

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 951789 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 951789

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D305/14

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 13.10.1993

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 13.04.1995

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 13.04.1995

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

(86) Kansainvälinen hakemus - 13.10.1993 PCT/FR1993/001013
Internationell ansökan - International
application

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

15.10.1992 FR 9212331

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Rhone-Poulenc Rorer S.A., 20, avenue Raymond-Aron, 92160 Antony, RANSKA, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Bourzat, Jean-Dominique, Vincennes, RANSKA, (FR)

2 • Commercon, Alain, Vitry-sur-Seine, RANSKA, (FR)

3 • Deprez, Dominique, France, RANSKA, (FR)

4 • Pulicani, Jean-Pierre, France, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

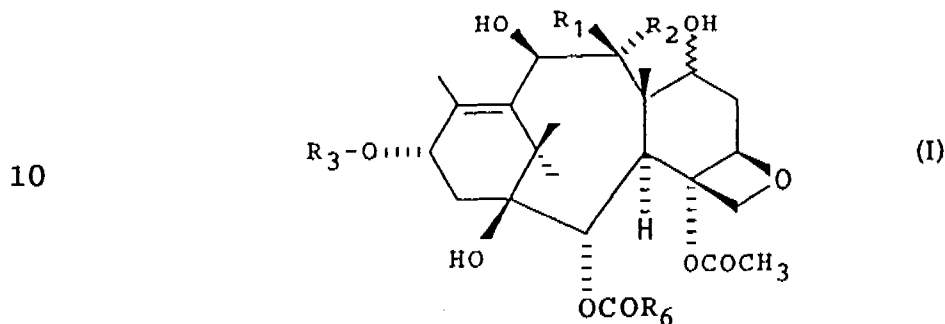
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Uusia taksaanijohdannaisia, niiden valmistus ja niitä sisältävät farma seutitset koostumukset

Nya taxanderivat, deras framställning och dessa innehållande farmaceut iska föreningar

Uusia taksaanijohdannaisia, niiden valmistus ja niitä sisältävät farmaseuttiset koostumukset

Esillä oleva keksintö koskee uusia taksaanijohdannaisia, joiden yleinen kaava on:



jossa:

15 yksi symboleista R_1 tai R_2 on vetyatomi ja toinen on hydroksyyiliradikaali,

R_3 on vetyatomi tai radikaali, jonka yleinen kaava on:



jossa

Ar on aryyiliradikaali, ja

25 R_4 on bentsoyyiliradikaali tai radikaali $R_5-O-CO-$, jossa R_5 on radikaali alkyyli, alkenyyli, sykloalkyyli, sykloalkenyyli, bisykloalkyyli, fenyyli tai heterosyklyyli, ja

30 R_6 on radikaali alkyyli, alkenyyli, sykloalkyyli, sykloalkenyyli, bisykloalkyyli, aryyli, joka on mahdollisesti substituoitu, tai heterosyklyyli.

Tarkemmin ottaen esillä oleva keksintö koskee yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa määriteltäessä R , R_1 ja R_2 kuten edellä R_3 on vetyatomi tai yleisen kaavan II mukainen radikaali, jossa:

35

Ar on aryyliradikaali,

R_4 on bentsoyyyliradikaali tai radikaali $R_5-O-CO-$,
jossa R_5 on:

suora tai haarautunut, 1 - 8 hiiliatomia sisältävä
5 alkyyliradikaali, 2 - 8 hiiliatomia sisältävä alkenyyli-
radikaali, 3 - 6 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyli-
radikaali, 4 - 6 hiiliatomia sisältävä sykloalkenyyli-
radikaali tai 7 - 10 hiiliatomia sisältävä bisykloalkyyli-
radikaali, jolloin nämä radikaalit on mahdollisesti substituoi-
10 tu yhdellä tai useammalla substituentilla, joka/jotka valitaan
fluori- tai klooriatomeista ja radikaaleista hydroksi, 1 -
4 hiiliatomia sisältävä alkoksi, dialkyyliamino, jonka
kumpikin alkyyliosa sisältää 1 - 4 hiiliatomia, piperidi-
no, morfolino, 1-piperatsinyyli (mahdollisesti substituoi-
15 tu asemassa -4 1 - 4 hiiliatomia sisältävällä alkyyliradi-
kaalilla tai fenyylialkyyli-
radikaalilla, jonka alkyyliosa
sisältää 1 - 4 hiiliatomia), 3 - 6 hiiliatomia sisältävä
sykloalkyyli, 4 - 6 hiiliatomia sisältävä sykloalkenyyli,
fenyyli, syaani, karboksi tai alkoksikarbonyyli, jonka al-
20 kyyliosa sisältää 1 - 4 hiiliatomia,

fenyyli-
radikaali, joka on mahdollisesti substituoi-
tu yhdellä tai useammalla radikaalilla, joka/jotka vali-
taan radikaaleista 1 - 4 hiiliatomia sisältävä alkyyli ja
1 - 4 hiiliatomia sisältävä alkoksi,

25 tai tyydyttynyt typpipitoinen heterosyklyyliradi-
kaali, joka sisältää 5 - 6 rengasjäsentä ja on mahdolli-
sesti substituoitu yhdellä tai useammalla, 1 - 4 hiiliato-
mia sisältävällä alkyyliradikaalilla,

jolloin radikaalit sykloalkyyli, sykloalkenyyli tai
30 bisykloalkyyli voivat mahdollisesti olla substituoituja
yhdellä tai useammalla 1 - 4 hiiliatomia sisältävällä al-
kyyliradikaalilla, ja

R_6 on:

suora tai haarautunut, 1 - 8 hiiliatomia sisältävä
35 alkyyliradikaali, 2 - 8 hiiliatomia sisältävä alkenyyli-

radikaali, 2 - 8 hiiliatomia sisältävä alkynyyliradikaali, 3 - 6 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyli-
 radikaali, 4 - 6 hiiliatomia sisältävä sykloalkenyyliradikaali tai 7 - 11
 hiiliatomia sisältävä bisykloalkyyli-
 radikaali, jolloin
 5 nämä radikaalit on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai
 useammalla substituentilla, joka/jotka valitaan halogeeni-
 atomeista ja radikaaleista hydroksi, 1 - 4 hiiliatomia
 sisältävä alkyylioksi, dialkyyliamino, jonka kumpikin al-
 kyyliososa sisältää 1 - 4 hiiliatomia, piperidino, morfoli-
 10 no, 1-piperatsinyyli (joka on mahdollisesti substituoitu
 asemassa -4 1 - 4 hiiliatomia sisältävällä alkyyliradikaalilla
 tai fenyylialkyyli-
 radikaalilla, jonka alkyliososa
 sisältää 1 - 4 hiiliatomia), 3 - 6 hiiliatomia sisältävä
 sykloalkyyli, fenyyli, joka on mahdollisesti substituoitu,
 15 syaani, karboksi tai alkyylioksidikarbonyyli, jonka al-
 kyyliososa sisältää 1 - 4 hiiliatomia, tai

aryyliradikaali, joka on mahdollisesti substituoitu
 yhdellä tai useammalla atomilla tai radikaalilla, joka/jotka
 valitaan halogeeniatomeista ja radikaaleista 1 -
 20 4 hiiliatomia sisältävä alkyyli ja 1 - 4 hiiliatomia sis-
 ältävä alkyylioksi, tai

tyyydyttynyt tai tyydyttymätön typpipitoinen hetero-
 syklyyliradikaali, joka sisältää 4 - 6 rengasjäsentä ja on
 mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla 1 - 4
 25 hiiliatomia sisältävällä alkyyliradikaalilla,

jolloin radikaalit sykloalkyyli, sykloalkenyyli tai
 bisykloalkyyli voivat mahdollisesti olla substituoituja
 yhdellä tai useammalla 1 - 4 hiiliatomia sisältävällä al-
 kyyli-
 radikaalilla.

30 Edullisesti $Ar:n$ ja $R_6:n$ edustamat aryyli-
 radikaalit ovat fenyyli- tai α - tai β -naftyyli-
 radikaaleja, jotka on
 mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla atomilla
 tai radikaalilla, joka/jotka valitaan halogeeniatomeista
 (fluori, kloori) ja radikaaleista alkyyli, alkenyyli, al-
 35 kynyyli, aryyli, aralkyyli, alkoksi, alkyylitio, aryyliok-

si, aryyli- tio, hydroksi, hydroksialkyyli, merkapt-, for-
 myyli, asyyli, asyyliamino, aroyyliamino, alkoksikarbonyy-
 liamino, amino, alkyyliamino, dialkyyliamino, karboksi,
 alkoksikarbonyyli, karbamoyyli, dialkyylikarbamoyyli,
 5 syaani ja trifluorimetyyli, jolloin alkyyli- radikaalit ja
 muiden radikaalien alkyyliosat sisältävät 1 - 4 hiiliato-
 mia ja jolloin alkenyyli- ja alkynyyli- radikaalit sisäl-
 tävät 2 - 8 hiiliatomeja ja jolloin aryyli- radikaalit ovat
 fenyyli- tai α - tai β -naftyyli- radikaaleja.

