SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

282 139

(21) Číslo prihlášky: **752-95**

(22) Dátum podania prihlášky: **7. 12. 1993**

(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **6. 11. 2001**
Vestník ÚPV SR č.: **11/2001**

(31) Číslo prioritnej prihlášky: **92/14813**

(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **9. 12. 1992**

(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **FR**

(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **8. 11. 1995**
Vestník ÚPV SR č.: **11/1995**

(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **17. 9. 2001**

(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:

(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/FR93/01201**

(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO94/13654**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.[7] :

C07D 305/14
A61K 31/335

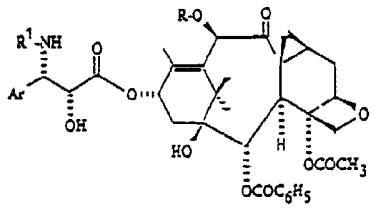
(73) Majiteľ: **RHONE-POULENC RORER S. A., Antony, FR;**

(72) Pôvodca: **Bouchard Hervé, Ivry-sur-Seine, FR;**
Bourzat Jean-Dominique, Vincennes, FR;
Commerçon Alain, Vitry-sur-Seine, FR;

(74) Zástupca: **Čechvalová Dagmar, Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Taxoidy, spôsob ich prípravy, medziprodukty a farmaceutická kompozícia obsahujúca taxoidy**

(57) Anotácia:
Opisujú sa taxoidy všeobecného vzorca (I), spôsob ich prípravy, medziprodukty a farmaceutické kompozície, ktoré obsahujú tieto zlúčeniny. Vo všeobecnom vzorci (I) znamená Ar arylovú skupinu, R znamená atóm vodíka, acetylovú skupinu, alkoxyacetylovú skupinu alebo alkylovú skupinu, R^1 znamená benzoylovú skupinu alebo skupinu vzorca R^2 -O -CO-, v ktorom znamená R^2 prípadne substituovanú alkylovú skupinu, alkenylovú skupinu, alkinylovú skupinu, cykloalkylovú, cykloalkenylovú skupinu, bicykloalkylovú skupinu, fenylovú skupinu a heterocyklickú skupinu. Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) majú pozoruhodnú protinádorovú účinnosť.

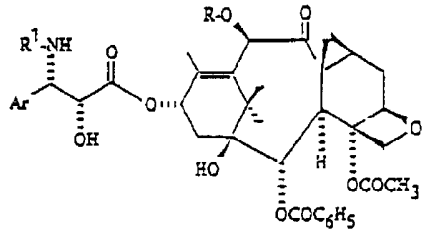


(I)

SK 282139 B6

Oblasť techniky

Vynález sa týka nových taxoidov všeobecného vzorca (I)



(I),

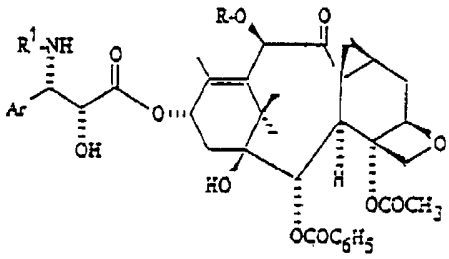
ich prípravy, medziproduktov a farmaceutických kompozícií, ktoré ich obsahujú.

Doterajší stav techniky

V J. Med. Chem., 34, (1991), na stranách 992 - 998 sú opísané taxoidy, ktoré sa líšia od zlúčenín všeobecného vzorca (I) charakterom substituentu v polohe 7, a ktoré nemajú schopnosť účinne pôsobiť na rezistentné nádorové bunky.

Podstata vynálezu

Predmetom vynálezu sú taxoidy všeobecného vzorca (I)



(I),

v ktorom
R znamená atóm vodíka, acetylovú skupinu, alkoxyacetylovú skupinu obsahujúcu 3 až 6 atómov uhlíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka,
R^1 znamená benzoylovú skupinu alebo skupinu R^2-O-CO-, v ktorej
R^2 znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, alkenylovú skupinu obsahujúcu 2 až 4 atómy uhlíka, alkinylovú skupinu obsahujúcu 2 až 4 atómy uhlíka, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 6 atómov uhlíka, cykloalkenylovú skupinu obsahujúcu 4 až 6 atómov uhlíka, bicykloalkylovú skupinu obsahujúcu 10 až 12 atómov uhlíka, fenylovú skupinu alebo prípadne substituovanú heterocyklickú skupinu obsahujúcu 3 až 6 atómov uhlíka a
Ar znamená prípadne substituovanú arylovú skupinu obsahujúcu 6 až 12 atómov uhlíka.

Výhodne

R znamená atóm vodíka, acetylovú skupinu, alkoxyacetylovú skupinu obsahujúcu 3 až 6 atómov uhlíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka,
R^1 znamená benzoylovú skupinu alebo skupinu R^2-O-CO-, v ktorej R^2 znamená

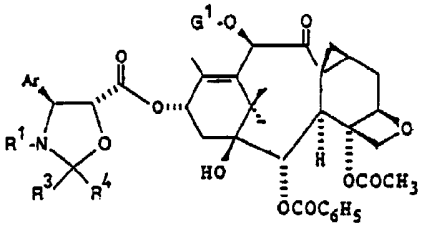
- priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, alkenylovú skupinu obsahujúcu 2 až 4 atómy uhlíka, alkinylovú skupinu obsahujúcu 2 až 4 atómy uhlíka, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 6 atómov uhlíka alebo bicykloalkylovú skupinu obsahujúcu 10 až 12 atómov uhlíka, pričom sú tieto skupiny prípadne substituované jedným alebo niekoľkými rovnakými alebo rôznymi substituentmi zvolenými z množiny zahŕňajúcej atómy halogénov, hydroxyskupinu, alkyloxyskupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, dialkylaminoskupinu, v ktorej každý alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 atómy uhlíka, piperidinoskupinu, morfolinoskupinu, 1-piperazinylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná v polohe 4 alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka alebo fenylalkylovou skupinou, v ktorej alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 atómy uhlíka, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 6 atómov uhlíka, cykloalkenylovú skupinu obsahujúcu 4 až 6 atómov uhlíka, fenylovú skupinu, kyanoskupinu, karboxyskupinu alebo alkyloxykarbonylovú skupinu, v ktorej alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 atómy uhlíka, alebo
- fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo niekoľkými rovnakými alebo rôznymi substituentmi z množiny zahŕňajúcej alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka a alkyloxyskupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, alebo
- 5- a 6-člennú nasýtenú alebo nenasýtenú dusíkatú heterocyklickú skupinu prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými alkylovými skupinami obsahujúcimi 1 až 4 atómy uhlíka,
pričom cykloalkylové, cykloalkenylové alebo bicykloalkylové skupiny môžu byť prípadne substituované jednou alebo niekoľkými alkylovými skupinami obsahujúcimi 1 až 4 atómy uhlíka, a
Ar znamená fenylovú, alfa- alebo beta-naftylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo niekoľkými substituentmi zvolenými z množiny zahŕňajúcej atómy halogénov (atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, atóm jódu), alkylovú skupinu, alkenylovú skupinu, alkinylovú skupinu, arylovú skupinu, arylalkylovú skupinu, alkoxyskupinu, alkyltioskupinu, aryloxyskupinu, aryltioskupinu, hydroxyskupinu, hydroxyalkylovú skupinu, merkaptoskupinu, formylovú skupinu, acylovú skupinu, acylaminoskupinu, aroylaminoskupinu, alkoxykarbonylaminoskupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu, dialkylaminoskupinu, karboxyskupinu, alkoxykarbonylovú skupinu, karbamoylovú skupinu, dialkylkarbamoylovú skupinu, kyanoskupinu, nitroskupinu a trifluórmetylovú skupinu,
pričom alkylové skupiny alebo alkylové zvyšky ostatných skupín obsahujú 1 až 4 atómy uhlíka, alkenylové a alkinylové skupiny obsahujú 2 až 4 atómy uhlíka a arylovými skupinami sú fenylová alebo alfa-, alebo beta-naftylová skupina, alebo tiež
Ar znamená 5-člennú aromatickú heterocyklickú skupinu obsahujúcu jeden alebo niekoľko rovnakých alebo rôznych atómov zvolených z množiny, zahŕňajúcej atóm dusíka, atóm kyslíka a atóm síry, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo niekoľkými rovnakými alebo rôznymi substituentmi zvolenými z množiny, zahŕňajúcej atómy halogénov (atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, atóm jódu), alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, arylovú skupinu obsahujúcu 6 až 10 atómov uhlíka, alkoxyskupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, aryloxyskupinu obsahujúcu 6 až 10 atómov uhlíka, aminoskupinu, alkylaminoskupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, dialkylaminoskupinu, v ktorej každý alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 atómy uhlíka, acylaminoskupinu, v ktorej acylový zvyšok obsahuje 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxykarbonylaminoskupinu obsahujúcu 1

až 4 atómy uhlíka, acylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, arylkarbonylovú skupinu, v ktorej arylový zvyšok obsahuje 6 až 10 atómov uhlíka, kyanoskupinu, karboxyskupinu, karbamoylovú skupinu, alkylkarbamoylovú skupinu, v ktorej alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 atómy uhlíka, dialkylkarbamoylovú skupinu, v ktorej každý alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 atómy uhlíka a alkoxykarbonylovú skupinu, v ktorej alkoxyzvyšok obsahuje 1 až 4 atómy uhlíka.

Ešte špecifickejšie znamená Ar fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná atómom chlóru alebo atómom fluóru, alkylovou skupinou (metylovou skupinou), alkoxyskupinou (metoxyskupinou), dialkylaminoskupinou (dimetylaminoskupinou), acylaminoskupinou (acetylaminoskupinou) alebo alkoxykarbonylaminoskupinou (*terc*-butoxykarbonylaminoskupinou), alebo alkoxykarbonylaminoskupinou (*terc*-butoxykarbonylaminoskupinou), alebo 2-tie-nylovú skupinu, alebo 3-tienylovú skupinu, alebo 2-furylovú skupinu, alebo 3-furylovú skupinu.

Mimoriadne zaujímavé sú zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom Ar znamená fenylovú skupinu a R^1 znamená benzoylovú skupinu alebo *terc*-butoxykarbonylovú skupinu.

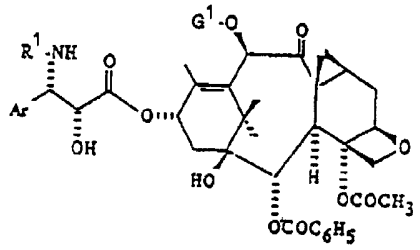
Nové taxoidy všeobecného vzorca (I) je možné podľa vynálezu získať zo zlúčeniny všeobecného vzorca (II)



(II),

v ktorom majú Ar a R^1 už uvedené významy a R^3 a R^4, ktoré sú rovnaké alebo odlišné, znamenajú atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka alebo aralkylovú skupinu, v ktorej alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 atómy uhlíka a arylový zvyšok výhodne znamená fenylovú skupinu prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými alkoxyskupinami obsahujúcimi 1 až 4 atómy uhlíka, alebo arylovú skupinu, ktorá výhodne znamená fenylovú skupinu prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými alkoxyskupinami obsahujúcimi 1 až 4 atómy uhlíka, alebo tiež R^3 znamená alkoxyskupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka alebo trihalogénmetylovú skupinu, akou je trichlórmetylová skupina, alebo fenylovú skupinu substituovanú trihalogénmetylovou skupinou, akou je trichlórmetylová skupina, a R^4 znamená atóm vodíka, alebo tiež R^3 a R^4 tvoria spoločne s atómom uhlíka, ku ktorému sú viazané, 4- až 7-členný kruh, a G^1 znamená atóm vodíka, acetylovú skupinu, alkoxyacetylovú skupinu, alkylovú skupinu alebo ochrannú skupinu hydroxylovej funkčnej skupiny, pričom sa postupuje podľa významov R^3 a R^4 nasledujúcim spôsobom:

1. Keď R^3 znamená atóm vodíka, alkoxyskupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka alebo prípadne substituovanú arylovú skupinu a R^4 znamená atóm vodíka, potom sa zlúčenina všeobecného vzorca (II) spracuje v kyslom prostredí, pričom vzniká zlúčenina všeobecného vzorca (III)



(III),

v ktorom majú Ar, R^1 a G^1 už uvedené významy, ktorej skupina G^1 sa prípadne nahradí atómom vodíka.

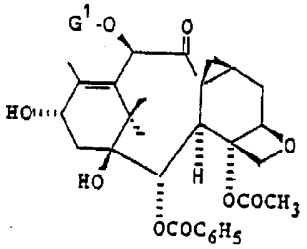
Deprotekciu bočného reťazca zlúčeniny všeobecného vzorca (II) možno uskutočniť v prítomnosti minerálnej kyseliny (kyseliny chlorovodíkovej, kyseliny sírovej) alebo organickej kyseliny (kyseliny octovej, kyseliny metánsulfónovej, kyseliny trifluórmetánsulfónovej, kyseliny *p*-toluénsulfónovej), použitej samostatne alebo v zmesi, pričom sa pracuje v organickom rozpúšťadle zvolenom z množiny zahŕňajúcej alkoholy (metanol, etanol, izopropanol), étery (tetrahydrofurán, diizopropyléter, metyl-*terc*-butyléter), estery (etylacetát, izopropylacetát, n-butylacetát), alifatické uhľovodíky (dichlórmetán, 1,2-dichlóretán), aromatické uhľovodíky (benzén, toluén, xylény) a nitrily (acetonitril), pri teplote medzi -10 a 60 °C, výhodne pri teplote medzi 15 a 30 °C. Možno použiť kyselinu v katalytickom množstve, stechiometrickom množstve alebo v prebytku.

Deprotekciu možno tiež uskutočniť v oxidačných podmienkach s použitím napríklad dusičnanu amónneho a ceričitého v zmesi acetonitrilu a vody alebo 2,3-dichlór-5,6-dikyano-1,4-benzochinónu vo vode.

Deprotekciu možno tiež uskutočniť v redukčných podmienkach, napríklad hydrogenolýzou v prítomnosti katalyzátora.

