

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

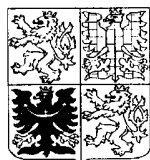
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1332-99

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **17. 08. 98**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **18.08.97,
09.04.98, 20.04.98**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **97/056000, 98/081265,
98/063477**

(33) Země priority: **US, US, US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17. 11. 99**
(Věstník č. 11/99)

(86) PCT číslo: **PCT/US98/17016**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 99/09021**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 305/14

(71) Přihlašovatel:

FLORIDA STATE UNIVERSITY, Tallahassee,
FL, US;

(72) Původce:

Holton Robert A., Tallahassee, FL, US;
Zhang Zhuming, Montclair, NJ, US;
Clark Paul A., Tallahassee, FL, US;

(74) Zástupce:

Čermák Karel Dr., Národní 32, Praha 1,
11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob selektivní derivatizace taxanů

(57) Anotace:

Způsob přípravy taxolu a jiných taxanů selektivní derivatizací C/7/ a C/10/ hydroxylové skupiny 10-deacetyl baccatinu, zejména hydroxylová skupina chrání nebo derivatizuje dříve než C/7/ hydroxylová skupina a poskytnutí C/7/ a C/10/. derivatizovaných sloučenin 10-deacetyl baccatinu.

CZ 1332-99 A3

25.05.99

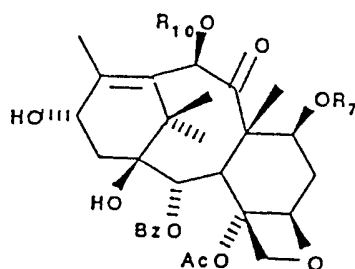
- 1 -

Způsob selektivní derivatizace taxanů

Oblast techniky

Vynález se týká postupu přípravy taxolu a jiných taxanů, zejména postupu, kde C(7) nebo C(10) hydroxylová skupina taxanu je selektivně derivatizována.

10-DAB (1), který je extrahován z jehliček *taxus baccata* L., anglického tisu je klíčovým výchozím materiálem při přípravě taxolu a Taxoteru, které jsou silnými protirakovinovými činidly. Konverze 10-DAB na taxol, Taxoter^R a ostatní taxany mající protinádorový účinek vyžaduje ochranu nebo derivatizaci C(7) a C(10) hydroxylových skupin následovanou esterifikací C(13) hydroxylové skupiny k připojení vhodného postranního řetězce v této poloze.



- 1 $R_{10} = R_7 = H$
 2 $R_{10} = H, R_7 = TES$

Do současné doby byly postupy přípravy taxolu a taxolových analogů založeny na pozorování Senilha a kol. (C.R. Acad. Sci. Paris, II, 1981, 293, 501), že relativní reaktivita čtyř hydroxylových skupin 10-DAB vůči anhydridu kyseliny octové v pyridinu je $C(7)-OH > C(10)-OH > C(13)-OH > C(1)-OH$. Denis a kol. uvádějí (J. Am. Chem. Soc., 1988, 110, 5917) selektivní silylaci C(7) hydroxylové skupiny 10-DAB s triethylsilylchloridem v pyridinu za získání 7-triethylsilyl-10-deacetyl baccatinu (III) (2) v 85% výtěžku. S ohledem na tyto zprávy, v postupech, ve kterých se požaduje diferenciaci C(7) a C(10) hydroxylových skupin

(například příprava taxolu z 10-DAB), C(7) hydroxylová skupina musí být chráněna (nebo derivatizována) dříve než je C(10) hydroxylová skupina chráněna nebo derivatizována. Například taxol může být připraven zpracováním 10-DAB triethylsilylchloridem k ochraně C(7) hydroxylové skupiny, acetylací C(10) hydroxylové skupiny, připojením postranního řetězce esterifikací C(13) hydroxylové skupiny a konečně odstraněním chránících skupin.

Je známo, že taxany mající různé substituenty vázané buď k C(10) nebo C(7) atomům kyslíku vykazují protirakovinovou účinnost. K poskytnutí účinnějších způsobů přípravy těchto materiálů bude užitečné použít metody, které umožňují účinnější a selektivnější ochranu nebo derivatizaci C(10) a C(7) hydroxylových skupin.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je poskytnutí vysoce účinných postupů pro přípravu taxolu a jiných taxanů selektivní derivatizací C(7) skupin nebo C(10) hydroxylových skupin 10-DAB a jiných taxanů, zejména způsob, při kterém je C(10) hydroxylová skupina chráněna nebo derivatizována před C(7) hydroxylovou skupinou; a zajištění C(7) nebo C(10) derivatizovaných taxanů.

Stručně, předkládaný vynález zahrnuje postup acylace C(10) hydroxylové skupiny taxanu. Způsob zahrnuje tvoření reakční směsi obsahující taxan a acylační činidlo, které obsahuje méně než jeden ekvivalent báze na každý ekvivalent taxanu a umožnění taxanu reagovat s acylačním činidlem za vzniku C(10) acylovaného taxanu.

Předkládaný vynález se dále týká postupu silylace C(10) hydroxylové skupiny taxanu majícího C(10) hydroxylovou skupinu. Postup zahrnuje zpracování taxanu silylamidem nebo bissilylamidem za vzniku C(10) silylovaného taxanu.

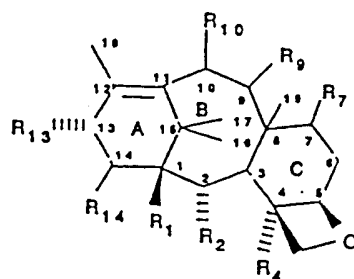
Předkládaný vynález se dále týká postupu konverze C(7) hydroxylové skupiny 10-acyloxy-7-hydroxytaxanu na acetal nebo

25.05.99

- 3 -

ketal. Postup zahrnuje zpracování 10-acyloxy-7-hydroxytaxanu s ketalizačním činidlem v přítomnosti kyselého katalyzátoru za vzniku C(10) ketalizovaného taxanu.

Předkládaný vynález se dále týká taxanu majícím strukturu:



kde

M je kov nebo amonium;

R_1 je vodík, hydroxy, chráněný hydroxy, nebo společně s R_{14} nebo R_2 tvoří karbonát;

R_2 je keto, $-OT_2$, acyloxy, nebo společně s R_1 tvoří karbonát;

R_4 je $-OT_4$ nebo acyloxy;

R_7 je $-OSiR_JR_KR_L$;

R_9 je vodík, keto, $-OT_9$ nebo acyloxy;

R_{10} je vodík, keto, $-OT_{10}$ nebo acyloxy;

R_{13} je hydroxy, chráněný hydroxy, keto nebo $MO-$;

R_{14} je vodík, $-OT_{14}$, acyloxy, nebo společně s R_1 tvoří karbonát;

R_J , R_K , R_L jsou nezávisle hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl, s tím, že jestliže je každý R_J , R_K a R_L alkyl, alespoň jeden z R_J , R_K a R_L zahrnuje uhlíkatý skelet mající alespoň čtyři atomy uhlíku; a

T_2 , T_4 , T_9 , T_{10} a T_{14} jsou nezávisle vodík nebo hydroxy chránící skupina.

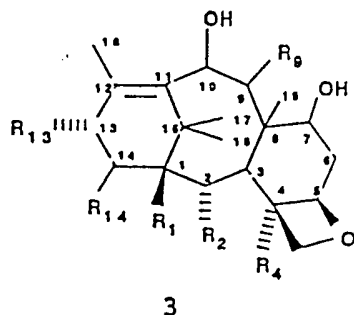
Předkládaný vynález umožňuje selektivní derivatizaci C(10) hydroxylové skupiny taxanu bez první ochrany C(7) hydroxylové skupiny. Jinými slovy, bylo zjištěno, že

25.05.99

- 4 -

reaktivita dříve uváděná pro C(7) a C(10) hydroxylové skupiny může být opačná, tj. reaktivita C(10) hydroxylové skupiny se stává za určitých podmínek větší než reaktivita C(7) hydroxylové skupiny.

Ačkoliv může být předkládaný vynález použit k selektivní derivatizaci taxanu majícího hydroxyskupinu v C(7) nebo C(10), vynález poskytuje zvláštní výhody při selektivní derivatizaci taxanů majících hydroxyskupiny v C(7) a C(10), tj., 7,10-dihydroxytaxanů. Obecně, 7,10-dihydroxytaxany, které mohou být selektivně derivatizovány v souladu s předkládaným vynálezem odpovídají následující struktuře:



kde

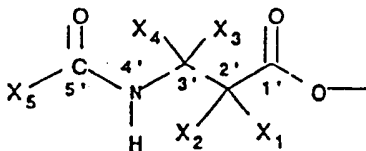
R_1 je vodík, hydroxy, chráněný hydroxy, nebo společně s R_{14} nebo R_2 tvoří karbonát;

R_2 je keto, $-OT_2$, acyloxy, nebo společně s R_1 tvoří karbonát;

R_4 je $-OT_4$ nebo acyloxy;

R_9 je vodík, keto, $-OT_9$ nebo acyloxy;

R_{13} je hydroxy, chráněný hydroxy, keto nebo



R_{14} je vodík, $-OT_{14}$, acyloxy, nebo společně s R_1 tvoří karbonát;

T_2 , T_4 , T_9 , a T_{14} jsou nezávisle vodík nebo hydroxy chránící skupina;

X_1 je $-OX_6$, $-SX_7$, nebo $-NX_8X_9$;

X_2 je vodík, hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl;

X_3 a X_4 jsou nezávisle vodík, hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl;

X_5 je $-X_{10}$, $-OX_{10}$, $-SX_{10}$, $-NX_8X_{10}$ nebo SO_2X_{11} ;

X_6 je hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl, heteroaryl, hydroxy chránící skupina nebo funkční skupina, která zvyšuje rozpustnost taxanového derivátu;

X_7 je hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl, heteroaryl, nebo sulfhydrilová chránící skupina;

X_8 je vodík, hydrokarbyl nebo substituovaný hydrokarbyl;

X_9 je amino chránící skupina;

X_{10} je hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl;

X_{11} je hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl, heteroaryl, $-OX_{10}$ nebo $-NX_8X_{14}$; a

X_{14} je vodík, hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl.

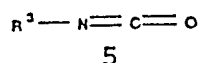
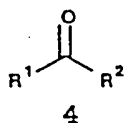
Selektivní C(10) derivatizace

V souladu s postupem podle předkládaného vynálezu bylo zjištěno, že C(10) hydroxylová skupina taxanu může být selektivně acylována v nepřítomnosti báze, výhodně v nepřítomnosti aminové báze. Výhodně proto, aminová báze, jako je pyridin, triethylamin, dimethylaminopyridin a 2,6-lutidin, pokud jsou přítomny, jsou přítomny v reakční směsi v relativně nízké koncentraci. Jinými slovy, jestliže je báze přítomná v reakční směsi, molární poměr aminové báze k taxanu je výhodně menší než 1:1, výhodněji menší než 10:1, nejvýhodněji menší než 100:1.

25.05.99

- 6 -

Acylační činidla, která mohou být použita pro selektivní acylaci C(10) hydroxylové skupiny taxanu zahrnují anhydridy, dikarbonáty, thiodikarbonáty a isokyanáty. Obecně, anhydridy, dikarbonáty a thiodikarbonáty odpovídají struktuře 4 a isokyanáty odpovídají struktuře 5:



kde R^1 je $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$ nebo R^a ; R^2 je $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(\text{O})\text{SR}^b$, $-\text{OPOR}^b\text{R}^c$ nebo $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^b$; R^3 je hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl; R^a , R^b a R^c jsou nezávisle hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl. Například vhodné acylační činidlo na bázi anhydridu karboxylové kyseliny zahrnuje anhydrid kyseliny octové, anhydrid kyseliny chloroctové, anhydrid kyseliny propionové, anhydrid kyseliny benzoové a ostatní anhydridy kyseliny karboxylové obsahující substituované nebo nesubstituované hydrokarbylové nebo heteroarylové části; vhodná dikarbonátová acylační činidla zahrnují dibenzylldikarbonát, diallyldikarbonát, dipropyldikarbonát a ostatní dikarbonáty obsahující substituované nebo nesubstituované hydrokarbylové nebo heteroarylové části; a vhodná isokyanátová acylační činidla zahrnují fenylisokyanát a ostatní isokyanáty obsahující substituované nebo nesubstituované hydrokarbylové nebo heteroarylové části. Dále, ačkoliv anhydridy, dikarbonáty a thiodikarbonáty použité jako acylační činidla mohou být smíchány, je výhodné, aby byly symetrické; tj. R^1 a R^2 jsou vybrány tak, že molekula je symetrická (například jestliže R^1 je R^a , R^2 je $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ s R^a , které je stejné jako R^b).

Zatímco acylace C(10) hydroxylové skupiny taxanu bude probíhat pro řadu acylačních činidel adekvátní rychlostí, bylo zjištěno, že reakční rychlost se může zvýšit zahrnutím Lewisovy kyseliny do reakční směsi. Koncentrace Lewisovy

25.05.99

- 7 -

kyseliny není kritická; dosud získané experimentální výsledky ukázaly, že může být přítomná ve stechiometrickém nebo katalytickém množství. Obecně, Lewisova kyselina, která se může použít zahrnuje trifláty a halogenidy prvků skupiny IB, IIB, IIIB, IVB, VB, VIB, VIIB, VIII, IIIA, IVA, lantanidy a aktinidy periodické tabulky (formát American Chemical Society). Výhodné Lewisovy kyseliny zahrnují chlorid zinečnatý, chlorid cínatý, chlorid ceritý, chlorid měďný, chlorid lantanitý, chlorid disprositý a chlorid yterbitý. Chlorid zinečnatý a chlorid ceritý je zejména výhodný, jestliže acylační činidlo je anhydrid nebo dikarbonát. Chlorid měďný je zvláště výhodný, jestliže acylační činidlo je isokyanát.

Rozpouštědlo pro selektivní acylaci je výhodně etherické rozpouštědlo, jako je tetrahydrofuran. Alternativně mohou být použita ostatní rozpouštědla, jako je ether nebo dimethoxyethan.

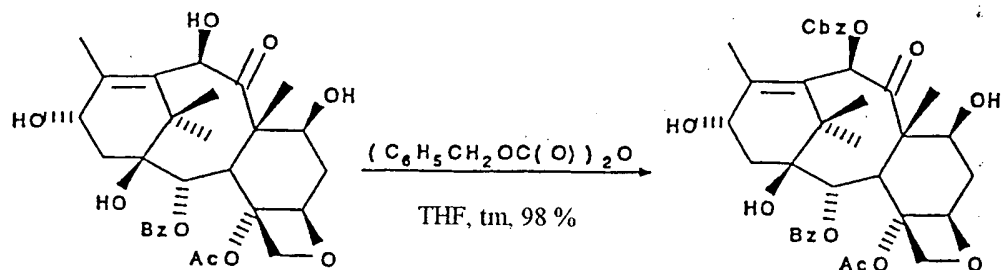
Teplota, při které se C(10) selektivní acylace provádí není přísně kritická. Obvykle se provádí při teplotě místnosti nebo vyšší, aby se dosáhlo dostatečné reakční rychlosti.

Pro ilustraci, acylační reakce zahrnující dibenzylldikarbonát, diallyldikarbonát, anhydrid kyseliny octové, anhydrid kyseliny chloroctové a fenylisokyanát jsou ilustrovány v reakčních schématech 1 až 5 dále. V této sérii reakčních schémat taxan, který je selektivně acylován v poloze C(10) je 10-deacetylbaaccatin III. Je třeba vzít v úvahu, že tato reakční schémata jsou pouze ilustrativní a že mohou být v souladu s vynálezem těmito acylačními a jinými acylačními činidly acylovány ostatní taxany mající C(10) hydroxylovou skupinu a ostatní 7,10-dihydroxytaxany.

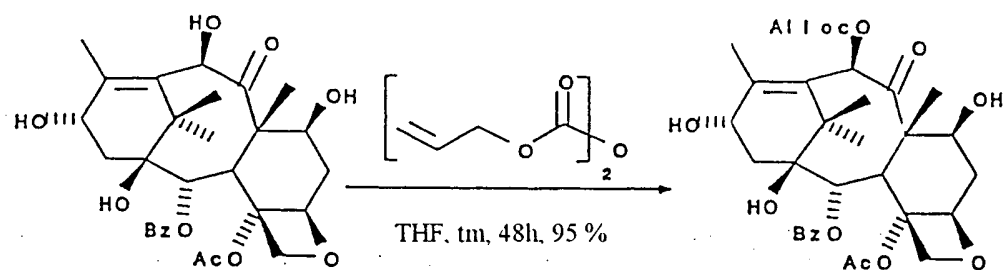
25.05.99

- 8 -

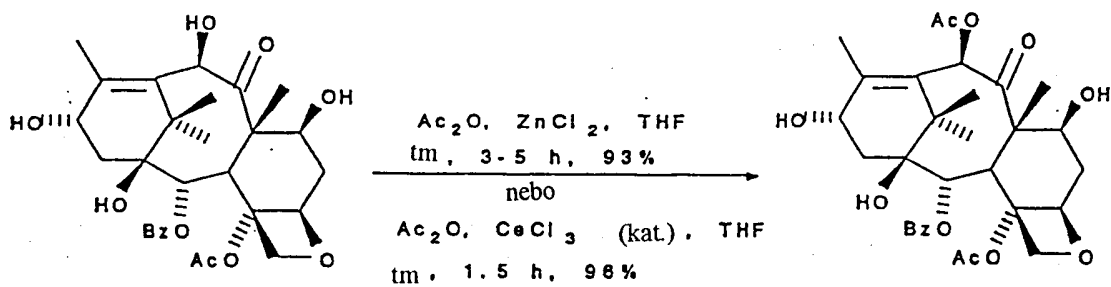
Schema 1



Schema 2



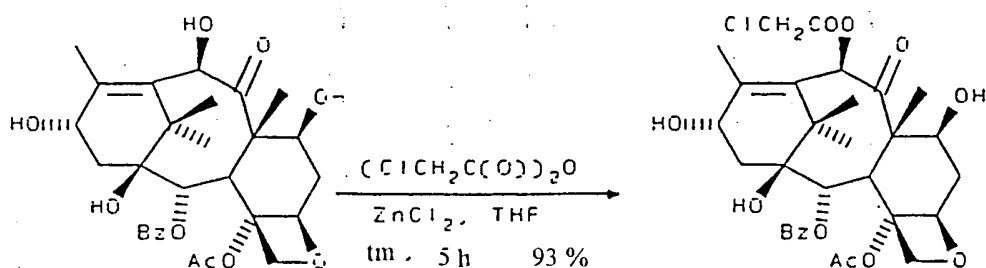
Schema 3



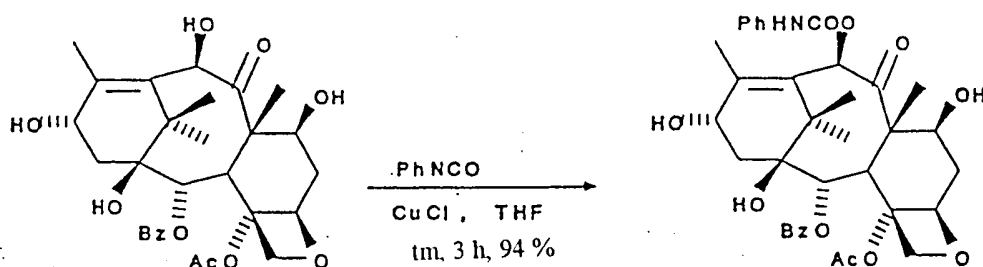
25.05.99

- 9 -

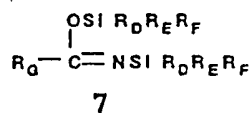
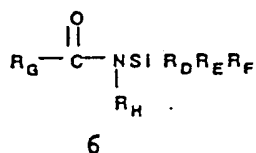
Schema 4



Schema 5



V dalším aspektu předkládaného vynálezu může být C(10) hydroxylová skupina taxanu selektivně silylována. Obecně je silylační činidlo vybráno ze skupiny zahrnující silylamidy a bissilylamidy. Výhodně silylamidy odpovídají strukturám 6 a 7:



kde R_D , R_E , R_F , R_G a R_H jsou nezávisle vybrány ze souboru zahrnující hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl. Výhodně jsou silylační činidla vybrána ze souboru zahrnující tri(hydrokarbyl)silyltrifluormethylacetamidy a bis

25.05.99

- 10 -

tri(hydrokarbyl)silyltrifluormethylacetamidy, s hydrokarbylovou částí, která je substituována nebo nesubstituována alkylem nebo arylem. Například výhodné silylamidy a bissilylamidy zahrnují N,O-bis-(trimethylsilyl)-trifluoracetamid, N,O-bis-(triethylsilyl)trifluoracetamid, N-methyl-N-triethylsilyltrifluoracetamid a N,O-bis-(terc.butyldimethylsilyl)trifluoracetamid.

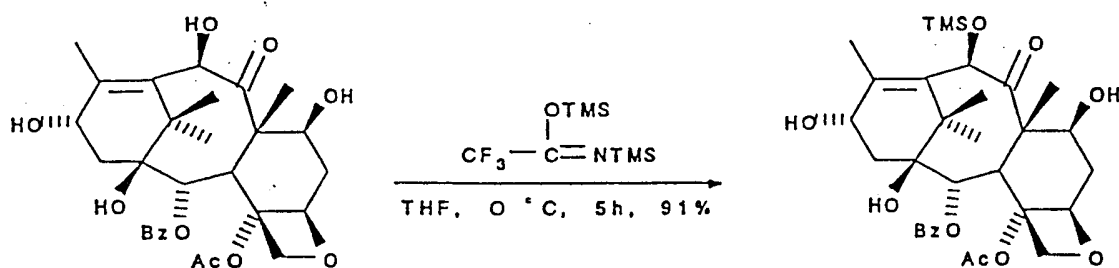
Silylační činidla mohou být použita buď samotná nebo v kombinaci s katalytickým množstvím báze, jako je báze alkalického kovu. Amidy alkalického kovu jako lithiiumamidové katalyzátory a lithiium hexamethyldisilazid jsou zvláště výhodné.

Rozpouštědlo pro selektivní acylaci je výhodně etherické rozpouštědlo, jako je tetrahydrofuran. Alternativně mohou být použita ostatní rozpouštědla, jako je ether nebo dimethoxyethan.

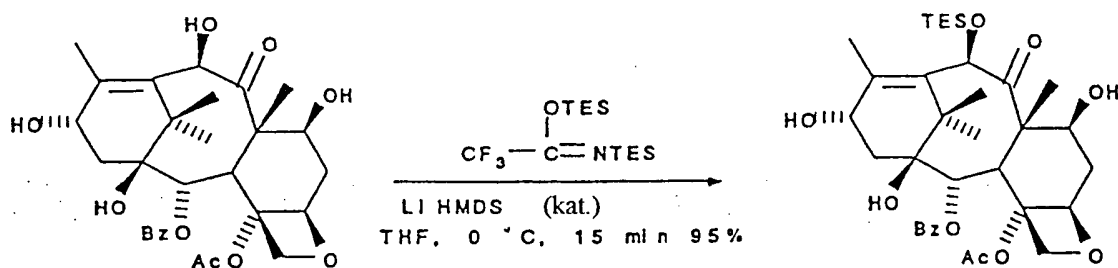
Teplota, při které se selektivní silylace C(10) provádí není přísně kritická. Obvykle se provádí při teplotě 0 °C nebo vyšší.

Selektivní C(10) silylační reakce zahrnující N,O-bis-(trimethylsilyl)-trifluoracetamid a N,O-bis-(triethylsilyl)trifluoracetamid, jsou ilustrovány v reakčních schématech 6 a 7 dále. V těchto reakčních schématech je taxan, který je selektivně silylován v C(10) poloze 10-deacetylbaaccatin III. Je třeba vzít v úvahu, že tato reakční schémata jsou pouze ilustrativní a že mohou být v souladu s vynálezem těmito silylačními a jinými silylačními činidly silylovány ostatní taxany mající C(10) hydroxylovou skupinu a ostatní 7,10-dihydroxytaxany.

Schema 6



Schema 7



Jakmile je C(10) hydroxylová skupina derivatizována jak je zde popsáno, může být C(7) hydroxylová skupina snadno chráněna nebo jinak selektivně derivatizována v přítomnosti C(1) a C(13) hydroxylových skupin (a C(14) hydroxyskupiny, pokud je přítomna).

Selektivní derivatizace C(7)

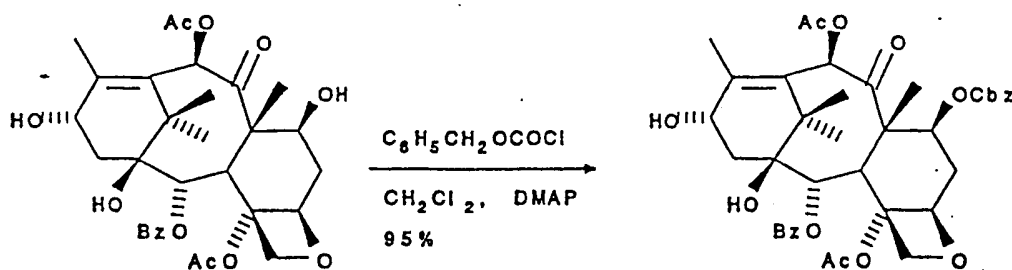
Selektivní acylace hydroxylové skupiny C(7) u C(10) acylovaného silylovaného taxanu se může provést za použití různých obvyklých acylačních činidel, zahrnujících, nikoliv však s omezením, substituované a nesubstituované deriváty karboxylové kyseliny, například halogenidy karboxylových kyselin, anhydridy, dikarbonáty, isokyanáty a halogenformiáty. Například C(7) hydroxylová skupina baccatinu III, 10-acyl-10-deacetyl-baccatinu III nebo

10-trihydrocarbylsilyl-10-deacetylbaecatinu III může být selektivně acylována dibenzylkarbonátem, diallyldikarbonátem, 2,2,2-trichlorethylchlorformiátem, benzylchlorformiátem nebo jiným obvyklým acylačním činidlem.