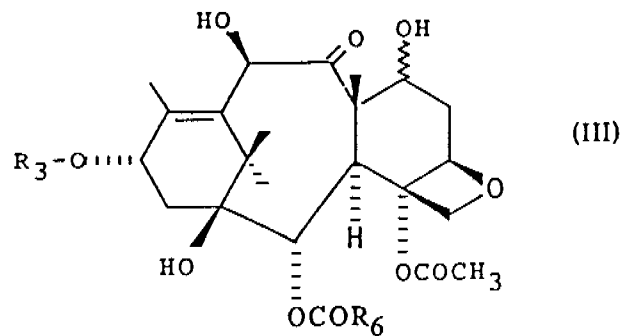
10 Edullisesti Ar:n edustamat heterosykliset radika-
 alit ovat aromaattisia heterosyklisiä radikaaleja, joissa
 on 5 rengasjäsentä ja jotka sisältävät yhden tai useampia
 atomeja, jotka ovat identtisiä tai erilaisia ja valitaan
 typpi-, happi- tai rikkiatomeista, ja jotka ovat mahdolli-
 15 sesti substituoituja yhdellä tai useammalla substituenttil-
 la, jotka ovat identtisiä tai erilaisia ja valitaan halo-
 geeniatomeista (kloori, fluori) ja radikaaleista 1 - 4
 hiiliatomeja sisältävä alkyyli, 6 - 10 hiiliatomeja sisäl-
 tävä aryyli, amino, 1 - 4 hiiliatomeja sisältävä alkyyliami-
 20 no, dialkyyliamino, jonka kumpikin alkyyliosat sisältää 1 -
 4 hiiliatomeja, 1 - 4 hiiliatomeja sisältävä alkoksikarbo-
 nyyliaamino, 1 - 4 hiiliatomeja sisältävä asyyli, aryyli- kar-
 bonyyli, jonka aryyliosat sisältää 6 - 10 hiiliatomeja,
 syaani, karboksi, karbamoyyli, alkyylikarbamoyyli, jonka
 25 alkyyliosat sisältää 1 - 4 hiiliatomeja, dialkyylikarbamoyy-
 li, jonka kumpikin alkyyliosat sisältää 1 - 4 hiiliatomeja
 tai alkyylioksikarbonyyli, jonka alkyyliosat sisältää 1 - 4
 hiiliatomeja.

Edelleen tarkemmin ottaen esillä oleva keksintö
 30 koskee yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa mää-
 riteltäessä R_1 ja R_2 kuten edellä R_3 on yleisen kaavan II
 mukainen radikaali, jossa Ar on fenyyli- radikaali, joka on
 mahdollisesti substituoitu fluori- tai klooriatomilla tai
 radikaalilla alkyyli (metyyli), alkoksi (metoksi), dial-
 35 kyyliamino (dimetyyliamino), asyyliamino (asetyyliamino),

alkoksikarbonyyliamino (tert-butoksikarbonyyliamino) tai trifluorimetyyli, tai radikaali 2- tai 3-tienyyli tai 2- tai 3-furyyli, R_4 on bentsoyyiliradikaali tai radikaali R_5 -O-CO-, jossa R_5 on t-butyyliradikaali ja R_6 on fenyyliradikaali, joka on mahdollisesti substituoitu halogeeniatomilla.

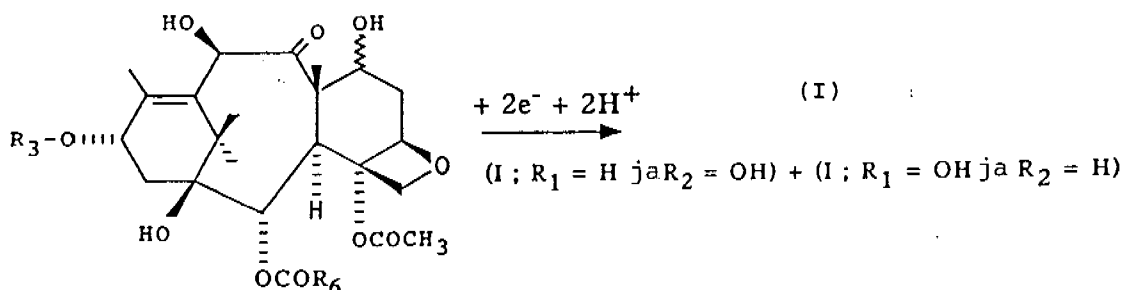
Yleisen kaavan I mukaisilla yhdisteillä, joissa R_1 , R_2 ja R_6 määritellään kuten edellä ja R_3 on yleisen kaavan II mukainen radikaali, on merkittäviä kasvainvastaisia ja leukemiavastaisia ominaisuuksia.

Esillä olevan keksinnön mukaan uudet yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan saada pelkistämällä elektrolyyttisesti yhdistettä, jonka yleinen kaava on:



jossa R_3 ja R_6 määritellään kuten edellä.

Keksinnön mukaan karbonyyliryhmän -CO- pelkistämisen suoritetaan elektrokemiallisesti seuraavan reaktion mukaan:



Elektrolyyttinen pelkistäminen lähtien yleisen kaavan III mukaisesta yhdisteestä suoritetaan elektrolyysi-

laitteessa, joka sisältää katolyytin, joka koostuu ammoniumioneja (NH_4^+) sisältävästä elektrolyyttituestä ja liuottimesta tai liuottimien seoksesta, johon on liuotettu yleisen kaavan III mukaista yhdistettä pitoisuuteen, joka on 0,1 g:sta/litra liuoksen kyllästyksen.

Silloin kun yleisen kaavan III mukaisessa yhdisteessä hydroksiradikaali asemassa -7 on muodossa 7a, muodostuu oleellisesti yleisen kaavan I mukaista yhdistettä, jossa R_1 on vetyatomi, R_2 on hydroksiradikaali ja hydroksiradikaali asemassa -7 on muodossa 7a.

Suoritettaessa yleisen kaavan III mukaisen yhdisteen elektrolyyttinen pelkistäminen happamassa ympäristössä kalsiumionien läsnä ollessa se johtaa oleellisesti yleisen kaavan I mukaiseen yhdisteeseen, jossa R_1 on vetyatomi ja R_2 on hydroksiradikaali riippumatta hydroksifunktion asemassa -7 konfiguraatiosta.

Teoreettinen sähkömäärä, joka tarvitaan yleisen kaavan III mukaisen yhdisteen pelkistämisen yleisen kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi suorittamiseksi, on 2 faradayta (tai 193 000 coulombia) molekyyliä kohden.

Edullisesti pelkistäminen suoritetaan elektrolyysilaitteessa, joka käsittää väliseinän.

Keksinnön mukaisen menetelmän yhdessä suoritusmuodossa elektrolyyttinen pelkistäminen suoritetaan elektrolyysilaitteessa, joka käsittää katodin, katodiosaston, erottavan väliseinän, anodiosaston ja anodin ja jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:

a) katodi koostuu sähköä johtavasta materiaalista, jolla pelkistyminen tapahtuu korkeammassa potentiaalissa kuin liuottimen tai tukielektrolyytin jonkin rakenneosan pelkistymisen potentiaali, tai potentiaalissa, jossa liuottimen tai tukielektrolyytin jonkin rakenneosan pelkistyminen ei ole riittävän merkittävää häiritäkseen yhdisteen pelkistymistä,

b) katodiosasto sisältää katolyttin, joka koostuu yleisen kaavan III mukaisen yhdisteen liuoksesta orgaanisessa tai vesiorganoympäristössä ja ammoniumioneja (NH_4^+) sisältävästä elektrolyytistä. pH pidetään lievästi alkalisena, eli arvossa edullisesti 7 - 9, lisäämällä ammoniakkia. Katolyytti voi myös olla hapan ja sisältää kalsiumioneja, jotka saadaan esimerkiksi kalsiumkloridista, jotta saataisiin ensisijaisesti yleisen kaavan I mukaista yhdistettä, jossa R_1 on vetyatomi ja R_2 on hydroksiradikaali,

c) erottava väliseinä koostuu huokoisesta materiaalista, kuten levy, muhvi tai kynttilä sintratusta lasista tai posliinista, tai ioninvaihtomembraanista, edullisesti kationinvaihtomembraanista,

d) anodiosasto sisältää anolyttin, joka koostuu edullisesti samasta liuottimesta tai liuotinseoksesta ja samasta tukielektrolyytistä kuin katodiosastossa käytetyt. Anolyytti voi myös koostua happamasta liuoksesta, joka kationinvaihtomembraanin välityksellä tekee mahdolliseksi ylläpitää pH:ta katolyytissä elektrolyysin aikana. Edullisesti käytetään laimeaa kloorivetyhappoa metanolissa,

e) anodi koostuu sähköä johtavasta materiaalista, jonka luonne ei ole oleellinen menetelmän suoritukselle.

Yleensä anodi koostuu sähköä johtavasta materiaalista, johon elektrolyysiolosuhteilla ei ole vaikutusta, kuten esimerkiksi kiillotettu platina, sellaisenaan tai johtavalla tuella, grafiitti tai lasimainen hiili.

Edullisesti katodi koostuu elohopeakerroksesta.

