FI000110941B

(12) PATENTTIJULKAISU
PATENTSKRIFT

(10) FI 110941 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats 30.04.2003

(51) Kv.lk.7 - Int.kl.7
C07D 305/14

(21) Patenttihakemus - Patentansökning 952825

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 08.06.1995

(24) Alkupäivä - Löpdag 07.12.1993

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 08.06.1995

(86) Kv. hakemus - Int. ansökan PCT/FR93/01201

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

09.12.1992 FR 9214813 P

SUOMI – FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(73) Haltija - Innehavare

1 •Aventis Pharma S.A., 20 avenue Raymond Aron, 92160 Antony, RANSKA, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Bouchard,Hervé, 114, avenue Danielle-Casanova, 94200 Ivry-sur-Seine, RANSKA, (FR)
2 •Bourzat,Jean-Dominique, 36, boulevard de la Libération, 94300 Vincennes, RANSKA, (FR)
3 •Commercon,Alain, 1 bis, rue Charles-Floquet, 94400 Vitry-sur-Seine, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud: Kolster Oy Ab
Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

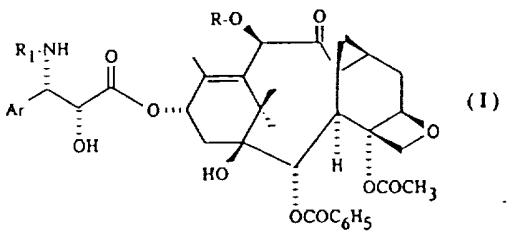
Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 7,8-metyleenitaksoidien valmistamiseksi ja välituotteita
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 7,8-metylentaxoider och mellanprodukter

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI A 933399

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee uusia yleisen kaavan (I)



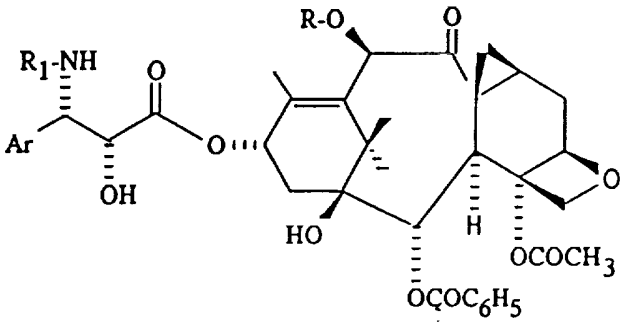
(I)

mukaisia taksoideja, niiden valmistusta ja niitä sisältäviä farmaseuttisesti valmisteita. Yleisessä kaavassa (I) Ar esittää aryyliradikaalia, R esittää vetyatomia tai asetyyli-, alkoksiasetyyli- tai alkyyliradikaalia, R_1 esittää bentsoyyliradikaalia tai R_2-O-CO- radikaalia, jossa R_2 esittää alkyyliradikaalia, joka on mahdollisesti substituoitu, alkenyyli-, alkynyyli-, sykloalkyyli-, sykloalkenyyli-, bisykloalkyyli-, fenyyli- tai heterosyklyyliradikaalia. Uusilla yleisen kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä on hämmästyttävä tuumoreita ehkäisevä vaikutus.

Uppfinningen avser nya taxoider med den allmänna formeln (I), framställning av dessa och farmaceutiska kompositioner innehållande desamma. I den allmänna formeln (I) betecknar Ar en arylradikal; R betecknar en väteatom eller en acetyl-, alkoxiacetyl- eller alkylradikal, R_1 betecknar en bensoylradikal eller en R_2-O-CO-radikal, vari R_2 betecknar en alkylradikal, som eventuellt är substituerad, en alkenyl-, alkinyl-, cykloalkyl-, cykloalkenyl-, bicykloalkyl-, fenyl- eller heterocyklylradikal. De nya föreningarna med formeln (I) besitter remarkabla tumörförhindrande egenskaper.

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 7,8-metyleenitaksoidien valmistamiseksi ja välituotteita

Keksinnön kohteena on menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten 7,8-metyleenitaksoidien valmistamiseksi, joiden yleinen kaava on:



(I)

jossa

R esittää vetyatomia tai asetyyli-, alkoksiasetyyli- tai alkyyliradikaalia,

R_1 esittää bentsoyyliradikaalia tai R_2-O-CO-radikaalia, jossa R_2 esittää t-butyyliradikaalia ja Ar esittää fenyyliradikaalia.

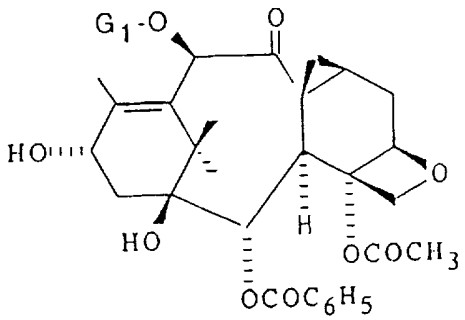
Keksintö koskee myös kaavojen (XXII), (XXIII) ja (VI) mukaisia taksoidien välituotteita, jotka on kuvattu patenttivaatimuksissa 3, 4 ja 5.

Erityisen kiinnostavia ovat yleisen kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa Ar esittää fenyyliradikaalia ja R_1 esittää bentsoyyli- tai tert-butoksikarbonyyliradikaalia.

Julkaisussa J. Med. Chem., 34, 992 - 998 (1991) on kuvattu taksoideja, jotka eroavat yleisen kaavan (I) mukaisista yhdisteistä 7-asemassa olevan substituentin luonteen perusteella ja jotka eivät vaikuta resistentteihin tuumorisoluihin.

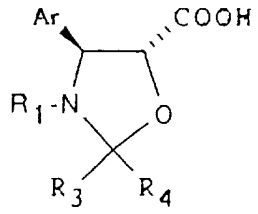
Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä valmistetaan keksinnön mukaisesti siten, että

(A_1) esteröidään yhdiste, jonka yleinen kaava on:



(VI)

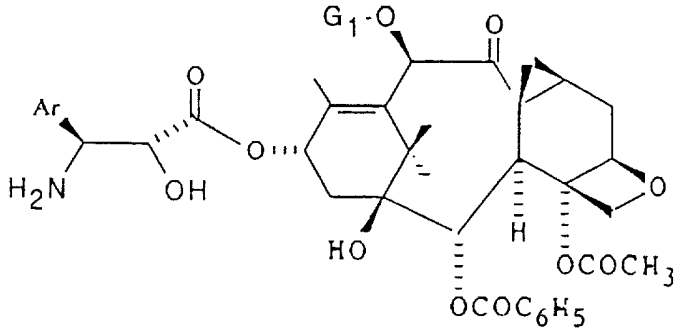
jossa G_1 esittää asetyyli- tai alkoksiasetyyliryhmää tai hydroksifunktion suojaryhmää, hapon avulla, jonka yleinen kaava on:



(VII)

jossa Ar ja R_1 ovat samoja kuin edellä, ja R_3 ja R_4, jotka ovat samanlaisia tai erilaisia, esittävät alkyyliradikaalia, joka sisältää 1 - 4 hiiliatomia,tai aralkyyliradikaalia, jonka alkyyliosa sisältää 1 - 4 hiiliatomia, tai R_3 esittää trikloorimetyyliradikaalia tai trikloorimetyylifenyyliradikaalia ja R_4 esittää vetyatomia, tai R_3 ja R_4 muodostavat yhdessä sen hiiliatomin kanssa, johon ovat sitoutuneet, 4 - 7 atomin ketjun muodostaman renkaan, suorittamalla reaktio kondensoivan aineen läsnä ollessa, joka on valittu karbodi-imideistä ja reaktiivisesta karbonaateista, ja aktivaattorin läsnä ollessa, joka on valittu aminopyridiineistä, orgaanisessa liuottimessa, joka on valittu eettereistä, ketoneista, estereistä, nitriileistä, alifaattisista hiilivedyistä, alifaattisista halogenoiduista hiilivedyistä ja aromaattisista hiilivedyistä,

lämpötilassa, joka on 0 °C:n ja 90 °C:n välillä, tai tämän hapon johdannaisen, kuten anhydridin läsnä ollessa suorittamalla reaktio aktivaattorin läsnä ollessa, joka on valittu aminopyridiineistä, orgaanisessa liuottimessa, joka on valittu eettereistä, estereistä, ketoneista, nitriileistä, alifaattisista hiilivedyistä, alifaattisista halogenoiduista hiilivedyistä ja aromaattisista hiilivedyistä, 0 - 90 °C:n lämpötilassa, tai halogenidin tai sekaanhydridin läsnä ollessa alifaattisella tai aromaattisella hapolla, jota on mahdollisesti valmistettu in situ, suorittamalla reaktio emäksen läsnä ollessa, joka on valittu tertiäärisistä alifaattisista amiineista, orgaanisessa liuottimessa, joka on valittu eettereistä, estereistä, ketoneista, nitriileistä, alifaattisista hiilivedyistä, alifaattisista halogenoiduista hiilivedyistä ja aromaattisista hiilivedyistä, 0 - 80 °C:n lämpötilassa, jolloin saadaan epäorgaanisessa tai orgaanisessa happoliuoksessa suoritetun käsittelyn jälkeen, joksi hapoksi on valittu kloorivetyhappo, rikkihappo tai muurahaishappo, orgaanisessa liuottimessa, joka on valittu 1- 3 hiiliatomia sisältävistä alkoholeista, 0 - 50 °C:n lämpötilassa yhdistettä, jonka yleinen kaava on:



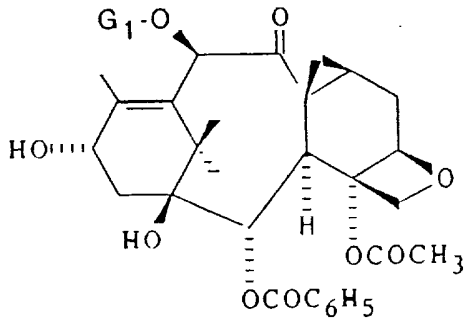
(IV)

jossa Ar ja G_1 ovat samat kuin edellä ja joka asyloidaan bentsoyylikloridin tai reaktiivisen johdannaisen avulla, jonka yleinen kaava on:

R_2-O-CO-X (V)

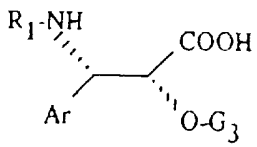
jossa R_2 on sama kuin edellä ja X esittää halogeeniatomia tai tähdettä $-O-R_2$ tai $-O-CO-R_2$, suorittamalla reaktio inertissä orgaanisessa liuottimessa, joka on valittu estereistä ja halogenoiduista alifaattisista hiilivedyistä, epäorgaanisen tai orgaanisen emäksen läsnä ollessa 0 - 50 °C:n lämpötilassa, sitten tarvittaessa korvataan suojaryhmä G_1 vetyatomilla, kun se esittää 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli- tai 2-(2-trikloorimetyylipropoksi)karbonyyliradikaalia, käsittelemällä sinkillä, joka on mahdollisesti sekoitettu kupariin, etikkahapon läsnä ollessa 30 - 60 °C:n lämpötilassa tai epäorgaanisen tai orgaanisen hapon avulla, kuten kloorivetyhapolla tai etikkahapolla, joka on liuotettu 1 - 3 hiiliatomia sisältävään alkoholiin tai alifaattiseen esteriin, kuten etyyliasetaattiin, isopropyyliasetaattiin tai n-butyyliasetaattiin sinkin läsnä ollessa, joka on mahdollisesti sekoitettu kupariin, tai kun G_1 esittää alkoksiasetyyliradikaalia, käsittelemällä alkalisessa liuoksessa ammoniakilla vesi-alkoholiliuoksessa noin 20 °C lämpötilassa tai käsittelemällä sinkkihalogenidilla metanolissa noin 20 °C lämpötilassa, ja saatu kaavan (I) mukainen yhdiste eristetään, tai

(A2) esteröidään yhdiste, jonka yleinen kaava on:



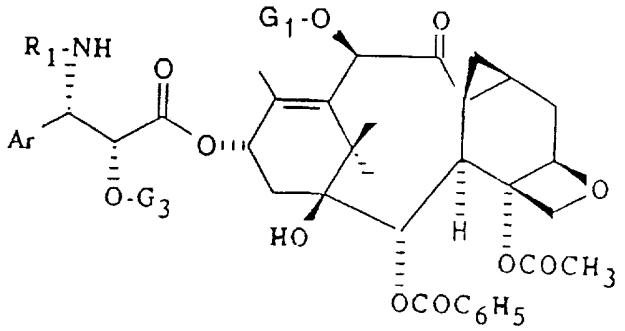
(VI)

jossa G_1 esittää asetyyliradikaalia tai hydroksifunktion suojaryhmää, hapon avulla, jonka yleinen kaava on:



(XXVI)

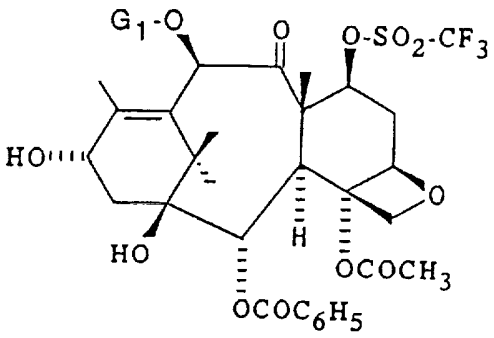
jossa Ar ja R_1 ovat samoja kuin edellä ja G_3 esittää hydroksifunktion suojaryhmää, suorittamalla reaktio kondensoivan aineen läsnä ollessa, joka on valittu karbodi-imideistä ja reaktiivisista karbonaateista, ja aktivaattorin läsnä ollessa, joka on valittu aminopyridiineistä, orgaanisessa liuottimessa, joka valitaan eettereistä, ketoneista, estereistä, nitriileistä, alifaattisista hiilivedyistä, alifaattisista halogenoiduista hiilivedyistä ja aromaattisista hiilivedyistä, lämpötilassa, joka on -10 °C:n ja 90 °C:n välillä, tai tämän hapon aktivoidun johdannaisen, kuten anhydridin läsnä ollessa suorittamalla reaktio aktivaattorin läsnä ollessa, joka on valittu aminopyridiineistä, orgaanisessa liuottimessa, joka on valittu eettereistä, estereistä, ketoneista, nitriileistä, alifaattisista hiilivedyistä, alifaattisista halogenoiduista hiilivedyistä ja aromaattisista hiilivedyistä, 0 - 90 °C:n lämpötilassa, tai halogenidin tai anhydridin läsnä ollessa alifaattisella tai aromaattisella hapolla, joka on mahdollisesti valmistettu in situ, suorittamalla reaktio emäksen läsnä ollessa, joka on valittu tertiäärisistä alifaattisista amiineista, orgaanisessa liuottimessa, joka on valittu eettereistä, estereistä, ketoneista, nitriileistä, alifaattisista hiilivedyistä, alifaattisista halogenoiduista hiilivedyistä ja aromaattisista hiilivedyistä, 0 - 80 °C:n lämpötilassa, jolloin saadaan yhdistettä, jonka yleinen kaava on:



(XXVII)

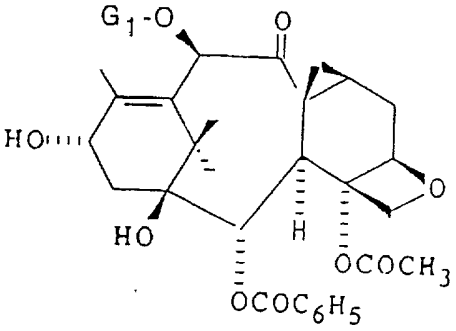
jossa Ar, R_1, G_1 ja G_3 ovat samoja kuin edellä ja jonka suojaryhmät G_1 ja G_3 korvataan vetyatomeilla käsittelemällä sinkillä, joka on mahdollisesti sekoitettu kupariin, etikkahapon läsnä ollessa 30 - 60 °C:n lämpötilassa tai epäorgaanisen tai orgaanisen hapon avulla, kuten kloorivetyhapolla tai etikkahapolla, joka on liuotettu 1 - 3 hiiliatomia sisältävään alkoholiin tai alifaattiseen esteriin, kuten etyyliasetaattiin, isopropyyliasetaattiin tai n-butyyliasetaattiin sinkin läsnä ollessa, joka on mahdollisesti sekoitettu kupariin, kun G_1 ja G_3 esittävät 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli- tai 2-(2-trikloorimetyylipropoksi)karbonyyliradikaalia, tai käsittelemällä happamassa ympäristössä kuten esimerkiksi kloorivetyhapolla, joka on liuotettu 1 - 3 hiiliatomia sisältävään alifaattiseen alkoholiin (metanoli, etanoli, propanoli, isopropanoli) tai fluorivetyhapon vesiliuokseen 0 - 40 °C:n lämpötilassa, kun G_3 esittää silyloitua radikaalia tai asetaalitähdettä, jonka jälkeen suoritetaan suojaryhmän G_1 korvaaminen käsittelemällä sinkillä, joka on mahdollisesti sekoitettu kupariin, etikkahapon läsnä ollessa 30 - 60 °C:n lämpötilassa tai epäorgaanisella tai orgaanisella hapolla, kuten kloorivetyhapolla tai etikkahapolla, joka on liuotettu 1 - 3 hiiliatomia sisältävään alkoholiin tai alifaattiseen esteriin, kuten etyyliasetaattiin, isopropyyliasetaattiin tai n-butyyliasetaattiin sinkin läsnä ollessa, joka on mahdollisesti sekoitettu kupariin, tai kun G_1 esittää alkoksiasetyyliradikaalia, käsittelemällä emäksisessä ympäristössä ammoniakin avulla vesi-alkoholiliuoksessa noin 20 °C:n lämpötilassa tai käsittelemällä sinkkihalogenidilla metanolissa noin 20 °C:n lämpötilassa, ja saatu kaavan (I) mukainen yhdiste eristetään, tai

(B1) kaavan (XXII) mukainen bakkatiini III- tai 10-deasetyylibakkatiini III-johdannainen



(XXII)

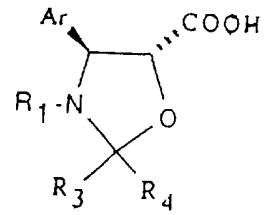
jossa G_1 on sama kuin edellä, saatetaan reagoimaan alkalimetallihalogenidin, alkalimetalliatsidin, kvarternäärisen ammoniumsuolan tai alkalimetallifosfaatin kanssa, jolloin saadaan kaavan VI mukainen yhdiste,



(VI)

jossa G_1 merkitsee samaa kuin edellä, minkä jälkeen

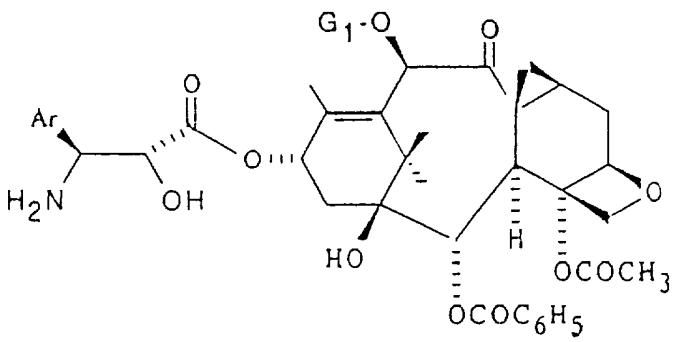
(B2) esteröidään näin saatu kaavan (VI) mukainen yhdiste, jossa G_1 esittää asetyyli- tai alkoksiasetyyliryhmää tai hydroksifunktion suojaryhmää, hapon avulla, jonka yleinen kaava on:



(VII)

jossa Ar ja R_1 ovat samoja kuin edellä, ja R_3 ja R_4, jotka ovat samanlaisia tai erilaisia, esittävät alkyyliradikaalia, joka sisältää 1 - 4 hiiliatomia, tai aralkyyliradikaalia, jonka alkyyliosa sisältää 1 - 4 hiiliatomia, tai R_3 esittää trikloorimetyyliradikaalia tai trikloorimetyylifenyyliradikaalia ja R_4 esittää vetyatomia, tai R_3 ja R_4 muodostavat yhdessä sen hiiliatomin kanssa, johon ovat sitou-

tuneet, 4 - 7 atomin ketjun muodostaman renkaan, suorittamalla reaktio kondensoivan aineen läsnä ollessa, joka on valittu karbodi-imideistä ja reaktiivisista karbonaateista, ja aktivaattorin läsnä ollessa, joka on valittu aminopyridiineistä, orgaanisessa liuottimessa, joka on valittu eettereistä, ketoneista, estereistä, nitriileistä, alifaattisista hiilivedyistä, alifaattisista halogenoiduista hiilivedyistä ja aromaattisista hiilivedyistä, lämpötilassa, joka on 0 °C:n ja 90 °C:n välillä, tai tämän hapon johdannaisen, kuten anhydridin läsnä ollessa suorittamalla reaktio aktivaattorin läsnä ollessa, joka on valittu aminopyridiineistä, orgaanisessa liuottimessa, joka on valittu eettereistä, estereistä, ketoneista, nitriileistä, alifaattisista hiilivedyistä, alifaattisista halogenoiduista hiilivedyistä ja aromaattisista hiilivedyistä, 0 - 90 °C:n lämpötiloissa, tai halogenidin tai seka-anhydridin läsnä ollessa alifaattisella tai aromaattisella hapolla, jota on mahdollisesti valmistettu in situ, suorittamalla reaktio emäksen läsnä ollessa, joka on valittu tertiäärisistä alifaattisista amiineista, orgaanisessa liuottimessa, joka on valittu eettereistä, estereistä, ketoneista, nitriileistä, alifaattisista hiilivedyistä, alifaattisista halogenoiduista hiilivedyistä ja aromaattisista hiilivedyistä, 0 - 80 °C:n lämpötilassa, jolloin saadaan epäorgaanisessa tai orgaanisessa happoliuoksessa suoritetun käsittelyn jälkeen, joksi hapoksi on valittu kloorivetyhappo, rikkihappo tai muurahaishappo, orgaanisessa liuottimessa, joka on valittu 1 - 3 hiiliatomia sisältävistä alkoholeista, 0 - 50 °C:n lämpötilassa yhdistettä, jonka yleinen kaava on:



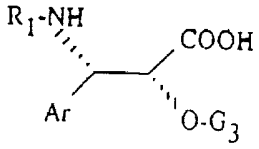
(IV)

jossa Ar ja G_1 ovat samat kuin edellä ja joka asyloidaan bentsoyylikloridin tai reaktiivisen johdannaisen avulla, jonka yleinen kaava on:

$$R_2\text{-}O\text{-}CO\text{-}X \qquad (V)$$

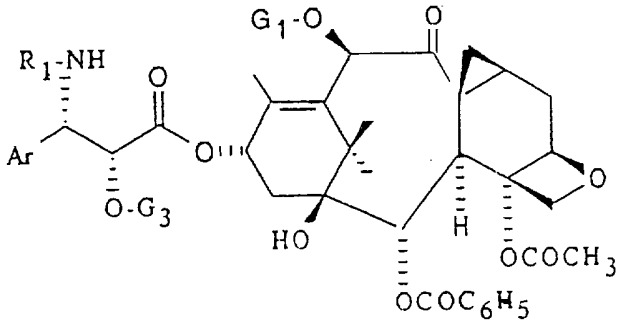
jossa R_2 on sama kuin edellä ja X esittää halogeeniatomia tai tähdettä $-O-R_2$ tai $-O-CO-R_2$, suorittamalla reaktio inertissä orgaanisessa liuottimessa, joka on valittu estereistä ja halogenoiduista alifaattisista hiilivedyistä, epäorgaanisen tai orgaanisen emäksen läsnä ollessa 0 - 50 °C:n lämpötilassa, sitten tarvittaessa korvataan suojaryhmä G_1 vetyatomilla, kun se esittää 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli- tai 2-(2-trikloorimetyylipropoksi)karbonyyliradikaalia, käsittelemällä sinkillä, joka on mahdollisesti sekoitettu kupariin, etikkahapon läsnäollessa 30 - 60 °C:n lämpötilassa tai epäorgaanisen tai orgaanisen hapon avulla, kuten kloorivetyhapolla tai etikkahapolla, joka on liuotettu 1 - 3 hiiliatomia sisältävään alkoholiin tai alifaattiseen esteriin, kuten etyyliasetaattiin, isopropyyliasetaattiin tai n-butyyliasetaattiin sinkin läsnä ollessa, joka on mahdollisesti sekoitettu kupariin, tai kun G_1 esittää alkoksiasetyyliradikaalia, käsittelemällä alkalisessa liuoksessa ammoniakilla vesi-alkoholiliuoksessa noin 20 °C:n lämpötilassa tai käsittelemällä sinkkihalogenidilla metanolissa noin 20 °C:n lämpötilassa, ja saatu kaavan (I) mukainen yhdiste eristetään; tai

(B3) esteröidään kaavan (VI) mukainen yhdiste, jossa G_1 esittää asetyyliradikaalia tai hydroksifunktion suojaryhmää, hapon avulla, jonka yleinen kaava on:



(XXVI)

jossa Ar ja R_1 ovat samoja kuin edellä ja G_3 esittää hydroksifunktion suojaryhmää, suorittamalla reaktio kondensoivan aineen läsnä ollessa, joka on valittu karbodi-imideistä ja reaktiivisista karbonaateista, ja aktivaattorin läsnä ollessa, joka on valittu aminopyridiineistä, orgaanisessa liuottimessa, joka valitaan eettereistä, ketoneista, estereistä, nitriileistä, alifaattisista hiilivedyistä, alifaattisista halogenoiduista hiilivedyistä ja aromaattisista hiilivedyistä, lämpötilassa, joka on -10 °C:n ja 90 °C:n välillä, tai tämän hapon aktivoidun johdannaisen, kuten anhydridin läsnä ollessa suorittamalla reaktio aktivaatturin läsnä ollessa, joka on valittu aminopyridiineistä, orgaanisessa liuottimessa, joka on valittu eettereistä, estereistä, ketoneista, nitriileistä, alifaattisista hiilivedyistä, alifaattisista halogenoiduista hiilivedyistä ja aromaattisista hiilivedyistä, 0 - 90 °C:n lämpötilassa, tai halogenidin tai anhydridin läsnä ollessa alifaattisella tai aromaattisella hapolla, joka on mahdollisesti valmistettu in situ, suorittamalla reaktio emäksen läsnä ollessa, joka on valittu tertiäärisistä alifaattisista amiineista, orgaanisessa liuottimessa, joka on valittu eettereistä, estereistä, ketoneista, nitriileistä, alifaattisista hiilivedyistä, alifaattisista halogenoiduista hiilivedyistä ja aromaattisista hiilivedyistä, 0 - 80 °C:n lämpötilassa, jolloin saadaan yhdistettä, jonka yleinen kaava on:

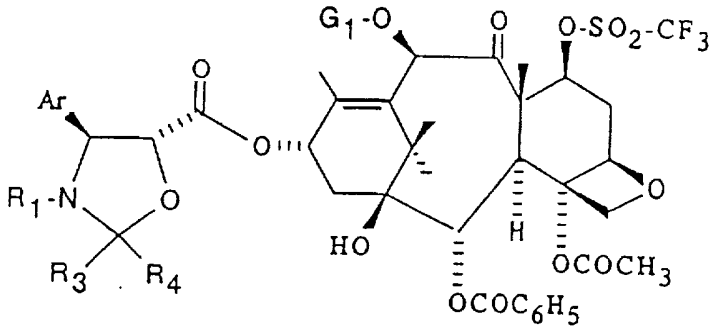


(XXVII)

jossa Ar, R_1, G_1 ja G_3 ovat samoja kuin edellä ja jonka suojaryhmät G_1 ja G_3 korvataan vetyatomeilla käsittelemällä

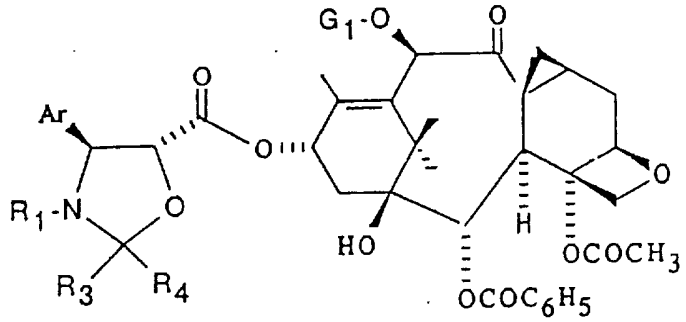
sinkillä, joka on mahdollisesti sekoitettu kupariin, etikkahapon läsnä ollessa 30 - 60 °C:n lämpötilassa tai epäorgaanisen tai orgaanisen hapon avulla, kuten kloorivetyhapolla tai etikkahapolla, joka on liuotettu 1 - 3 hiiliatomia sisältävään alkoholiin tai alifaattiseen esteriin, kuten etyyliasetaattiin, isopropyyliasetaattiin tai n-butyyliasetaattiin sinkin läsnä ollessa, joka on mahdollisesti sekoitettu kupariin, kun G_1 ja G_3 esittävät 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli- tai 2-(2-trikloorimetyylipropoksi)karbonyyliradikaalia, tai käsittelemällä happamassa ympäristössä kuten esimerkiksi kloorivetyhapolla, joka on liuotettu 1 - 3 hiiliatomia sisältävään alifaattiseen alkoholiin (metanoli, etanoli, propanoli, isopropanoli) tai fluorivetyhapon vesiliuokseen 0 - 40 °C:n lämpötilassa, kun G_3 esittää silyloitua radikaalia tai asetaalitähdettä, jonka jälkeen suoritetaan suojaryhmän G_1 korvaaminen käsittelemällä sinkillä, joka on mahdollisesti sekoitettu kupariin, etikkahapon läsnä ollessa 30 - 60 °C:n lämpötilassa tai epäorgaanisella tai orgaanisella hapolla, kuten kloorivetyhapolla tai etikkahapolla, joka on liuotettu 1 - 3 hiiliatomia sisältävään alkoholiin tai alifaattiseen esteriin, kuten etyyliasetaattiin, isopropyyliasetaattiin tai n-butyyliasetaattiin sinkin läsnä ollessa, joka on mahdollisesti sekoitettu kupariin, tai kun G_1 esittää alkoksiasetyyliradikaalia, käsittelemällä emäksisessä ympäristössä ammoniakin avulla vesi-alkoholiuoksessa noin 20 °C:n lämpötilassa tai käsittelemällä sinkkihalogenidilla metanolissa noin 20 °C:n lämpötilassa, ja saatu kaavan (I) mukainen yhdiste eristetään, tai

(C1) kaavan (XXIII) mukainen yhdiste



(XXIII)

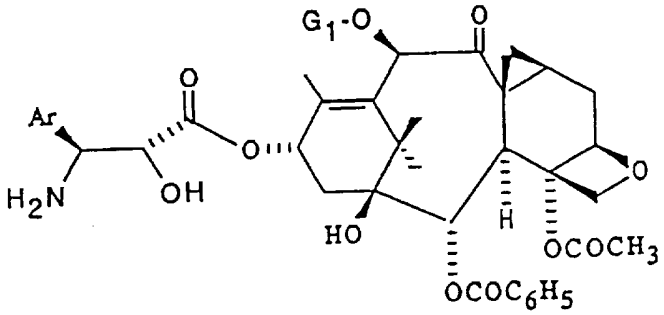
jossa Ar, R_1, R_3, R_4 ja G_1 merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan alkalimetallihalogenidin, alkalimetalliatsidin, kvarternäärisen ammoniumsuolan tai alkalimetallifosfaatin kanssa, jolloin saadaan kaavan (II) mukainen yhdiste



(II)

jossa Ar, R_1, R_3, R_4 ja G_1 merkitsevät samaa kuin edellä, minkä jälkeen

(C2) näin saatua kaavan (II) mukaista yhdistettä käsitellään epäorgaanisella tai orgaanisella hapolla, joka on valittu kloorivetyhaposta, rikkihaposta tai muurahaishaposta, mahdollisesti 1 - 3 hiiliatomia sisältävässä alkoholissa, 0 - 50 °C:n lämpötilassa, jolloin saadaan kaavan (IV) mukainen yhdiste,



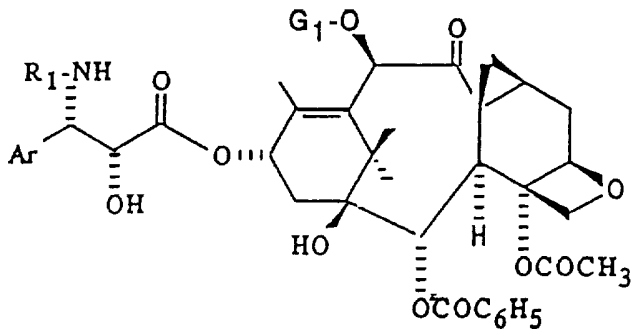
(IV)

jossa Ar ja G_1 ovat samat kuin edellä, ja

(C3) kaavan (IV) mukainen yhdiste asyloidaan bentsoyylikloridilla tai sen reaktiivisella johdannaisella, jonka yleinen kaava on:

$$R_2\text{-O-CO-X} \qquad \text{(V)}$$

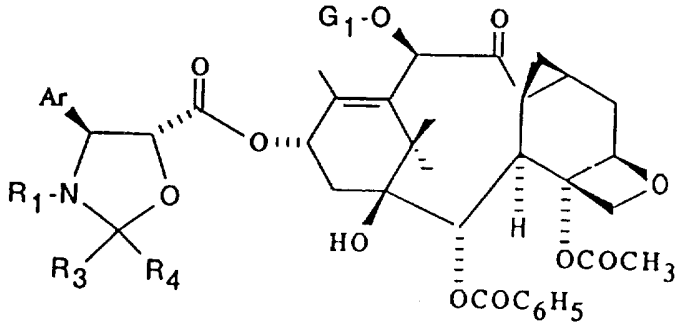
jossa R_2 on sama kuin edellä ja X esittää halogeeniatomia tai tähdettä -O-R_2- tai -O-CO-O-R_2, jolloin saadaan kaavan (III) mukainen yhdiste



(III)

jossa Ar, R_1 ja G_1 merkitsevät samaa kuin edellä, ja tarvittaessa radikaali G_1 korvataan vetyatomilla.

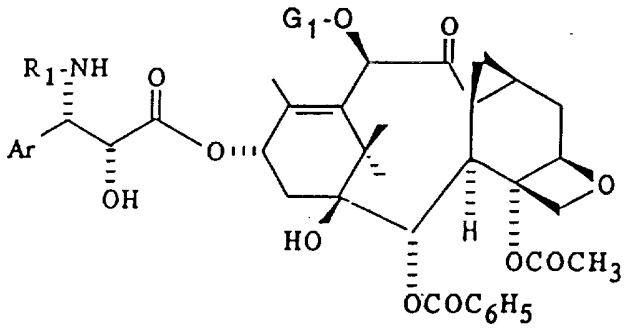
Yleisen kaavan (I) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa yhdisteistä, joiden yleinen kaava on:



(II)

jossa Ar, G_1, R_1, R_3 ja R_4 ovat samoja kuin edellä, reaktio suoritetaan R_3:n ja R_4:n merkityksistä riippuen, seuraavalla tavalla:

1) kun R_3 esittää vetyatomia tai 1 - 4 hiiliatomia sisältävää alkoksiradikaalia tai aryyliradikaalia, joka on mahdollisesti substituoitu, ja R_4 esittää vetyatomia, kaavan (II) mukaista yhdistettä käsitellään happamassa ympäristössä, jolloin saadaan yhdistettä, jonka yleinen kaava on:



(III)

jossa Ar, R_1 ja G_1 ovat samoja kuin edellä ja jonka G_1- radikaali korvataan tarvittaessa vetyatomilla.

Suojaavien ryhmien poistaminen yleisen kaavan (II) mukaisen yhdisteen sivuketjusta voidaan suorittaa epäorgaanisen hapon (kloorivetyhappo, rikkihappo) tai orgaanisen hapon läsnä ollessa (etikkahappo, metaanisulfonihappo, trifluorimetaanisulfonihappo, p-tolueenisulfonihappo), jota käytetään yksinään tai seoksena suorittamalla reaktio orgaanisessa liuottimessa, joksi valitaan alkoholeja (metanoli, etanoli, isopropanoli), eettereitä (tetrahydrofuraani, di-isopropyylieetteri, metyyli-t-butyylieetteri), estereitä (etyyliasetaatti, isopropyyliasetaatti, n-butyyliasetaatti), alifaattisia hiilivetyjä (pentaani, heksaani, heptaani), halogenoituja alifaattisia hiilivetyjä (dikloorimetaani, 1,2-dikloorietaani), aromaattisia hiilivetyjä (bentseeni, tolueeni, ksyleenit) tai nitriileitä (asetonitriili) -10 °C:n ja 60 °C:n välillä olevassa lämpötilassa, mieluiten 15 - 30 °C. Happoa voidaan käyttää katalyyttinen tai stökiömetrinen määrä tai ylimäärin.

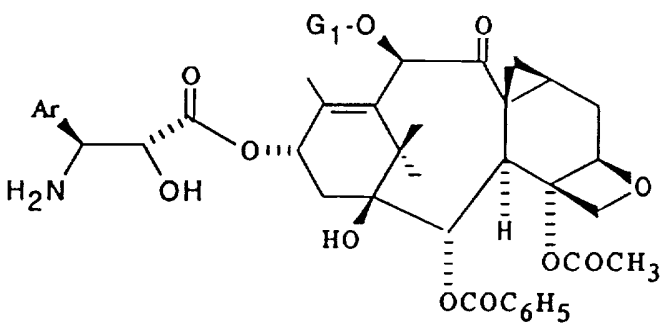
Suojaavien ryhmien poistaminen voidaan suorittaa myös hapettavissa olosuhteissa käyttämällä esimerkiksi ammonium- ja cerium IV-nitraattia asetonitriili-vesi-seoksessa tai 2,3-dikloori-5,6-disyaani-1,4-bentsokinonia vedessä.

Suojaavien ryhmien poistaminen voidaan suorittaa myös pelkistävissä olosuhteissa, esimerkiksi hydraamalla katalysaattorin läsnä ollessa.

Kun G_1 esittää suojaavaa ryhmää, se on mieluiten 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli- tai 2-(2-trikloorimetyy-

lipropoksi)karbonyyliradikaali, jonka korvaaminen vetyatomilla suoritetaan sinkillä, joka on mahdollisesti sekoitettu kupariin, etikkahapon läsnä ollessa 20 - 60 °C:n lämpötilassa tai epäorgaanisen tai orgaanisen hapon avulla, kuten kloorivetyhapolla tai etikkahapolla alifaattisessa alkoholiliuoksessa, joka alkoholi sisältää 1 - 3 hiiliatomia, tai alifaattisessa esterissä, kuten etyyliasetaatissa, isopropyyliasetaatissa tai n-butyyliasetaatissa sinkin läsnä ollessa, joka on mahdollisesti sekoitettu kupariin, tai vielä kun G_1 esittää alkoksikarbonyyliradikaalia, sen mahdollinen korvaaminen vetyatomilla suoritetaan käsittelemällä alkaalisessa liuoksessa tai sinkkihalogenidilla olosuhteissa, jotka eivät vaikuta molekyyliin muihin osiin. Yleensä emäskäsittely suoritetaan ammoniakilla vesialkoholi-liuoksessa noin 20 °C:n lämpötilassa. Yleensä käsittely sinkkihalogenidilla, mieluiten sinkkijodidilla, suoritetaan metanolissa noin 20 °C:ssa.

2) Kun R_3 ja R_4, jotka ovat samanlaisia tai erilaisia, esittävät 1 - 4 hiiliatomia sisältävää alkyyliradikaalia tai aralkyyliradikaalia, jonka alkyyliosa sisältää 1 - 4 hiiliatomia ja jonka aryyliosa on mieluiten fenyyliradikaali, joka on mahdollisesti substituoitu, tai vielä R_3 esittää trihalometyyliradikaalia tai fenyyliradikaalia, joka on substituoitu trihalometyyliradikaalilla ja R_4 esittää vetyatomia, tai vielä R_3 ja R_4 muodostavat yhdessä sen hiiliatomin kanssa, johon ovat sitoutuneet, 4 - 7 atomin renkaan, yleisen kaavan (II) mukainen yhdiste muutetaan yhdisteeksi, jonka yleinen kaava on:



(IV)

jossa Ar ja G_1 ovat samoja kuin edellä ja joka on asyloitu bentsoyylikloridilla tai reaktiivisella johdannaisella, jonka yleinen kaava on:

$$R_2\text{-O-CO-X} \qquad \text{(V)}$$

jossa R_2 on sama kuin edellä ja X esittää halogeeniatomia (fluori, kloori) tai $-O-R_2-$ tai $-O-CO-O-R_2$ -tähdettä, jolloin saadaan yleisen kaavan (III) mukaista yhdistettä, jossa Ar, R_1 ja G_1 ovat samoja kuin edellä ja jonka radikaali G_1 tarvittaessa korvataan vetyatomilla.

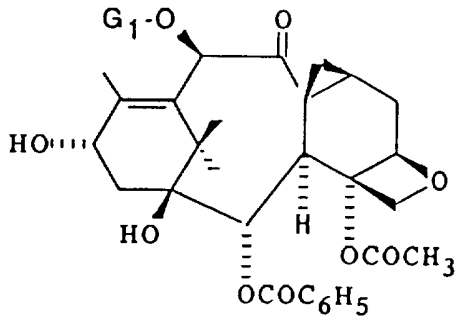
Yleisen kaavan (IV) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa käsittelemällä yleisen kaavan (II) mukaista yhdistettä, jossa Ar, R_1 ja G_1 ovat samoja kuin edellä, R_3 ja R_4, jotka ovat samanlaisia tai erilaisia, esittävät alkyyli-, aralkyyli- tai aryyliradikaaleja, tai vielä R_3 ja R_4 muodostavat yhdessä sen hiiliatomin kanssa, johon ovat sitoutuneet, 4 - 7 atomin ketjun, epäorgaanisella hapolla (kloorivetyhappo, rikkihappo) tai orgaanisella hapolla (muurahaishappo) mahdollisesti 1 - 3 hiiliatomia sisältävässä alkoholissa (metanoli, etanoli, isopropanoli) 0 - 50 °C:n lämpötilassa. Mieluiten käytetään muurahaishappoa noin 20 °C:n lämpötilassa.

Yleisen kaavan (IV) mukaisen yhdisteen asylointi bentsoyylikloridilla tai yleisen kaavan (V) mukaisella reaktiivisella johdannaisella suoritetaan inertissä orgaanisessa liuottimessa, joka on valittu estereistä, kuten etyyliasetaatti, isopropyyliasetaatti tai n-butyyliasetaatti, tai halogenoiduista alifaattisista hiilivedyistä, kuten dikloorimetaani tai 1,2-dikloorietaani, epäorgaanisen emäksen, kuten natriumbikarbonaatin tai orgaanisen emäksen, kuten trietyyliamiinin läsnä ollessa. Reaktio suoritetaan 0 - 50 °C:n lämpötilassa, mieluiten 20 °C:ssa.

Kun radikaali G_1 esittää suojaavaa ryhmää, sen korvaaminen vetyatomilla suoritetaan edellä kuvatuissa olosuhteissa.

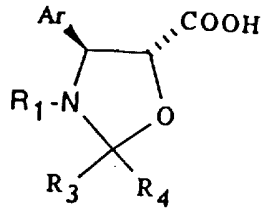
Yleisen kaavan (II) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa joillakin seuraavista menetelmistä:

1) esteröimällä yhdiste, jonka yleinen kaava on:



(VI)

jossa G_1 on sama kuin edellä, hapon avulla, jonka yleinen kaava on:



(VII)

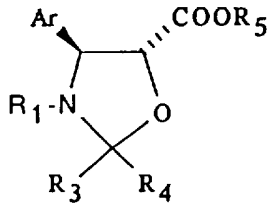
jossa Ar, R_1, R_3 ja R_4 ovat samoja kuin edellä, tai tämän hapon johdannaisella.

Esteröinti yleisen kaavan (VII) mukaisella hapolla voidaan suorittaa kondensoivan aineen (karbodi-imidi, reaktiivinen karbonaatti) ja aktivaattorin (aminopyridiini) läsnä ollessa orgaanisessa liuottimessa (eetteri, esteri, ketonit, nitriilit, alifaattiset hiilivedyt, alifaattiset halogenoidut hiilivedyt, aromaattiset hiilivedyt) -10 °C:n ja 90 °C:n välisessä lämpötilassa.