Obecně, acylace C(7) hydroxylové skupiny C(10) acylovaného nebo silylovaného taxanu jsou mnohem účinnější a selektivnější než jsou C(7) acylace 7,10-dihydroxytaxanu, jako je 10-DAB, tj. jakmile je C(10) hydroxylová skupina acylována nebo silylována, je zde podstatný rozdíl v reaktivitě zbývajících C(7), C(13) a C(1) hydroxylových skupin (a C(14) hydroxylové skupiny, pokud je přítomna). Tyto acylační reakce mohou být případně prováděny v přítomnosti nebo nepřítomnosti báze.

Příklady selektivní C(7) acylace taxanu majícího acylovanou nebo silylovanou C(10) hydroxylovou skupinu jsou uvedeny v reakčních schématech 8 až 11. V těchto reakčních schématech, taxan, který je selektivně acylován v poloze C(7) je baecatin III nebo 10-triethylsilyl-10-deacetylbaecatin III. Je třeba vzít v úvahu, že tato reakční schémata jsou pouze ilustrativní a že mohou být v souladu s vynálezem těmito acylačními a jinými acylačními činidly selektivně acylovány v C(7) taxany mající ostatní acylové a silylové části v C(10) a rovněž jiné substituenty v ostatních polohách taxanového kruhu.

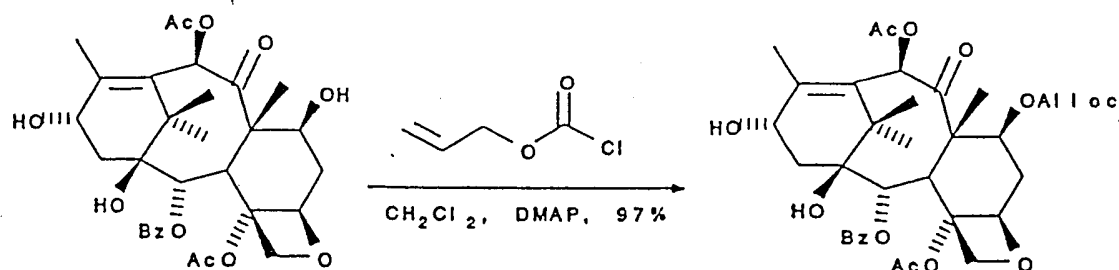
Schema 8



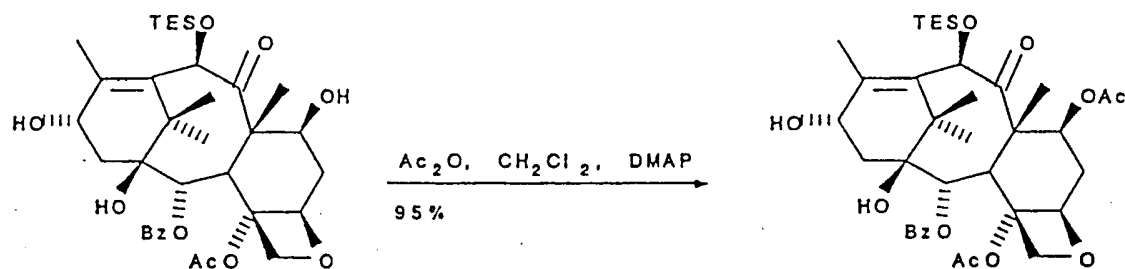
25.05.99

- 13 -

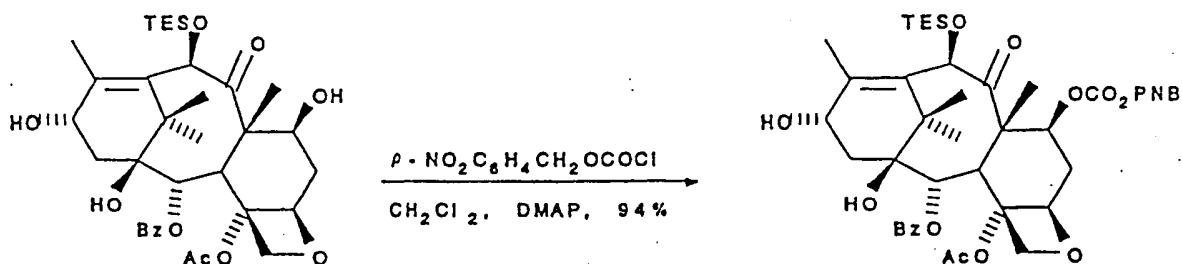
Schema 9



Schema 10



Schema 11



Alternativně, C(7) hydroxylová skupina C(10) acylovaného taxanového derivátu může být selektivně chráněna za použití různých skupin chránících hydroxyskupinu, jako je acetal, ketal, silyl a odstranitelné acylové chránící skupiny. Například C(7) hydroxylová skupina může být silylována za použití jakéhokoliv obvyklého silylačního činidla, zahrnující, nikoliv však s omezením

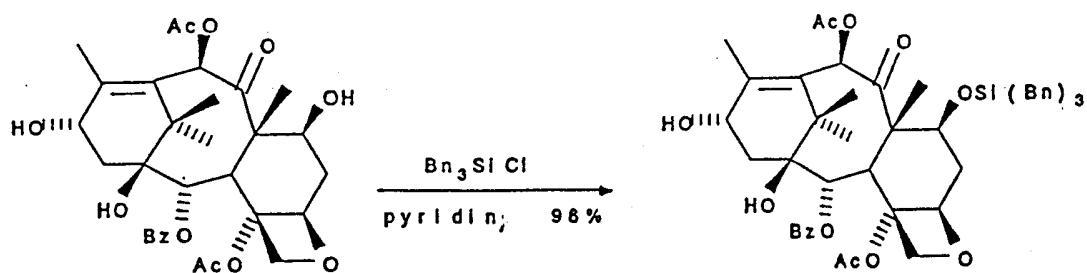
tri(hydrokarbyl)silyl halogenidy a tri(hydrokarbyl)silyltrifláty. Hydrokarbylové části těchto sloučenin mohou být substituovány nebo nesubstituovány a výhodně jsou nesubstituovány nebo substituovány alkylem nebo arylem. Například C(7) hydroxylová skupina baccatinu III může být selektivně silylována za použití silylačních činidel, jako je tribenzylsilylchlorid, trimethylsilylchlorid, triethylsilylchlorid, dimethylisopropylsilylchlorid, dimethylfenylsilylchlorid a pod.

Obecně, silylace C(7) hydroxylové skupiny C(10) acylovaných taxanů jsou mnohem účinnější a selektivnější než jsou silylace 7,10-dihydroxytaxanu, jako je 10-DAB, tj. jakmile je C(10) hydroxylová skupina acylována, je zde podstatný rozdíl v reaktivitě zbývajících C(7), C(13) a C(1) hydroxylových skupin (a C(14) hydroxylové skupiny, pokud je přítomna). C(7) silylační reakce může být prováděna v širokém rozsahu podmínek, včetně přítomnosti nebo nepřítomnosti báze.

Příklady selektivní C(7) silylace C(10) acylovaného taxanu jsou uvedeny v reakčních schématech 12 až 15. V těchto reakčních schématech, taxan, který je selektivně silylován v poloze C(7) je baccatin III nebo jiný C(10)acyloxy derivát 10-deacetyl baccatin III.

Je třeba vzít v úvahu, že tato reakční schémata jsou pouze ilustrativní a že mohou být v souladu s vynálezem selektivně silylovány další taxany s těmito a jinými silylačními činidly.

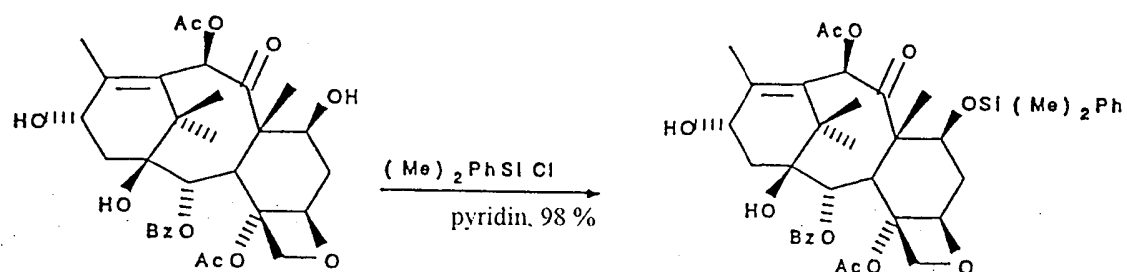
Schema 12



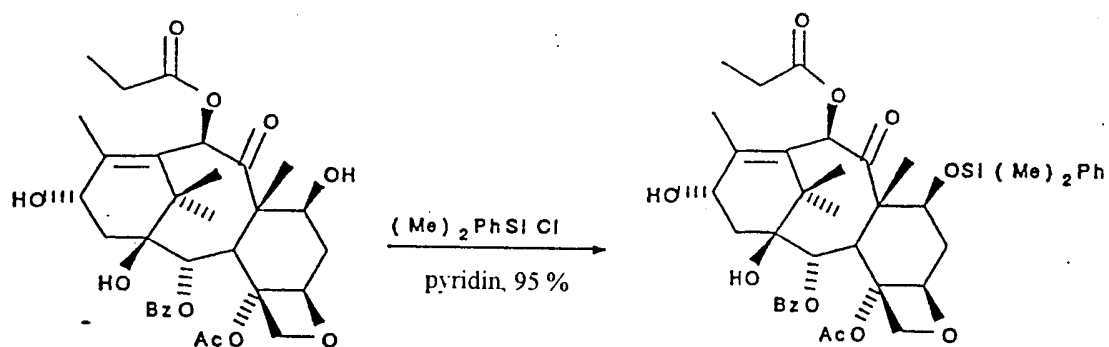
25.05.99

- 15 -

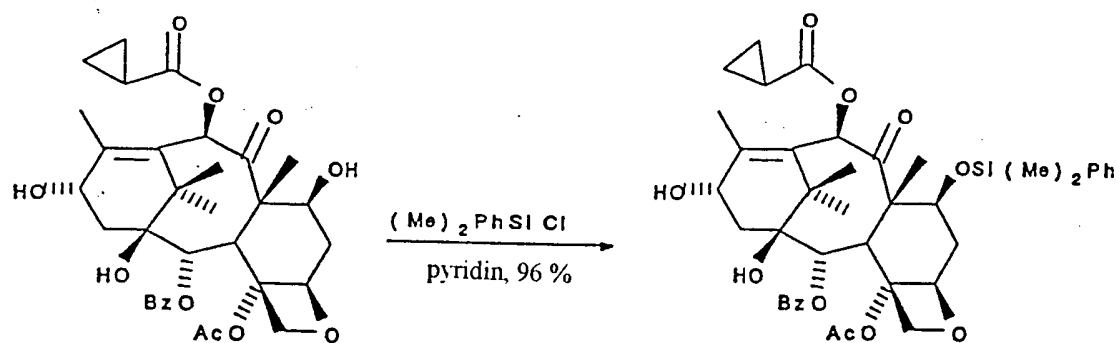
Schema 13



Schema 14



Schema 15

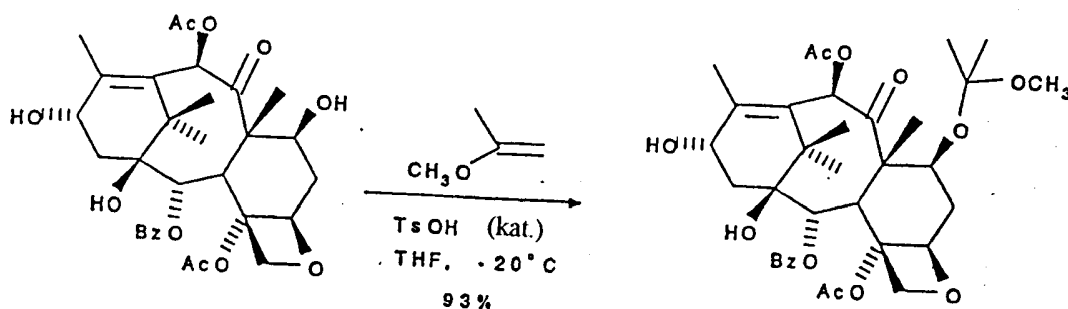


Alternativně, C(7) hydroxylová skupina C(10) acylovaných taxanů může být selektivně chráněna použitím řady obvyklých reakčních činidel, zahrnující, nikoliv však s omezením, jednoduché acetaly, ketaly, vinylethery, v přítomnosti kyselého katalyzátoru. Tato reakční činidla (acetal, ketal, vinylether nebo ostatní) jsou zde označovány jako "ketalizační činidla" a jsou popsány v "Protective Groups in Organic Synthesis", T. W. Greene, John Wiley and Sons, 1981. Kyselý katalyzátor, který se použije může být organická nebo anorganická kyselina, jako toluensulfonová kyselina nebo kafrsulfonová kyselina, v alespoň katalytickém množství. Například C(7) hydroxylová skupina baccatinu III může být selektivně ketalizována použitím 2-methoxypropenu. Ostatní vhodná činidla pro přípravu acetalů a ketalů zahrnují methylvinylether, ethylvinylether, tetrahydropyran a pod.

Selektivní ketalizace C(7) substituentu C(10) acylovaného taxanu je účinnější a selektivnější než s 10-DAB, tj. jakmile je C(10) hydroxylová skupina acylována, je zde podstatný rozdíl v reaktivitě zbývajících C(7), C(13) a C(1) hydroxylových skupin (a C(14) hydroxylové skupiny, pokud je přítomna).

Příklad selektivní tvorby C(7) ketalu z baccatinu III je ilustrován v reakčním schématu 16. Je třeba vzít v úvahu, že toto reakční schéma je pouze ilustrativní a že podle předkládaného vynálezu mohou být jiné taxany selektivně ketalizovány s tímto a jinými ketalizačními činidly.

Schema 16



Při vhodných podmínkách může být C(7) hydroxylová skupina taxanu dále obsahujícího C(10) hydroxylovou skupinu selektivně silylována. Výhodně, tyto silylace nejsou omezeny na silylové skupiny nesoucí alkylové substituenty mající tři atomy uhlíku nebo méně.

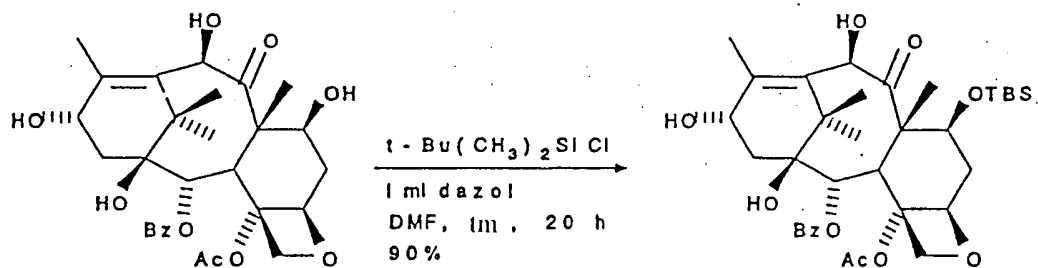
Obecně, C(7) hydroxylová skupina taxanu může být silylována silylačním činidlem, které zahrnuje část $-SiR_JR_KR_L$, kde R_J , R_K a R_L jsou nezávisle substituovaný nebo nesubstituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl, s tím, že jakékoliv substituenty jsou jiné než hydroxyl. V jednom provedení předkládaného vynálezu, jestliže každý z R_J , R_K a R_L je alkyl, potom alespoň jeden z R_J , R_K a R_L obsahuje uhlíkatý skelet (tj. uhlíkaté řetězce nebo kruhy mající alespoň čtyři atomy uhlíku). Vhodná silylační činidla zahrnují silylhalogenidy a silyltrifláty, například tri(hydrokarbyl)silyl halogenidy a tri(hydrokarbyl)silyl trifláty. Hydrokarbylové substituenty těchto silylačních činidel mohou být substituované nebo nesubstituované a výhodně jsou substituovaný nebo nesubstituovaný alkyl nebo aryl.

Selektivní silylace C(7) hydroxylové skupiny se může provádět v rozpouštědle, jako je dimethylformamid ("DMF") nebo pyridin a v přítomnosti aminové báze, jako je imidazol nebo pyridin. Reakční schémata 17 až 20 ilustrují silylaci C(7) hydroxylové skupiny 10-DAB ve vysokém výtěžku zpracováním 10-DAB s terc.butylldimethylsilylchloridem, tribenzylsilylchloridem, dimethylisopropylsilylchloridem a dimethylfenylsilylchloridem. Silylace při těchto podmínkách byla překvapením s ohledem na zprávu Denise a kol. (*J. Am. Chem. Soc.*, 1988, 110, 5917), že selektivní tvorba 7-TBS-10-DAB nebyla možná.

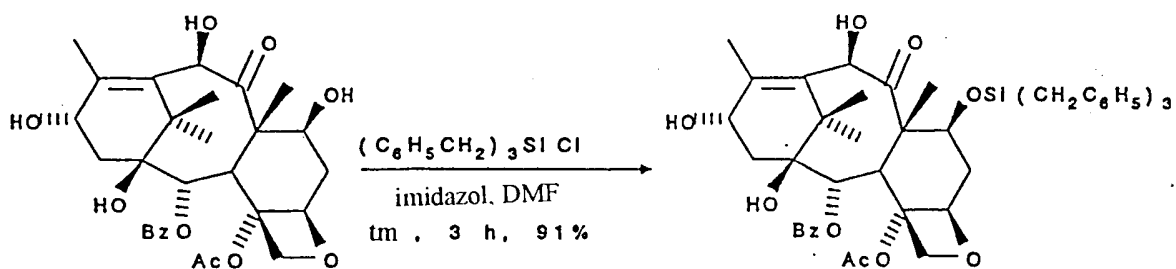
25.05.99

- 18 -

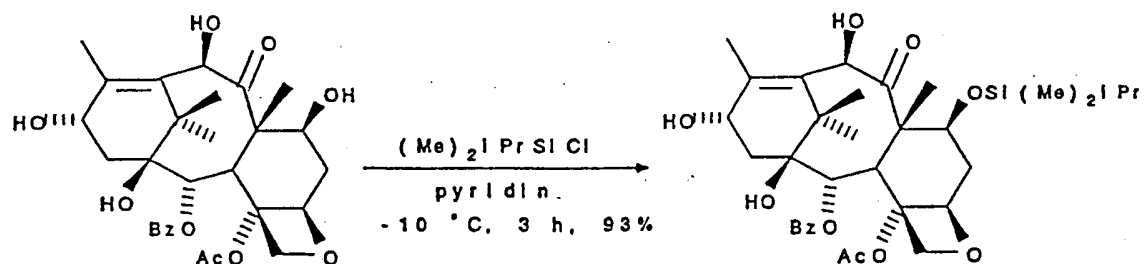
Schema 17



Schema 18



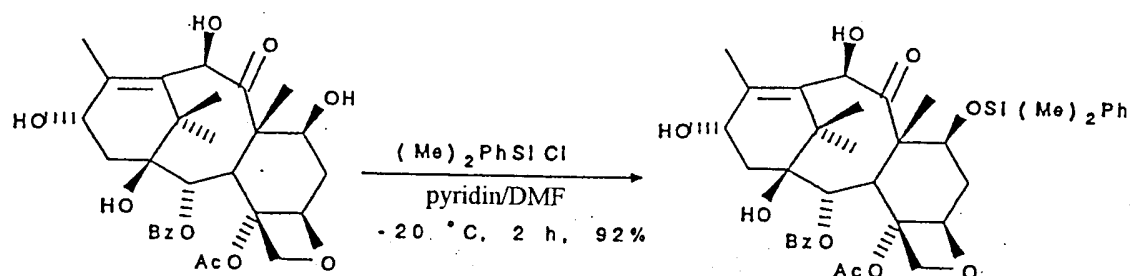
Schema 19



25.05.99

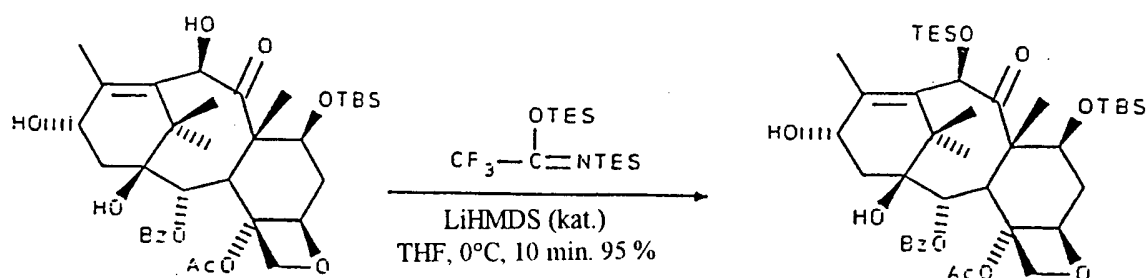
- 19 -

Schema 20

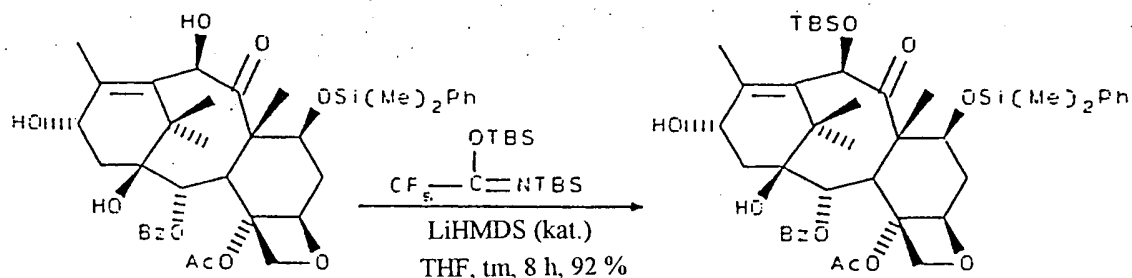


Postup podle předkládaného vynálezu se může také použít k ochraně C(7) a C(10) hydroxylových skupin 7,10-dihydroxytaxanu s různými silylovými chránícími skupinami. Výběrem skupin, které mohou být odstraněny při různých podmínkách, mohou být C(7) a C(10) hydroxylové skupiny separátně derivatizovány. Tyto reakce zvyšují flexibilitu celého postupu a umožňují vyšší výtěžek pro řadu individuálních chránících reakcí vzhledem k výtěžku získanému za použití běžných postupů. Například triethylsilylová chránící skupina se mnohem snadněji odstraní z C(10) než terc.butyldimethylsilylová chránící skupina z C(7) a dimethylfenylsilylová chránící skupina se mnohem snadněji odstraní z C(7) než terc.butyldimethylsilylová chránící skupina z C(10). Příprava 7-terc.butyldimethylsilyl-10-triethylsilyl-10-DAB a 7-dimethylfenylsilyl-10-terc.butyldimethylsilyl-10-DAB je ilustrována v reakčních schématech 21 a 22.

Schema 21



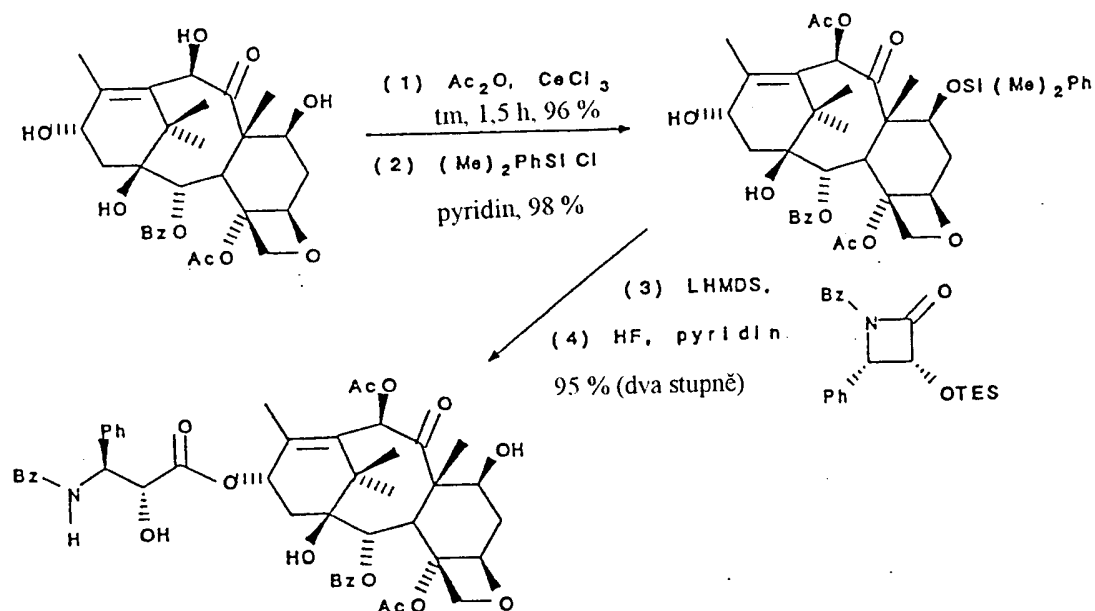
Schema 22



Metody zde popsané mohou být použity u velkého množství různých taxanů získaných z přírodních nebo syntetických zdrojů k přípravě široké řady taxanových meziproduktů, které mohou být dále derivatizovány. Například metody podle vynálezu mohou být účinně použity k ochraně C(7) a/nebo C(10) hydroxylových skupin před kopulační reakcí mezi C(13) postranním řetězcem prekursoru a taxanem k zavedení C(13) β-amidového esterového postranního řetězce a také před reakcemi pro přípravu taxanů majících alternativní substituenty na různých místech taxanového jádra.

Připojení C(13) postranního řetězce prekursoru k taxanu se může provést různými známými technikami. Například postranní řetězec prekursoru, jako je vhodně substituovaný β-laktam, oxazolin, oxazolidinkarboxylová kyselina, anhydrid oxazolidinkarboxylové kyseliny nebo isoserinový derivát mohou reagovat s tricyklickým nebo tetracyklickým taxanem majícím C(13) hydroxy, substituent oxidu kovu nebo amoniumoxidu za vzniku sloučeniny mající β-amidový esterový substituent v C(13) jak je popsáno například v Taxol: Science and Applications, M. Suffness, editor, CRC Press (Boca Rotan, FL) 1995, kapitola V, str. 97-121. Například syntéza taxolu z 10-DAB je ilustrována v reakčním schématu 23. Je třeba uvést, že zatímco jsou v reakčním schématu použity β-laktam a 10-DAB, bez odchýlení od vynálezu mohou být použity i další prekursorů s postranním řetězcem a další taxany.