Tukielektrolyytti koostuu ammoniumsuolasta, kuten ammoniumkloridi, joka on liukoinen liuottimeen tai liuotintin seokseen. Yleensä käytetään proottisia liuottimia, jotka liuottavat helposti yleisen kaavan I ja III mukaiset yhdisteet ja jotka mahdollistavat yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden helpon erotuksen ($I; R_1 = H$ ja $R_2 = OH$) ja ($I; R_1 = OH$ ja $R_2 = H$). Edullisesti liuottimet va-

litaan 1 - 4 hiiliatomia sisältävistä alifaattisista alko-
holeista, kuten metanoli, etanoli, isopropanoli tai t-bu-
tanoli.

pH:n on oltava yhteensopiva substraatin stabiili-
suuden kanssa ja se voidaan pitää lievästi alkalisena
5 elektrolyysin aikana, eli edullisesti arvoissa 7 - 9, li-
säämällä ammoniakkia vesiliuoksena tai kuplittamalla kaa-
sumaista ammoniakkia silloin, kun elektrolyysi suoritetaan
ammoniumionien läsnä ollessa, tai se voidaan pitää happa-
10 mana lisäämällä kloorivetyhappoa silloin, kun elektrolyysi
suoritetaan esimerkiksi kalsiumkloridista saatujen kal-
siumionien läsnä ollessa.

Väliseinän, joka erottaa anolyytin katolyytistä,
luonne ei ole keksinnön oleellinen piirre. Täten voidaan
15 käyttää mitä tahansa tunnettua väliseinätyyppiä, joka
koostuu huokoisesta materiaalista, kuten sintrattu lasi,
posliini käyttäen tai käyttämättä johtavaa geeliä, joka
rajoittaa reagoivien aineiden diffuusiota, tai ioninvaih-
to-, edullisesti kationinvaihto-, membraaneista. Membraa-
20 nit voivat olla homogeenistä tai heterogeelistä tyyppiä ja
niitä on voitu mahdollisesti vahvistaa kuteella. Edulli-
sesti käytetään membraaneja, jotka eivät turpoa ja jotka
ovat stabiileja anolyytin ja katolyytin eri rakenneosien
läsnä ollessa.

Keksinnön edullisen suoritusmenetelmän mukaan ano-
di, katodi ja erottava väliseinä on sijoitettu samansuun-
taisiin ja edullisesti horisontaalisiin tasoihin katodin
kyseessä ollen, joka koostuu elohopeakerroksesta.

Elektrolyysikylvyn lämpötila on yleensä 0 - 30 °C.

30 Elektrolyysi suoritetaan kontrolloidussa potentiaa-
lissa, jolloin tämä voidaan asettaa noin -1,75 - -1,9 vol-
tiksi suhteessa verrokkikalomelielektrodiin, edullisesti
-1,85 voltiksi.

Käytetty teoreettinen sähkömäärä on 2 faradayta
35 (tai 193 000 coulombia) kohden moolia yleisen kaavan III

mukaista yhdistettä. Käytännössä käytetty sähkömäärä voi olla 2 - 5 kertaa teoreettinen määrä.

5 Katolyyttiä voidaan kierrättää esimerkiksi pumpun vaikutuksella. Kierros voi lisäksi käsittää oheislaitteita, kuten lämmönvaihtimia tai laajentumisastioita; laajentumisastia tekee erityisesti mahdolliseksi yleisen kaavan III mukaisen yhdisteen syöttämisen katolyyttiin ja tekee samoin mahdolliseksi suorittaa poistaminen yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden uuttamiseksi.

10 Anolyyttiin voidaan samoin kohdistaa kierrätys. Keksinnön edullisen suoritusmuodon mukaan katolyytin kierrätys on samanlainen kuin anolyytin, mikä tekee mahdolliseksi tasapainoittaa paineet väliseinän eri puolilla.

15 Keksinnön toisen erityisen suoritusmuodon mukaan anodi- ja katodiosastoissa käytetään väliosia. Näiden väliosien tehtävänä on välttää yhtäältä ioninvaihtomembraanin muodonmuutokset ja toisaalta tämän membraanin ja elektrodien väliset kosketukset. Niiden tehtävänä on samoin parantaa katolyytin pitoisuuden homogeenisyyttä.

20 Väliosan puuttuessa katolyytin kiertonopeus katodiosastossa on tavallisesti yli 10 cm/s, edullisesti yli 50 cm/s. Käytettäessä väliosaa katolyytin näennäinen nopeus (nopeus katodiosastossa, jonka oletetaan olevan ilman väliosaa) on tavanomaisesti yli 1 cm/s, edullisesti yli 10 cm/s.

30 Keksinnön seuraavan suoritusmuodon mukaan kenno voi koostua yksinkertaisesti astiasta, joka on suuntaissärmiön muotoinen tai lieriöllinen ja materiaalista, joka on inertti elektrolyyttien rakenneosien suhteen. Tämä astia sisältää työelektrodin, jonka luonne on sama kuin määriteltiin ensimmäiselle kennotyypille. Tämän työelektrodin muoto sovitetaan astian muotoon.

35 Yleisesti ottaen mitä tahansa elektrolyysikennoa, joka käsittää anodin ja katodin, joita erottaa tai erot-

tavat yksi tai useampi väliseinä, jotka varmistavat ioninjohtokyvyn, voidaan mahdollisesti käyttää, jolloin rakennneosien sijoittelu ei ole oleellista menetelmän suorittamiseksi.

- 5 Yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet, jotka saadaan käyttämällä keksinnön mukaista menetelmää, erotetaan käyttämällä tavanomaisia menetelmiä.

Keksinnön mukaisen menetelmän suorittaminen johtaa lähtien määrätystä yleisen kaavan III mukaisesta yhdisteestä, jossa hydroksiradikaalin asemassa -7 konfiguraatio on muodossa -7B, seokseen vastaavia yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa yhtäältä R_1 on vetyatomi ja R_2 on hydroksiradikaali ja toisaalta R_1 on hydroksirasikaali ja R_2 on vetyatomi, jolloin näin saatujen yhdisteiden erottaminen voidaan suorittaa tunnetuilla menetelmillä, kuten kromatografisesti.

- 15 Yleisen kaavan III mukaiset yhdisteet, joissa R_6 on fenyyli-
radikaali ja R_3 on vetyatomi, vastaavat vastaavasti 10-desasetyylibakkatiini-III:a, joka voidaan eristää tutuilla menetelmillä lähtien marjakuusen (Taxus sp.) eri lajien uutteista.

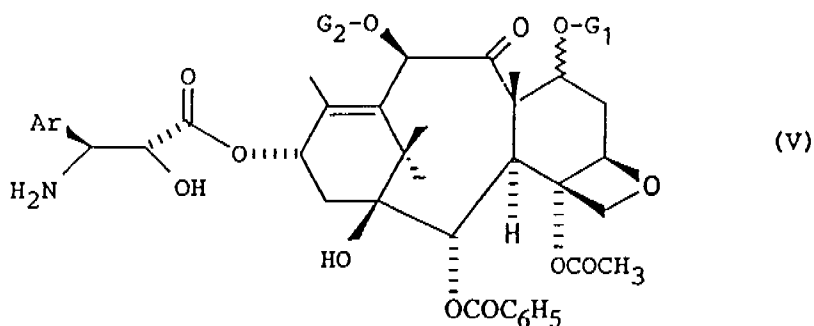
Yleisen kaavan III mukaiset yhdisteet, joissa R_3 on yleisen kaavan II mukainen radikaali, jossa Ar on aryyli-
radikaali ja R_4 on bentsoyyli-
radikaali, vastaavat 10-desasetyyli-
taksoleja ja sen analogeja, jotka voidaan saada menetelmillä, joita kuvataan EP-patenttijulkaisuissa 0 253 739, 0 336 840, 0 400 971 ja 0 428 376, tai kansainvälisessä patenttihakemuksessa PCT WO 92/09 589.

- 30 Yleisen kaavan III mukaiset yhdisteet, joissa R_6 on fenyyli-
radikaali ja R_3 on yleisen kaavan II mukainen radikaali, jossa Ar on aryyli-
radikaali ja R_4 on t-butoksi-
karbonyyli-
radikaali, voidaan saada menetelmillä, joita kuvataan EP-patenttijulkaisuissa 0 253 738 ja 0 336 841 tai kansainvälisessä patenttihakemuksessa PCT WO 92/09 589.