Esteröinti voidaan suorittaa myös käyttämällä yleisen kaavan (VII) mukaista happoa anhydridinä suorittamalla reaktio aktivaattorin (aminopyridiini) läsnä ollessa orgaanisessa liuottimessa (eetterit, esterit, ketonit, nitriilit, alifaattiset hiilivedyt, alifaattiset halogenoidut hiilivedyt, aromaattiset hiilivedyt) 0 - 90 °C:n lämpötilassa.

Esteröinti voidaan suorittaa myös käyttämällä yleisen kaavan (VII) mukaista happoa halogenidina tai anhydridinä alifaattisen tai aromaattisen hapon kanssa, jota on mahdollisesti valmistettu in situ, emäksen (alifaattinen tertiäärinen amiini) läsnä ollessa orgaanisessa liuottimessa (eetterit, esterit, ketonit, nitriilit, alifaattiset hiilivedyt, alifaattiset halogenoidut hiilivedyt, aromaattiset hiilivedyt) 0 - 80 °C:n lämpötilassa.

Yleisen kaavan (VII) mukaista happoa voidaan valmistaa saippuoimalla esteri, jonka yleinen kaava on:

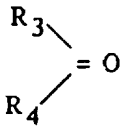


(VIII)

jossa Ar, R_1, R_3 ja R_4 ovat samoja kuin edellä ja R_5 esittää 1 - 4 hiiliatomia sisältävää alkyyliradikaalia, joka on mahdollisesti substituoitu fenyyliradikaalilla.

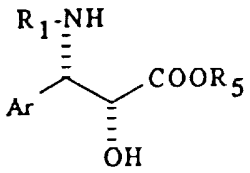
Yleensä saippuointi suoritetaan epäorgaanisella emäksellä (alkaalimetallihydroksidi tai -bikarbonaatti) vesi-alkoholi-liuoksessa (metanoli-vesi) 10 - 40 °C:n lämpötilassa.

Yleisen kaavan (VIII) mukaista esteriä voidaan valmistaa saattamalla yhdiste, jonka yleinen kaava on:



(IX)

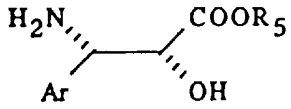
jossa R_3 ja R_4 ovat samoja kuin edellä, dialkyyliasetaalina tai enolin alkyylieetterinä, reagoimaan esterin kanssa, jonka yleinen kaava on:



(X)

jossa Ar, R_1 ja R_5 ovat samoja kuin edellä suorittamalla reaktio inertissä orgaanisessa liuottimessa (aromaattinen hiilivety) väkevän epäorgaanisen hapon läsnä ollessa (rikkihappo) tai väkevän orgaanisen hapon läsnä ollessa (p-tolueenisulfonihappo mahdollisesti pyridiniumsuolana) 0 °C:n ja reaktioseoksen kiehumispisteen välisessä lämpötilassa.

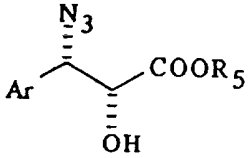
Yleisen kaavan (X) mukaista esteriä voidaan valmistaa saattamalla yleisen kaavan (V) mukainen yhdiste reagoimaan esterin kanssa, jonka yleinen kaava on:



(XI)

jossa Ar ja R_5 ovat samoja kuin edellä, suorittamalla reaktio orgaanisessa liuottimessa (esteri, halogenoitu alifaattinen hiilivety) epäorgaanisen tai orgaanisen emäksen läsnä ollessa 0 - 50 °C:n lämpötilassa.

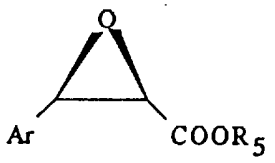
Yleisen kaavan (XI) mukaista yhdistettä voidaan valmistaa pelkistämällä atsidi, jonka yleinen kaava on:



(XII)

jossa Ar ja R_5 ovat samoja kuin edellä, vedyn avulla katalysaattorin, kuten palladiumilla päällystetyn hiilen läsnä ollessa suorittamalla reaktio orgaanisessa liuottimessa (esteri).

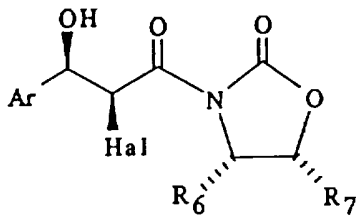
Yleisen kaavan (XII) mukaista yhdistettä voidaan valmistaa saattamalla atsidi, kuten trimetyylisilyyliatsidi, sinkkikloridin tai alkaalimetalliatsidin (natrium, kalium, litium) läsnä ollessa hydro-orgaanisessa liuoksessa (vesi-tetrahydrofuraani) lämpötilassa, joka on 20 °C:n ja reaktioseoksen kiehumispisteen välillä, reagoimaan epoksidin kanssa, jonka yleinen kaava on:



(XIII)

jossa Ar ja R_5 ovat samoja kuin edellä ja joka on mahdollisesti valmistettu in situ.

Yleisen kaavan (XIII) mukaista epoksidia voidaan valmistaa mahdollisesti dehydrohalogenoimalla in situ yhdistettä, jonka yleinen kaava on:



(XIV)

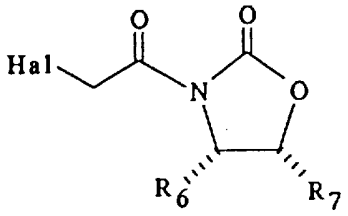
jossa Ar on sama kuin edellä, Hal esittää halogeeniatomia, mieluiten bromiatomia, ja R_6 ja R_7, jotka ovat samanlaisia tai erilaisia, esittävät vetyatomia tai alkyyliradikaalia, joka sisältää 1 - 4 hiiliatomia tai fenyyliradikaalia, ainakin yhden ollessa alkyyliradikaali tai fenyyliradikaali, alkalimetallialkoholaatin avulla, joka on mahdollisesti

valmistettu in situ, inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa - 80 °C:n ja 25 °C:n välisessä lämpötilassa.

Yleisen kaavan (XIV) mukaista yhdistettä voidaan valmistaa saattamalla aldehydi, jonka yleinen kaava on:

Ar - CHO (XV)

jossa Ar on sama kuin edellä, reagoimaan halogenidin kanssa, jonka yleinen kaava on:



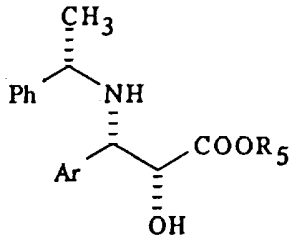
(XVI)

jossa Hal, R_6 ja R_7 ovat samoja kuin edellä ja joka on sitä ennen tehty anioniseksi.

Reaktio suoritetaan yleensä inertissä orgaanisessa liuottimessa, joksi valitaan eettereitä (etyylieetteri) ja alifaattisia halogenoituja hiilivetyjä (metyleenikloridi) -80 °C:n ja 25 °C:n välisessä lämpötilassa tertiäärisen amiinin (trietyyliamiini) läsnä ollessa enolisoivan aineen läsnä ollessa (di-n-butyylibooritriflaatti).

Yleisen kaavan (XVI) mukaista yhdistettä voidaan saada saattamalla halogenoetikkahapon halogenidi, mieluiten bromietikkahappobromidi, reagoimaan vastaavan oksatsolidinonin kanssa.

Yleisen kaavan (XI) mukaista yhdistettä voidaan valmistaa hydraamalla yleisen kaavan mukaista yhdistettä:



(XVII)

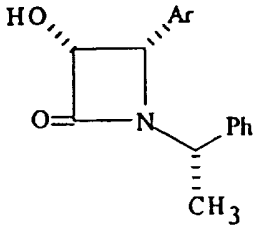
jossa Ar ja R_5 ovat samoja kuin edellä ja Ph esittää mahdollisesti substituoitua fenyyliradikaalia.

Yleensä hydraus suoritetaan vedyllä katalysaattorin läsnä ollessa. Erityisesti käytetään katalysaattorina palladiumilla päällystettyä hiiltä, joka sisältää 1 - 10 % painosta palladiumia tai palladiumhydroksidia, jossa on 20 % palladiumia.

Hydraus suoritetaan orgaanisessa liuottimessa tai orgaanisten liuottimien seoksessa. On edullista suorittaa reaktio etikkahapossa, johon on mahdollisesti sekoitettu 1 - 4 hiiliatomia sisältävää alifaattista alkoholia, kuten etikkahappo-metanoli-seoksessa 20 - 80 °C:n lämpötilassa.

Hydraukseen tarvittavaa vetyä voidaan saada myös yhdisteestä, josta vapautuu vetyä kemiallisella reaktiolla tai lämpöhajoamisella (ammoniumformiaatti). On edullista suorittaa reaktio vetypaineessa 0,1 - 5,0 MPa:n (1 - 50 baarin) paineessa.

Yleisen kaavan (XVII) mukaista yhdistettä voidaan valmistaa hydrolyysillä tai alkoholyysillä yhdisteestä, jonka yleinen kaava on:



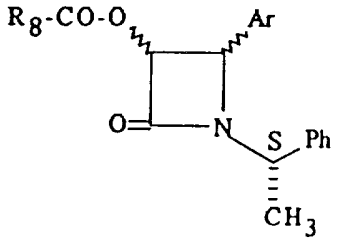
(XVIII)

jossa Ar ja Ph ovat samoja kuin edellä.

On erityisen edullista suorittaa alkoholyysi kaavan R_5-OH mukaisen alkoholin avulla, jossa R_5 on sama kuin edellä, suorittamalla reaktio happamassa ympäristössä.

Alkoholyysi suoritetaan mieluiten metanolin avulla väkevän epäorgaanisen hapon, kuten kloorivetyhapon läsnä ollessa lämpötilassa, joka on lähellä reaktioseoksen kiehumispistettä.

Yleisen kaavan (XVIII) mukaista yhdistettä voidaan valmistaa saippuoimalla esteri, jonka yleinen kaava on:



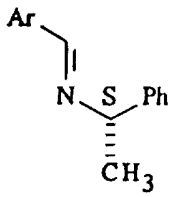
(XIX)

jossa Ar ja Ph ovat samoja kuin edellä ja R_8 esittää alkyyli-, fenyylialkyyli- tai fenyyliradikaalia, jonka jälkeen suoritetaan yleisen kaavan (XVII) mukaisen diastereoisomeerin 3R,4S erottaminen muista diastereoisomeereistä.

Saippuointi suoritetaan yleensä epäorgaanisen tai orgaanisen emäksen, kuten ammoniakin, litium-, natrium- tai kaliumhydroksidin avulla sopivassa liuottimessa, kuten metanoli-vesi- tai tetrahydrofuraani-vesi-seoksessa lämpötilassa, joka on -10 °C:n ja 20 °C:n välillä.

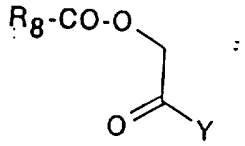
Diastereoisomeerin 3R,4S erottaminen voidaan suorittaa selektiivisellä kiteytyksellä sopivasta orgaanisesta liuottimesta, kuten etyyliasetaatista.

Yleisen kaavan (XIX) mukaista yhdistettä voidaan valmistaa imiinistä, jonka yleinen kaava on:



(XX)

jossa Ar ja Ph ovat samoja kuin edellä, sykloadditioreaktiolla happohalogenidin kanssa, jonka yleinen kaava on:



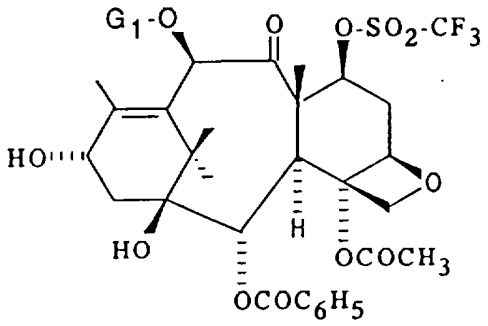
(XXI)

jossa R_8 on sama kuin edellä ja Y esittää halogeeniatomia, kuten bromi- tai klooriatomia.

Yleensä reaktio suoritetaan lämpötilassa, joka on 0 - 50 °C, emäksen läsnä ollessa, joksi valitaan alifaattisia tertiäärisiä amiineita (trietyyliamiini) tai pyridiini, orgaanisessa liuottimessa, joksi valitaan alifaattisia hiilivetyjä, jotka on mahdollisesti halogenoitu (metyleenikloridi, kloroformi) tai aromaattisia hiilivetyjä (bentseeni, tolueeni, ksyleenit).

Yleisen kaavan (XX) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa analogisesti M. Furukawan et al. kuvaamissa olosuhteissa, Chem. Pharm. Bull., 25, (1), 181 - 184 (1977).

Yleisen kaavan (VI) mukaista yhdistettä voidaan valmistaa saattamalla alkaalimetallihalogenidi (natriumjodidi, kaliumfluoridi) tai alkaalimetalliatsidi (natriumatsidi) tai kvaternäärinen ammoniumsuola tai alkaalimetallifosfaatti reagoimaan bakkatiini III:n tai 10-deasetyylibakkatiini III:n johdannaisen kanssa, jonka yleinen kaava on:



(XXII)

jossa G_1 on sama kuin edellä.

Yleensä reaktio suoritetaan orgaanisessa liuottimessa, joksi valitaan eettereitä (tetrahydrofuraani, diisopropyylieetteri, metyyli-t-butyylieetteri) tai nitriileitä (asetonitriili) yksinään tai seoksena lämpötilassa, joka on 20 °C:n ja reaktioseoksen kiehumispisteen välillä.

Yleisen kaavan (XXII) mukaista yhdistettä, jossa G_1 esittää vetyatomia tai asetyyli-, alkoksiasetyyli- tai alkyyliradikaalia, voidaan valmistaa saattamalla trifluorimetaanisulfonihappojohdannainen, kuten anhydridi tai N-fenyylitrifluorimetaanisulfonimidi reagoimaan bakkatiini III:n tai 10-deasetyylibakkatiini III:n kanssa, joka voidaan uuttaa tunnetuilla menetelmillä marjakuusen lehdistä (Taxus baccata), jonka jälkeen suoritetaan 10-aseman suojaaminen, ja on selvää, että yleisen kaavan (XXII) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa kaavassa G_1 esittää alkoksiasetyyli- tai alkyyliradikaalia, on selvää, että sitä ennen on tarpeen käsitellä -7-asemasta mieluiten silyyliradikaalilla suojattua 10-deasetyylibakkatiini III:sta alkoksietikkahappohalogenidilla tai alkyylihalogenidilla.

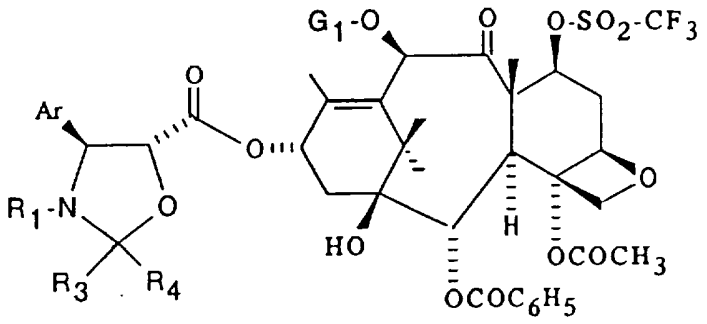
Yleensä trifluorimetaanisulfonihappojohdannaisen reaktio suoritetaan inertissä orgaanisessa liuottimessa (alifaattiset hiilivedyt, jotka on mahdollisesti halogenoitu, aromaattiset hiilivedyt) orgaanisen emäksen, kuten tertiäärisen alifaattisen amiinin (trietyyliamiini) tai pyridiinin läsnä ollessa -50 °C:n ja +20 °C:n välillä olevassa lämpötilassa.

Yleensä alkoksiasetyyliryhmän lisääminen suoritetaan käsittelemällä 10-deasetyylibakkatiini III:a, joka on suojattu alkoksietikkahappohalogenidilla suorittamalla reaktio emäksisessä orgaanisessa liuottimessa, kuten pyridiinissä, noin 20 °C:n lämpötilassa.

Yleensä alkyyliradikaalin lisääminen suoritetaan käsittelemällä 10-asemasta suojattua ja metalloitua 10-deasetyylibakkatiinia esimerkiksi alkaalimetallihydridillä

(natriumhydridi) tai metallialkylidillä (butyylilitium), alkyylihalogenidilla.

2) alkaalimetallihalogenidin (natriumjodidi, kaliumfluoridi) tai alkaalimetalliatsidin (natriumatsidi) tai kvaternäärisen ammoniumsuolan tai alkaalimetallifosfaatin reaktiolla yhdisteen kanssa, jonka yleinen kaava on:

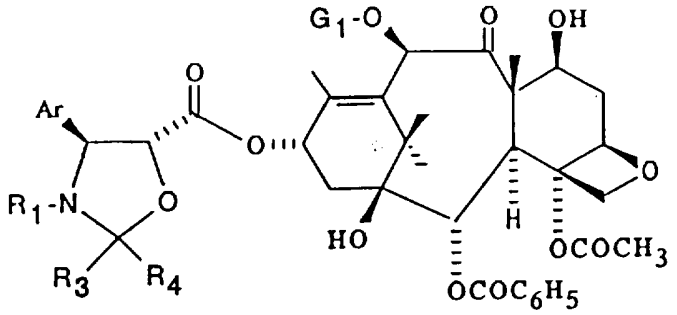


(XXIII)

jossa Ar, R_1, R_3, R_4 ja G_1 ovat samoja kuin edellä.

Yleensä reaktio suoritetaan orgaanisessa liuottimessa, joksi on valittu eettereitä (tetrahydrofuraani, diisopropyylieetteri, metyyli-t-butyylieetteri) tai nitriileitä (asetonitriili) yksinään tai seoksena, lämpötilassa, joka on 20 °C:n ja reaktioseoksen kiehumispisteen välissä.

Yleisen kaavan (XXIII) mukaista yhdistettä voidaan valmistaa saattamalla trifluorimetaanisulfonihappojohdannainen, kuten anhydridi tai N-fenyylitrifluorimetaanisulfonimidi, reagoimaan taksoidin kanssa, jonka yleinen kaava on:

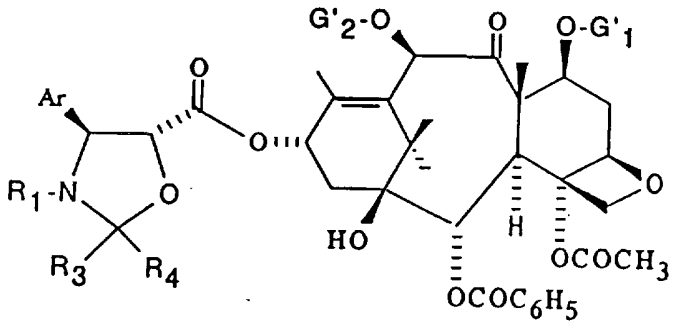


(XXIV)

jossa Ar, R_1, R_3, R_4 ja G_1 ovat samoja kuin edellä.

Yleensä reaktio suoritetaan inertissä orgaanisessa liuottimessa (alifaattiset, mahdollisesti halogenoidut hiilivedyt, aromaattiset hiilivedyt) orgaanisen emäksen, kuten alifaattisen tertiäärisen amiinin tai pyridiinin länsäollessa lämpötilassa, joka on -50 °C:n ja +20 °C:n välillä.

Yleisen kaavan (XXIV) mukaista taksoidia, jossa G_1 esittää vetyatomia tai asetyyliradikaalia, voidaan valmistaa yhdisteestä, jonka yleinen kaava on:



(XXV)

jossa Ar, R_1, R_3 ja R_4 ovat samoja kuin edellä, G'_1 esittää hydroksifunktiota suojaavaa ryhmää ja G'_2 esittää asetyyli-, alkoksiasetyyli- tai alkyyliradikaalia tai hydroksifunktiota suojaavaa ryhmää, korvaamalla suojaavat ryhmät G'_1 ja mahdollisesti G'_2 vetyatomeilla.

Radikaalit G'_1 ja G'_2, kun ne esittävät hydroksifunktiota suojaavaa ryhmää, ovat mieluiten 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli-, 2-(2-trikloorimetyylipropoksi)karbonyyliradikaaleja tai trialkyylisilyyli-, dialkyyliaryylisilyyli-, alkyylidiaryylisilyyli- tai triaryylisilyyliradikaaleja, joiden alkyyliosat sisältävät 1 - 4 hiiliatomia ja aryyliosat ovat mieluiten fenyyliradikaaleja, ja G'_2:t voivat lisäksi esittää alkoksiasetyyliradikaalia.

2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli- tai 2-(2-trikloorimetyylipropoksi)karbonyyliradikaalia esittävien suojaavien ryhmien G'_1 ja G'_2 korvaaminen vetyatomeilla suoritetaan sinkillä, joka on mahdollisesti sekoitettu kupariin,

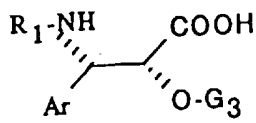
etikkahapon läsnä ollessa 20 - 60 °C:n lämpötilassa tai epäorgaanisen tai orgaanisen hapon, kuten kloorivetyhapon tai etikkahapon avulla liuotettuna alifaattiseen alkoholiin, joka alkoholi sisältää 1 - 3 hiiliatomia, tai alifaattiseen esteriin, kuten etyyliasetaattiin, isopropyyliasetaattiin tai n-butyyliasetaattiin sinkin läsnä ollessa, joka on mahdollisesti sekoitettu kupariin.

Kun G'_1 esittää silyyliradikaalia ja G'_2 esittää asetyyli-, alkoksiasetyyli- tai alkyyliradikaalia, suojaavan ryhmän G'_1 korvaaminen vetyatomilla voidaan suorittaa esimerkiksi kaasumaisen kloorivetyhapon avulla etanolia sisältävässä liuoksessa noin 0 °C:n lämpötilassa olosuhteissa, jotka eivät vaikuta molekyylin muihin osiin.

Kun G'_2 esittää alkoksiasetyyliradikaalia, sen mahdollinen korvaaminen vetyatomilla suoritetaan käsittelemällä emäksisessä ympäristössä tai sinkkihalogenidin reaktiolla olosuhteissa, jotka eivät vaikuta molekyylin muihin osiin. Yleensä emäskäsittely suoritetaan ammoniakilla vesi-alkoholi-liuoksessa noin 20 °C:n lämpötilassa. Yleensä käsittely sinkkihalogenidilla, mieluiten sinkkijodidilla, suoritetaan metanolissa noin 20 °C:n lämpötilassa.