Schema 23



Taxol (celkem 89 %)

Postup ilustrovaný v reakčním schématu 23 je podstatně účinnější než jakýkoliv dosud známý postup v důsledku vysokých výtěžků a selektivity chloridem ceritým katalyzované acetylce C(10) hydroxylové skupiny 10-DAB a následné silylace C(7) hydroxylové skupiny. Příprava probíhá ve čtyřech stupních s celkovým 89% výtěžkem.

Reakční schémata 24 a 25 ilustrují přípravu taxanů majících substituenty vázané k C(7) hydroxylové skupině a volné C(10) hydroxylové skupině. Způsob podle vynálezu poskytuje flexibilitu, takže substituent připojený k C(7) hydroxylové skupině může být zaveden na místo před nebo po připojení C(13) postranního řetězce.

Reakční schéma 24 uvádí přípravu taxanu, který je silným chemoterapeutickým radiosensitizérem, ilustrací připojení substituentu na C(7) hydroxylové skupině před zavedením C(13) postranního řetězce. Podle postupu reakčního schématu 7, se 10-DAB nejprve převede na 10-TES-10-DAB. C(7) hydroxylová skupina se potom převede na meziprodukt imidazolidu zpracováním s karbonyldiimidazolem a meziprodukt

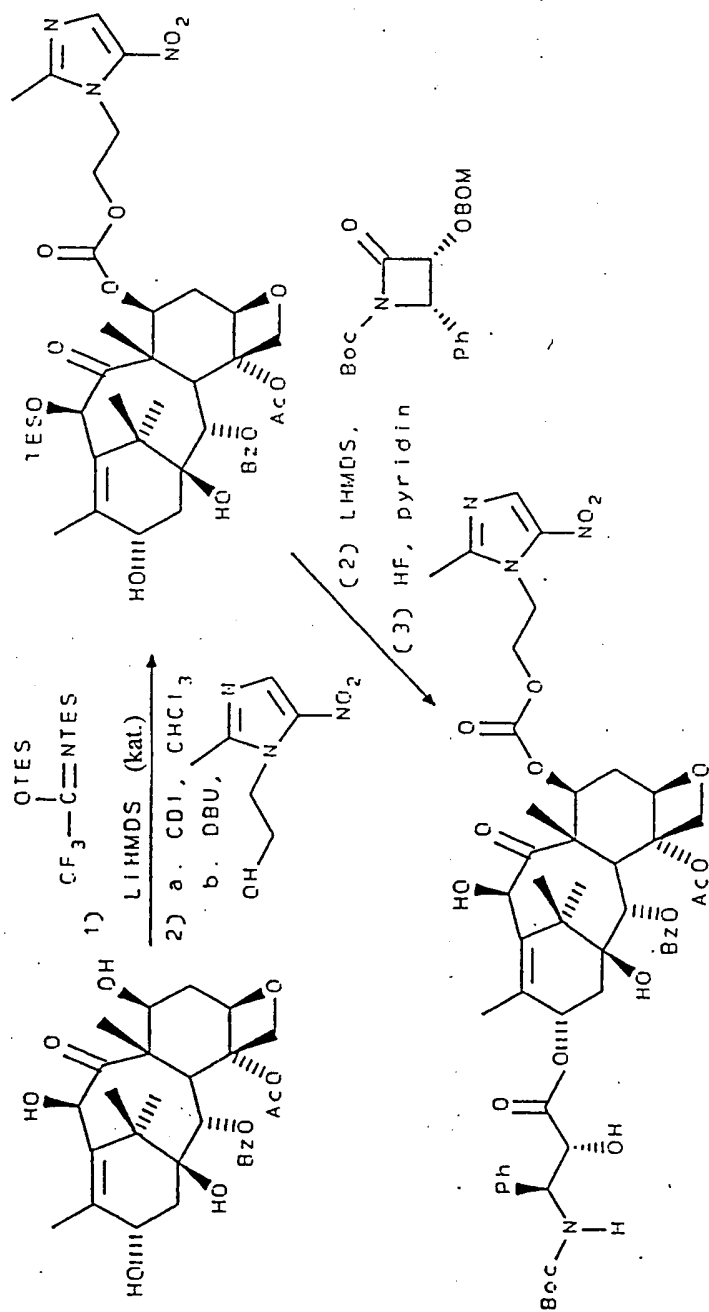
25.05.99
- 22.

imidazolu následně reaguje bez izolace s metronidazolovým
alkoholem za vzniku 7-metro-10-TES-10-DAB. Kopulace
7-metro-10-TES-10-DAB s β -laktamem k zavedení postranního
řetězce v C(13) je následována odstraněním skupin TES v
poloze C(10) a C(2') zpracováním HF a pyridinem.

25.05.99

- 23 -

Schema 24

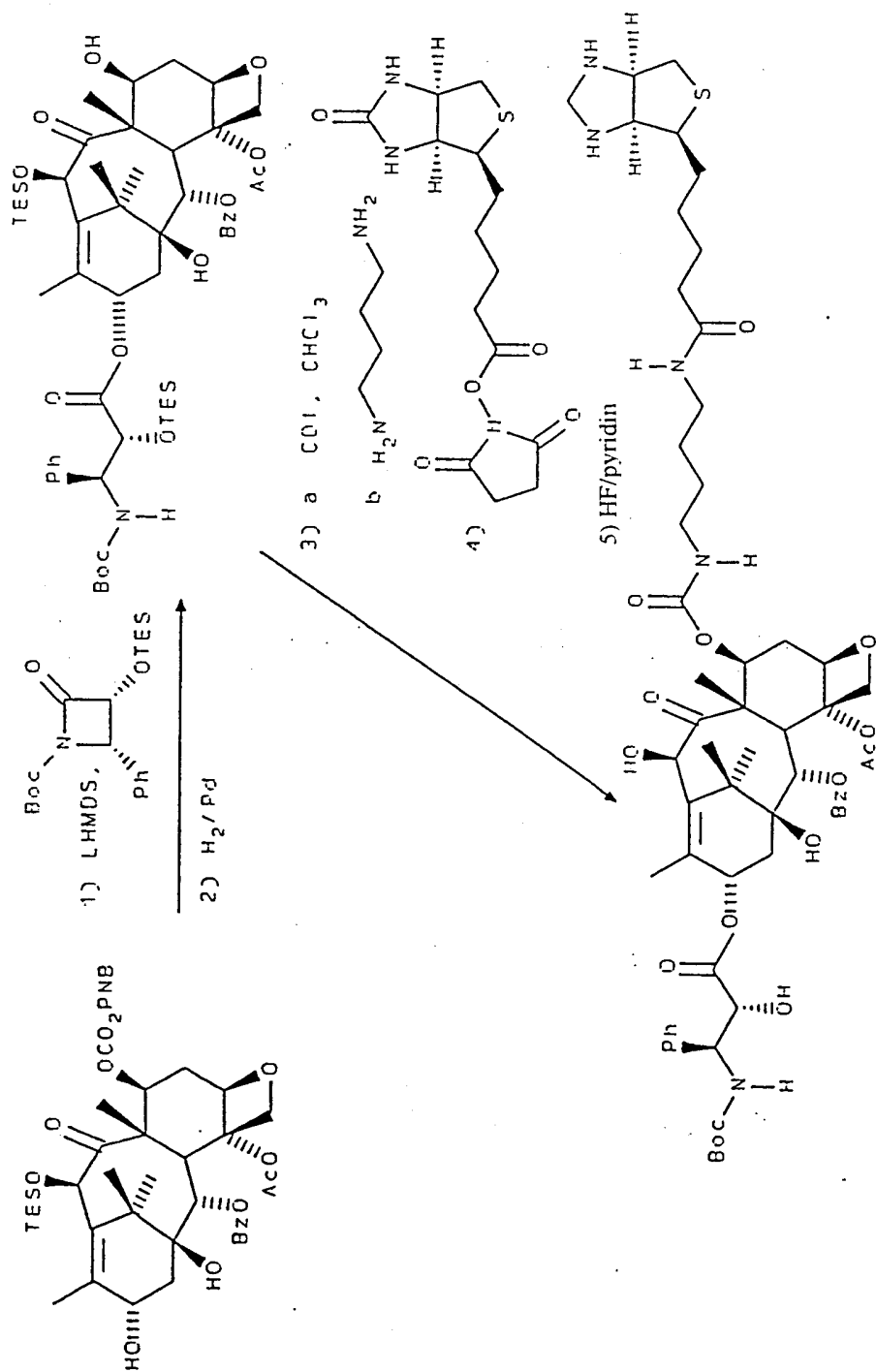


Reakční schéma 25 znázorňuje přípravu taxanu užitečného v identifikaci proteinů, které tvoří biokonjugáty s taxany. Ilustruje protokol k připojení substituentu k C(7) hydroxylové skupině po zavedení C(13) postranního řetězce. Podle postupů reakčních schémat 7 a 11 se 10-DAB nejprve převede na 7-p-nitrobenzyloxykarbonyl-10-TES-10-DAB. C(13) postranní řetězec se připojí použitím TES chráněného β -laktamu a p-nitrobenzyloxykarbonylová chránicí skupina se potom selektivně odstraní zpracováním s vodíkem a palladiovým katalyzátorem, za vzniku 2',10-(bis)-TES-taxoteru. C(7) hydroxylová skupina potom reaguje s karbonyldiimidazolem a odvozený imidazol se zpracuje s 1,4-diaminobutanem za vzniku primárního aminu. Reakce primárního aminu s hydroxysukcinimidovým esterem biotinu dokončuje připojení biotinamidové skupiny v C(7). Konečně zpracováním HF v pyridinovém roztoku se odstraní chránicí skupiny TES v C(10) a C(2').

25.03.99

- 25 -

Schema 25



Chráněné taxanové deriváty nebo meziprodukty nebo výchozí látky, použité v přípravě takových chráněných taxanových derivátů mohou být dále modifikovány poskytnutím alternativních substituentů v různých polohách taxanu.

Taxany mající C(2) a/nebo C(4) substituenty jiné než benzyloxy a acetoxy mohou být připraveny z baccatinu III, 10-DAB a jiných taxanů, jak je podrobněji popsáno v PCT přihlášce WO 94/01223. Obecně, C(2) a C(4) acyloxylové substituenty se zpracují lithiualuminiumhydridem nebo jiným vhodným redukčním činidlem za vzniku hydroxylových skupin v C(2) a C(4), které mohou pak reagovat, například s halogenidy karboxylových kyselin (případně po ochraně C(2) hydroxylové skupiny společně s C(1) hydroxylovou skupinou s 1,2-karbonátovou chránicí skupinou) za získání žádaných C(2) a C(4) derivátů.

Taxany mající C(7) substituenty jiné než hydroxy a acyloxy, jak jsou zde popsány, se mohou připravit z baccatinu III, 10-DAB a jiných taxanů, jak je podrobněji popsáno v PCT přihlášce WO 94/17050. Například C(7) xantát může být podroben redukcí hydridem cínu za vzniku odpovídajícího C(7) dihydrotaxanu. Alternativně, C(7) fluor-substituované taxany mohou být připraveny zpracováním C(13)-triethylsilyl-chráněného baccatinu III s 2-chlor-1,1,2-trifluortriethylaminem při teplotě místnosti v THF roztoku. Další baccatinové deriváty s volnou C(7) hydroxylovou skupinou se chovají podobně. Alternativně se může připravit 7-chlorbaccatin III zpracováním baccatinu III s methansulfonylchloridem a triethylaminem v methylenchloridovém roztoku obsahujícím přebytek hydrochloridu triethylaminu.

Taxany, mající C(9) substituenty jiné než keto se mohou připravit z baccatinu III, 10-DAB a ostatních taxanů a jsou podrobněji popsány v PCT přihlášce WO 94/20088. Obecně, C(9) ketosubstituent taxanu se selektivně redukuje borohydridem, výhodně tetrabutylamoniumborohydridem (Bu_4NBH_4) nebo triacetoxyborohydridem za vzniku odpovídajícího C(9) β -hydroxyderivátu. C(9) β -hydroxy derivát může být potom

chráněn v C(7) hydroxy chránící skupinou a C(9) hydroxyskupina může být acylována podle postupu zde popsaném pro acylaci C(7) hydroxylové skupiny. Alternativně, reakcí 7-chráněného-9-β-hydroxy derivátu s KH dochází k migraci acetátové skupiny (nebo jiné acyloxyskupiny) z C(10) na C(9) a migraci hydroxyskupiny z C(9) na C(10), a tím se získá 10-desacetylový derivát, který se může acylovat, jak je jinde popsáno.

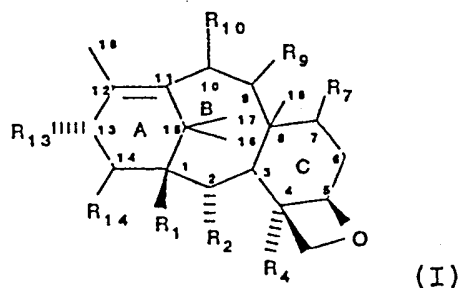
Taxany, mající C(10) substituenty jiné než hydroxy, acyloxy nebo chráněný hydroxy, jak je zde popsáno, se mohou připravit jak je podrobněji popsáno v PCT přihlášce WO 94/15599 a jiných literárních odkazech. Například taxany mající C(10) ketosubstituent se mohou připravit oxidací 10-desacetyltaxanů. Taxany, které jsou dihydrosubstituovány v C(10) se mohou připravit reakcí C(10) hydroxy nebo acyloxy substituovaného taxanu s jodidem samarnatým.

Také se mohou připravit taxany mající C(14) substituent jiný než vodík. Výchozí látka pro tyto sloučeniny může být například hydroxylovaný taxan (14-hydroxy-10-deacetylaccatin III), který byl objeven v extraktu tisového jehličí (C&N, str. 36-37, 12.4.1993). Deriváty tohoto hydroxylovaného taxanu mající různé C(2), C(4), C(7), C(9), C(10), C3' a C5' funkční skupiny popsané shora mohou být připraveny za použití tohoto hydroxylovaného taxanu. Dále, C(14) hydroxyskupina může být společně s C(1) hydroxyskupinou 10-DAB převedena na 1,2-karbonát jak je popsáno v C&EN nebo může být převedena na různé estery nebo funkční skupiny jak je zde popsáno ve spojení s C(2), C(4), C(9) a C(10) substituenty.

Postup podle předkládaného vynálezu umožňuje přípravu taxanů majících následující strukturu:

25.05.99

- 28 -



kde

M je amonium nebo kov;

R_1 je vodík, hydroxy, chráněný hydroxy, nebo společně s R_{14} nebo R_2 tvoří karbonát;

R_2 je keto, $-OT_2$, acyloxy, nebo společně s R_1 tvoří karbonát;

R_4 je $-OT_4$ nebo acyloxy;

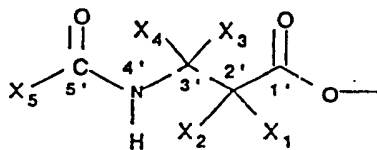
R_7 je vodík, halogen, $-OT_7$ nebo acyloxy;

R_9 je vodík, keto, $-OT_9$ nebo acyloxy;

R_{10} je vodík, keto, $-OT_{10}$ nebo acyloxy;

R_7 , R_9 a R_{10} mají nezávisle alfa nebo beta stereochemickou konfiguraci;

R_{13} je hydroxy, chráněný hydroxy, keto, MO- nebo



R_{14} je vodík, $-OT_{14}$, acyloxy, nebo společně s R_1 tvoří karbonát;

T_2 , T_4 , T_9 , T_{10} a T_{14} jsou nezávisle vodík nebo hydroxy chránící skupina;

X_1 je $-OX_6$, $-SX_7$ nebo $-NX_8X_9$;

X_2 je vodík, hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl;

X_3 a X_4 jsou nezávisle vodík, hydrokarbyl,

substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl;

X_5 je $-X_{10}$, $-OX_{10}$, $-SX_{10}$, $-NX_8X_{10}$ nebo $-SO_2X_{11}$;

X_6 je vodík, hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl, heteroaryl, hydroxylová ochranná skupina nebo funkční skupina, která zvyšuje rozpustnost taxanových derivátů ve vodě;

X_7 je hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo sulfhydrylová ochranná skupina;

X_8 je vodík, hydrokarbyl nebo substituovaný hydrokarbyl;

X_9 je aminová ochranná skupina;

X_{10} je hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl;

X_{11} je hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl, heteroaryl, $-OX_{10}$ nebo $-NX_8X_{14}$;

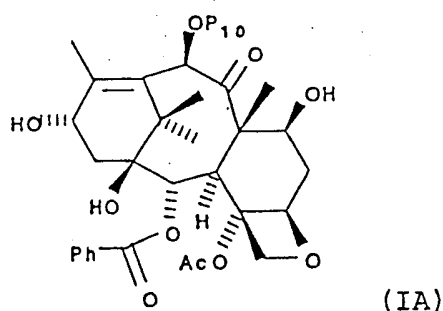
X_{14} je vodík, hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl.

V jednom provedení předkládaného vynálezu substituenty taxanu (jiné než substituenty C(7), C(10) a C(13)) odpovídají substituentům baccatinu III nebo 10-DAB. To jest R_{14} je vodík, R_9 je keto, R_4 je acetoxy, R_2 je benzyloxy a R_1 je hydroxy. V dalších provedeních má taxan strukturu, která se liší od struktury taxolu nebo Taxoteru^R s ohledem na boční řetězec C(13) a alespoň jedním dalším substituentem.

Například R_{14} může být hydroxy; R_2 může být hydroxy, $-OCOZ_2$, nebo $-OCOOZ_{22}$, kde Z_2 je vodík, hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl a Z_{22} je hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl; R_4 může být hydroxy, $-OCOZ_4$ nebo $-OCOOZ_{44}$, kde Z_4 je vodík, hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl a Z_{44} je hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl; R_7 může být vodík, hydroxy, $-OCOZ_7$ nebo $-OCOOZ_{77}$, kde Z_7 je vodík, hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl a Z_{77} je vodík, hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl, R_9 může být vodík, hydroxy, $-OCOZ_9$ nebo $-OCOOZ_{99}$, kde Z_9 je vodík, hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl a Z_{99} je vodík, hydrokarbyl, substituovaný

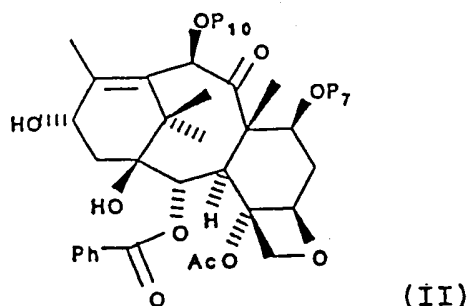
hydrokarbyl nebo heteroaryl a R_{10} může být vodík, hydroxy, $-OCOZ_{10}$ nebo $-OCOOZ_{1010}$, kde Z_{10} je vodík, hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl a Z_{1010} je vodík, hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl.

Ve výhodném provedení má taxan vzorec



kde P_{10} je acyl, přičemž uvedený acyl obsahuje alespoň tři atomy uhlíku nebo dva atomy uhlíku a atom dusíku, kyslíku nebo síry. Jinak řečeno, $-OP_{10}$ je jiný než acetoxy. Výhodněji P_{10} je $-(C=O)R_A$, $-(C=O)OR_B$ nebo $-(C=O)NR_C$, kde R_A je substituovaný nebo nesubstituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl, kde uvedený nesubstituovaný hydrokarbyl obsahuje alespoň dva atomy uhlíku; R_B a R_C jsou nezávisle substituovaný nebo nesubstituovaný hydrokarbyl. Ještě výhodněji je R_A substituovaný nebo nesubstituovaný alkyl nebo aryl, kde uvedený nesubstituovaný alkyl obsahuje alespoň dva atomy uhlíku; a R_B a R_C jsou nezávisle substituovaný nebo nesubstituovaný alkyl nebo aryl.

V dalším provedení vynálezu má taxan vzorec



kde P_7 a P_{10} jsou nezávisle substituovaný nebo nesubstituovaný acyl. V tomto provedení jsou P_7 a P_{10} výhodně různé.

Definice

Výrazy "selektivní" a "selektivní derivatizace" jak se zde používají znamenají, že žádaný produkt je převážně tvořen ve srovnání s vedlejšími produkty. Výhodně je žádaný produkt přítomen v molárním poměru 9:1 vzhledem k jakémukoliv vedlejšímu produktu, výhodněji je přítomen v molárním poměru 20:1 vzhledem k jakémukoliv vedlejšímu produktu.

Dále, "Ph" znamená fenyl; "Bz" znamená benzoyl; "Bn" znamená benzyl; "Me" znamená methyl; "Et" znamená ethyl; "iPr" znamená isopropyl; "terc.Bu" znamená terc.butyl; "Ac" znamená acetyl; "TES" znamená triethylsilyl; "TMS" znamená trimethylsilyl; "TBS" znamená $\text{Me}_2\text{terc.BuSi-}$; "CDI" znamená karbonyldiimidazol; "BOM" znamená benzoyloxymethyl; "DBU" znamená diazabicykloundekan; "DMAP" znamená p-dimethylaminopyridin; "LHMDS" nebo "LiHMDS" znamená lithium hexamethyldisilazid; "DMF" znamená dimethylformamid; "10-DAB" znamená 10-desacetylbaecatin III; "Cbz" znamená benzyloxykarbonyl; "Alloc" znamená allyloxykarbonyl; "THF" znamená tetrahydrofuran; "BOC" znamená benzyloxykarbonyl; "PNB" znamená para-nitrobenzyl; "Troc" znamená 2,2,2-trichlorethoxykarbonyl; "EtOAc" znamená ethylacetát; "THF" znamená tetrahydrofuran; "chráněný hydroxyl" znamená -OP, kde P je ochranná skupina pro hydroxyl; a "ochranná skupina pro hydroxyl" zahrnuje, nikoliv však s omezením, acetaly mající dva až deset atomů uhlíku, ketaly mající dva až deset atomů uhlíku a ethery, jako je methyl, terc.butyl, benzyl, p-methoxybenzyl, p-nitrobenzyl, allyl, trityl, methoxymethyl, methoxyethoxymethyl, ethoxyethyl, methoxypropyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl; a trialkylsilylethery, jako je trimethylsilylether, triethylsilylether, dimethylarylsilylether,

triisopropylsilylether a terc.butyldimethylsilylether; ethery, jako je benzoyl, acetyl, fenylacetyl, formyl, mono-, di- a trihalogenacetyl, jako je chloracetyl, dichloracetyl, trichloracetyl, trifluoracetyl; a karbonáty, zahrnující nikoliv však s omezením, alkylkarbonáty mající od jednoho do šesti atomů uhlíku, jako je methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, terc.butyl; isobutyl a n-pentyl; alkylkarbonáty mající od jednoho do šesti atomů uhlíku a substituované jedním nebo více atomy halogenu, jako je 2,2,2-trichlorethoxymethyl a 2,2,2-trichlorethyl; alkenylkarbonáty, mající od dvou do šesti atomů uhlíku, jako je vinyl a allyl; cykloalkylkarbonáty mající od tří do šesti atomů uhlíku, jako je cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl a cyklohexyl; a fenyl nebo benzylkarbonáty případně substituované na kruhu s jedním nebo více C₁₋₆ alkoxy nebo nitro. Ostatní ochranné skupiny pro hydroxylovou skupinu mohou být nalezeny v "Protective Groups in Organic Synthesis", T. W. Greene, John Wiley and Sons, 1981, a druhé vydání, 1991.

"Uhlovodíkové" a "hydrokarbylové" části zde uváděné jsou organické sloučeniny nebo zbytky, obsahující výlučně atomy uhlíku a vodíku. Tyto části zahrnují alkylové, alkinylové a arylové části. Tyto části také zahrnují alkylové, alkenylové, alkinylové a arylové části substituované dalšími alifatickými nebo hydrokarbylovými skupinami, a zahrnují alkaryl, alkenaryl a alkinaryl. Výhodně tyto části obsahují 1 až 20 atomů uhlíku.

Alkylové skupiny zde popisované jsou výhodně nižší alkylové skupiny obsahující od jednoho do šesti atomů uhlíku v hlavním řetězci a do 20 atomů uhlíku. Mohou být přímé, rozvětvené nebo cyklické a zahrnují methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, hexyl a pod. Mohou být substituované alifatickými nebo cyklickými hydrokarbylovými zbytky.

Alkenylové skupiny zde popisované jsou výhodně nižší alkenylové skupiny obsahující od dvou do šesti atomů uhlíku v základním řetězci a do 20 atomů uhlíku. Mohou být přímé nebo

rozvětvené a zahrnují ethenyl, propenyl, isopropenyl, butenyl, isobutenyl, hexenyl a pod. Mohou být substituovány alifatickými nebo cyklickými hydrokarbylovými zbytky.

Alkinylové skupiny zde popisované jsou výhodně nižší alkinylové skupiny obsahující od dvou do šesti atomů uhlíku v základním řetězci a do 20 atomů uhlíku. Mohou být přímé nebo rozvětvené a zahrnují ethinyl, propinyl, butinyl, isobutinyl, hexinyl a pod. Mohou být substituovány alifatickými nebo cyklickými hydrokarbylovými zbytky.

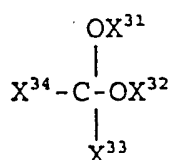
Arylové části zde popisované obsahují 6 až 20 atomů uhlíku a zahrnují fenyl. Mohou být hydrokarbyl substituovaný různými substituenty definovaným zde. Fenyl je výhodnější aryl.