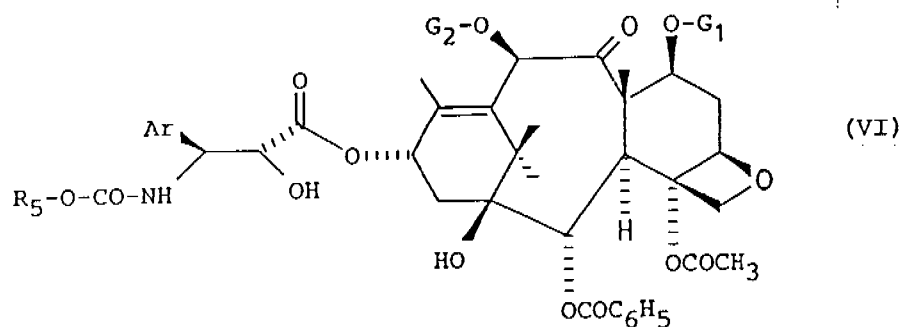
Yleisen kaavan III mukaiset yhdisteet, joissa R_6 on fenyyiliradikaali ja R_3 on yleisen kaavan II mukainen radikaali, jossa R_4 on radikaali $R_5-O-CO-$, voidaan saada antamalla reaktiivisen johdannaisen, jonka yleinen kaava on:



jossa X on halogeeniatomi (fluori, kloori) tai tähde $-O-R_5$ tai $-O-CO-R_5$, vaikuttaa 10-desasetyylibakka-
tiini-III-johdannaiseen, jonka yleinen kaava on:



jossa Ar määritellään kuten edellä, G_1 on vetyatomi tai hydroksifunktion suojaryhmä, kuten 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyliradikaali tai radikaali trialkyyylisilyyli, dialkyyliaryylisilyyli, alkyyliidiaryylisilyyli tai diaryylisilyyli, joissa kukin alkyyliosä sisältää 1 - 4 hiiliatomia ja kukin aryyliosä on edullisesti fenyyiliradikaali, ja G_2 on vetyatomi tai hydroksifunktion suojaryhmä, joka on edullisesti 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyliradikaali, yhdisteen saamiseksi, jonka yleinen kaava on:

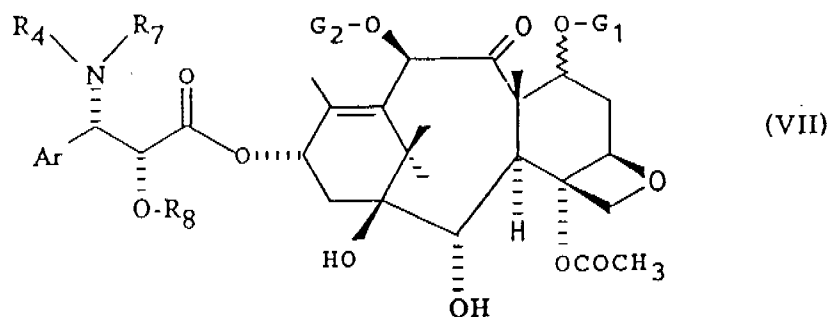


jossa Ar , R_5 , G_1 ja G_2 määritellään kuten edellä, minkä jälkeen suojaryhmät G_1 ja G_2 korvataan vetyatomeilla.

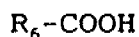
Yleensä yleisen kaavan IV mukaisen reagenssin annetaan vaikuttaa bakkatiini-III- tai 10-desasetyylibakkatiini-III-johdannaiseen, jonka yleinen kaava on V, orgaanisessa liuottimessa, kuten esterissä, kuten etyyliasetaat-
 ti epäorgaanisen tai orgaanisen emäksen, kuten natriumbi-
 karbonaatti läsnä ollessa lämpötilassa, joka on $0 - 50^\circ\text{C}$,
 edullisesti noin 20°C .

Yleensä yleisen kaavan VI mukaisen yhdisteen suoja-
 ryhmien G_1 ja G_2 korvaaminen vetyatomeilla suoritetaan kä-
 sittelemällä sinkillä etikkahapon läsnä ollessa lämpöti-
 lassa, joka on $30 - 60^\circ\text{C}$, tai käyttämällä epäorgaanista
 tai orgaanista happoa, kuten kloorivetyhappoa tai etikka-
 happoa liuotettuna 1 - 3 hiiliatomia sisältävään alifaat-
 tiseen alkoholiin sinkin läsnä ollessa silloin, kun G_1 ja/
 tai G_2 on 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyliradikaali, tai
 käsittelemällä happamassa ympäristössä, kuten esimerkiksi
 kloorivetyhapon liuoksessa 1 - 3 hiiliatomia sisältävässä
 alifaattisessa alkoholissa (metanoli, etanoli, isopropano-
 li), tai käyttämällä vesipitoista fluorivetyhappoa lämpö-
 tilassa $0 - 40^\circ\text{C}$ silloin, kun G_1 ja/tai G_2 ovat jompikumpi
 tai kumpikin silyyli- tai alkoksiasetyyliradikaali.

Yleisen kaavan III mukaiset yhdisteet, joissa R_3 on
 yleisen kaavan II mukainen radikaali ja R_6 määritellään
 kuten edellä, voidaan saada esteröimällä yhdiste, jonka
 yleinen kaava on:

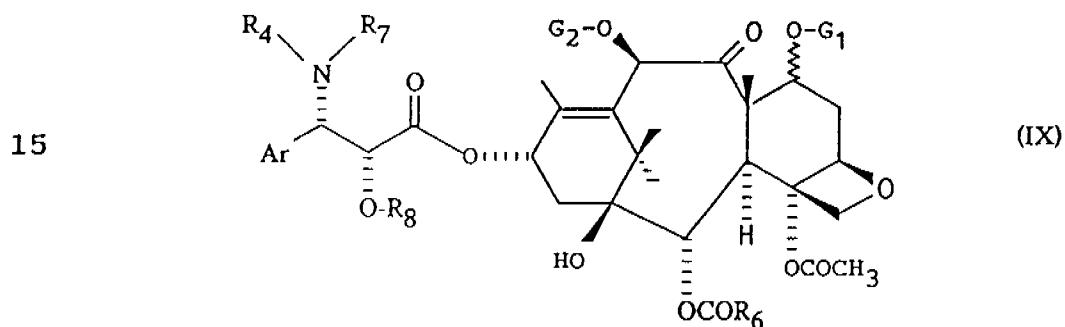


jossa Ar , R_4 , G_1 ja G_2 määritellään kuten edellä, ja
 jossa joko R_7 on vetyatomi ja R_8 on hydroksifunktion suoja-
 ryhmä tai R_7 ja R_8 muodostavat yhdessä tyydyttyneen hetero-
 syklin, jossa on 5 tai 6 rengasjäsentä, hapon avulla, jon-
 ka yleinen kaava on:

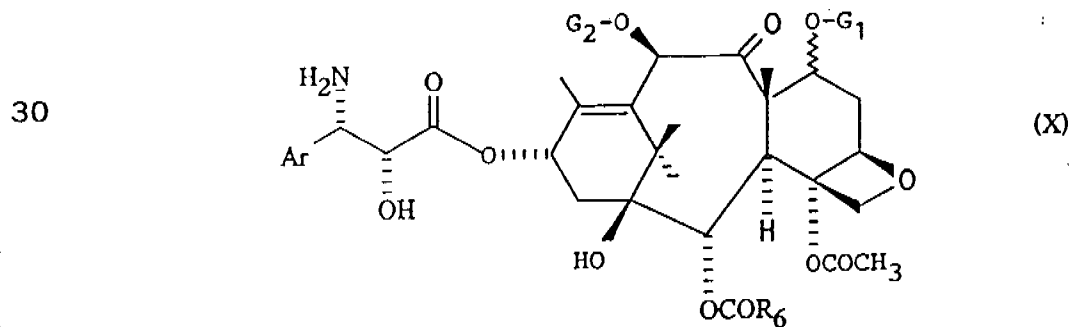


(VIII)

jossa R_6 määritellään kuten edellä, tai tämän ha-
 pon johdannaisen avulla, yhdisteen saamiseksi, jonka
 yleinen kaava on:



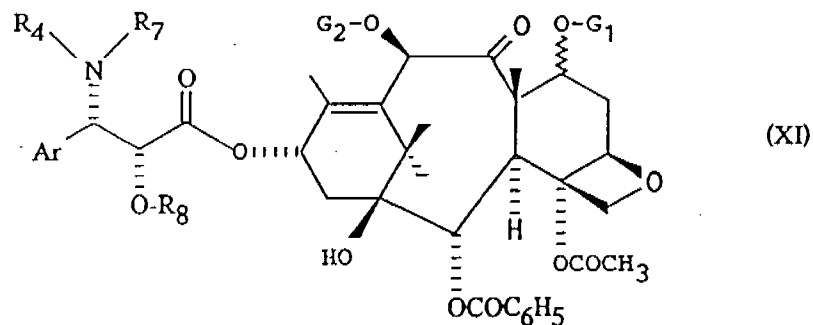
20 jossa Ar , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , G_1 ja G_2 määritellään kuten
 edellä, jossa korvataan suojaryhmät R_8 R_7 :n ollessa vety-
 atomi tai R_7 ja R_8 R_7 :n ja R_8 :n muodostaessa yhdessä tyy-
 dyttyneen heterosyklin, jossa on 5 tai 6 rengasjäsentä, G_1
 ja mahdollisesti G_2 vetyatomeilla yleisen kaavan III mukai-
 sen yhdisteen saamiseksi mahdollisesti käyden R_4 :n, R_7 :n ja
 25 R_8 :n merkityksistä riippuen yhdisteen kautta, jonka yleinen
 kaava on:



35

jossa Ar , R_6 , G_1 ja G_2 määritellään kuten edellä, ja joka asyloidaan bentsoyylikloridin avulla tai yleisen kaavan IV mukaisen yhdisteen avulla ennen ryhmien G_1 ja G_2 mahdollista korvaamista vetyatomeilla.

