



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 694 33 297 T2 2004.10.21**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 682 660 B1**

(51) Int Cl.⁷: **C07D 305/14**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **694 33 297.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US94/01293**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **94 907 973.5**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 94/018186**

(86) PCT-Anmeldetag: **04.02.1994**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **18.08.1994**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **22.11.1995**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **05.11.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **21.10.2004**

(30) Unionspriorität:
15095 05.02.1993 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU,
MC, NL, PT, SE**

(73) Patentinhaber:
Bryn Mawr College, Bryn Mawr, Pa., US

(72) Erfinder:
**SWINDELL, Charles, Merion, US; KRAUSS, Nancy,
Palo Alto, US**

(74) Vertreter:
L. Meyer und Kollegen, 20354 Hamburg

(54) Bezeichnung: **SYNTHESE VON TAXOL, SEINEN ANALOGEN UND INTERMEDIATEN MIT VARIABLEN A-RING
SEITENKETTEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

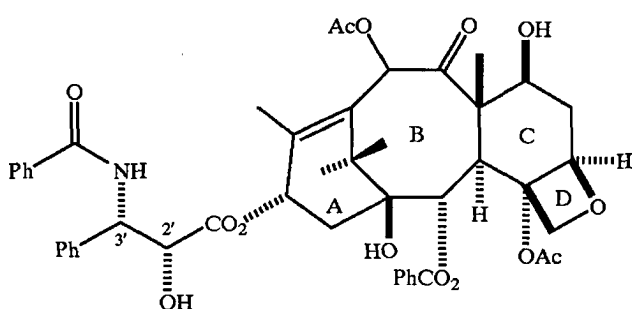
Beschreibung

GEBIET DER ERFINDUNG

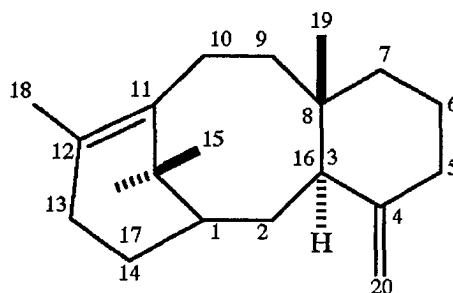
[0001] Die vorliegende Erfindung befasst sich mit der Synthese von Taxol, Taxolanalogen und ihren Zwischenprodukten.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Taxol ist ein natürlich vorkommendes Taxanditerpenoid, das eine signifikante klinische Aktivität als ein antineoplastischer Wirkstoff mit beträchtlichem Potential für die weitere Entwicklung gezeigt hat. Die weit verbreitete Behandlung von Kandidaten für eine Taxoltherapie wird durch die augenblickliche Knappheit des Medikamentes begrenzt. Die geringe Menge von Taxol in seiner natürlichen Quelle, der Rinde der langsam wachsenden Pazifischen Eibe, lassen die langfristigen Aussichten für die Verfügbarkeit von Taxol durch Isolation entmutigend erscheinen. Taxol weist die unten gezeigte allgemeine Formel und ein entsprechendes Nummerierungssystem auf:



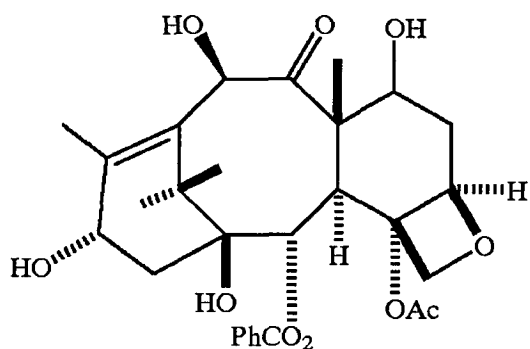
Taxol (1)



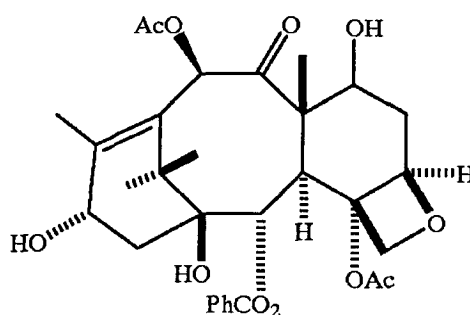
Nummerierungssystem

[0003] Unter den Lösungen für das Versorgungsproblem mit Taxol, mit dem sich organische Chemiker befassen können, gibt es die partielle Synthese des Medikamentes oder von klinisch wirksamen Analogen durch die Bindung von der A-Ring-Seitenkette, die aus der C-13-Position ragt, an natürlich abgeleitete Substanzen wie Baccatin III. Die Herstellung von Taxol und seinen Analogen ist bekannt. United States Patent Nr. 4,924,011, erteilt 8. Mai 1990 für Denis et al offenbart zum Beispiel das Verfahren zur Herstellung von Taxol durch die Kondensation einer (2R,3S)-Seitenkettensäure mit einem Taxanderivat, gefolgt von der Entfernung verschiedener Gruppen, die die Hydroxylgruppen schützen. United States Patent Nr. 4,924,012, erteilt 8. Mai 1990 für Colin et al offenbart ein Verfahren zur Herstellung von Derivaten von Baccatin III und von 10-Deacetylbaccatin III durch Kondensation einer Säure mit einem Derivat von Baccatin III oder von 10-Deacetylbaccatin III mit der anschließenden Entfernung von Schutzgruppen durch Wasserstoff. Das Europäische Patent Nr. 0528729 offenbart ein Verfahren für die Herstellung von biologisch aktiven Phenylisoserinderivaten, während das Französische Patent Nr. 2 687150 ein Verfahren für die Herstellung von Taxanderivaten durch Veresterung von Baccatin III offenbart. Es wurde über verschiedene Synthesen von TAXOTERE® (registriert für Rhone-Poulenc Santé) und verwandten Verbindungen in dem Journal of Organic Chemistry: 1986, 51, 46; 1990, 55, 1957; 1991, 56, 1681; 1991, 56, 6939; 1992, 57, 4320; 1992, 57, 6387 und 993, 58, 255 berichtet; auch U.S. Patent Nr. 5,015,744, erteilt 14. Mai 1991 für Holton, beschreibt eine solche Synthese.

[0004] Die unkomplizierteste Anwendung einer partiellen Synthese von Taxol erfordert einfachen Zugang zu chiralen, nicht-razemischen Seitenketten und Derivaten, eine reiche natürliche Quelle an Baccatin III oder eng verwandten Diterpenoid-Substanzen und ein wirksames Mittel, die beiden zu vereinen. Von besonderem Interesse ist dann die Kondensation von Baccatin III und 10-Deacetylbaccatin III der Formeln:

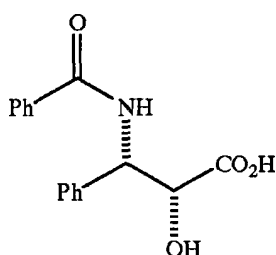


10-Deacetylbaccatin III



Baccatin III

mit der Seitenkette:



[0005] Die Veresterung dieser beiden Einheiten ist jedoch wegen des sterisch gehinderten C-13-Hydroxyls von Baccatin III, das innerhalb des konkaven Bereiches des hemisphärischen Taxangerüsts lokalisiert ist, schwierig. Greene und Gueritte-Voegelein berichteten zum Beispiel über eine nur 50% Konversion nach 100 Stunden bei einer partiellen Synthese von Taxol. J. Am. Chem. Soc., 1988, 110, 5917. Das Holten-Patent befasst sich mit einem Verfahren einer effizienteren Synthese.

[0006] Dennoch besteht der Bedarf an weiteren effizienten Protokollen für die Bindung der Taxol-A-Ring-Seitenkette an das Taxangerüst (z. B. Baccatin III) und für die Synthese von Taxol, Taxolanalogen und ihren Zwischenprodukten mit variablen A-Ring-Seitenkettenstrukturen.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0007] Demgemäss ist es eine allgemeine Aufgabe dieser Erfindung ein neues, nützliches und effizientes Protokoll für die Bindung der Taxol-A-Ring-Seitenkette an das Taxangerüst für die Synthese von Taxol, Taxolanalogen und ihren Zwischenprodukten mit variablen A-Ring-Seitenkettenstrukturen bereitzustellen, das die Nachteile des vorhergehenden Stands der Technik überwindet.

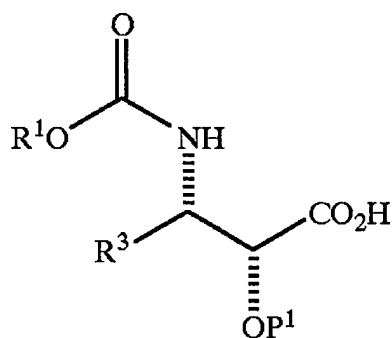
[0008] Eine andere Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bindung der Taxol-A-Ring-Seitenkette an Baccatin III, um Taxol, Taxolanaloge und ihre Zwischenprodukte mit variablen A-Ring-Seitenkettenstrukturen zu synthetisieren.

[0009] Eine weitere Aufgabe dieser Erfindung ist es, eine schnelle und hocheffiziente Veresterung von O-geschütztem Isoserin- und 3-Phenylisoserinsäuren, die N-Benzyloxycarbonylgruppen aufweisen, an das C-13-Hydroxyl des 7-O-geschützten Baccatin III bereitzustellen.

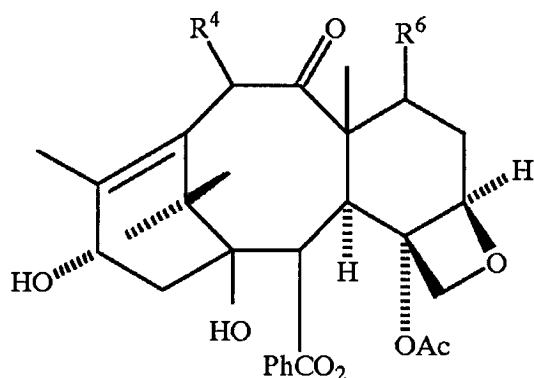
[0010] Eine andere Aufgabe dieser Erfindung ist es, eine Entfernung von Schutzgruppen-Acylierungs-Sequenz für das vorangehende bereitzustellen, um Taxol, Cephalomannin, 10-Acetyl-TAXOTERE® und verschiedene Analoge, einschliesslich Kandidaten für eine Photoaffinitätsmarkierung bereitzustellen.

[0011] In seiner allgemeinen Form liefert die vorliegende Erfindung ein chemisches Verfahren, das nützlich in der Herstellung von Taxol, Taxolanalogen und ihren Zwischenprodukte ist.

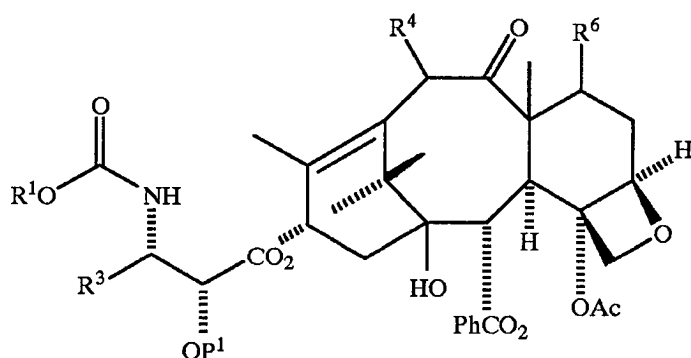
[0012] Dieses Verfahren beinhaltet den Schritt der Kondensation einer Verbindung der allgemeinen Formel:



mit einem Taxan der allgemeinen Struktur:

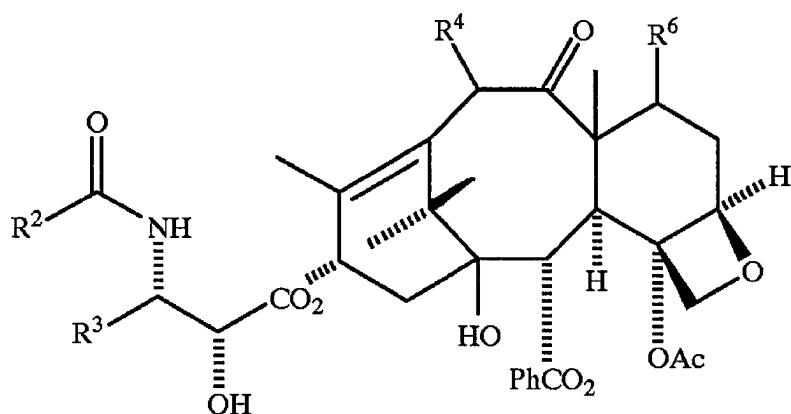


zum Erhalt eines Zwischenproduktes mit der allgemeinen Struktur:



worin R^1 = eine olefinische oder aromatische Gruppe oder PhCH_2 ,
 R^3 = Wasserstoff, eine Alkyl- oder olefinische Gruppe oder Ph oder eine andere aromatische Gruppe,
 R^4 = Hydroxyl, Acetoxy, oder OP^3 , wobei P^3 eine Hydroxyl-Schutzgruppe ist,
 R^6 = Hydroxyl oder OP^2 , wobei P^2 eine Hydroxyl-Schutzgruppe ist,
 P^1 = eine Hydroxyl-Schutzgruppe ist.

[0013] Verschiedene Substitutionen gemäss dem allgemeinen Verfahren werden in Betracht gezogen, vor allem solche, worin R^1 PhCH_2 , R^3 Ph, R^4 AcO, R^5 OH ist. Das allgemeine Verfahren kann durch den Schritt des Ersatzes von R^1O und P^1 in dem Zwischenprodukt fortgeführt werden, um eine Verbindung der allgemeinen Formel herzustellen:



worin R^2 = Ph oder eine andere olefinische Gruppe, eine aromatische Gruppe, Wasserstoff, PhCH_2 oder eine Gruppe, die Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält, ist.

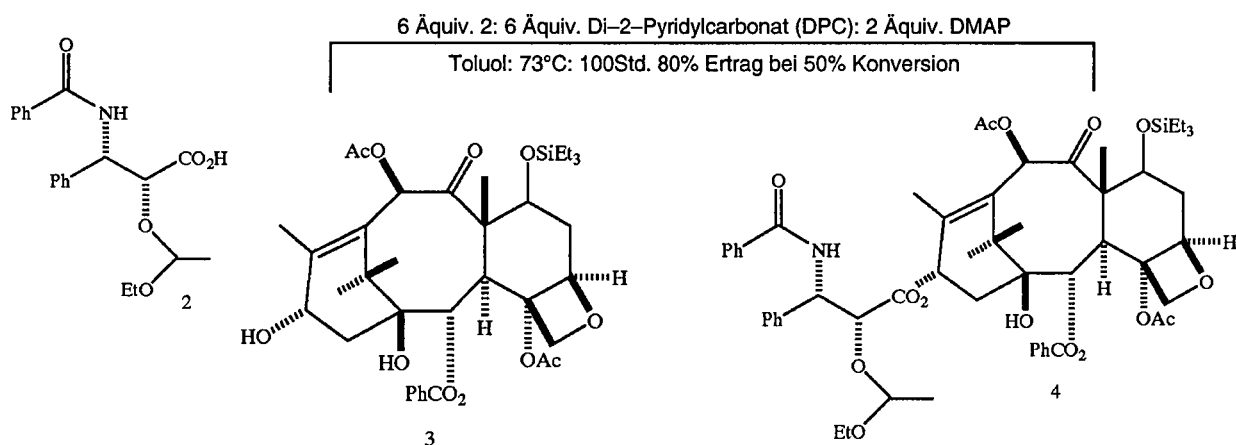
[0014] Wieder werden verschiedene vorzuziehende Substitutionen in Betracht gezogen. Die Reaktion kann in der Gegenwart eines aromatischen Lösungsmittels, eines Aktivators und möglicherweise eines Kondensationsmittels stattfinden. Eine vorzuziehende Reaktionstemperatur von 70–75°C wird offenbart.

AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

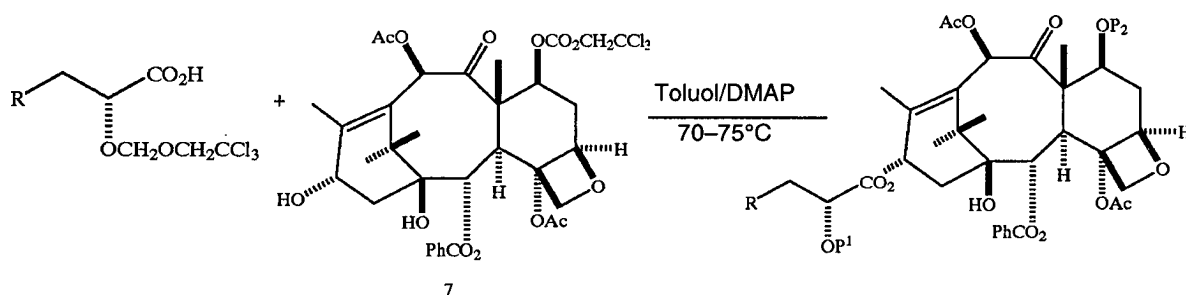
[0015] Die vorliegende Erfindung befasst sich mit einem chemischen Verfahren für die effiziente Herstellung von Taxol, Taxolanalogen und ihren Zwischenprodukten. Dies kann durch die Bindung der Taxol-A-Ring-Seitenkette an Baccatin III erreicht werden. Dies erlaubt die Synthese von Taxol, Taxolanalogen und ihren Zwischenprodukten mit variablen A-Ring-Seitenkettenstrukturen. Diese Erfindung befasst sich des weiteren mit der schnellen und effizienten Veresterung von O-geschützten Isoserin- und 3-Phenylisoserinsäuren, die N-Benzylloxycarbonylgruppen aufweisen, an das C-13-Hydroxyl des 7-O-geschützten Baccatin III.

Isoserinanaloge

[0016] Zuvor berichteten wir von den partiellen Synthesen der Taxolanaloge mit entfernten A-Ring-Seitenkettensubstituenten durch eine Variante des Greene, Gueritte-Voegelein-Protokolls. Swindell et al, J. Med. Chem., 1991, 34, 1176. Das Greene, Gueritte-Voegelein-Protokoll kann zusammengefasst werden:



[0017] Unsere Ergebnisse gemäss der verallgemeinerten Reaktion:



worin P¹ eine Hydroxy-Schutzgruppe ist, z. B.

(Trichlor)ethoxymethyl, Methoxymethyl, 1-Ethoxymethyl, Benzyloxymethyl, 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl, Tetrahydropyranyl und Allyloxymethyl und P² eine Hydroxy-Schutzgruppe ist, z. B. 3,3,3-(Trichlor)ethoxycarbonyl, Trialkylsilyl, Allyloxycarbonyl und Benzyloxycarbonyl, können in der folgenden Tabelle 1 zusammengefasst werden:

Tabelle 1
Laktat-, Phenyllaktat- und Isoserinseitenketten-Veresterungen

R	Äquivalente Säure	Kopplungs- reagenz	Zeit	Produkt	Ertrag(%)
H (8) ^a	6	DPC	24 h	12	53 ^a
Ph (9) ^a	6	DPC	48 h	13	37 ^b
PhCONH (10) ^a	6	DPC	6 h	14	87
PcCH ₂ OCHONH (11) ^c	6	DCC	15 min	15	97
	2,2	DCC	30 min		100

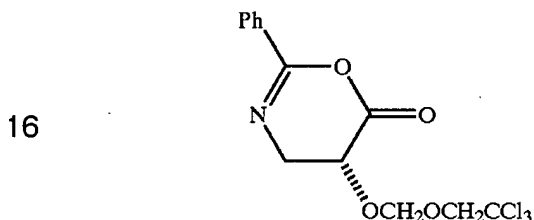
^a Siehe Swindell et al., J. Med. Chem., 1991, 34, 1176,

^b Ertrag beinhaltet die folgende Entfernung von Schutzgruppen an den 2'- und 7-Hydroxylgruppen.

^c Diese Arbeit.

[0018] Eines unserer Ziele bei der Durchführung dieser Arbeit war die Entdeckung von biologisch aktiven Taxolanalogen mit strukturell einfacheren Seitenketten, die effizienter an Baccatin III durch konventionelle Veresterungschemie gebunden werden könnten als die Taxolseitenkette.

[0019] Wir wiesen für die Laktat- und Phenyllaktatanaloge (12 und 13) eine unkomplizierte Beziehung zwischen der Komplexität der Seitenkette und der Seitenkettenbindungsrate und Effizienz nach. Wir waren jedoch erstaunt, festzustellen, dass die N-(Benzoyl)isoserin-Seitenkettensäure 10, vertretbarerweise sterisch so anspruchsvoll wie Phenylmilchsäure 9, mit 7-O-geschütztem Baccatin III 7, Magri et al, J. Org. Chem., 1986, 51, 3239, mit einer bemerkenswert hohen Rate und Effizienz verestert wurde. Wir schlugen die Beteiligung eines Dihydrooxazins der Formel:



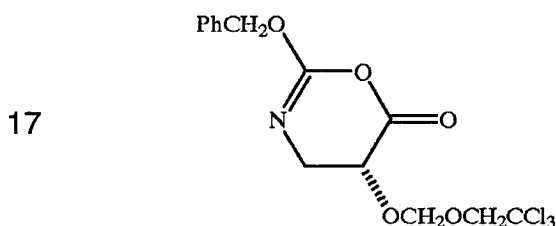
vor, das aus der vorläufigen intramolekularen Acylierung des Benzamidcarbonylsauerstoffes gebildet wurde. Wir schlugen vor (i) dass der zyklische Acylierungswirkstoff 16, wegen seiner begrenzten sterischen Anforderung, besonders reaktiv gegenüber dem Baccatin III-C-13-Hydroxyl sein würde und (ii) dass die komplexeren Dihydrooxazinanalogue bis 16 eine generelle Lösung für das Problem der Taxolseitenkettenbindung bieten könnten.

[0020] Infolge der zentralen Position der A-Ring-Seitenkette in dem Aktivitätsprofil der Struktur von Taxol und

daraus folgend in seiner Erkennung durch die mikrotubulären Bindungsstelle(n), wäre eine Photoaffinitätsmarkierung von Taxolanalogen mit Photofunktionalität in der Seitenkette wertvoll bei der Erforschung der chemischen Details der Taxol-Mikrotubulus-Wechselwirkung. So waren wir motiviert, die Beteiligung der Benzyl-Urethan-geschützten Seitenkettensäure 11 in der Erwartung, dass eine N-Entfernung von Schutzgruppen-Acylierungs-Sequenz, die der Seitenkettenbindung folgt, einen Zugang zu photomarkierenden Wirkstoffen mit spät auftretendem Einbau von sowohl photomarkierender Funktionalität wie auch Radioaktivitätsmarkierung bereitstellen kann, zu verfolgen.

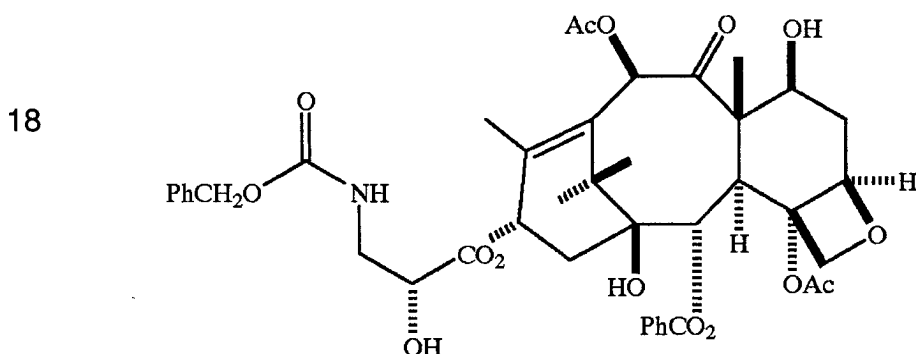
[0021] Wenn Mischungen aus 7, 11, Dicyclohexylcarbodiimid (DDC) und 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP) in Toluol in Konzentrationen, die den Vergleich mit den Veresterungen, die in Tabelle 1 gesammelt wurden, erlauben, erwärmt wurden, resultierten Seitenkettenbindungen, die schneller und ertragreicher waren als diejenigen mit Benzamid 10.

[0022] Unter der Annahme, dass sich Dihydrooxazine der Formel:

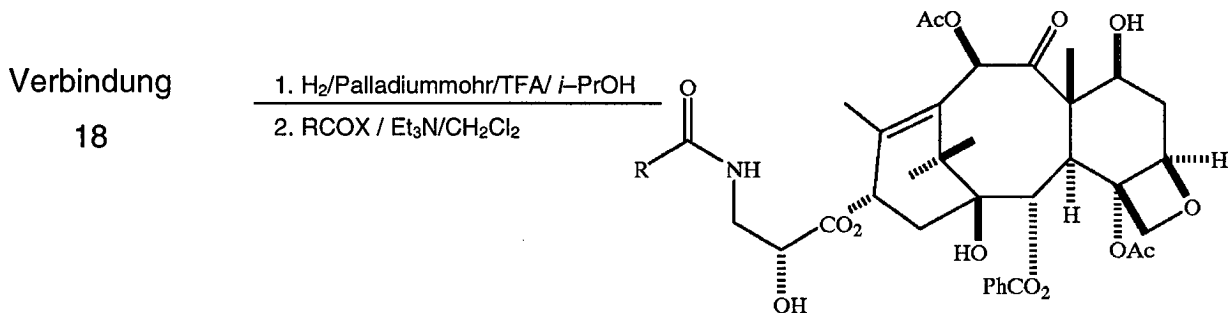


beteiligt und seine Bildung das die Rate begrenzende Ereignis ist – bei dieser Veresterung konnte kein Zwischenprodukt nachgewiesen werden – ist die höhere Reaktivität von 11 eine Folge der höheren Nukleophilie seines Urethancarbonylsauerstoffes. Diese Eigenschaft erlaubt eine beträchtliche Reduktion des Überschusses, in dem die Seitenkette eingesetzt wird.

[0023] Durch Zink herbeigeführte Entfernung der auf Trichlorethoxy-basierenden O-Schutzgruppen führten zu dem Taxolanalogon:



[0024] Darauf folgende hydrogenolytische Entfernung des Benzylurethans in einer Lösung, die Trifluoressigsäure (TFA) enthielt und selektive Acylierung der Aminogruppe gemäss der Reaktion:



ergab die Taxolanaloge, die in Tabelle 2 gezeigt werden.

Tabelle 2 Entfernung von Schutzgruppen-Acylierung von Verbindung 18

RCO	Produkt	Gesamtertrag (%)
4-Azidobenzoyl	19	79 ^a
		75 ^b
4-(Trifluormethyl)benzoyl	20	52 ^a
2-Naphtoyl	21	64 ^a
Hexanoyl	22	64 ^a
Pivaloyl	23	79 ^a
Cyklohexylcarbonyl	24	50 ^a
1-Adamantylcarbonyl	25	70 ^a
T-Butoxycarbonyl	26	89 ^c

^a Hergestellt unter Verwendung des Säurechlorids.

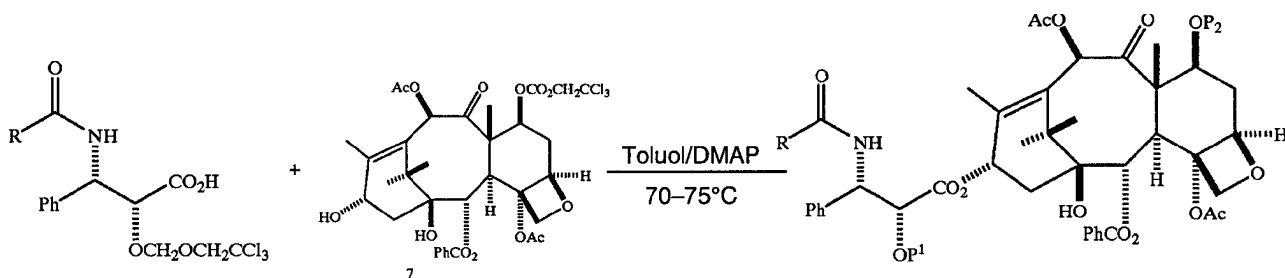
^b Hergestellt unter Verwendung eines Überschusses an Amin und 4-Azidobenzoessäure-N-Hydroxysuccinimider.

^c Hergestellt unter Verwendung von Di-t-Butyldicarbonat.

[0025] Benzyl-Schutzgruppen sind in diesem Zusammenhang nützlich, da es bekannt ist, dass das Brückenkopfolefin von Taxan gegenüber Hydrierung resistent ist. Baxter et al, J. Chem. Soc., 1962, 2964.

3-Phenylisoserinanalogue

[0026] Während die erhöhte Bindungsrate der Seitenkette 11 ein Vorteil bei der Herstellung der obigen Analoge war, hätte eine ähnliche Verbesserung bei der Veresterung der komplexeren N-Acyl-3-Phenylisoserin-Seitenkette, die charakteristisch für Taxol ist, an das Baccatin III-C-13-Hydroxyl eine dramatischere Auswirkung. Wir untersuchten die 3-Phenylisoserin-Seitenketten-Veresterungen gemäss dem Schema:



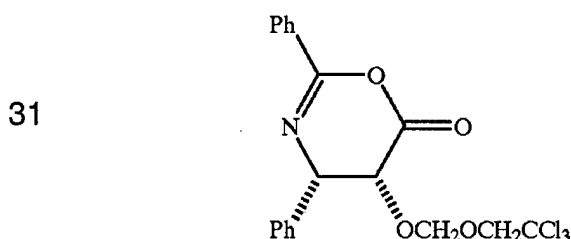
und fassten die Ergebnisse in der folgenden Tabelle 3 zusammen:

Tabelle 3
3-Phenylisoserin-Seitenketten-Veresterungen

R	Äquivalente Säure	Kopplungsreagenz	Zeit	Produkt	Ertrag (%)
Ph (27)	10	DPC	36h	29	50 (96 ^a)
	6	DPC	48h		0
PhCH ₂ O (28)	10	DPC	36h	30	50 (78 ^a)
	6	DCC	1h		94
	3,9	DCC	2h		78 (84 ^a)

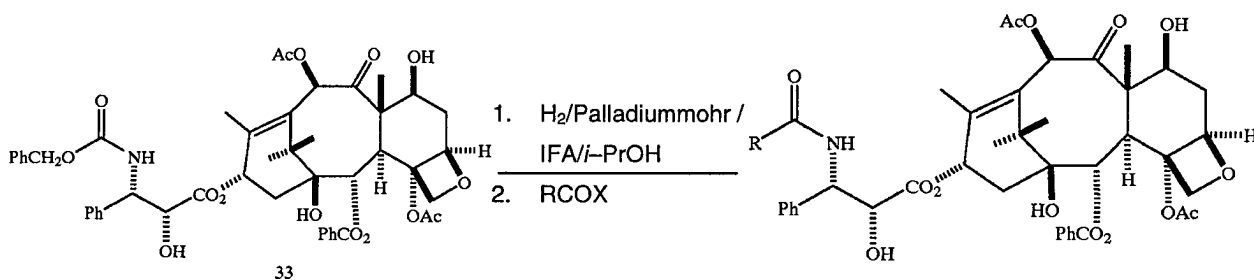
^a Basierend auf zurückgewonnener 7.