V prípade, že G^1 znamená ochrannú skupinu, pričom touto skupinou je výhodne 2,2,2-trichlóretoxykarbonylová skupina alebo 2-(2-trichlórmetylpropoxy)karbonylová skupina, potom sa jej nahradenie atómu vodíka uskutočňuje zinkom, prípadne v kombinácii s meďou, v prítomnosti kyseliny octovej pri teplote medzi 20 a 60 °C alebo s použitím minerálnej kyseliny, alebo organickej kyseliny, akými sú kyselina chlorovodíková alebo kyselina octová, v roztoku v alifatickom alkohole obsahujúcom 1 až 3 atómy uhlíka alebo v alifatickom esteri, akým je etylacetát, izopropylacetát alebo n-butylacetát, v prítomnosti zinku, prípadne v kombinácii s meďou, alebo tiež v prípade, že G^1 znamená alkoxykarbonylovú skupinu, potom sa nahradenie tejto skupiny atómom vodíka uskutočňuje spracovaním v alkalickom prostredí alebo pôsobením halogenidu zinočnatého za podmienok, ktoré neatakujú zostávajúcu časť molekuly. Všeobecne sa alkalické spracovanie uskutočňuje pôsobením amoniaku vo vodno alkalickom prostredí pri teplote blízkej 20 °C. Všeobecne sa pôsobenie halogenidu zinočnatého uskutočňuje výhodne použitím jodidu zinočnatého v metanole pri teplote blízkej 20 °C.

2. V prípade, že R^3 a R^4, ktoré sú rovnaké alebo odlišné, znamenajú alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka alebo arylalkylovú skupinu, v ktorej alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 atómy uhlíka a arylový zvyšok výhodne znamená prípadne substituovanú fenylovú skupinu, alebo tiež R^3 znamená trihalogénmetylovú skupinu alebo fenylovú skupinu substituovanú trihalogénmetylovou skupinou a R^4 znamená atóm vodíka alebo tiež R^3 a R^4 spoločne s atómom uhlíka, ku ktorému sú viazané, znamenajú 4- až 7-členný kruh, potom sa zlúčenina všeobecného vzorca (II) prevedie na zlúčeninu všeobecného vzorca (IV)



(IV),

v ktorom majú Ar a G^1 už uvedené významy, ktorá sa acyluje benzoylchloridom alebo reaktívnym derivátom všeobecného vzorca (V)

$$R^2\text{-O-CO-X} \qquad (V),$$

v ktorom má R^2 uvedený význam a X znamená atóm halogénu (atóm fluóru, atóm chlóru) alebo zvyšok -O-R^2 alebo -O-CO-O-R^2, pričom vzniká zlúčenina všeobecného vzorca (III), v ktorom majú Ar, R^1 a G^1 už uvedené významy, ktorej skupina G^1 sa prípadne nahradí atómom vodíka.

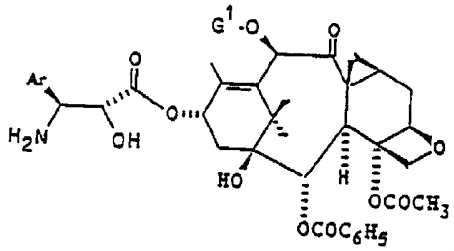
Zlúčeniny všeobecného vzorca (IV) možno získať tak, že sa na zlúčeninu všeobecného vzorca (II), v ktorom majú Ar, R^1 a G^1 už uvedené významy, R^3 a R^4, ktoré sú rovnaké alebo odlišné, znamenajú alkylovú skupinu, aralkylovú skupinu alebo arylovú skupinu, alebo tiež R^3 a R^4 tvoria spoločne s atómom uhlíka, ku ktorému sú viazané, 4- až 7--členný kruh, pôsobí minerálnou kyselinou (kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou sírovou) alebo organickou kyselinou (kyselinou mravčou), prípadne v alkohole obsahujúcom 1 až 3 atómy uhlíka (metanol, etanol, izopropanol), pri teplote medzi 0 a 50 °C. Výhodne sa použije kyselina mravčia pri teplote blízkej 20 °C.

Acylácia zlúčeniny všeobecného vzorca (IV) s použitím benzoylchloridu alebo reaktívneho derivátu všeobecného vzorca (V) sa uskutočňuje v inertnom organickom rozpúšťadle zvolenom z množiny zahŕňajúcej estery, akými sú etylacetát, izopropylacetát alebo n-butylacetát, a halogénované alifatické uhľovodíky, akými sú dichlórmetán alebo 1,2-dichlóretán, v prítomnosti minerálnej zásady, akou je hydrogenuhličitan sodný, alebo organickej zásady, akou je trietylamín. Reakcia sa uskutočňuje pri teplote medzi 0 a 50 °C, výhodne pri teplote blízkej 20 °C.

Keď G^1 znamená ochrannú skupinu, potom sa jej nahradenie atómom vodíka uskutočňuje pri už opísaných podmienkach.

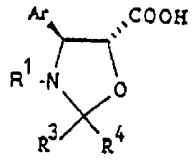
Zlúčeniny všeobecného vzorca (II) možno získať niektorým z nasledujúcich spôsobov:

1. Esterifikáciou zlúčeniny všeobecného vzorca (VI)



(VI),

v ktorom má G^1 uvedený význam, použitím kyseliny všeobecného vzorca (VII)



(VII),

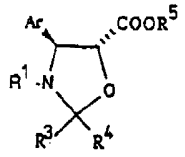
v ktorom Ar, R^1, R^3 a R^4 majú uvedené významy, alebo derivátu tejto kyseliny.

Esterifikáciu možno uskutočniť použitím kyseliny všeobecného vzorca (VII), pričom sa pracuje v prítomnosti kondenzačného činidla (karbodiimid, reaktívny karbonát) a aktivačného činidla (aminopyridín) v organickom rozpúšťadle (éter, ester, ketóny, nitrily, alifatické uhľovodíky, halogénované alifatické uhľovodíky, aromatické uhľovodíky) pri teplote medzi -10 a 90 °C.

Esterifikáciu možno taktiež uskutočniť použitím kyseliny všeobecného vzorca (VII) vo forme anhydridu, pričom sa pracuje v prítomnosti aktivačného činidla (aminopyridín) v organickom rozpúšťadle (étery, estery, ketóny, nitrily, alifatické uhľovodíky, halogénované alifatické uhľovodíky, aromatické uhľovodíky) pri teplote medzi 0 a 90 °C.

Esterifikáciu možno taktiež uskutočniť použitím kyseliny všeobecného vzorca (VII) vo forme halogenidu alebo vo forme anhydridu s alifatickou alebo aromatickou kyselinou, prípadne pripraveného in situ, v prítomnosti zásady (terciárny alifatický amín), pričom sa pracuje v organickom rozpúšťadle (étery, estery, ketóny, nitrily, alifatické uhľovodíky, halogénované alifatické uhľovodíky, aromatické uhľovodíky) pri teplote medzi 0 a 80 °C.

Kyselinu všeobecného vzorca (VII) možno tiež získať zmydelnením esteru všeobecného vzorca (VIII)

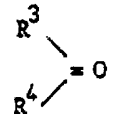


(VIII),

v ktorom majú Ar, R^1, R^3 a R^4 uvedené významy a R^5 znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka prípadne substituovanú fenylovou skupinou.

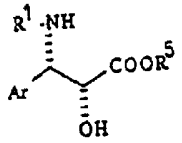
Všeobecne sa zmydelnenie uskutočňuje s použitím minerálnej zásady (hydroxid, uhličitan alebo hydrogenuhličitan alkalického kovu) vo vodno-alkoholickom prostredí (metanol-voda) pri teplote medzi 10 a 40 °C.

Ester všeobecného vzorca (VIII) možno tiež získať pôsobením zlúčeniny všeobecného vzorca (IX)



(IX),

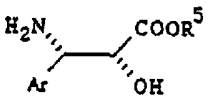
v ktorom majú R^3 a R^4 uvedené významy, vo forme dialkylacetalu alebo enolalkyléteru na zlúčeninu všeobecného vzorca (X)



(X),

v ktorom majú Ar, R^1 a R^5 uvedené významy, pričom sa pracuje v inertnom organickom rozpúšťadle (aromatický uhľovodík) v prítomnosti silnej minerálnej kyseliny (kyseliny sírovej) alebo organickej kyseliny (kyseliny *p*-toluénsulfónovej, prípadne vo forme pyridínovej soli) pri teplote medzi 0 °C a teplotou varu reakčnej zmesi.

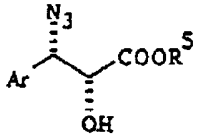
Ester všeobecného vzorca (X) možno získať reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (V) a esterom všeobecného vzorca (XI)



(XI),

v ktorom majú Ar a R^5 uvedené významy, pričom sa pracuje v organickom rozpúšťadle (ester, halogénovaný alifatický uhľovodík) v prítomnosti minerálnej alebo organickej zásady pri teplote medzi 0 a 50 °C.

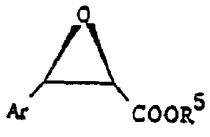
Zlúčeninu všeobecného vzorca (XI) možno získať redukciou azidu všeobecného vzorca (XII)



(XII),

v ktorom majú Ar a R^5 uvedené významy použitím vodíka v prítomnosti katalyzátora, akým je paládium na uhlí, pričom sa pracuje v organickom rozpúšťadle (ester).

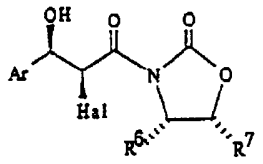
Zlúčeninu všeobecného vzorca (XII) možno získať reakciou azidu, akým je trimetylsilylazid, v prítomnosti chloridu zinočnatého alebo azidu alkalického kovu (azidu sodného, draselného alebo lítneho) vo vodno-organickom prostredí, (voda-tetrahydrofurán) pri teplote medzi 20 °C a teplotou varu reakčnej zmesi s epoxidom všeobecného vzorca (XIII)



(XIII),

v ktorom majú Ar a R^5 uvedené významy, prípadne pripravenom in situ.

Epoxid všeobecného vzorca (XIII) možno získať, prípadne in situ, dehydrohalogenáciou zlúčeniny všeobecného vzorca (XIV)



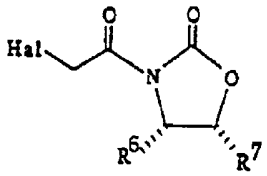
(XIV),

v ktorom má Ar uvedený význam, Hal znamená atóm halogénu, výhodne atóm brómu, a R^6 a R^7, ktoré sú rovnaké alebo odlišné, znamenajú atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, alebo fenylovú skupinu, pričom aspoň jeden z nich znamená alkylovú skupinu alebo fenylovú skupinu, použitím alkoxidu alkalického kovu, prípadne pripraveného in situ, v inertnom organickom rozpúšťadle, akým je tetrahydrofurán, pri teplote medzi -80 a
25 °C.

Zlúčeninu všeobecného vzorca (XIV) možno získať reakciou aldehydu všeobecného vzorca (XV)

Ar-CHO (XV),

v ktorom má Ar uvedený význam, s halogenidom všeobecného vzorca (XVI)



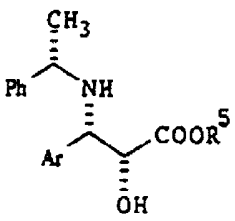
(XVI),

v ktorom majú Hal, R^6 a R^7 uvedené významy, ktorý bol predbežne anionizovaný.

Všeobecne sa pracuje v inertnom organickom rozpúšťadle zvolenom z množiny zahŕňajúcej étery (dietyléter) a halogénované alifatické uhľovodíky (metylénchlorid), pri teplote medzi -80 a 25 °C, v prítomnosti terciárneho amínu (trietylamín) a enolizačného činidla (di-n-butylbórtriflát).

Zlúčeninu všeobecného vzorca (XVI) možno získať reakciou halogenidu kyseliny halogénoctovej, výhodne bromidu kyseliny brómoctovej, so zodpovedajúcim oxazolidinónom.

Zlúčeninu všeobecného vzorca (XI) možno získať hydrogenolýzou zlúčeniny všeobecného vzorca (XVII)



(XVII),

v ktorom majú Ar a R^5 uvedené významy a Ph znamená prípadne substituovanú fenylovú skupinu.

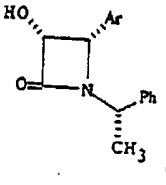
Všeobecne sa hydrogenolýza uskutočňuje s použitím vodíka v prítomnosti katalyzátora. Ako katalyzátor sa použije predovšetkým paládium na uhlí obsahujúce 1 až 10 % hmotnosti paládia alebo hydroxid paládnatý s obsahom 20 % hmotnosti paládia.

Hydrogenolýza sa uskutočňuje v organickom rozpúšťadle alebo v zmesi organických rozpúšťadiel. Výhodne sa

pracuje v kyseline octovej, prípadne v kombinácii s alifatickým alkoholom obsahujúcim 1 až 4 atómy uhlíka, napríklad v zmesi kyseliny octovej a metanolu, pri teplote medzi 20 a 80 °C.

Vodík, ktorý je nevyhnutný na uvedenú hydrogenolýzu, môže tiež poskytnúť zlúčenina, ktorá uvoľňuje vodík chemickou reakciou alebo tepelným rozkladom (mravenčan amónny). Výhodne sa pracuje pri tlaku vodíka medzi 0,1 a 5 MPa.

Zlúčeninu všeobecného vzorca (XVII) možno získať hydrolýzou alebo alkoholýzou zlúčeniny všeobecného vzorca (XVIII)



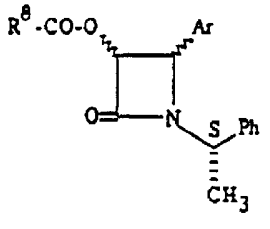
(XVIII),

v ktorom majú Ar a Ph uvedené významy.

Mimoriadne výhodné je uskutočniť alkoholýzu s použitím alkoholu všeobecného vzorca R^5-OH, v ktorom má R^5 uvedený význam, pričom sa pracuje v kyslom prostredí.

Výhodne sa alkoholýza uskutočňuje s použitím metanolu v prítomnosti silnej minerálnej kyseliny, akou je kyselina chlorovodíková, pri teplote blízkej teplote spätného toku reakčnej zmesi.

Zlúčeninu všeobecného vzorca (XVIII) možno získať zmydelnením esteru všeobecného vzorca (XIX)



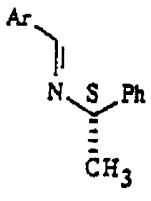
(XIX),

v ktorom majú Ar a Ph uvedené významy a R^8 znamená alkylovú skupinu, fenylalkylovú skupinu alebo fenylovú skupinu, a následným oddelením diastereoizoméru 3*R*,4*S* od ostatných diastereoizomérov.