Yleisen kaavan VII mukainen yhdiste voidaan saada pelkistämällä elektrolyyttisesti yhdiste, jonka yleinen kaava on:



jossa Ar , R_4 , R_7 , R_8 , G_1 ovat kukin vetyatomi tai hydroksifunktion suojaryhmä, joka on edullisesti silyyliradikaali, ja G_2 on vetyatomi tai hydroksifunktion suojaryhmä, joka on edullisesti alkoksiasetyyliradikaali, mitä seuraa mahdollisesti suojaryhmien R_7 , R_8 , G_1 ja G_2 korvaaminen vetyatomeilla.

Yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_3 on vetyatomi, ovat käyttökelpoisia yleisen kaavan I mukaisien yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_3 on yleisen kaavan II mukainen radikaali, menetelmien mukaan, jotka ovat analogisia menetelmiin nähden, joita kuvataan EP-patenttijulkaisuissa 0 253 738, 0 253 739, 0 336 840, 0 336 841, 0 400 971 tai 0 428 376 tai kansainvälisessä patenttihakemuksessa PCT WO 92/09 589.

Yleisen kaavan I mukaiset uudet yhdisteet, joissa R_1 ja R_2 määritellään kuten edellä, R_3 on yleisen kaavan II mukainen radikaali, osoittavat merkittävää epänormaalin solukasvun inhibitioaktiivisuutta ja niillä on terapeuttisia ominaisuuksia, jotka mahdollistavat potilaiden hoitamisen, joilla on patologisia tiloja, joihin liittyy epä-

normaalia solukasvua. Patologiset tilat käsittävät malignien tai ei-malignien solujen epänormaalin solukasvun eri kudoksissa ja/tai elimissä, mukaan lukien ei-rajaavalla tavalla lihas-, luu- tai sidekudokset, iho, aivot, keuhkot, 5 sukuelimet, imusuoni- tai munuaissysteemit, rinna- tai verisolut, maksa, ruoansulatuselimistö, haima ja kilpi- tai lisämunuaishäudat. Näitä patologisia tiloja voivat samoin olla psoriasis, kiinteät kasvaimet, munasarjan, rinnan, aivojen, eturauhasen, paksusuolen, mahan, 10 munuaisen tai kivesten syövät, Kaposin sarkooma, sappiteiden syöpä, kohdun suonikalvosta alkunsa saanut syöpä, hermosolun varhaismuodoista koostuva kasvain, Wilmsin kasvain, Hodgkinin sairaus, melanoomat, multippelimeyloomat, krooniset imusoluleukemiat, akuutit tai krooniset jyvässo- 15 lulumuodot. Keksinnön mukaiset uudet yhdisteet ovat erityyppisiä käyttökelpoisia munasarjasyövän hoitamiseksi. Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää patologisten tilojen estämiseksi tai ilmaantumisen tai uudelleenilmaantumisen viivästyttämiseksi tai näiden patologisten tilojen 20 hoitamiseksi.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan antaa sairaalle eri muotojen mukaan, jotka sopivat valittuun antotiehen, joka edullisesti on ruoansulatuskanavan ulkopuolinen tie. Anto ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti käsittää an- 25 not laskimonsisäisesti, vatsaontelon sisäisesti, lihaksensisäisesti tai ihonalaisesti. Tarkemmin ottaen edullinen on anto vatsaontelon sisäisesti tai laskimonsisäisesti.

Esillä oleva keksintö käsittää samoin farmaseuttiset koostumukset, jotka sisältävät vähintään yhtä yleisen 30 kaavan I mukaista yhdistettä riittävän määrän, joka sopii käytettäväksi ihmis- tai eläinlääketieteellisessä terapiassa. Koostumukset voidaan valmistaa tavantasaisten menetelmien mukaan käyttäen yhtä tai useampaa farmaseuttisesti hyväksyttävää lisäainetta, kantajaa tai täyteainetta. 35 Sopivia kantajia ovat laimentimet, steriilit vesivä-

liaineet ja erilaiset ei-myrkylliset liuottimet. Edullisesti koostumukset ovat vesiliuosten tai -suspensioiden muodossa, ruiskeena annettavina liuoksina, jotka voivat sisältää emulgaattoreita, väriaineita, säilytysaineita tai
 5 stabiloimisaineita.

Lisäaineiden tai täyteaineiden valinta voidaan määrittää yhdisteen liukoisuuden ja kemiallisten ominaisuuksien, nimenomaisen antotavan ja hyvien farmaseuttisten käytäntöjen nojalla.

10 Ruoansulatuskanavan ulkopuoliseen antoon käytetään steriilejä vesi- tai ei-vesiliuoksia tai -suspensioita. Ei-vesiliuosten tai -suspensioiden valmistukseen voidaan käyttää luonnollisia kasviöljyjä, kuten oliiviöljy, seesamiöljy tai parafiiniöljy tai ruiskeena annettavia orgaanisia estereitä, kuten etyylioleaatti. Steriilit vesiliuokset
 15 voivat koostua farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan liuoksesta vedessä. Vesiliuokset sopivat laskimonsisäiseen antoon sikäli pH säädetään sopivasti ja sikäli isotoonisuus toteutetaan esimerkiksi riittävällä määrällä natriumkloridia tai glukoosia. Sterilointi voidaan suorittaa kuumentamalla tai millä tahansa muulla tavalla, joka ei muuta koostumusta.

Selvää on, että kaikkien keksinnön mukaisiin koostumuksiin sisällytettävien aineiden tulee olla puhtaita ja
 25 käytettyinä määrinä ei-myrkyllisiä.

Koostumukset voivat sisältää vähintään 0,01 % terapeuttisesti aktiivista yhdistettä. Aktiivisen yhdisteen määrä koostumuksessa on sellainen, että voidaan määrätä sopiva annostus. Edullisesti koostumukset valmistetaan
 30 siten, että yksikköannos sisältää noin 0,01 - 1 000 mg aktiivista yhdistettä ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti annettavaksi.

Terapeuttinen hoito voidaan suorittaa samanaikaisesti muiden terapeuttisten hoitojen kanssa mukaan lukien
 35 syöpälääkkeet, monoklonaaliset vasta-aineet, immunologi-

set terapiat tai sädehoidot tai biologisia vasteita modifioivat aineet. Vasteita modifioivia aineita ovat ei-rajavalla tavalla lymfokiinit ja sytokiinit, kuten interleukiinit, interferonit (α , β tai δ) ja TNF. Muita kemoterapeuttisia aineita, jotka ovat käyttökelpoisia solujen epänormaalista lisääntymisestä johtuvien häiriöiden hoitamiseksi, ovat ei-rajavalla tavalla alkyloivat aineet, kuten typpisiinapit, kuten mekloreтамиini, syklofosfamidi, melfalaani ja klorambusiili, alkyylisulfonaatit, kuten busulfaani, nitrosoureat, kuten karmustiini, lomusiini, semustiini ja streptotsosiini, triatseenit, kuten dakarباتsiini, antimetaboliitit, kuten foolihappoanalogit, kuten metotreksaatti, pyrimidiinianalogit, kuten fluorourasiili ja sytarabiini, puriinianalogit, kuten merkaptopuriini ja tioguaaniini, luonnolliset aineet, kuten vinka-alkaloidit, kuten vinblastiini, vinkristiini ja vendesiini, epipodofyllotoksiinit, kuten etoposidi ja teniposidi, antibiootit kuten daktinomysiini, daunorubisiini, doksorubisiini, bleomysiini, plikamysiini ja mitomysiini, entsyymit, kuten L-asparaginaasi, erilaiset aineet, kuten platinan koordinaatiokompleksit, kuten cis-platina, substituoitunut ureat, kuten hydroksiurea, metyylihydratsiini johdannaiset, kuten prokarbatsiini, adrenokortikossuppressorit, kuten mitotaani ja aminoglutetymidi, hormonit ja antagonistit, kuten adrenokortikosteroidit, kuten prednisoni, progestiinit, kuten hydroksiprogesteronikaproaatti, metoksiprogesteroniasetaatti ja megestroliasetaatti, esterogeenit, kuten dietyylitilbestroli ja etynyyliestradioli, antoesterogeenit, kuten tamoksifeeni, androgeenit, kuten testosteronipropionaatti ja fluoksimesteroni.

Annokset, joita käytetään keksinnön mukaisen menetelmän toteuttamiseksi, ovat sellaisia, jotka mahdollistavat ehkäisevän hoidon tai maksimaalisen terapeuttisen vasteen. Annokset vaihtelevat antomuodon, valitun nimenomaisen yhdisteen ja hoidettavalle kohteelle ominaisten piir-

teiden mukaan. Yleensä ottaen annokset ovat sellaisia, jotka ovat terapeuttisesti tehokkaita epänormaalista solukasvusta johtuvien häiriöiden hoitamiseksi. Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan antaa niin usein kuin tarpeen halutun terapeuttisen vaikutuksen saamiseksi. Tietyt potilaat voivat reagoida nopeasti suhteellisen suuriin tai pieniin annoksiin, minkä jälkeen he tarvitsevat ylläpitoannoksia, jotka ovat alhaisia tai 0. Yleensä alhaisia annoksia käytetään hoidon alussa ja jos tarpeen yhä voimakkaampia annoksia annetaan kunnes päästään optimaaliseen vaikutukseen. Toisille potilaille voi olla tarpeen antaa ylläpitoannoksia 1 - 8 kertaa päivässä, edullisesti 1 - 4 kertaa, kyseessä olevan potilaan fysiologisten tarpeiden mukaan. On samoin mahdollista, että tietyillä potilailla on tarpeen käyttää vain 1 - 2 päivittäistä antoa.