Heteroarylové části zde popisované jsou heterocyklické sloučeniny nebo zbytky, které jsou analogické k aromatickým sloučeninám nebo zbytkům a které obsahují celkem 5 až 20 atomů, obvykle 5 nebo 6 atomů v kruhu, přičemž alespoň jeden atom je jiný než uhlík, například furyl, thienyl, pyridyl a pod.. Heteroarylové části mohou být substituované hydrokarbylem, heterosubstituovaným hydrokarbylem nebo heteroatom-obsahujícími substituenty s heteroatomy, které jsou vybrané ze souboru zahrnující dusík, kyslík, křemík, fosfor, bor, síru a halogeny. Tyto substituenty zahrnují hydroxy; nižší alkoxy, jako methoxy, ethoxy, butoxy; halogen, jako chlor a fluor; ethery; acetaly; ketaly; estery; heteroaryl, jako je furyl nebo thienyl; alkanoxy; acyl; acyloxy; nitro; a amido.

Substituované hydrokarbylové části popsané zde jsou hydrokarbylové části, které jsou substituované alespoň jedním jiným atomem než je vodík nebo uhlík, zahrnující části, ve kterých je atom uhlíku substituován heteroatomem, jako je dusík, kyslík, křemík, fosfor, bor, síra nebo atom halogenu. Tyto substituenty zahrnují hydroxy; nižší alkoxy, jako methoxy, ethoxy, butoxy; halogen, jako chlor nebo fluor; ethery; acetaly; ketaly; estery; heteroaryl, jako je furyl nebo thienyl; alkanoxy; acyl; acyloxy; nitro; amino; a amido.

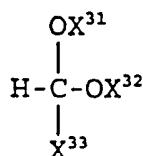
Acylové části a acyloxylové části zde popisované obsahují hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroarylové části. Obecně mají vzorec $-C(O)G$ a $-OC(O)G$, kde G znamená substituovaný nebo nesubstituovaný hydrokarbyl, hydrokarbyloxy, hydrokarbylamino, hydrokarbylthio nebo heteroaryl.

Ketalové části zde popisované mají obecný vzorec



kde X^{31} , X^{32} , X^{33} a X^{34} jsou nezávisle hydrokarbylové, substituované hydrokarbylové nebo heteroarylové části. Mohou být případně substituovány různými substituenty zde definovanými. Ketalové části jsou výhodně substituovaný nebo nesubstituovaný alkyl nebo alkenyl, výhodněji substituovaný nebo nesubstituovaný nižší (C_1-C_6)alkyl. Tyto ketalové části mohou obsahovat cukry nebo substituované cukry a zahrnují ketalové části připravené z cukrů nebo substituovaných cukrů, jako je glukóza a xylóza. Jestliže je ketalová část včleněna do taxanu podle předkládaného vynálezu jako C(7) hydroxy chránicí skupina, potom buď X^{31} nebo X^{32} představují taxanovou část.

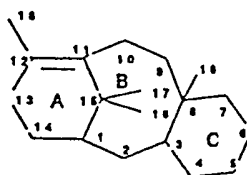
Acetalové části zde popisované mají obecný vzorec



kde X^{31} , X^{32} a X^{33} jsou nezávisle hydrokarbylové, substituované hydrokarbylové nebo heteroarylové části. Mohou být případně substituovány různými substituenty zde definovanými, jinými než hydroxyl. Acetalové části jsou výhodně substituovaný nebo nesubstituovaný alkyl nebo alkenyl, výhodněji substituovaný nebo nesubstituovaný nižší

(C₁-C₆)alkyl. Tyto acetalové části mohou obsahovat cukry nebo substituované cukry a zahrnují acetalové části připravené z cukrů nebo substituovaných cukrů, jako je glukóza a xylóza. Jestliže je acetalová část včleněna do taxanu podle předkládaného vynálezu jako C(7) hydroxy chránicí skupina, potom buď X³¹ nebo X³² představují taxanovou část.

Výraz "taxan" jak se zde používá označuje sloučeniny obsahující kruhy A, B a C (s následujícím číslováním):



Příklady provedení vynálezu

Vynález je dále ilustrován následujícími příklady. Tyto příklady jsou uvedeny pouze pro ilustraci a v žádném případě neomezují rozsah vynálezu.

Příklad 1

A. Selektivní acylace C(10) hydroxylové skupiny:

10-Cbz-10-DAB. K roztoku 10-DAB (30 mg, 0,055 mmol) v THF (1 ml) se při teplotě místnosti přidá pod N₂ dibenzylpyrokarbonát (320 mg, 1,1 mmol, 20 ekviv.). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 24 hodin. Přidá se EtOAc (10 ml) a roztok se rychle filtruje přes krátkou kolonu silikagelu. Silikagel se promyje EtOAc (100 ml) a roztok se koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití EtOAc:hexany (1:1) jako eluentu a sušením ve vakuu přes noc se získá 10-cbz-1-DAB jako bezbarvá pevná látka: výtěžek, 37 mg (98 %); teplota tání 205 až 206°C; [α]_{Hg} -63°, c = 0,41; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,11 (s, 3H, Me17), 1,13 (s, 3H, Me16), 1,58 (s, 1H, 1-OH), 1,71 (s, 3H, Me19), 1,89 (ddd, J = 14,7,

25.05.99

10,9, 2,3 Hz, 1 H, H6b), 2,00 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H, 13-OH), 2,08 (d, $J = 1,0$, 3H, Me18), 2,28 (s, 3 H, 4-Ac), 2,30 (m, 2 H, H14a, H14b), 2,43 (d, $J = 4,1$ Hz, 1 H, 7-OH), 2,58 (ddd, $J = 14,7, 9,6, 6,6$ Hz, 1 H, H6a), 3,88 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H, H3), 4,19 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, H20b), 4,31 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H, H20a), 4,44 (ddd, $J = 10,9, 6,6, 4,1$ Hz, 1 H, H7), 4,89 (m, 1 H, H13), 4,98 (dd, $J = 9,6, 2,3$ Hz, 1H, H5), 5,23 (d, $J = 12,1$, 1H, CHH'OC(O)), 5,26 (d, $J = 12,1$, 1 H, CHH'OC(O)), 5,65 (d, $J = 6,9$ Hz, 1 H, H2), 6,19 (s, 1H, H10), 7,35-7,44 (m, 5H, PhCH₂O), 7,48 (dd, $J = 8,1, 7,6$ Hz, 2H, benzoát, m), 7,60 (tt, $J = 7,6, 1,0$ Hz, 1 H, benzoát, p), 8,11 (d, $J = 8,1, 1,0$ Hz, 2 H, benzoát, o) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 9,1 (Me(19)), 15,3 (Me(18)), 20,7 (4-Ac), 22,3, 26,7 (Me16, Me17), 35,5 (C(6)), 38,6(C(14)), 42,5(C(15)), 46,1(C(3)), 58,7(C(8)), 67,9(C(13)), 70,5(OCH₂Ph), 72,2, 75,0, 76,5(C(7), C(2), C(20)), 79,0, 79,1 (C(1), C(10)), 80,9(C(4)), 84,5(C(5)), 128,6, 128,8, 129,7, 130,3, 131,9, 133,8(OCH₂Ph, benzoát), 135,1(C11)), 147,5(C(12)), 155,6(OC(O)), 167,4 (benzoát), 171,0(4-Ac), 204,7(C(9)) ppm. Analýza, vypočteno pro C₃₇H₄₂O₁₂ · 1/2H₂O: C, 64,62; H, 6,30. Nalezeno: C, 64,34; H, 6,31.

10-Alloc-10-DAB. K roztoku 10-DAB (30 mg, 0,055 mmol) v THF (1 ml) se při teplotě místnosti přidá pod N₂ diallylpyrokarbonát (366 ml, 2,2 mmol, 40 ekviv.). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 48 hodin. TLC analýza indukuje přítomnost žádaného produktu s nezreagovaným výchozím materiálem. Přidá se EtOAc (20 ml) a roztok se rychle filtruje přes krátkou kolonu silikagelu. Silikagel se promyje EtOAc (100 ml) a roztok se koncentruje. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií za použití EtOAc : hexany (1:1) jako eluentu a suší se přes noc ve vakuu a získá se 10-alloc-10-DAB jako bezbarvá pevná látka: výtěžek, 23 mg (67 %, 95 % při konverzi 70 %). Znovu získaný DAB, 9 mg (30 %). 10-alloc-10-DAB: teplota tání 201 až 203 °C; $[\alpha]_{\text{Hg}} -81^\circ$ (CHCl₃, $c = 0,53$); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,11 (s, 3 H,

25.05.99

Me17), 1,12 (s, 3H, Me16), 1,60 (s, 1H, 1-OH), 1,69 (s, 3 H, Me19), 1,87 (ddd, $J = 14,7, 11,0, 2,1$ Hz, 1 H, H6b), 2,05 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H, 13-OH), 2,08 (d, $J = 1,2, 3$ H, Me18), 2,28 (s, 3 H, 4-Ac), 2,29 (m, 2 H, H14a, H14b), 2,47 (d, $J = 4,2$ Hz, 1 H, 7-OH), 2,57 (ddd, $J = 14,7, 9,6, 6,7$ Hz, 1H, H6a), 3,86 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H, H3), 4,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H, H20b), 4,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H, H20a), 4,44 (ddd, $J = 11,0, 6,7, 4,2$ Hz, 1 H, H7), 4,70 (br d, $J = 5,9$ Hz, 2 H, CHH'=CHCH₂O), 4,90 (m, 1H, H13), 4,97 (dd, $J = 9,6, 2,1$ Hz, 1 H, H5), 5,32 (dd, $J = 10,4, 1,2$ Hz, 1H, CHH'=CHCH₂O), 5,42 (dd, $J = 17,2, 1,2$ Hz, 1 H, CHH'=CHCH₂O), 5,63 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H, H2), 5,98 (ddt, $J = 17,2, 10,4, 5,9$ Hz, 1H, CHH'=CHCH₂O), 6,16 (s, 1H, H10), 7,48 (dd, $J = 8,1, 7,5$ Hz, 2 H, benzoát, m), 7,60 (tt, $J = 7,5, 1,2$ Hz, 1 H, benzoát, p), 8,11 (d, $J = 8,1, 1,2$ Hz, 2 H, benzoát, o) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 9,1(Me(19)), 15,3(Me(18)), 20,7(4-Ac), 22,3, 26,7(Me16, Me17), 35,5(C(6)), 38,6(C(14)), 42,5(C(15)), 46,1(C(3)), 58,7(C(8)), 67,9(C(13)), 69,3(CH₂=CHCH₂O), 72,1, 75,0, 76,5 (C(7), C(2), C(20)), 79,0, 79,1(C(1), C(10)), 80,9(C(4)), 84,5(C(5)), 119,6(CH₂=CHCH₂O), 128,8, 129,7, 130,3, 133,8(benzoát), 131,4, 131,9(CH₂=CHCH₂O, C(11)), 147,5(C(12)), 155,4(OC(O)O), 167,4(benzoát), 170,9(4-Ac), 204,7(C(9)) ppm. Analýza, vypočteno pro C₃₃H₄₀O₁₂: C, 63,05; H, 6,41. Nalezeno: C, 62,77; H, 6,48.

B. Selektivní acylace C(10) hydroxylové skupiny za použití ZnCl₂

baccatin III. K roztoku 10-DAB (100 mg, 0,184 mmol) v THF (6 ml) se při teplotě místnosti pod N₂ přidá směs anhydridu kyseliny octové (6,5 ml) a roztok ZnCl₂/THF (0,5 M, 726 ml, 0,368 mol, 2 ekviv.). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 4 hodiny. Potom se reakční směs zředí EtOAc (100 ml), promyje se nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ (40 ml x 3) a solankou. Organická vrstva se suší nad Na₂SO₄ a koncentruje se za sníženého tlaku. Zbytek se čistí mžikovou

25.05.99

sloupcovou chromatografií za použití EtOAc : hexany (1:1) jako eluentu a suší se ve vakuu a získá se baccatin III jako bezbarvá pevná látka: výtěžek, 100 mg (93 %). teplota tání 237 až 238 °C rozklad (ref 236 až 238 °C rozklad); $[\alpha]_{\text{Hg}} -63^\circ$ (CH₃OH, c = 0,45) (ref $[\alpha]_{\text{D}} -54^\circ$, CH₃OH); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,11 (s, 6H, Me16, Me17), 1,61 (s, 1H, 1-OH), 1,67 (s, 3H, Me19), 1,87 (ddd, J = 14,7, 10,9, 2,1 Hz, 1 H, H6b), 2,05 (d, J = 3,8 Hz, 1 H, 13-OH), 2,05 (s, 3 H, Me18), 2,24 (s, 3 H, 10-Ac), 2,28 (s, 3 H, 4-Ac), 2,30 (m, 2H, H14a, H14b), 2,47 (d, J = 4,2 Hz, 1 H, 7-OH), 2,57 (ddd, J = 14,7, 9,4, 6,7 Hz, 1 H, H6a), 3,89 (d, J = 7,0 Hz, 1 H, H3), 4,16 (d, J = 8,4 Hz, 1 H, H20b), 4,31 (d, J = 8,4 Hz, 1 H, H20a), 4,47 (ddd, J = 10,9, 6,7, 4,2 Hz, 1 H, H7), 4,90 (m, 1H, H13), 4,99 (dd, J = 9,4, 2,1 Hz, 1 H, H5), 5,63 (d, J = 7,0 Hz, 1 H, H2), 6,33 (s, 1 H, H10), 7,48 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 2 H, benzoát, m), 7,61 (dd, J = 7,8, 7,4 Hz, 1 H, benzoát, p), 8,11 (d, J = 7,4 Hz, 2 H, benzoát, o) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 9,4 (Me(19)), 15,6 (Me(18)), 20,9 (4-Ac, 10-Ac), 22,6, 27,0 (Me16, Me17), 35,6 (C(6)), 38,6 (C(14)), 42,7 (C(15)), 46,1 (C(3)), 58,8 (C(8)), 68,0 (C(13)), 72,3, 75,0, 76,2, 76,4 (C(7), C(2), C(10), C(20)), 79,1 (C(1)), 80,9 (C(4)), 84,5 (C(5)), 128,6, 129,4, 130,1, 133,7 (benzoát), 132,0 (C(11)), 146,3 (C(12)), 167,1 (benzoát), 170,7, 171,3 (10-Ac, 4-Ac), 204,1 (C(9)) ppm.

10-Chloracetyl-10-DAB. K roztoku 10-DAB (116 mg, 0,21 mmol) v THF (3 ml) se při teplotě místnosti přidá injekční stříkačkou a pod N₂ směs anhydridu kyseliny chloroctové (2,8 g, 16,3 mmol, 78 ekviv.) a roztok ZnCl₂/THF (0,5 M, 0,85 ml, 0,42 mmol, 2 ekviv.). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 5 hodin. Reakční směs se vlije do směsi EtOAc (200 ml) a nasyceného vodného roztoku NaHCO₃ (100 ml). Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje EtOAc (100 ml x 3). Organický roztok se spojí, suší se nad Na₂SO₄, filtruje a koncentruje se za sníženého tlaku. Zbytek se čistí mžikovou sloupcovou chromatografií za použití EtOAc : hexany (1:1)

25.05.99

jako eluentu a suší se přes noc ve vakuu a získá se 10-chlor-acetyl-10-DAB jako bezbarvá pevná látka: výtěžek, 123 mg (93 %), teplota tání 231 až 233 °C rozklad; $[\alpha]_{\text{Hg}} -66^\circ$ (EtOAc, $c = 0,45$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,11 (s, 3 H, Me17), 1,12 (s, 3H, Me16), 1,63 (s, 1H, 1-OH), 1,69 (s, 3 H, Me19), 1,89 (ddd, $J = 14,6, 10,9, 2,1$ Hz, 1 H, H6b), 2,07 (d, $J = 5,2$ Hz, 1 H, 13-OH), 2,09 (d, $J = 1,2, 3$ H, Me18), 2,12 (d, $J = 4,5$ Hz, 1 H, 7-OH), 2,29 (s, 3H, 4-Ac), 2,30 (m, 2 H, H14a, H14b), 2,58 (ddd, $J = 14,6, 9,7, 6,7$ Hz, 1 H, H6a), 3,88 (d, $J = 7,0$ Hz, 1 H, H3), 4,16 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, H20b), 4,27 (br s, 2 H, ClCH_2), 4,31 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H, H20a), 4,44 (ddd, $J = 10,9, 6,7, 4,5$ Hz, 1 H, H7), 4,90 (m, 1 H, H13), 4,98 (dd, $J = 9,7, 2,1$ Hz, 1H, H5), 5,64 (d, $J = 7,0$ Hz, 1 H, H2), 6,41 (s, 1 H, H10), 7,49 (dd, $J = 7,9, 7,4$ Hz, 2 H, benzoát, m), 7,61 (tt, $J = 7,4, 1,3$ Hz, 1 H, benzoát, p), 8,11 (d, $J = 7,9, 1,3$ Hz, 2 H, benzoát, o) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 9,3 (Me(19)), 15,3 (Me(18)), 20,6 (4-Ac), 22,3, 26,7 (Me16, Me17), 35,8 (C(6)), 38,6 (C(14)), 40,5 (ClCH_2), 42,6 (C(15)), 46,2 (C(3)), 58,8 (C(8)), 68,0 (C(13)), 72,0, 75,0, 75,9 (C(7), C(2), C(10), C(20)), 79,0 (C(1)), 80,9 (C(4)), 84,4 (C(5)), 128,8, 129,7, 130,3, 133,9 (benzoát), 131,8 (C(11)), 147,1 (C(12)), 167,4, 167,7 ($\text{ClCH}_2\text{C(O)O}$, benzoát), 171,0 (4-Ac), 203,7 (C(9)) ppm. Analýza, vypočteno pro $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{ClO}_{11} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 58,26; H, 6,15. Nalezeno: C, 58,26; H, 6,07.

10-Propionyl-10-DAB. K roztoku 10-DAB (47 mg, 0,086 mmol) v THF (2 ml) se při teplotě místnosti pod N_2 přidá směs anhydridu kyseliny propionové (4 ml) a roztok ZnCl_2/THF (0,5 M, 350 ml, 0,173 mmol, 2 ekviv.). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 14 hodin. Reakční směs se zředí EtOAc (150 ml), promyje se odsátím vodným roztokem NaHCO_3 (50 ml x 3) a solankou. Organická vrstva se suší nad Na_2SO_4 a koncentruje se za sníženého tlaku. Zbytek se čistí mžikovou sloupcovou chromatografií za použití EtOAc : hexany (1:1) jako elučního činidla a suší se ve vakuu a získá se 10-propionyl-10-DAB

25.05.99

jako bílá pevná látka: výtěžek, 48 mg (93 %), teplota tání 212 až 213 °C rozklad; $[\alpha]_{\text{Hg}}^{-96^\circ}$ (CHCl_3 , $c = 0,78$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,11 (s, 6 H, Me16, Me17), 1,24 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H, CH_3CH_2), 1,60 (s, 1 H, 1-OH), 1,67 (s, 3H, Me19), 1,87 (ddd, $J = 14,7, 10,9, 2,2$ Hz, 1 H, H6b), 2,05 (d, $J = 5,1$ Hz, 1 H, 13-OH), 2,06 (d, $J = 1,3$ Hz, 3 H, Me18), 2,28 (s, 3H, 4-Ac), 2,30 (d, $J = 7,5$ Hz, 2 H, H14a, H14b), 2,51 (d, $J = 4,1$ Hz, 1 H, 7-OH), 2,55 (q, $J = 7,6$ Hz, 2 H, CH_3CH_2), 2,57 (ddd, $J = 14,7, 9,5, 6,7$ Hz, 1 H, H6a), 3,90 (d, $J = 6,9$ Hz, 1 H, H3), 4,16 (dd, $J = 8,4, 0,8$ Hz, 1 H, H20b), 4,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H, H20a), 4,48 (ddd, $J = 10,9, 6,7, 4,1$ Hz, 1 H, H7), 4,90 (m, 1 H, H13), 4,99 (dd, $J = 9,5, 2,2$ Hz, 1 H, H5), 5,63 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H, H2), 6,34 (s, 1 H, H10), 7,48 (dd, $J = 8,1, 7,4$ Hz, 2 H, benzoát, m), 7,61 (tt, $J = 7,4, 1,3$ Hz, 1 H, benzoát, p), 8,11 (dd, $J = 8,3, 1,3$ Hz, 2 H, benzoát, o) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 8,8 (CH_3CH_2), 9,2 (Me(19)), 15,2 (Me(18)), 20,7 (4-Ac), 22,3, 26,8, 27,4 (Me16, Me17, CH_3CH_2), 35,5 (C(6)), 38,7 (C(14)), 42,6 (C(15)), 46,1 (C(3)), 58,7 (C(8)), 67,9 (C(13)), 72,3, 75,1, 76,1, 76,5 (C(7), C(2), C(10), C(20)), 79,1 (C(1)), 80,9 (C(4)), 84,5 (C(5)), 128,7, 129,7, 130,3, 133,8 (benzoát), 132,3 (C(11)), 146,5 (C(12)), 167,4 (benzoát), 170,9, 174,9 (4-Ac, 10-C(O)O), 204,6 (C(9)) ppm. Analýza, vypočteno pro $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{O}_{11}$: C, 63,99; H, 6,71. Nalezeno: C, 63,81; H, 6,80.

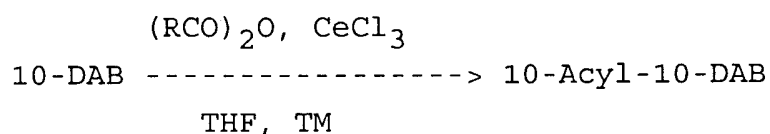
C. Selektivní acylace C(10) hydroxylové skupiny za použití CeCl_3 .

Obecný postup: K roztoku 10-DAB v THF (20 ml na mmol 10-DAB) se pod N_2 přidá CeCl_3 a příslušný anhydrid nebo pyrokarbonát (množství je specifikováno v tabulce 1). Reakční směs se míchá při teplotě 25 °C a sleduje se TLC analýzou. Jakmile analýza indikuje kompletní reakci (čas je uveden v tabulce 1), reakční směs se zředí EtOAc a promyje se třikrát nasyceným vodným roztokem bikarbonátu sodného. Spojené

25.05.99

bikarbonátové promývací kapaliny se extrahují třikrát EtOAc, organické vrstvy se spojí a suší se nad síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Surový produkt se čistí mžikovou sloupcovou chromatografií. Další čištění se provede, je-li to nezbytné, rekrystalizací ze směsi EtOAc/hexan.

Tabulka 1. Acylace 10-DAB katalyzovaná CeCl_3



Pokus	R (ekviv.)	CeCl_3 (ekviv.)	čas (h)	výtěžek (%)
1	Me (10)	0,1	1,5	91
2	Pr (10)	0,1	3	100
3	iPr (10)	0,1	4,5	100
4	Ph (10)	0,1	21	94
5	cyklopropyl (10)	0,1	20,5	94
6	MeCH=CH (10)	0,1	20	91
7	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{O}$ (5)	0,1	1	96
8	EtO (5)	0,1	3	99
9	MeO (5)	0,1	3	98
10	terc.BuO (10)	0,7	24	94
11	BnO (3)	0,7	1	98

TM = teplota místnosti

10-butyryl-10-DAB. teplota tání 145 až 149 °C; $[\alpha]_{\text{Hg}} -86,6^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1$); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,13-8,11 (2H, m), 7,62 (1H, m), 7,51-7,48 (2H, m), 6,35 (1H, s), 5,64 (1H, d, J 7,0Hz), 4,99 (1H, d, J 7,7Hz), 4,90 (1H, m), 4,48 (1H, m), 4,31 (1H, d, J 8,3Hz), 4,18 (1H, d, J 8,3Hz), 3,91 (1H, d, J 7,0Hz), 2,60-2,42 (4H, m), 2,36-2,26 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,06 (3H, d, J 1,0Hz), 1,88 (1H, ddd, J 1,9, 10,9, 13,0Hz), 1,76 (2H, hex, J 7,4Hz), 1,68 (3H, s), 1,12 (6H, s)

25.05.99

a 1,04 (3H, t, J 7,4 Hz); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 204,2, 173,9, 170,6, 167,1, 146,2, 133,7, 132,0, 130,1, 129,4, 128,6, 84,5, 88,9, 79,1, 76,5, 76,0, 75,0, 72,3, 68,0, 58,8, 46,2, 42,7, 38,7, 37,1, 36,2, 35,6, 30,6, 27,0, 22,6, 20,9, 18,4, 17,8, 15,5 a 9,4; Analýza, vypočteno pro $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{O}_{11}$: C, 64,48; H, 6,89. Nalezeno C, 63,67; H, 7,01.

10-isobutyryl-10-DAB. teplota tání 143 °C; $[\alpha]_{\text{Hg}}$ -62,6° (CHCl_3 , c=0,075); ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz): δ 8,12 (2H, d, J 7,3Hz), 7,62 (1H, m), 7,51-7,48 (2H, m), 6,33 (1H, s), 5,65 (1H, d, J 7,3Hz), 5,00 (1H, d, J 7,9Hz), 4,91 (1H, m), 4,48 (1H, ddd, J 4,3, 6,7, 11,0Hz), 4,31 (1H, d, J 8,6Hz), 4,18 (1H, d, J 8,6Hz), 3,91 (1H, d, J 7,3Hz), 2,74 (1H, pent, J 6,7Hz), 2,57 (1H, m), 2,51 (1H, d, J 4,3 Hz), 2,31 (1H, m), 2,28 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,01 (1H, d, J 5,5Hz), 1,90 (1H, ddd, J 2,3, 11,0, 14,6Hz), 1,68 (3H, s), 1,60 (1H, s), 1,51 (3H, s), 1,33 (3H, d, J 6,7Hz), 1,26 (3H, d, J 6,7Hz), 1,13 (3H, s) a 1,12 (3H, s); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 204,1, 177,2, 170,6, 167,1, 146,2, 133,7, 132,1, 130,1, 129,4, 128,6, 95,5, 84,5, 80,9, 79,1, 76,5, 75,8, 74,9, 72,3, 68,0, 58,8, 46,2, 42,7, 38,7, 35,6, 34,1, 27,0, 22,6, 20,9, 19,2, 18,7, 15,5 a 9,4; Analýza, vypočteno pro $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{O}_{11} \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$: C, 64,48; H, 6,89. Nalezeno: C, 63,05; H, 6,70.