Yleisen kaavan (XXV) mukaista yhdistettä voidaan valmistaa kansainvälisessä hakemuksessa PCT/WO nro 9 209 589 kuvatuissa olosuhteissa.

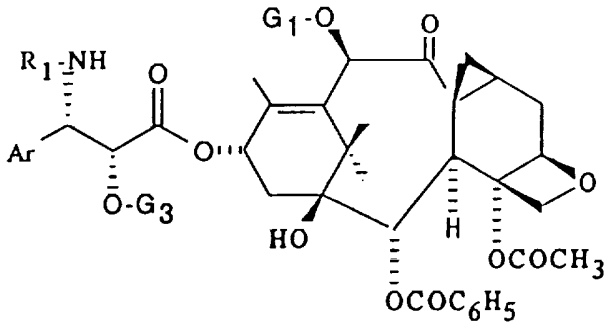
Yleisen kaavan (I) mukaisia uusia johdannaisia voidaan valmistaa myös esteröimällä yleisen kaavan (VI) mukainen yhdiste hapolla, jonka yleinen kaava on:



(XXVI)

jossa Ar ja R_1 ovat samoja kuin edellä ja G_3 esittää hydroksifunktiota suojaavaa ryhmää, joka on valittu metoksimetyyli-, 1-etoksietyyli-, bentsyylioksimetyyli-, (β-trimetyylisilyylioksi)metyyli-, tetrahydropyranyyli-, 2,2,2-

trikloorietoksimetyyli-, 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli-, 2-(2-trikloorimetyylipropoksi)karbonyyli- tai CH_2-Ph-radikaaleista, joissa Ph esittää fenyyliradikaalia, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla atomilla tai radikaalilla, jotka ovat samanlaisia tai erilaisia tai joiksi on valittu halogeeniatomeita tai 1 - 4 hiiliatomia sisältäviä alkyyliradikaaleja tai 1 - 4 hiiliatomia sisältäviä alkoksiradikaaleja tai tämän hapon aktivoitua johdannaista, jolloin saadaan yhdistettä, jonka yleinen kaava on:



(XXVII)

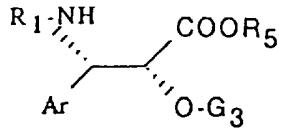
jossa Ar, R_1, G_1 ja G_3 ovat samoja kuin edellä, jonka jälkeen korvataan suojaavat ryhmät G_1 ja G_3 vetyatomeilla, jolloin saadaan yleisen kaavan (I) mukaista yhdistettä.

Esteröinti voidaan suorittaa edellä kuvatuissa olosuhteissa yleisen kaavan (VI) mukaisen yhdisteen esteröimiseksi yleisen kaavan (VII) mukaisella hapolla.

Yleisen kaavan (XXVII) mukaisen yhdisteen suojaavien ryhmien G_1 ja G_3 korvaaminen vetyatomilla suoritetaan käsittelemällä sinkillä, joka on mahdollisesti sekoitettu kupariin, etikkahapon läsnä ollessa 30 - 60 °C:n lämpötilassa tai epäorgaanisen tai orgaanisen hapon, kuten kloorivetyhapon tai etikkahapon avulla, joka on liuotettu 1 - 3 hiiliatomia sisältävään alkoholiin tai alifaattiseen esteriin, kuten etyyliasetaattiin, isopropyyliasetaattiin tai n-butyyliasetaattiin sinkin läsnä ollessa, joka on mahdollisesti sekoitettu kupariin, kun G_1 ja G_3 esittävät 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli- tai 2-(2-trikloorimetyy-

lipropoksi)karbonyyliradikaalia. Kun suojaava ryhmä G3 esittää silyloitua radikaalia tai asetaalitähdettä, sen korvaaminen voidaan suorittaa käsittelemällä happamassa ympäristössä, kuten esimerkiksi kloorivetyhapolla, joka on liuotettu alifaattiseen alkoholiin, joka sisältää 1 - 3 hiiliatomia (metanoli, etanoli, propanoli, isopropanoli) tai fluorivetyhapon vesiliuoksella 0 - 40 °C:n lämpötilassa, kun se esittää asetaalitähdettä, suojaavan ryhmän G_1 korvaaminen suoritetaan sitten edellä kuvatuissa olosuhteissa. Kun G_3 esittää ryhmää $-CH_2-Ph$, tämän suojaavan ryhmän korvaaminen vetyatomilla voidaan suorittaa hydraamalla katalysaattorin läsnä ollessa.

Yleisen kaavan (XXVI) mukaista happoa voidaan valmistaa saippuoimalla esteri, jonka yleinen kaava on:



(XXVIII)

jossa Ar, R_1, R_5 ja G_3 ovat samoja kuin edellä.

Yleensä saippuointi suoritetaan epäorgaanisen emäksen avulla (alkaalimetallihydroksidi, karbonaatti tai bikarbonaatti) vesi-alkoholi- (metanoli-vesi) liuoksessa 10 - 40 °C:n lämpötilassa.

Yleisen kaavan (XXVIII) mukaista esteriä voidaan valmistaa tavanomaisilla esterien valmistusmenetelmillä ja erityisesti J-N. DENISin et al. kuvaamilla menetelmillä, J. Org. Chem., 51, 46 - 50 (1986) yleisen kaavan (XI) mukaisista yhdisteistä.

Yleisen kaavan (I) mukaisia uusia yhdisteitä, joita on valmistettu käyttämällä keksinnön mukaisia menetelmiä, voidaan puhdistaa tunnetuilla menetelmillä, kuten kiteyttämällä tai kromatografialla.

Yleisen kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä on merkittäviä biologisia ominaisuuksia.

Biologisen aktiivisuuden mittaaminen in vitro suoritetaan sian aivoista uutetulla tubuliinilla M.L. Shelanskin et al. kuvaamalla menetelmällä, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 70, 765 - 768 (1973). Mikrotubulusten depolymeroiminen tubuliineiksi suoritetaan Chauviére'in et al. kuvaamalla menetelmällä, C.R. Acad. Sci., 293, sarja II, 501 - 503 (1981). Tässä tutkimuksessa yleisen kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat osoittautuneet yhtä aktiivisiksi kuin taksoli ja Taksoteeri.

Yleisen kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat osoittautuneet aktiivisiksi annoksilla 1 - 10 mg/kg intraperitoneaalisesti in vivo hiirellä, jolle oli istutettu melanooma B16 sekä muissa nestemäisissä tai kiinteissä tuumoreissa.

Uusilla yhdisteillä on tuumoreita ehkäiseviä ominaisuuksia ja erityisesti ne vaikuttavat tuumoreihin, jotka ovat resistenttejä Taksolille^{R} tai Taksoteerille^{R}. Tällaisiin tuumorehin kuuluvat paksunsuolen tuumorit, joiden mdr1-geenin (multi-drug resistenssigeeni) ekspressio on voimakas. Multi-drug resistenssi on yleisesti käytetty termi, joka kuvaa tuumorin resistenssiä rakenteeltaan ja vaikutusmmekanismiltaan erilaisille yhdisteille. Taksoidien tiedetään yleensä tunnistavan hyvin voimakkaasti kokeellisesti aiheutettuja tuumoreita, kuten P388/DOX, solulinjaa, joka on valittu sen takia, että se on resistentti doksorubisiinille (DOX), joka ekspressoi mdr1:ä.

Erityisesti on havaittu, että tämän keksinnön uusien yhdisteiden, jotka sisältävät esimerkkien 1, 2 ja 3 yhdisteitä, multi-drug resistenssi on parempi kuin Taksolin^{R} tai Taksoteerin^{R}. Lisäksi on havaittu hämmästyttävästi, että esimerkin 3 mukaisen yhdisteen multi-drug resistenssiominaisuudet ovat paremmat kuin esimerkkien 1 ja 2 yhdisteiden.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä.

Esimerkki 1

Liuosta, jossa on 2,01 g (4S,5R)-(4-asetoksi-2α-bentsoyylioksi-5β,20-epoksi-1β,10β-dihydroksi-7β,8β-metyleeni-9-okso-19-nor-11-taksen-13α-yyli)-3-tert-butoksikarbonyyli-2,2-dimetyyli-4-fenyylioksatsolidin-5-karboksylaattia 20 cm^3:ssä muurahaishappoa, sekoitetaan 4 tunti noin 20 °C:n lämpötilassa, konsentroidaan sitten kuiviin alennetussa paineessa (0,27 kPa) 40 °C:ssa. Saatu marenkimainen aine liuotetaan 100 cm^3:iin dikloorimetaania ja saatuun liuokseen lisätään 20 cm^3 kyllästettyä natriumvetykarbonaatin vesiliuosta. Vesifaasi erotetaan dekantoimalla ja uutetaan 20 cm^3:llä dikloorimetaania. Orgaaniset faasit yhdistetään, kuivataan magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan, konsentroidaan sitten kuiviin alennetussa paineessa (2,7 kPa) 40 °C:ssa. Näin saadaan 1,95 g marenkimaista valkoista ainetta, joka puhdistetaan kromatografisesti 200 g:lla silikageeliä (0,063 - 0,2 mm), joka on pakattu halkaisijaltaan 7 cm:n suuruiseen pylvääseen ja eluoidaan dikloorimetaani-metanoli-seoksella (98 - 2 tilavuuksina) keräämällä 30 cm^3:n fraktioita. Fraktiot, jotka sisältävät vain haluttua yhdistettä, yhdistetään ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (0,27 kPa) 40 °C:ssa 2 tunnin ajan. Näin saadaan 1,57 g (2R,3S)-(4-asetoksi-2α-bentsoyylioksi-5β,20-epoksi-1β,10β-dihydroksi-7β,8β-metyleeni-9-okso-19-nor-11-taksen-13α-yyli)-3-amino-2-hydroksi-3-fenyylipropionaattia marenkimaisena valkoisena aineena.

Liuokseen, jossa on 400 mg (2R,3S)-(4-asetoksi-2α-bentsoyylioksi-5β,20-epoksi-1β,10β-dihydroksi-7β,8β-metyleeni-9-okso-19-nor-11-taksen-13α-yyli)-3-amino-2-hydroksi-3-fenyylipropionaattia 1 cm^3:ssä dikloorimetaania, jota on pidetty argonatmosfäärissä, lisätään 60 mg natriumbikarbonaattia, sitten tipottain noin 20 °C:n lämpötilassa liuosta, jossa on 0,16 g di-tert-butyylidikarbonaattia 1 cm^3:ssä dikloorimetaania. Saatua liuosta sekoitetaan 64

tuntia noin 20 °C:n lämpötilassa, lisätään sitten seosta, jossa on 5 cm^3 tislattua vettä ja 10 cm^3 dikloorimetaania. Orgaaninen faasi pestään 3 kertaa 2 cm^3:llä tislattua vettä. Orgaaninen faasi kuivataan magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan, konsentroidaan sitten kuiviin alennetussa paineessa (2,7 kPa) 40 °C.ssa. Näin saadaan 317 mg marenkimaista valkoista ainetta, joka puhdistetaan kromatografisesti 30 g:lla silikageeliä (0,063 - 0,2 mm), joka on pakattu halkaisijaltaan 3 cm:n suuruiseen pylvääseen, eluoimalla dikloorimetaani-metanoli-seoksella (95 - 5 tilavuuksina) ja keräämällä 5 cm^3:n suuruisia fraktioita. Vain haluttua yhdistettä sisältävät fraktiot yhdistetään ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (0,27 kPa) 40 °C:ssa 2 tunnin ajan. Näin saadaan 161 mg (2R,3S)-(4-asetoksi-2α-bentsoyylioksi-5ß,20-epoksi-1ß,10ß-dihydroksi-7ß,8ß-metyleeni-9-okso-19-nor-11-taksen-13α-yyli)-3-tert-butoksikarbonyyliamino-2-hydroksi-3-fenyylipropionaattia marenkimaisena valkoisena aineena, jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:

kiertokyky: $[\alpha]_D^{20}$ = - 17° (c = 0,482: metanoli)

protonin NMR spektri: (400 MHz; $CDCl_3$; 323 °K:n lämpötila; δ ppm:inä; kytkeytymisvakiot Hz:einä): 1,21 (s, 3H: $-C\underline{H}_3$ 16 tai 17); 1,28 (s, 3H: $-C\underline{H}_3$ 16 tai 17); 1,34 [s, 9H: $-C(C\underline{H}_3)_3$]; 1,30 - 1,50 (mt, 1H: -H7); 1,80 ja 2,36 (2mt, kukin 1H: syklopropaanin $-C\underline{H}_2-$); 1,88 (s, 3H: $-C\underline{H}_3$ 18); 2,13 [mt, 1H: -(CH)-H 6]; 2,26 [dd, 1H, J = 15 ja 8,5: -(CH)-H 14]; 2,35 (s, 3H: $-COC\underline{H}_3$); 2,35 - 2,50 [mt, 2H: -(CH) -(H) 14 ja -(CH)-H 6]; 3,21 (d, 1H, J = 4: -OH 2'); 4,08 [d, 1H, J = 8: -(CH)-H 20]; 4,16 (d, 1H, J = 7: -H 3); 4,18 (s, 1H, -OH 10); 4,31 [d, 1H, J = 8: -(CH)-H 20]: 4,61 (dd, 1H, J = 4 ja 2: -H 2'); 4,74 (d, 1H, J = 4: -H 5); 5,00 (s, 1H: -H 10); 5,26 (dd, 1H, J = 9 ja 2:-H 3'); 5,33 (d, 1H, J = 9: -NH 3'); 5,69 (d, 1H, J = 7: -H 2); 6,29 (d, 1H, J = 8,5: -H 13); 7,30 - 7,50 [mt, 5H: $-C_6H_5$ 3'-asemassa (-H 2 - -H 6)]; 7,51 [t, 2H, J = 7,5: $-OCOC_6H_5$ (-H 3 ja H

5)]; 7,60 [t, 1H, J = 7,5: $-OCOC_6H_5$ (-H4)]; 8,14 [d, 2H, J = 7,5: $-OCOC_6H_5$ (-H 2 ja H 6)].

(4S,5R)-(4-asetoksi-2α-bentsoyylioksi-5ß,20-epoksi-1ß,10ß-dihydroksi-7ß,8ß-metyleeni-9-okso-19-nor-11-taksen-13α-yyli)-3-tert-butoksikarbonyyli-2,2-dimetyyli-4-fenyylioksatsolidin-5-karboksylaattia voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Liuokseen, jossa on 2,5 g (4S,5R)-(4-asetoksi-2α-bentsoyylioksi-5ß,20-epoksi-1ß,10ß-dihydroksi-9-okso-7ß-trifluorimetaanisulfonaatti-11-taksen-13α-yyli)-3-tert-butoksikarbonyyli-2,2-dimetyyli-4-fenyylioksatsolidin-5-karboksylaattia 25 cm^3:ssä vedetöntä asetonitriiliä ja 3 cm^3 vedetöntä tetrahydrofuraania, jota on pidetty argonatmosfäärissä, lisätään 2,5 g natriumatsidia. Reaktioseosta kuumennetaan 2 tuntia sekoittaen ja argonatmosfäärissä noin 80 °C:n lämpötilassa, jäähdytetään sitten noin 20 °C:seen ja lisätään 30 cm^3 tislattua vettä. Vesifaasi erotetaan dekantoimalla, uutetaan sitten 20 cm^3:llä dikloorimetaania. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivataan magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan, konsentroidaan sitten kuiviin alennetussa paineessa (2,7 kPa) 40 °C:ssa. Näin saadaan 2,44 g keltaista marenkimaista ainetta, joka puhdistetaan kromatografisesti 300 g:lla silikageeliä (0,063 - 0,2 mm), joka on pakattu halkaisijaltaan 8 cm:n suuruiseen pylvääseen, eluoimalla dikloorimetaani-etyyliasetaatti-seoksella (90 - 10 tilavuuksina) ja keräämällä 60 cm^3:n suuruisia fraktioita. Fraktiot 47 - 70 yhdistetään ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (0,27 kPa) 40 °C:ssa 2 tunnin ajan. Näin saadaan 2,01 g (2R,3S)-(4-asetoksi-2α-bentsoyylioksi-5ß,20-epoksi-1ß,10ß-dihydroksi-7ß,8ß-metyleeni-9-okso-19-nor-11-taksen-13α-yyli)-3-tert-butoksikarbonyyli-2,2-dimetyyli-4-fenyylioksatsolidin-5-karboksylaattia marenkimaisena valkoisena aineena.

(4S,5R)-(4-asetoksi-2α-bentsoyylioksi-5ß,20-epoksi-1ß,10ß-dihydroksi-9-okso-7ß-trifluorimetaanisulfonaatti-

11-taksen-13α-yyli)-3-tert-butoksikarbonyyli-2,2-dimetyyli-4-fenyylioksatsolidin-5-karboksylaattia voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Liuokseen, jossa on 2,86 g (4S,5R)-(4-asetoksi-2α-bentsoyylioksi-5ß,20-epoksi-1ß,7ß,10ß-trihydroksi-9-okso-11-taksen-13α-yyli)-3-tert-butoksikarbonyyli-2,2-dimetyyli-4-fenyylioksatsolidin-5-karboksylaattia 29 cm^3:ssä vedetöntä dikloorimetaania ja jota on pidetty argonatmosfäärissä, lisätään 0,955 cm^3 pyridiiniä ja 50 mg 4 Å:n aktivoitua molekyylisiivilää jauheena. Reaktioseos jäähdytetään noin -35 °C:n lämpötilaan, siihen lisätään hitaasti 0,85 cm^3 trifluorimetaanisulfonihappoanhydridiä, jota sekoitetaan noin -5 °C:n lämpötilassa 15 minuuttia ja siihen lisätään 10 cm^3 tislattua vettä. Celitellä varustetulla lasisintterillä suoritetun suodattamisen ja 3 kertaa 10 cm^3:llä metanoli-dikloorimetaani-seoksella (90 - 10 tilavuuksina) suoritetun pesun jälkeen vesifaasi erotetaan dekantoimalla ja uutetaan 2 kertaa 10 cm^3:llä dikloorimetaania. Orgaaniset faasit yhdistetään, kuivataan magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja konsentroidaan sitten kuiviin alennetussa paineessa (2,7 kPa) 40 °C:ssa. Näin saadaan 3,87 g marenkimaista valkoista ainetta, joka puhdistetaan kromatografisesti 400 g:lla silikageeliä (0,063 - 0,2 mm), joka on pakattu halkaisijaltaan 10 cm:n suuruiseen pylvääseen, eluoimalla dikloorimetaani-etyyliasetaattigradientilla (97,5/2,5 - 90/10 tilavuuksina) ja keräämällä 80 cm^3:n suuruisia fraktioita. Vain haluttua yhdistettä sisältävät fraktiot yhdistetään ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (0,27 kPa) 40 °C:ssa 2 tuntia. Näin saadaan 3,0 g (4S,5R)-(4-asetoksi-2α-bentsoyylioksi-5ß,20-epoksi-1ß,10ß-dihydroksi-9-okso-7ß-trifluorimetaanisulfonaatti-11-taksen-13α-yyli-3-tert-butoksikarbonyyli-2,2-dimetyyli-4-fenyylioksatsolidin-5-karboksylaattia marenkimaisena valkoisena aineena.

(4S,5R)-(4-asetoksi-2α-bentsoyylioksi-5ß,20-epoksi-1ß,7ß,10ß-trihydroksi-9-okso-11-taksen-13α-yyli)-3-tert-butoksikarbonyyli-2,2-dimetyyli-4-fenyylioksatsolidin-5-karboksylaattia voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Liuokseen, jossa on 24,35 g (4S,5R)-(4-asetoksi-2α-bentsoyylioksi-5ß,20-epoksi-9-okso-bis-(2,2,2-trikloorietoksi)-7ß,10ß-karbonyylioksi-1ß-hydroksi-11-taksen-13α-yyli)-3-tert-butoksikarbonyyli-2,2-dimetyyli-4-fenyylioksatsolidin-5-karboksylaattia seoksessa, jossa on 130 cm^3 etyyliasetaattia ja 46,5 cm^3 etikkahappoa, kuumennetaan sekoittaen ja argonatmosfäärissä, kunnes lämpötila on noin 60 °C, sitten lisätään 40 g sinkkiä jauheena. Sitten reaktioseosta sekoitetaan 30 minuuttia 60 °C:ssa, jäähdytetään sitten noin 20 °C:seen ja suodatetaan celitellä varustetulla lasisintterillä. Lasisintteri pestään 100 cm^3:llä metanoli-dikloorimetaani-seosta (20 - 80 tilavuuksina); suodokset yhdistetään, konsentroidaan sitten kuiviin alennetussa paineessa (0,27 kPa) noin 40 °C:n lämpötilassa.

Jäännökseen lisätään 500 cm^3 dikloorimetaania. Orgaaninen faasi pestään 2 kertaa 50 cm^3:llä kyllästettyä natriumbikarbonaatin vesiliuosta, sitten 50 cm^3:llä tislattua vettä. Vesifaasit, jotka on saatu dekantoimalla ja yhdistetty, uutetaan 2 kertaa 30 cm^3:llä dikloorimetaania. Orgaaniset faasit yhdistetään, kuivataan magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan, konsentroidaan sitten kuiviin alennetussa paineessa (2,7 kPa) 40 °C:ssa. Näin saadaan 19,7 g marenkimaista ainetta, joka puhdistetaan 800 g:lla silikageeliä (0,063 - 0,2 mm), joka on pakattu halkaisijaltaan 10 cm:n suuruiseen pylvääseen, eluoimalla dikloorimetaani-metanoli-gradientilla (100/0 - 97/3 tilavuuksina) ja keräämällä 80 cm^3:n suuruisia fraktioita. Vain haluttua yhdistettä sisältävät fraktiot yhdistetään ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (0,27 kPa) 40 °C:ssa 2 tuntia. Näin saadaan 16,5 g (4S,5R)-(4-asetoksi-2α-bentsoyylioksi-5ß,20-epoksi-1ß,7ß,10ß-trihydroksi-9-

okso-11-taksen-13α-yyli)-3-tert-butoksikarbonyyli-2,2-dimetyyli-4-fenyylioksatsolidin-5-karboksylaattia marenkimaisen valkoisena aineena.

(4S,5R)-(4-asetoksi-2α-bentsoyylioksi-5ß,20-epoksi-9-okso-bis-(2,2,2-trikloorietoksi)-7ß,10ß-karbonyylioksi-1ß-hydroksi-11-taksen-13α-yyli)-3-tert-butoksikarbonyyli-2,2-dimetyyli-4-fenyylioksatsolidin-5-karboksylaattia voidaan valmistaa kansainvälisessä hakemuksessa PCT WO nro 9 209 589 kuvatulla menetelmällä.