Ihmisellä annokset ovat yleensä 0,01 - 200 mg/kg. Vatsaontelon sisäisesti annokset ovat yleensä ottaen 0,1 - 100 mg/kg, ja edullisesti 0,5 - 50 mg/kg, ja edelleen spesifisemmin 1 - 10 mg/kg. Laskimonsisäisesti annokset ovat yleensä 0,1 - 50 mg/kg, ja edullisesti 0,1 - 5 mg/kg, ja edelleen spesifisemmin 1 - 2 mg/kg. Huomattakoon, että sopivimman annostuksen valitsemiseksi on otettava huomioon antotie, potilaan paino, hänen yleinen terveydentilansa, hänen ikänsä ja kaikki tekijät, jotka voivat vaikuttaa hoidon tehokkuuteen.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat esillä olevaa keksintöä.

Esimerkki 1

(4-asetoksi-2 α -bentsoyylioksi-5 β ,20-epoksi-1 β ,7 β , -10 β -trihydroksi-9-okso-11-taksen-13 α -yyli)-3-t-butoksi-karbonyyliamino-3-fenyyli-2-hydroksi-(2R,3S)-propionaatin (eli taksoteerin) elektrolyyttiseen pelkistämiseen ryhdytään elektrolyysikennossa, jolla on seuraavat ominaispiirteet:

kenno on 25 ml:n lasiastia, joka on jaettu kahteen osastoon kationinvaihtomembraanilla,

katodi on elohopeakerros, jonka hyötypinta-ala on noin 12 cm²,

5 anodi on platinaristikko,
verrokkielektrodi on tyydyttynyt kalomelielektrodi.

Katodiosastoon mitataan 25 ml liuosta, joka sisältää

10 (4-asetoksi-2 α -bentsoyylioksi-5 β ,20-epoksi-1 β ,7 β , -10 β -trihydroksi-9-okso-11-taksen-13 α -yyli)-3-t-butoksi-karbonyyliamino-3-fenyyli-2-hydroksi-(2R,3S)-propionaatia (eli taksoteeriä), jonka tiitteri on 73 %: 500 mg

ammoniumkloridia: 0,1 M

15 33-%:ista ammoniakkin vesiliuosta: 0,5 ml

metanolia: q.s. 25 ml.

Veden prosentuaalinen osuus on 2 % (tilavuus-).

Anodiosastoon mitataan 10 ml samaa seosta, joka ei sisällä substraattia.

20 Sitten kun liuoksesta on poistettu ilma kuplittamalla 10 minuutin ajan argonia virtana, jota ylläpidetään elektrolyysin koko keston ajan, katodin potentiaali säädetään -1,85 voltiksi suhteessa verrokkielektrodiin.

Elektrolyysin aikana kuplitetaan kahteen kertaan
25 kaasumaista ammoniakkaa ja sitten argonia muutaman minuutin ajan pH:n pitämiseksi lievästi alkalisena, eli arvossa yli 7. Liuokseen kohdisteen elektrolyysi 2 tunnin 20 minuutin ajan, eli ajan, joka tarvitaan 380 coulombin käyttämiseksi.

30 Elektrolysaattiin lisätään 1,4 ml etikkahappoa ammoniakkin neutraloimiseksi pH:n 6. Sitten kun liuotin on poistettu alipaineessa alle 35 °C:n lämpötilassa, uute lietetään 25 ml:aan ionivaihdettua vettä, uutetaan 3 kertaan 25 ml:lla etyyliasetaatilla ja pestään sitten orgaaninen faasi natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella.
35

Dekantoimalla erotetun orgaanisen faasin kuivauksen magnesiumsulfaatilla jälkeen liuotin haihdutetaan eroon alipaineessa alle 35 °C:n lämpötilassa. Näin saadaan 510 mg raakatuotetta, jonka rakenneosat erotetaan paisuntakromatografisesti 50 g:ssa silikageeliä (0,04 - 0,063 mm), joka on kolonnissa, jonka halkaisija on 2 cm, eluoiden dikloorimetaanin ja metanolin seoksella (93:3 tilavuuksina) 4 baarin argon-paineessa keräten noin 5 ml:n fraktioita. Yhdistämällä ja haihduttamalla kuiviin alipaineessa (0,27 kPa) alle 35 °C:n lämpötilassa fraktiot 30 - 41 saadaan 167 mg tuotetta, jota puhdistetaan preparatiivisella ohutlevykromatografiolla [silikageeli, paksuus 0,25 mm, väliaine dikloorimetaani-etyyliasetatti-metanoli (40:55:5 tilavuuksina)]. Näin saadaan 118 mg (4-asetoksi-2 α -bentsoyylioksi-5 β ,20-epoksi-1 β ,7 β ,9 α ,10 β -tetrahydroksi-11-taksen-13 α -yyli)-3-t-butoksikarbonyyliamino-3-fenyyli-2-hydroksi-(2R,3S)-propionaattia, eli yleisen kaavan I mukaista yhdistettä, jossa R₁ on vetyatomi ja R₂ on hydroksiradikaali, ja jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:

nmr-spektri (400 MHz, CDCl₃, kemialliset siirtymät miljoonaa osina, kytkentävakiot J hertseinä, Hz): 1,30 (s, 3H: -CH₃ 16 tai 17); 1,40 [1s, 9H: -C(CH₃)₃, 1s, 3H: -CH₃ 16 tai 17]; 1,70 (1s, 3H: -CH₃ 18 tai -CH₃ 19); 1,82 (1s, 3H: -CH₃ 18 tai -CH₃ 19); 1,90 [m, 1H: -(CH)H 6]; 2,09 [m, 1H: -(CH)H 14]; 2,28 (lev. s, 3H: -COCH₃); 2,37 [m, 1H: -(CH)H 14]; 2,52 [m, 1H: -(CH)H 6]; 3,03 (d, 1H: -H 3); 4,20 (d, 1H: -(CH)H 20); 4,30 (m, 3H: -(CH)H 20, -H 7, -H 9); 4,60 (lev. s, 1H: H 2'); 4,90 (m, J = 10Hz, 2H: -H 5 ja -H 10); 5,28 (lev. d, 1H: -H 3'); 5,68 (d, 1H: -CONH); 5,80 (d, 1H: -H 2); 6,10 (lev. t, 1H: -H 13); 7,30 - 7,44 (m, 5H: -C₆H₅ 3'); 7,50 [t, J = 7,5Hz, 2H: -OCOC₆H₅ (-H 3 ja -H 5)]; 7,60 [t, J=7,5Hz, 1H: -OCOC₆H₅ (H 4)]; 8,10 [d, J = 7,5Hz, 2H: -OCOC₆H₅ (-H 2 ja -H 6)].

Yhdistämällä ja haihduttamalla kuiviin alipaineessa (0,27 kPa) alle 35 °C:n lämpötilassa fraktiot 44 - 61

saadaan 90 mg (4-asetoksi-2 α -bentsoyylioksi-5 β ,20-epoksi-1 β ,7 β ,9 β ,10 β -tetrahydroksi-11-taksen-13 α -yyli)-3-t-butoksikarbonyyliamino-3-fenyyli-2-hydroksi-(2R,3S)-propionaattia, eli yleisen kaavan I mukaista yhdistettä, jossa R₁ on hydroksiradikaali ja R₂ on vetyatomi, ja jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:

nmr-spektri (400 MHz, CDCl₃, kemialliset siirtymät miljoonaosina, kytkentävakiot J hertseinä, Hz): 1,30 (s, 3H: -CH₃ 16 tai 17); 1,40 [1s, 9H: -C(CH₃)₃, 1s, 3H: -CH₃ 16 tai 17]; 1,70 (1s, 3H: -CH₃ 18 tai -CH₃ 19); 1,80 (1s, 3H: -CH₃ 18 tai -CH₃ 19); 2,00 [m, 2H: -(CH)H 6 ja -(CH)H 14]; 2,25 (lev. s, 3H: -COCH₃); 2,40 [m, 2H: -(CH)H 6 ja -(CH)H 14]; 3,04 (d, 1H: -H 3); 4,12 [t, 1H: -H 7]; 4,24 - 4,36 (m, 3H: -CH₂ 20 ja -H 9); 4,60 (lev. s, 1H: -H 2'); 5,00 (lev. d, 1H: H 5); 5,24 (d, J = 6Hz, 1H: -H 10); 5,30 (hyvin leveä d, 1H: -H 3'); 5,70 (lev. d, 1H: -CONH); 6,12 (lev. t, 1H: -H 13); 6,24 (d, 1H, -H 2); 7,30 - 7,43 (m, 5H: -C₆H₅ 3'); 7,50 [t, J=7,5 Hz, 2H: -OCOC₆H₅ (-H 3 ja -H 5)]; 7,60 [t, J = 7,5Hz, 1H: -OCOC₆H₅ (-H 4)]; 8,10 [d, J = 7,5Hz, 2H: -OCOC₆H₅ (-H 2 ja -H 6)].