10-benzoyl-10-DAB. ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz): δ 8,15-8,11 (4H, m), 7,64-7,6 (2H, m), 7,52-7,48 (4H, m), 6,62 (1H, s), 5,7 (1H, d, J 7,1Hz), 5,02 (1H, d, J 7,7 Hz), 4,94 (1H, m), 4,57 (1H, ddd, J 4,4, 7,1, 11,0Hz), 4,33 (1H, d, J 8,2Hz), 4,20 (1H, d, J 8,3Hz), 3,99 (1H, d, J 6,6Hz), 2,62 (1H, ddd, J 6,6, 9,3, 14,8), 2,55 (1H, d, J 4,4Hz), 2,35 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,13 (3H, d, J 1,1Hz), 2,03 (1H, d, J 4,9Hz), 1,91 (1H, ddd, J 2,2, 11,0, 13,2Hz), 1,71 (3H, s), 1,65 (1H, s), 1,25 (3H, s), a 1,21 (3H, s); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 204,0, 170,7, 167,1, 166,5, 146,5, 133,7, 133,6, 132,0, 130,1, 129,9, 129,4, 129,3, 128,7, 128,5, 84,5, 80,9, 79,1, 76,5, 75,0, 72,4, 68,1, 58,8, 46,3, 42,8, 38,7, 35,8, 29,7,

25.05.99

27,2, 22,6, 21,2, 15,6 a 9,5; Analýza, vypočteno pro $C_{35}H_{40}O_{11}$: C, 66,66; H, 6,22. Nalezeno C, 66,46; H, 6,19.

10-trans krotonyl-10-DAB. 1H NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ 8,13 (2H, d, J 7,1Hz), 7,62 (1H, m), 7,51-7,48 (2H, m), 7,11 (1H, m), 6,42 (1H, s), 6,02 (1H, dq, J 1,7, 15,4Hz), 5,66 (1H, d, J 7,1Hz), 4,99 (1H, dd, J 2,0, 9,6Hz), 4,91 (1H, t, J 7,6Hz), 4,50 (1H, dd, J 7,1, 10,8Hz), 4,31 (1H, d, J 8,3 Hz), 4,19 (1H, d, J 8,3Hz), 3,93 (1H, d, J 7,1Hz), 2,61-2,55 (2H, m), 2,33-2,31 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,07 (3H, d, J 1,5Hz), 1,95 (3H, dd, J 1,6, 6,8Hz), 1,89 (1H, ddd, J 2,3, 11,0, 13,4Hz), 1,68 (3H, s), 1,15 (3H, s) a 1,14 (3H, s); ^{13}C NMR (75MHz, $CDCl_3$) δ 212,4, 181,0, 170,8, 167,3, 166,5, 146,4, 133,8, 132,3, 130,2, 129,5, 128,7, 121,9, 116,0, 84,7, 84,6, 80,9, 79,2, 77,2, 75,9, 75,1, 72,4, 68,1, 58,8, 46,1, 42,7, 38,6, 35,6, 27,0, 20,9, 18,0, 15,4 a 9,3; Analýza, vypočteno pro $C_{33}H_{40}O_{11}$: C, 64,69; H, 6,58. Nalezeno C, 63,93; H, 6,61.

10-cyklopropanoyl-10-DAB. 1H ($CDCl_3$, 500MHz): δ 8,12 (2H, d, J 7,3H), 7,62 (1H, t, J 7,5Hz), 7,49 (2H, t, J = 7,7 Hz), 6,35 (1H, s), 5,65 (1H, d, J 7,0Hz), 4,99 (1H, app-d, J 8,2Hz), 4,91 (1H, m), 4,46 (1H, ddd, J 4,1, 6,8, 10,8Hz), 4,31 (1H, d, J 8,1Hz), 4,18 (1H, d, J 8,1Hz), 3,90 (1H, d, J 7,0Hz), 2,56 (1H, m), 2,51 (1H, d, J 4,1Hz), 2,31 (2H, m), 2,07 (3H, d, J 1,0Hz), 2,00 (1H, d, J 4,9Hz), 1,87 (1H, ddd, J 2,1, 10,8, 14,6Hz), 1,79 (1H, ddd, J 3,4, 7,9, 12,4Hz), 1,68 (3H, s), 1,60 (1H, s), 1,16-1,14 (2H, m), 1,13 (6H, s), a 1,01-0,97 (2H, m); ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ 204,3, 175,2, 170,6, 167,1, 146,4, 133,7, 132,0, 130,1, 129,4, 128,6, 84,5, 80,9, 79,1, 76,5, 76,0, 74,9, 72,4, 68,0, 58,8, 46,2, 42,7, 38,6, 35,6, 34,0, 27,0, 25,6, 24,9, 22,6, 21,0, 15,6, 13,1, 9,4 a 9,1; Analýza, vypočteno pro $C_{33}H_{40}O_{11}$: C, 64,69; H, 6,58. Nalezeno: C, 64,47, H, 6,66.

10-Etoxykarbonyl-10-DAB. teplota tání 214 až 215 °C; $[\alpha]_{Hg} -81^\circ$ ($CHCl_3$, c = 0,35); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1,13

25.05.99

(s, 3H, Me17), 1,14 (s, 3H, Me16), 1,38 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 1,59 (s, 1H, 1-OH), 1,70 (s, 3H, Me19), 1,88 (ddd, $J = 14,6, 10,5, 2,1$ Hz, 1 H, H6b), 2,00 (d, $J = 5,0$ Hz, 1 H, 13-OH), 2,10 (d, $J = 1,4$ Hz, 3 H, Me18), 2,28 (s, 3H, 4-Ac), 2,30 (m, 2 H, H14a, H14b), 2,46 (d, $J = 4,2$ Hz, 1 H, 7-OH), 2,57 (ddd, $J = 14,6, 9,6, 6,7$ Hz, 1 H, H6a), 3,88 (d, $J = 6,9$ Hz, 1 H, H3), 4,18 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, H20b), 4,31 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H, H20a), 4,23-4,33 (m, 2 H, CH_3CH_2), 4,44 (ddd, $J = 10,5, 6,7, 4,2$ Hz, 1 H, H 7), 4,90 (m, 1 H, H13), 4,98 (dd, $J = 9,6, 2,1$ Hz, 1 H, H5), 5,65 (d, $J = 6,9$ Hz, 1 H, H2), 6,17 (s, 1 H, H10), 7,48 (dd, $J = 8,2, 7,3$ Hz, 2H, benzoát, m), 7,60 (tt, $J = 7,3, 1,4$ Hz, 1 H, benzoát, p), 8,11 (d, $J = 8,2, 1,4$ Hz, 2 H, benzoát, o) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 9,2, 14,0, 15,5, 20,8, 22,4, 26,7, 35,4, 38,5, 42,4, 46,0, 58,6, 65,0, 67,7, 72,2, 74,9, 76,4, 78,7, 79,0, 80,6, 84,4, 128,7, 129,4, 130,1, 131,5, 133,7, 147,5, 155,4, 167,1, 170,8, 204,7 ppm.

10-Metoxycarbonyl-10-DAB. teplota tání 218 až 219 °C; $[\alpha]_{\text{Hg}} -83^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,58$); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1,12 (s, 3H, Me17), 1,13 (s, 3 H, Me16), 1,59 (s, 1 H, 1-OH), 1,70 (s, 3 H, Me19), 1,88 (ddd, $J = 14,7, 10,8, 1,8$ Hz, 1 H, H6b), 2,00 (d, $J = 5,0$ Hz, 1 H, 13-OH), 2,10 (d, $J = 1,4$ Hz, 3 H, Me18), 2,28 (s, 3 H, 4-Ac), 2,30 (m, 2 H, H14a, H14b), 2,40 (d, $J = 4,1$ Hz, 1 H, 7-OH), 2,57 (ddd, $J = 14,7, 9,7, 6,6$ Hz, 1 H, H6a), 3,87 (d, $J = 6,9$ Hz, 1 H, H3), 3,88 (s, 3H, MeOC(O)), 4,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H, H20b), 4,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H20a), 4,44 (ddd, $J = 10,8, 6,6, 4,1$ Hz, 1 H, H7), 4,90 (m, 1 H, H13), 4,98 (dd, $J = 9,7, 1,8$ Hz, 1 H, H5), 5,65 (d, $J = 6,9$ Hz, 1 H, H2), 6,17 (s, 1 H, H10), 7,48 (t, $J = 8,2, 7,3$ Hz, 2H, benzoát, m), 7,61 (tt, $J = 7,3, 1,4$ Hz, 1 H, benzoát, p), 8,11 (d, $J = 8,2, 1,4$ Hz, 2 H, benzoát, o) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 9,2, 15,5, 20,7, 22,4, 26,7, 35,5, 38,5, 42,4, 46,0, 55,4, 58,6, 65,0, 67,7, 72,1, 74,8, 76,4, 78,9, 79,0, 80,6, 84,4, 128,7, 129,4, 130,1, 131,4, 133,7, 147,5, 155,9, 167,1, 170,8, 204,6 ppm.

25.05.99

10-terc.Boc-10-DAB. teplota tání 193 až 194 °C; $[\alpha]_{\text{Hg}}^{-82^\circ}$ (CHCl_3 , $c = 0,33$); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1,13 (s, 6 H, Me17, Me16), 1,48 (s, 9 H, terc.BuO), 1,58 (s, 1 H, 1-OH), 1,69 (s, 3 H, Me19), 1,88 (ddd, $J = 14,9, 11,0, 2,2$ Hz, 1 H, H6b), 1,99 (d, $J = 5,0$ Hz, 13-OH), 2,08 (d, $J = 1,4$ Hz, 3 H, Me18), 2,28 (s, 3 H, 4-Ac), 2,30 (m, 2H, H14a, H14b), 2,56 (ddd, $J = 14,9, 9,6, 6,9$ Hz, 1 H, H6a), 2,68 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H, 7-OH), 3,88 (d, $J = 6,9$ Hz, 1 H, H3), 4,19 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H, H20b), 4,31 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H, H20a), 4,46 (ddd, $J = 11,0, 6,9, 3,6$ Hz, 1 H, H7), 4,90 (m, 1 H, H13), 4,99 (dd, $J = 9,6, 2,2$ Hz, 1 H, H5), 5,64 (d, $J = 6,9$ Hz, 1 H, H2), 6,11 (s, 1 H, H 10), 7,48 (t, $J = 7,8$ Hz, 2 H, benzoát, m), 7,60 (tt, $J = 7,8, 1,3$ Hz, 1 H, benzoát, p), 8,11 (dd, $J = 7,8, 1,3$ Hz, 2 H, benzoát, o) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3), δ 9,2, 15,6, 20,9, 22,4, 26,8, 27,5, 35,3, 38,5, 42,5, 45,9, 58,7, 67,9, 72,3, 74,7, 76,4, 78,0, 79,2, 80,8, 83,8, 84,5, 128,7, 129,4, 130,1, 131,8, 133,7, 147,3, 154,0, 167,2, 170,8, 205,0 ppm.

D. Selektivní karbamoylace C(10) hydroxylové skupiny

Obecný postup selektivní karbamoylace C-10 hydroxylové skupiny 10-DAB: Roztok 0,061 mmol (1,1 mol ekviv.) isokyanátu ve 2 ml THF se přidá pod dusíkem při °C ke směsi 10-DAB (30 mg, 0,055 mmol) a CuCl (5,5 mg, 0,055 mmol). Směs se míchá po dobu uvedenou v tabulce 2. Potom se reakční směs ohřeje na 25 °C a míchání pokračuje po dobu uvedenou v tabulce 2. Reakce se ochladí přidáním roztoku nasyceného vodného chloridu amonného a směs se extrahuje třikrát s EtOAc. Spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným vodným roztokem NaHCO_3 , suší se nad síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří a získá se žlutá pevná látka. Produkt se čistí mžikovou sloupcovou chromatografií za použití směsi EtOAc/hexan 2:1 jako eluentu.

25.05.99

Tabulka 2. Karbamoylace 10-DAB

RNCO, CuCl, THF

10-DAB -----> 10-Karbamoyl-10-DAB

Pokus č.	R (ekviv.)	Teplota (°C)	Čas (hod.)	Výtěžek (%)
1	Et (1,1)	0	7,5	88
		TM	0,5	
2	allyl (1,1)	0	6	88
		TM	0,5	
3	Bu (1,1)	0	6,5	87
		TM	0,5	
4	Ph (1,1)	TM	3	94

10-ethylkarbamoyl-0-DAB. teplota tání 241 až 243 °C; $[\alpha]_{\text{Hg}} -92,0^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,5$); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8,13 (2H, d, J 7,1 Hz), 7,63 (1H, m), 7,52-7,48 (2H, m), 6,27 (1H, s), 5,63 (1H, d J 6,9Hz), 5,01 (1H, dd, J 1,9, 9,6Hz), 4,97 (1H, m), 4,91 (1H, m), 4,50 (1H, ddd, J 3,7, 6,5, 10,5Hz), 4,31 (1H, d, J 8,3 Hz), 4,17 (1H, d, J 8,3Hz), 3,88 (1H, d, J 7,0Hz), 3,32 - 3,25 (2H, m), 3,10 (1H, d, J 3,7Hz), 2,56 (1H, ddd, J 6,8, 9,8, 14,8Hz), 2,31 (1H, m), 2,29 (3H, s), 2,09 (3H, s), 1,88 (1H, ddd, J 2,2, 11,0, 13,3Hz), 1,67 (3H, s), 1,60 (1H, s), 1,19 (3H, t, J 7,2Hz) a 1,10 (6H, s); Analýza, vypočteno pro $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{NO}_{11}$: C, 62,43; H, 6,71. Nalezeno: C, 61,90; H, 6,77.

10-butylkarbamoyl-10-DAB. $[\alpha]_{\text{Hg}} -89,6^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,25$); ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8,12 (2H, d, J 7,3Hz), 7,61 (1H, m), 7,51 - 7,45 (2H, m), 6,27 (1H, s), 5,64 (1H, d, J 6,7Hz), 5,0 (1H, d, J 8,0Hz), 4,91 (1H, m), 4,49 (1H, m), 4,31 (1H, d, J 8,5Hz), 4,19 (1H, d, J 8,5 Hz), 3,89 (1H, d, J 6,7Hz), 3,25 - 3,23 (2H, m), 3,04 (1H, m), 2,56 (1H, ddd, J 6,7, 9,7, 14,7Hz), 2,30 (1H, d, J 7,9Hz), 2,28 (3H, s), 2,09

25.05.99

(3H, s), 1,99 (1H, d J 4,9Hz), 1,88 (1H, ddd, J 2,5, 11,0, 13,4Hz), 1,68 (3H, s), 1,59 (1H, s), 1,55 (2H, b), 1,42 - 1,37 (2H, m), 1,11 (6H, s) a 0,95 (3H, t, J 7,6Hz); Analýza, vypočteno pro $C_{34}H_{44}NO_{11}$: C, 63,44; H, 7,05. Nalezeno: C, 62,64; H, 7,01.

10-fenylkarbamoyl-10-DAB. teplota tání 178 až 180 °C; $[\alpha]_{Hg} -93,0^\circ$ ($CHCl_3$, c = 0,5); 1H NMR (400Hz, $CDCl_3$) δ 8,13 (2H, d, J 6,9Hz), 7,63 (1H, t, J 7,4Hz), 7,51 (2H, t, J 7,6Hz), 7,42 (1H, d, J 7,8Hz), 7,36 - 7,32 (2H, m), 7,12 (1H, t, J 7,4 Hz), 6,87 (1H, b), 6,38 (1H, s), 5,66 (1H, d, J 7,0Hz), 5,02 (1H, app d, J 7,8Hz), 5,93 (1H, m), 4,52 (1H, ddd, J 3,8, 6,5, 10,5Hz), 4,33 (1H, d, J 8,3Hz), 4,18 (1H, d, J 8,3Hz), 3,91 (1H, d, J 7,0Hz), 2,83 (1H, d J 4,0Hz), 2,59 (1H, ddd, J 6,5, 9,4, 14,5Hz), 2,33 (1H, m), 2,29 (3H, s), 2,12 (3H, d, J 1,4Hz), 2,04 (1H, d, J 5,1Hz), 1,89 (1H, ddd, J 2,2, 11,0, 14,4Hz), 1,69 (3H, s), 1,62 (1H, s), 1,15 (3H, s) a 1,13 (3H, s).

10-allylkarbamoyl-10-DAB. teplota tání 165 až 170 °C; $[\alpha]_{Hg} -80,0^\circ$ ($CHCl_3$, c = 0,25); 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 (2H, d, J 7,3Hz), 7,62 (1H, m), 7,51 - 7,48 (2H, m), 6,27 (1H, s), 5,89 (1H, m), 5,62 (1H, d, J 6,7Hz), 5,31 (1H, s), 5,19 (1H, d, J 9,8Hz), 5,08 (1H, m), 5,00 (1H, d, J 7,9Hz), 4,90 (1H, m), 4,49 (1H, ddd, J, 3,7, 6,1, 10,4Hz), 4,31 (1H, d, J 8,5Hz), 4,17 (1H, d, J 8,5Hz), 3,88 - 3,86 (2H, m), 3,03 (1H, d, J 3,7Hz), 2,55 (1H, ddd, J 6,7, 9,8, 15,9Hz), 2,30 (1H, m), 2,29 (3H, s), 2,08 (3H, s), 2,06 (1H, app d, J 4,9Hz), 1,87 (1H, ddd, J 1,8, 11,0, 14,0Hz), 1,67 (3H, s), 1,58 (1H, s) a 1,09 (6H, s); Analýza, vypočteno pro $C_{33}H_{40}NO_{11}$: C, 63,15; H, 6,58. Nalezeno: C, 61,73; H, 6,45.

E. Selektivní silylace C(10) hydroxylové skupiny:

10-TMS-10-DAB. K roztoku 10-DAB (100 mg, 0,18 mmol) v THF (10 ml) se při 0 °C pomalu přidá pod N_2 N,O-bis(trimethylsilyl)trifluoracetamid (1,0 ml, 3,7 mmol,

25.05.99

20 ekviv.). Reakční směs se míchá při 0 °C po dobu 5 hodin. Přidá se EtOAc (20 ml) a roztok se filtruje přes krátkou kolonu silikagelu. Silikagel se promyje EtOAc (100 ml) a roztok se koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití EtOAc : hexany (1:1) jako eluentu a suší se ve vakuu přes noc a získá se 10-TMS-10-DAB jako bílá pevná látka: výtěžek 103 mg (91 %). teplota tání 189 až 191 °C; $[\alpha]_{\text{Hg}} -70^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,55$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,18 (s, 9 H, Me_3Si), 1,06 (s, 3 H, Me17), 1,16 (s, 3 H, Me16), 1,31 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H, 7-OH), 1,56 (s, 1 H, 1-OH), 1,68 (s, 3H, Me19), 1,79 (ddd, $J = 14,4, 11,1, 2,1$ Hz, 1 H, H6b), 1,97 (d, $J = 4,9$ Hz, 1 H, 13-OH), 2,03 (d, $J = 1,3$ Hz, 3 H, Me18), 2,27 (m, 2 H, H14a, H14b), 2,28 (s, 3H, 4-Ac), 2,58 (ddd, $J = 14,4, 9,6, 7,5$ Hz, 1 H, H6a), 4,01 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H, H3), 4,16 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H, H20b), 4,25 (ddd, $J = 11,1, 8,6, 7,5$ Hz, 1H, H7), 4,30 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H, H20a), 4,84 (m, 1 H, H13), 4,97 (dd, $J = 9,6, 2,1$ Hz, 1 H, H5), 5,27 (s, 1 H, H10), 5,64 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H, H2), 7,47 (dd, $J = 8,2, 7,5$ Hz, 2 H, benzoát, m), 7,60 (tt, $J = 7,5, 1,2$ Hz, 1 H, benzoát, p), 8,11 (dd, $J = 8,2, 1,2$ Hz, 2 H, benzoát, o) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 0,2 (Me_3S), 9,7 (Me(19)), 14,4 (Me(18)), 19,6 (4-Ac), 22,4, 26,6 (Me16, Me17), 37,1 (C(6)), 38,6 (C(14)), 42,6 (C(15)), 47,2 (C(3)), 57,8 (C(8)), 68,0 (C(13)), 72,0, 75,1, 76,1, 76,8 (C(7), C(2), C(10), C(20)), 78,9 (C(1)), 81,2 (C(4)), 84,3 (C(5)), 128,8, 130,3, 133,7 (benzoát), 137,0 (C(11)), 139,0 (C(12)), 167,4 (benzoát), 171,0 (4-Ac), 209,5 (C(9)) ppm. Analýza, vypočteno pro $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{O}_{10}\text{Si} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$: C, 61,42; H, 7,25. Nalezeno: C, 61,61; H, 7,12.

10-TES-10-DAB. K roztoku 10-DAB (85 mg, 0,16 mmol) v THF (3 ml) se při 0 °C pomalu přidá pod N_2 N,O-bis(triethylsilyl)trifluoracetamid (484 ml, 1,56 mmol, 10 ekviv.) a katalytické množství roztoku LiHMDS/THF (1 M, 5 ml, 0,005 mmol). Reakční směs se míchá při 0 °C po dobu 5 minut. Přidá se EtOAc (10 ml) a roztok se filtruje přes krátkou kolonu

silikagelu. Silikagel se promyje EtOAc (100 ml) a roztok se koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí mžikovou sloupcovou chromatografií za použití EtOAc : hexany (1:2) jako eluentu a suší se přes noc ve vakuu a získá se 10-TES-10-DAB jako bílá pevná látka: výtěžek 98 mg (95 %). teplota tání 234 až 235 °C rozklad; $[\alpha]_{\text{Hg}} -69^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,95$); IR 3690, 2958, 1714, 1602 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0,68 (m, 6 H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{Si}$), 1,00 (t, $J = 7,9$, 9 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{Si}$), 1,08 (s, 3 H, Me17), 1,19 (s, 3 H, Me16), 1,29 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H, 7-OH), 1,55 (s, 1 H, 1-OH), 1,69 (s, 3 H, Me19), 1,79 (ddd, $J = 14,4$, 11,0, 2,0 Hz, 1 H, H6b), 1,92 (d, $J = 5,0$ Hz, 1 H, 13-OH), 2,03 (d, $J = 1,0$ Hz, 3 H, Me18), 2,27 (s, 3 H, 4-Ac), 2,29 (m, 2 H, H14a, H14b), 2,59 (ddd, $J = 14,4$, 9,5, 6,7 Hz, 1 H, H6a), 4,02 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H, H3), 4,18 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H, H20b), 4,23 (ddd, $J = 11,0$, 8,4, 6,7 Hz, 1 H, H7), 4,30 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H, H20a), 4,86 (m, 1 H, H13), 4,97 (dd, $J = 9,5$, 2,0 Hz, 1 H, H5), 5,28 (s, 1 H, H10), 5,66 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H, H2), 7,47 (dd, $J = 7,9$, 7,9 Hz, 2 H, benzoát, m), 7,59 (tt, $J = 7,9$, 1,0 Hz, 1 H, benzoát, p), 8,11 (dd, $J = 7,9$, 1,0 Hz, 2 H, benzoát, o) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 4,9, 6,5 (TES), 9,7 (Me(19)), 14,3 (Me(18)), 19,6 (4-Ac), 22,4, 26,6 (Me16, Me17), 37,1 (C(6)), 38,6 (C(14)), 42,6 (C(15)), 47,3 (C(3)), 57,9 (C(8)), 67,9 (C(13)), 71,9, 75,1, 76,1, 76,7 (C(7), C(2), C(10), C(20)), 78,9 (C(1)), 81,2 (C(4)), 84,3 (C(5)), 128,7, 129,9, 130,3, 133,7 (benzoát), 137,0 (C(11)), 138,8 (C(12)), 167,4 (benzoát), 171,0 (4-Ac), 209,5 (C(9)) ppm. analýza, vypočteno pro $\text{C}_{35}\text{H}_{50}\text{O}_{10}\text{Si} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 62,11; H, 7,74. nalezeno: C, 62,45; H, 7,74.

Příklad 2

Obecný postup přípravy 7-silyl-10-TES-10-DAB. K roztoku 7-triethylsilyl-10-DAB, 7-terc.butylldimethylsilyl-10-DAB, nebo 7-dimethylisopropylsilyl-10-DAB v THF se při 0 °C a pod N_2 pomalu přidá N,O-bis(triethylsilyl)trifluor-

25.05.99

acetamid (5 ekviv.) a katalytické množství roztoku LiHMDS/THF (5 mol %). Reakční směs se míchá při 0 °C po dobu 15 minut, přidá se EtOAc (10 ml) a roztok se filtruje přes krátkou kolonu silikagelu. Silikagel se promyje EtOAc (100 ml) a roztok se koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí mžikovou sloupcovou chromatografií za použití EtOAc : hexany (1:2) jako eluentu a suší se ve vakuu přes noc a získá se 7,10-bis(triethylsilyl)-10-DAB (95% výtěžek), 7-terc.butyl-dimethylsilyl-10-triethylsilyl-10-DAB (98% výtěžek) nebo 7-dimethylisopropylsilyl-10-triethylsilyl-10-DAB (94% výtěžek).

7-Dimethylsilyl-10-TBS-10-DAB. K roztoku 7-dimethylfenylsilyl-10-DAB (35 mg, 0,052 mmol) v THF (2 ml) se při 0 °C a pod N přidá N,O-bis(terc.butyldimethylsilyl)-trifluoracetamid (337 μ l, 1,09 mmol, 20 ekviv.) a katalytické množství roztoku LiHMDS/THF (1 M, 6 μ l, 0,006 mmol). Reakční směs se míchá při 0 °C po dobu 4 hodin a potom se zahřívá na teplotu místnosti další 4 hodiny. Přidá se EtOAc (10 ml) a roztok se filtruje přes krátkou kolonu se silikagelem. Silikagel se promyje EtOAc (100 ml) a roztok se koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií za použití EtOAc : hexany (1:2) jako eluentu a sušením přes noc ve vakuu se získá 39 mg (92% výtěžek) 7-dimethylfenylsilyl-10-terc.butyldimethylsilyl-10-DAB.