Esimerkki 2

Liuokseen, jossa on 550 mg (2R,3S)-(4α,10ß-diasetoksi-2α-bentsoyylioksi-5ß,20-epoksi-1ß-hydroksi-7ß,8ß-metylen-9-okso-19-nor-11-taksen-13α-yyli)-3-amino-2-hydroksi-3-fenyylipropionaattia 17,5 cm^3:ssä etyyliasetaattia, lisätään 45 cm^3 tislattua vettä, 45 cm^3 natriumvetykarbonatin kyllästettyä vesiliuosta, sitten tipottain noin 20 °C:n lämpötilassa 0,096 cm^3 bentsoyylikloridia. Saatua seosta sekoitetaan 10 minuuttia noin 20 °C:n lämpötilassa. Dekantoinnin jälkeen vesifaasi uutetaan 2 kertaa 30 cm^3:llä etyyliasetaattia. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivataan magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan, konsentroidaan sitten alennetussa paineessa (2,7 kPa) 40 °C:ssa. Näin saadaan 670 mg marenkimaista valkoista ainetta, joka puhdistetaan kromatografisesti normaalipaineessa 50 g:lla silikageeliä (0,063 - 0,2 mm), joka on pakattu halkaisijaltaan 2,5 cm:n suuruiseen pylvääseen, eluoimalla metanoli-dikloorimetaani-seoksella (99/1, sitten 2,5/97,5 tilavuuksina) ja keräämällä 10 cm^3:n suuruisia fraktioita. Vain haluttua yhdistettä sisältävät fraktiot yhdistetään ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (2,7 kPa) 40 °C:ssa. Näin saadaan 610 mg marenkimaista valkoista ainetta. 300 mg:n näyte puhdistetaan preparatiivisesti 12 silikageeliohutlevyllä (Kieselgel 60F254, Merck; paksuus 0,25 mm) eluoimalla metanoli-dikloorimetaani-seoksella (3 - 97 tilavuuksina). Pääasiallista yhdistettä vastaavan

vyöhykkeen eluoinnilla metanoli-dikloorimetaani-seoksella (10-90 tilavuuksina), haihduttamalla sitten liuottimet alennetussa paineessa (0,27 kPa) noin 40 °C:n lämpötilassa saadaan 155,2 mg (2R,3S)-(4α,10ß-diasetoksi-2α-bentsoyylioksi-5ß,20-epoksi-1ß-hydroksi-7ß,8ß-metylen-9-okso-19-nor-11-taksen-13α-yyli)-3-bentsoyyliamino-2-hydroksi-3-fenyylipropionaattia marenkimaisena valkoisena aineena, jonka omainaispiirteet ovat seuraavat:

kiertokyky: $[\alpha]_D^{20}$ = - 30,5° (c = 0,491: metanoli)

protonin NMR spektri: (300 MHz; $CDCl_3$; δ ppm:inä; kytkeytymisvakiot Hz.einä): 1,27 (s, 3H: -C<u>H</u>$_3$ 16 tai 17); 1,30 (s, 3H: -C<u>H</u>$_3$ 16 tai 17); 1,40 (mt, 1H: -<u>H</u> 7); 1,62 ja 2,25 (q ja m, kukin 1H: syklopropaanin C<u>H</u>$_2$); 1,85 (s, 3H: -C<u>H</u>$_3$ 18); 1,96 (s, 1H: -O<u>H</u> 1-asemassa); 2,05 ja 2,48 (d ja m, kukin 1H: -C<u>H</u>$_2$- 6-asemassa); 2,24 (s, 3H: -COC<u>H</u>$_3$ 10-asemassa); 2,28 ja 2,50 (m, kukin 1H: -C<u>H</u>$_2$ 14-asemassa; 2,45 (s, 3H: -COC<u>H</u>$_3$ 4-asemassa); 3,52 (d, 1H: -O<u>H</u> 2'-asemassa); 4,10 ja 4,35 (d, 1H kukin: -C<u>H</u>$_2$- 20-asemassa); 4,11 (d, 1H: -<u>H</u> 3); 4,77 (suuri d, 1H: -<u>H</u> 5); 4,82 (dd, 1H: -<u>H</u> 2'); 5,70 (d, 1H: -<u>H</u> 2-asemassa); 5,84 (dd, 1H: -<u>H</u> 3'); 6,30 (suuri t, 1H: -<u>H</u> 13); 6,36 (s, 1H: -<u>H</u> 10); 7,00 (d, 1H: -CON<u>H</u>-); 7,35 - 8,30 (m, 15H: -C_6<u>H</u>$_5$ 3'-asemassa, -OCOC_6<u>H</u>$_5$ ja NHCOC_6<u>H</u>$_5$).

(2R,3S)-(4α,10ß-diasetoksi-2α-bentsoyylioksi-5ß,20-epoksi-1ß-hydroksi-7ß,8ß-metylen-9-okso-19-nor-11-taksen-13α-yyli)-3-amino-2-hydroksi-3-fenyylipropionaattia voidaan valmistaa suorittamalla reaktio esimerkissä 1 kuvatuissa olosuhteissa valmistettaessa (2R,3S)-(4α-asetoksi-2α-bentsoyylioksi-5ß,20-epoksi-1ß,10ß-dihydroksi-7ß,8ß-metyleeni-9-okso-19-nor-11-taksen-13α-yyli)-3-amino-2-hydroksi-3-fenyylipropionaattia. Näin siis 1,6 g:sta (4S,5R)-(4α,10ß-diasetoksi-2α-bentsoyylioksi-5ß,20-epoksi-1ß-hydroksi-7ß,8ß-metylen-9-okso-19-nor-11-taksen-13α-yyli)-3-tert-butoksikarbonyyli-2,2-dimetyyli-4-fenyylioksatsolidin-5-karboksylaatista saadaan 1,14 g (2R,3S)-(4α,10ß-di-

asetoksi-2α-bentsoyylioksi-5ß,20-epoksi-1ß-hydroksi-7ß,8ß-metylen-9-okso-19-nor-11-taksen-13α-yyli)-3-amino-2-hydroksi-3-fenyylipropionaattia valkoisena marenkimaisena aineena.

(4S,5R)-(4α,10ß-diasetoksi-2α-bentsoyylioksi-5ß,20-epoksi-1ß-hydroksi-7ß,8ß-metylen-9-okso-19-nor-11-taksen-13-yyli)-3-tert-butoksikarbonyyli-2,2-dimetyyli-4-fenyylioksatsolidin-5-karboksylaattia voidaan valmistaa esimerkissä 1 kuvatuissa olosuhteissa valmistettaessa (4S,5R)-(4α-asetoksi-2α-bentsoyylioksi-5ß,20-epoksi-1ß,10ß-dihydroksi-7ß,8ß-metylen-9-okso-19-nor-11-taksen-13α-yyli)-3-tert-butoksikarbonyyli-2,2-dimetyyli-4-fenyylioksatsolidin-5-karboksylaattia. Näin siis 2,2 g:sta (4S,5R)-(4α,10-ß-diasetoksi-2α-bentsoyylioksi-5ß,20-epoksi-1ß-hydroksi-9-okso-7ß-trifluorimetaanisulfonaatti-11-taksen-13α-yyli)-3-tert-butoksikarbonyyli-2,2-dimetyyli-4-fenyylioksatsolidin-5-karboksylaattia saadaan 1,62 g (4S,5R)-(4α,10ß-diasetoksi-2α-bentsoyylioksi-5ß,20-epoksi-1ß-hydroksi-7ß,8ß-metylen-9-okso-19-nor-11-taksen-13-yyli)-3-tert-butoksikarbonyyli-2,2-dimetyyli-4-fenyylioksatsolidin-5-karboksylaattia valkoisena marenkimaisena aineena.

(4S,5R)-(4α,10ß-diasetoksi-2α-bentsoyylioksi-5ß,20-epoksi-1ß-hydroksi-9-okso-7ß-trifluorimetaanisulfonaatti-11-taksen-13α-yyli)-3-tert-butoksikarbonyyli-2,2-dimetyyli-4-fenyylioksatsolidin-5-karboksylaattia voidaan esimerkissä 1 kuvatuissa olosuhteissa valmistettaessa (4S,5R)-4α-asetoksi-2-bentsoyylioksi-5ß,20-epoksi-1ß,10ß-dihydroksi-9-okso-7ß-trifluroimetaanisulfonaatti-19-nor-11-taksen-13α-yyli)-3-tert-butoksikarbonyyli-2,2-dimetyyli-4-fenyylioksatsolidin-5-karboksylaattia. Siten 2,4 g:sta (4S,5R)-(4α,10ß-diasetoksi-2α-bentsoyylioksi-5ß,20-epoksi-1ß,7ß-dihydroksi-9-okso-11-taksen-13α-yyli)-3-tert-butoksikarbonyyli-2,2-dimetyyli-4-fenyylioksatsolidin-5-karboksylaattia saadaan 2,46 g (4S,5R)-(4α,10ß-diasetoksi-2α-bentsoyylioksi-5ß,20-epoksi-1ß-hydroksi-9-okso-7ß-trifluori-

metaanisulfonaatti-11-taksen-13α-yyli)-3-tert-butoksikarbonyyli-2,2-dimetyyli-4-fenyylioksatsolidin-5-karboksylaattia valkoisena marenkimaisen aineena.

(4S,5R)-(4α,10ß-diasetoksi-2α-bentsoyylioksi-5ß,20-epoksi-1ß,7ß-dihydroksi-9-okso-11-taksen-13α-yyli)-3-tert-butoksikarbonyyli-2,2-dimetyyli-4-fenyylioksatsolidin-5-karboksylaattia voidaan valmistaa kansainvälisessä PCT-hakemuksessa nro WO/9 209 589 kuvatuissa olosuhteissa.

Esimerkki 3

Liuokseen, jossa on 550 mg (2R,3S)-(4α,10ß-diasetoksi-2α-bentsoyylioksi-5ß,20-epoksi-1ß-hydroksi-7ß,8ß-metyleeni-9-okso-19-nor-11-taksen-13α-yyli)-3-amino-2-hydroksi-3-fenyylipropionaattia 1 cm^3:ssä dikloorimetaania, jota on pidetty argonatmosfäärissä, lisätään 76 mg natriumvetykarbonaattia, sitten tipottain noin 20 °C:n lämpötilassa liuosta, jossa on 197 mg di-tert-butyylidikarbonaattia 1 cm^3:ssä dikloorimetaania. Saatua liuosta sekoitetaan 15 tuntia noin 20 °C:n lämpötilassa, lisätään sitten seos, jossa on 5 cm^3 tislattua vettä ja 10 cm^3 dikloorimetaania. Vesifaasi uutetaan 5 cm^3:llä dikloorimetaania. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivataan magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan, sitten konsentroidaan alennetussa paineessa (2,7 kPa) 40 °C:ssa. Näin saadaan 780 mg marenkimaista valkoista ainetta, joka puhdistetaan kromatografisesti normaalipaineessa 50 g:lla silikageeliä (0,063 - 0,2 mm), joka on pakattu halkaisijaltaan 2,5 cm:n suuruiseen pylvääseen, eluoimalla metanoli-dikloorimetaani-seoksella (1/99, sitten 2,5/97,5 tilavuuksina) ja keräämällä 10 cm^3:n suuruisia fraktioita. Vain haluttua yhdistettä sisältävät fraktiot yhdistetään ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (2,7 kPa) 40 °C:ssa. Näin saadaan 660 mg marenkimaista valkoista ainetta. 300 mg:n näyte puhdistetaan preparatiivisesti 12 silikageeliohutlevyllä (Kieselgel 60F254, Merck; paksuus 0,25 mm) eluoimalla metanoli-dikloorimetaani-seoksella (4-96 tilavuuksina). Pääasiallista

yhdistettä vastaavan vyöhykkeen eluoinnilla metanoli-dikloorimetaani-seoksella (10-90 tilavuuksina), haihduttamalla sitten liuottimet alennetussa paineessa (0,27 kPa) noin 40 °C:n lämpötilassa saadaan 159,7 mg (2R,3S)-(4α, 10ß-diasetoksi-2α-bentsoyylioksi-5ß,20-epoksi-1ß-hydroksi-7ß,8ß-metylen-9-okso-19-nor-11-taksen-13α-yyli)-3-tert-butoksikarbonyyliamino-2-hydroksi-3-fenyylipropionaattia marenkimaisena valkoisena aineena, jonka omainaispiirteet ovat seuraavat:

kiertokyky: $[\alpha]_D^{20}$ = - 34° (c = 0,564: metanoli)

protonin NMR spektri: (400 MHz; $CDCl_3$; δ ppm:inä; kytkeytymisvakiot Hz:einä): 1,28 (s, 3H: $-C\underline{H}_3$ 16 tai 17); 1,30 [s, 9H: $-C(C\underline{H}_3)_3$]; 1,38 (mt, 1H: -H 7); 1,60 (s, 3H: $-C\underline{H}_3$ 16 tai 17); 1,68 ja 2,25 (t ja m, 1H kukin: syklopropaanin $C\underline{H}_2$); 1,85 (s, 3H: $-C\underline{H}_3$ 18); 2,10 ja 2,45 (d ja td, 1H kukin: $-C\underline{H}_2$ 6-asemassa; 2,23 (s, 3H: $-COC\underline{H}_3$ 10-asemassa); 2,22 ja 2,40 (m, 1H kukin: $-C\underline{H}_2$ 14-asemassa); 2,40 (s, 3H: $-COC\underline{H}_3$ 4-asemassa); 3,28 (d, 1H: -OH 2'-asemassa); 4,05 ja 4,22 (d, 1H kukin: $-C\underline{H}_2$ 20-asemassa); 4,10 (d, 1H: -H 3); 4,62 (suuri s, 1H: -H 2'); 4,73 (d, 1H: -H 5); 5,29 (suuri d, 1H:-H 3'); 5,37 (d, 1H: -CONH-); 5,67 (d, 1H: -H 2-asemassa); 6,28 (suuri t, 1H: -H 13); 6,33 (s, 1H: -H 10); 7,30 - 7,45 (mt, 5H: $-C_6H_5$ 3'-asemassa; 7,51 [t, 2H: $-OCOC_6H_5$ (-H 3 ja -H 5)]; 7,61 [t, 1H: $-OCOC_6H_5$ (-H 4); 8,17 [d, 2H: $-OCOC_6H_5$ (-H 2 ja -H 6)].

Esimerkki 4

Liuokseen, jossa on 100 mg 10-deasetyylibakkatiini III seoksessa, jossa on 2 cm^3 tetrahydrofuraania ja 0,05 cm^3 pyridiiniä ja joka on jäähdytetty noin -78 °C:seen ja jota on pidetty argonatmosfäärissä, lisätään tipottain 0,09 cm^3 trifluorimetaanisulfonihappoanhydridiä. Lämpötilan annetaan nousta hitaasti noin 0 °C:seen noin tunnissa, sitten noin 20 °C:seen noin tunnissa. Kun liuos on seissyt 2 tuntia noin 20 °C:ssa, lisätään 200 mg tetrabutyyliammoniumjodidia, sitten liuosta kuumennetaan liuottimen kie-

humispisteessä 15 tuntia. Kun seos on jäähtynyt noin 20 °C:seen, lisätään 10 cm^3 etyyliasetaattia, sitten 1 cm^3 tislattua vettä. Dekantoinnin jälkeen orgaaninen faasi kuivataan magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja konsentroidaan alennetussa paineessa (2,7 kPa) 40 °C:ssa. Näin saadaan 116 mg keltaista öljyä, joka puhdistetaan kromatografisesti normaalipaineessa 30 g:lla silikageeliä (0,063 - 0,2 mm), joka on pakattu halkaisijaltaan 2,5 cm:n suuruiseen pylvääseen, eluoimalla etyyliasetaatti-dikloorimetaani-gradientilla 0/100 - 80/20 tilavuuksina. Haluttua yhdistettä sisältävät fraktiot yhdistetään ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (0,27 kPa) 40 °C:ssa. Näin saadaan 10,3 mg 10-deasetyyli-7ß,8ß-metyleeni-19-norbakkatiini III:a valkoisena marenkimaisen aineena, jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:

protonin NMR spektri: (400 MHz; $CDCl_3$; δ ppm:inä; kytkeytymisvakiot Hz:einä): 1,14 (s, 3H: -C<u>H</u>$_3$ 16 tai 17); 1,42 (mt, 1H: -<u>H</u> 7-asemassa); 1,76 ja 2,31 (t ja m, 1H kukin: syklopropaanin C<u>H</u>$_2$); 2,07 (s, 3H: -C<u>H</u>$_3$- 18-asemassa); 2,15 ja 2,50 (suuri d ja td, 1H kukin: -C<u>H</u>$_2$ 6-asemassa; 2,30 (s, 3H: -COC<u>H</u>$_3$ 4-asemassa); 2,28 ja 2,35 (m, 1H kukin: -C<u>H</u>$_2$ 14-asemassa); 4,11 ja 4,37 (d, 1H kukin: -C<u>H</u>$_2$ 20-asemassa); 4,28 (d, 1H: -<u>H</u> 3-asemassa); 4,79 (d, 1H: -<u>H</u> 5-asemassa); 4,88 (suuri t, 1H: -<u>H</u> 13-asemassa); 5,09 (s, 1H: -<u>H</u> 10-asemassa); 5,66 (d, 1H: -<u>H</u> 2-asemassa); 7,51 [t, 2H: -OCOC_6H_5 (-<u>H</u> 3- ja 5-asemassa)]; 7,61 [t, 1H: -OCOC_6H_5 (-<u>H</u> 4-asemassa)]; 8,17 [d, 2H: -OCOC_6H_5 (-<u>H</u> 2- ja 6-asemassa)].

^{13}C-NMR-spektri: (100 MHz; $CDCl_3$; δ ppm:inä; ei erotettuna; s = singletti; d = dupletti; t = tripletti; q = kvadrupletti): 15 (q, C18); 16,5 (t, C19); 20 ja 27 (q, C16 ja C17); 22,5 (q, -CO<u>C</u>H$_3$); 26,5 (t, C6); 33 (d, C7); 35 (s, C8); 39 (d, C3); 39,5 (t, C14); 43 (s, C15); 68 (d, C13); 76 (t, C20); 76,2 (d, C10); 79,5 (s, C1); 80 (s, C4); 81 (d, C2); 85 (d, C5); 129 (d, C2: -OCOC_6H_5); 130 (s,

$-OCOC_6H_5$:n C1); 130,5 (d, $-OCOC_6H_5$); 134 (d, $-OCOC_6H_5$:n C4); 136 (s, C11); 143 (s, C12); 168 (s, $-O\underline{C}OC_6H_5$); 171 (s, $-\underline{C}OCH_3$); 210 (s, C9).

Uusilla yleisen kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä on merkittävä solujen epänormaalia proliferaatiota inhiboiva vaikutus ja niillä on terapeuttisia ominaisuuksia, joiden perusteella voidaan hoitaa potilaita, joiden sairaustilaan liittyy solujen epänormaali proliferaatio. Sairaustiloihin kuuluvat erilaisten kudosten ja/tai elinten pahanlaatuisten tai hyvänlaatuisten solujen epänormaali proliferaatio, näihin kuuluvat niitä mitenkään rajoittamatta lihas-, luu- tai sidekudokset, iho, aivot, keuhkot, sukupuolielimet, imusuonisto tai renaalinen systeemi, rintarauhasen solut tai verisolut, maksa, ruoansulatuselimistö, haima ja kilpirauhaset ja lisämunuaiset. Sairaustiloihin voidaan laskea myös psoriasis, kiinteät tuumorit, munasarja-, rinta-, aivo-, eturauhas-, paksunsuolen, vatsa-, munuais- tai kivessyöpä, Kaposin sarkooma, kolangiokarsinooma, koriokarsinooma, neuroblastooma, Wilmsin tuumori, Hodgkinin tauti, melanoomat, multippelit myeloomat, krooniset lymfaattiset leukemiat, akuutit ja krooniset granulosyyttiset lymfoomat. Keksinnön mukaiset uudet yhdisteet ovat erityisen hyödyllisiä hoidettaessa munasarjasyöpää. Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää ehkäisemään tai hidastamaan sairaustilan ilmaantumista tai uudelleen ilmaantumista tai hoidettaessa näitä sairaustiloja.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan antaa potilaalle eri muodoissa sen mukaan mikä sopii valittuun annostustapaan, joka on mieluiten parenteraalinen. Parenteraaliseen annostukseen kuuluvat laskimonsisäinen, vatsaontelonsisäinen, lihakseen annettu tai ihon alle annettu annostus. Erityisen suositeltava annostus on vatsaontelonsisäinen tai laskimonsisäinen.

Tämä keksintö koskee myös farmaseuttisia valmisteita, jotka sisältävät ainakin yhtä yleisen kaavan (I) mu-

kaista yhdistettä sopivana määränä käytettäväksi ihmis- tai eläinterapiaan. Valmisteita voidaan valmistaa tavanomaisilla menetelmillä käyttämällä yhtä tai useampaa farmaseuttisesti hyväksyttävää lisäainetta, kantajaa tai täyteainetta. Sopiviin kantajiin kuuluvat laimentimet, steriilit vesiliuokset ja erilaiset ei-toksiset liuottimet. Valmisteet ovat mieluiten vesiliuoksina tai -suspensioina, injektoitavina liuoksina, jotka voivat sisältää emulgaattoreita, väriaineita, säilöntäaineita ja stabilaattoreita.

Lisä- ja täyteianeiden valinta voidaan määritellä yhdisteen liukoisuuden ja kemiallisten ominaisuuksien, tietyn annostustavan ja hyvien farmaseuttisen tapojen mukaan.

Parenteraaliseen annostukseen käytetään steriileitä vesiliuoksia tai vedettömiä liuoksia tai suspensioita. Vedettömien liuosten tai suspensioiden valmistukseen voidaan käyttää luonnon kasviöljyjä, kuten oliiviöljyä, seesamiöljyä tai paraffiiniöljyä tai injektoitavia orgaanisia estereitä, kuten etyylioleaattia. Steriilit vesiliuokset voivat sisältää farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa veteen liuotettuna. Vesiliuokset sopivat laskimonsisäiseen annostukseen mikäli sen pH on säädetty sopivaksi ja jos se on tehty isotoniseksi, esimerkiksi sopivalla määrällä natriumkloridia tai glukoosia. Sterilointi voidaan tehdä kuumentamalla tai millä muulla tavalla tahansa, joka ei muuta sen koostumusta.