Esimerkki 2

(4-asetoksi-2 α -bentsoyylioksi-5 β ,20-epoksi-1 β ,7- β ,10 β -trihydroksi-9-okso-11-taksen-13 α -yyli)-3-t-butoksikarbonyyliamino-3-fenyyli-2-hydroksi-(2R,3S)-propionaatin (eli taksoteerin) elektrolyyttiseen pelkistämiseen ryhdytään elektrolyysikennossa, jolla on seuraavat ominaispiirteet:

kenno on 25 ml:n lasiastia, joka on jaettu kahteen osastoon kationinvaihtomembraanilla,
katodi on elohopeakerros, jonka hyötypinta-ala on noin 4 cm²,
anodi on platinaristikko,
verrokkielektrodi on tyydyttynyt kalomelielektrodi.

Katodiosastoon mitataan 10 ml liuosta, joka sisältää:

(4-asetoksi-2 α -bentsoyylioksi-5 β ,20-epoksi-1 β ,7 β , -
10 β -trihydroksi-9-okso-11-taksen-13 α -yyli)-3-t-butoksikar-
5 bonyyliamino-3-fenyyli-2-hydroksi-(2R,3S)-propionaattia
(eli taksoteeriä): 32,3 mg

kalsiumkloridia: 0,05 M

kloorivetyhapon metanoliliuosta: q.s. $4 \cdot 10^{-3}$ M

vettä: 0,5 ml

10 metanolia: q.s. 10 ml.

Veden prosentuaalinen osuus on noin 5 % (tilavuus-).

Anodiosastoon mitataan 10 ml kloorivetyhapon 0,2 M liuosta metanolissa.

15 Sitten kun liuoksesta on poistettu ilma kuplittamalla 10 minuutin ajan argonia virtana, jota ylläpidetään elektrolyysin koko keston ajan, katodin potentiaali säädetään -1,9 voltiksi suhteessa verrokkielektrodiin.

20 Liuokseen kohdisteen elektrolyysi 43 minuutin ajan, eli ajan, joka tarvitaan 30,9 coulombin käyttämiseksi.

Elektrolysaatin happamuuden osittaiseksi neutraloimiseksi lisätään 400 μ l natriumasetaatin 0,1 M liuosta metanolissa.

25 Liuotin poistetaan tislaamalla alipaineessa alle 35 °C:n lämpötilassa. Jäännös lietetään 10 ml:aan etyyliasetaatia ja 10 ml:aan ionivaihdettua vettä. Dekantoinnin jälkeen vesifaasia uutetaan 3 kertaan 5 ml:lla etyyliasetaatia.

30 Orgaaninen faasi pestään 10 ml:lla natriumfosfaattipuskurin 0,2 M vesiliuosta, pH = 7.

Dekantoinnin jälkeen orgaaninen faasi kuivataan magnesiumsulfaatilla.

35 Suodattamalla ja haihduttamalla suodos kuiviin alipaineessa alle 35 °C:n lämpötilassa saadaan 26,2 mg raakatuotetta, jonka rakenneosat erotetaan preparatiivi-

sella ohutlevykromatografiolla (0,25 mm) 6 silikageelilevyllä (Kieselgel 60 F 254, Merck) eluoiden seoksella dikloorimetaani-metanoli-asetonitriili (72:4:24 tilavuuksina).

- 5 Näin saadaan saannon ollessa 51 % 16,7 mg (4-asetoksi-2 α -bentsoyylioksi-5 β ,20-epoksi-1 β ,7 β ,9 α ,10 β -tetrahydroksi-11-taksen-13 α -yyli)-3-t-butoksikarbonyyliamino-3-fenyyli-2-hydroksi-(2R,3S)-propionaattia.

Esimerkki 3

- 10 (4-asetoksi-2 α -bentsoyylioksi-5 β ,20-epoksi-1 β ,7 α , -10 β -trihydroksi-9-okso-11-taksen-13 α -yyli)-3-t-butoksikarbonyyliamino-3-fenyyli-2-hydroksi-(2R,3S)-propionaatin (eli epi-7-taksoteerin) elektrolyyttiseen pelkistämiseen ryhdytään elektrolyysikennossa, jolla on seuraavat ominaispiirteet:
- 15

kenno on 25 ml:n lasiastia, joka on jaettu kahteen osastoon kationinvaihtomembraanilla,

katodi on elohopeakerros, jonka hyötypinta-ala on noin 4 cm²,

- 20 anodi on platinaristikko,
verrokkielektrodi on tyydyttynyt kalomelielektrodi.

Pelkistetään 505 mg epi-7-taksoteeriä suorittaen 2 peräkkäistä elektrolyysimenettelyä:

- 25 **Ensimmäinen elektrolyysi**

Edellä kuvatun kennon katodiosastoon mitataan 10 ml liuosta, joka sisältää:

epi-7-taksoteeriä: 101,6 mg

ammoniumkloridia: 0,1 M

- 30 ammoniakkin 33-%:ista vesiliuosta: 0,2 ml

metanolia: q.s. 10 ml.

Veden prosentuaalinen osuus on 2 % (tilavuus-).

Anodiosastoon mitataan 10 ml ammoniumkloridin 0,1 M liuosta metanolissa.

Sitten kun liuoksesta on poistettu ilma kuplittamalla 10 minuutin ajan argonia virtana, jota ylläpidetään elektrolyysin koko keston ajan, katodin potentiaali säädetään -1,8 voltiksi suhteessa verrokkielektrodiin.

- 5 Liuokseen kohdisteen elektrolyysi 64 minuutin ajan, eli ajan, joka tarvitaan 73 coulombin käyttämiseksi.

Ammoniakin neutraloimiseksi elektrolysaattiin lisätään noin 0,6 ml etikkahappoa.

Toinen elektrolyysi

- 10 Edellä kuvatun elektrolyysikennon katodiosastoon mitataan 20 ml liuosta, joka sisältää:

epi-7-taksoteeriä: 401,1 mg

ammoniumkloridia: 0,1 M

ammoniakin 33-%:ista vesiliuosta: 0,4 ml

- 15 metanolia: q.s. 20 ml.

Anodiosastoon mitataan 10 ml ammoniumkloridin 0,1 M liuosta metanolissa.

- 20 Sitten kun liuoksesta on poistettu ilma kuplittamalla 10 minuutin ajan argonia virtana, jota ylläpidetään elektrolyysin koko keston ajan, katodin potentiaali säädetään -1,8 voltiksi suhteessa verrokkielektrodiin.

Liuokseen kohdisteen elektrolyysi 2 tunnin 19 minuutin ajan, eli ajan, joka tarvitaan 255 coulombin käyttämiseksi.

- 25 Näin saadut kaksi elektrolysaattia yhdistetään.

Liuotin poistetaan alipaineessa alle 35 °C:n lämpötilassa, minkä jälkeen jäännös lietetään 30 ml:aan etyyliasettaattia ja 30 ml:aan vettä.

- 30 Dekantoinnin jälkeen vesifaasia uutetaan 2 kertaan 15 ml:lla etyyliasettaattia.

Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään 30 ml:lla natriumfosfaattipuskurin 0,2 M vesiliuosta pH:ssa 7, minkä jälkeen ne kuivataan magnesiumsulfaatilla.

- 35 Suodattamalla ja haihduttamalla suodos kuiviin alipaineessa alle 35 °C:n lämpötilassa saadaan 436 mg raaka-

tuotetta, jonka rakenneosat erotetaan preparatiivisella ohutlevykromatografialla (1 mm) 11 silikageelilevyllä (Kieselgel 60 F 254, Merck) eluoiden seoksella dikloorime-taani-asetonitriili-metanoli (72:24:4 tilavuuksina).

5 Näin saadaan saannon ollessa 62,5 % 317 mg (4-asetoksi-2 α -bentsoyylioksi-5 β ,20-epoksi-1 β ,7 α ,9 α ,10 β -tetrahydroksi-11-taksen-13 α -yyli)-3-t-butoksikarbonyyliamino-3-fenyyli-2-hydroksi-(2R,3S)-propionaattia, jonka ominai-suudet ovat seuraavat:

10 nmr-spektri (400 MHz, CDCl₃, siirtymät miljoonaosi-na): 1,28 (s, 3H: -CH₃ 16 tai 17); 1,40 [s, 9H: -C(CH₃)₃]; 1,54, 1,60, 1,70 (3s, 3H kukin: -CH₃ 16 tai 17, -CH₃ 18, -CH₃ 19); 2,20 - 2,4 (mt, 7H: -COCH₃, -CH₂ 14, CH₂ 6); 2,50 (lev. s, 1H: -OH 10); 2,94 (lev. s, 1H: -OH 9); 3,40 (d, 15 1H: -H 3); 3,50 (lev. s, 1H, -OH 2'); 3,70 (d, 1H: -OH 7); 4,24 (kaksois-d, 1H: -H 9); 4,30 ja 4,40 (2d, 1H kumpikin: -CH₂ 20); 4,52 (leveä kaksois-d, 1H: -H 7); 4,60 (lev. s, 1H: -H 2'); 4,88 (kaksois-d, 1H: -H 5); 5,20 (d, J = 10Hz, 1H: -H 10); 5,28 (hyvin leveä d, 1H: -H 3'); 5,52 (lev. d, 20 1H: -CONH-); 5,85 (d, 1H: -H 2); 6,14 (lev. t, 1H: -H 13); 7,30 - 7,42 (m, 5H: -C₆H₅ 3'); 7,50 [t, J = 7,5Hz, 2H: -OCOC₆H₅ -(H 3 ja -H 5)]; 7,60 [t, J = 7,5Hz, 1H: -OCOC₆H₅ (-H 4)]; 8,10 [d, J = 7,5Hz, 2H: -OCOC₆H₅ (-H 2 ja -H 6)].