Příklad 3

Selektivní silylace C(7) hydroxylové skupiny

7-TBS-10-DAB. Ke směsi 10-DAB (38 mg, 0,070 mmol), imidazolu (190 mg, 2,79 mmol, 40 ekvivalentů) a terc.butyldimethylsilylchloridu (210 mg, 1,40 mmol), 20 ekviv.) se přidá při teplotě místnosti pod N₂ DMF (0,1 ml). Reakční směs se intenzivně míchá při teplotě místnosti 24 hodin. Přidá se EtOAc (20 ml) a roztok se filtruje přes krátkou kolonu silikagelu. Silikagel se promyje EtOAc (200 ml) a

roztok se koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí mžikovou sloupcovou chromatografií za použití EtOAc-CH₂Cl₂ jako eluentu a po sušení přes noc ve vakuu se získá 7-TBS-10-DAB jako bílá pevná látka: výtěžek 41 mg (99 %).

teplota tání 222 až 223 °C; $[\alpha]_{\text{Hg}} -51^\circ$ (CHCl₃, c = 0,36); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,05, 0,06 (2 s, 6 H, Me₂Si), 0,83 (s, 9 H, Me₃C), 1,09 (s, 6 H, Me16, Me17), 1,57 (s, 1 H, 1-OH), 1,75 (s, 3 H, Me19), 1,87 (ddd, J = 14,4, 10,6, 2,0 Hz, 1 H, H6b), 2,01 (d, J = 5,0 Hz, 1 H, 13-OH), 2,09 (d, J = 1,3, 3 H, Me18), 2,28 (m, 2 H, H14a, H14b), 2,29 (s, 3 H, 4-Ac), 2,46 (ddd, J = 14,4, 9,6, 6,7 Hz, 1 H, H6a), 3,96 (d, J = 6,9 Hz, 1 H, H3), 4,16 (d, J = 8,3 Hz, 1 H, H20b), 4,24 (d, J = 2,2 Hz, 1 H, 10-OH), 4,31 (d, J = 8,3 Hz, 1 H, H20a), 4,38 (dd, J = 10,6, 6,7 Hz, 1 H, H7), 4,88 (m, 1 H, H13), 4,96 (dd, J = 9,6, 2,0 Hz, 1 H, H5), 5,15 (d, J = 2,0 Hz, 1 H, H10), 5,60 (d, J = 6,9 Hz, 1 H, H2), 7,47 (dd, J = 8,1, 7,5 Hz, 2 H, benzoát, m), 7,60 (tt, J = 7,5, 1,3 Hz, 1 H, benzoát, p), 8,10 (d, J = 8,1, 1,3 Hz, 2 H, benzoát, o) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ -5,8, -3,8 (Me₂Si), 9,7 (Me(19)), 14,8 (Me(18)), 17,6 (Me₃C), 19,3 (4-Ac), 22,4, 26,7 (Me16, Me17), 25,4 (Me₃C), 37,4 (C(6)), 38,7 (C(14)), 42,7 (C(15)), 47,0 (C(3)), 58,0 (C(8)), 68,0 (C(13)), 73,1, 74,7, 75,0 (C(7), C(2), C(10), C(20)), 78,9 (C(1)), 80,9 (C(4)), 84,3 (C(5)), 128,8, 129,8, 130,3, 133,8 (benzoát), 135,7 (C(11)), 141,9 (C(12)), 167,4 (benzoát), 171,2 (4-Ac), 210,8 (C(9)) ppm.

Analýza, vypočteno pro C₃₅H₅₀O₁₀Si: C, 63,80; H, 7,65.
Nalezeno: C, 63,72; H, 7,70.

7-Dimethylfenylsilyl-10-DAB. K THF (3 ml) roztoku 10-DAB (54 mg, 0,099 mmol) se při teplotě -20 °C pod N₂ přidá pyridin (0,6 ml), dimethylfenylsilylchlorid (250 ml, 1,49 mmol, 15 ekviv.). Reakční směs se míchá při -20 °C po dobu 2 hodin. Přidá se EtOAc (10 ml) a nasycený vodný roztok NaHCO₃ (0,5 ml) a roztok se rychle filtruje přes krátkou kolonu silikagelu. Silikagel se promyje EtOAc (100 ml) a roztok se koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí mžikovou

25.05.99

chromatografií za použití EtOAc : CH₂Cl (1:10) jako eluentu a po sušení přes noc ve vakuu se získá 7-dimethylfenylsilyl-10-DAB jako bílá pevná látka: výtěžek 62 mg (92 %). teplota tání 219 až 220 °C; $[\alpha]_{\text{Hg}} -28^\circ$ (CHCl₃, c = 0,27); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,35, 0,37 (2 s, 6 H, Me₂Si), 1,05 (s, 3 H, Me17), 1,06 (s, 3 H, Me16), 1,54 (s, 1 H, 1-OH), 1,73 (d, J = 1,1, 3 H, Me18), 1,76 (s, 3 H, Me19), 1,90 (ddd, J = 14,4, 10,6, 2,1 Hz, 1 H, H6b), 1,93 (d, J = 5,0 Hz, 1 H, 13-OH), 2,23 (m, 2 H, H14a, H14b), 2,25 (s, 3 H, 4-Ac), 2,43 (ddd, J = 14,4, 9,6, 6,8 Hz, H6a), 3,86 (d, J = 7,0 Hz, 1 H, H3), 4,10 (d, J = 2,1 Hz, 1 H, 10-OH), 4,16 (d, J = 8,3 Hz, 1 H, H20b), 4,28 (d, J = 8,3 Hz, 1 H, H20a), 4,31 (dd, J = 10,6, 6,8 Hz, 1 H, H7), 4,81 (m, 1 H, H13), 4,84 (d, J = 2,1 Hz, 1 H, H10), 4,90 (dd, J = 9,6, 2,1 Hz, 1 H, H5), 5,59 (d, J = 7,0 Hz, 1 H, H2), 7,41, 7,53 (2m, 5 H, C₆H₅), 7,46 (dd, J = 8,0, 7,5 Hz, 2 H, benzoát, m), 7,55 (tt, J = 7,5, 1,2 Hz, 1 H, benzoát, p), 8,09 (d, J = 8,0, 1,2 Hz, 2 H, benzoát, o) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ -1,8, -1,1 (Me₂Si), 9,8 (Me(19)), 14,4 (Me(18)), 19,4 (4-Ac), 22,3, 26,7 (Me16, Me17), 37,2 (C(6)), 38,6 (C(14)), 42,6 (C(15)), 46,7 (C(3)), 58,0 (C(8)), 68,0 (C(13)), 73,2, 74,7, 75,0 (C(7), C(2), C(10), C(20)), 78,8 (C(1)), 80,8 (C(4)), 84,3 (C(5)), 128,3, 128,8, 129,8, 130,2, 130,3, 133,65, 133,74 (Phi, benzoát), 137,4 (C(11)), 142,1 (C(12)), 167,4 (benzoát), 171,0 (4-Ac), 210,9 (C(9)) ppm. Analýza, vypočteno pro C₃₇H₄₆O₁₀Si . 1/2H₂O: C, 64,61; H, 6,89. Nalezeno: C, 64,72; H, 6,81.

7-Dimethylisopropylsilyl-10-DAB. K roztoku 10-DAB (97 mg, 0,18 mmol) v pyridinu (1 ml) se při -10 °C a pod dusíkem přidá dimethylisopropylsilylchlorid (580 ml, 3,57 mmol, 20 ekviv.). Reakční směs se míchá při -10 °C po dobu 3 hodin. Přidá se EtOAc (10 ml) a roztok se rychle filtruje přes krátkou kolonu se silikagelem. Silikagel se promyje EtOAc (150 ml) a roztok se koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí mžikovou sloupcovou chromatografií za použití EtOAc : hexany (1:2) jako eluentu a získá se

25.05.99

7-dimethylisopropyl-10-DAB jako pevná bílá látka: výtěžek 107 mg (93 %). teplota tání 229 až 230 °C; $[\alpha]_{\text{Hg}} -56^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,62$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,05, 0,06 (2 s, 6 H, Me_2Si), 0,70 (m, 1 H, CHSi), 0,90, 0,92 (2 dd, $J = 7,4, 1,7$, 6 H, Me_2CH), 1,09 (s, 6 H, Me16, Me17), 1,56 (s, 1 H, 1-OH), 1,74 (s, 3 H, Me19), 1,89 (ddd, $J = 14,4, 10,6, 2,1$ Hz, 1 H, H6b), 1,99 (d, $J = 5,0$ Hz, 1 H, 13-OH), 2,09 (d, $J = 1,4, 3$ H, Me18), 2,28 (d, $J = 7,9, 2$ H, H14a, H14b), 2,29 (s, 3H, 4-Ac), 2,44 (ddd, $J = 14,4, 9,7, 6,7$ Hz, 1 H, H6a), 3,96 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H, H3), 4,17 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H, H20b), 4,24 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H, 10-OH), 4,31 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H, H20a), 4,38 (dd, $J = 10,6, 6,7$ Hz, 1 H, H7), 4,85 (m, 1 H, H13), 4,95 (dd, $J = 9,7, 2,1$ Hz, 1 H, H5), 5,15 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H, H10), 5,61 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H, H2), 7,47 (dd, $J = 8,2, 7,5$ Hz, 2H, benzoát, m), 7,60 (tt, $J = 7,5, 1,4$ Hz, 1 H, benzoát, p), 8,10 (d, $J = 8,2, 1,4$ Hz, 2H, benzoát, o) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ -4,6, -3,3 (Me_2Si), 9,7 (Me(19)), 14,8, 14,9 (CHSi , Me(18)), 16,4, 16,5 (Me_2CH), 19,4 (4-Ac), 22,4, 26,7 (Me16, Me17), 37,3 (C(6)), 38,7 (C(14)), 42,7 (C(15)), 47,0 (C(3)), 58,0 (C(8)), 68,0 (C(13)), 73,1, 74,7, 75,0 (C(7), C(2), C(10), C(20)), 78,9 (C(1)), 80,9 (C(4)), 84,3 (C(5)), 128,8, 129,8, 130,3, 133,7 (benzoát), 135,7 (C(11)), 142,0 (C(12)), 167,4 (benzoát), 171,1 (4-Ac), 210,8 (C(9)) ppm. Analýza, vypočteno pro $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{O}_{10}\text{Si} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 61,61; H, 7,60. Nalezeno: C, 61,30; H, 7,35.

7-Tribenzylsilyl-10-DAB. Ke směsi 10-DAB (62 mg, 0,11 mmol), imidazolu (280 mg, 4,11 mmol, 36 ekviv.) a tribenzylsilylchloridu (364 mg, 1,14 mmol, 10 ekviv.) se přidá pod N_2 DMF (0,4 ml). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 3 hodiny. Přidá se EtOAc (30 ml) a roztok se filtruje přes krátkou kolonu se silikagelem. Silikagel se promyje EtOAc (150 ml) a roztok se koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí dvakrát mžikovou chromatografií, poprvé použitím směsi EtOAc : hexany (1:2) jako eluentu, podruhé použitím směsi EtOAc : CH_2Cl_2 jako eluentu a suší se

25.05.99

přes noc ve vakuu a získá se 7-tribenzylsilyl-10-DAB jako pevná bílá látka: výtěžek 88 mg (91 %). teplota tání 161 až 163 °C; IR 3690, 2928, 2890, 1712, 1600 cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{Hg}} -46^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,46$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,10 (s, 3H, Me17, Me16), 1,56 (s, 1 H 1-OH), 1,71 (ddd, $J = 14,2, 10,9, 2,0$ Hz, 1 H, H6b), 1,74 (s, 3H, Me19), 2,00 (d, $J = 5,1$ Hz, 1 H, 13-OH), 2,07 (ddd, $J = 14,2, 9,6, 6,6$ Hz, 1 H, H6a), 2,10 (d, $J = 1,2, 3$ H, Me18), 2,12 (s, 6 H, $\text{PhCH}_2)_3\text{Si}$), 2,27 (d, $J = 7,5$ Hz, 2 H, H14a, H14b), 2,27 (s, 3 H, 4-Ac), 3,99 (d, $J = 7,0$ Hz, 1 H, H3), 4,16 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, H20b), 4,18 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H, 10-OH), 4,28 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H, H20a), 4,58 (dd, $J = 10,9, 6,6$ Hz, 1 H, H7), 4,81 (dd, $J = 9,6, 2,0$ Hz, 1 H, H5), 4,89 (m, 1 H, H13), 5,21 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H, H10), 5,61 (d, $J = 7,0$ Hz, 1 H, H2), 6,93, 7,09, 7,20 (3 m, 15 H, $(\text{PhCH}_2)_3\text{Si}$), 7,48 (dd, $J = 8,1, 7,5$ Hz, 2 H, benzoát, m), 7,61 (tt, $J = 7,5, 1,3$ Hz, 1 H, benzoát, p), 8,10 (d, $J = 8,1, 1,3$ Hz, 2H, benzoát, o) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 9,9(Me(19)), 15,0(Me(18)), 19,5(4-Ac), 22,4, 26,7(Me16, Me17), 23,6($\text{Si}(\text{CH}_2\text{Ph})_3$), 36,9(C(6)), 38,7(C(14)), 42,7(C(15)), 46,8(C(3)), 58,0(C(8)), 68,0(C(13)), 74,4, 74,9, 75,0(C(7), C(2), C(10), C(20)), 78,8(C(1)), 80,8(C(4)), 84,1(C(5)), 124,9, 128,7, 128,8, 129,1, 129,8, 130,3, 133,8, 137,8($\text{Si}(\text{CH}_2\text{Ph})_3$, benzoát), 135,5(C(11)), 142,2(C(12)), 167,4(benzoát), 170,9(4-Ac), 210,8(C(9)) ppm. Analýza, vypočteno pro $\text{C}_{50}\text{H}_{56}\text{O}_{10}\text{Si} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$: C, 70,32; H, 6,73. Nalezeno: C, 70,11; H, 6,57.

Příklad 4

Selektivní acylace 10-acyl-10-DAB

10-Alloc-7-*p*-nitrobenzyloxykarbonyl-10-DAB. Ke směsi 10-alloc-10-DAB (33 mg, 0,053 mmol) a DMAP (19,3 mg, 0,16 mmol, 3 ekviv.) v dichlormethanu (4 ml) se při 0 °C pod N_2 přidá dichlormethanový roztok *p*-nitrobenzylchlorformiátu (23 ml, 0,11 mmol, 2 ekviv.). Reakční směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 4 hodin a přidá se EtOAc (10 ml) a roztok se

25.05.99

rychle filtruje přes krátkou kolonu se silikagelem. Silikagel se promyje EtOAc (100 ml) a roztok se koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí mžikovou sloupcovou chromatografií za použití EtOAc : hexany (1:2) jako eluentu a suší se přes noc ve vakuu a získá se 10-alloc-7-p-nitro-benzyloxykarbonyl-10-DAB jako bezbarvá pevná látka: výtěžek 34 mg (92 %).

7-Benzyloxykarbonyl baccatin III. K míchanému roztoku baccatinu III (100 mg, 0,168 mmol) v methylenchloridu se pod N a při teplotě místnosti přidá 4-dimethylaminopyridin (204 mg, 1,68 mmol) a potom benzylochlorformiát (240 ml, 1,68 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti a postup reakce se pozoruje TLC. Po 4 hodinách je reakce kompletní. Směs se zředí EtOAc (10 ml) a převede se do dělicí nálevky obsahující 50 ml 50% EtOAc/hexany. Směs se promyje nasyceným hydrogenuhličitanem sodným a organická vrstva se oddělí. Vodná vrstva se promyje 20 ml 50% EtOAc/hexany. Spojené organické vrstvy se promyjí solankou, suší se nad MgSO_4 a koncentrují se za sníženého tlaku. Surový produkt se nechá projít přes krátkou kolonu a získá se 115 mg (95 %) bílé pevné látky. teplota tání 245 až 248 °C; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} -60,5^\circ$ ($c = 0,007$, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,10 (d, $J = 9,6$ Hz, 2 H, o-benzoát), 7,60 - 6,8 (m, 8 H, benzoát, Bn), 6,45 (s, 1 H, H10), 5,63 (d, $J = 6,9$ Hz, 1 H, H2b), 5,56 (dd, $J = 10,6, 7,2$ Hz, 1 H, H7), 5,66 (dd, $J = 18,5, 12,0$ Hz, 2 H, Bn), 4,97 (d, $J = 10,6, 1$ H, H5), 4,87 (m, 1 H, H13), 4,31 (d, $J = 10,5, 1$ H, H20a), 4,15 (d, $J = 10,5, 1$ H, H20b), 4,02 (d, $J = 6,9, 1$ H, H3), 2,61 (m, 1 H, H6a), 2,30 (m, 2 H, H14's), 2,29 (s, 3 H, 4Ac), 2,18 (s, 3 H, 10Ac), 2,15 (br s, 3 H, Me18), 2,08 (d, $J = 5,2$ Hz, 13OH), 1,94 (m, 1 H, 6b), 1,79 (s, 3 H, Me19), 1,58 (s, 1 H, 10H), 1,14 (s, 3 H, Me16), 1,09 (s, 3 H, Me17).

7-Allyloxykarbonyl baccatin III. K míchanému roztoku baccatinu III (30 mg, 0,051 mmol) v methylenchloridu (1 ml)

25.05.99

se pod N_2 a při teplotě místnosti přidá 4-dimethylaminopyridin (62,3 mg, 0,51 mmol) a potom se přidá allylchlorformiát (54 ml, 0,51 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti a postup reakce se sleduje TLC. Po 1,5 hodině je reakce kompletní. Směs se zředí EtOAc (5 ml) a převede se do dělicí nálevky obsahující 50 ml 50% EtOAc/hexany. Směs se promyje nasyceným hydrogenuhlíčanem sodným a organická vrstva se oddělí. Vodná vrstva se promyje 10 ml 50% EtOAc/hexany, spojené organické vrstvy se promyjí solankou, suší se nad $MgSO_4$ a koncentrují se za sníženého tlaku. Surový produkt se nechá projít přes krátkou kolonu a získá se 33,1 mg (97 %) bílé pevné látky teploty tání 239 až 244 °C; $[\alpha]_D^{25} -61,5$ c (0,01, $CHCl_3$) 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8,12 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H, o-benzoát), 7,66 - 7,45 (m, 3 H, benzoát), 6,43 (s, 1 H, H10), 5,97 (m, 1 H, int. allyl), 5,64 (d, $J = 7,0$ Hz, 1 H, H2b), 5,54 (dd, $J = 10,5, 7,0$ Hz, 1 H, H7), 5,28 m, 2 H, ext. allyl), 4,97 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H, H5), 4,87 (m, 1 H, H13), 4,67 (m, 2H, CH_2 allyl), 4,31 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H, H20a), 4,17 (d, $J = 8,5$, 1 H, H20b), 4,02 (d, $J = 7,0$, 1 H, H3), 2,64 (m, 1 H, H6a), 2,30 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H, H14's), 2,29 (s, 3 H, 4Ac), 2,16 (s, 3 H, 10Ac), 2,15 (br s, 3 H, Me18), 2,01 (d, $J = 5$ Hz, 13OH), 1,96 (m, 1 H, 6b), 1,81 (s, 3 H, Me19), 1,58 (s, 1 H, 10H), 1,15 (s, 3 H, Me16), 1,02 (s, 3 H, Me17).

Příklad 5

Selektivní ketalizace 10-acyl-10-DAB

7-MOP *baccatin III*. K roztoku *baccatinu III* (101 mg, 0,172 mmol) v THF (8 ml) se při -20 °C přidá pod N_2 2-methoxypropen (0,66 ml, 6,89 mmol, 40 ekviv.) a potom následuje přidání katalytického množství toluensulfonové kyseliny (0,1 M roztok v THF, 43 μ l, 0,004 mmol, 0,025 ekviv.). Reakční směs se míchá při -20 °C po dobu 3 hodin. Analýza TLC indikuje úplnou spotřebu výchozího materiálu a tvorbu žádaného produktu jako hlavní produkt. Přidá se

triethylamin (0,5 ml) a roztok se zahřeje na teplotu místnosti, zředí se EtOAc (100 ml), promyje se nasyceným vodným roztokem NaHCO₃, suší se nad Na₂SO₄ a koncentruje se za sníženého tlaku. Zbytek se suší ve vakuu přes noc a získá se 112 mg (99 %) surového produktu. Rekrystalizací surového produktu z EtOAc/hexany se získá 105 mg (93 %) 7-MOP baccatinu III jako bílé krystaly, teploty tání 181 až 183 °C; ¹H NMR (500 MHz, C₆D₆) δ 1,01 (s, 3 H, Me17), 1,11 (br s, 1 H, 13-OH), 1,28 (s, 3 H, Me16), 1,39, 1,78 (2 s, 6 H, Me₂CO), 1,62 (s, 1 H, 1-OH), 1,78 (s, 3 H, 10-Ac), 1,92 (s, 3 H, 4-Ac), 2,09 (s, 3 H, Me18), 2,12 (s, 3 H, Me19), 2,14 (ddd, J = 15,0, 10,9, 2,2 Hz, 1 H, H6b), 2,18 (dd, J = 15,6, 9,4 Hz, 1 H, H14b), 2,31 (dd, J = 15,6, 7,0 Hz, 1 H, H14b), 2,97 (s, 3 H, MeO), 3,15 (ddd, J = 15,0, 9,9, 6,7 Hz, 1 H, H6a), 4,08 (d, J = 7,0 Hz, 1 H, H3), 4,24 (m, 1 H, H3), 4,24 (m, 1 H, H13), 4,33 (d, J = 8,3 Hz, 1 H, H20b), 4,41 (d, J = 8,3 Hz, 1 H, H20a), 4,78 (dd, J = 10,9, 6,7 Hz, 1 H, H7), 4,97 (dd, J = 9,9, 2,2 Hz, 1 H, H5), 5,95 (d, J = 7,0 Hz, 1 H, H2), 6,79 (s, 1 H, H10), 7,15 (m, 3 H, benzoát, m, p), 8,28 (d, J = 8,0 Hz, 2 H, benzoát, o) ppm; Analýza, vypočteno pro C₃₅H₄₆O₁₂: C, 63,82; H, 7,04. Nalezeno: C, 63,72; H, 7,07.

Příklad 6

Selektivní acylace 10-silyl-10-DAB

7-Acetyl-10-TES-10-DAB. K míchanému roztoku 10-TES-10-DAB (65 mg, 0,098 mmol) v dichlormethanu (4 ml) se při 0 °C pod N₂ přidá DMAP (36 mg, 0,296 mmol, 3 ekviv.) a potom se přidá anhydrid kyseliny octové (0,148 mmol, 1,5 ekviv.). Reakční směs se míchá při 0 °C po dobu 4,5 hodin a TLC analýza indikuje úplnou spotřebu výchozího materiálu. Reakční směs se potom filtruje přes polštářek silikagelu, silikagel se promyje EtOAc (100 ml) a roztok se koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií za použití EtOAc : hexany (1:2) jako eluentu a suší se ve vakuu přes noc a získá se 7-acetyl-10-TES-10-DAB: výtěžek

65,7 mg (95 %). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0,60 (m, 6 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{Si}$), 0,97 (t, $J = 7,9$ Hz, 9 H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{Si}$), 1,05 (s, 3 H, Me17), 1,18 (s, 3 H, Me16), 1,56 (s, 1 H, 1-OH), 1,79 (s, 3 H, Me19), 1,83 (ddd, $J = 14,5, 10,3, 2,0$ Hz, 1 H, H6b), 1,97 (m, 1 H, 13-OH), 2,00 (s, 3 H, 7-Ac), 2,07 (d, $J = 1,3$ Hz, 3 H, Me18), 2,26 (m, 2 H, H14a, H14b), 2,29 (s, 3 H, 4-Ac), 2,57 (ddd, $J = 14,5, 9,5, 7,3$ Hz, 1 H, H6a), 4,06 (d, $J = 7,0$ Hz, 1 H, H3), 4,17 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H, H20b), 4,31 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H, H20a), 4,84 (m, 1 H, H13), 4,94 (dd, $J = 9,5, 2,0$ Hz, 1 H, H5), 5,29 (s, 1 H, H10), 5,46 (dd, $J = 10,3, 7,3$ Hz, 1 H, H7), 5,65 (d, $J = 7,0$ Hz, 1 H, H2), 7,47 (m, 2 H, benzoát, m), 7,60 (m, 1 H, benzoát, p), 8,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H, benzoát, o) ppm.

7-Troc-10-TES-10-DAB. Ke směsi 10-TES-10-DAB (40 mg, 0,061 mmol) a DMAP (72 mg, 0,61 mmol, 10 ekviv.) v dichlornmethanu (2 ml) se přidá pod dusíkem trichlorethylchlorformiát (24 ml, 0,184 mmol, 3 ekviv.). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti a postup reakce se pozoruje TLC analýzou. Po 0,5 hodině TLC analýza indikuje téměř úplnou spotřebu 10-TES-10-DAB a tvorbu produktu jako hlavní skvrnu. Přidá se methanol (5 ml) a roztok se rychle filtruje přes krátkou silikagelovou kolonu. Silikagel se promyje EtOAc (100 ml) a roztok se koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií za použití EtOAc : CH_2Cl_2 (1:10) jako eluentu a suší se přes noc ve vakuu a získá se 10-Troc-10-Tes-10-DAB jako bílá pevná látka: výtěžek 49 mg (97 %); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0,61 (m, 6 H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{Si}$), 0,99 (t, $J = 7,9$, 9 H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{Si}$), 1,08 (s, 3 H, Me17), 1,20 (s, 3 H, Me16), 1,56 (s, 1 H, 1-OH), 1,84 (s, 3 H, Me19), 1,96 (d, $J = 4,9$ Hz, 1 H, 13-OH), 2,01 (ddd, $J = 14,4, 10,5, 2,0$ Hz, 1 H, H6b), 2,08 (d, $J = 1,2$, 3 H, Me18), 2,29 (m, 2 H, H14a, H14b), 2,29 (s, 3 H, 4-Ac), 2,68 (ddd, $J = 14,4, 9,5, 7,3$ Hz, 1 H, H6a), 4,08 (d, $J = 6,7$ Hz, 1 H, H3), 4,18 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H, H20b), 4,32 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H, H20a), 4,43 (d, $J = 11,9$ Hz, 1 H, $\text{CHH}'\text{OC}(\text{O})$), 4,86 (m, 1 H, H

25.05.99

13), 4,95 (dd, $J = 9,3, 2,0$ Hz, 1 H, H5), 4,98 (d, $J = 11,9$ Hz, 1 H, CHH'OC(O)), 5,33 (s, 1 H, H10), 5,37 (dd, $J = 10,5, 7,3$ Hz, 1 H, H7), 5,67 (d, $J = 6,7$ Hz, 1 H, H2), 7,48 (dd, $J = 7,9, 7,3$ Hz, 2 H, benzoát, m), 7,60 (tt, $J = 7,3, 1,2$ Hz, 1 H, benzoát, p), 8,11 (dd, $J = 7,9, 1,2$ Hz, 2 H, benzoát, o) ppm.