On selvä, että kaikkien keksinnön mukaisiin valmisteisiin kuuluvien yhdisteiden täytyy olla puhtaita ja eitoksisia käytettyinä määrinä.

Valmisteet voivat sisältää ainakin 0,01 % terapeuttisesti vaikuttavaa ainetta. Vaikuttavan aineen määrä valmisteessa on sellainen, että sopiva annostus voidaan määrätä. Valmisteet tehdään mieluiten niin, että yksittäisannos sisältää noin 0,01 - 1 000 mg vaikuttavaa ainetta parenteraalisesti annosteltuna.

Terapeuttinen käsittely voidaan tavallisesti suorittaa muiden terapeuttisten käsittelyjen kanssa, kuten antineoplastisten lääkkeiden, monoklonaalisten vasta-aineiden, immunologisten tai radiologisten hoitojen tai biologisten vasteiden muuntajien kanssa. Vasteiden muuntajiin kuuluvat niitä mitenkään rajoittamatta lymfokiinit ja sytokiinit, kuten interleukiinit, interferonit (α, ß ja δ) ja TNF. Muihin hyödyllisiin kemoterapeuttisiin aineisiin, joita käytetään hoidettaessa solujen epänormaalista proliferaatiosta johtuvia sairauksia, kuuluvat rajoittamatta alkyloivat aineet, kuten typpisinappikaasut, kuten meklooretamiini , syklofosfamidi, melfalaani ja klorambusiili, alkyylisulfonaatit, kuten busulfaani, nitrosoureat, kuten karmustiini, lomustiini, semustiini ja streptotsosiini, triatsiinit, kuten dakarbatsiini, antimetaboliitit, kuten foolihappoanalogit, esimerkiksi metotreksaatti, pyrimidiinianalogit, kuten fluorourasiili ja sytarabiini, puriinianalogit, kuten merkaptopuriini ja tioguaniini, luonnontuotteet, kuten vinka-alkaloidit, esimerkiksi vinblastiini vinkristiini ja vendesiini, epidofyllotoksiinit, kuten etoposidi ja teniposidi, antibiootit, kuten daktinomysiini, daunorubisiini, doksorubisiini, bleomysiini, plikamysiini ja mitomysiini, entsyymit, kuten L-asparaginaasi, erilaiset aineet, kuten platinan koordinaatiokompleksit, kuten sisplatiini, substituoidut ureat, kuten hydroksiurea, metyylihydratsiinijohdannaiset, kuten prokarbatsiini, adrenokortikoidisupressorit, kuten mitotaani ja aminoglutetymidi, hormonit ja antagonistit, kuten adrenokortikosteroidit, esimerkiksi prednisoni, progestiinit, kuten hydroksiprogesteronikaproaatti, metoksiprogesteroniasetaatti ja megestroliasetaatti, estrogeenit, kuten dietyylistilbestroli ja etynyyliesteradioli, antiestrogeenit, kuten tamoksifeeni, androgeenit, kuten testosteronipropionaatti ja fluoksimesteroni.

Käyetyt annokset keksinnön mukaisen menetelmän toteuttamiseksi ovat sellaisia, että niillä voidaan antaa

ennaltaehkäisevää hoitoa tai saavuttaa maksimaalinen terapeuttinen vaste. Annokset vaihtelevat annostusmuodon, tietyn valitun yhdisteen ja hoidettavan omien ominaisuuksien mukaan. Yleensä annokset ovat sellaisia, jotka ovat terapeuttisesti tehokkaita hoidettaessa epänormaalista solujen proliferaatiosta johtuvia häiriöitä. Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan antaa niin usein kuin on tarpeen halutun terapeuttisen vaikutuksen aikaansaamiseksi. Tietyt sairaudet voivat antaa nopean vasteen suhteellisen voimakkailla tai heikoilla annoksilla ja tarvita sitten pieniä tai ei lainkaan ylläpitoannoksia. Yleensä käytetään pieniä annoksia hoidon alussa ja tarvittaessa annokset suurenevat, kunnes saavutetaan optimaalinen teho. Toisille potilaille on tarpeen antaa ylläpitoannoksia 1 - 8 kertaa päivässä, mieluiten 1 - 4 kertaa, kunkin potilaan fysiologisten tarpeiden mukaan. On myös mahdollista, että tietyille potilaille tarvitsee antaa vain yksi tai kaksi päivittäistä annosta.

Ihmisellä annokset ovat yleensä 0,01 - 200 mg/kg. Vatsaontelonsisäisesti annokset ovat yleensä 0,1 - 100 mg/kg ja mieluiten 0,5 - 50 mg/kg ja vielä erityisesti 1 -10 mg/kg. Suonensisäiset annokset ovat yleensä 0,1 - 50 mg/kg ja mieluiten 0,1 - 5 mg/kg ja vielä erityisesti 1 - 2 mg/kg. On selvää, että sopivan annoksen valitsemiseksi on otettava huomioon annostustapa, potilaan paino, potilaan yleinen terveydentila, ikä ja kaikki tekijät, jotka voivat vaikuttaa hoidon tehoon.

Seuraava esimerkki kuvaa keksinnön mukaista valmistett.

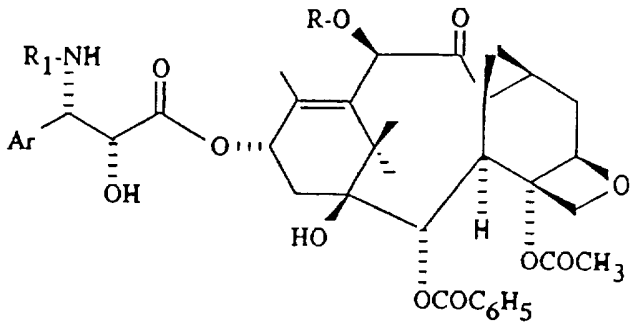
Esimerkki

Liuotetaan 40 mg esimerkin 1 yhdistettä 1 cm^3:iin Emulphor EL 620 ja 1 cm^3:iin etanolia, sitten liuos laimennetaan lisäämällä 18 cm^3 fysiologista suolaliuosta.

Valmiste annostellaan perfuusiolla 1 tunnin aikana lisäämällä sitä fysiologiseen suolaliuokseen.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten 7,8-metyleenitaksoidien valmistamiseksi, joiden yleinen kaava on:

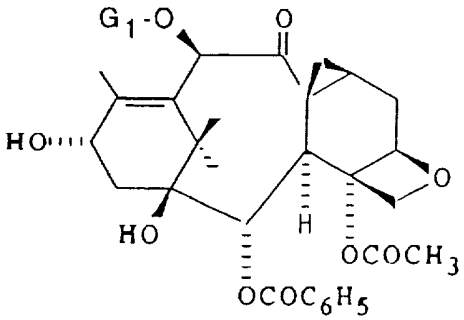


(I)

jossa

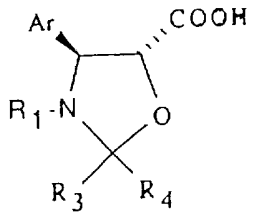
R esittää vetyatomia tai asetyyli-, alkoksiasetyyli- tai alkyyliradikaalia,

R_1 esittää bentsoyyliradikaalia tai R_2-O-CO-radikaalia, jossa R_2 esittää t-butyyliradikaalia ja Ar esittää fenyyliradikaalia, t u n n e t t u siitä, että (A_1) esteröidään yhdiste, jonka yleinen kaava on:



(VI)

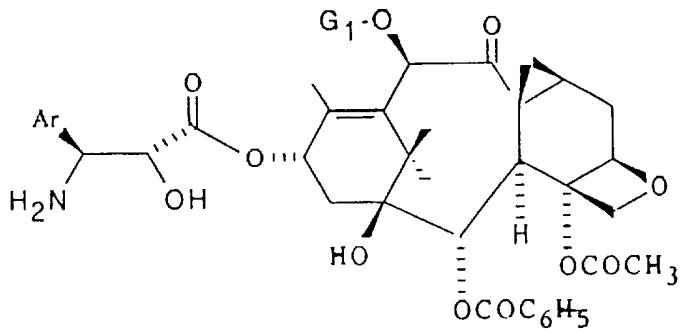
jossa G_1 esittää asetyyli- tai alkoksiasetyyliryhmää tai hydroksifunktion suojaryhmää, hapon avulla, jonka yleinen kaava on:



(VII)

jossa Ar ja R_1 ovat samoja kuin edellä, ja R_3 ja R_4, jotka ovat samanlaisia tai erilaisia, esittävät alkyyliradikaalia, joka sisältää 1 - 4 hiiliatomia,tai aralkyyliradikaalia, jonka alkyyliosa sisältää 1 - 4 hiiliatomia, tai R_3 esittää trikloorimetyyliradikaalia tai trikloorimetyylifenyyliradikaalia ja R_4 esittää vetyatomia, tai R_3 ja R_4 muodostavat yhdessä sen hiiliatomin kanssa, johon ovat sitoutuneet, 4 - 7 atomin ketjun muodostaman renkaan, suorittamalla reaktio kondensoivan aineen läsnä ollessa, joka on valittu karbodi-imideistä ja reaktiivisesta karbonaateista, ja aktivaattorin läsnä ollessa, joka on valittu aminopyridiineistä, orgaanisessa liuottimessa, joka on valittu eettereistä, ketoneista, estereistä, nitriileistä, alifaattisista hiilivedyistä, alifaattisista halogenoiduista hiilivedyistä ja aromaattisista hiilivedyistä, lämpötilassa, joka on 0 °C:n ja 90 °C:n välillä, tai tämän hapon johdannaisen, kuten anhydridin läsnä ollessa suorittamalla reaktio aktivaattorin läsnä ollessa, joka on valittu aminopyridiineistä, orgaanisessa liuottimessa, joka on valittu eettereistä, estereistä, ketoneista, nitriileistä, alifaattisista hiilivedyistä, alifaattisista halogenoiduista hiilivedyistä ja aromaattisista hiilivedyistä, 0 - 90 °C:n lämpötilassa, tai halogenidin tai sekaanhydridin läsnä ollessa alifaattisella tai aromaattisella hapolla, jota on mahdollisesti valmistettu in situ, suo-

rittamalla reaktio emäksen läsnä ollessa, joka on valittu tertiäärisistä alifaattisista amiineista, orgaanisessa liuottimessa, joka on valittu eettereistä, estereistä, ketoneista, nitriileistä, alifaattisista hiilivedyistä, alifaattisista halogenoiduista hiilivedyistä ja aromaattisista hiilivedyistä, 0 - 80 °C:n lämpötilassa, jolloin saadaan epäorgaanisessa tai orgaanisessa happoliuoksessa suoritetun käsittelyn jälkeen, joksi hapoksi on valittu kloorivetyhappo, rikkihappo tai muurahaishappo, orgaanisessa liuottimessa, joka on valittu 1- 3 hiiliatomia sisältävistä alkoholeista, 0 - 50 °C:n lämpötilassa yhdistettä, jonka yleinen kaava on:



(IV)

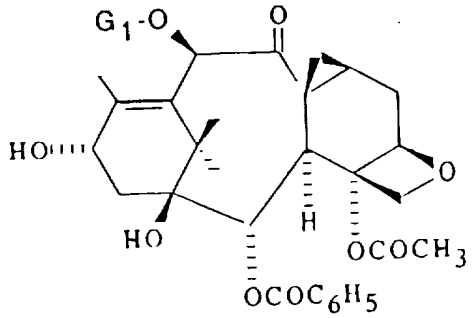
jossa Ar ja G_1 ovat samat kuin edellä ja joka asyloidaan bentsoyylikloridin tai reaktiivisen johdannaisen avulla, jonka yleinen kaava on:

$$R_2\text{-O-CO-X} \qquad \text{(V)}$$

jossa R_2 on sama kuin edellä ja X esittää halogeeniatomia tai tähdettä -O-R_2 tai -O-CO-R_2, suorittamalla reaktio inertissä orgaanisessa liuottimessa, joka on valittu estereistä ja halogenoiduista alifaattisista hiilivedyistä, epäorgaanisen tai orgaanisen emäksen läsnä ollessa 0 - 50 °C:n lämpötilassa, sitten tarvittaessa korvataan suojaryhmä G_1 vetyatomilla, kun se esittää 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli- tai 2-(2-trikloorimetyylipropoksi)karbonyyliradikaalia, käsittelemällä sinkillä, joka on mahdollisesti sekoitettu kupariin, etikkahapon läsnä ollessa 30 - 60 °C:n

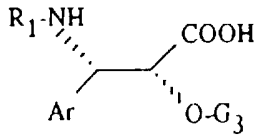
lämpötilassa tai epäorgaanisen tai orgaanisen hapon avulla, kuten kloorivetyhapolla tai etikkahapolla, joka on liuotettu 1 - 3 hiiliatomia sisältävään alkoholiin tai alifaattiseen esteriin, kuten etyyliasetaattiin, isopropyyliasetaattiin tai n-butyyliasetaattiin sinkin läsnä ollessa, joka on mahdollisesti sekoitettu kupariin, tai kun G_1 esittää alkoksiasetyyliradikaalia, käsittelemällä alkalisessa liuoksessa ammoniakilla vesi-alkoholiliuoksessa noin 20 °C lämpötilassa tai käsittelemällä sinkkihalogenidilla metanolissa noin 20 °C lämpötilassa, ja saatu kaavan (I) mukainen yhdiste eristetään, tai

(A2) esteröidään yhdiste, jonka yleinen kaava on:



(VI)

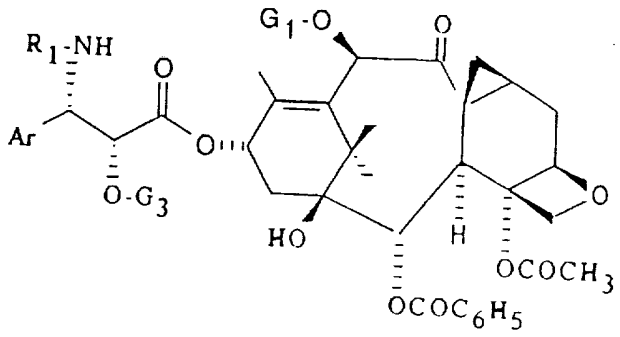
jossa G_1 esittää asetyyliradikaalia tai hydroksifunktion suojaryhmää, hapon avulla, jonka yleinen kaava on:



(XXVI)

jossa Ar ja R_1 ovat samoja kuin edellä ja G_3 esittää hydroksifunktion suojaryhmää, suorittamalla reaktio kondensoivan aineen läsnä ollessa, joka on valittu karbodi-imideistä ja reaktiivisista karbonaateista, ja aktivaattorin läsnä ollessa, joka on valittu aminopyridiineistä, orgaanisessa liuottimessa, joka valitaan eettereistä, ketoneista, estereistä, nitriileistä, alifaattisista hiilivedyistä, alifaattisista halogenoiduista hiilivedyistä ja aromaattisista hiilivedyistä, lämpötilassa, joka on -10

°C:n ja 90 °C:n välillä, tai tämän hapon aktivoidun johdannaisen, kuten anhydridin läsnä ollessa suorittamalla reaktio aktivaattorin läsnä ollessa, joka on valittu aminopyridiineistä, orgaanisessa liuottimessa, joka on valittu eettereistä, estereistä, ketoneista, nitriileistä, alifaattisista hiilivedyistä, alifaattisista halogenoiduista hiilivedyistä ja aromaattisista hiilivedyistä, 0 - 90 °C:n lämpötilassa, tai halogenidin tai anhydridin läsnä ollessa alifaattisella tai aromaattisella hapolla, joka on mahdollisesti valmistettu in situ, suorittamalla reaktio emäksen läsnä ollessa, joka on valittu tertiäärisistä alifaattisista amiineista, orgaanisessa liuottimessa, joka on valittu eettereistä, estereistä, ketoneista, nitriileistä, alifaattisista hiilivedyistä, alifaattisista halogenoiduista hiilivedyistä ja aromaattisista hiilivedyistä, 0 - 80 °C:n lämpötilassa, jolloin saadaan yhdistettä, jonka yleinen kaava on:

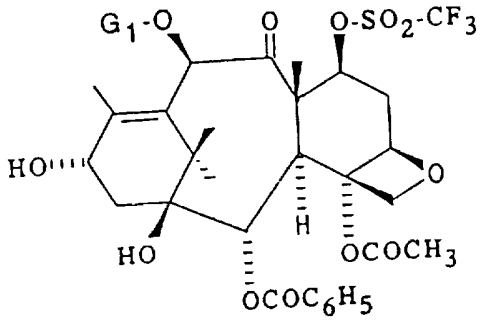


(XXVII)

jossa Ar, R_1, G_1 ja G_3 ovat samoja kuin edellä ja jonka suojaryhmät G_1 ja G_3 korvataan vetyatomeilla käsittelemällä sinkillä, joka on mahdollisesti sekoitettu kupariin, etikkahapon läsnä ollessa 30 - 60 °C:n lämpötilassa tai epäorgaanisen tai orgaanisen hapon avulla, kuten kloorivetyhapolla tai etikkahapolla, joka on liuotettu 1 - 3 hiiliatomia sisältävään alkoholiin tai alifaattiseen esteriin, kuten etyyliasetaattiin, isopropyyliasetaattiin tai n-butyyliasetaattiin sinkin läsnä ollessa, joka on mahdolli-

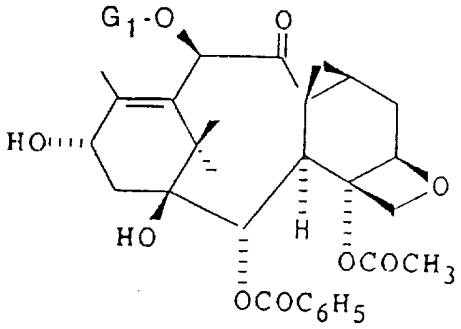
sesti sekoitettu kupariin, kun G_1 ja G_3 esittävät 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli- tai 2-(2-trikloorimetyylipropoksi)karbonyyliradikaalia, tai käsittelemällä happamassa ympäristössä kuten esimerkiksi kloorivetyhapolla, joka on liuotettu 1 - 3 hiiliatomia sisältävään alifaattiseen alkoholiin (metanoli, etanoli, propanoli, isopropanoli) tai fluorivetyhapon vesiliuokseen 0 - 40 °C:n lämpötilassa, kun G_3 esittää silyloitua radikaalia tai asetaalitähdettä, jonka jälkeen suoritetaan suojaryhmän G_1 korvaaminen käsittelemällä sinkillä, joka on mahdollisesti sekoitettu kupariin, etikkahapon läsnä ollessa 30 - 60 °C:n lämpötilassa tai epäorgaanisella tai orgaanisella hapolla, kuten kloorivetyhapolla tai etikkahapolla, joka on liuotettu 1 - 3 hiiliatomia sisältävään alkoholiin tai alifaattiseen esteriin, kuten etyyliasetaattiin, isopropyyliasetaattiin tai n-butyyliasetaattiin sinkin läsnä ollessa, joka on mahdollisesti sekoitettu kupariin, tai kun G_1 esittää alkoksiasetyyliradikaalia, käsittelemällä emäksisessä ympäristössä ammoniakin avulla vesi-alkoholiliuoksessa noin 20 °C:n lämpötilassa tai käsittelemällä sinkkihalogenidilla metanolissa noin 20 °C:n lämpötilassa, ja saatu kaavan (I) mukainen yhdiste eristetään, tai

(B1) kaavan (XXII) mukainen bakkatiini III tai 10-deasetyylibakkatiini III-johdannainen



(XXII)

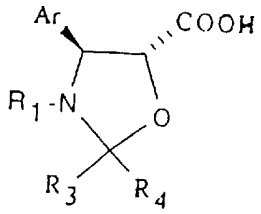
jossa G_1 on sama kuin edellä, saatetaan reagoimaan alkalimetallihalogenidin, alkalimetalliatsidin, kvarternäärisen ammoniumsuolan tai alkalimetallifosfaatin kanssa, jolloin saadaan kaavan VI mukainen yhdiste,



(VI)

jossa G_1 merkitsee samaa kuin edellä, minkä jälkeen

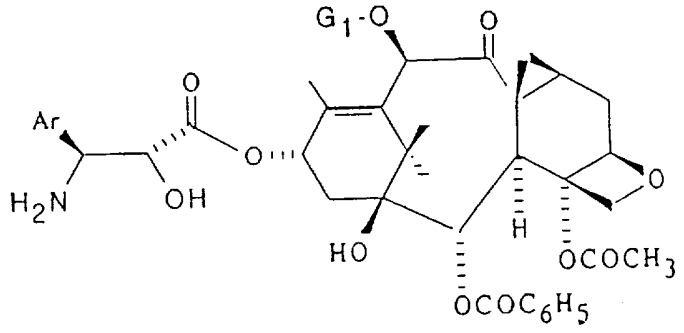
(B2) esteröidään näin saatu kaavan (VI) mukainen yhdiste, jossa G_1 esittää asetyyli- tai alkoksiasetyyliryhmää tai hydroksifunktion suojaryhmää, hapon avulla, jonka yleinen kaava on:



(VII)

jossa Ar ja R_1 ovat samoja kuin edellä, ja R_3 ja R_4, jotka ovat samanlaisia tai erilaisia, esittävät alkyyliradikaalia, joka sisältää 1 - 4 hiiliatomia, tai aralkyyliradikaalia, jonka alkyyliosa sisältää 1 - 4 hiiliatomia, tai R_3 esittää trikloorimetyyliradikaalia tai trikloorimetyylifenyyliradikaalia ja R_4 esittää vetyatomia, tai R_3 ja R_4 muodostavat yhdessä sen hiiliatomin kanssa, johon ovat sitoutuneet, 4 - 7 atomin ketjun muodostaman renkaan, suorittamalla reaktio kondensoivan aineen läsnä ollessa, joka on

valittu karbodi-imideistä ja reaktiivisista karbonaateista, ja aktivaattorin läsnä ollessa, joka on valittu aminopyridiineistä, orgaanisessa liuottimessa, joka on valittu eettereistä, ketoneista, estereistä, nitriileistä, alifaattisista hiilivedyistä, alifaattisista halogenoiduista hiilivedyistä ja aromaattisista hiilivedyistä, lämpötilassa, joka on 0 °C:n ja 90 °C:n välillä, tai tämän hapon johdannaisen, kuten anhydridin läsnä ollessa suorittamalla reaktio aktivaattorin läsnä ollessa, joka on valittu aminopyridiineistä, orgaanisessa liuottimessa, joka on valittu eettereistä, estereistä, ketoneista, nitriileistä, alifaattisista hiilivedyistä, alifaattisista halogenoiduista hiilivedyistä ja aromaattisista hiilivedyistä, 0 - 90 °C:n lämpötiloissa, tai halogenidin tai seka-anhydridin läsnä ollessa alifaattisella tai aromaattisella hapolla, jota on mahdollisesti valmistettu in situ, suorittamalla reaktio emäksen läsnä ollessa, joka on valittu tertiäärisistä alifaattisista amiineista, orgaanisessa liuottimessa, joka on valittu eettereistä, estereistä, ketoneista, nitriileistä, alifaattisista hiilivedyistä, alifaattisista halogenoiduista hiilivedyistä ja aromaattisista hiilivedyistä, 0 - 80 °C:n lämpötilassa, jolloin saadaan epäorgaanisessa tai orgaanisessa happoliuoksessa suoritetun käsittelyn jälkeen, joksi hapoksi on valittu kloorivetyhappo, rikkihappo tai muurahaishappo, orgaanisessa liuottimessa, joka on valittu 1 - 3 hiiliatomia sisältävistä alkoholeista, 0 - 50 °C:n lämpötilassa yhdistettä, jonka yleinen kaava on:



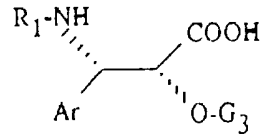
(IV)

jossa Ar ja G_1 ovat samat kuin edellä ja joka asyloidaan bentsoyylikloridin tai reaktiivisen johdannaisen avulla, jonka yleinen kaava on:

$$R_2\text{-O-CO-X} \qquad \text{(V)}$$

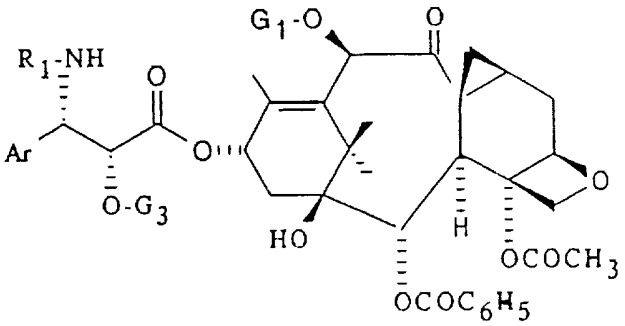
jossa R_2 on sama kuin edellä ja X esittää halogeeniatomia tai tähdettä $-O-R_2$ tai $-O-CO-R_2$, suorittamalla reaktio inertissä orgaanisessa liuottimessa, joka on valittu estereistä ja halogenoiduista alifaattisista hiilivedyistä, epäorgaanisen tai orgaanisen emäksen läsnä ollessa 0 - 50 °C:n lämpötilassa, sitten tarvittaessa korvataan suojaryhmä G_1 vetyatomilla, kun se esittää 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli- tai 2-(2-trikloorimetyylipropoksi)karbonyyliradikaalia, käsittelemällä sinkillä, joka on mahdollisesti sekoitettu kupariin, etikkahapon läsnäollessa 30 - 60 °C:n lämpötilassa tai epäorgaanisen tai orgaanisen hapon avulla, kuten kloorivetyhapolla tai etikkahapolla, joka on liuotettu 1 - 3 hiiliatomia sisältävään alkoholiin tai alifaattiseen esteriin, kuten etyyliasetaattiin, isopropyyliasetaattiin tai n-butyyliasetaattiin sinkin läsnä ollessa, joka on mahdollisesti sekoitettu kupariin, tai kun G_1 esittää alkoksiasetyyliradikaalia, käsittelemällä alkalisessa liuoksessa ammoniakilla vesi-alkoholiliuoksessa noin 20 °C:n lämpötilassa tai käsittelemällä sinkkihalogenidilla metanolissa noin 20 °C:n lämpötilassa, ja saatu kaavan (I) mukainen yhdiste eristetään; tai

(B3) esteröidään kaavan (VI) mukainen yhdiste, jossa G_1 esittää asetyyliradikaalia tai hydroksifunktion suojaryhmää, hapon avulla, jonka yleinen kaava on:



(XXVI)

jossa Ar ja R_1 ovat samoja kuin edellä ja G_3 esittää hydroksifunktion suojaryhmää, suorittamalla reaktio kondensoivan aineen läsnä ollessa, joka on valittu karbodi-imideistä ja reaktiivisista karbonaateista, ja aktivaattorin läsnä ollessa, joka on valittu aminopyridiineistä, orgaanisessa liuottimessa, joka valitaan eettereistä, ketoneista, estereistä, nitriileistä, alifaattisista hiilivedyistä, alifaattisista halogenoiduista hiilivedyistä ja aromaattisista hiilivedyistä, lämpötilassa, joka on -10 °C:n ja 90 °C:n välillä, tai tämän hapon aktivoidun johdannaisen, kuten anhydridin läsnä ollessa suorittamalla reaktio aktivaatturin läsnä ollessa, joka on valittu aminopyridiineistä, orgaanisessa liuottimessa, joka on valittu eettereistä, estereistä, ketoneista, nitriileistä, alifaattisista hiilivedyistä, alifaattisista halogenoiduista hiilivedyistä ja aromaattisista hiilivedyistä, 0 - 90 °C:n lämpötilassa, tai halogenidin tai anhydridin läsnä ollessa alifaattisella tai aromaattisella hapolla, joka on mahdollisesti valmistettu in situ, suorittamalla reaktio emäksen läsnä ollessa, joka on valittu tertiäärisistä alifaattisista amiineista, orgaanisessa liuottimessa, joka on valittu eettereistä, estereistä, ketoneista, nitriileistä, alifaattisista hiilivedyistä, alifaattisista halogenoiduista hiilivedyistä ja aromaattisista hiilivedyistä, 0 - 80 °C:n lämpötilassa, jolloin saadaan yhdistettä, jonka yleinen kaava on:

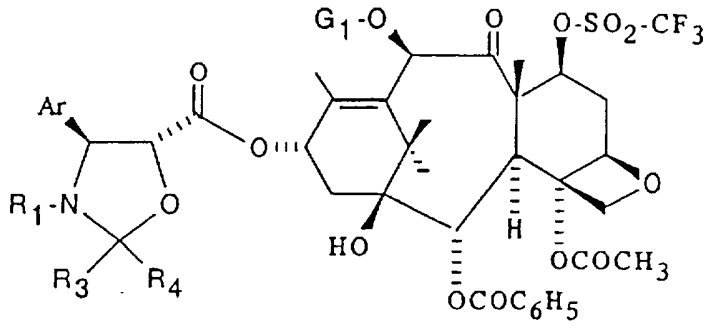


(XXVII)

jossa Ar, R_1, G_1 ja G_3 ovat samoja kuin edellä ja jonka suojaryhmät G_1 ja G_3 korvataan vetyatomeilla käsittelemällä sinkillä, joka on mahdollisesti sekoitettu kupariin, etikkahapon läsnä ollessa 30 - 60 °C:n lämpötilassa tai epäorgaanisen tai orgaanisen hapon avulla, kuten kloorivetyhapolla tai etikkahapolla, joka on liuotettu 1 - 3 hiiliatomia sisältävään alkoholiin tai alifaattiseen esteriin, kuten etyyliasetaattiin, isopropyyliasetaattiin tai n-butyyliasetaattiin sinkin läsnä ollessa, joka on mahdollisesti sekoitettu kupariin, kun G_1 ja G_3 esittävät 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli- tai 2-(2-trikloorimetyylipropoksi)karbonyyliradikaalia, tai käsittelemällä happamassa ympäristössä kuten esimerkiksi kloorivetyhapolla, joka on liuotettu 1 - 3 hiiliatomia sisältävään alifaattiseen alkoholiin (metanoli, etanoli, propanoli, isopropanoli) tai fluorivetyhapon vesiliuokseen 0 - 40 °C:n lämpötilassa, kun G_3 esittää silyloitua radikaalia tai asetaalitähdettä, jonka jälkeen suoritetaan suojaryhmän G_1 korvaaminen käsittelemällä sinkillä, joka on mahdollisesti sekoitettu kupariin, etikkahapon läsnä ollessa 30 - 60 °C:n lämpötilassa tai epäorgaanisella tai orgaanisella hapolla, kuten kloorivetyhapolla tai etikkahapolla, joka on liuotettu 1 - 3 hiiliatomia sisältävään alkoholiin tai alifaattiseen esteriin, kuten etyyliasetaattiin, isopropyyliasetaattiin tai n-butyyliasetaattiin sinkin läsnä ollessa, joka on mahdollisesti sekoitettu kupariin, tai kun G_1 esittää alkoksiasetyyliradikaalia, käsittelemällä emäksisessä ympäristössä ammoniakin avulla vesi-alkoholiuoksessa noin 20 °C:n

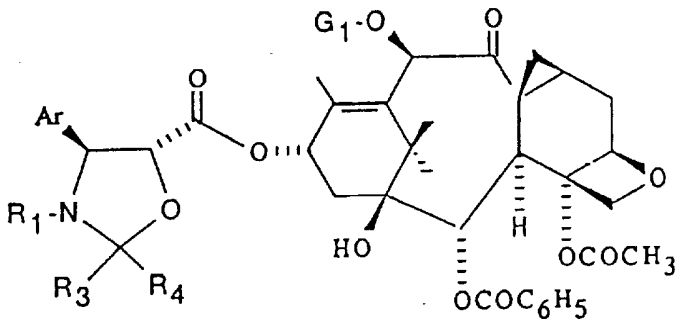
lämpötilassa tai käsittelemällä sinkkihalogenidilla metanolissa noin 20 °C:n lämpötilassa, ja saatu kaavan (I) mukainen yhdiste eristetään, tai

(C1) kaavan (XXIII) mukainen yhdiste



(XXIII)

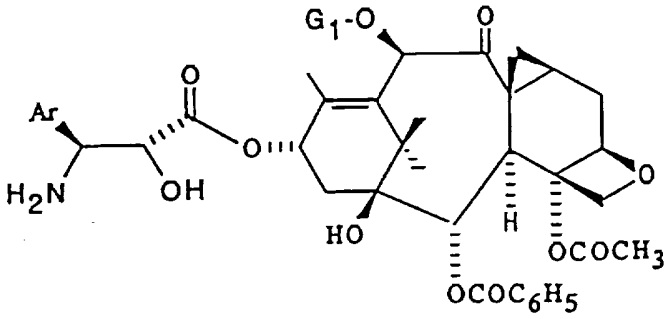
jossa Ar, R_1, R_3, R_4 ja G_1 merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan alkalimetallihalogenidin, alkalimetalliatsidin, kvarternäärisen ammoniumsuolan tai alkalimetallifosfaatin kanssa, jolloin saadaan kaavan (II) mukainen yhdiste



(II)

jossa Ar, R_1, R_3, R_4 ja G_1 merkitsevät samaa kuin edellä, minkä jälkeen

(C2) näin saatua kaavan (II) mukaista yhdistettä käsitellään epäorgaanisella tai orgaanisella hapolla, joka on valittu kloorivetyhaposta, rikkihaposta tai muurahaishaposta, mahdollisesti 1 - 3 hiiliatomia sisältävässä alkoholissa, 0 - 50 °C:n lämpötilassa, jolloin saadaan kaavan (IV) mukainen yhdiste,



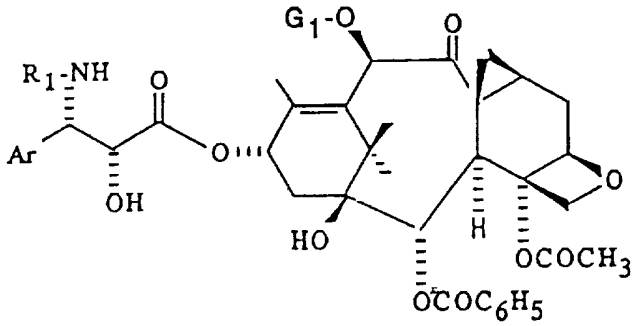
(IV)

jossa Ar ja G_1 ovat samat kuin edellä, ja

(C3) kaavan (IV) mukainen yhdiste asyloidaan bentsoyylikloridilla tai sen reaktiivisella johdannaisella, jonka yleinen kaava on:

$$R_2\text{-O-CO-X} \qquad \text{(V)}$$

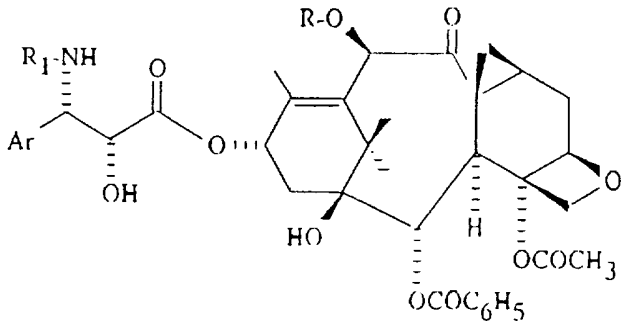
jossa R_2 on sama kuin edellä ja X esittää halogeeniatomia tai tähdettä $-O-R_2-$ tai $-O-CO-O-R_2$, jolloin saadaan kaavan (III) mukainen yhdiste



(III)

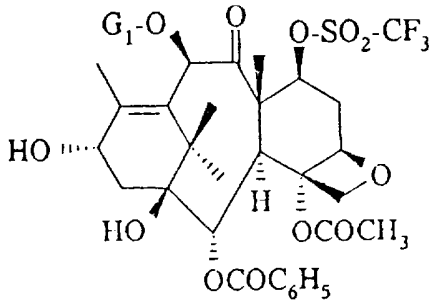
jossa Ar, R_1 ja G_1 merkitsevät samaa kuin edellä, ja tarvittaessa radikaali G_1 korvataan vetyatomilla.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jonka yleinen kaava on:



jossa R esittää asetyyliradikaalia, R_1 esittää R_2-O-CO-radikaalia, jossa R_2 esittää t-butyyliradikaalia ja Ar esittää fenyyliradikaalia.

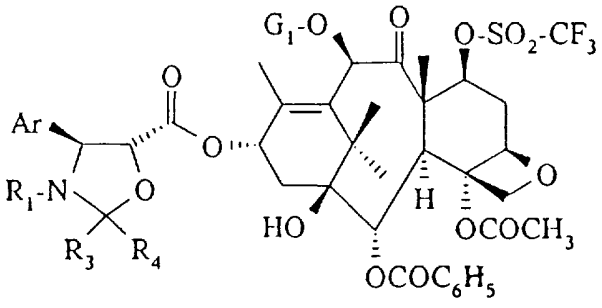
3. Uusi taksoidi, jonka yleinen kaava on:



(XXII)

jossa G_1 esittää asetyyli- tai alkoksiasetyyliradikaalia tai hydroksifunktion suojaryhmää.

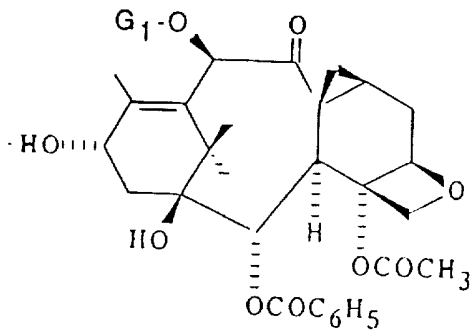
4. Uusi taksoidi, jonka yleinen kaava on:



(XXIII)

jossa G_1 esittää asetyyli- tai alkoksiasetyyliradikaalia tai hydroksifunktion suojaryhmää ja Ar, R_1, R_3 ja R_4 ovat samoja kuin patenttivaatimuksessa 1.

5. Uusi taksoidi, jonka yleinen kaava on:

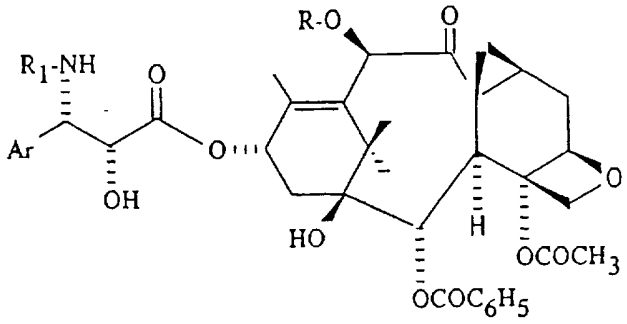


(VI)

jossa G_1 esittää asetyyli- tai alkoksiasetyyliradikaalia tai hydroksifunktion suojaryhmää.

Patentkrav

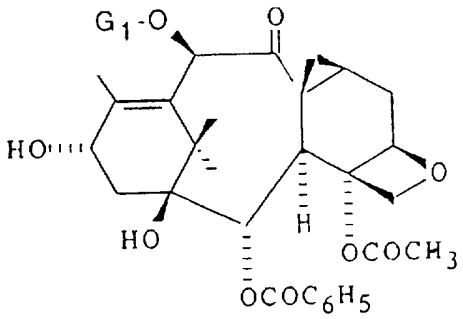
1. Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara 7,8-metylentaxoider med den allmänna formeln:



(I)

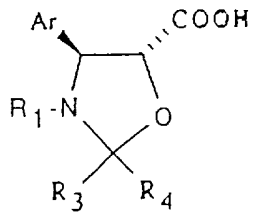
där

R anger en väteatom eller en acetyl-, alkoxiacetyl- eller alkylradikal, R_1 anger en bensoylradikal eller en R_2-O-CO-radikal, där R_2 anger en t-butylradikal och Ar anger en fenylradikal, k ä n n e t e c k n a t av att (A_1) en förening med den allmänna formeln:



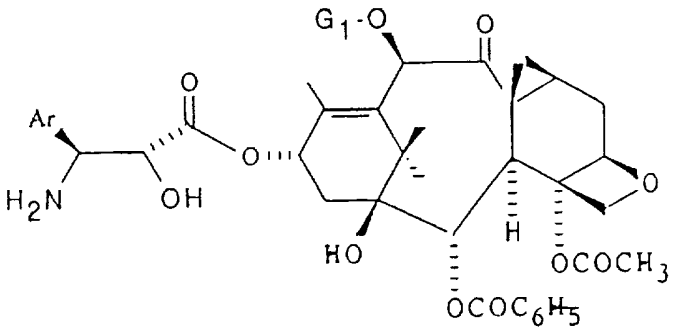
(VI)

där G_1 anger en acetyl- eller alkoxiacetylgrupp eller en hydroxifunktions skyddsgrupp, förestras med hjälp av en syra med den allmänna formeln:



(VII)

där Ar och R_1 är lika som ovan, och R_3 och R_4, som är lika eller olika, anger en alkylradikal, som innehåller 1 - 4 kolatomer, eller en aralkylradikal, vars alkyldel innehåller 1 - 4 kolatomer, eller R_3 anger en triklormetylradikal eller en triklormetylfenylradikal och R_4 anger en väteatom, eller R_3 och R_4 bildar tillsammans med den kolatom vid vilken de är bundna, en ring bestående av en 4 - 7 atomers kedja, genom att utföra reaktionen i närvaro av ett kondenserande ämne, som har valts från karbodiimider och reaktiva karbonater, och i närvaro av en aktivator, som har valts från aminopyridiner, i ett organiskt lösningsmedel, som har valts från etrar, ketoner, estrar, nitriler, alifatiska kolväten, alifatiska halogenerade kolväten och aromatiska kolväten, vid en temperatur som är mellan 0 °C och 90 °C, eller i närvaro av denna syras derivat, såsom en anhydrid, genom att utföra reaktionen i närvaro av en aktivator, som har valts från aminopyridiner, i ett organiskt lösningsmedel, som har valts från etrar, estrar, ketoner, nitriler, alifatiska kolväten, alifatiska halogenerade kolväten och aromatiska kolväten, vid en temperatur på 0 - 90 °C, eller i närvaro av en halogenid eller blandanhydrid med en alifatisk eller aromatisk syra, som eventuellt framställts in situ, genom att utföra reaktionen i närvaro av en bas, som har valts från tertiära alifatiska aminer, i ett organiskt lösningsmedel, som har valts från etrar, estrar, ketoner, nitriler, alifatiska kolväten, alifatiska halogenerade kolväten och aromatiska kolväten, vid en temperatur på 0 - 80 °C, varvid erhålls efter behandling i en oorganisk eller organisk syralösning, till vilken syra valts klorvätesyra, svavelsyra eller myrsyra, i ett organiskt lösningsmedel, som har valts från alkoholer innehållande 1 - 3 kolatomer, vid en temperatur på 0 - 50°C en förening med den allmänna formeln:



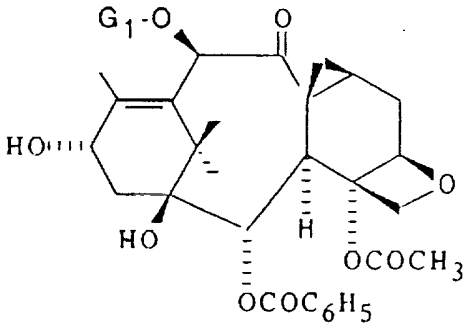
(IV)

där Ar och G_1 är lika som ovan och som acyleras med hjälp av bensoylklorid eller ett reaktivt derivat, med den allmänna formeln:

$$R_2\text{-O-CO-X} \qquad \text{(V)}$$

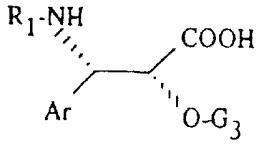
där R_2 är lika som ovan och X anger en halogenatom eller rest $-OR_2$ eller $-O-CO-R_2$, genom att utföra reaktionen i ett inert organiskt lösningsmedel, som har valts från estrar och halogenerade alifatiska kolväten, i närvaro av en oorganisk eller organisk bas vid en temperatur på 0 - 50 °C, därefter ersätts vid behov en skyddsgrupp G_1 med en väteatom, när den anger en 2,2,2-trikloretoxikarbonyl- eller 2-(2-triklormetylpropoxi)karbonylradikal, genom behandling med zink, som eventuellt blandats i koppar, i närvaro av ättiksyra vid en temperatur på 30 - 60 °C eller med hjälp av en oorganisk eller organisk syra, såsom klorvätesyra eller ättiksyra, som har upplösts i en alkohol innehållande 1 - 3 kolatomer eller i en alifatisk ester, såsom etylacetat, isopropylacetat eller n-butylacetat i närvaro av zink, som eventuellt blandats i koppar, eller när G_1 anger en alkoxiacetylradikal, genom behandling i en alkalisk lösning med ammoniak en vatten-alkohollosning vid en temperatur på cirka 20 °C eller genom behandling med zinkhalogenid i metanol vid en temperatur på cirka 20 °C, och den erhållna föreningen enligt formel (I) isoleras, eller