Všeobecne sa zmydelnenie uskutočňuje s použitím minerálnej alebo organickej zásady, akou je amoniak, hydroxid lítny, hydroxid draselný alebo hydroxid sodný, vo vhodnom rozpúšťadle, akým je zmes metanolu a vody alebo zmes tetrahydrofuránu a vody, pri teplote medzi -10 a 20 °C.

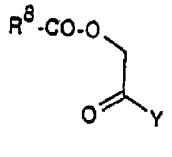
Oddelenie diastereoizoméru 3*R*,4*S* možno uskutočniť selektívnou kryštalizáciou z vhodného organického rozpúšťadla, akým je etylacetát.

Zlúčeninu všeobecného vzorca (XIX) možno tiež získať cykloadíciou imínu všeobecného vzorca (XX)



(XX),

v ktorom majú Ar a Ph uvedené významy, na halogenid všeobecného vzorca (XXI)



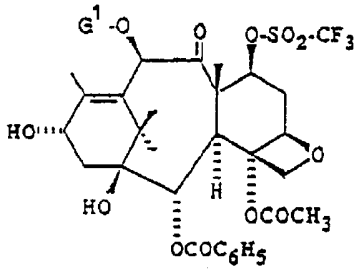
(XXI),

v ktorom má R^8 uvedený význam a Y znamená atóm halogénu, akým je atóm brómu alebo atóm chlóru.

Všeobecne sa táto reakcia uskutočňuje pri teplote medzi 0 a 50 °C v prítomnosti zásady zvolenej z množiny zahŕňajúcej alifatické terciárne amíny (trietylamín) a pyridín, v organickom rozpúšťadle zvolenom z množiny zahŕňajúcej prípadne halogénované alifatické uhľovodíky (metylénchlorid, chloroform) a aromatické uhľovodíky (benzén, toluén, xylény).

Zlúčeninu všeobecného vzorca (XX) možno získať v podmienkach, ktoré sú analogické s podmienkami opísanými M. Furakawa a kol., v Chem. Pharm. Bull., 25 (1), 181 - 184 (1977).

Zlúčeninu všeobecného vzorca (VI) možno získať reakciou halogenidu alkalického kovu (jodidu sodného, fluoridu draselného) alebo azidu alkalického kovu (azidu sodného) alebo kvartérnej amóniovej soli, alebo fosforečnanu alkalického kovu s derivátom baccatinu III alebo 10-deacetylbaccatinu III všeobecného vzorca (XXII)



(XXII),

v ktorom má G^1 uvedený význam.

Všeobecne sa táto reakcia uskutočňuje v organickom rozpúšťadle zvolenom z množiny, zahŕňajúcej étery (tetrahydrofurán, diizopropyléter, metyl-*terc*-butyléter) a nitrily (acetonitril), ktoré sú použité samostatne alebo v zmesi, pri teplote medzi 20 °C a teplotou varu reakčnej zmesi.

Zlúčeninu všeobecného vzorca (XXII), v ktorom G^1 znamená atóm vodíka, acetylovú skupinu, alkoxyacetylovú skupinu alebo alkylovú skupinu, možno získať reakciou derivátu kyseliny trifluórmetánsulfónovej, akým je anhydrid alebo *N*-fenyltrifluórmetánsulfónimid, s baccatinom III alebo 10-deacetylbaccatinom III, ktoré môžu byť extrahované známymi postupmi z listov tisu (*Taxus baccata*), a následným zavedením ochrannej skupiny v polohe 10 v prípade, že je to žiaduce, pričom platí, že na získanie zlúčeniny všeobecného vzorca (XXII), v ktorom G^1 znamená alkoxyacetylovú skupinu alebo alkylovú skupinu, je nevyhnutné predbežne uviesť do reakcie 10-deacetylbaccatin III chráneným v polohe 7, výhodne silylovanou skupinou, s halogenidom kyseliny alkoxyacetylovej alebo s alkylhalogenidom.

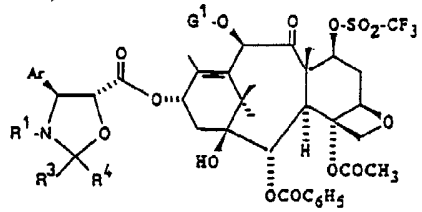
Všeobecne sa reakcia derivátu kyseliny trifluórmetánsulfónovej uskutočňuje v inertnom organickom rozpúšťadle (prípadne halogénované alifatické uhľovodíky, aromatické

uhľovodíky) v prítomnosti organickej zásady, akou je alifatický terciárny amín (trietylamín) alebo pyridín, pri teplote medzi -50 a 20 °C.

Všeobecne sa zavedenie alkoxyacetylovej skupiny uskutočňuje tak, že sa 10-deacetylbaccatin III v chránenej forme uvedie do reakcie s halogenidom kyseliny alkoxyoctovej, pričom sa pracuje v zásaditom organickom rozpúšťadle, akým je pyridín, pri teplote blízkej 20 °C.

Všeobecne sa zavedenie alkylovej skupiny uskutočňuje tak, že sa 10-deacetylbaccatin III v chránenej forme a metylovaný v polohe 10, napríklad s použitím hydridu alkalického kovu (hydridu sodného) alebo alkylkovovej zlúčeniny (butyllítia), uvedie do reakcie s alkylhalogenidom.

2. Reakciou halogenidu alkalického kovu (jodidu sodného, fluoridu draselného) alebo azidu alkalického kovu (azidu sodného), alebo kvartérnej amóniovej soli alebo fosforečnanu alkalického kovu so zlúčeninou všeobecného vzorca (XXIII)

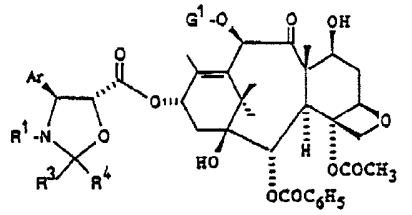


(XXIII),

v ktorom Ar, R^1, R^3, R^4 a G^1.

Všeobecne sa táto reakcia uskutočňuje v organickom rozpúšťadle zvolenom z množiny zahŕňajúcej étery (tetrahydrofurán, diizopropyléter, metyl-*terc*-butyléter) a nitrily (acetonitril), ktoré sa použijú samostatne alebo v zmesi, pri teplote medzi 20 °C a teplotou varu reakčnej zmesi.

Zlúčeninu všeobecného vzorca (XXIII) možno získať reakciou derivátu kyseliny trifluórmetánsulfónovej, akým je anhydrid alebo *N*-fenyltrifluórmetánsulfónimid, s taxoidom všeobecného vzorca (XXIV)

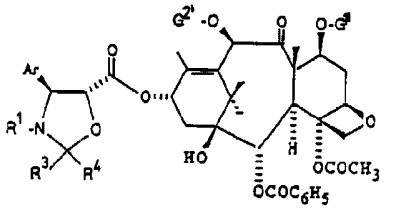


(XXIV),

v ktorom majú Ar, R^1, R^3, R^4 a G^1 uvedené významy.

Všeobecne sa táto reakcia uskutočňuje v inertnom organickom rozpúšťadle (prípadne halogénované alifatické uhľovodíky, aromatické uhľovodíky) v prítomnosti organickej zásady, akou je alifatický terciárny amín (trietylamín) alebo pyridín, pri teplote medzi -50 a 20 °C.

Taxoid všeobecného vzorca (XXIV), v ktorom G^1 znamená atóm vodíka alebo acetylovú skupinu, možno získať zo zlúčeniny všeobecného vzorca (XXV)



(XXV),

v ktorom majú Ar, R^1, R^3 a R^4 uvedené významy, $G^{1'}$ znamená ochrannú skupinu hydroxylovej funkčnej skupiny a $G^{2'}$ znamená acetylovú skupinu, alkoxyacetylovú skupinu alebo alkylovú skupinu, alebo ochrannú skupinu hydroxylovej funkčnej skupiny, nahradením ochranných skupín $G^{1'}$ a prípadne $G^{2'}$ atómy vodíka.

Skupinami $G^{1'}$ a $G^{2'}$ v prípade, že znamenajú ochranné skupiny hyroxylovej funkčnej skupiny, sú výhodne 2,2,2-trichlóretoxykarbonylová skupina, 2-(2-trichlórmetylpropoxy)karbonylová skupina, trialkylsilylová skupina, dialkylarylsilylová skupina, alkyldiarylsilylová skupina alebo triarylsilylová skupina, v ktorých alkylové zvyšky obsahujú 1 až 4 atómy uhlíka a arylovými zvyškami sú výhodne fenylové skupiny, pričom $G^{2'}$ môže okrem toho znamenať aj alkoxyacetylovú skupinu.

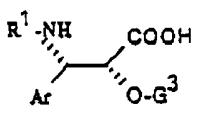
V prípade, že $G^{1'}$ a $G^{2'}$ znamenajú 2,2,2-trichlóretoxykarbonylovú skupinu alebo 2-(2-trichlórmetylpropoxy)karbonylovú skupinu, potom sa nahradenie týchto ochranných skupín atómami vodíka uskutočňuje zinkom, prípadne v kombinácii s meďou, v prítomnosti kyseliny octovej pri teplote medzi 20 a 60 °C alebo s použitím minerálnej alebo organickej kyseliny, akými sú kyselina chlorovodíková alebo kyselina octová, v roztoku v alifatickom alkohole obsahujúcom 1 až 3 uhlíkové atómy alebo v alifatickom esteri, akým je etylacetát, izopropylacetát alebo n-butylacetát, za prítomnosti zinku, prípadne v kombinácii s meďou.

V prípade, že $G^{1'}$ znamená silylovanú skupinu a $G^{2'}$ znamená acetylovú skupinu, alkoxyacetylovú skupinu alebo alkylovú skupinu, potom možno nahradenie ochrannej skupiny $G^{1'}$ atómom vodíka uskutočniť použitím napríklad plynného chlorovodíka v roztoku etanolu pri teplote blízkej 0 °C v podmienkach, ktoré neatakujú zostávajúcu časť molekuly.

V prípade, že $G^{2'}$ znamená alkoxyacetylovú skupinu, potom sa jej prípadné nahradenie atómom vodíka uskutočňuje spracovaním v alkalickom prostredí alebo pôsobením halogenidu zinočnatého v podmienkach, ktoré neatakujú zostávajúcu časť molekuly. Všeobecne sa spracovanie v alkalickom prostredí uskutočňuje pôsobením amoniaku vo vodno-alkoholickom prostredí pri teplote blízkej 20 °C. Všeobecne sa pôsobenie halogenidom zinočnatým, výhodne jodidom zinočnatým, realizuje v metanole pri teplote blízkej 20 °C.

Zlúčeninu všeobecného vzorca (XXV) možno získať za podmienok, ktoré sú opísané v medzinárodnej patentovej prihláške PCT/WO 9209589.

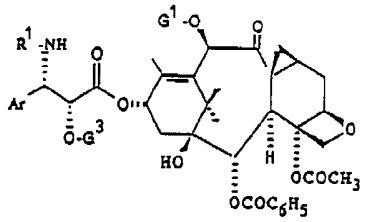
Nové deriváty všeobecného vzorca (I) možno tiež získať esterifikáciou zlúčeniny všeobecného vzorca (VI) s použitím kyseliny všeobecného vzorca (XXVI)



(XXVI),

v ktorom majú Ar a R^1 uvedené významy a G^3 znamená ochrannú skupinu hydroxylovej funkčnej skupiny zvolenú z množiny, zahŕňajúcej metoxymetylovú skupinu, 1-etoxyetylovú skupinu, benzyloxymetylovú skupinu, (beta-trimetylsilyloxy)metylovú skupinu, tetrahydropyranylovú skupinu, 2,2,2-trichlóretoxymetylovú skupinu, 2,2,2-trichlóretoxykarbonylovú skupinu, 2-(2-trichlórmetylpropoxy)karbonylovú skupinu alebo CH_2-Ph, v ktorej Ph znamená fenylovú skupinu, prípadne substituovanú jedným alebo niekoľkými rovnakými alebo rôznymi substituentmi zvolenými z množiny, zahŕňajúcej atómy halogénu, alkylovú skupinu

obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka alebo alkoxyskupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, alebo derivátu tejto kyseliny, pričom vzniká zlúčeniny všeobecného vzorca (XXVII)



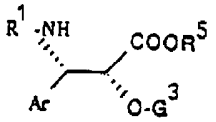
(XXVII),

v ktorom majú Ar, R^1, G^1 a G^3 uvedené významy, a následným nahradením ochranných skupín G^1 a G^2 atómami vodíka, pričom vzniká zlúčenina všeobecného vzorca (I).

Túto esterifikáciu možno uskutočniť v podmienkach, ktoré sú opísané pre esterifikáciu zlúčeniny všeobecného vzorca (VI) s použitím kyseliny všeobecného vzorca (VII).

Nahradenie ochranných skupín G^1 a G^3 zlúčeniny všeobecného vzorca (XXVII) atómami vodíka sa uskutočňuje pôsobením zinku, prípadne v kombinácii s meďou, v prítomnosti kyseliny octovej pri teplote medzi 30 a 60 °C alebo s použitím minerálnej alebo organickej kyseliny, akými sú kyselina chlorovodíková alebo kyselina octová, v roztoku v alifatickom alkohole obsahujúcom 1 až 3 atómy uhlíka alebo v alifatickom esteri, akým je etylacetát, izopropylacetát alebo n-butylacetát, v prítomnosti zinku, prípadne v kombinácii s meďou v prípade, že G^1 a G^3 znamenajú 2,2,2-trichlóretoxykarbonylovú skupinu alebo 2-(2-trichlórmetylpropoxy)karbonylovú skupinu. Nahradenie ochrannej skupiny G^3 v prípade, že táto skupina znamená silylovanú skupinu alebo acetalový zvyšok, možno uskutočniť spracovaním v kyslom prostredí, akým je napríklad kyselina chlorovodíková v roztoku v alifatickom alkohole obsahujúcom 1 až 3 atómy uhlíka (metanol, etanol, propanol, izopropanol) alebo vodný roztok kyseliny fluorovodíkovej, pri teplote medzi 0 a 40 °C v prípade, že uvedená ochranná skupina znamená acetalový zvyšok, a nahradenie ochrannej skupiny G^1 sa potom uskutoční v opísaných podmienkach. Keď G^3 znamená skupinu $-CH_2-PH$, potom sa nahradenie tejto ochrannej skupiny atómom vodíka môže uskutočniť hydrogenolýzou v prítomnosti katalyzátora.