25 Epi-7-taksoteeri voidaan saada antamalla natriumhydridin vaikuttaa taksoteeriin työskennellen tetrahydrofuraanissa inertissä suojakaasussa.

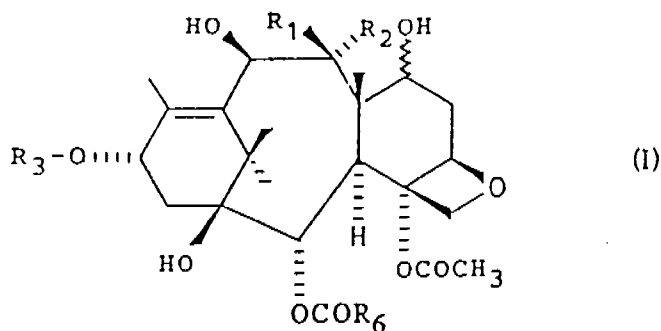
Esimerkki 4

30 Liuotetaan 40 mg (4-asetoksi-2 α -bentsoyylioksi-5 β ,20-epoksi-1 β ,7 β ,9 α ,10 β -tetrahydroksi-11-taksen-13 α -yy-li)-3-t-butoksikarbonyyliamino-3-fenyyli-2-hydroksi-(2R,-3S)-propionaattia 1 ml:aan Emulphor EL 620 -valmistetta ja 1 ml:aan etanolia, minkä jälkeen liuosta laimennetaan li-säämällä 18 ml fysiologista seerumia.

35 Koostumus annetaan fysiologisen liuoksen perfuusiona 1 tunnissa.

Patenttivaatimukset

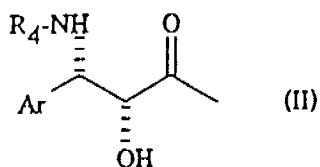
1. Uusi taksaanijohdannainen, jonka yleinen kaava on:



jossa:

yksi symboleista R_1 tai R_2 on vetyatomi ja toinen on hydroksyylliradikaali,

R_3 on vetyatomi tai radikaali, jonka yleinen kaava on:



jossa

Ar on aryylliradikaali, ja

R_4 on bentsoyylliradikaali tai radikaali $R_5-O-CO-$, jossa R_5 on

suora tai haarautunut, 1 - 8 hiiliatomia sisältävä alkyyliradikaali, 2 - 8 hiiliatomia sisältävä alkenyylliradikaali, 3 - 6 hiiliatomia sisältävä sykloalkyylliradikaali, 4 - 6 hiiliatomia sisältävä sykloalkenyylliradikaali tai 7 - 10 hiiliatomia sisältävä bisykloalkyylliradikaali, jolloin nämä radikaalit on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, joka/jotka valitaan fluori- tai klooriatomeista ja radikaaleista hydroksi, 1 - 4 hiiliatomia sisältävä alkoksi, dialkyyliamino, jonka kumpikin alkyyliosa sisältää 1 - 4 hiiliatomia, piperidino, morfolino, 1-piperatsinyyli (mahdollisesti substituoitu-

tu asemassa -4 1 - 4 hiiliatomia sisältävällä alkyyliradikaalilla tai fenyylialkyyliradikaalilla, jonka alkyyliosa sisältää 1 - 4 hiiliatomia), 3 - 6 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyli, 4 - 6 hiiliatomia sisältävä sykloalkenyyli, fenyyli, syaani, karboksi tai alkoksikarbonyyli, jonka alkyyliosa sisältää 1 - 4 hiiliatomia,

fenyyliradikaali, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla radikaalilla, joka/jotka valitaan radikaaleista 1 - 4 hiiliatomia sisältävä alkyylili 10 1 - 4 hiiliatomia sisältävä alkoksi,

tai tyydyttynyt typpipitoinen heterosyklyyliradikaali, joka sisältää 5 - 6 rengasjäsentä ja on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla, 1 - 4 hiiliatomia sisältävällä alkyyliradikaalilla,

jolloin radikaalit sykloalkyyli, sykloalkenyyli tai bisykloalkyyli voivat mahdollisesti olla substituoituja yhdellä tai useammalla 1 - 4 hiiliatomia sisältävällä alkyyliradikaalilla, ja

R_6 on:

suora tai haarautunut, 1 - 8 hiiliatomia sisältävä alkyyliradikaali, 2 - 8 hiiliatomia sisältävä alkenyyli-
radikaali, 2 - 8 hiiliatomia sisältävä alkynyyli-
radikaali, 3 - 6 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyliradikaali, 4 - 6
hiiliatomia sisältävä sykloalkenyyli-
radikaali tai 7 - 11
hiiliatomia sisältävä bisykloalkyyliradikaali, jolloin
nämä radikaalit on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai
useammalla substituentilla, joka/jotka valitaan halogeeni-
atomeista ja radikaaleista hydroksi, 1 - 4 hiiliatomia
sisältävä alkyylioksi, dialkyyliamino, jonka kumpikin al-
kyyliosa sisältää 1 - 4 hiiliatomia, piperidino, morfoli-
no, 1-piperatsinyyli (joka on mahdollisesti substituoitu
asemassa -4 1 - 4 hiiliatomia sisältävällä alkyyliradikaalilla tai fenyylialkyyliradikaalilla, jonka alkyyliosa sisältää 1 - 4 hiiliatomia), 3 - 6 hiiliatomia sisältävä
sykloalkyyli, fenyyli, joka on mahdollisesti substituoitu-

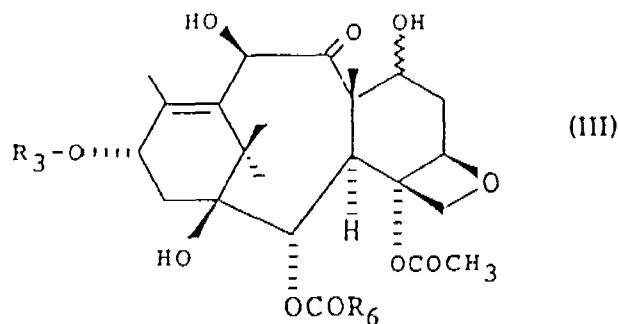
tu, syaani, karboksi tai alkyylilioksikarbonyyli, jonka alkyyliosa sisältää 1 - 4 hiiliatomia, tai

aryyliradikaali, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla atomilla tai radikaalilla, joka/jotka valitaan halogeeniatomeista ja radikaaleista 1 - 4 hiiliatomia sisältävä alkyyli ja 1 - 4 hiiliatomia sisältävä alkyylilioksi, tai

tyyydyttynyt tai tyydyttymätön typpipitoinen heterosyklisyliradikaali, joka sisältää 4 - 6 rengasjäsentä ja on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla 1 - 4 hiiliatomia sisältävällä alkyyliradikaalilla,

jolloin radikaalit sykloalkyyli, sykloalkenyylit tai bisykloalkyyli voivat mahdollisesti olla substituoituja yhdellä tai useammalla 1 - 4 hiiliatomia sisältävällä alkyyliradikaalilla.

2. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisen taksaanijohdannaisen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että suoritetaan elektrolyyttinen pelkistäminen yhdisteelle, jonka yleinen kaava on:



jossa R_3 ja R_6 määritellään kuten patenttivaatimuksessa 1.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että elektrolyytti koostuu liukoisesta ammoniumsuolasta liuottimessa tai vesiorganoseoksessa, jolloin ammoniumsuola on edullisesti ammoniumkloridi.

4. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että elektrolyytti koostuu liuko-

sesta kalsiumsuolasta liuottimessa tai vesiorganoseokses-
sa, jolloin kalsiumsuola on edullisesti kalsiumkloridi.

5 5. Patenttivaatimuksen 2 tai 4 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että liuotin valitaan alifaatti-
sista alkoholeista ja vesiorganoseos on seos alkoholi-ve-
si, jolloin liuotin on edullisesti metanoli.

6. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että väliaineen pH pidetään lie-
västi alkalisenä lisäämällä ammoniakkia.

10 7. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että väliaineen pH pidetään happa-
mana lisäämällä kloorivetyhappoa.

8. Menetelmä yleisen kaavan I mukaisen yhdisteen
valmistamiseksi, jossa R_3 on yleisen kaavan II mukainen
15 radikaali, t u n n e t t u siitä, että esteröidään ylei-
sen kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_3 on vetyatomi, hapon
avulla, jonka yleinen kaava on:



jossa Ar ja R_4 määritellään patenttivaatimuksessa 1.

25 9. Farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u sii-
tä, että se sisältää riittävän määrän vähintään yhtä pa-
tenttivaatimuksen 1 mukaista johdannaista, jossa R_3 on
yleisen kaavan II mukainen radikaali, puhtaana tai yhdis-
tettynä yhteen tai useampaan farmaseuttisesti hyväksyttä-
vään aineeseen.