(A2) en förening med den allmänna formeln:



(VI)

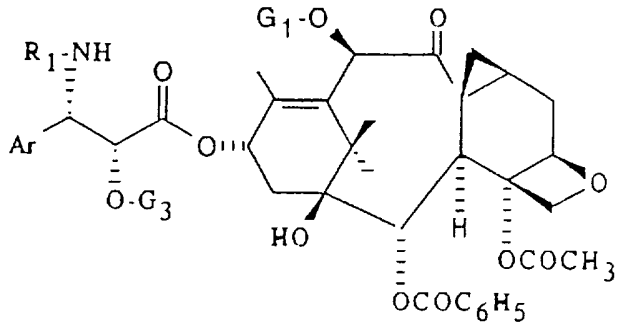
där G_1 anger en acetylradikal eller en hydroxifunktions skyddsgrupp, förestras med hjälp av en syra med den allmänna formeln:



(XXVI)

där Ar och R_1 är lika som ovan och G_3 anger en hydroxifunktions skyddsgrupp, genom att utföra reaktionen i närvaro av ett kondenserande ämne, som har valts från karbodiimider och reaktiva karbonater, och i närvaro av en aktivator, som har valts från aminopyridiner, i ett organiskt lösningsmedel, som väljs från etrar, ketoner, estrar, nitriler, alifatiska kolväten, alifatiska halogenerade kolväten cch aromatiska kolväten, vid en temperatur som är mellan -10 °C och 90 °C, eller ett i närvaro av ett aktiverat derivat av denna syra, såsom en anhydrid genom att utföra reaktionen i närvaro av en aktivator, som har valts från aminopyridiner, i ett organiskt lösningsmedel, som har valts från etrar, estrar, ketoner, nitriler, alifatiska kolväten, alifatiska halogenerade kolväten och aromatiska kolväten, vid en temperatur på 0 - 90 °C, eller i närvaro av en halogenid eller anhydrid med en alifatisk eller aromatisk syra, som eventuellt framställts in situ, genom att utföra reaktionen i närvaro av

en bas, som har valts från tertiära alifatiska aminer, i ett organiskt lösningsmedel, som har valts från etrar, estrar, ketoner, nitriler, alifatiska kolväten, alifatiska halogenerade kolväten och aromatiska kolväten vid en temperatur på 0 - 80 °C, varvid erhålls en förening med den allmänna formeln:

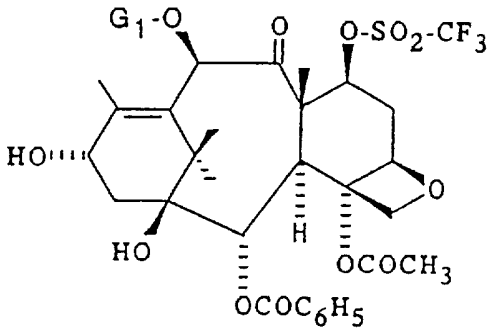


(XXVII)

där Ar, R_1, C_1 och C_3 är lika som ovan och vars skyddsgrupper C_1 och C_3 ersätts med väteatomer genom behandling med zink, som eventuellt blandats i koppar, i närvaro av ättiksyra vid en temperatur på 30 - 60 °C eller med hjälp av en oorganisk eller organisk syra, såsom klorvätesyra eller ättiksyra, vilken upplösts i en alkohol innehållande 1 - 3 kolatomer eller i en alifatisk ester, såsom etylacetat, isopropylacetat eller n-butylacetat i närvaro av zink, som eventuellt blandats i koppar, när G_1 och G_3 anger en 2,2,2-trikloretoxikarbonyl- eller 2-(2-triklormetylpropoxi)karbonylradikal, eller genom behandling i sur miljö såsom till exempel med klorvätesyra, som upplösts i en alifatisk alkohol innehållande 1 - 3 kolatomer (metanol, etanol, propanol, isopropanol) eller i en vattenlösning av fluorvätesyra vid en temperatur på 0 - 40 °C, när G_3 anger en silylerad radikal eller en acetalrest, varefter utförs ersättande av skyddsgrupp G_1 genom behandling med zink, som eventuelit blandats i koppar, i närvaro av ättiksyra vid en temperatur på 30 - 60 °C eller med en oorganisk eller organisk syra, såsom klorvätesyra eller ättiksyra, vilken upplösts i en alkohol innehållande 1 - 3 kolatomer eller i en alifatisk ester, såsom

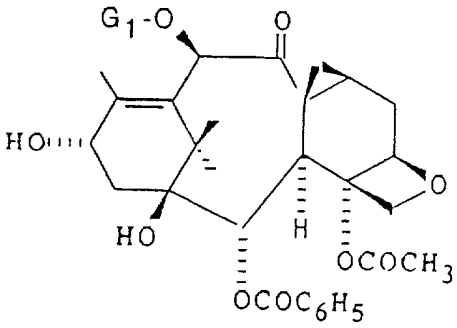
etylacetat, isopropylacetat eller n-butylacetat i närvaro av zink, som eventuellt blandats i koppar, när G_1 anger en alkoxiacetylradikal, genom behandling i en basisk miljö med hjälp av ammoniak i en vatten-alkohollösning vid en temperatur på cirka 20 °C eller genom behandling med zinkhalogenid i metanol vid en temperatur på cirka 20 °C, och den erhållna föreningen enligt formel (I) isoleras, eller

(B1) backatin III- eller 10-deacetylbackatin III-derivat enligt formel (XXII)



(XXII)

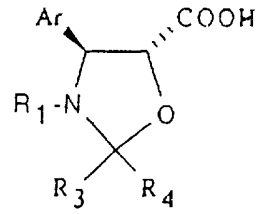
där G_1 är lika som ovan, bringas att reagera med enalkalimetallhalogenid, alkalimetallazid, ett kvarternärt ammoniumsalt eller alkalimetallfosfat, varvid erhålls en förening med formel VI



(VI)

där G_1 anger samma som ovan, varefter

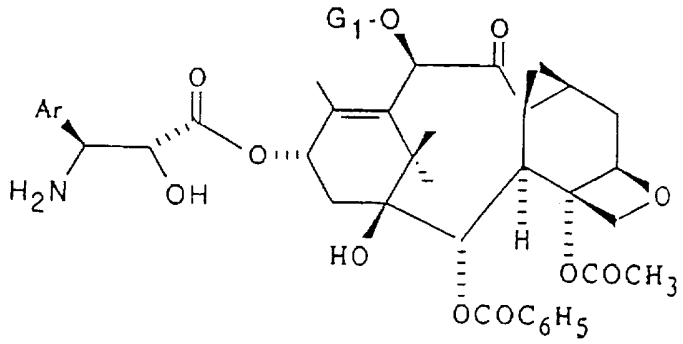
(B2) den sålunda erhållna föreningen enligt formel (VI), där G_1 anger en acetyl- eller alkoxiacetylgrupp eller en hydroxifunktions skyddsgrupp, förestras med hjälp av en syra med den allmänna formeln:



(VII)

där Ar och R_1 är lika som ovan, och R_3 och R_4, som är lika eller olika, anger en alkylradikal, som innehåller 1 - 4 kolatomer, eller en aralkylradikal, vars alkyldel innehåller 1 - 4 kolatomer, eller R_3 anger en triklormetylradikal eller triklormetylfenylradikal och R_4 anger en väteatom, eller R_3 och R_4 bildar tillsammans med den kolatom vid vilken de är bundna en ring bestående av en 4 - 7 atomers kedja, genom att utföra reaktionen i närvaro av ett kondenserande ämne, som har valts från karbodiimider och reaktiva karbonater, och i närvaro av en aktivator, som har valts från aminopyridiner, i ett organiskt lösningsmedel, som har valts från etrar, ketoner, estrar, nitriler, alifatiska kolväten, alifatiska halogenerade kolväten och aromatiska kolväten, vid en temperatur som är mellan 0 °C och 90 °C, eller i närvaro av denna syras derivat, såsom en anhydrid, genom att utföra reaktionen i närvaro av en aktivator, som har valts från aminopyridiner, i ett organiskt lösningsmedel, som har valts från etrar, estrar, ketoner, nitriler, alifatiska kolväten, alifatiska halogenerade kolväten och aromatiska kolväten, vid temperaturer på 0 - 90 °C, eller i närvaro av en halogenid eller blandanhydrid med en alifatisk eller aromatisk syra, som eventuellt framställts in situ, genom att utföra reaktionen i närvaro av en bas, som har valts från tertiära alifatiska aminer, i ett organiskt lösningsmedel, som har valts från etrar, estrar, ketoner, nitriler, alifatiska kolväten, alifatiska halogenerade kolväten och aromatiska kolväten, vid en temperatur på 0 - 80 °C, var-

vid erhålls efter behandling i en oorganisk eller organisk syralösning, till vilken syra valts klorvätesyra, svavelsyra, eller myrsyra, i ett organiskt lösningsmedel, som har valts från alkoholer innehallande 1 - 3 kolatomer, vid en temperatur på 0 - 50 en förening med den allmänna formeln:



(IV)

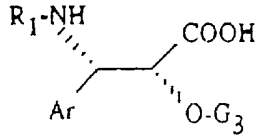
där Ar och G_1 är lika som ovan och som acyleras med hjälp av bensoylklorid eller ett reaktivt derivat, med den allmänna formeln:

$$R_2\text{-O-CO-X} \qquad \text{(V)}$$

där R_2 är lika som ovan och X anger en halogenatom eller rest $-OR_2$ eller $-O-CO-R_2$, genom att utföra reaktionen i ett inert organiskt lösningsmedel, som har valts från estrar och halogenerade alifatiska kolväten, i närvaro av en oorganisk eller organisk bas vid en temperatur på 0 - 50 °C, därefter ersätts vid behov en skyddsgrupp G_1 med en väteatom, när den anger en 2,2,2-trikloretoxikarbonyl- eller 2-(2-triklormetylpropoxi)karbonylradikal, genom behandling med zink, som eventuellt blandats i kcppar, i närvaro av ättiksyra vid en temperatur på 30 - 60 °C eller med hjälp av en oorganisk eller organisk syra, såsom klorvätesyra eller ättiksyra, som har upplösts i en alkohol innehållande 1 - 3 kolatomer eller i en alifatisk ester, såsom etylacetat, isopropylacetat eller butylacetat i närvaro av zink, som eventuelit blandats i koppar, eller

nar G_1 anger en alkoxiacetylradikal, genom behandling i en alkalisk lösning med ammoniak i en vatten-alkohollösning vid en temperatur på cirka 20 °C eller genom behandling med zinkhalogenid i metanol vid en temperatur på cirka 20 °C, och den erhållna föreningen enligt formel (I) isoleras; eller

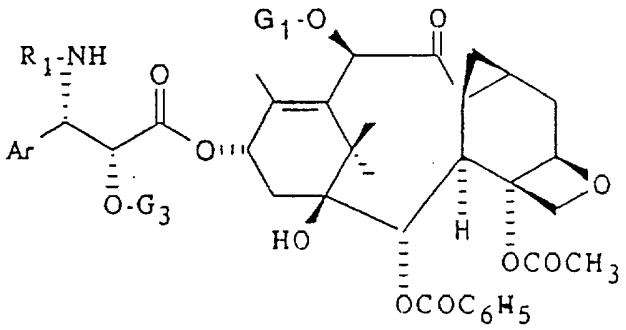
(B3) en förening med formel (VI), där G_1 anger en acetylradikal eller en hydroxifunktions skyddsgrupp, förestras med hjälp av en syra med den allmänna formeln:



(XXVI)

där Ar och R_1 är lika som ovan och G_3 anger en hydroxifunktions skyddsgrupp, genom att utföra reaktionen i närvaro av ett kondenserande ämne, som har valts från karbodiimider och reaktiva karbonater, och i närvaro av en aktivator, som har valts från aminopyridiner, i ett organiskt lösningsmedel, som väljs från etrar, ketoner, estrar, nitriler, alifatiska kolväten, alifatiska halogenerade kolväten och aromatiska kolväten, vid en temperatur som är mellan -10 °C och 90 °C, eller i närvaro av ett aktiverat derivat av denna syra, såsom en anhydrid genom att utföra reaktionen i närvaro av en aktivator, som har valts från aminopyridiner, i ett organiskt lösningsmedel, som har valts från etrar, estrar, ketoner, nitriler, alifatiska kolväten, alifatiska halogenerade kolväten och aromatiska kolväten, vid en temperatur på 0 - 90 °C, eller i närvaro av en halogenid eller anhydrid med en alifatisk eller aromatisk syra, som eventuellt framställts in situ, genom att utföra reaktionen i närvaro av en bas, som har valts från tertiära alifatiska aminer, i ett organiskt lösningsmedel, som har valts från etrar, estrar, ketoner, nitriler, alifatiska kolväten, alifatiska halogenerade

kolväten och aromatiska kolväten vid en temperatur pa 0 - 80 °C, varvid erhålls en förening med den allmänna formeln:

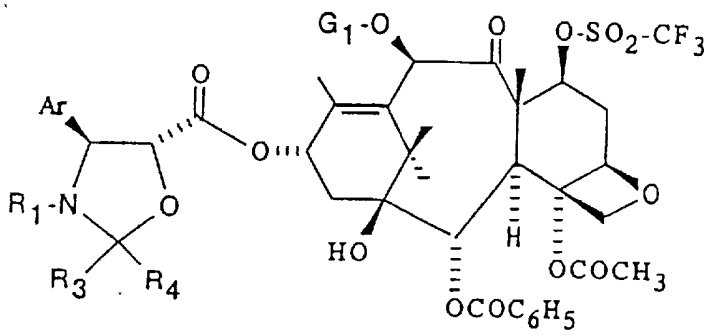


(XXVII)

där Ar, R_1, G_1 och G_3 är lika som ovan och vars skyddsgrupper G_1 och G_3 ersätts med väteatomer genom behandling med zink, som eventuellt blandats i koppar, i närvaro av ättiksyra vid en temperatur på 30 - 60 °C eller med hjälp av en oorganisk eller organisk syra, såsom klorvätesyra eller ättiksyra, vilken upplösts i en alkohol innehållande 1 - 3 kolatomer eller i en alifatisk ester, såsom etylacetat, isopropylacetat eller n-butylacetat i närvaro av zink, som eventuellt blandats i koppar, när G_1 och G_3 anger en 2,2,2-trikloretoxikarbonyl- eller 2-(2-triklormetylpropoxi)karbonylradikal, eller genom behandling i sur miljö såsom till exempel med klorvätesyra, som upplösts i en alifatisk alkohol innehållande 1 - 3 kolatomer (metanol, etanol, propanol, isopropanol) eller i en vattenlösning av fluorvätesyra vid en temperatur på 0 - 40 °C, när G_3 anger en silylerad radikal eller en acetalrest, varefter utförs ersättande av skyddsgrupp G_1 genom behandling med zink, som eventuellt blandats i koppar, i närvaro av ättiksyra vid en temperatur på 30 - 60 °C eller med en oorganisk eller organisk syra, såsom klorvätesyra eller ättiksyra, vilken upplösts i en alkohol innehållande 1 - 3 kolatomer eller i en alifatisk ester, såsom etylacetat, isopropylacetat eller n-butylacetat i närvaro av zink, som eventuellt blandats i koppar, eller

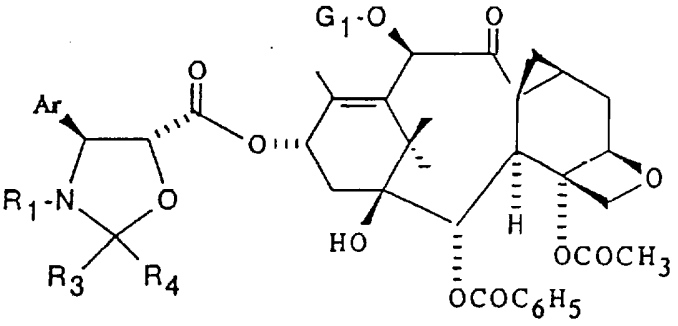
när G_1 anger en alkoxiacetylradikal, genom behandling i en basisk miljö med hjälp av ammoniak i en vatten-alkohollösning vid en temperatur på cirka 20 °C eller genom behandling med zinkhalogenid i metanol vid en temperatur pa cirka 20 °C, och den erhållna föreningen enligt formel (I) isoleras, eller

(C1) en förening med formel (XXIII)



(XXIII)

där Ar, R_1, R_3, R_4 och G_1 har samma betydelse som ovan, bringas att reagera med en alkalimetallhalogenid, alkalimetallazid, ett kvarternärt ammoniumsalt eller alkalimetallfosfat, varvid erhålls en förening med formeln (II)

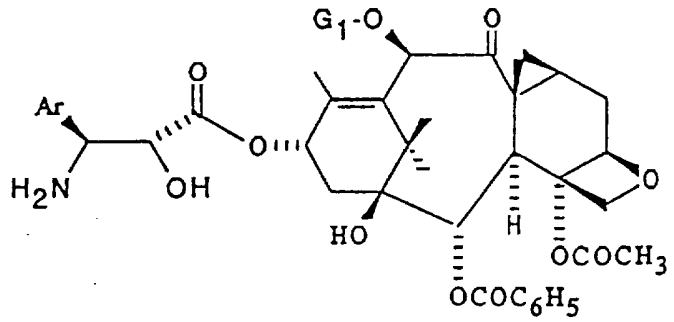


(II)

där Ar, R_1, R_3, R_4 och Ci har samma betydelse som ovan, varefter

(C2) den sålunda erhålla föreningen enligt formel (II) behandlas med en oorganisk eller organisk syra, som har valts från klorvätesyra, svavelsyra, eller myrsyra, eventuellt i en alkohol innehållande 1 - 3 kolatomer, vid

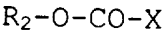
en temperatur på 0 - 50 °C, varvid erhålls en förening enligt formel (IV):



(IV)

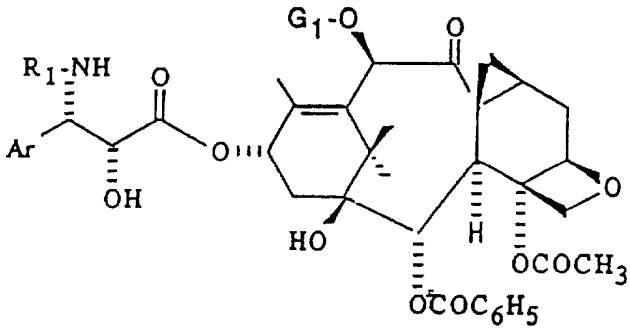
där Ar och G_1 är lika som ovan, och

(C3) föreningen enligt formel (IV) acyleras med bensoylklorid eller dess reaktiva derivat med den allmänna formeln:



(V)

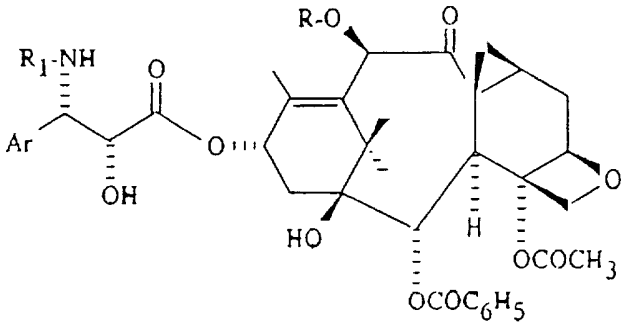
där R_2 är lika som ovan och X anger en halogenatom eller rest $-OR_2$ eller $-O-CO-O-R_2$, varvid erhålls en förening enligt formel (III)



(III)

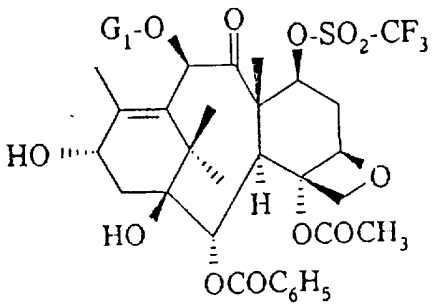
där Ar, R_1 och G_1 har samma betydelse som ovan, och vid behov ersätts radikalen G_1 med en väteatom.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t av att en förening med den allmanna formeln:



där R anger en acetylradikal, R_1 anger en R_2-O-CO-radikal, dar R_2 anger en t-butylradikal och Ar anger en fenylradikal, framställs.

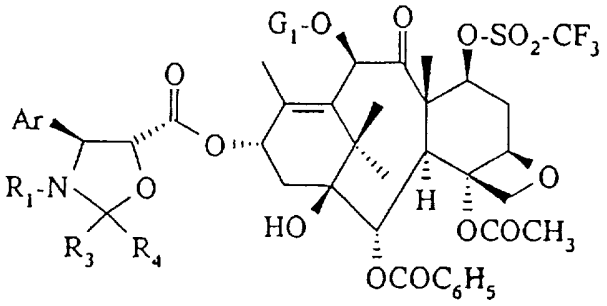
3. Ny taxoid med den allmänna formeln:



(XXII)

där G_1 anger en acetyl- eller alkoxiacetylradikal eller en hydroxifunktions skyddsgrupp.

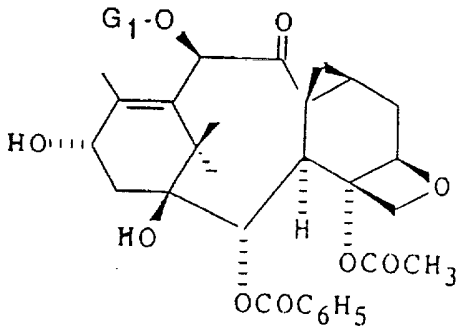
4. Ny taxoid med den allmänna formeln:



(XXIII)

där G_1 anger en acetyl- eller alkoxiacetylradikal eller en hydroxifunktions skyddsgrupp och Ar, R_1, R_3 och R_4 är lika som i patentkrav 1.

5. Ny taxoid med den allmänna formeln:



(VI)

där G_1 anger en acetyl- eller alkoxiacetylradikal eller en hydroxifunktions skyddsgrupp.