Kyselinu všeobecného vzorca (XXVII) možno získať zmydelnením esteru všeobecného vzorca (XXVIII)



(XXVIII),

v ktorom majú Ar, R^1, R^5 a G^3 uvedené významy.

Všeobecne sa zmydelnenie uskutočňuje použitím minerálnej zásady (hydroxid, uhličitan alebo hydrogenuhličitan alkalického kovu) vo vodno-alkoholickom prostredí (metanol-voda) pri teplote medzi 10 a 40 °C.

Ester všeobecného vzorca (XXVIII) možno získať zvyčajnými spôsobmi prípravy éterov a predovšetkým spôsobmi opísanými J. N. Denisom a kol. v J. Org. Chem., 51, 46 - 50 (1986) zo zlúčeniny všeobecného vzorca (XI).

Nové zlúčeniny všeobecného vzorca (I), získané spôsobmi podľa vynálezu, možno čistiť známymi metódami, akými sú kryštalizácia alebo chromatografia.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) majú pozoruhodné biologické vlastnosti.

Stanovenie stupňa ich účinnosti *in vitro* sa uskutočnilo na tubulíne extrahovanom z mozgu ošípanej metódou opísanou M. L. Shelanskim a kol. v Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 70, 765 - 768 (1973). Štúdium depolymerácii mikrotubúl v tubulíne sa uskutočnilo metódou opísanou G. Chauviereom a kol., C. R. Acad. Sci., 293, séria II, 501 - 503 (1981). Pri tejto štúdii sa ukázalo, že zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sú aspoň rovnako tak účinné ako taxol a Taxotér.

In vivo bolo dokázané, že zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sú účinné pri teste s myšou, ktorej bol implantovaný melanóm B16, a to v dávkach medzi 1 a 10 mg/kg pri intaperitoneálnom podaní, pričom sú taktiež účinné i proti ostatným tekutým alebo tuhým nádorom.

Nové zlúčeniny všeobecného vzorca (I) majú protinádorové vlastnosti a sú predovšetkým účinné proti nádorom, ktoré sú rezistentné proti Taxolu^R alebo Taxotéru^R. Takéto nádory zahŕňajú nádory tračníka, ktoré majú zvýšenú expresiu génu mdr 1 (gén globálnej rezistencie - „multi-drug resistance"). Globálna rezistencia („multi-drug resistance") je zvyčajný výraz, ktorý sa týka rezistencie nádorov proti liečivým látkam rôznych štruktúr a s rôznymi mechanizmami účinku. O taxoidoch je všeobecne známe, že sú veľmi účinné proti experimentálnym nádorom, akými sú P338/DOX, čo je bunkový rad, ktorý je špecifický svojou rezistenciou proti doxorubicínu (DOX), ktorý exprimuje uvedený gén mdr 1.

Zistilo sa predovšetkým, že nové produkty podľa vynálezu zahŕňajúce produkty z príkladov 1, 2 a 3 majú lepšiu hodnotu globálnej rezistencie ako Taxol^R alebo Taxoter^R. Okrem toho sa s prekvapením zistilo, že produkt z príkladu 3 má lepšiu hodnotu globálnej rezistencie ako produkty z príkladov 1 a 2.

V nasledujúcej časti opisu bude vynález bližšie objasnený pomocou príkladov jeho konkrétneho uskutočnenia, pričom tieto príklady majú iba ilustratívny charakter a v ničom neobmedzujú rozsah vynálezu, ktorý je jednoznačne vymedzený definíciou patentových nárokov.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Roztok 2,01 g (4*S*,5*R*)-4-acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β,10β-dihydroxy-7β,8β-metylén-9-oxo-19-nor-11-taxen-13α-yl-3-*terc*-butoxykarbonyl-2,2-dimetyl-4-fenyl-5-oxazolidínkarboxylátu v 20 cm^3 kyseliny mravčej sa mieša počas 4 hodín pri teplote blízkej 20 °C, a potom sa zahustí do sucha pri zníženom tlaku (0,27 kPa) pri teplote 40 °C. Získaný produkt s konzistenciou pevnej peny sa potom rozpustí v 100 cm^3 dichlórmetánu a k získanému roztoku sa pridá 20 cm^3 nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vodná fáza sa oddelí dekantáciou a extrahuje 20 cm^3 dichlórmetánu. Organické fázy sa zlúčia, vysušia nad síranom horečnatým, sfiltrujú a potom zahustia pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40 °C. Získa sa 1,95 g bieleho produktu s konzistenciou bielej peny, ktorý sa prečistí chromatografiou na 200 g silikagélu (0,063 - 0,2 mm) obsiahnutého v kolóne s priemerom 7 cm, pričom sa ako elučná sústava použije zmes dichlórmetánu a metanolu v objemovom pomere 98 : 2 a zberajú sa frakcie s objemom 30 cm^3. Frakcie obsahujúce iba požadovaný produkt sa zlúčia a zahustia do sucha pri zníženom tlaku

(0,27 kPa) pri teplote 40 °C počas 2 hodín. Takto sa získa 1,57 g (2*R*,3*S*)-4-acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β,10β-dihydroxy-7β,8β-metylén-9-oxo-19-nor-11-taxen-13α-yl-3-amino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu vo forme bieleho produktu s konzistenciou pevnej peny.

K roztoku 400 mg (2*R*,3*S*)-4-acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β,10β-dihydroxy-7β,8β-metylén-9-oxo-19-nor-11-taxen-13α-yl-3-amino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu v 1 cm^3 dichlórmetánu, udržiavanému pod atmosférou argónu sa pridá 60 mg hydrogenuhličitanu sodného a potom ešte po kvapkách a pri teplote blízkej 20 °C roztok 0,16 g di-*terc*-butyldikarbonátu. Získaný roztok sa mieša počas 64 hodín pri teplote blízkej 20 °C, a potom sa k nemu pridá 5 cm^3 destilovanej vody a 10 cm^3 dichlórmetánu. Organická fáza sa premyje trikrát 2 cm^3 destilovanej vody. Organická fáza sa vysuší nad síranom horečnatým, sfiltruje a potom zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40 °C. Takto sa získa 317 mg bieleho produktu s konzistenciou pevnej peny, ktorý sa prečistí chromatograficky na 30 g silikagélu (0,063 - 0,2 mm) obsiahnutého v kolóne s priemerom 3 cm, pričom sa ako elučná sústava použije zmes dichlórmetánu a metanolu v objemovom pomere 95 : 5 a zberajú sa frakcie s objemom 5 cm^3. Frakcie obsahujúce iba požadovaný produkt sa zlúčia a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (0,27 kPa) pri teplote 40 °C v priebehu 2 hodín. Takto sa získa 161 mg (2*R*,3*S*)-4-acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β,10β-dihydroxy-7β,8β-metylén-9-oxo-19-nor-11-taxen-13α-yl-3-*terc*-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenyl-propionátu vo forme bieleho produktu s konzistenciou pevnej peny, ktorá má nasledujúce charakteristiky:

optická otáčavosť: $(\alpha)_D^{20} = -17°$ (c=0,482, metanol)

^{1}H-nukleárne magnetickorezonančné spektrum (400 MHz, $CDCl_3$, teplota 323 K, δ v ppm, kopulačné konštanty J v Hz):

1,21 (s, 3H: -C<u>H</u>$_3$ 16 alebo 17),
1,28 (s, 3H: -C<u>H</u>$_3$ 16 alebo 17),
1,34 (s, 9H: -C (C<u>H</u>$_3$)$_3$),
1,30 až 1,50 (mt, 1H: -<u>H</u> 7),
1,80 a 2,36 (2mt, 1H každý: -C<u>H</u>$_2$ cyklopropánu),
1,88 (s, 3H: -C<u>H</u>$_3$ 18),
2,13 (mt, 1H: -(CH)-<u>H</u> 6),
2,26 (dd, 1H, J=15 a 8,5: -(CH)-<u>H</u> 14),
2,35 (s,3H: -COC<u>H</u>$_3$),
2,35 až 2,50 (mt, 2H: -(CH)-<u>H</u> 14 a -(CH)-<u>H</u> 6),
3,21 (d, 1H, J=4: -O<u>H</u> 2'),
4,08 (d, 1H, J=8: -(CH)-<u>H</u> 20),
4,16 (d, 1H, J=7:-<u>H</u> 3),
4,18 (s,1H, -O<u>H</u> 10),
4,31 (d, 1H, J=8: -(CH)-<u>H</u> 20),
4,61 (dd, 1H, J=4 a 2:-<u>H</u> 2'),
4,74 (d, 1H, J=4:-<u>H</u> 5),
5,00 (s, 1H: -<u>H</u> 10),
5,26 (dd, 1H, J=9 a 2:-<u>H</u> 3'),
5,33 (d, 1H, J=9:-N<u>H</u> 3'),
5,69 (d, 1H, J=7:-<u>H</u> 2),
6,29 (d, 1H, J=8,5:-<u>H</u> 13),
7,30 až 7,50 (mt, 5H:-C_6H_5 v polohe 3' (-<u>H</u> 2 až -<u>H</u> 6)),
7,51 (t, 2H, J=7,5:-OCOC_6H_5 (-<u>H</u> 3 <u>H</u> 5)),
7,60 (t, 1H, J=7,5:-OCOC_6H_5 (-<u>H</u> 4)),
8,14 (d, 2H, J=7,5:-OCOC_6H_5 (-<u>H</u> 2 a <u>H</u> 6)).

(4*S*,5*R*)-4-Acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β,10β-dihydroxy-7β,8β-metylén-9-oxo-19-nor-11-taxen-13α-yl-3-*terc*-butoxykarbonyl-2,2-dimetyl-4-fenyl-5-oxazolidínkarboxylát možno pripraviť nasledujúcim spôsobom:

K roztoku 2,5 g (4*S*,5*R*)-4-acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β,10β-dihydroxy-9-oxo-7β-trifluórmetán-sulfonáto-11-taxen-13α-yl-3-*terc*-butoxykarbonyl-2,2-dimetyl-4-fenyl-5-oxazolidínkarboxylátu v 25 cm^3 bezvodého acetonitrilu a 3 cm^3 bezvodého tetrahydrofuránu, udržovanému pod atmosférou argónu, sa pridá 2,5 g azidu sodného. Reakčná zmes sa potom zohrieva počas 2 hodín za miešania a pod atmosférou argónu na teplotu blízku 80 °C, a potom sa ochladí na teplotu blízku 20 °C a k takto ochladenej zmesi sa potom pridá 30 cm^3 destilovanej vody. Vodná fáza sa oddelí dekantáciou a potom extrahuje 20 cm^3 dichlórmetánu. Organické fázy sa zlúčia, vysušia nad síranom horečnatým, sfiltrujú a potom zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40 °C. Takto sa získa 2,44 g žltého produktu s konzistenciou pevnej peny, ktorý sa prečistí chromatograficky na 300 g silikagélu (0,063 - 0,2 mm) obsiahnutého v kolóne s priemerom 8 cm, pričom sa ako elučná sústava použije zmes dichlórmetánu a etylacetátu v objemovom pomere 90 : 10 a zberajú sa frakcie s objemom 60 cm^3. Frakcie 47 až 70 sa zlúčia a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (0,27 kPa) pri teplote 40 °C v priebehu 2 hodín. Takto sa získa 2,01 g (4*S*,5*R*)-4-acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β,10β-dihydroxy-7β,8β-metylén-9-oxo-19-nor-11-taxen-13α-yl-3-*terc*-butoxykarbonyl-2,2-dimetyl-4-fenyl-5-oxazolidínkarboxylátu vo forme bieleho produktu s konzistenciou pevnej peny.

(4*S*,5*R*)-4-Acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β,10β-dihydroxy-9-oxo-7β-trifluórmetánsulfonáto-11-taxen-13α-yl-3-*terc*-butoxykarbonyl-2,2-dimetyl-4-fenyl-5-oxazolidínkarboxylát možno pripraviť nasledujúcim spôsobom:

K roztoku 2,86 g (4*S*,5*R*)-4-acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β,7β,10β-trihydroxy-9-oxo-11-taxen-13α-yl-3-*terc*-butoxykarbonyl-2,2-dimetyl-4-fenyl-5-oxazolidínkarboxylátu v 29 cm^3 bezvodého dichlórmetánu, udržiavaného pod atmosférou argónu, sa pridá 0,955 cm^3 pyridínu a 50 mg molekulárneho sita 4A v aktivovanej práškovej forme. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu blízku -35 °C, a potom sa ku nej pridá 0,85 cm^3 anhydridu kyseliny trifluórmetánsulfónovej a zmes sa mieša pri teplote blízkej -5 °C počas 15 minút a potom sa k nej pridá 10 cm^3 destilovanej vody. Po filtrácii cez sklenenú fritu vyloženú celitom a premytí sklenenej frity trikrát 10 cm^3 zmesou metanolu a dichlórmetánu v objemovom pomere 10:90 sa vodná fáza oddelí dekantáciou a extrahuje dvakrát 10 cm^3 dichlórmetánu. Organické fázy sa zlúčia, vysušia nad síranom horečnatým, sfiltrujú a potom sa zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40 °C. Získa sa 3,87 g bieleho produktu s konzistenciou pevnej peny, ktorý sa prečistí chromatograficky na 400 g silikagélu (0,063 - 0,2 mm) obsiahnutého v kolóne s priemerom 10 cm, pričom sa ako elučná sústava použije zmes dichlórmetánu a etylacetátu s objemovým gradientom od pomeru 97,5 : 2,5 do pomeru 90 : 10 a zberajú sa frakcie s objemom 80 cm^3. Frakcie obsahujúce iba požadovaný produkt sa zlúčia a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (0,27 kPa) pri teplote 40 °C a v priebehu 2 hodín. Takto sa získa 3,0 g (4*S*,5*R*)-4-acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β,10β-dihydroxy-9-oxo-7β-trifluórmetánsulfonáto-11-taxen-13α-yl-3-*terc*-butoxykarbonyl-2,2-dimetyl-4-fenyl-5-oxazolidínkarboxylátu vo forme bieleho produktu s konzistenciou pevnej peny.