[0027] Leider wies die geringe Veresterungsrate bei der partiellen Synthese von Taxol von Greene, Gueritte-Voegelein und unsere eigenen ähnlichen Beobachtungen für die Seitenkettensäure 27 darauf hin, dass Dihydrooxazine von Seitenkettensäuren, die die Kombination aus N-Benzoyl- und 3-Phenyl-Substituenten trugen, nicht schnell erreicht wurden. Darüber hinaus konnte keine Zunahme der Rate bei der Vesterung von Benzylurethansäure 28, die durch eine Kombination der Taxolseitenketten-synthesen von Greene (Denis et al, J. Org. Chem., 1990, 55, 1957) und Jacobsen (Deng et al, J. Org. Chem., 1992, 57, 4320) beobachtet werden, wenn DPC als der Carboxylaktivator diente (wieder sind die Veresterungen, die in Tabelle 3 zusammengefasst sind, vergleichbar). 28 in Kombination mit DCC führte jedoch zu den gleichen hohen Raten und Erträgen, die oben bezeugt wurden. Dass es die Kombination aus dem nukleophileren Urethansauerstoff und DCC als dem Carboxylaktivator ist, die besonders wirksam ist, vermutlich durch die in situ-Bildung von:

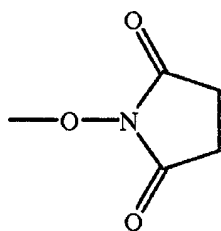


wurde durch das Versagen von DCC, eine effiziente Bindung von 27 hervorzurufen, gezeigt. Die Bildung von 31, wenn relevant, muss die Rate begrenzen, da kein Zwischenprodukt bei der Veresterung mit 28 nachgewiesen werden konnte. Bei den Seitenkettenveresterungen, die wir bis heute untersucht haben, war DPC, eingeführt durch Greene und Gueritte-Voegelein für die Taxol-Seitenkettenveresterung, das wirksamste Reagenz, wenn der Seitenkettenstickstoff die Benzoylgruppe trägt, während DCC am wirksamsten bei der Vermittlung der schnellen Veresterung von Seitenkettensäuren, die Benzylurethan enthalten, war.

[0028] Behandlung mit Zink von 30 führte zu 33. Eine Reihe von Hydrogenolyse-Acylierungs-Experimenten ergab Taxol, Cephalomannin, 10-Acetyl-TAXOTERE® und die übrigen Analoge, die in der Tabelle 4 aufgeführt sind und deren Reaktionen verallgemeinert werden durch das Schema:



(wobei X irgendeine Abgangsgruppe ist, z. B. -Cl, -OCO₂(CH₃)₃ oder



und i-PrOH Isopropylalkohol ist).

Tabelle 4
Entfernung von Schutzgruppen-Acylierung von 33

RCO	Produkt	Gesamtertrag (%)
Benzoyl	Taxol	90 ^a
Tigloyl	Cephalomannin	81 ^a
T-Butoxycarbonyl	10-Acetyl-Taxotere®	94 ^b
4-Azidobenzoyl	34	71 ^a
		79 ^c
4-(Trifluormethyl)benzoyl	35	86 ^a
4-Brombenzoyl	36	76 ^a
4-(Acetyl)benzoyl	37	67 ^a
4-(Benzoyl)benzoyl	38	66 ^a
Salicyl	39	51 ^d

^aHergestellt unter Verwendung des Säurechlorids.

^bHergestellt unter Verwendung von Di-t-Butyldicarbonat.

^c Hergestellt unter Verwendung eines Überschusses an Amin und 4-Azidobenzoessäure-N-Hydroxysuccinimidester.

^dHergestellt unter Verwendung von Salicylsäure-N-Hydroxysuccinimidester.

[0029] Das Aminotriol, das man nach der Hydrogenolyse von 33 antrifft, ist besonders anfällig gegenüber O-Acylierung an der C-2'-Position. In der Herstellung von Cephalomannin trat zum Beispiel signifikante O-Acylierung sogar dann auf, wenn der N-Hydroxy-Succinimidester von Tiglinsäure verwendet wurde. Darüber hinaus war die Verwendung von Säurechloriden in Triethylaminmethylenchlorid-Lösung, sogar bei niedrigen Temperaturen, nicht verlässlich selektiv für alle interessanten Analoge.

[0030] Überraschenderweise beinhalteten die besten Bedingungen für das Bewirken einer selektiven Aminoacylierung die Säurechloride in einer Pyridinlösung mit DMAP-Katalyse bei Raumtemperatur.

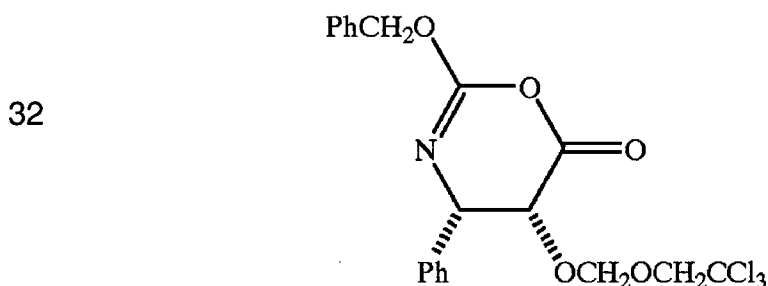
[0031] Während es befriedigend war eine effiziente partielle Synthese von Taxol zu erreichen, unterstreicht die Herstellung des photoaffinitätsmarkierenden Azidanalogs 34 die Nützlichkeit dieser Vorgehensweise. In unseren Händen versagte die Anwendung der Veresterung von Greene, Gueritte-Voegelein für die Herstellung von 34 aus einer O-geschützten Seitenkettensäure, die eine N-p-Azidobenzoylgruppe trägt, infolge der thermischen Instabilität des Azidbestandteiles. Durch die Chemie, die hier beschrieben wird, wird 34 durch eine Sequenz, die zugänglich für die Herstellung von radioaktiv markiertem Material ist, mit einem guten Ertrag erhältlich.

C-2'- und C-7-Hydroxylschutz

[0032] Während dieser Arbeit wurden mehrere Hydroxylschutzprotokolle untersucht. Jeder in situ- Carboxylaktivierungsansatz für die partielle Synthese von Taxol und Taxolanalogen verlangt, dass diese Schutzgruppen geeignet säurestabil sind. Unter denen, die dabei versagten diesen Standard in unseren Händen zu errei-

chen, waren Triethylsilyl für das C-2'-Hydroxyl der Isoserinseitenkette und Ethoxyethyl für dieses Hydroxyl in dem 3-Phenylisoserinseitenkettentyp. Allgemein fanden wir, dass die Säurestabilität der Seitenkettenhydroxyl-Schutzgruppe in der 3-Phenylisoserinseitenkettensäure grösser sein musste als diejenige, die in einer einfacheren Isoserinsäure verlangt wird. Ebenso war die Entfernung von säurelabilen Hydroxylschutzgruppen nach der Veresterung bei den Isoserintaxolanalogen schwieriger. Aus diesem Grund war Ethoxyethyl für die letztere Seitenkettenkategorie ungeeignet. Unter den Seitenkettenhydroxyl-Maskierungsgruppen, die die Veresterungen verkomplizierten oder verhinderten, befand sich Triisopropylsilyl- und Trichlorethoxycarbonyl. Die Benzyloxymethyl-Gruppe war für die Isoserinseitenkette ganz annehmbar, konnte aber von dem stärker gehinderten C-2'-Hydroxyl in der angebundenen 3-Phenylisoserinseitenkette nicht entfernt werden. Wegen dieser Erfahrung legten wir fest, dass die bekannte Trichlorethoxymethyl-Schutzgruppe und die bekannte Trichlorethoxycarbonylgruppe gute Schutzgruppen für das C-2'- und das C-7-Hydroxyl sind. Diese Mittel sind widerstandsfähig gegenüber der Seitenkettencarbonsäure während den Veresterungsreaktionen und sind beide mit der Funktionalität von 18, 33, Taxol und verwandten komplexen Taxanen kompatibel.¹⁷

[0033] Eine einfache und wirksame Sequenz für die Herstellung von Taxol und Analogen wurde entwickelt, die auf der schnellen und einen hohen Ertrag ergebenden Veresterung von O-geschütztem Isoserin und 3-Phenylisoserinseitenkettensäuren, die N-Benzyloxycarbonyl-Funktionalität enthalten, mit dem sterisch gehinderten C-13-Hydroxyl des 7-O-geschützten Baccatin III, beruht. Wir glauben, dass Dihydrooxazine wie 17 und die Verbindung:



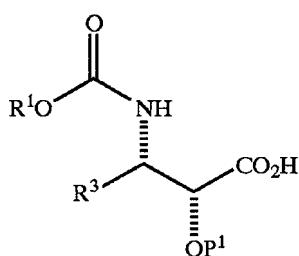
gebildet in situ, beteiligt sind. Die Entfernung von Schutzgruppen von den Veresterungsprodukten und Acylierung der Seitenkettenaminogruppe liefern die Zielsubstanzen. Ausgehend von Baccatin III sind insgesamt fünf Schritte erforderlich.

[0034] Vor dieser Arbeit erforderten die wirksamsten Verfahren für die Bindung der Taxolseitenkette an das Baccatin III-C-13-Hydroxyl die unabhängige Bildung von β -Lactam- und Dihydrooxazin-Acylierungswirkstoffen. Mit der vorliegenden Vorgehensweise für die in situ-Erzeugung von Dihydrooxazin aus geeignet geschützten Seitenkettensäuren, werden die verschiedenen asymmetrischen Synthesen der Taxolseitenkette, von denen berichtet wurde, besonders nützlich für die partielle Synthese von Taxol und verwandten Medikamenten.

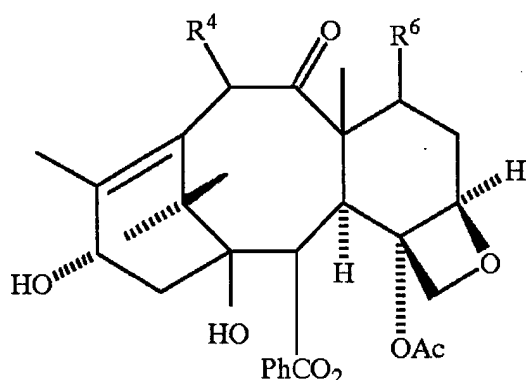
Verallgemeinerte Formel

Taxol, Taxolanaloge und ihre Zwischenprodukte

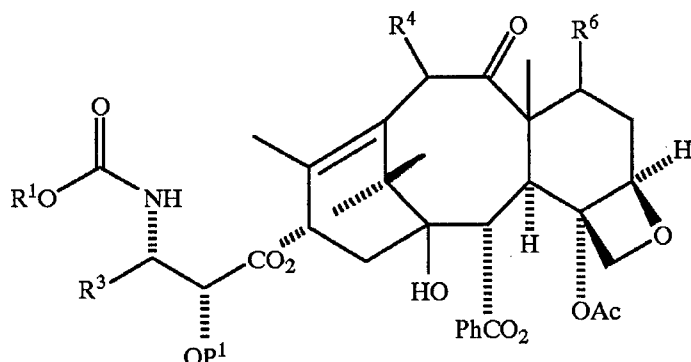
[0035] Das chemische Verfahren der vorliegenden Erfindung für die Herstellung von Taxol, Taxolanalogen und ihren Zwischenprodukten kann dann als die Kondensation einer Verbindung der allgemeinen Formel verallgemeinert werden:



mit einem Taxan der allgemeinen Struktur:



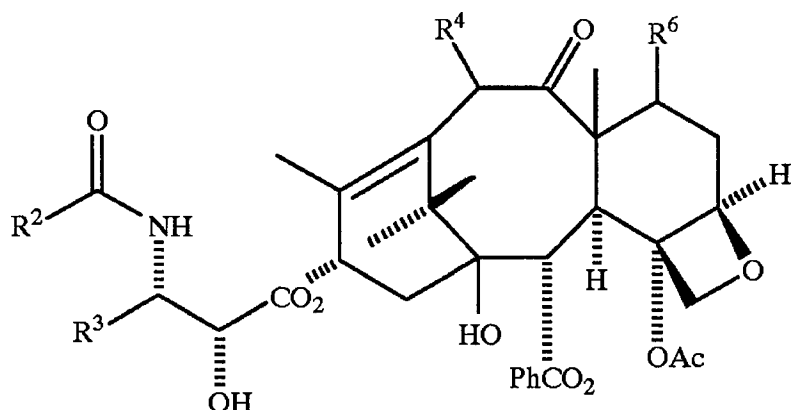
zum Erhalt eines Zwischenproduktes mit der allgemeinen Struktur:



worin R^1 = eine olefinische oder aromatische Gruppe oder PhCH_2 ,
 R^3 = Wasserstoff, eine Alkyl- oder olefinische Gruppe oder Ph oder eine andere aromatische Gruppe,
 R^4 = Hydroxyl, Acetoxy, oder OP^3 , wobei P^3 eine Hydroxyl-Schutzgruppe ist,
 R^6 = Hydroxyl oder OP^2 , wobei P^2 eine Hydroxyl-Schutzgruppe ist,
 P^1 = eine Hydroxyl-Schutzgruppe ist.

[0036] In diesem allgemeinen Verfahren schließen bestimmte spezifischere Reaktionen diejenigen, bei denen: (i) R^1 PhCH_2 , R^3 Ph und P^1 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CCl}_3$ ist; (ii) R^1 PhCH_2 , R^3 Ph, R^4 AcO , R^6 $\text{OCO}_2\text{CH}_2\text{CCl}_3$ und P^1 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CCl}_3$ ist; (iii) R^1 PhCH_2 , R^3 Ph, R^4 AcO , R^6 OH und P^1 H ist und (iv) R^3 Ph, R^4 AcO , R^6 OP^2 ist und worin P^2 eine Hydroxylschutzgruppe ist, mit ein.

[0037] Das allgemeine Verfahren, das oben vorgestellt wurde, kann mit dem weiteren Schritt des Ersatzes von R^1O und P^1 fortgeführt werden, zum Erhalt einer Verbindung der allgemeinen Struktur:



worin R^2 = eine olefinische Gruppe, Ph oder eine andere aromatische Gruppe, Wasserstoff, PhCH_2 oder eine Gruppe, die Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält, ist.

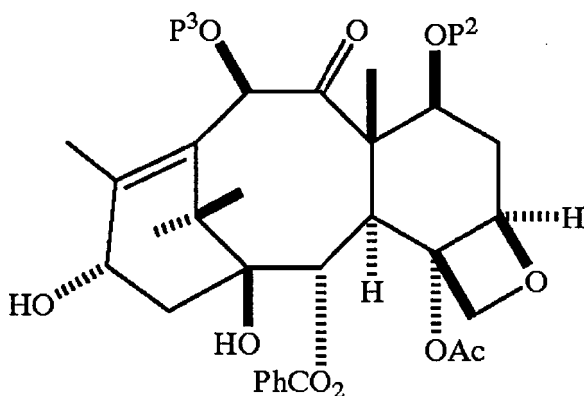
[0038] Alternativ kann das oben vorgestellte allgemeine Verfahren auf den folgenden Wegen spezifischer sein: (i) R^1 ist eine Alkyl-, eine olefinische oder aromatische Gruppe, R^3 ist Ph, R^4 ist AcO , R^6 ist OP^2 und P^2 ist eine Hydroxylschutzgruppe und einschliesslich des Schrittes des Ersatzes von R^1O durch Ph und P^1 und P^2 durch Wasserstoff, um Taxol herzustellen; (ii) R^1 ist PhCH_2 , P^1 ist $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CCl}_3$ und P^2 ist $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CCl}_3$ und

worin der Schritt des Ersatzes von R^1O durch Ph durch einen Austausch der $PhCH_2OC=O$ -Gruppe für eine $PhC=O$ -Gruppe erreicht wird; (iii) R^1 ist eine olefinische oder aromatische Gruppe, R^3 ist Wasserstoff, eine Alkyl-, olefinische oder aromatische Gruppe, R^4 ist AcO , R^6 ist OP^2 und P^2 ist eine Hydroxyl-Schutzgruppe und einschliesslich des Schrittes des Ersatzes von R^1O durch Ph und P^1 und P^2 durch Wasserstoff, um ein Taxolanalogon herzustellen, und (iv). R^1 ist $PhCH_2O$, R^3 ist Ph, R^4 ist AcO , R^6 ist OP^2 und P^2 ist eine Hydroxylschutzgruppe und worin die Kondensation eine 3-Phenylisoserinseitenketten-Veresterung ist, die in der Gegenwart eines aromatischen Lösungsmittels und eines Aktivators durchgeführt wird.

