ és R₇ egyaránt metilcsoport, Ar és Boc az 1. igénypontban megadott.

(Elsőbbsége: 1990.11.23.)

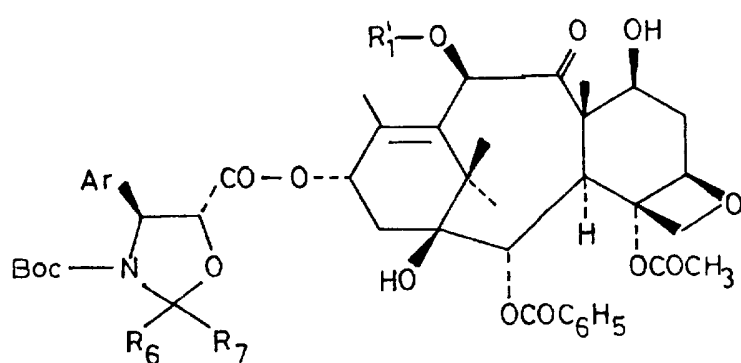
9. Eljárás hatóanyagként (Ia) általános képletű taxánszármazékot – a képletben R és Ar a 7. igénypontban megadott jelentésűek – tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1–8. igénypontok bármelyike szerinti eljárással előállított hatóanyagot a szokásos gyógyszerészeti segédanyagokkal együtt gyógyszerkészítménnyé feldolgozzuk.

(Elsőbbsége: 1991.07.25.)

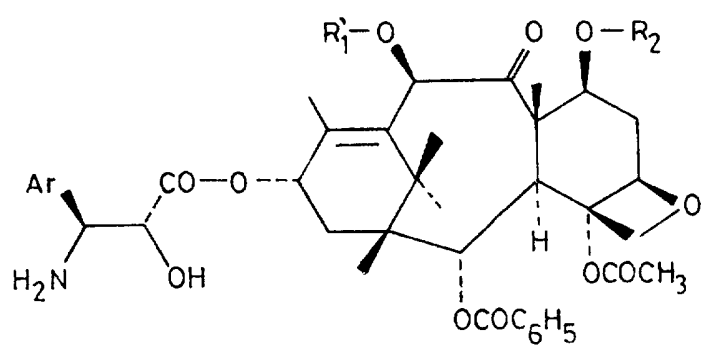




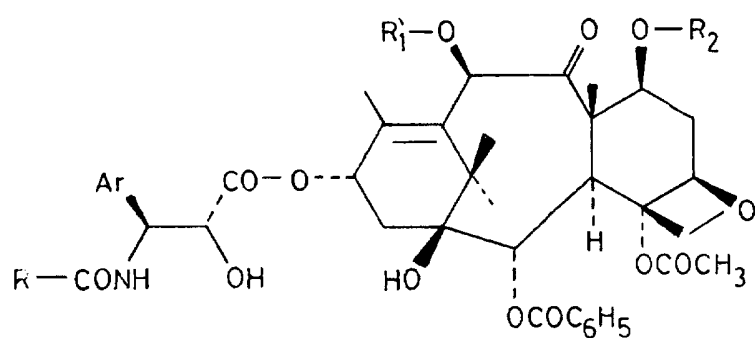
(IV)



(IVa)



(V)



(VI)