(4*S*,5*R*)-4-Acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β,7β,10β-trihydroxy-9-oxo-11-taxén-13α-yl-3-*terc*-butoxykarbonyl-2,2-dimetyl-4-fenyl-5-oxazolidínkarboxylát možno pripraviť nasledujúcim spôsobom.

Roztok 24,35 g (4*S*,5*R*)-4-acetoxy-2α-benzoyloxy-

-5β,20-epoxy-9-oxo-7β,10β-*bis*-(2,2,2-trichlóretoxy)karbonyloxy-1β-hydroxy-11-taxén-13α-yl-3-*terc*-butoxykarbonyl-2,2-dimetyl-4-fenyl-5-oxazolidínkarboxylátu v zmesi 130 cm^3 etylacetátu a 46,5 cm^3 kyseliny octovej sa zohrieva za miešania a pod atmosférou argónu až na teplotu blízku 60 °C, a potom sa k nej pridá 40 g práškového zinku. Reakčná zmes sa potom mieša počas 30 minút pri teplote 60 °C, a potom sa ochladí na teplotu blízku 20 °C a sfiltruje sa cez sklenenú fritu vyloženú celitom. Sklenená frita sa premyje 100 cm^3 zmesi etanolu a dichlórmetánu v objemovom pomere 20 : 80, filtráty sa zlúčia a potom zahustia do sucha pri zníženom tlaku (0,27 kPa) pri teplote blízkej 40 °C.

K zvyšku sa pridá 500 cm^3 dichlórmetánu. Organická fáza sa premyje dvakrát 50 cm^3 nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a potom 50 cm^3 destilovanej vody. Získané vodné fázy sa po oddelení dekantáciou dvakrát extrahujú 30 cm^3 dichlórmetánu. Organické fázy sa zlúčia, vysušia nad síranom horečnatým, sfiltrujú a potom zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40 °C. Získa sa 19,7 g bieleho produktu s konzistenciou pevnej peny, ktorý sa prečistí chromatograficky na 800 g silikagélu (0,063 - 0,2 mm) obsiahnutého v kolóne s priemerom 10 cm, pričom sa ako elučná sústava použije zmes dichlórmetánu a metanolu v objemovom gradiente od pomeru uvedených zložiek 100 : 0 k pomeru 97 : 3 a zberajú sa frakcie s objemom 80 cm^3. Frakcie obsahujúce iba požadovaný produkt sa zlúčia a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (0,27 kPa) pri teplote 40 °C v priebehu 2 hodín. Takto sa získa 16,53 g (4*S*,5*R*)-4-acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β,7β,10β-trihydroxy-11-taxen-13α-yl-3-*terc*-butoxykarbonyl-2,2-dimetyl-4-fenyl-5-oxazolidín-karboxylátu vo forme bieleho produktu s konzistenciou pevnej peny.

(4*S*,5*R*)-4-Acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-9-oxo-7β,10β-*bis*-(2,2,2-trichlóretoxy)karbonyloxy-1-hydroxy-11-taxen-13α-yl-3-*terc*-butoxykarbonyl-2,2-dimetyl-4-fenyl-5-oxazolidínkarboxylát možno pripraviť spôsobom opísaným v medzinárodnej patentovej prihláške PCT WO 9209589.

Príklad 2

K roztoku 550 mg (2*R*,3*S*)-4α,10β-diacetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β-hydroxy-7β,8β-metylén-9-oxo-19-nor-11-taxen-13α-yl-3-amino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu v 17,5 cm^3 etylacetátu sa pridá 45 cm^3 destilovanej vody, 45 cm^3 nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a potom ešte po kvapkách pri teplote 20 °C 0,096 cm^3 benzoylchloridu. Získaná zmes sa mieša počas 10 minút pri teplote blízkej 20 °C. Po dekantácii sa vodná fáza extrahuje dvakrát 30 cm^3 etylacetátu. Zlúčené organické fázy sa vysušia nad síranom horečnatým, sfiltrujú a potom zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40 °C. Takto sa získa 670 mg bieleho produktu vo forme pevnej peny, ktorý sa prečistí chromatograficky pri atmosférickom tlaku na 50 g silikagélu (0,063 - 0,2 mm) obsiahnutého v kolóne s priemerom 2,5 cm, pričom sa ako elučná sústava použije zmes metanolu a dichlórmetánu najprv v pomere 1 : 99 a potom v pomere 2,5 : 97,5 a zberajú sa frakcie s objemom 10 cm^3. Frakcie obsahujúce iba požadovaný produkt sa zlúčia a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40 °C. Takto sa získa 610 mg bieleho produktu vo forme pevnej peny. 300 mg vzorka tohto produktu sa prečistí preparatívnou chromatografiou na 12 doskách s tenkou vrstvou silikagélu (Kieselgel 60F254, Merck, hrúbka 0,25 mm), pričom sa ako elučná sústava použije zmes metanolu a dichlórmetánu v objemovom pomere 3 : 97. Po elúcii zóny zodpovedajúcej hlavnému produktu zmesí metanolu a dichlórmetánu v objemovom pomere 10 : 90 a po odparení rozpúšťadiel pri zníženom tlaku (0,27 kPa) pri teplote blízkej 40 °C sa získa 155,2 g (2*R*,3*S*)-4α,10β-diacetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β-hydroxy-7β,8β-metylén-9-oxo-10-nor-11-taxen-13α-yl-3-benzoylamino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu vo forme bieleho produktu s konzistenciou pevnej peny, ktorý má nasledujúce charakteristiky:
optická otáčavosť: $(\alpha)_D^{20} = -30,5°$ (c=0,491, metanol),
^{1}H-nukleárne magnetickorezonančné spektrum (300 MHz, $CDCl_3$, δ v ppm, kopulačné konštanty J v Hz):
1,27 (s, 3H: -C<u>H</u>$_3$ 16 alebo 17),
1,30 (s, 3H: -C<u>H</u>$_3$ 16 alebo 17),
1,40 (mt, 1H: -<u>H</u> 7),
1,62 a 2,25 (q a m, 1H každý: C<u>H</u>$_2$ cyklopropánu),
1,85 (s, 3H:-C<u>H</u>$_3$ 18),
1,96 (s, 1H:-O<u>H</u> v polohe 1),
2,05 a 2,48 (d a m, 1H každý:-C<u>H</u>$_2$ - v polohe 6),
2,24 (s, 3H:-COC<u>H</u>$_3$ v polohe 10),
2,28 a 2,50 (m, 1H každý:-C<u>H</u>$_2$ - polohe 14),
2,45 (s, 3H:-COC<u>H</u>$_3$ v polohe 4),
3,52 (d, 1H:-O<u>H</u> v polohe 2'),
4,10 a 4,35 (d, 1H každý:-C<u>H</u>$_2$- v polohe 20),
4,11 (d, 1H:-<u>H</u> 3),
4,77 (d šir., 1H:-<u>H</u> 5),
4,82 (dd, 1H:-<u>H</u> 2'),
5,70 (d, 1H:-<u>H</u> v polohe 2),
5,84 (dd, 1H:-<u>H</u> 3'),
6,30 (t šir., 1H:-<u>H</u> 13),
6,36 (s, 1H:-<u>H</u> 10),
7,00 (d, 1H:-CON<u>H</u>-),
7,35 až 8,30 (m, 15H:-C$_6$<u>H</u>$_5$ v polohe 3', -OCOC$_6$<u>H</u>$_5$ a NHCOC$_6$<u>H</u>$_5$).

(2*R*,3*S*)-4α,10β-Diacetoxy-2alfa-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β-hydroxy-7β,8β-metylén-9-oxo-19-nor-11-taxen-13α-yl-3-amino-2-hydroxy-3-fenylpropionát možno pripraviť za podmienok opísaných v príklade 1 na prípravu (2*R*,3*S*)-4α-acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β,10β-dihydroxy-7β,8β-metylén-9-oxo-19-nor-11-taxen-13α-yl-3-amino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu. Takto sa z 1,6 g (4*S*,5*R*)-4α,10β-diacetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β-hydroxy-7β,8β-metylén-9-oxo-19-nor-11-taxén-13α-yl-3-*terc*-butoxykarbonyl-2,2-dimetyl-4-fenyl-5-oxazolidínkarboxylátu získa 1,14 g (2*R*,3*S*)-4α,10β-diacetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β-hydroxy-7β,8β-metylén-9-oxo-19-nor-11-taxen-13α-yl-3-amino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu vo forme bieleho produktu s konzistenciou pevnej peny.

(4*S*,5*R*)-4α,10β-Diacetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β-hydroxy-7β,8β-metylén-9-oxo-19-nor-11-taxen-13a-yl-3-*terc*-butoxykarbonyl-2,2-dimetyl-4-fenyl-5-oxazolidínkarboxylát možno pripraviť v podmienkach opísaných v príklade 1 na prípravu (4*S*,5*R*)-4α-acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β,10β-dihydroxy-7β,8β-metylén-9-nor-19-taxen-13α-yl-3-*terc*-butoxykarbonyl-2,2-dimetyl-4-fenyl-5-oxazolidínkarboxylátu. Takto sa z 2,2 g (4*S*,5*R*)-4α,10β-diacetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β-hydroxy-9-oxo-7β-trifluórmetánsulfonáto-11-taxén-13α-yl-3-*terc*-butoxykarbonyl-2,2-dimetyl-4-fenyl-5-oxazolidínkarboxylátu získa 1,62 g (4*S*,5*R*)-4α,10β-diacetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β-hydroxy-7β,8β-metylén-9-oxo-19-nor-11-taxén-13α-yl-3-*terc*-butoxykarbonyl-2,2-dimetyl-4-fenyl-5-oxazolidínkarboxylátu vo forme bieleho produktu s konzistenciou pevnej peny.

(4*S*,5*R*)-4α,10β-Diacetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β-hydroxy-9-oxo-7β-trifluórmetánsulfonáto-11-taxen-13α-yl-3-*terc*-butoxykarbonyl-2,2-dimetyl-4-fenyl-5-oxazolidínkarbonát možno pripraviť v podmienkach, opísaných v príklade 1 na prípravu (4*S*,5*R*)-4α-acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β,10β-dihydroxy-9-oxo-7β-trifluórmetánsulfonáto-19-nor-11-taxen-13α-yl-3-*terc*-butoxykarbonyl-2,2-dimetyl-4-fenyl-5-oxazolidínkarboxylátu. Takto sa z 2,4 g (4*S*,5*R*)-4α,10β-diacetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β,7β-dihydroxy-9-oxo-11-taxen-13α-yl-3-*terc*-butoxykarbonyl-2,2-dimetyl-4-fenyl-5-oxazolidínkarbonátu získa 2,4 g (4*S*,5*R*)-4α,10β-diacetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β-hydroxy-9-oxo-7β-trifluórmetánsulfonáto-11-taxen-13α-yl-3-*terc*-butoxykarbonyl-2,2-dimetyl-4-fenyl-5-oxazolidínkarbonátu vo forme bieleho produktu s konzistenciou bielej peny.

(4*S*,5*R*)-4α,10β-Diacetoxy-2α-benzoyloxy-5-β,20-epoxy-1β,7β-dihydroxy-9-oxo-11-taxén-13α-yl-3-*terc*-butoxykarbonyl-2,2-dimetyl-4-fenyl-5-oxazolidínkarboxylát možno pripraviť v podmienkach opísaných v medzinárodnej patentovej prihláške PCT/WO/9209589.

Príklad 3

K roztoku 550 mg (2*R*,3*S*)-4α,10β-diacetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β-hydroxy-7β,8β-metylén-9-oxo-19-nor-11-taxen-13α-yl-3-amino-2-hydroxy-3-fenylpropionátu v 1 cm^3 dichlórmetánu, udržovanému pod atmosférou argónu, sa pridá 76 mg hydrogenuhličitanu sodného a potom ešte po kvapkách a pri teplote blízkej 20 °C roztok 197 mg di-*terc*-butyl-dikarbonátu v 1 cm^3 dichlórmetánu. Získaný roztok sa mieša počas 15 hodín pri teplote blízkej 20 °C, a potom sa ku nemu pridá zmes 5 cm^3 destilovanej vody a 10 cm^3 dichlórmetánu. Vodná fáza sa extrahuje 5 cm^3 dichlórmetánu. Zlúčené organické fázy sa vysušia nad síranom horečnatým, sfiltrujú a potom zahustia pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40 °C. Takto sa získa 780 mg bieleho produktu s konzistenciou pevnej peny, ktorý sa prečistí chromatograficky pri atmosférickom tlaku na 50 g silikagélu (0,063 - 0,2 mm) obsiahnutého v kolóne s priemerom 2,5 cm, pričom sa ako elučná sústava použije zmes metanolu a dichlórmetánu v objemovom pomere najprv 1 : 99 a potom 2,5 : 97,5 a zberajú sa frakcie s objemom 10 cm^3. Frakcie obsahujúce iba požadovaný produkt sa zlúčia a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40 °C. Takto sa získa 660 mg produktu s konzistenciou bielej pevnej peny. 300 mg vzorka tohto produktu sa prečistí preparatívnou chromatografiou na 12 doskách s tenkou vrstvou silikagélu (Kiesegel 60F254, Merck, hrúbka 0,25 mm), pričom sa ako elučná sústava použije zmes metanolu a dichlórmetánu v objemovom pomere 4 : 96. Po elúcii zóny zodpovedajúcej hlavnému produktu zmesou metanolu a dichlórmetánu v objemovom pomere 10 : 90 a odparení rozpúšťadiel pri zníženom tlaku (0,27 kPa) pri teplote 40 °C sa získa 159,7 mg (2*R*,3*S*)-4α,10β-diacetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1β-hydroxy-7β,8β-metylén-9-oxo-19-nor-11-taxen-13α-yl-3-*terc*-butoxykarbonylamino-2-hydroxy-3-fenyl-propionátu vo forme bieleho produktu s konzistenciou pevnej peny, ktorá má nasledujúce charakteristiky:

optická otáčavosť: $(\alpha)_D^{20} = -34°$ (c=0,564, metanol),

^{1}H-nukleárne magnetickorezonančné spektrum (400 MHz, $CDCl_3$, δ v ppm, kopulačné konštanty J v Hz):

1,28 (s, 3H:-C$\underline{H}_3$ 16 alebo 17),
1,30 (s, 9H:-C (C$\underline{H}_3$)$_3$),
1,38 (mt, 1H:-$\underline{H}$ 7),
1,60 (s, 3H:-C$\underline{H}_3$ 16 alebo 17),
1,68 a 2,25 (t a m, 1H, každý: C$\underline{H}_2$ cyklopropánu),
1,85 (s, 3H:-C$\underline{H}_3$ 18),
2,10 a 2,45 (d a td, 1H každý:-C$\underline{H}_2$ - v polohe 6),
2,23 (s, 3H:-COC$\underline{H}_3$ v polohe 10),
2,22 a 2,40 (m, 1H každý:-C$\underline{H}_2$ - polohe 14),
2,40 (s, 3H:-COC$\underline{H}_3$ v polohe 4),
3,28 (d, 1H:-O$\underline{H}$ v polohe 2'),
4,05 a 4,22 (d, 1H každý:-C$\underline{H}_2$- v polohe 20),
4,10 (d, 1H:-$\underline{H}$ 3),
4,62 (s šir.,1H:-$\underline{H}$ 2'),
4,73 (d, 1H:-$\underline{H}$ 5),
5,29 (d, šir.,1H:-$\underline{H}$ 3'),
5,37 (d, 1H:-CON$\underline{H}$-),
5,67 (d, 1H:-$\underline{H}$ v polohe 2),
6,28 (t šir., 1H:-$\underline{H}$ 13),
6,33 (s, 1H:-$\underline{H}$ 10),
7,30 až 7,45 (mTt, 5H:-C$_6\underline{H}_5$ v polohe 3'),
7,51 (t, 2H: -OCOC$_6\underline{H}_5$ (-$\underline{H}$ 3 a $\underline{H}$ 5)),
7,61 (t, 1H:-OCOC$_6\underline{H}_5$ (-$\underline{H}$ 4)),
8,17 (d, 2H:-OCOC$_6\underline{H}_5$ (-$\underline{H}$ 2 a -$\underline{H}$ 6)).