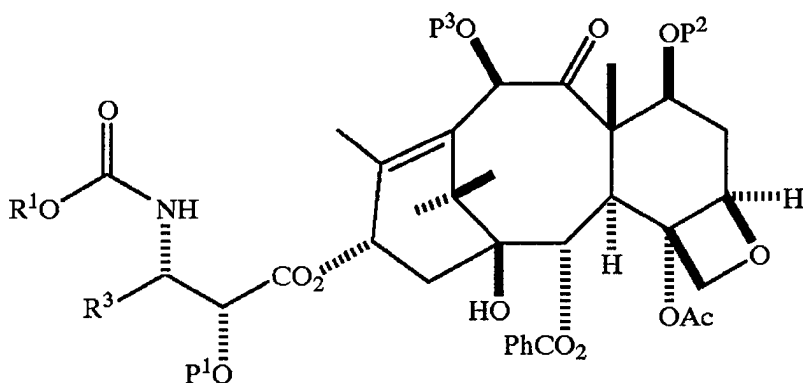
[0039] Im letzten Fall (iv). kann P^2 $CH_2OCH_2CCl_3$ und P^2 $CO_2CH_2CCl_3$ sein. Hier wird der Aktivator aus Dialkylaminopyridinen wie 4-(Dimethylamino)pyridin ausgewählt. Das organische Lösungsmittel wird aus Benzol, Toluol, Xylenen, Ethylbenzol, Isopropylbenzol und Chlorbenzol ausgewählt. Die Reaktion wird am besten bei einer Temperatur zwischen ca. 70–75°C durchgeführt. Die Veresterung wird in der Gegenwart eines Kondensationsmittels durchgeführt, und dieses Kondensationsmittel kann aus der Gruppe, die aus Di-Cyclohexylcarbodiimid und Di-2-Pyridylcarbonat besteht, ausgesucht werden.

[0040] Schliesslich kann die Reaktion gemäss (iv) in der Gegenwart eines Kondensationsmittels, das aus der Gruppe, die aus Di-Cyclohexylcarbodiimid und Di-2-Pyridylcarbonat besteht, ausgesucht werden, und ein Aktivator ist 4-(Dimethylamino)pyridin.

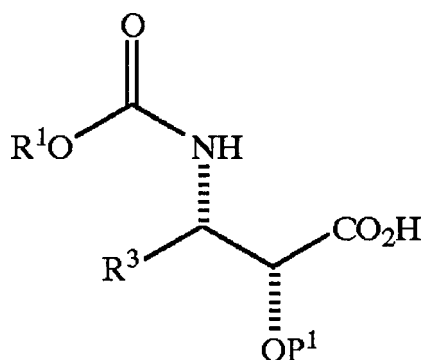
[0041] Zusätzlich kann das chemische Verfahren für die Herstellung von Taxolanalogen auch durch das Verfahren, das die folgenden Schritte umfasst, verallgemeinert werden: Konvertierung von 10-Deacetylbaccatin III zu:



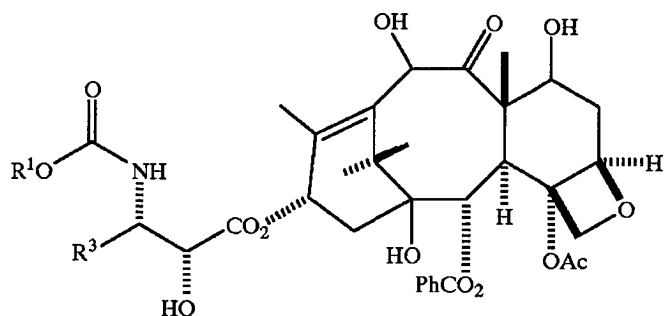
dann zu:



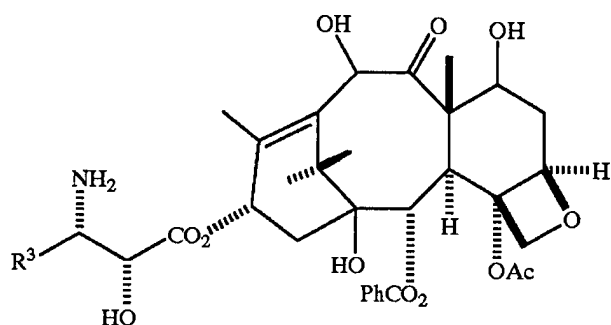
durch Kondensation mit:



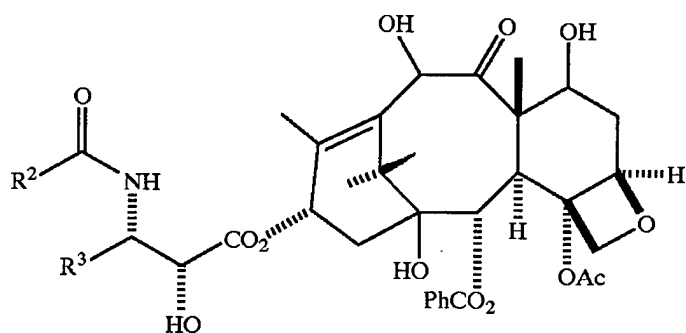
Konversion zu:



gefolgt von einer Konversion zu:



und dann zuletzt Taxolanalogen des folgenden Typs:



worin R¹ = eine olefinische oder aromatische Gruppe oder PhCH₂,

R² = eine olefinische Gruppe, Wasserstoff, Ph oder eine andere aromatische Gruppe, PhCH₂ oder eine Gruppe, die Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält,

R³ = Wasserstoff, eine Alkyl- oder olefinische Gruppe oder Ph oder eine andere aromatische Gruppe,

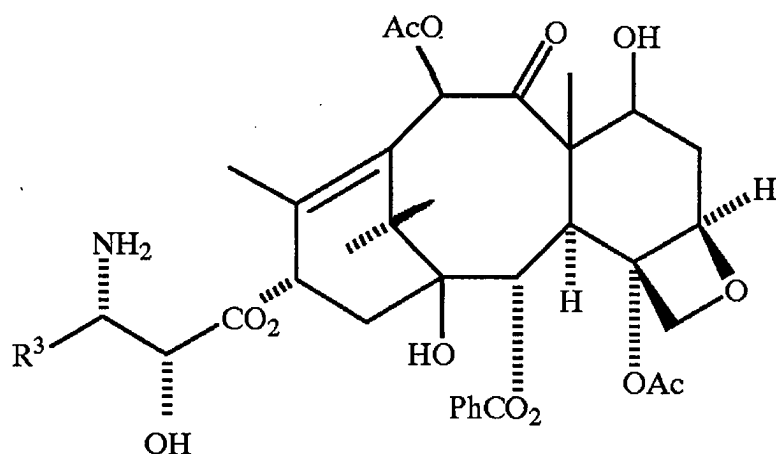
P¹ = CH₂OCH₂CCl₃ oder eine andere Hydroxyl-Schutzgruppe,

P² = CO₂CH₂CCl₃ oder eine andere Hydroxyl-Schutzgruppe,

P³ = CO₂CH₂CCl₃ oder eine andere Hydroxyl-Schutzgruppe ist.

[0042] Die Erfindung beinhaltet in ihrem Umfang die folgenden Verbindungen, namentlich

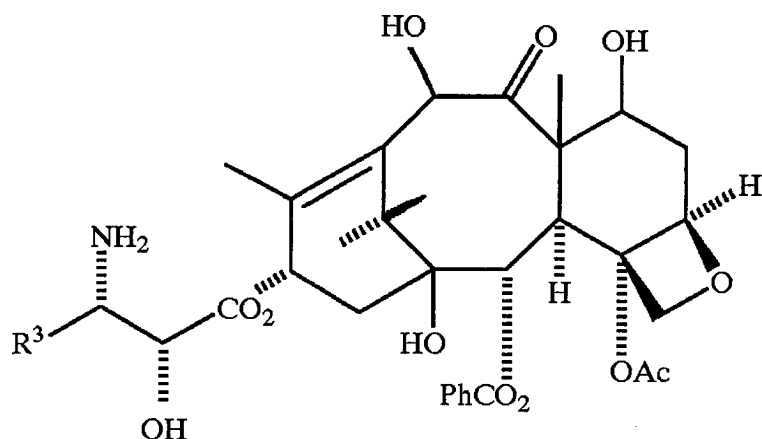
1. Eine chemische Verbindung, die die verallgemeinerte Formel aufweist:



worin R³ eine Alkyl-, olefinische oder aromatische Gruppe wie Ph ist oder Wasserstoff.

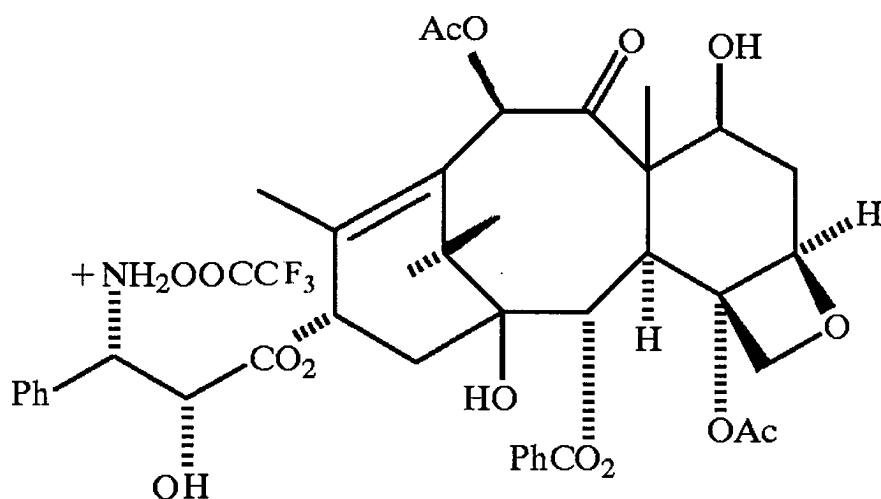
2. Eine chemische Verbindung wie gerade definiert, worin R³ Ph ist.

3. Eine chemische Verbindung, die die verallgemeinerte Formel aufweist:



worin R³ eine Alkyl-, olefinische oder aromatische Gruppe wie Ph ist oder Wasserstoff.

4. Eine Ammoniumtrifluoracetat-Verbindung, die die Formel aufweist:

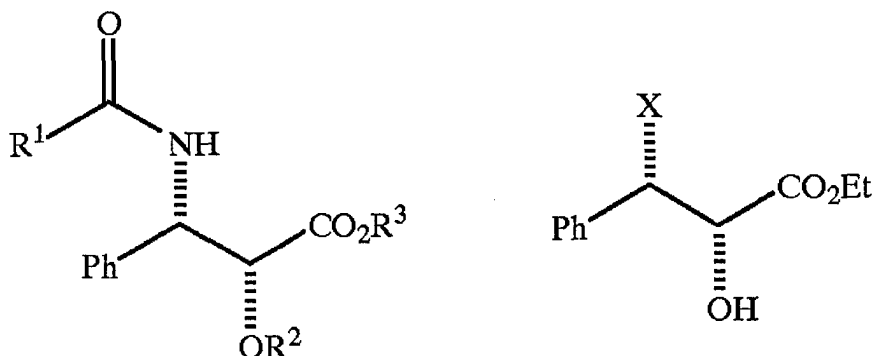


EXPERIMENTELLER ABSCHNITT

[0043] Baccatin III wurde, wie von Magri et al, J. Org. Chem., 1986, 51, 3239, beschrieben, durch Abbau einer Taxol-Cephalomannin-Mischung, die durch Dr. Kenneth Snade, National Cancer Institute, National Institutes of Health, bereitgestellt wurde, hergestellt. Es wurde gemäss dieses Verfahrens zu Baccatin III-7-Trichlorethylcarbonat (7) konvertiert. Reaktionen, die wasserfreie Bedingungen und eine inerte Atmosphäre erfordern, wurden in flammengetrockneten Glasbehältern unter Stickstoff unter Verwendung wasserfreier Lösungsmittel durchgeführt. ¹H und ¹³C NMR-Spektren von CDCl₃-Lösungen wurden bei 300 MHz beziehungsweise 75 MHz unter Verwendung von Tetramethylsilan (¹H δ = 0 ppm), Restchloroform (H δ = 7,27 ppm) oder CDECl₃ (¹³C δ

= 77 ppm) als innerer Standard, aufgezeichnet. Für ^{13}C NMR-Spektren, wurden Grade der Protonensubstitution mit Hilfe von 1F DEPT-Experimenten zugewiesen. Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC) wurde mit einem Gerät der Marke Waters auf einer 3,9 mm $\times$ 15 cm D₁₆-Säule der Marke NovaPak oder einer 7,8 $\times$ 30 cm NovaPak C₁₃-Säule unter Anwendung eines UV-Nachweises bei 254 Nanometern (nm), durchgeführt. Ansonsten wurde die Chromatographie auf Silikagel durchgeführt. Hochauflösende Massenspekttralbestimmungen wurden am Mass Spectrometry Laboratory, Department of Chemistry, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA, durchgeführt.

[0044] Einfache Isoserinseitenketten wurden in einer standardisierten Weise hergestellt und schlossen mit ein: (i) (2R)-N-(Benzyloxycarbonyl)-O-(Trichlorethoxymethyl)-Isoserin (Verbindung 11); (ii) Baccatin III-Ester 15 (Verbindung 15, gebildet aus Verbindung 11) und (iii) Baccatin III-Ester 18 (Verbindung 18 gebildet aus Verbindung 15).



43 X = N₃
44 X = NH₂

45 R¹ = PhCH₂O, R² = H, R³ = Et

46 R¹ = PhCH₂O, R² = CH₂OCH₂CCl₃, R³ = E^t

[0045] Verbindung 28, (2R,3S)-N-Benzyloxycarbonyl-O-(trichlorethoxymethyl)-3-Phenylisoserin wurde hergestellt. Hierbei wurde eine Lösung aus 3,12 g (16,3 mmol) (2R,3R)-Ethyl-3-Phenylglycidat, 13,5 ml Methylformol und 5,28 g (81,5 mmol) Natriumazid in 81 ml 8 : 1 95% Ethanol-Wasser für 45 Stunden auf 50°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Wasser und Diethylether verteilt, die wässrige Schicht wurde mit Diethylether extrahiert und die organischen Schichten wurden vereint, getrocknet (MgSO₄), gefiltert und konzentriert. Die Reinigung des Restes durch Säulenchromatographie, Elution mit Ethylacetat-Hexanen, erbrachte 2,91 g (94%) von 43 als ein farbloses Öl. ^1H NMR δ 1,28 (3H, t, J = 7,1, CH₃), 3,18 (1H, d, J = 6,7, OH), 4,27 (2H, q, J = 7,1, CH₂), 4,37 (1H, dd, J = 3,1, 6,7, CHOH), 4,84 (1H, d, J = 3,1, PhCH), 7,4–7,5 (5H, m, Ph); ^{13}C NMR δ 171,84, 135,52 (Quaternäre), 128,77, 128,71, 127,81, 73,87, 67,14, (CH), 62,37 (CH₂), 14,02 (CH₃); IR (CHCl₃) 3158, 2932, 2100, 1731, 1302, 1110 cm⁻¹. Anal. berechnet für C₁₁N₁₃N₃O₃; C, 56,15; H, 5,57; N, 17,87, Gefunden: C, 56,33; H, 5,79; N, 17,65.

[0046] Eine Mischung von 1,88 g 43 (8,00 mmol) und 188 mg 10% Pd-Kohlenstoff in 80 ml Ethylacetat wurde unter Wasserstoff (35 psi) für 14 Stunden geschüttelt. Filtration und Konzentration lieferten den rohen Aminoalkohol 44 als ein weisses Pulver, Schmelzpunkt 69–71°C, welches ohne Reinigung verwendet wurde. ^1H NMR δ 1,25 (3H, t, J = 7,2, CH₃), 2,24 (3H, bs, OH und NH₂), 4,23 (2H, m, CH₂) 4,27 (2H, pp d, J = 1,2, CH), 7,3–7,4 (m, 5H, Ph).