7-*p*-Nitrobenzyloxykarbonyl-10-TES-10-DAB. Ke směsi 10-TES-10-DAB (40 mg, 0,061 mmol) a DMAP (72 mg, 0,61 mmol, 10 ekviv.) v suchém chloroformu (2 ml) se přidá pod N_2 *p*-nitrobenzylchlorformiát (131 mg, 0,61 mmol, 10 ekviv.). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti a postup reakce se pozoruje TLC analýzou. Po 45 minutách TLC indikuje téměř úplnou spotřebu 10-TES-10-DAB a tvorbu produktu jako hlavní skvrnu. Přidá se methanol (10 ml) a roztok se rychle filtruje přes krátkou silikagelovou kolonu. Silikagel se promyje EtOAc (100 ml) a roztok se koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií za použití EtOAc : CH_2Cl_2 (1:10) jako eluentu a suší se ve vakuu přes noc a získá se 7-*p*-nitrobenzyloxykarbonyl-10-TES-10-DAB jako bílá pevná látka: výtěžek 48,3 mg (95 %); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0,60 (m, 6 H, $(CH_3CH_2)_3Si$), 0,95 (t, $J = 7,9$, 9 H, $(CH_3CH_2)_3Si$), 1,08 (s, 3 H, Me17), 1,19 (s, 3 H, Me16), 1,55 (s, 1 H, 1-OH), 1,83 (s, 3 H, Me19), 1,93 (ddd, $J = 14,3, 10,4, 2,2$ Hz, 1 H, H6b), 1,96 (d, $J = 4,9$ Hz, 1 H, 13-OH), 2,09 (d, $J = 1,2$, 3 H, Me18), 2,29 (m, 2H, H14a, H14b), 2,29 (s, 3 H, 4-Ac), 2,65 (ddd, $J = 14,3, 9,3, 7,3$ Hz, 1 H, H6a), 4,08 (d, $J = 7,0$ Hz, 1 H, H3), 4,18 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H, H20b), 4,31 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H, H20a), 4,86 (m, 1 H, H13), 4,95 (dd, $J = 9,3, 2,2$ Hz, 1 H, H5), 5,06 (d, $J = 13,4$ Hz, 1 H, CHH'OC(O)), 5,31 (d, $J = 13,4$ Hz, 1 H, CHH'OC(O)), 5,33 (s, 1 H, H10), 5,36 (dd, $J = 10,4, 7,3$ Hz, 1 H, H7), 5,66 (d, $J = 7,0$ Hz, 1 H, H2), 7,48 (dd, $J = 7,4, 7,3$ Hz, 2 H, benzoát, m), 7,53 (d, $J = 8,9$ Hz, 2 H, $NO_2C_6H_4$), 7,59 (tt, $J = 7,3, 1,2$ Hz, 1 H, benzoát, p), 8,12 (dd, $J = 7,4, 1,2$ Hz, 2 H, benzoát, o), 8,23 (d, $J = 8,9$ Hz, 2 H, $NO_2C_6H_4$) ppm.

25.05.99

7-Cbz-10-TES-10-DAB. Ke směsi 10-TES-10-DAB (40 mg, 0,061 mmol) a DMAP (440 mg, 3,64 mmol) v suchém chloroformu (2 ml) se pomalu přidají z injekční stříkačky v 10 minutových intervalech, pod N_2 a v průběhu 40 minut čtyři stejné podíly benzylochlorformiátu (4 x 130 ml, 3,64 mmol, 60 ekviv.). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti a postup reakce se pozoruje TLC analýzou. Po dvou hodinách TLC analýza indikuje téměř úplnou spotřebu 10-TES-10-DAB a tvoření produktu jako hlavní skvrnu. Přidá se methanol (10 ml) a roztok se vlije do ethylacetátu (100 ml), promyje se nasyceným vodným roztokem $NaHCO_3$, H_2O a solankou. Roztok se suší přes Na_2SO_4 a koncentruje se za sníženého tlaku. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií za použití EtOAc : CH_2Cl_2 (1:10) jako eluentu a sušením ve vakuu přes noc se získá 7-CBz-10-TES-10-DAB jako bílá pevná látka: výtěžek 45 mg (93 %); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0,62 (m, 6H, $(CH_3CH_2)_3Si$), 0,97 (t, $J = 7,9, 9$ H, $(CH_3CH_2)_3Si$), 1,07 (s, 3 H, Me17), 1,20 (s, 3 H, Me16), 1,55 (s, 1 H, 1-OH), 1,81 (s, 3 H, Me19), 1,91 (ddd, $J = 14,3, 10,5, 2,1$ Hz, 1 H, H6b), 1,96 (d, $J = 4,9$ Hz, 1 H, 13-OH), 2,10 (d, $J = 1,2, 3$ H, Me18), 2,28 (m, 2H, H14a, H14b), 2,28 (s, 3 H, 4-Ac), 2,64 (ddd, $J = 14,3, 9,5, 7,3$ Hz, 1 H, H6a), 4,08 (d, $J = 7,0$ Hz, 1 H, H3), 4,17 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H, H20b), 4,30 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H, H20a), 4,86 (m, 1 H, H13), 4,95 (dd, $J = 9,5, 2,1$ Hz, 1 H, H5), 5,01 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H, $CHH'OC(O)$), 5,24 (d, $J = 12,2$ Hz, 1 H, $CHH'OC(O)$), 5,34 (s, 1 H, H10), 5,37 (dd, $J = 10,5, 7,3$ Hz, 1 H, H7), 5,65 (d, $J = 7,0$ Hz, 1 H, H2), 7,32 - 7,37 (m, 5H, $PhCH_2O$), 7,47 (dd, $J = 8,3, 7,3$ Hz, 2 H, benzoát, m), 7,59 (tt, $J = 7,3, 1,3$ Hz, 1 H, benzoát, p), 8,12 (dd, $J = 8,3, 1,3$ Hz, 2 H, benzoát, o) ppm.

Příklad 7

Selektivní silylace 10-acyl-10-DAB

7-Dimethylisopropylsilyl baccatin III. K míchanému

25.05.99

roztoku baccatinu III (30 mg, 0,051 mmol) v pyridinu (0,6 ml) se při 0 ° pod N₂ přidá chlordindimethylisopropylsilan (160 µl, 1,02 mmol). Reakční směs se míchá při téže teplotě a postup reakce se sleduje TLC. Po 1,5 hodině je reakce kompletní. Přidá se ethylacetát (5 ml) a roztok se přenesse do dělicí nálevky obsahující 50 ml 50% EtOAc/hexany. Směs se promyje nasyceným hydrogenuhličitanem sodným a organická vrstva se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje 10 ml 50% EtOAc/hexany a spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným chloridem sodným, suší se nad MgSO₄ a koncentrují se za sníženého tlaku. Surový produkt se nechá přejít přes krátkou silicagelovou kolonu a získá se 33,9 mg (97 %) bílé pevné látky, teploty tání 204 až 207 °C; $[\alpha]^{25}_D -58,6^\circ$ c (0,009, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 2 H, o-benzoát), 7,60 - 7,20 (m, 3 H, benzoát), 6,4 (s, 1 H, H10), 5,64 (d, J = 7,1 Hz, 1 H, H2b), 4,95 (d, J = 4,9 Hz, 1 H, H5), 4,84 (m, 1 H, H13), 4,44 (dd, J = 10,4, 6,8 Hz, 1 H, H7), 4,30 (d, J = 8,3 Hz, 1 H, H20a), 4,14 (d, J = 8,3 Hz, 1 H, H20b), 4,15 (d, J = 7,2 Hz, 1 H, H3), 2,49 (m, 1 H, H6a), 2,23 (m, 2 H, H14's), 2,28 (s, 3 H, 4Ac), 2,18 (br s, 3 H, Me18), 2,17 (s, 3 H, 10Ac), 2,01 (d, J = 5,0 Hz, 13OH), 1,86 (m, 1 H, 6b), 1,69 (s, 3 H, Me19), 1,61 (s, 1 H, 10H), 1,20 (s, 3 H, Me16), 1,05 (s, 3 H, Me17), 0,87 (d, J = 7,1 Hz, 6 H, i-pr), 0,73 (m, 1 H, i-pr), 0,09 (s, 6 H, Me₂Si).

7-Dimethylfenylsilyl baccatin III. K míchanému roztoku baccatinu III (20 mg, 0,034 mmol) v THF (1,25 ml) se při -10 °C pod N přidá chlormethylfenylsilan (68 µl, 0,41 mmol) a následuje přidání pyridinu (250 ml, 3,1 mmol). Reakční směs se míchá při téže teplotě a postup reakce se sleduje TLC. Po jedné hodině je reakce kompletní. Přidá se ethylacetát (5 ml) a roztok se převede do dělicí nálevky obsahující 30 ml 50% EtOAc/hexany. Směs se promyje nasyceným hydrogenuhličitanem sodným a organická vrstva se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje 10 ml 50% EtOAc/hexany a spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, suší se nad

MgSO₄ a koncentrují se za sníženého tlaku. Surový produkt se nechá přejít přes krátkou silikagelovou kolonu a získá se 24,1 mg (98 %) bílé pevné látky, teploty tání 210 až 213 °C; $[\alpha]^{25}_D$ -58,3,5° c (0,005, CHCl₃) ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,35 (d, J = 8,5 Hz, 2 H, o-benzoát), 7,627,25 (m, 8 H, benzoát, fenyl), 6,42 (s, 1 H, H10), 5,64 (d, J = 6,9 Hz, 1 H, H2b), 4,84 (m, 1 H, H5), 4,81 (m, 1 H, H13), 4,46 (dd, J = 10,6, 6,9 Hz, 1 H, H7), 4,21 (d, J = 8,5 Hz, 1 H, H20a), 4,14 (d, J = 8,5 Hz, 1 H, H20b), 3,85 (d, J = 6,9 Hz, 1 H, H3), 2,34 (m, 1 H, H6a), 2,26 (d, J = 8 Hz, 2 H, H14's), 2,24 (s, 3 H, 4Ac), 2,15 (s, 3 H, 10Ac), 2,02 (br d, J = 1 Hz, 3 H, Me18), 1,93 (d, J = 5 Hz, 1 H, 13OH), 1,77 (m, 1 H, 6b), 1,72 (s, 3 H, Me19), 1,59 (s, 1 H, 10H), 1,20 (s, 3 H, Me16), 1,05 (s, 3H, Me17), 0,446, s, 3 H, Me Si), 0,335 (s, 3 H, Me Si).

7-Dimethylfenylsilyl-10-propionyl-10-DAB. K míchanému roztoku 10-propionyl-10-DAB (0,200 g, 0,333 mmol) v THF (12 ml) se při 0 °C přidá po kapkách chlordindimethylfenylsilan (0,668 ml, 4,00 mmol) a potom pyridin (2,48 ml, 3,64 mmol). Reakční směs se míchá 90 minut. Přidá se ethylacetát (20 ml) a roztok se převede do dělicí nálevky obsahující 100 ml 50% EtOAc/hexany. Směs se promyje nasyceným hydrogenuhličitanem sodným a organická vrstva se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje 50% EtOAc/hexany (30 ml) a spojené organické extrakty se promyjí nasyceným chloridem sodným, suší se nad síranem sodným a koncentrují se ve vakuu. Surová pevná látka se čistí mžikovou chromatografií za použití 50% EtOAc/hexan jako eluentu a získá se 7-dimethylfenylsilyl-10-propionyl-10-DAB (0,242 g, 98 %) jako pevná látka. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 0,34, 0,45 (2 s, 6 H, Me₂Si), 1,05 (s, 3 H, Me17), 1,20 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, CH₃CH₂), 1,21 (s, 3 H, Me16), 1,60 (s, 1 H, 1-OH), 1,72 (s, 3 H, Me19), 1,78 (ddd, J = 14,4, 10,0, 2,0 Hz, 1 H, H6b), 2,04 (m, 1 H, 13-OH), 2,05 (s, 3 H, Me18), 2,27 (m, 2 H, H14a, H14b), 2,25 (s, 3 H, 4-Ac), 2,34 (ddd, J = 14,5, 9,5, 7,0 Hz, 1 H, H6a), 2,42, 2,49 (2 dq, J = 16,5, 7,5 Hz, 6 H, CH₃CH₂), 3,87 (d, J = 7,5 Hz, 1 H, H3),

25.05.99

4,14 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H, H20b), 4,27 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H, H20a), 4,47 (dd, $J = 10,0, 7,0$ Hz, 1 H, H7), 4,82 (m, 1 H, H13), 4,85 (dd, $J = 9,5, 2,0$ Hz, 1 H, H5), 5,64 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H, H2), 6,44 (s, 1 H, H10), 7,32 - 7,36, 7,55 - 7,57 (2 m, 5 H, PhSi), 7,46 (m, 2 H, benzoát, m), 7,59 (m, 1 H, benzoát, p), 8,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H, benzoát, o) ppm.

7-Dimethylfenylsilyl-10-cyklopropankarbonyl-10-DAB. K roztoku 10-cyklopropankarbonyl-10-DAB (680 mg, 1,1 mmol) v THF (25 ml) se přidá za míchání při -10 °C a pod N_2 pyridin (3,5 ml) a potom chlordindimethylfenylsilan (1,8 ml, 11 mmol). Roztok se míchá dokud není reakce kompletní. Potom se ochladí nasyceným $NaHCO_3$ (20 ml). Směs se extrahuje EtOAc (2 x 250 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí solankou (2 x 10 ml), suší se a filtrují. Koncentrací filtrátu ve vakuu a následnou mžikovou chromatografií (hexan : EtOAc, 4:1) se získá 7-dimethyl-fenylsilyl-10-cyklopropan-karbonyl-10-DAB (816 mg, cca 100 %). 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 0,32, 0,43 (2 s, 6 H, Me_2Si), 0,91, 1,0, 1,17 (3 m, 5 H, cyklopropyl), 1,07 (s, 3 H, Me17), 1,21 (s, 3 H, Me16), 1,73 (s, 3 H, Me19), 1,74 (s, 1 H, 1-OH), 1,78 (ddd, $J = 14,4, 10,5, 2,1$ Hz, 1 H, H6b), 2,04 (m, 1 H, 13-OH), 2,05 (d, $J = 1,5$ Hz, 3 H, Me18), 2,24 (s, 3 H, 4-Ac), 2,26 (m, 2 H, H14a, H14b), 2,34 (ddd, $J = 14,4, 9,5, 6,7$ Hz, 1 H, H6a), 3,87 (d, $J = 7,0$ Hz, 1 H, H3), 4,15 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H, H20b), 4,26 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H, H20a), 4,46 (dd, $J = 10,5, 6,7$ Hz, 1 H, H7), 4,82 (m, 1 H, H13), 4,85 (dd, $J = 9,5, 2,1$ Hz, 1 H, H5), 5,65 (d, $J = 7,0$ Hz, 1 H, H2), 6,44 (s, 1 H, H10), 7,32 - 7,36, 7,55 - 7,57 (2 m, 5 H, PhSi), 7,46 (m, 2 H, benzoát, m), 7,59 (m, 1 H, benzoát, p) 8,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H, benzoát, o) ppm.

Příklad 8

7-p-Nitrobenzyloxykarbonyl-10-DAB. K THF roztoku (1 ml) 10-alloc-7-p-nitrobenzyloxykarbonyl-10-DAB (34 mg, 0,048 mmol) se při teplotě místnosti přidá THF roztok (1 ml)

25.05.99

kyseliny mravenčí (19 ml, 0,48 mmol, 10 ekviv.) a butylamin (47 ml, 0,48 mmol, 10 ekviv.) a potom následuje přidání pod N_2 $Pd(PPh_3)_4$. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 0,5 hodiny. Přidá se EtOAc (10 ml) a roztok se rychle filtruje přes krátkou silikagelovou kolonu. Silikagel se promyje EtOAc (100 ml) a roztok se koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí mžikovou sloupcovou chromatografií za použití EtOAc : hexany (1:2) jako eluentu a suší se ve vakuu a získá se 7-p-nitrobenzyloxykarbonyl-10-DAB jako bezbarvá pevná látka: výtěžek 28 mg (93 %). $[\alpha]_{Hg} -38^\circ$ ($CHCl_3$, $c = 0,48$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (s, 3 H, Me16), 1,09 (s, 3 H, Me17), 1,55 (s, 1 H, 1-OH), 1,86 (s, 3 H, Me19), 2,01 (ddd, $J = 14,4, 10,7, 2,0$ Hz, 1 H, H6b), 2,03 (d, $J = 5,1$ Hz, 1 H, 13-OH), 2,09 (d, $J = 1,3, 3$ H, Me18), 2,28 (m, 2 H, H14a, H14b), 2,30 (s, 3 H, 4-Ac), 2,62 (ddd, $J = 14,4, 9,5, 7,3$ Hz 1 H, H6a), 3,89 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H, 10-OH), 4,08 (d, $J = 6,9$ Hz, 1 H, H3), 4,20 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H, H20b), 4,34 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H, H20a), 4,88 (m, 1 H, H13), 4,96 (dd, $J = 9,5, 2,0$ Hz, 1 H, H5), 5,19 (d, $J = 13,3, 1$ H, $CHH'OC(O)$), 5,26 (d, $J = 13,3, 1$ H, $CHH'OC(O)$), 5,36 (dd, $J = 10,7, 7,3$ Hz, 1 H, H7), 5,40 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H, H10), 5,64 (d, $J = 6,9$ Hz, 1 H, H2), 7,48 (dd, $J = 8,1, 7,5$ Hz, 2 H, benzoát, m), 7,52 (d, $J = 8,7, 2$ H, $NO_2C_6H_4$), 7,61 (tt, $J = 7,5, 1,3$ Hz, 1 H, benzoát, p), 8,10 (d, $J = 8,1, 1,3$ Hz, 2 H, benzoát, o), 8,26 (d, $J = 8,7, 2$ H, $NO_2C_6H_4$) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 10,5 (Me(19)), 14,6 (Me(18)), 19,4 (4-Ac), 22,2, 26,4 (Me16, Me17), 33,2 (C(6)), 38,7 (C(14)), 42,4 (C(15)), 46,5 (C(3)), 56,5 (C(8)), 67,9, 68,3 (C(13), OCH_2Ph-NO_2-p), 74,7, 75,2, 76,8 (C(7), C(2), C(10), C(20)), 78,8 (C(1)), 80,4 (C(4)), 83,6 (C(5)), 124,1, 128,4, 128,9, 130,3, 133,9 (OCH_2Ph-NO_2-p , benzoát), 135,0 (C(11)), 142,4, 143,0 (OCH_2Ph-NO_2-p , C(12)), 154,2 (OC(O)O), 167,3 (benzoát), 171,1 (4-Ac), 211,6 (C(9)) ppm.

Příklad 9

Selektivní esterifikace C-10 hydroxylu 10-DAB za

použití katalytické reakce DyCl_3 : Roztok anhydridu kyseliny butanové (0,55 mmol) v THF (1,32 ml) se přidá pod atmosférou dusíku k pevné směsi 10-DAB (30 mg, 0,055 mmol) a DyCl_3 (1,3 mg, 10 mol % s odkazem na 10-DAB). Vzniklá suspenze se míchá při teplotě místnosti dokud reakce není úplná, což se sleduje TLC (2:1 EtOAc/hexan). Reakční směs se zředí EtOAc a promyje se třikrát nasyceným roztokem NaHCO_3 . Spojené hydrogenuhličitanové promývací kapaliny se extrahují třikrát EtOAc, spojené organické frakce se suší (Na_2SO_4) a rozpouštědlo se odpaří. Surový produkt se trituruje s hexany a matečné louhy se opět dekantují. Krystalizací z EtOAc/hexany se získá 10-butyryl-10-DAB, který je identický s izolovanou látkou z reakce katalyzované CeCl_3 .

Příklad 10

Selektivní esterifikace C-10 hydroxyly 10-DAB použitím katalytické YbCl_3 reakce: Roztok anhydridu kyseliny butanové (0,55 mmol) v THF (1,32 ml) se přidá pod atmosférou dusíku k pevné směsi 10-DAB (30 mg, 0,055 mmol) a YbCl_3 (1,3 mg, 10 mol %, vztaženo k 10-DAB). Vzniklá suspenze se míchá při teplotě místnosti, dokud reakce není kompletní, což se sleduje TLC (2:1 EtOAc/hexan). Reakce se zředí EtOAc a promyje se třikrát nasyceným roztokem NaHCO_3 . Spojené hydrogenuhličitanové promývací kapaliny se extrahují třikrát EtOAc, spojené organické frakce se suší (Na_2SO_4) a rozpouštědlo se odpaří. Surový produkt se trituruje s hexany a matečné louhy se opět dekantují. Krystalizací z EtOAc/hexany se získá 10-butyryl-10-DAB, který je identický s izolovanou látkou z reakce katalyzované CeCl_3 .

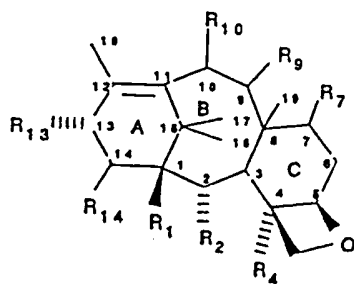
V kompozicích uvedených shora mohou být provedeny různé změny, aniž by se tím nějakým způsobem omezoval rozsah vynálezu a je třeba uvést, že údaje uvedené ve shora uvedeném popisu mají pouze ilustrativní charakter.

25.05.99

- 66 -

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob acylace C(10) hydroxyskupiny taxanu,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že způsob zahrnuje
zpracování taxanu acylačním činidlem v reakční směsi,
obsahující méně než jeden ekvivalent báze na každý ekvivalent
taxanu za vzniku C(10) acylovaného taxanu.
2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m,
že taxan má C(7) a C(10) hydroxyskupiny a acylační činidlo
selektivně reaguje s C(10) hydroxyskupinou.
3. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m,
že taxan který reaguje s acylačním činidlem je
10-deacetylbaaccatin III.
4. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m,
že taxan má strukturu:



kde

R_1 je vodík, hydroxy, chráněný hydroxy, nebo společně s R_{14} nebo R_2 tvoří karbonát;

R_2 je keto, $-OT_2$, acyloxy, nebo společně s R_1 tvoří karbonát;

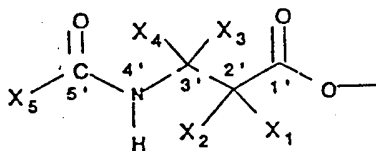
R_4 je $-OT_4$ nebo acyloxy;

R_7 je vodík, halogen, $-OT_7$, $-OCOZ_7$ nebo $-OCOOZ_7$;

R_9 je vodík, keto, $-OT_9$, $-OCOZ_9$ nebo $-OCOOZ_9$;

R_{10} je hydroxy;

R_{13} je hydroxy, chráněný hydroxy, keto nebo



R_{14} je vodík, $-OT_{14}$, acyloxy, nebo společně s R_1 tvoří karbonát;

T_2 , T_4 , T_7 , T_9 , a T_{14} jsou nezávisle vodík nebo hydroxy chránicí skupina;

X_1 je $-OX_6$, $-SX_7$, nebo $-NX_8X_9$;

X_2 je vodík, hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl;

X_3 a X_4 jsou nezávisle vodík, hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl;

X_5 je $-X_{10}$, $-OX_{10}$, $-SX_{10}$, $-NX_8X_{10}$ nebo SO_2X_{11} ;

X_6 je hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl, heteroaryl, hydroxy chránicí skupina nebo funkční skupina, která zvyšuje rozpustnost taxanového derivátu;

X_7 je hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl, heteroaryl, nebo sulfhydrylová chránicí skupina;

X_8 je vodík, hydrokarbyl nebo substituovaný hydrokarbyl;

X_9 je amino chránicí skupina;

X_{10} je hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl;

X_{11} je hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl, heteroaryl, $-OX_{10}$ nebo $-NX_8X_{14}$; a

X_{14} je vodík, hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl.

5. Způsob podle nároku 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že

25.05.99

- 68 -

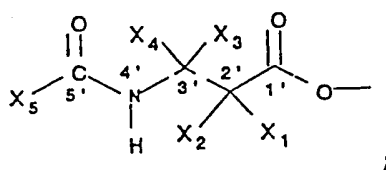
R_1 je hydroxy nebo společně s R_{14} nebo R_2 tvoří karbonát;

R_2 je $-\text{OCOZ}_2$, $-\text{OCOOZ}_2$ nebo společně s R_1 tvoří karbonát;

R_4 je $-\text{OCOZ}_4$;

R_9 je vodík nebo keto;

R_{13} je hydroxy, chráněný hydroxy nebo



R_{14} je vodík, hydroxy, chráněný hydroxy nebo společně s R_1 tvoří karbonát;

X_1 je $-\text{OX}_6$ nebo $-\text{NX}_8\text{X}_9$;

X_2 je vodík, hydrokarbyl nebo substituovaný hydrokarbyl;

X_3 a X_4 jsou nezávisle vodík, hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl;

X_5 je $-\text{X}_{10}$, $-\text{OX}_{10}$ nebo $-\text{NX}_8\text{X}_{10}$;

X_6 je hydroxy chránicí skupina;

X_8 je vodík, hydrokarbyl nebo substituovaný hydrokarbyl;

X_9 je amino chránicí skupina;

X_{10} je hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl; a

Z_2 a Z_4 jsou nezávisle hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl.

6. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že acylační činidlo je vybráno ze souboru, který zahrnuje anhydridy, dikarbonáty, thiodikarbonáty a isokyanáty.