Príklad 4

K roztoku 100 mg 10-deacetylbaccatínu III v zmesi 2 cm^3 tetrahydrofuránu a 0,05 cm^3 pyridínu, ochladenému na teplotu blízku -78 °C a udržovanému pod atmosférou argónu, sa po kvapkách pridá 0,09 cm^3 anhydridu kyseliny trifluórmetánsulfónovej. Teplota sa potom pomaly ponechá vystúpiť na teplotu blízku 0 °C a to v priebehu asi jednej hodiny a potom v priebehu ďalšej hodiny na teplotu blízku 20 °C. Po dvoch hodinách pri teplote blízkej 20 °C sa pridá 200 mg tetrabutylamóniumjodidu, a potom sa roztok zohrieva na teplotu varu rozpúšťadla počas 15 minút. Po ochladení na teplotu blízku 20 °C sa pridá 10 cm^3 etylacetátu a potom ešte 1 cm^3 destilovanej vody. Po dekantácii sa organická fáza vysuší nad síranom horečnatým, sfiltruje a zahustí do sucha pri zníženom tlaku (2,7 kPa) pri teplote 40 °C. Takto sa získa 116 mg žltého oleja, ktorý sa prečistí chromatografiou pri atmosférickom tlaku na 30 g silikagélu (0,063 - 0,2 mm) obsiahnutého v kolóne s priemerom 2,5 cm, pričom sa ako elučná sústava použije zmes etylacetátu a dichlórmetánu s objemovým gradientom od pomeru uvedených zložiek 0 : 100 do pomeru 80 : 20. Frakcie obsahujúce iba požadovaný produkt sa zlúčia a zahustia do sucha pri zníženom tlaku (0,27 kPa) pri teplote 40 °C. Takto sa získa 10,3 mg 10-deacety-7β,8β-metylén-19-nor-baccatinu III vo forme bieleho produktu s konzistenciou pevnej peny, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

^{1}H-nukleárne magnetickorezonančné spektrum (400 MHz, $CDCl_3$, δ v ppm, kopulačné konštanty J v Hz):

1,14 (s, 3H:-C$\underline{H}_3$ 16 alebo 17),
1,42 (mt, 1H:-$\underline{H}$ v polohe 7),
1,76 a 2,31 (t a m, 1H každý: C$\underline{H}_2$ cyklopropánu),
2,07 (s,3H:-C$\underline{H}_3$ v polohe 18),
2,15 a 2,50 (d šir. a td, 1H každý:-C$\underline{H}_2$ - v polohe 6),
2,30 (s, 3H:-COC$\underline{H}_3$ v polohe 4),
2,28 a 2,35 (m, 1H každý:-C$\underline{H}_2$ - polohe 14),
4,11 a 4,37 (d, 1H každý:-C$\underline{H}_2$- v polohe 20),
4,28 (d, 1H:-$\underline{H}$ v polohe 3),
4,79 (d, 1H:-$\underline{H}$ v polohe 5),
4,88 (t šir., 1H:-$\underline{H}$ v polohe 13),
5,09 (s, 1H:-$\underline{H}$ v polohe 10),
5,66 (d, 1H:-$\underline{H}$ v polohe 2),
7,51 (t, 2H: -OCOC$_6\underline{H}_5$ (-$\underline{H}$ v polohe 3 a 5)),
7,61 (t, 1H:-OCOC$_6\underline{H}_5$ (-$\underline{H}$ v polohe 4),
8,17 (d, 2H:-OCOC$_6\underline{H}_5$ (-$\underline{H}$ v polohe 2 a 6)),

^{13}C-nukleárne magnetickorezonančné spektrum (100 MHz, $CDCl_3$, δ v ppm, nekopulové, s = singlet, d = dublet, t = triplet, q = kvadruplet):

15 (q, C18), 16,5 (t, C19),
20 a 27 (q, C16 a 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, C8),
129 (d, C2:-OCOC$_6$H$_5$), 130 (s, C1 od -OCOC$_6$H$_5$),
130,5 (d, C3 od -OCOC$_6$H$_5$),
134 (d, C4 od -OCOC$_6$H$_5$),
136 (s, C11), 143 (s, C12),
168 (s, -O<u>C</u>CH$_3$), 210 (s, C9).

Nové zlúčeniny podľa vynálezu so všeobecným vzorcom (I) majú významný inhibičný účinok na abnormálnu bunkovú proliferáciu a terapeutické vlastnosti umožňujúce liečenie chorých, ktorí trpia patologickými stavmi sprevádzajúcimi abnormálnu bunkovú proliferáciu. Tieto patologické stavy zahŕňajú abnormálnu bunkovú proliferáciu malígnych a nemalígnych buniek rôznych tkanív a/alebo orgánov, zahŕňajúcich napríklad svalové, kostné alebo kĺbové tkanivo, kožu, mozog, pľúca, pohlavné orgány, lymfatické alebo renálne systémy, mliečne alebo krvné bunky, pečeň, zažívacie ústrojenstvo, pankreas a štítnu žľazu a nadobličku. Tieto patologické stavy môžu taktiež zahŕňať psoriázu, tuhé nádory, rakovinu vaječníkov, rakovinu prsníka, rakovinu mozgu, rakovinu prostaty, rakovinu tračníku, rakovinu žalúdka, rakovinu obličiek alebo rakovinu semenníkov, Kaposiho sarkóm, cholangiokarcinóm, choriokarcinóm, neuroblastóm, Wilmsov nádor, Hodgkinovu chorobu, melanómy, myelómy multiplex, chronické lymfocytové leukémie a akútne alebo chronické granulocytové lymfómy. Nové zlúčeniny podľa vynálezu sú mimoriadne užitočné na liečenie vaječníkov. Zlúčeniny podľa vynálezu možno použiť na prevenciu alebo oddialenie príznakov alebo recidív uvedených patologických stavov alebo na liečenie týchto patologických stavov.

Tieto produkty je možné podať pacientovi v rôznych formách prispôsobených zvolenému typu podania, pričom výhodným typom podania je v danom prípade perorálne podanie. Parenterálne podanie zahŕňa intravenózne podanie, intraperitoneálne podanie, intramuskulárne podanie alebo subkutánne podanie. Mimoriadne výhodným podaním je intraperitoneálne podanie alebo intravenózne podanie.

Vynález taktiež zahŕňa farmaceutické kompozície, ktoré obsahujú aspoň jednu zlúčeninu všeobecného vzorca (I) v dostatočnom množstve prispôsobenom použitiu v humánnej alebo veterinárnej terapii. Tieto kompozície možno pripraviť zvyčajnými metódami s použitím jednej alebo niekoľkých prísad, nosičov alebo pomocných látok, ktoré sú farmaceuticky prijateľné. Vhodné nosiče zahŕňajú riedidlá, sterilné vodné prostredia a rôzne netoxické rozpúšťadlá. Výhodne majú kompozície formu vodných roztokov alebo suspenzií a injikovateľných roztokov, ktoré môžu obsahovať emulgačné činidlá, farbivá, konzervačné činidlá alebo stabilizátory.

Výber prísad alebo pomocných látok môže byť diktovaný rozpustnosťou a chemickými vlastnosťami použitej účinnej zlúčeniny, použitým typom podania a farmaceutickými zvyklosťami.

Na parenterálne použitie sa používajú vodné alebo nevodné sterilné roztoky alebo suspenzie. Na prípravu nevodných roztokov alebo suspenzií možno použiť prírodné rastlinné oleje, akými sú olivový olej, sezamový olej alebo parafínový olej, alebo injikovateľné organické estery, ako etyloleát. Vodné sterilné roztoky môžu byť tvorené roztokom farmaceuticky prijateľnej soli vo vode. Vodné roztoky vyhovujú na intravenózne podanie v prípade, že ich pH je vhodne nastavené a ich izotonocita je zaistená, napríklad dostatočným množstvom chloridu sodného alebo glukózy. Sterilizáciu možno uskutočniť zohriatím alebo ľubovoľným iným vhodným spôsobom, ktorý nepriaznivo ovplyvňuje vlastnosti kompozície.

Je samozrejmé, že všetky zlúčeniny použité v kompozíciách podľa vynálezu musia byť čisté a netoxické v použitých množstvách.

Uvedené kompozície môžu obsahovať aspoň 0,01 % terapeuticky účinnej zlúčeniny. Množstvo účinnej zlúčeniny v kompozícii je také, že umožňuje predpísanie vhodného dávkovania. Výhodne sú uvedené kompozície pripravené takým spôsobom, že jednotková dávka kompozície obsahuje asi 0,01 až 1000 mg účinnej zlúčeniny na podanie parenterálnou cestou.

Liečenie použitím zlúčenín podľa vynálezu možno uskutočňovať súčasne s inou terapiou zahŕňajúcou podávanie antineoplastických liečiv alebo monoklonálnych protilátok, imunoplastickú terapiu alebo rádioterapiu, alebo podávanie modifikátorov biologickej odozvy. Modifikátory biologickej odozvy zahŕňajú napríklad lymfokíny a cytokíny, ako interleukíny, interferóny (alfa, beta alebo gama) a TNF. Ďalšie chemoterapeutické činidlá použiteľné na liečenie porúch spojených s abnormálnou bunkovou proliferáciou, zahŕňajúcou napríklad alkylačné činidlá, akými sú dusíkaté yperity, ako mechloretamine, cyclophosphamide, melphalan a chlorambucil, alkylsulfonáty, ako busulfán, nitromočoviny, ako carmustine, lomusine, semustine a streprozocine, triazény, ako dacarbazine, antimetabolity, ako analógy kyseliny listovej, ako methrotexate, analógy pyrimidínu, ako fluorouracil a cytarabine, analógy purínov, ako merkaptopurine a thioguaine, prírodné produkty, ako alkaloidy de vinca, ako vinblastine, vincristine a vendsine, epipodofyllotoxíny, ako etoposide a teniposide, antibiotiká, ako dactinomycine, daunorubicine, doxorubicine, bleomycine, plicamycine a mitomycine, enzými, ako L-asparaginázа, rôzne činidlá, ako koordinačné komplexy platiny, ako cisplatina, substituované močoviny, ako hydroxymočovina, deriváty metylhydrazínu, ako procarbazine, adrenokortikoidné supresory, ako mitotane a aminoglutethymide, hormóny a antagonizujúce činidlá, ako adrenokortikosteroidy, ako prednisone, progestíny, ako hydroxyprogesteronkaproát, metoxyprogeteronacetát a megastrolacetát, oestrogény, ako dietylstilbestrol a etynilestradiol, antioestrogény, ako tamoxifene, androgény, ako testosteronepropionát a fluoxymesterone.

Použiteľnými dávkami sú dávky, ktoré umožňujú profylaktické liečenie alebo vyvolávajú maximálnu terapeutickú odozvu. Tieto dávky sú závislé od formy podania, od konkrétnej použitej účinnej zlúčeniny a od charakteristík pacienta. Všeobecne sú týmito dávkami dávky, ktoré sú terapeuticky účinné pri liečení porúch spojených s abnormálnou bunkovou proliferáciou. Zlúčeniny podľa vynálezu sa môžu podávať tak často, ako je to nevyhnutné na dosiahnutie požadovaného terapeutického účinku. U niektorých chorých sa môže dosiahnuť rýchla odozva po podaní relatívne silných alebo slabých dávok, a potom sa podávajú len slabé udržovacie dávky alebo sa už nepodávajú dávky žiadne. Všeobecne sa na začiatku liečenia podávajú slabé dávky, a potom sa v prípade potreby podávajú dávky čím ďalej tým silnejšie, až sa dosiahne optimálny účinok. U

iných chorých sa môže nevyhnutne podávať udržovacia dávka 1- až 8-krát denne, výhodne 1- až 4-krát denne, podľa fyziologickej potreby konkrétneho chorého. Tiež je možné, že u niektorých chorých je nevyhnutné použiť len jedno až dve denné podania.

U človeka sa uvedené dávky všeobecne pohybujú medzi 0,01 a 200 mg/kg. Pri intraperitoneálnom podaní sa dávky všeobecne pohybujú medzi 0,1 a 100 mg/kg, výhodne medzi 0,5 a 50 mg/kg a ešte špecifickejšie medzi 1 a 10 mg/kg. Pri intravenóznom podaní sa dávky všeobecne pohybujú medzi 0,1 a 50 mg/kg, výhodne medzi 0,1 a 5 mg/kg a ešte špecifickejšie medzi 1 a 2 mg/kg. Je samozrejmé, že na určenie najvhodnejšieho dávkovania bude nevyhnutné vziať do úvahy spôsob podania, hmotnosť pacienta, jeho všeobecný zdravotný stav, jeho vek a ďalšie faktory, ktoré by mohli ovplyvniť účinnosť liečenia.