[0047] Zu 1,98 g (9,48 mmol) von 44 und 2,98 g (10,43 mmol) Natriumcarbonat, suspendiert in 57 ml 1 : 1 Ether : Wasser bei 0°C wurden 1,35 ml (9,48 mmol) Benzylchlorformol gegeben. Die Mischung wurde 30 Min. gerührt, das Lösungsmittel verdampft und der Rest zwischen Methylchlorid und Wasser verteilt. Die organische Schicht wurde getrocknet (Natriumsulfat) und konzentriert, um Urethan 45 (91% Ertrag von 43) zu liefern; Schmelzpunkt 103–105°C (Methylchlorid-Hexane). ^1H NMR δ 1,25 (3H, t, J = 6,9, CH₃), 3,30 (1H, bs, OH), 4,25 (2H, q, J = 6,9, CH₂CH₃), 4,44 (1H, app s, CHOH), 5,03 (1H, 1/2 AB q, J = 11,9, CH₂Ph), 5,07 (1H, 1/2 AB q, J = 11,9, CH₂Ph), 5,28 (1H, app d, J = 9,5, PhCH), 5,76 (1H, bd, J = 9,5, NH), 7,3–7,4 (10H, m, Ph); ^{13}C NMR δ 172,66, 155,61, 138,90, 136,24 (Quaternäre), 128,54 (Doppelsignal) 128,42, 128,02, 127,76, 126,70, 73,41, 66,93, (CH), 62,49, 56,42 (CH₂), 13,98 (CH₃); IR (CHCl₃) 3520, 3440, 1730, 1260, 1095 cm⁻¹. Anal. berechnet für C₁₉H₂₁NO₅; C, 66,45; H, 6,17; N, 4,08, gefunden: C, 66,29; H, 6,28; N, 3,98.

[0048] Zu einer Lösung aus 6,78 g (19,8 mmol) Urethan 45 in 79 ml trockenem THF wurde bei –68°C tropfenweise und unter Rühren eine Lösung von m-BuLi (1,6 M in Hexan; 12,4 ml, 19,8 mmol) gegeben. Nach fünf

Minuten wurden 3,89 ml (29,7 mmol) Trichlorethoxymethylchlorid und 2,65 g (19,8 mmol) Lil zugegeben. Danach wurde es der Mischung erlaubt, sich über eine Stunde auf Umgebungstemperatur zu erwärmen. Die Reaktionsmischung wurde dann in 1 N Salzsäure gegossen, mit Methylenchlorid extrahiert und die organische Schicht getrocknet (MgSO_4) und konzentriert. Die Reinigung des Restes durch Säulenchromatographie, Elution mit Ethylacetat-Hexanen, erbrachte 8,22 g (82%) 46 als ein farbloses Öl.

^1H NMR δ 1,23 (3H, t, $J = 7,2$, CH_3), 3,16 (1H, 1/2 AB q, $J = 11,7$, CH_2CCl_3), 3,63 (1H, 1/2 AB q, $J = 11,7$, CH_2CCl_3), 4,20 (2H, m, CH_2CH_3), 4,52 (1H, bs, CHCO_2Et), 4,70 (1H 1/2 AB q, $J = 7,3$, OCH_2O), 4,85 (1H, 1/2 AB q, $J = 7,3$, OCH_2O), 5,04 (1H, 1/2 AB q, $J = 11,9$, CH_2Ph), 5,08 (1H, 1/2 AB q, $J = 11,9$, CH_2Ph), 5,41 (1H, app bd, $J = 9,2$, PhCH), 5,80 (1H, d, $J = 9,2$, NH), 7,28–7,34 (10H, m, Ph): ^{13}C NMR δ 168,92, 155,24, 138,38, 135,98 (Quaternäre), 128,31, 128,14, 127,77, 127,72, 127,60, 126,12, 95,86, 94,39, 79,02 (CH), 77,00, 66,65, 61,43, 56,05 (CH_2), 13,77 (CH_3); IR (CHCl_3) 3440, 2912, 1760, 1290, 1095 cm^{-1} . Analyse berechnet für: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{Cl}_3\text{NO}_6$: C, 52,48; H, 4,81; N, 2,78, Gefunden: C, 52,33 H, 4,82; N, 2,68.

[0049] Eine Mischung aus 494 mg (0,98 mmol) von 46 und 205 mg (4,88 mmol) Lithiumhydroxidmonohydrat in 16,3 ml 3 : 1 Methanol : Wasser wurde bei Raumtemperatur für 2 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rest zwischen Methylenchlorid und 1 N Salzsäure verteilt. Die organische Phase wurde getrocknet (Natriumsulfat) und konzentriert, um 458 mg (96%) von 28 zu erbringen. Säure 28 wurde für die Elementanalyse zu ihrem Dicyclohexylammoniumsalz konvertiert, Schmelzpunkt 133,5–136,0°C (Ether).

^1H NMR δ 3,17 (1H, 1/2 AB q, $J = 11,7$, OCH_2CCl_3), 3,65 (1H, 1/2 AB q, $J = 11,7$, OCH_2CCl_3), 4,60 (1H, m, CHOC_2H_5), 4,73 (1H, 1/2 AB q, $J = 7,3$, OCH_2O), 4,89 (1H, 1/2 AB q, $J = 7,3$, OCH_2O), 5,08 (1H, 1/2 AB q, $J = 11,9$, PhCH_2O), 5,17 (1H, 1/2 AB q, $J = 11,9$, PhCH_2O), 5,51 (1H, app bd, $J = 9,0$ PhCH), 5,95 (1H, d, $J = 9,0$, NH), 7,2–7,5 (10H, m, Ph)

^{13}C NMR δ 171,94, 156,21, 138,48, 135,95, 96,14 (Quaternäre), 128,75, 128,52, 128,16, 128,09, 126,40, 76,33, 56,28 (CH), 94,88, 79,51, 67,51 (CH_2); IR (CHCl_3) 3460, 3100, 2990, 2910, 1760, 1720, 1360, 1290, 1140, 1090, 1060, 1010 cm^{-1} .

Analyse berechnet für ($\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_6$ (28 Dicyclohexylamin): C, 58,41; H, 6,59; N, 4,26, gefunden: C, 58,65; H, 6,51; N, 4,17.

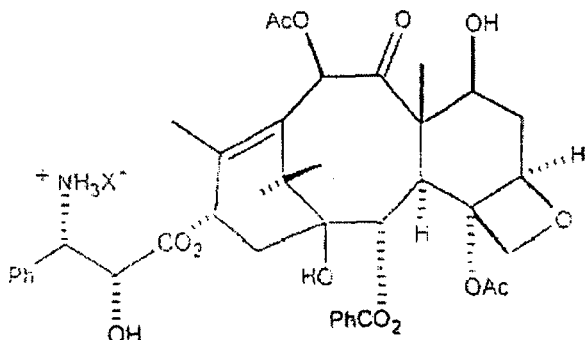
[0050] Baccatin III-Ester 30: Eine Mischung aus 80 mg (0,105 mmol) 7,301 mg (9,629 mmol) 28, 36 mg (0,210 mmol) 4-(Dimethylamino)pyridin und 130 mg (0,629 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid in 5,25 ml Toluol wurde bei 75°C für 1 Stunde gerührt. Die Reaktionsmischung wurde gekühlt, gefiltert und das Filtrat mit 0,5 N Salzsäure, Wasser gewaschen und getrocknet (Natriumsulfat). Die Konzentration und Reinigung des Restes durch Säulenchromatographie, Elution mit Ethylacetat-Hexanen, lieferte 120 mg (94%) 30 als einen farblosen, amorphen Feststoff. ^1H NMR δ 1,10 (3H, s, C-17), 1,17 (3H, s, C-16), 1,77 (3H, s, C-19) 1,90 (3H, s, C-18), 1,9–2,4 (3H, m, 1/2 C-6, C-14), 2,10 (3H, s, OAc), 2,39 (3H, s, OAc), 2,5–2,6 (1H, m, 1/2 C-6), 3,23 (1H, 1/2 AB q, $J = 11,4$, OCH_2CCl_3), 3,63 (1H, 1/2 AB q, $J = 11,4$, OCH_2CCl_3), 3,87 (1H, d, $J = 7,1$, C-3), 4,13 (1H, 1/2 AB q, $J = 8,3$ C-20), 4,26 (1H, 1/2 AB q, $J = 8,3$, C-20), 4,58 (1H, 1/2 AB q, $J = 12,0$, OCH_2CCl_3), 4,7 (1H, 1/2 AB q, $J = 7,3$ OCH_2O), 4,82 (1H, 1/2 AB q, $J = 7,3$, OCH_2O), 4,85–5,0 (4H, m, C-5, PhCH_2O , 1/2 OCH_2CCl_3), 5,42 (1H, br d, $J = 8,5$ C-2'), 5,51 (1H, dd, $J = 7,1$, 10,7, C-7), 5,61 (1H, d, $J = 7,1$, C-2), 5,68 (1H, br d, $J = 9,1$, C-3'), 6,22 (1H, t, $J = 6,7$, C-13), 6,28 (1H, s, C-10), 7,1–7,4 (11H, m, Ph, NH), 7,45 (2H, app t, $J = 7,4$, OBz), 7,55 (1H, app t, $J = 7,4$, OBz), 8,06 (2H, app d, $J = 7,4$, OBz)

[0051] Eine ähnliche Reaktion, durchgeführt mit 7, 10 Äquivalenten von 28, 10 Äquivalenten von Di-2-Pyridylcarbonat und 3,3 Äquivalenten von 4-(Dimethylamino)pyridin in Toluol bei 75°C für 36 Stunden lieferte 30 in einem 50%igem Ertrag (78% basierend auf zurückgewonnenem 7).

[0052] Baccatin III-Ester 33: Eine Mischung aus 120 mg (0,0996 mmol) von 30 und 97 mg (1,49 mmol) Zn-Staub in 1,2 ml 1 : 1 Essigsäure : Methanol wurde 30 Minuten mit Ultraschall beschallt. Zusätzliches Zink (65 mg; 0,996 mmol) wurde zugegeben und die Beschallung mit Ultraschall für insgesamt 5 Stunden fortgesetzt. Das Lösungsmittel wurde dekantiert, das Zink und die Zinksalze mit Methanol gespült, die organischen Phasen vereint, mit Wasser verdünnt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridschicht wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat) und konzentriert. Die Chromatographie des Restes, Elution mit Ethylacetat-Hexanen, lieferte 57–75 mg (65–85%) von 33. ^1H NMR δ 1,17 (3H, s, C-17), 1,27 (3H, s, C-16), 1,71 (3H, s, C-19), 1,83 (3H, s, C-18), 1,9–2,1 (3H, m, 1/2 C-6, C-14), 2,28 (3H, s, OAc), 2,43 (3H, s, OAc), 2,5–2,6 (1H, m, 1/2 C-6), 3,80 (1H, d, $J = 7,0$, C-3), 4,20 (1H, 1/2 AB q, $J = 7,8$, C-20), 4,32 (1H, 1/2 AB q, $J = 7,8$, C-20), 4,4–4,5 (1H, m, C-7), 4,6–4,7 (1H, m, C-2'), 4,96 (1H, d, $J = 7,6$, C-5), 4,98 (1H, 1/2 AB q, $J = 12,4$, PhCH_2O), 5,10 (1H, 1/2 AB q, $J = 12,4$, PhCH_2O), 5,39 (1H, br d, $J = 8,2$, NH), 5,65–5,7 (2H, m, C-3', C-2), 6,26 (1H, m, t, $J = 7,1$, C-13), 6,29 (1H, s, C-10), 7,2–7,4, (10H, m, Ph), 7,53 (2H, t, $J = 7,4$, OBz), 7,64 (1H, t, $J = 7,4$, OBz), 8,15 (2H, d, $J = 7,4$, OBz); ^{13}C NMR δ 203,57, 172,47, 171,20, 170,28, 166,92, 155,81, 141,95, 138,07, 136,27, 133,17, 129,22, 81,17, 79,07, 58,60, 43,16 (Quaternäre), 133,68, 130,23, 128,92, 128,68,

128,46, 128,25, 128,11, 127,66, 126,74, 84,40, 77,42, 75,54, 74,96, 73,52, 72,20, 45,58 (CH), 76,48, 66,97, 35,76, 35,59 (CH₂), 26,84, 22,61, 21,92, 20,82, 14,79, 9,57 (CH₃); UV [MeOH, Wellenlänge_{max} nm (ε)] 230 (22 000); HRFABMS Berrech., (M + Na) 906,3313, Beob. 906,3207.

[0053] Entfernung von Schutzgruppen-Acylierung von 33, um Taxol, Cephalomannin und 34–39 zu ergeben. Eine Mischung von 242 mg (0,274 mmol) von 33, 42 µl Trifluoressigsäure (TFA) und 43 mg Palladiummohr in 4 ml Isopropanol wurde unter Wasserstoff (35 psi) für 1,5 Stunden geschüttelt. Die Filtration und Konzentration des Filtrates erbrachte das korrespondierende Ammoniumtrifluoracetat, welches ohne Reinigung verwendet wurde. Der durchschnittlich bewanderte Fachmann würde erkennen, dass das Ammoniumtrifluoracetat, das durch diesen Schritt gebildet wird, die folgende Formel aufweist:



wobei X OOCF₃ ist.

[0054] Das OOCF₃-Anion ist deprotonierte Trifluoressigsäure, eine deprotonierte organische Säure. In dem Ausmass, wie es von durchschnittlich bewanderten Fachmännern geschätzt wird, können andere organische Säuren für TFA substituiert werden. Desweiteren können Abwandlungen der C7, C10, C2' und C3'- Substituenten durch Substitution von Verbindung 33 durch die geeignete Verbindung erhalten werden.

[0055] Zu 20 mg (0,023 mmol) des Ammoniumtrifluoracetats und 2 mg 4-(Dimethylamino)pyridin in 1,3 ml Pyridin wurde bei Umgebungstemperatur tröpfchenweise und unter Rühren 0,028 mmol Acylierungswirkstoff gegeben. Nach 30 Minuten wurden, wenn nötig, weitere 0,0184 mmol des Acylierungswirkstoffes zugegeben und das Rühren wurde weitere 30 Min. aufrecht erhalten. Die Mischung wurde dann mit Methylenchlorid verdünnt, mit 1 N Salzsäure, Wasser gewaschen und die organische Phase wurde getrocknet (Natriumsulfat). Die Konzentration und Reinigung des Restes durch Säulenchromatographie, Elution mit Ethylacetat-Hexanen, lieferte ein Produkt, das chromatographisch und spektroskopisch rein war.

[0056] Taxol: Hergestellt mit 90%igem Ertrag aus Benzoylchlorid, um einen Stoff zu ergeben, der mit einer authentischen Probe chromatographisch und spektroskopisch identisch ist.²⁹

[0057] Cephalomannin: Hergestellt mit 81%igem Ertrag aus Tigloylchlorid, um einen Stoff zu ergeben, der mit einer authentischen Probe chromatographisch und spektroskopisch identisch ist, ²⁹HRMS (negatives Ion Cl, Methanreagensgas) Berech. (M) 831,3466, Beob. 831,3389.