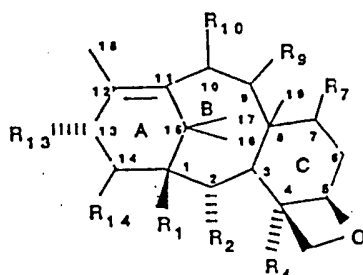
7. Způsob podle nároku 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že reakční směs obsahuje Lewisovu kyselinu.

8. Způsob podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že taxan, který reaguje s acylačním činidlem je 10-deacetyl baccatin III.

9. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že reakční směs obsahuje Lewisovu kyselinu.

10. Způsob podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že taxan, který reaguje s acylačním činidlem je 10-deacetyl baccatin III.

11. Způsob podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že taxan má strukturu:



kde

R_1 je vodík, hydroxy, chráněný hydroxy, nebo společně s R_{14} nebo R_2 tvoří karbonát;

R_2 je keto, $-OT_2$, acyloxy, nebo společně s R_1 tvoří karbonát;

R_4 je $-OT_4$ nebo acyloxy;

R_7 je vodík, halogen, $-OT_7$, $-OCOZ_7$ nebo $-OCOOZ_7$;

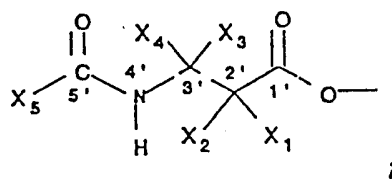
R_9 je vodík, keto, $-OT_9$, $-OCOZ_9$ nebo $-OCOOZ_9$;

R_{10} je hydroxy;

R_{13} je hydroxy, chráněný hydroxy, keto nebo

25.05.99

- 70 -



R_{14} je vodík, $-OT_{14}$, acyloxy, nebo společně s R_1 tvoří karbonát;

T_2 , T_4 , T_7 , T_9 , a T_{14} jsou nezávisle vodík nebo hydroxy chránící skupina;

X_1 je $-OX_6$, $-SX_7$, nebo $-NX_8X_9$;

X_2 je vodík, hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl;

X_3 a X_4 jsou nezávisle vodík, hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl;

X_5 je $-X_{10}$, $-OX_{10}$, $-SX_{10}$, $-NX_8X_{10}$ nebo SO_2X_{11} ;

X_6 je hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl, heteroaryl, hydroxy chránící skupina nebo funkční skupina, která zvyšuje rozpustnost taxanového derivátu;

X_7 je hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl, heteroaryl, nebo sulfhydrylová chránící skupina;

X_8 je vodík, hydrokarbyl nebo substituovaný hydrokarbyl;

X_9 je amino chránící skupina;

X_{10} je hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl;

X_{11} je hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl, heteroaryl, $-OX_{10}$ nebo $-NX_8X_{14}$; a

X_{14} je vodík, hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl.

12. Způsob podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m, že

R_1 je hydroxy nebo společně s R_{14} nebo R_2 tvoří karbonát;

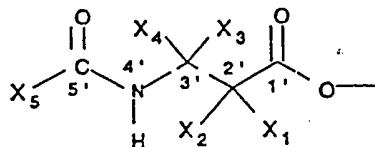
R_2 je $-OCOR_2$, $-OCOR_2$ nebo společně s R_1 tvoří

karbonát;

R_4 je $-\text{OCOZ}_4$;

R_9 je vodík nebo keto;

R_{13} je hydroxy, chráněný hydroxy nebo



R_{14} je vodík, hydroxy, chráněný hydroxy nebo společně s R_1 tvoří karbonát;

X_1 je $-\text{OX}_6$ nebo $-\text{NX}_8\text{X}_9$;

X_2 je vodík, hydrokarbyl nebo substituovaný hydrokarbyl;

X_3 a X_4 jsou nezávisle vodík, hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl;

X_5 je $-\text{X}_{10}$, $-\text{OX}_{10}$ nebo $-\text{NX}_8\text{X}_{10}$;

X_6 je hydroxy chránící skupina;

X_8 je vodík, hydrokarbyl nebo substituovaný hydrokarbyl;

X_9 je amino chránící skupina;

X_{10} je hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl; a

Z_2 a Z_4 jsou nezávisle hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl.

13. Způsob podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že Lewisova kyselina je vybrána ze skupiny zahrnující halogenidy nebo trifláty prvků skupiny IB, IIB, IIIB, IVB, VB, VIIB, VIIIB, IIIA, IVA, lantanidy a aktinidy.

14. Způsob podle nároku 13, v y z n a č u j í c í s e t í m, že Lewisova kyselina je vybrána ze souboru zahrnující chlorid zinečnatý, chlorid cínatý, chlorid ceritý, chlorid mědný, chlorid lantanitý, chlorid diprositý a chlorid yterbitý.

25.05.99

15. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že C(10) acylovaný taxan obsahuje C(7) hydroxyskupinu a postup dále zahrnuje zpracování C(10) acylovaného taxanu silylačním činidlem k silylaci C(7) hydroxyskupiny.

16. Způsob podle nároku 15, v y z n a č u j í c í s e t í m, že C(10) acylovaný taxan je baccatin III.

17. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že C(10) acylovaný taxan obsahuje C(7) hydroxyskupinu a způsob dále zahrnuje zpracování C(10) acylovaného taxanu acylačním činidlem k acylaci C(7) hydroxyskupiny.

18. Způsob podle nároku 17, v y z n a č u j í c í s e t í m, že C(10) acylovaný taxan je baccatin III.

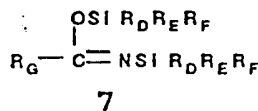
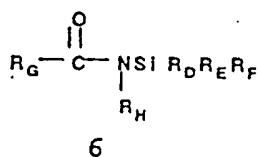
19. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že C(10) acylovaný taxan obsahuje C(13) hydroxy substituent, substituent oxidu kovu nebo substituent amoniumoxidu a postup dále obsahuje stupeň esterifikace C(10) acylovaného taxanu zpracováním C(10) acylovaného taxanu s prekurzorem postranního řetězce, vybraného ze skupiny zahrnující β -laktamy, oxazolinu, oxazolidiny, karboxylové kyseliny, anhydridy oxazolidinové karboxylové kyseliny a isoserinové deriváty.

20. Způsob silylace C(10) hydroxylové skupiny taxanu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že způsob zahrnuje zpracování taxanu se silylamidem nebo bissilylamidem za vzniku C(10) silylovaného taxanu.

21. Způsob podle nároku 20, v y z n a č u j í c í s e t í m, že silylamid nebo bissilylamid odpovídá struktuře 6 nebo 7:

25.05.99

- 73 -



kde R_D , R_E , R_F , R_G a R_H jsou nezávisle hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl.

22. Způsob podle nároku 21, v y z n a č u j í c í s e t í m, že taxan se zpracuje silylamidem, bissilylamidem v přítomnosti katalyzátoru na bázi alkalického kovu.

23. Způsob podle nároku 21, v y z n a č u j í c í s e t í m, že taxan se zpracuje silylamidem nebo bissilylamidem v přítomnosti katalyzátoru vybraném ze skupiny zahrnující katalyzátory na bázi lithiamidu.

24. Způsob podle nároku 20, v y z n a č u j í c í s e t í m, že silylamid nebo bissilylamid je vybrán ze skupiny zahrnující tri(hydrokarbyl)silyl-trifluormethylacetamidy a bis tri(hydrokarbyl)-silyltrifluormethylacetamidy, s hydrokarbylovou částí, která je substituovaný nebo nesubstituovaný alkyl nebo aryl.

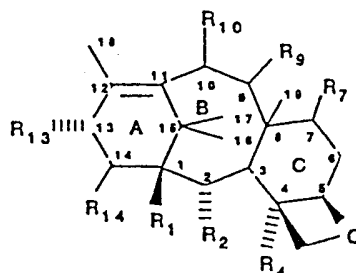
25. Způsob podle nároku 20, v y z n a č u j í c í s e t í m, že C(10) silylovaný taxan obsahuje C(7) hydroxylovou skupinu a postup dále obsahuje zpracování C(10) silylovaného taxanu acylačním činidlem k acylaci C(7) hydroxyskupiny.

26. Způsob podle nároku 20, v y z n a č u j í c í s e t í m, že taxan, který se zpracuje silylamidem nebo bissilylamidem je 10-deacetyl baccatin III a způsob dále zahrnuje zpracování C(10) silylovaného taxanu s acylačním činidlem k acylaci C(7) hydroxyskupiny.

25.05.99

- 74 -

27. Způsob podle nároku 20, v y z n a č u j í c í s e t í m, že taxan má strukturu:



kde

R_1 je vodík, hydroxy, chráněný hydroxy, nebo společně s R_{14} nebo R_2 tvoří karbonát;

R_2 je keto, $-OT_2$, acyloxy, nebo společně s R_1 tvoří karbonát;

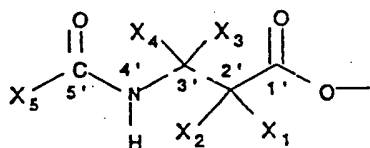
R_4 je $-OT_4$ nebo acyloxy;

R_7 je vodík, halogen, $-OT_7$ nebo acyloxy;

R_9 je vodík, keto, $-OT_9$ nebo acyloxy;

R_{10} je hydroxy;

R_{13} je hydroxy, chráněný hydroxy, keto nebo



R_{14} je vodík, $-OT_{14}$, acyloxy, nebo společně s R_1 tvoří karbonát;

T_2 , T_4 , T_9 , a T_{14} jsou nezávisle vodík nebo hydroxy chránící skupina;

X_1 je $-OX_6$, $-SX_7$, nebo $-NX_8X_9$;

X_2 je vodík, hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl;

X_3 a X_4 jsou nezávisle vodík, hydrokarbyl,

25.05.99

- 75 -

substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl;

X_5 je $-X_{10}$, $-OX_{10}$, $-SX_{10}$, $-NX_8X_{10}$ nebo SO_2X_{11} ;

X_6 je hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl, heteroaryl, hydroxy chránící skupina nebo funkční skupina, která zvyšuje rozpustnost taxanového derivátu;

X_7 je hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl, heteroaryl, nebo sulfhydrolová chránící skupina;

X_8 je vodík, hydrokarbyl nebo substituovaný hydrokarbyl;

X_9 je amino chránící skupina;

X_{10} je hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl;

X_{11} je hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl, heteroaryl, $-OX_{10}$ nebo $-NX_8X_{14}$; a

X_{14} je vodík, hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl.

28. Způsob podle nároku 27, v y z n a č u j í c í s e t í m, že

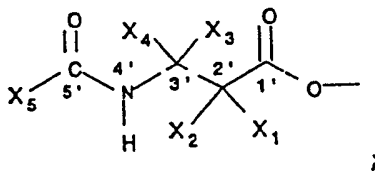
R_1 je hydroxy nebo společně s R_{14} nebo R_2 tvoří karbonát;

R_2 je $-OCOZ_2$, $-OCOOZ_2$ nebo společně s R_1 tvoří karbonát;

R_4 je $-OCOZ_4$;

R_9 je vodík nebo keto;

R_{13} je hydroxy, chráněný hydroxy nebo



R_{14} je vodík, hydroxy, chráněný hydroxy nebo společně s R_1 tvoří karbonát;

X_1 je $-OX_6$ nebo $-NX_8X_9$;

X_2 je vodík, hydrokarbyl nebo substituovaný

hydrokarbyl;

X_3 a X_4 jsou nezávisle vodík, hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl;

X_5 je $-X_{10}$, $-OX_{10}$ nebo $-NX_8X_{10}$;

X_6 je hydroxy chránicí skupina;

X_8 je vodík, hydrokarbyl nebo substituovaný hydrokarbyl;

X_9 je amino chránicí skupina;

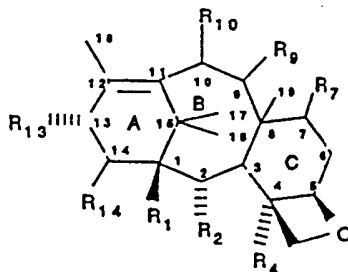
X_{10} je hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl; a

Z_2 a Z_4 jsou nezávisle hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl.

29. Způsob přeměny C(7) hydroxyskupiny 10-acyloxy-7-hydroxy-taxanu na acetal nebo ketal, v y z n a č u j í c í s e t í m, že 10-acyloxy-7-hydroxytaxan se zpracuje ketalizačním činidlem v přítomnosti kyselého katalyzátoru za vzniku C(10) ketalizovaného taxanu.

30. Způsob podle nároku 29, v y z n a č u j í c í s e t í m, že C(10) substituent 10-acyloxy-7-hydroxytaxanu je acetyloxy.

31. Způsob podle nároku 29, v y z n a č u j í c í s e t í m, že taxan má strukturu.



kde

R_1 je vodík, hydroxy, chráněný hydroxy, nebo společně s

R_{14} nebo R_2 tvoří karbonát;

R_2 je keto, $-OT_2$, acyloxy, nebo společně s R_1 tvoří karbonát;

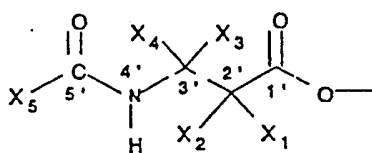
R_4 je $-OT_4$ nebo acyloxy;

R_7 je vodík;

R_9 je vodík, keto, $-OT_9$ nebo acyloxy;

R_{10} je acyloxy;

R_{13} je hydroxy, chráněný hydroxy, keto nebo



R_{14} je vodík, $-OT_{14}$, acyloxy, nebo společně s R_1 tvoří karbonát;

T_2 , T_4 , T_9 , a T_{14} jsou nezávisle vodík nebo hydroxy chránící skupina;

X_1 je $-OX_6$, $-SX_7$, nebo $-NX_8X_9$;

X_2 je vodík, hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl;

X_3 a X_4 jsou nezávisle vodík, hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl;

X_5 je $-X_{10}$, $-OX_{10}$, $-SX_{10}$, $-NX_8X_{10}$ nebo SO_2X_{11} ;

X_6 je hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl, heteroaryl, hydroxy chránící skupina nebo funkční skupina, která zvyšuje rozpustnost taxanového derivátu;

X_7 je hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl, heteroaryl, nebo sulfhydrylová chránící skupina;

X_8 je vodík, hydrokarbyl nebo substituovaný hydrokarbyl;

X_9 je amino chránící skupina;

X_{10} je hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl;

X_{11} je hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl, heteroaryl, $-OX_{10}$ nebo $-NX_8X_{14}$; a

X_{14} je vodík, hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl

25.05.99

nebo heteroaryl.

32. Způsob podle nároku 31, v y z n a č u j í c í s e t í m, že

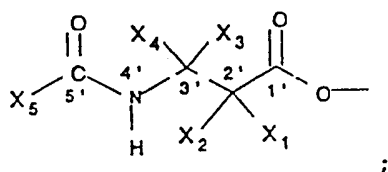
R_1 je hydroxy nebo společně s R_{14} nebo R_2 tvoří karbonát;

R_2 je $-\text{OCOZ}_2$, $-\text{OCOOZ}_2$ nebo společně s R_1 tvoří karbonát;

R_4 je $-\text{OCOZ}_4$;

R_9 je vodík nebo keto;

R_{13} je hydroxy, chráněný hydroxy nebo



R_{14} je vodík, hydroxy, chráněný hydroxy nebo společně s R_1 tvoří karbonát;

X_1 je $-\text{OX}_6$ nebo $-\text{NX}_8\text{X}_9$;

X_2 je vodík, hydrokarbyl nebo substituovaný hydrokarbyl;

X_3 a X_4 jsou nezávisle vodík, hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl;

X_5 je $-\text{X}_{10}$, $-\text{OX}_{10}$ nebo $-\text{NX}_8\text{X}_{10}$;

X_6 je hydroxy chránící skupina;

X_8 je vodík, hydrokarbyl nebo substituovaný hydrokarbyl;

X_9 je amino chránící skupina;

X_{10} je hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl; a

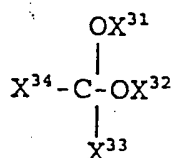
Z_2 a Z_4 jsou nezávisle hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl.

33. Způsob podle nároku 29, v y z n a č u j í c í s e t í m, že kyselý katalyzátor je anorganická kyselina.

25.05.99

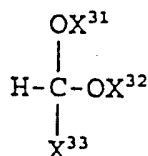
- 79 -

34. Způsob podle nároku 29, v y z n a č u j í c í s e t í m, že katalyzační činidlo má vzorec



kde X^{31} , X^{32} , X^{33} a X^{34} jsou nezávisle hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl.

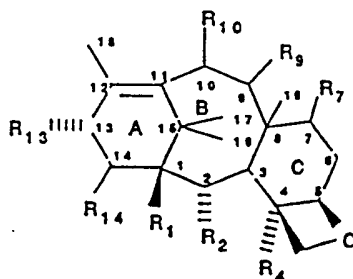
35. Způsob podle nároku 29, v y z n a č u j í c í s e t í m, že ketalizační činidlo má vzorec



kde X^{31} , X^{32} a X^{33} jsou nezávisle hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl.

36. Způsob podle nároku 29, v y z n a č u j í c í s e t í m, že ketalizační činidlo je vinylether.

37. Taxan mající strukturu:



kde

25.05.99

M je kov nebo amonium;

R_1 je vodík, hydroxy, chráněný hydroxy, nebo společně s R_{14} nebo R_2 tvoří karbonát;

R_2 je keto, $-OT_2$, acyloxy, nebo společně s R_1 tvoří karbonát;

R_4 je $-OT_4$ nebo acyloxy;

R_7 je $-OSiR_JR_KR_L$;

R_9 je vodík, keto, $-OT_9$ nebo acyloxy;

R_{10} je vodík, keto, $-OT_{10}$ nebo acyloxy;

R_{13} je hydroxy, chráněný hydroxy, keto nebo $MO-$;

R_{14} je vodík, $-OT_{14}$, acyloxy, nebo společně s R_1 tvoří karbonát;

R_J , R_K , R_L jsou nezávisle hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl, s tím, že jestliže je každý R_J , R_K a R_L alkyl, alespoň jeden z R_J , R_K a R_L zahrnuje uhlíkatý skelet mající alespoň čtyři atomy uhlíku; a

T_2 , T_4 , T_9 , T_{10} a T_{14} jsou nezávisle vodík nebo hydroxy chránící skupina.

38. Taxan podle nároku 37, kde R_{10} je $-OT_{10}$, T_{10} je $SiR_DR_ER_F$, kde R_D , R_E , R_F jsou nezávisle hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl.

39. Taxan podle nároku 37, kde

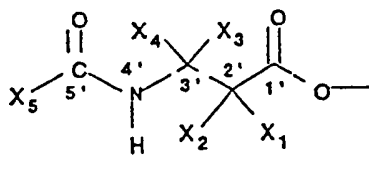
R_1 je hydroxy nebo společně s R_{14} nebo R_2 tvoří karbonát;

R_2 je $-OCOZ_2$, $-OCOOZ_2$ nebo společně s R_1 tvoří karbonát;

R_4 je $-OCOZ_4$;

R_9 je vodík nebo keto;

R_{13} je hydroxy, chráněný hydroxy nebo



R_{14} je vodík, hydroxy, chráněný hydroxy nebo společně

25.05.99

- 81 -

s R_1 tvoří karbonát;

X_1 je $-OX_6$ nebo $-NX_8X_9$;

X_2 je vodík, hydrokarbyl nebo substituovaný hydrokarbyl;

X_3 a X_4 jsou nezávisle vodík, hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl;

X_5 je $-X_{10}$, $-OX_{10}$ nebo $-NX_8X_{10}$;

X_6 je hydroxy chránicí skupina;

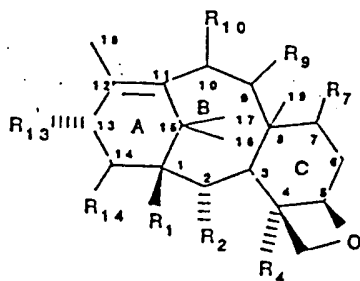
X_8 je vodík, hydrokarbyl nebo substituovaný hydrokarbyl;

X_9 je amino chránicí skupina;

X_{10} je hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl; a

Z_2 a Z_4 jsou nezávisle hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl.

40. Taxan mající strukturu:



kde

M je kov nebo amonium;

R_1 je vodík, hydroxy, chráněný hydroxy, nebo společně s R_{14} nebo R_2 tvoří karbonát;

R_2 je keto, $-OT_2$, acyloxy, nebo společně s R_1 tvoří karbonát;

R_4 je $-OT_4$ nebo acyloxy;

R_7 je $-OT_7$ nebo acyloxy;

R_9 je vodík, keto, $-OT_9$ nebo acyloxy;

R_{10} je acyloxy, s tím, že acylová část je jiná než

25.05.99

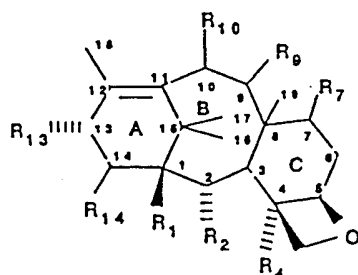
acetoxy;

R_{13} je hydroxy, chráněný hydroxy, keto nebo $MO-$;

R_{14} je vodík, $-OT_{14}$, acyloxy, nebo společně s R_1 tvoří karbonát;

T_2 , T_4 , T_7 , T_9 a T_{14} jsou nezávisle vodík nebo hydroxy chránící skupina.

41. Taxan mající strukturu:



kde

M je kov nebo amonium;

R_1 je vodík, hydroxy, chráněný hydroxy, nebo společně s R_{14} nebo R_2 tvoří karbonát;

R_2 je keto, $-OT_2$, acyloxy, nebo společně s R_1 tvoří karbonát;

R_4 je $-OT_4$ nebo acyloxy;

R_7 je vodík, halogen, $-OT_7$ nebo acyloxy;

R_9 je vodík, keto, $-OT_9$ nebo acyloxy;

R_{10} je $-OSR_D R_E R_F$;

R_{13} je hydroxy, chráněný hydroxy, keto nebo $MO-$;

R_{14} je vodík, $-OT_{14}$, acyloxy, nebo společně s R_1 tvoří karbonát;

R_D , R_E a R_F jsou nezávisle hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl; a

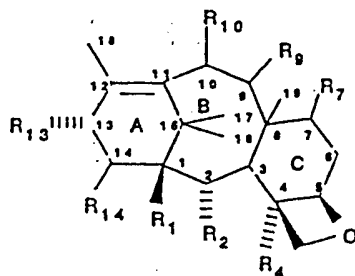
T_2 , T_4 , T_7 , T_9 a T_{14} jsou nezávisle vodík nebo hydroxy chránící skupina.

42. Taxan podle nároku 40, kde R_7 je acyloxy.

25.05.99

- 83 -

43. Taxan mající strukturu:



kde

M je kov nebo amonium;

R_1 je vodík, hydroxy, chráněný hydroxy, nebo společně s R_{14} nebo R_2 tvoří karbonát;

R_2 je keto, $-OT_2$, acyloxy, nebo společně s R_1 tvoří karbonát;

R_4 je $-OT_4$ nebo acyloxy;

R_7 je acyloxy;

R_9 je vodík, keto, $-OT_9$ nebo acyloxy;

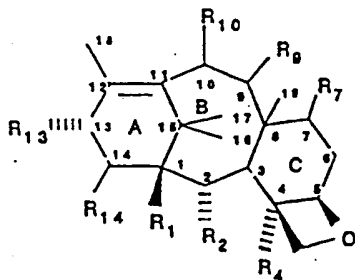
R_{10} je vodík, keto, $-OT_{10}$ nebo acyloxy;

R_{13} je hydroxy, chráněný hydroxy, keto nebo $MO-$;

R_{14} je vodík, $-OT_{14}$, acyloxy, nebo společně s R_1 tvoří karbonát; a

T_2 , T_4 , T_9 , T_{10} a T_{14} jsou nezávisle vodík nebo hydroxy chránící skupina.

44. Taxan mající strukturu:



25.05.99

kde

M je kov nebo amonium;

R_1 je vodík, hydroxy, chráněný hydroxy, nebo společně s R_{14} nebo R_2 tvoří karbonát;

R_2 je keto, $-OT_2$, acyloxy, nebo společně s R_1 tvoří karbonát;

R_4 je $-OT_4$ nebo acyloxy;

R_7 je $-OT_7$;

R_9 je vodík, keto, $-OT_9$ nebo acyloxy;

R_{10} je vodík, keto, $-OT_{10}$ nebo acyloxy;

R_{13} je hydroxy, chráněný hydroxy, keto nebo $MO-$;

R_{14} je vodík, $-OT_{14}$, acyloxy, nebo společně s R_1 tvoří karbonát;

T_7 je ketalový nebo acetalový zbytek;

T_2 , T_4 , T_9 , T_{10} a T_{14} jsou nezávisle vodík nebo hydroxy chránící skupina.

45. Taxan podle nároku 44, kde

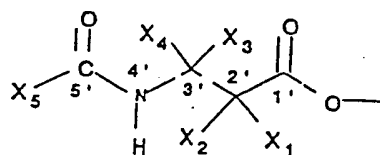
R_1 je hydroxy nebo společně s R_{14} nebo R_2 tvoří karbonát;

R_2 je $-OCOZ_2$, $-OCOOZ_2$ nebo společně s R_1 tvoří karbonát;

R_4 je $-OCOZ_4$;

R_9 je vodík nebo keto;

R_{13} je hydroxy, chráněný hydroxy nebo



R_{14} je vodík, hydroxy, chráněný hydroxy nebo společně s R_1 tvoří karbonát;

X_1 je $-OX_6$ nebo $-NX_8X_9$;

25.05.99

X_2 je vodík, hydrokarbyl nebo substituovaný hydrokarbyl;

X_3 a X_4 jsou nezávisle vodík, hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl;

X_5 je $-X_{10}$, $-OX_{10}$ nebo $-NX_8X_{10}$;

X_6 je hydroxy chránící skupina;

X_8 je vodík, hydrokarbyl nebo substituovaný hydrokarbyl;

X_9 je amino chránící skupina;

X_{10} je hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl; a

Z_2 a Z_4 jsou nezávisle hydrokarbyl, substituovaný hydrokarbyl nebo heteroaryl.