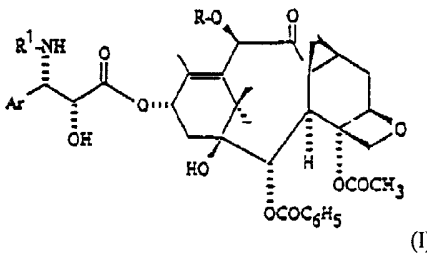
Príklad 5

V tomto príklade je uvedená ilustratívna kompozícia podľa vynálezu.

40 mg produktu získaného v príklade 1 sa rozpustí v 1 cm^3 produktu Emulphor EL 620 a 1 cm^3 etanolu, a potom sa získaný roztok zriedi pridaním 18 cm^3 fyziologického séra. Kompozícia sa podáva jednohodinovou infúziou zavedením do fyziologického roztoku.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Taxoidy všeobecného vzorca (I)



(I),

v ktorom

R znamená atóm vodíka, acetylovú skupinu, alkoxyacetylovú skupinu obsahujúcu 3 až 6 atómov uhlíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka,

R^1 znamená benzoylovú skupinu alebo skupinu R^2-O-CO-, v ktorej

R^2 znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, alkenylovú skupinu obsahujúcu 2 až 4 atómy uhlíka, alkinylovú skupinu obsahujúcu 2 až 4 atómy uhlíka, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 6 atómov uhlíka, cykloalkenylovú skupinu obsahujúcu 4 až 6 atómov uhlíka, bicykloalkylovú skupinu obsahujúcu 10 až 12 atómov uhlíka, fenylovú skupinu alebo prípadne substituovanú heterocyklickú skupinu obsahujúcu 3 až 6 atómov uhlíka a

Ar znamená prípadne substituovanú arylovú skupinu obsahujúcu 6 až 12 atómov uhlíka.

2. Deriváty podľa nároku 1, v ktorých

R znamená atóm vodíka, acetylovú skupinu, alkoxyacetylovú skupinu obsahujúcu 3 až 6 atómov uhlíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka,

R^1 znamená benzoylovú skupinu alebo skupinu R^2-O-CO-, v ktorej R^2 znamená

- priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, alkenylovú skupinu obsahujúcu 2 až 4 atómy uhlíka, alkinylovú skupinu obsahujúcu 2 až 4 atómy uhlíka, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 6 atómov uhlíka alebo bicykloalkylovú skupinu obsahujúcu 10 až 12 atómov uhlíka, pričom sú tieto skupiny prípadne substituované jedným alebo niekoľkými rovnakými alebo rôznymi substituentmi zvolenými z množiny zahŕňajúcej atómy halogénov, hydroxyskupinu, alkyloxyskupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, dialkylaminoskupinu, v ktorej každý alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 atómy uhlíka, piperidinoskupinu, morfolinoskupinu, 1-piperazinylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná v polohe 4 alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka alebo fenylalkylovou skupinou, v ktorej alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 atómy uhlíka, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 6 atómov uhlíka, cykloalkenylovú skupinu obsahujúcu 4 až 6 atómov uhlíka, fenylovú skupinu, kyanoskupinu, karboxyskupinu alebo alkyloxykarbonylovú skupinu, v ktorej alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 atómy uhlíka, alebo
- fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo niekoľkými rovnakými alebo rôznymi substituentmi z množiny zahŕňajúcej alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka a alkyloxyskupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, alebo
- 5- a 6-člennú nasýtenú alebo nenasýtenú dusíkatú heterocyklickú skupinu prípadne substituovanú jednou alebo niekoľkými alkylovými skupinami obsahujúcimi 1 až 4 atómy uhlíka,

pričom cykloalkylové, cykloalkenylové alebo bicykloalkylové skupiny môžu byť prípadne substituované jednou alebo niekoľkými alkylovými skupinami obsahujúcimi 1 až 4 atómy uhlíka, a

Ar znamená fenylovú, alfa- alebo beta-naftylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo niekoľkými substituentmi zvolenými z množiny zahŕňajúcej atómy halogénov (atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, atóm jódu), alkylovú skupinu, alkenylovú skupinu, alkinylovú skupinu, arylovú skupinu, arylalkylovú skupinu, alkoxyskupinu, alkyltioskupinu, aryloxyskupinu, aryltioskupinu, hydroxyskupinu, hydroxyalkylovú skupinu, merkaptoskupinu, formylovú skupinu, acylovú skupinu, acylaminoskupinu, aroylaminoskupinu, alkoxykarbonylaminoskupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu, dialkylaminoskupinu, karboxyskupinu, alkoxykarbonylovú skupinu, karbamoylovú skupinu, dialkylkarbamoylovú skupinu, kyanoskupinu, nitroskupinu a trifluórmetylovú skupinu,

pričom alkylové skupiny alebo alkylové zvyšky ostatných skupín obsahujú 1 až 4 atómy uhlíka, alkenylové a alkinylové skupiny obsahujú 2 až 4 atómy uhlíka a arylovými skupinami sú fenylová alebo alfa-, alebo beta-naftylová skupina, alebo tiež

Ar znamená 5-člennú aromatickú heterocyklickú skupinu obsahujúcu jeden alebo niekoľko rovnakých alebo rôznych atómov zvolených z množiny, zahŕňajúcej atóm dusíka, atóm kyslíka a atóm síry, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo niekoľkými rovnakými alebo rôznymi substituentmi zvolenými z množiny, zahŕňajúcej atómy halogénov (atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, atóm jódu), alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, arylovú skupinu obsahujúcu 6 až 10 atómov uhlíka, alkoxyskupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, aryloxyskupinu obsahujúcu 6 až 10 atómov uhlíka, aminoskupinu, alkylaminoskupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, dialkylaminoskupinu, v ktorej každý alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 atómy uhlíka, acylaminoskupinu, v ktorej acylový zvyšok obsahuje 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxykarbonylaminoskupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, acylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, arylkarbonylovú skupinu, v ktorej arylový zvyšok obsahuje 6 až 10 atómov uhlíka, kyanoskupinu, karbo-

xyskupinu, karbamoylovú skupinu, alkylkarbamoylovú skupinu, v ktorej alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 atómy uhlíka, dialkylkarbamoylovú skupinu, v ktorej každý alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 atómy uhlíka a alkoxykarbonylovú skupinu, v ktorej alkoxyzvyšok obsahuje 1 až 4 atómy uhlíka.

3. Deriváty podľa nároku 1, v ktorých R znamená atóm vodíka, acetylovú skupinu, alkoxyacetylovú skupinu obsahujúcu 3 až 6 atómov uhlíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, R^1 znamená benzoylovú skupinu alebo skupinu R^2-O-CO-, v ktorej R^2 znamená *terc*-butylovú skupinu a Ar znamená fenylovú skupinu.

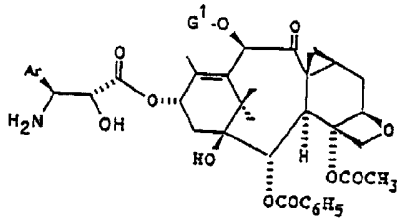
4. Derivát podľa nároku 1, v ktorom R znamená acetylovú skupinu, R^1 znamená skupinu R^2-O-CO-, v ktorej R^2 znamená *terc*-butylovú skupinu a Ar znamená fenylovú skupinu.

5. Derivát podľa nároku 1, v ktorom R znamená acetylovú skupinu, R^1 znamená benzoylovú skupinu a Ar znamená fenylovú skupinu.

6. Derivát podľa nároku 1, v ktorom R znamená atóm vodíka, R^1 znamená skupinu R^2-O-CO-, v ktorej R^2 znamená *terc*-butylovú skupinu a Ar znamená fenylovú skupinu.

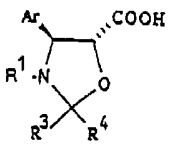
7. Derivát podľa nároku 1, v ktorom R znamená atóm vodíka, R^1 znamená benzoylovú skupinu a Ar znamená fenylovú skupinu.

8. Spôsob prípravy zlúčenín podľa niektorého z nárokov 1 až 7, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m** , že sa esterifikuje zlúčenina všeobecného vzorca (VI)



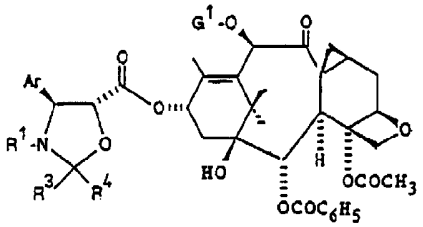
(VI),

v ktorom G^1 znamená atóm vodíka, acetylovú skupinu, alkoxyacetylovú skupinu obsahujúcu 3 až 6 atómov uhlíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka alebo ochrannú skupinu hydroxylovej funkčnej skupiny, kyselinou všeobecného vzorca (VII)



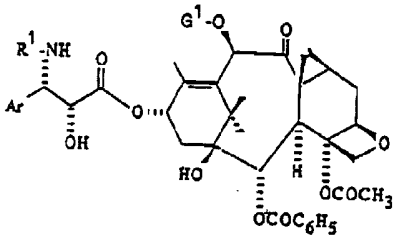
(VII),

v ktorom majú Ar a R^1 významy uvedené v niektorom z nárokov 1 až 7, R^3 znamená atóm vodíka alebo alkoxyskupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka alebo prípadne substituovanú arylovú skupinu obsahujúcu 6 až 12 atómov uhlíka a R^4 znamená atóm vodíka, pričom vzniká zlúčenina všeobecného vzorca (II)



(II),

v ktorom Ar, R a R^1 majú významy uvedené v niektorom z nárokov 1 až 7, R^3, R^4 a G^1 majú už uvedené významy, ktorá sa spracuje v kyslom prostredí, pričom vzniká zlúčenina všeobecného vzorca (III)



(III),

v ktorom majú Ar, R^1 a G^1 už uvedené významy, a potom sa prípadne ochranná skupina G^1 nahradí atómom vodíka a izoluje sa získaný produkt.

9. Spôsob podľa nároku 8, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m** , že sa esterifikácia uskutoční s použitím voľnej kyseliny, pričom sa pracuje v prítomnosti kondenzačného činidla zvoleného z množiny zahŕňajúcej karbodiimidy a reaktívne karbonáty, a aktivačného činidla zvoleného z množiny zahŕňajúcej aminopyridíny, v organickom rozpúšťadle zvolenom z množiny, zahŕňajúcej étery, ketóny, estery, nitrily, alifatické uhľovodíky, halogénované alifatické uhľovodíky a aromatické uhľovodíky, pri teplote medzi -10 a 90 °C.

10. Spôsob podľa nároku 8, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m** , že esterifikácia s použitím anhydridu sa uskutoční v prítomnosti aktivačného činidla zvoleného z množiny zahŕňajúcej aminopyridíny, v organickom rozpúšťadle zvolenom z množiny zahŕňajúcej étery, estery, ketóny, nitrily, alifatické uhľovodíky, halogénované alifatické uhľovodíky a aromatické uhľovodíky, pri teplote medzi 0 ° C a 90 °C.

11. Spôsob podľa nároku 8, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m** , že esterifikácia sa uskutoční s použitím halogenidu alebo anhydridu s alifatickou alebo aromatickou kyselinou, prípadne pripraveného in situ, pričom sa pracuje v prítomnosti zásady zvolenej z množiny zahŕňajúcej terciárne alifatické amíny, v organickom rozpúšťadle zvolenom z množiny, zahŕňajúcej étery, estery, ketóny, nitrily, alifatické uhľovodíky, halogénované alifatické uhľovodíky a aromatické uhľovodíky, pri teplote medzi 0 a 80 °C.

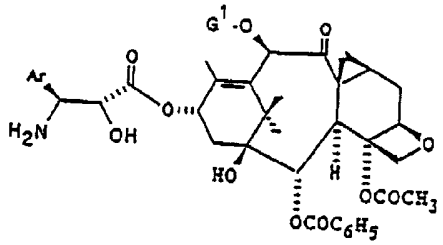
12. Spôsob podľa nároku 8, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m** , že kyslé spracovanie sa uskutoční s použitím minerálnej alebo organickej kyseliny v organickom rozpúšťadle pri teplote medzi -10 a 60 °C.

13. Spôsob podľa nároku 12, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m** , že kyselina sa zvolí z množiny zahŕňajúcej kyselinu chlorovodíkovú, kyselinu sírovú, kyselinu octovú, kyselinu metánsulfónovú, kyselinu trifluórmetánsulfónovú a kyselinu *p*-toluénsulfónovú, pričom tieto kyseliny sa použijú samostatne alebo v zmesi.

14. Spôsob podľa nároku 12, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že rozpúšťadlo sa zvolí z množiny zahŕňajúcej alkoholy, étery, estery, halogénované alifatické uhľovodíky, aromatické uhľovodíky a nitrily.

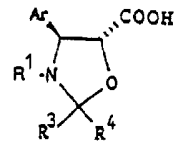
15. Spôsob podľa nároku 8, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že nahradenie ochrannej skupiny G^1 atómom vodíka v prípade, že táto ochranná skupina znamená 2,2,2-trichlóretoxykarbonylovú skupinu alebo 2-(2-trichlórmetylpropoxy)karbonylovú skupinu, sa uskutočňuje pôsobením zinku, prípadne v kombinácii s meďou, v prítomnosti kyseliny octovej pri teplote medzi 30 a 60 °C alebo s použitím minerálnej alebo organickej kyseliny, akou je kyselina chlorovodíková alebo kyselina octová v roztoku v alifatickom alkohole obsahujúcom 1 až 3 atómy uhlíka alebo v alifatickom esteri, akým je etylacetát, izopropylacetát alebo n-butylacetát, v prítomnosti zinku, prípadne v kombinácii s meďou, a keď uvedená ochranná skupina znamená alkoxyacetylovú skupinu, potom sa uvedené nahradenie atómom vodíka uskutočňuje spracovaním v alkalickom prostredí s použitím amoniaku vo vodno-alkoholickom prostredí pri teplote blízkej 20 °C alebo pôsobením halogenidu zinočnatého v metanole pri teplote blízkej 20 °C.