[0058] Azidotaxol 34: Hergestellt mit 71%igem Ertrag aus 4-Azidobenzoylchlorid. ¹H NMR δ 1,13 (3H, s, C-17), 1,23 (3H, s, C-16), 1,67 (3H, s, C-19), 1,78 (CH, s, C-18), 1,9–2,1 (3H, m, 112 C-6, C-14), 2,22 (3H, s, OAc), 2,37 (3H, s, OAc); 2,45–2,55 (1H, m, 1/2 C-16), 3,79 (1H, d, J = 6,9, C-3), 4,18 (1H, 1/2 AB q, J = 8,2, C-20), 4,28 (1H, 1/2 AB q, J = 8,2, C-20), 4,38 (1H, dd, J = 6,8, 11,0, C-7), 4,75–4,8 (1H, m, C-2'), 4,92 (1H, d, J = 7,6, C-5), 5,66 (1H, d, J = 7,0, C-2), 5,76 (1H, dd, J = 2,4, 8,8, C-3'), 6,22 (1H, t, J = 8,2, C-13), 6,27 (1H, s, C-10), 6,98 (1H, app d, J = 8,8, NH), 7,01 (2H, app d, J = 8,6, N₃Ar), 7,3–7,5 (7H, m, Ph, OBz), 7,61 (1H, app t, J = 7,4, OBz), 7,73 (2H, d, J = 8,6, N₃Ar), 8,12 (2H, app d, J = 7,4, OBz); ¹³C NMR δ 203,55, 172,76, 171,17, 170,36, 167,03, 165,96, 143,83, 141,87, 137,94, 133,20, 130,03, 129,15, 81,15, 79,04, 58,58, 43,16 (Quaternäre), 133,70, 130,19, 129,00, 128,88, 128,70, 128,44, 128,35, 127,03, 119,07, 84,38, 75,54, 74,96, 73,18, 72,27, 72,14, 55,08, 45,67 (CH), 76,48, 35,63 (Doppelsignal) (CH₂), 26,84, 22,58, 21,77, 20,80, 14,79, 9,55 (CH₃); UV [MeOH, Wellenlänge_{max} nm (ε)] 230 (23 000), 270 (20 000); HRFABMS Berech. (M + Na) 917,3221, Beob. 917,3236,

[0059] Trifluormethyltaxol 35: Hergestellt mit 86%igem Ertrag aus 4-(Trifluormethyl)benzoylchlorid. ¹H NMR δ 1,19 (3H, s, C-17), 1,28 3H, s, C-16), 1,71 (3H, s, C-19), 1,81 (3H, s, C-18), 1,8–2,4 (3H, m, 1/2 C-6, C-14), 2,28 (3H, s, OAc), 2,44 (3H, s, OAc), 2,5–2,6 (1H, m, 1/2 C-6), 3,43 (1H, d, J = 4,7, OH), 3,79 (1H, d, J = 7,5,

C-3, 4,19 (1H, 1/2 AB q, J = 8,5, C-20), 4,31 (1H, 1/2 AB q, J = 8,5, C-20), 4,35–4,45 (1H, m, C-7), 4,79 (1H, dd, J = 2,4, 4,7, C-2'), 4,94 (1H, d, J = 8,0, C-5), 5,67 (1H, d, J = 7,0, C-2), 5,79 (1H, dd, J = 2,4, 9,0, C-3'), 6,23 (1H, t, J = 7,0, C-13), 6,27 (1H, s, C-10), 7,03 (1H, d, J = 9,0, NH), 7,2–7,7 (10H, m, Ar), 7,84 (2H, app d, J = 8,2, Ar), 8,13 (2H, app d, J = 8,2, Ar); ^{13}C NMR δ 203,51, 172,62, 171,25, 170,34, 167,05, 165,00, 141,77, 137,60, 136,92, 133,37, 129,15, 128,72, 128,46, 81,22, 79,09, 58,62, 43,18 (Quaternäre), 133,77, 130,20, 129,11, 128,72, 128,54, 127,52, 127,01, 125,79, 84,37, 75,51, 74,89, 72,92, 72,47, 72,19, 55,02, 45,66, (CH), 77,91, 35,57 (Doppelsignal) (CH_2), 26,88, 22,63, 21,75, 20,84, 14,84, 9,54 (CH_3); UV [MeOH, Wellenlänge_{max} nm (ϵ)] 230 (29 000); HRFABMS Berech. (M + Na) 944,3081, Beob. 944,3022.

[0060] Bromtaxol 36: Hergestellt mit 76%igem Ertrag aus 4-Brombenzoylchlorid. ^1H NMR δ 1,14 (3H, s, C-17), 1,24 (3H, s, C-16), 1,68 (3H, s, C-19), 1,78 (3H, s, C-18), 1,9–2,4 (3H, m, 1/2 C-6, C-14), 2,24 (3H, s, OAc), 2,38 (3H, s, OAc), 2,5–2,6 (1H, m, 1/2 C-6), 3,79 (1H, d, J = 6,9, C-3), 4,19 (1H, 1/2 AB q, J = 8,3, C-20), 4,31 (1H, 1/2 AB q, J = 8,3, C-20), 4,40 (1H, dd, J = 7,0, 11,1, C-7), 4,78 (1H, d, J = 2,5, C-2'), 4,94 (1H, d, J = 7,9, C-5), 5,67 (1H, d, J = 6,9, C-2), 5,77 (1H, dd, J = 2,5, 8,7, C-3'), 6,22 (1H, t, J = 8,6, C-13), 6,26 (1H, s, C-10), 6,97 (1H, d, J = 8,7, NH), 7,3–7,6 (12H, m Ar), 8,13 (2H, d, J = 7,3, Ar); ^{13}C NMR δ 203,57, 172,62, 171,28, 170,35, 167,01, 165,98, 141,86, 137,70, 133,19, 132,33, 128,46, 126,74, 81,13, 79,04, 58,59, 43,13 (Quaternäre), 133,77, 131,92, 130,19, 129,08, 128,72, 128,62, 126,99, 84,35, 75,51, 74,65, 73,00, 72,39, 72,19, 54,94, 45,57, (CH), 76,58, 35,56, (Doppelsignal) (CH_2), 26,85, 22,62, 21,75, 20,86, 14,86, 9,53 (CH_3); HRFABMS Berech. ($[\text{M}_{79}\text{Br}] + \text{H}$) 932,2493, Beob. 932,2577.

[0061] Acetyltaxol 37: Hergestellt mit 67%igem Ertrag aus 4-(Acetyl)benzoylchlorid. ^1H NMR δ 1,14 (3H, s, C-17), 1,24 (3H, s, C-16), 1,68 (3H, s, C-19), 1,77 (3H, s, C-18), 1,9–2,4 (3H, m, 1/2 C-6, C-14), 2,22 (3H, s, OAc), 2,38 (3H, s, OAc), 2,5–2,6 (1H, m, 1/2 C-6), 2,61 (3H, s, Ac), 3,79 (1H, d, J = 7,3, C-3), 4,19 (1H, 1/2 AB q, J = 8,6, C-20), 4,31 (1H, 1/2 AB q, J = 8,6, C-20), 4,37 (1H, dd, J = 6,6, 10,4, C-7), 4,79 (1H, d, J = 2,1, C-2'), 4,94 (1H, d, J = 7,0, C-5), 5,67 (1H, d, J = 7,3, C-2), 5,76 (1H, dd, J = 2,1, 7,1, C-3'), 6,23 (1H, t, J = 7,9, C-13), 6,26 (1H, s, C-10), 7,05 (1H, d, J = 7,1, NH), 7,3–7,65 (8H, m, Ar), 7,82 (2H, app d, J = 8,3, Ar), 7,97 (2H, app d, J = 8,3, Ar), 8,13 (2H, d, J = 7,3, Ar); ^{13}C NMR δ 203,56, 197,33, 172,61, 171,28, 170,36, 167,00, 166,02, 141,80, 139,48, 137,65, 137,41, 133,22, 128,50, 81,14, 79,02, 58,57, 43,13, (Quaternäre), 133,77, 130,02, 129,18, 129,08, 128,72, 128,66, 127,37, 127,01, 84,35, 75,51, 74,85, 73,01, 72,39, 72,18, 55,02, 45,60, (CH), 77,20, 35,58, (Doppelsignal) (CH_2), 26,84, 22,63, 21,74, 20,87, 14,86, 14,18, 9,54, (CH_3); UV [MeOH, Wellenlänge_{max} nm (ϵ)] 236 (37 000); HRFABMS Berech. (M + H) 896,3493, Beob. 896,3536.

[0062] Benzoyltaxol 38: Hergestellt mit 66%igem Ertrag aus 4-(Benzoyl)benzoylchlorid. ^1H NMR δ 1,14 (3H, s, C-16), 1,23 (3H, s, C-17), 1,68 (3H, s, C-19), 1,79 (3H, s, C-18), 2,23 (3H, s, OAc), 2,3–2,4 (2H, m, C-14), 2,38 (3H, s, OAc), 2,4–2,6 (2H, m, C-6), 3,67 (1H, d, J = 5,2, OH), 3,79 (1H, d, J = 7,0, C-3), 4,18 (1H, 1/2 AB q, J = 8,4, C-20), 4,30 (1H, 1/2 AB q, J = 8,4, C-20), 4,35–4,42 (1H, m, C-7), 4,80 (1H, dd, J = 5,2, 2,6, C-2'), 4,94 (1H, d, J = 7,8, C-5), 5,66 (1H, d, J = 7,0, C-2), 5,80 (1H, dd, J = 8,9, 2,6, C-3'), 6,24 (1H, t, J = 7,5, C-13), 6,27 (1H, s, C-10), 7,18 (1H, bd, J = 8,9, NH), 7,3–7,6 (5H, m, Ph), 7,61 (2H, t, J = 7,2, OBz), 7,7–7,9 (5H, m, OBz, Ar), 8,12 (2H, d, J = 7,2, OBz); ^{13}C NMR δ 203,56, 195,86, 172,65, 171,25, 170,35, 166,96, 166,20, 141,81, 140,44, 137,70, 136,77, 133,18, 81,12, 78,99, 77,42, 77,00, 58,53, 43,13, (Quaternäre), 133,74, 132,99, 130,17, 130,13, 130,07, 129,05, 128,70, 128,44, 127,04, 127,02, 84,34, 77,20, 75,50, 74,85, 73,03, 72,32, 72,14, 55,06, 45,61, (CH), 76,57, 35,57, (Doppelsignal) (CH_2), 26,83, 22,61, 21,75, 20,85, 14,84, 9,54, (CH_3); UV [MeOH, Wellenlänge_{max} nm (ϵ)] 232 (28 000), 258 (27 000); HRFABMS Berech. (M + H) 958,3650, Beob. 958,3591.

[0063] Hydroxytaxol 39: Hergestellt mit 51%igem Ertrag aus Salicylsäure-N-Hydroxysuccinimidester. ^1H NMR δ 1,14 (3H, s, C-17), 1,22 (3H, s, C-16), 1,68 (3H, s, C-19), 1,76 (3H, s, C-18), 2,23 (3H, s, OAc), 2,3–2,4 (2H, m, C-14), 2,35 (3H, s, OAc), 2,4–2,6 (2H, m, C-6), 3,78 (1H, d, J = 7,0, C-3), 4,19 (1H, 1/2 AB q, J = 8,4, C-20), 4,29 (1H, 1/2 AB q, J = 8,4, C-20), 4,37 (1H, dd, J = 10,4, 6,6, C-7), 4,80 (1H, d, J = 2,5, C-2'), 4,93 (1H, d, J = 8,2, C-5), 5,65 (1H, d, J = 7,0, C-2), 5,79 (1H, dd, J = 8,6, 2,5, C-3'), 6,22 (1H, bt, J = 9,6, C-13), 6,26 (1H, s, C-10), 6,86 (1H, t, J = 7,6, Ar), 6,93 (1H, bd, J = 8,6, NH), 7,3–7,5 (10H, m, Ar, OBz), 7,63 (1H, t, J = 7,4, OBz), 8,09 (2H, d, J = 7,4, OBz); ^{13}C NMR δ 203,50, 172,27, 171,27, 170,40, 169,49, 166,90, 161,51, 141,57, 137,51, 133,33, 129,02, 113,68, 81,23, 78,85, 58,57, 43,08, (Quaternäre), 134,72, 133,83, 130,03, 129,07, 128,71, 128,51, 126,93, 125,62, 118,91, 118,70, 84,30, 75,51, 74,77, 73,01, 72,32, 72,18, 54,32, 45,66, (CH), 76,47, 35,61, (Doppelsignal) (CH_2), 26,81, 22,61, 21,56, 20,85, 14,90, 9,51 (CH_3); UV [MeOH, Wellenlänge_{max} nm (ϵ)] 232 (28 000), 300 (5 000); Fluoreszenz MeOH, Wellenlänge_{max(300 nm Anregung)} nm] 342, 410; HRFABMS Berech. (M + H) 870,3337, Beob. 870,3354.

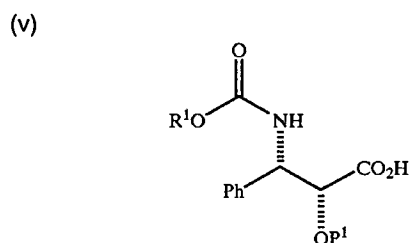
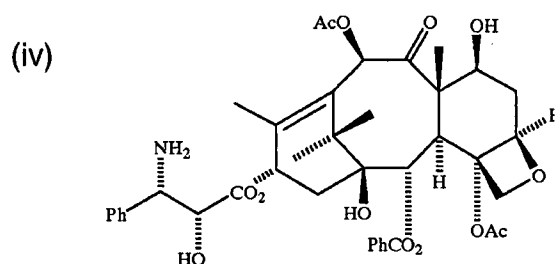
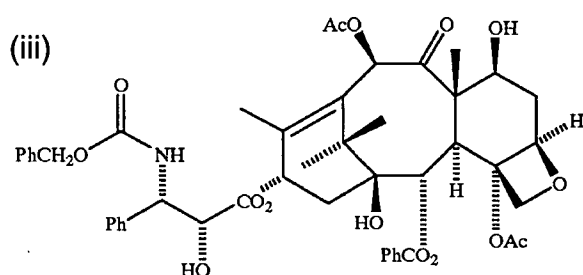
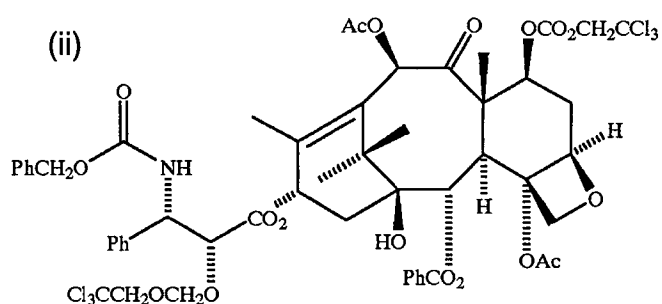
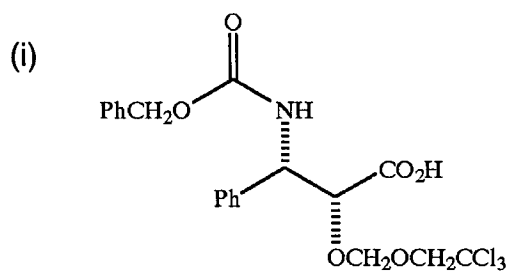
[0064] Entfernung von Schutzgruppen-Acylierung von 33, um 10-Acetyl TAXOTERE® und 34 zu ergeben: Ein Protokoll für die hydrogenolytische Entfernung von Schutzgruppen (16 Stunden) und Acylierung von 33, ähn-

lich dem oben beschriebenen wurde befolgt, ausser, dass die Acylierungen bei Umgebungstemperatur durchgeführt wurden.

[0065] 10-Acetyl-TAXOTERE® : Hergestellt mit 94%igem Ertrag aus Di-*t*-Butyldicarbonat, um einen Stoff mit spektroskopischen Parametern, die identisch zu den berichteten sind, zu ergeben. ¹²HRFABMS Berech. (M + H) 850,3650, Beob. 850,3687.

[0066] Azidotaxol 34: Hergestellt mit 79%igem Ertrag aus 4-Azidobenzoessäure-N-Hydroxysuccinimidester und einem Überschuss an Ammoniumsalz.