16. Spôsob prípravy zlúčeniny podľa niektorého z nárokov 1 až 7, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa esterifikuje zlúčenina všeobecného vzorca (VI)



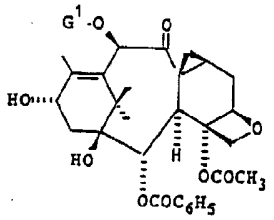
(VI),

v ktorom G^1 znamená atóm vodíka, acetylovú skupinu alkoxyacetylovú skupinu obsahujúcu 3 až 6 atómov uhlíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka alebo ochrannú skupinu hydroxylovej funkčnej skupiny, s použitím kyseliny všeobecného vzorca (VII)



(VII),

v ktorom Ar a R^1 majú významy uvedené v niektorom z nárokov 1 až 7 a R^3 a R^4, ktoré sú rovnaké alebo rôzne, znamenajú alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka alebo aralkylovú skupinu, v ktorej alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 atómy uhlíka, alebo arylovú skupinu, pričom arylové skupiny obsahujú 6 až 12 atómov uhlíka alebo taktiež R^3 znamená trihalogénmetylovú skupinu alebo fenylovú skupinu substituovanú trihalogénmetylovou skupinou a R^4 znamená atóm vodíka alebo taktiež R^3 a R^4 tvoria spoločne s atómom uhlíka, ku ktorému sú viazané, 4- až 7-členný kruh, pričom vzniká po spracovaní v kyslom prostredí zlúčenina všeobecného vzorca (IV)



(IV),

v ktorom Ar má význam uvedený v niektorom z nárokov 1 až 7 a G^1 má už uvedený význam, ktorá sa acyluje s použitím benzoylchloridu alebo reaktívneho derivátu všeobecného vzorca (V)

$$R^2\text{-O-CO-X} \qquad \text{(V)},$$

v ktorom má R^2 význam uvedený v niektorom z nárokov 1 až 7 a X znamená atóm halogénu alebo zvyšok $-O-R^2$ alebo $-O-CO-O-R^2$, a potom sa prípadne nahradí ochranná skupina G^1 atómom vodíka a získaný produkt sa izoluje.

17. Spôsob podľa nároku 16, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa esterifikácia uskutočňuje s použitím voľnej kyseliny, pričom sa pracuje v prítomnosti kondenzačného činidla zvoleného z množiny zahŕňajúcej karbodiimidy a reaktívne karbonáty, a aktivačného činidla zvoleného z množiny zahŕňajúcej aminopyridíny, v organickom rozpúšťadle zvolenom z množiny zahŕňajúcej étery, ketóny, estery, nitrily, alifatické uhľovodíky, halogénované alifatické uhľovodíky a aromatické uhľovodíky, pri teplote medzi -10 a 90 °C.

18. Spôsob podľa nároku 16, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že esterifikácia s použitím anhydridu sa uskutočňuje v prítomnosti aktivačného činidla zvoleného z množiny zahŕňajúcej aminopyridíny, v organickom rozpúšťadle zvolenom z množiny zahŕňajúcej étery, estery, ketóny, nitrily, alifatické uhľovodíky, halogénované alifatické uhľovodíky a aromatické uhľovodíky, pri teplote medzi 0 a 90 °C.

19. Spôsob podľa nároku 16, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že esterifikácia sa uskutočňuje s použitím halogenidu alebo anhydridu s alifatickou alebo aromatickou kyselinou, prípadne pripraveného in situ, pričom sa pracuje v prítomnosti zásady zvolenej z množiny zahŕňajúcej terciárne alifatické amíny, v organickom rozpúšťadle zvolenom z množiny zahŕňajúcej étery, estery, ketóny, nitrily, alifatické uhľovodíky, halogénované alifatické uhľovodíky a aromatické uhľovodíky, pri teplote medzi 0 a 80 °C.

20. Spôsob podľa nároku 16, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že kyslé spracovanie sa uskutočňuje s použitím minerálnej alebo organickej kyseliny v organickom rozpúšťadle pri teplote medzi 0 a 50 °C.

21. Spôsob podľa nároku 20, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že kyselina sa zvolí z množiny zahŕňajúcej kyselinu chlorovodíkovú, kyselinu sírovú a kyselinu mravčiu.

22. Spôsob podľa nároku 20, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že rozpúšťadlo sa zvolí z množiny zahŕňajúcej alkoholy obsahujúce 1 až 3 atómy uhlíka.

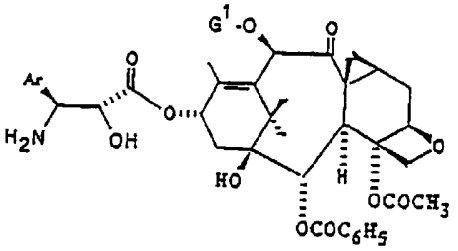
23. Spôsob podľa nároku 16, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že acylácia sa uskutočňuje v inertnom organickom rozpúšťadle za prítomnosti minerálnej alebo organickej zásady.

24. Spôsob podľa nároku 23, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že inertné organické rozpúšťadlo sa zvolí z množiny zahŕňajúcej estery a halogénované alifatické uhľovodíky.

25. Spôsob podľa niektorého z nárokov 22, 23 alebo 24, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa pracuje pri teplote medzi 0 a 50 °C.

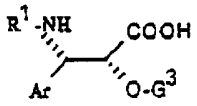
26. Spôsob podľa nároku 16, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa nahradenie ochrannej skupiny G^1 atómom vodíka v prípade, že táto skupina znamená 2,2,2-trichlóretoxykarbonylovú skupinu alebo 2-(2-trichlórmetylpropoxy)karbonylovú skupinu, uskutočňuje pôsobením zinku, prípadne v kombinácii s meďou, v prítomnosti kyseliny octovej pri teplote medzi 30 a 60 °C alebo s použitím minerálnej alebo organickej kyseliny, akou je kyselina chlorovodíková alebo kyselina octová v roztoku v alifatickom alkohole obsahujúcom 1 až 3 atómy uhlíka alebo v alifatickom esteri, akým je etylacetát, izopropylacetát alebo n-butylacetát, v prítomnosti zinku, prípadne v kombinácii s meďou, alebo sa uvedené nahradenie v prípade, že uvedená ochranná skupina znamená alkoxyacetylovú skupinu, uskutočňuje spracovaním v alkalickom prostredí s použitím amoniaku vo vodno-alkoholickom prostredí pri teplote blízkej 20 °C alebo pôsobením halogenidom zinku v metanole pri teplote blízkej 20 °C.

27. Spôsob prípravy zlúčeniny podľa niektorého z nárokov 1 až 7, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa esterifikuje zlúčenina všeobecného vzorca (VI)



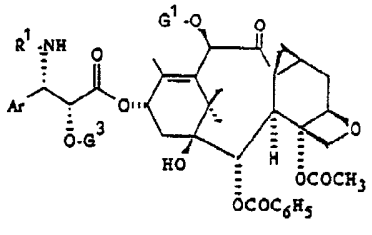
(VI),

v ktorom G^1 znamená atóm vodíka alebo acetylovú skupinu alebo ochrannú skupinu hydroxylovej funkčnej skupiny, kyselinou všeobecného vzorca (XXVI)



(XXVI),

v ktorom majú Ar a R^1 významy uvedené v niektorom z nárokov 1 až 7 a G^3 znamená ochrannú skupinu hydroxylovej funkčnej skupiny, alebo aktivovaným derivátom tejto kyseliny, pričom vzniká zlúčenina všeobecného vzorca (XXVII)



(XXVII),

v ktorom Ar, R^1, G^1 a G^3 majú už uvedené významy, v ktorej sa prípadne nahradia skupiny G^3 a prípadne G^1 atómom vodíka a získaný produkt sa izoluje.

28. Spôsob podľa nároku 27, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa esterifikácia uskutočňuje s použitím voľnej kyseliny, pričom sa pracuje za prítomnosti kondenzačného činidla zvoleného z množiny zahŕňajúcej karbodiimidy a reaktívne karbonáty, a aktivačného činidla zvoleného z množiny zahŕňajúcej aminopyridíny, v organickom rozpúšťadle zvolenom z množiny zahŕňajúcej étery, ketóny, estery, nitrily, alifatické uhľovodíky, halogénované alifatické uhľovodíky a aromatické uhľovodíky, pri teplote medzi -10 a 90 °C.

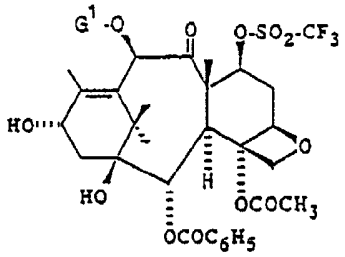
29. Spôsob podľa nároku 27, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že esterifikácia s použitím anhydridu sa uskutočňuje v prítomnosti aktivačného činidla zvoleného z množiny zahŕňajúcej aminopyridíny, v organickom rozpúšťadle zahŕňajúcom étery, estery, ketóny, nitrily, alifatické uhľovodíky, halogénované alifatické uhľovodíky a aromatické uhľovodíky, pri teplote medzi 0 a 90 °C.

30. Spôsob podľa nároku 27, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa esterifikácia uskutočňuje s použitím halogenidu alebo anhydridu s alifatickou alebo aromatickou kyselinou, prípadne pripraveného in situ, pričom sa pracuje v prítomnosti zásady zvolenej z množiny zahŕňajúcej terciárne alifatické amíny, v organickom rozpúšťadle zvolenom z množiny zahŕňajúcej étery, estery, ketóny, nitrily, alifatické uhľovodíky, halogénované alifatické uhľovodíky a aromatické uhľovodíky, pri teplote medzi 0 a 80 °C.

31. Spôsob podľa nároku 27, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že nahradenie ochranných skupín G^1 a G^2 atómami vodíka sa uskutočňuje pôsobením zinku, prípadne v kombinácii s meďou, v prítomnosti kyseliny octovej pri teplote medzi 30 a 60 °C alebo s použitím minerálnej alebo organickej kyseliny, akou je kyselina chlorovodíková alebo kyselina octová, v roztoku v alifatickom alkohole obsahujúcom 1 až 3 atómy uhlíka alebo v alifatickom esteri, akým je etylacetát, izopropylacetát alebo n-butylacetát, v prítomnosti zinku, prípadne v kombinácii s meďou, v prípade, keď G^1 a G^3 znamenajú 2,2,2-trichlóretoxykarbonylovú skupinu alebo 2-(2-trichlórmetylpropoxy)karbonylovú skupinu, alebo spracovaním v kyslom prostredí, akým je napríklad kyselina chlorovodíková v alifatickom alkohole obsahujúcom 1 až 3 atómy uhlíka (metanol, etanol, propanol, izopropanol) alebo vodný roztok kyseliny fluorovodíkovej pri teplote medzi 0 a 40 °C v prípade, keď G^3 znamená silylovanú skupinu alebo acetálový zvyšok, a potom sa nahradí ochranná skupina G^1 pôsobením zinku, prípadne v kombinácii s meďou, v prítomnosti kyseliny octovej pri teplote medzi 30 a 60 °C alebo s použitím minerálnej alebo organickej kyseliny, akou je kyselina chlorovodíková alebo kyselina octová, v roztoku v alifatickom alkohole obsahujúcom 1 až 3 atómy uhlíka alebo alifatickom esteri, akým je etylacetát, izopropylacetát alebo n-butylacetát, v prítomnosti zinku, prípadne v kombinácii s meďou, alebo sa nahradenie uskutočňuje v prípade, že G^1 znamená alkoxyacetylovú skupinu, spracovaním v alkalickom prostredí s použitím amoniaku vo vodno-alkoholickom prostredí pri teplote blízkej 20 °C alebo pôsobením halogenidu zinočnatého v metanole pri teplote blízkej 20 °C.

32. Spôsob podľa nároku 27, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že keď G^3 znamená skupinu $-CH_2$-Ph, potom sa nahradenie tejto skupiny atómom vodíka uskutočňuje hydrogenolýzou potom, čo bola nahradená ochranná skupina G^1 za podmienok uvedených v nároku 31.

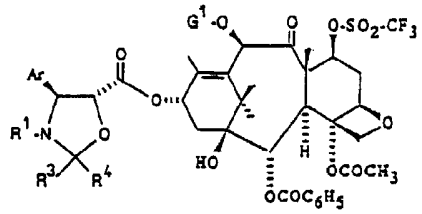
33. Taxoidy všeobecného vzorca (XXII)



(XXII),

v ktorom G^1 znamená atóm vodíka, acetylovú skupinu, alkoxyacetylovú skupinu obsahujúcu 3 až 6 atómov uhlíka alebo ochrannú skupinu hydroxylovej funkčnej skupiny, ako medziprodukty na prípravu zlúčenín podľa nároku 1.

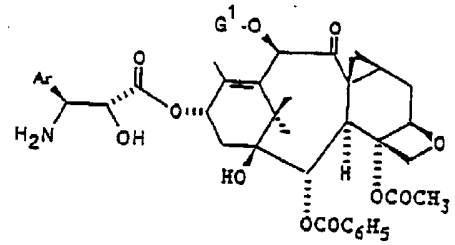
34. Taxoidy všeobecného vzorca (XXIII)



(XXIII),

v ktorom G^1 znamená atóm vodíka, acetylovú skupinu, alkoxyacetylovú skupinu obsahujúcu 3 až 6 atómov uhlíka alebo ochrannú skupinu hydroxylovej funkčnej skupiny, Ar a R^1 majú významy uvedené v niektorom z nárokov 1 až 7 a R^3 a R^4 má význam uvedený v niektorom z nárokov 8 alebo 16, ako medziprodukty na prípravu zlúčenín podľa nároku 1.

35. Taxoidy všeobecného vzorca (VI)



(VI),

v ktorom G^1 znamená atóm vodíka, acetylovú skupinu, alkoxyacetylovú skupinu obsahujúcu 3 až 6 atómov uhlíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, alebo ochrannú skupinu hydroxylovej funkčnej skupiny, ako medziprodukty na prípravu zlúčenín podľa nároku 1.

36. Farmaceutická kompozícia, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje aspoň jednu zlúčeninu podľa niektorého z nárokov 1 až 7 v kombinácii s jednou alebo niekoľkými farmaceuticky prijateľnými látkami, ktoré sú inertné alebo fyziologicky účinné.

Koniec dokumentu