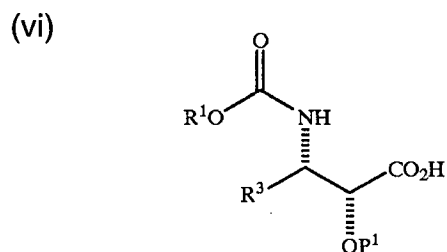
[0067] Aus dem vorhergehendem, betrachtet diese Erfindung demnach bestimmte Zwischenprodukte und Taxolanaloge der folgenden Strukturen:



R^1 = Alkyl-, olefinische oder aromatische Gruppe

P^1 = Hydroxyl-Schutzgruppe

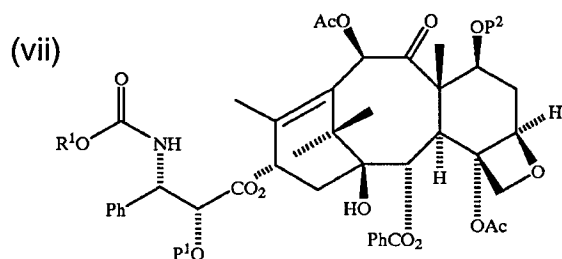
$R^1 \neq (CH_3)_3C$



R^1 = Alkyl-, olefinische oder aromatische Gruppe

R^3 = Wasserstoff, Alkyl-, olefinische oder aromatische Gruppe

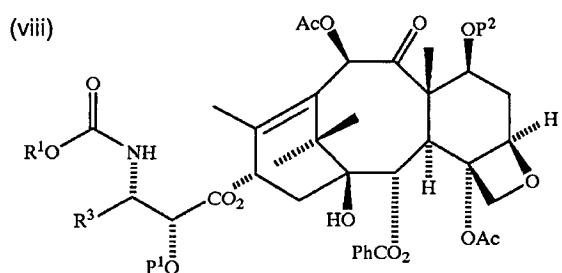
P^1 = Hydroxyl-Schutzgruppe



R^1 = Alkyl-, olefinische oder aromatische Gruppe

P^1 = Hydroxyl-Schutzgruppe

P^2 = Hydroxyl-Schutzgruppe



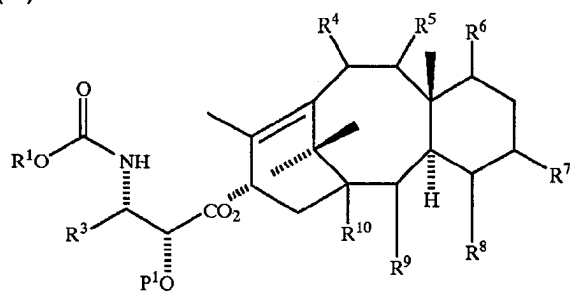
R^1 = Alkyl-, olefinische oder aromatische Gruppe

R^3 = Wasserstoff, Alkyl-, olefinische oder aromatische Gruppe

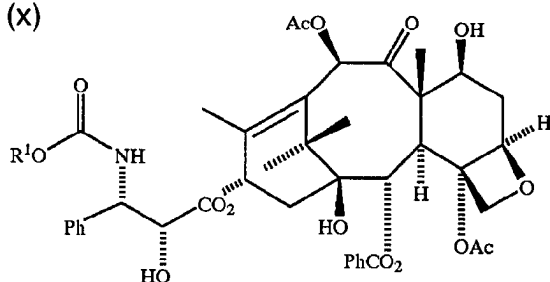
P^1 = Hydroxyl-Schutzgruppe

P^2 = Hydroxyl-Schutzgruppe

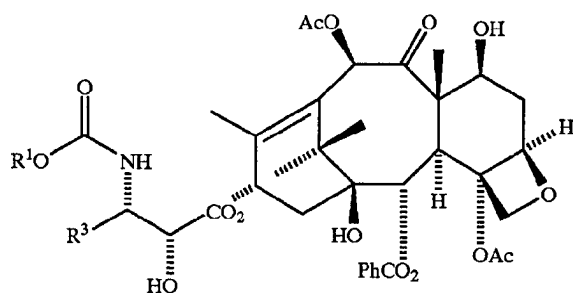
(ix)

 R^1 = Alkyl-, olefinische oder aromatische Gruppe R^3 = Wasserstoff, Alkyl-, olefinische oder aromatische Gruppe R^{4-10} = Wasserstoff, Alkyl- oder Sauerstoffgruppen P^1 = Hydroxyl-Schutzgruppe

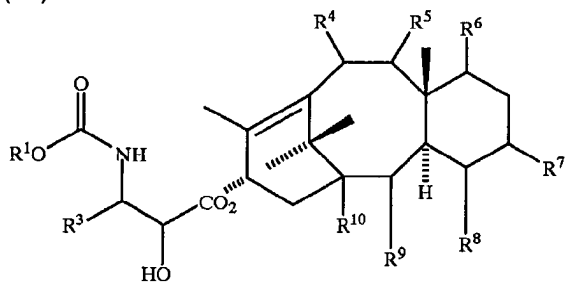
(x)

 R^1 = Alkyl-, olefinische oder aromatische Gruppe

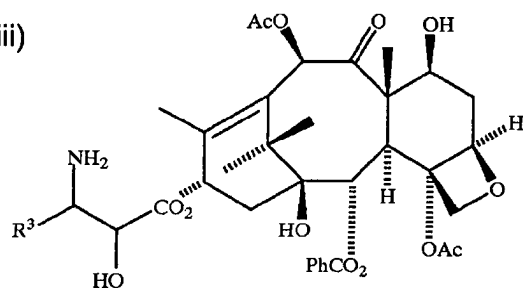
(xi)

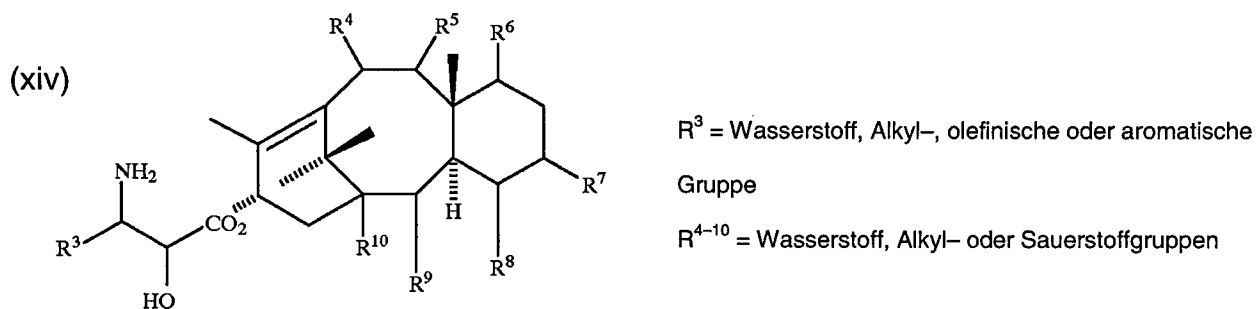
 R^1 = Alkyl-, oder aromatische Gruppe R^3 = Wasserstoff, Alkyl-, olefinische oder aromatische Gruppe

(xii)

 R^1 = Alkyl-, olefinische oder aromatische Gruppe R^3 = Wasserstoff, Alkyl-, olefinische oder aromatische Gruppe R^{4-10} = Wasserstoff, Alkyl- oder Sauerstoffgruppen

(xiii)

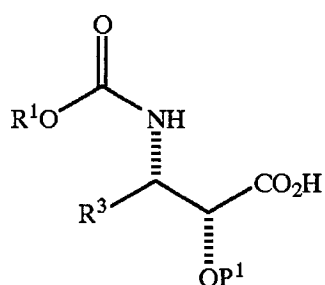
 R^3 = Wasserstoff, Alkyl-, olefinische oder aromatische Gruppe



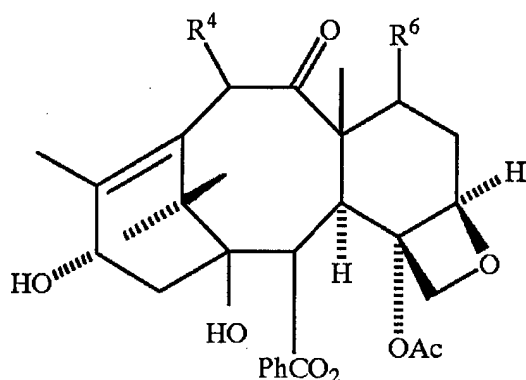
[0068] Das Vorangehende wird ohne weitere Ausführung unsere Erfindung so vollständig veranschaulichen, dass andere durch Anwendung heutigen oder zukünftigen Wissens, dieselbe für die Verwendung unter verschiedenen zweckdienlichen Bedingungen anpassen können,

Patentansprüche

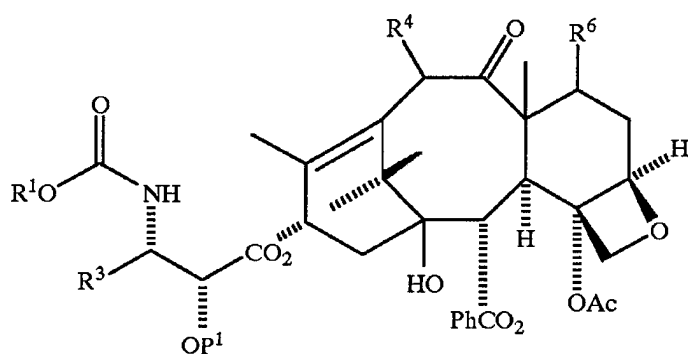
1. Ein chemisches Verfahren, das nützlich in der Herstellung von Taxol, Taxolanalogen und ihren Zwischenprodukten ist, umfassend den Schritt der Kondensation einer Verbindung der allgemeinen Formel:



mit einem Taxan der allgemeinen Struktur:



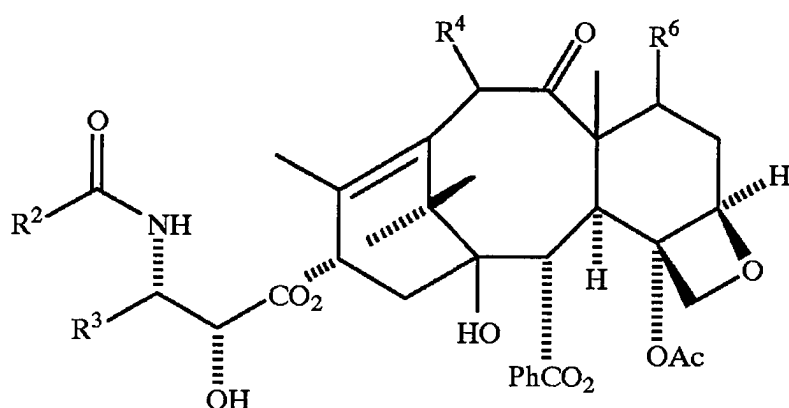
zum Erhalt eines Zwischenproduktes der allgemeinen Struktur:



worin R^1 = eine olefinische Gruppe, eine aromatische Gruppe oder PhCH_2 ,
 R^3 = Wasserstoff, eine Alkyl- oder olefinische Gruppe oder Ph oder eine andere aromatische Gruppe,
 R^4 = Hydroxyl, Acetoxy oder OP^3 , wobei P^3 eine Hydroxyl-Schutzgruppe ist,
 R^6 = Hydroxyl oder OP^2 , wobei P^2 eine Hydroxyl-Schutzgruppe ist, und

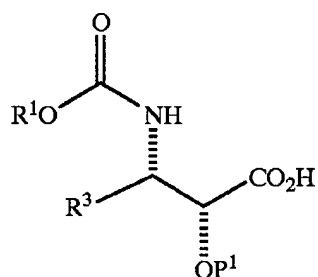
P¹ = eine Hydroxyl-Schutzgruppe ist.

2. Ein chemisches Verfahren gemäß Anspruch 1, worin R¹ PhCH₂, R³ Ph und P¹ CH₂OCH₂CCl₃ ist.
3. Ein chemisches Verfahren gemäß Anspruch 2, worin R⁴ AcO und R⁶ OCO₂CH₂CCl₃ ist.
4. Ein chemisches Verfahren gemäß Anspruch 1, worin R¹ PhCH₂, R³ Ph, R⁴ AcO und R⁶ OH ist.
5. Ein chemisches Verfahren gemäß Anspruch 1, worin R³ Ph, R⁴ AcO und R⁶ OP² ist, worin P² eine Hydroxyl-Schutzgruppe ist.
6. Ein chemisches Verfahren gemäß Anspruch 1 einschliesslich der weiteren Schritte der Entfernung von Schutzgruppen und Acylierung des Zwischenproduktes, um R¹O und P¹ zu ersetzen zum Erhalt einer Verbindung der allgemeinen Struktur:

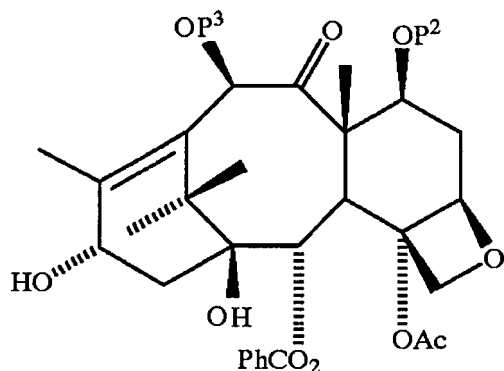


worin R² = Ph oder eine andere aromatische Gruppe, eine olefinische Gruppe, Wasserstoff, PhCH₂ oder eine Gruppe, die Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält, ist.

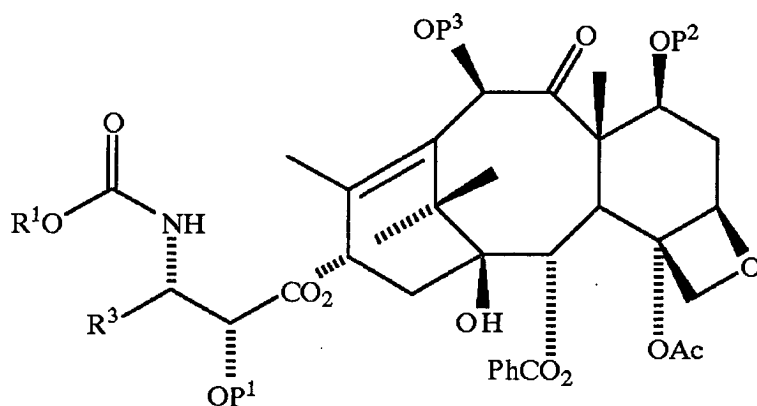
7. Ein chemisches Verfahren gemäß Anspruch 1, worin R¹ eine olefinische oder aromatische Gruppe oder PhCH₂, R³ H oder Ph, R⁴ AcO, R⁶ OP² und P² eine Hydroxyl-Schutzgruppe ist, und worin das Zwischenprodukt von Schutzgruppen befreit und acyliert wird, durch den Ersatz von R¹O durch Ph und P¹ und P² durch Wasserstoff, um Taxol oder ein Taxolanalogon herzustellen.
8. Ein chemisches Verfahren gemäß Anspruch 7, worin R¹ PhCH₂, P¹ CH₂OCH₂CCl₃ und P² CO₂CH₂CCl₃ ist und worin das Zwischenprodukt von Schutzgruppen befreit und acyliert wird, durch Austausch der PhCH₂OC=O-Gruppe für eine PhC=O-Gruppe.
9. Ein chemisches Verfahren gemäß Anspruch 1, worin R¹ PhCH₂, R³ Ph, R⁴ AcO, R⁶ OP² und P² eine Hydroxyl-Schutzgruppe ist und worin die Kondensation eine 3-Phenylisoserin-Seitenkettenveresterung ist, die in der Gegenwart eines aromatischen Lösungsmittels und eines Aktivators durchgeführt wird.
10. Ein chemisches Verfahren gemäß Anspruch 9, worin P¹ CH₂OCH₂CCl₃ und P² CO₂CH₂CCl₃ ist.
11. Ein Verfahren gemäß Anspruch 9 oder Anspruch 10, worin der Aktivator ein Dialkylaminopyridin ist.
12. Ein Verfahren gemäß einem der Ansprüche 9 bis 11, worin das organische Lösungsmittel Benzol, Toluol, Xylol, Ethylbenzol, Isopropylbenzol oder Chlorbenzol ist.
13. Ein Verfahren gemäß einem der Ansprüche 9 bis 12, worin die Veresterung in Gegenwart eines Kondensationsmittels durchgeführt wird.
14. Ein chemisches Verfahren, das für die Herstellung von Taxolanalogen und ihren Zwischenprodukten nützlich ist, umfassend: Kondensation einer Verbindung der allgemeinen Formel:



mit einem Taxan der allgemeinen Formel:

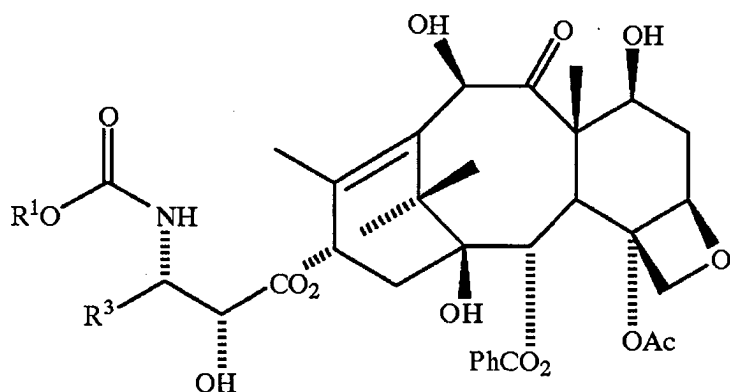


zum Erhalt eines ersten Zwischenproduktes der allgemeinen Formel:



worin R^1 = eine olefinische Gruppe oder eine aromatische Gruppe,
 R^2 = eine Alkyl- oder olefinische Gruppe oder Ph oder eine andere aromatische Gruppe oder Wasserstoff, P^1
 = eine Hydroxyl-Schutzgruppe,
 P^2 = eine Hydroxyl-Schutzgruppe, und
 P^3 = eine Hydroxyl-Schutzgruppe ist.

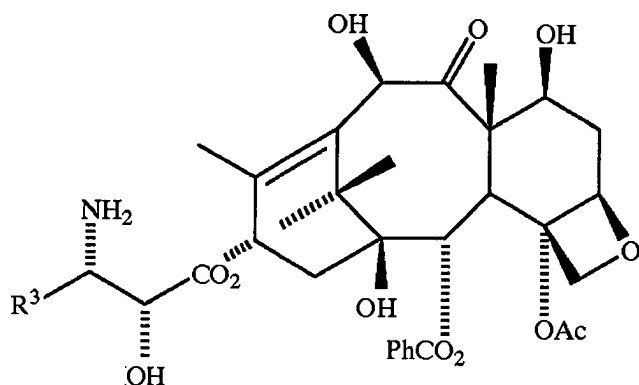
15. Das chemische Verfahren gemäß Anspruch 14, einschliesslich dem Schritt der Entfernung von Schutzgruppen des ersten Zwischenproduktes zum Erhalt eines zweiten Zwischenproduktes der allgemeinen Formel:



worin R^1 = eine olefinische Gruppe oder eine aromatische Gruppe, und

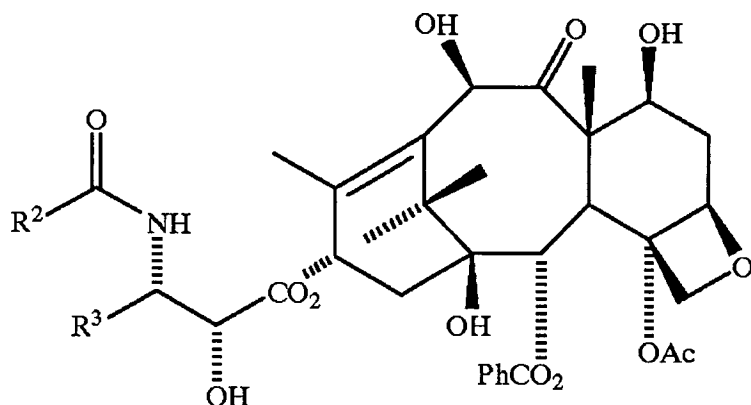
R^3 = eine Alkyl- oder olefinische Gruppe oder Ph oder eine andere aromatische Gruppe oder Wasserstoff ist.

16. Das chemische Verfahren gemäß Anspruch 15, einschliesslich dem Schritt der Entfernung von Schutzgruppen des zweiten Zwischenproduktes zum Erhalt eines dritten Zwischenproduktes der allgemeinen Formel:



worin R^3 = eine Alkyl- oder olefinische Gruppe oder Ph oder eine andere aromatische Gruppe oder Wasserstoff ist.

17. Das chemische Verfahren gemäß Anspruch 16, einschliesslich dem Schritt der Umwandlung des dritten Zwischenproduktes zu einem Taxolanalogon der allgemeinen Formel:

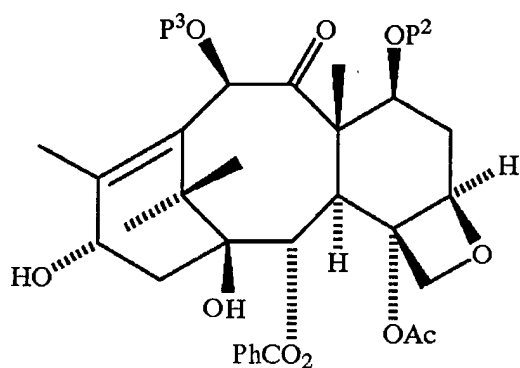


worin R^2 = eine olefinische Gruppe oder Ph oder eine andere aromatische Gruppe oder Wasserstoff oder eine Gruppe, die Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält, und

R^3 = eine Alkyl- oder olefinische Gruppe oder Ph oder eine andere aromatische Gruppe oder Wasserstoff ist.

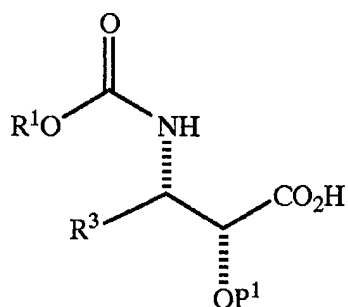
18. Ein Verfahren zur Herstellung von Taxolanalogen, umfassend die folgenden Schritte:

(a) Substitution der Schutzgruppen OP^2 oder OP^3 für die Hydroxyl-Gruppen am C-7 beziehungsweise C-10, des 10-Deacetylbaccatins III, um ein erstes Zwischenprodukt zu bilden, das die Formel aufweist.

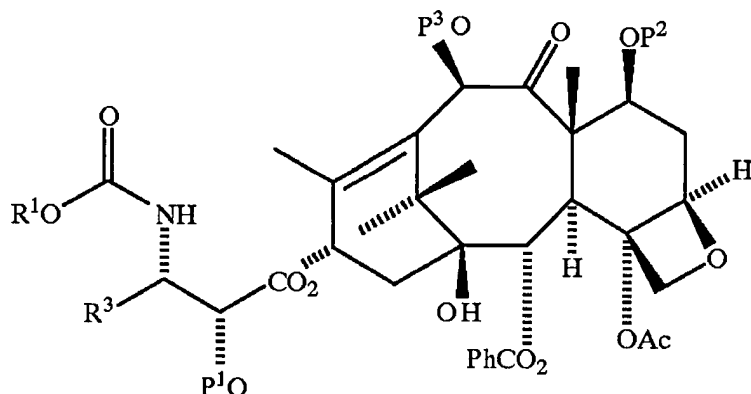


worin P^2 und P^3 jeweils $COCH_2CCl_3$ oder eine andere Hydroxyl-Schutzgruppe sind;

(b) Kondensation des ersten Zwischenproduktes, das in Schritt (a) gebildet wurde, mit

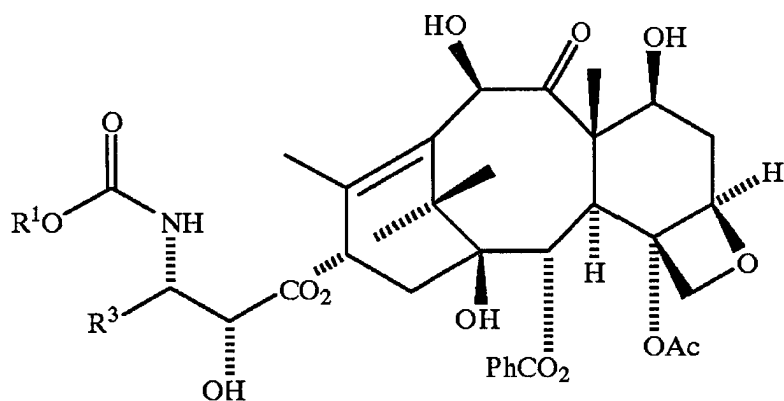


worin R^1 eine olefinische oder aromatische Gruppe, R^3 eine Alkyl- oder olefinische Gruppe oder Ph oder eine andere aromatische Gruppe oder Wasserstoff und P^1 eine Hydroxyl-Schutzgruppe ist, um ein zweites Zwischenprodukt zu bilden, das die Formel aufweist:



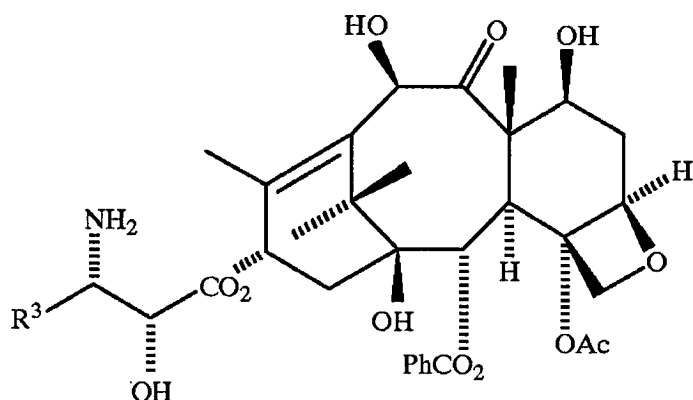
worin R^1 eine olefinische oder aromatische Gruppe, R^3 eine Alkyl- oder olefinische Gruppe oder Ph oder eine andere aromatische Gruppe oder Wasserstoff ist, und P^1 , P^2 und P^3 Hydroxyl-Schutzgruppen sind;

(c) Entfernung der Schutzgruppen der Hydroxyl-Gruppen für die P^1 , P^2 und P^3 -Schutzgruppen am C2', C-7 beziehungsweise C-10 des zweiten Zwischenproduktes, das in Schritt (b) gebildet wurde zur Bildung eines Produktes, das eine Formel aufweist:



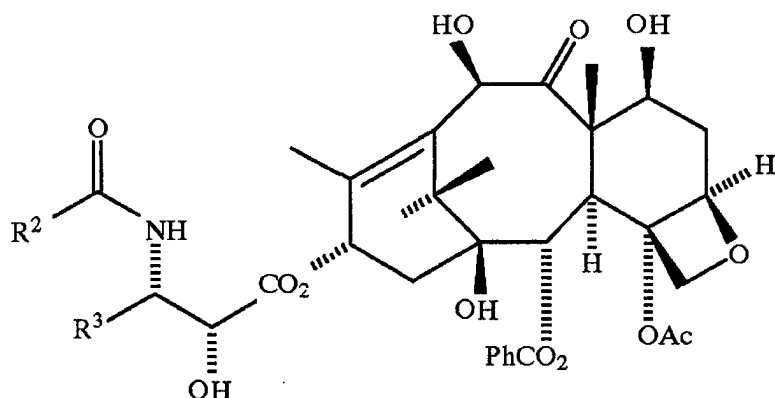
worin R^1 eine olefinische oder aromatische Gruppe und R^3 eine Alkyl- oder olefinische Gruppe oder Ph oder eine andere aromatische Gruppe oder Wasserstoff ist;

(d) Entfernung der Schutzgruppen von dem Produkt aus Schritt (c) am C3' zur Bildung eines dritten Zwischenproduktes der allgemeinen Formel:



worin R^3 eine Alkyl- oder olefinische Gruppe oder Ph oder eine andere aromatische Gruppe oder Wasserstoff ist; und

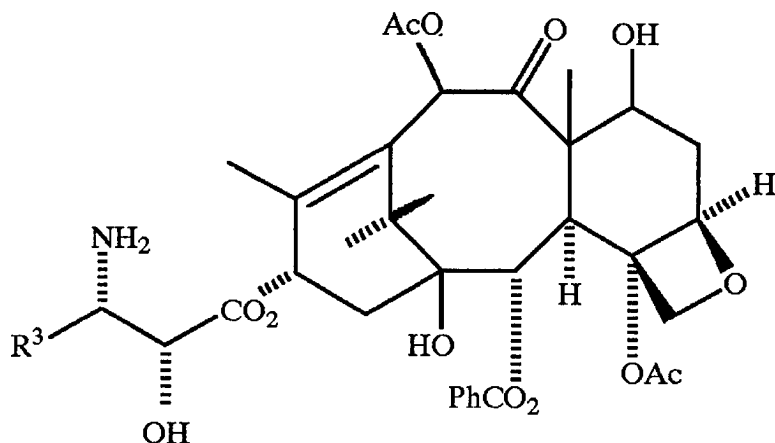
(e) Acylierung des dritten Zwischenproduktes an der C3'-Stickstoffstelle zur Bildung von



worin R^2 eine olefinische Gruppe oder Ph oder eine andere aromatische Gruppe oder Wasserstoff, $PhCH_2$ oder eine Gruppe, die Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält, und R^3 eine Alkyl- oder olefinische Gruppe oder Ph oder eine andere aromatische Gruppe oder Wasserstoff ist.

19. Das Verfahren gemäss Anspruch 18, worin R^3 Ph ist.

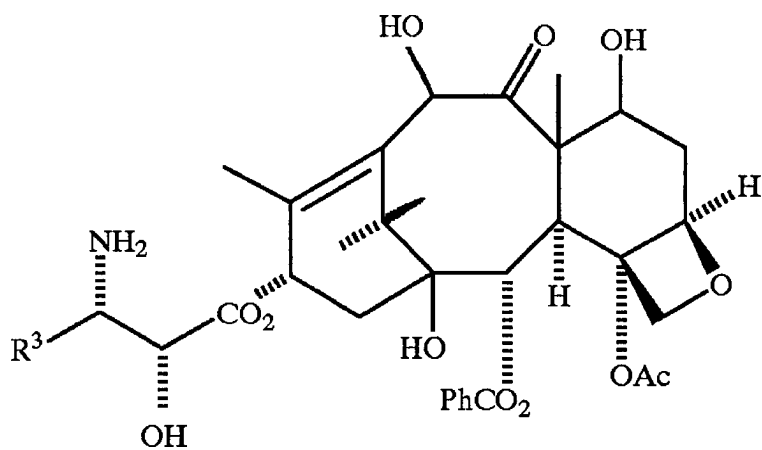
20. Eine chemische Verbindung, die die verallgemeinerte Formel aufweist:



worin R^3 eine Alkyl-, olefinische oder aromatische Gruppe, wie Ph, ist oder Wasserstoff.

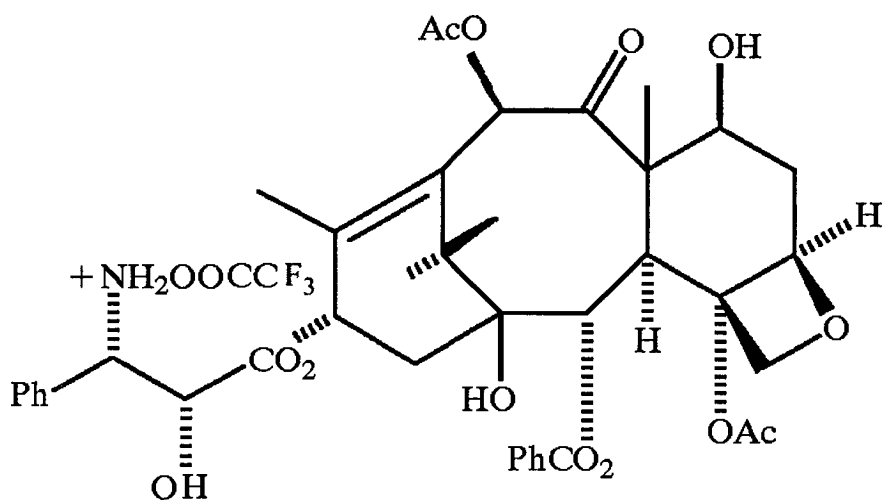
21. Eine chemische Verbindung gemäß Anspruch 20, worin R^3 Ph ist.

22. Eine chemische Verbindung, die die verallgemeinerte Formel aufweist



worin R³ eine Alkyl-, olefinische oder aromatische Gruppe, wie Ph, ist oder Wasserstoff.

23. Eine Ammoniumtrifluoracetat-Verbindung, die die Formel aufweist:



Es folgt kein Blatt Zeichnungen